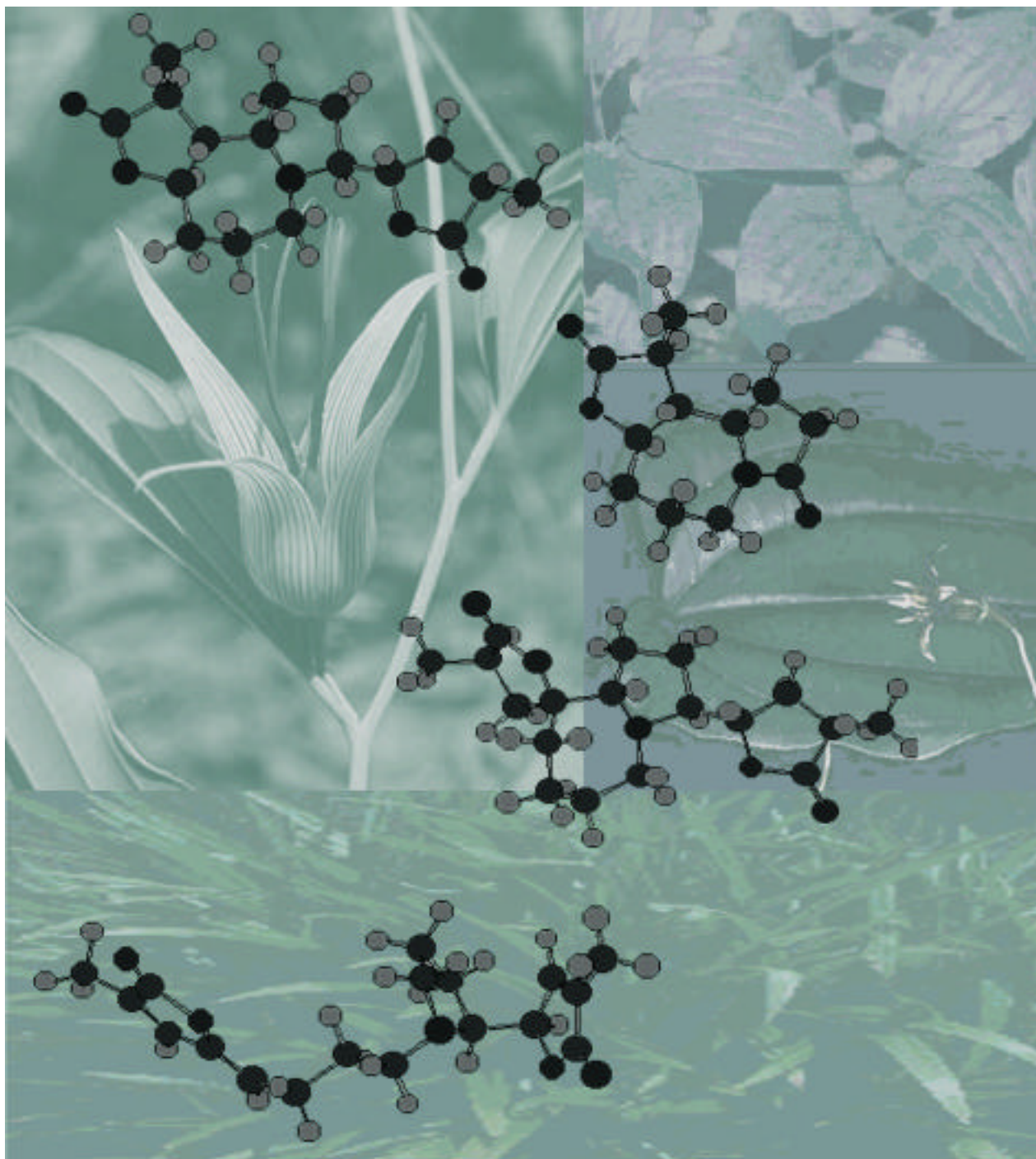




Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Química



ESTUDIS SINTÈTICS VERS ELS ALCALOIDES D'*STEMONA* I DE *PANDANUS*

Elena Sanfeliu Sabate
Bellaterra, Juny de 200

La present Tesi Doctoral ha estat realitzada a la Unitat de Química Orgànica del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona dins del grup d'investigació dirigit pel Professor Josep Font, al qual agraeixo haver-me donat l'oportunitat de treballar-hi i conèixer així la recerca a la Universitat. Agraeixo a la Dra. Marta Figueredo i al Dr. Pere de March, directors d'aquest treball, la disponibilitat i el seguiment en la tasca realitzada, així com l'ajuda a formar-me dins del món de la investigació. Estenc la meua gratitud al Dr. Ramon Alibés per transmetre entusiasme per la investigació i la química amb bon humor. I a tots, agraeixo l'oportunitat de realitzar la tasca de professora que tant m'ha agradat.

No vull oblidar el suport rebut pel Servei de Ressonància Magnètica Nuclear d'aquesta Universitat, i especialment agrair al Dr. Teo Parella junt amb el Dr. Albert Virgili, per l'enregistrament d'espectres a baixa temperatura i a l'aparell de 500 MHz. Estenc el meu agraïment al Dr. Àngel Álvarez, de la Unitat de Cristal·lografia del Departament de Geologia d'aquesta Universitat, per la realització de l'experiment de difracció de raigs X que apareix en aquest treball.

Voldria també agrair al Dr. Richard Wightman per la seva acollida, amabilitat i atenció durant la meua estada al seu laboratori de la Herriot-Watt University (Edinburgh).

M'agradaria deixar palès que el millor amb diferència d'aquest doctorat ha estat treballar en un lloc a prop de persones amb qui ha nascut una bonica amistat, gràcies pels genials moments passats, per les marxades improvisades, per les filosofades, pels debats, per les converses amanides amb birres, pels consells,... mercie. I també han estat crucials aquelles persones que també m'heu transmès energia positiva i m'heu ajudat en molts moments, que hem compartit diferents estones o moltes hores, amenitzant els dies, dinant i fent cafès, xerrant i divertint-nos,... guardo molts bons records de les converses, dels soparets, de les festes, dels dancings, dels bon rotllos, de la música... Mil i una gràcies a totes i tots. Quina sort treballar amb bona companyia.

A tots els que hem viscut instants plens de petites coses, mar i muntanya, nits estrellades, silenci, excursions, rutes, llars de foc, concerts, festes, calçotades, soparets i soparots i milers de coses... moltíssimes gràcies. I també gràcies a tots els que hem compartit activitats, assemblees, reunions, xerrades, debats, manifestacions, accions,... ja que també formeu part del context social d'aquesta Tesi.

A les amigues i amics més propers, connectats, que tenim la sort de fruit de bons moments junts, compartint i assaborint la vida, viatjant, arreglant el món en cinc minuts o somiant i projectant mil idees, preparant coses, discutint i creant,...caminant a prop. Quina sort tinc de tenir bons amics i amigues com vosaltres. Sempre a punt. I al Fra, a qui agraeixo la seva gran amistat, la il·lusió i molt més.

Als pares, als germans i als cunyats, gràcies per tot... sempre al costat tot compartint.

Finalment, si ara puc estar fent aquests agraïments és gràcies a la sort de tenir a prop algunes persones que coneixen el món de la recerca científica i que m'heu aconsellat o inspirat o anima't a fer tant la carrera de Químiques com el doctorat en Orgànica... gràcies perquè la ciència m'agrada molt.

I bé,... que aquest treball és només el final d'una gran gimcana, han passat molts anys, i són moltes les coses positives a recordar. Però no tot són flors i violes, per això el més sincer agraïment a totes les persones que heu estat al meu costat compartint moments baixos d'aquests anys de vida,... Ara, ja a les acaballes, la paraula Tesi va agafant una connotació més bonica, rica i plena de tots vosaltres.

Gràcies a tots.

ÍNDEX

I. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS	3
1. ALCALOIDES D' <i>STEMONA</i>	3
2. ANÀLISI RETROSINTÈTICA I PRECEDENTS	15
3. OBJECTIUS	19
II. SÍNTESI DE L'ESQUELET DE PIRROLIDINIL-LACTONA	23
1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS	23
2. ESTRATÈGIA SINTÈTICA	27
3. OBTENCIÓ DE L'ESQUELET DE PIRROLIDINIL-LACTONA	28
3.1 Obtenció dels epòxids 27 i 28	28
3.1.1 Assignació estructural dels epòxids 27 i 28	31
3.2 Obtenció de la butanolida 30	34
3.2.1 Assignació estructural i estereoquímica de 30	36
3.3 Obtenció de la butanolida 38	38
3.3.1 Assignació estructural i estereoquímica de 38	39
4. CONSIDERACIONS FINALS	40
III. SÍNTESI DE COMPOSTOS AMB ESQUELET D'1-AZABICICLO[5.3.0]DECÀ	45
1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS	45
1.1 Conceptes generals de les cicloaddicions 1,3-dipolars de nitrones	45
1.2 Precedents en la preparació d'intermedis amb esquelet d'1-azabiciclo[5.3.0]decà a partir de nitrones	48
2. SÍNTESI DE (5 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i> ,7 <i>RS</i>)-5-HIDROXI-1-AZABICICLO[5.3.0]DEC-6-IL METIL CETONA, 66	51
2.1 Cicloaddició 1,3-dipolar de la nitrona 5 a (E)-7-clor-3-hepten-2-ona, 62	51
2.1.1 Assignació estructural i estereoquímica dels cicloadductes 61 , 63 i 64	56
2.1.2 Assignació estructural i estereoquímica de 66	61
2.2 Obtenció de 66 a partir de l'adducte <i>exo</i> - 50	62
IV. INTENTS DE FORMACIÓ DE L'ANEL·L DE BUTANOLIDA FUSIONAT A L'ESQUELET D'1-AZABICICLO[5.3.0]DECÀ	67
1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS	67
2. ESTRATÈGIA SINTÈTICA	69
3. INTENTS DE FORMACIÓ DE L'ANEL·L DE BUTANOLIDA FUSIONAT A LS COMPOSTOS 45 i 66	71
3.1 Intents d'homologació del grup carbonil	71
3.2 Intents d'inversió de l'alcohol	76
3.3 Obtenció de les olefines 75 i 93	78
4. CONSIDERACIONS FINALS	80
V. INTENTS DE FORMACIÓ DE L'ANEL·L DE BUTANOLIDA ESPIRÀNIC A L'ESQUELET D'1-AZABICICLO[5.3.0]DECÀ	83
1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS	83
2. ESTRATÈGIA SINTÈTICA	84
3. ESTUDIS PER A L'OBTENCIÓ DE L'EPÒXID 98 A PARTIR DE 54	85
3.1 Intents d'obtenció de la cetona 96	86
3.2 Obtenció de l'olefina 97 . Intents d'epoxidació	87

4. ESTUDIS REALITZATS SOBRE 45	95
5. CONSIDERACIONS FINALS	99
VI. AVANÇOS EN LA SÍNTESI DELS ALCALOIDES D'STEMONA UTILITZANT NOUS MODELS	103
1. INTRODUCCIÓ	103
2. ESQUEMA SINTÈTIC	103
3. PREPARACIÓ DE NOUS COMPOSTOS MODEL	104
4. ESTUDIS VERS LA SÍNTESI DELS ALCALOIDES DEL GRUP STEMOAMIDA	106
5. AVANÇOS EN LA SÍNTESI DELS ALCALOIDES DEL GRUP TUBEROSTEMOSPIRONINA	108
6. CONSIDERACIONS FINALS	118
VII. ESTUDIS VERS LA SÍNTESI DELS ALCALOIDES PANDAMARILACTONINA A I B	121
1. INTRODUCCIÓ	121
2. ESTRATÈGIA SINTÈTICA	124
3. ESTUDIS VERS LA SÍNTESI DE PANDAMARILACTONINA A	125
VIII. RESUM	135
IX. PART EXPERIMENTAL	145
Observacions generals	145
1. SÍNTESI DE L'ESQUELET DE PIRROLIDINIL-LACTONA	147
1.1 Obtenció d'(S)-2-hidroximetilpirrolidina-1-carboxilat d'etil, 24	147
1.2 Obtenció d'(S)-2-formilpirrolidina-1-carboxilat d'etil, 25	147
1.3 Obtenció d'(S)-2-vinilpirrolidina-1-carboxilat d'etil, 26	148
1.4 Obtenció dels epòxids 27 i 28	149
1.4.1 Obtenció de (2S,1'R)-2-oxiranilpirrolidina-1-carboxilat d'etil, 27 , i (2S,1'S)-2-oxiranilpirrolidina-1-carboxilat d'etil, 28 , a partir de l'olefina (2S)- 26	149
1.4.2 Obtenció de (2RS,1'SR)-2-oxiranilpirrolidina-1-carboxilat d'etil, 27 , i (2RS,1'RS)-2-oxiranilpirrolidina-1-carboxilat d'etil, 28 , a partir de l'aldehid (2S)- 25	150
1.5 Obtenció de l'àcid fenilselenopropiònic, 17	151
1.6 Síntesi de (2RS)-2-[(5SR)-3-metil-2-oxo-2,5-dihidrofuran-5-il]pirrolidina-1-carboxilat d'etil, 30	152
1.6.1 Obtenció de (2RS)-2-[(5SR)-tetrahidro-3-fenilseleno-3-metil-2-oxo-furan-5-il]pirrolidina-1-carboxilat d'etil, 31	152
1.6.2 Obtenció de la butenolida 30	153
1.7 Obtenció de (2RS)-2-[(3SR, 5SR)-tetrahidro-3-metil-2-oxo-furan-5-il]pirrolidina-1-carboxilat d'etil, 38	154
1.7.1 Obtenció de 38 a partir de la butenolida 30	154
1.7.2 Obtenció de 38 a partir de la fenilselenobutanolida 31	155
2. SÍNTESI DE COMPOSTOS AMB ESQUELET D'1-AZABICICLO[5.3.0]DECÀ	156
2.1 Obtenció de l'N-òxid de pirrolina, 5	156
2.2 Síntesi d'(E)-6-mesiloxi-2-hexenoat de metil, 6	156
2.2.1 Obtenció d'(E)-6-hidroxí-2-hexenoat de metil, 163	156
2.2.2 Hidròlisi de 164 per obtenir 163	157
2.2.3 Obtenció d'(E)-6-mesiloxi-2-hexenoat de metil, 6	157
2.3 Síntesi de 6,7-dihidro-2(5H)-oxepinona, 7	158
2.3.1 Obtenció de 3-fenilseleno-2-oxepanona, 165	158
2.3.2 Obtenció de 6,7-dihidro-2(5H)-oxepinona, 7	159
2.4 Síntesi d'(E)-7-cloro-3-hepten-2-ona, 62	159

2.5	Obtenció de (5RS,6SR,7RS)-5-hidroxi-1-azabícl[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, 45	160
2.6	Síntesi de (5RS,6RS,7RS)-5-hidroxi-1-azabícl[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, 53	161
2.6.1	Cicloaddició de l' <i>N</i> -òxid d'1-pirrolina, 5 , a 6,7-dihidro-2(5 <i>H</i>)-oxepinona, 7	161
2.6.2	Obtenció de (2RS,3RS,3aRS)-2-(3-hidroxi-1-propil)hexahidropirrol[1,2- <i>b</i>]isoxazole-3-carboxilat de metil, 51	162
2.6.3	Obtenció de (5RS,6RS,7RS)-5-hidroxi-1-azabícl[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, 53	162
2.7	Síntesi de (5RS,6RS,7RS)-5-hidroxi-1-azabícl[5.3.0]dec-6-il metil cetona, 66	163
2.7.1	Cicloaddició 1,3-dipolar de l' <i>N</i> -òxid de pirrolina 5 a (<i>E</i>)-7-cloro-3-hepten-2-ona 62 , i posterior reducció de l'enllaç N-O..	163
2.7.2	Obtenció de 66 a partir de (5aRS,10aRS,10bRS)-octahidrooxepino[3,4- <i>d</i>]isoxazol-1-(3 <i>H</i>)-ona, 50	167
3.	INTENTS DE FORMACIÓ DE L'ANEL·L DE BUTANOLIDA FUSIONAT A L'ESQUELET D'1-AZABÍCL[5.3.0]DECÀ	169
3.1	Intents d'homologació del grup carbonil de 66	169
3.1.1	Intents d'obtenció de les cianohidrines 74 i 77	169
3.1.2	Obtenció de (5RS,6RS,7RS)-5- <i>tert</i> -butildifenilsililoxi-1-azabícl[5.3.0]dec-6-il metil cetona, 78 . Intent d'obtenció de la cianohidrina 79	171
3.2	Obtenció de (5RS,6SR,7RS)-5- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-1-azabícl[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, 87	171
3.3	Intents d'inversió del centre hidroxílic de 66 i 45	172
3.3.1	Mitjançant la reacció de Mitsunobu	172
3.3.2	A través de (5RS,6RS,7RS)-5-mesiloxi-1-azabícl[5.3.0]dec-6-il metil cetona, 90	173
3.3.3	A través de (5RS,6SR,7RS)-5-mesiloxi-1-azabícl[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, 91	174
3.3.4	Intents d'oxidació de 45 a la cetona 94	175
3.4	Síntesi de les olefines 75 i 93	176
3.4.1	Obtenció d'1-azabícl[5.3.0]dec-5-en-6-il metil cetona, 75	176
3.4.2	Obtenció d'1-azabícl[5.3.0]dec-5-en-6-carboxilat de metil, 93	177
4.	INTENTS DE FORMACIÓ DE L'ANEL·L DE BUTANOLIDA ESPIRÀNIC A L'ESQUELET D'1-AZABÍCL[5.3.0]DECÀ	177
4.1	Desoxigenació de 53	177
4.1.1	Obtenció de (5RS,6RS,7RS)-5-imidazoliltiocarboniloxi-1-azabícl[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, 166	178
4.1.2	Obtenció de (6RS,7SR)-1-azabícl[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, 54	178
4.2	Intent de formació d'1-azabícl[5.3.0]decan-6-ona, 96	178
4.3	Obtenció de (6RS,7SR)-6-hidroximetil-1-azabícl[5.3.0]decà, 103	179
4.4	Síntesi de 6-metilen-1-azabícl[5.3.0]decà, 97	180
4.4.1	Obtenció de (6RS,7SR)-6-fenilselenometil-1-azabícl[5.3.0]decà, 106	180
4.4.2	Oxidació de 106	181
4.5	Estudi d'obtenció de 53 per epimerització de 45	182
4.6	Estudis d'obtenció de (6RS,7RS)-6-hidroximetil-1-azabícl[5.3.0]decà, 115	183
4.6.1	Reducció de 91	183
4.6.2	Obtenció de 6-hidroximetil-1-azabícl[5.3.0]dec-5-è, 116	184
4.6.3	Obtenció de (6RS,7RS)-6-hidroximetil-1-azabícl[5.3.0]decà, 115	185
5.	AVANÇOS EN LA SÍNTESI DELS ALCALOIDES D' <i>STEMONA</i> UTILITZANT NOUS MODELS	185
5.1	Síntesi de (5RS,6SR,7RS)-5-hidroxi-2-oxo-1-azabícl[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, 123	185
5.1.1	Obtenció d'(<i>E</i>)-2-hexendioat de metil, 118	185
5.1.2	Cicloaddició 1,3-dipolar de la nitrona 5 a 118	186
5.1.3	Obtenció de 123	187
5.2	Síntesi de (5RS,6RS,7RS)- i (5RS,6SR,7RS)-5-hidroxi-2-oxo-1-azabícl[5.3.0]dec-6-il metil cetona, 127	188

5.2.1 Obtenció d'(E)-6-oxo-2-heptenoat de metil 124	188
5.2.2 Cicloaddició 1,3-dipolar de la nitrona 5 a 124	188
5.2.3 Obtenció de 127	189
5.3 Obtenció de (5RS,6SR,7RS)-5- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2-oxo-1-azabícl[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, 128	190
5.4 Intent d'homologació de l'èster 128	191
5.5 Desoxigenació de 123	192
5.5.1 Obtenció de (5RS,6SR,7RS)-5-imidazoliltiocarboniloxi-2-oxo-1-azabícl[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, 131	192
5.5.2 Obtenció de (6RS,7RS)-2-oxo-1-azabícl[5.3.0]decan-6-carboxilat de metil, 132	193
5.6 Síntesi de 6-metilen-1-azabícl[5.3.0]decan-2-ona, 136	194
5.6.1 Obtenció de (6RS,7SR)-6-hidroximetil-1-azabícl[5.3.0]decan-2-ona, 133	194
5.6.2 Obtenció de (6RS,7SR)-6-mesiloximetil-1-azabícl[5.3.0]decan-2-ona, 134	194
5.6.3 Obtenció de (6RS,7SR)-6-fenilselenometil-1-azabícl[5.3.0]decan-2-ona, 135	195
5.6.4 Obtenció de 136	196
5.7 Obtenció (6RS,7SR)-6-metil-6,1'-epoxi-1-azabícl[5.3.0]decan-2-ona, 137 , i (6RS,7RS)-6-metil-6,1'-epoxi-1-azabícl[5.3.0]decan-2-ona, 138	197
6. ESTUDIS VERS LA SÍNTESI DE PANDAMARILACTONINA A I B	198
6.1 Síntesi de 4-(<i>tert</i> -butildifenilsililoxi)butanal, 154	198
6.1.1 Obtenció de 2-(3-hidroxiopropil)-1,3-ditian, 153	198
6.1.2 Obtenció de 1-[(4- <i>tert</i> -butildifenilsililoxi)propil]-1,3-ditian, 162	198
6.1.3 Obtenció de 4-(<i>tert</i> -butildifenilsililoxi)butanal, 154	199
6.2 Síntesi de 2-(triosopropilsililoxi)-3-metilfuran, 155	199
6.3 Obtenció de 5-(1-hidroxí-4- <i>tert</i> -butildifenilsililoxibutí)-3-metil-2(5 <i>H</i>)-furanona, 156	200
6.4 Síntesi de 5-(4- <i>tert</i> -butildifenilsililoxibutí)-3-metil-2(5 <i>H</i>)-furanona, 157	201
6.5 Síntesi de 5-(4-hidroxibutí)-3-metil-2(5 <i>H</i>)-furanona, 158	202
6.6 Síntesi de 5-(4-mesiloxibutí)-3-metil-2(5 <i>H</i>)-furanona, 159	203
6.7 Hidròlisi del carbamat 30 . Obtenció de norpandamarilactonina A i B, 148	204
6.8 Obtenció de pandamarilactonina A i B	205
X. ESPECTRES	209
XI. ÍNDEX DE FÓRMULES	263



Stemona Philippensis



Stemona Sessilifolia

I. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS

1. ALCALOIDES D'STEMONA*

Al llarg dels anys la medicina tradicional ha adquirit un gran prestigi degut a l'ampli coneixement en l'ús de plantes medicinals per al tractament de diverses malalties. Les diferents activitats biològiques que presenten aquestes plantes han motivat l'interès dels químics sintètics en aïllar-ne els principis actius i avançar en el desenvolupament de nous fàrmacs.

