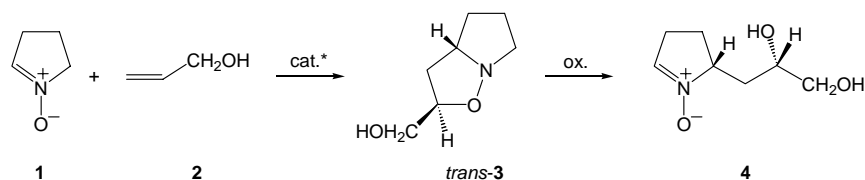


Como primer objetivo de la presente tesis doctoral se abordó la síntesis enantioselectiva de la nitrona **4**, que serviría de material de partida para la obtención de varios alcaloides de los grupos Tuberostemospironina y Stemoamida. La estrategia diseñada para la síntesis de esta nitrona consistía 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 1).



Esquema 1: Estrategia diseñada para la síntesis enantioselectiva de la nitrona **4**.

Entre los ácidos de Lewis ensayados, la combinación de Et_2Zn con EtZnCl ha resultado ser efectiva para la formación de la isoxazolidina *trans*-**3**. Se han estudiado varios dioles quirales de simetría C_2 , consiguiéndose en todos los casos una diastereoselectividad *exo* total. Resulta crucial conseguir el máximo número de puntos de coordinación con el centro de zinc y, 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 el tartrato de dimetilo frente otros tartratos de mayor demanda estérica. Finalmente, la introducción de yodo en el medio de reacción ha permitido mejorar sensiblemente el exceso enantiomérico, hasta un 48%.

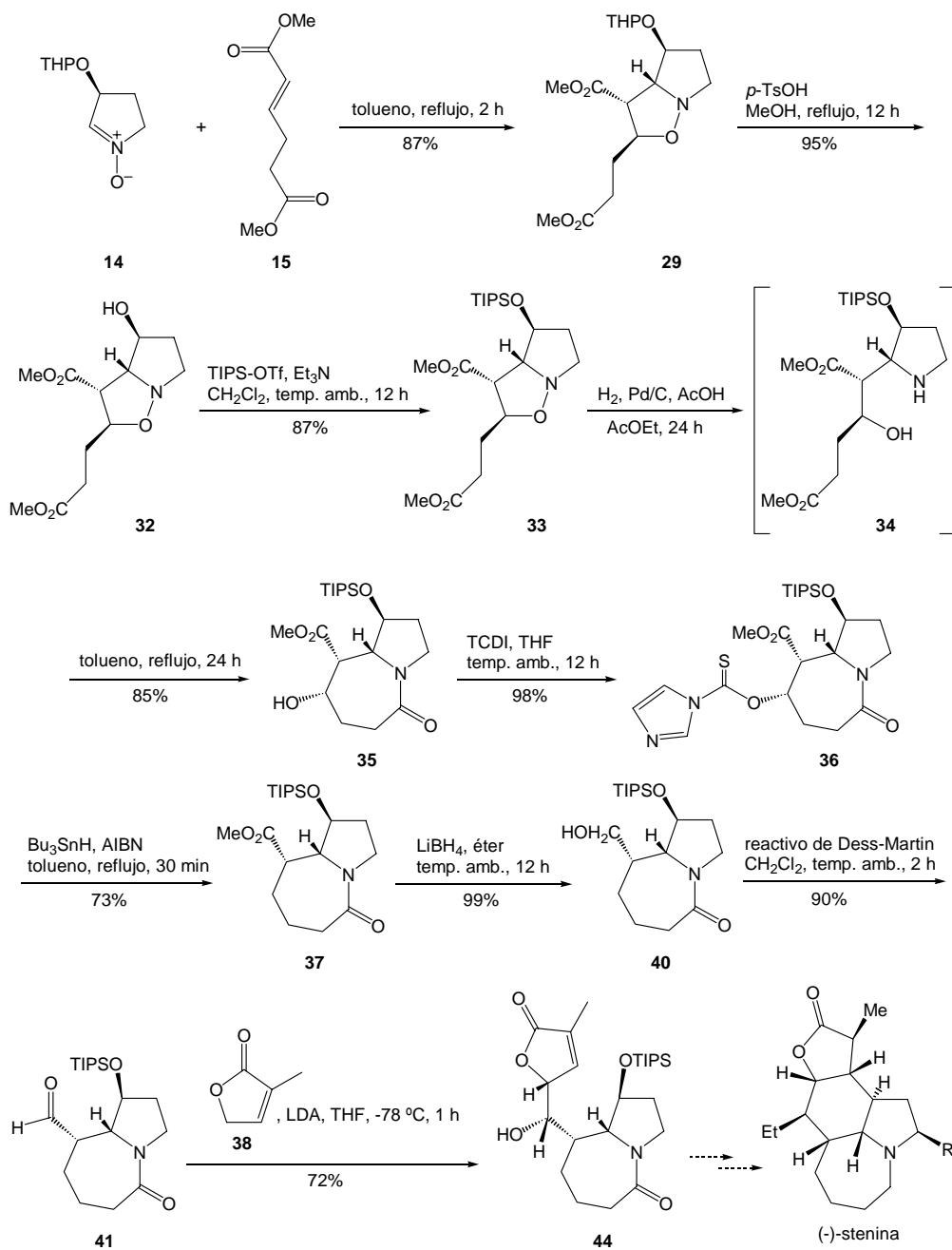
Dado que los mejores resultados en la reacción de cicloadición entre la nitrona **1** y el alcohol alílico han llevado a un exceso enantiomérico del 48%, la oxidación del aducto *trans*-**3** conduciría a la nitrona **4** con un exceso enantiomérico moderado.

