

### III. SÍNTESI DE COMPOSTOS AMB ESQUELET D'1-AZABICICLO[5.3.0]DECA

#### 1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS

Tal i com ja s'ha explicat en la introducció del present treball, M. Closa va iniciar l'estudi sintètic vers els alcaloides d'*Stemona* i en la seva Tesi Doctoral va obtenir alguns intermedis amb esquelet d'1-azabicyclo[5.3.0]deca (Esquema 19, pàg. 18). En el present treball ens havíem proposat avançar en la seqüència sintètica vers aquests alcaloides; calia doncs preparar aquests intermedis per poder assajar posteriorment la formació dels anells de butanolida fusionat i espirànic presents en l'estructura dels alcaloides dels grups Stemoamida i Tuberostemospironina. L'element clau de la preparació és la cicloaddició 1,3-dipolar de la nitrona **1** a dipolaròfils pobres en electrons. A continuació explicarem els conceptes bàsics d'aquesta reacció i el més rellevant en quan a la síntesi que ens ocupa.

#### 1.1. Conceptes generals de les cicloaddicions 1,3-dipolars de nitrones

El concepte d'1,3-dipol fou introduït per Huisgen l'any 1963,<sup>1</sup> i el defineix com un sistema de tres àtoms *a*, *b* i *c* (on almenys *b* ha de ser heteroàtom), que es pot representar mitjançant estructures electròniques d'octet i sextet zwitteriòniques (Figura 10). És un sistema tipus anió al·lílic ja que conté com a mínim 4 electrons distribuïts en 3 orbitals atòmics paral·lels, però es diferencia en què l'àtom central *b* suporta en les estructures ressonants d'octet la càrrega formal positiva que compensa la càrrega formal negativa distribuïda entre els dos àtoms terminals *a* i *c*. La clau de la seva reactivitat es basa en que tant *a* com *b* poden suportar tant la càrrega positiva com la negativa. En les cicloaddicions 1,3-dipolars es produeix una reacció entre un 1,3-dipol i un sistema olefínic o dipolaròfil per donar lloc a heterocicles de 5 membres. En aquest procés [3+2] desapareixen les càrregues formals.

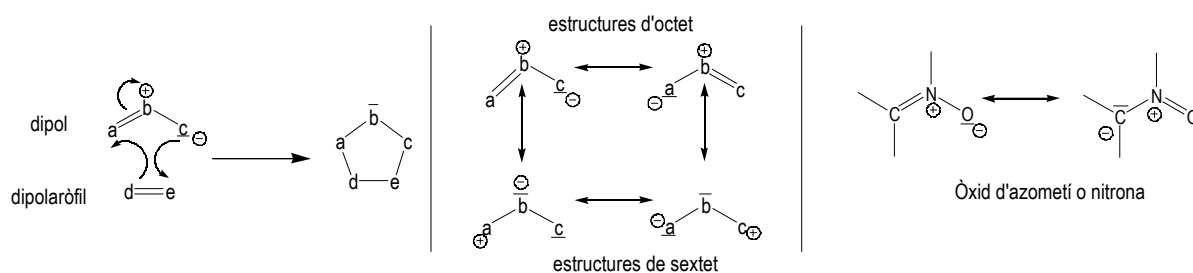


Figura 10: Cicloaddició 1,3-dipolar i estructures ressonants dels 1,3-dipols.

Considerant únicament els elements del segon període (C, N, O), es poden obtenir fins a 18 classes d'1,3-dipols, dels quals 12 serien de tipus al·lílic i 6 de tipus propargil-al·lílic, en els que hi ha un parell d'electrons addicional

<sup>1</sup> Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604-37.

entre els àtoms *a* i *b*. Entre els dipols que han donat lloc a un major nombre d'aplicacions sintètiques estan els òxids d'azometí o nitrones,<sup>2</sup> dipols del tipus al·lil, on l'àtom central és un nitrogen i en els extrems hi ha un carboni i un oxigen.

El mecanisme de les cicloaddicions 1,3-dipolars és concertat asincrònic, descartant-se mecanismes iònics o radicalaris.<sup>3</sup> En aquesta reacció els reactius s'orienten en dos plans paral·lels (Figura 11), de manera que es produeix una interacció orbitalària  $4s + 2s$  permesa per les regles de Woodward i Hoffmann, i per tant el procés pot estudiar-se en base a la teoria d'orbitals moleculars frontera (FMO) de Fukui. Aquesta teoria permet explicar satisfactòriament tant la reactivitat, com la regio- i l'estereoselectivitat d'aquestes cicloaddicions.<sup>2,4</sup>

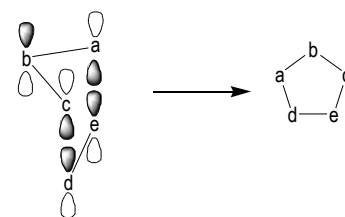


Figura 11: Interaccions orbitalàries entre dipol i dipolaròfil.

Pel que fa a la **reactivitat** de les nitrones es coneix que aquest dipol reacciona amb olefines substituïdes, tant amb grups electroatracients com amb grups electrodonadors, més ràpidament que amb una olefina no substituïda com ara l'etilè.

Sustmann, l'any 1974, classificà les cicloaddicions 1,3-dipolars en tres tipus en funció de la interacció HOMO-LUMO dominant de les molècules reaccionants<sup>5</sup> (Figura 12).

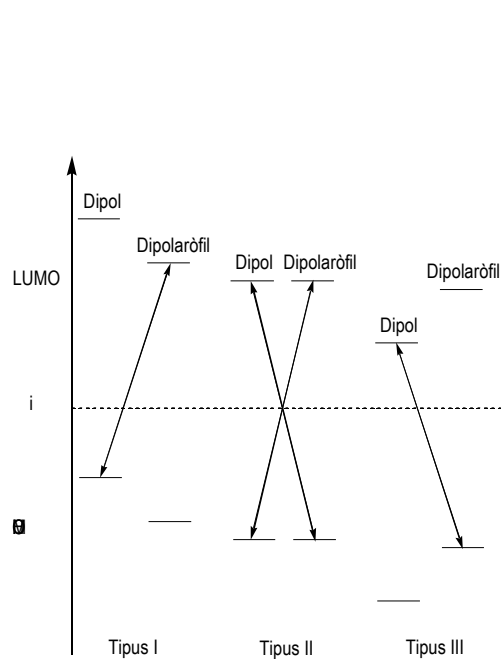


Figura 12

Classificació de reaccions de cicloaddició en base a la teoria FMO.

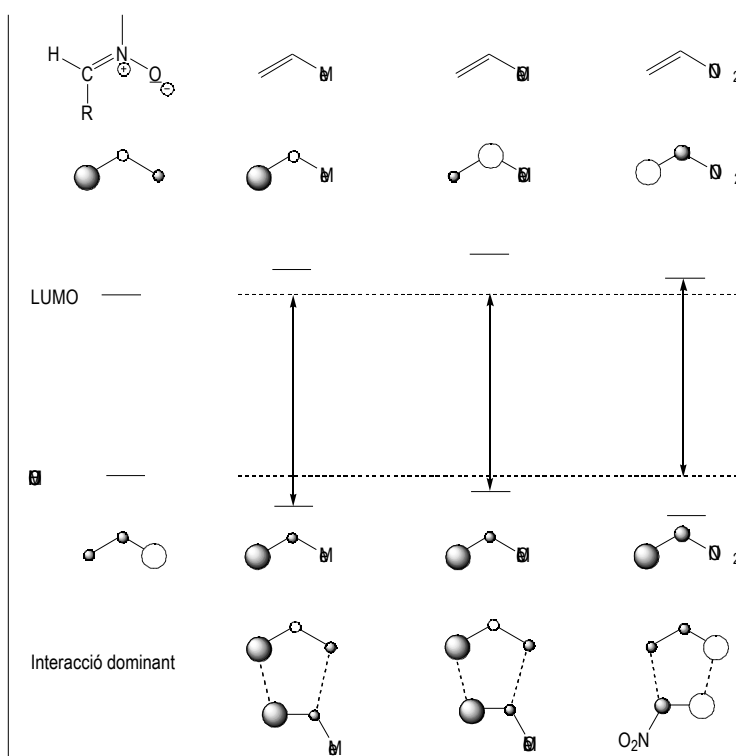


Figura 13

Interaccions FMO entre una nitrona i diferents dipolaròfils.

<sup>2</sup> Tufariello, J.J. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A. Ed., Wiley and Sons, New York, **1984**, Vol. 2, Cap. 9.

<sup>3</sup> Houk, K.N.; Firestone, R.A.; Münchhausen, L.L.; Mueller, P.H.; Arison, B.H.; García, L.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7227-8.

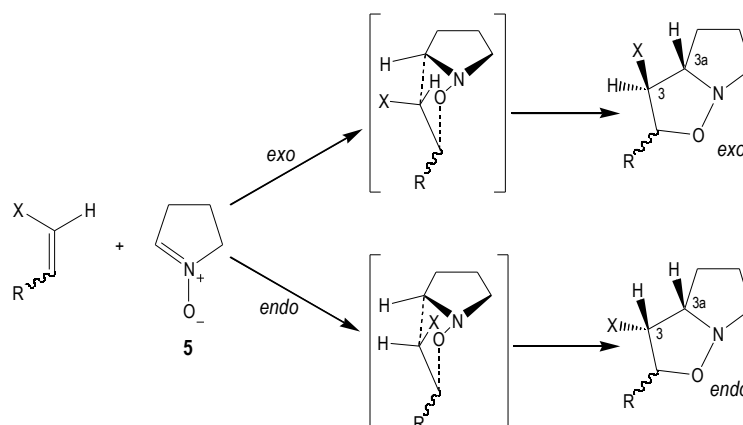
<sup>4</sup> (a) Torssell, K.B.G. *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, Feuer, H. Ed., VCH Publishers, Inc., New York, **1988**. (b) *Comprehensive Organic Chemistry*, Trost, B.M. and Fleming, I. Ed.; Pergamon Press **1991**; Vol. 5, Cap. 3.

<sup>5</sup> Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569-93.

En general, la cicloaddició de nitrones a dipolaròfils pobres en electrons ve regida per la interacció  $\text{HOMO}_{\text{dipol}} - \text{LUMO}_{\text{dipolaròfil}}$ . Contràriament, si els dipolaròfils són rics en electrons, la interacció que governarà la cicloaddició serà  $\text{HOMO}_{\text{dipolaròfil}} - \text{LUMO}_{\text{dipol}}$ .

La teoria FMO també explica la **regioselectivitat** d'aquestes reaccions, en base a la magnitud relativa dels coeficients associats als orbitals atòmics dels orbitals moleculars frontera que participen en la interacció dominant (Figura 13). Però cal tenir en compte que els efectes estèrics també poden influir en la regioselectivitat, ja que l'àtom d'oxigen de la nitrona tendeix a enllaçar-se al carboni més substituït del dipolaròfil.

Pel què fa a l'**estereoselectivitat**, donat que l'aproximació dipol-dipolaròfil té lloc en dos plans paral·lels podem tenir dos estats de transició, *endo* i *exo*, cadascun dels quals ens conduirà a cicloadductes diastereomèrics (Esquema 44).



**Esquema 44:** Estats de transició de la cicloaddició d'una nitrona cíclica a un alquè 1,2-disubstituint.

En l'aproximació sintètica als alcaloides d'*Stemona*, la cicloaddició que es duu a terme té lloc entre una nitrona i un dipolaròfil pobre en electrons. Per aquest cas durant molts anys s'havia considerat que l'estat de transició *endo* estava estabilitzat per interaccions orbitalàries secundàries, però als anys 90 Gandolfi i col·laboradors, mitjançant mètodes de càlcul semiempírics, mostren que l'estabilització de l'estat de transició *endo* és deguda a efectes electrostàtics.<sup>6</sup>

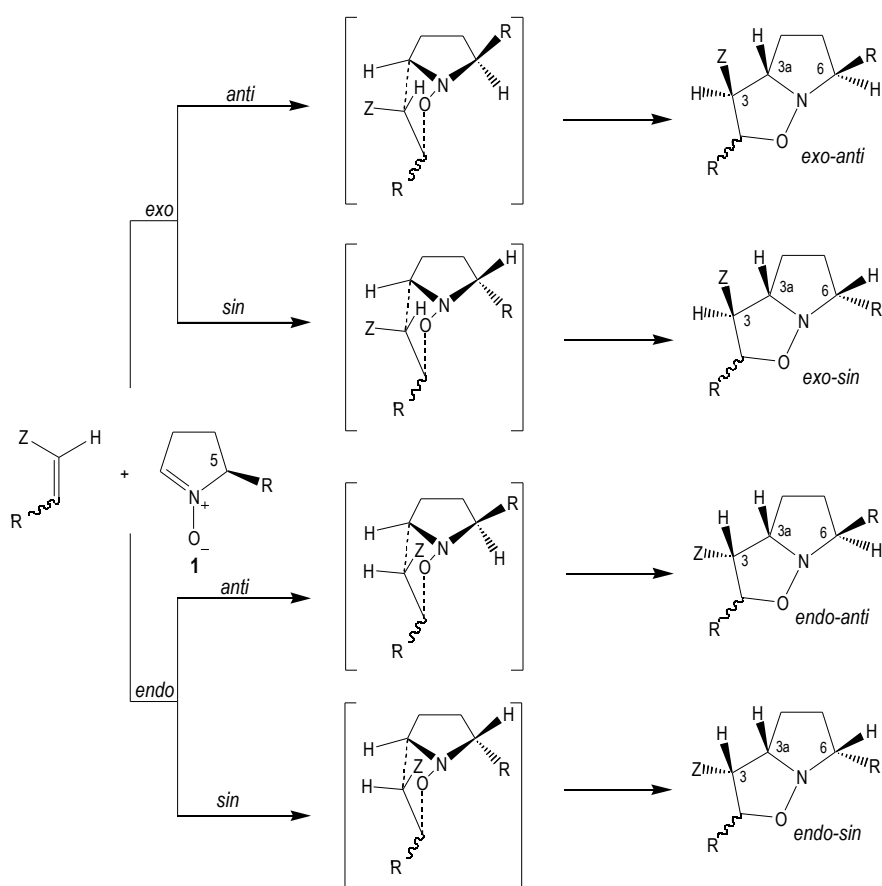
En general es pot dir que si els alquens són 1,2-disubstituints de configuració *Z*, les interaccions estèriques entre els substituents de l'olefina i la nitrona desestabilitzen l'estat de transició *endo*. Per altra banda, si la configuració de l'olefina és *E*, els efectes estèrics i electrònics poden anar en el mateix sentit o oposar-se a l'hora d'estabilitzar un dels dos estats de transició possibles.

Degut al seu potencial en les síntesis estereoselectives, la selectivitat *endo/exo* en les cicloaddicions 1,3-dipolars de nitrones ha estat recentment un tema important d'estudi per diversos grups d'investigació, entre ells el nostre.<sup>7</sup>

<sup>6</sup> Burdisso, M.; Gandolfi, R.; Grünanger, P.; Rastelli, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3427-9.

<sup>7</sup> (a) Plate, R.; Hermenks, P.H.H.; Smits, J.M.M.; Ottenheijm, H.C.J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 309-14. (b) Burdisso, M.; Gandolfi, R.; Grünanger, P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5579-94. (c) Ali, S.K. A.; Khan, J.H.; Wazeer, M.I.M.; Perzanowski, H.P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 979-86. (d) Alonso-Perarnau, D.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Soria, A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4267-74. (e) Cid, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Milán, S.;

En el projecte sintètic que ens ocupa, s'ha treballat amb nitrones cícliques tipus **1**, substituïdes a la posició 5 (R), amb el que són quatre els estats de transició possibles en la seva cicloaddició a una olefina 1,2-disubstituïda (Esquema 45). Per a cadascuna de les orientacions del dipolaròfil respecte la nitrona, que donen lloc als estats de transició *exo* o *endo*, l'aproximació d'aquest es pot fer per la mateixa cara del substituent de la nitrona (*sin*), o pel cantó oposat (*anti*). En totes les cicloaddicions estudiades per M. Closa<sup>8</sup> la diastereoselectivitat facial és completa, obtenint-se únicament cicloadductes provinents d'una aproximació *anti*.



