



Universitat Autònoma de Barcelona

**Aproximación estereoselectiva a alcaloides de  
*Stemona basada en nitronas. En ruta hacia (-)-stenina***



**Eva Casas Arce  
Bellaterra, Abril 2005**

Memoria presentada para aspirar al grado de  
Doctor en Química por Eva Casas Arce

Eva Casas Arce

Visto Bueno

Dr. Ramon Alibés i Arqués

Dra. Marta Figueredo i Galimany

Bellaterra, Abril de 2005

*A mi familia*

La presente Tesis Doctoral se ha realizado en la Unidad de Química Orgánica del Departamento de Química de la *Universitat Autònoma de Barcelona* bajo la dirección de la Dra. Marta Figueredo i Galimany y el Dr. Ramon Alibés i Arqués.

Quisiera agradecer al Dr. Font el haberme dado la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación y haber podido aprender de su experiencia durante todo este tiempo. A la Dra. Marta Figueredo quisiera agradecerle su disponibilidad y eficiencia, pero sobretodo el montón de charlas científicas que hemos compartido, que sin duda han ido forjando mis valores como investigadora. Quisiera también agradecer al Dr. Ramon Alibés su participación en este proyecto, tanto en sus aportaciones en las discusiones químicas como en las pinceladas de humor, siempre un tanto irónico, con que ha sabido colorear el día a día. Quisiera también extender mi agradecimiento al Dr. Pere de March, por estar dispuesto a ayudar siempre que ha sido necesario.

Me gustaría destacar la colaboración del personal del *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear*, del *Servei d'Anàlisi Química* y del *Servei de Difracció de Raigs-X*, que me han tendido la mano en varias ocasiones.

También quisiera agradecer al Prof. Ben L. Feringa y al Prof. Adri Minnaard de la *University of Groningen* (Holanda) la oportunidad que me ofrecieron de formar parte de su grupo de investigación durante tres meses, que supuso para mí un interesante descubrimiento de nuevas posibilidades. Por supuesto, quedará para siempre en mi recuerdo el montón de gente que tuve la oportunidad de conocer allí y que, sin deberme nada, me lo ofrecieron todo.

A lo largo de estos años, las posibilidades que plantea la investigación científica han ido despertando en mí una creciente curiosidad y motivación, que espero poder continuar desarrollando más allá de las líneas de esta memoria.

Además del enriquecimiento científico que estos años han supuesto, resultará imposible olvidar las intensas experiencias personales que le han acompañado. A todas aquellas personas que han caminado conmigo durante este tiempo, que han sido cómplices cada día y me han llevado a descubrir, compartir, sentir... intentando traer calma a mi inquietud y en ocasiones hacer reír a la tristeza; a todos ellos, quisiera dejarles aquí constar mi más sincero agradecimiento.

Quisiera por último hacer una mención especial a mis padres, que han supuesto un apoyo incondicional en todo momento, y al resto de mi familia, que, aunque desafortunadamente la distancia nos mantenga separados, siempre han conseguido hacerme llegar de todas maneras su cariño.

## I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1. Alcaloides de <i>Stemona</i> . Origen y propiedades .....	3
2. Precedentes sintéticos .....	8
3. Análisis retrosintético .....	18
4. Objetivos .....	23

## II. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Primer objetivo: Estudio de obtención de la nitrona **4** mediante catálisis asimétrica

1. Consideraciones previas .....	27
2. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar .....	27
3. Uso de ácidos de Lewis en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar .....	33
3.1. Consideraciones generales .....	33
3.2. Reacción 1,3-dipolar entre nitronas y olefinas pobres en electrones .....	34
3.3. Reacción 1,3-dipolar entre nitronas y olefinas ricas en electrones .....	35
3.4. Reacción 1,3-dipolar entre nitronas y olefinas no activadas .....	37
4. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona <b>1</b> y el alcohol alílico en ausencia de ácidos de Lewis .....	38
5. Oxidación de la isoxazolidina <i>trans</i> - <b>3</b> .....	41
6. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona <b>1</b> y el alcohol alílico en presencia de ácidos de Lewis .....	42
6.1. En presencia de especies de boro .....	42
6.1.1. En presencia de catecol borano .....	42
6.1.2. En presencia de borano y dioles quirales .....	44
6.2. En presencia de especies de zinc .....	45
6.2.1. Utilizando Et <sub>2</sub> Zn .....	45
6.2.2. Utilizando Et <sub>2</sub> Zn y EtZnCl .....	45
6.2.3. Utilizando Et <sub>2</sub> Zn y EtZnCl y I <sub>2</sub> .....	49

## III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Segundo objetivo: Estudio dirigido a la síntesis de (-)-stenina

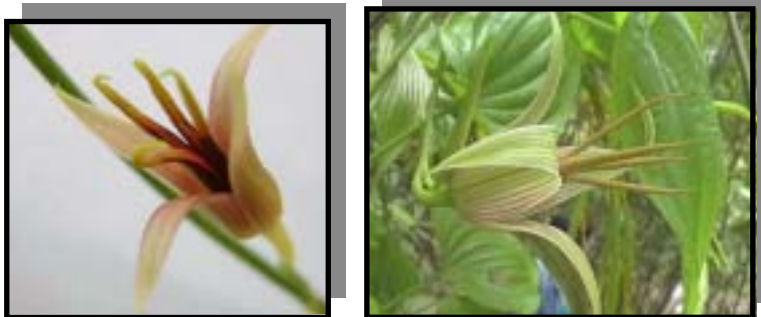
1. Análisis retrosintético .....	55
2. Síntesis de la nitrona <b>14</b> .....	55
2.1. Precedentes .....	55
2.2. Síntesis del <i>N</i> -óxido de (3 <i>S</i> )-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-pirrolina .....	58
3. Síntesis del esqueleto de 1-azabicyclo[5.3.0]decano .....	61
3.1. Síntesis de ( <i>E</i> )-2-hexenodioato de dimetilo, <b>15</b> .....	61

3.2. Cicloadición entre la nitrona <b>14</b> y la olefina <b>15</b> .....	62
3.3. Síntesis de la lactama <b>31</b> .....	64
3.4. Cambio del grupo protector sobre la isoxazolidina <b>29</b> .....	65
3.5. Síntesis de la lactama <b>35</b> .....	68
3.6. Reacción de desoxigenación de la lactama <b>35</b> .....	69
4. Introducción del anillo de lactona .....	71
4.1. Intentos de adición de la lactona <b>38</b> al éster <b>37</b> .....	71
4.2. Intentos de reducción del éster <b>37</b> a aldehído .....	72
4.3. Intentos de adición de la lactona <b>38</b> al aldehído <b>41</b> .....	75
5. Intentos de ciclación radicalaria .....	79
5.1. Aspectos generales sobre reacciones radicalarias de ciclación .....	79
5.2. Síntesis de un derivado de <b>44</b> adecuado para ensayar la reacción de ciclación radicalaria ....	82
5.3. Intentos de protección del alcohol <b>44</b> .....	85
5.4. Síntesis de un derivado de <b>51</b> adecuado para ensayar la reacción de ciclación radicalaria ....	87
5.5. Intentos de ciclación radicalaria a partir de <b>54</b> .....	91
5.6. Intentos de obtención de un haluro a partir de <b>53</b> .....	92
5.7. Intentos de obtención de la enamida <b>55</b> .....	94
5.8. Ensayos de transformaciones sobre el grupo hidroxilo de <b>44</b> .....	97
5.9. Síntesis de un derivado de <b>53</b> adecuado para ensayar la reacción de ciclación radicalaria e intentos de ciclación a partir de él .....	102
<b>IV. RESUMEN</b> .....	111
<b>V. PARTE EXPERIMENTAL</b>	
Observaciones generales .....	117
1. Estudio de obtención de la nitrona <b>4</b> mediante catálisis asimétrica .....	119
1.1. Síntesis del <i>N</i> -óxido de 1-pirrolina, <b>1</b> .....	119
1.2. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona <b>1</b> y el alcohol alílico en ausencia de ácidos de Lewis .....	119
1.3. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona <b>1</b> y el alcohol alílico en presencia de ácidos de Lewis .....	120
1.3.1. En presencia de especies de boro .....	120
1.3.1.1. En presencia de catecol borano, <b>5</b> .....	120
1.3.1.2. En presencia de borano y dioles quirales .....	121
1.3.2. En presencia de especies de zinc .....	123
1.3.2.1. Utilizando Et <sub>2</sub> Zn .....	123
1.3.2.2. Utilizando Et <sub>2</sub> Zn y EtZnCl .....	124
1.3.2.3. Utilizando Et <sub>2</sub> Zn, EtZnCl y I <sub>2</sub> .....	126

1.4. Reacción de oxidación de <i>trans</i> - <b>3</b> .....	127
2. Estudio dirigido a la síntesis de (-)-stenina .....	128
2.1. Síntesis del <i>N</i> -óxido de (3 <i>S</i> )-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-pirrolina, <b>14</b> .....	128
2.1.1. Síntesis de (2 <i>S</i> )-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)malato de dimetilo, <b>17</b> .....	128
2.1.2. Síntesis de (2 <i>S</i> )-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)butano-1,4-diol, <b>18</b> .....	128
2.1.3. Síntesis de metansulfonato de (2 <i>S</i> )-4-metansulfoniloxi- 2-(tetrahidropiran-2-iloxi)butilo, <b>19</b> .....	129
2.1.4. Síntesis de (3 <i>S</i> )-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)pirrolidin-1-ol, <b>20</b> .....	130
2.1.5. Síntesis de <i>N</i> -óxido de (3 <i>S</i> )-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-pirrolina, <b>14</b> .....	131
2.2. Síntesis del esqueleto de 1-azabicyclo[5.3.0]decano .....	132
2.2.1. Síntesis de ( <i>E</i> )-2-hexenodioato de dimetilo, <b>15</b> .....	132
2.2.2. Síntesis de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> )-2-(2-metoxicarboniletil)-4-(tetrahidropiran-2- iloxi)hexahidropirrol[1,2- <i>b</i> ]isoxazol-3-carboxilato de metilo, <b>29</b> .....	133
2.2.3. Síntesis de (5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )-5-hidroxi-2-oxo-8-(tetrahidropiran-2-iloxi)- 1-azabicyclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, <b>31</b> .....	134
2.2.4. Síntesis de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> )-4-hidroxi-2-(2-metoxicarboniletil) hexahidropirrol[1,2- <i>b</i> ]isoxazol-3-carboxilato de metilo, <b>32</b> .....	135
2.2.5. Síntesis de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> )-2-(2-metoxicarboniletil)-4- (triisopropilsililoxi)hexahidropirrol[1,2- <i>b</i> ]isoxazol-3-carboxilato de metilo, <b>33</b> .....	136
2.2.6. Síntesis de (5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )-5-hidroxi-2-oxo-8-(triisopropilsililoxi)- 1-azabicyclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, <b>35</b> .....	137
2.2.7. Síntesis de (6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )-2-oxo-8-(triisopropilsililoxi)- 1-azabicyclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, <b>37</b> .....	138
2.3. Introducción del anillo de lactona .....	140
2.3.1. Intentos de adición del anillo de lactona al éster <b>37</b> .....	140
2.3.2. Intentos de reducción del éster <b>37</b> a aldehído .....	141
2.3.2.1. Intentos de reducción directa .....	141
2.3.2.2. Síntesis de (6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )-6-hidroximetil-8- (triisopropilsililoxi)-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, <b>41</b> .....	142
2.3.2.3. Síntesis de (6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )-2-oxo-8-(triisopropilsililoxi)- 1-azabicyclo[5.3.0]decan-6-carbaldehído, <b>39</b> .....	144
2.3.3. Intentos de adición del anillo de lactona al aldehído <b>39</b> .....	145
2.3.3.1. Síntesis de 2-(triisopropilsililoxi)-3-metilfurano, <b>42</b> .....	145
2.3.3.2. Intentos de adición de <b>42</b> sobre al aldehído <b>39</b> .....	145
2.3.3.3. Síntesis de (6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )-6-{(1 <i>S</i> )-hidroxi-[(2 <i>R</i> )-4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran- 2-il]metil}-8-(triisopropilsililoxi)-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, <b>44</b> .....	146
2.4. Intentos de ciclación radicalaria .....	148
2.4.1. Síntesis de (6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )-8-hidroxi-6-{(1 <i>S</i> )-hidroxi-[(2 <i>R</i> )-4-metil-	

5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il]metil}-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, <b>46</b> .....	148
<b>2.4.2.</b> Síntesis de (6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )-6-{(1 <i>S</i> )-hidroxi-[(2 <i>R</i> )-4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il]metil}-8-imidazoliltiocarboniloxi-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, <b>47</b> .....	149
<b>2.4.3.</b> Intentos de protección del alcohol <b>44</b> .....	151
<b>2.4.4.</b> Síntesis de (6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )-6-{(1 <i>S</i> )-metoximetoxi-[(2 <i>R</i> )-4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il]metil}-8-triisopropilsililoxi-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, <b>51</b> .....	153
<b>2.4.5.</b> Intentos de desililación en <b>51</b> .....	155
<b>2.4.6.</b> Síntesis de (6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )-8-hidroxi-6-{(1 <i>S</i> )-metoximetoxi-[(2 <i>R</i> )-4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il]metil}-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, <b>53</b> .....	156
<b>2.4.7.</b> Síntesis de (6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )-8-imidazoliltiocarboniloxi-6-{(1 <i>S</i> )-metoximetoxi-[(2 <i>R</i> )-4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il]metil}-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, <b>54</b> .....	157
<b>2.4.8.</b> Intentos de ciclación radicalaria a partir de <b>54</b> .....	158
<b>2.4.9.</b> Intentos de obtención de un haluro a partir de <b>53</b> .....	160
<b>2.4.9.1.</b> Intentos de sustitución del grupo hidroxilo por haluro .....	160
<b>2.4.9.2.</b> Síntesis de (6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )-8-mesiloxi-6-{(1 <i>S</i> )-metoximetoxi-[(2 <i>R</i> )-4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il]metil}-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, <b>56</b> .....	161
<b>2.4.9.3.</b> Intentos de sustitución del mesilato por haluro .....	161
<b>2.4.10.</b> Intentos de obtención de la enamida <b>55</b> .....	162
<b>2.4.10.1.</b> A partir de <b>53</b> .....	162
<b>2.4.10.2.</b> A partir de <b>56</b> .....	163
<b>2.4.11.</b> Ensayos de transformaciones sobre el grupo hidroxilo de <b>44</b> .....	164
<b>2.4.11.1.</b> Intentos de mesilación .....	164
<b>2.4.11.2.</b> Intentos de inversión del alcohol .....	164
<b>2.4.11.3.</b> Intentos de alilación .....	165
<b>2.4.11.4.</b> Intentos de oxidación .....	165
<b>2.4.12.</b> Síntesis de (6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )-8-(4-fluorofeniloxtiocarboniloxi-6-{(1 <i>S</i> )-metoximetoxi-[(2 <i>R</i> )-4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il]metil}-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, <b>61</b> .....	168
<b>2.4.13.</b> Intentos de ciclación radicalaria a partir de <b>61</b> .....	169
<b>VI. ÍNDICE DE FÓRMULAS</b> .....	175
<b>VII. APÉNDICE DE ESPECTROS</b> .....	181



*Stemona sessilifolia**Stemona tuberosa*

## I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

### 1. ALCALOIDES DE *STEMONA*. ORIGEN Y PROPIEDADES

A lo largo de la historia, la medicina tradicional ha ido adquiriendo un importante prestigio debido al conocimiento de una gran cantidad de plantas medicinales cuyo uso resulta eficaz para el tratamiento de diferentes trastornos. Las distintas actividades biológicas que muestran estas plantas han motivado el interés por aislar sus principios activos y desarrollar de este modo nuevos fármacos. En este contexto, resulta un importante reto para los químicos conseguir la síntesis total de estos principios activos para contribuir en su posible aplicación en la medicina moderna.

Son un ejemplo las plantas de la familia *Stemonaceae*, que han sido utilizadas ampliamente en la medicina tradicional de China y Japón para el tratamiento de enfermedades respiratorias, como la bronquitis y la tuberculosis, así como contra enfermedades parasitarias, como la helmintiasis (parásitos intestinales).<sup>1</sup>

Esta familia de plantas se subdivide en tres géneros: *Stemona*, que comprende 34 especies localizadas en Asia y Australia, *Croomina*, que comprende 3 especies localizadas en Norte América y Japón, y *Stichoneuron*, que comprende 2 especies localizadas en el oeste de Asia. De todos ellos, el género de *Stemona* es el más representativo. A su vez, podemos encontrar distintas especies pertenecientes a dicho género, entre las que cabe destacar *Stemona japonica*, *Stemona tuberosa* y *Stemona sessilifolia*. De hecho, existen mezclas de raíces secas de estas especies, comercializadas bajo el nombre de Bai bu, y su uso a modo de infusión es una práctica muy extendida dentro de la medicina oriental.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> (a) Götz, M.; Edwards, O. E. en *Alkaloids*; Manske, R. H. F., Ed.; Academic Press: New York, 1967; Vol 9, pp 545-551. (b) Götz, M.; Strunz, G. M. en *Alkaloids*; Wiesner, K., Ed.; MTP International Review of Sciences, Organic Chemistry, Series One; Butterworths: London, 1973; Vol. 9, pp 143-160.

<sup>2</sup> En internet existe un elevado número de portales donde describen el uso y comercialización de productos que contienen extractos de estas plantas.

Ya en los años 50 aparece el primer estudio sobre la actividad medicinal de los extractos de plantas de esta familia, en concreto de la actividad antibacteriana frente la *Escherichia coli* y la *Staphylococcus aureus*, pero resultaron ser poco activos.<sup>3</sup> Diez años después se publica su importante actividad en el tratamiento de la tos ferina (enfermedad infecciosa producida por la bacteria *Bordetella pertussis*).<sup>4</sup> Posteriormente, se publica la aplicación farmacéutica de estos extractos como antimicóticos con acción fungicida frente distintas enfermedades de la piel, como la onicomicosis (inflamación de la matriz de la uña), la tricofitosis (enfermedad del cabello y la piel), la soriasis (dermatopatía crónica de origen desconocido), entre otras.<sup>5</sup>

La diversidad de actividades estudiadas se refleja en la aparición de un elevado número de patentes basadas en la utilización de extractos de algunas de estas plantas en una amplia gama de sectores, como insecticidas biodegradables para el control de plagas,<sup>6</sup> en la formulación de detergentes,<sup>7</sup> champús,<sup>8</sup> repelentes de insectos,<sup>9</sup> medicinas para el tratamiento del asma<sup>10</sup> y la tuberculosis,<sup>11</sup> entre otros.

A pesar de la extensa aplicación de los extractos de las hojas y las raíces de las plantas de *Stemonaceae*, los estudios sobre la actividad biológica específica de cada uno de los alcaloides presentes en estas plantas, conocidos como alcaloides de *Stemona*, son todavía escasos. De las más de 35 especies clasificadas hasta el momento, únicamente se han estudiado 13, la mayoría pertenecientes al género *Stemona*, y en ellas se han descubierto más de 70 alcaloides diferentes.

La tuberostemonina fue el primer alcaloide del que se realizaron ensayos biológicos,<sup>12</sup> encontrándose actividad contra los helmintos *Angiostrongylos cantonensis* (causante de la meningitis), *Dipylidium caninum* (parásito intestinal canino) y *Fasciola hepatica* (parásito que afecta a animales vertebrados herbívoros, como vacas, ovejas y cabras). A su vez, se ha constatado su actividad como inhibidor de la transmisión neuromuscular en los cangrejos, sistema considerado dentro de la neurofarmacia como modelo relevante para evaluar la viabilidad de posibles fármacos en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. La actividad insecticida de los alcaloides

---

<sup>3</sup> (a) Gaw, H. Z.; Wang, H. P. *Science* **1949**, *110*, 11-2. (b) Yang, H.-C.; Chang, H.-H., Weng, T.-C. *J. Formosan Med. Assoc.* **1953**, *52*, 109-12.

<sup>4</sup> Wang, K. W.; Wu, J. S. *Zhong Erke Z* **1960**, *11*, 143-4.

<sup>5</sup> Huang, Y.; Xie, S.; Zhang, Y. *Zhongcaoyao* **2001**, *32*, 127-8.

<sup>6</sup> (a) Liren, Z.; Yuebin, Z. CN 1054349 A 19910911. (b) Changan, W.; Zhaoming, W.; Na, L.; Xueling, R.; Bangai, Z. CN 1120890 A 19960424. (c) Jinfeng, G. CN 1176742 A 19980325. (d) Maoxuan, L.; Guangyu, Y. CN 1308871 A 20010822.

<sup>7</sup> Ahaoli, C. CN 1129733 A 19960828.

<sup>8</sup> (a) Xianliang, H. CN 1247893 A 20000322. (b) Xianliang, H. CN 1280176 A 20010117. (c) Xianliang, H. CN 280174 A 20010117. (d) Minkui, D.; Jihua, X.; Chengjing, W. CN 1301533 A 20010704.

<sup>9</sup> (a) Chunxu, C. CN 1094105 A 19941026. (b) Shuili, X. CN 1186604 A 19980708.

<sup>10</sup> Hongfen, L. WO 2002078723 A1 20021010.

<sup>11</sup> Junrui, M. CN 1265315 A 20000906.

<sup>12</sup> (a) Terada, M.; Sano, M.; Ishii, A. I.; Kino, H.; Fukushima, S.; Noro, T. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. **1982**, *79*, 93-103. (b) Shinozaki, H.; Ishida, M. *Brain Res*. **1985**, *334*, 33-40.

stemonina, stemospiroina y stemofolina también ha sido estudiada y se han encontrado resultados positivos contra la larva del *Bombix mori* (gusano de seda).<sup>13</sup> Neostemonina e isoprotostemonina presentan actividad contra la larva de *Spodoptera litura* (gusano gris del tabaco),<sup>14</sup> stemofolina y dos isómeros presentan actividad contra la larva de la *Plutella xylostella* (Palomilla Dorso Diamante),<sup>15</sup> didehidrostemofolina es eficaz contra la larva de *Spodoptera littoralis* (rosquilla negra)<sup>16</sup> y, finalmente, stemocurtisina, stemocurtisinol y oxiprotostemonina muestran actividad contra la larva del mosquito *Anopheles minimus*.<sup>17</sup>

Actualmente se conocen 76 alcaloides de *Stemona*. La estructura de 24 de ellos se ha establecido mediante difracción de rayos-X (tuberostemonina,<sup>18</sup> oxotuberostemonina,<sup>19</sup> stemonina,<sup>20</sup> protostemonina,<sup>21</sup> stemofolina,<sup>22</sup> stemonamina,<sup>23</sup> stemospiroina,<sup>24</sup> croomina,<sup>25</sup> tuberostemonona,<sup>26</sup> tuberostemoninol,<sup>27</sup> tuberostemoamida,<sup>27</sup> tuberostemonina LG,<sup>28</sup> protostemotina,<sup>29</sup> neotuberostemonol,<sup>30</sup> neotuberostemoninol,<sup>30</sup> stemocurtisina,<sup>31</sup> stemokerrin,<sup>32</sup> sessilifoliamida A,<sup>33</sup> 1',2'-didehidrostemofolina,<sup>34</sup> 2'-hidroxistemofolina,<sup>34</sup> y stemocurtisinol<sup>35</sup>), mientras que la elucidación

<sup>13</sup> Sakata, K.; Aoki, K.; Chang, C.-F.; Sakurai, A.; Tamura, S.; Murakoshi, S. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 457-63.

<sup>14</sup> Ye, Y.; Qin, G.-W.; Xu, R.-S. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1205-8.

<sup>15</sup> Jiwajinda, S.; Nobuhiro, H.; Watanabe, K.; Santisopasri, V.; Chuengsamarnyart, N.; Koshimizu, K.; Ohigashi, H. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 693-5.

<sup>16</sup> (a) Sekine, T.; Ikegami, F.; Fukasawa, N.; Kashiwagi, Y.; Aizawa, T.; Fuji, Y.; Ruangrunsi, N.; Murakoshi, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, *4*, 391-3. (b) Kaltenecker, E.; Brem, B.; Mereiter, K.; Kalchhauser, H.; Kählig, H.; Hofer, O.; Vajrodaya, S.; Greger, H. *Phytochemistry* **2003**, *63*, 803-16.

<sup>17</sup> Mungkornasawakul, P.; Pyne, S.; Jatisatienr, A.; Supyen, D.; Jatisatienr, C.; Lie, W.; Ung, A. T.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 675-7.

<sup>18</sup> Harada, H.; Irie, H.; Masaki, N.; Osaki, K.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 460-3.

<sup>19</sup> Huber, C. P.; Hall, S. R.; Maslen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4081.

<sup>20</sup> Koyama, H.; Oda, K. *J. Chem. Soc. (B)* **1970**, 1330-3.

<sup>21</sup> Irie, H.; Harada, H.; Ohno, K.; Mizutani, T.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 268-9.

<sup>22</sup> Irie, H.; Masaki, N.; Ohno, K.; Osaki, K.; Taga, T.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, *17*, 1066.

<sup>23</sup> Iizuka, H.; Irie, H.; Masaki, N.; Osaki, K.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 125-6.

<sup>24</sup> Sakata, K.; Aoki, K.; Chang, C.-F.; Sakurai, A.; Tamura, S.; Murakoshi, S. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 457-63.

<sup>25</sup> Noro, T.; Fukushima, S.; Ueno, A.; Miyase, T.; Iitaka, Y.; Saiki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1495-7.

<sup>26</sup> Lin, W.; Xu, R.-S.; Wang, R.; Mak, T. C. W. *J. Crystall. Spectrosc. Res.* **1991**, *21*, 189-94.

<sup>27</sup> Lin, W.-H.; Wang, L.; Quiao, L.; Cai, M. S. *Chin. Chem. Lett.* **1993**, *4*, 1067-70.

<sup>28</sup> También llamada stemonina LG y neotuberostemonina. Ngoan Dao, C.; Luger, P.; Thanh Ky, P.; Ngoc Kim, V.; Xuan Dung, N. *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1994**, *50*, 1612-5.

<sup>29</sup> Cong, X.; Zhao, H.; Guillaume, D.; Xu, G.; Lu, Y.; Zheng, Q. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 615-17.

<sup>30</sup> Jiang, R.-W.; Hon, P.-M.; But, P. P.-H.; Chung, H.-S.; Lin, G.; Ye, W.-C.; Mak, T. C. W. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6705-12.

<sup>31</sup> Mungkornasawakul, P.; Pyne, S. G.; Jatisatienr, A.; Supyen, D.; Lie, W.; Ung, A. T.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 980-2.

<sup>32</sup> Kaltenecker, E.; Brem, B.; Mereiter, K.; Kalchhauser, H.; Kählig, H.; Hofer, O.; Vajrodaya, S.; Greger, H. *Phytochemistry* **2003**, *63*, 803-816.

<sup>33</sup> Kakuta, D.; Hitotsuyanagi, Y.; Matsuura, N.; Fukaya, H.; Takeya, K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7779-86.

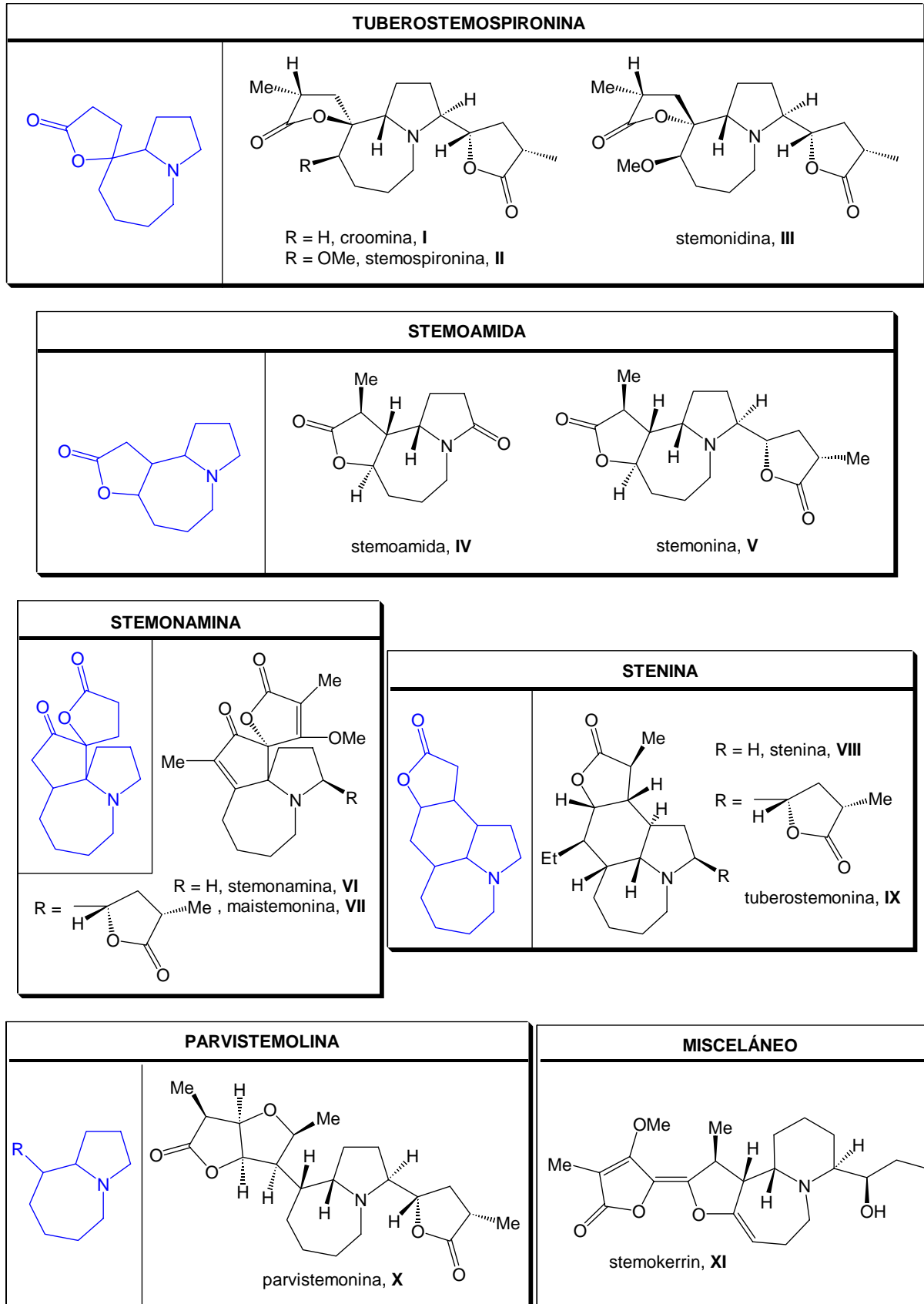
estructural del resto<sup>36</sup> se ha llevado a cabo por estudios de resonancia magnética nuclear mono- y bidimensionales, espectrometría de masas, espectroscopía IR, por derivatización química o mediante síntesis totales.

Hasta el momento, todos los alcaloides de *Stemona* aislados son compuestos policíclicos y la gran mayoría se caracteriza por incorporar en su estructura un núcleo de 1-azabicyclo[5.3.0]decano (Figura 1), así como uno o más anillos de  $\alpha$ -metil- $\gamma$ -butirolactona unidos al sistema azabicyclico, ya sea de forma espiránica, fusionada o como sustituyente del anillo de pirrolidina. Pilli y colaboradores los clasifican en seis grandes grupos,<sup>36</sup> cinco que contienen el núcleo de 1-azabicyclo[5.3.0]decano (Tuberostemospironina, Stemoamida, Stemonamina, Stenina y Parvistemolina) y un sexto grupo misceláneo que no presenta este núcleo básico. En la Figura 1 se representa la anterior clasificación con ejemplos de alcaloides significativos para cada grupo.

<sup>34</sup> Seger, C.; Mereiter, K.; Kaltenecker, E.; Pacher, T.; Greger, H.; Hofer, O. *Chemistry & Biodiversity* **2004**, *1*, 265-79. También llamada asparagamina A: ref 16a.

<sup>35</sup> Mungkornasawakul, P.; Pyne, S. G.; Jatisatienr, A.; Supyen, D.; Jatisatienr, C.; Lie, W.; Ung, A. T.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 675.

<sup>36</sup> **Stenina:** ref 18. **Isostemonamina:** ref 23. **Stemonacetal, stemonal y stemonona:** (a) Shienghong, D.; Donavanik, T.; Uaprasert, V.; Roengsumran, S.; Massy-Westropp, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *23*, 2015-18. **Stemonidina:** (b) Xu, R.-S.; Lu, Y.-J.; Chu, J.-H.; Iwashita, T.; Naoki, H.; Naya, Y.; Nakanishi, K. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2667-70. (c) He, X.; Lin, W.; Xu, R.-S. *Huaxue Xuebao* **1990**, *48*, 694-9. **Stemotinina y isostemotinina:** ref 36b. **Stemoninina:** (d) Cheng, D.; Guo, J.; Chu, T. T.; Röder, E. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 202-11. **Parvistemonina:** (e) Lin, W.; Yin, B.; Tang, Z.; Xu, R.-S.; Zhong, Q. *Huaxue Xuebao* **1990**, *48*, 811-4. **Oximaistemonina:** (f) Lin, W.; Ye, Y.; Xu, R.-S. *Chin. Chem. Lett.* **1991**, *2*, 369-70. **Parvistemoamida, parvistemolina, didehidroparvistemonina:** (g) Lin, W.; Xu, R.-S.; Zhong, Q. *Huaxue Xuebao* **1991**, *49*, 927-31. **Oxistemofolina y metoxistemofolina:** (h) Lin, W.; Xu, R.-S.; Zhong, Q. *Huaxue Xuebao* **1991**, *49*, 1034-7. **Tuberostemonol, stemoamida, didehidrotuberostemonina y tuberostemospironina:** (i) Lin, W.; Ye, Y.; Xu, R.-S. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 571-6. **Didehidroprotostemonina, isoprotostemonina, neostemonina y stemodiol:** (j) Ye, Y.; Xu, R.-S.; *Chin. Chem. Lett.* **1992**, *3*, 511. **Stemonamida e isostemonamida:** (k) Ye, Y.; Qin, G.-W.; Xu, R.-S. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 665-9. **Neotuberostemonina y bisdehidroneotuberostemonina:** (l) Ye, Y.; Qin, G.-W.; Xu, R.-S. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1201-3. **Bisdehidroneostemonina:** ref 14. **Tuberostemoenona, N-oxituberostemonina, isodidehidrotuberostemonina:** (m) Lin, W.; Fu, H. *J. Chin. Pharm. Sci.* **1999**, *8*, 1-7. **Tuberostemonina B, tuberostemonina C, bisdehidrotuberostemonina B, bisdehidrotuberostemonina C e isomaistemonina:** (n) Zou, C.; Fu, H.; Lei, H.; Li, J.; Lin, W. *J. Chin. Pharm. Sci.* **1999**, *8*, 185. **Didehidrocroomina, parvistemoninina y parvistemoninol:** (o) Pilli, R. A.; Ferreira de Oliveira, M. C. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117-27. **Didehidrostemonina:** (p) Zou, C.; Li, J.; Lei, H.; Fu, H.; Lin, W. *J. Chin. Pharm. Sci.* **2000**, *9*, 113-5. **Stemofolina (dos isómeros):** ref 15. **N-óxido de metoxistemokerrin, oxistemokerrin, N-óxido de oxistemokerrin, pridostenin, dehidroprotostemonina, oxiprotostemonina y stemocochinin:** ref 32. **Dehidro- $\alpha$ -tocoferol, dehidro- $\beta$ -tocoferol, dehidro- $\delta$ -tocoferol y dehidro- $\gamma$ -tocoferol:** (q) Brem, B.; Seger, C.; Pacher, T.; Hartl, M.; Hadacek, F.; Hofer, O.; Vajrodaya, S.; Greger, H. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2719-29.

Figura 1. Clasificación y ejemplos de alcaloides de *Stemonaceae*.

## 2. PRECEDENTES SINTÉTICOS

La compleja estructura que presentan los alcaloides de *Stemona* ha estimulado a los químicos sintéticos a diseñar distintas rutas que permitan alcanzar alguno de estos compuestos. Hasta el momento, se ha publicado un número significativo de trabajos relacionados con el intento de síntesis de estos alcaloides<sup>37</sup> y se han completado 23 síntesis totales,<sup>38</sup> de las cuales 11 llegan al alcaloide objetivo en forma enantiopura o con elevado exceso enantiomérico (Figura 2). Con todo, actualmente tan solo se han conseguido sintetizar 12 de los 76 alcaloides de *Stemona* conocidos y, considerando que la familia *Stemonaceae* comprende más de 30 especies y que la investigación

### <sup>37</sup> Aproximaciones sintéticas:

(a) Xiang, L.; Kozikowski, A. P. *Synlett* **1990**, 279-81. (b) Wipf, P.; Kim, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5477-80. (c) Beddoes, R. L.; Davies, M. P. H.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 538-40. (d) Martin, S. F.; Corbett, J. W. *Synthesis* **1992**, 55-7. (e) Morimoto, Y.; Nishida, K.; Hayashi, Y.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5773-6. (f) Morimoto, Y.; Iwahashi, M. *Synlett* **1995**, 1221-2. (g) Wipf, P.; Goldstein, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 739-42. (h) Rugby, J. H.; Laurent, S.; Cavezza, A.; Heeg, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5587-91. (i) Wipf, P.; Li, W. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4576-7. (j) Pearson, W. H.; Hutta, D. A.; Fang, W.-K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8326-32. (k) Pearson, W. H.; Walavalkar, R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5081-9. (l) Hinmnan, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7751-6. (m) Velázquez, F.; Olivo, H. F. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3175-8. (n) Lindsay, K. B.; Pyne, S. G. *Synlett* **2004**, 779-82. (o) Cid, P.; Closa, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Sanfeliu, E.; Soria, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 20, 4215-33.

### <sup>38</sup> Síntesis totales:

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

**(±)-Stenina:** (d) Chen, C.Y.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6236-40. (e) Chen, C.Y.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3840-9. (f) Ginn, J. D.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1515-7. (g) Golden, J. E.; Aubé, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4316-7.

**(-)-Stenina:** (h) Wipf, P.; Kim, Y.; Goldstein, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11106-12. (i) Morimoto, Y.; Iwahashi, M.; Nishida, K.; Hayashi, Y.; Shirahama, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 904-6. (j) Morimoto, Y.; Iwahashi, M.; Kinoshita, T.; Nishida, K. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4107-16.

**(±)-Stemoamida:** (k) Kohno, Y.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 2063-70. (l) Jacobi, P. A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3409-10. **(-)-Stemoamida:** (m) Williams, D. R.; Reddy, J. P.; Amato, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6417-20. (n) Kinoshita, A.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8356-7. (o) Kinoshita, A.; Mori, M. *Heterocycles* **1997**, 46, 287-91. (p) Jacobi, P. A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4295-303. (q) Gurjar, M. K.; Reddy, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 295-8. (r) Sibi, M. P.; Subramanian, T. *Synlett* **2004**, 1211-4.

**(±)-Isostemofolina:** (s) Kende, A. S.; Smalley, Jr T. L.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7431-2.

**(±)-Stemonamida and (±)-isostemonamida:** (t) Kende, A. S.; Hernando, J. I. M.; Milbank, J. B. *J. Org. Lett.* **2001**, 3, 2505-8. (u) Kende, A. S.; Hernando, J. I. M.; Milbank, J. B. *J. Tetrahedron* **2002**, 58, 61-74.

**(-)-Stemospironina:** (v) Williams, D. R.; Fromhold, M. G.; Earley, J. D. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2721-4.

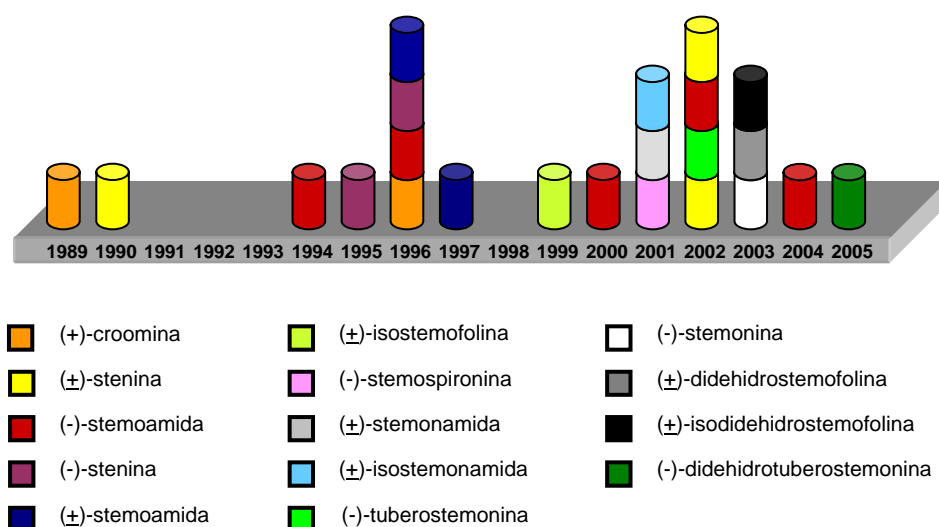
**(-)-Tuberostemonina:** (w) Wipf, P.; Rector, S. R.; Takahashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14848-9. (x) Wipf, P.; Spencer, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 225-235.

**(-)-Stemonina:** (y) Williams, D. R.; Shamim, K.; Reddy, J. P.; Amato, G. S.; Shaw, S. M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3361-4.

**(±)-Didehidrostemofolina (asparagina A) y (±)-isodidehidrostemofolina:** (z) Brüggemann, M.; McDonald, A. I.; Overman, L. E.; Rosen, M. D.; Schwink, L.; Scott, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15284-5.

**(-)-Didehidrotuberostemonina:** ref x.

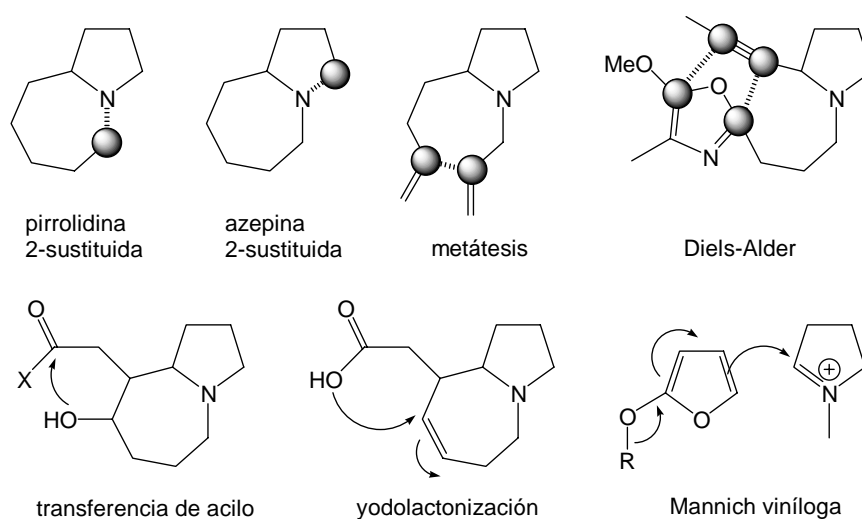
fitoquímica tan solo se ha realizado en 8 de ellas, es previsible que en el futuro se aislen nuevos alcaloides de *Stemona* y que se continúe progresando en sus síntesis totales.



**Figura 2.** Cronología de las síntesis totales de alcaloides de *Stemona*.

En las aproximaciones sintéticas descritas, para la formación del sistema de 1-azabiciclo[5.3.0]decano generalmente se utilizan reacciones de ciclación de pirrolidinas o azepinas 2-sustituidas convenientemente funcionalizadas (Figura 3). También se han descrito otras metodologías como la utilización de reacciones de metátesis intramolecular de olefinas, o la aplicación de reacciones tipo Diels-Alder seguidas de retro-Diels-Alder, que permiten además la construcción simultánea del anillo de lactona fusionado presente en algunos alcaloides.

Las lactonas generalmente se forman mediante procedimientos estándar de transferencia de acilo intramolecular, por reacciones de adición a olefinas del tipo yodolactonización, o bien mediante reacciones del tipo Mannich viníloga de un sililoxifurano (Figura 3).



**Figura 3:** Estrategias utilizadas para la construcción del sistema azabicíclico y las lactonas.

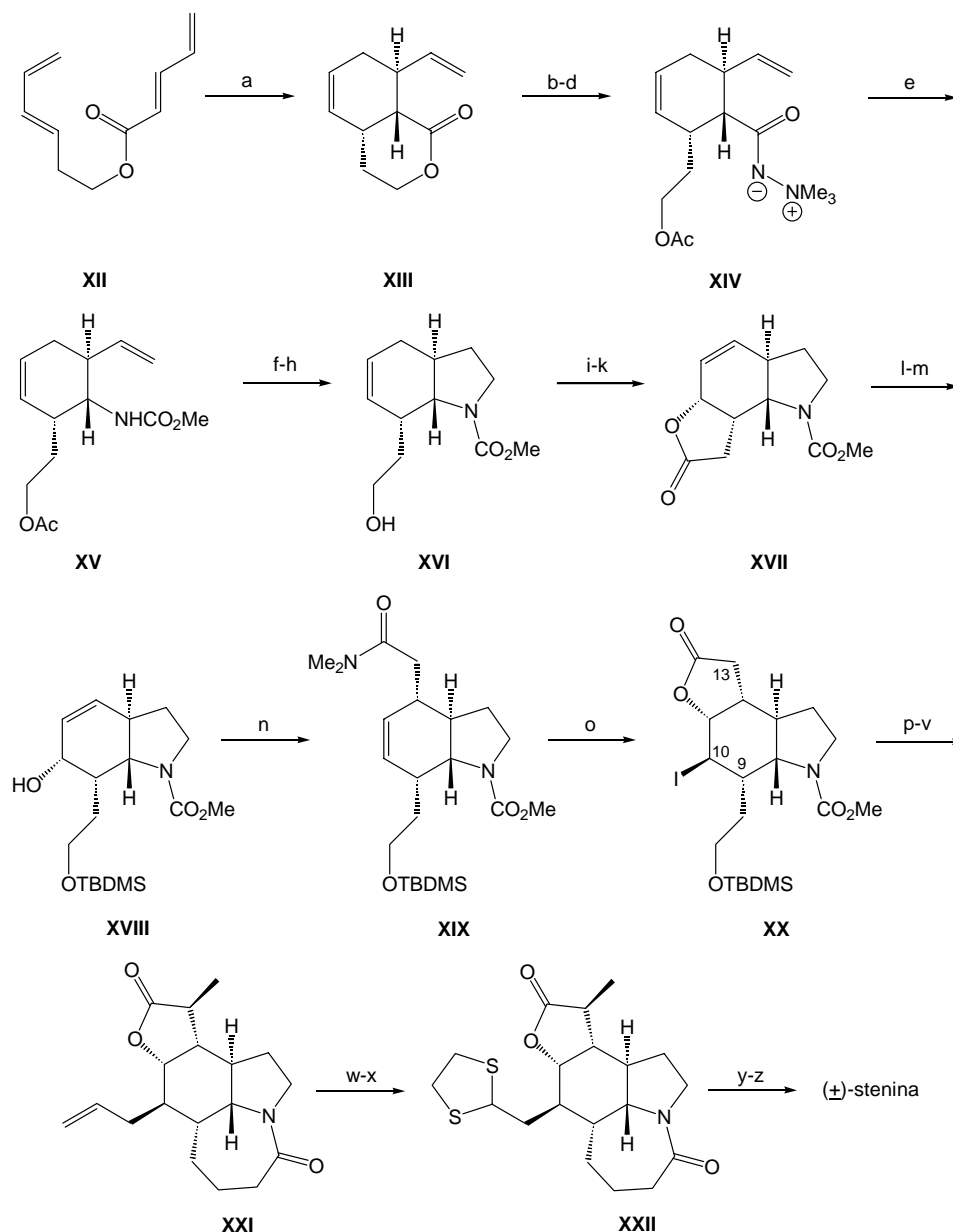
Debido a la elevada complejidad estructural de los alcaloides de *Stemona*, las síntesis descritas hasta la fecha son en su mayoría largas y muy complejas, por ello se sigue trabajando con el objetivo de mejorarlas.

Por motivos que ya se mostrarán más adelante, la mayor parte de esta tesis se centrará en intentar avanzar en la síntesis de (-)-stenina, **VIII**. Es por ello que se ha considerado oportuno en este punto describir de una forma detallada las síntesis existentes en la bibliografía de este alcaloide.

Hasta el momento se conocen cinco síntesis totales de stenina, de las cuales tres son en forma de racemato y dos acceden al alcaloide en forma enantiopura. A continuación, se resumen estas cinco aproximaciones, empezando por los racematos y dejando en último término las síntesis enantioselectivas.

La primera síntesis de stenina fue descrita por Chen y Hart en el año 1990, en un total de 25 pasos y con un rendimiento global del 5% (Esquema 1).<sup>38d,e</sup> Se inicia con una reacción de Diels-Alder intramolecular del tetraeno **XII**, que proporciona un único isómero. A continuación, se realizan las transformaciones necesarias sobre el derivado **XIII** obtenido para generar el intermedio **XIV**, que es el sustrato necesario para realizar una transposición de Curtius y acceder de este modo al carbamato **XV**. La hidroborcación seguida de oxidación del doble enlace presente en este derivado **XV**, posterior mesilación del alcohol resultante y tratamiento de este material con MeLi permiten el cierre del anillo de pirrolidina, llegando al derivado **XVI**. La oxidación del alcohol hasta ácido, seguida de una reacción de yodolactonización y posterior eliminación conducen al intermedio **XVII**, que por reducción de la lactona y silylación selectiva del alcohol primario lleva a **XVIII**. Este intermedio se somete a una transposición de Claisen-Eschenmoser para generar **XIX**, que, tras otra reacción de yodolactonización, permite llegar al intermedio avanzado **XX**, que ya contiene tres de los cuatro anillos presentes en el alcaloide final. La alilación de Hart en la posición 10 de este derivado, posterior metilación en la posición 13 y, finalmente, la homologación de la cadena lateral en la posición 9, seguida de la formación de la lactama conducen al derivado **XXI**, que ya contiene todos los anillos del esqueleto de la stenina. La oxidación de Lemieux-Johnson del grupo alilo y posterior reacción del aldehído resultante con 1,2-etanoditiol permiten el acceso al tioacetal **XXII**. Tras tratar la lactama con el reactivo de Lawesson y posteriormente desulfurar con Ni-Raney, se completa esta síntesis de la stenina en forma racémica.

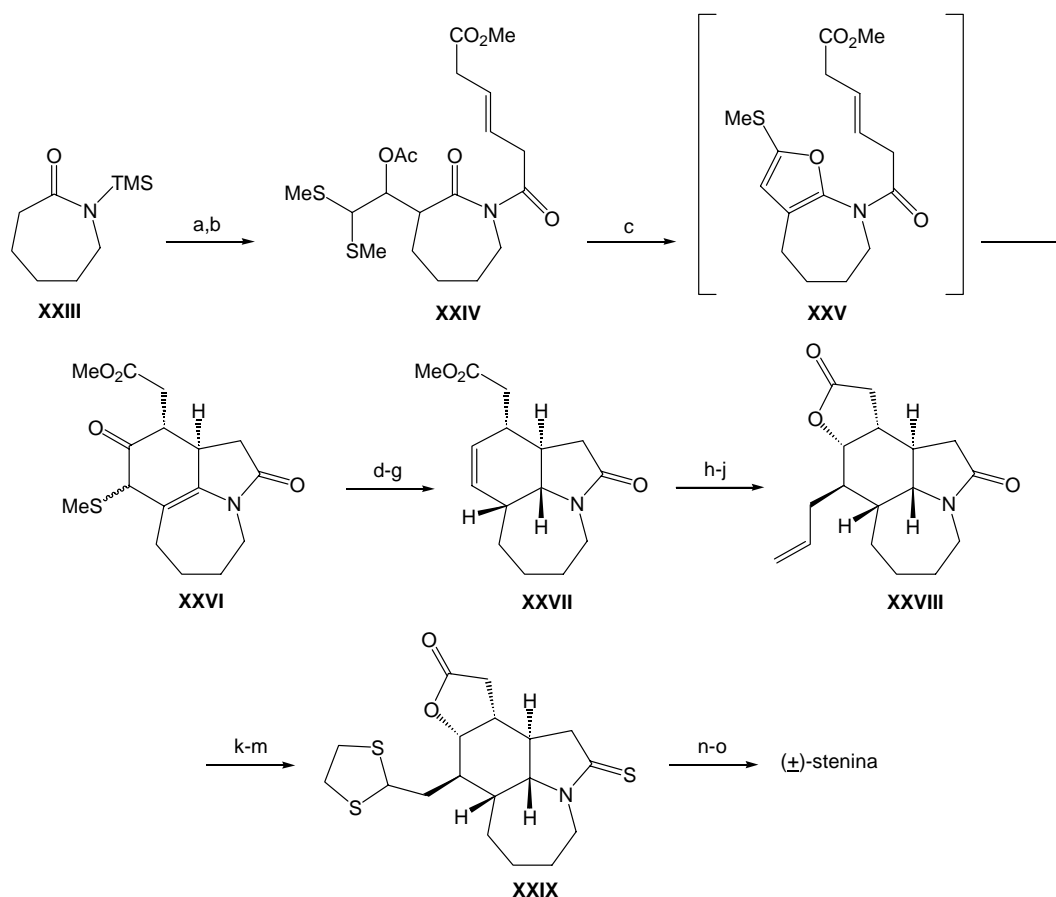




**Reactivos:** (a)  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $80\text{ }^\circ\text{C}$  (67%); (b)  $\text{H}_2\text{NNH}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}$ , reflujo (87%); (c)  $\text{MeI}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , reflujo (100%); (d)  $\text{AcCl}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{temp. amb.}$  (100%); (e) mesitileno, reflujo; después  $\text{MeOH}$  reflujo (94%); (f) 9-BBN, THF,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{ta}$ ; después  $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , ta (95%); (g)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{temp. amb.}$  (100%); (h)  $\text{MeLi}$ , THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{temp. amb.}$  (83%); (i) reactivo de Jones, acetona,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (83%); (j)  $\text{I}_2$ , THF- $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  ac.,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{temp. amb.}$  (95%); (k) DBU, tolueno, reflujo (98%); (l) 2-metilpropan-2-ol,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $50\text{ }^\circ\text{C}$  (100%); (m)  $\text{TBDMSCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMAP, temp. amb. (97%); (n)  $\text{MeC(OMe)}_2\text{NMe}_2$ , xilenos, reflujo (93%); (o)  $\text{I}_2$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$ , temp. amb. (75%); (p)  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{SnBu}_3$ , AIBN, benceno, reflujo (83%); (q)  $\text{LDA}$ ,  $\text{MeI}$ , THF, HMPA,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (87%); (r)  $\text{DMSO}$ ,  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , después  $\text{Et}_3\text{N}$  (99%); (s)  $\text{Ph}_3\text{P=CHCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , reflujo (91%); (t) Red-Al,  $\text{CuBr}$ , THF, butan-2-ol,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -20\text{ }^\circ\text{C}$  (85%); (u)  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , temp. amb. (94%); (v) mesitileno, reflujo (91%); (w)  $\text{OsO}_4$  (cat.),  $\text{NaIO}_4$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$ , temp. amb. (84%); (x)  $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ ,  $\text{SiO}_2\text{-SOCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temp. amb. (100%); (y)  $(p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{PS}_2)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temp. amb. (100%); (z) Ni-Raney W-2,  $\text{EtOH}$ , reflujo (80%).

**Esquema 1.** Síntesis de (+)-stenina por Chen y Hart (1990).<sup>38d,e</sup>

No encontramos otra síntesis de stenina racémica hasta el año 2002, en este caso descrita por Padwa y colaboradores. Esta nueva secuencia consta de 16 pasos, con un rendimiento global del 2.1% (Esquema 2).<sup>38f</sup>



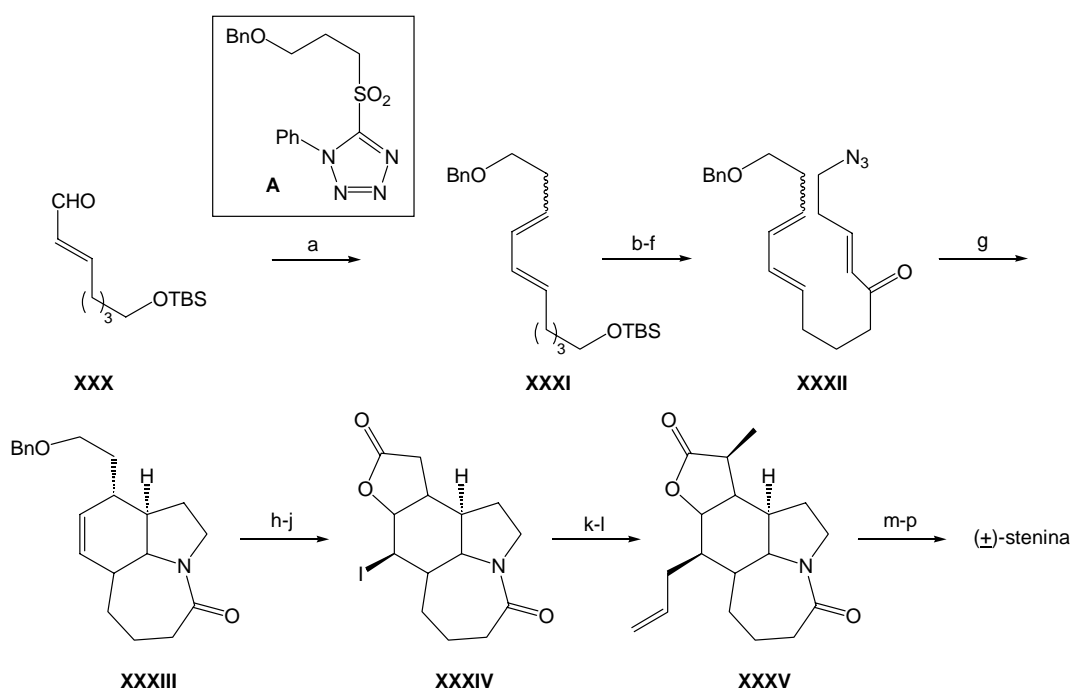
**Reactivos:** (a) LDA, (MeS)<sub>2</sub>CHCHO, THF, -78 °C; después, Ac<sub>2</sub>O, -78 °C → temp. amb. (80%); (b) MeO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>COCl, MS 4 Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb. (85%); (c) DMTSF, CH<sub>3</sub>CN, -40 °C (80%); (d) Ni-Raney W-2, EtOH, temp. amb. (95%); (e) NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, MeOH, 0 °C (77%); (f) H<sub>2</sub>, [Ir(cod)pir(PCy<sub>3</sub>)]PF<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb. (80 %); (g) MsCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; después, DBU, tolueno, reflujo (64%); (h) LiOH, THF, MeOH, 0 °C; después, llevar a pH 4 ; (i) I<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 0 °C (59%, 2 pasos); (j) CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>SnBu<sub>3</sub>, AIBN, benceno, reflujo (59%); (k) OsO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, temp. amb.; (l) HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -15 °C (50%, 2 pasos); (m) (p-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>PS<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb. (77%); (n) Ni-Raney W-2, EtOH, reflujo (93%); (o) LDA, HMPA, MeI, THF, -78 °C (65%).

**Esquema 2.** Síntesis de (±)-stenina por Padwa y colaboradores (2002).<sup>38f</sup>

Cabe destacar que ésta es la única aproximación en la que el anillo de azepina está presente desde el inicio de la síntesis, ya que en el resto de rutas este anillo se forma en los últimos estadios. Uno de los pasos clave de esta síntesis es una reacción de cicloadición de Diels-Alder intramolecular, que permite la formación del derivado **XXVI**, que ya posee tres de los cuatro anillos que contiene stenina. Para acceder a este intermedio, se parte de la caprolactama **XXIII** y se derivatiza convenientemente a **XXIV**, precursor del amidofurano **XXV**, que evoluciona de manera espontánea

hacia el aducto de Diels-Alder **XXVI**. A continuación, la eliminación del grupo tiometilo por reducción con Ni-Raney, posterior reducción del grupo carbonilo en condiciones de Luche, hidrogenación con el catalizador de Crabtree y deshidratación conducen al derivado **XXVII**. La hidrólisis del grupo éster, seguida de una reacción de yodolactonización, permite la formación de la lactona y, por tanto, se completa la estructura de cuatro anillos presente en el alcaloide. El sustituyente etilo del anillo de ciclohexano se introduce siguiendo idéntica metodología que en la síntesis anterior de Chen y Hart.

En el mismo año 2002, Golden y Aubé describen una síntesis formal de ( $\pm$ )-stenina en 12 etapas y con un rendimiento global del 12% (Esquema 3).<sup>38g</sup>



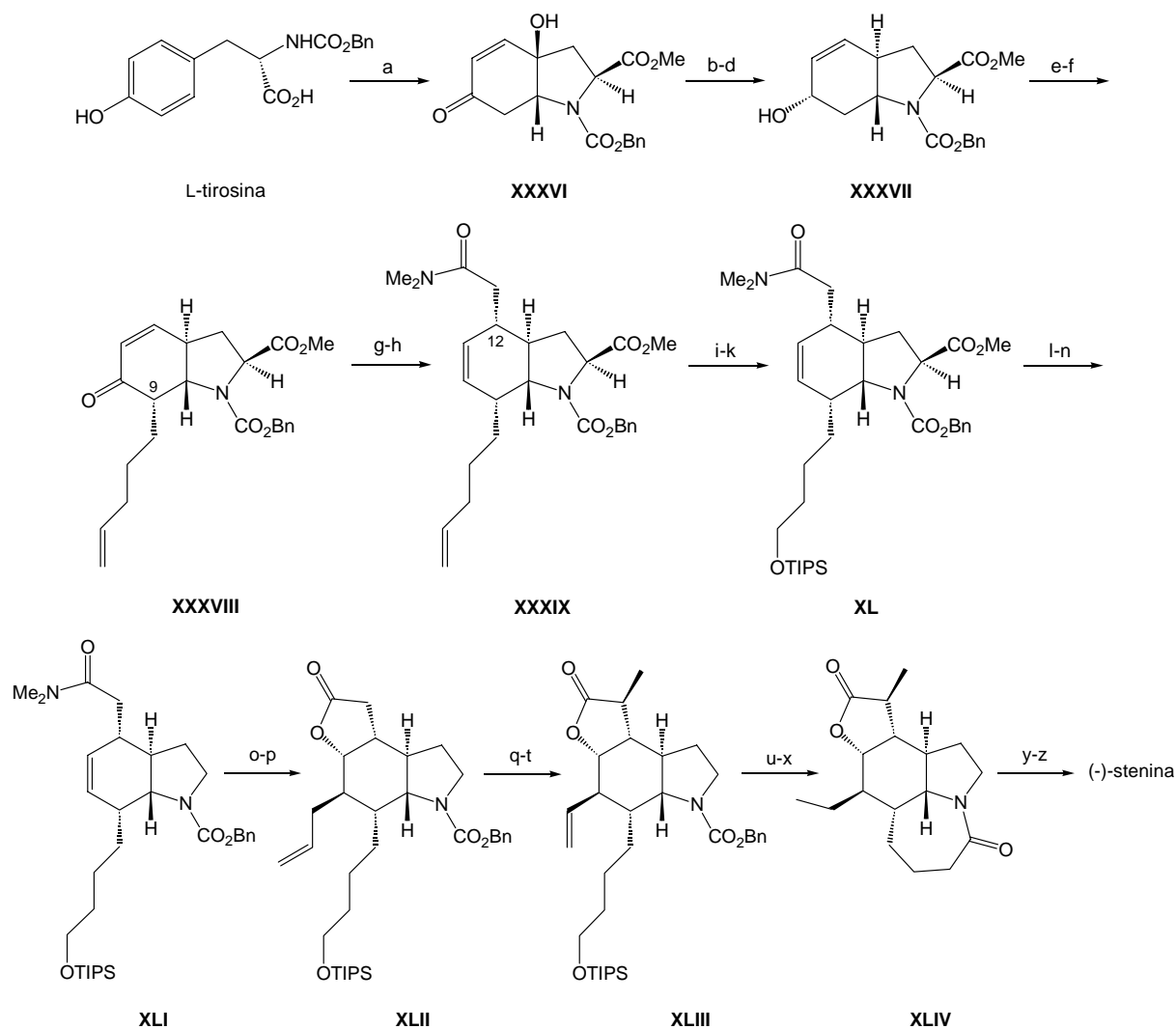
**Reactivos:** (a) **(A)**, LHMDS [bis(trimetilsilil)amiduro de litio], THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$   $\rightarrow$  temp. amb. (90%); (b) PPTS (*p*-toluensulfonato de piridinio), EtOH, temp. amb. (95%); (c)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; después,  $\text{NEt}_3$ ,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$   $\rightarrow$  temp. amb. (99%); (d)  $[(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2]\text{Li}$ , BuLi, THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$   $\rightarrow$   $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  (92%); (e) TPAP, NMO, MS 4 Å,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temp. amb. (75%); (f)  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$ , temp. amb. (85%); (g)  $\text{MeAlCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflujo (43%); (h) Na,  $\text{NH}_3$ , THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (99%); (i)  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , acetona,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$   $\rightarrow$  temp. amb.; (j)  $\text{I}_2$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , THF,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$   $\rightarrow$  temp. amb. (80%, 2 pasos); (k)  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SnBu}_3$ , AIBN, benceno, reflujo (93%); (l) LHMDS, MeI, THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (77%); (m-p) síntesis de Chen y Hart.<sup>38d,e</sup>

**Esquema 3.** Síntesis de ( $\pm$ )-stenina por Goleen y Aubé (2002).<sup>38g</sup>

Su estrategia sintética combina una reacción de Diels-Alder y una reacción de Schmidt, ambas intramoleculares, que permiten formar tres de los cuatro anillos presentes en el alcaloide sin aislar ningún intermedio (etapa g). La síntesis del precursor **XXXII**, necesario para llevar a cabo esta transformación en cadena, se inicia con un acoplamiento de Julia entre el aldehído **XXX** y una sulfona convenientemente funcionalizada (**A**). La desililación del intermedio **XXXI**, seguida de una oxidación de Swern, proporciona un aldehído que se hace reaccionar con dimetoxifosforilmetileno de litio. Se

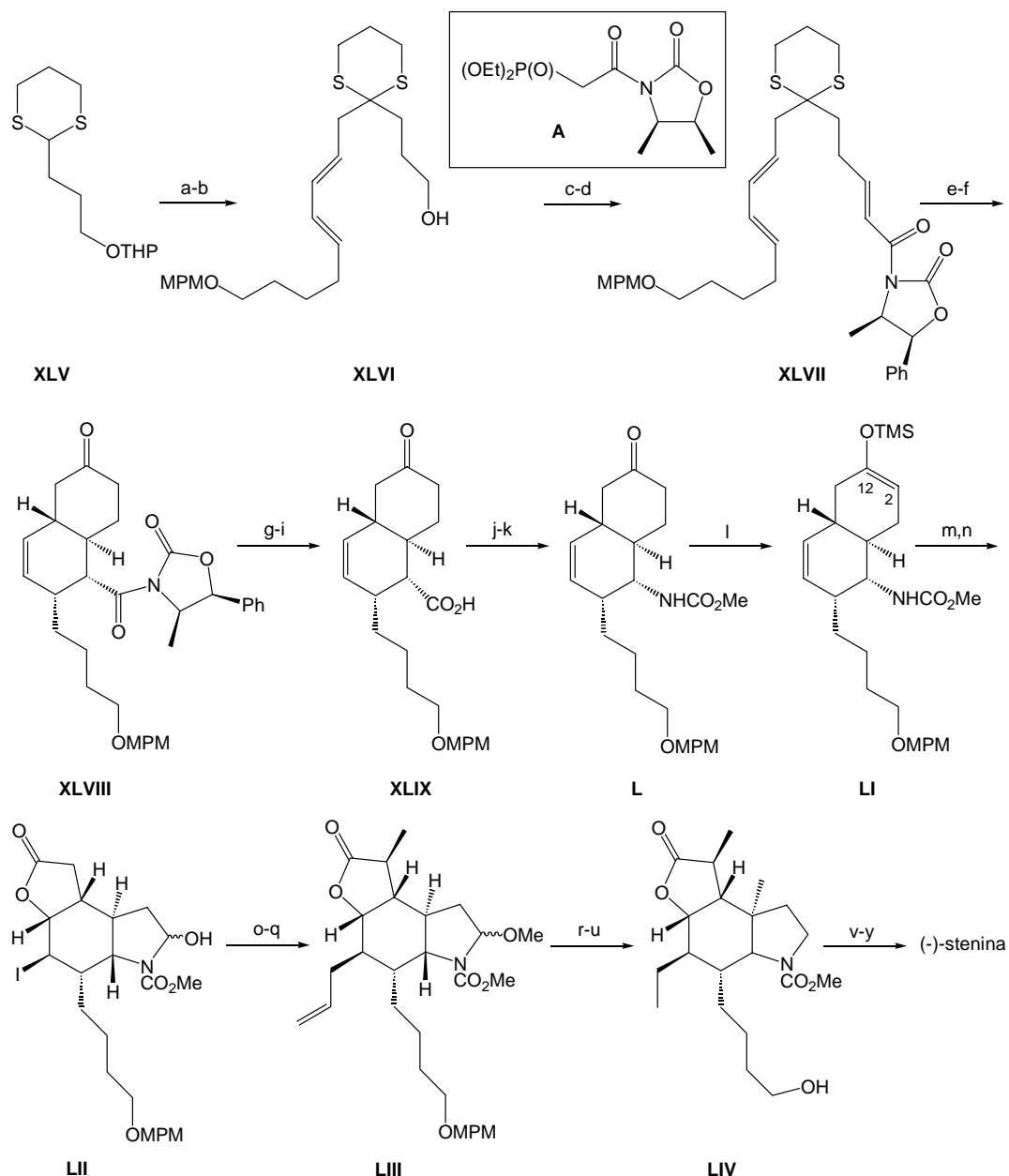
obtiene de este modo un  $\beta$ -hidroxifosfonato que se oxida para generar el correspondiente  $\beta$ -oxofosfonato. Éste último se somete a una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con el 3-azidopropanal para dar el precursor **XXXII**. En presencia de  $\text{MeAlCl}_2$  se consigue la reacción dominó Diels-Alder/Schmidt que conduce al triciclo **XXXIII**. Para la construcción del anillo de butirolactona se utiliza una reacción de yodolactonización, del mismo modo que en las síntesis anteriores. También usando metodologías paralelas a las descritas en dichas síntesis, se introduce el grupo alilo y se metila la lactona, de manera que se accede al intermedio **XXXV**, y se completa de este modo la síntesis formal de ( $\pm$ )-stenina.

La primera síntesis asimétrica de (-)-stenina se publica en el año 1995, fruto del trabajo de Wipf y colaboradores. La ruta diseñada consta de un total de 26 pasos y proporciona el alcaloide objetivo con un rendimiento global del 1% (Esquema 4).<sup>38h</sup> Se inicia con la preparación del esqueleto bicíclico **XXXVII** a través de la oxidación de la Cbz-L-tirosina, que actúa como fuente de quiralidad, seguida de reducción estereoselectiva del complejo  $\pi$ -alilpaladio derivado de **XXXVI**. En el biciclo resultante **XXXVII** se oxida el grupo hidroxilo a cetona para poder introducir la cadena lateral en la posición 9 a través de la alquilación del correspondiente enolato, de manera que se alcanza el derivado **XXXVIII**. Nuevamente, se recupera el grupo hidroxilo a partir de la cetona, para obtener el alcohol alílico necesario para llevar a cabo una transposición de Claisen-Eschenmoser e introducir de este modo la cadena lateral de acetamida en la posición 12. El derivado **XXXIX** obtenido se somete a una reacción de dihidroxilación regioselectiva, seguida de rotura oxidativa del correspondiente diol, reducción con  $\text{NaBH}_4$  y posterior protección del grupo hidroxilo, llegando de este modo al derivado **XL**. La descarbonilación reductiva de este compuesto lleva al intermedio **XLI**, que se somete a una reacción de yodolactonización, seguida de una alilación radicalaria estereoselectiva, para dar el triciclo **XLII**. La metilación del anillo de lactona y posterior conversión del grupo alilo en vinilo, conducen al derivado **XLIII**. El cierre de la azepina, el último anillo que queda por formar de stenina, se inicia con la desililación de **XLIII**, seguida de oxidación del alcohol hasta el ácido correspondiente. La hidrogenación de este sustrato y posterior tratamiento con el reactivo  $\text{C}_6\text{F}_5\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$  conducen a la lactama **XLIV**, cuya desoxigenación lleva a stenina.



**Reactivos:** (a)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , MeOH,  $\text{NaHCO}_3$ , 23 °C (54%); (b)  $\text{Bz}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , pir, DMAP, reflujo (90%); (c)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, THF, temp. amb. (99%); (d)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ , THF,  $\text{Bu}_3\text{P}$ ,  $\text{HCO}_2\text{H}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 60 °C (68%); (e) TPAP (cat.), NMO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MS 4 Å, 0 °C  $\rightarrow$  temp. amb. (90%); (f)  $\text{KHMDS}$ , tolueno, -80 °C; después,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{OTf}$ , THF, -60 °C (51%); (g)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , THF, MeOH, 40 °C (91%); (h)  $\text{MeC}(\text{OMe})_2\text{NMe}_2$ , xilenos, reflujo (85%); (i) AD-mix- $\beta$ , *tert*-BuOOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , 5 °C; después, *tert*-BuOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaIO}_4$ , temp. amb. (82%); (j)  $\text{NaBH}_4$ , THF, MeOH (93%); (k) TIPSCl, imidazol, DMAP (cat.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temp. amb. (100%); (l) LiOH, THF, MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , 40 °C (90%); (m)  $\text{PhOP}(\text{O})\text{Cl}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{SeH}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, 0 °C  $\rightarrow$  22 °C; (n)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , AIBN (cat.), xilenos, 130 °C (79%, 2 pasos); (o)  $\text{I}_2$ , THF, pH 5.5, 21 °C (85%); (p)  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{SnBu}_3$ , AIBN (cat.), 80 °C (90%); (q) LDA, THF, HMPA, MeI, -78 °C (87%); (r)  $\text{OsO}_4$  (cat.),  $\text{NaIO}_4$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$ , *tert*-BuOH, 0 °C  $\rightarrow$  21 °C; (s)  $\text{NaBH}_4$ , THF, MeOH, -40 °C (63%, 2 pasos); (t) *o*- $(\text{NO}_2)\text{PhSeCN}$ , *n*- $\text{Bu}_3\text{P}$ , THF, 0 °C; después,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , THF, 21 °C (87%); (u) HF,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 0 °C; (v) reactivo de Dess-Martin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 21 °C; después, THF, 2-metilbut-2-eno,  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  ac., 0 °C; (w)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , MeOH, 21 °C; (x)  $\text{C}_6\text{F}_5\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 21 °C (71%, 4 pasos); (y)  $(p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{PS}_2)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 21 °C (93%); (z) Ni-Raney W-2, EtOH, 21 °C (78%).

**Esquema 4.** Síntesis de (-)-stenina por Wipf y colaboradores (1995).<sup>38h</sup>



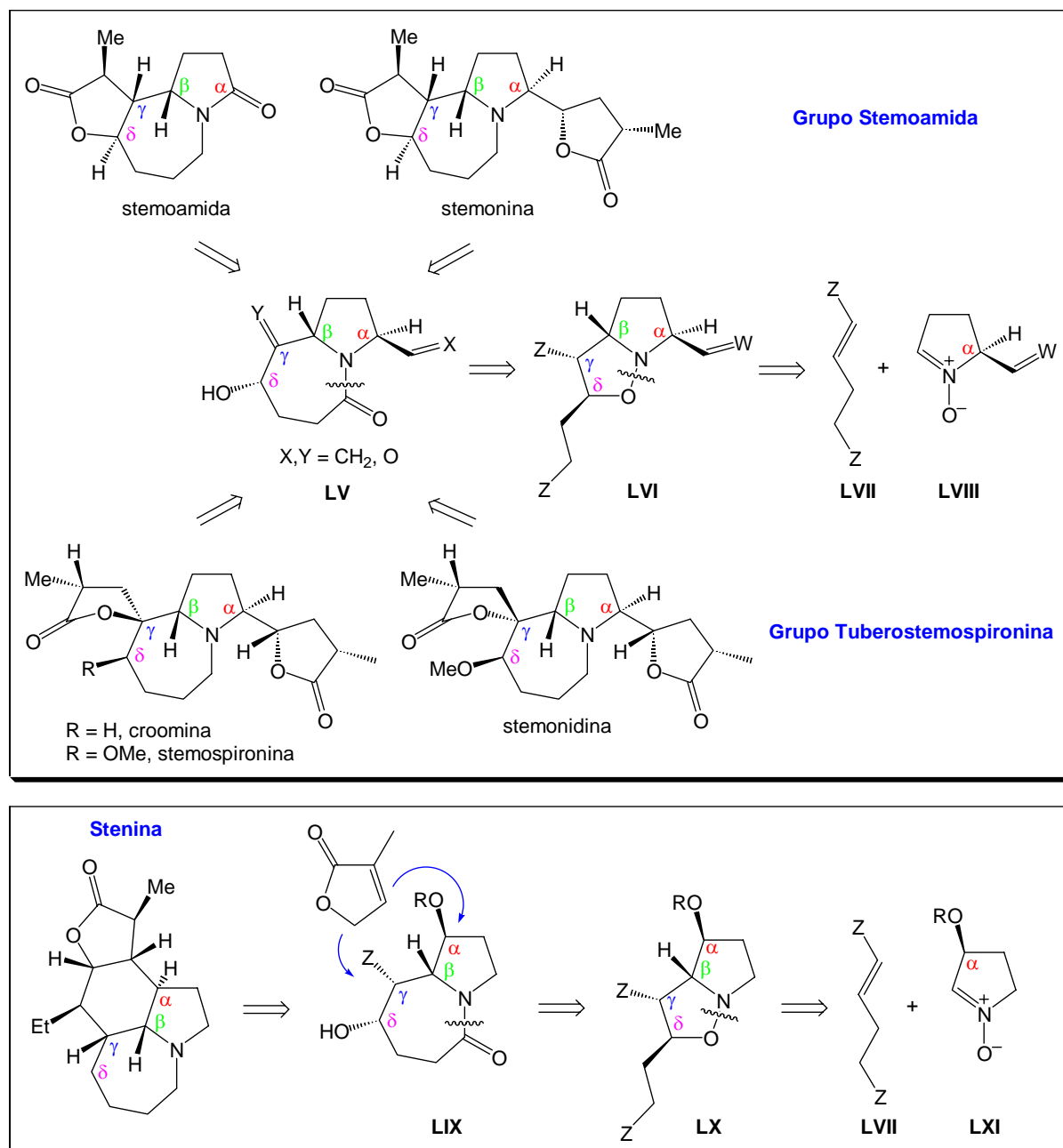
**Reactivos:** (a) *n*-BuLi, THF, -25 °C; después, (*E,E*)-MPMO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH=CH-CH=CH-CH<sub>2</sub>Cl, HMPA, -78 °C → temp. amb.; (b) *p*-TsOH, H<sub>2</sub>O, MeOH, THF, temp. amb. (68%, 2 pasos); (c) pir-SO<sub>3</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → temp. amb. (85%); (d) **A**, Et<sub>3</sub>N, LiCl, THF, 0 °C → temp. amb. (90%); (e) Me<sub>2</sub>AlCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C (85%); (f) AgNO<sub>3</sub>, *N*-CSN, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, 0 °C (80%); (g) LiSEt, THF, 0 °C (91%); (h) Et<sub>3</sub>SiH, 10% Pd/C, acetona, 0 °C → temp. amb. (100%); (i) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2-metilbut-2-eno, *tert*-BuOH, H<sub>2</sub>O, 0 °C → temp. amb. (100%); (j) (PhO)<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub>, DMF, Et<sub>3</sub>N, 60 °C; (k) MeOH, CuCl (cat.), temp. amb. (82%, 2 pasos); (l) TMSCl, NaI, CH<sub>3</sub>CN, Et<sub>3</sub>N, 50 °C; (m) MCPBA, hexano, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -15 °C → temp. amb.; (n) H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, temp. amb.; después, I<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, temp. amb. (50%, 3 pasos); (o) CSA, CH(OMe)<sub>3</sub>, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb. (90%); (p) CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>SnBu<sub>3</sub>, AIBN (cat.), tolueno, 80 °C (80%); (q) LDA, THF, HMPA, -78 °C; después, MeI, -78 °C (73%); (r) Et<sub>3</sub>SiH, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 0 °C (82%); (s) OsO<sub>4</sub> (cat.), NaIO<sub>4</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, temp. amb. (75%); (t) HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -15 °C (81%); (u) Ni-Raney W2, EtOH, reflujo (85%); (v) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C (88%); (w) NaI, acetona, reflujo (98%); (x) TMSI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb.; (y) CH<sub>3</sub>CN, reflujo (70%, 2 pasos).

**Esquema 5.** Síntesis de (-)-stenina por Morimoto y colaboradores (1996).<sup>38i,j</sup>

Tan sólo un año más tarde, aparece en la bibliografía una nueva síntesis asimétrica de (-)-stenina, la última conocida hasta la fecha. Esta nueva ruta, diseñada por Morimoto y colaboradores, consta de un total de 24 pasos y supone un rendimiento global de 1.8% (Esquema 5).<sup>38i,j</sup> Del mismo modo que en las síntesis racémicas anteriormente descritas, también en este caso uno de los pasos clave es una cicloadición de Diels-Alder intramolecular, con la novedad que en este caso el sustrato, **XLVII**, contiene la oxazolidina de Evans, que actúa como auxiliar quiral. Dicho sustrato **XLVII** se obtiene a partir del tioacetal **XLV**, por alquilación con la cadena lateral que contiene el dieno y posterior introducción de la oxazolidina de Evans al formar el dienófilo. La cicloadición y posterior hidrólisis del tioacetal conducen a la obtención de un único isómero bicíclico, **XLVIII**. Tras la eliminación del auxiliar quiral y la transformación del ácido resultante en el correspondiente carbamato mediante una transposición de Curtius, se obtiene el intermedio **L**. A partir de la cetona presente en **L** se consigue la formación regioselectiva del éter de enol silílico **LI**, cuyo tratamiento consecutivo con ácido *m*-cloroperbenzoico y ácido ortoperiódico provoca la rotura del enlace C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> para generar un ácido carboxílico que se somete *in situ* a una yodolactonización, de manera que se obtiene el derivado tricíclico **LII**. Tras la protección del aminorado, posterior alilación de Hart y metilación de la lactona, se llega al intermedio **LIII**. La reducción de los grupos acetal y éter *p*-metoxibencílico, seguida de la conversión del grupo alilo en etilo (oxidación de Lemieux-Johnson, posterior formación del tioacetal y desulfuración con Ni-Raney), conducen al derivado **LIV**. La sustitución del grupo hidroxilo por yodo, seguida de la desprotección del carbamato, permite la ciclación para formar el anillo de azepina y completar así la síntesis de stenina.

### 3. ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

En nuestro grupo de investigación se inició hace algunos años un proyecto dirigido a la síntesis de alcaloides de *Stemona*, utilizando como paso clave para la construcción del esqueleto de 1-azabiciclo[5.3.0]decano una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre una nitrona cíclica de 5 miembros y un sintón  $C_6$  convenientemente funcionalizado. En el Esquema 6 se presenta la propuesta diseñada en forma de análisis retrosintético.



**Esquema 6:** Análisis retrosintético propuesto para algunos alcaloides de los grupos Tuberostemospironina, Stemoamida y Stenina.



Debido a la gran variedad estructural que presentan los alcaloides de *Stemona*, no se puede plantear una ruta general válida para todos ellos. Con todo, la estrategia diseñada permitiría sintetizar diferentes alcaloides, en algunos casos a partir de intermedios comunes y en otros modificando la nitrona de partida. De esta manera, podría accederse a alcaloides de los grupos Tuberostemospironina y Stemoamida partiendo de una nitrona cíclica de 5 miembros sustituida en la posición 5, mientras que los alcaloides del grupo Stenina podrían alcanzarse partiendo de una nitrona análoga pero sustituida en la posición 3. En todos los casos, la retrosíntesis propuesta comienza por la desconexión de los anillos de butanolida. Estos podrían generarse, para alcaloides del tipo Tuberostemospironina y Stemoamida, a partir de un intermedio tipo **LV**, que presentara grupos funcionales (carbonilo o alqueno) adecuados. Para alcaloides del tipo Stenina, un intermedio como **LIX** permitiría la introducción del anillo de butanolida con formación de los dos enlaces C-C necesarios para cerrar el anillo de 6 miembros presente en el esqueleto característico de este subgrupo. La construcción del sistema 1-azabíclico sería análoga en todos los casos, de manera que podría generarse a partir de las correspondientes isoxazolidinas, **LVI** o **LX**, por rotura reductiva del enlace N-O y posterior ciclación. A su vez, estas isoxazolidinas provendrían de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre una olefina convenientemente sustituida **LVII** y una nitrona quiral cíclica de 5 miembros, **LVIII** o **LXI**.

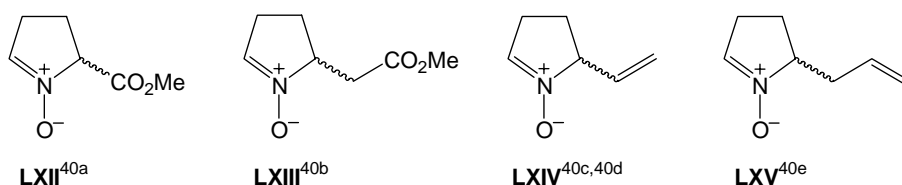
Cabe destacar que la obtención de las nitronas cíclicas homoquirales **LVIII** y **LXI** en forma enantiopura resulta uno de los puntos esenciales de nuestra aproximación, ya que deberán actuar como fuente de quiralidad para la síntesis estereoselectiva de los alcaloides. El centro estereogénico que proviene de la nitrona ( $\alpha$ ) se mantendría inalterado a lo largo de toda la secuencia sintética. Por otro lado, en la reacción de cicloadición se crean 3 centros estereogénicos adicionales  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ , de los cuales  $\beta$  también permanece invariable a lo largo de toda la síntesis, mientras que  $\gamma$  y  $\delta$  deberán modificarse en función del alcaloide objetivo. Será por tanto muy importante conseguir una buena diastereoselectividad en la formación de las isoxazolidinas **LVI** y **LX** y acceder a intermedios enantioméricamente puros. Es en este punto donde la nitrona juega su papel protagonista.

En la bibliografía podemos encontrar varios estudios que persiguen la síntesis de nitronas quirales de estructuras similares a las que centran nuestro interés.<sup>39</sup> De entre todos ellos, destacan

<sup>39</sup> **Nitronas enantioméricamente puras:**

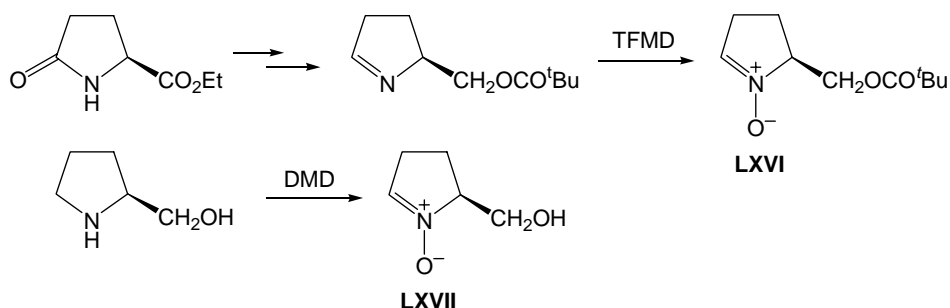
(a) Golik, J.; Wong, H.; Krishnan, B.; Vyas, D. M.; Doyle, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1851-4. (b) Ballini, R.; Marcantoni, E.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1316-8. (c) Oppolzer, W.; Bochet, C. G.; Merifield, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7015-8. (d) Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4743-8. (e) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Gallagher, T.; Milán, S. *Chem. Commun.* **1995**, 2097-8. (f) Ishikawa, T.; Tajima, Y.; Fukui, M.; Saito, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1863-4. (g) Hall, A.; Meldrum, K. P.; Therond, P. R.; Wightman, R. H. *Synlett* **1997**, 123. (h) Closa, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1031-7. (i) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3489-96. (j) Goti, A.; Cicchi, S.; Fedi, V.; Nannelli, L.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3119-25. (k) Closa, M.; Wightman, R. H. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3443-50. (l) Murahashi, S.-I.; Ohtake, H.; Imada, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2765-6. (m) Cicchi, S.; Nunes, Jr., J.; Goti, A.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 419-21. (n) Goti, A.; Cacciarini, M.; Cardona, F.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2853-6. (o) Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Gumina, G.; Rescifina, A.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Romeo, G.; Romeo, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9321. (p) Carda, M.; Portolés, R.; Murga, J.; Uriel, S.; Marco, J. A.;

los trabajos realizados por Brandi y colaboradores que describen la síntesis de nitronas tipo **LXI** en forma enantiopura,<sup>39d,j,n,q,t</sup> de manera que la ruta diseñada para el grupo Stenina podría iniciarse con alguna de ellas. En cambio, los precedentes en la bibliografía de *N*-óxidos de 1-pirrolina sustituidos en la posición 5 (nitrona tipo **LVIII**) son más escasos y, en la mayoría de ellos, se describe la síntesis de racematos, cuyas metodologías no pueden ser modificadas fácilmente para proporcionar rutas enantioselectivas (Figura 4).<sup>40</sup>



**Figura 4:** *N*-óxidos de 1-pirrolina 5-sustituidos en forma de racematos.

Es por ello que en nuestro grupo de investigación se abordó la síntesis de este tipo de nitronas en forma enantiopura. En trabajos previos (Esquema 7) se preparó la nitrona **LXVI** en forma enantiopura a partir del L-piroglutamato de etilo, a través de una secuencia en que la última reacción consiste en la oxidación de la imina precursora con (trifluorometil)metildioxirano (TFMD).<sup>39e,39s</sup> Posteriormente, se preparó la nitrona **LXVII** también en forma enantiopura mediante la oxidación del L-prolinol con dimetildioxirano (DMD) en una sola etapa de síntesis.<sup>39h</sup>



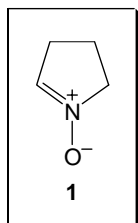
**Esquema 7:** *N*-óxidos de 1-pirrolina 5-sustituidos en forma enantiopura.

Domingo, L. R.; Zaragoza, R. J.; Röper, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7000-9. (q) Cordero, F. M.; Gensini, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2475-77. (r) Cicchi, S.; Marradi, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6503-5. (s) Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Gallagher, T.; Milán, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 437-45. (t) Cordero, F. M.; Pisaneschi, F.; Gensini, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *12*, 1941-51. (u) Alibés, R.; Blanco, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 523-5.

<sup>40</sup> **Nitronas en forma de racemato:**

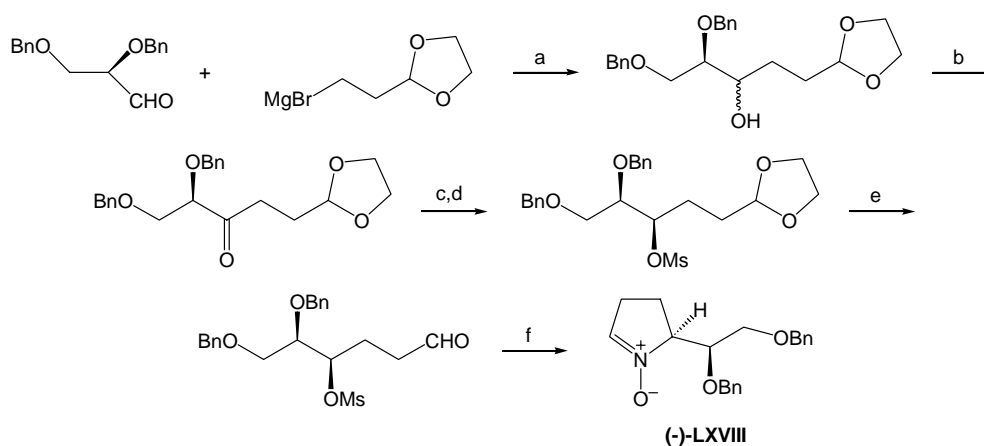
(a) Tufariello, J. J.; Mullen, G. B.; Tegeler, J. J.; Trybulski, E. J.; Wong, S. C.; Ali, Sk. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2435-42. (b) Baldwin, J. E.; Chan, M. F.; Gallacher, G.; Otsuka, M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4513-25. (c) Lathbury, D. C.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1017-18. (d) Lathbury, D. C.; Shaw, R. W.; Bates, P. A.; Hursthouse, M. B.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 2415-24. (e) Grigg, R.; Markandu, J.; Perrior, T.; Surendrakumar, S.; Warnock, W. J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6929-52.

A pesar de haber obtenido estas nitronas en forma enantiopura, las dificultades en su preparación a escala multigramo las hacía inadecuadas como precursores en la síntesis de los alcaloides de *Stemona*. Es por ello que los primeros estudios de reactividad llevados a cabo dentro de este proyecto de investigación, dirigidos al avance en la síntesis de los alcaloides de los grupos Tuberostemopironina y Stemoamida, se realizaron con la nitrona modelo aquiral **1** (Figura 5).<sup>37o</sup>



**Figura 5:** Nitrona modelo para la síntesis de alcaloides de *Stemona*.

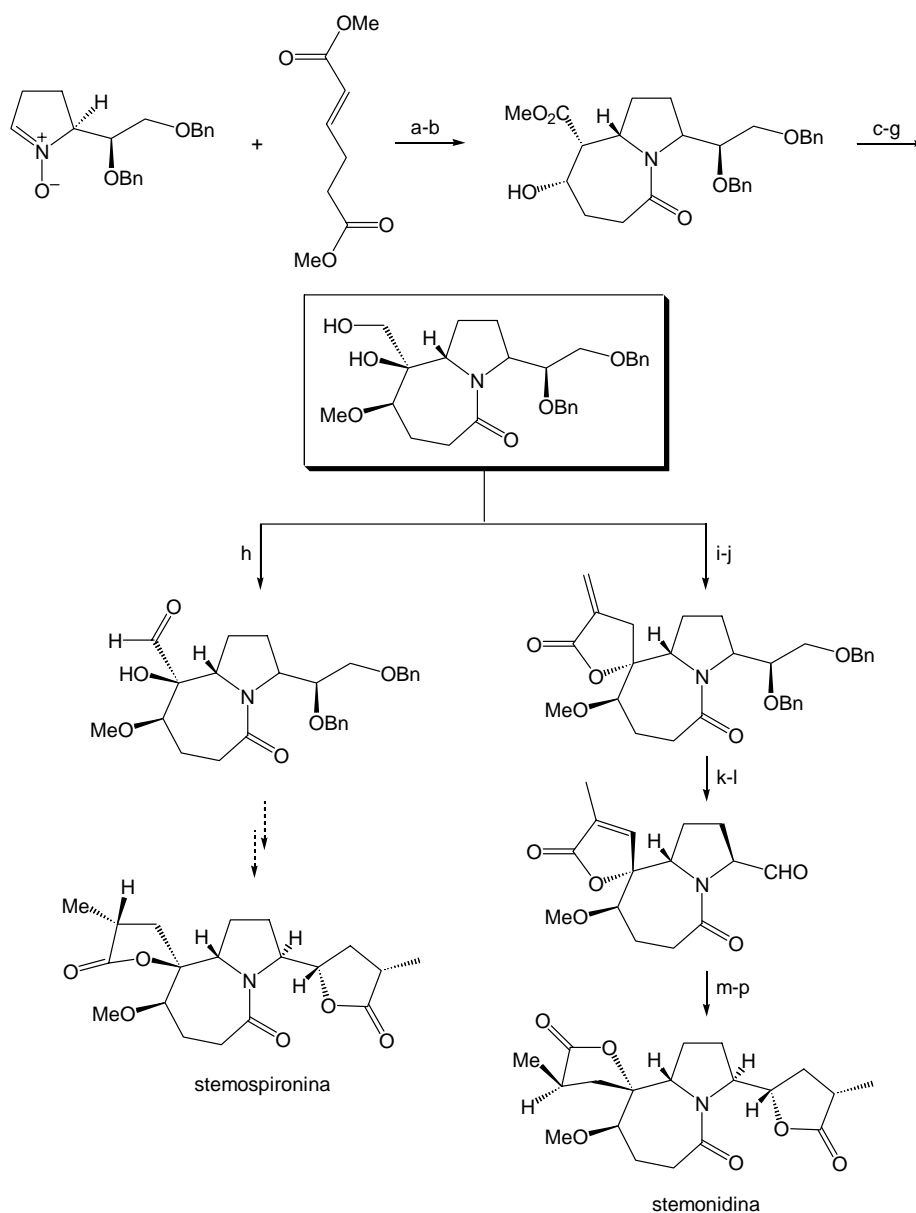
De forma paralela al desarrollo de esta tesis doctoral, en nuestro grupo de investigación la Dra. Pilar Blanco consiguió finalmente la síntesis de una nitrona 5-sustituida, **(-)-LXVIII**,<sup>39u</sup> en forma enantiopura y mediante un protocolo de fácil escalado (Esquema 8), que encuentra su fuente de quiralidad en un derivado del D-gliceraldehído como sustrato de partida.



**Reactivos:** (a) THF, temp. amb., 4 h (67%); (b) reactivo de Dess-Martin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2 h (95%); (c) L-Selectride®, THF, -78 °C (87%); (d) MsCl, pir, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb., 3 d (89%); (e) HCl 2 M/THF, 55 °C, 1 d (96%); (f) NH<sub>2</sub>OH·HCl/pir, <sup>t</sup>BuOH, 80 °C, 3 d (69%).

**Esquema 8:** Síntesis de la nitrona **(-)-LXVIII**.<sup>39u</sup>

La disponibilidad de esta nitrona quiral permitió avanzar de forma notable en la síntesis de los alcaloides del grupo Tuberostemospironina, ahora sí en una aproximación estereocontrolada (Esquema 9).<sup>41</sup>



**Reactivos:** (a) tolueno, reflujo (83%); (b) Zn/AcOH; después, NH<sub>3</sub>; después, tolueno, reflujo (86%); (c) PPh<sub>3</sub>, DIAD, THF (76%); (d) OsO<sub>4</sub>, NMO, acetona, H<sub>2</sub>O (85%); (e) Bu<sub>2</sub>SnO, MeOH; (f) Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Bu<sub>4</sub>NBr, tolueno; (g) LiBH<sub>4</sub>, THF (65%, 3 pasos); (h) reactivo de Dess-Martin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (94%); (i) Pb(OAc)<sub>4</sub>, THF (94%); (j) EtOOC-C(=CH)-CH<sub>2</sub>Br, Zn, THF, reflujo (73%); (k) H<sub>2</sub>, Pd/C, AcOH, AcOEt; (l) Pb(OAc)<sub>4</sub>, THF (70%, 2 pasos); (m) EtOOC-C(=CH)-CH<sub>2</sub>Br, Zn, THF (68%); (n) H<sub>2</sub>, Pd/C, HCl 2 M, EtOH; (o) reactivo de Lawesson, THF; (p) Ni-Raney, EtOH.

