



Universitat Autònoma de Barcelona  
Departament de Química

# SÍNTESI DE PRODUCTES NATURALS A PARTIR D'UN MONOACETAL ENANTIOPUR DE *p*-BENZOQUINONA



Mariona Cantó Vallverdú  
Bellaterra, setembre 2005



Universitat Autònoma de Barcelona  
Departament de Química

# SÍNTESI DE PRODUCTES NATURALS A PARTIR D'UN MONOACETAL ENANTIOPUR DE *p*-BENZOQUINONA



Mariona Cantó Vallverdú  
Bellaterra, setembre 2005

Memoria presentada per aspirar al grau de  
Doctor en Química per Mariona Cantó Vallverdú

Mariona Cantó Vallverdú

Vist i plau

Dr. Pere de March Centelles

Dra. Marta Figueredo Galimany

Bellaterra, Setembre de 2005

*Al Jean-Claude  
Als meus pares*

La natura té una perfecció que li és pròpia, i això és el resultat d'una suma de límits. La natura és perfecta perquè no és infinita. Si comprens els límits, comprens com funciona el mecanisme. Es tracta de comprendre els límits...

Són estudis fatigosos, i difícils, no es pot negar, però és important comprendre. Descriure. L'última entrada que he escrit ha estat *Postes de sol*. Sabeu, és genial això que els dies s'*acabin*. És un sistema genial. Els dies i després les nits. I un altre cop els dies. Sembla que s'hagi de donar per descomptat, però és ple de geni. I allà on la natura decideix col·locar els propis límits, hi esclata l'espectacle. Les postes de sol. Les he estudiades durant setmanes. No és fàcil *comprendre* un posta. Té els seus ritmes, les seves mesures, els seus colors. I com que no hi ha una posta, ni una lí dic, que sigui idèntica a una altra, el científic ha de saber discernir els detalls particulars i aïllar-ne l'essència fins a poder dir *això* és una posta, *la* posta. Us avorreixo?

Oceà, Alessandro Baricco

Cada uno da  
lo que recibe,  
luego recibe  
lo que da.  
Nada es mas simple  
no hay otra norma  
nada se pierde  
todo se transforma...

*Jorge Drexler*

La present Tesi Doctoral ha estat realitzada a la *Unitat de Química Orgànica* del *Departament de Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona* dins del grup d'investigació dirigit pel Professor Josep Font, al qual agraeixo haver-me donat la oportunitat de treballar-hi. Vull agrair també al Dr. Pere de March i a la Dra. Marta Figueredo, directors d'aquest treball, la disponibilitat i el seguiment durant aquests quatre anys a la Universitat, i al Dr. Ramon Alibés l'entusiasme per la química que transmet. He d'agrair també a la Universitat Autònoma de Barcelona la concessió d'una beca predoctoral per a la realització d'aquesta Tesi, així com l'enriquidora oportunitat d'impartir classes en aquesta universitat.

Voldria destacar també el suport rebut pel *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* d'aquesta Universitat, i en especial el Dr. Teo Parella i en Miquel Cabanes, sempre a punt per solucionar qualsevol problema que sorgís.

*Je tiens a remercier le Prof. Alexakis pour l'excellent accueil dans son group a l'Université de Genève qui m'a permis de connaître une façon différente de faire la recherche, et aussi à tous ceux qui m'ont fait connaître et aimer un beau pays et la "plus belle rade du monde". Les nombreuses ballades et soirées resteront parmi les meilleurs souvenirs. Merci!*

Però sense cap mena de dubte el millor d'aquests quatre anys ha estat poder treballar envoltada d'excel·lents persones, compartint bons moments i malauradament altres de menys agradables, i amb les que s'ha forjat una bonica amistat. Gràcies per tots els dinarets a la gespa, els cafès del matí, les rialles desenfadades, el bon humor, els moments musicals, els vespres al laboratori, les birretes a la vila, les tonteries i les converses més transcendents, per arreglar el món en cinc minuts... Gràcies a aquells que ja estàveu al laboratori i que em van fer sentir una més quan vaig arribar, a aquells amb els que hem caminat plegats durant aquests quatre anys, i molts ànims a les noves generacions.

I com que no tot és química, el meu agraïment també a tots aquells que formeu part del context més musical d'aquesta tesi, els corauleros de sempre, per tots els concerts, guitarrees, calçotades, estius de gira, per ser en definitiva un cor hippie, i al meu piano, per escoltar-me sempre que li demano...

Als amics més propers, per tots els bonics moments compartits, des dels soparets més íntims fins les nits més esbojarrades, pels viatges, per la confiança i la complicitat, per haver-me conegut i haver-vos deixat conèixer, per estar connectats...

Als meus pares, per tots els consells i el suport incondicional que sempre m'han donat.

Al Jean-Claude, per estar a prop tot i estar lluny...

Al llarg d'aquests anys no tot han estat flors i violes, però ara que és hora de marxar, vull fer-ho lleugera d'equipatge, o sigui que només m'enduré tot allò que he après i un grapat d'amics amb els que espero seguir connectada a través d'aquesta xarxa que és la vida... Gràcies a tots!





---

<b>I. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS.....</b>	<b>3</b>
1. L'ANELL DE CICLOHEXÀ EN LA NATURALESA.....	3
2. DERIVATS CICLOHEXÀNICS EN EL NOSTRE GRUP DE RECERCA.....	9
3. OBJECTIUS.....	13
<b>II. OBTENCIÓ DE MONOACETALS DE <i>p</i>-BENZOQUINONA.....</b>	<b>19</b>
1. INTRODUCCIÓ.....	19
2. PREPARACIÓ DE MONOACETALS DE <i>p</i> -BENZOQUINONES.....	23
2.1. Monoacetals acíclics.....	23
2.2. Monoacetals cíclics.....	24
2.3. Obtenció de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ona, <b>11</b> .....	26
<b>III. APROXIMACIÓ SINTÈTICA A ANÀLEGS DE LA BROMOXONA.....</b>	<b>31</b>
1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS BIBLIOGRÀFICS.....	31
2. INTENT DE SÍNTESI DELS MONOEPÒXIDS <b>45</b> i <b>46</b> .....	35
3. AVENÇOS EN LA SÍNTESI D'ANÀLEGS DE LA BROMOXONA.....	36
3.1. Preparació del derivat bromat <b>14</b> .....	37
3.2. Intents d'epoxidació del doble enllaç menys substituït de <b>14</b> .....	39
3.3. Obtenció dels alcohols <b>49</b> i <b>50</b> .....	42
3.4. Intents d'epoxidació del doble enllaç menys substituït de <b>49</b> i <b>50</b> .....	42
3.5. Obtenció dels acetats <b>65</b> i <b>66</b> .....	43
3.6. Intents d'epoxidació del doble enllaç menys substituït de <b>65</b> i <b>66</b> .....	44
<b>IV. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA DE LA RENGIOLONA...</b>	<b>49</b>
1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS BIBLIOGRÀFICS.....	49
2. SÍNTESI DE (+)- I (-)-RENGIOLONA, <b>2</b> .....	51
3. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA DE LA RENGIOLONA, <b>2</b> .....	55
<b>V. SÍNTESI DE LA DIHIDROMENISDAURILIDA I LA DIHIDROAQUILEGIOLIDA....</b>	<b>59</b>
1. INTRODUCCIÓ.....	59
2. PRECEDENTS BIBLIOGRÀFICS.....	60
3. SÍNTESI DE (+)- I (-)-MENISDAURILIDA, <b>3</b> .....	65
4. INTENTS DE SÍNTESI DE (+)- I (-)-AQUILEGIOLIDA, <b>4</b> .....	67
4.1. La reacció de Mitsunobu.....	68
4.2. Preparació dels <i>p</i> -nitrobenzoats (+)- i (-)- <b>95</b> .....	70
4.3. Hidròlisi dels <i>p</i> -nitrobenzoats (+)- i (-)- <b>95</b> .....	73

5.	SÍNTESI DE (+)- I (-)-DIHIDROMENISDAURILIDA, <b>5</b> .....	75
5.1.	Primera aproximació.....	77
5.1.1.	Obtenció de <b>101</b> i <b>102</b> .....	77
5.1.2.	Deshidratació de l'alcohol terciari de <b>101</b> i <b>102</b> .....	79
5.1.3.	Desprotecció de l'acetal de <b>103</b> i <b>104</b> .....	79
5.1.4.	Reducció del grup carbonil de <b>25</b> .....	81
5.2.	Segona aproximació.....	82
5.3.	Tercera aproximació.....	85
6.	SÍNTESI DE (+)- I (-)-DIHIDROAQUILEGIOLIDA, <b>6</b> .....	89
6.1.	Síntesi dels <i>p</i> -nitrobenzoats (+)- i (-)- <b>121</b> .....	89
6.2.	Hidròlisi dels <i>p</i> -nitrobenzoats (+)- i (-)- <b>121</b> .....	91
<b>VI.</b>	<b>APROXIMACIÓ SINTÈTICA ALS ALCALOIDES DE SECURINEGA.....</b>	<b>95</b>
1.	INTRODUCCIÓ.....	95
2.	PRECEDENTS SINTÈTICS.....	99
3.	ESTRATÈGIA SINTÈTICA.....	103
4.	SÍNTESI BIOMIMÈTICA DE L'ALOSECURININA.....	104
4.1.	Formació de l'enllaç entre els carbonis C-2 i C-9: Síntesi de la piperidinilbenzofuranona, <b>167</b> .....	104
4.1.1.	Obtenció del sililoxifuran <b>163</b> .....	104
4.1.2.	Obtenció de la hidroxipiperidina <b>166</b> .....	105
4.1.3.	Reacció de Mannich viníloga entre el sililoxifuran <b>163</b> i la hidroxipiperidina <b>166</b> ....	106
4.2.	Formació de l'enllaç entre l'àtom de nitrogen i C-7: Síntesi de l'alsecurinina, <b>123</b> .....	110
4.2.1.	Intents de desprotecció de l'acetal de <b>167</b> .....	110
4.2.2.	Obtenció de l'aminocetona <b>171</b> .....	110
4.2.3.	Obtenció de (6 <i>RS</i> ,7 <i>aRS</i> ,2' <i>RS</i> )- i (6 <i>SR</i> ,7 <i>aRS</i> ,2' <i>RS</i> )-6-hidroxi-7 <i>a</i> -(2-piperidil)- 7,7 <i>a</i> -dihidrobenzofuran-2(6 <i>H</i> )-ona, <b>128</b> .....	113
4.2.4.	Obtenció de l'alsecurinina, <b>123</b> .....	116
5.	CONSIDERACIONS FINALS.....	117
<b>VII.</b>	<b>RESUM.....</b>	<b>121</b>
<b>VIII.</b>	<b>PART EXPERIMENTAL.....</b>	<b>127</b>
	Observacions generals.....	127
1.	PREPARACIÓ DE (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2,3-DIFENIL-1,4-DIOXAESPIRO[4.5]DECA-6,9-DIEN-8-ONA, (+)- <b>11</b> .....	129
1.1.	Obtenció d'( <i>R,R</i> )-hidrobenzoïna, <b>31</b> .....	129
1.2.	Obtenció de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ona, (+)- <b>11</b> .....	129
2.	AVENÇOS EN LA SÍNTESI D'ANÀLEGS DE LA BROMOXONA.....	131

2.1.	Intent d'epoxidació del monoacetal (+)- <b>11</b> amb metil(trifluorometil)dioxirà generat <i>in situ</i> ....	131
2.2.	Reacció de bromació de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2,3-difenil-1,4-dioxoespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ona, (+)- <b>11</b> .....	131
2.2.1.	Utilitzant 0.55 equivalents de Br <sub>2</sub> .....	132
2.2.2.	Utilitzant 0.75 equivalents de Br <sub>2</sub> .....	132
2.2.3.	Utilitzant 0.81 eq de Br <sub>2</sub> .....	132
2.2.4.	Utilitzant 1 equivalent de Br <sub>2</sub> .....	133
2.3.	Obtenció de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> )- i (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-9-bromo-9,10-epoxi-2,3-difenil-1,4-dioxoespiro[4.5]dec-6-en-8-ona, <b>60</b> i <b>61</b> .....	134
2.4.	Obtenció de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> )- i (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-7-bromo-6,7,9,10-diepxi-2,3-difenil-1,4-dioxoespiro[4.5]deca-8-ona, <b>62</b> i <b>63</b> .....	135
2.4.1.	Amb 2 equivalents de NaOCl.....	136
2.4.2.	Amb 2.9 equivalents de NaOCl.....	136
2.5.	Reacció de l'acetal <b>14</b> amb <i>N</i> -bromosuccinimida.....	137
2.6.	Reacció de l'acetal <b>14</b> amb <i>m</i> -CPBA.....	138
2.7.	Obtenció de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,8 <i>R</i> )- i (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )-7-bromo-2,3-difenil-1,4-dioxoespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ol, <b>49</b> i <b>50</b> .....	138
2.8.	Intents d'epoxidació del doble enllaç no bromat de <b>49/50</b> .....	140
2.8.1.	<i>m</i> -CPBA/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	140
2.8.2.	Metil(trifluorometil)dioxirà generat <i>in situ</i> .....	140
2.8.3.	DMD/acetona.....	141
2.8.4.	<sup>t</sup> BuOOH/Ti(O- <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	141
2.9.	Obtenció de l'acetat de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,8 <i>R</i> )- i (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )-7-bromo-2,3-difenil-1,4-dioxoespiro[4.5]deca-6,9-dien-il, <b>65</b> i <b>66</b> .....	141
2.10.	Intents d'epoxidació del doble enllaç no bromat de <b>65/66</b> .....	142
2.10.1.	DMD/acetona.....	142
2.10.2.	<i>m</i> -CPBA/CDCl <sub>3</sub> .....	143
3.	OBTENCIÓ DE (+)- I (-)-RENGIOLONA, <b>2</b> .....	143
3.1.	Obtenció de 2-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2,3-difenil-8-hidroxi-1,4-dioxoespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-il]acetat d'etil, (+)- <b>16</b> .....	143
3.2.	Obtenció de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2,3-difenil-8-(2-hidroxi)etil-1,4-dioxoespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ol, (+)- <b>19</b> .....	144
3.3.	Obtenció de (3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i> )- i (3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i> )-4',5'-difenil-3,3 <i>a</i> ,7,7 <i>a</i> -tetrahydroespiro[benzofuro-6(2 <i>H</i> ),2'-[1,3]dioxolan]-3 <i>a</i> -ol, <b>68</b> i <b>69</b> .....	145
3.4.	Obtenció de (3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> )- i (3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i> )-3 <i>a</i> -hidroxi-3,3 <i>a</i> ,7,7 <i>a</i> -tetrahydrobenzofuran-6(2 <i>H</i> )-ona, (+)-rengiolona, (-)- <b>2</b> i (+)- <b>2</b> .....	146
3.4.1.	Partint d'una barreja 1:1.25 de <b>68</b> i <b>69</b> , respectivament.....	146
3.4.2.	Partint de <b>68</b> .....	147
3.4.3.	Partint d'una barreja 1:7 de <b>68</b> i <b>69</b> , respectivament.....	147

4.	SÍNTESI DE (+)- I (-)- MENISDAURILIDA, <b>3</b> .....	148
4.1.	Obtenció de l'àcid 2-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2,3-difenil-8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-il]acètic, (+)- <b>20</b> .....	148
4.2.	Obtenció de (3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i> )- i (3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i> )-4',5'-difeníl-3 <i>a</i> -hidroxí-3,3 <i>a</i> ,7,7 <i>a</i> -tetrahidroespiro[benzofuro-6(2 <i>H</i> ),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (+)- <b>86</b> i (+)- <b>87</b> .....	149
4.3.	Obtenció de (7 <i>aS</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i> )-4',5'-difeníl-7,7 <i>a</i> -dihidroespiro[benzofuro-6(2 <i>H</i> ),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (-)- <b>88</b> .....	150
4.4.	Obtenció de (7 <i>aR</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i> )-4',5'-difeníl-7,7 <i>a</i> -dihidroespiro[benzofuro-6(2 <i>H</i> ),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (-)- <b>89</b> .....	151
4.5.	Obtenció de ( <i>S</i> )-7,7 <i>a</i> -dihidrobencofuran-2,6-diona, (-)- <b>72</b> .....	152
4.6.	Obtenció de ( <i>R</i> )-7,7 <i>a</i> -dihidrobencofuran-2,6-diona, (+)- <b>72</b> .....	153
4.7.	Obtenció de la (6 <i>R</i> ,7 <i>aS</i> )-6-hidroxi-7,7 <i>a</i> -bencofuran-2(6 <i>H</i> )-ona, (+)-menisdaurilida, (+)- <b>3</b> ...	154
4.8.	Obtenció de la (6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-6-hidroxi-7,7 <i>a</i> -bencofuran-2(6 <i>H</i> )-ona, (-)-menisdaurilida, (-)- <b>3</b> .....	154
5.	INTENTS D'OBTENCIÓ DE L'AQUILEGIOLIDA, <b>4</b> .....	155
5.1.	Obtenció del 4-nitrobenzoat de (6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i> )-2-oxo-7,7 <i>a</i> -dihidrobencofuran-6-il, (-)- <b>94</b> .....	155
5.2.	Obtenció del 4-nitrobenzoat de (6 <i>R</i> ,7 <i>aR</i> )-2-oxo-7,7 <i>a</i> -dihidrobencofuran-6-il, (+)- <b>94</b> .....	156
5.3.	Hidròlisi del 4-nitrobenzoat de (6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i> )-2-oxo-7,7 <i>a</i> -dihidrobencofuran-6-il, (-)- <b>94</b> .....	157
5.3.1.	Utilitzant 1 eq de K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> .....	157
5.3.2.	Utilitzant K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> en quantitat catalítica.....	157
5.4.	Hidròlisi del 4-nitrobenzoat de (6 <i>R</i> ,7 <i>aR</i> )-2-oxo-7,7 <i>a</i> -dihidrobencofuran-6-il, (+)- <b>94</b> .....	158
6.	SÍNTESI DE (+)- i (-)-DIHIDROMENISDAURILDA, <b>5</b> .....	159
6.1.	<u>Primera aproximació</u> .....	159
6.1.1.	Obtenció de (3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i> )-4',5'-difeníl-3 <i>a</i> -hidroxiperhidroespiro[benzofuro-6(2 <i>H</i> ),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (+)- <b>101</b> .....	159
6.1.2.	Obtenció de (3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i> )-4',5'-difeníl-3 <i>a</i> -hidroxiperhidroespiro[benzofuro-6(2 <i>H</i> ),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (+)- <b>102</b> .....	160
6.1.3.	Obtenció de (7 <i>aS</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i> )-4',5'-difeníl-4,5,7,7 <i>a</i> -tetrahidroespiro[benzofuro-6(2 <i>H</i> ),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (+)- <b>103</b> .....	161
6.1.4.	Obtenció de (7 <i>aR</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i> )-4',5'-difeníl-4,5,7,7 <i>a</i> -tetrahidroespiro[benzofuro-6(2 <i>H</i> ),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (+)- <b>104</b> .....	162
6.1.5.	Obtenció de ( <i>S</i> )-4,5,7,7 <i>a</i> -tetrahidrobencofuran-2,6-diona, (+)- <b>25</b> .....	163
6.1.6.	Obtenció de ( <i>R</i> )-4,5,7,7 <i>a</i> -tetrahidrobencofuran-2,6-diona, (-)- <b>25</b> .....	164
6.1.7.	Intent d'obtenció de la (+)-dihidromenisdaurilida, (+)- <b>5</b> .....	165
6.1.8.	Intent d'obtenció de la (-)-dihidroaquilegiolida, (-)- <b>6</b> .....	165
6.2.	<u>Segona aproximació</u> .....	166
6.2.1.	Obtenció de (3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i> )-3 <i>a</i> -hidroxí-3,3 <i>a</i> ,7,7 <i>a</i> -tetrahidrobencofuran-2,6-diona, (+)- <b>107</b> .....	166
6.2.2.	Obtenció de (3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> )-3 <i>a</i> -hidroxí-3,3 <i>a</i> ,7,7 <i>a</i> -tetrahidrobencofuran-2,6-diona, (-)- <b>107</b> .....	167

6.3.	<u>Tercera aproximació</u> .....	168
6.3.1.	Intent de reducció de (-)- <b>3</b> amb NaBH <sub>4</sub> i CoCl <sub>2</sub> .....	168
6.3.1.1.	Relació (-)- <b>3</b> :CoCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O:NaBH <sub>4</sub> 1:0.5:1 .....	168
6.3.1.2.	Relació (-)- <b>3</b> :CoCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O:NaBH <sub>4</sub> 1:0.25:0.5 .....	168
6.3.2.	Bromació d'una mescla de <b>88</b> i <b>89</b> .....	169
6.3.3.	Intent de dihidrodesbromació.....	170
6.3.4.	Hidrogenació d'una mescla de <b>88</b> i <b>89</b> .....	170
6.3.5.	Obtenció de la (6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i> )-6-hidroxi-5,6,7,7 <i>a</i> -tetrahidrobenzofuran-2(4 <i>H</i> )-ona, (+)-dihidromenisdaurilida, (+)- <b>5</b> .....	171
6.3.6.	Obtenció de la (6 <i>R</i> ,7 <i>aR</i> )-6-hidroxi-5,6,7,7 <i>a</i> -tetrahidrobenzofuran-2(4 <i>H</i> )-ona, (-)-dihidromenisdaurilida, (-)- <b>5</b> .....	172
7.	OBTENCIÓ DE (+) I (-)-DIHIDROAQUILEGIOLIDA, (+)- I (-)- <b>6</b> .....	172
7.1.	Obtenció del 4-nitrobenzoat de (6 <i>S</i> ,7 <i>aS</i> )-2(4 <i>H</i> )-oxo-5,6,7,7 <i>a</i> -tetrahidrobenzofuran-6-il, (-)- <b>121</b> .....	172
7.2.	Obtenció del 4-nitrobenzoat de (6 <i>R</i> ,7 <i>aR</i> )-2(4 <i>H</i> )-oxo-5,6,7,7 <i>a</i> -tetrahidrobenzofuran-6-il, (+)- <b>121</b> .....	173
7.3.	Obtenció de la (6 <i>R</i> ,7 <i>aS</i> )-6-hidroxi-5,6,7,7 <i>a</i> -tetrahidrobenzofuran-2(4 <i>H</i> )-ona, (+)-dihidroaquilegiolida, (+)- <b>6</b> .....	174
7.4.	Obtenció de la (6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-6-hidroxi-5,6,7,7 <i>a</i> -tetrahidrobenzofuran-2(4 <i>H</i> )-ona, (-)-dihidroaquilegiolida, (-)- <b>6</b> .....	175
8.	APROXIMACIÓ SINTÈTICA ALS ALCALOIDES DE <i>SECURINEGA</i> .....	175
8.1.	Obtenció de (4' <i>R</i> ,5' <i>R</i> )-4',5'-difeníl-2-(trisiopropil)silioxiespiro[benzofuro-6(7 <i>H</i> ),2'-[1,3]dioxolan], <b>163</b> .....	175
8.2.	Obtenció de la 2-oxopiperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, <b>165</b> .....	176
8.3.	Obtenció de la 2-hidroxipiperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, <b>166</b> .....	177
8.4.	Obtenció de (7 <i>a</i> ' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,4'' <i>R</i> ,5'' <i>R</i> ,-) i (7 <i>a</i> ' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,4'' <i>R</i> ,5'' <i>R</i> ,-)-2-{4',5'-difeníl-2-oxo-7,7 <i>a</i> -dihidroespiro[benzofuro-6(2 <i>H</i> ),2'-[1,3]dioxolan-7 <i>a</i> -il]}piperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, <b>167</b> .....	178
8.4.1.	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1.1 eq) /èter.....	178
8.4.2.	TIPSOTf (2.5 eq)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	178
8.4.3.	TIPSOTf (1.0 eq)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	179
8.5.	Intents d'hidròlisi de la funció acetal de <b>167</b> .....	180
8.5.1.	Montmorillonita K-10/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	180
8.5.2.	DDQ/CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O.....	180
8.6.	Obtenció de (7 <i>aRS</i> ,2' <i>RS</i> )-6-oxo-7 <i>a</i> -(2-piperidil)-7,7 <i>a</i> -dihidrobenzofuran-2(6 <i>H</i> )-ona, <b>171</b>	181
8.6.1.	Nafion-H <sup>®</sup> .....	181
8.6.2.	HCl 10%/THF.....	181
8.6.3.	TFA.....	181

8.7.	Obtenció de (6 <i>RS</i> ,7 <i>aRS</i> ,2' <i>RS</i> )- i (6 <i>SR</i> ,7 <i>aRS</i> ,2' <i>RS</i> )-6-hidroxi-7 <i>a</i> -(2-piperidil)-7,7 <i>a</i> - dihidrobenzofuran-2(6 <i>H</i> )-ona, <b>128</b> .....	182
8.7.1.	NaBH <sub>4</sub> /CeCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O/EtOH.....	182
8.7.2.	NaBH <sub>4</sub> /EtOH.....	183
8.7.3.	L-Selectride <sup>®</sup> /THF.....	183
8.8.	Obtenció de l'alo securinina, <b>123</b> .....	184
<b>IX.</b>	<b>APÈNDIX D'ESPECTRES</b> .....	<b>189</b>
<b>X.</b>	<b>ÍNDIX DE FÓRMULES</b> .....	<b>245</b>

## I. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS

---

## 1. L'ANEL·L DE CICLOHEXÀ EN LA NATURALESA

La naturalesa sintetitza una gran varietat de compostos que contenen en la seva estructura un anell de ciclohexà molt funcionalitzat amb un o més centres estereogènics i que presenten un ampli ventall d'activitats biològiques.

El cas més simple el trobem en aquells compostos que no contenen més àtoms de carboni que els de l'anell de ciclohexà. Dins d'aquesta família trobem els conuritols (Figura 1), que van ser aïllats per primera vegada per Kluber l'any 1908 de l'escorça de l'enfiladissa *Marsdenia condurango*.<sup>1</sup> Es tracta d'un conjunt de 5-ciclohexen-1,2,3,4-tetrols format per 10 formes estereoisomèriques (dues formes *meso* i quatre parelles d'enantiòmers) que s'han anomenat amb lletres de la A a la F. Relacionats estructuralment amb els conuritols trobem també els inositols i les conuramines, aquestes darreres intermedis de síntesi amb un elevat interès ja que permeten l'accés als aminoinositols. Tots ells presenten una activitat com a inhibidors de les D-glicosidases.<sup>2</sup>

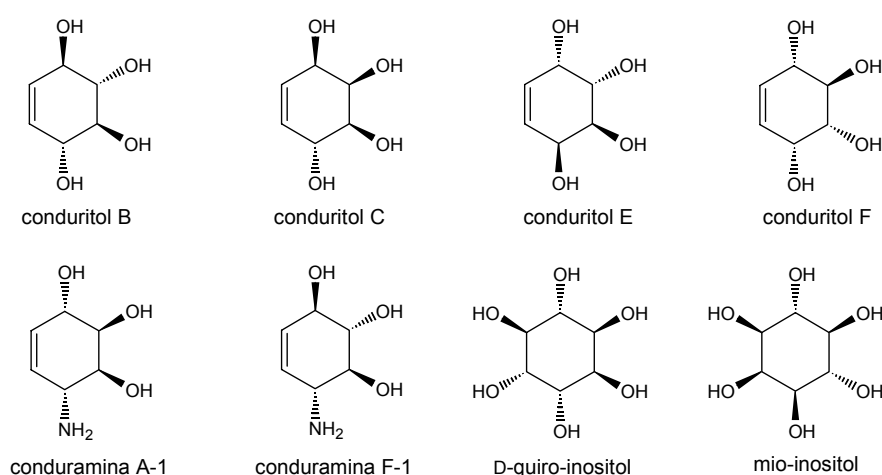


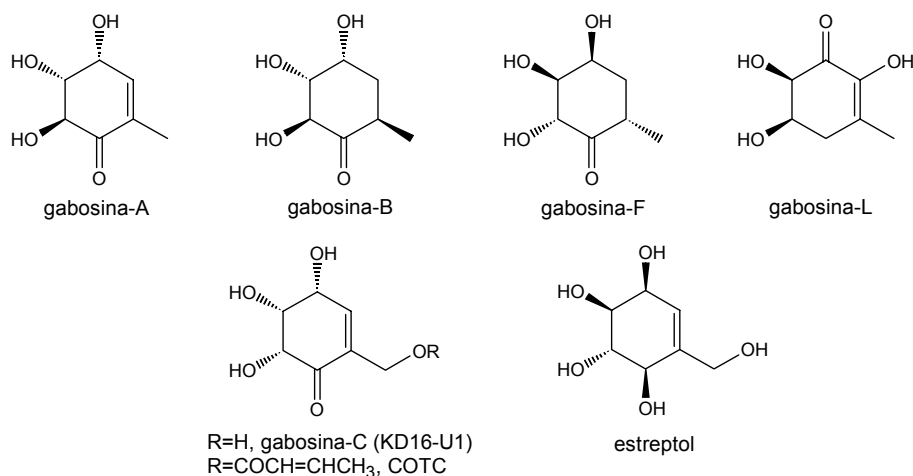
Figura 1: Exemples de conuritols, conuramines i inositols.

<sup>1</sup> Kluber, K. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1908**, 264, 620.

<sup>2</sup> (a) Legler, G.; Bause, E. *Carbohydr. Res.* **1973**, 28, 45. (b) Leger, G.; Lotz, W. *Physiol. Chem.* **1973**, 354, 243. (c) Umezawa, S. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1974**, 30, 111. (d) Atsumi, S.; Umezawa, K.; Linuma, H.; Nakamura, H.; Iitaka, Y. *J. Antibiot.* **1989**, 42, 49.

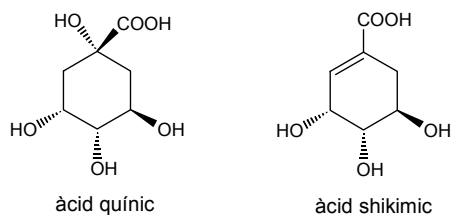


Les gabosines (Figura 2) són una família de carbosucres estructuralment molt relacionats entre si i que han estat aïllats de diverses soques de *Streptomyces*.<sup>3</sup> Presenten com a esquelet hidrocarbonat comú un anell de metilciclohexà i diversos àtoms d'oxigen com a substituents. La seva diversitat estructural ve donada per variacions en la substitució, el grau d'insaturació i/o la configuració relativa i absoluta dels centres estereogènics. Entre les activitats biològiques descrites per a les gabosines,<sup>3e</sup> així com per a d'altres productes naturals estretament relacionats, trobem un efecte regulador en el creixement de les plantes, propietats d'anclatge a l'ADN, activitat antibacteriana, inhibició de glicosidases i glioxilasa-I (i per tant una potencial acció anticancerosa selectiva en front a determinats tumors), activitat antiprotozoica, etc.



**Figura 2:** Exemples de gabosines i altres productes naturals relacionats.

L'àcid quínic i l'àcid shikímic (Figura 3) es troben molt extesos en el regne vegetal constituint intermedis clau en la denominada ruta de l'àcid shikímic<sup>4</sup> que origina una gran varietat de productes naturals aromàtics, entre els quals els aminoàcids tirosina i fenilalanina.



**Figura 3**

<sup>3</sup> (a) Tatsuta, K.; Tsuchiya, T.; Mikami, N.; Umezawa, S.; Umezawa, H.; Naganawa, H. *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 579 (primer aïllament de la gabosina-C que es va anomenar KD16-U1). (b) Bach, G.; Breiding-Mack, S.; Grabley, S.; Hammann, P.; Hütter, K.; Thiericke, R.; Uhr, H.; Wink, J.; Zeeck, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 241 (gabosines A-K). (c) Takeuchi, T.; Chimura, H.; Hamada, M.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 737 (COTC). (d) Metha, G.; Lakshminath, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3509 (gabosina B racèmica). (e) Tang, Y.-Q.; Maul, C.; Höfs, R.; Sattler, I.; Grabley, S.; Feng, X.-Z.; Zeeck, A.; Thiericke, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 149 (gabosines L, N i O). (f) Banwell, M. G.; Bray, A. M.; Wong, D. J. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1251 (gabosina A).

<sup>4</sup> Mann, J. *Secondary Metabolism*, Oxford University Press, Oxford **1987**.

Existeixen també un gran nombre de productes naturals que tenen en comú una unitat central de ciclohexenona mono- o diepoxidada, molts dels quals presenten activitat antibiòtica i antitumoral. Aquests compostos han estat aïllats de diversos organismes tals com bacteris, fongs, plantes superiors i mol·luscs. Alguns exemples d'aquestes ciclohexenones monoepoxidades (Figura 4) com la filostina,<sup>5a</sup> l'epoxidon,<sup>5b,5c</sup> l'epoformina<sup>5d,5e</sup> i el teobroxid,<sup>5f,5g</sup> presenten una estructura estretament relacionada amb la de les gabosines i diverses activitats biològiques com poden ser la fitotoxicitat, propietats antibiòtiques, antibacterianes i inhibidores de diversos enzims.

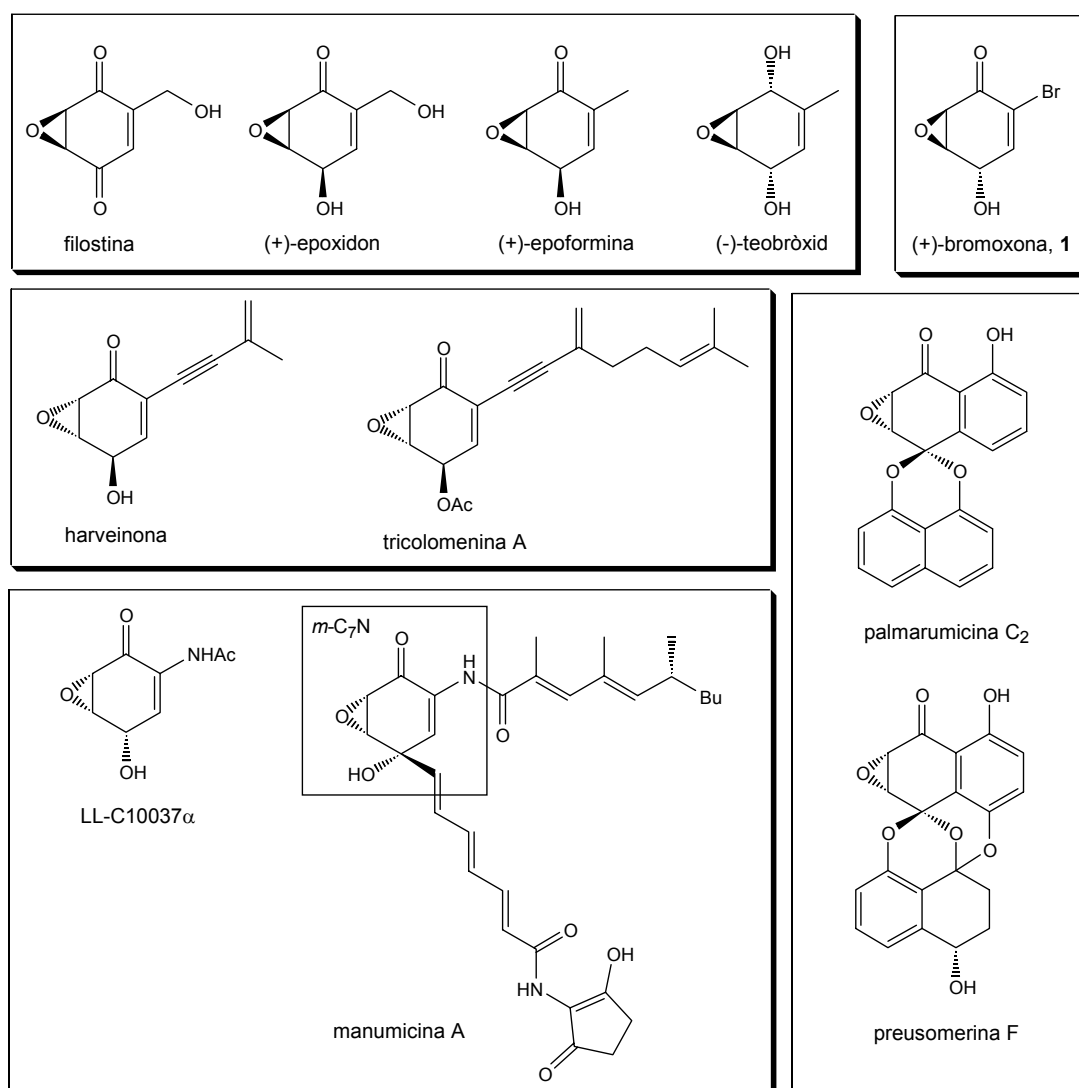


Figura 4: Exemples d'epoxiciclohexenones d'origen natural.

<sup>5</sup> (a) Sakamura, S.; Ito, J.; Sakai, R. *Agr. Biol. Chem.* **1970**, *34*, 153; *ibid.* **1971**, *35*, 105. (b) Close, A.; Mauli, R.; Sigg, H. *P. Helv. Chim. Acta* **1996**, *49*, 204. (c) Sakamura, S.; Niki, H.; Obata, Y.; Sakai, R.; Matsumoto, T. *Agr. Biol. Chem.* **1969**, *33*, 698. (d) Yamamoto, I.; Mizuta, E.; Henmi, T. Yamano, T.; Yamatodani, S. *J. Takeda Res. Lab.* **1973**, *32*, 532. (e) Scott, A. I.; Zamir, L.; Phillips, G. T.; Yalpani, M. *Bioorg. Chem.* **1973**, *2*, 124. (f) Nakamori, K.; Matsuura, H.; Yoshihara, T.; Ichihara, A.; Koda, Y. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 835. (g) Yoshihara, T.; Ohmori, F.; Nakamori, K.; Amanuma, M.; Tsutsumi, T.; Ichihara, A.; Matsuura, H. *J. Plant Growth Reg.* **2000**, *19*, 457.

D'altres, com la harveinona i la tricolomenina A, incorporen una cadena lateral acetilènica. La (-)-harveinona va ser aïllada per primera vegada el 1991 de la planta *Curvularia harveyi*<sup>6a</sup> i va mostrar propietats anticanceroses, mentre que el seu enantiòmer va ser aïllat dels fongs del te gris *Pestalotiopsis theae*<sup>6b</sup> i és una fitotoxina. La tricolomenina A va ser aïllada el 1995 del bolet *Tricholoma acerbum*<sup>6c</sup> i presenta activitat antimetabòlica.

Finalment, són també exemples representatius d'epoxiciclohexenones la bromoxona, **1**, l'antibiòtic LL-C10037 $\alpha$ , la manumicina A i les famílies de les palmarumícines i les preusomerines.

La bromoxona, **1**, i el seu acetat van ser aïllats l'any 1987 per Higa i col·laboradors<sup>7</sup> del cuc *Ptychodera* trobat a les profunditats marines de l'illa de Maui i presenta una notable activitat antitumoral, mentre que l'antibiòtic LL-C10037 $\alpha$  es va aïllar el 1984 d'espècies d'*Streptomyces*.<sup>8</sup>

L'estructura de la manumicina A, que va ser aïllada l'any 1963 per Prelog i col·laboradors,<sup>9</sup> no va ser elucidada fins el 1973 pel grup de Zeeck<sup>10</sup> i més recentment, l'any 1998, se n'ha revisat la configuració mitjançant la seva síntesi total.<sup>11</sup> Aquest metabòlit conté dues cadenes hidrocarbonades insaturades connectades a les posicions 2 i 4 d'un anell de ciclohexenona molt funcionalitzat. La subestructura cíclica comuna a tots els membres d'aquesta família rep el nom d'unitat *m*-C<sub>7</sub>N. La seva activitat com a inhibidor potent de la *ras*-farnesiltransferasa és deguda a aquesta unitat central d'epoxiciclohexenona i a la cadena lateral de la zona "est". Aquesta activitat fa que aquests compostos tinguin una possible aplicació en la quimioteràpia contra el càncer.

De diverses soques de fongs de l'espècie *Coniothyrium* s'han aïllat, des de 1994,<sup>12</sup> els espiroacetals coneguts com la família de les palmarumícines, que presenten fonamentalment activitat herbicida. El 1990, Glör i col·laboradors<sup>13</sup> van identificar els metabòlits preusomerines que també són inhibidors de la *ras*-farnesiltransferasa.

Com a exemples representatius de productes naturals amb estructura de diepoxiciclohexenona trobem l'aranorosina i la diepoxina  $\alpha$  (Figura 5).

---

<sup>6</sup> (a) Kawazu, K.; Kobayashi, A.; Oe, K. **Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1991) JP 03,041,075 [91,041,075]**; *Chem. Abstr.* **1991**, 115, 181517k. (b) Nagata, T.; Ando, Y.; Hirrota, A. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1992**, 56, 810. (c) Garlaschelli, L.; Magistrali, E.; Vidari, G.; Zuffardi, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5633.

<sup>7</sup> Higa, T.; Okuda, R. K.; Severns, R. M.; Scheuer, P. J.; He, C.-H.; Changfu, X.; Clardy, J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 1063.

<sup>8</sup> Lee, M.; Fantini, A. A.; Morton, G. O.; James, J. C.; Borders, D. B.; Testa, R. T. *J. Antibiot.* **1984**, 37, 1149.

<sup>9</sup> Bunzetti, F.; Gaumann, E.; Hütler, R.; Sèller-Schierlein, W.; Neipp, L.; Prelog, V.; Zähler, H. *Pharm. Acta Helv.* **1963**, 38, 871.

<sup>10</sup> Schröder, K.; Zeeck, A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4495.

<sup>11</sup> Alcaraz, L.; Macdonald, G.; Ragot, J. P.; Lewis, N.; Taylor, R. J. K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3526.

<sup>12</sup> (a) Krohn, K.; Michel, A.; Florke, U.; Aust, H.-J.; Dräger, S.; Schulz, B. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 1099. (b) Singh, S. B.; Zink, D. L.; Liesch, J. M.; Ball, R. G.; Götz, M. A.; Bolessa, E. A.; Giacobbe, R. A.; Silverman, K. C.; Bills, G. F.; Pelaez, F.; Cascales, C.; Gibbs, J. B.; Lingham, R. B. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6296. (c) Krohn, K.; Beckmann, K.; Flörke, U.; Aust, H.-J.; Dräger, S.; Schulz, B.; Busemann, S.; Bringmann, G. *Tetrahedron* **1997**, 53, 3101.

<sup>13</sup> (a) Weber, H. A.; Bänziger, N. C.; Glör, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6718. (b) Weber, H. A.; Glör, J. B. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4355.

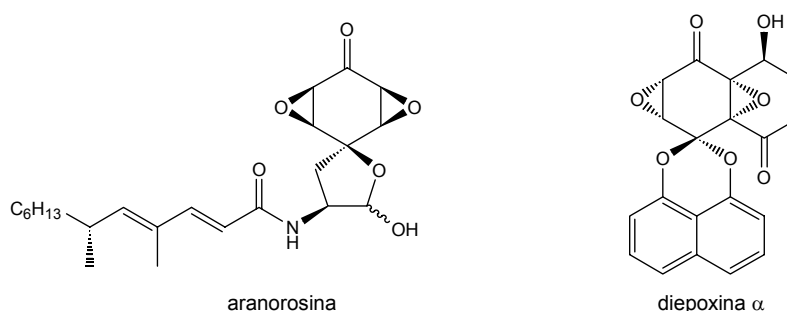


Figura 5

L'aranorosina, que es va aïllar el 1988 a partir de diverses soques del gènere *Pseudoarachniotus roseus*,<sup>14</sup> presenta activitat antitumoral i la diepoxina  $\alpha$ <sup>15</sup> posseeix el mateix esquelet hidrocarbonat que la família de les palmarumicines i activitats biològiques similars.

Altres productes naturals bioactius i que contenen un anell de ciclohexà molt funcionalitzat són l'immunosupressor FR65814<sup>16</sup> i la fumagilina,<sup>17</sup> un potent anticancerígen, presentant ambdós un sistema d'espiroepòxid (Figura 6).

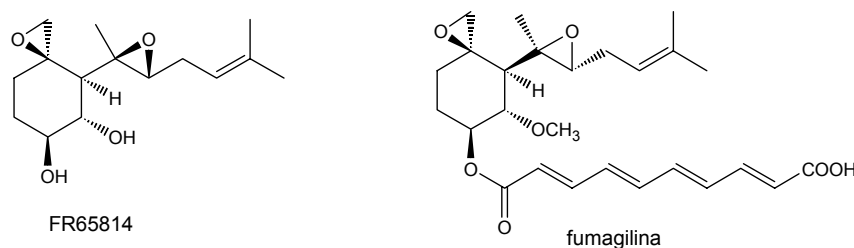


Figura 6

L'any 1984, al dur a terme un estudi exhaustiu dels principis actius del fruit de la planta *Forsythia suspensa*, àmpliament utilitzat en la medicina oriental com a antiinflamatori, diurètic i antibacterià, Endo i Hikino<sup>18</sup> van aïllar, entre d'altres, un nou producte natural amb estructura de benzofuranona al que van denominar rengiolona, **2** (Figura 7). Cal mencionar que també, de forma gairebé simultània, un grup d'investigadors italians<sup>19</sup> van extreure el mateix metabòlit de la planta *Halleria lucida* i li van donar el nom d'haleridona, de manera que en la bibliografia posterior aquest compost apareix amb les dues

<sup>14</sup> (a) Fehlh Haber, H. W.; Kogler, H.; Mukhopadhyay, T.; Vijayakumar, E. K. S.; Ganguli, B. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8242. (b) Roy, T.; Mukhopadhyay, T.; Reddy, G. C. S.; Desikan, K. R.; Rupp, R. H.; Ganguli, B. N. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1780. (c) Fehlh Haber, H. W.; Kogler, H.; Mukhopadhyay, T.; Vijayakumar, E. K. S.; Roy, K.; Rupp, R. H.; Ganguli, B. N. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1785.

<sup>15</sup> Ragot, J. P.; Alcaraz, M.-L.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4921.

<sup>16</sup> Amano, S.; Ogawa, N.; Ohtsuka, M.; Ogawa, S.; Chida, N. *Chem. Commun.* **1998**, 1263.

<sup>17</sup> Taber, D. F.; Christos, T. E.; Rheingold, A. L.; Guzei, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5589.

<sup>18</sup> Endo, K.; Hikino, H. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2011.

<sup>19</sup> Messana, I.; Sperandei, M.; Multari, G.; Galeffi, C.; Martini-Bettolo, G. B. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2617.

denominacions indistintament. Posteriorment, tres patents japoneses han reivindicat propietats anticanceroses per a aquest compost.<sup>20</sup>

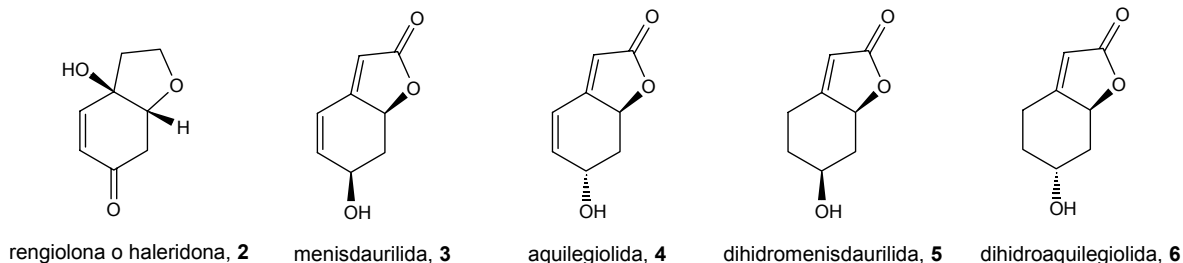


Figura 7

Uns altres compostos amb una estructura similar a la de la rengiolona són la menisdaurilida, **3**, i l'aquilegiolida, **4**, diastereomèrics entre si i amb esquelet de benzofuranona. La menisdaurilida ha estat aïllada, entre d'altres, de les plantes *Menispermum dauricum*<sup>21a</sup> i *Phyllanthus anisobus*,<sup>21b</sup> aquesta darrera emprada a l'oest de l'Equador com a verí per a peixos, mentre que l'aquilegiolida va ser aïllada per primera vegada el 1984 de la ranunculàcea *Aquilegia atrata*<sup>22</sup> i posteriorment de *Phyllanthus anisobus*.<sup>21b</sup> La dihidromenisdaurilida, **5**, i la dihidroaquilegiolida, **6**, han estat també aïllats conjuntament amb els compostos anteriors del rizoma de *Sinomenium acutum*,<sup>23</sup> planta medicinal utilitzada a la Xina i al Japó.

Per finalitzar aquest breu repàs de productes naturals quirals que contenen en la seva estructura un anell de ciclohexà, mencionarem alguns exemples d'alcaloides. Certes espècies del gènere *Securinega* i *Phyllanthus* s'han utilitzat des de fa molts anys com a plantes medicinals. Els principals efectes terapèutics que han estat documentats fins a la actualitat són la seva activitat com a diurètics<sup>24a</sup> i antipirètics<sup>24b</sup> i la seva utilització en el tractament d'erupcions cutànies<sup>24c</sup> i disfuncions hepàtiques.<sup>24d</sup> Les substàncies responsables d'aquests efectes són un conjunt de més de vint compostos denominats alcaloides de *Securinega* (Figura 8).<sup>25</sup> La securinina, **7**, el més abundant i representatiu d'aquests

<sup>20</sup> (a) Nishino, C.; Kobayashi, K. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01,290,627 [89,290,627]*; *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 191943y. (b) Nishino, C.; Kobayashi, K. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01,290,666 [89,290,666]*; *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 235165c. (c) Nagakura, A.; Sato, M.; Kikuchi, M.; Nakatsu, T. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 02,200,631 [90,200,631]*; *Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 30162u.

<sup>21</sup> (a) Takahashi, K.; Matsuzawa, S.; Takani, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 1677. (b) Bachmann, T. L.; Ghia, F.; Torssell, K. B. G. *Phytochemistry* **1993**, *33*, 189.

<sup>22</sup> Guerriero, A.; Pietra, F. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2394.

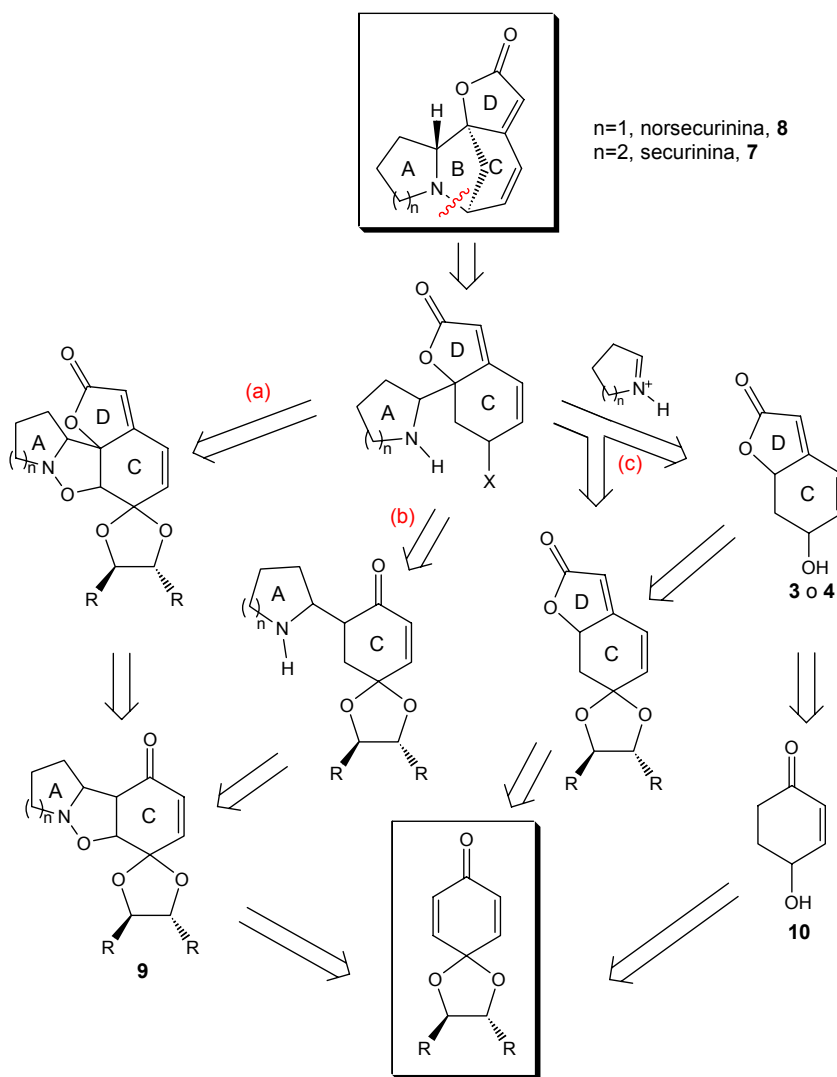
<sup>23</sup> Otsuka, H.; Ito, A.; Fujioka, N.; Kawamata, K. I.; Kasai, R.; Yamasaki, K.; Satoh, T. *Phytochemistry* **1993**, *33*, 389.

<sup>24</sup> (a) van der Woerd, L. A. *Geneesk. Tijdschr. Ned.-Indie* **1941**, *81*, 1963; *Chem. Abstr.* **1942**, *36*, 1609. (b) Serra, R. M. *An. Univ. Santo Domingo* **1944**, *8*, 295; *Chem. Abstr.* **1942**, *41*, 1812g. (c) Chopra, R. N. *Glossary of Indian Medicinal Plants* **1956**, 191. (d) Nadkarni, A. K. *Indian Materia Medica*, Popular Prakashan, Pvt. Ltd., Bombay **1976**, vol. 1, p 948.

<sup>25</sup> Snieckus, V. *The alkaloids*, Manske, R. H. F. Ed., Academic Press, New York **1973**, vol. 14, p 425.



l'Esquema 1 es presenta un dels arbres retrosintètics dissenyats que es basa en l'ús de monoacetals de *p*-benzoquinona com a materials de partida.



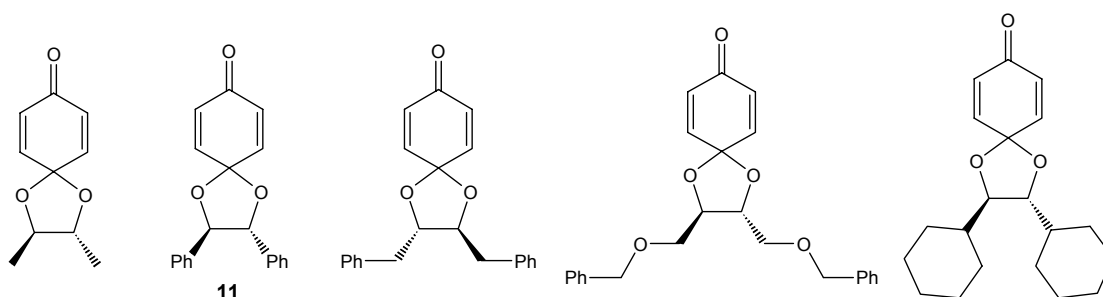
**Esquema 1:** Anàlisi retrosintètica proposada per als alcaloides de *Securinega*.

L'anàlisi comença amb l'obertura de l'anell B mitjançant la desconnexió de l'enllaç indicat. En la ruta (a) es proposa com a precursor un compost isoxazolidínic que ja conté l'anell de butenolida i on el grup X podria derivar d'un acetal. La  $\gamma$ -lactona es podria generar a partir de la ciclohexenona **9**, que a la vegada podria obtenir-se per reacció entre una nitrona cíclica de 5 o de 6 baules i un monoacetal de *p*-benzoquinona. En la ruta (b) s'ha invertit l'ordre amb el que es generaria l'anell de butenolida i es reduiria la isoxazolidina **9**. En la ruta (c) es podria aprofitar la relació estructural entre aquest tipus d'alcaloides i la menisdaurilida, **3**, i l'aquilegiolida, **4**. Tant **3** com **4** podrien derivar d'una benzofuranona protegida en forma d'acetal o bé de la ciclohexenona **10**. Aquests últims compostos es podrien preparar, de la mateixa manera que **9**, a partir d'un monoacetal de *p*-benzoquinona.

Cal mencionar en aquest punt que la 4-hidroxi-2-ciclohexen-1-ona, **10**, ja ha estat emprada com a material de partida en la síntesi de diversos productes biològics i farmacològicament actius.<sup>29</sup>

En totes les rutes proposades es pretenia abordar la síntesi tant dels productes finals com dels intermedis en forma enantiopura. Aquest fet, juntament amb l'interès general per desenvolupar nous sintons quirals amb estructura ciclohexànica, va conduir a la preparació d'una sèrie de monoacetals enantiopurs de *p*-benzoquinona, derivats de diols quirals amb simetria  $C_2$ . Aquests alcohols ja han estat emprats satisfactòriament com a auxiliars quirals en un gran nombre de síntesis asimètriques. La seva simetria fa que siguin més selectius respecte als que no ho són, donat que es redueix el nombre d'estats de transició competitiu possibles.<sup>30</sup>

Així, doncs, en treballs anteriors duts a terme en el nostre grup de recerca<sup>31</sup> s'ha posat a punt la síntesi de diversos monoacetals de *p*-benzoquinona derivats de diols enantiopurs amb simetria  $C_2$ , alguns dels quals es representen en la Figura 9.



**Figura 9:** Exemples de monoacetals de *p*-benzoquinona enantiopurs sintetitzats en el nostre grup.

Algun d'aquests monoacetals, com és el cas d'**11**, es pot obtenir fàcilment en escala multigram, i és per això que es va procedir a estudiar la seva reactivitat com a dienòfil en les reaccions de Diels-Alder,<sup>32</sup> com a electròfil en addicions conjugades de derivats de sofre i com a dipolaròfil davant de nitrones en estudis directament relacionats amb la síntesi d'alcaloides de *Securinega* exposada anteriorment.<sup>28e,28j,28l,31c,33</sup> Considerant també l'elevada funcionalització d'**11**, s'ha dut a terme un estudi de la seva reactivitat assajant diverses transformacions com poden ser oxidacions, reduccions, halogenacions i formació d'enllaços carboni-carboni. Això ha permès obtenir tota una gamma de sintons ciclohexànics,<sup>34</sup> en la majoria dels casos diferenciant un dels parells de grups funcionals equivalents de la *p*-benzoquinona (Esquema 2).

<sup>29</sup> (a) Danishefsky, S. J.; Simoneau, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2599. (b) Jones, A. B.; Yamaguchi, M.; Patten, A.; Danishefsky, S. J.; Ragan, J. A.; Smith, D. B.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 17.

<sup>30</sup> Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.

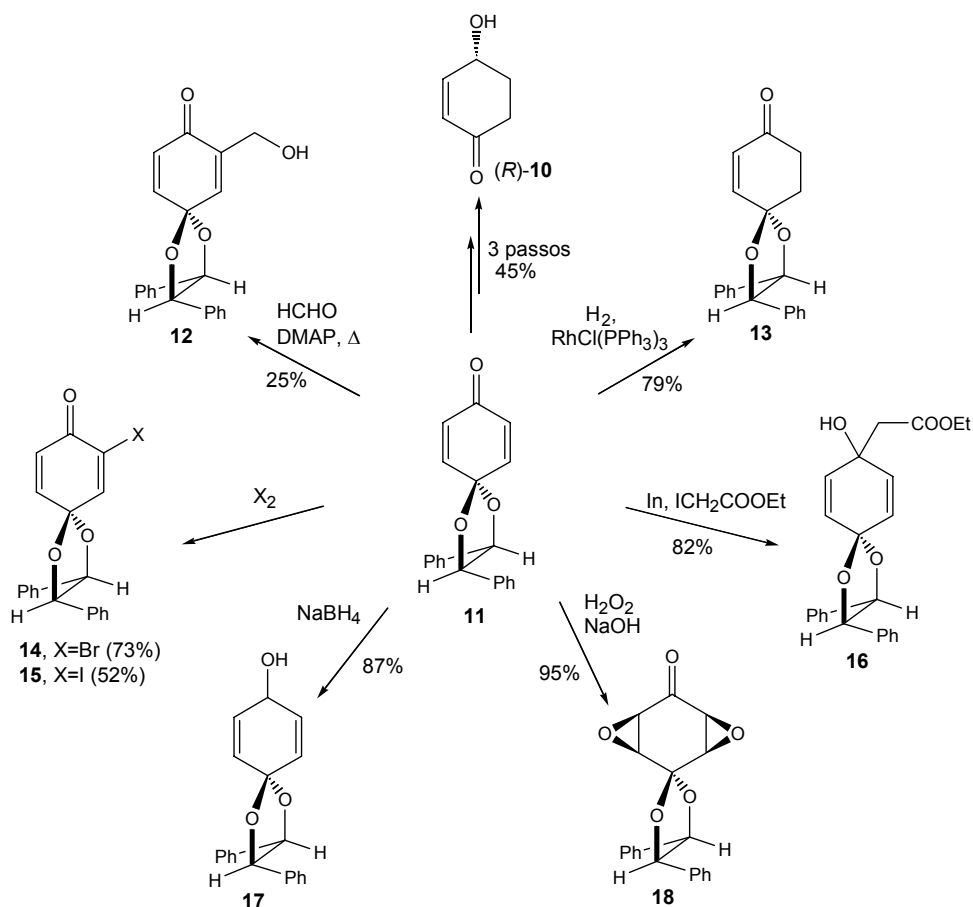
<sup>31</sup> (a) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3895. (b) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Medrano, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7907. (c) Medrano, J. *Tesi Doctoral*, UAB, **1998**.

<sup>32</sup> (a) Rodríguez, S. *Tesi Doctoral*, UAB, **2000**. (b) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3603.

<sup>33</sup> de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Medrano, J. *An. Quím. Int. Ed.* **1997**, *93*, 81.

<sup>34</sup> (a) Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3077. (b) Busqué, F.; Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2021.



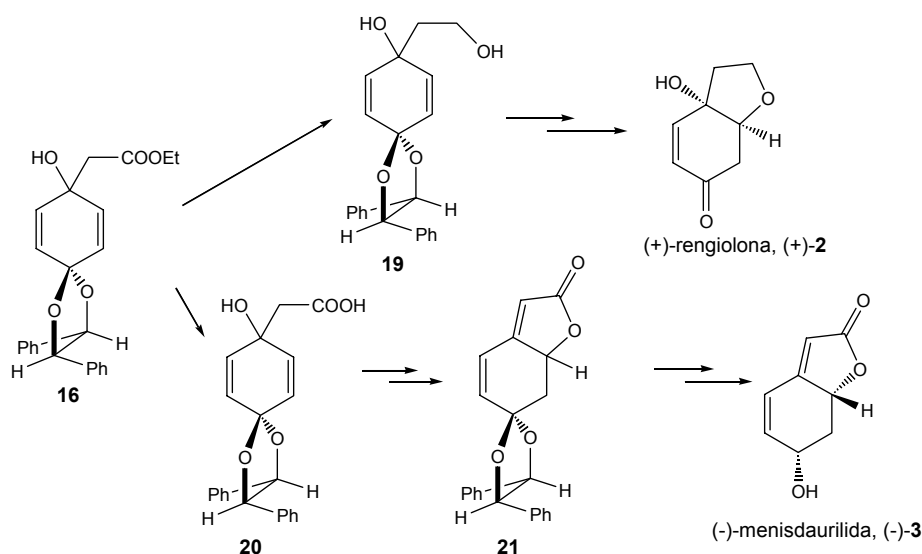


**Esquema 2:** Exemples de sintons ciclohexànics preparats en el nostre grup de recerca.<sup>34,35</sup>

Amb aquests intermedis s'ha pogut assolir la síntesi de l'(*R*)- i (*S*)-4-hidroxi-2-ciclohexen-1-ona, **10**,<sup>35</sup> així com dels metabòlits (+)-rengiolona, (+)-**2**, i (+)- i (-)-menisdaurilida, (+)- i (-)-**3**.<sup>34b,36</sup> La ruta sintètica seguida per a la preparació d'aquests darrers compostos es troba resumida en l'Esquema 3. En el cas de la rengiolona, **2**, en el moment d'iniciar-se aquesta Tesi Doctoral, quedava per determinar-ne la configuració absoluta, ja que fins al moment sempre havia estat aïllada de la naturalesa en forma racèmica.

<sup>35</sup> de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; García-García, E.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4473.

<sup>36</sup> Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 455.

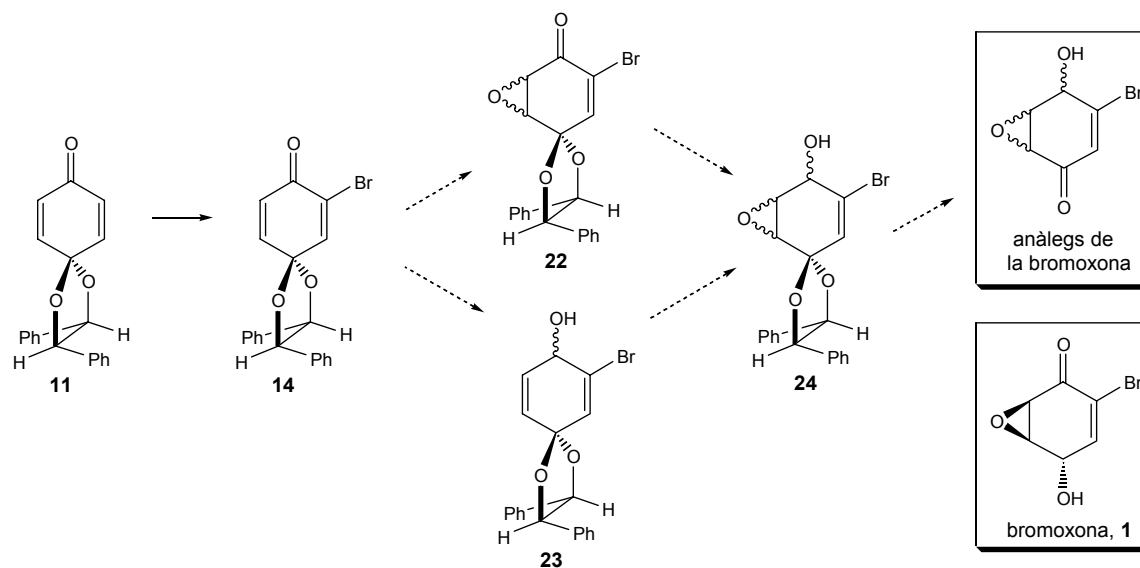


Esquema 3: Síntesi de la (+)-rengiolona i la (+)- i (-)-menisdaurilida. <sup>34b,36</sup>

### 3. OBJECTIUS

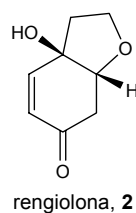
Tenint en compte els precedents exposats i els treballs previs realitzats en el nostre grup de recerca i considerant les interessants activitats biològiques que presenten molts compostos amb estructura ciclohexànica, en la present Tesi Doctoral ens vàrem plantejar de continuar explorant les possibilitats que el monoacetal **11** podia oferir com a quiró per accedir a aquest tipus de compostos. Concretament, els objectius de la present Tesi Doctoral foren els següents:

1. *Sintetitzar anàlegs de la bromoxona, 1, amb l'interès adicional d'obtenir quirons ciclohexànics amb una única funció epòxid i d'avaluar l'activitat antitumoral d'aquests anàlegs.* Disposant ja del derivat monobromat **14** en els nostres laboratoris, l'epoxidació del doble enllaç menys substituït, la reducció del grup carbonil, en aquest ordre o en l'invers, i finalment la desprotecció de la funció acetal, ens haurien de permetre arribar a una sèrie d'anàlegs de la bromoxona en els que l'àtom de brom no estaria en posició  $\alpha$ - sinó  $\beta$ -carbonílica.

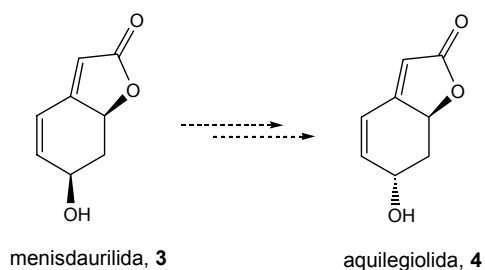


**Esquema 4:** Transformacions sintètiques dissenyades per a l'obtenció d'anàlegs de la bromoxona.

2. *Determinar la configuració absoluta de la (+)-rengiolona mitjançant la difracció de raigs X d'algun dels intermedis de la seva síntesi.*

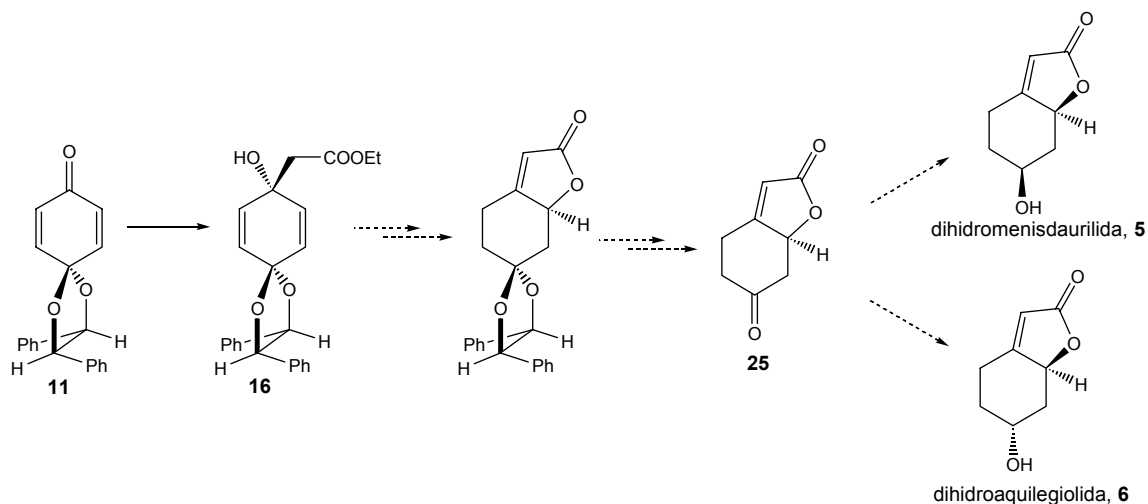


3. *Sintetitzar els productes naturals aquilegiolida, 4, dihidromenisdaurilida, 5, i dihidroaquilegiolida, 6.* La síntesi de l'aquilegiolida es preveia realitzar-la mitjançant una inversió de configuració de l'alcohol de la menisdaurilida (Esquema 5).



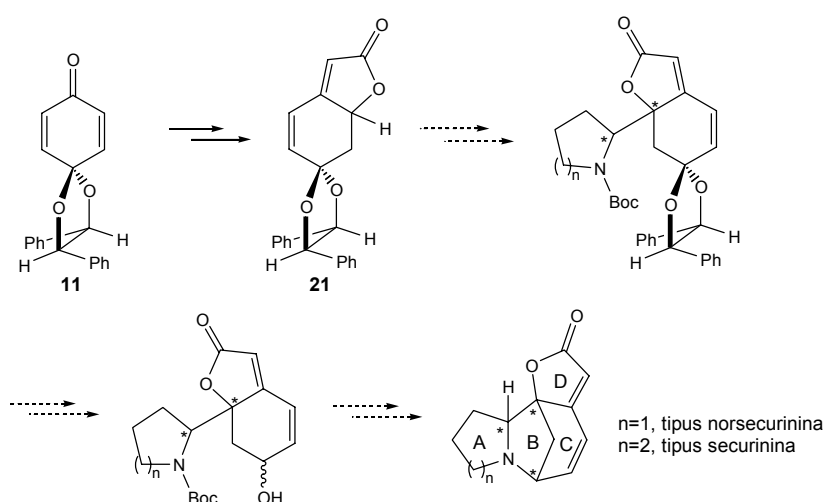
**Esquema 5**

Pel que fa a la síntesi de **5** i **6**, es va pensar en una ruta anàloga a la que s'havia utilitzat amb èxit per a la síntesi de la menisdaurilida i en la qual es passaria pel compost **25**, que podria tractar-se d'un intermediari comú a partir del qual poder accedir als dos productes objectiu (Esquema 6).



**Esquema 6:** Esquema sintètic dissenyat per a l'obtenció de la dihidromenisdaurilida, **5**, i la dihidroaquilegiolida, **6**.

4. *Abordar la síntesi d'alcaloides de *Securinega* partint de **21**, intermedi de l'aproximació a la menisdaurilida, d'acord amb la retrosíntesi plantejada en la ruta (c) de l'Esquema 1. La seqüència sintètica prevista es mostra en l'Esquema 7.*



**Esquema 7:** Esquema sintètic dissenyat per a l'obtenció d'alcaloides de *Securinega*.

Els diferents objectius sintètics plantejats per a la present Tesi Doctoral presenten com a denominador comú l'ús d'un mateix substrat inicial, el monoacetal **11**, que ja conté un anell de ciclohexà funcionalitzat, com a via d'accés a diferents productes naturals, o anàlegs dels mateixos, amb una creixent complexitat estructural i presentant tots ells un anell ciclohexànic en el seu esquelet. Així, començarem per un únic anell ciclohexànic en el cas dels anàlegs de la bromoxona, incorporarem un segon anell per obtenir l'estructura de benzofuranona en el cas de la rengiolona, **2**, l'aquilegiolida, **4**, la dihidromenisdaurilida, **5**, i la dihidroaquilegiolida, **6**, i finalment acabarem incorporant encara dos anells més per tal d'aconseguir l'estructura tetracíclica dels alcaloides de *Securinega*.

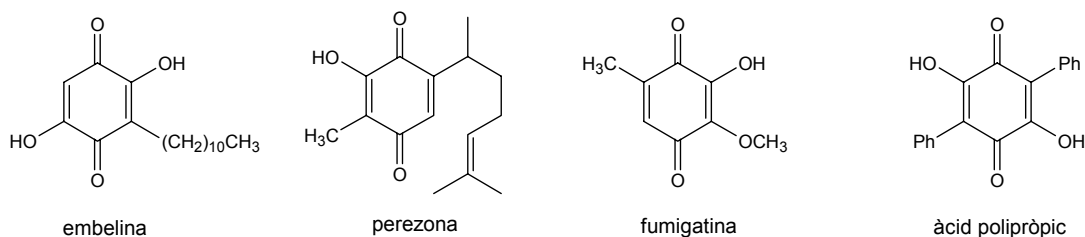
## II. OBTENCIÓ DE MONOACETALS DE *p*-BENZOQUINONA

## 1. INTRODUCCIÓ

Les quinones i els seus derivats constitueixen una ampla família de compostos dins dels productes naturals, jugant un important paper en les reaccions redox bioorgàniques.<sup>37</sup> És per aquest motiu que han estat considerades interessants objectius en la síntesi orgànica.<sup>38</sup>

Quinona és la denominació genèrica que es dona als compostos que inclouen en la seva estructura un carbocicle de sis baules que conté dos dobles enllaços i dos grups carbonil. Per tant, existeixen dos tipus de quinones, *orto* i *para*, tant en la sèrie del benzè, com en la del naftalè o en la d'altres hidrocarburs aromàtics superiors. El primer membre i el més comú de la família, la *p*-benzoquinona, que inicialment es va denominar "quinolí", va ser descobert fa més de 150 anys en el laboratori del químic alemany Justus von Liebig com a producte de deshidratació, descarboxilació i oxidació de l'àcid quínic (veure Figura 3) amb diòxid de manganès i àcid sulfúric.<sup>37a</sup> D'aquest fet deriva el nom genèric de quinona. L'àcid quínic és un producte secundari en l'extracció de la quinina i es troba també en la llavor del cafè.

L'estructura de les benzoquinones s'identifica fàcilment en una gran quantitat de productes naturals. Per exemple, diverses metilquinones amb propietats antibiòtiques s'aïllen d'alguns aràcnids de l'Amèrica del Sud, quinones amb estructures més complexes i que presenten propietats antihelmíntiques, com la rapapona i l'embelina (Figura 10), es troben en certes plantes i altres quinones, com per exemple la perezona, l'oxiperezona i la perezinona, són pigments. Fins i tot la mateixa *p*-benzoquinona ha estat aïllada de dues espècies d'insectes. Un grup de substàncies en què la presència de la subunitat de benzoquinona està molt estesa són els pigments de fongs, que constitueixen un grup bioquímic ben diferenciat. La fumigatina, l'espinosina, la fencina, l'àcid polipròpic (amb propietats antitumorals), l'atromentina i la leucomelona són una petita mostra de la gran quantitat d'aquestes substàncies.



**Figura 10:** Alguns productes naturals que contenen la subestructura de *p*-benzoquinona.

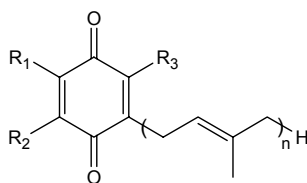
Malgrat que les quinones deriven d'hidrocarburs aromàtics i que s'obtenen fàcilment a partir de difenols (hidroquinones), no tenen caràcter aromàtic sinó que s'assemblen a les cetones  $\alpha,\beta$ -insaturades, participant sense dificultat en reaccions d'addició. En certa manera, les quinones són més

<sup>37</sup> (a) Fieser, L. F.; Fieser, M. *Química Orgànica Superior*, Ediciones Grijalbo, **1996**. (d) Lehninger, A. L. *Principios de Bioquímica*, Ediciones Omega, **2001**. (e) Stryer, L. *Bioquímica*, Ediciones Reverté, **1995**.

<sup>38</sup> Swenton, J. S. *The Chemistry of Quinonoid Compounds*; Patai, S.; Rappoport, Z. Eds.; Wiley: Chichester, **1988**, 2, 899.

reactives que els seus anàlegs acíclics i poden reaccionar amb reductors molt suaus, fins i tot en solució diluïda, transformant-se quantitativament en les hidroquinones corresponents. En solució aquosa aquesta reducció és molt ràpida i reversible, de manera que les quinones es regeneren fàcilment per oxidació. Els substituents electroatracients augmenten el potencial de reducció de la benzoquinona, mentre que els electrodonadors el disminueixen.

Donat que posseeixen uns potencials d'oxidació-reducció adequats, les quinones desenvolupen un important paper en els dos processos fonamentals per a la vida: la respiració i la fotosíntesi. Així, existeixen derivats de quinones en els cloroplasts i les mitocondries de pràcticament totes les cèl·lules. Les més exteses són les ubiquinones (també anomenades coenzims Q, CoQ), les plastoquinones i les vitamines K (Figura 11).

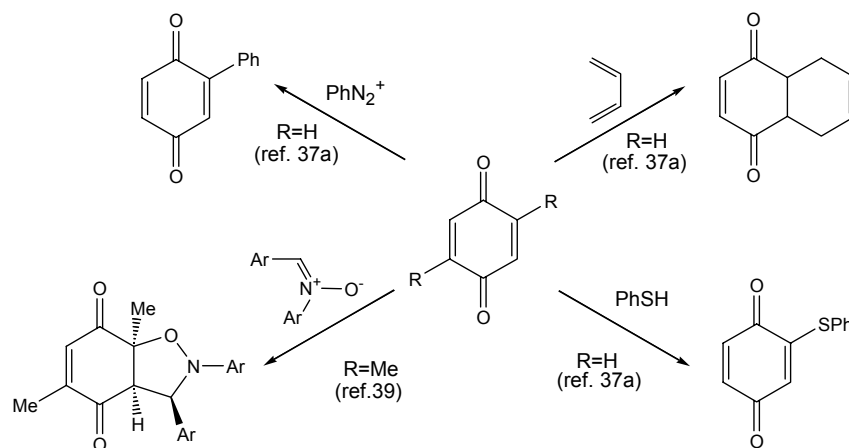


	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	n
Ubiquinones	MeO	MeO	Me	6-10
Plastoquinones	Me	Me	H	6-10
Vitamines K	Fenil		Me	4-9

**Figura 11:** Transportadors electrònics en la respiració i la fotosíntesi.

Les *p*-benzoquinones poden participar en un gran nombre de reaccions de naturalesa diversa gràcies a la seva estructura, podent-se comportar com a cetona, com a olefina, com a cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada i fins i tot com a compost aromàtic (Esquema 8). Així, poden reaccionar com a compostos aromàtics, per exemple, arilant-se amb clorur de benzendiazoni. També poden reaccionar com a cetona amb compostos de Grignard, encara que el valor preparatiu d'aquesta addició és limitat ja que s'acostumen a obtenir mesclades d'addició 1,2 i 1,4. Molt més freqüent, però no per això exempt de problemes sintètics, és el seu comportament com a olefina, podent actuar com a dienòfil en cicloaddicions de Diels-Alder o com a dipolaròfil en cicloaddicions 1,3-dipolars,<sup>39</sup> i admetent també la hidrogenació catalítica. També existeixen nombrosos exemples d'addicions 1,4 amb una gran varietat de reactius nucleòfils com per exemple amines, àcid cianhídric, esters cianoacètics, esters acetilacètics, compostos organometàl·lics, àcids benzensulfònics o mercaptans, actuant en aquests casos com a cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada. Els mercaptans reaccionen amb les quinones per reacció d'addició i posterior equilibri d'oxidació-reducció per donar quinones tiosubstituïdes, essent possible de reaccionar totes les posicions lliures de l'anell quinonoide.

<sup>39</sup> Shiraishi, S.; Inoue, Y.; Imamura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2388.



Esquema 8: Exemples de reactivitat de les *p*-benzoquinones.<sup>37a,39</sup>

El baix cost de la *p*-benzoquinona, la seva alta reactivitat i el fet de tenir els sis àtoms de carboni funcionalitzats fan d'aquesta molècula un material molt versàtil per a la síntesi orgànica. No obstant, presenta l'inconvenient de ser una molècula plana, de gran simetria i amb dos parells de grups funcionals equivalents. És precisament aquesta simetria la que fa que totes les reaccions puguin tenir lloc en més d'un punt de la molècula. Aquest fet, que en algunes circumstàncies pot ser avantatjós, en la majoria dels casos és un seriós inconvenient al obtenir-se mesclades de reacció en les que hi són presents productes de mono- i direacció. Per tant, és necessari controlar rigorosament les condicions experimentals de les reaccions, essent l'estequiometria dels reactius un dels factors més importants. Per altra banda, però, si s'aconsegueix la monoreacció, el producte obtingut té un elevat interès sintètic degut al seu alt grau de funcionalització. En conseqüència, és important disposar d'un ampli ventall de transformacions que permetin protegir i posteriorment recuperar de forma senzilla un dels grups funcionals mantenint els altres inalterats. Per aquest motiu, en estudis previs realitzats en el nostre grup de recerca, es va abordar la diferenciació d'un o d'ambdós grups funcionals i la introducció de quiralitat a la molècula.

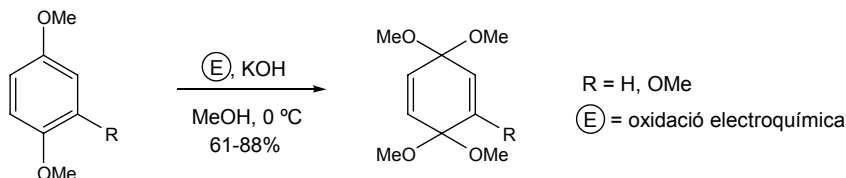
Els primers sistemes de protecció dels dos grups carbonil de les quinones utilitzats van ser els bisèters d'hidroquinona, podent-se regenerar la quinona per oxidació.<sup>40</sup> Un altre tipus de protecció més freqüent ha estat la formació de bisacetals. L'any 1963, Belleau i Weinberg<sup>41</sup> van publicar la primera síntesi de bisacetals de quinona, fins aleshores inaccessibles per mètodes clàssics, mitjançant una oxidació electroquímica en el si de metanol utilitzant un elèctrode de platí sota corrent constant (Esquema 9). Des d'aleshores, l'oxidació anòdica s'ha aplicat a una ampla varietat de substrats com ara fenols, naftil èters, alcoxifenols sililats, bifenils, amides aromàtiques, etc.<sup>42</sup>

<sup>40</sup> Henton, D. R.; Anderson, K.; Manning, M. J.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3422.

<sup>41</sup> (a) Belleau, B.; Weinberg, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2525. (b) Weinberg, N. L.; Belleau, B. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 279. (c) Weinberg, N. L.; Marr, D. H.; Wu, C. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1499.

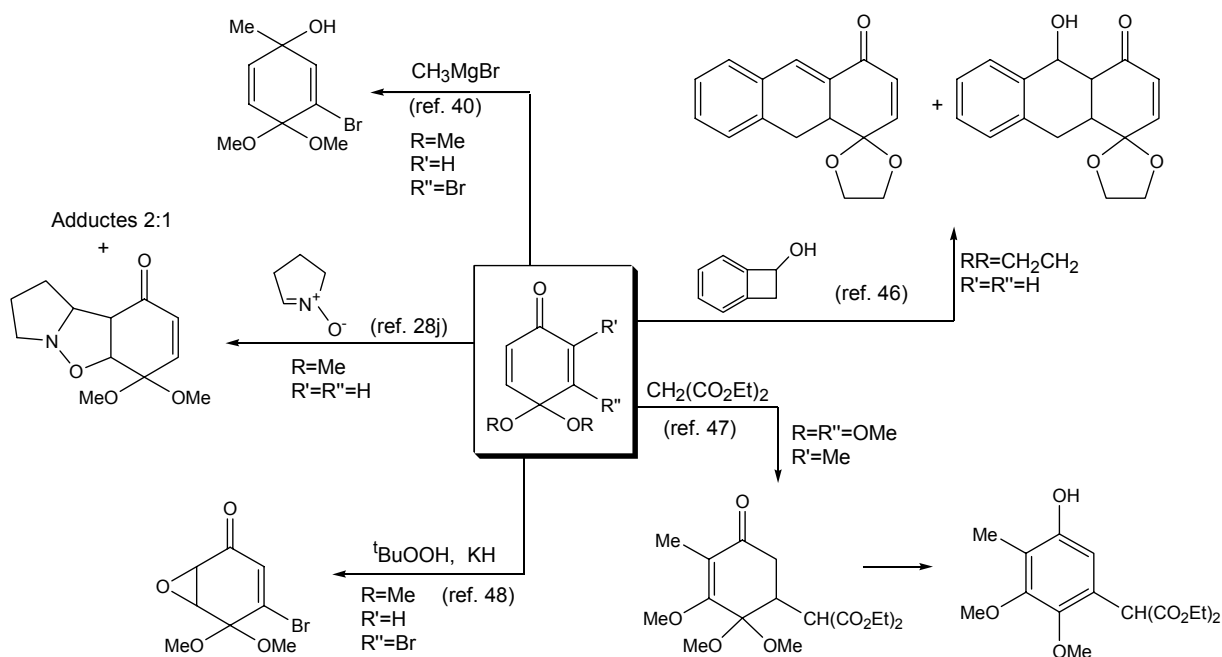
<sup>42</sup> Per una excel·lent revisió sobre espiroacetaltitzacions i espirolactonitzacions oxidatives d'arens veure: Rodríguez, S.; Wipf, P. *Synthesis* **2004**, 2767.





**Esquema 9:** Primera síntesi de bisacetals de *p*-benzoquinones.

En els darrers anys, s'ha anat desenvolupant un notable interès en els derivats de quinona monoprotegits, ja que aquests augmenten la versatilitat sintètica. Des de mitjans del segle passat es coneixen mètodes de protecció d'un dels grups carbonil de les quinones en forma de dihalur,<sup>43</sup> diacetat geminal<sup>44</sup> o de cianohidrina.<sup>45</sup> Aquests mètodes permeten tenir un grup carbonil de la quinona en forma lliure, però són reaccions de baix rendiment i de caràcter poc general. La protecció en forma de monoacetal ha estat la més usada en els darrers anys gràcies als bons rendiments i a la simplicitat dels mètodes d'obtenció.



**Esquema 10:** Utilització de monoacetals de *p*-benzoquinona en síntesi.<sup>28j, 40,46,47,48</sup>

<sup>43</sup> (a) Thomson, R. H. *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 371. (b) Kumamoto, S.; Kato, T. *Kôgyô Kagaku Zasshi* **1957**, *60*, 1325; *Chem. Abstr.* **1959**, *53*, 16997d. (c) Taub, D. *Chem. Ind. (London)* **1962**, 558. (d) Burdon, J.; Parsons, I. W. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2401.

<sup>44</sup> Wessely, F.; Sonivel, F. *Monatsh. Chem.* **1950**, *81*, 1055.

<sup>45</sup> (a) Evans, D. A.; Truesdale, L. K.; Carrol, G. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 55. (b) Evans, D. A.; Hoffman, J. M.; Truesdale, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5822. (c) Evans, D. A.; Wong, R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 350.

<sup>46</sup> Carreño, M. C.; Fariña, F.; García-Ruano, J. L.; Puebla, L. *J. Chem. Res. (S)* **1984**, 288; (*M*) 2623. (b) Carreño, M. C.; Fariña, F.; Galán, A.; García-Ruano, J. L. *J. Chem. Res. (S)* **1979**, 297; (*M*) 3437.

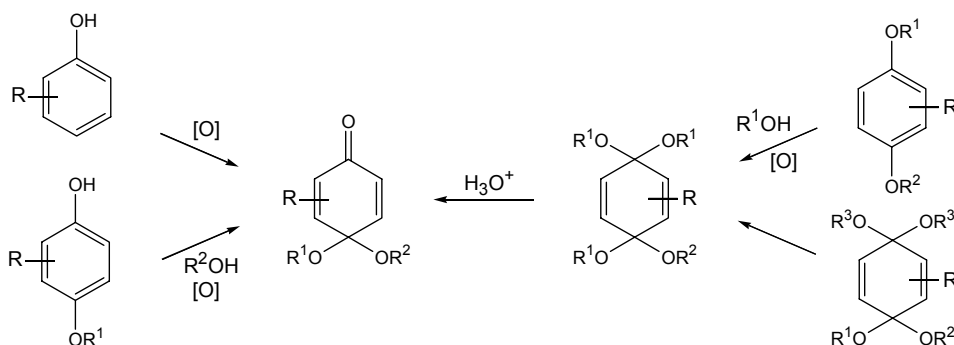
<sup>47</sup> Parker, K. A.; Kang, S.-K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1218.

A partir dels monoacetals s'han preparat derivats molt versàtils com a intermedis en síntesi orgànica<sup>49</sup> mitjançant addicions conjugades,<sup>47</sup> cicloaddicions de Diels-Alder,<sup>46</sup> addicions nucleofíliques al grup carbonil,<sup>40</sup> cicloaddicions 1,3-dipolars<sup>28j</sup> o epoxidacions,<sup>48</sup> entre d'altres (Esquema 10). Algunes aplicacions que demostren la importància d'aquests darrers derivats són la síntesi de neolignans,<sup>50</sup> pentaprismans,<sup>51</sup> antraciclinoles<sup>52</sup> o nuclis d'aranorosina,<sup>53</sup> en les que s'han utilitzat monoacetals de quinona com a intermedis.

## 2. PREPARACIÓ DE MONOACETALS DE *p*-BENZOQUINONES

### 2.1. Monoacetals acíclics

Existeixen principalment tres mètodes de preparació de monoacetals acíclics de *p*-benzoquinones: l'oxidació de fenols, l'oxidació de *p*-alcoixifenols i la monohidròlisi de bisacetals, que a la vegada s'obtenen per oxidació de *p*-dialcoixibenzens o per reacció de transacetalització d'altres bisacetals (Esquema 11).<sup>38,54</sup>



Esquema 11: Síntesi de monoacetals de *p*-benzoquinones.

<sup>48</sup> Gautier, E. C. L.; Lewis, N. J.; McKillop, A.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8759.

<sup>49</sup> Swenton, J. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 74.

<sup>50</sup> Büchi, G.; Mak, C.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8073. (b) Büchi, G.; Chu, P.-S. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3717.

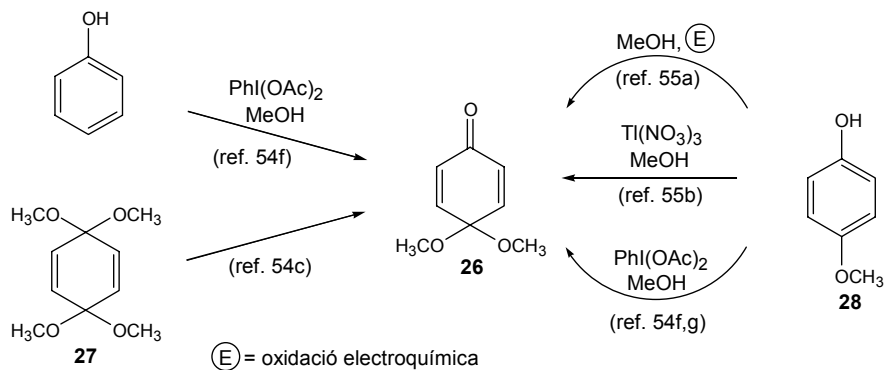
<sup>51</sup> Dauben, W. G.; Cunningham, A. F. Jr. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2842.

<sup>52</sup> (a) Chenard, B. L.; Dolson, M. G.; Sercel, A. D.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 318. (b) Russell, R. A.; Gee, P. S.; Irvine, R. W.; Warrenner, R. N. *Aust. J. Chem.* **1984**, 37, 1709.

<sup>53</sup> (a) McKillop, A.; McLaren, L.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synlett* **1992**, 201. (b) McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1589. (c) McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synlett* **1992**, 1005. (d) McKillop, A.; McLaren, L.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1385.

<sup>54</sup> (a) Martius, C.; Eilingsfeld, H. *Ann. Chem.* **1959**, 607, 159. (b) Weinberg, N. L.; Brown, E. A. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 4054. (c) Buchanan, G. L.; Raphael, R. A.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 373. (d) Stern, A.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2763. (e) Fleck, A. E.; Hobart, J. A.; Morrow, G. W. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 179. (f) Pelter, A.; Elgendy, S. M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1891. (g) Pelter, A.; Elgendy, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 29, 677.

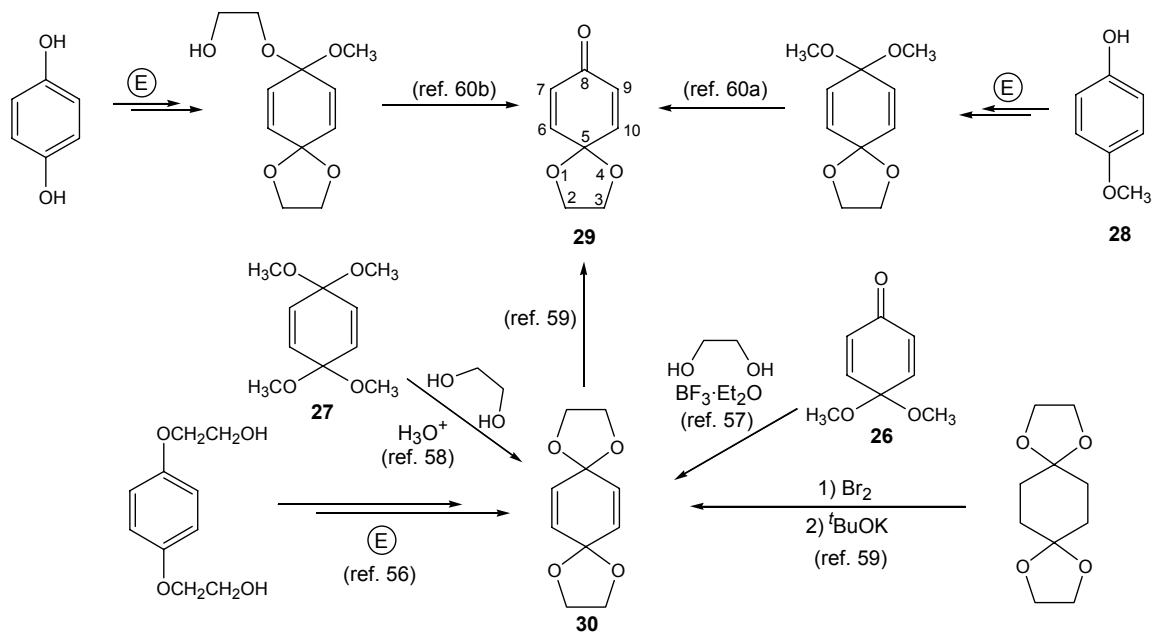
Concretament, en el cas del dimetilacetal **26**, existeixen en la bibliografia tres vies d'accés: la monohidròlisi del 3,3,6,6-tetrametoxi-1,4-ciclohexadiè, **27**, producte comercial,<sup>54c</sup> diferents mètodes d'oxidació del *p*-metoxifenol, **28**,<sup>54f,54g,55</sup> i l'oxidació directa del fenol en el si de metanol<sup>54f</sup> (Esquema 12).



Esquema 12: Mètodes de preparació del monoacetal **26**.<sup>54c,54f,54g,55</sup>

## 2.2. Monoacetals cíclics

En la bibliografia apareixen diverses síntesis de monoacetals cíclics de la *p*-benzoquinona.<sup>56-60</sup>



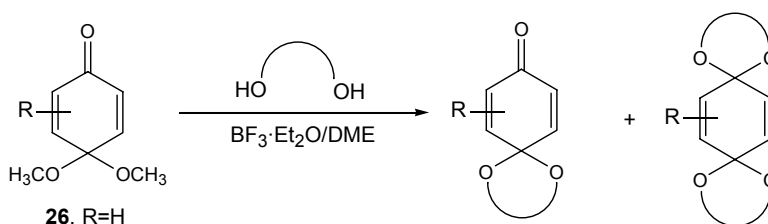
Esquema 13: Mètodes d'obtenció de **29**.<sup>56,57,58,59,60</sup>

<sup>55</sup> (a) Nilsson, A.; Ronlán, A. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1107. (b) McKillop, A.; Perry, D. H.; Edwards, M. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 282.

Tanmateix, fins l'any 1987 només es coneixia el monoacetal etilènic **29**, obtingut per monohidròlisi del bisacetal etilènic **30**<sup>59</sup> o de bisacetals mixtes, aquests darrers preparats generalment per oxidació electroquímica (Esquema 13).<sup>60</sup>

La nomenclatura que s'utilitzarà al llarg d'aquest treball per als compostos amb l'esquelet hidrocarbonat de **29** serà la de 1,4-dioxaspiro[4.5]decà.

L'any 1992 Pirrung i Nunn van publicar el primer article on es descrivia un mètode general per a l'obtenció de monoacetals cíclics de *p*-benzoquinones basat en la transacetalització de **26** o d'altres dimetilacetals amb diferents diols.<sup>57</sup> Lamentablement, en alguns casos no s'aconseguia evitar la formació de quantitats significatives del bisacetal corresponent.



**Esquema 14:** Primer mètode general d'obtenció de monoacetals de *p*-benzoquinones.<sup>57</sup>

En treballs posteriors realitzats en el nostre grup de recerca,<sup>31a,33</sup> i en un intent de millorar el procediment descrit, es va decidir assajar la reacció d'acetalització directa entre la *p*-benzoquinona i diversos diols en presència d'eterat de trifluorur de bor. Així, es va poder comprovar que en el cas d'1,2-diols doblement secundaris aquesta reacció conduïa a la formació del monoacetal corresponent, fins i tot amb millors rendiments i reduint significativament els percentatges de bisacetal format. Aquests resultats van revelar, doncs, que no era necessari partir del dimetilacetal **26** per obtenir monoacetals cíclics.

Precisament per resoldre el problema de la diferenciació dels grups funcionals de la *p*-benzoquinona i per introduir quiralitat a la molècula, es va pensar en la utilització de monoacetals derivats de diols enantiopurs amb simetria  $C_2$ . A la bibliografia ja s'hi trobaven diversos exemples de la utilització d'aquests diols en la formació d'acetals per determinar excessos enantiomèrics de cetones<sup>30,61</sup> o amb finalitats sintètiques.<sup>62</sup>

<sup>56</sup> Margaretha, P.; Tissot, P. *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 933.

<sup>57</sup> Pirrung, M. C.; Nunn, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6591.

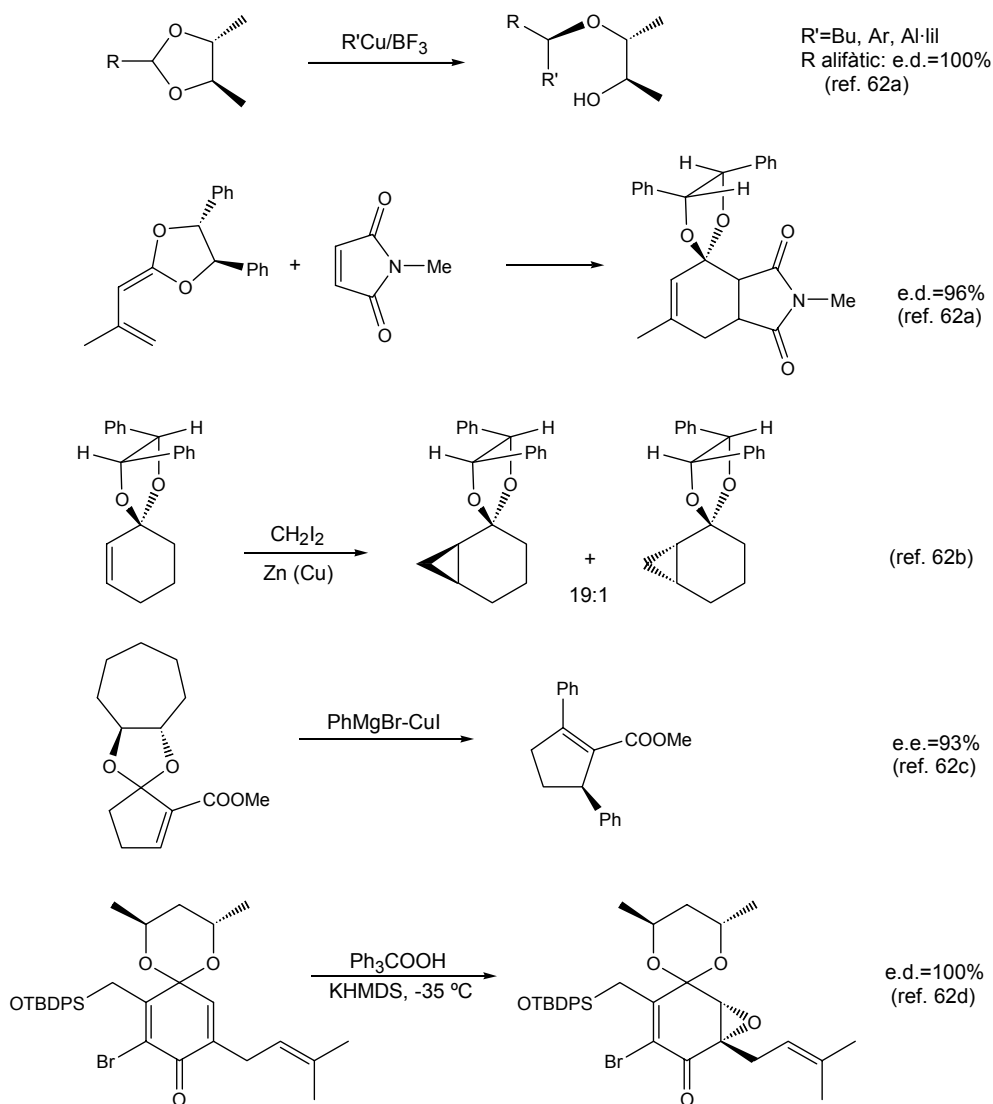
<sup>58</sup> Capparelli, M. P.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5360.

<sup>59</sup> Heller, J. E.; Dreiding, A. S.; O'Connor, B. R.; Simmons, H. E.; Buchanan, G. L.; Raphael, R. A.; Taylor, R. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 272.

<sup>60</sup> (a) Dolson, M. G.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 177. (b) Pirrung, M. C.; Nunn, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 163.

<sup>61</sup> Hiemstra, H.; Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2183.

<sup>62</sup> (a) Alexakis, A.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 477. (b) Mash, E. A.; Hemperly, S. B.; Nelson, K. A.; Heidt, P. C.; Van Deusen, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2045. (c) Kato, K.; Suemune, H.; Sakai, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4979. (d) Magdziak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383.



**Esquema 15:** Reaccions amb acetals quirals derivats de diols amb simetria  $C_2$ .<sup>62</sup>

### 2.3. Obtenció de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ona, 11

Entre els monoacetals descrits en el nostre grup de recerca (veure Figura 9) es troba el monoacetal **11**, fruit de la reacció entre la *p*-benzoquinona i l'(*R,R*)-hidrobenzoïna i que serà el substrat de partida comú en tots els treballs sintètics de la present Tesi Doctoral.

L'(*R,R*)-hidrobenzoïna és un producte assequible comercialment en petites quantitats i a un preu molt elevat (194.6 €/500 mg) però, en canvi, es pot preparar fàcilment al laboratori a partir de *trans*-estilbè mitjançant el mètode de dihidroxilació de Sharpless.<sup>63</sup> Durant els darrers anys han aparegut diverses publicacions del grup del Prof. Sharpless en les que s'informa de diferents variacions del

<sup>63</sup> Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Beller, M.; Chen, H.; Hartung, J.; Kawanami, Y.; Lübben, D.; Manoury, E.; Ogino, Y.; Shibata, T.; Ukita, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4585.

procés com, per exemple, la substitució del derivat tòxic  $\text{OsO}_4$  per la sal  $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , no volàtil, o l'ús d'un oxidant auxiliar com l'*N*-òxid d'*N*-metilmorfolina. Els seus esforços han estat dirigits també, i amb un gran èxit, a modificar lligands quirals per millorar la inducció d'asimetria en aquest procés. L'any 1992 va aparèixer la darrera versió d'aquests lligands,<sup>64</sup> amb els acrònims de  $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$  i  $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$ , que es representen a la Figura 12. Cadascun d'aquests lligands condueix a un dels enantiòmers del diol, ja que la dihidroxilació té lloc únicament per una de les cares del doble enllaç. Avui en dia, fins i tot es pot determinar *a priori* la cara on es produirà l'atac del reactiu d'osmi, tal com s'aprecia en la mateixa figura. A més, els excessos enantiomèrics dels 1,2-diols aïllats són molt elevats ( $\geq 99\%$ ) i els rendiments químics també ho són ( $\geq 75\%$ ). El mateix Sharpless ha descrit la preparació de l'(*R,R*)-hidrobenzoïna, **31**, a escala d'un kilogram de producte.<sup>65</sup> Seguint aquesta metodologia, en la present Tesi Doctoral s'han preparat 30 g d'(*R,R*)-hidrobenzoïna a partir de 29 g de *trans*-estilbè amb un cost total d'uns 50 €, cost que s'elevaria a 11500 € si se n'adquirís aquesta quantitat per la via comercial.

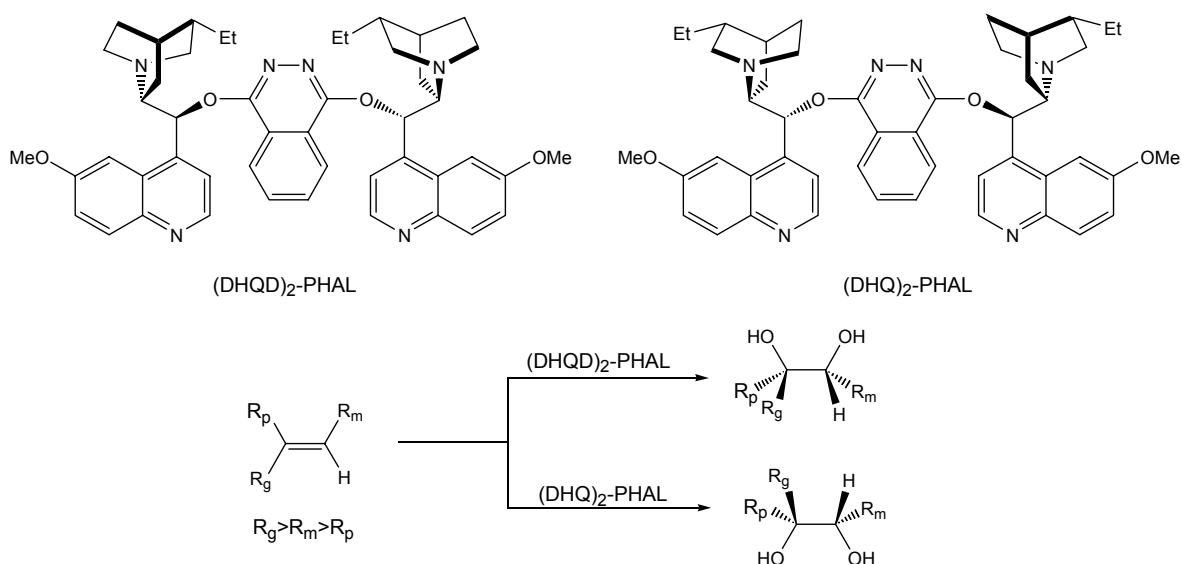


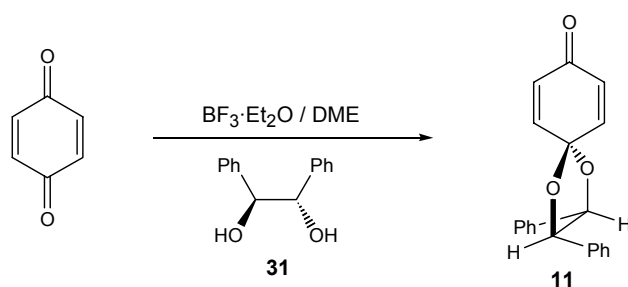
Figura 12: Lligands quirals utilitzats en la dihidroxilació de Sharpless.<sup>64</sup>

Més recentment, Demir i col·laboradors<sup>66</sup> han publicat l'obtenció enzimàtica de l'(*R,R*)-hidrobenzoïna a partir de benzil emprant l'espècie de fongs *Rhizopus oryzae* (ATCC 9363), amb un 77% de rendiment i un excés enantiomèric superior al 99%, malgrat que el temps de reacció és bastant llarg (21 dies).

<sup>64</sup> Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.

<sup>65</sup> Wang, Z.-M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8302.

<sup>66</sup> Demir, A. S.; Hamamci, H.; Ayhan, P.; Duydu, A. N.; Igdir, A. C.; Capanoglu, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2579.



**Esquema 16:** Obtenció del monoacetal **11**.

El monoacetal **11** es prepara en el nostre grup de recerca per reacció directa entre l'(*R,R*)-hidrobenzoïna i la *p*-benzoquinona en presència de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en el si de dimetoxietà a temperatura ambient, tal i com es mostra en l'Esquema 16. En la present Tesi Doctoral s'ha aconseguit simplificar-ne el procés de purificació al substituir les successives cromatografies en columna que s'utilitzaven anteriorment per senzilles operacions de digestió del cru de reacció amb AcOEt. Amb aquest procediment s'ha aconseguit aïllar **11**<sup>31a</sup> amb un 84% de rendiment. Cal mencionar, també, que fins al moment s'havia treballat sempre amb un excés de diol, cosa que provocava la formació d'una certa quantitat del bisacetal corresponent, compost que es podia hidrolitzar fàcilment per obtenir quantitats suplementàries del monoacetal **11**. En la present Tesi Doctoral, com que no observàrem la formació de bisacetal, vam intentar reduir l'excés de diol fins a 1.1 equivalents, però els rendiments obtinguts foren menors, al voltant del 60%.

Així, doncs, un cop preparat el monoacetal **11** ja disposàvem del producte de partida necessari per poder abordar els diferents objectius de la present Tesi Doctoral.

### **III. APROXIMACIÓ SINTÈTICA A ANÀLEGS DE LA BROMOXONA**

---

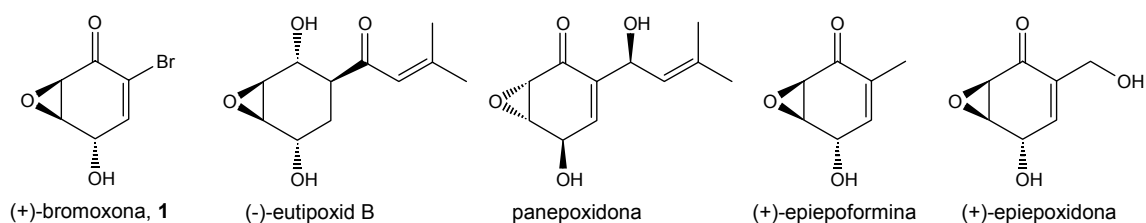




Ptychodera

## 1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS BIBLIOGRÀFICS

La naturalesa sintetitza una àmplia gamma de productes amb una estructura ciclohexànica molt funcionalitzada, principalment epòxids, que han estat aïllats de bacteris, fongs, plantes superiors i mol·luscs. La bromoxona, **1**, i el seu acetat, van ser aïllats del cuc del gènere *Ptychodera*, trobat a les profunditats marines de l'illa de Maui l'any 1987 per Higa i col·laboradors.<sup>7</sup> Altres compostos com els que es mostren en la Figura 13, juntament amb els presentats en la Figura 4 de la Introducció, presenten també l'estructura d'epoxiciclohexans amb oxidacions addicionals en les posicions 1 i 4.

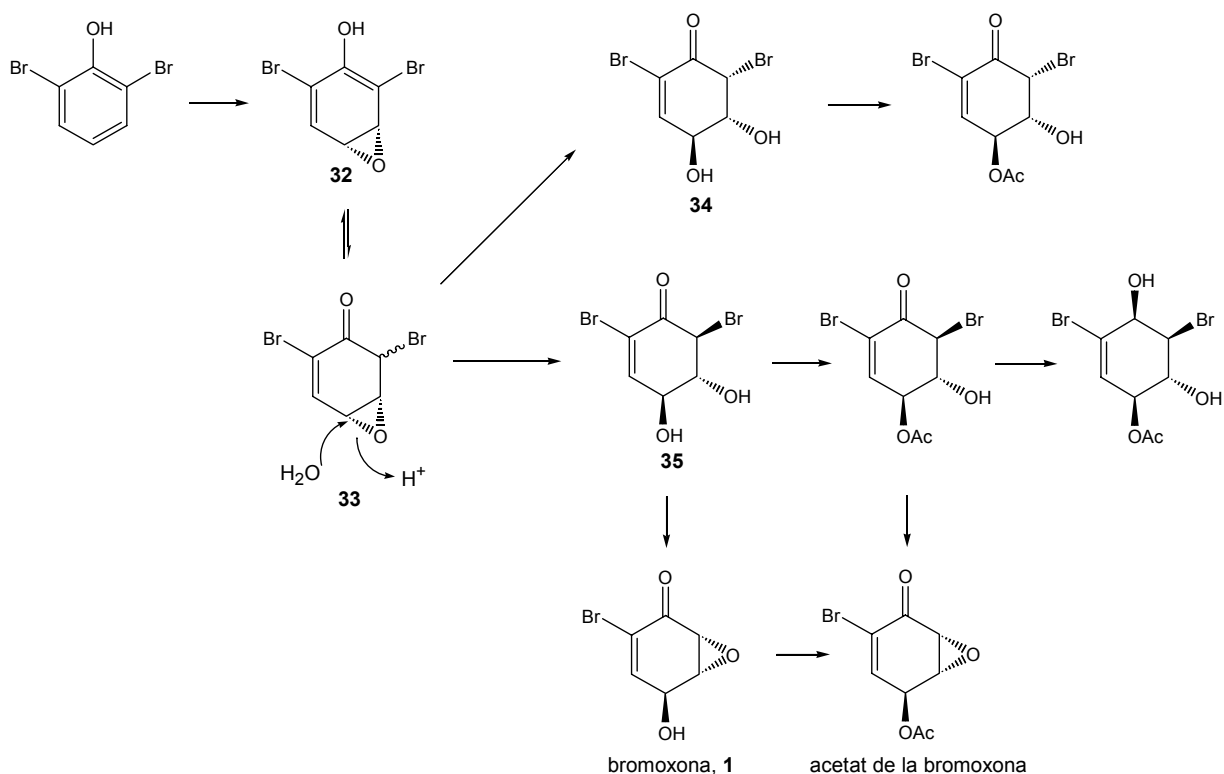


**Figura 13:** Compostos amb estructura ciclohexànica monoepoxidada.

Aquests compostos han estat l'objectiu de molts treballs sintètics degut a les seves activitats biològiques com a fungicides, bactericides o fitotòxics, inhibidors d'enzims i antitumorals.<sup>67</sup>

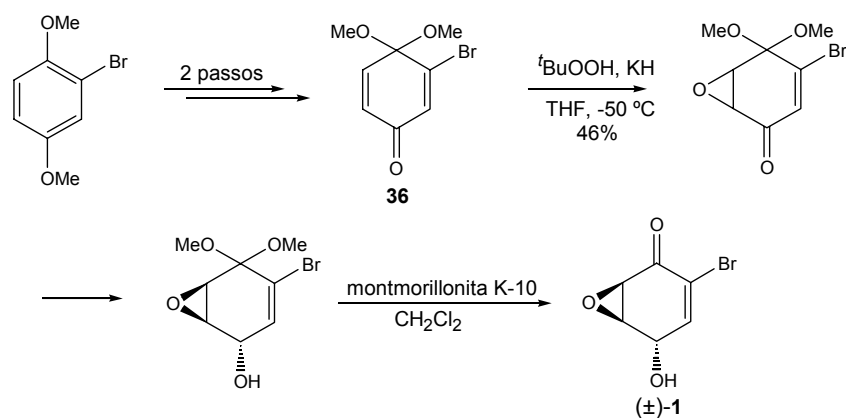
<sup>67</sup> (a) Ichihara, A.; Oda, K.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 5105. (b) Ichihara, A. *Synthesis* **1987**, 207. (c) Wipf, P.; Kim, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3518. (d) Kamikubo, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1685. (e) Kapfer, I.; Lewis, N. J.; Macdonald, G.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2101. (f) Graham, A. E.; McKercher, D.; Davies, D. H.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7445. (g) Kamikubo, T.; Ogasawara, K. *Chem. Commun.* **1996**, 1679. (h) Kamikubo, T.; Hiroya, K.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 499. (i) Graham, A. E.; Taylor, R. J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1087. (j) Miller, M. W.; Johnson, C. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1582. (k) Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3984. (l) Sattler, T.; Thiericke, R.; Zeeck, A. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 221. (m) Yoshida, N.; Konno, H.; Kamikubo, T.; Takahashi, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3849. (n) Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3233. (o) Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3991. (p) Shotwell, J. B.; Hu, S.; Medina, E.; Abe, M.; Cole, R.; Crews, C. M.; Wood, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9639. (q) Shimizu, H.; Okamura, H.; Yamashita, N.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8649. (r) Shimizu, H.; Okamura, H.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1903. (s) Genski, T.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3573. (t) Okamura, H.; Shimizu, H.; Yamashita, N.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10159. (u) Metha, G.; Islam, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7683.

