

Aproximació sintètica d'alcaloides de la família de les *Coccinelidae*

Màster en Experimentació en Química
Treball d'investigació



Cristina Oliveras González

Directors: Dra. Marta Figueredo Galimany
Dr. Pau Bayón Rueda

Departament de Química
Facultat de Ciències
Setembre 2010

Memòria presentada per aspirar al títol
de *Màster en Experimentació en Química*.

Cristina Oliveras González

Vist i plau

Dra. Marta Figueredo Galimany

Dr. Pau Bayón Rueda

Bellaterra, 1 de Setembre de 2010

Els meus agraïments van dirigits primerament al Dr. Josep Font per haver-me donat l'oportunitat de formar part del seu grup d'investigació. A la Dra. Marta Figueredo per haver sigut la meva tutora durant aquest temps, per l'ajuda que m'ha ofert i per fer-me veure a vegades les coses més positivament del què les veia. També voldria agrair al Dr. Pau Bayón per haver fet el meu seguiment durant aquests anys al costat de la Marta, per explicar-me les coses i fer-me-les entendre, però sobretot, per venir cada dia a veure el meu progrés amb les capes primes.

M'agradaria agrair també als Drs. Ramón Alibés i Fèlix Busqué per formar part d'aquest grup i aportar el seu granet de sorra.

Seguidament els meus agraïments van dirigits a tots els membres del Grup Font, els del 457, els del 453 i els del 4?? (torre vella), especialment agrair al Javi, per fer-me passar moments molt divertits i per escoltar-me i parlar quan ho necessitava. També voldria agrair especialment a la Laura, no només per haver estat al meu costat tot aquest temps i escoltar-me i animar-me, sinó també, per tota l'ajuda i suport informàtic que m'ha ofert durant la realització d'aquest treball (el Word no és tan fàcil com sembla).

Els següents agraïments van dirigits al personal del *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear*, sense els quals el nostre treball seria més complicat. Agrair també al personal del *Servei d'Anàlisi Química (SAQ)* per el seu ajut.

Finalment agraeixo a tota aquella gent externa del món de la química, als meus pares i germà per donar-me sempre suport en totes aquelles coses que he volgut fer i també agrair a l'Ainoa per animar-me tots aquells dies que arribava al pis una mica avorrida de la química.

Gràcies a tots per aquests anys.

Índex

ÍNDEX

I. RESUM.....	1
II. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS	3
1. INTRODUCCIÓ.....	3
1.1. Introducció general	3
1.2. Estructures.....	5
1.3. Síntesis	7
2. OBJECTIUS I ANÀLISI RETROSINTÈTICA.....	12
III. RESULTATS I DISCUSSIÓ	15
1. <i>N</i> -ALQUILACIÓ ENANTIOSELECTIVA DE LA GLUTARIMIDA, 9 , AMB MONÒXID DE BUTADIÈ, (\pm)- 8	15
1.1. Precedents	15
1.2. Preparació del lligand (-)- 14	17
1.3. Estudis d' <i>N</i> -alquilació enantioselectiva	18
2. PROTECCIÓ DEL GRUP ALCOHOL	19
2.1. Preparació de l'èter silílic derivat 23	19
2.2. Protecció en forma d'èter metoximetílic i metoxibenzílic	19
3. REDUCCIÓ DE LES IMIDES 23 , 24 i 25	20
3.1. Reducció de la imida 23	20
3.2. Reducció de les imides 24 i 25	21
4. REACCIÓ D'AL·LILACIÓ DE L'AMINAL 26	23
4.1. Precedents	23
4.2. Obtenció de la lactama 29	24
4.3. Obtenció de la lactama 32	27
5. REACCIÓ DE METÀTESI DE TANCAMENT D'ANELL	28
5.1. Precedents	28
5.2. Obtenció del bicicle 34	29
5.3. Obtenció del bicicle 35	29
5.3.1. Caracterització dels bicicles 34 i 35	29
6. REDUCCIÓ DE LA LACTAMA I SEGONA AL·LILACIÓ.....	32
6.1. Reducció /al·lilació de les lactames 34 i 35	32
6.2. Reducció de la lactama 35	34
6.3. Al·lilació de l'aminal 39	36

7. DESPROTECCIÓ DEL GRUP HIDROXIL.....	37
8. REDUCCIÓ I AL·LILACIÓ A PARTIR DE L'ALCOHOL BICÍCLIC 41	37
8.1. Reducció de l'alcohol bicíclic 41	37
8.2. Al·lilació de l'aminal tricíclic 42	38
IV. CONCLUSIONS	41
V. PART EXPERIMENTAL.....	43
1. OBSERVACIONS GENERALS	43
1.1. Espectroscòpia.....	43
1.2. Cromatografia.....	43
1.3. Poder rotatori	44
2. REACCIÓ D'OBTENCIÓ DEL LLIGAND DE TROST	45
2.1. Obtenció de (-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-diamino-1 <i>N</i> ,2 <i>N</i> -bis(2'-difenilfosfino-1'-naftil) ciclohexà, (-)- 14	45
3. <i>N</i> -ALQUILACIÓ DE LA GLUTARIMIDA, 9 , AMB MONÒXID DE BUTADIÈ.....	46
3.1. Obtenció d'1-[(1 <i>S</i>)-1-(hidroximetil)-2-propenil]-2,6-piperidindiona, 22	46
4. REDUCCIÓ DE LA IMIDA	47
4.1. Obtenció d'1-{(1 <i>S</i>)-1-[(<i>tert</i> -butildifenilsililoxi)metil]al·lil }-2,6- piperidindiona, 23	47
4.2. Obtenció de 1- { (1 <i>S</i>)-1-[(<i>tert</i> -butildifenilsililoxi)metil]-2-propenil } -6-hidroxi-2-piperidinona, 26	48
5. REACCIÓ D'AL·LILACIÓ	49
5.1. Obtenció de 6-al·lil-1-{(1 <i>S</i>)-1-[(<i>tert</i> -butildifenilsililoxi)]-2-propenil}-2- piperidinona, 29	49
5.2. Obtenció de 6-metilal·lil-1- { (1 <i>S</i>)-1-[(<i>tert</i> -butildifenilsililoxi)metil]-2- propenil } -2-piperidinona, 32	51
6. REACCIÓ DE METATESI DE TANCAMENT D'ANELL	52
6.1. Obtenció de (6 <i>S</i>)-6-[(1- <i>tert</i> -butildifenilsililoxi)metil]-1,3,4,6,9,9a- hexahidro-2 <i>H</i> -4-quinolizinona, 34	52
6.2. Obtenció de (6 <i>S</i>)-6-[(1- <i>tert</i> -butildifenilsililoxi)metil]-8-metil-1,3,4,6,9,9a- hexahidro-2 <i>H</i> -4-quinolizinona, 35	53
7. DESPROTECCIÓ DEL GRUP HIDROXIL.....	55
7.1. Obtenció de 6-(hidroximetil)-8-metil-1,3,4,6,9,9a- hexahidro-2 <i>H</i> -4- quinolizinona, 41	55
8. REDUCCIÓ DE LA LACATAMA	56

8.1. Obtenció de 4-metil-2,2a,5,5a,6,7,8,8a-octahidro[1,3]oxazolo[2,3,4-de]quinolizina, 42	56
9. AL·LILACIÓ DE LA LACTAMA REDUIDA.....	57
9.1. Obtenció de (4-al·lil-8-metil-1,3,4,6,9,9a-hexahidro-2H-6-quinolizini)metanol, 43	57
APÈNDIX	
ÍNDIX DE FÓRMULES	I
ÍNDIX DE NOTES	III
ABREVIATURES	V
APÈNDIX D'ESPECTRES.....	VII

I. Resum

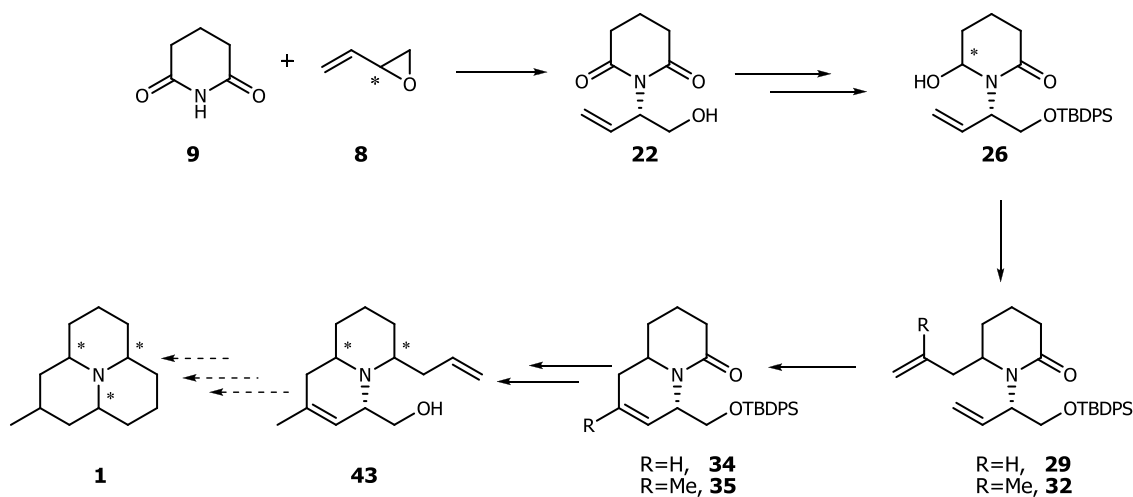
I. RESUM

L'interès per a la síntesi d'alcaloides amb estructura bàsica de perhidro-9b-azafenalè ha augmentat durant els darrers anys, ja que aquesta família d'alcaloides, presents en els coccinèl·lids, poden ser emprats com a mètode biològic en el control de plagues.

En el present treball s'ha iniciat l'estudi d'una nova aproximació sintètica als alcaloides amb aquest esquelet. La ruta proposada té com a punt de partida l'*N*-alquilació enantioselectiva de la glutarimida per a obtenir l'alcohol **22**, en base a treballs realitzats amb anterioritat en el nostre grup de recerca.

Posteriorment, s'ha realitzat una al·lilació d'un catió acilimini, seguit d'una metàtesi de tancament d'anell, per tal d'obtenir les lactames **34** i **35**.

Finalment, després de tres etapes sintètiques addicionals s'obté l'aminoalcohol bicíclic **43**, el qual ens encamina a la formació del tercer anell present en els alcaloides objectiu **1** (Esquema 1).



Esquema 1: Resum de la síntesi proposada pels alcaloides azafenalènics **1**.