En són un exemple les plantes de les espècies de la família *Stemonaceae*, que s'han utilitzat durant molts anys en la cultura tradicional de la Xina i del Japó com a insecticides, antiparasitaris i antitussígens, tant en el tractament de bronquitis, pneumònies i tuberculosi, com en la protecció de l'organisme d'helmintiasi (parasitismes intestinals).¹

* En aquest capítol apareixen referències estranyes que han estat obtingudes mitjançant una cerca bibliogràfica amb l'SCI FINDER (base de dades en xarxa).

¹(a) Götz, M.; Edwards, O.E. en *The Alkaloids*, Vol IX; Manske, R.H.F., Ed.; Academic Press: New York, 1967; p 545-551. (b) Götz, M.; Strunz, G.M. en *Alkaloids: MTP International Review of Sciences, Series One*, Vol. IX; Wiesner, K., Ed.; Butterworth: London, 1973; p 143-60.

Als anys 50 apareix el primer estudi d'activitat medicinal dels extractes de plantes d'aquesta família, en concret de l'activitat antibacteriana davant l'*Escherichia coli* i la *Staphylococcus aureus*, però van resultar ser poc actius.² Deu anys més tard ja apareix a la literatura la seva important activitat per al tractament de la tos ferina (malaltia infecciosa produïda per la bactèria *Bordetella pertussis*).³ I posteriorment es publica l'aplicació farmacèutica d'aquests extractes com a antimicòtics amb acció fungicida davant diferents malalties de la pell com la tinya (afecció contagiosa de la pell), l'onicomicosi (inflamació de la matriu de l'ungla), la tricofitosi (malaltia del cabell i pell), el peu d'atleta (micosi del peu) i també la psoriasi (dermopatia crònica de causa desconeguda).⁴

Des d'aleshores fins ara la diversitat de les activitats estudiades⁵ es reflexa en l'aparició de patents de nous productes que contenen extractes d'aquestes plantes entre d'altres, com per exemple en protectors de cabell,⁶ en paper higiènic i mocadors antisèptics,⁷ en medicines per la tuberculosi,⁸ en cigarretes medicinals,⁹ en detergents,¹⁰ en fertilitzants¹¹ i en insecticides.¹²

Cal destacar que davant la necessitat de trobar nous insecticides biodegradables, els extractes de les plantes de la família *Stemonaceae* han estat àmpliament estudiats, i com a resultat, la seva remarcable activitat insecticida ha propiciat que els trobem en diferents patents de productes insecticides i pesticides naturals contra escarabats, pols i la *bollworm* (larva de la papallona nocturna *Heliothis zea* que destrueix les plantacions de blat, cotó i tomàquets), entre d'altres.¹³

Tot i l'extensa aplicació dels extractes de les fulles i les arrels de les plantes d'aquesta família en la medicina actual,¹⁴ els estudis sobre l'activitat biològica específica de cadascun dels alcaloides que produeixen aquestes plantes, coneguts amb el nom d'alcaloides d'*Stemona*, encara són escassos. S'ha descobert la importància de la tuberostemonina com a inhibidor de la transmissió neuromuscular en els crancs,^{15a} propietat rellevant en el camp de la neurofarmacologia, i també com a principal responsable dels efectes antihelmíntics dels extractes d'algunes plantes d'aquesta família.^{15b} La stemofolina, la stemonina i la stemospiroina van ser els primers alcaloides d'*Stemona* estudiats

²(a) Gaw, H.Z.; Wang, H.P. *Science* **1949**, *110*, 11-2. (b) Yang, H-C.; Chang, H-H., Weng, T-C. *J. Formosan Med. Assoc.* **1953**, *52*, 109-12.

³Wang, K.W.; Wu, J.S. *Zhong Erke Z* **1960**, *11*, 143.

⁴(a) Guo, Y.; Fan, Z.; Guo, D. et al. CN 1063820 A 19920826. (b) Lin, G. CN 1077892 A 19931103. (c) He, X. CN 1236809 A 19991201. (d) Huang, Y.; Xie, S.; Zhang, Y. *Zhongcaoyao* **2001**, *32*, 127-8. (e) Yan, K. CN 1099977 A 19950315. (f) Chu, X. CN 1206739 A 19990203.

⁵(a) Review: Qin, G-W.; Xu, R-S. *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 375-82. (b) Xu, R-S. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2000**, *21*, 729-72. (c) Cong, X.D.; Xu, G.J.; Jin, R.L.; Zhi, H.J. *Yoxue Xuebao* **1992**, *27*, 556-60. (d) Wang, M. CN 1091244 A 19940831. (e) Xu, S. CN 1186604 A 19980708. (f) Han, G. CN 1213503 A 19990414.

⁶(a) Vialle, J.E.C. EP 319058 A1 19890607. (b) Sun, W.; Li, B.; Chang, Q.; Feng, Z.; Li, W.; Wang, W. CN 1167610 A 19971217.

⁷(a) He, W.; Shen, D. CN 1080009 A 19931229. (b) He, Y. CN 1188007 A 19980722. (c) Ma, J. CN 1247893 A 20000322.

⁸Ma, J. CN 1265315 A 20000906.

⁹(a) Chen, Q. CN 1169266 A 19980107. (b) Yan, Y. CN 1269177 A 20001011.

¹⁰Cong, Z. CN 1129733 A 19960828.

¹¹(a) Zhang, H.; Kong, F. CN 1137030 A 19961204. (b) Li, Z. CN 1130164 A 19960904.

¹²(a) Zhao, L.; Zhao, Y. CN 1054349 A 19910911. (b) Zhang, T. CN 1080115 A 19940105. (c) Chen, C. CN 1094105 A 19941026. (d) Peng, J. CN 1125049 A 19960626. (e) Yang, B.; Sui, Z.; Ren, J.; Yin, Y.; Chen, Y.; Jian, Z. CN 1122653 A 19960522. (f) Wu, C.; Wang, Z.; Li, N.; Ren, X.; Zhao, B. CN 1120890 A 19960424. (g) Xie, X. CN 1180483 A 19980506. (h) Yu, Z.; Liu, J. CN 1116042 A 19960207.

¹³(a) Chen, B.; Wang, H. CN 1069627 A 19930310. (b) Zhu, Q. CN 1072596 A 19930602. (c) Yu, Z.; Liu, J. CN 1078854 A 19931201.

¹⁴A internet existeixen més de 700 portals on es parla d'*Stemona* i la majoria són empreses xineses que venen productes que contenen extractes d'aquests alcaloides.

¹⁵(a) Shinozaki, H.; Ishida, M. *Brain Res.* **1985**, *334*, 33-40. (b) Tereda, M.; Sano, M.; Ishii, A.I.; Kino, H.; Fukushima, S.; Noro, T. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* **1982**, *79*, 93-103.

que van presentar activitat insecticida, en concret contra la larva del cuc de seda.¹⁶ Posteriorment es descobreix que la neostemonina i la isoprotostemonina presenten activitat insecticida contra la larva d'*Spodoptera litura*¹⁷ i que la stemofolina i dos isòmers, aïllats l'any passat, presenten activitat contra la larva *Diamond*.¹⁸

Actualment es coneixen un total de 56 alcaloides pertanyents a aquesta família,¹⁹ l'estructura d'11 d'ells s'ha determinat mitjançant difracció de raigs-X²⁰ (tuberostemonina,²¹ stemonina,²² protostemonina,²³ stemofolina,²⁴ stemonamina,²⁵ croomina,²⁶ stemospironina,¹⁶ tuberostemonona,²⁷ tuberostemoninol,²⁸ tuberostemoamida,²⁹ maistemonina³⁰) i l'estructura de la resta s'ha determinat a partir de dades espectroscòpiques d'IR, ressonància magnètica nuclear de ¹H, ¹³C, experiments de n. O. e. diferencial, espectres 2D de correlació homo- i heteronuclear, per espectrometria de masses o per derivatització química.³¹

¹⁶Sakata, K.; Aoki, K.; Chang, C-F.; Sakurai, A.; Tamura, S.; Murakoshi, S. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 457-63.

¹⁷Ye, Y.; Qin, G-W.; Xu, R-S. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1205-8.

¹⁸Jiwajinda, S.; Hirai, N.; Watanabe, K.; Santisopasri, V.; Chuengsamarnyart, N.; Koshimizu, K.; Ohigashi, H. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 693-5.

¹⁹(a) Pilli, R. A.; Ferreira de Oliveira, M. C. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117-27. A més a més dels alcaloides que cita Pilli a la bibliografia apareixen els següents: (b) stemonacetol, stemonal i stemonona: Shientong, D.; Donavanik, T.; Uaprasert, V.; Roengsumran, S.; Massy-Westropp, R.A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *23*, 2015-18. (c) tuberostemonina B, tuberostemonina C, bisdehidrotuberostemonina B, bisdehidrotuberosotemonina C i isomaistemonina: Zou, C.; Fu, H.; Lei, H.; Li, J.; Lin, W. *J. Chin. Pharm. Sci.* **1999**, *8*, 185-90. (d) tuberostemonona, oxotuberostemonina, isodidehidrotuberostemonina: Lin, W.; Fu, H. *J. Chin. Pharm. Sci.* **1999**, *8*, 1-7; *Chem. Abstr.* **1999**, *131*, 120672r. (e) didehidrostemonina: Zou, C.; Li, J.; Lei, H.; Fu, H.; Lin, W. *J. Chin. Pharm. Sci.* **2000**, *9*, 113-5. (f) els dos isòmers de l'stemofolina: cita 18.

²⁰Tot i que hi ha autors que parlen de difracció de raigs X d'stenina (cita 1), d'isostemonamina (cita 21) i de neotuberostemonina (també anomenat stemonina LG i tuberostemonina LG: Ngoan Dao, C.; Luger, P.; Thanh Ky, P.; Ngoc Kim, V.; Xuan Dung, N. *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1994**, *C50*, 1612-15; *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 10328q), en els articles citats no apareix l'anàlisi de raigs X.

²¹(a) Harada, H.; Irie, H.; Masaki, N.; Osaki, K.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 460-2. (b) Götz, M.; Bögri, T.; Gray, A.H. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *17*, 707-15. (c) Götz, M.; Bögri, T.; Gray, A.H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *24*, 2631-43.

²²Koyama, H.; Oda, K. *J. Chem. Soc. (B)* **1970**, 1330-3.

²³Irie, H.; Harada, H.; Ohno, K.; Mizutani, T.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 268-9.

²⁴Irie, H.; Masaki, N.; Ohno, K.; Osaki, K.; Taga, T.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1066.

²⁵Lizuka, H.; Irie, H.; Masaki, N.; Osaki, K.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 125-6.

²⁶Noro, T.; Fukushima, S.; Ueno, A.; Litaka, Y.; Saiki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1495-7.

²⁷Lin, W.; Xu, R.; Wang, R.; Mak, T.C.W. *J. Crystall. Spectrosc. Res.* **1991**, *21*, 189-94.

²⁸(a) Lin, W-H.; Wang, L.; Quiao, L.; Cai, M.S. *Chin. Chem. Lett.* **1993**, *4*, 1067-70; *Chem. Abstr.* **1994**, *121*, 53895u. (b) Lin, W.H.; Ma, L.; Cai, M.S.; Barnes, R. *Phytochemistry* **1994**, *36*, 1333-5.

²⁹També anomenat stemoninoamida: cita 28.

³⁰També anomenat protostemonina: Cong, X.; Zhao, H.; Guillaume, D.; Xu, G.; Lu, Y.; Zheng, Q. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 615-7.

³¹(a) stenina i tuberostemonina A: Uyeo, S.; Irie, H.; Harada, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, *15*, 768-70. (b) isostemonamina: cita 25. (c) stemotina, isostemotina i stemonidina: Xu, R. S.; Lu, Y.J.; Chu, J.H.; Iwashita, T.; Naoki, H.; Naya, Y.; Nakanishi, K. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2667-70. (d) stemonina: Cheng, D.; Guo, J.; Chu, T.T.; Roeder, E. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 202-11. (e) parvistemonina: Lin, W.; Yin, B.; Tang, Z.; Xu, R.; Zhong, Q. *Huaxue Xuebao* **1990**, *48*, 811-4. *Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 78639g. (f) oximaistemonina: Lin, W.; Ye, Y.; Xu, R. *Chin. Chem. Lett.* **1991**, *2*, 369-70; *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 228322k. (g) parvistemoamida, parvistemolina, didehidroparvistemonina: Lin, W.; Xu, R.; Zhong, Q. *Huaxue Xuebao* **1991**, *49*, 927-31; *Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 148198e. (h) oxistemofolina i metoxistemofolina: Lin, W.; Xu, R.; Zhong, Q. *Huaxue Xuebao* **1991**, *49*, 1034-7; *Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 148189c. (i) tuberostemonol, stemoamida, didehidrotuberostemonina i tuberostemospironina: Lin, W-H.; Ye, Y.; Xu, R. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 571-6. (j) didehidroprotostemonina, isoprotostemonina, neostemodiol: Ye, Y.; Xu, R.; *Chin. Chem. Lett.* **1992**, *3*, 511-4; *Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 77029d. (k) stemonamida i isostemonamida: Ye, Y.; Qin, G.W.; Xu, R.S. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 665-9. (l) neotuberostemonina i bisdehidroneotuberostemonina: Ye, Y.; Qin, G-W.; Xu, R-S. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1201-3. (m) neostemonina i bisdehidroneostemonina: cita 17. (n) oxotuberostemonina: cita 19d. (o) didehidrocroomina, parvistemoninina i parvistemoninol: 19a.

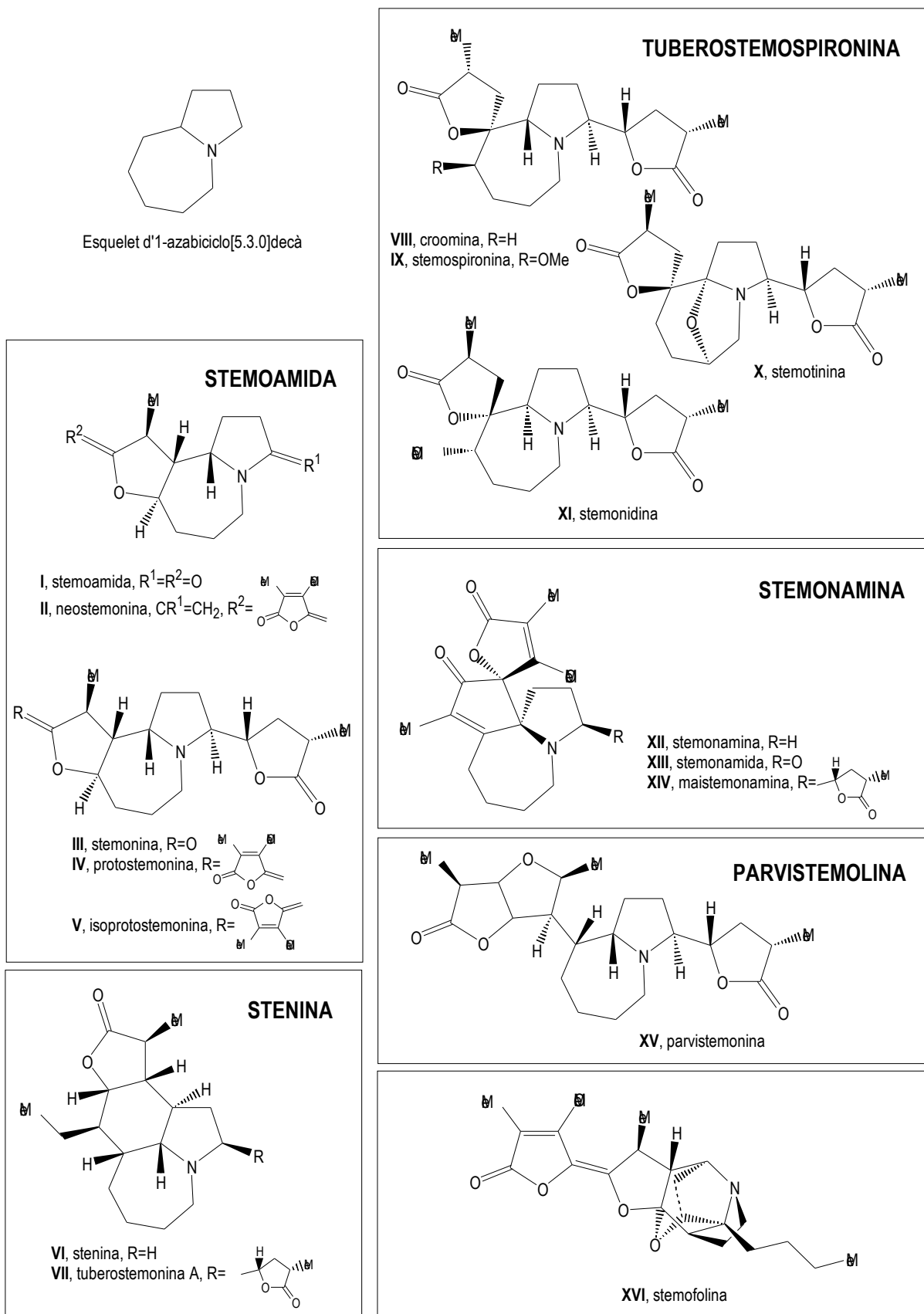
Fins al moment tots els alcaloides d'*Stemona* aïllats són policíclics i la gran majoria es caracteritza per incorporar en la seva estructura un nucli d'1-azabiclo[5.3.0]decà (Figura 1) així com un o més anells de -butirolactona, ja sigui unit de forma espirànica, fusionat, o com a substituent de la posició -nitrogen de l'anell de pirrolidina. Com que presenten gran diversitat estructural, Pilli i col·laboradors els han classificat^{19a} en 5 grups que contenen l'esquelet d'1-azabiclo[5.3.0]decà (Stemoamida, Stenina, Tuberospironina, Stemonamina i Parvistemolina) i un grup de miscel·lània que no contenen aquest nucli. En la Figura 1 es mostra un esquema de la classificació amb exemples dels alcaloides més representatius de cada grup.

La complexa arquitectura molecular d'aquests alcaloides ha suposat un extens treball sintètic dins el camp de la síntesi de productes naturals en els últims anys, en part conseqüència de l'estructura inusual del nucli d'1-azabiclo[5.3.0]decà que els caracteritza, i ha estimulat el desenvolupament de nova química i estratègies per a la seva construcció. Fins al moment hi ha publicats diferents treballs relacionats amb l'intent de síntesi d'aquests alcaloides³² i un total de 14 síntesis totals en forma racèmica o enantiopura.³³ Així trobem dos síntesis totals de (+)-croomina, dues de (-)-stenina i una del seu racemat, tres de (-)-stemoamida i dues en forma racèmica, una de (±)-isostemofolina, una de (±)-stemonamida, una de (±)-isostemonamida, i per últim una de (-)-stemospironina.³⁴ A continuació farem un anàlisi de les diferents aproximacions sintètiques dels alcaloides que contenen el sistema d'1-azabiclo[5.3.0]decà, parant especial atenció en la seva formació i destacant quina és en cada cas la font de quiralitat.

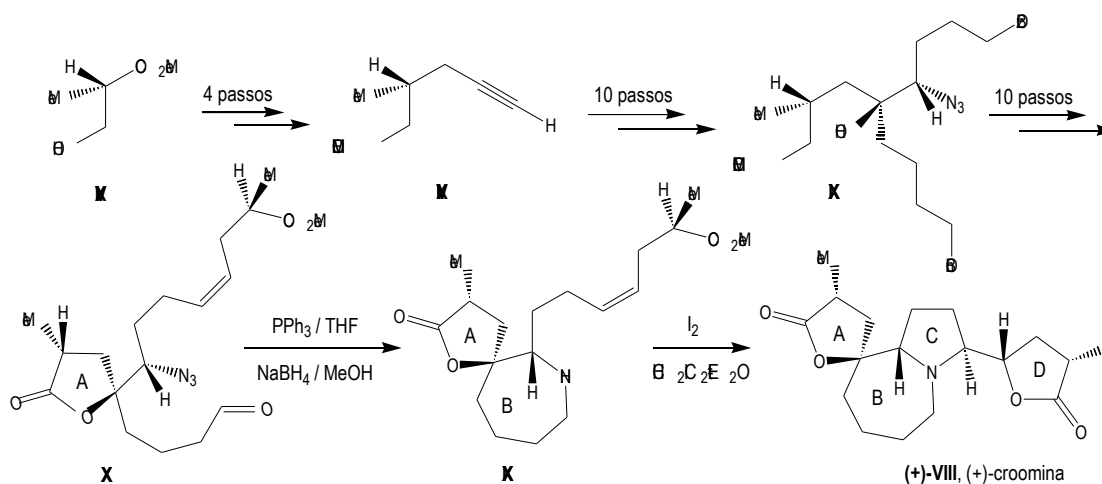
³²Aproximacions sintètiques: (a) Tanis, S. P.; Raggon, J. W. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 819-827. (b) Xiang, L.; Kozikowski, A.P. *Synlett* **1990**, 279-81. (c) D'Antuono, J. *Diss. Abstr. Int. B* **1990**, *51*, 1263-4; *Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 24279w. (d) Wipf, P.; Kim, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5477-80. (e) Beddoes, R.L.; Davies, M.P.H.; Thomas, E.J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 538-40. (f) Martin, S.F.; Corbett, J.W. *Synthesis* **1992**, 55-7. (g) Morimoto, Y.; Nishida, K.; Hayashi, Y.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5773-6. (h) Morimoto, Y.; Iwahashi, M. *Synlett* **1995**, 1221-2. (i) Morimoto, Y.; Iwahashi, M.; Nishida, K.; Hayashi, Y.; Shirahama, H. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu* **1995**, 168-73; *Chem. Abstr.* **1996**, *15*, 202691r. (j) Wipf, P.; Goldstein, D.M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 739-42. (k) Dickman, M. P. *Diss. Abstr. Int. B* **1997**, *57*, 4394. *Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 131670m. (l) Rigby, J.H.; Laurent, S.; Cavezza, A.; Heeg, M.J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5587-91. (m) Wipf, P.; Li, W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4576-77. (n) Pearson, W.H.; Hutta, D.A.; Fang, W-K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8326-32. (o) Pearson, W.H.; Walavalkar, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5081-9.