La ruta biogenètica proposada per a la bromoxona per Higa i col·laboradors<sup>7</sup> (Esquema 17) parteix del 2,6-dibromofenol. Mitjançant una oxidació enzimàtica s'obté l'epòxid **32** que estaria en equilibri amb el seu tautòmer **33**. La hidratació de **33** donaria lloc als epímers **34** i **35** dels quals podrien derivar totes les ciclohexenones aïllades en aquest treball. En assajos antitumorals *in vitro* aquests metabòlits monoepoxidats van presentar una gran activitat contra les cèl·lules P388. Concretament, l'acetat de la bromoxona va ser el més actiu amb una IC<sub>50</sub> (concentració d'inhibició al 50%) de 10 ng/mL.



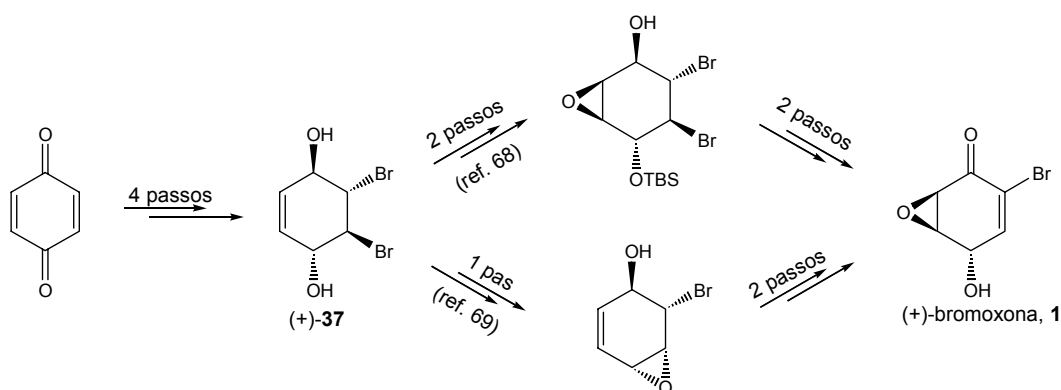
**Esquema 17:** Ruta biogenètica proposada per a la bromoxona, **1**, i el seu acetat.<sup>7</sup>

La primera síntesi de la bromoxona es recull en un treball del Prof. Taylor que va aparèixer l'any 1994 (Esquema 18).<sup>48</sup> Aquesta seqüència sintètica té com a intermedi un monoacetal de *p*-benzoquinona, **36**, obtingut a partir del 2,5-dimetoxibromobenzè per oxidació anòdica i posterior monohidròlisi selectiva, que se sotmet a una monoepoxidació regioselectiva. La posterior reducció del grup carbonil, la separació dels diastereòmers formats i la desprotecció de la funció acetal, permet arribar a la bromoxona racèmica.



Esquema 18: Primera síntesi de la bromoxona, **1**.<sup>48</sup>

Abans d'iniciar-se el present treball, existien ja dues síntesis enantioselectives de la bromoxona que tenen com a intermedi comú el compost òpticament pur (+)-**37**, assequible a partir de la *p*-benzoquinona mitjançant successives reaccions de bromació, reducció i resolució enzimàtica via el corresponent diacetat amb la lipasa Amano PS-30 (Esquema 19).<sup>68,69</sup>



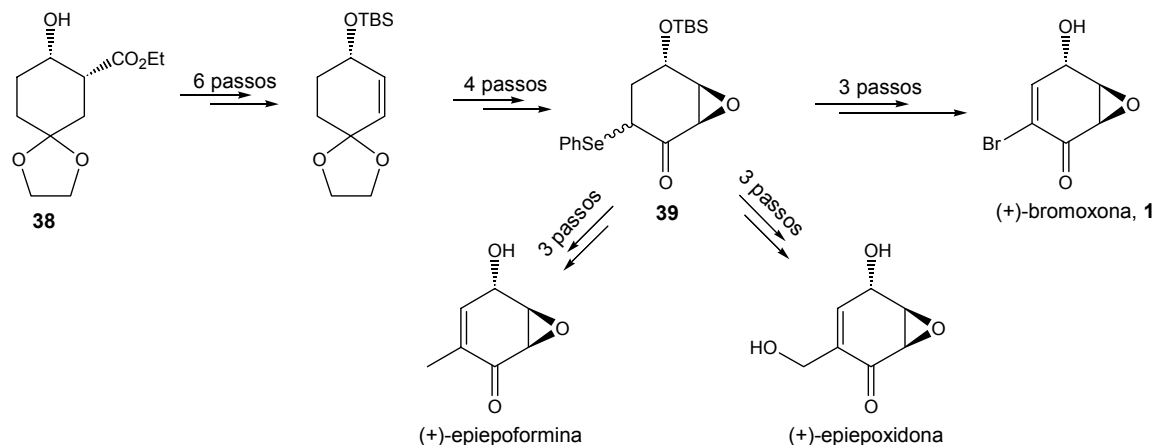
Esquema 19: Síntesis enantioselectives de la bromoxona, **1**, basades en una resolució enzimàtica.<sup>68,69</sup>

Durant la realització d'aquesta Tesi Doctoral, l'any 2003 van aparèixer dues noves síntesis asimètriques de la bromoxona. En la primera, publicada pel grup del Prof. Kitahara,<sup>70</sup> els autors parteixen de **38** com a sintó quiral enantiopur i passen per la fenilselenocetona **39**, intermedi clau que els permet posteriorment accedir tant a la (+)-bromoxona, **1**, com a la (+)-epiepidona i la (+)-epiepoformina (Esquema 20). La (+)-bromoxona, **1**, s'obté amb un 17.5% de rendiment i un total de 13 etapes.

<sup>68</sup> Johnson, C. R.; Miller, M. W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6674.

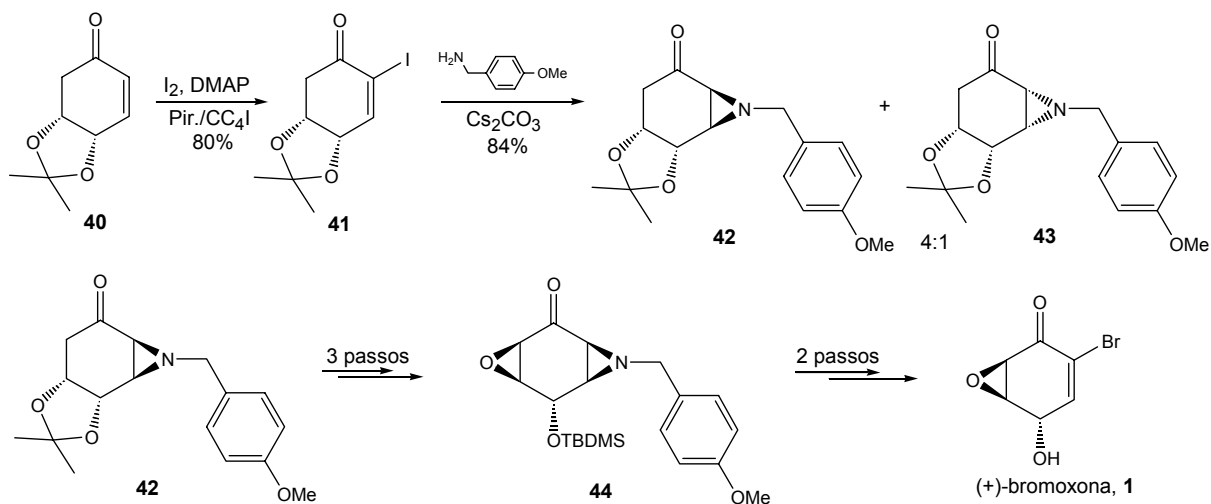
<sup>69</sup> Block, O.; Klein, G.; Altenbach, H.-J.; Brauer, D. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 716.

<sup>70</sup> Tachihara, T.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1773.



**Esquema 20:** Síntesi de la (+)-bromoxona, **1**, descrita per Kithahara i col·laboradors.<sup>70</sup>

En la segona síntesi, publicada pel grup de la Prof. Barros,<sup>71</sup> es parteix de l'enona enantiopura **40**, que alhora es pot obtenir de l'àcid (-)-quinic mitjançant una seqüència de 5 etapes (Esquema 21). En primer lloc, preparen la  $\alpha$ -iodociclohexenona **41** a partir de la qual, mitjançant una addició de Michael i posterior ciclació, obtenen les aziridines **42** i **43** en una proporció 4:1. A partir de **42**, en 3 etapes arriben a l'epòxid **44**, essent l'àtom de nitrogen de l'aziridina el que governa l'orientació de l'epòxid i no l'alcohol, i en dues etapes més obtenen la (+)-bromoxona, **1**. El rendiment global des de **40** és del 24%.



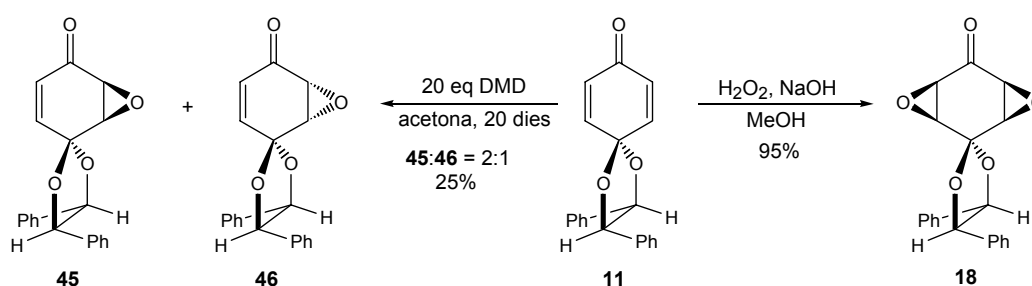
**Esquema 21:** Síntesi de la (+)-bromoxona, **1**, publicada per Barros i col·laboradors.<sup>71</sup>

<sup>71</sup> Barros, M. T.; Matias, P. M.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4321.

Amb aquests precedents, i tenint en compte les interessants activitats biològiques que presenten els epoxiquinols naturals, ens vam proposar com a primer objectiu de la present Tesi Doctoral la síntesi d'anàlegs de la bromoxona en els que l'àtom de brom estigués en posició  $\beta$ -carbonílica (veure Esquema 4) amb la finalitat d'avaluar-ne l'activitat antitumoral, però també d'obtenir nous quirons ciclohexànics amb una única funció epòxid, quirons que resultarien útils per abordar posteriorment la síntesi d'altres productes naturals com poden ser els representats en les Figures 4 i 13.

## 2. INTENT DE SÍNTESI DELS MONOEPÒXIDS 45 I 46

La Dra. Sonia Rodríguez, en la seva Tesi Doctoral, va dur a terme la síntesi del diepòxid **18**, així com dels monoepòxids **45** i **46** utilitzant com a substrat de partida el monoacetal **11**<sup>32a</sup> (Esquema 22).



Esquema 22

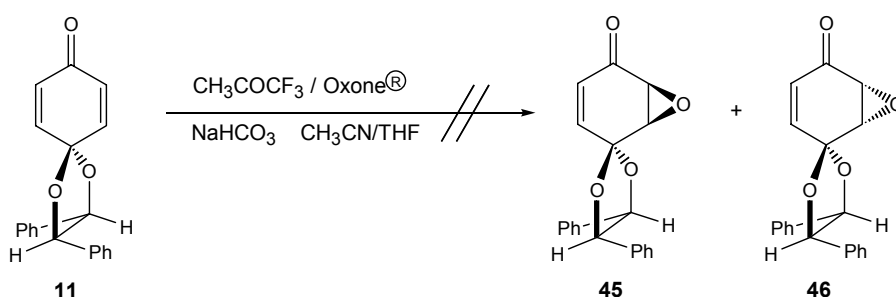
En utilitzar com a agent oxidant aigua oxigenada en medi bàsic, no s'obtenien productes de monoepoxidació sinó que s'aïllava només el diepòxid **18** amb un 95% de rendiment. Això s'explica si es té en compte que un cop produïda l'oxidació del primer doble enllaç d'**11**, el sistema olefínic restant és encara més electròfil, amb la qual cosa reacciona més ràpidament amb un oxidant nucleòfil per donar el diepòxid **18**. La formació exclusiva de bisepòxids amb configuració relativa *cis* en les reaccions d'epoxidació de monoacetals de *p*-benzoquinona ja estava documentada a la literatura.<sup>72</sup> L'ús d'un oxidant electròfil com és el dimetildioxirà (DMD) podria, *a priori*, afavorir l'obtenció dels monoepòxids **45** i/o **46**. Aquest reactiu ja havia estat utilitzat amb èxit en l'epoxidació de cetones  $\alpha,\beta$ -insaturades, encara que les reaccions eren molt lentes.<sup>53a,73</sup> En tractar el monoacetal **11** amb DMD sí que es van poder aïllar els monoepòxids **45** i **46**, però amb rendiments baixos i després de molts dies de reacció.<sup>32a</sup> Així, doncs, la preparació dels compostos **45** i **46** no estava resolta.

L'any 1995 un grup xinès va publicar un article on s'utilitzava el metil(trifluorometil)dioxirà (TFMD) generat *in situ* com a agent oxidant per obtenir diferents epòxids tant d'olfines riques com pobres en

<sup>72</sup> (a) Keller, R. *Ger. Offen. DE 3,045,680*; *Chem. Abstr.* **1983**, 98, 34904m. (b) Gautier, E. C. L.; Graham, A. E.; McKillop, A.; Standen, S. P.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1881.

<sup>73</sup> Adam, W.; Hadjarapoglou, L.; Nestler, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 331 i referències incloses.

electrons i en temps de reacció relativament curts.<sup>74</sup> En aquest treball generen el TFMD, que és molt més electròfil que no pas el DMD, en el medi de reacció a partir d'1,1,1-trifluoroacetona i Oxone<sup>®</sup>. A la vista d'aquest procés, molt més simple que el que es venia utilitzant prèviament per a l'obtenció del metil(trifluorometil)dioxirà es va intentar utilitzar aquest reactiu per epoxidar el monoacetal **11** (Esquema 23). La reacció es va dur a terme utilitzant un equivalent d'Oxone<sup>®</sup> i un lleuger excés d'1,1,1-trifluoroacetona, la meitat de la qual es va afegir abans d'afegir l'Oxone<sup>®</sup> i l'altra meitat una hora després de fer-ho. Igualment, en el baló de reacció s'hi va col·locar un trap a  $-78$  °C per evitar l'evaporació del metil(trifluorometil)dioxirà, que és molt volàtil. En cap dels intents, però, no es van aconseguir aïllar els monoepòxids **45** ni **46**, romanent en tots els casos el substrat de partida inalterat.

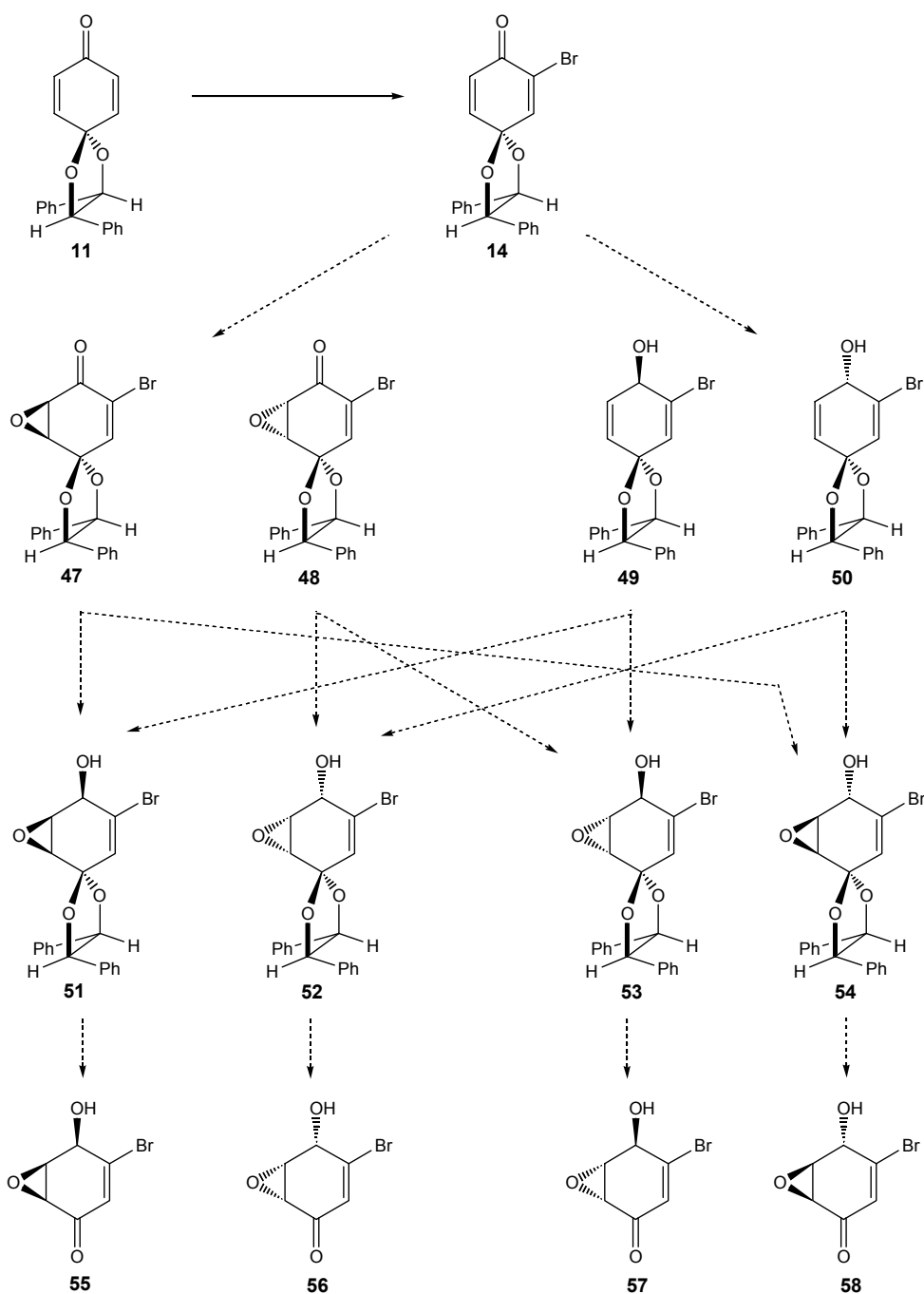


Esquema 23: Intent d'epoxidació del monoacetal **11**.

### 3. AVENÇOS EN LA SÍNTESI D'ANÀLEGS DE LA BROMOXONA

Així, doncs, es van dissenyar una sèrie de transformacions sintètiques, totes elles basades en un primer pas de diferenciació dels dos dobles enllaços, amb les que, partint del monoacetal **11**, podríem arribar als anàlegs desitjats (Esquema 24), i es va considerar el producte monobromat **14** com a intermedi. L'epoxidació del doble enllaç no bromat de **14** donaria lloc als monoepòxids **47** i **48**, mentre que la reducció del grup carbonil de **14** conduiria als alcohols **49** i **50**. Les posteriors reduccions de **47** i **48** i les epoxidacions de **49** i **50** donarien lloc als diastereòmers **51**, **52**, **53** i **54**. Finalment, l'eliminació de l'auxiliar quiral permetria accedir als quatre isòmers **55-58**, que són els anàlegs de la bromoxona desitjats.

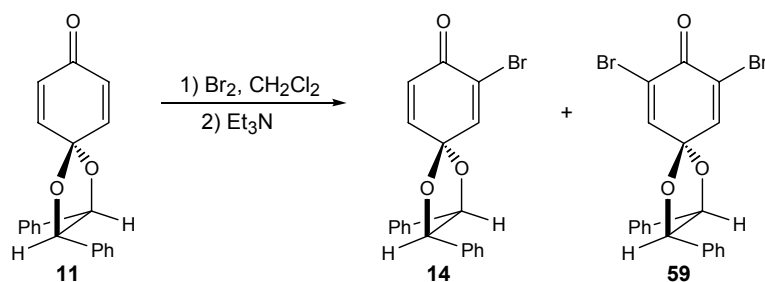
<sup>74</sup> Yang, D.; Wong, M.-K.; Yip, Y.-C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3877.



Esquema 24

### 3.1. Preparació del derivat bromat 14

El derivat monobromat **14** ja havia estat preparat en els nostres laboratoris,<sup>32a</sup> però la reacció s'havia dut a terme utilitzant un excés de brom, amb la qual cosa s'obtenia una proporció considerable del derivat dibromat **59** (Esquema 25).

Esquema 25: Reacció de bromació del monoacetal **11**.

Així, doncs, es van buscar les condicions de reacció adequades per tal de reduir la formació de **59**, derivat que no ens permetria arribar als anàlegs de la bromoxona. Per això es va dur a terme la reacció de bromació d'**11** amb diferents equivalents de brom (Taula 1). Com es pot veure, els millors resultats es van obtenir al utilitzar 0.55 equivalents de brom. Malgrat que la *p*-benzoquinona presenta dues olefines susceptibles de reaccionar amb el brom, com que el que busquem és la monoreacció, hem optat per parlar d'equivalents encara que estrictament hauríem de parlar de relació molar. De la mateixa manera, els rendiments estan calculats en base al monoacetal **11** i no a la quantitat de brom utilitzada, que és el reactiu limitant real.

Equivalents de Br <sub>2</sub>	Dibromoderivat <b>59</b>	Monobromoderivat <b>14</b>	Monoacetal <b>11</b> (recup.)
0.94	22%	52%	11%
0.81	11%	53%	26%
0.75	9%	51%	32%
0.55	3%	48%	43%

Taula 1: Percentatges de **59**, **14** i **11** obtinguts de la bromació d'**11** amb diferents equivalents de Br<sub>2</sub>.

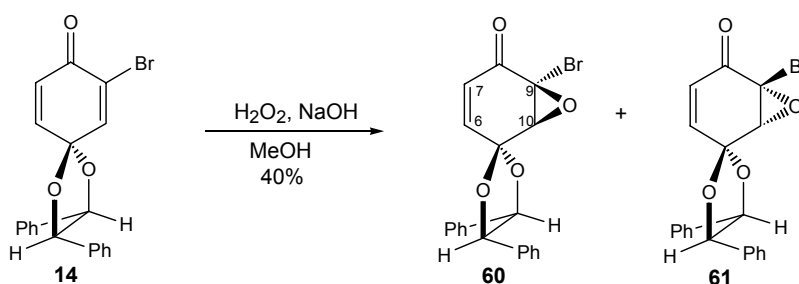
D'aquesta manera, el tractament d'**11** amb 0.55 equivalents d'una solució de Br<sub>2</sub> en clorur de metilè seguit d'una deshidrobromació amb Et<sub>3</sub>N va donar lloc a **14** amb un 48% de rendiment obtenint-se només un 3% de **59**. A més, el producte de partida que no havia reaccionat es va poder recuperar fàcilment mitjançant una cromatografia en columna i va poder ser reutilitzat en reaccions posteriors. Cal dir també, que el monobromoderivat **14** se separa molt més fàcilment del monoacetal **11** que no pas del dibromoderivat **59**. Així, tenint en compte el substrat de partida recuperat, el rendiment d'aïllament de **14** és del 85%.

En aquest punt, per continuar la ruta sintètica cap als anàlegs de la bromoxona calia per una banda epoxidar el doble enllaç menys substituït i per l'altra reduir el grup carbonil a alcohol, operacions que es podien dur a terme en aquest ordre o en l'ordre invers tal com es recull en l'Esquema 24. En primer lloc vam optar per assajar la síntesi de **47** i **48**, és a dir per l'epoxidació del doble enllaç menys substituït.



### 3.2. Intents d'epoxidació del doble enllaç menys substituït de **14**

En primer lloc es va utilitzar com a agent oxidant l'aigua oxigenada en medi bàsic, que és un reactiu nucleòfil. Tot i que el doble enllaç que té el brom com a substituent està empobrit en electrons per l'efecte inductiu de l'àtom d'halogen, *a priori* és difícil de preveure quin efecte tindrà la presència del brom sobre la regioselectivitat de la reacció d'epoxidació. Al tractar **14** amb 10 equivalents d' $H_2O_2$  en medi bàsic es va obtenir una barreja 1:1 dels monoepòxids **60** i **61** amb un 40% de rendiment (tenint en compte el substrat de partida recuperat), malgrat els llargs temps de reacció utilitzats (7-8 dies) (Esquema 26). A més a més, els crus de reacció eren complexes. No es van fer més intents utilitzant més equivalents d'aigua oxigenada per tal de completar la transformació degut a que els subproductes que s'obtenien no presentaven la funció epòxid que buscàvem.



Esquema 26: Epoxidació de **14** amb aigua oxigenada.

Els monoepòxids **60** i **61** són productes nous i es van poder separar mitjançant una digestió amb èter, ja que un d'ells va resultar ser insoluble en aquest dissolvent. Així, es van poder obtenir mostres pures d'ambdós diastereòmers.

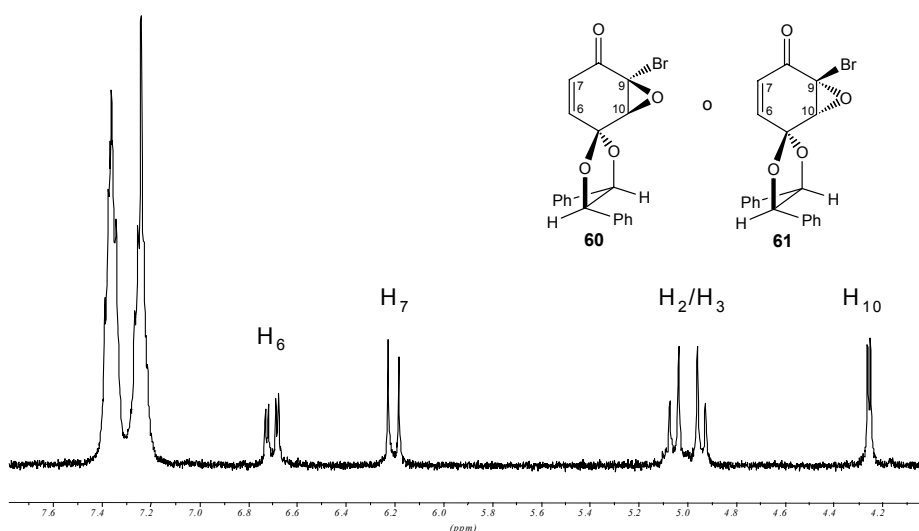


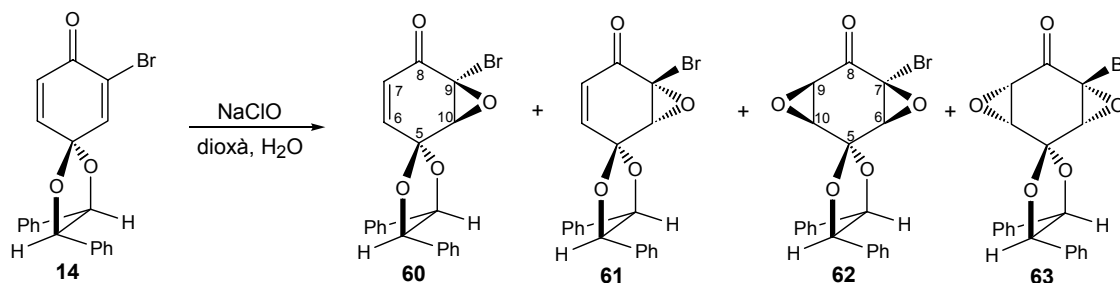
Figura 14: Espectre de  $^1H$ -RMN del diastereòmer insoluble en èter **60** o **61**.

En l'espectre de  $^1H$ -RMN del diastereòmer insoluble en èter (Figura 14) s'observen els dos senyals dels protons olefínics H-6 i H-7 a  $\delta$  6.70 i 6.21 amb multiplicitat de doblet i doblet, respectivament. S'observa també un únic protó d'epòxid, H-10, a  $\delta$  4.26 amb multiplicitat de doblet degut

a un acoblament a llarga distància amb el protó H-6. L'aparició de dos senyals a  $\delta$  66.0 i 62.5 en l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN confirma la presència de l'oxirà. Amb l'ajut d'una correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  aquests senyals s'assignen als carbonis C-9 i C-10, respectivament.

Els espectres tant de  $^1\text{H}$ -RMN com de  $^{13}\text{C}$ -RMN del diastereòmer soluble en èter són molt semblants als del diastereòmer insoluble comentat anteriorment. Amb aquestes dades, però, no és possible assignar de forma unívoca la configuració d'aquests dos compostos. En qualsevol cas, ambdós isòmers resulten de l'epoxidació del doble enllaç més substituït, en contra de la regioselectivitat buscada.

El segon assaig d'epoxidació el vam realitzar utilitzant com a agent oxidant el lleixiu (Esquema 27) i concretament emprant dos equivalents del mateix. Transcorregudes 24 hores es va poder observar, en l'anàlisi per  $^1\text{H}$ -RMN del cru de reacció, la presència del substrat de partida, dels monoepòxids anteriors **60** i **61** i dels dos bisepòxids **62** i **63**, d'on es dedueix que en aquest cas es produeix la primera reacció d'epoxidació en el doble enllaç bromat, resultat no vàlid per als nostres objectius. Amb la finalitat d'obtenir majoritàriament aquests nous bisepòxids i poder-los caracteritzar, es va repetir la reacció utilitzant 3 equivalents de NaOCl, aïllant-se una barreja 1:1 dels compostos **62** i **63** amb un rendiment del 83%. Igual que en el cas dels monoepòxids **60** i **61**, aquests bisepòxids també es poden separar mitjançant una digestió amb èter, aconseguint-se una fracció sòlida on l'isòmer insoluble constitueix un 92% i una altra fracció en la que la proporció de l'isòmer insoluble/soluble és d'1:2.



Esquema 27: Epoxidació de **14** amb lleixiu.

En l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de la primera fracció no hi ha senyals de protons olefínics i s'observa l'aparició de tres senyals a  $\delta$  4.08, 3.75 i 3.70 amb multiplicitat de doblet, triplet i doblet, respectivament, assignables als tres protons oxirànics. El triplet s'assigna al protó H-10 degut al seu acoblament vicinal amb H-9 i a llarga distància amb el protó H-6. Mitjançant experiments n.O.e. ha estat possible assignar el senyal que apareix a  $\delta$  4.08 a H-6 i, per tant, el senyal a  $\delta$  3.70 correspon al protó H-9. En efecte, en irradiar el protó dioxolànic a  $\delta$  4.97 s'observa n.O.e. sobre el protó H-10 mentre que en irradiar l'altre protó dioxolànic a  $\delta$  5.07 s'observa n.O.e. sobre el senyal a  $\delta$  4.08, senyal que, per tant, s'ha d'atribuir al protó H-6. Al igual que en el cas anterior, no és possible assignar de forma unívoca la configuració d'ambdós bisepòxids. En l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN de l'isòmer insoluble s'observen tres senyals a  $\delta$  66.6, 60.7 i 53.3 assignables mitjançant una correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  als carbonis C-6, C-10 i C-9 respectivament. A més, la senyal a  $\delta$  66.6 presenta també un acoblament en l'espectre HMBC amb el protó H-6 que no pot

ser degut al carboni C-6, indicant així la presència addicional del carboni C-7 en aquesta mateixa posició.

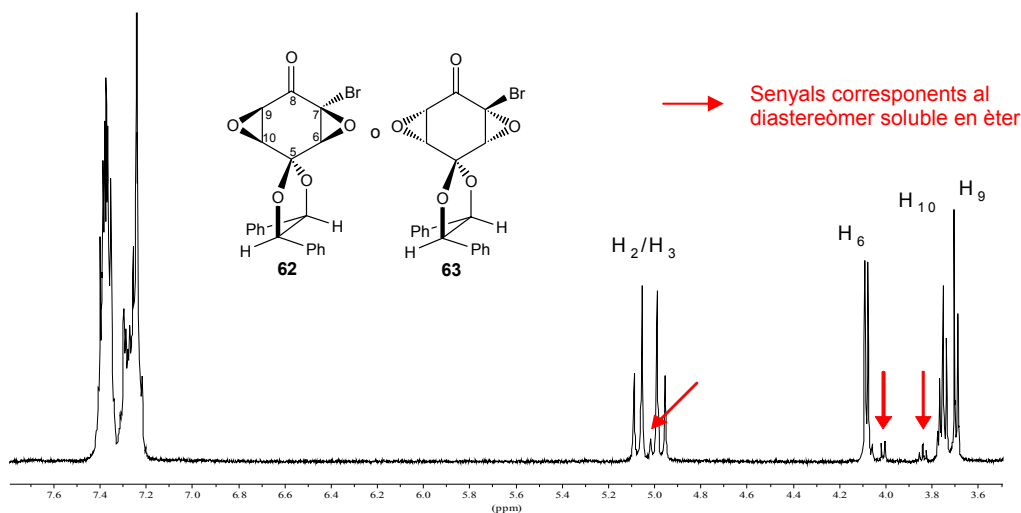
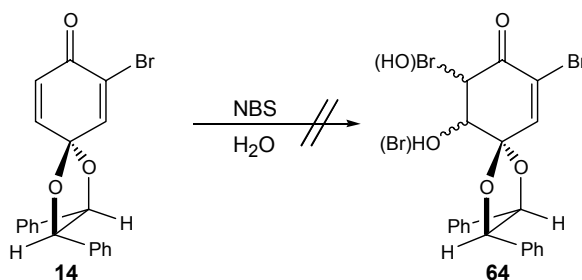


Figura 15: Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del bisepòxid insoluble en èter **62** o **63**.

Hem vist, doncs, que en emprar reactius nucleòfils com l'aigua oxigenada i el lleixiu es forma primer l'epòxid sobre l'olefina bromada, de manera que és aquesta l'olefina més empobrida en electrons per l'efecte inductiu de l'àtom d'halogen. Per prioritzar l'atac sobre l'olefina menys substituïda, varem realitzar alguns assajos emprant agents epoxidants electròfils. De la reacció de **14** amb més de dos equivalents de *m*-CPBA, només es va poder recuperar el diè de partida inalterat.

També es va realitzar un intent d'arribar als epòxids **47** i **48** passant per les bromhidrines **64** mitjançant l'ús d'*N*-bromosuccinimida en medi aquós (Esquema 28). Malgrat haver-se consumit parcialment el substrat de partida no es va poder aïllar cap producte amb l'estructura de **64**

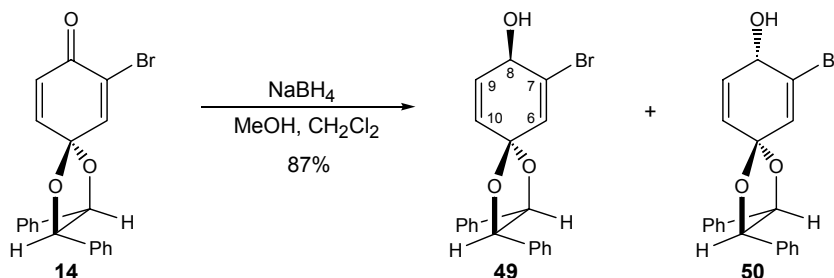


Esquema 28: Intent de formació de les bromhidrines **64**.

A la vista d'aquests resultats negatius, vam decidir optar per la via alternativa d'efectuar en primer lloc la reducció del grup carbonil de **14** (veure Esquema 24).

### 3.3. Obtenció dels alcohols 49 i 50

En tractar **14** amb hidrur de bor i sodi es va aïllar una barreja 1:1 dels alcohols **49** i **50** amb un 87% de rendiment, mescla que va presentar un anàlisi elemental correcte (Esquema 29).



Esquema 29: Obtenció dels alcohols **49** i **50**.

Mitjançant successives cromatografies en columna es va poder obtenir una fracció del diastereòmer menys polar. En el seu espectre de  $^1\text{H}$ -RMN s'observen tres senyals diferenciats per cada protó olefínic, dos d'ells a  $\delta$  6.28 i 6.19 amb multiplicitat de doble doblet i doble triplet que poden assignar-se als protons H-9 i H-10, respectivament, ja que presenten en comú una constant d'acoblament de  $\sim 10$  Hz. El protó H-10 presenta també un acoblament al·lílic amb el protó H-8. La formació de l'alcohol es posa de manifest en l'aparició del senyal hidroxílic a  $\delta$  2.10 amb multiplicitat de doblet a causa de l'acoblament amb el protó H-8 i en l'aparició d'una banda ample a  $3414\text{ cm}^{-1}$  en l'espectre d'infraroig. En l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN s'observa un senyal a  $\delta$  66.4 que s'assigna al carboni C-8.

De l'espectre d'una barreja dels diastereòmers **49/50** es pot deduir que l'isòmer més polar presenta un espectre de  $^1\text{H}$ -RMN molt semblant a l'anteriorment descrit amb l'única diferència que el senyal del protó H-9 apareix a camps lleugerament més alts i el del protó H-10 a camps lleugerament més baixos. La resta de protons són isocrons per ambdós diastereòmers.

### 3.4. Intents d'epoxidació del doble enllaç menys substituït de **49** i **50**

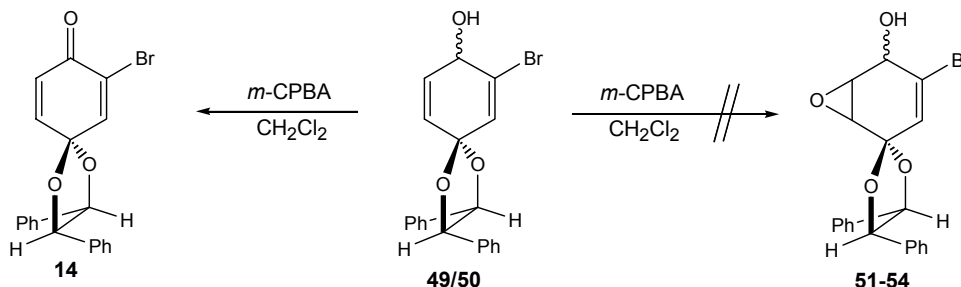
En aquest punt, ens interessava bàsicament veure si era possible epoxidar selectivament el doble enllaç menys substituït dels alcohols **49** i **50** de manera que, encara que havíem vist que aquests alcohols es podien separar, com que es necessitaven successives cromatografies en columna per fer-ho, vam decidir treballar amb la barreja d'isòmers.

Tots els intents d'epoxidació ja es van fer directament amb reactius electròfils amb la intenció d'obtenir l'atac per part de l'olefina no bromada.

El primer assaig es va dur a terme emprant com a agent oxidant 1.2 equivalents d'àcid *m*-cloroperbenzoic, prèviament purificat mitjançant un rentat amb un tampó de fosfats de pH 7.5 segons la metodologia descrita per Di Furia<sup>75</sup> i assecat. Al cap de 24 hores es va extreure una al·lquota i per  $^1\text{H}$ -

<sup>75</sup> Bortolini, O.; Campestrini, S.; Di Furia, F.; Modena, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5093.

RMN es va observar l'alcohol de partida inalterat, juntament amb un 5% de la bromocetona **14**. L'augment del temps de reacció i dels equivalents d'àcid *m*-cloroperbenzoic només aconseguiren fer augmentar la proporció de **14** fins a un 50% (Esquema 30).



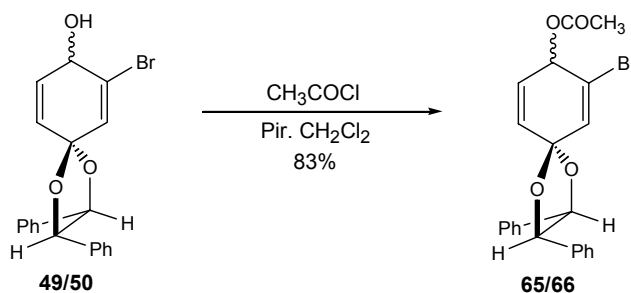
Esquema 30: Intent d'epoxidació de **49/50** amb àcid *m*-cloroperbenzoic.

Seguidament es va intentar l'epoxidació emprant dioxirans. Amb 1.2 equivalents de dimetildioxirà, al cap de mitja hora de reacció ja s'observà la presència de la bromocetona **14** com a únic producte, romanent la resta de substrat de partida inalterat. Al emprar metil(trifluorometil)dioxirà (TFMD) generat *in situ* tampoc no es va aconseguir formar els epòxids objectiu sinó que, en aquest cas, s'obtingueren productes fenòlics resultants de l'obertura de l'acetal. Finalment, es va assajar també una epoxidació de Sharpless, amb <sup>t</sup>BuOOH i Ti(<sup>i</sup>PrO)<sub>4</sub> però sense el lligand quiral. En aquest cas el substrat de partida va romandre inalterat.

Veient que la reoxidació dels alcohols **49/50** per donar **14** competia favorablement amb l'epoxidació, vam decidir protegir l'alcohol en forma d'acetat per mirar d'evitar aquesta reacció indesitjada.

### 3.5. Obtenció dels acetats **65** i **66**

En tractar una barreja 1:1 dels alcohols **49** i **50** amb clorur d'acetil en el si de clorur de metilè i piridina es va obtenir una mescla 1:1 dels acetats **65** i **66** amb un 83% de rendiment, mescla que va presentar un anàlisi elemental correcte (Esquema 31).



Esquema 31

La mescla de diastereòmers **65/66** no es va poder separar mitjançant cromatografia en columna ni per HPLC amb una columna quiral semipreparativa, on no es van aconseguir resoldre completament els pics i a més a més apareixien nombrosos senyals corresponents a productes de descomposició.

En l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 16) veiem que els senyals d'ambdós diastereòmers, igual que passava en el cas dels alcohols **49/50**, apareixen a  $\delta$  molt semblants, essent alguns nuclis fins i tot isocrons. No s'observa cap senyal associable a un grup hidroxil, i en canvi apareix un singlet a  $\delta$  2.15 corresponent al grup acetat. El senyal del protó H-8 s'ha desplaçat a camps més baixos i ara apareix a  $\delta$  5.8 en forma de doble doblet. El protó H-10 presenta una multiplicitat de doble doblet, ja que s'acobla amb els protons H-9, H-8 i H-6.

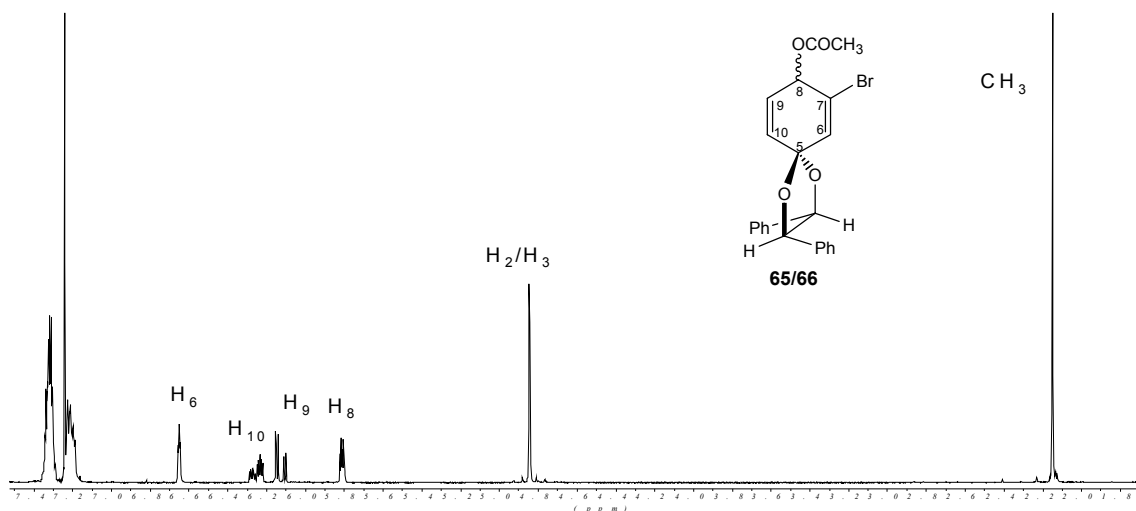


Figura 16: Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de la mescla de diastereòmers **65/66**.

En l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN s'observen senyals a  $\delta$  20.8, corresponent al metil de l'acetat, i a  $\delta$  170.2 corresponent al carboni carboxílic. Mitjançant una correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  es poden assignar els senyals a  $\delta$  133.0/132.8, 129.8/129.6 i 128.0/127.9 als àtoms de carboni C-6, C-10 i C-9, respectivament.

### 3.6. Intents d'epoxidació del doble enllaç menys substituït de **65** i **66**

Així, doncs, un cop vam disposar de la barreja de diastereòmers **65** i **66** amb l'alcohol protegit vam assajar de nou l'epoxidació del doble enllaç no bromat amb reactius electròfils. El primer assaig es va dur a terme emprant dimetildioxirà en el si d'acetona a temperatura ambient. Al cap de tres dies de reacció amb 1.5 equivalents del dioxirà, el diè de partida romaní intacte, de manera que se n'hi van afegir 2 equivalents més, però tampoc es va observar una evolució de la mescla de reacció. Finalment, es van addicionar 18 equivalents de dimetildioxirà i es va deixar evolucionar la reacció deu dies més. Passat aquest temps, en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del cru de la reacció s'observà la descomposició parcial del substrat de partida amb la formació de compostos fenòlics, però en cap cas s'observaren senyals assignables als epòxids esperats.

Al utilitzar l'àcid *m*-cloroperbenzoic com a agent epoxidant els resultats van ser molt semblants. En aquest cas la reacció es va dur a terme en un tub de ressonància per poder-ne seguir l'evolució. Igual que abans, amb 1.4 equivalents d'àcid *m*-cloroperbenzoic i 5 dies de reacció, el material de partida roman inalterat. Amb 2 equivalents més d'agent oxidant i 5 dies més de reacció, també. Finalment, al afegir 6 equivalents d'àcid *m*-cloroperbenzoic, dos dies més tard ja s'observà la presència de productes fenòlics, però no dels epòxids desitjats.

A la vista de la impossibilitat d'obtenir compostos monoepoxidats en el doble enllaç no bromat vam decidir abandonar la síntesi d'anàlegs de la bromoxona. Malgrat tot, s'han preparat quatre nous sintons ciclohexànics altament funcionalitzats com són els epòxids **60-63**, i actualment en el grup de recerca s'estan estudiant opcions alternatives per assolir aquest objectiu sintètic.

#### IV. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA DE LA RENGIOLONA



*Forsythia suspensa**Halleria lucida*

## 1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS BIBLIOGRÀFICS

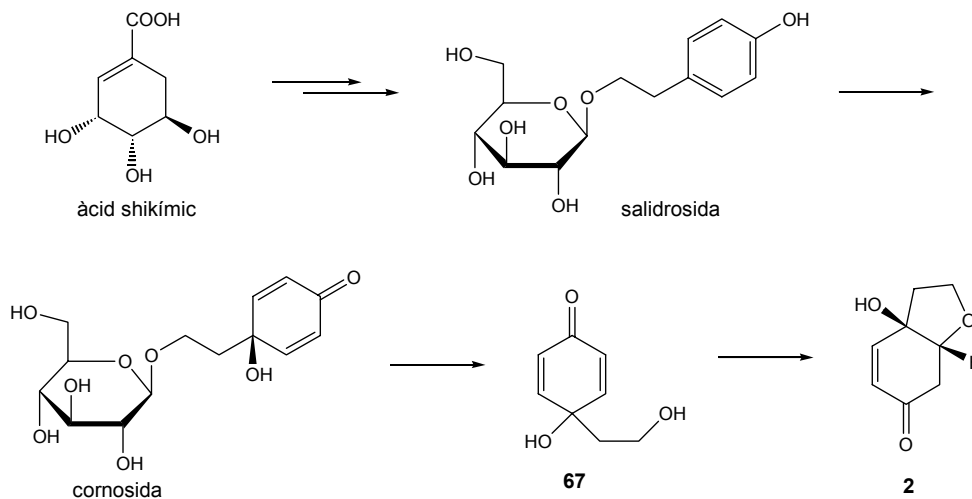
L'any 1984, dos grups de treball van aïllar i identificar simultàniament el mateix metabòlit secundari. Endo i col·laboradors<sup>18</sup> van aïllar **2** del fruit de la planta *Forsythia suspensa* i li van donar el nom de rengiolona, ja que aquest fruit rep el nom de "rengio" en la medicina oriental. Simultàniament, uns autors italians<sup>19</sup> van extreure **2** de les fulles de la planta *Halleria lucida* anomenant-la, en aquest cas, haleridona. Els extractes d'aquesta planta han estat utilitzats per la tribu Zulú en els seus rituals i contra el mal d'orella. Posteriorment, s'ha trobat aquest producte en altres famílies de plantes<sup>76</sup> entre les quals es troba la *Isoplexis canariensis*.<sup>76b,c</sup>

L'any 1997, un grup xinès va publicar l'aïllament de 6 nous productes de la planta *Clerodendrum indicum*, un d'ells amb idèntica estructura i configuració relativa que la rengiolona **2**.<sup>77</sup> Aquest producte el van anomenar cleroidicina F i els autors descriuen un valor de poder rotatori  $[\alpha]_D = -2.74$  (c 0.016, MeOH). Les mostres de rengiolona aïllades anteriorment no presentaven valors significatius d'activitat

<sup>76</sup> (a) Nicoletti, M.; Galeffi, C.; Messana, I.; Garbarino, J. A.; Gambaro, V.; Nyandat, E.; Marini-Bettolo, G. B. *Gazz. Chim. Ital.* **1986**, *116*, 431. (b) Llera, L. D.; Trujillo, J.; Breton, J. L.; Navarro, E. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 251, (c) Breton, J. L.; Llera, L. D.; Navarro, E.; Trujillo, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4447. (d) Bellakhdar, J.; De la Torre, M. C.; Rodriguez, B.; Savona, G.; Bruno, M.; Piozzi, F. *Planta Med.* **1988**, *54*, 267; *Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 167303g. (e) Nishino, C.; Kobayashi, K.; Fukushima, M. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1281. (f) Inada, A.; Fujiwara, M.; Kakimoto, L.; Kitamura, F.; Toya, H.; Konishi, M.; Nakanishi, T.; Murata, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2819. (g) Kuwajima, H.; Takahashi, M.; Ito, M.; Wu, H.-X.; Takaishi, K.; Inoue, K. *Phytochemistry* **1993**, *33*, 137. (h) Hase, T.; Kawamoto, Y.; Ohtani, K.; Kasai, R.; Yamasaki, K.; Picheansoonthon, C. *Phytochemistry* **1995**, *39*, 235. (i) Guiso, M.; Marra, C.; Piccioni, F.; Nicoletti, M. *Phytochemistry* **1997**, *45*, 193. (j) Jensen, S. R. *Biochem. Syst. Ecol.* **2000**, *28*, 45.

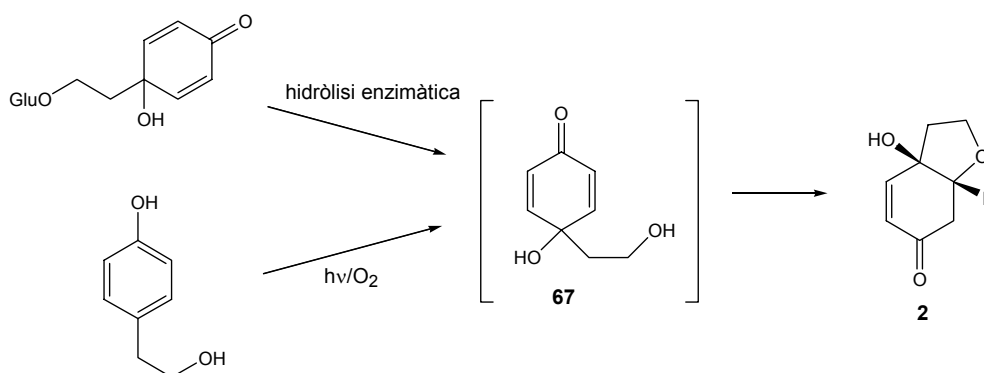
<sup>77</sup> Thian, J.; Zhao, Q.-S.; Zhang, H.-J.; Lin, Z.-W.; Sun, H.-D. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 766.

òptica, consistent amb la ruta biogenètica proposada<sup>78</sup> que passa per la ciclació espontània del quinol aquiral **67** i que s'ha recollit en l'Esquema 32. L'esquelet d'etilciclohexà deriva de la cornosida i la salidrosida, aquesta darrera ja amb l'esquelet Ar-C<sub>2</sub> que a la vegada deriva de l'àcid shikímic.



Esquema 32: Ruta biogenètica proposada per a la rengiolona, **2**.<sup>78</sup>

En la bibliografia es troben descrites cinc síntesis de **2** (Esquema 33), una d'elles fins i tot anterior al seu aïllament de fonts naturals. L'any 1975, Saito i col·laboradors<sup>79</sup> ja van descriure la fotooxidació amb oxigen singlet del *p*-hidroxifeniletanol, irradiació en la que el producte majoritari aïllat era **2**. Les quatre síntesis restants es basen en la preparació de l'intermedi **67**, ja sigui per la fotooxidació del *p*-hidroxifeniletanol<sup>76c,78,80</sup> o d'algun derivat del mateix, ja sigui per hidròlisi, amb o sense oxidació prèvia, d'algun metabòlit natural com la cornosida, la salidrosida o anàlegs.<sup>78,81</sup>



Esquema 33: Precedents sintètics de la rengiolona, **2**.<sup>76c,78,81</sup>

<sup>78</sup> Endo, K.; Seya, K.; Hikino, H. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3673.

<sup>79</sup> Saito, I.; Chujo, Y.; Shimazu, H.; Yamane, M.; Matsuura, T.; Cahnmann, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5272.

<sup>80</sup> Navarro, E.; Alonso, S. J.; Boada, J.; Trujillo, J.; Ayuso, M. J.; Gutierrez Navarro, A. *Fitoterapia* **1992**, *63*, 251.

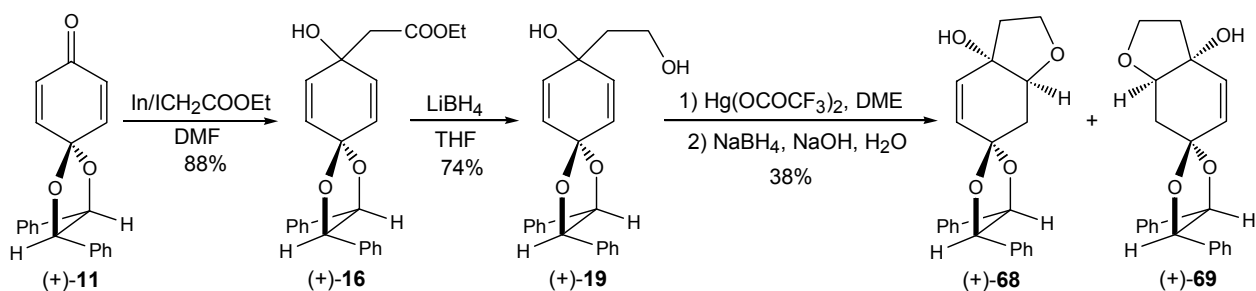
<sup>81</sup> Bianco, A.; Lo Scalzo, R.; Scarpati, M. L. *Phytochemistry* **1993**, *32*, 455.

Quant a l'activitat biològica de la rengiolona cal mencionar que entre els anys 1989 i 1990 van aparèixer publicades tres patents reivindicant el seu caràcter anticancerígen així com el d'algun dels seus derivats sintètics.<sup>20</sup>

La Dra. Sonia Rodríguez va posar a punt, en els nostres laboratoris, la primera síntesi de la rengiolona en forma no racèmica<sup>32a</sup> utilitzant el monoacetal **11** com a material de partida. Això va permetre obtenir una mostra de (+)-rengiolona amb un excés enantiomèric  $\geq 80\%$  que va presentar un poder rotatori  $[\alpha]_D^{20} = +43.3$  (c 0.3, MeOH). Donat que el valor de poder rotatori d'aquesta mostra era molt superior al publicat per a la cleroidicina F, era evident que aquesta darrera mostra obtinguda de fonts naturals s'havia d'identificar com a rengiolona racèmica. Dels treballs realitzats per Sonia Rodríguez, però, no va ser possible determinar la configuració absoluta ni de la (+)-rengiolona ni de cap dels seus precursors sintètics, de manera que aquest va ser el segon objectiu abordat en la present Tesi Doctoral.

## 2. SÍNTESI DE (+)- I (-)-RENGIOLONA, 2

La síntesi de la (+)-rengiolona desenvolupada en el nostre grup parteix del monoacetal **11** enantiopur i consta de quatre passos (Esquema 34). Després de diversos intents, es va veure que la millor metodologia per incorporar els 2 àtoms de carboni que manquen al quiró **11** per accedir a l'esquelet de la rengiolona, consisteix en una modificació de la reacció de Reformatski que utilitza indi en lloc de zinc. Butsugan i col·laboradors<sup>82</sup> l'utilitzen per a la síntesi d'esters de quinol i mencionen també que l'ús de reactius organometàl·lics de zinc i de liti en el cas de les quinones no proporciona bons rendiments. El tractament d'**11** amb iodoacetat d'etil en presència d'indi i en el si de dimetilformamida permet obtenir l'ester (+)-**16** amb un 88% de rendiment. En aquesta reacció es posa de manifest l'avantatge d'utilitzar auxiliars quirals amb simetria  $C_2$ , que fa que les dues cares del grup carbonil siguin equivalents donant lloc, així, a un únic producte de condensació.



Esquema 34: Preparació de (+)-**68** i (+)-**69**.

En la present Tesi Doctoral s'han optimitzat les condicions de la reacció disminuint la quantitat d'indi de 4 a 2 equivalents i la de iodoacetat d'etil de 5 a 3 equivalents, i s'ha escalat la reacció a 6

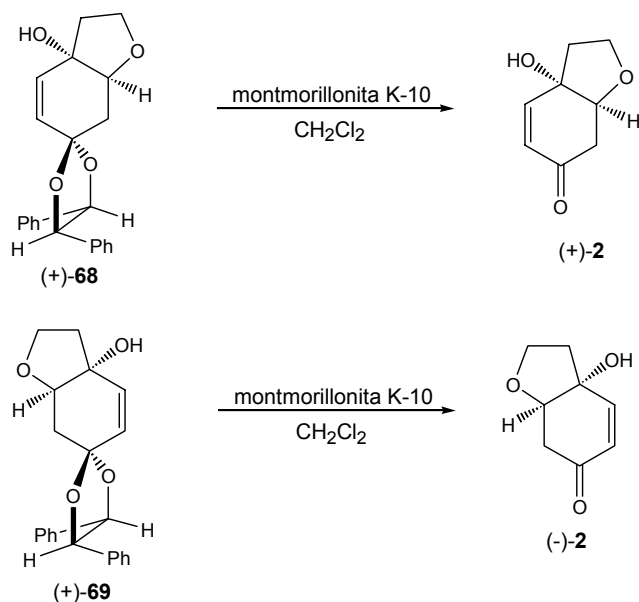
<sup>82</sup> Araki, S.; Katsumura, N.; Kawasaki, K.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 499.

grams de monoacetal **11**. En l'escalat és important controlar que la mescla de reacció no s'escalfi durant l'addició del iodoacetat d'etil, per tal d'evitar la formació de subproductes amb la conseqüent disminució del rendiment. Finalment, s'ha aconseguit simplificar notablement el tractament de la reacció al modificar el protocol d'extracció, minimitzant la formació d'emulsions.

La síntesi continua amb la reducció del grup ester de (+)-**16** amb  $\text{LiBH}_4$ , obtenint-se l'alcohol (+)-**19** amb un 74% de rendiment. En aquest punt tenim encara un sol estereoisòmer i no serà fins al pas següent quan es crearan els dos centres estereogènics presents en el producte natural objectiu **2**.

L'addició intramolecular de l'alcohol primari a una de les olefines es va dur a terme a través d'un procés d'oximercuració-desmercuració.<sup>32a,83</sup> Així, el tractament de **19** amb trifluoroacetat de mercuri(II) seguit d'una reducció amb hidrur de bor i sodi va permetre aïllar una mescla aproximadament 1:1 dels dos diastereòmers **68** i **69** amb un rendiment global del 38%, mescla que es va poder separar mitjançant successives cromatografies en columna. En l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  del primer isòmer eluït, **68**, es detecta la presència de l'isòmer **69** en una proporció menor al 3%. En el cas de l'isòmer **69** l'anàlisi per  $^1\text{H-RMN}$  de la mostra més enriquida però de poc pes, va posar de manifest la presència d'un 5% de **68**.

El darrer pas consisteix en l'eliminació de l'auxiliar quiral mitjançant el tractament de la mostra amb montmorillonita K-10 (Esquema 35). Així es va poder obtenir una mostra de (+)-**2** a partir de **68** amb un rendiment del 40% ( $[\alpha]_D^{25} = +54.5$  (c 0.22, MeOH)) i una mostra de (-)-**2** a partir d'una barreja aproximadament 1:7 de **68** i **69**. Aquesta segona mostra va ser sòlida i es va poder determinar per primer cop el punt de fusió de la rengiolona (p.f. 60-62 °C), ja que en tots els casos anteriors havia estat obtinguda en forma d'oli.



<sup>83</sup> (a) Kocovský, P.; Pour, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5580. (b) Honzumi, M.; Kamikubo, T.; Ogasawara, K. *Synlett* **1998**, 1001.

Les dades de  $^1\text{H}$ -RMN i  $^{13}\text{C}$ -RMN de les mostres obtingudes coincideixen amb els valors descrits a la bibliografia per a la rengiolona. En l'espectre de protó s'observen els senyals corresponents a tots els àtoms d'hidrogen per separat i es poden determinar totes i cadascuna de les constants d'acoblament (Figura 17).

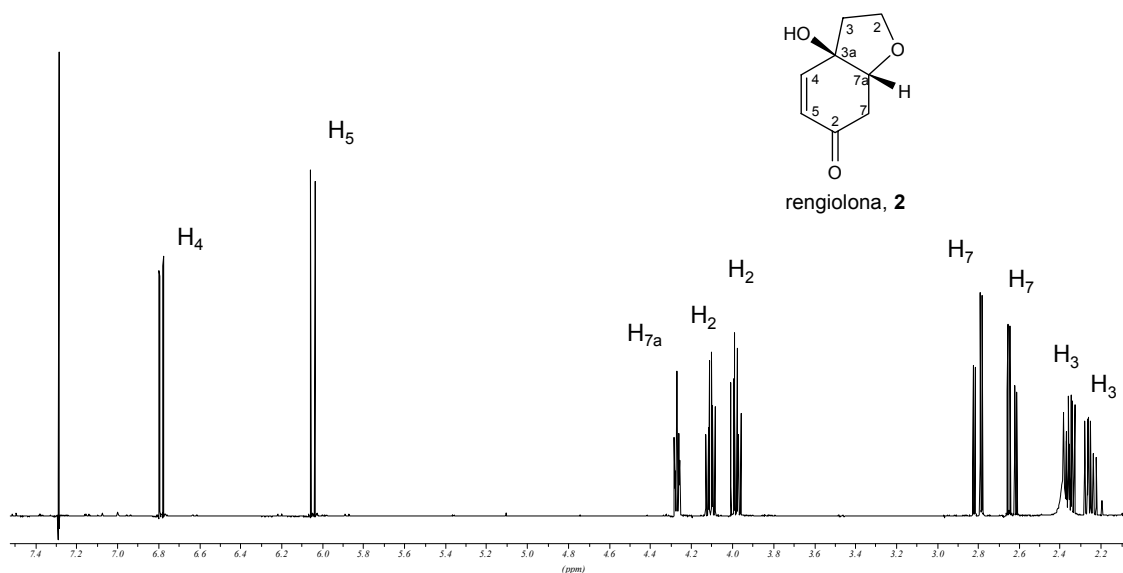


Figura 17: Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la rengiolona, **2**.

El poder rotatori de la mostra obtinguda per Sonia Rodríguez en la seva Tesi Doctoral va ser de  $[\alpha]_D^{20} = +43.3$  (c 0.3, MeOH) i el seu excés enantiomèric va ser aproximadament del 80% determinat per cromatografia de gasos en fase estacionària quiral, malgrat haver partit també d'una mostra de **68** molt enriquida. En aquesta anàlisi per cromatografia de gasos quiral, la resolució dels pics no va ser completa, i és per això que es va decidir tornar a realitzar una determinació de l'excés enantiomèric de la mostra de (+)-**2** sintetitzada en la present Tesi Doctoral mitjançant una altra tècnica analítica.

En aquest cas, es va optar per l'ús de la tècnica espectroscòpica de  $^1\text{H}$ -RMN utilitzant l'alcohol de Pirkle perdeuterat com a agent de solvatació quiral (CSA) (Figura 18),<sup>84</sup> que ofereix l'avantatge de no presentar senyals en l'espectre de protó i, per tant, de no interferir en les senyals del compost a analitzar.

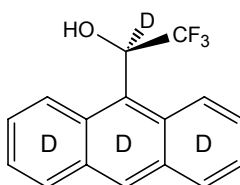
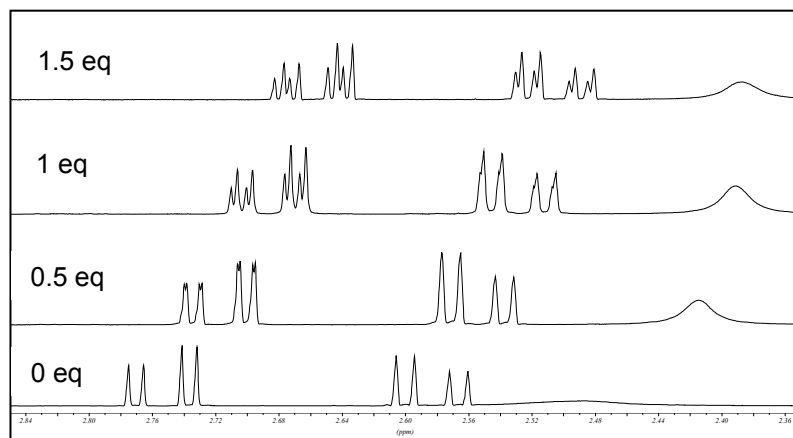


Figura 18: Alcohol de Pirkle perdeuterat.

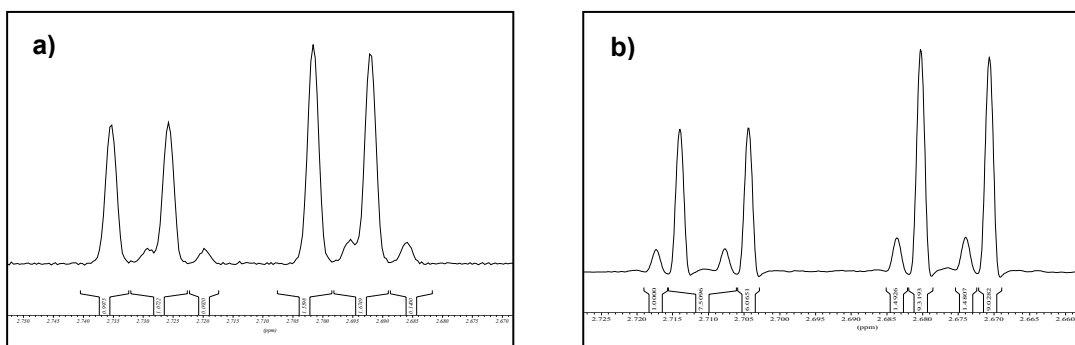
<sup>84</sup> Gil, J.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7274.

Per dur a terme aquesta anàlisi calia, en primer lloc, disposar d'una mostra de **2** en la que ambdós enantiòmers es trobessin en una proporció significativa. Per això es va efectuar també la hidròlisi amb montmorillonita K-10 d'una mostra de **68/69** en una proporció aproximada de 1:1.25. En la Figura 19 s'observa el desdoblament de les bandes corresponents als dos dobles dolets dels protons H<sub>7</sub>, que apareixen a  $\delta$  2.76 i 2.58, al anar afegint diversos equivalents de CSA. Com es pot observar, l'addició de 1.5 equivalents de CSA dona un desdoblament en el protó que apareix a camps menors que permet determinar la composició de la mescla mitjançant la integració de les bandes.



**Figura 19:** Addició de l'alcohol de Pirkle perdeuterat a una mescla aproximadament 1:1.25 d'enantiòmers de **2**.

En la Figura 20a es recull la zona de l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN que correspon al protó H<sub>7</sub> que apareix a camps menors de la mostra de (+)-**2** preparada en la present Tesi Doctoral, en presència de 1.5 equivalents de CSA perdeuterat.



**Figura 20**

L'excés enantiomèric (e.e.) calculat a partir de la integració de les bandes és del 84%, valor més baix del que caldria esperar tenint en compte que la composició de la mescla precursora de **68/69** era de 97/3 (94% e.d.). Aquest resultat ens va portar a considerar que potser la cinètica d'hidròlisi del diastereòmer **69** era més ràpida que la de **68**. Per comprovar-ho es va hidrolitzar una mostra ara enriquida en **69** en una proporció 1:7 (75% e.d.) de manera que, en cas de ser certa aquesta hipòtesi,

caldria esperar l'obtenció d'una mostra de rengiolona amb un excés enantiomèric més gran del 75%. Mitjançant la integració de les bandes, es trobar que l'e.e. de la rengiolona era del 72% (veure Figura 20b), valor molt similar al e.d. de partida. Per tant, a partir d'aquests resultats no podem afirmar que la hidròlisi d'un dels dos diastereòmers sigui més ràpida que la de l'altre.

### 3. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA DE LA RENGIOLONA, 2

Cal recordar que el segon objectiu de la present Tesi Doctoral era la determinació de la configuració absoluta de la (+)-rengiolona, **2**, ja que fins al moment aquest producte natural només havia estat descrit en forma racèmica.

Si observem els precursors **68** i **69**, veiem que la configuració dels centres 3a i 7a es manté en la rengiolona. Per tant, si s'aconseguís determinar la configuració d'aquests centres en **68** o **69**, s'hauria assolit l'objectiu. La Dra. Sonia Rodríguez ho va intentar mitjançant la realització d'un experiment NOESY sobre el precursor **68**, però no se'n va poder extreure cap informació. En el present treball es van realitzar també diversos experiments n.O.e. irradiant cadascun dels protons de la molècula (excepte els aromàtics) però tampoc se'n va poder obtenir un resultat concloent degut a la impossibilitat de saturar selectivament cada protó, ja que alguns senyals apareixen solapats en l'espectre.

Per tant, vàrem optar per realitzar un experiment de difracció de raigs-X sobre un monocristall de **68** o **69**. Després de diversos intents es va obtenir un monocristall de **68** mitjançant la tècnica de difusió d'hexà en una solució de **68** en AcOEt. En la Figura 21 es mostra l'estructura molecular de **68** en la que s'observa que la configuració absoluta dels centres 3a i 7a és S,S.

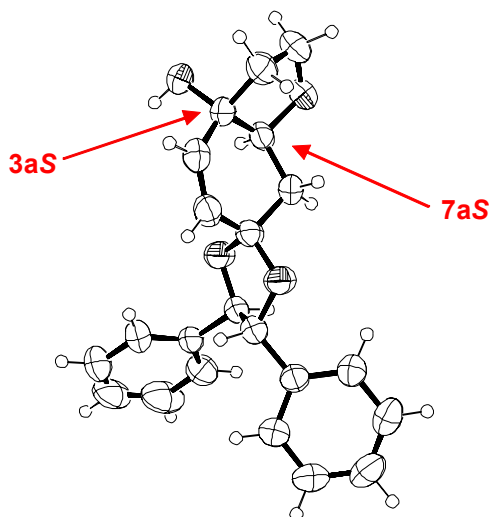


Figura 21: Estructura de **68** per difracció de raigs X.

Per tant, la rengiolona dextrògira té una configuració absoluta (3aS,7aS), mentre que la rengiolona levògira té una configuració absoluta (3aR,7aR).

## V. SÍNTESI DE LA DIHIDROMENISDAURILIDA I LA DIHIDROAQUILEGIOLIDA



*Aquilegia atrata**Sinomenium acutum*

## 1. INTRODUCCIÓ

Tal i com s'ha presentat en la introducció de la present Tesi Doctoral, entre els objectius que ens vam plantejar hi havia la síntesi de l'aquilegiolida, **4**, així com de la dihidromenisdaurilida, **5**, i la dihidroaquilegiolida, **6** (Figura 22). La síntesi de la menisdaurilida havia estat assolida per la Dra. Sonia Rodríguez en la seva Tesi Doctoral, però en el present treball es recollirà de nou perquè, com veurem més endavant, ha estat necessària la seva preparació per poder arribar amb èxit als compostos dihidrogenats **5** i **6**. Dins d'aquest capítol hem volgut incloure, doncs, tots els treballs realitzats amb l'objectiu d'arribar a aquest conjunt de butenolides.

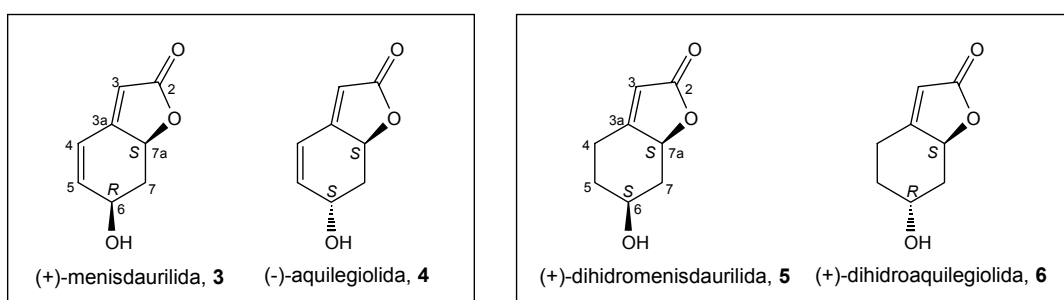


Figura 22

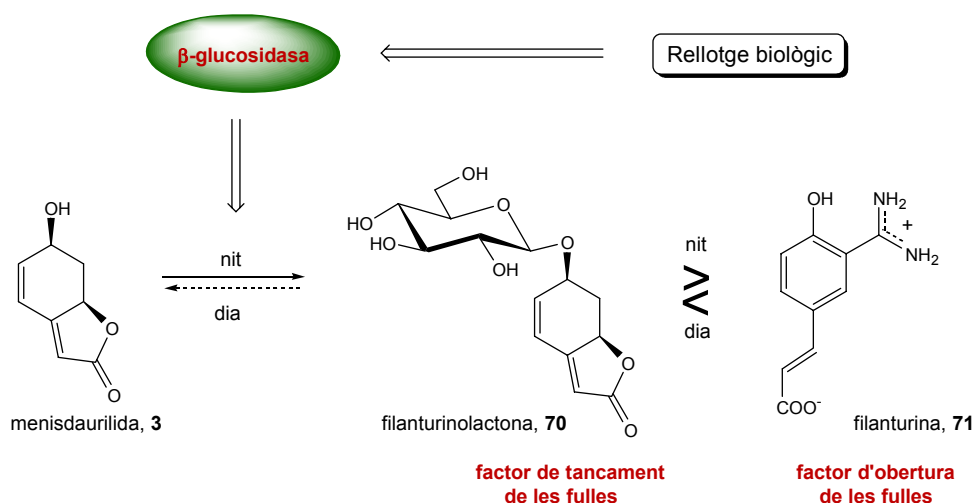
En primer lloc, veurem globalment els precedents bibliogràfics que existeixen sobre aquests compostos, que sovint han estat aïllats de forma conjunta d'una mateixa font natural o sintetitzats seguint una mateixa estratègia, i seguidament passarem a exposar la síntesi que s'ha dut a terme per a cadascun d'ells.

## 2. PRECEDENTS BIBLIOGRÀFICS

La primera obtenció de la (-)-menisaurilida, (-)-**3**, es va realitzar l'any 1978 per hidròlisi àcida d'un nitrilglucòsid anomenat menisaurina, aïllat de l'enfiladissa *Menispermum dauricum*,<sup>21a</sup> i no fou fins l'any 1984 que (-)-**3** s'aïllà, juntament amb l'aquilegiolida, de les arrels de la ranunculàcia *Aquilegia atrata*.<sup>22</sup>

De les fulles de l'espècie *Phyllanthus anisobolus*, emprada a l'oest de l'Equador com a verí per a peixos, Torssell i col·laboradors<sup>21b</sup> han extret una gran varietat de compostos, entre els quals destaquen alguns lignans així com les butenolides **3** i **4**. Cal mencionar que l'aquilegiolida aïllada d'*Aquilegia* és levògira mentre que la de *Phyllanthus* és dextrògira. Tant la menisaurilida com l'aquilegiolida han estat aïllades també conjuntament d'altres fonts naturals.<sup>23,85</sup> La configuració absoluta de la menisaurilida fou determinada per Torssell,<sup>21b</sup> mitjançant experiments de dicroïsmo circular del seu benzoat, com a (6*S*,7*aR*), i va quedar confirmada en un treball simultani realitzat per Otsuka i col·laboradors<sup>23</sup> en el que es descriu l'anàlisi per difracció de raigs X del *p*-bromobenzoat de **3**. Aquests mateixos autors determinen també, de forma simultània i independent, la configuració absoluta de l'aquilegiolida, **4**.

L'any 1995, el grup del Prof. Yamamura<sup>86</sup> va aïllar una nova substància de la planta *Phyllanthus urinaria* L., que pertany a la família *Euphorbiaceae*, relacionada amb el fenomen de la nictinastia, és a dir, amb el tancament de les fulles durant les hores nocturnes. Aquest fenomen s'observa en la majoria de plantes lleguminoses i és conegut des de temps immemorials.<sup>87</sup> En aquest cas, el compost responsable d'aquest fenomen fou identificat com la filanturinolactona, que és un glucòsid format per la menisaurilida i una unitat de D-glucopiranososa. En l'Esquema 36 es mostra el model que proposen els autors per al control químic d'aquest fenomen.



Esquema 36: Model per al control químic de la nictinastia en la planta *Phyllanthus urinaria* L.

<sup>85</sup> (a) Yogo, M.; Ishiguro, S.; Murata, H.; Furukawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 225. (b) Kuster, R. M.; Mors, W. B.; Wagner, H. *Biochem. Syst. Ecol.* **1997**, *25*, 675. (c) Elo Manga, S. S.; Messanga, B. B.; Sondengam, B. L. *Fitoterapia* **2001**, *72*, 706.

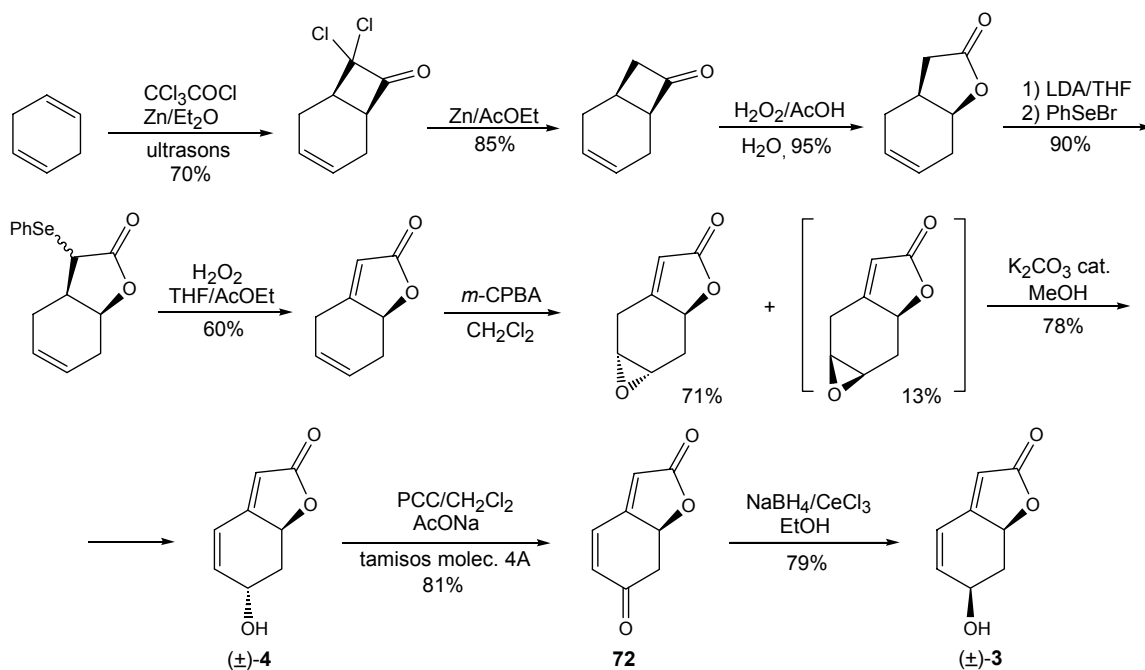
<sup>86</sup> (a) Ueda, M.; Shigemori-Suzuki, T.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6267. (b) Ueda, M.; Yamamura, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1400.

<sup>87</sup> Schildknecht, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 695.

Sembla ser que el balanç de concentracions entre **70** i **71** s'inverteix al llarg del dia en la planta i que, mentre el nivell de filanturina, **71**, el factor d'obertura de les fulles, es manté constant al llarg del dia, la concentració de filanturinolactona, **70**, disminueix notablement en les hores diürnes per acció de les  $\beta$ -glucosidases, que estarien activades per un rellotge biològic.

És a partir d'aquest treball que apareixen les primeres síntesis de la menisdaurilida i l'aquilegiolida amb la finalitat de preparar posteriorment la filanturinolactona, **70**, o anàlegs d'aquesta i poder-ne avaluar la seva activitat biològica.

La primera síntesi de la ( $\pm$ )-menisdaurilida i la ( $\pm$ )-aquilegiolida es deu als treballs de Mori i col·laboradors<sup>88</sup> (Esquema 37). Aquests autors preparen ( $\pm$ )-**4** amb un 17% de rendiment global en set etapes. Posteriorment, oxiden l'alcohol secundari de **4** a la cetona **72**, la reducció de la qual, emprant la metodologia de Luche,<sup>89</sup> dona accés a ( $\pm$ )-**3** amb un rendiment global de l'11%. En aquests treballs es demostra també que l'aglicona de la filanturinolactona és la (-)-menisdaurilida i que aquest és l'únic estereoisòmer biològicament actiu.



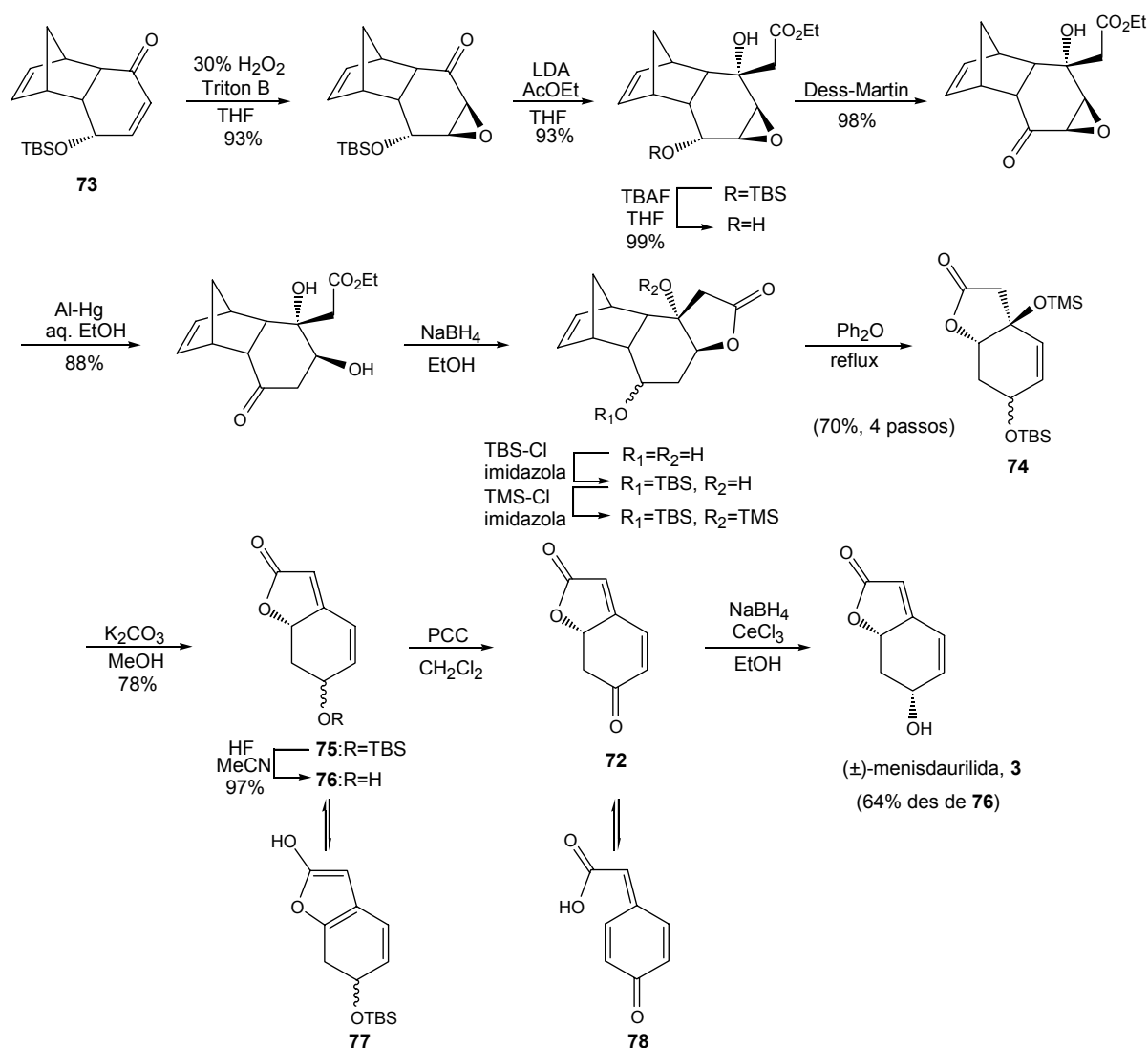
Esquema 37: Síntesi de ( $\pm$ )-**3** i ( $\pm$ )-**4** de Mori i col·laboradors.<sup>88</sup>

És amb aquests precedents que en el nostre grup de recerca es va plantejar la síntesi enantioselectiva de la (+)- i la (-)-menisdaurilida, síntesi que es va dur a terme amb un total de 6 etapes a partir d'**11** i un rendiment global del 15% i 14% respectivament<sup>34b</sup> i que s'exposa detalladament en l'apartat 3 d'aquest capítol.

<sup>88</sup> (a) Mori, K.; Audran, G.; Nakahara, Y.; Bando, M.; Kido, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 575. (b) Audran, G.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 57.

<sup>89</sup> Gemal, A. L.; Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.

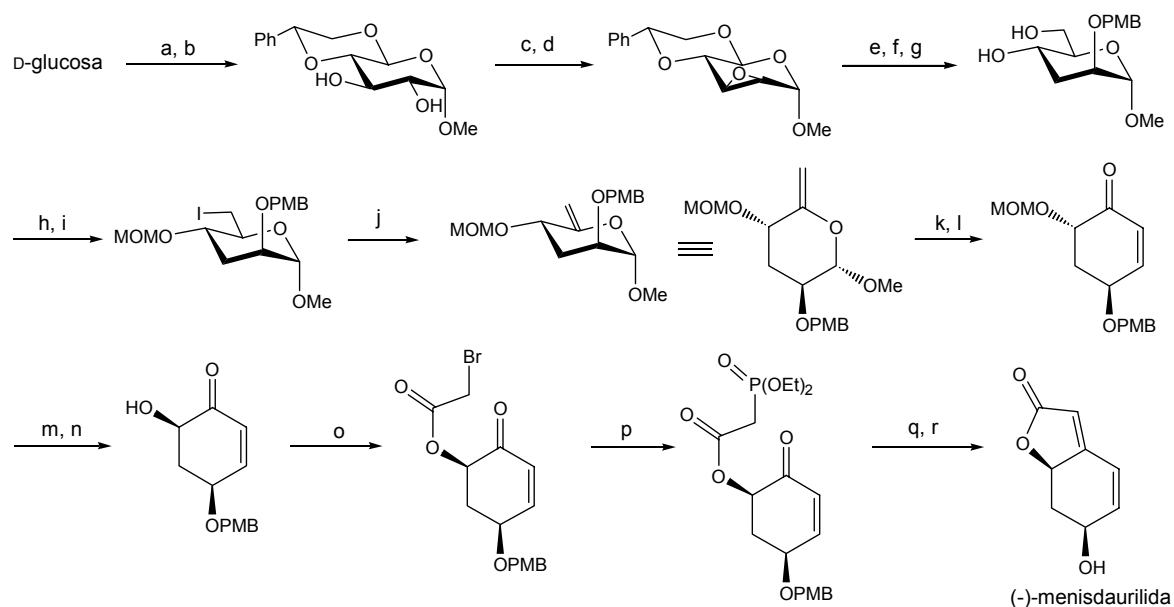
L'any 2002, el grup del Prof. Ogasawara<sup>90</sup> va publicar una altra síntesi de la menisdaurilida en la que, malgrat utilitzar intermedis homoquirals, el producte final s'obté com a racemat degut a l'epimerització d'un d'ells (Esquema 38). Els autors parteixen de **73** com a equivalent sintètic de la 4-hidroxiciclohexa-2,5-dien-1-ona, quíró que en aquest grup ha estat emprat amb èxit per a la síntesi de diversos productes naturals amb estructura ciclohexànica. Mitjançant nou etapes obtenen l'intermedi **74** amb un 52% de rendiment global, intermedi que els serveix per arribar a la menisdaurilida racèmica però també, com veurem més endavant, a la (+)-dihidroaquilegiolida i la (+)-dihidromenisdaurilida en forma enantiopura. Concretament, en el cas de la menisdaurilida, postulen que la racemització pot tenir lloc en l'etapa posterior a la  $\beta$ -eliminació degut a una fàcil enolització de la butenolida **75** via l'hidroxifurà **77**, o bé en l'etapa d'oxidació següent via l'enona conjugada **78**. En els nostres treballs, però, hem obtingut **72** en forma enantiopura i no hem observat l'obertura de la lactona per donar **78**, com a mínim en les condicions de la reducció posterior.



Esquema 38: Síntesi de la (±)-menisdaurilida d'Ogasawara i col·laboradors.<sup>90</sup>

<sup>90</sup> Honzumi, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1047.

Més recentment, l'any 2004, ha aparegut una nova síntesi enantioselectiva de la menisdaurilida,<sup>91</sup> en aquest cas amb la finalitat de preparar anàlegs de la filanturinolactona amb altres sucres diferents de la D-glucosa i poder-ne avaluar la seva activitat biològica. Aquesta ruta sintètica utilitza la D-glucosa com a material de partida i arriba a la menisdaurilida amb un total de 18 etapes i un 0.21% de rendiment global (Esquema 39).



**Condicions:** (a) AcCl, MeOH, reflux (56%); (b) PhCH(OMe)<sub>2</sub>, TsOH, DMF (87%); (c) *N*-Tosilimidazola, NaH (66%); (d) NaH, DMF (quant.); (e) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 50 °C (80%); (f) PMBCl, NaH, DMF, t.a. (quant.); (g) AcOH-H<sub>2</sub>O, 70 °C (80%); (h) I<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P, Imid., Toluè (quant.); (i) MOMCl, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (91%); (j) *t*-BuOK, THF (quant.); (k) Hg(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Acetona-H<sub>2</sub>O; (l) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (61% en dues etapes); (m) DBU, Toluè (44%); (n) AcOH (0.1 eq), MeOH, 0 °C (35%); (o) ClCOCH<sub>2</sub>Br, Pir., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C (68%); (p) (EtO)<sub>3</sub>P (42%); (q) NaH (0.5 eq.), THF, 0 °C (42%); (r) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O (quant.).

**Esquema 39:** Síntesi de la (-)-menisdaurilida d'Ueda i col·laboradors.<sup>91</sup>

La dihidromenisdaurilida, **5**, i la dihidroaquilegiolida, **6**, han estat aïllades conjuntament amb **3** i **4** del rizoma de *Sinomenium acutum*,<sup>23</sup> planta medicinal emprada a la Xina i al Japó. L'any 1995, Jensen i col·laboradors<sup>92</sup> van publicar l'aïllament d'un nou glucòsid de les fulles de la planta *Trochocarpa laurina* R. Br. que van anomenar trococarpòsid, **79**, en el que la lactona i el grup glucosil estan orientats en *trans*, i simultàniament també van aïllar de la planta *Epacris impresa* Labill. un altre glucòsid en el que la lactona i el grup glucosil estan en *cis* i que van anomenar epitrococarpòsid, **80** (Figura 23). La hidròlisi dels glucòsids **79** i **80** amb una β-glucosidasa va donar lloc a la dihidroaquilegiolida, **6**, i la dihidromenisdaurilida, **5**, respectivament. L'anàlisi per RMN de la dihidromenisdaurilida obtinguda posa de manifest que l'assignació dels carbonis metilènics d'aquest compost (C-4, C-5 i C-7) havia de ser revisada.

<sup>91</sup> Urakawa, Y.; Sugimoto, T.; Sato, H.; Ueda, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5885.

<sup>92</sup> Damtoft, S.; Jensen, S. R. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 157.

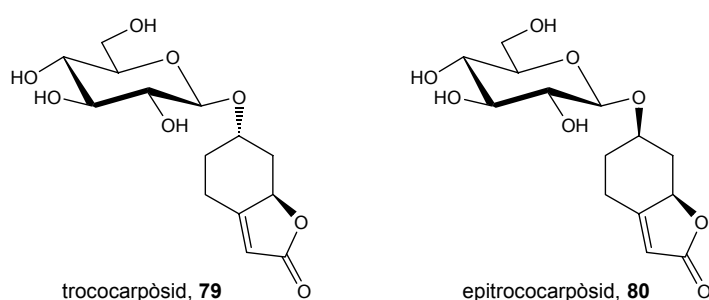
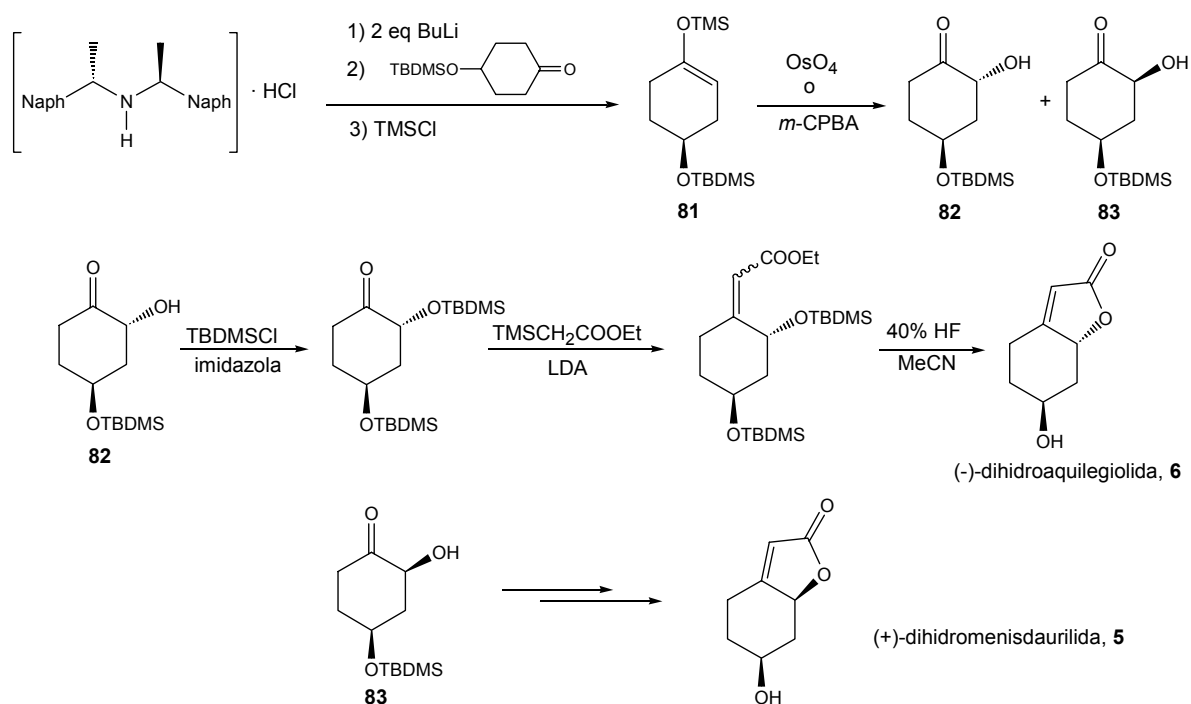


Figura 23

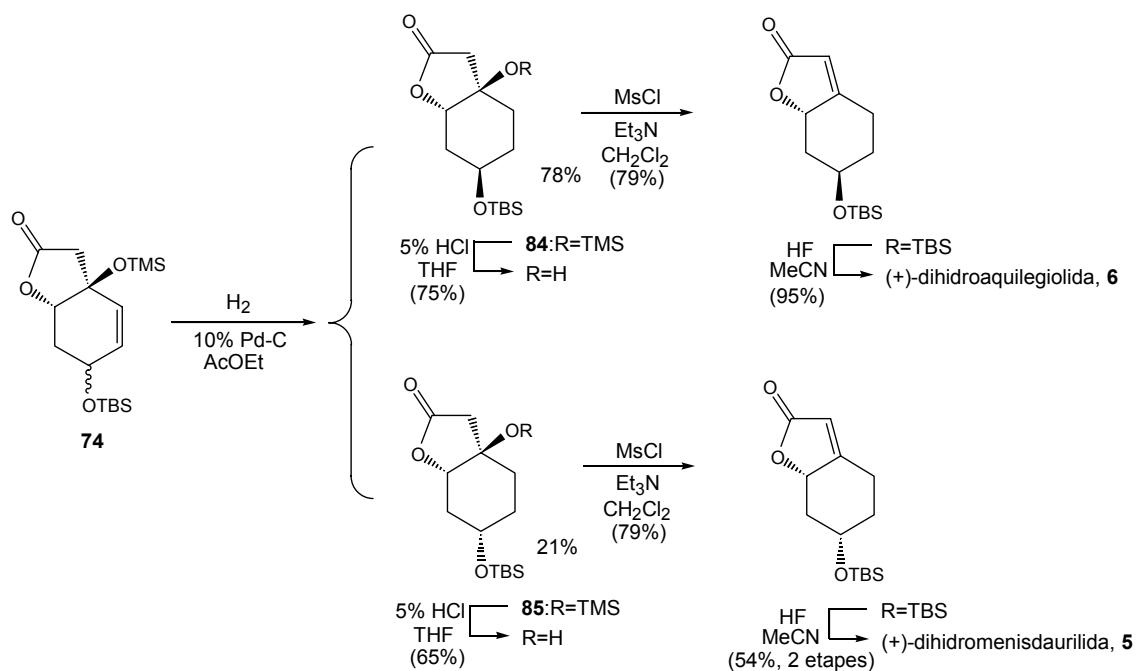
Existeixen dues síntesis enantioselectives de **5** i **6**. La primera fou publicada l'any 1995 per Majewski i col·laboradors<sup>93</sup> i es basa en una desprotonació enantioselectiva d'un derivat de la 4-hidroxiciclohexanona (Esquema 40). L'enolat de liti s'atrapa en forma d'èter d'enol de silici obtenint-se el compost **81** amb un 90% d'excés enantiomèric, compost que és oxidat per obtenir les  $\alpha$ -hidroxicetones diastereomèriques **82** i **83** amb una proporció relativa variable en funció de l'oxidant escollit. Els alcohols **82** i **83** es poden separar i la síntesi de la (-)-dihidroaquilegiolida i la (+)-dihidromenisdaurilida es continua per separat. Els rendiments globals oscil·len entre el 30 i el 38%.

Esquema 40: Síntesi de la (-)-dihidroaquilegiolida i la (+)-dihidromenisdaurilida de Majewski i col·laboradors.<sup>93</sup>

La segona síntesi enantioselectiva dels compostos **5** i **6** prové del treball del Prof. Ogasawara<sup>90</sup> anteriorment esmentat (veure Esquema 38). Ara, per arribar als compostos **5** i **6** parteixen de l'intermedi **74** que és sotmès a una hidrogenació catalítica per obtenir els compostos separables **84** i **85** en una

<sup>93</sup> Majewski, M.; Irvine, N. M.; MacKinnon, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1837.

proporció de 4:1 aproximadament (Esquema 41). A partir d'aquí la síntesi segueix per separat amb cadascun d'ells i després de dur a terme la desprotecció de l'alcohol terciari, la seva deshidratació i la desprotecció final de l'alcohol secundari s'arriba a la (+)-dihidroaquilegiolida, **6**, i a la (+)-dihidromenisdaurilida, **5**, amb uns rendiments globals del 55 i 35% des de **84** i **85** respectivament, i sense l'epimerització de cap centre.



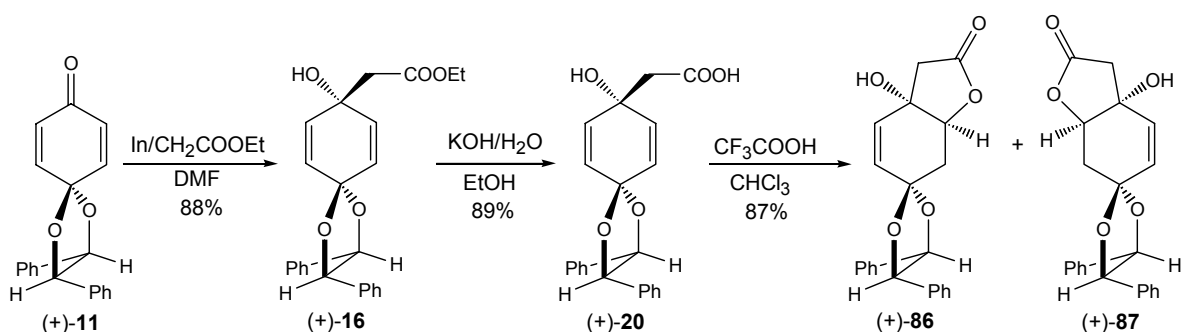
Esquema 41: Síntesi de la (+)-dihidroaquilegiolida i la (+)-dihidromenisdaurilida d'Ogasawara i col·laboradors.<sup>90</sup>

### 3. SÍNTESI DE (+)- I (-)-MENISDAURILIDA, 3

Com ja hem esmentat anteriorment, la nostra síntesi de la menisdaurilida enantiopura a partir del monoacetal de *p*-benzoquinona **11** va ser posada a punt per la Dra. Sonia Rodríguez i consta de 6 passos. Per tal d'assajar l'obtenció dels altres productes naturals relacionats, aquilegiolida, dihidromenisdaurilida i dihidroaquilegiolida, en la present Tesi Doctoral s'ha reproduït íntegrament la seqüència.

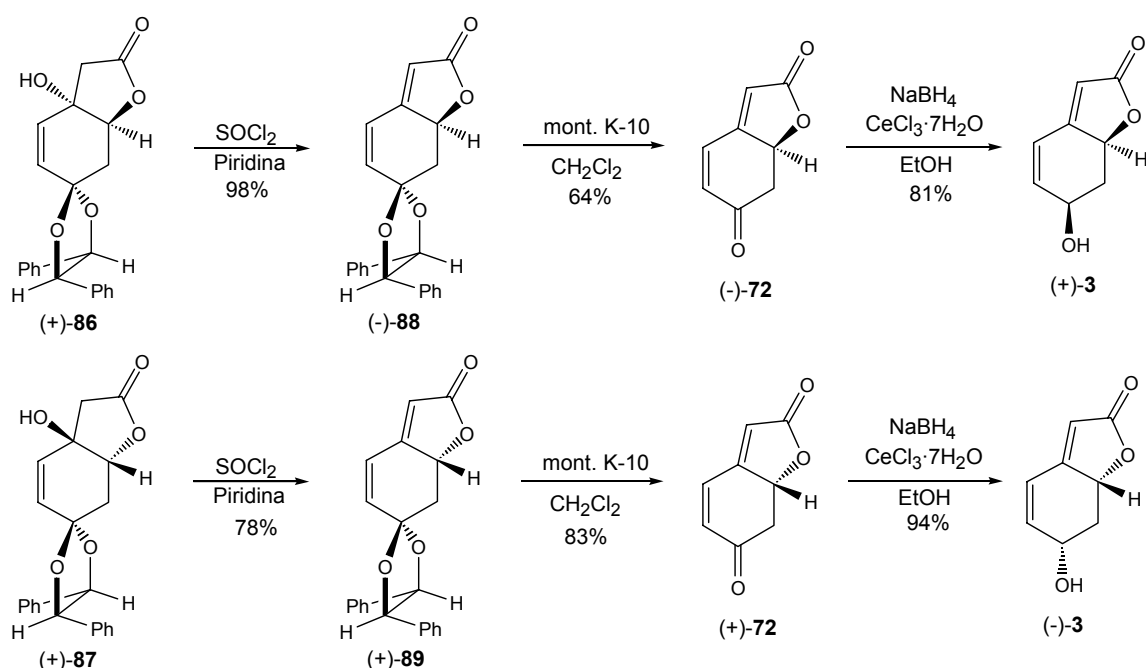
La primera etapa consisteix en la preparació de l'èster **16**, intermedi comú en la síntesi de la rengiolona, mitjançant la reacció amb indi i iodoacetat d'etil en el si de DMF i, seguidament, es duu a terme la saponificació del grup ester amb hidròxid potàssic en el si d'etanol per obtenir l'àcid **20** amb un 89% de rendiment (Esquema 42). L'etapa següent consisteix en una ciclació 5-*exo-trig* de l'àcid **20** en la que només s'obtenen dos dels quatre diastereòmers possibles, concretament aquells en que la fusió dels anells és *cis*. La reacció té lloc amb àcid trifluoroacètic en el si de cloroform i les butenolides **86** i **87** s'obtenen amb un rendiment global del 87% i una proporció relativa de 1.2:1. Els compostos **86** i **87** es

poden separar per cromatografia en columna a través de gel de sílice i a partir d'aquí es continua la síntesi amb cadascuna d'elles per separat per tal d'arribar a ambdós enantiòmers de la menisdaurilida.



Esquema 42: Obtenció de (+)-86 i (+)-87.

La següent transformació a realitzar és la deshidratació de l'alcohol terciari, transformació que es va aconseguir amb èxit emprant com a agent deshidratant el clorur de tionil en el si de piridina (Esquema 43). Aquesta metodologia ja havia estat descrita anteriorment per a la formació de butenolides anàlogues.<sup>94</sup> Així, el tractament de 86 i 87 en aquestes condicions permet obtenir 88 i 89 amb uns rendiments del 98% i 78%, respectivament. Arribats a aquest punt, ja només cal l'eliminació de l'auxiliar quiral i la posterior reducció de la cetona a alcohol.



Esquema 43: Obtenció de (+)- i (-)-3.

<sup>94</sup> Rubottom, G. M.; Juve, H. D. Jr. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 422.



La desprotecció de l'acetal es duu a terme emprant montmorillonita K-10 en el si de clorur de metilè i permet obtenir, a més de diversos productes derivats de l'(*R,R*)-hidrobenzoïna, les cetones (-) i (+)-**72** amb uns rendiments del 64 i 83%, respectivament. Les dades espectroscòpiques de **72** coincideixen amb les descrites a la literatura per Mori per al compost racèmic.<sup>88b</sup> Finalment, per obtenir la menisdaurilida en forma enantiopura se segueix el procediment descrit per Mori per a la mescla racèmica d'aquests compostos. Al sotmetre (-) i (+)-**72** a les condicions de reducció de Luche<sup>89</sup> s'aïllen la (+)-(6*R*,7*aS*)-, (+)-**3**, i (-)-(6*S*,7*aR*)-menisdaurilida, (-)-**3**, amb uns rendiments del 81% i 94%, respectivament. Els rendiments globals per a la obtenció de (+) i (-)-menisdaurilida a partir del monoacetal **11** han estat ambdós del 17%. Les dades físiques i espectroscòpiques dels productes aïllats coincideixen amb els descrites a la bibliografia per a la menisdaurilida.<sup>21,23,85a,88b</sup> En la Figura 24 es pot observar l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN d'aquest producte natural.

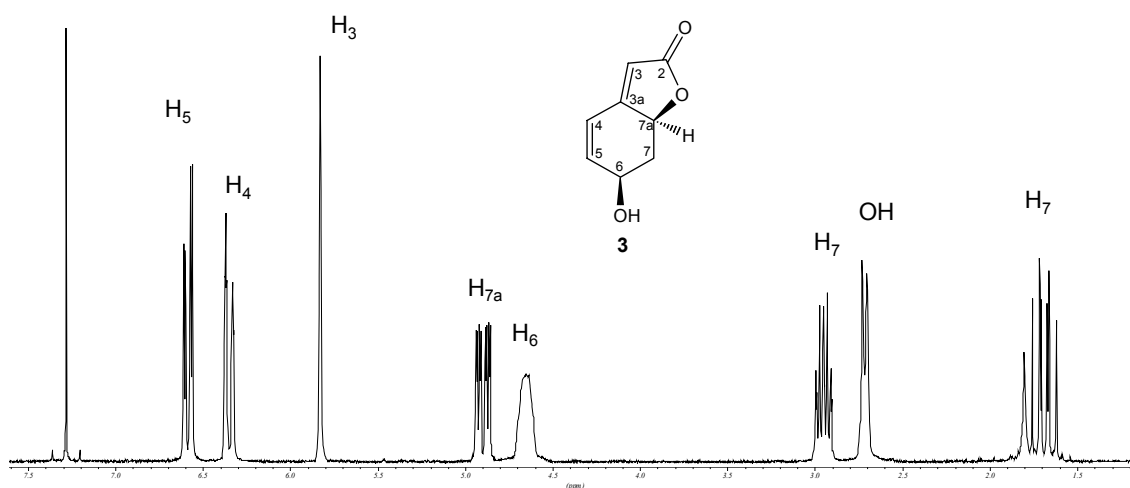
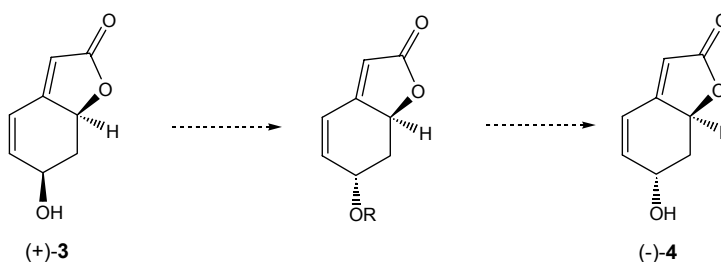


Figura 24: Espectre de <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de la menisdaurilida, **3**.

#### 4. INTENTS DE SÍNTESI DE (+)- I (-)-AQUILEGIOLIDA, **4**

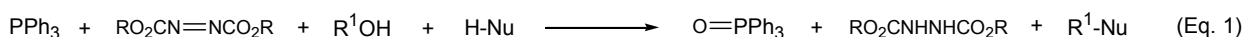
Amb la menisdaurilida a les mans, ens vam proposar com a objectiu la preparació de l'aquilegiolida, **4**, mitjançant la inversió de l'alcohol (Esquema 44). Existeixen diversos mètodes per a la inversió d'alcohols, però de tots ells la reacció més estudiada ha estat, sens dubte, la reacció de Mitsunobu. És per això que vam pensar en aquesta metodologia com a millor opció.



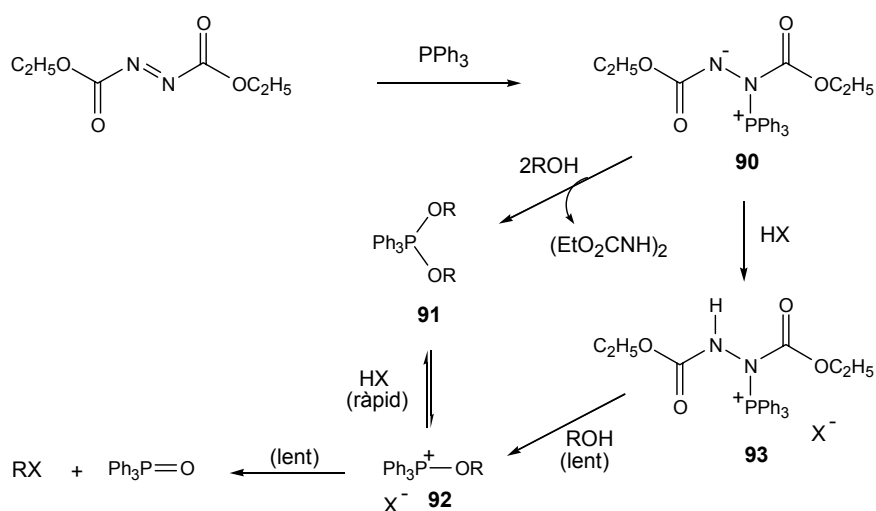
Esquema 44: Estratègia per a l'obtenció de l'aquilegiolida, **4**.

#### 4.1. La reacció de Mitsunobu

La condensació d'alcohols amb àcids carboxílics emprant un parell redox d'una triaril- o triarilquifosfina i un dialquilazodicarboxilat és el que s'ha conegut com la reacció de Mitsunobu en base als treballs pioners d'aquest autor a finals dels anys 60.<sup>95</sup> En l'Equació 1 es troba resumida la reacció global, en la que l'alcohol ( $R^1OH$ ) i un compost acídic ( $H-Nu$ ) condensen per formar el producte ( $R^1-Nu$ ), mentre la trifenílfosfina és oxidada a l'òxid de trifenílfosfina i l'azodicarboxilat és reduït a la corresponent hidrazina. Encara que el parell redox més emprat ha estat la combinació de l'azodicarboxilat de dietil (DEAD) i la trifenílfosfina, existeixen moltes altres combinacions que han donat bons resultats.



El mecanisme de la reacció de Mitsunobu, que ha estat objecte d'un ampli debat,<sup>96</sup> es mostra en l'Esquema 45, en el que s'ha agafat com a model el DEAD i la trifenílfosfina.



Esquema 45: Mecanisme proposat per a la reacció de Mitsunobu.

D'entrada, la interacció inicial entre la trifenílfosfina i el DEAD porta a la formació irreversible de la betaïna **90** que, en presència d'alcohols, forma dioxitriarilfosforans, **91**, intermedis que només són detectables quan el component acídic és afegit en una etapa posterior. En presència d'un àcid carboxílic el dioxitriarilfosforà, **91**, està en equilibri amb una sal d'alcoxifosfoni, **92**, i aquest equilibri, al igual que el rendiment global de la reacció, és extremadament sensible tant a l'acidesa del medi de reacció com a

<sup>95</sup> (a) Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935. (b) Mitsunobu, O.; Eguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 3427. (c) Mitsunobu, O.; Wada, M.; Sano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 679. (d) Wada, M.; Sano, T.; Mitsunobu, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 2833. Reviews: (e) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1. (f) Castro, B. R. *Org. Reactions* **1983**, *29*, 1. (g) Hughes, D. L. *Org. Reactions* **1992**, *42*, 335.