II. Introducció i objectius

II. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Introducció general

Les marietes pertanyen a la família dels coccinèl·lids (*Coccinellidae*), la qual està composta per unes 5.200 espècies en tot el món. Les espècies que formen aquesta família mostren una gran diversitat de comportament i preferències alimentaries. Dins d'aquesta família podem trobar espècies herbívores i d'altres que s'alimenten de fongs, però la gran majoria de les espècies són depredadores naturals, ja que mostren una gran voracitat per als pugons i pels àcars, resultant-nos d'aquesta manera beneficioses. Per aquest fet, aquestes espècies han tingut rellevància en recerca, jugant un paper molt important en mètodes biològics de control de plagues agrícoles.¹ Aquests mètodes són coneguts des d'abans de Crist per a pagesos xinesos, els quals utilitzaven formigues per al control d'unes erugues perjudicials per als cítrics.

Un dels exemples més coneguts de mètodes biològics de control de plagues es produí al voltant del 1890. Precisament, va ser durant l'hivern de 1888-1889 que Albert Koebele va importar unes 40 espècies de coccinèl·lids procedents d' Austràlia a Califòrnia per al control a gran escala de l'insecte *Icerya purchasi* que atacava les plantacions de cítrics. La Figura 1 ens mostra com dos membres de l'espècie *Rodalia cardinalis*, una de les espècies carnívores de la família de les Coccinellidae, ataca a un pugó.² De les 40 espècies enviades per Koebele, només quatre es van adaptar i, d'aquestes quatre, només una, la vedalia (*Rodalia cardinalis*) va esdevenir útil pel control de la plaga. A finals de l'any 1889 es va aconseguir controlar totalment la plaga d'*Icerya purchasi*. Des del punt de vista agrícola i comercial, la indústria dels cítrics a Califòrnia es va poder salvar gràcies a la vedalia.

¹ a) Daloz, D.; Braekman, J.-C.; Pasteels, J. M. *Chemoecology* **1994/1995**, 5/6, 173-183. b) Hagen, K.S. *Annu. Rev. Entomol.* **1962**, 7, 289-326.

² http://www.nysaes.cornell.edu/ent/biocontrol/predators/rodolia_cardinalis.html (consultat: Setembre 2009).



Figura 1: Imatge de la *Rodalia Cardinalis*. Clark, J. K., University of California. Statewide IPM Project.²

Des del fet de Califòrnia, les marietes van ser exportades a molts altres indrets del món (Figura 2), on es patien situacions similars. Es va poder observar que aquestes espècies tenien una gran capacitat d'adaptació al terreny i al clima.³

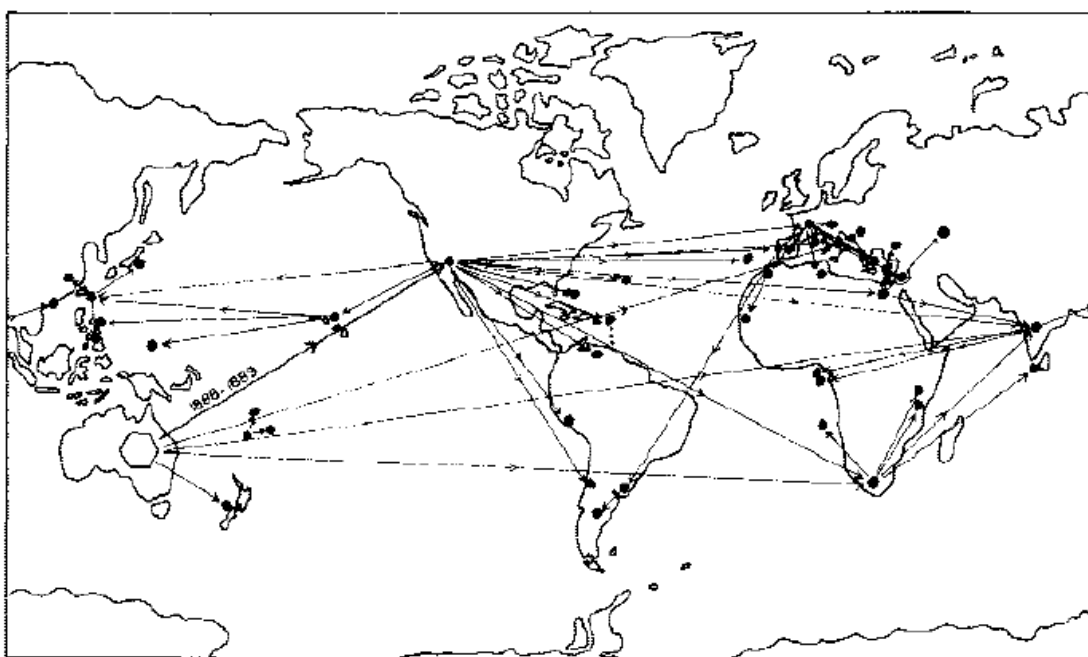


Figura 2: Colonització mundial de *Rodalia Cardinalis* des de 1889 a 1968.³

Durant uns anys hi va haver una davallada dels mètodes biològics degut al descobriment i ús d'agroquímics sintètics. Però els problemes associats a la contaminació ambiental, a la destrucció col·lateral d'altres espècies animals, als residus dels agroquímics en totes les cadenes tròfiques i a la resistència de les plagues als plaguicides sintètics orgànics van provocar el retorn a la pràctica del control biològic.⁴

³ Caltagirone, L. E.; Douth, R.L. *Annu. Rev. Entomol.* **1989**, *34*, 1-16.

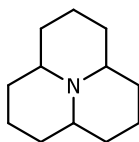
⁴ Badii, M. H.; Abreu, J.L. *International Journal of Good Conscience* **2006**, *1*, 82-89.

Moltes de les espècies de coccinèl·lids tenen una coloració vistosa, fet que, quan aquestes formen agregacions, els hi serveix com a mètode de protecció davant els seus depredadors.^{1a}

D'altre banda, el mecanisme més estudiat i més conegut a fons que empren les marietes per a la seva protecció és l'anomenat "sangrat reflex", que implica que els insectes atacats emeten hemolimfa (sang dels artròpodes) per dissuadir els depredadors en potència, tal com els ocells.⁵

L'amargor i la toxicitat d'aquest fluid, juntament amb l'olor i el color de les marietes s'associa a la presència de determinats alcaloides. Entre els alcaloides aïllats de diferents espècies de marietes es poden trobar varies famílies estructurals: azafenalens, 9-azabicycle[3.3.1]nonans, pirrolidines, piperidines i azamacròlids, a més s'ha aïllat també un alcaloide lineal i d'altres de tipus dimèric.

De tots aquests alcaloides, pels que més interès s'ha mostrat es per els que presenten un esquelet de perhidro-9b-azafenalè (Figura 3). Aquests són una classe d'amines tricíclics, que també es poden trobar en la seva forma *N*-oxidada i que no s'han aïllat de cap altre font natural.



Perhidro-9b-azafenalè

Figura 3: Alcaloide tipus perhidro-9b-azafenalè.

1.2. Estructures

Fins al moment s'han aconseguit aïllar 8 alcaloides azafenalènics. A la Figura 4 es presenten les seves estructures. Es pot observar que els alcaloides precocinelina i coccinelina són aquirals, formes meso, ja que presenten un pla de simetria, el mateix que en el cas de la mirrhina. La resta de la família són alcaloides òpticament actius. En el cas de la hippodamina i el seu *N*-òxid, la simetria de reflexió es trenca per la disposició relativa *trans* dels protons en les posicions 3a i 9a. En els altres, la simetria desapareix degut a la presència d'un doble enllaç endocíclic.

⁵ a) Rejzek, M.; Stockman, R. A.; Hughes, D. L., *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 73-83. b) Gerasyuto, A. I.; Hsung, R. P., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4899-4902. c) Gerasyuto, A. I.; Hsung, R. P., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2476-2484.

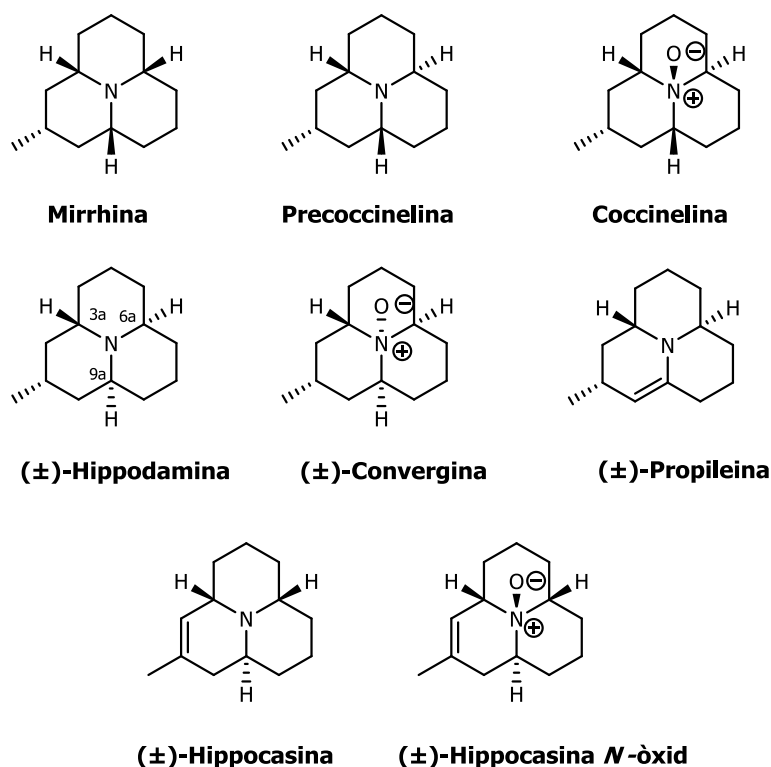


Figura 4: Alcaloides naturals amb estructura bàsica de perhidro-9b-azafenalè.

El primer aïllament va ser aconseguit l'any 1971 per Tursch i col·laboradors a partir de l'espècie *Coccinella septempunctata*, sent aquest la coccinelina.⁶ La coccinelina és la forma *N*-oxidada de precocinelina, les estructures d'aquests dos alcaloides es van poder determinar a partir d'un anàlisi de raigs X.⁷ Posteriorment, es van aconseguir aïllar els altres 7 alcaloides pel mateix grup de recerca, elucidant també les seves estructures per difracció de raigs X.⁷ Els alcaloides hippodamina i la seva forma *N*-oxidada, convergina, es van poder aïllar a partir de *Hippodamia convergens*. L'alcaloide mirrhina esta present a la *Myrrha octodecimguttata*, la hippocasina i la seva forma *N*-oxidada provenen d'*Hippodamia caseyi*. Per últim, es va aïllar de la *Propylaea quatuordecimpunctata* la propileina i l'isopropileina, que consisteix en una barreja isomèrica de dos enamines (Figura 5).⁸

⁶ Tursch, B.; Dalozze, D.; Braekman, J. C.; Hootele, C.; Pasteels, J. M., *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1541-1543.