³³Síntesis totals: **croomina:** (a) Williams, D.R.; Brown, D. L.; Benbow, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1923-5. (b) Martin, S.F.; Barr, K.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3299-300. (c) Martin, S.F.; Barr, K.J.; Smith, D.W.; Bur, S.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6990-7. **stenina:** (d) Chen, C.Y.; Hart, D.J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6236-40. (e) Chen, C.Y.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3840-9. (f) Wipf, P.; Kim, Y.; Goldstein, D.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11106-12. (g) Morimoto, Y.; Iwahashi, M.; Nishida, K.; Hayashi, Y.; Shirahama, H. *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.* **1996**, *35*, 904-6. **stemoamida:** (h) Williams, D.R.; Reddy, J.P.; Amato, G.S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6417-20. (i) Kohno, Y.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 2063-70. (j) Kinoshita, A.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8356-7. (k) Kinoshita, A.; Mori, M. *Heterocycles* **1997**, *46*, 287-91. (l) Jacobi, P.A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3409-10. (m) Jacobi, P.A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4295-303. **isostemofolina:** (n) Kende, A.S.; Smalley, T.L.Jr.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7431-2. **stemonamida i isostemonamida:** (o) Kende, A.S.; Hernando, J.I.M.; Milbank, J.B.J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2505-8. **stemospironina:** (p) Williams, D.R.; Fromhold, M.G.; Earley, J.D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2721-4.

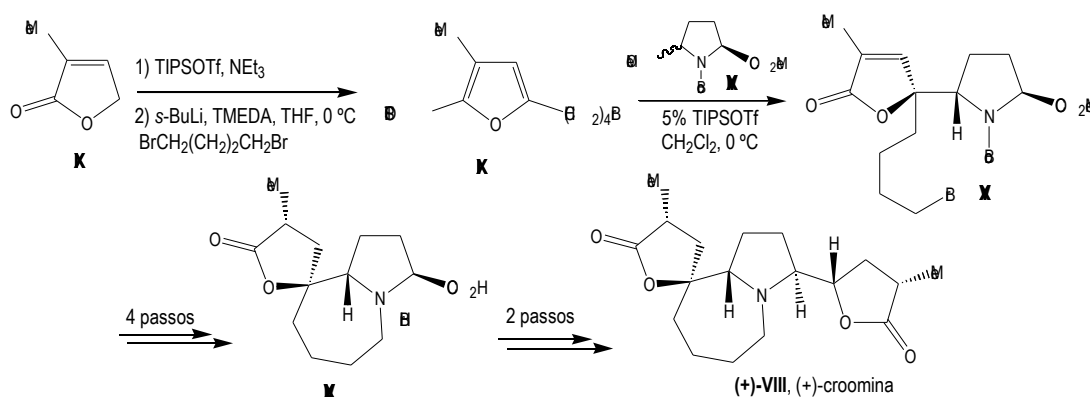
³⁴ La revisió bibliogràfica d'aquests alcaloides s'ha realitzat fins al setembre de 2001.

Figura 1: Classificació dels alcaloides d'*Stemona* i exemples de cada grup.^{19a}

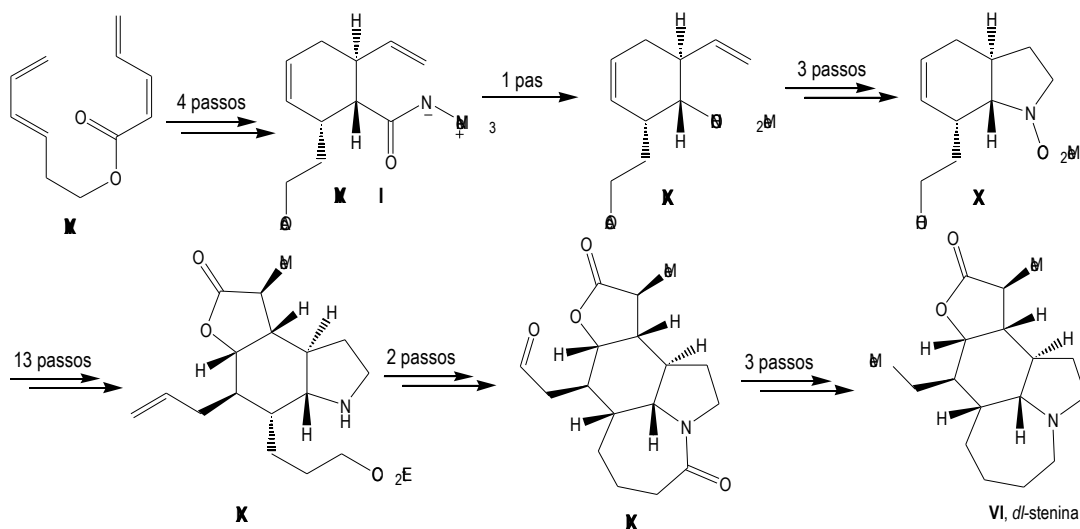
La primera síntesi total d'un alcaloide d'*Stemona* és deguda a Williams i col·laboradors que l'any 1989 van publicar la preparació de (+)-croomina, (+)-**VIII**,^{33a} alcaloide prototip del grup de la Tuberostemospironina, seguint l'estratègia sintètica indicada en l'Esquema 1. La seqüència parteix d'un acetilè terminal **XVIII** preparat a partir de l'(S)-2-metil-3-hidroxipropionat de metil, **XVII**; el nitrogen s'introdueix en forma d'azida i, una vegada ja es té tot l'esquelet carbonat, s'elabora la lactona espirànica que correspon a l'anell A de l'alcaloide final. La formació de l'anell B s'aconsegueix a partir de **XX** utilitzant la reacció d'Staudinger (el tractament amb trifenilfosfina permet la formació *in situ* d'un aza ilur a partir del que, mitjançant una condensació de Wittig intramolecular, s'obté una imina cíclica de set membres. La reducció de la imina resultant permet l'obtenció de l'anell de perhidroazepina). La formació dels anells C i D de l'alcaloide final, que configuren l'esquelet de pirrolidinil-lactona, té lloc en un sol pas de forma estereoselectiva en una doble ciclació promoguda per iode. La seqüència consta d'un total de 26 passos amb un rendiment global del 0.5%.

Esquema 1: Síntesi total de (+)-croomina. Williams.^{33a}

Set anys més tard, Martin i col·laboradors publiquen una nova ruta sintètica més curta i eficient per a l'obtenció d'aquest alcaloide.^{33b,c} Aquests autors fan una aproximació sintètica molt diferent (Esquema 2), basada en la introducció dels dos anells de butanolida a través de l'addició nucleofílica de 2-trialquilxiloxifuran a derivats *N*-acilimini quirals (reacció de Mannich viníloga). Obtenen l'alcaloide amb un total de 9 passos i un 5% de rendiment.

Esquema 2: Síntesi total de (+)-croomina. Martin.^{33b,c}

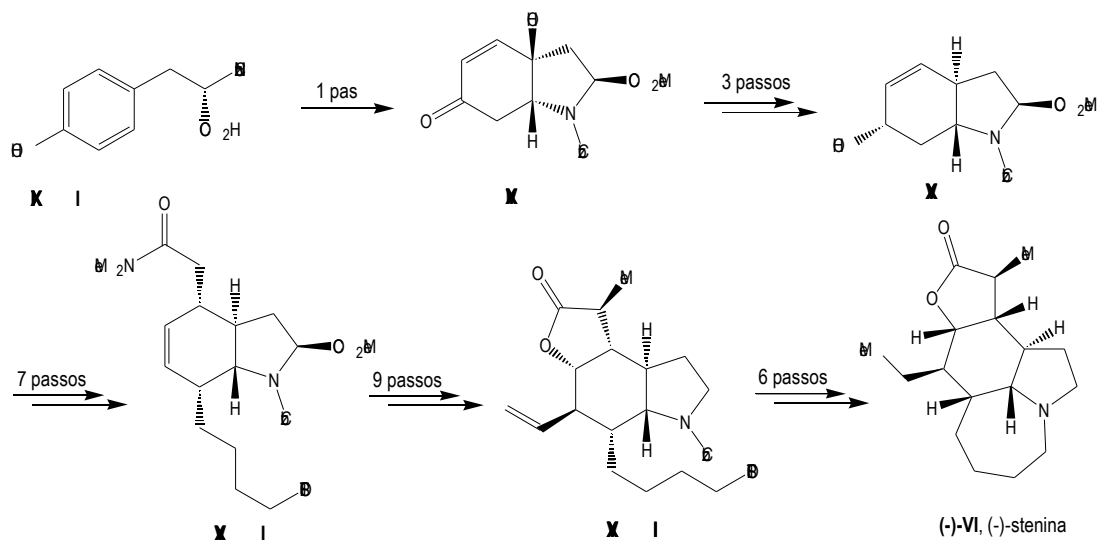
La primera síntesi de stenina, **VI**, alcaloide prototip que dona nom al seu grup, és deguda a Chen i Hart que l'any 1990 descriuen la síntesi total del racemat (Esquema 3).^{33d,e} La seqüència comença amb una cicloadició de Diels-Alder intramolecular del tetraè **XXVII** per introduir posteriorment el nitrogen a partir d'hidrazina. La posterior transposició a partir de l'isocianat intermedi permet obtenir el carbamat **XXIX**, precursor de l'anell de pirrolidina. A partir de **XXX** i amb una seqüència de 13 passos s'arriba a l'intermedi **XXXI**, que ja conté 3 dels 4 anells del producte final. Amb un total de 26 etapes arriben amb un 7% de rendiment a l'alcaloide.



Esquema 3: Síntesi total de *dl*-stenina. Hart.^{33d,e}

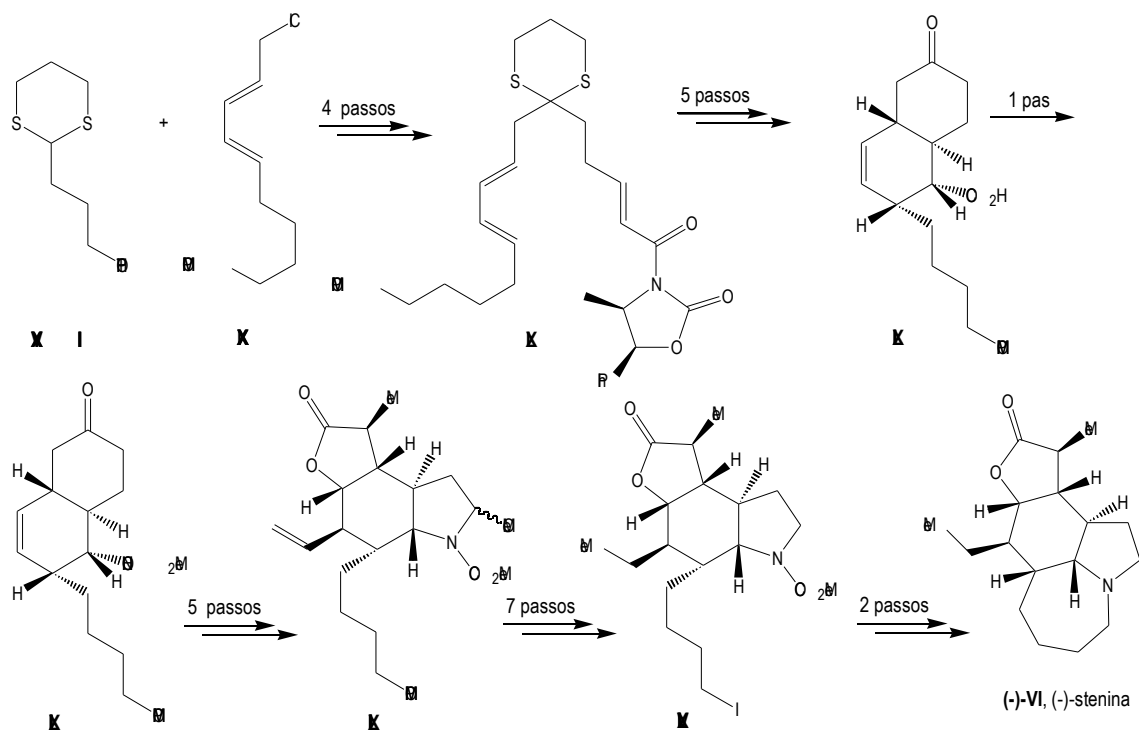
Wipf i col·laboradors l'any 1995 publiquen la primera síntesi asimètrica de (-)-stenina, **VI** (Esquema 4).^{33f} Els alcaloides stenina i tuberostemonina es preparen a partir d'un nucli de perhidroindole que, alhora, es pot obtenir diastereomèricament i enantiomèric pur mitjançant l'oxidació de l'L-tirosina, **XXXIII**.³⁵ El pas de la fusió *cis* del sistema d'hidroindole en fusió *trans* resulta efectiu emprant la química del pal làdi. Cal notar que la ciclació per formar el sistema d'1-azabiciclo[5.3.0]decà té lloc en els últims passos de la seqüència sintètica. Els intents de ciclació per construir l'anell de perhidroazepina a partir de l'alcohol i l'amina lliures derivats de **XXXVII** emprant la reacció de Mitsunobu van ser infructuosos, segons els autors degut a la conformació que adopta el sistema de *trans*-perhidroindole. Per aquest motiu l'obtenció de l'alcaloide final passa a través de la lactamització, tal i com ja havien descrit Hart i col·laboradors.^{33d,e} La síntesi s'assoleix a través d'una seqüència de 26 passos de reacció des de **XXXIII** i un 1% de rendiment global.

³⁵ Estudis previs de la preparació de l'esquelet d'hidroindole per ciclació oxidativa de la tirosina: Wipf, P.; Kim, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5477-80.



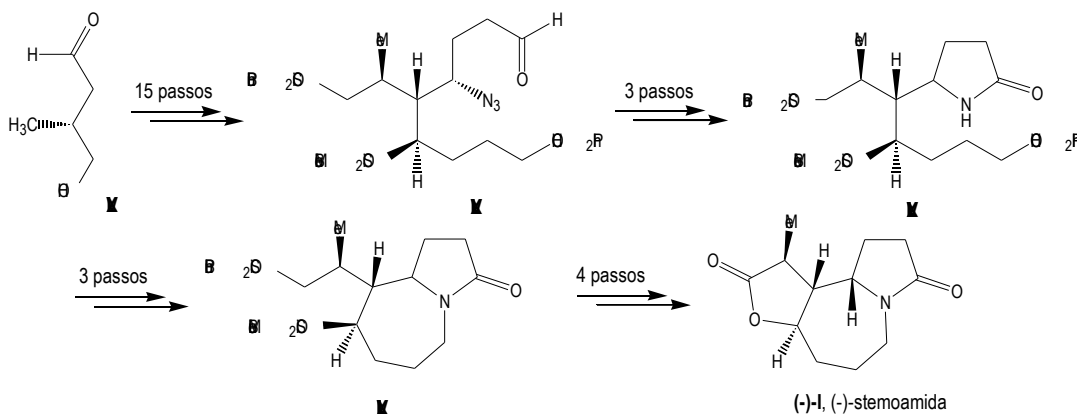
Esquema 4: Síntesi total de (-)-stenina. Wipf.^{33f}

Un any més tard Morimoto i col·laboradors publiquen una altra síntesi de (-)-stenina, (-)-VI, (Esquema 5),^{33g} que s'inicia amb l'alquilació d'un ditià utilitzant l'oxazolidona d'Evans com a auxiliar quiral. La reacció clau d'aquesta seqüència sintètica és la cicloadició de Diels-Alder intramolecular asimètrica, per donar l'esquelet de decalina. En aquest cas, els autors també deixen la formació de l'anell de perhidroazepina per al final de la seqüència sintètica, que curiosament ara s'aconsegueix mitjançant una *N*-alquilació intramolecular de l'amina. La síntesi de (-)-VI consta de 24 passos i el rendiment global és del 2%.



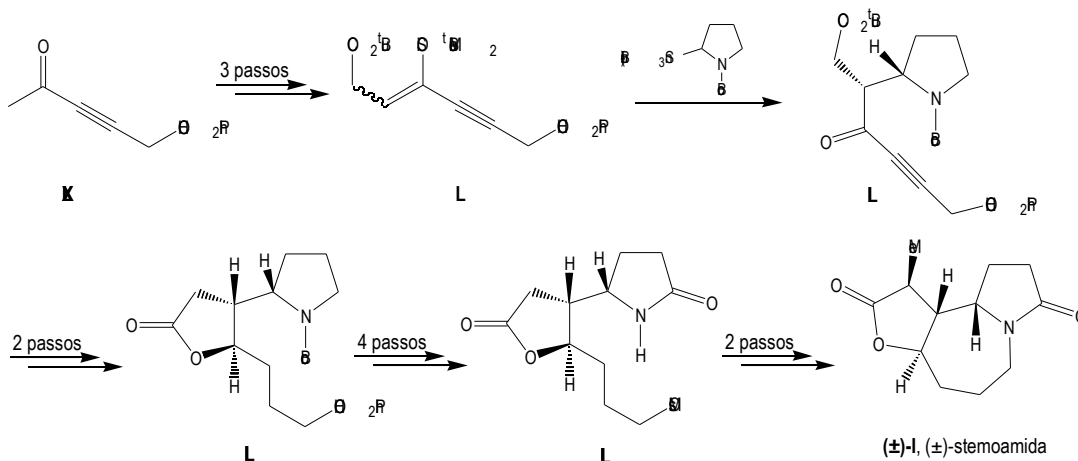
Esquema 5: Síntesi total de (-)-stenina. Morimoto.^{33g}

Tant sols en tres anys, la stemoamida, **I**, alcaloide prototip del grup al que li dona nom, ha estat sintetitzada amb èxit per quatre grups. La primera síntesi total d'aquest alcaloide que apareix a la literatura és de Williams i col·laboradors que obtenen (-)-stemoamida, (-)-**I**, (Esquema 6),^{33h} emprant una estratègia paral·lela a la que els mateixos autors han utilitzat per sintetitzar (+)-croomina, (+)-**VIII**. La síntesi s'assoleix amb 25 passos i un rendiment global del 6%.



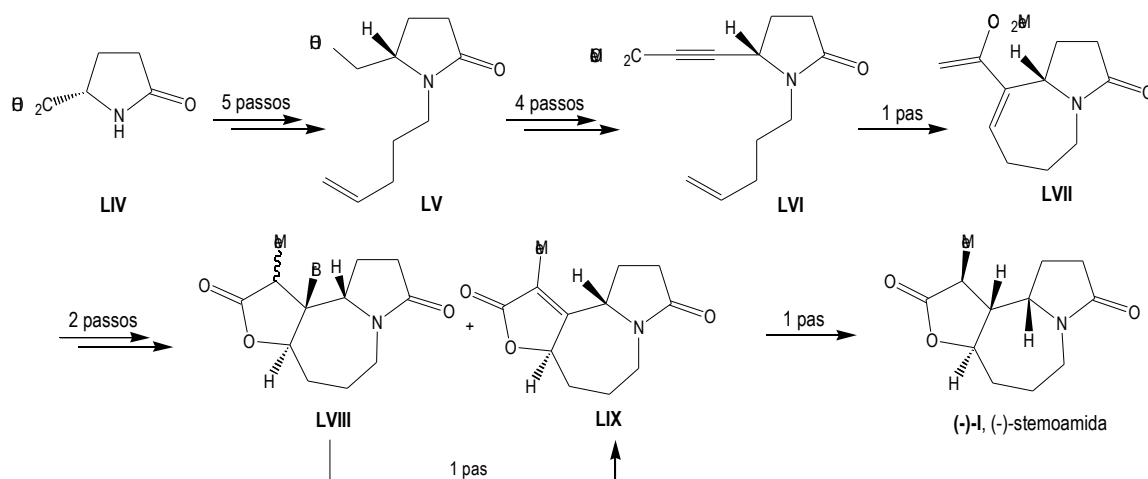
Esquema 6: Síntesi total de (-)-stemoamida. Williams.^{33h}

Kohno i Narasaka, dos anys més tard, descriuen una síntesi molt més curta, però racèmica, de stemoamida, (\pm)-**I**, emprant com a pas clau l'acoblament oxidatiu entre compostos d'estany i èters d'enol de silici (Esquema 7).³³ⁱ La ciclació per formar l'anell de 7 membres del sistema d'1-azabiciclo[5.3.0]decanona s'assoleix per *N*-alquilació intramolecular. La síntesi consta de 12 passos i el rendiment global és del 2%.

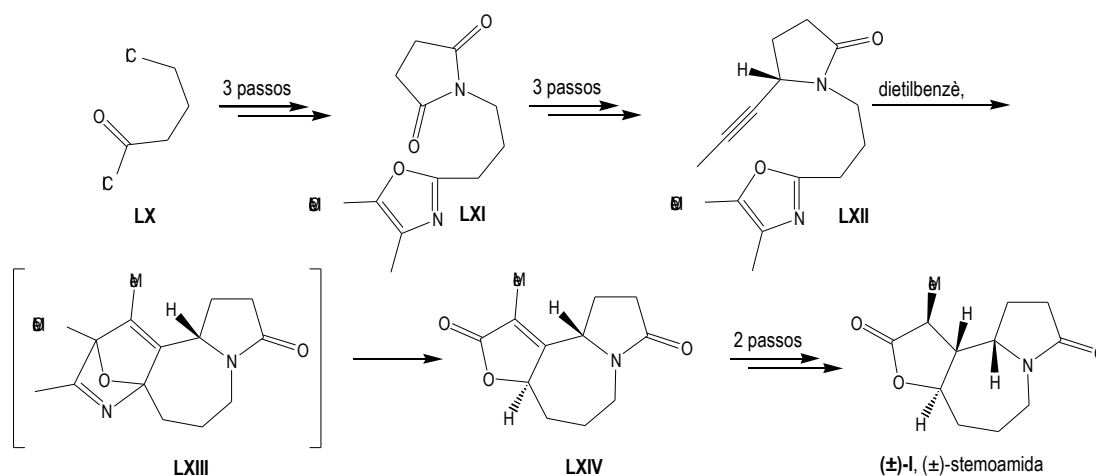


Esquema 7: Síntesi total de (\pm)-stemoamida. Narasaka.³³ⁱ

El mateix any, Mori i col·laboradors descriuen la preparació de (-)-stemoamida, (-)-**I**, emprant l'àcid L-piroglutàmic, **LIV**, com a material de partida i font de quiralitat (Esquema 8).^{33j,k} En aquesta estratègia sintètica el pas clau és la formació de l'anell d'azepina mitjançant una metàtesi intramolecular entre un alquè i un alquí. La lactona fusionada resulta d'una reacció de bromolactonització. Amb 14 passos i un rendiment global del 9% obtenen (-)-stemoamida, (-)-**I**.