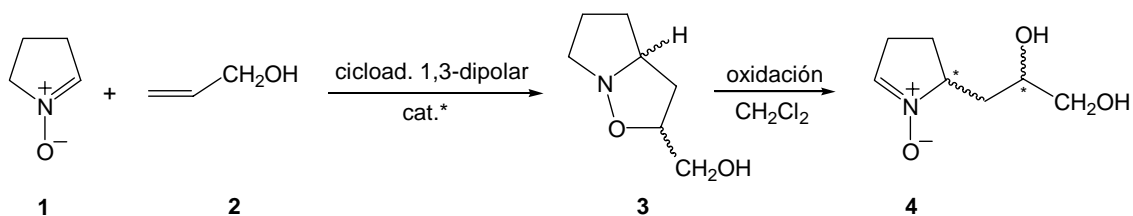
**Esquema 9:** Avances realizados en la síntesis de stemospironina y stemonidina.<sup>41</sup>

<sup>41</sup> (a) Tesis doctoral de Pilar Blanco Merinero, UAB, 2004. (b) Tesis doctoral de Franciso Sánchez Izquierdo, UAB, en curso. (c) Alibés, R.; Blanco, P.; Casas, E.; Closa, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Sanfeliu, E.; Álvarez-Larena, A. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 3157-67.

#### 4. OBJETIVOS

Considerando los precedentes expuestos, para la presente tesis doctoral nos planteamos dos objetivos primordiales.

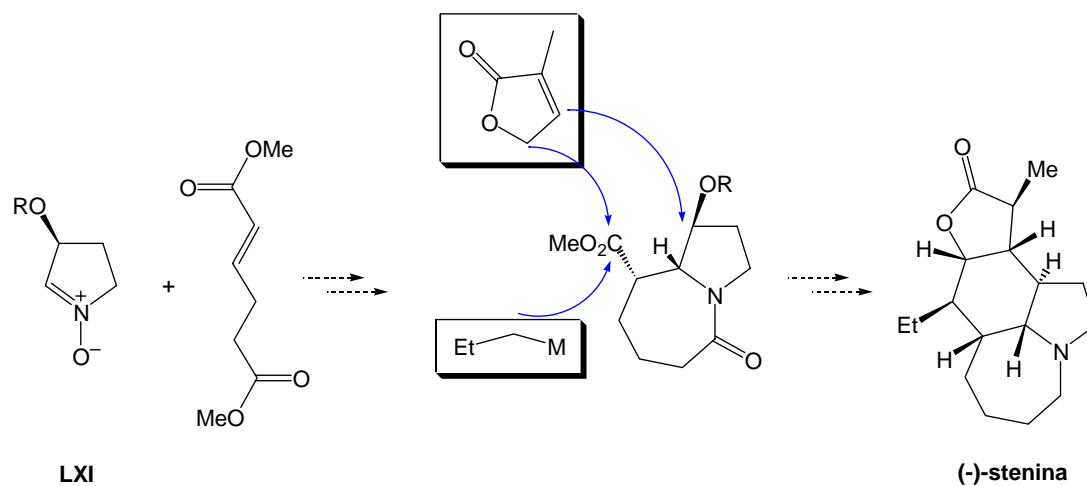
**Objetivo 1:** Teniendo en cuenta que al inicio de esta tesis todavía no se había conseguido la síntesis de la nitrona (-)-**LXVIII** en forma enantiopura (Esquema 8), se planteó una alternativa que, aunque arriesgada, permitiría obtener nitronas del tipo **LVIII** (Esquema 6) en pocos pasos y, por tanto, facilitaría el avance hacia los alcaloides de los grupos Tuberostemospironina y Stemoamida. Esta nueva estrategia, en lugar de encontrar la fuente de quiralidad en el sustrato de partida, intentaría generar el centro estereogénico haciendo uso de la catálisis asimétrica (Esquema 10). Así pues, partiendo de la nitrona aquiral **1** y alcohol alílico, **2**, a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar, se prepararía la isoxazolidina **3**, con dos centros estereogénicos que, por oxidación, nos permitiría obtener la nitrona quiral **4**, equivalente sintético de **LXVIII**. Las oxidaciones de isoxazolidinas para obtener nitronas han sido ampliamente estudiadas por Ali y colaboradores,<sup>42</sup> que consiguen controlar la posición del doble enlace en la nitrona final en función del disolvente utilizado. Cuando la reacción se lleva a cabo en metanol se obtiene la cetonitrona, mientras que en el seno de diclorometano se forma exclusivamente la aldonitrona. Por lo tanto, el factor crucial consistiría en controlar la regio- y estereoselectividad de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar usando metales coordinados a ligandos quirales.



**Esquema 10:** Estrategia diseñada para la síntesis de la nitrona quiral **4**.

**Objetivo 2:** Como ya se ha indicado anteriormente, existen precedentes en la bibliografía sobre la síntesis de nitronas quirales enantiopuras sustituidas en la posición 3, **LXI**.<sup>39d,n,q,t</sup> El principal objetivo planteado para esta tesis doctoral fue iniciar estudios para la síntesis de stenina (Esquema 11), ampliando de este modo los trabajos previos llevados a cabo en nuestro grupo de investigación sobre los alcaloides de los grupos Tuberostemospironina y Stemoamida. Para ello, previamente debíamos reproducir alguna de las síntesis descritas de una nitrona tipo **LXI** en forma enantiopura.

<sup>42</sup> (a) Ali, Sk. A.; Wazeer, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3219-3222. (b) Ali, Sk. A.; Wazeer, M. *Tetrahedron* **1993**, 49, 4339-4354. (c) Ali, Sk. A.; Wazeer, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 137-140.



Esquema 11: Ruta sintética diseñada para (-)-stenina.

## II. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Primer objetivo: Estudio de obtención de la nitrona **4** mediante catálisis asimétrica

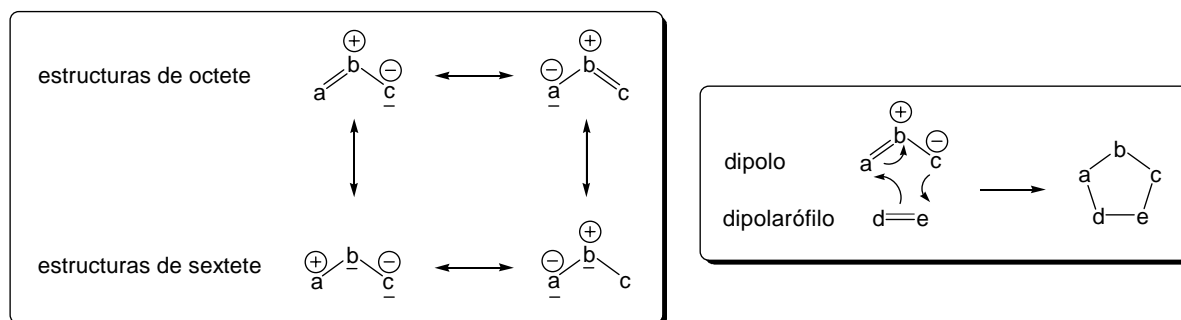
#### 1. CONSIDERACIONES PREVIAS

Según acabamos de exponer, el primer objetivo que se planteó abordar en la presente tesis doctoral fue la síntesis de una nitrona cíclica 5-sustituida, **4**, en forma enantiopura, por oxidación de una isoxazolidina, **3**, que provendría a su vez de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona aquiral **1** y el alcohol alílico, **2** (Esquema 10, página 23). El interés en conseguir esta nitrona radica en que podría utilizarse como sustrato de partida para la síntesis de varios alcaloides de los grupos Tuberostemospironina y Stemoamida.

La clave para el éxito en esta aproximación pasaría por conseguir un buen control de la regio- y estereoselectividad en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, que se pretendía conseguir con el uso de catálisis asimétrica. A continuación, se resumen algunos aspectos de interés sobre este tipo de reacciones.

#### 2. REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR

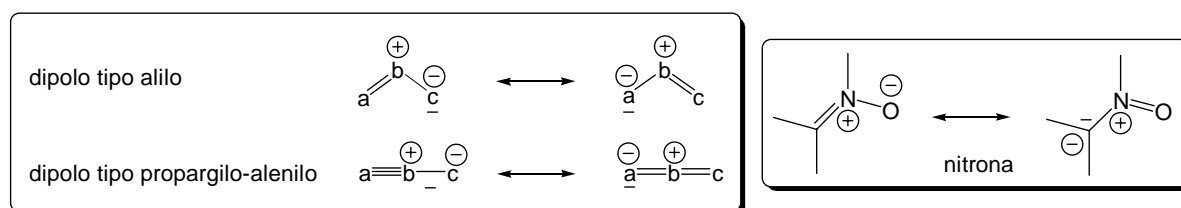
El concepto de 1,3-dipolo y cicloadición 1,3-dipolar fue introducido a principios de los años sesenta por el profesor Huisgen.<sup>43</sup> Según este autor, un 1,3-dipolo se define como una especie neutra que contiene tres átomos (a-b-c), donde b debe ser un heteroátomo, y que se puede representar por estructuras resonantes zwitteriónicas que pueden cumplir el octete o bien presentar una configuración de sextete (Figura 6). Estos compuestos dan lugar a reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con sistemas olefínicos, los dipolarófilos, formándose anillos heterocíclicos de 5 miembros. Las cargas formales se pierden en la reacción de cicloadición [3+2→5].



**Figura 6:** Estructuras resonantes de los 1,3-dipolos y reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

<sup>43</sup> (a) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565-632.

Un 1,3-dipolo es una especie isoelectrónica a un anión alilo, ya que posee 4 electrones en 3 orbitales  $\pi$  paralelos, pero a diferencia del anión alilo, el átomo central b soporta en las estructuras resonantes de octete una carga formal positiva que compensa la carga formal negativa distribuida entre los átomos terminales a y c (Figura 7). Además, pueden contener un enlace  $\pi$  adicional en el plano perpendicular al orbital molecular del anión alilo. De esta forma, podemos clasificar los dipolos como tipo alilo o tipo propargilo-alenilo. Los óxidos de azometino o nitronas, de interés en el presente trabajo, son dipolos del tipo alilo donde el átomo central es nitrógeno y los átomos de los extremos son carbono y oxígeno (Figura 7).



**Figura 7:** Tipos de 1,3-dipolos y estructura de nitrona.

El mecanismo de la cicloadición 1,3-dipolar es concertado asincrónico, descartándose posibles procesos radicalarios o iónicos.<sup>44</sup> En estas reacciones, la aproximación dipolo-dipolarófilo tiene lugar en dos planos paralelos, de forma que se produzca una interacción orbitalaria  $\pi 4s + \pi 2s$ , permitida por las reglas de simetría de Woodward y Hoffmann. Este proceso puede estudiarse en base a la teoría de los orbitales moleculares frontera (FMO) de Fukui, que permite explicar tanto la regio- como la estereoselectividad.<sup>45</sup>

En 1974 Reiner Sustmann clasifica las cicloadiciones 1,3-dipolares en 3 categorías en función de la interacción HOMO-LUMO dominante (Figura 8).<sup>46</sup> Las cicloadiciones **tipo I** son aquellas en que la interacción dominante es entre el HOMO del dipolo y el LUMO del dipolarófilo, por el contrario, en las de **tipo III**, la interacción dominante es entre el LUMO del dipolo y el HOMO del dipolarófilo y las de **tipo II** son aquellas en que las dos posibles interacciones  $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}\text{-LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$  y  $\text{LUMO}_{\text{dipolo}}\text{-HOMO}_{\text{dipolarófilo}}$  son similares energéticamente, de manera que la interacción dominante dependerá, en cada caso particular, tanto de la naturaleza del dipolo como la del dipolarófilo. Las cicloadiciones de nitronas a olefinas son de **tipo II** y la interacción dominante dependerá de la naturaleza de la olefina, de manera que si el dipolarófilo es una olefina pobre en electrones la interacción más favorable es entre el LUMO del dipolarófilo y el HOMO de la nitrona, mientras que si el dipolarófilo es una olefina

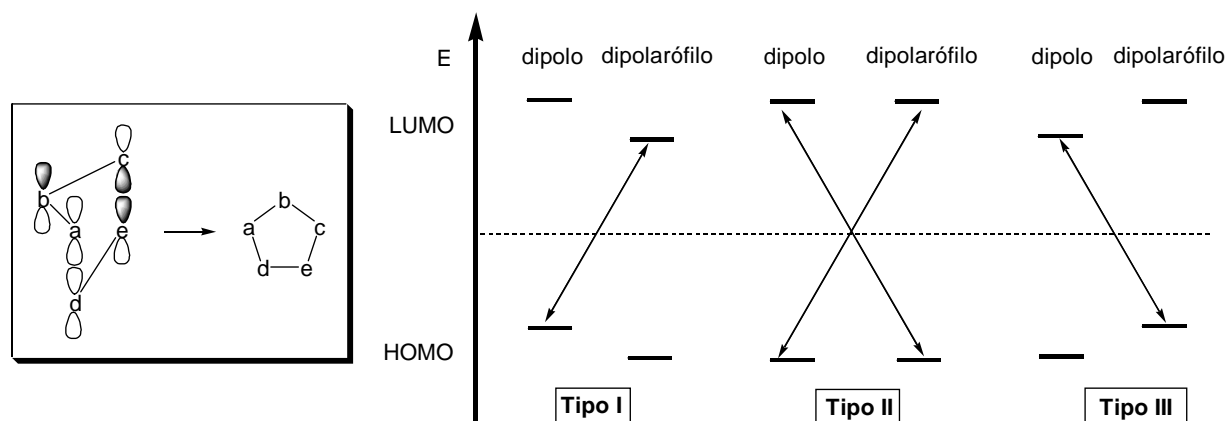
<sup>44</sup> Houk, K. N.; Firestone, R. A.; Münchhausen, L. L.; Mueller, P. H.; Arison, B. H.; García, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7227-8.

<sup>45</sup> (a) Tufariello, J. J. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa Ed., Wiley and Sons, New York, **1984**, Vol. 2, Cap. 9. (b) Torsell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, H. Feuer Ed., VCH Publishers, Inc., New York, **1988**. (c) Little, R. D. *Comprehensive Organic Chemistry*, B. M. Trost and I. Fleming Ed., Pergamon Press **1991**, Vol. 5, Cap. 3.

<sup>46</sup> Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569.



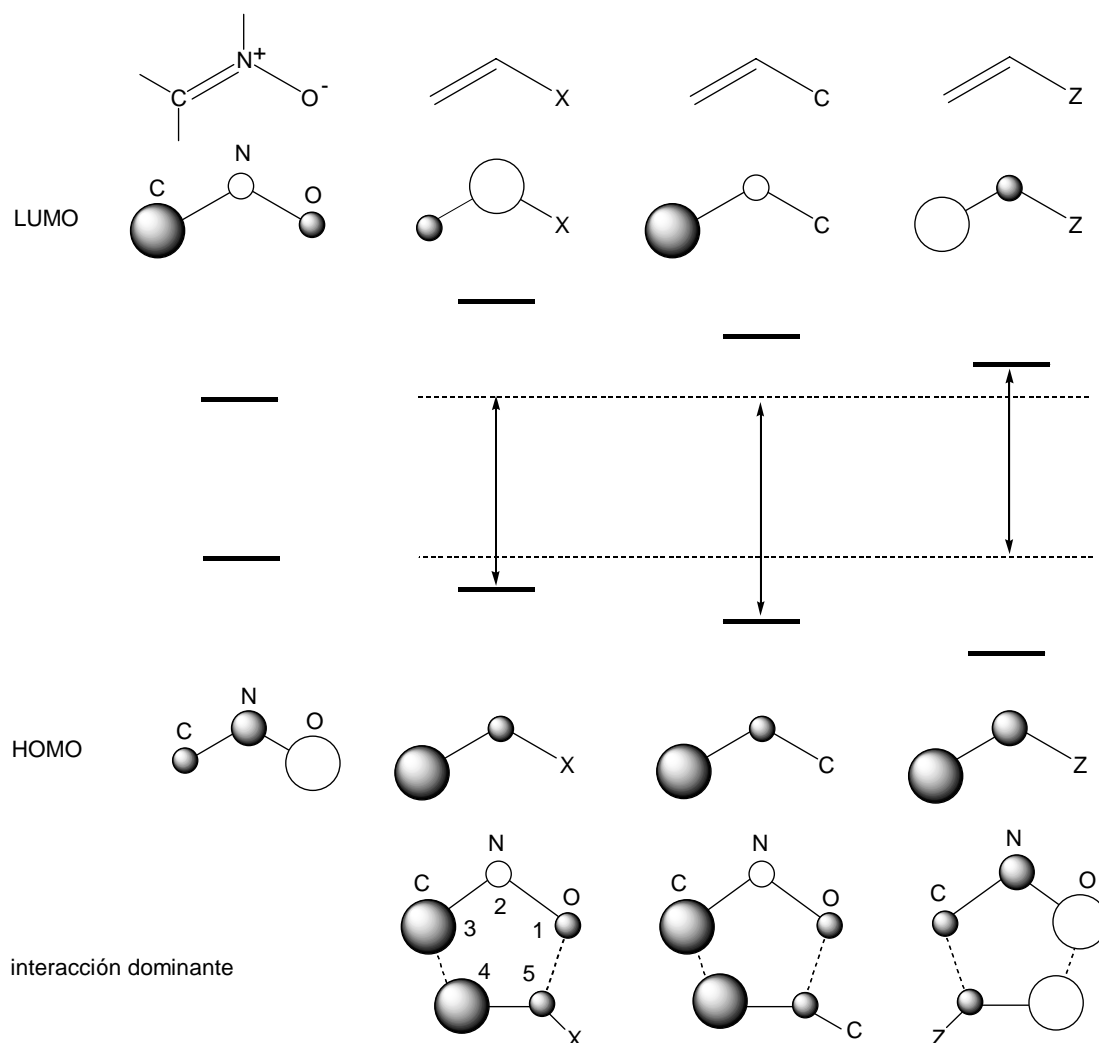
rica en electrones la interacción más favorable será entre el HOMO del dipolarófilo y el LUMO de la nitrona.



**Figura 8:** Interacciones orbitarias dipolo-dipolarófilo y clasificación de las cicloadiciones en base a la teoría FMO.

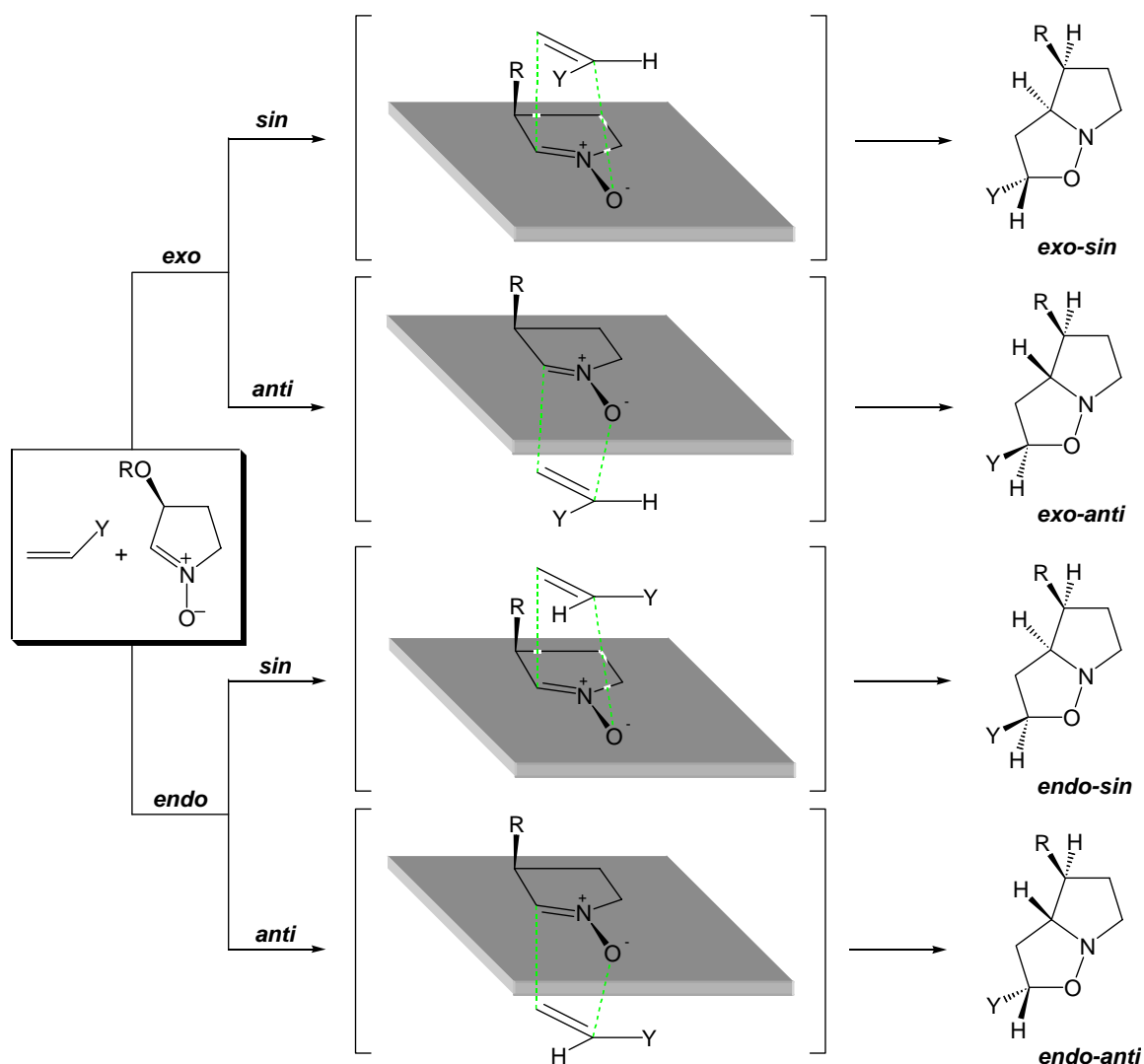
Para el caso concreto de las cicloadiciones 1,3-dipolares de nitronas a alquenos, la **reactividad** del dipolo se ve afectada tanto por factores estéricos como electrónicos. Experimentalmente se observa que las cicloadiciones entre nitronas y olefinas electrodeficitarias son, generalmente, más rápidas que aquellas en que el dipolarófilo es rico en electrones y éstas, a su vez, son más rápidas que las que parten de una olefina no activada.

La teoría FMO permite explicar la **regioselectividad** de estas reacciones en base a efectos electrónicos. Considerando la magnitud relativa de los coeficientes asociados a los orbitales atómicos en los orbitales moleculares frontera y asumiendo que la interacción preferente será aquella que implique una menor diferencia energética entre los FMO del dipolo y el dipolarófilo, se puede prever la regioselectividad para una pareja dipolo-dipolarófilo determinada, ya que corresponderá a aquella orientación de las moléculas que suponga un solapamiento de grande con grande y pequeño con pequeño de los coeficientes anteriormente mencionados (Figura 9). Así pues, para una cicloadición entre una nitrona y una olefina rica en electrones, cabe esperar una isoxazolidina sustituida en la posición 5, mientras que si la olefina es pobre en electrones, cabría esperar el sustituyente en la posición 4 de la isoxazolidina. Cabe destacar que la regioselectividad puede depender también de factores estéricos, según sea el número y posición de los sustituyentes de dipolo y dipolarófilo. En cicloadiciones de nitronas, el átomo de oxígeno tiene tendencia a unirse al carbono más sustituido del dipolarófilo, obteniéndose preferentemente isoxazolidinas sustituidas en la posición 5. La regioselectividad dependerá, pues, del balance global entre factores electrónicos y estéricos.



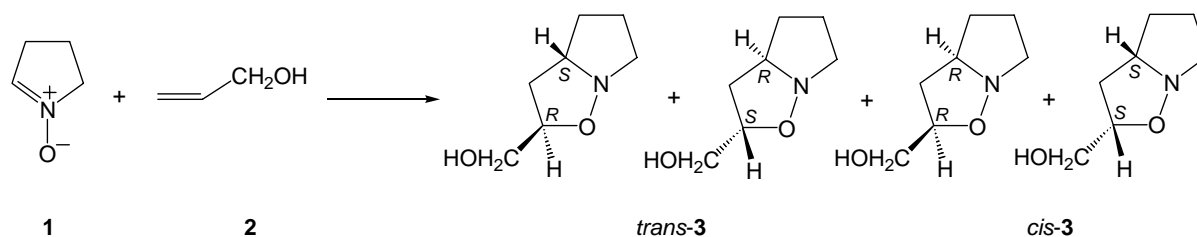
**Figura 9:** Predicción de la regioselectividad en función de las interacciones FMO entre una nitrona y diferentes dipolarófilos.

Otro aspecto muy importante a considerar es la **estereoselectividad**. Partiendo de una nitrona cíclica (y por tanto conformacionalmente estable) con un centro estereogénico en el anillo, para una determinada regioquímica, la aproximación de un dipolarófilo monosustituido puede ocurrir de dos maneras, según el sustituyente del dipolarófilo se sitúe en el mismo semiespacio que la nitrona, en cuyo caso hablamos de un estado de transición **endo**, o en el semiespacio complementario, dando lugar entonces a un estado de transición **exo**. A su vez, para cada una de estas orientaciones, se dan dos posibles aproximaciones, según el dipolarófilo se acerque a la nitrona por la misma cara del sustituyente, en cuyo caso se define la aproximación como **sin**, o bien por la cara opuesta, dando lugar entonces a una aproximación **anti**. De forma que son cuatro los posibles diastereoisómeros que pueden obtenerse en una reacción de cicloadición entre una nitrona cíclica quiral y un alqueno monosustituido (Esquema 11).



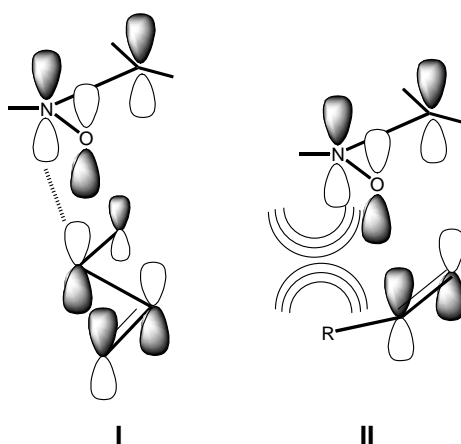
**Esquema 11:** Estereoselectividad en la cicloadición 1,3-dipolar de nitronas a olefinas.

Para un alqueno 1,2-disustituido, las isoxazolidinas resultantes de la cicloadición contendrían un centro quiral adicional, obteniéndose igualmente los 4 cicloaductos diastereoisoméricos, ya que la disposición relativa de los sustituyentes en la olefina de partida se conserva en las isoxazolidinas finales. Este es el caso que nos ocupará en el segundo objetivo de la presente tesis doctoral, cuando abordemos la síntesis de (-)-stenina, partiendo de un *N*-óxido de pirrolina sustituido en la posición 3 y una olefina 1,2-disustituida. En este primer objetivo, en cambio, estudiaremos la reacción de cicloadición entre la nitrona aquiral **1** y una olefina monosustituida **2** (Esquema 12). En esta situación, la pareja de productos resultantes de la aproximación *exo* serán enantiómeros entre sí, al igual que la pareja de productos resultantes de la aproximación *endo*. Las dos isoxazolidinas procedentes de una aproximación *exo* presentarán configuración *trans* y las procedentes de la aproximación *endo* serán *cis* (Esquema 12).



**Esquema 12:** Estereoisómeros resultantes de la cicloadición 1,3-dipolar entre una nitrona aquiral y una olefina.

Del mismo modo que en la regioselectividad, también en la diastereoselectividad de la cicloadición 1,3-dipolar participan factores electrónicos y estéricos. A modo de ejemplo, podemos decir que en el caso de la cicloadición entre nitronas y olefinas monosustituidas conjugadas, interacciones orbitarias secundarias favorecen el estado de transición *endo* respecto al *exo*, mientras que en el caso de olefinas no conjugadas el estado de transición *exo* es el preferido, ya que el *endo* se ve desestabilizado por motivos estéricos (Figura 10).



**Figura 10:** Estados de transición *endo* para olefinas monosustituidas conjugadas (I) y no conjugadas (II).

La complejidad que la intervención de diversos factores conlleva ha motivado que la estereoselectividad de este tipo de reacciones haya sido un tema ampliamente estudiado por varios grupos de investigación,<sup>47</sup> incluyendo el nuestro.<sup>39e,h,s,48</sup>

<sup>47</sup> Ver revisiones en: (a) Frederickson, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 403-25. (b) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909.

<sup>48</sup> (a) Cid, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Milán, S.; Soria, A.; Virgili, A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3857-70. (b) Alonso-Perarnau, D.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Soria, A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4267-74. (c) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8565-8. (d) Busquè, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Montsalvatge, M.; Virgili, A.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8578-85. (e) Alonso-Perarnau, D.; de March, P.; el Arrade, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Parella, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14763-72. (f) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Medrano, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7907-14.

### 3. USO DE ÁCIDOS DE LEWIS EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR

#### 3.1. Consideraciones generales

Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar pueden dar entrada a intermedios muy versátiles en la síntesis de productos de interés bio- o farmacológico. Por ello resulta crucial conseguir un buen control de la estereoselectividad. Con este fin, en nuestro grupo de investigación se ha estudiado el uso tanto de nitronas quirales<sup>39e,h,s</sup> como de dipolarófilos quirales.<sup>49</sup> En muchos casos, estas reacciones requieren tiempos largos, excesos de dipolarófilo y temperaturas elevadas. Es por ello que desde hace unos años varios grupos han empezado a desarrollar procesos catalíticos, que requerirían condiciones más suaves. Además, el uso de ácidos de Lewis permitiría, *a priori*, ejercer el control deseado sobre la estereoselectividad mediante la coordinación de ligandos quirales.

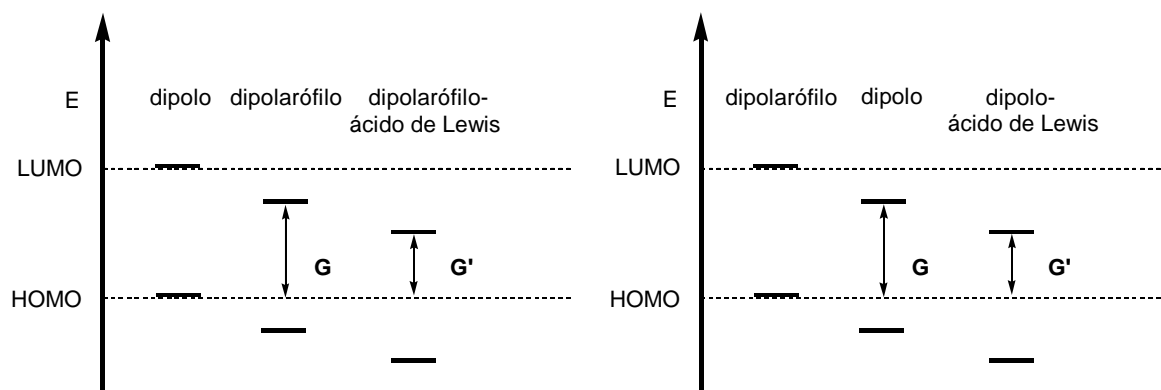
Para otras reacciones, como la Diels-Alder, se ha estudiado ampliamente el uso de ácidos de Lewis como especies catalíticas. Por el contrario, no son muchos los trabajos sobre el uso de estos ácidos en cicloadiciones 1,3-dipolares y todavía menos en reacciones donde el dipolo es una nitrona.

La teoría de orbitales moleculares frontera permite explicar el efecto acelerador de los ácidos de Lewis en las cicloadiciones de una forma general. Un ácido de Lewis, en principio, puede interaccionar tanto con el dipolo como con el dipolarófilo, siempre que éstos presenten grupos funcionales en su estructura susceptibles de ser coordinados. El efecto que tendría esta interacción en ambos casos sería un descenso en el nivel energético de sus orbitales frontera (Figura 11).

El diagrama de la izquierda representa los orbitales frontera de dipolo y dipolarófilo de una cicloadición donde el dipolarófilo es pobre en electrones (tipo I), siendo la interacción dominante, por tanto, HOMO<sub>dipolo</sub>-LUMO<sub>dipolarófilo</sub>. El parámetro **G** representa la diferencia energética entre los orbitales interaccionantes y es inversamente proporcional a la velocidad de la reacción. El efecto que provocaría la coordinación de un ácido de Lewis con el dipolarófilo sería un descenso en el nivel energético de sus orbitales frontera, y, por tanto, la diferencia energética entre los orbitales interaccionantes (**G'**) disminuiría, acelerando de este modo la reacción.

El diagrama de la derecha representa la situación inversa, que es la que cabe esperar en el caso de cicloadiciones donde el dipolarófilo es rico en electrones, siendo entonces la interacción dominante LUMO<sub>dipolo</sub>-HOMO<sub>dipolarófilo</sub> (tipo III). En este caso, la disminución de la diferencia energética **G** hasta **G'** se daría al producirse la coordinación del ácido de Lewis con el dipolo, de manera que el descenso del nivel energético debería darse en los orbitales frontera del dipolo.

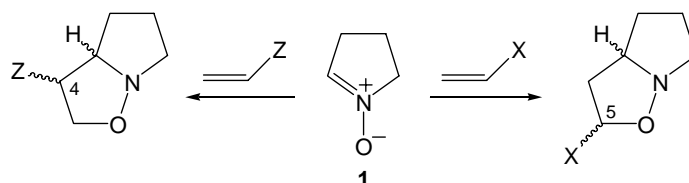
<sup>49</sup> (a) Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Montsalvatge, M.; Virgili, A.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8578-85. (b) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7781-7. (c) Alibés, R.; Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Gambino, M. E.; Keay, B. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1747-56.



**Figura 11:** Efectos de la interacción de un ácido de Lewis en los orbitales frontera de dipolo y dipolarófilo.

### 3.2. Reacción 1,3-dipolar entre nitronas y olefinas pobres en electrones

Los trabajos publicados sobre reacciones 1,3-dipolares entre nitronas y olefinas pobres en electrones utilizando ácidos de Lewis son los más frecuentes.<sup>50</sup> Cabe recordar que, para este primer objetivo de la presente tesis doctoral, nos interesaba obtener una isoxazolidina sustituida en la posición 5 (Esquema 13), pero en las cicloadiciones donde intervienen olefinas electrodeficitarias cabe esperar, debido a efectos electrónicos, isoxazolidinas sustituidas en la posición 4. Por lo que este tipo de olefinas quedó descartado para nuestros estudios.



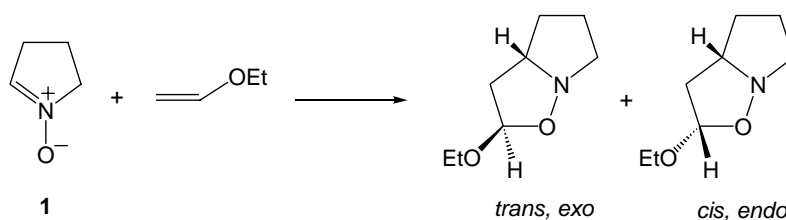
**Esquema 13:** Reacción de cicloadición de **1** con olefinas pobres y ricas en electrones.

<sup>50</sup> (a) Kanemasa, S.; Uemura, T.; Wada, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7889-92. (b) Muráís, S. I.; Imada, Y.; Cono, M.; Kawakami, T. *Synlett* **1993**, 395-6. (c) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5687-91. (d) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 652-60. (e) Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4435-6. (f) Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 346-55. (g) Kobayashi, S.; Akiyama, R.; Kawamura, M.; Ishitani, H. *Chem. Lett.* **1997**, 1039-40. (h) Sánchez-Blanco, A.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 7923-6. (i) Jørgensen, K. A.; Gothelf, K. V. *Chem. Commun.* **2000**, 1449-58. (j) Kodama, H.; Ito, J.; Hori, K.; Ohta, T.; Furukawa, I. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 6-12. (k) Viton, F.; Bernardinelli, G.; Kündig, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4968-9. (l) Mita, T.; Ohtsuki, N.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2457-60. (m) Iwasa, S.; Ishima, Y.; Widagdo, H. S.; Aoki, K.; Nishiyama, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2121-4. (n) Shirahase, M.; Kanemasa, S.; Hasegawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4061-3. (o) Saito, T.; Yamada, T.; Miyazaki, S.; Otani, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9581-4.

### 3.3. Reacción 1,3-dipolar entre nitronas y olefinas ricas en electrones

Los trabajos publicados en este campo son más escasos<sup>51</sup> y en la mayoría de ellos se utilizan nitronas acíclicas activadas con grupos electroatrayentes. Tan sólo encontramos un estudio en que se utilizan nitronas cíclicas derivadas de isoquinolinas,<sup>51c</sup> llegándose a excesos enantioméricos de hasta un 85% con el uso de especies de Al(III) como ácidos de Lewis y de diferentes derivados del BINOL como ligandos.

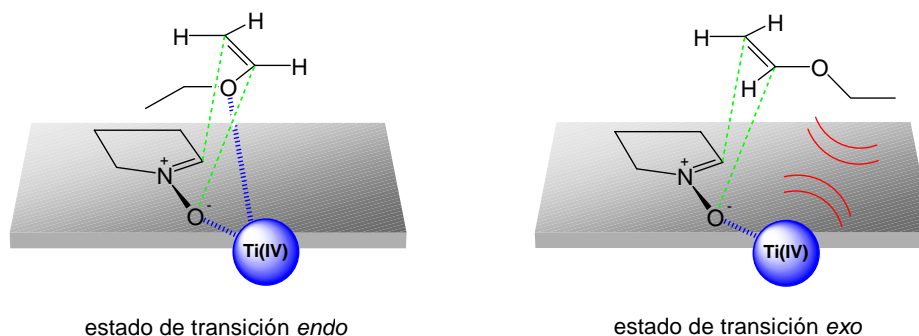
En nuestro grupo de investigación se inició hace unos años el estudio de la cicloadición 1,3-dipolar de nitronas a olefinas ricas en electrones.<sup>52</sup> En el año 1998 se publicó un trabajo sobre la cicloadición entre la nitrona **1** y el éter etil vinílico (Esquema 14),<sup>52a</sup> en el que se realizó un estudio sobre el uso de especies de Ti(IV) en esta reacción. La mayor actividad catalítica se encontró para las especies Ti(*i*PrO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y TiCl<sub>4</sub>, en cuya presencia aumentaba notablemente la proporción de aducto *cis*, procedente de un estado de transición *endo*, respecto a la reacción no catalizada. La mejor acomodación de los pares de electrones no compartidos de los átomos de oxígeno en el aducto *cis* para quelatar el centro metálico puede traducirse en una estabilidad extra del estado de transición *endo* (Figura 12). Un quelato bidentado de este tipo en el estado de transición *exo* presentaría mayor congestión estérica, con lo que un complejo monodentado sería más favorable para este estado de transición, proporcionando entonces una menor estabilización.



**Esquema 14:** Cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona **1** y el éter etil vinílico.

<sup>51</sup> (a) Jensen, K. B.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. **1999**, *64*, 2353-60. (b) Simonsen, K. B.; Bayón, P.; Hazell, R. G.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3845-53. (c) Jensen, K. B.; Roberson, M.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9080-4.

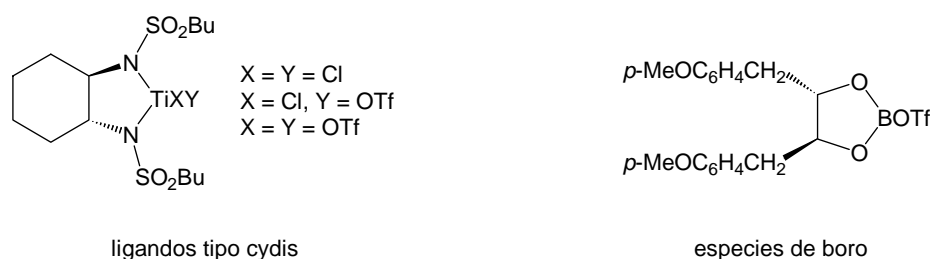
<sup>52</sup> (a) Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15691-700. (b) Bayón, P.; de March, P.; Espinosa, M.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1757-65. (c) Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Medrano, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4269-78.



**Figura 12:** Cicloadición entre la nitrona **1** y el éter etil vinílico en presencia de especies de Ti(IV).

En el año 2000 se publicó, también dentro de nuestro grupo de investigación, un estudio sobre el uso de complejos quirales de Ti(IV) en la cicloadición de la difenilnitrona al éter *tert*-butil vinílico.<sup>52b</sup> Utilizando  $\text{Ti}(\text{PrO})_2\text{Cl}_2$  como especie catalítica y ligandos quirales de simetría  $C_2$ , se consiguió invertir la diastereoselectividad *endo/exo* respecto al proceso sin catalizar, pero los ee fueron bajos. De entre los ligandos utilizados, el mejor ee (41%) se obtuvo con una ciclohexandisulfonamida (cydis) (Figura 13), que ofrecía más puntos de coordinación con el centro metálico que los ligandos de tipo diol también ensayados, probablemente para dar lugar a un complejo más rígido que resultaba en una mayor diferenciación de las caras de la nitrona coordinada.

En el mismo año, nuestro grupo de investigación publicó otro estudio sobre el uso de complejos quirales de B(III) en la misma reacción de cicloadición.<sup>52c</sup> También en este caso, el uso de complejos de B(III) que incorporan ligandos quirales bidentados permitió invertir la diastereoselectividad *endo/exo* respecto de la reacción no catalizada, obteniendo los cicloaductos *endo* como mayoritarios. Algunos de los catalizadores proporcionaron reacciones muy rápidas (pocos minutos) y con buenos rendimientos (hasta un 96%), pero los ee fueron tan solo moderados. Fueron muchos los complejos ensayados, en la Figura 13 se muestra el que dio un mayor ee (40%).

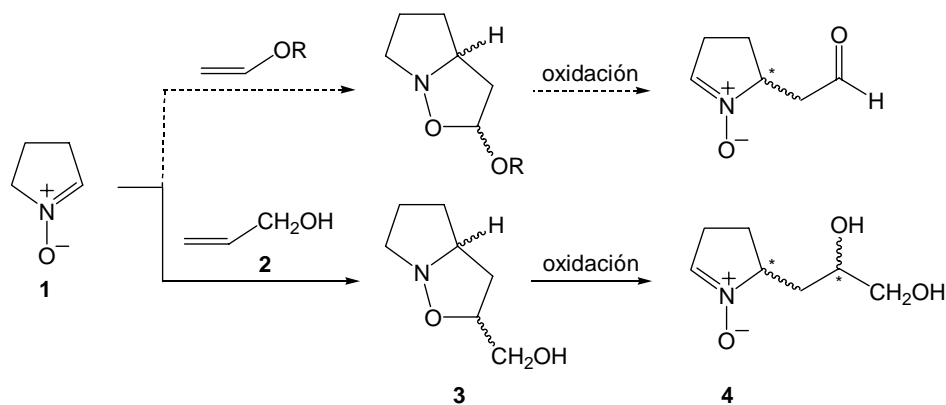


**Figura 13:** Especies catalíticas utilizadas en la reacción entre la nitrona **1** y el éter *tert*-butil vinílico.

Es en este contexto donde se iniciaron los trabajos que a continuación se discutirán. Lo que nos planteamos fue extender los estudios realizados con nitronas acíclicas a la nitrona cíclica **1**. De este modo, los cicloaductos obtenidos tendrían, ocasionalmente, una aplicación sintética ya que, mediante su oxidación, podríamos obtener una nitrona quiral 5-sustituida, material de partida para la



síntesis de alcaloides de *Stemona* (Esquema 15). Ahora bien, como los primeros estudios realizados utilizando éteres de enol como dipolarófilos no resultaron muy alentadores, por la poca estabilidad de los productos formados, decidimos abordar el estudio de catálisis con alcohol alílico que, tratándose de una olefina no activada, suponía iniciar un tema novedoso en nuestro grupo de investigación.



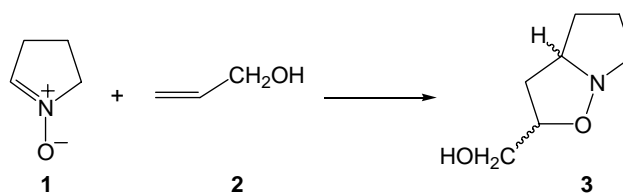
Esquema 15: Síntesis de una nitrona quiral 5-sustituída.

### 3.4. Reacción 1,3-dipolar entre nitronas y olefinas no activadas

De acuerdo con lo expuesto, el estudio que desarrollamos como primer objetivo de la presente tesis doctoral fue sobre la cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona **1** y el alcohol alílico (Esquema 16). En la bibliografía encontramos algunos precedentes de cicloadiciones 1,3-dipolares entre el alcohol alílico y nitronas acíclicas que contienen grupos electroatrayentes, en presencia de ácidos de Lewis,<sup>53,54</sup> pero en la mayoría de casos la reacción transcurre a través de una primera etapa de transesterificación.<sup>53</sup> La nitrona **1** no contiene ningún grupo éster, por lo que la reacción deberá transcurrir de manera distinta. Por otra parte, con dipolarófilos ricos en electrones, como los éteres de enol, la activación en presencia de un ácido de Lewis se basa en la coordinación de este ácido al dipolo, pero cuando el doble enlace del dipolarófilo no está directamente unido al centro coordinante, como es el caso del alcohol alílico, la activación no podrá basarse en las interacciones entre los orbitales moleculares frontera, sino que deberá fundamentarse en efectos estéricos. En este caso, pues, el enfoque es distinto y lo que se deberá perseguir para favorecer la reacción en presencia de un ácido de Lewis es la formación de un complejo con todas las especies que intervienen en la reacción coordinadas al ácido, de manera que sea la proximidad entre ellas lo que favorezca la reacción.

<sup>53</sup> (a) Kanemasa, S.; Tsuruoka, T.; Wada, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 87-90. (b) Tamura, O.; Yamaguchi, T.; Noe, K.; Sakamoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4009-10. (c) Tamura, O.; Yamaguchi, T.; Noe, K.; Sakamoto, M. *Synlett* **1994**, *34*, 620-2. (d) Tamura, O.; Okabe, T.; Yamaguchi, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 107-18. (e) Tamura, O.; Okabe, T.; Yamaguchi, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 119-28. (f) Kanemasa, S.; Tsuruoka, T. *Chem. Lett.* **1995**, *49*, 49-50.

<sup>54</sup> Ukaji, Y.; Taniguchi, K.; Sada, K.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **1997**, 547-8.

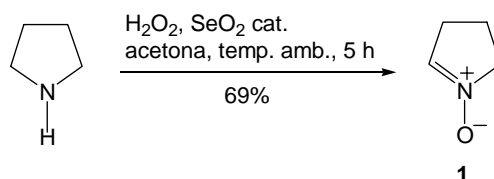


**Esquema 16:** Reacción sobre la que desarrollaremos el estudio de catálisis.

#### 4. REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR ENTRE LA NITRONA 1 Y EL ALCOHOL ALÍLICO EN AUSENCIA DE ÁCIDOS DE LEWIS

Para poder valorar *a posteriori* los efectos de los ácidos de Lewis, era necesario en primer lugar analizar los resultados obtenidos cuando la reacción se llevaba a cabo en ausencia de especies metálicas.

El *N*-óxido de pirrolina, **1**, se obtuvo por oxidación de la pirrolidina usando como agente oxidante el ácido peroxoselénico, generado *in situ* a partir de  $\text{SeO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30% (Esquema 17). A pesar de que esta síntesis ya estaba descrita en la bibliografía,<sup>55</sup> el proceso de purificación fue mejorado en nuestro grupo de investigación.<sup>48b</sup> La nitrona **1** puede conservarse en disolución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 4 °C durante meses.

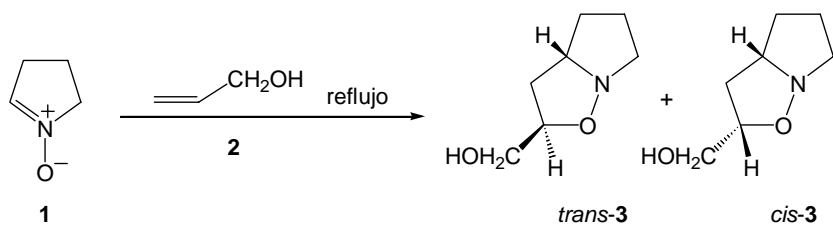


**Esquema 17:** Síntesis de la nitrona **1**.

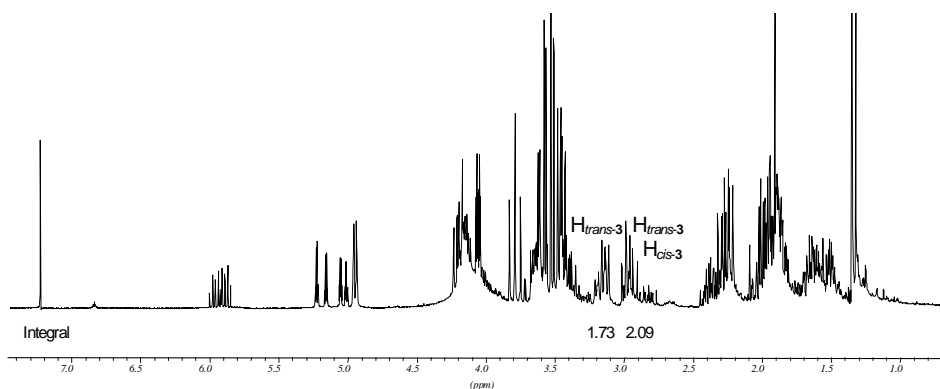
Existen precedentes sobre la reacción de cicloadición entre la nitrona **1** y el alcohol alílico, **2**.<sup>56</sup> De acuerdo con lo descrito, la reacción en el seno del propio alcohol alílico a reflujo, condujo a una mezcla de los dos cicloaductos diastereoisoméricos **3** (Esquema 18), con un rendimiento del 53% y en una relación *cis/trans* de 1/5, determinada a partir del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del crudo y mediante la integración de diferentes señales de ambos isómeros (Figura 14). Tras un proceso de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, tan sólo se consiguió aislar la isoxazolidina *trans*, mientras que la *cis* se obtuvo como una mezcla junto con la *trans*. La configuración *trans* de la isoxazolidina mayoritaria ya había sido constatada de forma inequívoca, por su conversión en productos naturales de configuración conocida.<sup>56</sup>

<sup>55</sup> Murahashi, S. I.; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1383-6.

<sup>56</sup> Ali, Sk.; Khan, J. H.; Wazeer, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5911-20.

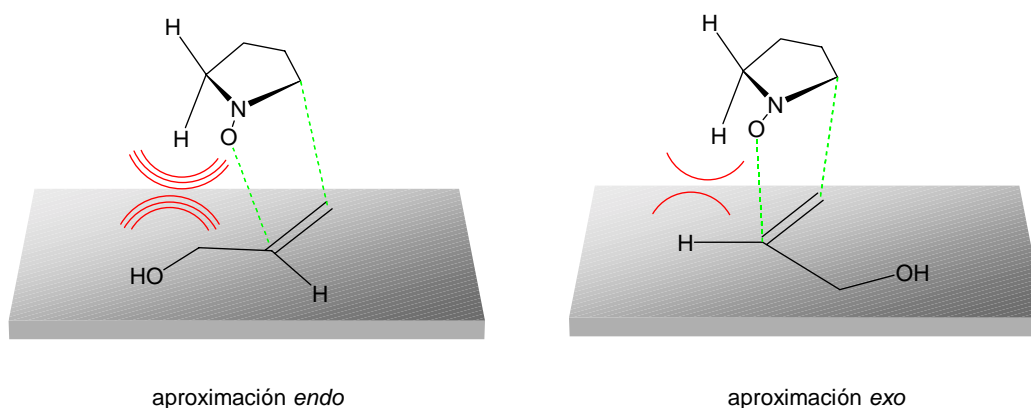


**Esquema 18:** Cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona **1** y el alcohol alílico.



**Figura 14:** Determinación de la relación *cis-3/trans-3* (1/5).

Consecuentemente, podemos decir que la reacción activada térmicamente es totalmente regioselectiva, ya que el átomo de oxígeno de la nitrona se une exclusivamente al extremo más sustituido de la olefina, tal y como predicen los factores estéricos. Referente a la diastereoselectividad, se observa que el estado de transición *exo* se ve más favorecido que el *endo*, lo que puede explicarse también en base a factores estéricos, ya que el estado de transición *exo* presenta menos interacciones entre los sustituyentes del dipolo y del dipolarófilo (Figura 15).



**Figura 15:** Comparación de las congestiones estéricas en los dos posibles estados de transición para la cicloadición entre la nitrona **1** y el alcohol alílico, **2**.

Para el estudio de esta misma reacción en presencia de ácidos de Lewis con ligandos quirales, era preciso disponer de un método analítico que permitiera establecer el exceso enantiomérico. Con este objetivo, sobre la isoxazolidina *trans* obtenida de la reacción térmica se ensayaron diferentes condiciones de HPLC, usando una columna analítica quiral Daicel Chiralcel OD 4.6x250 mm, con recubrimiento de dimetilfenilcarbamato ligado a sílica a través de celulosa. Las absorciones fueron detectadas a una longitud de onda de 210 nm, que corresponde al máximo de absorción de la isoxazolidina *trans-3* (Figura 16). Los dos enantiómeros pudieron separarse usando como fase móvil una mezcla de hexano/2-propanol de 9/1, una presión de trabajo entre 325 y 300 psi y un flujo de 1 ml/min. La Figura 17 muestra el cromatograma de *trans-3*, obtenido en la reacción con activación térmica.

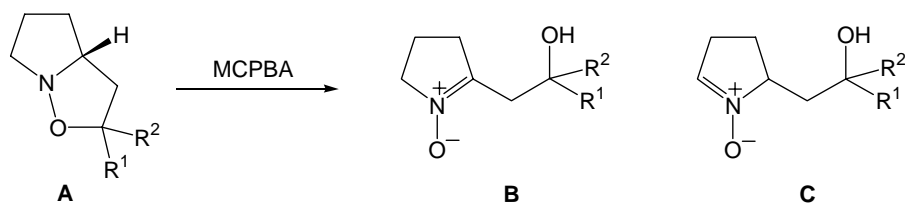
**Figura 16:** Espectro UV de *trans-3*.

**Figura 17:** Separación por HPLC de los dos enantiómeros de la isoxazolidina *trans-3*.

## 5. OXIDACIÓN DE LA ISOXAZOLIDINA *trans*-3

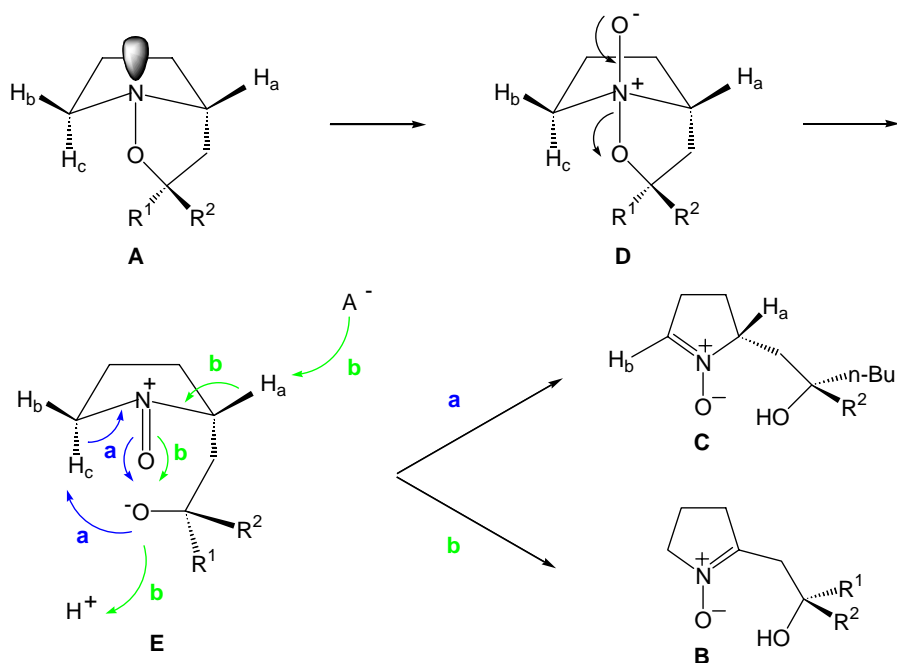
Antes de iniciar el estudio con los ácidos de Lewis, decidimos comprobar que la oxidación de la isoxazolidina *trans*-3 conducía a la nitrona 5-sustituída deseada.

Según un amplio estudio realizado por Ali y colaboradores,<sup>42</sup> para una isoxazolidina del tipo **A**, se puede controlar la formación regioselectiva de las nitronas **B** o **C**, modificando las condiciones experimentales (Esquema 19).



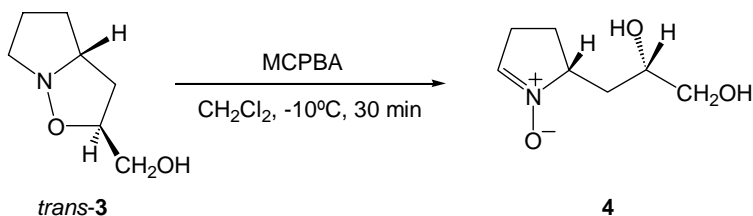
**Esquema 19:** Nitronas que se pueden obtener en el proceso de oxidación.

La orientación del par de electrones libre del átomo de nitrógeno en la isoxazolidina **A**, que presenta siempre una fusión de anillos *cis*, determina la regioquímica de la oxidación con perácidos. El mecanismo de este proceso (Esquema 20) tiene lugar a través del óxido de amina intermedio **D**, que evoluciona hacia la sal de nitroxilo **E**, donde el grupo alcóxido encuentra próximo el protón H<sub>c</sub> (via a) y, a través de una desprotonación rápida, se forma exclusivamente la aldonitrona **C**. En un disolvente prótico el ión alcóxido de la especie **E** se protona rápidamente (via b) y tautomeriza bajo control termodinámico hacia la cetónitrona **B**, más estable, a través de un proceso catalizado por ácido.



**Esquema 20:** Mecanismo de la reacción de oxidación de una isoxazolidina a nitrona.

Por tanto, el uso de un disolvente aprótico debería conducirnos hacia la aldonitrona, que es la que nos interesa en el caso que nos ocupa. Por esto, para oxidar la isoxazolidina *trans*-**3**, se preparó una disolución 0.1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadieron 1.2 equivalentes de MCPBA. La reacción se dió por finalizada en 30 min y se consiguió aislar la nitrona **4** con un 62% de rendimiento (Esquema 21).



**Esquema 21:** Reacción de oxidación de la isoxazolidina *trans*-**3** a la nitrona **4**.

En este punto nos hallábamos en disposición de iniciar el estudio de la incorporación en la reacción de cicloadición de ácidos de Lewis con ligandos quirales para intentar obtener un buen ee en la formación de la isoxazolidina *trans*-**3**, que permitiera después llegar a la nitrona **4** en forma enantiopura.

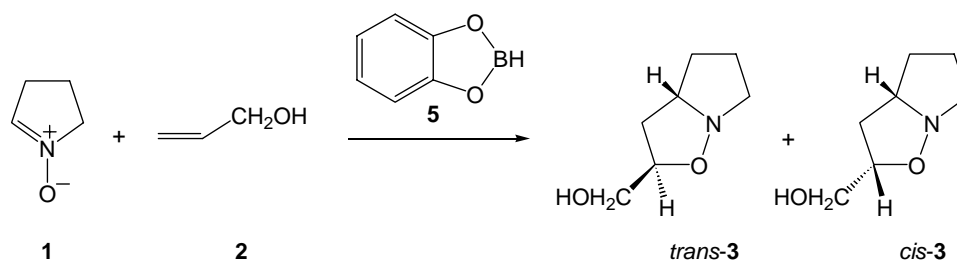
## 6. REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR ENTRE LA NITRONA **1** Y EL ALCOHOL ALÍLICO EN PRESENCIA DE ÁCIDOS DE LEWIS

### 6.1. En presencia de especies de boro

Para iniciar este estudio escogimos el B(III), porque había sido utilizado en nuestro grupo de investigación en reacciones de cicloadición entre nitronas acíclicas y éteres de enol y proporcionaba reacciones más rápidas y excesos enantioméricos mejores que el Ti(IV).<sup>52</sup> No existían, ni en nuestro grupo ni en la bibliografía, precedentes sobre el uso de especies de B(III) con nitronas cíclicas.

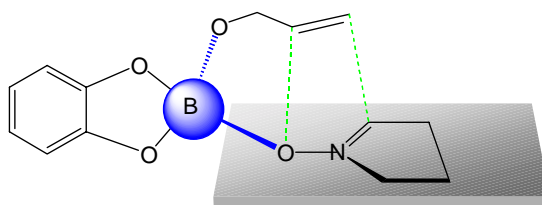
#### 6.1.1. En presencia de catecol borano

La primera especie de B(III) ensayada fue el catecol borano, **5**, en ausencia de ligando quiral, para observar solamente el efecto acelerador (Esquema 22). Escogimos esta especie para iniciar el estudio porque era la más eficaz de las utilizadas en trabajos anteriores dentro de nuestro grupo como promotora de las reacciones de cicloadición de nitronas acíclicas a éteres de enol.



**Esquema 22:** Cicloadición entre 1 y 2 en presencia de 5.

Se trabajó con una concentración de nitrona de 0.1 M, en tolueno como disolvente y con una relación molar alcohol/nitrona/catecol borano de 1.0/1.0/1.3. Se esperaba conseguir la formación de un complejo del tipo representado en la Figura 18, donde el alcohol alílico quedase unido covalentemente a un centro tetraédrico de boro y la nitrona quedara coordinada, de manera que ambos reactivos estuvieran próximos en el espacio y de este modo se aumentase la velocidad de la reacción de cicloadición entre ellos.

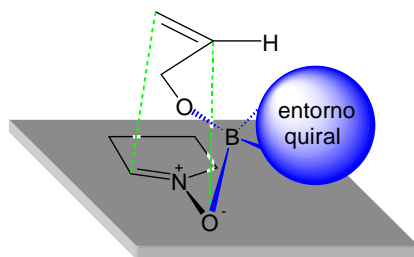


**Figura 18:** Complejo de coordinación esperado para 1 + 2 + catecol borano.

Se intentó complejar en primer lugar el alcohol con el borano y después añadir la nitrona, y también coordinar primero la nitrona y a continuación añadir el alcohol, pero en ningún caso se detectó por  $^1\text{H-RMN}$  la formación de las isoxazolidinas esperadas, ni siquiera tras dejar evolucionar las mezclas de reacción por períodos de hasta 4 días, ni a temperatura ambiente ni calentando hasta 100 °C. La reacción llevada a cabo en condiciones similares y en ausencia de borano permitió observar por  $^1\text{H-RMN}$  la formación de isoxazolidinas a las 3 h de reacción. Por otro lado, en el caso de adicionar la nitrona en primer lugar al catecol borano, por  $^1\text{H-RMN}$  ya no se observaba la presencia del dipolo desde los momentos iniciales de la reacción, indicando que este borano puede ser un ácido de Lewis demasiado reactivo para nuestro sistema y la nitrona 1 no sea estable en su presencia. Por eso, se decidió ensayar un ácido más suave, el borano, coordinado a varios dioles quirales, esperando que en estas condiciones la nitrona sí resultara estable.

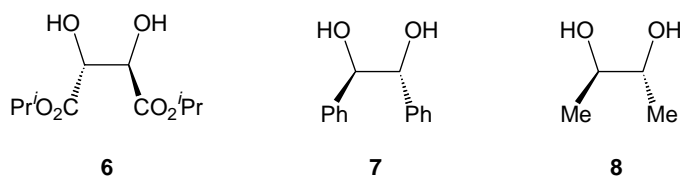
### 6.1.2. En presencia de borano y dioles quirales

En este caso, se esperaba obtener un complejo del tipo representado en la Figura 19, donde tanto el alcohol alílico como el diol quiral quedarán unidos covalentemente a un centro tetraédrico de boro y la nitrona quedará coordinada, de manera que dipolo y dipolarófilo estuvieran cerca y su reacción pudiera ser acelerada, a la vez que el entorno quiral del diol quedara también cercano a los reactivos y pudiera inducir enantioselectividad en la cicloadición.



**Figura 19:** Complejo de coordinación esperado para **1** + **2** + dialcoxiboranos quirales.

Se trabajó con una concentración de nitrona 0.1 M, utilizando  $\text{CHCl}_3$  como disolvente y calentando progresivamente desde temperatura ambiente hasta  $50\text{ }^\circ\text{C}$ . Se ensayó una relación molar de alcohol/ $\text{BH}_3$ /diol/nitrona de 1.0/1.5/1.0/2.0, usando (*2R,3R*)-tartrato de diisopropilo, **6** (Figura 20). Transcurridos 2 días no se observaba la formación de las isoxazolidinas por  $^1\text{H}$ -RMN y ya se detectaban productos de degradación. Entonces se pensó que quizás el uso de un exceso de borano podía desfavorecer la coordinación simultánea de una molécula de nitrona, alcohol y diol a un mismo centro de boro, con lo que no se estaría consiguiendo el propósito de formar el complejo esperado de la Figura 19. Por eso se decidió utilizar un equivalente de cada una de las especies. Se ensayaron distintos dioles (Figura 20) en estas nuevas condiciones, pero en ningún caso se observó la formación de las isoxazolidinas por  $^1\text{H}$ -RMN y al cabo de 2 días se observaban productos de degradación. En este caso, no desaparecía la nitrona de manera inmediata, como ocurría con el catecol borano, sino que se consumía lentamente y, al cabo de 2 días, cuando ya se habían generado productos de degradación, todavía quedaba bastante cantidad del dipolo. Ante estos resultados tan poco alentadores, decidimos ensayar otras alternativas.



**Figura 20:** Dioles utilizados en los ensayos de cicloadición entre **1** y **2** en presencia de borano.



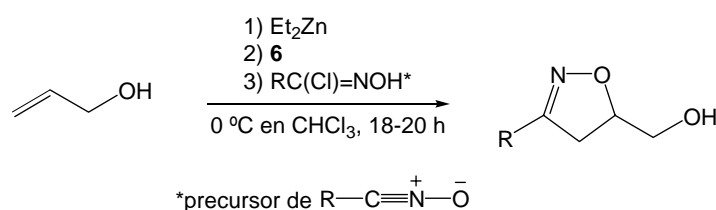
## 6.2. En presencia de especies de zinc

Habíamos constatado pues que las especies de B(III) que mejores resultados habían dado en las reacciones de cicloadición entre nitronas acíclicas y olefinas ricas en electrones no resultaban eficientes para el actual sistema en estudio.

Por otra parte, Ukaji y colaboradores habían descrito reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de nitronas acíclicas a alcohol alílico, utilizando especies de zinc coordinadas a ligandos quirales.<sup>54</sup> Por esto, nos planteamos aplicar su procedimiento a nuestro sistema con nitrona cíclica.

### 6.2.1. Utilizando Et<sub>2</sub>Zn

Ukaji y colaboradores iniciaron su estudio con reacciones de cicloadición entre el alcohol alílico y óxidos de nitrilo (en lugar de nitronas), utilizando Et<sub>2</sub>Zn como ácido de Lewis y (2*R*,3*R*)-tartrato de diisopropilo, **6**, como diol quiral (Esquema 23).<sup>57</sup>



**Esquema 23:** Sistema estudiado por Ukaji y colaboradores.<sup>57</sup>

Del mismo modo, iniciamos nuestro estudio de la cicloadición entre la nitrona **1** y el alcohol alílico utilizando las condiciones descritas por Ukaji para los óxidos de nitrilo. Se utilizó una relación molar de dipolo/dipolarófilo/Et<sub>2</sub>Zn/**6** de 1.0/1.0/1.2/0.2, y se ensayaron distintas temperaturas (0 °C, temp. amb. y 50 °C), dejando evolucionar la reacción durante períodos largos (2-4 días). En ningún caso se observó por <sup>1</sup>H-RMN la formación de las isoxazolidinas esperadas.

### 6.2.2. Utilizando Et<sub>2</sub>Zn y EtZnCl

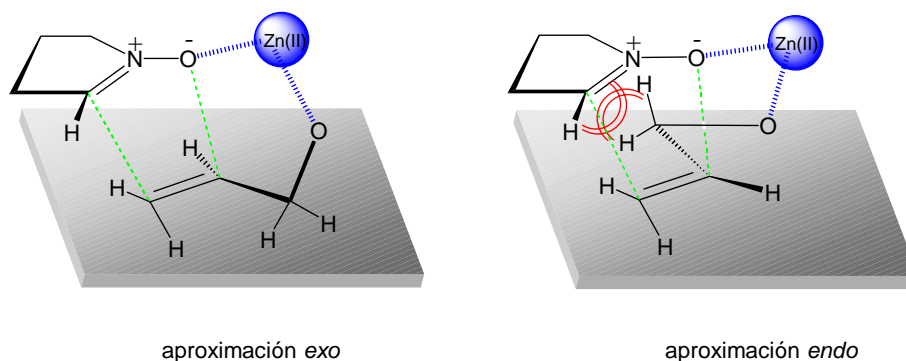
Ukaji y colaboradores abordaron más adelante estudios de cicloadición entre el alcohol alílico y nitronas acíclicas con grupos electroatrayentes (muy distintas, pues, a nuestra nitrona **1**).<sup>54</sup> En este caso, se requieren condiciones más drásticas que para los óxidos de nitrilo: es necesaria una relación molar dipolo/dipolarófilo/Et<sub>2</sub>Zn de 2.0/1.0/1.0 y la introducción de ZnCl<sub>2</sub> para generar *in situ* la especie EtZnCl, cuya mayor acidez aumenta la eficacia como activador de la reacción. Las reacciones se llevan a cabo en CHCl<sub>3</sub> y a 50 °C. Éstas son, pues, las condiciones que nos propusimos ensayar en nuestro sistema. Pero antes consideramos oportuno realizar una serie de experimentos de referencia

<sup>57</sup> Shimizu, M.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **1996**, 455-6.

para poder valorar *a posteriori* los efectos que tendrían en la reacción la introducción tanto de los ácidos de Lewis ( $\text{Et}_2\text{Zn}$  y  $\text{EtZnCl}$ ) como del ligando quiral  $(2R,3R)$ -tartrato de diisopropilo, **6**.

El primer blanco consistió en hacer reaccionar la nitrona **1** y el alcohol alílico en una relación molar de 2/1, en el seno de  $\text{CHCl}_3$ , a una temperatura de  $50\text{ }^\circ\text{C}$  y utilizando una concentración de dipolo de 0.1 M. En estas condiciones, se empezó a observar por  $^1\text{H-RMN}$  la formación de los cicloaductos esperados a partir del cuarto día de reacción y la evolución fue muy lenta, de manera que no se dió por finalizada hasta los 12 días.

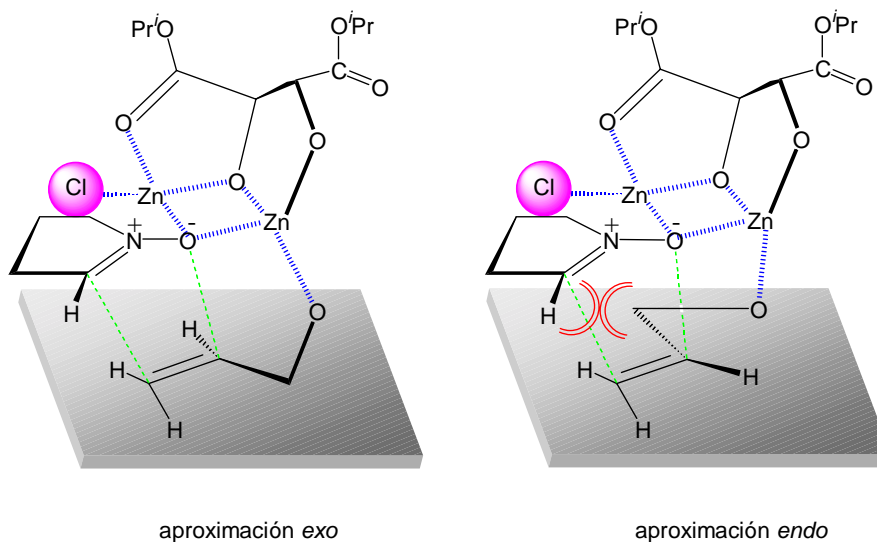
Por otro lado, realizamos un segundo blanco utilizando idénticas condiciones pero en este caso añadiendo los ácidos de Lewis ( $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{EtZnCl}$  1.5/1.0), en ausencia de ligandos quirales. Con un tiempo de reacción de 2 días se consiguió obtener exclusivamente la isoxazolidina *trans* con un 23% de rendimiento, lo que demuestra que las especies metálicas añadidas son capaces de promover la reacción. Además, provocan también una diastereoselectividad total, ya que solamente se obtiene la isoxazolidina *trans*. Este resultado se explica por la formación de un complejo con dipolo y dipolarófilo unidos a un mismo centro de zinc. El hecho que se obtenga exclusivamente el aducto *trans* pone en evidencia que el estado de transición *exo* está más estabilizado que el *endo*, y esto se puede explicar si el complejo de coordinación formado tiene una disposición como la indicada en la Figura 21, donde se observa claramente que la aproximación *endo* presenta un mayor impedimento estérico. En ausencia de ácido de Lewis también la aproximación *exo* era la más favorable, pero la presencia del ácido consigue incrementar las diferencias de estabilidad entre las dos aproximaciones.



**Figura 21:** Aproximaciones *exo* y *endo* para la cicloadición entre **1** y **2** en presencia de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  y  $\text{EtZnCl}$ .

En este punto, nos encontrábamos en disposición de introducir un ligando quiral y ensayar condiciones idénticas a las descritas por Ukaji y colaboradores. Iniciamos el estudio con  $(2R,3R)$ -tartrato de diisopropilo, **6**, al igual que estos autores. De nuevo, pasados 2 días ya se observaba por  $^1\text{H-RMN}$  la presencia del cicloaducto esperado, de manera que se detuvo la reacción y se trató, obteniéndose exclusivamente la isoxazolidina *trans* con un rendimiento del 37%. El exceso enantiomérico determinado por HPLC fue del 23%, de manera que el ligando quiral había sido capaz de inducir enantioselectividad en nuestro sistema, aunque tan sólo de forma moderada.

Ukaji y colaboradores proponen un modelo para el complejo que se forma entre todas las especies que participan en el estado de transición.<sup>54</sup> En este complejo intervienen dos centros tetraédricos de Zn(II) y un átomo de cloro, además del dipolo, el dipolarófilo y el ligando quiral, y la nitrona es capaz de coordinar a la vez los dos centros de Zn(II). Adaptando este modelo a nuestro sistema se obtienen los complejos representados en la Figura 22 para las aproximaciones *exo* y *endo*.



**Figura 22:** Aproximaciones *exo* y *endo* para la cicloadición entre **1** y **2** en presencia de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ ,  $\text{EtZnCl}$  y  $(2R,3R)$ -tartrato de diisopropilo.

Este modelo permite explicar el hecho que la aproximación *exo* sea más favorable, ya que las interacciones estéricas entre los sustituyentes de la nitrona y el alcohol alílico son menores que en la *endo*. Pero no queda muy claro si el ligando quiral será capaz de inducir asimetría en la reacción de cicloadición, ya que se encuentra bastante alejado de la zona donde ésta tiene lugar.

Ante estos resultados, se planteó estudiar el efecto de otros ligandos quirales para mejorar la enantioselectividad. En todos los casos, se detuvo la reacción a los 2 días, aunque la conversión fuese parcial, porque nos interesaba detectar si alguno de los ligandos era capaz de generar un buen exceso enantiomérico, en cuyo caso ya ajustaríamos más adelante las condiciones de reacción para obtener un buen rendimiento. Los ligandos ensayados (Figura 23), así como los resultados obtenidos en rendimientos y excesos enantioméricos se muestran en la Tabla 1.

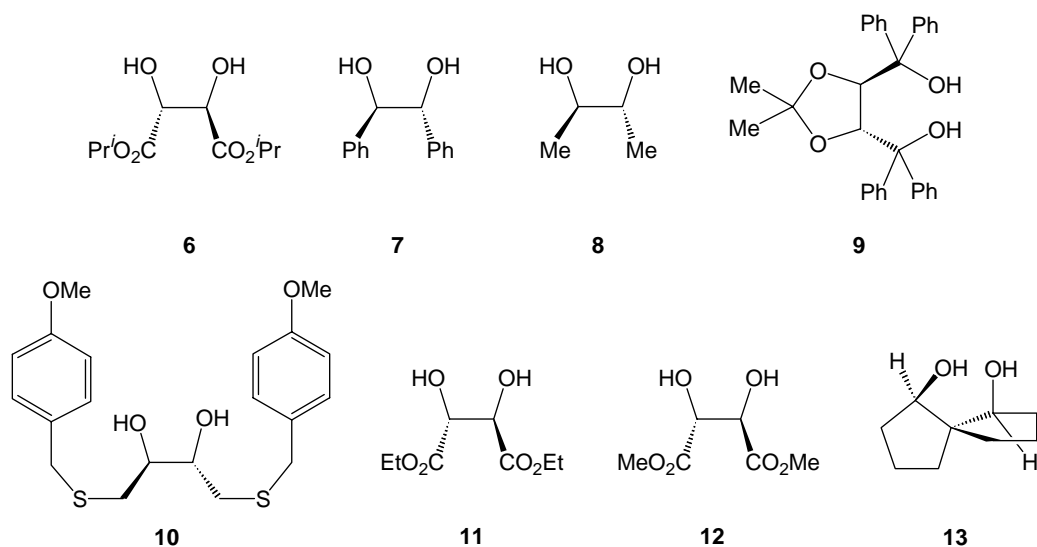


Figura 23: Dioles estudiados.

Tabla 1: Resultados obtenidos para los distintos ligandos.

ligando	rdto (%)	$ee_{trans-3}$ (%)
6	37	23
7	< 10	8
8	< 10	3
9	< 10	18
10	< 10	19
11	39	32
12	45	41
13	< 10	19

En todos los casos se obtuvo una diastereoselectividad *exo* total, ya que tan sólo se aisló la isoxazolidina *trans*, a diferencia de la reacción activada térmicamente descrita en el apartado 4, donde se obtenía una relación *cis-3/trans-3* de 1/5. Tras el primer ensayo con (2*R*,3*R*)-tartrato de diisopropilo, **6**, se pensó que la introducción de dioles quirales más voluminosos permitiría obtener mejores *ee*, ya que se conseguiría una mejor diferenciación de las caras. Con este propósito se utilizaron los ligandos **7**,<sup>58</sup> **9**,<sup>59</sup> y **10**.<sup>60</sup> En contra de nuestra previsión, no se consiguió superar el 23%

<sup>58</sup> Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y.L.; Cripino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Xu, D.; Zhang, X. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.

<sup>59</sup> Seebach, D.; Beck, A. K.; Imwinkelried, R.; Roggo, S.; Wonnacott, A. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 954-74.

<sup>60</sup> de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Medrano, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7907-7914.

de ee obtenido con el (2*R*,3*R*)-tartrato de diisopropilo y además se obtuvieron rendimientos menores (<10% en todos los casos). Ante estos resultados, se pensó que quizás un ligando demasiado voluminoso podría dificultar la coordinación de todas las especies en un complejo del tipo representado en la Figura 22. Decidimos, pues, ensayar la situación contraria, esto es, probar ligandos más pequeños que **6**, como son el (2*R*,3*R*)-tartrato de dietilo, **11**, y el (2*R*,3*R*)-tartrato de dimetilo, **12**, ambos comerciales. Efectivamente, se observó un aumento tanto del rendimiento como del ee cuanto menor era el ligando, obteniéndose el mejor rendimiento (45%) y el mejor ee (41%) con el diol más pequeño **12**. Esta tendencia es difícil de explicar con el modelo propuesto por Ukaji y colaboradores, ya que los grupos alquilo del ligando quedarán muy alejados de la zona de interacción entre dipolo y dipolarófilo. Aún no encontrando una explicación muy satisfactoria para los resultados observados, se decidió continuar en esta línea. Puesto que no existen tartratos de menor tamaño que el de dimetilo, decidimos probar el (2*R*,3*R*)-butanodiol, **8**, también comercial, pero se obtuvo un resultado mucho peor (3% de ee). Esto nos hizo pensar que los grupos carbonilo de los tartratos podían jugar un papel importante, al disponer de dos puntos de coordinación adicionales, proporcionando de este modo una mayor rigidez al complejo de coordinación y, por tanto, una mayor diferenciación de las caras de la nitrona y mejor inducción de asimetría. Por último, viendo que parecía crucial conseguir la máxima rigidez en el complejo de coordinación, se ensayó un diol espiránico, **13**,<sup>61</sup> pero tampoco en este caso se consiguió mejorar el ee.

### 6.2.3. Utilizando Et<sub>2</sub>Zn y EtZnCl y I<sub>2</sub>

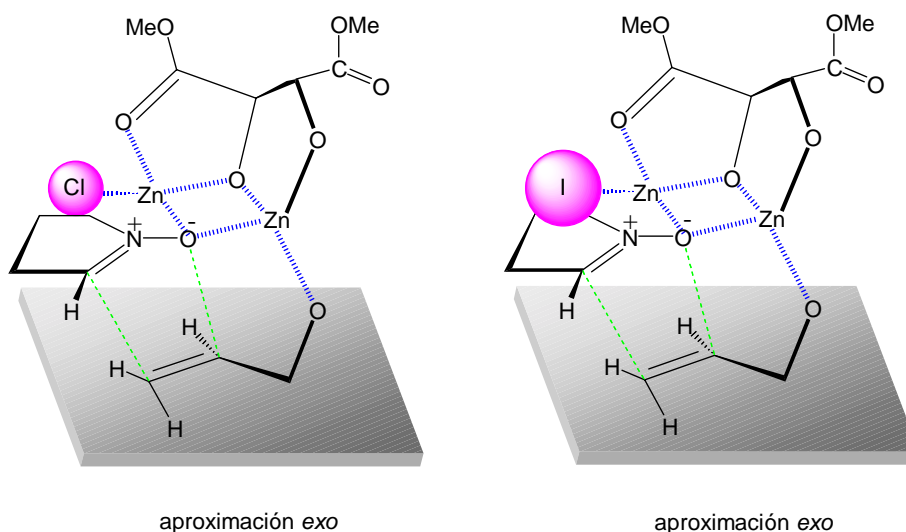
Coincidiendo con el desarrollo de estos estudios, Ukaji y colaboradores publicaron un nuevo artículo sobre cicloadiciones entre el alcohol alílico y nitronas con grupos amida, diferentes de las estudiadas previamente por ellos.<sup>62</sup> En este nuevo sistema, utilizan nuevamente como ligando quiral el (2*R*,3*R*)-tartrato de diisopropilo, pero como ácido de Lewis utilizan Et<sub>2</sub>Zn con adición de I<sub>2</sub> al medio de reacción. Ante esta novedad, decidimos introducir yodo también en nuestro sistema para evaluar su efecto. Así pues, utilizando el ligando que mejores resultados nos había proporcionado hasta el momento, **12**, y repitiendo las condiciones descritas en el apartado anterior (relación molar alcohol/Et<sub>2</sub>Zn/diol/EtZnCl/nitrona de 1.0/1.5/1.0/1.0/2.0, 50 °C en CHCl<sub>3</sub>), se introdujo 1.0 equivalente de yodo. También al cabo de 2 días se detuvo la reacción y se obtuvo un 56% de rendimiento y un 48% de ee, sensiblemente superiores al 45% y 41%, respectivamente, obtenidos en ausencia de yodo. En la Figura 24 se representa el cromatograma que muestra la separación de los dos enantiómeros por HPLC, así como el porcentaje del área correspondiente a cada pico, que permitió determinar el ee del 48%.

<sup>61</sup> Nieman, J. A.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1973-6.

<sup>62</sup> Ding, X.; Taniguchi, K.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **2001**, 468-9.

**Figura 24:** Separación de los enantiómeros de *trans*-**3** por HPLC i determinación del ee.

Como hemos visto, Ukaji y colaboradores hacen intervenir un átomo de halógeno en sus complejos, que sitúan cerca de la nitrona. Por tanto, el hecho de introducir yodo en el sistema podría implicar la intervención de I en lugar de Cl en el complejo (Figura 25), induciendo una mayor enantiodiferenciación.



**Figura 25:** Aproximaciones exo para la cicloadición entre **1** y **2** en presencia y ausencia de yodo.

De forma posterior al desarrollo de estos estudios, Ukaji y colaboradores han publicado dos nuevos artículos en los que aplican con éxito el sistema de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ ,  $\text{I}_2$  y (*2R,3R*)-tartrato de diisopropilo

a la reacción de cicloadición entre el alcohol alílico y distintas nitronas acíclicas conjugadas y han conseguido reducir la cantidad necesaria de ligando quiral hasta un nivel catalítico, manteniendo buenos excesos enantioméricos en las reacciones, aunque los rendimientos químicos son solamente moderados.<sup>63</sup>

De forma simultánea al desarrollo de este trabajo, estudios realizados en nuestro grupo de investigación por la Dra. Pilar Blanco permitieron obtener una nitrona quiral 5-sustituida en forma enantiopura por una vía sintética alternativa, que encuentra la fuente de quiralidad en un derivado del D-gliceraldehído.<sup>39u</sup> La oxidación de la isoxazolidina *trans*-**3** obtenida en nuestra mejor cicloadición enantioselectiva permitiría acceder a una nitrona análoga tan sólo con un 48% de ee, por lo que se decidió no dedicar más esfuerzos en esta dirección. La Dra. Pilar Blanco prosiguió en la síntesis de los alcaloides del grupo Tuberostemospironina con la nitrona obtenida, mientras que para la presente tesis doctoral se consideró más oportuno abordar la síntesis de (-)-stenina, que requería otra nitrona inicial. Así que se abandonó en este punto el primer objetivo y se decidió afrontar el que resultaría ser el objetivo principal de esta tesis doctoral.

---

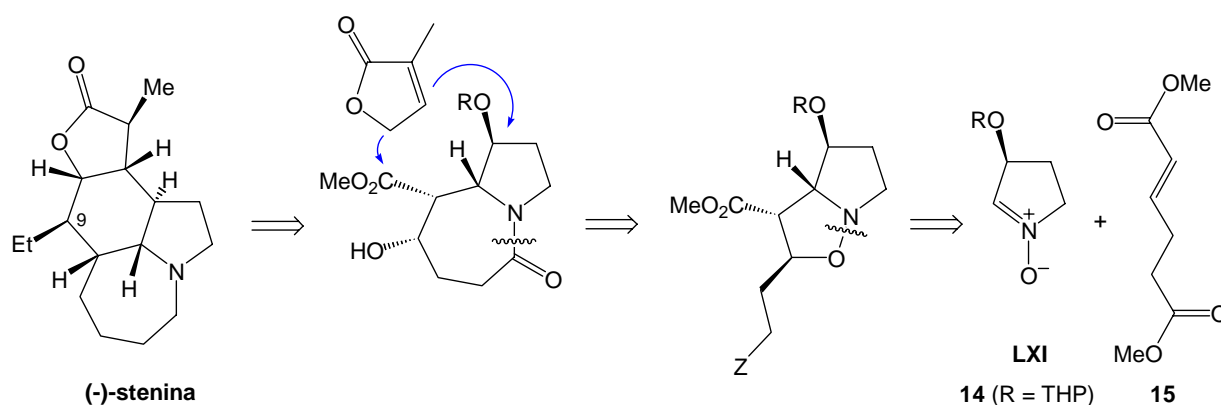
<sup>63</sup> (a) Ding, X.; Ukaji, Y.; Fujinami, S.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **2002**, 302-3. (b) Ukaji, Y.; Inomata, K. *Synlett* **2003**, 1075-87.

### III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### Segundo objetivo: Estudio dirigido a la síntesis de (-)-stenina

##### 1. ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

Como ya se ha indicado, como segundo objetivo de la presente tesis doctoral se planteó abordar la síntesis de (-)-stenina. El análisis retrosintético se resume en el Esquema 24. El intermedio clave con esqueleto de 1-azabicyclo[5.3.0]decano podría obtenerse partiendo de una nitrona cíclica de 5 miembros sustituida en la posición 3, **LXI**, y un diéster  $\alpha,\beta$ -insaturado, **15**, a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar, rotura reductiva del enlace N-O en la isoxazolidina resultante y posterior ciclación. El anillo de lactona podría conectarse aprovechando el grupo éster del citado intermedio a través de una reacción de tipo aldólica viníloga y, a su vez, podría aprovecharse el sustituyente original de la nitrona para formar el otro enlace a través de una reacción de ciclación radicalaria, generando de este modo el anillo de ciclohexano restante del esqueleto del alcaloide. También sería necesario introducir la cadena de etilo de la posición 9 en algún momento de la síntesis, y todo ello de forma estereoselectiva. La nitrona **LXI** actuaría como única fuente de asimetría.



Esquema 24: Análisis retrosintético de (-)-stenina.

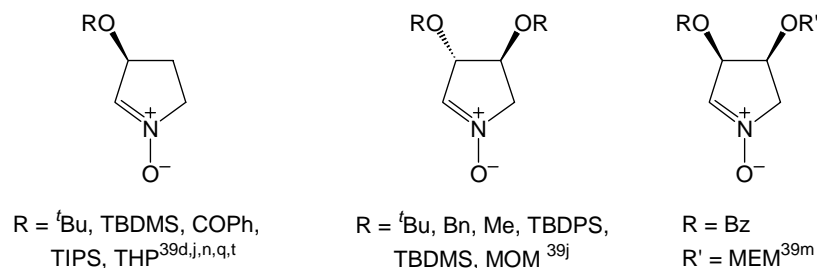
Para ensayar esta ruta sintética diseñada, era necesario disponer de una nitrona quiral 3-sustituida en forma enantiopura, tal como **LXI**.

##### 2. SÍNTESIS DE LA NITRONA 14

###### 2.1. Precedentes

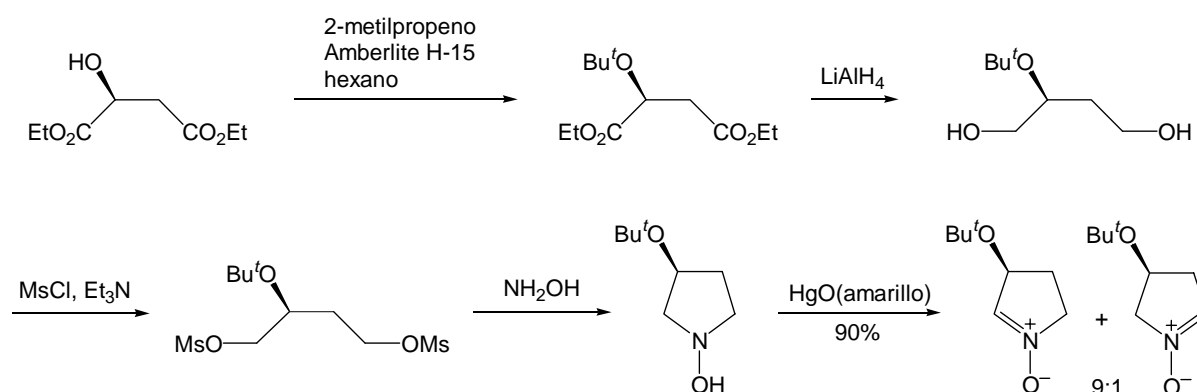
En los últimos años, Brandi y colaboradores han descrito la síntesis de varios *N*-óxidos de pirrolina en forma enantiopura, mono<sup>39d,j,n,q,t</sup> y disustituidos,<sup>39j,m</sup> partiendo de ácido málico y tartárico, respectivamente (Figura 26).





**Figura 26:** Nitronas sintetizadas por Brandi y colaboradores en forma enantiopura.

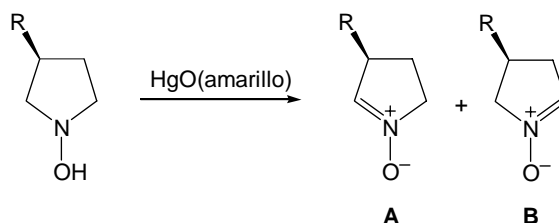
Centrándonos en los *N*-óxidos de pirrolina 3-sustituídos, el primero que describen es el protegido en forma de éter *tert*-butílico (Esquema 25).<sup>39d</sup> El intermedio clave para su síntesis es la correspondiente hidroxilamina, que se obtiene con un rendimiento global del 45% a partir del (*S*)-malato de dietilo en tan sólo 4 pasos, consistentes en la protección del grupo hidroxilo con 2-metilpropeno, reducción del diéster con hidruro de aluminio y litio, mesilación y ciclación del dimesilato obtenido con hidroxilamina. El paso crucial de la síntesis es la oxidación de esta hidroxilamina, ya que se pueden obtener dos nitronas regioisoméricas. El uso de HgO en esta oxidación proporciona una elevada regioselectividad (9/1) a favor de la nitrona deseada.



**Esquema 25:** Síntesis del *N*-óxido de (3*S*)-*tert*-butoxi-1-pirrolina.<sup>39d</sup>

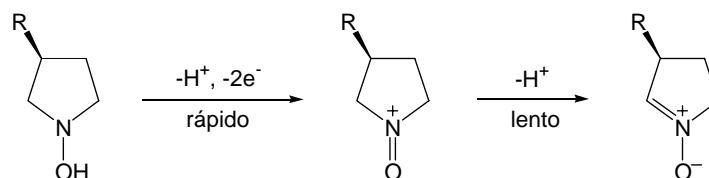
Para estudiar la influencia del grupo situado en la posición 3 sobre la regioselectividad de la etapa de oxidación, Brandi y colaboradores sintetizan una serie de 1-hidroxipirrolidinas 3-sustituídas con diferentes grupos y las oxidan a las correspondientes nitronas. En la Tabla 2 se recogen los resultados obtenidos en sus estudios.<sup>39j</sup>

**Tabla 2:** Influencia del grupo situado en la posición 3 en la regioselectividad de la reacción de oxidación.<sup>39j</sup>

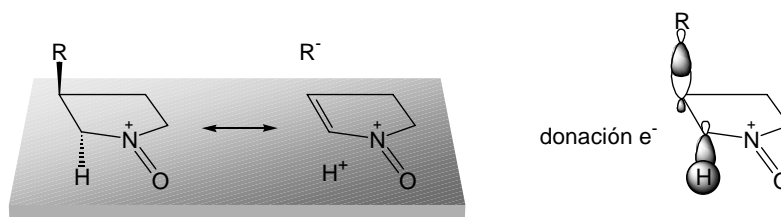


R	Me	Ph	NBr <sub>2</sub>	O <sup>t</sup> Bu	OTBDMS	OBz
<b>A/B</b>	1.8/1	2/1	4/1	9/1	12/1	>20/1

De acuerdo con los autores, el análisis de estos datos muestra una correlación directa entre la regioselectividad y las propiedades electrónicas del sustituyente, que está de acuerdo con la hipótesis mecanística para la oxidación de hidroxilaminas en un proceso de dos pasos (Esquema 26). Los sustituyentes jugarían su papel en el segundo paso, que es el determinante de la velocidad, estabilizando la incipiente carga negativa en el átomo de carbono  $\alpha$  procedente de una donación  $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-R}$  (Figura 27). Cuanto mayor es la habilidad del sustituyente para estabilizar esta carga negativa, mayor es la regioselectividad de la oxidación.



**Esquema 26:** Hipótesis mecanística propuesta para la oxidación de hidroxilaminas.



**Figura 27:** Representación de las interacciones orbitarias entre el sustituyente en la posición 3 y el átomo de hidrógeno *trans*.

En la Tabla 3 se recogen, además de la relación de regioisómeros en la etapa de oxidación, el número total de pasos, así como los rendimientos globales en la síntesis de las diferentes nitronas estudiadas por Brandi y colaboradores y que podrían resultar útiles para nuestros propósitos.

**Tabla 3:** Nitronas 3-sustituídas en forma enantiopura sintetizadas por Brandi y colaboradores.

R	A/B	nº pasos	rdto global (%) (en regioisómero A)
O <sup>t</sup> Bu	9/1	5	36
OTBDMS	12/1	7	40
OBz	>20/1	7	38
OTIPS	10/1	5	28
OTHP	10/1	5	44

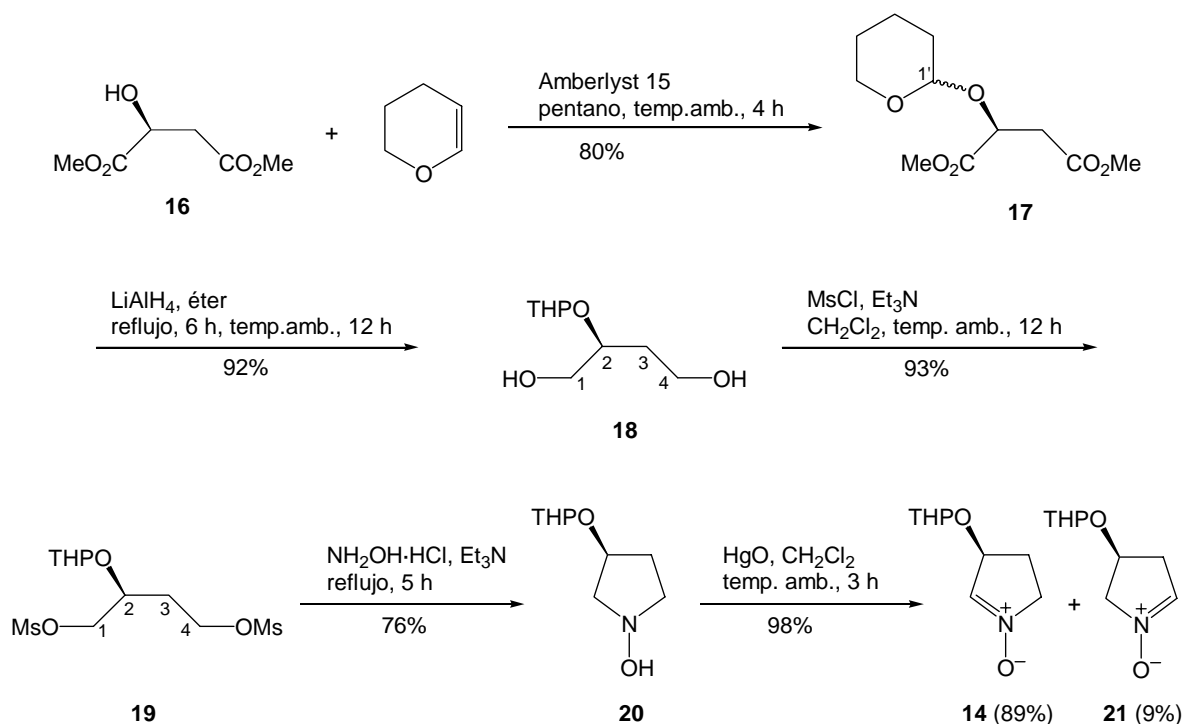
La síntesis de la nitrona con el grupo TBDMS paraleliza a la ya descrita para el grupo <sup>t</sup>Bu (Esquema 25), pero supone la adición de dos pasos más en la secuencia, ya que no puede introducirse esta protección directamente sobre el (S)-malato de dietilo, debido a que el grupo sililado migra hacia los grupos hidroxilo primarios en la etapa de formación del diol. Es por ello que se hace necesario iniciar la síntesis con la protección <sup>t</sup>Bu y realizar el cambio de grupo protector cuando se tiene la especie dimesilada. Este mismo protocolo se sigue también para la síntesis de la nitrona benzoilada. Para solventar esta adición de dos pasos extra, Brandi y colaboradores sintetizan una nueva nitrona, con la protección TIPS que, por ser más robusta que el TBDMS, soporta la reducción sin que el grupo sililado migre hacia los hidroxilos primarios. Con esta protección alternativa, se consigue nuevamente una ruta sintética de 5 pasos para la obtención de la nitrona 3-sustituída deseada. La ventaja que presenta el grupo protector TIPS frente al grupo <sup>t</sup>Bu es que la desprotección podrá realizarse en condiciones más suaves, pero tiene la desventaja que el rendimiento global de la síntesis es tan solo del 28%.