⁷ Karlsson, R.; Losman, D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 626-627.

⁸ King, A. G.; Meinwald, J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1105-1122.

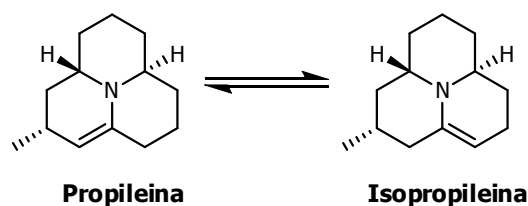


Figura 5: Barreja isomèrica de propileina i isopropileina.⁸

1.3. Síntesis

Durant els darrers 30 anys s'han publicat algunes síntesis d'alcaloides amb estructura bàsica de 9b-azafenalè però no tantes com es podria esperar, tenint un gran interès com a agent pesticida natural en collites agrícoles.

A la Figura 6 es mostra la cronologia de les diferents síntesis que s'han dut a terme fins al moment dels alcaloides que ens ocupen.

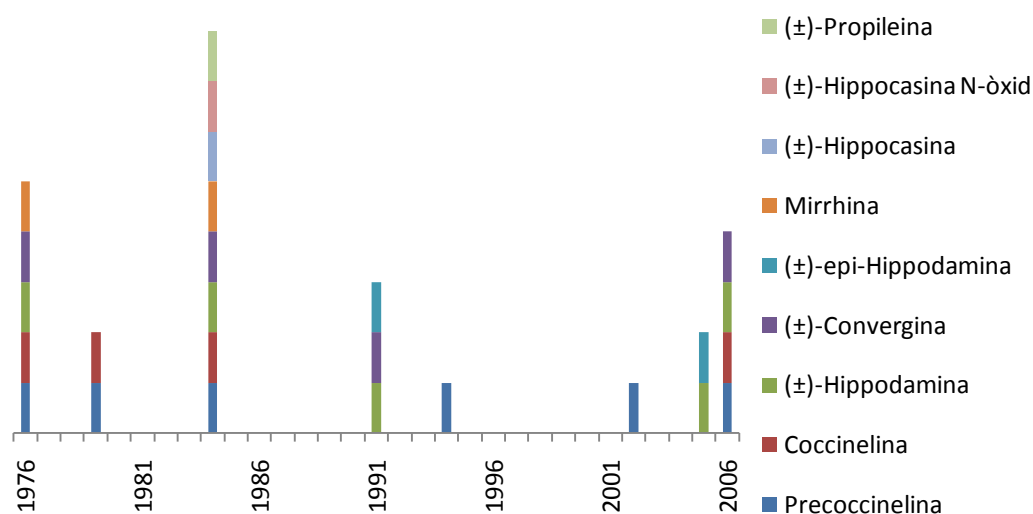


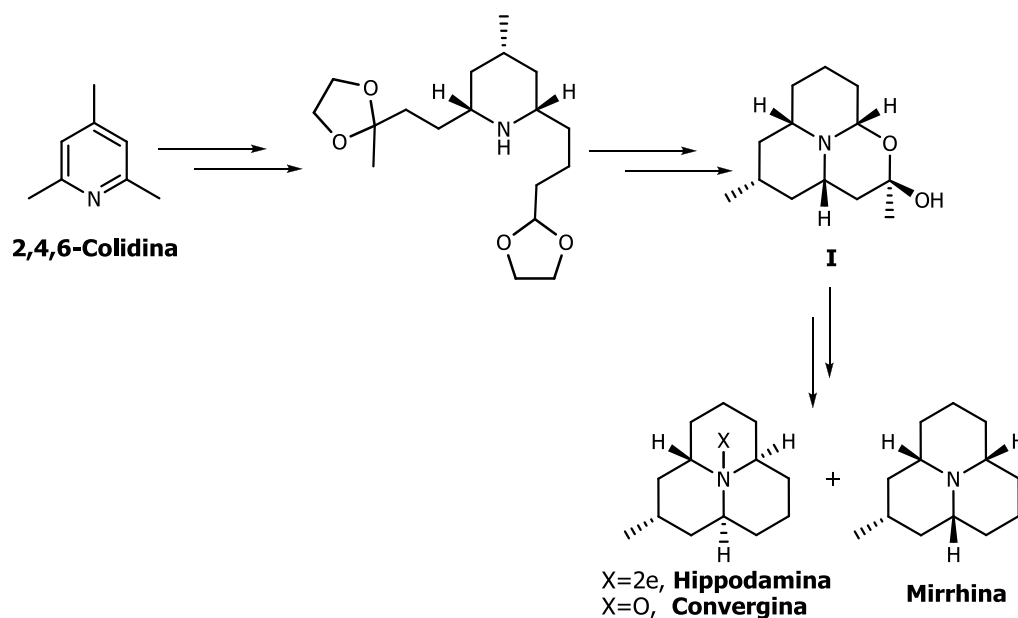
Figura 6: Síntesis totals i formals dels alcaloides amb estructura bàsica d'azafenalè.

L'any 1976 Ayer *et al.* van aconseguir sintetitzar 5 dels 8 alcaloides aïllats per Tursch l'any 1971. Primerament van publicar les síntesis totals de (±)-hippodamina, (±)-convergina i mirrhina. La síntesi d'aquests alcaloides es va dur a terme amb set etapes a partir de 2,4,6-colidina. Es va obtenir un rendiment del 23% per a (±)-hippodamina i d'un 33% per a mirrhina des de l'intermedi **I** (Esquema 2).⁹ Aquell

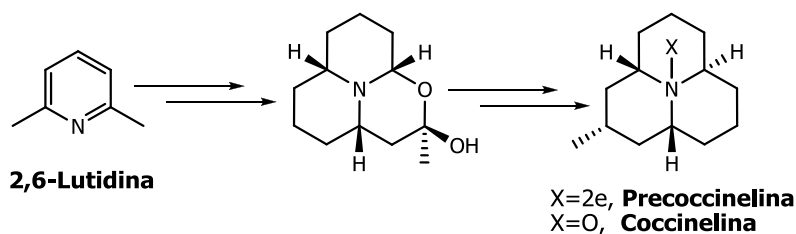
⁹ Ayer, W. A.; Dawe, R.; Eisner, R. A.; Furuichi, K. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 473-481.

II. Introducció i objectius

mateix any (1976), Ayer juntament amb Furuichi van aconseguir sintetitzar precocinelina i la seva forma *N*-oxidada utilitzant la mateixa metodologia que en el cas de (\pm)-hippodamina i mirrhina, però en aquest cas partint de la 2,6-lutidina (Esquema 3).¹⁰



Esquema 2: Síntesi aconseguida per Ayer *et al.* l'any 1976.⁹

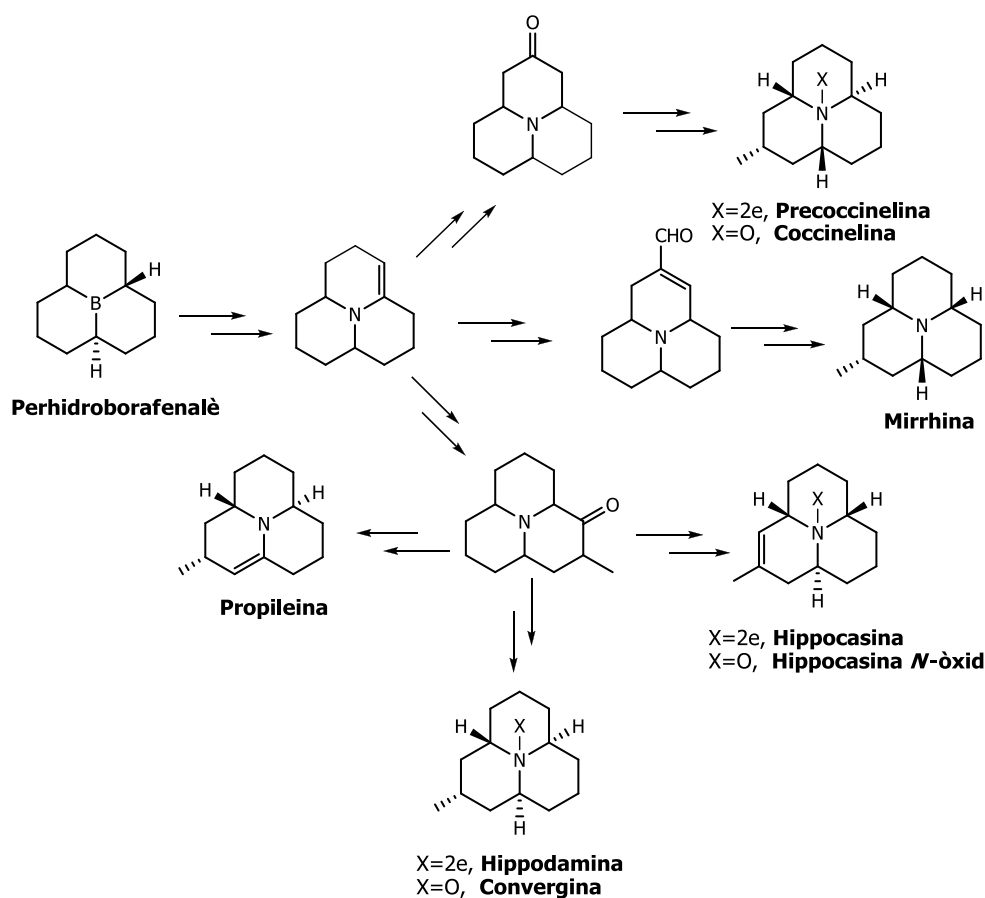


Esquema 3: Síntesi aconseguida per Ayer i Furuichi l'any 1976.¹⁰

Tres anys més tard (1979), Mueller *et al.* van descriure una elegant metodologia sintètica per a precocinelina i coccinelina i no va ser fins l'any 1984 que van aconseguir sintetitzar els altres alcaloides. La síntesi de tots ells va partir del perhidroborafenalè, emprant una metodologia estereo- i regioselectiva de manera eficient. A diferència de les síntesis aconseguides anteriorment, Mueller en la seva

¹⁰ Ayer, W. A.; Furuichi, K. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 1494-1495.

estratègia sintètica parteix d'un compost tricíclic.¹¹ El plantejament sintètic per a tots els alcaloides es pot observar en l'Esquema 4.