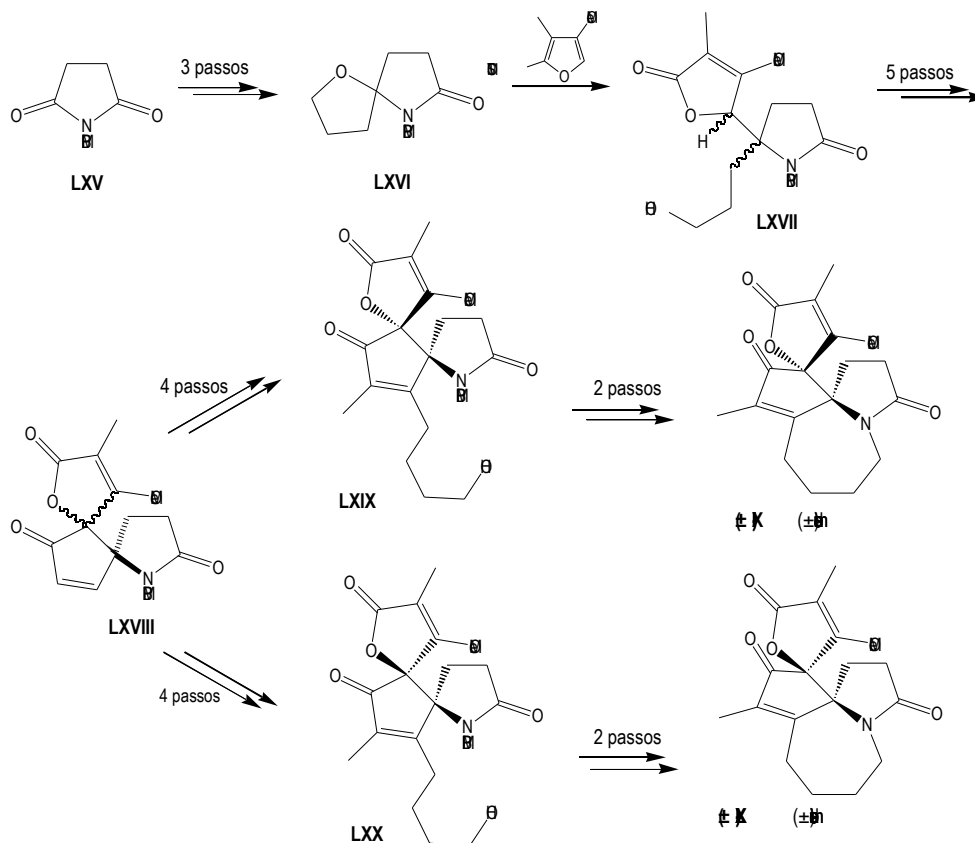
Esquema 8: Síntesi total de (-)-stemoamida. Morj.^{33j,k}

Posteriorment, Jacobi i Lee descriuen la síntesi de stemoamida racèmica, (\pm)-I, mitjançant una seqüència que permet preparar aquest alcaloide en quantitats de 0.5 g i superiors, amb només 7 etapes i un 20% de rendiment global (Esquema 9).^{33l} L'anell de perhidroazepina s'obté com a resultat d'una reacció de Diels-Alder intramolecular entre un acetilè i un oxazole, generant-se un adducte que a través d'un procés de retro Diels-Alder condueix a un anell de furan, precursor de la lactona **LXIV**. L'extensió de la mateixa estratègia sintètica partint de l'àcid L-piroglutàmic, permet que tres anys més tard els mateixos autors aconseguixin la síntesi de l'alcaloide en forma enantiopura, (-)-I.^{33m}

Esquema 9: Síntesi total de (\pm)-stemoamida. Partint de l'àcid L-piroglutàmic aborden la síntesi de (-)-stemoamida. Jacobi.^{33l,m}

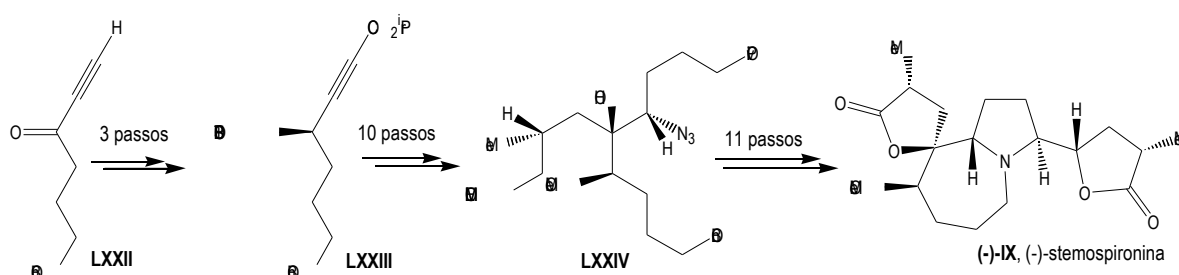
Kende i col·laboradors, l'any 2001 publiquen la primera síntesi dels alcaloides (\pm)-stemonamida, (\pm)-XIII, i (\pm)-isostemonamida, (\pm)-LXXI (Esquema 10).^{33o} Són els primers autors que aborden la síntesi d'algun alcaloide del grup Stemonamina, i per tant els primers en elaborar el sistema espirocíclic característic d'aquest grup (Figura 1, pàg. 7). Com que aquests alcaloides són epimers en el centre espirànic de la lactona, dissenyen una estratègia sintètica que els permet arribar a ambdós. A partir de la succinimida **LXV** generen l'espirocicle **LXVI**, amb el que, mitjançant una reacció de Mannich vinilògica sobre la sal d'imina corresponent i un furan convenientment funcionalitzat, obtenen una barreja de pirrolidinil-butenolides diastereomèriques **LXVII** (anàleg a l'estratègia de Martin de l'Esquema 2 per a l'obtenció de

croomina). Treballen amb la barreja fins a l'intermedi **LXVIII**, que preparen per ciclació aldòlica d'un aldehyd, punt en què separen la mescla de diastereòmers per cromatografia en columna. La introducció de la cadena carbonada, que els permetrà formar l'esquelet d'1-azabiciclo[5.3.0]decà, té lloc per addició d'un reactiu de Grignard. Amb un total de 15 passos obtenen stemonamida, **XIII**, i isostemonamida, **LXXI**, amb un 4% i 7% de rendiment respectivament.



Esquema 10: Síntesi total de (±)-stemonamida i de (±)-isostemonamida. Kende.^{33o}

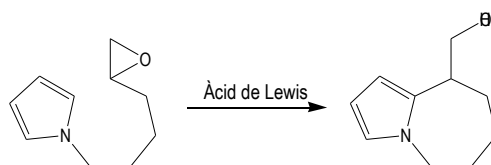
Per últim, fa pocs mesos, Williams i col laboradors han publicat la tercera síntesi d'un alcaloide d'*Stemona*, en concret de la (-)-stemospironina, (-)-IX (Esquema 11),^{33p} que només es diferencia de la croomina amb què té un grup metoxi com a substituent de l'anell de 7 de l'esquelet d'1-azabiciclo[5.3.0]decà. L'estratègia sintètica que utilitzen és anàloga a l'emprada per sintetitzar la croomina, però ara el material de partida no és òpticament actiu, sinó que parteixen d'una cetona proquiral i introdueixen la quiralitat per reducció amb l'(*R*)-Alpine borà. La síntesi comprèn 24 passos i el rendiment global és del 0.5%.



Esquema 11: Síntesi total de (-)-stemospironina. Williams.^{33p}

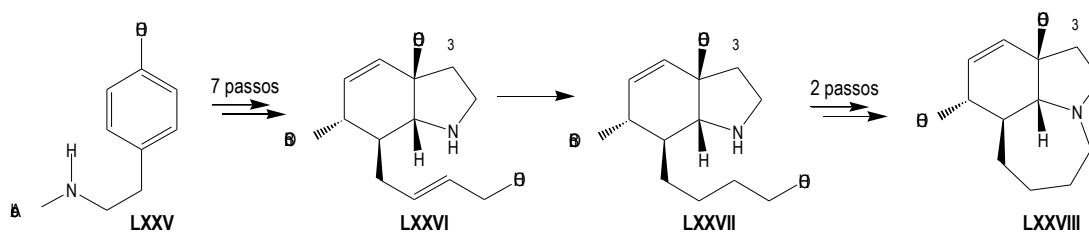
Tal i com es pot veure, la majoria de les síntesis publicades d'alcaloides d'*Stemona* són llargues, complexes i amb rendiments baixos. A més a més de la construcció de l'esquelet de l'alcaloide, cal controlar el curs estereoquímic de totes les reaccions involucrades per poder assolir el producte final desitjat. En els últims anys han aparegut gran nombre de publicacions relacionades amb la preparació, activitat i aïllament d'alcaloides d'aquesta família i actualment ja són 6 els alcaloides d'*Stemona* sintetitzats que presenten l'esquelet d'1-azabiciclo[5.3.0]deca amb un total d'11 aproximacions sintètiques diferents.

Fins al moment han aparegut també diversos treballs relacionats amb la construcció d'aquest esquelet sense que s'arribi a sintetitzar cap alcaloide. Tanis i col·laboradors van publicar estudis de construcció de diferents bicicles fusionats amb un àtom de nitrogen a la fusió d'anells.^{32a} L'estratègia consisteix en la ciclació catiònica d'*N*-(epoxialquil)pirroles en presència d'àcids de Lewis (Esquema 12). La metodologia permet la formació de sistemes 1-azabicíclics com el característic dels alcaloides d'*Stemona*, però amb l'anell de 5 membres aromàtic.



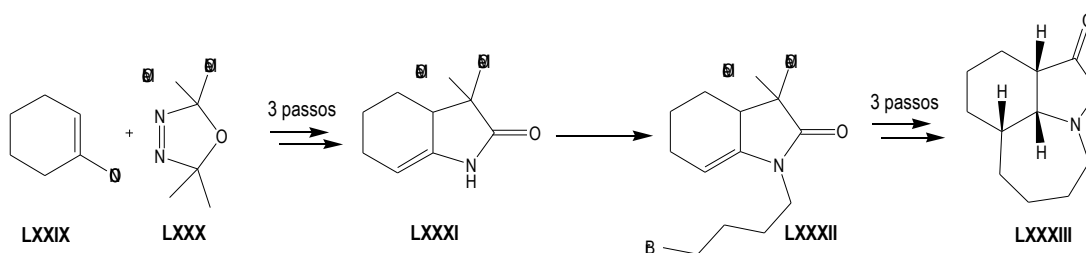
Esquema 12: Formació d'azabicicles a partir d'*N*-(epoxialquil)pirroles. Tanis.^{32a}

Posteriorment, el grup de Wipf, descriu una estratègia general per a la preparació del sistema tricíclic de perhidroazepinoindole (Esquema 13)^{32j} present en els alcaloides del grup Stenina. La metodologia descrita utilitza com a producte de partida l'*N*-aloc-tiramina, **LXXV**. La formació de l'anell té lloc mitjançant una reacció de Mitsunobu de l'intermedi **LXXVII**.

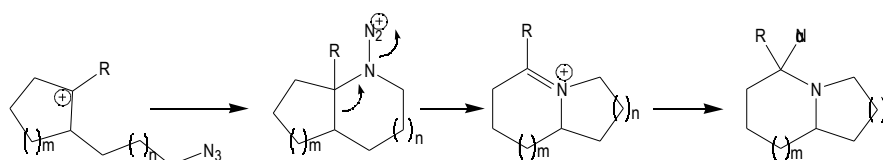


Esquema 13: Formació del nucli tricíclic de perhidroazepinoindole. Wipf.^{32j}

L'any 1998 Rigby i col·laboradors³²ⁱ publiquen la construcció del sistema d'azepinoindole a partir d'una hidroindolona, **LXXXI**, formada per cicloaddició [1+4] d'un isocianat, **LXXIX**, amb l'oxadiazolina **LXXX** (Esquema 14). L'*N*-alquilació de l'enamida **LXXXI** els permet dur a terme la ciclació radicalària amb l'obtenció de l'esquelet desitjat **LXXXIII**. Aquesta estratègia es diferencia de les altres en que l'estereoquímica relativa del tricicle final no s'estableix fins que no es forma l'anell de 7 membres de l'esquelet.

Esquema 14: Obtenció del sistema d'azepindole. Rigby.³²¹

Finalment Pearson i col·laboradors, com a resultat del seu estudi sobre la reacció de Schmidt d'azides alifàtiques amb alquens en presència de sals de $Hg(II)^{32n}$ (condicions més suaus que les generals on la reacció té lloc en condicions fortament àcides), publiquen un mètode per generar indolizidines, quinolizidines i altres 1-azabiciclo[x.y.0]alcans, com per exemple l'esquelet característic dels alcaloides d'*Stemona* (Esquema 15).^{32o}

Esquema 15: Obtenció d'esquelets 1-azabiciclo[x.y.0]decà. Pearson.^{32o}

Amb tot, actualment només s'han sintetitzat 7 alcaloides d'*Stemona* i, considerant que la família *Stemonacea* compren més de 30 espècies i que la investigació fitoquímica tant sols s'ha realitzat en 8 d'elles, és previsible que en el futur s'aïllin nous alcaloides d'*Stemona* i es continuï progressant en les seves síntesis totals.

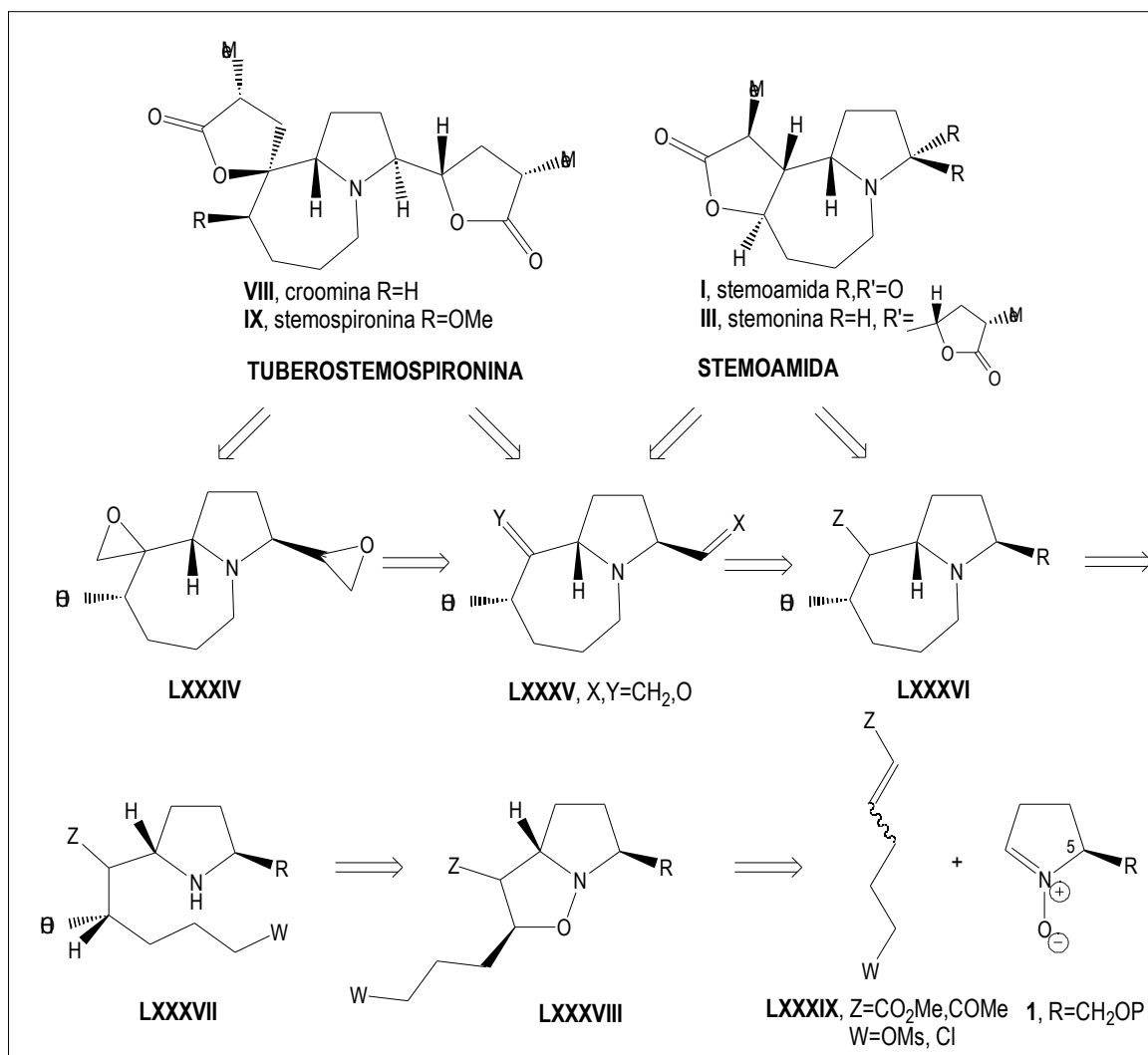
2. ANÀLISI RETROSINTÈTICA I PRECEDENTS

Una de les línies de recerca del nostre grup d'investigació està dirigida a la síntesi dels alcaloides d'*Stemona*, emprant com a pas clau per a la construcció de l'esquelet d'1-azabiciclo[5.3.0]decà la reacció de cicloaddició 1,3-dipolar de nitrones cícliques convenientment funcionalitzades a compostos carbonílics, α,β -insaturats. En l'Esquema 16 es mostra l'aproximació dissenyada en forma d'anàlisi retrosintètica, l'avanç en l'estudi de la qual s'ha dut a terme en el present treball.

Donada la gran varietat estructural que presenten els alcaloides d'*Stemona*, no es pot plantejar una ruta general vàlida per a tots, malgrat tot, en l'estratègia dissenyada, a partir d'intermedis comuns es podria accedir a diferents alcaloides del grup Stemoamida (stemoamida, **I**, i stemonina, **III**) que contenen l'anell de lactona fusionat al sistema azabíccic i a alcaloides del grup Tuberostemospironina³⁶ (croomina, **VIII**, i stemospironina, **IX**) on l'anell de lactona es troba unit al sistema azabíccic de forma espirànica.

³⁶La ruta és també útil per a sintetitzar la tuberostemospironina. A més segons descriuen Ye i col·laboradors la didehidrocroomina es pot obtenir per oxidació de la croomina: cita 17.

La retrosíntesi d'ambdós grups comença amb la desconexió dels anells de butanolida. En el grup de la Tuberostemospironina, els dos anells de lactona tindrien com a precursors immediats els epòxids en **LXXXIV**, que alhora podrien provenir del corresponent alquè o compost carbonílic, **LXXXV**. I els alcaloides del grup Stemoamida podrien obtenir-se a partir del mateix intermedi o el seu precursor **LXXXVI**. Per a la construcció del sistema 1-azabíciclic, la desconexió clau seria la de l'enllaç H_2C-N de l'anell de perhidroazepina en **LXXXVI**, que donaria lloc a una pirrolidina 2,5-disubstituída **LXXXVII**, que podria obtenir-se per reducció de l'enllaç $N-O$ d'una isoxazolidina **LXXXVIII**, generada per cicloadició 1,3-dipolar entre una nitrona cíclica de cinc membres substituïda en la posició 5, **1**, i un sintó de sis àtoms de carboni convenientment funcionalitzat, **LXXXIX**.



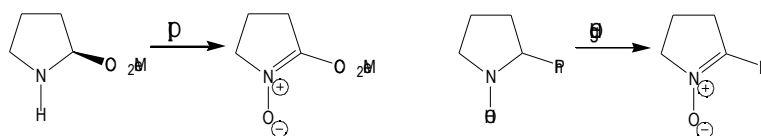
Esquema 16: Anàlisi retrosintètica per alguns alcaloides dels grups Stemoamida i Tuberostemospironina.

El procediment per obtenir la lactona fusionada seria diferent a l'emprat per formar l'espírànica i la que forma part de l'esquelet de pirrolidinil-lactona. En els alcaloides tipus Tuberostemospironina, en què una possibilitat és seguir el mateix procediment per a la seva síntesi, cal mencionar que la formació d'ambdues lactones no té perquè ser simultània, cadascuna d'elles podria generar-se en punts diferents de la seqüència sintètica. Tanmateix, podrien

utilitzar-se procediments alternatius per a la seva formació que no cal que siguin coincidents per ambdues. S'ha proposat partir dels epòxids ja que permet aplicar una metodologia posada a punt en el nostre grup de treball.³⁷

L'ús d'una nitrona cíclica, adientment funcionalitzada a la posició 5 i en forma homoquiral, ens permetria assolir alcaloides finals en forma enantiopura. El centre quiral de **LXXXVIII**, que provindria de la nitrona, es mantindria inalterat al llarg de tota la seqüència proposada. D'altra banda en el procés de cicloadició es creen tres centres estereogènics addicionals, i, dels quals es mantindria invariable en tota la síntesi, desapareixeria en un moment de la seqüència per tornar-se a generar posteriorment (per tant caldrà que hi hagi inducció d'asimetria des d'algun altre punt de la molècula) i desapareix o s'inverteix depenent de l'alcaloide que es vulgui assolir. Serà doncs molt important sintetitzar des del principi un sol diastereòmer enantiomèricament pur mitjançant un procés d'inducció asimètrica. És important constatar que l'estereoquímica relativa dels protons dels centres estereogènics i seria *trans*, com en la gran majoria d'alcaloides que contenen la butanolida com a substituent de la pirrolidina del azabicicle, com a resultat de l'addició del dipolaròfil per la cara menys impedida de la nitrona.

