



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Departamento de Química

**ESTUDIOS SINTÉTICOS HACIA
ALCALOIDES DE *SECURINEGA***

Elena García García
Bellaterra, diciembre de 2003



Universitat Autònoma de Barcelona

Departamento de Química

ESTUDIOS SINTÉTICOS HACIA ALCALOIDES DE
SECURINEGA

Elena García García
Bellaterra, diciembre de 2003

Memoria presentada para aspirar al grado de
Doctor en Química por Elena García García

Elena García García

Visto bueno

Dra. Marta Figueredo Galimny

Dr. Pere de March Centelles

Bellaterra, diciembre de 2003

La presente Tesis Doctoral ha sido realizada en la *Unidad de Química Orgánica* del *Departamento de Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*, dentro del grupo de investigación dirigido por el Profesor Josep Font a quien agradezco haberme dado la oportunidad de trabajar en este grupo. Agradezco a la Dra. Marta Figueredo y al Dr. Pere de March, directores de este trabajo, la disponibilidad que han mostrado en todo momento y la ayuda y consejos que me han proporcionado para poder formarme como investigadora. Me gustaría expresar también mi agradecimiento al Dr. Ramon Alibés por haberme transmitido su entusiasmo y su ilusión por la investigación, pero ante todo, por su buen humor.

También me gustaría agradecer la colaboración del personal del *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* de esta Universidad, a Miquel y a Teo, por solucionar muchas dudas y problemas durante el registro de los experimentos, y a Rosa Segura, por su amabilidad.

Pero de toda esta etapa, sin duda, lo mejor ha sido la gente con la que he trabajado: a todos ellos me gustaría agradecerles muy sinceramente la amistad que hemos compartido. A la gente que había cuando empecé, a la que se queda ahora y a la que ha compartido temporadas con nosotros, porque de todos ellos he aprendido muchísimas cosas. Por la amistad que hemos compartido, los cafés y las risas.. por el buen ambiente y el compañerismo.. por todo lo que recordaré con una sonrisa de este tiempo, gracias por todo.

Cómo olvidarse de la gente "del banco"... de las discusiones sin acuerdo, de las cenas y los fines de semana entre amigos, de fiestas y de más cafés... Con todos ellos he crecido como persona. Quiero decir que fue una suerte conocerlos y compartir con ellos tantas cosas. Espero seguir compartiéndolas mucho tiempo más.

Gracias a Marta, porque no hay casualidades, por su amistad y por entendernos tan bien, incluso sin explicar las cosas.

También agradecer a los de "PSF" las sobremesas, las terrazas e incluso algún desayuno, lo que he aprendido de física, de informática, de electrónica... y de muchos otros temas... Y su ayuda siempre que mi ordenador se rebela...

Por último, quiero agradecer muy especialmente el apoyo de mi familia y de las personas más cercanas, durante tantos, tantos años, porque parecía que esto no acabaría nunca... y ellos han vivido mis malos momentos más que nadie. Porque han pasado muchas cosas en este tiempo, buenas y malas, y siempre han estado ahí. Gracias de corazón.

A Marc
A mis padres

ÍNDICE

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	3
1. <i>Introducción general</i>	3
2. <i>Análisis retrosintético y objetivos</i>	14
II. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	23
1. <i>Primera aproximación a alcaloides de Securinega. Estudios para la obtención de menisdaurilida y aquilegiolida</i>	23
1.1. Aproximación a partir de 4-hidroxi-2-ciclohexenona, 5	26
1.1.1. Antecedentes.....	26
1.1.2. Nuevos intentos de reducción del enlace C-S.....	29
1.1.3. Mejora de las reacciones de acilación y eliminación.....	30
1.1.4. Estudios sobre la metodología de Demir	32
1.1.5. Otras estrategias de formación del anillo.....	37
1.2. Aproximación a partir de <i>p</i> -benzoquinona	40
1.3. Aproximación a partir de un sintón C4 y 4-vinil-2(5 <i>H</i>)-furanona, 8	44
1.3.1. Introducción.....	44
1.3.2. Desarrollo de la ruta sintética	44
1.3.3. Aproximación vía compuestos con puentes de silicio	55
2. <i>Segunda aproximación a alcaloides de Securinega</i>	61
2.1. Introducción.....	61
2.2. Intentos de síntesis del precursor azacíclico a partir de las lactamas 67 ó 68	62
2.3. Aproximación utilizando imidas cíclicas como material de partida.....	63
2.3.1. Introducción.....	63
2.3.2. <i>N</i> -Alquilación de la imida.....	65
2.3.3. Reducción de las imidas 76 y 78	68
a) Reducción de la imida 78	69
b) Reducción de la imida 76	70
2.3.4. Estudio de la reacción de Mannich viníloga.....	74
a) Ensayos sobre los compuestos modelo 81 y 82	74
b) Ensayos de la reacción de Mannich viníloga del furano modelo 56 con diferentes ácidos de Lewis como catalizador	75
c) Ensayos de la adición de Mannich viníloga de los precursores azacíclicos de interés al furano 55 . Estabilidad de los substratos en las condiciones de reacción.....	78
d) Elucidación estructural del isómero mayoritario del producto de adición 91	83
2.3.5. Estudio de la reacción de metátesis	86
III. RESUMEN Y PERSPECTIVAS	109
IV. PARTE EXPERIMENTAL	117
<i>Observaciones generales</i>	117
<i>Primera aproximación a alcaloides de Securinega. Estudios para la obtención de menisdaurilida y aquilegiolida</i>	118
1. Obtención de 4-hidroxi-2-ciclohexenona, 5 , y derivados.....	118

1.1. Obtención de 4-hidroxi-2-ciclohexenona, 5	118
1.2. Obtención de benzoato de 3-feniltio-4-oxociclohexilo, 17	119
1.3. Obtención de benzoato de 4-oxo-2-ciclohexenilo, 8 , a partir de 17	120
1.4. Obtención de benzoato de 4-oxo-2-ciclohexenilo, 10 , a partir de 5	121
1.5. Obtención de acetato de 4-oxo-2-ciclohexenilo, 21	122
2. Intentos de lactonización sobre los derivados de 4-hidroxi-2-ciclohexenona, 5 ...	123
2.1. Obtención de benzoato de 5-bromoacetoxi-4-oxo-2-ciclohexenilo, 22	123
2.2. Obtención de benzoato de 5-cloroacetoxi-4-oxo-2-ciclohexenilo, 26	124
2.3. Obtención de benzoato de 5-(dimetoxifosforil)acetoxi-4-oxo-2-ciclohexenilo, 27	126
2.4. Obtención de bromoacetato de 5-acetoxi-2-oxo-3-ciclohexenilo, 29	127
2.5. Obtención de bromoacetato de 2-oxo-3-ciclohexenilo, 32	128
2.6. Obtención de dimetoxifosforilacetato de 2-oxo-3-ciclohexenilo, 34	129
2.7. Obtención de 7,7a-dihidro-6 <i>H</i> -benzofuran-2-ona, 35	130
2.8. Obtención de acetato de 2-oxo-3-ciclohexenilo, 33	130
3. Aplicación de otros métodos de oxidación de la posición α' -carbonílica de 2-ciclohexenona	131
3.1. Obtención de 1,5-ciclohexandieniloxitrimetilsilano, 38	131
3.2. Obtención de 6-hidroxi-2-ciclohexenona, 39	132
3.3. Obtención de 6-bromo-2-ciclohexenona	133
4. Aproximación a menisdaurilida y aquilegiolida a partir de <i>p</i> -benzoquinona	134
4.1. Obtención del (8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-il)acetato de etilo, 42	134
4.2. Obtención del (1-hidroxi-4-oxo-2,5-ciclohexadien-4-il)acetato de etilo, 43 ⁶⁵	135
a) A partir del acetal 20	135
b) A partir de <i>p</i> -benzoquinona	136
5. Aproximación a menisdaurilida y aquilegiolida a partir de 4-vinil-2(5 <i>H</i>)-furanona y un sintón C4	137
5.1. Obtención del 4-metilbencensulfonato de 2-hidroxi-3-butenilo, 49 ^{44a}	137
5.2. Obtención del acetato de 1-[(4-metilfenilsulfonilo)metil]-2-propenilo, 50 ^{45b}	138
5.3. Obtención del 2-furilsililoxitriisopropilsilano, 56 ^{46d}	138
5.4. Obtención del triisopropil (4-vinil-2-furilo)xilano, 55	139
5.5. Deuteración de la posición 5 de los sililderivados 55 y 56	140
a) (2-furilo)xilano- <i>d</i> ₁ , 56-d ₁	140
b) Triisopropilsilil(4-vinil-2-furilo)xilano- <i>d</i> ₁ , 55-d ₁	141
5.6. Alquilación de la posición 5 de los sililderivados 55 y 56	141
a) [5-(4-bromobutil)-2-furilo]xilano ^{46b}	141
b) [5-(4-bromobutil)-4-vinil-2-furilo]xilano	142
<i>Segunda aproximación a alcaloides de Securinega. Utilización de azaciclos como material de partida</i>	143
6. A partir de lactamas	143
6.1. Obtención de 1-[1-(hidroximetil)-2-propenil]-2-pirrolidinona, 69 ^{80b,c}	143
6.2. Obtención de 1-[1-(hidroximetil)-2-propenil]-2-piperidinona, 70	144
7. A partir de imidas cíclicas	145
7.1. Obtención de (\pm)-1,2-bis-N-[2-(difenilfosfino)benzoil]-1,2-diaminociclohexano, (\pm)- 75 ⁸²	145

7.2. Obtención de 1-[1-(hidroximetil)-2-propenil]-2,5-pirrolidindiona, 76 ^{81b}	146
7.3. Obtención de 1-alil-2,5-pirrolidindiona, 78 ⁸³	148
7.4. Obtención de 1-alil-5-etoxi-2-pirrolidinona, 81 ^{84e}	148
7.5. Intentos de reducción de 1-[1-(hidroximetil)-2-propenil]-2,5-pirrolidindiona, 76	150
a) Utilizando NaBH ₄	150
b) Con THF como disolvente	151
c) Reducción con NaBH ₄ y ciclación	152
7.6. Obtención de 1-(1-[(triisopropilsililoxi)metil]-2-propenil)-2,5-pirrolidindiona, 86	154
7.7. Experimentos de reducción de 86	156
a) Con NaBH ₄ como agente reductor	156
b) Con DIBAL-H como agente reductor	157
c) Con trietil(hidruro)borato de litio como agente reductor	158
7.8. Ensayos de la reacción de Mannich viníloga	159
a) Obtención de 5-(5-oxo-2,5-dihidro-2-furil)-1-(1-[(triisopropilsililoxi)metil]-2-propenil)-2-pirrolidinona, 90 , a partir de la pirrolidinona 83	159
b) Obtención de 90 , a partir de la pirrolidinona 87	160
c) Obtención de 5-(5-oxo-3-vinil-2,5-dihidro-2-furil)-1-(1-[(triisopropilsililoxi)metil]-2-propenil)-2-pirrolidinona, 91	161
7.9. Estudios sobre la reacción de metátesis. Obtención de 6-[(triisopropilsililoxi)metil]-9,10,10a,10b-tetrahidro-6 <i>H</i> -furo[2,3- <i>c</i>]pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin-2,8-diona, 94	164
a) A partir de la mezcla resultante en la adición Mannich viníloga	164
b) A partir de una mezcla enriquecida en el isómero A del compuesto 91	165
c) A partir de una mezcla enriquecida en el resto de isómeros del compuesto 91	165

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1. Introducción general

En la naturaleza existen gran cantidad de plantas que se han utilizado desde tiempos remotos como remedio natural a diferentes enfermedades. Estas plantas biosintetizan una serie de sustancias que son fármacos en potencia y que son las responsables del efecto terapéutico.

Los alcaloides de *Securinega*¹ comprenden un pequeño grupo de compuestos tetracíclicos producidos por plantas del género *Securinega*, *Phyllanthus*, *Margaritaria* y *Breynia*, pertenecientes a la familia *Euphorbiaceae*. Las plantas de esta familia han sido ampliamente utilizadas en la medicina tradicional de China y el Amazonas por sus propiedades medicinales; concretamente se han empleado como diuréticos,² antipiréticos³ y en el tratamiento de diversas afecciones como disfunciones hepáticas,⁴ enfermedades del riñón y del aparato genito-urinario⁵ y erupciones cutáneas.⁶

La planta de la cuál se aisló por primera vez la securinina (compuesto más abundante del grupo) es la *Securinega suffruticosa*. Ésta ha sido comúnmente utilizada en China, donde se considera una de las “50 plantas fundamentales”, para el tratamiento de contusiones y parálisis nerviosa.⁷ También está documentado su uso para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.⁸

¹ Snieckus, V. *The alkaloids*, Manske, R. H. F. Ed., Academic Press, New York, **1973**, Vol.14, p 425.

² Van der Woerd, L. A. *Geneesk. Tijdschr. Ned.-Indie* **1941**, 81, 1963; *Chem. Abstr.* **1942**, 36, 1609.

³ Serra, R. M. *An. Univ. Santo Domingo* **1944**, 8, 295; *Chem. Abstr.* **1947**, 41, 1812g.

⁴ Nadkarni, A. K. *Indiana Materia Medica Popular* Prakashan Prt. Ltd., Bombay, 1976; Vol. 1, p 948.

⁵ a) *Laboratorios HERSIL S. A.* [en línea]: <http://www.hersil.com.pe/Cont3/Chancapiedra.htm>, [26/07/03]. b) *Amazonia: Biodiversidad, Comunidades y Desarrollo* [en línea]: <http://amazonas.rds.org.co/libros/28/28000008.HTM#I53>, [26/07/03]; Cabieses, F. *Apuntes de Medicina Tradicional. La racionalización de lo irracional*. Lima: Convenio Hipólito Unanue, 1993.

⁶ Chopra, R. N.; Nayar, S. L.; Chopra, I. C. *Glossary of Indian Medicinal Plants* **1956**, 191.

⁷ *Plants for a future – 7000 useful plants: Securinega suffruticosa* [en línea]: http://www.scs.leeds.ac.uk/cgi-bin/pfaf/arr_html?Securinega+suffruticosa, [27/07/03]; Duke, J. A.; Ayensu, E. S. *Medicinal Plants of China* Reference Publications, Inc. **1985** ISBN 0-917256-20-4.

⁸ *Alzheimer's Disease: Treatment with Chinese Herbs* [en línea]: <http://www.itmonline.org/arts/alzheimers.htm>, [27/07/03]; Chang, H. M.; But, P. H. H. *Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica*, (2 vols.) **1987**, World Scientific, Singapore (USA office: Teaneck NJ); But, P. H. H. (eds.), *Abstracts of Chinese Medicine, 1986-1995*, Chinese University of Hong Kong, Shatin, N. T., Hong Kong; Fu, K. Z.; Fruehauf, H. *Senile Dementia and Alzheimer's Disease* **1995**, Institute for Traditional Medicine, Portland, OR.

Otra planta de la misma familia, la Chancapiedra o *Phyllanthus niruri* presenta también un gran abanico de propiedades terapéuticas. De acuerdo con la revisión realizada por Cabieses,^{5b} “todas las acciones señaladas por el uso popular de esta planta han sido investigadas desde el punto de vista farmacológico y clínico”. La actividad antiespasmódica de sus alcaloides fue documentada por investigadores brasileños a mediados de los 80. También se han llevado a cabo estudios sobre la actividad analgésica y sobre los efectos diuréticos, hipotensores e hipoglicémicos. A finales de los 80, captó la atención mundial debido al descubrimiento de la actividad antiviral de la planta contra la hepatitis B. Trabajos clínicos preliminares mostraron resultados prometedores al respecto^{5a} y en 1999 investigadores togoleses anunciaron haber desarrollado un medicamento contra todas las formas de hepatitis fabricado en base a la securinina.⁹ Estos investigadores de la Facultad de Medicina de Lomé destacaban la prescripción de la securinina para el tratamiento de las hepatitis crónicas del tipo B y C, evitando complicaciones en el avance de la enfermedad y daños en el hígado como cirrosis o cáncer. El medicamento permitiría además reducir, en los casos agudos, que la enfermedad se transforme en crónica.

Estudios más recientes han dado indicios de actividad antiviral de algunos componentes de la planta contra el VIH. En efecto, un grupo de investigadores japoneses descubrió en 1992 propiedades de inhibición de transcriptasa reversa de VIH-1 con un simple extracto acuoso de la planta.^{5a}

Por último, existen también estudios que mencionan otras actividades diversas: hipocolesterolemica, antiviral, inhibitoria de diversas enzimas y antimicrobiana contra *Pasteurella pestis* y *Staphylococcus aureus*.⁵

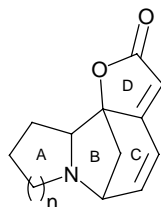
Otras especies de la misma familia, como *Margaritaria discoidea*, un árbol originario de África, o *Securinega virosa*, arbusto localizado en la zona tropical y subtropical, se utilizan en el tratamiento de malaria, desórdenes estomacales, reumatismo o como estimulante general, entre otros.¹⁰

La mayoría de los alcaloides de *Securinega* (Figura 1) presentan un esqueleto formado por un núcleo de 6-azabicyclo[3.2.1]octano (anillos B y C) y una unidad de γ -lactona α,β -insaturada (anillo D) fusionada a este sistema. Dependiendo del tamaño del

⁹ *Hepatitis C – Hepatite C – The site providing extensive information in Spanish and Portuguese* [en línea]: http://www.hepato.com/esp_noticias.htm, [27/07/03].

¹⁰ *Swedish University of Agricultural Sciences* [en línea]: http://www.evp.slu.se/trop_ecology/MarieM_proj.htm, [26/07/03].

anillo A se pueden clasificar en dos grandes grupos: alcaloides tipo securinina, si este anillo está constituido por una piperidina, y alcaloides tipo norsecurinina, si el anillo A es una pirrolidina.



n=1, tipo norsecurinina
n=2, tipo securinina

Figura 1: Estructura tipo de los alcaloides de *Securinega*

La securinina, **1**, (Figura 2) que da nombre al primero de los grupos, fue aislada por primera vez en 1956¹¹ y su elucidación estructural se llevó a cabo en los años sesenta.¹² Aunque no ha sido hasta 1995 que se ha podido obtener una muestra sólida del alcaloide en forma de base libre con la suficiente calidad para realizar un análisis por difracción de rayos X,¹³ ya en 1964 se estableció su configuración absoluta a partir de su hidrobromuro.¹⁴ Posteriormente también los tres estereoisómeros de la securinina –virosecurinina¹⁵ (enantiómero de la securinina), alosecurinina^{12d} y viroalosecurinina¹⁶– fueron encontrados en plantas de la misma familia; cabe destacar que el hecho de que los cuatro estereoisómeros de la securinina sean productos naturales es un fenómeno no muy frecuente en la química de alcaloides.

El primero de los alcaloides correspondientes al segundo grupo, la (-)-norsecurinina, (-)-**2**, fue aislado en 1963 por Iketubosin y Mathieson¹⁷ a partir de raíces de *Securinega virosa*. Estos autores consiguieron su elucidación estructural únicamente

¹¹ a) Murav'eva, V. I.; Ban'kovskii, A. I. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*. **1956**, *110*, 998; *Chem. Abstr.* **1957**, *51*, 8121a. b) Murav'eva, V. I.; Ban'kovskii, A. I. *Proc. Acad. Sci. USSR, Sect. Chem.* **1956**, *110*, 631; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 5441e.

¹² a) Satoda, I.; Murayama, M.; Tsuji, Y.; Yoshii, E. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 1199. b) Horii, Z.; Tanaka, T.; Tamura, Y.; Saito, S.; Matsumura, C.; Sugimoto, N. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1963**, *83*, 602; *Chem. Abstr.* **1963**, *59*, 9087c. c) Saito, S.; Kotera, K.; Shigematsu, N.; Ide, A.; Sugimoto, N.; Horii, Z.; Hanaoka, M.; Yamawaki, Y.; Tamura, Y. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 2085.

¹³ Luger, P.; Weber, M.; Dung, N. X.; Ky, P. T.; Long, P. K. *Acta Cryst.* **1995**, *C51*, 127.

¹⁴ a) Imado, S.; Shiro, M.; Horii, Z. *Chem. Ind. (London)* **1964**, 1691. b) Imado, S.; Shiro, M.; Horii, Z. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 643.

¹⁵ Nakano, T.; Yang, T. H.; Terao, S. *Chem. Ind. (London, United Kingdom)* **1962**, 1651.

¹⁶ Nakano, T.; Yang, T. H.; Terao, S. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 609.

¹⁷ Iketubosin, G. O.; Mathieson, D. W. *J. Pharm. Pharmacol.* **1963**, *15*, 810; *Chem. Abstr.* **1964**, *60*, 4370d.

en base a sus características espectroscópicas; sin embargo, la configuración absoluta no fue establecida hasta 1965.¹⁸ En 1969 se aisló el enantiómero dextrógiro de la norsecurinina a partir de *Phyllanthus niruri*¹⁹ y su asignación como (+)-norsecurinina se confirmó en 1986 por difracción de rayos X de su hidrocloreuro.²⁰

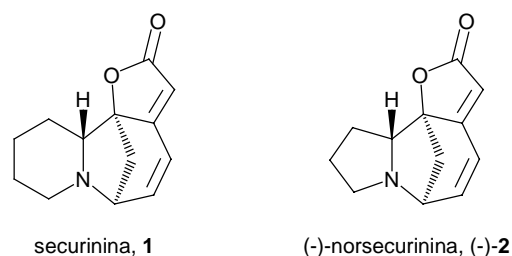


Figura 2: Securinina y (-)-norsecurinina, compuestos representantes de los alcaloides de *Securinega*

En la Figura 3 se muestran algunos alcaloides de *Securinega* cuyo esqueleto no se puede incluir en ninguno de los grupos anteriores. La (+)-nirurina fue aislada en 1986 de *Phyllanthus niruri*²¹ y su estructura fue elucidada mediante análisis por difracción de rayos X. En este caso el esqueleto es un sistema pentacíclico en el que la estructura de azabicyclo[3.2.1]octano, característica de los otros miembros de la familia, ha sido reemplazada por el sistema azabicyclo[2.2.2]octano. El segundo compuesto, la secu'amamina A, ha sido aislado y caracterizado muy recientemente a partir de *Securinega suffruticosa*, var. *Amamiensis* por investigadores japoneses.²²

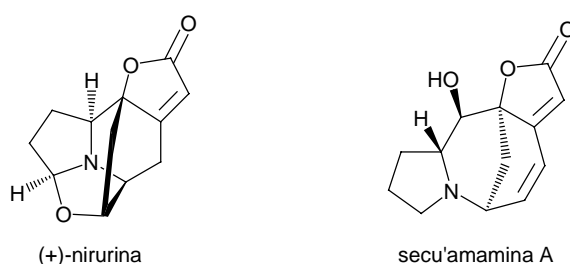


Figura 3: Excepciones a los esqueletos tipo: (+)-nirurina y secu'amamina A

¹⁸ Saito, S.; Tanaka, T.; Kotera, K.; Nakai, H.; Sugimoto, N.; Horii, Z.; Ikeda, M.; Tamura, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 786.

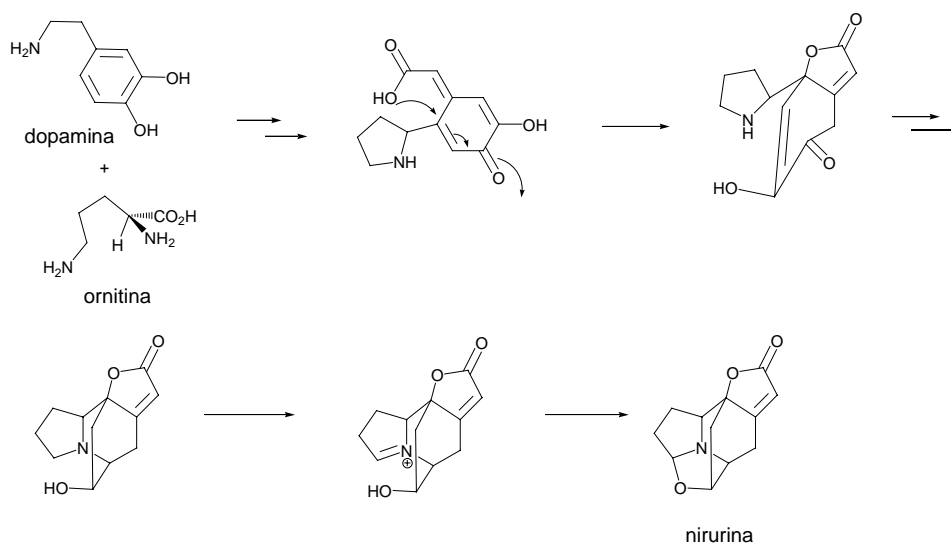
¹⁹ Rouffiac, R.; Parello, J. *Plant. Med. Phytother.* **1969**, *3*, 220; *Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 32094m.

²⁰ Joshi, B. S.; Gawad, D. H.; Pelletier, S. W.; Kartha, G.; Bhandary, K. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 614.

²¹ Petchnaree, P.; Bunyaphatsara, N.; Cordell, G. A.; Cowe, H. J.; Cox, P. J.; Howie, R. A.; Patt, S. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1551.

²² Ohsaki, A.; Ishiyama, H.; Yoneda, K.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3097.

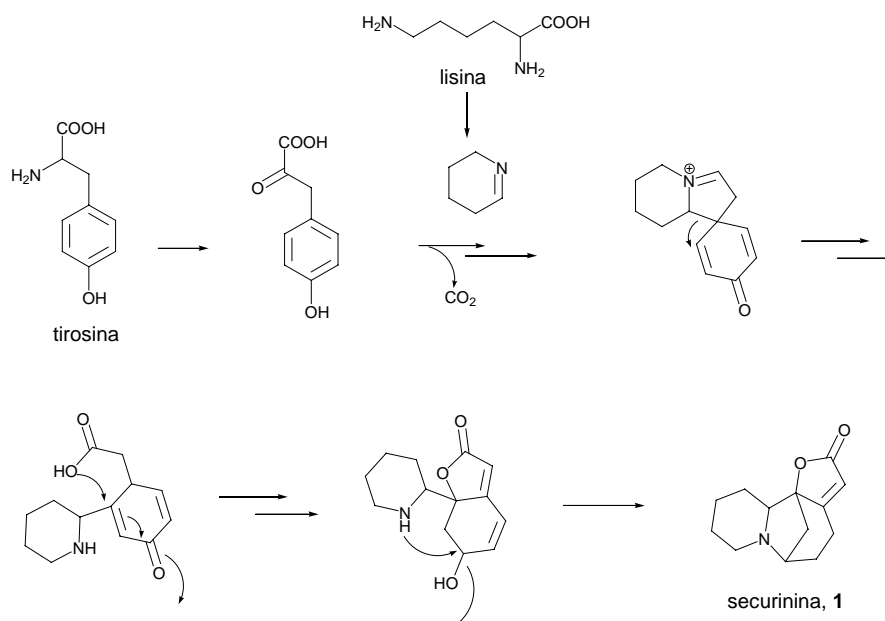
En el trabajo publicado por Cordell y colaboradores²¹ se propone una ruta biogénica de la nirurina que aparece resumida en el Esquema 1. De acuerdo con esta ruta el anillo de pirrolidina del alcaloide proviene de la ornitina mientras que los anillos C y D proceden de la dopamina.



Esquema 1: Resumen de la biosíntesis propuesta por Cordell y col. para la nirurina²¹

Anteriormente, en 1978, R. J. Parry²³ ya había estudiado la biosíntesis de la securinina, que se resume en el Esquema 2. Experimentos realizados con precursores marcados parecen indicar que, a diferencia de lo propuesto para la nirurina, el carbociclo de seis miembros y la γ -lactona de la securinina derivan de la tirosina, mientras que el anillo de piperidina procede de otro aminoácido, la lisina. El anillo B se formaría en las últimas etapas mediante una sustitución nucleofílica intramolecular.

²³ Parry, R. J. *Bioorg. Chem.* **1978**, 7, 277.



Esquema 2: Biosíntesis de la securinina según el trabajo de Parry²³

Como principios activos, los alcaloides de *Securinega* presentan un gran abanico de posibilidades debido a su actividad biológica. En Rusia, por ejemplo, la securinina ha sido usada desde 1968 como droga estimulante del sistema nervioso central (SNC),²⁴ ya que, poco tiempo después de su aislamiento, se descubrió que su nitrato tenía efectos parecidos a la estricnina pero con menos toxicidad.²⁵ El alcaloide actúa como estimulante del SNC y es particularmente útil en el tratamiento de parálisis facial y esclerosis múltiple.⁷ Cuando se administra en dosis no tóxicas produce aumento del tono muscular, estímulo de la respiración, fortalecimiento de la contracción cardiaca y aumento de la presión sanguínea; son estas propiedades las que la hacen útil en el tratamiento de parálisis ocasionada por enfermedades infecciosas y en determinados desórdenes físicos.¹ Algunos años después del trabajo de Turova, se publica que la securinina actúa como inhibidor del sistema acetilcolina esterasa,²⁶ pero hasta 1985 no se estableció su mecanismo de acción como droga al descubrir que podía actuar como antagonista estereoespecífico del receptor GABA_A.²⁷ Esta última propiedad ha dado lugar a la realización de un estudio conformacional de la securinina en disolución para

²⁴ Kammler, R.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3359. (referencias citadas: *Russian Pharmacopeia*; 10th ed., **1968**; pp 612-614.)

²⁵ Turova, A. D.; Aleshkina, Y. A. *Farmakol. Toksikol. (Moscow)* **1956**, *19*, 11; *Chem. Abstr.* **1956**, *50*, 17201a.

²⁶ Friess, S. L.; Durant, R. C.; Whitcomb, E. R.; Reber, L. J.; Thommesen, W. C. *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* **1961**, *3*, 347; *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 25053b.

²⁷ Beutler, J. A.; Karbon, E. W.; Brubaker, A. N.; Malik, R.; Curtis, D. R.; Enna, S. J. *Brain Res.* **1985**, *330*, 135.

obtener información sobre la forma de la zona de interacción con el receptor.²⁸ Por último, algunos alcaloides del tipo securinina han sido ensayados como agentes anticancerígenos¹ e incluso, en un estudio publicado en 1991,²⁹ se han llegado a establecer los requisitos estructurales necesarios para la reconocida actividad antitumoral. Hasta ahora, y a diferencia de lo que ocurre con la securinina, no se han publicado estudios biológicos de la norsecurinina ni de los alcaloides de su grupo.

Teniendo en cuenta que la mayor parte de procedimientos de aislamiento de la securinina y de otros alcaloides relacionados se encuentran protegidos por patentes, probablemente debido a las potenciales propiedades farmacológicas de estos productos, la síntesis de alcaloides de *Securinega* en el laboratorio es para el químico orgánico un objetivo a alcanzar.

Hasta ahora se han publicado pocos trabajos de síntesis de estos alcaloides. Desde que fueron descubiertos, tan sólo encontramos 4 publicaciones de síntesis total o formal tanto de securinina como de norsecurinina, y tan sólo un par más de otros alcaloides del grupo, aunque últimamente parece ser que estos trabajos son más frecuentes, como se puede ver en el gráfico de la Figura 4.

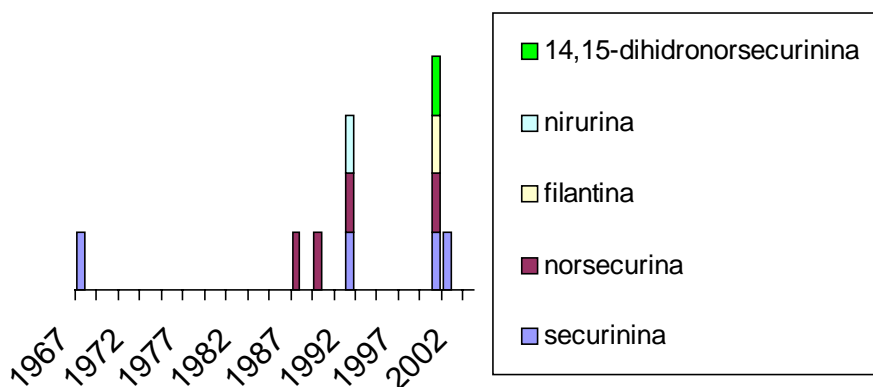


Figura 4: Cronología de las publicaciones de síntesis de alcaloides de *Securinega*

²⁸ Livant, P. D.; Beutler, J. A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2915.

²⁹ Tatematsu, H.; Mori, M.; Yang, T.-H.; Chang, J.-J.; Lee, T. T.-Y.; Lee, K.-H. *J. Pharm. Sciences* **1991**, *80*, 325.

Un resumen de las aproximaciones sintéticas desarrolladas hasta ahora para obtener la securinina se puede ver en el Esquema 3. En todas ellas se obtiene el producto racémico.

Encontramos una primera síntesis total llevada a cabo por el grupo de Horii y colaboradores publicada en 1967.³⁰ Llevan a cabo la resolución de los enantiómeros y obtienen el producto con un rendimiento global del 0.5%. En este caso, el anillo A proviene de una piridina y el sistema de azabicyclo[3.2.1]octano se forma en los últimos pasos en una reacción de sustitución nucleofílica intramolecular.

Hasta 1992 no se publica el siguiente trabajo sintético. Este año apareció en el *Chemical Abstracts* la referencia a la segunda síntesis total de securinina, obra de un grupo de investigación chino.³¹ En ella parten de 1,4-ciclohexandiona y realizan la síntesis en 11 pasos, entre los que encontramos la condensación con piperidina, reducción, ciclación catalizada con $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ y condensación intramolecular, con un rendimiento global inferior al 0.1%.

Posteriormente, Honda y colaboradores³² publican una síntesis formal basada en una reacción de Diels-Alder con la que forman los anillos C y D. De nuevo, el anillo A proviene, en último término, de un derivado de la piridina. Esta aproximación además de tener un rendimiento inferior al 8%, tiene una diastereoselectividad muy baja.

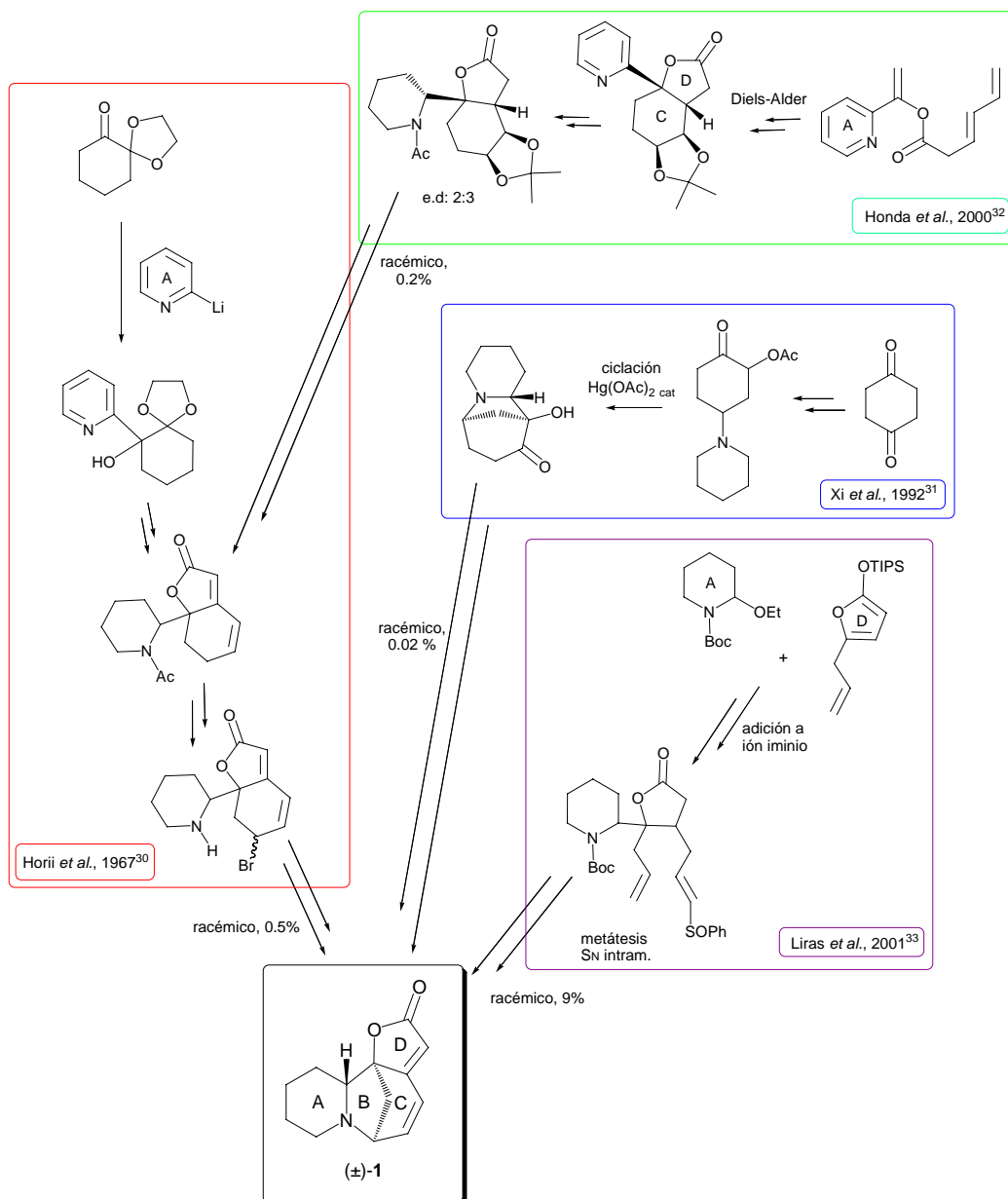
Un año más tarde, Liras *et al.*³³ hacen una comunicación de una aproximación muy diferente. Consiguen la síntesis total de la securinina en tan sólo nueve pasos. Las reacciones claves son una adición de un sililoxifurano a un ión iminio generado *in situ* y una reacción de metátesis para cerrar el anillo C. El anillo B se forma, al igual que en la síntesis de Horii, mediante una reacción de sustitución nucleofílica intramolecular. El rendimiento global es de aproximadamente un 9%.

³⁰ Horii, Z.; Hanaoka, M.; Yamawaki, Y.; Tamura, Y.; Saito, S.; Shigematsu, N.; Kotera, K.; Yoshikawa, H.; Sato, Y.; Nakai, H.; Sugimoto, N. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 1165.

³¹ Xi, F. D.; Liang, X. T. *Acta Pharmaceutica Sinica* **1992**, *27*, 349; *Chem. Abstr.* **1992**, *117*, 131415w.