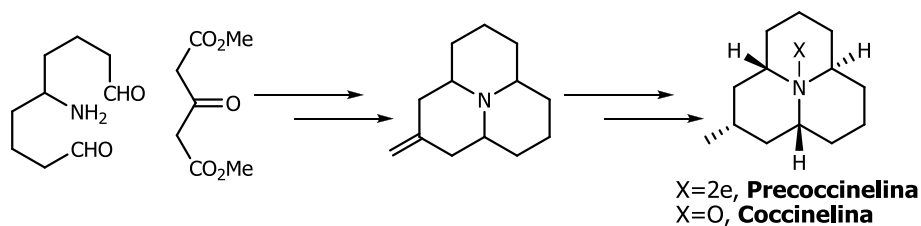
Esquema 4: Síntesi aconseguida per Mueller *et al.* els anys 1979 i 1984.¹¹

També l'any 1979, Stevens *et al.* van poder dur a terme la síntesi de l'alcaloide precocinelina i, a partir d'aquest, de la seva forma *N*-oxidada, cocinelina. En l'Esquema 5 podem observar la seva aproximació sintètica,¹² basada en la reacció de Robinson-Schöpf per a la síntesi de la tropinona.¹³

¹¹ a) Mueller, R. H.; Thompson, M.E. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1991-1994. b) Mueller, R. H.; Thompson, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1093-1096. c) Mueller, R. H.; Thompson, M. E.; DiPardo, R. M. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2217-2231.

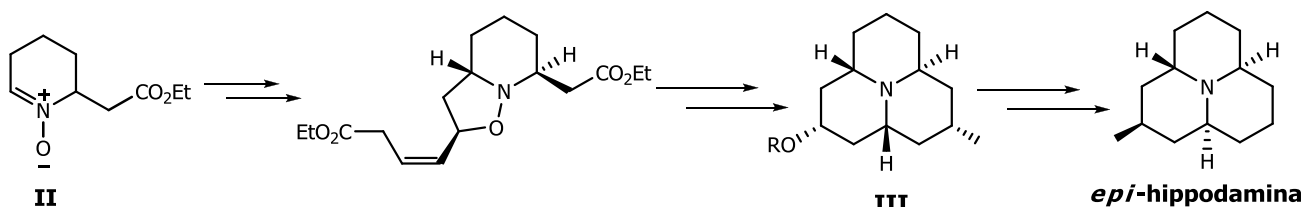
¹² Stevens, R. V.; Lee, A. W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 7032-7035.

¹³ a) R. Robinson *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762-768. b) C. Schöpf *Angew. Chem.* **1937**, 50, 779-797.



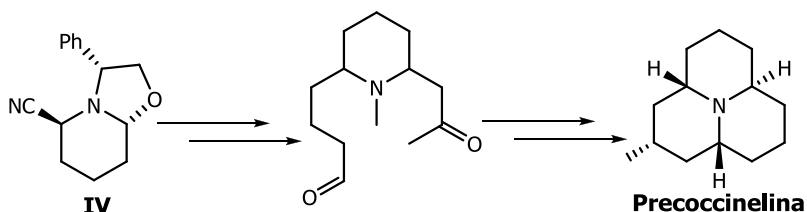
Esquema 5: Síntesi aconseguida per Stevens *et al.* l'any 1979.¹²

Uns anys més tard, el 1991, van ser Adams *et al.* els qui perseguint la síntesi de (±)-hippodamina i (±)-convergina van obtenir la (±)-*epi*-hippodamina (alcaloide azafenalènic no natural). A través d'uns quants passos sintètics i partint de la nitrona **II** es prepara l'íntemedi **III**, a partir del qual s'arriba a *epi*-hippodamina amb cinc etapes i un 50% de rendiment (Esquema 6).¹⁴



Esquema 6: Síntesi aconseguida per Adams *et al.* l'any 1991.¹⁴

Posteriorment, l'any 1994, Royer *et al.* mitjançant una seqüència de sis passos partint del compost quiral **IV** van completar la síntesi estereoselectiva de l'alcaloide aquiral precocinelina amb un rendiment total del 31%¹⁵ (Esquema 7).



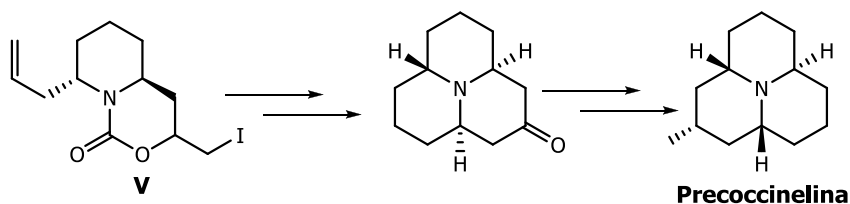
Esquema 7: Síntesi aconseguida per Royer *et al.* l'any 1994.^{15a}

L'any 2002 Takahata i col·laboradors van aconseguir una síntesi formal per a precocinelina partint del 2,6-dial·lilpiperidina-1-carboxilat de metil, intermedi clau per

¹⁴ Adams, D. R.; Carruthers, W.; Crowley, P. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 261-263.

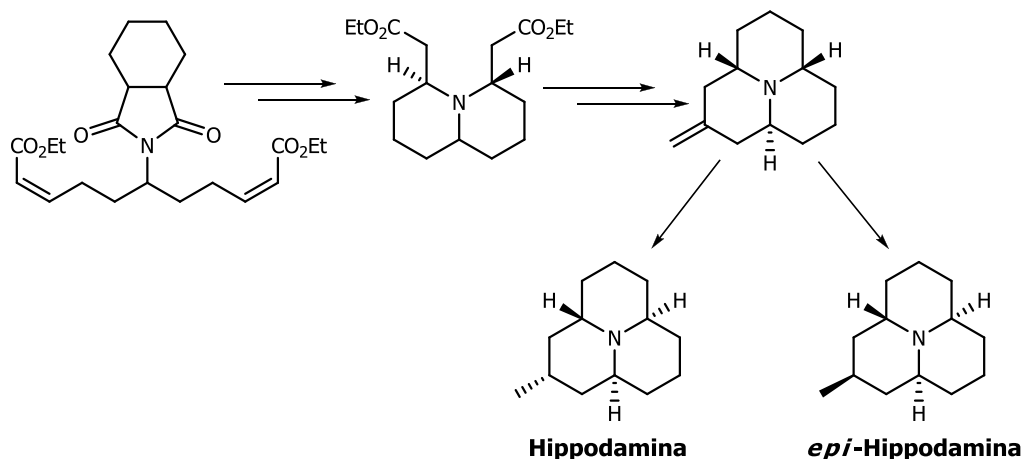
¹⁵ Yue, C.; Nicolay, J. F.; Royer, J.; Husson, H. P. *Tetrahedron.* **1994**, *50*, 3139.

a la síntesi d'altres alcaloides de la família (Esquema 8). Una iodocarbamació de l'intermedi els porta al compost **V**, a partir del qual obtenen precoccinelina en 9 etapes i un rendiment del 43%.¹⁶



Esquema 8: Síntesi formal aconseguida per Takahata l'any 2002.¹⁶

L'any 2005 van ser Stockman *et al.* els qui van desenvolupar una síntesi diastereoselectiva dels alcaloides racèmics (\pm)-hippodamina i el seu isòmer no natural (\pm)-*epi*-hippodamina. Aquesta síntesi es va dur a terme amb la utilització com a pas clau d'un procés tàndem desprotecció/doble addició intramolecular de Michael. Així doncs, van obtenir la (\pm)-hippodamina en 8 passos i un rendiment del 7.2%, mentre que per la (\pm)-*epi*-hippodamina van obtenir un 17% en 11 etapes de reacció (Esquema 9).^{5a}

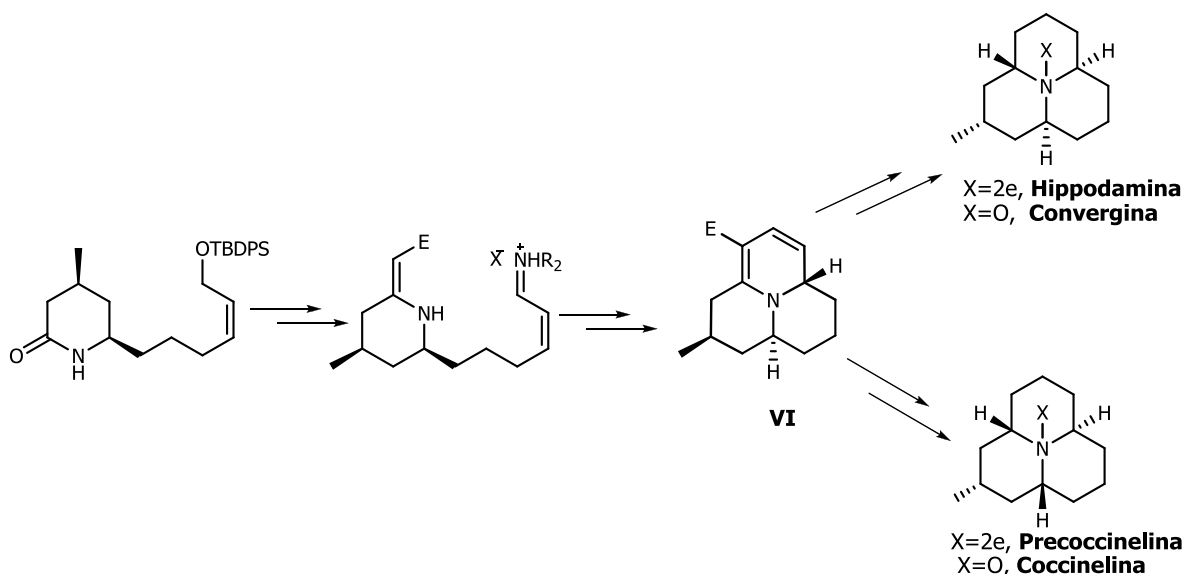


Esquema 9: Síntesi aconseguida per Stockman et al. l'any 2005.^{5a}

En darrer lloc, , Hsung *et al.* van descriure la síntesi de quatre d'aquests alcaloides. La síntesi es va dur a terme de forma estereodivergent partint de la 4-metil glutarimida mitjançant una reacció aza-[3+3] intramolecular estereoselectiva que portava a

¹⁶ Takahata, H.; Ouchi, H.; Ichinose, M.; Nemoto, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3459-3462.