**Esquema 45:** Estats de transició de la cicloaddició d'un N-òxid d'1-pirrolina tipus **1** a un alquè *cis* o *trans*.

## 1.2. Precedents en la preparació d'intermedis amb esquelet d'1-azabicyclo[5.3.0]decà a partir de nitrones

M.Closa abordà la síntesi d'una nitrona cíclica de cinc membres substituïda en la posició 5, (+)-**4**, i estudià el curs estereoquímic de les cicloaddicions entre aquesta nitrona i els compostos carbonílics, -insaturats **7** i **41** (Esquema 46).<sup>8,9</sup>

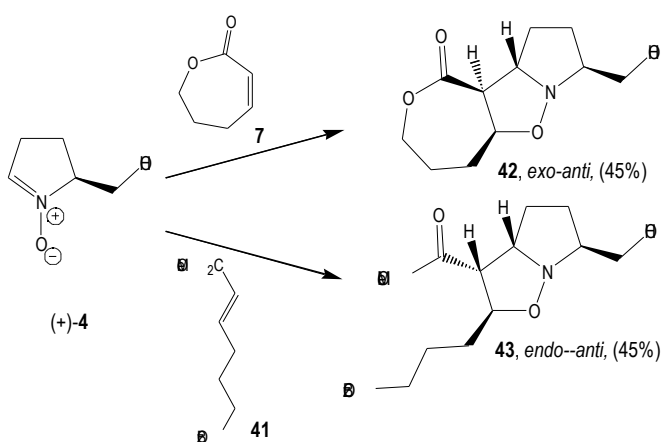
Soria, A.; Virgili, A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3857-70. (f) Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Monsalvatje, M.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J.F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8578-85.

<sup>8</sup> Closa, M. Tesi Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, 1998.

<sup>9</sup> Closa, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1031-7.

L'hexenolida **7** es prepara amb un 30% a partir de l'  $\epsilon$ -caprolactona, segons un procediment descrit a la bibliografia.<sup>10</sup> El dipolaròfil **41** es prepara per benzoilació del corresponent hidroxièster (94%), que s'obté a partir del 2,3-dihidrofuran amb un 31% de rendiment seguint el procediment descrit pel nostre grup de treball.<sup>11</sup>

Amb aquests dipolaròfils es comprovà com la configuració del doble enllaç pobre en electrons determina la configuració relativa dels centres estereogènics, i de les isoxazolidines resultants; quan l'olefina és *E* la diastereoselectivitat és majoritàriament *endo* i quan és *Z* la diastereoselectivitat és majoritàriament *exo*. A més a més s'obtenen productes que deriven d'una diastereoselectivitat facial en *anti*, el que determina la configuració relativa dels centres i . Amb tot, fou possible l'obtenció en cada cas d'un únic cicloadducte enantiomèricament pur. Cal comentar que ambdues reaccions es realitzen a reflux de toluè i que sempre es recupera dipolaròfil de partida.



Esquema 46: Resultats obtinguts per M.Closa.<sup>9</sup>

Es pot apreciar que els adductes provinents de la cicloaddició amb alquens  $C_6$ , tant lineals com cíclics, podrien ser igualment vàlids per avançar en la seqüència sintètica, ja que tot i que la selectivitat *endo/exo* de la reacció és l'oposada quan es realitza amb un alquè *E* o amb un *Z*, l'estereoquímica relativa entre els centres, i és la mateixa.

Donada la dificultat de preparació de la nitrona (+)-**4** a escala de multigram, i per tal de tenir quantitats suficients de cicloadductes **42** i **43**, M. Closa dugué a terme un estudi previ de l'obtenció de l'esquelet desitjat amb productes model, derivats de la nitrona aquiral **5** (Esquema 47). Amb aquests cicloadductes pogué estudiar la viabilitat de les reaccions que pretenia assajar, ja que l'única diferència és que no presenten el grup hidroximetil unit a l'anell de pirrolidina. Un cop optimitzades les diferents etapes repetí la seqüència partint de la nitrona quiral **4**.

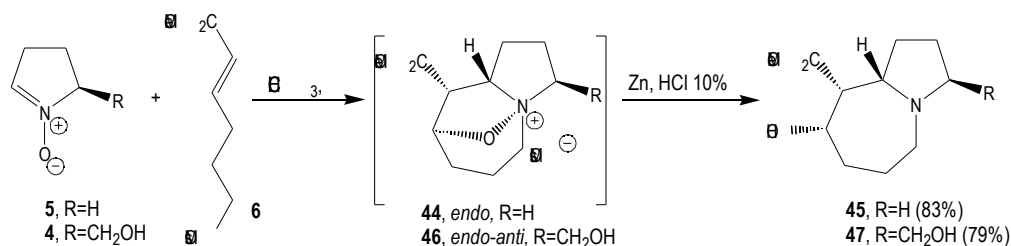
L'estratègia sintètica per abordar la formació de l'esquelet desitjat és anàloga a una metodologia àmpliament utilitzada per a sintetitzar alcaloides d'indolizidina i quinolizidina.<sup>12</sup> Cal efectuar la reducció de l'enllaç N-O de les isoxazolidines obtingudes i la substitució nucleòfila intramolecular del substituent a  $C_6$  del dipolaròfil per l'àtom de

<sup>10</sup> (a) Reich, H.J.; Renga, J.M.; Reich, I.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434-47. (b) Chow, H.; Fleming, I. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1984**, 1815-19.

<sup>11</sup> Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1503-8.

<sup>12</sup> (a) Tufariello, J.J.; Tegeler, J.J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4037-40. (b) Cordero, F.M.; Faggi, C.; de Sarlo, F.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3595-3600.

nitrogen porta a l'anell de perhidroazepina. En principi, emprant el dipolaròfil **41**, la seqüència seria més curta que des de la lactona **7**, ja que un cop reduït l'enllaç N-O només cal estudiar-ne la ciclació. De fet, els avanços en la seqüència sintètica s'havien fet partint del dipolaròfil mesilat **6** enlloc del benzoilat **41** (Esquema 47). Així, de la cicloaddició 1,3-dipolar entre **6** i la nitrona s'obté la sal d'isoxazolidini corresponent, **44** o **46**, com a resultat de que l'àtom de nitrogen de l'adducte desplaça el grup mesiloxi terminal per la cara *sin*, generant un sistema tricíclic tal i com es veu a l'Esquema 47;<sup>13</sup> només cal reduir l'enllaç N-O i ja s'obté l'esquelet d'1-azabiciclo[5.3.0]decà. La reducció de l'enllaç N-O l'efectuà emprant les condicions establertes en el nostre grup de treball per A. Soria sobre diferents isoxazolidines.<sup>14</sup>

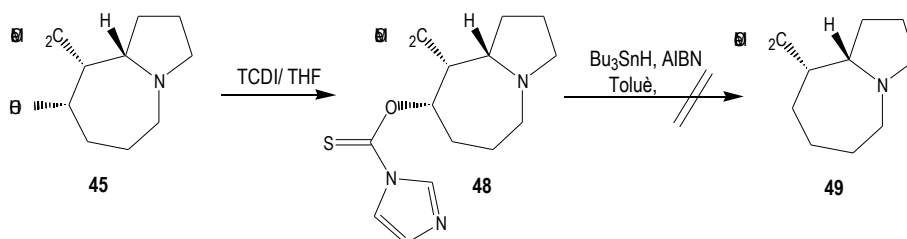


Esquema 47: Obtenció dels sistemes bicíclics **45** i **47**. M. Closa.<sup>8</sup>

Seguidament es proposà dur a terme la desoxigenació de l'alcohol secundari present en l'intermedi model **45** per tal d'avançar en la síntesi cap a cromina, **VIII**, i també, en l'estudi general amb molècules més simples o, si més no, amb menys grup funcionals.

La desoxigenació es va estudiar mitjançant el mètode de Barton-McCombie<sup>15</sup> que consisteix en la reducció radicalària del tiocarbamat derivat de l'alcohol amb hidru de tributil estany en presència d'AIBN com a iniciador radicalari. S'utilitzà aquest mètode ja que s'havia fet servir amb èxit en el nostre grup de treball sobre aminoalcohols anàlegs obtinguts per reducció de diferents isoxazolidines.<sup>14</sup>

Malauradament, M. Closa preparà el tiocarbamat **48**, però del cru de la reducció posterior no pogué identificar cap producte amb estructura de **49** (Esquema 48).



Esquema 48: Intents de desoxigenació de **45** per derivatització amb TCDI i reducció radicalària. M. Closa.<sup>8</sup>

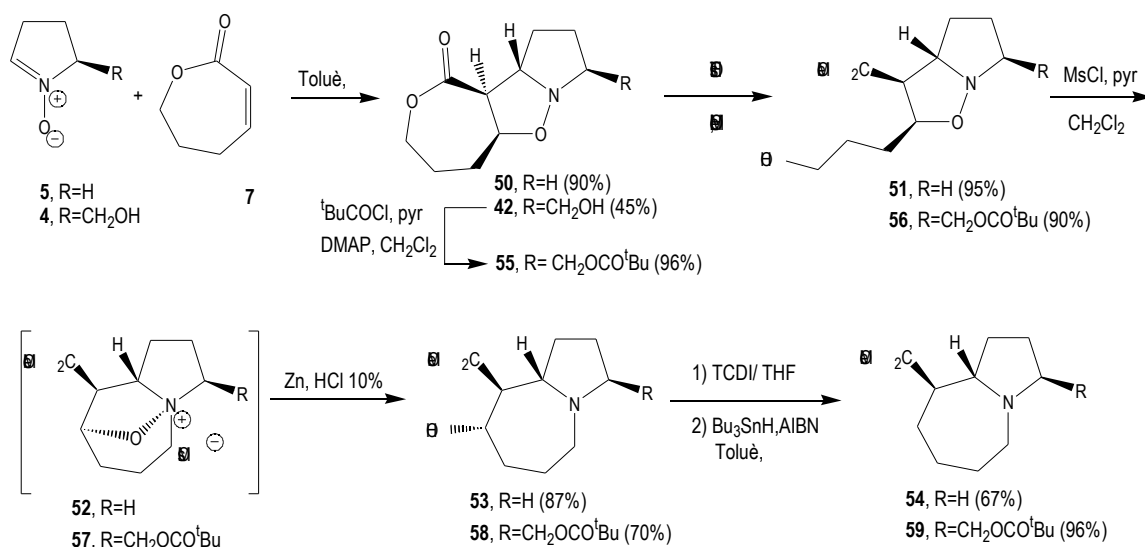
Com a conseqüència d'aquest resultat decidí avançar en l'estudi emprant la lactona **7** com a dipolaròfil, tot i que implica més etapes de síntesi per arribar a l'esquelet desitjat, per tal de veure si un cop format l'esquelet epímer a **45**

<sup>13</sup> Aquest resultat està d'acord amb els treballs de Tufariello i col·laboradors (cita 12) on descriuen la cicloaddició 1,3-dipolar d'una nitrona cíclica de 6 membres a l'èster anàleg de 5 carbonis, i dona lloc a la sal d'isoxazolidini corresponent, com a resultat de que l'àtom de N de l'adducte desplaça el grup mesiloxi terminal generant un sistema tricíclic.

<sup>14</sup> Soria, A., Tesis Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, 1997.

<sup>15</sup> Barton, D.H.R.; McCombie, S.W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-85.

podia dur a terme la desoxigenació. A continuació hi ha representat l'estudi sintètic que abordà amb èxit fins als intermedis desoxigenats **54** i **59** (Esquema 49).



Esquema 49: Obtenció dels sistemes bicíclics **53** i **58** i dels **54** i **59** desoxigenats. M. Closa.

Així amb l'obertura de la lactona en **50** per donar l'hidroxièster corresponent, i la posterior mesilació de l'alcohol, arribà a la sal **52**, epimèrica de **44**. La reducció de l'enllaç N-O conduí a l'intermedi amb esquelet d'1-azabiciclo[5.3.0]deca, **53**, i ara l'ús del mètode de Barton-McCombie va permetre la desoxigenació. Un cop completada la síntesi de **54** l'extengué a partir de la nitrona quiral **4**, protegint l'hidroxil primari un cop formada la isoxazolidina com a èster pivaloílic. En resum, M. Closa obtingué els aminoalcohols **47** i **58** i l'intermedi desoxigenat **59** de forma enantiopura, i els intermedis racemats **45**, **53** i **54**.

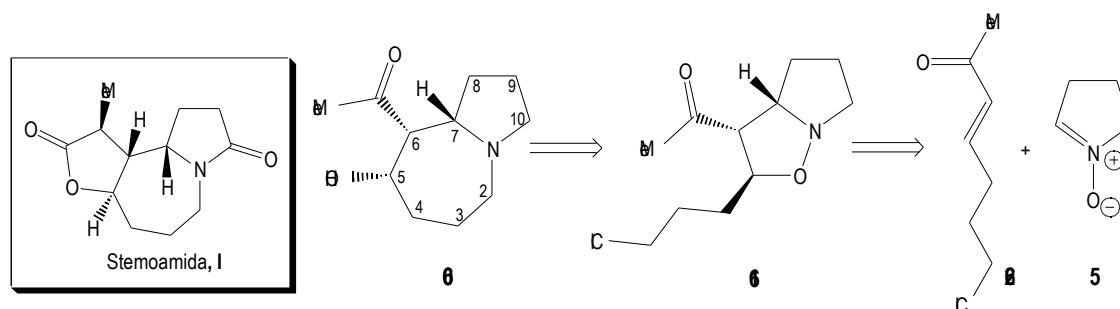
L'intent frustrat de desoxigenació de l'intermedi **45** (que només difereix en un dels centres quirals amb **53**) indueix la necessitat d'esbrinar quin serà l'estereoisòmer convenient per a dur a terme les transformacions requerides per avançar en la seqüència sintètica cap als alcaloides d'*Stemona*.

En el present treball s'han preparat tots els intermedis model amb diferents configuracions relatives dels centres estereogènics per tal d'assajar la formació dels anells de butirolactona fusionat i espirànic que contenen alguns alcaloides d'*Stemona*.

## 2. SÍNTESI DE (5RS,6RS,7RS)-5-HIDROXI-1-AZABICICLO[5.3.0]DEC-6-IL METIL CETONA, **66**

### 2.1. Cicloaddició 1,3-dipolar de la nitrona **5** a (*E*)-7-cloro-3-hepten-2-ona, **62**

Amb l'objectiu de seguir avançant en la síntesi cap als alcaloides d'*Stemona*, ens vam plantejar la possibilitat de preparar un altre intermedi amb esquelet d'1-azabiciclo[5.3.0]deca, **60**, però que en lloc d'un èster presentés en la posició 6 de l'esquelet una metil cetona, i així ja incorporaria el metil present en l'anell de lactona fusionat dels alcaloides del grup de la *Stemoamida* (Esquema 50).

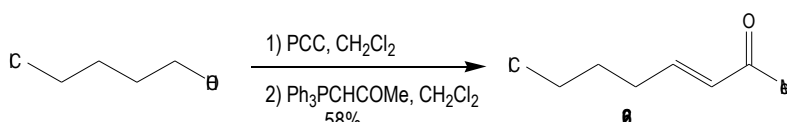


**Esquema 50:** Estratègia proposada per a la síntesi de la metil cetona amb esquelet d'1-azabiciclo[5.3.0]deca.

Per analogia amb l'estratègia sintètica utilitzada prèviament per M. Closa, l'intermedi **60** podria obtenir-se per reducció de la isoxazolidina **61**, la qual provindria de la cicloaddició 1,3-dipolar de la nitrona **5** a l'olefina **62**. Segons els resultats previs, la cicloaddició transcorreria a través d'un estat de transició *endo*, i l'estereoquímica relativa dels centres quirals seria la representada. Un cop format **60**, aquest presentaria la mateixa estereoquímica relativa dels centres quirals i que presenta l'alcaloide més senzill d'aquesta família, i només caldria invertir el centre quiral.<sup>16</sup>

Com ja s'ha vist en l'apartat anterior, l'ús de l'olefina convenientment funcionalitzada **6** permet obtenir directament l'adducte ciclat **44** (Esquema 47). És degut a això que es pensà en utilitzar l'olefina **62**, també amb un bon grup sortint per facilitar la ciclació. L'opció d'utilitzar el cloroderivat **62** enlloc del mesilat corresponent permet sintetitzar en només dues etapes el dipolaròfil a partir del 4-clorobutanol (comercial i assequible), emprant la metodologia utilitzada en l'obtenció de diferents sintons C<sub>6</sub> preparats en el nostre grup de treball (Esquema 51).<sup>11</sup>

Així la preparació de **62**<sup>17</sup> té lloc amb un 58% de rendiment per oxidació del 4-clorobutanol corresponent a aldehyd i posterior reacció de Wittig amb el fosforà adient.



**Esquema 51:** Obtenció d'(E)-7-cloro-3-hepten-2-ona, **62**.

L'*N*-òxid d'1-pirrolina **5** es prepara per oxidació de la pirrolidina amb peròxid d'hidrogen al 30% en presència de SeO<sub>2</sub> com a catalitzador seguint essencialment el procediment descrit per Murahashi (Esquema 52).<sup>18</sup> El procés d'aïllament i purificació del producte va ser modificat en els nostres laboratoris.<sup>19</sup> La nitrona **5** es conserva en dissolució de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 5 °C.

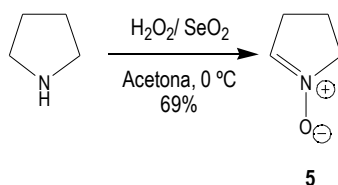
<sup>16</sup> En el capítol següent s'explicaran amb més detall les transformacions que caldria dur a terme per tal de formar l'anell de butanolida fusionat.

