

Les plantes de la família Stemonaceae s'han utilitzat a la medicina tradicional de la Xina i del Japó per al tractament de malalties respiratòries (com la tos seca, tubercuosis i bronquitis). Fins al moment s'han aïllat 56 alcaloides d'*Stemona* de plantes d'aquesta família i alguns han presentat activitat insecticida, antiparasitària i neuromuscular.

Els alcaloides d'*Stemona* són policíclics i la gran majoria es caracteritza per incorporar en la seva estructura un nucli d'1-azabicyclo[5.3.0]decà així com un o més anells d' α -metil- γ -butirolactona. S'ha abordat la síntesi total de 7 d'ells però la majoria de síntesis descrites són llargues, complexes i amb rendiments baixos.

Una de les línies de recerca del nostre grup d'investigació va dirigida a la síntesi d'aquests alcaloides. A partir d'un intermedi azabicyclíc comú es preten arribar a diferents alcaloides del grup Stemoamida (que presenten un anell de lactona fusionat al sistema azabicyclíc) i Tuberostemospironina (que presenten un anell de lactona unit de forma espirànica). L'estratègia dissenyada utilitza com a pas clau, per a la construcció de l'esquelet d'1-azabicyclo[5.3.0]decà, una reacció de cicloadició 1,3-dipolar entre un *N*-òxid de pirrolina substituït a la posició 5 (quiral) i un compost carbonílic α,β -insaturat de 6 àtom de carboni (7 si es tracta d'una molècula cetona) convenientment funcionalitzat a la posició 6 (7) amb un bon grup sortint.

Per tal de seguir avançant en l'estudi sintètic vers aquests alcaloides ens vam proposar assajar la formació dels anells de lactona fusionat i espirànic entre els intermedis azabicyclícs sintetitzats en el nostre grup. Amb aquest objectiu hem preparat una sèrie d'intermedis model (derivats de l'*N*-òxid de pirrolina) amb l'esquelet d'1-azabicyclo[5.3.0]decà i diferents configuracions relatives dels seus centres estereogènics. En ambdós estudis de formació dels anells de lactona s'ha pogut constatar que l'amina terciària dificulta les transformacions que es pretenen realitzar, ja sigui per la seva gran nucleofília i basicitat com per la facilitat d'oxidar-se.

Aquests resultats han portat a modificar l'estratègia sintètica original vers els alcaloides d'*Stemona* portant el nitrogen de l'azabicyclíc protegit en forma de lactama. S'han preparat els intermedis 2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0]decà amb la convenient funcionalització del dipolarófil a la posició 6 (7) com a èster. De nou, hem estudiat tant la formació de l'anell de lactona fusionat com l'espirànic seguint la mateixa ruta sintètica desenvolupada per les amines corresponents. S'ha avançat més en l'estudi de l'anell de lactona espirànic amb la preparació de l'epòxid precursor amb molt bona diastereoselectivitat.

Recentment, s'ha publicat la caracterització i síntesi de dos nous alcaloides aïllats de la planta medicinal tropical *Pandanus ameryllifolius*, pandamanlactonina A i B. Donada l'estreta relació estructural existent entre aquests compostos i alguns dels alcaloides d'*Stemona*, hem dissenyat una nova estratègia sintètica per preparar-los, passant pels alcaloides norpandamarilactonina A i B (Esquema 4). Finalment hem abordat la síntesi total amb l'obtenció d'una mescla d'ambdós alcaloides en forma de racemats.

Stemona species were used in Chinese and Japanese folk medicine to treat respiratory diseases (including pertussis, pulmonary tuberculosis and bronchitis). Nowadays 56 *Stemona* alkaloids have been isolated from this species and several exhibit insecticidal, antiparasitic and neuromuscular activity.

Stemona alkaloids are polycyclic and they are mostly characterized by the presence of a 1-azabicyclo[5.3.0]decane nucleus and one or more α -methyl- γ -butyrolactone units. Seven *Stemona* alkaloids have been synthesized but most of the syntheses published are long, complex and low yielded.

In our investigation group we research on the synthesis of these alkaloids. From an azabicyclic common nucleus we aim to achieve different alkaloids of the *Stemona* group (which have a lactone unit fused to the azabicyclic nucleus) and the *Tuberostemospironina* group (which have a spiro-lactone unit attached to the azabicyclic nucleus). In our synthetic approach, the key step to construct the 1-azabicyclo[5.3.0]decane is an 1,3-dipolar cycloaddition between a pyrroline *N*-oxide substituted at position 5 (chiral) and an α,β -unsaturated carbonylic compound with 6 carbon atoms (7 when it's a methyl ketone) suitably functionalised at position 6 (7) with a good leaving group.

To go forward in the synthetic study of *Stemona* alkaloids, we've planned to assay the formation of the different lactone units (the fused and the spiro-) attached to the azabicyclic intermediates synthesized in our group. Therefore we prepared some model intermediates (pyrroline *N*-oxide derived) with the 1-azabicyclo[5.3.0]decane nucleus and different stereocenter relative configurations. In both synthetic approaches attempted to form the lactone units, we've found that the presence of the tertiary amine obstruct our purposes. Its nucleophilicity, basicity and its facility to oxidise may be the main reasons.

Consequently, we've modified the synthetic strategy towards the *Stemona* alkaloids by protecting the nitrogen of the azabicyclic as a lactam. We've prepared the intermediates 2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0]decane with the suitable functionalisation of the dipolarophile at position 6 (7) as an ester. Again, we've studied the formation of both lactone units following the same approach designed for the corresponding amines. After all, we've progress in the construction of the spiro-lactone by preparing the epoxid precursor with excellent diastereoselectivity.

Recently, pandamarilactonins A and B, two new alkaloids isolated from the medicinal tropical plant *Pandanus araryllifolius* have been characterized and synthesised. Provided that these alkaloids are structurally related with *Stemona* ones, we've designed a new synthetic approach to prepare them passing through the alkaloids norpandamarilactonins A and B. Finally, we've achieved the total synthesis. We've prepared a mixture of both alkaloids as racemates by alkylating the norpandamarilactonins with the suitable alkyloxybutanolydic unit.