La última nitrona descrita por Brandi y colaboradores<sup>39q,t</sup> incorpora como grupo protector el tetrahidropirano y se prepara a través de una secuencia de 5 pasos, con un rendimiento global del 44% para el regioisómero de interés. Fue ésta la nitrona que elegimos para nuestros estudios, ya que además de obtenerse con mayor rendimiento en un menor número de etapas, el grupo protector acetal podría eliminarse en condiciones más suaves que el <sup>t</sup>Bu en etapas posteriores de la síntesis cuando fuese oportuno.

## 2.2. Síntesis del N-óxido de (3S)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-pirrolina, 14

Para la preparación de **14** se siguió el protocolo descrito por Brandi y colaboradores (Esquema 27), en cuya descripción no se proporcionaban rendimientos parciales ni detalles analíticos de los intermedios.

La síntesis se inició con el (S)-malato de dimetilo, **16**, más fácilmente accesible que el (S)-malato de dietilo usado por los autores mencionados. La primera etapa de protección del grupo hidroxilo con dihidropirano se consiguió tras 4 h de reacción a temperatura ambiente con un rendimiento del 80% en la obtención de **17**.



**Esquema 27:** Obtención de la nitrona **14** en forma enantiopura.

Cabe destacar que con esta protección estamos generando un nuevo centro quiral en la posición acetálica 1', por lo que se obtiene una mezcla de dos diastereoisómeros, que se arrastrará mientras se mantenga el acetal. La formación de **17** quedó claramente confirmada por  $^1\text{H-RMN}$ , donde pudimos observar la señal del protón acetálico como un triplete a 4.79 y 4.73, respectivamente, para cada uno de los diastereoisómeros.

La siguiente etapa consistió en la reducción de los grupos éster al correspondiente diol, **18**, con  $\text{LiAlH}_4$  en el seno de éter. El diol **18** se obtuvo con un rendimiento del 92%, obviamente en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros. Su formación se confirmó por  $^1\text{H-RMN}$ , ya que desaparecieron las señales correspondientes a los grupos metilo del diéster **17**, aparecieron las señales correspondientes a los protones  $\text{H}_1$  y  $\text{H}_4$  entre 3.5 y 4.0 ppm y los protones  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_3$  se desplazaron hacia campos más altos.

A continuación, se trató el diol **18** con  $\text{MsCl}$  y  $\text{Et}_3\text{N}$  en el seno de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se obtuvo así el dimesilato **19** con un rendimiento del 93%. El análisis de  $^1\text{H-RMN}$  del producto obtenido nos permitió confirmar la presencia de los grupos mesilato, ya que se detectaron las señales correspondientes a los dos grupos metilo de cada diastereoisómero (3.05, 3.03, 3.01, 3.01) y las señales correspondientes a los protones  $\text{H}_1$  y  $\text{H}_4$  se desplazaron hacia campos más bajos.

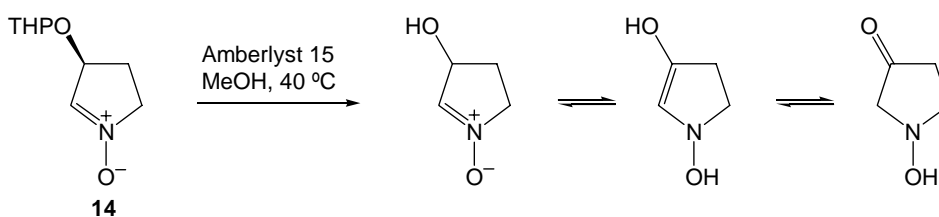
El siguiente paso fue la formación de la hidroxipirrolidina **20**, por reacción de sustitución de los dos grupos mesilato por hidroxilamina en el derivado **19**. La reacción se llevó a cabo en el seno de  $\text{Et}_3\text{N}$  y se completó con un 76% de rendimiento. La formación del anillo de pirrolidina quedó confirmada por  $^1\text{H-RMN}$ , por la desaparición de todas las señales de metilo pertenecientes a los

grupos mesilato y una buena relación de integración de las señales pertenecientes a protones  $\alpha$  de oxígeno y  $\alpha$  de nitrógeno.

La síntesis de la nitrona **14** se completó con una última etapa de oxidación, que se llevó a cabo con HgO en el seno de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La reacción se dió por finalizada al cabo de 3 h a temperatura ambiente y proporcionó una mezcla de los regioisómeros **14** y **21** en una relación 10/1. A su vez, para cada regioisómero tuvimos una mezcla de dos diastereoisómeros, debido al grupo protector. El regioisómero que necesitábamos para llevar a cabo nuestros propósitos era el mayoritario y se separó por cromatografía en columna de gel de sílice con un rendimiento del 89% desde la hidroxilamina **20**. Ambos regioisómeros se identificaron claramente por <sup>1</sup>H-RMN y se diferencian porque el protón olefínico aparece más acoplado en el regioisómero **21** que en el **14**.

De esta manera, se completó la síntesis de la nitrona **14**, en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros, pero con configuración S en el centro estereogénico de la posición 3 para ambos, y con un rendimiento global del 46%. Se ha conseguido reproducir esta secuencia partiendo de 10.5 ml de (S)-malato de dimetilo, consiguiendo 5.9 g de nitrona **14**, con un rendimiento global del 40%, y siendo necesaria la purificación por cromatografía en columna tan sólo en el último paso de la secuencia. De esta manera, estábamos en disposición de afrontar la síntesis de stenina de acuerdo con la secuencia planteada.

Brandi y colaboradores describen que la hidrólisis del acetal en la nitrona **14** conlleva una pérdida de pureza enantiomérica. La nitrona con el grupo hidroxilo libre sufre un proceso de racemización debido al equilibrio tautomérico que se establece entre dicha nitrona y la correspondiente hidroxienamina (Esquema 28).<sup>39q</sup> Es por ello que debíamos mantener esta protección en los siguientes pasos de nuestra ruta sintética, hasta llegar a un derivado configuracionalmente estable.



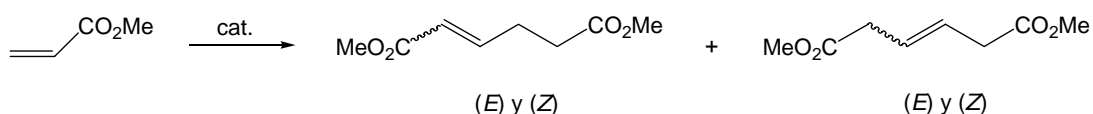
**Esquema 28:** Proceso de racemización sufrido al desproteger la nitrona **14**.

### 3. SÍNTESIS DEL ESQUELETO DE 1-AZABICICLO[5.3.0]DECANO

#### 3.1. Síntesis de (*E*)-2-hexenodioato de dimetilo, **15**

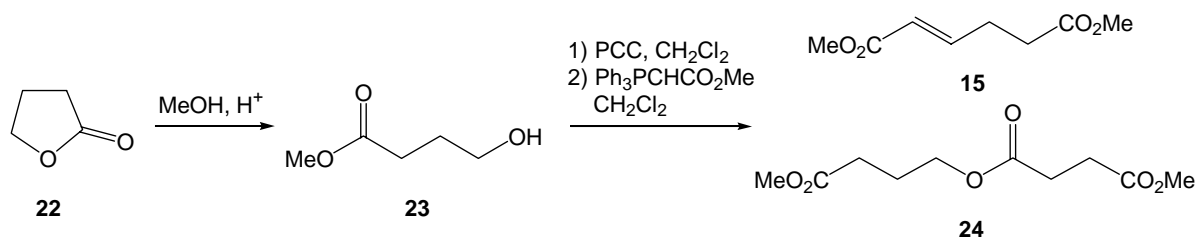
A continuación nos planteamos la obtención también a escala de multigramo de la olefina **15**, necesaria para llevar a cabo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con la nitrona **14**.

En la bibliografía existen varios ejemplos de obtención de esta olefina, mediante la dimerización del acrilato de metilo catalizada por metales de transición (Esquema 29).<sup>64</sup> Sin embargo, su obtención como mezcla de regio y estereoisómeros no resultaba adecuada para nuestros propósitos sintéticos.



Esquema 29: Dimerización del acrilato de metilo.

La Dra. Pilar Blanco ensayó en su tesis doctoral una alternativa sintética para la obtención de la olefina **15** (Esquema 30). En el primer paso de esta síntesis obtuvo el alcohol **23** por transesterificación de la  $\gamma$ -butirolactona **22** en metanol y medio ácido.<sup>65</sup> La oxidación de **23** y posterior reacción de Wittig, siguiendo una metodología estándar y utilizada dentro de nuestro grupo de investigación para la obtención de sintones C<sub>6</sub> relacionados,<sup>66</sup> permitió la obtención de la olefina **15** con un 35% de rendimiento global desde **22**. El principal inconveniente de esta secuencia es que, tras la metanolisis de la lactona, al eliminar el exceso de metanol del medio de reacción, se produce una relactonización en un porcentaje variable. Además, la formación del subproducto **24** hace disminuir considerablemente el rendimiento de la segunda etapa. Por todo ello, se planteó la necesidad de buscar un nuevo protocolo para la obtención de **15**.



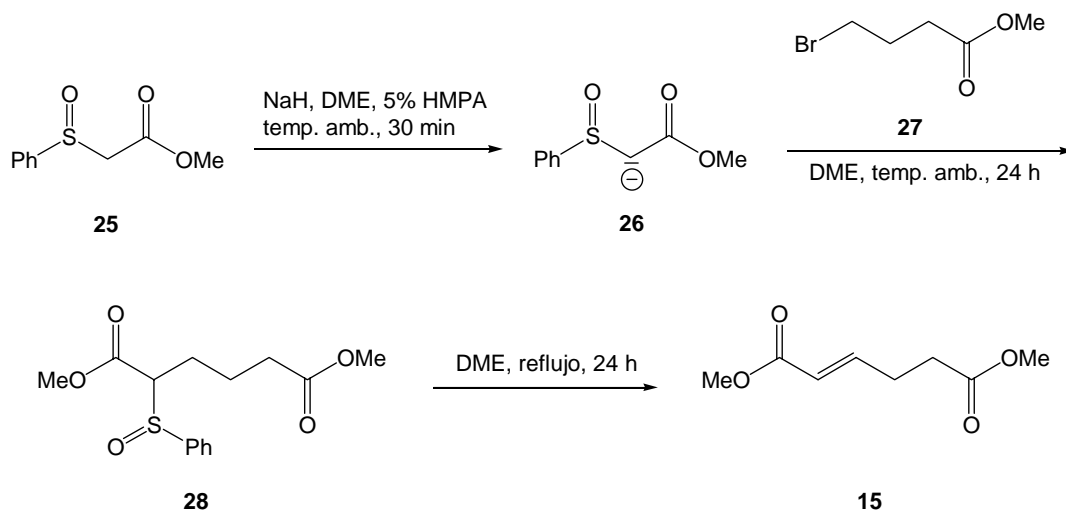
Esquema 30: Obtención de (*E*)-2-hexenodioato de dimetilo, **15**.

<sup>64</sup> (a) Brookhart, M.; Lincoln, D. M.; Martin, A.; Pelling, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2691-4. (b) Brookhart, M.; Sabo-Etienne, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2777-9. (c) Brookhart, M.; Hauptman, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4437-9. (d) DiRenzo, G. M.; White, P. S.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6225-34.

<sup>65</sup> (a) Huckstep, M.; Taylor, R. J. K. *Synthesis* **1982**, *23*, 881-2. (b) Brown, H. C.; Keblyns, K. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 485-7.

<sup>66</sup> Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1503-8.

En la presente tesis doctoral, y en colaboración con la Dra. Pilar Blanco, se ha desarrollado una ruta sintética alternativa más corta y eficiente para la obtención de la olefina **15** (Esquema 31).

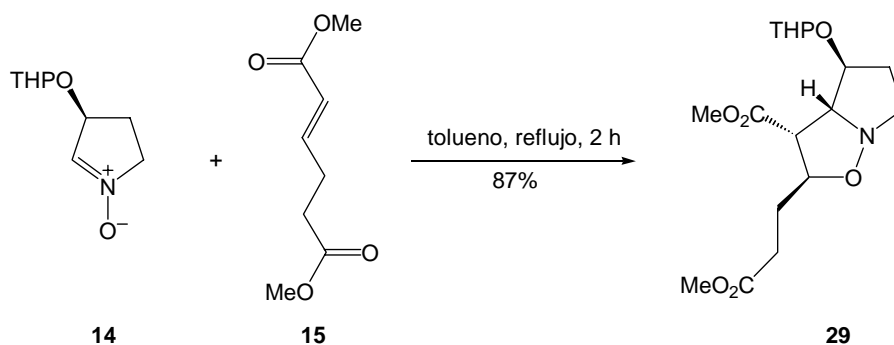


**Esquema 31:** Obtención de (*E*)-2-hexenodioato de dimetilo, **15**.

El fenilsulfonilacetato de metilo, **25**, se hizo reaccionar con hidruro sódico en el seno de DME/HMPA para formar el anión **26**, el cual mediante una reacción de sustitución nucleófila sobre el bromuro **27** dió lugar al sulfóxido **28**, que no se aisló. La reacción de pirólisis de este compuesto condujo a la olefina **15** con un 63% de rendimiento desde **25**. Cabe destacar que se realizó un estudio exhaustivo sobre la cantidad de HMPA mínima necesaria para que la reacción tuviera lugar, encontrándose una relación óptima de DME/HMPA de 20/1. Esta secuencia ha sido escalada hasta conseguir la obtención de 6.6 g de olefina de una sola vez, de manera que esta nueva ruta permite ya obtener **15** a escala de multigramo.

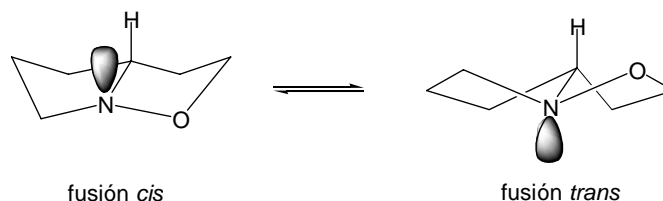
### 3.2. Cicloadición entre la nitrona **14** y la olefina **15**

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona **14** y la olefina **15** se llevó a cabo a reflujo de tolueno, utilizando un ligero exceso del dipolarófilo (relación **14/15** de 1/1.8). La reacción se monitorizó por cromatografía en capa fina y se dió por finalizada al cabo de 2 h, obteniéndose únicamente el cicloadducto *endo-anti* **29** con un rendimiento del 87%, aunque en forma de dos diastereoisómeros, debido al centro quiral adicional que arrastramos en el grupo protector (Esquema 32).



**Esquema 32:** Cicloadición entre la nitrona **14** y la olefina **15**.

La inversión del par de electrones no compartidos del nitrógeno, presente en el sistema de perhidropirroló[1,2-*b*]isoxazol, podría provocar *a priori* la existencia de invertómeros, uno de fusión *cis* y otro de fusión *trans* entre los dos anillos. La posición relativa del par de electrones del nitrógeno respecto al protón metínico del carbono  $\alpha$  nos indica qué confórmero tenemos en cada caso (Figura 28). Sin embargo, el análisis mediante modelos moleculares indica que la fusión *trans* presenta fuertes tensiones angulares que la desestabilizan, de manera que asumimos que tan sólo se da el invertómero *cis*.



**Figura 28:** Equilibrio conformacional del sistema perhidropirroló[1,2-*b*]isoxazol.

La caracterización de la mezcla de diastereoisómeros **29** se realizó en base a sus datos espectroscópicos y el compuesto presentó análisis elemental correcto.

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 29) permitió confirmar la regioquímica del cicloadducto obtenido, que es la que cabe esperar debido a efectos electrónicos cuando tenemos una olefina pobre en electrones, según se ha explicado previamente. Por lo que refiere a la estereoquímica, estudios previos realizados en nuestro grupo de investigación nos permiten predecir que en una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre un *N*-óxido de pirrolina y una olefina 1,2-disustituida pobre en electrones de configuración *E* se obtendrá preferentemente la isoxazolidina *endo-anti*.<sup>48b</sup> Esto estaría de acuerdo con lo esperado tanto por efectos electrónicos como estéricos. La orientación *endo* se manifiesta por una relación *cis* entre los protones  $\text{H}_{3a}$  y  $\text{H}_3$ , mientras que la orientación *anti* se manifiesta por una relación *trans* entre los protones  $\text{H}_4$  y  $\text{H}_{3a}$ . La configuración relativa del centro estereogénico  $\text{C}_2$  viene determinada por la de la olefina precursora **15**. Generalmente, el valor de la constante de acoplamiento entre los protones  $\text{H}_{3a}$  y  $\text{H}_3$  permite discernir entre una geometría relativa *endo* y *exo*,<sup>48b</sup> pero en este caso el desdoblamiento de señales en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN causada



por la presencia de los dos diastereoisómeros imposibilita la lectura de las constantes de acoplamiento, de manera que la confirmación de la configuración relativa no se pudo realizar en este punto y se dejó para más adelante.

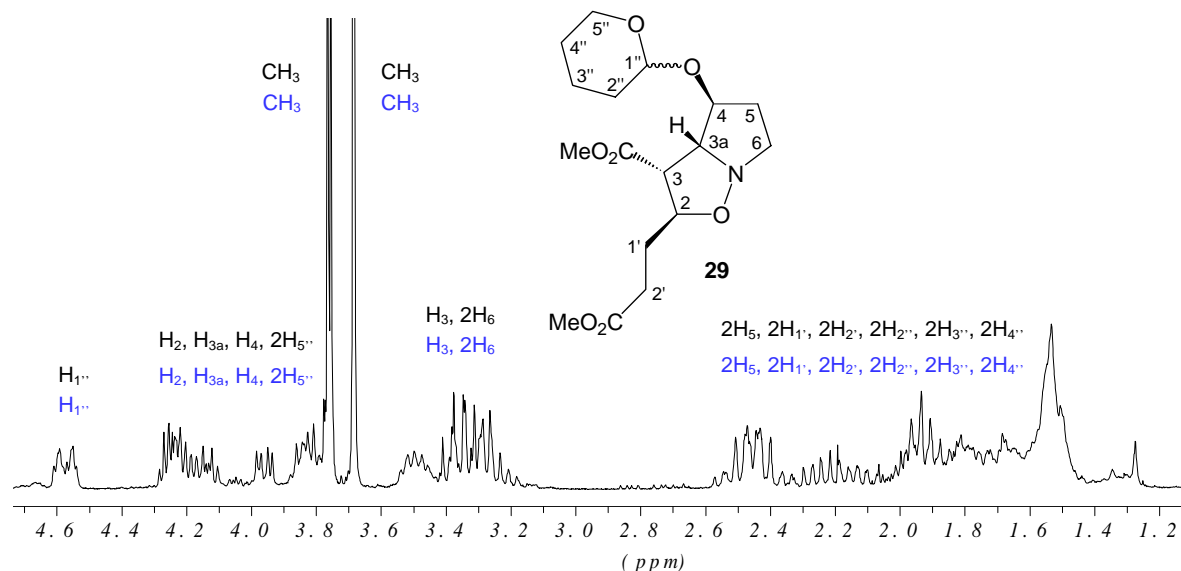
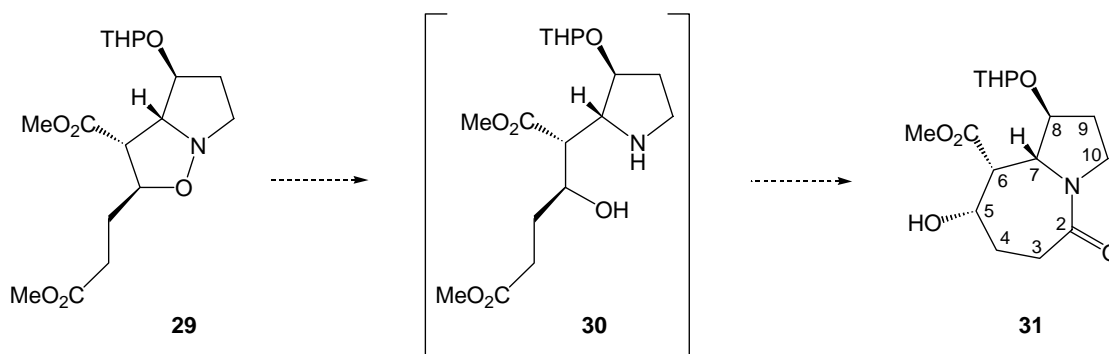


Figura 29: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del cicloaducto **29**.

### 3.3. Síntesis de la lactama **31**

Para obtener la lactama **31** es necesario, en primer lugar, reducir el enlace nitrógeno-oxígeno del anillo de isoxazolidina, para poder después llevar a cabo una reacción de transferencia de acilo desde el grupo éster terminal al nitrógeno del anillo de pirrolidina y formar de este modo el anillo de azepina (Esquema 33).



Esquema 33: Obtención de la lactama **31** por reducción del enlace N-O en **29**.

Existen varios procedimientos descritos en la bibliografía para realizar la reducción de enlaces N-O.<sup>44</sup> De entre ellos, la hidrogenación catalítica ha sido ampliamente utilizada con isoxazolidinas

estructuralmente similares a **29**,<sup>67</sup> de manera que se decidió ensayar este método en primer lugar. Usando acetato de etilo como disolvente y Pd-C como catalizador, el tratamiento con hidrógeno a presión atmosférica de la isoxazolidina **29** durante 1 noche consiguió romper el enlace N-O y generar el aminoalcohol intermedio **30**, aunque éste no se consiguió aislar, ya que ciclaba espontáneamente en el propio crudo de la reacción. La ciclación se completó por calentamiento en tolueno a reflujo durante 1 día y se obtuvo la lactama **31** con un rendimiento del 81%. La elucidación estructural de este compuesto se llevó a cabo por <sup>1</sup>H-RMN (Figura 30) y resultó bastante complicada a causa del desdoblamiento de las señales debido a la presencia de los dos diastereoisómeros que provoca el grupo protector THP. Debido a la complejidad de estos espectros, consideramos oportuno realizar un cambio en la protección del grupo hidroxilo para facilitar el seguimiento de las posteriores etapas de síntesis. Se decidió llevar a cabo este cambio sobre la isoxazolidina **29** y no sobre la lactama **31** porque ésta presenta otro grupo hidroxilo que podría provocar problemas de selectividad.

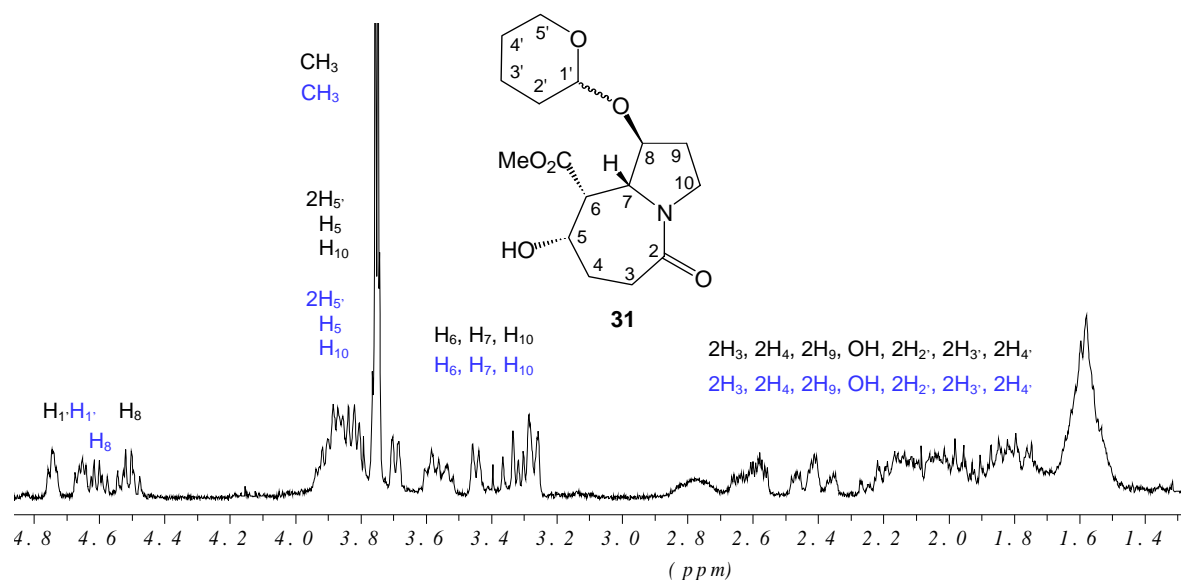
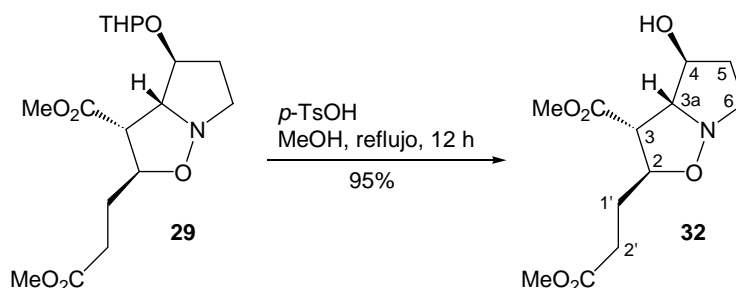


Figura 30: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de la lactama **31**.

### 3.4. Cambio del grupo protector sobre la isoxazolidina **29**

La hidrólisis del acetal en la isoxazolidina **29** se llevó a cabo con éxito tras una noche a reflujo de metanol en presencia de ácido *p*-toluensulfónico, obteniéndose el alcohol **32** con un rendimiento del 95% (Esquema 34).

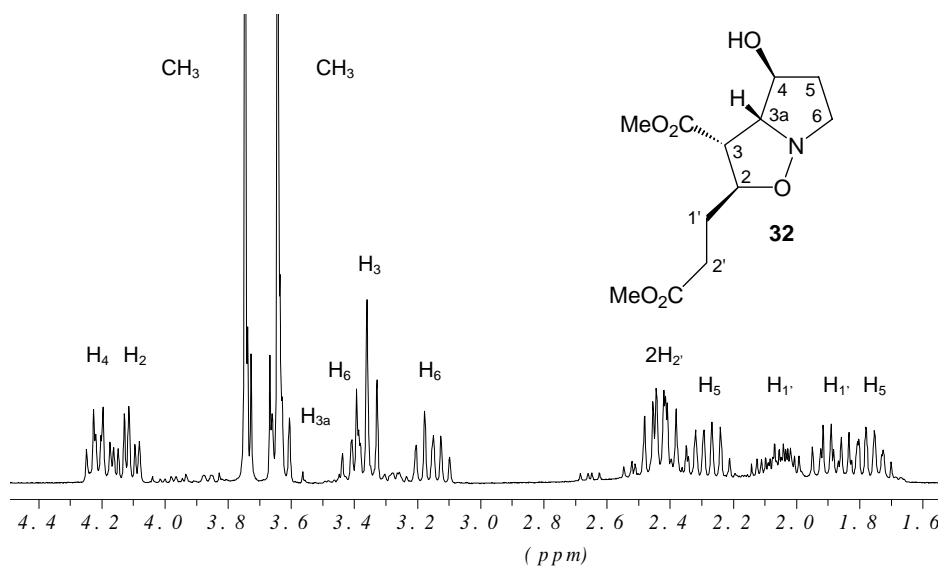
<sup>67</sup> Ali, S. A.; Wazeer, M. I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 137-40. (b) Nagasawa, K.; Koshino, H.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4155-8. (c) Nagasawa, K.; Georgieva, A.; Takahashi, H.; Nakata, T. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 8959-64. (d) Ishiwata, T.; Hino, T.; Koshino, H.; Hashimoto, Y.; Nakata, T.; Nagasawa, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2921-4. (e) Nagasawa, K.; Ishiwata, T.; Hashimoto, Y.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6383-5. (f) Georgieva, A.; Hirai, M.; Hashimoto, Y.; Nakata, T.; Ohizumi, Y.; Nagasawa, K. *Synthesis*, **2003**, 1427-32. (g) Chevrier, C.; LeNouen, D.; Neuburger, M.; Defoin, A.; Tamus, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5363-6.



**Esquema 34:** Desprotección del grupo hidroxilo en la isoxazolidina **29**.

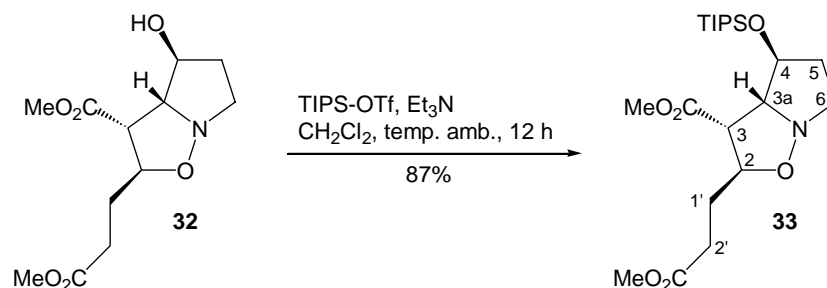
La caracterización de **32** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. Este compuesto presentó análisis elemental correcto y una rotación específica  $[\alpha]_D = -38$  ( $c$  1.25,  $\text{CHCl}_3$ ). En el espectro de masas se observa el pico correspondiente al ión  $\text{MNa}^+$  (296). En el espectro de IR cabe destacar la presencia de una banda ancha a  $3368\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al grupo hidroxilo, y una banda intensa a  $1730\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a los grupos éster.

Al tratarse de un único isómero, las señales del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **32** (Figura 31) pueden asignarse de forma fiable. La señal que aparece a campos más bajos ( $\delta$  4.22), y que presenta una multiplicidad de doble triplete, se asigna al protón  $\alpha$  de oxígeno  $\text{H}_4$ . El espectro COSY nos indica que esta señal presenta acoplamiento con las de  $\delta$  2.30 y 1.75, correspondientes a los protones  $\text{H}_5$ , y también con la de  $\delta$  3.65, correspondiente al protón  $\text{H}_{3a}$ , solapado con una de las señales de grupo metoxi. El triple doblete a  $\delta$  4.13 se asigna al protón  $\text{H}_2$ , también  $\alpha$  de oxígeno, que se acopla con los dos protones  $\text{H}_{1'}$ , que aparecen a  $\delta$  2.05 y 1.93, y con el protón  $\text{H}_3$ , que aparece a  $\delta$  3.37. La señal de este protón  $\text{H}_3$ , que aparece como un triplete por su acoplamiento con los protones  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_{3a}$ , nos permite determinar la constante de acoplamiento  $J_{3,3a} = 8.5\text{ Hz}$ . Estudios previos realizados en nuestro grupo de investigación con isoxazolidinas similares indican que valores de  $J_{3,3a} \sim 8\text{ Hz}$  corresponden siempre a la geometría relativa *endo*, mientras que en los cicloadductos *exo* el valor de  $J_{3,3a}$  es aproximadamente de 5-6 Hz.<sup>48b</sup> A  $\delta$  3.39 y 3.16 aparecen, respectivamente, un multiplete y un doble triplete, correspondientes a los protones  $\alpha$  de nitrógeno ( $2\text{H}_6$ ). En el espectro COSY presentan acoplamiento con las señales asignadas a los dos protones  $\text{H}_5$ . Los protones  $\text{H}_2$  en posición  $\alpha$  del grupo éster son asignados a la señal de  $\delta$  2.42. Por último, también podemos ver claramente diferenciados dos singletes a 3.75 y 3.65 correspondientes a los dos grupos metoxi de los dos ésteres metílicos.



**Figura 31:** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la isoxazolidina **32**.

Determinada la estructura de la isoxazolidina **32**, cabía buscar un grupo protector suficientemente robusto y compatible con las sucesivas transformaciones que se preveían realizar. Los primeros ensayos se encaminaron a la formación del éter *p*-metoxibencílico, pero el sustrato resultó incompatible con el tratamiento con NaH necesario para generar el alcóxido, probablemente porque se propiciaban reacciones tipo Dieckmann. Por eso, decidimos ensayar la formación de un éter silílico, que no requería un medio básico tan fuerte. En primer lugar se intentó la reacción con TBDPSCI en presencia de DMAP y piridina, pero no se consiguió la protección, sino que se recuperó el alcohol de partida inalterado. Suponiendo que el problema debía ser de congestión estérica, pasamos a ensayar la introducción del TIPS. En el seno de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$ , usando TIPS-OTf como agente sililante, se consiguió la protección de la isoxazolidina **32** tras una noche de reacción a temperatura ambiente, obteniéndose **33** con un rendimiento del 87% (Esquema 35).



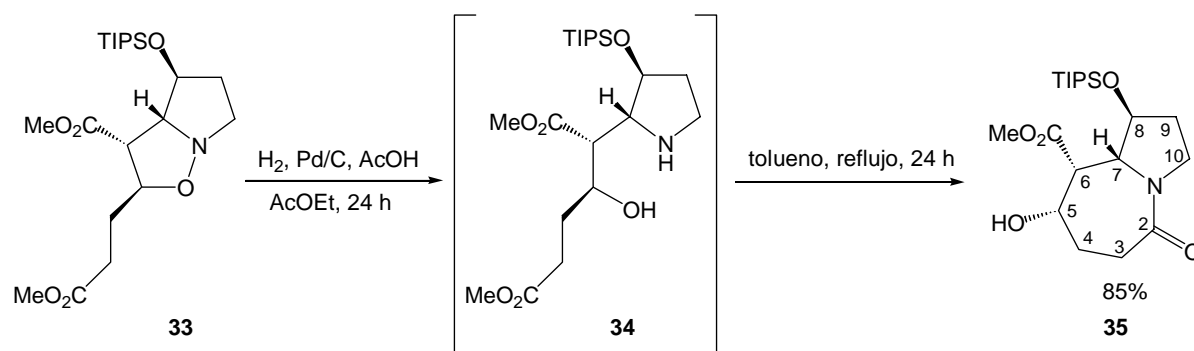
**Esquema 35:** Protección de la isoxazolidina **32**.

La isoxazolidina **33** presentó análisis elemental correcto y una rotación óptica específica  $[\alpha]_D = -17$  (*c* 1.40,  $\text{CHCl}_3$ ). En el espectro de masas se observa un pico correspondiente al ión  $\text{MNa}^+$  (452) y en el espectro de IR cabe destacar la presencia de una banda intensa a  $1735\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente

a los grupos éster. Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN, así como los experimentos bidimensionales de COSY y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ , confirman también que la protección ha tenido lugar. El dato más significativo al respecto es la aparición de un singlete ancho a  $\delta$  0.99 correspondiente a los 21 protones del grupo TIPS. Además, también cabe destacar que los protones  $\text{H}_4$  y  $\text{H}_{3a}$  se han desplazado hacia campos ligeramente más bajos respecto a la isoxazolidina no protegida **32** (de  $\delta$  4.22 y 3.65, correspondientes a los protones  $\text{H}_4$  y  $\text{H}_{3a}$  en la isoxazolidina **32**, hacia  $\delta$  4.25 y 3.83, correspondientes a los mismos protones en la isoxazolidina **33**).

### 3.5. Síntesis de la lactama **35**

De la misma manera que para la lactama **31** descrita anteriormente, la formación de la lactama **35** pasaría por una rotura reductiva del enlace nitrógeno-oxígeno en la isoxazolidina **33** y posterior ciclación (Esquema 36).



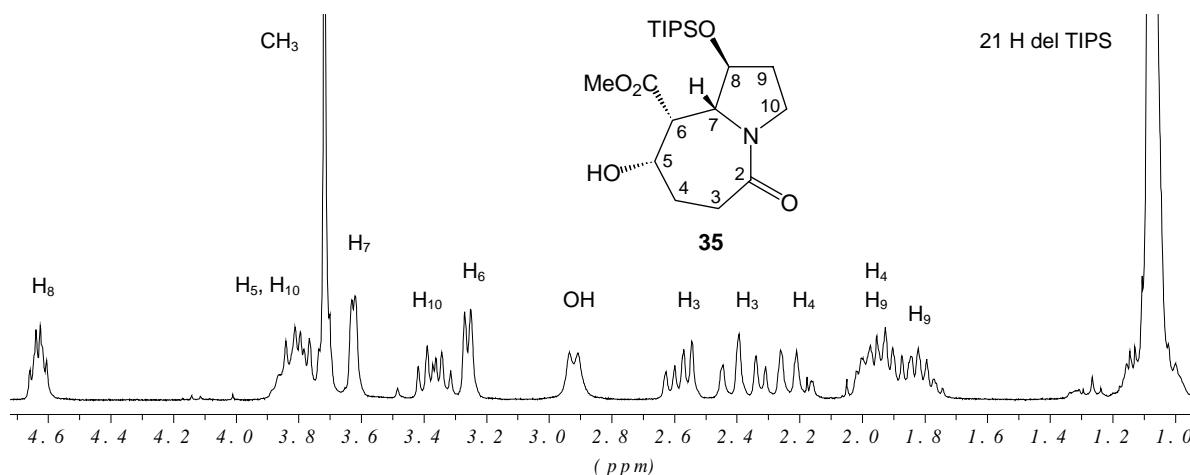
**Esquema 36:** Obtención de la lactama **35** por reducción del enlace N-O en **33**.

Con este sustrato, para que la reacción de reducción consiguiera completarse, fue necesario añadir ácido acético al medio de reacción. La hidrogenólisis se dió por finalizada tras una noche de reacción, obteniéndose el intermedio **34**, que tampoco en este caso se aisló, ya que ciclaba espontáneamente en el crudo de la reacción. La formación de la lactama se completó tras 1 día a reflujo de tolueno y se obtuvo **35** con un rendimiento del 85%, como un sólido blanco, que presentó un punto de fusión entre 131-134 °C y un poder rotatorio  $[\alpha]_D = +0.9$  ( $c$  1.50,  $\text{CHCl}_3$ ).

La elucidación estructural de **35** se realizó en base a sus datos espectroscópicos y el compuesto presentó análisis elemental correcto. El espectro de masas muestra el pico correspondiente al ión  $\text{MNa}^+$  (422). Del espectro de IR cabe destacar la presencia de una banda ancha a  $3413\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al grupo hidroxilo, una banda intensa a  $1730\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al grupo éster, y otra banda intensa a  $1621\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al grupo amida.

En la Figura 32 se muestra el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN con la asignación de las señales, llevada a cabo con ayuda del espectro COSY. Cabe destacar la presencia de un único grupo metoxi, que aparece como un singlete a  $\delta$  3.70, frente a los dos que presentaba la isoxazolidina de partida, así

como la aparición de la señal correspondiente al grupo hidroxilo generado en la reacción, que aparece a  $\delta$  2.49 como un doblete ancho. También resulta notable el desplazamiento del protón H<sub>5</sub> hacia campos más altos en relación al precursor **33** (de  $\delta$  4.12 en **33** a  $\delta$  3.79 en **35**), así como el desplazamiento del protón H<sub>7</sub> también hacia campos más altos (de  $\delta$  3.83 en **33** a  $\delta$  3.58 en **35**) y de los protones H<sub>10</sub> hacia campos más bajos (de  $\delta$  3.35 y 3.23 en **33** a  $\delta$  3.79 y 3.31 en **35**), por encontrarse ahora en posición  $\alpha$  de amida.



**Figura 32:** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de la lactama **35**.

La asignación de las señales de <sup>13</sup>C-RMN se realizó con ayuda de la correlación <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C. En el espectro destacan las señales a campos más bajos,  $\delta$  172.1 y 170.7, correspondientes a los dos carbonos carbonílicos. A  $\delta$  77.8 y 74.2 se encuentran las señales de los carbonos  $\alpha$  de oxígeno, C<sub>8</sub> y C<sub>5</sub>, respectivamente, mientras que a  $\delta$  65.6 y 45.0 aparecen las señales de los carbonos  $\alpha$  de nitrógeno, C<sub>7</sub> y C<sub>10</sub>.

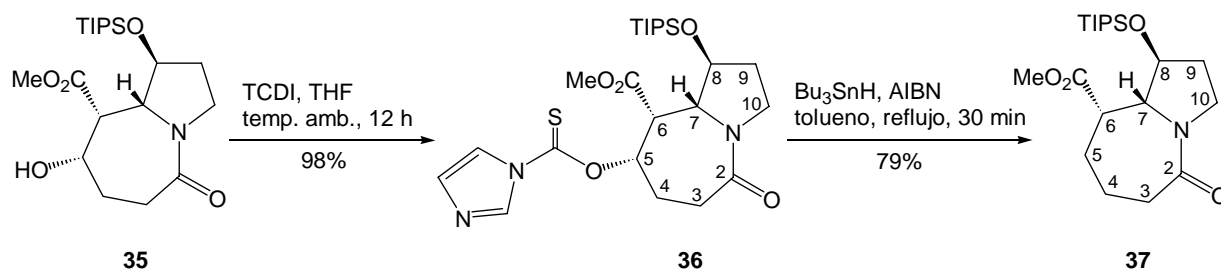
La lactama **35** presenta el esqueleto de 1-azabicyclo[5.3.0]decano necesario para la síntesis de (-)-stenina. Sin embargo, el grupo hidroxilo de la posición 5 de esta lactama no se encuentra en el alcaloide final, de manera que es preciso llevar a cabo una reacción de desoxigenación, transformación que decidimos realizar en este punto.

### 3.6. Reacción de desoxigenación de la lactama **35**

Para realizar la reacción de desoxigenación de la posición 5 de la lactama **35** se utilizó el método de Barton-McCombie,<sup>68</sup> consistente en la conversión del alcohol en el correspondiente tiocarbamato y posterior reducción radicalaria por tratamiento con hidruro de tributilestano en presencia de AIBN como iniciador.

<sup>68</sup> (a) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-85. (b) Barton, D. H. R.; Dorchak, J.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7435-46.

La reacción de **35** con TCDI en el seno de THF anhidro proporcionó el derivado **36** tras una noche a temperatura ambiente, con un rendimiento del 98% (Esquema 37). Este compuesto resultó ser inestable, de manera que debe someterse a la siguiente reacción cuanto antes. Su reducción con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  en presencia de AIBN y tras calentar la mezcla a reflujo de tolueno durante 30 min, permitió obtener la lactama **37** como un sólido blanco y con un rendimiento del 79% (Esquema 37).



Esquema 37: Obtención de la lactama **37**.

El derivado **36** se caracterizó tan solo en base a sus espectros de RMN, debido a su inestabilidad, mientras que para el compuesto **37** se llevó a cabo una caracterización completa, presentando un análisis elemental correcto, un punto de fusión entre 50-54 °C, un poder rotatorio  $[\alpha]_D = 26$  ( $c$  1.40,  $\text{CHCl}_3$ ), un pico correspondiente al ión  $\text{MNa}^+$  (406) en el espectro de masas y dos bandas intensas en el espectro de IR a 1736 y 1641  $\text{cm}^{-1}$ , correspondientes a los grupos carbonilo del éster y la amida, respectivamente.

Como era previsible, en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del derivado **36**, el protón  $\text{H}_5$  aparece a campos más bajos que en el precursor **35** (se observa un desplazamiento desde  $\delta$  3.79 en **35** hasta  $\delta$  5.64 en **36**). Además, se observan a  $\delta$  8.22, 7.50 y 7.00 tres señales correspondientes a los protones del grupo imidazol. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, el desplazamiento del  $\text{C}_5$  ( $\delta$  83.2) nos indica también la presencia de un grupo electroatrayente en comparación con el alcohol libre ( $\delta$  74.2). Además, se observan también las señales de los carbonos del imidazol a  $\delta$  136.8, 131.1 y 117.8, y la señal del carbono del grupo tiocarbonilo a  $\delta$  182.3.

En el producto de desoxigenación **37**, el carbono  $\text{C}_5$  se desplaza hacia  $\delta$  32.5. Del mismo modo, los dos protones  $\text{H}_5$  presentan ahora señales a campos mayores, en la zona alifática (Figura 33). También es interesante destacar del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN que el protón  $\text{H}_6$ , que presentaba una multiplicidad de doblete en los compuestos **35** y **36**, presenta ahora una multiplicidad de triplete. La lactama **37** presenta la configuración adecuada para proseguir con la síntesis del alcaloide objetivo, de manera que decidimos iniciar los ensayos de adición del anillo de lactona a este compuesto.

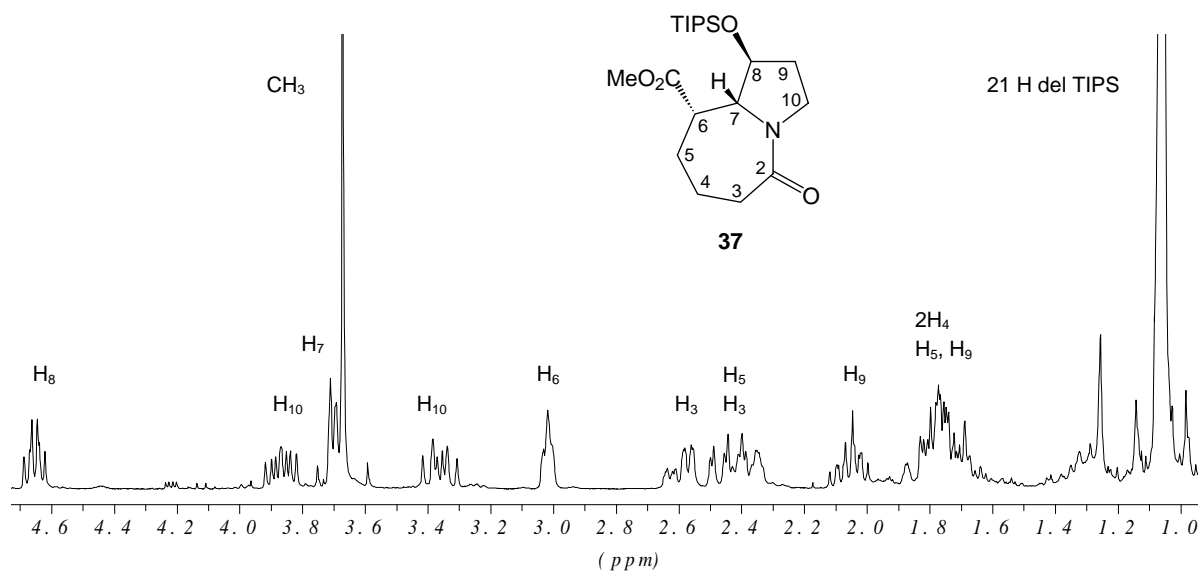
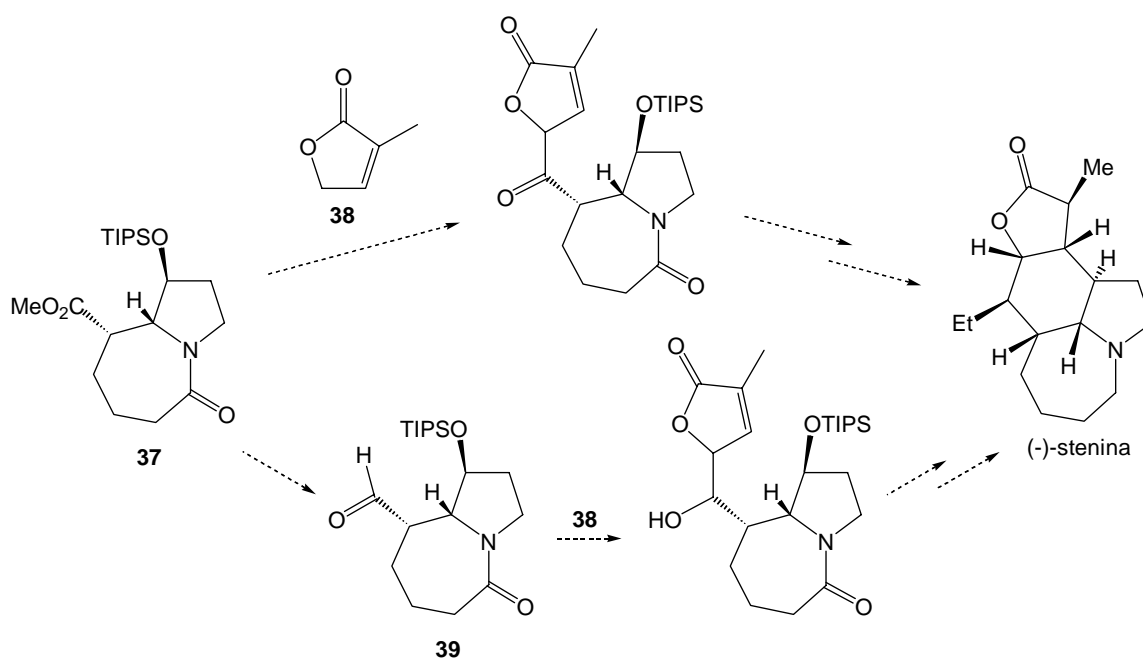


Figura 33: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la lactama **37**.

#### 4. INTRODUCCIÓN DEL ANILLO DE LACTONA

##### 4.1. Intentos de adición de la lactona **38** al éster **37**

Considerando que la 3-metil-2(5*H*)-furanona, **38**, es un compuesto comercial, nos pareció interesante ensayar alguna reacción del tipo aldólica vinílica entre este compuesto y el éster **37** o el correspondiente aldehído **39** como estrategia más directa para introducir el anillo de lactona presente en stenina (Esquema 38).



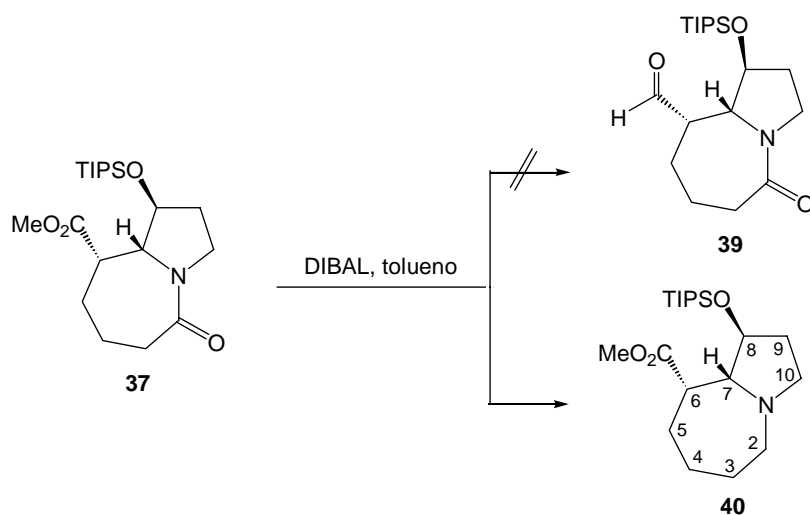
Esquema 38: Aproximaciones para la adición del anillo de lactona.



En la bibliografía no encontramos precedentes para reacciones de Claisen vinílogas, es decir con aceptores éster, pero sí múltiples ejemplos de reacciones de este tipo con aceptores aldehído.<sup>69</sup> Sin embargo, nos pareció interesante ensayar en primer lugar el sustrato éster **37**, ya que el producto de condensación ofrecería la posibilidad de introducir la cadena de etilo del anillo de ciclohexano de stenina mediante una reacción de olefinación a partir del grupo cetona. Se realizaron diversos ensayos, generando el anión de **38** con LDA en THF anhidro y añadiendo al mismo una disolución del éster **37**, pero nunca se observó que éste se consumiera, ni siquiera después de calentar la mezcla de reacción a reflujo, ni tampoco en presencia de aditivos que pudieran activar la electrofilia del grupo éster. Así que se procedió a efectuar la reducción de **37** al correspondiente aldehído **39**.

#### 4.2. Intentos de reducción del éster **37** a aldehído

En primer lugar, decidimos ensayar la reducción directa del grupo éster a aldehído (Esquema 39). Por tratamiento del éster **37** con DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio) durante una noche, se recuperó en su mayoría el sustrato **37** y se consiguió aislar una pequeña fracción en la que se identificó la amina **40**, lo que indica una mayor reactividad de la lactama que del grupo éster frente al DIBAL, a pesar que, en general, los ésteres son más fáciles de reducir que las amidas. El resultado obtenido puede explicarse en base a efectos estéricos, puesto que, por encontrarse el grupo éster en la parte cóncava de la molécula debe resultar bastante inaccesible a reactivos externos y, tratándose el DIBAL de un hidruro muy voluminoso, el ataque se produce antes sobre la función amida, más fácilmente accesible en este sustrato.



Esquema 39: Intento de reducción del grupo éster en **37**.

<sup>69</sup> **Reacciones aldólicas vinílogas sobre aldehídos:**

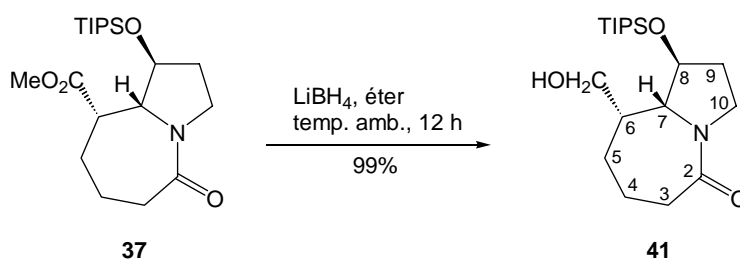
(a) Rassa, G.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Casiraghi, G. *Synlett* **1999**, 1333-50. (b) Szlosek, M.; Franck, X.; Figadère, B.; Cavé, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5169-72. (c) Franck, X.; Vaz Araujo, M. E.; Jullian, J.-C.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2801-3. (d) Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Sanfeliu, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5583-5.

La determinación estructural de la amina se realizó únicamente en base a sus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Cabe destacar en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN la aparición de dos nuevas señales en la zona  $\alpha$  de nitrógeno a  $\delta$  2.64 y 2.27, correspondientes a los dos protones  $\text{H}_2$ , y el notable desplazamiento de los protones  $\text{H}_7$  y  $\text{H}_{10}$  hacia campos más altos respecto a la correspondiente amida (de  $\delta$  3.65 en **37** a  $\delta$  2.72 en **40** para el protón  $\text{H}_7$  y de  $\delta$  3.82 y 3.32 en **37** a  $\delta$  3.09 y 2.98 en **40** para los protones  $\text{H}_{10}$ ).

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN cabe destacar la presencia de una única señal correspondiente al grupo carbonilo de éster y la desaparición de la señal correspondiente al grupo carbonilo de amida.

En vista de este resultado, decidimos ensayar en primer lugar la reducción hasta el estadio de alcohol, seguida de oxidación del alcohol obtenido a aldehído.

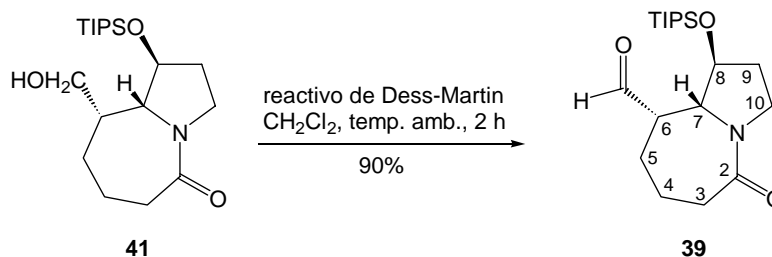
La reacción de reducción del grupo éster de **37** a alcohol se llevó a cabo utilizando como agente reductor  $\text{LiBH}_4$  (de menor tamaño que el DIBAL) en el seno de éter anhidro y se completó tras una noche de reacción a temperatura ambiente. Se obtuvo el alcohol **41** como un sólido blanco con un rendimiento del 99% (Esquema 40). Este compuesto ha sido caracterizado completamente, presentando un punto de fusión entre 80-85  $^\circ\text{C}$ , un poder rotatorio  $[\alpha]_{\text{D}} = +11$  ( $c$  1.15,  $\text{CHCl}_3$ ) y una masa determinada para el ión  $\text{MH}^+$  de 356.2613 mDa, a partir del espectro de masas de alta resolución. El espectro de IR presenta una banda ancha a 3414  $\text{cm}^{-1}$  indicativa de la presencia del grupo hidroxilo. La caracterización se completa con la elucidación de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN, con ayuda de experimentos bidimensionales de COSY y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ . La desaparición en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del singlete correspondiente al grupo metoxi del éster y la aparición de las señales de dos nuevos protones  $\alpha$ -hidroxílicos a  $\delta$  3.59 y 3.46, evidencian la reducción del grupo éster. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN destaca la presencia de una nueva señal a  $\delta$  60.3 asignada al grupo hidroximetilo.



Esquema 40: Reducción del éster **37** al alcohol **41**.

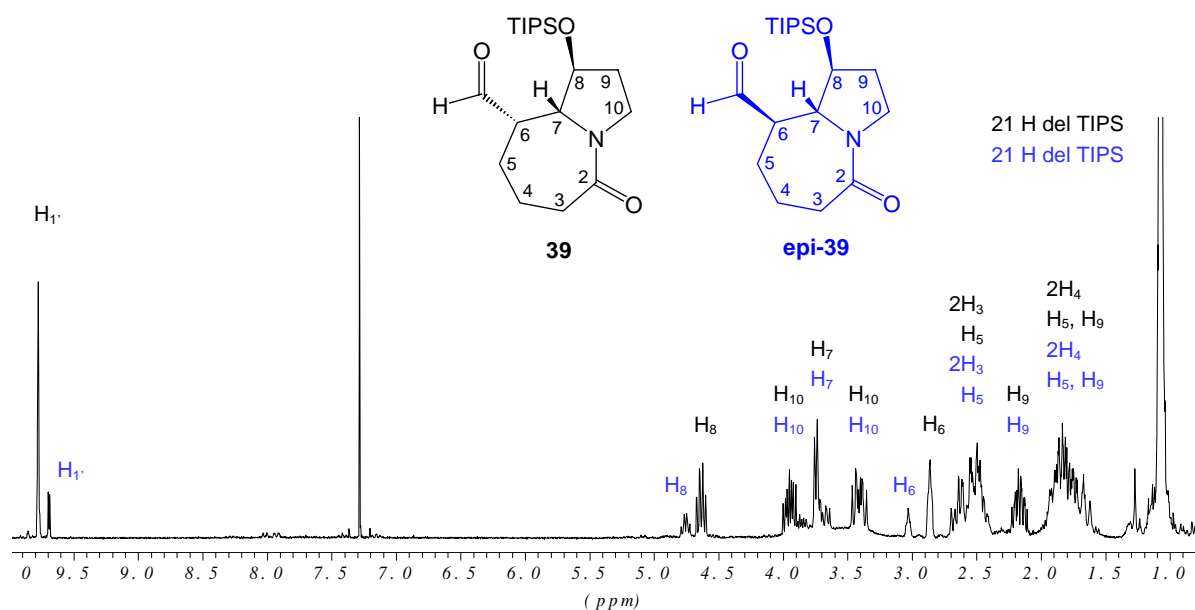
La conversión del alcohol **41** en el correspondiente aldehído se consiguió utilizando el reactivo de Dess-Martin como agente oxidante. Tras 2 h de reacción a temperatura ambiente en el seno de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtuvo el aldehído **39** como un sólido blanco con un 90% de rendimiento (Esquema 41). Este aldehído no resultó estable en el tiempo, de manera que es conveniente hacerlo reaccionar rápidamente y no almacenarlo durante días. Debido a su inestabilidad, la caracterización se hizo tan sólo en base a los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN, cuya elucidación se completó con

ayuda de experimentos bidimensionales de COSY y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ . La desaparición en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de los dos protones  $\alpha$ -hidroxílicos de **41**, así como la aparición de un singlete a  $\delta$  9.74, evidencian la oxidación del grupo alcohol a aldehído. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN destaca la desaparición de la señal asignada al grupo hidroximetilo en **41** ( $\delta$  60.3), así como la aparición de una señal de carbono carbonílico correspondiente ahora al grupo aldehído ( $\delta$  173.7).



**Esquema 41:** Oxidación del alcohol **41** al aldehído **39**.

Cabe destacar que el aldehído **39** epimeriza con facilidad, ya que en ocasiones se observa desdoblamiento de señales en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 34). No se ha conseguido aislar el epímero de **39**, pero en los espectros donde se aprecia su presencia se puede constatar que la señal que sufre un mayor desplazamiento es la del protón  $\text{H}_6$ , que se encuentra en la posición más fácilmente epimerizable. Este proceso de epimerización puede evitarse si la purificación de **39** se lleva a cabo mediante una cromatografía rápida en gel de sílice y se hace reaccionar de inmediato, evitando su almacenamiento.

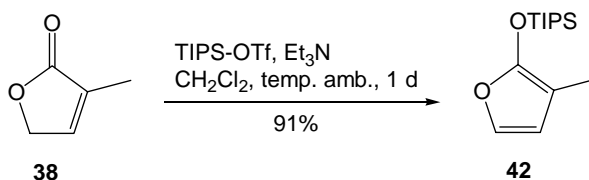


**Figura 34:** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la mezcla de epímeros del aldehído **39**.

A continuación, pasamos a ensayar la introducción del anillo de lactona, esperando que el aldehído **39** fuera más reactivo que el éster precursor **37**.

#### 4.3. Intentos de adición de la lactona **38** al aldehído **39**

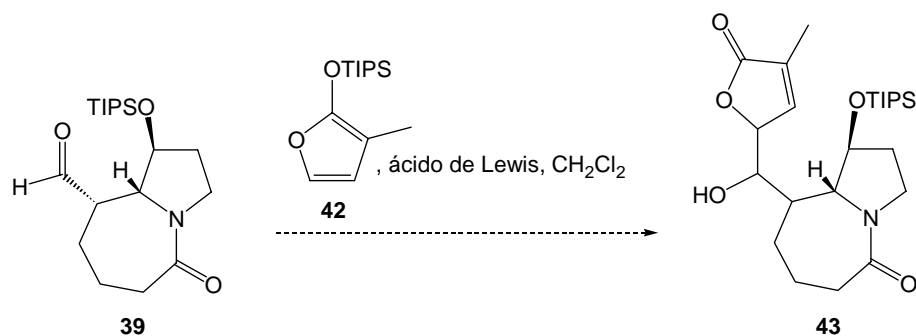
Según ya hemos apuntado con anterioridad, la mayoría de reacciones aldólicas vinílogas descritas en la bibliografía se realizan sobre aldehídos y también, en la mayoría de estas reacciones en que se utiliza una lactona como nucleófilo, ésta se encuentra en forma del correspondiente sililoxifurano.<sup>69</sup> Es por esto que decidimos iniciar los estudios con el sililoxifurano **42** derivado de la lactona **38**. Para preparar este derivado, se promovió la enolización de la lactona **38** utilizando Et<sub>3</sub>N como base y seguidamente se atrapó el enolato con TIPS-OTf, según las condiciones descritas por Martin y colaboradores para la síntesis de trialquilsililoxifuranos.<sup>70</sup> Se obtuvo el derivado **42** como un aceite amarillento y con un rendimiento del 91% (Esquema 42).



**Esquema 42:** Obtención del derivado sililado de la lactona **38**.<sup>70</sup>

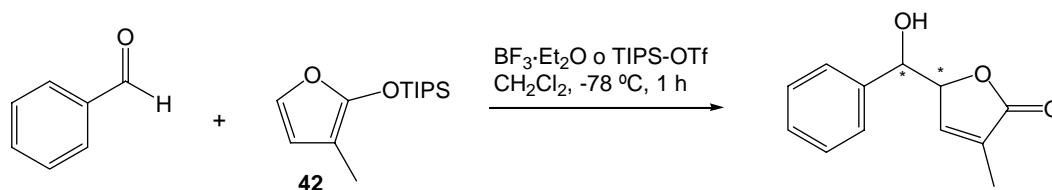
Disponiendo de **42**, pasamos a ensayar su adición al aldehído **39** (Esquema 43). Para este tipo de reacciones se requiere la presencia de un ácido de Lewis, que, al coordinarse al grupo carbonilo del aldehído, consigue activarlo frente al ataque nucleofílico del sililoxifurano. De entre los ejemplos citados en la bibliografía,<sup>69</sup> observamos que los ácidos más frecuentemente utilizados son BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, ZnBr<sub>2</sub>, TIPS-OTf, entre otros, e incluso Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub> con ligandos quirales para inducir estereoselectividad en el proceso. En nuestro estudio, los ácidos utilizados fueron BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O y TIPS-OTf, iniciando los ensayos con 1.0 equivalente y a una temperatura de -78 °C y aumentando progresivamente tanto la cantidad de ácido utilizado como la temperatura de la reacción, hasta llegar a la adición de 4.0 equivalentes de ácido y temperatura ambiente durante 4 h. Para todas las condiciones ensayadas, el análisis de <sup>1</sup>H-RMN de los crudos obtenidos indicó que se recuperaba el aldehído de partida con epimerización parcial y la lactona **38**, y en ningún caso se detectaron indicios de la formación del producto de adición deseado.

<sup>70</sup> Martin, S. F.; Barr, K. J.; Smith, W.; Bur, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6990-7.



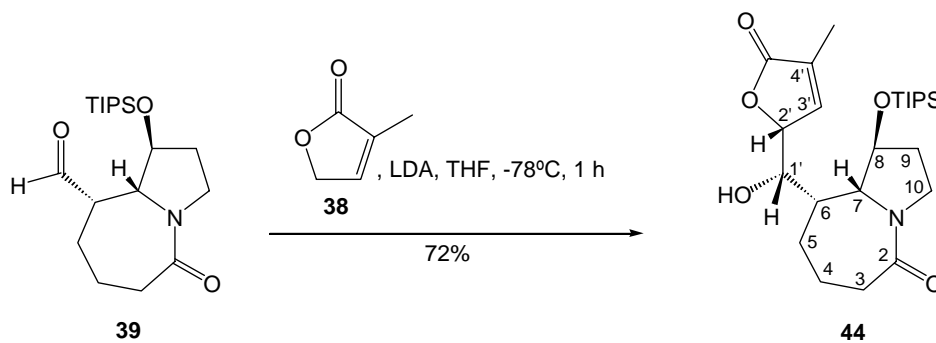
**Esquema 43:** Reacción aldólica vinílica entre el aldehído **39** y el sililoxifurano **42**.

Para descartar posibles fuentes de error en el proceso, decidimos llevar a cabo un experimento de referencia con benzaldehído (Esquema 44). En este caso, con tan sólo 1.0 equivalente de ácido y tras 1 h de reacción a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en el seno de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro, se obtuvo una mezcla de alcoholes resultantes de la adición. La reacción transcurrió con éxito para los dos ácidos ensayados,  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  y TIPS-OTf.



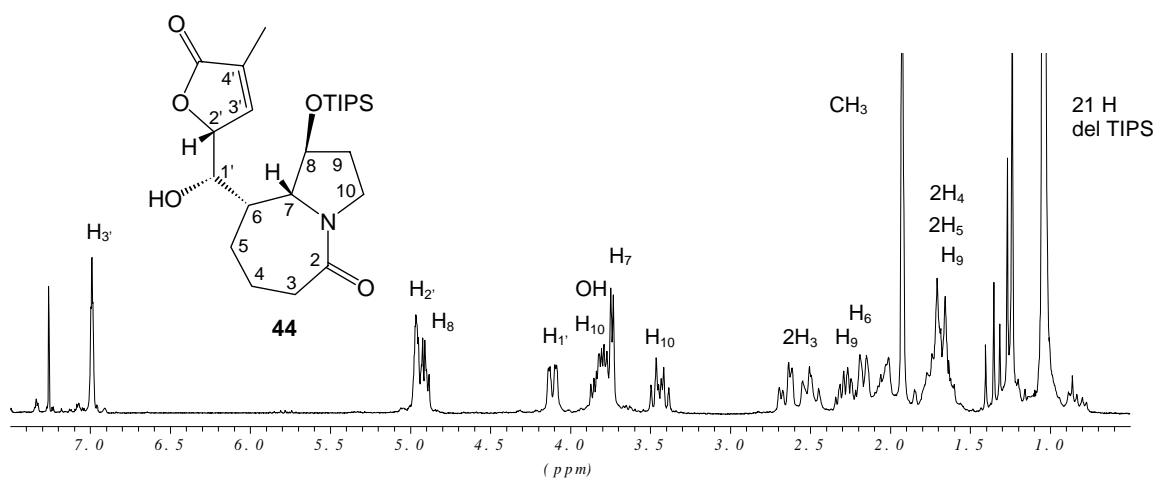
**Esquema 44:** Reacción aldólica vinílica entre el benzaldehído y el sililoxifurano **42**.

Al comprobar que la reacción aldólica vinílica con benzaldehído transcurría sin problemas y que en condiciones incluso más drásticas el aldehído **39** permanecía inalterado, concluimos que, al igual que en los ensayos de reducción del éster **37** con DIBAL, nos enfrentábamos a problemas de impedimento estérico. Nos propusimos entonces reducir el volumen del nucleófilo y para ello lo más sencillo consistía en generar el derivado litiado de **38**. El enolato se preparó por tratamiento de la lactona **38** con LDA durante unos 10 min, en el seno de THF anhidro a una temperatura de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se adicionó el aldehído **39** y la mezcla se mantuvo a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. De esta manera, se obtuvo un único producto, **44**, como un sólido blanco y con un rendimiento del 72% (Esquema 45). Sorprendentemente, de los cuatro posibles isómeros que cabría esperar de esta reacción, en la que se generan dos nuevos centros estereogénicos en las posiciones 1' y 2', tan sólo se obtuvo uno, lo que supone que la reacción es totalmente diastereoselectiva. Aunque en este punto no conocíamos la configuración relativa de los nuevos centros quirales, en el Esquema 45 se indica la configuración que fue resuelta en experimentos posteriores (ver más adelante).



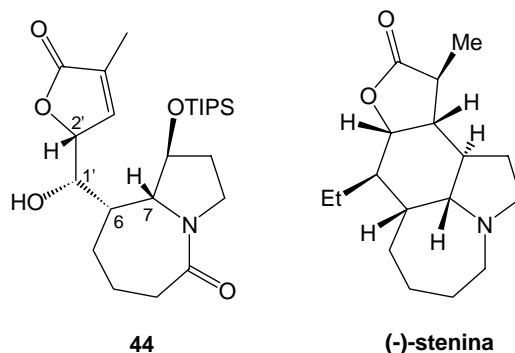
**Esquema 45:** Reacción aldólica viníloga entre el aldehído **39** y la lactona **38**.

El compuesto **44** ha sido caracterizado plenamente, presentando un punto de fusión entre 148-152 °C, un poder rotatorio  $[\alpha]_D = +35$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ) y una masa determinada para el ión  $\text{MH}^+$  de 452.2831 mDa, a partir del espectro de masas de alta resolución. En el espectro de IR destaca una banda ancha a  $3339\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al grupo hidroxilo, y dos bandas intensas a  $1757$  y  $1617\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a los grupos carbonilo de lactona y lactama, respectivamente. Su caracterización se ha completado con la elucidación de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN, para lo que ha sido necesario también el registro de espectros bidimensionales de COSY y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ . En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 35) destaca el multiplete que aparece a campos más bajos ( $\delta$  6.99), que se asigna al protón olefínico empobrecido electrónicamente  $\text{H}_{3'}$ , acoplado con el protón  $\text{H}_{2'}$  ( $\delta$  4.96) y el grupo metilo ( $\delta$  1.93). A  $\delta$  4.91 aparece la señal del protón  $\text{H}_8$  y a  $\delta$  4.11 la del protón  $\text{H}_{1'}$ , como un doble doblete, debido al acoplamiento con  $\text{H}_6$  ( $\delta$  2.18) y  $\text{H}_{2'}$ . Por lo que se refiere al espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, cabe destacar las dos señales a  $\delta$  173.9 y 173.5, correspondientes a los dos grupos carbonilo, así como las de  $\delta$  144.0 y 132.5, debidas a los carbonos olefinicos  $\text{C}_{3'}$  y  $\text{C}_{4'}$ . Junto a las señales a  $\delta$  78.4 y 71.9, correspondientes a los carbonos  $\text{C}_8$  y  $\text{C}_7$ , respectivamente, aparecen dos nuevas, respecto al espectro del aldehído precursor, a  $\delta$  82.0 y 67.6, que corresponden a otros dos carbonos  $\alpha$  de oxígeno,  $\text{C}_2$  y  $\text{C}_{1'}$ .



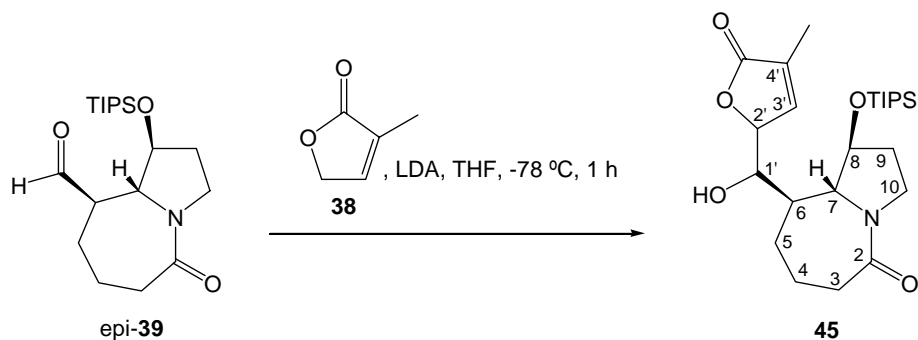
**Figura 35:** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **44**.

Cabe destacar en este punto que los centros estereogénicos en las posiciones 2', 6 y 7 de **44** presentan la misma configuración que el alcaloide objetivo (Figura 36), mientras que el grupo hidroxilo en la posición 1' se encuentra en la orientación opuesta al grupo etilo en el alcaloide final.



**Figura 36:** Comparación de los centros estereogénicos en **44** y (-)-stenina.

Según hemos comentado anteriormente en la síntesis del aldehído **39**, éste puede epimerizar con facilidad. De hecho, si se consigue evitar totalmente su epimerización, la reacción aldólica vinílica con la lactona **38** proporciona únicamente el isómero **44**. Pero en alguna ocasión en que el aldehído de partida se encontraba impurificado con el epímero epi-**39** se ha conseguido aislar de forma muy minoritaria una fracción de otro isómero, **45**, del que no conocemos la configuración relativa de los centros quirales de las posiciones 2' y 1' (Esquema 46).



**Esquema 46:** Reacción aldólica vinílica que proporciona la forma epimérica del aldehído **39**.

El isómero **45** también ha sido caracterizado, presentando un punto de fusión entre 146-150 °C y un poder rotatorio  $[\alpha]_D = -36$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). En el espectro de IR destaca, de manera análoga que para el isómero **44**, una banda ancha a  $3372 \text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al grupo hidroxilo, y dos bandas intensas a  $1757$  y  $1611 \text{ cm}^{-1}$  correspondientes a los grupos carbonilo de la lactona y la lactama, respectivamente. También han sido registrados espectros de  $^1\text{H-RMN}$ ,  $^{13}\text{C-RMN}$  y COSY, siendo muy similares a los ya descritos para **44**.

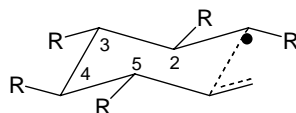
Hasta ahora hemos conseguido formar tres de los cuatro anillos presentes en el esqueleto del alcaloide objetivo. Para completar la formación del último anillo, decidimos ensayar reacciones de ciclación radicalaria a partir del sustrato **44**.

## 5. INTENTOS DE CICLACIÓN RADICALARIA

### 5.1. Aspectos generales sobre reacciones radicalarias de ciclación

En la bibliografía se encuentran varios ejemplos que hacen uso de reacciones radicalarias para conseguir la formación de anillos, tanto de carbociclos como de heterociclos.<sup>71</sup> De hecho, las reacciones radicalarias pueden ofrecer una serie de ventajas sobre las transformaciones iónicas más clásicas, como son el uso de condiciones neutras y suaves, que evitan los medios ácidos o básicos que pueden promover descomposiciones o epimerizaciones en moléculas orgánicas sensibles que se darían en reacciones iónicas. Se ha desarrollado un gran número de reacciones radicalarias, incluyendo secuencias en cascada, que permiten la formación de varios enlaces carbono-carbono en transformaciones *one-pot*. A pesar de estas ventajas, el uso de radicales en síntesis a menudo se rechaza debido a la concepción que las reacciones radicalarias son incontrolables y poco selectivas. Sin embargo, la situación está cambiando gradualmente y actualmente se conocen reacciones radicalarias que presentan una gran estereoselectividad y pueden ofrecer, por tanto, una alternativa a los métodos convencionales.

En concreto, las reacciones de ciclación radicalaria intramolecular para formar anillos de 5 y 6 miembros han encontrado un gran número de aplicaciones sintéticas. En este caso, el radical formado en un punto de la molécula debe colapsar con un doble enlace presente en la misma molécula para generar el anillo. Para la formación de anillos de 6 miembros, la conformación tipo silla es la preferente para el estado de transición y permite explicar la estereoselectividad observada que conduce a los productos 6-*exo* (Figura 37). Tanto el alqueno como cualquier sustituyente prefieren situarse en posiciones pseudo-ecuatoriales, de manera que para radicales hept-6-en-1-ilo sustituidos en las posiciones 1,3 ó 5 se obtienen productos ciclohexánicos *trans*-disustituidos, mientras que para los sustituidos en 2 ó 4 se obtienen productos ciclohexánicos *cis*-disustituidos. La aproximación *exo* suele ser la más favorable, por suponer un menor impedimento estérico en el estado de transición, de manera que el radical suele atacar al átomo de carbono más sustituido del doble enlace.

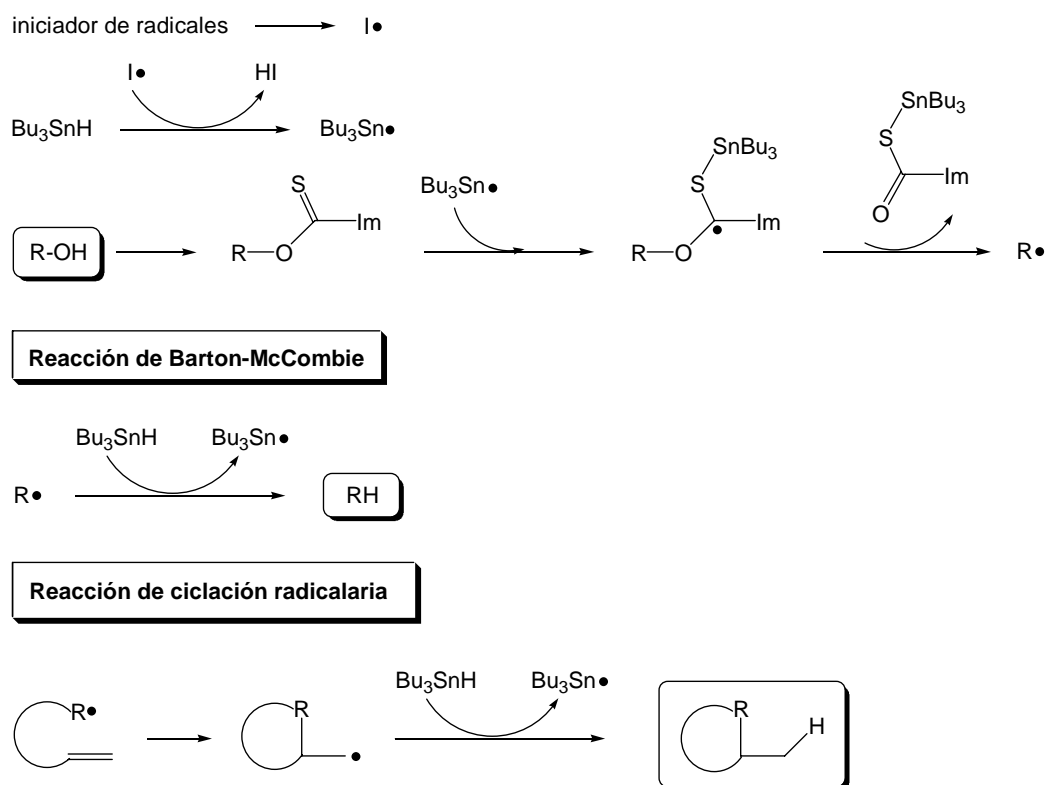


**Figura 37:** Conformación tipo silla del estado de transición en la formación de un anillo de ciclohexano.

<sup>71</sup> (a) Bowman, W. R.; Fletcher, A. J.; Potts, G. B. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2747-62. (b) Bar, G.; Parsons, A. F. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 251-63. (c) Majumdar, K.; Basu, P. K.; Mukhopadhyay, P. P. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6239-78.



La generación del radical acíclico precursor del anillo sigue idénticas metodologías que para otras reacciones radicalarias intermoleculares, como por ejemplo la desoxigenación de Barton-McCombie, con la diferencia que, una vez generado el radical, en lugar de abstraer un hidrógeno y generar el producto de desoxigenación, colapsa con un doble enlace presente en la molécula para generar el producto de ciclación (Esquema 47).

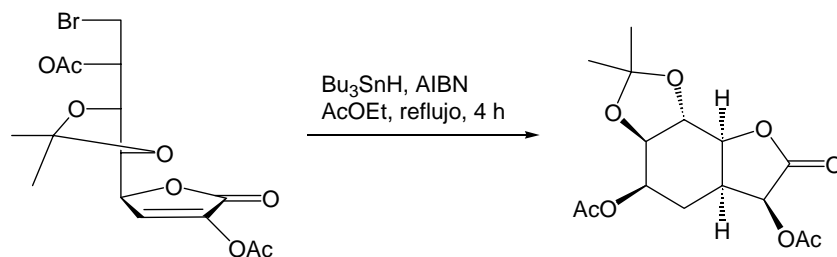


**Esquema 47:** Mecanismo de una reacción de Barton-McCombie y de una reacción de ciclación radicalaria.

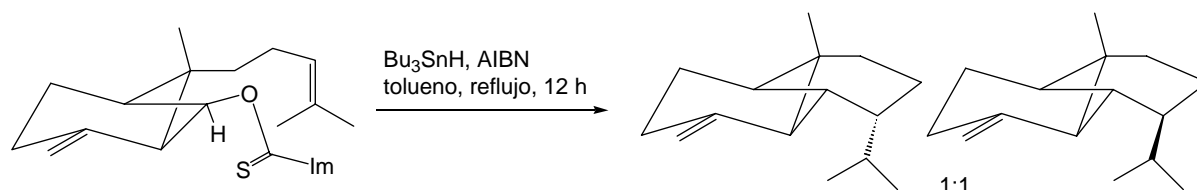
Los hidruros de estaño (Bu<sub>3</sub>SnH, Me<sub>3</sub>SnH y Ph<sub>3</sub>SnH) han sido utilizados con éxito en estas ciclaciones radicalarias. Generalmente, se aplica un exceso del hidruro de estaño junto con una cantidad menor de un iniciador radicalario, como el AIBN. Para conseguir formar el radical en la molécula que deberá colapsar con el doble enlace, es necesario disponer de un grupo adecuado que, en presencia de los anteriores reactivos, sea capaz de generar el radical. Para ello, se han utilizado derivados halogenados e imidazolilcarbamatos como sustratos más frecuentes. A modo de ejemplo, mostramos una ciclación radicalaria intramolecular descrita por Lundt y Wagner a partir de un haluro (Esquema 48),<sup>72</sup> así como una ciclación radicalaria descrita por Snider y colaboradores a partir de un tiocarbamato (Esquema 49).<sup>73</sup>

<sup>72</sup> Wagner, S. H.; Lundt, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 780-8.

<sup>73</sup> Kulkarni, Y. S.; Niwa, M.; Ron, E.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1568-76.

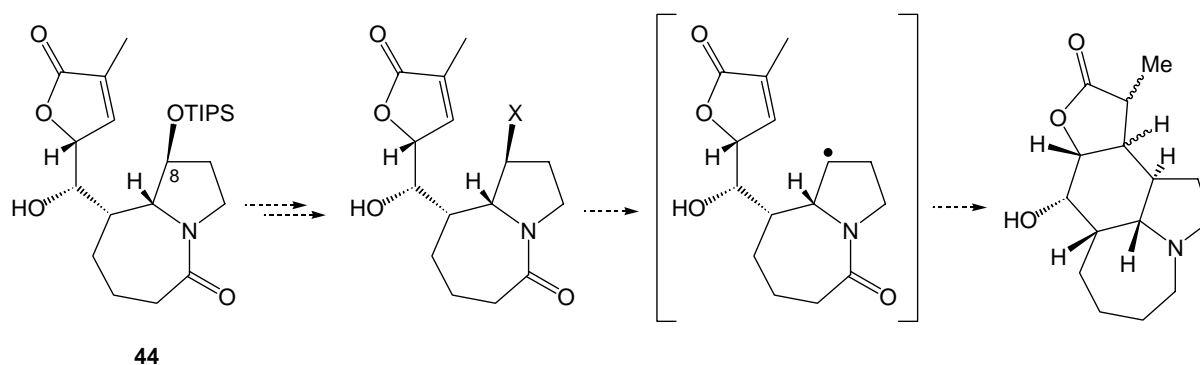


**Esquema 48:** Ejemplo de ciclación radicalaria intramolecular a partir de un haluro.<sup>72</sup>



**Esquema 49:** Ejemplo de ciclación radicalaria a partir de un tiocarbamato.<sup>73</sup>

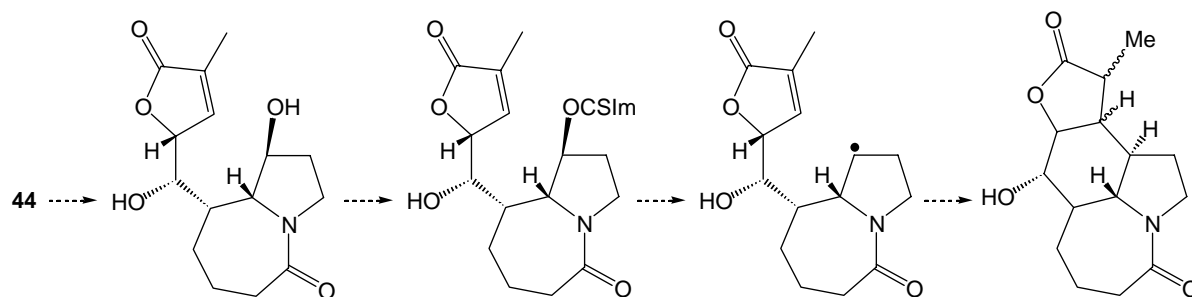
Del mismo modo, a partir del sustrato **44** sintetizado, podemos pensar en utilizar una reacción radicalaria de ciclación para generar el anillo de ciclohexano presente en el alcaloide objetivo stenina. Para ello, deberíamos preparar un derivado con un grupo en la posición 8 que permita generar un radical que colapse con el doble enlace del anillo de butenolida (Esquema 50).



**Esquema 50:** Reacción de ciclación radicalaria intramolecular a partir del sustrato **44**.

## 5.2. Síntesis de un derivado de **44** adecuado para ensayar la reacción de ciclación radicalaria

Como se ha comentado, los imidazoliltiocarbamatos se han utilizado frecuentemente como precursores de especies radicalarias. Dado que **44** presenta un grupo hidroxilo (protegido en forma de éter silílico) en la posición 8, nos pareció adecuado preparar este tipo de derivado para ensayar la formación del radical intermedio de la ciclación deseada (Esquema 51).

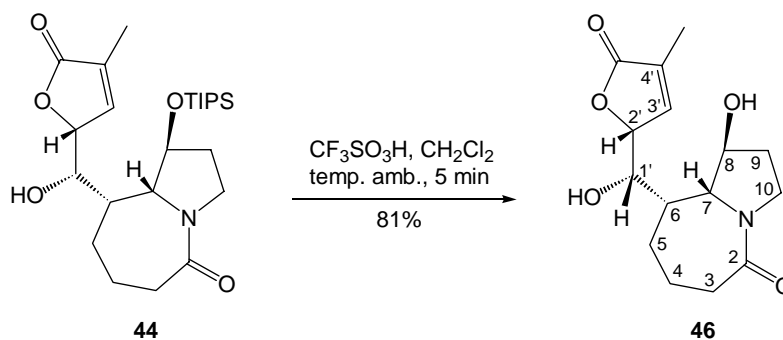


**Esquema 51:** Secuencia diseñada a partir de **44** para conseguir la formación del anillo de ciclohexano.

En un principio, pensamos que el grupo hidroxilo de la posición 1' de **44** no interferiría en estas transformaciones, por encontrarse en la parte cóncava de la molécula que, como hemos visto, resulta muy inaccesible.

Para la desililación, se ensayaron inicialmente las condiciones clásicas de TBAF en THF, pero no resultaron adecuadas, ya que propiciaron una reacción retroaldólica, de manera que se recuperaron el aldehído **39** y la lactona **38**. Posiblemente, el alcóxido que se genera en presencia del TBAF proporciona el medio básico necesario para la reacción retroaldólica.

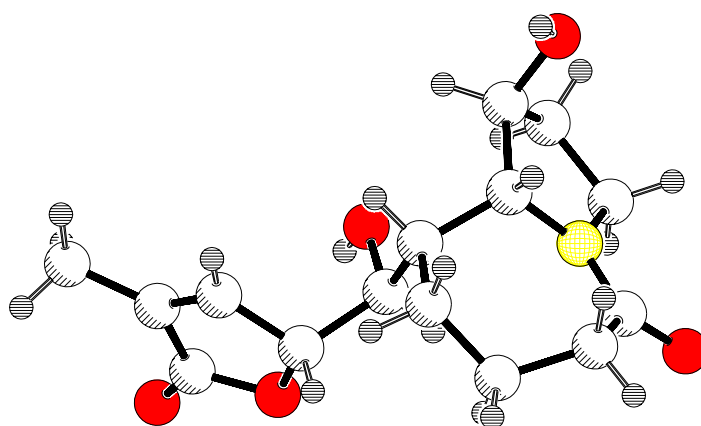
Por tanto parecía evidente que la desprotección debía tener lugar en medio ácido. Tras el ensayo de varios ácidos que resultaron infructuosos, se consiguió la desililación por tratamiento de **44** con 4.0 equivalentes de ácido trifílico, en el seno de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 5 min a temperatura ambiente, obteniéndose el diol **46** como un sólido blanco y con un rendimiento del 81% (Esquema 52).



**Esquema 52:** Desprotección del grupo TIPS en **44** para obtener el diol **46**.

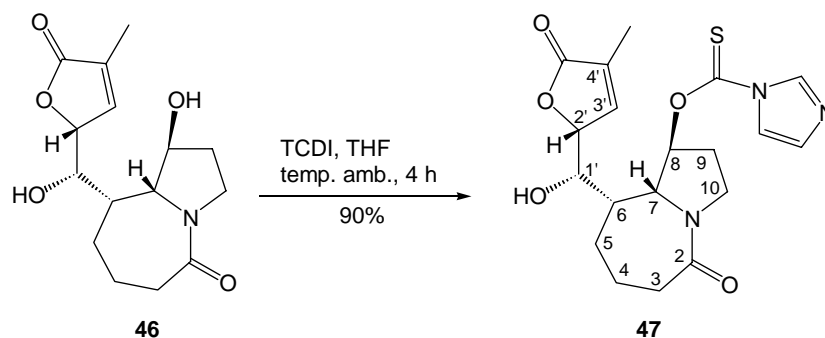
El diol **46** ha sido plenamente caracterizado, presentando un punto de fusión entre 195-198 °C, un poder rotatorio  $[\alpha]_D = +17$  ( $c$  1.45,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) y una masa determinada para el ión  $\text{MH}^+$  de 296.1505 mDa, a partir del espectro de masas de alta resolución. En el espectro de IR destaca una banda ancha a  $3358\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a los grupos hidroxilo, y dos bandas intensas a  $1757$  y  $1597\text{ cm}^{-1}$ , correspondientes a los grupos carbonilo de lactona y lactama, respectivamente. El análisis del diol se completa por RMN, registrándose los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN, así como los bidimensionales COSY y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  en  $\text{CD}_3\text{OD}$  por problemas de solubilidad en cloroformo. Con respecto al precursor **44**, cabe destacar en el espectro del diol **46** la desaparición del singlete ancho a  $\delta$  1.04, correspondiente a los 21 H del grupo TIPS.

Afortunadamente, se pudo obtener un cristal del diol **46** adecuado para ser sometido a un análisis de rayos X, estableciéndose de manera inequívoca la configuración absoluta de todos los centros de la molécula (Figura 38) y, consecuentemente, la del precursor **44**, procedente de la condensación aldólica viníloga en la que se habían generado los centros estereogénicos de las posiciones 1' y 2'.



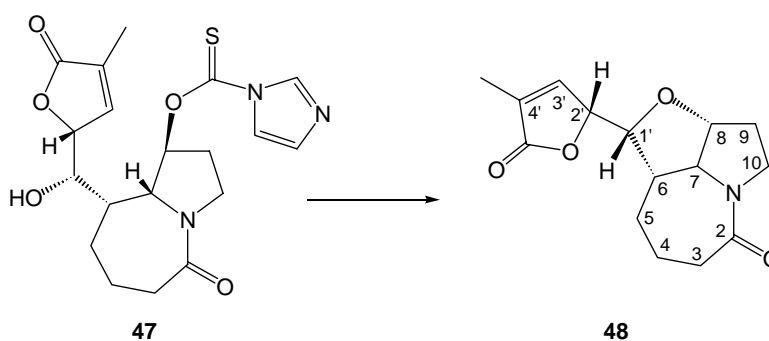
**Figura 38:** Estructura de **46** obtenida por difracción de rayos X.

A partir del diol **46**, se sintetizó el correspondiente tiocarbamato **47** con TCDI en el seno de THF anhidro durante 4 h a temperatura ambiente (Esquema 53). Se obtuvo de este modo **47** como un aceite amarillento y con un rendimiento del 90%. Tal como habíamos previsto, a pesar de utilizar un exceso notable de TCDI, el grupo hidroxilo de la posición 1' se mantuvo inalterado. La formación del derivado **47** se confirmó a partir del análisis de su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, donde se comprueba que a  $\delta$  8.35, 7.60 y 7.07 aparecen las señales correspondientes a los tres protones del anillo de imidazol y que la señal del protón  $\text{H}_8$ , que aparecía a  $\delta$  4.76 en el diol **46**, se desplaza ahora hacia campos más bajos ( $\delta$  6.07), por encontrarse el protón mucho más desapantallado.



**Esquema 53:** Obtención del tiocarbamato **47** a partir del diol **46**.

Parecía en este punto que ya teníamos el sustrato adecuado para ensayar la reacción de ciclación, pero no resultó ser así, puesto que el derivado **47** no es estable, sino que evoluciona para dar una reacción tipo  $S_N2$  intramolecular, dando lugar al éter cíclico **48** (Esquema 54).



**Esquema 54:** Evolución espontánea de **47** hacia **48**.

Esta transformación resulta imposible de evitar, ya que tiene lugar de forma espontánea aún manteniendo el alcohol **47** a sequedad a 4 °C. De hecho, en la estructura sólida del diol **46**, obtenida mediante difracción de rayos X (Figura 38), se observa que el grupo hidroxilo de la posición 1' queda suficientemente próximo al carbono 8 y en una orientación idónea para que se produzca la sustitución de un grupo nucleófilo unido a ese carbono y en la cara convexa del sistema azabíclico.

El éter **48** ha sido caracterizado en base a sus datos espectroscópicos. Presenta un poder rotatorio  $[\alpha]_D = +34$  ( $c$  1.15,  $\text{CHCl}_3$ ) y una masa determinada para el ión  $\text{MH}^+$  de 278.1388 mDa, a partir del espectro de masas de alta resolución.

Se han registrado los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN, así como los bidimensionales COSY y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ . Si se compara el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **48** con el de **44** se aprecian algunos cambios indicativos de que la geometría de la molécula se ha visto modificada como resultado de la formación del nuevo anillo. Muestra de esto son la variación de los valores de las constantes de acoplamiento del protón  $\text{H}_1$ , que pasan de ser  $J_{1,6} = 10.1$  Hz y  $J_{1,2'} = 2.7$  Hz en **44** a  $J_{1,6} = 7.2$  Hz y  $J_{1,2'} = 5.0$  Hz en **48**, y el cambio de multiplicidad del protón  $\text{H}_7$ , que pasa de doblete en **44** a triplete

en **48**. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN cabe destacar el desplazamiento del carbono  $\text{C}_7$  de  $\delta$  71.9 en **44** a  $\delta$  87.1 en **48**.

Para resolver el problema planteado por esta ciclación inesperada, se decidió intentar la protección del grupo hidroxilo de la posición 1' en el derivado **44**, para inactivarlo frente una reacción tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$ , a pesar que preveíamos que la formación de un derivado de este alcohol podía resultar difícil considerando su poca accesibilidad.

### 5.3. Intentos de protección del alcohol **44**

En primer lugar, pensamos en proteger el alcohol en forma de éter bencílico, ya que proporcionaría un derivado robusto, capaz de resistir los siguientes pasos en la ruta diseñada. Los primeros ensayos se realizaron por tratamiento de **44** con  $\text{BnBr}$  y  $\text{NaH}$  en el seno de THF anhidro, condiciones que propiciaron la reacción retroaldólica, recuperándose del crudo de reacción el aldehído **39** y la lactona **38**.

Pasamos entonces a ensayar unas condiciones para la formación del éter bencílico que no requirieran una base tan fuerte. Así, se intentó generar *in situ* el derivado  $\text{BnI}$ , a partir de  $\text{BnBr}$  y  $\text{NaI}$ , porque, por ser más reactivo en esta forma, no requeriría el uso de  $\text{NaH}$  como base para generar el alcóxido, sino que la protección debería tener lugar en presencia de  $\text{Pr}_2\text{NEt}$ . Pero todos los ensayos en esta dirección fracasaron y se recuperó siempre el alcohol **44** inalterado.

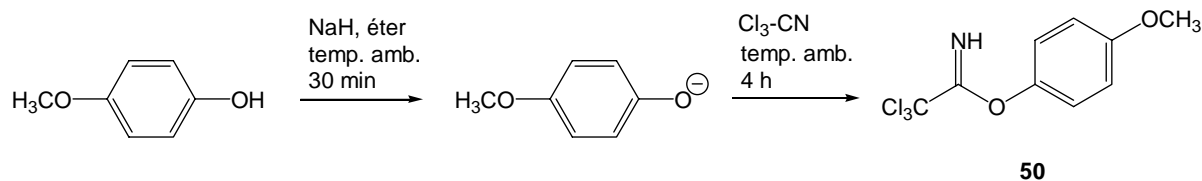
Pensamos entonces ensayar la bencilación en condiciones ácidas, utilizando el tricloroacetimidato de bencilo, **49**, (comercial) en presencia de ácido tríflico.<sup>74</sup> Este reactivo no resultó operante para el alcohol **44** y, aunque se llegaron a utilizar hasta 20.0 eq y 1.0 eq de ácido tríflico, en los crudos de reacción tan sólo se detectó el sustrato inalterado.