<sup>17</sup> Aquest producte ja estava descrit a la bibliografia. Barbry l'obté fruit d'un estudi d'acilació d'olefines terminals diferentment substituïdes en presència de diferents catalitzadors. A partir de 5-cloropropè i emprant AlCl<sub>3</sub> com a catalitzador obtenen **62** amb un 82%. Barbry, D.; Faven, C.; Ajana, A. *Synth. Commun.* **1993**, *19*, 2647-58.

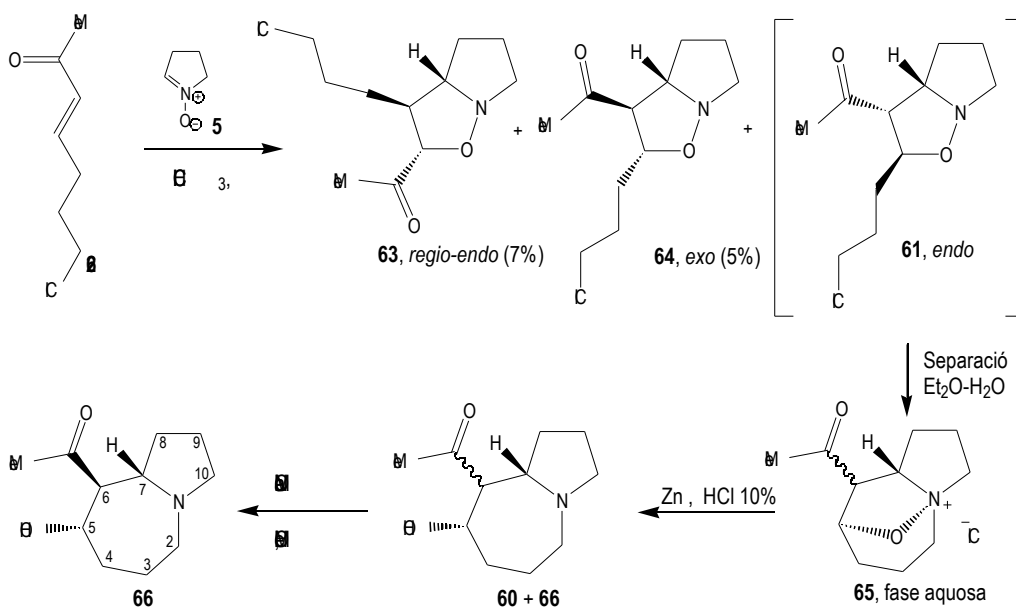
<sup>18</sup> Murahashi, S.-I.; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2383-6.

<sup>19</sup> Alonso-Perarnau, D.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Soria, A. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 4267-74.



Esquema 52: Obtenció de l'*N*-òxid d'1-pirrolina, **5**.

En primer lloc s'assajà la cicloadició 1,3-dipolar entre la nitrona **5** i la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **62** a reflux de cloroform (Esquema 53). L'evolució de la reacció es va seguir per  $^1\text{H}$ -RMN i es donà per acabada a les 48 h amb la desaparició de la nitrona. La convenient funcionalització del dipolaròfil com a clorur permet obtenir directament l'adducte ciclat **65**; això es confirma amb l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del cru de la reacció, ja que mostra desplaçaments químics a camps més baixos (6.2-4.2) del que li correspondria a l'adducte primari **61**. La comparació de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del cru obtingut amb el del cru de reacció que s'obté emprant l'èster  $\alpha,\beta$ -insaturat **6** (Esquema 47) permet comprovar que en la reacció es formen més cicloadductes a part de l'*endo* esperat.

Esquema 53: Cicloadició entre la nitrona **5** i la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **62**. Obtenció de **66**.

La presència de com a mínim 4 absorcions singlet corresponents a grups metil de cetona entre 3 i 2 ppm crida l'atenció. Dos dels singlets, els de més intensitat, absorbeixen a 2.35 i 2.31 ppm, mentre que els altres absorbeixen a uns 2.20 ppm. En base als precedents, l'absorció del grup metil de la cetona en les sals d'amoni quaternàries ha d'aparèixer a camps més baixos que en els adductes no ciclats. Per tant sembla que es tracta d'una barreja d'adductes sense ciclar i de sals d'isoxazolidini; la dissolució en èter i aigua del cru de reacció ens va permetre separar-los.

La fase etèrea s'evaporà i la cromatografia en columna del cru va permetre aïllar dos cicloadductes identificats com a **63** (*regio-endo*, 7%) i **64** (*exo*, 5%). Tot i ser molt minoritaris, la seva assignació s'ha dut a terme gràcies a les dades de ressonància magnètica nuclear enregistrades i la comparació amb els adductes obtinguts per M. Closa (apartat 2.1.1.).

L'obtenció d'aquests cicloadductes està d'acord amb els resultats descrits per F. Busqué en la seva Tesi Doctoral on estudià la regioselectivitat de la cicloaddició 1,3-dipolar entre nitrones cícliques i dipolaròfils 1,2-substituïts amb èsters i cetones. Comprovà com la metil cetona al ser més voluminosa que l'èster té una certa tendència a donar regioisòmers i també a disminuir l'estereoselectivitat *endo* de les cicloaddicions.<sup>20</sup>

La reducció de les sals d'isoxazolidini **65** presents en la fase aquosa amb Zn/HCl al 10%, i el posterior tractament bàsic per extreure'n els aminoalcohols formats, va permetre aïllar dos productes amb esquelet d'1-azabiclo[5.3.0]deca en relació 1:1.25, ja que en l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN es diferencien dos singlets corresponents als grups metil (2.25 i 2.17 ppm) i dos multiplets corresponents a l'H<sub>5</sub> (4.36 i 4.08 ppm).

El fet d'obtenir dos productes que presentaven aquest esquelet ens va fer pensar que a més a més de l'adducte *endo*, l'*exo* també podia ciclar. Es va sotmetre l'adducte *exo*-**64** a reflux de cloroform per veure si ciclava, i al cap de 24 h l'espectre de ressonància magnètica nuclear de protó va permetre comprovar que es mantenia inalterat.

L'intent de separar els dos productes obtinguts en la reducció mitjançant cromatografia en columna amb gel de sílice portà a l'elució de només un d'ells (el que en la capa fina queda menys retintut i que presenta les absorcions de protó del majoritari). Per tal d'esbrinar l'efecte de la sílice es disposà una fracció de la barreja dels productes de reducció en CDCl<sub>3</sub> i una punta d'espàtula de SiO<sub>2</sub>. El seguiment per ressonància magnètica de protó indicà que un dels productes desapareixia per transformar-se en l'altre (precisament l'eluit de la columna) i que per tant es tractava de la barreja d'epímers al centre -carbonílic, **60** i **66**.

L'espectre de <sup>1</sup>H-RMN d'una alíquota evaporada a sequedat de la fase aquosa presenta dues sals d'isoxazolidini epimèriques identificades com a **65**, ja que la reducció de les quals porta als epímers **60** i **66**. Per tant, en les condicions de reacció l'adducte *endo* cicla i epimeritza. En base a aquests resultats es va dur a terme la mateixa cicloaddició a reflux de toluè, tractant d'inhibir la ciclació de l'adducte *endo*, i si més no, escurçar el temps de la cicloaddició.

A reflux de toluè en mitja hora es formen els adductes **63** (*regio-endo*, 21%), **64** (*exo*, 9%) i **61** (*endo*, 50%). El rendiment d'obtenció de **61** és moderat perquè no es pot evitar que en part cicli, i també és apreciable la menor selectivitat *endo*.

A continuació es disposà l'adducte *endo* **61** en CDCl<sub>3</sub> en un tub de ressonància. Un seguiment de la seva evolució per ressonància magnètica nuclear de protó a temperatura ambient permet comprovar que tant bon punt cicla ja epimeritza i que en 12 dies s'obté la corresponent sal d'isoxazolidini **65** com a barreja d'epímers (en la cicloaddició que té lloc a reflux de CHCl<sub>3</sub> la ciclació i epimerització és més ràpida).

S'assajà la reducció de l'enllaç N-O de l'*endo*-**61** en condicions neutres, per hidrogenació catalítica en MeOH/AcOEt utilitzant com a catalitzador Pd(OH)<sub>2</sub>. A les 2 h ja es consumí la isoxazolidina de partida i l'espectre de protó presenta la mescla de **60** i **66** en forma de clorhidrats, com a conseqüència de la ciclació i formació d'HCl *in situ*. Per tant, en aquestes condicions tampoc es pot evitar l'epimerització.

---

<sup>20</sup> (a) Busqué, F., Tesis Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, 1998. (b) Alibés, R.; Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Parella, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10857-78.

També es va realitzar la cicloaddició a temperatura ambient per veure si s'aconseguia més selectivitat. La reacció és molt lenta, calen 17 dies per consumir la nitrona de partida, la selectivitat que s'obté és major que a reflux de cloroform, les sals d'isoxazolidini **65** són majoritàries, però es segueixen obtenint els altres dos adductes minoritaris.

Resumint, tant en la cicloaddició a reflux de cloroform com a temperatura ambient, l'adducte *endo*-**61** cicla fàcilment i a l'acte la sal d'isoxazolidini corresponent epimeritza. Sembla que l'estereoquímica de **66** és conseqüència de l'epimerització de la sal d'isoxazolidini i el tractament bàsic que segueix a la reducció de l'enllaç N-O també deu ajudar donada l'acidesa del protó  $\alpha$ -carbonílic. Quan es parteix d'èsters  $\alpha,\beta$ -insaturats com a dipolaròfils no s'ha observat mai l'epimerització del centre  $\alpha$ -carbonílic en les condicions de reacció. La diferència d'acidesa entre el H  $\alpha$  de la cetona i l'èster pot en part ser responsable d'aquest fet, encara que la congestió estèrica provocada pel grup metil de la cetona és també un factor a considerar.

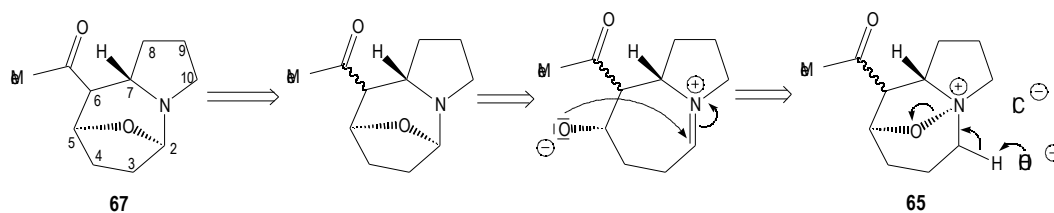
Així es pot concloure que la cicloaddició transcorre majoritàriament per donar l'adducte *endo*, d'acord amb els precedents, però que el producte epimeritza, arribant-se en qualsevol cas a l'azabicyclo més estable **66**.

De manera que es van establir les millors condicions per a l'obtenció de **66**. La cicloaddició es dugué a terme a reflux de cloroform, i un cop separades, les sals d'isoxazolidini es reduïren amb Zn/HCl i el cru obtingut es sotmeté directament a epimerització amb MeONa a reflux de MeOH (ja que es comprovà que emprant SiO<sub>2</sub> l'epimerització és més lenta i part del producte hi queda absorbit al tractar-se d'aminoalcohols, polars i bàsics).<sup>21</sup> La cromatografia en columna de gel de sílice del cru obtingut emprant com a eluent AcOEt amb un 1% de NH<sub>4</sub>OH al 30%, ens permet aïllar **66** amb un 64% de rendiment global.

L'assignació estructural en base a les dades de ressonància enregistrades (apartat 2.1.2.), la comparació amb els productes relacionats preparats per M. Closa i F. Busqué, i l'obtenció de **66** a partir de l'adducte *exo*-**50** (Esquema 49) per una altra via que es veurà en l'apartat 2.2, permet identificar els productes obtinguts com a (5*RS*,6*SR*,7*RS*)- i (5*RS*,6*RS*,7*RS*)-5-hidroxi-1-azabicyclo[5.3.0]dec-6-il metil cetona, **60** i **66**, sent **66** l'epímer més estable.

En aquesta seqüència es va detectar un subproducte que es va identificar com a **67** (rdt 5%) (Esquema 54), pel què es proposa una via de formació deguda a la reducció incompleta de les sals **65**, ja que quan es dona per acabada aquesta reacció es basifica la mescla per tal d'extreure'n els aminoalcohols corresponents. La presència de sal d'isoxazolidini en aquest tractament pot portar a la formació d'un zwitterió alcoxiimini, degut a l'acidesa dels protons alfa de l'àtom de nitrogen, que es reorganitzi electrònicament per donar **67**. Les absorcions més significatives de l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **67** són un doblet a 4.96 ppm corresponent al protó de l'aminal H<sub>2</sub>, un multiplet a 4.57 ppm corresponent a l'H<sub>5</sub> i l'absorció singlet a 2.09 ppm que indica que també presenta la metil cetona.

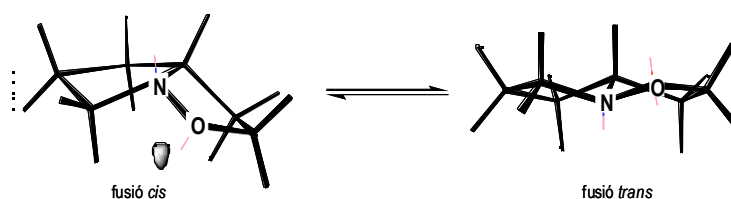
<sup>21</sup> A més a més, s'obtingueren traces d'un subproducte que segons l'espectre de ressonància magnètica de protó correspon al dimetil acetal de la cetona en **66**. Són representatives d'aquest producte les absorcions singlet a 3.72 i 2.3 ppm corresponents als dos MeO- i al metil de l'acetal, respectivament.



Esquema 54: Estructura del subproducte 67 i probable mecanisme de formació.

### 2.1.1. Assignació estructural i estereoquímica dels cicloadductes 61, 63 i 64

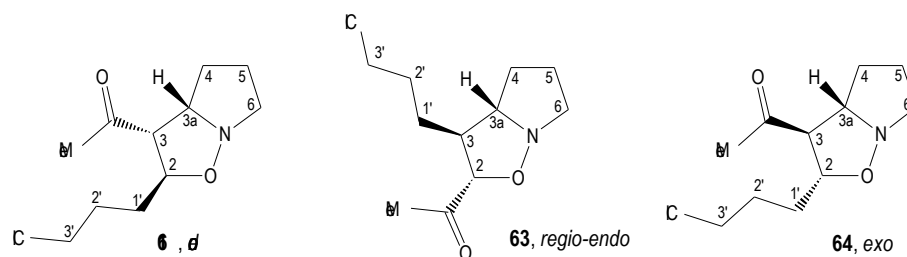
La inversió del parell d'electrons no compartit del nitrogen present en el sistema de perhidropirrol[1,2-*b*]isoxazole, pot provocar *a priori* l'existència de dos invertòmers, un de fusió *cis* i l'altre *trans* entre els dos anells. La posició relativa del parell d'electrons del nitrogen respecte al protó metínic del carboni ens indica en cada cas quin conformatem tenim (Figura 14). L'anàlisi mitjançant models moleculars ja indica que la fusió *trans* presenta fortes tensions angulars que la desestabilitzen. Aquesta observació es corroborarà amb càlculs de mecànica molecular realitzats en el nostre grup de treball per al sistema model de 2-oxabiclo[3.3.0]octà, que indiquen que l'invertòmer *cis* és aproximadament 9 kcal/mol més estable que el *trans*.<sup>19</sup>

Figura 14: Equilibri conformacional del sistema de perhidropirrol[1,2-*b*]isoxazole.

Els espectres de <sup>1</sup>H-RMN dels adductes obtinguts que presenten aquest sistema heterocíclic enregistrats a temperatura ambient mostren una sola sèrie de senyals ben definits, que correspon a un únic invertòmer, el de fusió *cis*.