l'intermedi clau **VI**, comú per tots els alcaloides. Es van obtenir rendiments de l'1.3% i 1.2% per a (±)-hippodamina i (±)-convergina, respectivament, i rendiments del 4.8% i 4.6% per a precocinelina i coccinelina, respectivament (Esquema 10).^{5b,c}



Esquema 10: Síntesi aconseguida per Hsung *et al.* l'any 2006.^{5b}

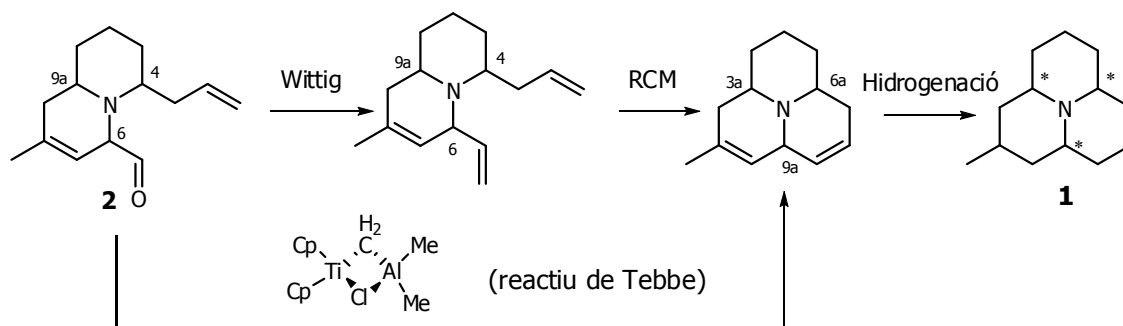
2. OBJECTIUS I ANÀLISI RETROSINTÈTICA

Com s'ha posat de manifest a l'apartat anterior, la síntesi d'alcaloides amb esquelet de perhidro-9b-azafenalè procedents de les marietes ha pres gran interès en els darrers 30 anys, degut, com ja s'ha apuntat, al paper que juguen en el control de les plagues agrícoles, especialment en la dels pugons. En estudis més recents, s'ha pogut observar que alguns d'aquests alcaloides poden arribar a interferir en el sistema nerviós d'alguns animals. S'ha vist que es tracta d'un potent receptor antagonista del neurotransmissor serotonina. Aquesta propietat farmacològica pren interès en el tractament de desordres gastrointestinals o bé cerebrals. Una altra propietat d'aquests alcaloides és la de disminuir la síndrome d'abstinència de certes drogues, com és en el cas de la nicotina.

Al present treball s'ha marcat com a objectiu desenvolupar una nova síntesi d'alcaloides amb esquelet d'azafenalè, no tan sols per l'interès farmacològic i pesticida que aquests presenten, sinó també, per aconseguir una millora respecte de les síntesis anteriors. Particularment, es pretén aconseguir la síntesi enantioselectiva dels alcaloides azafenalènics que presenten quiralitat, donat que totes les síntesis descrites fins ara arriben als racemats.

II. Introducció i objectius

de Tebbe.¹⁷ En ambdós casos, l'últim pas de la síntesi seria la hidrogenació dels dobles enllaços. L'obtenció dels *N*-òxids es podria aconseguir per reacció amb àcid *m*-cloroperbenzoic, com a totes les síntesis prèviament descrites.



Esquema 12: Obtenció de l'alcaloide **1**.

Depenent de la configuració dels centres estereogènics a les posicions 3a, 6a i 9a d'**1**, podem arribar a obtenir els diferents alcaloides azatricíclics objectiu.

¹⁷ Nicolau, K. C.; Postema, M. H. D.; Claiborne, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1565-1566.

III. Resultats i discussió

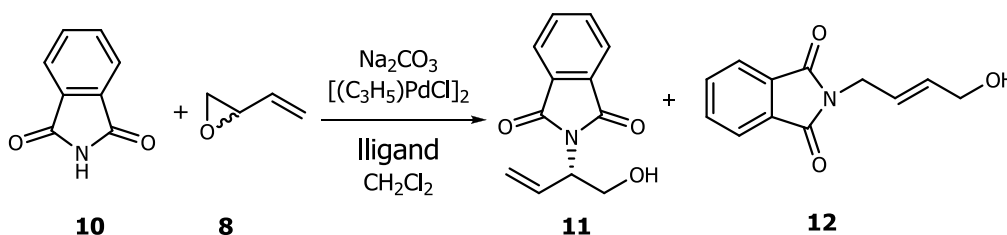
III. RESULTATS I DISCUSSIÓ

1. *N*-ALQUILACIÓ ENANTIOSELECTIVA DE LA GLUTARIMIDA, **9**, AMB MONÒXID DE BUTADIÈ, (\pm)-**8**

1.1. Precedents

Existeixen alguns precedents bibliogràfics on s'estudia la reacció d'*N*-alquilació d'imides amb 2-viniloxirà com agent alquilant mitjançant un procés de catàlisi asimètrica.¹⁸

En concret la reacció d'alquilació de la ftalmida, **10**, amb el viniloxirà, (\pm)-**8**, va ser estudiada per Trost i col·laboradors en presència de diferents complexos de pal·ladi obtenint-se excel·lents excessos enantiomèrics (Esquema 13).



Esquema 13: Reacció d'*N*-alquilació de la ftalmida, **10**.

La selectivitat d'aquesta reacció es caracteritza per dos aspectes principals, la enantio- i la regiodiferenciació.

En la reacció descrita per Trost i col·laboradors, la regioselectivitat sempre és molt favorable al producte d'alquil·lació en la posició més substituïda del viniloxirà arribant a aconseguir una relació molt elevada entre **11** i **12**.

D'altra banda, s'estudia l'efecte sobre l'enantioselectivitat de diversos lligands emprats en la formació del complex catalitzador. Els lligands utilitzats són amides derivades de l'àcid 2-difenilfosfinobenzoic o 2-difenilfosfinonaftoic substituït i d'1,2-diamines en forma enantiopura, tal com es mostra a la Figura 7.

¹⁸ a) Trost, B. M.; Bunt, R. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1996**, *35*, 99-102. b) Trost, B. M.; Bunt, R. C.; Lemoine, R. C.; Calkins, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5968-5976. c) Harris, M. C. J.; Jackson, M.; Lennon, I. C.; Ramsden, J. A.; Samuel, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3187-3191.

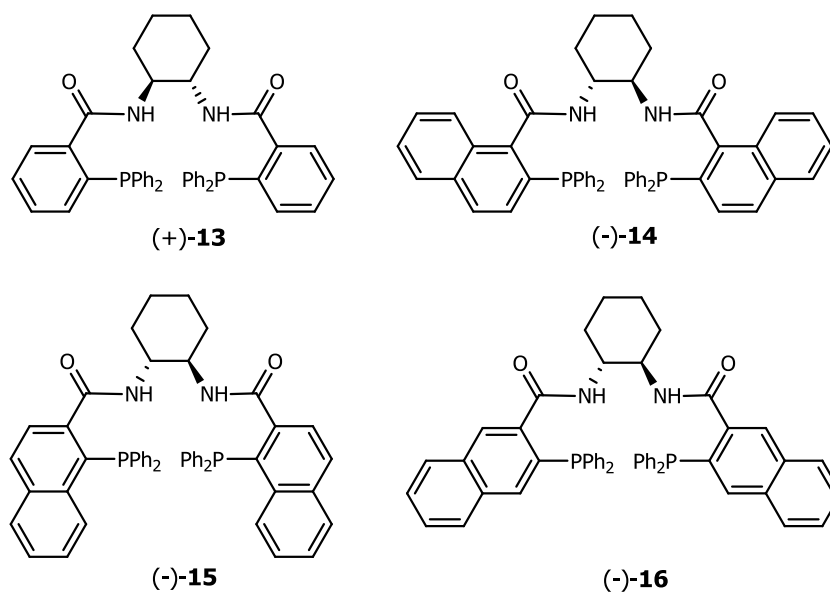


Figura 7: Diferents lligands provats per Trost i col·laboradors en l'*N*-alquilació estereoselectiva d'imides amb el 2-viniloxirà.

En concret, els millors resultats obtinguts van ser d'una regioselectivitat entre **11** i **12** de 75:1 i un excés enantiomèric del 98% per a l'alcohol **11**, amb el lligand (-)-**14**. Segons els autors, en presència d'aquests complexos de pal·ladi, es produeix una obertura de l'oxirà (\pm)-**8** generant-se un nou complex activat, el qual pot presentar dues formes diastereoisomèriques (A i B) en equilibri (Figura 8). La formació d'aquests complexos fa que una de les cares del substrat sigui més accessible per a l'atac nucleòfil de la ftalmida i la reequilibració entre els complexos diastereomèrics permet l'elevada enantioselectivitat del procés.

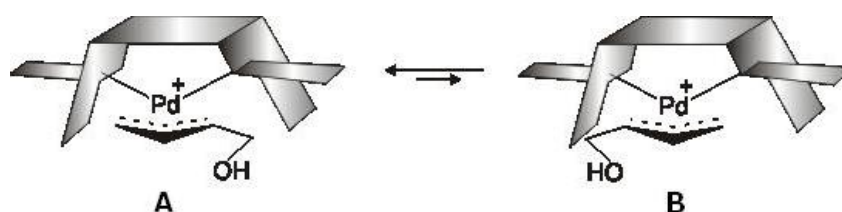
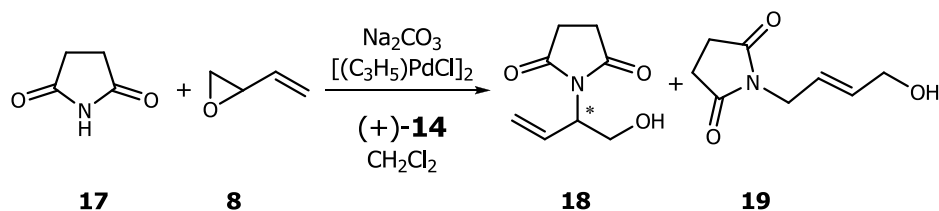


Figura 8: Figura explicativa de l'enantioselectivitat.^{18b}

Aquest protocol, descrit per Trost i col·laboradors per la ftalmida, va ser aplicat en el nostre grup de recerca per la reacció d'*N*-alquilació de la succinimida, **17**, amb el 2-viniloxirà racèmic, (\pm)-**8** (Esquema 14). Utilitzant 0.4% molar de Pd(II), 1.2% molar de lligand (+)-**14** i 5% de Na₂CO₃, s'obtenia una relació entre els compostos **18** i **19** de 12:1, aïllant-se l'alcohol **18** amb un 91% de rendiment i un 87% d'excés enantiomèric.