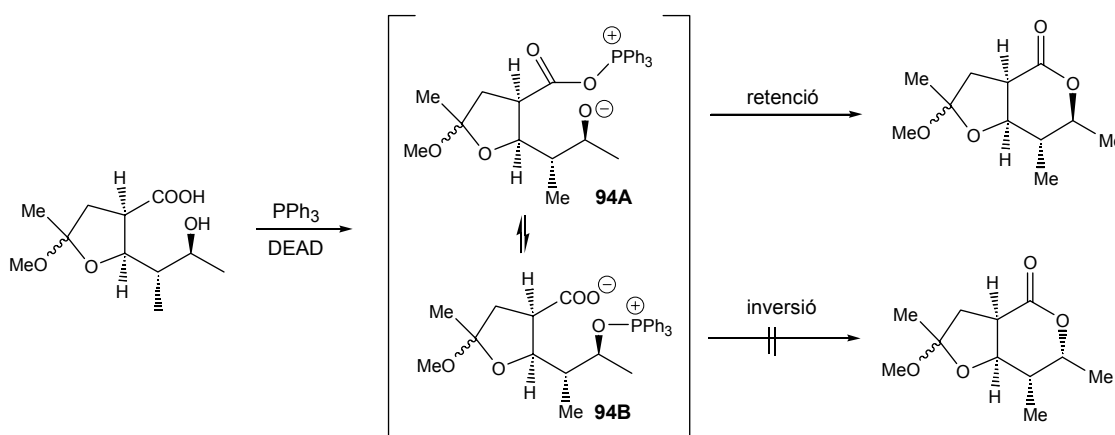
<sup>96</sup> (a) Hughes, D. L.; Reamer, R. A.; Bergan, J. J.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6487. (b) Camp, D.; Jenkins, I. D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3045. (c) Camp, D.; Jenkins, I. D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3049. (d) Ahn, C.; Correia, R.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1751. (e) Ahn, C.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1754.

la naturalesa del dissolvent. Per altra banda, però, si la betaïna **90** es tracta amb àcid abans de la introducció de l'alcohol, es forma la sal de fosfoni **93**. Aleshores, la introducció de l'alcohol permet la lenta formació de la sal d'alcoxifosfoni **92**. Finalment, té lloc el desplaçament de l'òxid de trifenilfosfina per part del nucleòfil X<sup>-</sup> mitjançant una reacció S<sub>N</sub>2 per donar lloc al producte en el que s'ha produït una inversió de configuració.

El component acídic acostuma a tenir un pK<sub>a</sub><15, i trobem una gran varietat d'exemples amb diversos heteroàtoms com a nucleòfils. Així podem utilitzar àcids carboxílics, fenols, imides, tiols, tioèters o β-cetoesters, essent l'àcid benzoic el més àmpliament utilitzat per a la inversió d'alcohols.

La reacció de Mitsunobu ha mostrat ser molt sensible a l'entorn estèric de l'alcohol. Concretament, els alcohols primaris reaccionen més ràpidament que els alcohols secundaris, i la reacció generalment no es produeix amb alcohols terciaris. En determinats casos aquesta selectivitat pot ser un avantatge, però en d'altres es tradueix en baixos rendiments o en la recuperació del material de partida.

En aquest sentit, De Shong i col·laboradors,<sup>96e</sup> en un estudi de la reacció de Mitsunobu intramolecular per a la formació de lactones, van veure que en el cas d'alcohols estèricament impeditos la reacció tenia lloc amb retenció de configuració i que això era degut a l'existència d'un equilibri entre la sal d'aciloxifosfoni, **94A**, i la sal d'alcoxifosfoni, **94B**, que en aquest cas estaria desplaçat cap a la primera sal (Esquema 46).



Esquema 46

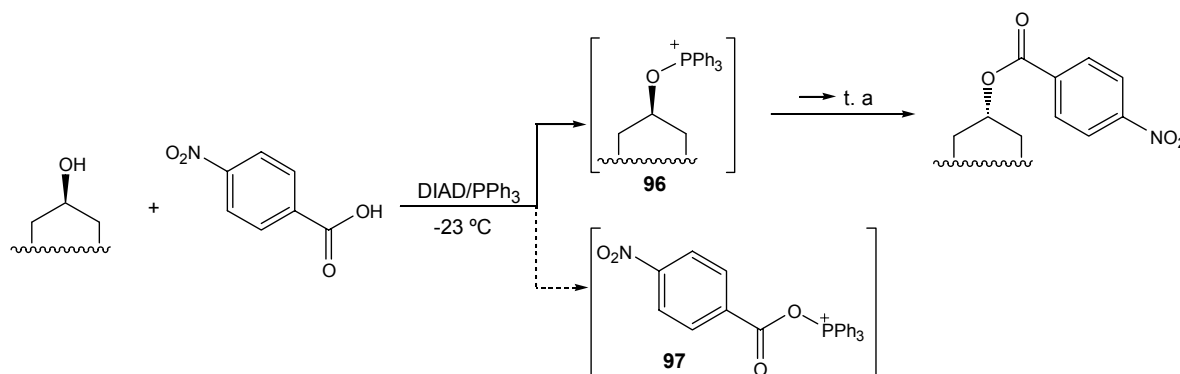
Al llarg dels anys, han aparegut diverses modificacions de la reacció de Mitsunobu que permeten millorar-ne els rendiments. Una d'aquestes modificacions consisteix en la substitució de l'àcid benzoic per l'àcid *p*-nitrobenzoic,<sup>97</sup> amb la qual s'aconsegueixen millors rendiments en el cas d'alcohols impeditos estèricament. L'ús de l'àcid *p*-nitrobenzoic presenta a més dos potencials avantatges: que els *p*-nitrobenzoats resultants són més fàcilment saponificables i que sovint acostumen a ser sòlids cristal·lins i, per tant, més fàcilment purificables. Estudis mecanístics realitzats per Hughes<sup>96a</sup> i Jenkins<sup>96b</sup>

<sup>97</sup> (a) Eaton, P. E.; Jobe, P. G.; Reingold, I. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6437. (b) Martin, S. F.; Dodge, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3107. (c) Andrus, M. B.; Li, W.; Keyes, R. F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5542. (d) Mihovilovic, M. D.; Müller, B.; Schulze, A.; Stanetty, P.; Kayser, M. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2243.

indiquen que el pKa de l'àcid té un fort efecte en el mecanisme de la reacció i demostren que utilitzant àcids amb un pKa inferior al de l'àcid benzoic (com l'àcid trifluoroacètic o el *p*-nitrobenzoic) s'afavoreix el desplaçament de l'equilibri cap a la formació de la sal d'alcoixifosfoni necessària per al procés d'inversió. Dodge i col·laboradors<sup>98</sup> han fet un estudi més exhaustiu sobre la influència del pKa en el rendiment de la reacció agafant el mentol com a model d'alcohol secundari estèricament impedit i diversos àcids aromàtics diferentment substituïts, mostrant que com més petit és el pKa de l'àcid més elevat és el rendiment global de la reacció, essent l'àcid *p*-nitrobenzoic el que dona els millors resultats.

#### 4.2. Preparació dels *p*-nitrobenzoats (+)- i (-)-95

Considerant aquests precedents bibliogràfics, es va decidir assajar la inversió de configuració de l'alcohol de la menisdaurilida emprant com a nucleòfil l'àcid *p*-nitrobenzoic en les condicions de Coleman,<sup>99</sup> en les que la reacció es comença a -23 °C i després es deixa remuntar a temperatura ambient. Aquest procediment afavoreix la formació de la sal d'oxifosfoni de l'alcohol, **96**, a baixa temperatura i desafavoreix la formació de la sal d'aciloxifosfoni, **97**, que conduiria al producte de retenció de la configuració (Esquema 47).

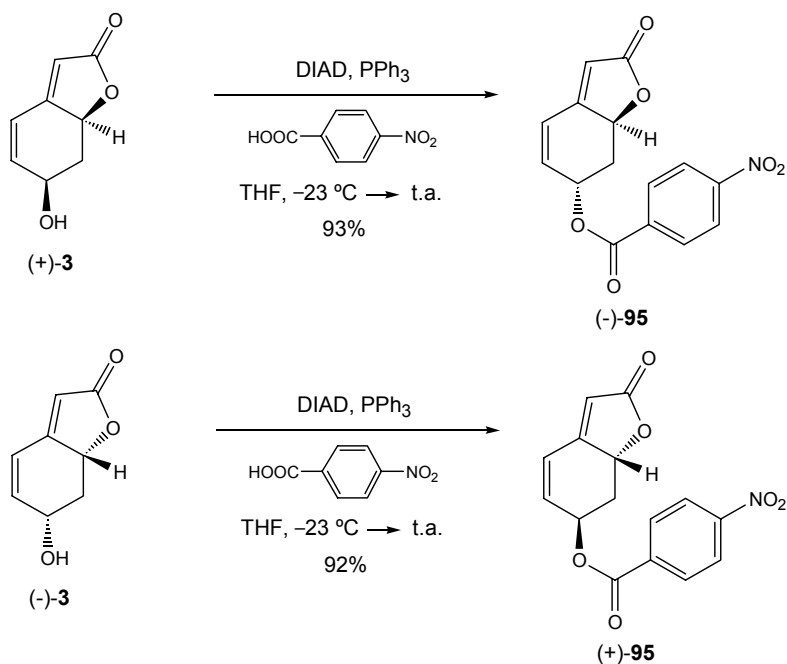


Esquema 47

Així, doncs, el DIAD es va addicionar a -23 °C i lentament sobre una mescla de **3**, trifenilfosfina i àcid *p*-nitrobenzoic, i es van obtenir els *p*-nitrobenzoats (-)- i (+)-**95**, amb un 93% i 92% de rendiment, i uns valors de rotació específica de -575.3 (*c* 1.61, CHCl<sub>3</sub>) i +566.4 (*c* 1.52, CHCl<sub>3</sub>), respectivament (Esquema 48). Aquests compostos van presentar una massa, determinada per a l'ió MH<sup>+</sup> a partir de l'espectre de masses d'alta resolució, de 302.0065 mDa, i en l'espectre d'IR destaquen les bandes a 1743 i 1718 cm<sup>-1</sup> corresponents als grups carboxil de l'anell de butenolida i del grup *p*-nitrobenzoat, respectivament.

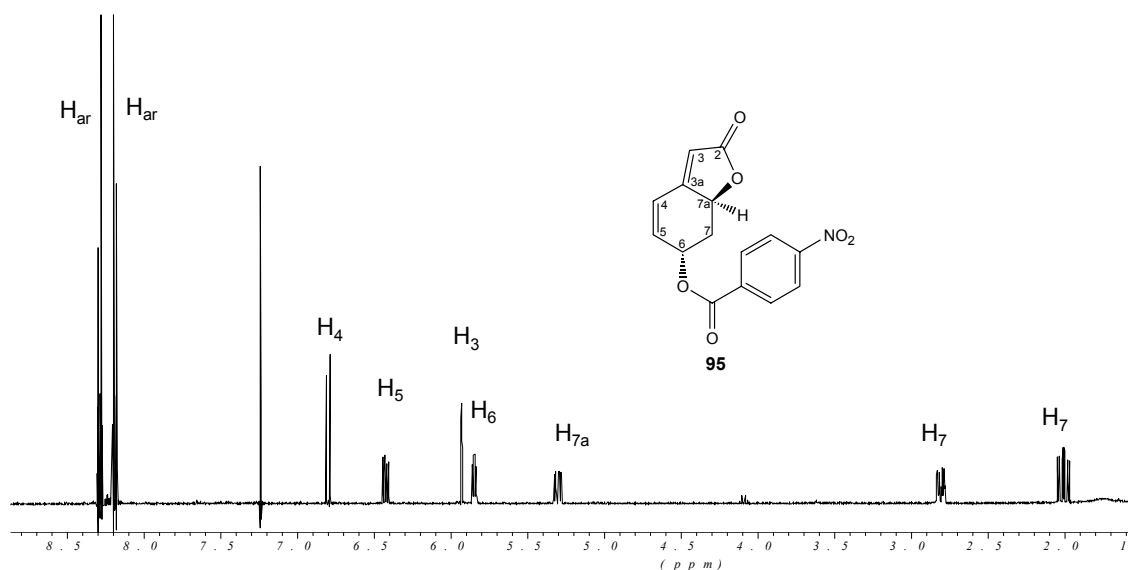
<sup>98</sup> Dodge, J. D.; Trujillo, J. I.; Presnell, M. J. *Org. Chem.* **1994**, *59*, 234.

<sup>99</sup> Coleman, R. S.; Grant, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8795.

Esquema 48: Obtenció dels *p*-nitrobenzoats (+)- i (-)-95.

En l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **95** (Figura 25), destaca l'aparició de dos doblets a δ 8.29 i 8.19 corresponents als protons de l'anell aromàtic i el desplaçament del protó H-6 a camps més baixos, així com la simplificació del seu senyal. Ara H-6 apareix a δ 5.84 en forma de doble doblet degut a l'acoblament amb els dos protons H-7 i amb l'H-5, acoblaments que es veuen en l'espectre COSY.

Pel que fa als protons olefínics H-4 i H-5, cal destacar que els seus senyals apareixen invertits en comparació amb l'espectre de la menisdaurilida, **3**. El senyal a δ 6.42 amb multiplicitat de doble doblet es pot assignar al protó H-5, quedant confirmat en l'experiment de correlació <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C a dos i tres enllaços (HMBC) ja que presenta un acoblament amb el C-7 que el protó H-4 no podria presentar (Figura 26). Per tant el doblet a δ 6.80 correspon al protó H-4.

Figura 25: Espectre de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **95**.

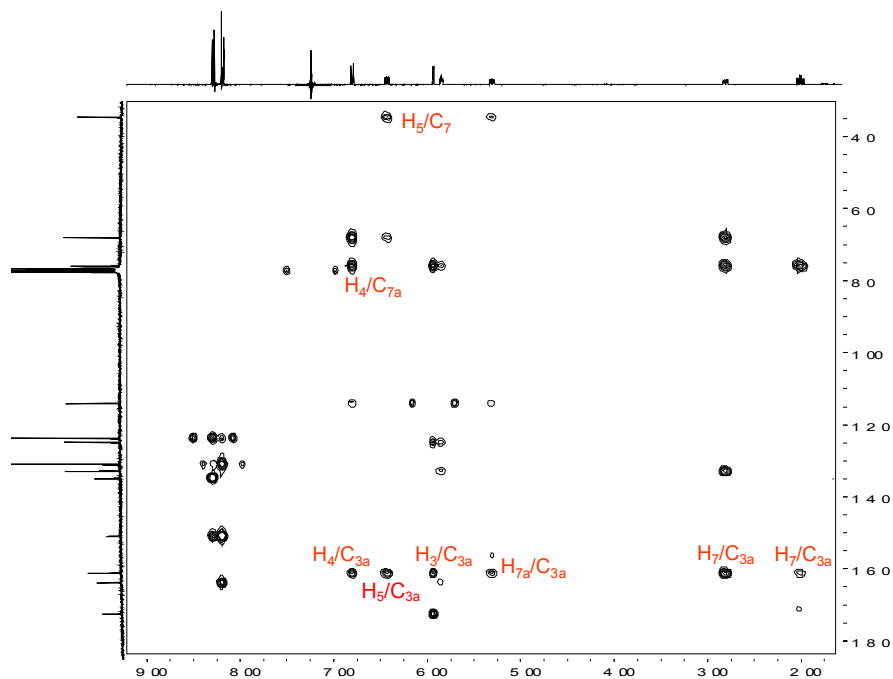


Figura 26: Espectre HMBC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **95**.

Pel que fa a l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN, a més dels senyals corresponents al grup *p*-nitrobenzoat ( $\delta$  163.8, 150.8, 134.8, 130.9 i 123.7), destaca el de  $\delta$  161.1 que correspon al carboni C-3a i en l'espectre HMBC presenta acoblament amb tots els protons de l'esquelet de benzofuran, excepte amb el protó H-6. La resta de carbonis es poden assignar sense problemes a partir de la correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ . En la Taula 2 es mostren els desplaçaments químics dels senyals de carboni tant de **95** com de la menisdaurilida, **3**, i l'aquilegiolida, **4**. Observem, com a curiositat, que el carboni C-3 apareix a camps bastant més alts del que en un principi hauríem esperat.

	$\delta$ (ppm)							
	C-2	C-3a	C-3	C-4	C-5	C-7a	C-6	C-7
<b>3</b> (62.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	173.5	163.0	143.6	111.4	119.9	78.1	66.7	39.9
<b>4</b> (67.8 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) <sup>88b</sup>	173.8	163.1	137.8	112.1	121.7	76.5	64.2	37.1
<b>95</b> (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	172.5	161.1	114.0	124.8	132.8	75.8	68.0	34.6

Taula 2: Senyals més significatives dels espectres de carboni de **3**, **4** i **95**.

Per tal de verificar que realment s'havia invertit la configuració del centre C-6 es van realitzar diversos experiments n.O.e., alguns dels quals es mostren en la Figura 27. Observem que en irradiar el protó que hem anomenat H-7ax tenim un n.O.e. més gran amb el protó H-6 que quan irradiem el protó H-7eq i en canvi no presenta n.O.e. amb el protó H-7a. Això indica que els protons H-7a i H-6 estan en posició relativa *trans* i evidencia que la inversió ha tingut lloc. Més endavant, aquesta inversió quedarà confirmada per l'obtenció dels productes d'hidròlisi dels esters **95**.

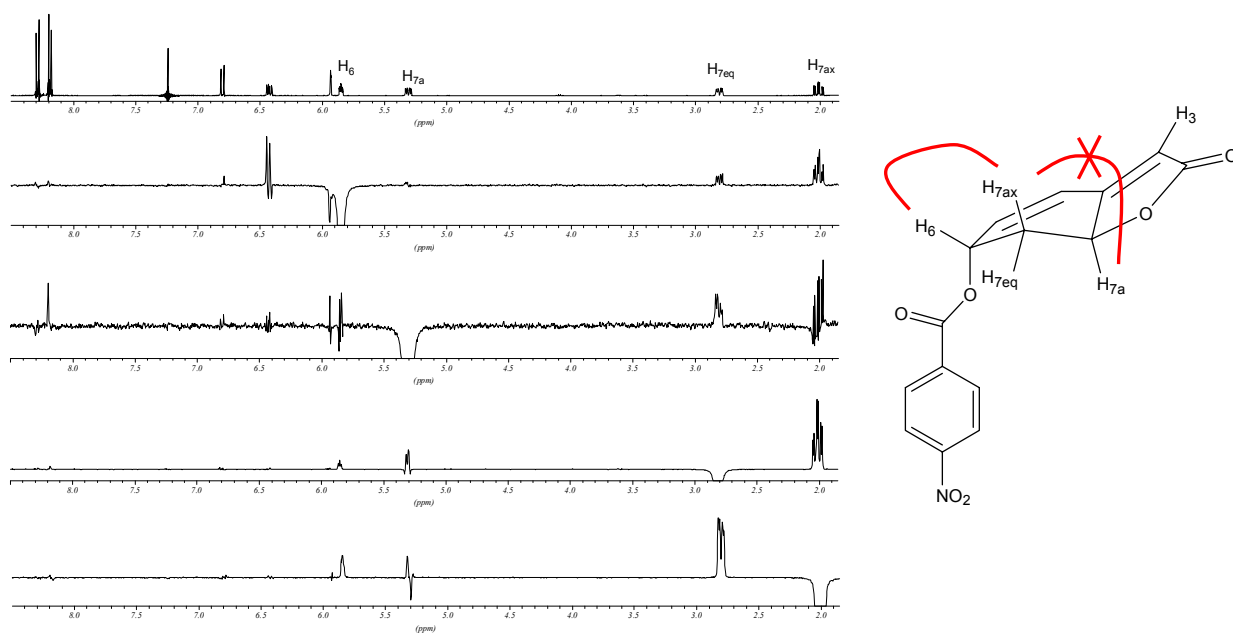
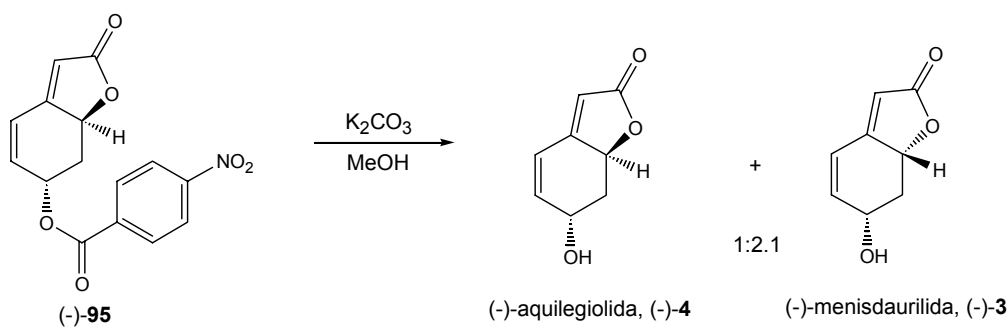


Figura 27: Experiments n.O.e. sobre **95**.

#### 4.3. Hidròlisi dels *p*-nitrobenzoats (+)- i (-)-**95**

Un cop preparats, doncs, els esters (-)- i (+)-**95**, vam procedir a la seva hidròlisi per tal d'obtenir ambdós enantiòmers de l'aquilegiolida, **4**. La reacció es va dur a terme emprant carbonat potàssic en el si de metanol, condicions àmpliament utilitzades a la bibliografia per hidrolitzar *p*-nitrobenzoats. Al utilitzar un equivalent de  $K_2CO_3$  la hidròlisi es va completar en deu minuts, però l'espectre de  $^1H$ -RMN del cru de reacció va evidenciar la presència d'ambdós epímers **3** i **4** en una proporció aproximada de 2:1 (Esquema 49). Era evident, doncs, que havia tingut lloc una epimerització parcial d'un dels centres 7a o bé 6.



Esquema 49: Hidròlisi de l'ester (-)-**95**.

En la Figura 28 es mostra l'espectre d'una fracció de la cromatografia en columna dels productes d'aquesta reacció, en la que es pot observar la presència de les dues butenolides **3** i **4** en una proporció relativa de 1.6:1, respectivament.

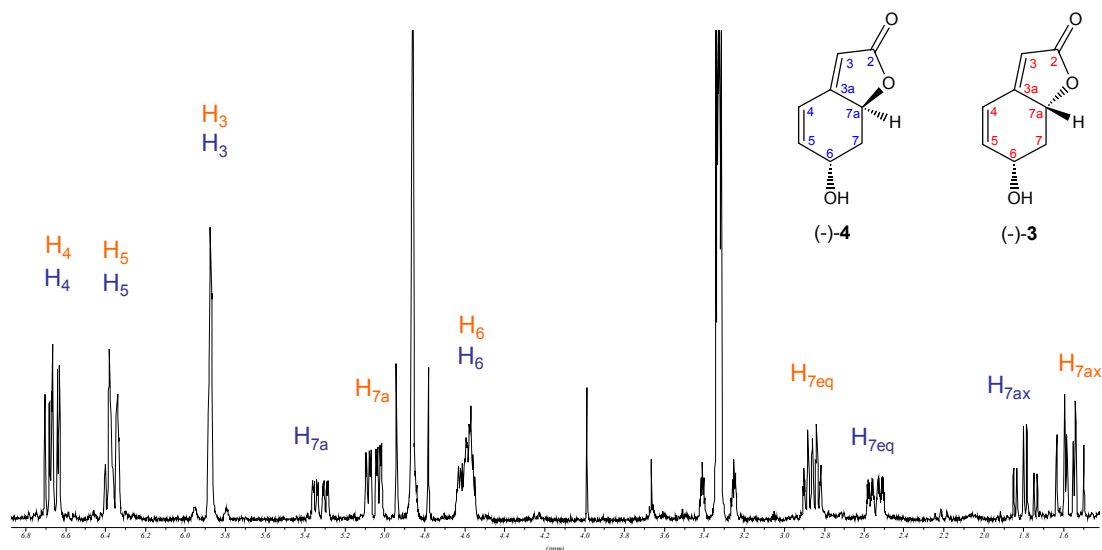
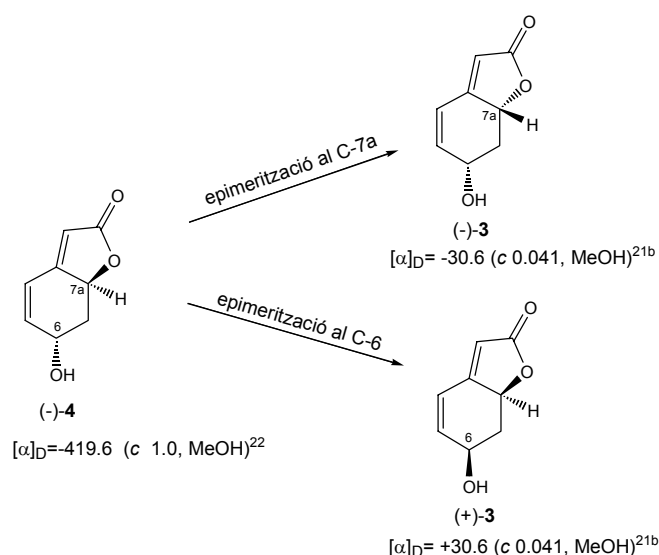


Figura 28: Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) d'una mescla de (-)-4 i (-)-3.

Aquesta mostra va presentar una rotació específica de  $-189.7$  ( $c$  0.21, MeOH). Tenint en compte els valors de rotació específica descrits per a la menisaaurilida, **3**,<sup>21b</sup> i l'aquilegiolida, **4**,<sup>22</sup> i mitjançant un simple càlcul, podem deduir que el centre estereogènic que epimeritza és el de la posició 7a (Esquema 50). Una altra mostra provinent de la hidròlisi de (+)-95, en la que **3** i **4** estaven en una proporció 2:1, va presentar una rotació específica de  $+149.7$  ( $c$  0.2, MeOH), valor també consistent amb una epimerització del centre 7a.



Esquema 50

Per a la mostra provinent de la reacció de (-)-95 en la que **3** i **4** estan en una proporció 1.6:1 els valors de rotació específica esperats són:

- Si epimeritza C-7a:

$$[\alpha]_D = \frac{(-419.6 \times 1) + (-30.6 \times 1.6)}{2.6} = -180.2$$

- Si epimeritza C-6:

$$[\alpha]_D = \frac{(-419.6 \times 1) + (+30.6 \times 1.6)}{2.6} = -142.5$$

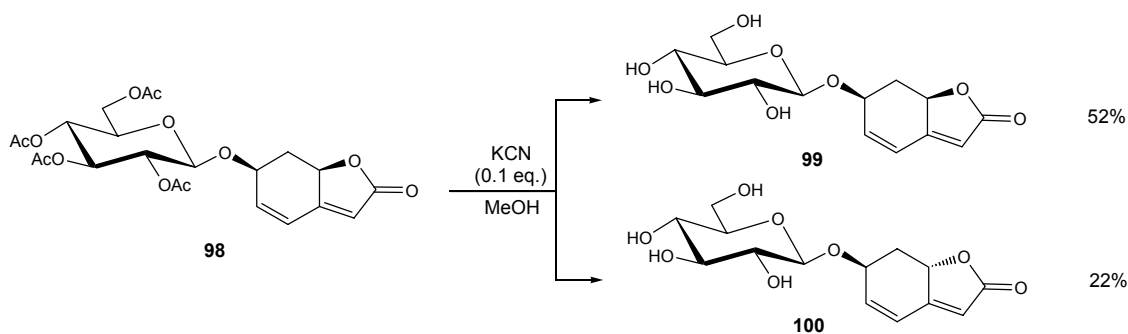
- Valor experimental:

$$[\alpha]_D = -189.7 ( $c$  0.21, MeOH)$$

Aquesta epimerització ja havia estat descrita anteriorment per Guerriero i col·laboradors<sup>22</sup> que posen de manifest que **3** i **4** s'equilibren en una proporció de 4:1, respectivament, al tractar-los amb



H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 20% en calent. Una altra epimerització relacionada fou observada per Mori<sup>88b</sup> al desacetilar el glucòsid **98** derivat de la menisdaurilida en condicions bàsiques suaus, ja que obtenien el glucòsid **99** acompanyat d'un 22% de l'epímer diastereomèric **100** (Esquema 51). Cal destacar, però, que en aquest mateix article els autors obtenen l'aquilegiolida racèmica mitjançant l'obertura d'un epòxid amb carbonat potàssic en quantitat catalítica i metanol i en cap moment detecten la formació del seu epímer, la menisdaurilida (veure Esquema 37). És per això que vam pensar que les mateixes condicions aplicades a la hidròlisi de l'ester **95** podrien portar a l'aquilegiolida enantiopura sense que es donés epimerització.



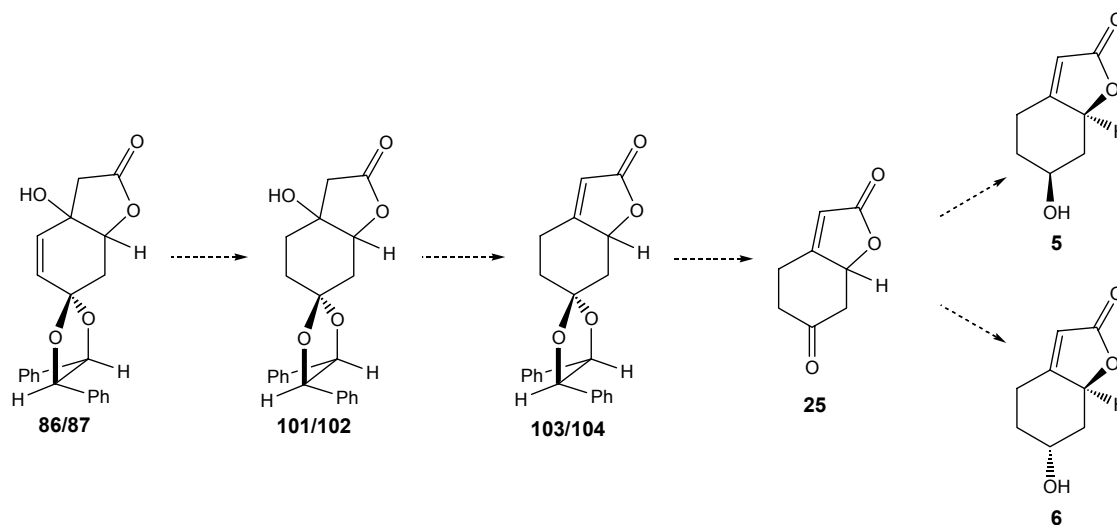
Esquema 51

Així, doncs, vam repetir la hidròlisi de (-)-**95** però en aquest cas emprant una quantitat catalítica de carbonat potàssic (10% en equivalents) i a 0 °C. Al cap de mitja hora, temps de reacció emprat en l'obertura de l'epòxid per Mori, la reacció havia avançat molt poc, romanent encara la major part del substrat de partida inalterat. Passada mitja hora més, i malgrat no haver-se completat, es va aturar la reacció i, de la cromatografia en columna del cru, es va obtenir una fracció que contenia les butenolides **4** i **3** en una proporció de 2:1, respectivament. En aquest cas la rotació específica mesurada fou de -261 (c 0.12, MeOH). Malgrat haver reduït el percentatge d'epimerització, els resultats no foren satisfactoris. Vàrem descartar la utilització d'altres metodologies per a la inversió d'alcohols, ja que no creïem que cap dels protocols descrits aconseguís evitar l'epimerització i vàrem decidir avançar cap als altres objectius sintètics.

## 5. SÍNTESI DE (+)- I (-)-DIHIDROMENISDAURILIDA, **5**

Per tal de sintetitzar (+)- i (-)-dihidromenisdaurilida, (+)- i (-)-**5**, es va pensar aprofitar la seqüència emprada per a la síntesi de la menisdaurilida fins arribar a les lactones **86** i **87** (veure Esquema 42). En aquest punt incorporaríem una etapa d'hidrogenació per obtenir els derivats **101/102** i seguiríem la seqüència de la mateixa manera que havíem fet en el cas de la menisdaurilida. La deshidratació de l'alcohol terciari de **101/102** i la posterior eliminació de l'auxiliar quiral permetria obtenir el compost **25**,

compost a partir del qual, en funció de l'agent reductor emprat, podríem obtenir tant la dihidromenisdaurilida, **5**, com també la dihidroaquilegiolida, **6** (Esquema 52).



Esquema 52: Estratègia sintètica per a la obtenció de **5** i **6**.

L'any 2002 el grup de la Prof. Carreño<sup>100</sup> va publicar un article en el que es descriu la utilització de  $\beta$ -hidroxisulfones enantiopures derivades de ciclohexanones com a intermedis valuosos per a l'obtenció de cetones cícliques polisubstituïdes i enantiomèricament pures, mitjançant addicions conjugades d'organoaluminats i reduccions estereoselectives. Sembla ser que la presència d'aquestes sulfones dóna una certa rigidesa a l'anell ciclohexànic de manera que les següents reaccions tenen lloc de forma estereocontrolada. Així, en el cas concret de la reducció del grup carbonil de **105**, s'aconsegueix un 90% d'atac en la posició equatorial quan el reductor és L-Selectride<sup>®</sup> i un 95% d'atac axial quan el reductor és NaBH<sub>4</sub> en presència de CeCl<sub>3</sub> (Figura 29).

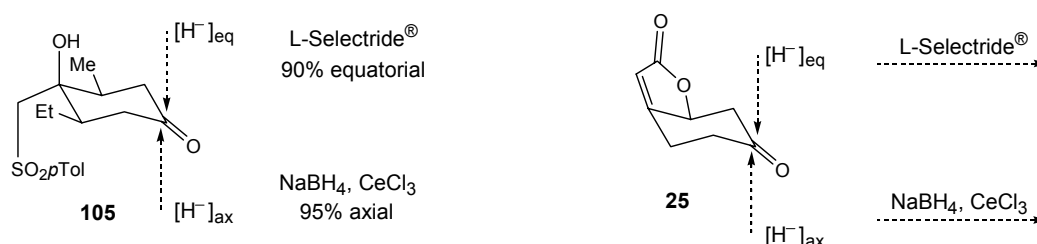


Figura 29

En el nostre cas, l'intermedi ciclohexànic **25** presenta la mateixa funcionalització cetona i en l'altre extrem, enlloc de tenir la  $\beta$ -hidroxisulfona, té una butenolida fusionada que també donaria una certa rigidesa a l'anell, cosa que ens fa pensar que variant l'agent reductor es podria modular l'estereoselectivitat de la reducció podent arribar així tant a la dihidromenisdaurilida, **5**, com a la dihidroaquilegiolida, **6**.

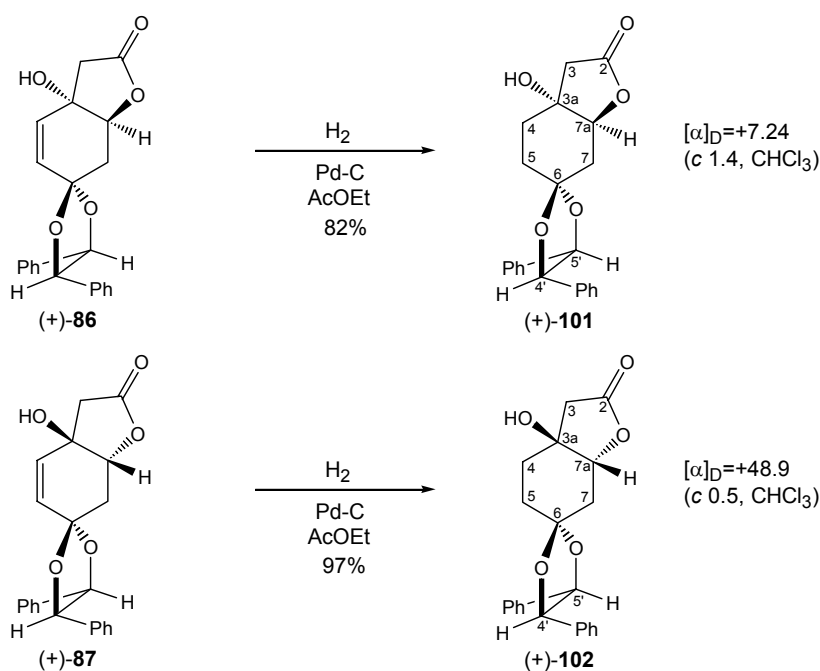
Aquesta serà, doncs, la primera aproximació sintètica a la dihidromenisdaurilida, **5**.

<sup>100</sup> Carreño, M. C.; Pérez-González, M.; Ribagorda, M.; Somoza, A.; Urbano, A. *Chem. Commun.* **2002**, 3052.

## 5.1. Primera aproximació

### 5.1.1. Obtenció de **101** i **102**

La síntesi comença, doncs, amb la hidrogenació catalítica dels derivats **86** i **87**. La reacció es va dur a terme emprant com a catalitzador pal·ladi sobre carboni al 10% i acetat d'etil com a dissolvent. En ambdós casos es va aturar la hidrogenació abans de la consumició total del substrat de partida, ja que en tots els intents de completar la reacció els rendiments foren menors i en alguns casos aparegueren productes de descomposició. Així, doncs, tenint en compte l'olefina recuperada, vam obtenir els productes nous (+)-**101** i (+)-**102** amb rendiments del 82% i 97%, respectivament (Esquema 53). El compost **101** va presentar una anàlisi elemental correcta i de l'espectre d'IR destaca la banda ampla a  $3438\text{ cm}^{-1}$ , corresponent al grup hidroxil, i la banda a  $1779\text{ cm}^{-1}$ , corresponent al grup carbonil de la lactona.



Esquema 53: Obtenció de **101** i **102**.

L'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  de **101** no presenta senyals en la zona olefínica (Figura 30). Els protons acetàtics H-4' i H-5' són isocrons i apareixen a  $\delta$  4.75 i el protó H-7a presenta un doble doblet a  $\delta$  4.55 degut a l'acoblament amb els dos protons H-7, que podem assignar mitjançant l'espectre COSY. Un d'ells apareix com a doble doblet a  $\delta$  2.63 i presenta una constant d'acoblament a llarga distància amb un dels protons H-5, mentre que l'altre absorbeix dins del multiplet a  $\delta$  2.00-1.80. Pel que fa als protons H-3 ara s'observen com a doblets a  $\delta$  2.77 i 2.50 amb una constant d'acoblament geminal de 17.2 Hz.

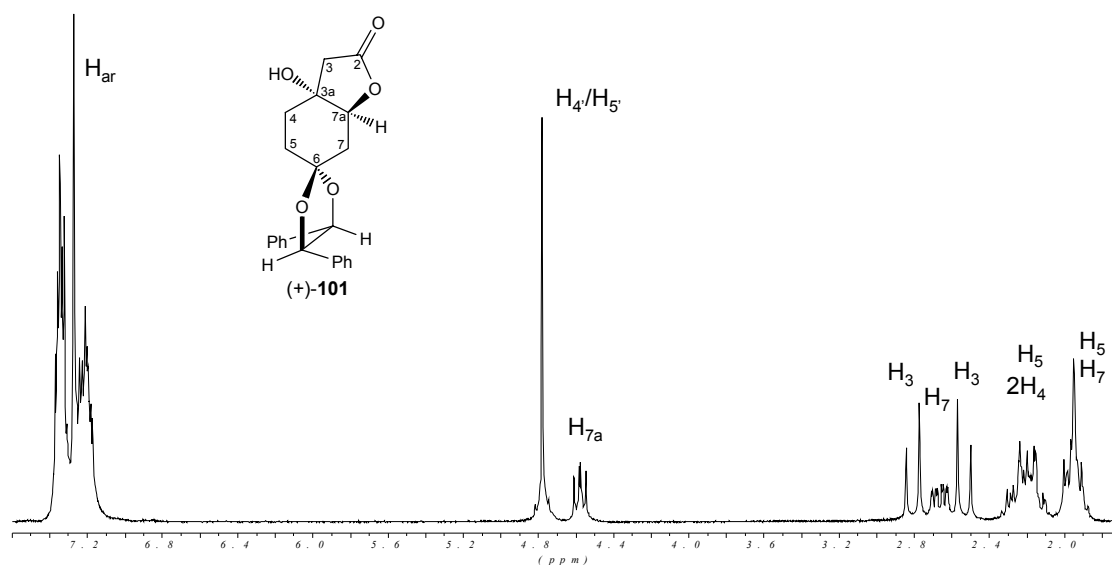


Figura 30: Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **101**.

En l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN observem el desplaçament a camps més alts, a  $\delta$  31.3 i 33.0 ppm, dels àtoms de carboni C-4 i C-5. Aquests nuclis, així com C-3 i C-7a i els protons H-4 i H-5, s'han assignat amb l'ajut dels espectres HMQC i HMBC. En la Figura 31 veiem una ampliació de la zona d'interès d'aquests espectres.

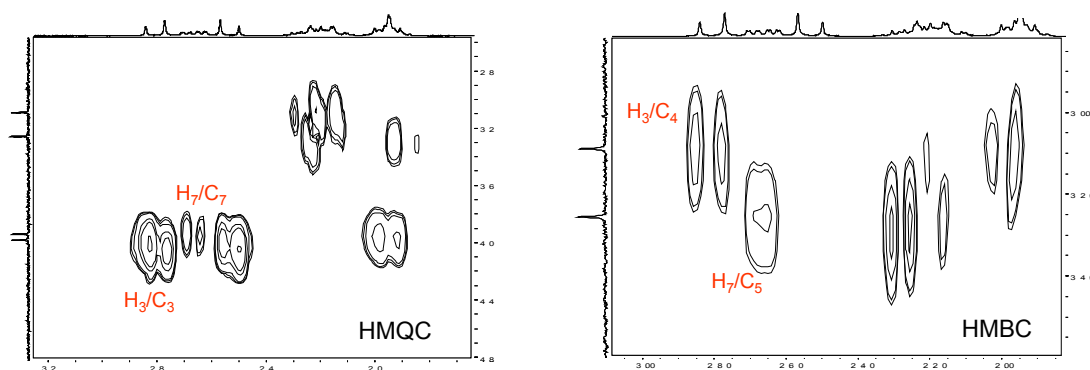
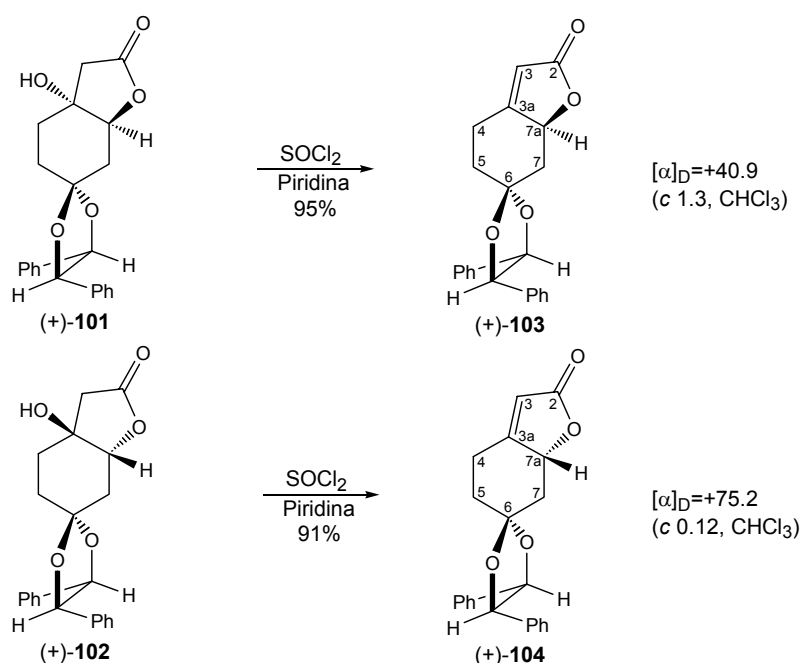


Figura 31

El compost **102** presenta un espectre de  $^1\text{H}$ -RMN molt semblant al del seu diastereòmer **101**, amb la diferència que ara els senyals dels protons acetàtics H-4' i H-5' apareixen com a dobles a  $\delta$  4.79 i 4.71 i que els senyals corresponents als protons H-4, H-5 i H-7 apareixen tots en un ampli multiplet entre  $\delta$  2.30 i 1.80. Pel que fa a l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN, les diferències entre els dos diastereòmers són mínimes.

### 5.1.2. Deshidratació de l'alcohol terciari de **101** i **102**

La deshidratació de les butanolides **101** i **102** es va assajar emprant la mateixa metodologia que en la síntesi de la menisdaurilida, és a dir, amb clorur de tionil en el si de piridina. Així, es van obtenir les butenolides **103** i **104** amb uns rendiments del 95% i 91%, respectivament (Esquema 54). La seva formació es posa de manifest en l'espectre de RMN de protó per la desaparició dels dos doblets a  $\delta$  aproximadament 2.8 i 2.5 corresponents als protons  $\alpha$ -carbonílics dels precursors i l'aparició, en ambdós casos, d'un únic senyal a  $\delta$  5.84 del nou protó olefínic. Igual que en l'apartat anterior, els espectres de  $^{13}\text{C}$ -RMN d'ambdós diastereòmers presenten molt poques diferències. El derivat **103** va presentar una anàlisi elemental correcta.



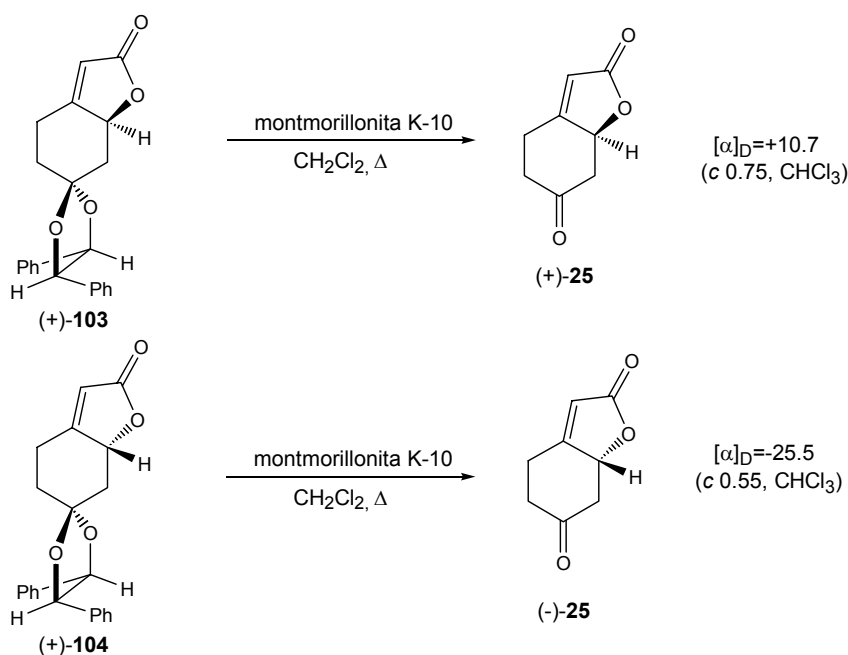
Esquema 54: Obtenció de **103** i **104**.

### 5.1.3. Hidròlisi de l'acetal de **103** i **104**

Amb les butenolides **103** i **104** a la mà, el que calia fer ara era la hidròlisi de la funció acetal per obtenir la cetona **25**, transformació que va resultar ser més problemàtica del que esperàvem en un principi. D'entrada es van assajar les mateixes condicions amb les que s'havia aconseguit la hidròlisi de les butenolides **88** i **89**, és a dir amb montmorillonita K-10 a reflux de clorur de metilè i amb una concentració de l'ordre de 0.1 M. En aquestes condicions inicials però, en aquest cas la desprotecció era gairebé nul·la. Es va assajar també la desprotecció amb nitrat de ceri i amoni en el si d'una mescla d'acetonitril-aigua,<sup>101</sup> i amb àcid *p*-toluensulfònic en acetona, però en ambdós casos es va recuperar l'acetal de partida. Així, doncs, vam retornar a la montmorillonita K-10 i vam assajar diverses condicions

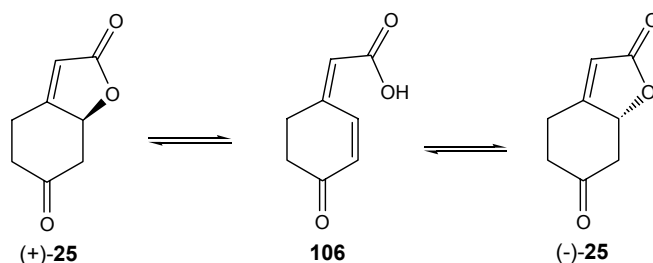
<sup>101</sup> (a) Markó, I. E.; Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Vanherck, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3207. (b) Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1799.

tant de concentració d'acetal com de quantitat de silicat per tal de poder obtenir les cetones (+)- i (-)-**25** amb uns rendiments mínimament acceptables. Cal dir de totes maneres que les reaccions amb montmorillonita K-10 no sempre són reproduïbles i a vegades cal anar afegint més montmorillonita en el transcurs de la reacció. Finalment, les millors condicions per a la obtenció de (+)- i (-)-**25** van resultar ser una concentració d'acetal de l'ordre de 0.01 M i una relació mg K-10/mg substrat d'entre 10 i 20 (Esquema 55).



Esquema 55: Desprotecció de la funció acetal de **103** i **104**.

En intentar purificar **25**, però, en gairebé tots els casos s'observava en els seus espectres una proporció variable del producte resultant de l'obertura de la lactona, l'àcid **106** (Esquema 56). Aquesta eliminació no s'observava en el cas de la lactona **72**, probablement perquè des de **25** s'arriba a un producte amb la conjugació més estesa.



Esquema 56: Procés de racemització proposat per a **25**.

En l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **25** (Figura 32) es constata la desaparició dels protons acetàlics H-4' i H-5' així com dels protons aromàtics, mentre que els senyals corresponents als protons H-4, H-5 i H-7 apareixen a camps lleugerament més baixos. Els protons H-7 es poden assignar mitjançant l'espectre

bidimensional COSY als senyals que apareixen a  $\delta$  3.21 i 2.43. L'assignació dels protons H-4 es fa mitjançant l'espectre HMBC, ja que aquests protons presenten un acoblament a tres enllaços amb el carboni C-7a. Pel que fa a l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN, s'observa un senyal a  $\delta$  203.8 corresponent al carboni carbonílic C-6 i, com és d'esperar, l'absorció a camps lleugerament més baixos dels carbonis C-5 i C-7 en relació al precursor.

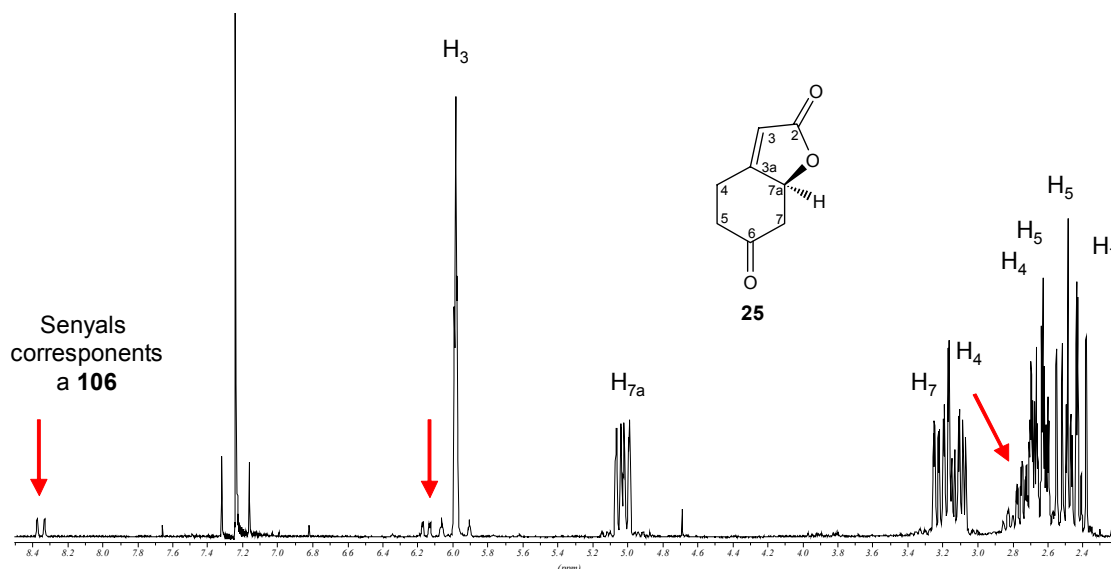


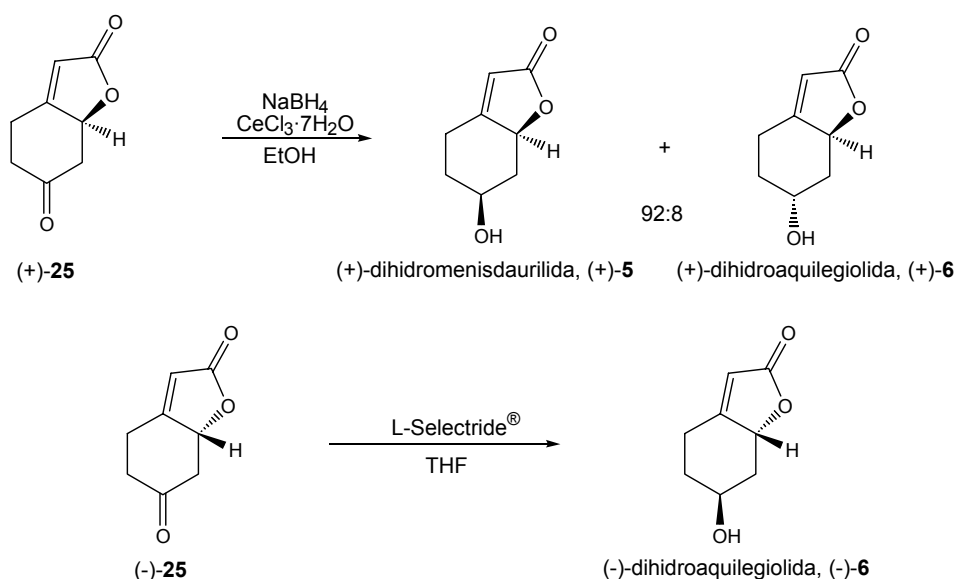
Figura 32: Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **25**.

El fet d'haver obtingut les cetones (+)- i (-)-**25** amb valors de rotació específica diferents i no gaire alts, ens fa pensar que té lloc un equilibri entre la forma oberta aquiral **106** i les butenolides **25**, donant lloc a una racemització parcial d'aquestes. Això impossibilitava l'accés a la dihidromenisdaurilida, **5**, i a la dihidroaquilegiolida, **6**, en forma enantiopura per aquesta via. Malgrat tot, vam decidir assajar la reducció del grup carbonil de **25** amb diferents reductors per tal d'estudiar l'estereoselectivitat d'aquest procés.

#### 5.1.4. Reducció del grup carbonil de **25**

Així, doncs, vam procedir a assajar la reducció de la cetona **25** amb hidrur de bor i sodi per una banda i amb L-Selectride<sup>®</sup> per una altra. Els signes que es donen a continuació indiquen la rotació específica de la mostra i quin és l'enantiòmer majoritari del substrat.

En tractar una mostra de (+)-**25** en les condicions de reducció de Luche,<sup>89</sup> i malgrat que la reacció no es va acabar de completar, vam obtenir una fracció de cromatografia que contenia un 92% de dihidromenisdaurilida i un 8% de dihidroaquilegiolida, és a dir, que l'atac de l'hidrur havia tingut lloc en un 92% per la cara contrària a la butenolida. La mostra va presentar una rotació específica de +11.5, mentre que el valor publicat<sup>90</sup> per a la dihidromenisdaurilida és de +123, de manera que quedava confirmada la racemització parcial de la mostra (Esquema 57).



Esquema 57: Reducció de 25.

Per assajar la reducció amb L-Selectride<sup>®</sup> es va partir d'una mostra de tant sols 10 mg de (-)-25. El rendiment obtingut del 20% va permetre només analitzar el producte per <sup>1</sup>H-RMN, identificant-se únicament la dihidroaquilegiolida. Així, doncs, en aquest cas l'atac havia tingut lloc principalment per la mateixa cara de l'anell de butenolida, mostrant cadascuna de les reduccions diastereoselectivitats complementàries.

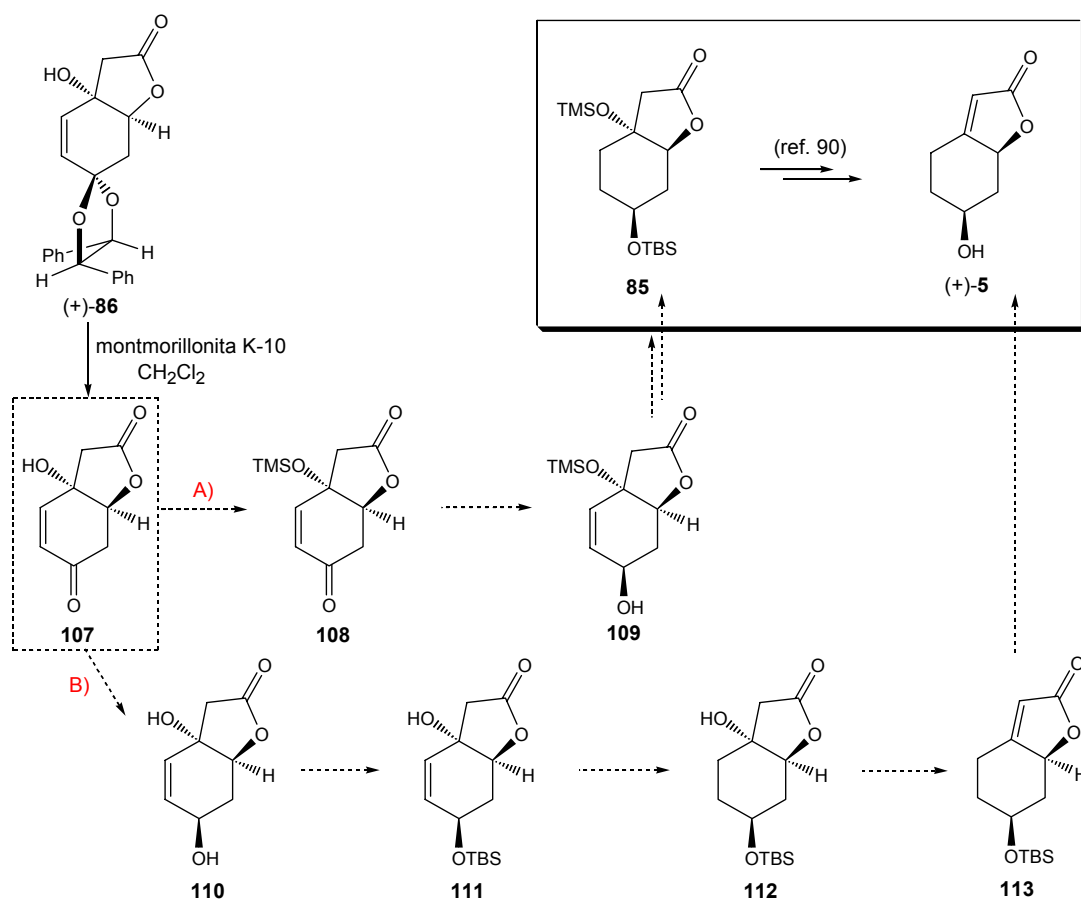
Per tant, a partir de l'intermedi 25 podem accedir tant a la dihidromenisdaurilida, 5, com a la dihidroaquilegiolida, 6, però considerant el problema de la racemització de 25 que impedeix arribar als productes en forma enantiopura, calia replantejar-nos la síntesi i buscar alternatives per poder arribar a les butenolides objectiu en forma enantiopura.

## 5.2. Segona aproximació

Les dificultats addicionals que havia presentat la hidròlisi dels compostos 103 i 104 ens van portar a assajar la desprotecció d'alguns dels seus precursors també amb montmorillonita K-10, i així vam poder comprovar que la hidròlisi de l'acetal era molt més ràpida en el cas dels precursors 86 i 87. Aquest fet obria la possibilitat de noves vies per arribar a la dihidromenisdaurilida, 5, ja fos convergint amb la síntesi proposada pel Prof. Ogasawara (veure Esquemes 38 i 41),<sup>90</sup> ja fos emprant una química anàloga a la que havíem usat en l'aproximació sintètica anterior. En l'Esquema 58 es mostren les possibilitats sintètiques plantejades a partir de 86 per tal d'arribar tant a la (+)- com a la (-)-dihidromenisdaurilida, 5. La desprotecció de 86 i 87 portaria a les cetones (+)- i (-)-107. En aquest punt, podríem optar per la protecció de l'alcohol terciari en forma de trimetilsilil èter per obtenir 108 (via A), seguit de la reducció del grup carbonil per donar 109, la protecció de l'alcohol resultant en forma de *tert*-butildimetilsilil èter i la reducció del doble enllaç per obtenir el compost 85, convergint així amb els treballs sintètics



d'Ogasawara i col·laboradors (veure Esquemes 38 i 41). Una segona opció a partir de **107** (via B) seria, en primer lloc la reducció del grup carbonil seguit de la protecció selectiva de l'alcohol secundari per obtenir el compost **111**, i a continuació la reducció del doble enllaç de **111** seguit de la deshidratació de l'alcohol terciari per obtenir **113**. Finalment, només caldria desprotegir el grup hidroxil per arribar a la dihidromenisdaurilida, **5**. En ambdós casos, en funció de l'enantiòmer de **107** utilitzat, podríem arribar a l'un o l'altre enantiòmer de la dihidromenisdaurilida.



Esquema 58: Segona aproximació sintètica a la dihidromenisdaurilida, **5**.

Tenint en compte els problemes de racemització amb els que ens vam trobar en la primera aproximació, calia en primer lloc comprovar la puresa enantiomèrica de **107**, ja que si en aquest punt tingués lloc una epimerització no tindria sentit continuar la seqüència.

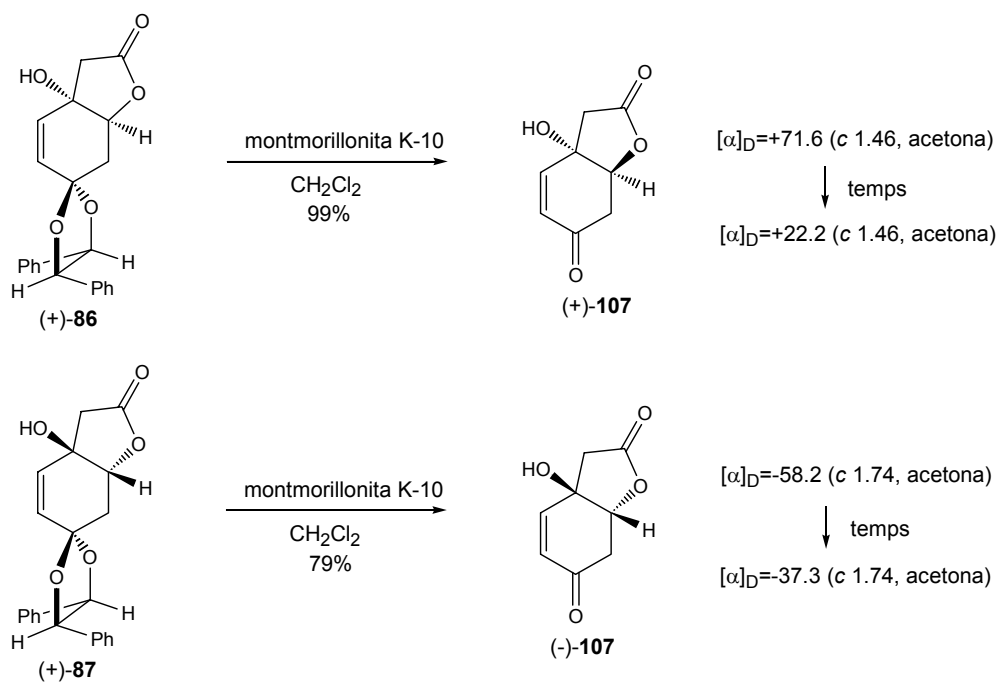
El compost **107** és un producte natural que va ser aïllat per primera vegada l'any 1987 de les fulles de la planta *Pseudogynoxys cunninghamii* per Jakupovic i col·laboradors,<sup>102</sup> tot i que prèviament ja havia estat sintetitzat pel grup del Prof. Saito<sup>79</sup> mitjançant la fotooxidació de l'àcid *p*-hidroxifenil pirúvic i patentat com a agent anti-ulcerós.<sup>103</sup> Posteriorment, aquesta lactona ha estat aïllada també de la

<sup>102</sup> Jakupovic, J.; Chau-Thi, T. V.; Castro, V. *Fitoterapia* **1987**, *58*, 187.

<sup>103</sup> Pesson, M.; Forgacs, P. *Fr. Demande* **1976**, **2292469**.

planta *Andriala integrifolia*.<sup>104</sup> En cap dels casos, però, no es dóna el valor de la rotació específica d'aquest compost, de manera que hem de suposar que sempre ha estat obtingut en forma racèmica.

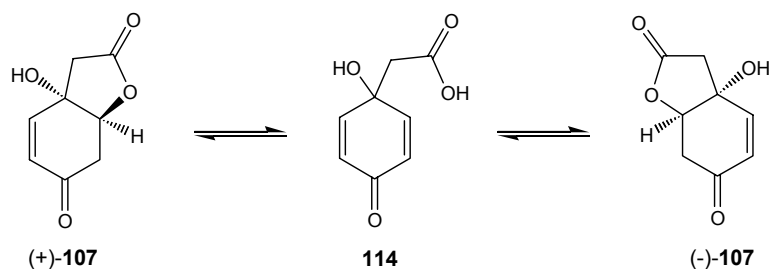
En el nostre cas, el tractament de **86** i **87** amb montmorillonita K-10 a reflux de clorur de metilè va permetre obtenir les lactones (+)- i (-)-**107** amb uns rendiments del 99% i 79% i amb uns valors de rotació específica de +71.6 i -58.2, respectivament (Esquema 59). Les dades espectroscòpiques dels productes aïllats coincideixen amb les descrites a la bibliografia per a **107**.<sup>102</sup>



Esquema 59: Síntesi de (+) i (-)-**107**.

Donat que **107** sempre havia estat descrit en forma racèmica, ens vam proposar determinar l'excés enantiomèric de les nostres mostres mitjançant cromatografia de gasos amb una columna quiral (Lipodex B de 20 m) injectant primer una mescla dels dos enantiòmers i seguidament cadascun d'ells per separat. Malgrat disposar de mostres pures de **107**, els cromatogrames obtinguts van presentar més pics dels esperats, segurament corresponents a productes de degradació, de manera que no va ser possible determinar l'excés enantiomèric mitjançant aquesta tècnica. El que vam poder observar, en canvi, va ser que si es tornava a mesurar la rotació específica de les mateixes mostres després d'estar unes hores en solució d'acetona, els valors obtinguts eren significativament més baixos, mentre que l'anàlisi per <sup>1</sup>H-RMN no indicava la presència de productes de degradació. Això revela que en aquest cas també té lloc un procés de racemització. Malgrat que el compost **107** tingui dos centres quirals, en el moment en que es produeix l'obertura de la lactona, com en el cas ja comentat del producte **25**, l'àcid resultant **114** és una molècula aquiral que, conseqüentment, quan cicli de nou donarà lloc als dos enantiòmers possibles (Esquema 60).

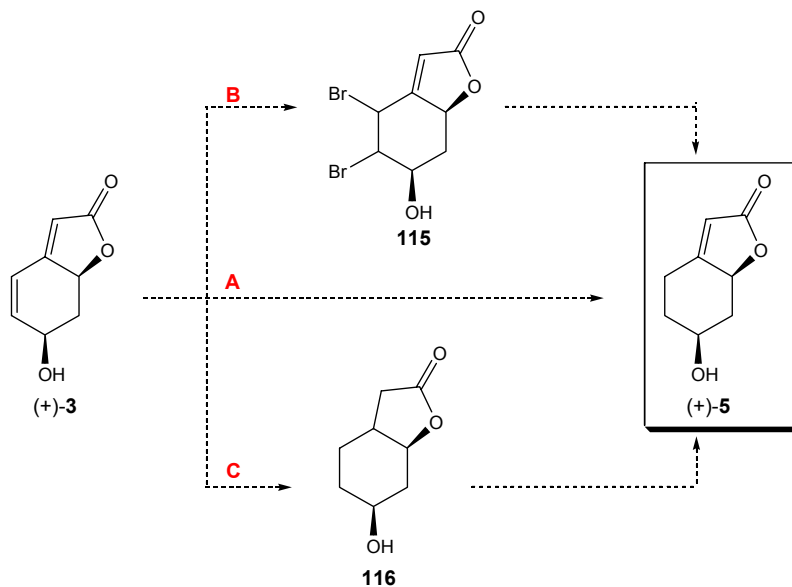
<sup>104</sup> Massanet, G. M.; Rodríguez-Luis, F.; Chozas, C. V.; Guerra, F. M.; Dorado, J. M. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1565.

**Esquema 60:** Procés de racemització proposat per a **107**.

Aquest fet invalida també aquesta segona aproximació, ja que qualsevol ruta sintètica que parteixi de **107** no ens permetrà arribar als productes objectiu enantiomèricament purs.

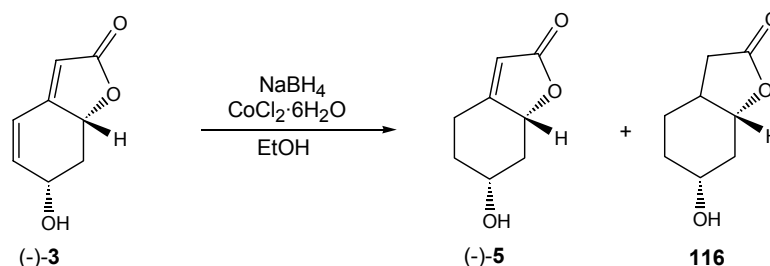
### 5.3. Tercera aproximació

Donat els problemes que ens havíem anat trobant fins aquest moment, vam decidir en última instància abordar la síntesi de la dihidromenisdaurilida, **5**, a partir de la menisdaurilida, **3**, prèviament preparada, i en l'Esquema 61 es mostren les tres possibles vies que ens vam plantejar per fer-ho.

**Esquema 61:** Estratègies plantejades per a la síntesi de la dihidromenisdaurilida, **5**, a partir de la menisdaurilida, **3**.

Globalment, es tracta de reduir el doble enllaç menys substituït de **3**, cosa que podríem fer directament mitjançant una reducció selectiva (A), o bé per etapes, ja sigui mitjançant un procés d'halogenació-dihidrodeshalogenació (B) passant per **115**, ja sigui mitjançant la reducció dels dos dobles enllaços carboni-carboni per donar **116** i la posterior regeneració del doble enllaç conjugat amb el grup carbonil (C). Així, doncs, vam passar a explorar totes aquestes possibilitats.

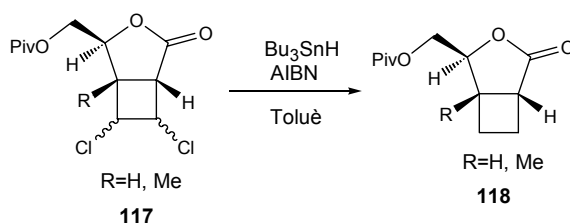
Pel que fa a la via A, vam trobar en la bibliografia un article del Prof. Chung<sup>105</sup> en el que reduïen selectivament les olefines menys substituïdes front a les més substituïdes en molècules poliinsaturades mitjançant hidrur de bor i sodi en presència de clorur de cobalt(II) i es descriuen velocitats de reducció molt diferents per les olefines en funció del grau de substitució. Malgrat que entre els sistemes olefínics descrits per aquests autors no hi ha cap olefina conjugada, vam pensar que potser si l'origen de la regioselectivitat era una qüestió estèrica, també podríem reduir selectivament l'olefina no conjugada de **3** (Esquema 62).



**Esquema 62:** Reducció de la menisdaurilida amb  $\text{NaBH}_4$  i clorur de cobalt(II).

D'entrada es va dur a terme la reacció a  $0^\circ\text{C}$  i amb una relació substrat de partida:clorur de cobalt(II):hidrur de 1:0.5:1, i es va obtenir una mescla inseparable de dihidromenisdaurilida i del producte completament saturat **116** amb un rendiment del 34% aproximadament. En un intent de minimitzar la formació de **116**, vam assajar de nou la reacció a  $0^\circ\text{C}$ , baixant les proporcions de cobalt i d'hidrur fins a 1:0.25:0.5 i aturant la reacció abans de la seva finalització. En aquest cas vam aconseguir millorar notablement la selectivitat vers la dihidromenisdaurilida, però el rendiment de la reacció va ser molt baix, inferior al 20% considerant la cetona recuperada i, ja abans de finalitzar la reacció, s'observava la presència de **116**, de manera que aquesta alternativa no va representar una solució al nostre problema sintètic.

Seguidament vam passar a explorar la via B, tenint en compte que en el nostre grup de recerca s'havien ja dut a terme dihidrodeshalogenacions d'aquest tipus en el cas de ciclobutans clorats com els que es mostren en l'Esquema 63. Concretament, quan es tractava **117** amb hidrur de tributilestany i AIBN s'obtenia el ciclobutà **118**.<sup>106</sup>

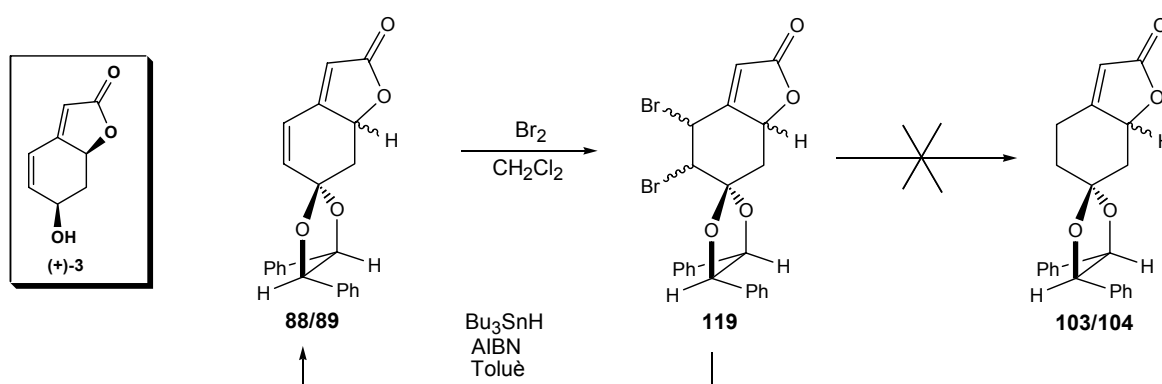


**Esquema 63:** Exemple de dihidrodeshalogenació.<sup>106</sup>

<sup>105</sup> Chung, S.-K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1014.

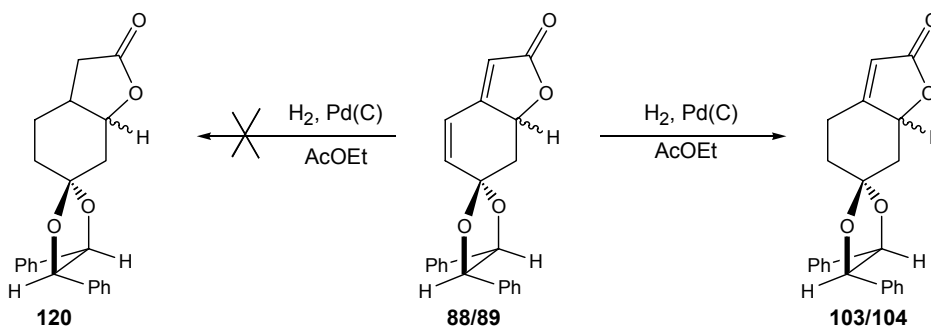
<sup>106</sup> Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Racamonde, M.; Rustullet, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F.; Parella, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 69.

En el nostre cas, es tractaria de bromar selectivament l'olefina menys substituïda de la menisdaurilida, seguit d'una dihidrodesbromació amb  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  en presència d'AIBN per obtenir la dihidromenisdaurilida. Vam decidir realitzar els primers assajos amb una mescla dels diastereòmers **88** i **89** i no amb la menisdaurilida, **3**, ja que són precursors de menys valor afegit i que per altra banda poden complir la funció de model de **3**. En tractar la mescla de **88/89** amb una solució 0.1 M de  $\text{Br}_2$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  es van obtenir els productes bromats **119** amb un 88% de rendiment. En aquest punt no es va posar massa èmfasi en la purificació i caracterització d'aquests productes, ja que primer ens interessava veure si realment podien ser útils per a la obtenció de **103/104**. Malauradament, el tractament de **119** amb hidrur de tributilestany i AIBN en el si de toluè no va portar als productes esperats **103** i **104** sinó que va revertir cap a la formació de **88** i **89**, invalidant també aquesta ruta per a l'obtenció de la dihidromenisdaurilida, **5**.



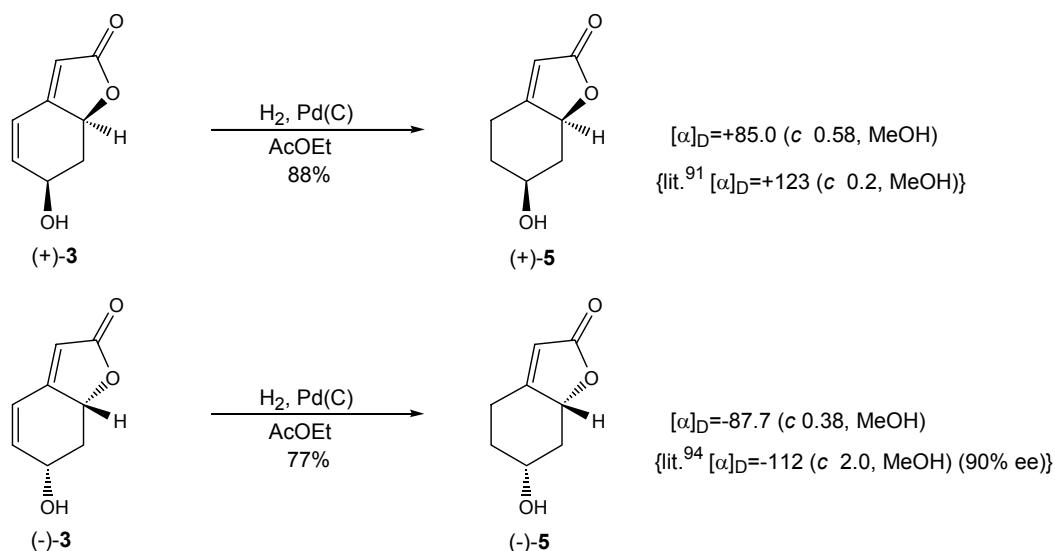
Esquema 64: Intent de preparació de **103/104** mitjançant un procés de deshalogenació reductiva.

Finalment, es va assajar la via C, és a dir, reducció de les dues olefines de la menisdaurilida, **3**, i regeneració del doble enllaç conjugat mitjançant la preparació d'un derivat de seleni i la seva posterior oxidació-eliminació. Igual que en el cas anterior, primer es van estudiar les reaccions amb els precursors **88** i **89** però ara, per sorpresa nostra, al hidrogenar la mescla de butenolides **88/89** en presència de pal·ladi sobre carboni al 10% en el si d'acetat d'etil, no vam obtenir les lactones saturades **120**, sinó que vam poder aïllar les butenolides **103** i **104**, és a dir, que es va hidrogenar selectivament el doble enllaç menys substituït tal i com ens interessava (Esquema 65).



Esquema 65: Tractament de **88/89** amb  $\text{H}_2/\text{Pd(C)}$ .

Aquest resultat ens va portar a pensar que si utilitzàvem aquestes mateixes condicions en la hidrogenació de la menisdaurilida, **3**, es podria observar un comportament similar. Efectivament, quan vam dur a terme la hidrogenació catalítica per separat de la (+)- i la (-)-menisdaurilida, **3**, amb pal·ladi sobre carboni com a catalitzador en el si d'acetat d'etil, vam obtenir la (+)- i (-)-dihidromenisdaurilida, **5**, amb rendiments del 88% i del 77%, respectivament (Esquema 66).



Esquema 66: Obtenció de la dihidromenisdaurilida a partir de la menisdaurilida.

Les dades espectroscòpiques de les mostres aïllades coincideixen amb les descrites a la bibliografia per a la dihidromenisdaurilida, **5**.<sup>23,92</sup> En la Figura 33 podem veure l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN d'aquest producte natural.

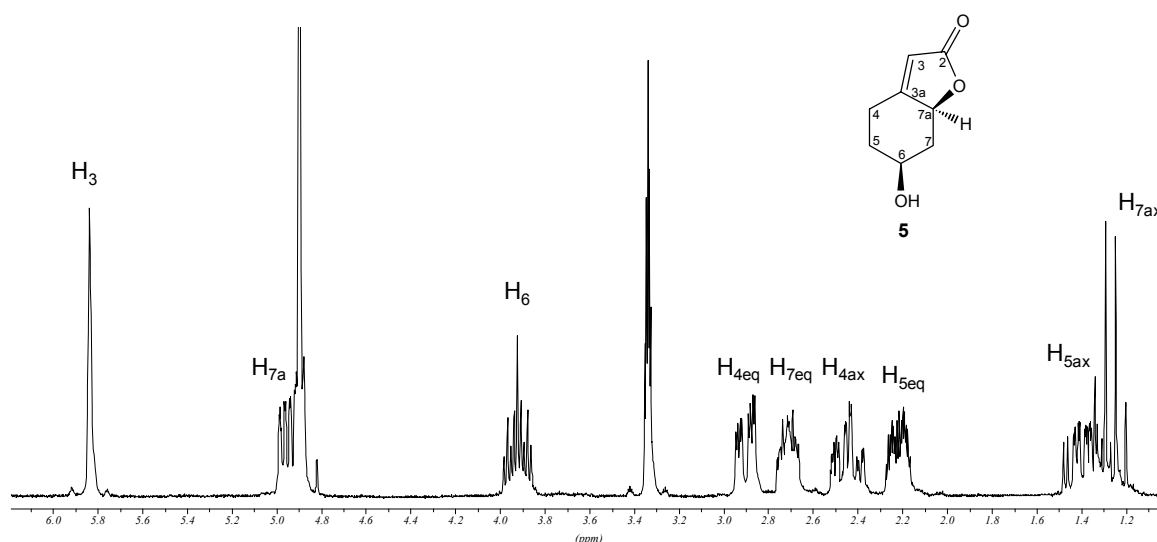
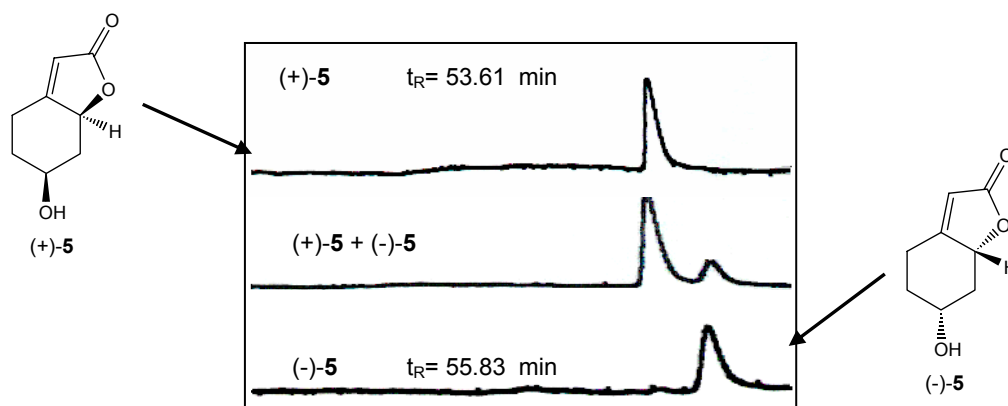


Figura 33: Espectre de <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD) de la dihidromenisdaurilida, **5**.

Els valors de rotació específica de les mostres obtingudes van resultar més baixos dels que apareixien descrits en la bibliografia. Per tal de verificar la puresa enantiomèrica de les nostres mostres, vam emprar la cromatografia de gasos utilitzant una columna quiral Lipodex-B de 20 m de longitud. En la Figura 34 es mostren els cromatogrames obtinguts tant per una mescla de (+)- i (-)-**5** com per cadascun dels enantiòmers per separat. Com es pot veure, malgrat haver mesurat valors de rotació específica inferiors als descrits en la bibliografia, aquests cromatogrames posen de manifest que les nostres mostres presenten un valor d'excés enantiomèric superior al 95%.



**Figura 34:** Cromatogrames de gasos amb columna quiral de la dihidromenisdaurilida, **5**.

D'aquesta manera hem assolit finalment la síntesi d'ambdós enantiòmers de la dihidromenisdaurilida, **5**, amb una elevada puresa òptica, aconseguint un dels objectius sintètics d'aquesta Tesi Doctoral.

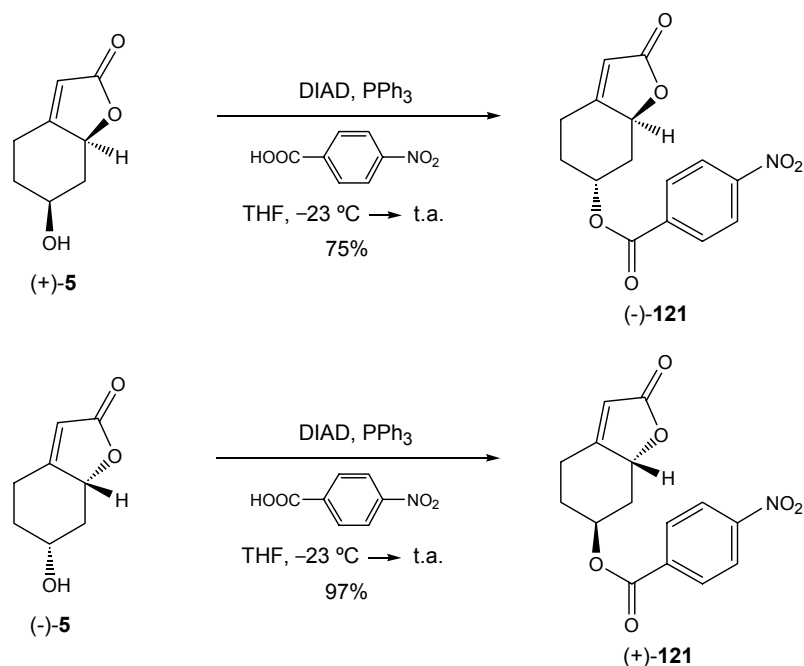
## 6. SÍNTESI DE (+)- I (-)-DIHIDROAQUILEGIOLIDA, **6**

Un cop obtinguda la dihidromenisdaurilida, **5**, vam passar a abordar la síntesi del seu epímer, la dihidroaquilegiolida, **6**, i vam optar de nou per assajar la inversió de l'alcohol mitjançant una reacció de Mitsunobu.

### 6.1. Síntesi dels *p*-nitrobenzoats (+)- i (-)-**121**

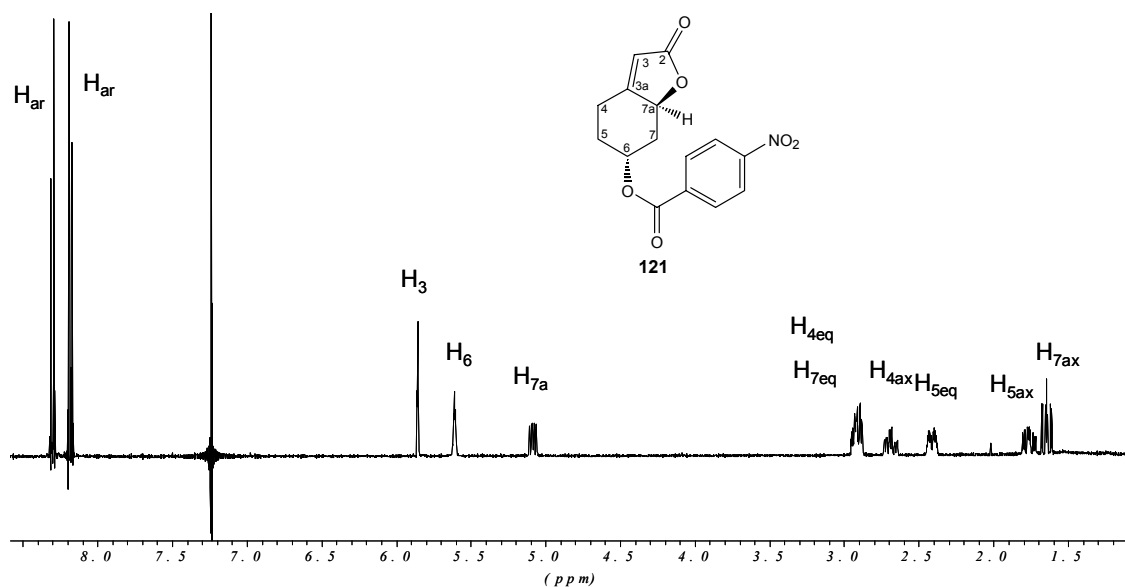
Per preparar els *p*-nitrobenzoats es va addicionar el DIAD, lentament i a -23 °C, sobre una mescla de **5** amb la trifenilfosfina i l'àcid *p*-nitrobenzoic. La temperatura es va mantenir a -23 °C durant 4 hores i seguidament es va deixar evolucionar la reacció a temperatura ambient durant 15 hores més (Esquema 67). Això va permetre obtenir els *p*-nitrobenzoats (-)- i (+)-**121** amb uns rendiments del 75% i 97% i uns valors de rotació específica de -33.4 (c 1.24, acetona) i +31.7 (c 0.42, acetona), respectivament. El

compost **121** és un producte nou que ha estat completament caracteritzat i que ha presentat una anàlisi elemental correcta.



**Esquema 67:** Obtenció dels *p*-nitrobenzoats (+)- i (-)-**121**.

En l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN s'observa l'aparició de dos doblets a δ 8.29 i 8.18 corresponents als protons aromàtics i el desplaçament del protó H-6 a camps més baixos, concretament a δ 5.61, així com la simplificació del seu senyal per la pèrdua de l'acoblament amb el protó hidroxílic (Figura 35).



**Figura 35:** Espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **121** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



A través de l'espectre bidimensional COSY podem assignar els dos protons H-7 mitjançant l'acoblament amb el protó H-7a (Figura 36). Observem també l'acoblament del protó H-6 amb el protó H-7eq i amb el senyal que apareix a  $\delta$  2.41 i que s'ha d'assignar a un protó H-5. L'assignació de l'altre protó H-5 i dels dos protons H-4 es pot fer aleshores mitjançant la correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  (Figura 36). Aquesta assignació queda corroborada amb la correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  a dos i tres enllaços, HMBC, en la que observem pics creuats entre el carboni C-3 i els dos protons H-4, els únics a  $\delta < 3$  que estan a la distància adequada per donar aquest senyal.

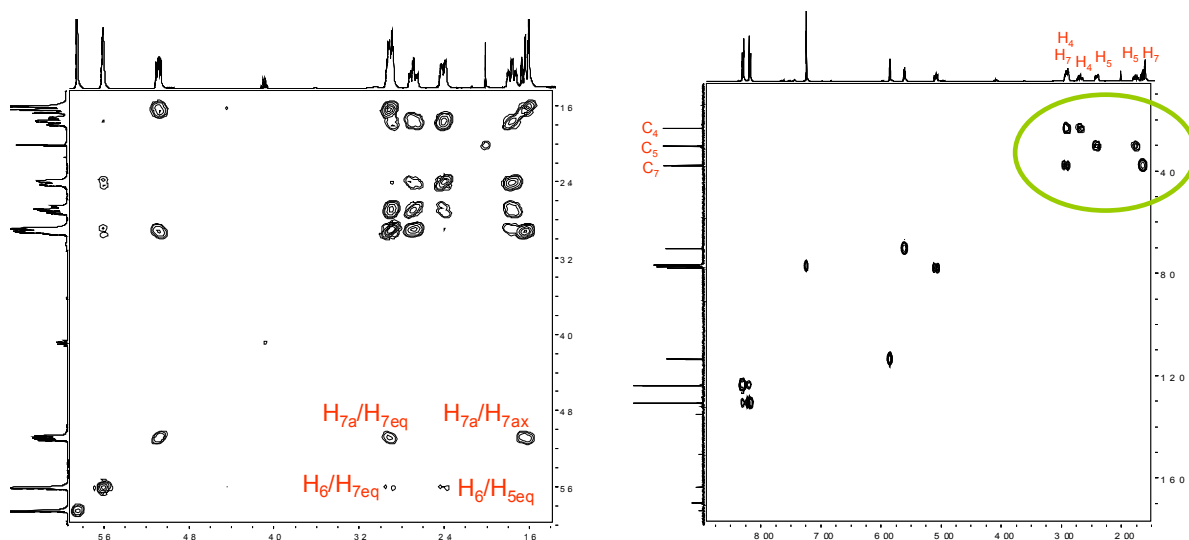
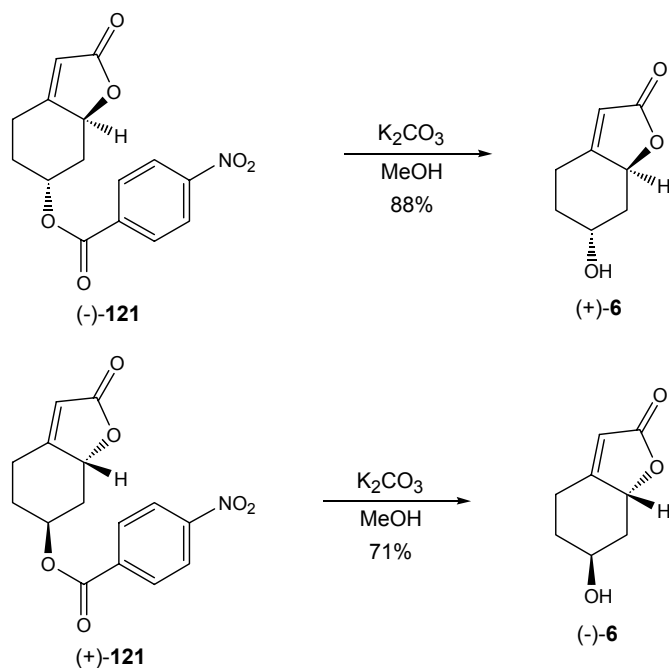


Figura 36: Espectres COSY i HMQC de **121** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Pel que fa a l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN, observem l'aparició dels senyals corresponents al grup *p*-nitrobenzoat: a  $\delta$  163.5 el grup carbonil i a  $\delta$  150.8 i 135.1 els carbonis aromàtics quaternaris, senyals que no apareixen en l'espectre DEPT. La resta de senyals de  $^{13}\text{C}$  es poden assignar amb l'ajut dels espectres HMQC i HMBC.

## 6.2. Hidròlisi dels *p*-nitrobenzoats (+)- i (-)-**121**

Un cop obtinguts els *p*-nitrobenzoats (+)- i (-)-**121**, vam procedir a la seva hidròlisi per obtenir ambdós enantiòmers de la dihidroaquilegiolida, **6**. Igual que en el cas de l'aquilegiolida, **4**, vam dur a terme aquesta hidròlisi amb un equivalent de carbonat potàssic en el si de metanol i, en aquest cas, sí que vam poder obtenir els productes desitjats sense l'epimerització del centre C-7a. Així, vam obtenir la (+)- i la (-)-dihidroaquilegiolida, **6**, amb uns valors de rotació específica de +125.0 (c 0.9, MeOH) i -124.4 (c 0.11, MeOH) respectivament, valors que es corresponen amb els publicats<sup>90,93</sup> (Esquema 68).



Esquema 68: Obtenció de la (+)- i (-)-dihidroaquilegiolida, 6.

Igualment, les dades espectroscòpiques de les mostres obtingudes van coincidir amb les prèviament descrites.<sup>23</sup> En la Figura 37 es mostra l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN d'aquest producte natural.

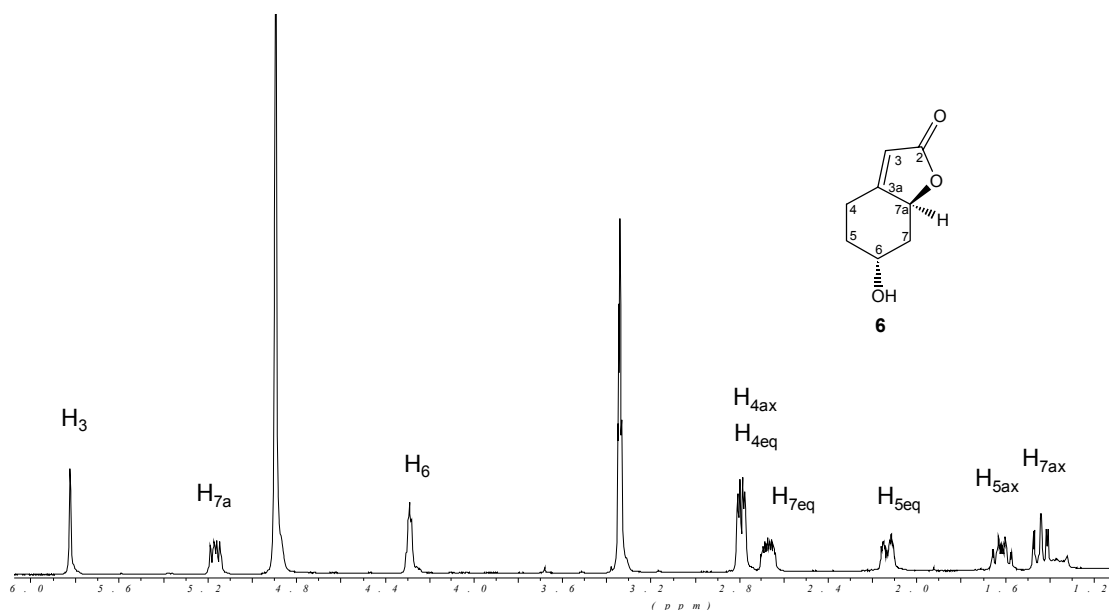


Figura 37: Espectre de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOH) de la dihidroaquilegiolida, 6

En aquest capítol hem assolit la síntesi dels dos antípodes de la dihidromenisdaurilida, 5, i de la dihidroaquilegiolida, 6, en forma enantiopura. Malgrat haver aconseguit sintetitzar ambdós enantiòmers del *p*-nitrobenzoat de l'aquilegiolida, 94, també en forma enantiopura, els problemes d'epimerització del centre C-7a en el procés d'hidròlisi de l'ester, han impedit assolir la síntesi de l'aquilegiolida amb elevada puresa enantiomèrica.

## **VI. APROXIMACIÓ SINTÈTICA ALS ALCALOIDES DE *SECURINEGA***

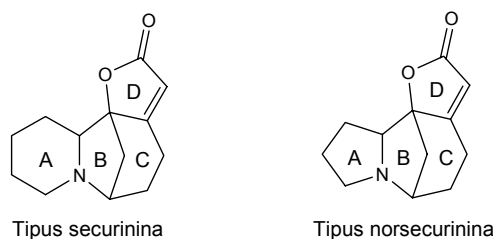
---

*Securinega suffruticosa*

## 1. INTRODUCCIÓ

Els alcaloides de *Securinega* comprenen un petit grup d'uns 20 compostos produïts per plantes dels gèneres *Securinega*, *Phyllanthus*, *Margaritaria*, *Fluggea* i *Breynia*, que pertanyen a la família *Euphorbiaceae*.<sup>25</sup> Les plantes d'aquesta família han estat àmpliament estudiades en la medicina tradicional de la Xina i de l'Amazonia per les seves propietats medicinals i han estat utilitzades com a diürètics,<sup>24a</sup> antipirètics<sup>24b</sup> i en el tractament de diverses afeccions com ara disfuncions hepàtiques<sup>24d</sup> i erupcions cutànies.<sup>24c</sup>

Des del punt de vista estructural, la majoria són compostos tetracíclics amb un anell de  $\gamma$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada (anell D) i un altre sistema heterocíclic de 6-azabicyclo[3.2.1]octà (anells B i C). Es poden classificar en dos grups en funció de la grandària de l'anell A (Figura 38): els alcaloides tipus securinina, si l'anell A és una piperidina, i els alcaloides tipus norsecurinina, si l'anell A és una pirrolidina. Aquesta singular estructura fa d'ells uns interessants objectius sintètics.

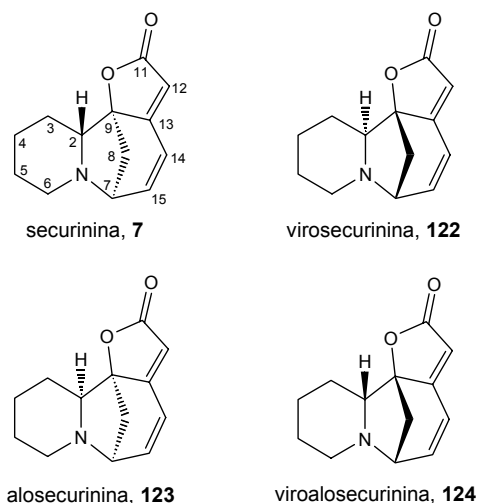


**Figura 38:** Esquelet dels alcaloides tipus securinina i norsecurinina.

La securinina, **7**, és levògira i és l'alcaloide més abundant del primer grup, al qual dona el nom. Va ser el primer alcaloide de *Securinega* aïllat, l'any 1956,<sup>107</sup> i la seva estructura es va elucidar a principis

<sup>107</sup> (a) Murav'eva, V. I.; Ban'kovskii, A. I. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1956**, *110*, 998; *Chem. Abstr.* **1957**, *51*, 8121a. (b) Murav'eva, V. I.; Ban'kovskii, A. I. *Proc. Acad. Sci. USSR, Chem. Sect.* **1956**, *110*, 631; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 5441e.

dels anys 60.<sup>108</sup> La configuració absoluta d'aquest alcaloide es va determinar mitjançant difracció de raigs X del seu hidrobromur.<sup>109</sup> Anys més tard, els altres tres estereoisòmers de la securinina, **7**, la virosecurinina, **122** (enantiòmer de la securinina), l'alo securinina, **123**, i la viroalosecurinina, **124**, es van aïllar també de plantes de la família *Euphorbiaceae*, fenomen poc freqüent en la química dels productes naturals (Figura 39).



**Figura 39:** Alguns exemples d'alcaloides tipus securinina

L'alo securinina, **123**, també levògira, va ser aïllada per primera vegada al Japó per Satoda<sup>108a</sup> com a alcaloide minoritari de la planta *Securinega suffruticosa*. Poc després, es va aïllar també de les arrels<sup>110</sup> i les fulles<sup>111</sup> de les mateixes espècies a l'Índia i de la planta *Phyllanthus discoides* de Nigèria<sup>112</sup> i del Congo Belga.<sup>113</sup> Els investigadors indis van fer notar que l'alo securinina s'ha de trobar com a sal en les fulles de la *Securinega suffruticosa*, ja que no es pot extreure si no és fent un pretractament amb amoníac. La difracció de raigs X del iodur de la seva sal de metilamoni<sup>114</sup> va posar de manifest que es tractava d'un epímer en el carboni C-2 de la securinina.

Fins l'any 1963 no es va aïllar cap compost pertanyent al grup dels alcaloides tipus norsecurinina (Figura 40). Iketubosin i Mathieson van aconseguir obtenir i identificar la (-)-norsecurinina, (-)-**8**, a partir de les arrels de *Securinega virosa*.<sup>115</sup> Aquests autors varen dur a terme l'elucidació estructural únicament en base a les seves característiques espectroscòpiques, però la configuració

<sup>108</sup> (a) Satoda, I.; Murayama, M.; Tsuji, J.; Yoshii, E. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 1199. (b) Horii, Z.; Tanaka, T.; Tamura, Y.; Saito, S.; Matsumura, C.; Sujimoto, N. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1963**, 83, 602; *Chem. Abstr.* **1963**, 59, 9087c. (c) Saito, S.; Kotera, K.; Shigematsu, N.; Ide, A.; Sugimoto, N.; Horii, Z.; Hanaoka, M.; Yamawaki, Y.; Tamura, Y. *Tetrahedron* **1963**, 19, 2085.

<sup>109</sup> Imado, S.; Shiro, M.; Horii, Z. *Chem. Ind. (London)* **1964**, 1691.

<sup>110</sup> Chatterjee, A.; Mukherjee, R.; Das, B.; Ghosal, S. *J. Indian Chem. Soc.* **1964**, 41, 163.

<sup>111</sup> Mukherjee, R.; Das, B.; Chatterjee, A. *Indian J. Chem.* **1966**, 4, 459.

<sup>112</sup> Bevan, C. W. L.; Patel, M. B.; Rees, A. H. *Chem. Ind. (London)* **1964**, 2054.

<sup>113</sup> Parello, J.; Melera, A.; Goutarel, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 898.

<sup>114</sup> Pascard-Billy, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 369.

<sup>115</sup> Iketubosin, G. O.; Mathieson, D. W. *J. Pharm. Pharmacol.* **1963**, 15, 810.

absoluta no es va establir fins l'any 1965.<sup>116</sup> L'any 1969 es va aïllar l'enantiòmer dextrògir de la norsecurinina de la planta *Phyllanthus niruri*<sup>117</sup> i la seva assignació com a (+)-norsecurinina es va confirmar el 1986 a través de la difracció de raigs X del seu hidrocloreur.<sup>118</sup> És important destacar que, a diferència dels alcaloides tipus securinina, que són estables, la norsecurinina és inestable com a base lliure i polimeritza fàcilment.

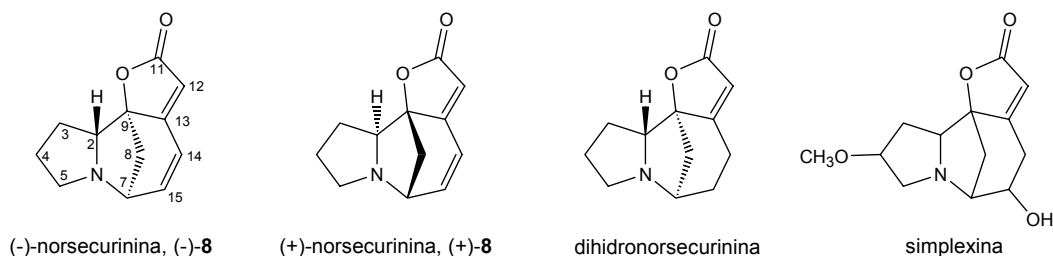


Figura 40: Alguns exemples d'alcaloides tipus norsecurinina.

La numeració utilitzada per als alcaloides tipus securinina i norsecurinina és la que s'indica en les Figures 39 i 40.

Finalment, en la Figura 41 es mostren dos altres alcaloides de *Securinega*, l'esquelet dels quals no es pot incloure en cap dels dos grups anteriorment mencionats. La (+)-nirurina va ser aïllada l'any 1986 de la planta *Phyllanthus niruri*<sup>119</sup> i la seva estructura es va elucidar per difracció de raigs X. En aquest cas l'esquelet és pentacíclic i conté un sistema d'azabiciclo[2.2.2]octà. El segon compost, la secu'amamina A, ha estat aïllat i caracteritzat més recentment a partir de la planta *Securinega suffruticosa*, var. *amamiensis*, per un grup d'investigadors japonesos.<sup>120</sup>

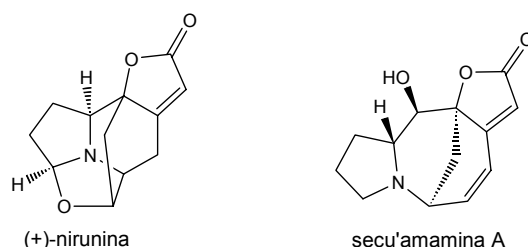


Figura 41: Altres alcaloides de *Securinega*.

Els alcaloides de *Securinega* presenten una gran diversitat d'activitats biològiques. A Rússia, per exemple, la securinina s'ha utilitzat des de 1968 com a estimulant del sistema nerviós central,<sup>121</sup> ja que

<sup>116</sup> Saito, S.; Tanaka, T.; Kotera, K.; Nakai, H.; Sugimoto, N.; Horii, Z.; Ikeda, M.; Tamura, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 786.

<sup>117</sup> Rouffiac, R.; Parello, J. *Plant. Med. Phytother.* **1969**, *3*, 220; *Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 32094m.

<sup>118</sup> Joshi, B. S.; Gawad, D. H.; Pelletier, S. W.; Kartha, G.; Bhandary, K. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 614.

<sup>119</sup> Petchnaree, P.; Bunyapraphatsara, N.; Cordell, G. A.; Cowe, H. J.; Cox, P. J.; Howie, R. A.; Patt, S. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1551.

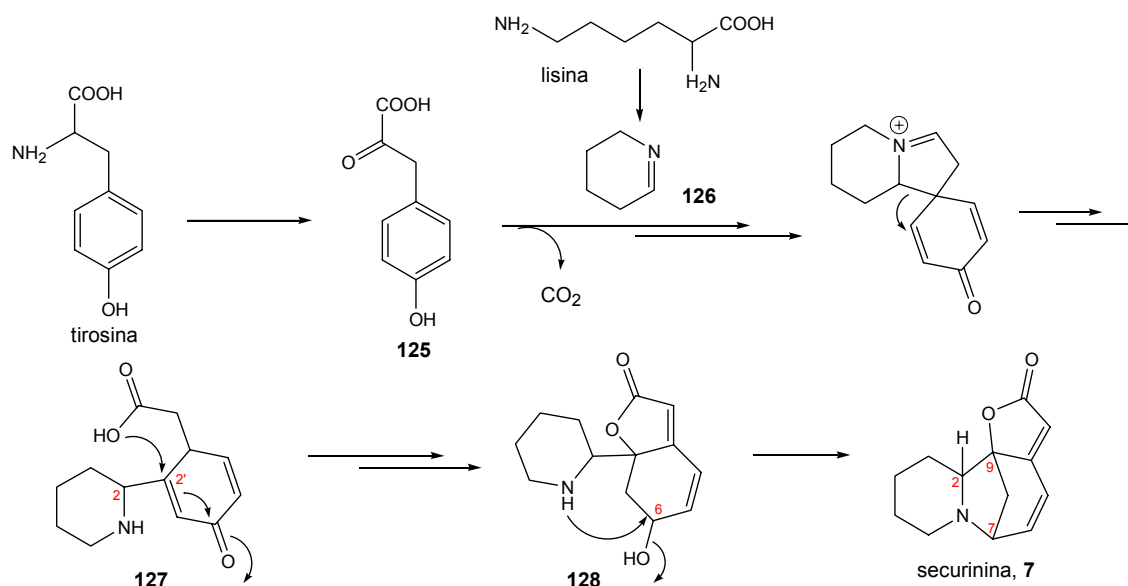
<sup>120</sup> Ohsaki, A.; Ishiyama, H.; Yoneda, K.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3097.

<sup>121</sup> *Russian Pharmacopeia*; 10<sup>th</sup> ed.; **1968**; pag. 612.

poc després del seu aïllament es va descobrir que el seu nitrat tenia efectes semblants a l'esticrina però amb menys toxicitat.<sup>122</sup> Quan s'administra en dosis no tòxiques produeix un augment del muscular, l'estimulació de la respiració, un enfortiment de la contracció cardíaca i un augment de la pressió sanguínia, essent aquestes les propietats que la fan útil per al tractament de paràlisis provocades per malalties infeccioses i en determinats desordres físics.<sup>25</sup> També actua com a inhibidor del sistema acetilcolinesterasa,<sup>26a</sup> però no va ser fins al 1985 que es va establir el mecanisme d'acció com a antagonista estereoespecífic del receptor GABA<sub>A</sub>.<sup>26b</sup>

Per últim, alguns alcaloides del tipus securinina han estat assajats com a agents anticancerígens,<sup>25</sup> i fins i tot en un article publicat el 1991<sup>123</sup> s'han arribat a establir els requisits estructurals necessaris per a la reconeguda activitat antitumoral. També han aparegut alguns articles on s'indica que la securinina presenta activitat antimalàrica<sup>124</sup> i és un agent antibacterià.<sup>125</sup>

L'any 1978, R. J. Parry<sup>126</sup> va estudiar la biosíntesi de la securinina, arribant a la proposta que es resumeix en l'Esquema 69. Els experiments realitzats amb precursors marcats semblen indicar que el carbocicle de sis baules i la  $\gamma$ -lactona de la securinina deriven de la tirosina, mentre que l'anell de piperidina procedeix de la lisina. L'anell B es formaria en les últimes etapes mitjançant una substitució nucleòfila intramolecular a partir de **128**.



Esquema 69: Biosíntesi de la securinina segons els treballs de Parry.<sup>126</sup>

<sup>122</sup> Turova, A. D.; Aleshkina, Y. A. *Farmakol. Toksikol.* (Moscow) **1956**, 19, 11; *Chem. Abstr.* **1956**, 50, 17201a.

<sup>123</sup> Tatematsu, H.; Mori, M.; Yang, T.-H.; Chang, J.-J.; Lee, T. T.-Y.; Lee, K.-H. *J. Pharm. Sciences* **1991**, 80, 325.

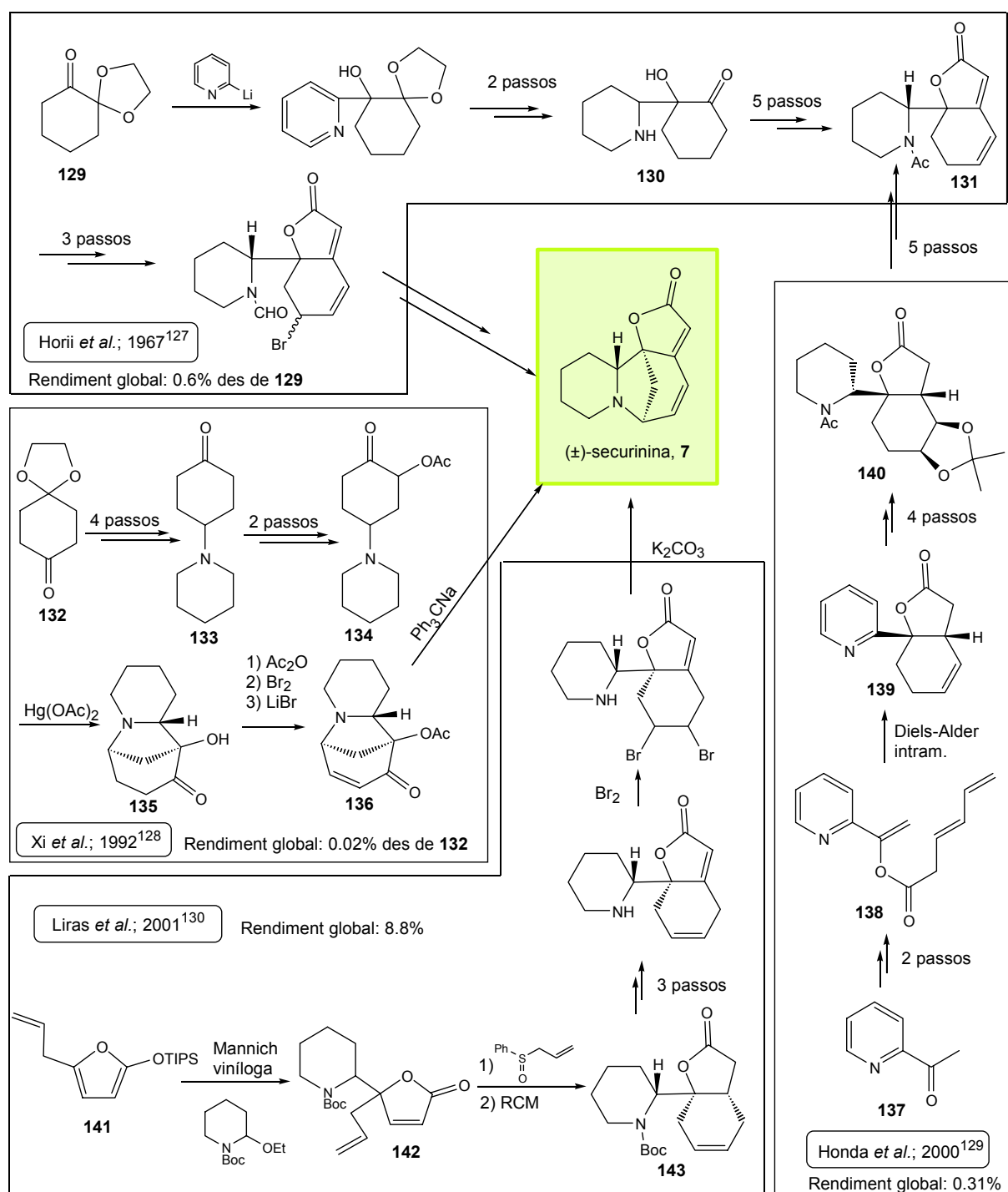
<sup>124</sup> Weenen, H.; Nkunya, M. H. H.; Bray, D. H.; Mwasumbi, L. B.; Kinabo, L. S.; Kilimali, V. A.; Wijnberg, J. B. *Planta Med.* **1990**, 56, 371.