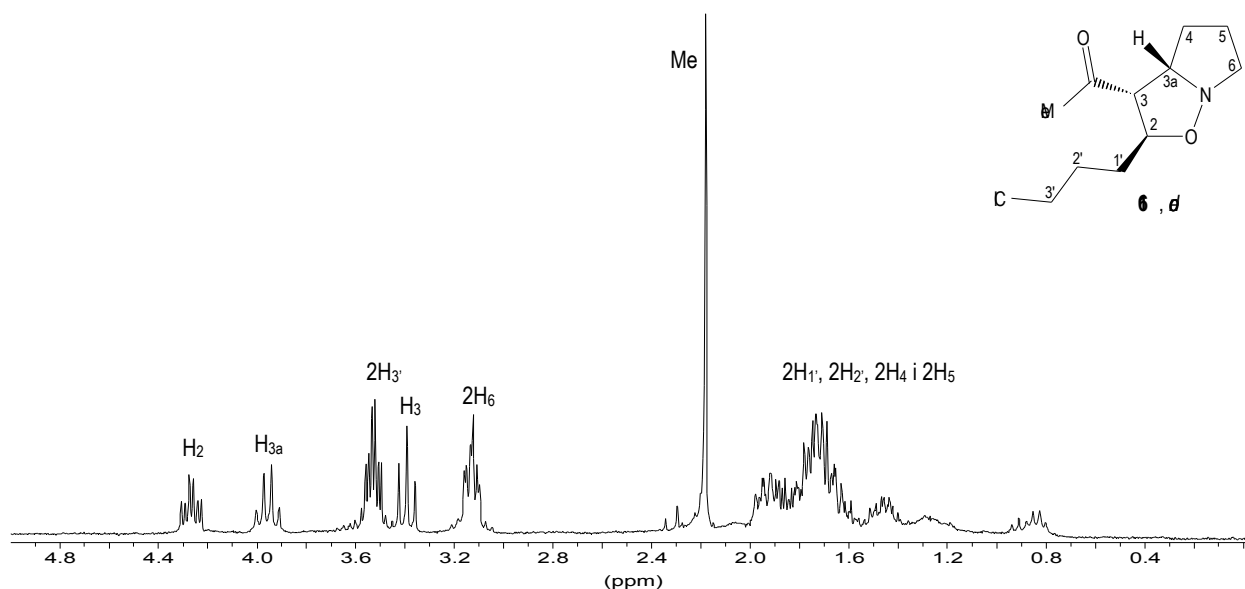
D'altra banda, com s'ha vist en l'apartat 2.1, de la reacció entre una nitrona i un alquè 1,2-disubstituit pobre en electrons cal esperar que la isoxazolidina majoritària tingui el grup electroattractiu unit a la posició adjacent al carboni - nitrogen.

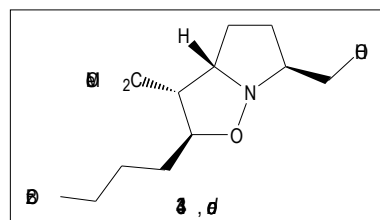
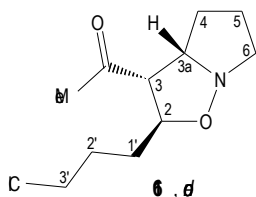
La cicloaddició 1,3-dipolar assajada porta, com acabem de veure, a tres cicloadductes, 61, 63 i 64 (Figura 15). Al 63 l'anomenem *regio* precisament degut a que el grup electroattractiu es troba en la posició 2 enlloc de la 3, com ara podem comprovar. Pel què fa a l'adducte *endo*-61, donat que cicla a l'instant, la caracterització completa d'aquest queda assolida quan s'obté 66, però s'han enregistrat i assignat els espectres de <sup>1</sup>H- i <sup>13</sup>C-RMN.

Figura 15: Cicloadductes **61**, **63** i **64**.

L'assignació de les absorcions de protó s'ha dut a terme per comparació de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN obtingut (Figura 16) i l'espectre corresponent a l'adducte *endo-43* obtingut per M. Closa i assignat de forma inequívoca mitjançant experiments n.o.e. Entre 4.5 i 3.0 ppm apareixen 3 multiplets que integren 1 H, corresponents per ordre de decreixent a  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_{3a}$  i  $\text{H}_3$ , i dos multiplets que integren 2 H cadascun, el de 3.53 ppm correspon als protons del clor, i el de 3.13 ppm als metilènics del nitrogen. Seguidament absorbeix el grup metil de la cetona com a singlet a 2.18 ppm. Les absorcions dels protons dels tres centres quirals creats estan resumides en la Taula 3, on es poden comparar amb les de **43**, veient que la única diferència significativa existent correspon al  $\text{H}_3$ -carbonílic, que a **61** és de cetona, i per tant més desapantallat.

Pel què fa a l'assignació dels àtoms de carboni s'ha aconseguit per comparació amb l'adducte *endo-43*, l'adducte *exo-64* i l'adducte *exo-51* anàleg descrit per M. Closa; els senyals més representatius estan resumits a la Taula 4.

Figura 16: Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'adducte *endo-61*.

**Taula 3:** Dades més significatives de l'espectre de protó de **61** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) i **43** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).


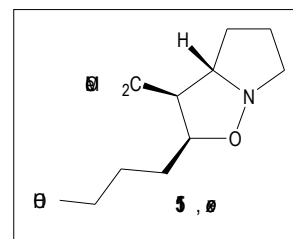
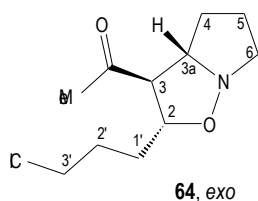
	(ppm), multiplicitat, J (Hz)		
	H <sub>2</sub>	H <sub>3a</sub>	H <sub>3</sub>
<b>61</b>	4.26, td, J <sub>2,3</sub> J <sub>2,1'</sub> 8.4, J <sub>2,1'</sub> =3.9	3.95, q, J <sub>3a,3</sub> J <sub>3a,4</sub> J <sub>3a,4</sub> 7.8	3.39, t, J <sub>3,3a</sub> =J <sub>3,2</sub> =8.0
<b>43</b>	4.27, ddd, J <sub>2,3</sub> 10.0, J <sub>2,1'</sub> 7.9, J <sub>2,1'</sub> 3.7	4.01, ddd, J <sub>3a,3</sub> 10.4, J <sub>3a,4</sub> J <sub>3a,4</sub> 6.7	3.12, t, J <sub>3,3a</sub> =J <sub>3,2</sub> =9.4

**Taula 4:** Dades més significatives de l'espectre de carboni de **61** i **64** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

	(ppm)				
	C=O	C <sub>2</sub>	C <sub>3a</sub> /C <sub>3</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>3'</sub>
<b>61, endo</b>	204.5	75.6	66.6 / 64.9	56.8	44.8
<b>64, exo</b>	206.1	79.1	69.2 / 68.9	56.7	44.7

La identificació de l'adducte *exo-64* va ser completa en base a les dades espectroscòpiques. En l'espectre de masses realitzat s'observa el pic molecular per cada isòtop del Cl ( $m/z=231$  i  $233$ ) i el pic base correspon a la nitrona resultant de la cicloversió del producte ( $m/z=85$ ).

L'assignació dels senyals de protó i carboni dels espectres de RMN s'ha realitzat amb l'ajut de l'experiment monodimensional DEPT i el bidimensional COSY, i per comparació amb l'assignació inequívoca realitzada per M. Closa de l'adducte *exo-51* (Esquema 49). A la Taula 5 hi ha resumits els senyals de protó més significatius d'ambdós cicloadductes. Ara les diferències d'absorció en cada adducte són més grans, ja que **51** s'obté a partir de la lactona **7** amb configuració *Z* del doble enllaç, però els valors de les constants d'acoblament entre els protons 3 i 3a són de gran utilitat per corroborar l'assignació estereoquímica realitzada. Gràcies als precedents del nostre grup d'investigació s'ha comprovat que existeix una tendència significativa en el valor de la  $J_{3,3a}$  de diferents adductes *endo* i *exo* anàlegs, descobrint que un valor de  $J_{3,3a}$  gran pot associar-se a una estereoquímica *endo* i un valor de la mateixa petit, pot associar-se a una estereoquímica *exo*. Els valors de  $J_{3,3a}$  en els adductes *endo-61* i *exo-64* són de 7.8 i 5.0 Hz respectivament, mentre que els valors dels adductes *endo-43* i *exo-51*, són de ~10.0 i 4.1. D'aquesta manera es corrobora l'estereoquímica assignada, en concordança amb la major selectivitat *endo* per a les cicloaddicions de nitrones cíclics a compostos carbonílics, -insaturats amb configuració *E* del doble enllaç.

Taula 5: Dades més significatives de l'espectre de protó (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **64** i **51**.

	(ppm), multiplicitat, J (Hz)		
	H <sub>2</sub>	H <sub>3a</sub>	H <sub>3</sub>
<b>64</b>	4.03, dt, J <sub>2,3</sub> =8.3, J <sub>2,1'</sub> =J <sub>2,1</sub> =3.2	3.78, dt, J <sub>3a,4</sub> =8.2, J <sub>3a,3</sub> J <sub>3a,4</sub> 5.0	2.75, dd, J <sub>3,2</sub> =8.3, J <sub>3,3a</sub> =5.0
<b>51</b>	4.23, ddd, J=9.8, J'=6.9, J''=3.7	4.03, dt, J <sub>3a,4</sub> =8.5, J <sub>3a,3</sub> =J <sub>3a,4</sub> =4.1	3.03, m

Pel què fa a la caracterització de l'adducte *regio-63* també s'ha efectuat de forma completa en base a les dades espectroscòpiques enregistrades i l'anàlisi per masses d'alta resolució. En l'espectre de masses realitzat també s'observa el pic molecular per cada isòtop del Cl ( $m/z=231$  i  $233$ ).

L'assignació dels senyals de protó i carboni dels espectres de RMN s'ha fet amb l'ajut de l'experiment monodimensional DEPT i els bidimensionals COSY i correlació <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C (Figura 17).

A diferència dels cicloadductes que acabem de descriure, ara l'absorció que apareix a camps més baixos en l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN és un doblet que integra 1 H a 3.91 ppm. En aquests cicloadductes, el protó més desapantallat ha de ser l' -oxigen, i el fet que absorbeixi com a doblet és representatiu del corresponent regioisòmer. Seguint cap a camps més alts apareix un triplet ample que integra 2 H a 3.48 ppm, corresponent als protons metilènics del clor. A continuació entre 3.40 i 3.25 ppm absorbeix un multiplet que en base als experiments bidimensionals realitzats s'assigna al protó H<sub>3a</sub> i un dels protons H<sub>6</sub>. Seguint cap a camps més alts, a 2.89 ppm absorbeix l'altre H<sub>6</sub> com a dobledobledoblet i a 2.15 ppm absorbeix el grup metil de la cetona. Una absorció complexa entre 2.10 i 1.45 ppm compren la resta de protons. Fixem-nos que ara l'H<sub>3</sub> ja no és -carbonílic i que per tant a camps baixos absorbeixen menys protons que en els altres adductes.

Les absorcions de carboni també ens permeten corroborar que es tracta de *regio-63* (Taula 6 i Figura 17). Com es pot veure el C<sub>2</sub> absorbeix a camps més baixos que en els altres dos cicloadductes.

Taula 6: Dades més significatives de l'espectre de carboni (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **63**.

	(ppm)					
	C=O	C <sub>2</sub>	C <sub>3a</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>3'</sub>
<b>63</b>	206.9	88.0	72.0	56.6	53.1	44.5

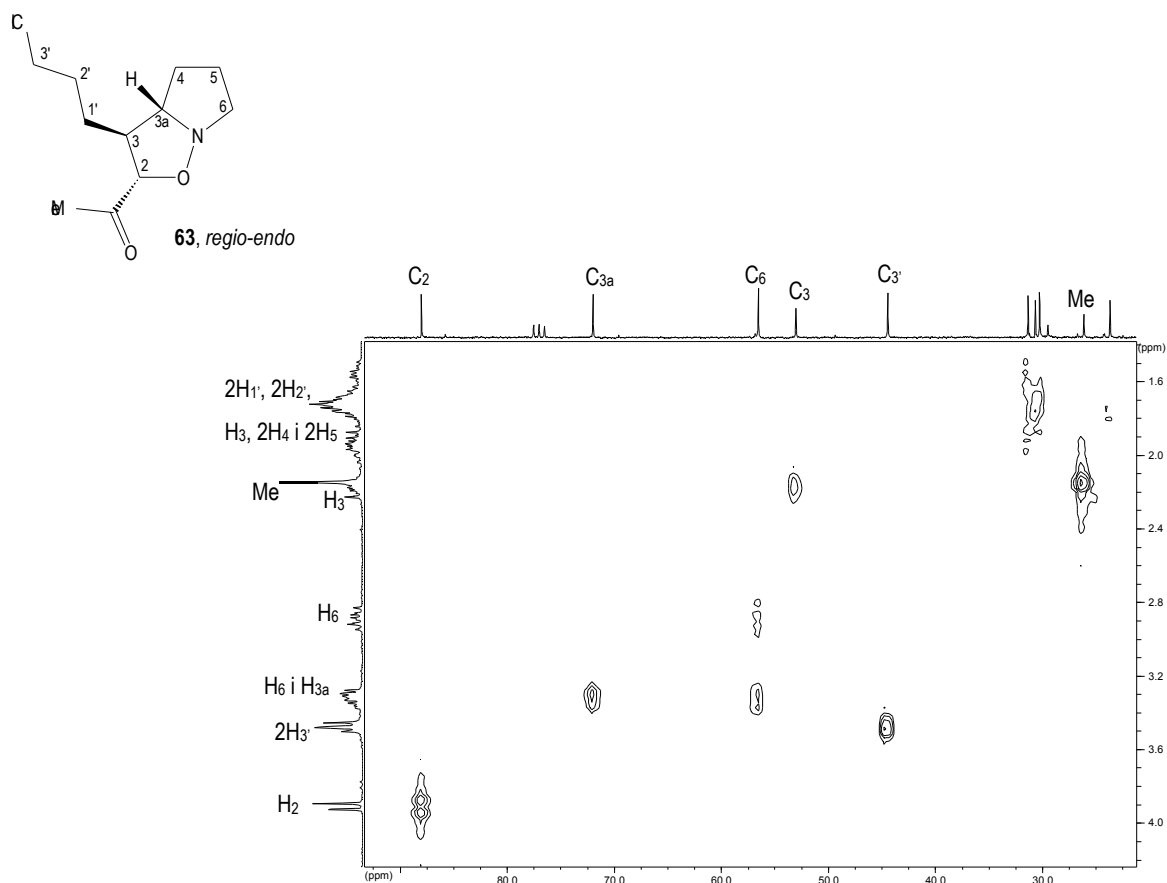


Figura 17: Espectre  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **63**.

Pel què fa l'estereoquímica d'aquest adducte, ara no es pot mesurar la constant d'acoblament entre els protons 3 i 3a, ja que ambdós absorbeixen junt amb altres protons i l'única constant d'acoblament que ens podria donar informació que es pot mesurar és entre els protons 2 i 3 que resulta ser de 8 Hz. F. Busqué en la seva Tesi Doctoral estudià la regio- i estereoselectivitat de la cicloadició 1,3-dipolar entre la nitrona **5** i diversos (*E*)-4-oxo-2-butenois,<sup>20</sup> i va observar que la *J* entre els protons 2 i 3 en els adductes *endo* és sensiblement major que en els *exo* (Figura 18). En base a aquests precedents, la  $J_{2,3}$  de **63** encaixa amb una estereoquímica *endo*.

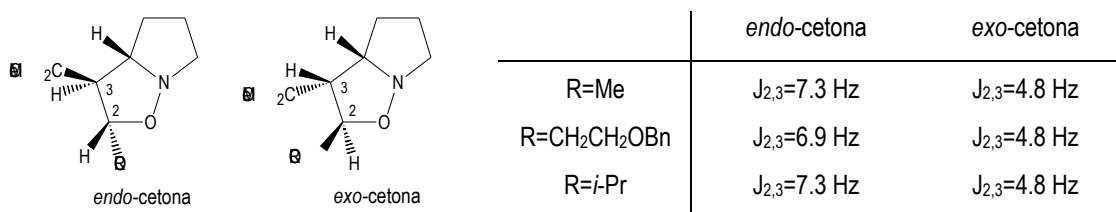


Figura 18



2.1.2. Assignació estructural i estereoquímica de **66**

El producte **66** s'ha caracteritzat completament en base a les seves dades físiques, espectroscòpiques i l'anàlisi per masses d'alta resolució. L'espectre de masses mostra el pic molecular ( $m/z=197$ ), el pic corresponent a la pèrdua de l'hidroxil ( $m/z=180$ ), i el corresponent a la pèrdua del grup acetil ( $m/z=154$ ). De l'espectre infraroig destaca la banda ampla deguda a l'hidroxil a  $3381\text{ cm}^{-1}$  i l'absorció intensa a  $1707\text{ cm}^{-1}$  deguda a l'*stretching* C=O.

L'assignació de tots els senyals de protó i carboni s'ha aconseguit gràcies al COSY i al DEPT i per comparació amb les dades espectroscòpiques del compost **53** (que prové de l'adducte *exo* corresponent) sintetitzat per M. Closa, ja que només es diferencien en la funcionalització del C<sub>6</sub> de l'esquelet d'1-azabiclo[5.3.0]deca.

A la Figura 19 hi ha representat el COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) i a la Taula 7 es recullen comparativament les dades més significatives d'aquest espectre amb els de **53** i **45**. Són rellevants per confirmar l'estereoquímica de **66** el valor de la  $J_{6,7}$  gran, com a conseqüència de la configuració relativa *trans* entre ambdós protons, i la  $J_{6,5}$  mitjana.

