

V. INTENTS DE FORMACIÓ DE L'ANELL DE BUTANOLIDA ESPIRÀNIC A L'ESQUELET D'1-AZABICLO[5.3.0]DECÀ

1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS

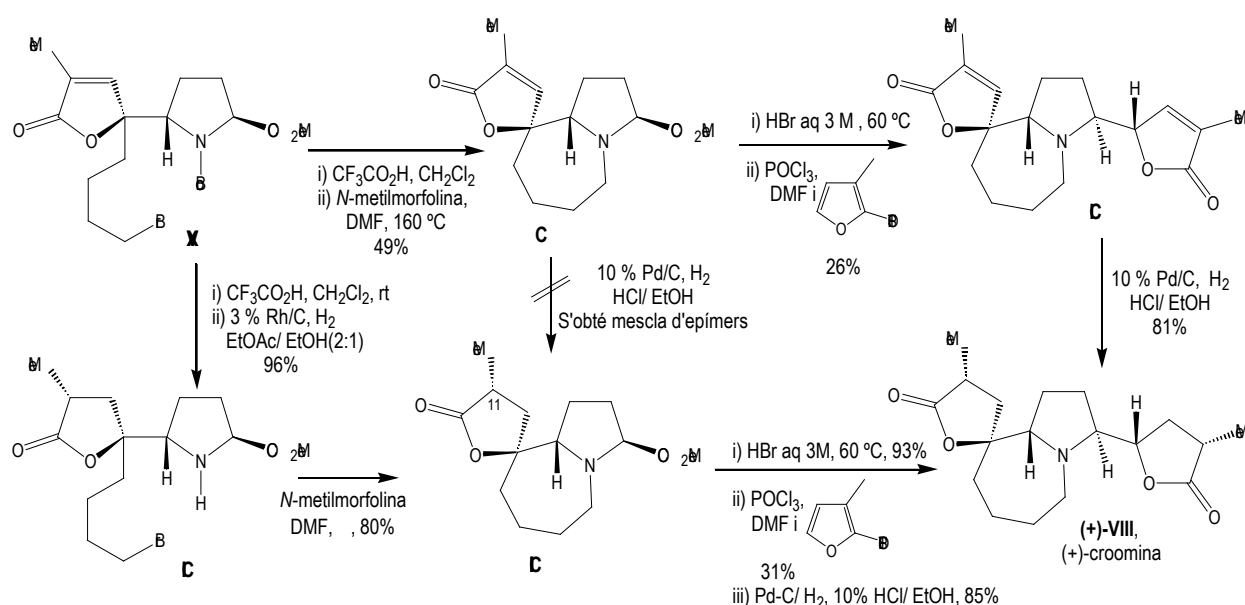
Paral·lelament a l'estudi de la formació de l'anell de butanolida fusionat es va iniciar el tercer objectiu del present treball el qual referia a l'intent d'avançar en la seqüència sintètica dissenyada per als alcaloides del grup Tuberostemospironina, i per tant estudiar la formació de l'anell de butanolida espirànic que els caracteritza.

A la bibliografia, només apareixen les síntesis de dos alcaloides d'aquest grup, dues de la croomina (Esquemes 1 i 2, pàg. 8) i una de la stemospironina molt recent (Esquema 11, pàg. 13).

Williams ha dut a terme la síntesi d'ambdós alcaloides¹ emprant la mateixa estratègia que consisteix en construir tot l'esquelet carbonat amb l'estereoquímica adequada per dur a terme, en les últimes etapes, les ciclacions corresponents que porten a la formació dels quatre anells de l'alcaloide objectiu.

D'altra banda Martin aborda la síntesi de la croomina emprant com a pas clau per a formar ambdós anells de butirolactona la reacció de Mannich viníloga.² Per tant la construcció dels anells de butanolida difereix de la nostra aproximació, però la hidrogenació estereoselectiva d'aquestes a les corresponents butanolides és igualment vàlida en el nostre cas.

Martin i col·laboradors han estudiat l'hidrogenació de les butanolides en diferents intermedis per tal de trobar una alternativa més eficaç a la síntesi total aconseguida. Els resultats publicats estan resumits en l'Esquema 72.



Esquema 72: Estudi de l'hidrogenació de les butanolides en diferents intermedis. Martin.²

¹ (a) Williams, D.R.; Brown, D. L.; Benbow, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1923-5. (b) Williams, D.R.; Fromhold, M.G.; Earley, J.D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2721-4.

² Martin, S.F.; Barr, K.J.; Smith, D.W.; Bur, S.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6990-7.

En la primera síntesi publicada, la hidrogenació de **XXV** porta de forma estereoselectiva a l'intermedi **CII** amb la mateixa estereoquímica relativa que presenta l'alcaloide. Però quan assagen la hidrogenació sobre l'intermedi **C**, que ja presenta l'esquelet d'1-azabicyclo[5.3.0]decà, obtenen una mescla epimèrica a C₁₁, inseparable i en proporció 2:1. L'epímer **CIII** que presenta la configuració relativa de l'alcaloide és el minoritari, i desafortunadament el més estable és el que presenta la configuració contrària. Malgrat aquest resultat, quan assagen la hidrogenació simultània de les dues butanolides en **CI** sí que aconseguen de forma estereoselectiva només el diastereòmer corresponent a l'alcaloide final, escurçant en un pas la síntesi, tot i que el rendiment empitjora tant en la formació de l'anell de 7 membres com en la segona reacció de Mannich viníloga.

Per tant, hem de tenir en compte que en els nostres models l'absència del segon anell de lactona pot ser de rellevant importància a l'hora d'hidrogenar la butanolida espirànica a l'esquelet d'1-azabicyclo[5.3.0]decà de forma estereoselectiva.

2. ESTRATÈGIA SINTÈTICA

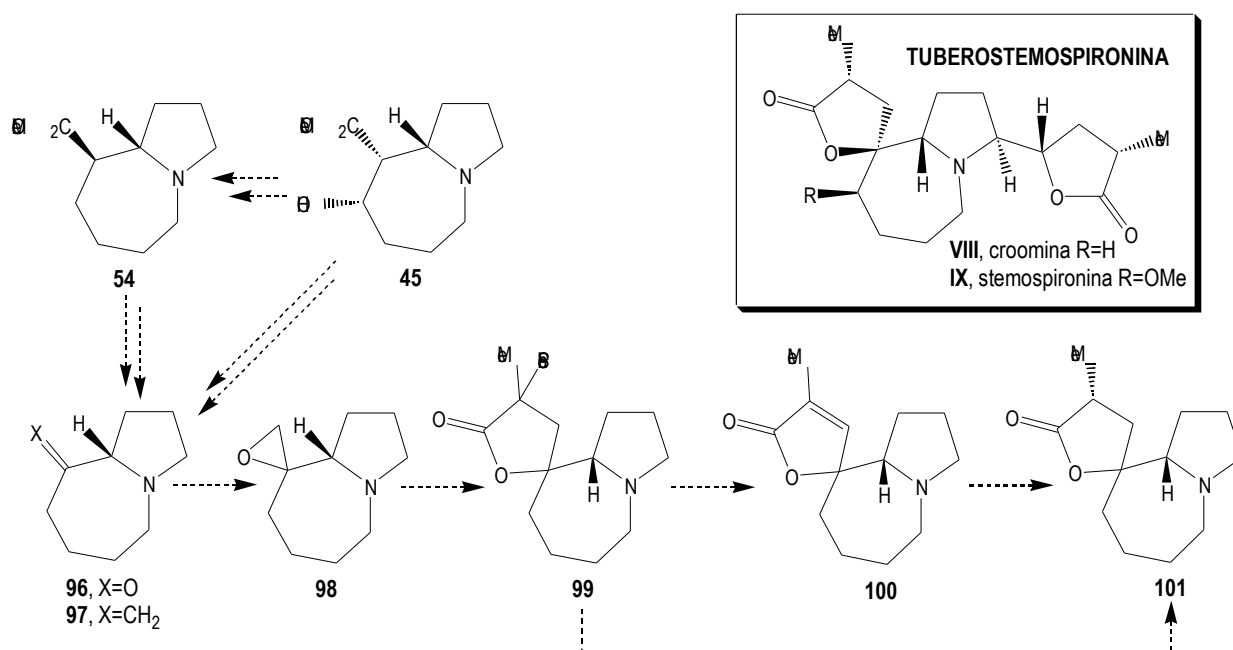
La nostra estratègia per a la síntesi dels alcaloides croomina, **VIII**, i stemospiroina, **IX**, del grup de la Tuberostemospiroina (Esquema 16, pàg.16), proposa com a precursors d'ambdós anells de butanolida els corresponents epòxids, que alhora podrien provenir d'un alquè o d'un compost carbonílic, i es podria utilitzar la mateixa metodologia per a ambdós anells.

En el segon capítol del present treball s'ha abordat la síntesi de l'anell de butanolida de l'esquelet de pirrolidinil-lactona mitjançant un mètode que consisteix en la condensació d'un oxirà **20** amb el dianió de l'àcid fenilselenopropiònic **17**. En aquest capítol veurem els estudis realitzats sobre els compostos model per a la construcció de la lactona espirànica.

Per tant calia sintetitzar l'epòxid espirànic precursor, i per tal d'assajar la ruta més simple, treballarem amb l'intermedi desoxigenat. Així l'estratègia sintètica que vam proposar (Esquema 73) es basa en un seguit de transformacions químiques estereoselectives i utilitza com a intermedi clau el compost carbonílic, **96**, o olefínic, **97**. A partir d'ambdós compostos caldria estudiar la diastereoselectivitat en la formació de l'epòxid **98**. La condensació d'aquest amb el dianió de l'àcid fenilselenopropiònic **17** ens portaria a la fenilselenobutanolida **99**. Arribats a aquest punt es podria estudiar la reducció directa de l'enllaç C-Se o bé l'oxidació i posterior hidrogenació del doble enllaç, per tal d'arribar a l'intermedi tricíclic **101**. Quan s'estudiï la formació d'aquest anell de lactona sobre algun intermedi oxigenat en la posició , aquest podrà influir en la diastereoselectivitat de l'etapa d'obtenció de l'epòxid.

Paral·lelament, amb la intenció de millorar el rendiment global de la ruta sintètica, s'estudià l'obtenció dels intermedis **96** o **97** a partir de **45**,³ tant per epimerització del centre -carbonílic per preparar **53** com de forma alternativa.

³ La preparació del model **53**, precursor de **54** (Esquema 49, pàg. 51) implica més passos i menys rendiment global que la del seu epímer **45** (Esquema 47, pàg. 50); però **53** és l'únic que es pot desoxigenar.

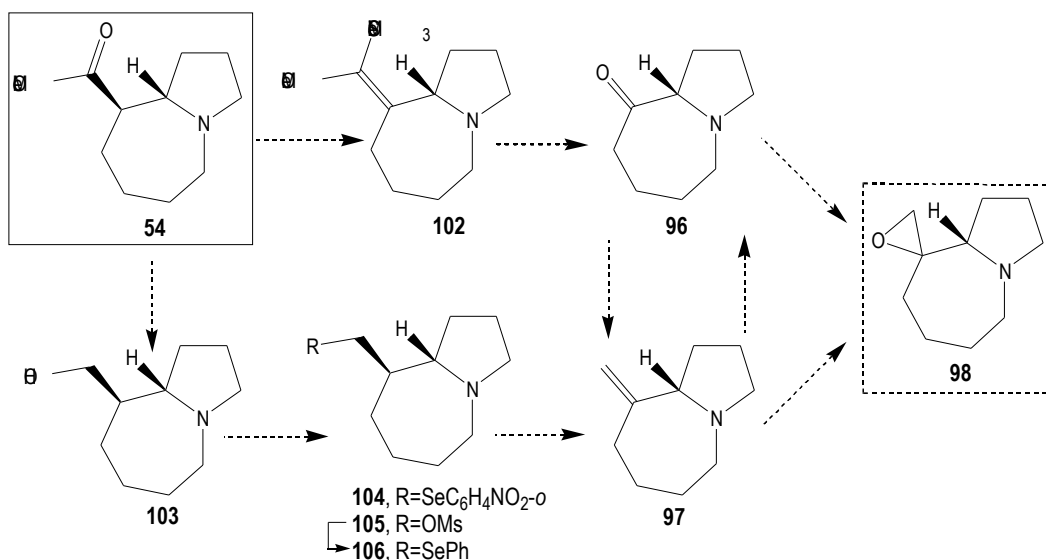


Esquema 73: Ruta sintètica dissenyada per a l'obtenció de l'esquelet tricíclic 101.

Cal tenir present que al obtenir el precursor de l'epòxid model, **96** i/o **97**, es perdran dos dels centres quirals creats en la cicloadició 1,3-dipolar presents en els intermedis **45** i **53**, i per tant el centre estereogènic serà l'únic responsable de l'inducció d'asimetria en l'obtenció de l'epòxid. Un cop estudiada l'estratègia, es podrà abordar sobre els intermedis derivats de la nitrona enantiopura, amb més centres estereogènics de forma que es podrà modificar la diastereoselectivitat.

3. ESTUDIS PER A L'OBTENCIÓ DE L'EPÒXID 98 A PARTIR DE 54

A partir de **54** vam plantejar dues alternatives per a preparar **98** (Esquema 74). La més curta implicaria la formació de la cetona **96** per ozonòlisi del metiltrimetilsilil acetal de cetona **102**. Després es podria assajar la formació de l'oxirà per metilenació del carbonil o bé per epoxidació de l'olefina **97**, accessible mitjançant una reacció de Wittig de la cetona **96**. L'altre possibilitat es basaria en la reducció de l'èster a alcohol i posterior deshidratació. L'ozonòlisi de l'olefina **97** seria una alternativa per a l'obtenció de la cetona **96**.

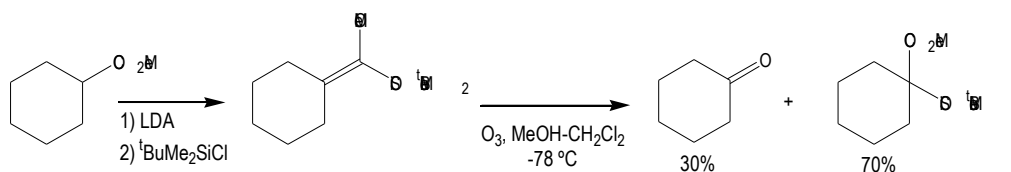


Esquema 74: Estratègies proposades per a la formació de 98.

3.1. Intents d'obtenció de la cetona 96

La síntesi proposada per a l'obtenció de la cetona 96 es basa en l'ozonòlisi de l'acetal de cetona 102.

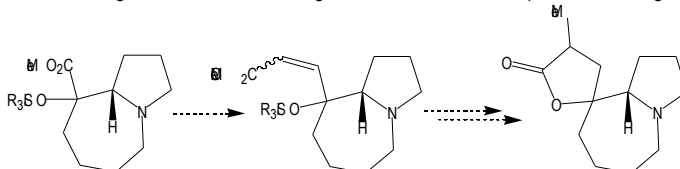
A la literatura existeixen molts exemples d'obtenció d'enolats silílics i en alguns casos n'estudien l'ozonòlisi. L'ozonòlisi de silil acetals de cetona és menys coneguda. Heathcock i col·laboradors publiquen l'any 1974 les primeres ozonòlisis d'aquests derivats.⁴ Un exemple d'obtenció de cetona cíclica està representat a l'Esquema 75. De l'ozonòlisi obtenen dos compostos, la cetona i el producte corresponent a l'oxidació en α de l'èster com a majoritari. Malgrat no ser l'objectiu plantejat *a priori* en el nostre cas, l'oxidació en α podria ser interessant com a alternativa per a la construcció de la lactona sense passar per l'intermedi oxirànic.⁵



Esquema 75: Resultats publicats per Heathcock.⁴

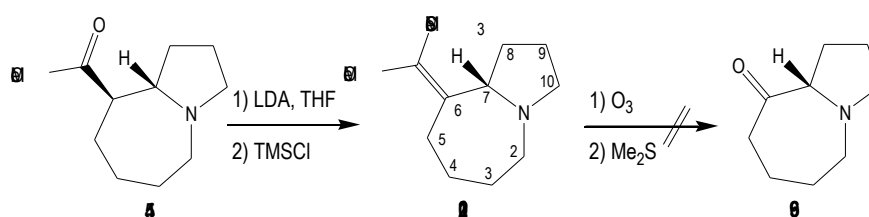
⁴ Clark, R.D.; Heathcock, C.H. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2027-30 i les cites que s'hi troben.

⁵ Es podria reduir l'èster resultant a aldehyd, seguit de reacció de Wittig amb $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$ i posterior hidrogenació del doble enllaç.



A la bibliografia existeixen alternatives a l'ozonòlisi com pot ser l'oxidació amb tetraacetat o benzoat de plom,⁶ però no es va trobar cap exemple on es duigués a terme l'oxidació en presència d'una amina.