³² Honda, T.; Namiki, H.; Kudoh, M.; Watanabe, N.; Nagase, H.; Mizutani, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5927.

³³ Liras, S.; Davoren, J. E.; Bordner, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 703.



Esquema 3: Resumen de las síntesis de securinina publicadas^{30,31,32,33}

Análogamente, si resumimos las síntesis publicadas del compuesto **2** (Esquema 4), encontramos que la primera síntesis de norsecurinina no aparece hasta 1987 y es publicada por el grupo de Heathcock.³⁴ En esta secuencia se parte de un derivado de prolina que mediante diferentes transformaciones químicas, entre las que cabe destacar una adición de Michael intramolecular, rinde un intermedio que ya contiene los anillos A y B en su estructura. El anillo C se forma con una reacción de condensación aldólica intramolecular. El rendimiento global es del 2% y obtienen el producto en forma racémica.

³⁴ Heathcock, C. H.; von Geldern, T. W. *Heterocycles* **1987**, 25, 75.

La primera síntesis del compuesto en forma homoquiral fue abordada por el grupo dirigido por el Profesor Jacobi. Estos autores publicaron en 1989 la síntesis de (-)-norsecurinina^{35a} y dos años más tarde la de su enantiómero dextrógiro.^{35b} La secuencia sintética aplicada para cada enantiómero es idéntica, modificándose únicamente la configuración absoluta del compuesto utilizado como material de partida. Así, el derivado de D-prolina conducirá a la (-)-norsecurinina, mientras el correspondiente derivado de la L-prolina llevará a la síntesis de (+)-norsecurinina. El paso clave en esta secuencia es una cicloadición de Diels-Alder intramolecular donde se forma el anillo D y el ciclo de azepinona precursor de los anillos B y C. Una ciclación acaba de formar el esqueleto del alcaloide. El rendimiento global aproximado es del 5%.

Poco después se publicó una nueva síntesis de (±)-norsecurinina^{36a} y la primera de (±)-nirurina.^{36b} Ambas rutas tienen un inicio común y son secuencias donde se dan diferentes transposiciones del esqueleto. Son aproximaciones que pretenden proporcionar información sobre la relación biogenética entre la nirurina y la norsecurinina. De nuevo el paso clave es una cicloadición de Diels-Alder intramolecular, en la que se forma en una sola etapa el sistema de azabicyclo[2.2.2]octano característico de la nirurina con la butenolida fusionada (anillos B, C y D). Tras diversas transformaciones sobre este intermedio, obtienen la (±)-norsecurinina con un rendimiento del 10.5%, mientras que la (±)-nirurina se obtiene con un 1% de rendimiento.

La última síntesis publicada es el trabajo de Weinreb.³⁷ Es una síntesis estereoselectiva que utiliza también un derivado de prolina como fuente de quiralidad, aunque en este caso se usa la L-prolina para la serie más común de alcaloides. Este derivado dará lugar al anillo B. El sistema de azabicyclo[3.2.1]octano se forma en una reacción de ciclación inducida por SmI₂. A partir de este intermedio se obtienen, mediante diferentes transformaciones, la (-)-norsecurinina, la (+)-14,15-dihidronorsecurinina y la filantina. El paso clave de la síntesis de norsecurinina es la formación del anillo A, para lo cual utilizan un método de alquilación de un ión aciliminio desarrollado en los mismos laboratorios.

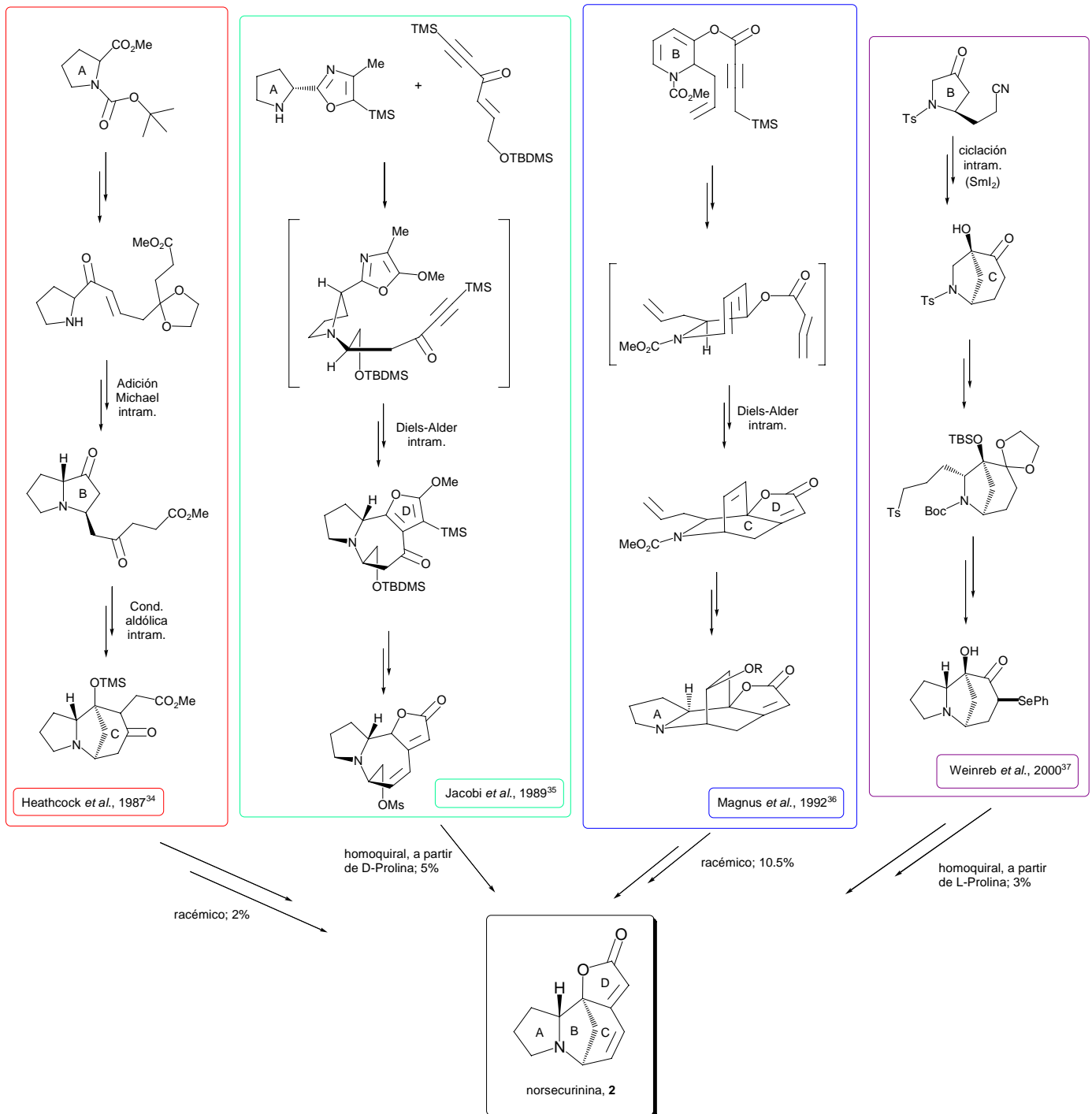
³⁵ a) Jacobi, P. A.; Blum, C. A.; DeSimone, R. W.; Udodong, U. E. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7173.

b) Jacobi, P. A.; Blum, C. A.; DeSimone, R. W.; Udodong, U. E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5384.

³⁶ a) Magnus, P.; Rodríguez-López, J.; Mulholland, K.; Matthews, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 382.

b) Magnus, P.; Rodríguez-López, J.; Mulholland, K.; Matthews, I. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8059.

³⁷ Han, G.; LaPorte, M. G.; Folmer, J. J.; Werner, K. M.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6293.

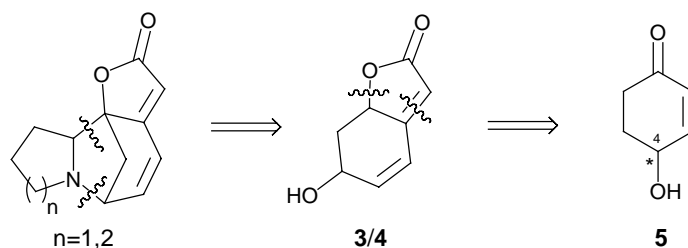


Esquema 4: Resumen de las aproximaciones sintéticas a la norsecurinina^{34,35,36,37}

En la mayor parte de estos precedentes sintéticos se obtienen bajos rendimientos y se utilizan estrategias de carácter poco general. Además en las cuatro rutas desarrolladas para sintetizar la securinina, ésta se obtiene en forma racémica y tan sólo dos de las síntesis de norsecurinina conducen al alcaloide en forma homoquiral. En estos casos, se utiliza como fuente de quiralidad algún derivado de prolina.

2. Análisis retrosintético y objetivos

En nuestro grupo de trabajo se inició hace algunos años un proyecto de investigación dirigido a la síntesis de los alcaloides de *Securinega*. En el Esquema 5 se representa muy resumido uno de los análisis retrosintéticos planteados, el estudio del cual se ha desarrollado en el presente trabajo.



Esquema 5: Análisis retrosintético propuesto para los alcaloides tipo securinina y norsecurina

En este análisis retrosintético se planteó la utilización de ciertos intermedios que, por diferentes razones, resultan de interés en el campo de la síntesis. El primero de ellos corresponde a los diastereómeros **3** y **4** (Figura 5), que forman parte de una familia de compuestos naturales que se extraen de ciertas plantas.³⁸ Algunas de ellas son utilizadas en Ecuador como veneno para peces^{38e} y otras son plantas medicinales utilizadas en China y Japón.^{38d} La estructura de **3/4** contiene un anillo de γ -lactona α,β -insaturada fusionado a un ciclohexeno. El isómero *6S,7aS* se conoce como aquilegiolida, **3**, mientras que el *6S,7aR* es la menisdaurilida, **4**.

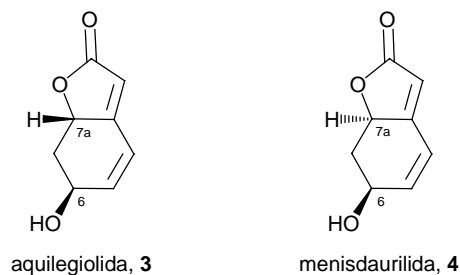
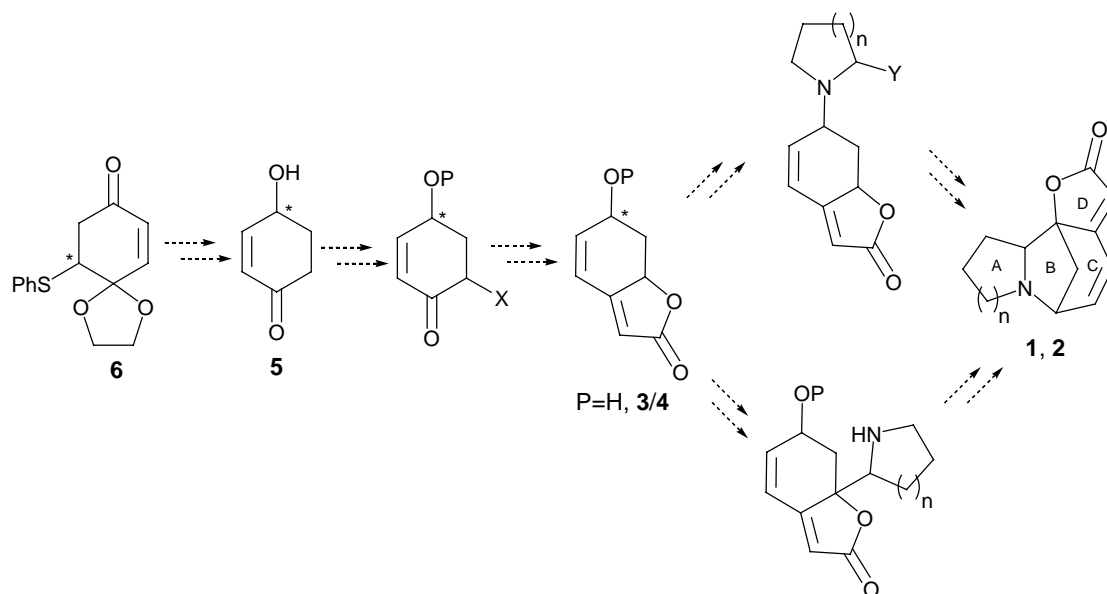


Figura 5: Estructuras de la aquilegiolida, **3**, y la menisdaurilida, **4**

³⁸ a) Takahashi, K.; Matsuzawa, S.; Takani, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 1677. b) Guerriero, A.; Pietra, F. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2394. c) Yogo, M.; Ishiguro, S.; Murata, H.; Furukawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 225. d) Otsuka, H.; Ito, A.; Fujioka, N.; Kawamata, K.I.; Kasai, R.; Yamasaki, K.; Satoh, T. *Phytochemistry* **1993**, *33*, 389. e) Bachmann, T. L.; Ghia, F.; Torsell, K. B. G. *Phytochemistry*, **1993**, *33*, 189. f) Kuster, R. M.; Mors, W. B.; Wagner, H. *Biochem. Syst. Ecol.* **1997**, *25*, 675.

El precursor de estos compuestos según nuestro análisis retrosintético sería la 4-hidroxi-2-ciclohexenona, **5**, que ha sido utilizada como material de partida en la síntesis de diversos productos biológica y farmacológicamente activos.^{39,40} En esta aproximación queda evidenciado que la estereoquímica de los productos finales se induciría a partir del centro estereogénico inicial C-4 de la hidroxienona **5**.

La estrategia sintética diseñada se resume en el Esquema 6.



Esquema 6: Ruta sintética propuesta para los alcaloides de securinina y norsecurinina

La síntesis partiría de 10-feniltio-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona, **6**, producto obtenido según una metodología previamente desarrollada en nuestro grupo.⁴¹ Esta molécula había sido utilizada anteriormente en nuestros laboratorios para la obtención de otros productos, que presentaban diversos centros estereogénicos, con alta diastereoselectividad y la resolución del racemato se puede llevar a cabo de forma satisfactoria utilizando cromatografía líquida de media presión con soporte de triacetato de celulosa.^{41a} La realización de adecuadas transformaciones a partir de cada uno de los enantiómeros de **6** permitiría la obtención de cada uno de los antípodas del compuesto **5** en forma enantiopura.

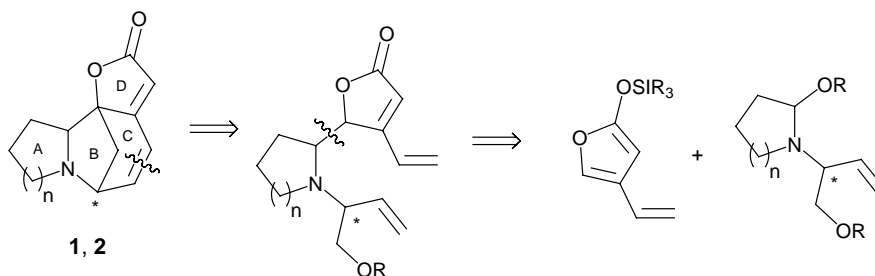
³⁹ Danishefsky, S. J.; Simoneau, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2599.

⁴⁰ Jones, A. B.; Yamaguchi, M.; Patten, A.; Danishefsky, S. J.; Ragan, J. A.; Smith, D. B.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 17.

⁴¹ a) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8655. b) Escoda, M. *Tesis doctoral*, **1997**. c) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7781. d) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Medrano, J. *An. Quím. Int. Ed.* **1997**, *93*, 81.

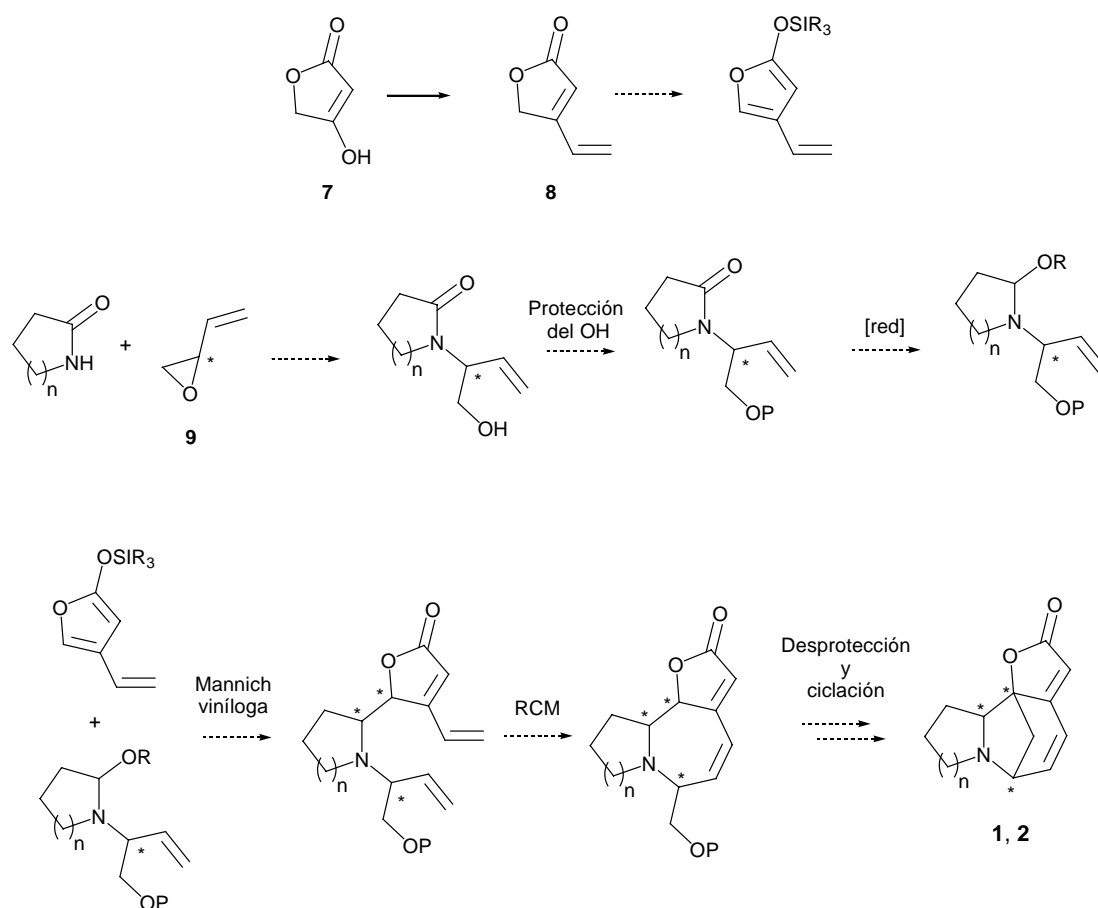
La oxidación posterior de la posición α' -carbonílica y formación de un derivado apropiado podría permitirnos finalizar la síntesis de la aquilególida, **3**, o menisdaurilida, **4**, con una reacción tipo Wittig para formar el anillo de butenólida. Desde estos compuestos se debería alquilar la posición 5 de la butenólida con un catión iminio del azaciclo adecuado que daría lugar al anillo A (formando así el centro cuaternario) y realizar una sustitución del átomo de oxígeno del alcohol por el de nitrógeno del mismo heterociclo. Se debería estudiar en qué orden sería más conveniente realizar estas dos transformaciones para obtener el sistema tetracíclico de los alcaloides de la forma más eficaz.

Durante el transcurso del presente trabajo, diseñamos otro análisis retrosintético en el que no se utilizarían los intermedios **3** y **4** (Esquema 7). En esta nueva aproximación, las reacciones clave de la secuencia serían una reacción de adición tipo Mannich viniloga entre un sililoxifurano y un catión iminio adecuado y una reacción de metátesis (RCM), con la que se cerraría el ciclo de 7 eslabones que daría lugar a los anillos B y C. Un aspecto fundamental de esta secuencia sería la obtención del precursor piperidínico o pirrolidínico de forma enantiopura.



Esquema 7. Segundo análisis retrosintético de los alcaloides de *Securinega* considerado en el presente trabajo

En esta nueva aproximación la secuencia constaría de muy pocas etapas (Esquema 8), lo que supone una ventaja en relación a lo anterior. También es importante el hecho de utilizar como substratos de partida compuestos fácilmente asequibles.



Esquema 8: Segunda secuencia sintética propuesta para los alcaloides securinina y norsecurinina

Entre los aspectos a destacar de esta estrategia encontramos que la fuente de quiralidad podría provenir directamente del 2-viniloxirano, **9**. Este producto es comercial en forma enantiopura, pero también está descrita su obtención enantioselectiva en el laboratorio (o la de algunos derivados equivalentes) utilizando resolución cinética mediante reacciones asimétricas (epoxidación,⁴² hidrólisis catalítica⁴³), síntesis estereoselectivas a partir de un material de partida quiral⁴⁴ o resolución enzimática del racemato.⁴⁵

⁴² a) Rama Rao, A. V.; Bose, D. S.; Gurjar, M. K.; Ravindranathan, T. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7031. b) Rama Rao, A. V.; Gurjar, M. K.; Bose, D. S.; Revathi Devi, R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1320. c) Neagu, C.; Hase, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1629.

⁴³ Tokunaga, M.; Larrow, J. F.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E. N. *Science* **1997**, *277*, 936.

⁴⁴ a) Crawford, R. J.; Lutener, S. B.; Cockcroft, R. D. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 3364. b) Howes, D. A.; Brookes, M. H.; Coates, D.; Golding, B. T.; Hudson, A. T. *J. Chem. Research (S)* **1983**, *9*. c) Rama Rao, A. V.; Rajarathnam Reddy, E.; Joshi, B. V.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6497.

⁴⁵ a) Boaz, N. W.; Zimmerman, R. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 153. b) Ziegler, T.; Bien, F.; Jurisch, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 765. c) Marguet, F.; Cavalier, J.-F.; Verger, R.; Buono, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1671. d) Dallanocce, C.; De Amici, M.; Carrea, G.; Secundo, F.; Castellano, S.; De Micheli, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2741.

Debido al tipo de reacciones previstas, se podría desarrollar la secuencia con control en la estereoquímica de los productos, ya que las transformaciones implicadas no afectan a los centros estereogénicos, son estereoespecíficas o bien, como es el caso de la reacción Mannich vinílica, existen amplios estudios sobre su diastereoselectividad en función de las condiciones de reacción.⁴⁶

Por último, y al igual que la otra ruta, se podría generalizar para los dos tipos de alcaloides, securinina y norsecurinina, simplemente utilizando como lactama de partida 2-piperidinona o 2-pirrolidinona, respectivamente.

Este trabajo se inició con el estudio de la secuencia del Esquema 6 y, por razones que se discutirán más adelante, prosiguió con el estudio de las transformaciones del Esquema 8.

⁴⁶ a) Morimoto, Y.; Nishida, K.; Hayashi, Y.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5773. b) Martin, S. F.; Bur, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7641. c) Martin, S. F.; Lopez, O. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8949. d) Martin, S. F.; Barr, K. J.; Smith, D. W.; Bur, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6990.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

II. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

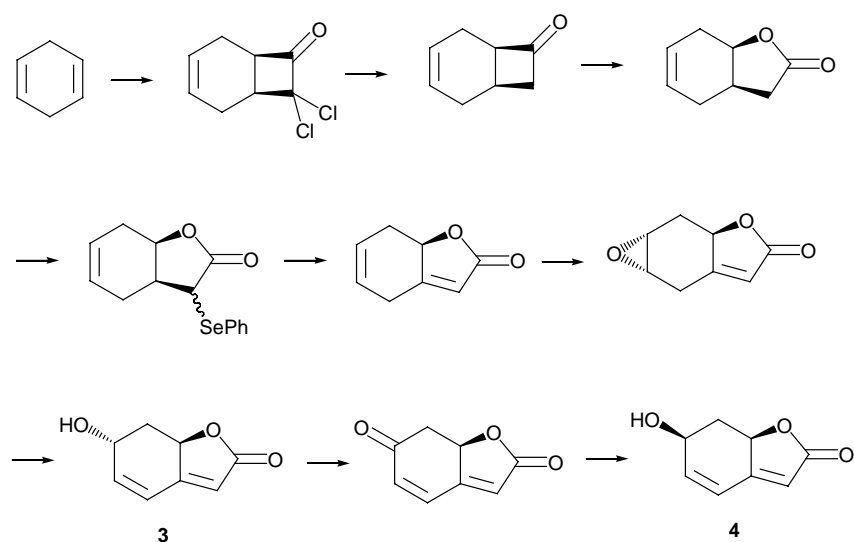
1. Primera aproximación a alcaloides de *Securinega*. Estudios para la obtención de menisdaurilida y aquilegiolida

Como hemos citado anteriormente, la aquilegiolida, **3**, y la menisdaurilida, **4**, son productos naturales. Estas butenolidas fueron aisladas de *Aquilegia atrata*^{38b} en 1984 y de *Cocculus laurifolius*^{38c} en 1990, pero ya en 1978 el compuesto **4** se había obtenido por hidrólisis de un cianoglucósido de *Menispermum dauricum*.^{38a} En 1993, Torssell y colaboradores^{38e} las aíslan de las hojas de *Phyllanthus anisolobus*. Es este grupo de investigadores quien, a partir del derivado benzoilado de **4**, determina su configuración absoluta mediante técnicas de dicroísmo circular, la cual es confirmada con un análisis de rayos-X del derivado *p*-bromobenzoilado realizado por Otsuka y colaboradores en un trabajo casi simultáneo.^{38d} Otsuka, mediante la técnica de dicroísmo circular, también determina la configuración absoluta de **3**.

En 1995 el grupo de Yamamura⁴⁷ aísla de la planta *Phyllanthus urinaria* L. una sustancia bioactiva relacionada con el factor de cierre de las hojas de la planta durante las horas diurnas. El compuesto responsable es identificado como filanturinolactona, que no es más que un glicósido formado por una unidad de D-glucopiranososa y la menisdaurilida, **4**. En ese momento, los autores no dan la configuración absoluta del resto no glicosídico. Para determinarla, en el año 1997 Mori y colaboradores⁴⁸ llevan a cabo la resolución con D-glucosa de (\pm)-**4**, sintetizada a partir de 1,4-ciclohexadieno (11%) (Esquema 9) con el fin de comprobar cuál de los dos diastereoisómeros resultantes se corresponde con el producto natural. En la misma síntesis llegan también a (\pm)-**3** (17%). Los autores demuestran que el aglicón de la filanturinolactona tiene una configuración absoluta (6*S*,7*aR*) como la menisdaurilida.

⁴⁷ Ueda, M.; Shigemori-Suzuki, T.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6267.

⁴⁸ a) Mori, K.; Audran, G.; Nakahara, Y.; Bando, M.; Kido, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 575. b) Audran, G.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 57.



Esquema 9: Síntesis de (\pm)-**3** y (\pm)-**4**⁴⁸

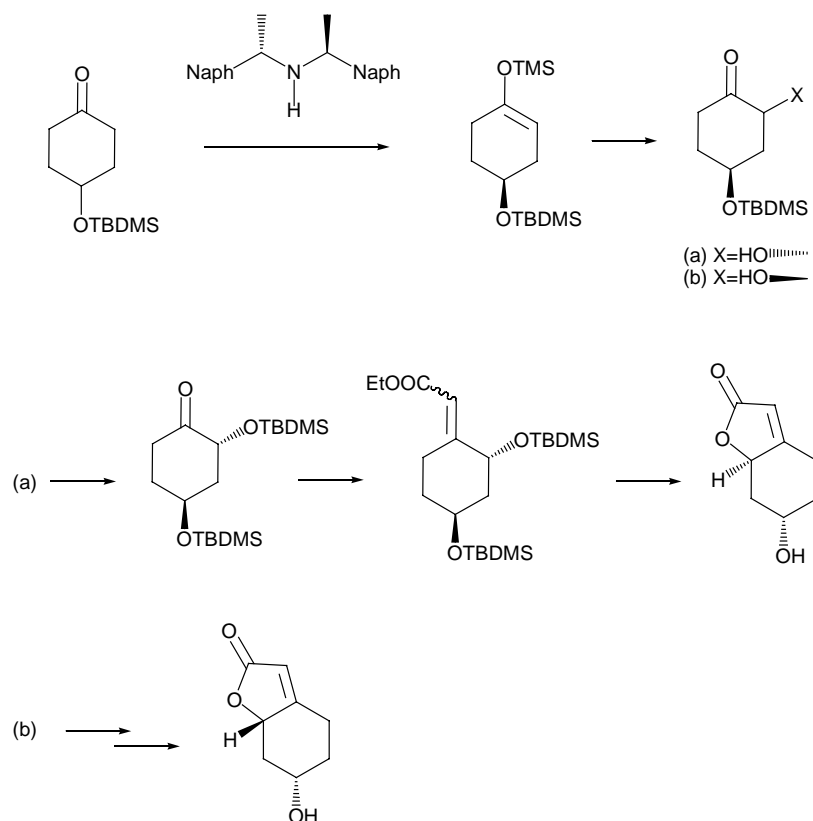
Otros compuestos relacionados son la 4,5-dihidroaquilegiolida y la 4,5-dihidromenisdaurilida (Figura 6), aisladas juntamente con **3** y **4** del rizoma de *Sinomenium acutum*, planta medicinal utilizada en China y Japón.^{38d}



Figura 6: Estructuras de productos naturales relacionados con los compuestos **3** y **4**

La síntesis enantioselectiva de estos compuestos (Esquema 10) fue realizada por Majewski⁴⁹ el año 1995, con rendimientos del 30-38% y con un exceso enantiomérico del 90%, basándose en la desprotonación enantioselectiva de 4-*tert*-butildimetilsiloxiciclohexanona, utilizando como base un amiduro de litio quiral.

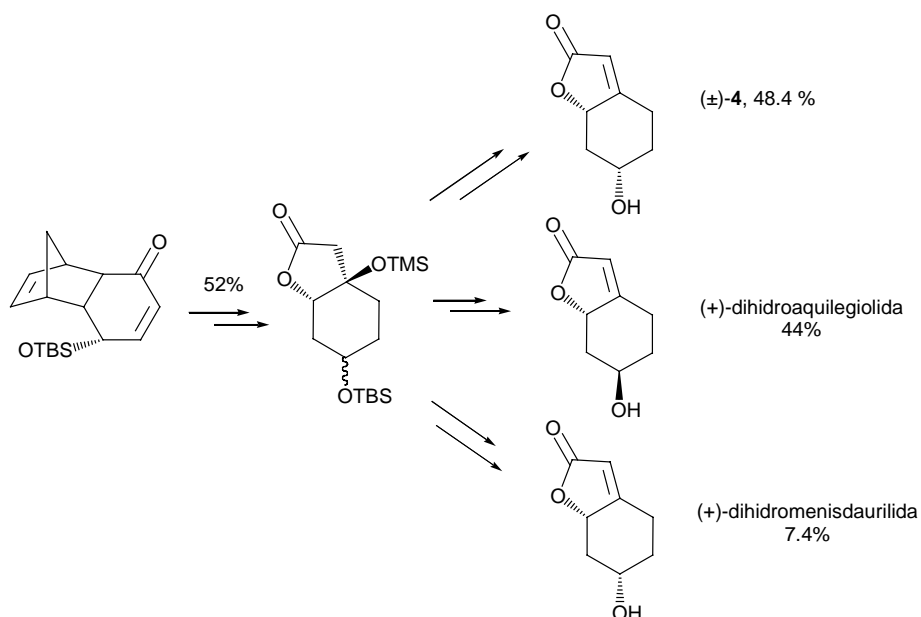
⁴⁹ Majewski, M.; Irvine, N. M.; MacKinnon, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1837.



Esquema 10: Síntesis enantioselectiva de (6*S*,7*aR*)-4,5-dihidroaquileiolida y (6*S*,7*aS*)-4,5-dihidromenisdaurilida⁴⁹

Por último una síntesis estereoselectiva a partir de un intermedio enantiopuro ha sido desarrollada recientemente por Ogasawara y colaboradores.⁵⁰ En ella obtienen (+)-dihidroaquileiolida (22%), (+)-dihidromenisdaurilida (enantiomérica del producto natural, 4%) y menisdaurilida racémica (Esquema 11).

⁵⁰ Honzumi, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1047.

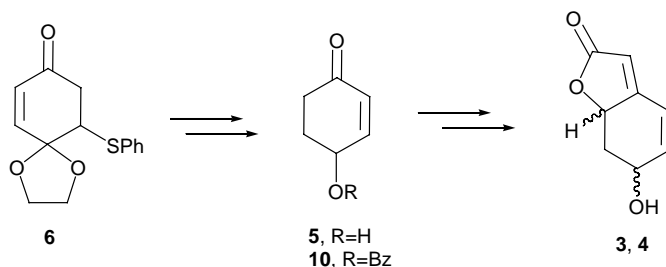


Esquema 11: Síntesis de menisdaurilida, 4, (+)-dihidromenisdaurilida y (+)-dihidroaquilegiolida por Ogasawara y colaboradores⁵⁰

1.1. Aproximación a partir de 4-hidroxi-2-ciclohexenona, 5

1.1.1. Antecedentes

En nuestros laboratorios se había abierto una línea de investigación para desarrollar una ruta sintética alternativa para la obtención de esta familia de compuestos. Esta ruta tenía la ventaja de conducir a los productos de forma enantioméricamente puras partiendo de (*R*)- y (*S*)-**6** (Esquema 12) y utilizando reacciones diastereoselectivas.

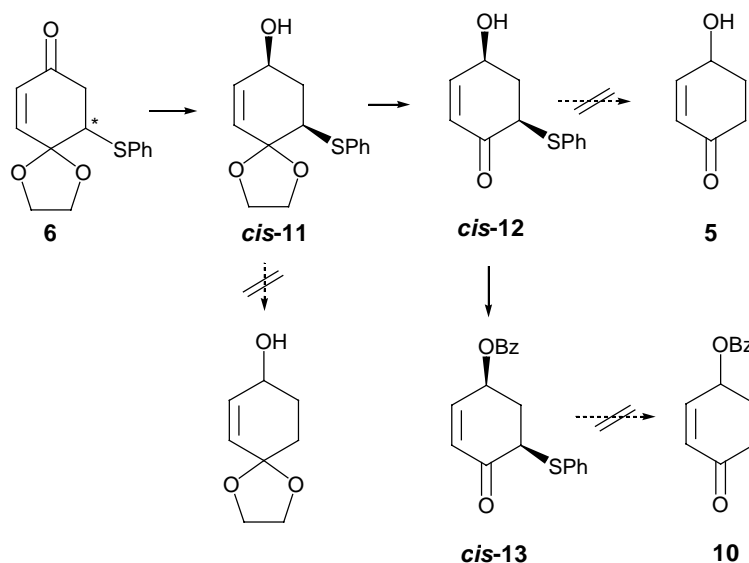


Esquema 12: Estrategia sintética para obtener 3/4 a partir de 6

La importancia del intermedio **5** radica, en parte, en la capacidad del centro C4 de transferir estereoquímica a los productos finales. En la literatura están descritos diversos

métodos de preparación del compuesto **5** en forma racémica, formando parte algunos de ellos de estudios más amplios de reactividad. Entre otros, encontramos síntesis de endoperóxidos,⁵¹ de 3-ciclohexenona,³⁹ estudios de isomerización de alcoholes alílicos⁵² o formación de aductos de Diels-Alder.⁵³ En lo que se refiere a los métodos de preparación de (+)- y (-)-**5**, en general todos son largos, de rendimientos bajos o bien con excesos enantioméricos pequeños.⁵⁴

Al ver que la síntesis del compuesto **5** en forma enantiopura era un tema de actualidad seguido por diferentes grupos de investigación en el ámbito internacional, la preparación de este compuesto en nuestros laboratorios fue estudiada y desarrollada en su Tesis Doctoral por la Dra. Maria Escoda.^{41b} En ese trabajo se estableció una ruta sintética para obtener dicho compuesto a partir del acetal **6**. El planteamiento inicial de la estrategia sintética se puede ver en el Esquema 13. Esta ruta debió ser modificada ya que, a pesar de que se intentó por varios métodos la reducción del enlace C-S, no pudieron obtenerse los productos deseados con rendimientos aceptables.



Esquema 13: Planteamiento inicial para obtener **5** o su derivado **10**⁵⁵ a partir de **6**

⁵¹ a) Suzuki, M.; Oda, Y.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4413. b) Balci, M.; Akbulut, N. *Tetrahedron* **1985**, 41, 1315.

⁵² Bäckvall, J.-E.; Andreasson, U. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5459.

⁵³ Marchand, A. P.; Xing, D.; Wang, Y.; Bott, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2709.

⁵⁴ a) Audia, J. E.; Boisvert, L.; Patten, A. D.; Villalobos, A.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3738. b) Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Garrido, M.; Ruiz, M. P.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6653. c) Chang, S.; Heid, R. M.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 669. d) Gebauer, O.; Brückner, R. *Liebigs Ann.* **1996**, 1559. e) Witschel, M. C.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **1997**, 107. f) Suzuki, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1494.

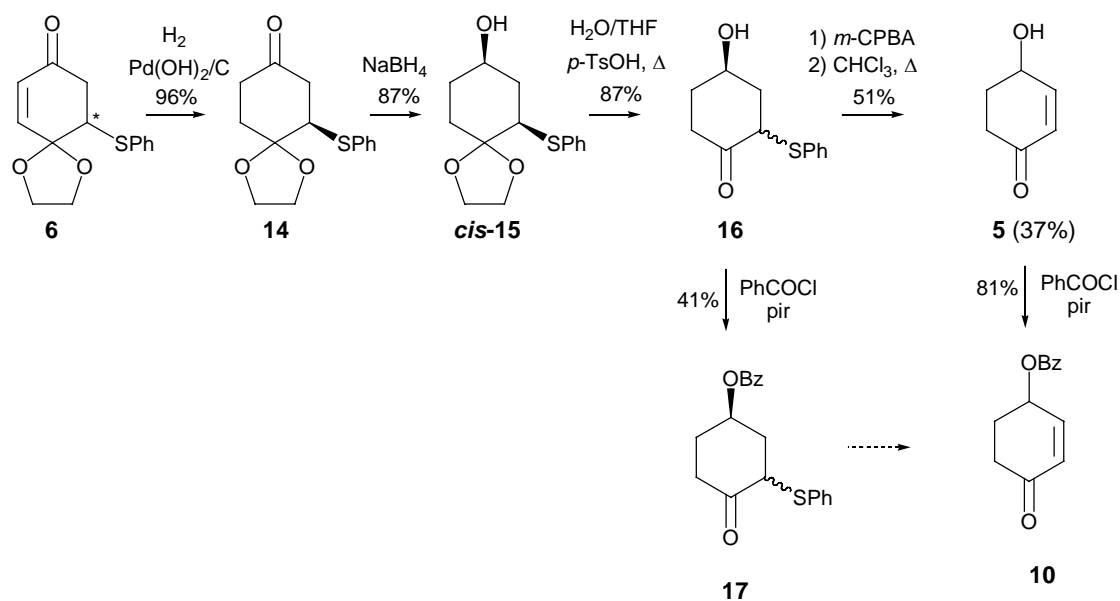
⁵⁵ a) Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2656. b) Yu, L.; Zhang, R.; Wang, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2958.