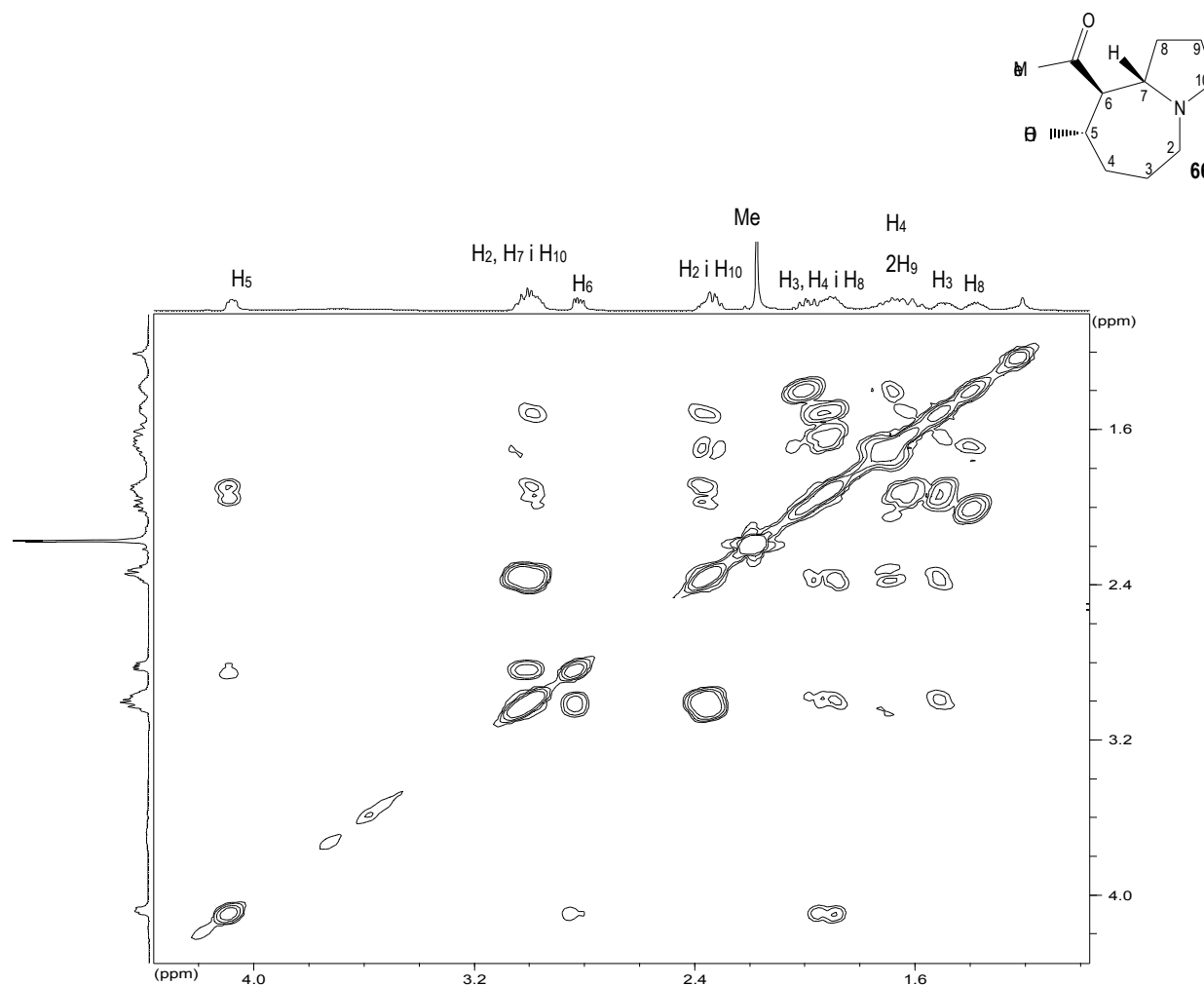
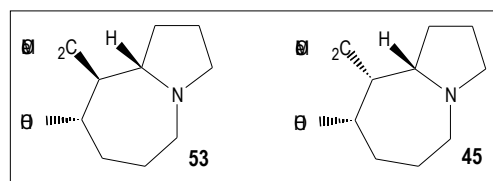
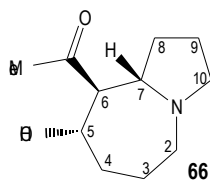


Figura 19: Espectre COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **66**.

Taula 7: Dades més significatives dels espectres de protó (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **66**, **53** i **45**.

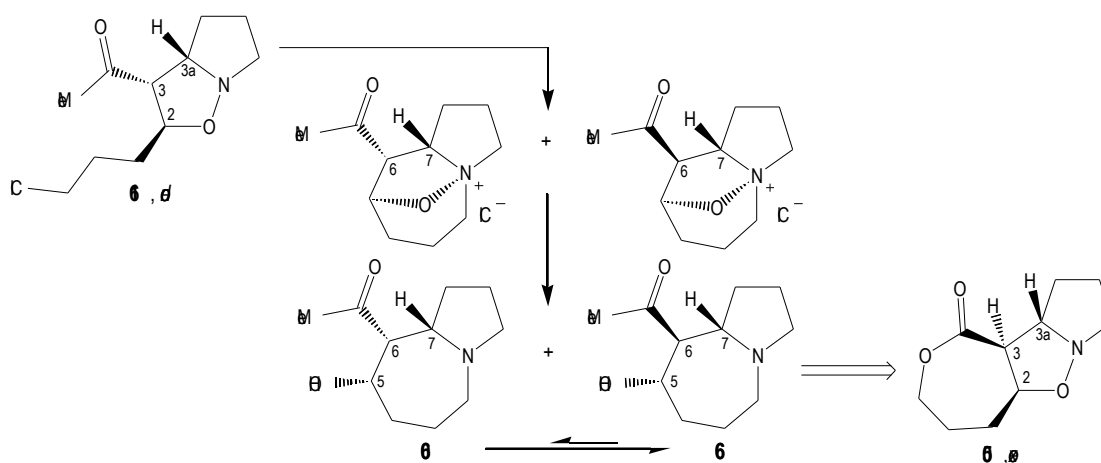


	(ppm), multiplicitat, J (Hz)				
	H <sub>5</sub>	Me	H <sub>2</sub> ,H <sub>7</sub> ,H <sub>10</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>2</sub> +H <sub>10</sub>
<b>66</b>	4.08, ddd, J <sub>5,4</sub> =7.7, J <sub>5,6</sub> =4.2, J <sub>5,4</sub> =1.5	2.17, s	3.01, m	2.82, dd, J <sub>6,7</sub> =9.1, J <sub>6,5</sub> =4.2	2.34, m
<b>53</b>	4.09, ddd, J <sub>5,4</sub> =7.0, J <sub>5,6</sub> =5.0, J <sub>5,4</sub> =2.0	3.66, s	3.00, m	2.67, dd, J <sub>6,7</sub> =9.1, J <sub>6,5</sub> =5.0	2.40, m
<b>45</b>	4.18, ddd, J <sub>5,4</sub> 7.5, J <sub>5,6</sub> J <sub>5,4</sub> 2.4	3.69, s	3.00, m	2.84, dd, J <sub>6,7</sub> =5.9, J <sub>6,5</sub> =2.7	2.37, m

De l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN de **66** cal destacar l'absorció del carbonil de cetona a 209.5, el carboni unit a l'hidroxil (C<sub>5</sub>) a 71.3, les absorcions del carboni -carbonílic (C<sub>6</sub>) i el carboni -nitrogen i metínic (C<sub>7</sub>) a 66.1 i 63.5, i els dos carbonis -nitrogen metilènics (C<sub>2</sub>/C<sub>10</sub>) a 56.9/55.7.

## 2.2. Obtenció de **66** a partir de l'adducte *exo*-**50**

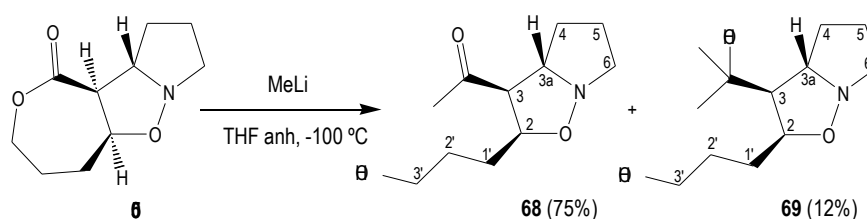
Tal i com ja s'ha comentat, al fer la cicloadició dipolar entre la nitrona **5** i la cetona (*E*)-**62**, després de la reducció de l'enllaç N-O, esperàvem obtenir l'azabicicle **60**, però va resultar que l'adducte majoritari *endo*-**61**, en les condicions de reacció, cicla per donar la sal d'isoxazolidini com a barreja d'epímers a C<sub>6</sub>, i la reducció de l'enllaç N-O porta a una mescla de **60** i el seu epímer **66**, que resulta ser més estable (Esquema 55). L'estereoquímica relativa dels protons 5 i 6 de **66** és la que s'obtindria si vingués d'una isoxazolidina *exo* derivada d'un dipolaròfil amb configuració *cis* del doble enllaç. Això es corroborà sintetitzant **66** a partir de l'adducte *exo* **50**.



Esquema 55

Per tal d'abordar la síntesi alternativa de **66**, calia obrir la lactona de **50** amb MeLi per obtenir la metil cetona corresponent **68**, mesclar l'alcohol generat, amb la consegüent formació de la sal d'isoxazolidini i finalment reduir l'enllaç N-O (Esquemes 56 i 57). És important remarcar que mitjançant aquesta seqüència és d'esperar que sent **66** més estable, no s'obtingui una mescla d'epímers com a producte de la síntesi.

Al dur a terme la reacció del MeLi amb la lactona, s'obtingué la cetona desitjada **68** i l'alcohol **69** com a conseqüència d'un segon atac del MeLi. Per tal de minimitzar la proporció d'alcohol es fixaren les condicions de reacció a  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  i emprant 1.2 eq de MeLi, ja que l'ús d'un sol equivalent de MeLi no evita la formació de l'alcohol i resta molta lactona inalterada. Amb aquestes condicions s'obté la cetona **68** amb un 75% de rendiment.



Esquema 56: Obertura de la lactona amb MeLi.

La identificació de **68** va ser completa en base a les dades espectroscòpiques. En l'espectre de masses realitzat s'observa el pic molecular ( $m/z=213$ ), i el corresponent a la pèrdua d'hidroxil ( $m/z=196$ ). De l'espectre d'infraroig destaca la banda ampla de l'hidroxil a  $3423\text{ cm}^{-1}$  i l'absorció intensa a  $1714\text{ cm}^{-1}$  deguda al carbonil de cetona.

L'assignació dels senyals de protó i carboni dels espectres de RMN es va fer amb l'ajut de l'experiment monodimensional DEPT i per comparació amb l'assignació realitzada dels adductes *exo*-**64** i *exo*-**51**. L'estereoquímica dels centres 2, 3 i 3a ve determinada per la del substrat de partida **50**.

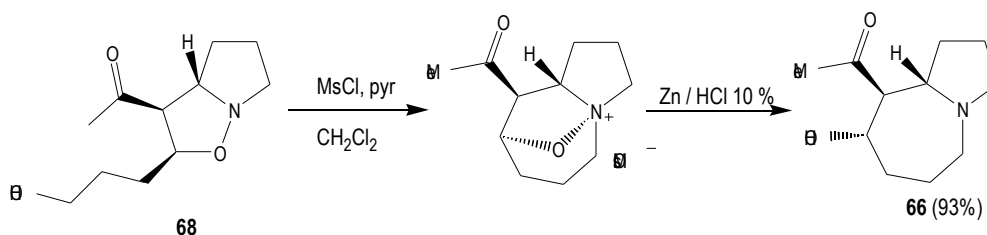
Pel què fa a la identificació del subproducte **69** també va ser completa en base a les dades espectroscòpiques enregistrades. En l'espectre de masses realitzat s'observa el pic molecular ( $m/z=229$ ). En l'espectre d'infraroig destaquen una banda aguda a  $3620\text{ cm}^{-1}$  que correspon a l'hidroxil lliure i una banda ampla a  $3402\text{ cm}^{-1}$  corresponent a l'hidroxil associat; no apareix la banda corresponent al grup carbonil.

L'assignació dels senyals de protó i carboni dels espectres de RMN es va fer amb l'ajut de l'experiment monodimensional DEPT i el bidimensional COSY, també per comparació amb el seu precursor **68**. La desaparició en l'espectre de protó del singlet corresponent al metil  $\alpha$ -carbonílic i la consegüent aparició de dos singlets a 1.28 i 1.29 ppm, una banda ampla corresponent als protons hidroxílics a 2.75 ppm i la variació en el desplaçament químic de l' $\text{H}_3$  que ara ja no és  $\alpha$ -carbonílic i absorbeix a 2.12 ppm, concorda amb el segon atac de MeLi i consegüent formació de l'alcohol terciari.

De l'espectre de carboni són corroborants de la formació d'aquest subproducte la desaparició del senyal de carboni carbonílic, l'aparició d'un alcohol terciari a 70.5 ppm i l'absorció de dos carbonis corresponents als grups metil a 29.5 ppm.

El tractament de l'alcohol **68** amb clorur de mesil i piridina en el si de clorur de metilè dóna lloc, després de 6 h a temperatura ambient, a un cru l'espectre del qual mostra la presència de la sal d'isoxazolidini corresponent, donat que apareixen diverses absorcions a camps baixos, i una absorció a 2.7 ppm corresponent al grup mesiloxi aniònic.

El tractament del cru obtingut amb Zn en pols en el si d'HCl al 10%, tal i com s'havia procedit amb les diferents sals preparades fins al moment, dóna lloc, després de la purificació per cromatografia en columna a través de gel de sílice, a l'obtenció de **66** amb un rendiment global del 93%.



**Esquema 57:** Mesilació, ciclació i reducció de l'enllaç N-O per obtenir el compost bicíclic **66**.

Encara que la configuració de dos dels tres centres quirals de **66** difereix de la que presenten els alcaloides del grup Stemoamida (Esquema 50, pàg. 52), tractant-se d'un intermedi model i tenint en compte que al llarg de la síntesi es podrien invertir o eliminar alguns dels centres quirals, serà un bon candidat per dur a terme l'estudi de la formació de la lactona fusionada.

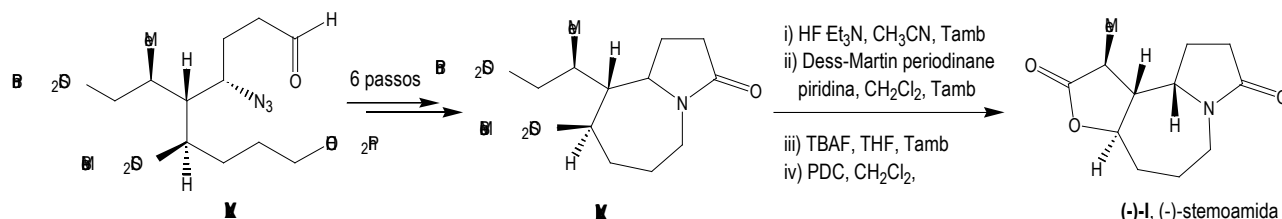
## IV. INTENTS DE FORMACIÓ DE L'ANEL·L DE BUTANOLIDA FUSIONAT A L'ESQUELET D'1-AZABICLO[5.3.0]DECÀ

### 1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS

Un cop preparats els diferents intermedis model amb esquelet d'1-azabiclo[5.3.0]decà calia iniciar el segon objectiu, que era l'estudi de formació de l'anell d' -metilbutanolida fusionat a aquest esquelet i que caracteritza els alcaloides més senzills del grup Stemoamida.

A la bibliografia, d'aquest grup d'alcaloides només s'ha sintetitzat la stemoamida, **I**, i són quatre les síntesis descrites per aquest alcaloide. Ara, resumirem la metodologia emprada pels diferents autors en l'etapa de formació de l'anell de butanolida fusionat, donant èmfasi a l'ordre d'obtenció dels diferents anells que formen el sistema tricíclic i l'estereoselectivitat de les diferents etapes.

Williams i col.laboradors a partir de l'(*R*)-3-hidroxi-2-metilpropionat de metil, obtenen l'intermedi **XLVI**, que presenta tot l'esquelet carbonat i els centres estereogènics de l'alcaloide final (Esquema 58).<sup>1</sup> A continuació en 6 etapes obtenen l'1-azabiclo[5.3.0]decà convenientment funcionalitzat, **XLVIII**, el qual, per desprotecció selectiva del grup hidroxil primari, oxidació a aldehid, posterior desprotecció del grup hidroxil secundari i oxidació de l'hemiactal resultant, dóna lloc a l'anell de butanolida.