Per tal d'assajar aquesta via d'obtenció de la cetona **96**, en primer lloc es preparà el trimetilsilil acetal de cetona **102** emprant les condicions descrites a la literatura,⁷ mitjançant la formació de l'enolat amb LDA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguit de la sililació amb excés de clorur de trimetilsilil (Esquema 76). L'espectre de RMN de protó del cru obtingut és prou net i permet comprovar que es tracta de **102** ja que han desaparegut els senyals corresponents al protó α -carbonílic i al grup metil de l'èster de partida i apareixen dos singlets significatius del producte desitjat a 3.48 (MeO-) i a 0.19 ppm (TMS).⁸ Malauradament, les reaccions d'ozonòlisi assajades portaren a crus de gran complexitat, ja que la cromatografia per capa fina presentà moltes taques i l'espectre de RMN de protó mostra que es tracta de diferents productes que sembla que conserven l'estructura del bicicle però no s'han pogut identificar.



Esquema 76: Intent d'obtenció de la cetona **96**.

Probablement algun dels productes deu ser l'*N*-òxid, fet que ens va fer pensar que seria difícil dur a terme l'oxidació sense protegir l'amina. La manera més senzilla d'evitar l'oxidació seria protonar el nitrogen o coordinar-lo amb un àcid de Lewis, però ambdues alternatives són incompatibles amb el silil acetal. Per tant, caldria protegir l'amina d'alguna forma alternativa. De moment s'abandonà aquesta ruta i es decidí assajar l'altre via.

3.2 Obtenció de l'olefina **97**. Intentos d'epoxidació

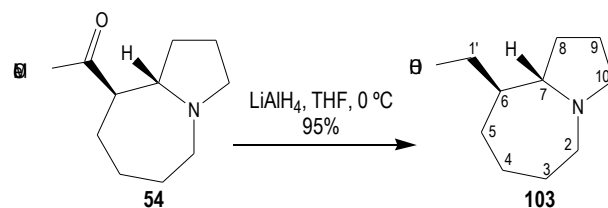
En primer lloc la reducció de l'èster **54** amb LiAlH_4 portà amb molt bon rendiment a l'alcohol corresponent **103** (Esquema 77). Aquest alcohol s'ha caracteritzat de forma completa en base a les seves dades físiques, espectroscòpiques i l'anàlisi per masses d'alta resolució.

L'espectre de masses de **103** mostra el pic molecular ($m/z=169$), el pic corresponent a la pèrdua de l'hidroxil ($m/z=152$) i el corresponent a l'esquelet bicíclic ($m/z=138$). De l'espectre infraroig destaca la banda ampla deguda al grup hidroxil a 3353 cm^{-1} .

⁶ Rubottom, G.M.; Gruber, J.M.; Marrero, R.; Juve H.D.Jr.; Kim, C.W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4940-4.

⁷ Adam, W.; Fieroo, J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1159-61.

⁸ Es formen els dos isòmers.



Esquema 77: Reducció de l'èster **54** a l'alcohol **103**.

L'assignació dels senyals dels espectres de RMN de protó i carboni s'ha realitzat en base als seus desplaçaments químics i amb l'ajuda d'experiments COSY i DEPT. Tal i com es pot veure en l'espectre COSY a la Figura 21, els protons més desapantallats absorbeixen ambdós com a doble doblet a 3.49 i a 3.30 ppm i corresponen al grup hidroximetil; seguidament absorbeix el protó hidroxílic, les dos absorcions multiplet següents corresponen als protons 2H₂, 2H₁₀ i l'H₇ absorbeix en el següent multiplet.

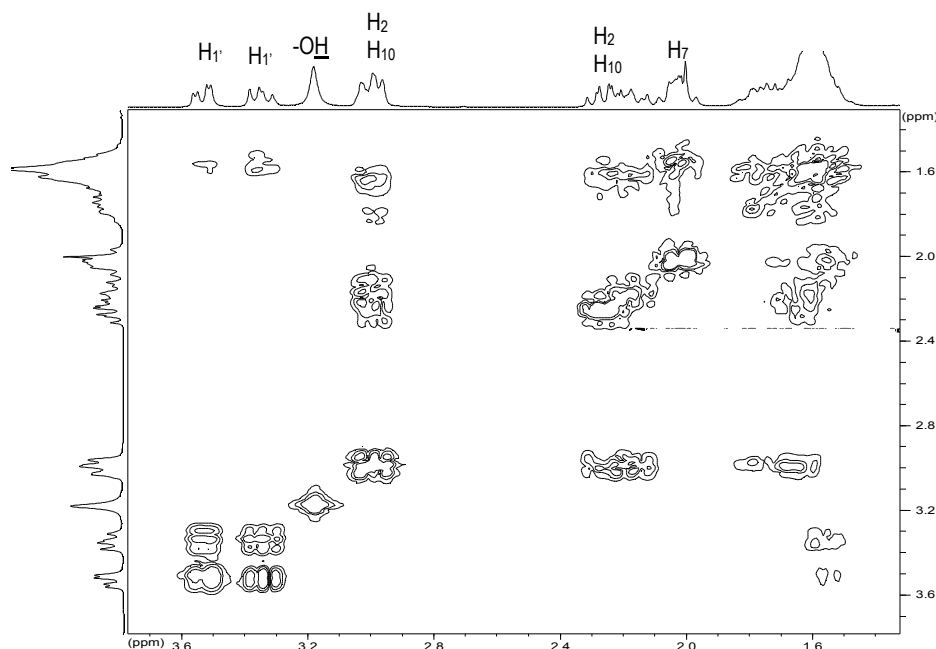


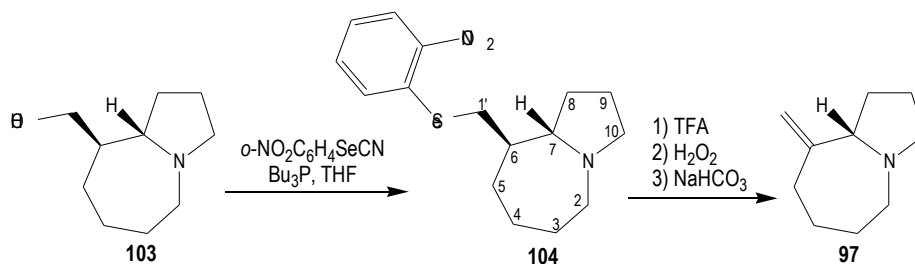
Figura 21: Espectre COSY (250 MHz, CDCl₃) de **103**.

Els estudis inicials abordats per obtenir l'olefina exocíclica **97** per eliminació del triflat o del mesilat derivats de **103**, en cap cas portaren a l'obtenció de l'olefina. El triflat en presència de bicarbonat descomposa per donar una mescla complexa de productes i el mesilat resta intacte en presència de piridina a reflux de toluè.

En diferents síntesis de productes naturals és freqüent trobar transformacions d'alcohols primaris a olefines terminals i en general la deshidratació formal de l'alcohol s'ha de realitzar en les condicions més suaus possibles per tal d'evitar la isomerització del doble enllaç, fet que ha propiciat l'aparició de diferents protocols alternatius.

Una seqüència que ha estat molt utilitzada es basa en la química del seleni i consisteix en la conversió d'alcohols primaris en *o*-nitrofenil selenurs.⁹ L'oxidació a selenòxid va seguida de l'eliminació de l'àcid arilselenènic per generar l'olefina exocíclica.

Seguint el procediment descrit en un sol pas a partir de l'alcohol **103** s'obtingué **104** per reacció amb *o*-nitrofenil selenocianat i Bu₃P en el si de THF en 30 min (Esquema 78). Tot i les successives cromatografies en columna del cru no s'aconseguí separar **104** de l'òxid de tributilfosfina, i el rendiment d'obtenció de **104** tret de la relació de l'espectre de ¹H-RMN és només del 31%.¹⁰ Tot i això s'assajà la seva oxidació per tal de veure si s'obtenia l'olefina. L'oxidació del selenur **104** a selenòxid es dugué a terme en presència d'àcid trifluoroacètic estequiomètric, per tal de quaternitzar el nitrogen de l'azabicicle i evitar-ne l'oxidació. Així en primer lloc es disposà **104** en CHCl₃ i àcid trifluoroacètic a 0 °C i passats uns 10 min s'hi addicionà l'aigua oxigenada, es deixà evolucionar la reacció a temperatura ambient i al cap de tres hores la cromatografia en capa fina (AcOEt) mostrà que ja no restava **104**. Tal i com descriuen els autors, l'eliminació del selenòxid està molt afavorida gràcies a la presència del grup nitro en l'anell aromàtic. Es basificà la mescla de reacció per tal de recuperar l'amina i es va extreure amb cloroform. L'espectre del cru mostra traces de l'olefina ja que presenta dos absorcions singlet amples a 4.7 i 4.8 ppm, desplaçament probable per als protons de l'olefina terminal. Però també presenta moltes més impureses que en el precursor i no s'aconseguí purificar.

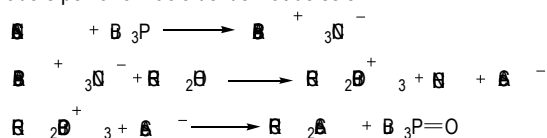


Esquema 78: Estudi de l'obtenció de **97** via l'*o*-nitrofenil selenur derivat.

A la vista d'aquests resultats, es va assajar una metodologia alternativa, que implicaria una etapa addicional però que és més eficient, ja que no utilitza la tributilfosfina que havia impossibilitat la purificació dels productes **104** i **97** i permet l'obtenció de l'olefina desitjada per oxidació del fenilseleno derivat **106** (Esquema 79).

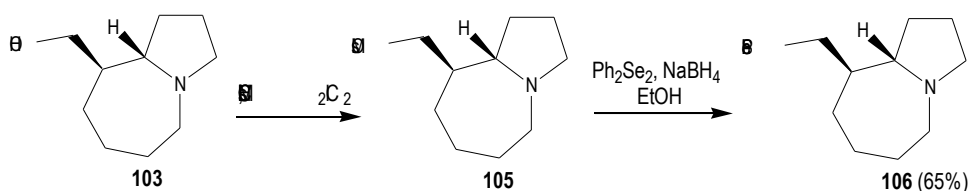
En primer lloc es generà el mesilat intermedi **105** en absència de base en el si de CH₂Cl₂. El tractament de la mescla de reacció amb amoniac al 30% va permetre obtenir **105** prou net per dur a terme la reacció posterior. L'espectre de masses de **105** presenta el pic molecular (*m/z*=247) i els corresponents a la pèrdua de CH₃SO₂ (*m/z*=168) i la pèrdua de CH₃SO₃ (*m/z*=152). La comparació dels espectres de RMN de protó i de carboni amb els de l'alcohol precursor permet confirmar que es tracta del mesilat. L'absorció corresponent als protons del metilè unit a oxigen s'han

⁹ (a) Sharpless, K.B.; Young, M.W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947-9. (b) Grieco, P.A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485-6. (c) Mecanisme proposat per Grieco i col·laboradors per la formació del derivat de seleni:



¹⁰ Les senyals de l'espectre de ¹H-RMN assignables a **104** són: 8.25 (d, J=8.8 Hz, 1H: Ph), 7.48 (m, 2H: Ph), 7.28 (m, 1H: Ph), 3.08 (m, 2H: H₂ i H₁₀), 2.98 (dd, J_{gem}=11.0 Hz, J=2.9 Hz, 1H: -CH₂Se), 2.74 (dd, J_{gem}=11.0 Hz, J=8.8 Hz, 1H: -CH₂Se).

desplaçat fins a 4.05 ppm i a més a més apareix el singlet que integra 3 H a 2.94 corresponent al metil del grup mesil. També són indicatives d'aquest producte l'absorció del carboni unit al grup mesil a 72.8 ppm (en el precursor hidroxílic absorbeix a 65.5 ppm) i la presència del mesil a 37.2 ppm.

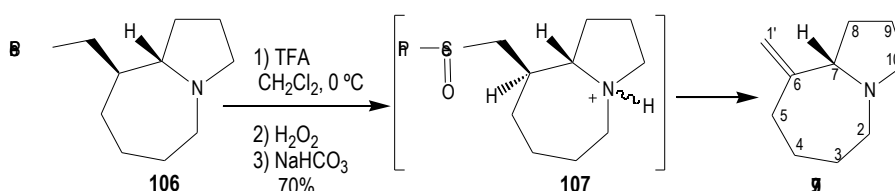


Esquema 79: Obtenció del fenilselenoderivat **106**.

A reflux d'etanol, la substitució nucleòfila del mesilat per l'anió fenilselenur generat *in situ* (per reducció del difenildiseleni en etanol amb hidruir de bor i sodi) porta a l'obtenció de **106**, que es purifica per cromatografia en columna. El rendiment global d'ambdues etapes és del 65%.

L'espectre IR d'aquest producte presenta absorcions característiques de l'anell aromàtic monosubstituit entre 1970 i 1600 cm^{-1} , i també a 733 i 688 cm^{-1} . S'han enregistrat els espectres de ^1H -, ^{13}C -RMN i el COSY. L'espectre de ^1H -RMN de **106** permet comprovar que es tracta del producte esperat; en són corroborants l'absorció aromàtica i les absorcions del grup metilè unit a seleni que ara apareixen a 3.04 i 2.75 ppm (Figura 22).

Es disposà **106** en CH_2Cl_2 a 0 °C amb un equivalent d'àcid trifluoroacètic. A continuació s'addicionà lentament H_2O_2 en excés controlant l'evolució de la reacció per cromatografia de capa fina (AcOEt). Al consumir-se el substrat de partida es deixà evolucionar el selenòxid a la mateixa temperatura. Amb un total de 4 h l'espectre de protó d'una aliquota, tractada amb una dissolució saturada de bicarbonat sòdic, mostra la presència de l'olefina **97**. En són corroborants les dues absorcions singlet amples a 4.78 i 4.70 ppm i les absorcions corresponents a l'azabicyclo (Figura 22). Però a més a més presenta petites absorcions aromàtiques (a 7.75 i 7.55 ppm en relació 2:3) que encaixen amb el selenòxid **107**. La reacció transcorre amb un 70% de rendiment per donar l'olefina **97** (Esquema 80).¹¹ Malauradament, quan s'ajuntà la mostra de resonància amb la resta de cru i es procedí a evaporar totalment els restes de dissolvent a pressió reduïda, l'olefina **97** descomposà.



Esquema 80: Obtenció de l'olefina **97**.

¹¹ Rendiment tret de la relació d'integrals en l'espectre de protó del cru de reacció, que és de 1: 0.14 (**97/107**).

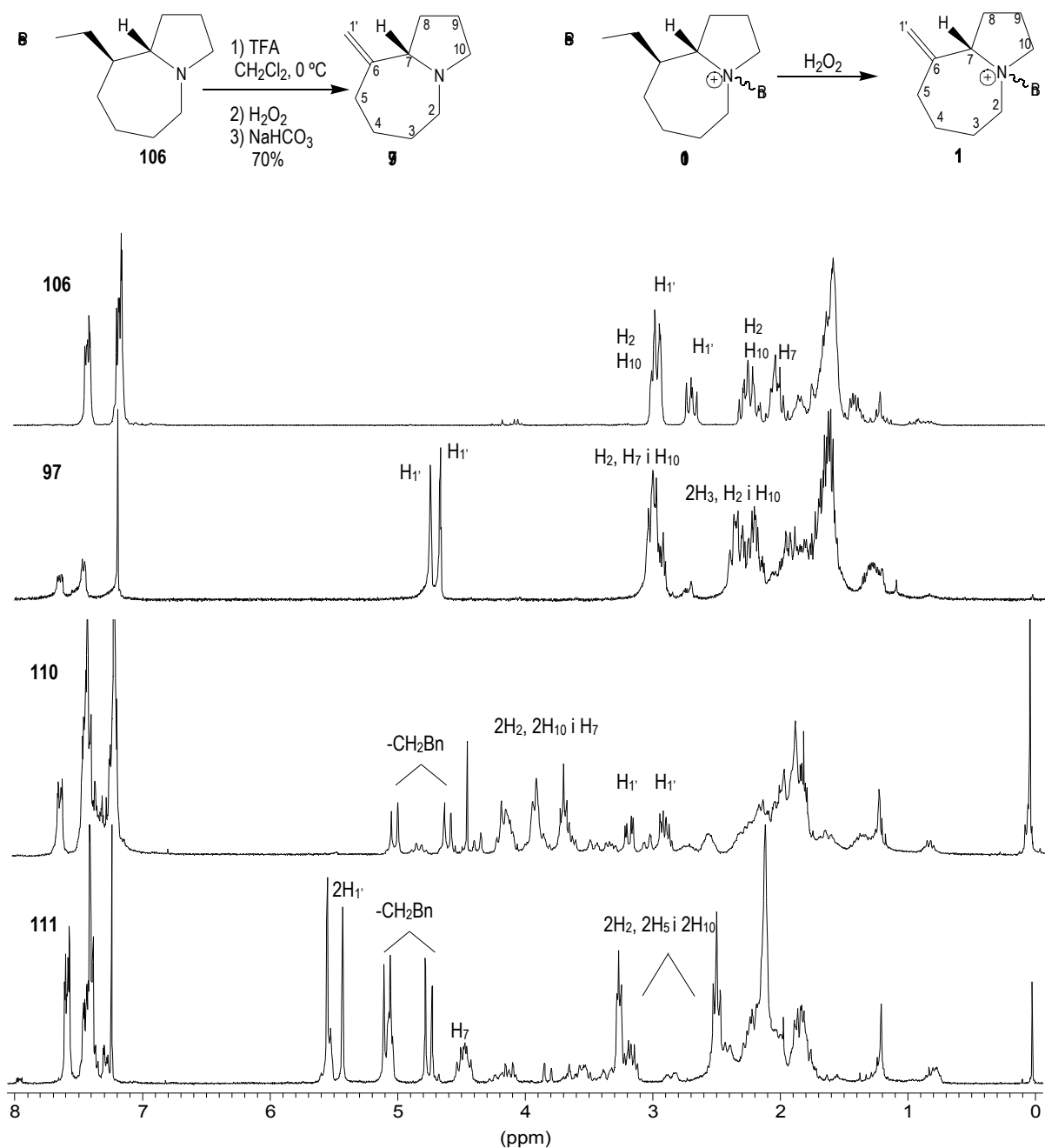
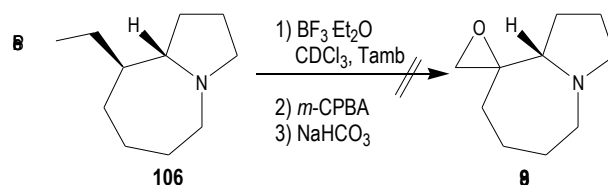


Figura 22: Espectres de $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) de **106** i **97** i dels anàlegs, **110** i **111**.