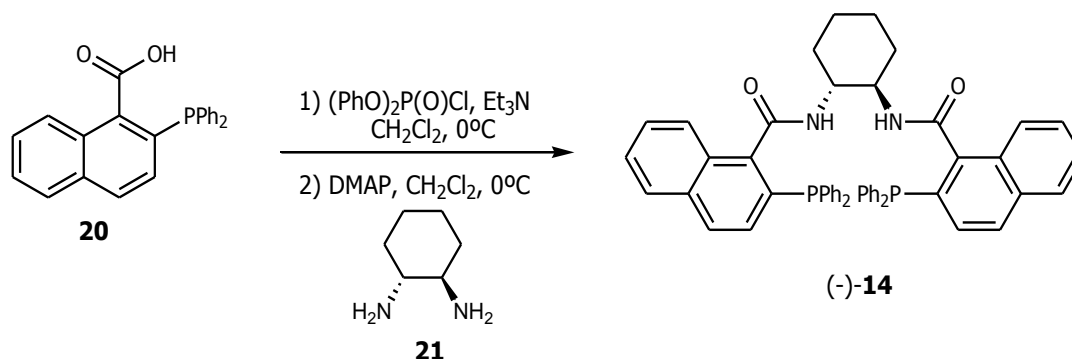


Esquema 14: Reacció d'*N*-alquilació de la succinimida, **17**.

En la primera part del present treball s'ha procedit a l'obtenció enantioselectiva del producte d'*N*-alquilació de la glutarimida, **9**, seguint el mateix protocol. Per a aquest fet, primerament es va preparar el lligand (-)-**14** de forma enantiopura.

1.2. Preparació del lligand (-)-**14**

El lligand (-)-**14** ha estat sintetitzat fent reaccionar 2 equivalents de l'àcid 2-difenilfosfino-1-naftoic, **20**, amb un equivalent d'(1*R*,2*R*)-ciclohexandiamina, **21**, en CH_2Cl_2 amb un rendiment del 78% després d'una cromatografia en columna d'alúmina neutre (Esquema 15).^{18b}



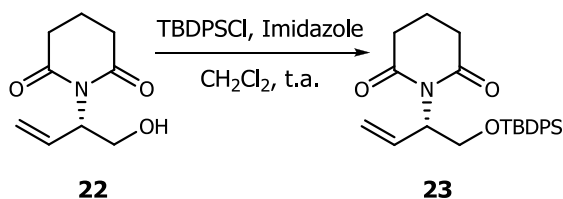
Esquema 15: Obtenció del lligand (-)-**14**.^{18b}

Cal destacar que en el procés de purificació de (-)-**14**, tot hi estar descrit mitjançant una cromatografia en columna de gel de sílice, en el present treball es va optar per utilitzar alúmina neutre com a fase estacionària, ja que es va observar que el lligand (-)-**14** presentava una certa inestabilitat en front a l'acidesa del medi. D'aquesta manera, es va aconseguir augmentar el rendiment descrit d'un 51% a un 78%.

2. PROTECCIÓ DEL GRUP HIDROXIL

2.1. Preparació de l'èter silílic derivat **23**

El tractament de l'alcohol **22** amb clorur de *tert*-butildifenilsilil, en el si de CH₂Cl₂ i en presència d'imidazole, va generar el producte de protecció **23** en forma de sòlid blanc amb un rendiment del 90% després d'una cromatografia en columna de gel de sílice (Esquema 17).

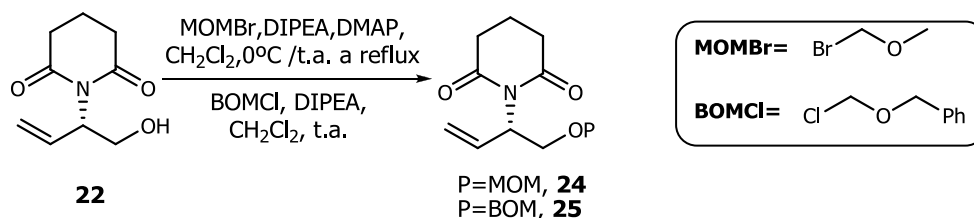


Esquema 17: Obtenció del derivat sililat de la hidroxiimida **23**.

2.2. Protecció en forma d'èter metoximetílic i metoxibenzílic

A part de la protecció en forma d'èter silílic, es va pensar en fer la protecció amb un altre tipus de funcionalitzacions i estudiar així l'efecte que aquest fet podia tenir sobre l'estereoselectivitat dels posteriors passos sintètics. Així doncs es va pensar en grups tals com el metoxibenzil (BOM) i metoximetil (MOM).

La protecció del grup hidroxil per reacció amb BOMCl es va dur a terme en el si de CH₂Cl₂ i utilitzant com a base la DIPEA.²⁰ La protecció amb MOMBr es va dur a terme en el si de CH₂Cl₂ en presència de DMAP en forma catalítica i DIPEA com a base. Després d'una purificació per cromatografia en columna de gel de sílice es van obtenir un 99% i 94% de les imides protegides **24** i **25** respectivament (Esquema 18).



Esquema 18: Obtenció de les imides protegides **24** i **25**.

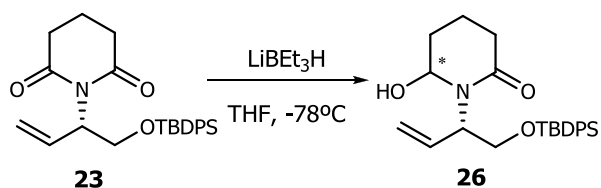
²⁰ Bajwa, N.; Jennings, M. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3638-3641.

3. REDUCCIÓ DE LES IMIDES 23, 24 i 25

3.1. Reducció de la imida 23

Per a aquesta reducció s'ha utilitzat la mateixa metodologia que prèviament s'havia posat a punt al nostre grup.

En l'Esquema 19 es mostra la reducció de la imida **23**. Aquesta té lloc en el si de THF a la temperatura de -78°C i utilitzant el LiEt_3H com a reductor. Després de 45 minuts es va poder observar per capa fina la finalització de la reacció.



Esquema 19: Obtenció de l'aminal **26**.

En l'espectre d' ^1H -RMN del cru de reacció s'evidencia la formació majoritàriament d'un dels dos diastereoisòmers possibles de l'aminal **26**. A la Figura 10 es mostren els senyals corresponents als protons olefínics on s'observa un ddd a 5.75 ppm corresponents al protó intern de la cadena olefínica H_2 i entre 5.35-4.95 ppm s'observa un multiplet corresponent als protons H_3 . Podem observar també el protó α -nitrogen $\text{H}_{1'}$ a 5.07 ppm.

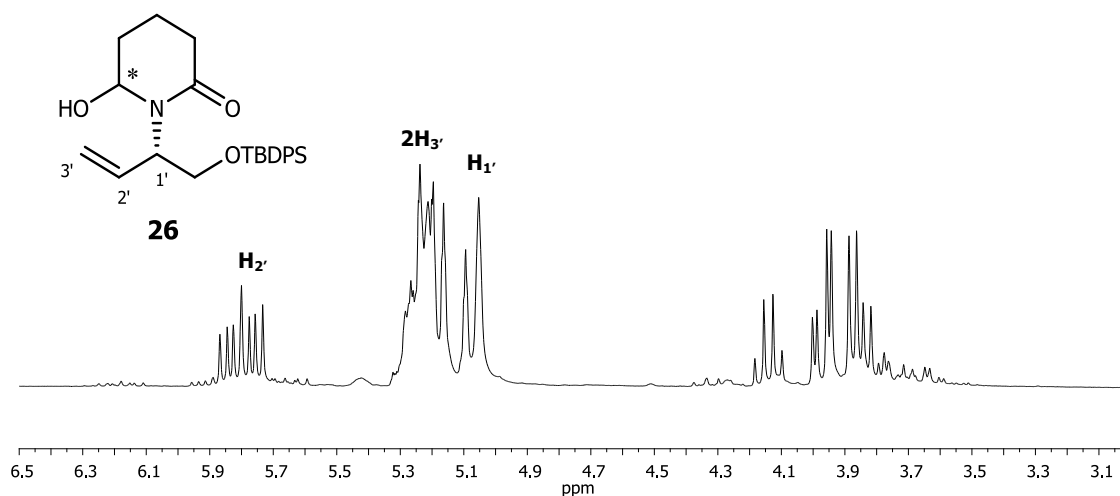


Figura 10: Ampliació de l'espectre d' ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de l'aminal **26** entre 6.5 i 3.0 ppm.

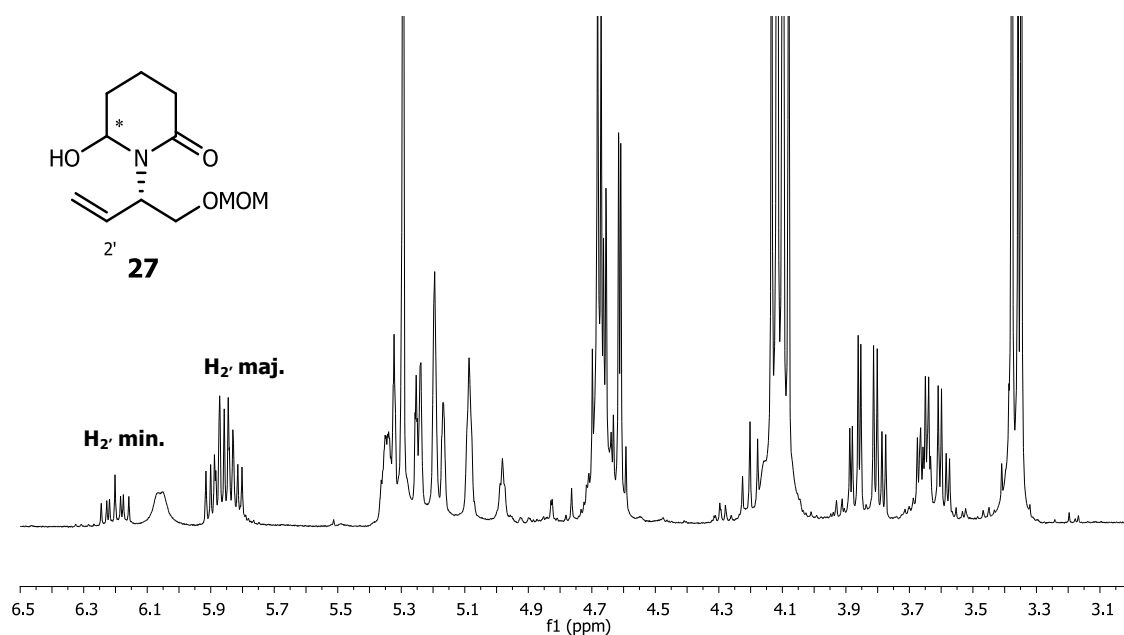


Figura 11: Ampliació de l'espectre d¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) del cru de reacció d'obtenció de l'aminal **27** entre 6.5 i 3.0 ppm.