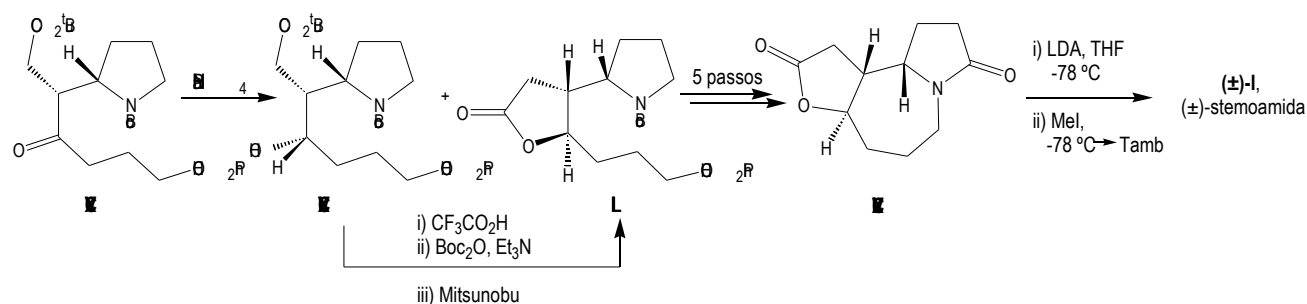


Esquema 58: Intermedis clau en l'obtenció de l'anell de butanolida fusionat. Williams.<sup>1</sup>

Kohno i Narasaka fent ús de l'acoblament oxidatiu entre compostos d'estany i èters d'enol de sílici arriben a l'intermedi clau de la seva síntesi ( $\pm$ )-**XCIV** (Esquema 59).<sup>2</sup> La reducció del grup carbonil els porta a una barreja de diastereòmers i el que té la configuració relativa idèntica a la que presenta l'alcaloide cicla per donar la butanolida corresponent **LII** (59%). El diastereòmer minoritari, **XCVI** (25%), no cicla i el converteixen en 3 passos en l'altre, l'últim dels quals correspon a una reacció de Mitsunobu per invertir el centre hidroxílic. Un cop format l'anell de butanolida procedeixen a la formació de l'esquelet d'1-azabiclo[5.3.0]decà, i en l'última etapa introdueixen el grup metil de la butanolida de forma estereoselectiva amb un 59% de rendiment per addició de MeI a l'enolat corresponent.

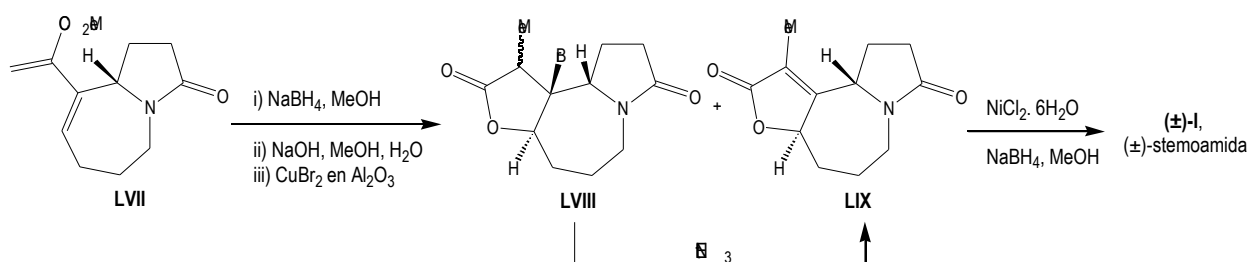
<sup>1</sup> Williams, D.R.; Reddy, J.P.; Amato, G.S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6417-20.

<sup>2</sup> Kohno, Y.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 2063-70.



**Esquema 59:** Formació de l'anell de butanolida abans d'abordar la ciclació per formar l'esquelet d'1-azabiclo[5.3.0]deca. Narasaka.<sup>2</sup>

Kinoshita i Mori, emprant una reacció de metàtesis construeixen (±)-LVII, el qual ja presenta l'esquelet azabíclic (Esquema 60).<sup>3</sup> La formació de l'anell de butanolida fusionat l'aconsegueixen reduint l'èster insaturat obtingut per, a continuació, dur a terme la bromolactonització dels àcids carboxílics epimèrics i obtenir així la metilbutanolida LIX (31%) i la bromolactona LVIII (21%), que es converteix en l'anterior per tractament amb  $\text{NEt}_3$  (50%). La reducció del doble enllaç de la butanolida LIX té lloc de forma estereoselectiva amb un 76% de rendiment amb  $\text{NaBH}_4$  en presència de  $\text{NiCl}_2$  en metanol.

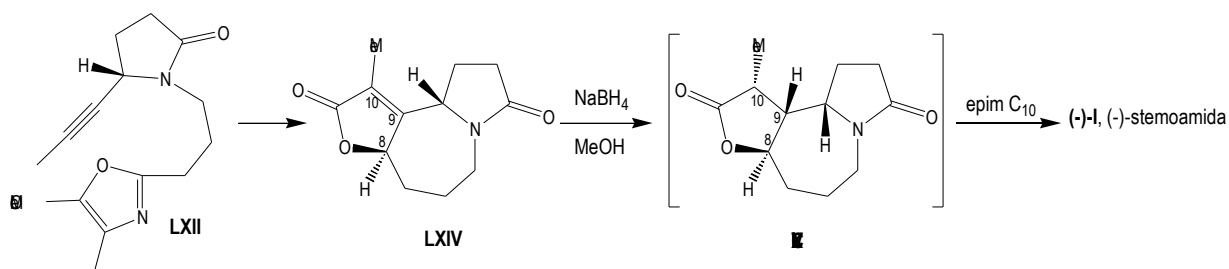


**Esquema 60:** Formació de la butanolida sobre l'esquelet bicíclic mitjançant una bromolactonització. Mori.<sup>3</sup>

Per últim, Jacobi i Lee utilitzen com a reacció clau la cicloaddició intramolecular de Diels Alder per obtenir l'intermedi tricíclic LXIV (Esquema 61).<sup>4</sup> Aquests autors assagen la hidrogenació catalítica de la butanolida sense èxit i acaben emprant les mateixes condicions descrites per Mori i col·laboradors, consistents en la reducció amb  $\text{NaBH}_4$  en presència de  $\text{NiCl}_2$  com a catalitzador. Jacobi descriu que en aquestes condicions de reducció, la butanolida obtinguda XCVIII epimeritza per donar l'alcaloide amb un 75% de rendiment junt amb el seu epímer a  $\text{C}_9$  i  $\text{C}_{10}$  amb un 15%.

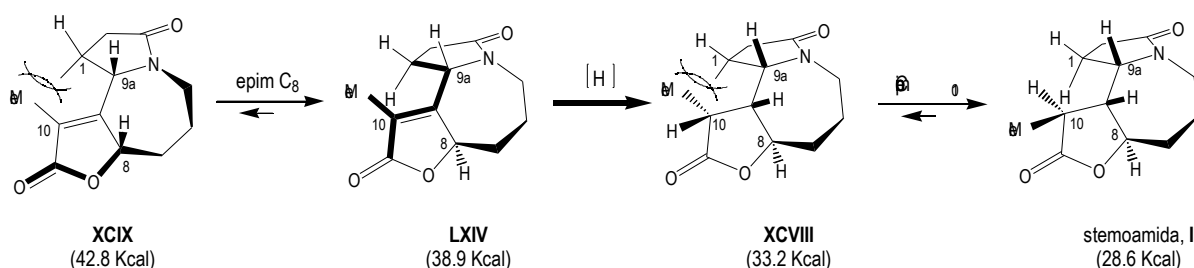
<sup>3</sup> Kinoshita, A.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8356-7.

<sup>4</sup> Jacobi, P.A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3409-10.



**Esquema 61:** Formació de l'anell de butanolida de l'esquelet tricíclic i reducció per obtenció de l'alcaloide objectiu. Jacobi.<sup>4</sup>

És important remarcar que aquests autors han realitzat un estudi previ per càlculs de mecànica molecular sobre l'epimerització d'alguns dels centres estereogènics de la stemoamida, I, en relació amb l'última etapa de la seva síntesi.<sup>5</sup> Els resultats indiquen que en l'alcaloide els centres C<sub>8</sub> i C<sub>9a</sub> no són epimeritzables, però passen a ser-ho quan hi ha un doble enllaç entre els carbonis 9 i 10 (Esquema 62). Partint d'aquesta base defineixen la butanolida **XCIX** com a intermedi clau per establir l'estereoquímica relativa *trans* de C<sub>8</sub> i C<sub>9a</sub> en l'alcaloide, I. Amb aquest estudi conclouen que la butanolida **LXIV** és 3.9 Kcal més estable que el seu epímer **XCIX**, i que l'epimerització de C<sub>9a</sub> és menys probable perquè el pKa d'H<sub>8</sub> és menor. Tot seguit la reducció *cis* de **LXIV** per la cara menys impedida portaria a la formació de **XCVIII**, on la repulsió de van der Waal's entre el Me<sub>10</sub> i el H<sub>1</sub> provocaria la inversió del centre C<sub>10</sub>, que ara és epimeritzable, donant l'alcaloide I com al producte termodinàmicament més estable.

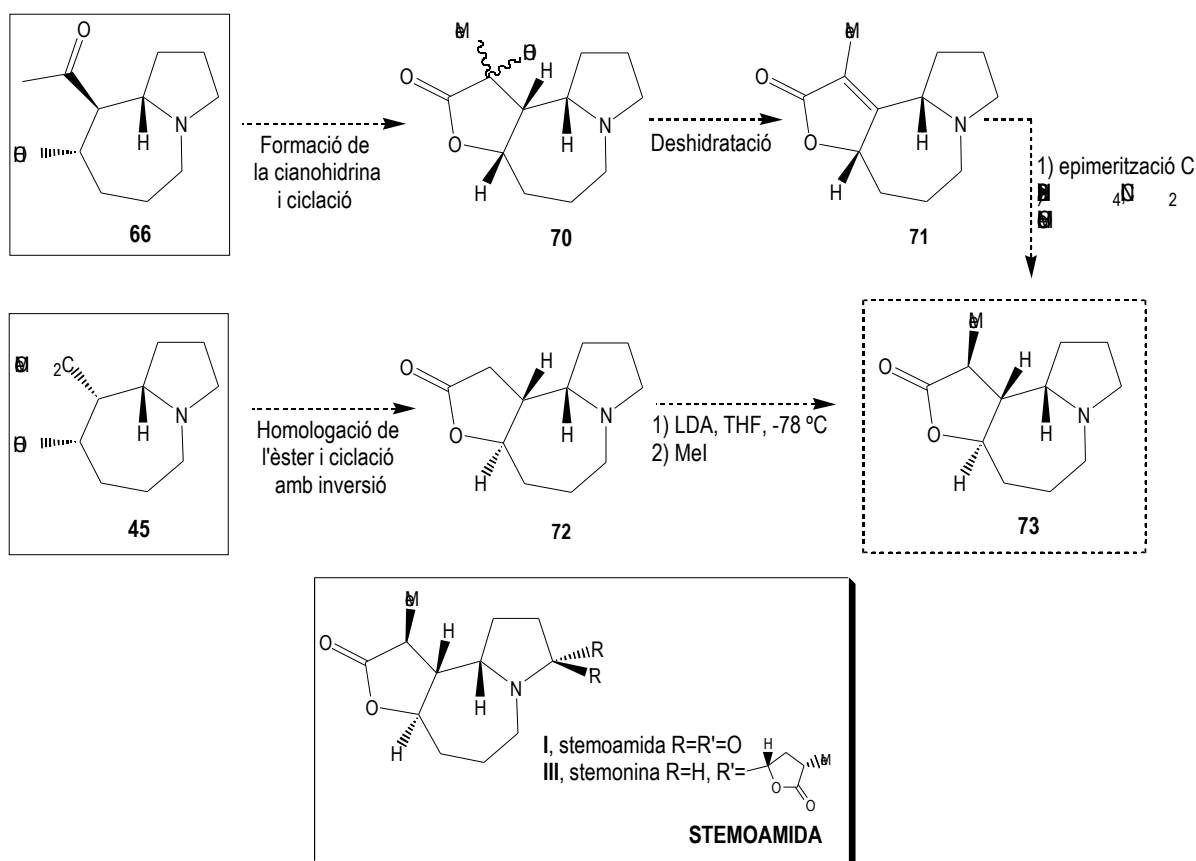


**Esquema 62:** Epimerització seqüencial per arribar a la stemoamida, I. Jacobi.<sup>5</sup>

## 2. ESTRATÈGIA SINTÈTICA

En la nostra estratègia sintètica la formació de l'anell de butanolida tindria lloc un cop generat l'esquelet d'1-azabiciclo[5.3.0]deca. A partir dels intermedis model preparats en el capítol anterior es poden plantejar diferents alternatives per a l'obtenció de l'anell de lactona fusionat, completant així l'esquelet tricíclic present en dos dels alcaloides del grup Stemoamida. Nosaltres vam pensar en dos opcions diferents a partir de **66** i **45** (Esquema 63) que tenen en comú l'homologació del carbonil i la inversió de la configuració del centre hidroxílic. Cal tenir present que en la síntesi enantioselectiva, l'estratègia sintètica haurà d'incloure la convenient transformació del substituent en C<sub>5</sub> de la pirrolidina, provinent de la nitrona quiral tipus **1**, i que serà on divergirán la síntesi d'un o l'altre alcaloide d'aquest grup.

<sup>5</sup> Jacobi, P.A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4295-303.



**Esquema 63:** Estratègies dissenyades per a la formació de l'anell de butanolida fusionat sobre **45** i **66**.

En l'opció d'obtenir l'esquelet tricíclic **73** a partir de **66**, aquest model ja incorpora el metil de la lactona dels alcaloides objectiu, però la configuració del centre quiral no és la desitjada. Per tant en l'homologació de la cetona caldria utilitzar un mètode que ens permetés invertir l'estereoquímica d'aquest centre. Dels diferents mètodes existents per homologar cetones<sup>6</sup> varem escollir el que transcorre a través de la formació de la cianhidrina. La hidròlisi del nitril i la conseqüent ciclació portaria a **70**. Amb la deshidratació de l'alcohol resultant es podria generar el doble enllaç entre els centres i i obtenir la butanolida **71**, precursor de l'alcaloide anàleg a l'estudiat per Jacobi i col·laboradors **XCIX** (Esquema 62),<sup>4,5</sup> i es podria arribar a **73** de forma estereoselectiva mitjançant les transformacions descrites per aquests autors.

En l'alternativa a partir de **45** en primer lloc proposem l'obtenció de l'intermedi **72**, anàleg a **XCVII** descrit per Narasaka i col·laboradors (Esquema 59). Per tal d'arribar-hi caldria per una banda homologar l'èster a àcid o èster carboxílic i, mitjançant una reacció intramolecular, dur a terme en un sol pas la inversió del centre hidroxílic i la formació de la butanolida. A continuació es podria introduir el grup metil a l'anell de lactona a través de l'enolat, tal i com descriuen els mateixos autors.

<sup>6</sup> *Comprehensive Organic Transformations*, Larock, R.C. 1989, V.C.H. Publishers, Inc. p 733.

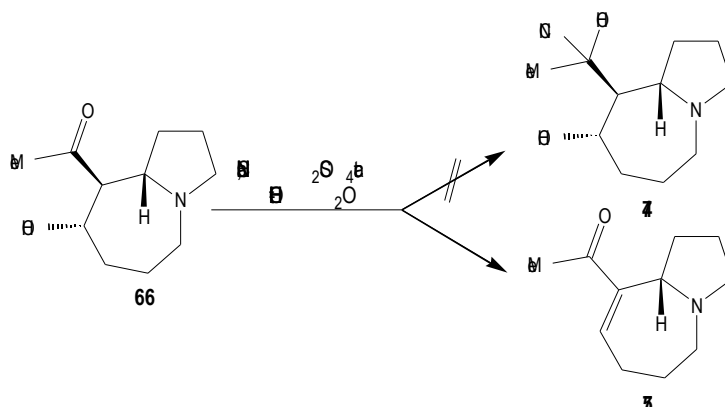


### 3. INTENTS DE FORMACIÓ DE L'ANELL DE BUTANOLIDA FUSIONAT ALS COMPOSTOS 45 I 66

#### 3.1. Intents d'homologació del grup carbonil

En ambdues estratègies sintètiques dissenyades la primera reacció que proposem és una homologació. La presència del grup hidroxil secundari lliure pot intervenir en les diferents reaccions que s'assajaran, per tant, potser caldrà protegir-lo en algun moment.

Existeixen diferents mètodes per obtenir cianhidrines,<sup>7</sup> amb el què per dur a terme la formació de la cianhidrina **74**, precursora de la lactona **70**, es van realitzar diferents assaigs (Esquema 64). En primer lloc s'estudià l'obtenció d'aquesta pel mètode més directe que és l'addició d'una dissolució aquosa d'un cianur a la cetona en EtOH i H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> com a catalitzador. La reacció es controlà per ressonància magnètica nuclear de protó observant-se que el substrat de partida restava intacte, no s'aprecià la formació de la cianhidrina **74**. Es deixà evolucionar la reacció i al cap de tres dies l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN d'una alíquota mostrà traces d'un producte amb l'esquelet de **66** però amb absorció olefínica i que, com es veurà en apartats posteriors, s'ha pogut identificar com l'olefina **75**, conseqüència de la deshidratació de l'alcohol secundari per formar la cetona , -insaturada.