La font de quiralitat en aquesta aproximació sintètica és doncs la nitrona de partida amb esquelet de pirrolidinil C₁ tipus **1**. Cal remarcar que aconseguir nitrones tipus **1**, quirals i substituïdes en la posició 5, és difícil, ja que emprant el mètode més senzill per obtenir nitrones que consisteix en l'oxidació directa de les amines o hidroxilamines corresponents, el producte termodinàmicament estable és la nitrona més substituïda aquiral (Esquema 17).³⁸



Esquema 17: Oxidació directa del prolinat de metil i obtenció d'una nitrona a partir de la hidroxilamina 2-substituïda corresponent.³⁸

A la Figura 2 hi ha representades algunes estructures de nitrones que estan descrites a la literatura i podrien ser precursors vàlids per aquesta síntesi, totes elles però han estat preparades només com a racemats.³⁹

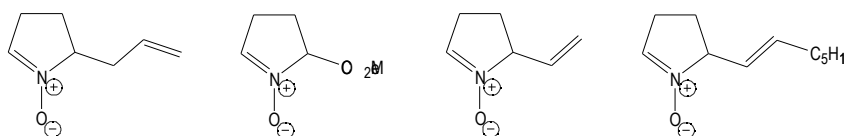


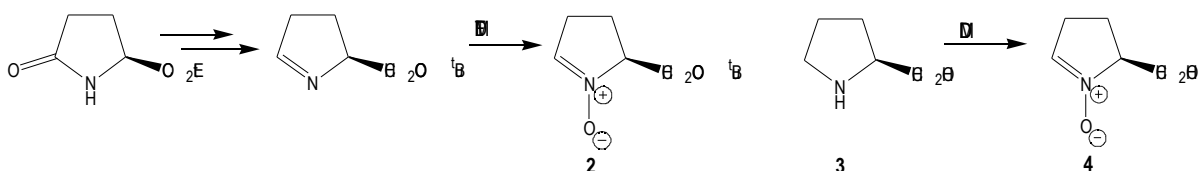
Figura 2: Nitrones quirals equivalents a **1** descrites prèviament.

³⁷ Figueredo, M.; Font, J.; Virgili, A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1881-6.

³⁸(a) Thesing, J.; Mayer, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *609*, 46-57. (b) Murahashi, S.I.; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2383-6. (c) Murahashi, S.I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736-44. (d) Marcantoni, E.; Petrini, M.; Polimanti, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3561-2. (e) Murray, R.W.; Iyanar, K.; Chen, J.; Wearing, J.T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8099-102. (f) Goti, A.; Nannelli, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6025-8.

³⁹ Per ordre d'aparició: (a) Tufariello, J.J.; Mullen, G.B.; Tegeler, J.J.; Trybulski, E.J.; Wong, S.C.; Ali, Sk. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2435-42. (b) Baldwin, J.E.; Chan, M.F.; Gallacher, G.; Otsuka, M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4513-25. (c) Shaw, R.; Lathbury, D.; Anderson, M.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1991**, 659-60. (d) Lathbury, D.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1017-8.

És per això que en el nostre grup d'investigació s'ha estudiat la síntesi de nitrones tipus **1** de forma homoquiral. En treballs precedents (Esquema 18) es va preparar la nitrona **2**⁴⁰ en forma enantiopura a partir de l'L-piroglutamat d'etil, a través d'una seqüència en què l'última etapa consisteix en l'oxidació de la corresponent imina amb (trifluorometil)metildioxirà (TFMD). Posteriorment M. Closa preparà **4**⁴¹ mitjançant l'oxidació de l'L-prolinol amb dimetildioxirà (DMD) en una sola etapa de síntesi.

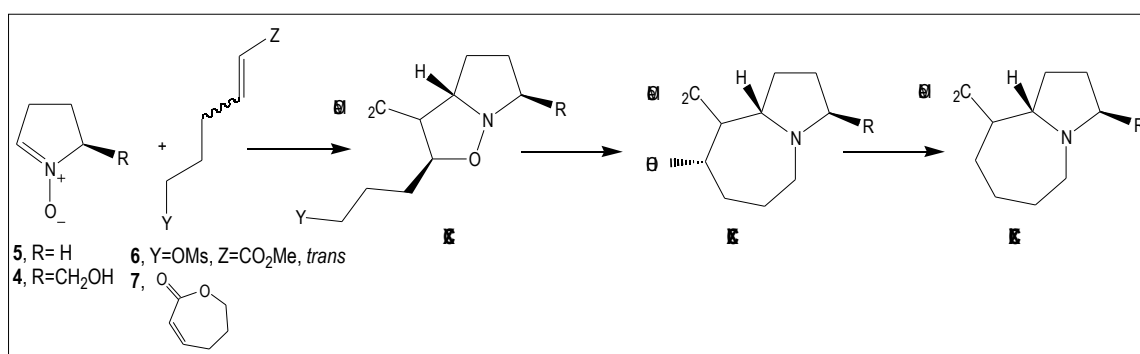


Esquema 18: Nitrones quirals equivalents a **1** preparades en el nostre grup d'investigació.^{40,41}

Malauradament, l'ús de dioxirà limita l'obtenció d'aquestes nitrones a escala de multigram. Aquesta i altres raons que es comentaran més endavant han portat a estudiar una alternativa per a obtenir una nitrona tipus **1** en què no s'utilitzin aquests reactius i es pugui dur a terme a escala de multigram.

Cal deixar palès quins eren els precedents en l'avanç de la síntesi dels alcaloides d'*Stemona* en el nostre grup de recerca al iniciar el present treball d'investigació. Mentre s'abordà el primer objectiu de la present Tesi Doctoral, M. Closa estudiava la formació de l'esquelet d'1-azabicclo[5.3.0]deca i iniciava així l'estudi en l'aproximació sintètica proposada per aquests alcaloides.

Els resultats obtinguts en la seva Tesi Doctoral estan resumits en l'Esquema 19.⁴² Com ja s'ha vist en l'anàlisi retrosintètica, l'estratègia que utilitzà es basa en la construcció de l'esquelet mitjançant la reacció de cicloadició 1,3-dipolar d'una nitrona cíclica de cinc membres a un dipolaròfil C₆ pobre en electrons, donant lloc a la corresponent isoxazolidina. La subseqüent reducció de la mateixa portà a la formació de l'esquelet objectiu.



Esquema 19: Resum dels resultats obtinguts per M.Closa.⁴²

⁴⁰ de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Gallagher, T.; Milán, S. *Chem. Commun.* **1995**, 2097-8.

⁴¹ Closa, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 1031-7.

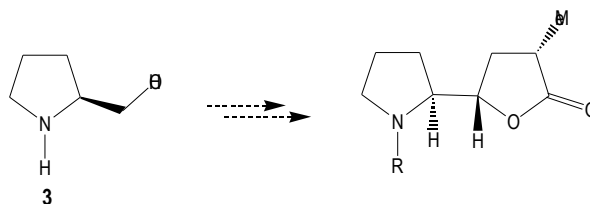
⁴² Closa, M. Tesi Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, 1998. Se'n parlarà amb detall més endavant quan correspongui.

En primer lloc treballà amb compostos model derivats de la nitrona aquiral **5** i, un cop posades a punt les diferents etapes, repetí la seqüència partint de la nitrona quiral **4**. Com es veurà en el Capítol 3 del present Treball, la configuració del doble enllaç del dipolaròfil determina l'estereoquímica relativa dels protons i de les isoxazolidines resultants **XC**. I quan s'utilitza la nitrona **4** els productes que s'obtenen deriven d'una aproximació antifacial, el que determina la configuració relativa dels centres i . També dugué a terme la desoxigenació de l'alcohol en **XCI**, amb l'objectiu d'avançar cap a la croomina, **VIII**, però només ho aconseguí en el diastereòmer que s'obté emprant **7** com a dipolaròfil.

3. OBJECTIUS

A més a més de l'esquelet d'1-azabicyclo[5.3.0]decà molts alcaloides d'aquesta família presenten com a característica estructural comuna un o més anells de d' -metil- -lactona, fusionats a un altre anell, units de forma espirànica o bé com a substituents en la posició -nitrogen de l'anell de pirrolidina donant lloc a un sistema de pirrolidinil-lactona.

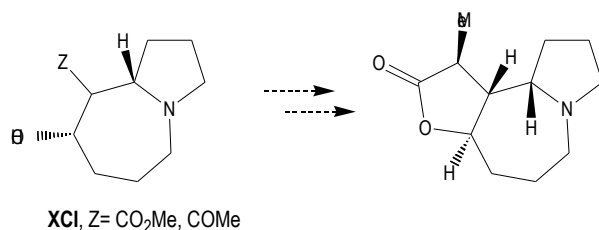
Amb totes les consideracions fetes fins ara, hem vist que ja s'han sintetitzat intermedis que tenen a la posició del nitrogen de l'anell de pirrolidina un grup hidroximetil, **XCI** i **XCII**, ja que provenen de l'addició 1,3-dipolar amb la nitrona derivada del prolinol **4** amb esquelet de pirrolidinil C₁ (Esquema 19). Per això com a **primer objectiu** vam proposar-nos assajar la formació del sistema de pirrolidinil-lactona emprant com a model l'L-prolinol, **3** (Esquema 20). Així s'estudiarà la formació d'un anell d' -metil- -lactona a partir d'un grup hidroximetil en l'esquelet de pirrolidinil C₁, grup funcional i esquelet anàleg als intermedis de síntesi sobre els que es realitzaria la seqüència *a posteriori*.



Esquema 20

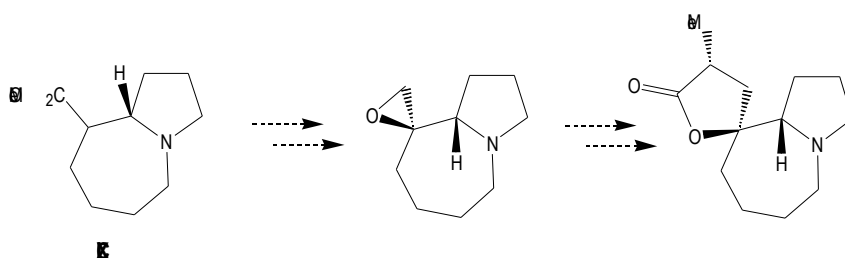
Com ja s'ha comentat anteriorment, l'obtenció d'una nitrona quiral amb esquelet de pirrolidinil C₁ tipus **1** no s'ha aconseguit dur a terme a escala de multigram durant la realització d'aquest treball, i avui encara s'està estudiant la formació d'una nitrona quiral més accessible. És per això que tots els avanços en la síntesi dels alcaloides que constituïran els següents objectius del present treball s'han realitzat emprant els intermedis model **XCI** i **XCII** derivats de la nitrona aquiral **5**.

Com a **segon objectiu** s'estudiarà la construcció de la lactona fusionada present en els alcaloides del grup Stemoamida sobre intermedis model tipus **XCI** que ja presenten l'esquelet d'1-azabicyclo[5.3.0]decà (Esquema 21).



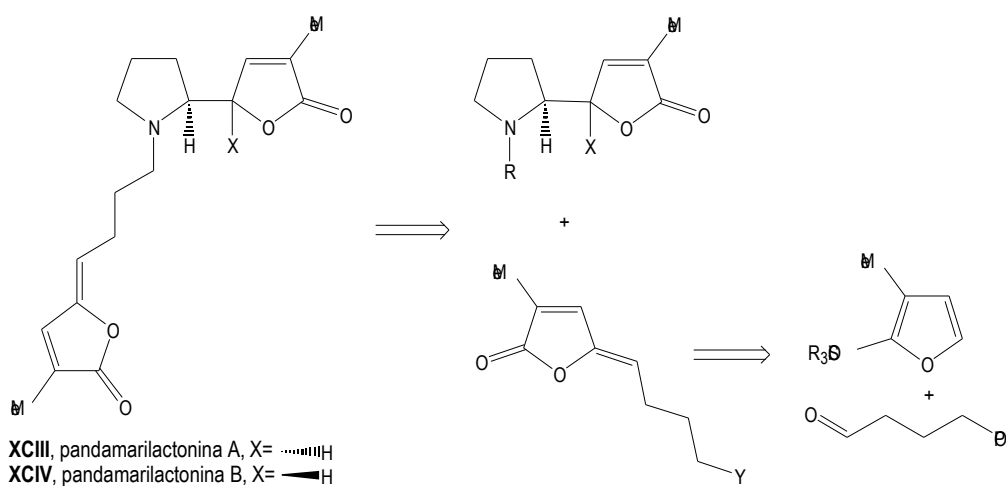
Esquema 21

El **tercer objectiu** es dirigirà a l'estudi de la construcció de la lactona espirànica present en els alcaloides del grup Tuberospironina. S'aplicarà la metodologia en què l'anell d' α -metil- γ -lactona es forma a partir d'un epòxid partint de l'intermedi model tipus **XCII** (Esquema 22).



Esquema 22

Durant la realització del present treball apareix a la literatura l'aïllament i la caracterització de dos nous alcaloides obtinguts de la planta medicinal tropical *Pandanus amaryllifolius Roxb.*⁴³ Donada l'estreta relació estructural existent entre aquests alcaloides i alguns dels alcaloides d'*Stemona*, com a **quart objectiu** ens vàrem proposar estudiar-ne la seva síntesi d'acord amb l'anàlisi retrosintètic de l'Esquema 23.



Esquema 23

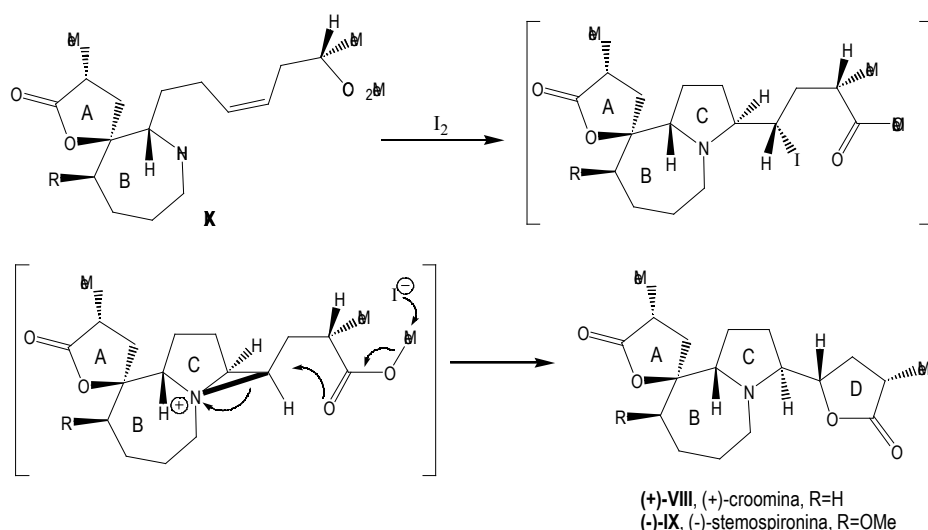
⁴³ Takayama, H.; Ichikawa, T.; Kuwajima, T.; Kitajima, M.; Seki, H.; Aimi, N.; Nonato, M.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8635-9.

II. SÍNTESI DE L'ESQUELET DE PIRROLIDINIL-LACTONA

1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS

Tal i com hem vist en el capítol anterior, en els darrers anys el nombre d'articles publicats sobre síntesis i estudis sintètics dels alcaloides d'*Stemona* ha estat considerable, tot i això, dels diferents alcaloides que presenten el sistema de pirrolidinil-lactona només s'ha sintetitzat (+)-croomina, **(+)-VIII**, i (-)-stemospironina, **(-)-IX** (Esquemes 1 i 11, pàg. 8 i 13).^{1,2} I Morimoto i col·laboradors, autors d'una síntesi de (-)-stenina, **(-)-VI** (Esquema 5, pàg. 10),³ han estudiat la formació d'aquest sistema com a part de les seves investigacions en la síntesi de tuberostemonina, **VII**.⁴

En els treballs de Williams i col·laboradors de la síntesi de (+)-croomina¹ i (-)-stemospironina,² la formació del sistema de pirrolidinil-lactona l'aconsegueixen mitjançant una ciclació intramolecular estereocontrolada induïda per I₂ per formar els anells C i D en un sol pas (Esquema 24). Aquesta doble ciclació involucra la formació de l'intermedi iodat, on ja s'ha format l'anell C, seguida d'una assistència anquimèrica de l'amina terciària vicinal. El rendiment d'aquesta última etapa és només del 25% quan R=H i del 30% quan R=OMe.



Esquema 24: Síntesi total de (+)-croomina i (-)-stemospironina. Williams.¹

L'any 1992, Martin i col·laboradors, en el marc de la síntesi de productes naturals emprant diferents reaccions de Mannich viníloga,⁵ inicien la investigació del curs estereoquímic de les addicions nucleòfiles dels sililoxifurans **10** i **11** a un catió *N*-acilimini cíclic model amb l'objectiu d'estudiar la formació de l'esquelet de pirrolidinil-lactona dels alcaloides

¹(a) Williams, D.R.; Brown, D. L.; Benbow, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1923-5. (b) Martin, S.F.; Barr, K.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3299-300. (c) Martin, S.F.; Barr, K.J.; Smith, D.W.; Bur, S.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6990-7.

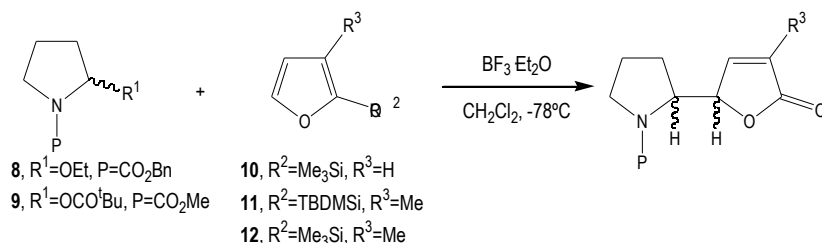
² Williams, D.R.; Fromhold, M.G.; Earley, J.D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2721-4.

³ Morimoto, Y.; Iwahashi, M.; Nishida, K.; Hayashi, Y.; Shirahama, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 904-6.

⁴(a) Morimoto, Y.; Nishida, K.; Hayashi, Y.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5773-6. (b) Morimoto, Y.; Iwahashi, M. *Synlett* **1995**, 1221-2.

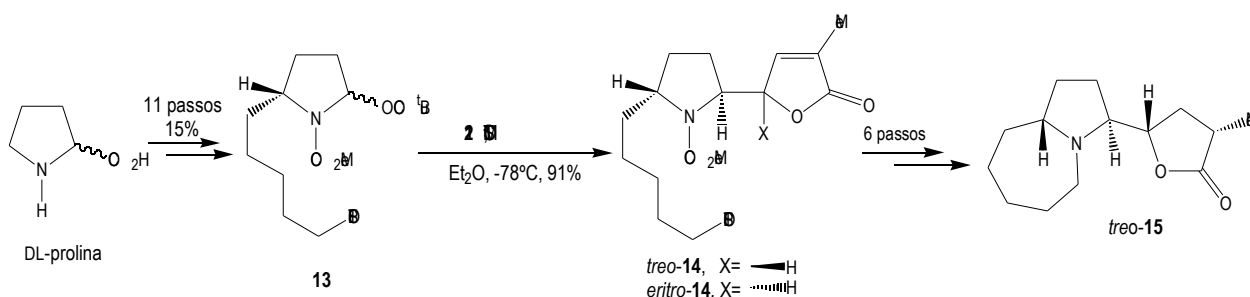
⁵ Bur, S.K.; Martin, S.F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3221-42.

d'*Stemona* (Esquema 25).⁶ L'addició del trialquilsililoxifuran **10** sobre el catió imini, generat *in situ* a partir de l' -alcoxicarbamat racèmic **8**,⁷ transcorre per donar una mescla separable 5:1 dels diastereòmers *treo* i *eritro* amb un 79% de rendiment.⁸ Quan realitzen la mateixa reacció amb **11**, el qual ja porta incorporat el grup metil que presenten les lactones d'aquests alcaloides, obtenen una mescla 6:1 dels corresponents diastereòmers amb un rendiment del 76%, però ara inseparable.



Esquema 25: Estudi de l'estereoquímica relativa entre els dos centres quirals creats.^{6,4a}

L'any següent, Morimoto i col.laboradors^{4a} realitzen un estudi en presència de diferents àcids de Lewis com a catalitzadors de la reacció de **12** amb el catió imini **9** i milloren la diastereoselectivitat descrita per Martin. Usant triflat de trimetilsilil com a catalitzador en èter a -78°C , aconseguen una diastereoselectivitat *treo/eritro* de 9:1 amb un 97% de rendiment. Dos anys més tard publiquen la formació de l'esquelet tricíclic **15** amb un 36% de rendiment, a partir de l'alcoxicarbamat racèmic **13**,⁹ i aconseguen la mateixa diastereoselectivitat *treo/eritro* de 9:1 amb un 91% de rendiment (Esquema 26). La separació dels diastereòmers i l'ús del *treo*-**14** els permet avançar en la síntesi racèmica dels alcaloides d'*Stemona*, tot i que el gran nombre d'etapes per generar **13** limita l'eficàcia de la síntesi.^{4b}



Esquema 26: Obtenció de l'esquelet tricíclic **15**. Morimoto.^{4b}

Paral·lelament, Martin i col.laboradors continuen investigant sobre aquesta reacció, l'assagen de forma intramolecular sobre sililoxifurans diferentment substituïts¹⁰ i també sobre un alcoxicarbamat quiral per tal d'avançar en

⁶ (a) Martin, S.F.; Corbett, J.W. *Synthesis* **1992**, 55-7. (b) Martin, S.F. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, 69, 571-6. (c) Martin, S.F.; Bur, S.K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8905-14.

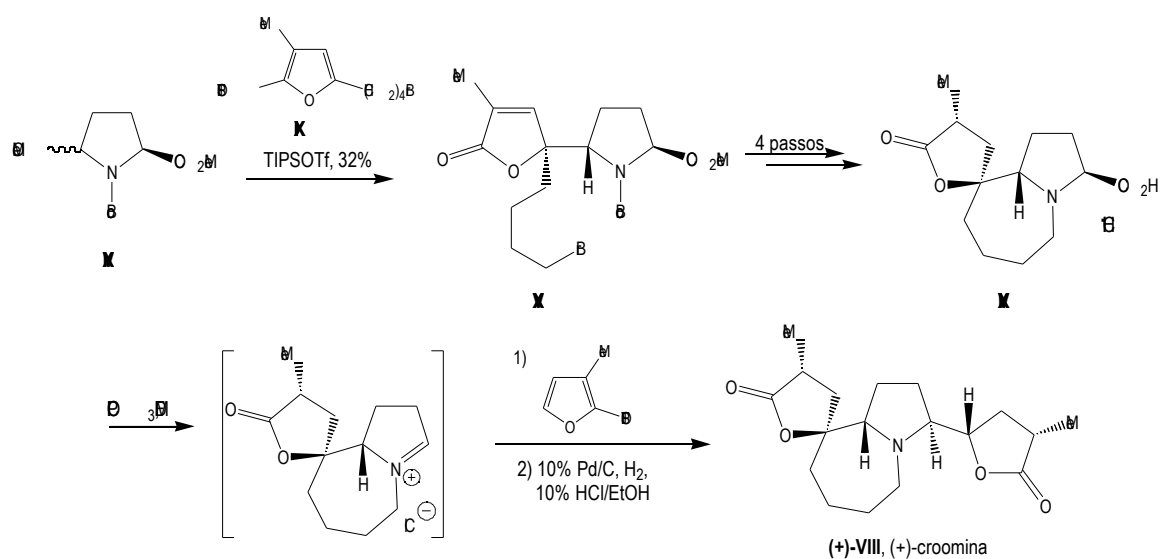
⁷ Yamamoto, Y.; Nakada, T.; Nemot, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 121-5.