En la bibliografía se describe que el tricloroacetimidato de *p*-metoxibencilo, **50**, presenta mayor reactividad que el tricloroacetimidato de bencilo en la formación de los éteres correspondientes.<sup>75</sup> Sin embargo, este reactivo no es comercial y resulta más sensible que **49**, de manera que debe prepararse poco antes de ser utilizado. Su obtención es sencilla y se consigue siguiendo el protocolo descrito por Danishefsky y colaboradores (Esquema 55).<sup>76</sup> El alcohol **44** se trató con diferentes proporciones de **50**, hasta llegar a 10.0 eq, en presencia de dos ácidos distintos, ácido tríflico y  $\text{BF}_3$ , hasta llegar a 1.0 eq. para cada uno de ellos, pero en todos los casos, el análisis de  $^1\text{H}$ -RMN de los crudos obtenidos indicó que el sustrato de partida **44** permanecía inalterado.

<sup>74</sup> Wessel, H.-P.; Iversen, T.; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2247-50.

<sup>75</sup> Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4139-42.

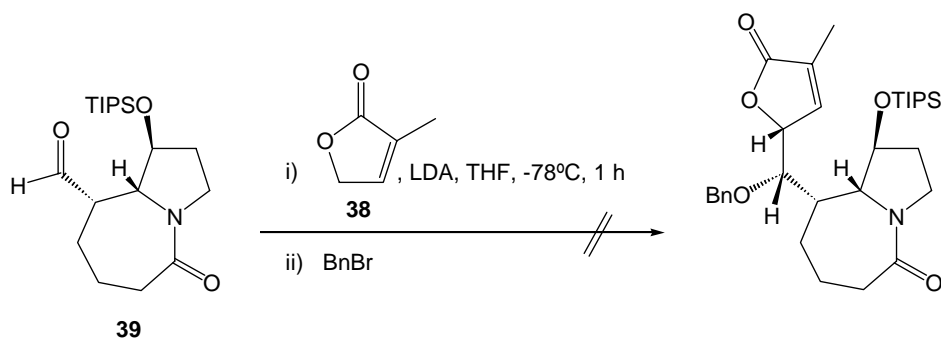
<sup>76</sup> Audia, J. E.; Boisvert, L.; Patten, A. D.; Villalobos, A.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3738-40.



**Esquema 55:** Síntesis de tricloroacetimidato de *p*-metoxibencilo, **50**.<sup>76</sup>

A continuación, se ensayó la benzoilación de **44** con BzCl en presencia de DMAP y piridina, pero igualmente se recuperó el alcohol inalterado.

Se intentó también atrapar el alcóxido de **44** que se genera en la reacción aldólica entre el aldehído **39** y la lactona **38** (Esquema 56) por adición de BnBr, pero los ensayos en esta dirección resultaron infructuosos, ya que en todos los casos se detectaba por <sup>1</sup>H-RMN la formación de **44** exclusivamente.



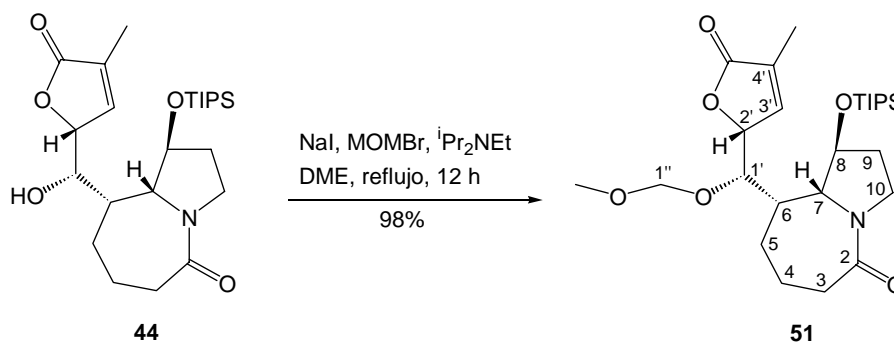
**Esquema 56:** Intentos de obtención del derivado bencilado de **44**.

En vista que ninguno de los intentos realizados para la introducción del grupo bencilo o *p*-metoxibencilo había resultado positivo, decidimos ensayar la introducción de un grupo de menor demanda estérica, aunque no resultara tan robusto. La sililación se descartó por falta de ortogonalidad con la protección del hidroxilo en la posición 8.

En la bibliografía encontramos ejemplos de protección de alcoholes terciarios muy impedidos con el grupo metoximetilo, de manera que ensayamos las condiciones de acetalización descritas para estos casos.<sup>77</sup> La generación *in situ* de MOMI, a partir de MOMBr y NaI, y su posterior reacción con el alcohol **44** en presencia de <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NEt, en el seno de DME a reflujo durante 12 h, permitió finalmente aislar el derivado protegido como el éter metoximetílico **51** como un aceite amarillento y con un rendimiento del 98% (Esquema 57). El producto **51** ha sido caracterizado, presentando un poder rotatorio  $[\alpha]_D = +58$  (*c* 2.85, CHCl<sub>3</sub>) y una masa determinada para el ión MH<sup>+</sup> de 496.3088 mDa, a partir del espectro de masas de alta resolución. En el espectro de IR destacan dos bandas intensas a 1757 y 1597 cm<sup>-1</sup>, correspondientes a los grupos carbonilo de lactona y lactama, respectivamente. El análisis de **51** se completa por RMN, registrándose los espectros de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN, así como

<sup>77</sup> Narasaka, K.; Sakakura, T.; Uchimaru, T.; Guedin-Vuong, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2954-61.

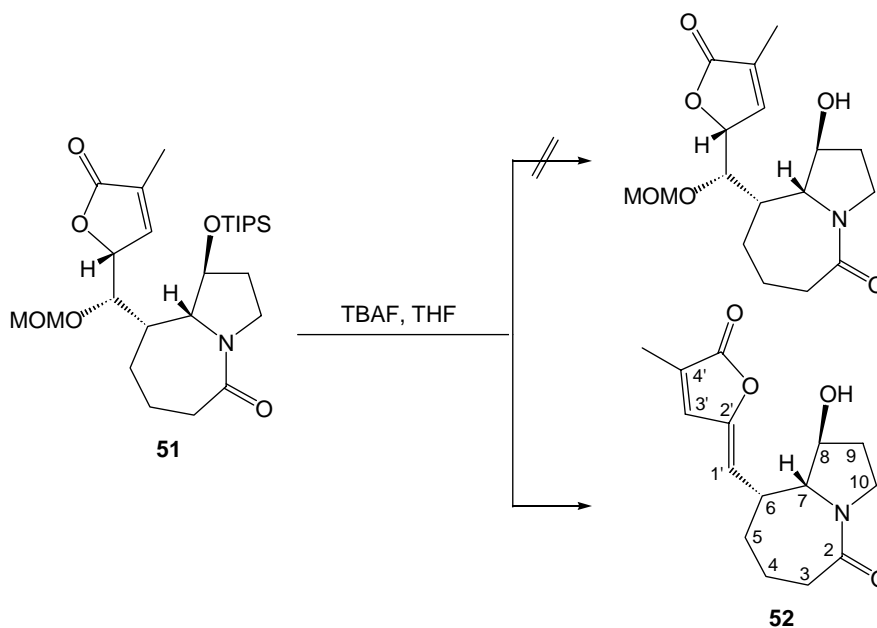
los bidimensionales COSY y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ . Con respecto al precursor **44**, cabe destacar en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **51** la aparición a  $\delta$  4.52 y 3.22 de dos singletes correspondientes a los protones en  $\text{OCH}_2$  y  $\text{OCH}_3$ , respectivamente, del grupo protector introducido. Del mismo modo, también en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN se observan las señales a  $\delta$  99.4 y 56.8, que corresponden a los carbonos en  $\text{OCH}_2$  y  $\text{OCH}_3$ , respectivamente.



Esquema 57: Protección del grupo hidroxilo en **44**.

#### 5.4. Síntesis de un derivado de **51** adecuado para ensayar la reacción de ciclación radicalaria

En primer lugar, era necesaria la desililación de **51** para poder posteriormente derivatizar el alcohol con un grupo que permitiera la generación del radical necesario para conseguir la ciclación. En un principio, se ensayaron las condiciones de desililación estándar, usando el reactivo TBAF en el seno de THF anhidro, pero en lugar de obtener el alcohol esperado, se aisló otro producto, que se identificó como el derivado **52** (Esquema 58).



Esquema 58: Intento de desililación en **51**.



El compuesto **52** es un sólido blanco y ha sido plenamente caracterizado, presentando un punto de fusión entre 180-184 °C, un poder rotatorio  $[\alpha]_D = -71$  ( $c$  1.15,  $\text{CHCl}_3$ ) y una masa determinada para el ión  $\text{MH}^+$  de 278.1388 mDa, a partir del espectro de masas de alta resolución. Su espectro de IR presenta una banda ancha a  $3246\text{ cm}^{-1}$ , que corresponde al grupo hidroxilo, y dos bandas intensas a  $1759$  y  $1592\text{ cm}^{-1}$ , que corresponden a los grupos carbonilo de lactona y lactama, respectivamente. La caracterización de **52** se completa con los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, COSY y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ . En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 40) cabe destacar la desaparición de los singletes a  $\delta$  4.52 y 3.22 del grupo protector MOMO y del protón  $\text{H}_{2'}$  del precursor **51** y el desplazamiento hacia campos más bajos de la señal correspondiente al protón  $\text{H}_{1'}$ , que aparecía como un doblete a  $\delta$  3.99 en **51** y aparece en **52** como un doblete a  $\delta$  5.13, acoplado tan sólo con el protón  $\text{H}_6$ . El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN presenta dos nuevas señales de átomos de carbono olefínicos a  $\delta$  149.9 y 111.0, que corresponden a los carbonos  $\text{C}_{2'}$  y  $\text{C}_{1'}$ , respectivamente.

Para establecer la configuración Z del doble enlace de **52**, se realizaron experimentos n.O.e (Figura 40). La irradiación del protón  $\text{H}_{3'}$  provoca n.O.e sobre el protón  $\text{H}_{1'}$ , y viceversa. Esto demuestra de forma inequívoca que la disposición relativa del doble enlace debe ser la representada por la estructura **A** y no por la **B**, ya que en este último caso ambos protones quedan muy alejados.

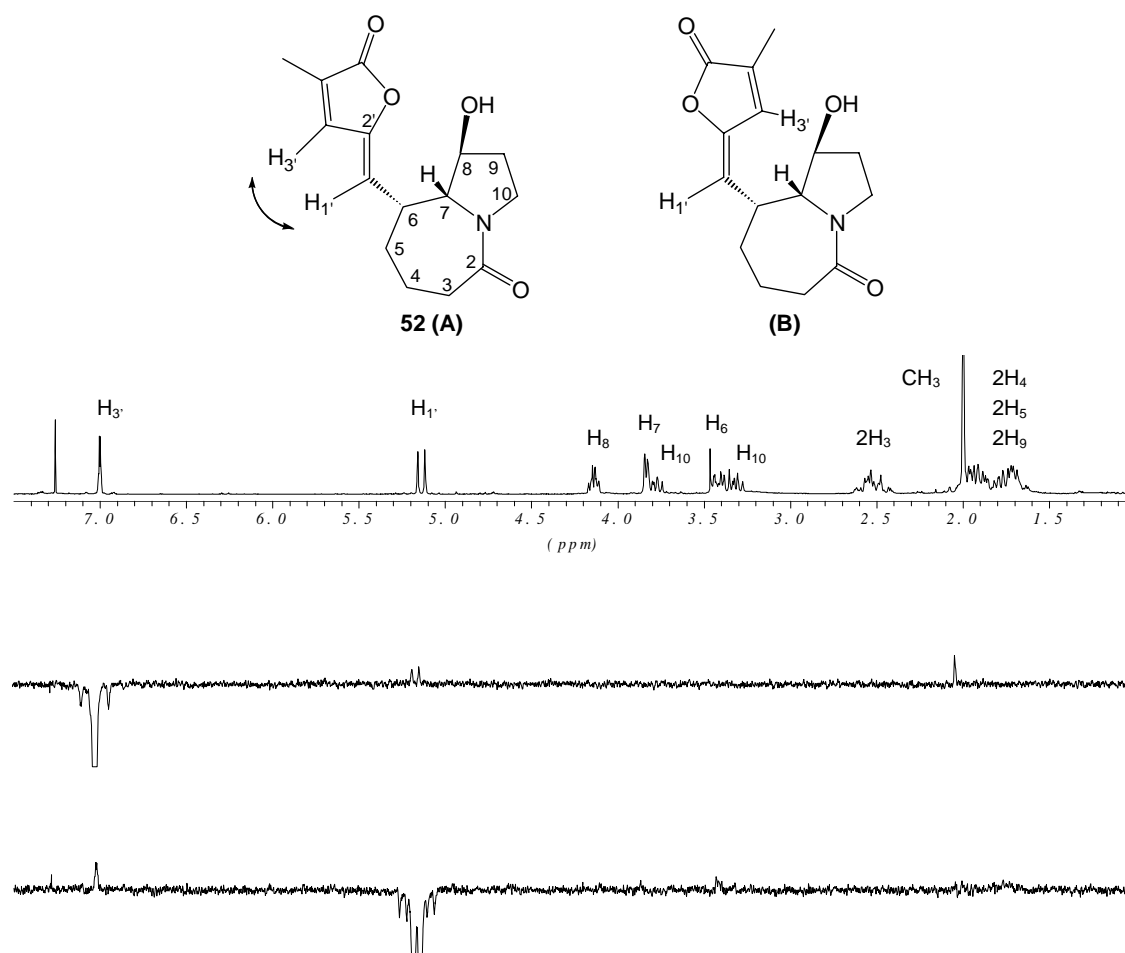
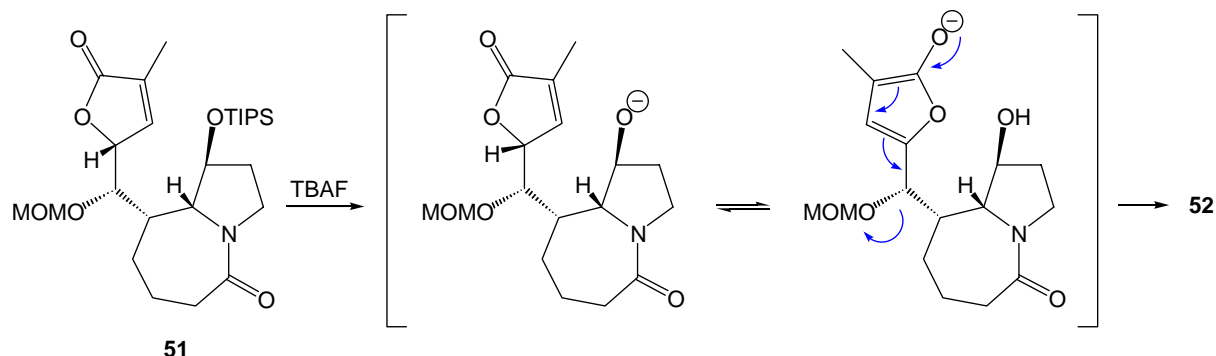


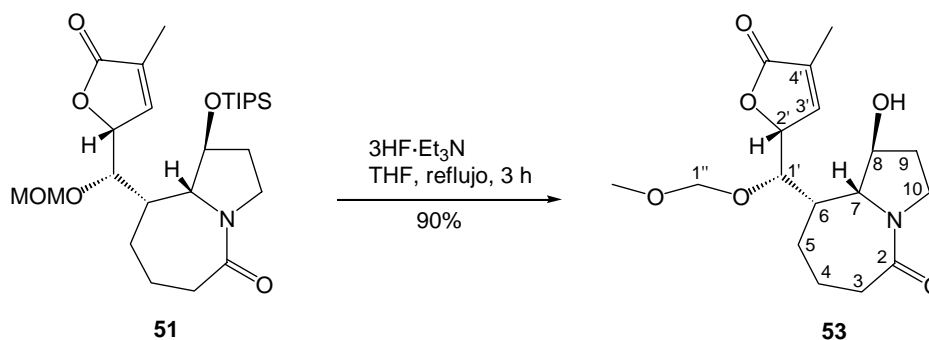
Figura 40: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz) de **52** y experimentos de n.O.e. diferencial.

La formación de este compuesto puede explicarse a través de un mecanismo E1cB (Esquema 59), actuando como base el alcóxido generado en la etapa de desililación y el resto MOMO como grupo saliente. La configuración del doble enlace generado descarta un mecanismo concertado tipo E<sub>2</sub>.



**Esquema 59:** Mecanismo para la obtención del producto de eliminación **52** a partir de **51**.

Shibasaki y colaboradores publican en el año 2003 la síntesis de fostrecina, un prometedor agente anticancerígeno, y en uno de los pasos de la ruta descrita efectúan la rotura de un éter triisopropilsilílico en presencia de un grupo MOMO, manteniéndose este último inalterado.<sup>78</sup> Para ello, utilizan 20.0 eq del reactivo comercial 3HF·Et<sub>3</sub>N. De forma análoga, el tratamiento de **51** con 20.0 eq de este reactivo durante 3 h a reflujo de tolueno nos permitió aislar un sólido blanco que se identificó como el producto desililado **53** con un rendimiento del 90% (Esquema 60). En estas condiciones se consiguió evitar la reacción de eliminación porque el reactivo 3HF·Et<sub>3</sub>N permite mantener una fuente de protones permanente en el medio de reacción. El uso de cantidades inferiores de 3HF·Et<sub>3</sub>N condujo a conversiones bajas del sustrato.



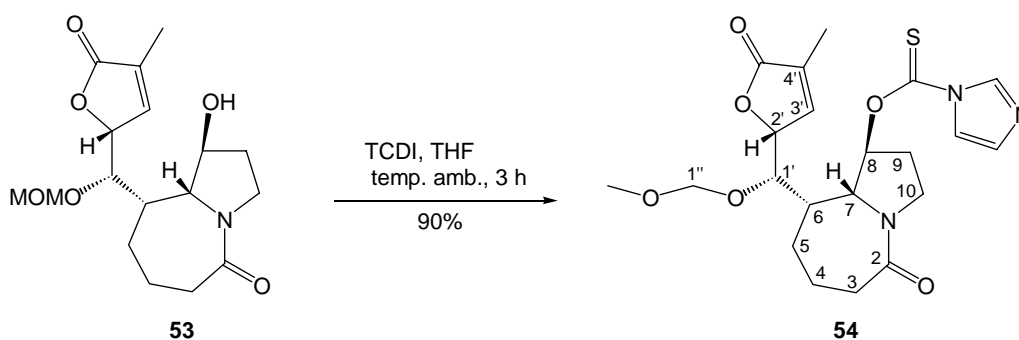
**Esquema 60:** Desililación en **51**.

<sup>78</sup> Fujii, K.; Maki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 733-6.

El compuesto **53** ha sido plenamente caracterizado, presentando análisis elemental correcto, un punto de fusión entre 134-137 °C y un poder rotatorio  $[\alpha]_D = +36$  ( $c$  1.40,  $\text{CHCl}_3$ ). El espectro de IR presenta una banda ancha a  $3367\text{ cm}^{-1}$ , que demuestra la presencia de un grupo hidroxilo libre, y dos bandas intensas a  $1748$  y  $1602\text{ cm}^{-1}$ , que corresponden a los dos grupos carbonilo de lactona y lactama, respectivamente. Se han registrado los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, COSY y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ . En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN cabe destacar la desaparición del singlete ancho a  $\delta$  1.03 correspondiente a los 21 H del grupo TIPS de **51** y el desplazamiento de la señal asignada al protón  $\text{H}_8$  de  $\delta$  4.91 en **51** a  $\delta$  4.78 en **53**. Un factor curioso que se observa también en este espectro es que el singlete a  $\delta$  4.52 que se asignaba en **51** a los protones  $\text{OCH}_2$  del grupo MOMO aparece ahora en **53** como un sistema AB, formado por un doblete a  $\delta$  4.60 y otro a  $\delta$  4.53, lo que podría indicar la formación de un puente de hidrógeno intramolecular entre el grupo MOMO y el hidroxilo libre.

A partir de **53**, nos dispusimos preparar el correspondiente tiocarbamato, para ensayar la ciclación radicalaria. En presencia de TCDI y en el seno de THF anhidro, el alcohol **53**, tras 3 h de reacción a temperatura ambiente, llevó al derivado **54**, obteniéndose como un aceite amarillento y con un rendimiento del 90% (Esquema 61). En su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN destacan las tres señales a  $\delta$  8.31, 7.58 y 7.03, que corresponden a los protones del anillo de imidazol, así como el desplazamiento de la señal del protón  $\text{H}_8$  hacia campos más bajos, de  $\delta$  4.78 en **53** a  $\delta$  6.13 en **54**. También resulta interesante observar como la señal correspondiente a los protones  $\text{OCH}_2$  del grupo MOMO vuelve a aparecer como un singlete, cobrando fuerza la hipótesis de que la presencia del grupo hidroxilo libre permite formar un puente de hidrógeno intramolecular con el grupo MOMO.

El tiocarbamato **54** es bastante sensible a la reacción de hidrólisis, de manera que puede revertir fácilmente hacia el alcohol de partida **53**. De hecho, para el proceso de purificación de **54** es necesario utilizar sílica Baker y evitar el contacto con cualquier traza de ácido. Por ser tan sensible, es conveniente no almacenarlo durante mucho tiempo.

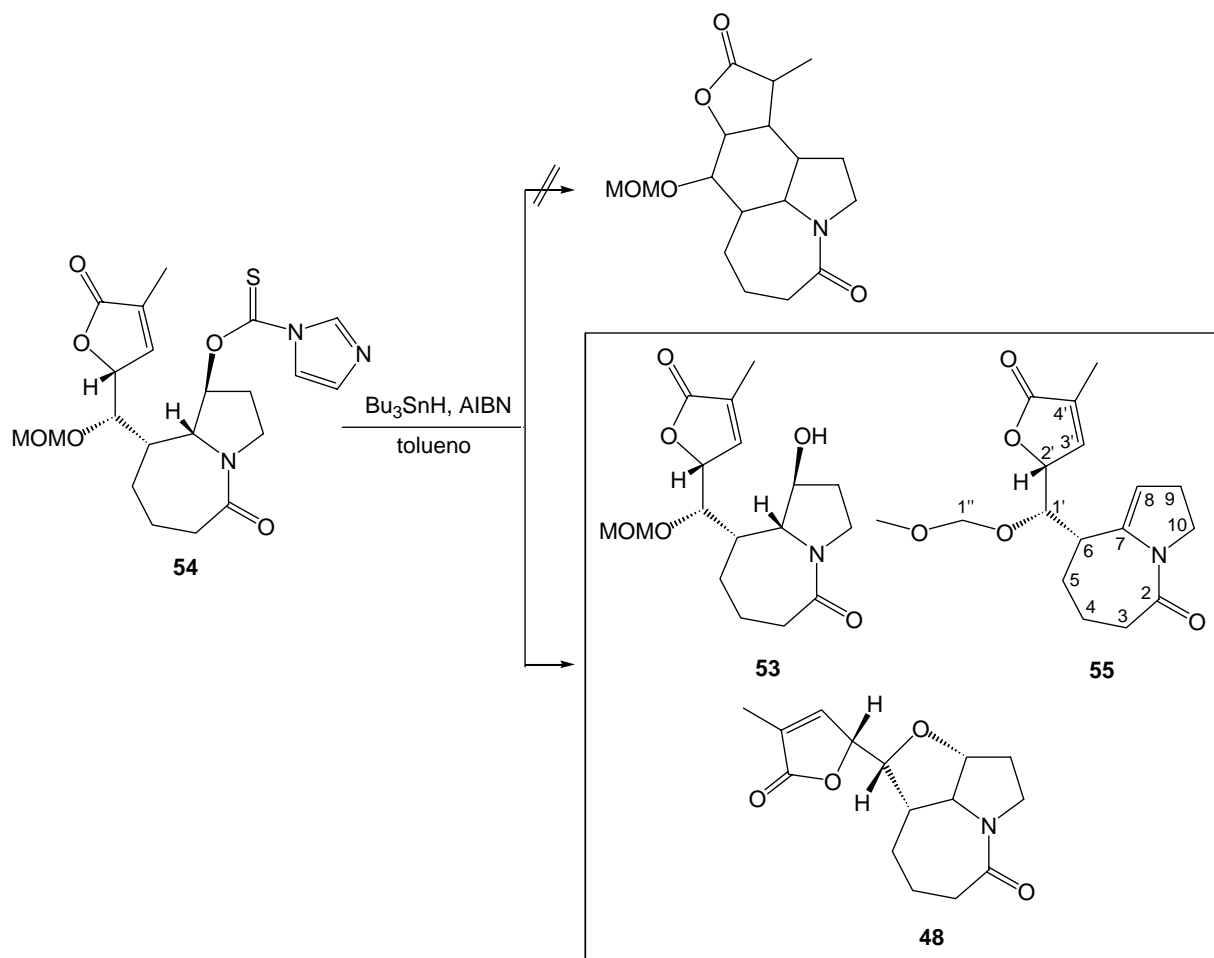


**Esquema 61:** Obtención del tiocarbamato **54** a partir del correspondiente alcohol **53**.

### 5.5. Intentos de ciclación radicalaria a partir de **54**

Con la intención de generar el radical en la posición 8, el compuesto **54** se trató con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y AIBN en tolueno, utilizando distintas proporciones de reactivos. Para todas las reacciones ensayadas, se mantenía el derivado **54** a reflujo de tolueno, mientras se adicionaba la mezcla de AIBN y  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  con ayuda de una bomba de adición, durante un período de 12 h (Esquema 62). En todos los casos, se aisló el producto de hidrólisis del tiocarbamato, **53**, el éter **48** y un nuevo producto, que se identificó como la enamida **55**, pero en ningún caso se aisló un producto procedente de la reacción de ciclación radicalaria deseada. Como se observaron los mismos resultados para cantidades muy distintas de AIBN y  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , pensamos que probablemente no se estaba generando el radical en la posición 8 y que quizás todos los productos se estuvieran formando por vía térmica. Para constatar esta hipótesis, se llevó a cabo un experimento de referencia, que consistió en calentar el derivado **54** a reflujo de tolueno durante 12 h, pero sin adicionar ningún reactivo. En este caso, se consiguieron aislar también los compuestos **53** y **48**, pero no la enamida **55**. Este resultado nos hizo pensar que tal vez el radical en la posición 8 sí consiga formarse y que sea su evolución la que lleve a la formación de la enamida **55**. De todas formas, el hecho que los productos **48** y **53** fueran mayoritarios y se formaran por simple calentamiento a reflujo de tolueno, invalidaba el uso de **54** como sustrato para intentar la ciclación radicalaria deseada.

La enamida **55** ha sido caracterizada en base a sus datos espectroscópicos. Presenta un poder rotatorio  $[\alpha]_D = +8$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). En el espectro de IR destacan dos bandas intensas a 1756 y  $1614\text{ cm}^{-1}$ , correspondientes a los grupos carbonilo de lactona y lactama, respectivamente. Por lo que se refiere a la RMN, se han registrado los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, COSY y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ . En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN cabe destacar, en comparación con el espectro del precursor, la desaparición del protón  $\text{H}_7$ , la señal del protón olefínico  $\text{H}_8$  a  $\delta$  5.33 en **55** y el desplazamiento del protón  $\text{H}_6$  desde  $\delta$  2.60 en **54** a  $\delta$  3.05 en **55**, por encontrarse ahora en un posición alílica. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN se observan dos señales nuevas en la zona de carbonos  $\text{sp}^2$ , a  $\delta$  141.3 y 111.8, correspondientes a los carbonos  $\text{C}_7$  y  $\text{C}_8$ , respectivamente.

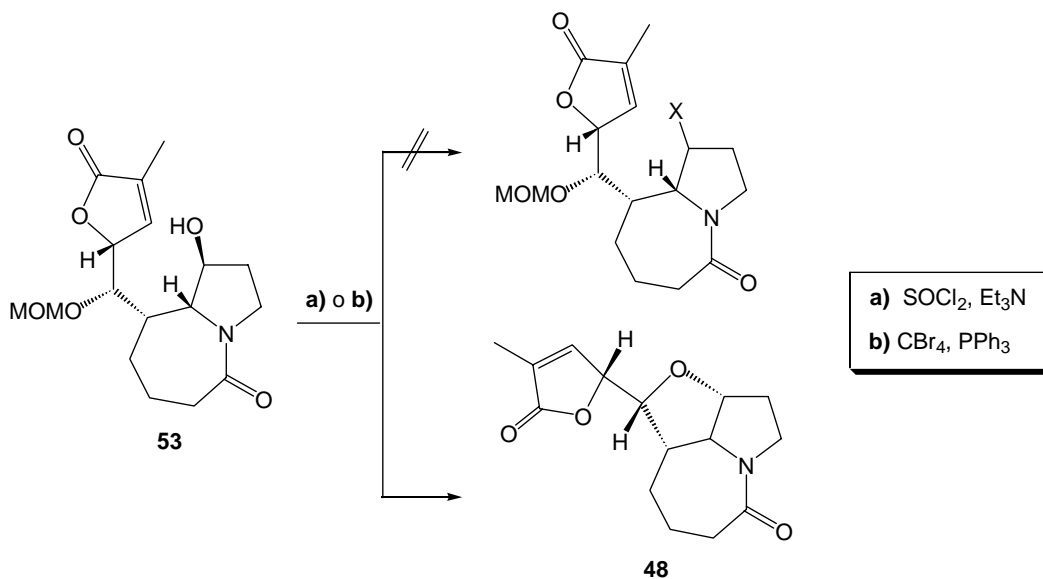


**Esquema 62:** Intentos de ciclación a partir del derivado **54**.

### 5.6. Intentos de obtención de un haluro a partir de **53**

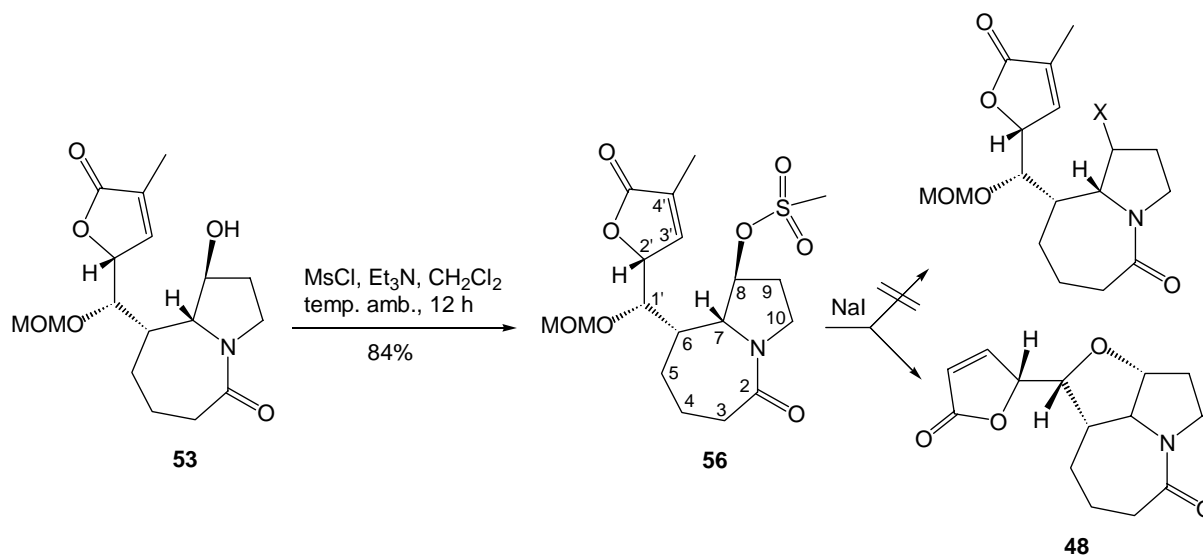
A la vista que las reacciones térmicas indeseadas parecían ser más favorables que la formación del radical, decidimos intentar introducir un halógeno en la posición 8, ya que los haluros son también sustratos ampliamente utilizados en la bibliografía para la generación de radicales y quizás este tipo de precursor resultaría más eficiente en nuestro sistema.

Con este objetivo, ensayamos en primer lugar métodos tradicionales de sustitución del grupo hidroxilo, como son el uso de  $\text{SOCl}_2/\text{Et}_3\text{N}$  o  $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ , pero en ambos casos se aisló nuevamente el éter cíclico **48** (Esquema 63).



**Esquema 63:** Intentos de sustitución del grupo hidroxilo por haluro en **53**.

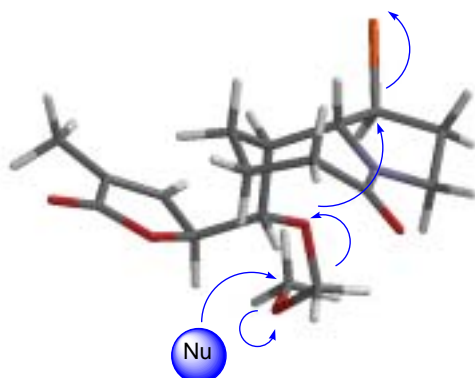
Se ensayó también la mesilación y posterior sustitución con NaI. El mesilato **56** se preparó por reacción de **53** con MsCl y  $\text{Et}_3\text{N}$ , en el seno de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con un rendimiento del 84% (Esquema 64). En su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN destaca la señal a  $\delta$  3.07 del grupo mesilo y el desplazamiento que sufre el protón  $\text{H}_8$  desde  $\delta$  4.78 en **53** hasta  $\delta$  5.58 en **56**. Cuando **56** se trató con NaI, se obtuvo de nuevo el éter cíclico **48** (Esquema 64).



**Esquema 64:** Obtención del derivado mesilado **56** a partir del correspondiente alcohol **53** y posterior reacción con NaI.

Parece claro que la formación de este compuesto resulta tan favorable que la protección del hidroxilo como metoximetil éter no consigue evitarla y que, cuando en la posición 8 se encuentra un

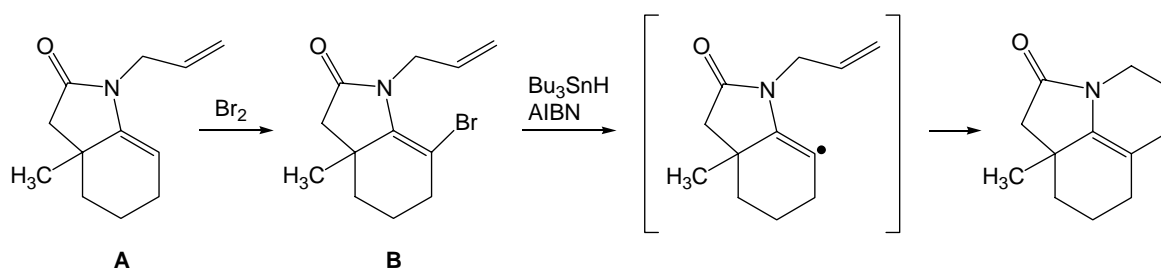
sustituyente nucleófilo, el átomo de oxígeno en 1' produce la sustitución de forma más eficiente que cualquier otro nucleófilo presente en el medio (Esquema 65).



Esquema 65: Formación del éter 48.

### 5.7. Intentos de obtención de la enamida 55

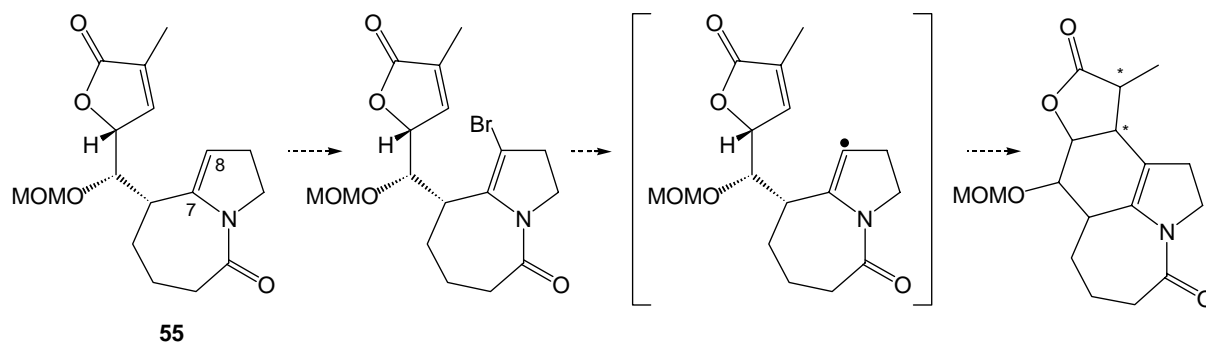
Parecía claro que la formación del anillo de ciclohexano mediante la ciclación radicalaria diseñada se enfrentaba a un problema de tipo estérico en el sustrato. Por esto pensamos que una buena estrategia para resolverlo podía basarse en modificar de alguna forma la geometría del mismo. Una posibilidad consistiría en variar el tipo de hibridación de uno o más átomos de los que participarían en la ciclación. En un trabajo de Padwa y colaboradores, partiendo de la enamida **A**, se prepara el bromuro **B**, a partir del cual consiguen generar un radical que colapsa con un doble enlace cercano de la molécula, formando un anillo de ciclohexeno (Esquema 66).<sup>79</sup>



Esquema 66: Ejemplo de ciclación radicalaria intramolecular a partir de una enamida.

Inspirados por este trabajo y considerando que habíamos obtenido la enamida **55** de forma inesperada al intentar la ciclación radicalaria a partir de **54**, pensamos en sintetizar la enamida **55** de forma controlada, para ensayar la ciclación a partir un derivado halogenado de la misma (Esquema 67).

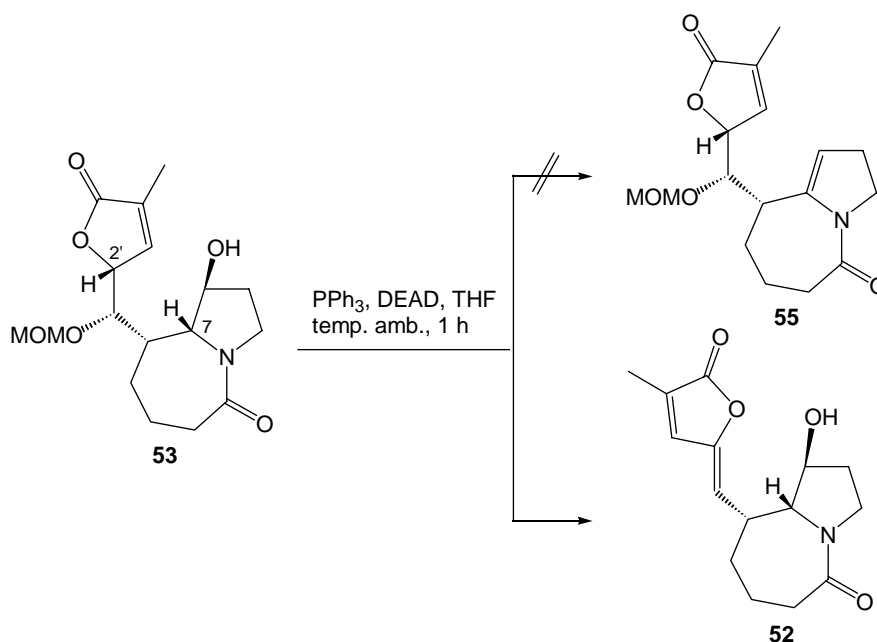
<sup>79</sup> Rashatasakhon, P.; Ozdemir, A. D.; Willis, J.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 917-20.



**Esquema 67:** Estrategia de ciclación a partir de la enamida **55**.

Esta alternativa presenta el inconveniente que la información estereoquímica de la posición 7 se pierde al formar la enamida y, por tanto, la configuración de los centros estereogénicos de las posiciones 7 y 8 deberá controlarse en una etapa de reacción posterior.

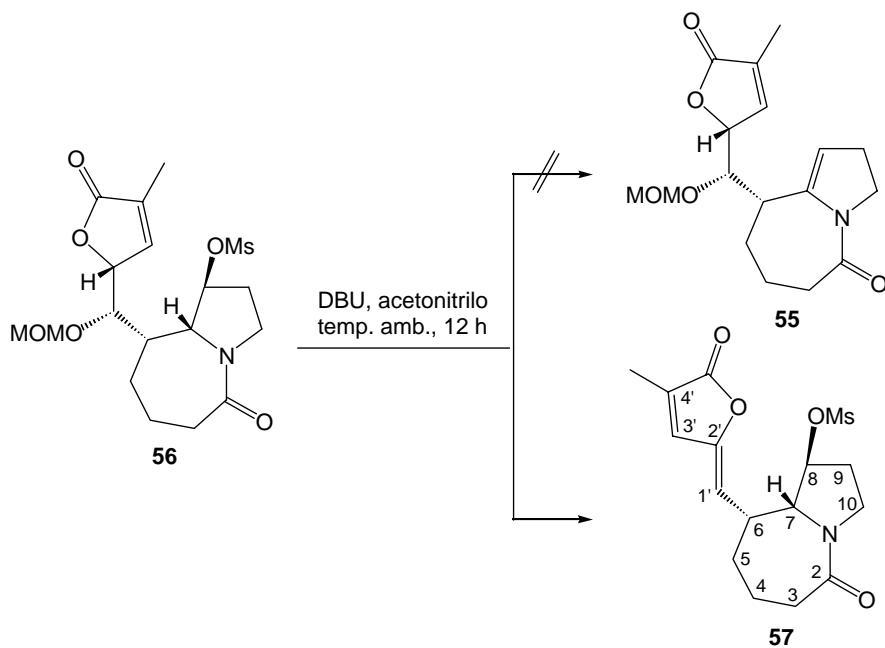
La deshidratación de **53** se ensayó en primer lugar en condiciones de Mitsunobu, es decir, por tratamiento con DEAD y PPh<sub>3</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Esquema 68). El único producto que pudo aislarse e identificarse de esta reacción fue la olefina **52**, resultante de la eliminación de metoximetanol.



**Esquema 68:** Intento de formación de la enamida **55** a partir de **53**.

Ensayamos también la eliminación sobre el mesitato **56**, que habíamos sintetizado previamente para los intentos de sustitución del grupo hidroxilo por halógeno. Pero al tratar **56** con DBU en el seno de acetonitrilo, se observó de nuevo la formación de la olefina resultante de la eliminación del grupo MOMO y el hidrógeno alílico de la posición 1', de manera que se obtuvo el producto **57** (Esquema 69).





Esquema 69: Intento de formación de la enamida **55** a partir del mesitato **56**.

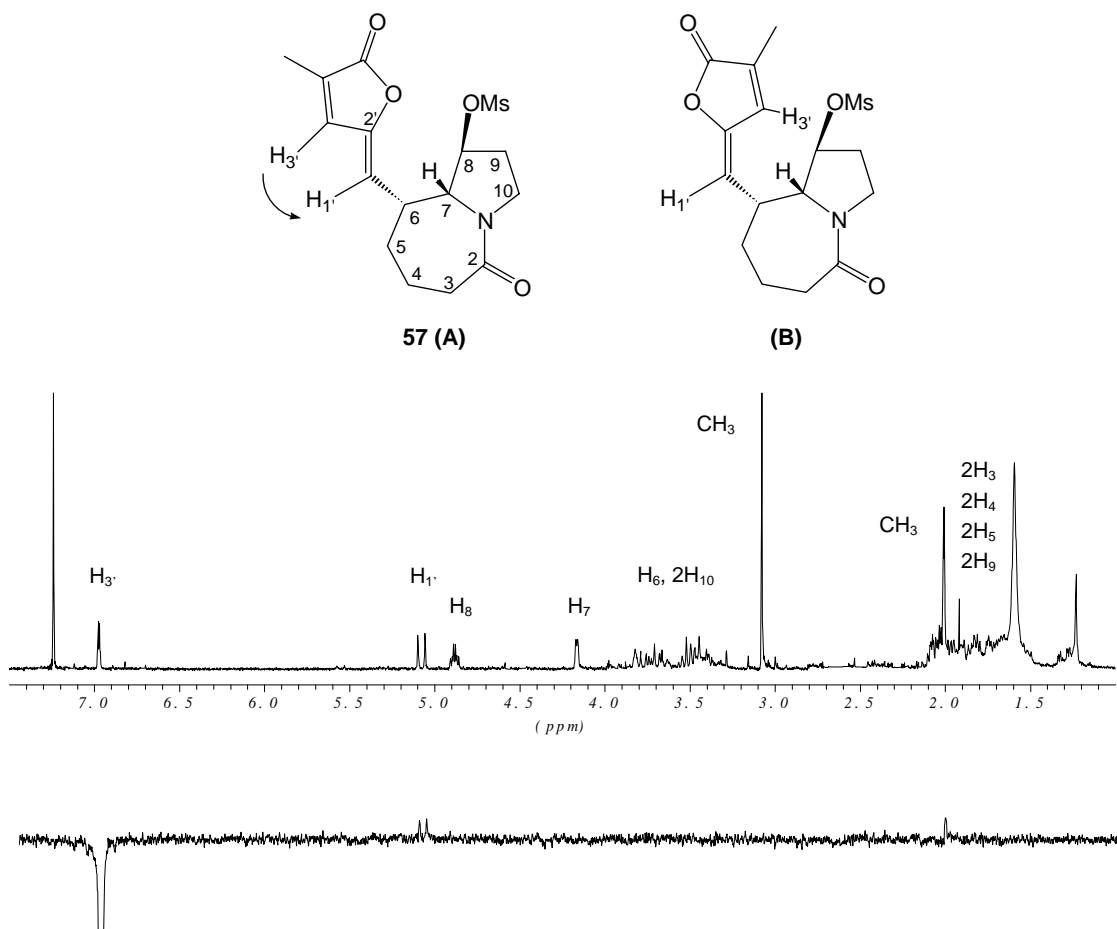


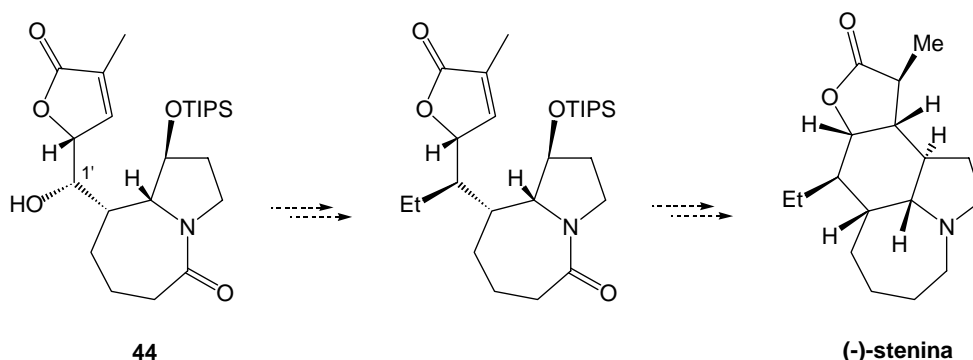
Figura 41: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **57** y experimentos de n.o.e. diferencial.

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **57** (Figura 41) destaca la señal correspondiente al protón  $\text{H}_{1'}$  como un doblete a  $\delta$  5.07 y el desplazamiento que sufre el protón  $\text{H}_6$  desde  $\delta$  2.45 en **56** hasta  $\delta$  3.45 en **57**, por encontrarse ahora en una posición alílica.

Para determinar la configuración del doble enlace de **57** se realizaron experimentos n.O.e (Figura 41). La irradiación de la señal del protón  $\text{H}_3$  provoca efecto n.O.e sobre la del protón  $\text{H}_{1'}$ , lo que demuestra de forma inequívoca que la disposición relativa del doble enlace debe ser la representada por la estructura **A** y no por la **B**, ya que en este último caso ambos protones quedan muy alejados.

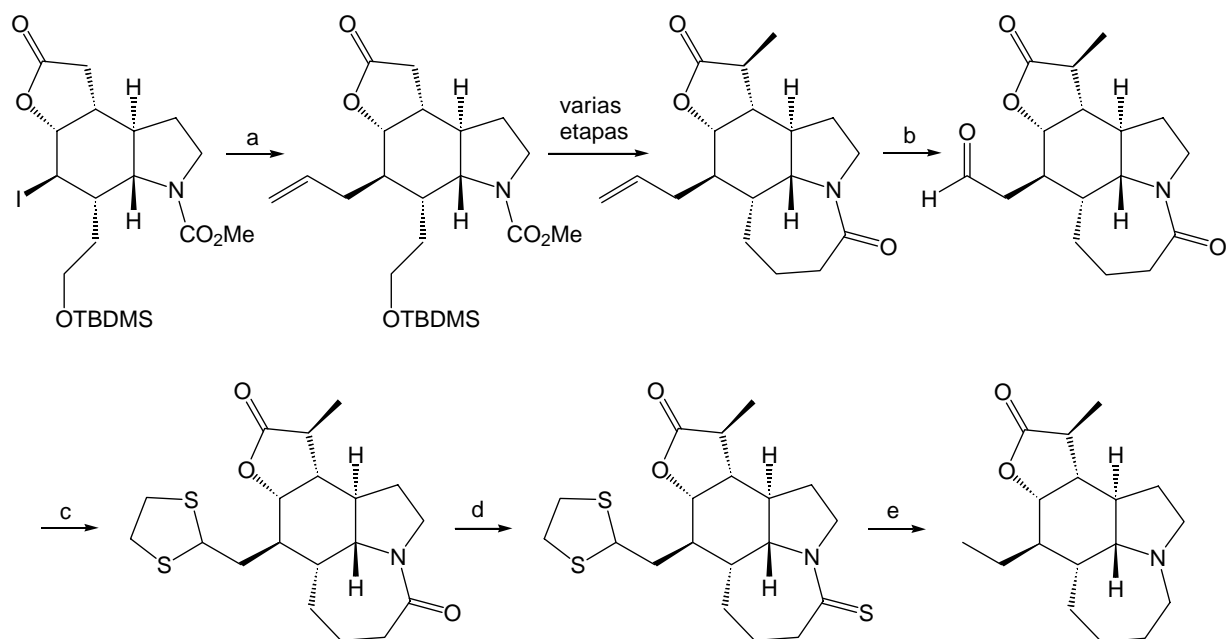
### 5.8. Ensayos de transformaciones sobre el grupo hidroxilo de **44**

Los resultados obtenidos hasta el momento habían evidenciado que el sustituyente oxigenado de la posición  $1'$  (OH libre en **44**, MOMO en **53** y **54**) daba lugar a procesos competitivos de eliminación o formación de un anillo de tetrahidrofurano en los ensayos encaminados a la ciclación radicalaria para formar el anillo de ciclohexano. Teniendo en cuenta que el alcaloide objetivo presenta un grupo etilo en la posición  $1'$ , decidimos explorar la posibilidad de introducir el sustituyente etilo previamente a la ciclación radicalaria (Esquema 70).



**Esquema 70:** Introducción de la cadena de etilo previa a la reacción de ciclación.

Si recordamos las síntesis del alcaloide stenina descritas en la introducción, tanto para su forma racémica<sup>38d-g</sup> como enantiopura,<sup>38h-j</sup> el método utilizado para introducir la cadena de etilo (Esquema 71), puesto a punto por Chen y Hart, pasa a través de un derivado iodado, en el que se sustituye el átomo de halógeno por una cadena alílica mediante una reacción radicalaria, a continuación se efectúa una rotura oxidativa según el método de Lemieux-Jhonson, se hace reaccionar el aldehído resultante con 1,2-etanoditiol para formar el correspondiente tioacetal que, más adelante, se desulfura con Ni-Raney.



**Reactivos:** (a)  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{SnBu}_3$ , AIBN, benceno, reflujo (83%); (b)  $\text{OsO}_4$  (cat.),  $\text{NaIO}_4$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$ , temp. amb. (84%); (c)  $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ ,  $\text{SiO}_2\text{-SOCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temp. amb. (100%); (d)  $(p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{PS}_2)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temp. amb. (100%); (e) Ni-Raney W-2, EtOH, reflujo (80%).

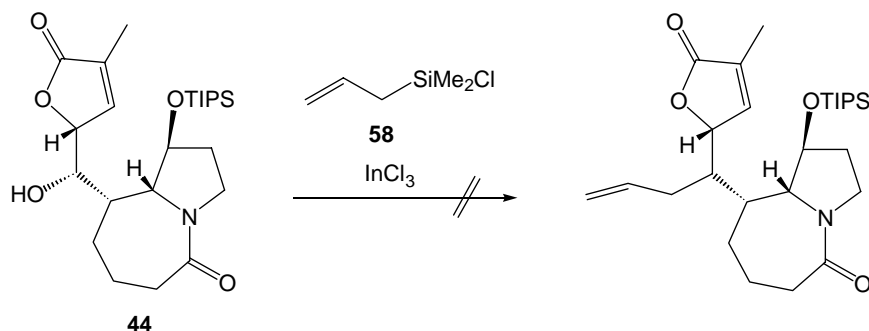
**Esquema 71:** Introducción del grupo etilo a partir del correspondiente haluro en la síntesis de Chen y Hart.<sup>38d,e</sup>

Para la sustitución del grupo hidroxilo por iodo en **44**, pensamos en preparar previamente el derivado mesilado. Se ensayaron diferentes condiciones de mesilación, utilizando hasta 6.0 eq de  $\text{MsCl}$  o  $(\text{CH}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ , y llevando a cabo la reacción tanto a reflujo de tolueno como de DME durante períodos de 12 h, pero en todos los casos ensayados se recuperó el sustrato de partida **44** inalterado.

Ensayamos también la reacción de Mitsunobu con la intención de preparar un alcohol epimérico que presentara el grupo hidroxilo más accesible a la acción de reactivos externos, pero igualmente recuperamos el sustrato de partida inalterado.

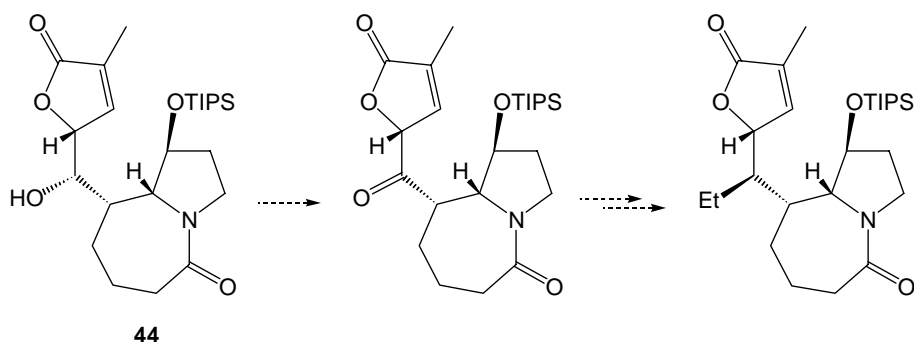
En la bibliografía encontramos un método de alilación directa de alcoholes,<sup>80</sup> por tratamiento con 2.0 eq del alilisilano **58** y 0.5 eq de  $\text{InCl}_3$  en tan sólo unos minutos a temperatura ambiente. Aplicado a **44**, el uso de hasta 6.0 eq del silano **58** y 1.1 eq de  $\text{InCl}_3$ , y tras 12 h de reacción a temperatura ambiente, no consiguió la introducción de la cadena alílica y una vez más se recuperó el alcohol de partida **44** inalterado (Esquema 72).

<sup>80</sup> Yasuda, M.; Takahiro, S.; Ueba, M.; Baba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1414-6.



**Esquema 72:** Intentos de introducción de una cadena alílica sobre **44**.

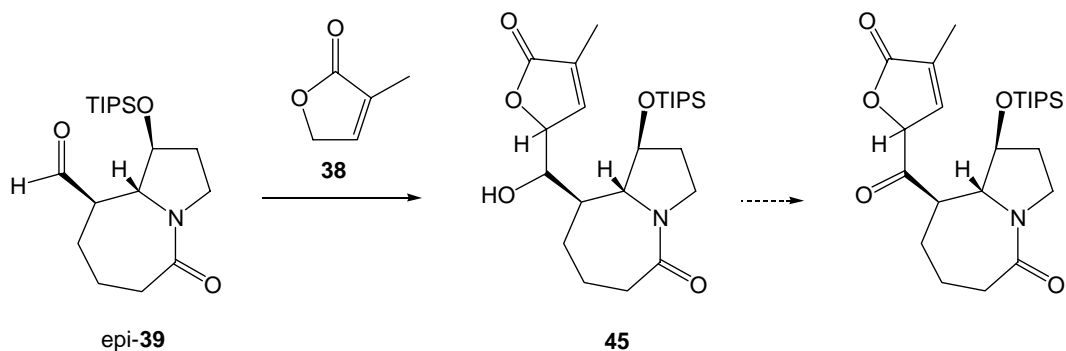
Pensamos entonces en otra alternativa que pasaría por la oxidación del alcohol a cetona y posterior ataque de un carbonucleófilo que permitiera introducir la cadena de dos átomos de carbono (Esquema 73). Como agentes oxidantes del alcohol se ensayaron el reactivo de Dess-Martin, el PCC y el cloruro de oxalilo en presencia de DMSO (condiciones de Swern), pero en ningún caso se consiguió aislar la cetona.



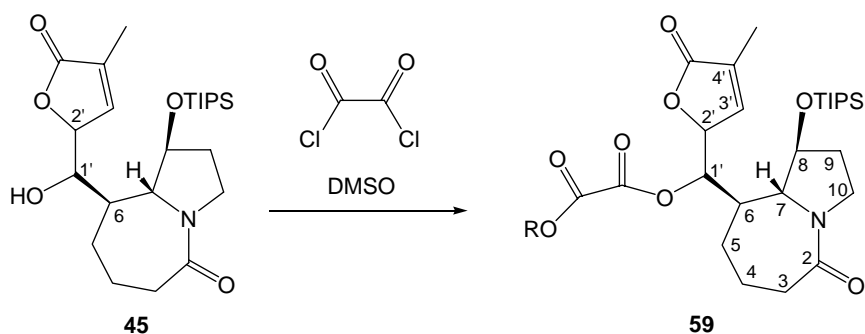
**Esquema 73:** Introducción de la cadena de etilo previa oxidación de **44**.

Tal como se ha comentado, si al efectuar la reacción aldólica viníloga entre el aldehído **39** y la lactona **38**, el aldehído inicial se encontraba contaminado con su epímero en C<sub>6</sub>, se obtenía una pequeña cantidad de un diastereoisómero, **45**, del que no conocemos la configuración de los centros 1' y 2' (Esquema 74). Aprovechando que disponíamos de una pequeña cantidad de este diastereoisómero **45**, decidimos ensayar con él algunas reacciones de oxidación para ver si la diferente configuración relativa respecto al isómero **44** podía provocar cambios importantes en su reactividad. Debido a la escasa cantidad de que disponíamos, tan sólo se pudieron realizar algunos ensayos de la reacción de Swern y, aunque no se detectó la cetona esperada, trabajando con un exceso importante de reactivo oxidante aislamos una pequeña fracción de un producto que se identificó como **59** (Esquema 75), a partir del análisis de sus espectros de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN. Cabe destacar en su espectro de <sup>1</sup>H-RMN el notable desplazamiento que sufre la señal del protón H<sub>1'</sub> hacia campos más bajos, desde δ 3.93 en **45** hasta δ 5.30 en **59**, por estar ahora mucho más

desapantallado debido a la presencia del grupo oxalilo. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN cabe destacar la aparición de dos nuevas absorciones a  $\delta$  165.6 y 161.1, correspondientes a los dos nuevos grupos carbonilo.



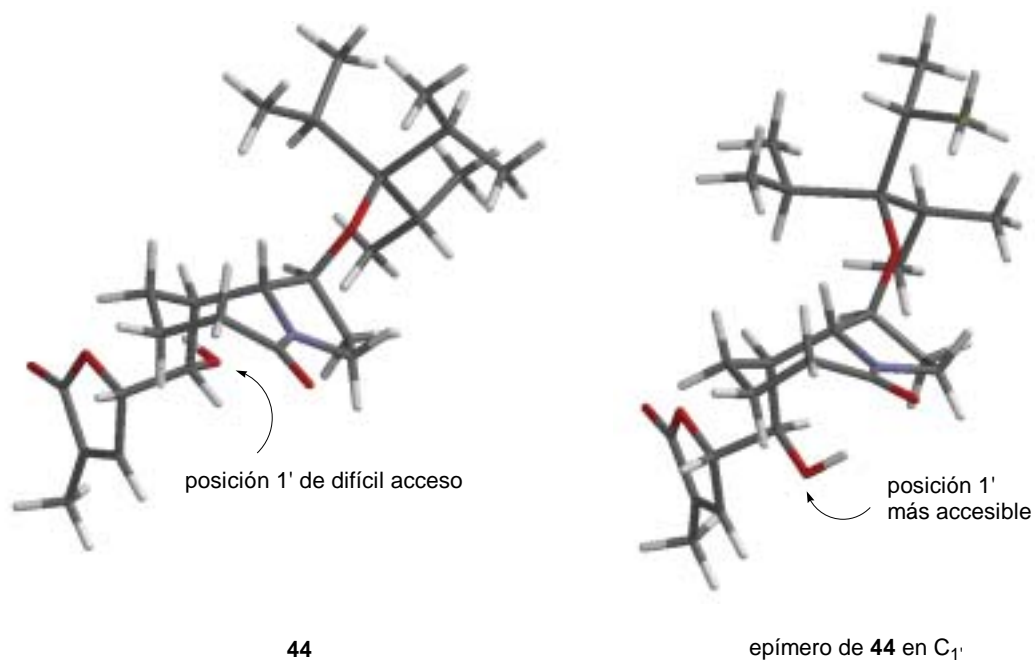
**Esquema 74:** Diastereoisómero **45** obtenido a partir de **epi-39** y posterior oxidación.



**Esquema 75:** Formación de **59**.

La formación del derivado **59** pone de manifiesto que el grupo OH en el diastereoisómero **45** resulta más accesible que en **44**. Este dato puede ser relevante a la hora de buscar alternativas sintéticas que permitan resolver algunos de los problemas encontrados hasta el momento. De hecho, el fracaso de las reacciones de ciclación radicalaria ensayadas con los compuestos **47** y **54**, ambos derivados de **44**, se debe a la existencia de caminos de evolución competitivos más favorables que conducen a la formación del éter cíclico **48** (por desplazamiento del grupo CSIm de la posición 8). Si se dispusiera del epímero de **44** en  $C_{1'}$  (Figura 42), probablemente éste presentaría mayor accesibilidad al grupo OH por parte de reactivos externos y menor tendencia a la formación del éter cíclico y a la eliminación. Una opción para preparar derivados de este tipo pasaría por ensayar diferentes condiciones para la reacción aldólica viníloga entre el aldehído **39** y la lactona **38**, en presencia de distintos ácidos de Lewis, para intentar obtener un isómero en que la configuración de la posición  $1'$  estuviera invertida respecto a **44**. Desafortunadamente, en este punto de la presente tesis doctoral, no disponíamos ya ni de los intermedios ni del tiempo necesarios para llevar a cabo estos

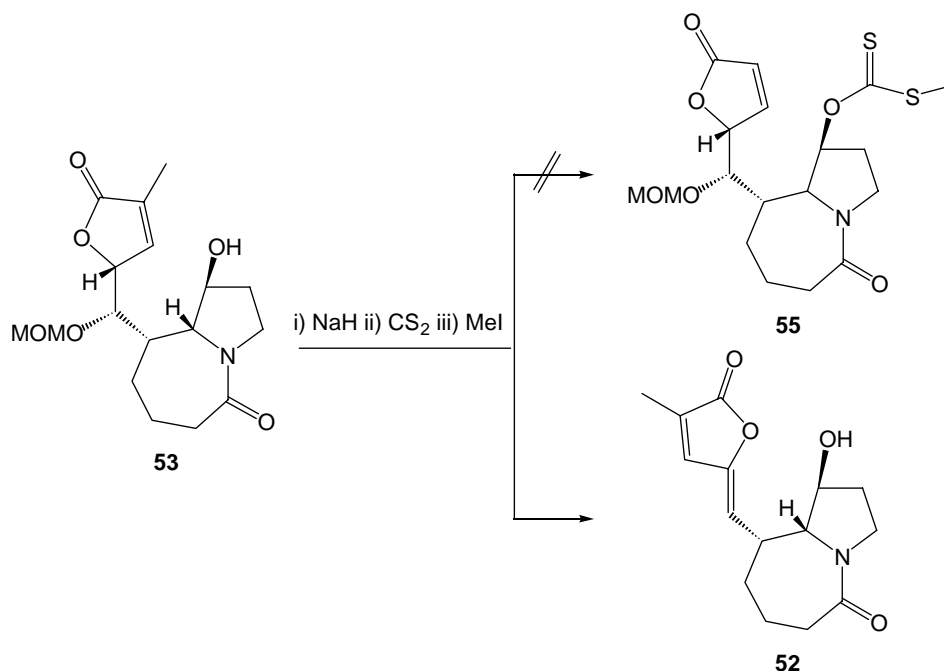
estudios, de manera que tan sólo queda reflejada aquí esta posibilidad como una alternativa para ser desarrollada en futuros trabajos. Los intermedios de que disponíamos nos permitieron solamente realizar algunos ensayos más de ciclación radicalaria a partir de sustratos con la misma configuración relativa que **44**.



**Figura 42:** Mayor accesibilidad del grupo hidroxilo de la posición 1' en el epímero de **44** en dicha posición.

### 5.9. Síntesis de un derivado de **53** adecuado para ensayar la reacción de ciclación radicalaria e intentos de ciclación a partir de él

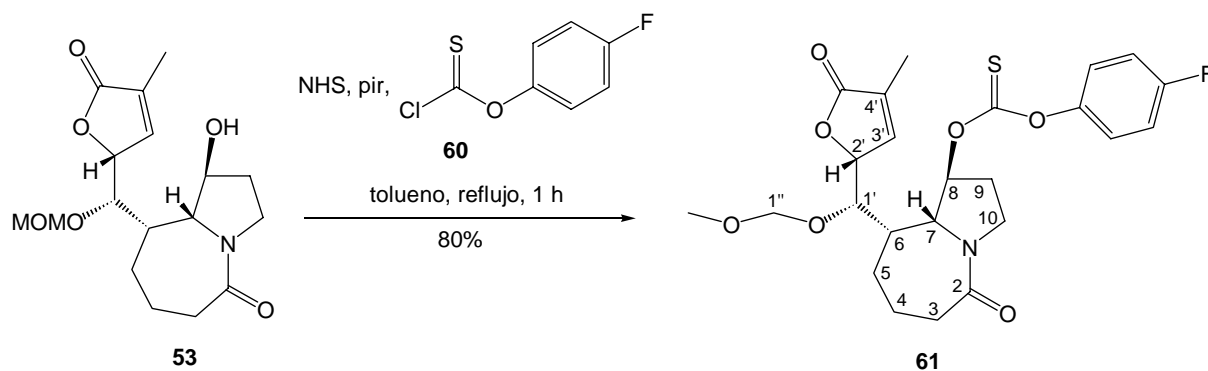
En primer lugar se ensayó la formación de un xantato derivado de **53**, que también es un buen precursor para la formación de radicales, pero al tratar **53** con NaH para generar el alcóxido necesario para la preparación del xantato, observamos que en tan sólo 10 min se formaba el producto de eliminación **52**, invalidando por tanto esta vía (Esquema 76).



**Esquema 76:** Intentos de obtención del correspondiente xantato de **53**.

En la bibliografía se encuentran ejemplos de derivatización de alcoholes hacia 4-fluorofeniltiocarbonatos, que resultan también precursores eficientes para la formación de radicales por tratamiento con Bu<sub>3</sub>SnH y AIBN, para cuya formación no se requiere el paso a través del correspondiente alcóxido.<sup>81</sup> Así, la reacción de **53** con el clorotioformato **60**, en presencia de NHS (*N*-hidroxisuccinimida) y piridina, en tolueno a reflujo durante 1 h, proporcionó un sólido blanco que se identificó como el derivado **61**, con un rendimiento del 80% (Esquema 77). Como subproducto de esta reacción siempre se obtiene una pequeña cantidad del éter cíclico **48**, por eso es crucial mantener el reflujo el mínimo tiempo imprescindible, de lo contrario el derivado **61** se va convirtiendo en dicho éter. Ahora bien, una vez aislado, el compuesto **61** resulta estable, mucho más que el tiocarbamato análogo **54** que se hidrolizaba fácilmente.

<sup>81</sup> Barton, D. H. R. ; Jaszberenyi, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2619-22.



**Esquema 77:** Obtención del derivado **61** a partir del correspondiente alcohol **53**.

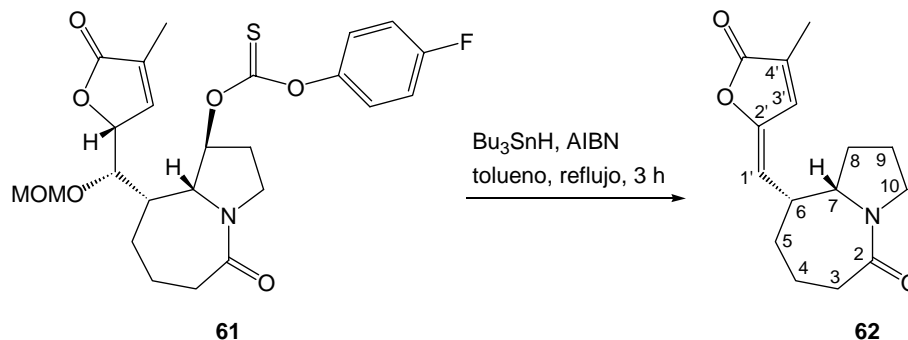
La elucidación estructural de **61** se realizó mediante el análisis de sus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, COSY y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ . En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN cabe destacar la presencia de las señales del anillo aromático como dos dobletes a  $\delta$  7.08, así como el desplazamiento de la absorción correspondiente al protón  $\text{H}_8$  hacia campos más bajos, pasando de  $\delta$  4.78 en **53** a  $\delta$  5.90 en **61**. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN aparecen a  $\delta$  160.7, 149.1, 123.4 y 116.3 las señales correspondientes a los carbonos del anillo aromático (pertenecientes, respectivamente, a las posiciones *ipso*, *para*, *meta* y *orto* del átomo de fluor), así como la señal a  $\delta$  194.6, correspondiente al grupo C=S. Se detecta también el desplazamiento de la señal correspondiente al carbono  $\text{C}_8$  desde  $\delta$  76.2 en **53** hasta  $\delta$  89.9 en **61**.

En los ensayos de ciclación radicalaria realizados hasta el momento con el derivado **54** (apartado 5.5) habíamos obtenido mayoritariamente el producto de hidrólisis **53** y el éter cíclico **48**, lo que nos hacía dudar de la formación del radical esperado en la posición 8. Es por eso que con el nuevo derivado **61** decidimos ensayar en primer lugar una desoxigenación de Barton-McCombie para comprobar de esta manera que se formaba el radical en la posición 8. Si así fuera, posteriormente intentaríamos modular las condiciones de dilución y adición lenta para propiciar que el radical generado colapsara con el doble enlace del anillo de lactona, en lugar de abstraer un átomo de hidrógeno del  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ .

Al tratar **61** con 4.0 eq. de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y 1.0 eq. de AIBN, y tras 3 h de calentamiento en tolueno a reflujo, se consiguió aislar una pequeña fracción donde se identificó el producto **62** (Esquema 78). La formación de **62** quedó demostrada a partir del análisis de sus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, COSY y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ . En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN cabe destacar la desaparición de las señales correspondientes al grupo (4-fluorofeniloxtiocarboniloxtio) y al protón  $\text{H}_8$  ( $\delta$  5.90 en **61**) y la aparición de dos nuevas señales en la zona alifática a  $\delta$  2.20 y 1.75, que se asignan a los dos protones  $\text{H}_8$  presentes en **62**, lo que evidencia que la desoxigenación ha tenido lugar. Por otro lado, la desaparición de las señales correspondientes al grupo MOMO y al protón  $\text{H}_{2'}$  de **61**, así como el desplazamiento del protón  $\text{H}_{1'}$  desde  $\delta$  4.01 en **61** a  $\delta$  5.14 en **62**, ponen en evidencia la presencia del doble enlace. Del mismo modo, en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN el desplazamiento de la absorción

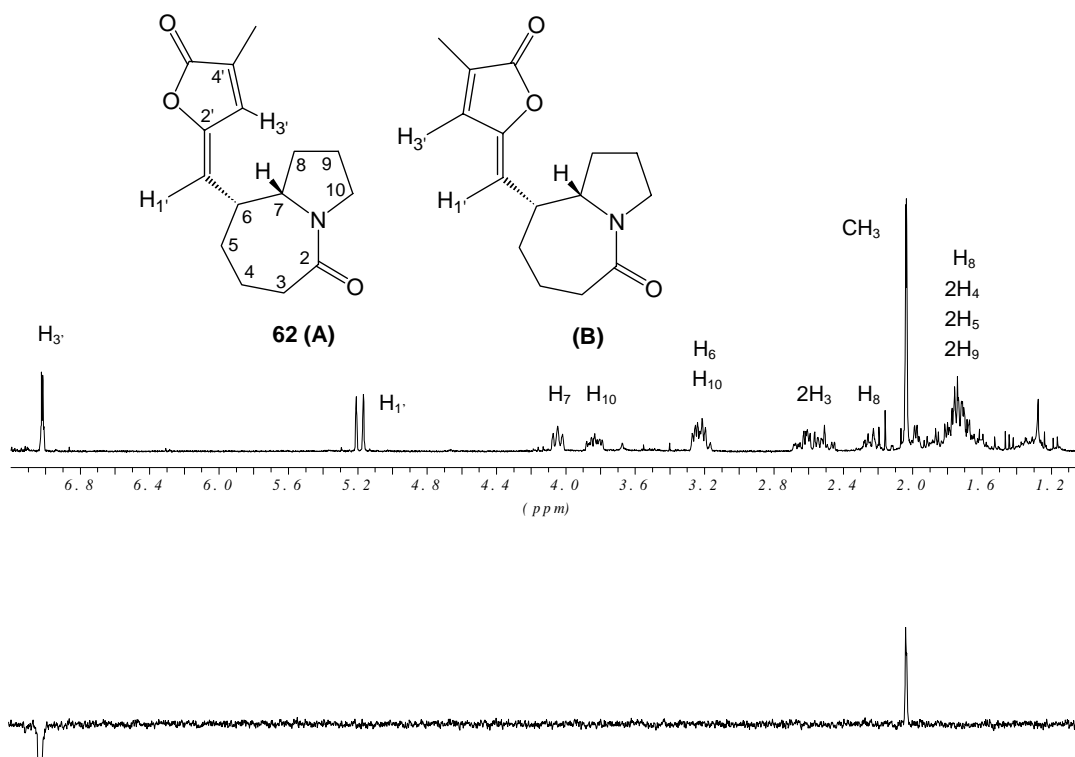


correspondiente al carbono C<sub>8</sub> desde  $\delta$  89.9 en **61**, hasta  $\delta$  32.7 en **62** indica la desoxigenación y el desplazamiento de las señales desde  $\delta$  82.1 y 76.7, asignadas respectivamente a los carbonos C<sub>2'</sub> y C<sub>1'</sub> en **61**, hasta  $\delta$  149.6 y 110.8 en **62** confirma la presencia del doble enlace en **62**.



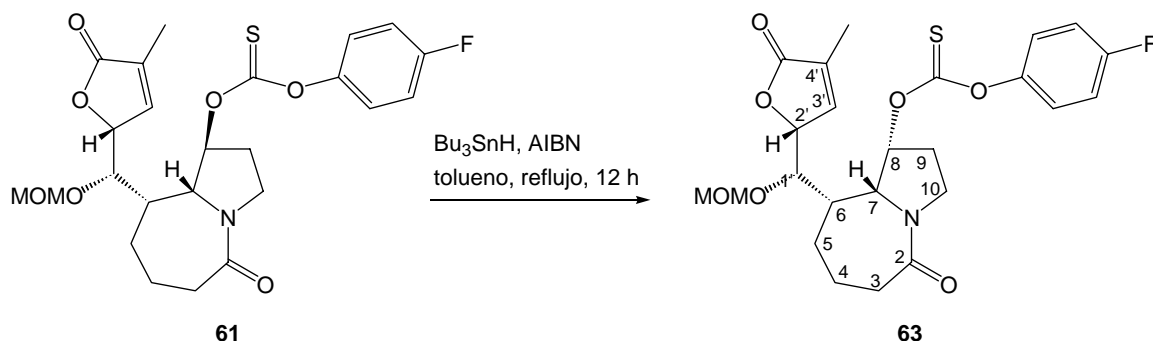
**Esquema 78:** Ensayo de la reacción de Barton-McCombie sobre **61**.

Para determinar la configuración del doble enlace de **62** se realizaron experimentos n.O.e (Figura 43). La irradiación de la señal del protón H<sub>3'</sub> no provoca n.O.e. sobre la del protón H<sub>1'</sub>, lo que nos hace pensar que la disposición relativa del doble enlace debe ser la representada por la estructura **A** y no por la **B**, ya que en este último caso ambos protones quedan próximos y cabría esperar un n.O.e. entre ellos (comparese con Figura 40, pág. 88). De todas maneras, por tratarse de un experimento negativo no permite extraer conclusiones definitivas.



**Figura 43:** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **62** y experimento de n.O.e. diferencial.

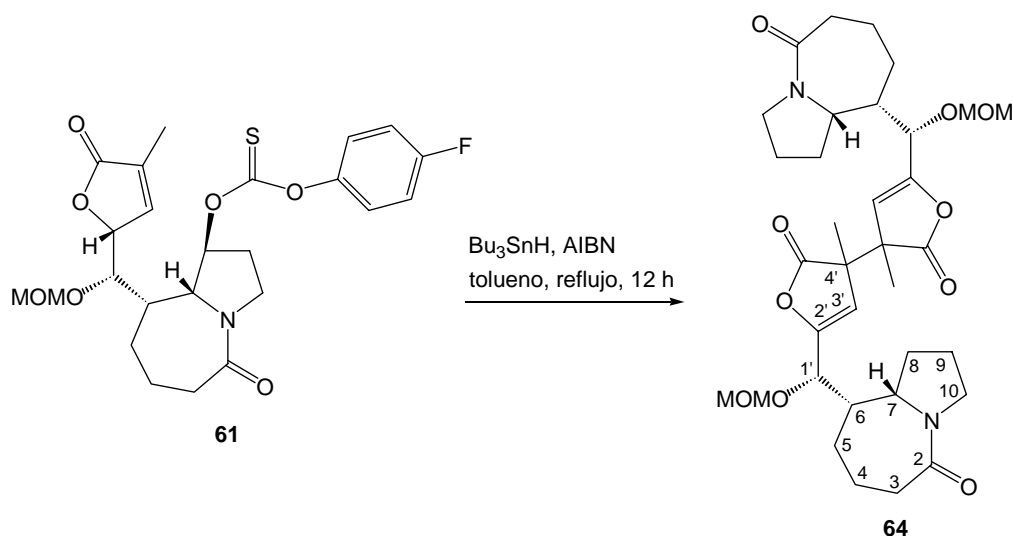
El mecanismo por el que ha transcurrido la eliminación del MOMO no está claro. Quizás en el transcurso de la reacción se haya generado un medio básico capaz de arrancar el protón H<sub>2</sub> y esto haya desencadenado la eliminación del grupo MOMO, o quizás el proceso haya transcurrido por vía radicalaria, iniciándose con la abstracción del átomo de hidrógeno H<sub>2</sub>. En cualquier caso, lo que resulta de mayor interés en este punto es que la desoxigenación ha tenido lugar y esto pone en evidencia que se ha generado el radical en la posición 8. A continuación, sería necesario modular las condiciones para conseguir evitar que el radical formado abstrayera un átomo de hidrógeno, generando el producto de desoxigenación, y que en su lugar colapsara con el doble enlace del anillo de lactona, dando lugar a la ciclación deseada. Para ello, deberíamos trabajar en condiciones de alta dilución y realizar una adición lenta de los reactivos, para conseguir que la concentración de radicales en el medio fuera baja y se favoreciera de este modo la reacción intramolecular. Por otro lado, teniendo en cuenta que probablemente el derivado **61** tendría tendencia a formar el éter cíclico **48**, deberíamos evitar calentar este sustrato a reflujo de tolueno durante todo el período de adición de los reactivos. Por todo esto se decidió añadir la mezcla de Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN y el derivado **61**, en la misma proporción en que había tenido lugar la formación de **62**, sobre tolueno a reflujo, durante un período de 12 h, con la ayuda de una bomba de adición. De esta manera, en el momento en que la mezcla entrase en contacto con el tolueno a reflujo sería cuando el AIBN descompusiera proporcionando los radicales que iniciarían el proceso. Así se conseguiría que la concentración de radicales fuese baja en todo momento en la mezcla de reacción y se evitaría que **61** estuviera sometido a elevadas temperaturas durante las 12 h de adición. En estas condiciones, tras el tratamiento de la mezcla de reacción por filtración a través de una columna de gel de sílice, se consiguió aislar un único producto que se identificó provisionalmente como **63**, epímero de **61** en la posición 8 (Esquema 79). Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN y COSY de **63** son muy similares a los del precursor **61**, ya que tan sólo se observan ligeros desplazamientos en algunas de las señales. La diferencia más notable en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN es el desplazamiento de la señal asignada al protón H<sub>8</sub> desde δ 5.90 en **61** hasta δ 5.59 en **63**. Del mismo modo, en el espectro de <sup>13</sup>C-RMN también destaca el desplazamiento de la señal correspondiente al carbono C<sub>8</sub> desde δ 89.9 en **61** hasta δ 84.4 en **63**.



Esquema 79: Intentos de ciclación radicalaria sobre **61**.

Probablemente, el proceso de epimerización haya tenido lugar en la mezcla de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , AIBN y el derivado **61**, antes de ser añadida sobre el tolueno a reflujo. Después, al encontrarse el grupo que debe interactuar con el radical  $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$  en la parte cóncava de la molécula y, por tanto, menos accesible, no se habría conseguido generar el radical en la posición 8.

Para intentar evitar posibles interacciones entre los reactivos antes de ser añadidos sobre el tolueno a reflujo, llevamos a cabo un último ensayo. En este caso, se realizó de forma simultánea la adición de dos disoluciones sobre el tolueno a reflujo, también durante un período de 12 h y con la ayuda de una bomba de adición. Una de las disoluciones contenía únicamente el sustrato **61** disuelto en tolueno anhidro y la otra los reactivos  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y AIBN también en tolueno anhidro. Tras el tratamiento adecuado de la mezcla, se aisló un producto que se identificó como **64** (Esquema 80).



**Esquema 80:** Intentos de ciclación radicalaria sobre **61**.

La elucidación de la estructura de **64** se ha llevado a cabo a partir de sus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, COSY, correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  a un enlace (HMQC) y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  a dos y tres enlaces (HMBC). Además, el análisis de masas del producto nos ha permitido asegurar que tenemos un dímero, ya que se detecta el pico a 667 correspondiente al ión  $\text{MNa}^+$ .

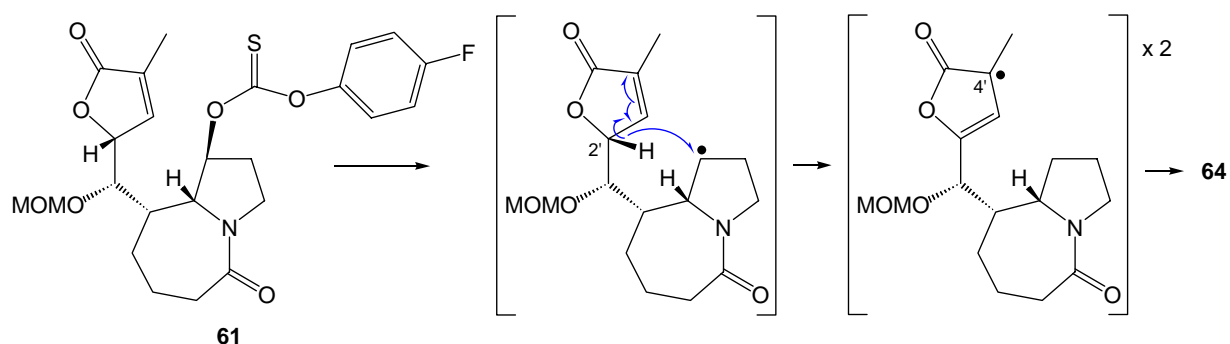
Según sea la configuración relativa de los nuevos centros estereogénicos de las posiciones 4', pueden formarse tres estereoisómeros de **64**: **A** ( $4'R, 4'R$ ), **B** ( $4'R, 4'S$ ) y **C** ( $4'S, 4'S$ ). Los isómeros **A** y **C** poseen un eje de simetría  $C_2$ , por lo que ambos monómeros integrantes de cada molécula presentarán la misma serie de señales en los espectros de RMN. En cambio, en el isómero **B** cada monómero integrante de la molécula puede presentar una serie de señales distinta al carecer el dímero de simetría  $C_2$ .

El análisis del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN nos permite determinar cuatro señales distintas para el protón  $\text{H}_3$ , cada una de ellas como un singlete, a  $\delta$  5.76, 5.75, 5.50 y 5.37. Las dos señales de campos más bajos son mayoritarias y presentan una relación próxima a 1:1, lo que hace pensar que tal vez pertenezcan a los dos monómeros de una única molécula (isómero **B**). En cambio, las otras

dos señales minoritarias presentan una integración distinta, y podrían pertenecer entonces a dos isómeros distintos (**A** y **C**) de simetría  $C_2$ . Del mismo modo, también para el protón  $H_1$ , podemos distinguir cuatro señales distintas, que aparecen como un doblete cada una de ellas a  $\delta$  4.73 y 4.65, para cada uno de los isómeros minoritarios, y a  $\delta$  4.33 y 4.26 para el isómero mayoritario. También en los grupos  $OCH_3$  y  $CH_3$  se observa este tipo de desdoblamiento. Para el resto de señales, los desdoblamientos no son tan notables, pero los desplazamientos de las señales resultan consistentes con la estructura planteada.

Los espectros de HMQC y HMBC permiten asignar las señales del espectro de  $^{13}C$ -RMN. Cabe destacar las que se asignan a los carbonos  $C_2$  ( $\delta$  152.7 y 152.6) y  $C_3$  ( $\delta$  111.0 y 110.9) y la correspondiente al carbono  $C_4$  ( $\delta$  52.6, 52.5 y 51.7), lo que demuestra que el doble enlace del anillo de butenolida ha migrado respecto al sustrato de partida, a la vez que queda confirmada también la presencia del dímero al constatar que este carbono  $C_4$  es cuaternario (espectro HMQC). También resulta importante para la confirmación de la migración del doble enlace comprobar en el espectro de HMBC que el protón  $H_3$ , que resuena a campos propios de una olefina, presenta acoplamiento a dos y tres enlaces con los carbonos  $C_1$ ,  $C_2$ , e incluso con el carbono del grupo carbonilo de la lactona.

La formación de los dímeros **64** puede explicarse de acuerdo con el mecanismo del Esquema 81, que implica que el radical formado en la posición 8 abstrae el átomo de hidrógeno de la posición 2', generando un nuevo radical alílico más estable que, finalmente, dimeriza.

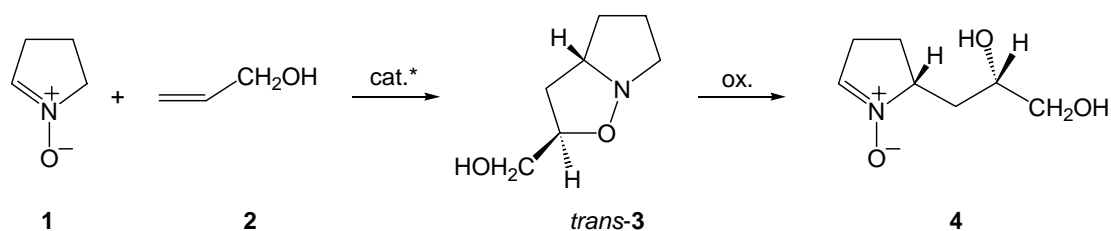


**Esquema 81:** Evolución de **61** hacia **64**.

Aunque esta dimerización quizás podría evitarse realizando la reacción a mayor dilución, resulta difícil pensar en una manera de conseguir que el radical inicialmente generado en la posición 8 colapse con el doble enlace de la lactona en lugar de abstraer el hidrógeno de la posición 2'.

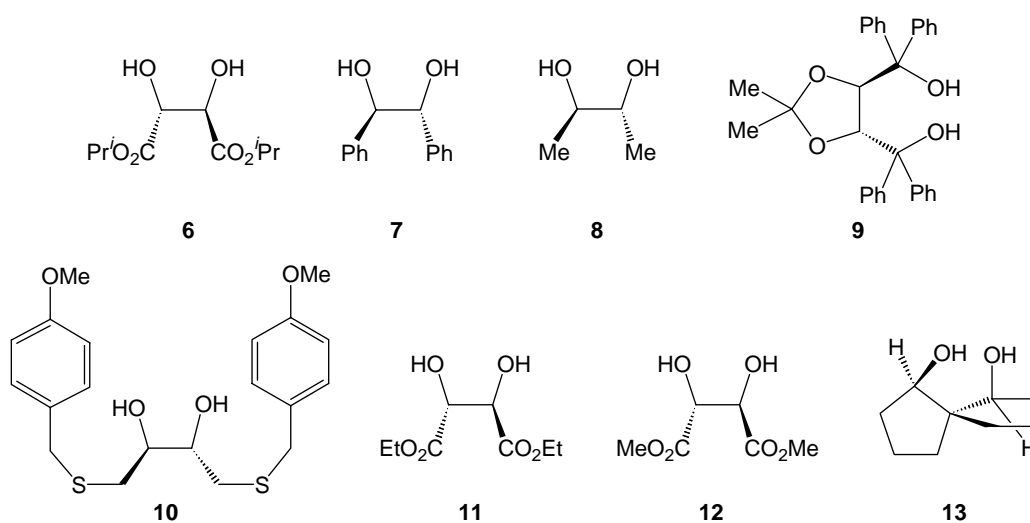
De nuevo se pone de manifiesto que, para conseguir la ciclación deseada, deberá modificarse la geometría del sustrato, bien mediante variaciones en la configuración relativa de algunos centros estereogénicos, como ya se ha apuntado anteriormente, bien mediante variaciones en la hibridación de alguno de los átomos del esqueleto tríciclico.

Como primer objetivo de la presente tesis doctoral se intentó la síntesis enantioselectiva de la nitrona **4**, que serviría de material de partida para la síntesis de varios alcaloides de los grupos Tuberospironina y Stemoamida. La estrategia diseñada para la obtención de esta nitrona consistía en realizar una primera reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona aquiral **1** y el alcohol alílico, controlando el curso estereoquímico del proceso mediante catálisis asimétrica, y una segunda reacción de oxidación de los cicloaductos obtenidos (Esquema 82).



**Esquema 82:** Estrategia diseñada para la síntesis enantioselectiva de la nitrona **4**.

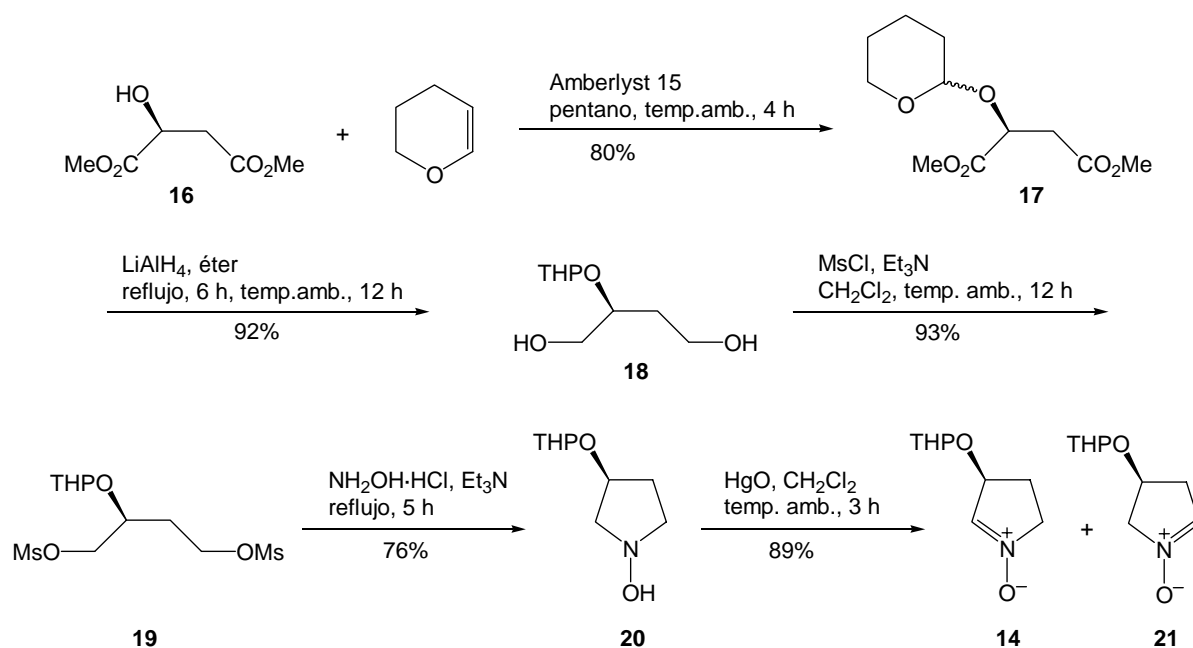
Entre los ácidos de Lewis ensayados, la combinación de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  con  $\text{EtZnCl}$  ha resultado ser efectiva para la formación de la isoxazolidina *trans*-**3**. Se han estudiado varios ligandos quirales (Figura 44), consiguiéndose en todos los casos una diastereoselectividad *exo* total, ya que únicamente se ha formado el isómero *trans*. Resulta crucial conseguir el máximo número de puntos de coordinación con el centro de zinc, así, se han obtenido mejores resultados con el diol **12** que con el **8**, que tiene un tamaño similar pero sin centros básicos adicionales que permitan dos puntos más de anclaje. Contrariamente a lo que quizás cabría esperar *a priori*, se ha inducido una mayor enantioselectividad en la reacción cuanto menor ha sido el tamaño del diol, obteniéndose mejores resultados para **12** que para **11** y **6**. Finalmente, la introducción de yodo en el medio de reacción ha permitido mejorar sensiblemente el exceso enantiomérico.



**Figura 44:** Diolios estudiados.

Dado que los mejores resultados en la reacción de cicloadición entre la nitrona **1** y el alcohol alílico han llevado a un exceso enantiomérico del 48%, la oxidación del aducto *trans*-**3** conduciría a la nitrona **4** tan solo con un exceso enantiomérico moderado.

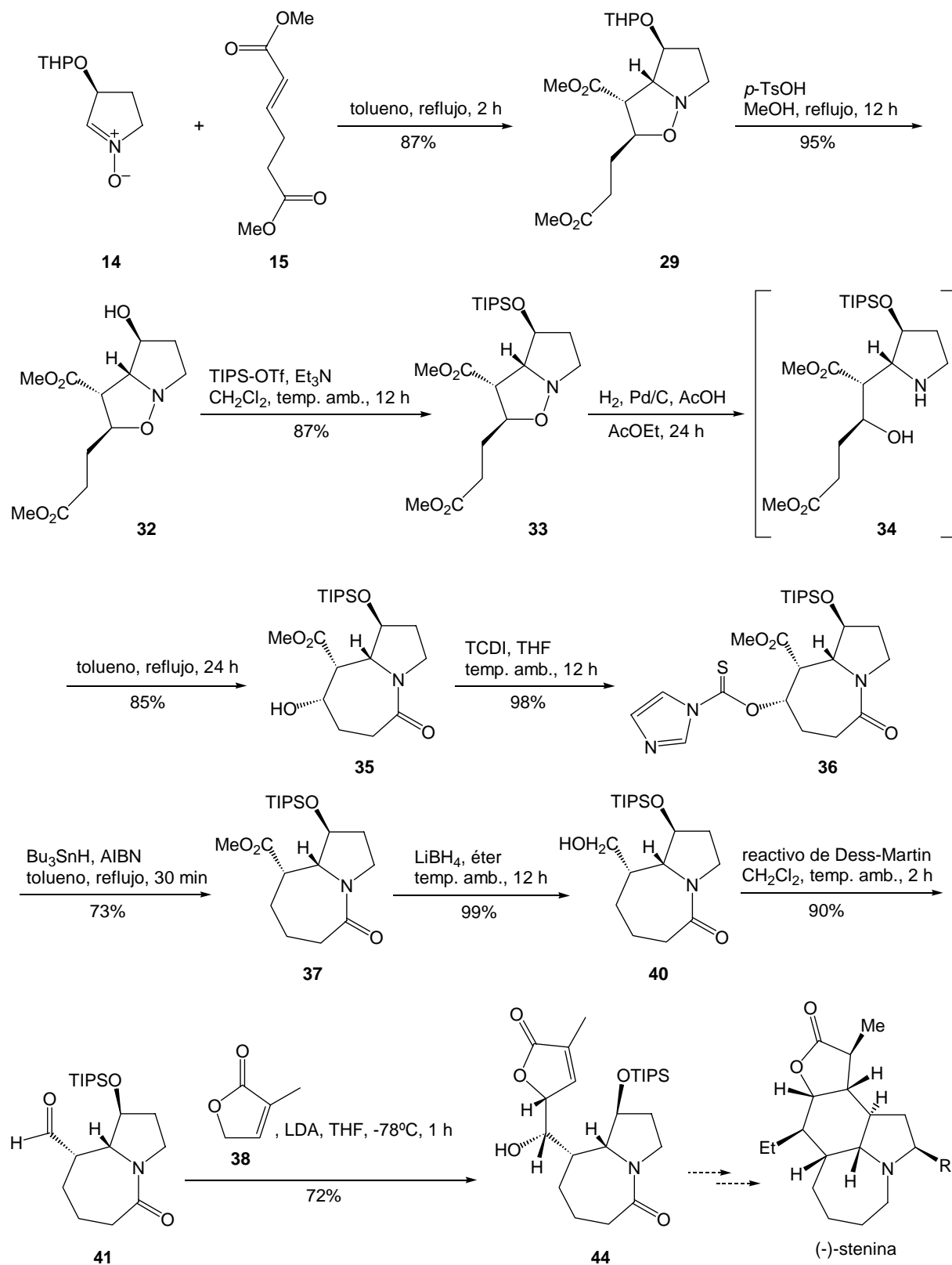
Como segundo objetivo de la presente tesis doctoral se abordó la síntesis del alcaloide (-)-stenina, partiendo de la nitrona **14** que se ha sintetizado siguiendo el protocolo descrito,<sup>39q,t</sup> a escala de multigramo (Esquema 83).



**Esquema 83:** Obtención de la nitrona **14** en forma enantiopura.<sup>39q,t</sup>

Los avances en la síntesis de (-)-stenina a partir de **14** se resumen en el Esquema 84. Se ha llegado al intermedio **44**, que ya contiene 3 de los 4 anillos presentes en el alcaloide objetivo.