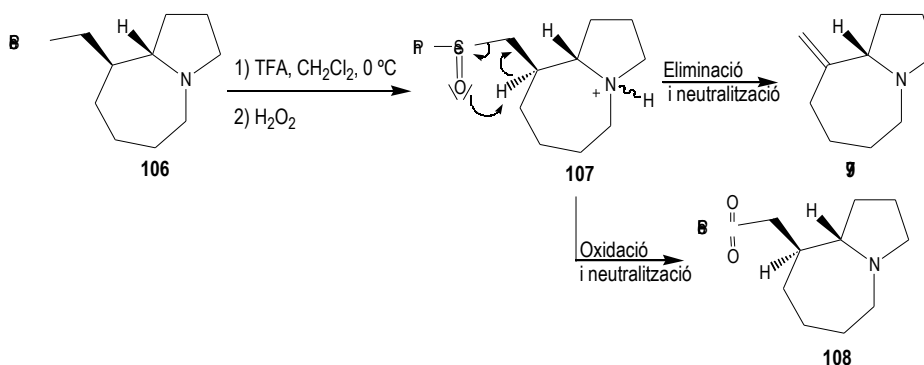
Abans de tornar a assajar la formació de l'olefina es pensà que per evitar els problemes derivats de la seva inestabilitat es podia intentar l'oxidació de **106** a epòxid *in situ* (Esquema 81).

En un tub de ressonància es va tractar **106** amb BF_3 i excés d'àcid *m*-cloroperbenzoic per assajar l'oxidació-eliminació i posterior epoxidació amb un procediment "one pot". A les 24 h a temperatura ambient, l'espectre de RMN de protó és molt brut, amb el que fou difícil apreciar què s'havia format. Es va neutralitzar la mescla de reacció i sorprenentment l'espectre del cru presentà el substrat de partida inalterat.



Esquema 81: Intents d'obtenció de **98** per oxidació directa de **106**.

Al intentar reproduir l'oxidació anterior amb H_2O_2 a 0°C a petita escala, s'observà, a més a més del selenòxid la formació d'un nou subproducte que presentava dos multiplets a 7.9 i 7.7 ppm en relació 2:3. Es deixà evolucionar el cru de reacció a temperatura ambient i el seguiment per ressonància magnètica de protó va indicar que mentre el selenòxid va evolucionant cap a olefina, l'altre producte roman inalterat. Això ens va fer deduir que es tractava de la selenona **108**. El fet de treballar a petita escala dificulta l'addició lenta de l'aigua oxigenada i, si bé l'oxidació a fenilselenòxid és ràpida, l'eliminació d'aquest és més lenta que l'oxidació a selenona (Esquema 82).

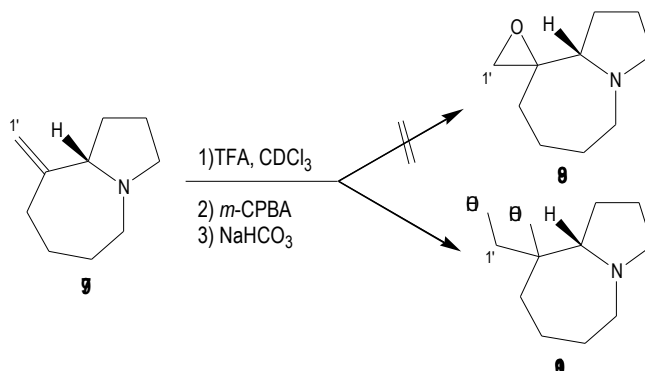


Esquema 82: Oxidació de **106**.

Per tal d'evitar la formació de **108** calia afavorir l'eliminació del selenòxid en **107**, per això es van estudiar diferents condicions de reacció i al final s'aconseguí evitar la sobreoxidació treballant a reflux de clorur de metil·l i addicionant els 3 equivalents d'aigua oxigenada molt lentament al llarg de 4 hores. A l'hora d'evaporar el dissolvent es dugué a terme amb el bany del rotavapor a uns 15°C i es disposà tot el cru de reacció en CDCl_3 en un tub de ressonància, on després d'enregistrar l'espectre de ^1H -RMN i comprovar que es disposava de l'olefina prou neta, ja es podia estudiar la reacció següent.

També en un tub de ressonància, es va sotmetre a epoxidació amb *m*-CPBA el cru de l'olefina **97** (Esquema 83). En primer lloc es protonà l'amina amb àcid trifluoroacètic per protegir-la de l'oxidació, i s'enregistrà l'espectre de ^1H -RMN per corroborar-ho (les bandes es desplaçaren a camps més baixos) i a continuació s'hi addicionaren 2 equivalents d'àcid *m*-cloroperbenzòic i es deixà evolucionar a temperatura ambient. Es seguí l'evolució de la reacció per ressonància magnètica nuclear de protó i passats sis dies a temperatura ambient es comprovà que tota l'olefina de partida s'havia consumit i que apareixien dos doblets a uns 3 ppm. Es basificà la mescla de reacció amb bicarbonat i el cru obtingut es cromatografià en columna emprant AcOEt com a eluent. S'obtingueren 2 mg d'un producte l'espectre de ^1H -RMN del qual (Figura 23) mostra que no es tracta de l'epòxid **98** desitjat, ja que els protons H_1 en l'oxirà no

presentarien una constant d'acoblament geminal de 11.5 Hz i tampoc apareixerien a tant gran. És per això que s'ha pensat que segurament es tracta del diol **109** que pot venir de l'obertura de l'anell d'oxirà per l'aigua en presència de l'àcid necessari per protegir l'amina.¹²



Esquema 83: Intent d'obtenció de l'epòxid **98**.

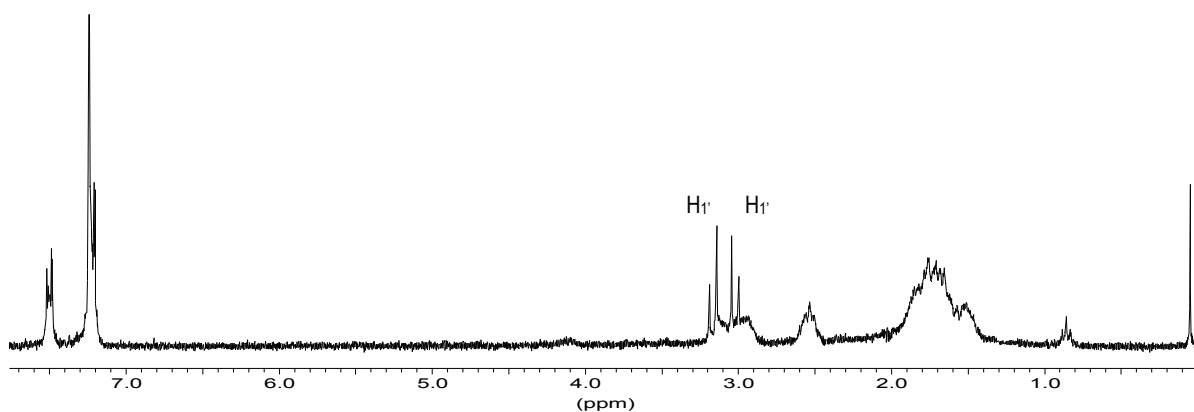
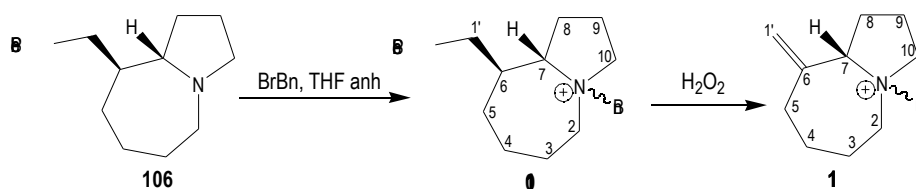


Figura 23: Espectre de ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) del producte obtingut de l'oxidació de l'olefina **97**, assignat intuïtivament com al diol **109**.

S'assajà també la reacció d'epoxidació en presència d'eterat de BF₃ en un tub de ressonància i desafortunadament passats tres dies desapareix l'absorció corresponent als protons de l'olefina però no apareix cap senyal que correspongui als protons de l'oxirà o del diol.

A la vista dels resultats obtinguts ens vam plantejar dur a terme l'obtenció de l'epòxid **98** però amb el nitrogen protegit en forma de derivat benzílic (Esquema 84). La protecció de **106** transcorre de forma quantitativa en el si de THF anhidre amb bromur de benzil a temperatura ambient durant 6 dies. L'espectre de ¹H-RMN del cru obtingut és complex ja que es tracta d'una mescla diastereomèrica, però són indicatives del compost **110** l'absorció dels protons benzílics i el desplaçament de les absorcions dels protons del N i del grup metilè -seleni cap a camps més baixos (a mode comparatiu, a la Figura 22 es mostren els espectres de **110** i el producte de la seva oxidació-eliminació, **111**, junt amb els derivats no benzilats **106** i **97**).

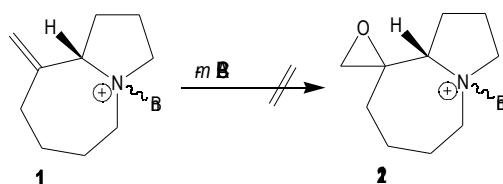
¹² S'ha enregistrat un espectre IR i presenta una banda ampla a 3360 cm⁻¹, dues bandes estretes intenses a 1260 i 1210 i dues amples a 1110 i 1035 cm⁻¹.



Esquema 84: Protecció de l'amina en **106** i obtenció de **111**.

L'oxidació del cru d'obtenció de **110** amb H_2O_2 es dugué a terme en CDCl_3 i es seguí l'evolució enregistrant espectres de ^1H -RMN a mesura que s'addicionava l' H_2O_2 en excés lentament a temperatura ambient. Al cap de mitja hora es donà per acabada la reacció amb la total desaparició de les bandes corresponents als protons del grup metilè unit a seleni i l'aparició de les absorcions a 5.50 i 5.43 ppm corresponen als protons $\text{H}_{1'}$ de l'olefina **111** (Figura 22).¹³

Amb el cru de **111** es procedí a estudiar l'epoxidació amb *m*-CPBA, també en CDCl_3 (Esquema 85). Passats tres dies van desaparèixer totalment les absorcions dels protons olefínics i es tractà la mescla de reacció. L'espectre presenta bandes molt amples i intenses, i a nivell de traces, mostra 5 absorcions multiplet poc resoltes, entre 2.94 ppm i 2.5 ppm, que podrien correspondre als protons del sistema oxirànic. De la reacció podem esperar *a priori* 4 productes, dos epòxids per cada diastereòmer de la sal benzilica **111**. Amb l'assaig realitzat sembla que en la reacció, a més a més de l'epoxidació desitjada, hi ha reaccions paral·leles que predominen, potser l'oxidació dels protons benzilics.



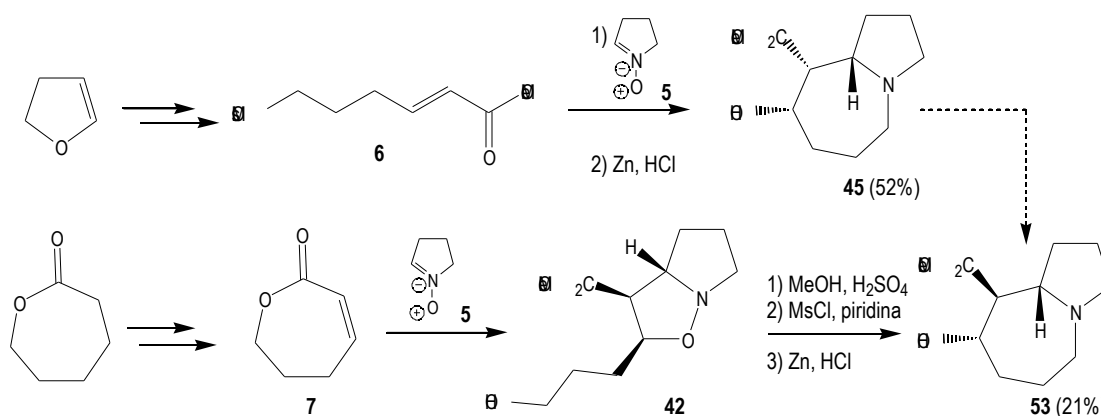
Esquema 85: Intent d'obtenció de l'epòxid **112**.

Aquests i molts altres experiments fallits en l'estudi de l'estratègia sintètica dissenyada per als alcaloides d'*Stemona* han estat decisius per concloure que la presència de l'amina lliure en l'esquelet d'1-azabiciclo[5.3.0]deca està dificultant l'obtenció dels anells de butirolactona. Davant la necessitat de protegir l'àtom de nitrogen, paral·lelament a aquest treball s'ha iniciat una Tesi Doctoral on s'ha preparat un intermedi on l'àtom de nitrogen forma part d'una lactama. En el següent capítol s'exposaran els diferents resultats obtinguts sobre aquest intermedi preparat inicialment per P. Blanco.

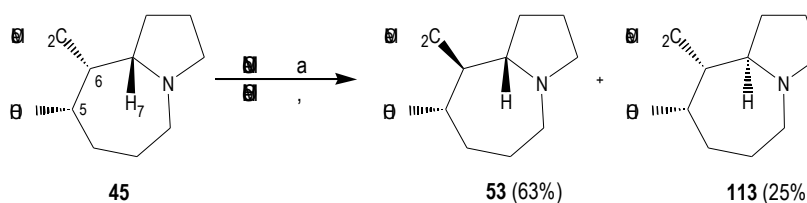
¹³ Tal i com es pot veure en l'espectre també s'ha format selenona. Es va repetir la reacció afegint l'aigua oxigenada més lentament per tal d'evitar-ho però no es va aconseguir.

4. ESTUDIS REALITZATS SOBRE 45

Tal i com es representa en l'Esquema 86, la preparació de **45** és més curta i amb major rendiment global que la de **54**. Per una banda el dipolaròfil **6** s'obté amb millor rendiment que la lactona **7** i a més a més permet l'obtenció de **45** amb només dues etapes sintètiques. En base a l'estudi realitzat per M. Closa, només **53** es pot desoxigenar pel mètode de Barton, raons per les quals es decidí estudiar la possibilitat d'obtenir **53** per epimerització de **45**.

Esquema 86: Rendiments d'obtenció de **45** i **53**.

Es disposà **45** en MeOH en presència de MeONa catalític i s'escalfà a reflux (Esquema 87). Passades 24 h la reacció no avançava. L'espectre del cru presenta majoritàriament **53** però apareixen clarament dos absorcions de metil d'èster més i, on ressonen els protons 5 i 6 també s'aprecien altres absorcions, una de les quals sembla el substrat de partida. Tot i assajar diferents eluents per intentar trobar unes condicions per separar els diferents productes, en cap es van distingir tres taques. Finalment, es purificà el cru per cromatografia en columna emprant AcOEt/MeOH 9:1 i s'aconseguí diferenciar els tres productes **45**, **53** i **113**, però malauradament no s'aconseguí descontaminar **53** de **113**.

Esquema 87: Epimerització de **45**.