⁸ En l'últim review d'aquests autors diuen que la diastereoselectivitat per a la mateixa reacció és de (8.5:1). Cita 5.

⁹ El fet de partir de la prolina racèmica no és obvi, ja que és més barat l'aminoàcid natural. Segurament aquests autors parteixen del natural però durant la síntesi racemitzava. Al llarg del capítol veurem que és difícil controlar l'estereoquímica del centre quiral en derivats d'aquest aminoàcid.

¹⁰ Martin, S.F.; Scott, K.B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7641-4.

la síntesi de (+)-croomina, **(+)-VIII** (Esquema 27).^{1b,c} En primer lloc, l'addició del sililoxifuran **XXIII** sobre el catió imini generat *in situ* a partir de l'alcoxicarbamat quiral **XXIV** porta a l'aïllament d'un únic producte, però només amb un 32% de rendiment.¹¹ La reacció transcorre de forma estereoselectiva per donar només el diastereòmer *treo* que prové de l'addició de **XXIII** per la cara contrària on es troba el grup carboxil en **XXIV**. En el penúltim pas, una segona reacció de Mannich viníloga permet construir el sistema de pirrolidinil-lactona sobre l'esquelet d'1-azabiclo[5.3.0]decà. La reacció transcorre amb un 47% de rendiment per donar una mescla separable 2:1, essent l'isòmer *treo* el majoritari. L'estratègia sintètica usada és curta, però els rendiments dels passos clau (molt per sota del 50%) i la baixa diastereoselectivitat aconseguida al final de la ruta sintètica fan disminuir considerablement l'eficàcia de la síntesi.



Esquema 27: Síntesi total de (+)-croomina. Martin.^{1b,c}

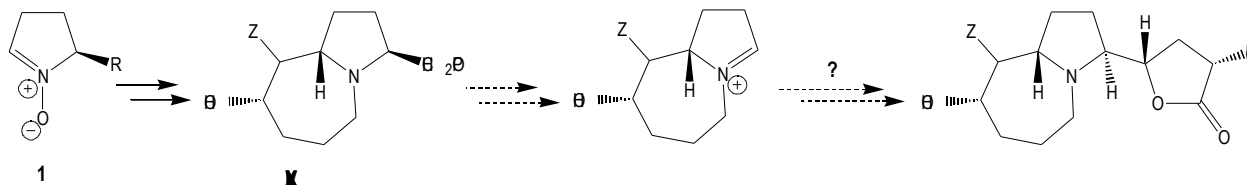
La diastereoselectivitat obtinguda, tant en els diferents models com en la síntesi total de (+)-croomina, és l'esperada segons diversos estudis publicats sobre reaccions d'addició de 2-trialquilxiloxifurans a diferents electròfils, també catalitzades per àcids de Lewis, i on també s'obtenen majoritàriament els isòmers *treo*,^{1c,12} que coincideixen amb l'estereoquímica relativa de la majoria d'esquelets de pirrolidinil-lactona presents en els alcaloides d'*Stemona* (Figura 1, pàg. 7).

La versatilitat i estereoselectivitat aconseguida amb les reaccions de Mannich viníloga i la possibilitat de construir l'esquelet de pirrolidinil-lactona en un sol pas, han plantejat la possibilitat d'incorporar aquesta metodologia en la nostra aproximació sintètica. L'estratègia que hem dissenyat pretén arribar a diferents alcaloides de forma enantioselectiva a partir de l'intermedi azabíclic comú **LXXXVI** (Esquema 16, pàg. 16) i utilitza com a pas clau una cicloadició 1,3-dipolar d'una nitrona tipus **1**, que és el precursor quiral, i per tant el responsable de l'inducció

¹¹ Els autors expliquen que no s'aprecia la formació de l'adducte *eritro*, però que sí que s'han pogut separar traces del diastereòmer que provindria de l'addició per la mateixa cara on es troba el grup carboxil en **XXIV**.

¹² En base a les geometries dels estats de transició proposats per diferents addicions nucleofíliques a compostos carbonílics, Martin i col·laboradors han realitzat diferents càlculs teòrics per explicar la diastereoselectivitat en les reaccions de Mannich vinílogues: Bur, S.K.; Martin, S.F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3445-7. Com que en el capítol 7 s'abardarà l'estudi de la síntesi de pandamarilactonina A i B fent ús d'una reacció aldòlica viníloga, l'estudi del curs estereoquímic de la reacció s'explicarà aleshores.

asimètrica. Per tant, generar en alguna etapa un catió imini per dur a terme l'addició d'un alcoxifuran tipus **11** implicaria sacrificar el centre estereogènic provinent de la nitrona (Esquema 28). D'altra banda, els resultats publicats de la reacció de Mannich viniloga sobre un catió imini azabíciclic no son esperançadors (Esquema 27).



Esquema 28: Alternatives per a l'aplicació de la reacció de Mannich viniloga en la nostra estratègia.

En el moment en que s'inicià aquest estudi, M. Closa estava avançant en la síntesi enantioselectiva vers els alcaloides d'*Stemona* emprant la nitrona derivada de l'L-prolinol, **4**, amb el què els intermedis amb esquelet d'1-azabíciclo[5.3.0]deca **XCI** i **XCII** (Esquema 19, pàg. 18) presentaven un grup hidroximetil en l'anell de pirrolidina. Per tant, l'estudi de la preparació de l'anell de butanolida de l'esquelet de pirrolidinil-lactona partint d'un grup hidroximetil en la posició de l'àtom de nitrogen de la pirrolidina va ocupar el primer objectiu del present treball. Calia esbrinar detalladament la diastereoselectivitat de les reaccions implicades.

Entre les rutes generals existents per a la síntesi de β -lactones, destaquen aquelles on l'anell en qüestió es forma a partir d'un epòxid convenientment substituït i un sintó derivat de l'àcid acètic.

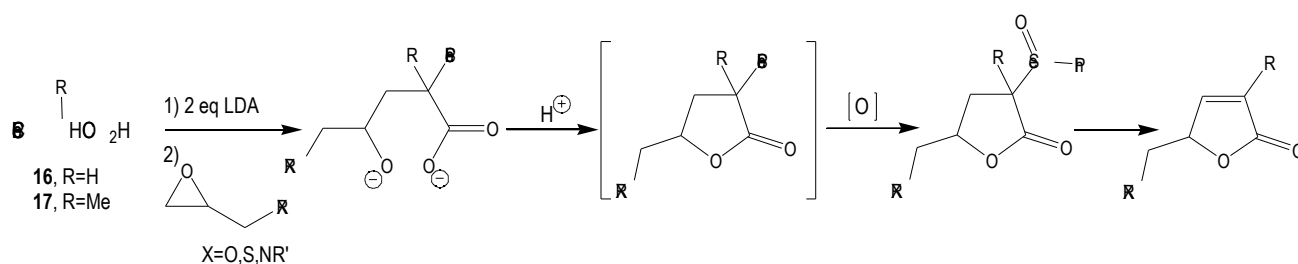
El gran interès per la química del sofre portà a considerar els carbanions de tioacetats com a potents sintons equivalents a l'àcid acètic. Així el 1974 Iwai i col·laboradors¹³ publiquen la condensació entre el dianió de l'àcid feniltioacètic i epòxids diferentment substituïts per donar directament l'anell lactònic que posteriorment es pot convertir en una 2(5H)-furanona mitjançant una eliminació *syn* estereoespecífica de l'àcid fenilsulfènic a més de 100 °C. Cap a finals dels 80 el grup de treball de Hanessian¹⁴ i el nostre¹⁵ publiquen l'ús de l'àcid fenilselenoacètic, **16**, en la síntesi de butanolides (Esquema 29). L'eliminació del corresponent selenòxid té lloc en condicions molt suaus, normalment a 0 °C i fins i tot a -10 °C. Aquesta metodologia permet obtenir butanolides homoquirals partint d'epòxids enantiopurs. Tots els anells de butanolida presents en l'estructura de molts dels alcaloides d'*Stemona* (Figura 1, pàg. 7) tenen un grup metil com a substituent en la posició 3, del grup carbonil. Per tal d'abordar-ne la seva síntesi aplicant el mètode desenvolupat pel nostre grup d'investigació caldrà utilitzar el dianió de l'àcid fenilselenopropiònic **17**.¹⁶

¹³ (a) Iwai, K.; Kawai, M.; Kosugi, H.; Uda, H. *Chem. Lett.* **1974**, 385-8. (b) Iwai, K.; Kosugi, H.; Uda, H.; Kawai, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 242-7.

¹⁴ Hanessian, S.; Hodges, P.J.; Murray, P.J.; Sahoo, S.P.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 754-5.

¹⁵ Figueredo, M.; Font, J.; Virgili, A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1881-6.

¹⁶ (a) Petragnani, N.; Ferraz, H.M.C. *Synthesis* **1978**, 476-8. (b) Kishimba, M.A.; Zwanenburg, B. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1994**, *113*, 21-8.

Esquema 29: Reacció entre epòxids i els dianions de **16** i **17**.

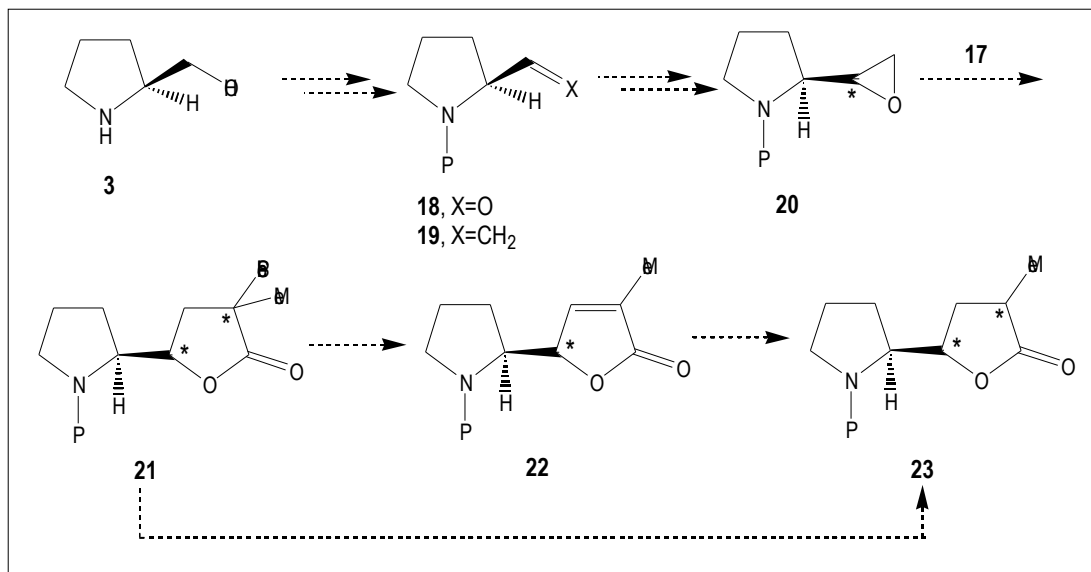
L'obtenció de la metilbutanolida es podrà fer a partir del fenilseleno derivat, per reducció de l'enllaç C-Se o a partir de la butanolida per hidrogenació del doble enllaç C=C. En les síntesis de l'esquelet de pirrolidinil-lactona descrites per Martin i Morimoto s'ha portat a terme aquesta última reacció i, en les diferents condicions utilitzades, la reducció del doble enllaç sempre té lloc de forma estereoselectiva per la cara menys impedida del sistema.

2. ESTRATÈGIA SINTÈTICA

Un cop escollits el mètode d'elaboració de l'anell de butanolida i la molècula model, calia portar a terme les transformacions convenients per tal de formar l'epòxid i aconseguir una bona diastereoselectivitat *treo/eritro*.

Tal i com ja s'ha dit, en la nostra ruta sintètica la formació de l'anell de lactona tindria lloc sobre un intermedi que ja presentés l'esquelet d'1-azabiciclo[5.3.0]decà, mitjançant un conjunt de transformacions estereocontrolades a partir d'un grup hidroximetil provinent de l'L-prolinol, **3** (Esquema 16, pàg. 16). Un bon model per estudiar la formació de l'esquelet de pirrolidinil-lactona és el mateix L-prolinol, ja que es tracta d'un compost comercial i assequible en forma enantiopura, que conté el grup funcional en de l'àtom de nitrogen i a més a més permetria portar a terme la formació de la butanolida de forma asimètrica.

L'esquema sintètic proposat (Esquema 30) comença amb la protecció de l'amina de l'L-prolinol, **3**, per portar a terme l'oxidació de l'alcohol a aldehyd, **18**, que, eventualment, es transformaria en el corresponent alquè, **19**. Caldria veure si la formació dels epòxids **20**, tant des de l'aldehyd com des de l'olefina, té lloc de forma diastereoselectiva. L'obertura de **20** amb el dianió de l'àcid fenilselenopropiònic **17** i la posterior lactonització, donaria lloc al compost bicíclic **21**. L'eliminació del Se per reducció directa de l'enllaç C-Se, o bé per oxidació-eliminació seguida d'una reducció del doble enllaç C=C, ens portaria al sistema de pirrolidinil-lactona desitjat, **23**, amb la generació d'un nou centre quiral del que també caldria determinar-ne l'estereoquímica relativa.

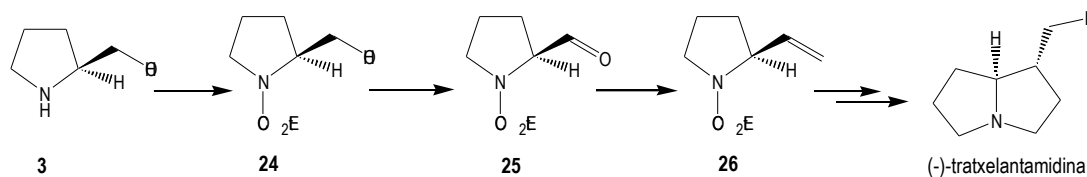


Esquema 30: Elaboració de la lactona a partir de prolinol.

3. OBTENCIÓ DE L'ESQUELET DE PIRROLIDINIL-LACTONA

3.1. Obtenció dels epòxids 27 i 28

En primer lloc calia protegir el grup amina de l'L-prolinol. El tipus de grup protector, tractant-se d'un model, en principi no importaria, sempre i quan fos compatible amb les diferents condicions de reacció que s'haguessin d'utilitzar al llarg de l'esquema sintètic proposat. Una revisió bibliogràfica va permetre trobar un treball d'Ikeda i col·laboradors, on es sintetitza un producte natural, la (-)-tratxelantamida,¹⁷ a partir de l'L-prolinol protegint-lo com a carbamat passant pels intermedis **25** i **26** equivalents a **18** i **19** que havíem proposat nosaltres (Esquema 31). L'ús del protocol descrit fins a **26** ens permetria avançar més ràpid en l'estudi sintètic desitjat.

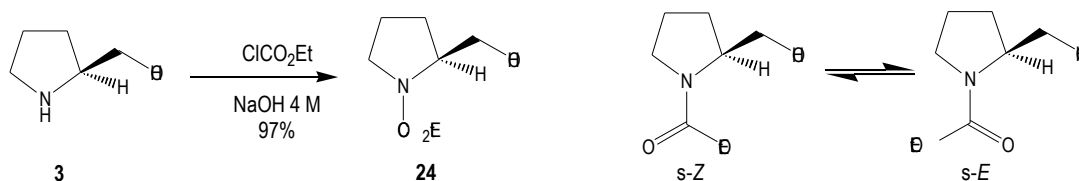


Esquema 31: Protocol que es seguirà fins l'obtenció de **26**.¹⁷

Així en primer lloc es va protegir l'amina de l'L-prolinol com a carbamat d'etil, **24**, amb un rendiment del 97%, seguint les condicions descrites per Ikeda (Esquema 32). L'estructura de **24** es confirmà per comparació de l'espectre de ¹H-RMN obtingut amb la descripció del mateix en l'article.¹⁷ Des del moment en que es protegeix l'amina com a carbamat, la rotació al voltant del nou enllaç C-N queda restringida com a conseqüència de la deslocalització electrònica, que obliga també a que els àtoms que hi participen es disposin en el mateix pla. La presència del grup

¹⁷ Sato, T.; Tsujimoto, K.; Matsubayashi, K.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2308-12.

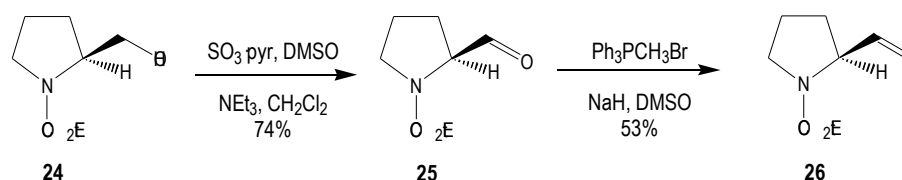
hidroximetil fa que ambdós rotàmers siguin diastereomèrics. Aquests a temperatura ambient s'estan intercanviant constantment, ja que la G del procés és petita,¹⁸ fent que els senyals en l'espectre de ^1H -RMN enregistrat a temperatura ambient siguin amples i poc resolts, fet que es repetirà en la resta de derivats sintetitzats a partir de **24**.



Esquema 32: Protecció de l'L-prolinol com a carbamat d'etil, **24**. La protecció com a carbamat origina la coexistència de rotàmers.

A continuació es portà a terme l'oxidació de l'alcohol **24** a l'aldehid **25** per posteriorment preparar l'olefina **26** (Esquema 33). Els autors utilitzen una modificació de l'oxidació de Swern ja que descriuen que l'ús de les condicions de Swern (DMSO-clorur d'oxalil) els porta a la racemització parcial de l'aldehid en qüestió, **25**. Així, sota atmosfera de N_2 , es disposà l'alcohol **24** en NEt_3 , DMSO i CH_2Cl_2 destil·lats, a 0°C i s'hi addicionà el complex de SO_3 -piridina. Passada una hora s'obtingué **25** amb un 74% de rendiment. La seva estructura es confirmà per comparació entre l'espectre de ^1H -RMN enregistrat i el descrit pels autors. La mesura d' $[\alpha]_D$ en les mateixes condicions descrites ens va permetre comprovar que no s'havia produït racemització, tot i l'existència d'un protó àcid en el centre quiral.

La formació de l'olefina **26** a partir del derivat carbonílic **25** és l'últim pas en què es va seguir el protocol del grup d'Ikeda¹⁷ (Esquema 31). La reacció de Wittig entre l'aldehid **25** i l'ilur de metiltrifenilfosfoni va transcórrer amb un 53% de rendiment.¹⁹ El producte **26** s'identificà per comparació de les dades de l'espectre de ^1H -RMN enregistrat i la mesura d' $[\alpha]_D$ obtinguda i les descrites a la bibliografia.¹⁷



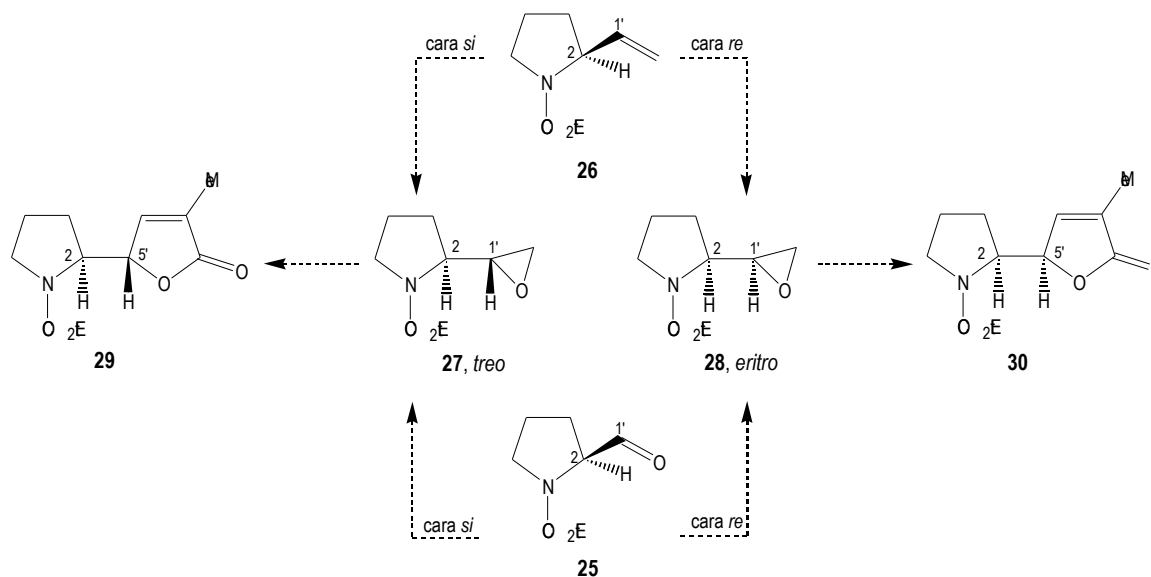
Esquema 33: Obtenció de l'aldehid **25** i l'olefina **26**.

Segons la metodologia dissenyada, la lactona s'obtidria per reacció d'un epòxid amb el dianió de l'àcid fenilselenopropiònic **17**. Calia doncs, estudiar la diastereoselectivitat en la reacció d'obtenció dels epòxids **27** i **28**, ja que l'estereoquímica relativa entre els protons 2 i 1' en l'epòxid es mantindria en els protons 2 i 5' de les lactones **29** i **30** (Esquema 34). L'obtenció de l'epòxid es podia realitzar per oxidació de la olefina **26** o bé a partir de l'aldehid **25**

¹⁸ El valor de la G per la rotació al voltant de l'enllaç CO-N en amides és de $18\text{-}22\text{ kcal mol}^{-1}$: Eliel, E.L.; Wilen, S.H.; Mander, L.N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ed. John Wiley & Sons Inc. **1994**, 620.