A partir de **44** se han sintetizado varios derivados para ensayar una reacción radicalaria de ciclación con el fin de cerrar el último anillo necesario para completar el esqueleto de (-)-stenina, pero todos los intentos en esta dirección han resultado infructuosos. En el Esquema 85 se recoge el conjunto de transformaciones que han llevado al aislamiento y caracterización de algún producto definido. Se ha obtenido información muy valiosa sobre la reactividad de estos intermedios, que deberá permitir la introducción de modificaciones en la estrategia para poder concluir con éxito la síntesis del alcaloide.



Esquema 84: Avances en la síntesis de (-)-stenina.

**Esquema 85:** Resumen de transformaciones realizadas.



## V. PARTE EXPERIMENTAL

### OBSERVACIONES GENERALES

#### Espectroscopía

Los espectros de resonancia magnética nuclear se han registrado en el *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*, usando un aparato Bruker AC250. Todos ellos han sido registrados a una temperatura de 298 K. Los desplazamientos químicos están dados en  $\delta$  (ppm), utilizando como referencia interna el propio disolvente residual no deuterado. Las abreviaturas utilizadas para describir la multiplicidad de las señales observadas son las siguientes: s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), da (doblete ancho), t (triplete), c (cuadruplete), q (quintuplete), sext (sextuplete) dd (doble doblete), ddd (doble doble doblete), dt (doble triplete), td (triple doblete), m (multiplete) y J para indicar las constantes de acoplamiento.

Los espectros de infrarrojo (IR) han sido registrados en un espectrofotómetro modelo Tensor 27 (Bruker) equipado con un accesorio ATR modelo MKII Golden Gate (Specac) con ventana de diamante. Las abreviaturas utilizadas para describir la intensidad son las siguientes: i (intensa), m (media), d (débil).

Los espectros de ultravioleta visible (UVis) han sido registrados en un espectrofotómetro Hewlett-Packard 8452A con detector de diodos.

#### Espectrometría de masas

Los espectros de masas (EM) han sido registrados en el *Servei d'Anàlisi Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*, con un espectrómetro Hewlett-Packard modelo 5989, usando la técnica de ionización por electroesprai.

Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) han sido registrados en el *Servicio de Masas* de la *Universidade de Santiago de Compostela*.

#### Análisis elemental

Los análisis elementales se han llevado a cabo en el *Servei d'Anàlisi Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona* con un analizador modelo EA1108 (Carlo Erba) tipo CHNS.

#### Cromatografía

Las cromatografías en capa fina han sido efectuadas sobre cromofolios Alugram Sil G/UV<sub>254</sub> de 0.25 mm de grosor. El revelado de las mismas se ha realizado con una disolución de KMnO<sub>4</sub>/KOH.

Las cromatografías en columna se han efectuado siguiendo la técnica flash, usando gel de sílice de 230-400 mesh como fase estacionaria. La fase móvil se indica en cada caso.

Los análisis realizados por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se han llevado a cabo en un cromatógrafo Watters 2690, con detector de ultravioleta visible Watters 2487, conectado a un ordenador provisto de software Millenium. Se ha utilizado una columna analítica quiral Daicel Chiracel OD 4.6x250 mm, con recubrimiento de dimetilfenilcarbamato ligado a sílica con celulosa. Las concentraciones de las muestras preparadas han oscilado entre 5 y 10 mg/ml, según la pureza y cantidad de muestra disponible. La fase móvil utilizada ha sido una mezcla de hexano y isopropanol (9/1), con una presión de trabajo entre 325 y 300 psi y un flujo de 1 ml/min. Las absorciones han sido detectadas a una longitud de onda de 210 nm. Los tiempos de retención para los dos enantiómeros estudiados del cicloducto *trans*-**3** son de 8.1 y 10.1 min.

### **Poder rotatorio**

Las rotaciones específicas se han determinado en un polarímetro modelo J-715 (Jasco) con regulador de temperatura y utilizando una cubeta de 0.1 dm de longitud. Se han registrado en todos los casos a temperatura ambiente.

### **Punto de fusión**

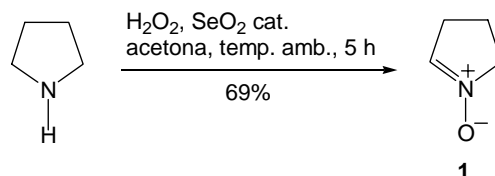
Los puntos de fusión se han determinado en un bloque Kofler de la marca Reichert, y no están corregidos.

### **Difracción de rayos-X**

La difracción de rayos-X se ha llevado a cabo en el *Servei de Difracció de Raigs-X* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*.

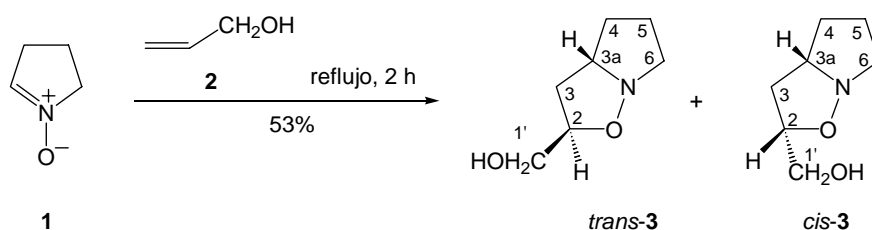
## 1. ESTUDIO DE OBTENCIÓN DE LA NITRONA 4 MEDIANTE CATÁLISIS ASIMÉTRICA

### 1.1. SÍNTESIS DEL N-ÓXIDO DE 1-PIRROLINA, 1



En un matraz de tres bocas de 500 ml de capacidad, provisto de agitación magnética, un embudo de adición compensada y atmósfera de nitrógeno, se prepara una suspensión de 12.5 g (176 mmol) de pirrolidina y 985 mg (8.75 mmol) de  $\text{SeO}_2$  en 500 ml de acetona a 0 °C. Manteniendo la temperatura constante, se adicionan gota a gota 58 ml (512 mmol) de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30%. Una vez acabada la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 h. La evolución de la reacción se puede controlar por cromatografía en capa fina (eluyente:  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9/1). Transcurridas las 5 h, se evapora la acetona a presión reducida. A continuación, la mezcla de reacción se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x400 ml), se seca la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. De esta manera, se obtiene un aceite de color marrón oscuro, de olor intenso y característico, que se cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando una mezcla de  $\text{CHCl}_3$  y  $\text{MeOH}$  (9/1) como eluyente. Se obtienen 10.4 g (121 mmol, 69% de rendimiento) de un aceite marronoso, que no es estable si se lleva a sequedad. Puede conservarse durante varios meses si se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se refrigera a 4°C.  $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.85 (m, 1H:  $\text{H}_2$ ); 3.92 (m, 2H:  $2\text{H}_5$ ); 2.70 (m, 2H:  $2\text{H}_3$ ); 2.20 (m, 2H:  $2\text{H}_4$ ).

### 1.2. REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR ENTRE LA NITRONA 1 Y EL ALCOHOL ALÍLICO EN AUSENCIA DE ÁCIDOS DE LEWIS<sup>56</sup>



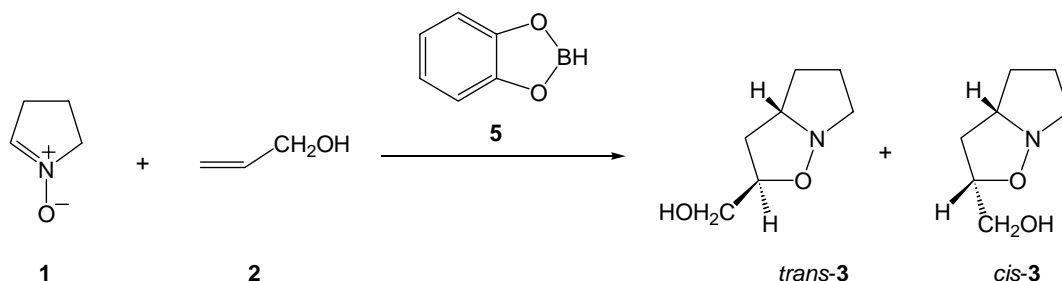
En un matraz de dos bocas de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética, se trasvasan sucesivamente 10.5 ml (295 mg, 3.5 mmol) de una disolución de 28 mg/ml de la nitrona 1 en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida. Se acopla al sistema un refrigerante de reflujo y se conecta a la línea de nitrógeno para mantener la atmósfera de nitrógeno durante la reacción. Se disuelven los 295 mg de nitrona en 4 ml de alcohol alílico, 2, y se calienta la

mezcla a reflujo durante 2 h. La evolución de la reacción se puede controlar por cromatografía en capa fina (eluyente:  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9/1). Una vez finalizada, se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 538 mg de un crudo aceitoso de color marrón, donde se identifica por  $^1\text{H-RMN}$  una mezcla de los dos diastereoisómeros del cicloaducto **3** esperado, así como restos del alcohol alílico y un subproducto de la reacción, que no se consigue identificar. A partir del espectro de este crudo y por integración de diferentes señales de ambos diastereoisómeros del cicloaducto **3**, se puede establecer una relación *cis-3/trans-3* de 1/5. La cromatografía de este crudo en columna de gel de sílice, utilizando una mezcla de  $\text{CHCl}_3$  y  $\text{MeOH}$  (9/1) como eluyente, permite obtener 165 mg de cicloaducto *trans-3*, una fracción de 99 mg de una mezcla de isómeros *cis-3* y *trans-3* y una fracción de 105 mg del subproducto no identificado. El rendimiento global de la reacción es del 53% para los dos isómeros. *trans-3*:  $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.23 (m, 1H:  $\text{H}_2$ ); 3.69 (m, 1H:  $\text{H}_{3a}$ ); 3.69 (dd,  $J_{1,1'} = 11.7$  Hz,  $J_{1,2} = 2.9$  Hz, 1H:  $\text{H}_1$ ); 3.55 (dd,  $J_{1,1'} = 11.7$  Hz,  $J_{1,2} = 5.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_1$ ); 3.25 (m, 1H:  $\text{H}_6$ ); 3.02 (m, 1H:  $\text{H}_6$ ); 2.48 (sa, 1H: OH); 2.36 (m, 1H:  $\text{H}_3$ ); 2.00 (m, 3H:  $\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_5$ ); 1.65 (m, 2H:  $\text{H}_4, \text{H}_5$ ).<sup>82</sup>

### 1.3. REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR ENTRE LA NITRONA **1** Y EL ALCOHOL ALÍLICO EN PRESENCIA DE ÁCIDOS DE LEWIS

#### 1.3.1. En presencia de especies de boro

##### 1.3.1.1. En presencia de catecol borano, **5**



En un matraz de fondo redondo tipo Schlenk de 10 ml de capacidad, previamente secado, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se trasvasan 3.2 ml (51 mg, 0.60 mmol) de una disolución de 16 mg/ml de la nitrona **1** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida y temperatura ambiente, conectando el mismo Schlenk a la línea de vacío. Seguidamente, se disuelven los 51 mg de nitrona en 2 ml de tolueno anhidro. Cuando la disolución presenta un aspecto homogéneo, se trasvasa a través de una jeringa a otro matraz de fondo redondo

<sup>82</sup> En la ref. 56 tan sólo se describe el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  para la mezcla de isómeros *cis-3/trans-3*, pero no consiguen separar ambos isómeros. En el presente trabajo se ha conseguido aislar el aducto *trans-3* y elucidar su correspondiente espectro de  $^1\text{H-RMN}$ , mientras que para la mezcla de isómeros *cis-3/trans-3* tan sólo se ha comprobado la correspondencia con los datos descritos en la bibliografía (ver espectros en anexo).

tipo Schlenk de 10 ml de capacidad, previamente secado, provisto de agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y una pequeña cantidad de tamices moleculares de 4 Å, y la mezcla resultante se agita durante unos 30 min.

Por otro lado, en un matraz de fondo redondo tipo Schlenk de 25 ml de capacidad, previamente secado, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se adicionan 2 ml de tolueno anhidro y 41  $\mu$ l (0.60 mmol) de alcohol alílico, **2**, previamente destilado (89-91 °C) en atmósfera de nitrógeno y sobre tamices moleculares de 4 Å. A continuación, se añaden 0.8 ml (0.80 mmol) de una disolución 1.0 M de catecol borano, **5**, en THF. Finalmente, se adiciona la disolución de nitrona anteriormente descrita y se lleva la mezcla hasta la temperatura de reacción.

También se ha ensayado el orden inverso de adición, es decir, a la disolución de nitrona inicialmente descrita, se le añaden los 0.8 ml de la disolución de catecol borano y después los 41  $\mu$ l de alcohol alílico en 2 ml de tolueno.

Las distintas condiciones ensayadas quedan recogidas en la Tabla 4.

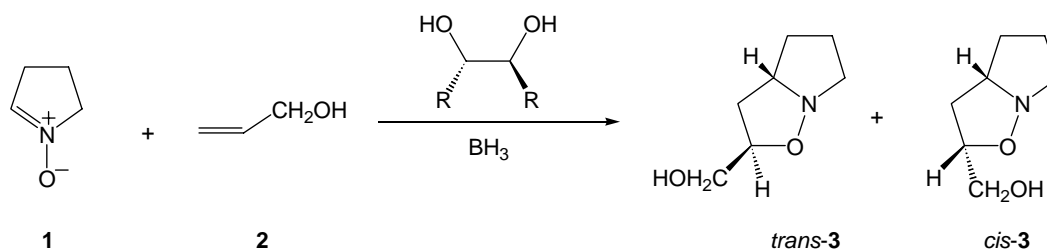
Tabla 4

T(°C)	orden de las adiciones
ta	alcohol + borano + nitrona
60 $\rightarrow$ 100	alcohol + borano + nitrona
60 $\rightarrow$ 100	nitrona + borano + alcohol

En todos los casos, el control de la reacción se realiza por  $^1\text{H}$ -RMN, pasando previamente la alícuota por una microcolumna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de  $\text{CHCl}_3$  y MeOH (15/1), y evaporando posteriormente el disolvente a presión reducida, con el objetivo de eliminar las interferencias en el espectro que causan las especies de boro.

Se han controlado las diferentes reacciones durante periodos de 2 a 4 días y en ningún caso se ha detectado la presencia de los cicloaductos **3** en los espectros.

### 1.3.1.2. En presencia de borano y dioles quirales



El disolvente usado en estas reacciones es  $\text{CHCl}_3$  de grado HPLC y estabilizado con amilenos (alquenos de 5 átomos de carbono), para evitar las posibles interferencias que podría causar el 1% de etanol presente en otras botellas de  $\text{CHCl}_3$  (la presencia de etanol en el medio de reacción podría competir con el alcohol alílico en la coordinación con el centro de boro). El  $\text{CHCl}_3$  se anhidriza calentándolo a reflujo sobre  $\text{CaCl}_2$  y alúmina, esta última activada por calentamiento a 200 °C al vacío durante toda la noche anterior al inicio de la reacción. Una vez anhidrizado, el  $\text{CHCl}_3$  se trasvasa a un matraz de fondo redondo tipo Schlenk de 50 ml de capacidad, previamente secado, bajo atmósfera de nitrógeno y provisto de tamices moleculares de 4 Å, con el objetivo de desgasarlo bajo presión reducida y eliminar así la presencia de oxígeno.

Se prepara una disolución de la nitrona **1**, según el protocolo descrito en el apartado 1.3.1.1., pero en este caso las cantidades de nitrona utilizadas varían en las diferentes reacciones, según se indica en la Tabla 5, y la disolución se lleva a cabo en 3 ml de  $\text{CHCl}_3$  anhidro en lugar de los 2 ml de tolueno.

Por otro lado, en un matraz tubular tipo Schlenk de 5 ml de capacidad, previamente secado, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 0.6 mmol de ligando en 3 ml de  $\text{CHCl}_3$  anhidro. Los ligandos ensayados se muestran en la Figura 45. Si el ligando es líquido, previamente se destila en atmósfera de nitrógeno sobre tamices moleculares de 4 Å, y, si el ligando es sólido, se mantiene conectado al vacío a temperatura ambiente en el interior del Schlenk durante 1 h antes de disolverlo en el  $\text{CHCl}_3$  anhidro.

La reacción se lleva a cabo en un matraz de fondo redondo tipo Schlenk de 25 ml de capacidad, previamente secado, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, donde se adicionan 3 ml de  $\text{CHCl}_3$  anhidro y 41  $\mu\text{l}$  (0.60 mmol) de alcohol alílico, **2**, previamente destilado (89-91 °C) en atmósfera de nitrógeno y sobre tamices moleculares de 4 Å. A continuación, se añade la cantidad necesaria de una disolución 1.0 M de  $\text{BH}_3$  en THF, que se recoge para cada reacción en la Tabla 5. Seguidamente, se adiciona la disolución de ligando descrita anteriormente y se agita la mezcla durante 1 h. Pasado este tiempo, se adiciona la disolución de nitrona.

Las diferentes condiciones de reacción ensayadas se recogen en la Tabla 5.

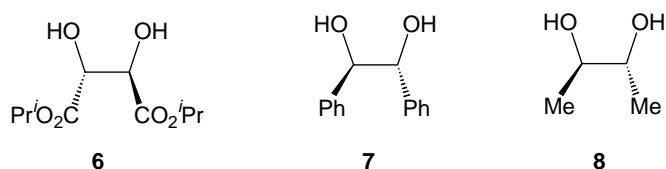


Figura 45: Ligandos ensayados.

Tabla 5 (En todos los casos, se utilizan 41  $\mu$ l de alcohol alílico)

ligando	BH <sub>3</sub> (1 M THF)	nitrona	alcohol/BH <sub>3</sub> /ligando/nitrona
6 (l), 127 $\mu$ l	0.9 ml	102 mg	1.0/1.5/1.0/2.0
6 (l), 127 $\mu$ l	0.6 ml	51 mg	1.0/1.0/1.0/1.0
7 (s), 129 mg	0.6 ml	51 mg	1.0/1.0/1.0/1.0
8 (l), 55 $\mu$ l	0.6 ml	51 mg	1.0/1.0/1.0/1.0

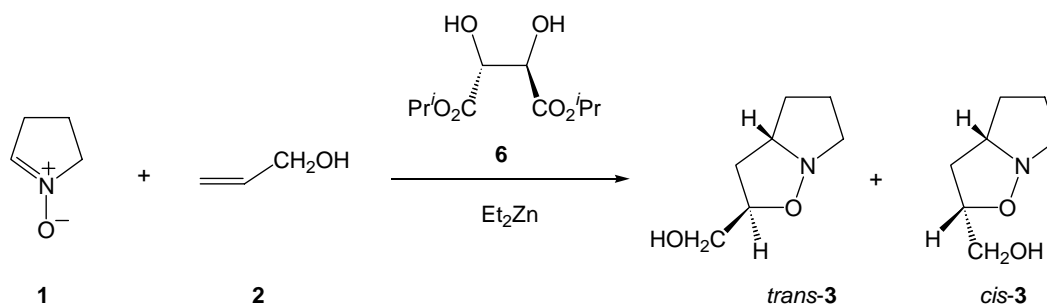
En todos los casos, el control de la reacción se realiza por <sup>1</sup>H-RMN, pasando previamente la alícuota por una microcolumna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de CHCl<sub>3</sub> y MeOH (15/1), y eliminando posteriormente el disolvente a presión reducida, con el objetivo de eliminar las interferencias en el espectro que causan las especies de boro.

Se han mantenido todas las reacciones a temperatura ambiente durante 1 día y a 50 °C durante otro día más, y en ningún caso se ha observado la formación de los cicloadductos **3** en los espectros de <sup>1</sup>H-RMN.

### 1.3.2. En presencia de especies de zinc

En todas las reacciones descritas en este apartado se utiliza como disolvente CHCl<sub>3</sub> anhidrizado según las condiciones descritas en el apartado 1.3.1.2. A su vez, el alcohol alílico utilizado ha sido destilado previamente (89-91 °C) en atmósfera de nitrógeno y sobre tamices moleculares de 4 Å.

#### 1.3.2.1. Utilizando Et<sub>2</sub>Zn



En un matraz de fondo redondo tipo Schlenk de 10 ml de capacidad, se prepara una disolución de 51 mg (0.60 mmol) de la nitrona **1** en 3 ml de CHCl<sub>3</sub> anhidro, según el protocolo descrito en el apartado 1.3.1.1.

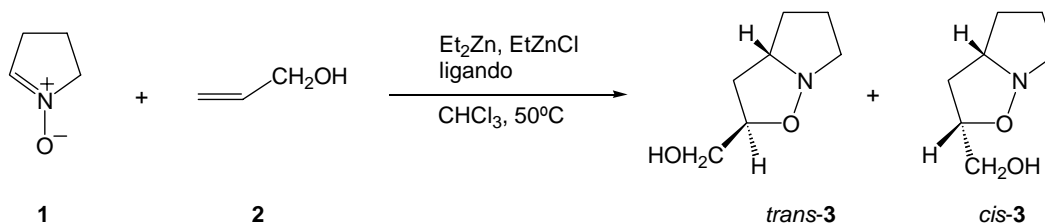
Por otro lado, en un matraz tubular tipo Schlenk de 5 ml de capacidad, previamente secado, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 127  $\mu\text{l}$  (0.60 mmol) de tartrato de diisopropilo, **6**, en 3 ml de  $\text{CHCl}_3$  anhidro.

La reacción se lleva a cabo en un matraz de fondo redondo tipo Schlenk de 25 ml de capacidad, previamente secado, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, donde se adicionan 3 ml de  $\text{CHCl}_3$  anidro y 41  $\mu\text{l}$  (0.60 mmol) de alcohol alílico. A continuación, se añaden 0.7 ml (0.70 mmol) de una disolución 1.0 M de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  en hexano y se agita la mezcla durante unos 10 min. Seguidamente, se adiciona la disolución de tartrato de diisopropilo descrita anteriormente y se agita durante 1 h. Pasado este tiempo, se adiciona la disolución de nitrona y se lleva la mezcla a la temperatura de reacción (se han ensayado tres temperaturas distintas: 0  $^\circ\text{C}$ , temperatura ambiente y 50  $^\circ\text{C}$ ).

Se ha llevado a cabo un seguimiento por  $^1\text{H}$ -RMN, pasando previamente la alícuota por una microcolumna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de  $\text{CHCl}_3$  y MeOH (15/1), y eliminando posteriormente el disolvente a presión reducida, con el objetivo de eliminar las interferencias en el espectro que causan las especies de zinc.

Las reacciones se han seguido durante 2 días y en ningún caso se ha observado la formación de los cicloaductos **3** en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN.

### 1.3.2.2. Utilizando $\text{Et}_2\text{Zn}$ y $\text{EtZnCl}$



En un matraz de fondo redondo tipo Schlenk de 10 ml de capacidad, se prepara una disolución de 102 mg (0.60 mmol) de la nitrona **1** en 3 ml de  $\text{CHCl}_3$  anhidro, según el protocolo descrito en el apartado **1.3.1.1**.

En otro matraz tubular tipo Schlenk de 5 ml de capacidad, se mezclan 0.6 ml (0.60 mmol) de una disolución 1.0 M de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  en hexano y 0.6 ml (0.60 mmol) de una disolución 1.0 M de  $\text{ZnCl}_2$  en éter y se agita durante 1 h, para conseguir la formación *in situ* del complejo  $\text{EtZnCl}$ .

Por otro lado, en un matraz tubular tipo Schlenk de 5 ml de capacidad, previamente secado, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 0.60 mmol de ligando en 3 ml de  $\text{CHCl}_3$  anhidro. Los diferentes ligandos ensayados se muestran en la Figura 46. Si el ligando es líquido, previamente se destila en atmósfera de nitrógeno sobre tamices moleculares de 4  $\text{Å}$ , y, si el ligando es sólido, se mantiene conectado al vacío a temperatura ambiente en el interior del Schlenk durante 1 h antes de disolverlo en el  $\text{CHCl}_3$  anhidro.



La reacción se lleva a cabo en un matraz de fondo redondo tipo Schlenk de 25 ml de capacidad, previamente secado, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, donde se adicionan 3 ml de  $\text{CHCl}_3$  anidro y 41  $\mu\text{l}$  (0.60 mmol) de alcohol alílico. A continuación, se añaden 0.9 ml (0.90 mmol) de una disolución 1.0 M de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  en hexano y se agita la mezcla durante unos 10 min. Seguidamente, se adiciona la disolución de ligando descrita anteriormente y se agita durante 1 h. Pasado este tiempo, se adiciona la mezcla donde se ha generado el  $\text{EtZnCl}$  y se agita nuevamente durante 1 h. Finalmente, se adiciona la disolución de nitrona y se calienta la mezcla a una temperatura de 50  $^\circ\text{C}$ .

Se ha llevado a cabo un seguimiento por  $^1\text{H}$ -RMN, pasando previamente la alícuota por una microcolumna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de  $\text{CHCl}_3$  y  $\text{MeOH}$  de 15/1, y eliminando posteriormente el disolvente a presión reducida, con el objetivo de eliminar las interferencias en el espectro que causan las especies de zinc.

En todos los casos se ha observado la formación de los cicloaductos **3** en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y la reacción se ha parado al cabo de 2 días. Para ello, se evapora la mayor parte del disolvente en el propio Schlenk a presión reducida y temperatura ambiente. Seguidamente, se filtra el crudo resultante a través de una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de  $\text{CHCl}_3$  y  $\text{MeOH}$  (15/1), y se evapora el disolvente a presión reducida. De esta manera, se consiguen eliminar las especies de zinc y en el crudo obtenido podemos comprobar por  $^1\text{H}$ -RMN que en todas las reacciones tenemos diastereoselectividad total, ya que se obtiene únicamente el cicloaducto *trans*-**3**. Este crudo se cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando una mezcla de  $\text{CHCl}_3$  y  $\text{MeOH}$  (30/1) como eluyente. De este modo se consigue aislar siempre una fracción que contiene el cicloaducto *trans*-**3**, que nos permite determinar el rendimiento de la reacción, así como el exceso enantiomérico ( $ee_{\text{trans}}$ ) usando chPLC. Los resultados obtenidos para los diferentes ligandos ensayados se muestran en la Tabla 6.

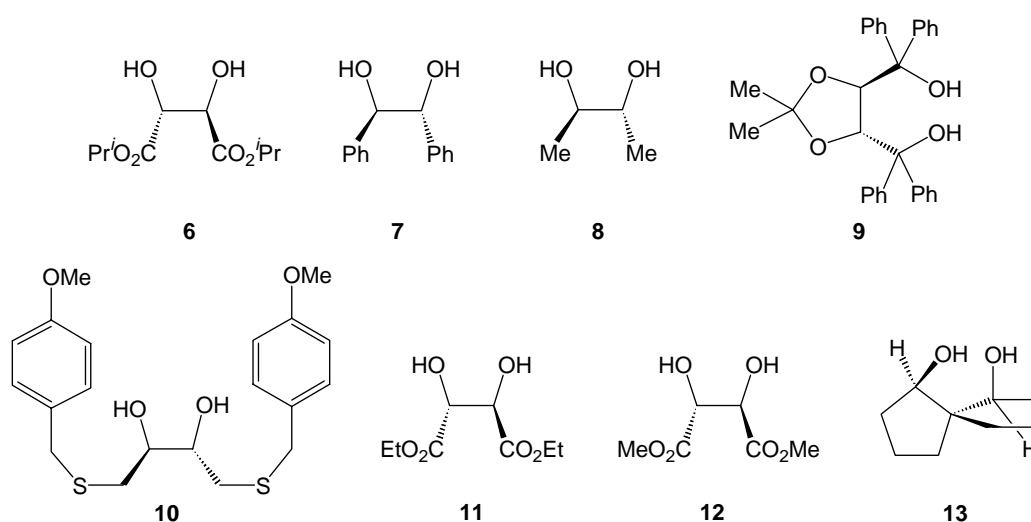
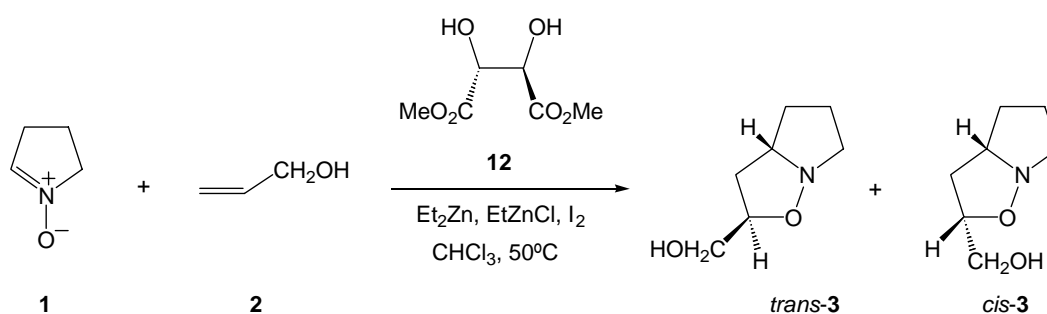


Figura 46: Dioles estudiados.

Tabla 6

ligando	rdto (%)	ee <sub>trans-3</sub> (%)
<b>6</b> (l), 127 $\mu$ l	37	23
<b>7</b> (s), 129 mg	< 10	8
<b>8</b> (l), 55 $\mu$ l	< 10	3
<b>9</b> (s), 278 mg	< 10	18
<b>10</b> (s), 237 mg	< 10	19
<b>11</b> (l), 103 $\mu$ l	39	32
<b>12</b> (s), 107 mg	45	41
<b>13</b> (l), 98 mg	< 10	19

### 1.3.2.3. Utilizando Et<sub>2</sub>Zn, EtZnCl y I<sub>2</sub>



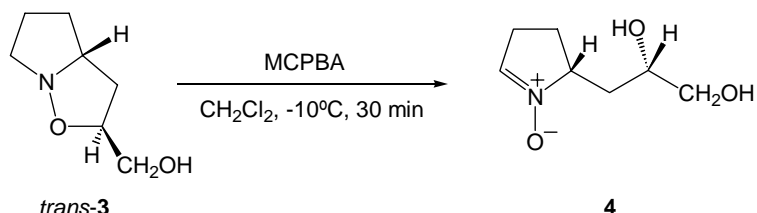
En varios matraces tipo Schlenk, previamente secados, provistos de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se preparan las mismas disoluciones descritas en el apartado **1.3.2.2.**, es decir, 107 mg de tartrato de dimetilo, **12**, disueltos en 2 ml de  $\text{CHCl}_3$  anhidro, la mezcla de 0.6 ml de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  1.0 M en hexano y 0.6 ml de  $\text{ZnCl}_2$  1.0 M en éter para generar  $\text{EtZnCl}$  y 102 mg de nitrona disueltos en 2 ml de  $\text{CHCl}_3$  anhidro.

En otro matraz tubular tipo Schlenk de 5 ml de capacidad, previamente secado, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se conectan al vacío 152 mg (0.60 mmol) de yodo a temperatura ambiente durante 1 h y seguidamente se disuelven en 2 ml de  $\text{CHCl}_3$  anhidro.

La reacción se lleva a cabo en las mismas condiciones descritas en el apartado **1.3.2.2.**, con la novedad que es necesario añadir la disolución de yodo después de adicionar el complejo  $\text{EtZnCl}$ , y agitar durante 1 h antes de añadir la disolución final de nitrona. Cuando se añade la disolución de yodo, se observa que su color lila intenso desaparece totalmente en la mezcla de reacción, que queda totalmente transparente e incolora.

El seguimiento de la reacción, así como el tratamiento y la determinación del rendimiento y el  $ee_{trans-3}$  se realizan según los protocolos descritos también en el apartado 1.3.2.2., obteniendo un rendimiento del 56% y un  $ee_{trans-3}$  del 48%.

#### 1.4. REACCIÓN DE OXIDACIÓN DE *trans*-3<sup>42</sup>

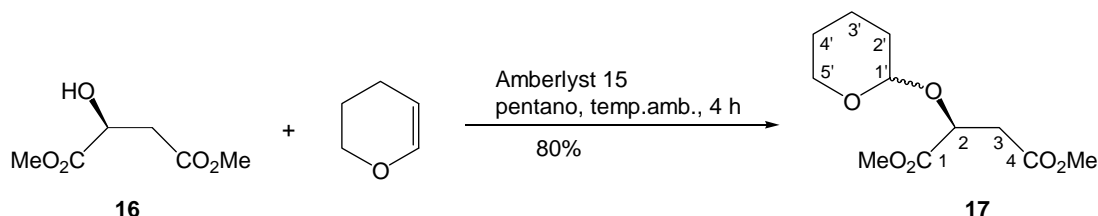


En un matraz de 25 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 114 mg (0.80 mmol) de cicloaducto *trans*-3 en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. Se añade una disolución de 165 mg (0.99 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA) en 6 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (previamente, se debe extraer el MCPBA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para eliminar el agua y el ácido benzoico que contiene como impurezas). Se enfría la mezcla hasta -10 °C con un baño de nieve carbónica en etilenglicol. La reacción se monitoriza por cromatografía en capa fina (eluyente: CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5/1). Se da por finalizada a los 30 min. A continuación, se lava la mezcla con una disolución acuosa saturada en NaHCO<sub>3</sub> (3x10 ml) y las fases acuosas resultantes se lavan con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 ml). Se reúnen todas las fases orgánicas, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. De esta manera, se pretendía extraer la nitrona a la fase orgánica, según el procedimiento descrito por Ali y colaboradores,<sup>42</sup> pero resulta ser tan polar que queda totalmente retenida en la fase acuosa. Con sucesivas digestiones, se consigue separar la nitrona de las sales inorgánicas, obteniendo 78 mg (0.50 mmol, 62% de rendimiento) de un aceite marrón que se identifica como la nitrona 4.<sup>42</sup> <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.95 (m, 1H: H<sub>2</sub>); 4.40 (m, 1H: H<sub>5</sub>); 3.98 (m, 1H: H<sub>2</sub>); 3.55 (m, 2H: 2H<sub>3</sub>); 2.68 (m, 2H); 2.50 (m, 1H); 2.05 (m, 2H); 1.65 (ba, 2H: 2OH).

## 2. ESTUDIO DIRIGIDO A LA SÍNTESIS DE (-)-STENINA

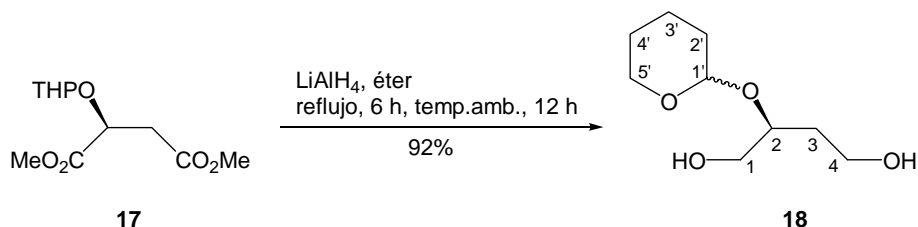
### 2.1. SÍNTESIS DEL *N*-ÓXIDO DE (3*S*)-(TETRAHIDROPIRAN-2-ILOXI)-1-PIRROLINA, **14**<sup>39q,t</sup>

#### 2.1.1. Síntesis de (2*S*)-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)malato de dimetilo, **17**



En un matraz de 100 ml de capacidad provisto de agitación magnética, se prepara una suspensión de 2.0 g de resina Amberlyst 15<sup>®</sup> en 10 ml de pentano. A continuación, se añade una mezcla de 10.5 ml (79.2 mmol) de (*S*)-malato de dimetilo, **16**, y 8.6 ml (94.2 mmol) de dihidropirano en 17 ml de pentano. Se agita vigorosamente la mezcla durante 4 h.<sup>83</sup> La evolución de la reacción se monitoriza por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt/hexano 1/1). Una vez finalizada, se filtra la resina Amberlyst 15<sup>®</sup> a través de *Celite*<sup>®</sup> y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando una mezcla de AcOEt y hexano (1/4) como eluyente. Se obtienen 15.6 g (63.3 mmol, 80% de rendimiento) de una mezcla de dos diastereoisómeros del diéster **17** como un aceite de color amarillo pálido. <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mezcla de dos diastereoisómeros, **17**<sub>1</sub>, **17**<sub>2</sub>) δ: 4.79 (t,  $J_{1',2'} = 3.5$  Hz, 1H: H<sub>1'</sub>); 4.73 (t,  $J_{1',2'} = 3.3$  Hz, 1H: H<sub>1'</sub>); 4.67 (dd,  $J_{2,3} = 6.7$  Hz,  $J_{2,3} = 5.9$  Hz, 1H: H<sub>2</sub>); 4.50 (t,  $J_{2,3} = 6.4$  Hz, 1H: H<sub>2</sub>); 3.85 (m, 2H: 2H<sub>5</sub>); 3.73, 3.73, 3.68, 3.67 (4s, 12H: 2CH<sub>3</sub>, 2CH<sub>3</sub>); 3.45 (m, 2H: 2H<sub>5</sub>); 2.78 (m, 4H: 2H<sub>3</sub>, 2H<sub>3</sub>); 1.85-1.40 (absorción compleja, 12H: 2H<sub>2</sub>, 2H<sub>3</sub>, 2H<sub>4</sub>, 2H<sub>2</sub>, 2H<sub>3</sub>, 2H<sub>4</sub>).

#### 2.1.2. Síntesis de (2*S*)-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)butano-1,4-diol, **18**



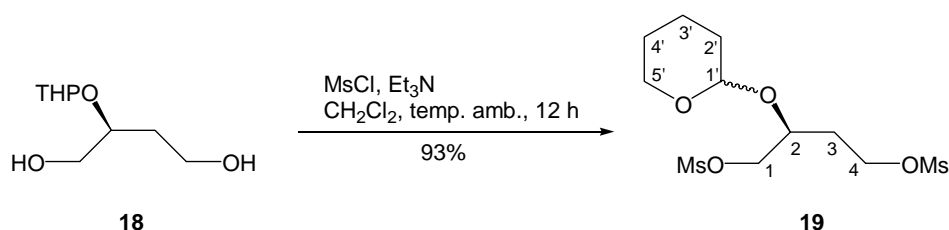
En un matraz de tres bocas de 250 ml de capacidad, provisto de agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y refrigerante de reflujo, se prepara una suspensión de 2.2 g de LiAlH<sub>4</sub> (57.5

<sup>83</sup> Se favorece el rendimiento de la reacción usando un agitador mecánico, ya que el malato de dimetilo no es completamente soluble en pentano y el uso de este tipo de agitador favorece más la interacción entre las fases.

mmol) en 65 ml de éter anhidro y se enfría a 0 °C con un baño de hielo. A continuación, se añade lentamente una disolución de 6.2 g (25.0 mmol) del diéster **17** en 25 ml de éter anhidro. Una vez acabada la adición, se calienta la mezcla a reflujo durante 6 h y posteriormente se deja evolucionar hasta temperatura ambiente, manteniéndola de este modo durante una noche. La evolución de la reacción se monitoriza por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt). Para destruir el exceso de LiAlH<sub>4</sub> una vez se ha consumido totalmente el sustrato de partida, se añaden progresivamente varias porciones de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O hasta que ya no se observa efervescencia en la mezcla de reacción. De este modo, se forma una gran cantidad de sales blancas, que se separan con una filtración a través de *Celite*<sup>®</sup>. Se evapora el disolvente a presión reducida y se obtienen 4.4 g (23.2 mmol, 92% de rendimiento) de una mezcla de dos diastereoisómeros del diol **18** como un aceite de color amarillo pálido. <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mezcla de dos diastereoisómeros, **18**<sub>1</sub>, **18**<sub>2</sub>) δ: 4.62 (da, J<sub>1',2'</sub> = 4.7 Hz, 1H: H<sub>1'</sub>); 4.54 (da, J<sub>1',2'</sub> = 4.4 Hz, 1H: H<sub>1'</sub>); 4.10-3.45 (absorción compleja, 14H: 2H<sub>1</sub>, 1H<sub>2</sub>, 2H<sub>4</sub>, 2H<sub>5</sub>, 2H<sub>1</sub>, 1H<sub>2</sub>, 2H<sub>4</sub>, 2H<sub>5</sub>); 3.22 (sa, 1H: OH); 2.00 (sa, 1H: OH); 1.85-1.40 (absorción compleja, 16H: 2H<sub>3</sub>, 2H<sub>2</sub>, 2H<sub>3</sub>, 2H<sub>4</sub>, 2H<sub>3</sub>, 2H<sub>2</sub>, 2H<sub>3</sub>, 2H<sub>4</sub>).

Esta reacción también se ha llevado a cabo partiendo de 19.5 g del crudo procedente de la reacción de protección del (S)-malato de dimetilo sin purificar y se han obtenido 15.0 g de diol.

### 2.1.3. Síntesis de metansulfonato de (2S)-4-metansulfoniloxi-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)butilo, **19**



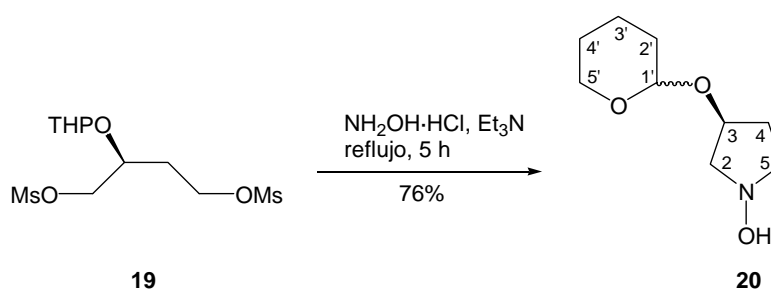
En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 4.4 g (22.9 mmol) del diol **18** en 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. Se añaden 9.6 ml (68.6 mmol) de Et<sub>3</sub>N y se enfría la mezcla a 0 °C con un baño de hielo. A continuación se añaden lentamente 4.4 ml (57.2 mmol) de MsCl.<sup>84</sup> Se observa que la mezcla adquiere una coloración naranja y se aprecia la formación de un sólido blanco. Se deja evolucionar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agita durante una noche. La evolución de la reacción se monitoriza por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt). Una vez finalizada, se añade la mezcla de reacción sobre un embudo de decantación que ya contenga 20 ml de hielo, y a continuación se añaden 20 ml de una solución acuosa saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se separan las fases y se vuelve a lavar la fase acuosa con 2x20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se unen las fases orgánicas y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se filtra a través de una placa fritada que contenga gel de sílice,

<sup>84</sup> Es crucial controlar la temperatura de la mezcla para evitar que un calentamiento favorezca reacciones paralelas.

para acabar de eliminar restos de sales.<sup>85</sup> Se obtienen 7.4 g (21.4 mmol, 93% de rendimiento) de una mezcla de dos diastereoisómeros del dimesilato **19** como un aceite de color amarillo pálido. <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mezcla de dos diastereoisómeros, **19**<sub>1</sub>, **19**<sub>2</sub>) δ: 4.65 (m, 2H: H<sub>1'</sub>, H<sub>1'</sub>); 4.42-3.80 (absorción compleja, 12H: 2H<sub>1</sub>, 1H<sub>2</sub>, 2H<sub>4</sub>, 2H<sub>1</sub>, 1H<sub>2</sub>, 2H<sub>4</sub>, 2H<sub>5</sub>); 3.50 (m, 2H: 2H<sub>5</sub>); 3.05, 3.03, 3.01, 3.01 (4s, 12H: 2CH<sub>3</sub>, 2CH<sub>3</sub>); 2.18-1.45 (absorción compleja, 16H: 2H<sub>3</sub>, 2H<sub>2</sub>, 2H<sub>3</sub>, 2H<sub>4</sub>, 2H<sub>3</sub>, 2H<sub>2</sub>, 2H<sub>3</sub>, 2H<sub>4</sub>).

Del mismo modo que para la reacción anterior, también en este caso se ha llevado a cabo un escalado. Partiendo de 15.0 g de crudo de diol sin purificar, se han obtenido 23.6 g de dimesilato.

#### 2.1.4. Síntesis de (3S)-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)pirrolidin-1-ol, **20**



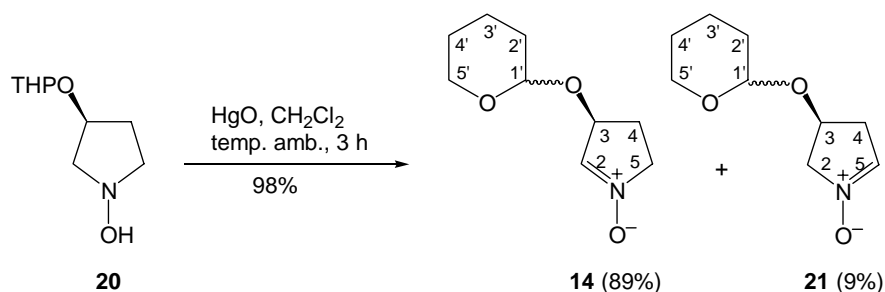
En un matraz de tres bocas de 50 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, atmósfera de nitrógeno y acoplado a un agitador mecánico, se disuelven 2.0 g (5.8 mmol) del dimesilato **19** en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. Se añaden 1.8 g (25.4 mmol) de NH<sub>2</sub>OH·HCl y 17 ml de Et<sub>3</sub>N y se calienta la mezcla a reflujo durante 5 h. Durante el transcurso de esta reacción se forma una gran cantidad de sales que dificultan el avance de la misma, es por ello que es crucial para su desarrollo tener una buena agitación (el agitador mecánico es imprescindible), así como disolver totalmente el dimesilato en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> antes de añadir el resto de reactivos. La evolución de la reacción se monitoriza por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt). Una vez finalizada, se evapora la Et<sub>3</sub>N y se filtra el crudo resultante a través de una placa fritada que contenga sílica, para separar la gran cantidad de sales formadas. Se requiere lavar abundantemente éstas con éter para recuperar la máxima cantidad de producto que pueda quedar ocluido. Se evapora el disolvente a presión reducida y se obtienen 820 mg (4.4 mmol, 76% de rendimiento) de una mezcla de dos diastereoisómeros de la hidroxipirrolidina **20** como un aceite de color amarillo pálido. <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mezcla de dos diastereoisómeros, **20**<sub>1</sub>, **20**<sub>2</sub>) δ: 4.62 (m, 2H: H<sub>1'</sub>, H<sub>1'</sub>); 4.48 (m, 2H: H<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>); [3.90 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.30-2.90 (absorción compleja, 8H): 2H<sub>2</sub>, 2H<sub>5</sub>, 2H<sub>5</sub>, 2H<sub>2</sub>, 2H<sub>5</sub>, 2H<sub>5</sub>]; 2.32-1.45 (absorción compleja, 16H: 2H<sub>4</sub>, 2H<sub>2</sub>, 2H<sub>3</sub>, 2H<sub>4</sub>, 2H<sub>4</sub>, 2H<sub>2</sub>, 2H<sub>3</sub>, 2H<sub>4</sub>).

Del mismo modo que las reacciones anteriores, también ésta se ha llevado a cabo a una mayor escala, partiendo de 17.0 g de crudo de dimesilato sin purificar y se han obtenido 7.6 g de

<sup>85</sup> El rendimiento de la reacción posterior puede verse afectado por la presencia de estas sales.

dimesilato. Cabe destacar que a esta escala, la agitación mecánica es imprescindible para que la reacción pueda tener lugar.

### 2.1.5. Síntesis de *N*-óxido de (3*S*)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-pirrolina, **14**



En un matraz de 50 ml de capacidad se disuelven 820 mg (4.4 mmol) de la hidroxipirrolidina **20** en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se enfría la disolución a 0 °C con un baño de hielo. A continuación, se añaden 1.4 g (6.7 mmol) de HgO en pequeñas porciones y se agita la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. La evolución de la reacción se monitoriza por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt/MeOH 9:1). Una vez finalizada, se filtra la mezcla a través de *Celite*<sup>®</sup>, se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando AcOEt como eluyente. Se obtienen, por orden de elución, 725 mg (3.9 mmol, 89% de rendimiento) del regioisómero **14** de la nitrona, como mezcla de dos diastereoisómeros, y 74 mg (0.4 mmol, 9% de rendimiento) del regioisómero **21** de la nitrona, como mezcla también de dos diastereoisómeros. En ambos casos el aspecto del producto es de un aceite amarillento.

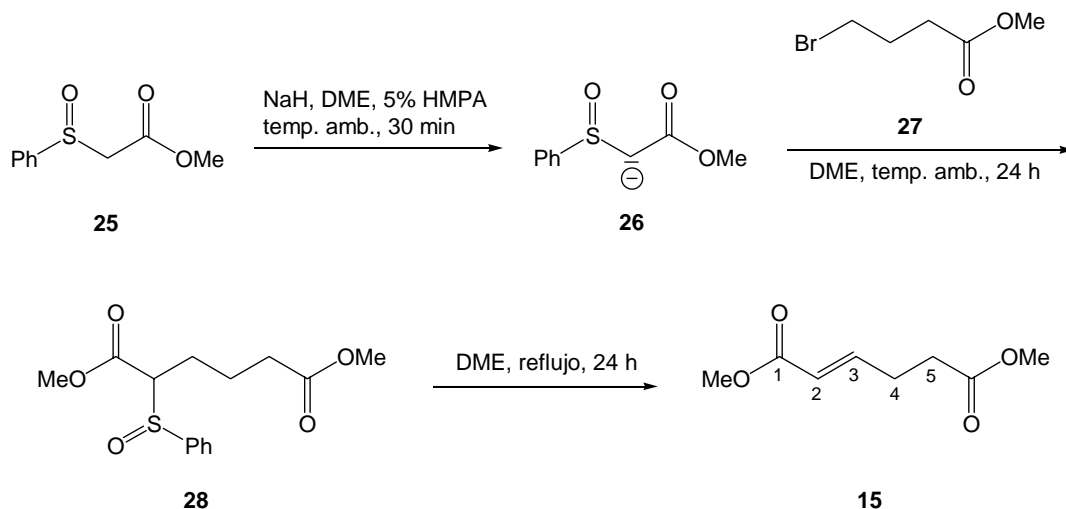
**14**: <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mezcla de dos diastereoisómeros, **14**<sub>1</sub>, **14**<sub>2</sub>) δ: 6.98 (m, 2H: H<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>); 4.98 (m, 1H: H<sub>1</sub>); 4.83 (m, 1H: H<sub>1</sub>); 4.70 (m, 1H: H<sub>3</sub>); 4.65 (m, 1H: H<sub>3</sub>); 4.12 (m, 2H: H<sub>5</sub>, H<sub>5</sub>); 3.82 (m, 4H: H<sub>5</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>5</sub>); 3.51 (m, 2H: H<sub>5</sub>, H<sub>5</sub>); 2.58 (m, 2H: H<sub>4</sub>, H<sub>4</sub>); 2.22 (m, 2H: H<sub>4</sub>, H<sub>4</sub>); 1.84-1.40 (absorción compleja, 12H: 2H<sub>2</sub>, 2H<sub>3</sub>, 2H<sub>4</sub>, 2H<sub>2</sub>, 2H<sub>3</sub>, 2H<sub>4</sub>).

**21**: <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mezcla de dos diastereoisómeros, **21**<sub>1</sub>, **21**<sub>2</sub>) δ: 6.85 (m, 2H: H<sub>5</sub>, H<sub>5</sub>); 4.62 (m, 4H: H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>); 4.22-3.45 (absorción compleja, 8H: 2H<sub>2</sub>, 2H<sub>5</sub>, 2H<sub>2</sub>, 2H<sub>5</sub>); 3.10-2.63 (absorción compleja, 4H: 2H<sub>4</sub>, 2H<sub>4</sub>); 1.84-1.40 (absorción compleja, 12H: 2H<sub>2</sub>, 2H<sub>3</sub>, 2H<sub>4</sub>, 2H<sub>2</sub>, 2H<sub>3</sub>, 2H<sub>4</sub>).

Así como para las reacciones anteriores, también se ha conseguido el escalado de este proceso, de manera que partiendo de 7.6 g de crudo de hidroxipirrolidina sin purificar, se han obtenido 5.9 g (31.7 mmol) del regioisómero **14** de la nitrona. El rendimiento global desde los 10.5 ml (79.2 mmol) de (*S*)-malato de dimetilo, **16**, de partida, es de un 40%.

## 2.2. SÍNTESIS DEL ESQUELETO DE 1-AZABICICLO[5.3.0]DECANO

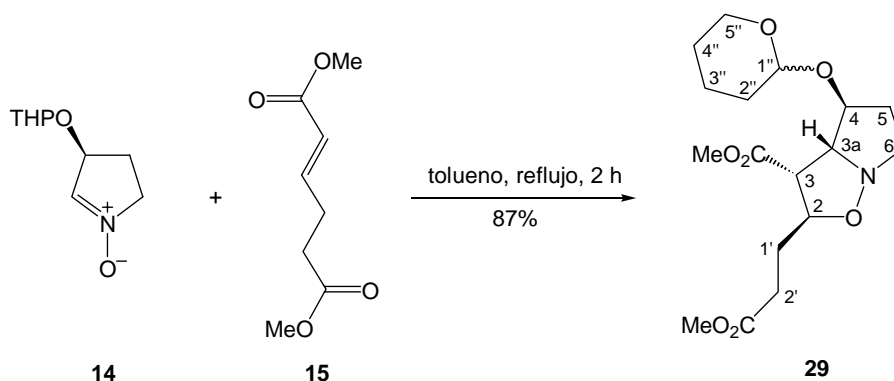
### 2.2.1. Síntesis de (*E*)-2-hexenodioato de dimetilo, **15**



En un matraz de 500 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una suspensión de 3.6 g (90.8 mmol) de NaH en 160 ml de DME anhidro y 16 ml de HMPA. A continuación, se adiciona lentamente una disolución de 12.0 g (60.5 mmol) del sulfóxido **25** en 80 ml de DME anhidro y se deja reaccionar la mezcla durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se considera completada la formación del anión **26** y se adicionan 15.0 ml (119.3 mmol) del bromuro **27** disueltos en 80 ml de DME anhidro, dejando evolucionar la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se sustituye la línea de nitrógeno por un refrigerante de reflujo y se calienta la mezcla a 100 °C durante 24 h, para conseguir la eliminación del grupo sulfóxido. A continuación, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo oleoso resultante se redissuelve en 100 ml de AcOEt. Se lava la fase orgánica con H<sub>2</sub>O, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con AcOEt (2x50 ml). El conjunto de extractos orgánicos se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene un crudo oleoso que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice aplicando un gradiente desde hexano 100% hasta una mezcla de AcOEt y hexano (1/4). Se obtienen 6.6 g (38.6 mmol, 63% de rendimiento) de un aceite poco viscoso de tono amarillento que se identifica como la olefina **15**.<sup>64</sup> <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.92 (dt, J<sub>3,2</sub> = 15.8 Hz, J<sub>3,4</sub> = 6.6 Hz, 1H: H<sub>3</sub>); 5.83 (dt, J<sub>2,3</sub> = 15.8 Hz, J<sub>2,4</sub> = 1.6 Hz, 1H: H<sub>2</sub>); 3.70 (s, 3H: CH<sub>3</sub>); 3.66 (s, 3H: CH<sub>3</sub>); 2.48 (m, 4H: 2H<sub>4</sub>, 2H<sub>5</sub>).



## 2.2.2. Síntesis de (2*S*,3*R*,3*aR*,4*S*)-2-(2-metoxicarboniletil)-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)hexahidropirrol[1,2-*b*]isoxazol-3-carboxilato de metilo, **29**



En un matraz de tres bocas de 250 ml de capacidad provisto de agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y refrigerante de reflujo, se disuelven 3.3 g (18.0 mmol) de la nitrona **14** en 35 ml de tolueno anhidro. Seguidamente, se adiciona una disolución de 5.5 g (32.0 mmol) de la olefina **15** en 35 ml de tolueno anhidro y se calienta a temperatura de reflujo durante 2 h. La evolución de la reacción se controla por cromatografía en capa fina (eluyente: CHCl<sub>3</sub>/MeOH 30/1). Se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando una mezcla de AcOEt y hexano (1/1) como eluyente. Se obtienen 5.6 g (15.7 mmol, 87% de rendimiento) de una mezcla de dos diastereoisómeros de la isoxazolidina **29** como un aceite de color amarillo pálido.

### Datos físicos y espectroscópicos de **29**

**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (mezcla de dos diastereoisómeros, **29<sub>1</sub>**, **29<sub>2</sub>**) δ: 4.52 (m, 2H: H<sub>1''</sub>, H<sub>1''</sub>); 4.25-3.70 (absorción compleja: 10H: 2H<sub>5''</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3a</sub>, H<sub>4</sub>, 2H<sub>5''</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3a</sub>, H<sub>4</sub>); 3.72 y 3.71 (s, 6H: CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>); 3.67 (s, 6H: CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>); 3.50-3.15 (absorción compleja: 6H: H<sub>3</sub>, 2H<sub>6</sub>, H<sub>3</sub>, 2H<sub>6</sub>); 2.53-1.40 (absorción compleja, 24H: 2H<sub>5</sub>, 2H<sub>1'</sub>, 2H<sub>2'</sub>, 2H<sub>2''</sub>, 2H<sub>3''</sub>, 2H<sub>4''</sub>, 2H<sub>5</sub>, 2H<sub>1'</sub>, 2H<sub>2'</sub>, 2H<sub>2''</sub>, 2H<sub>3''</sub>, 2H<sub>4''</sub>).

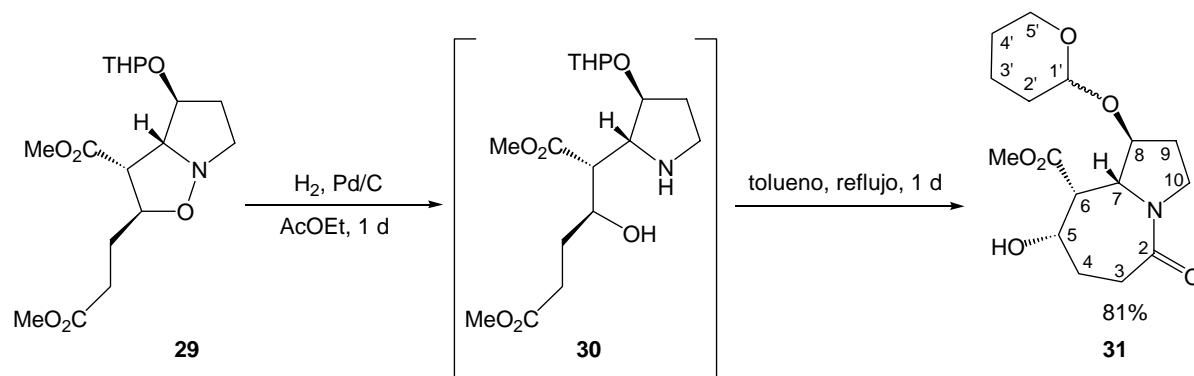
**<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (mezcla de dos diastereoisómeros, **29<sub>1</sub>**, **29<sub>2</sub>**) δ: 173.6 y 170.8 (2C=O, 2C=O); 98.7 y 97.7 (C<sub>1''</sub>, C<sub>1''</sub>); 78.8, 78.2, 74.5, 73.9, 62.9, 55.9, 52.4, 51.9, 33.0, 31.5, 31.1, 30.7, 28.8, 28.6, 25.7, 19.8.

**IR (ATR)** ν: 2947 (m); 2851 (m); 1732 (i, C=O); 1436 (i); 1353 (m); 1254 (m); 1199 (i); 1162 (i); 1120 (i); 1076 (i); 1020 (i) cm<sup>-1</sup>.

**EM** *m/z* (ESI+, MeOH): 396 (MK<sup>+</sup>, 14); 380 (MNa<sup>+</sup>, 100); 358 (MH<sup>+</sup>, 12).

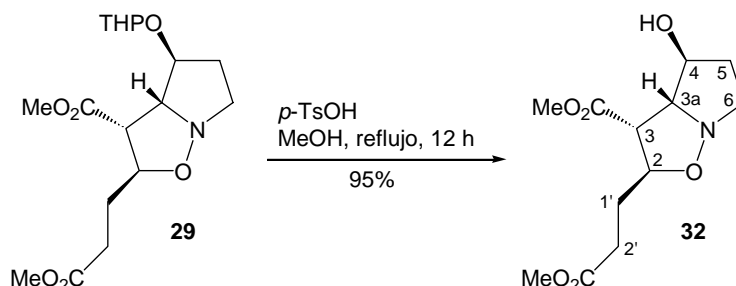
**Análisis elemental:**Calculado para  $C_{17}H_{27}NO_7$ : C: 57.08%, H: 7.61%, N: 3.92%.

Experimental: C: 56.70%, H: 7.55%, N: 3.84%.

**2.2.3. Síntesis de (5*S*,6*R*,7*R*,8*S*)-5-hidroxi-2-oxo-8-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-azabicyclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, **31****

En un matraz de 10 ml de capacidad provisto de agitación magnética, se disuelven 180 mg (0.5 mmol) de la isoxazolidina **29** en 5 ml de AcOEt y se añaden 36 mg (20% en peso) de Pd/C. Se conecta el matraz a una bureta de gases, se llena con  $H_2$  y se mantiene en agitación durante 1 día a presión atmosférica. Se filtra la mezcla de reacción a través de *Celite*<sup>®</sup> para separar el catalizador y se evapora el disolvente a presión reducida. De esta manera, se obtiene el intermedio **30**, que no se aísla, porque cicla espontáneamente dando la lactama **31**. Este crudo se disuelve en 5 ml de tolueno y se calienta a reflujo durante una noche para completar la ciclación. Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando una mezcla de AcOEt y MeOH (30/1) como eluyente. Se obtienen 134 mg (0.4 mmol, 81% de rendimiento) de la lactama **31** como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz,  $CDCl_3$ ) (mezcla de dos diastereoisómeros, **31**<sub>1</sub>, **31**<sub>2</sub>)  $\delta$ : 4.70 (m, 1H:  $H_{11}$ ); 4.62 (m, 1H:  $H_{11}$ ); 4.55 (m, 1H:  $H_8$ ); 4.48 (m, 1H:  $H_8$ ); 3.82 (m, 8H:  $H_5$ ,  $2H_5$ ,  $H_{10}$ ,  $H_5$ ,  $2H_5$ ,  $H_{10}$ ); 3.71 (s, 3H:  $CH_3$ ); 3.70 (s, 3H:  $CH_3$ ); 3.65-3.20 (absorción compleja: 6H:  $H_6$ ,  $H_7$ ,  $H_{10}$ ,  $H_6$ ,  $H_7$ ,  $H_{10}$ ); 2.80-1.40 (absorción compleja, 26H:  $2H_3$ ,  $2H_4$ ,  $2H_9$ , OH,  $2H_2$ ,  $2H_3$ ,  $2H_4$ ,  $2H_3$ ,  $2H_4$ ,  $2H_9$ , OH,  $2H_2$ ,  $2H_3$ ,  $2H_4$ ).

## 2.2.4. Síntesis de (2*S*,3*R*,3*aR*,4*S*)-4-hidroxi-2-(2-metoxicarboniletil)hexahidropirrolo[1,2-*b*]isoxazol-3-carboxilato de metilo, **32**



En un matraz de 250 ml de capacidad provisto de agitación magnética, se disuelven 5.6 g (15.7 mmol) de la isoxazolidina **29** en 150 ml de MeOH y se añaden 1.2 g (6.3 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico. A continuación, se acopla un refrigerante de reflujo al sistema y se calienta a temperatura de reflujo durante una noche. La evolución de la reacción se monitoriza por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt). Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se disuelve en 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, para ser lavado con 100 ml de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a sequedad a presión reducida. El aceite resultante se cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando AcOEt como eluyente. Se obtienen 4.0 g (14.6 mmol, 95% de rendimiento) de la isoxazolidina **32** como un aceite de color amarillo pálido.

### Datos físicos y espectroscópicos de **32**

$[\alpha]_D = -38$  (*c* 1.25, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 4.22 (dt,  $J_{4,5} = 7.3$  Hz,  $J_{4,3a} = J_{4,5} = 5.9$  Hz, 1H: H<sub>4</sub>); 4.13 (td,  $J_{2,1'} = J_{2,3} = 8.5$  Hz,  $J_{2,1'} = 3.5$  Hz, 1H: H<sub>2</sub>); 3.75 (s, 3H: CH<sub>3</sub>); 3.65 (s, 3H: CH<sub>3</sub>; m, 1H: H<sub>3a</sub>); 3.37 (t,  $J_{3,2} = J_{3,3a} = 8.5$  Hz, 1H: H<sub>3</sub>); 3.39 (m, 1H: H<sub>6</sub>); 3.16 (dt,  $J_{6,6} = 12.9$  Hz,  $J_{6,5} = 7.0$  Hz, 1H: H<sub>6</sub>); 2.52-2.25 (absorción compleja, 3H: 2H<sub>2</sub>, 1H<sub>5</sub>); 2.05 (m, 1H: H<sub>1'</sub>); 1.93 (m, 1H: H<sub>1'</sub>); 1.79 (m, 1H: H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 173.8 (C=O); 171.6 (C=O); 76.8 (C<sub>2</sub>); 75.1 (C<sub>3a</sub>); 74.6 (C<sub>4</sub>); 56.0 (C<sub>3</sub>); 55.2 (C<sub>6</sub>); 52.8 (OMe); 52.0 (OMe); 33.5 (C<sub>5</sub>); 30.8 (C<sub>2</sub>); 29.2 (C<sub>1'</sub>).

**COSY**, correlación <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C y **DEPT** registrados.

**IR (ATR)**  $\nu$ : 3368 (ba, OH); 2952 (m); 1730 (i, C=O); 1437 (i); 1360 (m); 1199 (i); 1169 (i); 1106 (m); 1060 (m); 1018 (m) cm<sup>-1</sup>.

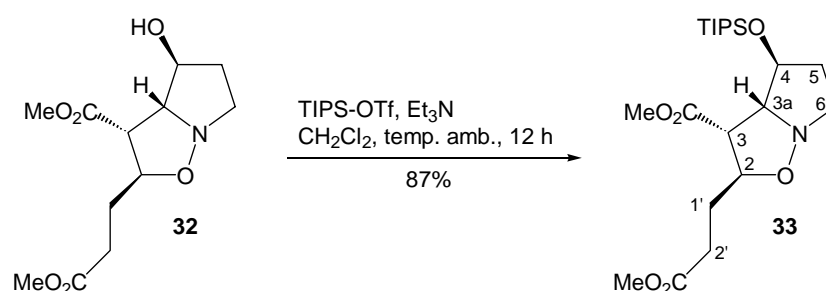
**EM**  $m/z$  (ESI+, MeOH): 296 ( $MNa^+$ , 100); 274 ( $MH^+$ , 18).

**Análisis elemental:**

Calculado para  $C_{12}H_{19}NO_6$ : C: 52.69%, H: 7.01%, N: 5.13%.

Experimental: C: 52.33%, H: 6.70%, N: 5.01%.

**2.2.5. Síntesis de (2*S*,3*R*,3*aR*,4*S*)-2-(2-metoxicarboniletil)-4-(triisopropilsililoxi)hexahidropirroló [1,2-*b*]isoxazol-3-carboxilato de metilo, **33****



En un matraz de 250 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 4.0 g (18.0 mmol) de **32** en 80 ml de  $CH_2Cl_2$  anhidro. Seguidamente, se enfría la disolución a 0 °C y se añaden sucesivamente 4.1 ml (29.3 mmol) de  $Et_3N$  y 5.1 ml (19.0 mmol) de TIPS-OTf. Se deja evolucionar la mezcla hasta alcanzar temperatura ambiente y se mantiene en agitación durante una noche. La evolución de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt). Se lava la mezcla de reacción con 100 ml de una solución saturada de  $NaHCO_3$ . La fase orgánica se seca sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentra a sequedad a presión reducida. El aceite resultante se cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando una mezcla de AcOEt y hexano (4/1) como eluyente. Se obtienen 5.5 g (12.8 mmol, 87% de rendimiento) de la isoxazolidina **33** como un aceite de color amarillo pálido.

**Datos físicos y espectroscópicos de **33****

$[\alpha]_D = -17$  (c 1.40,  $CHCl_3$ )

**$^1H$ -RMN (250 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$ : 4.25 (m, 1H:  $H_4$ ); 4.12 (td,  $J_{2,1'} = J_{2,3} = 9.3$  Hz,  $J_{2,1'} = 4.5$  Hz, 1H:  $H_2$ ); 3.83 (dd,  $J_{3a,3} = 9.3$  Hz,  $J_{3a,4} = 1.6$  Hz, 1H:  $H_{3a}$ ); 3.67 (s, 3H:  $CH_3$ ); 3.61 (s, 3H:  $CH_3$ ); 3.35 (m, 1H:  $H_6$ ); 3.24 (t,  $J_{3,2} = J_{3,3a} = 9.3$  Hz, 1H:  $H_3$ ); 3.23 (m, 1H:  $H_6$ ); 2.37 (m, 2H:  $2H_2$ ); 2.03 (m, 1H:  $H_5$ ); 1.86 (m, 2H:  $2H_1$ ); 1.71 (m, 1H:  $H_5$ ); 0.99 (sa, 21H: 3  $CH$ , 6  $CH_3$  del TIPS).

$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173.3 (C=O); 170.7 (C=O); 78.4 ( $\text{C}_2$ ); 76.9 ( $\text{C}_{3a}$ ); 74.4 ( $\text{C}_4$ ); 56.1 ( $\text{C}_6$ ); 55.4 ( $\text{C}_3$ ); 51.9 (OMe); 51.5 (OMe); 35.4 ( $\text{C}_5$ ); 30.2 ( $\text{C}_2$ ); 28.0 ( $\text{C}_1$ ); 17.9 ( $\text{CH}_3$  del TIPS); 12.1 (CH del TIPS).

COSY, correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  y DEPT registrados.

IR (ATR)  $\nu$ : 2944 (m); 2865 (m); 1735 (i, C=O); 1436 (m); 1366 (m); 1250 (m); 1197 (i); 1168 (i); 1113 (i); 1065 (i)  $\text{cm}^{-1}$ .

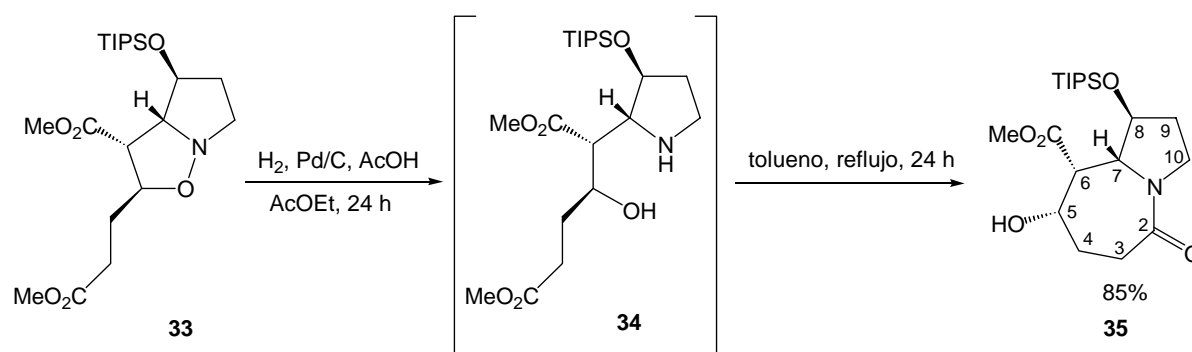
EM  $m/z$  (ESI+, MeOH): 452 ( $\text{MNa}^+$ , 100); 430 ( $\text{MH}^+$ , 10).

#### Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{Si}$ : C: 58.71%, H: 9.15%, N: 3.26%.

Experimental: C: 58.54%, H: 9.33%, N: 3.20%.

#### 2.2.6. Síntesis de (5S,6R,7R,8S)-5-hidroxi-2-oxo-8-(trisisopropilsililo)-1-azabicyclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, 35



En un matraz de 500 ml de capacidad provisto de agitación magnética, se disuelven 5.5 g (12.8 mmol) de la isoxazolidina **33** en 190 ml de AcOEt y se añaden sucesivamente 1.1 g (20% en peso) de Pd/C y 400  $\mu\text{l}$  (6.3 mmol) de ácido acético glacial. Se conecta el matraz a una bureta de gases, que se llena con  $\text{H}_2$  y se mantiene en agitación durante 1 día a presión atmosférica. Se filtra la mezcla de reacción a través de *Celite*<sup>®</sup> para separar el catalizador y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en 150 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava con 150 ml de una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a sequedad a presión reducida. Se obtiene el intermedio **34**, que no se aísla, porque cicla espontáneamente dando la lactama **35**. Este crudo se disuelve en 150 ml de tolueno y se calienta a reflujo durante una noche para completar la ciclación. Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando una mezcla de AcOEt y

hexano (3/1) como eluyente. Se obtienen 4.3 g (10.9 mmol, 85% de rendimiento) de la lactama **35** como un sólido blanco.

Datos físicos y espectroscópicos de **35**

p.f. 131–134°C

$[\alpha]_D = +0.9$  (c 1.50, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 4.64 (td,  $J_{8,9} = 5.2$  Hz,  $J_{8,7} = 3.1$  Hz, 1H: H<sub>8</sub>); 3.79 (m, 2H: H<sub>10</sub>, H<sub>5</sub>); 3.70 (s, 3H: CH<sub>3</sub>); 3.58 (da,  $J_{7,8} = 3.1$  Hz, 1H: H<sub>7</sub>); 3.31 (dt,  $J_{10,10} = 11.6$  Hz,  $J_{10,9} = 7.2$  Hz, 1H: H<sub>10</sub>); 3.24 (da,  $J_{6,5} = 5.0$  Hz, 1H: H<sub>6</sub>); 2.57 (dda,  $J_{3,3} = 14.2$  Hz,  $J_{3,4} = 7.5$  Hz, 1H: H<sub>3</sub>); 2.49 (da,  $J_{OH,5} = 7.5$  Hz, 1H: OH); 2.37 (ta,  $J_{3,3} = J_{3,4} = 14.2$  Hz, 1H: H<sub>3</sub>); 2.25 (ca,  $J_{4,4} = J_{4,3} = 14.2$  Hz, 1H: H<sub>4</sub>); 1.95 (m, 2H: H<sub>4</sub>, H<sub>9</sub>); 1.77 (m, 1H: H<sub>9</sub>); 1.03 (sa, 21 H: 3 CH, 6 CH<sub>3</sub> del TIPS).

**<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 172.1 (C=O), 170.7 (C=O); 77.8 (C<sub>8</sub>); 74.2 (C<sub>5</sub>); 65.6 (C<sub>7</sub>); 51.9 (OCH<sub>3</sub>); 51.2 (C<sub>6</sub>); 45.0 (C<sub>10</sub>); 33.8 (C<sub>3</sub>); 32.7 (C<sub>9</sub>); 28.1 (C<sub>4</sub>); 17.9 (CH<sub>3</sub> del TIPS); 12.1 (CH del TIPS).

**COSY**, correlación **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** y **DEPT** registrados.

**IR (ATR)** v: 3413 (ba, OH), 2945 (m); 2863 (m); 1739 (i, O=COR); 1621 (i, O=CN); 1460 (i); 1435 (i); 1345 (m); 1267 (m); 1222 (m); 1194 (i); 1147 (i); 1097 (i); 1076 (i); 1041 (i); 1022 (i) cm<sup>-1</sup>.

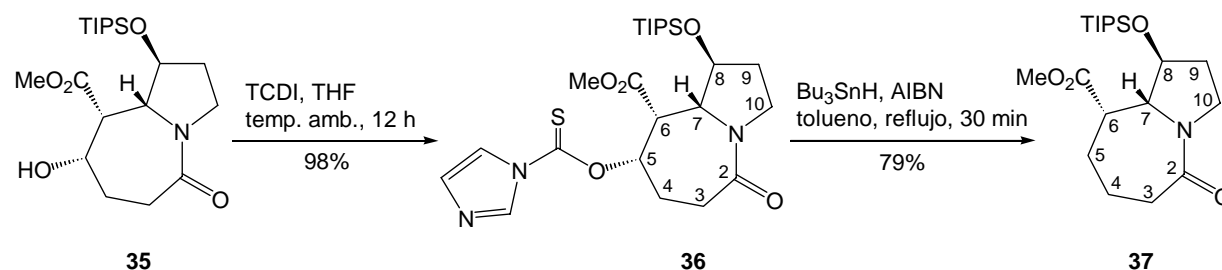
**EM** m/z (ESI+, MeOH): 422 (MNa<sup>+</sup>).

#### Análisis elemental:

Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub>Si: C: 60.12%, H: 9.33%, N: 3.51%.

Experimental: C: 60.17%, H: 9.61%, N: 3.42%.

#### 2.2.7. Síntesis de (6S,7R,8S)-2-oxo-8-(triisopropilsililoxi)-1-azabicyclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, **37**



En un matraz de tres bocas de 250 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 3.0 g (7.5 mmol) de la lactama **35** en 60 ml de THF anhidro. A continuación, se adiciona una disolución de 2.4 g (13.5 mmol) de TCDI en 40 ml de THF anhidro y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando AcOEt como eluyente. Se obtienen 3.8 g (7.4 mmol, 98% de rendimiento) del intermedio **36** como un sólido blanco, que descompone con facilidad, de manera que el siguiente paso debe hacerse seguidamente.

#### Datos espectroscópicos de **36**

**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8.22 (m, 1H: H<sub>lm</sub>); 7.50 (m, 1H: H<sub>lm</sub>); 7.00 (m, 1H: H<sub>lm</sub>); 5.64 (dt, J<sub>5,4</sub> = 11.1 Hz, J<sub>5,6</sub> ~ J<sub>5,4</sub> ~ 4.8 Hz, 1H: H<sub>5</sub>); 4.48 (td, J<sub>8,9</sub> = 4.8 Hz, J<sub>8,7</sub> = 3.1 Hz, 1H: H<sub>8</sub>); 3.76 (dt, J<sub>10,10</sub> = 11.7 Hz, J<sub>10,9</sub> = 7.5 Hz, 1H: H<sub>10</sub>); 3.73 (m, 1H: H<sub>7</sub>); 3.67 (s, 3H: CH<sub>3</sub>); 3.54 (da, J<sub>6,5</sub> = 5.0 Hz, 1H: H<sub>6</sub>); 3.49 (dt, J<sub>10,10</sub> = 11.7 Hz, J<sub>10,9</sub> = 6.8 Hz, 1H: H<sub>10</sub>); 2.60 (m, 3H: 2H<sub>3</sub>, 1H<sub>4</sub>); 2.15 (m, 1H: H<sub>4</sub>); 1.82 (m, 2H: 2H<sub>9</sub>); 1.04 (sa, 21H: 3 CH, 6 CH<sub>3</sub> del TIPS).

**<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 182.3 (C=S); 171.1 (C=O), 168.9 (C=O); 136.8 (C<sub>lm</sub>), 131.1 (C<sub>lm</sub>), 117.8 (C<sub>lm</sub>); 83.2 (C<sub>5</sub>); 77.7 (C<sub>8</sub>); 65.0 (C<sub>7</sub>); 52.3 (CH<sub>3</sub>); 47.1 (C<sub>6</sub>); 45.0 (C<sub>10</sub>); 33.0 (C<sub>3</sub>); 32.5 (C<sub>9</sub>); 23.8 (C<sub>4</sub>); 18.0 (CH<sub>3</sub> del TIPS); 12.0 (CH del TIPS).

**COSY**, correlación **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** y **DEPT** registrados.

**IR (ATR)** ν: 2942 (i); 2865 (i); 1735 (i, O=COR); 1645 (i, O=CN); 1435 (i); 1393 (i); 1334 (i); 1288 (i); 1231 (i); 1196 (i); 1161 (i); 1097 (i); 1047 (m); 1028 (i) cm<sup>-1</sup>.

En un matraz de tres bocas de 250 ml de capacidad provisto de agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y refrigerante de reflujo, se colocan 1.8 ml (6.6 mmoles) de Bu<sub>3</sub>SnH y 20 ml de tolueno anhidro y se calienta la mezcla a la temperatura de reflujo. Seguidamente y de forma sucesiva, se añaden las disoluciones de 81 mg (0.5 mmol) de AIBN en 20 ml de tolueno anhidro y 840 mg (1.6 mmol) del intermedio **36** en 20 ml de tolueno anhidro. Se calienta la mezcla durante 30 min y a continuación se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice, aplicando un gradiente desde hexano 100% hasta una mezcla de AcOEt y hexano (1/1). Se obtienen 490 mg (1.3 mmol, 79% de rendimiento) del éster **37** como un sólido blanco.

#### Datos físicos y espectroscópicos de **37**

p.f. 50–54°C

$[\alpha]_D = +26$  (c 1.40,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.61 (td,  $J_{8,9} = 6.1$  Hz,  $J_{8,7} = 4.5$  Hz, 1H:  $\text{H}_8$ ); 3.82 (m, 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 3.65 (da,  $J_{7,8} = 4.7$  Hz, 1H:  $\text{H}_7$ ); 3.60 (s, 3H:  $\text{CH}_3$ ); 3.32 (dt,  $J_{10,10} = 11.6$  Hz,  $J_{10,9} = 8.1$  Hz, 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 2.97 (ta,  $J_{6,5} = 3.4$  Hz, 1H:  $\text{H}_6$ ); 2.57 (m, 1H:  $\text{H}_3$ ); 2.38 (m, 2H:  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_3$ ); 2.00 (m, 1H:  $\text{H}_9$ ); 1.72 (m, 4H:  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_5$ , 2 $\text{H}_4$ ); 1.01 (sa, 21 H: 3 CH, 6  $\text{CH}_3$  del TIPS).

$^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173.2 (C=O), 172.1 (C=O); 78.0 ( $\text{C}_8$ ); 68.2 ( $\text{C}_7$ ); 51.9 ( $\text{CH}_3$ ); 45.0 ( $\text{C}_{10}$ ); 43.9 ( $\text{C}_6$ ); 37.8 ( $\text{C}_3$ ); 32.8 ( $\text{C}_9$ ); 32.5 ( $\text{C}_5$ ); 19.8 ( $\text{C}_4$ ); 17.9 ( $\text{CH}_3$  del TIPS); 12.1 (CH del TIPS).

COSY, correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  y DEPT registrados.

IR (ATR) v: 2953 (i); 2930 (i); 2862 (i); 1736 (i, O=COR); 1641 (i, O=CN); 1463 (i); 1429 (i); 1353 (m); 1247 (i); 1191 (i); 1145 (i); 1102 (i); 1034 (i)  $\text{cm}^{-1}$ .

EM  $m/z$  (ESI+, MeOH): 406 ( $\text{MNa}^+$ ).

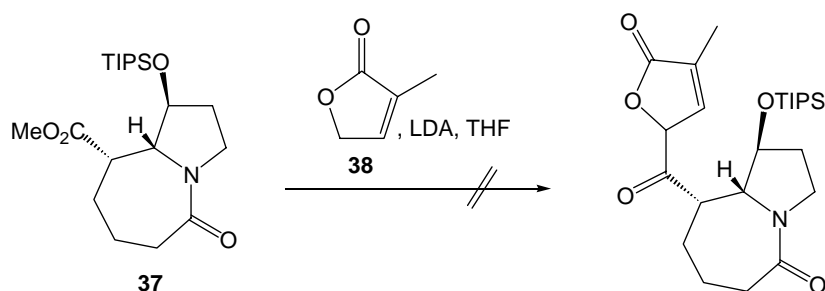
#### Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$ : C: 62.62%, H: 9.72%, N: 3.75%.

Experimental: C: 62.56%, H: 9.88%, N: 3.57%.

### 2.3. INTRODUCCIÓN DEL ANILLO DE LACTONA

#### 2.3.1. Intentos de adición del anillo de lactona al éster 37



a) En un matraz tubular tipo Schlenk de 5 ml de capacidad, previamente secado, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 4.5  $\mu\text{l}$  (0.05 mmol) de la lactona **38** en 1 ml de THF anhidro. Se enfría la mezcla a  $-78$   $^\circ\text{C}$  con un baño de nieve carbónica en acetona y, seguidamente, se añaden 26  $\mu\text{l}$  (0.05 mmol) de una disolución de LDA 2 M en THF (su forma comercial). Se deja evolucionar durante 30 min para asegurar que la formación del derivado litiado de la lactona ha tenido lugar. A continuación, se añade una disolución de 20 mg (0.05 mmol) del éster **37**



en 1 ml de THF anhidro. La evolución de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt). Al cabo de 2 h a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  no se observa la formación de ningún producto, de manera que se deja evolucionar la mezcla hasta temperatura ambiente. Tras una noche en agitación, tampoco se observa evolución.

**b)** Se vuelven a ensayar las mismas condiciones de reacción, pero en este caso, una vez finalizada la adición del éster, se calienta la mezcla de reacción a reflujo de THF durante 12 h.

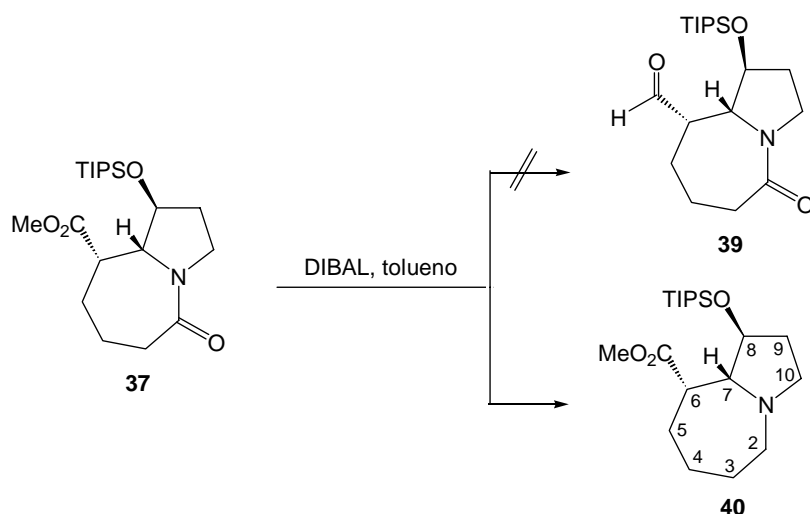
**c)** Se ensayan las mismas condiciones, pero a reflujo de tolueno, por un período de 12 h.

**d)** También se ensaya la adición de 1.0 equivalente de  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  a la disolución del éster, para intentar activarlo frente al ataque nucleofílico de la lactona. En este caso, una vez añadida la disolución del éster coordinado con dicho ácido de Lewis, sobre la disolución de lactona y LDA, se calienta también la mezcla a reflujo de THF durante 12 h.

En todos los casos, no se observa evolución de la reacción por capa fina. En todos los casos, una vez transcurrido el tiempo de reacción indicado, se añade 0.1 ml de una solución acuosa saturada en  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se separan las fases y se lava nuevamente la fase acuosa con AcOEt. Se reúnen todas las fases orgánicas y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y se registra un espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del crudo obtenido, observando siempre la presencia del éster de partida inalterado.

## 2.3.2. Intentos de reducción del éster 37 a aldehído

### 2.3.2.1. Intentos de reducción directa



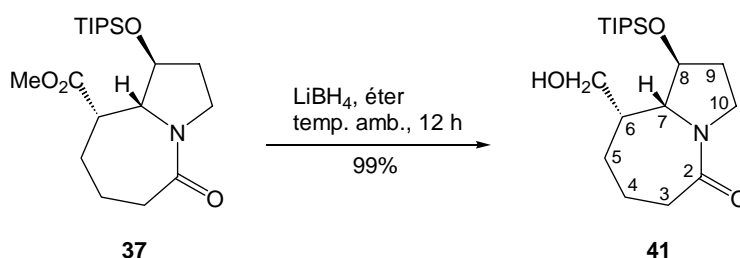
En un matraz tubular tipo Schlenk de 5 ml de capacidad, previamente secado, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 20 mg (0.05 mmol) del éster **37** en 2 ml de tolueno anhidro. Se añaden 208  $\mu$ l (0.20 mmol) de una disolución de DIBAL 1 M en THF y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. La evolución de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt/hexano 1/1). Trascurrido este tiempo, se añade  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  para destruir el exceso de hidruro que no ha reaccionado, hasta que no se observa efervescencia. A continuación, se filtran las sales formadas a través de *Celite*<sup>®</sup> y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt y hexano (1/1). Se obtiene una fracción de 5 mg (0.01 mmol, 7% de rendimiento) de un aceite ligeramente amarillento que se identifica como la amina **40**, y se recupera también una fracción de 10 mg (0.03 mmol, 50% de rendimiento) del éster de partida inalterado.

#### Datos espectroscópicos de **40**

**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 4.38 (da,  $J_{8,9} = 5.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_8$ ); 3.64 (s, 3H:  $\text{CH}_3$ ); 3.09 (m, 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 2.98 (m, 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 2.90 (dt,  $J_{6,5} = 7.0$  Hz,  $J_{6,7} = 3.9$  Hz, 1H:  $\text{H}_6$ ); 2.72 (dd,  $J_{7,6} = 3.9$  Hz,  $J_{7,8} = 1.6$ , 1H:  $\text{H}_7$ ); 2.64 (ddd,  $J_{2,2} = 12.0$  Hz,  $J_{2,3} = 8.6$  Hz,  $J_{2,3} = 5.6$  Hz, 1H:  $\text{H}_2$ ); 2.27 (ddd,  $J_{2,2} = 12.0$  Hz,  $J_{2,3} = 9.0$  Hz,  $J_{2,3} = 5.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_2$ ); 2.00-1.40 (absorción compleja, 8H:  $2\text{H}_3$ ,  $2\text{H}_4$ ,  $2\text{H}_5$ ,  $2\text{H}_9$ ); 1.03 (sa 21H: 3  $\text{CH}$ , 6  $\text{CH}_3$  del TIPS).

**<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 175.1 (C=O); 78.0 ( $\text{C}_8$ ); 75.7 ( $\text{C}_7$ ); 57.1/55.0 ( $\text{C}_2/\text{C}_{10}$ ); 51.2 ( $\text{CH}_3$ ); 46.5 ( $\text{C}_6$ ); 34.7 ( $\text{C}_3$ ); 30.0/29.5 ( $\text{C}_5/\text{C}_9$ ); 24.1 ( $\text{C}_4$ ); 18.0 ( $\text{CH}_3$  del TIPS); 12.2 (CH del TIPS).<sup>86</sup>

#### 2.3.2.2. Síntesis de (6*S*,7*R*,8*S*)-6-hidroximetil-8-(triisopropilsililoxi)-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, **41**



En un matraz de 250 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 2.3 g (5.9 mmol) del éster **37** en 100 ml de éter anhidro. Se añaden 12.0 ml

<sup>86</sup> El hecho que los carbonos  $\text{C}_7$  y  $\text{C}_{10}$  se hayan desplazado hacia campos más altos respecto la correspondiente amida hace pensar que en el momento de registrar el espectro de <sup>13</sup>C-RMN la amina se encontraba en su forma protonada.

(23.7 mmol) de  $\text{LiBH}_4$  2 M en THF y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. La evolución de la reacción se puede controlar por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt). Una vez finalizada, se añaden 10 ml de una solución acuosa saturada en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  para destruir el exceso de  $\text{LiBH}_4$  y se agita hasta que no se observa efervescencia. A continuación, se evapora el éter a presión reducida. Se disuelve este crudo en 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se separan las fases. Se lava nuevamente la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x100 ml), se reúnen todas las fases orgánicas y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y se obtiene un crudo, que se cromatografía en columna de gel de sílice, aplicando un gradiente desde una mezcla de AcOEt y hexano (1/1) hasta AcOEt 100%. Se obtienen 2.1 g (5.8 mmol, 99% de rendimiento) del alcohol **41** como un sólido blanco.

#### Datos físicos y espectroscópicos de **41**

p.f. 80-85 °C

$[\alpha]_D = +11$  (c 1.15,  $\text{CHCl}_3$ )

**$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 4.51 (m, 1H:  $\text{H}_8$ ); 3.74 (sa, 1H:  $\text{H}_7$ ); 3.69 (dt,  $J_{10,10} = 11.8$  Hz,  $J_{10,9} = 7.7$  Hz, 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 3.59 (dd,  $J_{1,1'} = 10.7$  Hz,  $J_{1,6} = 6.3$  Hz, 1H:  $\text{H}_{1'}$ ); 3.46 (dd,  $J_{1,1'} = 10.7$  Hz,  $J_{1,6} = 6.8$  Hz, 1H:  $\text{H}_{1'}$ ); 3.36 (ddd,  $J_{10,10} = 11.9$  Hz,  $J_{10,9} = 7.9$  Hz,  $J_{10,9} = 5.6$  Hz, 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 3.17 (sa, 1H: OH); 2.43 (m, 2H:  $2\text{H}_3$ ); 2.12 (m, 3H:  $\text{H}_5, \text{H}_6, \text{H}_9$ ); 1.65 (m, 4H:  $2\text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_9$ ); 1.02 (sa, 21H: 3 CH, 6  $\text{CH}_3$  del TIPS).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 174.6 (C=O); 78.6 ( $\text{C}_8$ ); 71.1 ( $\text{C}_7$ ); 60.3 ( $\text{C}_{1'}$ ); 46.0 ( $\text{C}_{10}$ ); 40.9 ( $\text{C}_6$ ); 38.6 ( $\text{C}_3$ ); 33.6 ( $\text{C}_9$ ); 33.0 ( $\text{C}_5$ ); 19.0 ( $\text{C}_4$ ); 18.5 ( $\text{CH}_3$  del TIPS); 12.6 (CH del TIPS).

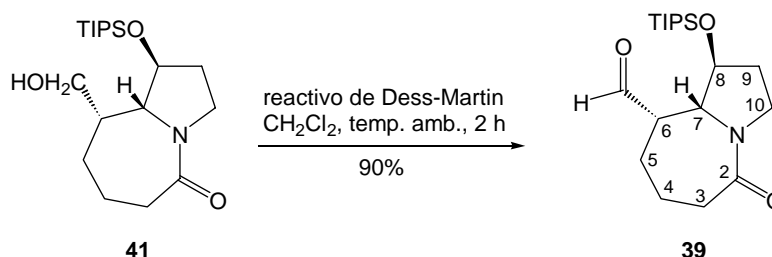
**COSY** y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  registrados.

**IR (ATR)**  $\nu$ : 3414 (ba, OH); 2940 (i); 2861 (i); 1617 (i, O=CN); 1462 (i); 1431 (i); 1354 (m); 1137 (m); 1159 (m); 1118 (i); 1031 (i)  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM**  $m/z$  (ESI+, MeOH): 378 ( $\text{MNa}^+$ , 100); 356 ( $\text{MH}^+$ , 10).

**EMAR**  $m/z$  ( $\text{IC}^+/\text{CH}_4$ ):    Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si}$ :    356.2622 ( $\text{MH}^+$ , 100)  
  Experimental:                                356.2613 ( $\text{MH}^+$ , 100)

### 2.3.2.3. Síntesis de (6S,7R,8S)-2-oxo-8-(triisopropilsililoxi)-1-azabicyclo[5.3.0]decan-6-carbaldehído, **39**



En un matraz de 250 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 1.8 g (5.0 mmol) del alcohol **41** en 90 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. A continuación, se añaden 11.4 ml de una disolución del reactivo de Dess-Martin en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 15% (en su forma comercial). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. La evolución de la reacción se puede controlar por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt). Transcurridas las 2 h, se lava la mezcla de reacción con una disolución de 17 g de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  en 90 ml de solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , con el fin de acabar de destruir los restos del reactivo de Dess-Martin. Una vez separadas las fases, se lava nuevamente la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x50 ml). Se reúnen todas las fases orgánicas y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt y hexano (1/1). Se obtienen 1.6 g (4.5 mmol, 90% de rendimiento) del aldehído **39** como un sólido blanco que epimeriza fácilmente (posición 6), de manera que debe hacerse reaccionar rápidamente.

El proceso de epimerización se puede minimizar hasta eliminar totalmente si la cromatografía se realiza rápidamente (reduciendo la exposición del aldehído a la sílice) y si se hace reaccionar también cuanto antes.

#### Datos espectroscópicos de **39**

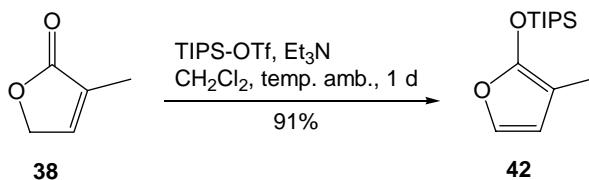
**$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 9.74 (s, 1H:  $\text{H}_1$ ); 4.60 (td,  $J_{8,9} = 6.6$  Hz,  $J_{8,7} = 5.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_8$ ); 3.91 (ddd,  $J_{10,10} = 11.8$  Hz,  $J_{10,9} = 8.2$  Hz,  $J_{10,9} = 4.5$  Hz, 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 3.71 (da,  $J_{7,8} = 5.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_7$ ); 3.36 (ddd,  $J_{10,10} = 11.8$  Hz,  $J_{10,9} = 8.8$  Hz,  $J_{10,9} = 7.0$  Hz, 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 2.83 (ta,  $J_{6,5} = 3.4$  Hz, 1H:  $\text{H}_6$ ); 2.55 (m, 3H:  $2\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 2.12 (m, 1H:  $\text{H}_9$ ); 1.80 (m, 4H:  $2\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_9$ ); 1.04 (sa, 21H: 3 CH, 6  $\text{CH}_3$  del TIPS).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 203.3 ( $\text{C}_1$ ); 173.7 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 77.8 ( $\text{C}_8$ ); 67.7 ( $\text{C}_7$ ); 50.8 ( $\text{C}_6$ ); 45.6 ( $\text{C}_{10}$ ); 38.2 ( $\text{C}_3$ ); 33.6 ( $\text{C}_9$ ); 31.4 ( $\text{C}_5$ ); 20.5 ( $\text{C}_4$ ); 18.5 ( $\text{CH}_3$  del TIPS); 12.7 ( $\text{CH}$  del TIPS).

**COSY** y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  registrados.

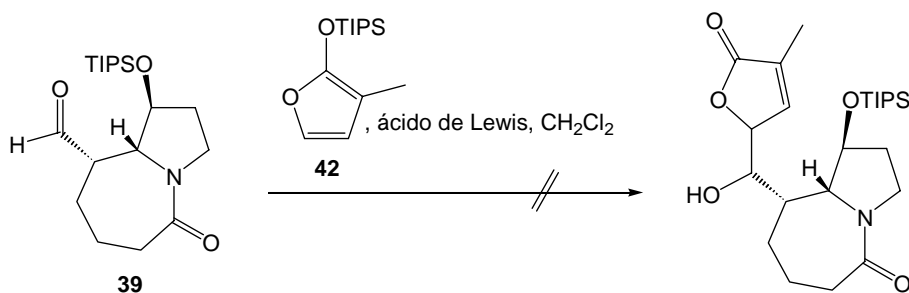
### 2.3.3. Intentos de adición del anillo de lactona al aldehído 39

#### 2.3.3.1. Síntesis de 2-(triisopropilsililoxi)-3-metilfurano, 42



En un matraz de fondo redondo tipo Schlenk de 50 ml de capacidad, previamente secado, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 0.4 ml (4.3 mmol) de la lactona **38** en 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Se enfría la mezcla a 0 °C con un baño de hielo, y a continuación se adicionan 0.7 ml (5.2 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  y 1.2 ml (4.5 mmol) de TIPS-OTf. Se deja evolucionar la mezcla hasta alcanzar temperatura ambiente y se mantiene en agitación durante 1 día. Seguidamente, se adicionan 20 ml de una mezcla de hexano y éter (1/1), para intentar precipitar las sales formadas durante la reacción. La mezcla resultante, de aspecto turbio, se filtra a través de *Celite*<sup>®</sup> y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene 1.0 g (3.9 mmol, 91% de rendimiento) del sililoxifurano **42**, como un aceite amarillento. <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.72 (d,  $J_{5,4} = 2.2$  Hz, 1H: H<sub>5</sub>); 6.08 (d,  $J_{4,5} = 2.2$  Hz, 1H: H<sub>4</sub>); 1.83 (s, 3H: CH<sub>3</sub>); 1.22 (m, 3H: 3CH del TIPS); 1.08 (s), 1.06 (s) (total, 18H: 6CH<sub>3</sub> del TIPS).