Después de estudiar diversas aproximaciones, la solución fue reducir el doble enlace del substrato **6** y recuperarlo posteriormente mediante la oxidación del grupo feniltio seguida de pirólisis (Esquema 14). En esta secuencia se obtiene la hidroxienona **5** con un 37% de rendimiento desde el acetal **6**. También se llevó a cabo la benzoilación de la mezcla de isómeros de **16**, pero, dado que en esta reacción se obtenía tan sólo un 41% del derivado benzoilado **17**, ya no se intentó realizar la eliminación del grupo feniltio en este compuesto para obtener **10**.

Esta ruta se aplicó también a cada uno de los substratos ópticamente puros (*R*)- y (*S*)-**6** obteniendo los compuestos (*R*)- y (*S*)-**5** con rendimientos del 24 y 21% respectivamente y excesos enantioméricos del 98% en ambos casos.

Por último, se protegió el grupo hidroxilo de la posición alílica para poder realizar posteriores transformaciones, en forma del benzoato **10**, que se obtuvo con un 81% de rendimiento.

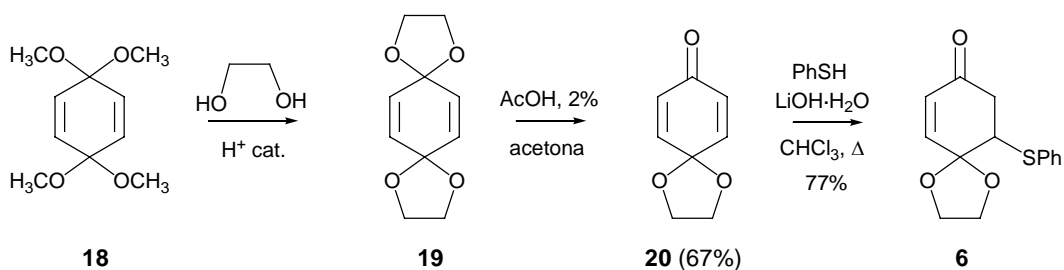
Aunque esta ruta sintética hacia la 4-hidroxi-2-ciclohexenona resultaba competitiva con otras anteriormente publicadas, el hecho de que en la etapa de eliminación del grupo feniltio se obtuvieran rendimientos pobres, hacía que el rendimiento global disminuyera notablemente. Debido a que **5** era un intermedio en la estrategia presentada para la síntesis de los compuestos **3** y **4**, en el presente trabajo se decidió estudiar con más detalle la secuencia para intentar mejorar el rendimiento global.



Esquema 14: Secuencia sintética para obtener **5** a partir de **6**^{41b}

1.1.2. Nuevos intentos de reducción del enlace C-S

El sustrato de partida **6** se obtuvo mediante el método utilizado ya en nuestros laboratorios (Esquema 15). El monoacetal **20** se preparó a partir de **18**, producto comercial, con un 67% de rendimiento por transacetalización seguido de hidrólisis parcial del bisacetal. En la adición conjugada se utilizó una relación molar del producto **20** respecto a tiofenol de 1.8:1 para favorecer así el producto de monoaddición. En esta reacción se forman, en pequeña proporción, productos de doble adición que pueden reequilibrarse en presencia de un ligero exceso de monoacetal **20** y utilizando las mismas condiciones de reacción que en la adición.



Esquema 15: Obtención del sustrato de partida **6**

Habiendo obtenido el compuesto **6** y a raíz de algunas publicaciones⁵⁶ sobre reactivos de reducción de enlaces carbono-azufre, nos planteamos la posibilidad de intentar disminuir el número total de pasos de la síntesis de la hidroxienona **5**. El reactivo que se escogió fue el SmI_2 , que se había utilizado para reducir enlaces C-S, C-halógeno y C-O entre otros.

Para preparar el reactivo se siguió el método descrito por Molander^{56a} en el que se adiciona una disolución de $\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{I}$ en THF sobre un exceso de polvo de samario. La disolución resultante se puede guardar por algunos días en atmósfera de nitrógeno en el congelador.

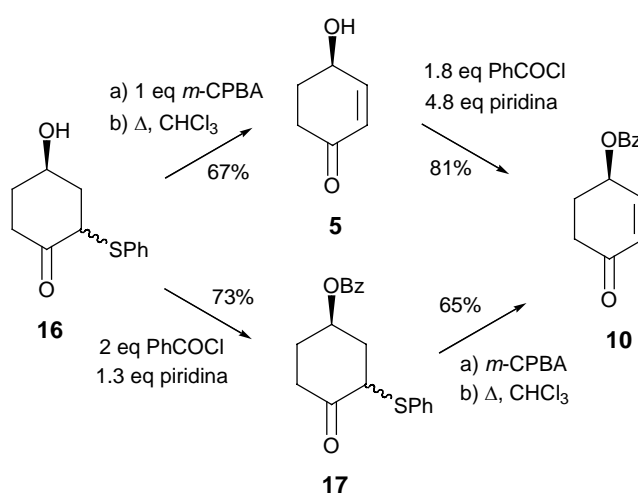
Este agente reductor se ensayó con los compuestos **12** y **13** preparados según la secuencia ya descrita (Esquema 13, pág. 27), aunque sin resultados satisfactorios. En ambos casos el sulfuro de partida se consumía para dar productos de estructura no identificable.

⁵⁶ a) Molander, G. A.; Hahn, G. J. *Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135. b) Arai, Y.; Matsui, M.; Koizumi, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1233. c) Matsuyama, H.; Itoh, N.; Yoshida, M.; Kamigata, N.; Sasaki, S.; Iiyoda, M. *Chem. Lett.* **1997**, 375.

1.1.3. Mejora de las reacciones de acilación y eliminación

Debido a las dificultades observadas en los nuevos intentos realizados para la reducción directa del enlace C-S se decidió continuar la síntesis de la hidroxienona **5** según la metodología descrita y avanzar, a partir de este compuesto, en la preparación de los productos naturales **3** y **4**.

Se preparó la 4-hidroxi-2-(feniltio)ciclohexanona, **16**, obteniéndose con un 78% de rendimiento (ver Esquema 14, pág. 28) y, a partir de **16**, nos planteamos estudiar las reacciones de *O*-acilación y eliminación del grupo feniltio para intentar mejorar los rendimientos (Esquema 16).



Esquema 16: Estrategias para la obtención de **5** y **10**

Para la reacción de benzoilación del alcohol **16**, y considerando los resultados obtenidos anteriormente en la benzoilación de otros sustratos, los factores más importantes parecían ser principalmente los equivalentes de base y cloruro de benzoilo.

En primer lugar se estudió la evolución de diferentes reacciones, en iguales condiciones de temperatura y disolvente, variando los equivalentes de piridina y PhCOCl utilizados. Estas reacciones se realizaron en tubos de resonancia para poder controlar la evolución de la reacción mediante espectroscopía de ^1H -RMN, concluyéndose que, para el alcohol **16**, las condiciones a utilizar eran entre 1 y 2 equivalentes de base, 2 equivalentes de agente benzoilante y un tiempo de reacción de entre 1 y 4 horas. Tras el escalado y ajuste de las condiciones, los mejores resultados se obtuvieron con 1.3 equivalentes de piridina, 2 equivalentes de PhCOCl, a 0 °C durante 1.5 h y luego a temperatura ambiente hasta la desaparición del sustrato de partida. De

esta forma se obtuvo el derivado benzoilado **17** con un 73% de rendimiento. Este resultado mejoraba considerablemente el 41% obtenido anteriormente.

Con este derivado se planteó mejorar el resultado de la siguiente etapa de oxidación y pirólisis del sulfuro. En un primer ensayo se utilizaron las condiciones descritas en el trabajo de la Dra. Escoda:^{41b} ácido *m*-cloroperbenzoico al 55% (comercial, Aldrich) como agente oxidante en disolución de CHCl₃ a 0 °C, seguido de pirólisis en el mismo disolvente durante 23 h. En estas condiciones se observó, en el análisis de fracciones cromatográficas, la aparición de algunos productos que podían provenir de la oxidación del sulfóxido a sulfona.

Para poder controlar con mayor exactitud los equivalentes de agente oxidante utilizados, se decidió valorarlo por un método yodométrico. Una vez valorado, se recalculó el peso necesario para la oxidación controlada. En esta ocasión, los resultados indicaban que se habían minimizado las reacciones secundarias de oxidación del sulfóxido, pero se observaba una pérdida de peso considerable. Se mejoró el tratamiento del crudo previo a la pirólisis, realizando extracciones exhaustivas de la fase acuosa de lavado. En estas condiciones se consiguió obtener el benzoato de 4-oxo-2-ciclohexenilo, **10**, con un 65% de rendimiento. De esta forma se obtenía el derivado benzoilado **10** desde la 4-hidroxi-2-(feniltio)ciclohexanona, **6**, con un 37% de rendimiento, pero no la hidroxienona **5**, producto de interés planteado inicialmente. Por esta razón, se estudió aplicar las condiciones mejoradas de eliminación del grupo feniltio al sustrato **16**.

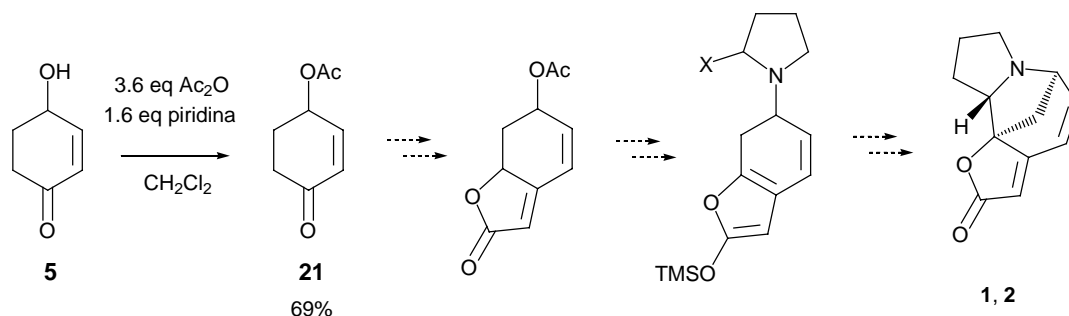
De esta manera, se consiguió obtener el sulfóxido derivado de **16** con un 85% de rendimiento (calculado por ¹H-RMN del crudo de reacción) y la posterior pirólisis de este crudo llevó al producto deseado con un rendimiento global del 67%.

Para poder comparar ambas alternativas, así como para continuar la secuencia sintética hacia la aquilegiolida y la menisdaurilida, se realizó la benzoilación de la enona **5** hasta su derivado **10**. Esta reacción, llevada a cabo en las mismas condiciones descritas ya por M. Escoda, rendía un 81% del producto final.

Dado que para avanzar en la secuencia sintética hacia los alcaloides de *Securinega* **1** y **2**, se pensaba en la posibilidad de aplicar un método desarrollado por Bäckvall⁵⁷ de sustitución de un grupo acetoxi alílico por un derivado de nitrógeno, se sintetizó

⁵⁷ a) Gatti, R. G. P.; Larsson, A. L. E.; Bäckvall, J.-E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 577. b) Larsson, A. L. E.; Gatti, R. G., P.; Bäckvall, J.-E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2873.

también el derivado acetilado de la 4-hidroxi-2-ciclohexenona, **21**,^{54f,57,58} utilizando un método análogo al de la benzoilación (Esquema 17).



Esquema 17: Obtención de **21** a partir de **5** y posible estrategia sintética hacia los alcaloides objetivo

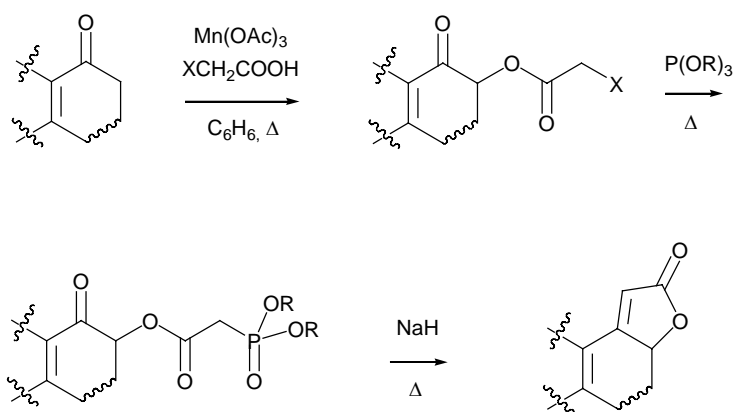
Por último, se realizó un intento de obtener el compuesto **21** realizando en primer lugar la acetilación del hidroxilo de **16** para, posteriormente, llevar a cabo la oxidación y pirólisis del correspondiente sulfuro. En este caso, el derivado acetilado se obtenía en la primera etapa con sólo un 40% de rendimiento. Además este compuesto, en condiciones similares a las ya utilizadas con sus análogos en la segunda etapa, condujo a un crudo de composición no identificable.

1.1.4. Estudios sobre la metodología de Demir

En su trabajo, M. Escoda, habiendo obtenido el compuesto **5**, inició los estudios hacia la formación de la lactona necesaria para acceder a los productos naturales **3** y **4**. Para ello se pretendía aplicar la metodología de Demir,⁵⁹ que implica la oxidación de la posición α' -carbonílica con $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, seguido de la formación de un fosfonato para posteriormente realizar una reacción de Wadsworth-Emmons intramolecular (Esquema 18).

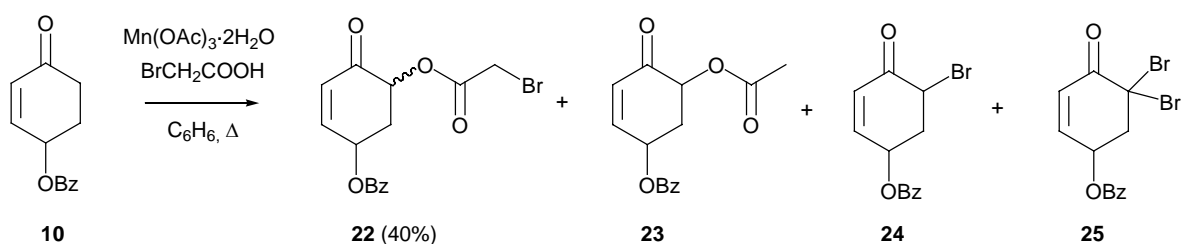
⁵⁸ Toru, T.; Kurozumi, S.; Tanaka, T.; Miura, S.; Kobayashi, M.; Ishimoto, S. *Synthesis* **1974**, 867.

⁵⁹ Demir, A. S.; Akgün, H.; Tanyeli, C.; Sayrac, T.; Watt, D. S. *Synthesis* **1991**, 719.



Esquema 18: Estrategia para la formación de butenolidas, según Demir⁵⁹

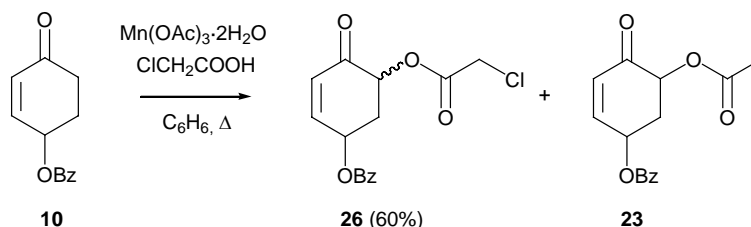
Dado que los resultados previos de la Dra. Escoda para la etapa de oxidación parecían esperanzadores, nos dispusimos a obtener el benzoato de 5-bromoacetoxi-4-oxo-2-ciclohexenilo, **22**, (Esquema 19), para lo cual se utilizaron las condiciones descritas por Demir.⁵⁹ La oxidación se realiza generando el reactivo *in situ*, por reacción de triacetato de manganeso con ácido bromoacético a reflujo de benceno. Una vez formado el complejo, se hace reaccionar con la cetona insaturada **10**, durante 7 h, también a temperatura de reflujo. Cuando se llevó a cabo esta reacción, los resultados no fueron los esperados. Se obtenía el producto de bromoacetilación **22** con bajo rendimiento (40%) y contaminado con el compuesto **23** resultante de la acetilación de esta misma posición. Además se obtenían productos derivados de la bromación radicalaria de la posición α' -carbonílica, **24** y **25**.



Esquema 19: Obtención de **22** a partir de **10**

Con el fin de minimizar los problemas de bromación radicalaria, se decidió ensayar la reacción con un átomo de halógeno diferente, menos propenso a la rotura homolítica del enlace C-X como es el cloro. Se repitió la reacción en las mismas condiciones, pero substituyendo el ácido bromoacético por ácido cloroacético. Se

obtuvo el producto deseado en un rendimiento algo superior a su análogo bromado, también contaminado con producto de acetilación, aunque esta vez no pudieron identificarse productos derivados de halogenación radicalaria.

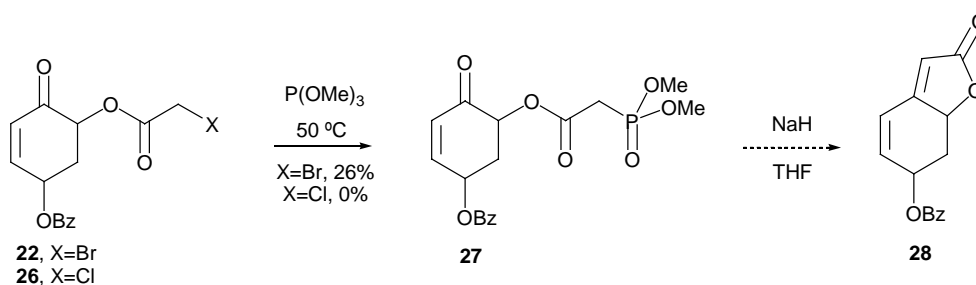


Esquema 20: Obtención de **26**

Tanto en el compuesto **22** como **26** se detectaron los isómeros *cis* y *trans* en los espectros de ^1H -RMN. El isómero *trans*, una vez realizada la lactonización, conduciría a la aquilegiolida y el isómero *cis* a la menisdaurilida. Estos diastereoisómeros no se separaron ya que antes queríamos ensayar las siguiente etapa.

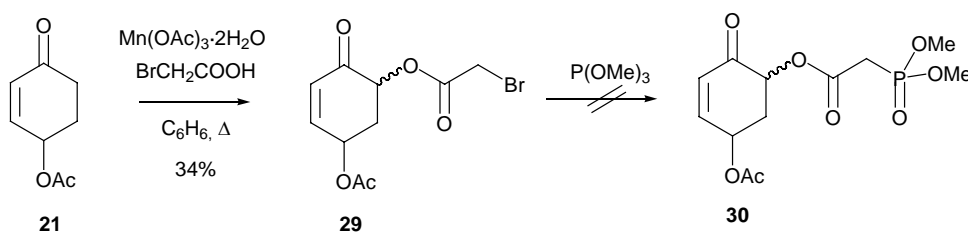
En primer lugar se probó la sustitución en el bromoacetoxiderivado **22** (Esquema 21). Como material de partida se utilizó la mezcla de producto de bromoacetilación **22** y producto de acetilación **23**, debido a las dificultades que presentaba su separación. El subproducto acetilado no era susceptible de sustitución, lo que probablemente favorecería su posterior separación. La mezcla se hizo reaccionar con fosfito de trimetilo, calentando suavemente y en ausencia de disolvente para obtener una mezcla de los isómero *cis* y *trans* del benzoato de 5-[(dimetoxifosforil)acetoxi]-4-oxo-2-ciclohexenilo, **27**, en una proporción 1:1 aproximadamente, pero con un rendimiento de tan sólo el 26%. Cuando se repitió la reacción con el cloroacetoxiderivado **26** no se consiguió obtener el benzoato **27**. Se recuperó parte de la cetona de partida y productos de aromatización.

Al intentar realizar la reacción de Wadsworth-Emmons con el compuesto **27** no se pudo aislar el benzoato de 2-oxo-2,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-6-ilo, **28**, aunque se identificaron en el espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción señales muy minoritarias que podrían pertenecer a este compuesto. Dada la escala a la que se trabajaba y puesto que la base utilizada es insoluble en el disolvente de lavado, se consideró que estos resultados no eran significativos.



Esquema 21: Resumen de los intentos de obtención de **28**

Una alternativa para mejorar los resultados era intentar aplicar la secuencia al derivado acetilado **21** (Esquema 22). En la reacción de oxidación se obtuvieron resultados comparables, pero en la etapa de sustitución no se logró obtener el producto deseado, sino tan sólo un crudo de composición no identificable.



Esquema 22: Aplicación de la metodología de Demir al derivado acetilado **21**

Como la reacción de Arbuzov presentaba problemas, tanto para el derivado bromado **22** como para el clorado **26**, se intentó aplicar esta misma metodología al derivado yodado, a pesar de que este cambio podía presentar más inconvenientes en la reacción de oxidación radicalaria. Efectivamente, al intentar obtener el yodoacetato de 5-acetoxi-2-oxo-3-ciclohexenilo tan sólo se detectaron productos de descomposición.

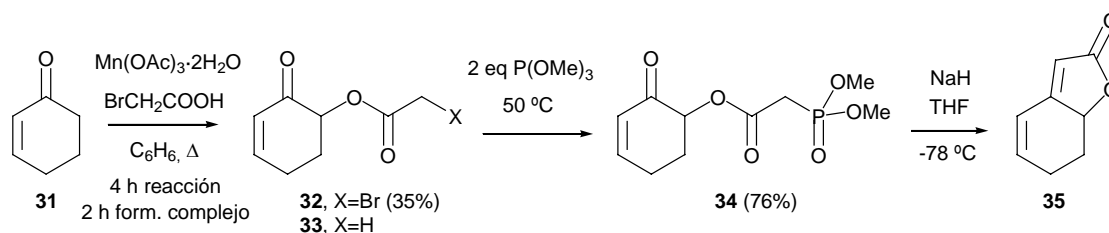
En vista de que los resultados no eran los esperados en base a los estudios preliminares, se decidió realizar ensayos en un compuesto modelo más simple y de similares características. Se escogió la 2-ciclohexenona, **31**, compuesto comercial, de esqueleto idéntico al de los compuestos de interés, pero que no presenta el sustituyente en la posición γ . Así, nos propusimos estudiar con detenimiento la metodología de Demir en este compuesto (Esquema 23).

En una primera aproximación se utilizaron las condiciones ya descritas, pero los resultados obtenidos sobre el modelo eran similares a los anteriores, obteniéndose el producto de bromoacetilación, **32**, impurificado con el producto de acetilación, **33**.

Dado que se postula que la especie activa en la oxidación es un complejo mixto de bromoacetato y acetato de manganeso, decidimos alargar el tiempo de formación de éste para así favorecer la sustitución de más unidades de acetato por bromoacetato e intentar minimizar la reacción de acetilación. Como resultado de esta prueba, pudimos observar que, con el tiempo y a alta temperatura, el complejo degenera en una especie no activa como oxidante. Esta especie, de aspecto físico diferente, se había observado ya anteriormente en la reacción, aunque como producto minoritario.

Para estudiar la reacción de sustitución del átomo de halógeno, se llevó a cabo la reacción aumentando el número de equivalentes con el tiempo y controlando el avance por espectroscopía de ^1H -RMN. Inicialmente se utilizó una relación molar 1:1 entre el fosfito y el sustrato y se fue aumentando progresivamente hasta que se observó la desaparición del compuesto de partida, con un total de 2 moles de fosfito por cada mol de sustrato. En estas condiciones se obtuvo un 76% de rendimiento en el dimetoxifosforilacetato de 2-oxo-3-ciclohexenilo, **34**, y se recuperó un 10% del compuesto de partida. Este resultado nos indicaba que, en la reacción de Arbuzov sobre los sustratos benzoilado **22** y acetilado **29**, los bajos rendimientos debían provenir precisamente de la presencia de los grupos éster.

El último paso de la secuencia, que consistía en la formación del anillo de butenolida, se ensayó con el fosfonato **34** utilizando de nuevo las condiciones descritas por Demir. De esta manera, se obtuvo la 7,7a-dihidrobencofuran-2(6H)-ona, **35**, aunque el crudo de reacción contenía gran cantidad de impurezas derivadas del fosfonato y no se consiguió purificar suficientemente como para calcular el rendimiento de manera fiable.



Esquema 23: Obtención de la butenolida **35**

En este punto decidimos intentar llevar a cabo la oxidación aplicando la misma metodología, pero con otros ácidos que pudieran aportar alguna mejora.

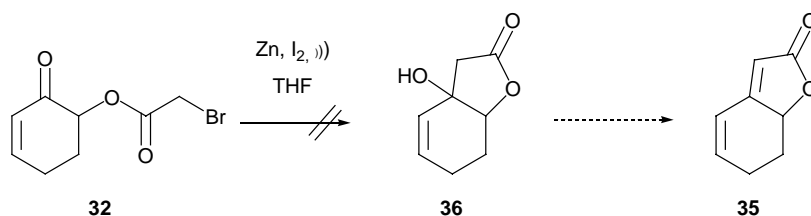
Aparte del ácido yodoacético que presentó resultados similares a los obtenidos sobre el sustrato **10**, como opción alternativa, se pensó en utilizar un ácido que

proporcionara directamente el derivado de fósforo para realizar la reacción tipo Wittig. Entre los posibles reactivos encontramos que el ácido dietilfosfonoacético era comercial. Si la reacción de este ácido con el triacetato de manganeso conducía a la formación de un complejo mixto con capacidad para oxidar la posición α' -carbonílica, se podría obtener, en una sola etapa, un fosfonato válido para formar el anillo de butenolida. Tampoco en este intento se obtuvieron resultados positivos.

1.1.5. Otras estrategias de formación del anillo

En vista de todos estos resultados negativos, decidimos abandonar esta metodología y buscar alternativas para obtener los compuestos objetivo a partir de los intermedios de los que disponíamos. Todas estas estrategias se ensayaron con la ciclohexenona modelo **31**.

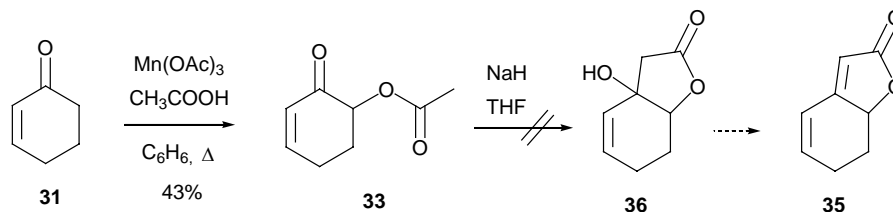
Una opción era utilizar el bromoacetato **32** para conseguir, mediante una reacción tipo Reformatsky, un alcohol cíclico que posteriormente pudiéramos deshidratar (Esquema 24). Al intentar llevar a cabo esta reacción con Zn activado en presencia de I_2 y en un baño de ultrasonidos, se observó en el crudo de reacción que el sustrato de partida descompone para dar compuestos aromáticos, lo que nos hizo descartar esta alternativa.



Esquema 24: Estrategia alternativa de formación del anillo de butenolida basada en una reacción tipo Reformatsky

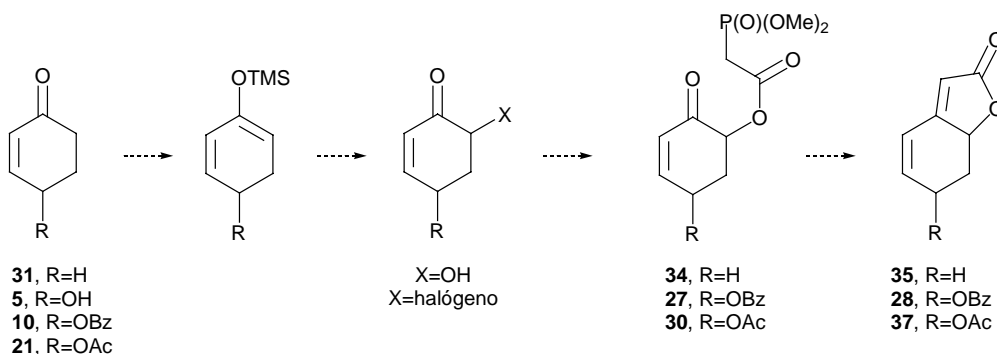
Considerando los resultados conseguidos en la primera etapa de la metodología de Demir, y observando que el producto de acetilación podía ser una de las principales causas del bajo rendimiento obtenido, se pensó en una nueva aproximación que utilizara este subproducto para formar el anillo. Se podría realizar una reacción intramolecular tipo aldólica para intentar obtener de nuevo al alcohol **36**. Con la intención de obtener el acetato **33** como producto principal de la reacción de oxidación, sustituimos el ácido bromoacético por ácido acético (Esquema 25). Llevando a cabo la reacción en las

mismas condiciones, se obtuvo el producto **33** con un 43% de rendimiento, pero al intentar ciclar el compuesto utilizando NaH como base en el seno de THF obtuvimos un crudo cuyo espectro de $^1\text{H-RMN}$ sólo presentaba señales en la zona aromática.



Esquema 25: Estrategia alternativa de formación del anillo de butenolida basada en una reacción tipo aldólica

Otra posibilidad que se estudió fue la introducción de un heteroátomo en la posición α' -carbonílica mediante otros métodos. Entre los descritos en la bibliografía, se optó por la formación del éter de enol correspondiente y posterior oxidación del doble enlace.⁶⁰ En esta oxidación se podría introducir un grupo hidroxilo⁶¹ o un átomo de halógeno⁶² en la posición α' -carbonílica para luego intentar la formación de un éster con ácido dietilfosfonoacético comercial o algún derivado, de manera que se pudiera realizar la reacción tipo Wittig intramolecular (Esquema 26).



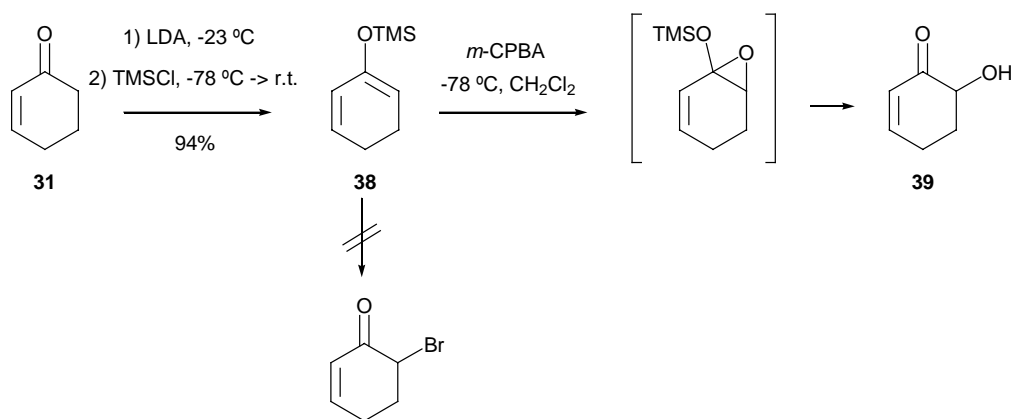
Esquema 26: Estrategia de formación del anillo de butenolida basada en la oxidación del éter de enol

⁶⁰ Rubottom, G. M.; Juve, Jr., H. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 422.

⁶¹ Musser, A. K.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3121.

⁶² Blanco, L.; Amice, P.; Conia, J. M. *Synthesis* **1976**, 194.

La aplicación de esta nueva estrategia a la ciclohexenona modelo **31** (Esquema 27) nos llevó a obtener 1,5-ciclohexadieniloxitrimetilsilano, **38**, con un 94% de rendimiento. En los intentos de oxidación se pudo obtener la 6-hidroxi-2-ciclohexenona, **39**, aunque con bajo rendimiento, ya que en las condiciones de reacción el éter de enol de silicio revertía a la cetona de partida **31**. Por otro lado, la oxidación a α -halocetona no pudo realizarse con éxito, ni en pruebas llevadas a cabo con Br_2 como agente oxidante⁶² ni con NBS.



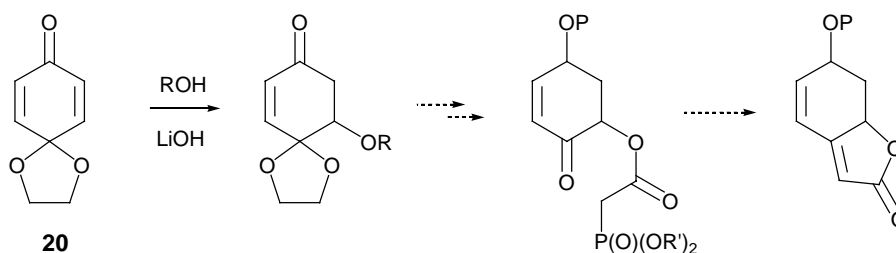
Esquema 27: Ensayos de oxidación de la posición α' de la cetona **31**

A pesar de estos resultados, se intentó aplicar esta metodología a los substratos de interés **10** y **21**, pero ya en la reacción de formación de los correspondientes derivados sililados, tan sólo se obtuvieron productos no identificables, posiblemente derivados de la descomposición en medio básico de estos ésteres.

En este punto se decidió abandonar definitivamente los intentos de obtención de los productos **3** y **4** a partir de la 4-hidroxi-2-ciclohexenona, **5**, y se planteó sintetizar dichos compuestos a partir de intermedios anteriores de la ruta sintética. Concretamente, se pensó en introducir la funcionalización necesaria utilizando reacciones de adición a los dobles enlaces de los mono- y bisacetales del inicio de la secuencia.

En primer lugar se llevaron a cabo ensayos de adición nucleófila al monoacetal **20** con catálisis básica, al igual que se había introducido el sustituyente de azufre, pero utilizando nucleófilos de oxígeno⁶³ (Esquema 28).

⁶³ Foster, C. H.; Payne, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2834.



Esquema 28: Estrategia alternativa de formación del anillo de butenolida basada en la adición de nucleófilos de oxígeno al doble enlace del monoacetal **20**

Para estas pruebas se utilizaron como nucleófilos H₂O (que nos daría la posibilidad de introducir luego el derivado de fósforo con una reacción de esterificación), ácido dietilfosfonoacético y su correspondiente sal de potasio. En ningún caso se obtuvieron resultados positivos.

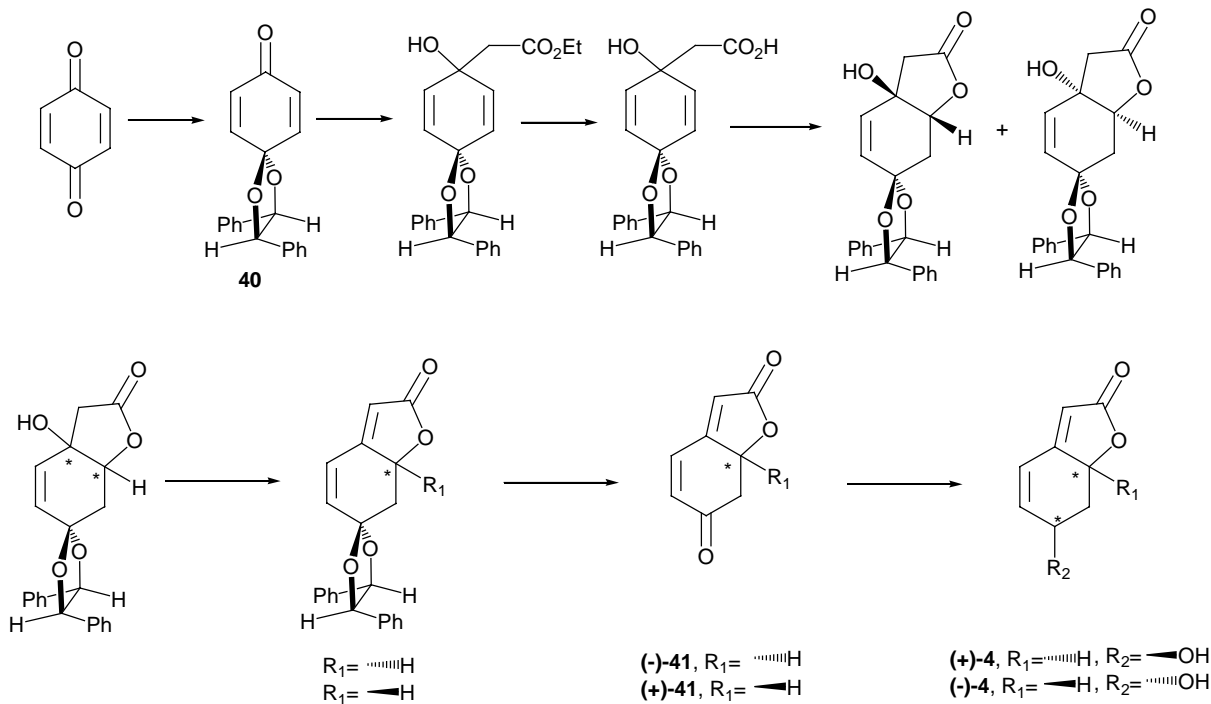
Posteriormente se realizaron una serie de pruebas de adición electrofílica, tanto sobre el compuesto **20** como sobre el tetrametoxi derivado **18**, substrato inicial de la secuencia. En estas reacciones se utilizaron como electrófilos D₂O y ácido dietilfosfonoacético con HCl o ácido trifluoroacético como catalizador, respectivamente. En ningún caso se obtuvieron los productos esperados: el monoacetal parece no ser reactivo en estas condiciones mientras que el bisacetal se hidroliza en el medio de reacción.

Por último, se intentó efectuar una reacción de hidroborcación-oxidación sobre los dobles enlaces de los bisacetales de la secuencia utilizando 9-BBN y BH₃ como boranos con diferente impedimento estérico. Los compuestos de partida permanecían inalterados o bien sufrían hidrólisis del grupo acetal.

1.2. Aproximación a partir de *p*-benzoquinona

Al no obtener resultados positivos en las aproximaciones estudiadas para sintetizar los productos **3** y **4** y dado que en nuestro grupo de investigación se había puesto a punto un método alternativo para prepararlos de forma enantiopura, se optó por abandonar estas aproximaciones. Aún así, creíamos conveniente explorar las posibilidades de obtener los alcaloides de *Securinega* a partir de aquilegiolida y/o menisdaurilida. Por ello, se decidió adaptar la metodología de obtención de (+)-**4**

desarrollada en la Tesis Doctoral de la Dra. Sonia Rodríguez⁶⁴ (Esquema 29) a la síntesis de los correspondientes racematos y continuar a partir de ellos con la secuencia sintética hacia securinina y norsecurinina.