<sup>125</sup> Mensah, J. L.; Lagarde, I.; Ceschin, C.; Michel, G.; Gleye, J.; Fouraste, I. *Ethnopharmacol.* **1990**, 28, 129.

<sup>126</sup> Parry, R. J. *Bioorg. Chem.* **1978**, 7, 277.

## 2. PRECEDENTS SINTÈTICS

En relació a la síntesi d'alcaloides del tipus securinina, grup dins del qual s'emmarquen els treballs sintètics del present capítol, existeixen sis síntesis totals o formals de la securinina, dues de la virosecurinina, una de la viroalosecurinina i cap de l'alosecurinina. En l'Esquema 70 podem veure un resum de les quatre primeres síntesis de la securinina, totes elles en forma racèmica.



Esquema 70: Síntesis de la securinina, 7, en forma racèmica.<sup>127,128,129,130</sup>



La primera síntesi total de la ( $\pm$ )-securinina es deu a Horii i col·laboradors, i va ser publicada l'any 1967.<sup>127</sup> La seqüència comença amb la reacció d'un anió derivat de la piridina amb un monoacetal de la ciclohexan-1,2-diona **129**, per obtenir una piridina substituïda en la posició 2 que, després d'un procés de reducció i desprotecció de l'acetal, permet accedir a la corresponent piperidina **130** que ja conté els anells A i C de la securinina. A continuació, i mitjançant 5 etapes, es genera l'anell de butenolida **131**, que correspon a l'anell D de l'estructura de l'alcaloide. La síntesi finalitza amb la formació de l'anell B mitjançant una substitució nucleòfila intramolecular. Posteriorment, la resolució de la mescla racèmica mitjançant la cristal·lització selectiva dels corresponents *d*-camfor-10-sulfonats en acetona permet l'obtenció dels alcaloides securinina i virosecurinina separatament. La seqüència té un rendiment global del 0.6% des de **129**.

Fins l'any 1992 no va aparèixer la segona síntesi total de la securinina racèmica.<sup>128</sup> Aquesta ruta utilitza com a material de partida la 1,4-ciclohexandiona que es tracta amb etilenglicol per tal d'obtenir el monoacetal **132**. Aquest es fa reaccionar amb piperidina, l'enamina resultant s'hidrogena i, posteriorment, s'hidrolitza l'acetal, obtenint-se d'aquesta manera la cetona **133**. La posterior bromació, seguida de tractament amb AgAcO permet obtenir **134**, que es fa reaccionar amb Hg(AcO)<sub>2</sub> per donar lloc a **135**. Transformacions posteriors des de **135** donen lloc a **136**, molècula en la que ja s'han format tres dels quatre anells de l'estructura de la securinina. La formació de l'anell de lactona (anell D) permet assolir l'alcaloide amb un rendiment del 0.02% des de l'acetal **132**.

L'any 2000, Honda i col·laboradors van publicar una síntesi formal de la ( $\pm$ )-securinina.<sup>129</sup> La seqüència parteix de la 2-acetilpiridina, **137**, i els primers passos consisteixen en la formació de l'èster d'enol de l'àcid sòrbic i posterior desconjugació del diè per obtenir **138**. La reacció clau en aquesta ruta és una cicloaddició de Diels-Alder intramolecular en la qual es forma **139**, a més d'un altre estereoisòmer, però amb un rendiment molt més baix. Transformacions posteriors permeten arribar al compost **140**. La regeneració de l'olefina anteriorment protegida i la introducció de l'altra insaturació porta a l'obtenció de **131**, convergint amb la síntesi de Horii i col·laboradors.<sup>127</sup> El rendiment de la ruta sintètica des de **137** fins a **131** és del 8.2%. Si es tinguessin en compte els passos finals descrits per Horii, s'arribaria a l'alcaloide amb un rendiment global del 0.31%.

La tercera síntesi total de la ( $\pm$ )-securinina ha estat descrita per Liras i col·laboradors.<sup>130</sup> Aquesta via suposa la formació, en un dels passos inicials, de **142**, mitjançant una reacció de Mannich viníloga entre el sililoxifuran **141** i la 2-etoxipiperidina protegida en forma de carbamat. La posterior addició conjugada de l'anió de l'al·lifenilsulfòxid, seguida d'una reacció de metàtesi intramolecular (RCM), porten a la formació del compost **143**. Els passos restants comporten la regeneració de la butenolida, l'alliberament de l'amina, la bromació del doble enllaç no conjugat i, per últim, la ciclació i posterior

<sup>127</sup> Horii, Z.; Hanaoka, M.; Yamawaki, Y.; Tamura, Y.; Saito, S.; Shigematsu, N.; Kotera, K.; Yoshikawa, H.; Sato, Y.; Nakai, H.; Sugimoto, N. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 1165.

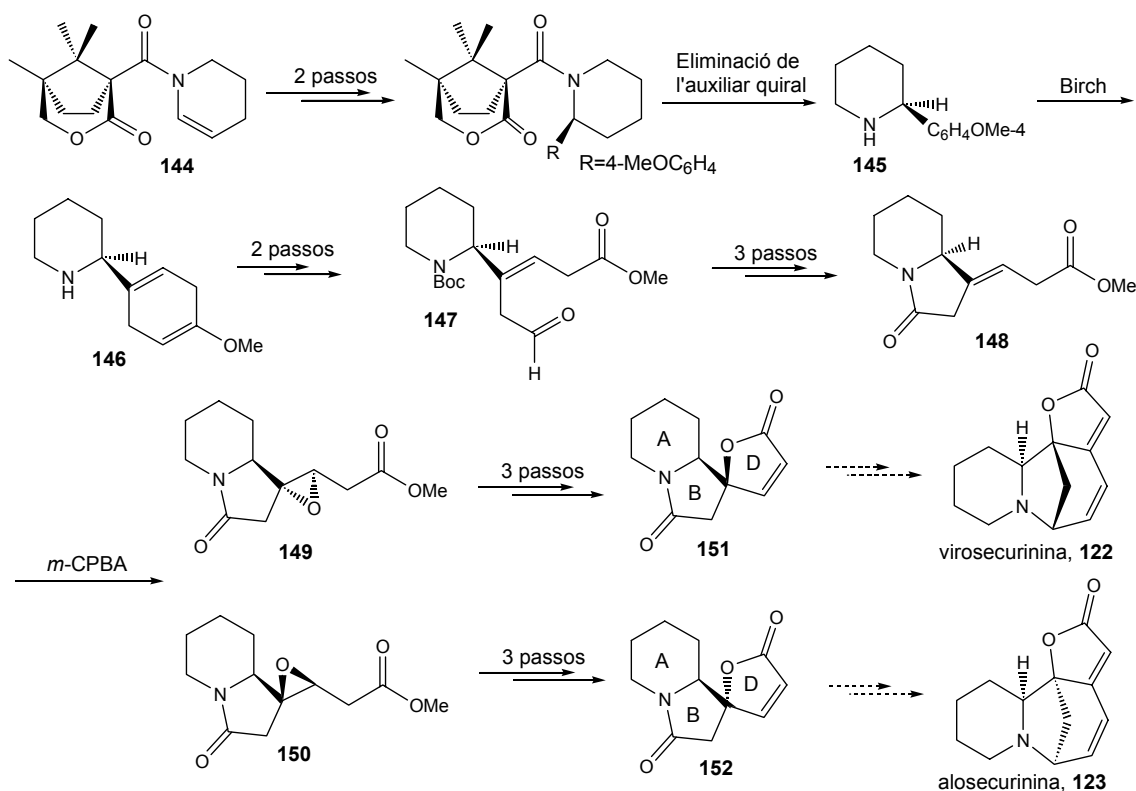
<sup>128</sup> Xi, F. D.; Liang, X. T. *Acta Pharm. Sinica* **1992**, *27*, 349.

<sup>129</sup> (a) Honda, T.; Namiki, H.; Kudoh, M.; Watanabe, N.; Nagase, H.; Mizutani, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5927. (b) Honda, T.; Namiki, H.; Kudoh, M.; Nagase, H.; Mizutani, H. *Heterocycles* **2003**, *59*, 169.

<sup>130</sup> Liras, S.; Davoren, J. E.; Bordner, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 703.

eliminació per formar el sistema diènic conjugat, arribant a l'estructura final de la ( $\pm$ )-securinina amb nou passos i un rendiment del 8.8%.

L'any 2003 Wanner i col·laboradors<sup>131</sup> descriuen una aproximació sintètica a la virosecurinina, **122**, i l'alosecurinina, **123**, on ja s'han creat els anells A, B i D de l'alcaloide però no s'arriba a assolir la seva síntesi total (Esquema 71). La seqüència s'inicia amb la preparació de l'(*S*)-2-anisilpiperidina, **145**, emprant com a material de partida l'enamida **144**. Posteriorment, l'intermedi **145**, en condicions de reducció de Birch, es converteix en el derivat ciclohexadiènic **146**. La protecció del grup amino en forma de carbamat i l'ozonòlisi reductiva permet arribar a l'aldehid **147**, el qual es transforma en la lactama **148** mitjançant oxidació de l'aldehid a àcid carboxílic, desprotecció del grup amino i posterior ciclació. El doble enllaç de la lactama **148** s'epoxida amb *m*-CPBA, obtenint-se d'aquesta manera els dos epòxids diastereomèrics **149** i **150** en una relació de 2/1, respectivament. Un cop separats els dos epòxids es crea l'anell de butenolida, arribant-se d'aquesta manera a les lactones **151** i **152**, que són precursors sintètics molt avançats de la virosecurinina i l'alosecurinina, ja que només faltaria formar l'anell C. Els rendiments obtinguts des de **144** fins a **151** i **152** són del 12% i 6%, respectivament.

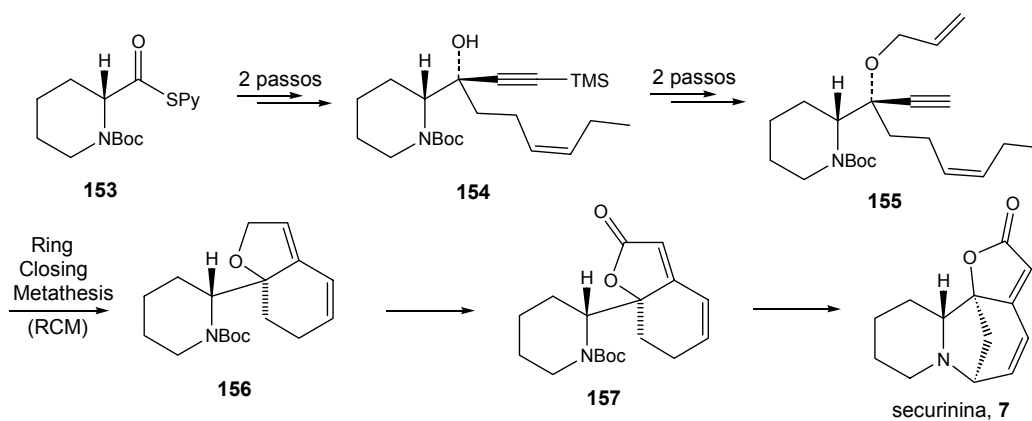


Esquema 71: Aproximació sintètica a la virosecurinina i a l'alosecurinina de Wanner i col·laboradors.<sup>131</sup>

<sup>131</sup> Kammler, R.; Polborn, K.; Wanner, K. Th. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3359.

A principis del 2004, Honda i col·laboradors<sup>132</sup> van publicar la primera síntesi diastereoselectiva de la securinina de forma gairebé simultània als treballs realitzats en el nostre grup per Marta Ballbè i Laia Elies<sup>133</sup> i mitjançant una aproximació sintètica molt propera. Ambdues síntesis parteixen de derivats de l'àcid pipecolínic i tenen com a etapa clau una reacció de metàtesi per a la formació de l'anell D.

En la síntesi de Honda, el tioester **153** s'alquila amb bromur de 3-hexenilmagnesi i la cetona resultant es fa reaccionar amb un acetilur de liti per obtenir l'alcohol **154**. Posteriorment, es duu a terme una O-alquilació que porta a **155**, substrat a partir del qual, mitjançant una reacció de metàtesi en tàndem, es formen els anells C i D de l'alcaloide. Finalment, per accedir a la securinina, s'oxida el dihidrofuran **156** a la butenolida **157**, i es duu a terme la bromació al·lílica, la desprotecció de l'amina i la ciclació en medi bàsic. La seqüència té un rendiment del 17% des del tioester **153**. Aquests autors han utilitzat la mateixa estratègia sintètica per preparar també la viroalosecurinina.<sup>134</sup>



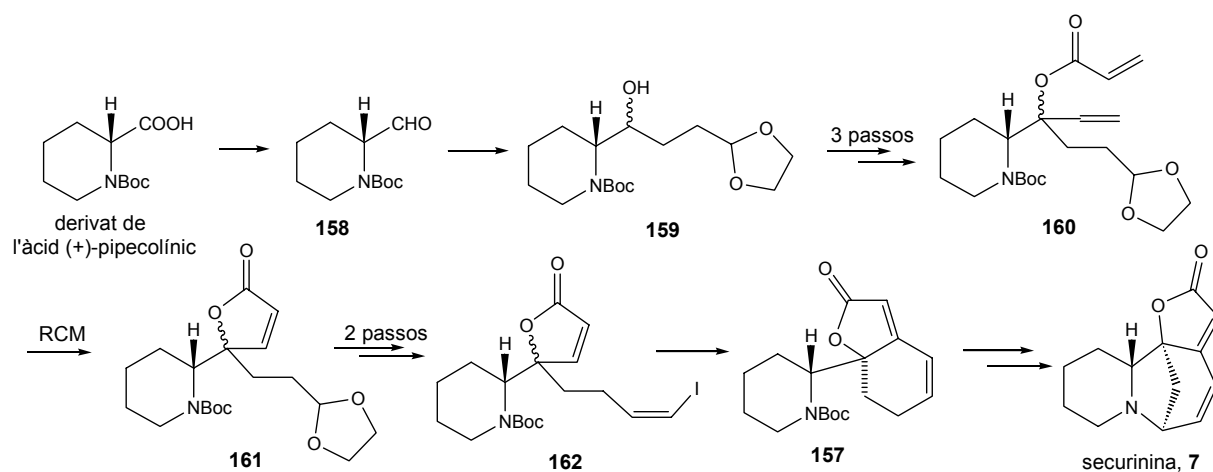
Esquema 72: Síntesi de la (-)-securinina, **7**, de Honda i col·laboradors.<sup>132</sup>

En la síntesi posada a punt en els nostres laboratoris (Esquema 73),<sup>133</sup> l'aldehid **158**, provinent d'un derivat de l'àcid pipecolínic, es fa reaccionar amb un reactiu de Grignard per obtenir els alcohols diastereomèrics **159**, que posteriorment s'oxiden a la corresponent cetona, que es tracta seqüencialment amb bromur de vinilmagnesi i clorur d'acrilòil per obtenir l'acrilat al·lílic **160**. A continuació es duu a terme la reacció de metàtesi per formar l'anell D i s'obtenen les butenolides **161** com a mescla inseparable en una proporció 6:1. El tractament amb dicianodiquinona (DDQ) seguit d'una reacció de Wittig permet obtenir les iodoolefines **162** que ara sí, es poden separar. La formació de l'anell C de **157** s'aconsegueix mitjançant una reacció de Heck. Finalment, per assolir l'alcaloide objectiu, s'utilitzen unes condicions molt semblants a les utilitzades per Honda,<sup>132</sup> arribant-se a la securinina en forma enantiopura mitjançant 12 etapes i un rendiment global del 2.3%.

<sup>132</sup> Honda, T.; Namiki, H.; Kaneda, K.; Mizutani, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 87.

<sup>133</sup> Alibés, R.; Ballbè, M.; Busqué, F.; de March, P.; Elias, L.; Figueredo, M.; Font, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1813.

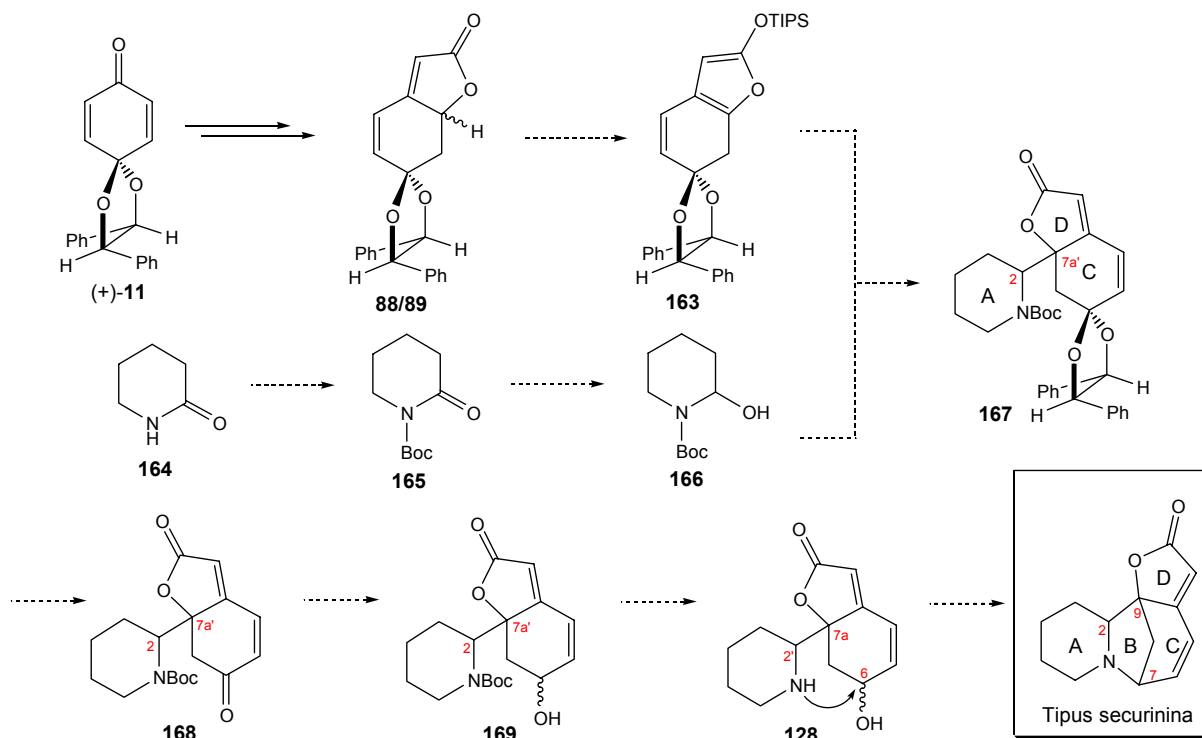
<sup>134</sup> Honda, T.; Namiki, H.; Watanabe, M.; Mizutani, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5211.



Esquema 73: Síntesi de la securinina duta a terme en els nostres laboratoris.<sup>133</sup>

### 3. ESTRATÈGIA SINTÈTICA

Com ja s'ha esmentat en la Introducció, el darrer dels objectius de la present Tesi Doctoral ha estat la síntesi d'alcaloides de *Securinega* mitjançant una aproximació biomimètica que partiria, en darrer terme, del monoacetal enantiopur de la *p*-benzoquinona **11**. En la ruta proposada se seguiria una seqüència paral·lela a la de la menisdaurilida fins a arribar als precursors **88** i **89**, que en aquest cas no s'haurien de separar (Esquema 74), sinó convertir-se en el sililoxifuran **163** i fer reaccionar aquest amb l'*N*-Boc-2-hidroxi piperidina, **166**, mitjançant una reacció de Mannich viníloga per obtenir una piperidilbenzofuranona **167** en la que ja tenim els anells A, C i D de l'alcaloide.



Esquema 74: Estratègia sintètica per accedir als alcaloides tipus securinina.

A partir de **167** caldrà, en primer lloc, hidrolitzar la funció acetal, reduir la cetona a alcohol, eventualment transformar aquest alcohol en un millor grup sortint i, finalment, desprotegir l'amina per tal que tingui lloc la reacció de ciclació per formar l'anell B restant.

Cal notar que en la reacció de Mannich viníloga es generaran dos nous centres estereogènics (C-2 i C-7a'), de manera que podem esperar obtenir en aquest punt fins a quatre isòmers que, en funció de la seva configuració, portarien als quatre estereoisòmers de la securinina, tots ells productes aïllats de fonts naturals. Donada la presència de l'auxiliar quiral en el compost **167**, els quatre isòmers formats seran diastereòmers i, per tant, s'haurien de poder separar per mètodes convencionals.

Aquesta nova estratègia sintètica presenta la particularitat de ser biomimètica. Si comparem els Esquemes 69 i 74, veiem que el derivat piperidínic **166** de la seqüència sintètica equival a la tetrahidropiridina **126** derivada de la lisina de la ruta biogenètica. Per altra banda, el benzofuran **163** de la síntesi proposada és un sintó de tipus ArC<sub>2</sub> també equivalent a l'àcid arilpirúvic **125** derivat de la tirosina. A més a més, els passos clau de la biosíntesi suposen la formació, en primer lloc, de l'enllaç entre el C-2 de l'anell de piperidina i el C-2' (C-9 en l'alcaloide) del reste ArC<sub>2</sub> per donar lloc a l'intermedi **127** i, en l'etapa final, el tancament de l'anell B mitjançant una substitució nucleòfila intramolecular del grup OH a C-6 (C-7 en l'alcaloide) per l'àtom de nitrogen de la piperidina en l'intermedi **128**. Els passos clau de la ruta sintètica proposada també corresponen a la formació d'aquests mateixos enllaços i en aquest mateix ordre.

Passarem, doncs, a exposar els treballs duts a terme en relació a la síntesi de l'alo securinina, i s'han dividit en dos apartats que corresponen als dos passos clau de la seqüència sintètica, és a dir, en primer lloc la formació de l'enllaç entre els carbonis C-2 i C-9 de l'alcaloide, i seguidament la formació de l'enllaç entre l'àtom de nitrogen i el carboni C-7, també de l'alcaloide.

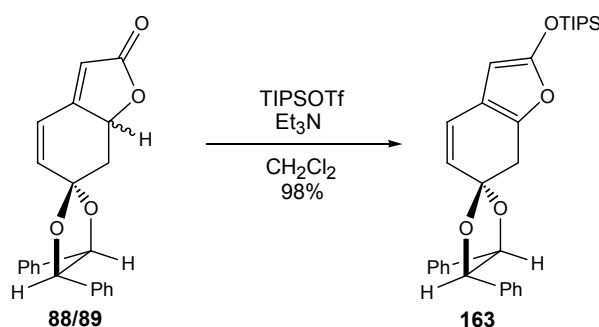
## 4. SÍNTESI BIOMIMÈTICA DE L'ALOSECURININA

### 4.1. Formació de l'enllaç entre els centres C-2 i C-9: Síntesi de la piperidinilbenzofuranona **167**

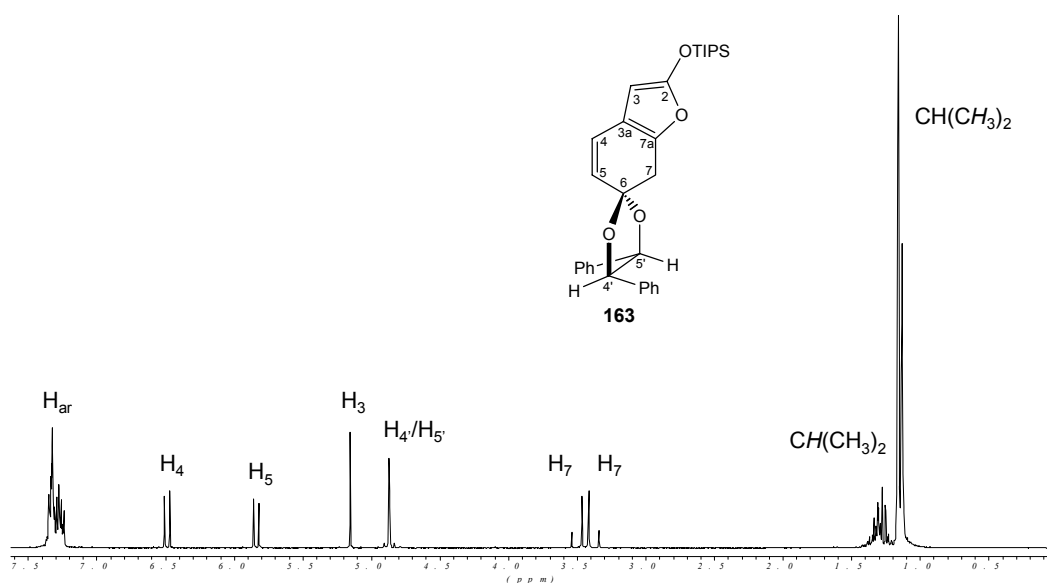
Abans de dur a terme la reacció de Mannich viníloga calia preparar-ne els precursors, per una banda l'aminal **166** a partir del qual generar l'io imini i per l'altra el sililoxifuran **163**.

#### 4.1.1. Obtenció del sililoxifuran **163**

Per tal d'obtenir **163** es va partir d'una mescla de **88** i **89** que es va fer reaccionar amb trietilamina i triflat de triisopropilsilil en el si de clorur de metilè per donar lloc al sililoxifuran desitjat amb un 98% de rendiment (Esquema 75). Amb aquesta transformació es perd l'asimetria del centre 7a de manera que podem partir d'una mescla de diastereòmers.

Esquema 75: Obtenció del sililoxifuran **163**.

La formació de l'anell de furan es posa de manifest en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 42) per la presència del singlet a  $\delta$  5.11 atribuïble al protó aromàtic H-3 fortament apantallat. Els protons H-7 apareixen ara com a dos doblets a  $\delta$  3.46 i 3.33. Pel que fa a l'espectre de carboni, observem el desplaçament del carboni C-7a de  $\delta \approx 78$  a 138.3, en passar a ser aromàtic, i el marcat apantallament del C-3, que ara presenta el senyal a  $\delta$  82.1.

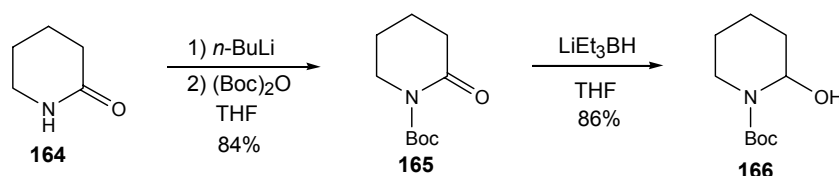
Figura 42: Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de **163**.

#### 4.1.2. Obtenció de la hidroxipiperidina **166**

La  $\delta$ -valerolactama amb l'àtom de nitrogen protegit en forma de carbamat, **165**, és assequible comercialment, però el seu preu és una mica elevat. És per això que vam decidir preparar-la al laboratori a partir de la  $\delta$ -valerolactama, **164**. Existeixen diverses metodologies per preparar **165**, i en el nostre cas vam optar per seguir la descrita per Gawley i col·laboradors,<sup>135</sup> és a dir, en primer lloc desprotonar amb

<sup>135</sup> Gawley, R. E.; Barolli, G.; Madan, S.; Saverin, M.; O'Connor, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1759.

*n*-butilliti, i seguidament acilar amb anhídrid de Boc (Esquema 76). Així, es va obtenir **165** amb un rendiment del 84% i les seves dades espectroscòpiques van coincidir amb les descrites a la bibliografia.

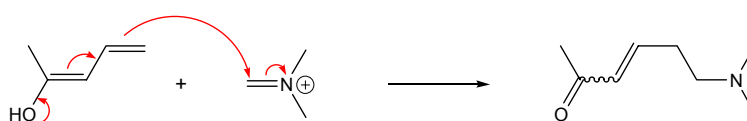


**Esquema 76:** Obtenció de la hidroxipiperidina **166**.

Un cop protegit l'àtom de nitrogen de la piperidona vam passar a reduir-ne el grup carbonil per obtenir **166**. En la bibliografia hi ha descrites també diverses alternatives per dur a terme aquesta reducció, generalment emprant DIBAL o Super-Hydrider<sup>®</sup> com a agents reductors. En el nostre cas vam optar per aquest darrer, en el si de THF, ja que va ser la metodologia que ens va permetre obtenir millors rendiments.<sup>136</sup> Així, es va preparar la 2-hidroxipiperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **166**, amb un rendiment del 86%, estant les seves dades espectroscòpiques en concordança amb les descrites en la bibliografia.

#### 4.1.3. Reacció de Mannich viníloga entre el sililoxifuran **163** i la hidroxipiperidina **166**

La versió viníloga de la reacció de Mannich consisteix en l'addició d'un dienol a un ió imini per generar un compost  $\delta$ -aminocarbonílic (Esquema 77) i en els darrers anys ha generat un gran interès ja que el tipus d'estructura resultant es troba present en un gran nombre de productes naturals. Per això han aparegut diverses publicacions en les que es presenten interessants aplicacions de la reacció de Mannich viníloga,<sup>137</sup> moltes d'elles referents a la síntesi de diferents alcaloides.

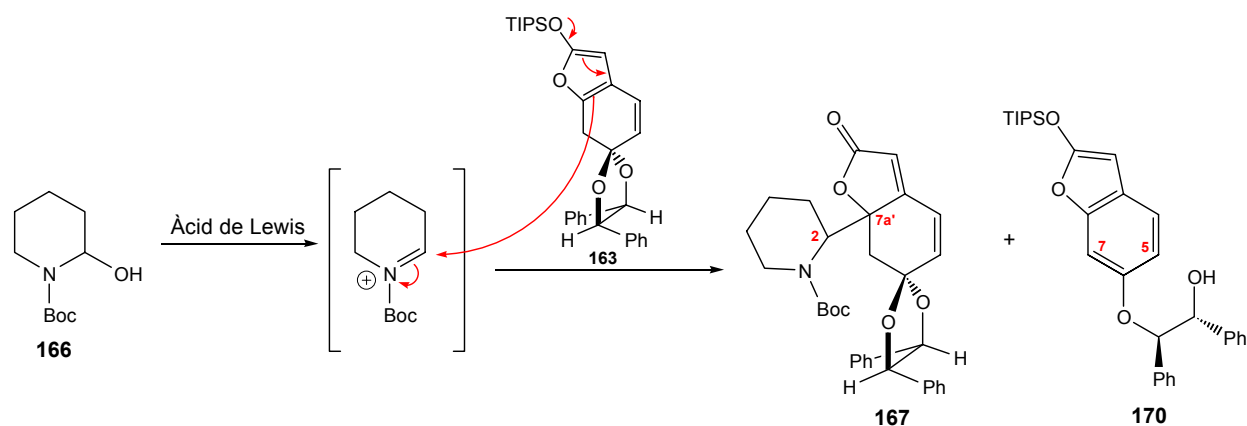


**Esquema 77:** Reacció de Mannich viníloga.

Per a la síntesi que ens ocupa calia fer reaccionar el sililoxifuran **163** amb l'ió d'acil imini generat *in situ* a partir de la hidroxipiperidina **166** en presència d'un àcid de Lewis i, tal com hem comentat anteriorment, en aquesta reacció cal esperar fins a quatre diastereòmers degut a la creació de dos nous centres estereogènics, C-2 i C-7a' (C-2 i C-9 de l'alcaloide) (Esquema 78).

<sup>136</sup> Dieter, R. K.; Sharma, R. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4180.

<sup>137</sup> (a) Martin, S. F.; Liras, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10450. (b) Barr, K. J.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3299. (c) Bur, S. K.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3221. (d) Liras, S.; Lynch, C. L.; Fryer, A. M.; Vu, B. T.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5918. (e) Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 895.



Àcid de Lewis	Equiv.	Dissolvent	T (°C)	Rendiment de 167
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	1.1	èter	0	29% (obtenció de 62% de 170)
TIPSOTf	2.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	95 %
TIPSOTf	1.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	97%

Esquema 78: Síntesi de 167.

Quan es va assajar la reacció emprant eterat de trifluorur de bor com a àcid de Lewis, a 0 °C i en el si d'èter, es va obtenir com a producte majoritari de la reacció amb un 62% de rendiment el compost aromàtic **170**, fruit d'una reacció d'eliminació amb obertura de l'acetal. La formació d'èters fenòlics d'aquest tipus ja s'havia observat en diferents ocasions en el nostre grup de recerca.<sup>32a,34b</sup> L'estructura de **170** s'ha determinat mitjançant el seu espectre de <sup>1</sup>H-RMN on apareixen dos senyals a δ 6.80 i 6.77, amb multiplicitat de doblet ample i doble doblet, que són assignables als protons aromàtics H-7 i H-5, ambdós a camps alts degut a que estan en posició *orto* de l'àtom d'oxigen fenòlic. La presència del grup triisopropilsilil queda evidenciada tant en l'espectre de protó com en el de carboni.

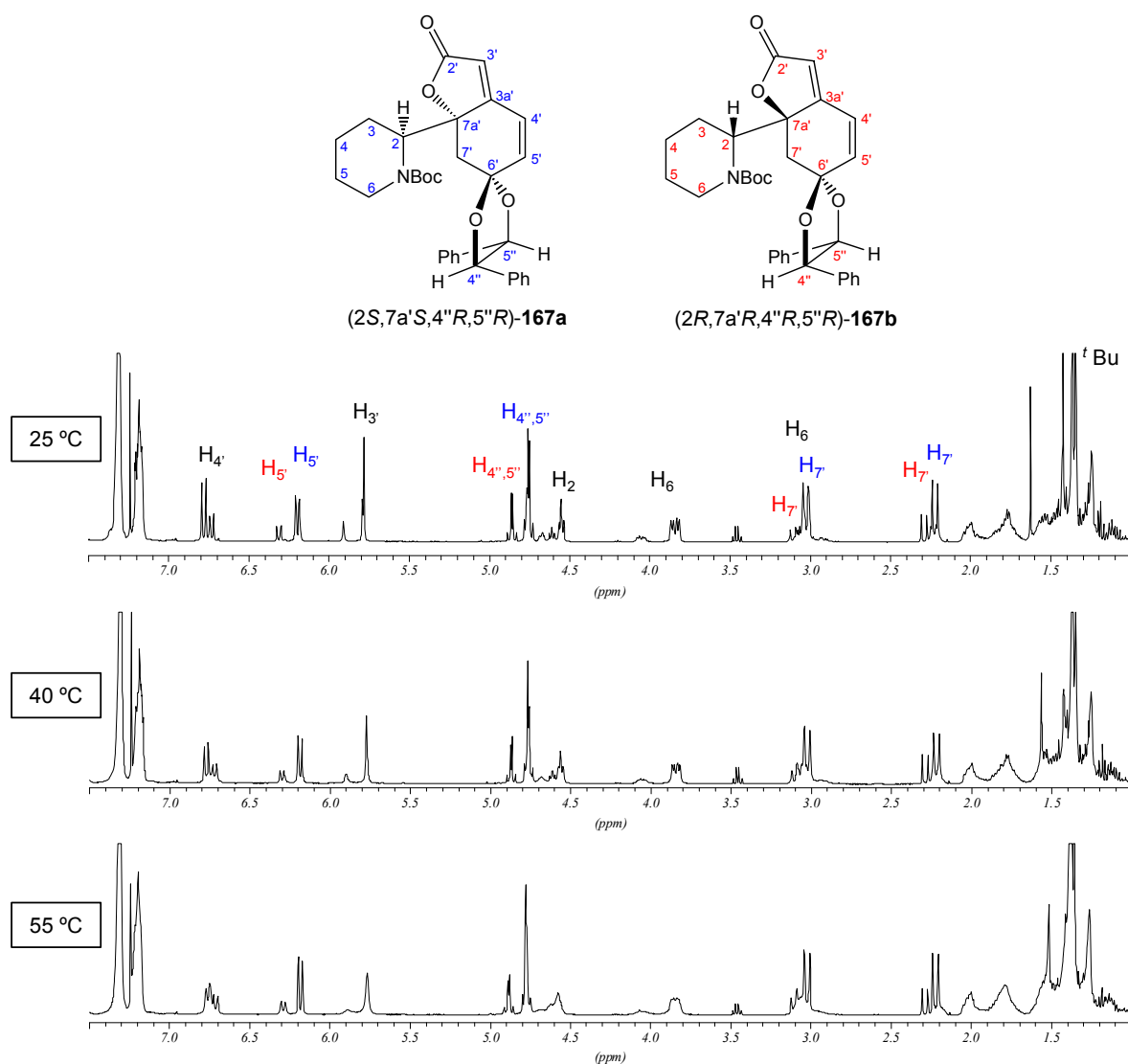
Quan la reacció es va dur a terme emprant com a àcid de Lewis el triflat de triisopropilsilil es va obtenir la benzofuranona alquilada desitjada **167** com a únic producte i amb excel·lents rendiments. Com es pot veure a la taula de l'Esquema 78 el nombre d'equivalents de TIPSOTf emprats no feren variar substancialment el rendiment de la reacció.

La caracterització de **167** s'ha realitzat a partir de la mescla de diastereòmers obtinguda i l'assignació dels senyals dels espectres de <sup>1</sup>H-RMN i <sup>13</sup>C-RMN s'ha dut a terme amb l'ajut d'experiments monodimensionals (DEPT) i bidimensionals (COSY, correlació <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C, HMQC, HMBC i NOESY).

En la Figura 43 es mostren els espectres de protó enregistrats a diferents temperatures. Cal notar que al estar l'amina protegida en forma de carbamat, podem observar la presència de rotàmers degut a la rotació restringida de l'enllaç N-CO. En els espectres observem la presència de només dos dels quatre diastereòmers possibles i també la presència d'alguns senyals corresponents al rotàmer minoritari del diastereòmer majoritari. Si ens fixem en els espectres a 40 i 55 °C veiem que hi ha casos, com per exemple el dels protons H-5', H-4''/H-5'' i els H-7', en els que no s'observa coalescència i, conseqüentment, són senyals que s'han d'assignar a dos diastereòmers. En aquests casos els senyals



corresponents al diastereòmer majoritari s'han indicat en color blau i els del diastereòmer minoritari en color vermell. En canvi, en altres casos, com el dels protons H-4', H-3', H-2 i H-6, s'observa manifestament certa coalescència i per tant els corresponents senyals de menor intensitat s'han d'assignar al rotàmer minoritari del diastereòmer majoritari. De la integració dels diferents senyals podem extreure que els dos diastereòmers es troben en una proporció aproximada de 5:1, i el diastereòmer majoritari i el seu rotàmer es troben en una proporció 4:1.



**Figura 43:** Espectres de <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **167** a diferents temperatures.

En aquest punt ha estat possible establir la configuració relativa dels centres C-2 i C-7a' mitjançant un experiment NOESY (Figura 44). D'aquest experiment en podem extreure una doble informació. D'una banda els pics negatius (color negre) corresponen a pics d'intercanvi químic i, per tant, ens indiquen quins senyals corresponen a diferents rotàmers d'un mateix diastereòmer. Així corroborem, per exemple, que en el cas dels protons H-3', H-2 i H-6 el senyal de menys intensitat correspon al rotàmer minoritari del diastereòmer majoritari. D'altra banda, els pics positius (color vermell) ens

indiquen les interaccions n.O.e. entre els diferents protons. Entre d'altres, observem l'existència de n.O.e. entre els protons del grup *tert*-butil i els protons olefínics H-4' i H-3'. Si fem els models pels quatre diastereòmers possibles, podem veure que aquest efecte només és possible en el cas dels diastereòmers (2*R*,7*a'**R*) o (2*S*,7*a'**S*) (Figura 45). Aquesta assignació de la configuració relativa del diastereòmer majoritari, en aquest moment provisional ja que està basada en un experiment n.O.e. realitzat amb una mostra que presenta un espectre de <sup>1</sup>H-RMN molt complex, així com l'assignació de la configuració absoluta d'ambdós isòmers, quedarà demostrada en apartats posteriors.

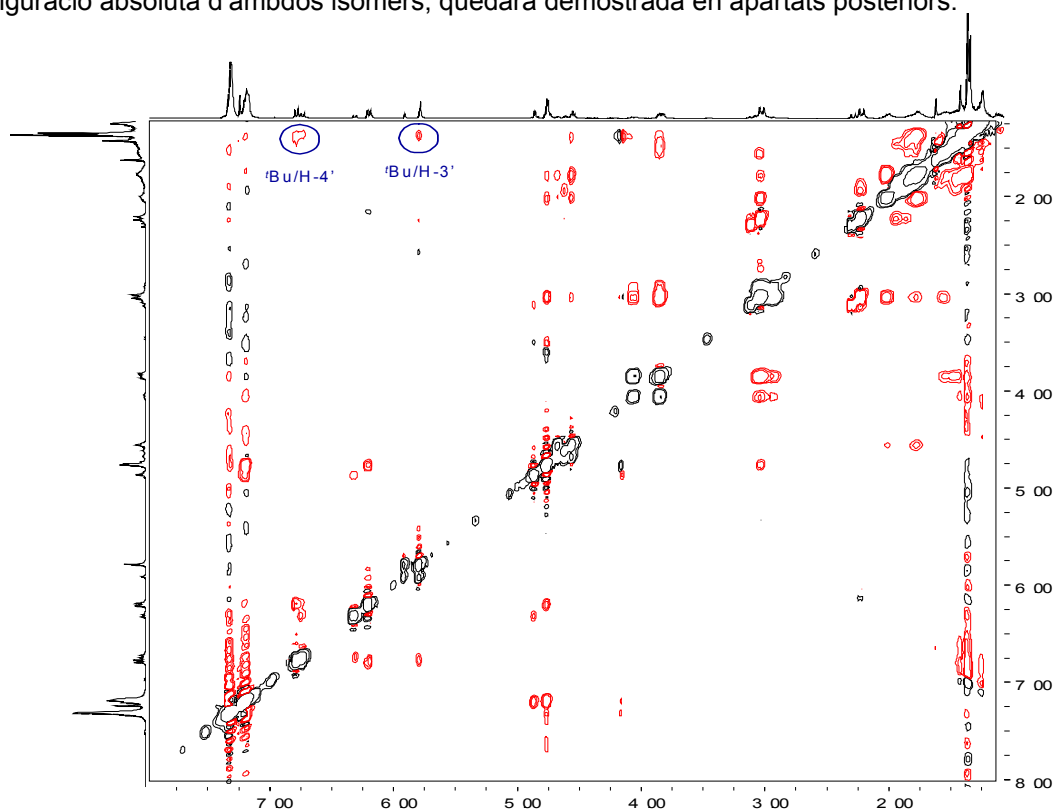


Figura 44: Espectre NOESY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **167**.

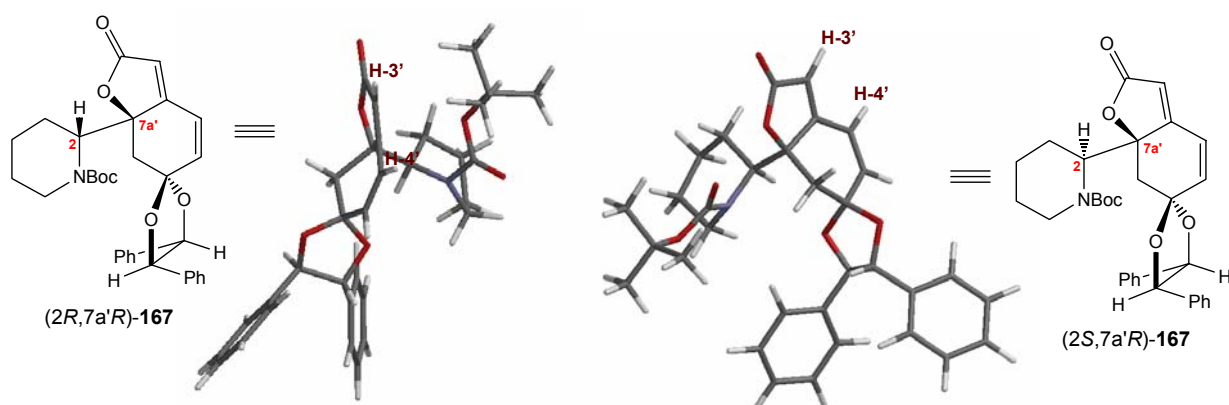


Figura 45: Models moleculars de (2*R*,7*a'**R*) i (2*S*,7*a'**R*)-**167**.

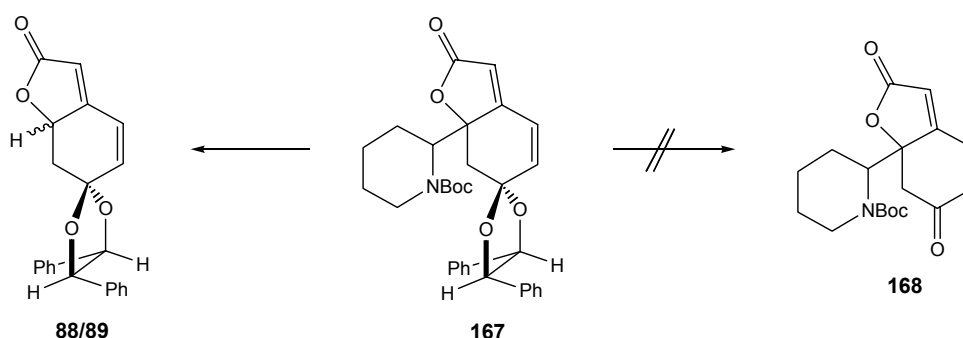
Per prosseguir la síntesi cal a continuació hidrolitzar la funció acetal de **167**, reduir el grup carbonil i efectuar una substitució nucleòfila intramolecular un cop desprotegida l'amina. Com ja hem vist en els

capítols anteriors, la hidròlisi dels acetals derivats de l'(*R,R*)-hidrobenzoïna no sempre és una qüestió trivial. És per això que vam decidir continuar avançant en la síntesi amb la barreja de diastereòmers per tal de veure si en les següents etapes obteníem resultats satisfactoris abans d'esmerçar esforços en la seva separació. Així, doncs, vam passar a abordar la hidròlisi de la funció acetal.

## 4.2. Formació de l'enllaç entre l'àtom de nitrogen i C-7: síntesi de l'alo securinina, 123

### 4.2.1. Intents d'hidròlisi de l'acetal de 167

La millor opció a partir de **167** suposaria, evidentment, dur a terme la hidròlisi selectiva de la funció acetal respectant la funció carbamat. Per assolir la selectivitat desitjada, necessitàvem emprar unes condicions que no fossin excessivament àcides i és per això que el primer intent el vam efectuar emprant montmorillonita K-10 a la temperatura de reflux del clorur de metilè, condicions que anteriorment ens havien donat bons resultats en la hidròlisi d'aquest tipus d'acetal en **88** i **89**, compostos amb una estructura similar a **167**. No obstant, el tractament de **167** en aquestes condicions no va permetre obtenir la cetona conjugada esperada sinó que es va recuperar, tot i que en molt petita quantitat, una mescla de les butenolides **88** i **89**, producte de la reacció de retro-Mannich (Esquema 79).



Esquema 79: Intents d'hidròlisi de l'acetal de **167**.

Vam assajar també unes altres condicions suaus descrites a la literatura per a la hidròlisi de dioxolans,<sup>138</sup> el tractament amb 2,3-diciano-5,6-dicloroquinona (DDQ) en el si d'acetonitril-aigua. En aquest cas es va recuperar el substrat de partida inalterat. Semblava, doncs, que seria difícil dur a terme la hidròlisi del grup acetal sense afectar el carbamat.

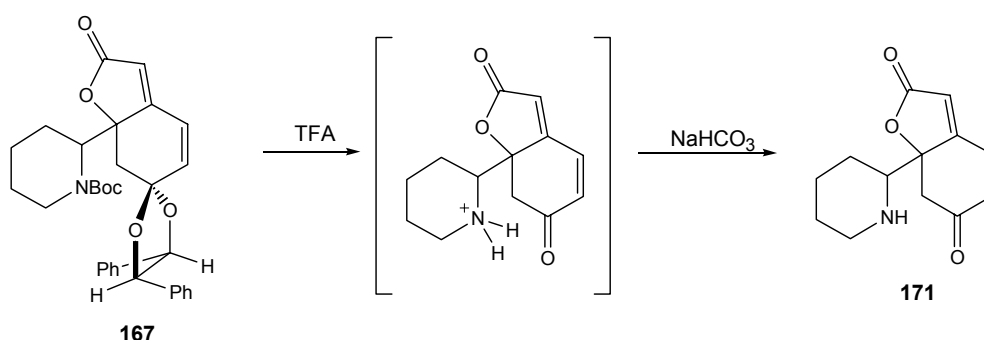
### 4.2.2. Obtenció de l'aminocetona 171

Donada aquesta situació, vam decidir assajar la hidròlisi simultània d'ambdós grups protectors en condicions àcides relativament fortes. Al emprar tant la resina àcida Nafion-H<sup>®</sup>, com l'àcid clorhídric al 10%, s'observà la desaparició de **167** però no es pogué aïllar cap producte amb l'estructura de **171**.

<sup>138</sup> Tanemura, K.; Suzuki, T.; Horaguchi, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 979.

Al utilitzar àcid trifluoroacètic (TFA) en quantitats que van arribar fins a 85 equivalents en el si de cloroform, s'observà l'eliminació del grup carbamat però no la desprotecció de l'acetal. Al desprotegir-se l'amina i deixar d'aparèixer els rotàmers en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del cru de la reacció, es poden confirmar les proporcions d'ambdós diastereòmers.

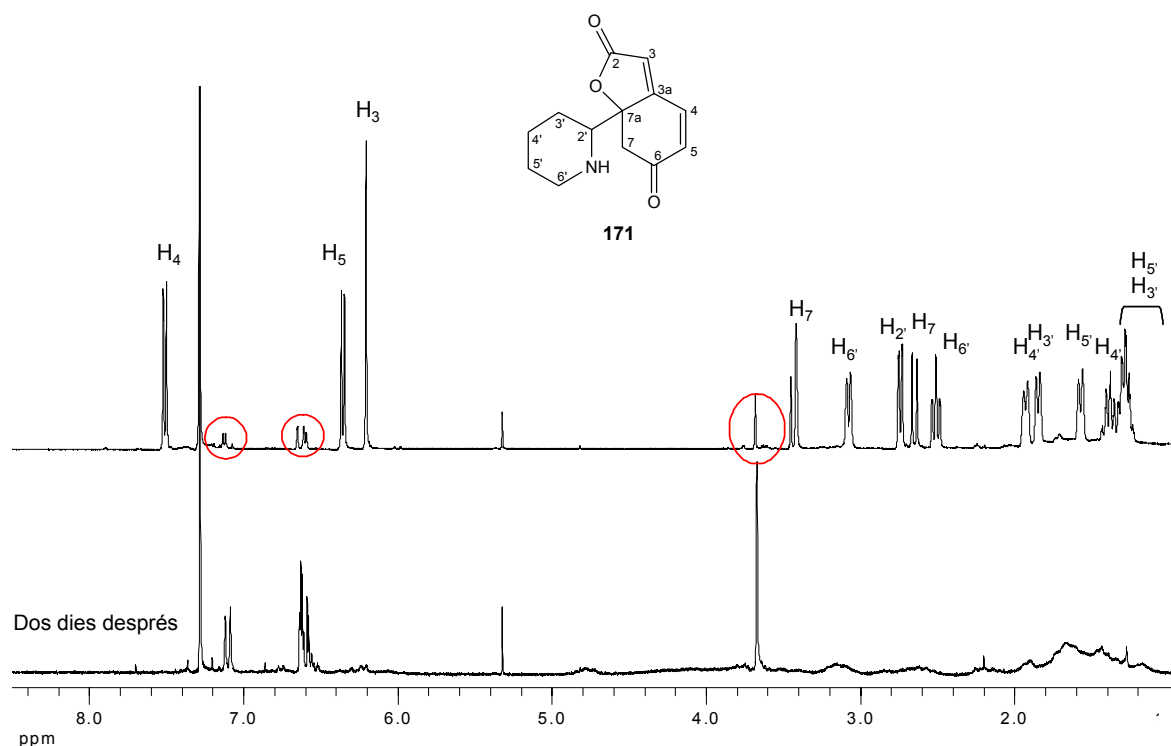
En un intent de forçar encara més les condicions, es va posar, en un tub de ressonància, una mostra de **167** amb àcid trifluoroacètic deuterat com a dissolvent i unes gotes d'aigua també deuterada i es va seguir l'evolució de la reacció per ressonància magnètica nuclear de protó. En aquest cas sí que es va observar la desprotecció d'ambdues funcions protectores al llarg del temps. La hidròlisi del carbamat és relativament ràpida, però la de l'acetal va resultar ser força més lenta, completant-se al voltant dels 10 dies de reacció (Esquema 80).



Esquema 80: Obtenció de **171**.

Com era d'esperar al tractar-se d'una aminocetona, es van trobar moltes dificultats al intentar isolar el producte. En els primers assajos, es va dil·luir la solució d'àcid trifluoroacètic amb aigua i es va tractar amb base, ja sigui amb carbonat sòdic o amb sosa, per després extreure el producte amb clorur de metilè però, en aquestes condicions, mai no recuperàrem el producte. Es va intentar també eliminar l'àcid trifluoroacètic per destil·lació mitjançant l'addició d'isopropanol com a cosolvent, però tampoc no es va aconseguir el resultat desitjat. Finalment, la manera efectiva de recuperar el producte va ser afegir primer amb una solució saturada de bicarbonat sòdic, fer una primera extracció amb clorur de metilè essent el pH del medi encara àcid per eliminar els productes derivats del diol, i seguidament acabar de neutralitzar amb bicarbonat sòlid fins a pH 6-7, havent afegit primer clorur de metilè a la mescla per anar extraient el producte a mesura que s'alliberava l'amina. És molt important en aquest punt que el pH no passi de 6-7 ja que l'aminocetona **171** és molt inestable i s'ha de fer reaccionar de seguida. Aquesta inestabilitat es posa de manifest a l'hora d'enregistrar-ne els espectres de ressonància magnètica nuclear ja que, sovint, havent obtingut un espectre de protó d'una mostra de **171** suficientment pura, en el temps de realitzar experiments de ressonància que requerien més temps d'acumulació, la mostra ja havia evolucionat cap a un producte de degradació, l'estructura del qual no hem pogut determinar. En la Figura 46 es mostra un espectre de protó de **171** en el que ja es comença a observar el producte de degradació, senyals encerclats en vermell, i l'espectre de la mateixa mostra dos dies després, on l'aminocetona **171** s'ha descomposat completament. Treballant acuradament en les condicions

experimentals descrites, la reacció ha estat relativament reproducible, oscil·lant els rendiments d'obtenció de **171** entre el 39 i el 58%.



**Figura 46:** Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **171**.

L'assignació dels senyals de protó i de carboni de **171** s'ha dut a terme amb l'ajut de l'espectre monodimensional DEPT i dels experiments bidimensionals COSY i correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ . En l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN s'observa, en comparació amb el del precursor **167**, la desaparició dels senyals corresponents als protons dioxolànics i dels senyals minoritaris corresponents als rotàmers degut a la desprotecció de l'amina, de forma que ara veiem un sol producte. Si de **167** teníem dos diastereòmers i al eliminar l'auxiliar quiral veiem un sol producte, vol dir que es tracta d'una mescla d'enantiòmers. Això indica que els dos diastereòmers obtinguts de **167** presenten una configuració absoluta oposada en els centres estereogènics C-2 i C-7a' (C-2 i C-9 en l'alcaloide objectiu), o sigui que es tracta de la parella de diastereòmers (2*R*,7a'*R*) i (2*S*,7a'*S*)-**167**. L'assignació dels senyals corresponents als protons de l'anell de piperidina s'ha dut a terme amb l'ajuda de l'espectre bidimensional COSY realitzat a 500 MHz i que es mostra en la Figura 47.

Cal posar de manifest que aquesta reacció d'hidròlisi de l'acetal i del carbamat per obtenir **171** s'ha dut a terme emprant tant àcid trifluoroacètic i aigua deuterats com no deuterats i que, en el cas d'utilitzar reactius deuterats, el producte aïllat presenta la substitució total o parcial d'un dels protons H-7 per un àtom de deuteri, evidenciant així l'acidesa d'aquest protó en posició  $\alpha$ -carbonílica. Això fa que els dos doblets a  $\delta$  3.39 i 2.60 corresponents als protons H-7 del producte no deuterat, passin a ser un singlet a  $\delta$  3.37 en el producte deuterat.

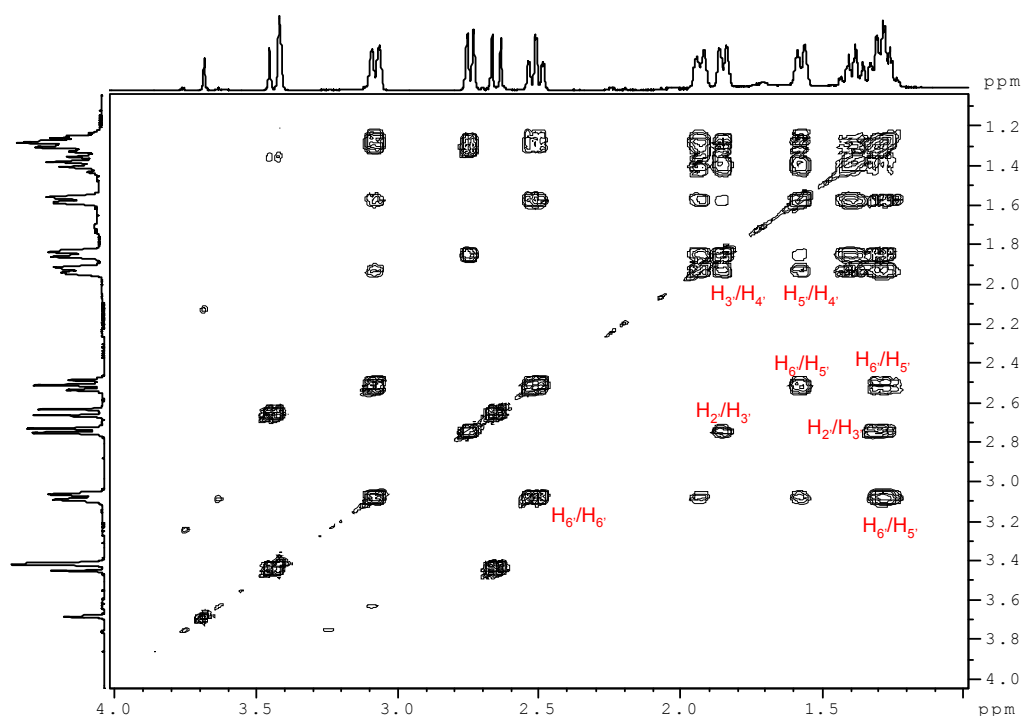


Figura 47: COSY ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **171**.

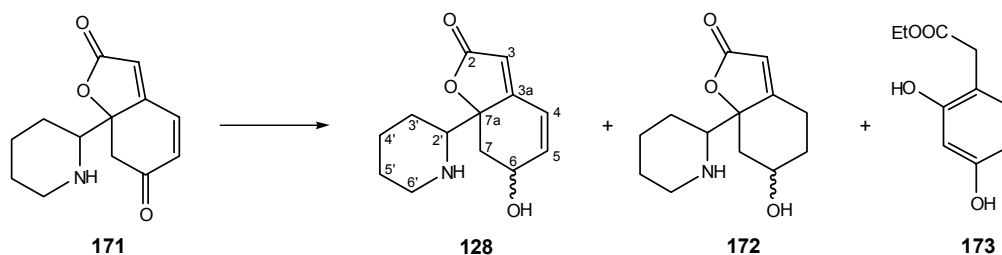
En aquest moment requereix un comentari la comparació dels espectres de  $^1\text{H}$ -RMN i  $^{13}\text{C}$ -RMN de l'aminocetona **171** i la cetona **72** descrita prèviament en aquesta Tesi Doctoral com un intermedi comú en la síntesi de menisdaurilida, dihidromenisdaurilida i dihidroaquilegiolida. Els tres protons olefínics i els dos protons H-7 ressonen en tots dos compostos a camps gairebé idèntics, essent les diferències en tots els casos inferiors a 0.05 ppm. Pel que fa als espectres de carboni la principal diferència la trobem en el senyal corresponent al carboni C-7a que en el cas de **171**, al estar ara substituïda aquesta posició, apareix 10.2 ppm a camps més baixos. Les diferències entre ambdós compostos en el cas de la resta de senyals tornen a ser mínimes, oscil·lant entre 0.5 i 2 ppm.

#### 4.2.3. Obtenció de (6*RS*,7*aRS*,2'*RS*)- i (6*SR*,7*aRS*,2'*RS*)-6-hidroxi-7a-(2-piperidil)-7,7a-dihidrobenzofuran-2(6*H*)-ona, **128**

A partir de l'aminocetona **171**, en un intent d'obtenir un producte més estable, vam assajar tornar a protegir l'amina en forma de carbamat, però en cap cas vam poder aïllar el producte desitjat, segurament a causa de la descomposició de **171**. És per això que vam optar per dur a terme directament la reducció del grup carbonil i obtenir així el corresponent alcohol o barreja d'alcohols **128**.

D'entrada es van utilitzar les condicions de Luche,<sup>89</sup> emprades anteriorment amb resultats satisfactoris per a la obtenció de la menisdaurilida, **3**, i es va obtenir un cru, l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del qual encaixava bé amb els alcohols esperats **128**, però en el que s'hi podia detectar un subproducte que, com més endavant comentarem es va acabar identificant com el fenol **173** (Taula de l'Esquema 81, entrada 1). Per això, tot i que disposàvem ja de molt poca quantitat del precursor **171**, vam intentar

millorar les condicions de la reacció per tal d'evitar la formació d'aquest subproducte. Els altres assajos realitzats es mostren en la taula de l'Esquema 81 (entrades 2-4).



Entrada	Condicions	Dissolvent	Producte
1	CeCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O (1 h a T amb) + NaBH <sub>4</sub> (1 h a 0 °C)	EtOH	<b>128 + 173</b>
2	NaBH <sub>4</sub> (35 min a 0 °C)	EtOH	<b>172</b> (15%) + <b>173</b> (28%)
3	CeCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O (10 min a 0 °C) + NaBH <sub>4</sub> (20 min a 0 °C)	EtOH	<b>128</b> (barreja 1:1)
4	L-Selectride®	THF	---

**Esquema 81:** Assajos de reducció del grup carbonil de **171**.

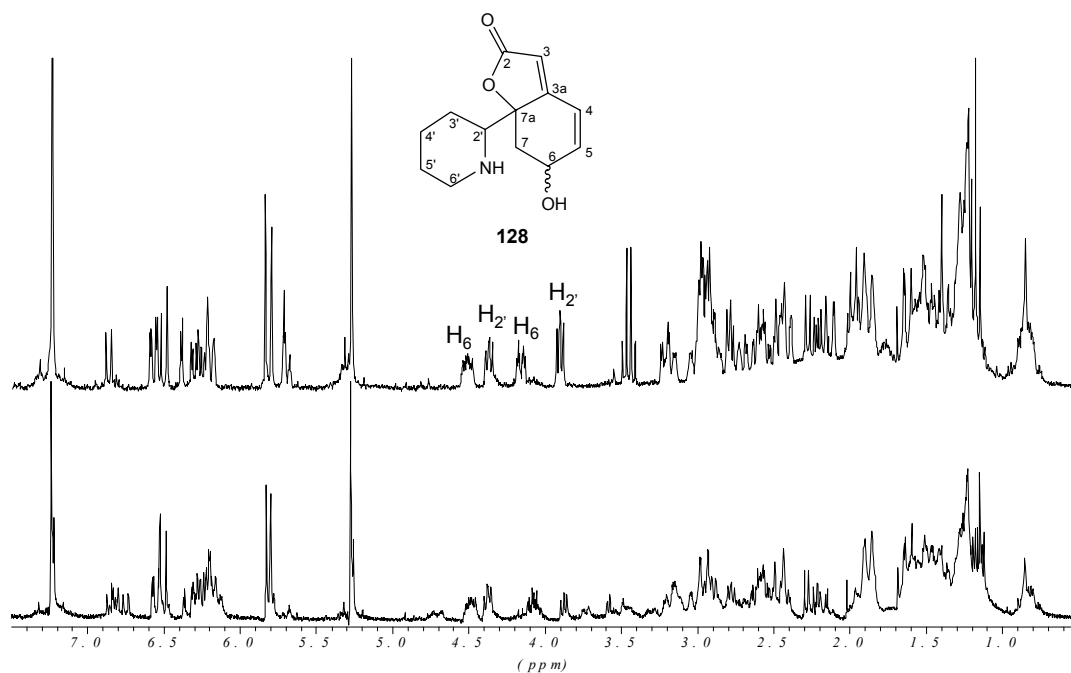
Quan la reducció de la cetona de **171** es va dur a terme amb NaBH<sub>4</sub> en absència de ceri (entrada 2) no es va observar la formació dels alcohols al·lílics **128** sinó que es va obtenir una mescla aproximadament 1:2 de dos productes, d'una banda el que sembla el producte de reducció de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada a l'alcohol **172** i, per altra banda, un producte que s'ha pogut caracteritzar mitjançant dades de ressonància magnètica nuclear com el fenol **173**. La presència d'un grup etoxi posa de manifest l'incorporació del dissolvent, etanol, en forma de d'èster etílic. S'observen tres protons amb multiplicitats de dos doblets i un doble doblet entre els valors de  $\delta$  de 7.0 i 6.3, senyals que són assignables als tres protons del sistema aromàtic ric en electrons del resorcinol. Finalment, un singlet a  $\delta$  3.57 d'intensitat atribuïble a dos protons evidencia la presència del fenilacetat. La formació del resorcinol **173** suposa l'obertura de la l'anell de lactona incorporant el grup etoxi seguida d'una reacció de retro-Mannich viníloga.

Del tractament de **171** amb L-Selectride® (entrada 4) no vam poder identificar cap producte.

Els millors resultats es van obtenir al tractar **171** amb CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O durant 10 minuts a 0 °C, seguidament afegir-li l'hidrur de bor i sodi, també a 0 °C, i deixar-ho reaccionar durant 20 minuts més, condicions en les que no s'obtenen els subproductes detectats anteriorment (entrada 3). Amb aquest protocol es va obtenir una mescla dels alcohols **128** en una proporció 1:1 i amb uns rendiments que van oscil·lar entre el 39% i 58%. És molt important en el tractament de la reacció dur a terme una extracció exhaustiva de la fase aquosa ja que, com és lògic, aquest aminoalcohol té una elevada solubilitat en aigua.

En la Figura 48 es mostren els espectres de RMN de protó de dos crús de la reacció d'obtenció de **128**. Com es pot veure, els espectres no són idèntics, fet que atribuïm a l'elevada basicitat de la

molècula de manera que traces d'HCl en el cloroform deuterat utilitzat per enregistrar l'espectre, poden afectar significativament als desplaçaments químics dels diversos protons. Cal dir, però, que en etapes posteriors ambdós crus han donat lloc a l'alosecurinina, cosa que de fet confirma que realment es tracta del mateix producte.



**Figura 48:** Espectres de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de dos crus de reacció d'obtenció de **128**.

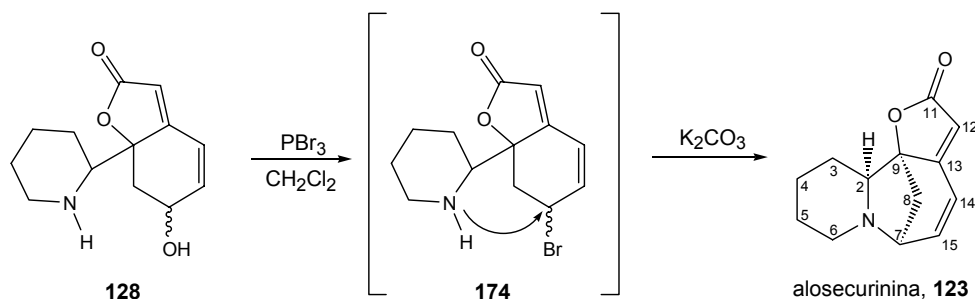
L'assignació de tots els senyals de l'espectre no ha estat possible degut a la seva complexitat i al fet que només disposàvem de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN, però el que sí que podem veure són els senyals corresponents als protons H-2' de l'anell de piperidina, que apareixen com a fals triplet, i el que és més significatiu, l'aparició dels dos multiplets a  $\delta \approx 4.5$  i  $4.1$  que són assignables als protons H-6, demostrant la formació de l'alcohol desitjat. La presència de dos senyals tant per H-2' com per H-6 posa de manifest que la reducció del grup carbonil no ha tingut lloc de forma estereoselectiva, havent-se format ambdós epímers en la posició C-6. Aquest fet no ens va preocupar i no vàrem fer cap intent de separar aquests diastereòmers, ja que en la seqüència posada a punt en els nostres laboratoris per a la síntesi de la securinina enantiopura,<sup>133</sup> en les darreres etapes corresponents al tancament de l'anell B, es va bromar amb NBS la posició al·lílica de l'intermedi **157** obtenint-se també els dos epímers possibles en la posició C-6 i ambdós portaren a l'alcaloide objectiu, cosa que posa de manifest que la substitució nucleofílica intramolecular pot tenir lloc tant per un mecanisme tipus  $\text{S}_{\text{N}}2$  com  $\text{S}_{\text{N}}1$ . Conseqüentment, la formació dels dos epímers de l'alcohol **128** no hauria de suposar un problema i la seqüència sintètica es va continuar amb la barreja d'isòmers.

Vàrem realitzar alguns assajos de tractament àcid de la mescla d'alcohols **128** per induir la ciclació, però van resultar infructuosos.



#### 4.2.4. Obtenció de l'alo securinina, **123**

Tenint en compte els precedents en el nostre grup de recerca anteriorment esmentats, vam decidir bescanviar el grup hidroxil per un àtom de brom, esperant que el derivat bromat **174** ciclés en medi bàsic per donar l'alcaloide. Així, es va fer reaccionar una mostra de **128** amb tribromur de fòsfor en el si de clorur de metilè i, transcorreguda una hora, el cru de reacció es va diluir amb aigua i es va basificar amb carbonat potàssic (Esquema 82). Els espectres de RMN de protó i de carboni van revelar la formació de l'alcaloide alo securinina, **123**, o del seu enantiòmer, la viroalosecurinina, **124**, o bé d'una barreja d'ambdós, per comparació amb les dades publicades per a aquests productes naturals.<sup>25,134</sup> En la Figura 49 es mostren els espectres de <sup>1</sup>H-RMN i <sup>13</sup>C-RMN de les mostres obtingudes, que no es van poder purificar totalment.

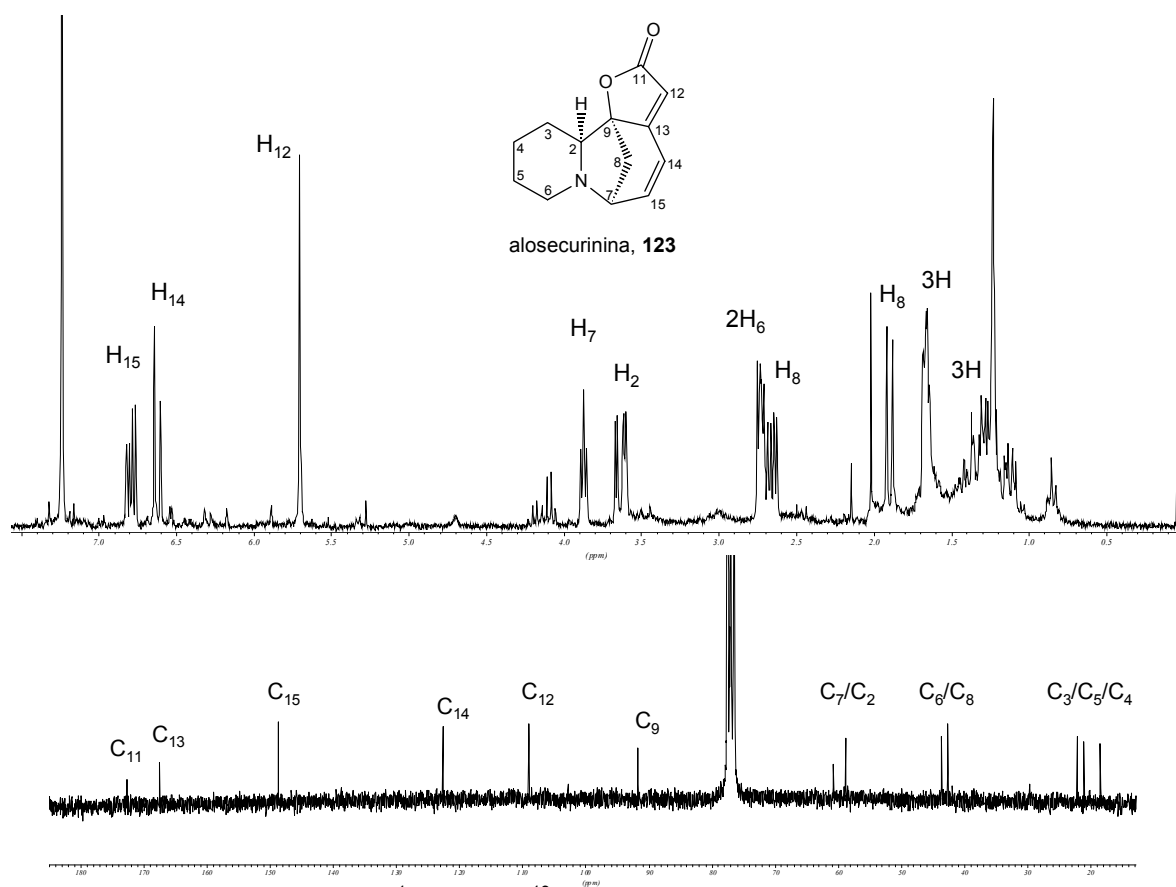


**Esquema 82:** Obtenció de l'alo securinina, **123**.

Els senyals dels tres protons olefínics apareixen a  $\delta$  6.79, 6.62 i 5.70 amb multiplicitat de doblet, doblet i singlet, respectivament, el que permet afirmar que aquests senyals corresponen a H-15, H-14 i H-12, respectivament. Els protons del pont metilènic C-8 presenten senyals molt diferenciats, a  $\delta$  2.66 i 1.90 amb multiplicitat de doblet i doblet.

L'assignació de l'estructura del compost sintetitzat com a alo securinina (o el seu enantiòmer) és inequívoca en base als senyals comentats dels tres protons olefínics. Així, en el cas de la securinina, **7**, o del seu enantiòmer, **122**, aquests protons ressonen a  $\delta$  6.61, 6.44 i 5.56 amb multiplicitat de doblet, doblet i singlet, respectivament.<sup>25,133</sup> Igualment, la notable diferència de valor de  $\delta$  del protó H-2 de l'alo securinina (3.64) en front de la securinina (2.15) corroboren aquesta identificació.

Tots els valors de desplaçament químic de <sup>13</sup>C-RMN de la mostra sintetitzada es diferencien en menys de 0.1 ppm respecte dels valors publicats.<sup>134</sup>



**Figura 49:** Espectres de  $^1\text{H}$ -RMN i de  $^{13}\text{C}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'alosecurinina, **123**.

La mostra obtinguda va presentar una rotació específica de  $-311$  ( $c$  0.07, EtOH), dada que té només un valor qualitatiu, ja que es va realitzar amb molt poca quantitat de mostra, i contenint algunes impureses. La veritable rellevància d'aquest valor és el seu signe, que permet dir que l'alosecurinina, que és levògira i té un valor de rotació específica de  $-1082$ ,<sup>108a</sup> és l'enantiòmer majoritari en la mostra sintetitzada. Per tant la configuració absoluta de l'enantiòmer majoritari és (2*S*,9*S*). D'aquesta manera, tornant enrera, podem dir que dels productes de la reacció de Mannich viníloga **167a** i **167b**, el diastereòmer majoritari és aquell que presenta també la configuració (2*S*,7*a'**S*), donat que aquests dos centres estereogènics no han estat alterats en els passos sintètics realitzats per transformar **167** en l'alosecurinina. El fet que en la mostra de l'alcaloide final no s'hagi observat la presència de securinina (o del seu enantiòmer) confirma l'assignació de la configuració absoluta dels diastereòmers de **167** realitzada anteriorment.

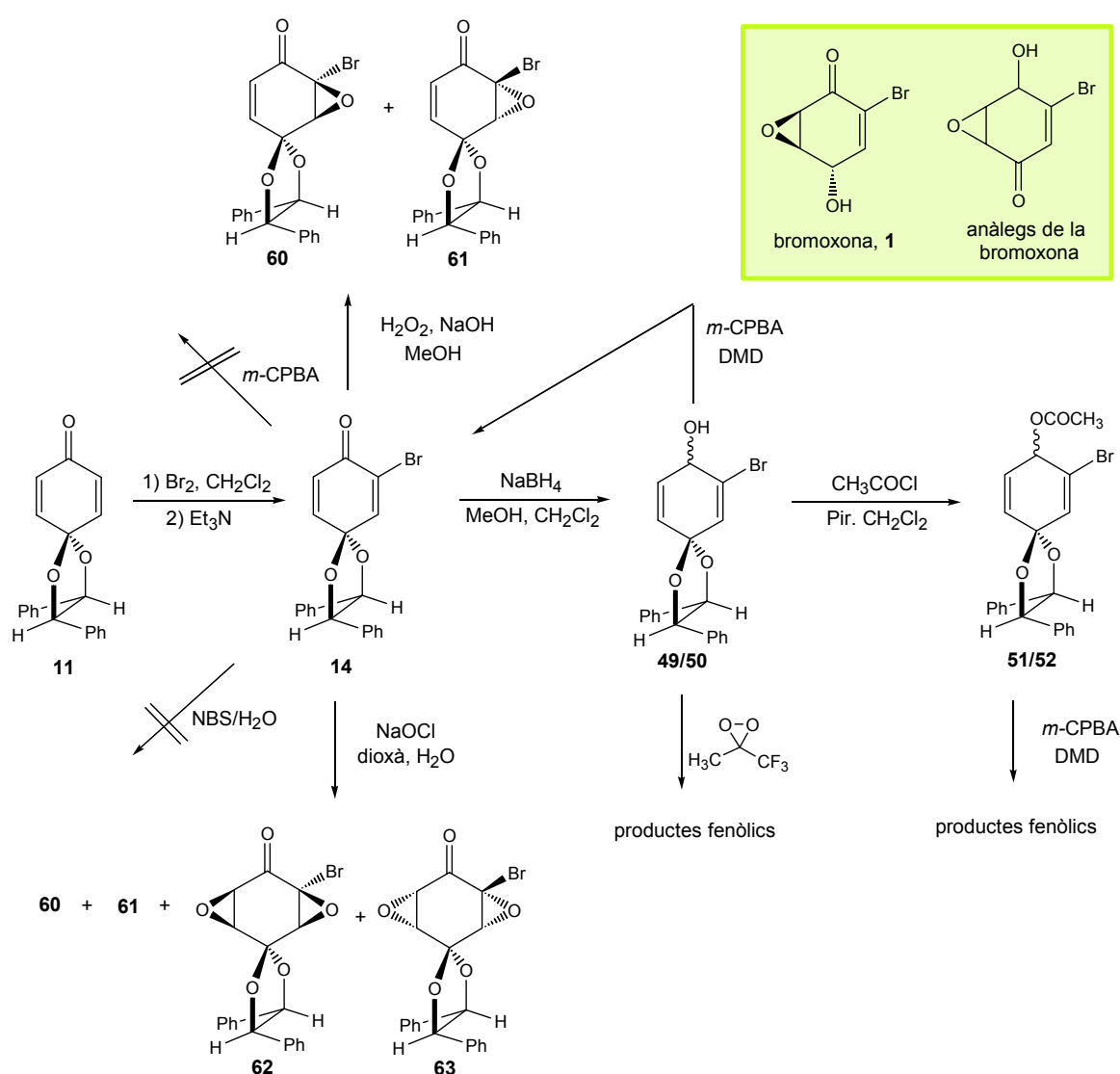
## 5 . CONSIDERACIONS FINALS

En aquest darrer capítol hem assolit la síntesi de l'alosecurinina, **123**, mitjançant una seqüència que consta de nou etapes a partir del monoacetal **11** aconseguint així el nostre objectiu d'emprar aquest compost com a material de partida per a la síntesi d'alcaloides de *Securinega*. Malgrat haver sintetitzat

l'esquelet de l'alcaloide objectiu, aquest no ha estat preparat de forma enantiopura. No obstant, en la reacció de Mannich viníloga s'han obtingut dos diastereòmers, **167a** i **167b**, que no s'han intentat separar ja que es pretenia explorar les possibilitats d'èxit de les etapes posteriors. Actualment, en el grup de recerca s'està assajant la separació d'aquests dos estereoisòmers, el que hauria de permetre arribar a l'alosecurinina enantiopura.

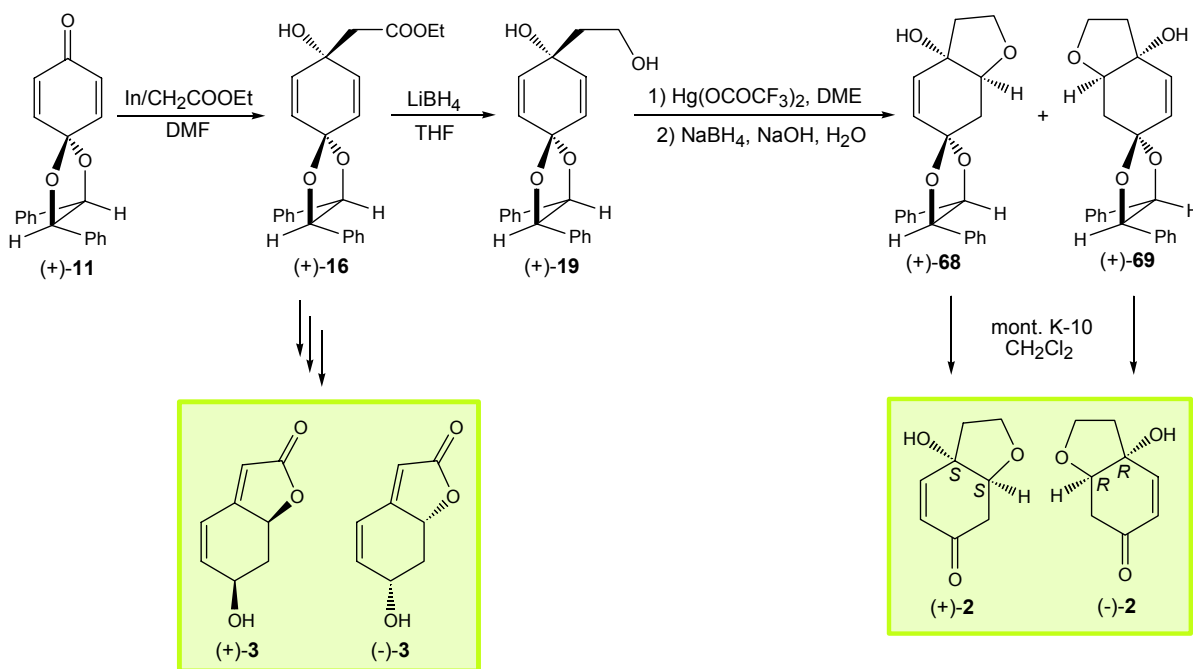


En la present Tesi Doctoral s'ha emprat el monoacetal enantiopur de *p*-benzoquinona **11** com a substrat de partida per assajar la síntesi de diversos productes d'interès biològic. En primer lloc, s'ha abordat la síntesi d'anàlegs de la bromoxona en els que l'àtom de brom no estaria en posició  $\alpha$  sinó  $\beta$ -carbonílica (Esquema 83). A partir del derivat monobromat **14** s'ha intentat dur a terme l'epoxidació selectiva del doble enllaç no bromat, però s'ha observat que emprant reactius amb caràcter nucleòfil la reacció té lloc preferentment en el doble enllaç bromat, mentre que amb reactius electròfils no hi ha reacció. Malgrat això, s'han pogut obtenir els nous quirons ciclohexànics **60** i **61**, que presenten una funció epòxid, i els bisepòxids **62** i **63**. Els intents d'epoxidació tant dels alcohols **49/50** com dels acetats **51/52** tampoc han donat lloc als epòxids desitjats.



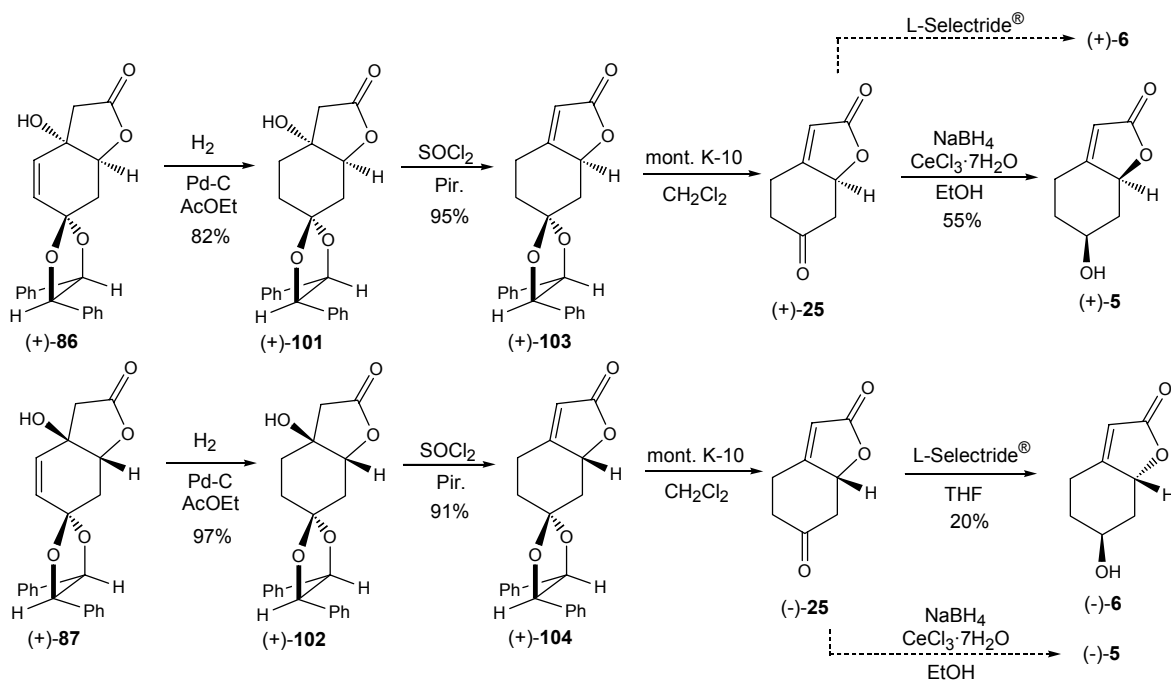
Esquema 83: Intents de síntesi d'anàlegs de la bromoxona.

El producte natural rengiolona, **2**, ha estat aïllat de fonts naturals sempre en forma racèmica. En treballs anteriors del grup de recerca es va posar a punt una síntesi de cadascun dels enantiòmers de **2** utilitzant l'acetal **11** com a material de partida. En la present Tesi Doctoral, s'ha pogut determinar la configuració absoluta de la (+)-rengiolona mitjançant la difracció de raigs X del precursor **68** (Esquema 84). La rengiolona dextrògira presenta una configuració absoluta (3a*S*,7a*S*).



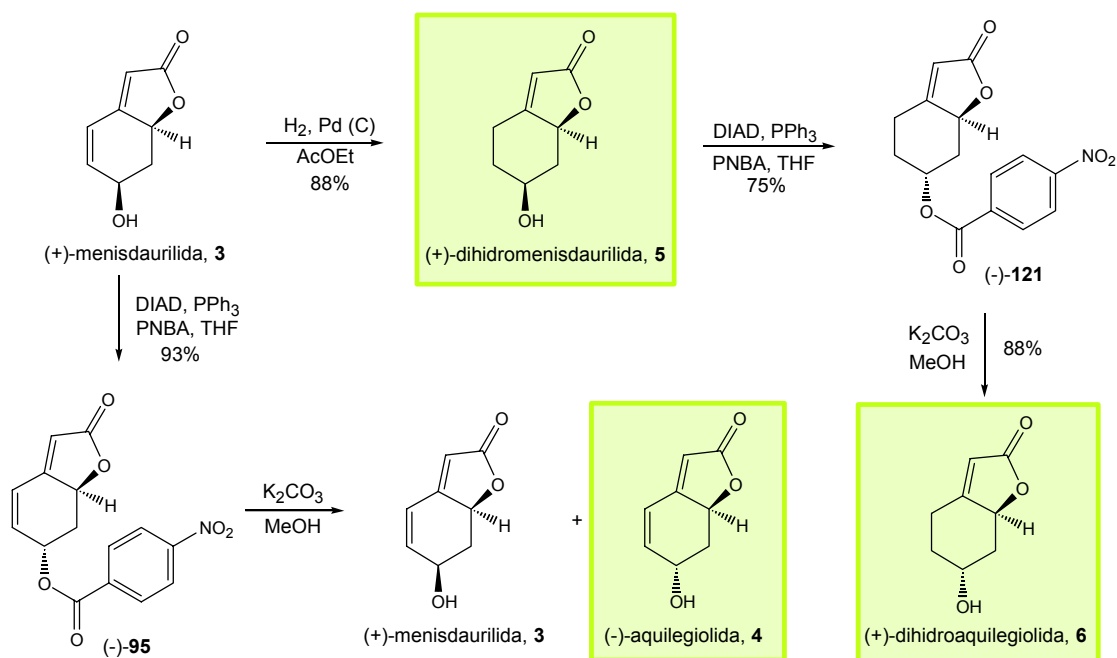
**Esquema 84:** Síntesi de (+)- i (-)-rengiolona, **2**, i de (+)- i (-)-menisdaurilida, **3**.

Per altra banda, s'ha completat la síntesi dels productes naturals aquilegiolida, **4**, dihidromenisdaurilida, **5**, i dihidroaquilegiolida, **6**, tots ells amb una estructura estretament relacionada amb la menisdaurilida, **3**, producte natural que prèviament havia estat sintetitzat en el grup també a partir de l'acetal **11**. En un primer plantejament, es va assajar l'obtenció dels compostos dihidrogenats **5** i **6** des del precursor comú **25**, al qual s'accediria a partir de **86/87**, intermedis ja utilitzats per a la síntesi de la menisdaurilida (Esquema 85). Malgrat haver arribat tant a la dihidromenisdaurilida com a la dihidroaquilegiolida per reducció de **25** amb diferents reactius, la manca d'estabilitat configuracional de **25** ens ha impedit obtenir els productes de forma enantiopura.

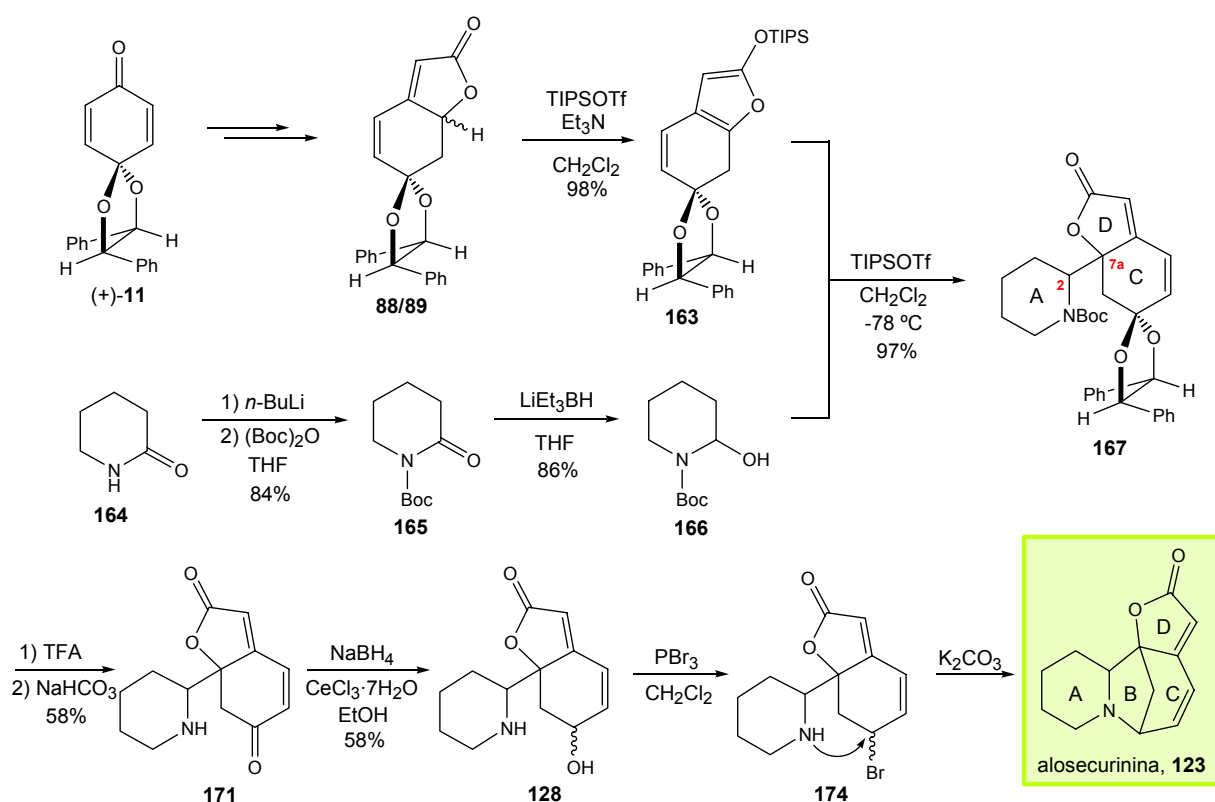


Esquema 85

Finalment, aquests compostos s'han pogut preparar enantioselectivament a partir de la menisdaurilida, **3**. La dihidromenisdaurilida, **5**, s'ha obtingut per hidrogenació regioselectiva de **3** i, mitjançant una reacció de Mitsunobu, s'ha aconseguit la inversió de configuració de l'alcohol per obtenir l'ester **121**, la hidròlisi del qual ha donat lloc a la dihidroaquilegiolida, **6**. De manera anàloga, la inversió de configuració de l'alcohol de la menisdaurilida ha permès obtenir l'ester **95**, encara que en aquest cas la seva hidròlisi ha donat lloc a una mescla d'aquilegiolida, **4**, i menisdaurilida, **3**, per epimerització del centre 7a.

Esquema 86: Síntesi de (+) i (-) dihidromenisdaurilida, (+) i (-) dihidroaquilegiolida, i aquilegiolida, **4**.

El darrer dels objectius d'aquesta Tesi Doctoral ha estat la síntesi d'alcaloides de *Securinega* emprant també com a material de partida el monoacetal **11**. En aquest cas s'ha dissenyat una ruta biomimètica, d'acord amb la biosíntesi proposada per a aquests alcaloides. En primer lloc s'ha dut a terme una reacció de Mannich viníloga entre el sililoxifurà **163** i l'aminal **166** per obtenir el compost **167**, que ja conté els anells A, C i D de l'alcaloide. S'han obtingut només dos dels quatre diastereòmers possibles de configuració (*2R,7a'R*) i (*2S,7a'S*). A partir d'aquests intermedis, s'ha dut a terme la hidròlisi tant de l'acetal com del grup carbamat per obtenir el derivat **171**. Finalment, mitjançant la reducció del grup carbonil, substitució del grup hidroxil per brom, i posterior ciclació s'ha sintetitzat l'alosecurinina, **123**.



Esquema 87: Síntesi de l'alosecurinina, **123**.

El fet de no haver dut a terme la separació dels diastereòmers de **167**, ens ha portat a obtenir una alosecurinina que no és enantiomèricament pura, però és d'esperar que si en treballs posteriors es duu a terme la separació d'aquests compostos es podrà arribar a l'alcaloide objectiu de forma enantiopura.



## VIII. PART EXPERIMENTAL

---

## OBSERVACIONS GENERALS

### Espectroscòpia

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN) han estat enregistrats al *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*. Els espectres de protó de 250 MHz i de carboni de 62.5 MHz han estat enregistrats en un aparell *Bruker AC 250*, els de protó de 400 MHz i de carboni de 100 MHz s'han enregistrat en un aparell *Bruker ARX 400* i els espectres de protó de 500 MHz i de carboni de 125 MHz s'han enregistrat en un aparell *Bruker ARX 500*. Els espectres DEPT, COSY, n.O.e., NOESY i correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  han estat enregistrats en un aparell *Bruker AC 250* o bé en un aparell *Bruker ARX 400*. Els espectres han estat enregistrats a 298 K, indicant-se quan la temperatura ha estat una altra.

Els desplaçaments es donen en  $\delta$  (ppm), utilitzant com a referència interna el propi dissolvent residual no deuterat. El dissolvent utilitzat és el  $\text{CDCl}_3$ , si no s'indica el contrari. Les abreviatures utilitzades per descriure la multiplicitat de les absorcions observades són les següents: s (singlet), d (doblet), dd (doble doblet), ddd (doble doble doblet), dddd (doble doble doble doblet), t (triplet), dt (doble triplet), ddt (doble doble triplet), dddt (doble doble doble triplet), td (triple doblet), q (quadruplet), qd (quàdruple doblet), qt (quàdruple triplet), m (multiplet) i J per indicar la constant d'acoblament.

Els espectres d'infraroig (IR) s'han enregistrat en un espectrofotòmetre model *IR-FT Perkin Elmer 2000* i en un espectrofotòmetre model *Bruker Tensor 2000* amb mòdul ATR, ambdós amb transformada de Fourier.

### Espectrometria de masses

Els espectres de masses (EM) han estat enregistrats al *Servei d'Anàlisi Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*, fent servir tècniques d'ionització per electroesprai o ionització química amb  $\text{NH}_3$ .

Els espectres de masses d'alta resolució (EMAR) han estat enregistrats al *Servicio de masas de la Universidad de Santiago de Compostela*.

### Anàlisi elemental

Les anàlisis elementals han estat realitzades al *Servei d'Anàlisi Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona* o bé a l'*Institut d'Investigacions Químiques i Ambientals de Barcelona* (CSIC).

### Cromatografia

Les cromatografies en capa fina han estat efectuades sobre cromofolis *Alugram Sil G/UV<sub>254</sub>* de 0.25 mm de gruix. El revelat de les mateixes s'ha realitzat sota una làmpada d'ultraviolat de 254 nm i/o amb una solució aquosa de  $\text{KMnO}_4$  i  $\text{NaOH}$ .

Les cromatografies en columna s'han realitzat emprant gel de sílice de 230-400 mesh com a fase estacionària. La fase mòbil emprada s'indica en cada cas.

En les anàlisis realitzades per cromatografia de gasos (GC) s'ha utilitzat un cromatògraf Hewlett-Packard, model 6890, acoblat a un integrador Hewlett-Packard 3390A, amb una columna capil·lar "cross linked" de dimetil silicona 12 m x 0.2 mm x 0.22  $\mu$ m. La columna quiral emprada és del tipus Lipodex B, de 20 m.

#### Punt de fusió

Els punts de fusió (p.f.) han estat determinats en un bloc Kofler de la marca Reichert.

#### Rotació específica

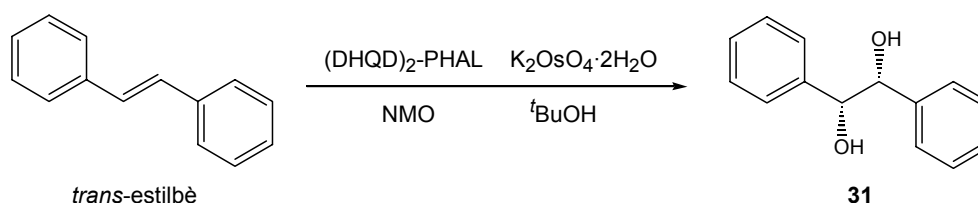
Les rotacions específiques  $[\alpha]_D$  s'han mesurat o bé amb un polarímetre *Propol Automatisches model Dr. Kermchen*, utilitzant una cubeta de quars de 0.05 dm de longitud, o bé en un espectropolarímetre *UV-vis Jasco J-175*, utilitzant una cubeta d'1 cm de longitud.

#### Difracció de raigs-X

La difracció de raigs-X s'ha efectuat al *Servei de difracció de raigs-X* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*.

## 1. PREPARACIÓ DE (2R,3R)-2,3-DIFENIL-1,4-DIOXAESPIRO[4.5]DECA-6,9-DIEN-8-ONA, (+)-11

### 1.1. Obtenció d'(*R,R*)-hidrobenzoïna, **31**<sup>65</sup>

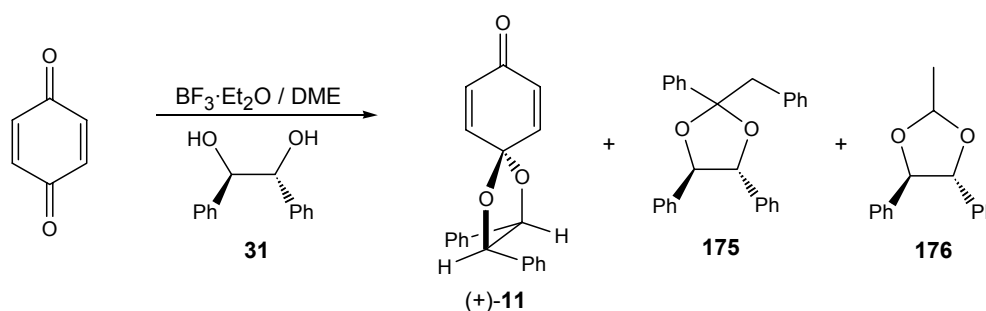


En un matràs de fons rodó d'un litre de capacitat i proveït d'agitació magnètica, s'introdueixen 28.92 g (160.0 mmol) de *trans*-estilbè, 293 mg (0.38 mmol) de (DHQD)<sub>2</sub>-PHAL, 41 ml de *N*-òxid de *N*-metilmorfolina al 60% en H<sub>2</sub>O i 65 ml de <sup>t</sup>BuOH. S'agita intensament a temperatura ambient i s'hi afegeixen 140 mg (0.38 mmol) de K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O. Se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter 3:1) donant-se per finalitzada al cap de 40 hores. A continuació, s'hi afegeixen 291 mg (0.87 mmol) de TIRON (sal disòdica de l'àcid 4,5-dihidroxi-1,3-benzendisulfònic) i s'agita la mescla durant dues hores i mitja. Passat aquest temps, s'hi afegeixen 250 ml d'aigua i s'agita durant 6 hores més. Es filtra el sòlid groguenc i es renta amb aigua fins que queda blanc. S'obtenen 29.28 g (136.8 mmol, 86%) d'un sòlid blanc identificat com a (*R,R*)-hidrobenzoïna, **31**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-**31**

**Punt de fusió:** 148-150 °C (EtOH/pentà). <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30-7.15 (m, 6H), 7.15-7.00 (m, 4H), 4.70 (s, 2H), 2.83 (s, 2H). **Rotació específica:** [α]<sub>D</sub>=+95.0 (c 2.5, EtOH). (Comercial (Aldrich) [α]<sub>D</sub>=+93.0 (c 2.5, EtOH)).

### 1.2. Obtenció de (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ona, (+)-11<sup>31a</sup>



En un matràs de fons rodó d'un litre de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert, s'introdueixen 3.07 g (28.4 mmol) de *p*-benzoquinona, 13.89 g (64.8 mmol) d'(*R,R*)-hidrobenzoïna, **31**, i 460 ml de dimetoxietà anhidre. S'agita vigorosament fins a dissoldre tot el sòlid i s'hi addicionen, gota a

gota, 8 ml (65.0 mmol) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . La mescla es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 4-5 dies, seguint-se l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/éter 1:1) i donant-se per finalitzada al observar la desaparició gairebé total de la *p*-benzoquinona. Es neutralitza la mescla amb una solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se separen les fases i s'extreu la fase aquosa amb dimetoxietà (3x50 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 17.78 g d'un cru oliós i marró que es purifica mitjançant un rentat a temperatura ambient amb AcOEt. S'afegeixen 30 ml d'AcOEt sobre el cru de reacció, s'agita vigorosament durant 15 minuts i es filtra la solució. Com a part insoluble, s'aïllen 4.88 g (16.04 mmol, 57%) d'un sòlid blanquinós identificat com (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ona, (+)-**11**. S'evapora el dissolvent de les aigües mares del filtrat i es repeteix l'operació amb 15 ml d'AcOEt. El nou residu insoluble són 1.68 g (5.52 mmol, 19%) d'un sòlid blanquinós identificat com (+)-**11**.

Al evaporar el dissolvent del filtrat del segon rentat s'obté un residu oliós i gairebé negre que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 15:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 421 mg (1.07 mmol, 3%) d'un sòlid blanc identificat com (4*R*,5*R*)-2-benzil-2,4,5-trifenil-1,3-dioxolà, **175**.
- 2.16 g d'un oli groc identificat com una mescla 2:1 dels compostos **175** i (4*R*,5*R*)-4,5-difenil-2-metil-1,3-dioxolà, **176**, respectivament.
- 131 mg (0.55 mmol, 0.8%) d'un oli incolor identificat com a **176**.
- 665 mg (2.19 mmol, 8%) d'un sòlid blanc identificat com a (+)-**11**.
- 1.03 g (4.8 mmol, 7%) d'un sòlid blanc identificat com a (*R*,*R*)-hidrobenzoïna.

El rendiment global de la reacció cap a la formació del monoacetal (+)-**11** és del 84%.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ona, (+)-**11**

**Punt de fusió:** 154-156 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexà).  **$^1\text{H-RMN}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45-7.15 (m, 10H), 6.94 (d,  $J=10.0$  Hz, 2H), 6.27 (d,  $J=10.0$  Hz, 2H), 4.93 (s, 2H). **Rotació específica:**  $[\alpha]_D^{25} = +53.4$  (c 2.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### Dades espectroscòpiques de (4*R*,5*R*)-2-benzil-2,4,5-trifenil-1,3-dioxolà, **174**

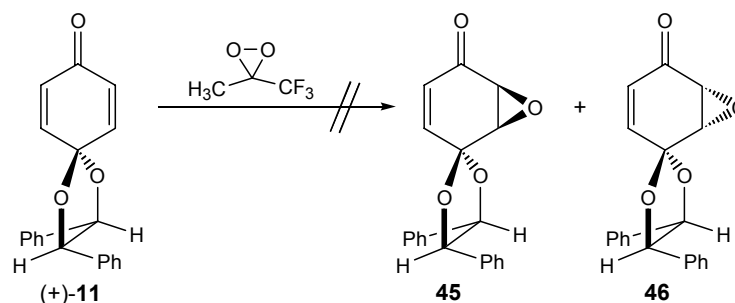
**$^1\text{H-RMN}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45 (d ample,  $J=6.5$  Hz, 8H, H-ar), 7.40-7.05 (m, 8H, H-ar), 6.88 (m, 4H, H-ar), 6.07 (d,  $J_{4,5}=2.7$  Hz, 1H, H-4/H-5), 4.66 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.51 (d,  $J_{4,5}=2.7$  Hz, 1H, H-4/H-5), 4.27 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ).

#### Dades espectroscòpiques de (4*R*,5*R*)-4,5-difenil-2-metil-1,3-dioxolà, **175**

**$^1\text{H-RMN}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35-7.10 (m, 10H), 5.64 (q,  $J=4.7$  Hz, 1H, H-2), 4.77 (s, 2H, H-4, H-5), 1.60 (d,  $J=4.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

## 2. AVENÇOS EN LA SÍNTESI D'ANÀLEGS DE LA BROMOXONA

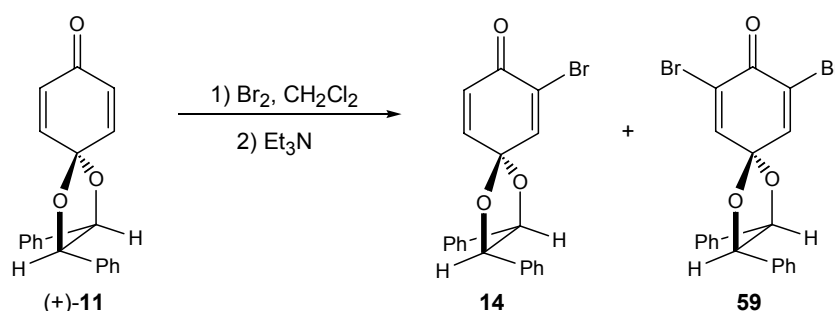
### 2.1. Intent d'epoxidació del monoacetal (+)-11 amb metil(trifluorometil)dioxirà generat *in situ*



En un matràs de fons rodó de dues boques, de 25 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 102 mg de (+)-11 (0.33 mmol) en 4 ml d'una mescla de dissolvents CH<sub>3</sub>CN/THF 7:3. Seguidament s'hi afegeixen 0.54 ml (2·10<sup>-4</sup> mmol) d'una solució 4·10<sup>-4</sup> M d'EDTA i 139 mg (1.7 mmol) de NaHCO<sub>3</sub>. Es refreda la mescla a 0 °C amb un bany d'aigua-gel i en una de les boques s'hi acobla un "trap" a -78 °C amb CO<sub>2</sub>/acetona. S'hi addicionen 18 µl (0.2 mmol) de CH<sub>3</sub>COCF<sub>3</sub> amb una xeringa prèviament refredada. A continuació s'hi afegeixen 177 mg (0.29 mmol) d'Oxone<sup>®</sup> en petites porcions mitjançant un "addicionador de sòlids" tancat i durant 20 minuts. Es deixa la mescla agitant-se durant 1 hora i s'hi fa una segona addició de 18 µl (0.2 mmol) de CH<sub>3</sub>COCF<sub>3</sub> amb una xeringa prèviament refredada. Es deixa reaccionant a la nevera. Se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 1:1). Al cap de 3 dies, al no observar-se cap evolució de la reacció es fa una tercera addició de 20 µl (0.2 mmol) de CH<sub>3</sub>COCF<sub>3</sub> amb una xeringa prèviament refredada. Al cap de 9 dies més es tracta la reacció. S'hi afegeixen 10 ml d'H<sub>2</sub>O i s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 120 mg d'un cru sòlid i groguenc en el que, mitjançant <sup>1</sup>H-RMN, es pot observar la presència exclusiva del monoacetal de partida inalterat.

### 2.2. Reacció de bromació de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxoespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ona, (+)-11



### 2.2.1. Utilitzant 0.55 equivalents de Br<sub>2</sub>

En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 298 mg (0.98 mmol) de (+)-**11** en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es refreda la solució a 0 °C amb un bany d'aigua-gel i s'hi afegeixen 6 ml (0.55 mmol) d'una solució 0.089 M de Br<sub>2</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mescla es deixa reaccionar a 0 °C durant 15 minuts i a continuació s'hi afegeixen 102 µl (0.75 mmol) de Et<sub>3</sub>N destil·lada. La mescla es deixa reaccionar a temperatura ambient durant una hora més. S'hi afegeix Et<sub>2</sub>O i es renta successivament amb aigua, amb una solució aquosa de HCl 1 M, amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i amb una solució saturada de NaCl. S'ajunten les fases aquoses i s'extreuen amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. S'ajunten tots els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 329 mg d'un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:2. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 12 mg (0.026 mmol, 3%) d'un sòlid blanc identificat com (2*R*,3*R*)-7,9-dibromo-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ona, (+)-**59**.
- 182 mg (0.47 mmol, 48%) d'un sòlid blanc identificat com (2*R*,3*R*)-7-bromo-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ona, (+)-**14**.
- 129 mg (0.42 mmol, 43%) d'un sòlid blanc identificat com (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ona, (+)-**11**.

Si es té en compte només el monoacetal de partida consumit, els rendiments pels derivats mono- i dibromat són del 85% i 5% respectivament.

### 2.2.2. Utilitzant 0.75 equivalents de Br<sub>2</sub>

En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 50 mg (0.16 mmol) de (+)-**11** en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es refreda la solució a 0 °C amb un bany d'aigua-gel i s'hi afegeixen 1.25 ml (0.12 mmol) d'una solució 0.1 M de Br<sub>2</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mescla es deixa reaccionar a 0 °C durant 15 minuts i a continuació s'hi afegeixen 47 µl (0.34 mmol) de Et<sub>3</sub>N destil·lada. Se segueix el mateix procediment que el descrit en la reacció anterior i finalment, després de columnar els 58 mg de cru obtinguts, s'aïllen les següents fraccions:

- 7 mg (0.015 mmol, 9%) d'un sòlid blanc identificat com (+)-**59**.
- 32 mg (0.08 mmol, 51%) d'un sòlid blanc identificat com (+)-**14**.
- 16 mg (0.05 mmol, 32%) d'un sòlid blanc identificat com (+)-**11**.

Si es té en compte només el monoacetal de partida consumit, els rendiments pels derivats mono- i dibromat són del 75% i 13% respectivament.

### 2.2.3. Utilitzant 0.81 eq de Br<sub>2</sub>

En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 47 mg (0.15 mmol) de (+)-**11** en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es refreda la solució a 0 °C amb un bany d'aigua-gel i s'hi

afegixen 1.4 ml (0.12 mmol) d'una solució 0.089 M de Br<sub>2</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mescla es deixa reaccionar a 0 °C durant 15 minuts i a continuació s'hi afegixen 47 µl (0.34 mmol) de Et<sub>3</sub>N destil·lada. Se segueix el mateix procediment que el descrit en la reacció 2.2.1. i finalment, després de columnar els 53 mg de cru obtinguts, s'aïllen les següents fraccions:

- 8 mg (0.017 mmol, 11%) d'un sòlid blanc identificat com (+)-**59**.
- 31 mg (0.08 mmol, 53%) d'un sòlid blanc identificat com (+)-**14**.
- 12 mg (0.04 mmol, 26%) d'un sòlid blanc identificat com (+)-**11**.

Si es té en compte només el monoacetal de partida consumit, els rendiments pels derivats mono- i dibromat són del 70% i 15% respectivament.

#### 2.2.4. Utilitzant 1 equivalent de Br<sub>2</sub>

En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 53 mg (0.17 mmol) de (+)-**11** en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es refreda la solució a 0 °C amb un bany d'aigua-gel i s'hi afegixen 1.8 ml (0.16 mmol) d'una solució 0.089 M de Br<sub>2</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mescla es deixa reaccionar a 0 °C durant 15 minuts i a continuació s'hi afegixen 47 µl (0.34 mmol) de Et<sub>3</sub>N destil·lada. Se segueix el mateix procediment que el descrit en la reacció 2.2.1. i finalment, després de columnar els 61 mg de cru obtinguts, s'aïllen les següents fraccions:

- 18 mg (0.038 mmol, 22%) d'un sòlid blanc identificat com (+)-**59**.
- 35 mg (0.09 mmol, 52%) d'un sòlid blanc identificat com (+)-**14**.
- 6 mg (0.02 mmol, 11%) d'un sòlid blanc identificat com (+)-**11**.

Si es té en compte només el monoacetal de partida consumit, els rendiments pels derivats mono- i dibromat són del 59% i 25% respectivament.