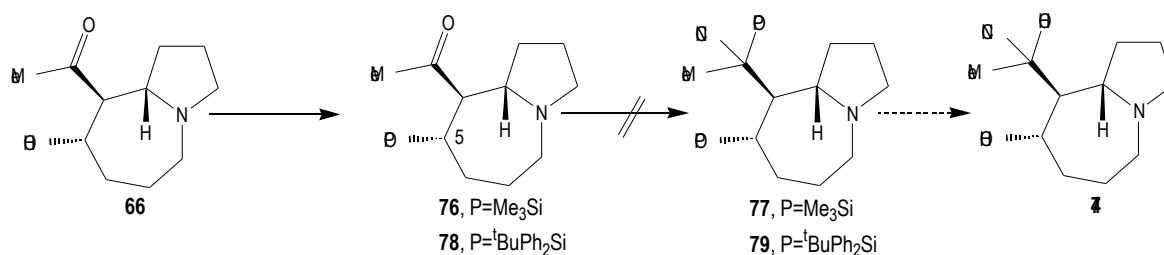


Esquema 64: Intents d'obtenció de la cianhidrina **74**.

A la literatura, davant la necessitat de sintetitzar cianhidrines de cetones impedides estèricament, , -insaturades o fàcilment enolitables, s'han desenvolupat mètodes alternatius emprant trialkilsililderivats de cianur en presència de diferents catalitzadors,<sup>8</sup> obtenint els corresponents èters silílics, que al ser més estables desplacen l'equilibri i, de la subseqüent desprotecció del grup hidroxil, s'obtenen les corresponents cianhidrines.

<sup>7</sup> Gregory, R.J.H. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3649-82.

<sup>8</sup> (a) Gassman, P.G.; Talley, J.J. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3773-6. (b) Golinski, M.; Brock, C.P.; Watt, D.S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 159-64.



**Esquema 65:** Intents d'obtenció de les cianhidrines com a èter silílics.

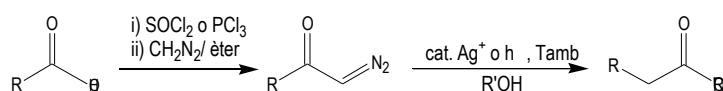
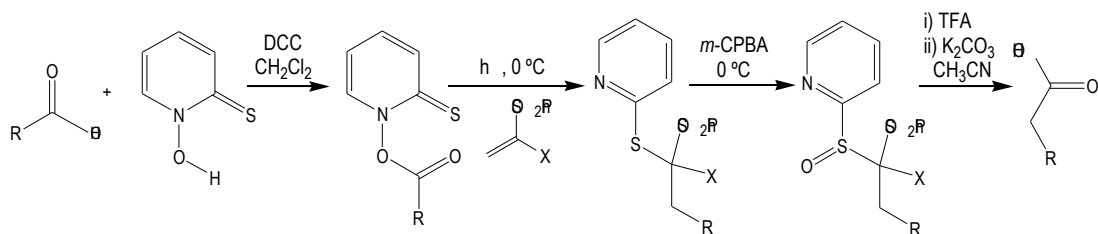
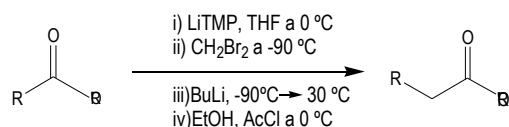
En primer lloc s'assajà l'addició estequiomètrica de TMSCN sobre la hidroxiketona **66** en el si de clorur de metilè anhidre, amb ZnI<sub>2</sub> com a catalitzador. Passada una hora a temperatura ambient, una al·lota de la reacció es basificà amb NH<sub>4</sub>OH al 30% i l'anàlisi per ressonància magnètica de protó mostrà que s'havia format el trimetilsililèter **76**, que es diferencia de **66** en que l'H<sub>5</sub> absorbeix a 3.88 ppm ( més petita que en l'alcohol de partida) i presenta un singlet a 0.06 ppm corresponent als tres grups metil del silici. L'addició d'un segon equivalent de TMSCN va permetre veure, mitjançant l'espectre d'IR d'una al·lota tractada a les 4 hores de reacció, que apareixia una nova banda a 2256 cm<sup>-1</sup> deguda al nitril i disminuïa la de 1707 cm<sup>-1</sup> del carbonil de cetona, dades que quadren amb la formació de la cianhidrina **77**. Un tercer equivalent de TMSCN portà a la conversió total del substrat de partida. La formació de **77** s'evidencià per la desaparició en l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN del singlet corresponent al metil de la cetona i l'aparició del nou singlet corresponent al metil de la cianhidrina a 1.59 ppm.

Malauradament, al assajar les mateixes condicions altres cops no s'aconseguí reproduir la formació de **77** ja que la reacció s'aturava quan encara no s'havia aconseguit la total conversió de **66** en **76**. Treballar sense una base externa porta a la formació del clorhidrat de **76** i podria ser que el fet de tenir l'amina com a sal quaternària desfavorís la conversió als productes desitjats. Per això es va intentar protegir l'hidroxil amb TMSCl i aïllar, després d'un tractament bàsic, l'amina **76**. Desafortunadament, aquesta reacció no tingué lloc de forma completa, potser conseqüència de la inestabilitat del trimetilsilil derivat **76** o de treballar en absència de base.

Considerant aquests resultats es dugué a terme la protecció del grup hidroxil de **66** amb TBDPSCI en el si de clorur de metilè anhidre, també en absència de base i, de la neutralització de la mescla de reacció amb una dissolució saturada de bicarbonat, s'obtingué amb un 80% de rendiment un producte que s'identificà com l'èter *tert*-butildifenilsilílic **78**. L'espectre de protó de **78** presenta l'absorció corresponent a l'H<sub>5</sub> (4.05 ppm) i les absorcions corresponents als grups fenil (7.68 i 7.36 ppm) i al grup *tert*-butil unit al silici (0.95 ppm). Al fer reaccionar **78** en el si de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre amb cianur de *tert*-butildifenilsilil i ZnI<sub>2</sub> com a catalitzador no s'aprecià la formació de **79**.

Tot i l'existència d'altres mètodes per homologar cetones no en vam assajar cap altre, ja que pels precedents del nostre grup de treball coneixíem que la diferència en tant sols un centre estereogènic podia influir molt en la reactivitat. Per això es decidí estudiar la inversió del centre hidroxílic (apartat 3.2) per assajar posteriorment la homologació i veure si tenia menys problemes.

Per a l'obtenció del compost tricíclic **72** a partir de **45** calia homologar el grup èster per preparar l'anell de lactona. A la bibliografia els mètodes més utilitzats per homologar èsters o grups funcionals equivalents són :

1. Reacció d'Arndt-Eistert<sup>9</sup>2. Reacció radicalària de Barton<sup>10</sup>3. Reacció de Kowalski<sup>11</sup>

En els primers mètodes citats és necessari passar per l'àcid carboxílic, en la reacció Arndt Eistert a més a més s'ha de preparar el clorur d'àcid per fer-lo reaccionar amb diazometà, i en el mètode de Barton es passa per intermedis poc estables tot i que es descriuen bons rendiments. Si hidrolitzàvem l'èster **45** a àcid carboxílic en presència de l'amina, es podrien presentar problemes per treballar amb l'aminoàcid, per tant el millor mètode sembla que seria el de Kowalski, on l'única limitació és l'ús de bases fortes.

El mètode de Kowalski parteix de l'èster i implica l'addició de dibromometil liti.<sup>11c</sup> A continuació utilitza BuLi en excés a  $-90^\circ\text{C}$  per formar l'enolat i afavorir l'intercanvi d'un àtom d'halogen per protó; l'evolució de la reacció fins a temperatura ambient permet que aquest es desprotoni i la seva reorganització dona lloc a l'anió alquínol que per tractament àcidic porta a l'èster homòleg. Cal dir però, que tot i que s'ha dut a terme sobre èsters d'esquelets complexos i en presència de diferents grups funcionals, no s'ha trobat cap exemple sobre aminoalcohols.

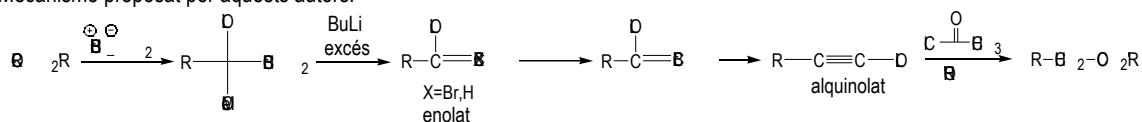
Per tant, abans d'intentar-ho sobre **45** s'assajà la reacció amb un hidroxièster comercial, el 2-metil-3-hidroxiopropanoat de metil. S'observà que el substrat de partida es consumia totalment però en l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  del cru de la reacció no s'identificà cap producte amb l'esquelet esperat.

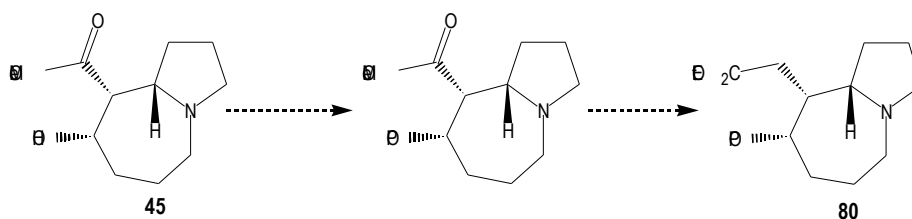
Davant d'aquests resultats es pensà que la millor opció seria protegir prèviament el grup hidroxil de **45** (Esquema 66) amb un grup protector compatible amb les condicions de la reacció d'homologació mitjançant un mètode que ens ho permetés en presència de l'amina per obtenir **80**. S'assajà la protecció com a èter o acetal.

<sup>9</sup> *Comprehensive Organic Functional Group Transformation*, Katritzky, A.R.; Meth-Cohn, O.; Rees, C.W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1995**; Vol. 5, pp 146 i 276.

<sup>10</sup> Barton, D.H.R.; Chern, C.-Y.; Jaszberenyi, J.S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5017-20.

<sup>11</sup> (a) Kowalski, C.J.; Haque, M.S.; Fields, K.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1429-30. (b) Reddy, R.E.; Kowalski, C.J. *Org. Synth.* **1993**, 71, 146-57. (c) Mecanisme proposat per aquests autors:

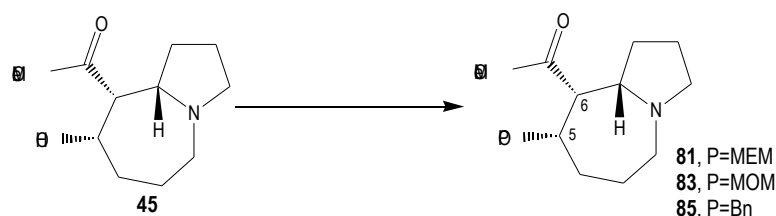




**Esquema 66:** L'intent frustrat d'homologació de l'èster **45** porta a l'estudi de protecció del grup hidroxil com a èter o acetal.

Els resultats obtinguts d'assajar les diferents proteccions representades en la Taula 8 foren en tots els casos negatius; en cap cas s'aconseguí la conversió total del substrat i en la majoria es formaren subproductes, els quals s'han identificat en base a les dades de ressonància magnètica de protó.

**Taula 8:** Resultats obtinguts de l'estudi de protecció del grup hidroxil de **45**.



P	condicions	productes
MEM	MEMCl, THF anh	 <b>45 + 81 + 82</b>
MOM	CH <sub>2</sub> (OMe) <sub>2</sub> , P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , CHCl <sub>3</sub>	 <b>83 + 84</b>
MOM	CH <sub>2</sub> (OMe) <sub>2</sub> , LiBr, <i>p</i> -TsOH	<b>45 + 83</b>
Bn	BrBn, THF anh	 <b>86</b>

Al assajar la formació del metoxietoximetil èter **81**, emprant MEMCl (Me-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-Cl) en absència de base, la reacció s'aturà quan encara no s'havia consumit ni la meitat del substrat de partida, i l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN del cru que s'obtingué mostra a més a més dos productes minoritaris que presenten a part de les absorcions de l'esquelet, l'absorció de MeO d'èster i de èter, a 3.70 i 3.35 ppm, l'absorció multiplet corresponent a l'H<sub>5</sub> a 4.3 ppm, dos multiplets a

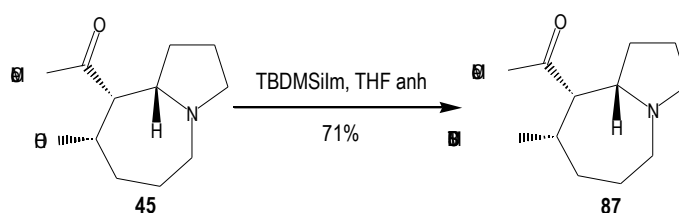
3.5 i 3.7 ppm corresponents als metilens de Me-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- i el que està en menys proporció presenta l'absorció del metilè O-CH<sub>2</sub>-O a 4.7 ppm. Sembla que l'acetal esperat **81** és el minoritari i que l'altre producte sigui l'èter **82**.

Seguidament s'intentà protegir l'hidroxil com a metoximetil èter. Al utilitzar les condicions estàndard que impliquen l'ús de metilal en presència de pentòxid de fòsfor es consumí tot el substrat de partida però s'obtingué una barreja, separable per cromatografia en columna, de l'acetal desitjat **83** més un altre producte que, en base a les absorcions de RMN de protó, s'identificà com al dímer **84**. L'espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **83** presenta un singlet ample a 4.6 ppm corresponent al metilè acetàtic i un senyal a 3.3 ppm corresponent al grup metoxi; l'H<sub>5</sub> absorbeix junt amb el metil de l'èster, més apantallat que en el substrat de partida. Pel què fa a **84** presenta també el protó H<sub>5</sub> absorbint junt amb el metil de l'èster i un singlet que integra un protó a 4.7 ppm. Altres hipòtesis estructurals com per exemple la inversió del grup hidroxil degut a l'elevada acidesa del medi varen ser descartades després de realitzar diversos experiments de referència.

Per evitar l'elevada acidesa del pentòxid de fòsfor, s'estudià la formació de **83** emprant metilal com a disolvent, àcid *p*-toluensulfònic i bromur de liti catalític.<sup>12</sup> Es disposà la mescla de reacció en un recipient tancat i s'escalfà a 60 °C, es controlà la reacció per RMN de protó, comprovant-se que en aquestes condicions només es forma el producte **83**, però malauradament la reacció s'atura i es recuperà majoritàriament el substrat de partida inalterat, en proporció 1.8:1.

També s'intentà preparar l'èter benzílic, però s'obtingué una barreja d'ambdós sals de benzilamoni **86**. Aquesta reacció també s'estudià emprant NaH per tal de formar l'alcòxid prèviament a l'addició de bromur de benzil, però en l'espectre del cru s'observà més d'un producte, entre els quals s'ha pogut identificar **53** (conseqüència de l'epimerització del centre -carboxílic), i no s'ha format **85**.

Finalment, s'assajà la protecció com a èter silílic. El més estable en presència de bases fortes com pot ser l'amidur o el BuLi utilitzats en la reacció de Kowalski és el *tert*-butildifenilsilil èter. Per tant, fou el primer que s'intentà obtenir. La protecció de **45** amb <sup>t</sup>BuPh<sub>2</sub>SiCl en presència d'imidazole en THF a temperatura ambient no tingué lloc, recuperant-se el substrat de partida inalterat. Si que fou possible la formació del *tert*-butildimetilsililèter **87** (Esquema 67). Són importants per identificar-ne l'estructura el desplaçament cap a camps més alts, 3.76, de l'H<sub>5</sub> a i l'aparició de dos singlets a 0.82 i 0.01 corresponents al grup <sup>t</sup>Bu i als grups metil de l'èter silílic, respectivament.



Esquema 67: Protecció del grup hidroxil com a èter silílic.

Malauradament, al assajar la reacció d'homologació de Kowalski sobre **87** l'anàlisi per capa fina del cru indicà la presència de nombroses taques i en l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN no s'aprecià la formació de l'èster homòleg ni cap producte que presentés aquest esquelet.

<sup>12</sup> Gras, J-L.; Kong Win Chang, Y-Y.; Guerin, A. *Synthesis* **1985**, 74-5.