L'assignació de **113** s'ha fet en base a les constants d'acoblament dels protons 5 i 6 recollides a la Taula 10. El valor de $J_{6,7}$ a **45** on H_6 i H_7 es troben en disposició relativa *cis* és 5.9 Hz, mentre que a **53**, on aquests protons es troben en *trans* és 9.1 Hz. El valor de $J_{6,7}$ en el nou compost **113** de 10.0 Hz; per comparació amb els epímers encaixa millor amb la relació *trans* que presenta **53**. Donat que estem treballant amb racemats, ens podem plantejar si s'ha epimeritzat

el C₅ en **53** o el C₇ en **45**, però donada la dificultat prèvia d'invertir el centre hidroxílic, pensem que el producte ve de l'epimerització del centre -nitrogen en **45** a través d'un mecanisme d'addició conjugada-eliminació.¹⁴

Taula 10: Absorcions representatives dels espectres de ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) de **45**, **53** i **113**.

	(ppm), multiplicitat, J (Hz)		
	H ₅	MeO	H ₆
45	4.18, ddd, J _{5,4} =7.5, J _{5,4} J _{5,6} 2.4	3.69, s	2.84, dd, J _{6,7} =5.9, J _{6,5} =2.7
113	4.17, ddd, J _{5,4} =7.9, J _{5,6} =4.1, J _{5,4} =2.2	3.67, s	2.77, dd, J _{6,7} =10.0, J _{6,5} =4.1
53	4.09, ddd, J _{5,4} =7.0, J _{5,6} =5.0, J _{5,4} =2.0	3.66, s	2.67, dd, J _{6,7} =9.1, J _{6,5} =5.0

A la vista d'aquests resultats no sembla aconsellable preparar **53** per epimerització de **45**, ja que tot i que el rendiment és acceptable, no s'aconseguí purificar. Per tant a continuació s'estudià una alternativa a la reducció de Barton-McCombie, mètode que no havia permès desoxigenar **45**.

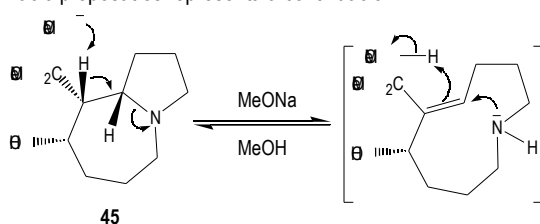
A la bibliografia, a part de la reducció radicalària de tiocarbamats, tiocarbonats, xantats, carbonats i èsters utilitzant Bu₃SnH¹⁵ o diversos hidrurs de silici¹⁶ existeixen altres mètodes també d'ús freqüent com són:

1) La formació d'èsters sulfònics i posterior reducció emprant diferents hidrurs: LiAlH₄,¹⁷ NaBH₃CN¹⁸ i LiEt₃BH.¹⁹

2) La reducció d'èsters carboxílics, fosfòrics i sulfònics mitjançant transferència electrònica amb llum ultraviolada²⁰ o determinats metalls en solució com ara el Na,²¹ Li²² i K.²³

Tots aquests mètodes impliquen dues etapes, la derivatització adient de l'alcohol i la posterior reducció. La reducció d'èsters sulfònics amb LiAlH₄ és un dels mètodes més utilitzats. Tenint en compte la reactivitat indiscriminada d'aquest hidrur davant un gran nombre de grups funcionals, i aprofitant els intermedis preparats en el capítol anterior,

¹⁴ El mecanisme d'addició conjugada-eliminació proposat es representa a continuació:



¹⁵ (a) Barton, D.H.R.; McCombie, S.W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1975**, 1574-85. (b) Barton, D.H.R.; Motherwell, W.B.; Stange, A. *Synthesis* **1981**, 743-5. (c) Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2609-45. (d) Robins, M.J.; Wilson, J.S.; Hanske, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4059-65. (e) Neumann, W.P. *Synthesis* **1987**, 665-83. (f) Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6125-6. (g) Brandi, A.; Cordero, F.; Querci, C. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1748-50. (h) Denmark, S.E.; Schnute, M.E. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4576-95. (i) López, R.M.; Hays, D.S.; Fu, G.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6949-50.

¹⁶ (a) Kirwan, J.N.; Roberts, B.R.; Willis, C.R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5093-6. (b) Oba, M.; Nishiyama, K. *Tetrahedron* **1994**, 50, 10193-200. (c) Oba, M.; Nishiyama, K. *Synthesis* **1994**, 624-8.

¹⁷ McCombie, S.W. *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost and I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, Vol. 8, Cap. 4.

¹⁸ Hutchins, R.O.; Kandasamy, D.; Maryanoff, C.A.; Masilamani, D.; Maryanoff, B.E. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 82-91.

¹⁹ Krishnamurthy, S.; Brown, H.C. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3064-6.

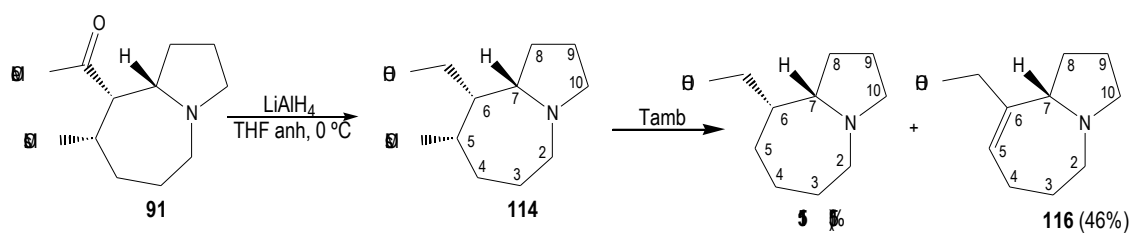
²⁰ Saito, I.; Ikehira, H.; Watanabe, M.; Matsuura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3115-17.

²¹ (a) Tsuchiya, T.; Watanabe, I.; Yoshida, M.; Nakamura, F.; Usui, T.; Kitamura, M.; Umezawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3365-8. (b) Tsuchiya, T.; Nakamura, F.; Umezawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 2805-8.

²² Ireland, R.E.; Muchmore, D.C.; Hengartner, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5098-101.

²³ Barret, A.G.M.; Prokopiou, P.A.; Barton, D.H.R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1175.

s'estudià la reducció del mesilat **91** a l'alcohol **115**, epímer de **103**, amb LiAlH_4 mitjançant un procediment "one pot" (Esquema 88).

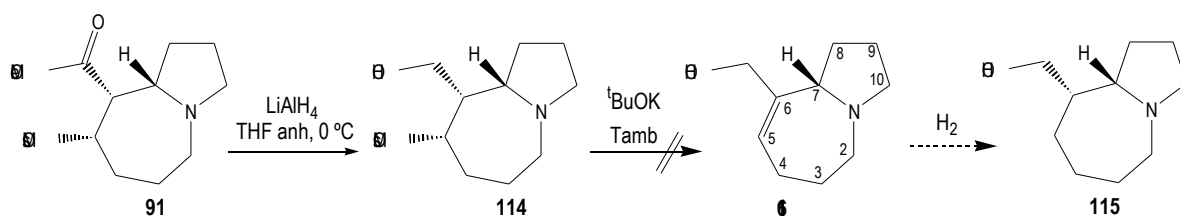


Esquema 88: Reducció de **91** amb LiAlH_4 .

Es disposà **91** en THF anhidre i es tractà amb un excés d'hidrur a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Es seguí l'evolució de la reacció per capa fina i a les 2 h s'observà que no restava substrat de partida. S'enregistrà l'espectre de ^1H -RMN d'una alíquota tractada i s'assignà el producte obtingut a l'intermedi **114**, ja que l'espectre no presenta l'absorció del metil de l'èster, però encara presenta l'absorció del mesil a 3.01 i les absorcions dels protons 5 a 4.81 , i a 4.09 ppm absorbeix el metilè del grup hidroximetil. Per tal d'afavorir la reducció del mesilat es deixà evolucionar a temperatura ambient. Passats tres dies s'havia consumit **114** i es formaren **115** i **116**. Es purificà el cru per cromatografia en columna emprant $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1 i s'obtingueren dues fraccions, la primera que eluí correspon a **116** i la segona a una mescla 2:1 de **116** i **115**.

Dades significatives per l'elucidació estructural de **116** són el triplet ample a 5.96 corresponent al protó H_5 i el multiplet a 4.07 corresponent als protons del metilè del grup hidroximetil. L'assignació de l'espectre de protó de **115** es corrobora comparant-lo amb el que s'obté de l'hidrogenació de **116** (es veurà a continuació), i en són claus per a la seva interpretació els dos dobles dobles a 3.60 i 3.45 corresponents als protons metilènics del grup hidroximetil.

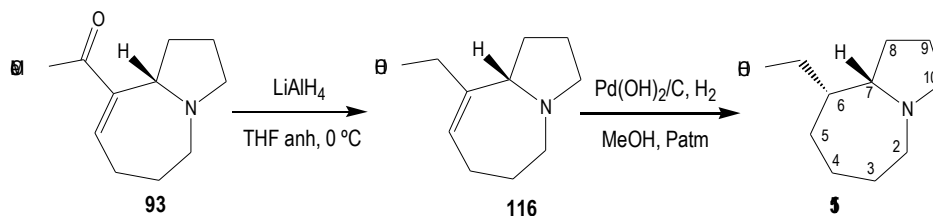
Com alternativa per a millorar la transformació global es va pensar en obtenir **116** per tractament amb $^t\text{BuOK}$ (Esquema 89). S'assajà de nou la formació de **114** amb LiAlH_4 a $0\text{ }^\circ\text{C}$ i s'obtingué de forma quantitativa, però el tractament bàsic posterior no va produir l'eliminació.



Esquema 89: Intent d'obtenció de **116** per deshidratació de **114**.

Per tant semblava difícil obtenir **115** a partir de **91**, al igual que només **116**. Tot això portà a assajar l'obtenció de l'alcohol **115** per reducció amb LiAlH_4 de **93** i posterior hidrogenació (Esquema 90). De la reducció de **93** amb LiAlH_4 s'obté **116** amb un 82% de rendiment, i la hidrogenació de **116** usant el catalitzador de Pearlman rendeix **115** de forma

diastereoselectiva amb un 83% de rendiment. A la Figura 24 es mostren els espectres de ^1H -RMN dels dos epímers **115** i **103**, on es pot observar que els senyals dels 2 protons $\text{H}_{1'}$, un H_2 i un H_{10} del segon epímer es troben lleugerament desplaçats a camps més alts.



Esquema 90: Obtenció de **115**.

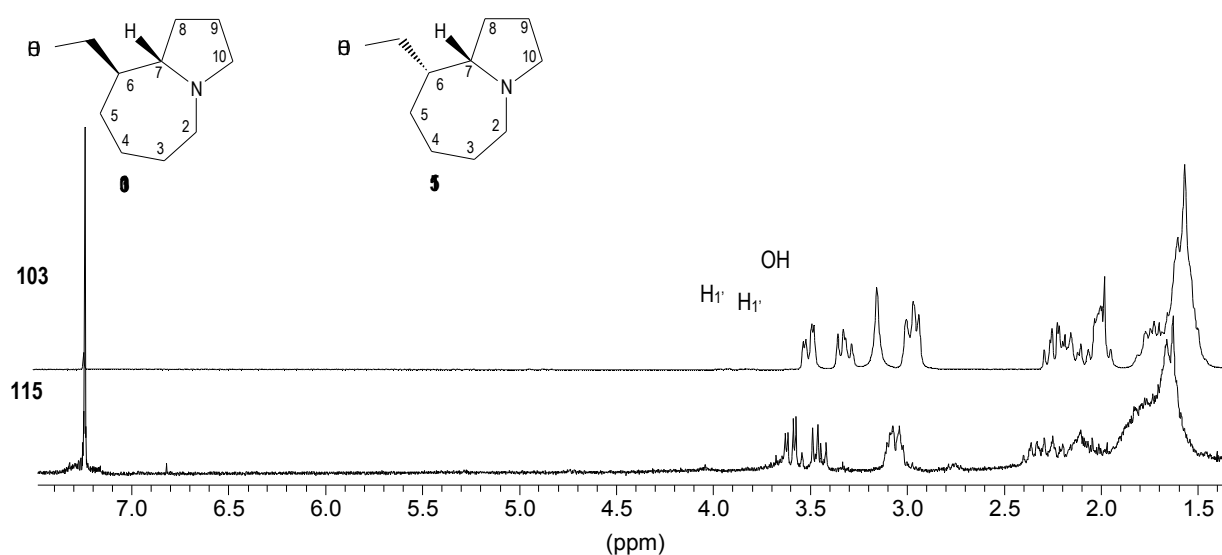
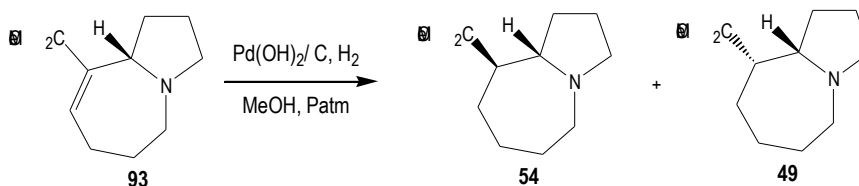


Figura 24: Espectres de ^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) de **103** i l'epímer **115**.

Els resultats de la hidrogenació fan pensar que la cara menys impedida del sistema bicíclic és aquella on es troba el protó 7. Però al hidrogenar l'olefina **93** no s'obté exclusivament l'epímer de **54**, **49**, sinó que s'obté una mescla d'ambdós epímers de la que al diferir tant poc les seves senyals en l'espectre de ^1H -RMN, no s'aconsegueix saber-ne la proporció exacta, però sembla que s'aproxima a 2:1 de **54** i **49** respectivament, i no s'han pogut separar per cromatografia en columna.



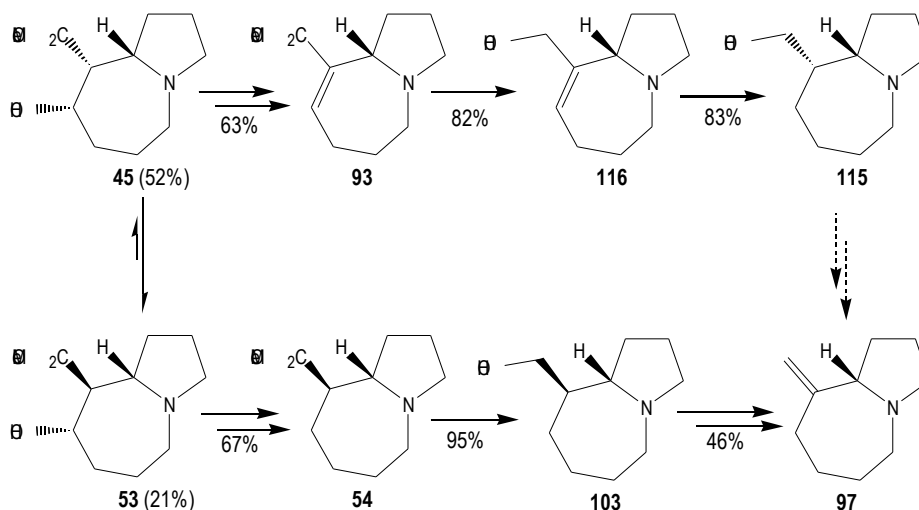
Esquema 91: Hidrogenació de **93**.

5. CONSIDERACIONS FINALS

En resum, no s'ha aconseguit preparar la cetona **96** per la via proposada, segurament conseqüència de l'oxidació de l'amina, però sí que s'ha preparat l'olefina **97**. Malauradament **97** és poc estable, fet que ha limitat l'estudi sintètic en l'obtenció del corresponent epòxid. La benzilació del nitrogen ens ha permès obtenir l'olefina **111** però no s'ha aconseguit purificar. De l'epoxidació de **111** s'aprecia la formació de **112** a nivell de traces, però treballar amb la sal quaternària ens dificulta la purificació dels productes.

D'altra banda, l'intent de passar de l'intermedi **45** al **53** per epimerització del centre α -carbonílic ens porta a l'obtenció d'un cru d'ambdós epimers i un tercer, **113**, que no s'han aconseguit separar.

L'Esquema 92 resumeix les transformacions realitzades a partir de **45** i **53** que serviran per a posteriors aplicacions quan es resolgui el problema de la protecció de l'amina terciària.



Esquema 92: Resum a mode comparatiu dels assaigs sintètics duts a terme a partir de **45**.

VI. AVANÇOS EN LA SÍNTESI DELS ALCALOIDES D'*STEMONA* UTILITZANT NOUS MODELS

1. INTRODUCCIÓ

En aquests moments havíem assolit la preparació d'una sèrie d'intermedis amb esquelet d'1-azabiciclo[5.3.0]deca amb diferents configuracions relatives en els seus centres quirals i havíem estudiat tant l'estratègia dissenyada per abordar la síntesi de l'anell de lactona fusionat com la de l'espíranic. En ambdues rutes assajades s'ha pogut constatar que la funció amina terciària dificulta les transformacions que es pretenen realitzar, ja sigui per la seva gran nucleofilia i basicitat com per la facilitat d'oxidar-se.

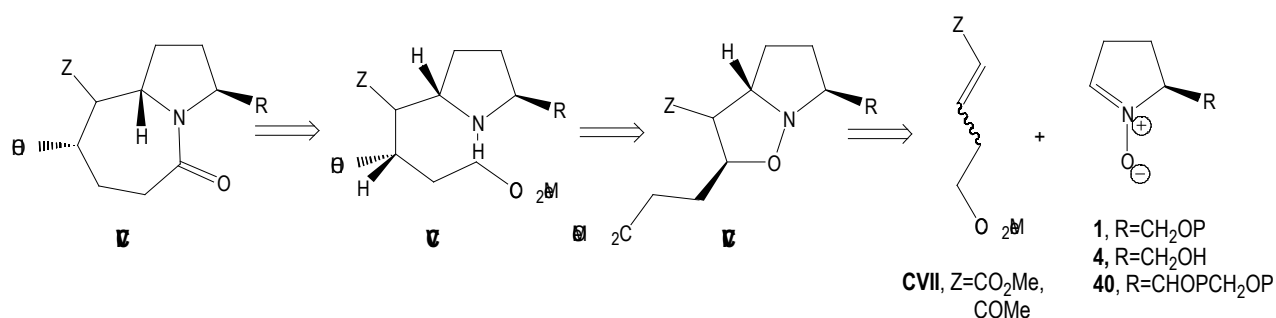
D'altra banda, s'ha comprovat que la desoxigenació de la posició 6 és sensible a variacions configuracionals del substrat, probablement degut a les diferents preferències conformacionals entre diastereòmers.

Per tant, s'ha preparat una alternativa per tal d'aconseguir l'esquelet azabicíclic amb l'àtom de nitrogen protegit en forma d'amida. Així s'evitarà tant la competència en les reaccions que s'efectuïn sobre el grup hidroxil com la possible oxidació de l'amina, i a més a més al variar l'hibridació del nitrogen es produiran alteracions conformacionals que poden ser favorables. 120

Amb aquesta finalitat s'han preparat els intermedis 2-oxo-1-azabiciclo[5.3.0]deca.

2. ESQUEMA SINTÈTIC

L'estratègia només difereix de l'original en la convenient funcionalització de la posició 6 del dipolaròfil com a èster (Esquema 93). Així els intermedis amb esquelet de 2-oxo-1-azabiciclo[5.3.0]deca, **CV**, es podrien obtenir per ciclació intramolecular dels aminoèsters **CV**, els quals podrien venir de la reducció de l'enllaç N-O de les isoxazolidines **CVI** que a la vegada s'obtidrien de la cicloadició 1,3-dipolar entre el dipolaròfil addient i alguna nitrona equivalent a **1**.

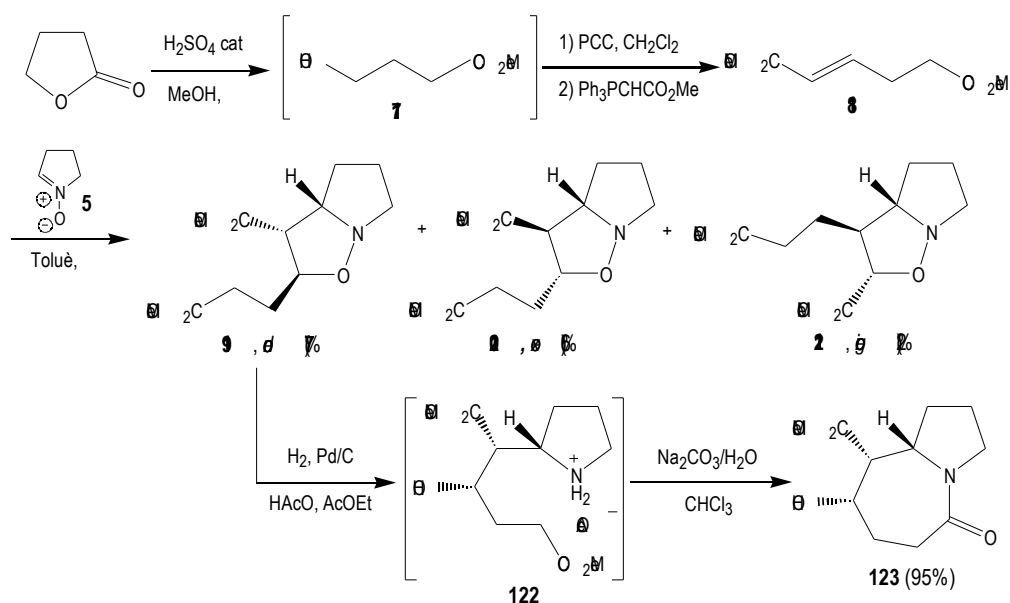


Esquema 93: Anàlisi retrosintètic per preparar els nous intermedis 2-oxo-1-azabiciclo[5.3.0]deca.

Un cop preparats aquests intermedis s'avançaria emprant l'estratègia general dissenyada per als alcaloides d'*Stemona*.

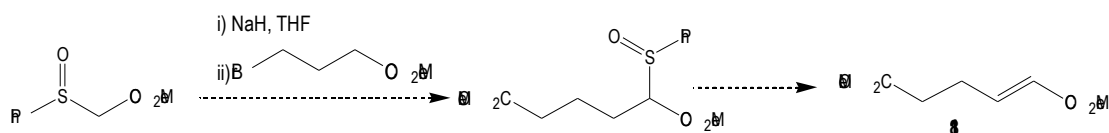
3. PREPARACIÓ DE NOUS COMPOSTOS MODEL

En el present treball s'ha escalat la síntesi de **123** estudiada per P. Blanco¹ seguint la nova ruta sintètica dissenyada (Esquema 94). P. Blanco en primer lloc preparà el dipolaròfil **118** a partir de la γ -butirolactona tal i com es resumeix en l'Esquema 94. La cicloaddició 1,3-dipolar amb la nitrona **5** l'assajà tant a reflux de cloroform com a reflux de toluè, observant que a reflux de toluè la reacció transcorre amb només 2.5 h, mentre que a reflux de cloroform triga 48 h i s'obtenen rendiments semblants. Un cop obtingut el cicloadducte **119** assajà diferents condicions de reducció, essent les millors condicions la hidrogenació catalítica emprant Pd sobre carboni com a catalitzador, àcid acètic, i AcOEt com a dissolvent.



Esquema 94: Preparació de **123** a escala de multigram.

L'inconvenient d'aquesta seqüència és que un cop s'obre l'anell de γ -butirolactona s'ha d'eliminar el metanol del medi i es dona la relactonització en percentatges variables. Quan es parteix de 2.5 g de γ -butirolactona s'obté **118** amb un 35% de rendiment, a partir de 5 g s'obté amb un 27% i amb 10 g s'obté **118** amb només un 10% de rendiment. Actualment P. Blanco està millorant l'obtenció de **118** mitjançant l'alternativa representada a l'Esquema 95 que és escalable sense problemes.



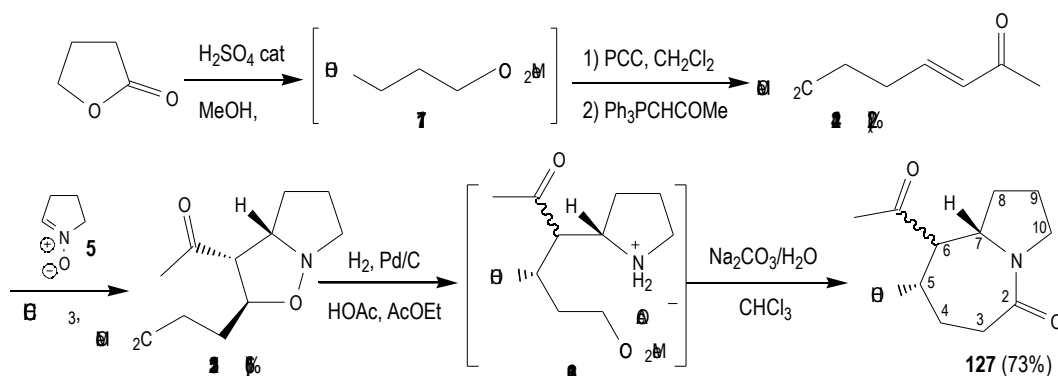
Esquema 95: Alternativa a l'obtenció de **118**.

¹ Blanco, P. Treball de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona, 2001.

El cicloadducte majoritari de l'addició dipolar és l'*endo*-**119**, però al dur a terme la cicloaddició a escala de multigram s'aprecià també la formació dels cicloadductes *exo*-**120** i *regio*-**121**, tot i que molt minoritaris.² La identificació d'aquests cicloadductes s'ha dut a terme en base a la comparació de les seves dades de ¹H-RMN amb les dels adductes *regio*-**63** i *exo*-**64** caracteritzats en el Capítol 3. És indicatiu de l'adducte *regio*-**121** el doblet corresponent a l'H₂ a 4.10, i de l'adducte *exo*-**120** el triple doblet a 4.02 i el doble doblet a 2.66 assignables a l'H₂ i l'H₃, respectivament.

Un cop preparat l'intermedi **123** es va iniciar l'estudi de formació de les lactones, però paral·lelament també s'assajà la formació d'un altre intermedi model, **127**, que presenta una metil cetona en lloc de l'èster (Esquema 96).

En primer lloc es preparà el dipolaròfil **124** de forma anàloga a **118**, però amb la sal de fosfoni adient. A continuació es duagué a terme la cicloaddició 1,3-dipolar amb la nitrona **5** a reflux de cloroform i s'obtingué l'adducte *endo*-**125** majoritàriament, que es purificà per cromatografia en columna i s'ha caracteritzat de forma completa per comparació amb les dades espectroscòpiques enregistrades i les de l'*endo*-**119**. La reducció de l'enllaç N-O de **125** portà a la formació de la mescla de sals **126** i la desprotonació-ciclació donà l'adducte **127** com a mescla d'epimers. Són indicatius d'aquest producte els dos singlets corresponents als grups metil de cetona a 2.27 i 2.28 i les absorcions corresponents a l'esquelet azabicíclic en l'espectre de ¹H-RMN. A més a més, l'H₆ absorbeix junt amb els 2H₃ en l'absorció complexa a 2.6-2.3 ppm, en l'èster **123** aquest protó està més desapantallat i absorbeix a 3.04 ppm.



Esquema 96: Preparació de **127**.

Arribats ja al final d'aquest treball no s'optimitzà aquesta síntesi, però el dipolaròfil **124** també es podrà obtenir amb millor rendiment seguint una estratègia sintètica anàloga a la de **118** representada en l'Esquema 95. D'altra banda aquesta reacció no s'ha escalat, però s'aprecia la formació dels cicloadductes *exo* i *regio*, tot i que no s'han pogut caracteritzar plenament. Són indicatives de la formació de l'adducte *regio* el doblet a 3.96 ppm corresponent a l'H₂, i de l'*exo* el doble doblet a 2.76 ppm corresponent a l'H₃. A més a més, caldria assajar les condicions d'epimerització del cru de reducció per tal de desplaçar l'equilibri i veure si un dels epimers és més estable i treballar així amb un únic estereoisòmer.

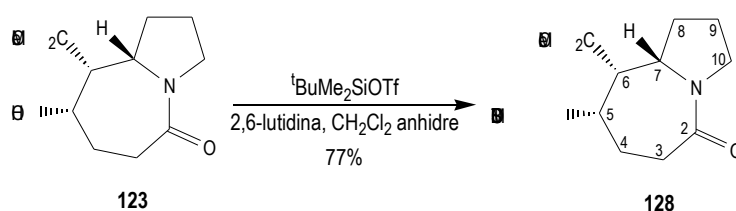
² Per tal d'afavorir la formació de **119** s'assajà la cicloaddició a reflux de cloroform però també es formaren **120** i **121**.

4. ESTUDIS VERS LA SÍNTESI DELS ALCALOIDES DEL GRUP STEMAMOAMIDA

Per tal de seguir estudiant el tercer objectiu del present treball calia assajar la síntesi de la lactona fusionada que caracteritza aquest grup d'alcaloides (Esquema 63, pàg. 70). Però arribats ja al final de la present Tesi Doctoral no es va poder estudiar sobre l'amida **123** l'estratègia que passa per la formació de la cianhidrina. Sí que s'estudià l'homologació del carbonil de l'èster emprant el mètode de Kowalski³ prèviament assajat sense èxit sobre l'amina **87**.

En primer lloc es procedí a protegir el grup hidroxil de **123**. La primera protecció assajada fou la benzilació amb NaH i bromur de benzil. Un cop consumit tot l'alcohol de partida, l'espectre de ¹H-RMN del cru mostrà que es benzila l'alcohol però que també epimeritza parcialment el centre α -carbonílic. Són indicatives d'aquest fet dues absorcions singlet de metil d'èster a 3.74 i 3.65 ppm i una absorció singlet a 4.48 ppm i dos dobles a 4.61 i 4.38 ppm, corresponents als protons benzílics en cada epímer.

Seguidament s'assajà la protecció com a èter silílic. Emprant TBDPSiCl amb imidazole o TIPSOTf i NEt₃ en el si de THF es recuperà l'alcohol de partida. Pensant que aquest alcohol deu estar bastant impedit estèricament, s'assajà la formació de l'èter *tert*-butildimetilsilílic, fent reaccionar **123** amb triflat de *tert*-butildimetilsilil i 2,6-lutidina en el si de THF (Esquema 97). De la cromatografia en columna del cru s'obtingué **128** amb un 77% de rendiment.

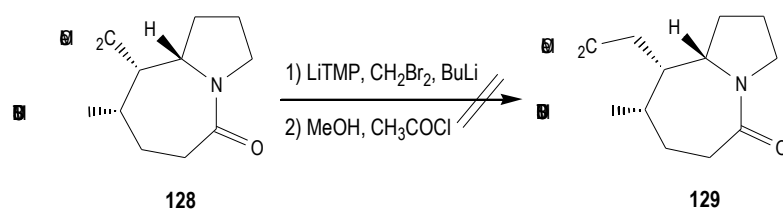


Esquema 97: Obtenció del *tert*-butildimetilsililèter **128**.

Aquest producte s'ha caracteritzat de forma completa per comparació de les seves dades espectroscòpiques amb les del precursor. Evidencien la formació de **128** el pic molecular que presenta l'espectre de masses a $m/z=342$, i les absorcions singlet del grup ^tBu (9H) i dels dos grups metil (3H cadascuna) del silil èter a 0.82, 0.04 i 0.03, respectivament, en l'espectre de ¹H-RMN.

Ara ja es podia estudiar la reacció d'homologació del carbonil de l'èster emprant la reacció de Kowalski (pàg. 73). Al assajar aquesta reacció amb l'èster **128** l'espectre de ¹H-RMN del cru resultant és molt complex, però s'aprecia la presència d'un producte definit amb absorcions entre 5 i 2 ppm (Esquema 98). Malauradament, l'únic producte que s'aïllà de la cromatografia en columna del cru no correspon a **129**.

³ (a) Kowalski, C.J.; Haque, M.S.; Fields, K.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1429-30. (b) Reddy, R.E.; Kowalski, C.J. *Org. Synth.* **1993**, *71*, 146-57.



Esquema 98: Intent d'homologació de l'èster **128** emprant la reacció de Kowalski.

En l'espectre de protó del producte obtingut no s'aprecia el singlet corresponent al metil de l'èster i el més indicatiu és que en l'espectre de ^{13}C -RMN l'únic senyal de carboni carbonílic que apareix correspon a un carbonil de cetona ja que absorbeix a 213.4 ppm. No s'ha aconseguit separar aquest producte de diferents impureses que absorbeixen majoritàriament a la zona de protons alifàtics, ja que se'n disposava de molt poca quantitat, i no se n'ha pogut obtenir més. Tampoc s'ha pogut reproduir la reacció, tot i que s'aconseguí dos cops consecutius el mateix producte. A més a més de l'espectre de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN del producte obtingut, s'han enregistrat els experiments COSY i de correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ per tal d'intentar elucidar-ne l'estructura.

A diferència del precursor, ara en l'espectre de ^1H -RMN (Figura 25) entre 4.6 i 2 ppm apareixen fins a 12 absorcions que integren 1 protó cadascuna. A 4.5 absorbeix el protó més desapantallat, que correlaciona amb el carboni de 75.1 i que pel desplaçament correspon a un carboni alfa d'oxigen. En l'espectre de ^{13}C -RMN sota la senyal de cloroform absorbeix una senyal petita a 77.2 ppm que correspon a un carboni quaternari també alfa d'oxigen. Per tant aquest compost presenta dos grups hidroxil o derivats, segurament l'èter silílic i un altre lliure ja que apareix una banda ampla a 3.82 ppm que pot ser el protó hidroxílic. I com ja s'ha dit hi ha una cetona, i no hi ha ni carbonil d'amida ni d'èster. Mitjançant el COSY i la correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ podem veure que hi ha l'anell de pirrolidina i que el què ha passat és que s'ha insertat un grup metilè en l'enllaç N-C de l'amida donant lloc a un anell de 8 membres amb una cetona en la posició 3, ja que a 2.92 un dels protons del metilè 2 té un acoblament a quatre enllaços (W) amb un dels protons del metilè 4. Es constata la desaparició de l'èster i la presència d'un carboni tetrasubstituit que s'enllaça a un grup hidroxil. Això es corrobora un cop assignats tots els protons i carbonis de l'esquelet d'1-azabiciclo[6.3.0]undecan-3-ona ja que resten dos senyals de carboni a 37.6 i 35.6 ppm que pel seu desplaçament poden correspondre als grups metilè - hidroxílics generats per l'atac de dos molècules de BuLi sobre l'èster. A més a més porta a la presència de molts protons alifàtics que absorbeixen en l'espectre. Així es pot assignar temptativament el compost obtingut amb l'estructura de la molècula **130**. A continuació hi ha representat l'espectre de ^1H -RMN amb les absorcions assignades. Cal destacar l'important efecte anisotròpic del carbonil de la cetona sobre un dels protons 5, que un d'ells absorbeix a ~1.8 ppm, mentre que l'altre absorbeix a 3.73 ppm, molt més gran de l'esperada.

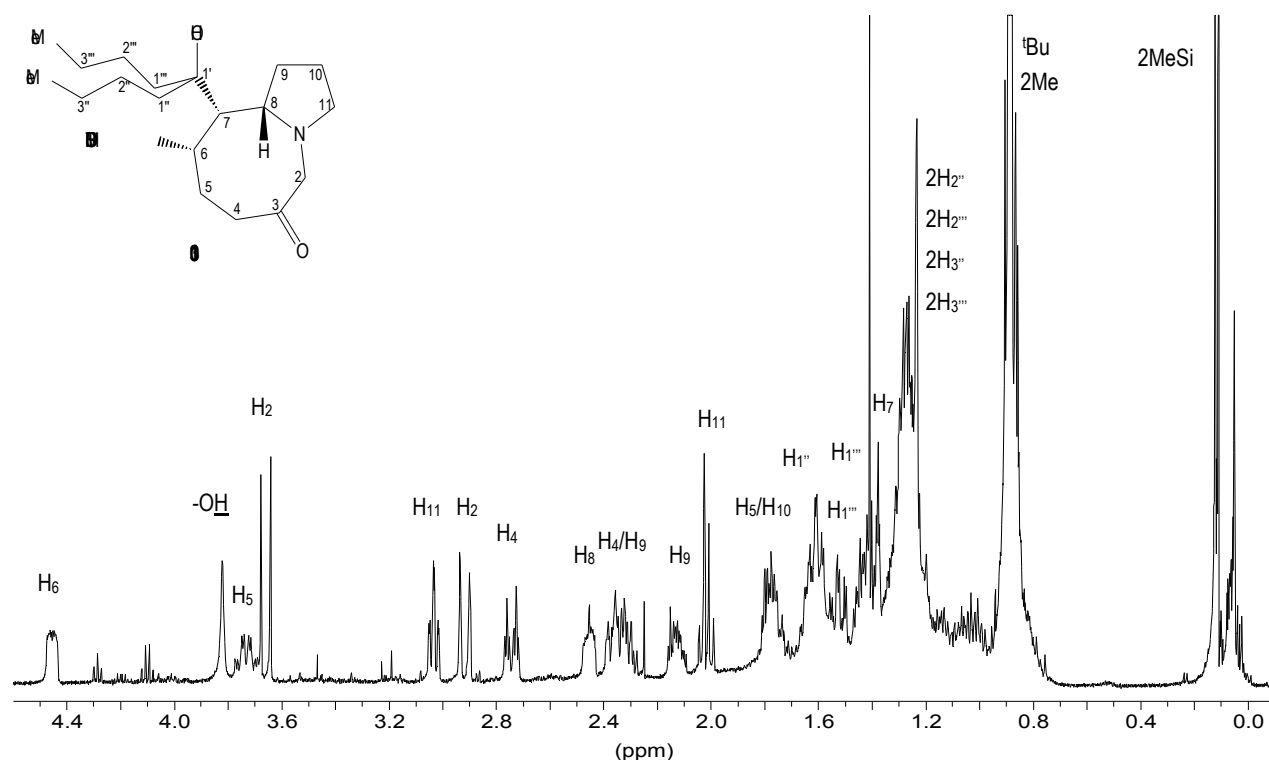


Figura 25: Espectre de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) de **130**.

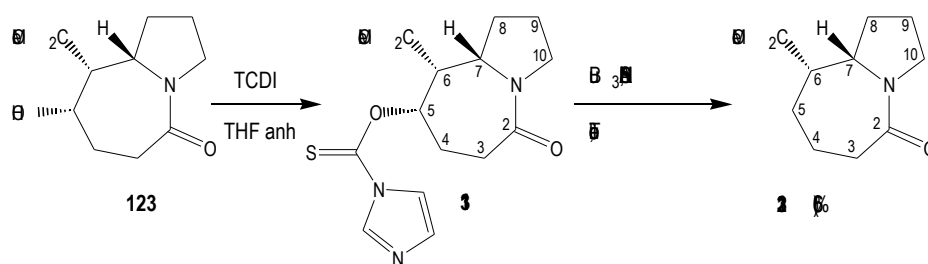
Per tant, el mètode d'homologació utilitzat no és compatible amb l'amida. Si es vol avançar en l'estudi de la lactona fusionada amb l'amida **123** o derivats, caldrà reduir l'èster a aldehid i homologar aquest de forma selectiva en presència de l'amida.

5. AVANÇOS EN LA SÍNTESI DELS ALCALOIDES DEL GRUP TUBEROSTEMOSPIRONINA

Paral·lelament, s'avança en l'estudi sintètic del alcaloides del grup Tuberostemospironina. Calia abordar la síntesi de la lactona espirànica que els caracteritza, assajant l'estratègia sintètica dissenyada en el Capítol 5 (Esquemes 73 i 74, pàg. 85 i 86) però ara des de l'amida **123**.

En primer lloc es va assajar la desoxigenació per tal de treballar amb compostos més senzills. En l'intermedi **123** la configuració relativa dels tres centres quirals és la mateixa que presenta l'amina **45**, que com ja s'ha vist no es pot desoxigenar pel mètode de Barton-McCombie.

Ara, mitjançant aquest mètode, la reacció de l'alcohol **123** amb TCDI en el si de THF porta a l'obtenció de **131** i la posterior reducció amb Bu_3SnH en el si de toluè a reflux emprant AIBN com a iniciador radicalari dona **132** amb un rendiment global del 66% (Esquema 99).

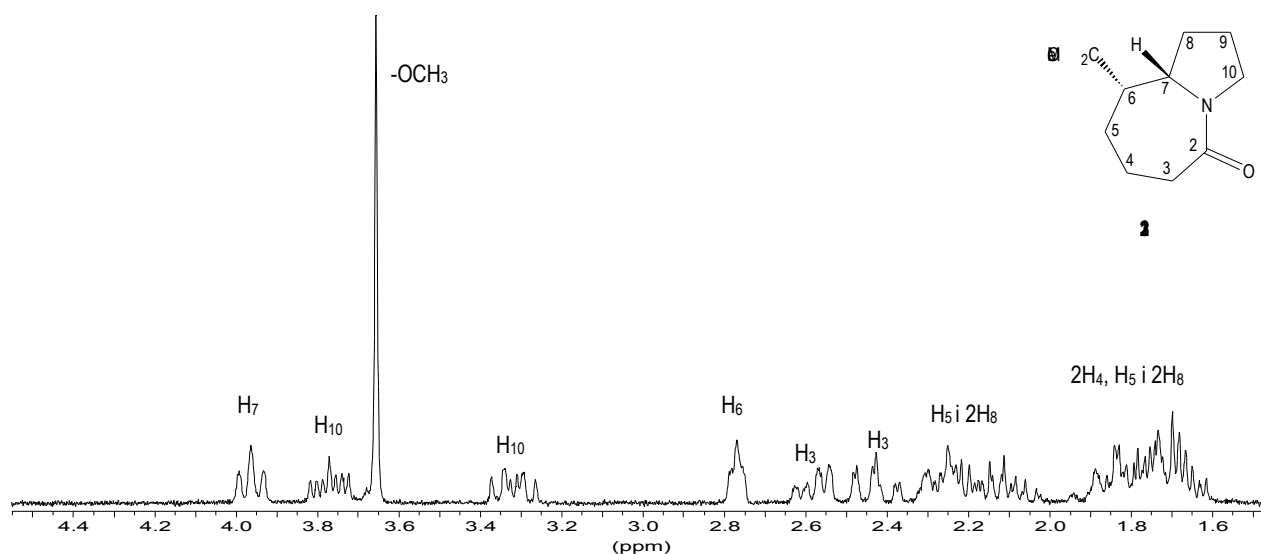
Esquema 99: Desoxigenació de **123** pel mètode de Barton-McCombie.

L'intermedi **131** i el producte **132** s'han caracteritzat totalment per les seves dades espectroscòpiques, obtenint-se a més a més un anàlisi elemental correcte del compost **132**. L'assignació dels senyals de tots els protons i àtoms de carboni dels espectres de RMN d'ambdós productes s'ha fet amb l'ajut d'experiments COSY i DEPT.

Una mostra de **131** es va purificar per cromatografia en columna emprant gel de sílice i AcOEt com a eluent. A l'espectre de masses apareix el pic molecular a $m/z=338$ ($M^{+}+1$) i el corresponent a la pèrdua de ImCSO a $m/z=210$. D'altra banda en l'espectre de ^1H -RMN l' H_5 està més empobrit que en el precursor, l'absorció d'aquest protó ha passat de 3.81 amb l'hidroxil lliure a 5.63 en tenir el tiocarbamat, i a més a més apareixen tres singlets a 8.17, 7.46 i 6.97 corresponents a l'imidazole. En l'espectre de ^{13}C -RMN apareix el senyal del grup tiocarbonil a 182.4 ppm, els tres senyals dels carbonis de l'imidazole a 136.8, 131.1 i 117.8 ppm, i l'absorció del C_5 a 83.3 ppm (en el precursor absorbeix a 74.1 ppm).

La identificació de **132** es basa en l'absència d'absorció corresponent al protó -hidroxílic, ja que ara ambdós protons 5 absorbeixen a camps més alts, al igual que el carboni 5 que ara absorbeix a la zona de cadena alifàtica a ~32 ppm. A les Figures 26 i 27 es mostren els espectres de ^1H -, de ^{13}C -RMN i el DEPT de **132** amb les absorcions assignades.

D'aquesta manera hem comprovat que en variar l'hibridació del nitrogen de l'azabicicle tenim un comportament diferent pel què fa a la desoxigenació del carboni hidroxílic secundari, C_5 .

Figura 26: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de **132**.

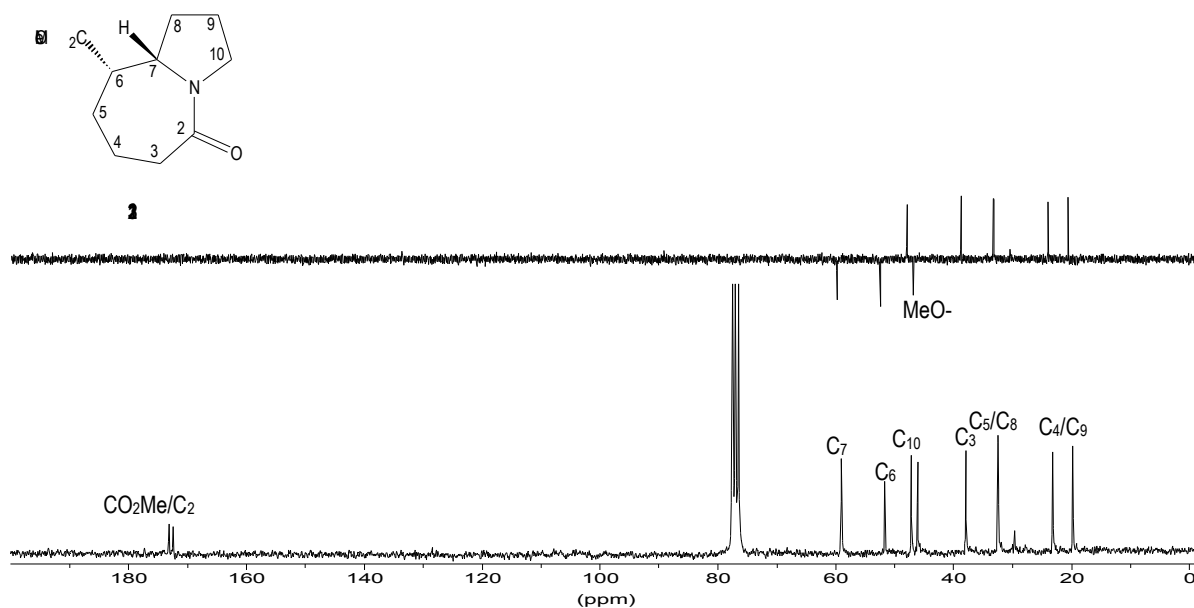
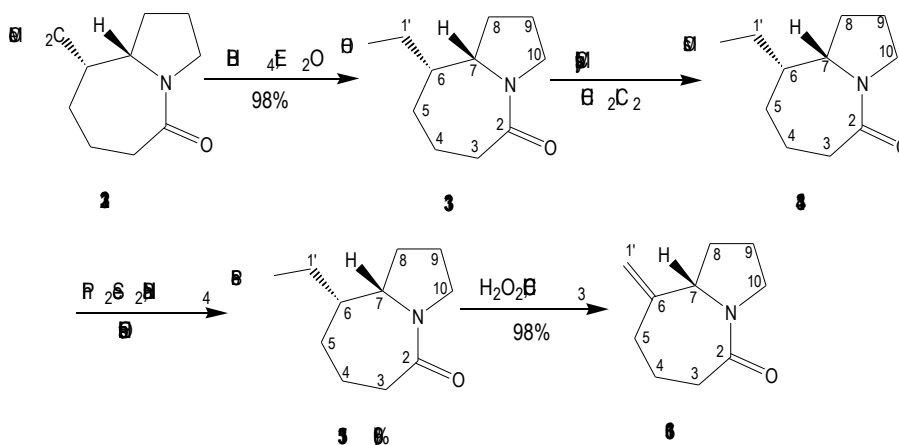


Figura 27: Espectre de ¹³C-RMN i DEPT (62.5 MHz, CDCl₃) de **132**.

El següent pas en la seqüència sintètica cap a l'olefina **136** (Esquema 100), que presenta el doble enllaç exocíclic, anàloga a **97**, és la reducció de l'èster a alcohol de forma selectiva. A partir de l'alcohol **133** s'ha seguit la metodologia assajada en el capítol anterior i tots els productes s'han caracteritzat de forma completa, assignant-se'n tots els senyals de protó i carboni per comparació amb les dades espectroscòpiques enregistrades dels corresponents precursors i amb l'ajuda d'experiments COSY i DEPT. A més a més, els productes **133** i **134** han presentat una anàlisi elemental correcta.



Esquema 100: Obtenció de l'olefina **136** a partir de l'èster **132**.

Així, en primer lloc es reduí el grup èster de **132** a alcohol primari de forma selectiva en presència de l'amida amb LiBH_4 en Et_2O a temperatura ambient. S'obtingué un únic producte sòlid amb un 98% de rendiment que s'identificà com l'hidroximetilazabícycle **133**. La desaparició en l'espectre de ¹H-RMN del singlet a 3.65 corresponent al grup

metoxi i en el de ^{13}C -RMN del senyal del carboxil, evidencien la reducció de l'èster. La presència del grup hidroximetil queda demostrada amb l'aparició de dos multiplets a 3.72 i 3.48 ppm i el desplaçament de l' H_6 a camps més alts respecte de **132**. D'altra banda en l'espectre de masses apareixen tant el pic molecular $m/z=183$ com el corresponent a la pèrdua del grup hidroxil a $m/z=166$.

A continuació s'activà l'alcohol **133** com a mesilat per tal de desplaçar-lo posteriorment amb el selenur adequat. Es va fer reaccionar **133** amb clorur de mesil i piridina en el si de clorur de metilè. S'obtingué **134** prou net per dur a terme la reacció següent. Es corrobora la mesilació per l'absorció singlet del Me del grup del mesil a 2.99 en l'espectre de ^1H -RMN i a 37.4 en l'espectre de ^{13}C -RMN. També és indicatiu de la formació del mesilat el desplaçament a camps més baixos dels protons del metilè 1', que ara absorbeixen a 4.31 i 4.12, ambdós com a doble doblet.