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,¹ a escala de multigramo.

Los avances en la síntesis de (-)-stenina a partir de **14** se resumen en el Esquema 2. Se ha llegado al intermedio **44**, que ya contiene 3 de los 4 anillos presentes en el alcaloide objetivo.

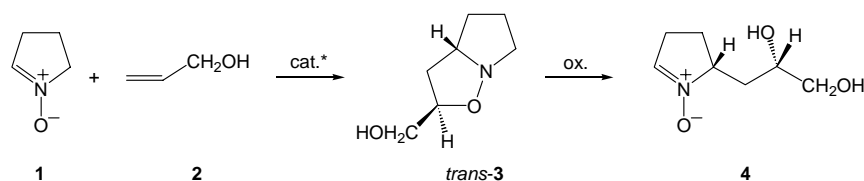
A partir de **44** se han sintetizado varios derivados para ensayar una reacción radicalaria de ciclación con el fin de cerrar el último anillo necesario para completar el esqueleto de (-)-stenina, pero todos los intentos en esta dirección han resultado infructuosos. Se ha obtenido información muy valiosa 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.

¹ (a) Cordero, F. M.; Gensini, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2375-77. (b) Cordero, F. M.; Pisaneschi, F.; Gensini, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *12*, 1941-51.



Esquema 2: Avances en la síntesis de (-)-stenina.

The first aim of this thesis was the enantioselective synthesis of nitronine **4**, which should serve as starting material for the preparation of some Tuberostemospironine and Stemoamide alkaloids. It was planned to perform an enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition between the achiral nitronine **1** and allylic alcohol, by means of asymmetric catalysis to control the stereoselectivity of the process, followed by oxidation of the obtained cycloadduct (Scheme 1).