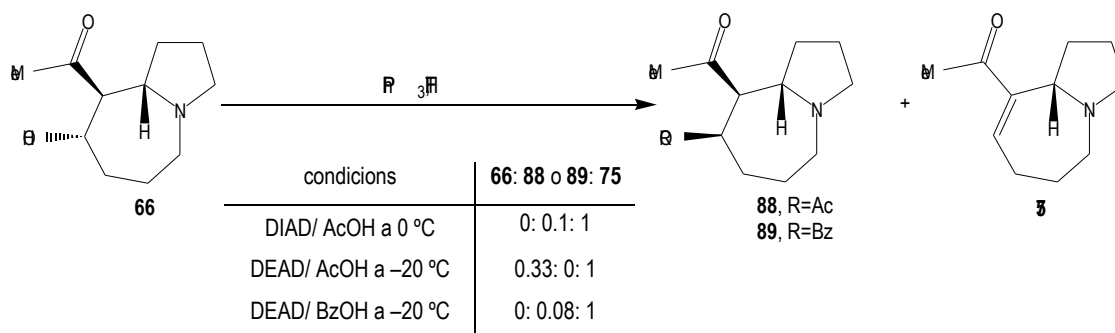
A la vista d'aquests resultats, si es volia homologar l'èster calia estudiar-ne una alternativa que impliqués més passos i al igual que en el cas de la cetona **66**, es va pensar en la possibilitat d'invertir el centre hidroxílic, amb la intenció d'assajar de nou aquesta reacció d'homologació directa amb l'epímer.

### 3.2. Intents d'inversió de l'alcohol

Existeixen diferents mètodes per invertir la configuració d'alcohols secundaris<sup>13</sup> i la gran majoria consisteixen en derivatitzar l'alcohol per activar l'enllaç C-OH i desplaçar-lo emprant alcòxids via una S<sub>N</sub>2.

M. Closa, al final de la seva Tesi Doctoral, intentà invertir el centre hidroxílic en **45** sense èxit utilitzant la reacció de Mitsunobu.<sup>14</sup> Aquesta reacció consisteix en l'addició d'un azodicarboxilat de dialquil a una solució de l'alcohol en presència d'un àcid i PPh<sub>3</sub> en el si de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o THF, i transcorre a través de la formació d'un intermedi d'oxifosfoni per activar l'alcohol davant la substitució amb inversió de configuració.

Al assajar aquesta reacció amb la cetona **66** emprant diferents condicions, tal com es pot veure en l'Esquema 68, sempre s'obtingué majoritàriament l'olefina **75** i, en dues de les condicions assajades, es van detectar traces del producte desitjat, ja que en l'espectre de protó del cru de la reacció apareix un multiplet a uns 5 ppm corresponent al protó de l'acetat o benzoat depenent del cas. En cap de les reaccions s'aconseguí obtenir **88** o **89** més que a nivell de traces. Cal apreciar que la formació de l'olefina **75** està afavorida per la presència de la cetona. Es tracta d'un pou de potencial, ja que l'acidesa del protó -carbonílic és gran i afavoreix la deshidratació i l'olefina que es forma està estabilitzada per conjugació amb el carbonil.

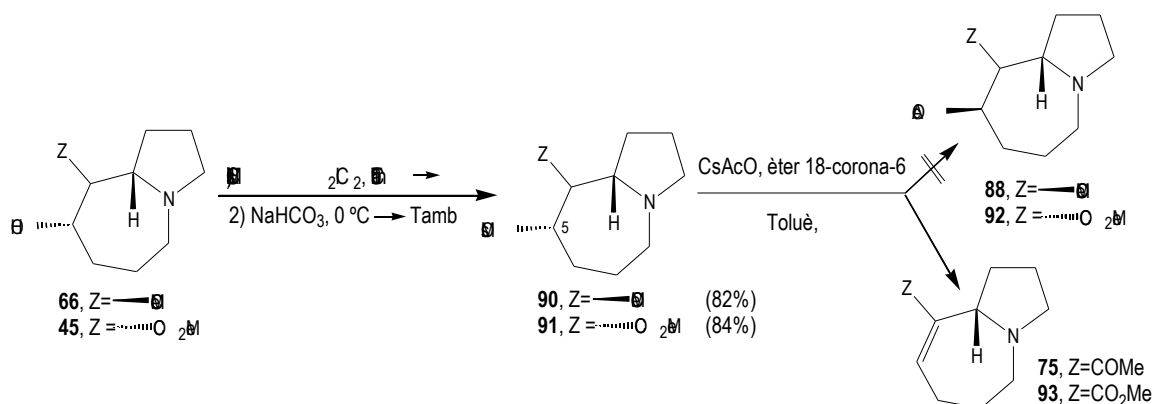


Esquema 68: Intents d'inversió de l'alcohol **66** mitjançant la reacció de Mitsunobu.

<sup>13</sup> *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B.M.; Fleming, I., Pergamon Press: Oxford **1991**, Vol 6, p18-27.

<sup>14</sup> (a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28. (b) Corbett, D.F.; Coulton, S.; Southgate, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 3011-6. (c) Hughes, D.L.; Reamer, R.A.; Bergan, J.J.; Grabowski, E.J.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6487-91. (d) The Mitsunobu Reaction, *Organic Reactions*, **1993**, *42*, 335-656.

A la vista d'aquests resultats es va pensar en dur a terme la inversió emprant un mètode alternatiu que implica la formació del mesilat per activar l'alcohol i posterior substitució d'aquest amb acetat de cesi en presència d'èter 18-corona-6 a reflux de toluè (Esquema 69).<sup>15</sup>



Esquema 69: Intents d'obtenció de **88** i **92** a partir dels mesilats corresponents.

La formació del mesilat **90** es duagué a terme en absència de base<sup>16</sup> i a les 5 hores a temperatura ambient un control per ressonància magnètica de protó mostrà la presència del clorhidrat. El tractament de la mescla de reacció amb bicarbonat a 0 °C rendí **90** amb un 82%. El cru es prou net per dur a terme la reacció següent, ja que la purificació per cromatografia en columna porta a la deshidratació i/o descomposició. El mesilat obtingut s'identificà en base a l'espectre de ressonància magnètica nuclear de protó. El protó 5 ara apareix com a multiplet a 4.76 ppm (en el precursor absorbeix a 4.09 ppm) i a més a més el grup metil del mesilat absorbeix com a singlet que integra tres protons a 2.81 ppm.

Es va sotmetre el cru de **90** a les condicions d'inversió a reflux de toluè i s'obtingué com a únic producte l'olefina **75**. També es va assajar la reacció amb el clorhidrat de **90**, per tal d'emascarar la basicitat de l'amina, però també s'obtingué l'olefina.<sup>17</sup> A més a més es comprovà que tant **90** com el seu clorhidrat quan s'escalfen a reflux de toluè, en absència de l'acetat de cesi i de l'èter corona, romanen inalterats. Per tant, l'acetat de cesi és el responsable de la deshidratació.<sup>18</sup>

L'obtenció del mesilat **91** té lloc amb un 84% de rendiment i 48 h a temperatura ambient per obtenir el clorhidrat. Ara tampoc es va poder purificar el cru ja que es produeix la deshidratació molt fàcilment, però ja es prou net per dur a terme la reacció següent; que també portà a l'olefina, en aquest cas **93**, com a únic producte.

Una alternativa per a invertir alcohols secundaris consisteix en oxidar a cetona i tornar a reduir. Els nostres intermedis són aminoalcohols, per tant calia buscar unes condicions d'oxidació en les que l'amina no s'alteri. Així

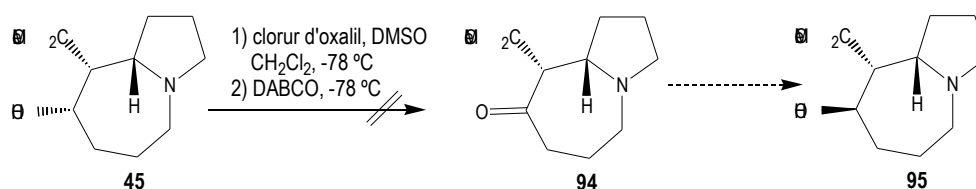
<sup>15</sup> (a) Torisawa, Y.; Okabe, H.; Ikegami, S. *Chem. Lett.* **1984**, 1555-6. (b) Lemke, K.; Ballschuch, S.; Kunath, A.; Theil, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2051-55. (c) Hawryluk, N.A.; Snider, B.B. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8379-80.

<sup>16</sup> Ja que si s'utilitzava base s'apreciava la formació de traces de l'olefina **75**, al igual que si la neutralització amb bicarbonat es duia a terme a temperatura ambient.

<sup>17</sup> També s'ha assajat la inversió sobre la sal **44**, però en molts dels experiments duts a terme s'obté **45**, producte de trencament de l'enllaç N-O.

<sup>18</sup> Tot i que alguns autors diuen que és un dels mètodes més suaus d'inversió on s'eviten les reaccions paral·leles. Fins i tot hi ha modificacions de la reacció on activen l'alcohol com a clorometansulfonat ja que sinó recuperen els productes de partida inalterats: Shimizu, T.; Hiranuma, S.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6145-8.

s'assajà sobre **45** una modificació de l'oxidació de Swern compatible amb la presència d'amines (Esquema 70),<sup>19</sup> però l'únic producte que s'obtingué fou l'olefina **93**. Es disposà **45** en presència de DABCO i al cap de tres dies a temperatura ambient es recuperà inalterat, indicant que el substrat que deshidrata és l'intermedi de l'oxidació. Es duqué a terme la mateixa reacció però en absència de base externa i igualment s'obtingué l'olefina **93**, fet que indica altre cop l'elevada basicitat d'aquests productes.

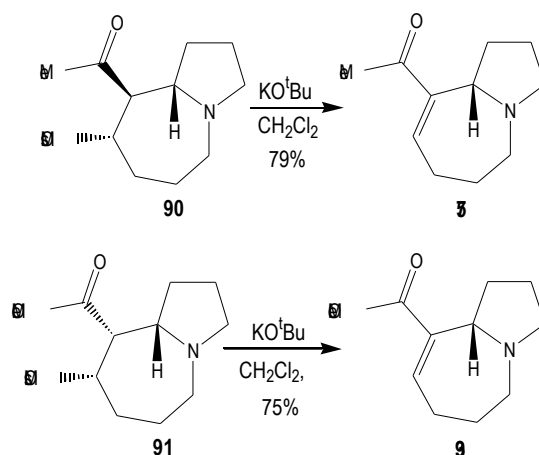


Esquema 70: Intent d'inversió per oxidació i posterior reducció.

### 3.3 Obtenció de les olefines **75** i **93**

Veient els resultats anteriors, es decidí estudiar l'obtenció de les olefines **75** i **93**, ja que podien ser útils com a intermedis en la formació de l'esquelet tricíclic **73**.<sup>20</sup>

La formació de **75** procedeix amb un 79% de rendiment a partir del mesilat **90** en presència de *tert*-butòxid potàsic en el si de clorur de metilè durant 3 hores a temperatura ambient (Esquema 71), i la formació de **93** té lloc amb un 75% de rendiment a reflux de clorur de metilè durant 3 hores.



Esquema 71: Obtenció de les olefines **75** i **93**.

<sup>19</sup> Chrisman, W.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2053-6.

<sup>20</sup> Mori i col laboradors formen l'anell de lactona amb un àcid homòleg de **45** mitjançant una bromolactonització. Ells obtenen rendiments baixos, però ho duen a terme abans de generar l'esquelet d'1-azabiclo[5.3.0]deca (Esquema 60).



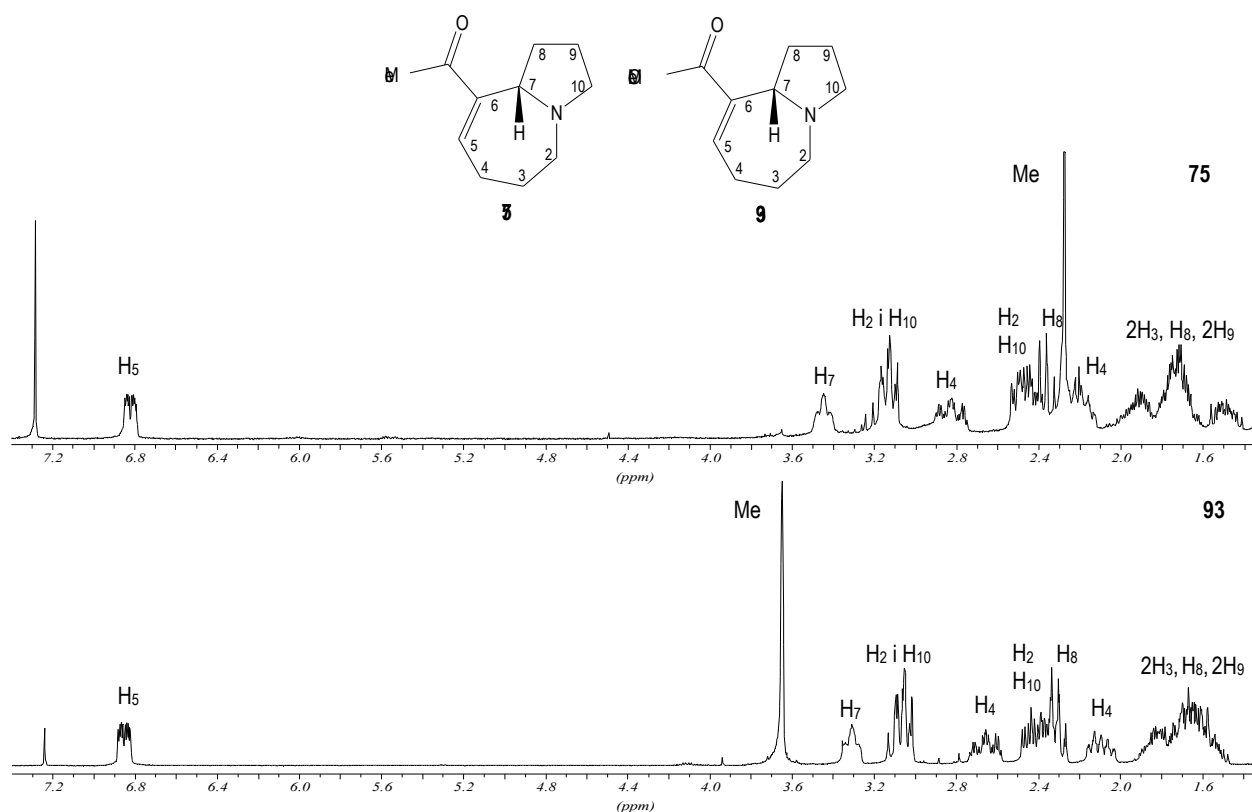


Figura 20: Espectres de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **75** i **93**.

Ambdues olefines s'han caracteritzat de forma completa amb les dades espectroscòpiques de RMN de protó i carboni, i l'ajuda d'experiments DEPT i COSY. Els espectres de masses d'ambdós productes mostren el pic molecular ( $m/z=179$  en **75** i  $195$  en **93**) i el pic comú corresponent a la pèrdua del grup acetil o acetat ( $m/z=136$ ). I a més a més s'ha realitzat l'anàlisi de masses d'alta resolució de **93**. A la Figura 20 hi ha representats els espectres de RMN de protó on es pot observar que són molt semblants. Les absorcions de carboni més significatives estan resumides a la Taula 9.

Taula 9: Absorcions de carboni més significatives de **75** i **93** a 62.5 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

	(ppm)					
	C=O	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> /C <sub>10</sub>	Me
<b>75</b>	200.8	142.0	147.5	64.1	56.7/53.3	26.8
<b>93</b>	168.4	142.0	135.9	64.2	56.8/53.4	51.3

En aquests moments es disposava de derivats de la cetona **66**, que tal i com s'ha vist no s'havia aconseguit homologar, i es pensà que podien ser igualment intermedis per a l'obtenció de l'anell de lactona fusionat. Per tant, s'assajà la formació de les cianhidrines del mesilat **90** i de l'olefina **75** emprant TMS-CN. El substrat **90** es recuperà inalterat. Al assajar-ho sobre l'olefina **75**, es tingué en compte que el cianur podia addicionar-se en la posició de la

cetona, pel què en primer lloc la reacció es dugué a terme a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , però es recuperà el substrat inalterat. Al assajar l'addició a temperatura ambient, la cetona **75** descomposà sense poder-se'n identificar els productes obtinguts.

#### 4. CONSIDERACIONS FINALS

Amb els mètodes assajats no s'ha aconseguit homologar el grup cabonil de l'intermedi **66** ni el grup carboxil de **45** i s'ha comprovat que no es pot invertir la configuració del centre  $\alpha$ -carbonílic, ja que la formació de l'olefina és el camí termodinàmic més favorable.

Ens vam plantejar que potser una de les principals limitacions de les reaccions frustrades era la presència de l'amina terciària i que si aquesta es portés emmascarada potser es tindrien menys problemes. Més endavant es veurà com aquests i altres experiments fracassats portaren a variar l'estratègia sintètica general dels alcaloides de forma que el nitrogen formés part d'un grup amida que al final de la síntesi es reduís a amina. De fet en les síntesis totals fins ara dutes a terme la major part dels intermedis tenen el nitrogen protegit en forma de carbamat o amida.