#### 2.3.3.2. Intentos de adición de 42 sobre al aldehído 39

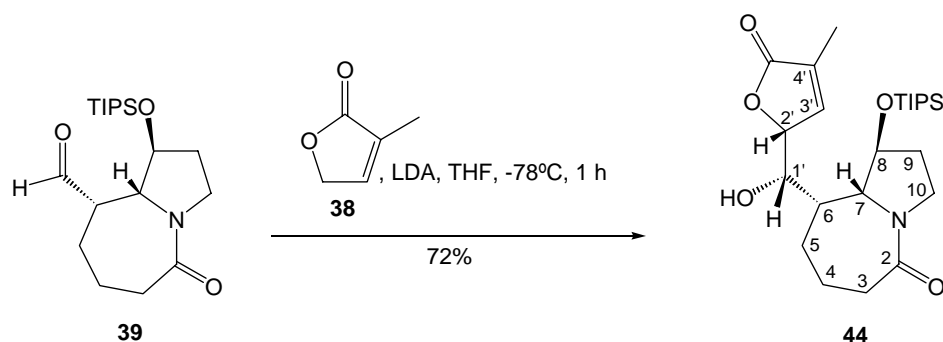


En un matraz tubular tipo Schlenk de 5 ml de capacidad, previamente secado, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 15 mg (0.04 mmol) del aldehído **39** en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Se enfría la mezcla a -78 °C con un baño de nieve carbónica en acetona y, a continuación, se añade una disolución de 16 mg (0.06 mmol) del sililoxifurano **42** en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Seguidamente, se añade 1.0 equivalente de ácido de Lewis, manteniendo la temperatura de la mezcla a -78 °C.<sup>87</sup> El control de la reacción se lleva a cabo a través de cromatografía en capa fina

<sup>87</sup> Los dos ácidos ensayados son  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (5  $\mu\text{l}$ , 0.04 mmol) y TIPS-OTf (11  $\mu\text{l}$ , 0.04 mmol).

(eluyente: AcOEt). Al no observarse evolución al cabo de 2 h a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se lleva la mezcla hasta temperatura ambiente y se realizan adiciones de 1.0 equivalente de ácido cada hora, durante 4 h. Transcurrido este tiempo, se detiene la reacción, lavando la mezcla con una solución acuosa saturada en  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se separa la fase orgánica, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El análisis de  $^1\text{H}$ -RMN de los crudos nos indica que únicamente se recupera el aldehído de partida **39**, junto con una pequeña proporción de un epímero (seguramente en la posición 6) y la lactona en su forma desprotegida, **38**, sin observarse en ningún caso indicio alguno de la formación del esqueleto deseado.

### 2.3.3.3. Síntesis de (6*S*,7*R*,8*S*)-6-((1*S*)-hidroxi-[(2*R*)-4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il]metil}-8-(trisisopropilsililoxi)-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, **44**



En un matraz de fondo redondo tipo Schlenk de 50 ml de capacidad, previamente secado, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 183  $\mu\text{l}$  (2.1 mmol) de 3-metil-2(5*H*)furanona, **38**, en 25 ml de THF anhidro. Se enfría la mezcla a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  con un baño de nieve carbónica en acetona y, seguidamente, se añade 1.0 ml (2.1 mmol) de LDA 2 M en THF (su forma comercial). Se deja evolucionar durante unos 5 min para asegurar que la formación del derivado litiado de la furanona ha tenido lugar. A continuación, se añade una disolución de 750 mg (2.1 mmol) del aldehído **39** en 10 ml de THF anhidro y se agita la mezcla durante 1 h a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La evolución de la reacción se puede controlar por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt). Una vez consumido el aldehído, se añaden 10 ml de una solución acuosa saturada en  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se separan las fases y se lava nuevamente la fase acuosa con AcOEt (2x20 ml). Se reúnen todas las fases orgánicas y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice, aplicando un gradiente desde una mezcla de AcOEt y hexano (1/1) hasta AcOEt 100%. Se obtienen 683 mg (1.5 mmol, 72% de rendimiento) del producto **44** como un sólido blanco.

Si se lleva a cabo esta reacción con el aldehído **39** puro, se aísla únicamente el diastereoisómero **44**, cuya estereoquímica ha sido determinada como la mostrada en el esquema, mediante el análisis de rayos X del correspondiente derivado desililado.



2H<sub>3</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>9</sub>); 2.06 (d, J<sub>OH,1'</sub> = 8.5 Hz, 1H: OH); 1.92 (t, J<sub>Me,3'</sub> = J<sub>Me,2'</sub> = 1.6 Hz, 3H: CH<sub>3</sub>); 1.63 (m, 5H: 2H<sub>4</sub>, 2H<sub>5</sub>, H<sub>9</sub>); 1.02 (sa, 21H: 3 CH, 6 CH<sub>3</sub> del TIPS).

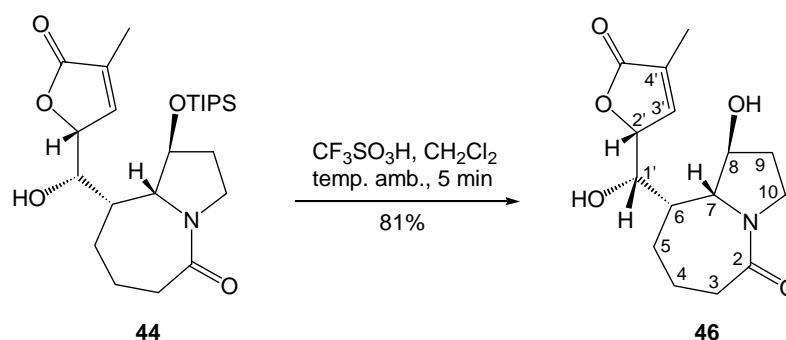
<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 174.8 (C=O); 173.7 (C=O); 147.3 (C<sub>3'</sub>); 131.1 (C<sub>4'</sub>); 81.8 (C<sub>2'</sub>); 79.2 (C<sub>8</sub>); 73.0 (C<sub>7</sub>); 67.9 (C<sub>1'</sub>); 46.4 (C<sub>10</sub>); 42.3 (C<sub>6</sub>); 38.3 (C<sub>3</sub>); 33.3/32.5 (C<sub>5</sub>/C<sub>9</sub>); 19.0 (C<sub>4</sub>); 17.9 (CH<sub>3</sub> del TIPS); 12.0 (CH del TIPS); 10.9 (CH<sub>3</sub>).

COSY y correlación <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C registrados.

IR (ATR) ν: 3372 (ba, OH); 2935 (i); 2861 (i); 1759 (i, O=COR); 1611 (i, O=CN); 1456 (i); 1380 (m); 1306 (m); 1188 (m); 1092 (i); 1029 (i) cm<sup>-1</sup>.

## 2.4. INTENTOS DE CICLACIÓN RADICALARIA

### 2.4.1. Síntesis de (6*S*,7*R*,8*S*)-8-hidroxi-6-{(1*S*)-hidroxi-[(2*R*)-4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il]metil}-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, **46**



En un matraz de 10 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 95 mg (0.21 mmol) del alcohol **44** en 4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. A continuación, se añaden 75 μl (0.82 mmol) de ácido triflico y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 min. Se puede controlar la evolución de la reacción por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt/MeOH 9/1). Trascurridos los 5 min, se evapora parte del CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a presión reducida para reducir el volumen de la mezcla y se cromatografía directamente en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente AcOEt. Es importante no evaporar el crudo a sequedad antes de iniciar la cromatografía, porque en este caso precipitan sales que son difíciles de redissolver. Tras esta purificación, se obtienen 50 mg (0.17 mmol, 81% de rendimiento) del diol **46** como un sólido blanco.



Datos físicos y espectroscópicos de **46**

p.f. 195-198 °C

 $[\alpha]_D = +17$  (c 1.45, MeOH)

**$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ :** 7.33 (q,  $J_{3',2'} = J_{3',\text{Me}} = 1.7$  Hz, 1H:  $\text{H}_{3'}$ ); 5.14 (m, 1H:  $\text{H}_2$ ); 4.76 (ddd,  $J_{8,9} = 6.3$  Hz,  $J_{8,9} = 5.6$  Hz,  $J_{8,7} = 3.4$  Hz, 1H:  $\text{H}_8$ ); 4.03 (dd,  $J_{1',6} = 10.4$  Hz,  $J_{1',2'} = 3.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_{1'}$ ); 3.87 (da,  $J_{7,8} = 3.4$  Hz, 1H:  $\text{H}_7$ ); 3.82 (m, 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 3.42 (m, 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 2.62 (m, 2H:  $2\text{H}_3$ ); 2.37 (m, 1H:  $\text{H}_9$ ); 2.20 (m, 2H:  $\text{H}_5, \text{H}_6$ ); 1.94 (t,  $J_{\text{Me},3'} = J_{\text{Me},2'} = 1.7$  Hz, 3H:  $\text{CH}_3$ ); 1.75 (m, 4H:  $2\text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_9$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ :** 177.0 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 147.9 ( $\text{C}_{3'}$ ); 133.9 ( $\text{C}_4$ ); 85.0 ( $\text{C}_2$ ); 79.3 ( $\text{C}_8$ ); 73.8 ( $\text{C}_7$ ); 69.6 ( $\text{C}_{1'}$ ); 48.1 ( $\text{C}_{10}$ ); 43.0 ( $\text{C}_6$ ); 39.5 ( $\text{C}_3$ ); 34.3/33.8 ( $\text{C}_5/\text{C}_9$ ); 20.5 ( $\text{C}_4$ ); 11.6 ( $\text{CH}_3$ ).

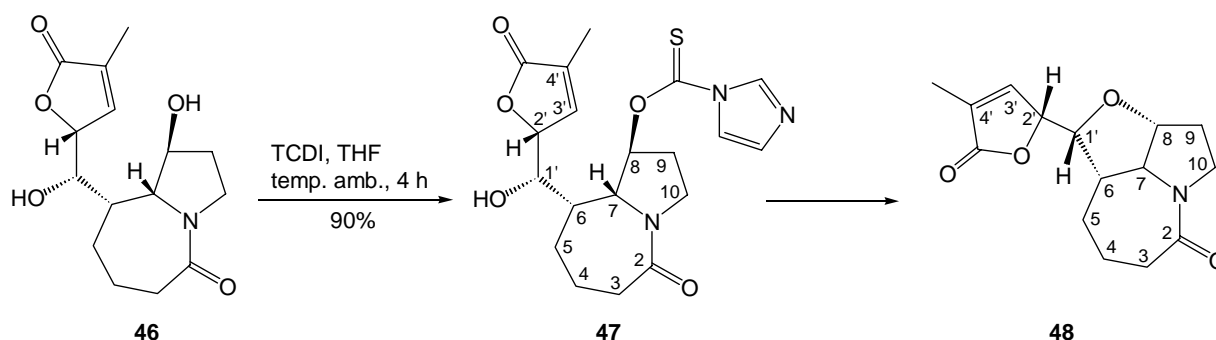
COSY y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  registrados.

**IR (ATR)  $\nu$ :** 3358 (ba, OH); 2970 (m); 2882 (m); 1757 (i,  $\text{O}=\text{COR}$ ); 1597 (i,  $\text{O}=\text{CN}$ ); 1456 (i); 1326 (m); 1287 (m); 1193 (m); 1090 (m); 1047 (i), 982 (i)  $\text{cm}^{-1}$ .

EM  $m/z$  (ESI+, MeOH): 318 ( $\text{MNa}^+$ ).

**EMAR  $m/z$  ( $\text{IC}^+/\text{CH}_4$ ):** Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ : 296.1498 ( $\text{MH}^+$ , 100)  
Experimental: 296.1505 ( $\text{MH}^+$ , 100)

#### 2.4.2. Síntesis de (6S,7R,8S)-6-{(1S)-hidroxi-[(2R)-4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il]metil}-8-imidazoliltiocarboniloxi-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, **47**



En un matraz de 5 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 30 mg (0.10 mmol) del diol **46** en 1 ml de THF anhidro. Seguidamente, se añade una disolución de 72 mg (0.40 mmol) de TCDI en 1 ml de THF anhidro y se agita la mezcla a temperatura

ambiente durante 4 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente AcOEt. Se obtienen 37 mg (0.09 mmol, 90% de rendimiento) del derivado **47** como un aceite ligeramente amarillento. **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 8.35 (s, 1H: H<sub>im</sub>); 7.60 (t, J = 1.4 Hz, 1H: H<sub>im</sub>); 7.07 (q, J<sub>3',2'</sub> = J<sub>3',Me</sub> = 1.5 Hz, 1H: H<sub>3'</sub>); 7.03 (dd, J = 1.6 Hz, J' = 0.7 Hz, 1H: H<sub>im</sub>); 6.07 (da, J<sub>8,9</sub> = 6.3 Hz, 1H: H<sub>8</sub>); 5.25 (sa, 1H: OH); 4.98 (m, 1H: H<sub>2</sub>); 4.21 (dd, J<sub>1',6</sub> = 10.6 Hz, J<sub>1',2'</sub> = 3.0 Hz, 1H: H<sub>1'</sub>); 4.16 (sa, 1H: H<sub>7</sub>); 3.75 (m, 2H: 2H<sub>10</sub>); 2.85 (m, 1H: H<sub>9</sub>); 2.58 (m, 3H: 2H<sub>3</sub>, H<sub>6</sub>); 2.10 (m, 2H); 1.95 (t, J<sub>Me,3'</sub> = J<sub>Me,2'</sub> = 1.5 Hz, 3H: CH<sub>3</sub>); 1.75 (m, 3H).

El producto **47** no es estable, ya que cicla de forma espontánea obteniéndose el éter **48** como un aceite amarillento.

#### Datos físicos y espectroscópicos de **48**

$[\alpha]_D = +34$  (c 1.15, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.06 (q, J<sub>3',2'</sub> = J<sub>3',Me</sub> = 1.8 Hz, 1H: H<sub>3'</sub>); 4.87 (m, 2H: H<sub>2'</sub>, H<sub>8</sub>); 4.35 (dd, J<sub>1',6</sub> = 7.2 Hz, J<sub>1',2'</sub> = 5.0 Hz, 1H: H<sub>1'</sub>); 3.81 (ddd, J<sub>10,10</sub> = 11.1 Hz, J<sub>10,9</sub> = 8.8 Hz, J<sub>10,9</sub> = 1.8 Hz, 1H: H<sub>10</sub>); 3.64 (t, J<sub>7,8</sub> = J<sub>7,6</sub> = 5.6 Hz, 1H: H<sub>7</sub>); 3.32 (td, J<sub>10,10</sub> = J<sub>10,9</sub> = 11.1 Hz, J<sub>10,9</sub> = 6.6 Hz, 1H: H<sub>10</sub>); 2.42 (m, 2H: 2H<sub>3</sub>); 2.08 (m, 2H: H<sub>6</sub>, H<sub>9</sub>); 1.92 (t, J<sub>Me,3'</sub> = J<sub>Me,2'</sub> = 1.8 Hz, 3H: CH<sub>3</sub>); 1.80 (m, 3H: H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>9</sub>); 1.45 (m, 2H: H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>).

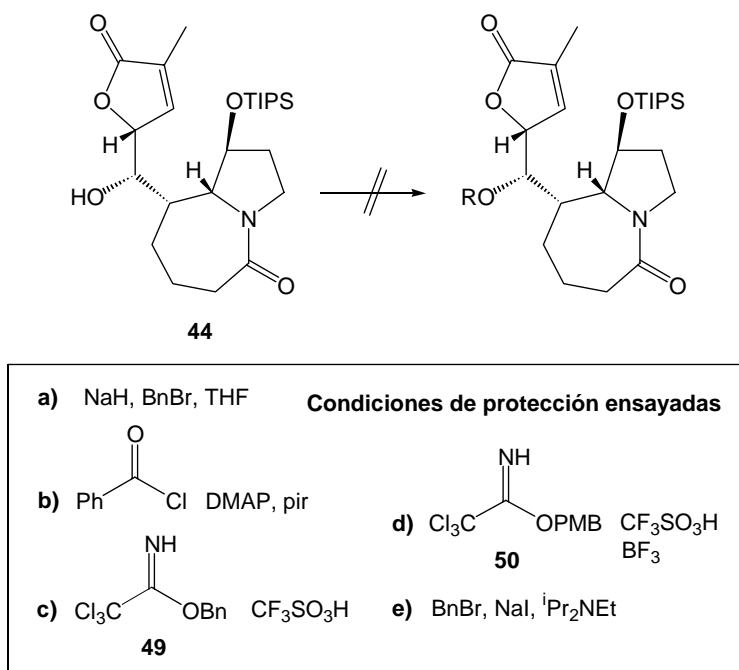
**<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 174.3 (C=O); 171.5 (C=O); 146.5 (C<sub>3'</sub>); 132.1 (C<sub>4'</sub>); 87.1 (C<sub>7</sub>); 86.1, 83.1 (C<sub>2'</sub>, C<sub>8</sub>); 65.9 (C<sub>1'</sub>); 44.7 (C<sub>10</sub>); 43.7 (C<sub>6</sub>); 34.2 (C<sub>3</sub>); 30.7 (C<sub>9</sub>); 27.8/19.9 (C<sub>4</sub>/C<sub>5</sub>); 11.3 (CH<sub>3</sub>).

**COSY** y correlación **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** registrados.

**EM** *m/z* (ESI+, MeOH): 300 (MNa<sup>+</sup>, 100).

**EMAR** *m/z* (IC<sup>+</sup>/CH<sub>4</sub>):    Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>:    278.1392 (MH<sup>+</sup>, 100)  
  Experimental:                            278.1388 (MH<sup>+</sup>, 100)

## 2.4.3. Intentos de protección del alcohol 44



**a)** En un matraz de 5 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una suspensión de 2 mg (44  $\mu$ mol) de NaH en 1 ml de THF anhidro. Se enfría la mezcla a 0 °C con un baño de hielo y, seguidamente, se añade una disolución de 20 mg (44  $\mu$ mol) del alcohol **44** en 1 ml de THF anhidro. Tras agitar esta mezcla durante 10 min, se añaden 7  $\mu$ l (59  $\mu$ mol) de BnBr y una disolución de 8 mg (22  $\mu$ mol) de Bu<sub>4</sub>NI en 0.5 ml de THF anhidro. Se mantiene la mezcla a 0 °C durante 1 h, controlando la evolución por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt/MeOH 9/1). A continuación, se lava la mezcla con una solución acuosa saturada en NH<sub>4</sub>Cl, se separa la fase orgánica, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El análisis de <sup>1</sup>H-RMN del crudo obtenido indica que ha tenido lugar una reacción retroaldólica, ya que se recupera la lactona **38** y una mezcla de epímeros del aldehído **39**.

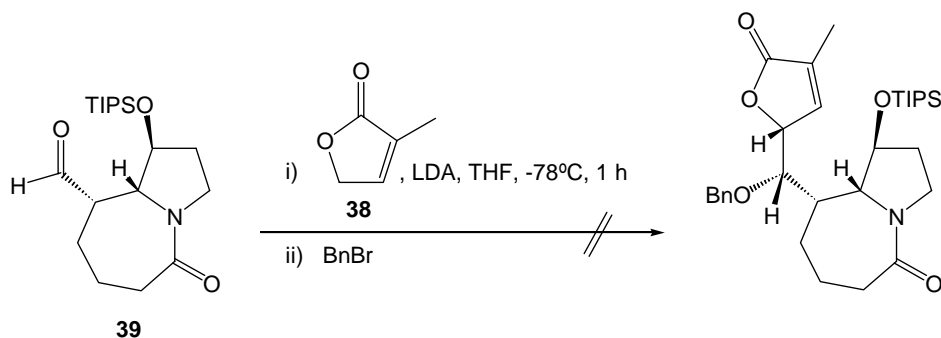
**b)** En un matraz de 5 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 20 mg (44  $\mu$ mol) del alcohol **44** en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. Seguidamente, se añade una disolución de 3 mg (22  $\mu$ mol) de DMAP en 0.5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro, se añaden también 9  $\mu$ l (110  $\mu$ mol) de piridina y 6  $\mu$ l (53  $\mu$ mol) de cloruro de benzoilo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. A continuación, se lava con una solución acuosa saturada en NaHCO<sub>3</sub>, se separa la fase orgánica, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El análisis de <sup>1</sup>H-RMN del crudo obtenido indica que se mantiene el alcohol de partida inalterado.

c) En un matraz de 5 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 20 mg (44  $\mu\text{mol}$ ) del alcohol **44** en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. A continuación, se añaden 16  $\mu\text{l}$  (88  $\mu\text{mol}$ ) de tricloroacetimidato de bencilo, **49**, y 50  $\mu\text{l}$  (9  $\mu\text{mol}$ ) de una solución preparada previamente de 0.1 ml de ácido trifílico en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Al no observar evolución de la reacción por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt/MeOH 9/1), se van añadiendo progresivamente diferentes cantidades de tricloroacetimidato de bencilo y también de ácido trifílico, hasta llegar a añadir 20 eq del primero y 1.0 eq del ácido. Tras agitar la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente, se lava con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se separa la fase orgánica, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El análisis de  $^1\text{H}$ -RMN del crudo obtenido nos indica que nuevamente se conserva el alcohol de partida inalterado.

d) En un matraz de 5 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 20 mg (44  $\mu\text{mol}$ ) del alcohol **44** en 1 ml de éter anhidro. A continuación, se añade una disolución de 13 mg (44  $\mu\text{mol}$ ) de tricloroacetimidato de *p*-metoxibencilo, **50**, en 1 ml de éter anhidro, y 50  $\mu\text{l}$  (9  $\mu\text{mol}$ ) de una solución preparada previamente de 0.1 ml de ácido trifílico en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Al no observar evolución de la reacción por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt/MeOH 9/1), se van añadiendo progresivamente diferentes cantidades de tricloroacetimidato de *p*-metoxibencilo y también de ácido trifílico, hasta llegar a añadir 10 eq del primero y 1.0 eq del ácido. Tras agitar la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente, se lava con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se separa la fase orgánica, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El análisis de  $^1\text{H}$ -RMN del crudo obtenido nos indica que nuevamente se conserva el alcohol de partida inalterado.

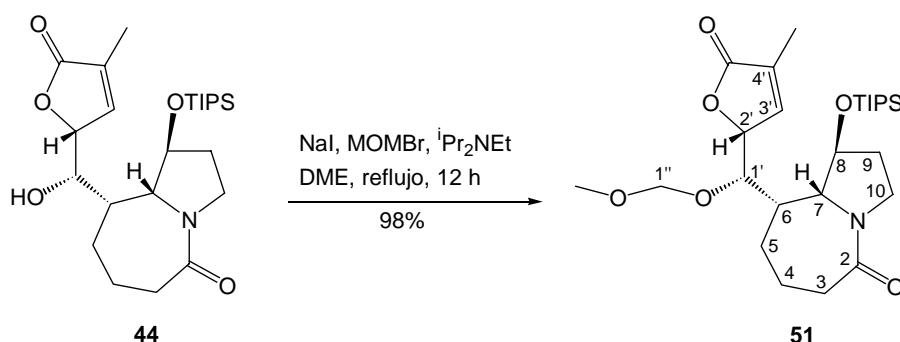
Se reproducen nuevamente estas condiciones, pero usando como ácido  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en lugar de trifílico, pero el resultado obtenido sigue siendo el mismo.

e) En un matraz de dos bocas de 5 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 27 mg (176  $\mu\text{mol}$ ) de NaI en 1 ml de DME anhidro. A continuación, se añaden 26  $\mu\text{l}$  (220  $\mu\text{mol}$ ) de BnBr e inmediatamente se observa la formación de un sólido blanco (NaBr), que nos indica que se ha conseguido la generación de  $\text{BnI}$  *in situ*. Seguidamente, se añaden 43  $\mu\text{l}$  (242  $\mu\text{mol}$ ) de  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  y una disolución de 20 mg (44  $\mu\text{mol}$ ) del alcohol **44** en 1 ml de DME anhidro. Se calienta la mezcla a temperatura de reflujo y se controla su evolución por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt/MeOH 9/1). Transcurrida la noche, se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se separa la fase orgánica, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora nuevamente el disolvente a presión reducida. El análisis por  $^1\text{H}$ -RMN del crudo obtenido nos indica otra vez que la protección deseada no ha tenido lugar.



En un matraz tubular tipo Schlenk de 5 ml de capacidad, previamente secado, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 5  $\mu$ l (58  $\mu$ mol) de 3-metil-2(5*H*)furanona, **38**, en 1 ml de THF anhidro. Se enfría la mezcla a -78 °C con un baño de nieve carbónica en acetona y, seguidamente, se añaden 29  $\mu$ l (58  $\mu$ mol) de LDA 2 M en THF (su forma comercial). Se deja evolucionar durante unos 5 min para asegurar que la formación del derivado litiado de la furanona ha tenido lugar. A continuación, se añade una disolución de 20 mg (58  $\mu$ mol) del aldehído **39** en 1 ml de THF anhidro y se agita la mezcla durante 1 h a -78 °C. La evolución de la reacción se puede controlar por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt). Una vez consumido el aldehído, se añaden 15  $\mu$ l (116  $\mu$ mol) de BnBr para intentar atrapar el alcóxido y conseguir así la protección del alcohol *in situ*. Se deja evolucionar la mezcla hasta alcanzar temperatura ambiente y se agita durante 12 h más. A continuación, se lava con una solución acuosa saturada en NaHCO<sub>3</sub>, se separa la fase orgánica, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se analiza por <sup>1</sup>H-RMN y nuevamente comprobamos que la protección deseada no ha tenido lugar, ya que aislamos el alcohol **44**.

#### 2.4.4. Síntesis de (6*S*,7*R*,8*S*)-6-{(1*S*)-metoximetoxi-[(2*R*)-4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il]metil}-8-triisopropilsililoxi-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, **51**



En un matraz de dos bocas de 10 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 135 mg (0.90 mmol) de NaI en 2 ml de DME anhidro. A continuación, se añaden 90  $\mu$ l (1.10 mmol) de MOMBr e inmediatamente se observa

la formación de un sólido blanco (NaBr), que nos indica que se ha conseguido la generación de MOMI *in situ*. Seguidamente, se añaden 215  $\mu\text{l}$  (1.23 mmol) de  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  y una disolución de 100 mg (0.22 mmol) del alcohol **44** en 3 ml de DME. Se calienta la mezcla a temperatura de reflujo y se controla su evolución por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt/MeOH 9/1). Transcurrida la noche, se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava con una disolución acuosa saturada en  $\text{NaHCO}_3$ . Se separa la fase orgánica y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Se evapora nuevamente el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente AcOEt. Se obtienen 108 mg (0.22 mmol, 98% de rendimiento) del producto **51** como un aceite ligeramente amarillento.

Datos físicos y espectroscópicos de **51**

$[\alpha]_D = +58$  (c 2.85,  $\text{CHCl}_3$ )

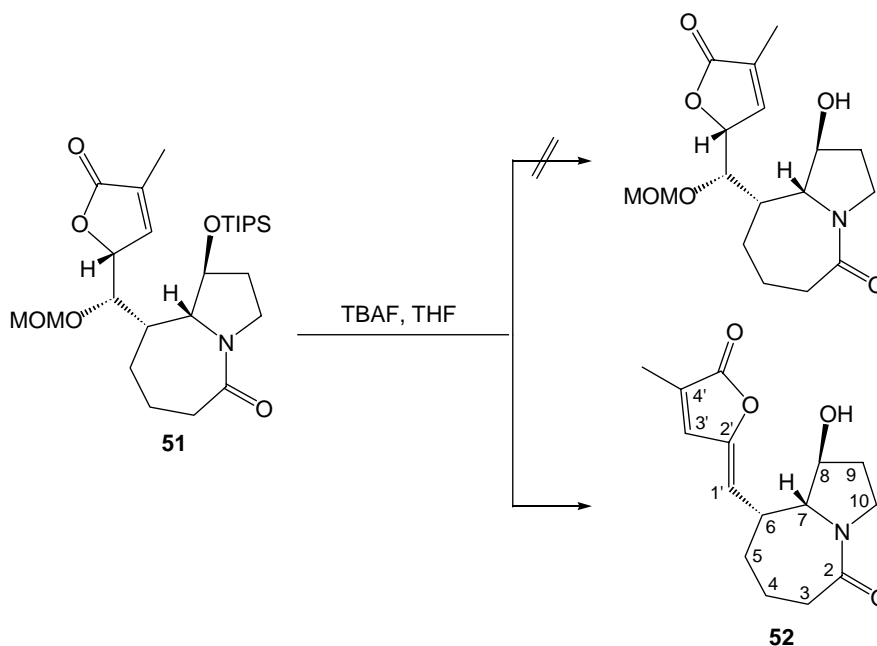
$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.99 (q,  $J_{3',2'} = J_{3',\text{Me}} = 2.0$  Hz, 1H:  $\text{H}_{3'}$ ); 5.03 (sext,  $J_{2',3'} = J_{2',\text{Me}} = J_{2',1'} = 2.0$  Hz, 1H:  $\text{H}_{2'}$ ); 4.91 (td,  $J_{8,9} = 7.0$  Hz,  $J_{8,7} = 5.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_8$ ); 4.52 (s, 2H:  $\text{OCH}_2$ ); 3.99 (dd,  $J_{1',6} = 9.5$  Hz,  $J_{1',2'} = 2.0$  Hz, 1H:  $\text{H}_{1'}$ ); 3.92 (ddd,  $J_{10,10} = 11.8$  Hz,  $J_{10,9} = 8.8$  Hz,  $J_{10,9} = 3.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 3.22 (s, 3H:  $\text{OCH}_3$ ); 3.15 (m 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 2.55 (m, 2H:  $2\text{H}_3$ ); 2.30 (da,  $J_{6,1'} = 9.5$  Hz, 1H:  $\text{H}_6$ ); 2.10 (m, 2H:  $\text{H}_9, \text{H}_5$ ); 1.92 (t,  $J_{\text{Me},3'} = J_{\text{Me},2'} = 2.0$  Hz, 3H:  $\text{CH}_3$ ); 1.65 (m, 4H:  $2\text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_9$ ); 1.03 (sa, 21H: 3 CH, 6  $\text{CH}_3$  del TIPS).

$^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173.9 (C=O); 144.1 ( $\text{C}_3$ ); 132.9 ( $\text{C}_4$ ); 99.4 ( $\text{OCH}_2$ ); 82.4 ( $\text{C}_2$ ); 77.7 ( $\text{C}_8$ ); 77.4 ( $\text{C}_1$ ); 71.4 ( $\text{C}_7$ ); 56.8 ( $\text{OCH}_3$ ); 46.0 ( $\text{C}_{10}$ ); 39.0 ( $\text{C}_6$ ); 38.4 ( $\text{C}_3$ ); 33.8/33.3 ( $\text{C}_5/\text{C}_9$ ); 19.0 ( $\text{C}_4$ ); 18.4 ( $\text{CH}_3$  del TIPS); 12.6 (CH del TIPS); 11.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**COSY** y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  registrados.

**IR (ATR)**  $\nu$ : 2936 (i); 2863 (i); 1759 (i, O=COR); 1637 (i, O=CN); 1460 (i); 1422 (i); 1344 (m); 1158 (i); 1060 (i)  $\text{cm}^{-1}$ .

**EMAR**  $m/z$  ( $\text{IC}^+/\text{CH}_4$ ): Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{NO}_6\text{Si}$ : 496.3094 ( $\text{MH}^+$ , 100)  
Experimental: 496.3088 ( $\text{MH}^+$ , 100)

2.4.5. Intentos de desililación en **51**

En un matraz de 2 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 45 mg (0.09 mmol) del compuesto **51** en 1 ml de THF anhidro. Se enfría la disolución a 0 °C con un baño de hielo y se añaden 87  $\mu$ l (0.09 mmol) de TBAF 1 M en THF. Se agita la mezcla durante 45 min a 0 °C, siguiendo la evolución de la reacción por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt/MeOH 9/1). Pasado este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente AcOEt. Se obtienen 16 mg (0.06 mmol, 65% de rendimiento) de un sólido blanco, que se identifica como (6*S*,7*R*,8*S*)-8-hidroxi-6-(4-metil-5-oxo-5H-furan-2-ilidenmetil)-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, **52**.

Datos físicos y espectroscópicos de **52**

p.f. 180-184 °C

$[\alpha]_D = -71$  (*c* 1.15, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.00 (c,  $J_{3',Me} = 1.3$  Hz, 1H: H<sub>3'</sub>); 5.13 (d,  $J_{1',6} = 10.0$  Hz, 1H: H<sub>1'</sub>); 4.14 (td,  $J_{8,9} = 5.7$  Hz,  $J_{8,7} = 4.1$  Hz, 1H: H<sub>8</sub>); 4.16 (da,  $J_{7,8} = 4.1$  Hz, 1H: H<sub>7</sub>); 3.80 (m, 1H: H<sub>10</sub>); 3.42 (da,  $J_{6,1'} = 10.0$  Hz, 1H: H<sub>6</sub>); 3.33 (dt,  $J_{10,10} = 12.0$  Hz,  $J_{10,9} = 7.5$  Hz, 1H: H<sub>10</sub>); 2.55 (m, 2H: 2H<sub>3</sub>); 1.99 (d,  $J_{Me,3'} = 1.3$  Hz, 3H: CH<sub>3</sub>); 1.82 (m, 6H: 2H<sub>4</sub>, 2H<sub>5</sub>, 2H<sub>9</sub>).

Experimentos n.O.e.: La irradiación del protón H<sub>1'</sub> muestra efecto n.O.e. sobre el protón H<sub>3'</sub> y viceversa.

$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 174.7 (C=O); 171.3 (C=O); 149.9 ( $\text{C}_2$ ); 138.1 ( $\text{C}_3$ ); 131.0 ( $\text{C}_4$ ); 111.0 ( $\text{C}_1$ ); 77.3 ( $\text{C}_8$ ); 69.8 ( $\text{C}_7$ ); 45.7 ( $\text{C}_{10}$ ); 38.4 ( $\text{C}_3$ ); 37.0 ( $\text{C}_6$ ); 36.4/32.3 ( $\text{C}_5/\text{C}_9$ ); 19.1 ( $\text{C}_4$ ), 11.1 ( $\text{CH}_3$ ).

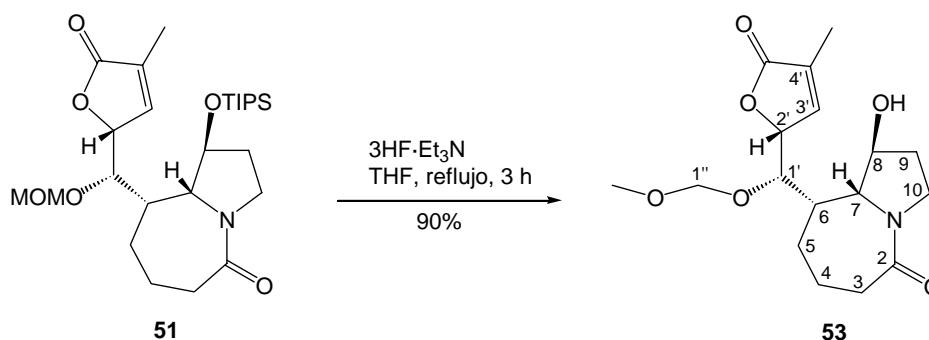
COSY y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  registrados.

IR (ATR)  $\nu$ : 3246 (ba, OH); 2855 (m); 2364 (m); 2331 (m); 1759 (i, O=COR); 1592 (i, O=CN); 1462 (i); 1433 (i); 1320 (m); 1254 (m); 1181 (m); 1151 (m); 1046 (i)  $\text{cm}^{-1}$ .

EM  $m/z$  (ESI+, MeOH): 300 ( $\text{MNa}^+$ , 100).

EMAR  $m/z$  ( $\text{IC}^+/\text{CH}_4$ ): Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ : 278.1392 ( $\text{MH}^+$ , 100)  
Experimental: 278.1388 ( $\text{MH}^+$ , 100)

#### 2.4.6. Síntesis de (6S,7R,8S)-8-hidroxi-6-{(1S)-metoximetoxi-[(2R)-4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il]metil}-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, **53**



En un matraz de dos bocas de 10 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 108 mg (0.22 mmol) del sustrato **51** en 5 ml de THF anhidro. Se añaden 720  $\mu\text{l}$  (4.40 mmol) de  $3\text{HF}\cdot\text{Et}_3\text{N}$  y se calienta la mezcla a reflujo durante 3 h. La evolución de la reacción se controla por cromatografía en capa fina (eluyente  $\text{AcOEt}/\text{MeOH}$  9/1). Una vez finalizada, se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se separa la fase orgánica y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Se evapora nuevamente el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente  $\text{AcOEt}$ . Se obtienen 67 mg (0.20 mmol, 90% de rendimiento) del alcohol **53** como un sólido blanco.



Datos físicos y espectroscópicos de **53**

p.f. 134-137 °C

 $[\alpha]_D = +36$  (c 1.40, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7.07 (q,  $J_{3',2'} = J_{3',Me} = 2.1$  Hz, 1H: H<sub>3</sub>); 5.11 (sext,  $J_{2',3'} = J_{2',1'} = J_{2',Me} = 2.1$  Hz, 1H: H<sub>2</sub>); 4.78 (td,  $J_{8,9} = 7.7$  Hz,  $J_{8,7} = 6.1$  Hz, 1H: H<sub>8</sub>); 4.60 (d,  $J_{1'',1''} = 6.5$  Hz, 1H: H<sub>1''</sub>); 4.53 (d,  $J_{1',1''} = 6.5$  Hz, 1H: H<sub>1'</sub>); 3.94 (ddd,  $J_{10,10} = 11.4$  Hz,  $J_{10,9} = 8.9$  Hz,  $J_{10,9} = 2.5$  Hz, 1H: H<sub>10</sub>); 3.94 (dd,  $J_{1',6} = 7.9$  Hz,  $J_{1',2'} = 2.1$  Hz, 1H: H<sub>1'</sub>); 3.62 (da,  $J_{7,8} = 6.1$  Hz, 1H: H<sub>7</sub>); 3.30 (s, 3H: OCH<sub>3</sub>); 3.14 (td,  $J_{10,10} = J_{10,9} = 11.4$  Hz,  $J_{10,9} = 6.6$  Hz, 1H: H<sub>10</sub>); 2.50 (m, 2H: 2H<sub>3</sub>); 2.15 (m, 2H: H<sub>6</sub>, H<sub>9</sub>); 1.94 (t,  $J_{Me,3'} = J_{Me,2'} = 2.1$  Hz, 3H: CH<sub>3</sub>); 1.70 (m, 5H: 2H<sub>4</sub>, 2H<sub>5</sub>, H<sub>9</sub>).

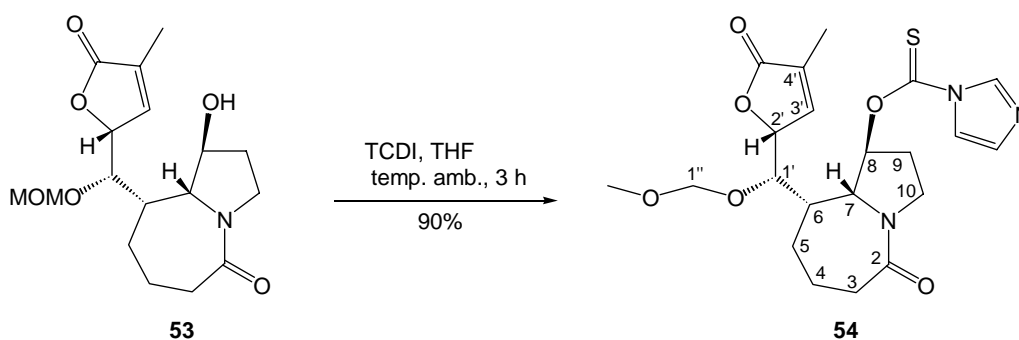
**<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 174.3 (C=O); 173.8 (C=O); 144.7 (C<sub>3</sub>); 132.7 (C<sub>4</sub>); 98.6 (OCH<sub>2</sub>); 82.9 (C<sub>2</sub>); 78.1 (C<sub>1'</sub>); 76.2 (C<sub>8</sub>); 69.3 (C<sub>7</sub>); 56.7 (OCH<sub>3</sub>); 45.8 (C<sub>10</sub>); 38.2 (C<sub>3</sub>); 37.0 (C<sub>6</sub>); 33.9 (C<sub>5</sub>); 32.7 (C<sub>9</sub>); 19.0 (C<sub>4</sub>), 11.2 (CH<sub>3</sub>).

COSY y correlación <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C registrados.

**IR (ATR)** v: 3367 (ba, OH); 2944 (m); 2906 (m); 1748 (i, O=COR); 1602 (i, O=CN); 1463 (i); 1352 (m); 1210 (m); 1155 (i); 1102 (i); 1049 (i); 1014 (i) cm<sup>-1</sup>.

**Análisis elemental:**Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>: C: 60.16%, H: 7.42%, N: 4.13%.

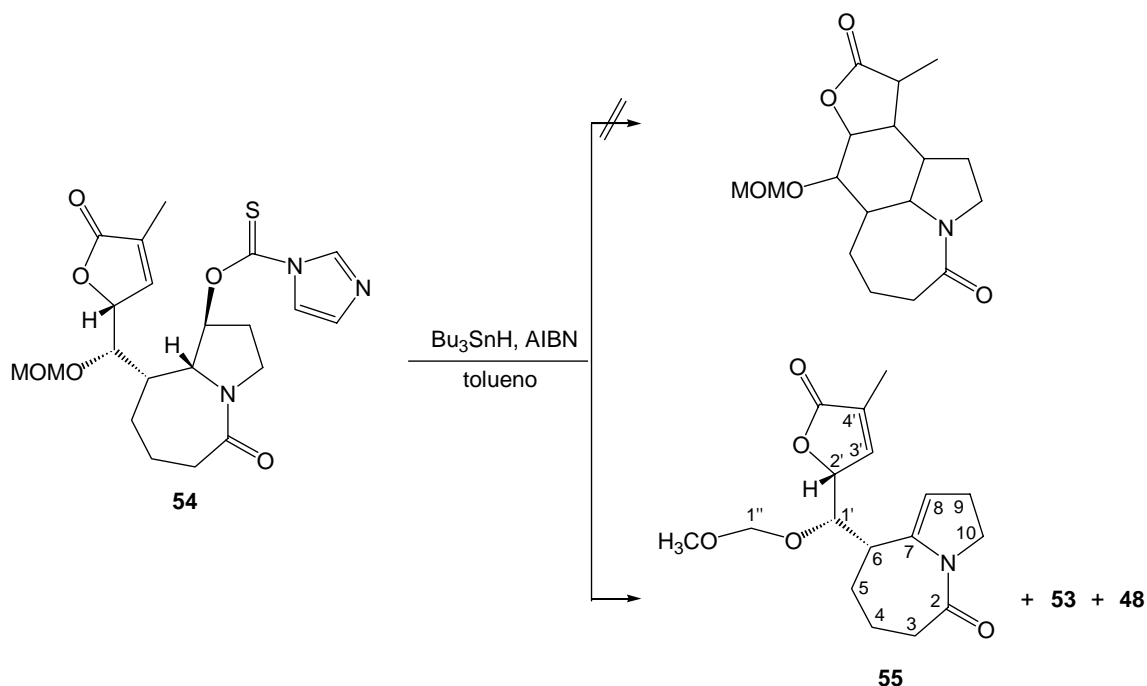
Experimental: C: 60.16%, H: 7.48%, N: 4.07%.

**2.4.7. Síntesis de (6S,7R,8S)-8-imidazoliltiocarboniloxi-6-{(1S)-metoximetoxi-[(2R)-4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il]metil}-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, **54****


En un matraz de 5 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 30 mg (0.09 mmol) del alcohol **53** en 1 ml de THF anhidro. Seguidamente, se añade una disolución de 63 mg (0.36 mmol) de TCDI en 1 ml de THF anhidro y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice (sílica Baker), utilizando como eluyente AcOEt. Se obtienen 36 mg (0.08 mmol, 90% de rendimiento) del derivado **54** como un aceite amarillento que no es estable, ya que el grupo tiocarbonato se hidroliza con facilidad, de manera que cualquier reacción sobre este derivado debe hacerse en breve.

Para evitar la hidrólisis durante el aislamiento, es necesario usar sílica Baker en el proceso de purificación. <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.31 (t, J ~ 1.1 Hz, 1H: H<sub>lm</sub>); 7.58 (dd, J = 1.7 Hz, J' = 1.2 Hz, 1H: H<sub>lm</sub>); 7.07 (q, J<sub>3',2'</sub> = J<sub>3',Me</sub> = 1.9 Hz, 1H: H<sub>3'</sub>); 7.03 (dd, J = 1.7 Hz, J' = 0.9 Hz, 1H: H<sub>lm</sub>); 6.13 (m, 1H: H<sub>8</sub>); 5.06 (sext, J<sub>2',3'</sub> = J<sub>2',1'</sub> = J<sub>2',Me</sub> = 1.9 Hz, 1H: H<sub>2'</sub>); 4.60 (s, 2H: OCH<sub>2</sub>); 4.10 (sa, 1H: H<sub>7</sub>); 4.03 (dd, J<sub>1',6</sub> = 8.6 Hz, J<sub>1',2'</sub> = 1.9 Hz, 1H: H<sub>1'</sub>); 3.92 (m, 1H: H<sub>10</sub>); 3.55 (m, 1H: H<sub>10</sub>); 3.31 (s, 3H: OCH<sub>3</sub>); 2.60 (m, 4H: 2H<sub>3</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>9</sub>); 2.00 (m, 2H); 1.95 (t, J<sub>Me,3'</sub> = J<sub>Me,2'</sub> = 1.9 Hz, 3H: CH<sub>3</sub>); 1.70 (m, 3H).

#### 2.4.8. Intentos de ciclación radicalaria a partir de **54**



En un matraz de dos bocas de 50 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 35 mg (0.08 mmol) del derivado **54** en 8 ml de tolueno anhidro y se calienta la mezcla a reflujo. A la vez, se prepara una disolución de AIBN y Bu<sub>3</sub>SnH en 8 ml de tolueno anhidro y se adiciona sobre la mezcla anterior con ayuda de una bomba de adición, durante un período de 12 h. La disolución resultante se mantiene a reflujo durante 2 h más. El control de la reacción se lleva a cabo por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt/MeOH 9/1).

Transcurrido el tiempo indicado, se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se cromatografía en columna de gel de sílice, aplicando un gradiente desde hexano 100% hasta AcOEt 100%.

Se han ensayado diferentes cantidades de los reactivos AIBN y Bu<sub>3</sub>SnH añadidos, que se recogen en la Tabla 7.

Para todos los casos ensayados, se aísla el producto derivado de la hidrólisis del tiocarbamato, **53**, el producto de ciclación **48**, y un nuevo producto, que se identifica como la enamida **55**, pero en ningún caso se aísla un compuesto con el esqueleto resultante de la reacción de ciclación radicalaria deseada.

Tabla 7

entrada	AIBN	Bu <sub>3</sub> SnH
1	19 mg (0.12 mmol, 1.5 eq)	314 $\mu$ l (1.17 mmol, 15 eq)
2	10 mg (0.06 mmol, 0.8 eq)	31 $\mu$ l (0.12 mmol, 1.5 eq)
3	5 mg (0.03 mmol, 0.4 eq)	21 $\mu$ l (0.08 mmol, 1.0 eq)

Datos físicos y espectroscópicos de **55**

$[\alpha]_D = +8$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.18 (q,  $J_{3',2'} = J_{3',Me} = 1.8$  Hz, 1H: H<sub>3'</sub>); 5.33 (m, 1H: H<sub>8</sub>); 5.13 (dt,  $J_{2',1'} = 5.9$  Hz,  $J_{2',3'} = J_{2',Me} = 1.8$  Hz, 1H: H<sub>2'</sub>); 4.66 (d,  $J_{1'',1''} = 6.8$  Hz, 1H: H<sub>1''</sub>); 4.62 (d,  $J_{1'',1''} = 6.8$  Hz, 1H: H<sub>1''</sub>); 3.87 (m, 3H: H<sub>1'</sub>, 2H<sub>10</sub>); 3.38 (s, 3H: OCH<sub>3</sub>); 3.05 (m, 1H: H<sub>6</sub>); 2.55 (m, 4H: 2H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>9</sub>); 1.95 (t,  $J_{Me,3'} = J_{Me,2'} = 1.8$  Hz, 3H: CH<sub>3</sub>); 1.85 (m, 4H: 2H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>9</sub>).

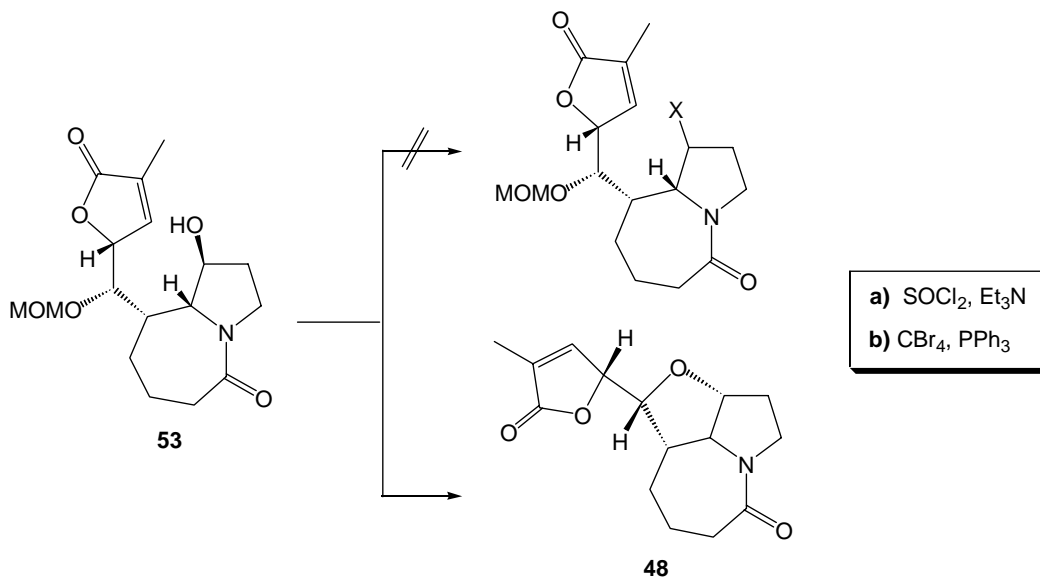
**<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 174.0 (C=O); 171.2 (C=O); 147.0 (C<sub>3'</sub>); 141.3 (C<sub>7</sub>); 131.6 (C<sub>4'</sub>); 111.8 (C<sub>8</sub>); 99.0 (OCH<sub>2</sub>); 82.1 (C<sub>1'</sub>); 80.9 (C<sub>2'</sub>); 56.8 (OCH<sub>3</sub>); 48.5 (C<sub>10</sub>); 39.7 (C<sub>6</sub>); 35.0 (C<sub>3</sub>); 27.9/27.6 (C<sub>5</sub>/C<sub>9</sub>); 21.6 (C<sub>4</sub>), 11.4 (CH<sub>3</sub>).

**COSY** y correlación **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** registrados.

**IR (ATR)**  $\nu$ : 2925 (m); 1756 (i, O=COR); 1614 (i, O=CN); 1443 (i); 1342 (m); 1210 (m); 1152 (i); 1096 (i); 1021 (i) cm<sup>-1</sup>.

## 2.4.9. Intentos de obtención de un haluro a partir de 53

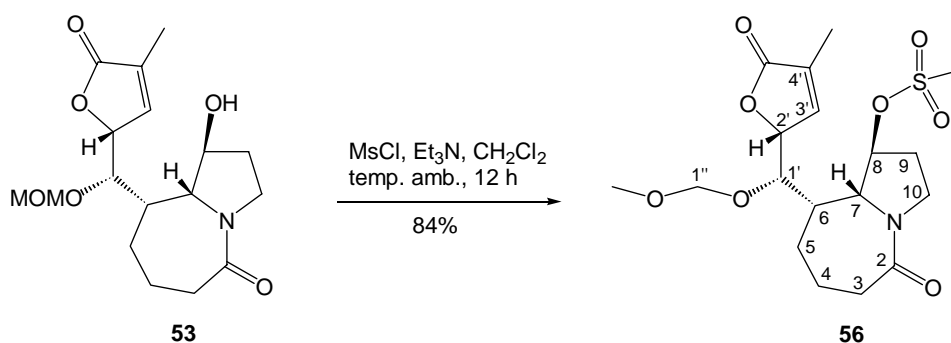
### 2.4.9.1. Intentos de sustitución del grupo hidroxilo por haluro



**a)** En un matraz de 2 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 10 mg (29  $\mu\text{mol}$ ) del alcohol **53** en 1 ml de tolueno anhidro. A continuación, se añaden 8  $\mu\text{l}$  (58  $\mu\text{mol}$ ) de  $\text{Et}_3\text{N}$  y 3  $\mu\text{l}$  (44  $\mu\text{mol}$ ) de  $\text{SOCl}_2$ . Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y un análisis por  $^1\text{H}$ -RMN del crudo obtenido nos permite comprobar que ha tenido lugar la formación del éter cíclico **48**.

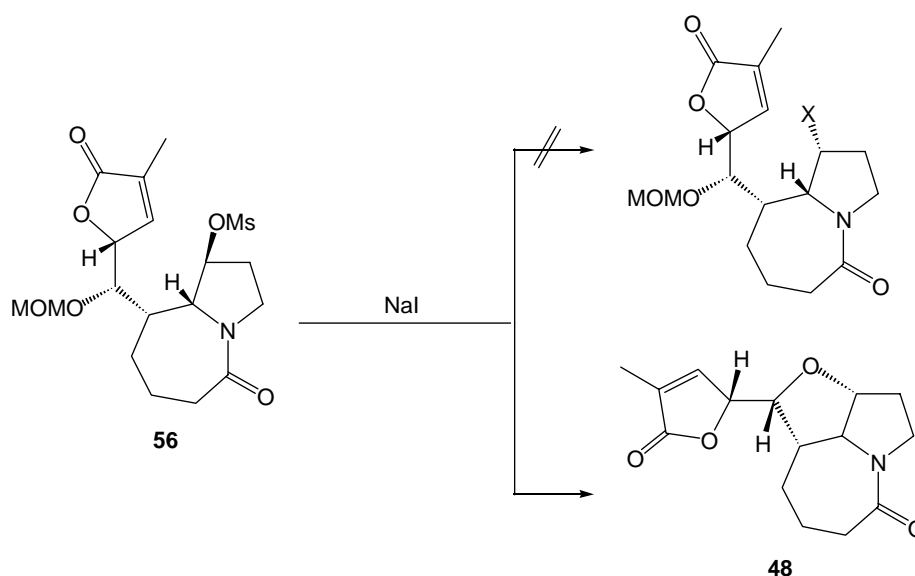
**b)** En un matraz de 2 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 10 mg (29  $\mu\text{mol}$ ) del alcohol **53** en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Seguidamente, se añade una disolución de 11 mg (32  $\mu\text{mol}$ ) de  $\text{CBr}_4$  en 0.5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y una disolución de 15 mg (58  $\mu\text{mol}$ ) de  $\text{PPh}_3$  en 0.5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Se evapora el disolvente a presión reducida, y un análisis por  $^1\text{H}$ -RMN del crudo obtenido nos indica que nuevamente se ha formado exclusivamente el éter cíclico **48**.

### 2.4.9.2. Síntesis de (6*S*,7*R*,8*S*)-8-mesiloxi-6-{(1*S*)-metoximetoxi-[(2*R*)-4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il]metil}-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, **56**



En un matraz de 2 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 10 mg (29  $\mu\text{mol}$ ) del alcohol **53** en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. A continuación, se añaden 6  $\mu\text{l}$  (43  $\mu\text{mol}$ ) de  $\text{Et}_3\text{N}$  y 3  $\mu\text{l}$  (32  $\mu\text{mol}$ ) de  $\text{MsCl}$ . Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Seguidamente, se lava con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se separa la fase orgánica, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 10 mg (24  $\mu\text{mol}$ , 84% de rendimiento) de un aceite, que se identifica como el derivado mesilado **56**.  $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.11 (q,  $J_{3',2'} = J_{3',\text{Me}} = 1.7$  Hz, 1H:  $\text{H}_3$ ); 5.58 (td,  $J_{8,9} = 7.2$  Hz,  $J_{8,7} = 4.8$  Hz, 1H:  $\text{H}_8$ ); 5.03 (sext,  $J_{2',3'} = J_{2',\text{Me}} = J_{2',1'} = 1.7$  Hz, 1H:  $\text{H}_2$ ); 4.57 (d,  $J_{1'',1''} = 6.0$  Hz, 1H:  $\text{H}_{1''}$ ); 4.53 (d,  $J_{1'',1''} = 6.0$  Hz, 1H:  $\text{H}_{1''}$ ); 4.01 (da,  $J_{7,8} = 4.8$  Hz, 1H:  $\text{H}_7$ ); 4.00 (m, 2H:  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_{10}$ ); 3.29 (s, 3H:  $\text{OCH}_3$ ); 3.25 (m 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 3.07 (s, 3H:  $\text{CH}_3$  del Ms); 3.65 (m, 1H:  $\text{H}_3$ ); 2.45 (m, 3H:  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_9$ ); 1.95 (t,  $J_{\text{Me},3'} = J_{\text{Me},2'} = 1.7$  Hz, 3H:  $\text{CH}_3$ ); 2.05-1.60 (absorción compleja, 5H:  $2\text{H}_4$ ,  $2\text{H}_5$ ,  $\text{H}_9$ ).

### 2.4.9.3. Intentos de sustitución del mesilato por haluro

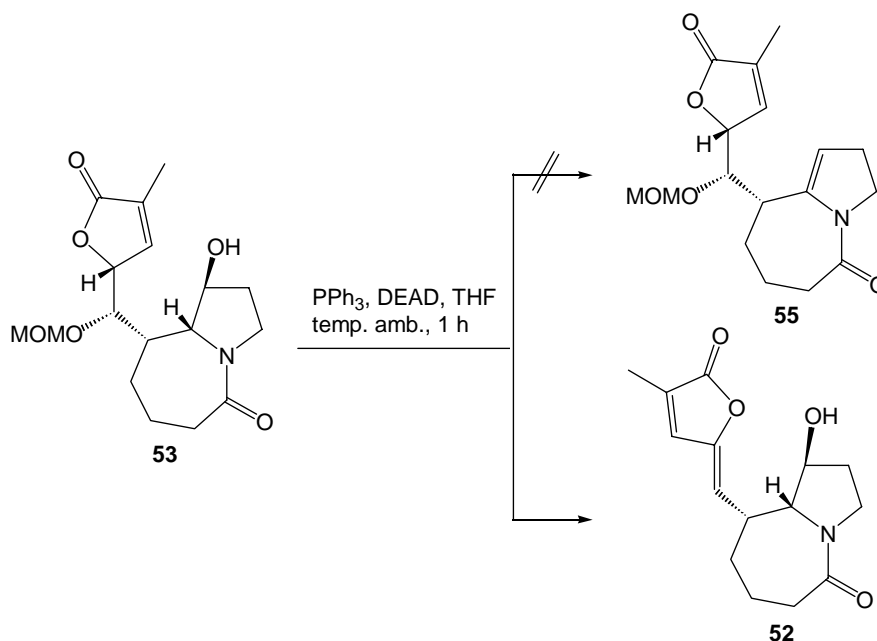


En un matraz tubular tipo Schlenk de 5 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 10 mg (24  $\mu\text{mol}$ ) del derivado mesilado **56** y 5 mg (36  $\mu\text{mol}$ ) de NaI en 1 ml de acetona y se calienta la mezcla a reflujo durante 12 h. La evolución de la reacción se monitoriza por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt/MeOH 9/1). Se evapora el disolvente a presión reducida y el análisis por  $^1\text{H}$ -RMN del crudo obtenido nos indica que ha tenido lugar nuevamente la formación del éter cíclico **48**.

También se ha ensayado la reacción usando DME como disolvente, y tras calentar la mezcla de reacción a reflujo durante tan solo 1 h, ya se observa la conversión total del derivado mesilado **56** en el éter cíclico **48**.

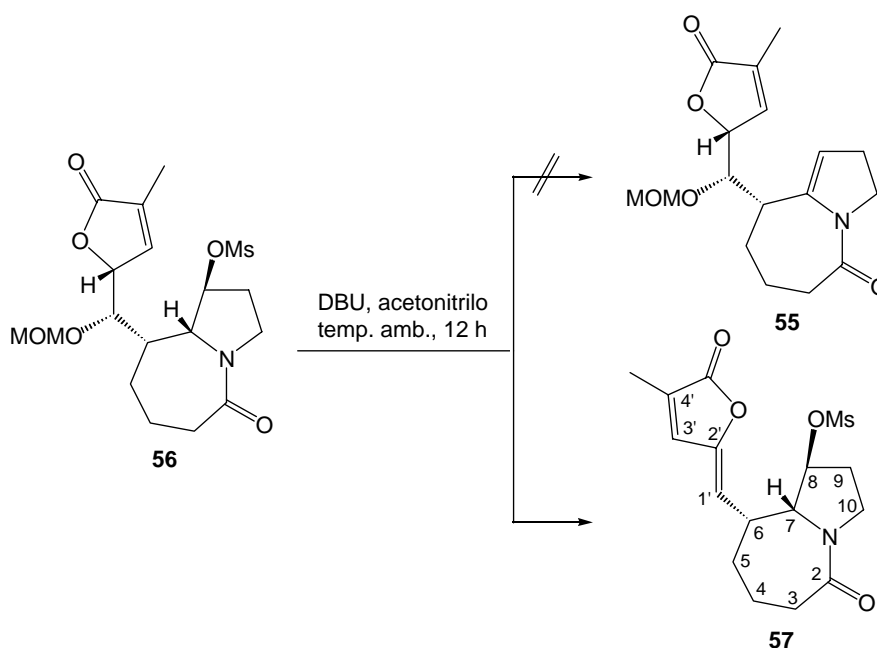
## 2.4.10. Intentos de obtención de la enamida **55**

### 2.4.10.1. A partir de **53**



En un matraz de 2 ml de capacidad, provisto de agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y 27 mg (103  $\mu\text{mol}$ ) de  $\text{PPh}_3$ , se añaden 10 mg (29  $\mu\text{mol}$ ) del alcohol **53** en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A continuación, se añaden 47  $\mu\text{l}$  (103  $\mu\text{mol}$ ) de una disolución de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) en tolueno al 40%. Se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se observa por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt/MeOH 9/1) la desaparición del alcohol de partida. Se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se cromatografía a través de una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente AcOEt. Se obtiene una fracción que se identifica como el producto de eliminación **52**.

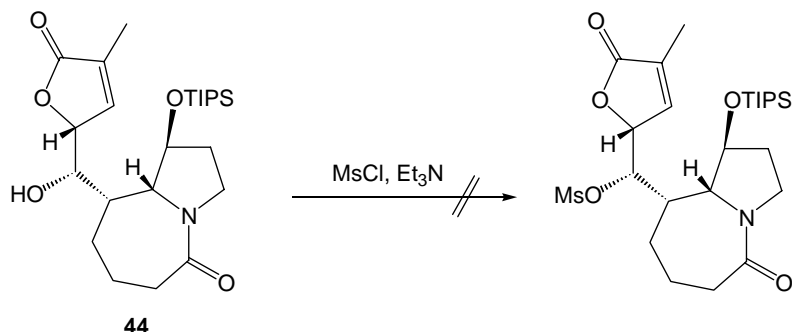
## 2.4.10.2. A partir de 56



En un matraz de 2 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 10 mg (24  $\mu\text{mol}$ ) del derivado mesilado **56** en 1 ml de acetonitrilo anhidro. A continuación, se añaden 4  $\mu\text{l}$  (24  $\mu\text{mol}$ ) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Se lava la mezcla con  $\text{H}_2\text{O}$ , se separa la fase orgánica, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El análisis por  $^1\text{H}$ -RMN del crudo obtenido muestra la formación del producto de eliminación **57**.  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.97 (c,  $J_{3',\text{Me}} = 1.2$  Hz, 1H:  $\text{H}_{3'}$ ); 5.07 (d,  $J_{1',6} = 10.6$  Hz, 1H:  $\text{H}_{1'}$ ); 4.88 (td,  $J_{8,9} = 4.5$  Hz,  $J_{8,7} = 2.7$  Hz, 1H:  $\text{H}_8$ ); 4.16 (da,  $J_{7,8} = 2.7$  Hz, 1H:  $\text{H}_7$ ); 3.70 (m, 1H); 3.45 (m, 2H); 3.08 (s, 3H:  $\text{CH}_3$ ); 2.01 (d,  $J_{\text{Me},3'} = 1.2$  Hz, 3H:  $\text{CH}_3$ ); 2.10-1.50 (absorción compleja, 8H:  $2\text{H}_3$ ,  $2\text{H}_4$ ,  $2\text{H}_5$ ,  $2\text{H}_9$ ). Experimentos n.O.e.: La irradiación del protón  $\text{H}_{3'}$  muestra efecto n.O.e. sobre el protón  $\text{H}_{1'}$ .

## 2.4.11. Ensayos de transformaciones sobre el grupo hidroxilo de **44**

### 2.4.11.1. Intentos de mesilación



En un matraz de 2 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 10 mg (22  $\mu\text{mol}$ ) del alcohol **44** en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. A continuación, se añaden, de manera progresiva, y por no observar evolución por cromatografía en capa fina (eluyente:  $\text{AcOEt/MeOH}$  9/1), hasta 37  $\mu\text{l}$  (264  $\mu\text{mol}$ ) de  $\text{Et}_3\text{N}$  y 12  $\mu\text{l}$  (132  $\mu\text{mol}$ ) de  $\text{MsCl}$ . Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Seguidamente, se lava con una solución acuosa saturada en  $\text{NaHCO}_3$ , se separa la fase orgánica, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El análisis por  $^1\text{H-RMN}$  del crudo obtenido nos indica que el alcohol de partida ha permanecido inalterado.

Se repite esta operación con otros dos disolventes, tolueno y DME, calentando en ambos casos la mezcla a temperatura de reflujo durante 12 h. Nuevamente, el análisis por  $^1\text{H-RMN}$  de los crudos obtenidos muestra el alcohol **44** inalterado.

Finalmente, también se ensaya la reacción usando 23 mg (132  $\mu\text{mol}$ ) de  $(\text{CH}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$  en lugar de  $\text{MsCl}$ , pero se recupera una vez más el alcohol de partida inalterado.

### 2.4.11.2. Intentos de inversión del alcohol

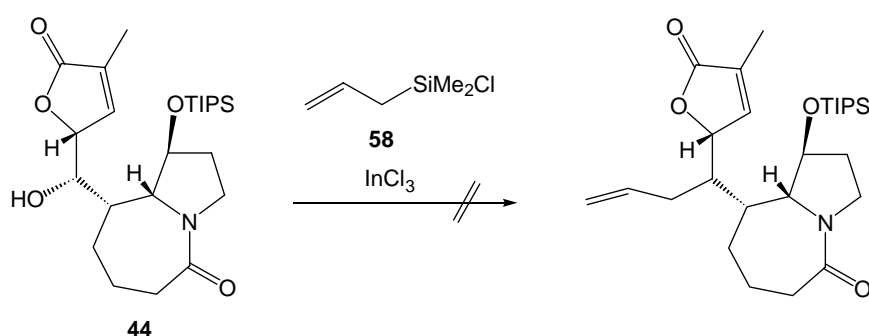


En un matraz de 2 ml de capacidad, provisto de agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y 20 mg (77  $\mu\text{mol}$ ) de  $\text{PPh}_3$ , se añaden 10 mg (22  $\mu\text{mol}$ ) del alcohol **44** en 1 ml de THF anhidro. A



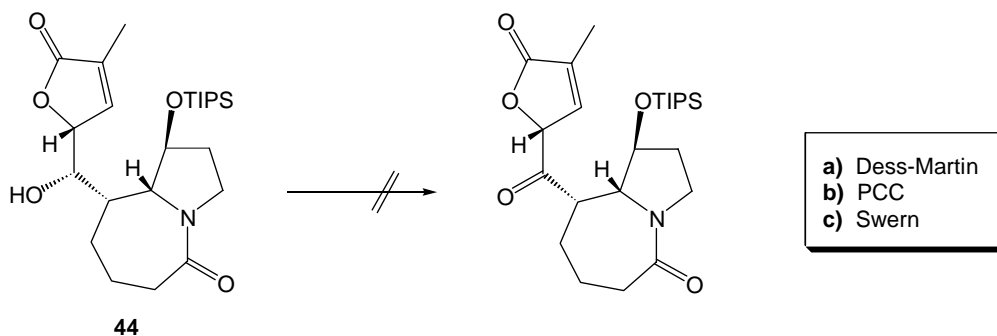
continuación, se enfría la mezcla a 0 °C con un baño de hielo y se añaden 5  $\mu$ l (88  $\mu$ mol) de ácido acético glacial. Seguidamente, se añaden 36  $\mu$ l (77  $\mu$ mol) de una disolución de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) en tolueno al 40%. Se agita la mezcla a 0 °C durante 1 h y, al no observar evolución por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt/MeOH 9/1), se deja evolucionar a temperatura ambiente, manteniéndola en agitación durante 12 h. A continuación, se lava la mezcla con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se separa la fase orgánica, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo obtenido indica que el alcohol de partida ha permanecido inalterado.

### 2.4.11.3. Intentos de alilación



En un matraz de 2 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 10 mg (22  $\mu$ mol) del alcohol **44** en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. A continuación, se añaden, de manera progresiva, y por no observar evolución por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt/MeOH 9/1), hasta 21  $\mu$ l (132  $\mu$ mol) del derivado sililado **58** y 6 mg (26  $\mu$ mol) de InCl<sub>3</sub>. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Seguidamente, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se separa la fase orgánica, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo obtenido indica que el alcohol de partida ha permanecido inalterado.

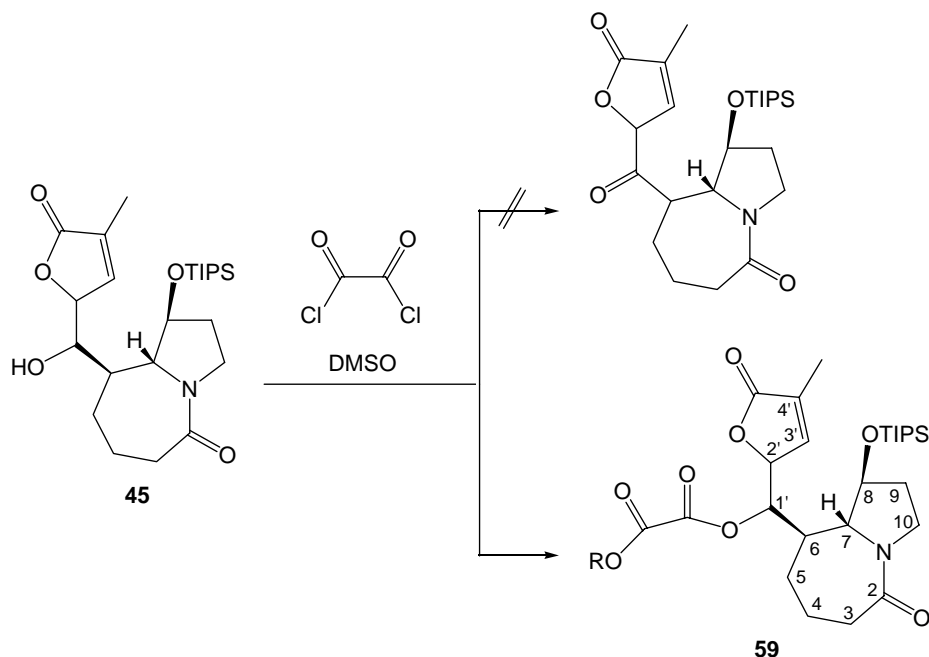
### 2.4.11.4. Intentos de oxidación



**a)** En un matraz de 2 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 10 mg (22  $\mu\text{mol}$ ) del alcohol **44** en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. A continuación, se añaden 51  $\mu\text{l}$  (24  $\mu\text{mol}$ ) de una disolución del reactivo de Dess-Martin en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 15% (en su forma comercial). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. La evolución de la reacción se monitoriza por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt). Transcurridas las 12 h, se lava la mezcla de reacción con una disolución de 80 mg de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  en 2 ml de solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , con el fin de destruir los restos del reactivo de Dess-Martin. Se separa la fase orgánica y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se analiza por  $^1\text{H}$ -RMN, observándose principalmente el alcohol **44** inalterado y ningún indicio del producto de oxidación esperado.

**b)** En un matraz de 2 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una suspensión de 7 mg (30  $\mu\text{mol}$ ) de PCC en 0.5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. A continuación, se añade una disolución de 7 mg (15  $\mu\text{mol}$ ) del alcohol **44** en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Seguidamente, se añade un poco de éter para precipitar las sales de cromo. Se filtra la mezcla y el crudo obtenido se filtra a través de una pipeta que contiene *Celite*<sup>®</sup>, para acabar de eliminar restos de cromo. Se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se analiza por  $^1\text{H}$ -RMN, en el que no se detecta la presencia del producto de oxidación deseado.

**c)** En un matraz de 2 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se añaden, sobre 0.5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20  $\mu\text{l}$  (23  $\mu\text{mol}$ ) de una disolución, preparada previamente, con 100  $\mu\text{l}$  de cloruro de oxalilo en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Se enfría esta mezcla a  $-78$   $^\circ\text{C}$  con un baño de nieve carbónica en acetona y, a continuación, se añaden 30  $\mu\text{l}$  (45  $\mu\text{mol}$ ) de una disolución, también preparada previamente, con 100  $\mu\text{l}$  de DMSO en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Se agita la mezcla durante unos 5 min a  $-78$   $^\circ\text{C}$  y, seguidamente, se añade una disolución de 7 mg (15  $\mu\text{mol}$ ) del alcohol **44** en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Se controla la reacción por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt/MeOH 9/1). Al no observarse evolución, al cabo de 1 h a  $-78$   $^\circ\text{C}$ , se deja evolucionar la mezcla hasta temperatura ambiente y se mantiene durante 4 h más. A continuación, se añaden 11  $\mu\text{l}$  (79  $\mu\text{mol}$ ) de  $\text{Et}_3\text{N}$  y se lava la mezcla con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se separa la fase orgánica, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El análisis por  $^1\text{H}$ -RMN del crudo obtenido indica que el alcohol de partida ha permanecido inalterado.



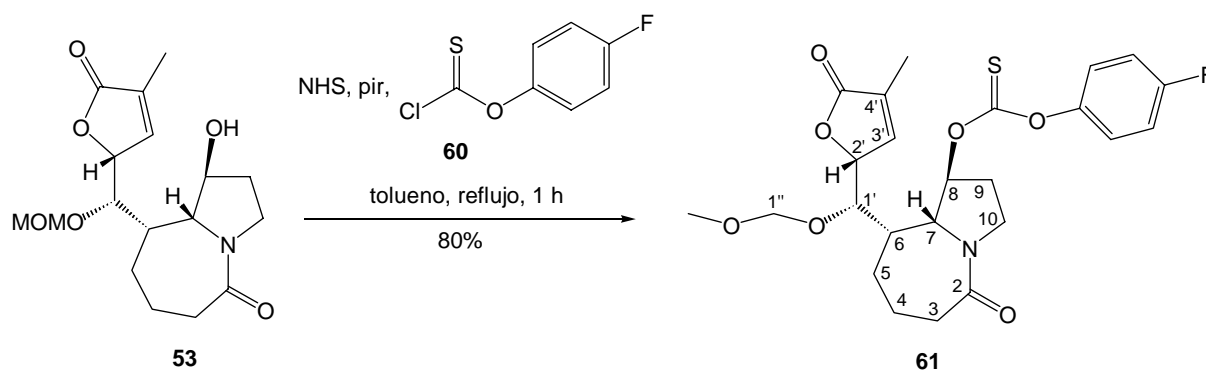
También se han ensayado las condiciones de la reacción de Swern descritas en el apartado **c)** para el diastereoisómero **45**. Cuando reproducimos las mismas condiciones previamente especificadas, tampoco para este isómero se observa el producto de oxidación esperado, recuperando del mismo modo el alcohol de partida, en este caso, **45**. Pero al añadir un gran exceso de ambos reactivos, en el crudo obtenido se consigue identificar el derivado **59**.

Datos espectroscópicos de **59**

**$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 6.93 (m, 1H:  $\text{H}_3$ ); 5.30 (da,  $J_{1,6} = 10.4$  Hz, 1H:  $\text{H}_{1'}$ ); 5.09 (m, 1H:  $\text{H}_2$ ); 4.87 (m, 1H:  $\text{H}_8$ ); 3.86 (m, 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 3.80 (da,  $J_{7,8} = 4.1$  Hz, 1H:  $\text{H}_7$ ); 3.00 (m, 3H:  $\text{H}_6$ ,  $2\text{H}_{10}$ ); 1.85 (sa, 3H:  $\text{CH}_3$ ); 2.10-1.60 (absorción compleja, 6H:  $2\text{H}_4$ ,  $2\text{H}_5$ ,  $2\text{H}_6$ ), 1.05 (sa, 21H: 3  $\text{CH}$ , 6  $\text{CH}_3$  del TIPS).

**$^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 174.0 (C=O); 173.2 (C=O); 165.6 (C=O); 161.1 (C=O); 144.8 ( $\text{C}_3$ ); 131.8 ( $\text{C}_4$ ); 80.1; 71.7; 70.5; 65.8; 45.9; 37.8; 37.3; 33.3; 33.0; 18.0 ( $\text{CH}_3$  del TIPS); 15.3 ( $\text{C}_4$ ); 12.2 (CH del TIPS); 10.5 ( $\text{CH}_3$ ).

### 2.4.12. Síntesis de (6*S*,7*R*,8*S*)-8-(4-fluorofeniloxi)tiocarboniloxi-6-{(1*S*)-metoximetoxi-[(2*R*)-4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il]metil}-1-azabicciclo[5.3.0]decan-2-ona, **61**



En un Schlenk tubular de 5 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 30 mg (88  $\mu\text{mol}$ ) del alcohol **53** y 5 mg (44  $\mu\text{mol}$ ) de *N*-hidroxisuccinimida (NHS) en 2 ml de tolueno anhidro. A continuación, se añaden 21  $\mu\text{l}$  (264  $\mu\text{mol}$ ) de piridina y 25  $\mu\text{l}$  (176  $\mu\text{mol}$ ) del derivado **60** y se calienta la mezcla a reflujo durante 1 h. La evolución de la reacción se puede controlar por cromatografía en capa fina (eluyente AcOEt/MeOH 9/1). Transcurrido el tiempo indicado, se reduce el volumen de disolvente aplicando corriente de nitrógeno y se cromatografía directamente a través de una columna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexano y AcOEt (1/1). Se obtienen 35 mg (71  $\mu\text{mol}$ , 80% de rendimiento) de un aceite que se identifica como el derivado **61**.

Como subproducto de esta reacción siempre se obtiene una pequeña cantidad del éter cíclico **48**, por eso es crucial mantener el reflujo el mínimo tiempo imprescindible, porque si se deja evolucionar durante más tiempo, el derivado **61** va evolucionando hacia dicho éter.

#### Datos espectroscópicos de **61**

**$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.08 (d,  $J_{\text{H}_{\text{Ar}},\text{F}} = 6.6$  Hz, 2H:  $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.08 (d,  $J_{\text{H}_{\text{Ar}},\text{F}} = 5.7$  Hz, 2H:  $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.05 (t,  $J_{3',2'} = J_{3',\text{Me}} = 2.0$  Hz, 1H:  $\text{H}_{3'}$ ); 5.90 (m, 1H:  $\text{H}_8$ ); 5.06 (sext,  $J_{2',3'} = J_{2',1'} = J_{2',\text{Me}} = 2.0$  Hz, 1H:  $\text{H}_{2'}$ ); 4.60 (d,  $J_{1'',1''} = 6.1$  Hz, 1H:  $\text{H}_{1''}$ ); 4.57 (d,  $J_{1'',1''} = 6.1$  Hz, 1H:  $\text{H}_{1''}$ ); 4.11 (da,  $J_{7,8} = 2.9$  Hz, 1H:  $\text{H}_7$ ); 4.01 (dd,  $J_{1',6} = 9.1$  Hz,  $J_{1',2'} = 2.0$  Hz, 1H:  $\text{H}_{1'}$ ); 3.92 (m, 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 3.48 (m, 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 3.30 (s, 3H:  $\text{OCH}_3$ ); 2.60 (m, 4H:  $2\text{H}_3, \text{H}_6, \text{H}_9$ ); 1.94 (t,  $J_{\text{Me},3'} = J_{\text{Me},2'} = 2.0$  Hz, 3H:  $\text{CH}_3$ ); 1.80 (m, 5H:  $2\text{H}_4, 2\text{H}_5, \text{H}_9$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 194.6 (C=S); 173.4 (C=O); 173.3 (C=O); 160.7 (d,  $J_{\text{C},\text{F}} = 236.3$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar,ipsoF}}$ ); 149.1 (d,  $J_{\text{C},\text{F}} = 3.2$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar,pF}}$ ); 143.7 ( $\text{C}_{3'}$ ); 132.7 ( $\text{C}_{4'}$ ); 123.4 (d,  $J_{\text{C},\text{F}} = 8.3$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar,mF}}$ ); 116.3 (d,  $J_{\text{C},\text{F}} = 22.6$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar,oF}}$ ); 98.5 ( $\text{OCH}_2$ ); 89.9 ( $\text{C}_8$ ); 82.1 ( $\text{C}_{2'}$ ); 76.7 ( $\text{C}_{1'}$ ); 67.7 ( $\text{C}_7$ ); 56.6 ( $\text{OCH}_3$ ); 46.2 ( $\text{C}_{10}$ ); 39.5 ( $\text{C}_6$ ); 38.0 ( $\text{C}_3$ ); 32.9 ( $\text{C}_5$ ); 28.7 ( $\text{C}_9$ ); 18.6 ( $\text{C}_4$ ), 10.9 ( $\text{CH}_3$ ).

**COSY** y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  registrados.



**b)** En un matraz de dos bocas de 25 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se añaden 5 ml de tolueno anhidro y se calientan a reflujo. A la vez, se prepara una disolución de 35 mg (0.07 mmol) de **61**, 12 mg (0.07 mmol) de AIBN y 76  $\mu$ l (0.28 mmol) de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  en 3 ml de tolueno anhidro y se adiciona sobre el tolueno a reflujo con ayuda de una bomba de adición, durante un período de 12 h. La mezcla resultante se refluye durante 2 h más. El control de la reacción se lleva a cabo por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt/MeOH 9/1). Transcurrido el tiempo indicado, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografía en columna de gel de sílice, aplicando un gradiente desde hexano 100% hasta AcOEt 100%. Se aísla una única fracción en la que no encontramos el producto de ciclación deseado, sino el derivado **63**.

**c)** En un Schlenk tubular de 5 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se añade 1 ml de tolueno anhidro y se calienta a reflujo. A la vez, se prepara una disolución de 20 mg (0.04 mmol) de **61** en 1 ml de tolueno anhidro y otra disolución de 7 mg (0.04 mmol) de AIBN y 43  $\mu$ l (0.16 mmol) de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  en 1 ml de tolueno anhidro. A continuación, se adicionan ambas disoluciones de forma simultánea sobre el tolueno a reflujo, con ayuda de una bomba de adición, durante un período de 12 h. La mezcla resultante se refluye durante 2 h más. El control de la reacción se lleva a cabo por cromatografía en capa fina (eluyente: AcOEt/MeOH 9/1). Transcurrido el tiempo indicado, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografía en columna de gel de sílice, aplicando un gradiente desde hexano 100% hasta AcOEt 100%. Se aísla una única fracción en la que tampoco encontramos el producto de ciclación deseado, sino que en esta ocasión se obtiene el dímero **64**, como mezcla de estereoisómeros.

Datos espectroscópicos de **62**

**$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 6.97 (c,  $J_{3',\text{Me}} = 1.8$  Hz, 1H:  $\text{H}_3$ ); 5.14 (d,  $J_{1',6} = 10.4$  Hz, 1H:  $\text{H}_1$ ); 4.00 (t,  $J_{7,8} = 7.0$  Hz, 1H:  $\text{H}_7$ ); 3.80 (m, 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 3.18 (m, 2H:  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_{10}$ ); 2.53 (m, 2H:  $2\text{H}_3$ ); 2.20 (m, 1H:  $\text{H}_8$ ); 1.99 (d,  $J_{\text{Me},3'} = 1.8$  Hz, 3H:  $\text{CH}_3$ ); 1.75 (m, 7H:  $2\text{H}_4$ ,  $2\text{H}_5$ ,  $\text{H}_8$ ,  $2\text{H}_9$ ).

Experimentos **n.O.e.**: La irradiación del protón  $\text{H}_3$  no muestra efecto n.O.e. sobre el protón  $\text{H}_1$ .

**$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 173.8 (C=O); 170.5 (C=O); 149.6 ( $\text{C}_2$ ); 137.5 ( $\text{C}_3$ ); 130.2 ( $\text{C}_4$ ); 110.8 ( $\text{C}_1$ ); 61.0 ( $\text{C}_7$ ); 47.7 ( $\text{C}_{10}$ ); 38.9 ( $\text{C}_6$ ); 38.0 ( $\text{C}_3$ ); 35.8, 23.4 ( $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_9$ ); 32.7 ( $\text{C}_8$ ); 18.7 ( $\text{C}_4$ ), 10.6 ( $\text{CH}_3$ ).

**COSY** y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  registrados.

Datos espectroscópicos de **63**

**$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.10 (m, 5H:  $4\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $\text{H}_3$ ); 5.59 (m, 1H:  $\text{H}_8$ ); 5.05 (sext,  $J_{2',3'} = J_{2',1'} = J_{2',\text{Me}} = 2.1$  Hz, 1H:  $\text{H}_2$ ); 4.60 (d,  $J_{1'',1''} = 6.1$  Hz, 1H:  $\text{H}_1''$ ); 4.56 (d,  $J_{1'',1''} = 6.1$  Hz, 1H:  $\text{H}_1''$ ); 3.98 (m, 3H:  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_{10}$ ); 3.35 (m, 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 3.30 (s, 3H:  $\text{OCH}_3$ ); 2.60 (m, 4H:  $2\text{H}_3$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_9$ ); 1.94 (t,  $J_{\text{Me},3'} = J_{\text{Me},2'} = 2.1$  Hz, 3H:  $\text{CH}_3$ ); 1.80 (m, 5H:  $2\text{H}_4$ ,  $2\text{H}_5$ ,  $\text{H}_9$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 173.4 (C=O); 173.1 (C=O); 160.4 (d,  $J_{\text{C},\text{F}} = 244.0$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar,ipsoF}}$ ); 146.7 (d,  $J_{\text{C},\text{F}} = 3.5$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar,pF}}$ ); 143.6 ( $\text{C}_3'$ ); 132.8 ( $\text{C}_4'$ ); 122.5 (d,  $J_{\text{C},\text{F}} = 8.3$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar,mF}}$ ); 116.2 (d,  $J_{\text{C},\text{F}} = 23.4$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar,oF}}$ ); 98.7 ( $\text{OCH}_2$ ); 84.4 ( $\text{C}_8$ ); 82.1 ( $\text{C}_2'$ ); 76.7 ( $\text{C}_1'$ ); 67.5 ( $\text{C}_7$ ); 56.7 ( $\text{OCH}_3$ ); 45.9 ( $\text{C}_{10}$ ); 38.9 ( $\text{C}_6$ ); 37.9 ( $\text{C}_3$ ); 33.2 ( $\text{C}_5$ ); 29.0 ( $\text{C}_9$ ); 18.6 ( $\text{C}_4$ ), 10.9 ( $\text{CH}_3$ ).

**COSY** registrado.

Datos espectroscópicos de **64**

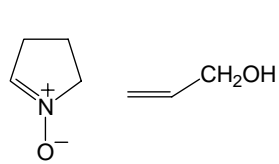
**$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mezcla de 3 diastereoisómeros<sup>88</sup>  $\delta$ :** 5.76 (s), 5.75 (s), 5.50 (s), 5.37 (s) (1H:  $\text{H}_3$ ); 4.73 (d,  $J_{1',6} = 7.4$  Hz), 4.65 (d,  $J_{1',6} = 6.8$  Hz), 4.33 (d,  $J_{1',6} = 10.0$  Hz), 4.26 (d,  $J_{1',6} = 10.0$  Hz) (1H:  $\text{H}_1$ ); 4.60 (s), 4.59 (s), 4.58 (s) (2H:  $\text{OCH}_2$ ); 4.05 (m, 1H:  $\text{H}_7$ ); 3.87 (m, 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 3.35 (s), 3.32 (s), 3.29 (s), 3.28 (s) (3H:  $\text{OCH}_3$ ); 3.22 (m, 1H:  $\text{H}_{10}$ ); 2.55 (m, 1H:  $\text{H}_3$ ); 2.47 (m, 2H:  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_8$ ); 2.32 (m, 1H:  $\text{H}_6$ ); 2.17 (m, 1H:  $\text{H}_8$ ); 1.89 (m, 1H:  $\text{H}_9$ ); 1.60 (m, 5H:  $2\text{H}_4$ ,  $2\text{H}_5$ ,  $\text{H}_9$ ); 1.34 (s), 1.30 (s), 1.23 (s), 1.21 (s) (3H:  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mezcla de 3 diastereoisómeros  $\delta$ :** 178.0 (C=O de lactona); 177.8 (C=O de lactona); 174.0 (C=O de amida); 173.6 (C=O de la amida); 152.7, 152.6 ( $\text{C}_2$ ); 111.0, 110.9 ( $\text{C}_3$ ); 95.9, 95.6 ( $\text{OCH}_2$ ); 74.3, 74.0, 72.8 ( $\text{C}_1$ ); 61.1 ( $\text{C}_7$ ); 56.2, 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ); 52.6, 52.5, 51.7 ( $\text{C}_4$ ); 47.5 ( $\text{C}_{10}$ ); 40.7, 40.2 ( $\text{C}_6$ ); 37.9 ( $\text{C}_3$ ); 32.8, 32.5 ( $\text{C}_5$ ); 31.9 ( $\text{C}_8$ ); 23.4 ( $\text{C}_9$ ); 19.1 ( $\text{C}_4$ ); 18.9, 18.8 ( $\text{CH}_3$ ).

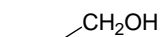
**COSY**, correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  a un enlace (HMQC) y correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  a dos y tres enlaces (HMBC) registrados.

**EM**  $m/z$  (ESI+, MeOH): 667 ( $\text{MNa}^+$ , 100).

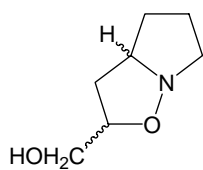
<sup>88</sup> Dos de los diastereoisómeros (**A** y **C**) tienen simetría  $\text{C}_2$  y presentan una única serie de señales en los espectros de RMN, mientras que en el diastereoisómero restante (**B**) ambos monómeros difieren en la estereoquímica del centro 4', con lo que presenta señales desdobladas. Tan sólo se indica el desdoblamiento de las señales para los protones  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_1$ ,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{OCH}_3$  y  $\text{CH}_3$ .