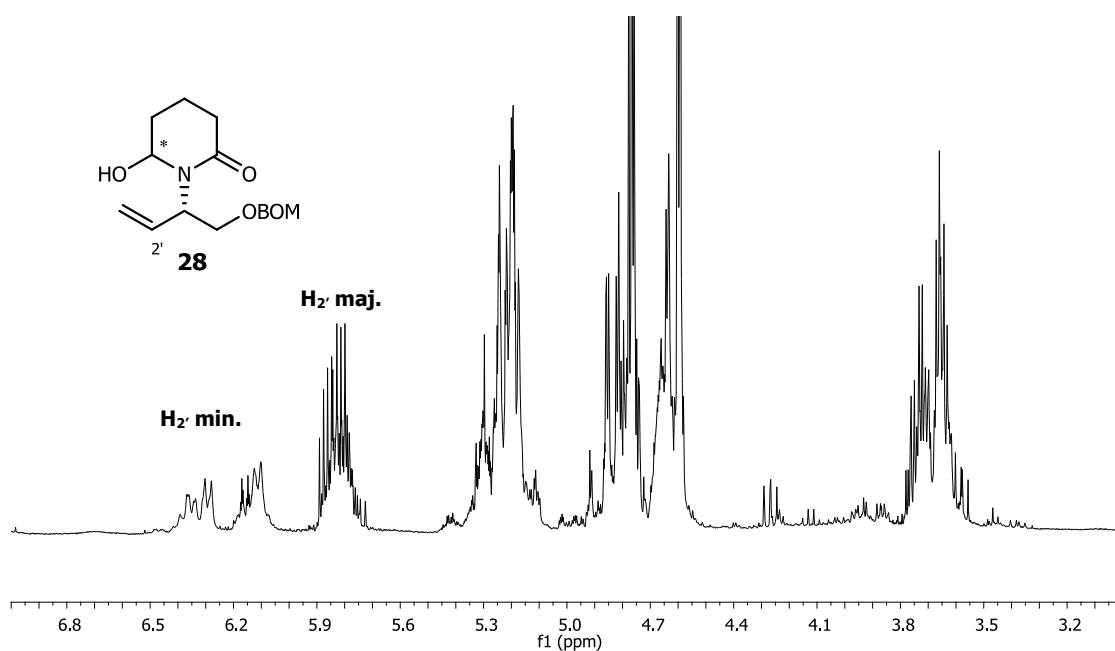


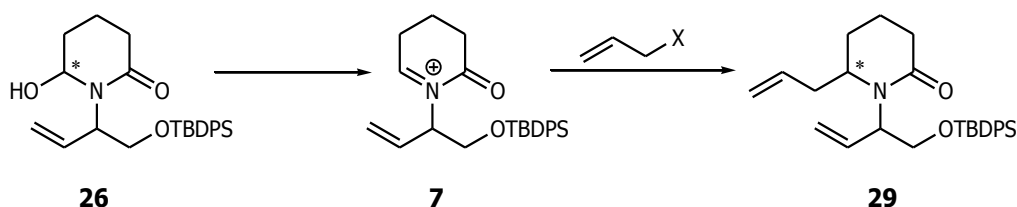
Figura 12: Ampliació de l'espectre d¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) del cru de reacció d'obtenció de l'aminal **28** entre 7.0 i 3.0 ppm.

Vist que els resultats obtinguts amb els aminals **27** i **28** no milloraven els obtinguts amb el derivat siliat, es va creure convenient seguir la síntesi amb **26**, ja que aquest presentava una bona estereoselectivitat i s'obtenia amb bon rendiment.

4. REACCIÓ D'AL·LILACIÓ DE L'AMINAL 26

4.1. Precedents

El següent pas sintètic consisteix en l'addició d'un grup al·lil com a nucleòfil al catió acilimini **7** generat a partir de l'aminal **26** (Esquema 21).

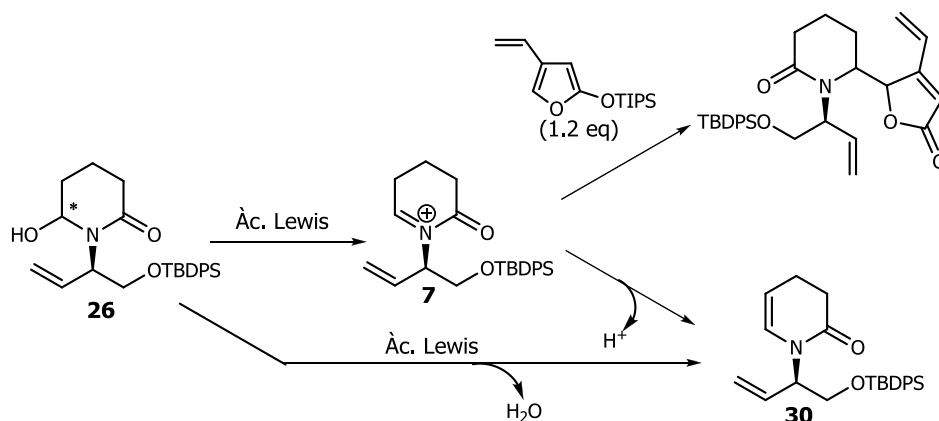


Esquema 21: Esquema general de la reacció d'al·lilació

A la bibliografia es troben alguns exemples d'al·lilacions d'aminals emprant l'al·lil trimetilsilà com a nucleòfil.^{19,21} En tots aquests casos es descriu la utilització d'un àcid de Lewis, el qual és el responsable de la generació del catió acilimini. D'altra banda, l'àcid de Lewis també actua com accelerador de l'atac del nucleòfil sobre l'intermedi catiònic.

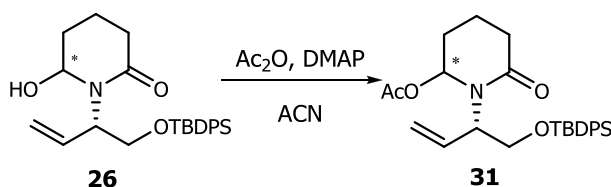
En els nostres laboratoris, el Dr. David González Galvez va realitzar estudis sobre l'efecte de l'àcid de Lewis, la temperatura i el dissolvent en una altra reacció d'addició nucleofílica al catió acilimini **7**. En aquell cas es va estudiar la reacció de tipus Mannich viníloga representada a l'Esquema 22. En els seus estudis va poder observar una reacció competitiva d'eliminació la qual portava a la formació de l'enamida **30**.

²¹ a) Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; García-García, E.; González-Gálvez, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5107-5109. b) Klitzke, C. F.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 5605-5608. c) Giradinà, A.; Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8277-8282. d) Pin, F.; Comesse, S.; Garrigues, B.; Marchalín, S.; Daïch, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1181-1191.



Esquema 22: Esquema general de la reacció de Mannich viníloga.

Després d'un extens treball experimental, es va aconseguir trobar unes bones condicions per tal d'augmentar la conversió del substrat cap al producte desitjat d'addició. Així doncs, els millors resultats van ser obtinguts a -40°C i utilitzant acetonitril com a dissolvent i generant el catió **7** a partir de l'anàleg acetilat **31** (Esquema 23). L'acetilació de **26** es va dur a terme utilitzant anhídrid acètic en excés i DMAP en el si d'acetonitril, obtenint-se així l'anàleg acetilat **31**, el qual va ser utilitzat immediatament en la reacció següent degut a la seva manca d'estabilitat.

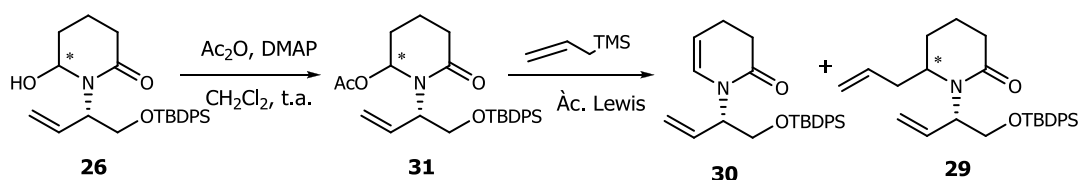


Esquema 23: Activació de l'aminal **26**.

4.2. Obtenció de la lactama **29**

Tal com s'ha dit anteriorment, la presència d'un àcid de Lewis en l'al·lilació de l'aminal és necessària tant per generar el catió acilimini **7** com posteriorment accelerar l'atac nucleòfil.

Inicialment, es va fer un breu estudi sobre la metodologia de la reacció. En general, es van emprar les condicions descrites de l'Esquema 24 per dur a terme l'al·lilació de l'aminal **26**.

Esquema 24: Obtenció de l'al·lilamida **29**.

A la Taula 1 es mostren els resultats dels assaigs d'al·lilació. Inicialment (entrades 1-3), després de preparar l'anèleg acetilat utilitzant les condicions descrites anteriorment es procedia a l'addició d'al·lil trimetilsilà com a nucleòfil, variant l'àcid de Lewis, el dissolvent i la temperatura. En tots tres casos s'arribava al mateix producte, l'enamida **30**. A la vista d'aquests primers resultats, es va creure convenient fer un seguiment més acurat de l'avanç de la reacció per $^1\text{H-RMN}$ i es va poder observar que la formació de l'enamida **30** tenia lloc abans que la formació de l'anèleg acetilat **31** (Figura 13).

Taula 1: Estudi de l'al·lilació de **31**.

ENTRADA	DISSOLVENT	Àc. LEWIS	T (°C)	Rdt 29	Rdt 30
1 ^a	CH ₃ CN	ⁿ Bu ₂ BOTf	-20	---	63%
2 ^a	CH ₂ Cl ₂	TiCl ₄	-78	---	79%
3 ^a	CH ₃ CN	BF ₃ ·OEt ₂	-20	---	65%
4 ^b	CH ₂ Cl ₂	TMSOTf	-78	79%	8%

^a Acetilació de **26** amb utilització de Ac₂O i DMAP en el si de CH₂Cl₂. ^b Acetilació de **26** amb utilització de Ac₂O, DMAP i Et₃N en el si de CH₂Cl₂.

Per aquest motiu, es va decidir buscar a la bibliografia altres exemples d'acetilació d'aminals.²²

²² Liu, G.; Meng, J.; Feng, C.-G.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1297-1303.