La substitució nucleòfila del grup mesilat pel selenur es dugué a terme addicionant el mesilat **134** sobre el selenur generat per reducció del difenildiselenur amb NaBH_4 en el si d'etanol absolut, i posterior escalfament a reflux. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice. El rendiment d'ambdues etapes és del 69%. La formació de **135** s'evidencia per la desaparició del grup mesil tant en l'espectre de ^1H - com en el de ^{13}C -RMN. I a més a més, en els espectres hi ha absorció aromàtica i els protons del grup metilè 1' absorbeixen a 2.97 i 2.74, ambdós com a doble doblet. D'altre banda en l'espectre de masses per ionització química amb amoníac apareixen els pics moleculars a $m/z=326/324/322/321/320$ corresponents a cada isòtop del seleni.

L'oxidació del selenur a selenòxid i la posterior eliminació es dugué a terme en el si de CHCl_3 a temperatura ambient i amb H_2O_2 com a oxidant. El cru de la reacció es cromatografià en columna i rendí l'olefina exocíclica **136** amb un 98% de rendiment. Dades espectroscòpiques que evidencien la formació del doble enllaç terminal, són el singlet ample a 4.87 ppm corresponent als protons 1' en l'espectre de protó de RMN i les absorcions de carboni a 147.9 i 110.1 ppm corresponents al C_6 i al $\text{C}_{1'}$, respectivament.

Per tant, es corrobora que al treballar amb l'amida aquesta oxidació és més senzilla i l'eliminació té lloc fàcilment sense problemes de sobreoxidació, ja que no s'obté selenona. A més a més, l'olefina que s'obté és estable, a diferència de **97**, on el nitrogen es troba en forma d'amina, que descomposa fàcilment.

El següent pas consistia en epoxidar aquesta olefina i estudiar-ne la diastereoselectivitat per tal d'aconseguir majoritàriament la configuració relativa dels centres 6 i 7 que presenten els alcaloides en qüestió. Un senzill estudi teòric de l'olefina **136** utilitzant el programa SPARTAN PRO ens va permetre obtenir la geometria optimitzada del confórmer de més baixa energia de **136** (Figura 28).⁴ Tal i com es representa, sembla que la cara de l'olefina *sin* al protó 7 és la menys impedida estèricament, amb el que és probable que l'agent oxidant s'aproximi més favorablement per aquesta cara portant a l'epòxid desitjat.

⁴ Protocol que s'ha seguit: En primer lloc es calcula una distribució conformacional mitjançant mecànica molecular en el camp de forces MMFF94 i a continuació s'escullen els confòrmers de mínima energia i per càlculs semiempírics (AM1) s'obté la geometria d'equilibri de cadascun d'ells.

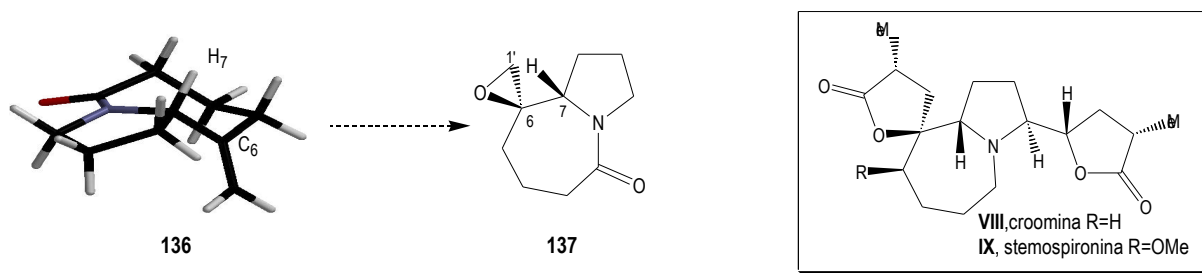
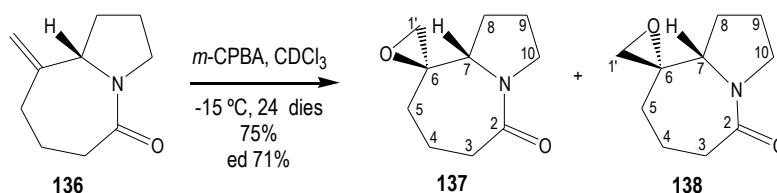


Figura 28: Segons els càlculs teòrics realitzats l'epoxidació per la cara menys impedida de l'olefina ens portaria al diastereòmer desitjat, **137**.

L'epoxidació es dugué a terme amb *m*-CPBA en el si de cloroform i es seguí l'evolució de la reacció per ressonància magnètica nuclear de protó. El primer cop que s'assajà aquesta reacció es va fer en un tub de ressonància a temperatura ambient; en 4.5 h es consumí pràcticament tota l'olefina de partida i s'obtingué una barreja de diastereòmers en proporció 3.3:1.⁵ La formació d'ambdós epòxids queda evidenciada amb la desaparició del senyal dels protons de l'olefina i l'aparició de nous senyals entre 3.0 i 2.5 ppm. Per tal de millorar la diastereoselectivitat es dugué a terme de nou, també en un tub de ressonància, i es disposà al congelador a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 21 dies. S'aconseguí millorar la diastereoselectivitat a 5:1.⁵

Un cop corroborat que l'epòxid majoritari era el desitjat, tal i com es veurà a continuació, es va sotmetre tota l'olefina de què es disposava a epoxidació a baixa temperatura. Passats 24 dies es consumeix pràcticament tota l'olefina i la cromatografia en columna del cru permet obtenir amb un rendiment del 75% ambdós epòxids amb una diastereoselectivitat de 6:1 (Esquema 101).



Esquema 101: Obtenció dels epòxids **137** i **138**.

Ambdós epòxids s'han caracteritzat completament gràcies a les dades espectroscòpiques. L'espectre de masses d'una mescla de diastereòmers s'ha enregistrat per ionització química amb NH_3 i el pic base correspon al pic molecular a $m/z=182$ (M^++1).

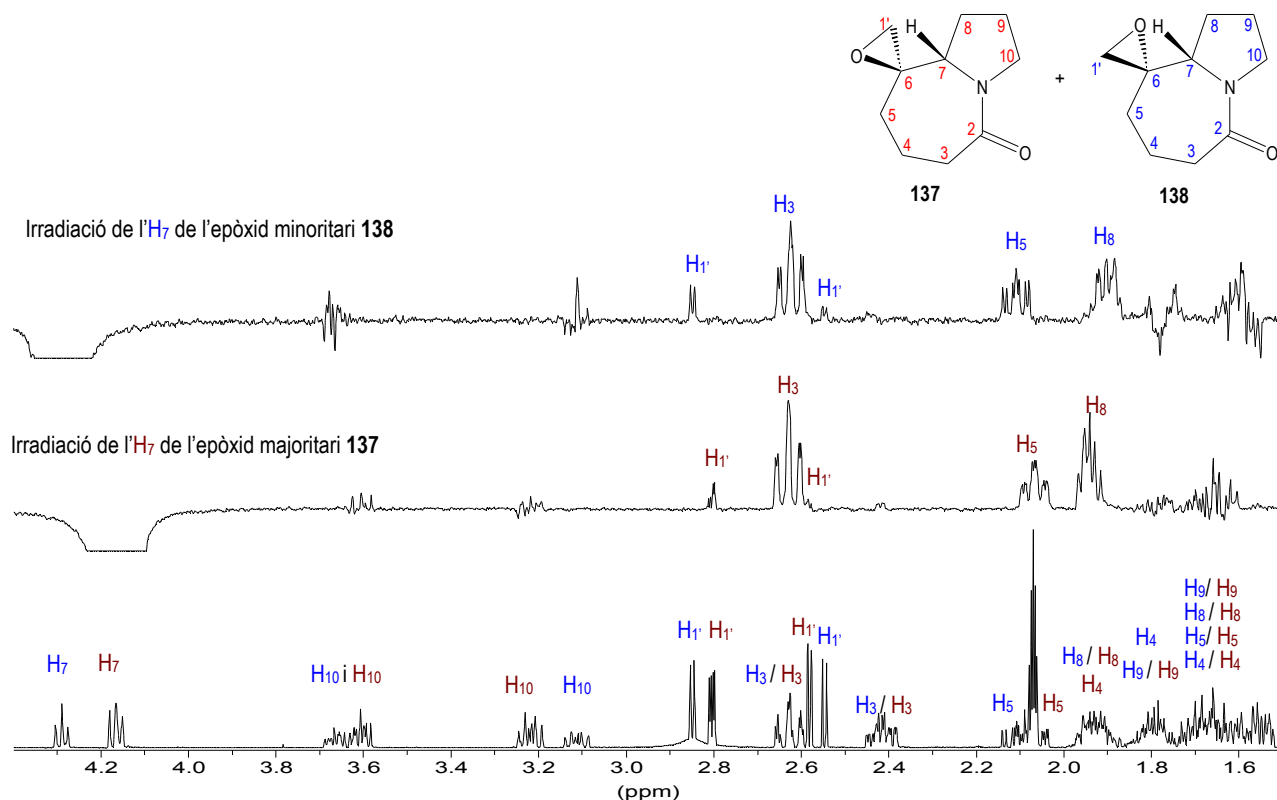
L'elucidació estructural i estereoquímica d'ambdós epòxids s'ha dut a terme de forma completa. Tot i que s'ha aconseguit separar part de l'epòxid majoritari, tots els espectres s'han enregistrat amb una barreja en proporció 1:0.6 de **137/138** i utilitzant acetona deuterada com a dissolvent, ja que s'aconsegueix discriminar part dels senyals corresponents al mateix protó en cada diastereòmer. Gràcies als experiments de ^1H - i ^{13}C -RMN i amb l'ajuda dels experiments COSY i correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -RMN, s'ha aconseguit distingir i assignar la sèrie de senyals corresponents a cada epòxid. A la Taula 11 hi ha resumits els més indicatius de cada epòxid en l'espectre de ^1H -RMN (500 MHz, acetona d_6). El desplaçament químic i la constant d'acoblament geminal dels protons del grup metilè $\text{H}_{1'}$ són característics del sistema oxirànic.

⁵ La diastereoselectivitat s'ha mesurat sobre l'espectre del cru enregistrat a 400 MHz. S'ha integrat el senyal corresponent a l' $\text{H}_{7'}$ i a un dels $\text{H}_{1'}$ en cada epòxid.

Taula 11: Absorcions representatives de l'espectre de ^1H -RMN (500 MHz, acetona d_6) de **137**+ **138**.

	(ppm), multiplicitat, J (Hz)							
	H ₇	H ₁₀	H ₁₀	H _{1'}	H ₃	H _{1'}	H ₃	H ₅
137	4.19, t J=7.2	3.63, ddd J _{gem} =11.9 J _{10,9} =7.7 J _{10,9} =5.1	3.24, dt J _{gem} =11.9 J _{10,9} =7.5 J _{10,9} =7.5	2.82, dd J _{gem} =4.3 J _{1',5} =1.9	2.63, dt J _{gem} =13.7 J _{3,4} =2.4 J _{3,4} =2.4	2.60, d J _{gem} =4.3	2.43, dt J _{gem} =13.7 J _{3,4} =2.4 J _{3,4} =2.4	2.07, m
138	4.31, t J=7.1	3.69, ddd J _{gem} =10.9 J _{10,9} =7.0 J _{10,9} =3.3	3.13, dt J _{gem} =10.9 J _{10,9} =8.0 J _{10,9} =8.0	2.87, d J _{gem} =4.5	2.62, dt J _{gem} =13.5 J _{3,4} =3.0 J _{3,4} =3.0	2.57, d J _{gem} =4.5	2.44, dt J _{gem} =13.5 J _{3,4} =3.0 J _{3,4} =3.0	2.11, ddd J _{gem} =15.6 J _{5,4} =11.6 J _{5,4} =4.4

Un cop assignades les absorcions de protó es procedí a enregistrar un experiment n.O.e. d'una barreja d'èpoxids per veure si es podia determinar l'estereoquímica relativa entre el centre estereogènic creat i el del precursor, en cada èpoxid, i corroborar així la diastereoselectivitat suposada a favor de l'èpoxid desitjat (Figura 29).

Figura 29: n.O.e. (500 MHz, acetona d_6) de **137** i **138**.

La irradiació de l'H₇ en l'èpoxid majoritari dona un efecte n.O.e. petit sobre un dels H_{1'} i casi inapreciable sobre l'altre protó del metilè oxirànic. Per contra l'H₇ de l'èpoxid minoritari dona un efecte n.O.e. mitjà sobre un dels H_{1'} i petit

sobre l'altre. Un senzill càlcul utilitzant el programa SPARTAN PRO⁴ ens permet corroborar l'existència de més d'un conformer de baixa energia en cada epòxid (Figura 30), obtenint la geometria optimitzada per cadascun, i està en concordança amb l'efecte n.O.e. que presenta el protó 7 amb els protons 1' de l'epòxid majoritari i amb els protons 3, 5 i 8 d'ambdós epòxids (conseqüència de la flexibilitat de l'anell de 7 membres). En l'epòxid majoritari predomina el conformer de menor energia representat mentre que en el minoritari dos conformers dels tres representats tindran poblacions semblants. Els càlculs recolzen que l'epòxid minoritari és el (6*RS*,7*RS*)-**138** i el majoritari és el (6*RS*,7*SR*)-**137** (Figura 30), amb la mateixa configuració relativa que presenten els alcaloides.

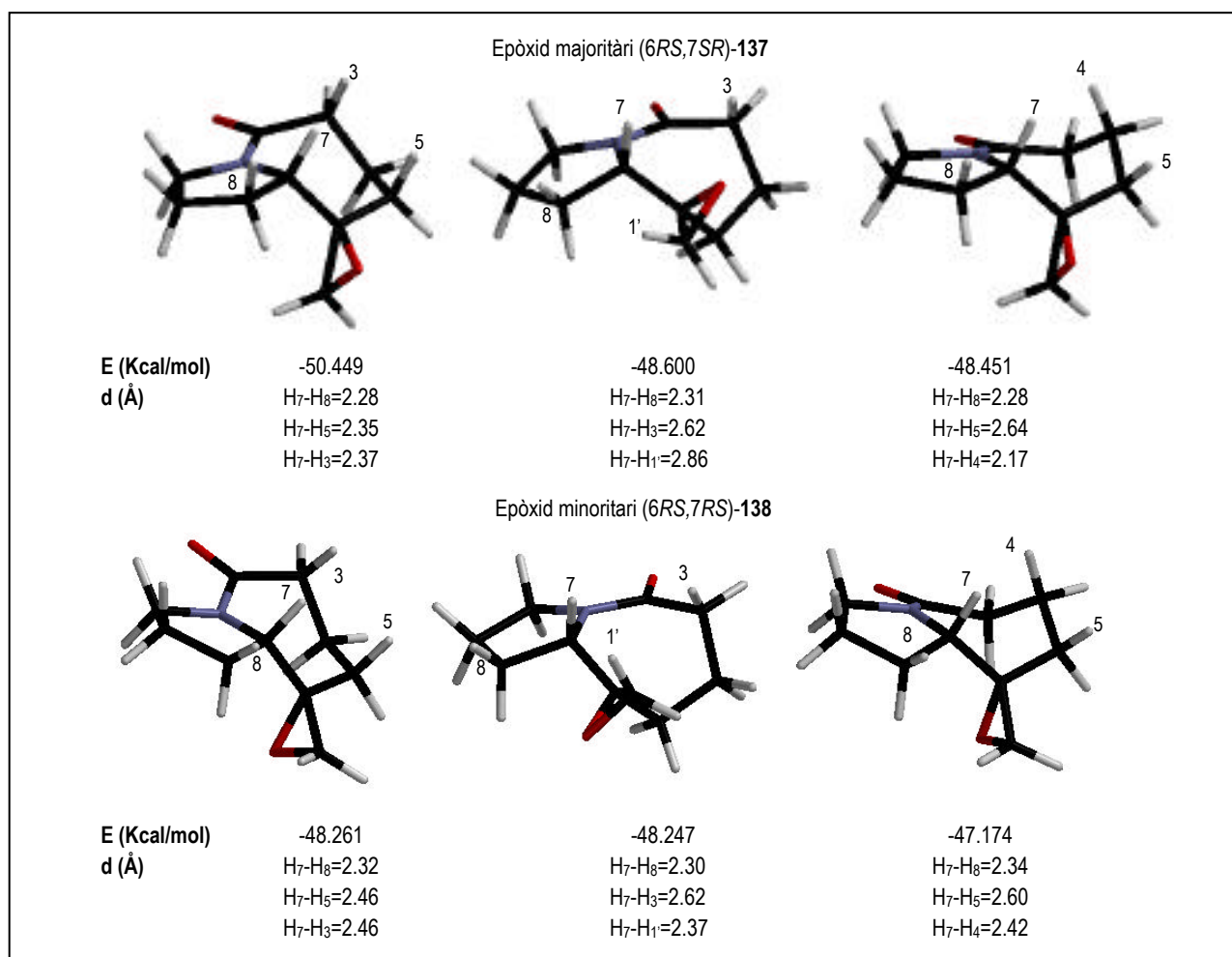


Figura 30: Conformacions preferides dels epòxids **137** i **138** i distàncies entre els protons que presenten efecte n.O.e. significatiu.