Esquema 29: Secuencia sintética de obtención de (+)-4 y (-)-4 desarrollada por la Dra. Sonia Rodríguez⁶⁴

Esta aproximación se basaba en utilizar como sustrato de partida el acetal quiral de la *p*-benzoquinona **40**, con simetría C_2 , capaz de inducir estereoselectividad en reacciones posteriores. Nos propusimos reproducir esta secuencia a partir del monoacetal etilénico más asequible **20**.

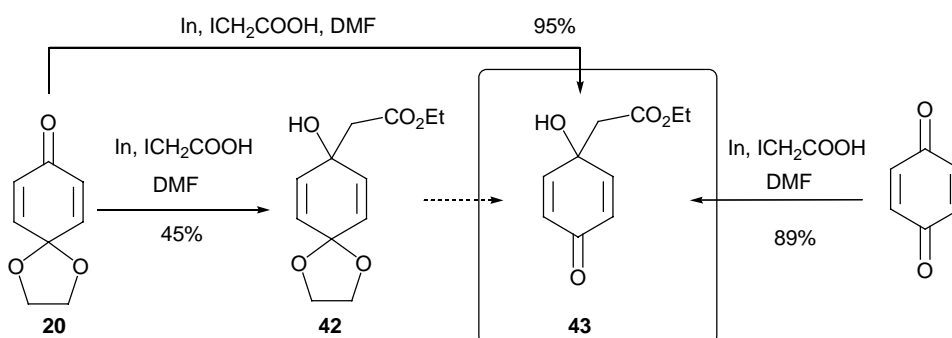
Al intentar llevar a cabo con **20** la reacción tipo Reformatsky utilizando indio y yodoacetato de etilo en el seno de DMF (Esquema 30), método utilizado en el caso del acetal **40**, se obtuvieron mezclas del producto esperado, **42**, y su producto de hidrólisis, **43**, debido a que el acetal es poco estable en las condiciones del tratamiento de la reacción. Este efecto se consiguió minimizar utilizando en los procesos de extracción CHCl_3 tratado con alúmina, pero, aún así, el rendimiento de **42** fue tan sólo del 45%. En

⁶⁴ a) Rodríguez, S. *Tesis Doctoral* **2000**. b) Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 455. c) Busqué, F.; Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2021.

algún caso, si se dejaba evolucionar la reacción, se llegaba a obtener el compuesto **43** con un 95% de rendimiento.

De hecho, la preparación de **43** se encontraba descrita en la bibliografía, utilizando el mismo procedimiento a partir de *p*-benzoquinona.⁶⁵ Como *a priori* la presencia del acetal no era necesaria para desarrollar la secuencia hacia **3** y **4** racémicos y la *p*-benzoquinona es más asequible que el acetal **20**, se decidió sintetizar el compuesto **43** a partir de la quinona, a pesar de que el rendimiento descrito era inferior al que obteníamos partiendo de **20**.

Efectivamente, en los primeros ensayos de esta reacción se obtuvieron rendimientos pobres del producto deseado, observándose una considerable pérdida de peso. Esto nos llevó a pensar que, posiblemente debido a problemas de solubilidad durante la reacción y su tratamiento, se podría estar perdiendo producto en alguna de las fases descartadas. Cuando la reacción se lleva a cabo según está descrita, pero sometiendo el crudo a una extracción en continuo durante 48h, se llega a obtener el compuesto **43** con un 89% de rendimiento.



Esquema 30: Obtención del éster **43**

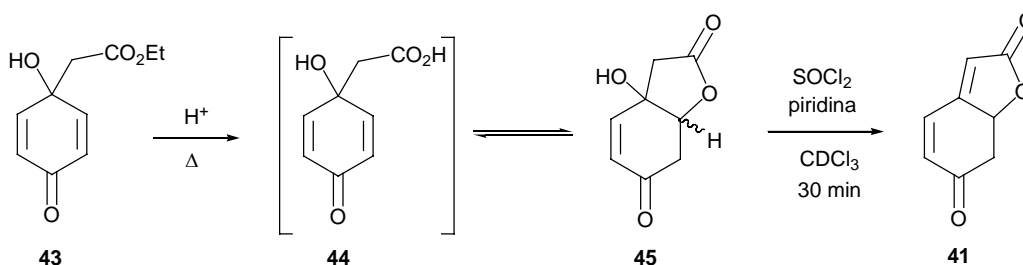
El siguiente paso consistía en hidrolizar el éster para poder posteriormente realizar una ciclación mediante una reacción de adición electrofílica al doble enlace. En el intermedio análogo a **43** del Esquema 29, en el que el grupo carbonilo está protegido en forma de acetal, la reacción de saponificación había sido realizada por S. Rodríguez utilizando una disolución etanólica de KOH. En estas mismas condiciones, el compuesto **43** descompone de forma inmediata. Esto no es del todo inesperado, ya que según antecedentes de este mismo trabajo, este tipo de compuestos donde el grupo carbonilo se encuentra libre presenta una elevada tendencia a aromatizar en medio

⁶⁵ Araki, S.; Katsumura, N.; Kawasaki, K.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 499.

básico. Por esto se planteó intentar llevar a cabo la reacción de hidrólisis en medio ácido (Esquema 31).

Inicialmente se realizaron pruebas utilizando ácido trifluoroacético en diferentes disolventes. En ninguna de ellas se observó evolución de la reacción, ni tan siquiera a alta temperatura. Cuando la reacción se realizó en THF con HCl acuoso a temperatura ambiente tampoco se observó la evolución del sustrato de partida, pero aumentando la temperatura se llegó a observar, mediante espectroscopía de ^1H -RMN de alícuotas, la formación del producto **44**. Aún así, al tratar la mezcla de reacción se recuperó un crudo que contenía mayoritariamente el sustrato de partida, posiblemente porque el producto de hidrólisis es poco soluble en disolventes orgánicos y no se recupera. Además se observaron subproductos que provenían de la descomposición del disolvente en las condiciones de reacción, tanto en el caso del tetrahidrofurano, como en pruebas que se realizaron con dimetoxietano. Finalmente, se intentó la reacción utilizando éter dietílico como disolvente. En todos los casos, se obtenían mezclas de compuesto de partida, **43**, producto de hidrólisis, **44**, y los dos posibles estereoisómeros del producto cíclico, **45**, ya que en estas condiciones se podía dar la siguiente etapa de adición electrofílica al doble enlace. En general, los rendimientos obtenidos eran bajos y poco reproducibles, por lo que se abandonó esta ruta.

Paralelamente se había efectuado una primera prueba de la etapa de eliminación del grupo hidroxilo de **45**. Esta prueba se realizó con SOCl_2 y piridina utilizando CDCl_3 como disolvente, ya que se llevó a cabo en tubo de resonancia para poder seguir la evolución por espectroscopía de ^1H -RMN. En este ensayo se observó que el sustrato de partida desaparecía en tan sólo 30 min de reacción para dar 7,7*a*-dihidrobenzofuran-2,6-diona, **41**, intermedio perteneciente a la ruta sintética desarrollada por S. Rodríguez.

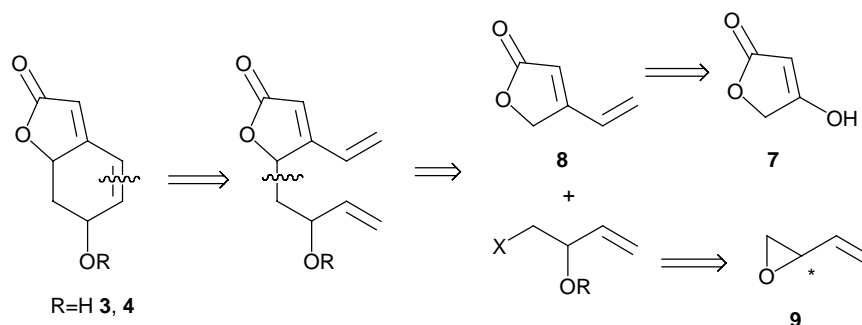


Esquema 31: Intentos de hidrólisis del compuesto **43** y deshidratación del producto obtenido **45**

1.3. Aproximación a partir de un síntón C4 y 4-vinil-2(5H)-furanona, 8**1.3.1. Introducción**

En vista de la imposibilidad de convertir la hidroxienona **5** en los compuestos naturales **3** y **4**, planteamos una vía sintética alternativa basada en substratos y reacciones totalmente diferentes.

Una serie de publicaciones aparecidas referentes a la reacción de metátesis⁶⁶ nos ofrecían una nueva posibilidad para obtener las butenolidas de interés. El nuevo análisis retrosintético se basa en el cierre del anillo de ciclohexeno utilizando esta reacción (Esquema 32).



Esquema 32: Análisis retrosintético para los compuestos **3** y **4**

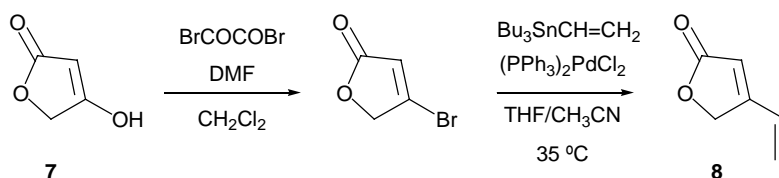
Tanto el ácido tetrónico, **7**, como el viniloxirano, **9**, son productos comercialmente asequibles. Éste último puede también sintetizarse en el laboratorio, tanto en forma racémica como enantioméricamente puro.^{42,43,44,45}

1.3.2. Desarrollo de la ruta sintética

Esta nueva aproximación comportaba la formación de 4-vinil-2(5H)-furanona, **8**, síntesis publicada ya por Hoffmann,⁶⁷ (Esquema 33) y su posterior reacción con el epóxido **9** o algún derivado acíclico del mismo. Posteriormente una reacción de metátesis cerraría el anillo de ciclohexeno.

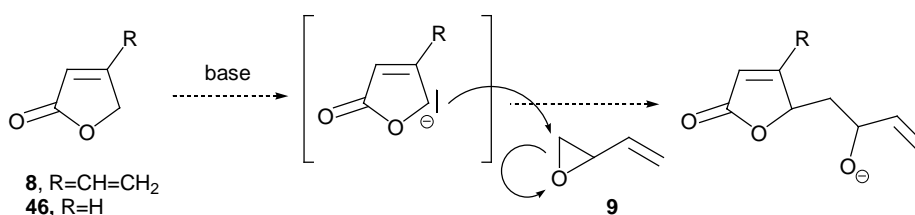
⁶⁶ a) Bassindale, M. J.; Hamley, P.; Leitner, A.; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3247. b) Fürstner, A.; Ackermann, L. *Chem. Comm.* **1999**, 95. c) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.

⁶⁷ Lattmann, E.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis* **1996**, 155.



Esquema 33: Obtención de 4-vinil-2(5H)-furanona, **8**, según el método de Hoffmann⁶⁷

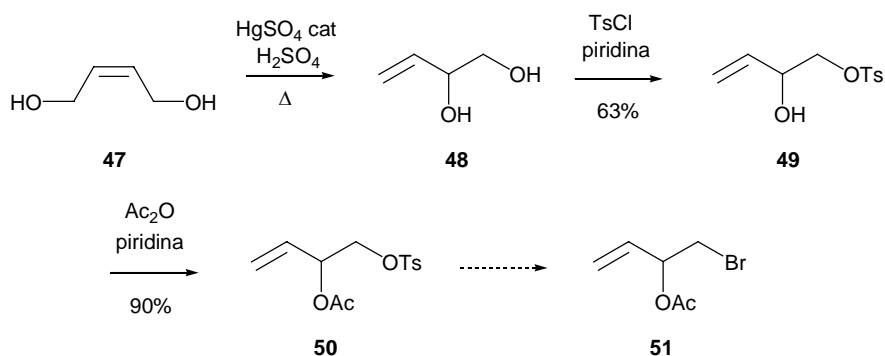
Siguiendo el método ya descrito, se obtuvo la butenolida sustituida **8** con un 60% de rendimiento global. Una vez disponíamos de este compuesto, pensamos que la apertura directa del epóxido utilizando como nucleófilo el anión de **8** (Esquema 34) podía ser la opción más directa para obtener el precursor necesario para la reacción de metátesis. Para realizar los primeros ensayos de esta ruta decidimos de nuevo utilizar un modelo. Este modelo debía presentar una estructura lo más similar posible a la furanona sintetizada y, preferiblemente, ser comercial. Escogimos la 2(5H)-furanona, **46**, de la que disponíamos en el laboratorio.



Esquema 34: Apertura del epóxido **9** por el anión de las butenolidas **8** y **46**

La reacción entre **46** y **9** intentó llevarse a cabo utilizando diisopropilamido de litio (LDA), *tert*-butillitio y bis-(trimetilsilil)amido de litio (LiHMDS) como bases y variando el orden de adición de los reactivos. En ninguno de los casos se observó la formación del producto de adición. El epóxido **9** descomponía en el medio o se perdía en el tratamiento de reacción debido a su alta volatilidad. Por esta razón decidimos utilizar un compuesto equivalente que contuviera un mejor nucleófilo en la posición susceptible de sustitución nucleofílica y que fuera menos volátil, para así poder estudiar qué tipo de problema dificultaba la reacción.

Se pensó en utilizar algún compuesto derivado del 3-buten-1,2-diol, **48**, en el cual el grupo hidroxilo primario se hubiera modificado para convertirlo en un buen grupo saliente, mientras que el alcohol secundario estuviera protegido. Con este fin se llevó a cabo la preparación de análogos del epóxido **9** que se resume en el Esquema 35.



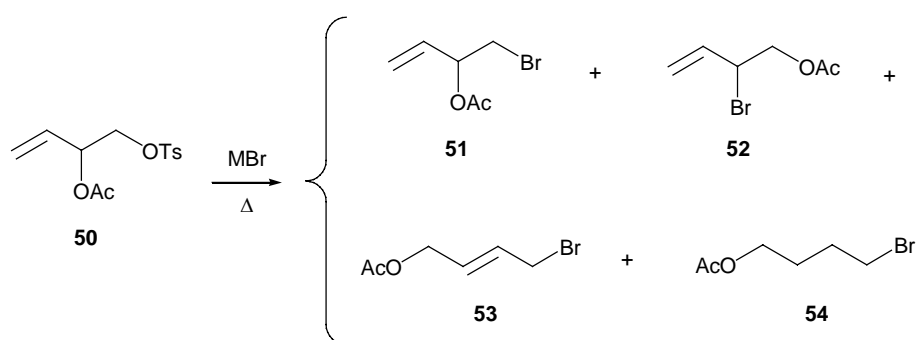
Esquema 35: Preparación de compuestos derivados de **48**

El diol **48** se obtuvo, según un método descrito,^{42a,b,45c} a partir del compuesto comercial (*Z*)-2-buten-1,4-diol, **47**, por isomerización en medio ácido. Aunque es una reacción sencilla y tanto los reactivos como el mismo sustrato de partida son comerciales y muy asequibles, para purificar el producto fue necesario realizar una cromatografía en columna de gel de sílice y posteriormente destilarlo repetidamente. Esto no es inconveniente puesto que la reacción puede hacerse fácilmente a escala multigramo.

A continuación se tosiló el alcohol primario con cloruro de tosilo y piridina como base.^{42c,45c} Para esta reacción se estudiaron diversas condiciones, ya que en los primeros ensayos, realizados con diferentes equivalentes de base y varios disolventes, no se conseguía consumir todo el sustrato de partida. En cambio, al llevar a cabo la reacción en el seno de piridina^{44a} no se observaban restos del diol **48**, aunque sí se obtenía una pequeña proporción del producto procedente de la tosilación del grupo hidroxilo secundario en el crudo de reacción. Recristalizando el reactivo comercial para controlar con exactitud la cantidad utilizada y purificando el crudo por cristalización, se llegó a obtener el producto **49**^{45c} con un 63% de rendimiento y menos de un 1.5% del subproducto ditosilado.

A continuación era necesario proteger el hidroxilo secundario con un grupo que no fuera sensible a la reacción de sustitución nucleofílica. De entre las diferentes opciones, se optó por introducir un grupo acetilo, ya que de esta manera se podría estudiar, con los productos finales, la aplicación de la metodología de Bäckvall de sustitución del acetato por un derivado de nitrógeno.⁵⁷ La acetilación se efectuó con anhídrido acético en el seno de piridina,^{45b} con lo que se obtuvo un crudo muy limpio que pudo utilizarse en posteriores transformaciones sin purificación previa. El rendimiento en la obtención de **50** es del 90%.

Por último, hicimos algunos intentos de sustitución del tosilato por bromuro en el compuesto **50**, (Esquema 36), dado que la capacidad alquilante de los bromuros frente a enolatos suele ser superior. Se realizaron pruebas utilizando NaBr⁶⁸ o LiBr⁶⁹ como fuente de anión bromuro, diversos disolventes (DMF, THF y butanona) y modificando la temperatura de reacción. En algún caso se observó la formación de compuesto **51**, aunque formando parte, como compuesto minoritario, de mezclas de productos procedentes de reacciones de asistencia anquimérica (compuesto **52**) y SN2' con asistencia anquimérica (compuesto **53**) entre otros. Debido a todas estas complicaciones se abandonó la obtención de este derivado.



Esquema 36: Mezclas obtenidas en la pruebas de sustitución del grupo tosilato del compuesto **50**

Con el tosilato **50** se intentó realizar la sustitución utilizando el anión de la butenolida **46** formado *in situ*. En ningún caso se observó reacción de sustitución y solamente se formaba, en el tratamiento de la reacción, el alcohol **49**.

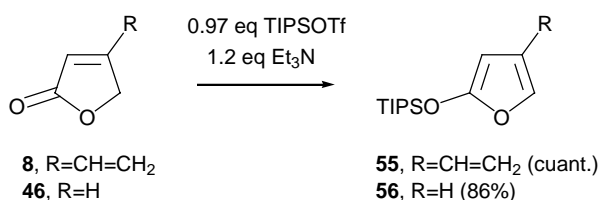
Para comprobar que el problema no estuviera en la formación del anión, se intentó atrapar este anión con otro tipo de electrófilo. Con este fin, se llevaron a cabo pruebas en las que sobre la mezcla de butenolida y base se adicionaba MeI. En el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción no se observaban señales del sustrato de partida, pero tampoco aparecían señales asignables al producto metilado. Esto nos hizo pensar que posiblemente el anión descomponía o polimerizaba en las condiciones estudiadas. Para evitar esto, se decidió atrapar el anión de la furanona en forma de éter de enol de silicio y abrir así nuevas posibilidades para su alquilación. Entre las diferentes protecciones de

⁶⁸ Fernández-Mateos, A.; Rentzsch, M.; Rodríguez Sánchez, L.; Rubio González, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4873.

⁶⁹ Huang, W.; Pulaski, S. P.; Meinwald, J. J. *Org. Chem.* **1983**, *48*, 2270.

silicio se optó por el triisopropilsilil derivado, ya que se conoce que es relativamente estable, lo que nos permitiría utilizar un abanico más amplio de condiciones de reacción en etapas posteriores.

En la síntesis de **56** se aplicó la metodología descrita en la bibliografía⁷⁰ utilizando un ligero defecto de trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo y trietilamina como base (Esquema 37). En estas condiciones se obtenía un crudo que podía utilizarse en posteriores reacciones sin purificación previa. Cuando se purificó el producto obtenido mediante destilación, se comprobó que el rendimiento de la reacción es del 86%. En estas mismas condiciones pudo también sintetizarse el correspondiente derivado de la vinilbutenolida **8**. En este caso la reacción es prácticamente cuantitativa y de nuevo el crudo puede utilizarse sin purificar.



Esquema 37: Síntesis de los derivados sililados de las butenolidas **8** y **46**

Otro compuesto que se utilizó como modelo fue el 2-furil trimetilsilil éter, **57**, ya que es comercial.

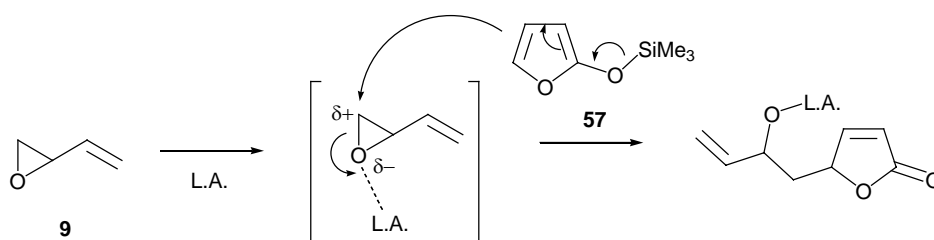
En la siguiente etapa se pretendía que el carbono 5 del anillo de furano atacara nucleofílicamente a la posición terminal del epóxido **9** o a la equivalente de sus análogos. Por esta razón, cualquier aditivo que potenciara las cualidades nucleófilas del derivado de la butenolida o electrófilas del sintón C4 podría favorecer la reacción. En este sentido se ensayaron diversos reactivos.

Inicialmente se intentó la reacción entre ambos substratos sin otros reactivos, pensando que las propiedades electrófilas del epóxido serían suficientemente acusadas como para que la reacción tuviera lugar, pero lo único que se observó fue la progresiva hidrólisis del furano. Por esta razón pensamos en utilizar como promotor de la reacción una fuente de anión fluoruro, que reaccionara con el derivado de silicio, generando el

⁷⁰ a) Casiraghi, G.; Rassa, G. *Synthesis* **1995**, 607. b) Boukouvalas, J.; Lachance, N. *Synlett* **1998**, 31.

anión que podría reaccionar con el epóxido. Efectivamente la rotura del éter silílico fue instantánea, pero no se apreció en ningún caso su reacción con el compuesto **9**.

Otra opción era añadir un ácido de Lewis que pudiera coordinar el epóxido para aumentar el carácter electrófilo del carbono terminal (Esquema 38). En este sentido se pensó en realizar diversas pruebas con el compuesto **57** en tubo de resonancia que nos permitieran hacer un estudio rápido de condiciones de reacción (ácido de Lewis utilizado,⁷¹ temperatura y tiempo de reacción, equivalentes de reactivo) y poder seguir su evolución por espectroscopía de ¹H-RMN. Los resultados que se obtuvieron se resumen en la Tabla 1.



Esquema 38: Reacción entre **57** y **9**

Tabla 1: Intentos de reacción del epóxido **9** con el furano **57** en CDCl₃ en presencia de ácidos de Lewis.

Ácido de Lewis	Condiciones	Resultados según análisis por ¹ H-RMN
TMSOTf	5% cat., t.a.	<ul style="list-style-type: none"> - Desaparecen los substratos de partida. - Hay señales de una nueva butenolida, pero no se puede identificar como el producto de adición. - La zona de los dobles enlaces se complica mucho, posiblemente por la polimerización del epóxido.

⁷¹ Langer, P.; Eckardt, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4343.

TMSCl	5% cat. -78 °C → t.a. 24 h	- El furano 57 se hidroliza pero no se observa reacción de adición.
TiCl ₄		- La zona de los protones olefinicos se complica.
BF ₃		- Parece que hay reacción casi instantánea, pero el espectro es muy complejo.
TMSOTf		- A temperatura ambiente el crudo de reacción degenera formándose productos de estructura no identificable.
-----	exceso de 9 , -78 °C → t.a.	- A pesar de no haber ácido de Lewis en el medio, el epóxido va descomponiendo con el tiempo.
TMSOTf	2 h Diferentes temperaturas: -23 °C, -42 °C, -78 °C	- No se aprecian diferencias importantes entre los experimentos a diferentes temperaturas. - Aparece un compuesto nuevo que presenta señales de butenolida, pero no se puede identificar el resto del espectro.

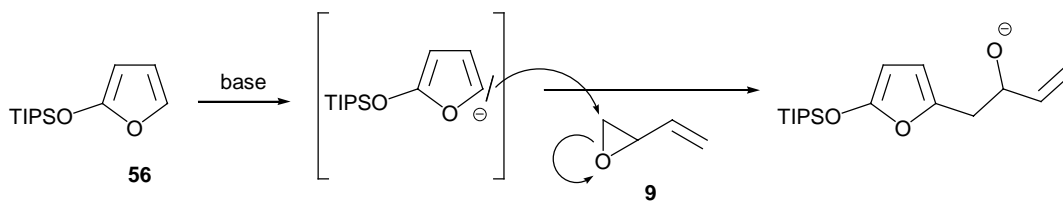
Con estos resultados, se llegó a la conclusión de que el epóxido **9** puede reaccionar consigo mismo para polimerizar antes de que haya reacción con el otro substrato. Posiblemente, las mismas condiciones que favorecen la reacción con el compuesto **57** potencian también la reacción de polimerización, por lo que debíamos buscar otra alternativa.

La siguiente opción que quisimos desarrollar era formar el anión en la posición 5 del furano, ya que estaba descrita la alquilación de esta posición en medio básico⁷² (Esquema 39). El anión de **56** se intentó formar a baja temperatura, utilizando como base compuestos litiados y magnesianos con diferente impedimento estérico y aditivos⁷³ y una base metálica mixta, llamada LICKOR o reactivo de Schlosser,⁷⁴ que aparecía en la bibliografía para llevar a cabo reacciones similares y que se formaba a partir de la mezcla estequiométrica de *sec*-butillitio y *terc*-butóxido potásico.

⁷² Martin, S. F.; Barr, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3299.

⁷³ a) Johnson, C. R.; Herr, R. W.; Wieland, D. M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4263. b) Mori, S.; Nakamura, E.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7294.

⁷⁴ a) Prandi, C.; Venturello, P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12463. b) Deagostino, A.; Prandi, C.; Venturello, P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1433.



(bases utilizadas: ^tBuLi/TMEDA, ^sBuLi/CuI, ^tBuMgCl, ⁿBuMgCl, LICKOR)

Esquema 39: Apertura del epóxido **9** por el anión del derivado sililado **56**

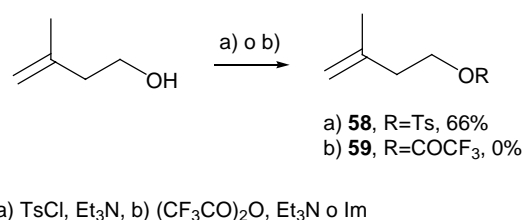
En las diferentes pruebas realizadas utilizando el oxirano **9** como electrófilo, aunque en un principio parecía obtenerse el producto de interés, encontramos que ocurrían también otras reacciones no deseadas. Los productos que se obtenían contenían, según sus espectros de ¹H-RMN, fragmentos de la molécula objetivo, pero no se podían identificar las señales correspondientes a otros sectores de esta molécula. En los ensayos realizados con el tosilato **50** como electrófilo, no se observaba ningún avance en la reacción. En algún caso, también se realizaron pruebas intentando atrapar el anión con agua deuterada, para así verificar su formación. Sorprendentemente, el espectro del crudo obtenido mostraba las mismas señales que en el caso de utilizar como electrófilo el epóxido **9**. Esto nos confirmaba que las señales observadas en los espectros no correspondían al producto deseado, sino que debían provenir de la degradación del furano en medio básico.

Dado que parecía ser que ni el oxirano **9** ni el tosilato **50** eran suficientemente reactivos, nos propusimos hacer un estudio de la reacción de alquilación con otros electrófilos.

Sintetizamos, a partir del 3-metil-3-buten-1-ol, y utilizando trietilamina y cloruro de tosilo,⁷⁵ el correspondiente derivado tosilado **58**⁷⁶ para poderlo utilizar de modelo de tosilato homoalílico (Esquema 40). Este compuesto se obtenía con un 66% de rendimiento. También se intentó preparar el trifluoroacetato de 3-metil-3-butenilo, **59**, pero, en las condiciones de reacción y a pesar de utilizar diferentes bases, el producto descomponía, posiblemente eliminando una molécula de ácido trifluoroacético para generar isopreno.

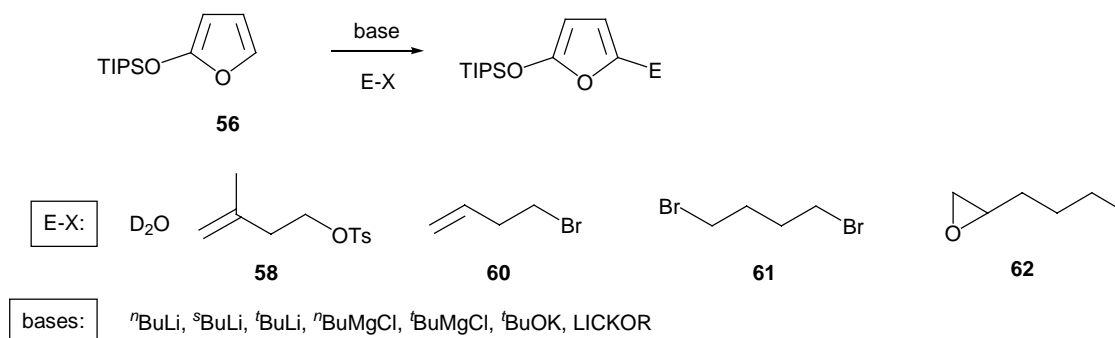
⁷⁵ Kabalka, G.W.; Varma, M.; Varma, R. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2386.

⁷⁶ Davisson, V. J.; Woodside, A. B.; Neal, T. R.; Stremmer, K. E.; Muehlbacher, M.; Poulter, C. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4768.



Esquema 40: Preparación de los derivados **58** y **59**

La gama de electrófilos con la que se realizó el estudio de la reacción (Esquema 41) se componía de agua deuterada, que nos proporcionaría información sobre la correcta formación del anión, el tosilato **58**, 4-bromo-1-buteno, **60**, compuesto representante de un bromuro homoalílico, 1,4-dibromobutano, **61**, como bromuro de alquilo, y butiloxirano, **62**, estos tres últimos compuestos comerciales.



Esquema 41

La reacción se realizó tanto adicionando el electrófilo sobre una mezcla del compuesto **56** y base (donde ya se había formado el anión) como generando este anión por adición de la base al medio que ya contenía ambos substratos de partida. También se realizaron pruebas a diferentes temperaturas, desde $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta temperatura ambiente, así como trabajando con un número variable de equivalentes de base.

Los resultados se pueden resumir de la siguiente manera:

- Las únicas bases con las que se observa incorporación del electrófilo son *n*-BuLi y *s*-BuLi, formando en primer lugar el anión con 1.7 equivalentes de base a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y adicionando después el electrófilo. Si se aumenta la temperatura por encima de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, los productos formados descomponen, aunque es necesario elevarla ligeramente para que tenga lugar la reacción con el electrófilo.

- Los únicos electrófilos con los que se observa incorporación a la posición 5 del anillo de furano son el D₂O y el bromuro de alquilo **61**. Para ello es necesario utilizar un gran exceso de electrófilo y la reacción con el bromuro es lenta.
- El tosilato **58** no se altera en el medio de reacción.
- El bromuro homoalílico **60** desaparece del medio de reacción sin dar lugar a ningún producto identificable.
- El reactivo de Schlosser, ensayado tan sólo con el epóxido **62**, provoca la formación de un producto cuyo espectro de ¹H-RMN podría encajar con la entrada de un grupo *terc*-butilo en la posición 5 del anillo de furano (Figura 7, Figura 8).

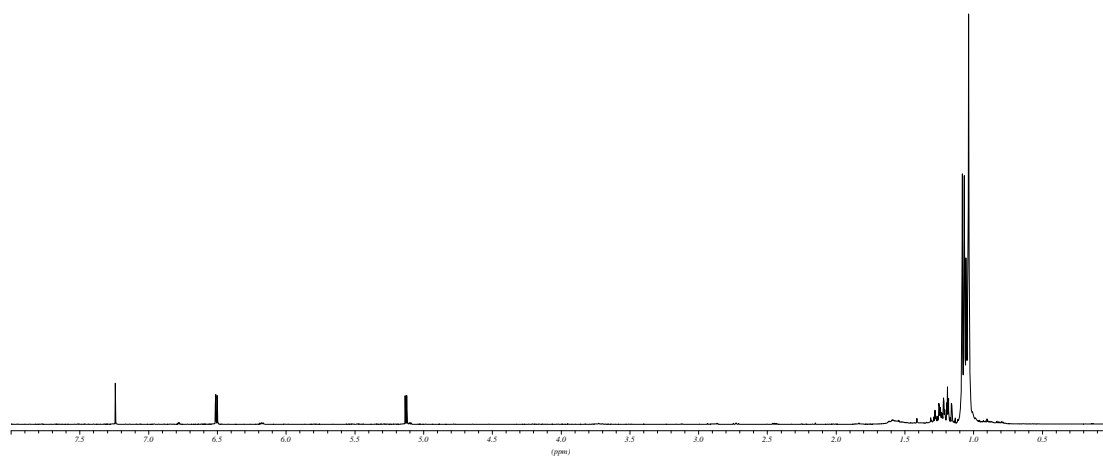


Figura 7: Fragmento (8.0 – 0.0 ppm) del espectro de ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) del producto obtenido utilizando LICKOR como base

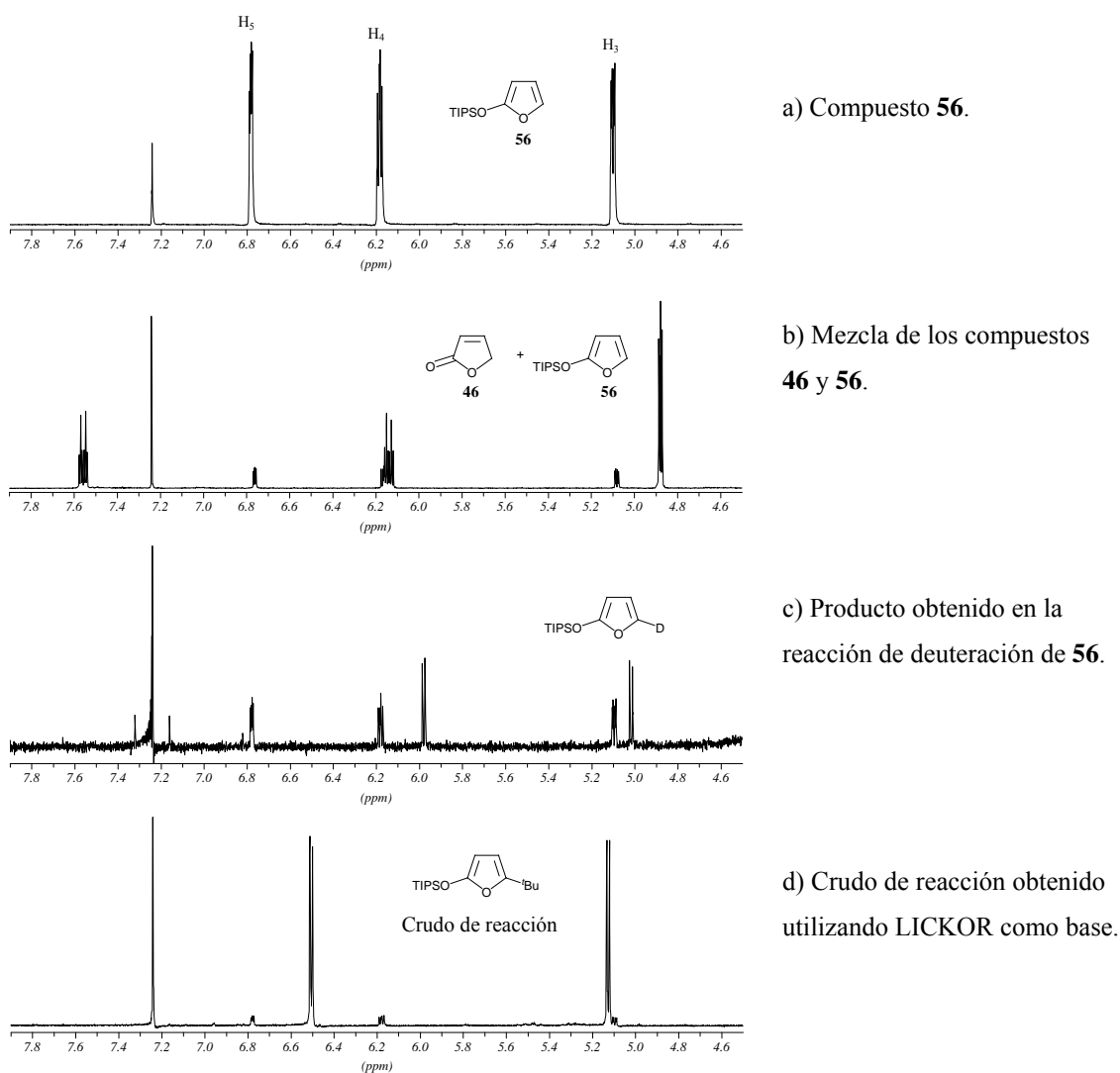


Figura 8: Ampliaciones (δ 7.9-4.5 ppm) de los espectros de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de los compuestos **46** y **56**, del derivado deutерado de **56** y del crudo de reacción obtenido con LICKOR

A continuación se pasó a ensayar sobre el sililoxiderivado de la vinilfuranona **55** algunas de las reacciones anteriores.

Así, se realizó una primera prueba de incorporación de deuterio utilizando 1.7 equivalentes de *s*-BuLi a -78 °C seguido de tratamiento del crudo con agua deutерada. En estas condiciones se pudo constatar que se formaba el anión deseado en la posición 5 del anillo de furano.

También se ensayó la reacción con los bromuros **60** y **61**, para poder comparar los resultados obtenidos. De nuevo el bromoalcano **61** reaccionaba sin complicación para dar el producto de alquilación, mientras que el bromuro homoalílico **60** desaparecía del medio sin dar lugar a productos identificables. Esto nos reafirmaba en la hipótesis de

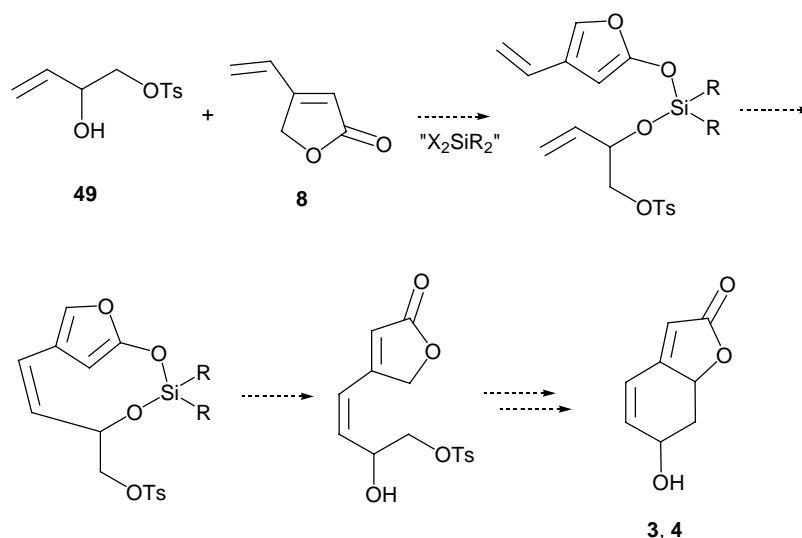
que el compuesto **60** debía eliminar bromuro de hidrógeno en el medio básico para formar butadieno.