¹⁹ Els autors descriuen la reacció amb un 94% de rendiment, però aquest no s'aconsegüí tot i els repetits intents posant més o menys equivalents de base i la preocupació a l'hora d'aconseguir un medi el més anhidre possible. Una possible causa és la volatilitat de l'olefina.

mitjançant el mètode de Corey emprant l'ilur de sulfoni adient.²⁰ La presència del centre estereogènic C₂ de **25** i **26** fa que les dues cares del doble enllaç siguin diastereotòpiques i és l'únic responsable de l'asimetria que s'aconsegueixi en la formació dels epòxids. Segons es doni l'aproximació del reactiu d'epoxidació o metilenació, per la cara *re* o la *si*, s'obtidria el diastereòmer *eritro*, **28**, o *treo*, **27**, respectivament. Donat que en els precursors de l'epòxid hi ha lliure rotació al voltant de l'enllaç C₂-C_{1'}, és difícil predir quina de les dues aproximacions serà més favorable. És l'isòmer *treo*-**27**, el que ens portaria a la lactona **29** també amb relació *treo* entre els protons 2 i 5', al igual que els corresponents protons en el sistema de pirrolidinil-lactona dels alcaloides de stemonina, croomina i stemospironina.

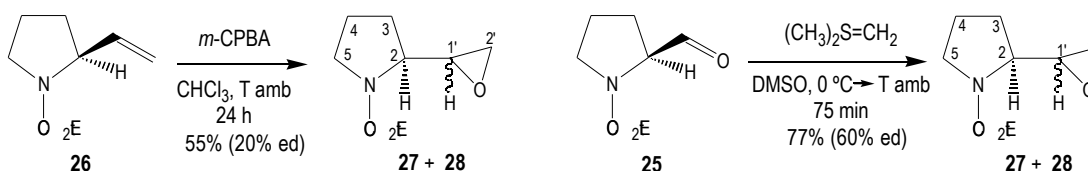


Esquema 34

En primer lloc s'assajà l'obtenció dels epòxids a partir de **26**. L'oxidació de **26** amb *m*-CPBA en el si de CH₂Cl₂ a temperatura ambient durant 24 h rendí un cru format per la mescla dels diastereòmers **27** i **28** (Esquema 35). Aquesta mescla s'aconseguí separar en part per cromatografia en columna de gel de sílice, sent el primer epòxid que elueix el majoritari. El rendiment global de la reacció és del 55% i té lloc amb un excés diastereomèric del 20%. L'intent de millorar la diastereoselectivitat duent a terme l'epoxidació a més baixa temperatura (des de -20 °C a 0 °C) no resultà.

L'opció d'obtenir-los a partir del derivat carbonílic **25** ens permetria escurçar en un pas la seqüència sintètica. Al tractar aquest aldehid amb l'ilur de sulfoni també s'obtingué una barreja dels epòxids. El primer que elueix també és el majoritari, el rendiment global de la reacció és del 77% i l'excés diastereomèric del 60%.

²⁰ Corey, E.J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353-64.

Esquema 35: Síntesi dels epòxids **27** i **28**.

Mitjançant el mètode de Corey es van millorar molt els resultats, tant en quan a rendiment com en la diastereoselectivitat facial. Ara calia determinar si l'epòxid majoritari que es forma és l'estereoisòmer *trans* desitjat. Cal fer constar que el reactiu d'epoxidació s'aproxima majoritàriament per una cara en l'aldehid que és la contrària per la que s'aproxima a l'olefina, ja que en ambdós casos s'obté el mateix epòxid com a majoritari.

3.1.1. Assignació estructural dels epòxids **27** i **28**

La caracterització dels epòxids **27** i **28** va ser completa per les seves dades espectroscòpiques i ambdós presentaren una anàlisi elemental correcta. En els espectres de masses s'observa el pic molecular ($m/z=185$), el pic que indica la pèrdua del grup oxiranil ($m/z=142$) i el corresponent a l'anell de pirrolidina ($m/z=90$). Els espectres d'IR de **27** i **28**, presenten una banda aguda intensa a 1694 i 1701cm^{-1} respectivament, corresponent al grup carbonil del carbamat, i diferents bandes entre 1270 i 840cm^{-1} corresponents a l'oxirà.

L'assignació dels senyals dels espectres de RMN de protó i carboni es va fer amb l'ajut d'experiments monodimensionals tipus DEPT i bidimensionals tipus COSY i de correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$.

En els espectres de ^1H -RMN (Figura 3) s'observa que la resolució de les absorcions a temperatura ambient és molt baixa per ambdós estereoisòmers. Al disminuir la temperatura, la interconversió es pot fer suficientment lenta com per observar els dos rotàmers totalment diferenciats. Per comparació amb els corresponents precursors, apart de les absorcions corresponents a l'anell de pirrolidina i al grup etil del carbamat, mostren absorcions entre 3.2 i 2.4 ppm corresponents als protons oxirànics.

En l'espectre COSY de l'epòxid **28** (Figura 4), el multiplet a 3.59 , que correspon a l' H_2 , el més desapantallat dels protons α -nitrogen, presenta acoblament amb un dels multiplets del conjunt d'absorcions entre 2.6 - 3.0 . De l'absorció complexa entre 3.2 i 3.5 podem assignar el protó H_2 de l'altre rotàmer, la resta, que no presenten l'acoblament en qüestió, queden assignats com a protons H_5 . Pel què fa als protons de l'epòxid, l'acoblament amb un dels senyals α -nitrogen de l'anell de pirrolidina ens permet assignar les absorcions a 2.95 i 2.87 com a H_1 , en cadascun dels rotàmers, així els multiplets restants corresponen als H_2 .

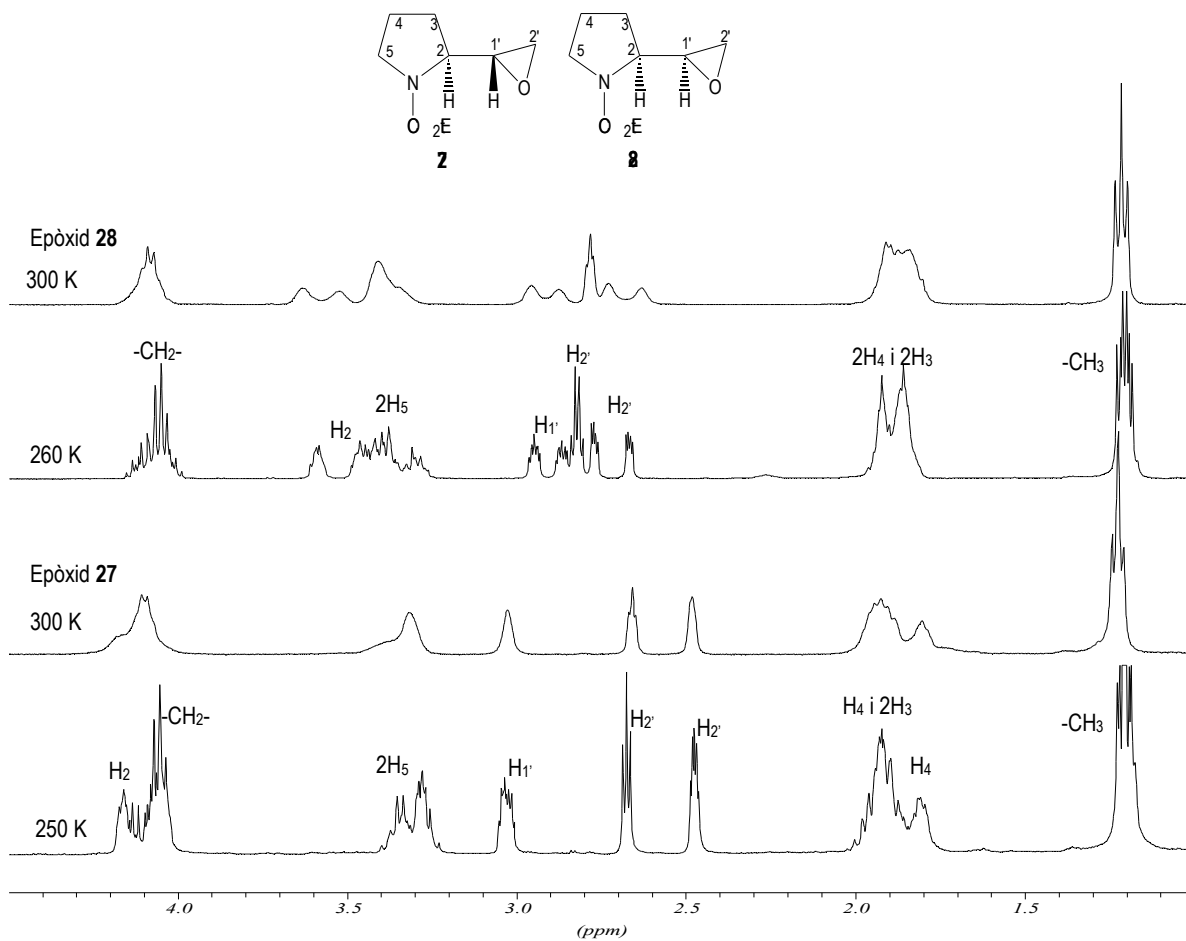


Figura 3: Espectres de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de **27** i **28** a diferents temperatures.

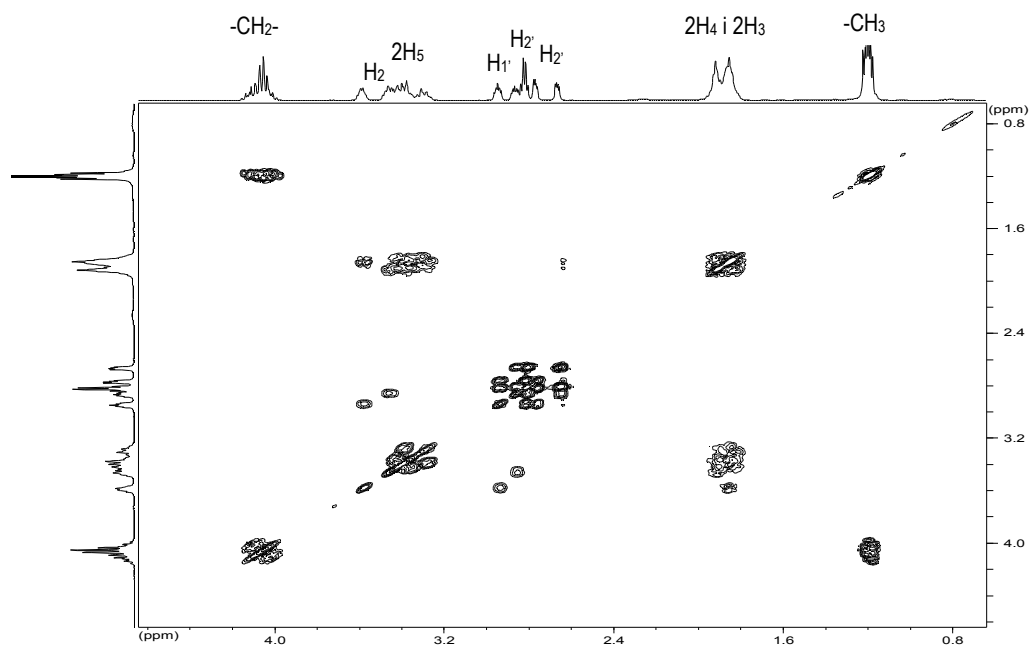


Figura 4: Espectre COSY (400 MHz, CDCl₃, 260K) de **28**.

Mitjançant l'espectre de correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ de **28** (Figura 5) s'han assignat les absorcions dels àtoms de carboni. Els quatre senyals a 52.7, 52.4, 48.0 i 47.7 són els de l'epòxid, sent els $\text{C}_{1'}$ de cada rotàmer els que apareixen a més grans. La següent parella de senyals al voltant de 58.0 ppm, correspon al C_2 .

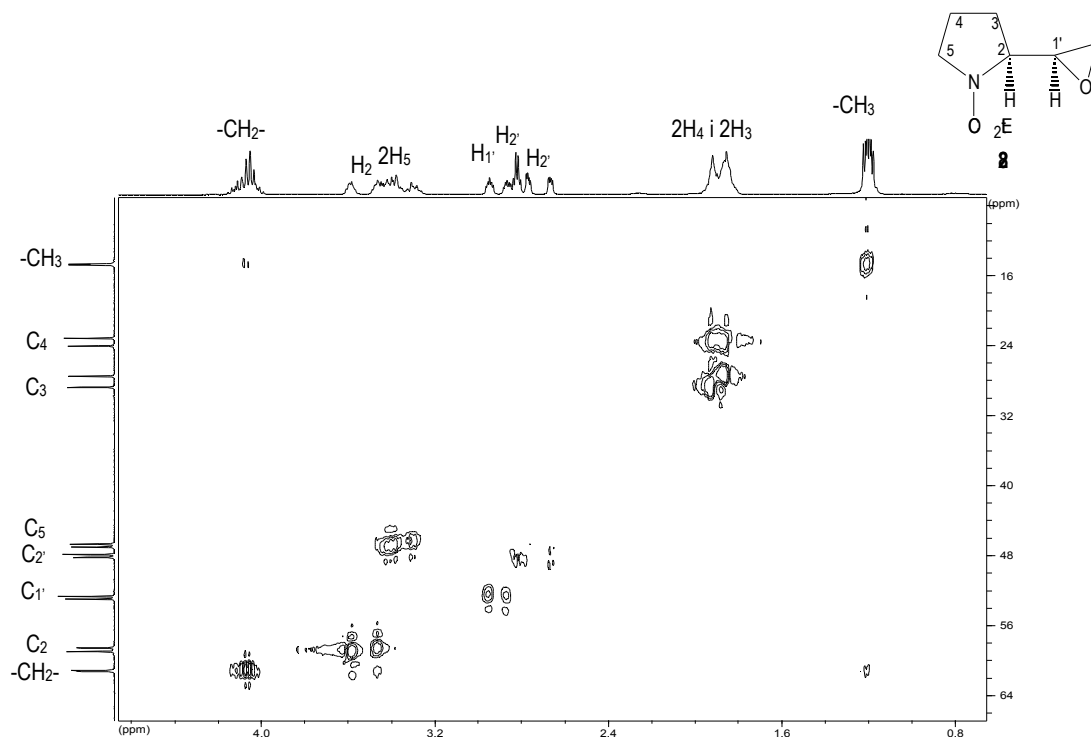


Figura 5: Espectre de correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (400 MHz, CDCl_3 , 260 K) de **28**.

La correlació entre els carbonis i protons d'un rotàmer i la presència d'acoblament de protons que han de pertànyer al mateix rotàmer ha fet possible la diferenciació, en part, de dues sèries de senyals corresponents a cadascun dels rotàmers en relació pràcticament de 1:1, però sense poder dur a terme la identificació de cadascun d'ells, principalment degut a la lliure rotació al voltant de l'enllaç $\text{C}_2\text{-C}_{1'}$.

Pel que fa a la caracterització estructural del seu diastereòmer **27** s'ha dut a terme enregistrant els mateixos experiments espectroscòpics. El més rellevant és que comparant els espectres de ^1H -RMN de **27** i **28** (Figura 3) veiem que en l'espectre del compost **27** apareixen menys absorcions, això és degut a que la d'un mateix protó en cadascun dels rotàmers és molt semblant. A la Taula 1 es resumeix l'assignació de les diferents absorcions de carboni en ambdós epòxids.

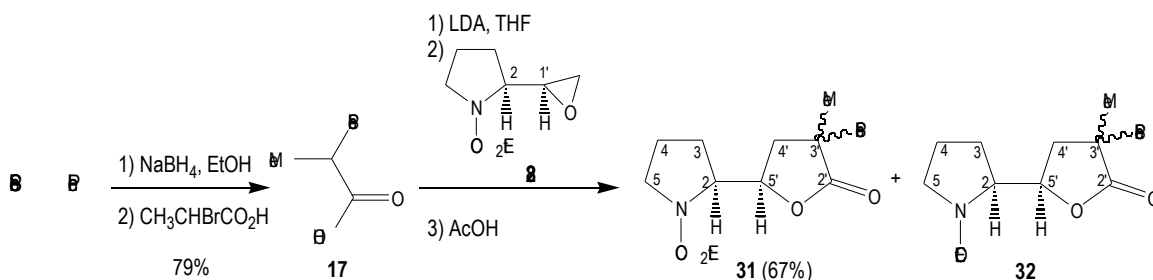
Taula 1: Valors del desplaçament químic dels espectres de ^{13}C -RMN dels epòxids **27** i **28**.

	(ppm)								
	$-\text{CO}_2\text{Et}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$	C_2	$\text{C}_{1'}$	$\text{C}_{2'}$	C_5	C_3	C_4	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$
28	155.7/155.4	61.0/60.9	58.8/58.3	52.7/52.4	48.0/47.7	46.8/46.5	28.6/27.3	23.8/23.0	14.6/14.5
27	155.7/155.3	61.0	55.8/55.7	53.9/53.8	44.4/44.2	46.9/46.7	28.7/28.4	24.1/23.4	14.7/14.6

Malgrat haver realitzat la interpretació completa dels espectres de RMN dels epòxids **27** i **28** no es pot deduir l'estereoquímica relativa del nou centre estereogènic (C_{1'}). Com que ambdós diastereòmers són olis, no es pot realitzar un anàlisi per difracció de raigs-X; és per això que la determinació de l'estereoquímica d'aquests dos diastereòmers no tindria lloc fins que no s'obtingués algun derivat dels mateixos que fos sòlid. Mentrestant s'avança en l'estudi emprant l'epòxid majoritari, que com es veurà a continuació és l'*eritro*-**28**, i donat que l'obtenció a partir del derivat carbonílic **25** escurça la seqüència un pas i es dona amb bon rendiment, aquesta via fou la que s'escalà per preparar més epòxid **28** i poder sintetitzar els següents derivats.

3.2. Obtenció de la butanolida **30**

La reacció de formació de l'anell de lactona es portà a terme mitjançant l'obertura nucleòfila de l'epòxid amb el dianió de l'àcid fenilselenopropiònic, **17**. L'àcid es preparà d'acord amb el procediment de síntesi del fenilselenoacètic, descrit per Reich i col·laboradors,²¹ fent reaccionar fenilselenur sòdic, preparat *in situ* per acció d'hidrur de bor i sodi sobre difenildiseleni, amb l'àcid 2-bromopropiònic (Esquema 36).



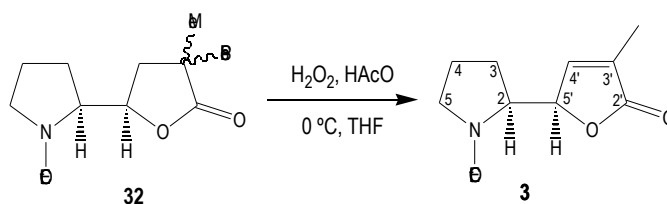
Esquema 36: Obtenció de la fenilselenobutanolida **31**.

Per a la formació de l'anell de butanolida, l'àcid **17** es tractà amb 2 equivalents de LDA, i després s'hi afegí l'epòxid **28** i es deixà condensar a temperatura ambient. Al cap de dues hores s'acidificà la mescla de reacció amb àcid acètic glacial i s'escalfà a reflux de THF tota la nit. El cru obtingut es purificà a través d'una columna de gel de sílice. S'obté **31** amb un 67% de rendiment, i una altre fracció més polar (10% del pes del cru obtingut) que es caracteritza per tenir similars bandes d'absorció en l'espectre de ¹H-RMN que **31** però més resoltes.

Cal comentar que el producte **31** pot correspondre a la mescla de diastereòmers, epímers a C₃, i que no es van intentar separar, ja que aquest centre estereogènic es perdrà o es veurà modificat en les etapes posteriors. A més aquest compost segueix presentant la mateixa dificultat que el seu precursor en relació a la interpretació de les dades de RMN, degut a la rotació restringida del carbamat. Per això la seva caracterització definitiva serà en base al producte de la seva oxidació (es veurà a continuació).

²¹ Reich, H.J.; Chow, F.; Shah, S.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6638-47.

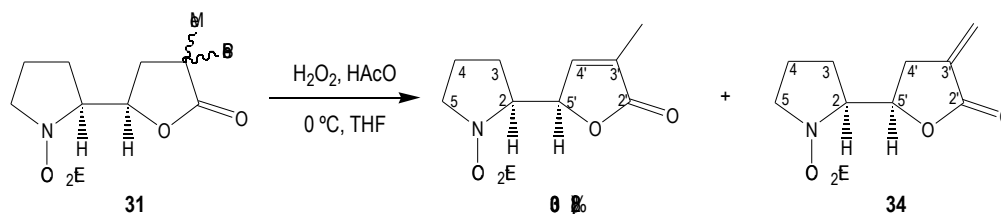
La caracterització completa del subproducte **32** no s'ha dut a terme, però sí que s'ha intentat descobrir de quin compost es tracta. Altres productes que també es podrien esperar d'aquesta reacció, serien l'hidroxiàcid (si la lactonització no ha tingut lloc de forma completa) o el producte de desprotecció de l'àtom de nitrogen. El primer seria soluble en medi bàsic i el segon, tractant-se de l'amina lliure, seria soluble en medi àcid; la insolubilitat del subproducte en ambdues condicions descartà les dues possibles estructures proposades. La comparació de l'espectre del subproducte amb el de **31** permet veure que apareixen els senyals corresponents als protons de l'esquelet de pirrolidinil-lactona, senyals aromàtiques, i senyals corresponents a H₂ i H_{5'} però a més gran que en **31** i que l'absorció metilènica del grup etil (quartet) apareix a 2.2 ppm enlloc d'absorbir a 4.0 ppm que es el que li correspondria si es tractés d'un carbamat. Amb aquest últim punt i la millor resolució de l'espectre, s'assigna com a **32** amb l'amina protegida no com a carbamat (N-CO-O-Et) sinó com a amida (N-CO-Et). Per tal de treure'n més informació es portà a terme l'oxidació-eliminació i es va obtenir la butenolida corresponent **33** (Esquema 37) que tractant-se d'un únic diastereòmer i per tant presenta espectres més senzills. En l'espectre IR de **33** apareixen dues senyals de carbonil a 1753 i 1635 cm⁻¹, la primera correspon a la lactona i la segona a l'amida, més pobre en electrons que el carbamat (que en els epòxids **27** i **28** apareixia a 1700 cm⁻¹).



Esquema 37: Oxidació del subproducte **32**.

La formació del subproducte **32** no és rellevant, ja que en la seqüència sintètica dels alcaloides la reacció que ara ens ocupa es portaria a terme sobre una amina terciària amb esquelet d'1-azabiclo[5.3.0]deca i no sobre un carbamat.

L'oxidació de **31** amb excés d'H₂O₂ i catàlisi àcida²² portà a la butenolida **30** amb un 82% de rendiment i, ocasionalment, es van detectar traces de l' -metil- -butirolactona **34**, producte de l'eliminació del selenòxid intermedi en *exo* (Esquema 38).



Esquema 38: Obtenció de **30** per oxidació de **31**.

²² Reich, H.J.; Renga, J.M.; Reich, I.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434-47.