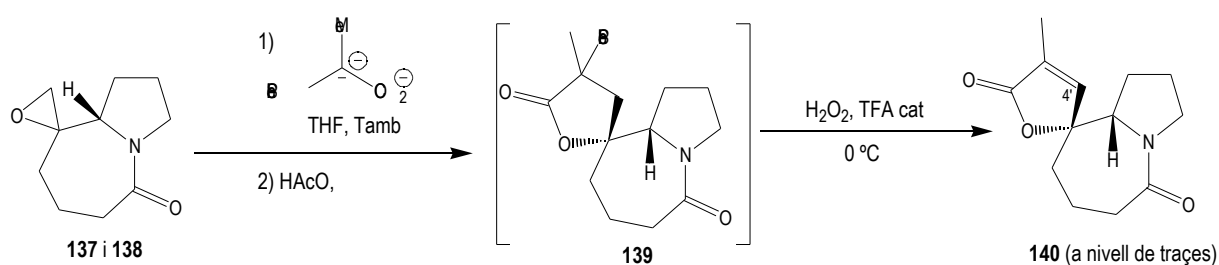
Pel què fa a les absorcions de ¹³C en l'espectre de RMN han desaparegut els senyals dels carbonis olefínics. A la Taula 12 hi ha resumides les absorcions més característiques.

Taula 12: Absorcions de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) de **137** i **138**.

	(ppm)					
	C ₂	C ₇	C ₆	C ₁ '	C ₁₀	C ₃ /C ₅
137	173.2	60.9	59.2	49.6	46.6	36.8/36.7
138	173.0	58.2	57.4	52.5	46.7	36.8/36.6

Un cop obtingut l'epòxid **137** es podia assajar la formació de la lactona per reacció amb el dianió de l'àcid fenilselenopropiònic **17**. Però cal tenir en compte que arribats ja al final del present treball es disposava de molt poca quantitat d'epòxids, pel què només s'assajà la reacció de formació de la butenolida tres cops.

El primer assaig (Esquema 102) es dugué a terme amb una barreja d'ambdós epòxids en proporció 1:0.6 de **137/138**. S'addicionà la mescla d'epòxids a un equivalent del dianió de **17** en THF sota atmosfera de nitrogen i es deixà evolucionar 2 hores a temperatura ambient. Transcorregut aquest temps s'acidificà la mescla de reacció amb àcid acètic glacial i s'escalfà a reflux de THF tota la nit. L'endemà, l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ del cru ens va permetre comprovar que l'epòxid majoritari no s'havia alterat i que havia reaccionat més del 50% del minoritari. La cromatografia en columna del cru va permetre separar part de l'epòxid **137** i una altre fracció on majoritàriament hi ha els dos epòxids però s'aprecia la formació de fenilselenobutanolida ja que presenta absorció aromàtica i senyals de grups metil que quadrarien amb **139**. Aquesta fracció es va sotmetre a oxidació i en 30 min a $0\text{ }^\circ\text{C}$ s'obtingué un cru que mostra la presència de la butenolida **140**, tot i que majoritàriament hi ha epòxids precursors. Són indicatives de la formació de **140** l'absorció multiplet a 6.89 corresponent al protó 4' i el doblet a 1.92 ($J=1.6\text{ Hz}$) corresponent al metil al·líc. Totes les altres absorcions queden solapades amb les dels epòxids.

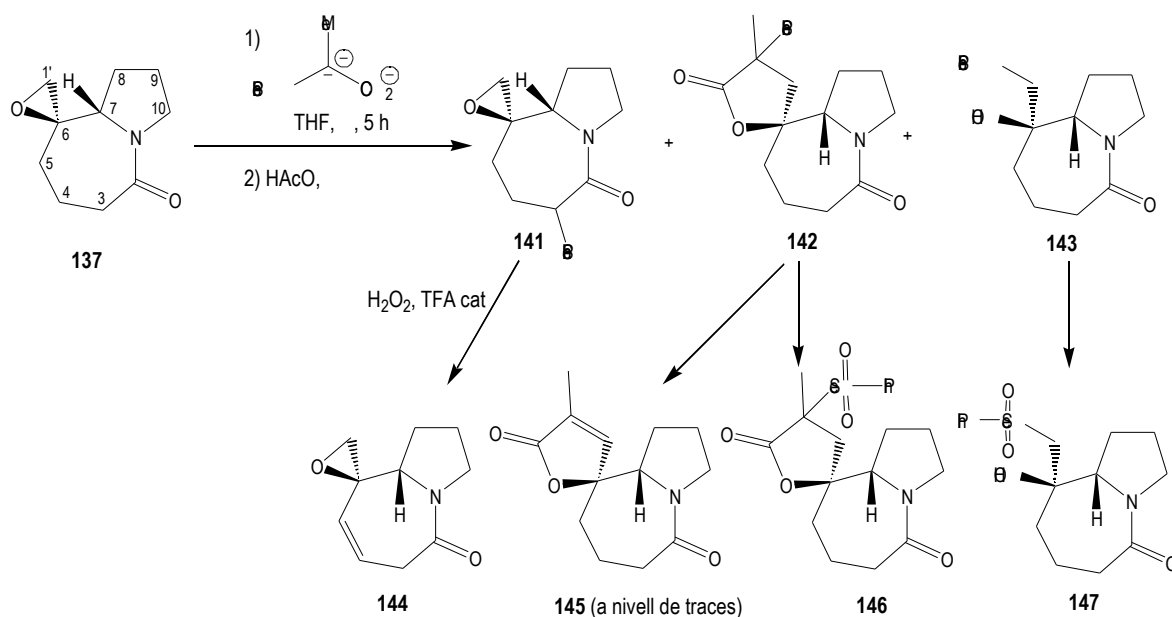


Esquema 102: Obtenció a nivell de traces de la butenolida **140**.

Per tant, en base a aquest resultat, sembla que el metilè de l'oxirà en **138** és més accessible que en **137** (es corrobora amb els càlculs representats a la Figura 30). Com que l'epòxid amb la configuració relativa desitjada és el **137**, calia forçar les condicions de condensació.

Per això s'assajà la formació de la lactona a partir de l'epòxid majoritari **137** emprant 1.5 equivalents del dianió de **17** i a reflux de THF per tal d'afavorir la condensació (Esquema 103). Es va fer el seguiment per anàlisi de $^1\text{H-RMN}$ de diferents aliquotes tractades amb àcid acètic a reflux. A les 5 h es tractà tota la mescla. L'espectre de $^1\text{H-RMN}$ del cru mostra la presència de diferents productes.

La cromatografia en columna del cru va permetre obtenir per ordre d'elució una fracció que presenta majoritàriament **141** i traces d'un diastereòmer de **142**, una segona fracció que podria correspondre a **143** junt amb l'altre diastereòmer de **142** molt minoritari, i per últim es recuperà l'epòxid **137** de partida. De fet l'assignació de l'estructura dels productes de condensació s'ha realitzat de forma intuïtiva per comparació en base a alguns espectres de $^1\text{H-RMN}$ i als dels productes obtinguts de la seva oxidació, ja que es va treballar partint tant sols de 25 mg d'epòxid.

Esquema 103: Productes obtinguts de l'estudi de formació de la butenolida **145**.

Són indicatives de **141** la presència d'absorcions de protons oxirànics a 2.72 i 2.58 ppm i 3 multiplets entre 4.5 i 3 ppm corresponents als protons 10 i 7 de la pirrolidina; a més la seva estructura es corrobora al caracteritzar de forma completa el seu producte d'oxidació-eliminació **144**. Pel que fa al diastereòmer majoritari de **142**, en són significatives dos absorcions dobledoblet que poden correspondre als protons 10 a 3.95 ($J'=7.3$ Hz, $J''=8.9$, $J_{gem}=12.2$) i 3.11, ($J'=3.9$ Hz, $J''=10.0$, $J_{gem}=12.2$), un doble doblat a 3.36 ppm ($J'=4.5$ Hz, $J''=11.5$ Hz) que pot correspondre al protó 7 i diferents absorcions singlet junt amb l'absorció alifàtica que podrien correspondre a grups metil. De la seva oxidació s'obtingué majoritàriament la selenona **146** (les absorcions aromàtiques es desplacen a més gran). Per últim el producte **143** s'identificà en base a l'absorció d'un doblat a 3.18 ppm ($J_{gem}=12.9$ Hz) i un doble doblat a 3.01 ppm ($J_{gem}=12.9$ Hz i $J=1.9$ Hz) que poden correspondre a un CH₂-SePh que s'obtidria de l'obertura de l'epòxid amb un anió fenilselenur, un triplet ($J=7.5$ Hz) a 4.00 que podria correspondre a l'H₇ i dos absorcions multiplet a 3.87 i 3.15 que podrien correspondre als protons 10.

Quan s'oxidà la fracció que presenta majoritàriament el producte **143** junt amb un diastereòmer de **142**, s'observà la butenolida **145** a nivell de traces, que s'identificà en base a l'absorció multiplet a 7.03 ppm corresponent al protó 4' i el singlet ample a 1.95 ppm corresponent al metil al·fílic; per això, tot i que no s'aconsegueix distingir quines són les absorcions de la fenilselenobutanolida precursora, podem confirmar que en la fracció que s'ha oxidat n'hi ha. El fet d'obtenir la butenolida **145** quan s'oxidà la fracció que presenta majoritàriament el compost **143** i no obtenir-la quan s'oxidaren les fraccions que presenten majoritàriament **142**, indica que es tracta de dos diastereòmers diferents, i que potser el selenòxid derivat del majoritari adopta una conformació que dificulta l'eliminació i per això es sobreoxida a selenona, mentre el del diastereòmer minoritari elimina fàcilment per donar la butenolida.

En la reacció que s'assajà amb l'última fracció d'epòxid de què disposàvem, s'utilitzaren 3.8 equivalents del dianió de **17** i s'escalfà a reflux de THF durant tota la nit per tal d'assegurar la conversió de l'epòxid de partida. La posterior acidificació i 5 hores de reflux, portà a un cru on efectivament no apareixen absorcions entre 3 i 2.5 ppm corresponents al metilè de l'oxirà. Ara no s'havia format **141**, però sí que es formà **143** que també s'obtingué de la

columna junt amb el diastereòmer minoritari de **142**, precursor de la butenolida **145**. El producte majoritari que s'obtingué d'aquesta reacció és el diastereòmer de la fenilselenolactona **142** que per oxidació, tot i assajar-la a reflux de cloroform, conduí a la selenona **146**.

De tots els productes identificats en aquests experiments, l'únic que es va aconseguir purificar suficientment com per caracteritzar-lo plenament va ser **144**. La seva elucidació estructural es va fer mitjançant experiments de ^1H -, ^{13}C -RMN, COSY i correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$.

A l'espectre COSY de **144** (Figura 31) s'observa la presència d'un sistema AB a 2.79 i 2.64 ppm que correlaciona amb un carboni oxirànic, ja que apareix a 50.4, valor pròxim a la d'absorció del metilè en l'epòxid **137**. D'altra banda l'absorció alifàtica integra molt poc i és degut a que en **144** hi ha menys protons de cadena saturada que en els precursors. El desplaçament químic i la multiplicitat dels protons olefínics, H_4 i H_5 , i els al·lílics, H_3 , permeten ubicar el doble enllaç. Considerant el seu precursor **141**, s'esperaria trobar el doble enllaç en la posició 3-4, però és freqüent la migració en aquests anells mitjans per raons d'estabilitat conformacional, ja que la conjugació amb el carbonil no és efectiva per manca de planaritat.

Cal fer una altra consideració. Tal i com es generà el dianió de l'àcid fenilselenopropiònic **17**,⁶ aquest seria l'únic nucleòfil que esperariem en el medi. Segons les identifications que s'han realitzat dels productes, resulta que hem generat una espècie PhSe electròfila que ha estat atacada per l'enolat de l'amida portant a **141** i una altre espècie aniònica que ha obert l'anell d'oxirà per formar **143**. Caldrà estudiar de nou aquesta reacció, però treballant amb més quantitat d'epòxid i, sobretot, assegurant que el dianió utilitzat no estigui contaminat amb traces de difenildiseleni, que podria ser l'única explicació lògica que s'entreveu d'aquests resultats. A més a més caldrà estudiar l'oxidació-eliminació de la fenilselenolactona **142** per evitar la formació de la selenona.

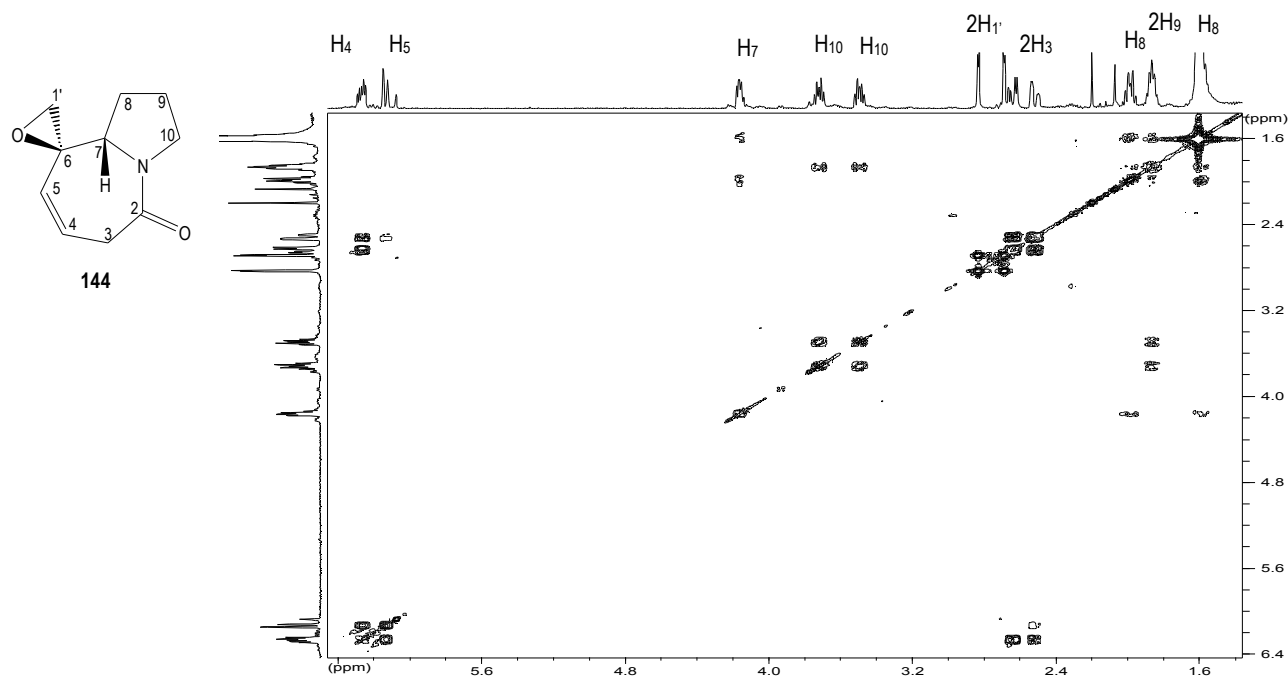


Figura 31: COSY (500 MHz, CDCl_3) de **144**.

⁶ Per generar-lo s'utilitzà un defecte de LDA per tal d'assegurar que no teníem LDA en el medi de reacció i evitar que es formés l'enolat de l'amida o que algun centre epimeritzés. Per tant no tot l'àcid fenilselenopropiònic **17** es trobava en forma de dianió, sinó que també hi hauria el monoanió.

6. CONSIDERACIONS FINALS

Hem assolit la preparació de diferents intermedis amb esquelet de 2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0]deca on el nitrogen es troba en forma d'amida. A partir d'aquests intermedis s'han estudiat diferents reaccions que s'havien assajat sobre les amines anàlogues, encaminades a la formació dels anells de lactona. S'ha avançat més en l'estudi de la lactona espirànica.

Pel què fa a la lactona fusionada, s'ha preparat l'isoxazolidina **125** i s'ha assajat l'obtenció de l'esquelet azabicyclíc, tot i que no s'han optimitzat les condicions de reducció ni d'epimerització. També s'ha estudiat l'homologació de **128** i s'ha vist com el mètode de Kowalski no és selectiu per homologar l'èster en presència de l'amida.

En l'aproximació a la lactona espirànica, s'ha corroborat que la conformació que adopta l'amida permet la desoxigenació de **123**. A partir de l'èster **132** obtingut, s'ha sintetitzat l'olefina exocíclica **136**, que és estable i no presenta problemes en l'última etapa d'oxidació-eliminació. S'ha preparat l'epòxid **137** amb un excés diastereomèric del 71% sense problemes i s'ha estudiat el mètode de lactonització. S'ha observat que majoritàriament s'obté un diastereòmer de la fenilselenobutanolida **142** que s'oxida a selenona perquè al selenòxid li costa eliminar.

Amb tot, s'ha avançat en la síntesi vers els alcaloides d'*Stemona*, si més no, se n'ha millorat i encaminat l'estratègia sintètica dissenyada en un principi.