A pesar de que con la butenolida modelo **46** no se había logrado abrir el anillo de oxirano ni sustituir el grupo tosilato, no quisimos abandonar la ruta sin probar antes estas mismas reacciones con el derivado sililado de la butenolida **8**. No obstante, utilizando las mismas condiciones en las que se había observado la formación del anión, no se consiguió obtener ningún producto de reacción con el epóxido **9** ni el tosilato **50**.

1.3.3. Aproximación vía compuestos con puentes de silicio

Revisando la bibliografía encontramos que los compuestos con puentes de silicio se podían utilizar para convertir reacciones entre dos substratos en procesos intramoleculares y así facilitar la reacción. Concretamente, en los últimos años, este tipo de estrategia se ha utilizado ampliamente para llevar a cabo reacciones de metátesis.⁷⁷

Dado que los derivados sililados de las butenolidas se formaban con rendimientos elevados y que en el reactivo electrófilo disponíamos de grupos hidroxilo susceptibles de sililación, pensamos en utilizar esta estrategia para formar un intermedio que pudiera dar la reacción de metátesis para posteriormente hidrolizar el puente de silicio y llevar a cabo entonces la reacción de sustitución nucleofílica también intramolecularmente (Esquema 42).



Esquema 42: Nueva aproximación sintética para la obtención de los compuestos **3** y **4**

⁷⁷ a) Evans, P. A.; Murthy, V. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6768. b) Hoye, T. R.; Promo, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1429. c) Harrison, B. A.; Verdine, G. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2157. d) Boiteau, J.-G.; Van de Weghe, P.; Eustache, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 239.

Para esta ruta se pensó en dos tipos de silanos (Figura 9): el diclorodimetilsilano, **63**, utilizado en la bibliografía, y el compuesto equivalente **64** que contiene un puente etilo entre dos átomos de silicio lo que podría proporcionar más flexibilidad al compuesto formado y facilitar las conformaciones adecuadas para la reacción de metátesis. En todos los ensayos de formación de derivados sililados se utilizó la butenolida modelo **46**.

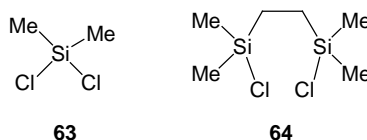


Figura 9

Según las condiciones descritas en la bibliografía,^{77c} se utiliza un gran exceso de diclorodimetilsilano (relación molar 20:1) y piridina como disolvente para la sililación del primer sustrato y, una vez realizada esta primera etapa, el exceso de silano se elimina al vacío para posteriormente llevar a cabo la siguiente etapa adicionando el segundo sustrato.

En estas condiciones y utilizando el reactivo sililante **63**, se intentó sililar en primer lugar el alcohol secundario del compuesto **49** para después añadir la butenolida, pero, tras el tratamiento de la reacción, tan sólo se recuperaron los sustratos de partida.

Posteriormente se realizó la reacción en tubo de resonancia con piridina deuterada como disolvente para estudiar la evolución por espectroscopía de ¹H-RMN, utilizando en esta ocasión el reactivo sililante **64**. En este ensayo se observó que las señales correspondientes al alcohol **49** se desplazaron ligeramente, pero luego recuperaron su posición inicial. Esto puede ser debido a que la reacción tuvo lugar y luego el alcohol se liberó de nuevo (ya que las señales del éter silílico no presentarían grandes diferencias con relación a las del alcohol de partida) o bien a que el disolvente presente equilibrios de protonación que afecten al desplazamiento de las señales. Por otro lado, no se detectó en ningún momento reacción por parte de la furanona.

Esta última observación nos condujo a realizar, de nuevo en tubo de resonancia, pruebas de sililación de la butenolida. Estas pruebas se realizaron con 1.5 equivalentes de base en el seno de CD₂Cl₂ o utilizando piridina deuterada como disolvente. Se pudo constatar que, independientemente de utilizar el reactivo sililante **63** o **64**, no se forma el sililfuranos correspondiente.

Viendo que los clorosilanos no reaccionaban con la butenolida **46**, se pensó en utilizar un agente sililante más energético. Se optó por los trifluorometanosulfonatos de silicio, puesto que anteriormente habían dado resultados positivos en reacciones análogas. Los reactivos comerciales de este tipo que se utilizaron fueron ${}^t\text{Bu}_2\text{Si}(\text{OTf})_2$, **65**, y ${}^i\text{Pr}_2\text{Si}(\text{OTf})_2$, **66**.

Con estos reactivos se efectuaron diversas pruebas variando el disolvente, la base utilizada, el orden de adición de los reactivos, la relación molar de cada uno de ellos respecto a la base y el agente sililante. Los pruebas realizadas se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Resumen de las pruebas de sililación realizadas con los substratos **46** y **49**.

Prueba	Si ^a	base utilizada	cantidad base ^b	disolvente	Orden adición ^c
1	65	Piridina- <i>d</i> ₅	dte.	-----	Base+Si+ 46 + 49 /base
2	65	Piridina- <i>d</i> ₅	est.	CD ₂ Cl ₂	46 +Si+base+ 49
3	65	Piridina- <i>d</i> ₅	est.	CD ₂ Cl ₂	Si+base+ 46 + 49
4	65	Piridina- <i>d</i> ₅	est.	CD ₂ Cl ₂	Si+ 49 /base+ 46 /base
5	65	Piridina- <i>d</i> ₅	est.	CD ₂ Cl ₂	Si+base+ 49 + 46
6	65	2,6-lutidina	est.	CD ₂ Cl ₂	Si+base+ 49 + 46
7	65	Piridina	est.	CH ₂ Cl ₂	Si+base+ 49 + 46
8	65	Piridina	est.	CH ₂ Cl ₂	Si+ 49 +base+ 46
9	65	Piridina- <i>d</i> ₅	exc.	CD ₂ Cl ₂	Si+ 49 +base+ 46 +base
10	65	Piridina	exc.	CD ₂ Cl ₂	Si+ 49 +base+ 46 +base
11	66	Piridina- <i>d</i> ₅	est.	CD ₂ Cl ₂	Si+ 49 +base+ 46 +base
12	66	Piridina- <i>d</i> ₅	est.	CD ₂ Cl ₂	Si+ 46 +base+ 49 +base
13	66	Piridina- <i>d</i> ₅	exc.	CD ₂ Cl ₂	Si+base+ 46 + 49 +base
14	66	Piridina- <i>d</i> ₅	exc.	CD ₂ Cl ₂	Si+ 46 /base+ 49 /base
15	66	Piridina- <i>d</i> ₅	exc.	CD ₂ Cl ₂	Si+base+ 2 eq 46
16	66	Piridina- <i>d</i> ₅	exc.	CD ₂ Cl ₂	Si+base+2 eq 49

^a Si: reactivo sililante.

^b dte: disolvente; est.: estequiométrica; exc.: exceso.

^c x/base: compuesto x disuelto en la base utilizada.

Las conclusiones que se pudieron extraer de estas pruebas se detallan a continuación:

- No existen diferencias significativas entre las reacciones llevadas a cabo con $t\text{Bu}_2\text{Si}(\text{OTf})_2$ y $i\text{Pr}_2\text{Si}(\text{OTf})_2$.
- Durante la reacción se forman hasta cuatro especies diferentes que contienen anillos de furano y al menos dos más derivadas del alcohol **49**.
- Los sililfuranos formados se interconvierten entre sí al aumentar la temperatura (Figura 10), por lo que pensamos que puede tratarse de equilibrios conformacionales debidos a los sustituyentes voluminosos de los reactivos de silicio.
- Las especies derivadas de la butenolida se hidrolizan con el tiempo. No así los derivados del alcohol que son muy estables.
- La reacción del alcohol es siempre más lenta que la de la butenolida.
- Si se añade en primer lugar el alcohol, la reacción de la butenolida se dificulta. Si se hace la adición inversa, el alcohol puede provocar la hidrólisis del furano sililado.
- Utilizando dos equivalentes de substrato respecto al reactivo de silicio no se puede llegar a sintetizar las especies correspondientes a la entrada de dos unidades de substrato iguales: se llega a equilibrios entre diferentes especies.

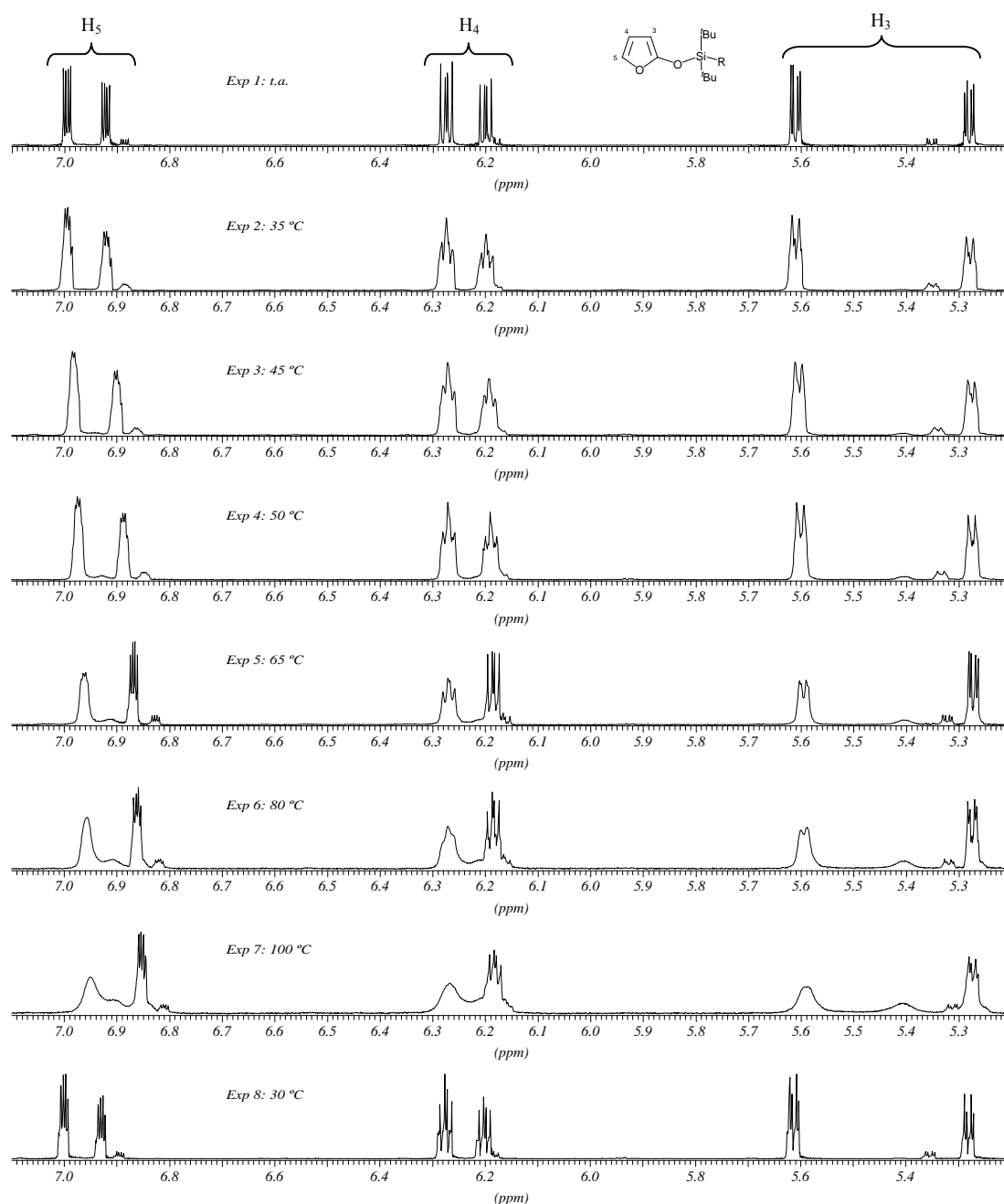


Figura 10: Fragmento (δ 7.1-5.2 ppm) de los espectros de ^1H -RMN (250 MHz; piridina- d_5) de la mezcla de reacción de **46** con **65** registrados a diferentes temperaturas

Sabíamos, en este punto, que la sililación de la furanona **46** requería un reactivo sililante energético y, por otra parte, se había llegado a observar la sililación del alcohol **49** con clorosilanos por lo que se pensó en utilizar un silano mixto para favorecer la selectividad de la reacción.

Esto nos hizo buscar en la bibliografía algún reactivo de silicio que pudiera discernir entre ambos substratos.⁷⁸ Si uno de los ligandos del silicio fuera mucho mejor nucleófilo que el otro, se podría introducir selectivamente un nucleófilo o dos nucleófilos diferentes de manera secuencial, aprovechando las diferencias de reactividad.

Se sintetizó el triflato de di-*tert*-butilclorosililo, $t\text{Bu}_2\text{Si}(\text{OTf})\text{Cl}$, ya que en la literatura aparecía descrita su utilización en la sililación secuencial de un alcóxido y un éter de enol.^{78a,c} Con este reactivo se llevaron a cabo nuevos ensayos.

En una primera prueba en tubo de resonancia, se le adicionó el alcohol **49** a una disolución del reactivo sililante en CD_2Cl_2 con exceso de piridina- d_5 como base y se dejó evolucionar con el tiempo. Se pudo identificar en el crudo de reacción una especie derivada del substrato de partida (Figura 11) que presentaba un espectro de ^1H -RMN muy similar al del compuesto **49**. Con este producto se intentó realizar la reacción con la butenolida, pero no se observó ninguna evolución.

En otra prueba, cuando se añadió sobre el reactivo sililante la butenolida (en las mismas condiciones) se observó la formación de una única especie con anillo de furano, pero tampoco se consiguió que ésta reaccionase posteriormente con el alcohol **49**. Con el tiempo, este nuevo producto se hidrolizaba para dar de nuevo la butenolida de partida.

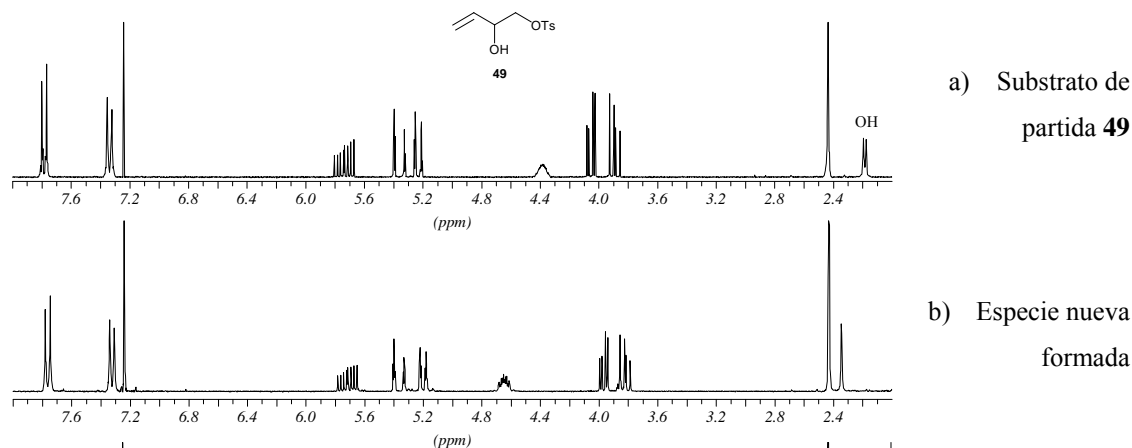


Figura 11: Fragmento de los espectros de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de la especie derivada del alcohol **49** en la reacción con $t\text{Bu}_2\text{Si}(\text{OTf})\text{Cl}$, en CD_2Cl_2 , con piridina- d_5 como base

⁷⁸ a) Gillard, J. W.; Fortin, R.; Grimm, E. L.; Maillard, M.; Tjepkema, M.; Bernstein, M. A.; Glaser, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1145. b) Maas, G.; Bender, S. *Synthesis* **1999**, 1175. c) Denmark, S. E.; Martinborough, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3046.

Cuando estas pruebas se repitieron utilizando piridina deuterada como disolvente se obtuvieron resultados similares. Además, en estas condiciones se observó la aparición de una especie aromática no identificada. Por tanto, se abandonó esta estrategia definitivamente.

2. Segunda aproximación a alcaloides de *Securinega*

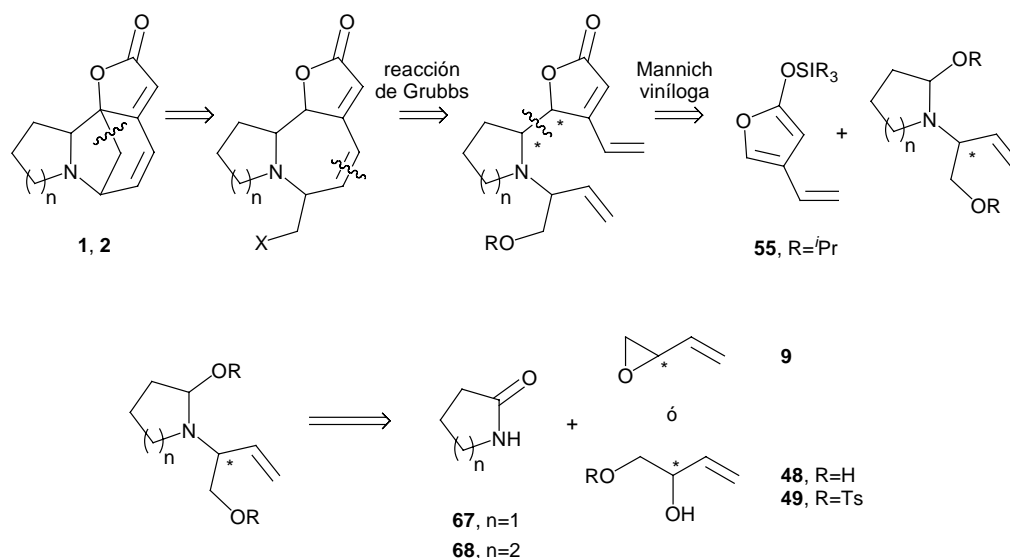
2.1. Introducción

Dadas las dificultades encontradas en la preparación de los compuestos **3** y **4**, se planteó un análisis retrosintético alternativo de obtención de los alcaloides de *Securinega* (Esquema 43) que no utilizara dichos compuestos como intermedios de síntesis.

Recuperando la opción de utilizar un sintón equivalente al 2-viniloxirano, **9**, se planteó una ruta sintética hacia los alcaloides que utilizara este compuesto como material de partida. Con este compuesto se realizaría la alquilación de una lactama que posteriormente se reduciría hasta aminal para poder generar a partir de él un catión *N*-aciliminio que diera lugar a una adición tipo Mannich viníloga con el compuesto **55**. Una vez obtenido el producto de adición adecuado, se podría cerrar el anillo de siete eslabones mediante una reacción de metátesis, que nos conduciría a un compuesto tricíclico análogo al último intermedio de la síntesis de norsecurinina de Jacobi y colaboradores³⁵ (veáse Esquema 4, pág. 13). Éste sería uno de los pasos claves de la nueva secuencia sintética.

Otro paso clave sería la reacción de Mannich viníloga que ha sido ampliamente estudiada por el grupo de S. F. Martin^{46b,c,d,72,79} para substratos similares a los considerados aquí. La adición de un furilsililoxiderivado a una sal de iminio conlleva la formación de dos centros estereogénicos, generalmente de manera selectiva en función de las condiciones de reacción.⁴⁶ Si el precursor de esta reacción incorporara ya el centro asimétrico vecino al átomo de nitrógeno con la configuración adecuada, se podrían obtener los productos naturales de forma estereoselectiva.

⁷⁹ a) Martin, S. F.; Corbett, J. W. *Synthesis* **1992**, 55. b) Martin, S. F. *Pure & Appl. Chem* **1997**, 69, 571. c) Martin, S. F.; Bur, S. K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8905.

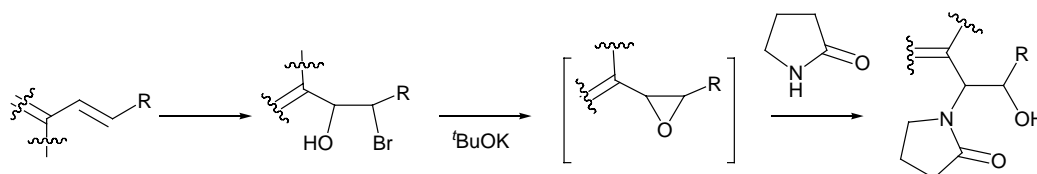


Esquema 43: Estrategia propuesta para la obtención de alcaloides de *Securinega*

2.2. Intentos de síntesis del precursor azacíclico a partir de las lactamas 67 ó 68

La primera opción en que se pensó para obtener este precursor fue la alquilación de las lactamas **67** ó **68** con el epóxido **9** o uno de sus derivados de los que disponíamos.

A diferencia de lo que es habitual, necesitábamos que el ataque del nucleófilo se diera sobre la posición más sustituida del oxirano. Una búsqueda bibliográfica nos proporcionó algunos ejemplos de apertura de viniloxiranos por aniones derivados de amidas que ocurrían en la posición central (Esquema 44).⁸⁰



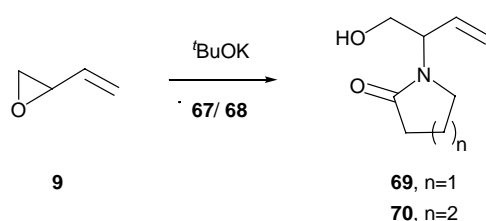
Esquema 44: N-alquilación de amidas con viniloxiranos

Dado que el objetivo del estudio era desarrollar un método válido para los alcaloides tipo securinina y norsecurinina, se decidió ensayar la reacción entre el epóxido **9** y 2-pirrolidona, **67**, y 2-piperidinona, **68**, (Esquema 45). De acuerdo con el procedimiento descrito, esta reacción se realiza utilizando la lactama como disolvente, lo cual suponía un inconveniente en el caso de **68** que es sólido en las condiciones de

⁸⁰ a) Lang, R. W.; Wenk, P. F.; *Helv.Chim. Acta* **1988**, *71*, 596. b) Buckle, D. R.; Eggleston, D. S.; Houge-Frydrych, C. S. V.; Pinto, I. L.; Readshaw, S. A.; Smith, D. G.; Webster, R. A. B. *J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2763. c) Cziáky, Z.; Sebök, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 701.

reacción descritas.^{80c} Por esto, para este producto, se modificaron ligeramente estas condiciones, calentando suavemente, para poder realizar la reacción en una única fase.

En el análisis mediante espectroscopía de ¹H-RMN de los crudos obtenidos, encontramos que en la reacción se formaba el producto deseado. Dado que el residuo contenía un gran exceso de lactama, estos crudos se intentaron purificar por destilaciones sucesivas y cromatografía en columna de gel de sílice. Aunque la proporción de lactama de partida disminuía considerablemente, había pérdidas de producto en los procesos de purificación y finalmente o no se obtenían los compuestos **69** ó **70** puros o el rendimiento era muy bajo.



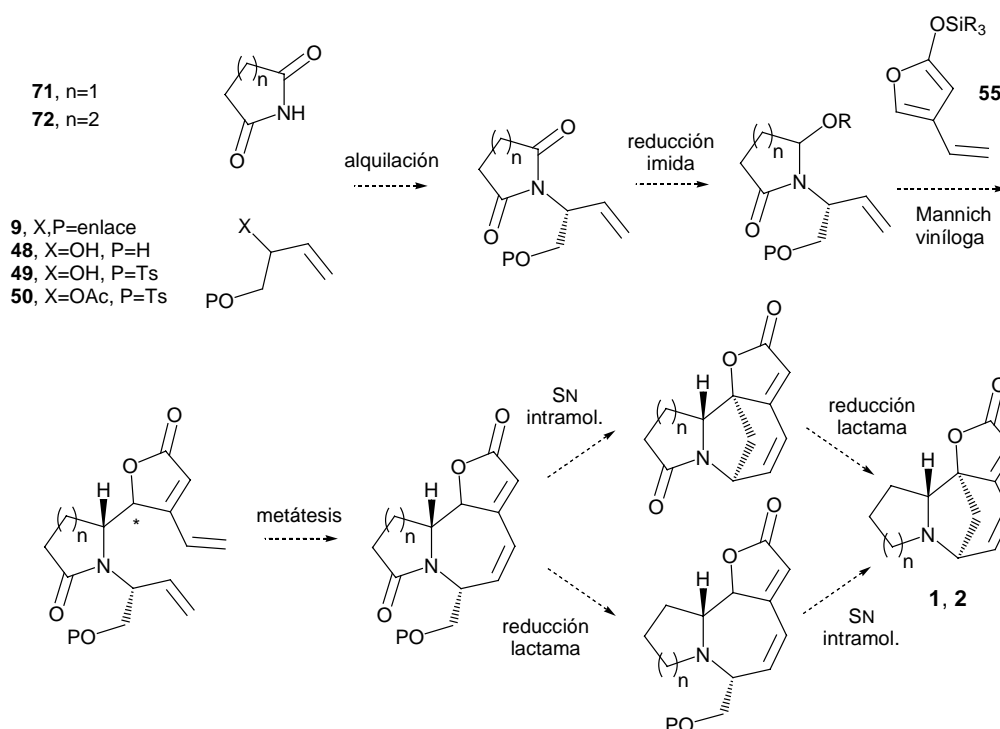
Esquema 45: Preparación de **69** y **70**

2.3. Aproximación utilizando imidas cíclicas como material de partida

2.3.1. Introducción

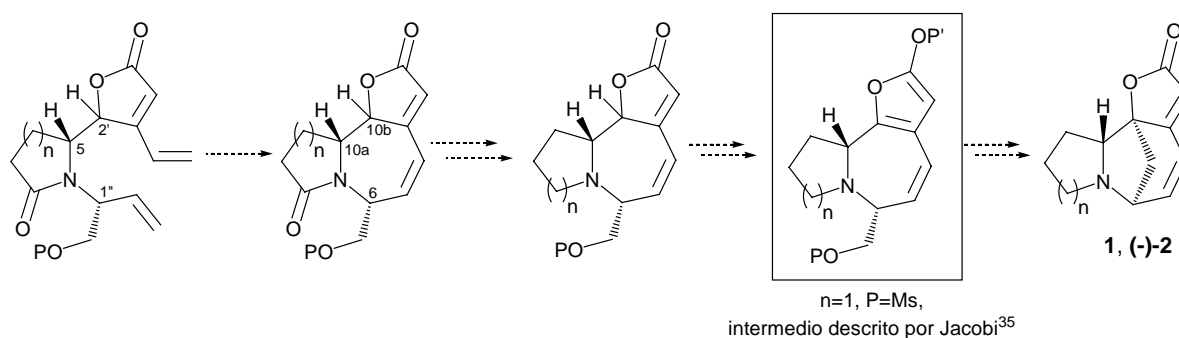
A la vista de estos resultados, y pensando en posteriores etapas, decidimos cambiar el heterociclo de nitrógeno. Según la ruta planteada, si partíamos de una lactama, el producto resultante de la adición tipo Mannich viníloga sería una amina, funcionalidad que a menudo resulta poco conveniente para posteriores transformaciones de otros centros reactivos de la molécula. En cambio, con el átomo de nitrógeno protegido en forma de amida suelen obtenerse compuestos mucho más estables en una amplia gama de condiciones de reacción.

Por este motivo decidimos utilizar como material de partida las imidas cíclicas **71** y **72** que, tras la reacción con el furilsililoxiderivado, seguirían manteniendo uno de los grupos carbonilo. La función lactama debería reducirse en alguna etapa ya avanzada de la secuencia sintética. Según esto, la nueva aproximación quedaría establecida como se resume en el Esquema 46.



Esquema 46: Nueva secuencia sintética propuesta para la obtención de los alcaloides objetivo utilizando imidas cíclicas como compuestos de partida

Si en la reacción de Mannich viníloga el centro estereogénico 5 se generara con la configuración adecuada, después del proceso de metátesis, por reducción de la lactama, se podría obtener un compuesto precursor del enolato ya descrito como intermedio en una síntesis previa de la norsecurinina,^{35b} (Esquema 47) con lo cuál se conseguiría la síntesis formal de este producto. La configuración relativa del otro centro estereogénico generado (2') no es relevante para la síntesis, ya que desaparecerá al formarse el enolato.



Esquema 47: Configuración relativa de los centros 1'' y 5 que conduciría a la síntesis de los productos naturales securinina, **1**, y (-)-norsecurinina, (-)-**2**

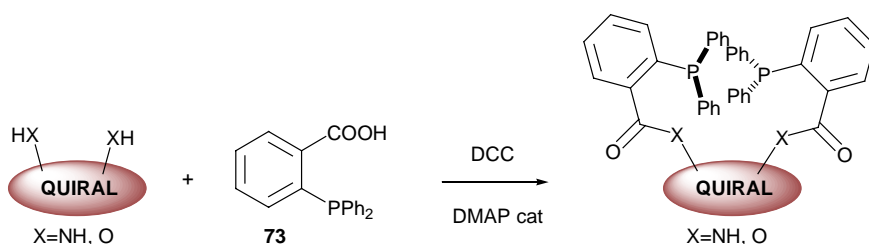
Por tanto, en la reacción de adición deberemos preocuparnos sólo por la configuración relativa de 5 y el centro preexistente 1", lo que *a priori* debería simplificar el control de la estereoselectividad de la reacción. Por otra parte, la obtención del precursor azacíclico de forma enantioselectiva es un requisito previo para que la secuencia sea viable.

En el presente trabajo se estudió esta aproximación utilizando como material de partida la succinimida, **71**.

2.3.2. *N*-Alquilación de la imida

En esta nueva secuencia debíamos encontrar un método para la alquilación de imidas, de nuevo con la regioquímica adecuada. En la bibliografía aparecían algunos artículos en los se realizaba esta reacción utilizando precisamente el 2-viniloxirano⁸¹ como agente alquilante en un proceso de catálisis asimétrica sobre el cual, Trost y colaboradores realizan un estudio de los diferentes ligandos y condiciones de reacción con los que se pueden obtener mejores resultados de rendimiento y exceso enantiomérico.^{81b} Además de las virtudes habituales de utilizar catálisis asimétrica, esta reacción tiene la ventaja de que la estereoquímica absoluta del producto obtenido puede ser predecible en función de la configuración del ligando utilizado.⁸²

Estos ligandos son amidas o ésteres derivados del ácido 2-difenilfosfinobenzoico, **73**, generados a partir de aminas o alcoholes quirales (Esquema 48).



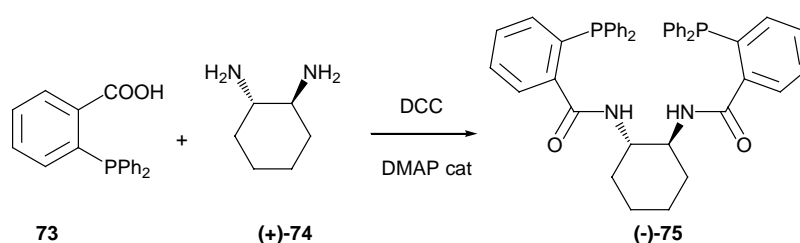
Esquema 48: Estrategia de preparación de los ligandos de Trost a partir de alcoholes y aminas quirales⁸²

⁸¹ a) Trost, B. M.; Bunt, R. C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 99. b) Trost, B. M.; Bunt, R. C.; Lemoine, R. C.; Calkins, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5968. c) Harris, M. C. J.; Jackson, M.; Lennon, I. C.; Ramsden, J. A.; Samuel, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3187.

⁸² Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327.

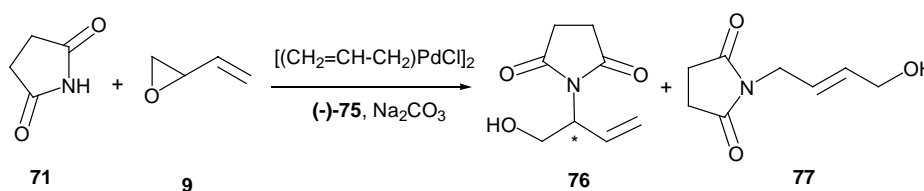
Dado que nos encontrábamos al principio del estudio de la secuencia, decidimos utilizar uno de los ligandos más simples, ya que otros que parecían proporcionar mejores excesos enantioméricos requerían una síntesis más compleja. Nos interesaba, ante todo, comprobar la viabilidad de la nueva secuencia. Si se podían obtener los productos deseados, posteriormente se profundizaría en las condiciones de cada etapa para mejorar los resultados.

El ligando escogido fue el (-)-1,2-bis-*N*-[2-(difenilfosfino)benzoilo]-(1*S*,2*S*)-diaminociclohexano, (-)-**75**, obtenido a partir de (+)-(1*S*,2*S*)-ciclohexandiamina, (+)-**74**, y el ácido **73** (Esquema 49).⁸² Se obtuvo con un rendimiento del 88% tras purificación por cromatografía en columna de gel de sílice y posterior cristalización.



Esquema 49: Obtención del ligando (-)-**75**

Cuando se realizó la alquilación de la succinimida, **71**, en las condiciones descritas (Esquema 50) se obtuvo un crudo que contenía un 85% del producto esperado, **76**, y aproximadamente un 10% del compuesto **77**, derivado de un ataque $\text{S}_{\text{N}}2'$ del nucleófilo. Trost ya describe en sus trabajos esta reacción secundaria.



Esquema 50: Reacción de *N*-alquilación de la imida **71**

Al intentar purificar el crudo por cromatografía en columna se observó que estos productos no eran estables y se perdía parte del peso en el proceso. Se consiguió obtener una muestra del producto **76** libre del subproducto para su análisis, pero se optó por utilizar, para continuar la secuencia, la mezcla de ambos realizando tan sólo una

filtración a través de gel de sílice para eliminar otras impurezas, con la intención de separarlos en etapas posteriores.

Para determinar el exceso enantiomérico obtenido en esta reacción, se sintetizó también el producto racémico. Utilizando la diamina racémica, (\pm)-**74**, y en las condiciones habituales, se obtuvo el ligando (\pm)-**75** que se utilizó, sin purificación previa, en la obtención de la imida alquilada racémica con un rendimiento similar al obtenido con el producto enantiopuro.

En el análisis por HPLC quiral de diferentes muestras de **76**, se comprobó que el exceso enantiomérico era de tan sólo entre el 50% y 60%, dependiendo del experimento analizado (Figura 12). Aunque la enantioselectividad de la reacción no era la óptima, se siguió el trabajo con estos productos para investigar las posibilidades de la ruta sintética. Actualmente se está trabajando con otros ligandos y condiciones que proporcionan mejores resultados.

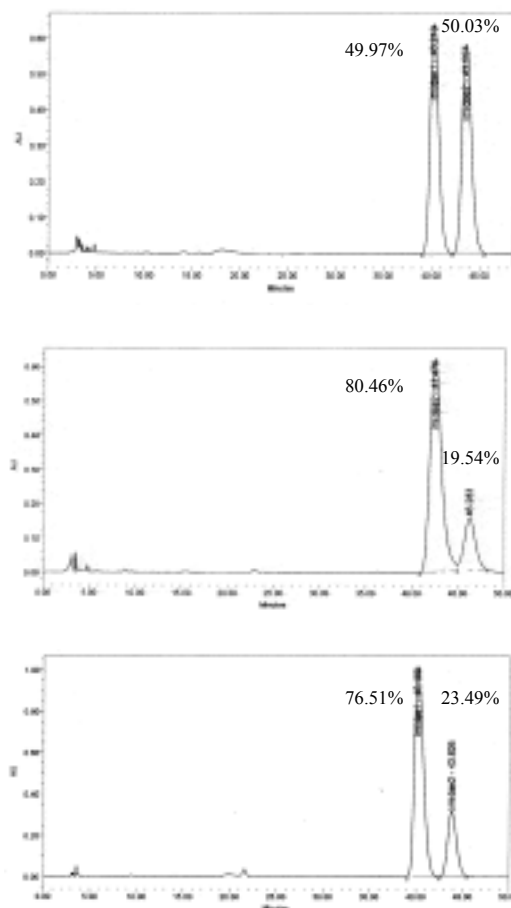
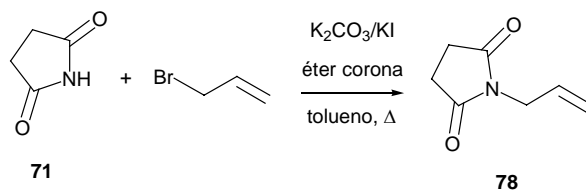


Figura 12: Cromatogramas HPLC con fase quiral del producto **76**

Para iniciar los ensayos de adición del sililoxifurano al catión iminio, sintetizamos la 1-alil-2,5-pirrolidindiona, **78**, que se utilizaría como substrato modelo. Este compuesto se obtuvo por alilación de la succinimida comercial con bromuro de alilo en medio básico y utilizando catálisis de transferencia de fase según un método descrito por Decroix (Esquema 51).⁸³ La reacción tiene un rendimiento del 85% y con el crudo obtenido se pueden llevar a cabo otras reacciones sin purificación previa.



Esquema 51: Obtención del compuesto modelo **78**

2.3.3. Reducción de las imidas **76** y **78**

Para seguir con el Esquema 46 de la página 64 y disponiendo de **76** y **78**, se puso a punto un método para reducir uno de los grupos carbonilo de la imida y poder así generar el precursor necesario para la adición tipo Mannich viníloga. Los primeros ensayos se llevaron a cabo con el compuesto **78** para estudiar las condiciones de reacción más adecuadas y trasladarlas posteriormente al compuesto **76**.

En la mayoría de bibliografía referida a este tipo de reacción se efectúa la reducción utilizando NaBH₄ en el seno del alcohol con el que se protege el grupo hidroxilo formado, acidificando o no el medio con HCl.^{79c,84} En algunas ocasiones, se utilizan aditivos como SnCl₂⁸⁵ o CoCl₂⁸⁶ combinados igualmente con NaBH₄.

⁸³ Mamouni, A.; Pigeon, P.; Daïch, A.; Decroix, B. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1495.