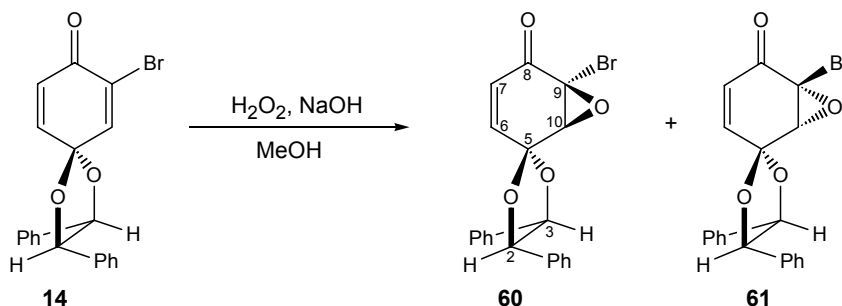
#### Dades físiques i espectroscòpiques de (2*R*,3*R*)-7-bromo-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ona, (+)-**14**<sup>34b</sup>

**Punt de fusió:** 119-121 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentà). <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39 (d, J<sub>6,10</sub>=2.9 Hz, 1H, H-6), 7.37-7.30 (m, 6H, H-ar), 7.25-7.15 (m, 4H, H-ar), 6.97 (dd, J<sub>10,9</sub>=10.0 Hz, J<sub>10,6</sub>=2.9 Hz, 1H, H-10), 6.40 (d, J<sub>9,10</sub>=10.0 Hz, 1H, H-9), 4.93 (s, 2H, H-2, H-3). <sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 177.8 (C-8), 144.2/144.0/134.6/129.0/128.8/127.6/126.6/125.6 (C-6/C-7/C-9/C-10/C-ar), 100.1 (C-5), 86.1/86.0 (C-2/C-3). **IR** (KBr) ν 3034, 2923, 2854, 1683, 1610, 1454, 1327, 1274, 1208, 1127, 1011, 987, 951, 816, 767, 699 cm<sup>-1</sup>. **EM m/z (IQ/NH<sub>3</sub>) (%)**: 402-400 (M<sup>+</sup> +18, 43, 44), 214 (100). **Anàlisi elemental**: % calculat per C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>3</sub>: C, 62.68; H, 3.95; % experimental: C, 62.83; H, 3.92. **Rotació específica**: [α]<sub>D</sub>=+49.2 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



Dades físiques i espectroscòpiques de (2*R*,3*R*)-7,9-dibromo-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ona, (+)-59<sup>34b</sup>

**Punt de fusió:** 192-195 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentà). **<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (s, 2H, H-6, H-10), 7.37-7.30 (m, 6H, H-ar), 7.25-7.15 (m, 4H, H-ar), 4.91 (s, 2H, H-2, H-3). **<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.7 (C-8), 144.6/134.1/129.2/128.8/126.6/123.2 (C-6/C-10/C-7/C-9/C-ar), 101.0 (C-5), 86.1 (C-2/C-3). **IR** (KBr): ν 3056, 3037, 2922, 1694, 1604, 1452, 1310, 1261, 1126, 1003, 758, 700 cm<sup>-1</sup>. **EM m/z (IQ/NH<sub>3</sub>) (%)**: 482-480-478 (M<sup>+</sup> +18, 2, 3, 2), 214 (100). **Anàlisi elemental:** % calculat per C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 51.98; H, 3.05. % experimental: C, 51.82; H, 3.13. **Rotació específica:** [α]<sub>D</sub> = +36.0 (c 1.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**2.3. Obtenció de (2*R*,3*R*,9*R*,10*S*)- i (2*R*,3*R*,9*S*,10*R*)-9-bromo-9,10-epoxi-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona, **60** i **61****

En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 119 mg (0.31 mmol) del derivat monobromat **14** en 20 ml de MeOH. A continuació s'hi addicionen 340 µl (3.00 mmol) d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% p/v i 2 gotes d'una solució de NaOH 0.06 M. Es deixa reaccionar a temperatura ambient seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:3). Al cap de sis dies, al no haver-se consumit tot el material de partida, s'hi afegeixen 350 µl (3.10 mmol) més d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% p/v. Es deixa reaccionar durant tres dies més i al veure que la reacció no evoluciona més, es tracta la mescla.

S'hi afegeixen 20 ml d'aigua i s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5x20 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 102 mg d'un cru sòlid escumós i de color groc que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:2. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 18 mg (0.045 mmol, 15%) d'un sòlid blanc identificat com una barreja 1:1 de (2*R*,3*R*,9*R*,10*S*)- i (2*R*,3*R*,9*S*,10*R*)-9-bromo-9,10-epoxi-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona, **60** i **61**.
- 76 mg (0.20 mmol, 64%) d'un sòlid blanc identificat com el derivat monobromat de partida **14**, on es poden detectar traces dels diepòxids **62** i **63** en un anàlisi per <sup>1</sup>H-RMN.

Si es té en compte només el substrat de partida consumit, el rendiment de formació dels epòxids **60** i **61** és del 40%.

Els monoepòxids **60** i **61** es poden separar fàcilment mitjançant una digestió amb Et<sub>2</sub>O, ja que un dels dos és insoluble en aquest dissolvent. Així, s'han aïllat 7 mg d'un diastereòmer insoluble en éter, **60** o **61**, i 6 mg de l'altre diastereòmer soluble en éter.

#### Dades espectroscòpiques de la mescla de diastereòmers

**IR** (ATR):  $\nu$  3033, 2900, 1704, 1496, 1454, 1411, 1373, 1140, 1036, 1141, 1041, 1001, 938, 924, 840, 826, 765, 697 cm<sup>-1</sup>. **EM (ESI+)** *m/z*: 423 (M<sup>+</sup> +Na, 70), 421 (M<sup>+</sup> +Na, 64). **Anàlisi elemental**: % calculat per C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>4</sub>: C, 60.17; H, 3.79; % experimental: C, 60.13; H, 3.71.

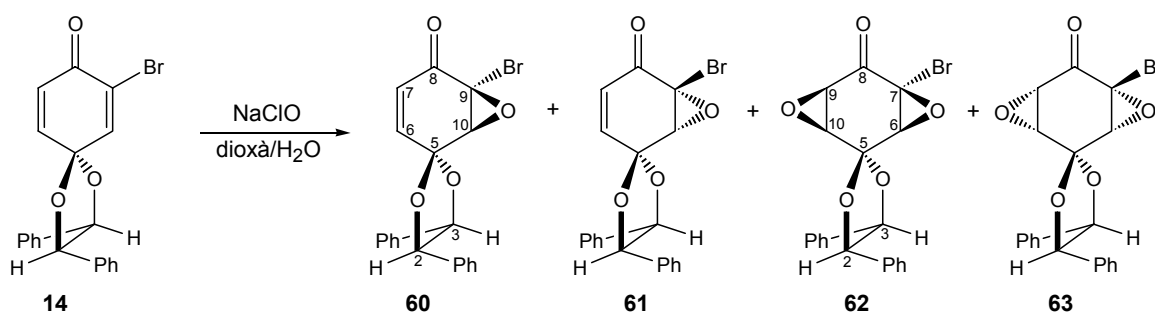
#### Dades espectroscòpiques del diastereòmer insoluble en Et<sub>2</sub>O

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.45-7.30 (m, 6H, H-ar), 7.30-7.15 (m, 4H, H-ar), 6.70 (dd, J<sub>6,7</sub>=10.6 Hz, J<sub>6,10</sub>=2.7 Hz, 1H, H-6), 6.21 (d, J<sub>7,6</sub>=10.6 Hz, 1H, H-7), 5.05 (d, J<sub>2,3</sub>=8.7 Hz, 1H, H-2/H-3), 4.94 (d, J<sub>2,3</sub>=8.7 Hz, 1H, H-2/H-3), 4.26 (d, J<sub>10,6</sub>=2.7 Hz, 1H, H-10). **<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  183.5 (C-8), 142.8 (C-6), 134.1/129.2/129.1/128.9/128.8/126.64/126.58/126.0 (C-7,C-ar), 100.6 (C-5), 86.5/86.3 (C-2/C-3), 66.0 (C-9), 62.5 (C-10). **DEPT, COSY** i correlació **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** enregistrats.

#### Dades espectroscòpiques del diastereòmer soluble en Et<sub>2</sub>O

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.40-7.30 (m, 6H, H-ar), 7.30-7.17 (m, 4H, H-ar), 6.61 (dd, J<sub>6,7</sub>=10.6 Hz, J<sub>6,10</sub>=2.7, 1H, H-6), 6.20 (d, J<sub>6,7</sub>=10.6 Hz, 1H, H-7), 5.03 (d, J<sub>2,3</sub>=8.5 Hz, 1H, H-2/H-3), 4.95 (d, J<sub>2,3</sub>=8.5 Hz, 1H, H-2/H-3), 4.16 (d, J<sub>6,10</sub>=2.7 Hz, 1H, H-10). **<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  183.8 (C-8), 141.9 (C-6), 134.3/129.1/128.8/127.1/126.7/126.5/126.4/125.6 (C-7,C-ar), 100.9 (C-5), 86.5/86.3 (C-2/C-3), 65.5 (C-9), 63.1 (C-10). **DEPT, COSY** i correlació **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** enregistrats.

#### 2.4. Obtenció de (2*R*,3*R*,6*S*,7*R*,9*R*,10*S*)- i (2*R*,3*R*,6*R*,7*S*,9*S*,10*R*)-7-bromo-6,7,9,10-diepoxi-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-8-ona, **62** i **63**



#### 2.4.1. Amb 2 equivalents de NaClO

En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 50 mg (0.13 mmol) de **14** en 10 ml d'una mescla dioxà/H<sub>2</sub>O 4:1. A continuació, s'hi addicionen, gota a gota i durant 15 minuts, 0.26 ml (0.13 mmol) d'una solució 0.5 M de NaClO controlant que el pH de la reacció no passi de 7-8. Al cap de dues hores s'hi addicionen de nou, gota a gota, 0.26 ml (0.13 mmol) d'una solució 0.5 M de NaClO i es deixa reaccionar la mescla durant 25 hores. Passat aquest temps, s'hi afegeixen 30 ml d'H<sub>2</sub>O i s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x20 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 83 mg d'un cru sòlid blanquinós que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:2. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 12 mg d'un sòlid blanc identificat com una barreja 2:3 o 3:2 dels monoepòxids **60** i **61**, més un altre producte d'estructura no identificada.
- 4 mg (0.01 mmol, 8%) d'un sòlid blanc identificat com el derivat monobromat de partida **14**.
- 24 mg (0.06 mmol, 44%) d'un sòlid blanc identificat com una barreja 1:1 dels bisepòxids (2*R*,3*R*,6*S*,7*R*,9*R*,10*S*)- i (2*R*,3*R*,6*R*,7*S*,9*S*,10*R*)-7-bromo-6,7,9,10-diepoxi-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]deca-8-ona, **62** i **63**.

-

#### 2.4.2. Amb 2.9 equivalents de NaClO

En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 100 mg (0.26 mmol) de **14** en 20 ml d'una mescla dioxà/H<sub>2</sub>O 4:1. A continuació s'hi addicionen, gota a gota i durant aproximadament 1 hora, 1.5 ml (0.76 mmol) d'una solució 0.5 M de NaClO controlant que el pH de la reacció no passi de 7-8. Es deixa reaccionar durant 22 hores. S'afegeixen 50 ml d'H<sub>2</sub>O i s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x40 ml). Els extractes orgànics s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 119 mg d'un cru sòlid blanc que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:2. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 25 mg d'una barreja de **60** i **61** més un altre producte d'estructura no identificada.
- 90 mg (0.21 mmol, 83%) d'un sòlid blanc identificat com a una barreja 1:1 dels diepòxids **62** i **63**.

Igual que en el cas dels monoepòxids **60** i **61**, els bisepòxids **62** i **63** també es poden separar mitjançant una digestió amb Et<sub>2</sub>O, ja que un dels dos diastereòmers és insoluble en aquest dissolvent. Així, a partir de 20 mg d'una mescla 1:1 de **62** i **63**, s'han obtingut 5 mg d'una fracció sòlida molt enriquida en el diastereòmer insoluble (proporció soluble/insoluble 1:10) i 13 mg d'una altra fracció on la proporció dels diastereòmers soluble/insoluble es de 2:1.

Dades espectroscòpiques de la mescla de diastereòmers

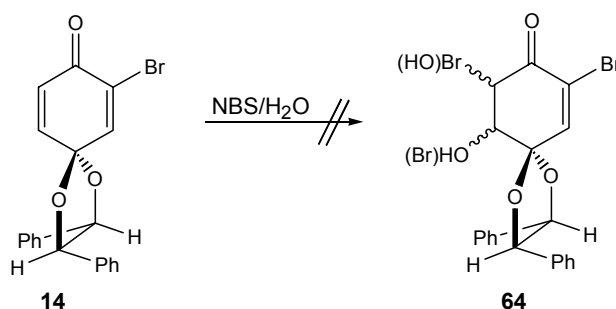
**IR** (ATR):  $\nu$  3033, 2909, 1732, 1451, 1148, 1117, 998, 945, 765, 699  $\text{cm}^{-1}$ . **Anàlisi elemental**: % calculat per  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrO}_5$ : C, 57.85; H, 3.64; % experimental: C, 57.94; H, 3.46. **EM (ESI+)**  $m/z$ : 457 ( $\text{M}^+ + \text{Na} + \text{H}_2\text{O}$ , 100), 455 ( $\text{M}^+ + \text{Na} + \text{H}_2\text{O}$ , 94), 439 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 23), 437 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 24).

Dades espectroscòpiques del diastereòmer insoluble en  $\text{Et}_2\text{O}$ 

**$^1\text{H-RMN}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40-7.30 (m, 6H, H-ar), 7.30-7.20 (m, 4H, H-ar), 5.07 (d,  $J_{2,3}=8.6$  Hz, 1H, H-2/H-3), 4.97 (d,  $J_{2,3}=8.6$  Hz, 1H, H-2/H-3), 4.08 (d,  $J_{6,10}=3.4$  Hz, 1H, H-6), 3.75 (t,  $J_{10,9}=J_{10,6}=3.5$  Hz, 1H, H-10), 3.70 (d,  $J_{9,10}=3.7$  Hz, 1H, H-9).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  189.0 (C-8), 134.0/133.9/129.4/129.2/128.9/128.8/126.6/126.5 (C-ar), 100.4 (C-5), 87.0/86.2 (C-2/C-3), 66.7/66.6 (C-6/C-7), 60.7 (C-10), 53.3 (C-9). **DEPT**, **COSY**, **HMBC**, experiments **n.O.e.** i correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  enregistrats.

Dades espectroscòpiques de l'altre diastereòmer (extret a partir de l'espectre de la mescla)

**$^1\text{H-RMN}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45-7.30 (m, 6H, H-ar), 7.30-7.20 (m, 4H, H-ar), 5.08 (d,  $J_{2,3}=8.8$  Hz, 1H, H-2/H-3), 5.00 (d,  $J_{2,3}=8.8$  Hz, 1H, H-2/H-3), 4.01 (d,  $J_{6,10}=3.6$  Hz, 1H, H-6), 3.84 (t,  $J_{10,9}=J_{10,6}=3.7$  Hz, 1H, H-10), 3.77 (d,  $J_{9,10}=3.8$  Hz, 1H, H-9).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  190.0 (C-8), 133.9/129.4/129.2/128.9/128.8/126.6/126.5 (C-ar), 100.4 (C-5), 87.0/86.1 (C-2/C-3), 67.4 (C-6 + C-7), 60.0 (C-10), 53.5 (C-9).

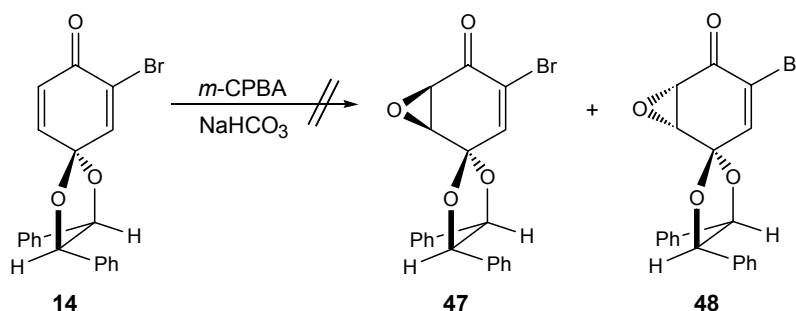
**2.5. Reacció de l'acetal **14** amb *N*-bromosuccinimida**

En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i protegit de la llum, es dissolen 50 mg (0.13 mmol) de **14** en una barreja de dissolvents THF/ $\text{CH}_3\text{CN}$ / $\text{H}_2\text{O}$  5:5:1. Es refreda la solució a 0 °C en un bany d' $\text{H}_2\text{O}$ -gel, s'hi afegeixen 314 mg (1.76 mmol) de *N*-bromosuccinimida recristal·litzada i es deixa reaccionar a +4 °C durant 11 dies. A continuació s'hi afegeien 2 ml (0.26

mmol) d'una solució 0.13 M de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  i s'extreu amb  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x10 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

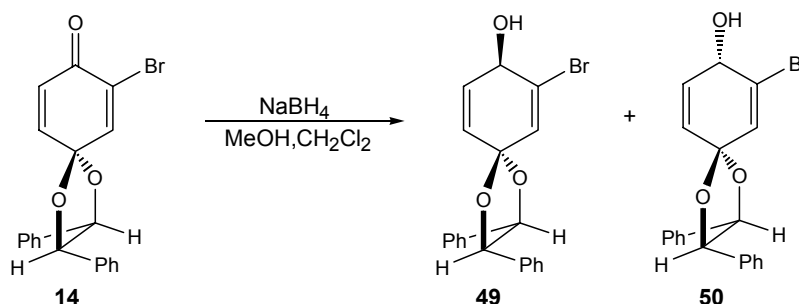
S'obtenen 202 mg d'un cru grogós i sòlid on per  $^1\text{H}$ -RMN es pot veure la desaparició gairebé total del substrat de partida i l'aparició d'un altre producte d'estructura no identificada. Al intentar purificar aquest cru mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla d'hexà/ $\text{AcOEt}$  3:1, només s'ha pogut recuperar el substrat de partida que no havia reaccionat.

## 2.6. Reacció de l'acetal **14** amb *m*-CPBA



En un tub de ressonància es dissolen 21 mg (0.06 mmol) de **14** en 1 ml de  $\text{CDCl}_3$ . Sobre aquesta dissolució s'hi afegeixen 13 mg (0.05 mmol) d'àcid *m*-CPBA (al 60%), i s'agita vigorosament el tub de ressonància. Al cap d'una setmana a temperatura ambient, i al no observar-se cap evolució de la reacció s'hi afegeixen 13 mg (0.05 mmol) més de *m*-CPBA i es deixa una setmana més. Passat aquest temps, es renta el cru de la reacció amb una dissolució saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . S'asseca la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent, donant un cru de reacció en el qual, mitjançant  $^1\text{H}$ -RMN, només s'hi pot identificar el substrat de partida **14** inalterat.

## 2.7. Obtenció de (2*R*,3*R*,8*R*)- i (2*R*,3*R*,8*S*)-7-bromo-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ol, **49** i **50**



En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 205 mg (0.54 mmol) de **14** en 8 ml d'una mescla de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1. Es refreda la solució a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  mitjançant un bany de  $\text{CO}_2$ /acetona i s'hi afegeixen 12 mg (0.32 mmol) de  $\text{NaBH}_4$ . Se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina ( $\text{hexà}/\text{AcOEt}$  1:1) donant-se per finalitzada al cap de 4

hores al observar-se la desaparició total del substrat de partida. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'hi afegeixen 4 ml d'H<sub>2</sub>O, s'acidifica amb una solució d'HCl al 5% i la fase aquosa s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x6 ml). Els extractes orgànics s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 180 mg (0.47 mmol, 87%) d'un cru sòlid blanquinós identificat per <sup>1</sup>H-RMN com una barreja 1:1 dels alcohols **49** i **50**. Aquest cru es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent hexà i anant augmentant progressivament la polaritat amb Et<sub>2</sub>O fins arribar a una mescla 4:1 d'aquests dissolvents, respectivament. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 46 mg d'una mescla enriquida en el diastereòmer menys polar.
- 124 mg d'una mescla enriquida en el diastereòmer més polar.

En aquestes fraccions és difícil determinar les proporcions de cadascun dels diastereòmers degut a que en l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN les senyals apareixen gairebé solapades i no es poden integrar bé per separat. En una segona cromatografia en columna amb les mateixes condicions s'han pogut aïllar 14 mg del diastereòmer menys polar pur.

#### Dades físiques i espectroscòpiques d'una mescla de **49** i **50**

**Punt de fusió:** 54-56 °C (Et<sub>2</sub>O). **IR** (KBr):  $\nu$  3414, 3033, 2888, 1674, 1455, 1391, 1295, 1118, 1014, 698 cm<sup>-1</sup>. **Anàlisi elemental:** % calculat per a C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>3</sub>: C, 62.35; H, 4.45; % experimental: C, 62.05; H, 4.52. **EM (ESI+) m/z:** 409 (M<sup>+</sup> +Na, 100), 407 (M<sup>+</sup> +Na, 95).

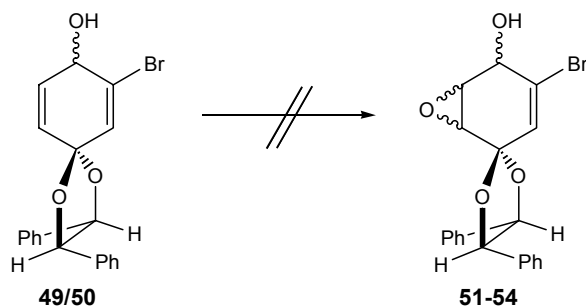
#### Dades espectroscòpiques del primer diastereòmer eluit

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.40-7.35 (m, 6H, H-ar), 7.34-7.10 (m, 4H, H-ar), 6.54 (dd, J<sub>6,10</sub>=1.9 Hz, J<sub>6,8</sub>=1.2 Hz, 1H, H-6), 6.28 (dd, J<sub>9,10</sub>=9.9 Hz, J<sub>9,8</sub>=3.1 Hz, 1H, H-9), 6.19 (dt, J<sub>10,9</sub>=9.9 Hz, J<sub>10,8</sub>≈J<sub>10,6</sub>≈1.8 Hz, 1H, H-10), 4.85 (s ample, 2H, H-2, H-3), 4.51 (m, 1H, H-8), 2.10 (d, J<sub>8,OH</sub>=7.9 Hz, 1H, OH). **<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  135.4 (C-ar), 131.2 (C-9), 130.6 (C-6), 128.7/128.59/128.57/128.42/126.63/126.60 (C-ar/C-10/C-7), 101.4 (C-5), 85.75/85.70 (C-2/C-3), 66.4 (C-8). **DEPT**, **COSY**, i correlació **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** enregistrats.

#### Dades espectroscòpiques de l'altre diastereòmer (extretes dels espectres de la mescla)

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.40-7.35 (m, 6H, H-ar), 7.34-7.10 (m, 4H, H-ar), 6.55 (dd, J<sub>6,10</sub>=2.1 Hz, J<sub>6,8</sub>=1.1 Hz, 1H, H-6), 6.27 (dd, J<sub>9,10</sub>=10.0 Hz, J<sub>9,8</sub>=3.2 Hz, 1H, H-9), 6.16 (dt, J<sub>10,9</sub>=10.0 Hz, J<sub>10,8</sub>≈J<sub>10,6</sub>≈1.7 Hz, 1H, H-10), 4.85 (s ample, 2H, H-2, H-3), 4.51 (m, 1H, H-8), 2.10 (d, J<sub>8,OH</sub>=7.9 Hz, 1H, OH).

## 2.8. Intents d'epoxidació del doble enllaç no bromat de 49/50

2.8.1. *m*-CPBA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 25 mg (0.06 mmol) d'una mescla 1:1 dels alcohols **49/50** en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i es refreda la mescla a 0 °C. S'hi afegixen 12 mg (0.07 mmol) d'àcid *m*-cloroperbenzoic prèviament purificat mitjançant un rentat amb un tampó de fosfats a pH 7.5<sup>75</sup> i assecat amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i es deixa evolucionar la mescla a temperatura ambient. L'espectre <sup>1</sup>H-RMN d'una alíquota extreta al cap de 24 h presenta el substrat de partida inalterat i un 5% de la bromocetona **14**. L'augment del temps de reacció i dels equivalents d'àcid *m*-cloroperbenzoic només aconseguiren fer augmentar la proporció de **14** fins a un 50%.

2.8.2. Metil(trifluorometil)dioxirà generat *in situ*

En un matràs de fons rodó de dues boques de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 29 mg (0.075 mmol) d'una mescla 1:1 dels alcohols **49/50** en 3 ml d'acetonitril anhidre. Es porta la solució a 0 °C i s'hi addicionen 72 μl (0.80 mmol) de CH<sub>3</sub>COCF<sub>3</sub> amb una xeringa prèviament refredada. A continuació s'hi afegix, durant 1 hora, una mescla de 48 mg (0.57 mmol) de NaHCO<sub>3</sub> i 228 mg (0.37 mmol) d'Oxone<sup>®</sup> en petites porcions mitjançant un "addicionador de sòlids" tancat. Es deixa reaccionant a la nevera. Se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:7). Al cap de 18 hores, s'extreu una alíquota, l'anàlisi per <sup>1</sup>H-RMN de la qual sembla indicar la presència de productes fenòlics resultants de l'obertura del dioxolà. S'hi afegixen 10 ml d'H<sub>2</sub>O i s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

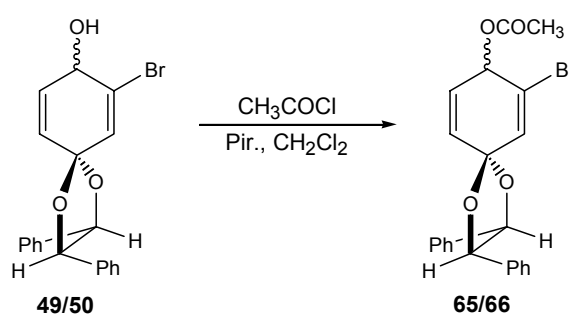
S'obtenen 29 mg d'un oli grogós, l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN del qual no presenta cap dels epòxids desitjats.

2.8.3. DMD/acetona

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es disposen 30 mg (0.078 mmol) d'una mescla 1:1 dels alcohols **49/50** i s'hi afegeixen 0.8 ml (0.09 mmol) d'una solució de dimetildioxirà (DMD) en acetona 0.11 M. Se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:3) observant-se ja al cap de 30 min l'aparició de la bromocetona **14**. Es deixa evolucionar la mescla durant 4 dies i se n'evapora el dissolvent. L'espectre de <sup>1</sup>H-RMN del cru indica la presència d'una mescla del substrat de partida inalterat i de la bromocetona **14**, però no s'observen senyals corresponents als epòxids desitjats.

2.8.4. <sup>t</sup>BuOOH/Ti(O-<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

En un matràs de fons rodó de 2 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es disposen 16 mg de tamisos moleculars de 4Å i 0.8 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. A continuació s'hi afegeixen 42 μL (5.2·10<sup>-3</sup> mmol) d'una solució de Ti(O-<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> 0.12 M. Seguidament s'hi addicionen 20 mg (0.052 mmol) d'una mescla 1:1 dels alcohols **49/50** dissolts en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. S'agita la mescla durant 30 min en un bany a -20 °C. Seguidament s'hi addicionen 5 μL (0.08 mmol) de <sup>t</sup>BuOOH. Se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina i al cap de 7 hores, al no haver-hi evolució, s'hi afegeixen 5 μL (0.08 mmol) més de <sup>t</sup>BuOOH. L'endemà s'hi afegeixen 20 μL (0.31 mmol) més de <sup>t</sup>BuOOH i es deixa reaccionar encara 2 dies més, però en l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN del cru només s'observa el substrat de partida inalterat.

2.9. **Obtenció de l'acetat de (2R,3R,8R)- i (2R,3R,8S)-7-bromo-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-il, **65** i **66****

En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 109 mg (0.28 mmol) d'una mescla 1:1 dels alcohols **49/59** i s'hi afegeixen 112 μl (1.39 mmol) de piridina prèviament destil·lada. Es refreda la mescla a 0 °C en un bany d'aigua/gel i s'hi addicionen, gota a gota, 82 μl (1.15 mmol) de clorur d'acetil. L'evolució de la reacció se segueix per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 1:1) donant-se per finalitzada al cap de 20 hores.

Es renta la mescla dues vegades amb HCl al 5% i dues vegades amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i se n'evapora el dissolvent.

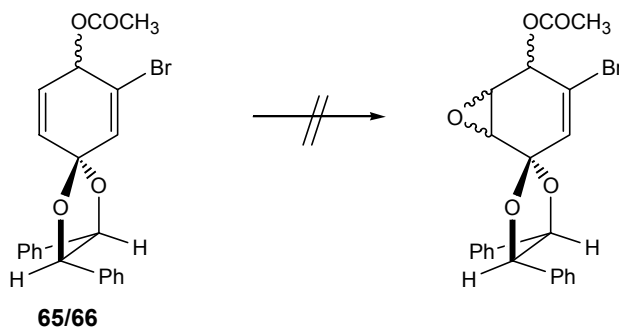


S'obtenen 112 mg d'un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla d'hexà/AcOEt 15:1 per obtenir 99 mg (0.23 mmol, 83%) d'un oli incolor identificat com una mescla 1:1 dels diastereòmers **65** i **66**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de la mescla de diastereòmers

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38-7.27 (m, 6H, H-ar), 7.25-7.12 (m, 4H, H-ar), 6.65 (dd, J<sub>6,10</sub>=1.9 Hz, J<sub>6,8</sub>=1.2 Hz) + 6.645 (dd, J<sub>6,10</sub>=1.9 Hz, J<sub>6,8</sub>=1.2 Hz) (1H, H-6), 6.26 (ddd, J<sub>10,9</sub>=10.0 Hz, J<sub>10,6</sub>=1.9 Hz, J<sub>10,8</sub>=1.4 Hz) + 6.245 (ddd, J<sub>10,9</sub>=10.0 Hz, J<sub>10,6</sub>=1.9 Hz, J<sub>10,8</sub>=1.4 Hz) (1H- H-10), 6.13 (dd, J<sub>9,10</sub>=10.0 Hz, J<sub>9,8</sub>=3.5 Hz) + 6.13 (dd, J<sub>9,10</sub>=10.0 Hz, J<sub>9,8</sub>=3.5 Hz) (1H, H-9), 5.815 (dd, J<sub>8,9</sub>=3.5 Hz, J<sub>8,6</sub>=1.2 Hz) + 5.805 (dd, J<sub>8,9</sub>=3.5 Hz, J<sub>8,6</sub>=1.2 Hz) (1H, H-8), 4.85 (s, 2H, H-2/H-3), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.2 (C=O), 135.44/135.37/135.31/128.7-125.0 (C-ar/C-7), 133.0/132.8 (C-6), 129.8/129.6 (C-10), 128.0/127.9 (C-9), 101.21/101.16 (C-5), 85.88/85.77/85.74/85.51 (C-2/C-3), 66.6 (C-8), 20.8 (CH<sub>3</sub>). **DEPT, COSY** i correlació **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** enregistrats. **EM (ESI+) m/z**: 451 (M<sup>+</sup> +Na, 100), 449 (M<sup>+</sup> +Na, 92). **Anàlisi elemental**: % calculat per C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>4</sub>: C, 61.84; H, 4.48. % experimental: C, 61.65; H, 4.42.

#### 2.10. Intents d'epoxidació del doble enllaç no bromat de **65/66**



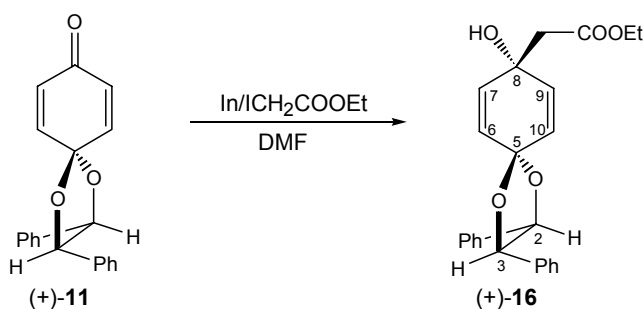
##### 2.10.1. DMD/acetona

En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 10 mg (0.023 mmol) d'una mescla 1:1 de **65/66** en 0.56 ml (0.034 mmol, 1.5 eq) d'una solució de DMD en acetona 0.06 M. L'espectre de <sup>1</sup>H-RMN d'una alíquota extreta al cap de tres dies mostra la presència del substrat de partida inalterat. S'afegeix 1 ml (0.06 mmol) més de la solució de DMD en acetona 0.06 M i es deixa reaccionar tres dies més mantenint-se però el substrat de partida inalterat. Finalment s'hi afegeixen encara 7 ml (0.428 mmol) d'una solució de DMD en acetona 0.06 M, i es deixa reaccionar deu dies mes. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN mostra la degradació parcial del substrat de partida cap a la formació de productes fenòlics però en cap cas s'observen senyals assignables als epòxids desitjats.

2.10.2. *m*-CPBA/CDCl<sub>3</sub>

En un tub de ressonància es dissolen 16 mg (0.037 mmol) d'una mescla 1:1 de **65/66** i 8 mg (0.05 mmol) d'àcid *m*-cloroperbenzoic prèviament assecat i purificat<sup>75</sup> en 0.6 ml de CDCl<sub>3</sub> prèviament filtrat a través d'alúmina bàsica per tal d'eliminar-ne les traces d'àcid i se segueix l'evolució de la reacció per ressonància magnètica nuclear. Al cap de 5 dies, l'anàlisi per <sup>1</sup>H-RMN indica que el substrat de partida segueix inalterat, i s'hi afegeixen 12 mg (0.07 mmol) més de *m*-CPBA. Es deixa reaccionar 5 dies més sense observar-se per <sup>1</sup>H-RMN la presència d'epòxids, de manera que s'hi afegeixen 40 mg (0.23 mmol) de *m*-CPBA. Dos dies més tard ja s'observa la presència de productes fenòlics.

## 3. OBTENCIÓ DE (+)- I (-)-RENGIOLONA, 2

3.1. Obtenció de 2-[(2*R*,3*R*)-2,3-difenil-8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-il]acetat d'etil, (+)-**16**<sup>34b</sup>

En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert, que conté 4.5 g (39.5 mmol) d'indi, s'hi afegeixen 23 ml de *N,N*-dimetilformamida acabada de destil·lar. Seguidament s'hi addicionen 7.2 ml (59.5 mmol) de iodoacetat d'etil, gota a gota i refredant la mescla en un bany d'aigua-gel per evitar que s'escalfi. La mescla es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 30 minuts. A continuació s'hi afegeixen 6.06 g (19.9 mmol) de (+)-**11** i es deixa reaccionar durant 14 hores més. La mescla de reacció s'aboca sobre una mescla de 360 ml d'AcOEt i 60 ml de solució saturada de NaCl i es manté uns 20 minuts amb una intensa agitació. Es deixen separar les fases i es decanta la fase orgànica. Sobre la fase aquosa es repeteix 3 vegades el procés d'extracció-decantació descrit anteriorment afegint en cada cas 60 ml d'AcOEt. S'ajunten els extractes orgànics i es renten amb una mescla de 36 ml d'aigua i 16 ml de solució saturada de NaCl. Se separa la fase orgànica i l'aquosa s'extreu amb AcOEt (3x60 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 11.4 g d'un cru oliós de color marró que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 4:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

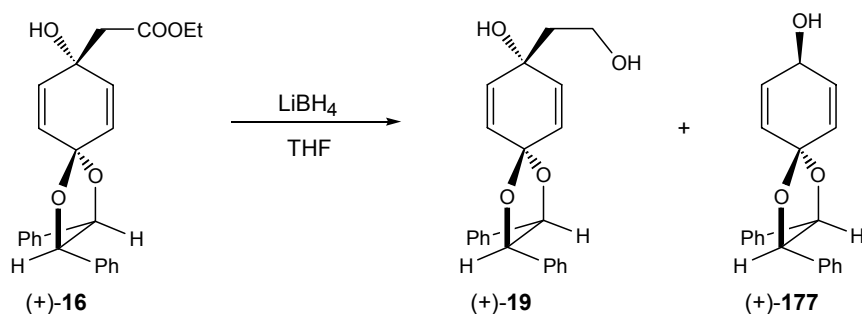
- 1.73 g d'un oli groc identificat com a una mescla del substrat de partida i de iodoacetat d'etil. Després d'una digestió amb AcOEt s'obtenen 441 mg (1.45 mmol, 7%) de l'acetal de partida (+)-**11**.
- 6.35 g (16.2 mmol, 81%) d'un oli incolor identificat com 2-[(2*R*,3*R*)-2,3-difenil-8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-il]acetat d'etil, (+)-**16**.

Si tenim en compte el substrat de partida recuperat el rendiment d'obtenció de (+)-**16** és del 88%.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-**16**

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.27 (m, 6H, H-ar), 7.25-7.15 (m, 4H, H-ar), 6.26 (d, J=10.2 Hz, 2H), 6.13 (m, 2H), 4.86 (d, J<sub>2,3</sub>=8.0 Hz, 1H, H-2/H-3), 4.81 (d, J<sub>2,3</sub>=8.0 Hz, 1H, H-2/H-3), 4.17 (q, J=7.3 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.62 (s ample, 1H, OH), 2.63 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.26 (t, J=7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **Rotació específica:** [α]<sub>D</sub>=+11.8 (c 3.7, CHCl<sub>3</sub>).

#### **3.2. Obtenció de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-8-(2-hidroxi)etil-1,4-dioxaespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ol, (+)-**19****<sup>34b</sup>



En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 2.17 g (5.5 mmol) de l'ester (+)-**16** en 20 ml de THF anhidre. Es refreda la solució a 0 °C i s'hi afegixen 2.51 ml (5.0 mmol) d'una dissolució 2 M de LiBH<sub>4</sub> en THF. Se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 2:1), donant-se per finalitzada al cap de 4 dies al observar-se la desaparició de l'ester de partida. S'hi afegixen 40 gotes d'aigua, es filtra a través de *celite* i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 1.73 g d'un cru sòlid d'aspecte escumós de color blanc que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 2:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 38 mg (0.12 mmol, 2%) d'un sòlid blanc identificat com (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ol, (+)-**177**.
- 1.41 g (4.0 mmol, 74%) d'un sòlid blanc identificat com (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-8-(2-hidroxi)etil-1,4-dioxaespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ol, (+)-**19**.

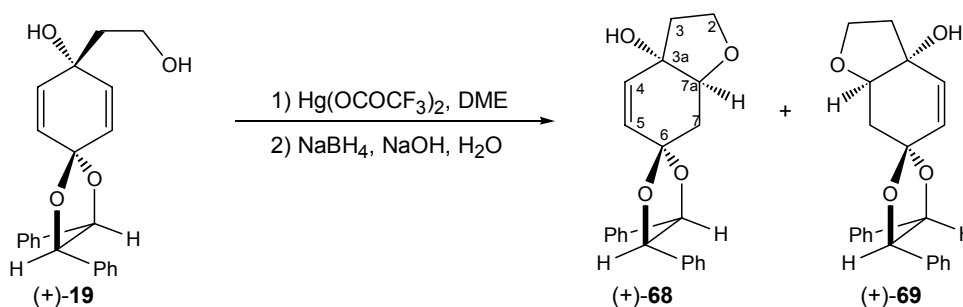
Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-19

**Punt de fusió:** 41-43 °C (AcOEt/hexà).  $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40-7.25 (m, 6H, H-ar), 7.25-7.10 (m, 4H, H-ar), 6.24 (d,  $J=10.2$  Hz, 2H), 6.19-6.08 (m, 2H), 4.86 (d,  $J_{2,3}=8.5$  Hz, 1H, H-2/H-3), 4.81 (d,  $J_{2,3}=8.5$  Hz, 1H, H-2/H-3), 3.81 (q,  $J_{2',1'}\approx J_{2',\text{OH}}\approx 5.7$  Hz, 2H, 2xH-2'), 2.34 (t,  $J_{\text{OH},2'}=5.7$  Hz, 1H, OH), 2.28 (s ample, 1H, OH), 1.94 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H, 2xH-1'). **Rotació específica:**  $[\alpha]_D^{25}=+14.2$  (c 2.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

Dades espectroscòpiques de (+)-177

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45-7.25 (m, 6H, H-ar), 7.25-7.10 (m, 4H, H-ar), 6.28 (m, 2H), 6.17 (m, 2H), 4.85 (s, 2H, H-2, H-3), 4.49 (d ample,  $J=9.5$  Hz, 1H, H-8), 2.21 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H, OH).

### 3.3. Obtenció de (3a*S*,7a*S*,4'*R*,5'*R*)- i (3a*R*,7a*R*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-3,3a,7,7a-tetrahidroespiro[benzofuro-6(2*H*),2'-[1,3]dioxolan]-3a-ol, **68** i **69**<sup>34b</sup>



En un matràs de fons rodó de 250 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 1.23 g (3.5 mmol) del (+)-19 en 73 ml de DME assecat sobre KOH. S'hi afegeixen 1.98 g (4.7 mmol) de  $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$  dissolts en 29 ml de DME assecat sobre KOH i s'agita la mescla a temperatura ambient durant dues hores. S'hi afegeixen 467 mg (12.34 mmol) de  $\text{NaBH}_4$  dissolts en 29 ml d'una solució de NaOH 1.2 M. La mescla es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 5 minuts més. Es filtra el sòlid aparegut rentant-lo amb  $\text{Et}_2\text{O}$  i se separen les fases. La fase orgànica es renta amb aigua, s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 1.28 g d'un cru sòlid i escumós identificat com una mescla aproximadament 1:1 de (3a*S*,7a*S*,4'*R*,5'*R*)- i (3a*R*,7a*R*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-3,3a,7,7a-tetrahidroespiro[benzofuro-6(2*H*),2'-[1,3]dioxolan]-3a-ol, **68** i **69**. Aquesta mescla es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 132 mg (0.38 mmol, 11%) d'un sòlid blanc identificat com (3a*S*,7a*S*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-3,3a,7,7a-tetrahidroespiro[benzofuro-6(2*H*),2'-[1,3]dioxolan]-3a-ol, **68**.
- 167 mg (0.48 mmol, 14%) d'un sòlid blanc identificat com una mescla 1:1.3 dels compostos **68** i **69**, respectivament.

- 139 mg (0.40 mmol, 11%) d'un sòlid blanc identificat com una mescla 1:7.3 dels compostos **68** i **69** respectivament.
- 24 mg (0.07 mmol, 2%) d'un sòlid blanc identificat com (3a*R*,7a*R*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-3,3a,7,7a-tetrahidroespiro[benzofuro-6(2*H*),2'-[1,3]dioxolan]-3a-ol, **69**.
- 540 mg d'un sòlid blanc d'estructura no identificada.

El rendiment global de la reacció és d'un 38%.

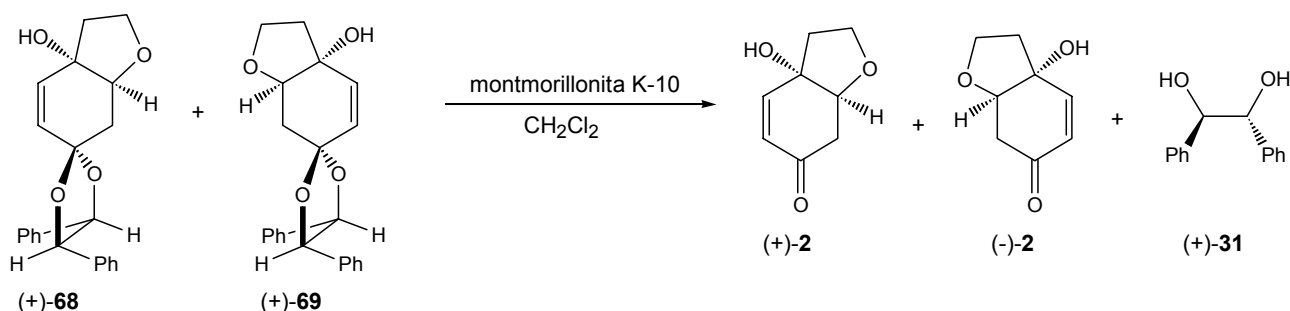
#### Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-**68**

**Punt de fusió:** 64-66 °C (Et<sub>2</sub>O/pentà). **<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30-7.26 (m, 6H, H-ar), 7.23-7.15 (m, 4H, H-ar), 6.05 (d, *J*<sub>4,5</sub>=10.0 Hz, 1H, H-4), 5.91 (dd, *J*<sub>5,4</sub>=10.0 Hz, *J*<sub>5,7</sub>=1.5 Hz, 1H, H-5), 4.77 (d, *J*<sub>4',5'</sub>=8.4 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 4.68 (d, *J*<sub>4',5'</sub>=8.4 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 4.26 (dd, *J*<sub>7a,7</sub>=11.3 Hz, *J*<sub>7a,7</sub>=5.5 Hz, 1H, H-7a), 4.19-4.08 (m, 2H, H-2), 2.46 (ddd, *J*<sub>7,7</sub>=13.2 Hz, *J*<sub>7,7a</sub>=5.5 Hz, *J*<sub>7,5</sub>=1.5 Hz, 1H, H-7), 2.25 (s, 1H, OH), 2.15-1.97 (m, 3H, 2xH-3, H-7). **Rotació específica:** [α]<sub>D</sub>=+2.4 (c 1.7, CHCl<sub>3</sub>).

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-**69**

**Punt de fusió:** 48-50 °C. **<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-7.26 (m, 6H, H-ar), 7.23-7.15 (m, 4H, H-ar), 6.00 (s, 2H, H-4, H-5), 4.81 (d, *J*<sub>4',5'</sub>=8.5 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 4.75 (d, *J*<sub>4',5'</sub>=8.5 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 4.32 (dd, *J*<sub>7a,7</sub>=9.5 Hz, *J*<sub>7a,7</sub>=5.0 Hz, 1H, H-7a), 4.11 (dd, *J*<sub>2,2</sub>=8.5 Hz, *J*<sub>2,3</sub>=6.7 Hz, 1H, H-2), 4.09 (dd, *J*<sub>2,2</sub>=8.5 Hz, *J*<sub>2,3</sub>=4.7 Hz, 1H, H-2), 2.51 (dd, *J*<sub>7,7</sub>=13.6 Hz, *J*<sub>7,7a</sub>=5.0 Hz, 1H, H-7), 2.18-2.04 (m, 3H, 2xH-3, H-7), 1.87 (s, 1H, OH). **Rotació específica:** [α]<sub>D</sub>=+38.1 (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>).

### 3.4. Obtenció de (3a*R*,7a*R*)- i (3a*S*,7a*S*)-3a-hidroxi-3,3a,7,7a-tetrahidrobenzofuran-6(2*H*)-ona, (+)-rengiolona, (-)-**2** i (+)-**2**<sup>34b</sup>



#### 3.4.1. Partint d'una barreja 1:1.25 de **68** i **69**, respectivament

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat i proveït amb agitació magnètica, es dissolen 46 mg (0.13 mmol) d'una barreja 1:1.25 de **68** i **69**, respectivament, en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. S'hi afegeixen 230 mg de montmorillonita K-10. La mescla es deixa reaccionar a temperatura ambient i se segueix

l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 1:2). A les 52 hores de reacció, i al observar-se encara la presència de bastant de material de partida, s'hi afegixen 50 mg més de montmorillonita K-10. La reacció es dóna per finalitzada al cap de 73 hores al observar-se, per cromatografia en capa fina, la desaparició del substrat de partida. Es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 33 mg d'un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 1:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 18 mg (0.08 mmol, 64%) d'un sòlid blanc identificat com a (*R,R*)-hidrobenzoïna.
- 2 mg (0.01 mmol, 4%) d'un sòlid blanc identificat com a substrat de partida on els dos diastereòmers, **68** i **69**, estan en una proporció 1: 1.13, respectivament.
- 9 mg (0.06 mmol, 45%) d'un oli incolor identificat com a rengiolona, **2**.

Si es té en compte el substrat de partida que no ha reaccionat, el rendiment de formació de la rengiolona és del 46%.

#### 3.4.2. Partint de **68**

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat i proveït amb agitació magnètica, es dissolen 40 mg (0.11 mmol) de **68** en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. S'hi afegixen 200 mg de montmorillonita K-10. La mescla es deixa reaccionar a temperatura ambient i se'n segueix l'evolució per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 1:2). A les 27 hores de reacció, i al observar-se encara la presència de bastant de substrat de partida, s'hi afegixen 46 mg més de montmorillonita K-10. La reacció es dóna per finalitzada al cap de 56 hores, tot i que per cromatografia en capa fina encara s'observa una mica de material de partida. Es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 25 mg d'un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 1:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 14 mg (0.07 mmol, 59%) d'un sòlid blanc identificat com a (*R,R*)-hidrobenzoïna.
- 3 mg (0.008 mmol, 8%) d'un sòlid blanc identificat com a substrat de partida on els dos diastereòmers, **68** i **69**, estan en una proporció 1:0.03.
- 7 mg (0.05 mmol, 40%) d'un oli incolor identificat com a (+)-rengiolona, (+)-**2**.

Si es té en compte el substrat de partida que no ha reaccionat, el rendiment de formació de la rengiolona és del 43%.

#### 3.4.3. Partint d'una barreja 1:7 de **68** i **69**, respectivament

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat i proveït amb agitació magnètica, es dissolen 39 mg (0.11 mmol) d'una barreja 1:7 de **68** i **69**, respectivament, en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. S'hi afegixen 200 mg de montmorillonita K-10. La mescla es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 7½ hores, i es para tot i que, per cromatografia en capa fina, encara s'observa una presència considerable de substrat de partida. Es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 34 mg d'un cru oliós que es

purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 1:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 4 mg (0.02 mmol, 17%) d'un sòlid blanc identificat com a (*R,R*)-hidrobenzoïna.
- 11 mg (0.03 mmol, 28%) d'un sòlid blanc identificat com a substrat de partida on els dos diastereòmers, **68** i **69**, estan en una proporció 1:6.5.
- 5 mg (0.03 mmol, 29%) d'un oli incolor identificat com a (-)-rengiolona, (-)-**2**.

Si es té en compte el substrat de partida que no ha reaccionat, el rendiment de formació de la rengiolona és del 41%.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-rengiolona, (+)-**2**

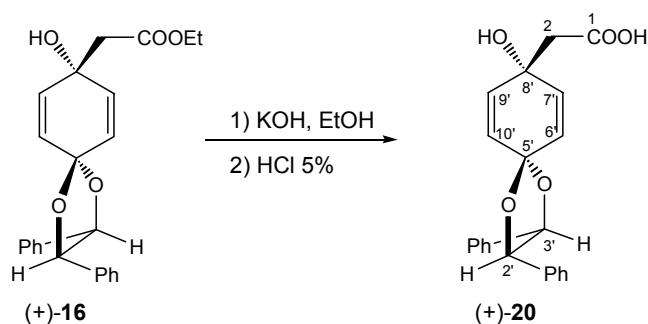
<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.74 (dd, J<sub>4,5</sub>=10.2 Hz, J<sub>4,7a</sub>=1.3 Hz, 1H, H-4), 6.00 (d, J<sub>5,4</sub>=10.2 Hz, 1H, H-5), 4.22 (ddd, J<sub>7a,7</sub>=5.7 Hz, J<sub>7a,7</sub>=4.7 Hz, J<sub>7a,4</sub>=1.3 Hz, 1H, H-7a), 4.06 (td, J<sub>2,2</sub>≈J<sub>2,3</sub>≈8.5 Hz, J<sub>2,3</sub>=6.5 Hz, 1H, H-2), 3.93 (td, J<sub>2,2</sub>≈J<sub>2,3</sub>≈8.5 Hz, J<sub>2,3</sub>=6.5 Hz, 1H, H-2), 2.76 (dd, J<sub>7,7</sub>=16.9 Hz, J<sub>7,7a</sub>=4.7 Hz, 1H, H-7), 2.58 (dd, J<sub>7,7</sub>=16.9 Hz, J<sub>7,7a</sub>=5.7 Hz, 1H, H-7), 2.32 (s, 1H, OH), 2.31 (ddd, J<sub>3,3</sub>=13.0 Hz, J<sub>3,2</sub>=8.5 Hz, J<sub>3,2</sub>=6.5 Hz, 1H, H-3), 2.18 (ddd, J<sub>3,3</sub>=13.0 Hz, J<sub>3,2</sub>=8.5 Hz, J<sub>3,2</sub>=6.5 Hz, 1H, H-3). <sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 196.5 (C-6), 147.6 (C-4), 128.9 (C-5), 81.7 (C-7a), 75.8 (C-3a), 66.2 (C-2), 40.2 (C-7), 39.6 (C-3). **Rotació específica:** [α]<sub>D</sub>=+54.5 (c 0.22, MeOH). **Excés enantiomèric:** 84%.

#### Dades físiques de (-)-rengiolona, (-)-**2**

**Punt de fusió:** 60-62 °C. **Excés enantiomèric:** 72%.

## 4. SÍNTESI DE (+)- I (-)- MENISDAURILIDA, **3**

### 4.1. Obtenció de l'àcid 2-[(2*R*,3*R*)-2,3-difenil-8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-il]acètic, (+)-**20**<sup>34b</sup>



En un matràs de fons rodó de 500 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 7.18 g (18.30 mmol) de l'ester **16** en 110 ml d'EtOH i s'hi afegeixen 53 ml (159 mmol) d'una solució de KOH

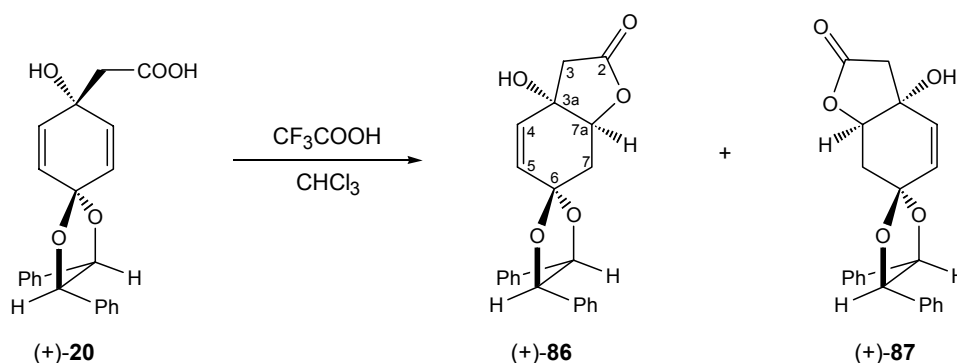
3.0 M. La mescla es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 5 hores. S'acidifica fins a pH=3 amb una solució aquosa de HCl al 5%, s'extreu amb CHCl<sub>3</sub>, es renta amb H<sub>2</sub>O, s'asseca amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 5.93 g (16.27 mmol, 89%) d'un sòlid blanc identificat com a l'àcid 2-[(2*R*,3*R*)-2,3-difenil-8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-il]acètic, (+)-**20**. No és necessària una purificació posterior.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-**20**<sup>34b</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.26 (m, 6H, H-ar), 7.23-7.15 (m, 4H, H-ar), 6.25 (d, J=10.4 Hz, 2H), 6.15 (m, 2H), 4.85 (d, J<sub>2,3</sub>=8.7 Hz, 1H, H-2'/H-3'), 4.81 (d, J<sub>2,3</sub>=8.7 Hz, 1H, H-2'/H-3'), 2.67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).  
<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.7 (C-1), 135.8/134.9/134.8/128.6/128.5/128.4/128.3/126.8/126.6 (C-6'/C-7'/C-9'/C-10'/C-ar), 99.1 (C-5'), 85.7/85.5 (C-2'/C-3'), 66.0 (C-8'), 44.6 (C-2). **Rotació específica:** [α]<sub>D</sub>=+14.8 (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>).

#### 4.2. Obtenció de (3*aS*,7*aS*,4'*R*,5'*R*)- i (3*aR*,7*aR*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difenil-3*a*-hidroxi-3,3*a*,7,7*a*-tetrahidroespiro[benzofuro-6(2*H*),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (+)-**86** i (+)-**87**<sup>34b</sup>



En un matràs de fons rodó de 500 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 4.81 g (13.20 mmol) de l'àcid **20** en 220 ml de CHCl<sub>3</sub> i s'hi addicionen 260 μl (3.37 mmol) d'àcid trifluoroacètic. Es deixa reaccionar la mescla a temperatura ambient i se'n segueix l'evolució per cromatografia en capa fina (hexà/èter 1:5) donant-se la reacció per finalitzada al cap de 4 dies.

Es renta la solució amb H<sub>2</sub>O i la fase aquosa s'extreu amb CHCl<sub>3</sub> (3x180 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 4.32 g d'un sòlid escumós que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla d'hexà/èter 1:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 1.65 g (4.53 mmol, 34%) d'un sòlid blanc identificat com a (3*aS*,7*aS*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difenil-3*a*-hidroxi-3,3*a*,7,7*a*-tetrahidroespiro[benzofuro-6(2*H*),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (+)-**86**.
- 1.94 g (5.32 mmol, 40%) d'un sòlid blanc identificat com a una mescla en proporció 1:2 dels diastereòmers (+)-**86** i (+)-**87**.



- 611 mg (1.68 mmol, 13%) d'un sòlid blanc identificat com a (3a*R*,7a*R*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-3a-hidroxi-3,3a,7,7a-tetrahidroespiro[benzofuro-6(2*H*),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (+)-**87**.

Després de successives cromatografies en columna es van poder separar per complet els dos diastereòmers. El rendiment global de formació de les lactones (+)-**86** i (+)-**87** és del 87%.

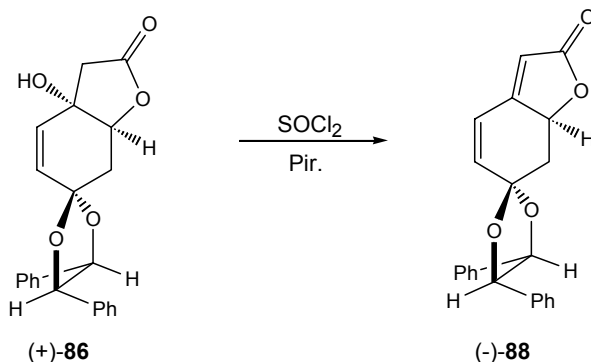
Dades físiques i espectroscòpiques del primer diastereòmer eluit, (+)-**86**<sup>34b</sup>

**Punt de fusió:** 157-159 °C (èter/pentà). **<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.26 (m, 6H, H-ar), 7.24-7.08 (m, 4H, H-ar), 6.04 (dd, *J*<sub>5,4</sub>=10.0 Hz, *J*<sub>5,7</sub>=1.2 Hz, 1H, H-5), 5.98 (d, *J*<sub>4,5</sub>=10.0 Hz, 1H, H-4), 4.80 (d, *J*<sub>4',5'</sub>=8.5 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 4.73 (dd, *J*<sub>7a,7</sub>=11.9 Hz, *J*<sub>7a,7</sub>=5.4 Hz, 1H, H-7a), 4.69 (d, *J*<sub>4',5'</sub>=8.5 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 2.75 (d, *J*<sub>3,3</sub>=17.8 Hz, 1H, H-3), 2.69 (ddd, *J*<sub>7,7</sub>=13.2 Hz, *J*<sub>7,7a</sub>=5.4 Hz, *J*<sub>7,5</sub>=1.2 Hz, 1H, H-7), 2.66 (d, *J*<sub>3,3</sub>=17.8 Hz, 1H, H-3), 2.51 (s ample, 1H, OH), 2.09 (dd, *J*<sub>7,7</sub>=13.2 Hz, *J*<sub>7,7a</sub>=11.9 Hz, 1H, H-7). **<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.2 (C-2), 135.4/135.3/131.2/130.5/128.8/128.7/128.6/126.9/126.5 (C-4, C-5, C-ar), 104.9 (C-6), 85.64/85.56 (C-4'/C-5'), 83.9 (C-7a), 74.0 (C-3a), 40.9/39.6 (C-3/C-7). **Rotació específica:** [α]<sub>D</sub>=+25.7 (c 6.3, CHCl<sub>3</sub>).

Dades físiques i espectroscòpiques del segon diastereòmer eluit, (+)-**87**<sup>34b</sup>

**Punt de fusió:** 103-106 °C (èter/pentà). **<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.26 (m, 6H, H-ar), 7.23-7.10 (m, 4H, H-ar), 6.04 (dd, *J*<sub>5,4</sub>=10.0 Hz, *J*<sub>5,7</sub>=1.0 Hz, 1H, H-5), 5.89 (d, *J*<sub>4,5</sub>=10.0 Hz, 1H, H-4), 4.81 (d, *J*<sub>4',5'</sub>=8.5 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 4.79 (dd, *J*<sub>7a,7</sub>=10.5 Hz, *J*<sub>7a,7</sub>=5.2 Hz, 1H, H-7a), 4.73 (d, *J*<sub>4',5'</sub>=8.5 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 3.20 (s ample, 1H, OH), 2.75 (d, *J*<sub>3,3</sub>=17.8 Hz, 1H, H-3), 2.68 (ddd, *J*<sub>7,7</sub>=13.4 Hz, *J*<sub>7,7a</sub>=5.2 Hz, *J*<sub>7,5</sub>=1.0 Hz, 1H, H-7), 2.64 (d, *J*<sub>3,3</sub>=17.8 Hz, 1H, H-3), 2.13 (dd, *J*<sub>7,7</sub>=13.4 Hz, *J*<sub>7,7a</sub>=10.5 Hz, 1H, H-7). **<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.2 (C-2), 135.5/131.6/130.8/128.7/128.62/128.57/128.51/126.6/126.5 (C-4, C-5, C-ar), 104.4 (C-6), 85.6/85.4 (C-4'/C-5'), 83.2 (C-7a), 73.3 (C-3a), 41.3/39.0 (C-3/C-7). **Rotació específica:** [α]<sub>D</sub>=+28.6 (c 1.8, CHCl<sub>3</sub>).

**4.3. Obtenció de (7a*S*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-7,7a-dihidroespiro[benzofuro-6(2*H*),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (-)-**88**<sup>34b</sup>**



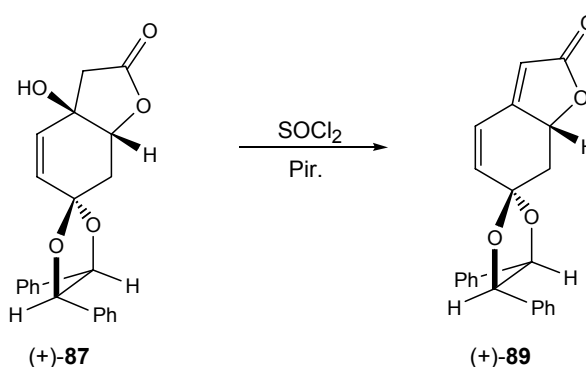
En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissol 1.00 g (2.74 mmol) de (+)-**86** en 10 ml de piridina anhidre i s'hi addicionen poc a poc 567  $\mu$ l (7.82 mmol) de  $\text{SOCl}_2$  acabat de destil·lar. La solució agafa un color marró molt fosc. La mescla es deixa reaccionar a temperatura ambient i se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 4:1) donant-se per finalitzada al cap de mitja hora al observar-se la desaparició total del substrat de partida. S'hi afegeix AcOEt i es renta amb  $\text{H}_2\text{O}$ , amb una solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$  i dues vegades més amb  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgànica s'asseca amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 1.08 g d'un cru oliós de color groc que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla d'hexà/AcOEt 4:1. S'obtenen 928 mg (2.68 mmol, 98%) d'un sòlid blanquinós identificat com a (7a*S*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-7,7a-dihidroespiro[benzofuro-6(2*H*),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (-)-**88**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (-)-**88**<sup>34b</sup>

**Punt de fusió:** 154-156 °C (AcOEt/hexà). **<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.37-7.26 (m, 6H, H-ar), 7.23-7.10 (m, 4H, H-ar), 6.74 (d,  $J_{5,4}=9.7$  Hz, 1H, H-5), 6.31 (dd,  $J_{4,5}=9.7$  Hz,  $J_{4,7}=1.3$  Hz, 1H, H-4), 5.92 (dd,  $J_{3,7a}\approx 1.8$  Hz,  $J_{3,7}\approx 0.8$  Hz, 1H, H-3), 5.24 (ddd,  $J_{7a,7}=12.6$  Hz,  $J_{7a,7}=5.2$  Hz,  $J_{7a,3}=1.8$  Hz, 1H, H-7a), 4.85 (d,  $J_{4',5'}=8.5$  Hz, 1H, H-4'/H-5'), 4.77 (d,  $J_{4',5'}=8.5$  Hz, 1H, H-4'/H-5'), 2.98 (dddd,  $J_{7,7}=12.0$  Hz,  $J_{7,7a}=5.2$  Hz,  $J_{7,4}=1.3$  Hz,  $J_{7,3}=0.8$  Hz, 1H, H-7), 2.17 (t,  $J_{7,7}\approx J_{7,7a}\approx 12.3$  Hz, 1H, H-7). **<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.8 (C-2), 161.8 (C-3a), 138.0 (C-3), 135.1/135.0/128.8/128.6/126.7/126.6 (C-ar), 121.8/113.3 (C-4/C-5), 105.6 (C-6), 85.8/85.2 (C-4'/C-5'), 78.1 (C-7a), 41.8 (C-7). **Rotació específica:**  $[\alpha]_D=-96.6$  (c 4.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 4.4. Obtenció de (7a*R*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-7,7a-dihidroespiro[benzofuro-6(2*H*),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (-)-**89**

<sup>34b</sup>


En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 487 mg (1.34 mmol) de (+)-**87** en 5 ml de piridina anhidre i s'hi addicionen poc a poc 276  $\mu$ l (3.80 mmol) de  $\text{SOCl}_2$  acabat de destil·lar. La solució agafa un color marró molt fosc. La mescla es deixa reaccionar a temperatura ambient i se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia

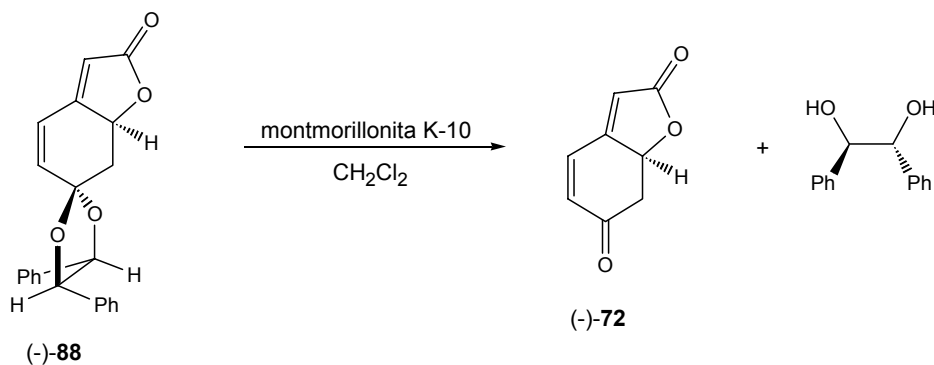
en capa fina (hexà/AcOEt 4:1) donant-se per finalitzada al cap de dues hores al observar-se la desaparició total del substrat de partida. S'hi afegeix AcOEt i es renta amb H<sub>2</sub>O, una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i dues vegades més amb H<sub>2</sub>O. La fase orgànica s'asseca amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 780 g d'un cru oliós de color groc que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla d'hexà/AcOEt 4:1. S'obtenen 361 mg (1.04 mmol, 78%) d'un sòlid blanquinós identificat com a (7a*R*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-7,7a-dihidroespiro[benzofuro-6(2*H*),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (+)-**89**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-**89**<sup>34b</sup>

**Punt de fusió:** 160-163 °C (AcOEt/hexà). **<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-7.26 (m, 6H, H-ar), 7.23-7.15 (m, 4H, H-ar), 6.72 (d, J<sub>5,4</sub>=9.9 Hz, 1H, H-5), 6.43 (dd, J<sub>4,5</sub>=9.9 Hz, J<sub>4,7</sub>=1.4 Hz, 1H, H-4), 5.92 (dd, J<sub>3,7a</sub>≈1.8 Hz, J<sub>3,7</sub>≈1.0 Hz, 1H, H-3), 5.30 (ddd, J<sub>7a,7</sub>=12.7 Hz, J<sub>7a,7</sub>=5.0 Hz, J<sub>7a,3</sub>=1.8 Hz, 1H, H-7a), 4.91 (d, J<sub>4',5'</sub>=8.6 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 4.86 (d, J<sub>4',5'</sub>=8.6 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 3.06 (dddd, J<sub>7,7</sub>=11.8 Hz, J<sub>7,7a</sub>=5.0 Hz, J<sub>7,4</sub>=1.4 Hz, J<sub>7,3</sub>=0.9 Hz, 1H, H-7), 2.16 (dd, J<sub>7,7a</sub>=12.7 Hz, J<sub>7,7</sub>=11.8 Hz, 1H, H-7). **<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.7 (C-2), 161.7 (C-3a), 138.5 (C-3), 135.4/135.2/128.8/128.7/128.64/128.58/126.6/126.4 (C-ar), 122.0/113.4 (C-4/C-5), 105.5 (C-6), 86.1/85.7 (C-4'/C-5'), 77.7 (C-7a), 42.6 (C-7). **Rotació específica:** [α]<sub>D</sub>=+267.5 (c 4.8, CHCl<sub>3</sub>) {lit.<sup>34b</sup> [α]<sub>D</sub>=+222.8 (c 4.3, CHCl<sub>3</sub>)}.

#### 4.5. Obtenció de (S)-7,7a-dihidrobenzofuran-2,6-diona, (-)-**72**<sup>34b</sup>



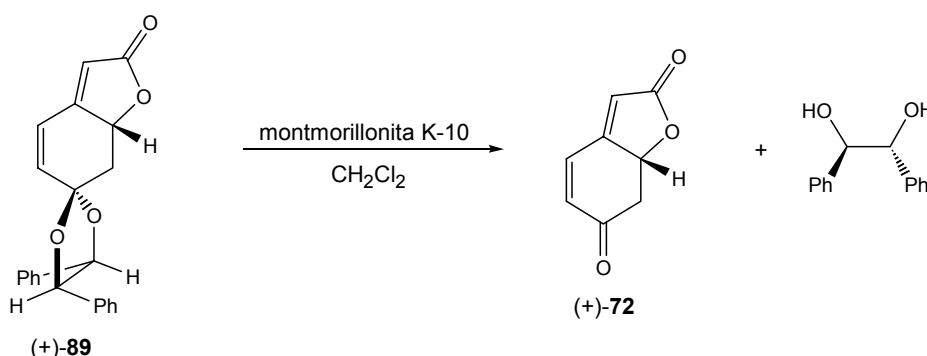
En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissolen 692 mg (2.00 mmol) de (-)-**88** en 27 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i s'hi afegeixen 4 g de montmorillonita K-10. Es deixa reaccionar la mescla a temperatura de reflux durant 7 dies quan per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 4:1) s'observa la desaparició gairebé total del substrat de partida. Es filtra la solució a través d'un embut de placa fritada i la montmorillonita es renta 3 vegades amb AcOEt en calent. S'ajunten totes les fraccions orgàniques i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 532 mg d'un oli groc que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt inicialment 4:1 i augmentant progressivament la polaritat fins a 2:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 329 mg de productes derivats de l'(*R,R*)-hidrobenzoïna.
- 192 mg (1.28 mmol, 64%) d'un sòlid blanc identificat com a (*S*)-7,7a-dihidrobenzofuran-2,6-diona, (-)-**72**.

Dades físiques i espectroscòpiques de (-)-**72**<sup>34b,88b</sup>

**Punt de fusió:** 109-111 °C (AcOEt/hexà). **<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51 (d,  $J_{4,5}=9.9$  Hz, 1H, H-4), 6.32 (d,  $J_{5,4}=9.9$  Hz, 1H, H-5), 6.19 (s ample, 1H, H-3), 5.28 (ddd,  $J_{7a,7}=12.2$  Hz,  $J_{7a,7}=12.2$  Hz,  $J_{7a,3}=2.0$  Hz, 1H, H-7a), 3.35 (dd,  $J_{7,7}=15.4$  Hz,  $J_{7,7a}=6.4$  Hz, 1H, H-7), 2.58 (dd,  $J_{7,7}=15.4$  Hz,  $J_{7,7a}=12.2$  Hz, 1H, H-7). **Rotació específica:**  $[\alpha]_D = -201.4$  (c 0.74, acetona) {lit.<sup>34b</sup>  $[\alpha]_D = -207.4$  (c 1.2, acetona)}.

**4.6. Obtenció de (*R*)-7,7a-dihidrobenzofuran-2,6-diona, (+)-**72****<sup>34b</sup>



En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissolen 357 mg (1.031 mmol) de (+)-**89** en 11 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i s'hi afegixen 2 g de montmorillonita K-10. Es deixa reaccionar la mescla a la temperatura de reflux durant 4 dies quan per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 4:1) s'observa la desaparició gairebé total del substrat de partida. Es filtra la solució a través d'un embut de placa fritada i la montmorillonita es renta 3 vegades amb AcOEt en calent. S'ajunten totes les fraccions orgàniques i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

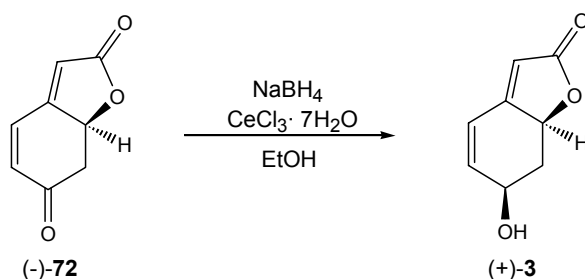
S'obtenen 329 mg d'un oli groc que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt inicialment 4:1 i augmentant progressivament la polaritat fins a 2:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 167 mg de productes derivats de l'(*R,R*)-hidrobenzoïna.
- 129 mg (0.86 mmol, 83%) d'un sòlid blanc identificat com a (*R*)-7,7a-dihidrobenzofuran-2,6-diona, (+)-**72**.

Dades físiques de (+)-**72**

**Rotació específica:**  $[\alpha]_D = +197.5$  (c 0.665, acetona) {lit.<sup>34b</sup>  $[\alpha]_D = +165.5$  (c 1.3, acetona)}.

#### 4.7. Obtenció de (6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-7,7*a*-dihidrobenzofuran-2(6*H*)-ona, (+)-menisdaurilida, (+)-**3**<sup>34b,88b</sup>



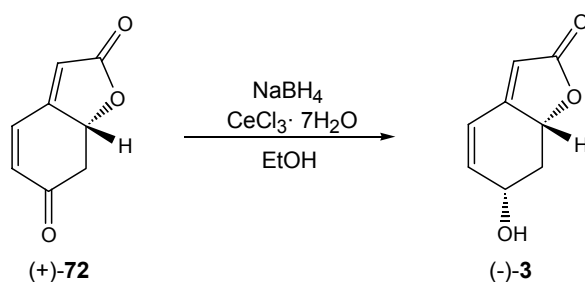
En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 159 mg (1.06 mmol) de la cetona (-)-**72** i 433 mg (1.16 mmol) de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  en 15 ml d'EtOH absolut. La mescla s'agita durant 1 hora a temperatura ambient. Es refreda a 0 °C amb un bany d'aigua-gel i s'hi afegeixen 43 mg (1.13 mmol) de  $\text{NaBH}_4$ . Es deixa reaccionar a 0 °C durant 30 minuts més. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda, es dissol la mescla en 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i s'hi afegeixen 15 ml d'una dissolució tampó de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$  de pH 7. S'extreu la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x15 ml), s'ajunten els extractes orgànics i s'assequen amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 155 mg d'un cru sòlid de color grogós que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 2:1. S'obtenen 131 mg (0.86 mmol, 81%) d'un sòlid blanc identificat com a (6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-7,7*a*-dihidrobenzofuran-2(6*H*)-ona, (+)-menisdaurilida, (+)-**3**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-menisdaurilida, (+)-**3**<sup>34b,88b</sup>

**Punt de fusió:** 107-109 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /pentane) {lit.<sup>88b</sup> 105-107 °C}. **<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.54 (dd,  $J_{5,4}=9.9$  Hz,  $J_{5,6}=2.5$  Hz, 1H, H-5), 6.29 (dt,  $J_{4,5}=9.9$  Hz,  $J' \approx J''=1.7$  Hz, 1H, H-4), 5.79 (s ample, 1H, H-3), 4.85 (ddd,  $J_{7a,7}=13.4$  Hz,  $J_{7a,7}=4.9$  Hz,  $J_{7a,3}=1.8$  Hz, 1H, H-7a), 4.62 (m, 1H, H-6), 2.89 (m, 1H, H-7), 2.23 (d ample,  $J=6.4$  Hz, 1H, OH), 1.65 (ddd,  $J_{7,7a}=13.4$  Hz,  $J'=11.0$  Hz,  $J''=10.4$  Hz, 1H, H-7). **<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.5 (C-2), 163.0 (C-3a), 143.6 (C-3), 119.9 (C-5), 111.4 (C-4), 78.1 (C-7a), 66.7 (C-6), 39.9 (C-7). **Rotació específica:**  $[\alpha]_D^{25} = +28.2$  (c 0.39, MeOH) {lit.<sup>34b</sup>  $[\alpha]_D^{25} = +27.6$  (c 0.6, MeOH) (>98% ee)}.

#### 4.8. Obtenció de (6*S*,7*aR*)-6-hidroxi-7,7*a*-dihidrobenzofuran-2(6*H*)-ona, (-)-menisdaurilida, (-)-**3**<sup>34b,88b</sup>



En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 81 mg (0.54 mmol) de la cetona (+)-**72** i 203 mg (0.54 mmol) de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  en 8 ml d'EtOH absolut. La mescla s'agita durant 1 hora a temperatura ambient. Es refreda a 0 °C amb un bany d'aigua-gel i s'hi afegeixen 23 mg (0.61 mmol) de  $\text{NaBH}_4$ . Es deixa reaccionar a 0 °C durant 30 minuts més. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda, es dissol la mescla en 8 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i s'hi afegeixen 8 ml d'una dissolució tampó de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$  de pH 7. S'extreu la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x8 ml), s'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

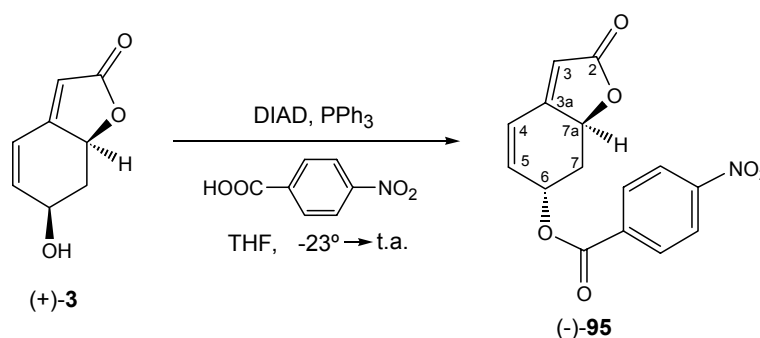
S'obtenen 83 mg d'un cru sòlid de color grogós que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 1:2. S'obtenen 78 mg (0.51 mmol, 94%) d'un sòlid blanc identificat com a (6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-7,7*a*-dihidrobenzofuran-2-(6*H*)-ona, (-)-menisdaurilida, (-)-**3**.

Dades físiques de (-)-**3**<sup>34b,21,23,85a</sup>

**Punt de fusió:** 107-109 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /pentane). **Rotació específica:**  $[\alpha]_D = -20.4$  (c 0.85, MeOH) {lit.<sup>34b</sup>  $[\alpha]_D = -20.0$  (c 0.4, MeOH), lit.<sup>21a</sup>  $[\alpha]_D = -31.4$  (c 1.0, MeOH), lit.<sup>21b</sup>  $[\alpha]_D = -30.6$  (c 0.041, MeOH), lit.<sup>23</sup>  $[\alpha]_D = -27.3$  (c 0.307, MeOH), lit.<sup>85a</sup>  $[\alpha]_D = -28.9$  (c 0.130, MeOH)}.

## 5. INTENTS D'OBTENCIÓ DE L'AQUILEGIOLIDA, **4**

### 5.1. Obtenció del 4-nitrobenzoat de (6*S*,7*aS*)-2-oxo-7,7*a*-dihidrobenzofuran-6-il, (-)-**95**



En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 26 mg (0.171 mmol) de (+)-menisdaurilida (+)-**3**, 134 mg (0.511 mmol) de  $\text{PPh}_3$  i 85 mg (0.508 mmol) d'àcid *p*-nitrobenzoic en 2 ml de THF anhidre. Es refreda la solució a -23 °C amb un bany de  $\text{CCl}_4/\text{CO}_2$  i s'hi afegeixen, gota a gota i durant 5 minuts, 101  $\mu\text{l}$  (0.513 mmol) d'azodicarboxilat de diisopropil (DIAD). La solució es deixa agitant a -23 °C durant 4 hores i seguidament es deixa que assoleixi la temperatura ambient i es manté l'agitació 16 hores més.

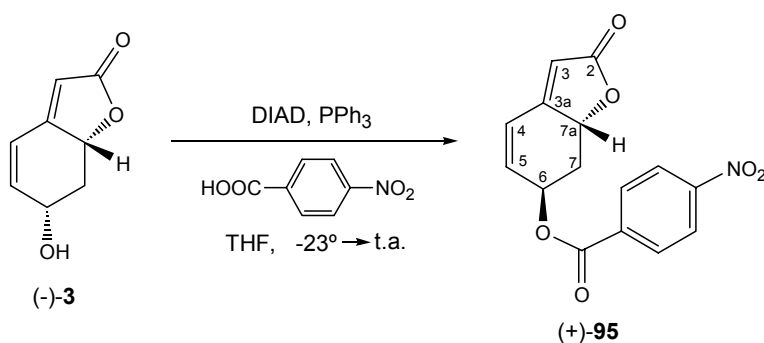
S'evapora el dissolvent a pressió reduïda per obtenir un cru oliós i de color groc que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice. L'elució es comença amb una mescla

d'hexà/AcOEt 9:1 i s'augmenta la polaritat progressivament fins a 7:3. S'obtenen 48 mg (0.159 mmol, 93%) d'un sòlid blanc identificat com a 4-nitrobenzoat de (6*S*,7*aS*)-2-oxo-7,7*a*-dihidrobenzofuran-6-il, (-)-**95**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (-)-**95**

**Punt de fusió:** 203-205 °C (AcOEt/hexà). **<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.29 (d, J=9.1 Hz, 2H, H-ar), 8.19 (d, J=9.1 Hz, 2H, H-ar), 6.80 (d, J<sub>4,5</sub>=9.7 Hz, 1H, H-4), 6.42 (dd, J<sub>5,4</sub>=9.7 Hz, J<sub>5,6</sub>=5.3 Hz, 1H, H-5), 5.93 (m, 1H, H-3), 5.84 (ddd, J<sub>6,7ax</sub>≈J<sub>6,5</sub>=4.7 Hz, J<sub>6,7eq</sub>=2.1 Hz, 1H, H-6), 5.31 (ddd, J<sub>7a,7ax</sub>=12.6 Hz, J<sub>7a,7eq</sub>=5.3 Hz, J<sub>7a,3</sub>=1.8 Hz, 1H, H-7a), 2.81 (dddd, J<sub>7eq,7ax</sub>=13.5 Hz, J<sub>7eq,7a</sub>=5.3 Hz, J<sub>7eq,6</sub>=2.1 Hz, J<sub>7eq,5</sub>≈J<sub>7eq,3</sub>=1.2 Hz, 1H, H-7eq), 2.01 (ddd, J<sub>7ax,7eq</sub>≈J<sub>7ax,7a</sub>=13.5 Hz, J<sub>7ax,6</sub>=4.4 Hz, 1H, H-7ax). **<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.5 (C-2), 163.8 (COO), 161.1 (C-3a), 150.8/134.8 (C-ar), 132.8 (C-5), 130.9 (C-ar), 124.8 (C-4), 123.7 (C-ar), 114.0 (C-3), 75.8 (C-7a), 68.0 (C-6), 34.6 (C-7). **DEPT, COSY, correlació <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C, HMBC** i experiments **n.O.e.** enregistrats. **IR (ATR):** ν 3115, 3072, 3049, 2923, 2853, 1743, 1718, 1648, 1605, 1521, 1335, 1270, 1101, 1023, 1009, 848, 715 cm<sup>-1</sup>. **EM (ESI+) m/z:** 324 (M<sup>+</sup> +Na, 100), 339.9 (M<sup>+</sup> +K, 51). **EMAR (IC<sup>+</sup>/CH<sub>4</sub>) m/z:** % calculat per C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>6</sub>: 302.0665 (MH<sup>+</sup>, 100); % experimental: 302.0664 (MH<sup>+</sup>, 100). **Rotació específica:** [α]<sub>D</sub><sup>-</sup> = -575.3 (c 1.61, CHCl<sub>3</sub>).

#### 5.2. Obtenció del 4-nitrobenzoat de (6*R*,7*aR*)-2-oxo-7,7*a*-dihidrobenzofuran-6-il, (+)-**95**

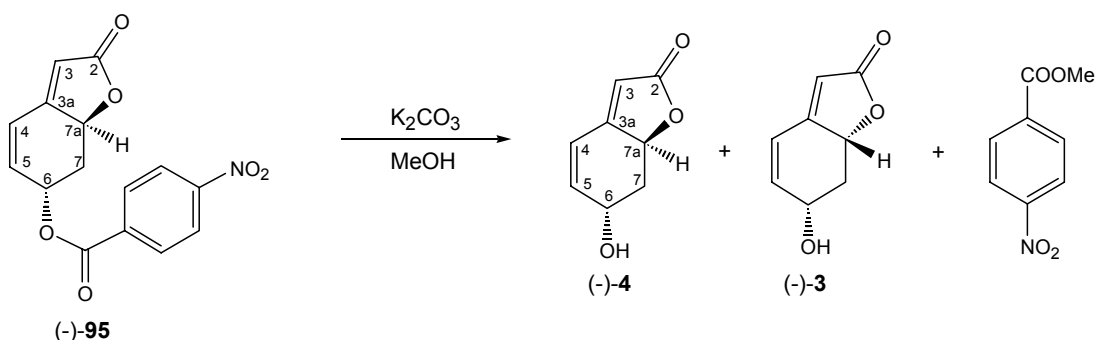


En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 17 mg (0.112 mmol) de (-)-menisdaurilida, (-)-**3**, 88 mg (0.336 mmol) de PPh<sub>3</sub> i 56 mg (0.335 mmol) d'àcid *p*-nitrobenzoic en 1.5 ml de THF anhidre. Es refreda la solució a -23 °C amb un bany de CCl<sub>4</sub>/CO<sub>2</sub> i s'hi afegeixen, gota a gota i durant 5 minuts, 66 µl (0.335 mmol) d'azodicarboxilat de diisopropil (DIAD). La solució es deixa agitant a -23 °C durant 4 hores i seguidament es deixa que assoleixi la temperatura ambient i es manté l'agitació 16 hores més.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda per obtenir un cru oliós i de color groc que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice. L'elució es comença amb una mescla hexà/AcOEt 9:1 i s'augmenta la polaritat progressivament fins a 7:3 de manera que s'obtenen 31 mg (0.103 mmol, 92%) d'un sòlid blanc identificat com a (6*R*,7*aR*)-2-oxo-7,7*a*-dihidrobenzofuran-6-il, (+)-**95**.

Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-95

**Punt de fusió:** 202-205 °C (AcOEt/hexà). **Rotació específica:**  $[\alpha]_D^{25} = +566.4$  (c 1.52, CHCl<sub>3</sub>).

**5.3. Hidròlisi del 4-nitrobenzoat de (6S,7aS)-2-oxo-7,7a-dihidrobenzofuran-6-il, (-)-95****5.3.1. Utilitzant 1 eq de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>**

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 29 mg (0.10 mmol) del *p*-nitrobenzoat (-)-95 en 0.7 ml de MeOH i s'hi afegeixen 13 mg (0.09 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Es deixa reaccionar la mescla durant 10 minuts a temperatura ambient fins que per cromatografia en capa fina s'observa la desaparició del substrat de partida. Es filtra la solució a través d'una petita quantitat de gel de sílice i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 35 mg d'un cru oliós, l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN mostra la presència de les butenolides 3 i 4 en una proporció aproximada de 2:1. Aquest cru es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla d'hexà/AcOEt 2:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 10 mg (0.06 mmol, 60%) d'un sòlid grogós identificat com al *p*-nitrobenzoat de metil.
- 4.2 mg (0.03 mmol, 30%) d'un oli incolor identificat com a una mescla d'aquilegiolida, 4, i menisdaurilida, 3, en una proporció 1:1.6.
- 4.6 mg (0.03 mmol, 30%) d'un oli incolor identificat com a una mescla d'aquilegiolida, 4, i menisdaurilida, 3, en una proporció 1:2.6.
- 3 mg d'un producte d'estructura no identificada.

**5.3.2. Utilitzant K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en quantitat catalítica**

En un matràs de fons rodó de 2 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera d'argó, es dissolen 9.5 g (0.032 mmol) del *p*-nitrobenzoat (-)-95 en 0.8 ml de MeOH. Es refreda la solució a 0 °C i s'hi afegeixen 0.4 mg (2.89·10<sup>-3</sup> mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se segueix la reacció mitjançant cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 1:1) i s'atura al cap d'una hora malgrat no haver-se completat. Es filtra la solució a través d'una petita quantitat de gel de sílice i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda per obtenir un cru sòlid que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla d'hexà/AcOEt 2:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

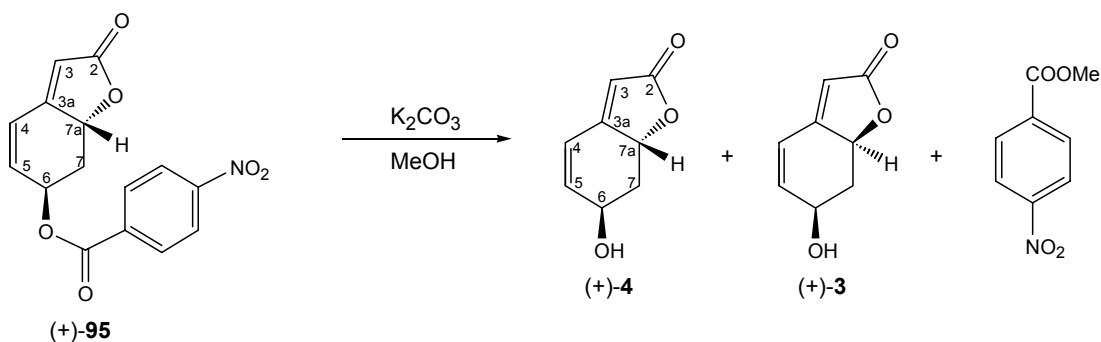


- 6 mg d'un sòlid grogós identificat com a una mescla 1:1.7 del *p*-nitrobenzoat (-)-**95** i de *p*-nitrobenzoat de metil.
- 2.3 mg (0.015 mmol, 15%) d'un oli incolor identificat com a una mescla d'aquilegiolida, **4**, i menisdaurilida, **3**, en una proporció 2:1.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-**4**

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD) (descriu a partir d'una mescla de **3** i **4**) δ 6.67 (d, J<sub>4,5</sub>=9.5 Hz, 1H, H-4), 6.37 (d, J<sub>5,4</sub>=9.5 Hz, 1H, H-5), 5.87 (s ample, 1H, H-3), 5.33 (ddd, J<sub>7a,7</sub>=13.3 Hz, J<sub>7a,7</sub>=4.8 Hz, J<sub>7a,3</sub>=1.6 Hz, 1H, H-7a), 4.65-4.55 (m, 1H, H-6), 2.55 (dddd, J<sub>7,7</sub>=12.6 Hz, J<sub>7,7a</sub>=5.2 Hz, J<sub>7,6</sub>=2.0 Hz, J=J'=1.1 Hz, 1H, H-7), 1.80 (td, J<sub>7,7</sub>=J<sub>7,7a</sub>=12.7 Hz, J<sub>7,6</sub>=4.3 Hz, 1H, H-7). **Rotació específica:** Apartat 5.3.1. per una mescla 1:1.6 de **4** i **3**: [α]<sub>D</sub>= -189.7 (c 0.21, MeOH). Apartat 5.3.2. per una mescla 2:1 de **4** i **3**: [α]<sub>D</sub>= -261.0 (c 0.12, MeOH) {lit.<sup>22</sup> [α]<sub>D</sub>= -419.6 (c 0.6, MeOH), lit.<sup>85a</sup> [α]<sub>D</sub>= -399.5 (c 0.105, MeOH)}.

#### 5.4. Hidròlisi del 4-nitrobenzoat de (6*R*,7*aR*)-2-oxo-7,7a-dihidrofuran-6-il, (+)-**95**

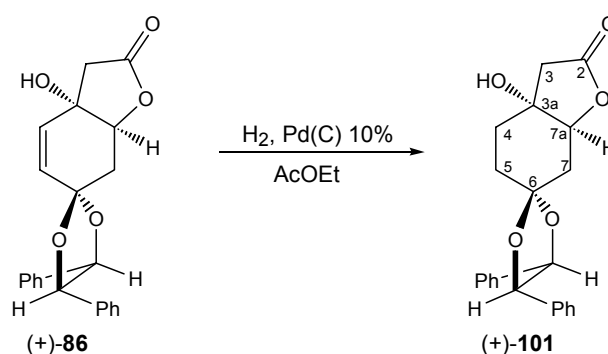


En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 30 mg (0.10 mmol) del *p*-nitrobenzoat (+)-**95** en 3 ml de MeOH i s'hi afegixen 14 mg (0.10 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Es deixa reaccionar la mescla durant 10 minuts a temperatura ambient quan per cromatografia en capa fina s'observa la desaparició del substrat de partida. Es filtra la solució a través d'una petita quantitat de gel de sílice i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 33 mg d'un cru oliós que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla d'hexà/AcOEt 2:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 8 mg (0.04 mmol, 44%) d'un sòlid grogós identificat com a *p*-nitrobenzoat de metil.
- 4 mg (0.026 mmol, 26%) d'un oli incolor identificat com a una mescla d'aquilegiolida, **4**, i menisdaurilida, **3**, en una proporció 1:2.
- 6 mg d'un oli incolor identificat com a una mescla d'aquilegiolida, **4**, i menisdaurilida, **3**, en una proporció 1:2.6, i d'un producte d'estructura no identificada.

Dades físiques de (+)-4

**Rotació específica:** per una mescla 1:2 de **4** i **3**:  $[\alpha]_D = +149.7$  (c 0.20, MeOH).

**6. SÍNTESI DE (+)- I (-)-DIHIDROMENISDAURILIDA, 5****6.1 Primera aproximació****6.1.1. Obtenció de (3a*R*,7a*S*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-3a-hidroxiperhidroespiro[benzofuro-6(2*H*),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (+)-101**

En un matràs de fons rodó de dues boques, de 100 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 1.07 g (2.93 mmol) de (+)-**86** en 60 ml d'AcOEt i s'hi afegeixen 316 mg (0.30 mmol) de pal·ladi sobre carboni al 10%.

A continuació es connecta el matràs a una bureta de gasos la qual s'omple amb hidrogen i es manté a pressió atmosfèrica i a temperatura ambient. Se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/èter 1:5) i es para al cap de 4 hores, tot i que encara hi queda una mica del substrat de partida.<sup>139</sup>

Es filtra la mescla de reacció a través de *celite* i se n'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció es purifica a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla d'hexà/èter 1:1 i les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 152 mg (0.42 mmol, 14%) del substrat de partida (+)-**86**.
- 753 mg (2.06 mmol, 70%) d'un sòlid blanc identificat com a (3a*R*,7a*S*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-3a-hidroxiperhidroespiro[benzofuro-6(2*H*),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (+)-**101**.

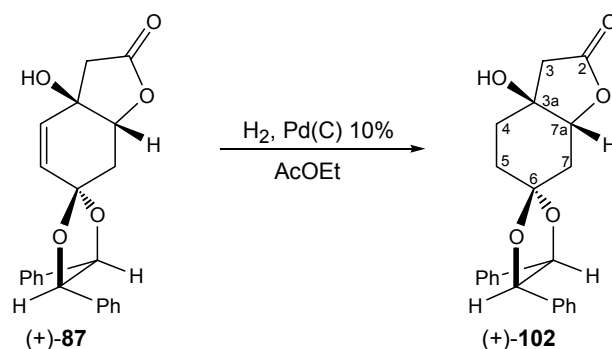
Si tenim en compte el producte de partida recuperat, el rendiment d'obtenció de (+)-**101** és del 82%.

<sup>139</sup> La reacció s'ha dut a terme diverses vegades amb la consumició total del producte de partida, però en tots els casos el rendiment d'obtenció de (+)-**101** ha estat menor.

### Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-**101**

**Punt de fusió:** 131-133 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentà). **<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.10 (m, 10H, H-ar), 4.75 (s, 2H, H-4', H-5'), 4.55 (dd, J<sub>7a,7</sub>=9.0 Hz, J<sub>7a,7</sub>=6.5 Hz, 1H, H-7a), 2.77 (d, J<sub>3,3</sub>=17.2 Hz, 1H, H-3), 2.63 (ddd, J<sub>7,7</sub>=14.0 Hz, J<sub>7,7a</sub>=6.5 Hz, J<sub>7,5</sub>=2.2 Hz, 1H, H-7), 2.50 (d, J<sub>3,3</sub>=17.2 Hz, 1H, H-3), 2.35-2.05 (m, 3H, 2H-4, H-5), 2.00-1.80 (m, 3H, H-7, H-5 i OH). **<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 175.0 (C-2), 136.2/129.03/128.97/127.2/126.9 (C-ar), 108.0 (C-6), 86.1/85.8 (C-4'/C-5'), 84.8 (C-7a), 75.4 (C-3a), 40.2 (C-3), 39.8 (C-7), 33.0 (C-5), 31.3 (C-4). **DEPT, COSY** i correlació **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** enregistrats. **IR** (ATR): ν 3438, 3032, 2952, 1779, 1496, 1453, 1359, 1229, 1187, 1107, 1022, 799, 764 cm<sup>-1</sup>. **EM (ESI+) m/z:** 389 (M<sup>+</sup>+23, 100). **Anàlisi elemental:** % calculat per C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>: C, 72.12; H, 6.05. % experimental: C, 71.84; H, 6.11. **Rotació específica:** [α]<sub>D</sub>=+7.24 (c 1.4, CHCl<sub>3</sub>).

### 6.1.2. Obtenició de (3a*S*,7a*R*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-3a-hidroxiperhidroespiro[benzofuro-6(2*H*),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (+)-**102**



En un matràs de fons rodó de dues boques, de 100 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 494 mg (1.36 mmol) de (+)-**87** en 40 ml d'AcOEt i s'hi afegeixen 189 mg (0.18 mmol) de pal·ladi sobre carboni.

A continuació es connecta el matràs a una bureta de gasos la qual s'omple amb hidrogen i es manté a pressió atmosfèrica i a temperatura ambient. Se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/èter 1:5) i s'atura al cap de 2.5 hores, tot i que encara hi queda una mica del substrat de partida.<sup>140</sup>

Es filtra la mescla de reacció a través de *celite* i se n'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció es purifica a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla d'hexà/èter 1:1 i les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 101 mg (0.28 mmol, 21%) del substrat de partida (+)-**87**.
- 384 mg (1.05 mmol, 77%) de (3a*S*,7a*R*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-3a-hidroxiperhidroespiro[benzofuro-6(2*H*),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (+)-**102**.

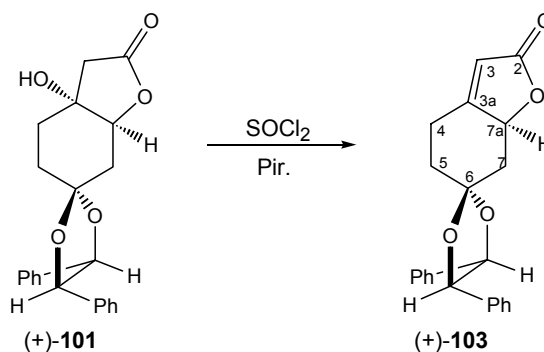
<sup>140</sup> La reacció s'ha dut a terme diverses vegades amb la consumició total del producte de partida, però en tots els casos el rendiment d'obtenció de (+)-**102** ha estat menor.

Si tenim en compte el substrat de partida recuperat, el rendiment d'obtenció de (+)-**102** és del 97%.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-**102**

**Punt de fusió:** 138-140 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentà). **<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.10 (m, 10H, H-ar), 4.79 (d, J<sub>4',5'</sub>=8.6 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 4.71 (d, J<sub>4',5'</sub>=8.6 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 4.64 (dd, J<sub>7a,7</sub>=9.3 Hz, J<sub>7a,7</sub>=6.6 Hz, 1H, H-7a), 2.77 (d, J<sub>3,3</sub>=17.3 Hz, 1H, H-3), 2.65 (ddd, J<sub>7,7</sub>=13.8 Hz, J<sub>7,7a</sub>=6.6 Hz, J<sub>7,5</sub>=2.2 Hz, 1H, 1H-7), 2.52 (d, J<sub>3,3</sub>=17.3 Hz, 1H, H-3), 2.30-1.80 (m, 6H, 2H-4, 2H-5, H-7 i OH). **<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.6 (C-2), 135.83/135.76/128.7/128.6/128.5/126.7/126.6 (C-ar), 107.7 (C-6), 85.4 (C-4' + C-5'), 84.1 (C-7a), 74.8 (C-3a), 40.0 (C-3), 39.5 (C-7), 32.1/31.0 (C-4/C-5). **DEPT**, **COSY** i correlació **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** enregistrats. **IR (ATR):** ν 3412, 3032, 2931, 1779, 1496, 1454, 1358, 1271, 1185, 1109, 1021, 764, 698 cm<sup>-1</sup>. **Rotació específica:** [α]<sub>D</sub>=+48.9 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

#### **6.1.3. Obtenció de (7a*S*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-4,5,7,7a-tetrahidroespiro[benzofuro-6(2*H*),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (+)-**103****



En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 201 mg (0.55 mmol) de (+)-**101** en 7 ml de piridina. A continuació s'hi addicionen 395 µl (5.45 mmol) de clorur de tionil i es deixa reaccionar la mescla a temperatura ambient durant 18h, quan per cromatografia en capa fina (hexà/èter 1:5) s'observa la completa desaparició del substrat de partida. S'afegeixen uns mililitres d'AcOEt i es renta la solució amb aigua, amb una solució saturada de bicarbonat sòdic, i encara dues vegades més amb aigua. La fase orgànica s'asseca amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

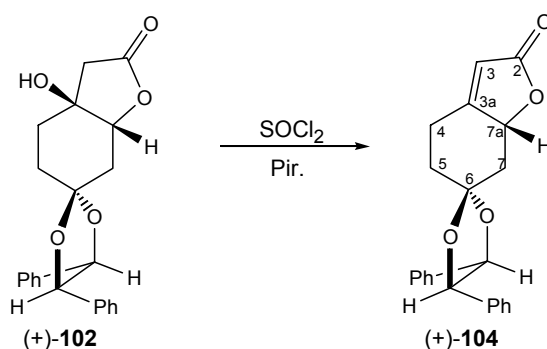
S'obtenen 252 mg d'un cru oliós i ataronjat que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice per obtenir 182 mg (0.52 mmol, 95%) d'un sòlid blanc identificat com a (7a*S*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-4,5,7,7a-tetrahidroespiro[benzofuro-6(2*H*),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (+)-**103**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-**103**

**Punt de fusió:** 146-148 °C (èter). **<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.30 (m, 6H, H-ar), 7.25-7.10 (m, 4H, Har), 5.84 (s, 1H, H-3), 5.06 (dd, J<sub>7a,7</sub>=11.7 Hz, J<sub>7a,7</sub>=6.7 Hz, 1H, H-7a), 4.84 (d, J<sub>4',5'</sub>=8.8 Hz, 1H, H-

4'/H-5'), 4.78 (d,  $J_{4',5'}=8.8$  Hz, 1H, H-4'/H-5'), 2.95 (ddd,  $J_{4,4'}=14.1$  Hz,  $J_{4,5'}=5.4$  Hz,  $J_{4,5}=2.2$  Hz, 1H, H-4), 2.90 (ddd,  $J_{7,7'}=12.3$  Hz,  $J_{7,7a}=6.7$  Hz,  $J_{7,5}=2.6$  Hz, 1H, H-7), 2.80 (td ample,  $J_{4,4'}\approx J_{4,5'}\approx 14.1$  Hz,  $J_{4,5}\approx 5.9$  Hz, 1H, H-4), 2.36 (ddt,  $J_{5,5'}=13.5$  Hz,  $J_{5,4'}=5.4$  Hz,  $J_{5,4}=J_{5,7}=2.2$  Hz, 1H, H-5), 1.92 (td,  $J_{4,4'}\approx J_{4,5'}\approx 13.5$  Hz,  $J_{4,5}=5.3$  Hz, 1H, H-4 o H-5), 1.88 (t,  $J_{7,7'}\approx J_{7,7a}\approx 12.0$  Hz, 1H, H-7).  $^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.2 (C-2), 169.7 (C-3a), 135.62/135.57/128.7/128.60/128.55/126.7/126.5 (C-ar), 113.7 (C-3), 108.2 (C-6), 85.8/85.5 (C-4'/C-5'), 79.9 (C-7a), 42.6 (C-7), 35.9 (C-4), 23.5 (C-5). **DEPT**, **COSY** i correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  enregistrats. **IR** (ATR):  $\nu$  3098, 2952, 2929, 2894, 1742, 1650, 1497, 1454, 1435, 1277, 1191, 1126, 1043, 881, 766, 752, 705  $\text{cm}^{-1}$ . **EM (ESI+)**  $m/z$ : 371 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 100). **Anàlisi elemental**: % calculat per  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_4$ : C, 75.84; H, 5.79. % experimental: C, 75.92; H, 5.69. **Rotació específica**:  $[\alpha]_{\text{D}}=+40.9$  (c 1.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 6.1.4. Obtenció de (7aR,4'R,5'R)-4',5'-difeníl-4,5,7,7a-tetrahidroespiro[benzofuro-6(2H),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (+)-104



En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 255 mg (0.70 mmol) de (+)-102 en 9 ml de piridina. A continuació s'hi addicionen 152  $\mu\text{l}$  (2.10 mmol) de clorur de tionil i es deixa reaccionar la mescla a temperatura ambient. Se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/èter 1:5) i es dona per finalitzada al cap de 2 hores al observar-se la completa desaparició del substrat de partida. S'afegeixen uns mililitres d'AcOEt i es renta la solució amb aigua, amb una solució saturada de bicarbonat sòdic, i encara dues vegades més amb aigua. La fase orgànica s'asseca amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

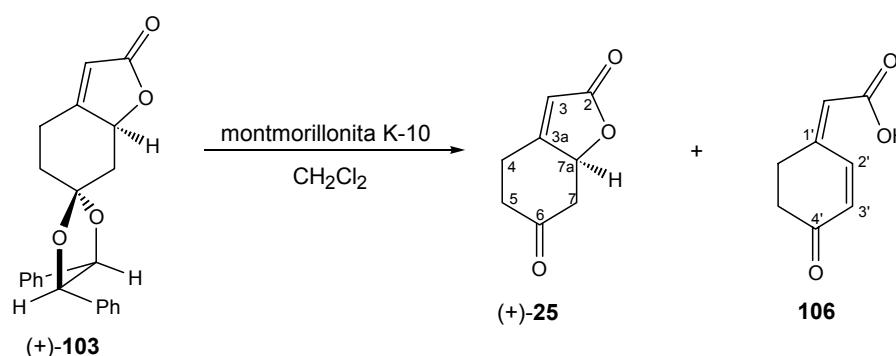
S'obtenen 360 mg d'un cru oliós i ataronjat que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice per obtenir 220 mg (0.63 mmol, 91%) d'un sòlid blanc identificat com a (7aR,4'R,5'R)-4',5'-difeníl-4,5,7,7a-tetrahidroespiro[benzofuro-6(2H),2'-[1,3]dioxolan]-2-ona, (+)-104.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-104

**Punt de fusió**: 146-148  $^{\circ}\text{C}$  (èter).  $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40-7.27 (m, 6H, H-ar), 7.26-7.10 (m, 4H, H-ar), 5.84 (s, 1H, H-3), 5.16 (dd,  $J_{7a,7'}=11.2$  Hz,  $J_{7a,7}=6.5$  Hz, 1H, H-7a), 4.83 (d,  $J_{4',5'}=8.5$  Hz, 1H, H-4'/H-5'), 4.77 (d,  $J_{4',5'}=8.5$  Hz, 1H, H-4'/H-5'), 2.98-2.85 (m, 2H, H-7, H-4 o H-5), 2.72 (td,  $J\approx J=13.2$  Hz,

$J=5.9$  Hz, 1H, H-4 o H-5), 2.32 (ddt,  $J=13.4$  Hz,  $J=5.9$  Hz,  $J=J=2.1$  Hz, 1H, H-5 o H-4), 1.97 (td,  $J\approx J=13.5$  Hz,  $J=5.6$  Hz, 1H, H-5 o H-4), 1.82 (t,  $J_{7,7}\approx J_{7,7a}=12.0$  Hz, 1H, H-7).  $^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.2 (C-2), 169.7 (C-3a), 135.6/135.5/128.8/128.7/128.62/128.55/126.7/126.6 (C-ar), 113.7 (C-3), 108.4 (C-6), 85.7/85.4 (C-4'/C-5'), 79.6 (C-7a), 43.5 (C-7), 35.0 (C-5), 23.9 (C-4). **DEPT**, **COSY** i correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  enregistrats. **IR** (ATR):  $\nu$  3027, 2961, 2883, 1785, 1754, 1658, 1455, 1274, 1253, 1236, 1214, 1034, 1034, 884, 854, 767, 725, 697  $\text{cm}^{-1}$ . **Rotació específica**:  $[\alpha]_D^{25} = +75.2$  ( $c$  0.12,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 6.1.5. Obtenció de (S)-4,5,7,7a-tetrahidrobenzofuran-2,6-diona, (+)-25



En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissolen 128 mg (0.367 mmol) de l'acetal (+)-103 en 60 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i 0.2 ml d' $\text{H}_2\text{O}$ . A continuació s'hi afegeixen 3 g de montmorillonita K-10 i es deixa reaccionar a temperatura de reflux. Se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 3:7) i es dona per acabada al cap de 3 dies quan el producte de partida ha gairebé desaparegut.

Es filtra el cru de reacció a través d'un embut de placa fritada, i la montmorillonita K-10 es renta diverses vegades amb AcOEt en calent per evitar que hi quedi producte adsorvit. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda per obtenir 172 mg d'un cru oliós i grogós que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla d'hexà/AcOEt 5:1 i augmentant progressivament la polaritat fins a una relació 2:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 63 mg d'un oli groc corresponent a productes derivats de l'(*R,R*)-hidrobenzoïna.
- 24 mg (0.07 mmol, 19%) d'un sòlid blanc identificat com a l'acetal de partida (+)-103.
- 28 mg d'un oli incolor identificat com a una mescla aproximadament 4:1 de la (S)-4,5,7,7a-tetrahidrobenzofuran-2,6-diona, (+)-25, i l'àcid (4-oxo-2-ciclohexeniliden)acètic, 106.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-25

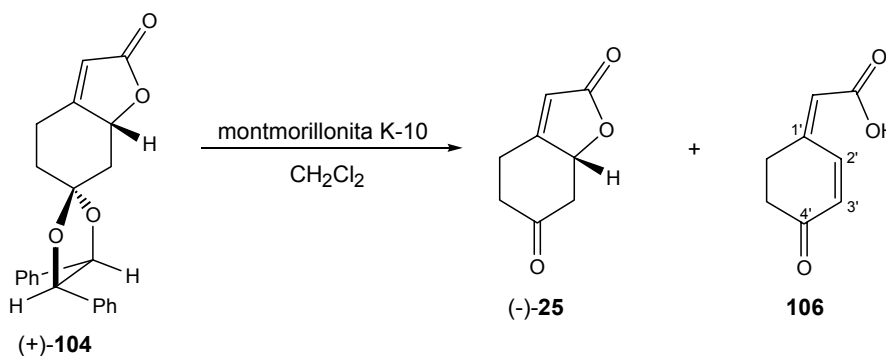
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.98 (s, 1H, H-3), 5.03 (dd,  $J_{7a,7}=11.7$  Hz,  $J_{7a,7}=7.1$  Hz, 1H, H-7a), 3.21 (ddd,  $J_{7,7a}=7.1$  Hz,  $J_{7,7}=14.1$  Hz,  $J_{7,5}=1.5$  Hz, 1H, H-7), 3.11 (m, 1H, H-4), 2.76-2.60 (m, 2H, H-4, H-5), 2.49 (m, 1H, H-5), 2.43 (dd,  $J_{7,7}=14.1$  Hz,  $J_{7,7a}=11.7$  Hz, 1H, H-7).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  203.8

(C-6), 172.2 (C-2), 166.6 (C-3a), 115.3 (C-3), 78.8 (C-7a), 47.8 (C-7), 38.8 (C-5), 23.4 (C-4). **DEPT**, **COSY**, correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  i **HMBC** enregistrats. **Rotació específica**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10.7$  (c 0.75,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### Dades espectroscòpiques de l'àcid (4-oxo-2-ciclohexeniliden)acètic **106**

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.34 (d,  $J_{2,3} = 10.4$  Hz, 1H, H-2'), 6.17 (d,  $J_{3',2'} = 10.4$  Hz, 1H, H-3'), 6.00 (s ample, 1H, H-2), 3.20 (m, 1H, OH), 2.84 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.62 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , senyals assignables a partir d'un espectre d'una mescla de la cetona i l'àcid):  $\delta$  140.5, 132.2, 128.1, 37.2, 31.9.

#### **6.1.6. Obtenció de (*R*)-4,5,7,7a-tetrahidrobenzofuran-2,6-diona, (-)-**25****



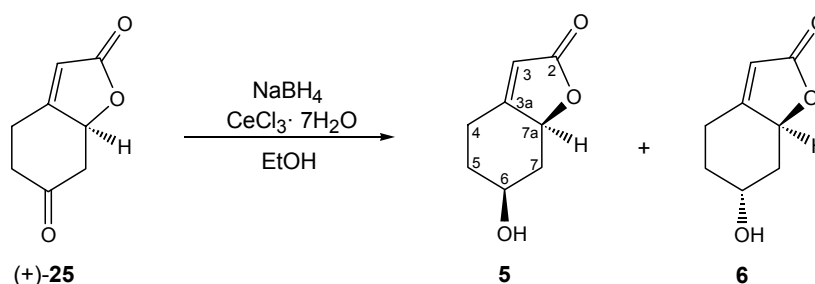
En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissolen 206 mg (0.59 mmol) de l'acetal (+)-**104** en 40 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i 0.1 ml d' $\text{H}_2\text{O}$ . A continuació s'hi afegeixen 2 g de montmorillonita K-10 i es deixa reaccionar la mescla a temperatura de reflux seguint-ne l'evolució per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 3:7). Al cap d'un dia, al observar-se el producte de partida intacte, s'hi afegeix 1 g més de montmorillonita K-10. Es para la reacció al cap de 8 dies, malgrat que s'observa la presència de força producte de partida, ja que sembla que no evoluciona més.

Es filtra el cru de reacció a través d'un embut de placa fritada i la montmorillonita K-10 es renta diverses vegades amb AcOEt en calent per evitar que hi quedi producte adsorvit. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda per obtenir 141 mg d'un cru oliós i grogós que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà /AcOEt 2:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 43 mg d'un oli groc corresponent a productes derivats de l'(*R,R*)-hidrobenzoïna.
- 71 mg (0.20 mmol, 34%) d'un sòlid blanc identificat com a l'acetal de partida (+)-**104**.
- 23 mg d'un oli incolor identificat com a (*R*)-4,5,7,7a-tetrahidrobenzofuran-2,6-diona, (-)-**25**, i que presenta un 5% de l'àcid (4-oxo-2-ciclohexeniliden)acètic, **106**.

Dades físiques de (-)-25

**Rotació específica:**  $[\alpha]_D = -25.5$  ( $c=0.55$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**6.1.7. Intent d'obtenció de la (+)-dihidromenisdaurilida, (+)-5**

En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 27 mg (0.18 mmol) de (+)-**25** i 67 mg (0.18 mmol) de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  en 2 ml d'EtOH absolut i es deixa agitar la mescla a temperatura ambient durant 1 hora. A continuació es refreda la dissolució a 0 °C en un bany d'aigua/gel, s'hi afegeixen 8 mg (0.21 mmol) de  $\text{NaBH}_4$  i es deixa reaccionar a 0 °C durant mitja hora més. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda, es dissol la mescla en 2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i s'hi afegeixen 2 ml d'una dissolució tampó de  $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$  de  $\text{pH} \approx 7-8$ . S'extreu la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x2 ml), s'asseca amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

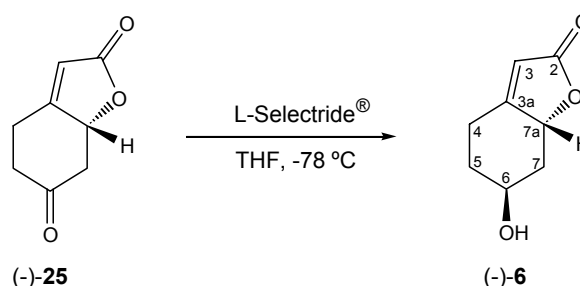
S'obtenen 23 mg d'un oli grogós que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 2:3 per obtenir les següents fraccions:

- 6 mg (0.04 mmol, 22%) d'un oli incolor identificat com a producte de partida **25**
- 15 mg (0.10 mmol, 55%) d'un oli incolor identificat com a dihidromenisdaurilida, **5**, pràcticament en forma racèmica. Aquesta fracció conté aproximadament un 8% de dihidroaquilegiolida, **6**.

Dades físiques i espectroscòpiques de 5:

Les dades espectroscòpiques de la dihidromenisdaurilida, **5**, es troben recollides en l'apartat 6.3.5. (pàg. 171) de la part experimental.

**Rotació específica:**  $[\alpha]_D = +11.5$  ( $c$  0.54, MeOH) {lit.<sup>90</sup>  $[\alpha]_D = +123$  ( $c$  0.2, MeOH)}.