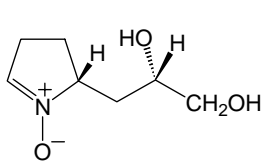
1



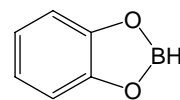
2



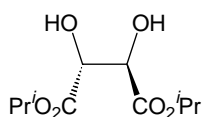
3



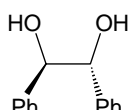
4



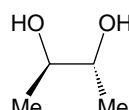
5



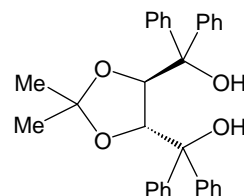
6



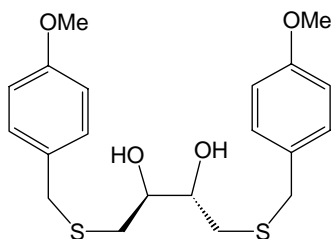
7



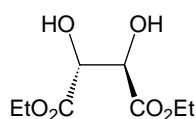
8



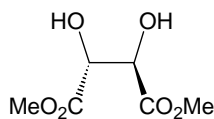
9



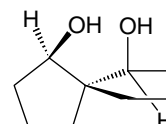
10



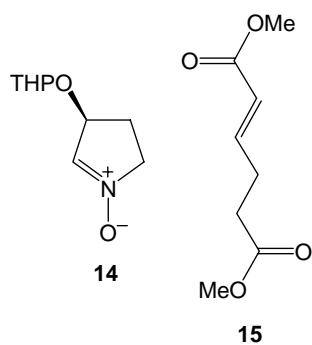
11



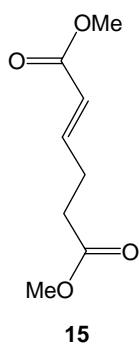
12



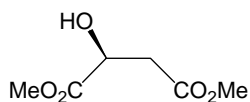
13



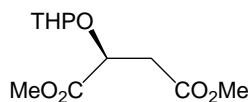
14



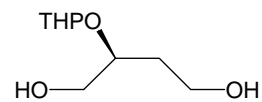
15



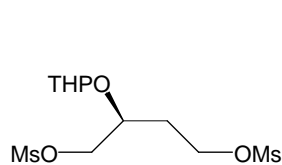
16



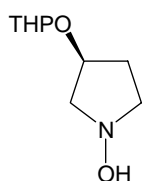
17



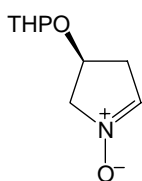
18



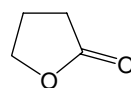
19



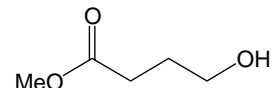
20



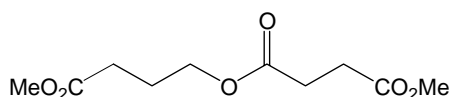
21



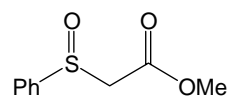
22



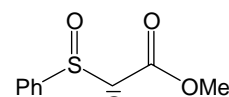
23



24

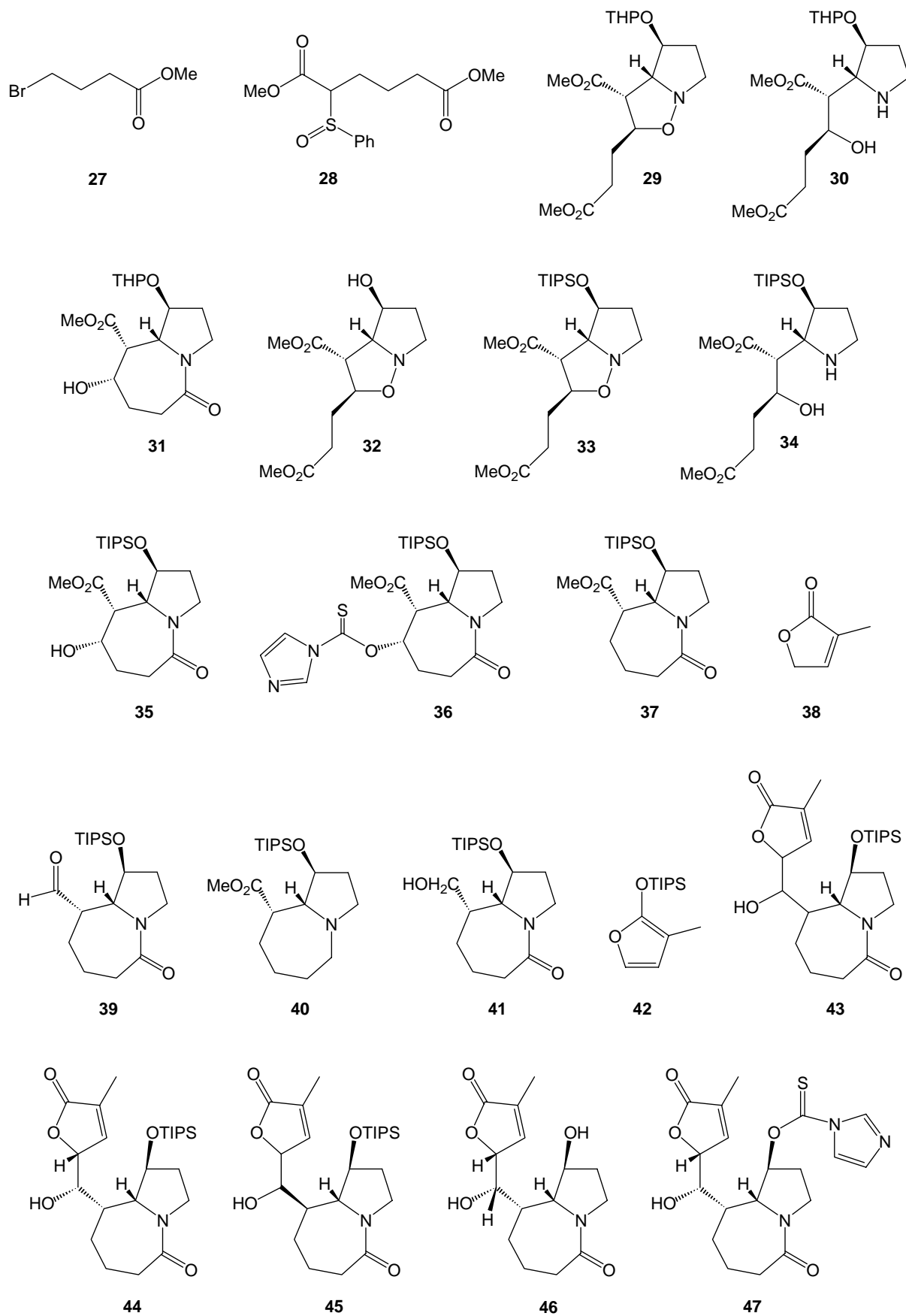


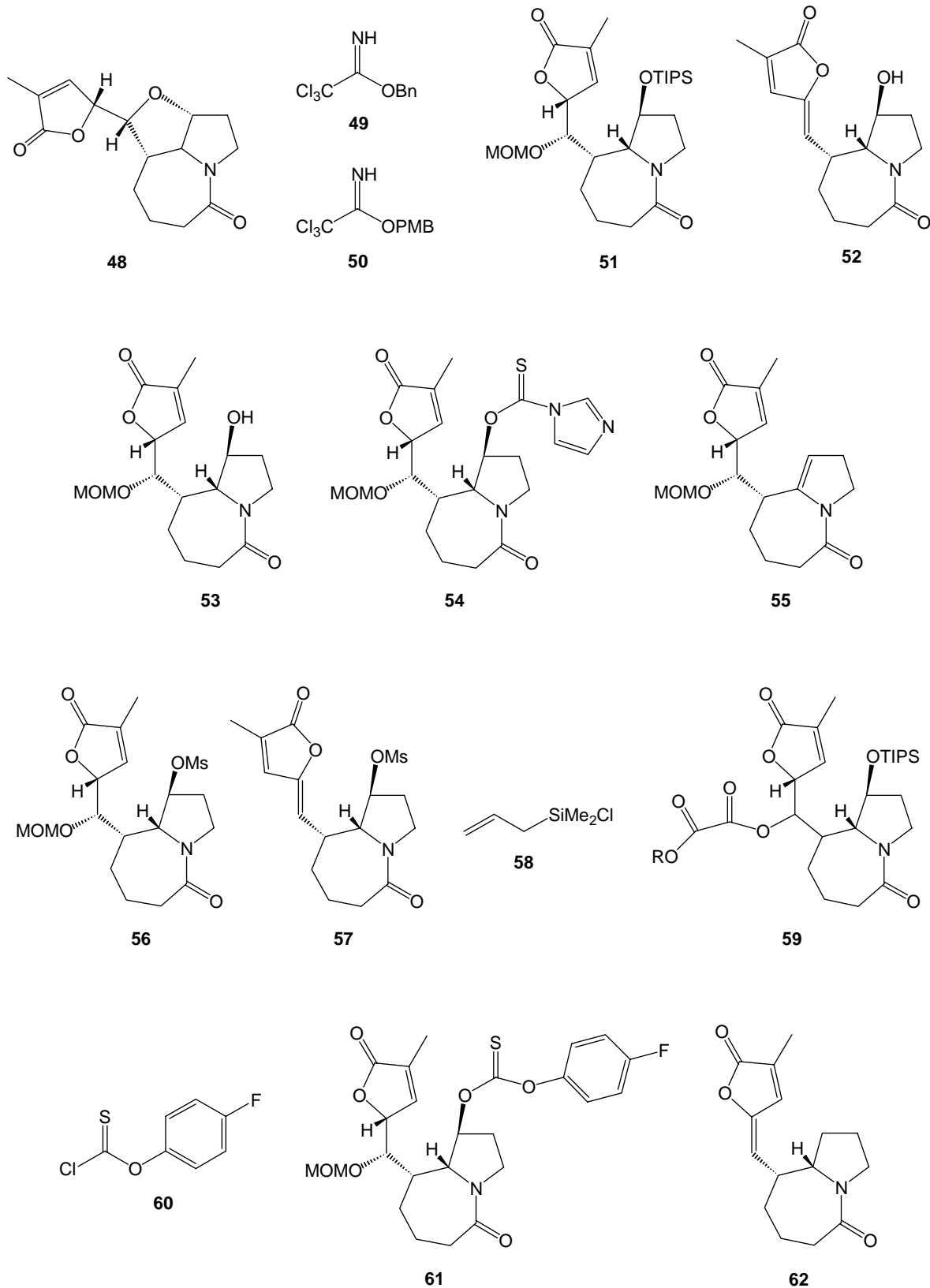
25

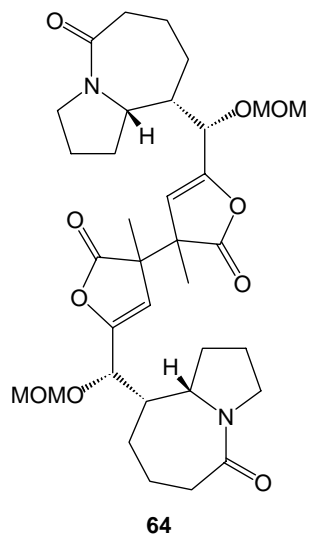
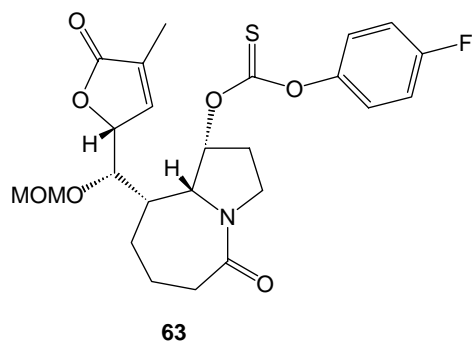


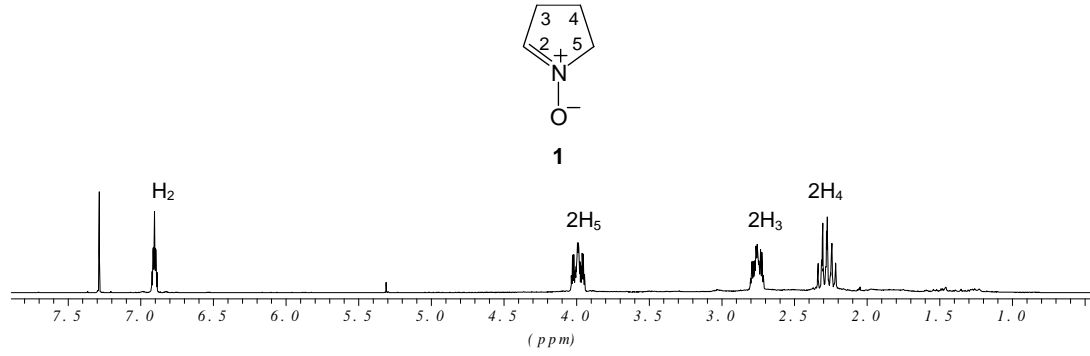
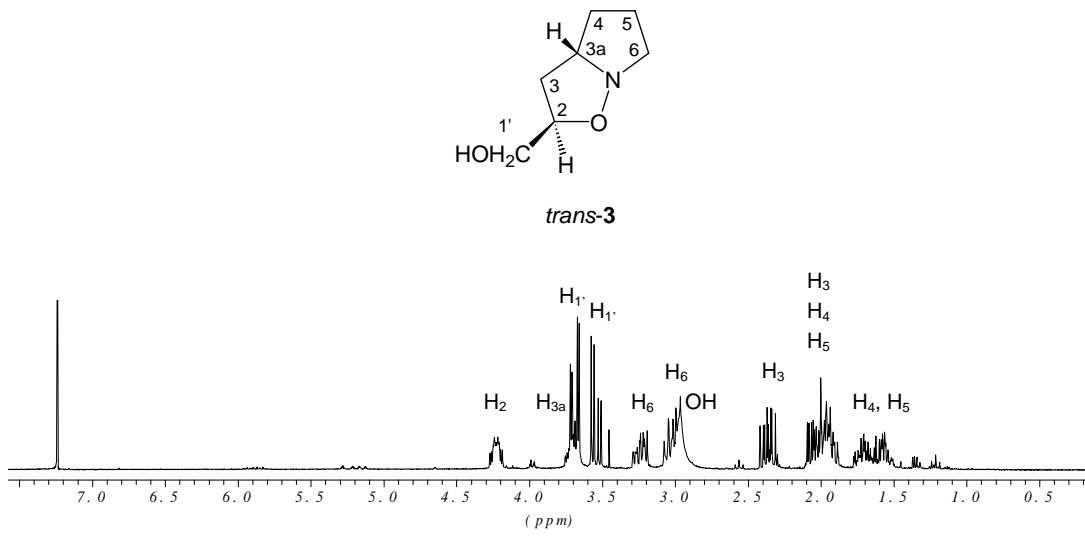
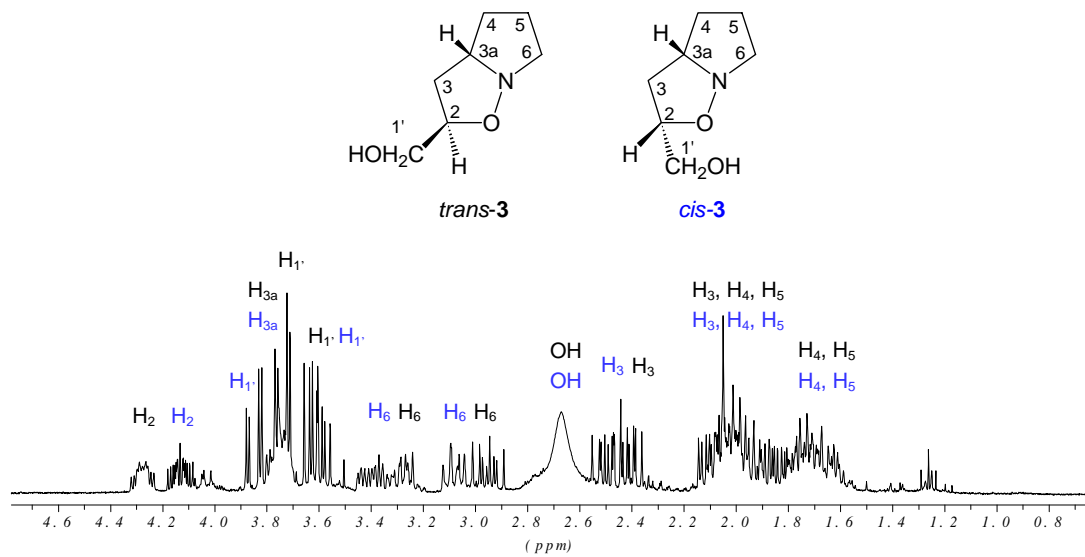
26

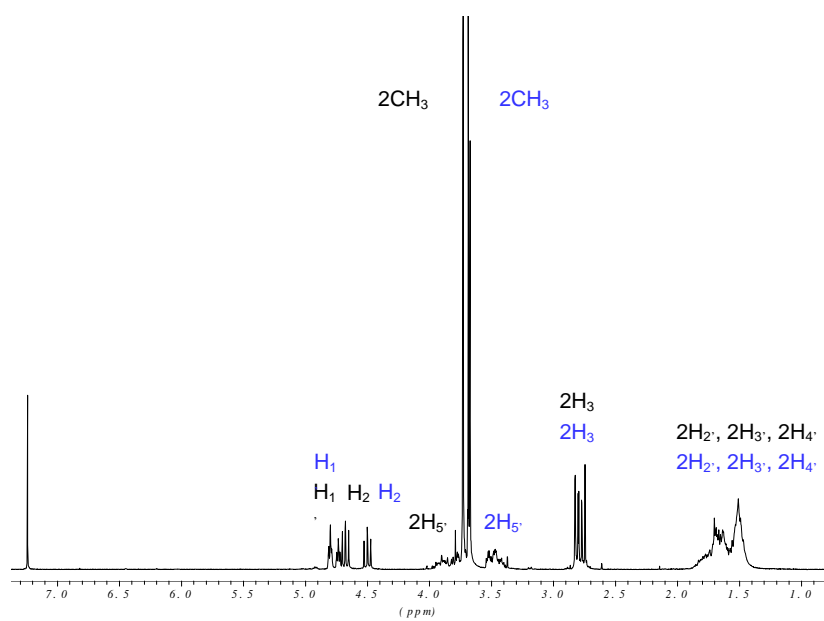
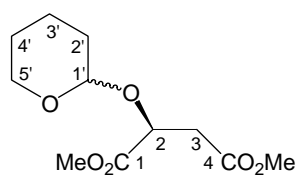




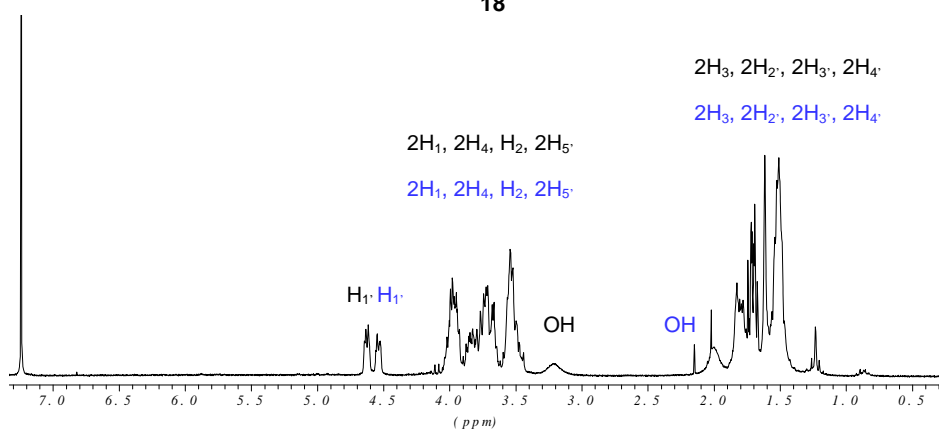
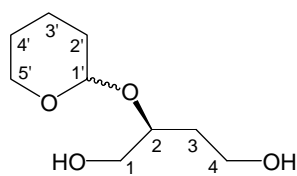




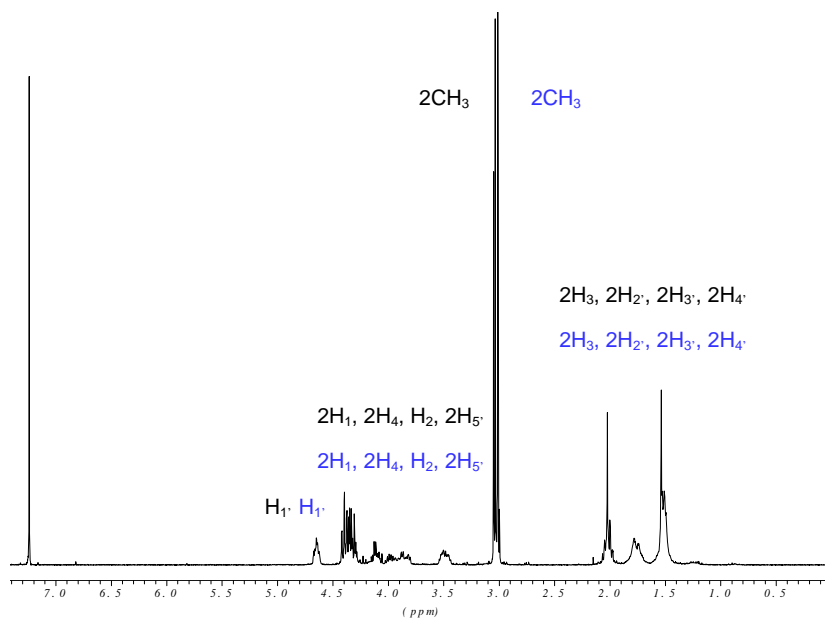
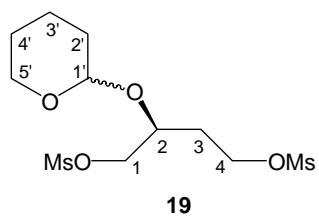
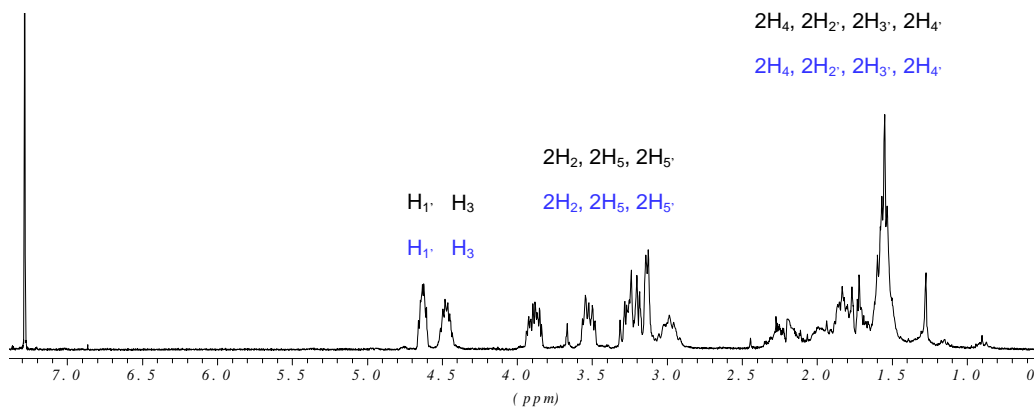
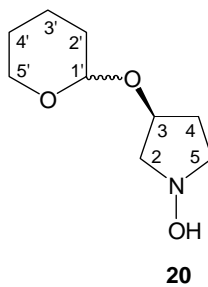
**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)****<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)****<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

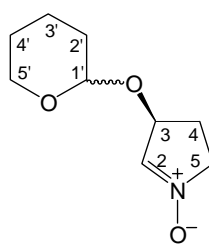


<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

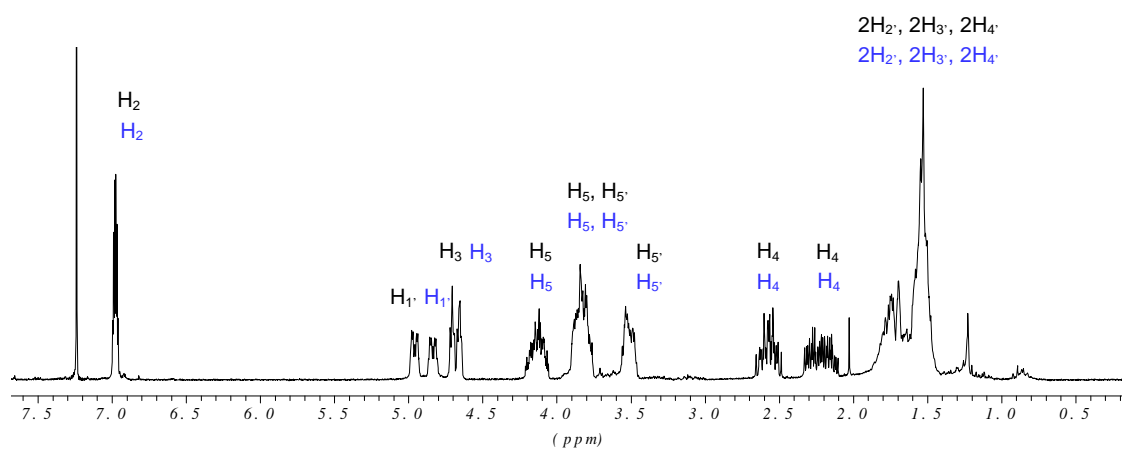
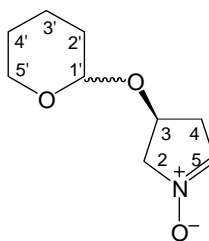


<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

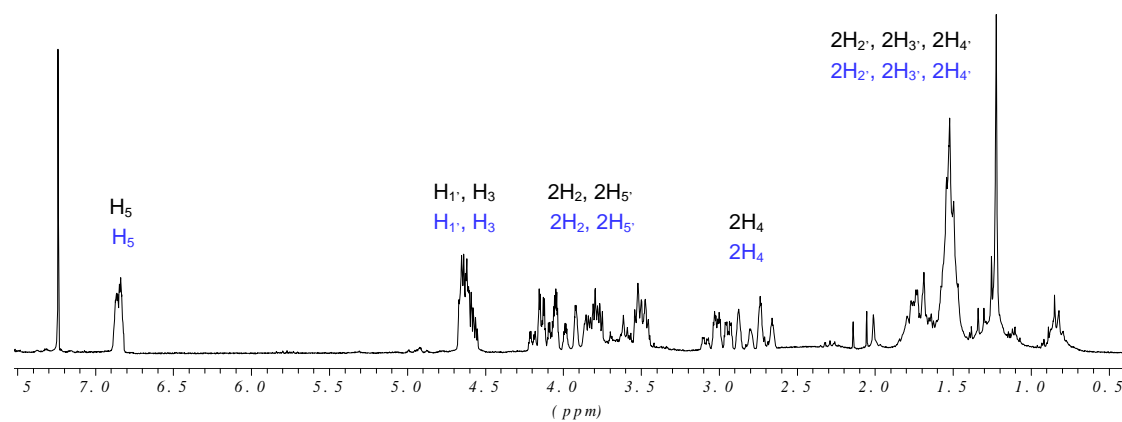
**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)****<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

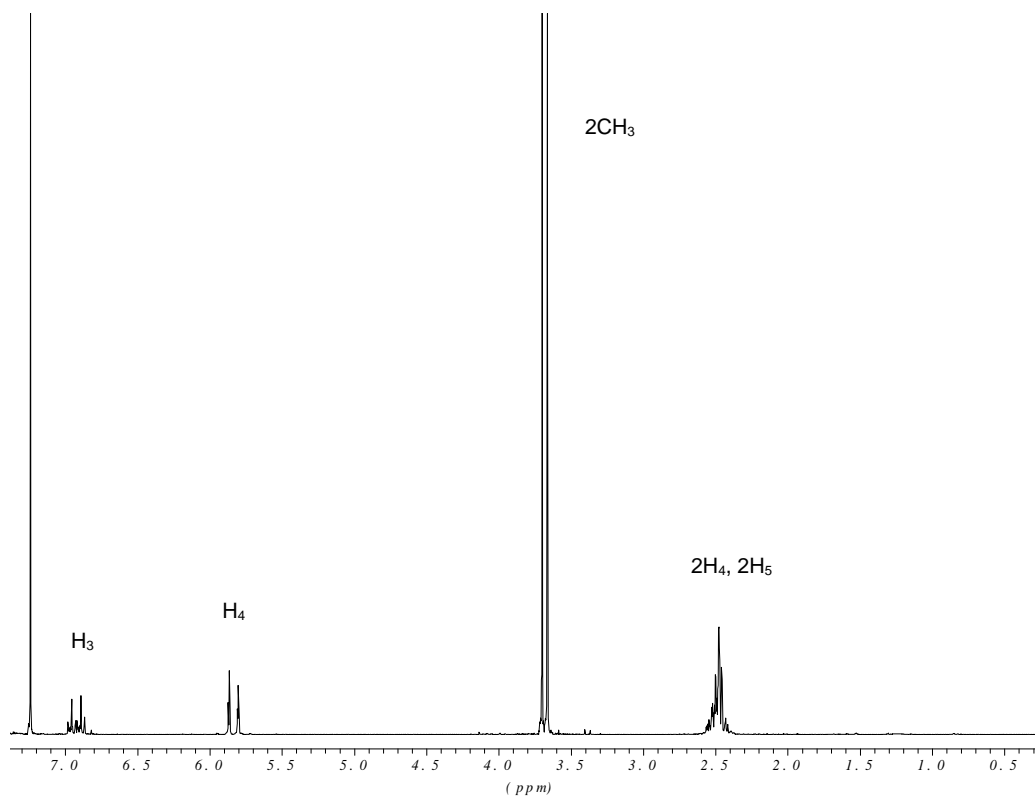
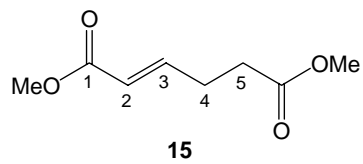


14

 $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

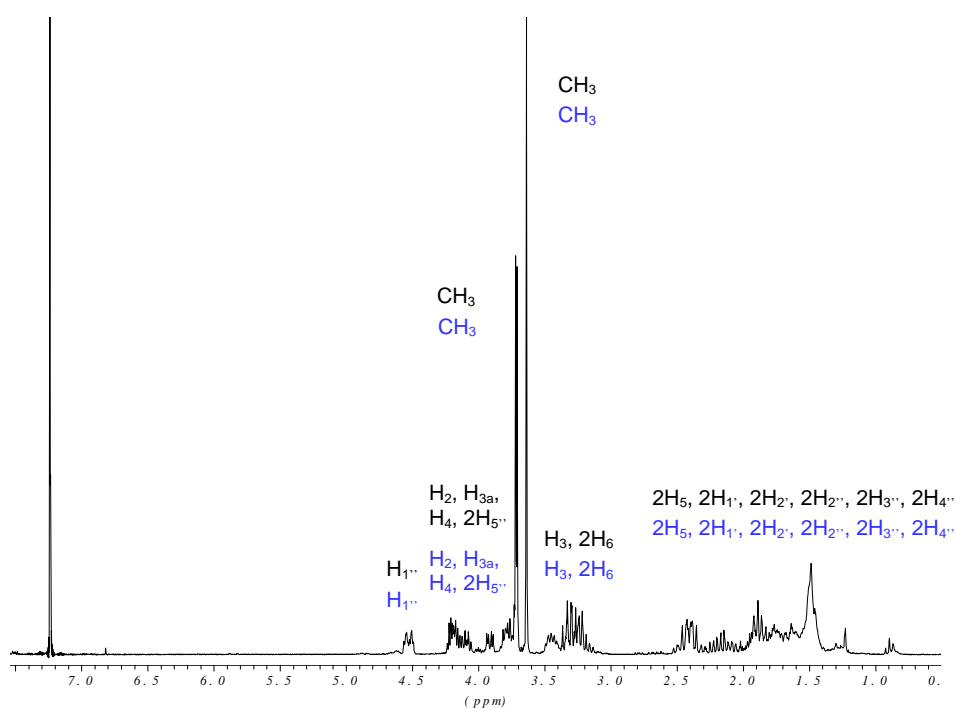
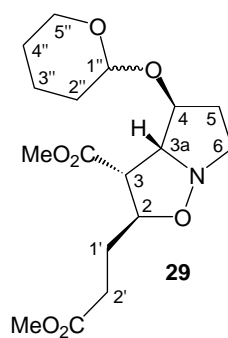
21

 $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

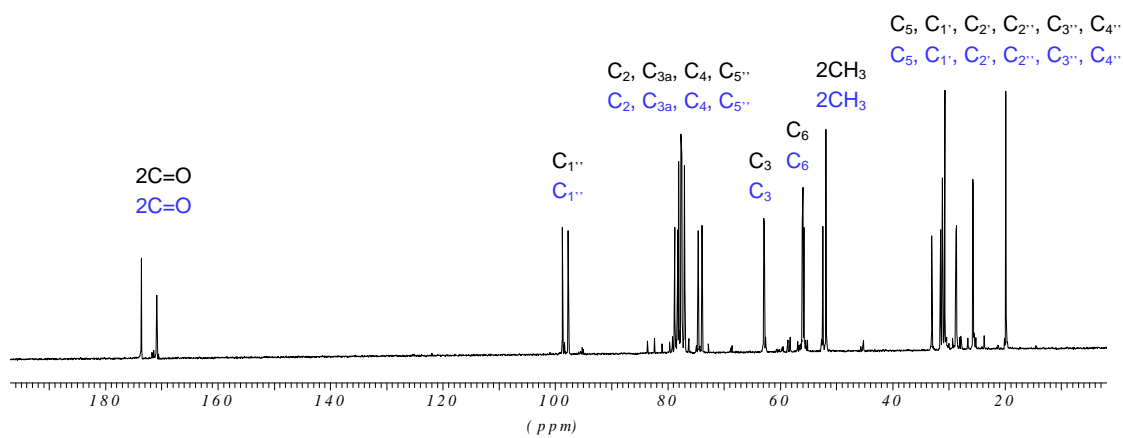


$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

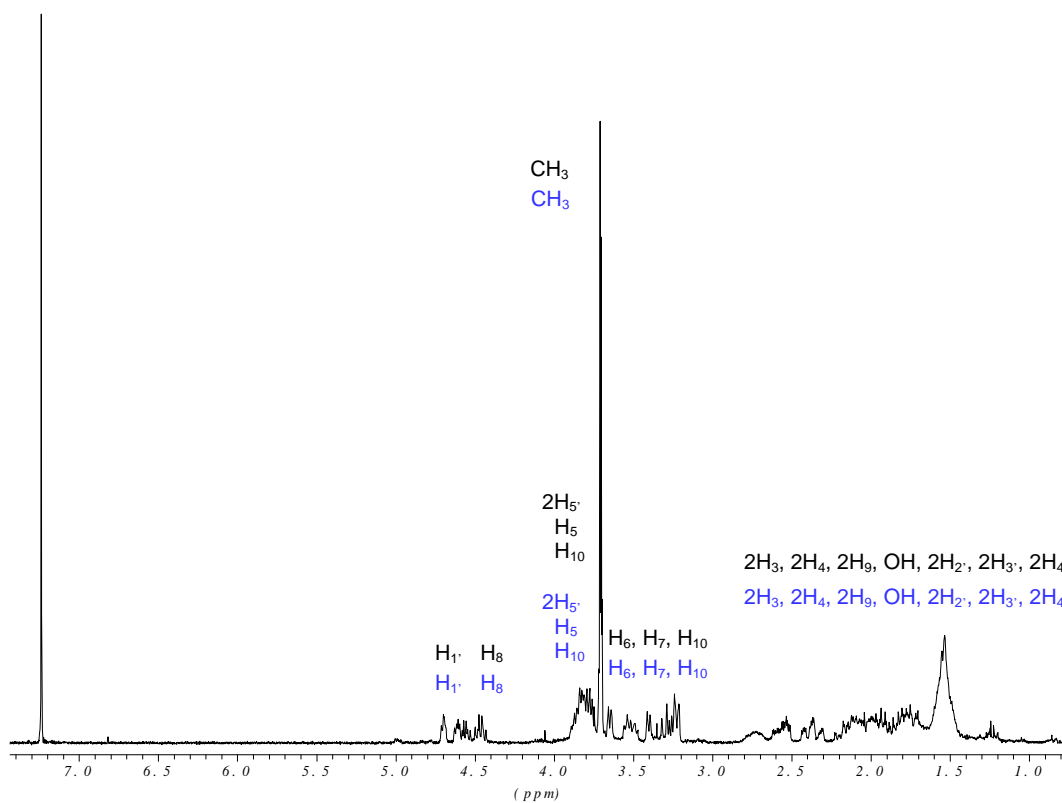
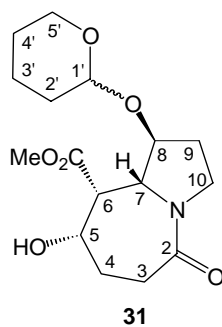




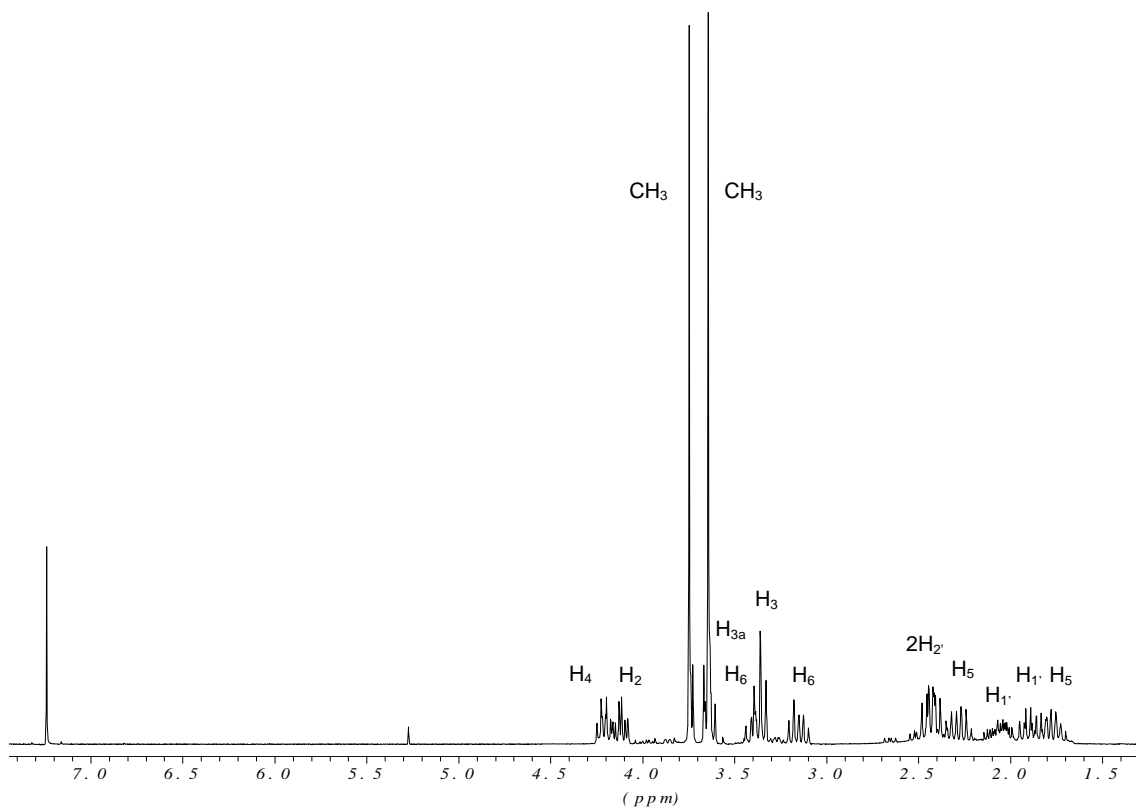
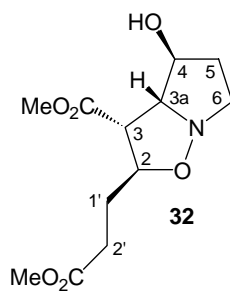
<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ampliación en pág. 237)



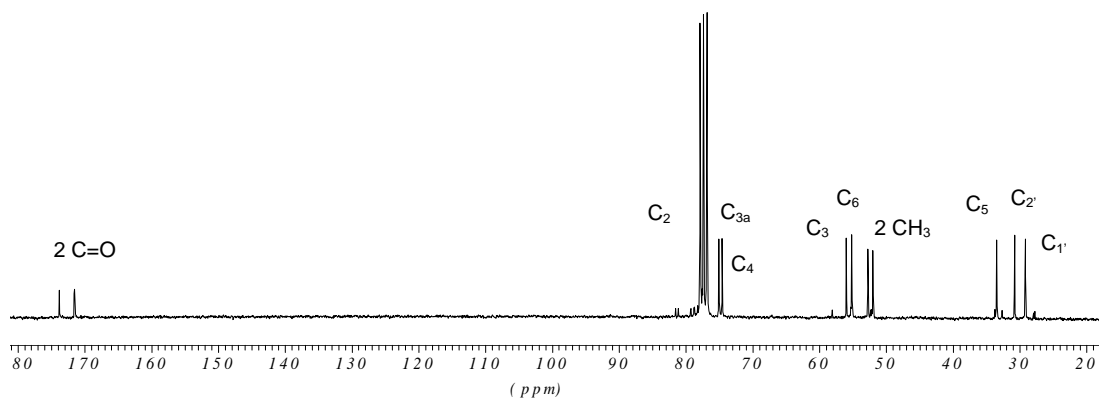
<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



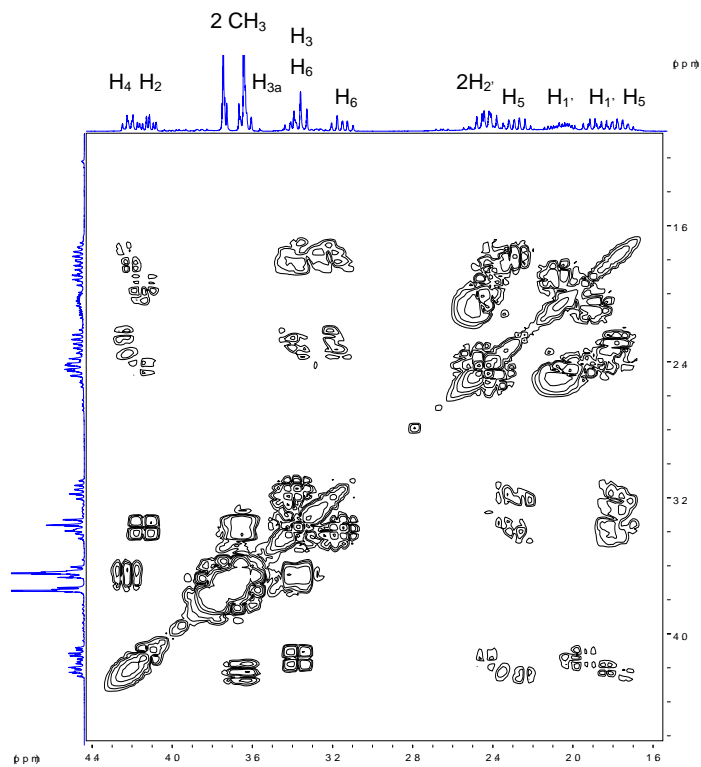
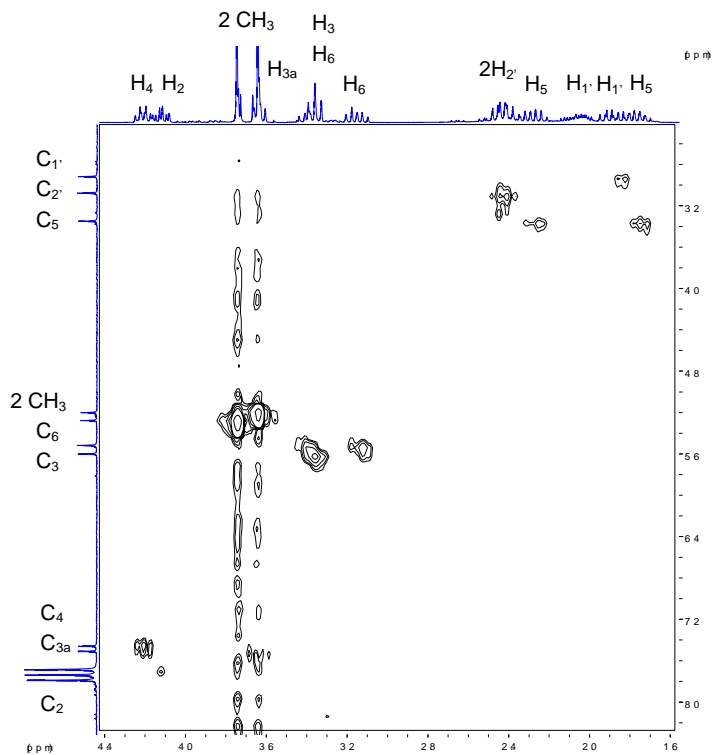
<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ampliación en pág. 237)

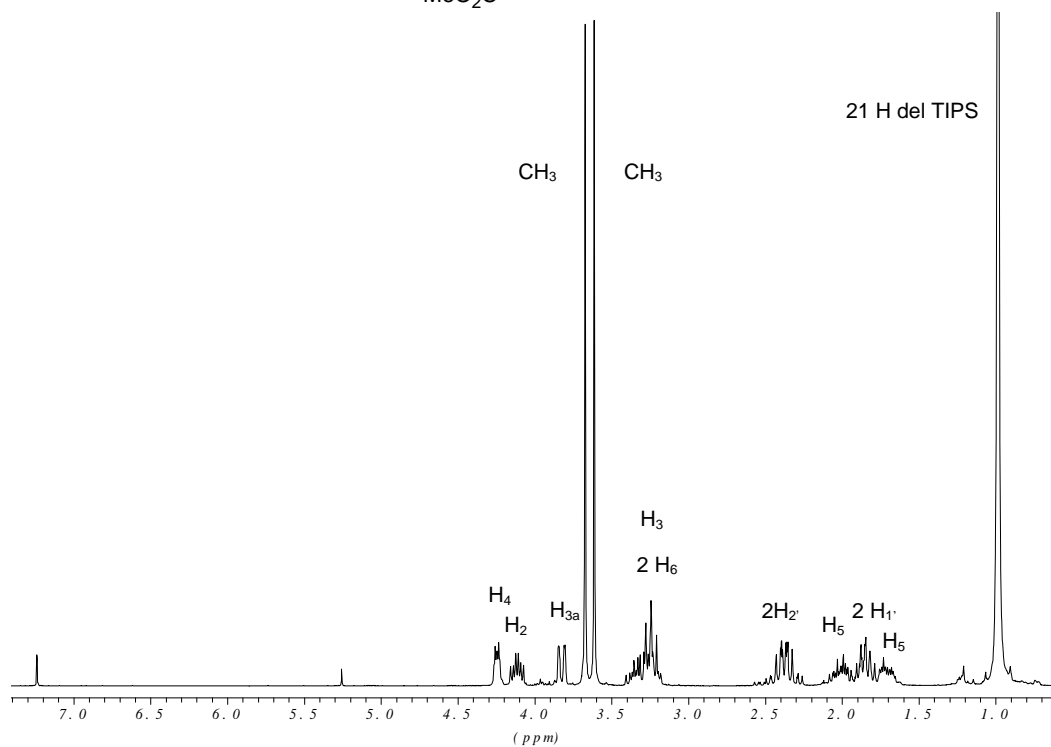
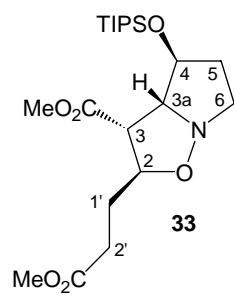


$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ampliación en pág. 238)

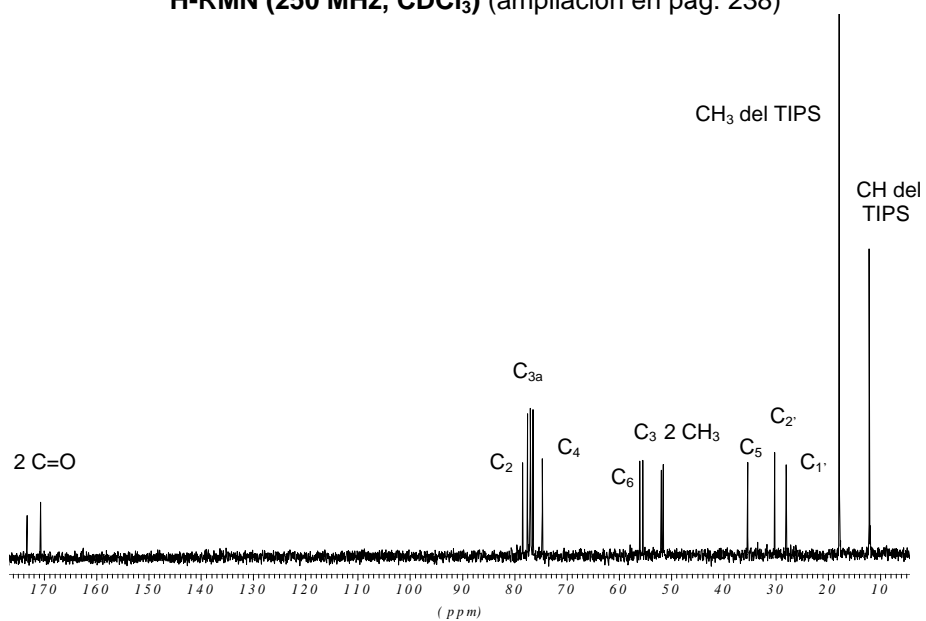


$^{13}\text{C-NMR}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

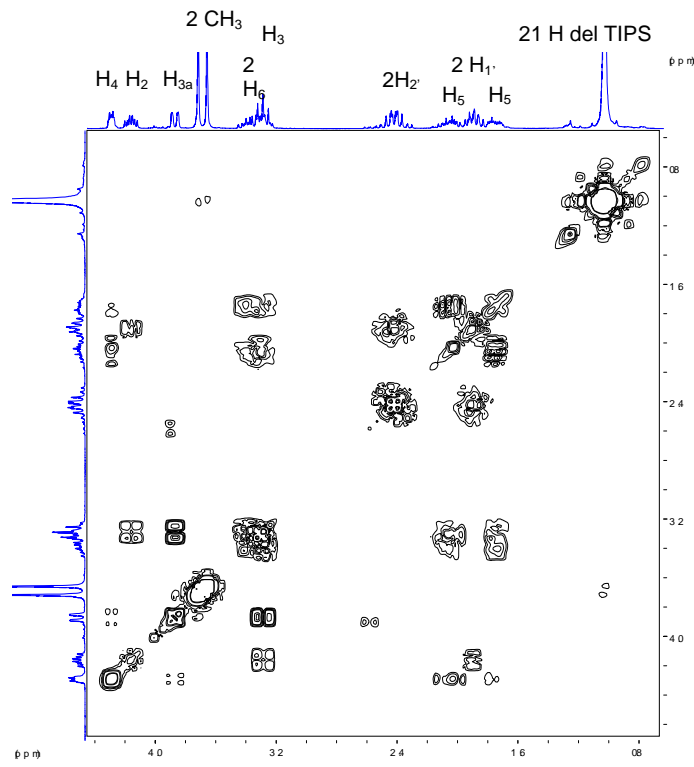
COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)Correlación <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



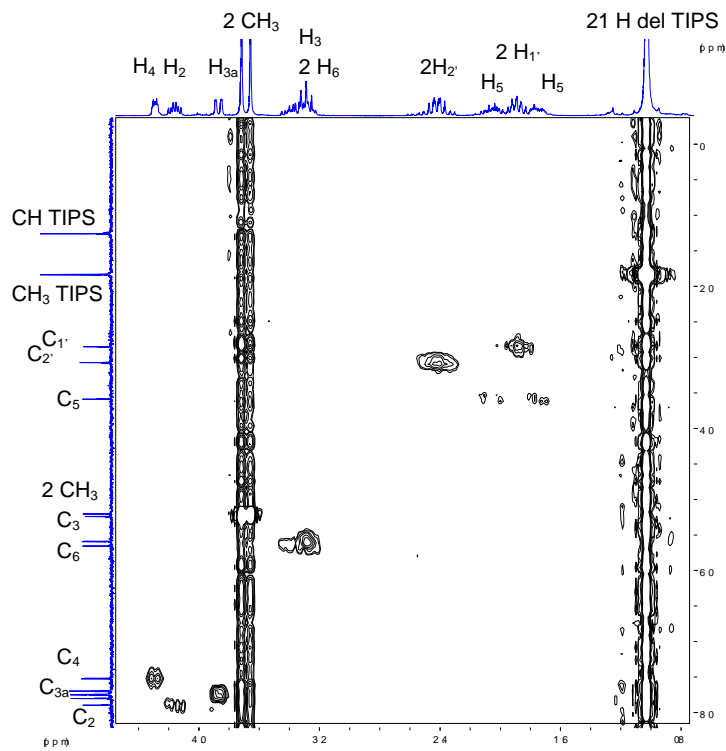
<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ampliación en pág. 238)



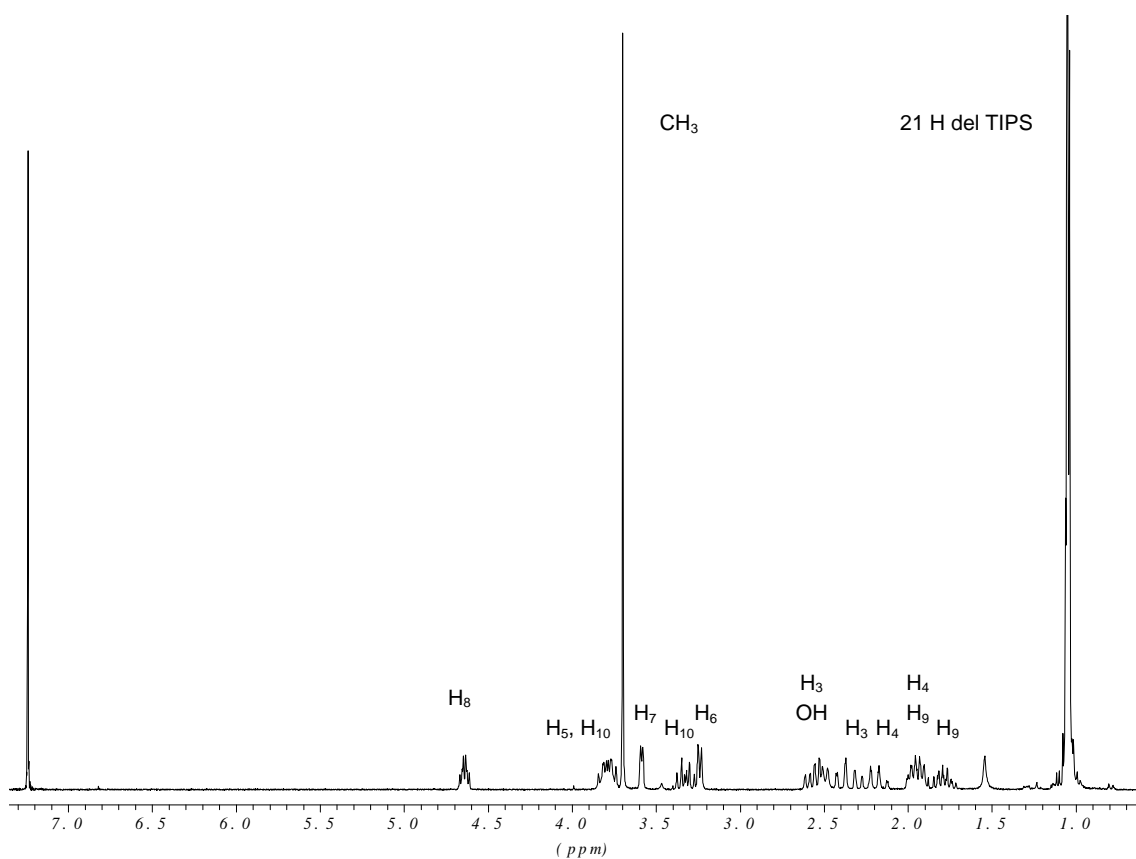
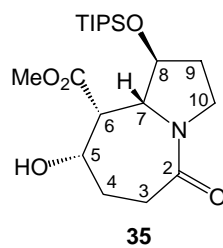
<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



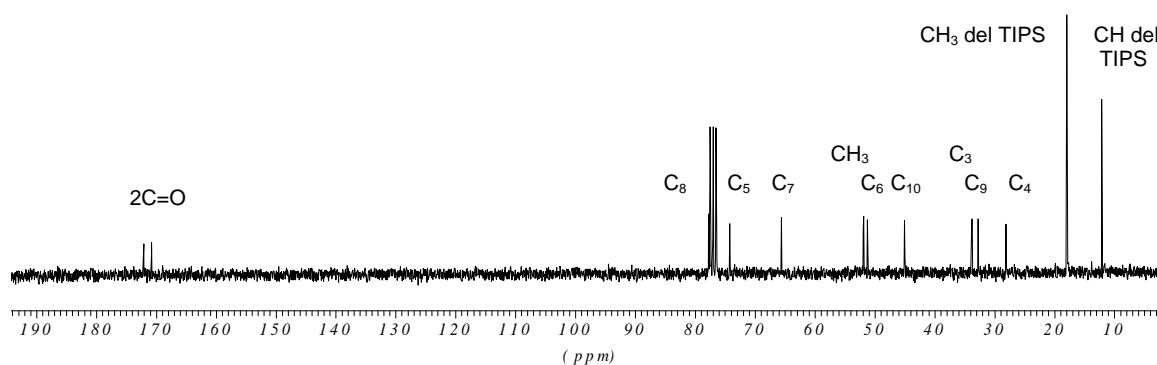
COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



Correlación <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



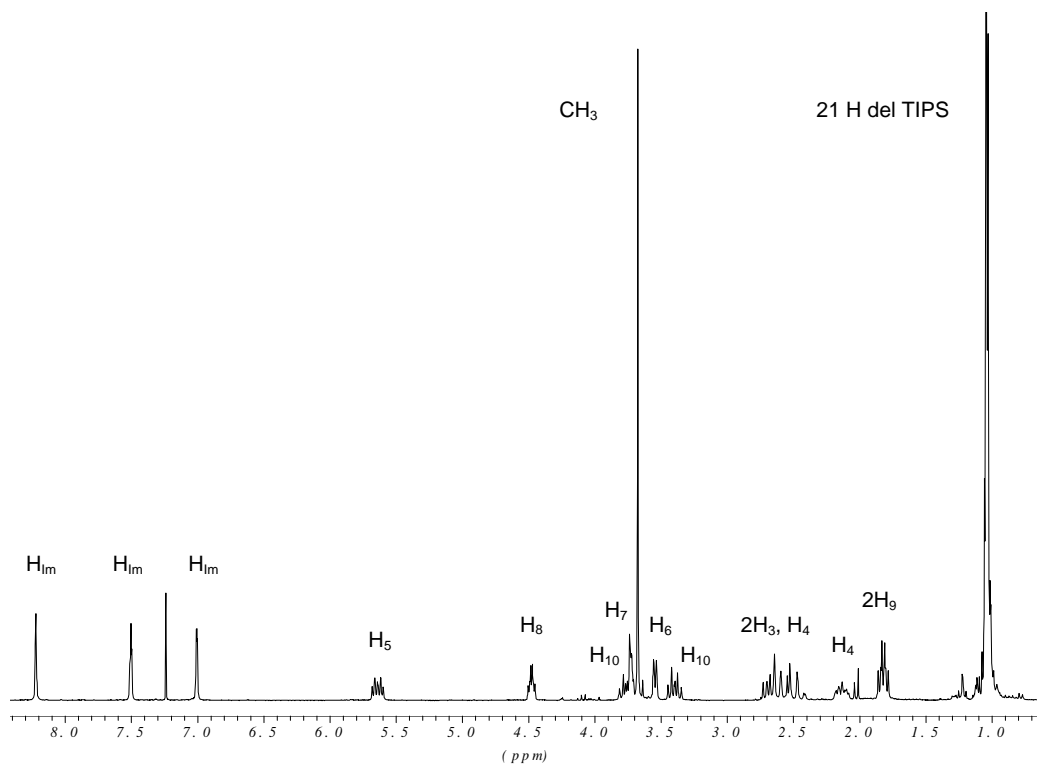
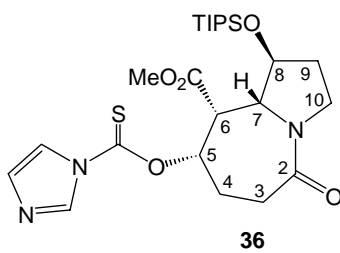
**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ampliación en pág. 239)**



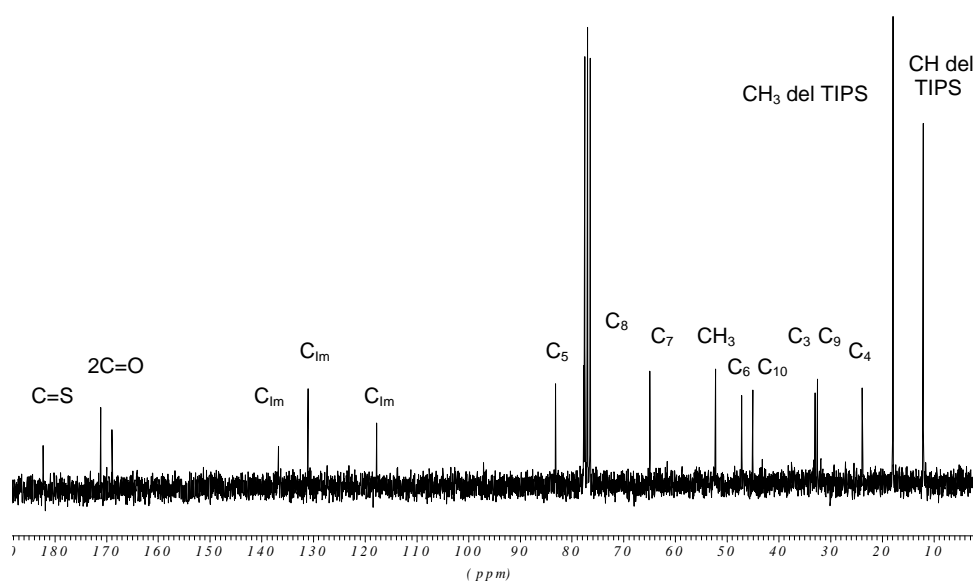
**<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



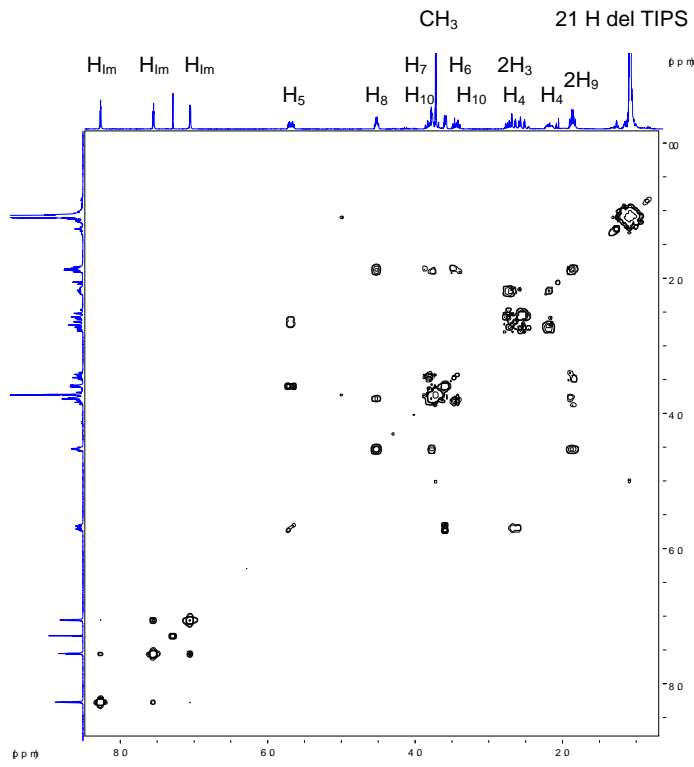




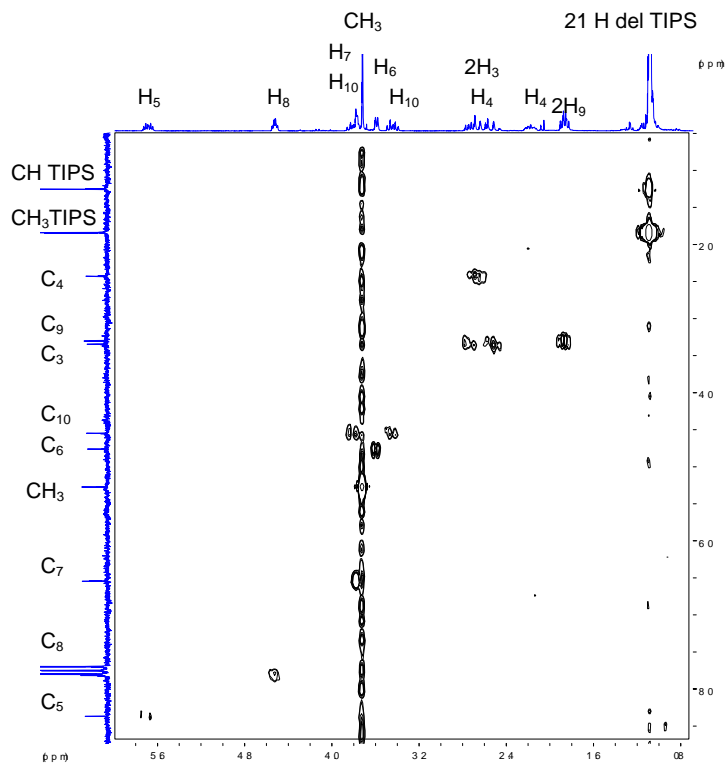
**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ampliación en pág. 239)**



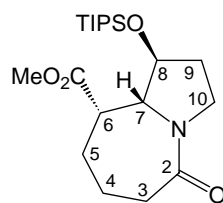
**<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



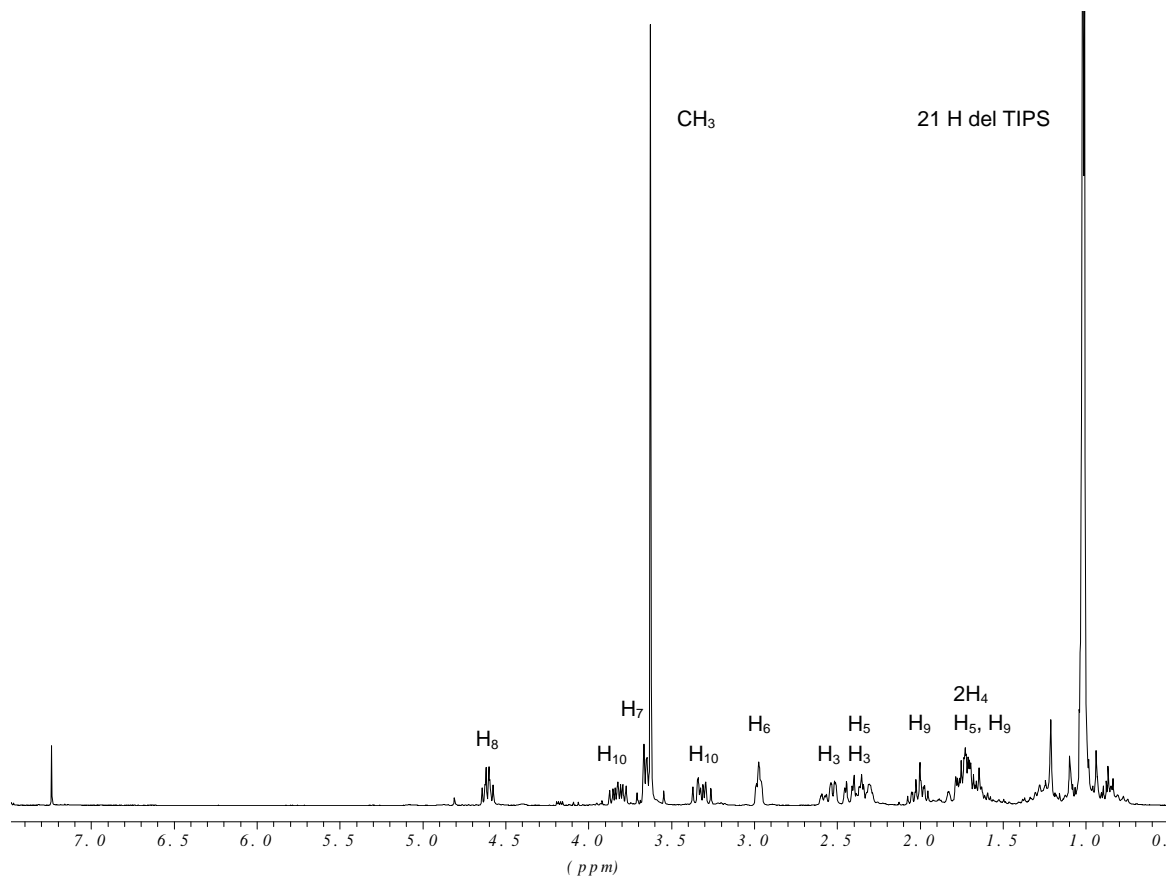
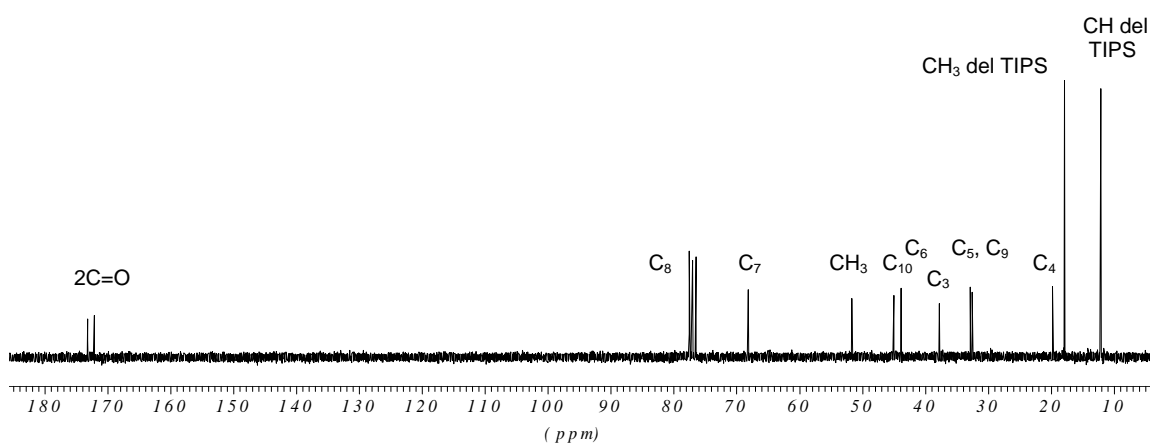
COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

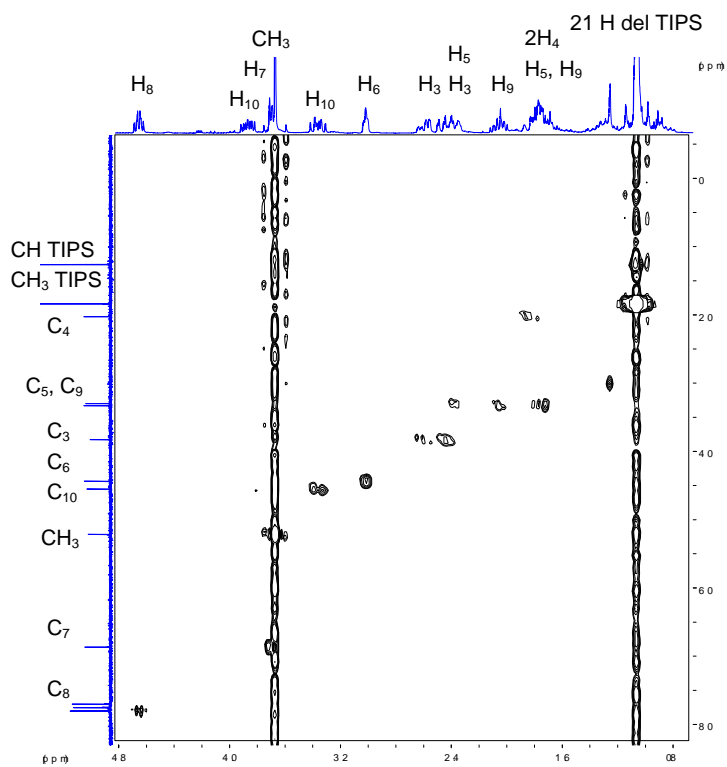
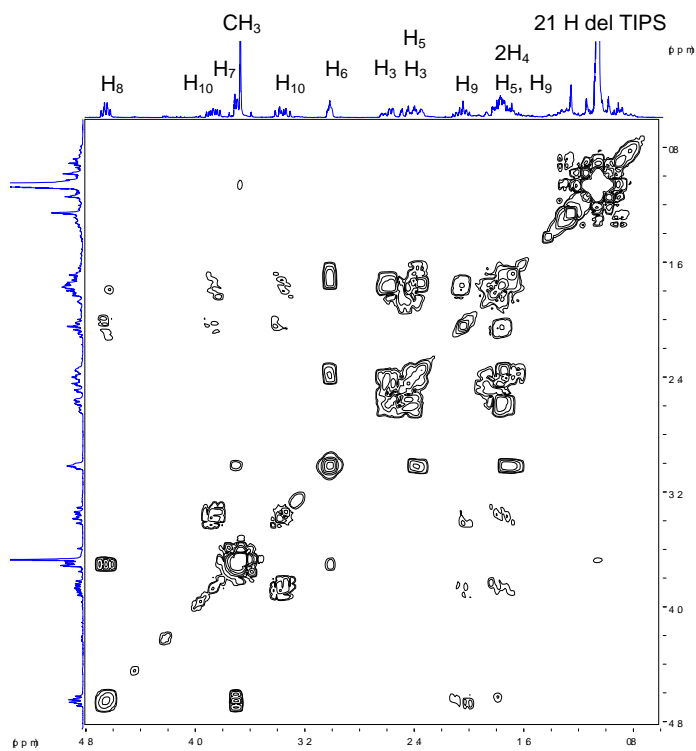


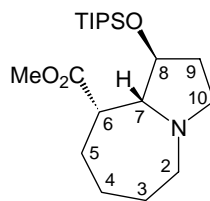
Correlación <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



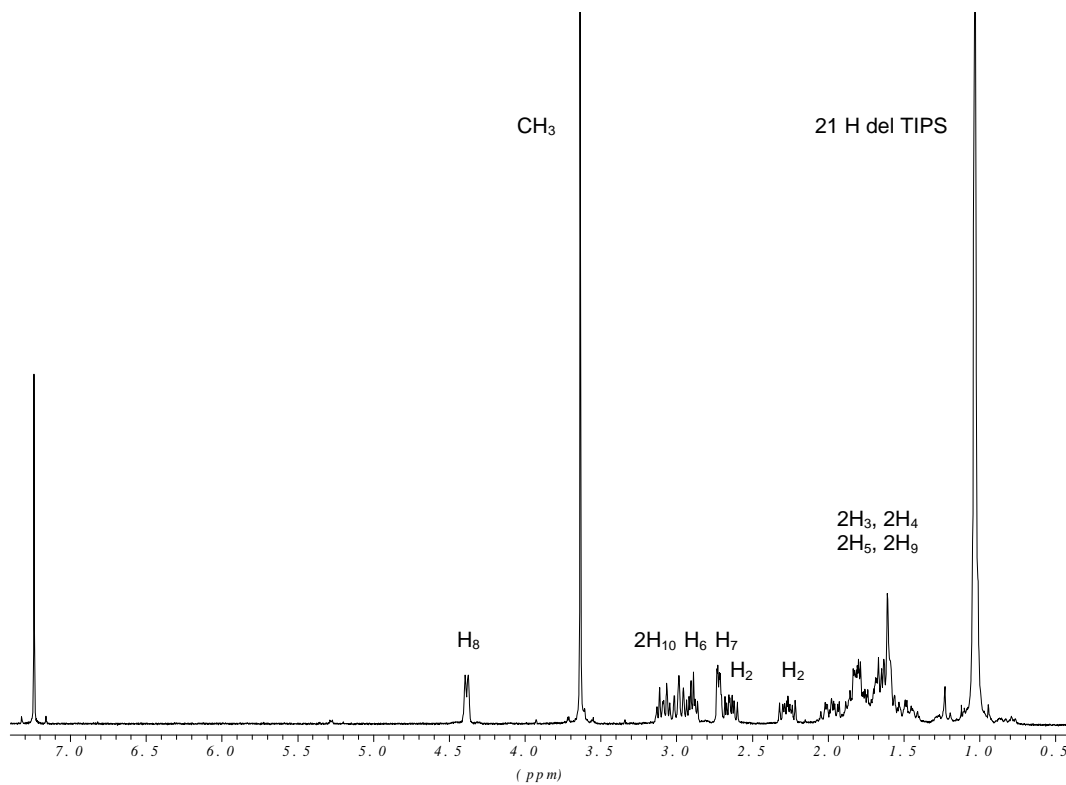
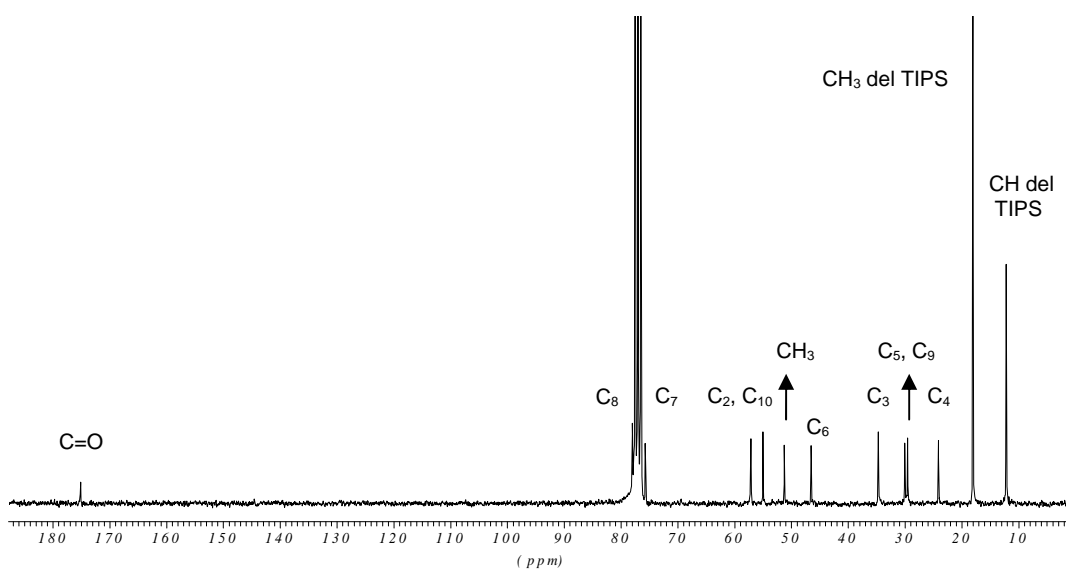
37

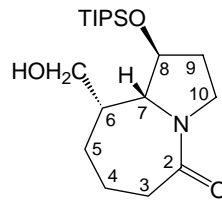
<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ampliación en pág. 240)<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



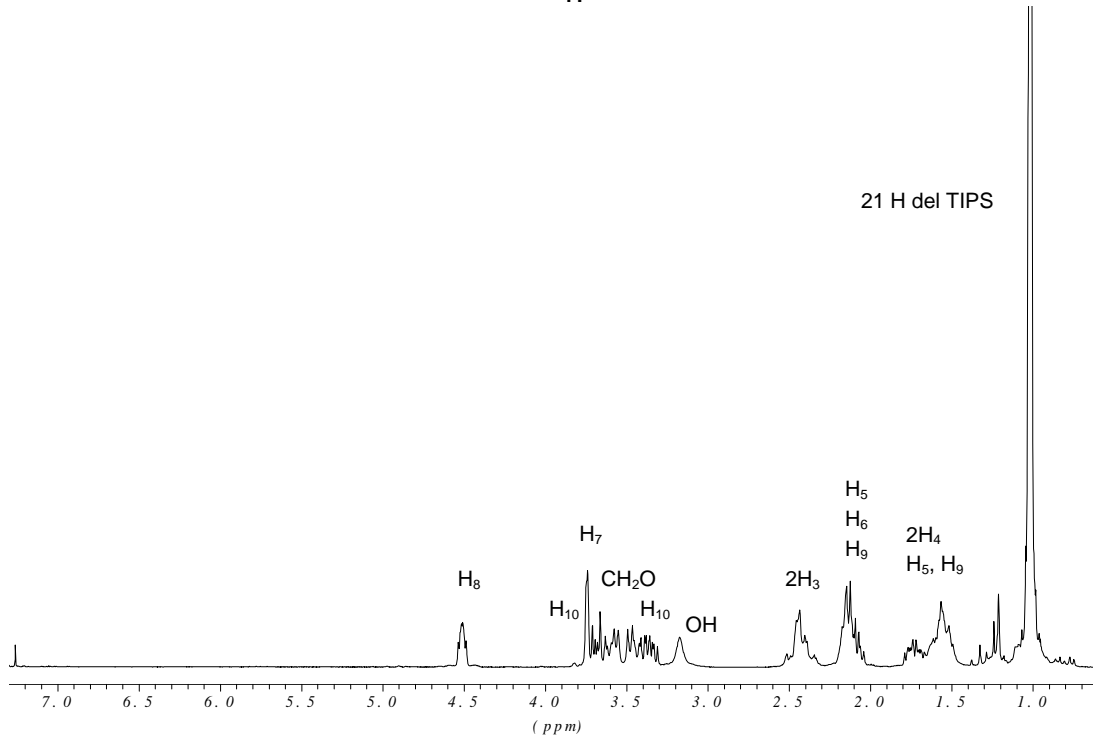
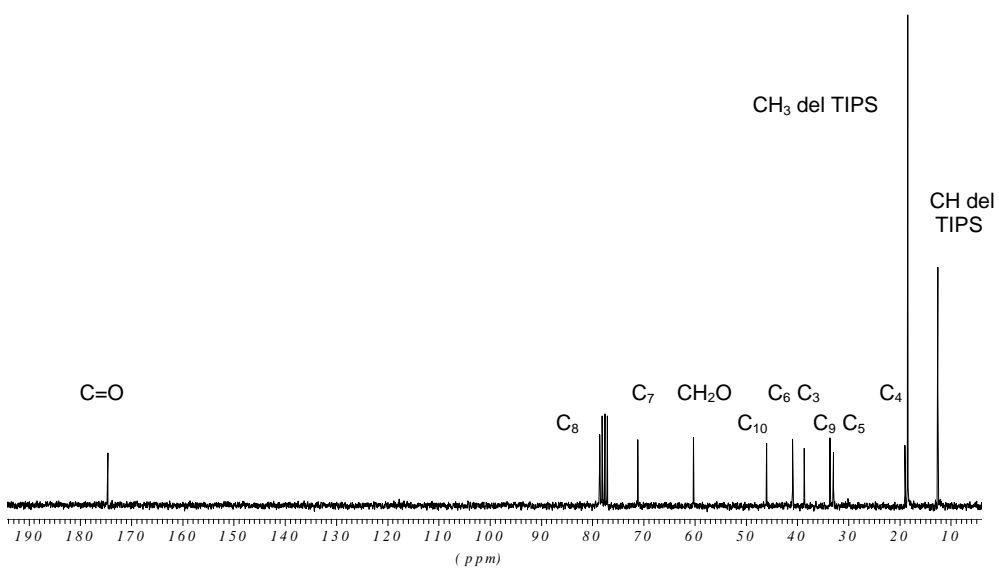


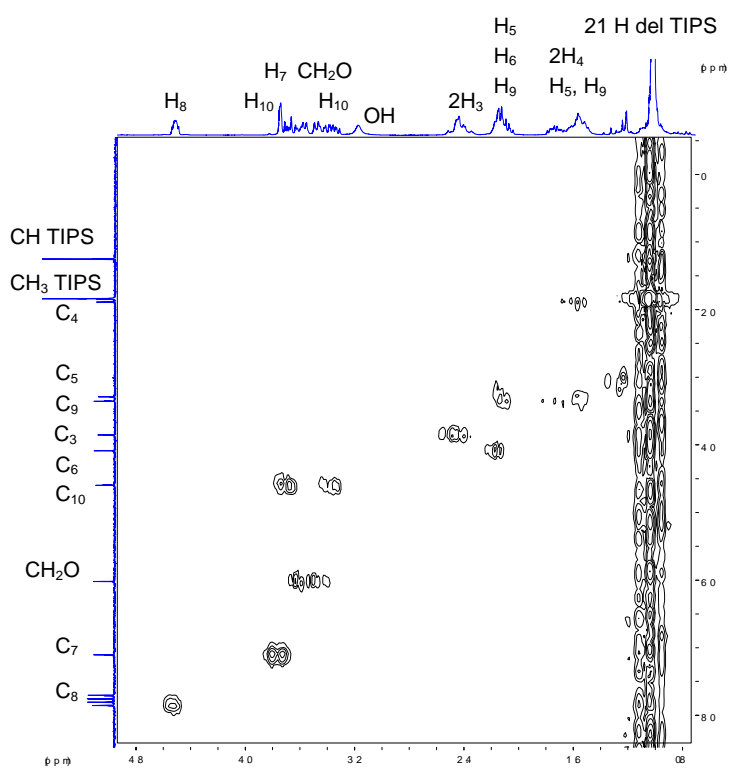
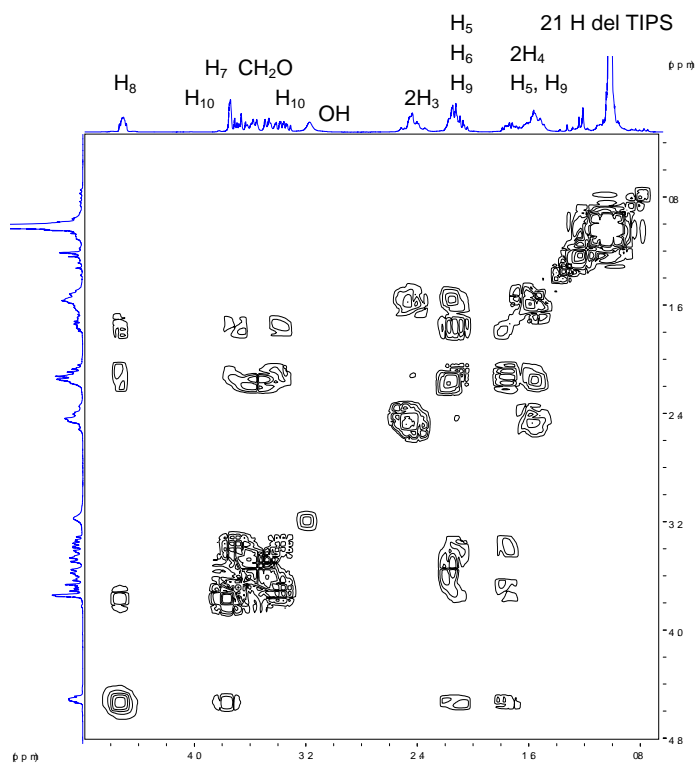
40

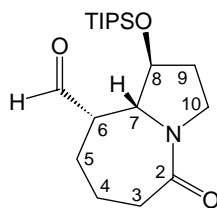
 $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ampliación en pág. 240) $^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



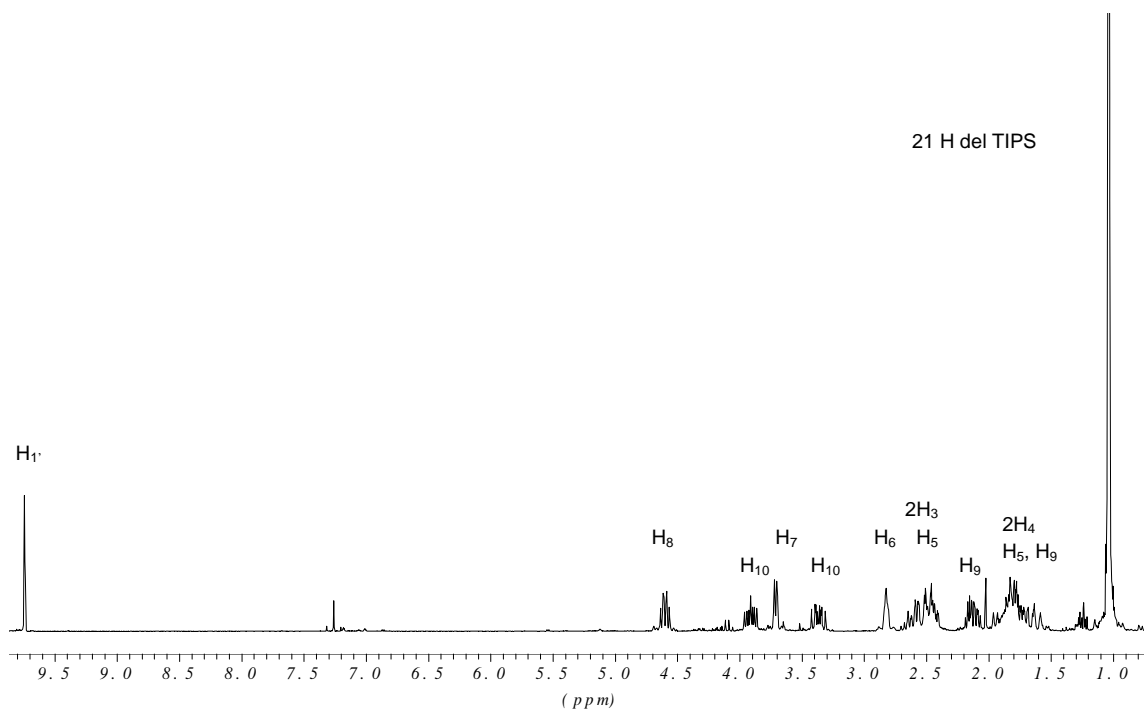
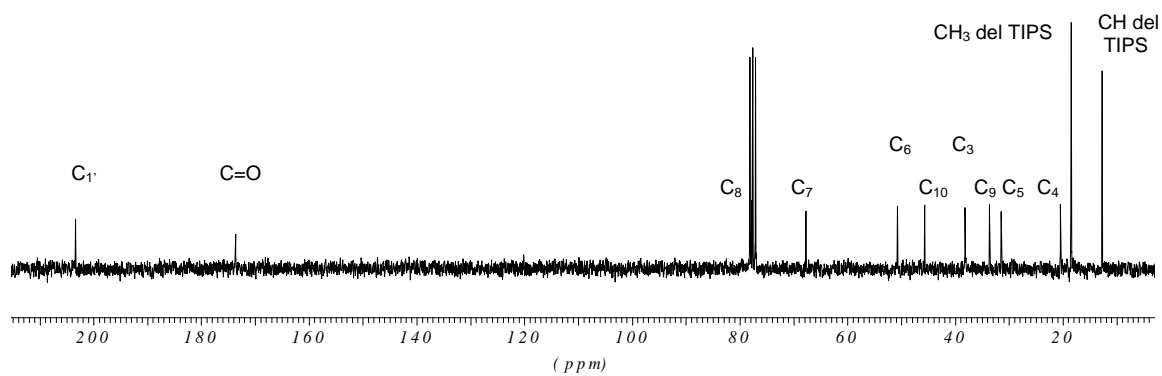
41

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ampliación en pág. 241)<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

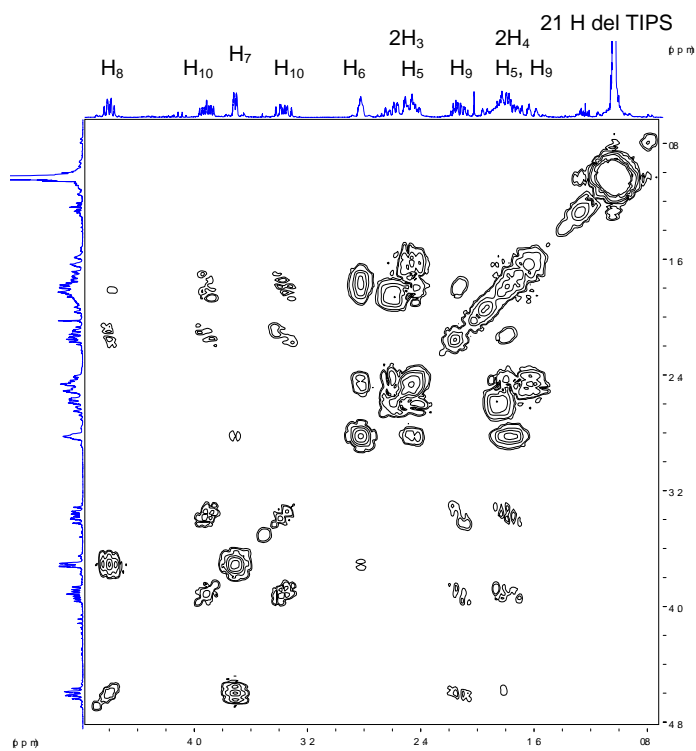




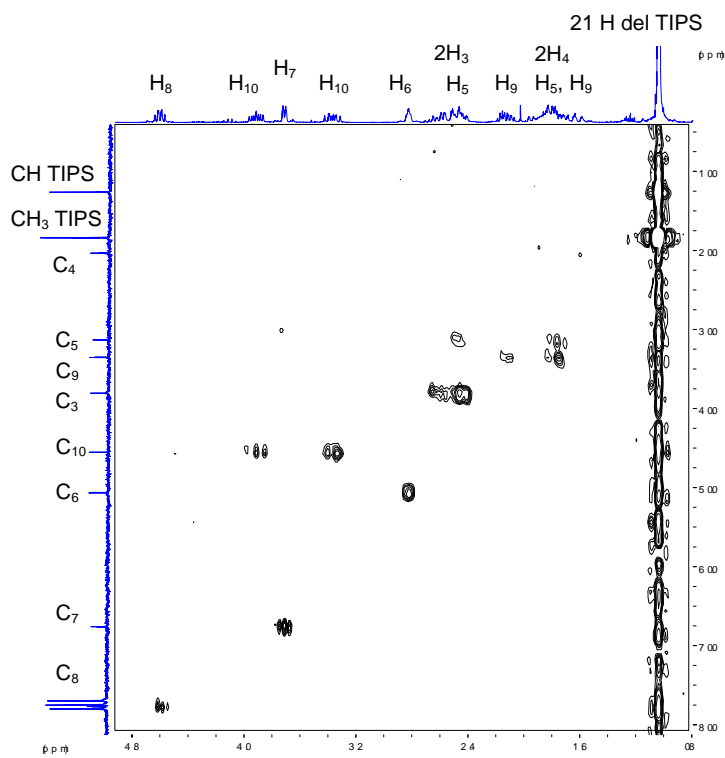
39

 $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ampliación en pág. 241) $^{13}\text{C-NMR}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

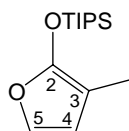
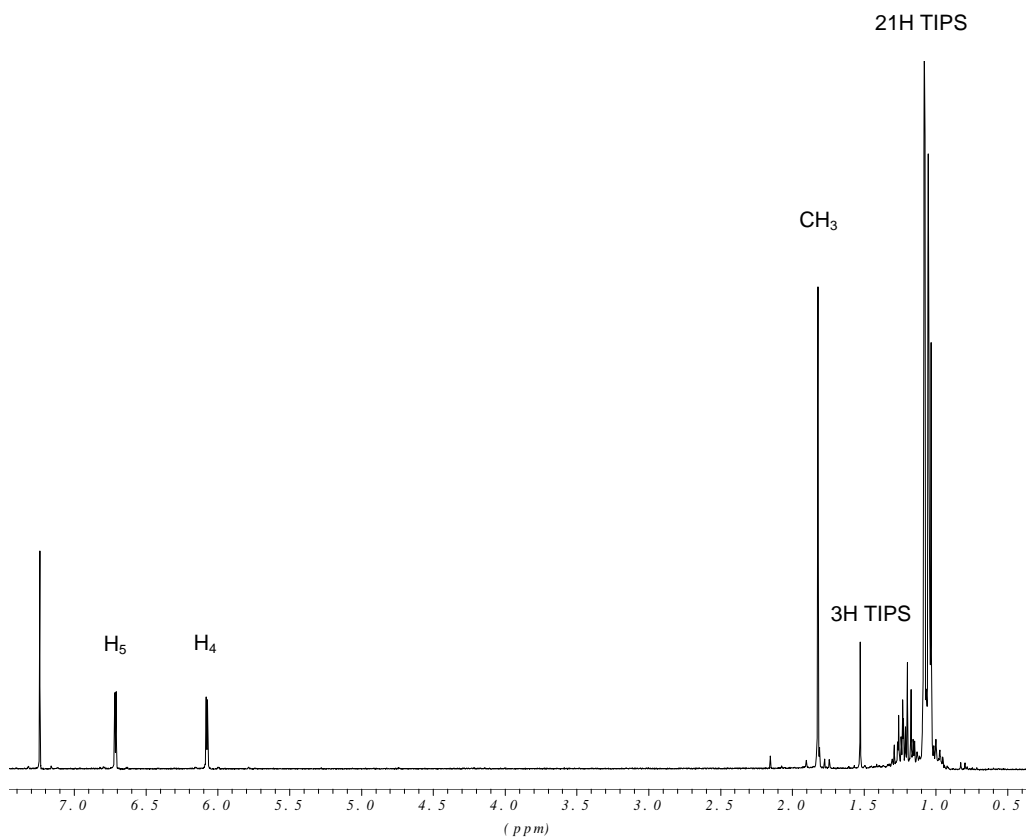


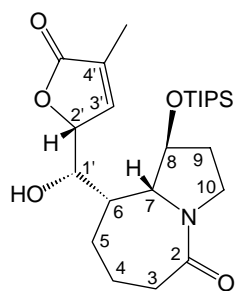


COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

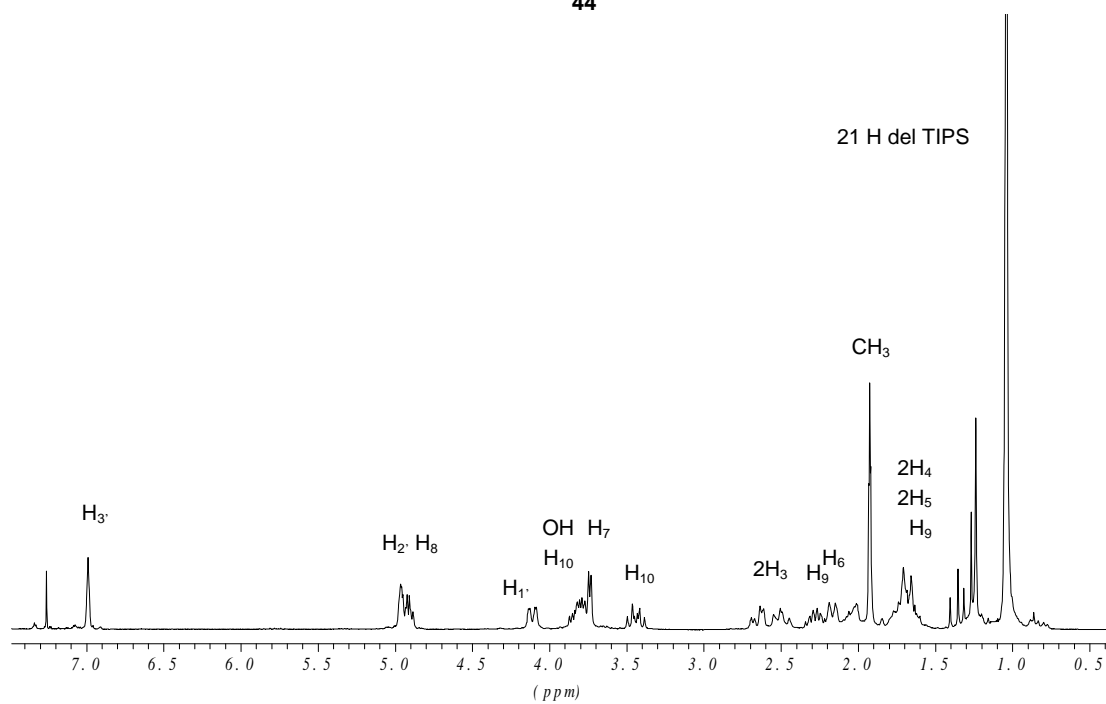
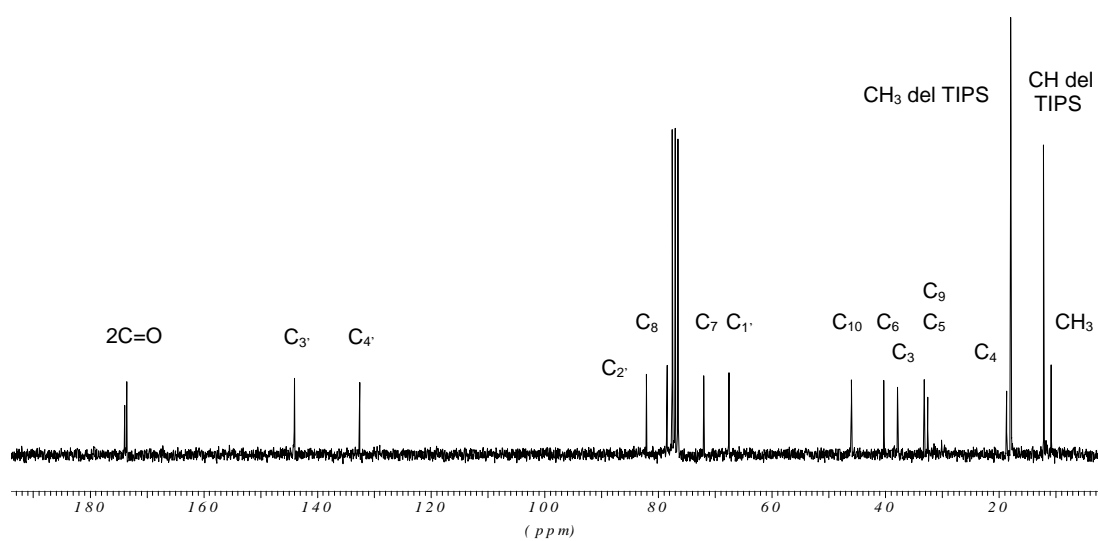


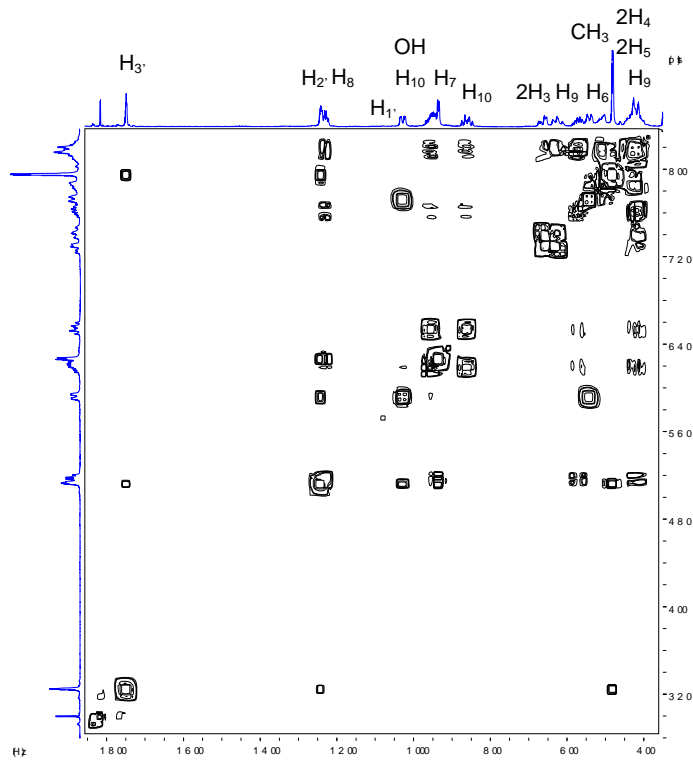
Correlación <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