⁸⁴ a) Wijnberg, J. B. P. A.; Schoemaker, H. E.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 179. b) Meyers, A. I.; Lefker, B. A.; Sowin, T. J.; Westrum, L. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4243. c) Pilli, R. A.; Dias, L. C. *Synth. Comm.* **1991**, *21*, 2213. d) Martin, S. F.; Chen, H.; Courtney, A. K.; Liao, Y.; Pätzelt, M.; Ramser, M. N.; Wagman, A. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7251. e) Tarling, C. A.; Holmes, A. B.; Markwell, R. E.; Pearson, N. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1695. f) Groaning, M. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4639. g) Klitzke, C. F.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5605.

⁸⁵ Kim, G.; Lee, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2073.

⁸⁶ Atta-ur-Rahman; Ghazala, M.; Sultana, N.; Bashir, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1773.

a) Reducción de la imida **78**

Viendo que parecía un método bastante habitual, decidimos utilizar para la obtención del compuesto **79** las condiciones descritas por el grupo de Martin,^{79c} llevando a cabo la reacción con NaBH₄ (en una relación molar del reactivo respecto al sustrato de 4:1) en MeOH a -20 °C y utilizando HCl concentrado para mantener un pH ácido (Esquema 52). A pesar de utilizar un gran exceso de agente reductor, adicionado en pequeñas porciones, y de subir la temperatura no se observó que la reacción evolucionara.

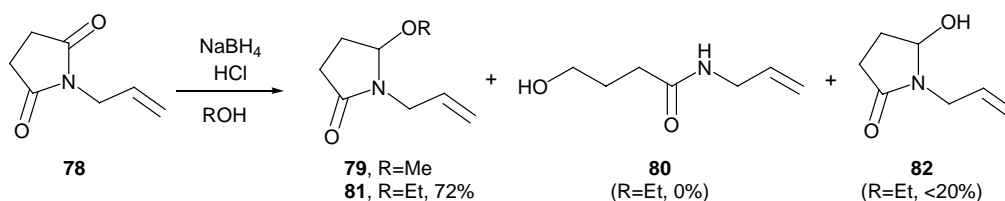
En vista de esto, se realizaron pruebas con diferente número de equivalentes de agente reductor. En estas pruebas se utilizaron relaciones molares totales del reactivo respecto al sustrato de 4:1, 8:1 y 12:1. En el último caso se observó la presencia del compuesto **80**, probablemente procedente de la reducción adicional del compuesto **79**.

Para minimizar la presencia de agua en el medio, necesaria para la formación de este subproducto, se hicieron pruebas comparativas con MeOH destilado y EtOH absoluto. En estas pruebas se vio que, aunque la reacción no se completaba en ninguno de los dos casos, la proporción de producto **79** ó **81** respecto a la imida de partida **78** era mayor en el crudo procedente de la reacción en etanol, en la que por otra parte, no se observaba la formación del compuesto **80**.

Utilizando una relación 8:1 de un nuevo NaBH₄ comercial de alta pureza, se pudo comprobar que se producía un rápido avance de la reacción y se consumía prácticamente toda la imida de partida. La purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice dió el producto deseado, 1-alil-5-etoxi-2-pirrolidinona, **81**, en un 34% de rendimiento y otro producto que, analizado por ¹H-RMN, se identificó como 1-alil-5-hidroxi-2-pirrolidinona, **82**, con un rendimiento algo superior al 30%. La obtención del producto **82** no era, en principio, un inconveniente, ya que en la siguiente etapa la especie reactiva es un ión iminio, que podría obtenerse igualmente a partir del compuesto **81** u **82**. En un intento de obtener el amina **82** como único producto de reacción, se llevó a cabo la reducción en las mismas condiciones utilizando THF como disolvente, pero se recuperó el sustrato de partida inalterado.

Cuando se escaló la reacción para disponer de material para continuar la secuencia las condiciones utilizadas fueron una relación molar de NaBH₄ de alta pureza de 8:1 respecto al sustrato y etanol absoluto como disolvente a -35 °C. En esta reacción se

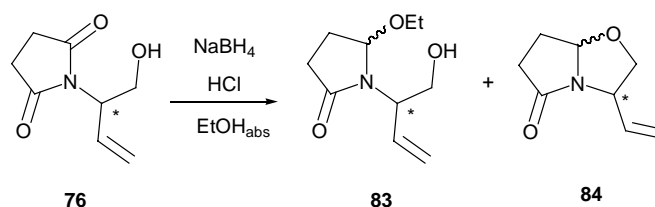
aisló después del proceso de purificación un 72% de **81**, tan sólo un 10% del sustrato de partida **78** y menos de un 20% del aminal **82** (Esquema 52).



Esquema 52: Reducción de la imida modelo **78**

b) Reducción de la imida **76**

Cuando se aplicaron estas condiciones de reducción a la imida de interés **76** (Esquema 53) nos encontramos que la presencia del grupo hidroxilo en la cadena lateral variaba mucho los resultados. Ya en las primeras reacciones que se efectuaron se obtuvieron mezclas complejas. Debido a que el sustrato de partida era ahora quiral, y dado que en la reacción se genera un nuevo centro estereogénico, de cada uno de los posibles productos de reacción se obtenían habitualmente los dos posibles diastereoisómeros. En estas mezclas iniciales se identificaron diversos productos, entre ellos el esperado **83**, pero también el derivado bicíclico 3-viniltetrahidropirrol[2,1-*b*]oxazol-5(6*H*)-ona, **84**. En algunos de los artículos revisados ya había precedentes de reacción intramolecular si, a una distancia adecuada para formar un ciclo, existía un grupo hidroxilo.^{84b,f} Si la reacción se realizaba a baja temperatura y utilizando menos equivalentes de agente reductor se observaban menos especies en el crudo, pero aún así la mezcla era compleja.

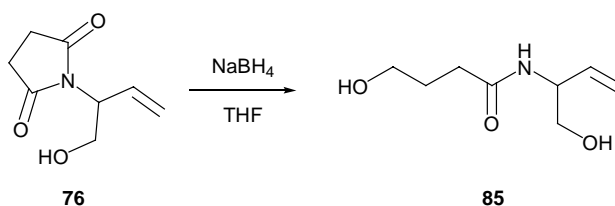


Esquema 53: Primeros intentos de reducción de la imida **76**

Esto nos llevó a pensar que podía ser interesante la obtención selectiva de los productos ciclados, ya que era de esperar que éstos pudieran, igualmente, generar el ión iminio necesario en la siguiente etapa, pero con la ventaja de que el mismo ciclo podría actuar como protección del grupo hidroxilo primario.

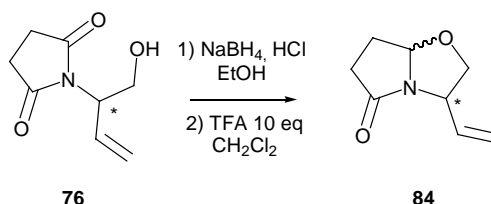
En un principio se pensó en desplazar los equilibrios entre las especies de la mezcla calentando a reflujo de tolueno y utilizando un Dean-Stark para eliminar el etanol y favorecer así la formación del producto cíclico. Aunque se simplificó el espectro del crudo obtenido, en el que se observó uno de los isómeros bicíclicos como producto mayoritario, no se consiguió que este método fuera efectivo, ya que se observaba una importante pérdida de peso.

Cuando se hizo la reacción en THF (Esquema 54) para evitar tanto la presencia del alcohol como de agua, se obtuvo un producto muy mayoritario, cuya purificación por cromatografía en columna permitió identificarlo como el producto de apertura y reducción de la imida, **85**.



Esquema 54: Intento de reducción de la imida **76** en THF

Se probó también la ciclación según otras condiciones descritas,^{84b} consistentes en reducir la imida de la forma habitual y, en una segunda etapa, llevar a cabo la ciclación, sometiendo la mezcla a condiciones fuertemente ácidas a alta dilución (Esquema 55).



Esquema 55: Intento de reducción y ciclación de **76** para obtener **84**

En estas condiciones se obtuvo uno de los isómeros cíclicos como producto muy mayoritario pero, sorprendentemente, se observó la interconversión entre ambos

isómeros en función del grado de acidez de los disolventes utilizados en su tratamiento. Al escalar este procedimiento, se pudo comprobar que tan sólo se recuperaba un 25% del peso teórico y además, en la purificación por cromatografía en columna, se observó que los productos se interconvertían entre sí y descomponían en parte.

En otra de las metodologías descritas^{84e} se adiciona al medio de reacción un indicador ácido-base, verde de bromocresol, para mantener el pH entre 3 y 6. Según sus autores, si el medio se acidifica en exceso, puede producirse la apertura de la lactama formada. Cuando nosotros intentamos aplicar este método nos encontramos que ya en la primera adición de agente reductor desaparecía la coloración característica del indicador, lo que nos impidió controlar la acidez del medio.

Otra opción que intentamos llevar a cabo fue la utilización de SnCl_2 ^{85,86} como una alternativa al uso de ácido clorhídrico en la etapa de reducción. Con este método obtuvimos un crudo en el que no pudimos identificar señales de los productos deseados ni del sustrato de partida.

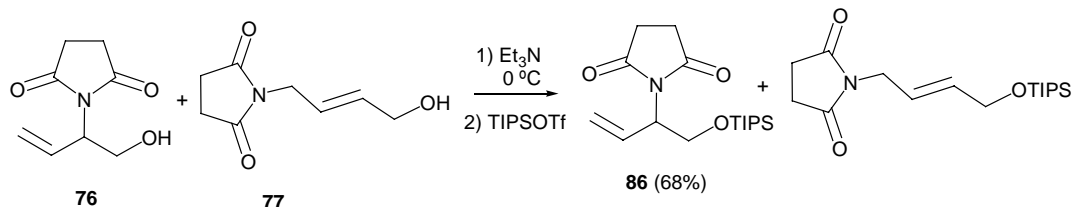
Los resultados de estos ensayos con el sustrato **76** se pueden resumir en:

- Se obtienen mezclas complejas debido a la presencia de diastereoisómeros y a la posibilidad del sustrato **76** de dar el compuesto **84**.
- Los métodos descritos de control del pH durante la reducción no son viables para nuestro sustrato.
- En los intentos de obtención selectiva del compuesto **84** obtuvimos bajos rendimientos, poca reproducibilidad, aparición de subproductos o descomposición del sustrato.

Al no conseguir resultados positivos, desistimos de obtener el producto bicíclico **84** y nos decidimos a proteger el grupo hidroxilo de **76**, puesto que parecía que su presencia en el sustrato complicaba el proceso.

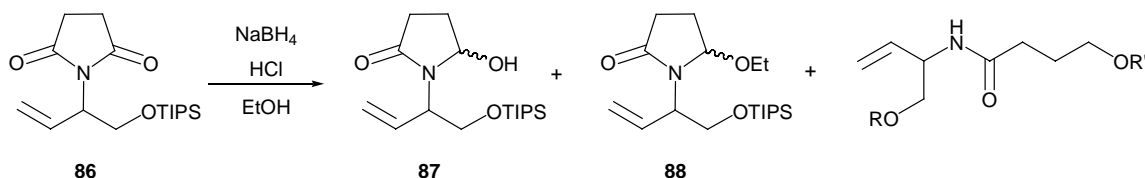
Entre las posibles protecciones para el alcohol, optamos por utilizar un derivado de silicio, ya que en la siguiente etapa de condensación con la butenolida, ésta se encontraba enmascarada en forma de sililoxifurano. La reacción de sililación de **76** (Esquema 56) se realizó en las condiciones estándar utilizando trietilamina como base y el trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo en el seno de CH_2Cl_2 . Dado que como material de partida se utilizó **76** contaminado con un 10% de **77**, de nuevo obtuvimos mezclas, aunque en esta ocasión se pudieron separar fácilmente mediante cromatografía

en columna de gel de sílice. En estas condiciones, y habiendo purificado los productos, se obtuvo el derivado sililado **86** con un 68% de rendimiento. De la mezcla se pudo separar también el derivado correspondiente al subproducto **77**.



Esquema 56: Obtención de 1-[1-[(triisopropilsililo)metil]-2-propenil]-2,5-pirrolidindiona, **86**

La reducción de **86** con NaBH_4 en etanol y adiciones de HCl (Esquema 57), produjo mezclas de los compuestos **87** y **88**. En general, los rendimientos siguieron siendo bajos, aunque los crudos resultaban más sencillos. En alguna ocasión, se obtuvieron productos procedentes de la apertura de la lactama. Esto podría ser debido a que el control sobre la acidez del medio sólo se conseguía de manera parcial. Por todo esto, se decidió ensayar otros métodos de reducción.

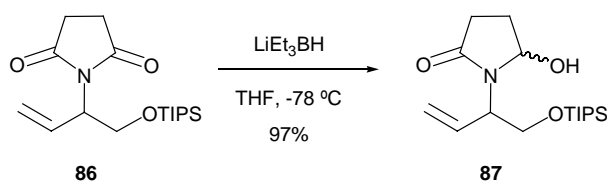


Esquema 57: Reducción del compuesto **86** con NaBH_4

En una nueva búsqueda bibliográfica se encontraron algunos casos en los que se utilizaba superhidruro⁸⁷ o DIBALH^{88} para la reducción de imidas. Se probaron ambas metodologías con el compuesto **86** y se observó que el LiEt_3BH proporcionaba mejores resultados (Esquema 58). Esta reacción resultó con un rendimiento prácticamente cuantitativo, obteniéndose uno de los dos posibles diastereoisómeros del aminoril **87** como producto muy mayoritario.

⁸⁷ a) Polniaszek, R. P.; Belmont, S. E.; Alvarez, R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 215. b) Takacs, J. M.; Weidner, J. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6480.

⁸⁸ Ukaji, Y.; Tsukamoto, K.; Nasada, Y.; Shimizu, M.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1993**, *2*, 221.

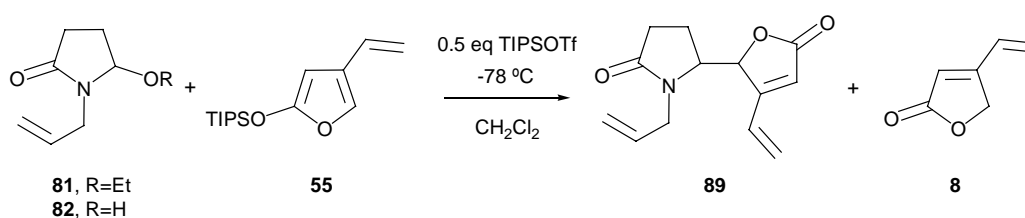


Esquema 58: Obtención del aminorol **87**

2.3.4. Estudio de la reacción de Mannich vinílica

a) Ensayos sobre los compuestos modelo **81** y **82**

Los primeros intentos de esta reacción se realizaron con el aminorol **81** y el sililoxifurano **55** en las condiciones descritas en la bibliografía,^{46a,89} utilizando como ácido de Lewis 0.5 equivalentes de TIPSOTf en el seno de CH_2Cl_2 anhidro a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (Esquema 59).



Esquema 59: Pruebas de la reacción de Mannich vinílica sobre los substratos modelo **81** y **82**

Con una relación molar de ambos substratos de 1:1 se vió en el espectro de ^1H -RMN de la mezcla de reacción (Figura 13) que el sistema había evolucionado, pero el espectro resultaba muy complicado y, si la reacción se dejaba evolucionar por más tiempo, sólo podían verse algunas señales correspondientes a la butenolida **8** y muchos restos de compuestos de silicio procedentes del catalizador o de la desprotección del furano.

En otro intento de reacción utilizando las mismas condiciones se obtuvo un crudo que se intentó purificar por cromatografía en columna de gel de sílice. De este proceso se pudieron aislar fracciones que contenían en su espectro de ^1H -RMN, entre otras,

⁸⁹ Battistini, L. Rassu, G.; Pinna, L.; Zanardi, F.; Casiraghi, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 765.

señales nuevas que parecían pertenecer a alguno de los estereoisómeros de los productos deseados y también se recuperó parte de la butenolida desprotegida.

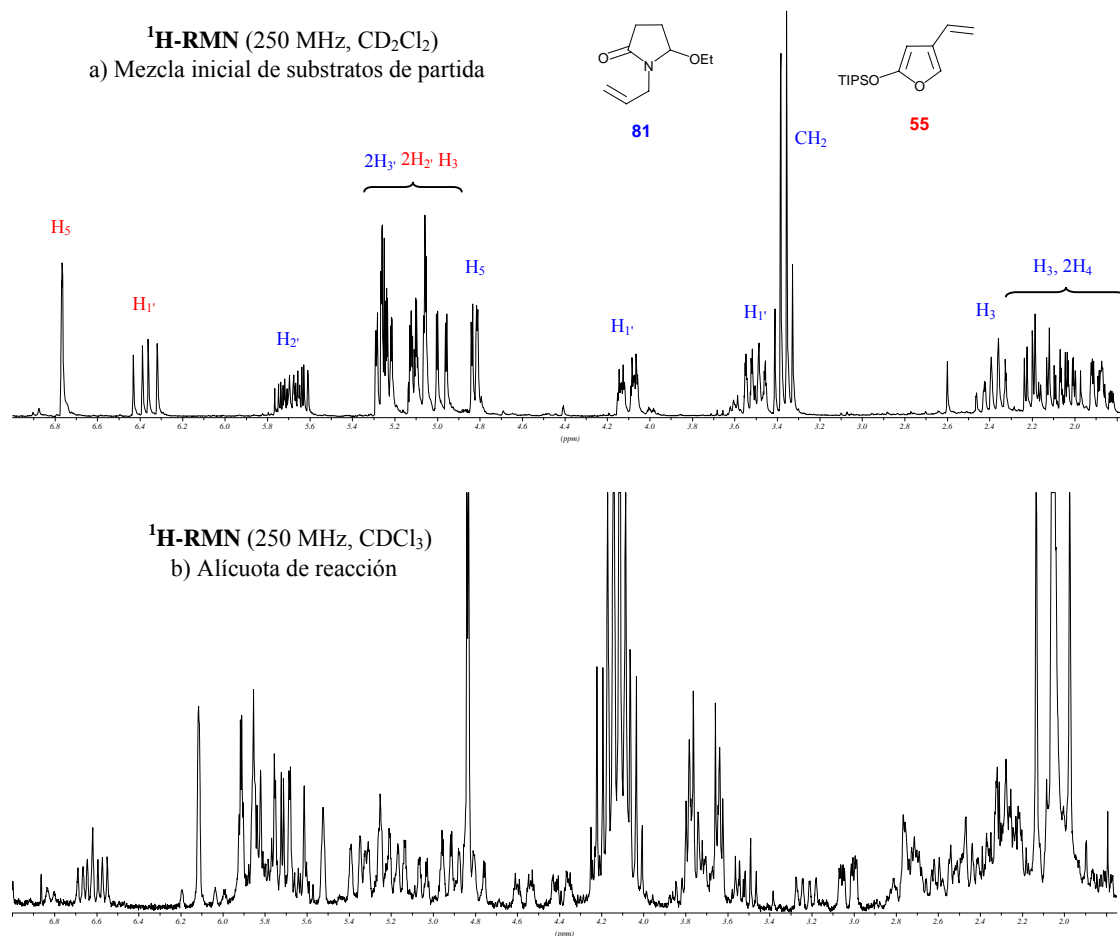


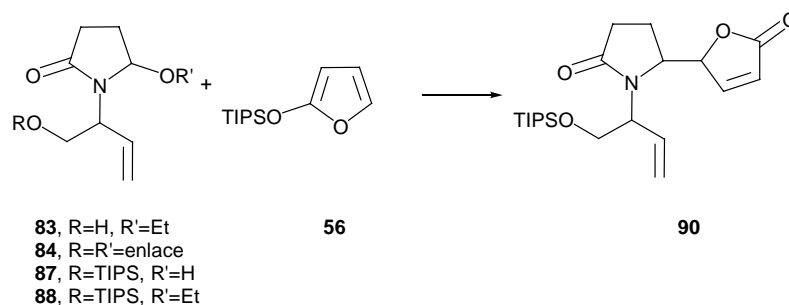
Figura 13: Evolución de la reacción de Mannich viníloga entre los substratos **81** y **55**

También se llevó a cabo la reacción con el aminorado **82**. Los resultados obtenidos fueron totalmente análogos a los correspondientes al etoxi-derivado **81**. En todos los casos los rendimientos fueron pobres, según estimamos por las integrales de los espectros de los crudos de reacción.

b) Ensayos de la reacción de Mannich viníloga del furano modelo **56** con diferentes ácidos de Lewis como catalizador

Después de estos primeros ensayos de la metodología con los compuestos modelo, se pasó a intentar la reacción del azaciclo de interés (en alguna de las formas que se

había obtenido de la reducción: etoxi-derivado **83**, biciclo **84**⁹⁰ o silil-derivados, **87** y **88**) con el sililoxifurano **56** (Esquema 60).



Esquema 60: Ensayos realizados de la adición de Mannich viníloga con los azaciclos de interés en la secuencia sintética hacia los alcaloides de *Securinega* y el furano modelo **56**

Con el modelo **56** y diferentes lactamas como substratos de partida, se hicieron algunas pruebas variando el ácido de Lewis utilizado, según estaba descrito en la bibliografía,^{46a} todas ellas se efectuaron en tubos de resonancia para poder seguir la evolución de la reacción. En todos los casos se preparaba una mezcla de ambos substratos en CD₂Cl₂ y se enfriaba a 0° C, se hacía un espectro de control de los substratos de partida y después se adicionaba una cantidad de catalizador equivalente a aproximadamente un 5% molar. A partir de aquí se seguía la reacción realizando espectros a diferentes intervalos de tiempo, que dependían de cómo evolucionara el experimento.

Cuando se utilizó BF₃·OEt₂ y el compuesto **83** como substrato de partida, se observó la inmediata aparición del anillo de butenolida de **46**. Curiosamente, la pirrolidinona **83** en presencia del ácido de Lewis evolucionaba hasta uno de los estereoisómeros del azabicyclo **84**. Estos mismos resultados se observaron cuando se utilizó TiCl₄. Con este ácido de Lewis estaba descrita la adición de un alilsilano a un amina cíclica, postulándose la coordinación del titanio con el átomo de oxígeno que se libera en la formación del catión aciliminio.^{90a}

Cuando el ácido de Lewis utilizado fue Et₂AlCl igualmente se liberaba la furanona. En este caso, se realizó la reacción a partir de uno de los isómeros del compuesto bicyclico **84**, por lo que no se observaron cambios en este componente.

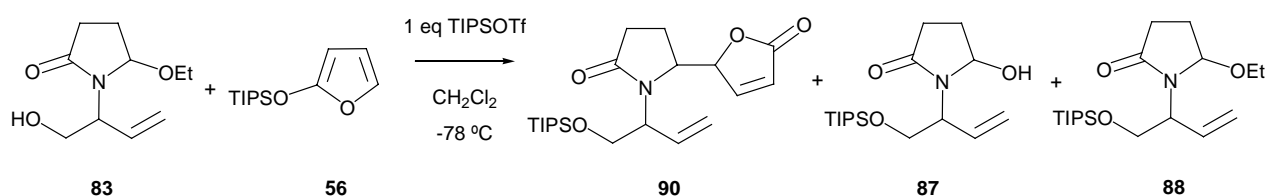
⁹⁰ Ejemplos de adiciones a cationes aciliminio generados a partir de compuestos azabicyclicos: a) Yamazaki, N.; Ito, T.; Kibayashi, C. *Org. Lett.* **2000**, 2, 465. b) Kende, A. S.; Martin Hernando, J. I.; Milbank, J. B. *J. Org. Lett.* **2001**, 3, 2505.

En ninguno de estos casos se apreció ningún indicio de la formación de los productos de adición.

El resultado varió al utilizar TIPSOTf, en este caso con el etoxi-derivado **83** como sustrato. En este experimento, en el que se utilizó un equivalente completo de ácido de Lewis, se observó también la liberación de la mayor parte de la butenolida, pero aparecieron señales nuevas características del sistema α,β -insaturado del anillo de lactona que no pertenecían a compuestos conocidos. Igual que en el caso del sustrato modelo **81**, se observó una gran cantidad de productos no identificados que sólo presentaban señales en la zona del espectro característica de los compuestos de silicio. Estos productos podían provenir de la hidrólisis del catalizador y/o del compuesto **56**.

A continuación se escaló la reacción para poder cuantificar los resultados. Viendo que el compuesto **56** se hidrolizaba rápidamente en las condiciones de reacción, pensamos que sería conveniente añadir un pequeño exceso de este compuesto para poder completar la reacción con el catión iminio.

La reacción (Esquema 61) se realizó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Del crudo de esta reacción se pudo aislar una pequeña fracción del producto de condensación **90**, en el cual el grupo hidroxilo se encontraba protegido en forma de triisopropilsililéter. Además se recuperó aproximadamente un 25% de compuestos derivados exclusivamente del aminorado **83**, como **87** y **88**.



Esquema 61: Primer ensayo de condensación entre **83** y **56** utilizando TIPSOTf como catalizador

En una nueva prueba partiendo de los sustratos **87** y **56** y una relación molar de catalizador respecto al compuesto **87** de 2.5:1, se observó principalmente la hidrólisis del anillo de furano, pero en este caso se pudieron detectar hasta cuatro nuevos productos que presentaban señales características del sistema α,β -insaturado de la butenolida (Figura 14).

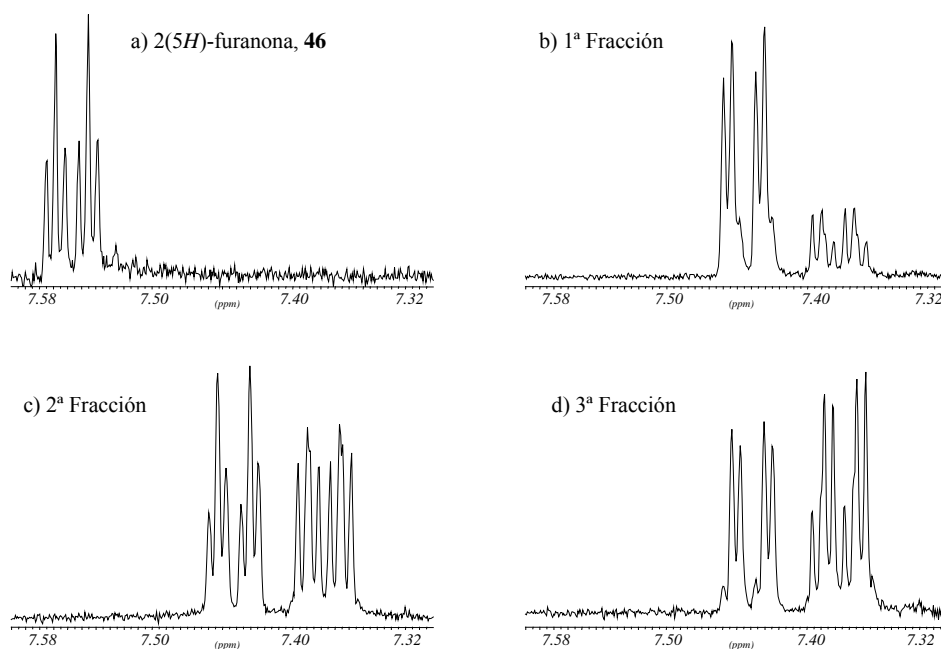


Figura 14: Fragmento (7.60-7.30 ppm) de los espectros $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) de las diferentes fracciones aisladas en la purificación del crudo de reacción entre **87** y

56

c) Ensayos de la adición de Mannich viníloga de los precursores azacíclicos de interés al furano **55**. Estabilidad de los substratos en las condiciones de reacción

Una vez comprobado el efecto de los diferentes ácidos de Lewis, se pasó a realizar las reacciones con el sililoxifurano **55**.

Los resultados obtenidos hasta el momento ponían de manifiesto que uno de los factores decisivos para la evolución de la reacción era la cantidad de ácido de Lewis utilizada, ya que parte del catalizador se estaba consumiendo en la sililación del grupo hidroxilo, ya fuera en los productos o en el sustrato de partida.

Por esta razón se realizó, en tubo de resonancia, una prueba en la que sobre una mezcla de **55** y el amina bicíclico **84** como precursor del catión iminio, íbamos añadiendo cantidades controladas de TIPSOTf, comenzando con 0.1 equivalentes y hasta una cantidad total de 3 equivalentes. En este experimento se vió que, con 1 equivalente de catalizador, la reacción no avanzaba hacia el producto de adición, pero que el anillo de furano se iba hidrolizando para dar la butenolida **8**. Cuando se pasó de esta cantidad se apreció cierta evolución hacia el producto de adición, aunque, debido a la hidrólisis del sustrato **55**, no quedaba suficiente reactivo para que se completara la

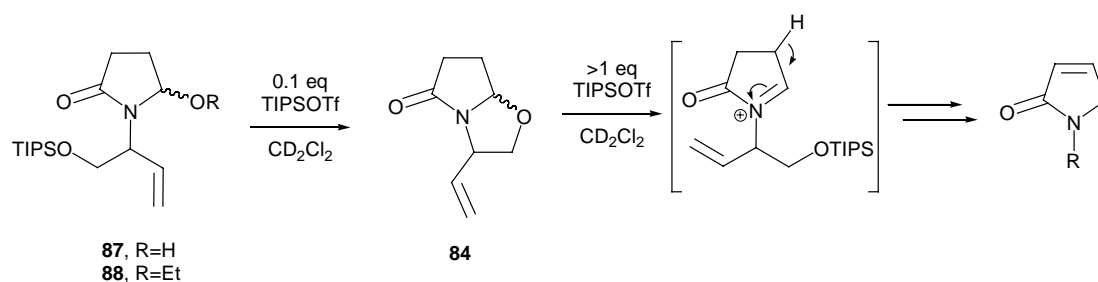
reacción. Si sobre esta mezcla, que ya contenía un gran exceso de ácido de Lewis, se adicionaba más cantidad de compuesto **55**, aparecían señales que encajarían con el producto de adición.

Cuando se realizó la reacción con el sustrato **83**, en el que el grupo hidroxilo primario se encuentra libre, se utilizaron 1.1 equivalentes de TIPSOTf, suponiendo que, al menos un equivalente, se consumiría en la silylación del alcohol. Haciendo la reacción a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se pudo comprobar que, aunque no se daba reacción entre ambos sustratos, si se veía la aparición del amina cíclico **84**, procedente de la ciclación del sustrato de partida; esto nos indica que, al no darse reacción con otro sustrato, los compuestos con anillo de pirrolidinona se van degradando. Igualmente, con el tiempo se observa que, el compuesto **55** se va hidrolizando para convertirse en la butenolida **8**.

En este punto, quisimos comprobar la estabilidad de los posibles sustratos en las condiciones de reacción, ya que parecía ser que los productos que se observaban procedían en muchos casos de reacciones intramoleculares.

De nuevo en tubos de resonancia se prepararon reacciones que nos sirvieran de blanco para estudiar este aspecto. En dos pruebas simultáneas, se adicionaron sobre el compuesto **55** 0.1 y 1.0 equivalentes de catalizador. En ambos casos se pudo comprobar que el sustrato es perfectamente estable en este medio. Pero, en el momento en que se adiciona D_2O la hidrólisis es instantánea. Podemos con esto concluir que el sustrato **55** no se desprotege por la presencia del ácido de Lewis.

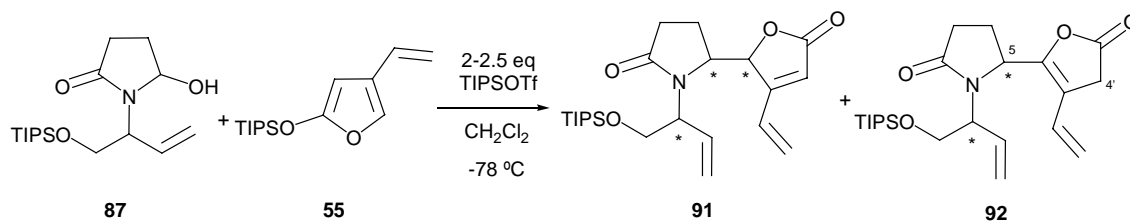
En el caso de las pirrolidinonas el resultado fue bastante diferente. Con tan sólo 0.1 equivalentes de TIPSOTf se observa que tanto el compuesto **87** como el **88** evolucionan al compuesto ciclado **84**. Si se sigue añadiendo catalizador, aparece una especie nueva que presenta señales que podrían corresponder con las de un anillo de pirrolona. Este compuesto podría provenir de una eliminación promovida por el TIPSOTf y posterior conjugación del doble enlace formado (Esquema 62).



Esquema 62: Evolución de los substratos **87** y **88** en las condiciones de reacción

La principal conclusión de estos ensayos es que las condiciones de reacción deben ajustarse para favorecer la reacción intermolecular entre el sililoxifurano y el amina frente a los procesos intramoleculares competitivos también catalizados por el TIPSOTf. A partir de aquí se realizó la reacción con exceso de furano. Después de diversos ensayos se pudo comprobar que si, en el substrato de partida, el hidroxilo primario se encontraba libre, caso del compuesto **83**, o bien se utilizaba el compuesto ciclado **84**, que libera este grupo al formarse el catión iminio, la reacción no evolucionaba hacia productos de adición, ni siquiera en presencia de un gran exceso de ácido de Lewis.

Por el contrario, cuando se realizó la reacción partiendo del amina **87**, utilizando más de 2 equivalentes de TIPSOTf y un gran exceso del furano **55** (Esquema 63), se obtuvo un crudo cuyo análisis por ¹H-RMN mostraba varias señales de productos de adición. Este crudo se purificó por los métodos habituales y se obtuvieron diferentes fracciones de mezclas de estos productos. En todo caso se perdía peso durante los procesos de purificación, lo que nos indicaba que estos productos no eran estables frente al gel de sílice. También se recuperaba una fracción importante de butenolida **8**.



Esquema 63: Condiciones de la reacción de Mannich viníloga entre **87** y **55**

A pesar de los diversos intentos de purificación de diferentes crudos no se consiguieron muestras puras de los distintos productos de adición. Finalmente se optó por una purificación por filtrado rápido a través de gel de sílice en la que se separaban los derivados del silicio, la butenolida **8** y una fracción que contenía principalmente la mezcla de productos de adición (Figura 15). El balance de materia era bueno, lo que nos indicaba que la reacción se daba con rendimientos aceptables, aunque la estereoselectividad era difícil de determinar.

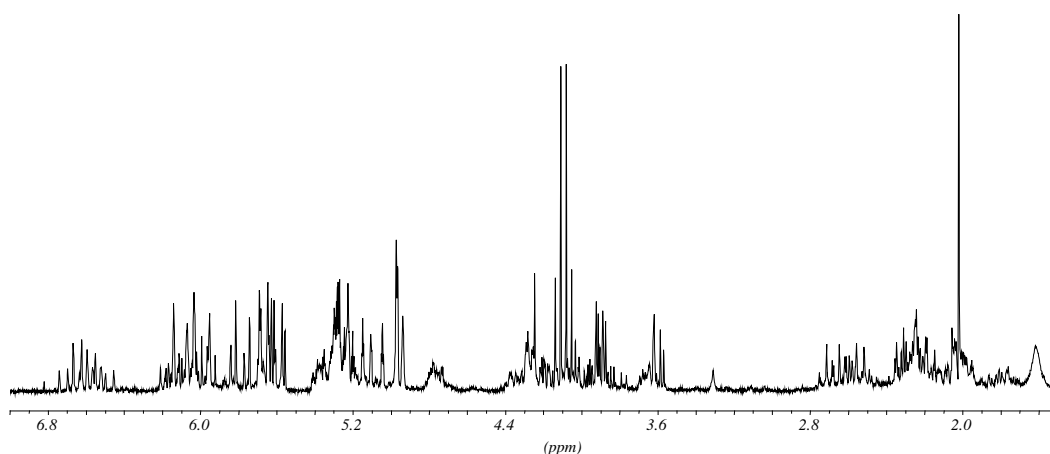


Figura 15: Muestra del espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) de la fracción que contiene los productos de adición

Repetidas cromatografías proporcionaron muestras enriquecidas en los diferentes productos de adición. Por comparación de fracciones que contenían diferentes proporciones de estos compuestos, se pudo determinar la existencia de, al menos, cuatro especies diferentes. Además se apreciaba en alguna de ellas la presencia de restos del substrato **87**.

Entre estas especies nos sorprendió encontrar el compuesto **92**, en el que el doble enlace del anillo de butenolida se ha isomerizado. Este producto representaba una pequeña proporción del peso total ($\approx 10\%$) y se encontraba en forma de dos isómeros. Dado que los espectros de ^1H -RMN (Figura 16) eran muy similares a los de otras fracciones, en un principio se pensó que correspondían a dos estereoisómeros del compuesto **91**, pero analizándolos con detalle se observó que presentaban señales que no encajaban con su estructura. Una de ellas es un sistema AB correspondiente a dos protones para cada isómero situada hacia 3.3 ppm; asignable al grupo metileno de la

posición C-4' de **92**, y la otra señal es un doblete, a 4.88 y 4.75 ppm respectivamente, que podría ajustarse por desplazamiento químico y acoplamientos, con la señal debida al átomo H₅ de la estructura **92**.