**6.1.8. Intent d'obtenció de la (-)-dihidroaquilegiolida, (-)-6**



En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera d'argó, es dissolen 10 mg (0.066 mmol) de la cetona de partida (-)-**25** en 1.5 ml de THF anhidre i es refreda la solució a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . S'hi addicionen 200  $\mu\text{l}$  (0.200 mmol) d'un dissolució de L-Selectride<sup>®</sup> 1M en THF i es deixa reaccionar durant 3 hores. S'hi afegeixen 2 ml d'una solució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i es deixa escalfar fins a temperatura ambient. Se separen les fases i l'aquosa s'extreu amb AcOEt. S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 24 mg d'un cru que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice per obtenir les següents fraccions:

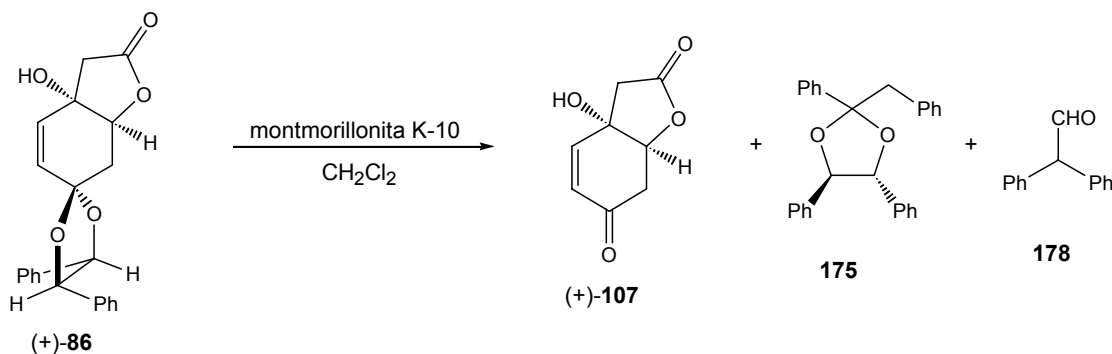
- 4 mg d'un sòlid blanc d'estructura no identificada.
- 2 mg (0.013 mmol, 20%) d'un sòlid blanc identificat com a (-)-dihidroaquilegiolida, (-)-**6**.

### Dades espectroscòpiques de dihidroaquilegiolida, **6**

Les dades espectroscòpiques de la dihidroaquilegiolida es troben recollides en l'apartat 7.3. (pàg. 174) de la part experimental.

## **6.2. Segona aproximació**

### **6.2.1. Obtenció de (3aS,7aS)-3a-hidroxi-3,3a,7,7a-tetrahidrobenzofuran-2,6-diona, (+)-**107****



En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es disposen 139 mg (0.38 mmol) de l'acetal (+)-**86** en 14 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A continuació s'hi afegeixen 287 mg de montmorillonita K-10 i es deixa refluïr la mescla durant 22 hores. La solució es filtra a través d'un embut de placa fritada, i la montmorillonita K-10 es renta 3 vegades amb AcOEt en calent, per tal d'evitar que el producte hi quedi adsorbit. S'obtenen 129 mg d'un cru oliós i de color groc que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 5:4. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 60 mg d'una mescla dels compostos **175** i **178**, derivats de l'(*R,R*)-hidrobenzoïna.
- 32 mg (0.09 mmol, 23%) d'un sòlid blanc identificat com a producte de partida (+)-**86**.

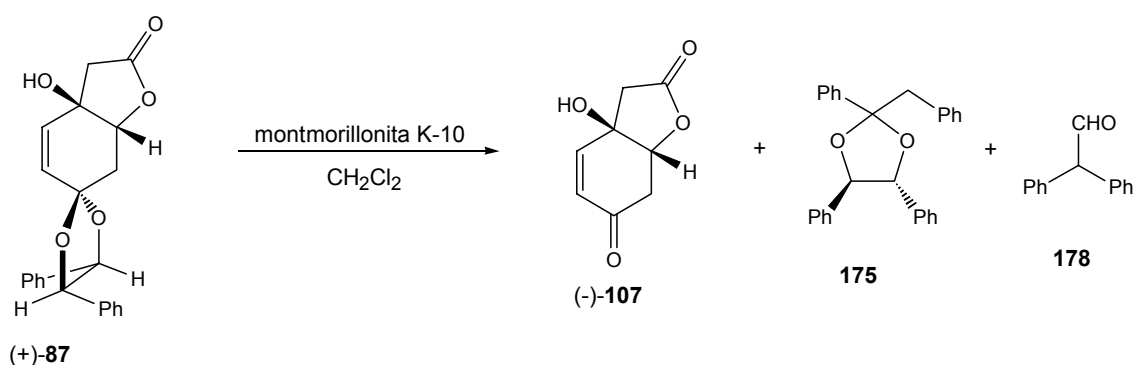
- 49 mg (0.29 mmol, 76%) d'un sòlid blanc identificat com a (3a*S*,7a*S*)-3a-hidroxi-3,3a,7,7a-tetrahidrobenzofuran-2,6-diona, (+)-**107**.

Tenint en compte el producte de partida recuperat, el rendiment d'obtenció de (+)-**107** és gairebé quantitatiu (99%).

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-**107**

**Punt de fusió:** 95-97 °C (AcOEt/hexà). **<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.71 (dd,  $J_{4,5}=10.2$  Hz,  $J_{4,7a}=1.3$  Hz, 1H, H-4), 6.11 (d,  $J_{5,4}=10.2$  Hz, 1H, H-5), 4.82 (td,  $J_{7a,7}\approx J_{7a,7}\approx 5.5$  Hz,  $J_{7a,4}=1.3$  Hz, 1H, H-7a), 2.98 (d,  $J_{3,3}=17.4$  Hz, 1H, H-3), 2.96 (dd,  $J_{7,7}=17.2$  Hz,  $J_{7,7a}=4.8$  Hz, 1H, H-7), 2.79 (d,  $J_{3,3}=17.4$  Hz, 1H, H-3), 2.72 (dd,  $J_{7,7}=17.2$  Hz,  $J_{7,7a}=5.9$  Hz, 1H, H-7). **<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193.7 (C-6), 172.4 (C-2), 145.3 (C-4), 129.8 (C-5), 82.1 (C-7a), 71.9 (C-3a), 42.5 (C-3), 38.7 (C-7). **DEPT, COSY** i correlació **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** enregistrats. **Rotació específica:**  $[\alpha]_D^{25} = +71.6$  ( $c=1.46$ , acetona).

#### **6.2.2. Obtenció de (3a*R*,7a*R*)-3a-hidroxi-3,3a,7,7a-tetrahidrobenzofuran-2,6-diona, (-)-**107****



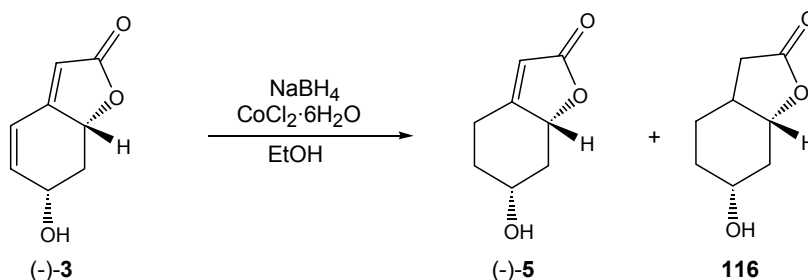
En una matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es disposen 139 mg (0.381 mmol) de l'acetal (+)-**107** en 14 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A continuació s'hi afegeixen 289 g de montmorillonita K-10 i es deixa refluïr la mescla durant 22 hores. La solució es filtra a través d'un embut de placa fritada i la montmorillonita K-10 es renta 3 vegades amb AcOEt en calent, per tal d'evitar que el producte hi quedi adsorbit. S'obtenen 143 mg d'un cru oliós i de color groc que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 5:4. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 77 mg d'una mescla del productes **175** i **178**.
- 5 mg (0.014 mmol, 4%) d'un sòlid blanc identificat com a producte de partida, (+)-**87**.
- 49 mg (0.291 mmol, 76%) d'un sòlid blanc identificat com a (3a*R*,7a*R*)-3a-hidroxi-3,3a,7,7a-tetrahidrobenzofuran-2,6-diona, (-)-**107**.

El rediment d'obtenció de la lactona (-)-**107**, tenint en compte el substrat de partida recuperat és del 79%.

Dades físiques de (-)-107

**Punt de fusió:** 98-104 °C (AcOEt/hexà). **Rotació específica:**  $[\alpha]_D = -58.21$  ( $c=1.74$ , acetona).

**6.3. Tercera aproximació****6.3.1. Intent de reducció de (-)-3 amb NaBH<sub>4</sub> i CoCl<sub>2</sub>****6.3.1.1. Relació (-)-3:CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O:NaBH<sub>4</sub> 1:0.5:1**

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert, es dissolen 20.3 mg (0.13 mmol) de menisdaurilida en 1 ml d'EtOH, s'hi afegeixen 16 mg (0.06 mmol) de CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O i es deixa agitant durant 15 minuts. A continuació es refreda la solució a 0 °C amb un bany d'aigua/gel i s'hi afegeixen 5 mg (0.13 mmol) de NaBH<sub>4</sub>. Es deixa evolucionar la reacció durant 3 hores, quan per cromatografia en capa fina sembla que s'ha consumit tot el producte de partida. S'hi afegeix HCl al 10% i s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. S'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 17 mg d'un cru oliós que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla d'hexà/èter 1:1 i les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 3 mg d'una mescla de dos productes d'estructura no identificada
- 7 mg d'una mescla inseparable de proporció 1:1 de la dihidromenisdaurilida, **5**, i de **116**.

**6.3.1.2. Relació (-)-3:CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O:NaBH<sub>4</sub> 1:0.25:0.5**

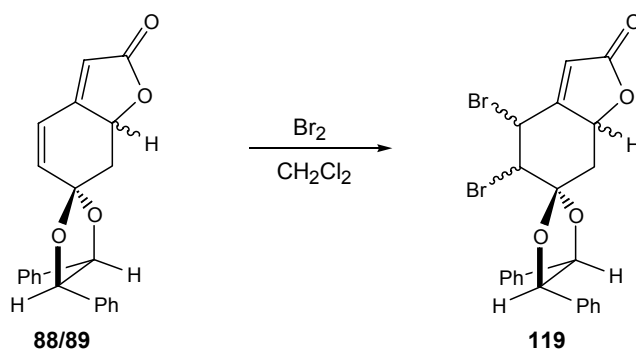
En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert, es dissolen 43 mg (0.28 mmol) de menisdaurilida en 2 ml d'EtOH, s'hi afegeixen 20 mg (0.07 mmol) de CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O i es deixa agitant-se durant 15 minuts. A continuació es refreda la solució a 0 °C amb un bany d'aigua/gel i s'hi afegeixen 5 mg (0.13 mmol) de NaBH<sub>4</sub>. Es deixa evolucionar la reacció durant 75

minuts. S'hi afegeix HCl al 10% i d'extreu amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . S'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 31 mg d'un cru oliós que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 1:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 18 mg (0.12 mmol, 42%) d'un sòlid blanc identificat com a (-)-menisdaurilida, (-)-**3**.
- 4 mg d'un oli incolor identificat com a dihidromenisdaurilida, **5**, i en l'espectre de la qual s'observa la presència d'un 9% de **116**.

### 6.3.2. Bromació d'una mescla de **88** i **89**



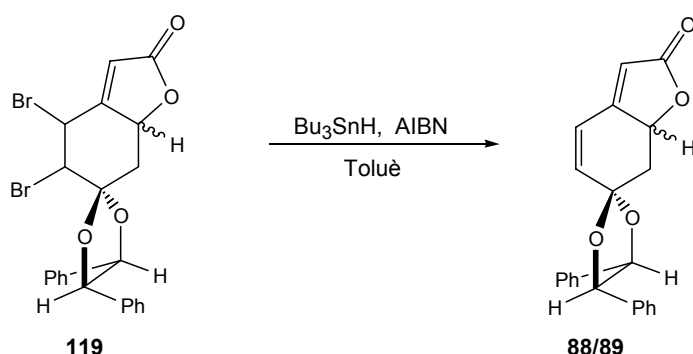
En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 30 mg (0.09 mmol) d'una mescla dels diastereòmers **88/89** en 1.0 ml (0.10 mmol) d'una solució 0.1 M de  $\text{Br}_2$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina i es dona per finalitzada al cap de 3 hores. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obtenen 78 mg d'un oli grogós que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla d'hexà/AcOEt 6:1 i les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 40 mg (0.08 mmol, 88%) d'un oli grogós identificat com a **119**.
- 15 mg d'una barreja aproximadament 1:1 de **119** amb un altre producte d'estructura no identificada .
- 6 mg d'un oli grogós d'estructura no identificada.

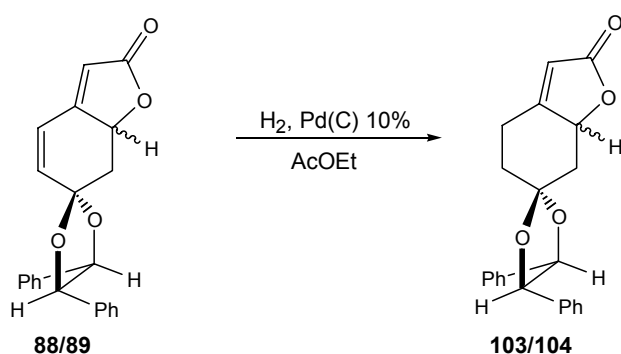
#### Dades espectroscòpiques de **119**

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.50-7.10 (m, 10H, H-ar), 6.15 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H, H-3), 5.61 (ddd,  $J_{7a,7}=11.8$  Hz,  $J_{7a,7}=6.3$  Hz,  $J=1.3$  Hz, 1H, H-7a), 5.39 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H, H-4/H-5), 4.89 (s, 2H, H-4', H-5'), 3.52 (t,  $J=1.8$  Hz, 1H, H-4/H-5), 2.79 (ddd,  $J_{7,7}=12.6$  Hz,  $J_{7,7a}=6.3$  Hz,  $J=1.6$  Hz, 1H, H-7), 2.53 (t,  $J_{7,7}\approx J_{7,7a}\approx 12.1$  Hz, 1H, H-7).

## 6.3.3. Intent de dihidrodesbromació

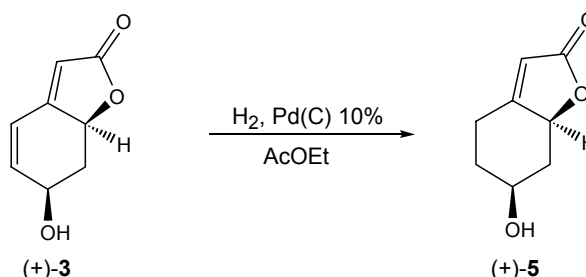


En un matràs de fons rodó de dues boques de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es disposen 3 mg (0.02 mmol) d'AIBN sota atmosfera d'argó. S'hi afegeixen 0.5 ml de toluè anhidre i seguidament 101  $\mu\text{l}$  (0.41 mmol) de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . La mescla es porta a reflux i s'hi addicionen, gota a gota, 41 mg (0.08 mmol) de **119** dissolts en 1 ml de toluè anhidre. Se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 4:1) donant-se per finalitzada al cap de 30 minuts. S'evapora el dissolvent i el cru oliós obtingut es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent primer hexà i anant augmentant la polaritat amb AcOEt fins a una proporció 4:1. S'obtenen 21 mg (0.06 mmol, 76%) d'un sòlid blanquinós identificat com a una mescla dels diastereòmers **88** i **89** en la mateixa proporció que la que s'havia partit per obtenir el derivat bromat **119**.

6.3.4. Hidrogenació d'una mescla de **88** i **89**

En un matràs de fons rodó de dues boques de 25 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 55 mg (0.16 mmol) d'una mescla dels diastereòmers **88** i **89** en 5 ml d'AcOEt i s'hi afegeixen 17 mg (0.016 mmol) de pal·ladi sobre carboni al 10%. A continuació es connecta el matràs a una bureta de gasos la qual s'omple amb hidrogen i es manté a pressió atmosfèrica i temperatura ambient. Se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 1:1) donant-se per finalitzada al cap de 5 hores. Es filtra la mescla de reacció a través de *celite* i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 62 mg d'un cru sòlid que, mitjançant l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN, s'identifica com a una mescla dels diastereòmers **103** i **104**.

### 6.3.5. Obtenció de la (6S,7aS)-6-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidrobenzofuran-2(4H)-ona, (+)-dihidromenisdaurilida, (+)-5



En un matràs de fons rodó de dues boques de 25 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 37 mg (0.243 mmol) de (+)-menisdaurilida, (+)-3, en 7.5 ml d'AcOEt i s'hi afegeixen 26 mg (0.024 mmol) de pal·ladi sobre carboni al 10%.

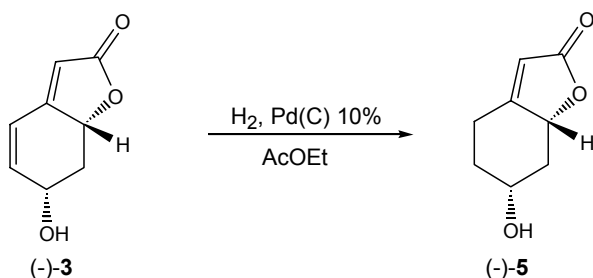
A continuació es connecta el matràs a una bureta de gasos la qual s'omple amb hidrogen i es manté a pressió atmosfèrica i temperatura ambient. Es controla la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 3:7) donant-se per finalitzada al cap de 30 minuts. Es filtra la mescla de reacció a través de *celite* i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 55 mg d'un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 1:1 i obtenint-se 33 mg (0.214 mmol, 88%) d'un oli incolor identificat com a (+)-dihidromenisdaurilida, (+)-5.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-dihidromenisdaurilida, (+)-5<sup>23,92</sup>

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 5.84 (s ample, 1H, H-3), 4.95 (dd,  $J_{7a,7ax}=11.8$  Hz,  $J_{7a,7eq}=6.3$  Hz, 1H, H-7a), 3.92 (tt,  $J_{6,7ax}\approx J_{6,5ax}\approx 11.3$  Hz,  $J_{6,7eq}\approx J_{6,5eq}\approx 3.9$  Hz, 1H, H-6), 2.90 (ddd,  $J_{4eq,4ax}=14.3$  Hz,  $J_{4eq,5ax}=4.8$  Hz,  $J_{4eq,5eq}=2.2$  Hz, 1H, H-4<sub>eq</sub>), 2.71 (m, 1H, H-7<sub>eq</sub>), 2.45 (tdd,  $J_{4ax,5ax}\approx J_{4ax,4eq}\approx 13.8$  Hz,  $J_{4ax,5eq}=5.7$  Hz,  $J_{4ax,3}=2.0$  Hz, 1H, H-4<sub>ax</sub>), 2.22 (m, 1H, H-5<sub>eq</sub>), 1.40 (dddd,  $J_{5ax,4ax}=13.8$  Hz,  $J_{5ax,5eq}=12.6$  Hz,  $J_{5ax,6}=11.3$  Hz,  $J_{5ax,4eq}=4.8$  Hz, 1H, H-5<sub>ax</sub>), 1.27 (q,  $J_{7ax,7a}\approx J_{7ax,7eq}\approx J_{7ax,6}\approx 11.5$  Hz, 1H, H-7<sub>ax</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 176.9 (C-2), 174.9 (C-3a), 114.3 (C-3), 82.5 (C-7a), 68.2 (C-6), 44.2 (C-5), 36.7 (C-4), 25.9 (C-7). **<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.4 (C-2), 170.2 (C-3a), 113.3 (C-3), 79.6 (C-7a), 66.8 (C-6), 42.1 (C-5), 34.7 (C-4), 24.1 (C-7). **Rotació específica:**  $[\alpha]_D^{20}=+85.0$  (c 0.58, MeOH) {lit.<sup>90</sup>  $[\alpha]_D^{20}=+123$  (c 0.2, MeOH)}. **Excés enantiomèric (e.e.):** ≥ 95%.

### 6.3.6. Obtenció de la (6*R*,7*aR*)-6-hidroxi-5,6,7,7*a*-tetrahidrobenzofuran-2(4*H*)-ona, (-)-dihidromenisdaurilida, (-)-5



En un matràs de fons rodó de dues boques de 25 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 32 mg (0.210 mmol) de (-)-menisdaurilida (-)-3 en 6 ml d'AcOEt i s'hi afegeixen 22 mg (0.021 mmol de Pd) de pal·ladi sobre carboni al 10%.

A continuació es connecta el matràs a una bureta de gasos la qual s'omple amb hidrogen i es manté a pressió atmosfèrica i temperatura ambient. Es controla la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 3:7) donant-se per finalitzada al cap de 30 minuts. Es filtra la mescla de reacció a través de *celite* i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

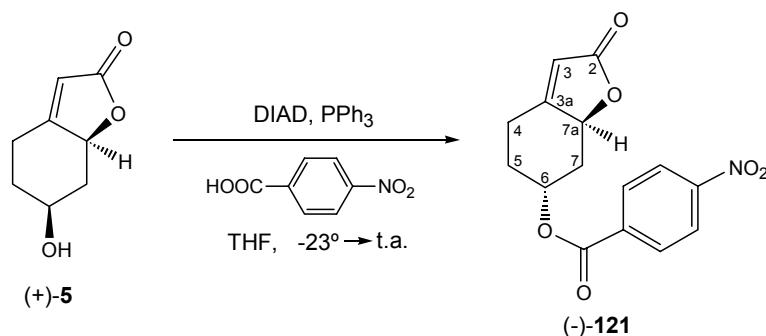
S'obtenen 32 mg d'un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 1:1 obtenint-se 25 mg (0.162 mmol, 77%) d'un oli incolor identificat com a (-)-dihidromenisdaurilida, (-)-5.

#### Dades físiques de (-)-dihidromenisdaurilida, (-)-5

**Rotació específica:**  $[\alpha]_D = -87.7$  (c 0.38, MeOH) {lit.<sup>93</sup>  $[\alpha]_D = -112$  (c 2.0, MeOH) (90% e.e.)}. **Excés enantiomèric:**  $\geq 95\%$ .

## 7. OBTENCIÓ DE LA (+) I (-)-DIHIDROAQUILEGIOLIDA, (+)- I (-)-6

### 7.1. Obtenció del 4-nitrobenzoat de (6*S*,7*aS*)-2(4*H*)-oxo-5,6,7,7*a*-tetrahidrobenzofuran-6-il, (-)-121



En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 17 mg (0.110 mmol) de (+)-dihidromenisdaurilida (+)-5, 104 mg (0.397 mmol) de

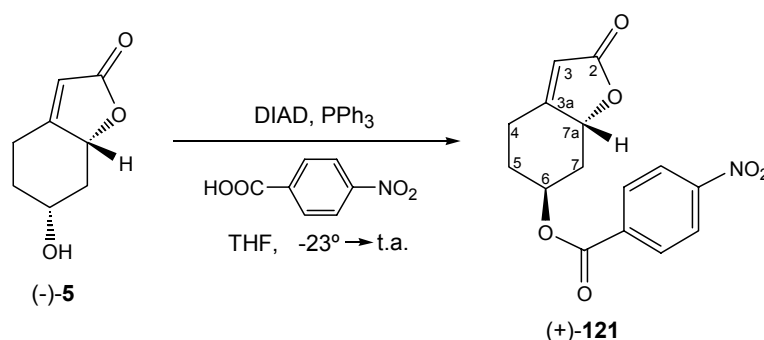
PPh<sub>3</sub> i 71 mg (0.425 mmol) d'àcid *p*-nitrobenzoic en 1 ml de THF anhidre. Es refreda la mescla a  $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$  en un bany de CCl<sub>4</sub>/CO<sub>2</sub> i s'hi afegeixen, gota a gota i durant 5 minuts, 87  $\mu\text{l}$  (0.442 mmol) de DIAD. Es deixa agitar la mescla durant 4 hores a  $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ , i seguidament es deixa escalfar fins a temperatura ambient per deixar-la agitant 15 hores més.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda per obtenir un cru oliós de color groc que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice. Es comença l'elució amb una mescla hexà/AcOEt 9:1 i s'augmenta progressivament la polaritat fins a 7:3 per obtenir 25 mg (0.082 mmol, 75%) de *p*-nitrobenzoat (-)-**121**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (-)-**121**

**Punt de fusió:** 164-166  $^{\circ}\text{C}$  (AcOEt/hexà). **<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.29 (d,  $J=9.1\text{ Hz}$ , 2H, H-ar), 8.18 (d,  $J=9.1\text{ Hz}$ , 1H, H-ar), 5.85 (s, 1H, H-3), 5.61 (s ample, 1H, H-6), 5.09 (dd,  $J_{7a,7ax}=11.4\text{ Hz}$ ,  $J_{7a,7eq}=6.2\text{ Hz}$ , 1H, H-7a), 2.98-2.85 (m, 2H, H-7eq, H-4eq), 2.69 (td,  $J_{4ax,4eq}\approx 4_{ax,5ax}=13.8\text{ Hz}$ ,  $J_{4ax,5eq}=5.6\text{ Hz}$ , 1H, H-4ax), 2.41 (d ample,  $J\approx 14.4\text{ Hz}$ , 1H, H-5eq), 1.77 (dddd,  $J=14.7\text{ Hz}$ ,  $J'=13.8\text{ Hz}$ ,  $J''=5.3\text{ Hz}$ ,  $J'''=2.6\text{ Hz}$ , 1H, H-5ax), 1.65 (ddd,  $J_{7ax,7eq}=13.7\text{ Hz}$ ,  $J_{7ax,7a}=11.4\text{ Hz}$ ,  $J_{7ax,6}=2.6\text{ Hz}$ , 1H, H-7ax). **<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  172.8 (C-2), 169.7 (C-3a), 163.5 (COO), 150.8/135.1/130.7/123.7 (C-ar), 113.5 (C-3), 78.0 (C-7a), 70.2 (C-6), 37.8 (C-7), 30.2 (C-5), 23.3 (C-4). **DEPT**, **COSY**, correlació **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C**, **HMBC** i experiments **n.O.e.** enregistrats. **IR** (ATR):  $\nu$  3115, 2954, 1733, 1717, 1689, 1606, 1524, 1349, 1276, 1102, 1070, 716  $\text{cm}^{-1}$ . **EM (ESI+)**  $m/z$ : 326 ( $M^+$  +Na, 100). **Anàlisi elemental:** % calculat per C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>6</sub>: C, 59.41; H, 4.32; N, 4.62. % experimental: C, 59.10; H, 4.15 ;N,4.52. **Rotació específica:**  $[\alpha]_D=-33.4$  (c 1.24, acetona).

#### 7.2. Obtenció del 4-nitrobenzoat de (6*R*,7*aR*)-2(4*H*)-oxo-5,6,7,7*a*-tetrahidrobenzofuran-6-il, (+)-**121**



En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 23 mg (0.149 mmol) de (-)-dihidromenisaaurilida, (-)-**5**, 137 mg (0.518 mmol) de PPh<sub>3</sub> i 87 mg (0.052 mmol) d'àcid *p*-nitrobenzoic en 1.5 ml de THF anhidre. Es refreda la mescla a  $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$  en un bany de CCl<sub>4</sub>/CO<sub>2</sub> i s'hi afegeixen, gota a gota i durant 5 minuts, 87  $\mu\text{l}$  (0.521 mmol) de DIAD. Es deixa agitar la mescla durant 4 hores a  $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ , i seguidament es deixa escalfar fins a temperatura ambient per deixar-la agitant 15 hores més.

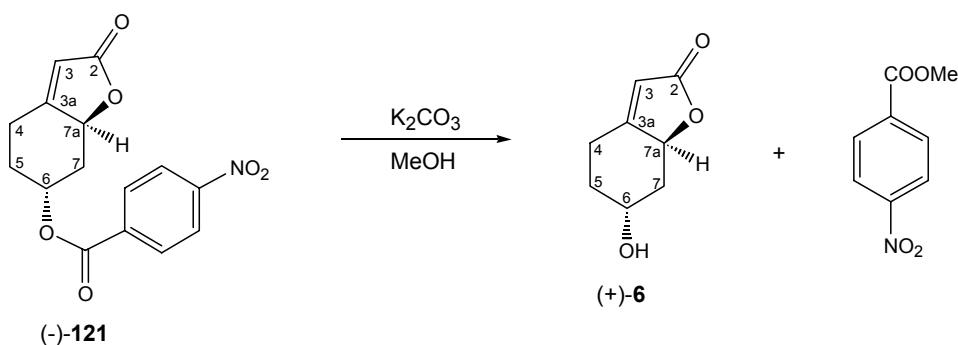


S'evapora el dissolvent a pressió reduïda per obtenir un cru oliós de color groc que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice. Es comença l'elució amb una mescla hexà/AcOEt 9:1 i s'augmenta progressivament la polaritat fins a 7:3 per obtenir 44 mg (0.145 mmol, 97%) del *p*-nitrobenzoat (+)-**121**.

#### Dades físiques de (+)-**121**

**Rotació específica:**  $[\alpha]_D = +31.7$  (c 0.42, acetona).

### 7.3. Obtenció de la (6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5,6,7,7*a*-tetrahidrobenzofuran-2(4*H*)-ona, (+)-dihidroaquilegiolida, (+)-**6**



En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 24.4 mg (0.080 mmol) del *p*-nitrobenzoat (-)-**121** en 3 ml de MeOH i s'hi afegeixen 13 mg (0.094 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 10 minuts quan per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt) s'observa la desaparició del substrat de partida. Es filtra la mescla a través de sílica i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

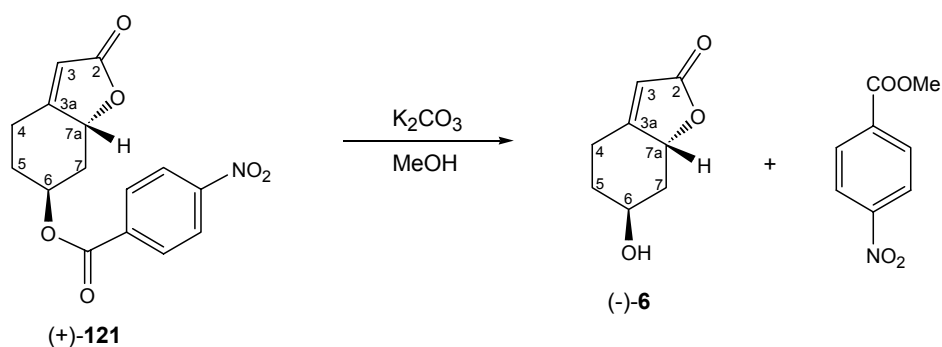
S'obtenen 40 mg d'un cru oliós de color groc que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla d'hexà/AcOEt 1:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 13 mg (0.072 mmol, 89%) d'un sòlid grogós identificat com al *p*-nitrobenzoat de metil.
- 11 mg (0.071 mmol, 88%) d'un oli incolor identificat com a (+)-dihidroaquilegiolida, (+)-**6**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de la (+)-dihidroaquilegiolida, (+)-**6**

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5.82 (s, 1H, H-3), 5.17 (dd,  $J_{7a,7ax}=11.4$  Hz,  $J_{7a,7eq}=6.5$  Hz, 1H, H-7a), 4.29 (m, 1H, H-6), 2.75 (dd,  $J_{4eq,5ax}=8.8$  Hz,  $J_{4eq,5eq}=3.2$  Hz, 2H, H-4), 2.76 (m, 1H, H-7<sub>eq</sub>), 2.15 (m, 1H, H-5<sub>eq</sub>), 2.15 (m, 1H, H-5<sub>ax</sub>), 1.44 (ddd,  $J_{7ax,7eq}=12.6$  Hz,  $J_{7ax,7a}=11.6$  Hz,  $J_{7ax,6}=2.4$  Hz, 1H, H-7<sub>ax</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  177.1 (C-2), 176.2 (C-3a), 113.5 (C-3), 81.7 (C-7a), 67.2 (C-6), 42.4 (C-5), 34.9 (C-4), 24.6 (C-7). **Rotació específica:**  $[\alpha]_D = +121.7$  (c 0.14, MeOH) {lit.<sup>90</sup>  $[\alpha]_D = +125$  (c 0.9, MeOH), lit.<sup>93</sup>  $[\alpha]_D = +113$  (c 1.0, MeOH) (90% e.e.)}.

#### 7.4. Obtenció de la (6*S*,7*aR*)-6-hidroxi-5,6,7,7*a*-tetrahidrobenzofuran-2(4*H*)-ona, (-)-dihidroaquilegíolida, (-)-6



En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 39 mg (0.129 mmol) del *p*-nitrobenzoat (+)-121 en 4 ml de MeOH i s'hi afegeixen 17 mg (0.123 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 20 minuts quan per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt) s'observa la desaparició del substrat de partida. Es filtra la mescla a través de sílica i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 40 mg d'un cru oliós de color groc que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla d'hexà/AcOEt 1:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

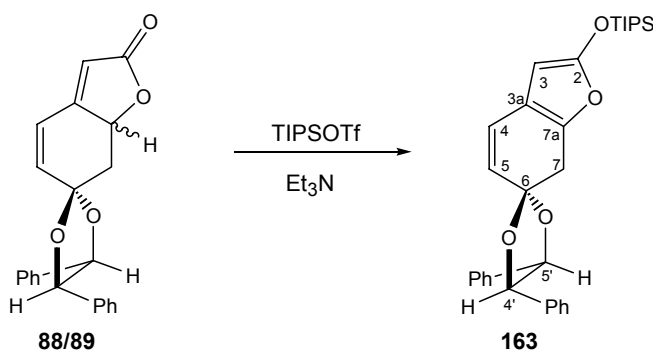
- 17 mg (0.094 mmol, 73%) d'un sòlid grogós identificat com al *p*-nitrobenzoat de metil.
- 14 mg (0.091 mmol, 71%) d'un oli incolor identificat com a (-)-dihidroaquilegíolida, (-)-6.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de la (-)-dihidroaquilegíolida, (-)-6

**Rotació específica:**  $[\alpha]_D = -124.4$  (*c* 0.11, MeOH).

## 8. APROXIMACIÓ SINTÈTICA ALS ALCALOIDES DE SECURINEGA

### 8.1. Obtenció de (4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-2-(triiisopropil)silioxiespiro[benzofuro-6(7*H*),2'-[1,3]dioxolan], 163



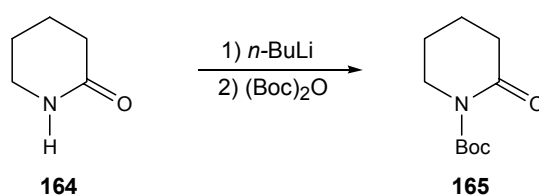
En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera d'argó, es dissolen 301 mg (0.87 mmol) d'una mescla de diastereòmers **88/89** en 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i es refreda la solució a 0 °C en un bany d'aigua-gel. S'hi afegeixen 350 µl (2.51 mmol) de trietilamina i es manté la mescla a 0 °C durant 45 minuts. A continuació s'hi afegeixen 255 µl (0.95 mmol) de trifluorometansulfonat de triisopropilsilil (TIPSOTf), es deixa escalfar fins a temperatura ambient i es manté l'agitació durant una nit.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obtenen 471 mg d'un cru oliós de color grogós que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla d'hexà/èter 9:1. S'obtenen 427 mg (0.85 mmol, 98%) d'un oli incolor identificat com a (4'*R*,5'*R*)-4',5'-difenil-2-(triisopropil)sililoxiespiro[benzofuro-6(7*H*),2'-[1,3]dioxolan], **163**

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **163**:

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.28 (m, 6H, H-ar), 7.27-7.10 (m, 4H, H-ar), 6.45 (d, J<sub>4,5</sub>=9.7 Hz, 1H, H-4), 5.80 (d, J<sub>5,4</sub>=9.7 Hz, 1H, H-5), 5.11 (s, 1H, H-3), 4.83 (s, 2H, H-4', H-5'), 3.46 (d, J<sub>7,7</sub>=18.3 Hz, 1H, H-7), 3.33 (d, J<sub>7,7</sub>=18.3 Hz, 1H, H-7), 1.40-1.15 (m, 3H, 3CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.15-1.00 (m, 18H, 3CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 156.4 (C-2), 138.3 (C-7a), 136.2/136.1/128.41/128.36/126.8/126.7 (C-ar), 123.8 (C-4), 123.0 (C-5), 115.6 (C-3a), 108.5 (C-6), 85.5/84.8 (C-4'/C-5'), 82.1 (C-3), 36.0 (C-7), 17.7/17.6 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.3/12.2 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **DEPT, COSY, HMBC** i correlació **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** enregistrats. **EM (ESI+)** *m/z*: 525 (M<sup>+</sup> +23, 100).

#### 8.2. Obtenció de la 2-oxopiperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **165**<sup>135</sup>



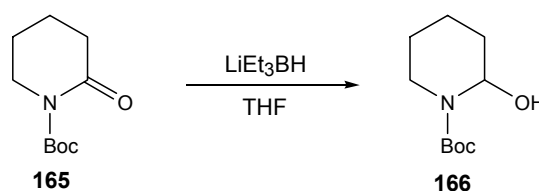
En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera d'argó, es dissolen 779 mg (7.86 mmol) de δ-valerolactama, **164**, en 6 ml de THF anhidre. Es refreda la solució a -78 °C i s'hi addicionen gota a gota 5.9 ml (9.44 mmol) d'una solució 1.6 M de *n*-BuLi en hexà. Es deixa remontar la temperatura fins a 0 °C i s'agita durant 15 minuts a aquesta temperatura. A continuació es refreda de nou la mescla a -78 °C i s'hi afegeixen 2.02 g (9.25 mmol) de (Boc)<sub>2</sub>O dissolt en 9 ml de THF. Es deixa escalfar fins a temperatura ambient i s'hi afegeix una solució de NaHCO<sub>3</sub> al 5%. Se separen les fases i l'aquosa s'extreu amb èter (3x15 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 1.56 g d'un oli grogós que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant

com a eluent una mescla d'hexà/AcOEt 4:1. S'obtenen 1.32 g (6.63 mmol, 84%) d'un oli incolor identificat com a 2-oxopiperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **165**.

#### Dades espectroscòpiques de **165**

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.68 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.00 (m, 4H), 1.51 (s, 9H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.5, 151.8, 81.8, 45.5, 30.6, 27.2, 22.2, 19.8.

#### 8.3. Obtenció de la 2-hidroxipiperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **166**<sup>136</sup>

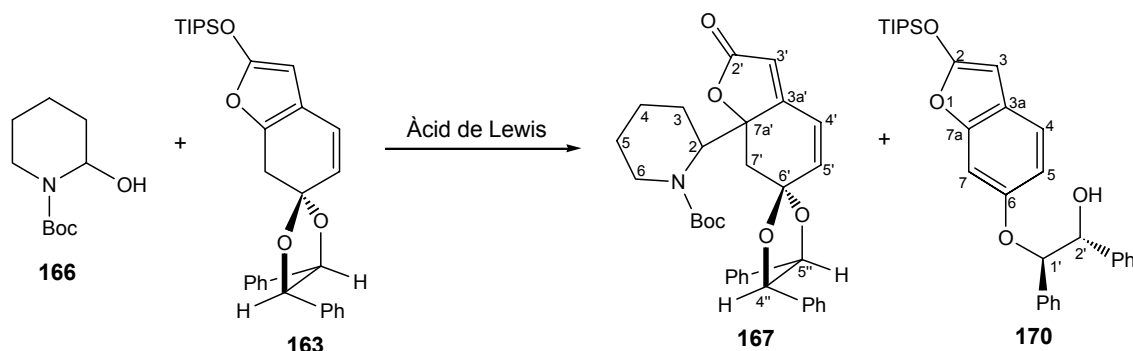


En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert, es dissolen 136 mg (0.68 mmol) de la 2-oxopiperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **165**, en 10 ml de THF anhidre. Es refreda la solució a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  en un bany d'acetona- $\text{CO}_2$  i s'hi afegeixen 0.8 ml (0.8 mmol) d'una solució 1 M de Super-Hydride<sup>®</sup> ( $\text{LiEt}_3\text{BH}$ ) en THF. Es deixa reaccionar durant 30 minuts i seguidament s'hi afegeixen aproximadament 6 ml de solució saturada de bicarbonat. Es deixa que la mescla assoleixi la temperatura ambient, se separen les fases i l'aquosa s'extreu amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 161 mg d'un cru oliós que es purifica tot seguit mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla d'hexà i AcOEt en una proporció de 4:1. S'obtenen 118 mg (0.59 mmol, 86%) d'un oli incolor identificat com a 2-hidroxipiperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **166**.

#### Dades espectroscòpiques de **166**:

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.71 (d,  $J=2.7\text{ Hz}$ , 1H), 3.80 (s ample,  $J=12.9\text{ Hz}$ , 1H), 3.08 (dt,  $J=3.0\text{ Hz}$ ,  $J=12.9\text{ Hz}$ , 1H), 1.49-1.94 (m, 7H), 1.44 (s, 9H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.2, 79.9, 74.2, 38.9, 30.5, 28.2, 24.7, 17.6.

#### 8.4. Obtenció de (7a'R,2'R,4''R,5''R,- i (7a'S,2'S,4''R,5''R,-)-2-{4',5'-difeníl-2-oxo-7,7a-dihidroespiro[benzofuro-6(2H),2'-[1,3]dioxolan-7a-il]}piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **167**



##### 8.4.1. BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (1.1 eq)/èter

En un matràs de fons rodó de 2 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera d'argó, es dissolen 54 mg (0.11 mmol) del silioxifuran **163** i 20 mg (0.10 mmol) de l'aminal **166** en 4 ml d'èter anhidre. Es refreda la solució a 0 °C en un bany d'aigua-gel i s'hi addicionen, gota a gota, 14 µl (0.11 mmol) de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O. Se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 2:1) donant-se per finalitzada al cap d'una hora al observar-se la desaparició dels productes de partida. Es renta la mescla amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i la fase aquosa s'extreu amb èter (3x3ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 65 mg d'un cru oliós que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una barreja d'hexà/AcOEt 4:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 34 mg (0.07 mmol, 62%) d'un oli incolor identificat com el producte aromàtic 6-[(1'R,2'R)-(1,2-difeníl-2-hiroxi)etoxi]-2-trisopropilsilioxibenzofuran, **170**
- 17 mg (0.03 mmol, 29%) d'un sòlid blanc identificat com a (7a'R,2'R,4''R,5''R,- i (7a'S,2'S,4''R,5''R,-)-2-{4',5'-difeníl-2-oxo-7,7a-dihidroespiro[benzofuro-6(2H),2'-[1,3]dioxolan-7a-il]}piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **167**.

##### 8.4.2. TIPSOTf (2.5 eq)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat proveït, d'agitació magnètica i atmosfera d'argó, es dissolen 56 mg (0.11 mmol) del silioxifuran **163** i 24 mg (0.12 mmol) de l'aminal **166** en 3.5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. Es refreda la mescla a -78 °C en un bany d'acetona-CO<sub>2</sub> i s'hi addicionen, gota a gota, 75 µl (0.28 mmol) de TIPSOTf. Se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 2:1) donant-se per finalitzada al cap de 45 minuts al observar-se la desaparició dels productes de partida. S'afegeixen 4 ml de solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i es deixa escalfar fins a temperatura ambient. Se separen les fases i la fase aquosa s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x3 ml). S'ajunten els

extractes orgànics, s'assequen amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 1.12 g d'un cru oliós la purificació del qual, mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice i emprant com a eluent una mescla d'hexà/AcOEt 4:1, permet obtenir 56 mg (0.105 mmol, 95%) d'un sòlid blanquinós identificat com a **167**.

#### 8.4.3. TIPSOTf (1.0 eq)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera d'argó, es dissolen 556 mg (1.11 mmol) del sililoxifuran **163** i 228 mg (1.13 mmol) de l'aminal **166** en 33 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. Es refreda la mescla a -78 °C en un bany d'acetona-CO<sub>2</sub> i s'hi addicionen, gota a gota, 305 µl (1.14 mmol) de TIPSOTf. Se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 2:1) donant-se per finalitzada al cap de 45 minuts al observar-se la desaparició dels productes de partida. S'afegeixen 30 ml de solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i es deixa escalfar fins a temperatura ambient. Se separen les fases i la fase aquosa s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 1.05 g d'un cru oliós la purificació del qual, mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice i emprant com a eluent una mescla d'hexà/AcOEt 4:1, permet obtenir 572 mg (1.08 mmol, 97%)<sup>141</sup> d'un sòlid blanc identificat com a **167**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **167**<sup>142</sup>

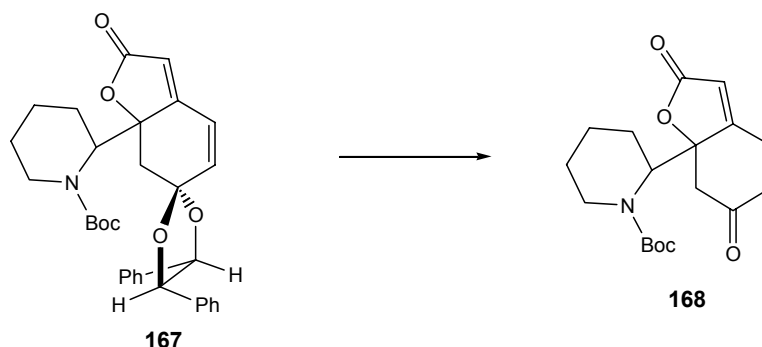
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.25 (m, 6H, H-ar), 7.23-7.13 (m, 4H, H-ar), 6.78 (d, J<sub>4',5'</sub>=10.0 Hz) + 6.73 (d, J<sub>4',5'</sub>=10.0 Hz) (1H, H-4'), 6.31 (d, J<sub>5',4'</sub>=10.0 Hz) + 6.20 (d, J<sub>5',4'</sub>=10.0 Hz) (1H, H-5'), 5.91 (s) + 5.79 (s) + 5.78 (s) (1H, H-3'), 4.88 (d, J<sub>4'',5''</sub>=8.8 Hz) + 4.84 (d, J<sub>4'',5''</sub>=8.8 Hz) + 4.77 (d, J<sub>4'',5''</sub>=8.8 Hz) + 4.74 (d, J<sub>4'',5''</sub>=8.8 Hz) (2H, H-4'', H-5''), 4.67 (t, J<sub>2,3</sub>=J<sub>2,3</sub>=5.9 Hz) + 4.61 (t, J<sub>2,3</sub>=J<sub>2,3</sub>=6.2 Hz) + 4.55 (t, J<sub>2,3</sub>=J<sub>2,3</sub>=6.2 Hz) (1H, H-2), 4.05 (dd, J<sub>6,6</sub>=13.0 Hz, J<sub>6,5</sub>=5.6 Hz) + 3.84 (dd, J<sub>6,6</sub>=13.5 Hz, J<sub>6,5</sub>=5.6 Hz) (1H, H-6), 3.10-2.87 (m, 1H, H-6), 3.11 (d, J<sub>7,7'</sub>=13.8 Hz) + 3.03 (d, J<sub>7,7'</sub>=12.6 Hz) (1H, H-7'), 2.29 (d, J<sub>7,7'</sub>=13.8 Hz) + 2.23 (d, J<sub>7,7'</sub>=13.5 Hz) + 2.22 (d, J<sub>7,7'</sub>=13.5 Hz) (1H, H-7'), 2.00 (m, 1H), 1.90-1.66 (m, 2H), 1.58-1.15 (m, 12H). **<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.2 (C-2'), 165.0 (C-3a'), 155.6 (N-CO), 135.2 (C-ar), 133.8 (C-5'), 128.5/126.5 (C-ar), 124.0 (C-4'), 112.6 (C-3'), 105.6 (C-6'), 90.0 (C-7a'), 85.5/85.4 (C-4''/C-5''), 79.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 53.6 (C-2), 42.0 (C-7'), 40.8 (C-6), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.3/18.6 (C-3/C-4/C-5). Espectres **DEPT**, **COSY**, correlació **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C**, **HMBC** i **NOESY** enregistrats. **IR** (ATR): ν 2974, 2928, 2860, 1756, 1684, 1644, 1451, 1401, 1365, 1306, 1276, 1246, 1211, 1123, 1021, 923, 757, 696 cm<sup>-1</sup>. **EM (ESI+)** *m/z*: 568 (M<sup>+</sup> +23, 100).

<sup>141</sup> La reacció s'ha dut a terme diverses vegades i els rendiments d'obtenció oscil·len entre 85% i 97%.

<sup>142</sup> En l'espectre de protó del producte obtingut, s'observa la presència de dos diastereòmers en una proporció aproximada de 1:0.2. En el cas del diastereòmer majoritari s'observa també la presència del seu rotàmer en aproximadament un 20%. El rotàmer del diastereòmer minoritari no s'arriba a observar. En la descripció del producte s'han agrupat totes les senyals que corresponen a cada protó, independentment de quin sigui el diastereòmer o el rotàmer. Pel que fa a l'espectre de carboni, deguda a la seva complexitat, s'han descrit únicament les senyals més intenses per cada carboni.

Dades espectroscòpiques de 170:

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.25-7.00 (m, 11H, H-ar, H-4), 6.80 (d ample,  $J_{7,5}=2.3$  Hz, 1H, H-7), 6.77 (dd,  $J_{5,4}=8.2$  Hz,  $J_{5,7}=2.3$  Hz, 1H, H-5), 5.38 (d,  $J=0.8$  Hz, 1H, H-3), 5.04 (d,  $J_{1',2'}=7.9$  Hz, 1H, H-1'), 4.82 (dd,  $J_{2',1'}=7.9$  Hz,  $J_{2',OH}=1.8$  Hz, 1H, H-2'), 3.39 (d,  $J_{OH,2'}=1.8$  Hz, 1H, OH), 1.40-1.20 (m, 3H, 3CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.15-1.05 (m, 18H, 3CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.0 (C-2), 153.8 (C-6), 148.8 (C-7a), 138.8/137.4/128.2/128.0/127.9/127.44/127.37 (C-ar), 124.2 (C-3a), 118.8 (C-4), 112.4 (C-5), 99.2 (C-7), 86.8 (C-1'), 79.6 (C-3), 78.7 (C-2'), 17.5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.2 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Espectres **DEPT**, **COSY**, correlació **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** i **HMBC** enregistrats.

**8.5. Intents d'hidròlisi de la funció acetal de 167****8.5.1. Montmorillonita K-10/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>**

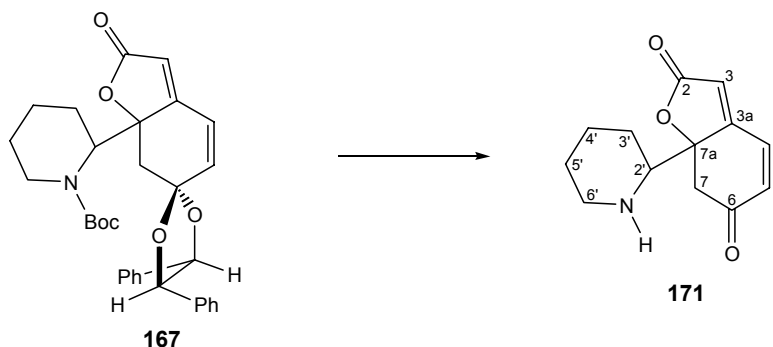
En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissolen 37 mg (0.07 mmol) de **167** en 8 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, s'hi afegeixen 150 mg de montmorillonita K-10, i es porta a temperatura de reflux. Se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 2:1). Al cap de 4 dies, i al no haver-se finalitzat encara la reacció, s'hi afegeixen 70 mg més de montmorillonita K-10. L'endemà s'observa la desaparició total del producte de partida. Es filtra la solució i la montmorillonita K-10 es renta tres vegades amb AcOEt en calent i un cop amb MeOH. S'ajunten els extractes orgànics i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 18 mg d'un oli incolor, la cromatografia en columna del qual només permet obtenir 2 mg d'una mescla dels diastereòmers **88/89**.

**8.5.2. DDQ/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O<sup>138</sup>**

En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 32 mg (0.06 mmol) de **167** en 1.5 ml d'una barreja de CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (9:1) i s'hi addicionen 27 mg (0.12 mmol) de 2,3-diciano-5,6-dicloroquinona (DDQ). Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 3 dies. S'evapora el dissolvent i el cru es redissol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es renta amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub>.

S'asseca la fase orgànica i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda per obtenir 23 mg d'un sòlid blanquinós que per  $^1\text{H-RMN}$  s'identifica com el producte de partida inalterat.

### 8.6. Obtenció de (7aRS,2'RS)-6-oxo-7a-(2-piperidil)-7,7a-dihidrobenzofuran-2(6H)-ona, **171**



#### 8.6.1. Nafion-H<sup>®</sup>

En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissolen 21 mg (0.04 mmol) de **167** en 1.5 ml d'una mescla d'acetona- $\text{H}_2\text{O}$  en proporció 20:1, s'hi afegeixen 0.5 g de la resina Nafion-H<sup>®</sup> i es porta a temperatura de reflux. Se segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 2:1) donant-se per finalitzada al cap de 48 hores al observar-se la desaparició total del producte de partida. Es filtra la solució i la resina es renta amb acetona (3x2 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 32 mg d'un cru oliós, l'anàlisi per  $^1\text{H-RMN}$  del qual no permet identificar cap estructura corresponent al producte desitjat.

#### 8.6.2. HCl 10%/THF

En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissolen 23 mg (0.04 mmol) de **167** en 2 ml de THF i s'hi addicionen 0.15 ml (0.51 mmol) d'una solució 3.4 M d'HCl. Es deixa reaccionar a temperatura de reflux durant 2 dies quan per cromatografia en capa fina (hexà/AcOEt 2:1) s'observa la desaparició total del producte de partida. S'afegeix una mica d'AcOEt i es renta la mescla amb una solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase aquosa s'extreu amb AcOEt (3x2 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 50 mg d'un cru oliós de color groc l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  del qual no permet identificar cap estructura corresponent al producte desitjat.

#### 8.6.3. TFA

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 101 mg (0.19 mmol) de **167** en 0.5 ml d'àcid trifluoroacètic deuterat i s'hi afegeixen 3 gotes d'aigua. Es deixa reaccionant a temperatura ambient durant 10 dies.



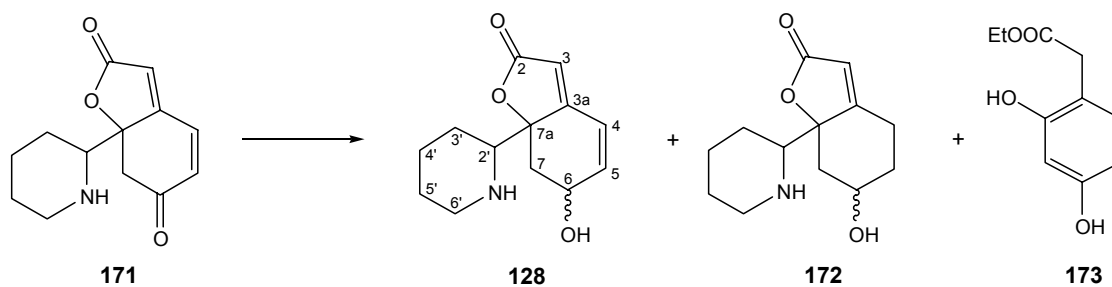
Sobre la solució s'hi afegeixen aproximadament 4 ml de solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Es fa una extracció amb 4 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  assegurant-se que el pH de la solució encara és àcid. Se separen les fases i la fase aquosa es traspassa a un erlenmeyer amb 4 ml més de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Es basifica lentament amb  $\text{NaHCO}_3$  sòlid i agitació constant fins a arribar a pH 6-7. Se separen les fases i la fase aquosa s'extreu exhaustivament amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8x 4 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 25 mg (0.11 mol, 58%) d'un sòlid blanquinós identificat com a (7aRS,2'RS)-6-oxo-7a-(2-piperidil)-7,7a-dihidrobenzofuran-2(6H)-ona, **171**.

#### Dades espectroscòpiques de **171**<sup>143</sup>

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.47 (d,  $J_{4,5}=10.0$  Hz, 1H, H-4), 6.31 (d,  $J_{5,4}=10.0$  Hz, 1H, H-5), 6.16 (s, 1H, H-3), 3.39 (d,  $J_{7,7'}=15.9$  Hz, 1H, H-7), 3.03 (d ample,  $J_{6',6}=12.9$  Hz, 1H, H-6'), 2.69 (dd,  $J_{2,3}=11.4$  Hz,  $J_{2',3'}=1.9$  Hz, 1H, H-2'), 2.60 (d,  $J_{7,7'}=15.9$  Hz, 1H, H-7), 2.46 (td,  $J_{6',6}\approx J_{6',5}=12.7$  Hz,  $J_{6',5}=2.5$  Hz, 1H, H-6'), 1.88 (d ample,  $J=13.0$  Hz, 1H, H-4'), 1.80 (d ample,  $J=12.5$  Hz, 1H, H-3'), 1.53 (d ample,  $J=13.1$  Hz, 1H, H-5'), 1.35 (qt,  $J_{4',4'}=J_{4',3'}=J_{4',5'}=13.0$  Hz,  $J_{4',3'}=J_{4',5'}=2.0$  Hz, 1H, H-4'), 1.30-1.15 (m, 2H, H-3', H-5').

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  194.1 (C-6), 170.9 (C-2), 161.6 (C-3a), 134.9 (C-5), 134.4 (C-4), 117.5 (C-3), 88.8 (C-7a), 61.4 (C-2'), 47.2 (C-7 i C-6'), 26.8/26.5 (C-3'/C-5'), 24.5 (C-4'). Espectres **DEPT**, **COSY** i correlació **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** enregistrats.

#### 8.7. Obtenció de (6RS,7aRS,2'RS)- i (6SR,7aRS,2'RS)-6-hidroxi-7a-(2-piperidil)-7,7a-dihidrobenzofuran-2(6H)-ona, **128**



##### 8.7.1. $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$

a) En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 21 mg (0.09 mmol) de **171** en 6 ml d'etanol absolut, s'hi afegeixen 38 mg (0.10 mmol) de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  i es deixa agitant durant 1 h a temperatura ambient. A continuació es refreda la solució a 0 °C en un bany

<sup>143</sup> Aquesta reacció de desprotecció de l'acetal i del carbamat s'ha dut a terme emprant tant àcid trifluoroacètic i aigua deuterats com no deuterats. Cal destacar que en cas d'utilitzar reactius deuterats el producte final presenta la substitució total o parcial d'un dels protons H-7 per un àtom de deuteri. Això fa que els dos doblats a  $\delta$  3.39 i 2.60 del producte no deuterat, que és el producte que hem descrit, passin a ser un singlet a  $\delta$  3.37 en el producte deuterat.

d'aigua-gel, s'hi addicionen 4 mg (0.10 mmol) de NaBH<sub>4</sub> i es deixa reaccionar 1 hora més a aquesta temperatura. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda, es redissol el residu amb un tampó de fosfats a pH 8 i s'extreu exhaustivament amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 10 mg d'un cru oliós l'anàlisi per <sup>1</sup>H-RMN indica la presència tant dels alcohols **128** com de (2,4-dihidroxifenil)acetat d'etil, **173**.

b) En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 12 mg (0.051 mmol) de **171** en 2 ml d'etanol absolut. Es refreda la solució a 0 °C en un bany d'aigua-gel i s'hi afegeixen 19 mg (0.051 mmol) de CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O i es deixa agitant durant 10 minuts a 0 °C. A continuació s'hi addicionen 2.1 mg (0.055 mmol) de NaBH<sub>4</sub> i es deixa reaccionar durant 20 minuts més a 0 °C. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda, es redissol el residu amb un tampó de fosfats a pH 8 i s'extreu exhaustivament amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.<sup>144</sup> S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 7 mg (0.030 mmol, 58%) d'un oli incolor identificat com a (6*RS*,7*aRS*,2'*RS*)- i (6*SR*,7*aRS*,2'*RS*)-6-hidroxi-7*a*-(2-piperidil)-7,7*a*-dihidrobenzofuran-2(6*H*)-ona, **128**, que es fa reaccionar directament sense purificació posterior.

#### 8.7.2. NaBH<sub>4</sub>/EtOH

En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 13 mg (0.056 mmol) de **171** en 2 ml d'etanol absolut. Es refreda la solució a 0 °C i s'hi addicionen 2 mg (0.053 mmol) de NaBH<sub>4</sub> i es deixa reaccionar durant 35 minuts a 0 °C. La solució agafa un to rosat. Passat aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, es redissol el residu amb un tampó de fosfats a pH 8 i s'extreu exhaustivament amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 12 mg d'un cru oliós que es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent AcOEt. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 3 mg (0.015 mmol, 28%) d'un oli incolor identificat com a (2,4-dihidroxifenil)acetat d'etil, **173**.
- 2 mg (0.008 mmol, 15%) d'un oli grogós l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN del qual sembla indicar que podria tractar-se de **172**.

#### 8.7.3. L-Selectride®/THF

En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert, es dissolen 20 mg (0.086 mmol) de **171** en 2 ml de THF anhidre i es refreda la solució a -78 °C. A continuació s'hi addicionen 86 µl (0.086 mmol) d'una solució de L-Selectride® 1 M en THF i es deixa reaccionar durant 30 minuts. S'hi afegeixen 2 ml d'una solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se separen les fases i la fase aquosa s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre i

<sup>144</sup> Els rediments obtinguts per a aquesta reacció oscil·len entre el 39 i 58%, essent molt important l'exhaustivitat de l'extracció amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 10 mg d'un sòlid blanquinós, l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  del qual no permet identificar cap producte amb l'estructura desitjada.

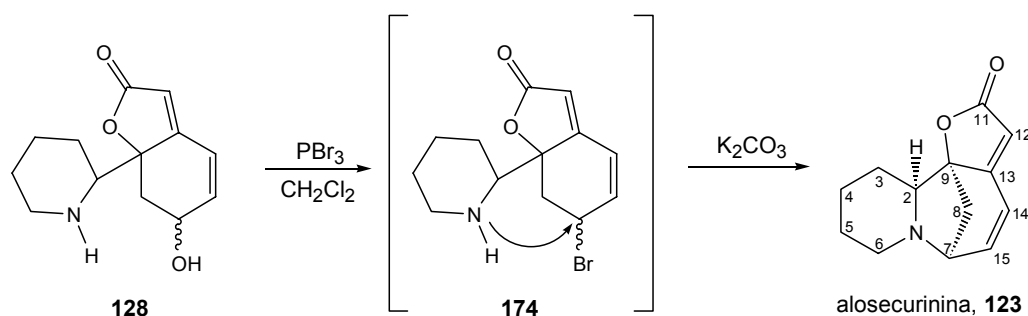
#### Dades espectroscòpiques de 173

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.91 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H, H-6'), 6.44 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H, H-3'), 6.34 (J=8.2 Hz,  $J=2.6$  Hz, 1H, H-5'), 4.18 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.57 (s, 2H, H-2), 1.27 (t,  $J=7.2$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 174.5 (COO), 156.5 (C-2'+C-4'), 131.7 (C-ar), 112.9 (C-1'), 107.9/105.1 (C-ar), 62.0 ( $\text{OCH}_2$ ), 37.6 (C-2), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ). Espectres **DEPT** i **COSY** enregistrats.

#### Dades espectroscòpiques de 128

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (senyals assignables): 4.52 (m, H-6), 4.38 (fals t,  $J\approx J'\approx 5.6$  Hz, H-2'), 4.16 (m, H-6), 3.91 (fals t,  $J\approx J'\approx 5.2$  Hz, H-2').

### 8.8. Obtenció de l'alo securinina, 123



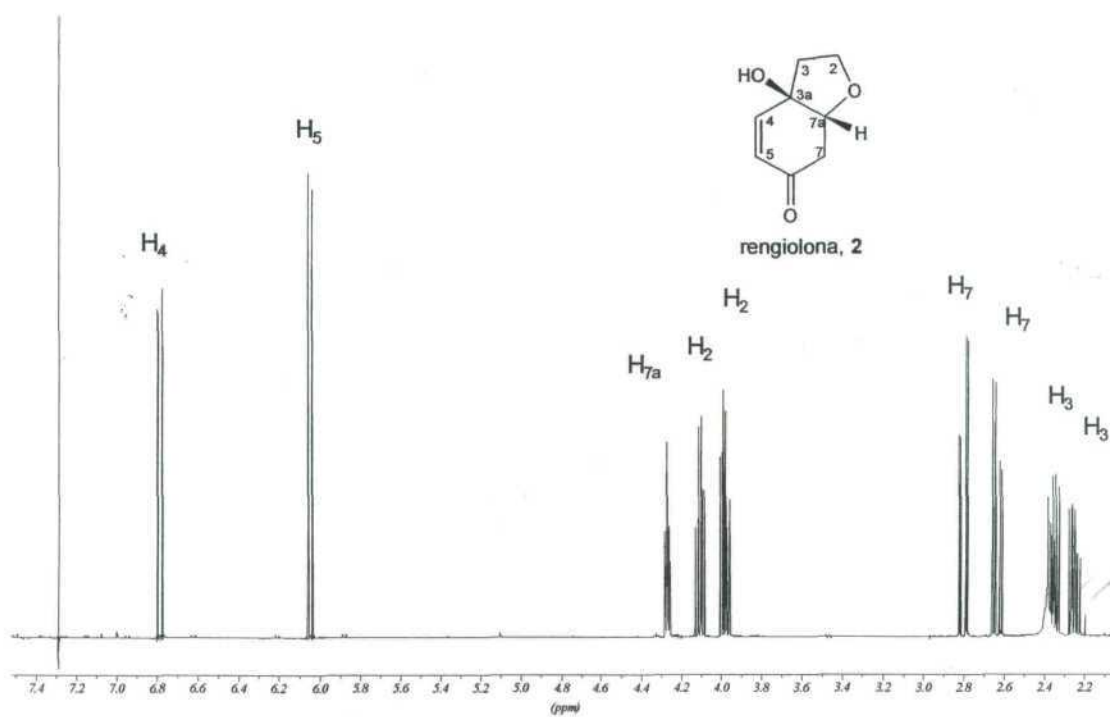
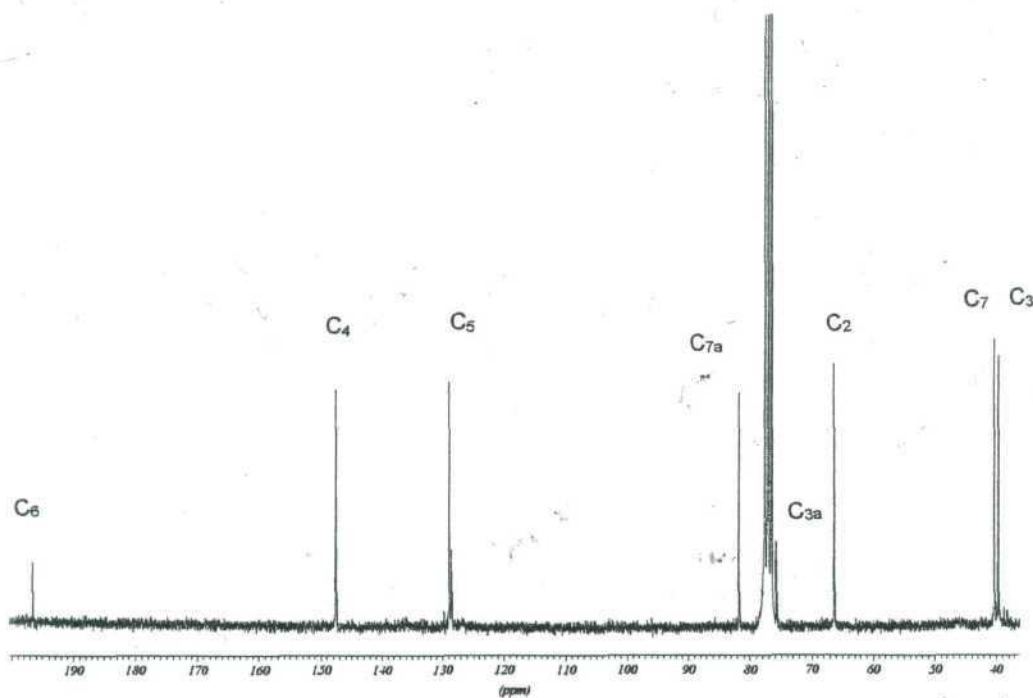
En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 13 mg (0.055 mmol) dels alcohols **128** en 2.5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i s'hi addicionen 15  $\mu\text{l}$  (0.159 mmol) de  $\text{PBr}_3$ . Es deixa reaccionar durant 1 hora. Passat aquest temps s'afegeixen 3 ml d'aigua i se separen les fases. La fase aquosa es basifica amb  $\text{K}_2\text{CO}_3$  fins a pH 8-9 i s'extreu amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x3 ml). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 11 mg d'un cru oliós de color groc en el per  $^1\text{H-RMN}$  s'observa la presència de l'alo securinina, **123**, i del precursor bromat **174** en una proporció 4:3. La basificació en el mateix tub de ressonància amb una solució de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  porta a l'obtenció completa de l'alo securinina, **123**.

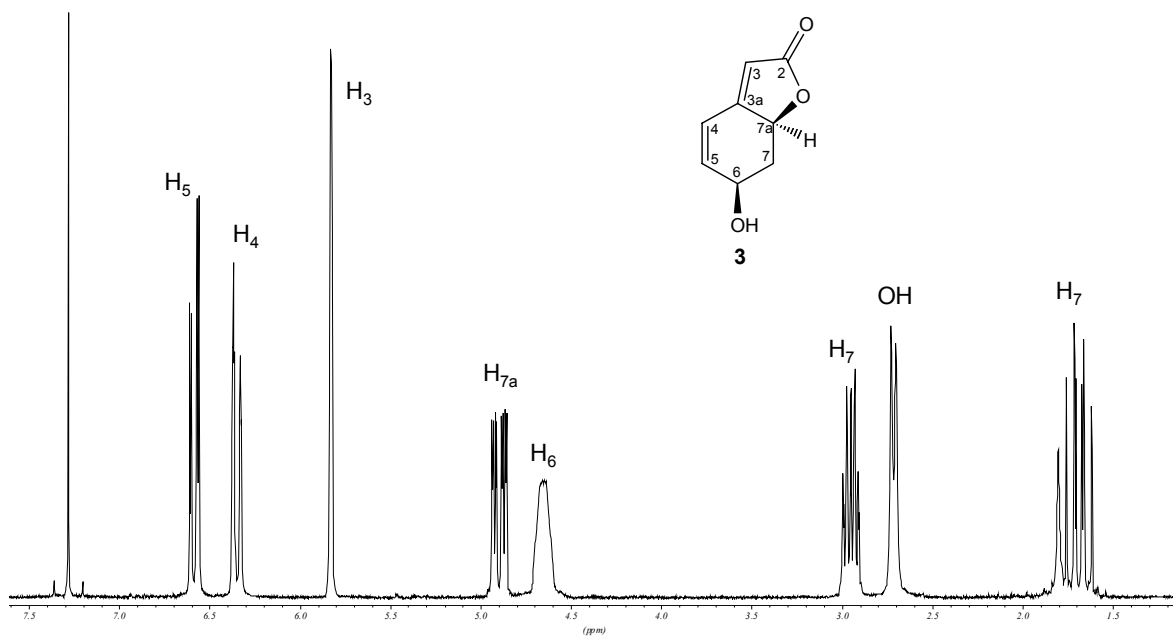
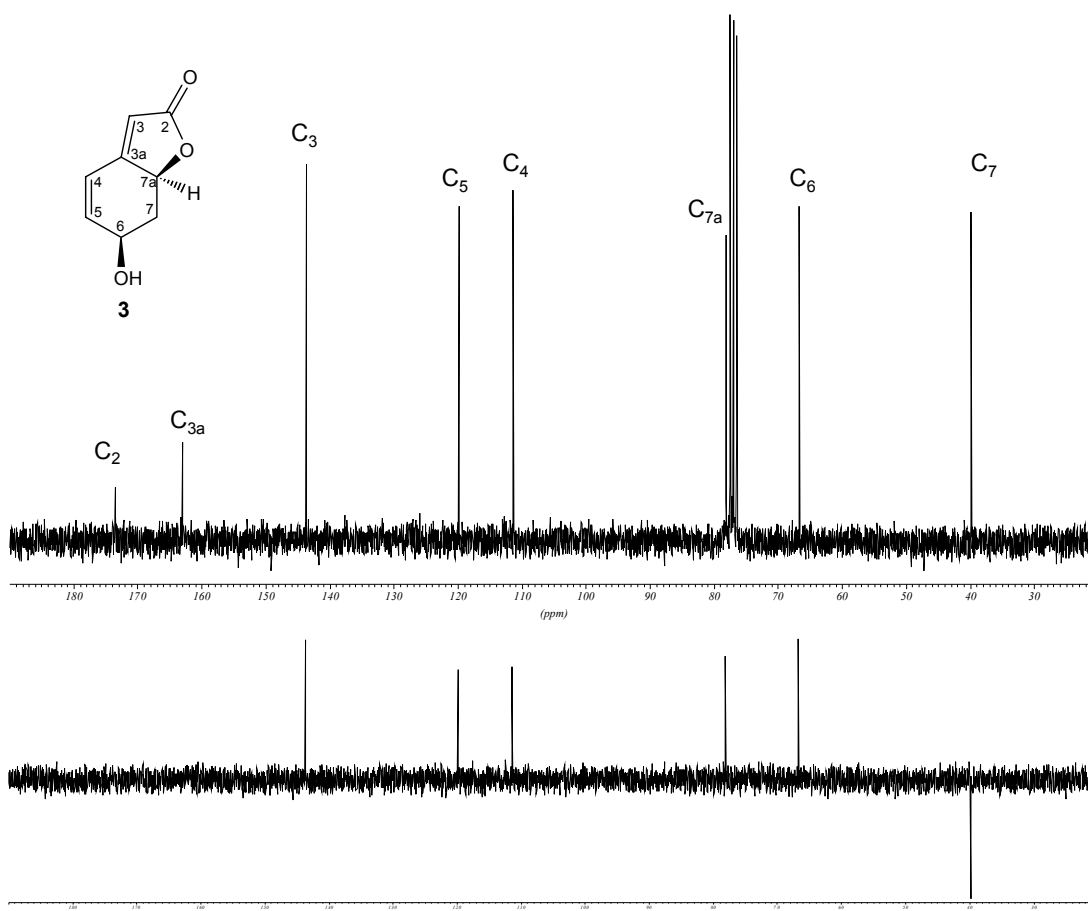
#### Dades espectroscòpiques de l'alo securinina, 123

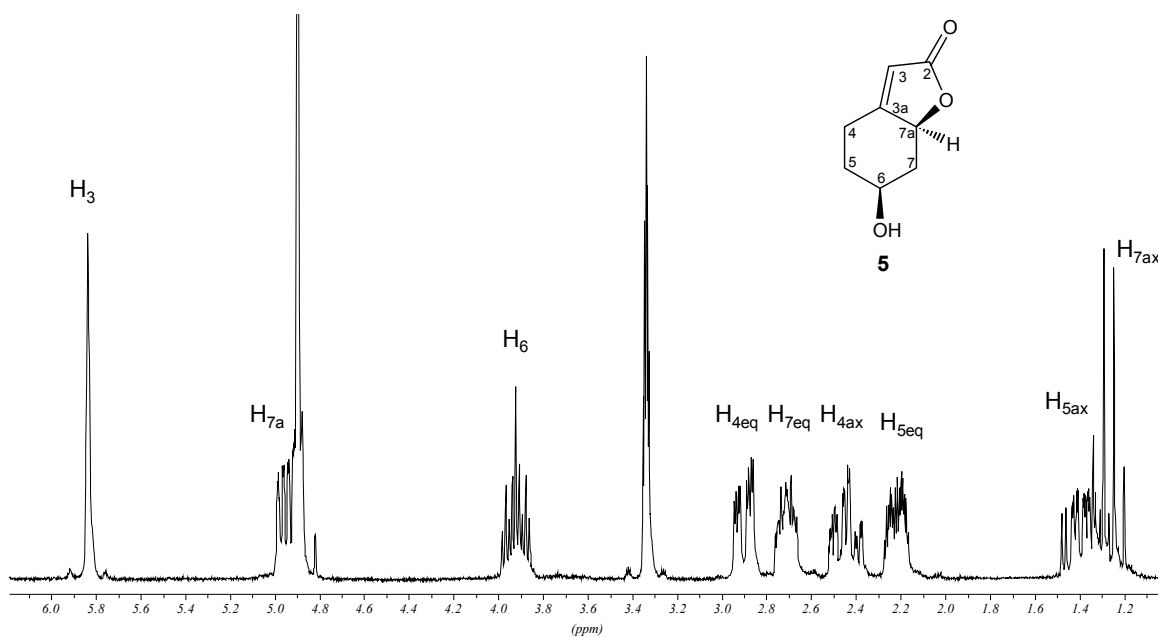
$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.79 (dd,  $J_{15,14}=8.8$  Hz,  $J_{15,7}=4.8$  Hz, 1H, H-15), 6.62 (d,  $J_{14,15}=8.8$  Hz, 1H, H-14), 5.70 (s, 1H, H-12), 3.87 (t,  $J_{7,15}=J_{7,8}=4.5$  Hz, 1H, H-7), 3.64 (dd,  $J_{2,3}=12.8$  Hz,  $J_{2,3}=3.6$  Hz, 1H, H-2), 2.78-2.69 (m, 2H, H-6), 2.66 (dd,  $J_{8,8}=9.8$  Hz,  $J_{8,7}=4.5$  Hz, 1H, H-8), 1.90 (d,  $J_{8,8}=9.8$  Hz, 1H, H-8),

1.70-1.55 (m, 3H), 1.50-1.00 (m, 3H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 172.7 (C-11), 167.5 (C-13), 148.7 (C-15), 122.7 (C-14), 109.0 (C-12), 91.7 (C-9), 60.8/58.8 (C-7/C-2), 43.6/42.7 (C-6/C-8), 22.1/21.0/18.4 (C-3/C-4/C-5). **Rotació específica:**  $[\alpha]_{\text{D}} = -311$  (c 0.07, EtOH) {lit.  $^{108} [\alpha]_{\text{D}} = -1082$  (EtOH)}.

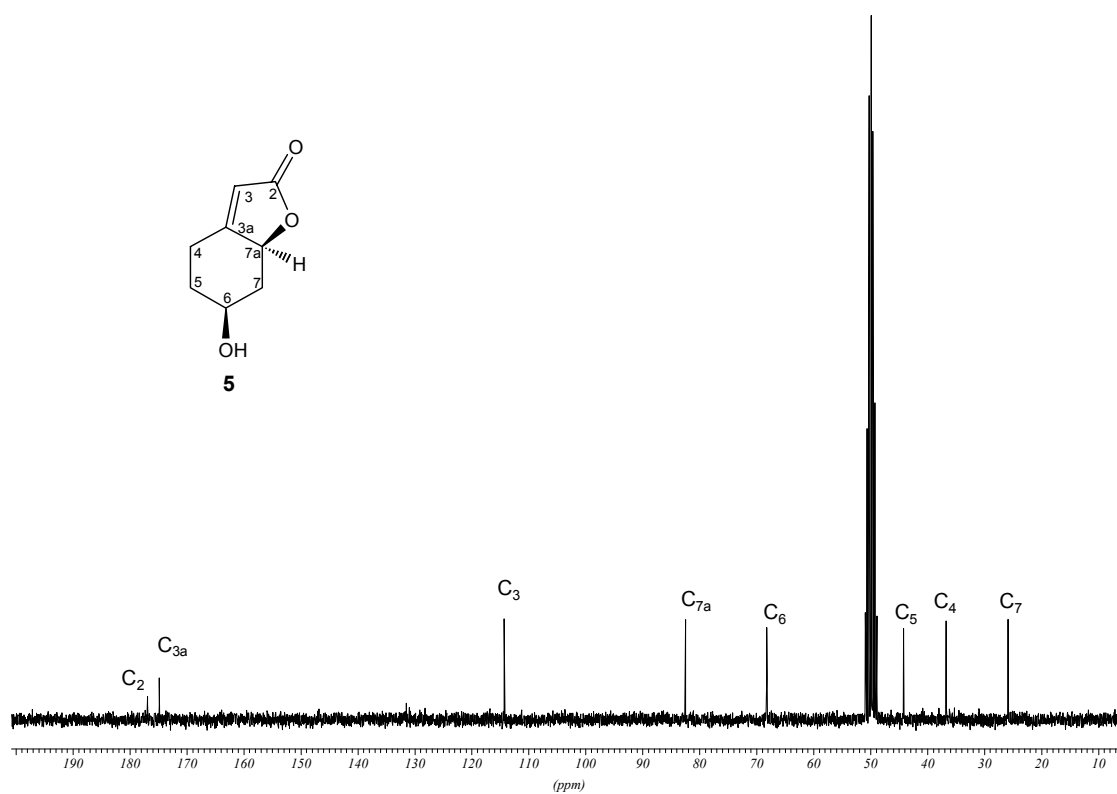


 $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la rengiolona, 2 $^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la rengiolona, 2

 $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la menisdaurilida, **3** $^{13}\text{C-NMR}$  i DEPT (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la menisdaurilida, **3**

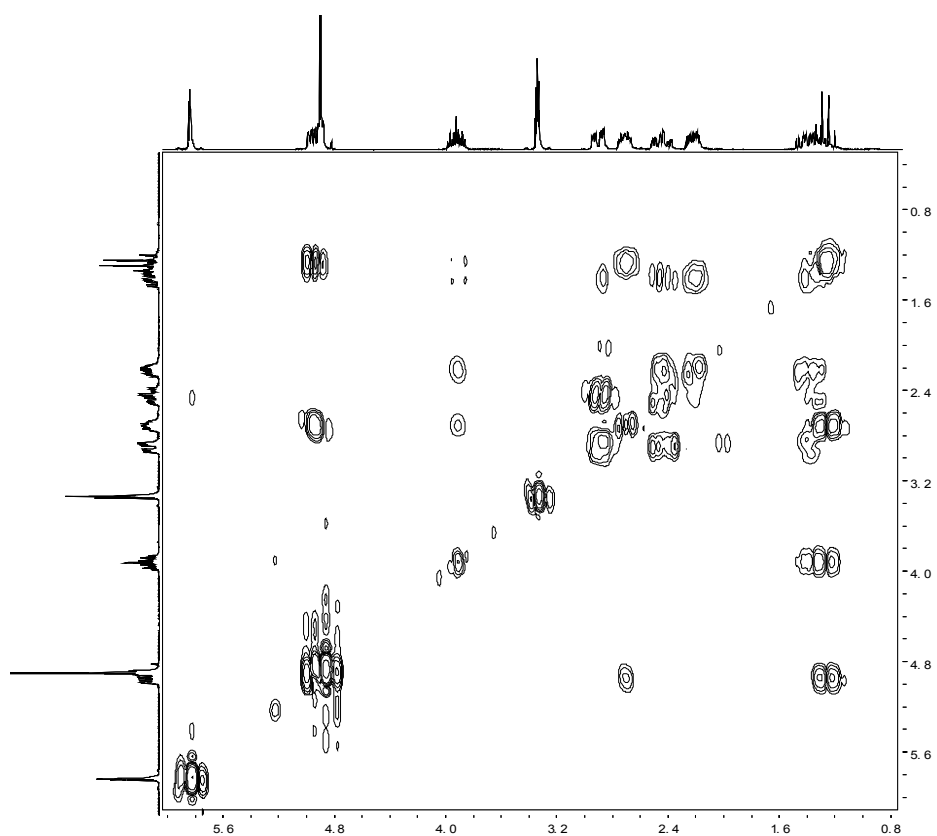
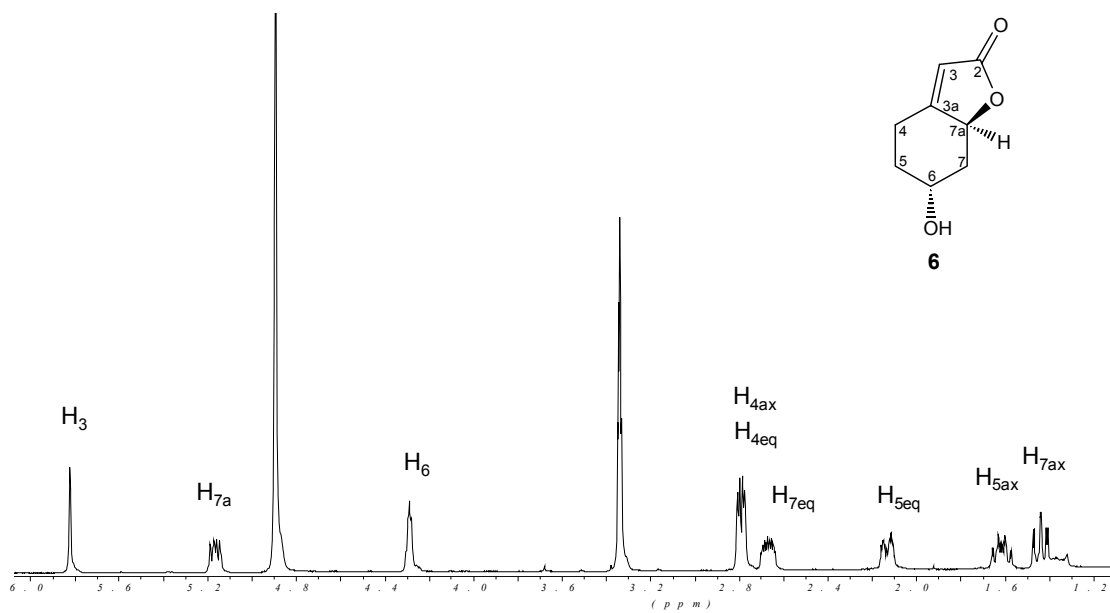


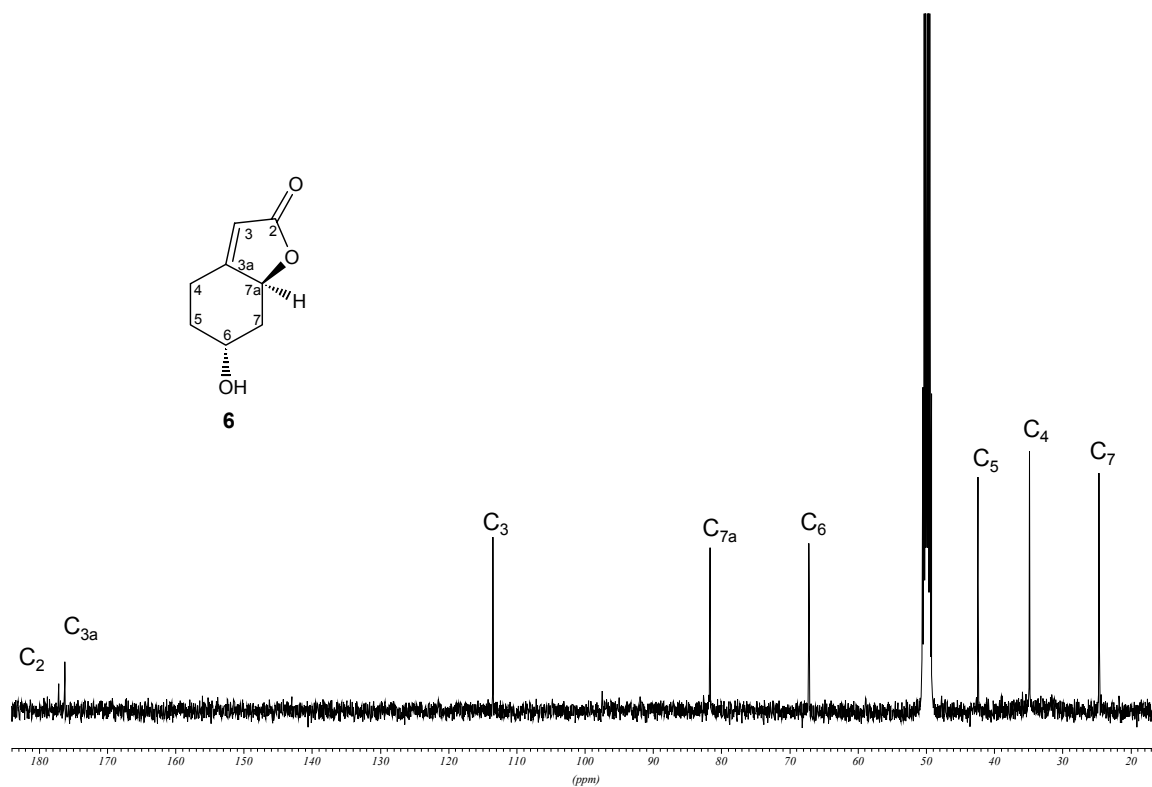
$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) de la dihidromenisdaurilida, **5**



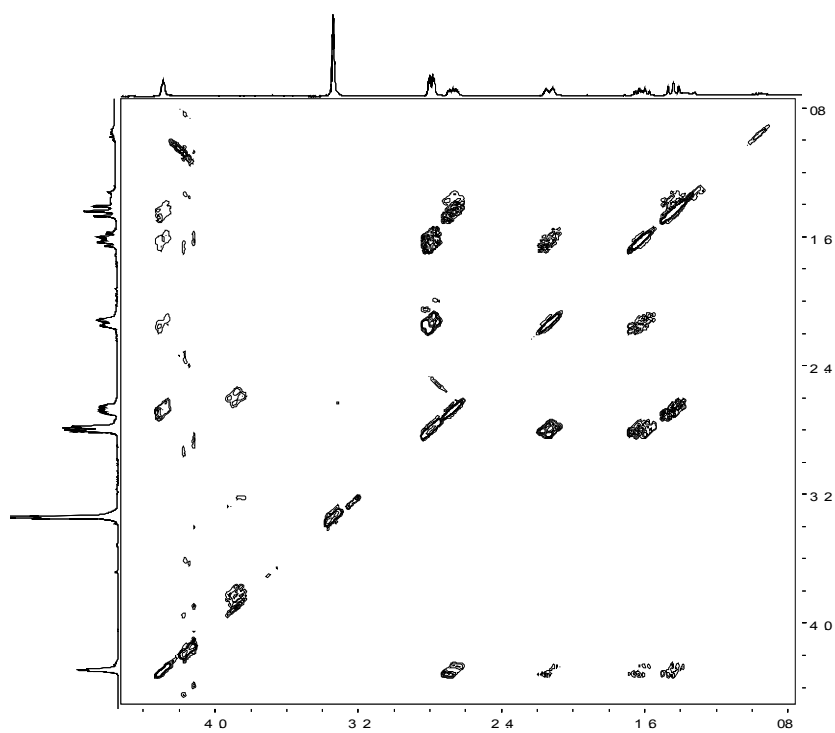
$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) de la dihidromenisdaurilida, **5**



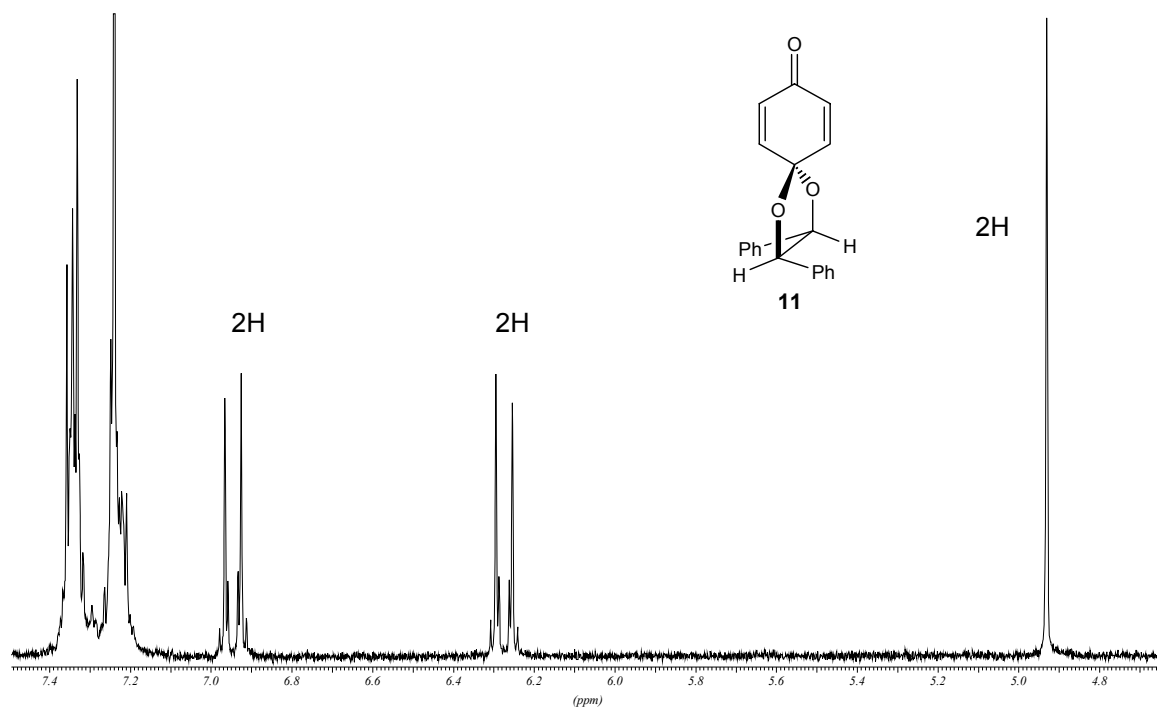
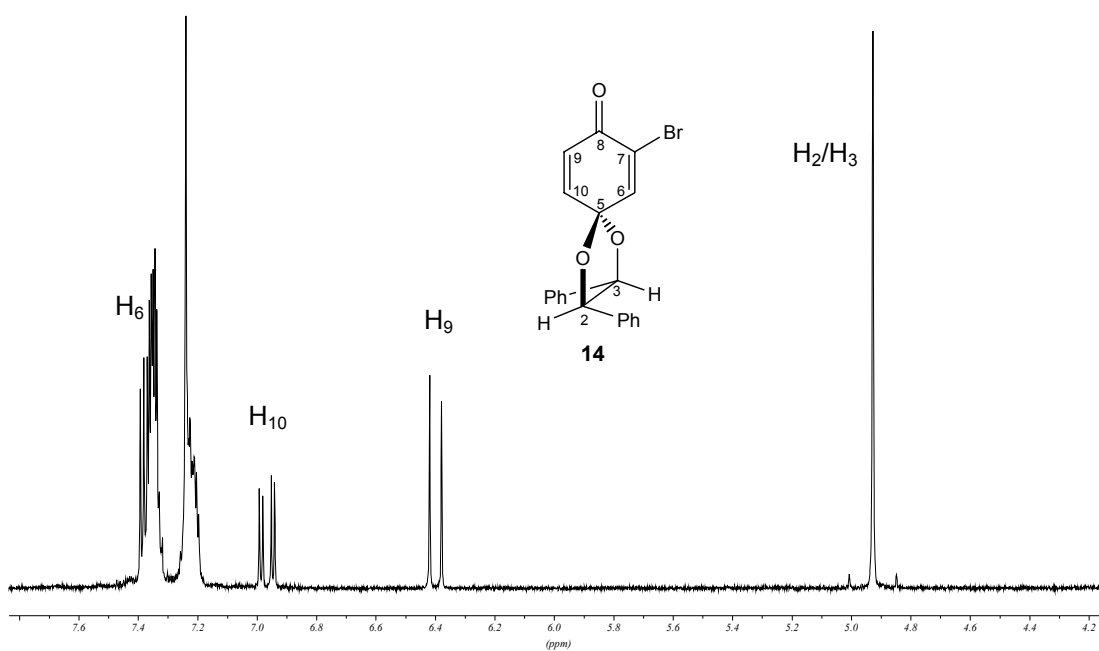
COSY (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD) de la dihydromenisdaurilida, **5**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) de la dihidroaquilegionida, **6**

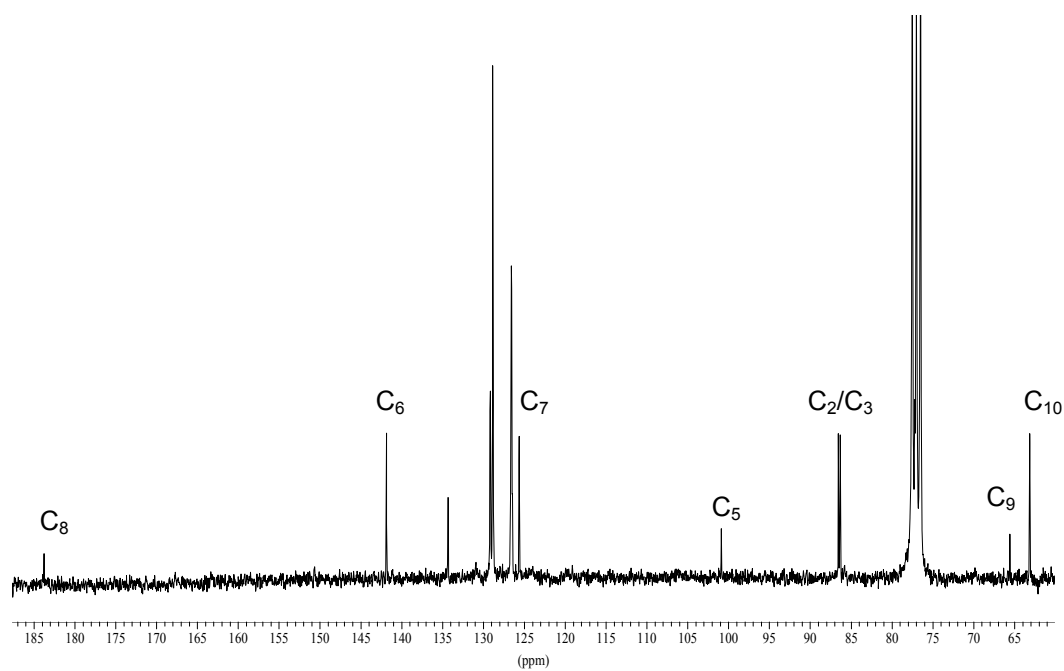
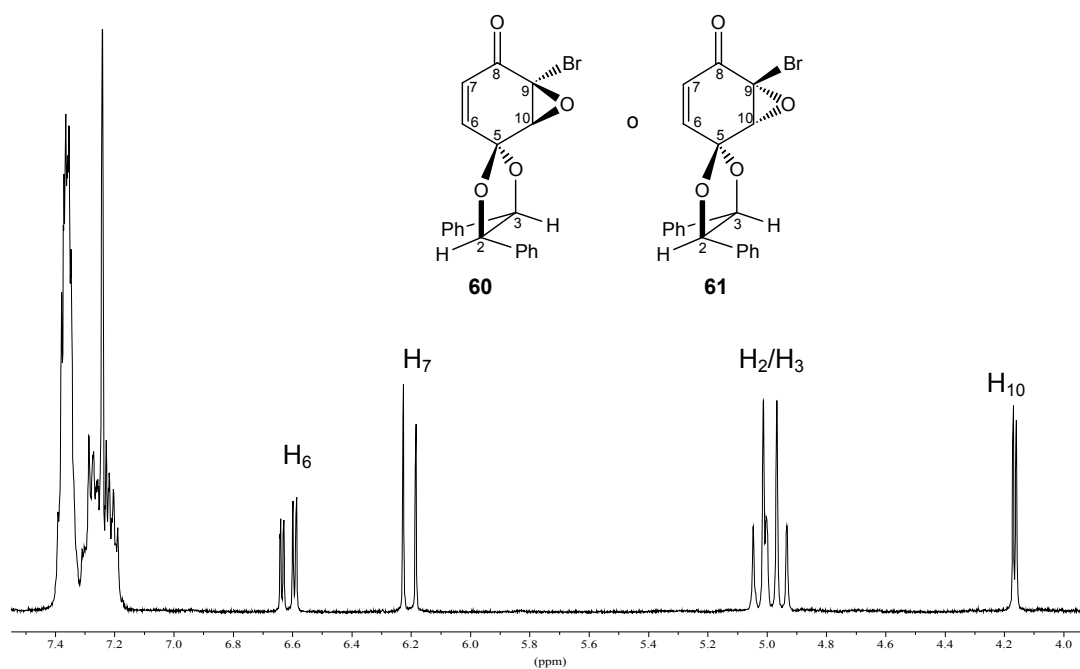


$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) de la dihidroaquilegionolida, **6**

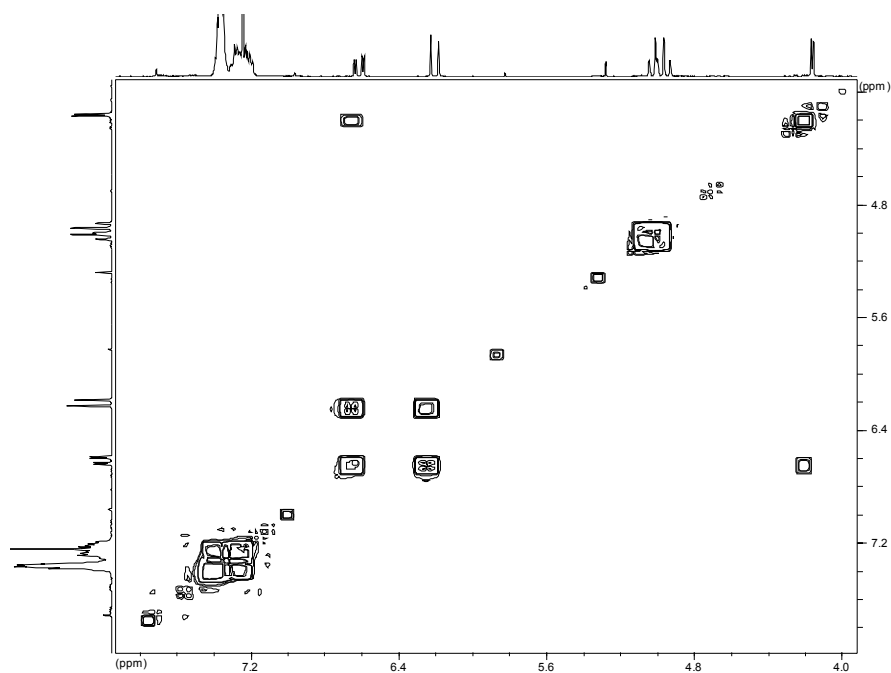


COSY (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) de la dihidroaquilegionolida, **6**

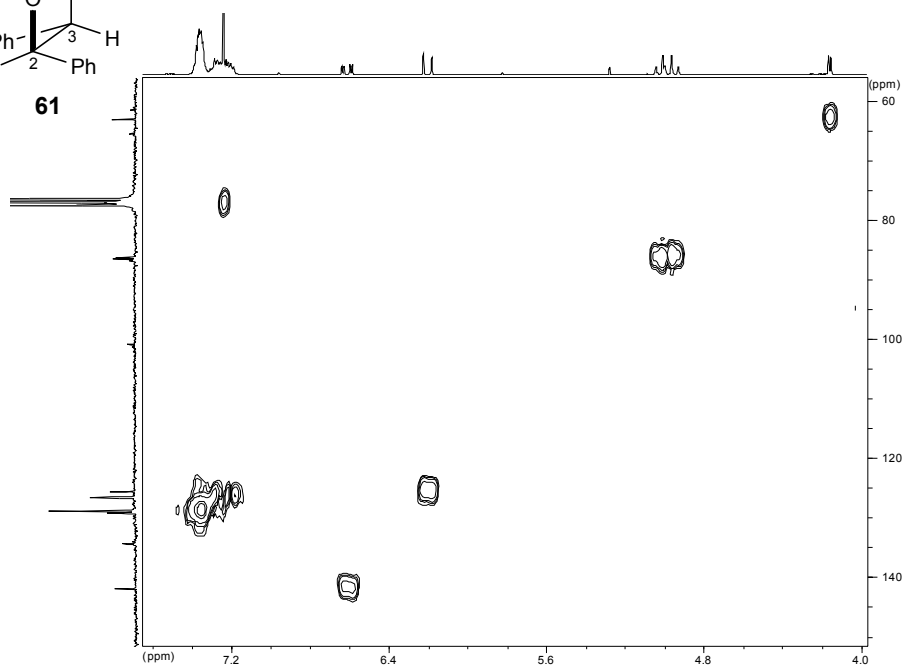
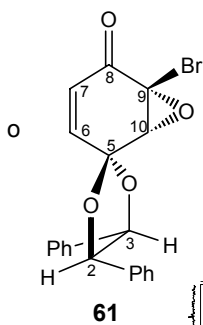
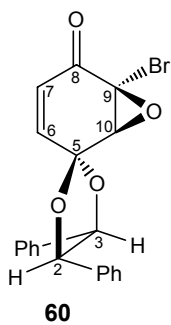
 $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **11** $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **14**



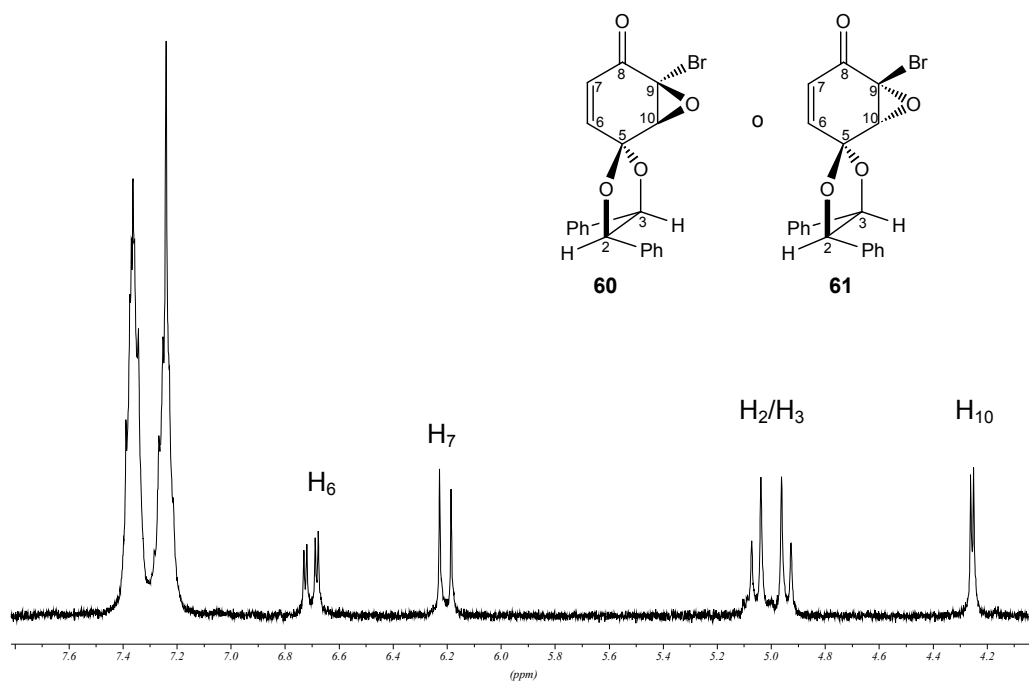
<sup>13</sup>C-RMN i DEPT(62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del diastereòmer soluble en èter **60** o **61**



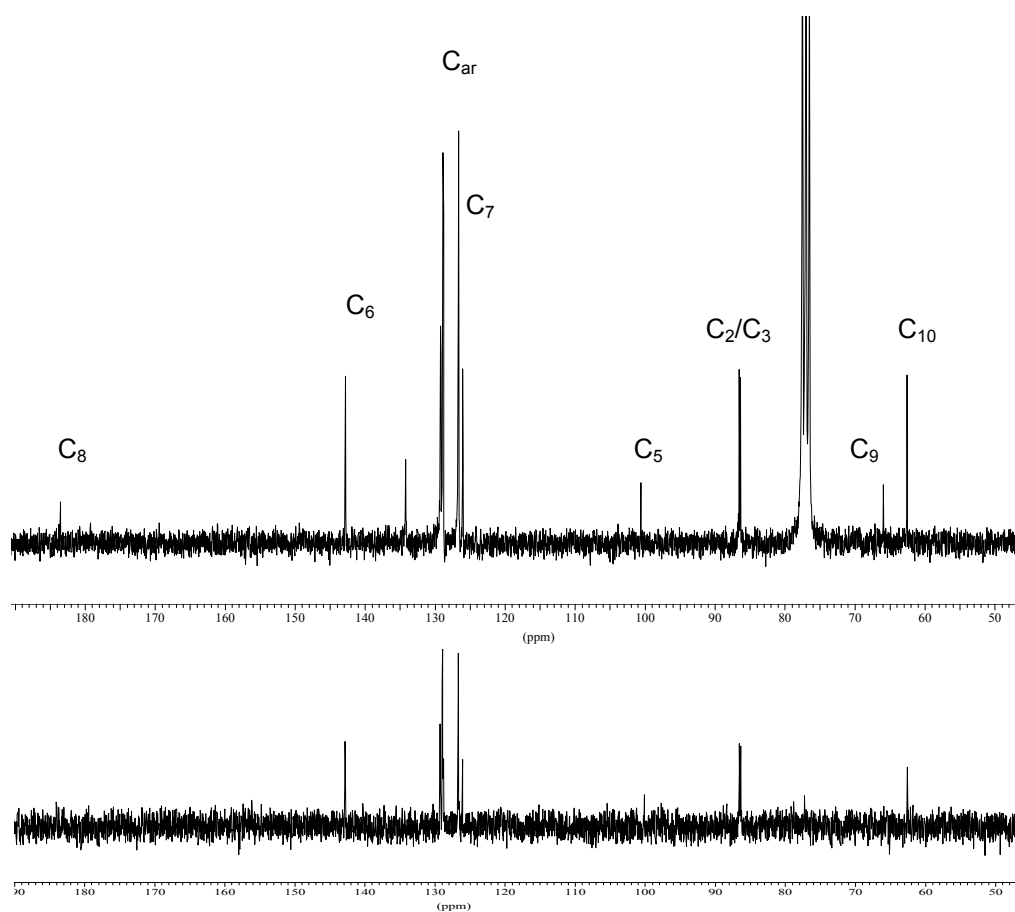
**COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del diastereòmer soluble en èter **60** o **61****



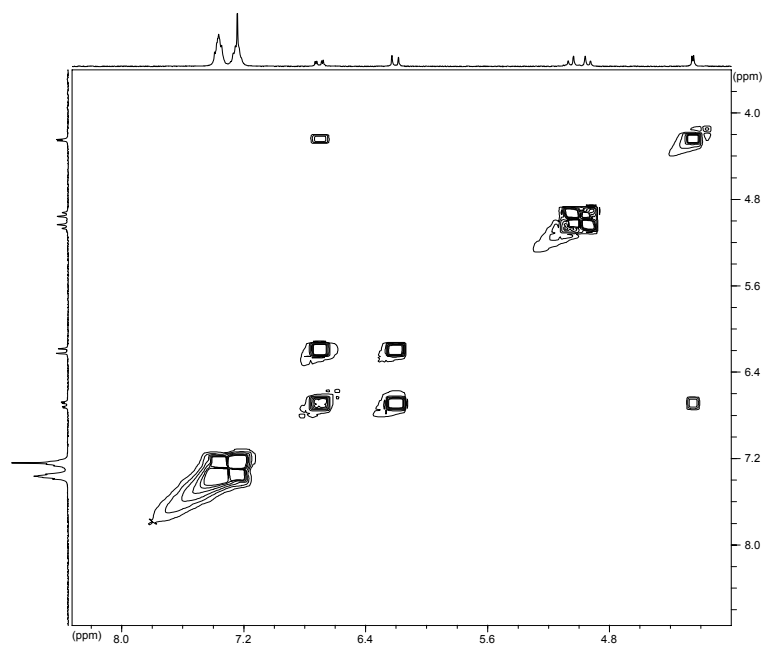
**Correlació <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del diastereòmer soluble en èter **60** o **61****



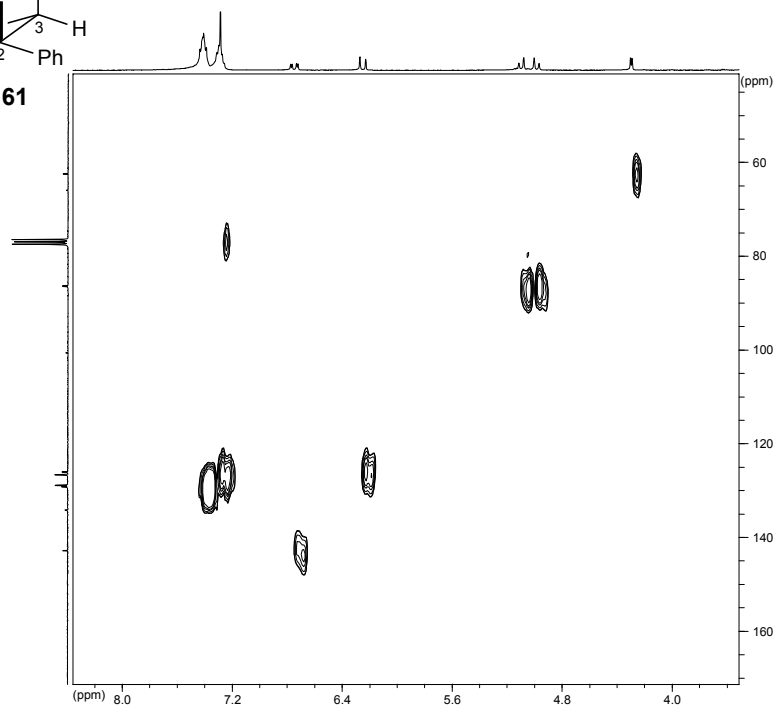
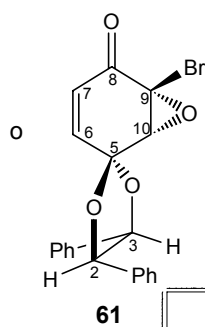
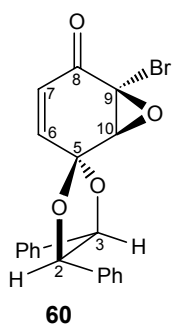
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del diastereòmer insoluble en èter **60** o **61**



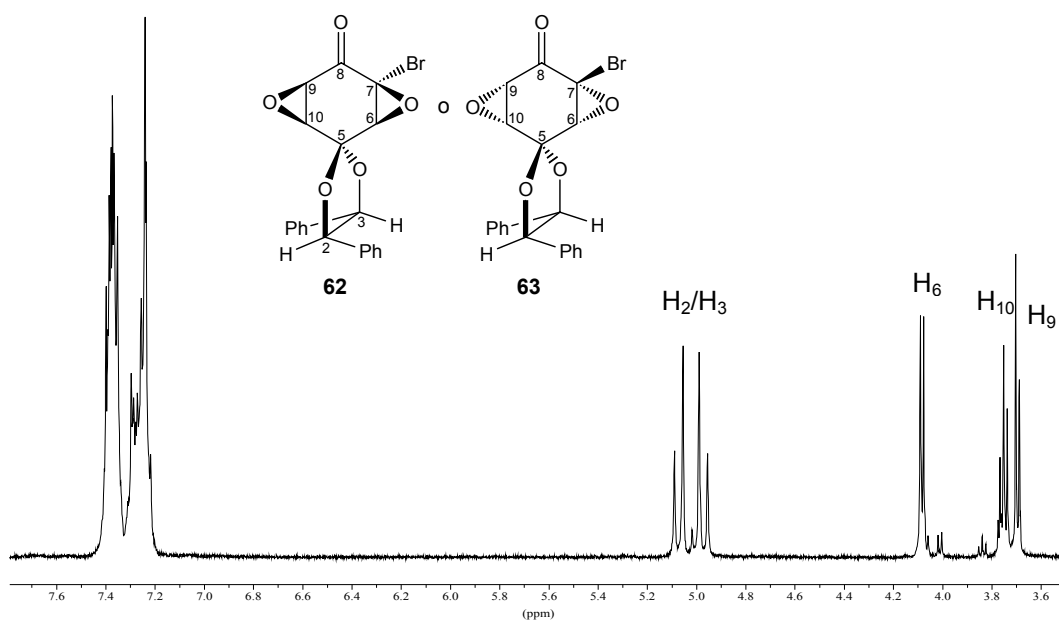
$^{13}\text{C-NMR}$  i DEPT (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del diastereòmer insoluble en èter **60** o **61**