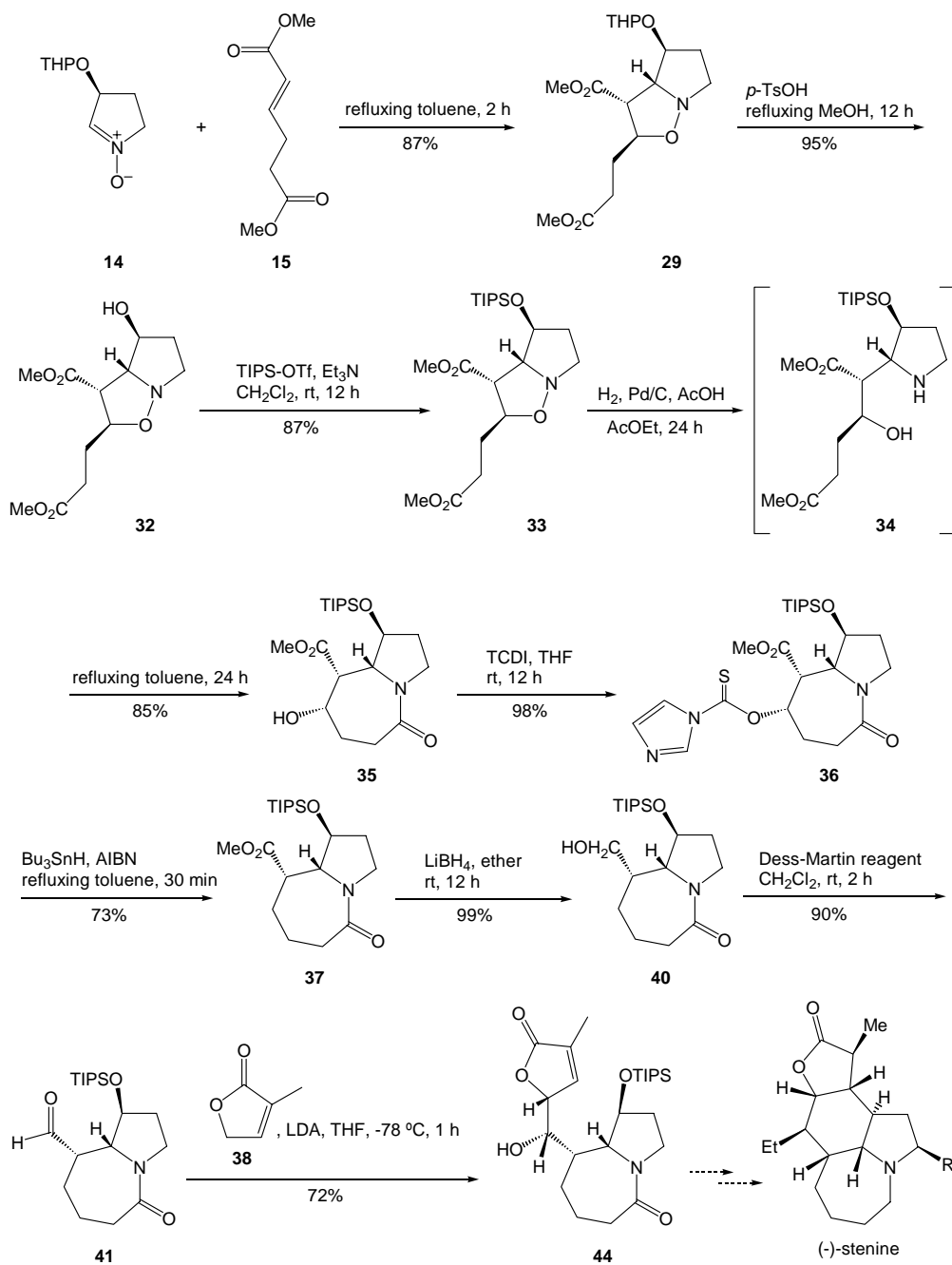
Scheme 1: Strategy for the enantioselective synthesis of nitronine **4**.

Among the different Lewis acids tested, the combination of Et_2Zn and EtZnCl resulted effective for the formation of isoxazolidine *trans*-**3**. The screening of different chiral ligands led to a 100% *exo* diastereoselectivity. The best enantioselectivity was induced with dimethyl tartrate. Surprisingly, bulkier ligands gave lower selectivity. The addition of iodine improved the ee up to 48%.

The best result for the cycloaddition reaction between nitronine **1** and allylic alcohol was a 48% ee, so the oxidation of adduct *trans*-**3** would lead to the formation of nitronine **4** in a moderate ee.

The second aim of the thesis was the synthesis of (-)-stenine from nitronine **14**, which was prepared in multigram scale following the procedure described in the literature.¹ Scheme 2 shows the progress in the synthesis till the intermediate **44**, which already contains three of the four rings of the target alkaloid. From **44**, we synthesized different derivatives to test a radical cyclization reaction that would close the last ring and complete stenine skeleton, but all the attempts were unsuccessful. Nevertheless, valuable information concerning the reactivity of these intermediates was obtained, which should allow introducing modifications on the designed sequence in order to complete the total synthesis of the alkaloid.

¹ (a) Cordero, F. M.; Gensini, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2375-77. (b) Cordero, F. M.; Pisaneschi, F.; Gensini, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *12*, 1941-51.



Scheme 2: Progress in the synthesis of (-)-stenine.