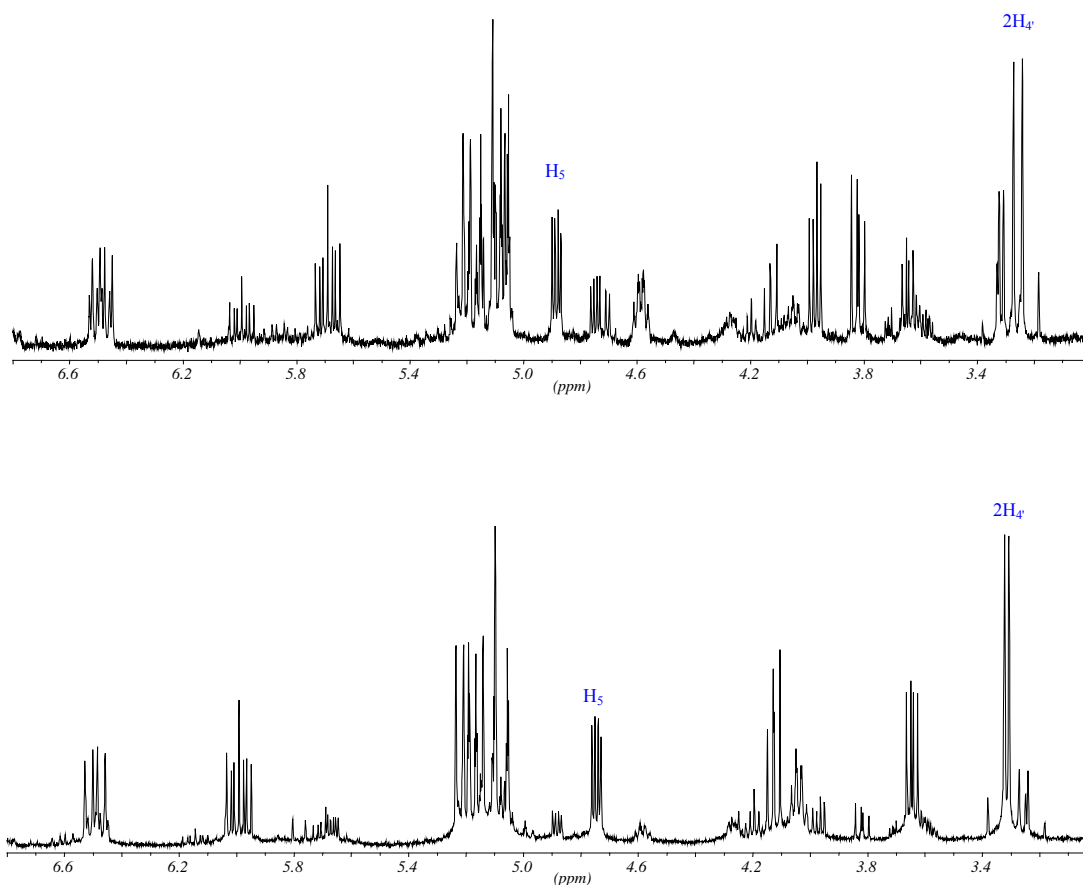


Figura 16: Fragmentos (6.8 – 3.0 ppm) de los espectros ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de fracciones diferentemente enriquecidas en los isómeros de **92**

Por otra parte, tan sólo el isómero mayoritario de **91** pudo purificarse suficientemente como para realizar con él diversos experimentos de resonancia magnética nuclear que aportaran información sobre su estructura, debido a que las mezclas en que aparecían el resto de isómeros del compuesto **91** eran muy complejas. Los datos que pudimos extraer de los isómeros minoritarios están detallados en la parte experimental.

d) Elucidación estructural del isómero mayoritario del producto de adición **91**

Para la elucidación del compuesto **91** se realizaron experimentos de resonancia magnética nuclear con una mezcla que contenía un único isómero de este compuesto, pero impurificado con los dos posibles isómeros del reactivo de partida **87**. Como de este último compuesto se conocían las señales, se pudieron asignar las correspondientes al producto nuevo.

El espectro de ^1H -RMN de esta mezcla se muestra en la Figura 17; en la ampliación de la zona de 3.5 a 6.8 ppm se han marcado las señales correspondientes al producto de adición en color azul y en color rojo las correspondientes a ambos isómeros del substrato de partida.

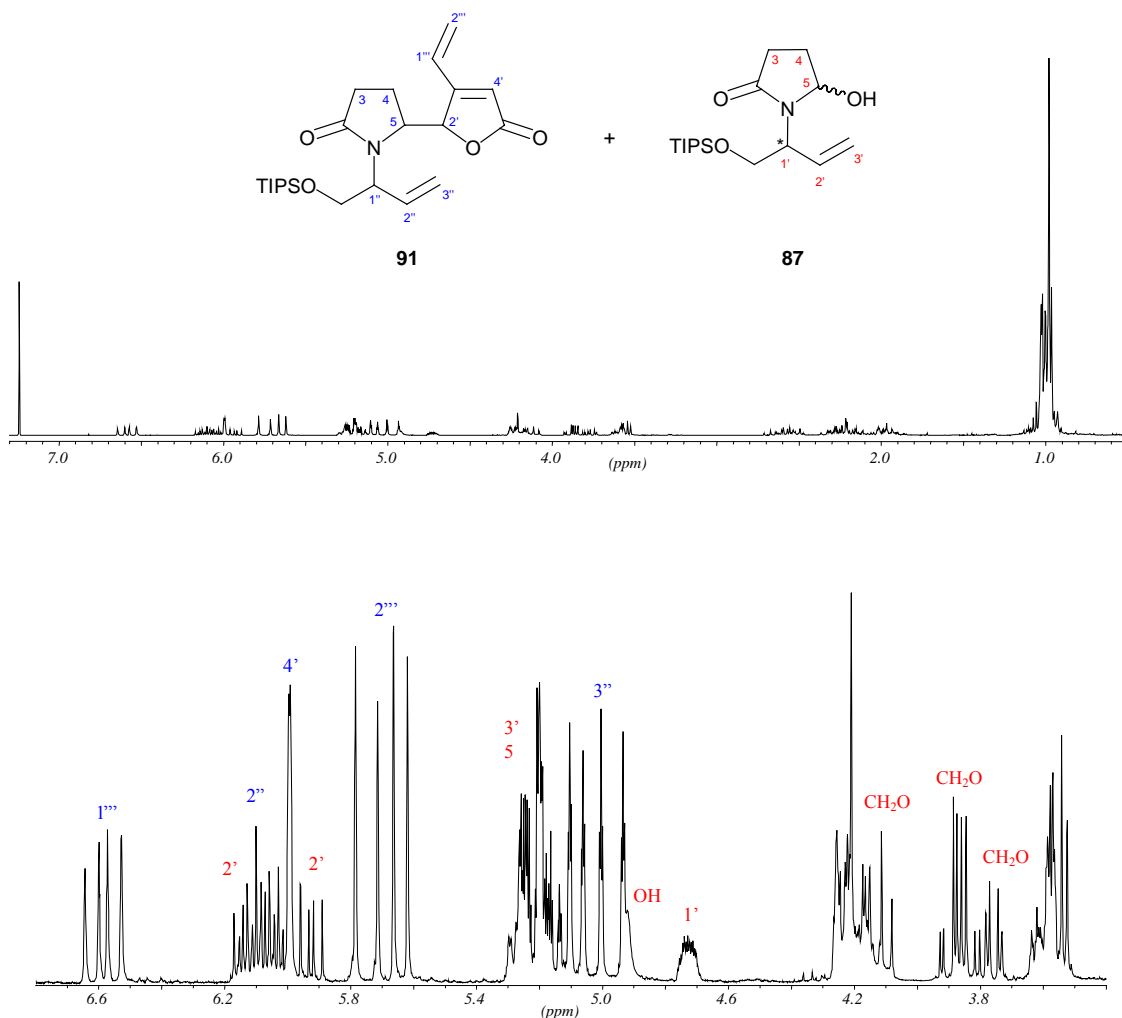


Figura 17: Espectro de ^1H -RMN (250 MHz; CDCl_3) de la mezcla de **91** y **87**

Todavía quedaban por identificar señales del compuesto **91**, correspondientes a los protones H₂, H₅, CH₂O y H₁". Por el entorno químico de estos átomos y según las integrales relativas del espectro, sus señales deberían aparecer en las zonas de 3.5 ppm, 4.2 ppm y 5.2 ppm. Para intentar determinar a qué átomos pertenecían en cada caso, se realizaron experimentos bidimensionales de correlación ¹H-¹H (COSY; Figura 18), pero debido a que correspondían a zonas del espectro con muchas absorciones no se pudieron asignar con seguridad.

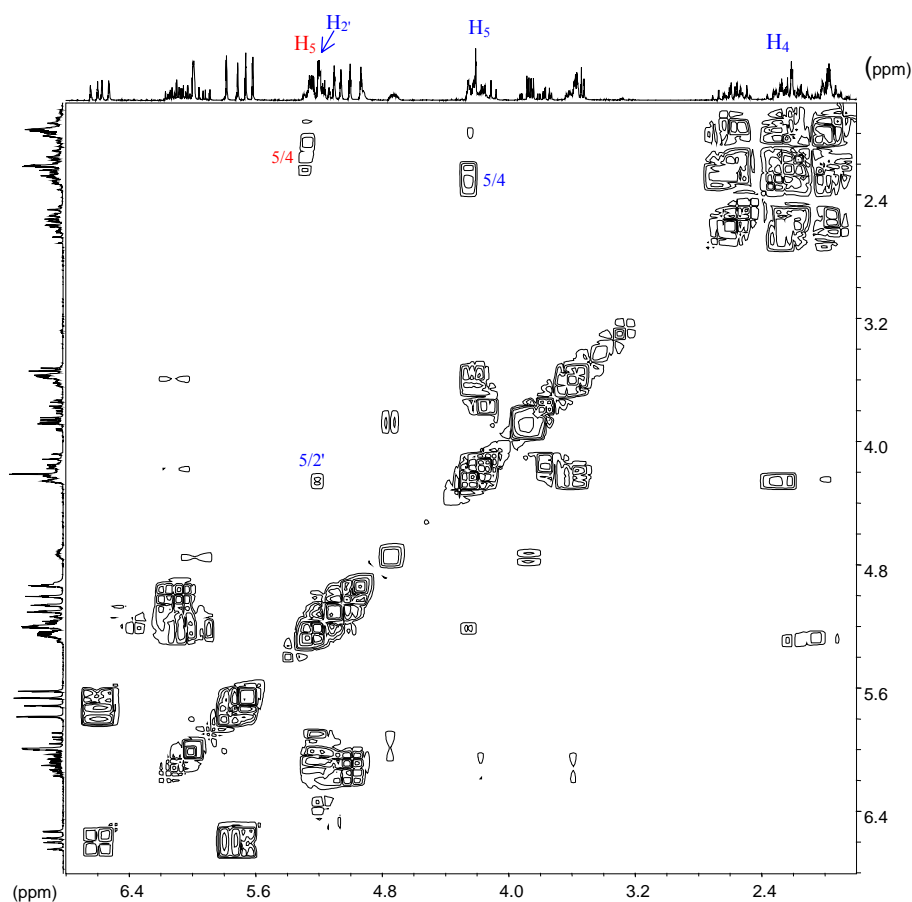


Figura 18: Espectro COSY (250 MHz, CDCl₃) de la mezcla de **91** y **87**

La asignación de la señal correspondiente al acoplamiento H₅/H₄ del compuesto **87** se realizó en base a espectros previos registrados previamente, en los que se observó que este átomo aparecía en la misma zona del espectro en ambos isómeros. Como resultado de esta asignación, la otra señal observada en la zona de los hidrógenos del anillo de pirrolidinona debería corresponder al mismo acoplamiento en el producto de

adición **91**. Esto sitúa la señal del protón H_5 de este compuesto en la zona de 4.2 ppm. La asignación de H_5 nos conduce a localizar la señal de H_2' en la zona de 5.2 ppm.

De la misma manera se realiza la asignación del protón $H_{1''}$, que se puede apreciar en la ampliación del espectro que se muestra en la Figura 19. Teniendo en cuenta que las señales correspondientes a los acoplamientos H_2/H_1' para cada uno de los isómeros de **87** eran conocidas, se pudo localizar el protón $H_{1''}$ de este isómero de **91** como una señal que aparecía a 3.4 ppm

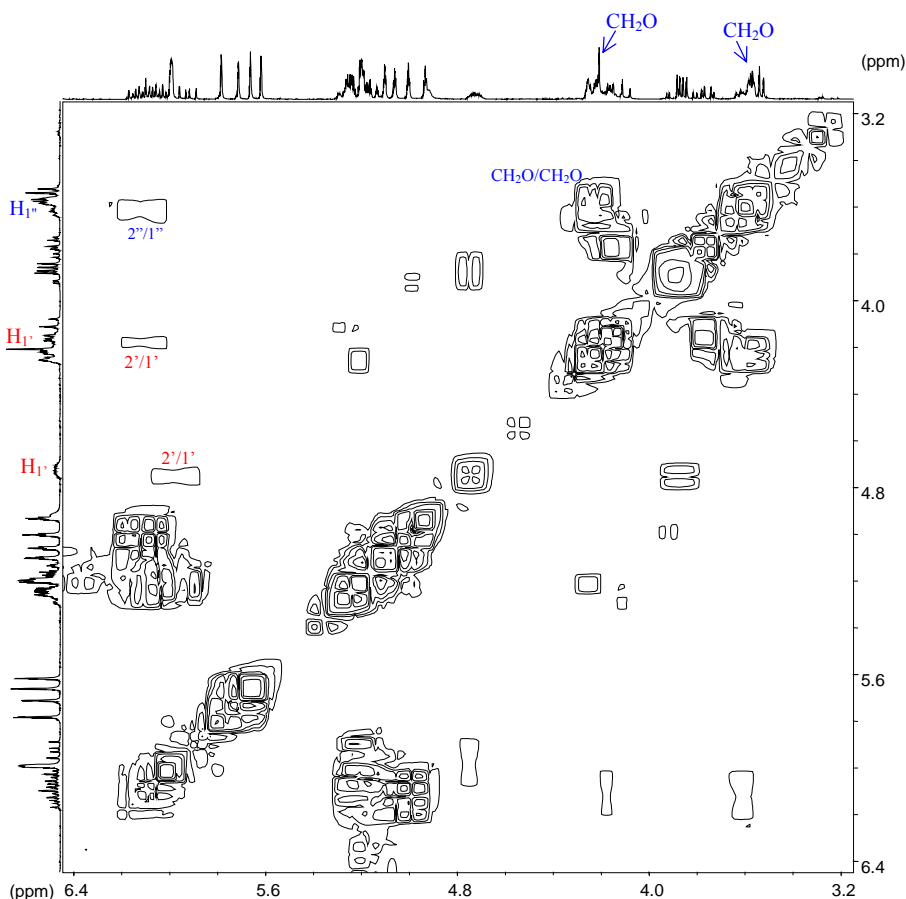


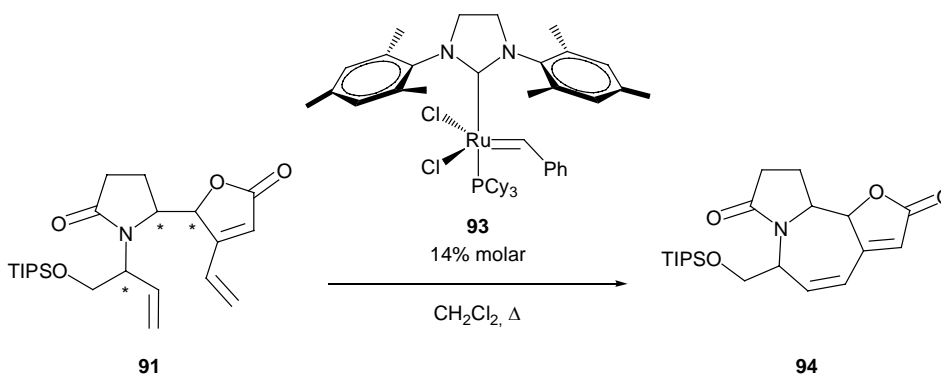
Figura 19: Ampliación del espectro COSY (250 MHz, $CDCl_3$) de la mezcla de **91** y **87**

De este espectro también se puede concluir que los protones α -oxígeno (CH_2O) del producto de adición **91** absorben a 3.5 ppm y 4.2 ppm aproximadamente, ya que, además de presentarse en la zona del espectro característica de este tipo de funcionalidad, es de esperar un fuerte acoplamiento correspondiente a protones geminales y la señal marcada no corresponde a ninguno del resto de protones asignados.

Se realizaron también espectros de ^{13}C -RMN y HMQC de estas mezclas, que están en concordancia con lo expuesto. Los datos espectroscópicos obtenidos de estos espectros se detallarán en la descripción de la parte experimental de la reacción.

2.3.5. Estudio de la reacción de metátesis

Dado que la reacción de metátesis de olefinas estaba siendo utilizada en nuestros laboratorios en el estudio de otras rutas sintéticas de alcaloides de *Securinega*⁹¹ y que los substratos sobre los que se realizaba contenían funcionalidades parecidas, las condiciones utilizadas fueron las mismas que para estos casos. Así, se empezaron los ensayos utilizando el catalizador de Grubbs de segunda generación, **93**, a reflujo de CH_2Cl_2 y con una concentración aproximada de substratos de 0.02 M para minimizar las reacciones intermoleculares (Esquema 64).



Esquema 64: Reacción de metátesis aplicada al substrato **91**

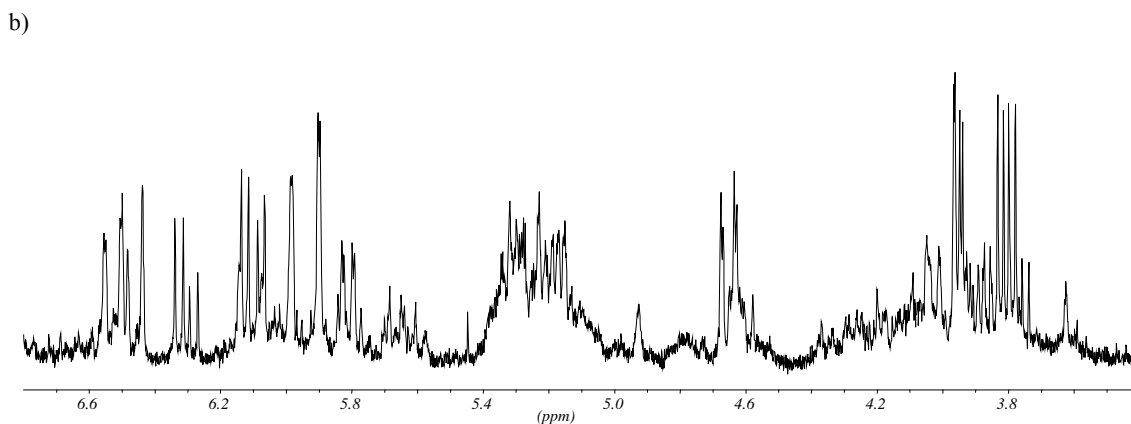
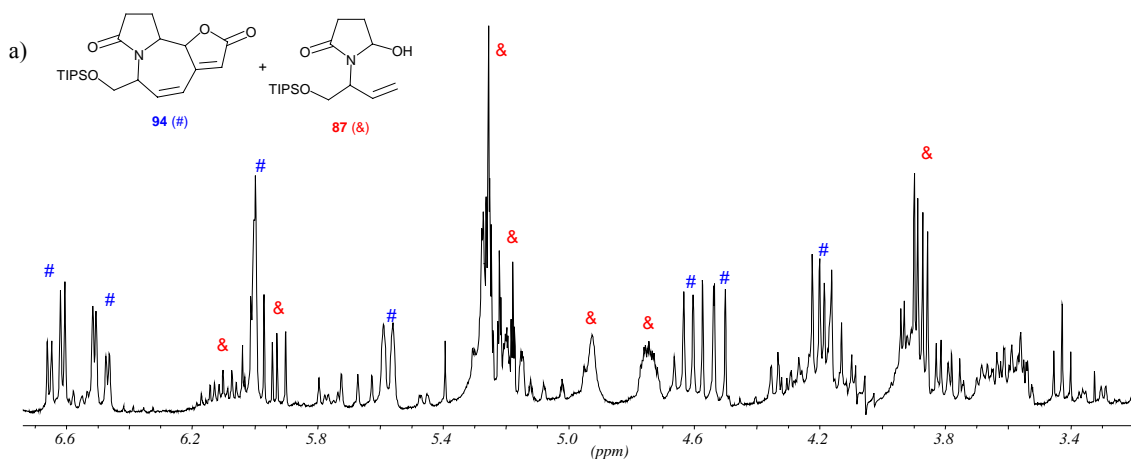
El catalizador se adicionaba en porciones del 2% molar respecto al substrato aproximadamente cada hora para compensar su posible degradación, hasta un total del 14%. Toda la reacción se realizaba en atmósfera de argón y condiciones totalmente anhidras.

Debido a los problemas en los procesos de purificación de la reacción anterior, como material de partida debíamos utilizar mezclas de compuestos. Había la posibilidad de partir de la mezcla que se obtenía en la reacción de Mannich viníloga o bien de alguna de las fracciones enriquecidas en los diferentes isómeros. En todos los casos, los espectros de ^1H -RMN de los crudos de reacción resultaban muy complejos.

⁹¹ Elias, L. *Tesis Doctoral*, en curso.

En un primer ensayo se utilizó como material de partida la mezcla de **91** y **92** que se forma en la reacción de Mannich viníloga. En el espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción aparecían multitud de nuevas señales. Este crudo se intentó purificar por cromatografía en columna y de esta manera se obtuvo una fracción (Figura 20a) que contenía uno de los posibles diastereoisómeros del producto **94** (isómero A) como producto mayoritario, impurificado con el aminorol **87** que se había utilizado como sustrato de partida en la reacción anterior. Además se aislaron otras fracciones de mezcla de productos (isómeros B, C, Figura 20b) y una última, bastante limpia, en la que se apreciaba claramente el sistema insaturado de otro isómero de **94** (isómero D, Figura 20c). En total la suma del peso de estas fracciones suponía aproximadamente un 60% de rendimiento para la reacción.

Cabe destacar que no se detectó en los espectros de RMN del crudo de reacción o de fracciones cromatografiadas a través de gel de sílice el producto primario de la metátesis de **92**.



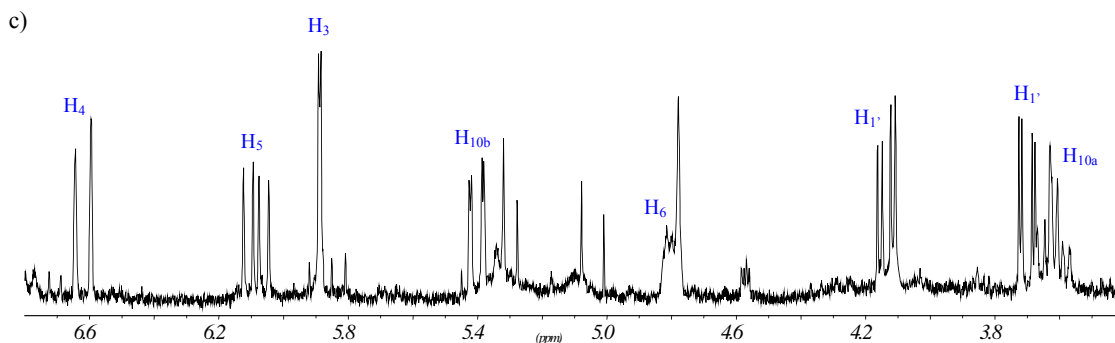


Figura 20: Fragmentos (6.8-3.4 ppm) de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) de fracciones obtenidas en la purificación de un crudo de reacción de metátesis de **91/92**

A fin de obtener más información, se repitió la reacción con dos mezclas más sencillas que contenían principalmente uno o dos de los isómeros de **91**.

En el primero de ellos, utilizando una fracción enriquecida en el producto mayoritario de la reacción de Mannich viníloga, se obtuvo, tras purificar el crudo de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice, esencialmente el isómero de **94** mostrado en la Figura 20a (isómero A), aunque el rendimiento de la reacción, estimado a partir del peso y el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del crudo de reacción, fue muy bajo.

En el segundo caso, se utilizó una mezcla que contenía varios de los posibles isómeros del compuesto **91**, en la que el estereoisómero anterior era minoritario. En este caso, como era de esperar, se obtuvieron el resto de isómeros del compuesto **94**, que no se habían detectado en la prueba anterior (correspondientes a los isómeros mostrados en las Figura 20b y 20c). En este caso, el producto mayoritario es el isómero D de **94**.

A diferencia de lo que había ocurrido en el ensayo anterior, en este caso se obtuvo una excelente recuperación del peso, tanto en el crudo de reacción como en la purificación por cromatografía en columna.

En algunos ensayos realizados con menor cantidad de catalizador, menos tiempo de reacción o a temperaturas más bajas no se observó que la reacción evolucionara y en los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de los crudos de reacción tan sólo se vieron señales pertenecientes a los substratos de partida.

Elucidación estructural de **94**

Si conseguimos asignar la estereoquímica de cada uno de los isómeros del compuesto **94** y correlacionarlos con sus precursores obtenidos en la adición de Mannich viníloga, en pruebas posteriores se podrían realizar modificaciones en dicha reacción que nos condujeran a mejorar su estereoselectividad.

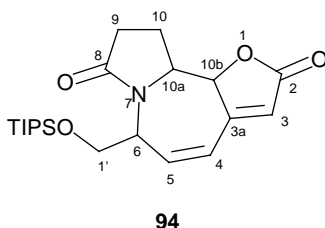


Figura 21

A pesar de no conseguir purificar los productos obtenidos en la reacción de metátesis, con las mezclas obtenidas se realizaron diversos experimentos de resonancia magnética nuclear para intentar averiguar la estereoquímica relativa de cada uno de ellos.

En las purificaciones que se realizaron de los crudos de reacción se obtuvieron diferentes mezclas de compuestos, en las que se identificaron 4 estereoisómeros de la estructura **94**. Según el orden de elución, estos compuestos se nombraron como isómeros A, B, C y D, respectivamente.

Para el isómero D se pudieron obtener muestras suficientemente puras que simplificaron la interpretación de los espectros. En su espectro de ^1H -RMN (Figura 22) se pudieron asignar, por desplazamiento químico y acoplamiento, las señales de los protones H_3 , H_4 , H_5 (olefínicos) y $\text{H}_{1'}$ (α -oxígeno).

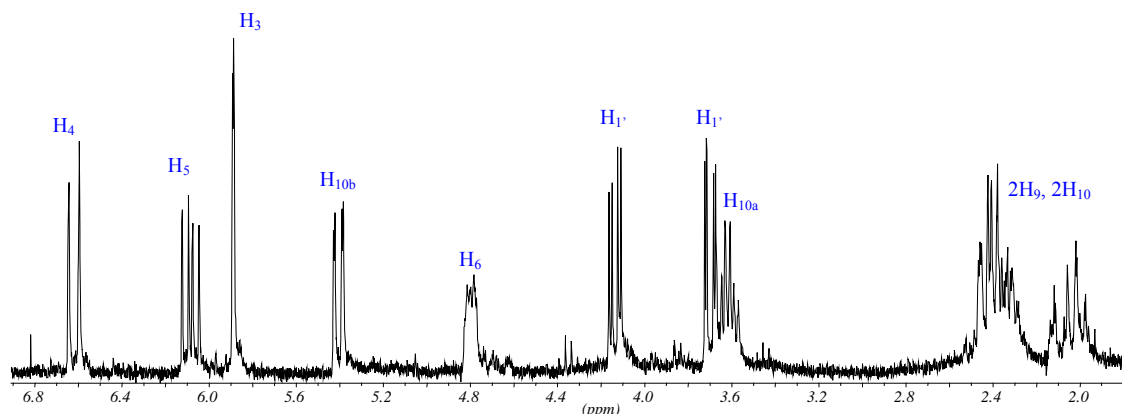


Figura 22: Fragmento (6.9 – 1.8 ppm) del espectro ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) del isómero D

Las señales de los protones H_9 y H_{10} se debían localizar en la zona entre 2.5 y 1.9 ppm, aunque no pudiéramos asignar estas señales de forma independiente. Por el área relativa podíamos decir que en la absorción compleja centrada a 2.35 ppm se localizaban 3 átomos de hidrógeno mientras que el otro multiplete a 2.05 ppm correspondería a un único átomo. Esto se confirmó en el espectro bidimensional de correlación ^1H - ^{13}C .

Una primera aproximación para interpretar el resto de señales, considerando sus desplazamientos químicos y los acoplamientos, sería asignar el doble doblete a 5.4 ppm a H_{10b} (α -oxígeno, alílico y metínico; menos acoplado), el multiplete de 4.8 ppm a H_6 (α -nitrógeno, alílico y metínico) y la señal que aparece a 3.6 ppm, junto a una de las de $\text{H}_{1'}$, como H_{10a} . Para confirmar esta asignación, se realizó el espectro bidimensional de correlación ^1H - ^1H (Figura 23).

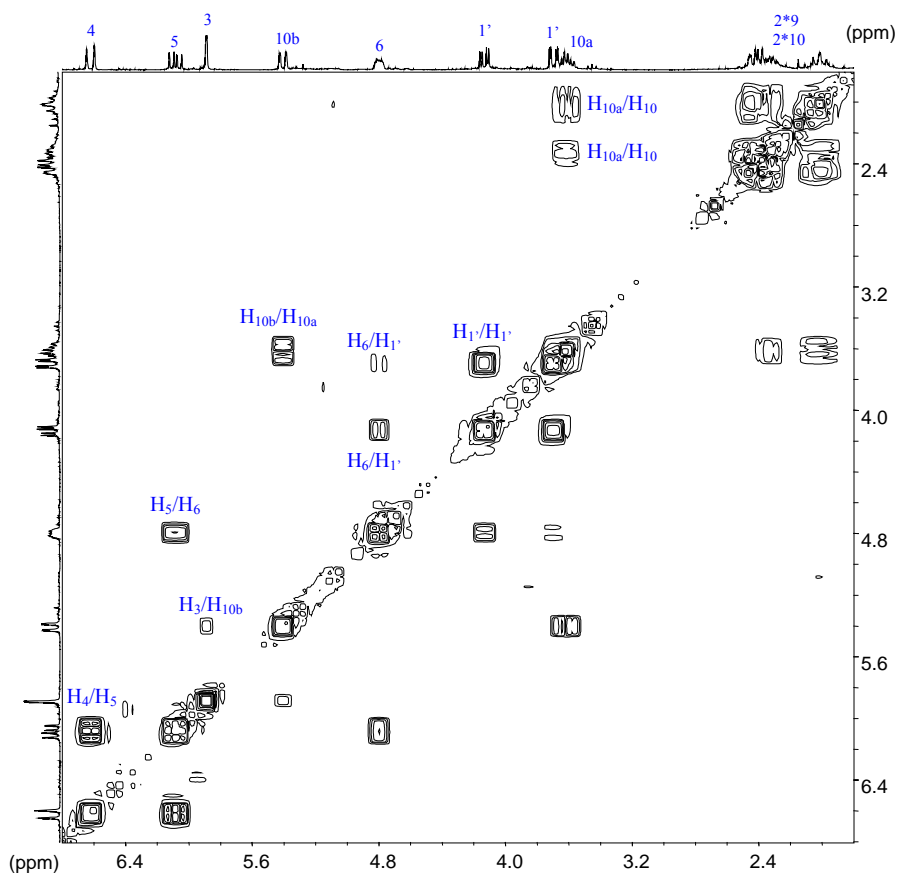


Figura 23: Ampliación del espectro COSY (250MHz, CDCl_3) del isómero D de **94**

Una señal que nos da parte de la información buscada es la correspondiente al acoplamiento H_5/H_6 . Con ella podemos asignar el multiplete localizado a 4.8 ppm como correspondiente a H_6 . A partir de H_3 vemos un acoplamiento con la señal localizada a 5.4 ppm. Esta señal ha de corresponder a H_{10b} , ya que es el único, de los que no están asignados todavía, que presenta acoplamientos con este átomo. Por último, podemos corroborar que el multiplete que aparece a 3.6 ppm corresponde a H_{10a} ya que este protón presenta un fuerte acoplamiento con el hidrógeno α -oxígeno de la butenolida, H_{10b} . También se pueden observar fuertes acoplamientos entre esta señal a 3.6 ppm y la zona del espectro correspondiente a los hidrógenos del anillo de pirrolidina, debido a los acoplamientos $\text{H}_{10a}/\text{H}_{10}$.

Los espectros de ^{13}C -RMN, DEPT y HMQC están en concordancia con la asignación expuesta.

La elucidación estructural de los isómeros B y C se realizó conjuntamente, ya que en la mayoría de muestras obtenidas se encontraban presentes ambos isómeros. A partir

de espectros de ^1H -RMN de muestras con diferentes proporciones de B y C, por el área relativa de las señales, se pudo asignar a cada uno de los dos isómeros un grupo de señales (Figura 24). Las de la zona de los protones olefínicos (H_3 , H_4 y H_5) se asignaron con facilidad. Igual ocurría con las señales correspondientes a los grupos metileno α -oxígeno (2H_1).

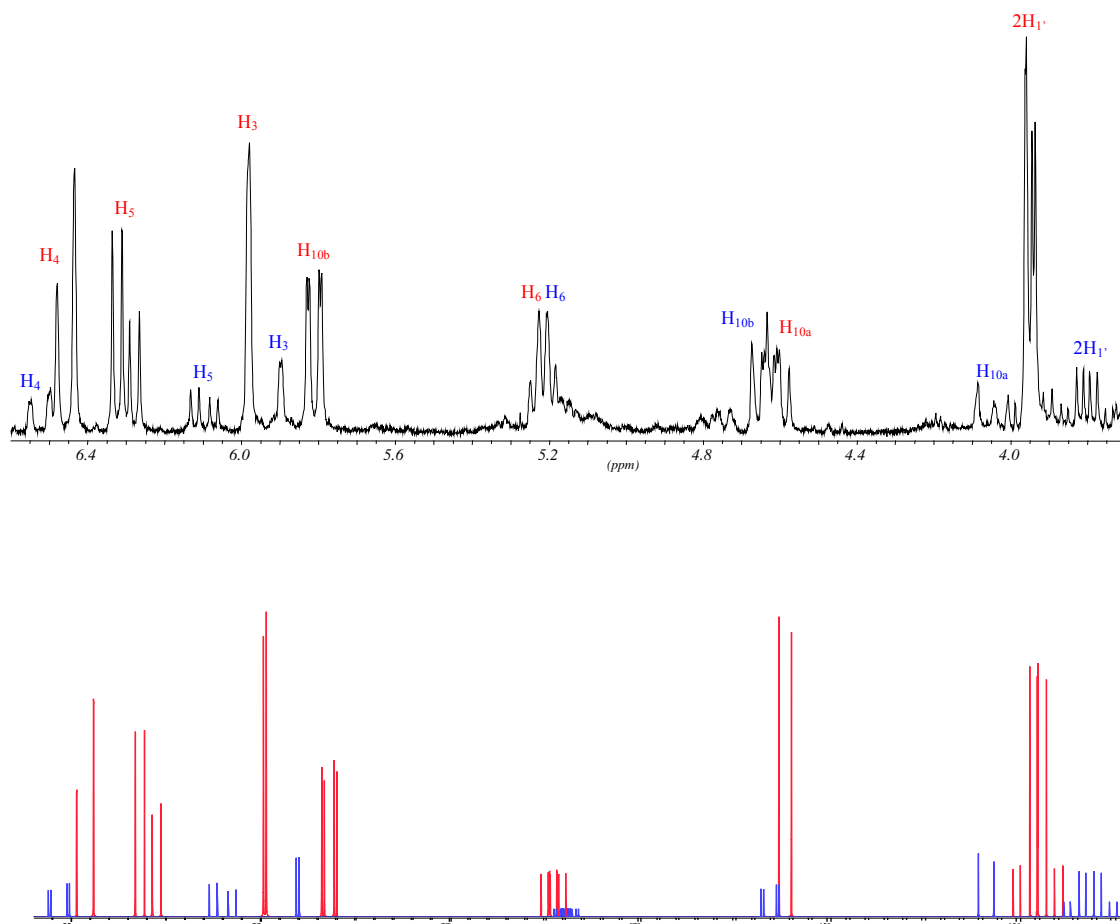


Figura 24: a) Grupos de señales del isómero B (rojo) y C (azul) de **94** identificadas en el espectro de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3)

b) Simulación realizada con el programa ACD/ChemSketch según los datos obtenidos en la interpretación (no se han tenido en cuenta los valores de $J_{10a/10}$)

Para asignar el resto de señales, se llevaron a cabo experimentos bidimensionales de RMN de la mezcla. En la Figura 25 se muestra el espectro COSY.

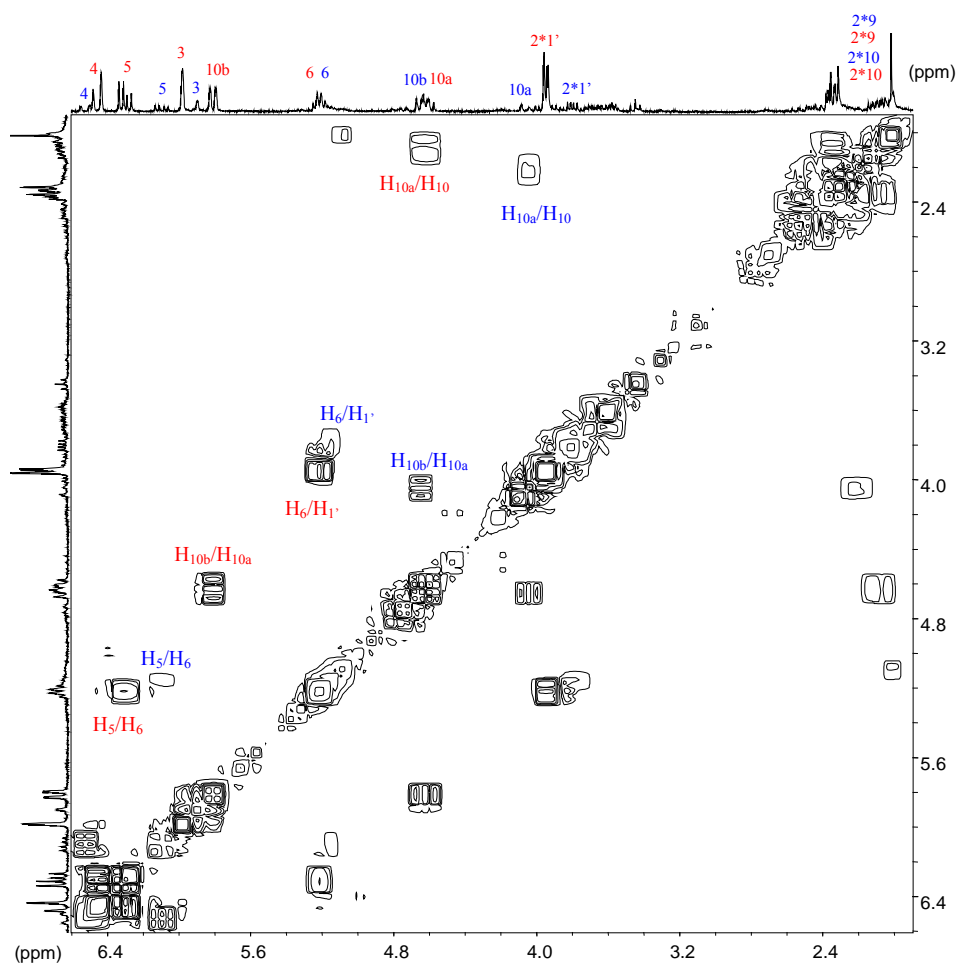


Figura 25: Espectro COSY (250 MHz, CDCl_3) de la mezcla de los isómeros B y C de la estructura **94**

El acoplamiento de los protones H_5/H_6 nos sitúa los hidrógenos H_6 , tanto para el isómero mayoritario B como para el minoritario C, en la zona de 5.2 ppm, siendo el desplazamiento químico del protón del isómero C algo menor que el del B. También a partir de los acoplamientos con los correspondientes H_1' se podría llegar a H_6 , aunque en este caso las señales no están tan bien resueltas.

Es de esperar que las señales de los hidrógenos de las posiciones 10b aparezcan a campos más bajos que los de las posiciones 10a. Partiendo de la señal que aparece a 5.8 ppm y que se corresponde, por integral relativa, con un único átomo del isómero mayoritario B, asignamos ésta como H_{10b} para este isómero. Por lo tanto, H_{10a} para el isómero B aparece aproximadamente a 4.6 ppm. Por otro lado, la señal a este desplazamiento tiene una integral relativa correspondiente a la suma de un átomo de cada isómero, por lo que debe incluir también la señal de H_{10b} para el isómero

minoritario. A partir de aquí, podemos localizar H_{10a} de este isómero en la zona de 4.1 ppm. Estas asignaciones de los protones H_{10a} para ambos isómeros son corroboradas por las señales correspondientes a los acoplamientos con los hidrógenos de la zona del anillo de pirrolidona (acoplamiento H_{10a}/H_{10}).

Para el primer isómero eluido (isómero A, Figura 26), la muestra que se consiguió contenía muchas impurezas, por lo que los espectros resultaron bastante complicados. Se podía ver también en estos espectros la presencia de señales correspondientes al aminoril **87**.

Descontando las señales de este compuesto (que hemos marcado con el signo *), del espectro de ^1H -RMN de esta muestra se pudieron asignar inicialmente, las señales correspondientes a H_5 , H_4 (sin poder diferenciarlas) y H_3 , todos ellos protones olefinicos. H_{10b} podría ser, por analogía con los otros isómeros, la señal que aparece aproximadamente a 5.6 ppm.

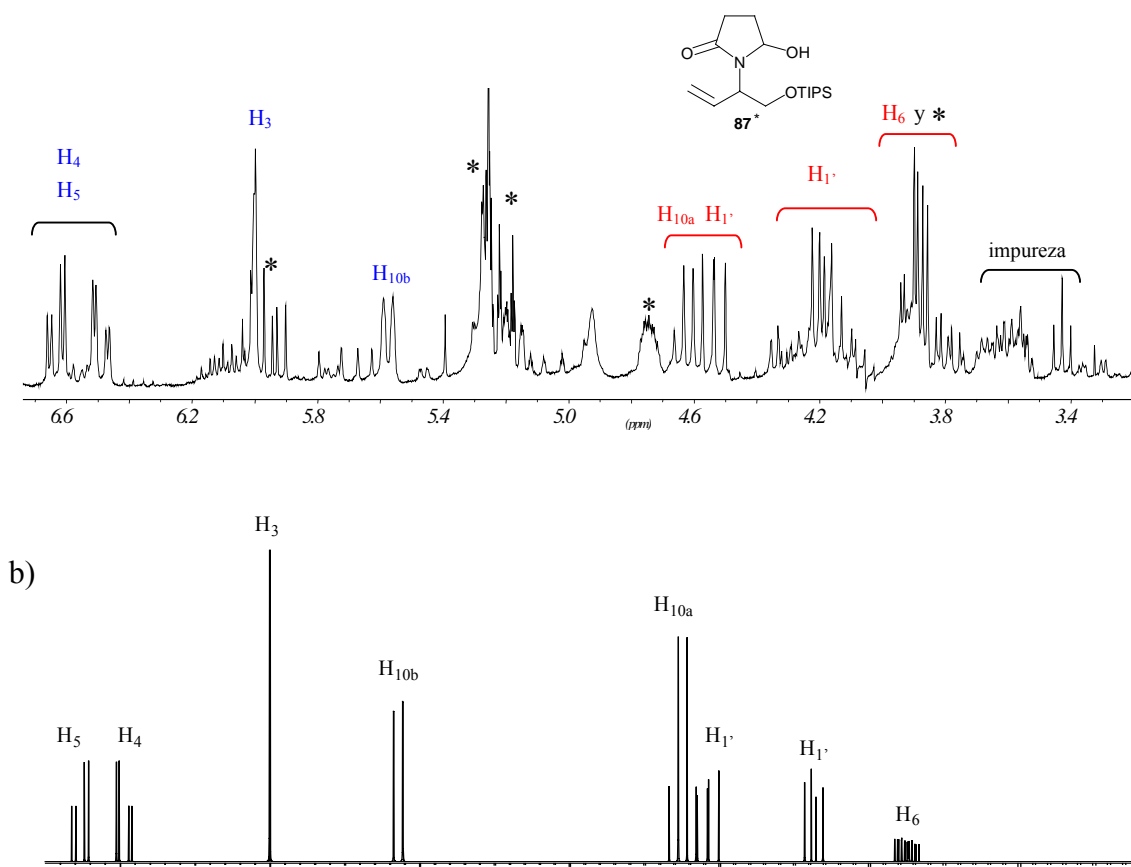


Figura 26: a) Fragmento (6.7 – 3.2 ppm) del espectro ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) del isómero A de **94** impurificado con **87** y otros compuestos
b) Simulación del espectro de A según los datos obtenidos de la interpretación

En esta zona del espectro deberían aparecer también las señales correspondientes a los protones H_6 , H_{10a} y $2H_{1'}$. Estas señales se deben corresponder con las señales marcadas en rojo. Para su asignación se realizó un espectro bidimensional de acoplamiento 1H - 1H (Figura 27).

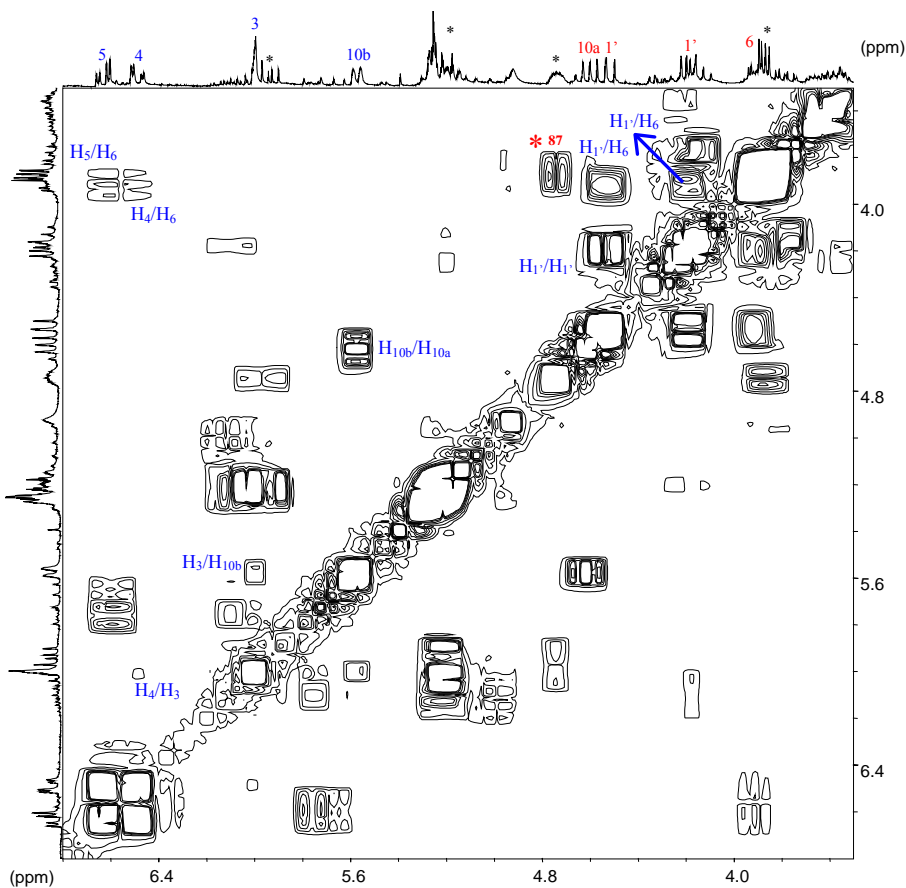


Figura 27: Espectro COSY (250 MHz, $CDCl_3$) del isómero A

A partir de H_3 se pueden diferenciar los átomos H_4 y H_5 , ya que H_4 presenta un leve acoplamiento con el protón α -carbonílico. Otro acoplamiento que encontramos con los protones olefínicos de las posiciones 4 y 5 nos indica que alrededor de 3.9 ppm debemos localizar a H_6 . Es éste el único átomo de los no asignados todavía que debe tener acoplamientos con los protones del doble enlace. Una vez localizada esta señal, debemos asignar los dos hidrógenos de la posición $1'$ como los dobles dobletes que aparecen a 4.5 y 4.2 ppm aproximadamente. Esto se confirma con la interpretación de los espectros DEPT y HMQC (Figura 28).

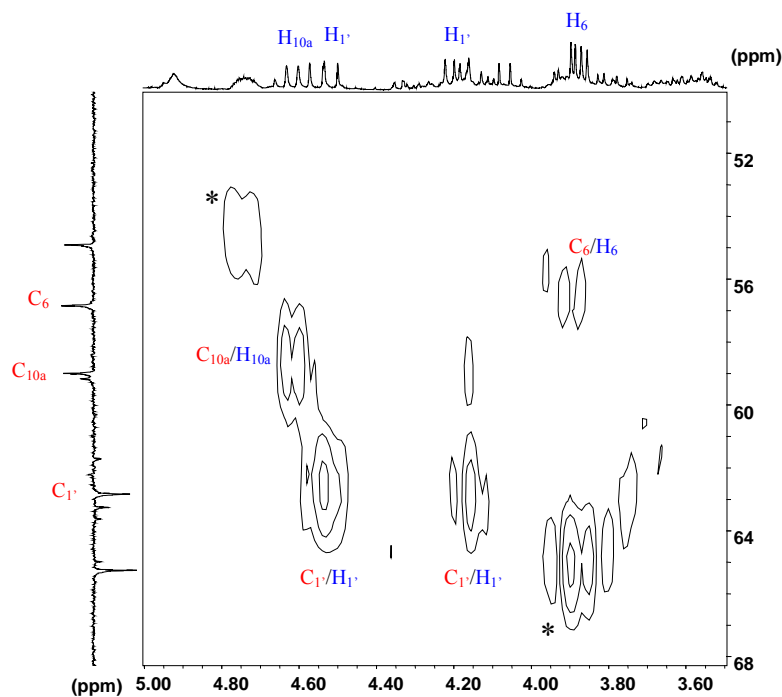


Figura 28: Ampliación (68.0-50.0 ppm; 5.00-3.50 ppm) del espectro **HMQC** (250 MHz, CDCl_3) del isómero A de **94**⁹²

La interpretación del resto de señales marcadas en el espectro COSY (Figura 27) nos confirma la asignación de la señal en forma de doblete ancho a 5.57 ppm como la correspondiente al hidrógeno H_{10b} , ya que presenta acoplamiento con la señal correspondiente a H_3 . Partiendo de esta asignación, podemos localizar H_{10a} como un cuadruplete a 4.62 ppm, ya que es el único átomo que tendrá un fuerte acoplamiento con H_{10b} .

No se pudieron asignar las señales correspondientes a los átomos de las posiciones 9 y 10 debido a que la zona del espectro en la que aparecían era muy compleja.

Una vez asignadas las señales de los espectros de ^1H -RMN, se realizaron experimentos NOE para intentar elucidar la estereoquímica de los diferentes isómeros. En la discusión que sigue asumiremos que la configuración absoluta del centro estereogénico C_6 es “*R*”, puesto que la reacción en la que se genera dicho centro se realiza con catálisis enantioselectiva utilizando el ligando adecuado para que la configuración se corresponda con la del centro análogo en los alcaloides objetivo.

⁹² En el eje correspondiente a ^{13}C se ha situado el espectro **DEPT** de la muestra.

En todos los casos se realizaron experimentos en 1 y 2 dimensiones (NOE, NOESY) para confirmar los efectos observados.

Para el isómero D, en los espectros monodimensionales (Figura 29), se puede ver que si se irradia la señal correspondiente a H_{10b} , se produce un pequeño incremento de la señal correspondiente a uno de los $H_{1'}$, lo que nos indica que el sustituyente de la posición 6 se encuentra en *cis* con relación a H_{10b} , y por tanto, H_6 y H_{10b} deben situarse en diferentes caras del anillo de azepina. Esto comportaría que la configuración del centro C_{10b} es “S”. También se observa efecto NOE, aunque al igual que el anterior es de poca intensidad, sobre H_{10a} y sobre uno de los hidrógenos de la posición 10. Éste último podría ser indicativo de que el grupo metileno del anillo de pirrolidinona también se encuentra situado en *cis* con relación a H_{10b} , y por lo tanto la configuración del último centro asimétrico (C_{10a}) sería “R”.

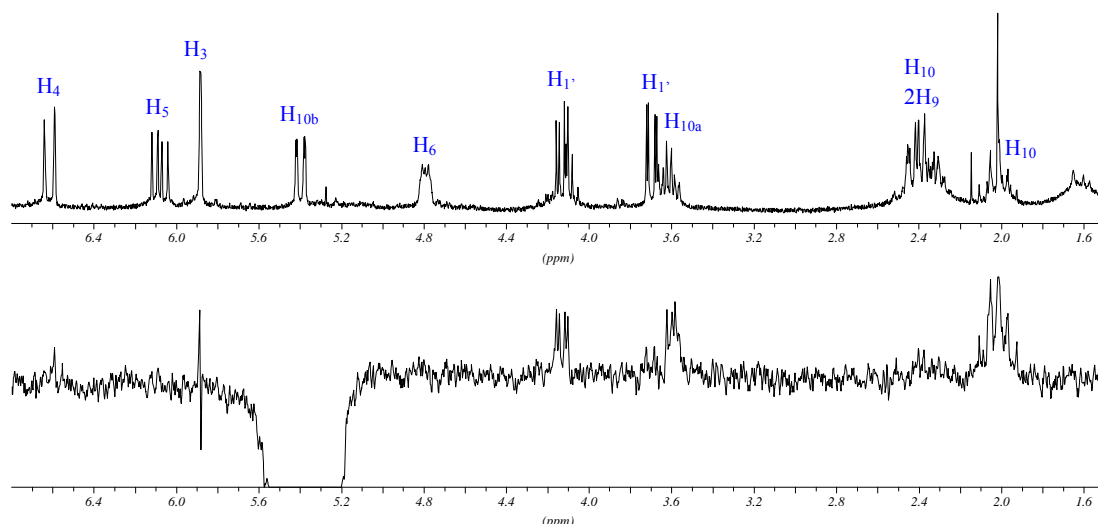


Figura 29: Experimento NOE (250 MHz, $CDCl_3$; ν_{irr} : 1361 Hz) registrado con el isómero D de **94**

En el espectro NOESY (Figura 30) se observa que el resto de irradiaciones realizadas no aportaron información nueva para la elucidación estereoquímica de la molécula.

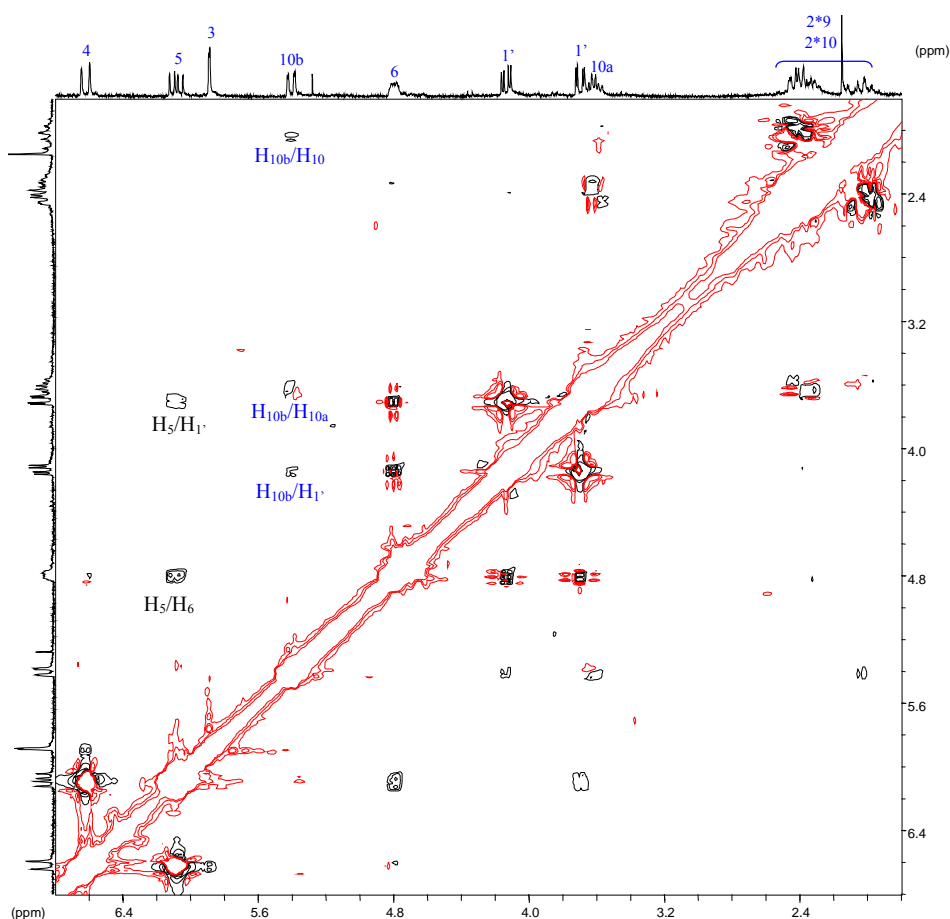


Figura 30: Espectro NOESY (250 MHz, CDCl_3) del isómero D

En el caso de los isómeros B y C, de nuevo se realizaron los experimentos con mezclas de ambos. A pesar de ello, no se observó en ningún caso efectos NOE debidos al isómero minoritario C que aportaran información sobre la estereoquímica de sus centros estereogénicos.

Por el contrario, para el isómero B se pudieron observar los siguientes efectos:

- Si se irradia a la frecuencia a la que aparece la señal de H_{10b} (Figura 31b), aparece efecto NOE sobre las señales de las posiciones H_{10a} y $\text{H}_{1'}$, pero no se incrementan las señales de los hidrógenos H_{10} del anillo de pirrolidina. Estos mismos efectos se observan en la irradiación de H_{10a} y $\text{H}_{1'}$ (Figura 31d,e).
- La irradiación de H_6 (Figura 31c) sólo genera efectos NOE sobre H_5 y $\text{H}_{1'}$. Ambos ocupan posiciones vecinas al átomo irradiado.

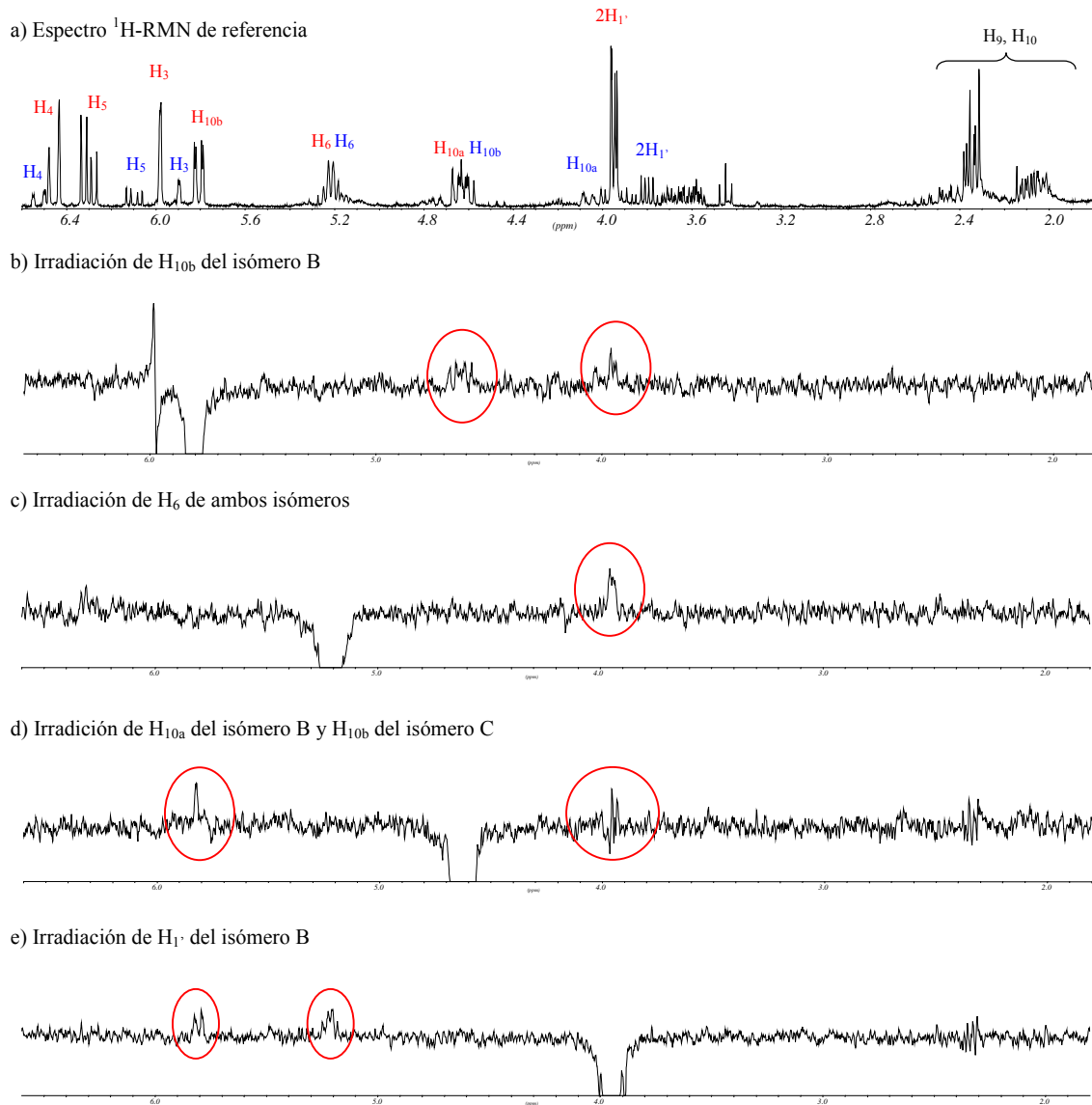


Figura 31: Experimentos NOE (250 MHz, CDCl_3) registrados con la mezcla de los isómeros B y C de **94**

En el espectro bidimensional (Figura 32) se pueden ver estos efectos y algunos más que no aportan nueva información de la estereoquímica del isómero B.

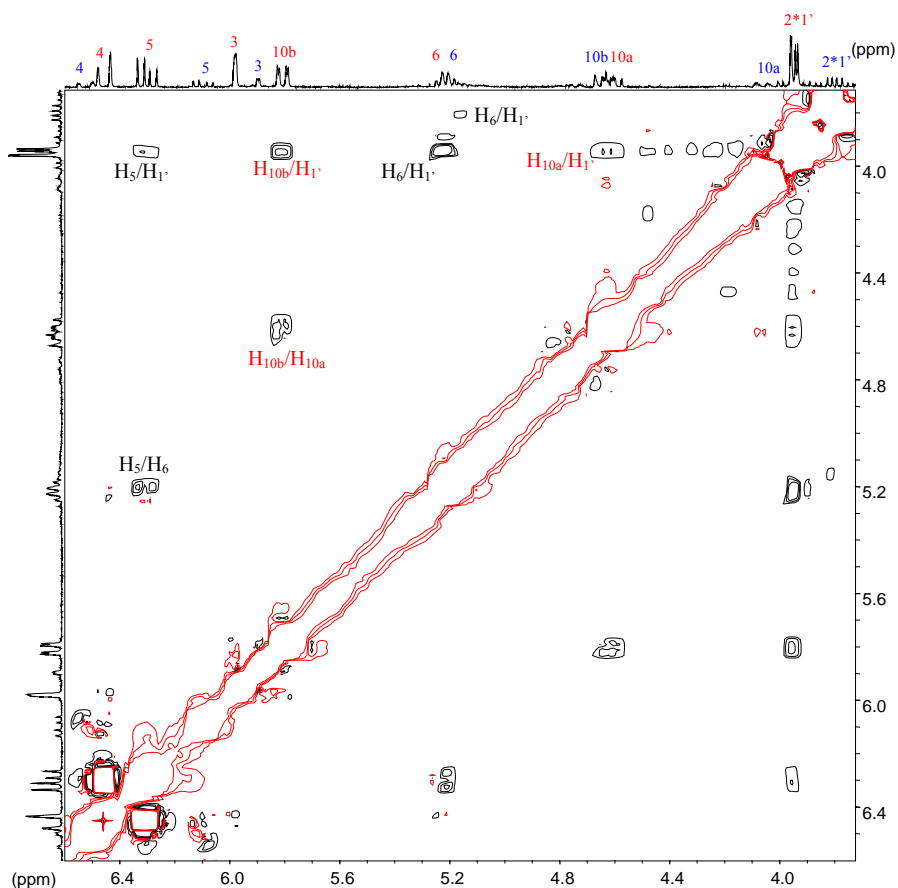


Figura 32: Espectro NOESY (250 MHz, CDCl_3) de la mezcla de los isómeros B y C

El hecho de que exista efecto NOE entre los átomos H_{10b} y $\text{H}_{1'}$ del isómero B nos lleva a asignar al centro C_{10b} la configuración absoluta “S”. Esto comporta que los isómeros B y D tienen la misma configuración relativa de los centros C_6 y C_{10b} . Siendo estereoisómeros entre sí, la configuración del centro restante debe ser contraria en estos isómeros.

Por otro lado, el hecho de que ambos isómeros tengan configuración “S” en el centro C_{10b} implica también que los dos estereoisómeros restantes (A y C) deberían tener en este mismo centro configuración absoluta “R”.

Para el isómero A, los espectros monodimensionales no resultaban claros, debido posiblemente a las impurezas existentes en la muestra. En cambio, en el espectro bidimensional (NOESY, Figura 33) se pudieron observar algunos efectos NOE que resultaron de utilidad para la elucidación de su estereoquímica.

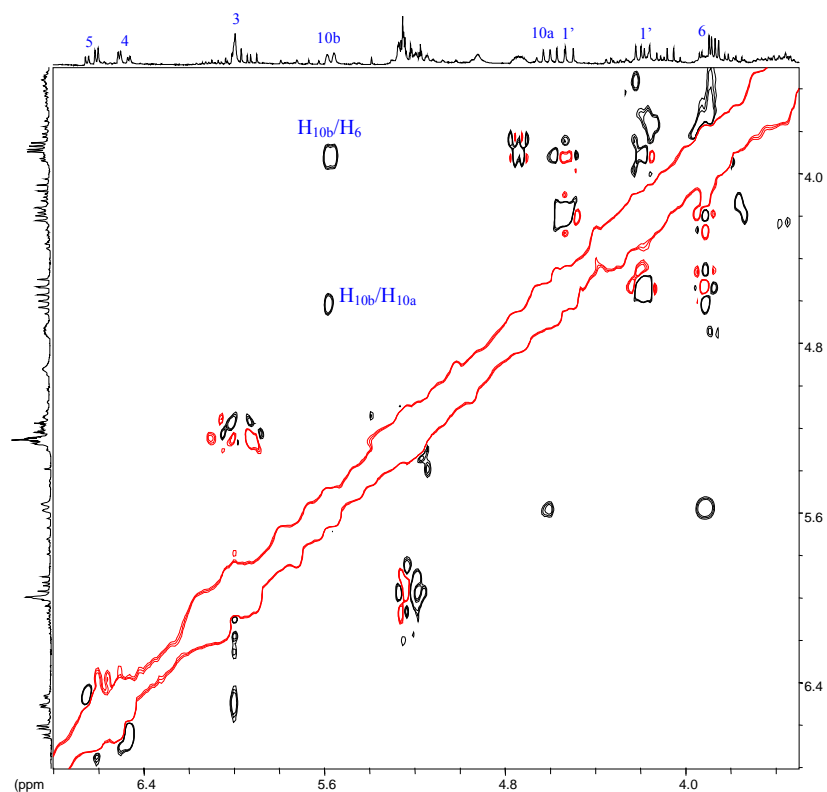


Figura 33: Espectro NOESY (250 MHz, CDCl_3) del isómero A de **94**

En este espectro sólo vemos una señal que podría, por comparación con experimentos análogos con los otros isómeros, aportar información sobre la estereoquímica relativa de los centros estereogénicos C_6 , C_{10a} y C_{10b} . El efecto NOE observado entre las señales de los protones H_{10b} y H_6 podría indicar que estos átomos se encuentran en la misma cara de la molécula, lo cual supondría que la configuración absoluta del centro C_{10b} debe ser “*R*”, hecho que está de acuerdo con lo expuesto anteriormente. También se ve una señal de efecto NOE entre los protones H_{10a} y H_{10b} , pero esta señal, siendo átomos vicinales, no aporta información nueva.

Sobre el hidrógeno de la posición 10a no se observa en ninguno de los casos efectos NOE que puedan utilizarse de manera concluyente para la elucidación de la configuración relativa de este centro. Un posible indicio para determinarla podrían ser los valores de las constantes de acoplamiento entre los hidrógenos H_{10a} y H_{10b} (Tabla 3).

Tabla 3: Constantes de acoplamiento entre H_{10a} y H_{10b} para los diferentes isómeros de **94**.

Isómero	J _{10a/10b} (Hz)
A	7.5
B	8.2
C	10.2
D	9.7

Si se comparan, vemos que en dos casos (isómeros A y B) el valor es de aproximadamente 8 Hz mientras que en la otra pareja de isómeros (C y D) el valor es, para ambos, de aproximadamente 10 Hz.

Se llevaron a cabo cálculos de los diferentes isómeros utilizando el programa PC Spartan Pro para estimar los valores de constante de acoplamiento en función de la disposición relativa de estos átomos. Aunque la molécula es compleja, el hecho de contener en su estructura tres anillos fusionados simplifica el proceso de cálculo.

En primer lugar se calculó la distribución de conformeros para cada estructura utilizando mecánica molecular (MMFF). Una vez obtenidos los diferentes conformeros, para cada una de las estructuras se escogieron, entre los de menor energía, aquellos que presentaban diferencias significativas en su geometría. Cabe destacar que, en todos los isómeros, las conformaciones poseían aproximadamente la misma disposición del núcleo tricíclico, variando únicamente la colocación del grupo sililoximetil. Con los conformeros escogidos, se realizó un cálculo utilizando un método semiempírico, para optimizar su geometría.

Según los resultados de estos cálculos, de encontrarse los hidrógenos de las posiciones 10a y 10b en *trans*, su disposición es prácticamente antiperiplanar (ángulo diedro de 165° - 175°) y se esperaría un valor de la constante de acoplamiento mayor que cuando estos hidrógenos se encuentren en *cis*, ya que, aunque en estos casos el sistema no parece tan rígido, los ángulos que se obtienen son de valores entre 20° y 35°.

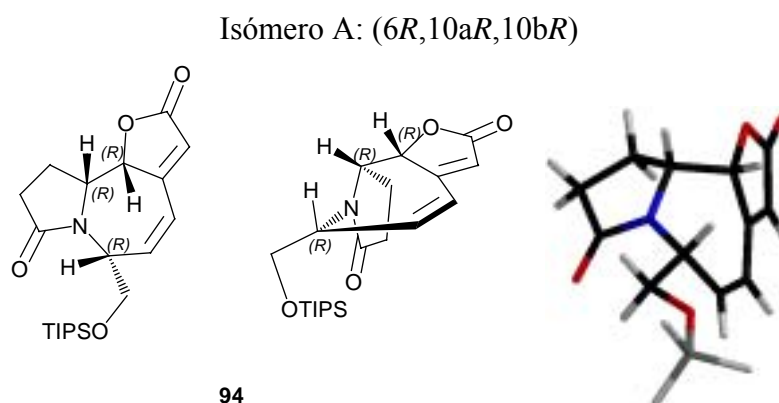
Con todos estos datos, la estereoquímica de cada isómero queda asignada como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Configuración de los centros asimétricos de los diferentes estereoisómeros de la estructura **94**.

Isómero	C ₆	C _{10a}	C _{10b}
A	R	R	R
B	R	S	S
C	R	S	R
D	R	R	S

En el caso del isómero D, el efecto NOE observado entre los átomos H_{10a} y H_{10b} no era, *a priori*, esperable ya que estos átomos se colocarían en *antiperiplanar*. Sin embargo, según los resultados obtenidos en los cálculos teóricos, se pudo estimar que la distancia entre estos protones era similar a la existente entre otras parejas que también presentaban efecto NOE en este estereoisómero: $\text{dist}(\text{H}_{10a}\text{-H}_{10b}) \approx 3.1 \text{ \AA}$; $\text{dist}(\text{H}_{10}\text{-H}_{10b}) \approx 2.7$ y 3.9 \AA ; $\text{dist}(\text{H}_1\text{-H}_{10b}) \approx 3.7$ y 3.9 \AA . Todas ellas son relativamente grandes, lo que podría explicar que estos efectos sean de baja intensidad.

En la Figura 34 se muestra gráficamente una estructura representante de cada isómero.



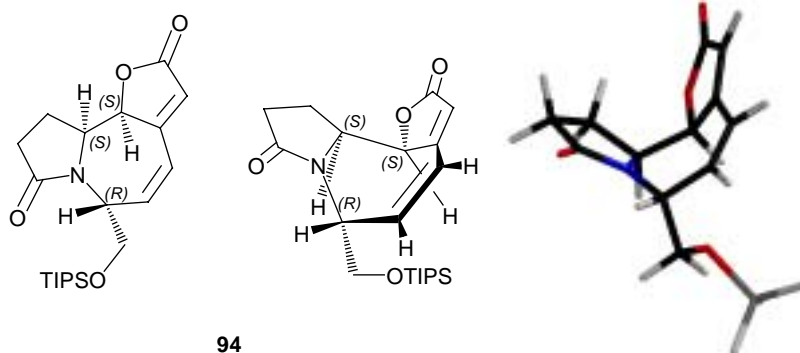
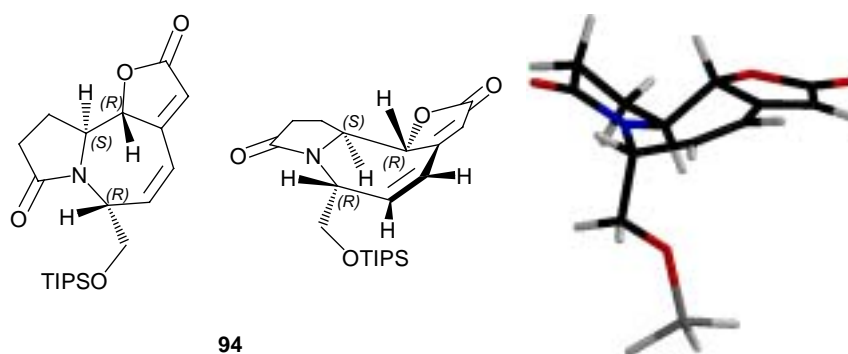
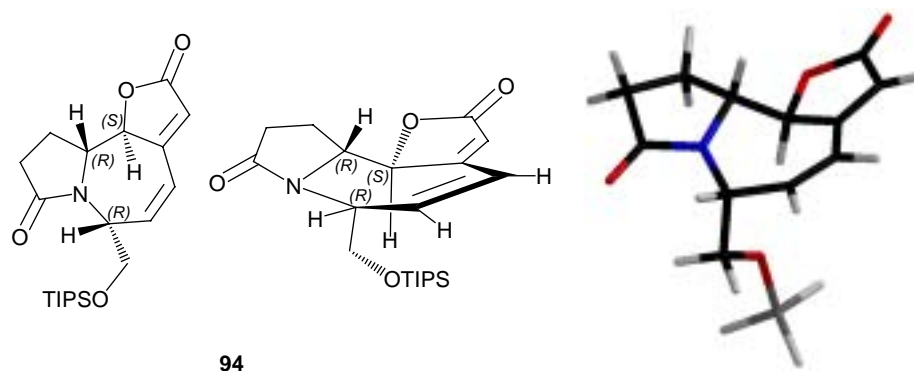
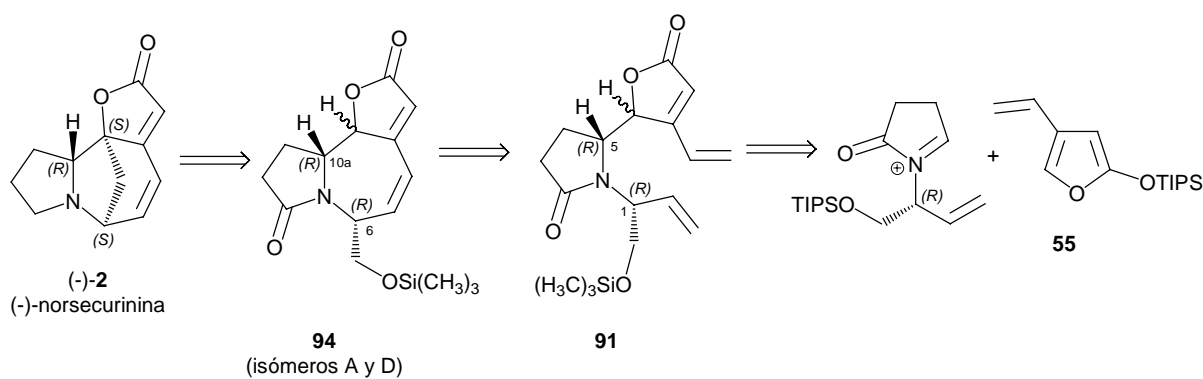
Isómero B: (6*R*,10a*S*,10b*S*)Isómero C: (6*R*,10a*S*,10b*R*)Isómero D: (6*R*,10a*R*,10b*S*)

Figura 34: Representación de la geometría calculada para los conformeros de los diferentes estereoisómeros de **94**⁹³

⁹³ Para simplificar el dibujo, se han eliminado los sustituyentes ⁱPr del átomo de silicio.

Para obtener el compuesto objetivo (-)-norsecurinina, (-)-**2**, (Esquema 65), es necesario obtener los isómeros de **94** con configuración 6*R*, 10a*R* (independientemente de la configuración del centro 10a, que será forzada en la etapa de ciclación). Éstos se corresponderían con los estereoisómeros A y D de dicho compuesto, que se obtienen como productos mayoritarios en la reacción de metátesis.

Por otra parte, teniendo en cuenta que en la reacción de metátesis no se afectan los centros estereogénicos y que se ha comprobado que el isómero A de **94** proviene del estereoisómero mayoritario obtenido en la adición de Mannich vinílica, podemos concluir que en esta última reacción predomina el ataque a la cara *si* del catión iminio intermedio.



Esquema 65: Correlación de los centros estereogénicos entre el alcaloide objetivo, (-)-**2**, y los compuestos **94** y **91**