**42****<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

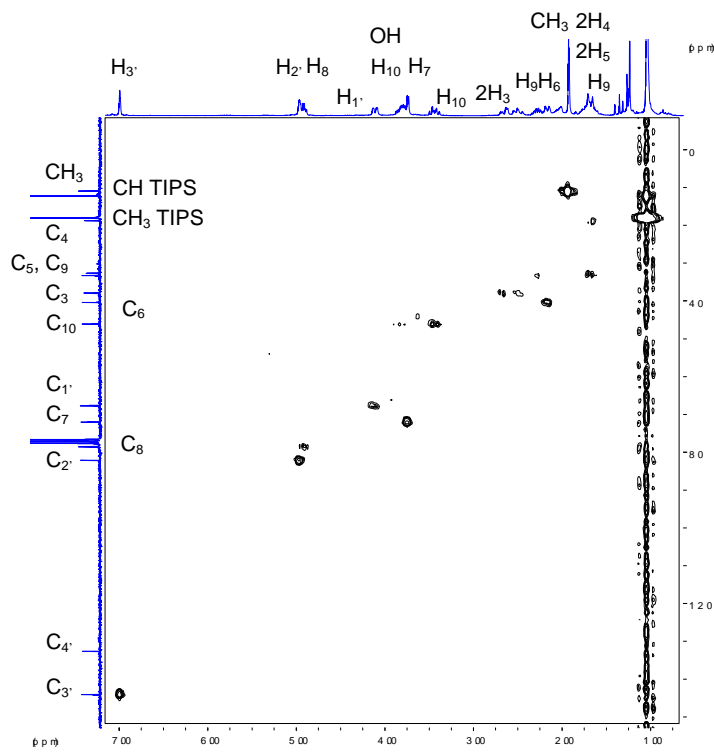


44

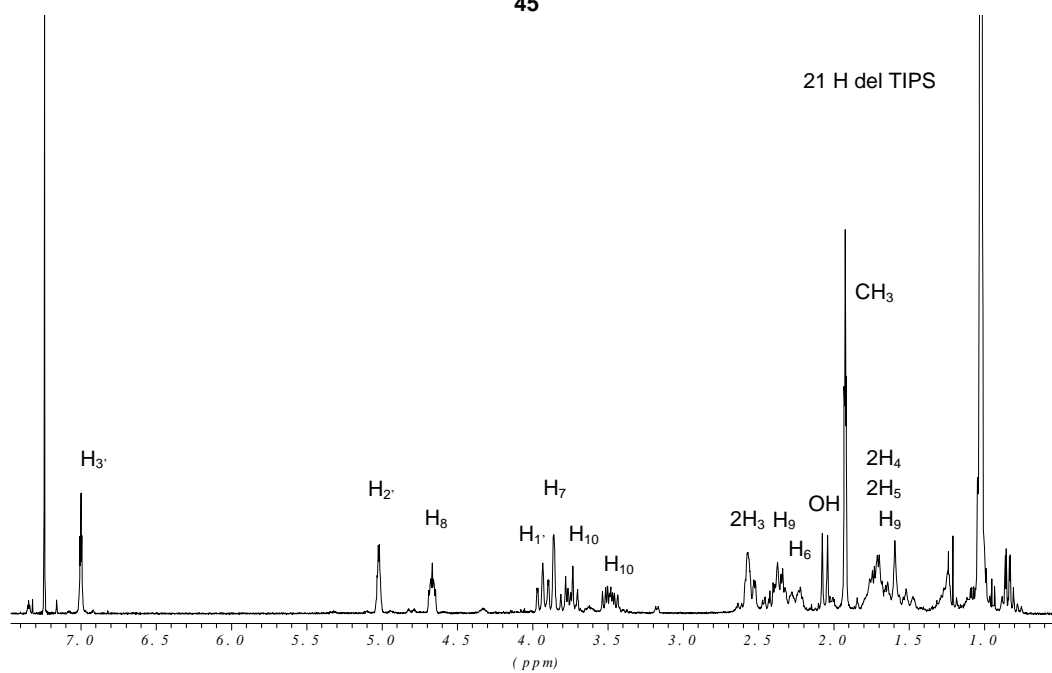
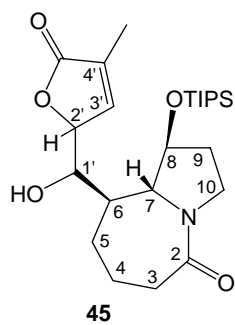
 $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ampliación en pág. 242) $^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



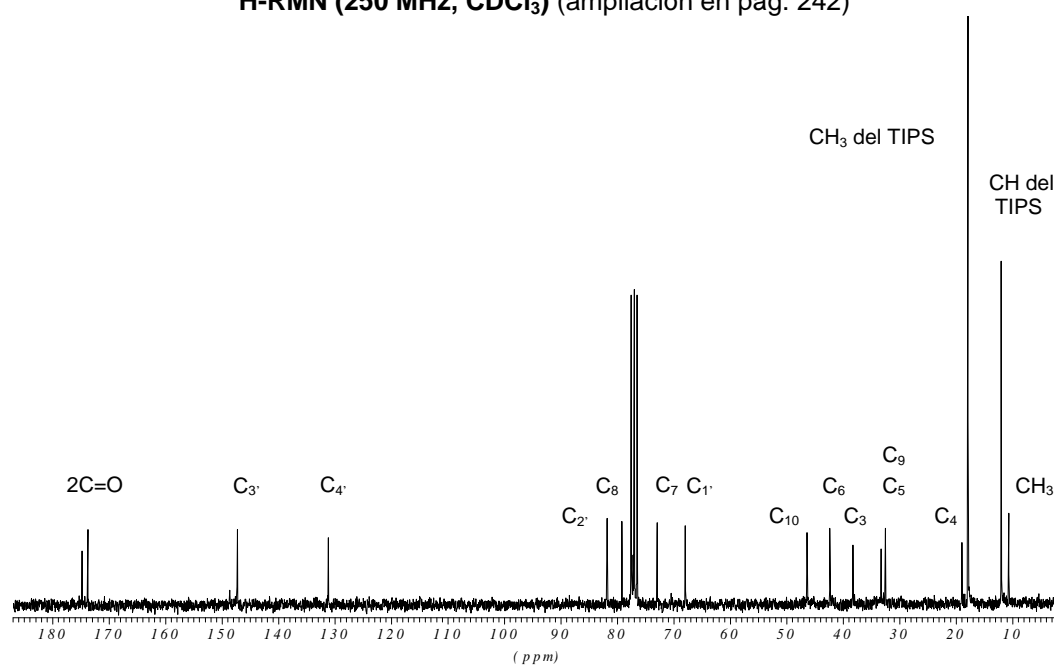
COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



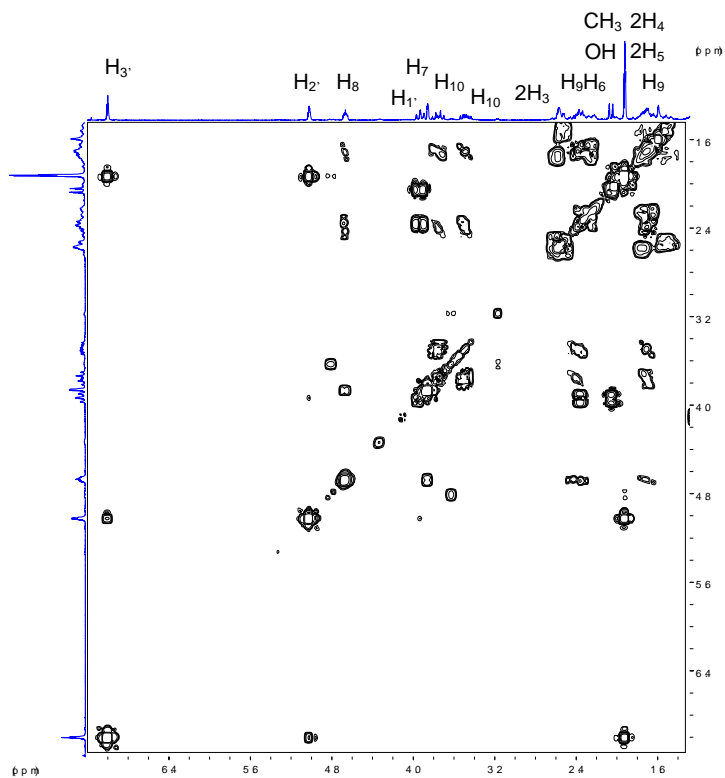
Correlación <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

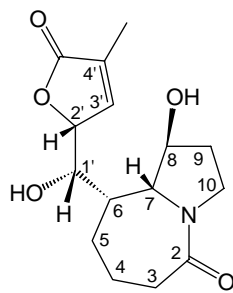


<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ampliación en pág. 242)

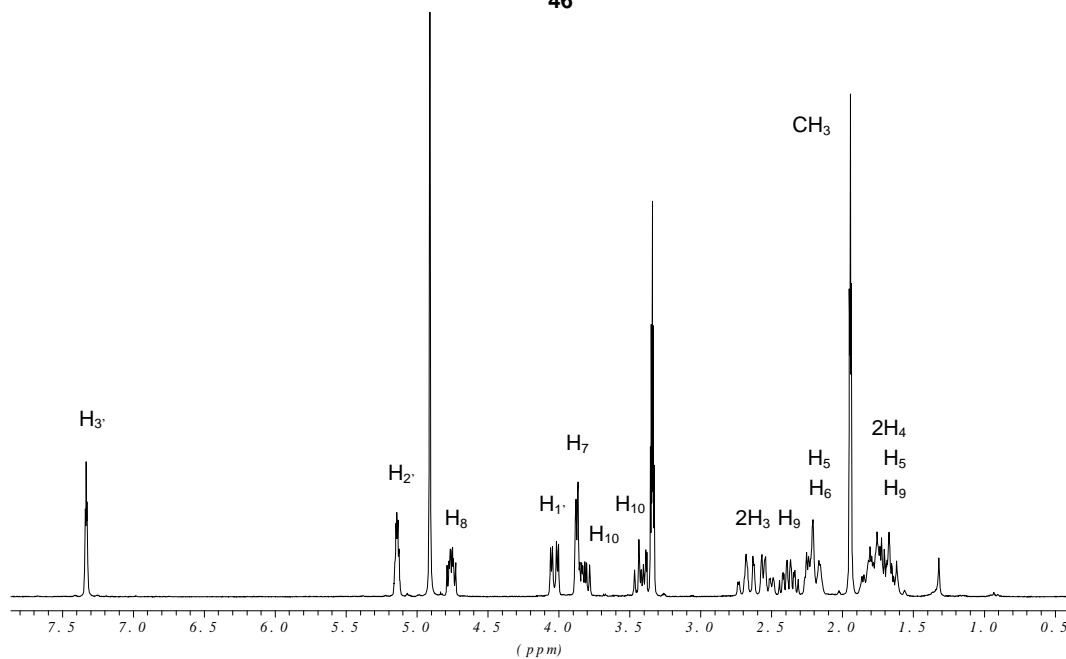
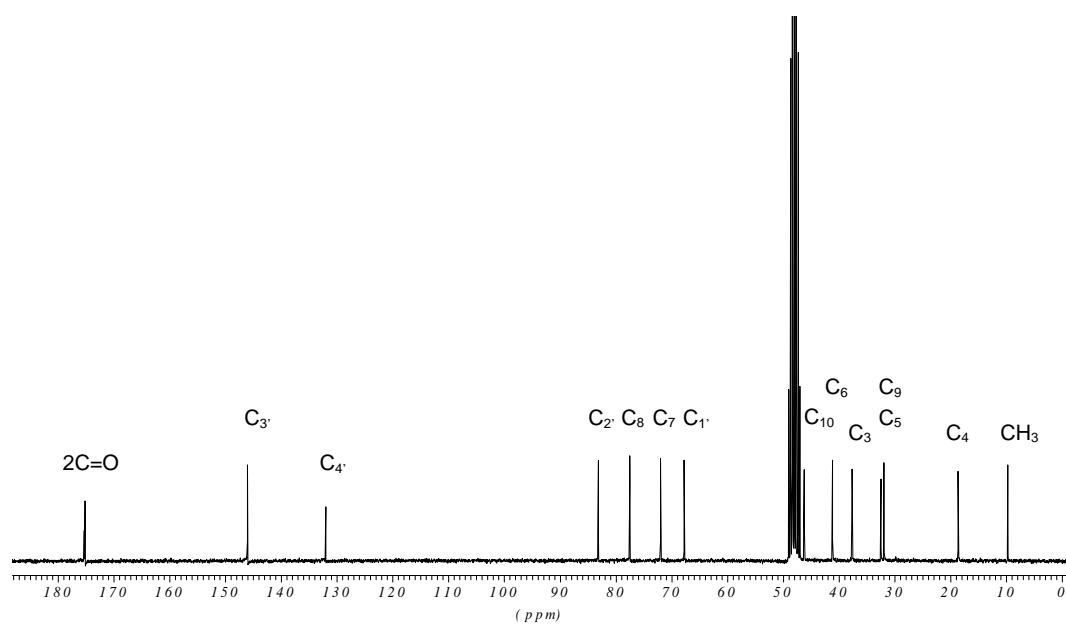


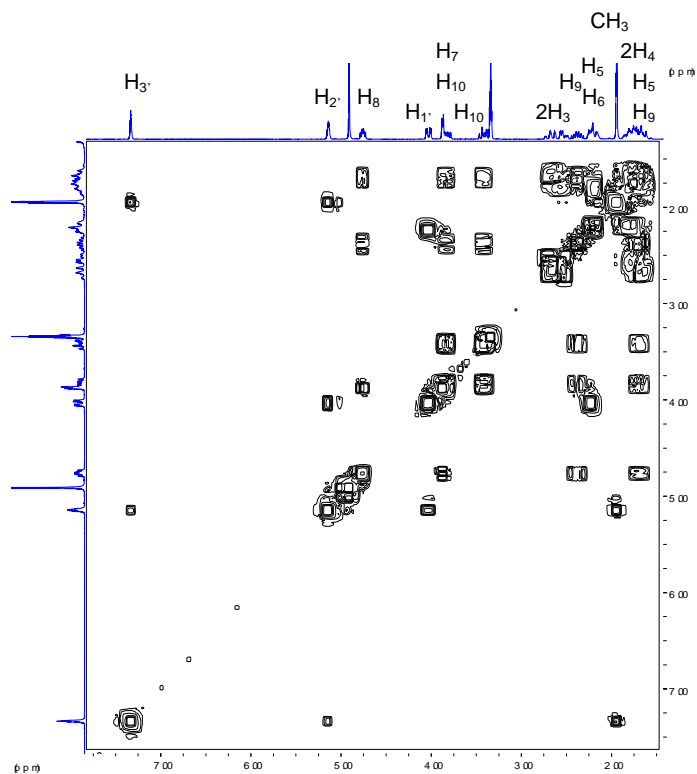
<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

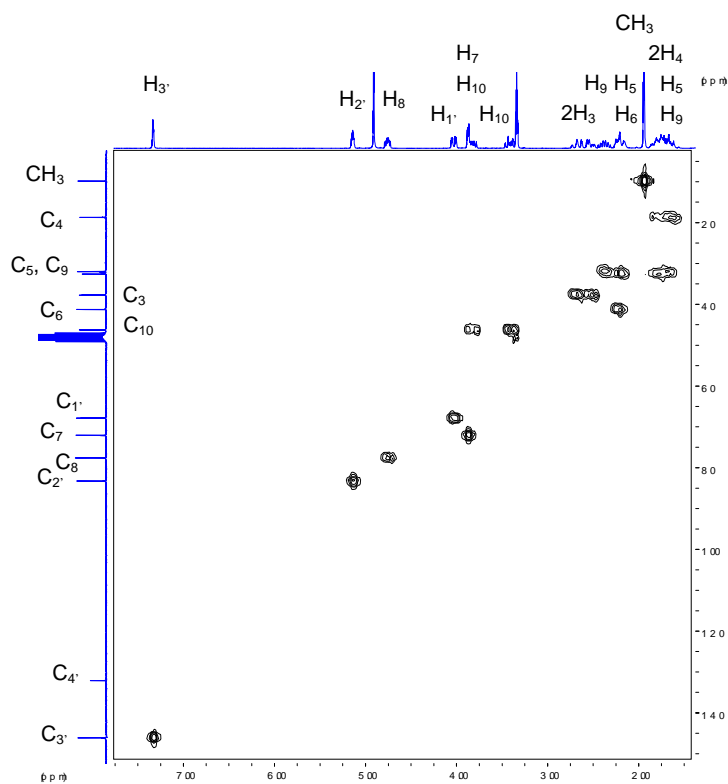


46

 $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (ampliación en pág. 243) $^{13}\text{C-NMR}$  (62.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

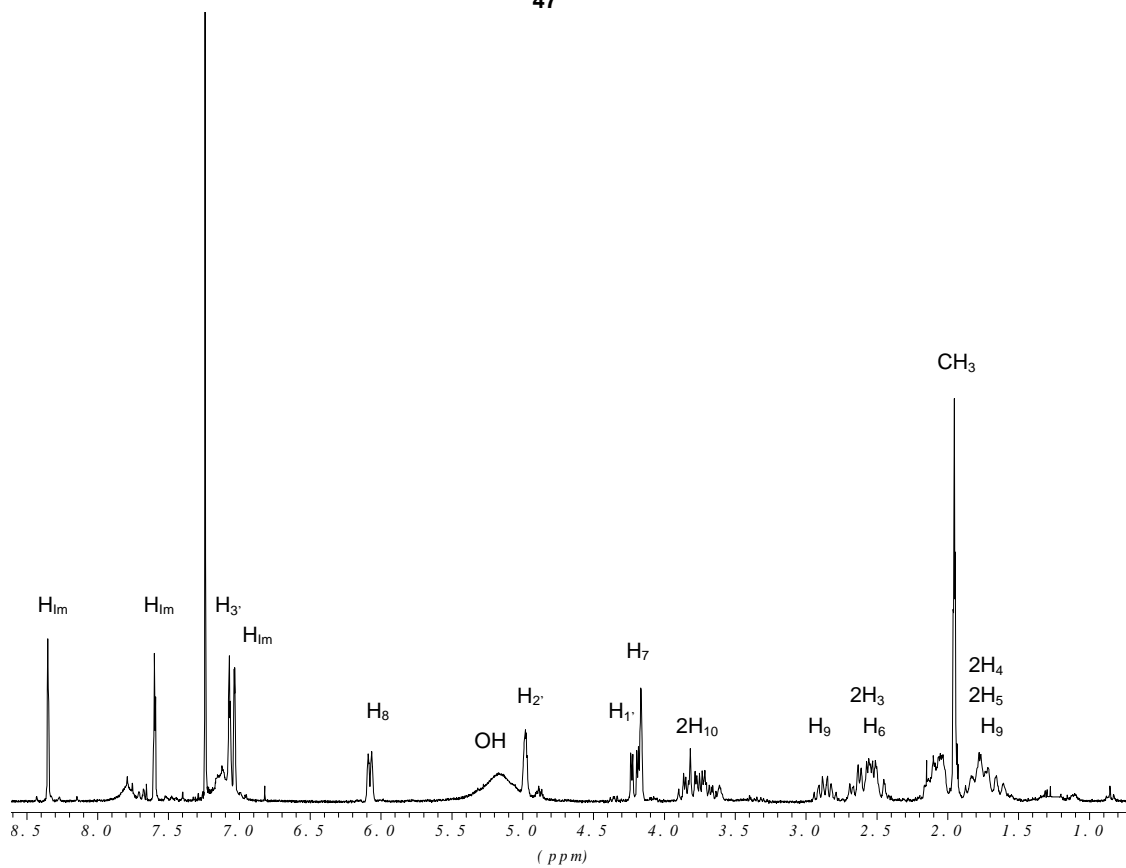
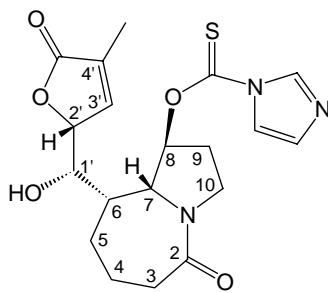


COSY (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

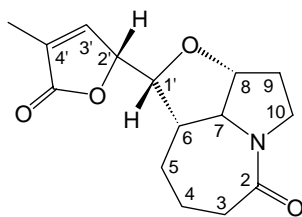


Correlación <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

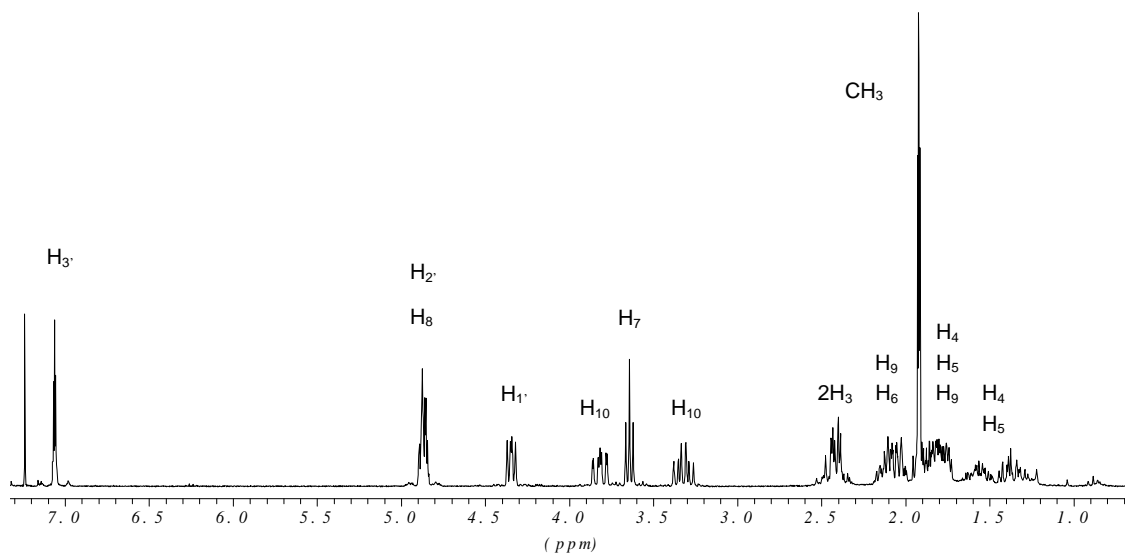
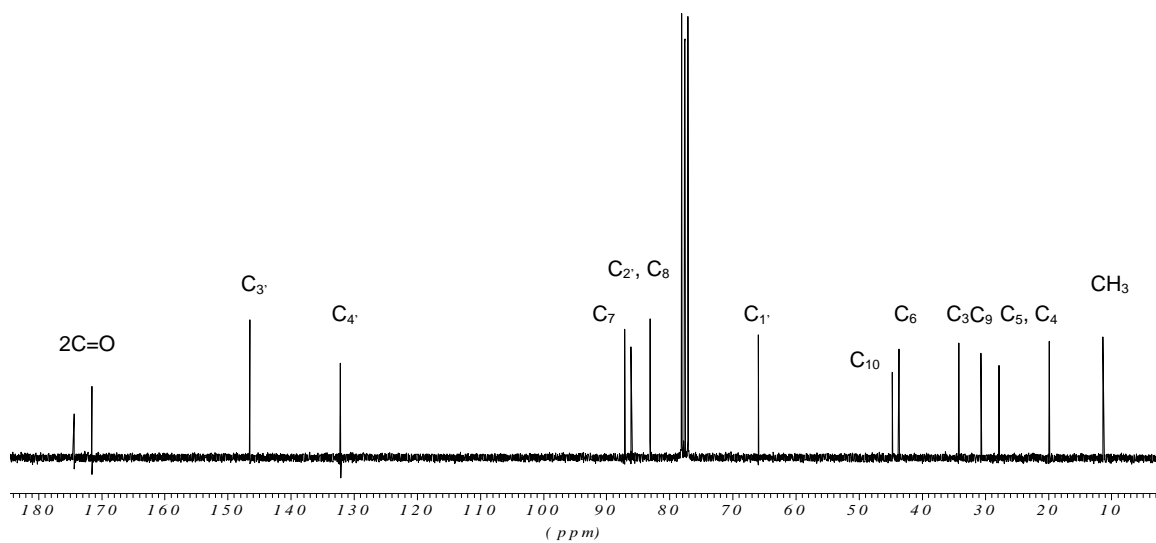


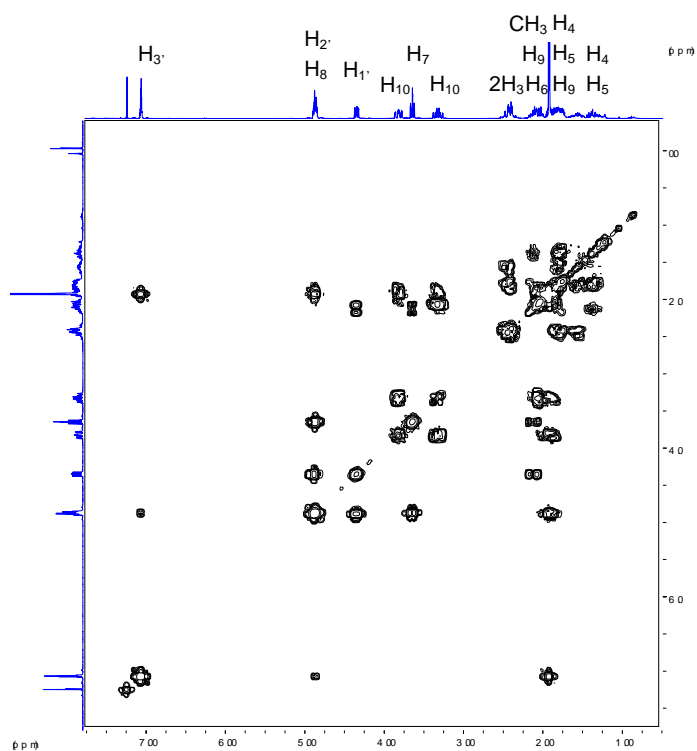


<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

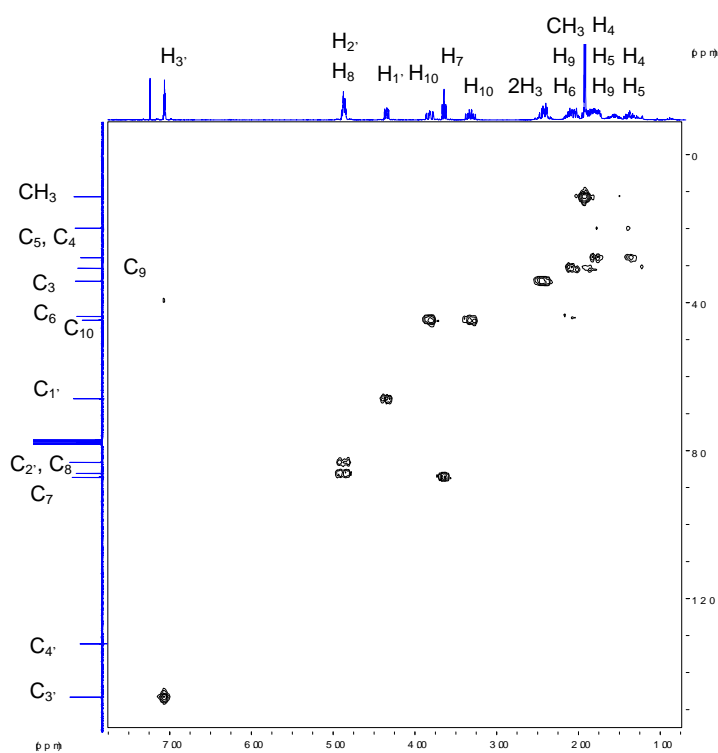


48

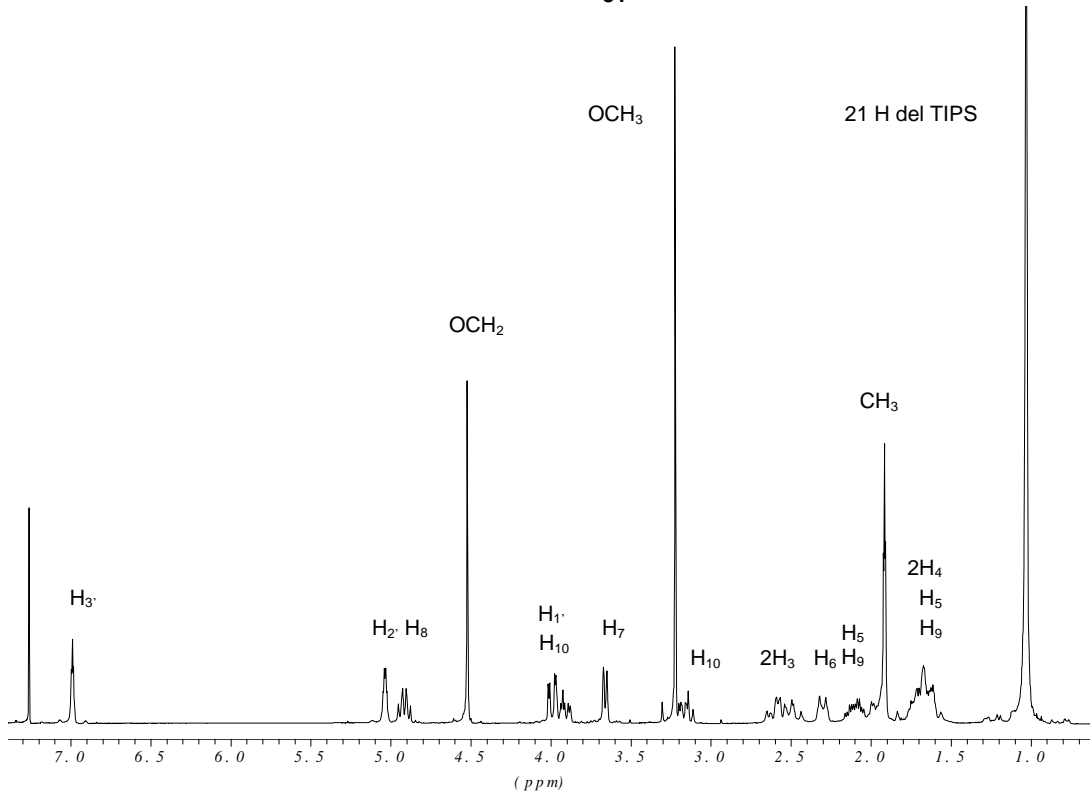
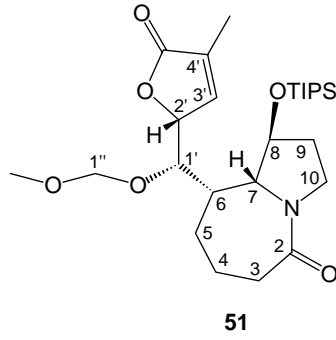
 $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ampliación en pág. 243) $^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



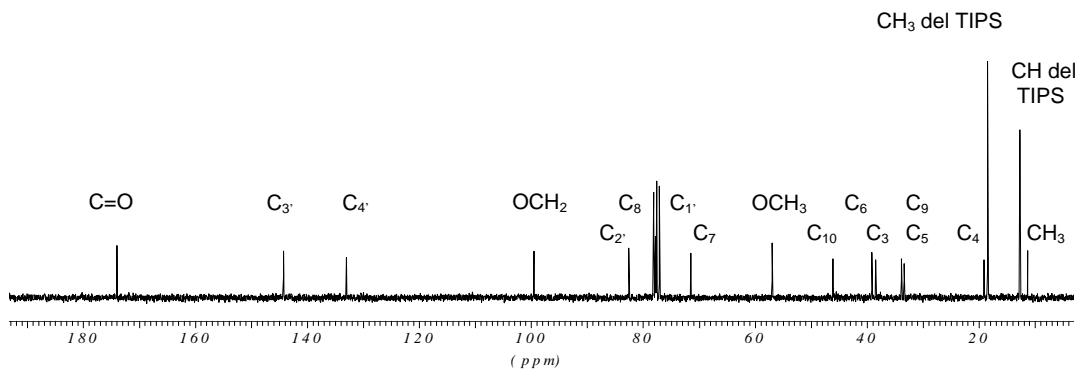
COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



Correlación <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

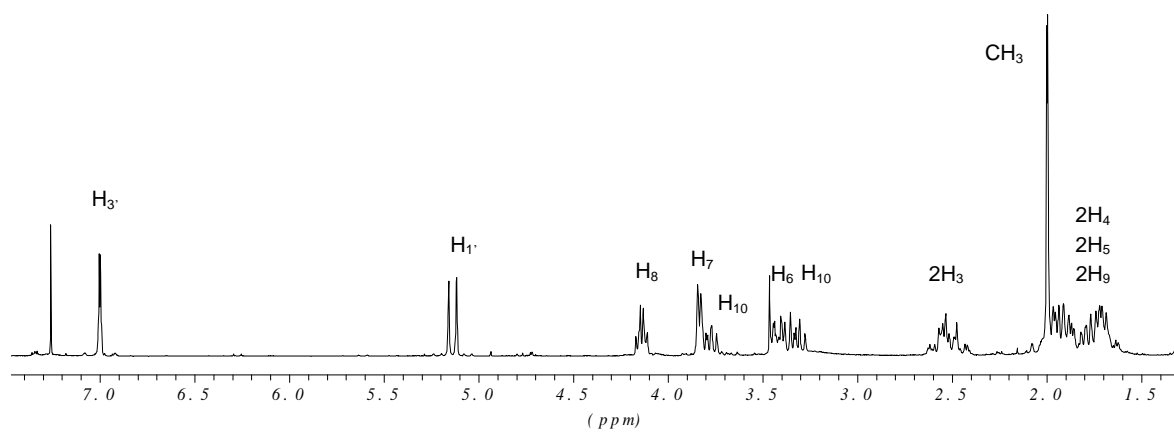
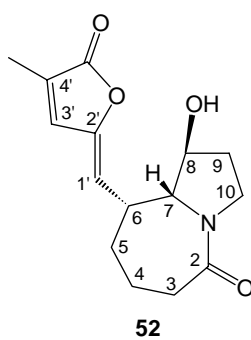


**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ampliación en pág. 244)**

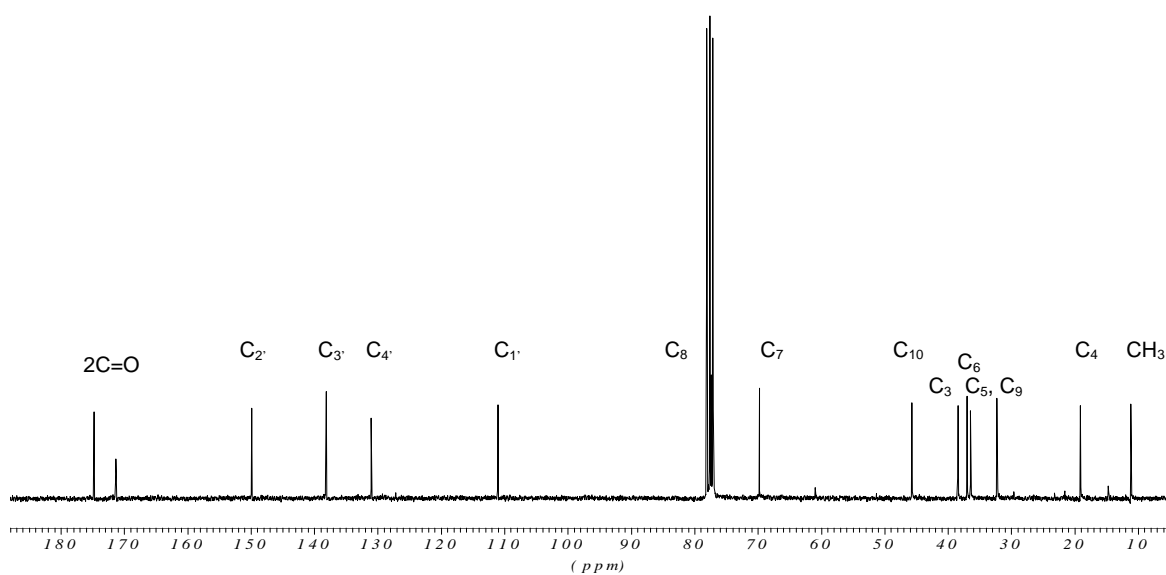


**<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

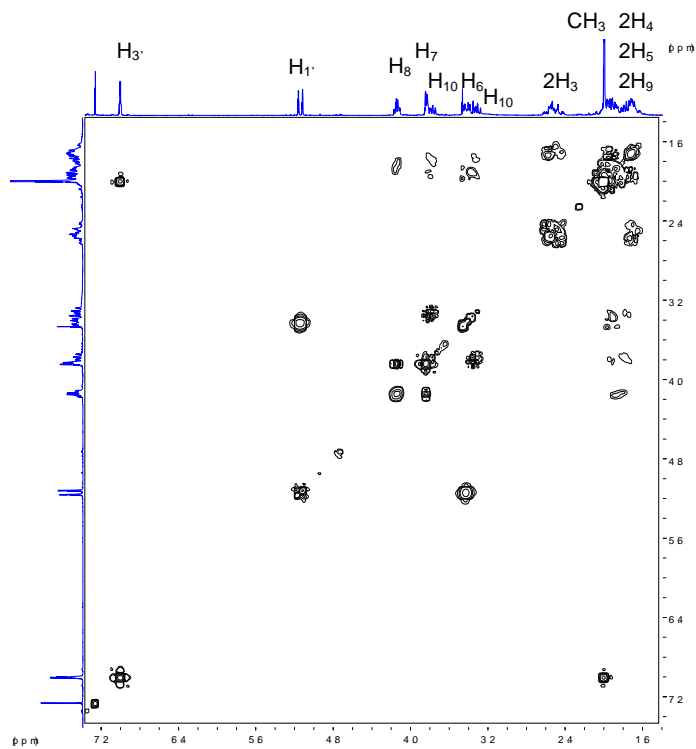




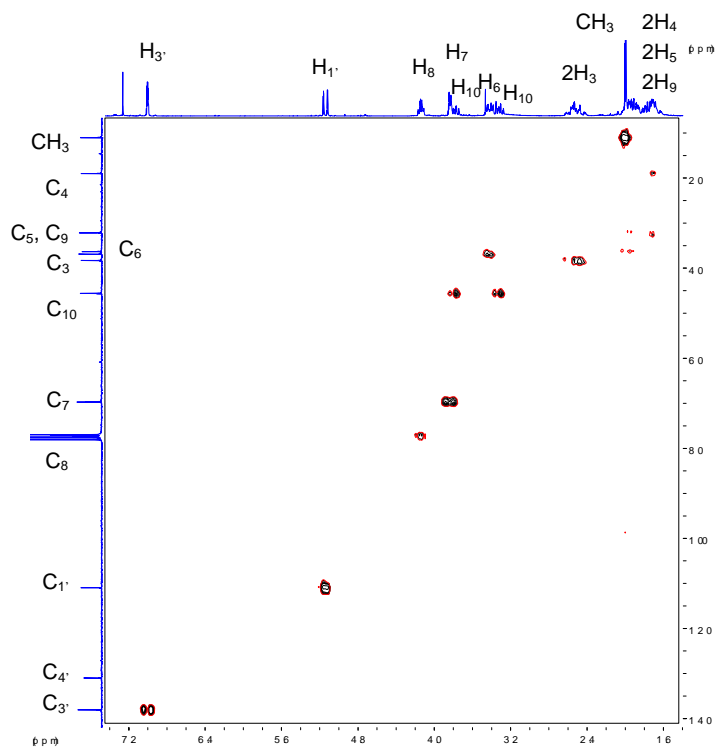
**$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ampliación en pág. 244)**



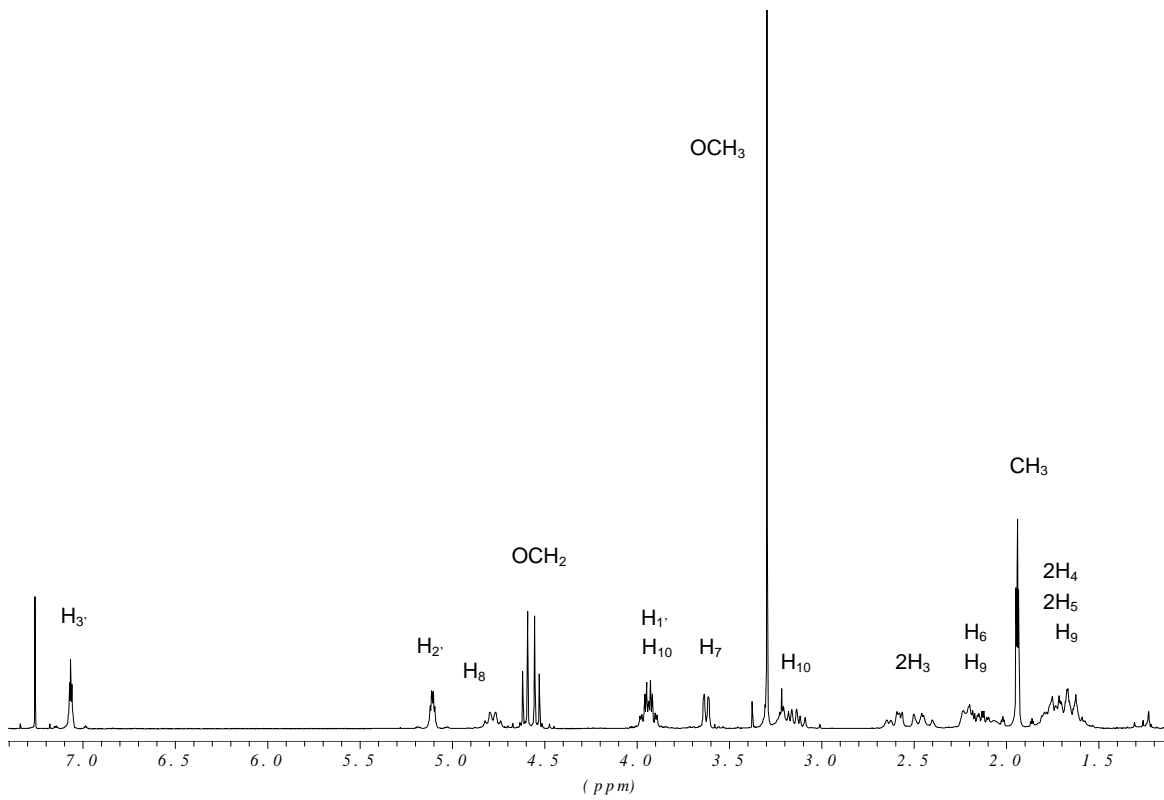
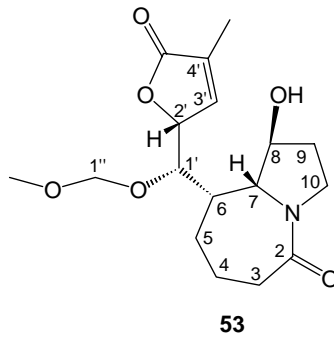
**$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



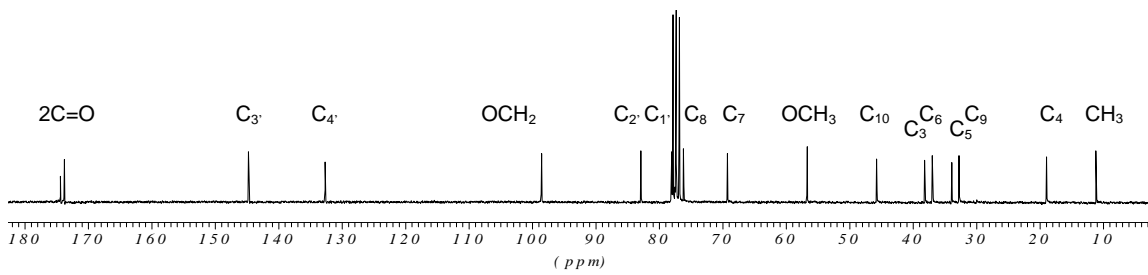
COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



Correlación <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

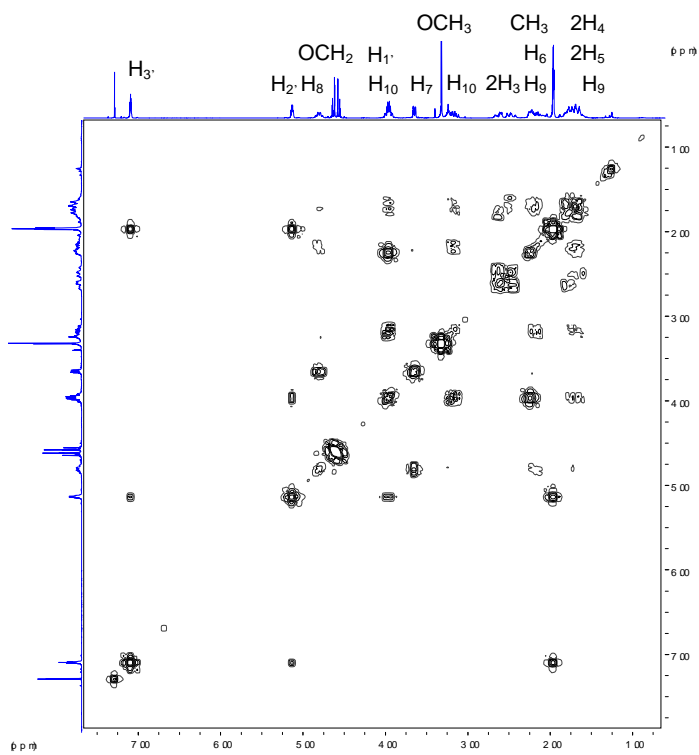


**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ampliación en pág. 245)**

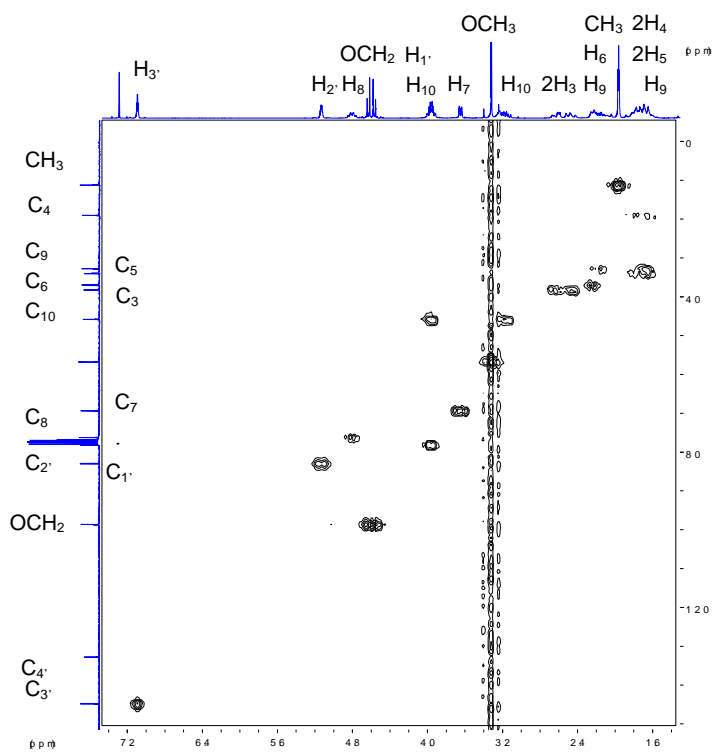


**<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

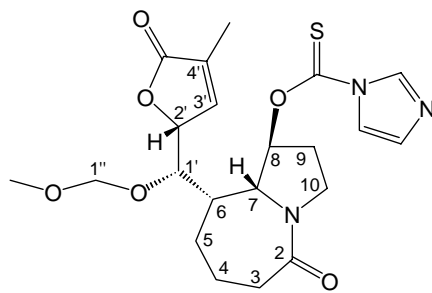




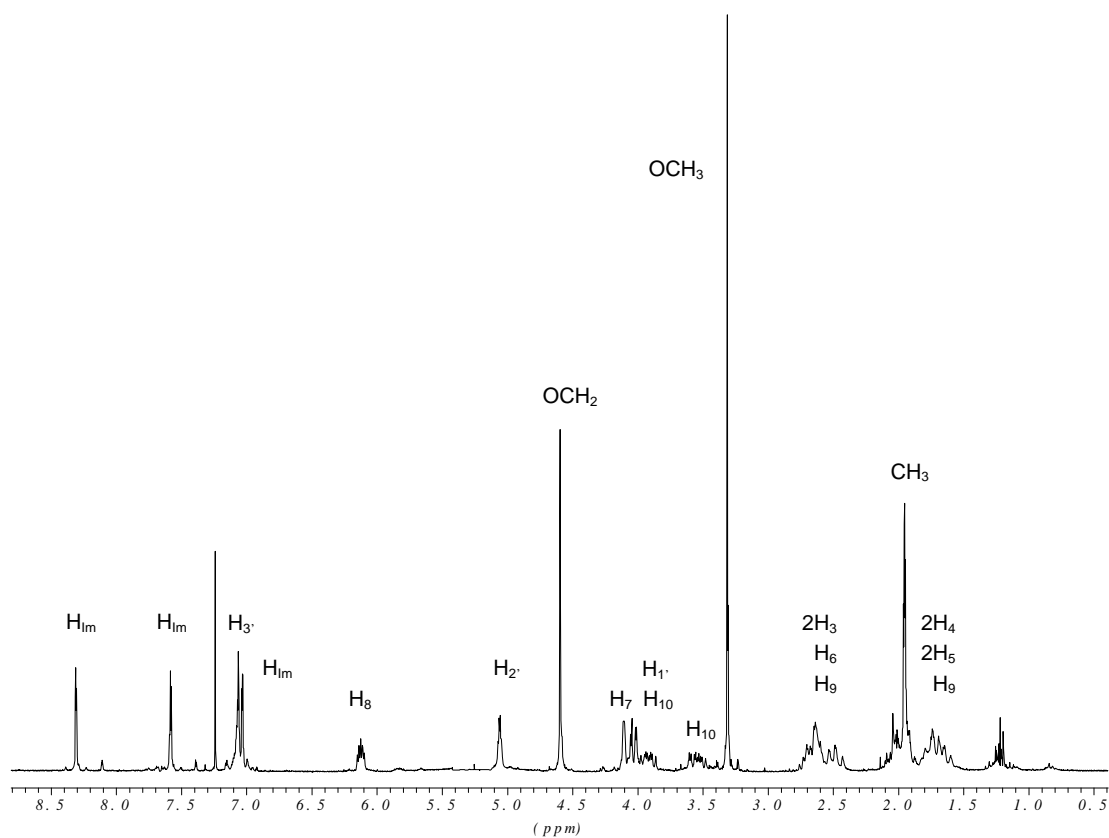
COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

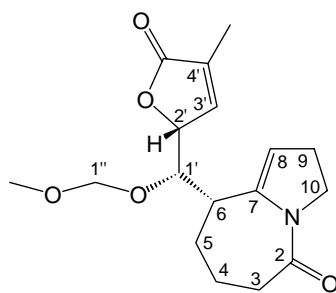


Correlación <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

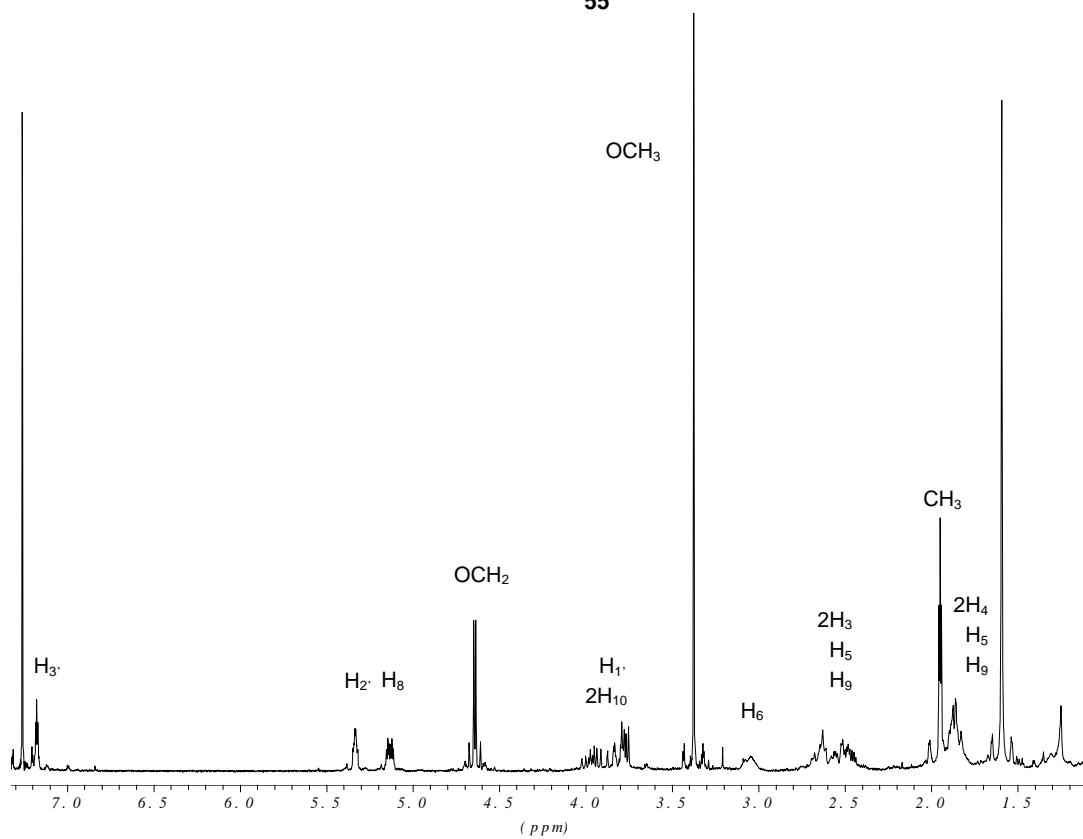
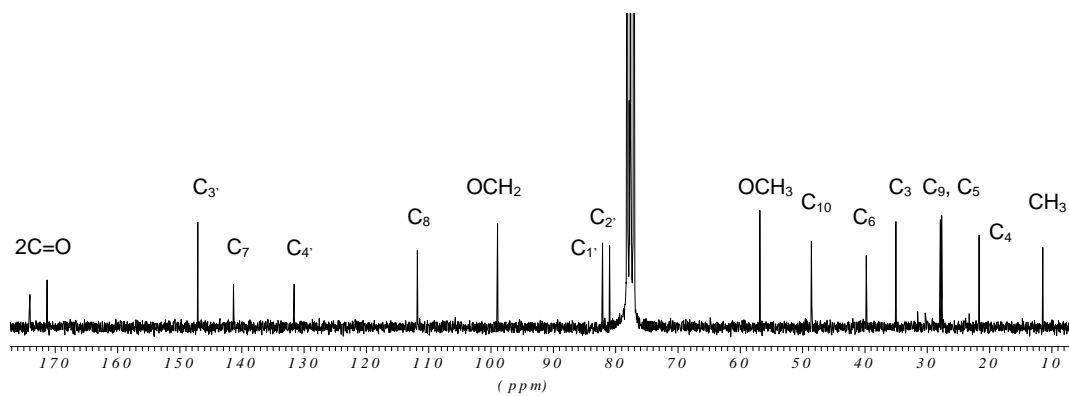


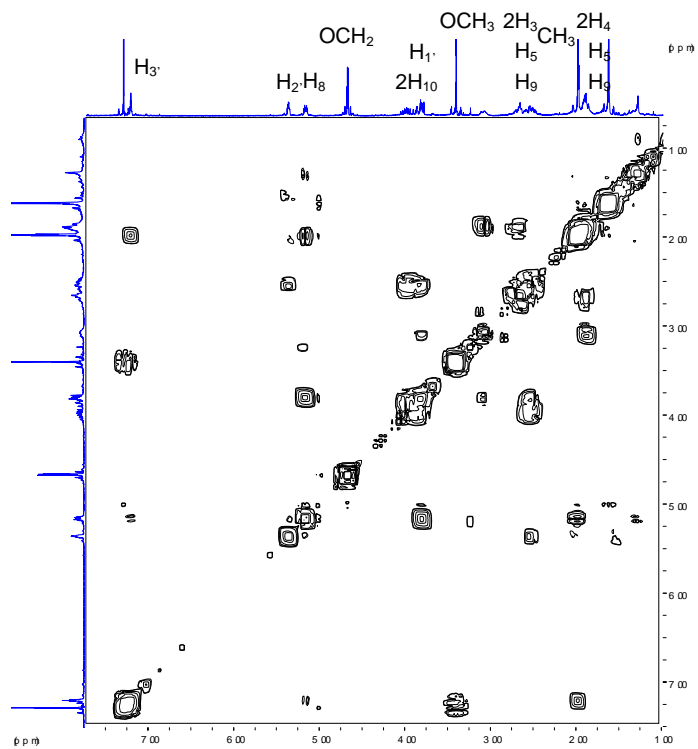
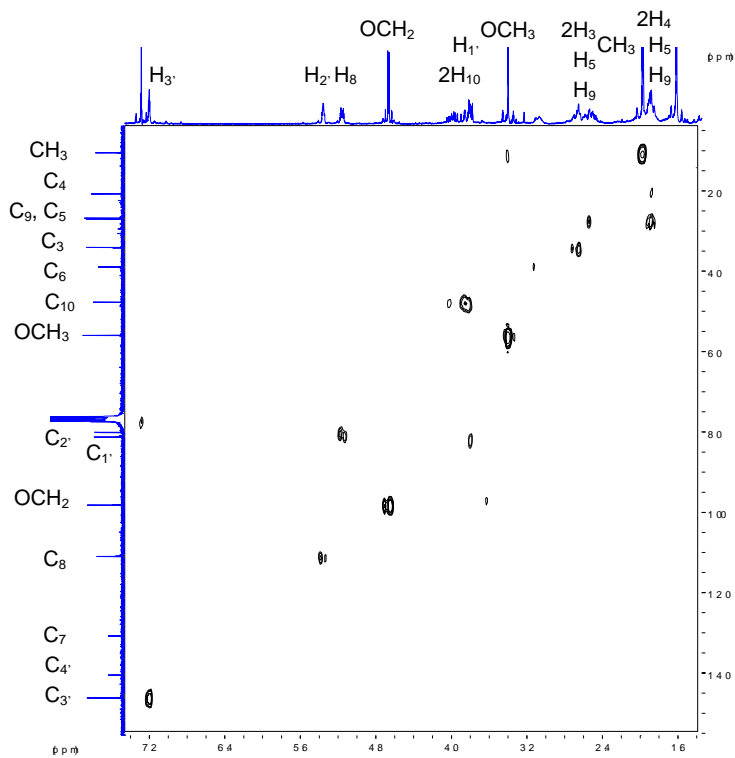
54

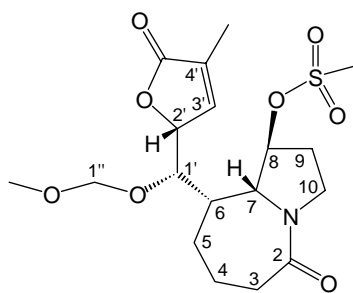
 $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



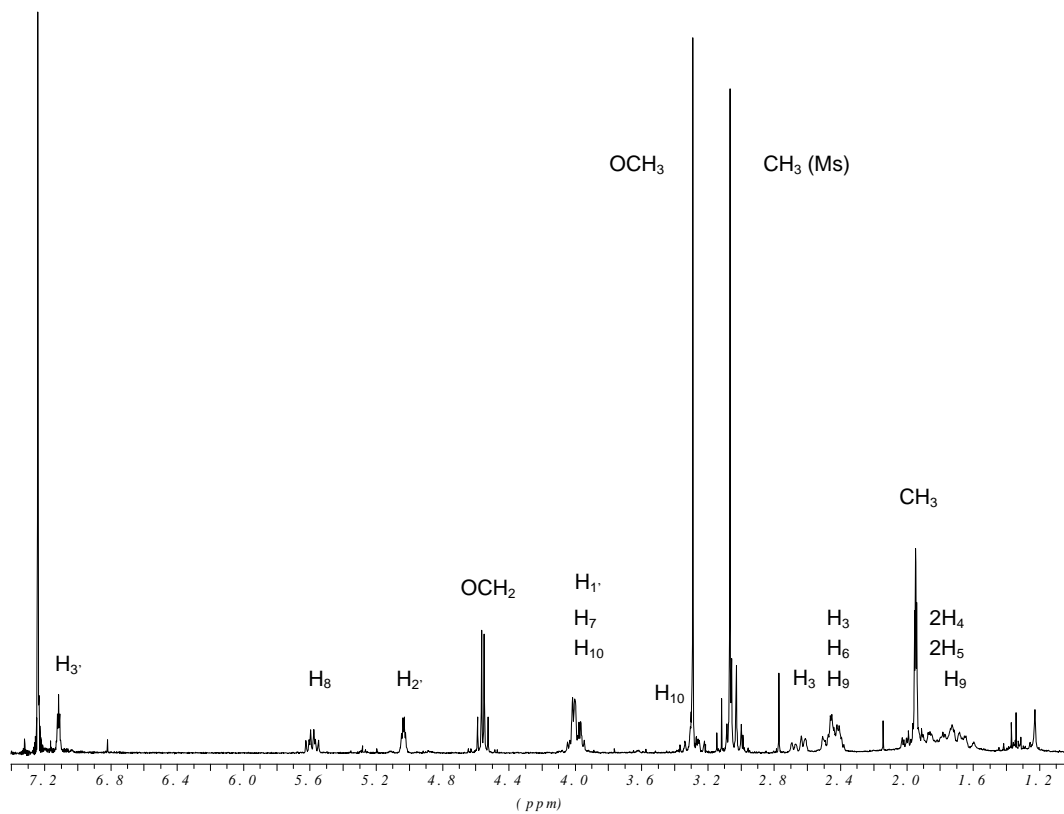
55

 $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ampliación en pág. 245) $^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

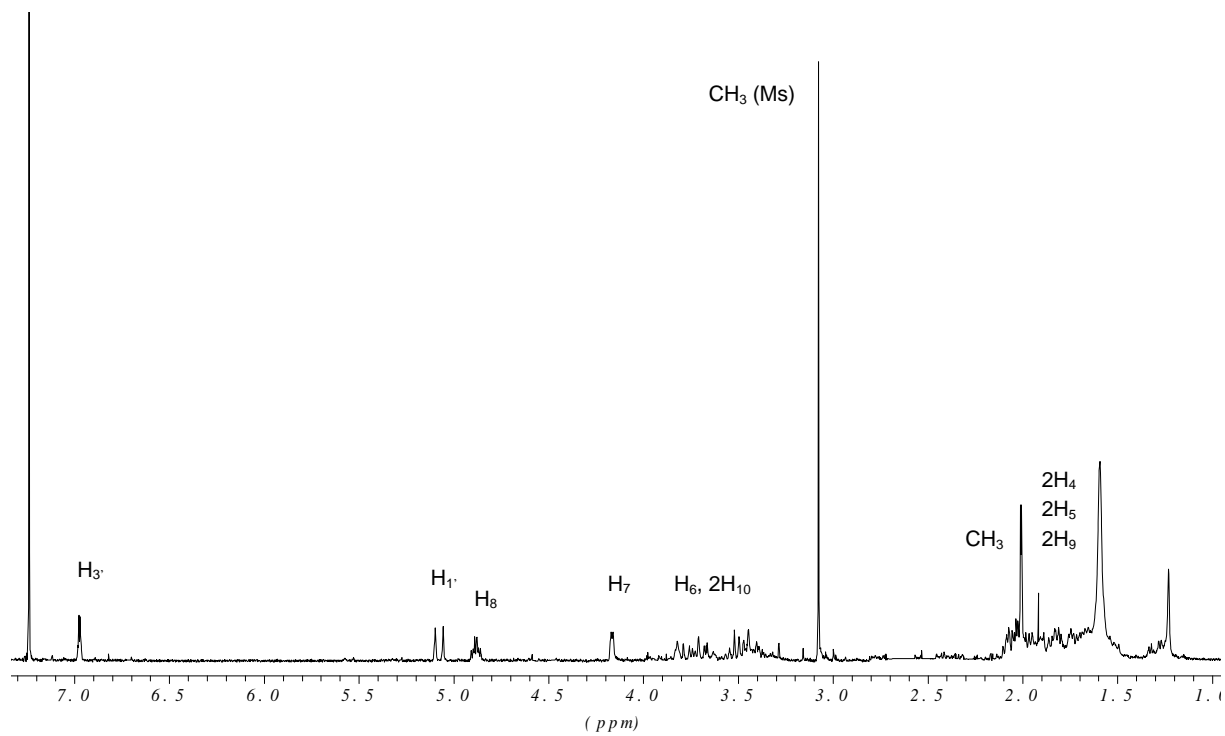
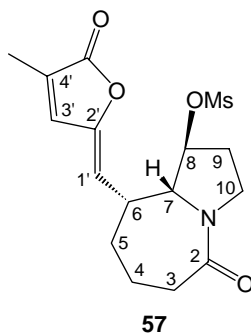
COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)Correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



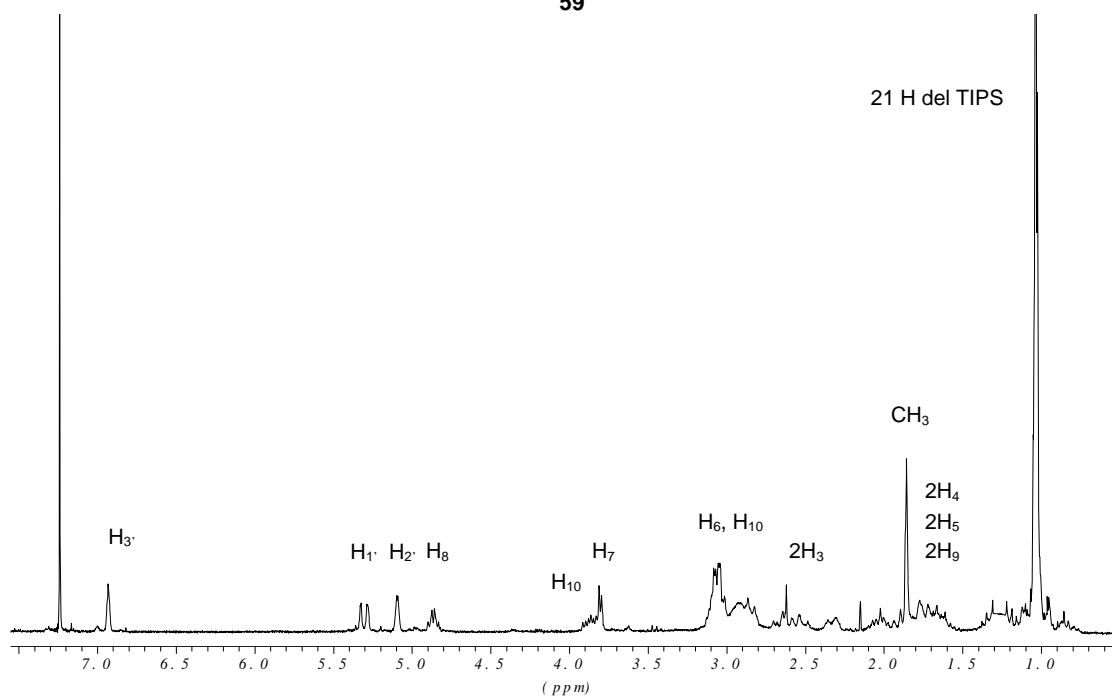
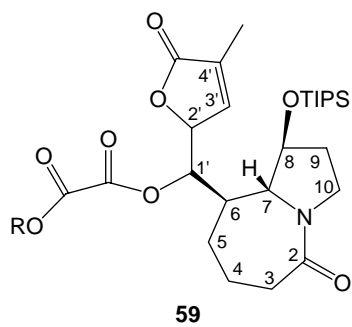
56



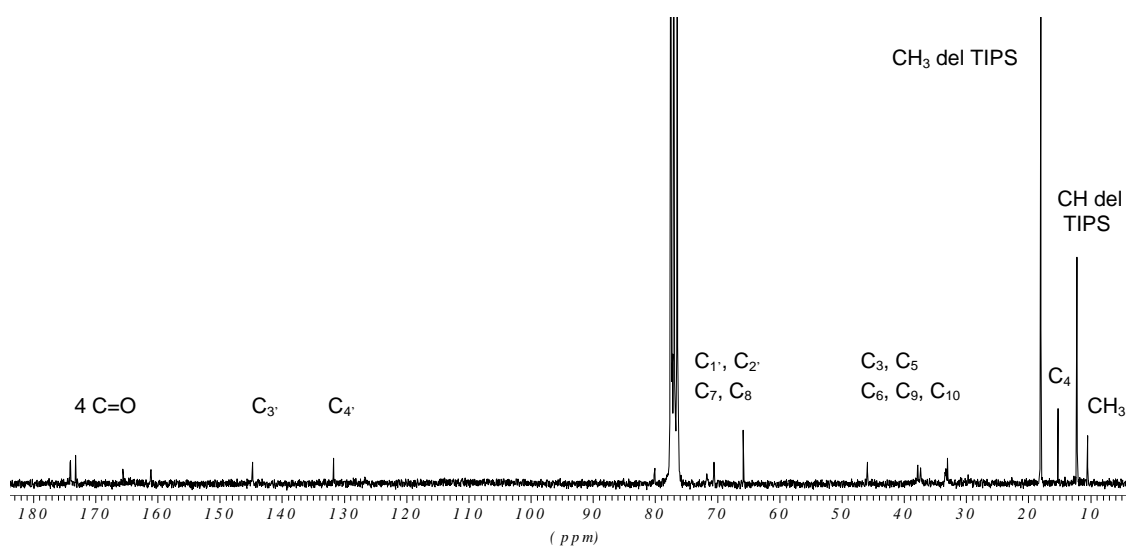
$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



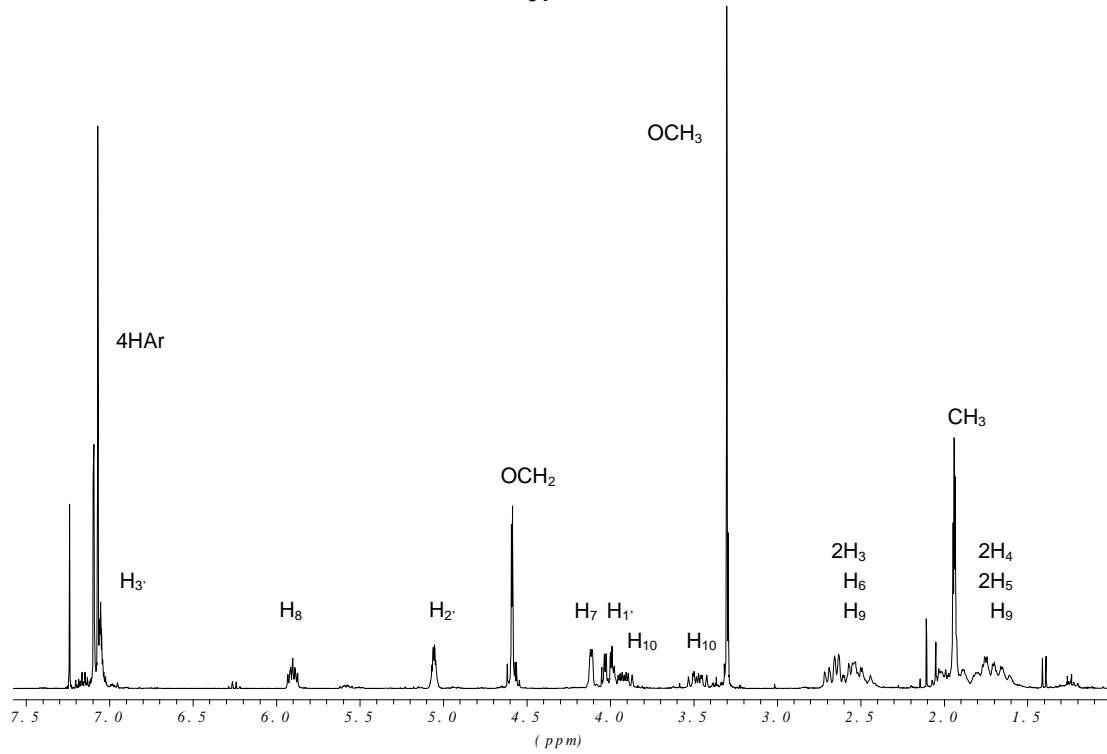
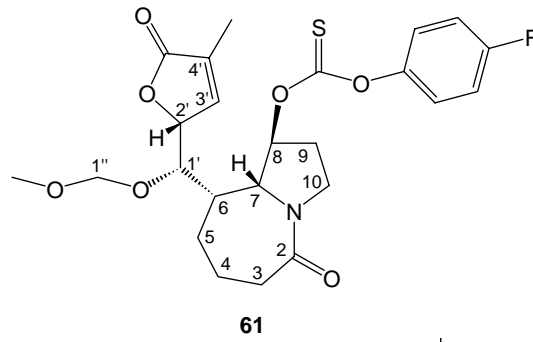
<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



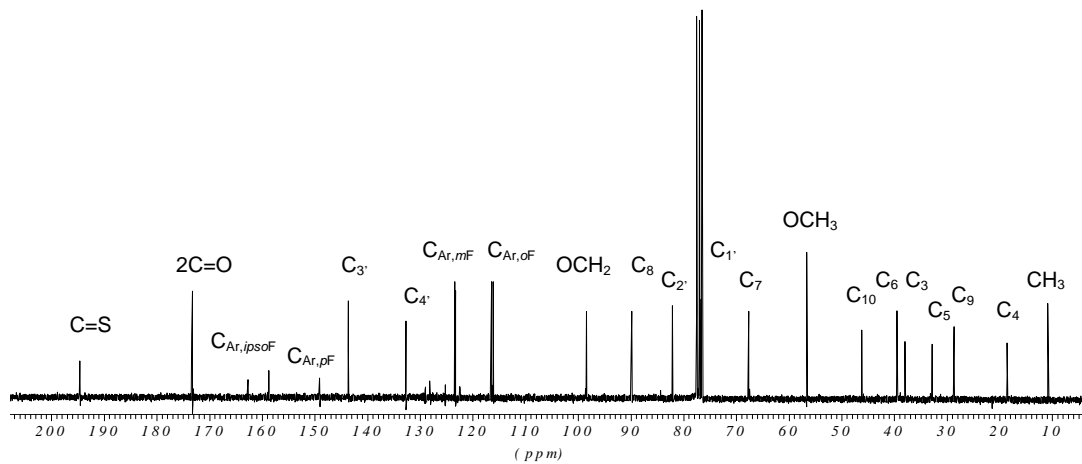
<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

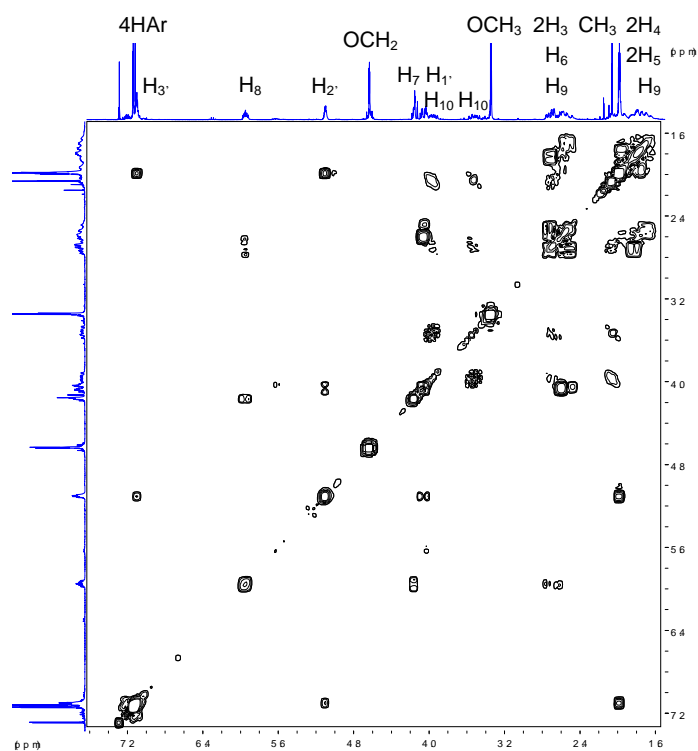


**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ampliación en pág. 246)**

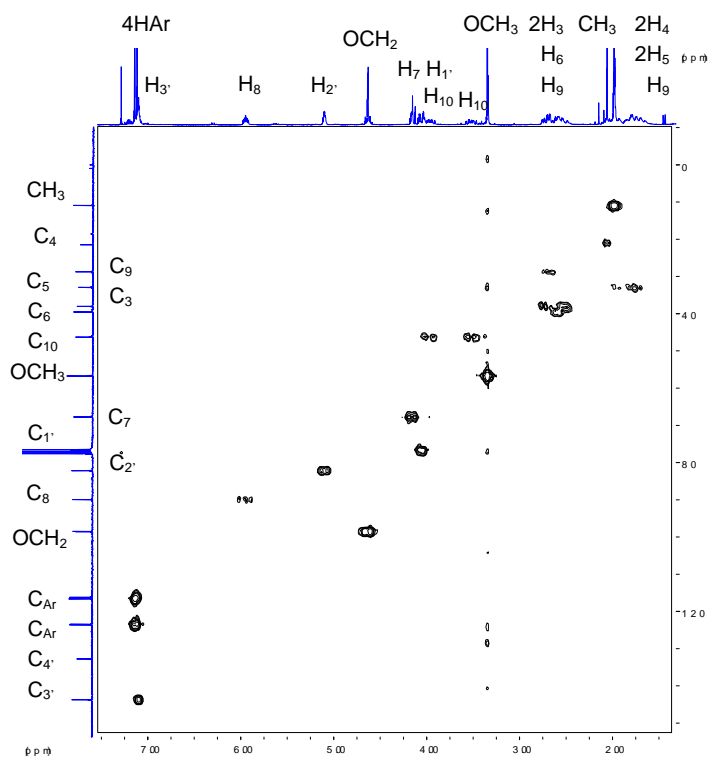


**<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

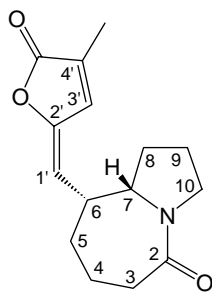




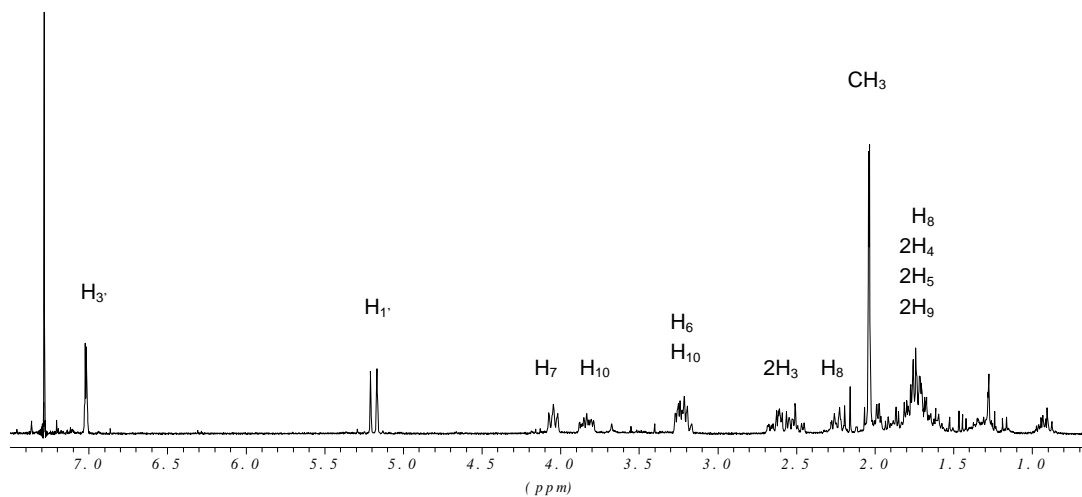
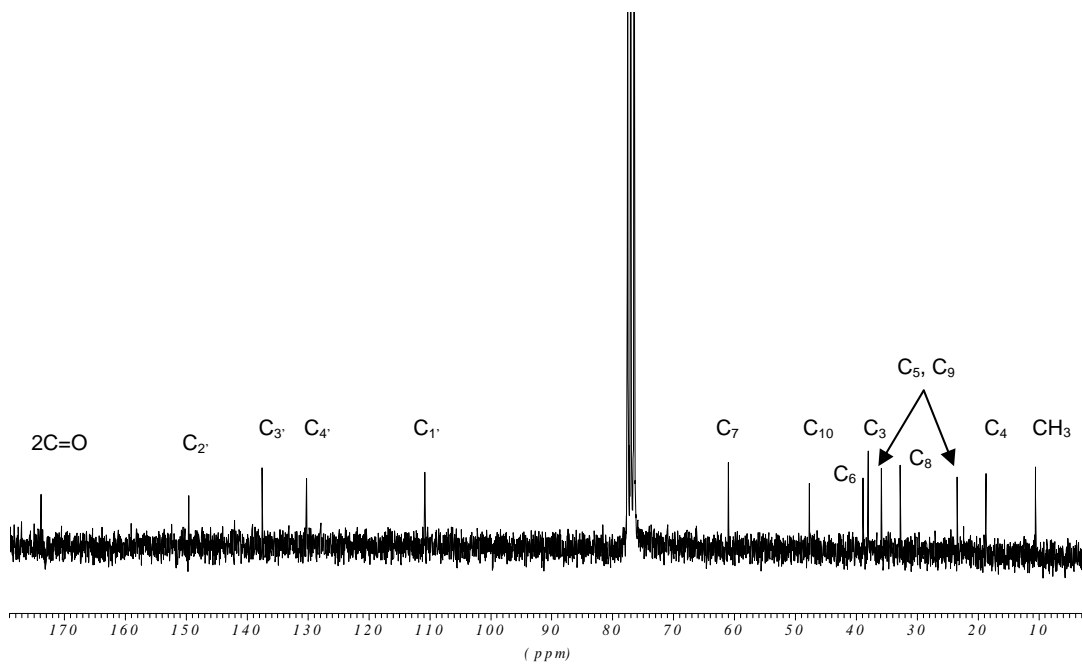
COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

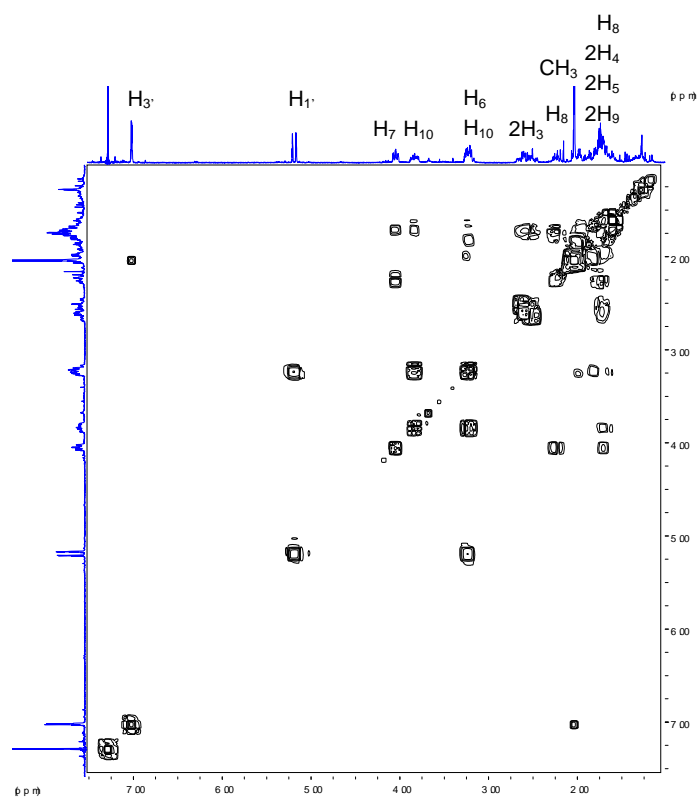


Correlación <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

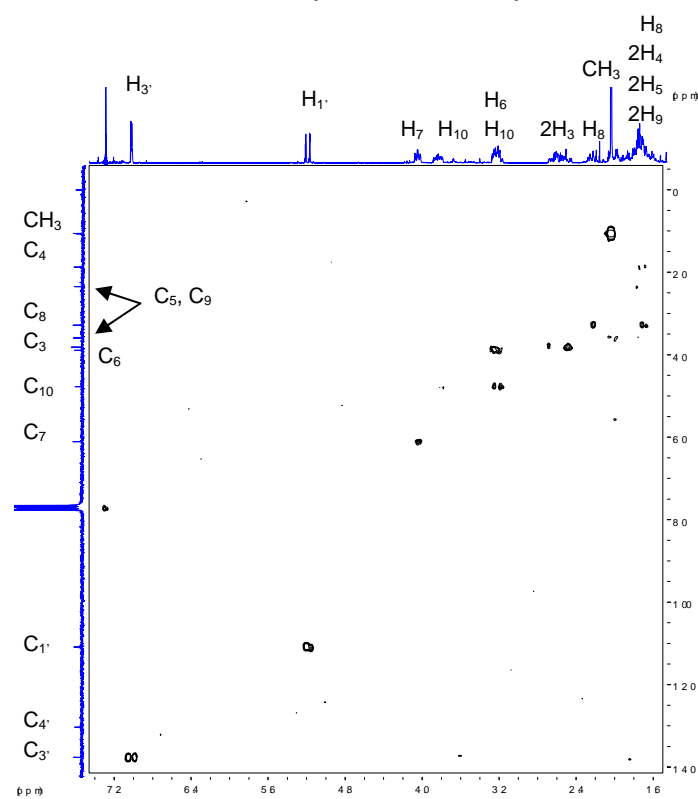


62

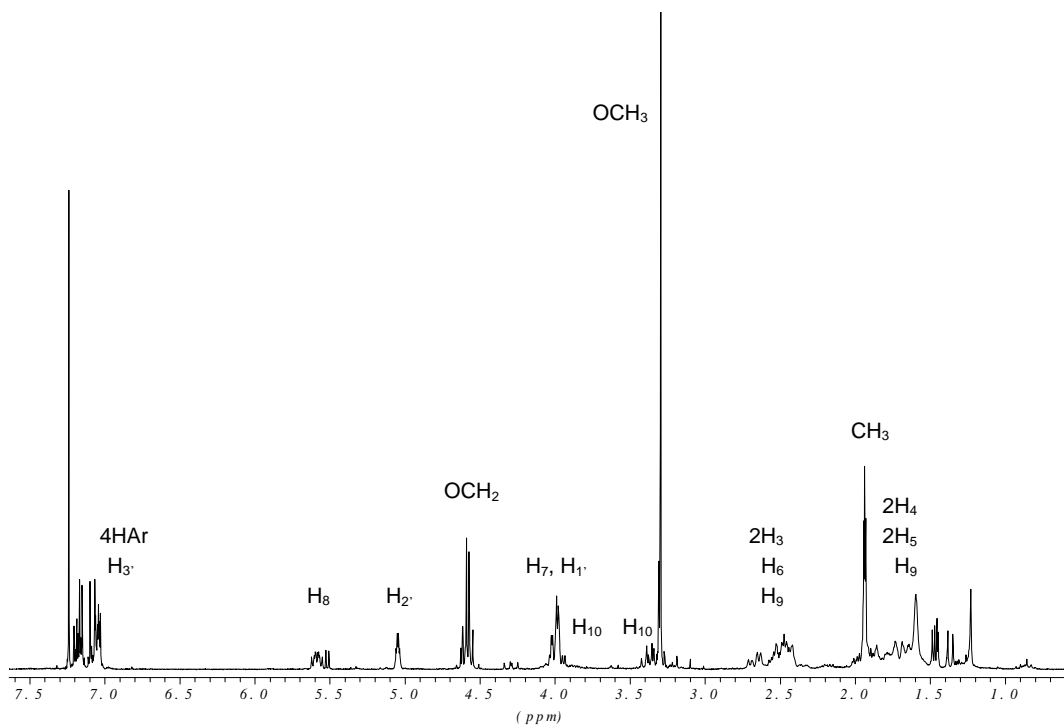
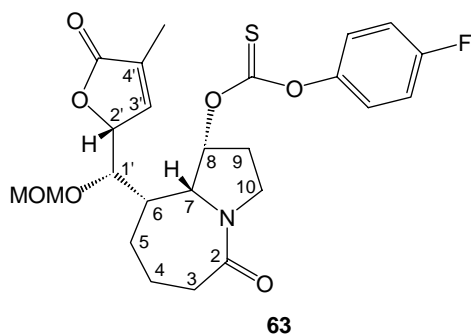
 $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ampliación en pág. 246) $^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



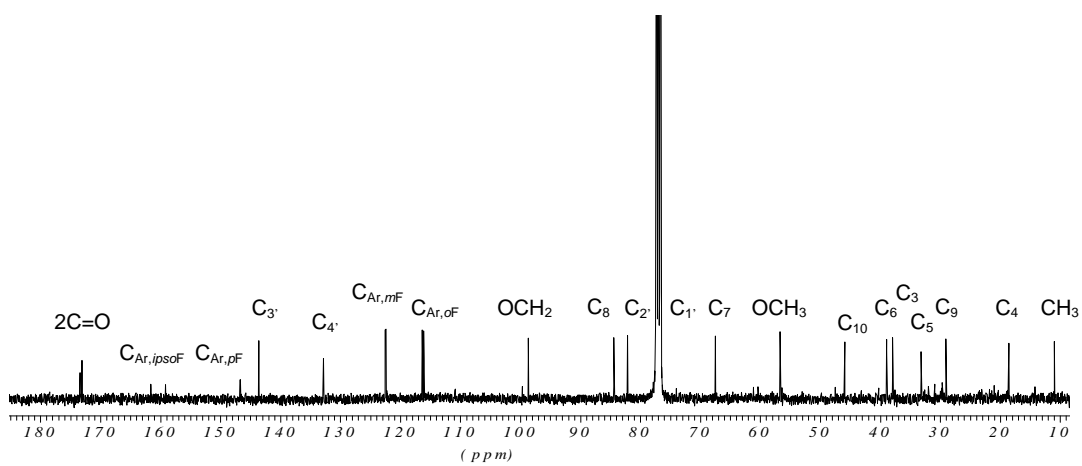
COSY (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



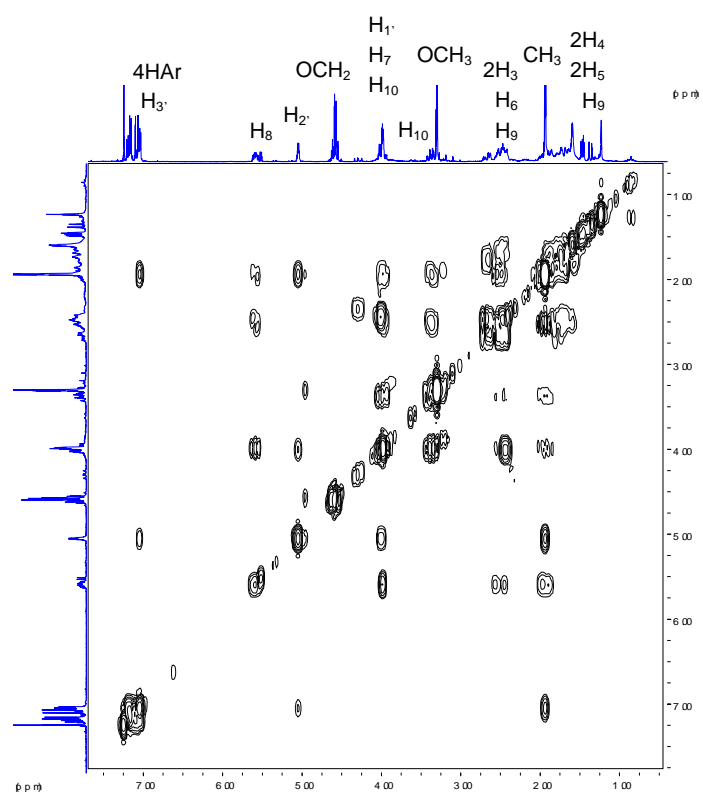
Correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



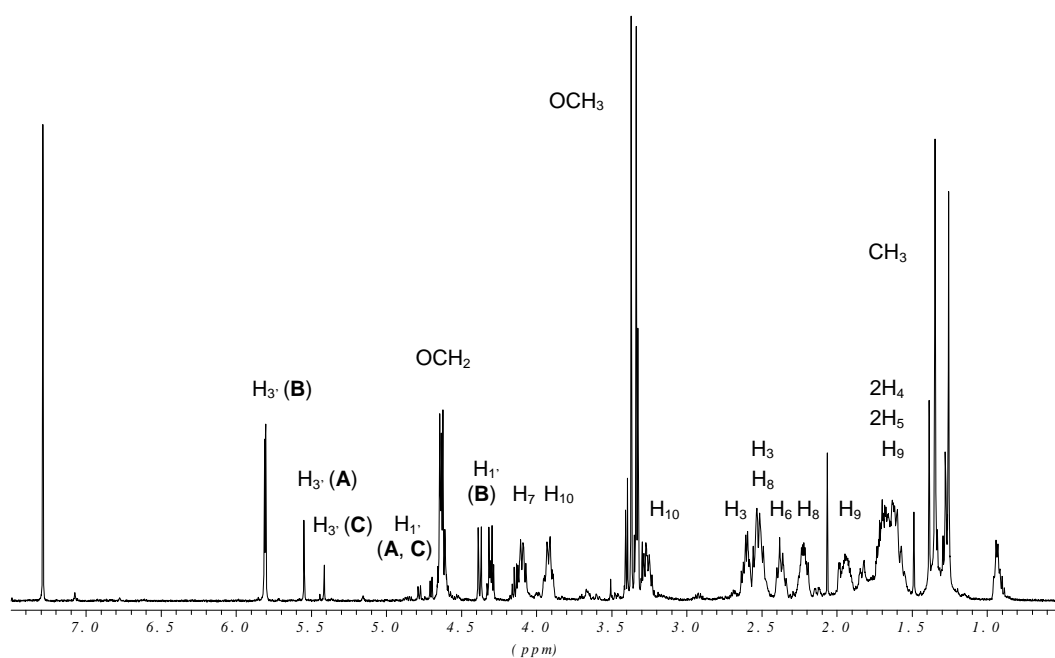
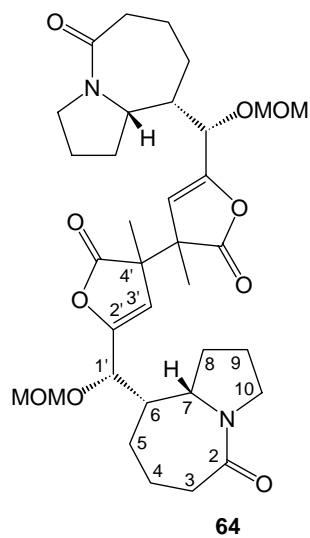
**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ampliación en pág. 247)**



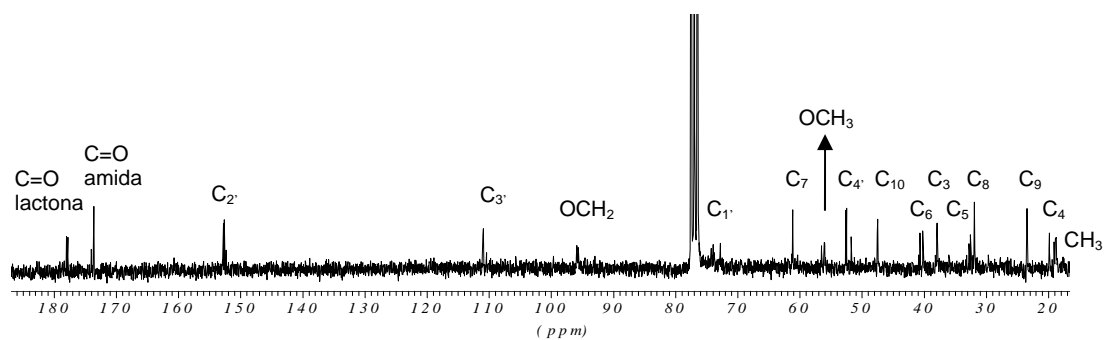
**<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



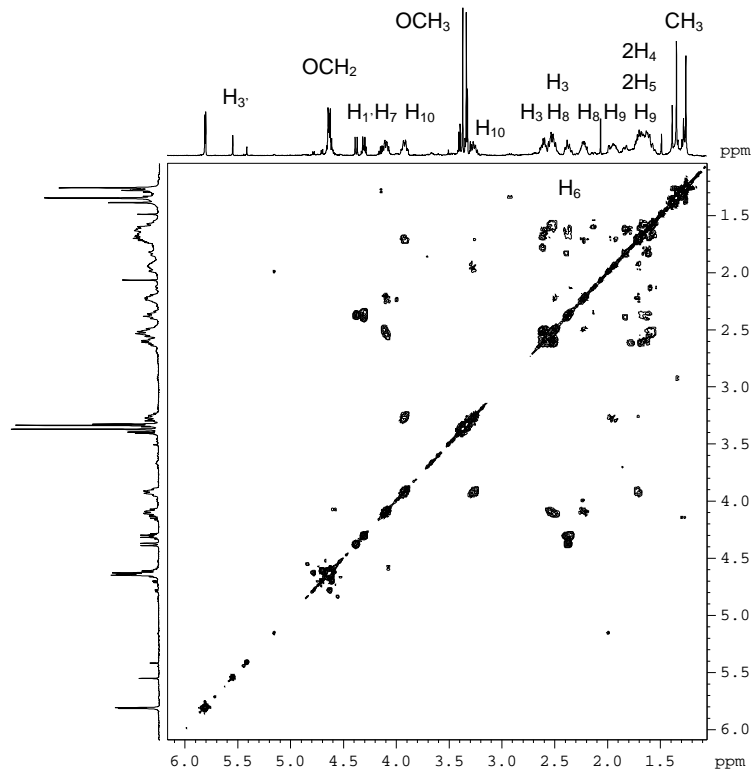
COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



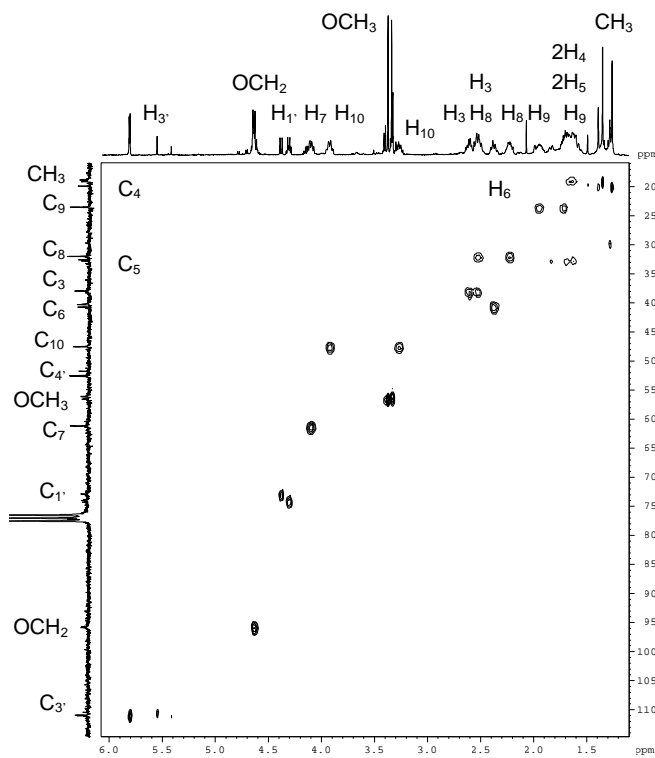
**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ampliación en pág. 247)**



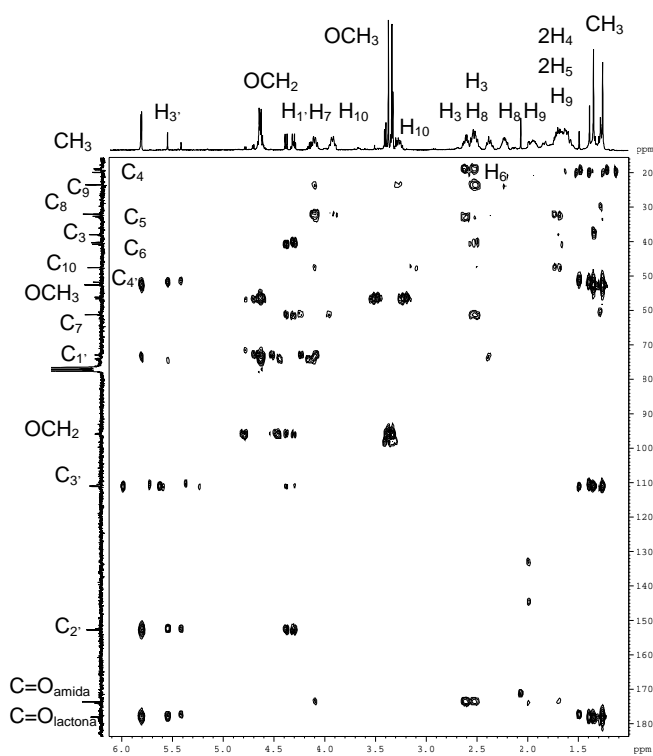
**<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



COSY (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



Correlación <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



Correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  a dos y tres enlaces (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )