



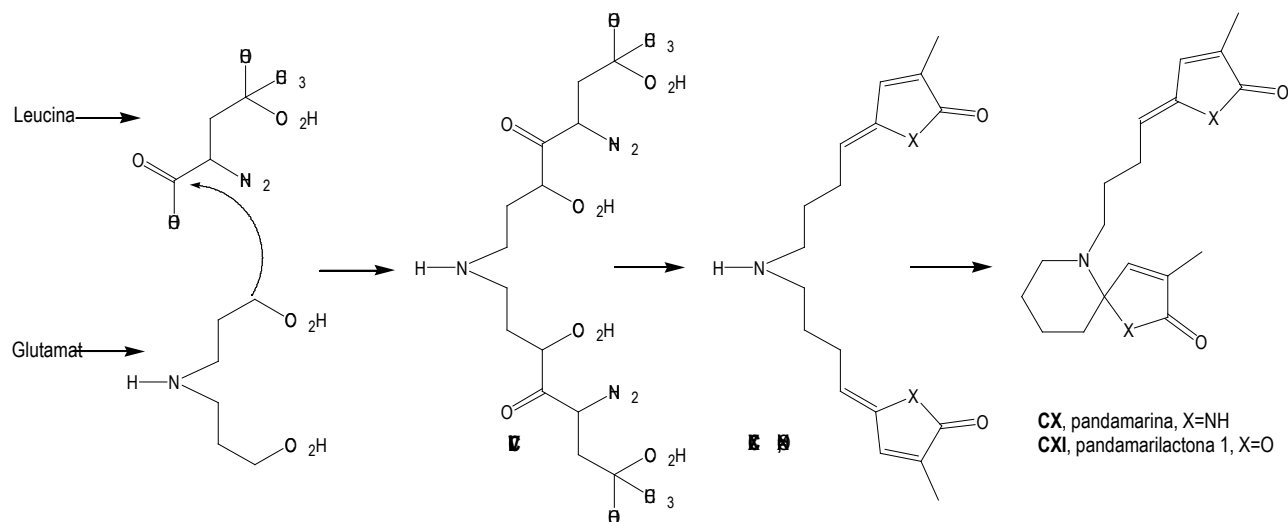
Pandanus Amaryllifolius

VII. ESTUDIS VERS LA SÍNTESI DELS ALCALOIDES DE PANDAMARILACTONINA A I B

1. INTRODUCCIÓ

Varies plantes de l'espècie *Pandanus*, pertanyents a la família de les Pandanàcies, són utilitzades en la medicina tropical com a diurètics, tonificants pel cor, per guarir el mal de queixal i com a remei pel reuma entre d'altres, i són de rellevant importància en la cuina del sud est asiàtic per la seva gran aromaticitat.¹

Als anys 90 Garson i col·laboradors van proposar una ruta biosintètica per alguns dels alcaloides aïllats d'aquestes plantes,² com són pandamarina **CX**, i pandamarilactona 1 **CXI** (Esquema 104). El primer pas que proposen és la condensació de dos unitats d'àcid 4-hidroxi-4-metilglutàmic i l'àcid dicarboxílic representat.³ A través d'una descarboxilació, ciclació, reducció i deshidratació s'obtidrien els intermedis simètrics **CIX**. A continuació la ciclació intramolecular de l'amina secundària sobre un dels grups -alquiliden -lactona/lactama, -insaturada portaria als alcaloides representats.

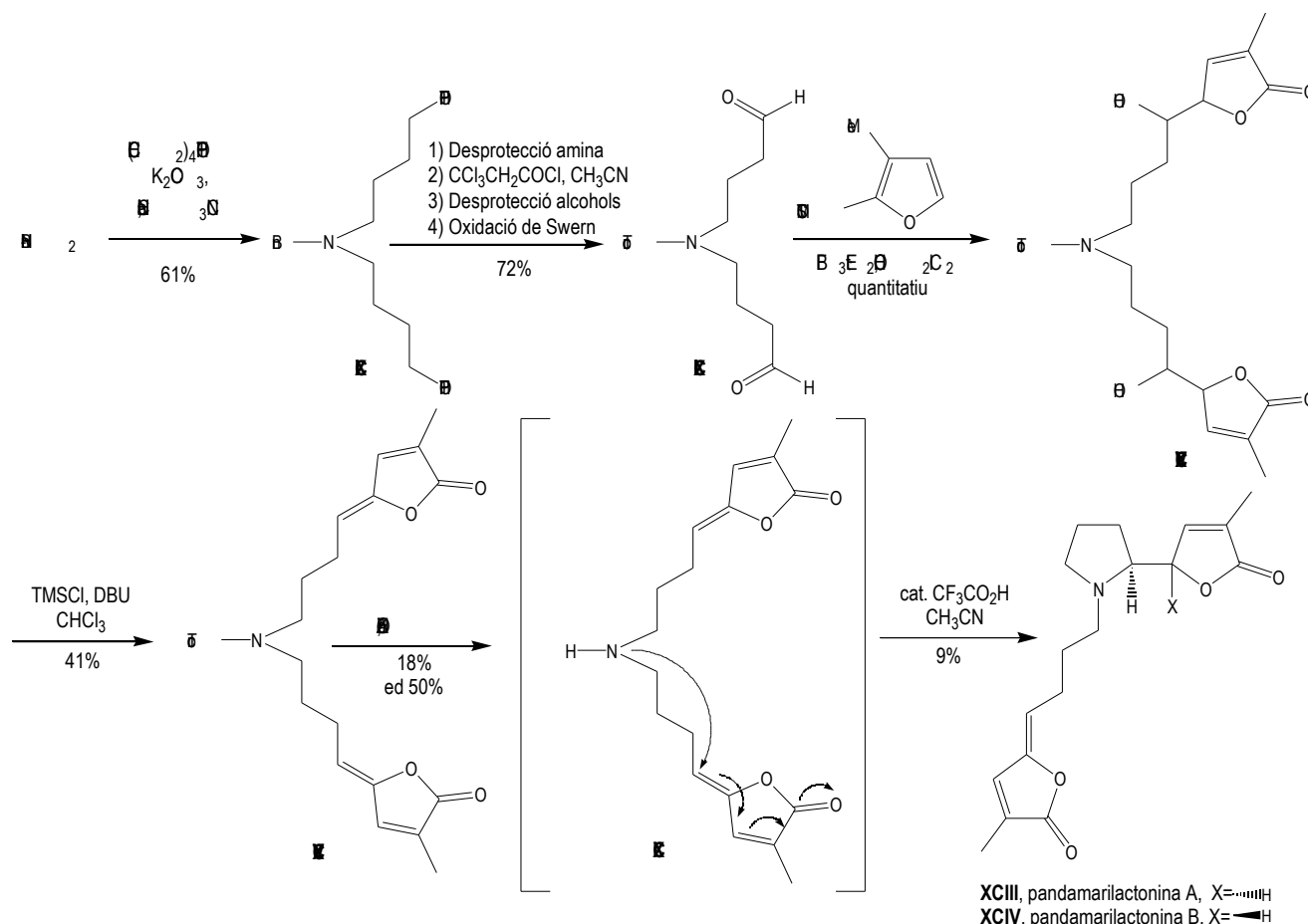
Esquema 104: Ruta biogenètica dels alcaloides *Pandanus*.²

¹ Existeixen milers de planes web on es parla de plantes d'aquestes espècies, en moltes donen importància a les seves propietats medicinals però majoritàriament parlen dels seus usos culinàries.

² Takayama, H.; Ichikawa, T.; Kuwajima, T.; Kitajima, M.; Seki, H.; Aimi, N.; Nonato, M.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8635-9 i les cites que conté.

³ L'àcid 4-hidroxi-4-metilglutàmic ha estat aïllat en aquestes plantes, i l'àcid dicarboxílic es podria formar a partir del mateix.

Recentment, Takayama i col·laboradors han aïllat i caracteritzat² dos nous alcaloides dels extractes de les fulles d'una planta d'aquesta espècie, la *Pandanus amaryllifolius* Roxb. L'estructura d'aquests alcaloides l'han elucidat mitjançant anàlisis espectroscòpics i ambdós presenten un esquelet de pirrolidinil butenolida i un reste de -alquiliden butenolida. A més a més aquests autors han confirmat l'estructura abordant-ne la seva síntesi biomimètica, passant per l'intermedi de la biogènesi **CIX** proposat per Garson, tal i com es representa en l'Esquema 105.



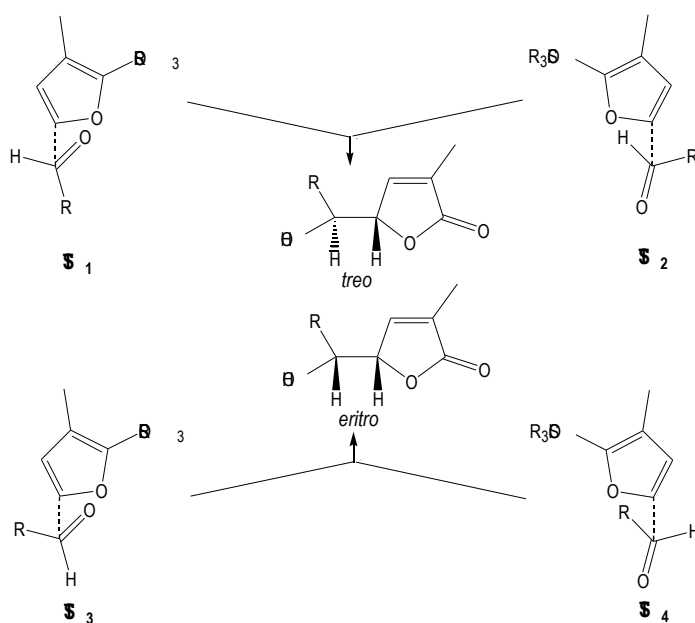
Esquema 105: Síntesi total de pandamarilactonina A i B. Takayama.²

La síntesi comença amb la dialquilació de la benzilamina amb O-tetrahidropirani-4-clorobutanol per obtenir l'amina terciària **CXII** i amb quatre passos obtenen el dialdehid **CXIII**. De la reacció aldòlica vinílica entre el dialdehid i el sililoxifurà obtenen una mescla diastereomèrica dels adductes **CXIV** de forma quantitativa. La formació del doble enllaç s'aconsegueix per sililació dels alcohol·ls i posterior eliminació amb DBU per donar (Z,Z)-**CXV** amb un 41% de rendiment junt amb el diastereòmer (Z,E) amb un 21%. La desprotecció del nitrogen condueix a l'intermedi anàleg de la biogènesi **CIX** que amb catàlisi àcida porta als alcaloides, que separen per cromatografia en columna i obtenen amb només un 9% de rendiment, fet que limita molt l'eficàcia de la ruta sintètica.

El pas clau d'aquesta síntesi és l'ús de la reacció aldòlica vinílica per obtenir ambdós anells de butenolida. El diastereòmer *treo* s'obté majoritàriament i de l'eliminació en *anti* es genera el doble enllaç amb configuració Z que presenten els alcaloides en qüestió. La diastereoselectivitat *treo* aconseguida està d'acord amb els resultats publicats a

la bibliografia. Aquesta reacció és un altre exemple d'addició nucleòfila de sililoxifurans per obtenir butenolides substituïdes a la posició 5. Casiraghi i col·laboradors han estudiat àmpliament aquestes reaccions⁴ i han abordat estudis teòrics per tal d'explicar la formació del diastereòmer *treo* majoritàriament.

Tal i com es veu en l'Esquema 106 existeixen dos parelles de geometries reactives, **TS₁** i **TS₃** són de tipus Diels–Alder (*endo*) i **TS₂** i **TS₄** són obertes. La formació dels adductes *treo* passaria a través dels **TS₁** o **TS₂** i la dels adductes *eritro* a través dels **TS₃** o **TS₄**. Segons els estudis realitzats per Casiraghi el **TS₁** és el més favorable.



Esquema 106: Estats de transició per a l'addició nucleòfila de sililoxifurans sobre aldehids. Casiraghi.⁴

Cal remarcar que Martin i col·laboradors en base a aquests estudis han realitzat càlculs teòrics⁵ amb el catió imini com a electròfil i han justificat la mateixa diastereoselectivitat aconseguida en les reaccions de Mannich viniloga realitzades per abordar la síntesi de l'esquelet de pirrolidinil-lactona i la lactona espirànica present en croomina.

Un cop enllestida la síntesi racèmica d'ambdós alcaloides, el grup de Takayama ha resol els enantiòmers mitjançant HPLC quiral i ha mesurat la puresa òptica dels alcaloides naturals. Amb això conclouen que així com pandamarilactonina B natural es troba en forma racèmica, la A està enriquida amb l'enantiòmer dextrorrotatori en relació 63:37, però no n'han determinat la configuració absoluta. A més a més, han realitzat diferents experiments per comprovar que en el procés d'extracció i purificació d'aquests alcaloides no s'interconverteixi un en l'altre en el tractament acídic i comproven que no.

De moment, no ha aparegut a la literatura cap altra síntesi total d'aquests alcaloides. Si ens fixem en la seva estructura, podem reconèixer el precursor de l'esquelet de pirrolidinil-lactona preparat en el segon capítol del present treball. És per això que ens vam proposar dissenyar-ne una síntesi que permetés obtenir-los de forma enantiopura i/o

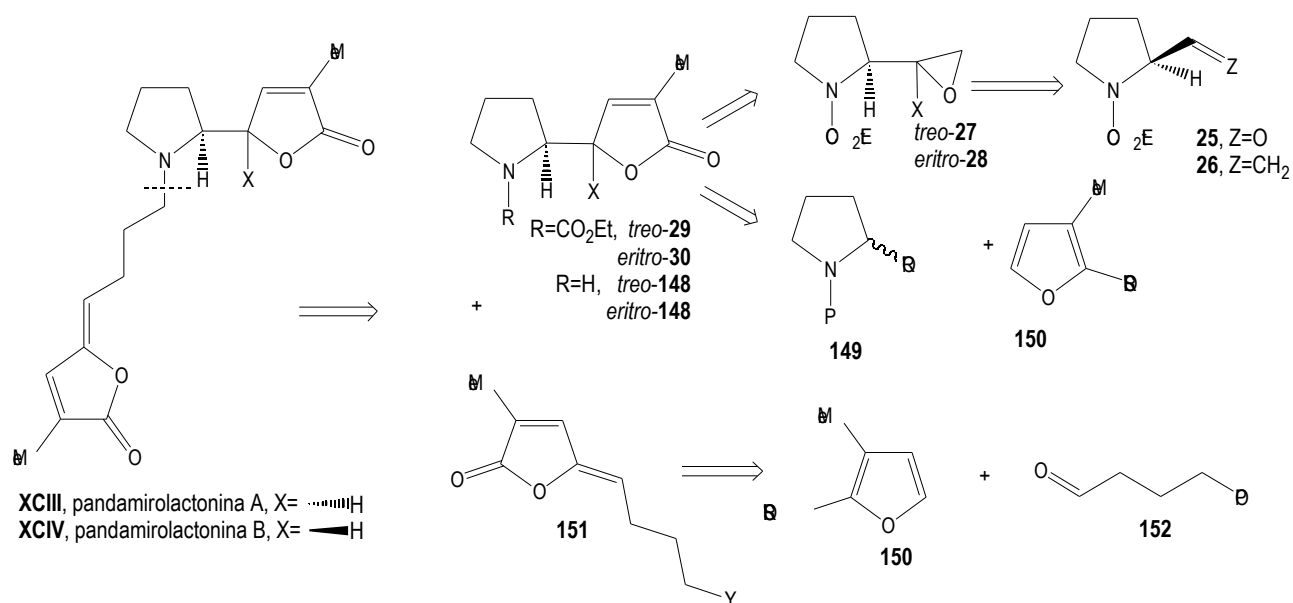
⁴ Review: Casiraghi, G.; Rassa, G. *Synthesis* **1994**, 607-626.

⁵ Bur, S.K.; Martin, S.F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3221-42.

millorar-ne el rendiment, ja que el rendiment global d'obtenció d'ambdós alcaloides amb la síntesi de Takayama és només de l'1.5%.⁶

2. ESTRATÈGIA SINTÈTICA

La retrosíntesi d'ambdós alcaloides (Esquema 107) comença amb la desconnexió de l'enllaç indicat, donant lloc als esquelets de pirrolidinil-butenolida diastereòmerica **148** amb l'amina lliure i el reste d'alquilidenbutenolida **151** convenientment funcionalitzat. Aquest a la seva vegada es podria obtenir emprant la mateixa reacció clau de la síntesi de Takayama i col·laboradors, per reacció aldòlica vínoliga entre un sililoxifuran tipus **150** i l'aldehid **152**, i posterior deshidratació.



Esquema 107: Estratègia sintètica dissenyada per la síntesi de pandamarilactonina A i B.

Les butenolides **148** es podrien obtenir per desprotecció de l'amina en **29** i **30**, preparades en el segon capítol del present treball a partir dels corresponents epòxids **27** i **28**, separables per cromatografia en columna. Tal com s'ha vist, si es passa per l'aldehid **25** s'obtenen els epòxids com a racemat amb un rendiment del 55% (en relació 4:1) des de l'L-prolinol, **3**, i si es passa per l'olefina **26** s'obtenen amb només un rendiment del 20% (en relació 1.5:1) també des del prolinol, però ara òpticament actius. A la vista d'aquests resultats si es vol obtenir **29** i **30** de forma enantiopura, o s'estudia una alternativa a la metilenciació de l'aldehid per tal de que no racemitzí o es passa per l'olefina **26**.

En quan a la síntesi racèmica, es podria obtenir l'esquelet de pirrolidinil-lactona emprant la reacció de Mannich vínoliga entre **149** i **150**. Però cal tenir en compte que la desprotecció de l'amina en **29/30**, ha de ser compatible amb el doble enllaç de les butenolides.⁷

⁶ Sense tenir en compte el rendiment d'obtenció de l'O-tetrahidropirani-4-clorobutanol.

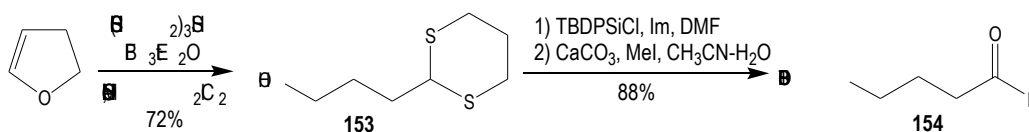
⁷ Hanessian i col·laboradors han abordat un estudi on comproven que canviar el grup protector de l'amina no afecta significativament la selectivitat de la reacció de Mannich vínoliga.⁴

La síntesi que es proposa és convergent, parteix de productes comercialment assequibles i a més a més portaria a cada alcaloide per separat.

3. ESTUDIS VERS LA SÍNTESI DE PANDAMARILACTONINA A

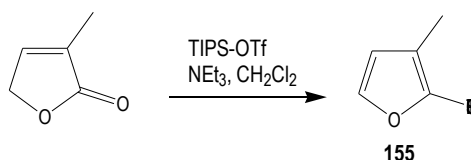
Ja arribats al final de la Tesi Doctoral, disposàvem de 80 mg de la pirrolidinil-butenolida **30** en forma de racemat, per tant podíem abordar els primers estudis si preparàvem la butenolida **151** i desprotegíem l'amina en **30** per dur a terme la condensació intermolecular i obtenir pandamarilactonina A, amb configuració relativa *eritro*.

Una revisió bibliogràfica ens ha permès trobar diferents mètodes per preparar **152**. La majoria es basen en la monoprotecció del 1,4-butandiol i posterior oxidació,⁸ però Solladié i col·laboradors aborden la síntesi de **152** protegit com a èter benzílic partint del dihidrofuran.⁹ L'ús d'aquesta estratègia sintètica ens ha permès obtenir de forma anàloga l'aldehid **154** (Esquema 108). L'obertura del dihidrofuran i la posterior protecció de l'aldehid com a tioacetal porta a l'obtenció de **153**. A continuació vam escollir un grup protector que fos compatible amb les condicions de reacció de la síntesi i sobretot que la seva desprotecció no interferís amb cap dels grups funcionals presents un cop abordada l'aldòlica viníloga. Així, es decidí protegir l'alcohol com a èter silílic i la subsegüent desprotecció de l'aldehid portà a **154** amb un rendiment global del 64%.



Esquema 108: Síntesi de l'aldehid **154**.

A continuació, emprant les condicions descrites per Martin i col·laboradors per a la síntesi de trialquilsililoxifurans,¹⁰ vam preparar **155** de forma quantitativa (Esquema 109).



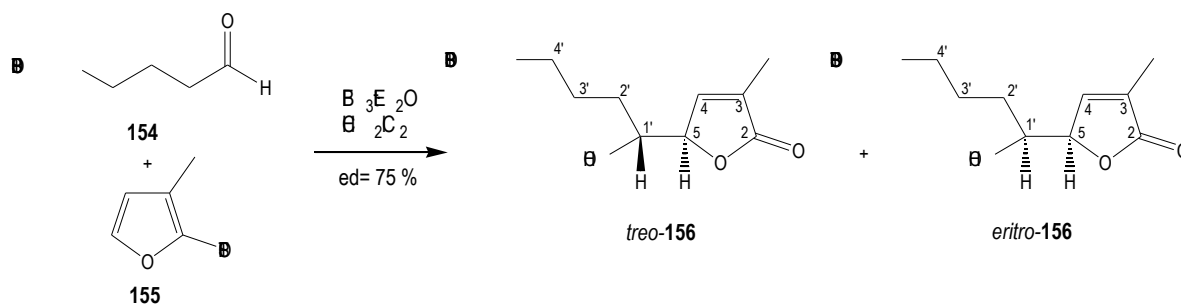
Esquema 109: Obtenció de **155**. Martin.¹⁰

⁸ Freeman, F.; Kim, D.S.H.L.; Rodríguez, E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1722-7.

⁹ Solladié, G.; Fernandez, I.; Maestro, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 801-9.

¹⁰ Martin, S.F.; Barr, K.J.; Smith, W.; Bur, S.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6990-7.

La reacció aldòlica viníloga entre l'aldehid **154** i el sililoxifurà **155** amb eterat de trifluorur de bor en el si de CH_2Cl_2 a -78°C porta a l'obtenció de les butenolides **156** de forma quantitativa amb un excés diastereomèric del 75% (Esquema 110).



Esquema 110: Síntesi de les butenolides diastereomèriques **156**.

La separació d'ambdós alcohols no és dugué a terme, però s'han caracteritzat com a mescla de forma completa en base als experiments de ^1H -, ^{13}C -RMN i DEPT i la comparació amb les dades espectroscòpiques dels alcohols anàlegs, **CXIV** (Esquema 105), caracteritzats per Takayama i col·laboradors. En base a la literatura existent, cal preveure que el diastereòmer *treo* sigui el majoritari, fet que es corroborarà un cop obtingudes les olefines, ja que l'eliminació formal d'una molècula d'aigua tindrà lloc en *anti* i per tant l'olefina *Z* desitjada provindrà del diastereòmer *treo*.

A la Figura 32 podem veure l'espectre de ^1H -RMN de la mescla de **156** assignat. Són claus per a la identificació d'aquests productes les absorcions dels protons 4 i 5 i la del protó hidroxílic.

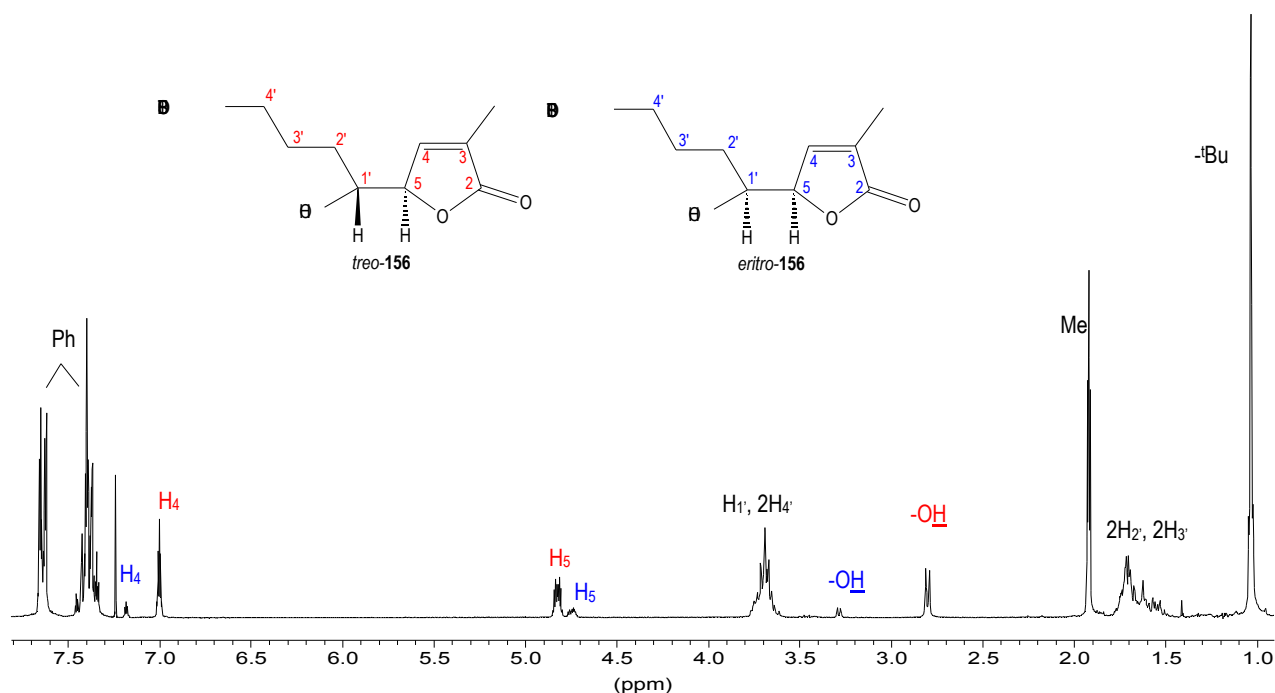


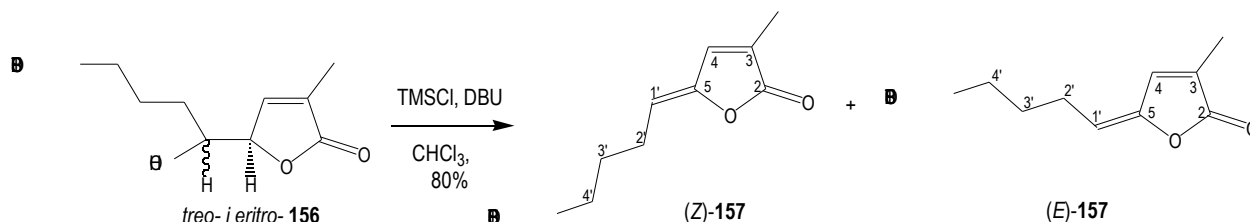
Figura 32: Espectre de ^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) dels diastereòmers **156**.

Pel què fa a l'espectre de RMN de carboni, les absorcions més significatives de **156** estan representades a la Taula 13.¹¹ D'altra banda l'espectre de masses per ionització química amb amoníac d'una barreja d'alcohols presenta els pics a $m/z=442$ (M^++18) i a $m/z=424$ (M^+).

Taula 13: Absorcions significatives de l'espectre de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) de **156**.

	(ppm)					
	C ₂	C ₄	C ₃	C ₅	C _{1'}	C _{4'}
<i>treo</i> - 156	173.9	145.9	131.3	83.8	71.9	63.8
<i>eritro</i> - 156	173.9	146.6	131.3	83.4	72.1	64.1

Un cop obtinguts els alcohols s'assajà la reacció de formació de les olefines **157** seguint el mateix mètode utilitzat per Takayama i col laboradors. Una mescla d'alcohols en proporció 1:0.16 es va fer reaccionar amb clorur de trimetilsilil en cloroform anhidre, s'addicionà DBU destil·lat i s'escalfà a reflux durant 1 hora (Esquema 111).¹² Es tractà la mescla de reacció i l'espectre de ^1H -RMN del cru mostra ambdós olefines en relació 1:0.16. De la cromatografia en columna (emprant èter/hexà 1:3 com a eluent) s'obté una barreja de les olefines **157** amb un 80% de rendiment però en proporció 1:0.33; per tant, pot ser que en la columna es produeixi isomerització o que el diastereòmer majoritari, el més polar, quedi parcialment absorbit.¹³



Esquema 111: Síntesi de les alquilidenbutenolides **157**.

Ambdues olefines s'han aconseguit separar per cromatografia en columna emprant toluè i hexà (2:1), i ambdós isòmers s'han identificat per comparació amb les dades espectroscòpiques de les alquilidenbutenolides **CXV** descrites per Takayama i col laboradors. Pel què fa als espectres de ^1H -RMN, són indicatives de l'obtenció de **157** la desaparició de l'absorció del protó 5 i el desplaçament de l'absorció del protó 1' a camps més baixos ja que ara és olefínic. Les absorcions de protó més significatives de cada isòmer estan representades a la Taula 14.

¹¹ S'han distingit les diferents absorcions gràcies a enregistrar l'espectre ^{13}C -RMN i DEPT d'una fracció de la columna on pràcticament només hi ha el diastereòmer majoritari i s'ha comparat amb les dades enregistrades de la barreja.

¹² Quan la reacció no té lloc de forma completa s'aïllen els intermedis siliats. Són claus per a la seva identificació l'absència dels dobles corresponents als protons hidroxílics dels alcohols de partida, l'absència del multiplet corresponent a l' $\text{H}_{1'}$ de l'olefina final, la presència de dos multiplets corresponents als protons del carboni que suporta el grup timetilsililoxi a 4.78 i 4.84 i del singlet corresponent al Me de l'èter silílic a 0.1 ppm.

¹³ Takayama i col laboradors, en l'obtenció de les alquilidenbutenolides, no descriuen la diastereoselectivitat en la reacció aldòlica prèvia i només diuen que obtenen les olefines resultants amb un 41 i un 21% de rendiment.

Taula 14: Absorcions significatives de l'espectre de ^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) dels isòmers **157**.

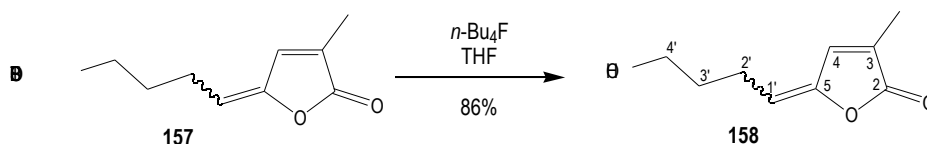
	(ppm), multiplicitat, J (Hz)					
	H ₄	H _{1'}	2H _{4'}	2H _{2'}	Me	2H _{3'}
(Z)- 157	6.90, m	5.09, t, J=7.9	3.67, t, J=6.2	2.51, q, J=7.5	1.96, s	1.70, quint, J=6.9
(E)- 157	7.25, m	5.57, t, J=8.6	3.67, t, J=5.9	2.36, q, J=7.7	1.96, s	1.68, quint, J=6.6

Pel què fa als espectres de ^{13}C -RMN de cada isòmer (Taula 15) es diferencien dels espectres dels precursors en el desplaçament dels carbonis de l'anell de butenolida i el C_{1'}.

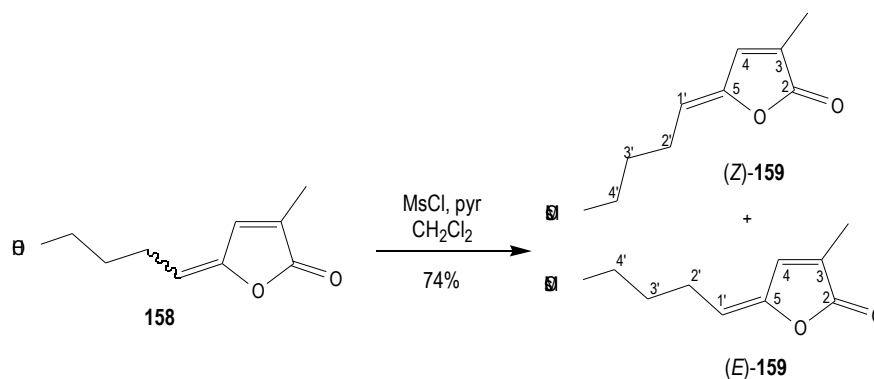
Taula 15: Absorcions significatives de l'espectre de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) dels isòmers de **157**.

	(ppm)					
	C ₂	C ₅	C ₄	C ₃	C _{1'}	C _{4'}
(Z)- 157	171.1	148.4	137.6	129.0	114.2	63.2
(E)- 157	171.0	149.0	133.7	130.1	113.1	62.4

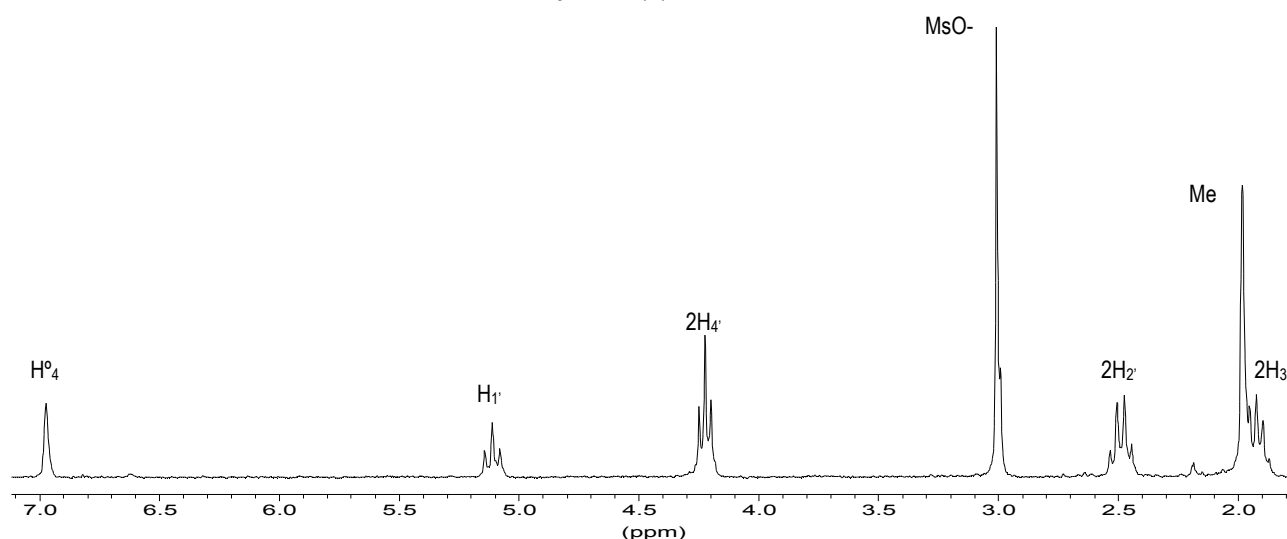
La desprotecció de la barreja d'isòmers **157** (Esquema 112) es va dur a terme amb fluorur de tetrabutilamoni en THF a temperatura ambient en tres hores. S'ha observat que si es deixa més temps el rendiment de la reacció disminueix considerablement i l'olefina (Z)-**158** isomeritza per donar la (E). Per evitar repetides separacions en cromatografia en columna, s'ha preferit treballar amb la barreja d'isòmers. La purificació per cromatografia en columna del cru obtingut de la desprotecció rendeix els alcohols **158** en relació 1:0.28 amb un 86% de rendiment. L'espectre de masses de la barreja per ionització química amb amoníac presenta els pics a $m/z=186$ (M^++18) i a $m/z=168$ (M^+). Pel què fa a l'espectre de RMN de protó i carboni són indicatives de l'obtenció de l'alcohol la desaparició de les absorcions aromàtiques i del grup ^tBu de l'èter silílic.

Esquema 112: Desprotecció de l'alcohol en **157**.

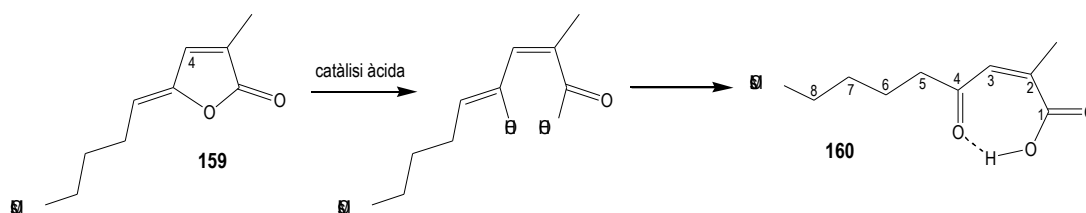
A continuació es dugué a terme la mesilació dels alcohols **158** amb MsCl i piridina en el si de CH_2Cl_2 (Esquema 113). S'obtenen les olefines isomèriques **159** amb un 74% en proporció 1:0.09 i s'ha aconseguit separar en gran part l'isòmer majoritari (Z).

Esquema 113: Obtenció dels mesilats **159**.

Mitjançant les dades espectroscòpiques enregistrades s'han pogut identificar ambdós isòmers. Són indicatives de la formació del mesilat l'absorció del grup mesil i el desplaçament dels protons 4' a camps més baixos. A la Figura 33 hi ha representat l'espectre de protó de l'isòmer majoritari, (*Z*)-**159**.

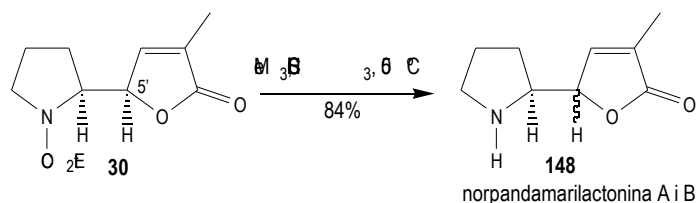
Figura 33: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de l'isòmer majoritari (*Z*)-**159**.

Vam partir d'una mescla en relació 1:0.28 i el producte resultant està més enriquit en el diastereòmer desitjat. Pot ser degut a que el minoritari, al ser més polar, quedi parcialment absorbit a la columna o que en la reacció isomeritzi. D'altra banda, el rendiment de la reacció és només del 74% i no es va apreciar la descomposició d'aquest producte en la cromatografia en columna. Però es comprovà que és inestable en medi àcid, ja que al registrar un espectre de ^1H -RMN en un cloroform deuterat que contenia traces d'àcid clorhídric, s'observà com el mesilat **159** descomposa per donar un producte que s'ha identificat intuïtivament com **160** (Esquema 114). Les absorcions assignables a **160** en l'espectre de ^1H -RMN d'una mescla d'aquest compost i el mesilat **159** són un singlet a 9.79 ppm (corresponent al protó àcid que està quelatat formant pont d'hidrogen), un singlet a 6.62 ppm (corresponent l' H_3 , que apareix a camps més baixos que el mateix protó (H_4) en **159**), un singlet a 2.99 ppm (MsO^-), un triplet a 2.63 ppm (2H_5), i el doblet a 2.18 ppm (Me). D'altra banda, quan es renta la dissolució de cloroform amb Na_2CO_3 desapareixen les absorcions assignades intuïtivament al compost **160**.



Esquema 114: El mesilat **159** descomposa amb el HCl que porta el CDCl_3 .

Arribats a aquest punt calia desprotegir l'amina en **30** per tal de poder assajar la condensació amb (Z)-**159** i obtenir la pandamarilactonina A. L'hidròlisi del carbamat¹⁴ s'abordà amb iodur de trimetilsilil en el si de cloroform anhidre a 50 °C amb un 84% de rendiment (Esquema 115). Malauradament, en les condicions de la reacció de desprotecció té lloc l'epimerització del protó 5', tant del substrat de partida com del producte final, probablement com a conseqüència de la basicitat de l'amina lliure. Els altres mètodes existents a la bibliografia per a dur a terme aquesta transformació no són tant suaus ni compatibles amb els grups funcionals presents en **30**.



Esquema 115: Desprotecció de l'amina en **30**.

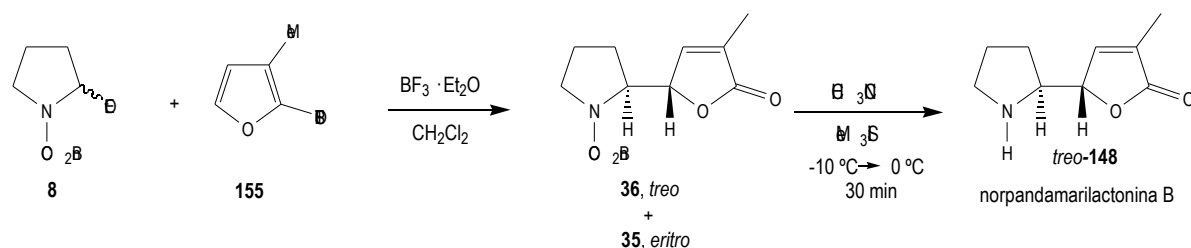
Mentre s'estava acabant de redactar aquest treball, vam trobar a la bibliografia dos articles molt recents on Takayama i col·laboradors aïllen 3 nous alcaloides de plantes de la mateixa espècie. Un d'aquests alcaloides coincideix amb l'intermedi biogenètic **CIX** que havien preparat al que anomenen pandamina,¹⁵ i els altres dos alcaloides els anomenen norpandamarilactonina A i B.¹⁶ L'estructura d'aquests dos alcaloides coincideix amb l'amina **148**, intermedi de la nostra estratègia per a sintetitzar els alcaloides de pandamarilactonina A i B.

Takayama ha separat els alcaloides **148** aïllats per cromatografia en columna i els ha caracteritzat en base a les dades espectroscòpiques. A més a més n'ha confirmat l'estructura mitjançant la síntesi total de (\pm)-norpandamarilactonina B, *treo*-**148** (Esquema 116). En primer lloc prepara els diastereòmers **35** i **36**¹⁰ descrits per Martin i col·laboradors i a partir del diastereòmer *treo* majoritari duu a terme la desprotecció del nitrogen. Els autors descriuen l'obtenció d'únicament *treo*-**148** per desprotecció del carbamat benzílic **36** emprant TMSI a baixa temperatura. En la nostra estratègia sintètica el nitrogen el portem protegit com a carbamat de metil, i en la desprotecció de **30** emprant TMSI les condicions necessàries no són tant suaus (Esquema 115).

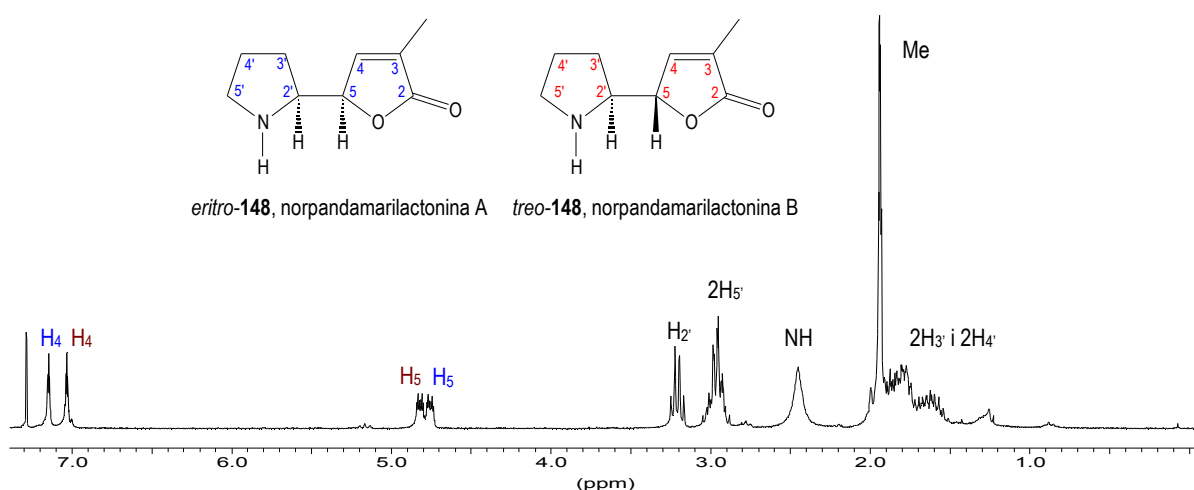
¹⁴ Jung, M.E.; Lyster, M.A. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1978**, 315-16.

¹⁵ Takayama, H.; Ichikawa, T.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Lopez, D.; Nonato, M.G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2995-6.

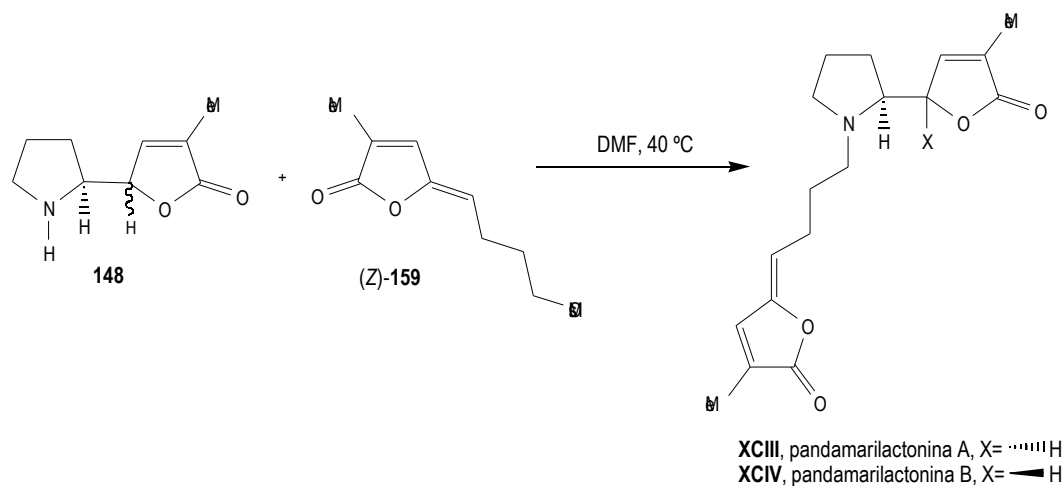
¹⁶ Takayama, H.; Ichikawa, T.; Kitajima, M.; Nonato, M.G.; Aimi, N. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 1224-5.

Esquema 116: Síntesi de norpandamarilactonina B. Takayama.¹⁶

Gràcies a les dades espectroscòpiques de **148** descrites per aquests autors hem pogut corroborar l'epimerització del centre quiral unit a oxigen i assignar els senyals corresponents als protons 4 i 5 del diastereòmer *treo* i de l'*eritro* en els espectres de ¹H- i ¹³C-RMN enregistrats de la mescla. A la Figura 34 hi ha representat l'espectre de protó de la mescla d'epímers 1:1 resultant.

Figura 34: Espectre de ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) de la barreja d'alcaloides de norpandamarilactonina A i B.

Finalment, tot i arribar a aquests productes a escala de miligrams, s'han pogut estudiar les condicions de condensació entre l'amina i el mesilat. La mescla d'epímers **148** i el mesilat (*Z*)-**159** en el si de DMF a 40 °C portà a l'obtenció d'un mescla equimolar de pandamarilactonina A i B (Esquema 117).



Esquema 117: Obtenció de pandamarilactonina A i B.

La comparació de l'espectre de protó del producte obtingut amb les dades descrites a la bibliografia per Takayama i col·laboradors² ens han permès concloure que es tracta del producte natural objectiu.

4. CONSIDERACIONS FINALS

S'ha dissenyat una nova estratègia sintètica convergent per tal de preparar els alcaloides pandamarilactonina A i B de forma enantiopura.

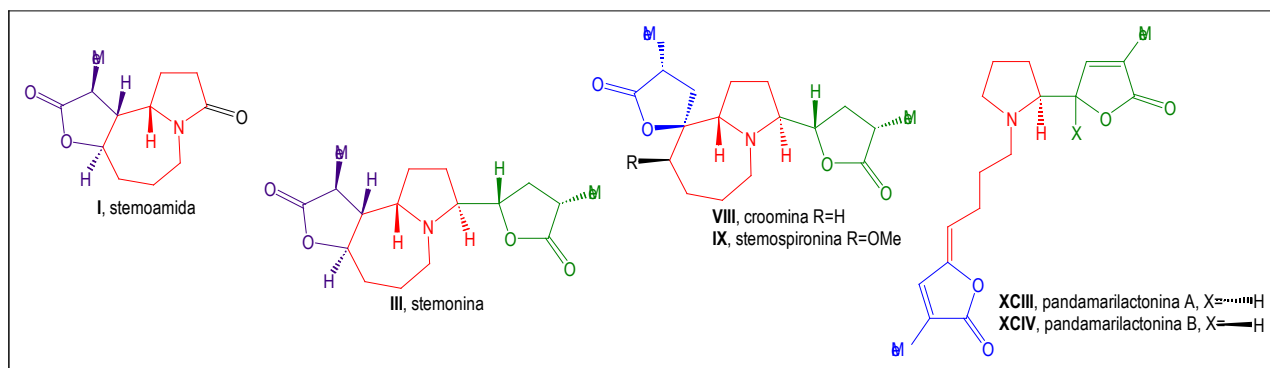
Aprofitant que disposàvem d'unes desenes de mil·ligrams del racemat *eritro*-**30**, s'ha iniciat l'estudi amb l'objectiu de preparar la pandamarilactonina A. La desprotecció de l'amina en **30** transcorre amb epimerització del protó -oxigen. Els epímers **148** obtinguts, intermedis de la nostra ruta sintètica, corresponen a dos nous alcaloides de l'espècie *Pandanus* aïllats l'any passat, anomenats pels autors norpandamarilactonina A i B.

S'ha preparat el reste d'alquilidenbutenolida (*Z*)-**159** i de la condensació amb les amines **148** s'ha obtingut a nivell de traces una mescla de pandamarilactonina A i B en forma de racemat.

Arribats a aquest punt caldria millorar la síntesi del mesilat **159** per tal d'evitar les diferents isomeritzacions observades, potser treballant amb la mescla d'olefines isomèriques evitant les separacions. I d'altra banda també s'hauria d'estudiar la possibilitat de desprotegir l'amina en un altre moment, ja que en la butenolida el protó -oxigen és molt àcid i no s'ha pogut evitar que el centre quiral en qüestió epimeritzi. Es podria estudiar la desprotecció en el precursor de la butenolida, és a dir, en la fenilselenobutenolida **31**, on aquest protó és menys àcid.

Caldria estudiar aquestes i altres alternatives, però la manca de temps i compostos intermedis posa punt i final a aquest treball.

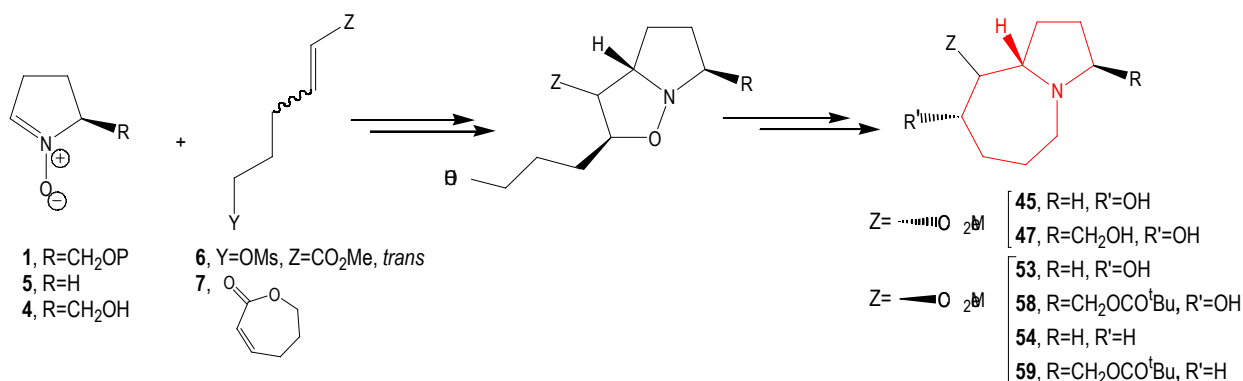
Actualment al nostre grup d'investigació el Dr. F. Busqué està treballant per millorar aquesta síntesi.



VIII. RESUM

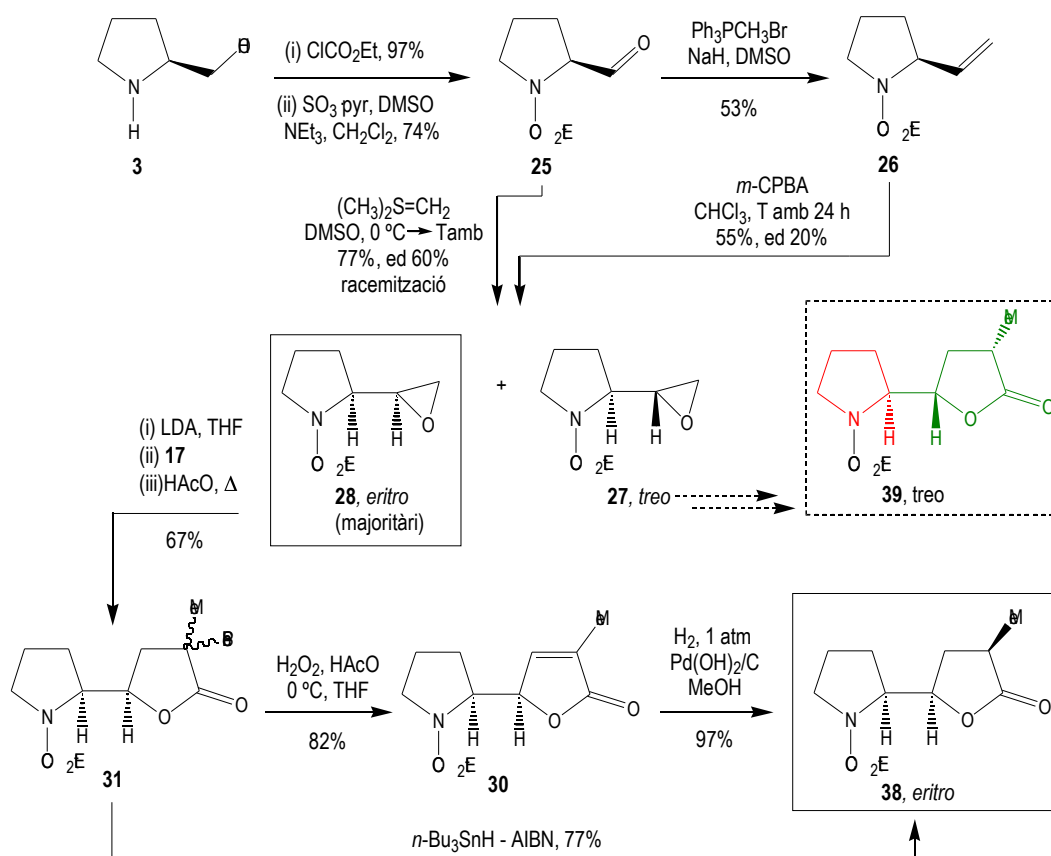
En aquesta Tesi Doctoral s'ha contribuït a l'avanç en l'estudi de la seqüència sintètica vers els alcaloides d'*Stemona*. L'estratègia dissenyada permetrà arribar a diferents alcaloides a partir d'un intermedi comú amb esquelet d'1-azabiciclo[5.3.0]deca, sobre el que, *a posteriori*, es construiran els diferents anells de butanolida depenent de l'alcaloide objectiu.

Al iniciar el present treball, M. Closa estava estudiant la preparació de l'esquelet d'1-azabiciclo[5.3.0]deca intermedi, emprant com a pas clau la cicloadició 1,3-dipolar d'una nitrona tipus **1** a un compost carbonílic, α,β -insaturat adientment funcionalitzat (Esquema 118). Amb aquest objectiu en primer lloc va preparar de forma enantiopura la nitrona **4**, precursor quiral de la síntesi dirigida a aquests alcaloides. A continuació realitzà un estudi model per a la construcció de l'esquelet a partir de la nitrona aquiral **5** amb l'obtenció dels intermedis **45** i **53**, i un cop fixades les condicions, l'abordà amb èxit a partir de la nitrona quiral **4**. Va concloure que la cicloadició 1,3-dipolar transcorre de forma estereoselectiva, amb predomini d'estats de transició *endo* o *exo* pels dipolaròfils *trans* o *cis*, respectivament, i que, a partir de la nitrona enantiopura **4**, els productes deriven de l'aproximació per la cara menys impedida portant a la mateixa estereoquímica relativa dels centres α i β que presenten els alcaloides. La reducció de l'enllaç N-O dels adductes preparats portà als corresponents aminoalcohols amb l'esquelet desitjat, i observà com un petit canvi conformational és determinant en la reactivitat, ja que obtingué **54** i **59** però no aconseguí desoxigenar l'hidroxièster **45** emprant el mateix mètode.



Esquema 118: Resum dels resultats obtinguts per M. Closa.

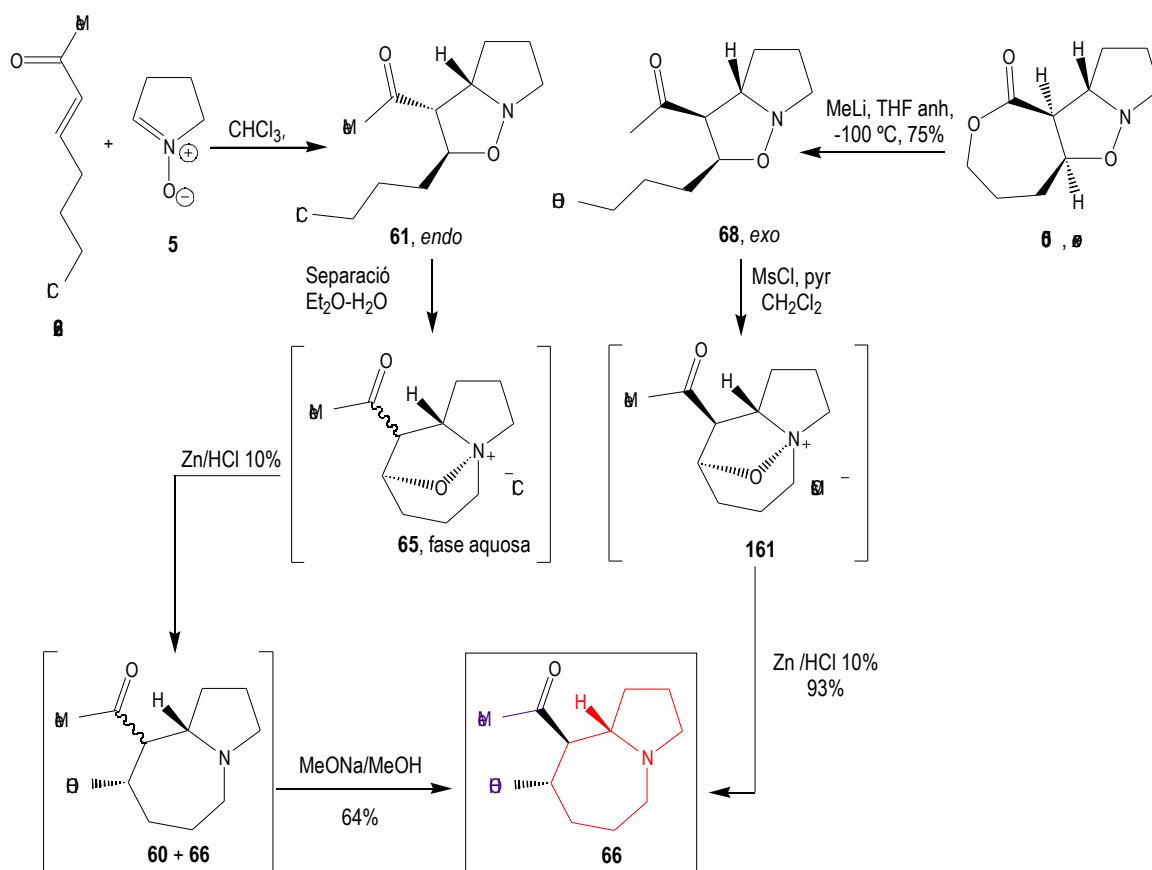
Mentre s'avançava en l'estudi d'obtenció de l'esquelet azabíclic, el primer objectiu del present treball consistí en dissenyar i abordar una estratègia per preparar l'esquelet de **pirrolidinil-lactona** a partir del grup hidroximetil present en els intermedis obtinguts per M. Closa. La preparació dels intermedis **47**, **58** i **59** a escala de multigram està limitada per l'ús de dimetil dioxirà en l'obtenció de la nitrona **4** per oxidació del prolinol, amb el què es treballà emprant el mateix prolinol com a model. L'esquema 119 recull totes les transformacions realitzades amb els reactius utilitzats, incloent rendiments i estereoquímica dels productes obtinguts.



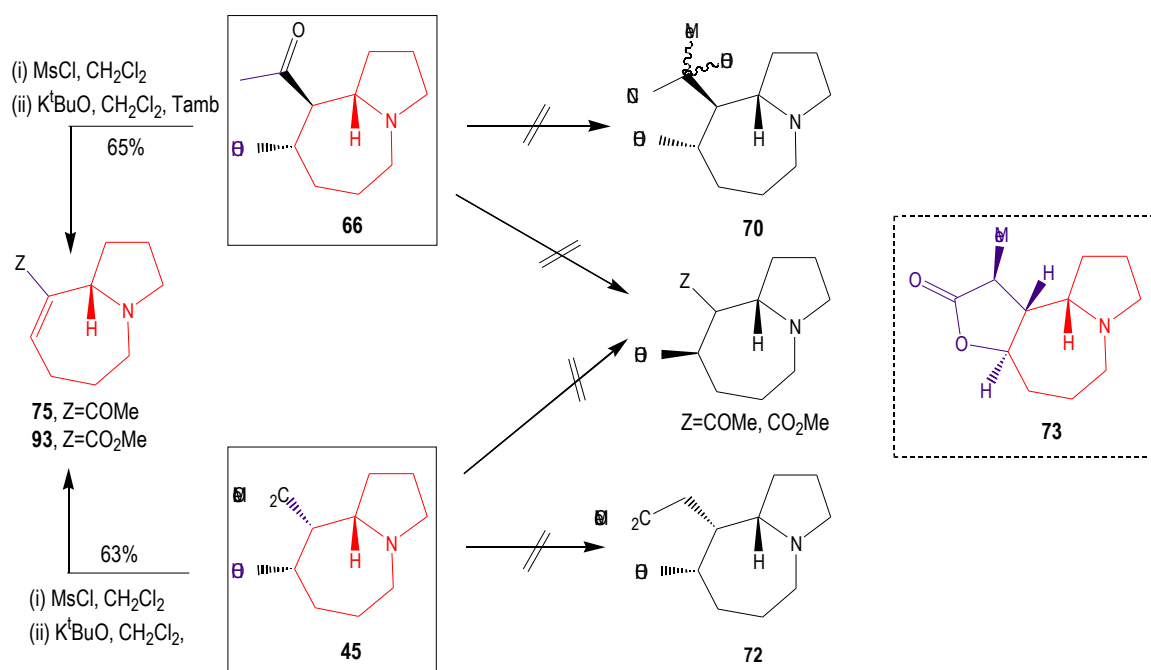
Esquema 119: Preparació de l'esquelet de pirrolidinil-lactona **38**.

En l'estratègia dissenyada, la formació de la butanolida transcorre per condensació del dianió de l'àcid fenilselenopropiònic **17** i l'epòxid. Malauradament, la diastereoselectivitat aconseguida en les dues reaccions assajades per obtenir els epòxids no és la desitjada.

A continuació vam dissenyar una síntesi per preparar l'anell de butanolida fusionat a l'esquelet azabíclic que presenten alguns alcaloides del grup Stemoamida. Amb aquest objectiu es decidí abordar la síntesi d'un altre intermedi model, la cetona **60**, que a diferència dels èsters anàlegs ja incorpora el metil de la lactona. En les condicions de reacció l'adducte *endo*-**61** epimeritza, portant a l'obtenció del compost **66** (Esquema 120), on també s'arriba a partir de l'adducte *exo*-**50**.

Esquema 120: Síntesi del compost azabíciclic **66**.

Per tal d'assajar la formació de l'anell de butirolactona fusionat s'escolliren els intermedis model **66** i **45**. S'estudià l'homologació del grup carbonil que presenten ambdós productes per afegir el carboni que mancava per formar l'anell de butanolida; la inversió del centre hidroxílic es pretenia dur a terme en la lactonització (Esquema 121). Malauradament, tot i assajar diferents condicions de reacció, no s'aconseguí preparar la cianohidrina **70**, i en l'homologació de l'èster **45** no s'obtingué cap producte que conservés l'esquelet d'1-azabíciclo[5.3.0]deca. Per veure si un canvi en l'estereoquímica (i consegüentment, en la conformació) afavoria la reacció d'homologació, s'estudià la inversió del centre hidroxílic. En tots els assaigs d'inversió s'obtingueren majoritàriament els compostos carbonílics , -insaturats **75** i **93**, productes de la deshidratació. Tractant-se de nous intermedis model per a la formació de l'anell de butanolida fusionat, se n'abordà la síntesi.

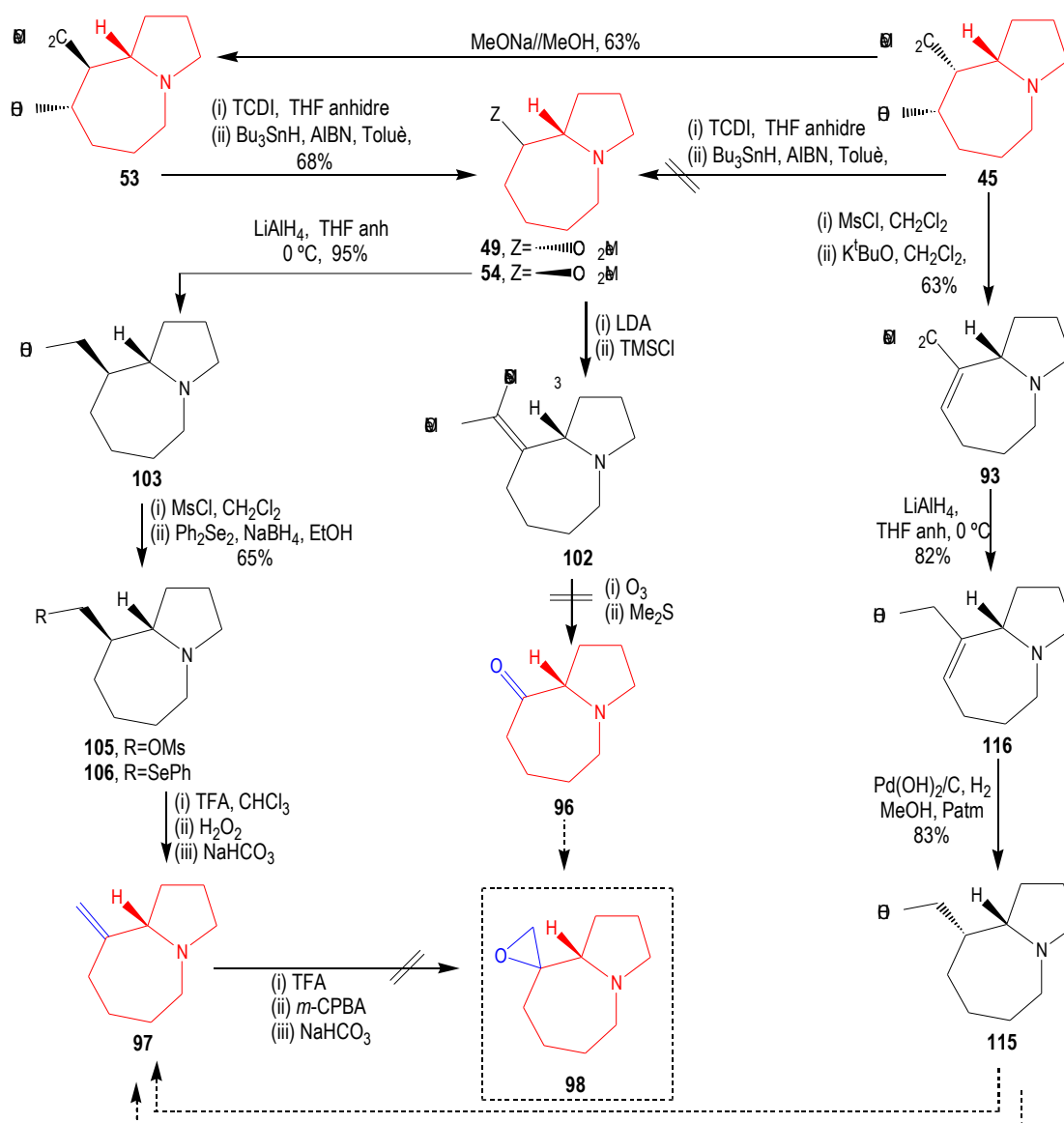


Esquema 121: Estudi de la formació de l'anell de butanolida fusionat a l'esquelet d'1-azabiclo[5.3.0]decà.

Paral·lelament a aquest estudi, s'avançà en la formació de l'**anell de butanolida espirànic** present en els alcaloides del grup Tuberostemospironina. L'estratègia dissenyada es basa en la formació de l'anell de lactona a partir de l'epòxid fent ús de la metodologia utilitzada per a la preparació de l'esquelet de pirrolidinil-lactona. A l'Esquema 122 hi ha representats els resultats obtinguts.

A partir de l'intermedi model més senzill, **54**, passant pels compostos carbonílic **96** o olefínic **97**, es podria preparar l'epòxid espirànic **98** i assajar la formació de l'anell de butanolida. No s'aconseguí sintetitzar la cetona **96** per ozonolisi de **102**, probablement degut a que l'amina s'oxida, però s'avançà en una síntesi alternativa i es preparà l'olefina **97**. Però aquesta olefina descomposa amb facilitat, i d'altra banda en les condicions d'epoxidació no s'obté **98**.

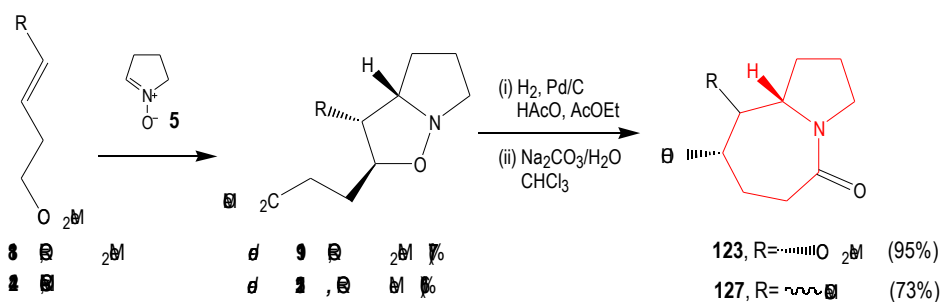
A la vegada, s'estudià l'avanç en la síntesi a partir de l'intermedi model **45** (que s'obté amb millor rendiment que **53**). De l'epimerització de **45** s'obté **53** però també es forma un altre epímer, i no s'han aconseguit separar. A través de l'olefina **93**, per reducció de l'èster i posterior hidrogenació del doble enllaç, s'abordà una alternativa a la desoxigenació frustrada de **45**. S'obté l'alcohol **115**, epímer a **103**, amb el què les transformacions posteriors portarien a l'olefina **97**. Malauradament, un cop estudiada aquesta seqüència es constatà la baixa estabilitat de l'olefina **97**.



Esquema 122: Estudi de la formació de l'anell de butanolida espirànic a l'esquelet d'1-azabiciclo[5.3.0]deca.

Aquests resultats, junt amb els obtinguts en l'estudi de formació de l'anell de butanolida fusionat, portaren a modificar l'estratègia sintètica vers els alcaloides d'*Stemona* portant el nitrogen de l'azabiciclo en forma de lactama. Així, no s'hauria de protegir front l'oxidació i el canvi d'hibridació del nitrogen provocaria variacions conformacionals que ens podrien ser de gran ajuda.

En primer lloc es prepararen els intermedis model **123** i **127** amb esquelet de 2-oxo-1-azabiciclo[5.3.0]deca (Esquema 123) de forma anàloga a la preparació dels amino alcohols precursors, ja que l'única diferència rau en la convenient funcionalització del dipolaròfil com a èster. El centre α -carbonílic de la cetona **127**, també epimeritza.

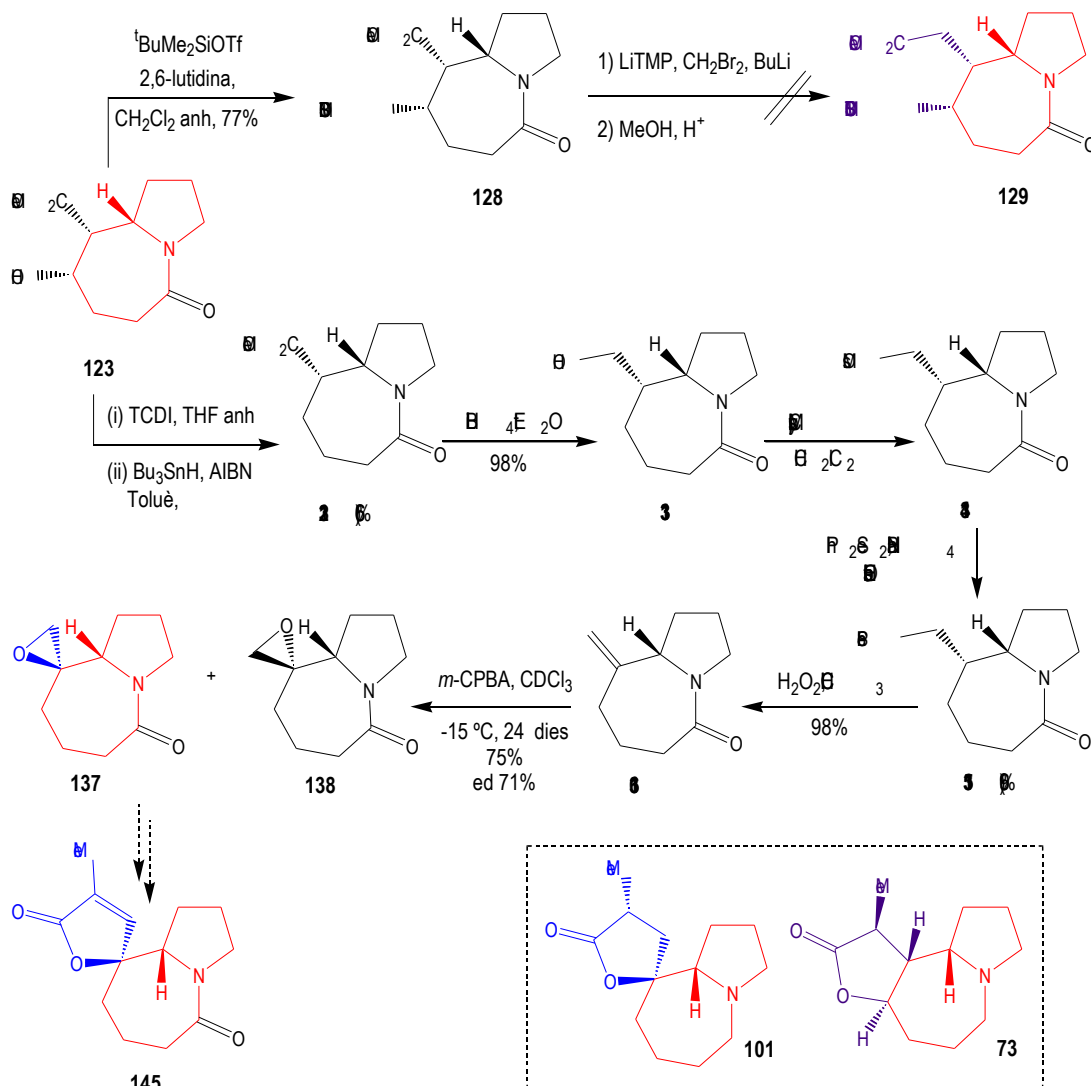


Esquema 123: Síntesi de compostos amb esquelet de 2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0]deca.

Amb l'objectiu de preparar l'anell de butanolida fusionat s'estudià l'homologació de l'èster **123**. En primer lloc es protegí l'hidroxil i seguidament s'assajà el mètode de Kowalski, que resultà ser incompatible amb l'amida **128** (Esquema 124).

Per simplificar l'estudi model de formació de l'anell de lactona espirànic s'abordà amb èxit la desoxigenació de **123**, que només es diferencia de l'intermedi anàleg **45** en la hibridació del nitrogen. A partir de l'èster **132** s'assajà la formació de l'anell de butanolida seguint la mateixa ruta sintètica desenvolupada per les amines corresponents. Per reducció selectiva de l'èster davant de l'amida i posterior derivatització, s'obté el seleno derivat **135** amb bon rendiment. L'oxidació d'aquest porta a l'olefina **136** (que a diferència de l'olefina **97** és estable) i l'epoxidació d'aquesta olefina exocíclica té lloc de forma diastereoselectiva per donar majoritàriament l'epòxid desitjat, **137**. Arribats ja al final d'aquesta Tesi, es disposava de poca quantitat d'epòxid i no es van poder completar els estudis d'obtenció de la butanolida, però gràcies als assaigs realitzats s'observà que en l'epòxid majoritari el grup metilè de l'oxirà és menys accessible i cal forçar les condicions de reacció per a que tingui lloc la condensació (el minoritari reacciona fàcilment).

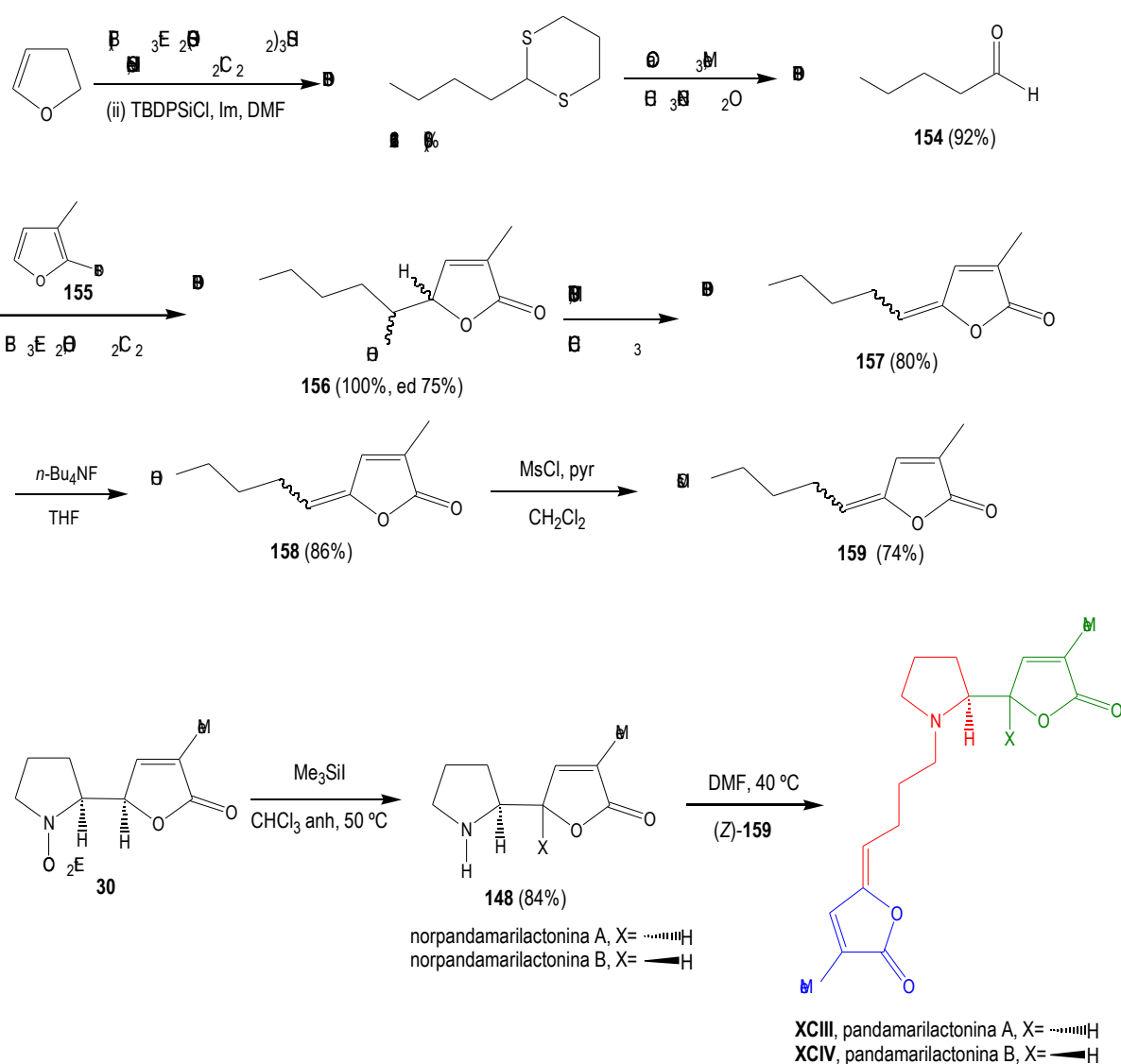
Gràcies als estudis model abordats en aquest treball, s'ha millorat l'estratègia general per sintetitzar els alcaloides de *Stemona*, i la preparació de nous intermedis azabicyclícs amb el nitrogen en forma de lactama ha estat crucial per avançar en l'estudi. Els derivats de les amides es purifiquen fàcilment, són més estables i són més agraiats a l'hora de treballar que les corresponents amines, d'altra banda ha estat possible desoxigenar **123**, que es diferencia únicament de **45** en l'hibridació del nitrogen i finalment s'ha preparat l'epòxid **137** de forma estereoselectiva. Caldria estudiar la possibilitat d'obtenir la lactona **145** controlant les condicions d'oxidació de la fenilselenobutanolida precursora.



Esquema 124: Estudis vers la síntesi de l'anell de butanolida espirànic i fusionat present en els alcaloides d'*Stemona*.

A finals de l'any 2000, a la bibliografia apareix la primera síntesi dels alcaloides de **pandamarilactonina A i B**. La gran semblança estructural amb els alcaloides de *Tuberostemospironina* ens va portar a dissenyar una nova estratègia més eficient que la publicada, fent ús de la butanolida precursora de l'esquelet de pirrolidinil-lactona (preparada al principi de la Tesi Doctoral com a racemat) i emprant com a pas clau per preparar el reste alquilidenbutenolídica una reacció aldòlica vinilògica. La ruta sintètica dissenyada és asimètrica i convergent i permetria arribar amb major rendiment a cada alcaloide per separat.

Tal i com es descriu en l'Esquema 125 es preparà el reste alquilidenbutenolídica (*Z*)-**159** i de la condesació amb l'amina **148**, obtinguda de la desprotecció de **30**, s'obtingué una barreja de pandamarilactonina A i B a nivell de traces. Com que només es disposava de la butanolida **30** com a racemat, la síntesi abordada és racèmica, però es podria preparar cada alcaloide per separat de forma enantiopura partint dels corresponents esquelets *treo*-**29** i *eritro*-**30** òpticament actius. En la desprotecció de **30** s'obtenen els alcaloides epimèrics norpandamarilactonina A i B, **148**, conseqüència de l'elevada acidesa del protó α -oxigen, i de moment no s'ha aconseguit hidrolitzar aquest carbamat sense que es produeixi epimerització.



Esquema 125: Obtenció de la pandamarilactonina A i B.

Amb el disseny d'una nova estratègia sintètica per preparar els alcaloides pandamarilactonina A i B, passant pels alcaloides norpandamarilactonina A i B, s'acabà el present treball. Actualment, al nostre grup d'investigació F. Busqué està treballant per millorar aquesta síntesi.