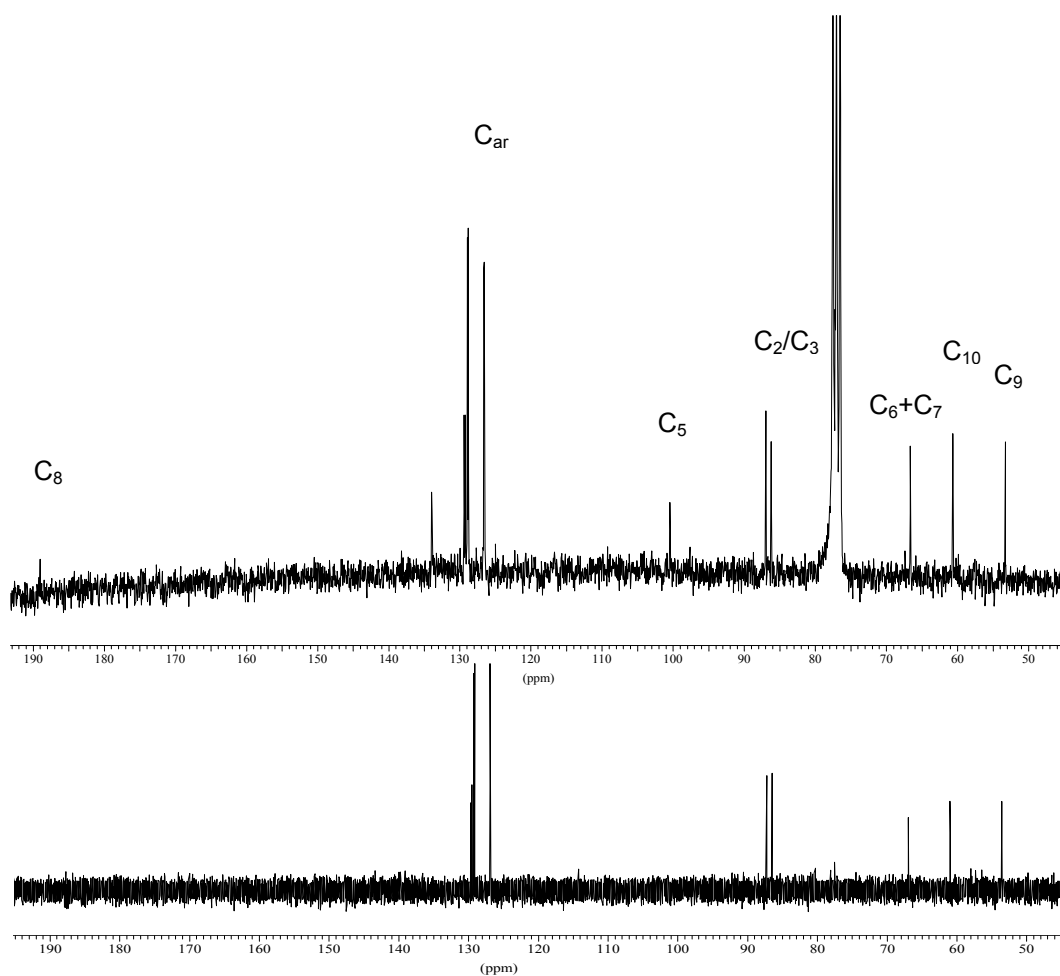
COSY (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del diastereòmer insoluble en èter **60** o **61**



Correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del diastereòmer insoluble en èter **60** o **61**

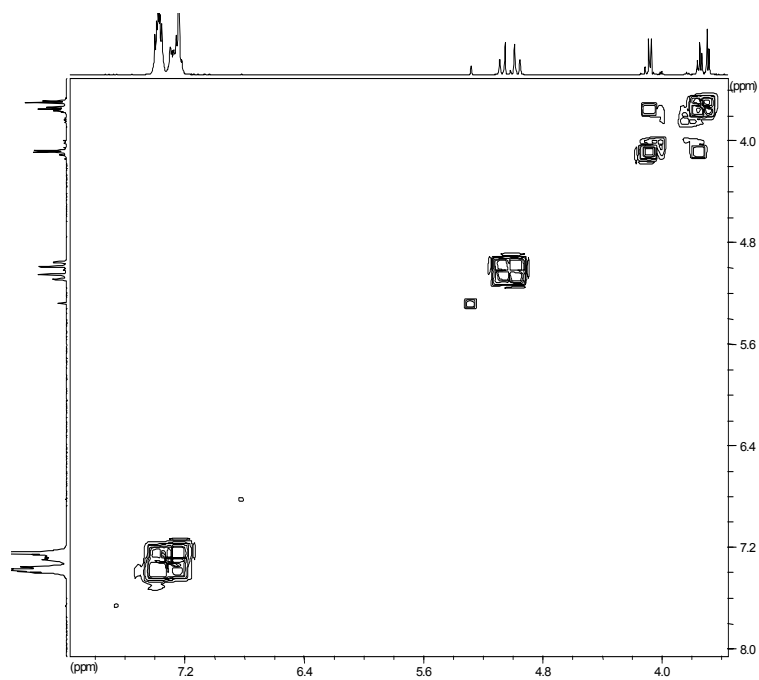


<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del diastereòmer insoluble en èter **62** o **63**

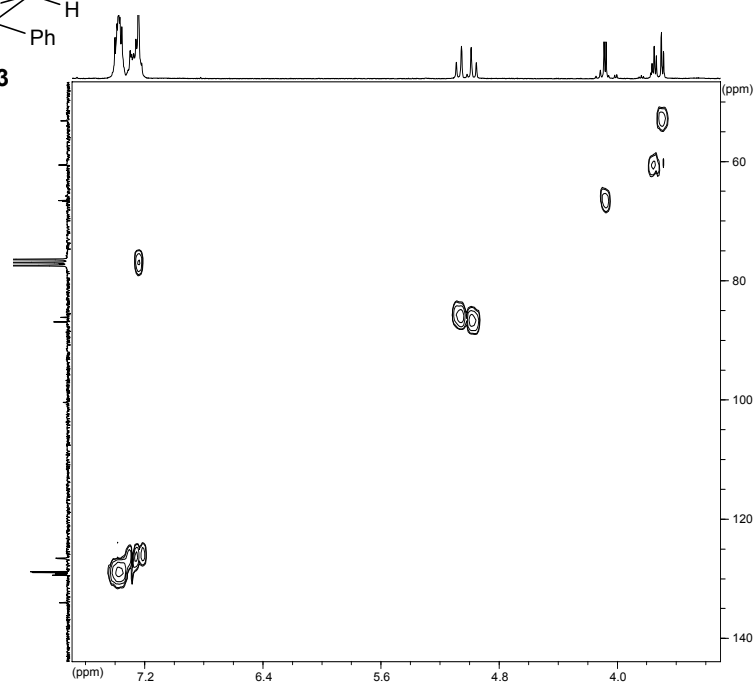
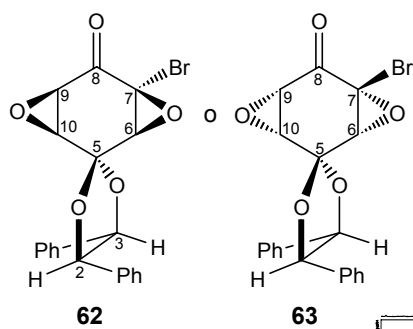


<sup>13</sup>C-RMN i DEPT (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del diastereòmer insoluble en èter **62** o **63**

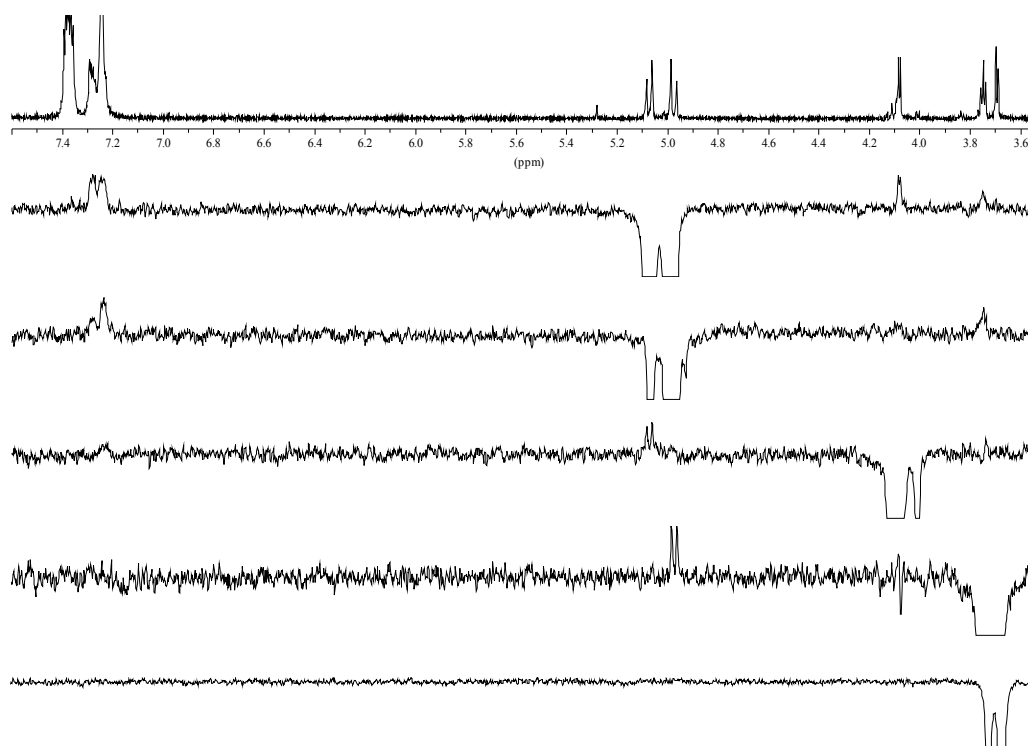




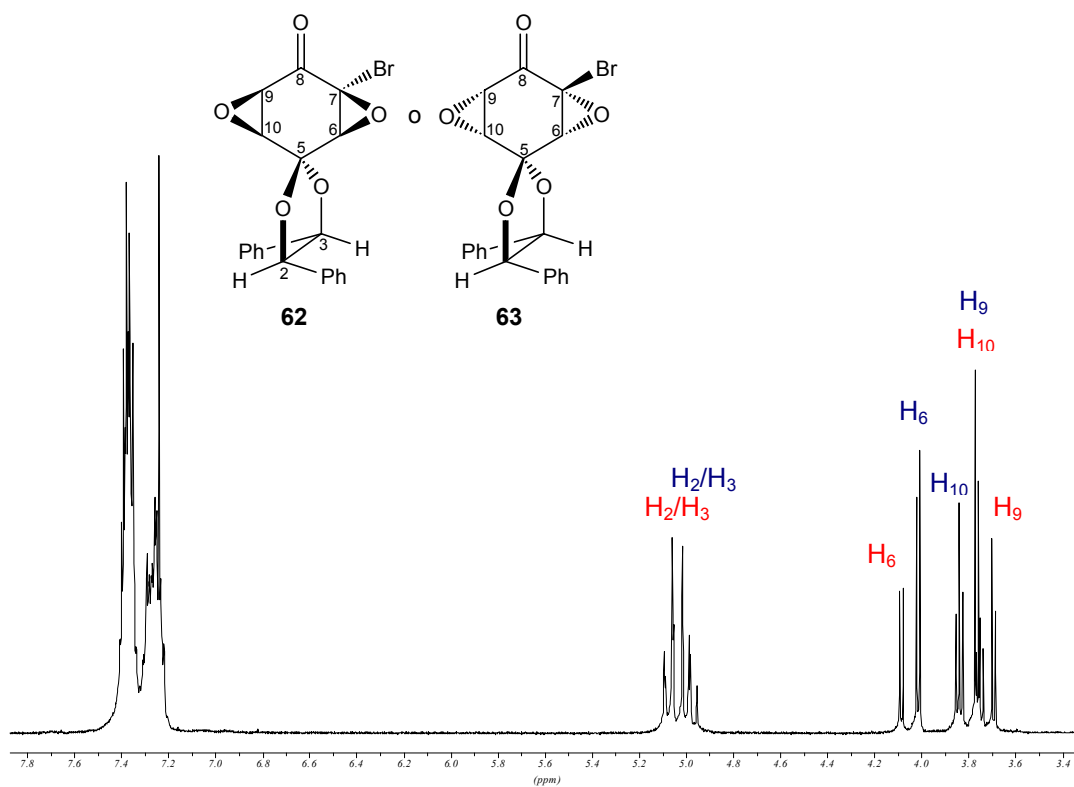
**COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del diastereòmer insoluble en èter **62** o **63****

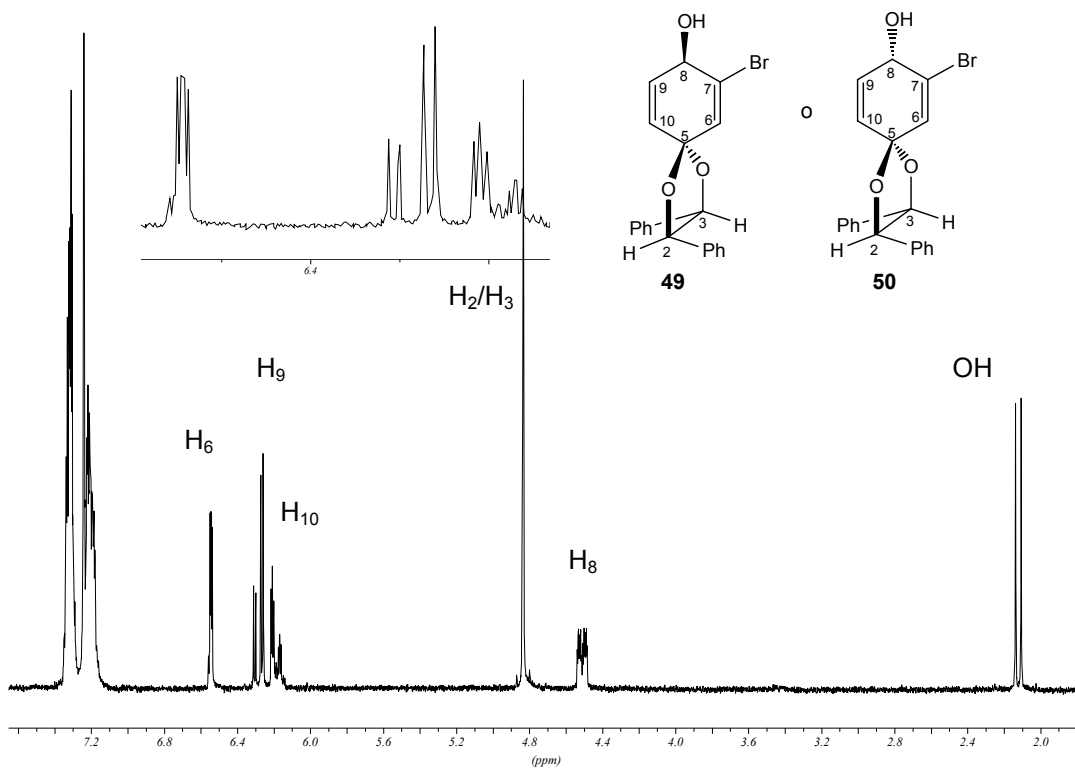


**Correlació <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del diastereòmer insoluble en èter **62** o **63****

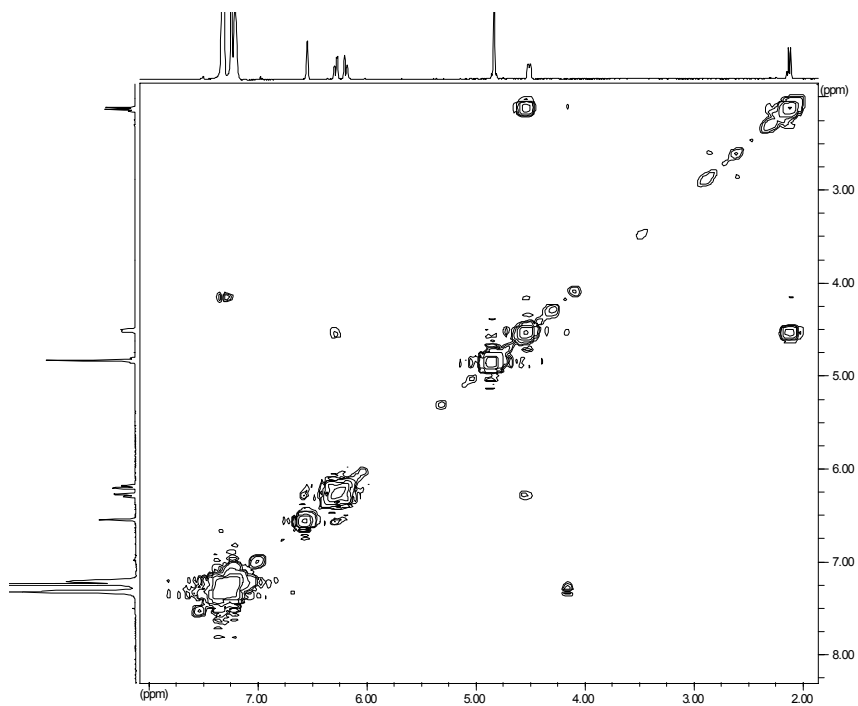


Experiments n.O.e. sobre el diastereòmer insoluble en èter **62** o **63**

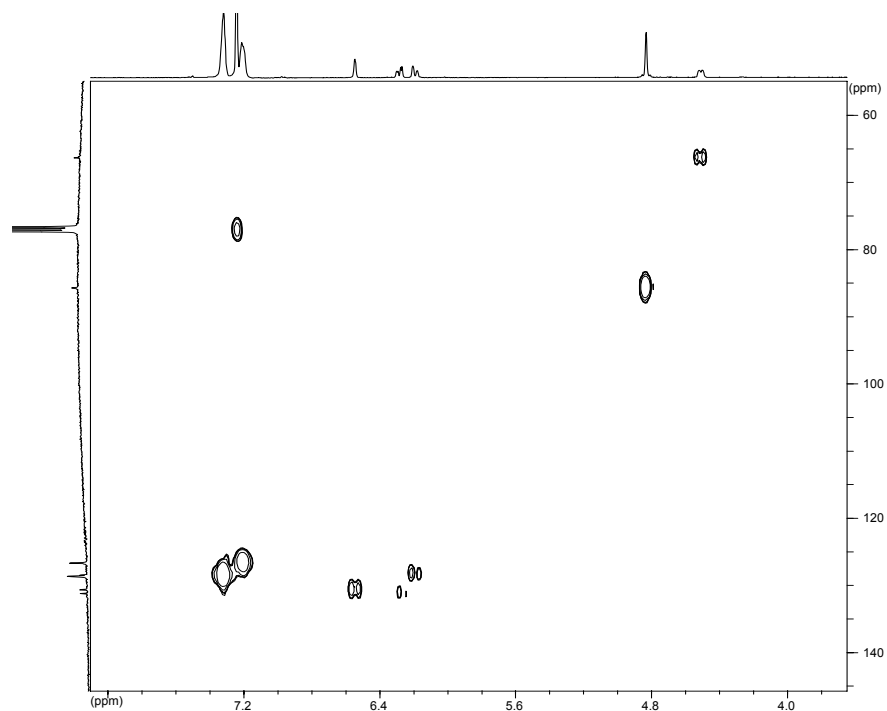




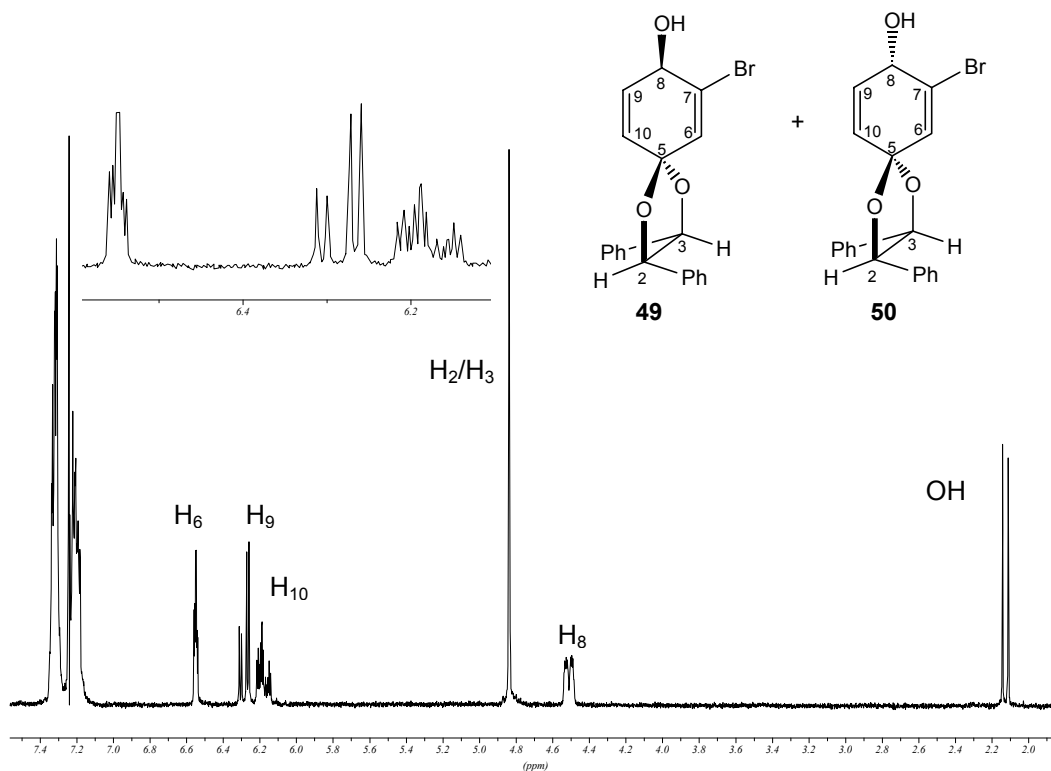
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del diastereòmer menys polar 49 o 50



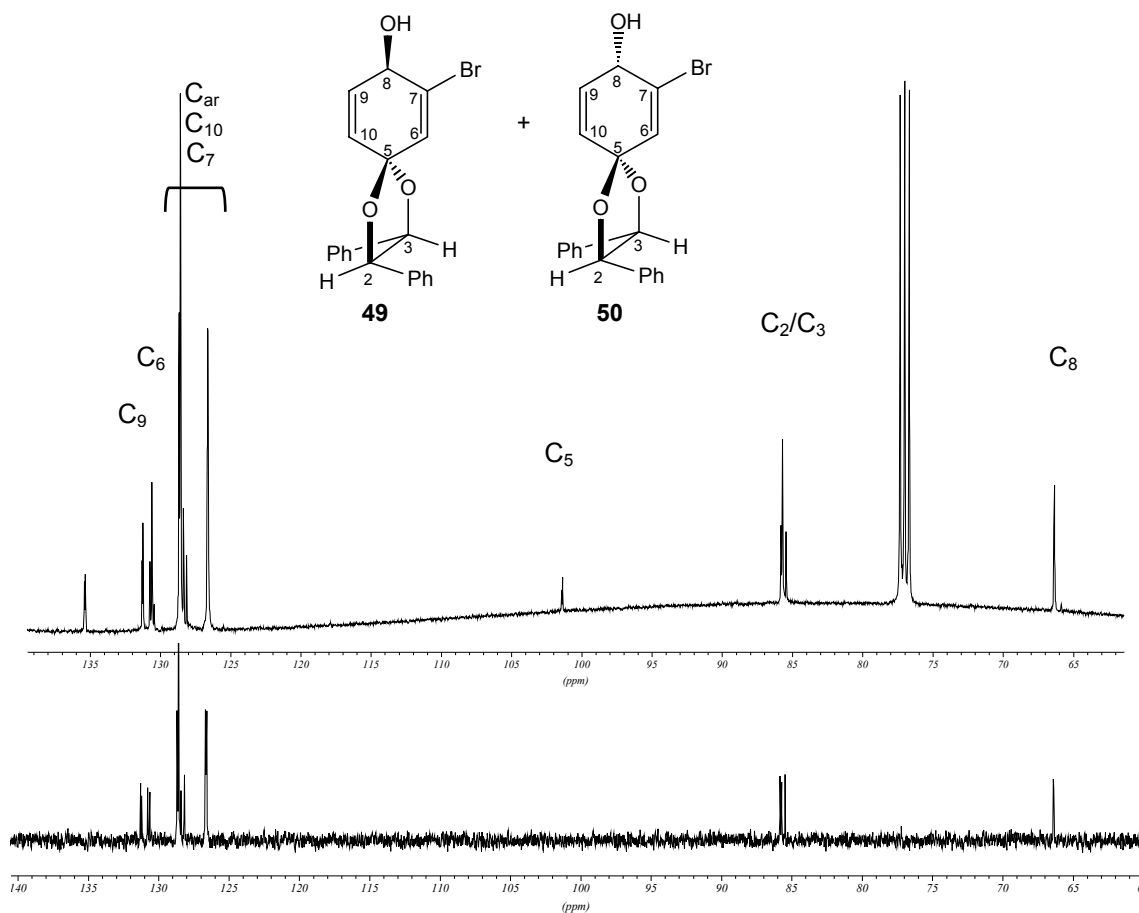
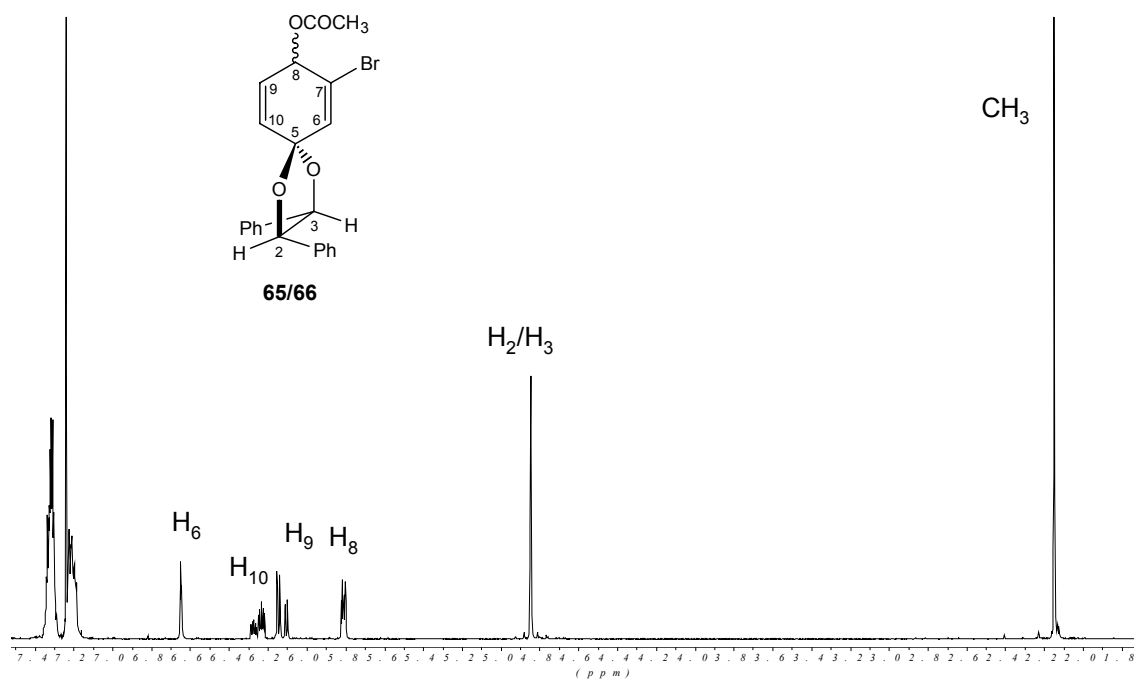
COSY (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del diastereòmer menys polar 49 o 50

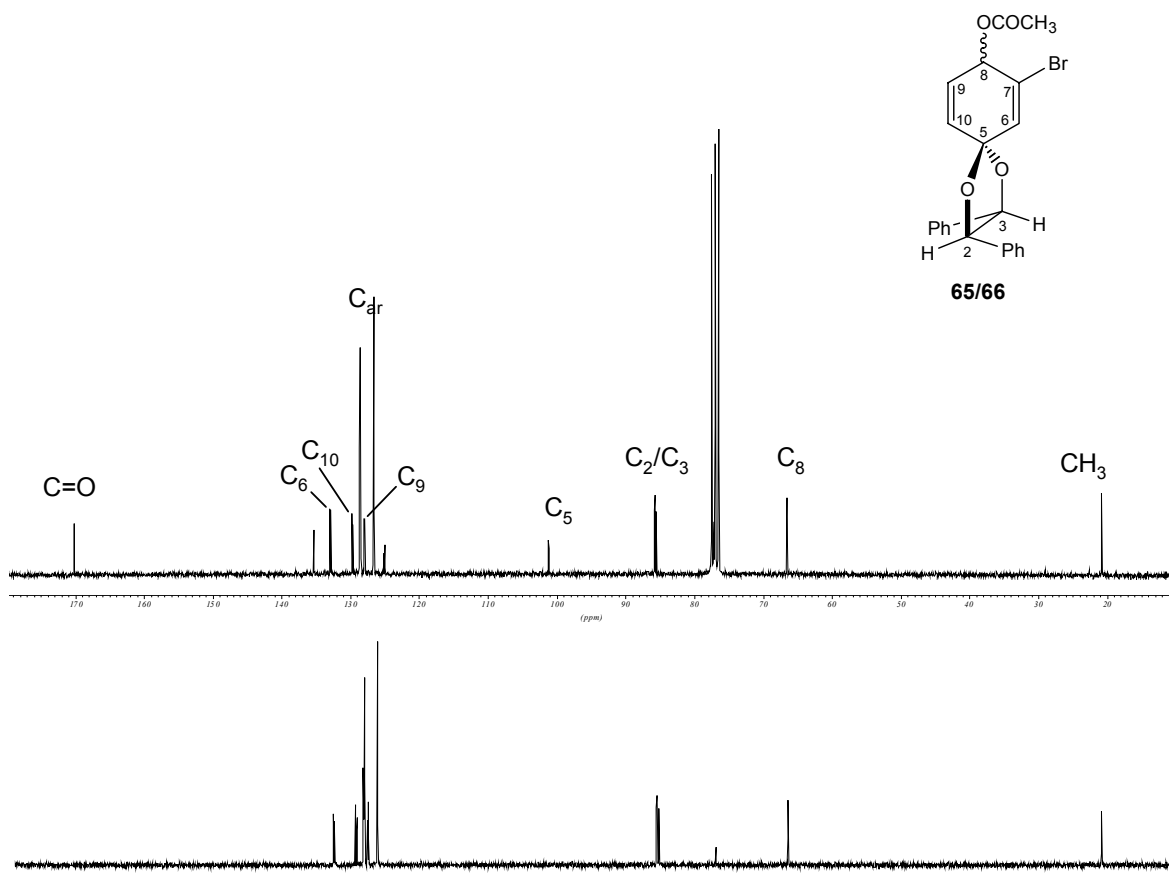


Correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del diastereòmer menys polar **49** o **50**

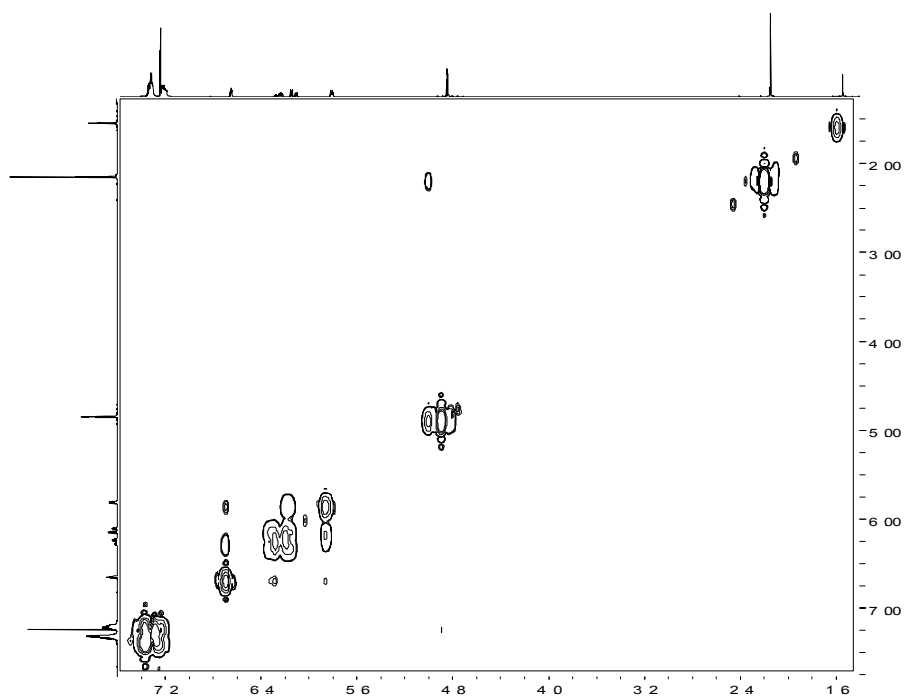


$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d'una barreja de **49** i **50**

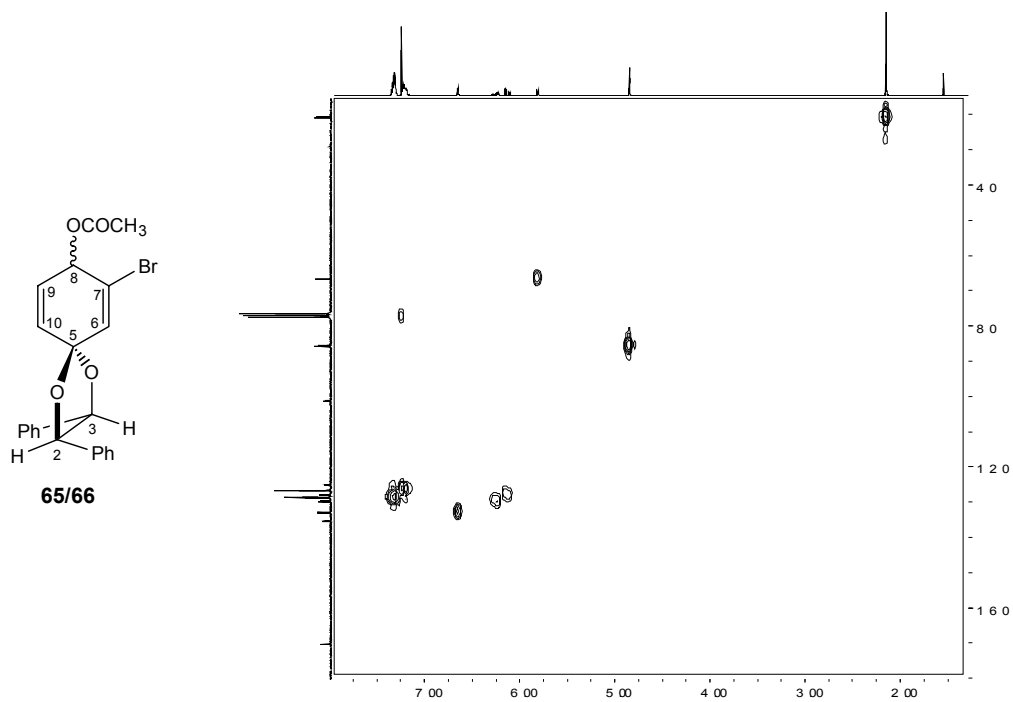
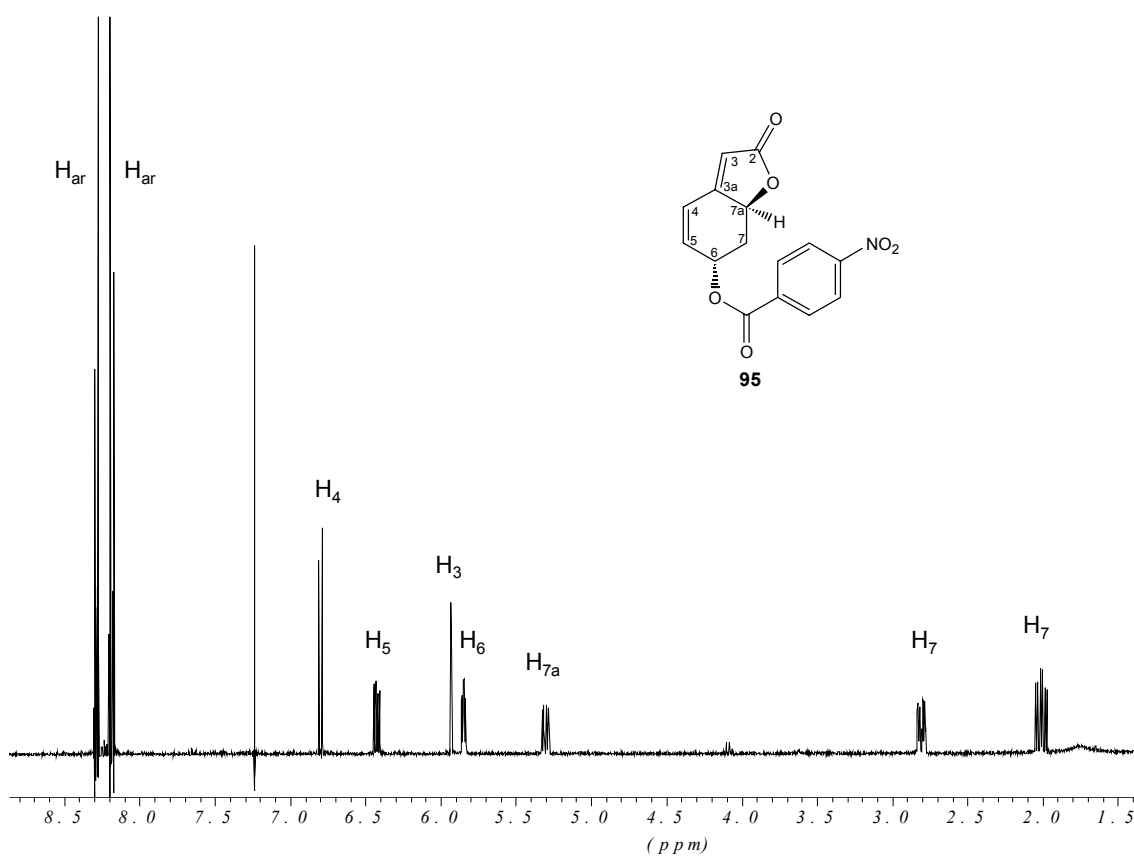
 $^{13}\text{C}$ -RMN i DEPT(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d'una barreja de **49** i **50** $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d'una barreja de **65/66**

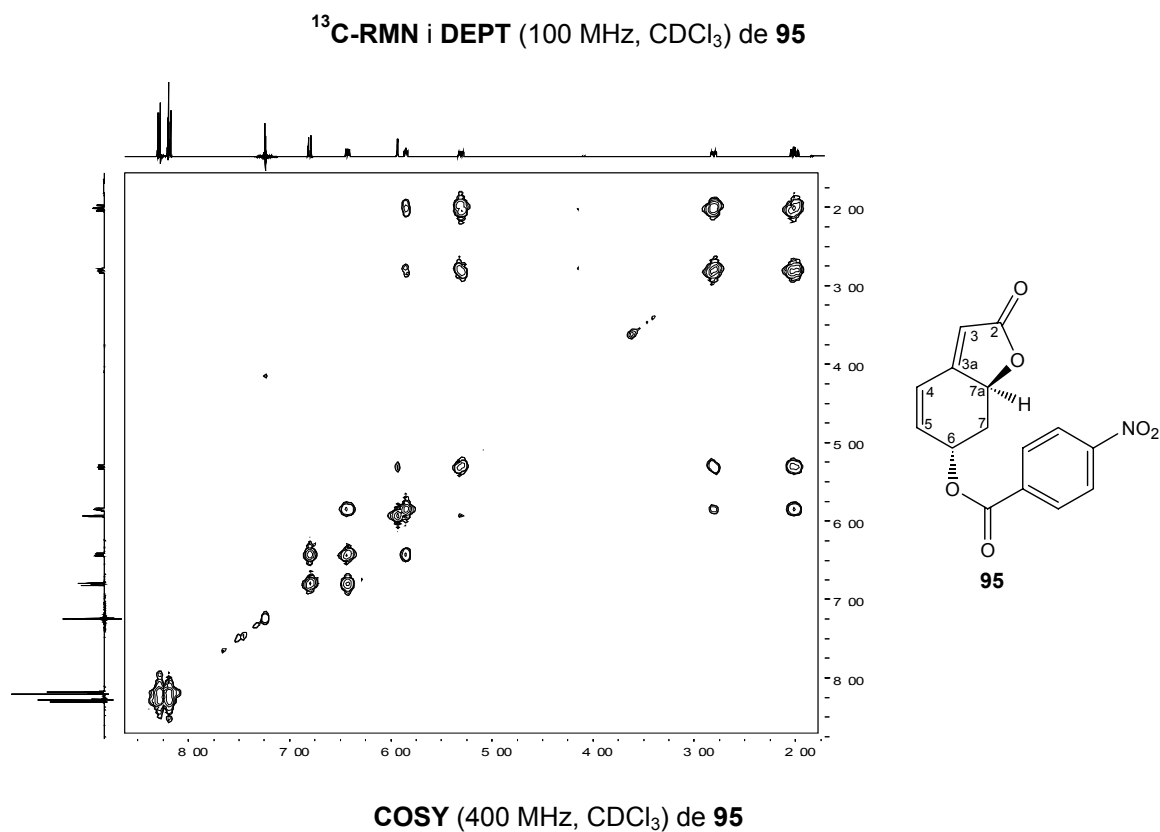
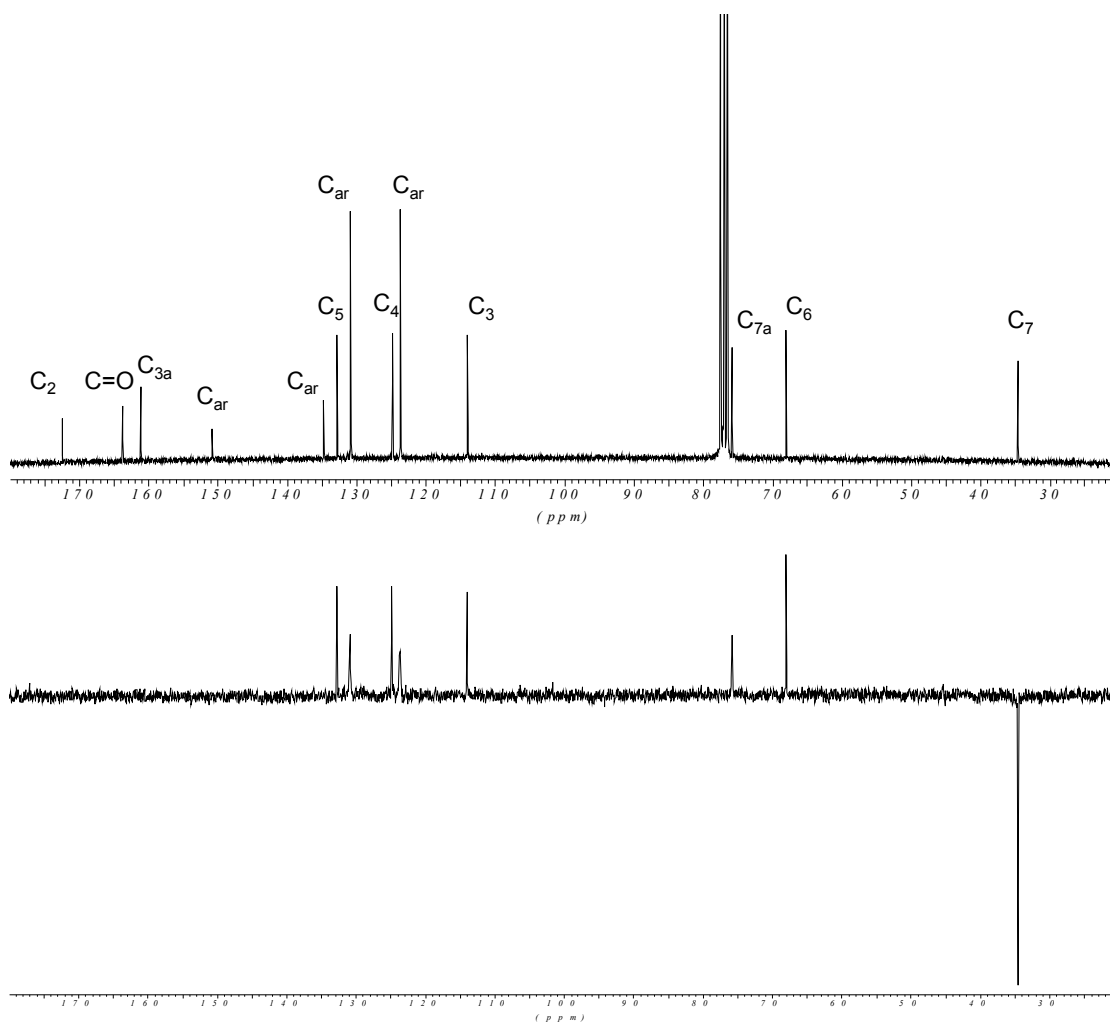


<sup>13</sup>C-RMN i DEPT (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d'una barreja de **65/66**

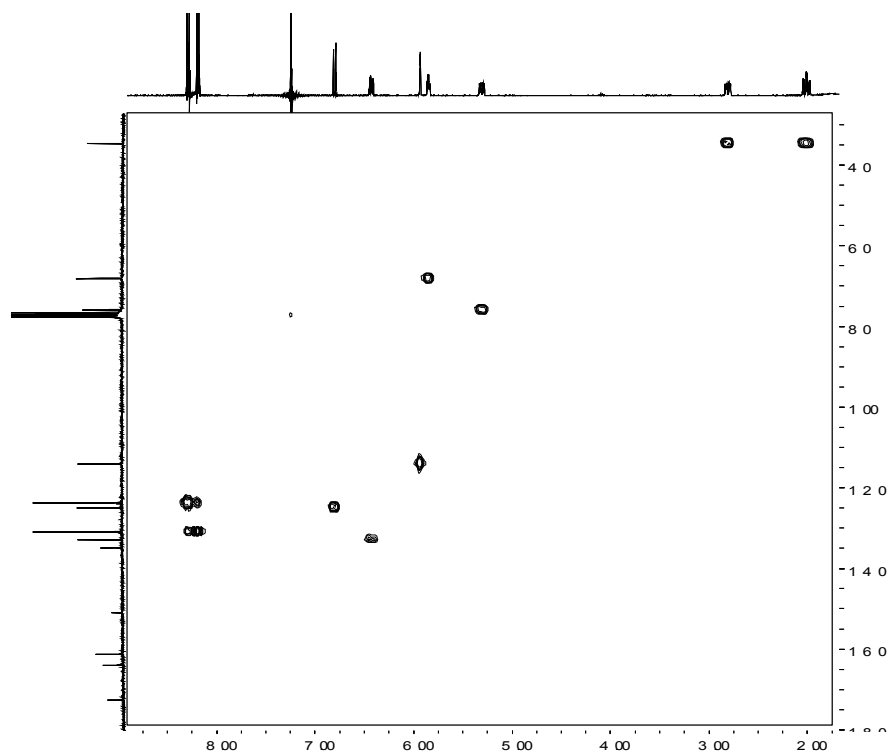
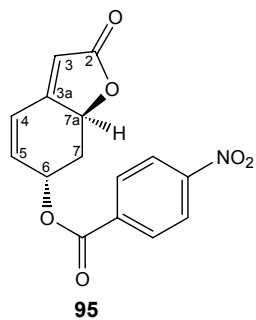


COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d'una barreja de **65/66**

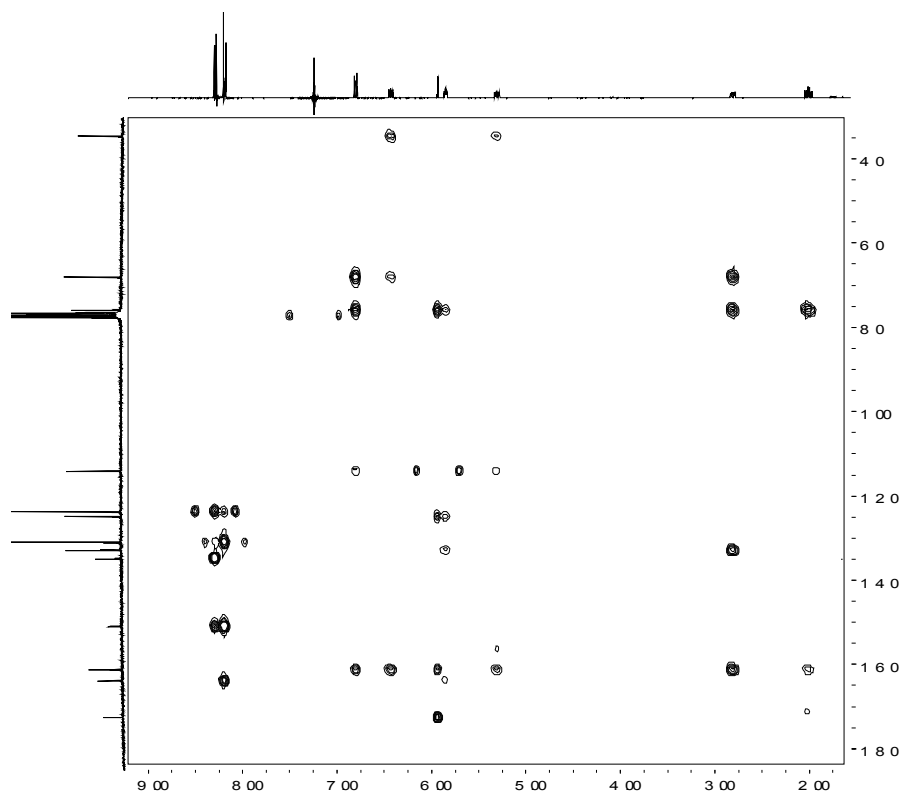
Correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d'una barreja de **65/66** $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **95**



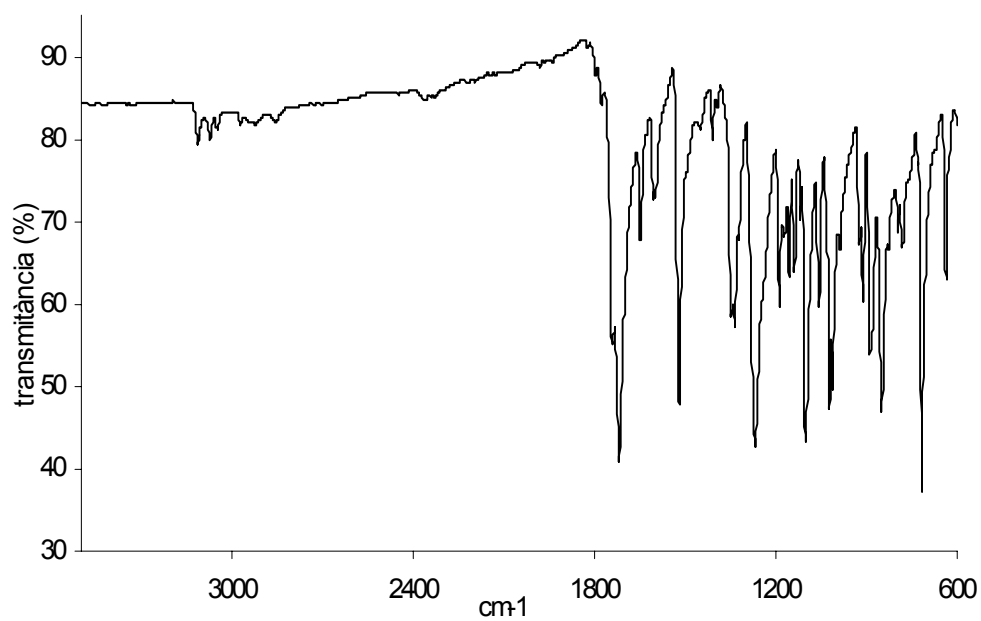




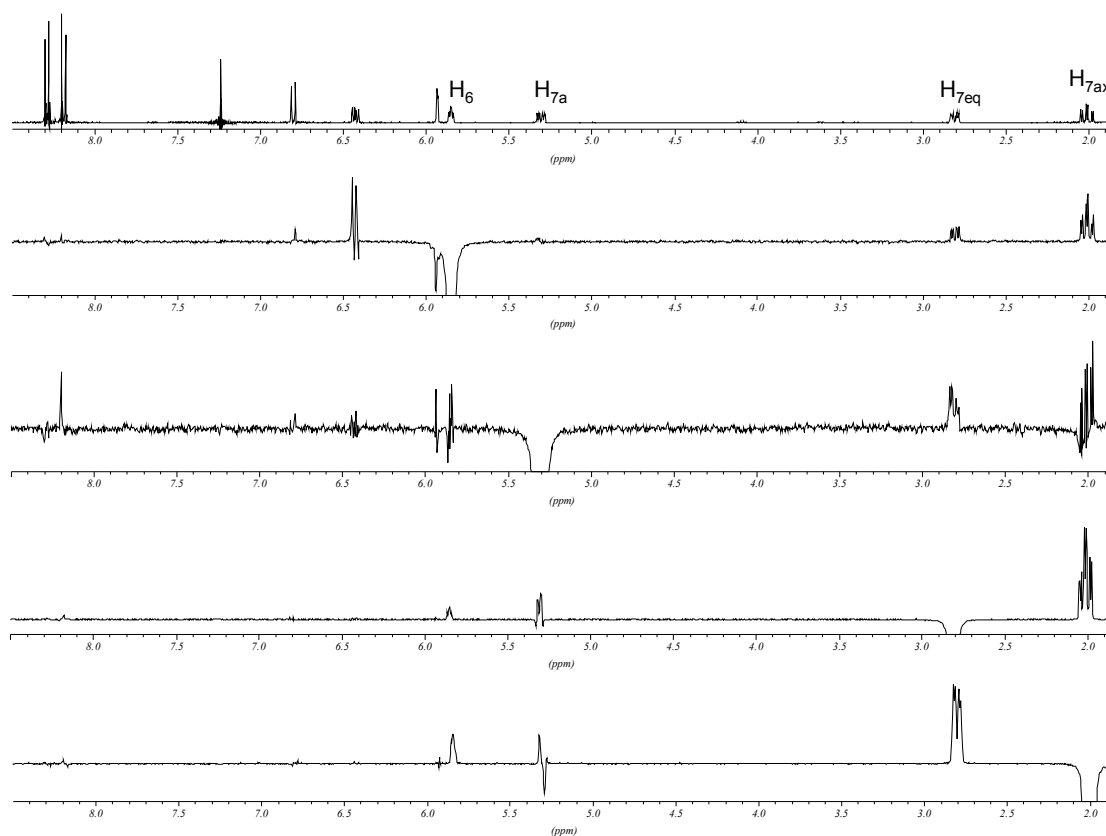
HMQC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **95**

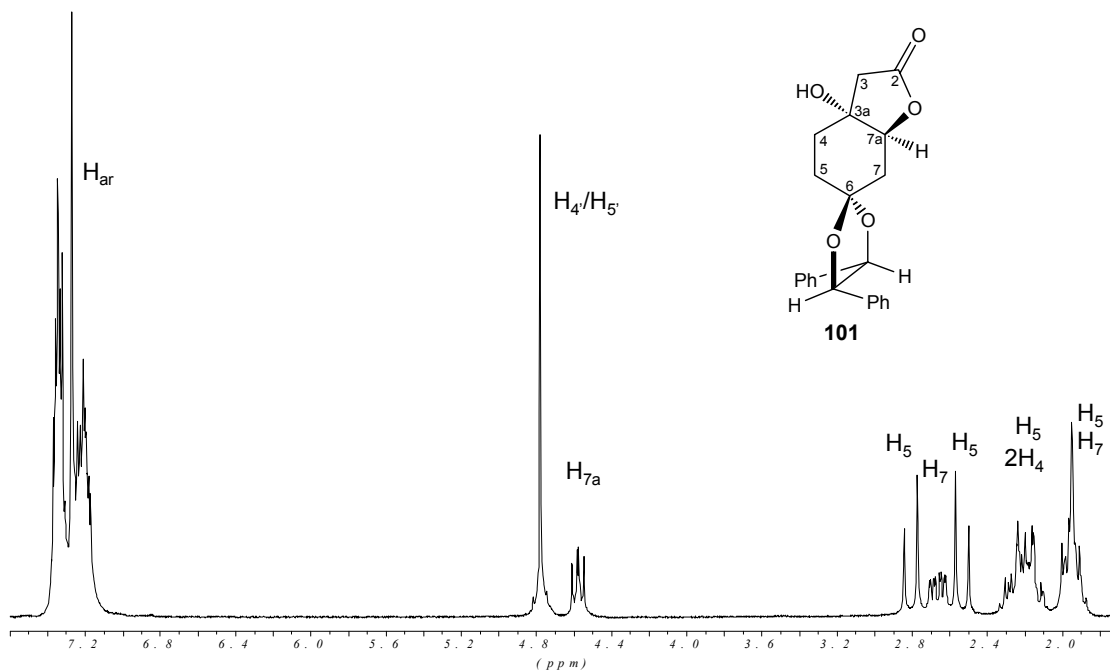


HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **95**

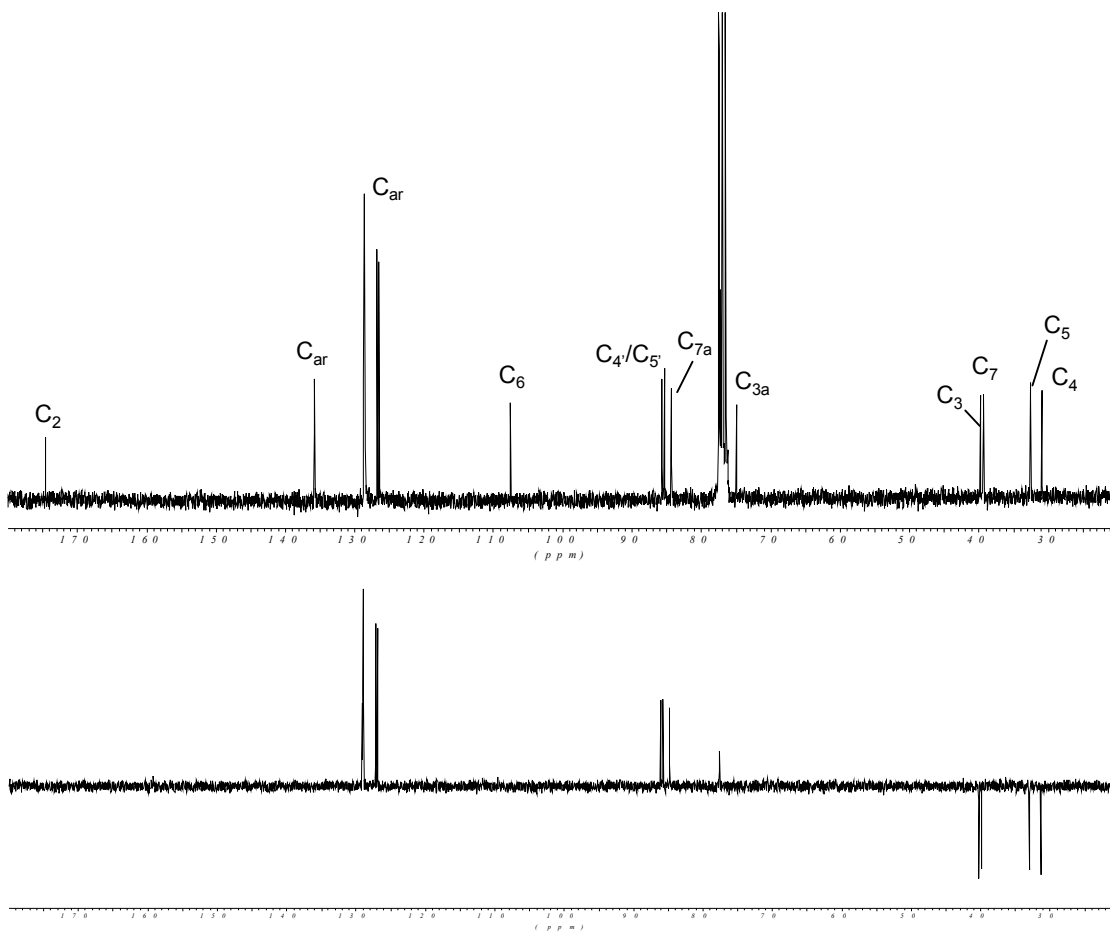


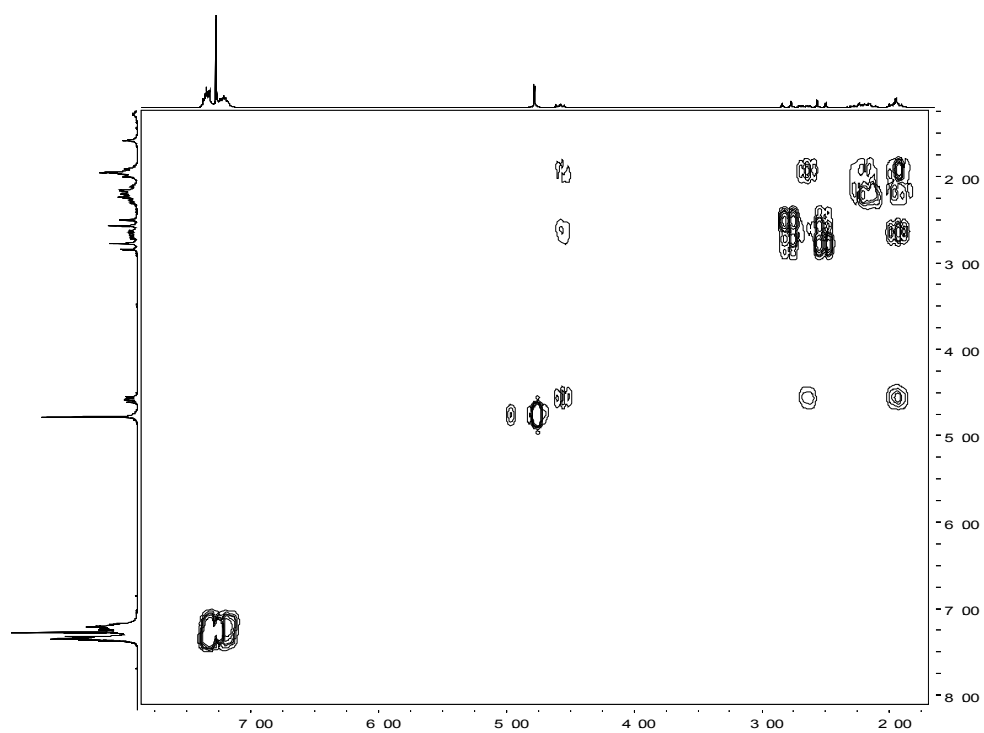
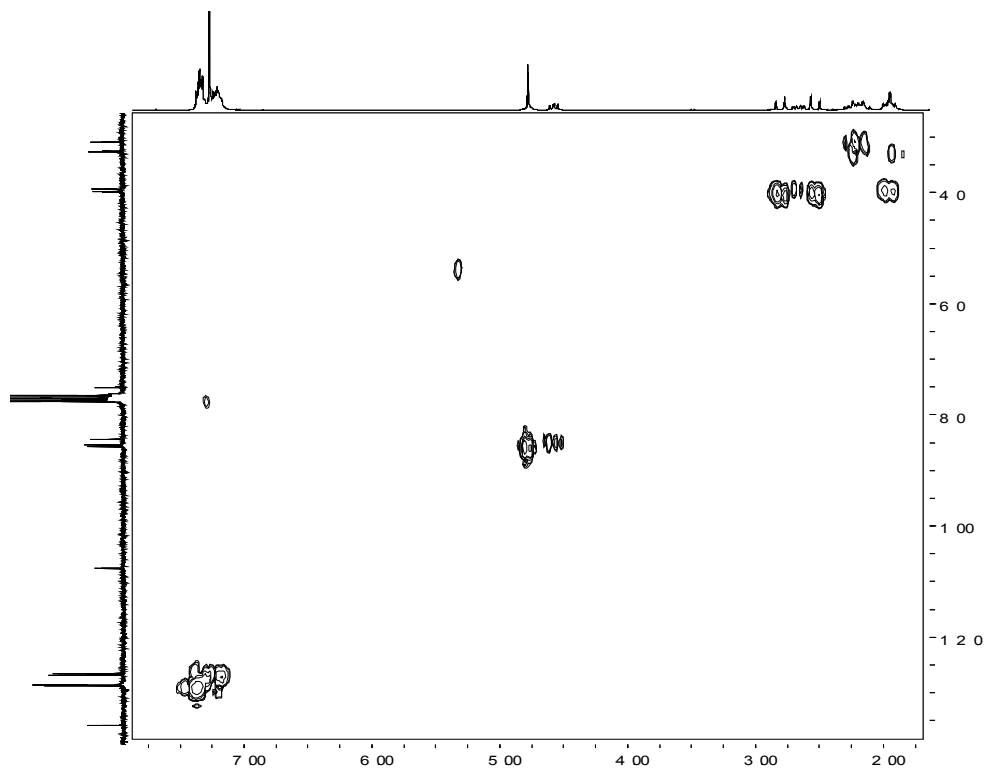
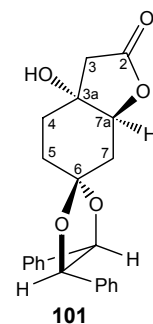
IR (ATR) de 95

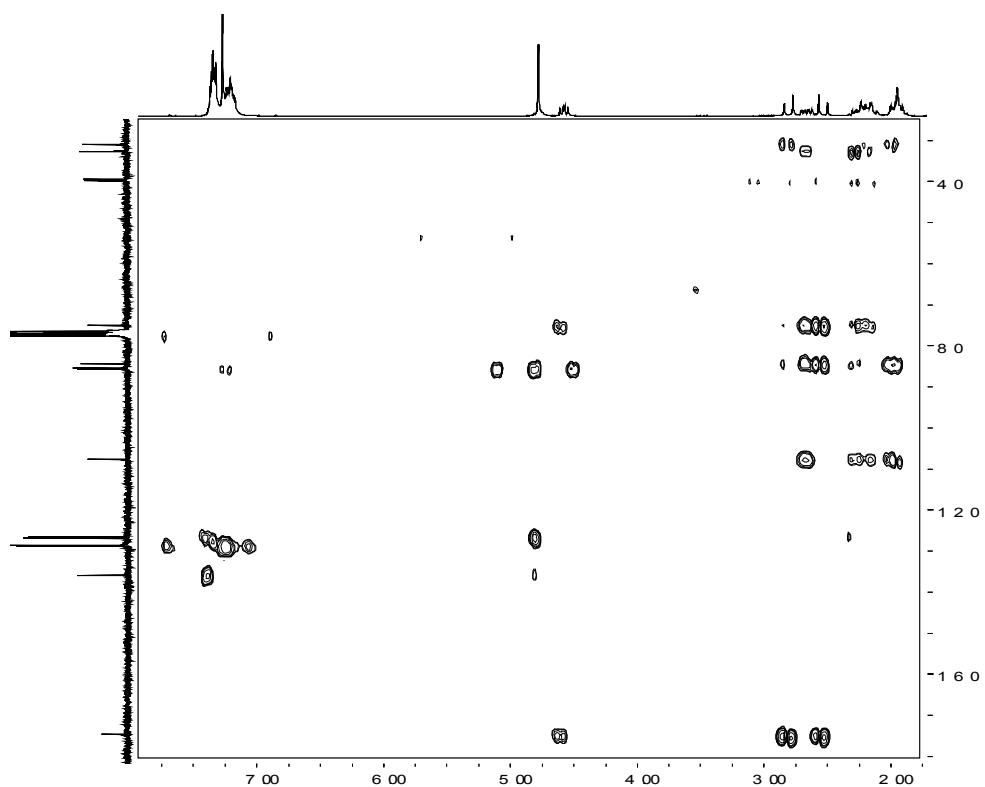
Experiments n.O.e. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 95



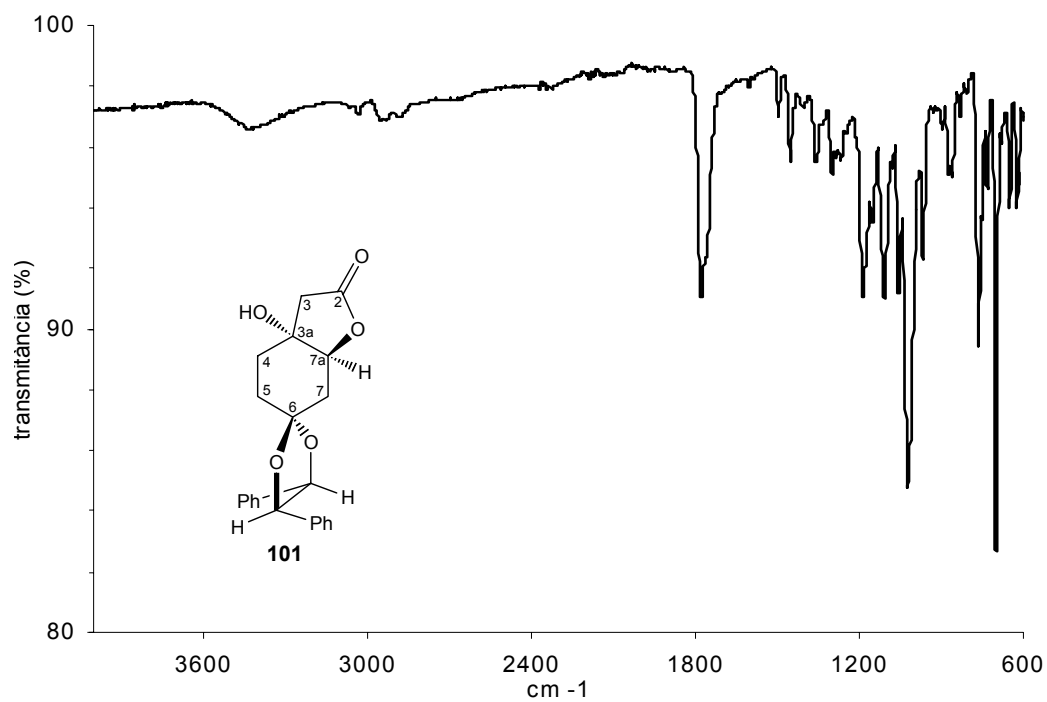
**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 101**



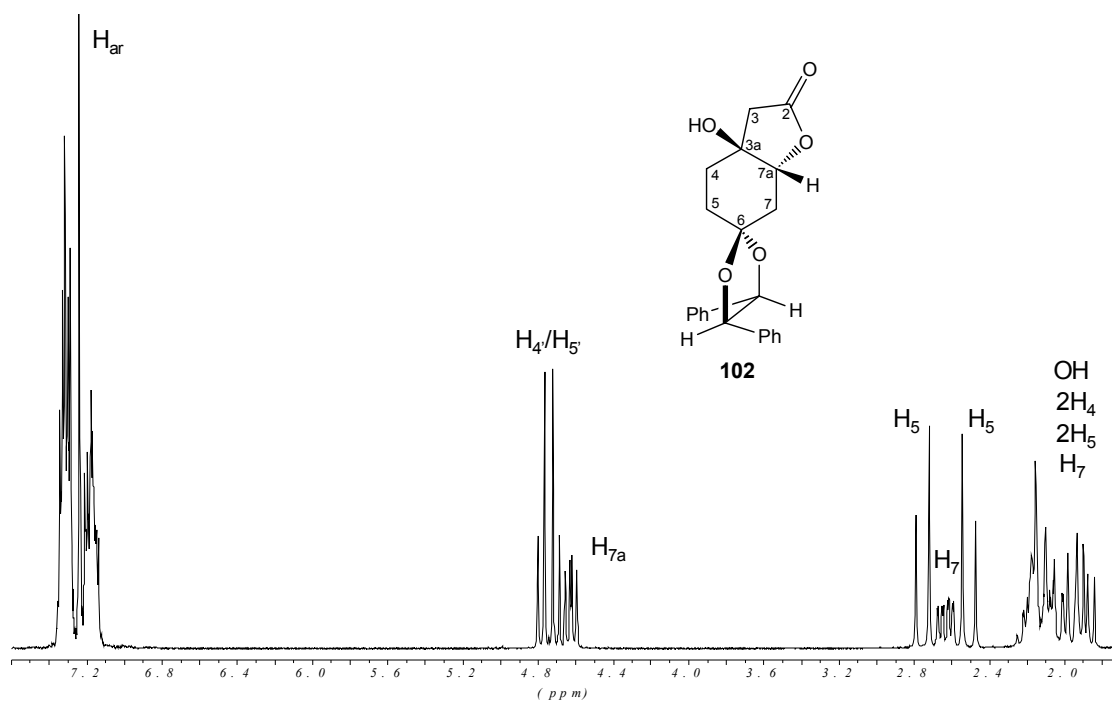
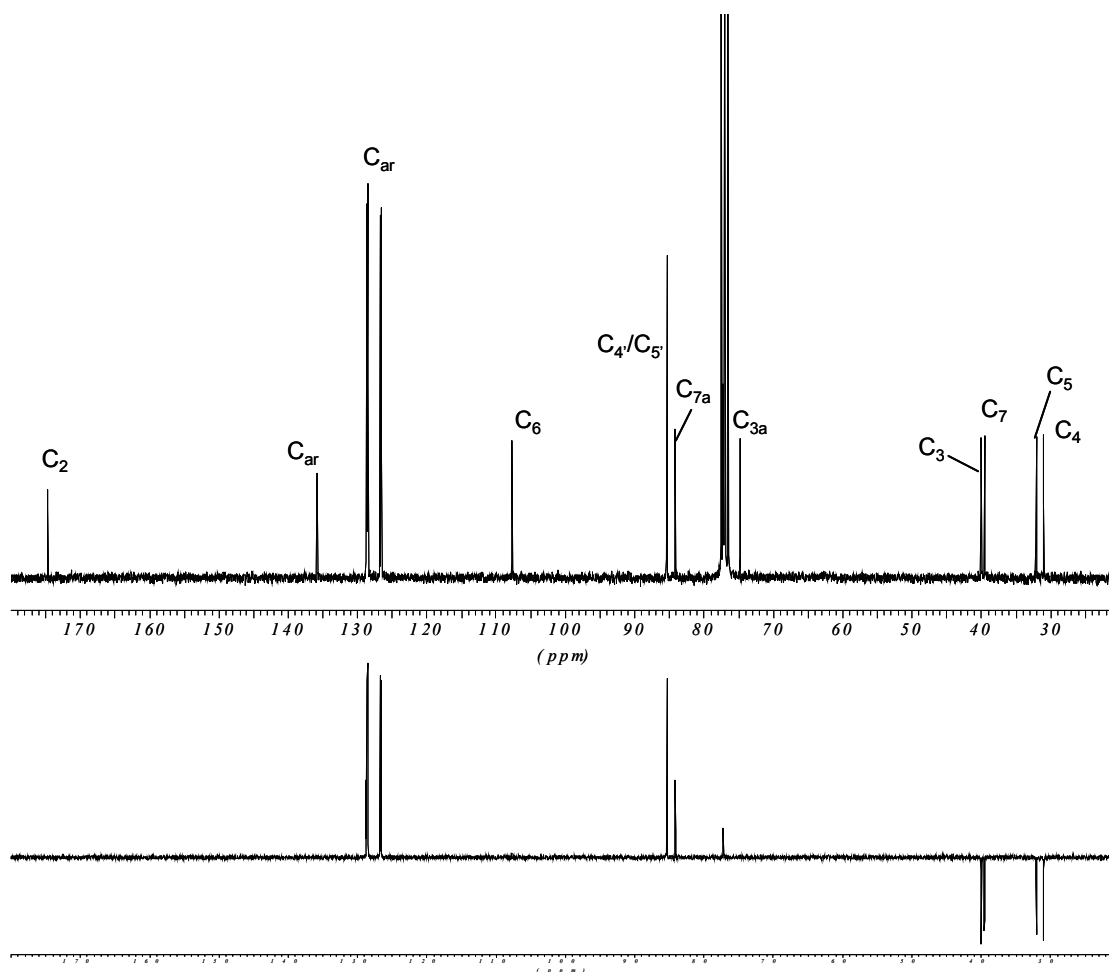
COSY (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **101**Correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **101**

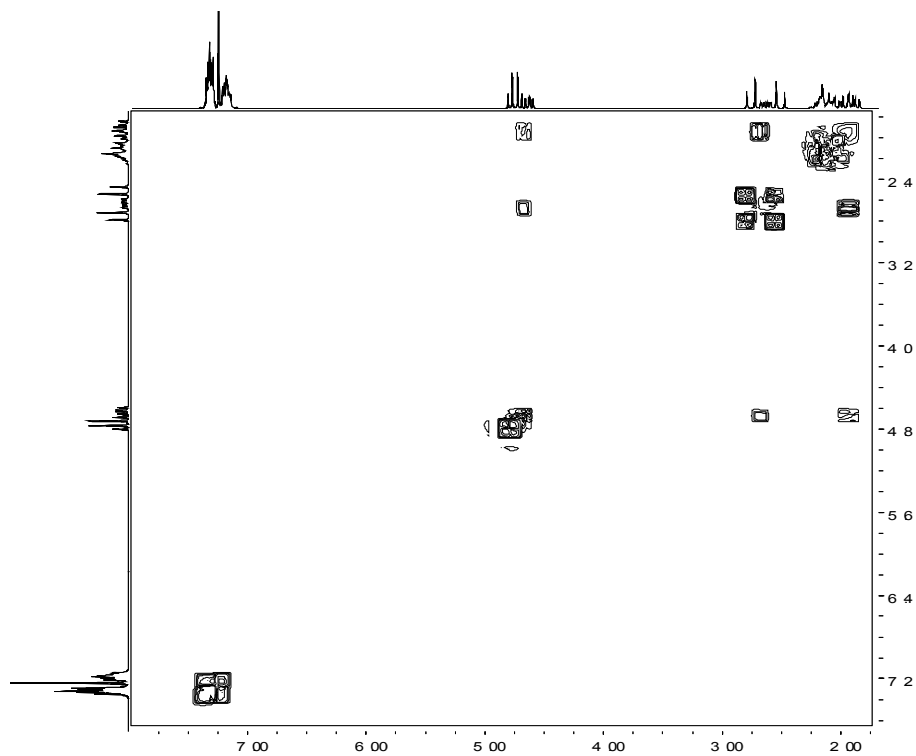


HMBC (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **101**

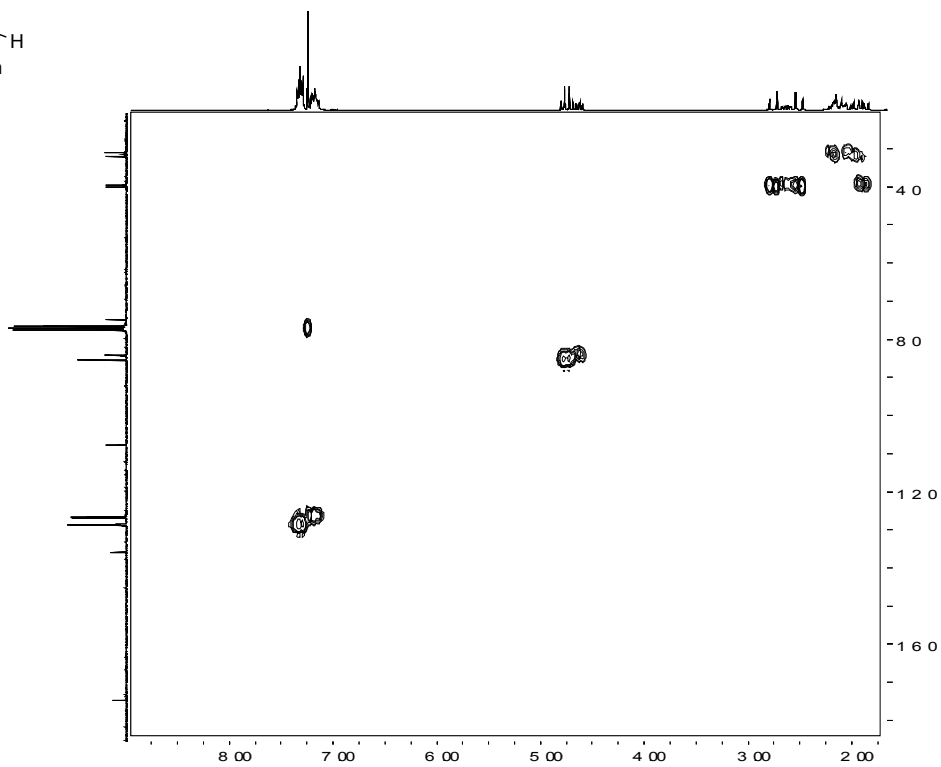
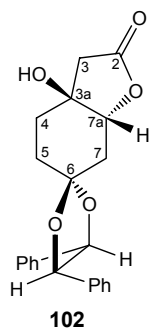


IR (ATR) de **101**

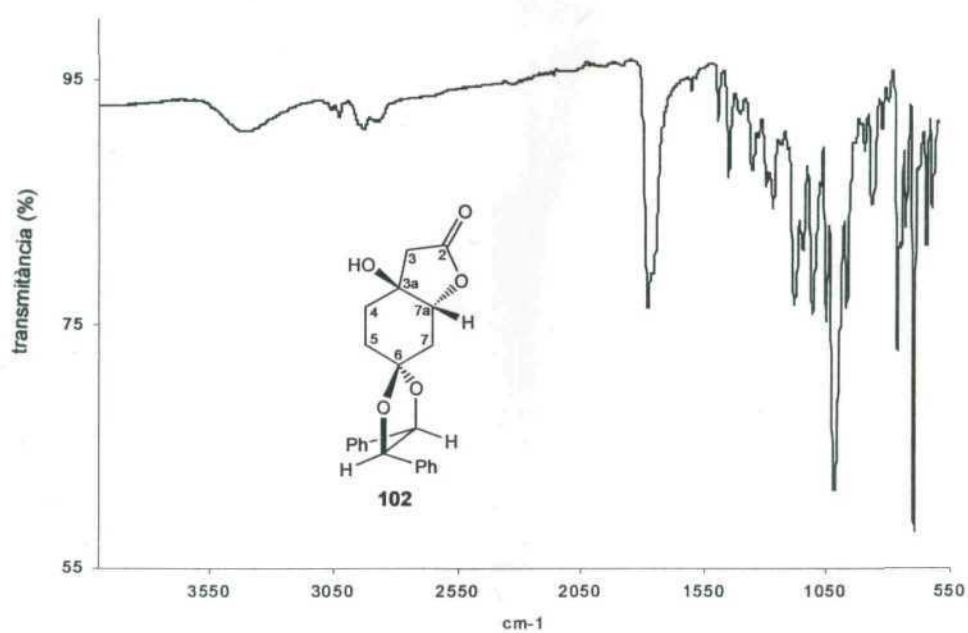
**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 102****<sup>13</sup>C-RMN i DEPT (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 102**



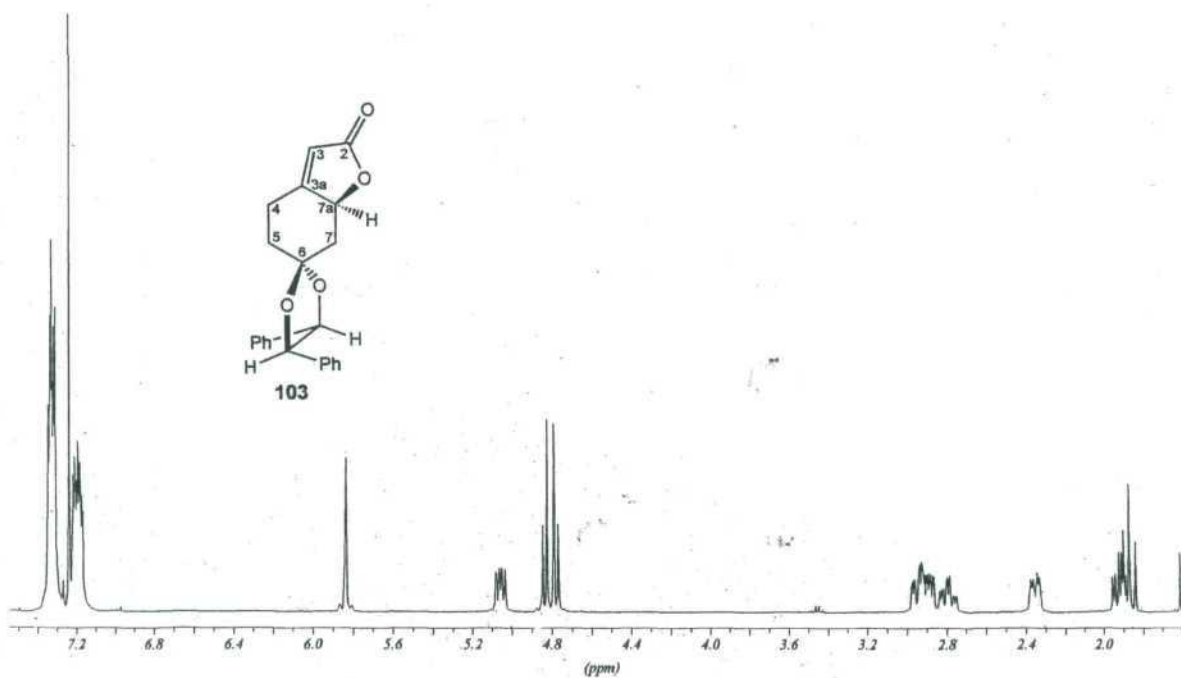
COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **102**



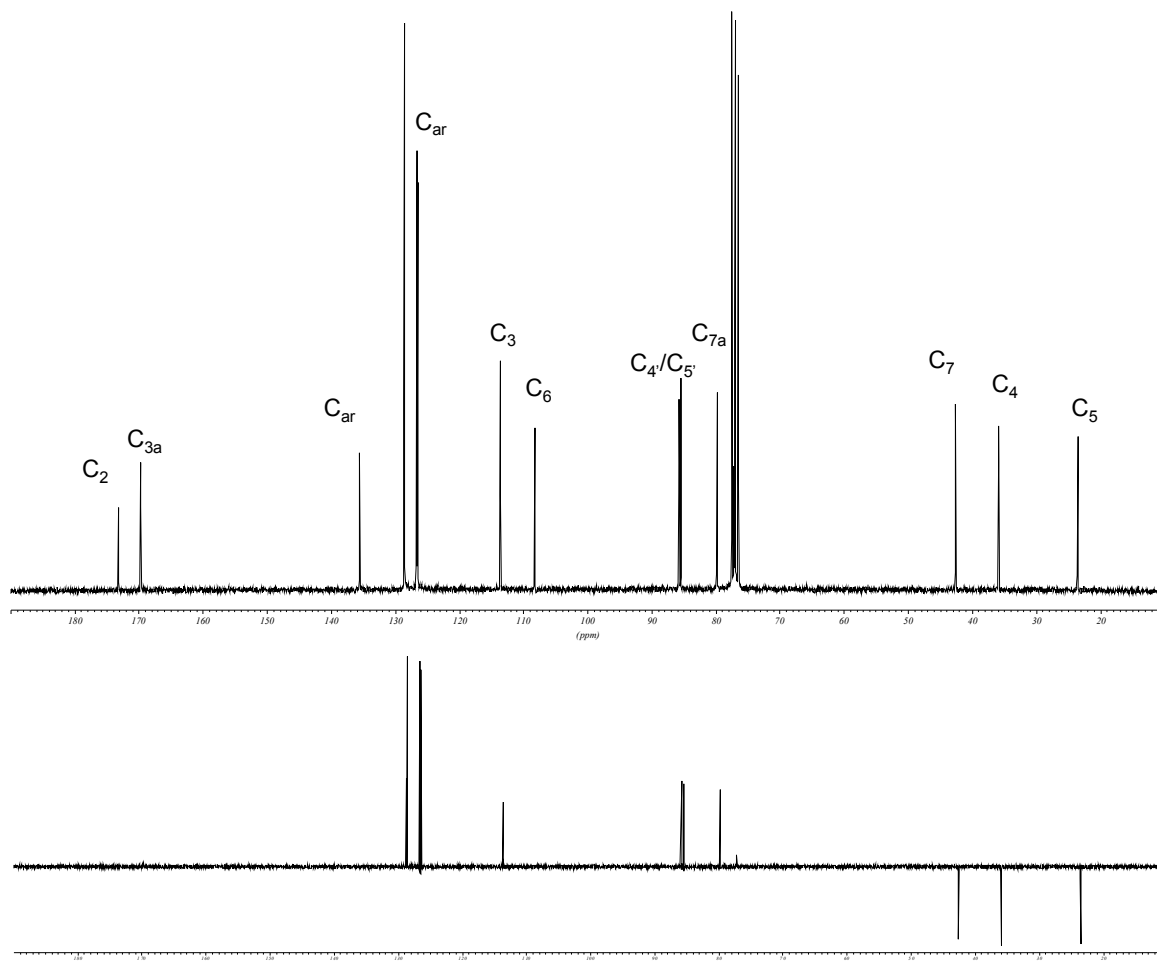
Correlació <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **102**



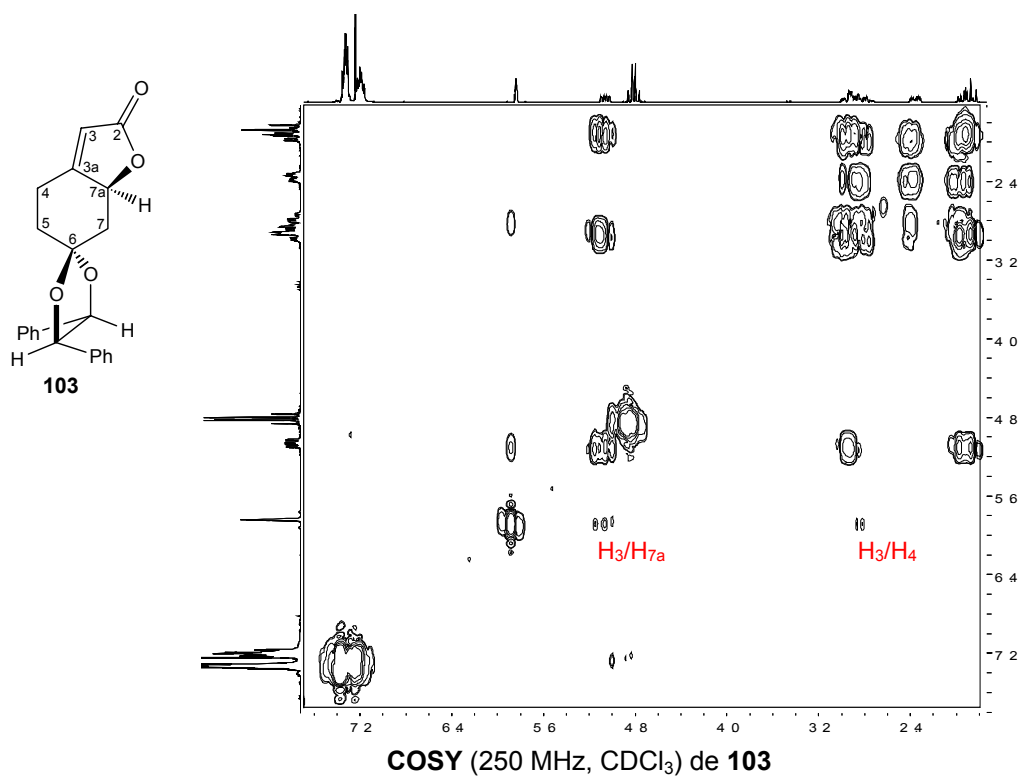
IR (ATR) de 102

 $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 103

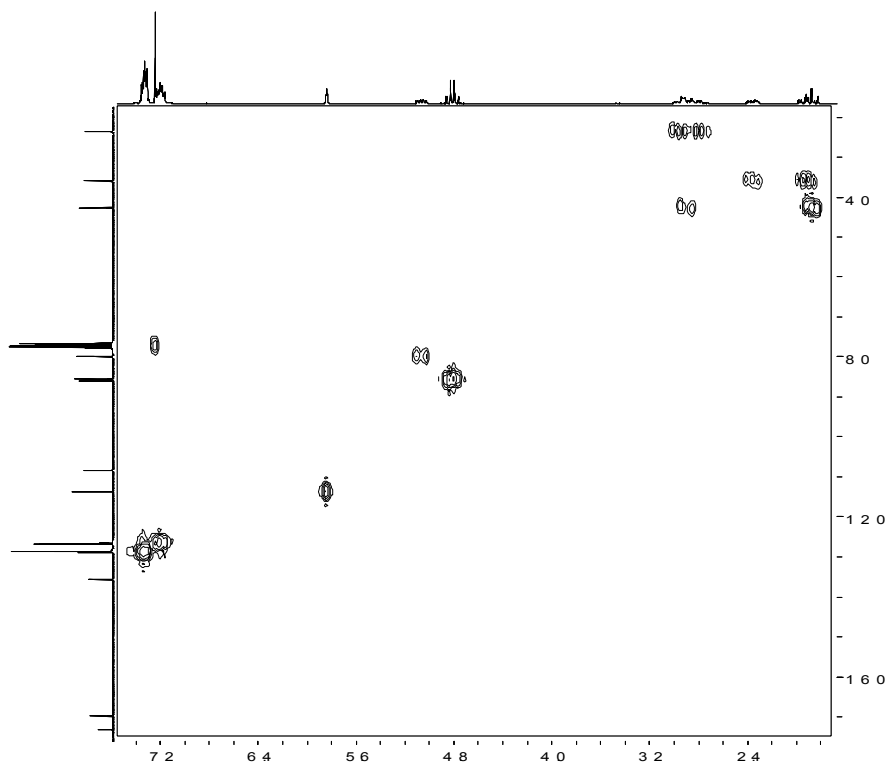
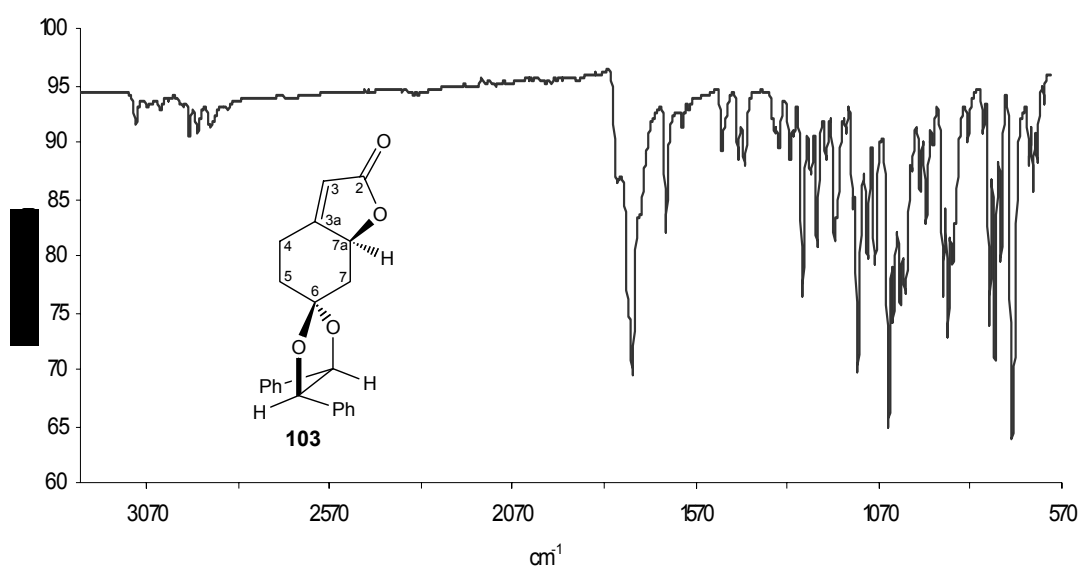


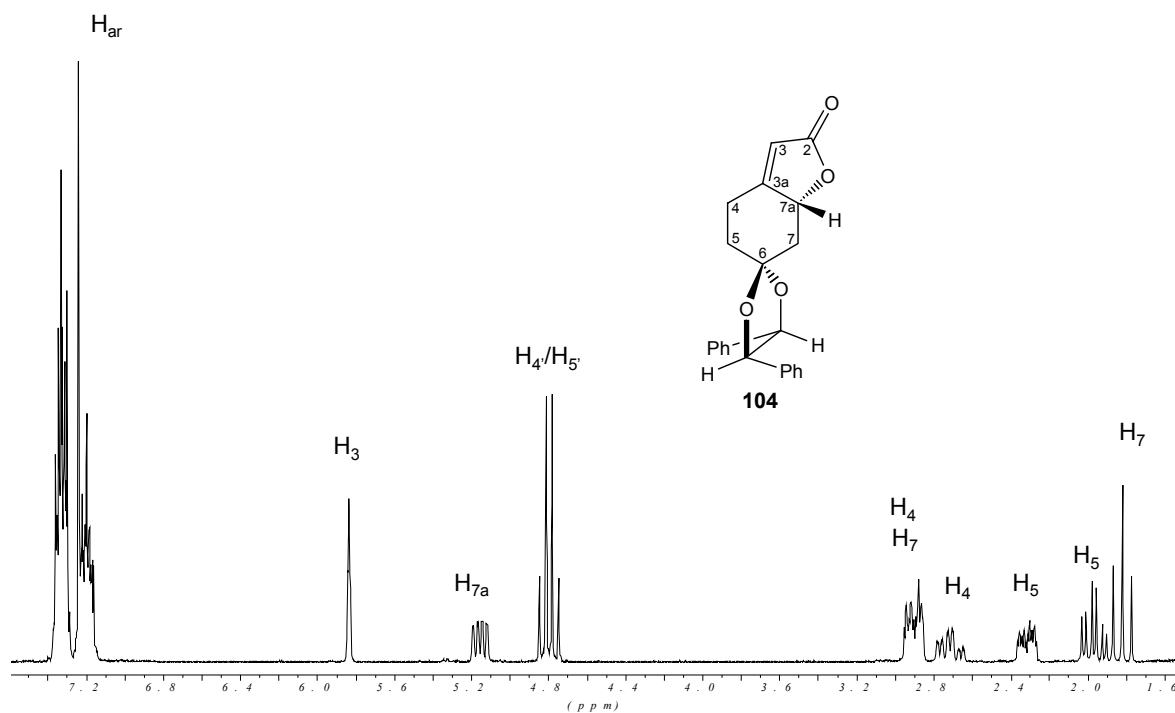
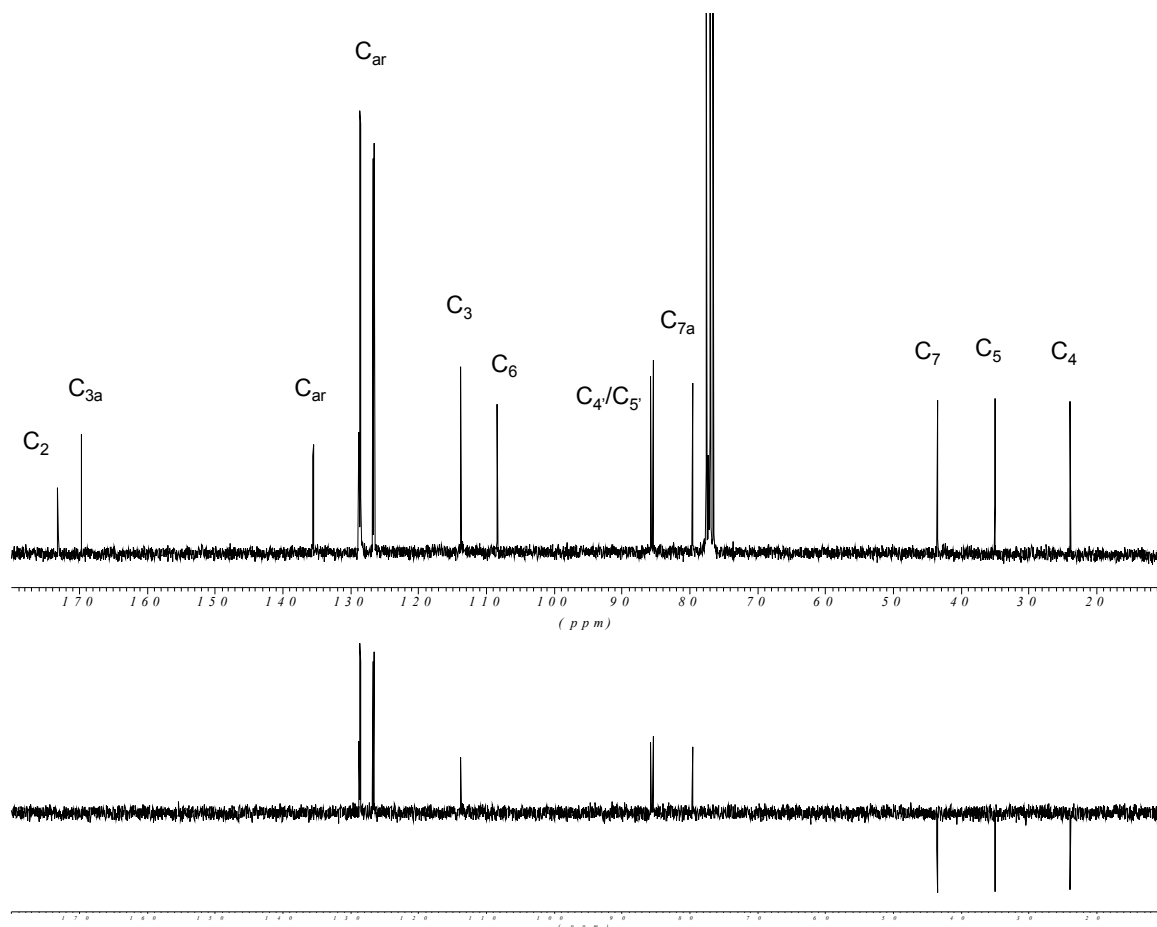


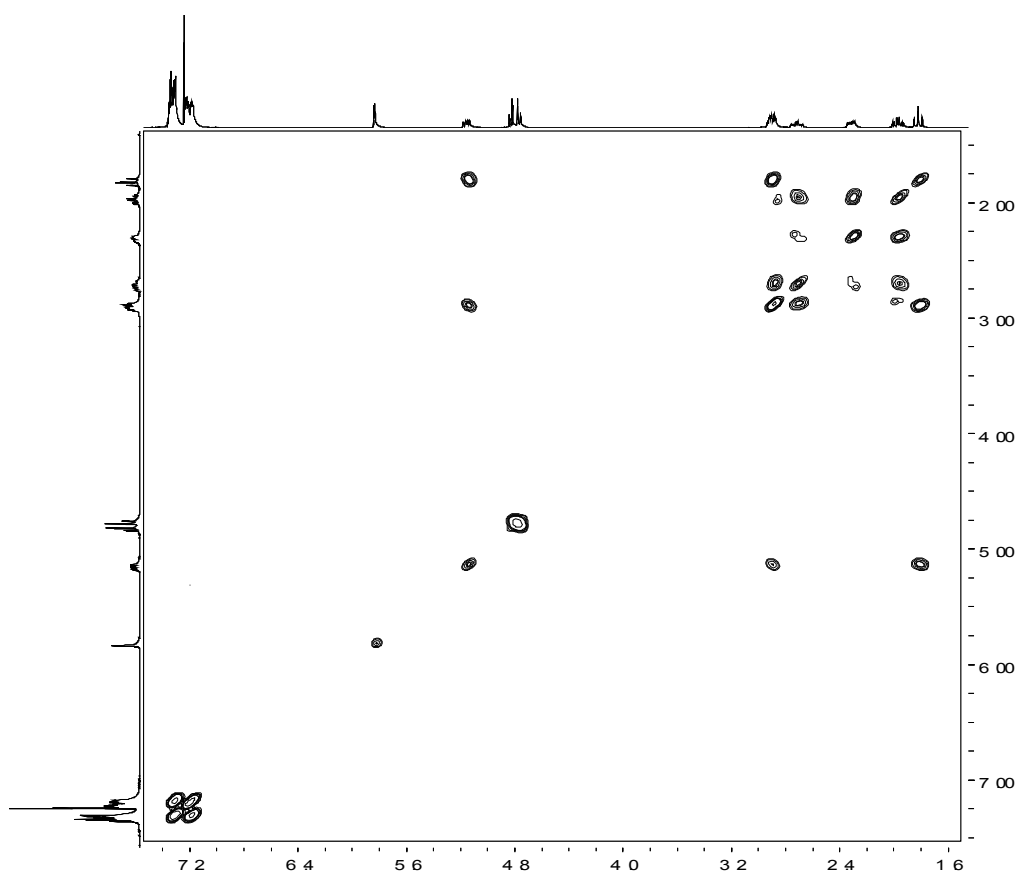
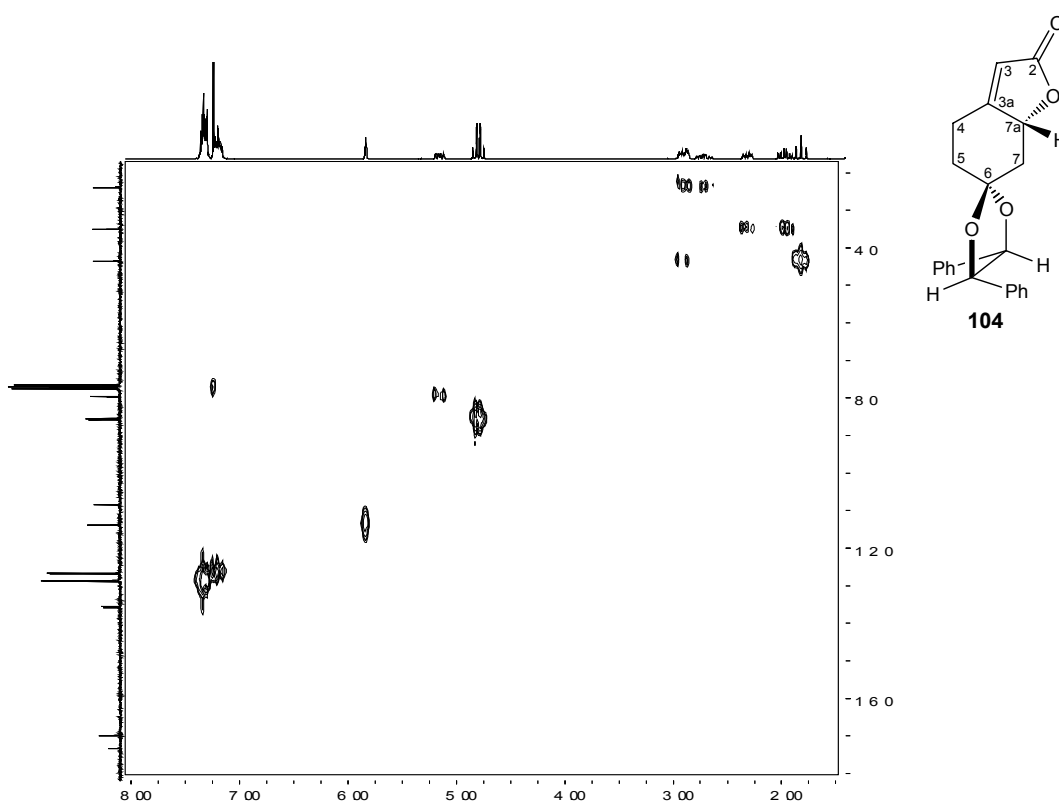
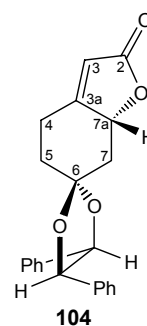
$^{13}\text{C}$ -RMN i DEPT (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 103

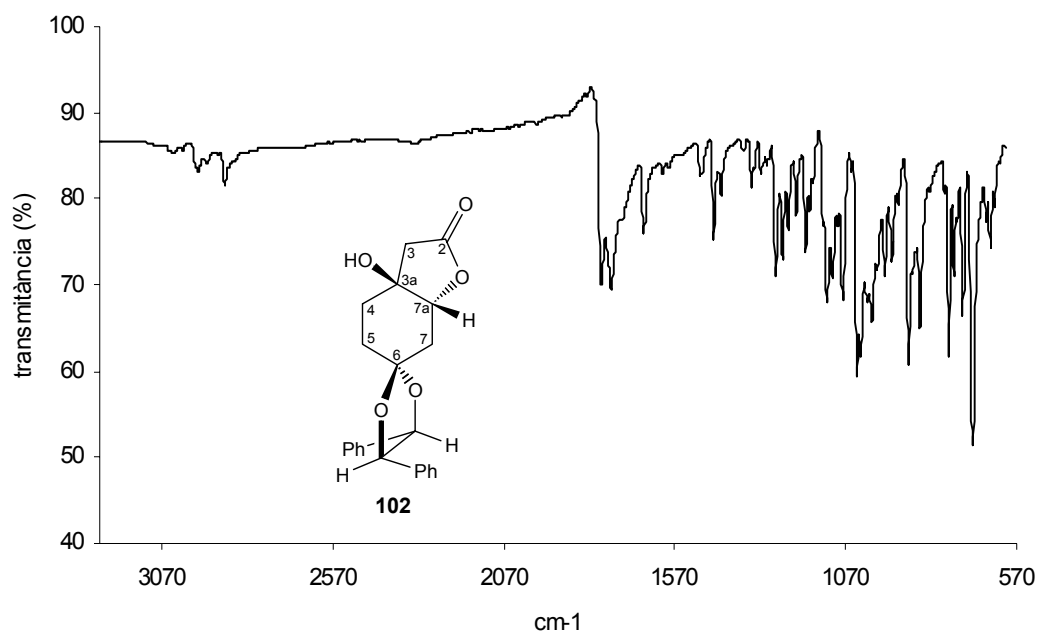
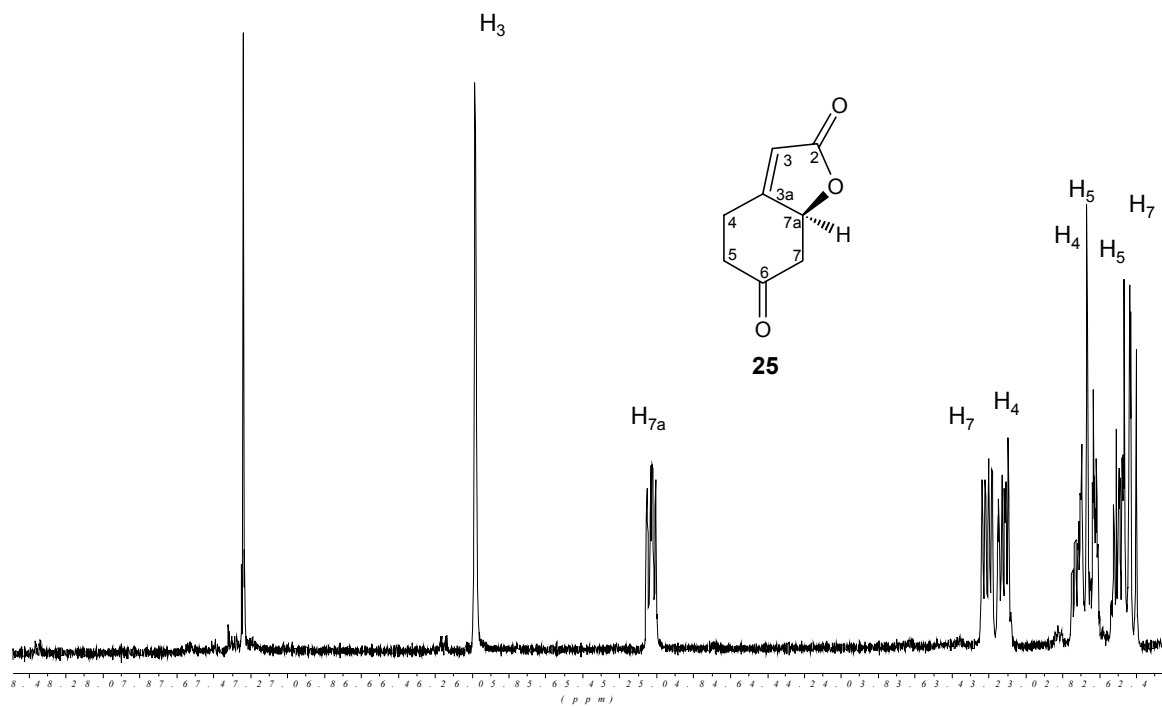


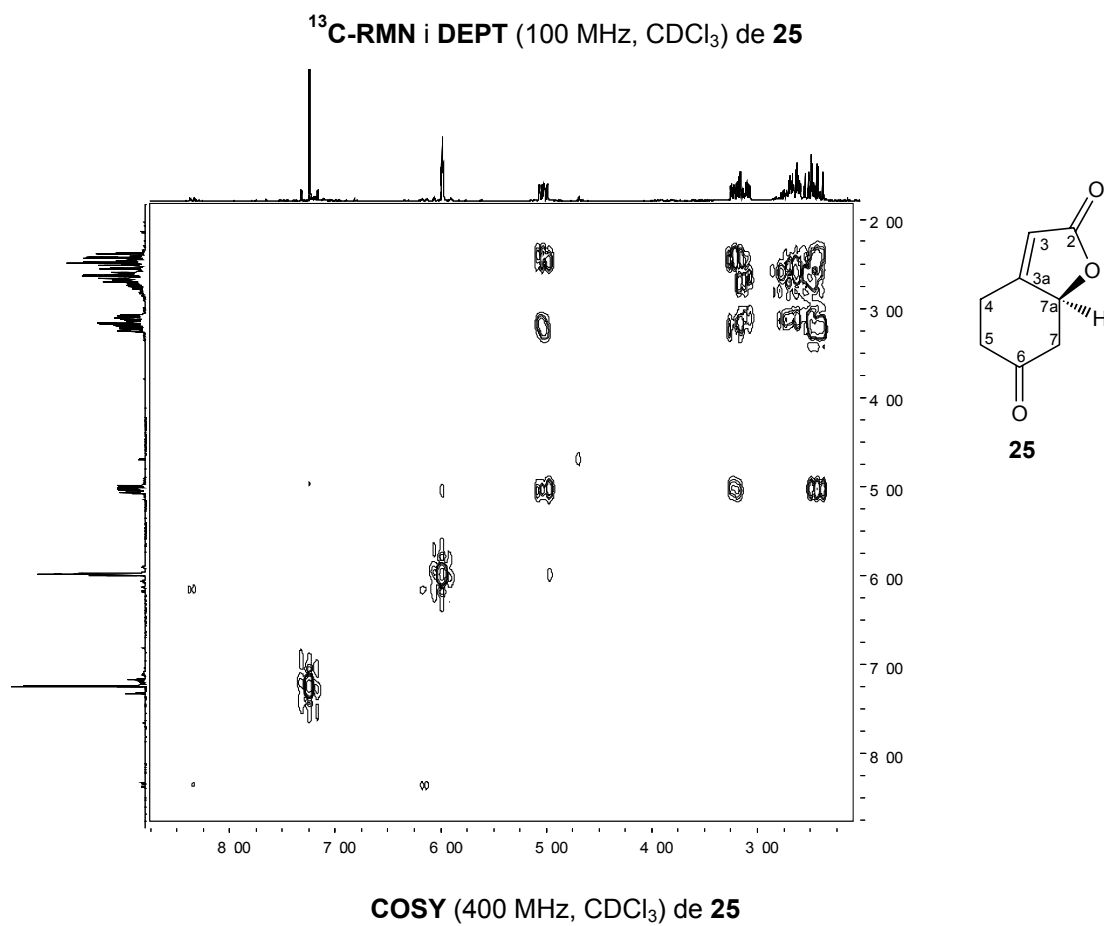
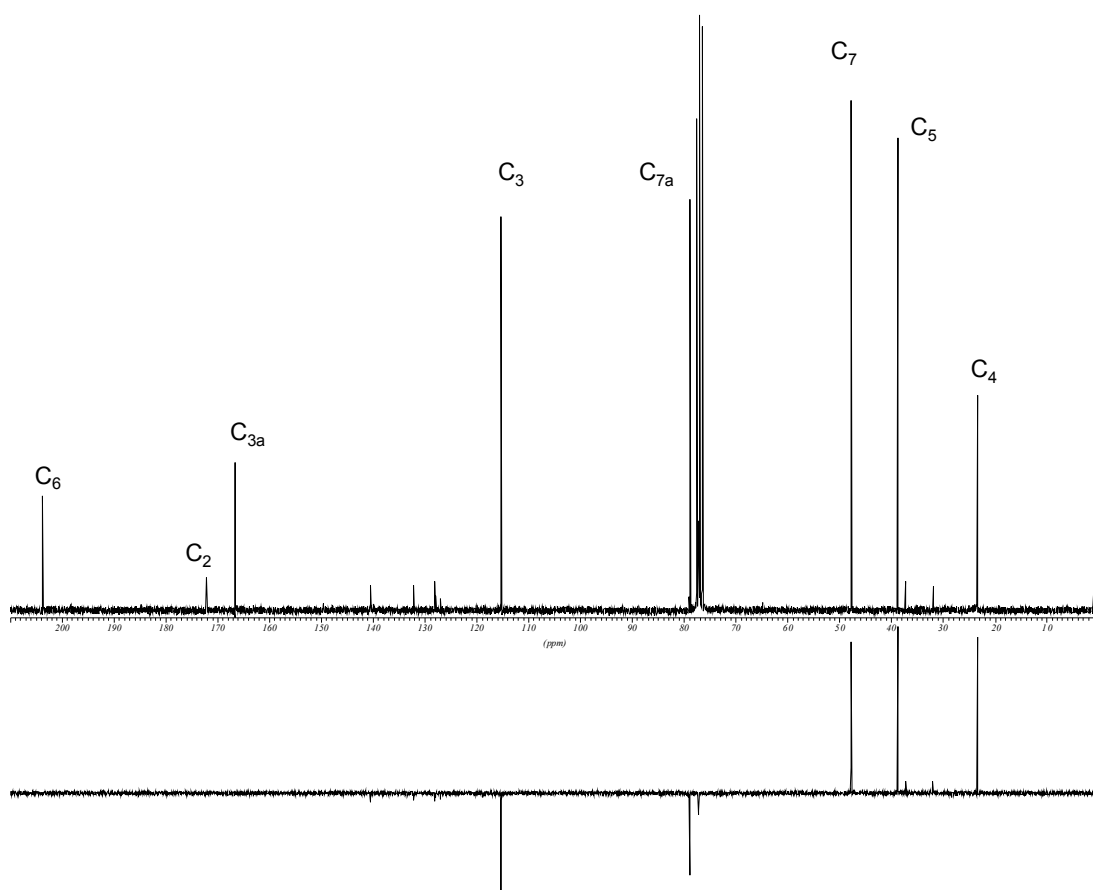
COSY (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 103