3.2.1. Assignació estructural i estereoquímica de **30**

Aquest compost s'ha caracteritzat completament i presenta l'anàlisi elemental correcta. L'espectre IR presenta dues bandes intenses a 1687 i a 1764 cm^{-1} , corresponents al carbonil del carbat i al de la lactona, -insaturada respectivament. L'espectre de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) a temperatura ambient presenta un conjunt d'absorcions en forma de bandes poc resoltes però s'ha aconseguit l'assignació de tots els senyals per analogia amb l'epòxid precursor. Són corroborants de l'anell de butenolida el senyal ample a 7.01, que correspon a l' H_4 , les dues bandes amples (1H) a 5.03 i 5.29 que corresponen a l' H_5 , -oxigen i a més a més al lílic, i per últim la presència d'un singlet (3H) a 1.90 del metil al lílic. En l'espectre de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) a temperatura ambient la resolució no és bona, però els senyals que apareixen a 147.1 i 130.5 corresponen als carbonis olefínics C_4 i C_3 , respectivament, el de 81.0 al C_5 i el senyal del carboni del grup metil al lílic surt a 10.6. L'assignació completa s'ha dut a terme amb l'ajut d'un experiment DEPT.

En l'espectre de ^1H -RMN el protó H_5 apareix totalment desdoblada, la integral relativa de cada sèrie de senyals permet comprovar que en **30** un dels rotàmers és més estable que l'altre, en una relació de poblacions 2.8:1.

Altre cop, mitjançant les dades enregistrades no es pot determinar l'estereoquímica relativa entre els centres estereogènics 2 i 5'. Però el compost **30** és sòlid i es pogué dur a terme l'estudi per difracció de raigs-X (Figura 6). Aquest estudi va ser complex i no es va disposar del resultat definitiu fins passat un temps, quan ja s'estava avançant en el que suposa el següent capítol d'aquesta Tesi. Finalment es va concloure que el cristall analitzat presenta simetria de reflexió, el que implica que la cel·la unitària està formada pels dos enantiòmers (i per tant la mostra analitzada es tracta d'un racemat) i que l'estereoquímica relativa del compost és *eritro*.

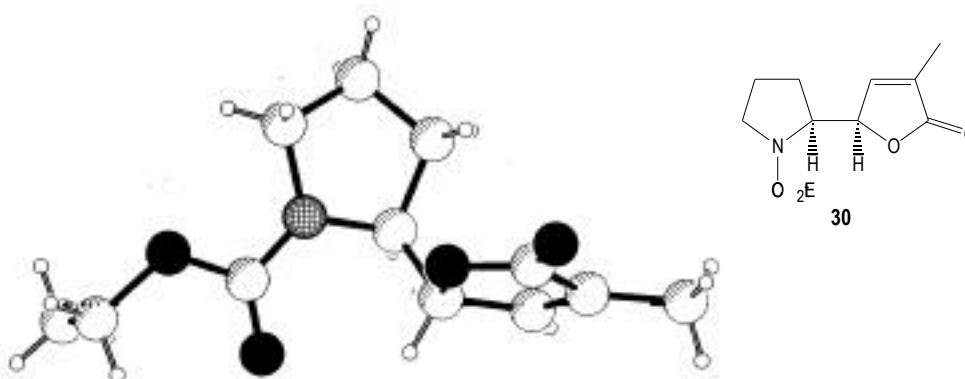
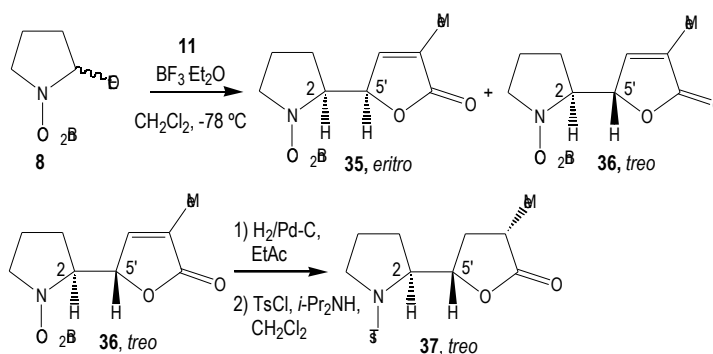


Figura 6: El raigs-X estableix l'estereoquímica relativa *eritro* en **30**.

Cal constatar que el prolinol racèmic no és comercial, per això en els estudis model d'obtenció dels epòxids vàrem utilitzar com a substrat de partida l'enantiòmer més barat, que és el que deriva de l'aminoàcid natural L-prolina. A l'obtenir l'aldehid **25** i l'alquè **26** es mesurà el valor d' $[\alpha]_D$ i de la seva comparació amb els valors descrits en la bibliografia¹⁷ es va concloure que eren òpticament purs. L'àtom d'hidrogen del centre estereogènec en **25** i **26** és relativament àcid. En la reacció d'epoxidació de **26** amb *m*-CPBA en medi àcid no és previsible que es produeixi racemització, però quan s'utilitzen les condicions de Corey per la metilenciació de **25**, el medi és bàsic i la racemització és

més probable. Aquest fet es comprovà mesurant l' $[\alpha]_D$ de l'epòxid obtingut per aquest mètode que donà zero. Curiosament, el mateix aldehyd **25** no s'altera en les condicions de la reacció Wittig, que són similars a les de Corey, sent l'ilur utilitzat la única diferència. Malgrat tot, en aquest estudi la racemització no representa cap problema que s'hagi de resoldre, ja que l'acidesa del protó α -nitrogen no serà tant accentuada en l'intermedi amb esquelet d'1-azabicyclo[5.3.0]deca de la seqüència sintètica dels alcaloides. La determinació de la configuració relativa *eritro* de la butenolida **30** permet assignar la de l'epòxid precursor **28** com a *eritro* i la del seu diastereòmer **27** com a *treo*.

Com ja s'ha dit, els primers en assajar la formació de l'esquelet de pirrolidinil-lactona foren Martin i col·laboradors,⁶ i en l'estudi realitzat tampoc varen poder establir l'estereoquímica en base a les dades espectroscòpiques. Les butenolides **35** i **36** que obtenen no són sòlides, però determinen l'estereoquímica relativa del derivat majoritari transformant-lo en la sulfonamida cristal·lina **37** per hidrogenació catalítica de **36** i posterior tosiliació (Esquema 39). El difractograma de raigs-X de **37** estableix que l'estereoquímica relativa és *treo*. La comparació de les dades espectroscòpiques d'ambdós diastereòmers i posteriorment d'altres productes anàlegs^{1c} permet observar una certa tendència. En *treo-36* tant la δ del C_{5'} com la del H₂ és més gran que la dels corresponents en *eritro-35* mentre que la δ del H₅ i la del C₂ són més petites que les corresponents en *eritro-35*.



Esquema 39: Assignació estereoquímica per derivatització. Martin.⁵

A la Taula 2 es mostren els desplaçaments químics a comparar de les nostres butenolides i dels epòxids precursors amb les butenolides **35** i **36** (Figura 7). Veiem que en la butenolida **29** i en l'epòxid **27**, tant la δ del H₂ com la del C_{5'} (C_{1'} en l'epòxid) és més gran que la dels corresponents en la butenolida **30** i l'epòxid **28**, mentre que les δ del C₂ són més petites que les corresponents en **30** i **28**. Pel què fa a la δ del H₅ (H_{1'}) en la butenolida **30** és més gran que en la del diastereòmer **29**, tot i que en els epòxids precursors és al contrari, probablement conseqüència d'un canvi de conformació entre la butenolida i el precursor.

Amb tot, es conclou que la diastereoselectivitat aconseguida en ambdós mètodes d'obtenció dels corresponents epòxids no és la desitjada per preparar els alcaloides objectiu

Taula 2: Comparació de les d'absorció dels mateixos protons i carbonis en els epòxids **27** i **28** i en les butenolides **29** i **30**, amb les corresponents en les butenolides **35** i **36** que descriuen Martin i col·laboradors.

	(ppm)			
	H ₂	H _{5'} o H _{1'}	C ₂	C _{5'} o C _{1'}
35, eritro	4.05 i 4.09	5.45	59	83.2
36, treo	4.32 i 4.34	5.15 i 5.23	58	85.1
30, eritro	3.95	5.03 i 5.29	58.9	81.0
29, treo	4.27	5.11 i 5.29	57.9	82.8
28, eritro	3.59 i 3.48	2.95 i 2.87	58.3 i 58.8	52.4 i 52.7
27, treo	4.00-4.25	3.04	55.7 i 55.8	53.9

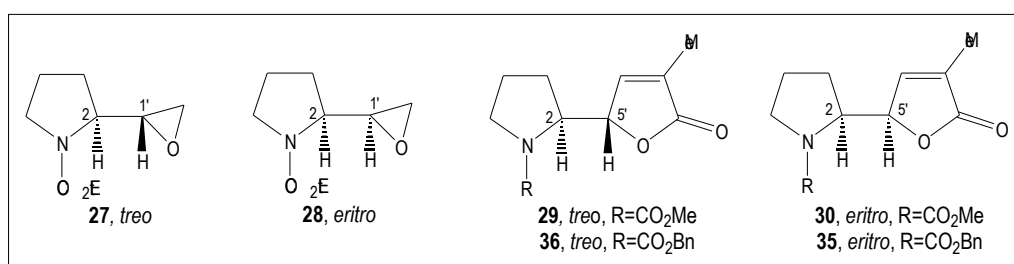
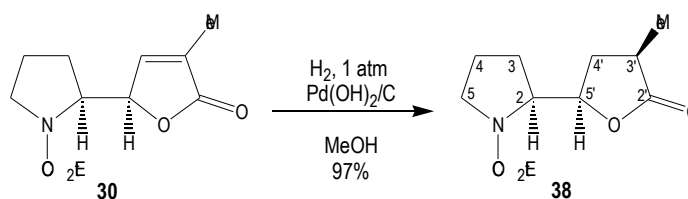


Figura 7

3.3. Obtenció de la butanolida **38**

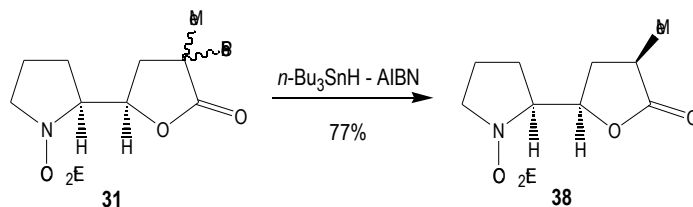
La reducció del doble enllaç de l'anell de butenolida en molècules anàlogues a **30** l'han portat a terme de manera estereoespecífica per la cara menys impedida de la lactona, tant el grup de treball de Martin^{1b,c} com el de Morimoto.⁴ Martin redueix el doble enllaç i desprotegeix el nitrogen de *treo*-**36** per hidrogenació catalítica utilitzant com a catalitzador Pd/C en el si d'acetat d'etil amb un 82% de rendiment, i l'intermedi **XXV**, de la síntesi total de la croamina, l'hidrogena amb Rh/C amb un 98% (Esquema 27, pàg. 25). Morimoto redueix *treo*-**14** amb NaBH₄ i NiCl₂ en el si de MeOH amb un 91% (Esquema 26, pàg 24).

En aquest treball la hidrogenació catalítica de **30** usant el catalitzador de Pearlman, Pd(OH)₂/C, en el si de metanol també transcorre de forma estereoselectiva. S'obté un sòlid blanc que s'identifica com **38** amb un 97% de rendiment (Esquema 40).



Esquema 40: Obtenció de **38** per hidrogenació de **30**.

Com ja s'ha comentat es podria estudiar també l'obtenció de la butanolida per reducció de l'enllaç C-Se de **31**. Existeixen diferents mètodes de reducció d'enllaç C-Se, un dels més utilitzats consisteix en l'ús d'hidrur de tributilestany, seguint un mecanisme radicalari iniciat per AIBN.²³ Amb aquest mètode s'obté un cru que purificat a través de columna de gel de sílice rendeix **38** de forma estereoselectiva amb un 77% de rendiment, amb el què s'escurça en un pas la síntesi (Esquema 41).



Esquema 41: Obtenció de **38** per reducció de l'enllaç C-Se de **31**.

Al assajar la reducció de **30** encara desconeixiem la seva estereoquímica *eritro*, els resultats obtinguts fan preveure que si haguéssim reduït la butenolida *treo*-**29**, la hidrogenació tindria lloc de forma estereoselectiva per la cara menys impedida donant lloc a la butanolida **39** (Figura 8), amb l'estereoquímica relativa 2,3' i 5' que presenten els alcaloides.

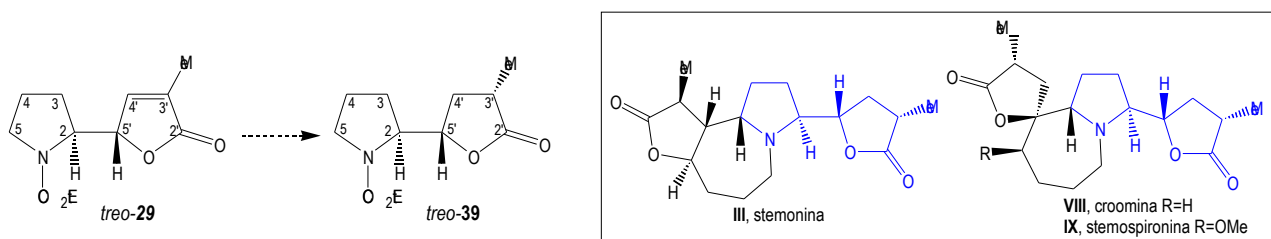


Figura 8

3.3.1. Assignació estructural i estereoquímica de **38**

La caracterització de **38** s'ha realitzat de forma completa gràcies a les dades espectroscòpiques i l'anàlisi elemental correcta. L'assignació dels senyals de protó i carboni en els espectres de RMN s'ha fet amb l'ajut d'experiments monodimensionals n.O.e. i dels bidimensionals COSY i correlació ¹H/¹³C.

En l'espectre de ¹H-RMN (Figura 9), dos multiplets a 4.47 i 4.66 corresponents a l'H₅ en cadascun dels rotàmers donen evidència de la diferència d'estabilitat (2.5:1). Mitjançant la realització de diferents experiments n.O.e. es pot determinar a quina absorbeix cada H₄ i establir així l'estereoquímica relativa entre el nou centre quiral i el que ja tenia la butenolida precursora. Al irradiar H₅, s'observa efecte n.O.e. significatiu sobre els senyals corresponents a

²³ Clive, D.L.J.; Chittattu, G.F.; Farina, V.; Kiel, W.A.; Menchen, S.M.; Russell, C.G.; Singh, A.; Wong, C.K.; Curtis, N.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4439-47.

H_2 , H_3 , i un H_4 . L'existència d'efecte n.O.e. entre H_3 i H_5 implica que es troben en *cis*. Corroborar que la hidrogenació s'ha produït per la cara menys impedida de la lactona. L'efecte n.O.e. d' H_5 sobre un dels H_4 ens permet assignar aquest multiplet a 2.41 al H_4 . Per eliminació, el multiplet a 1.64 correspon al H_4 . La irradiació del H_4 , provoca efecte n.O.e. sobre el senyal del metil, confirma que es troben en *cis*.

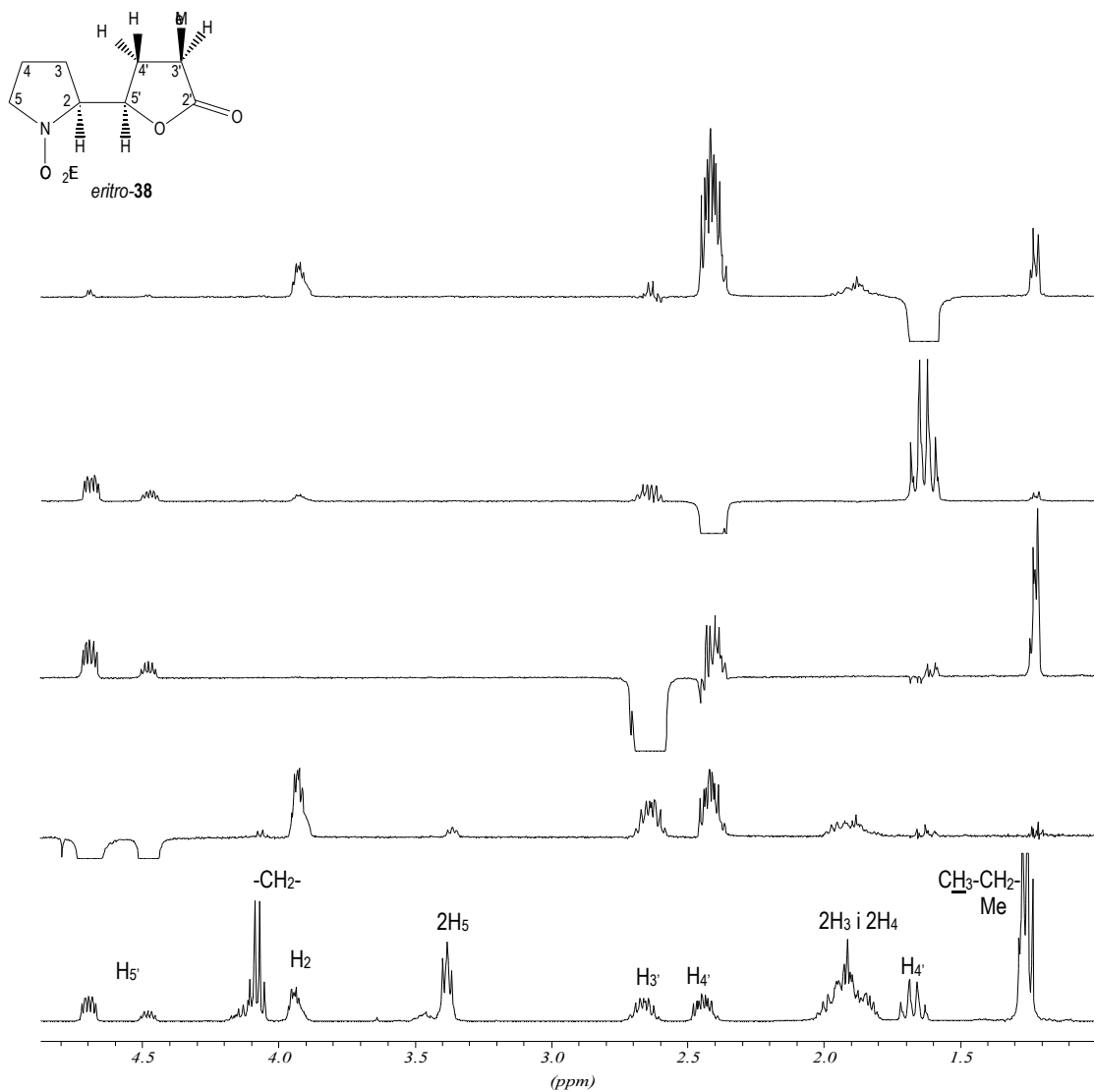


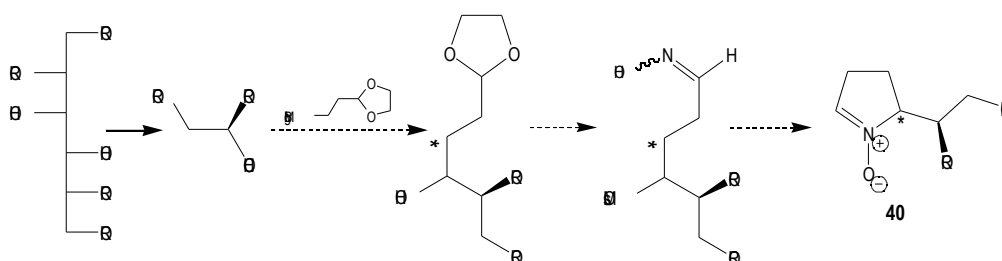
Figura 9: n.O.e. (400 MHz, CDCl₃, 250 K) de **38**.

4. CONSIDERACIONS FINALS

Amb l'obtenció i l'assignació de l'estereoquímica del compost **38** es donà per acabat el primer objectiu d'aquest treball. Malauradament la diastereoselectivitat aconseguida en les dues reaccions assajades per a obtenir els epòxids no és l'adequada per obtenir la configuració relativa del sistema de pirrolidinil-lactona dels alcaloides d'*Stemona*.

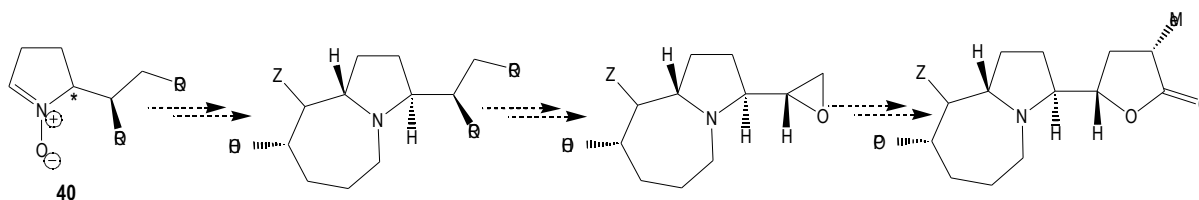
Com a conseqüència d'aquests resultats, i davant la necessitat d'obtenir una nitrona quiral tipus **1** a escala de multigram, actualment en el nostre grup d'investigació, P. Blanco està treballant en la síntesi de la nitrona **40** (Esquema

42).²⁴ Aquesta nitrona és sintèticament equivalent a **1**, però en la seva estructura ja presenta una cadena d'1,2-dihidroxietil amb l'estereoquímica controlada per a poder obtenir l'epòxid adient que ens portaria a l'esquelet de pirrolidinil-lactona amb l'estereoquímica relativa *treo* dels alcaloides d'*Stemona*. L'estratègia dissenyada té com a pas clau l'addició d'un magnesià al D-gliceraldehid per posteriorment obtenir l'oxima representada que per *N*-alquilació intramolecular portaria a la formació de la nitrona **40**. La diastereoselectivitat facial en l'addició del magnesià en funció dels grups protectors i les condicions de reacció, serà l'etapa que determinarà l'estereoquímica de la nitrona.



Esquema 42: Alternativa emprada per a sintetitzar una nitrona tipus **1** a escala de multigram.

Un cop sintetitzada la nitrona **40**, es podria procedir a la formació de l'esquelet d'1-azabiciclo[5.3.0]decà, i mitjançant el mètode de lactonització estudiat en aquest capítol, obtenir la butanolida desitjada de forma estereoespecífica (Esquema 43).



Esquema 43

²⁴ P. Blanco. Tesi Doctoral en curs. Universitat Autònoma de Barcelona.