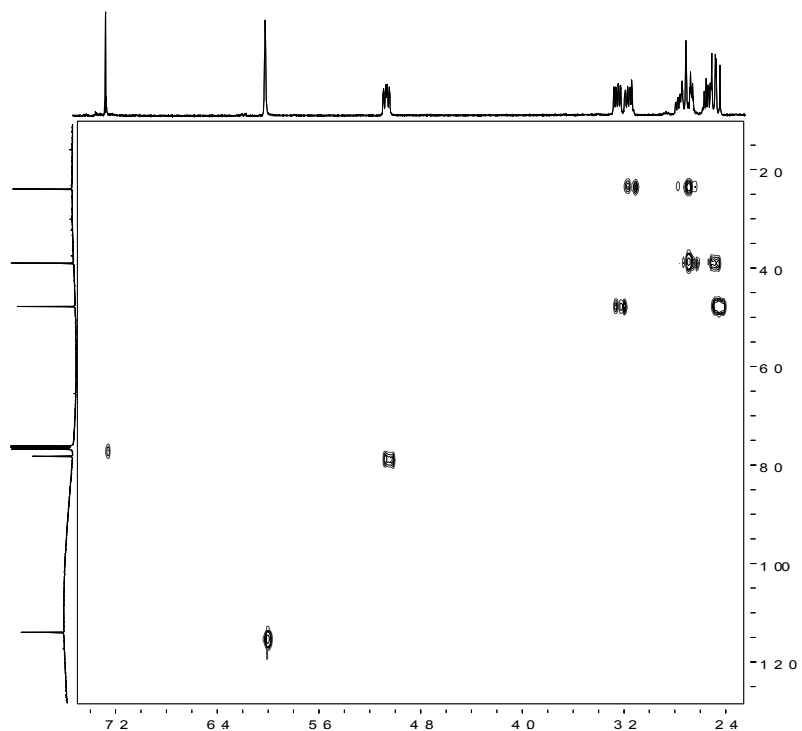
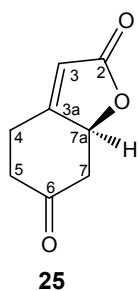
Correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **103**IR (ATR) de **103**

 $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **104** $^{13}\text{C-RMN}$  i DEPT (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **104**

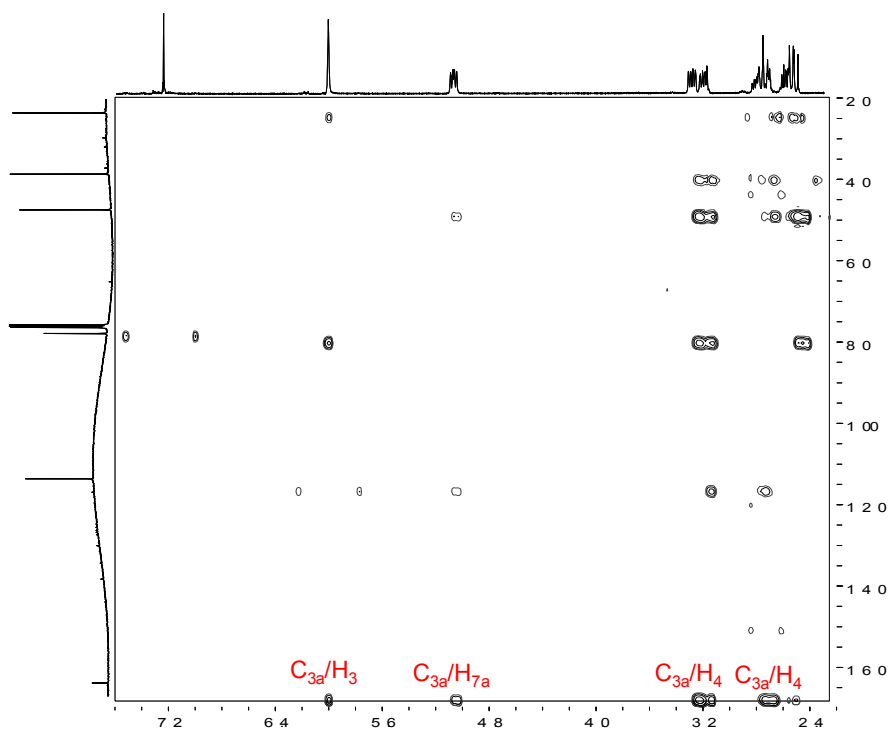
COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **104**Correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **104**

IR (ATR) de **104**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **25**

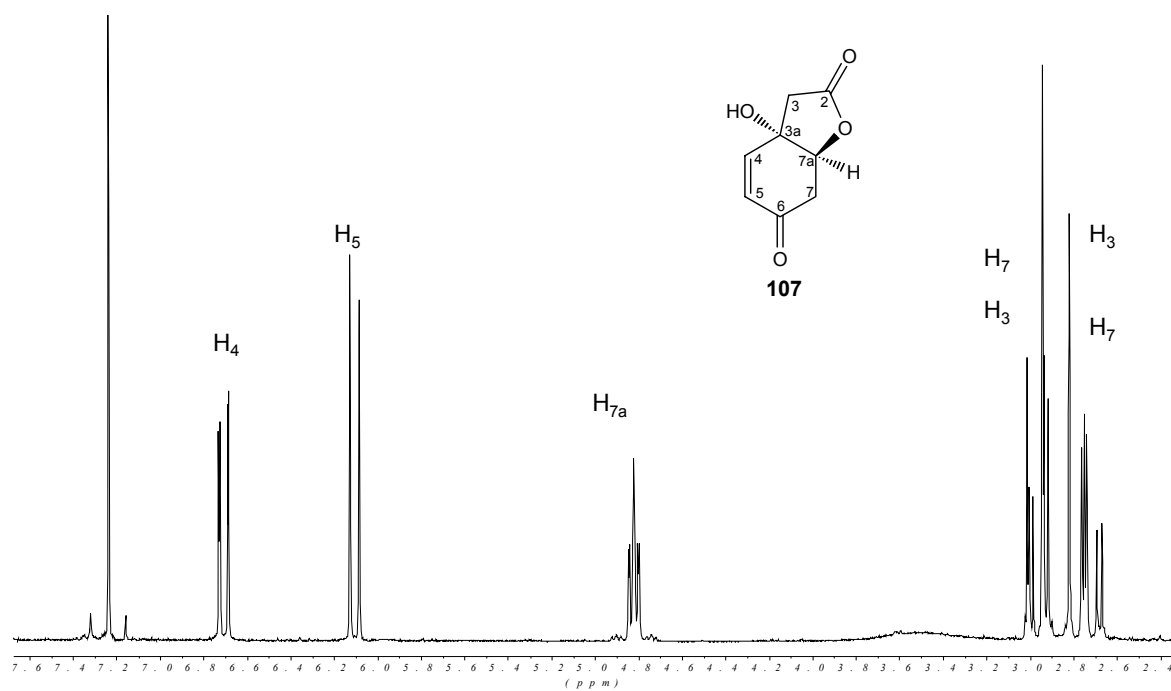
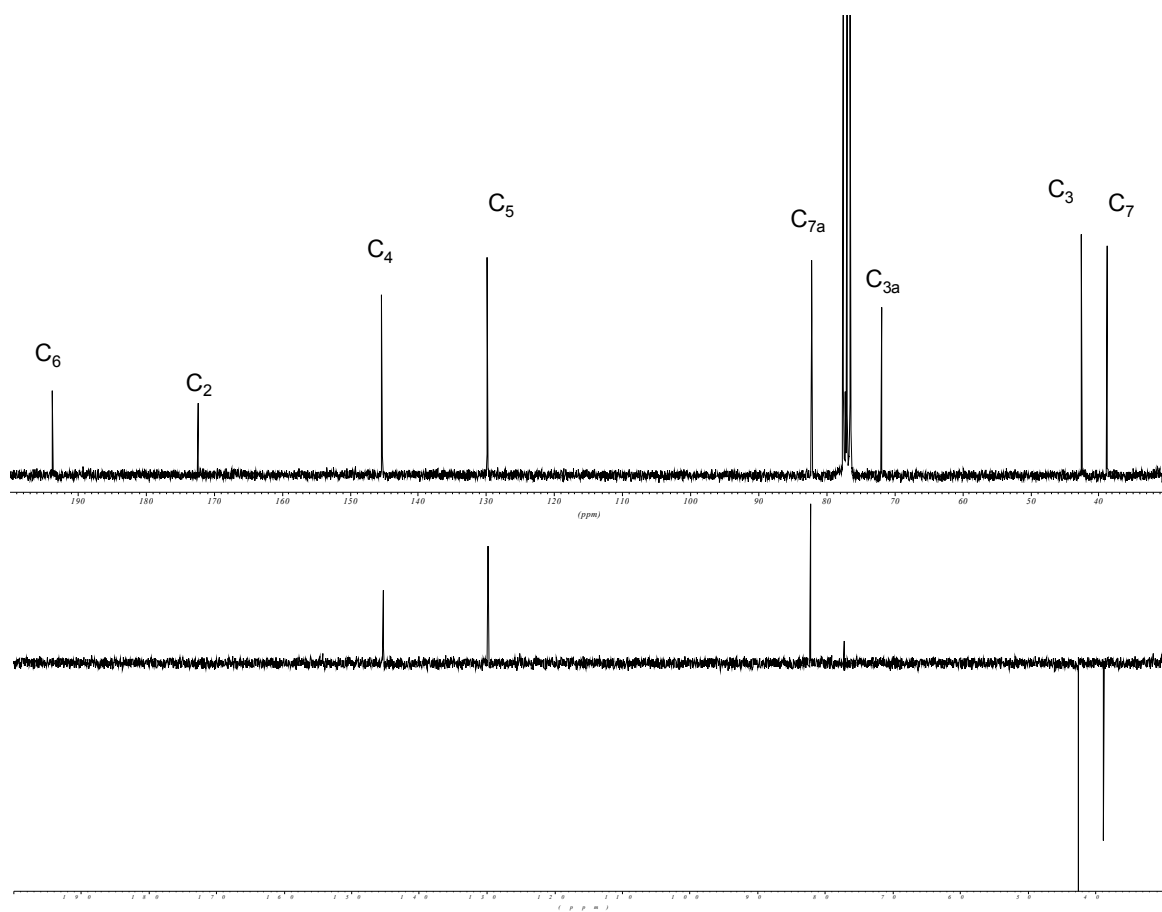




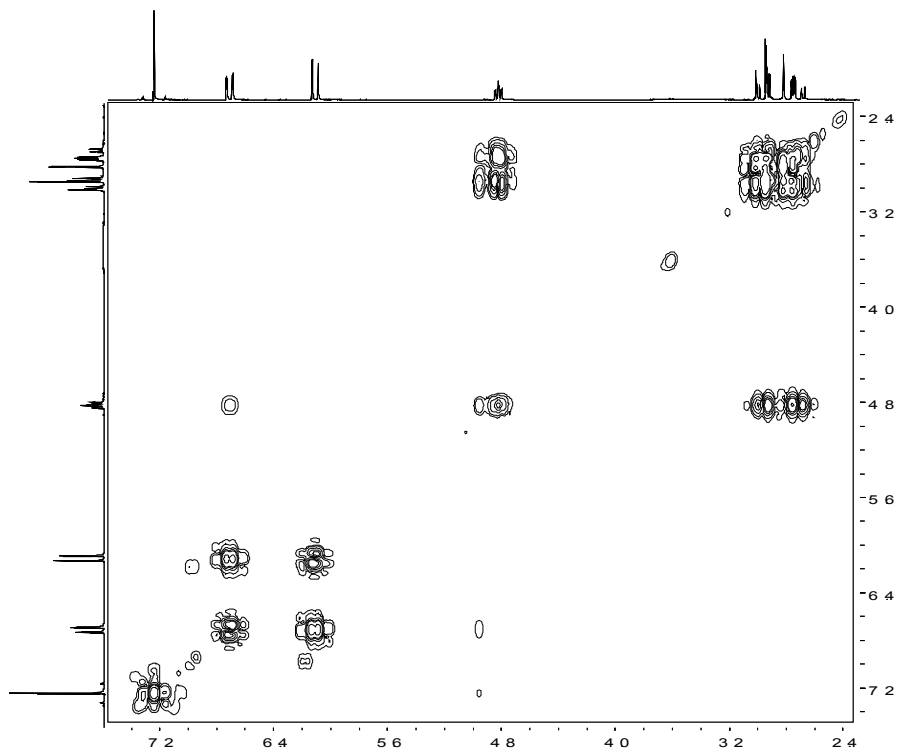
Correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **25**



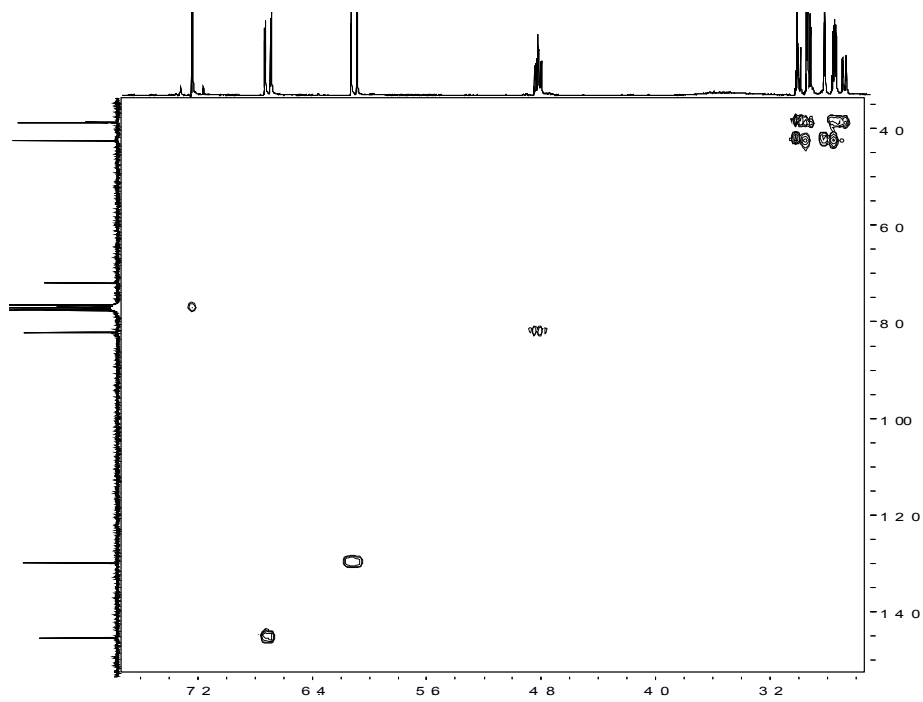
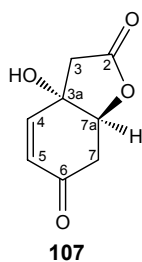
HMBC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **25**

 $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 107 $^{13}\text{C-NMR}$  i DEPT (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 107

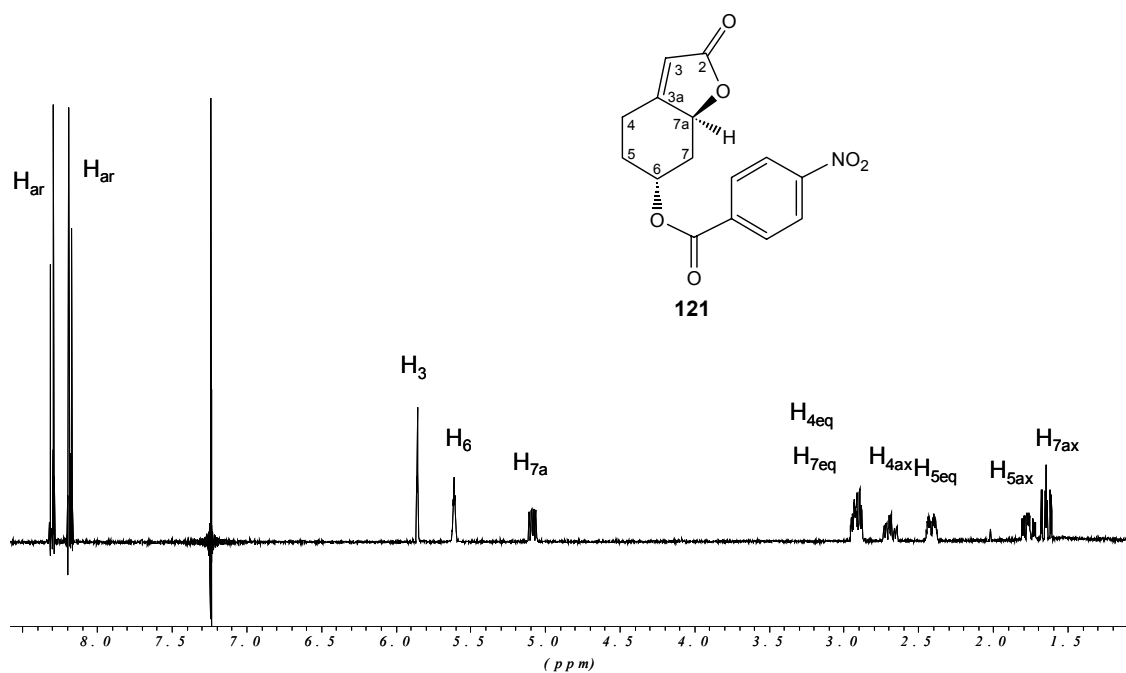
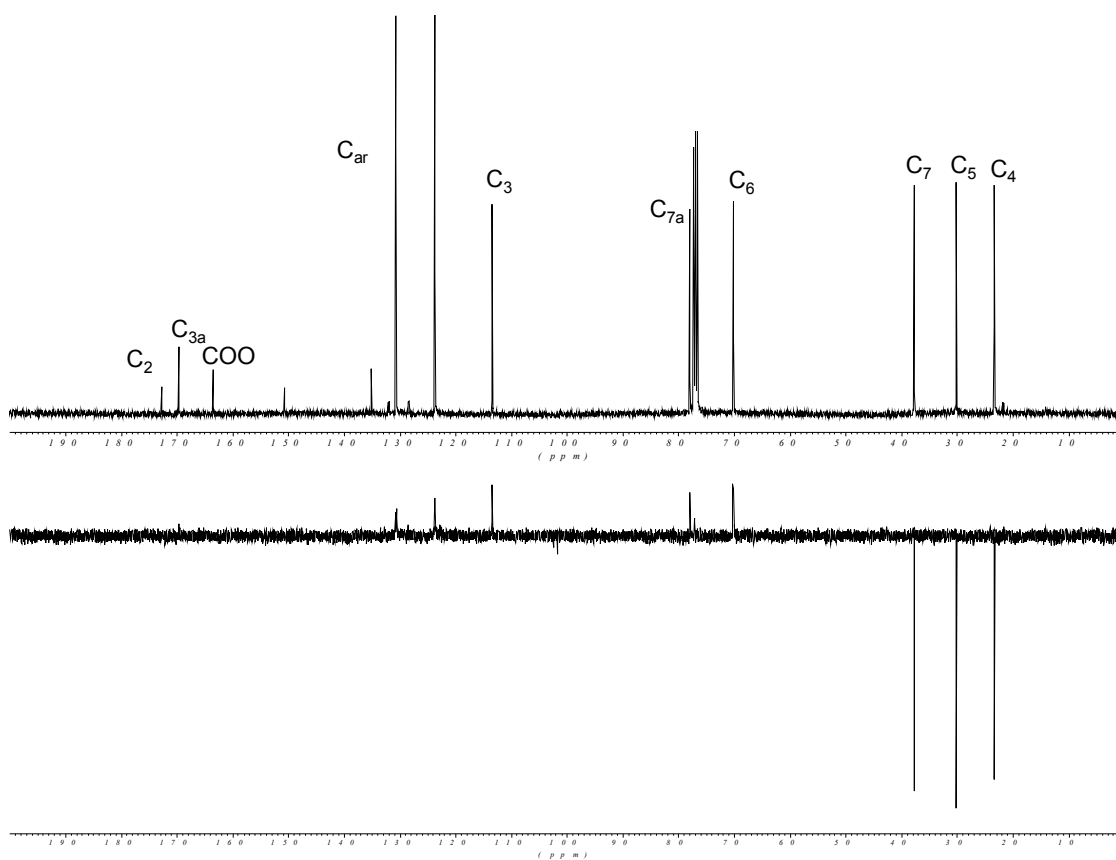


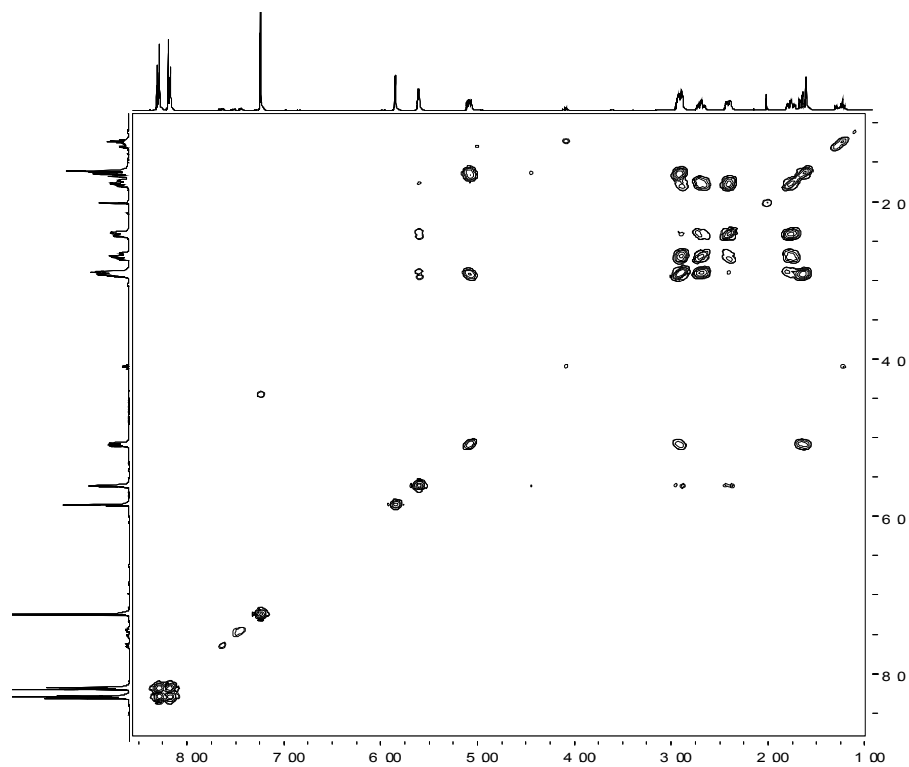
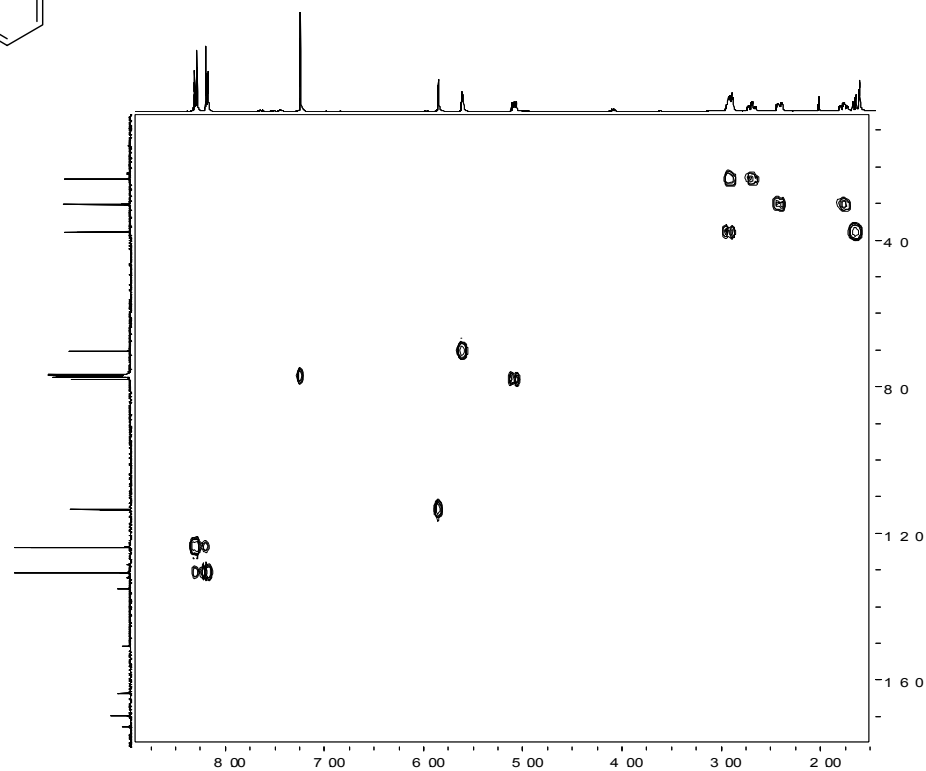
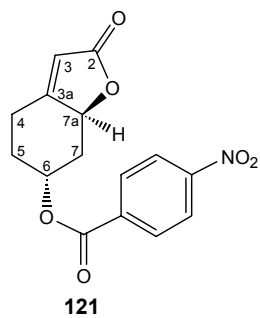


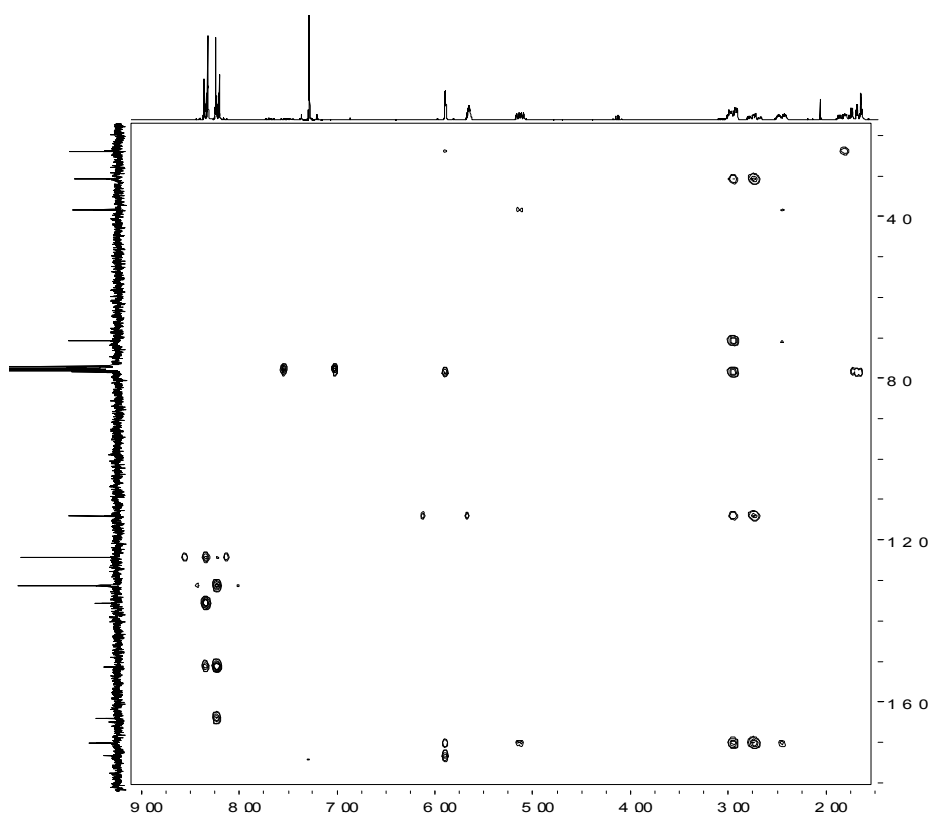
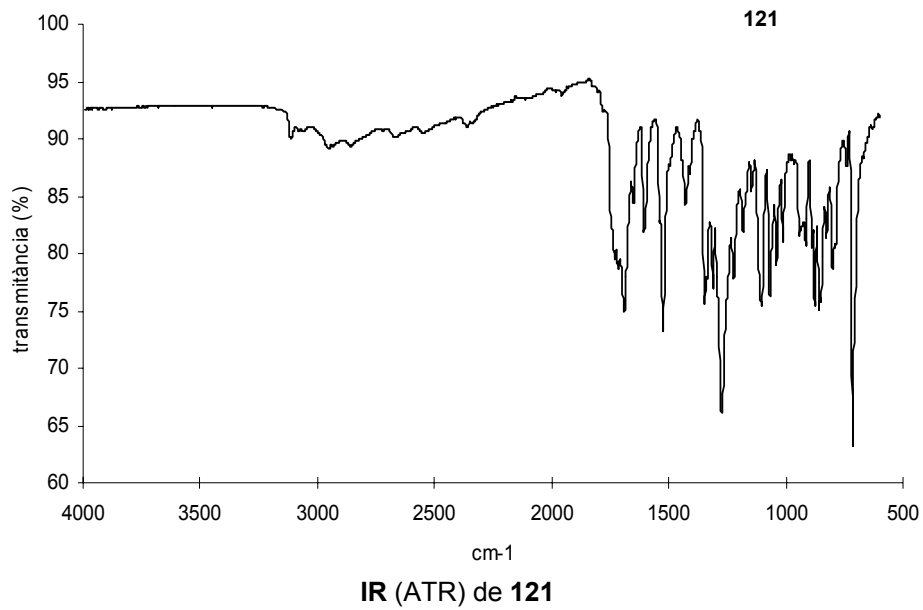
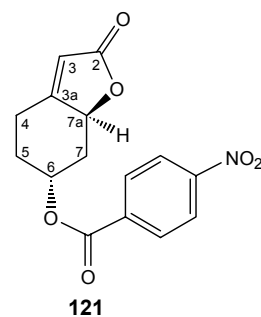
COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **107**

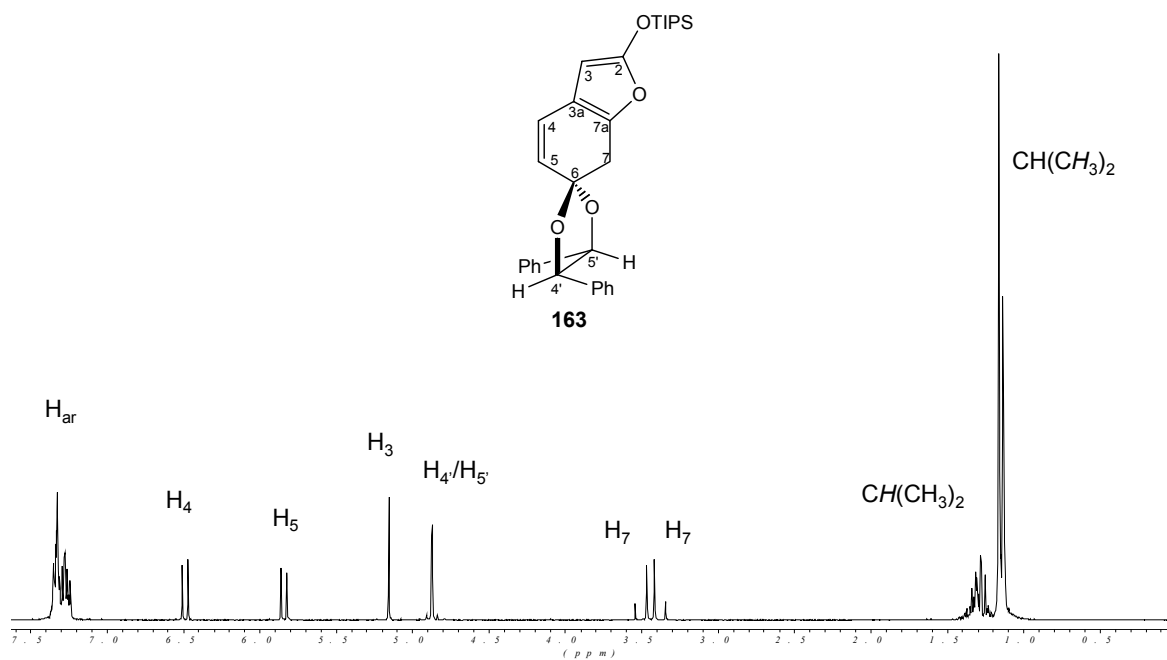
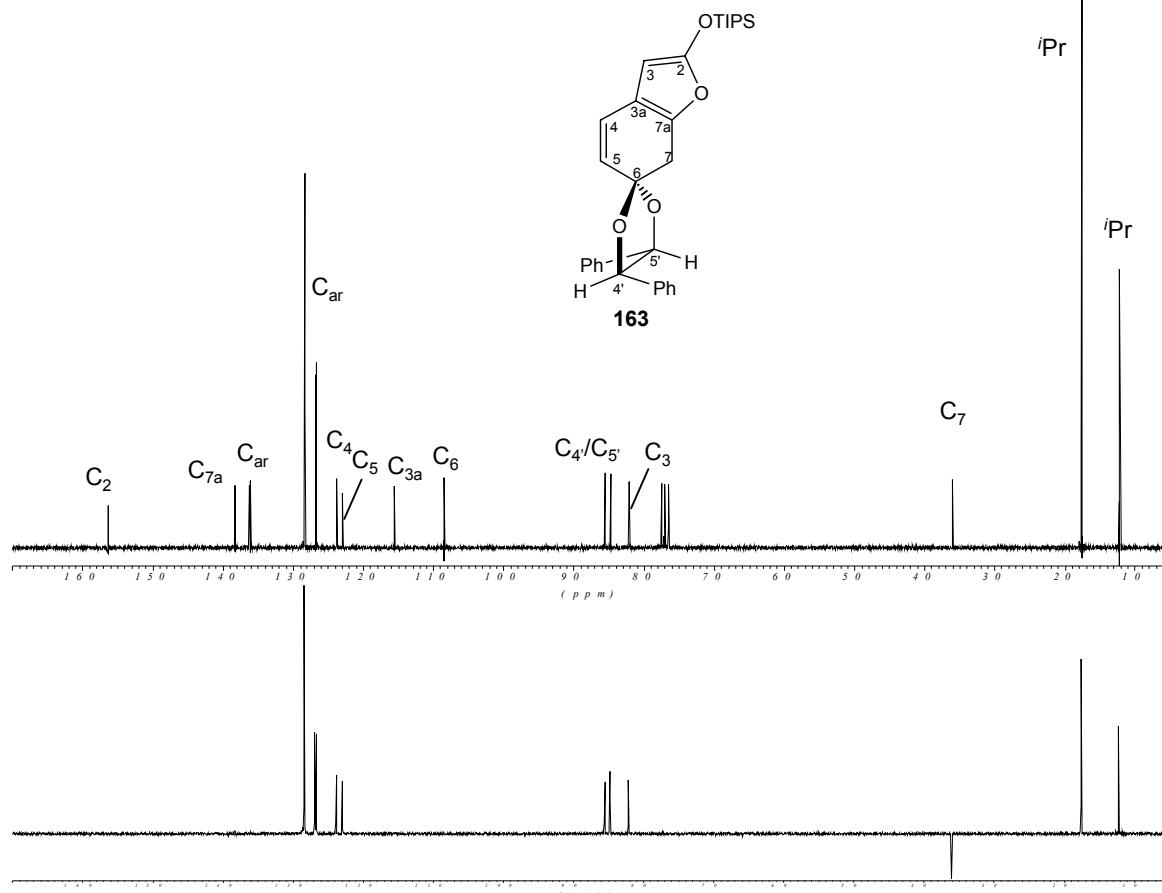


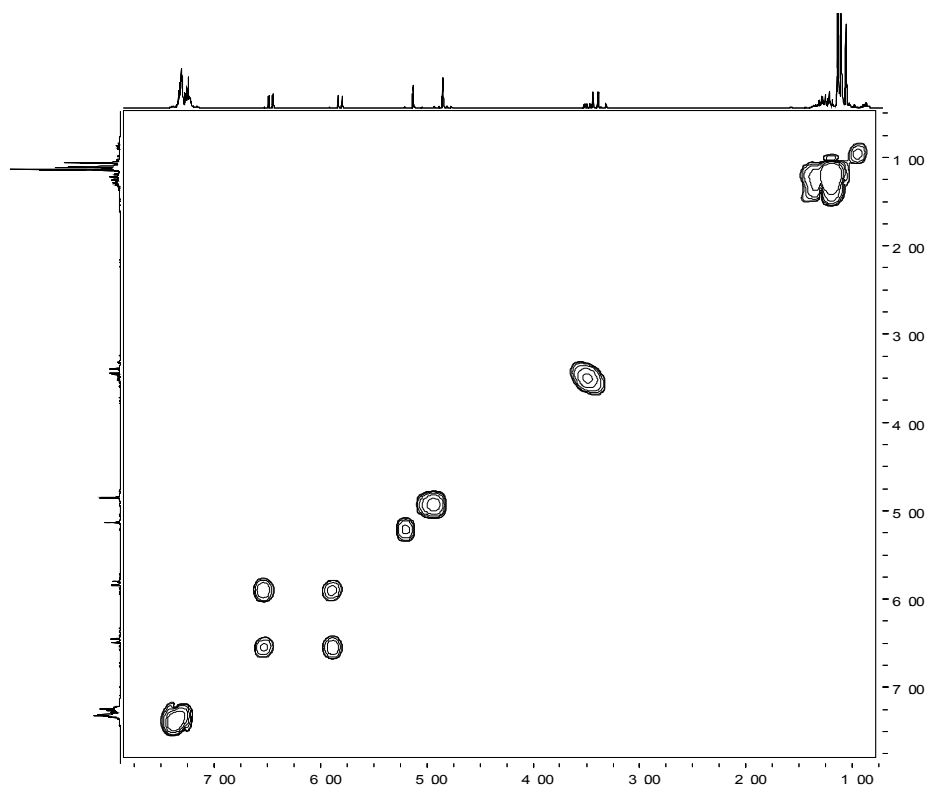
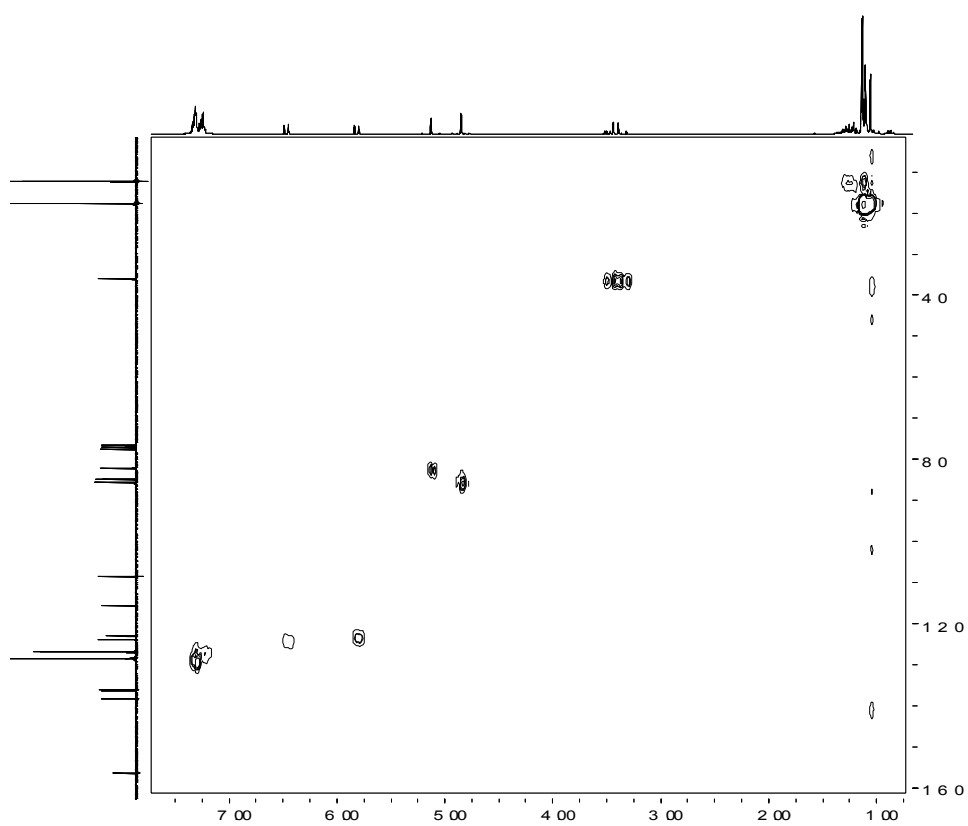
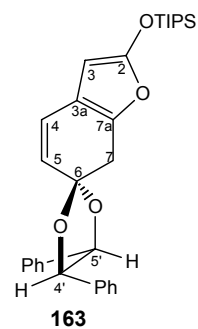
Correlació <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **107**

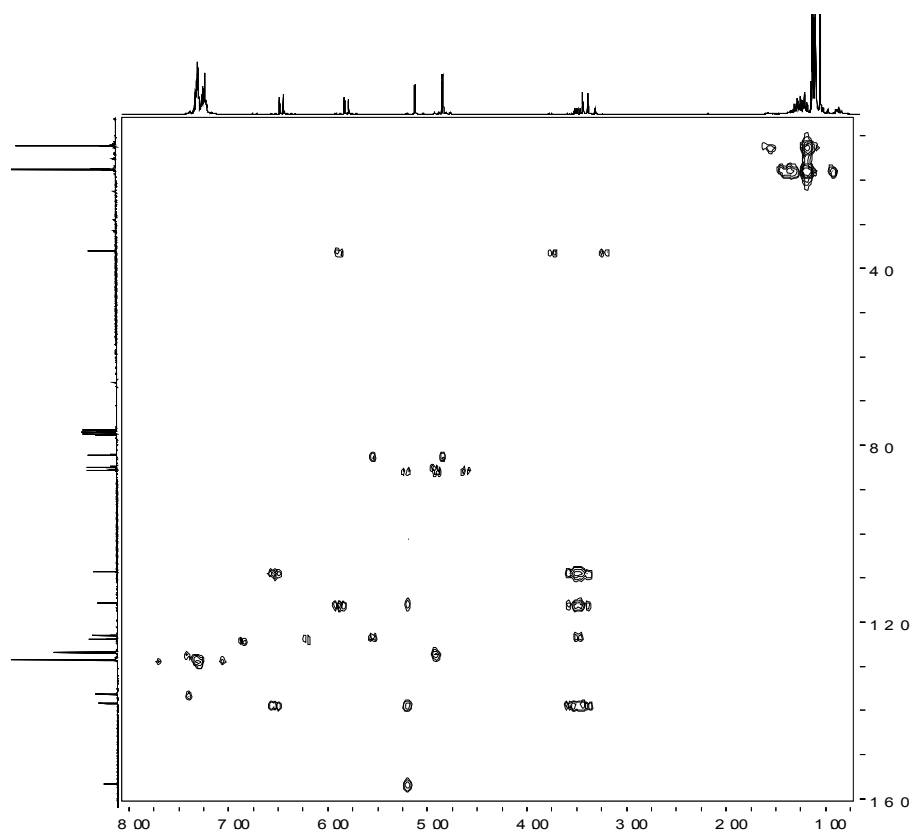
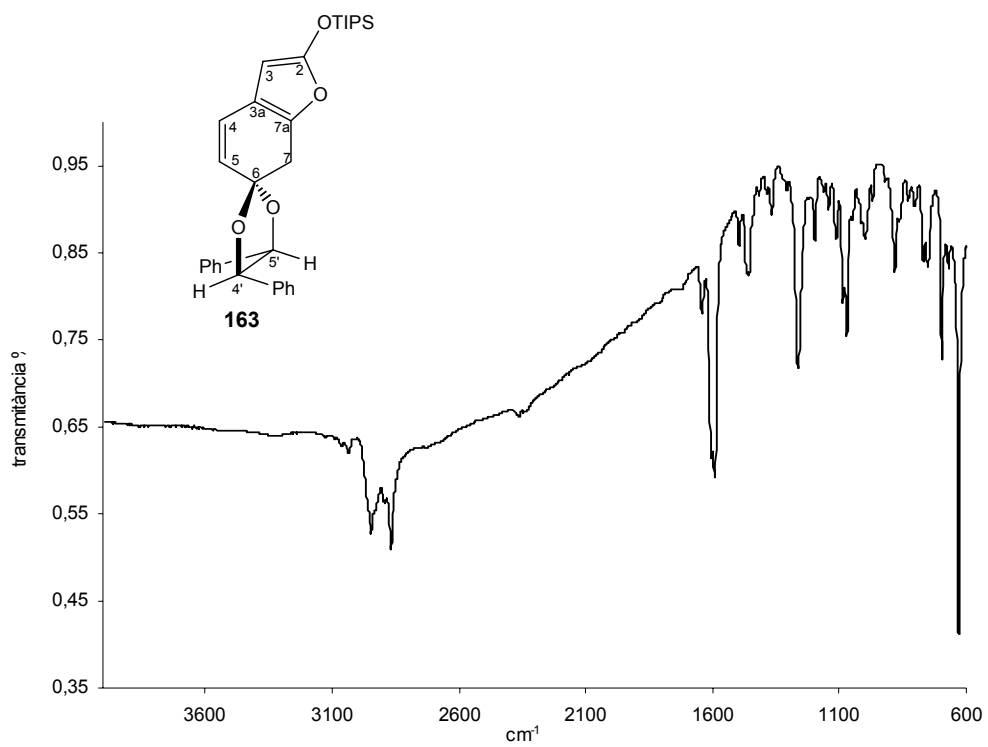
 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 121 $^{13}\text{C-NMR}$  i DEPT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 121

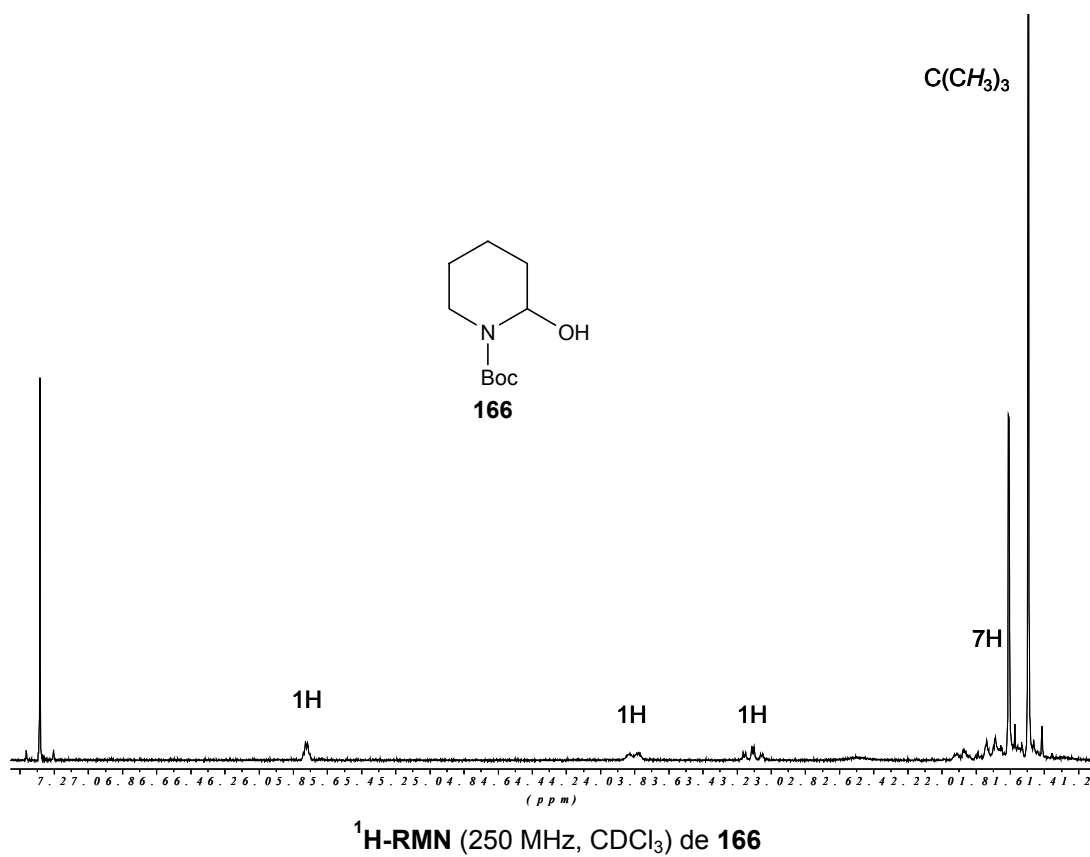
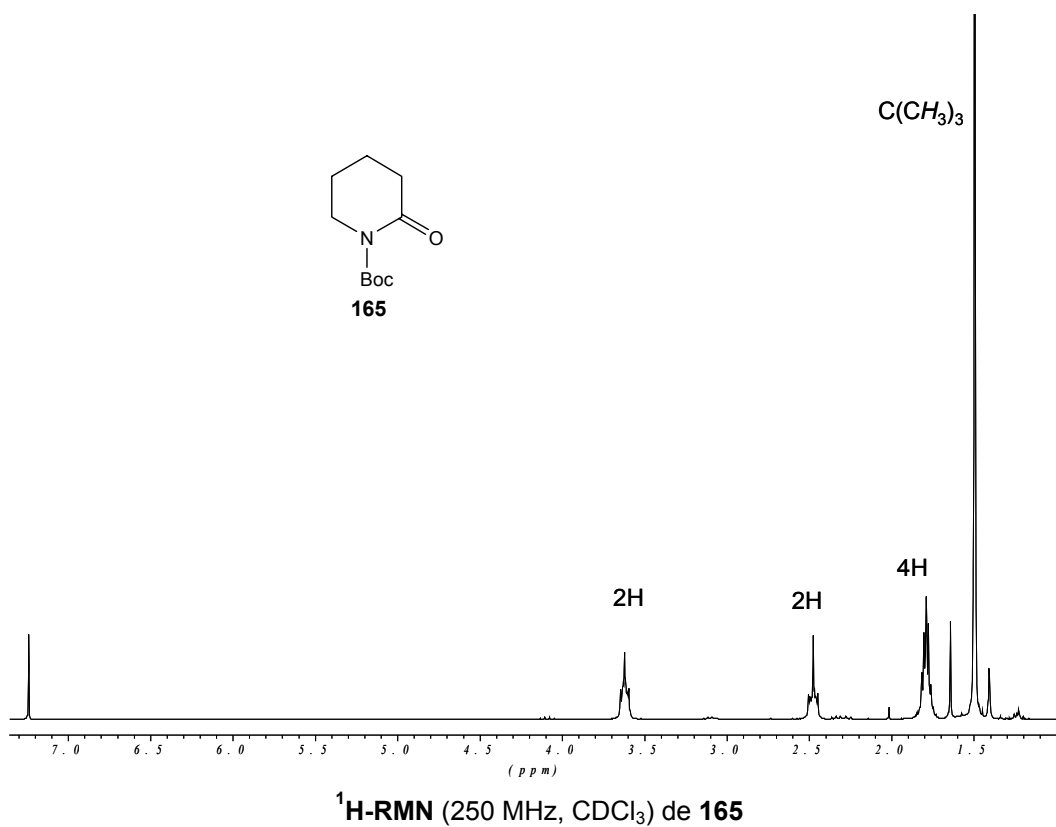
COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 121Correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 121

HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **121**

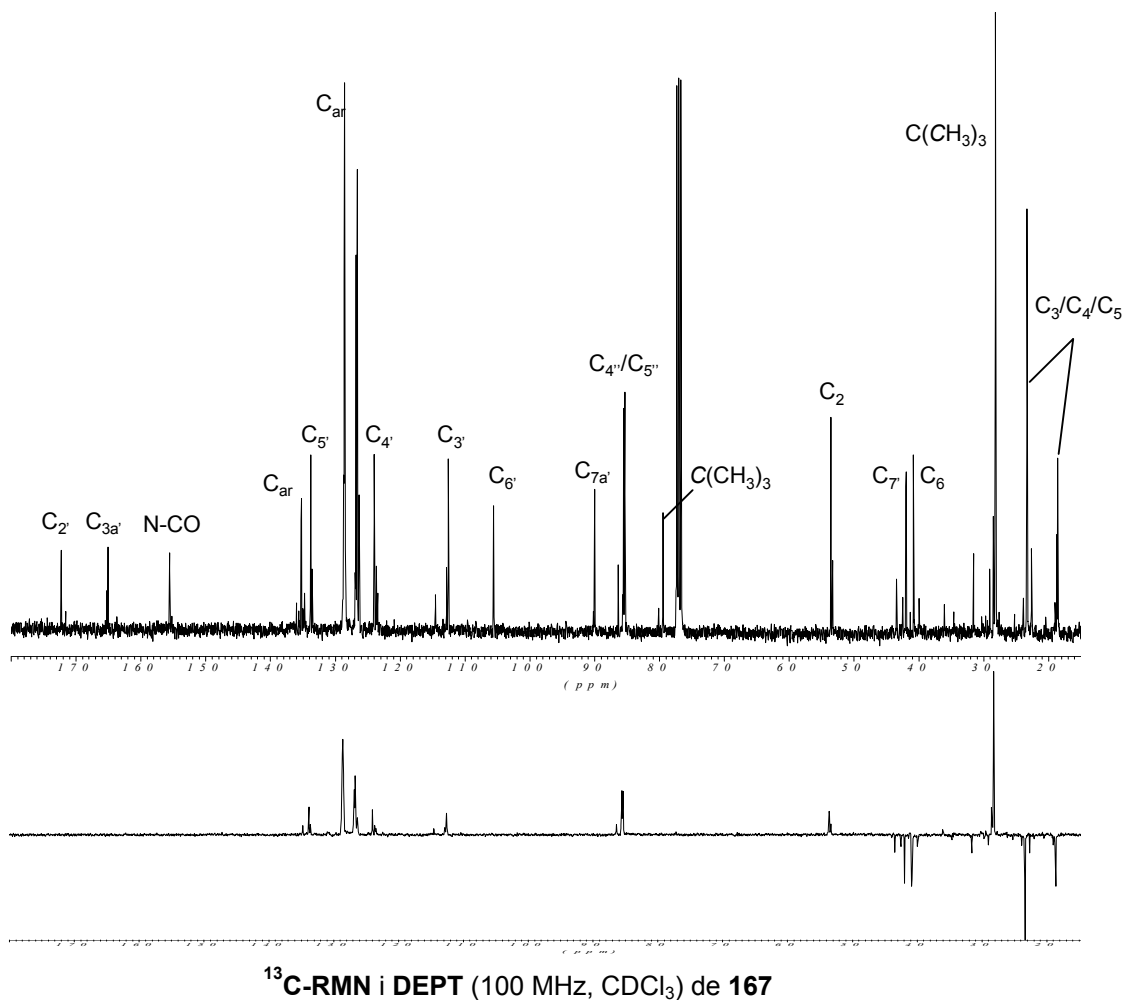
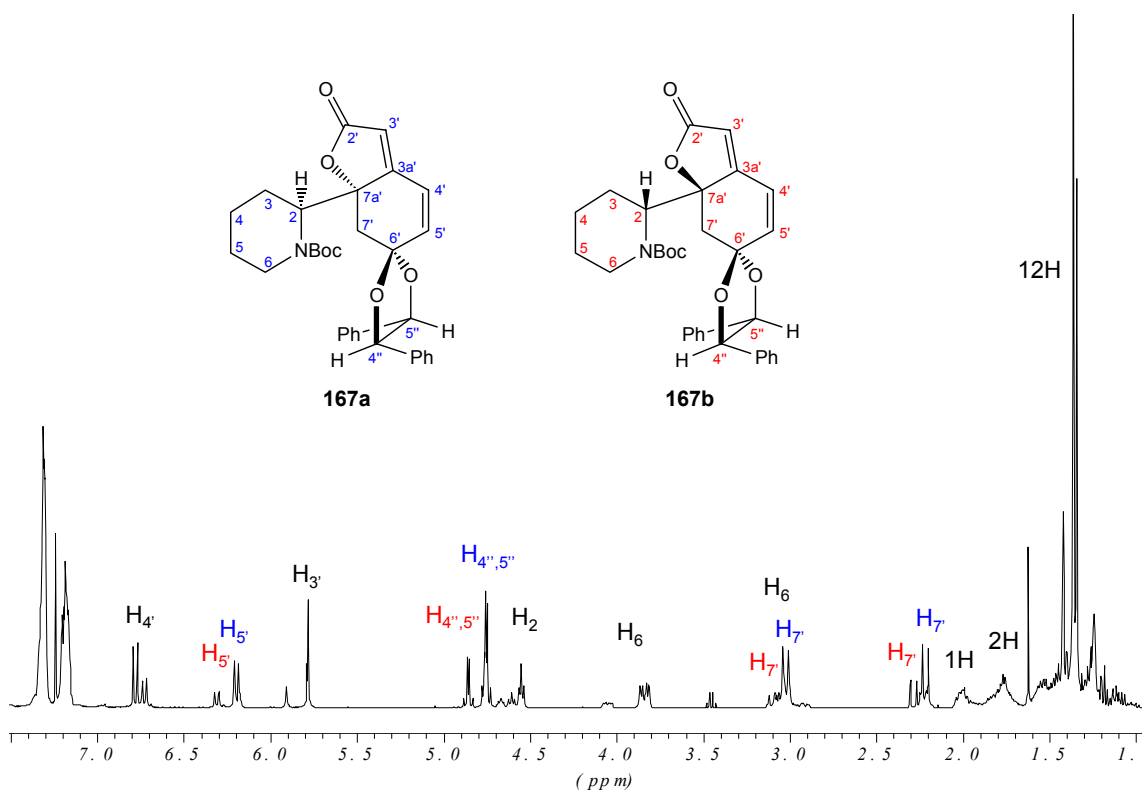
 $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **163** $^{13}\text{C-NMR}$  i DEPT (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **163**

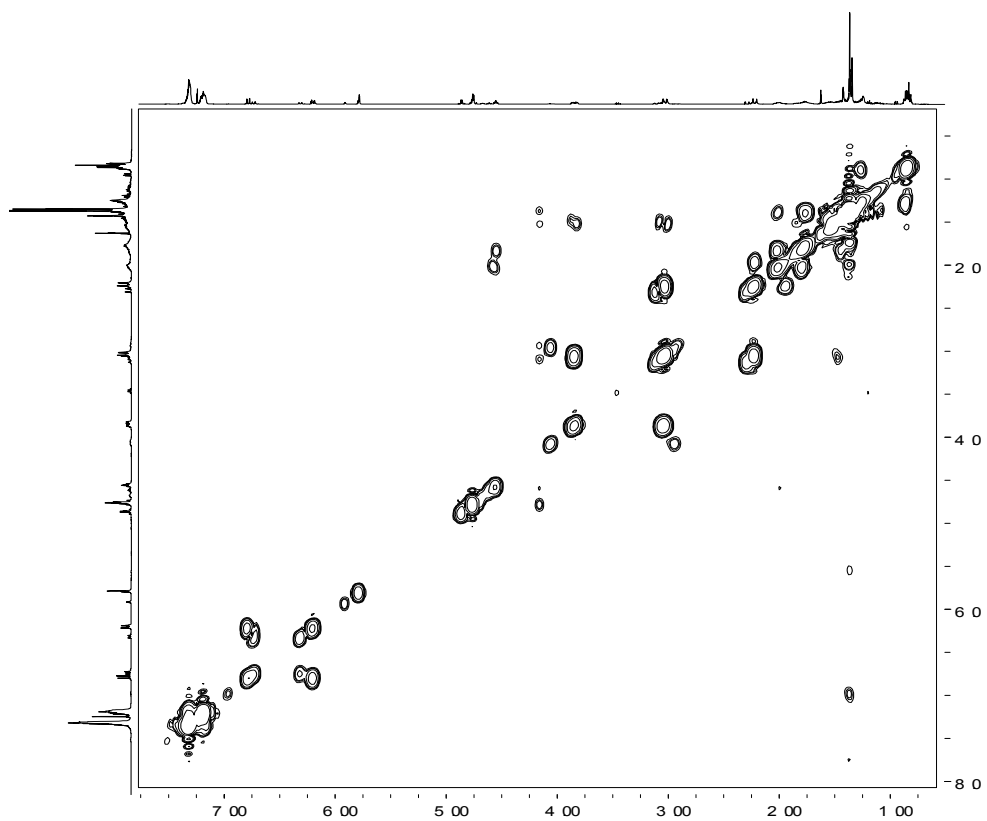
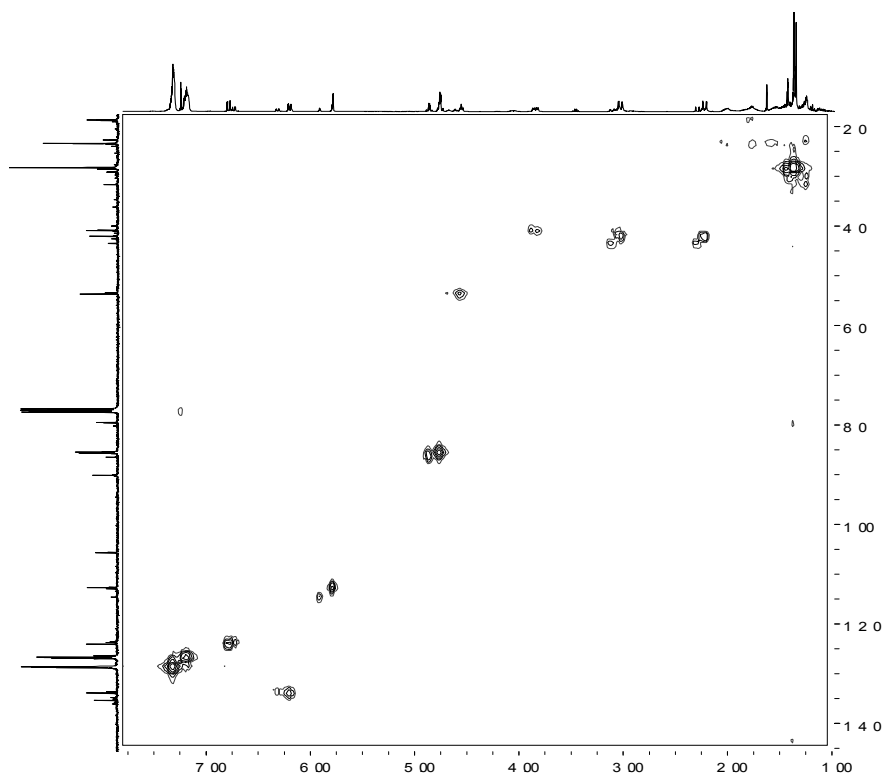
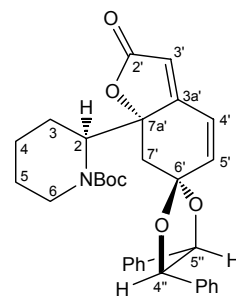
COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **163**Correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **163**

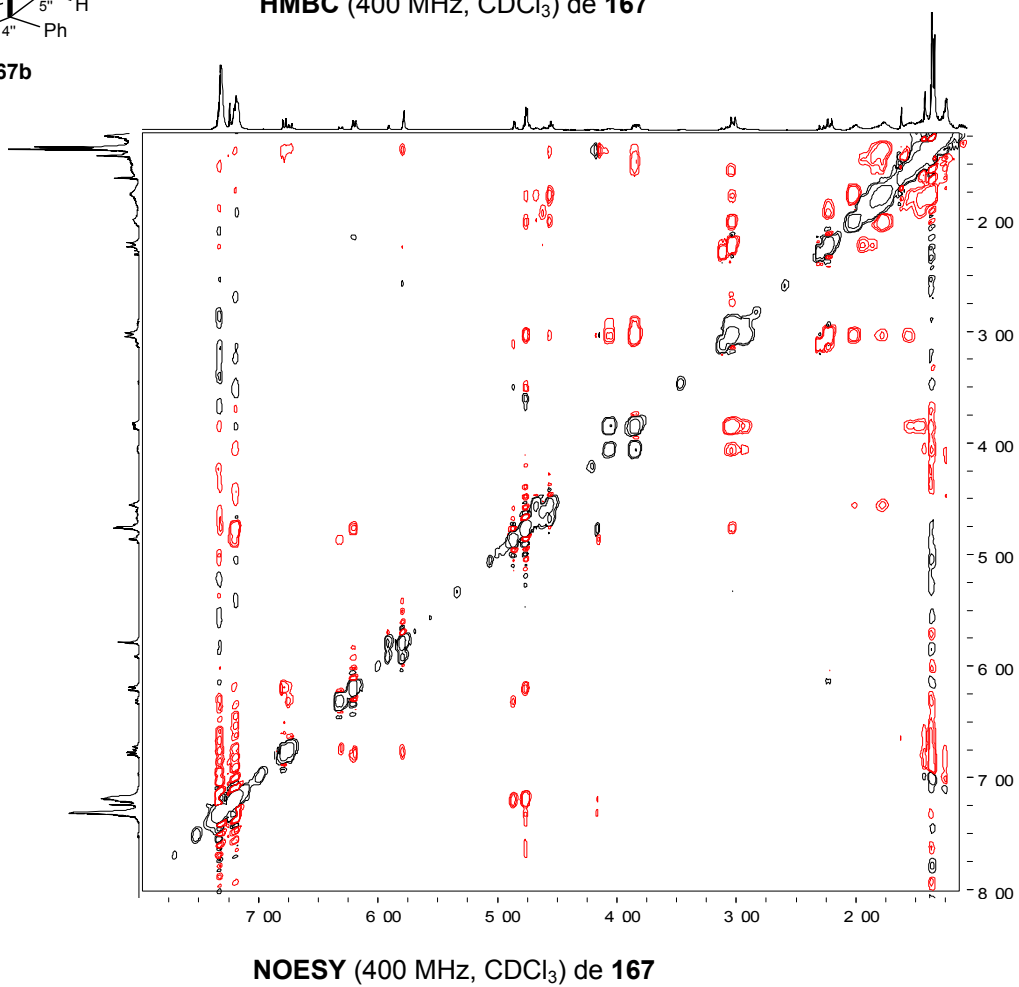
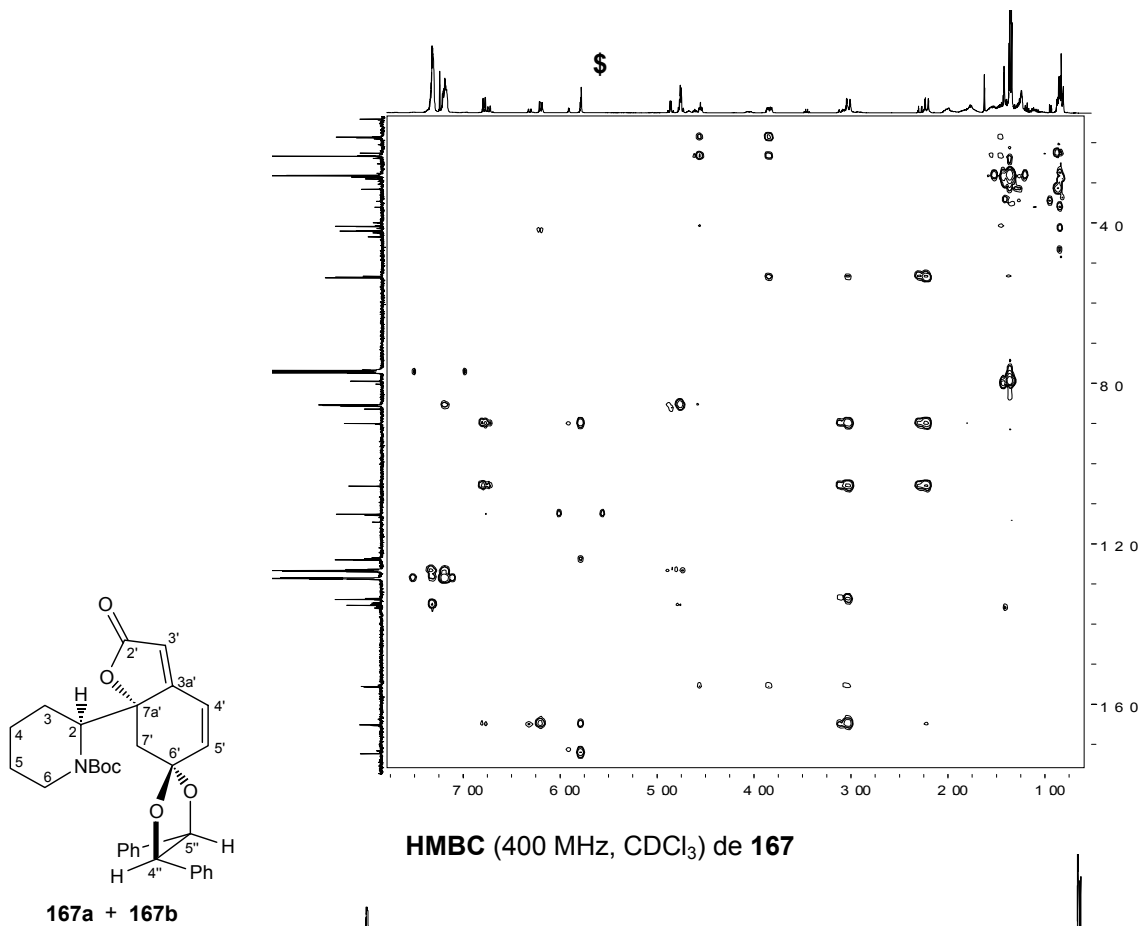
HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **163**IR (ATR) de **163**

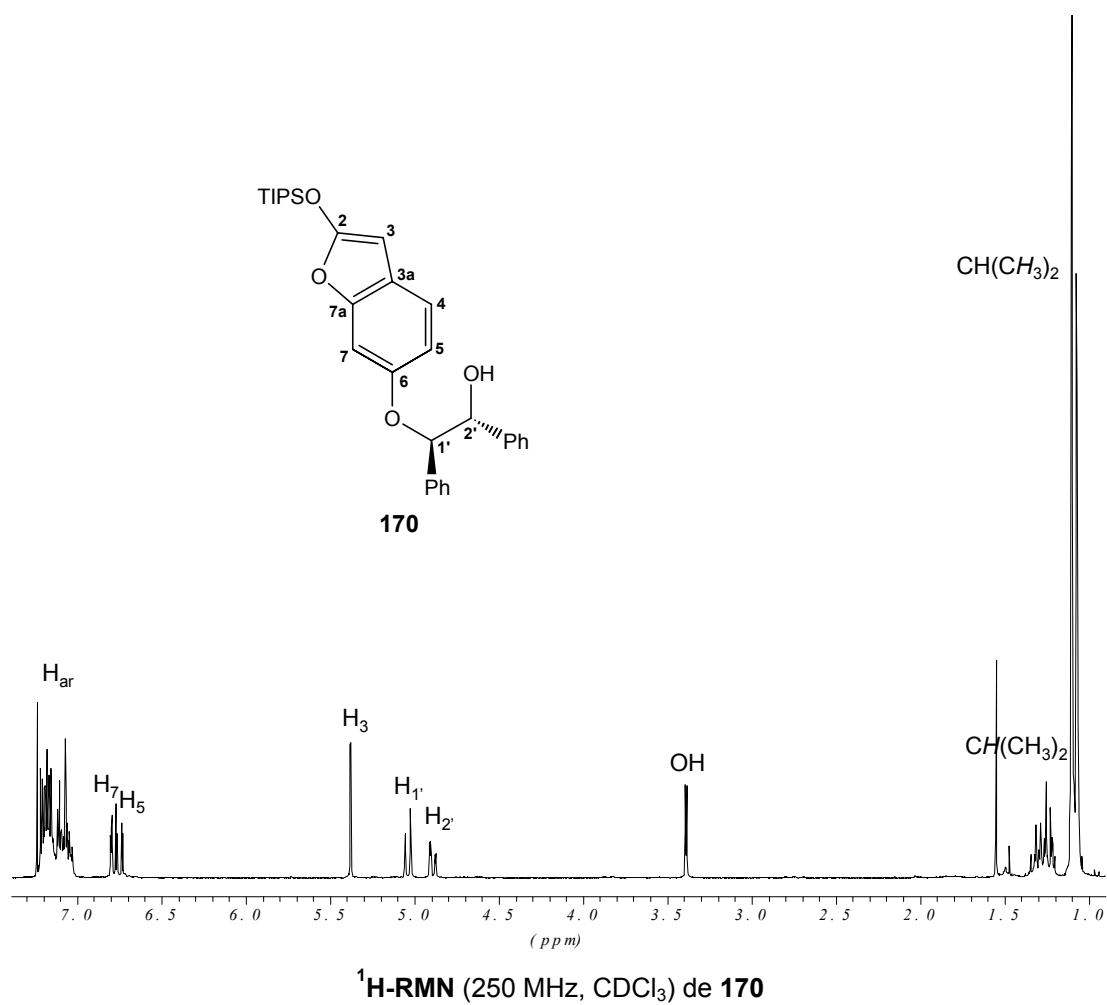
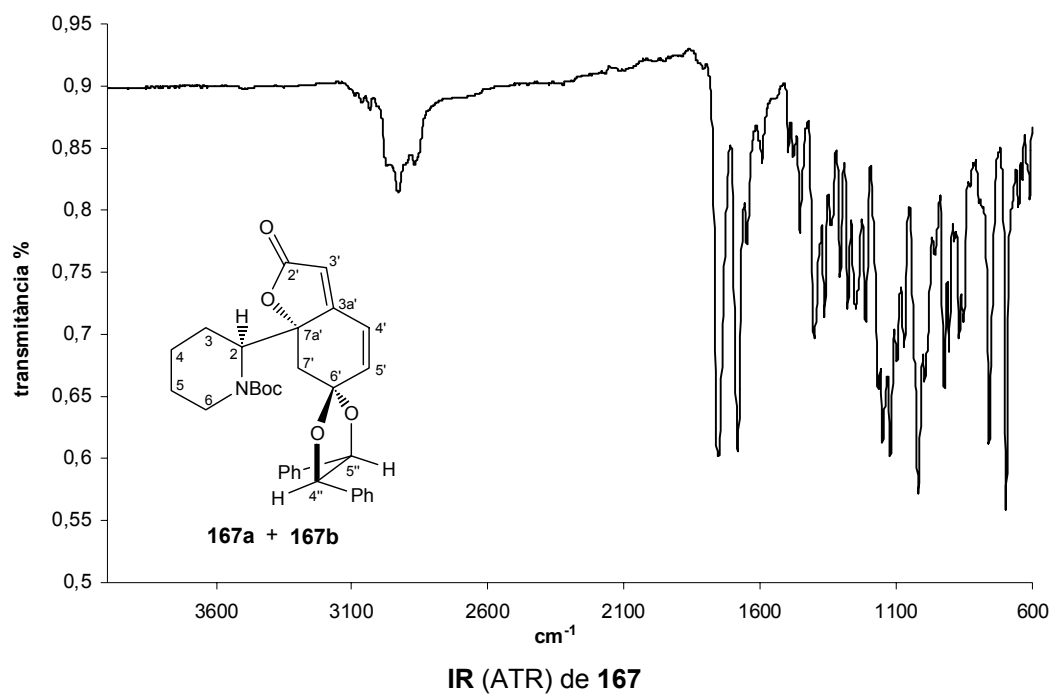


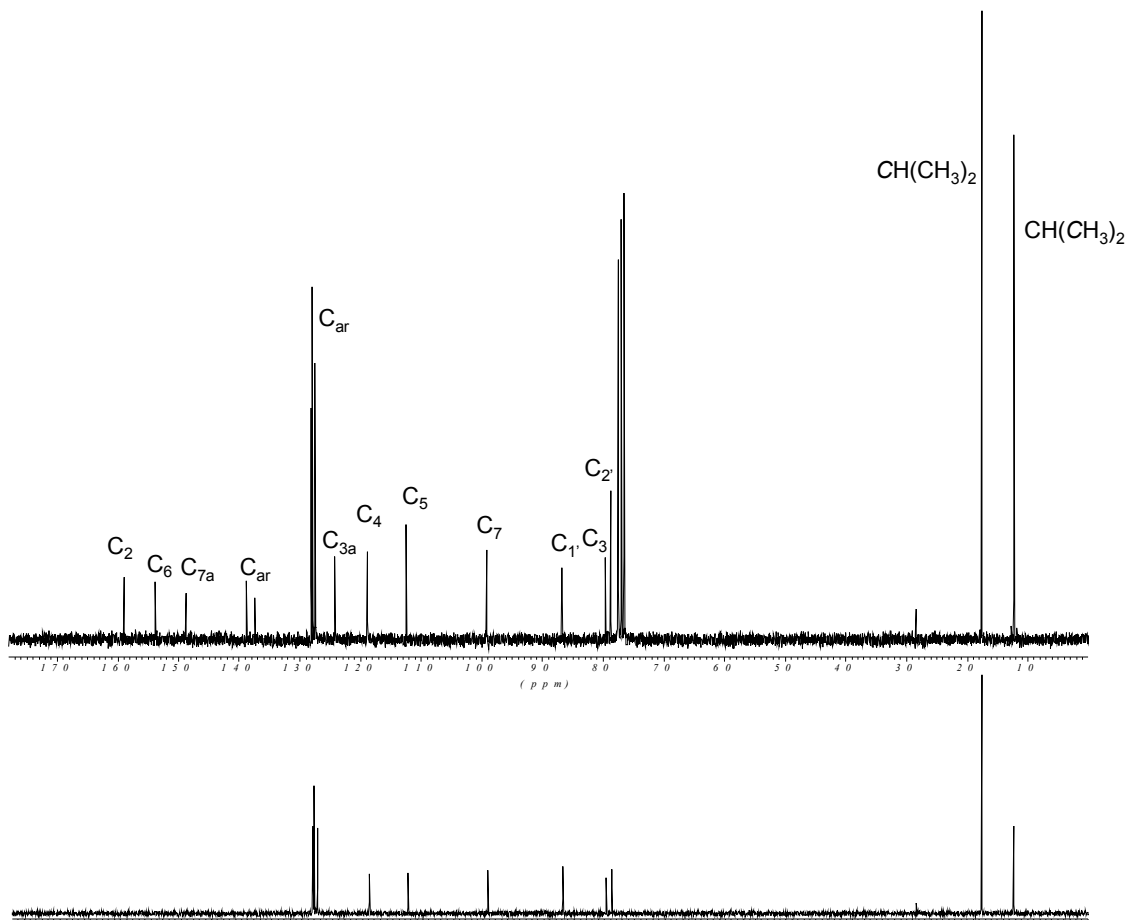
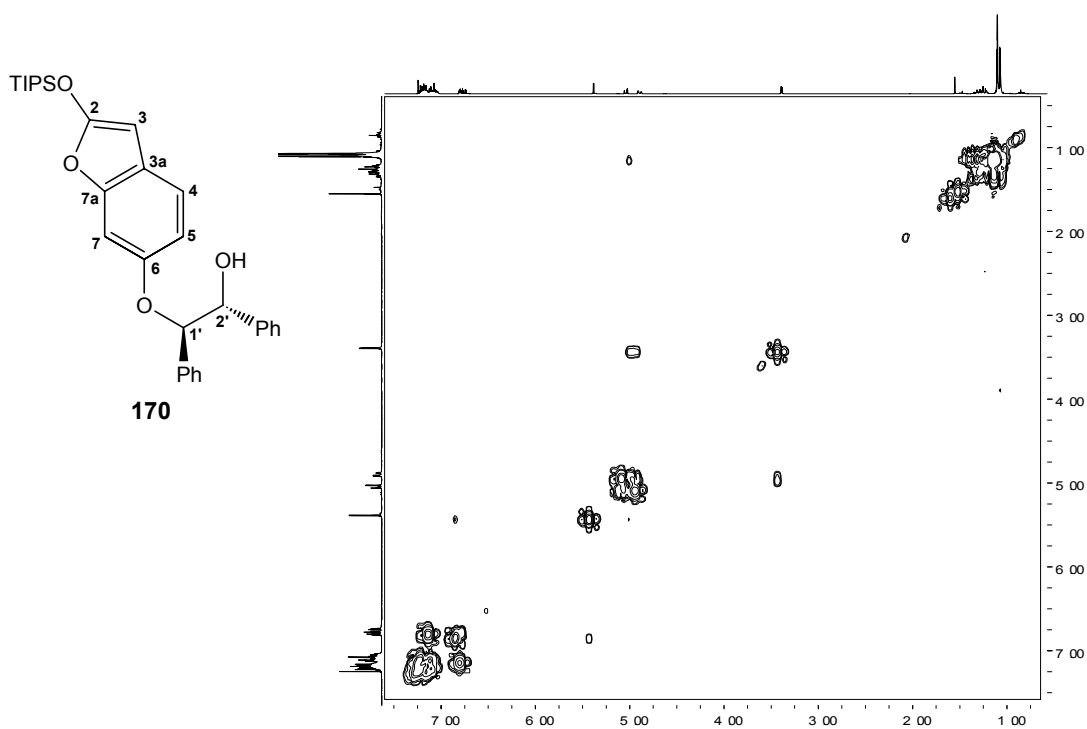


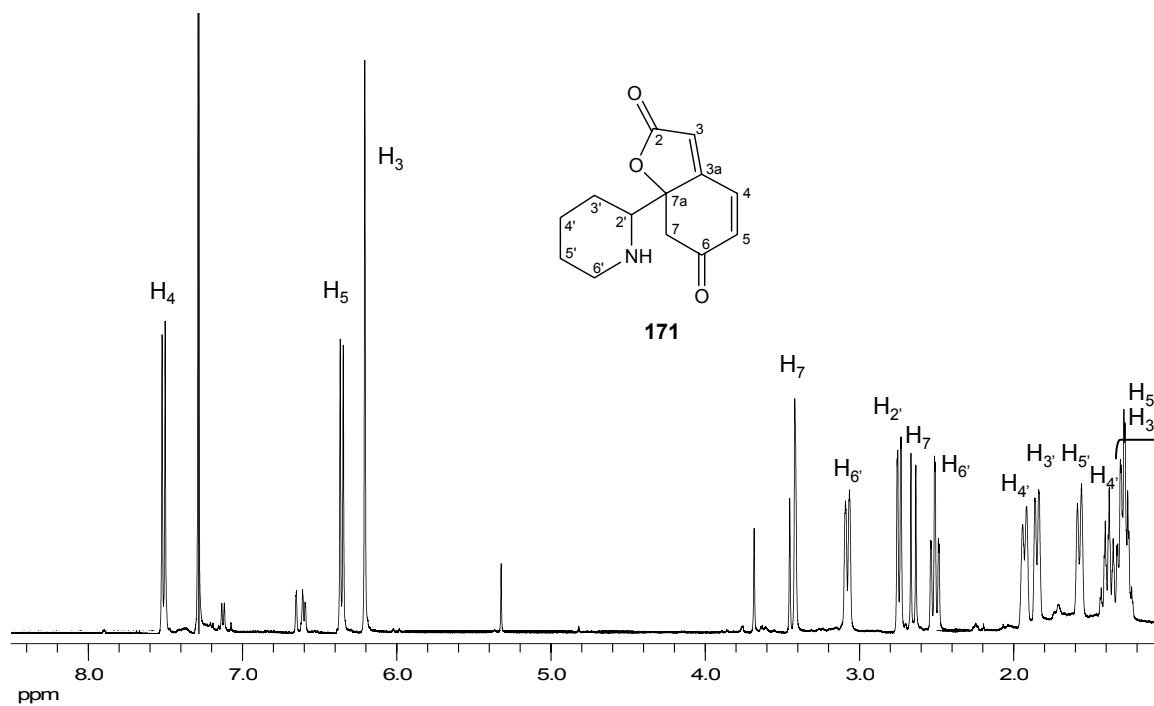
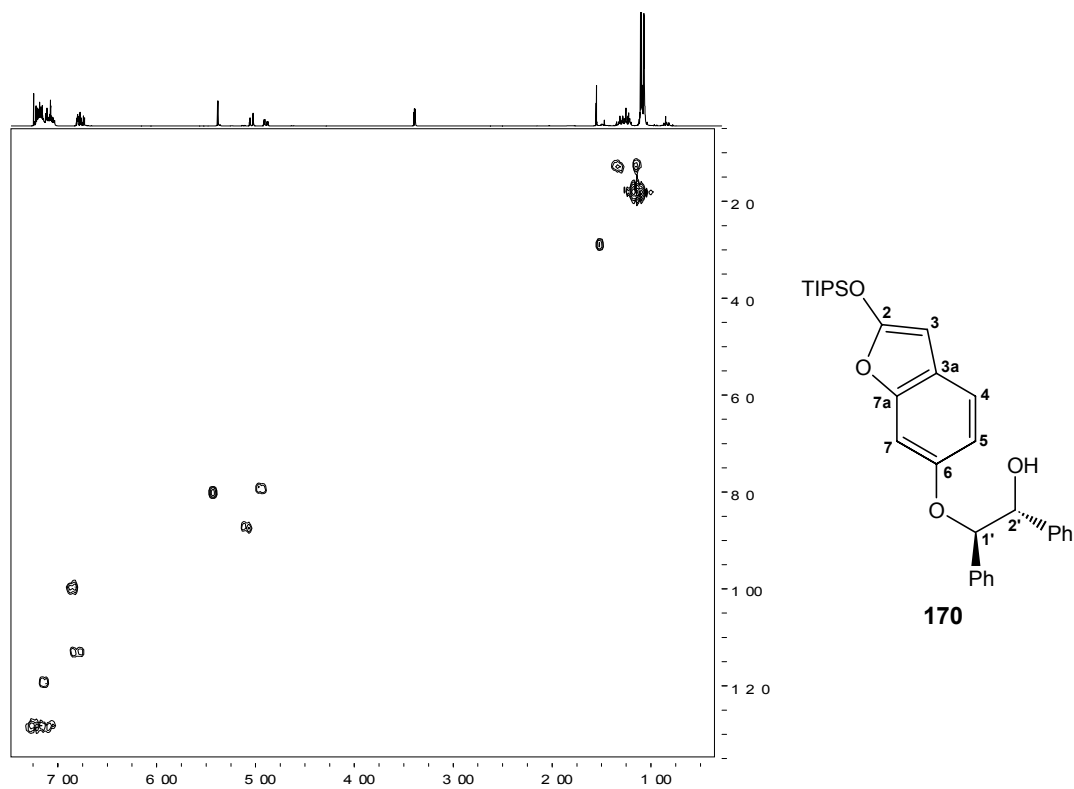


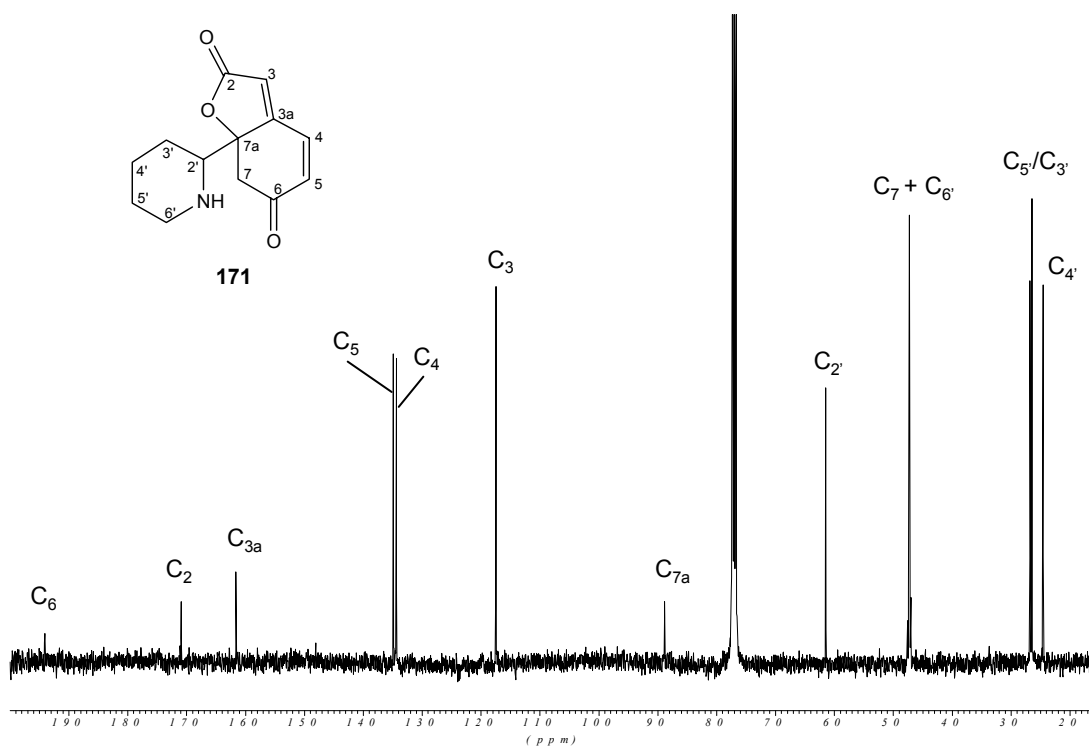
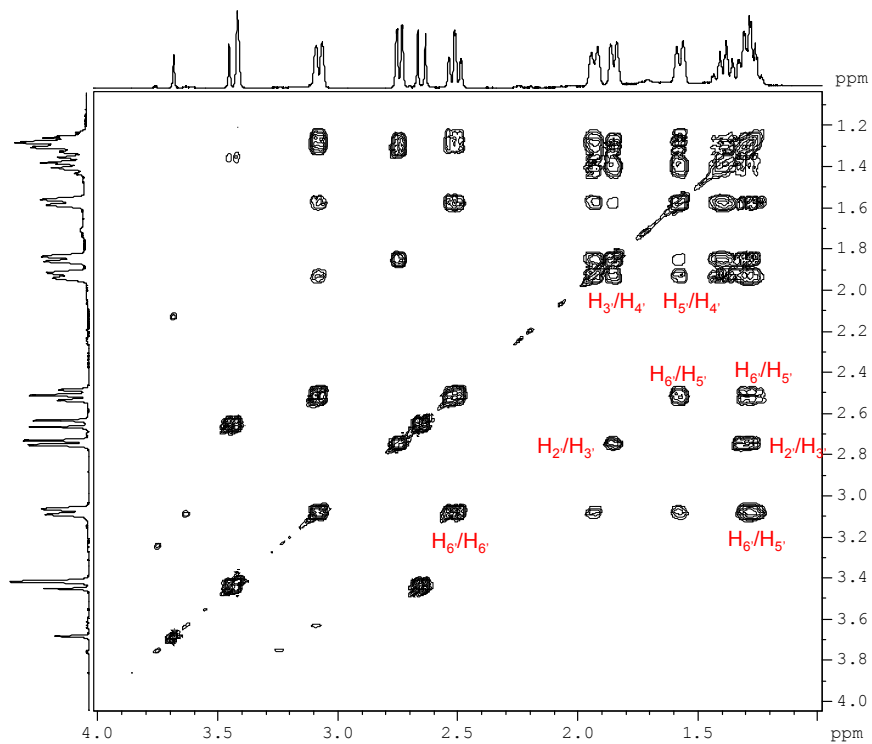
COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **167**Correlació <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **167****167a + 167b**

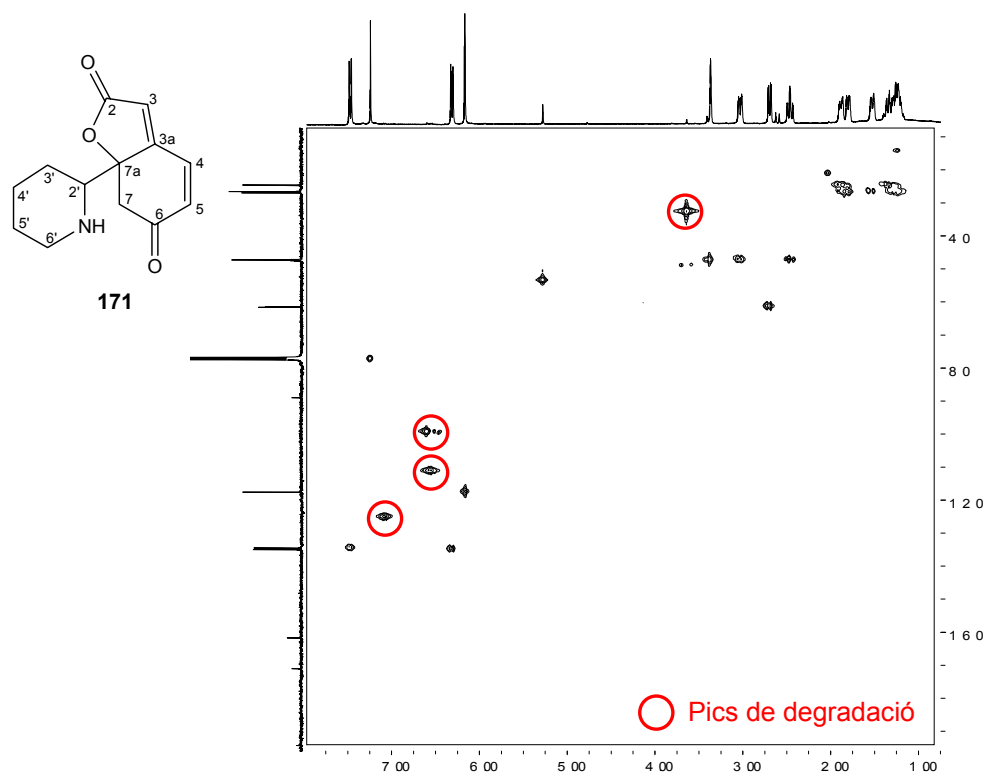
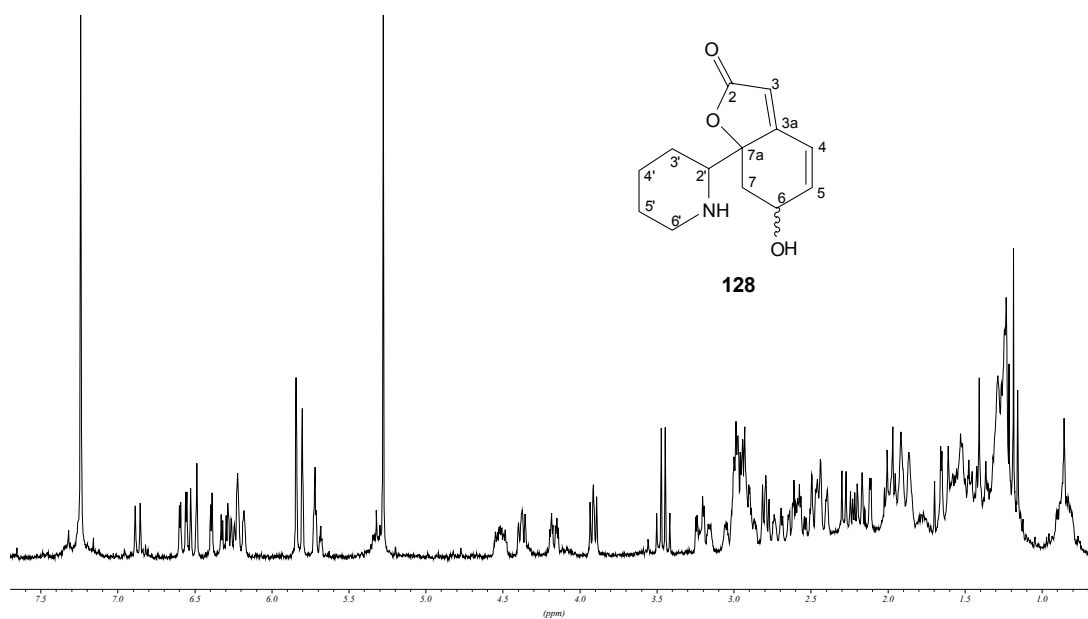




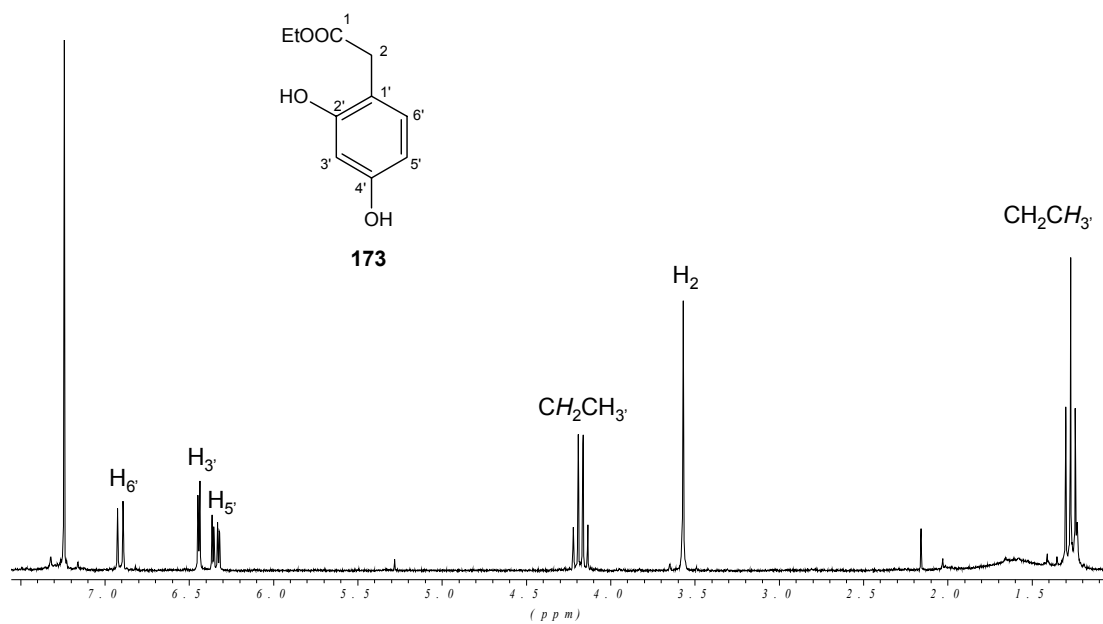
<sup>13</sup>C-RMN i DEPT (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 170COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 167

**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 171**

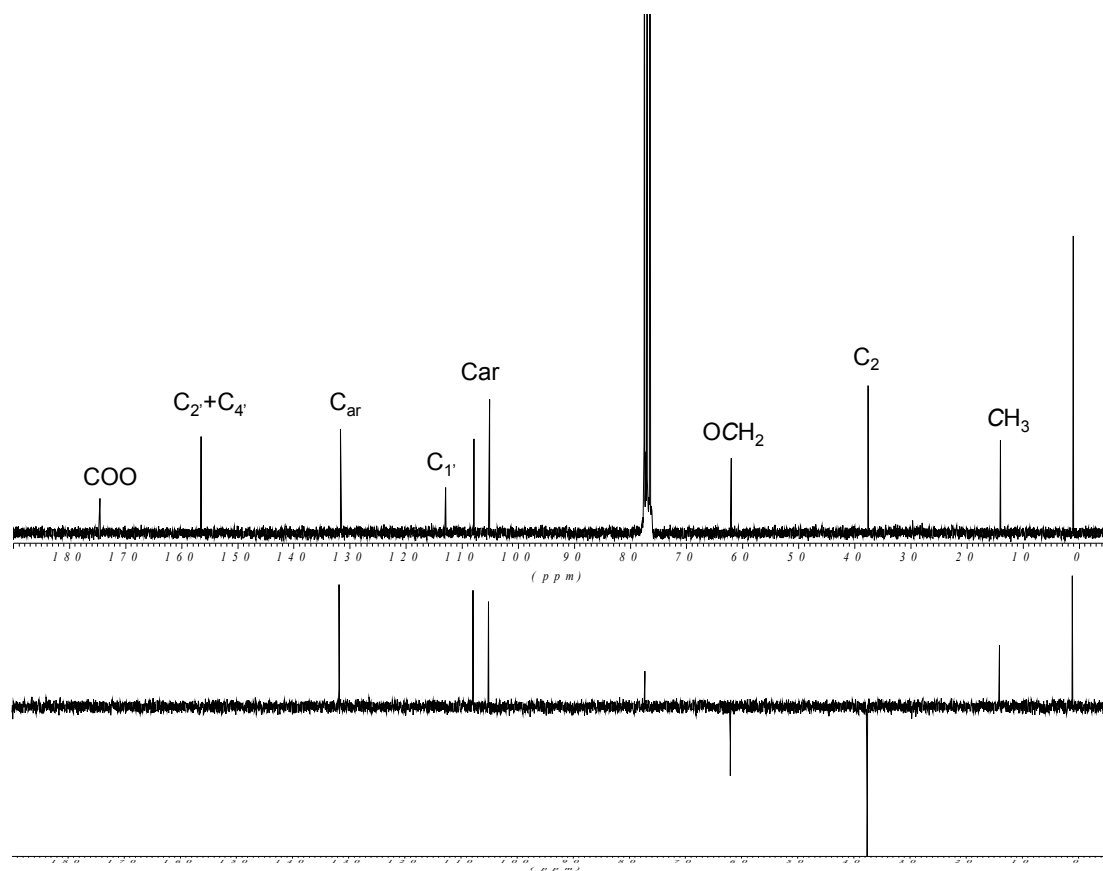
<sup>13</sup>C-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 171COSY (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 171

HMQC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 171<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 128

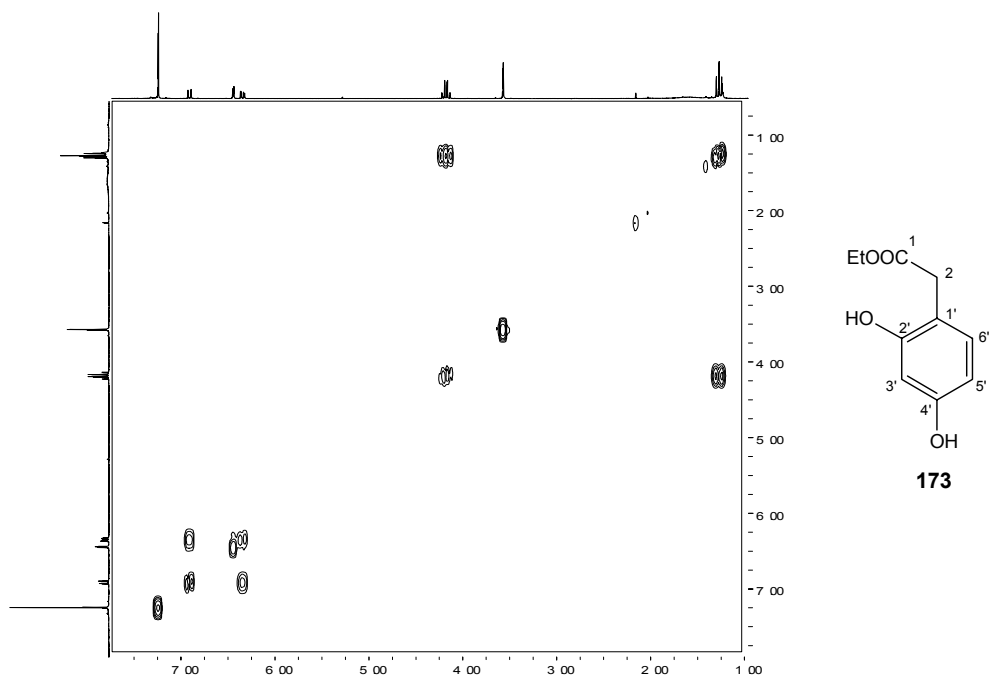
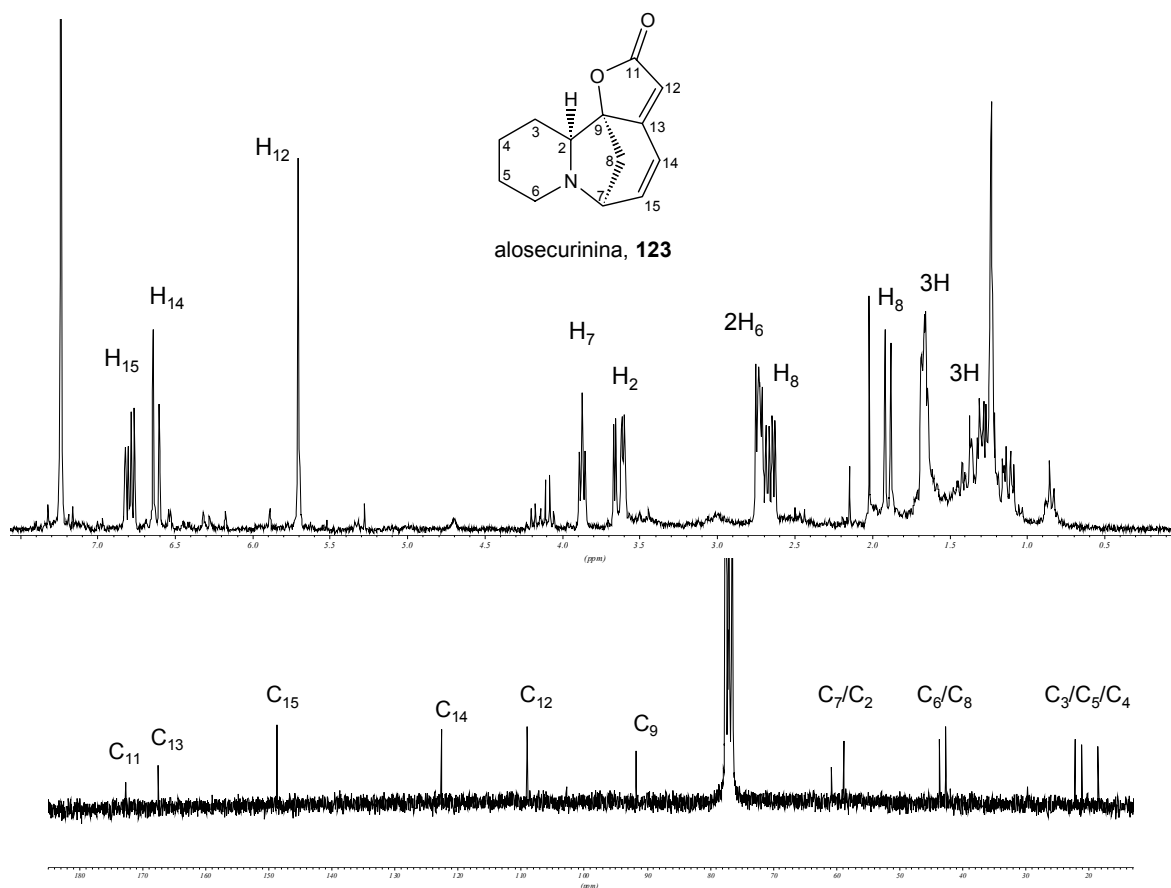




<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 173

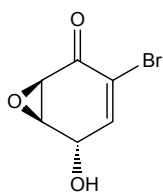


<sup>13</sup>C-RMN i DEPT (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 173

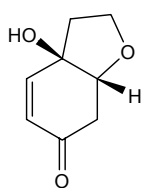
COSY (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **173**<sup>1</sup>H-RMN i <sup>13</sup>C-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de l'alosecurinina, **123**

## X. ÍNDEX DE FÓRMULES

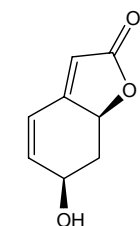
---



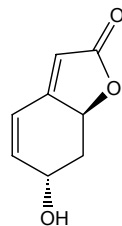
bromoxona, 1



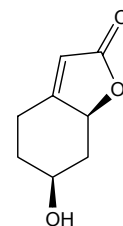
rengiolona, 2



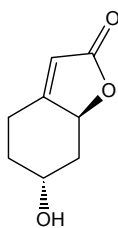
menisdaurilida, 3



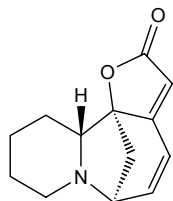
aquilegiolida, 4



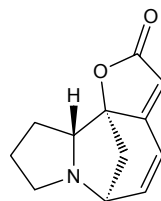
dihidromenisdaurilida, 5



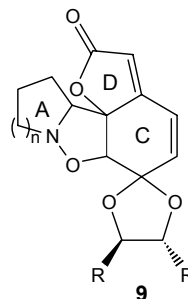
dihidroaquilegiolida, 6



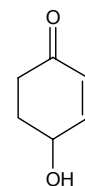
securinina, 7



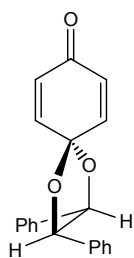
(-)-norsecurinina, 8



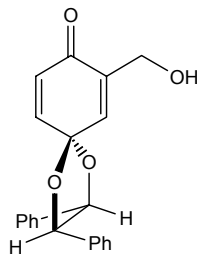
9



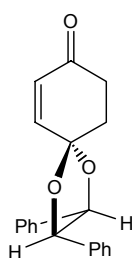
10



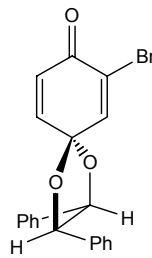
11



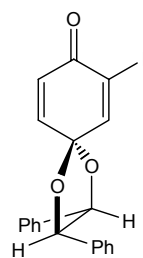
12



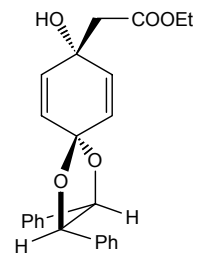
13



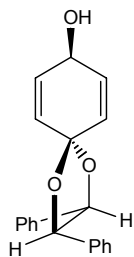
14



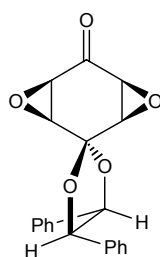
15



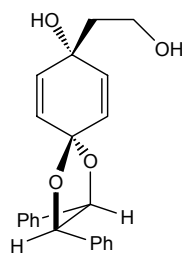
16



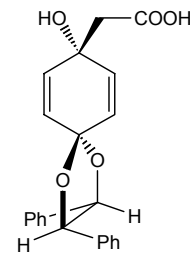
17



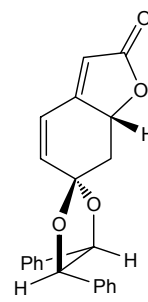
18



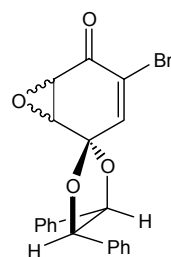
19



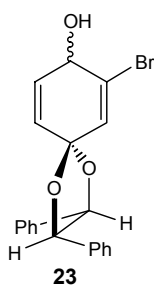
20



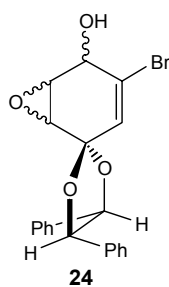
21



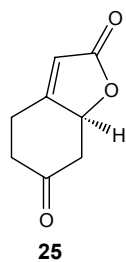
22



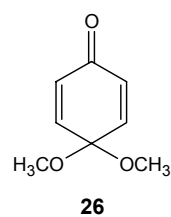
23



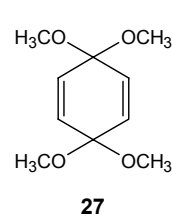
24



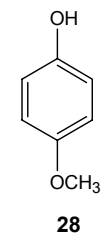
25



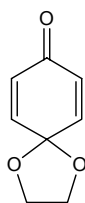
26



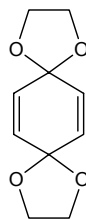
27



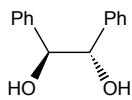
28



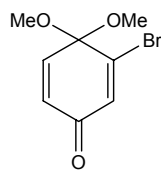
29



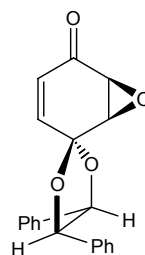
30



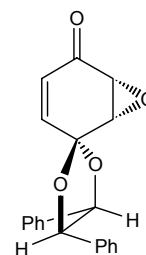
31



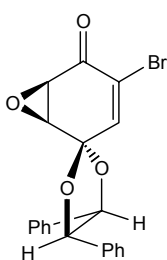
36



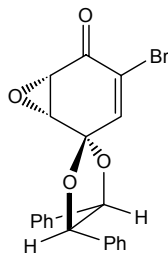
45



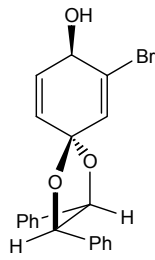
46



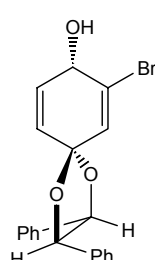
47



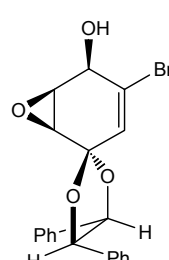
48



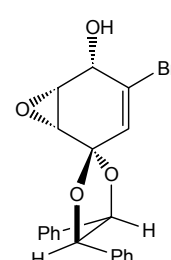
49



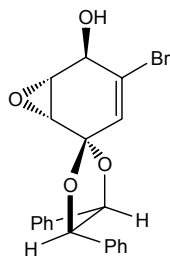
50



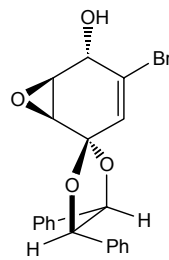
51



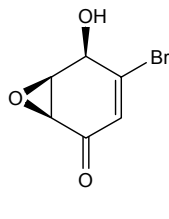
52



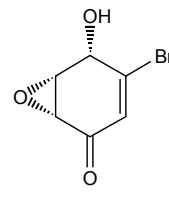
53



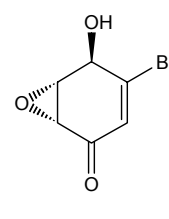
54



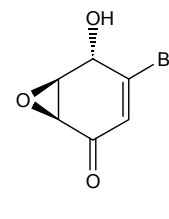
55



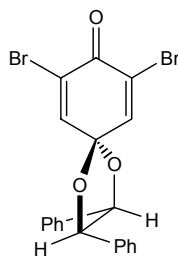
56



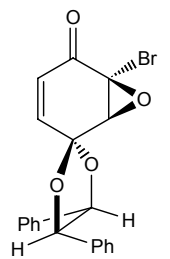
57



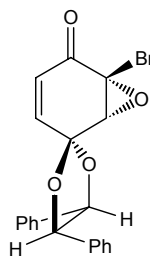
58



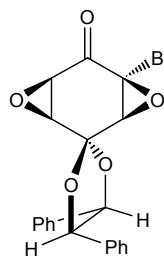
59



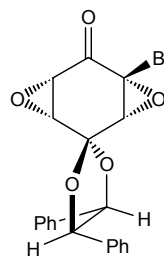
60



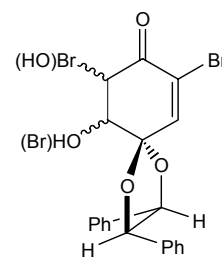
61



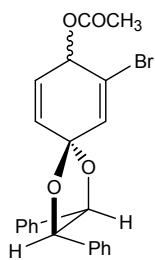
62



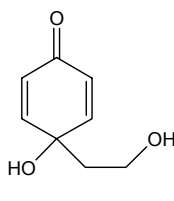
63



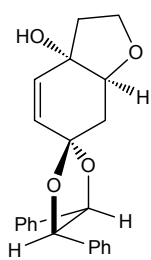
64



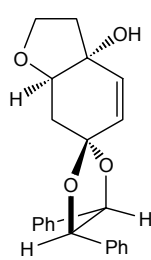
65/66



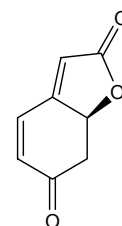
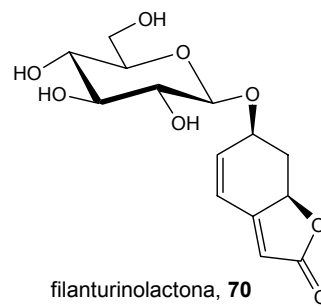
67



(+)-68



(+)-69



72