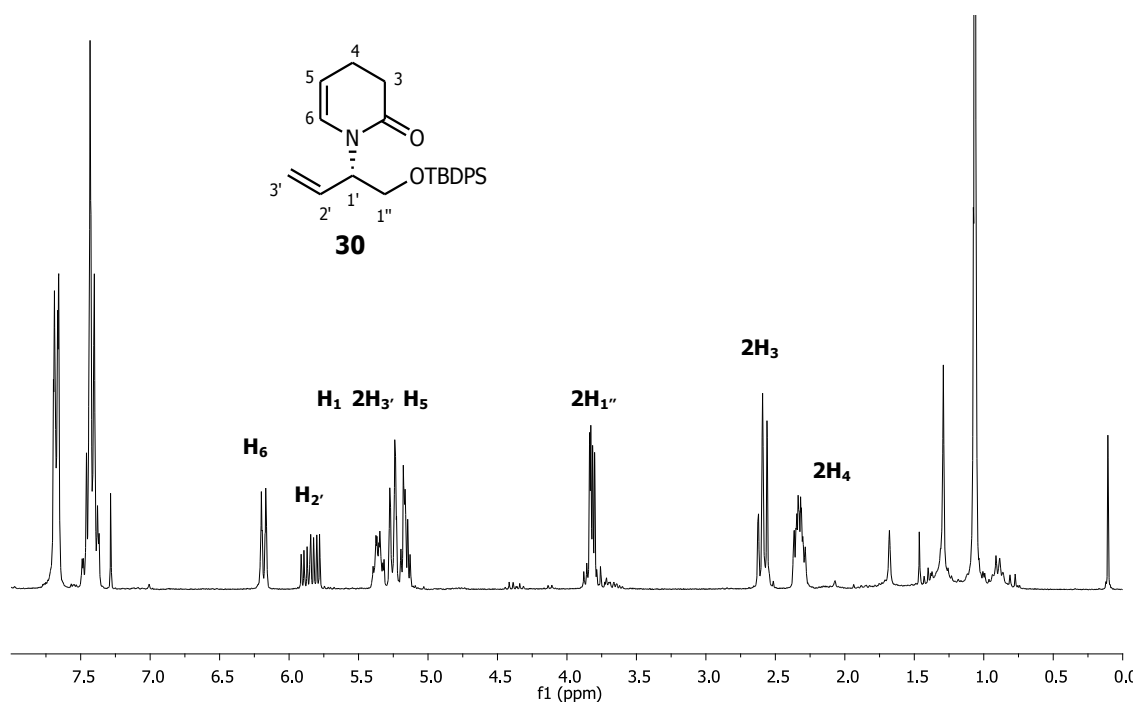


Figura 13: Espectre d' ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de l'enamida **30** entre 8.0 i 0.0 ppm.

Quan la reacció entre l'aminal **26** i l'anhidrid acètic es va dur a terme en el si de CH_2Cl_2 durant 14 hores utilitzant Et_3N com a base i DMAP en quantitat subestequiomètrica, el derivat acetilat va poder ser aïllat i identificat per ^1H -RMN (Figura 14).¹⁹

Es pot observar en l'espectre d' ^1H -RMN, un multiplet a 6.12 ppm corresponent al protó $\text{H}_{1'}$, a 5.99 ppm s'observa el protó olefínic intern $\text{H}_{2'}$, el protó H_6 apareix a 4.52 ppm i s'observen dos doble dobles (dd) a 4.03 i 3.63 ppm els quals corresponen als protons $\text{H}_{1'}$. També podem observar un singlet a 1.89 ppm del grup metil de l'acetat.

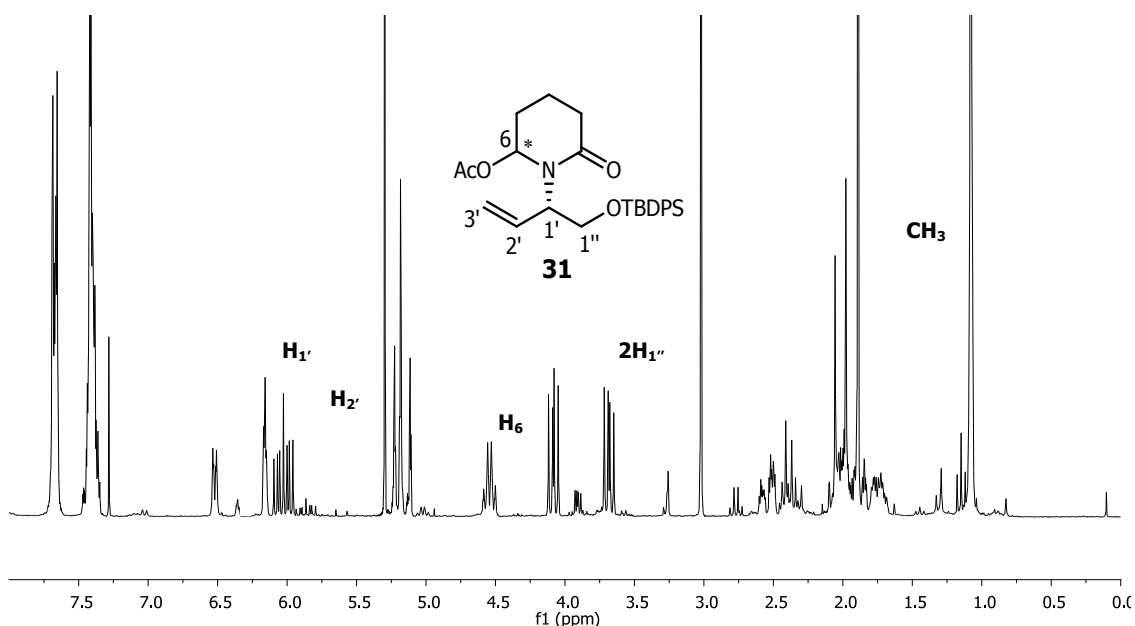
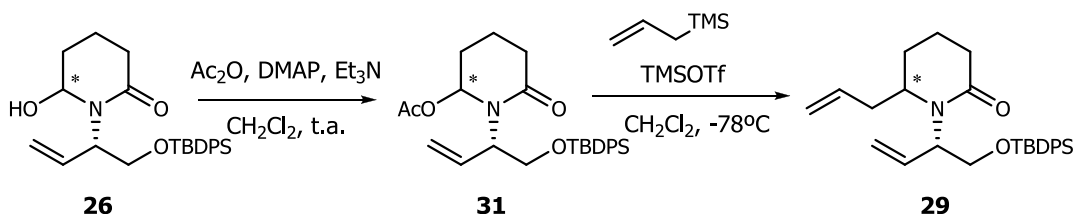


Figura 14: Espectre d¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) de l'intermedi acetilat **31** entre 8.0 i 0.0 ppm.

Tal i com es mostra a l'entrada 4 de la Taula 1, quan l'intermedi acetilat aïllat es va fer reaccionar amb al·lil trimetilsilà i TMSOTf com a àcid de Lewis en el si de CH₂Cl₂ a la temperatura de -78°C durant 4 hores (Esquema 25), es va poder aïllar el producte desitjat **29** amb un rendiment del 79% després d'una cromatografia en gel de sílice i amb una relació diastereoisomèrica d'1:5.



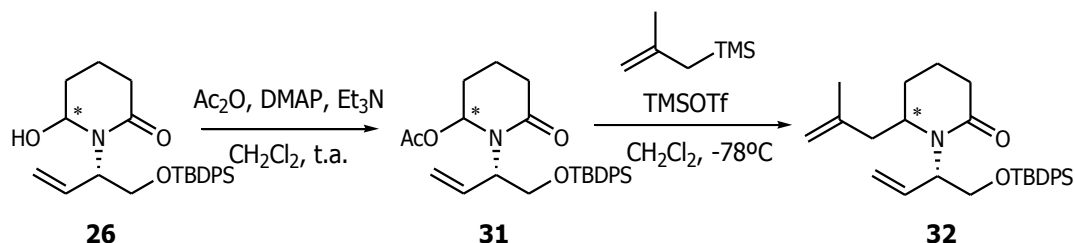
Esquema 25: Obtenció de l'al·lilamida **29**.

4.3. Obtenció de la lactama **32**

Un cop posades a punt les condicions per a l'obtenció de la lactama **29**, aquestes van ser exteses a un altre agent al·lilant, el (2-metil·lil)trimetilsilà (Esquema 26).

La reacció entre l'aminal **26** i l'anhidrid acètic es va dur a terme en el si de CH₂Cl₂ durant 14 hores utilitzant Et₃N com a base i DMAP en defecte. Sense posterior purificació, l'intermedi acetilat **31** es van fer reaccionar amb (2-metil·lil)trimetilsilà i

TMSOTf com a àcid de Lewis en el si de CH_2Cl_2 a -78°C durant 4 hores. Després d'una cromatografia en columna de gel de sílice es va obtenir amb un 86% de rendiment la lactama **32** en forma d'una barreja diastereoisomèrica amb una relació d'1:5.



Esquema 26: Obtenció de l'amida **32**.

5. REACCIÓ DE METÀTESI DE TANCAMENT D'ANELL

5.1. Precedents

En els últims anys, la reacció de metàtesi de tancament d'anell ha demostrat ser una eina important en síntesi orgànica.²³ A la majoria de casos, mitjançant aquesta metodologia, els compostos cíclics són generats amb bons rendiments i elevada estereoselectivitat *Z/E*.

Als darrers anys, en el nostre grup s'han posat a punt protocols per a la reacció de metàtesi de tancament d'anell sobre substrats amb certa similitud al que aquí es descriu. Per aquest motiu, es va procedir a aplicar inicialment les mateixes condicions desenvolupades prèviament al nostre laboratori, les quals implicaven la utilització del conegut catalitzador de Grubbs de segona generació **33** (Figura 15).

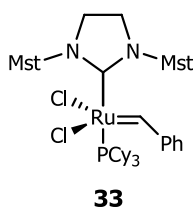
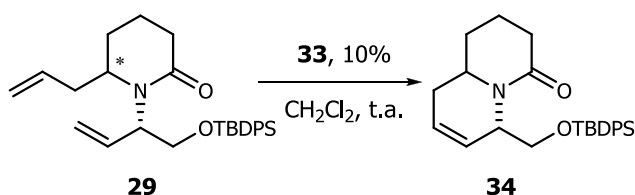


Figura 15: Catalitzador de Grubbs de segona generació.

²³ a) Martin, S. F.; Chen, H.-J.; Courteny, A. K.; Liao, Y.; Pätzelt, M.; Ramser, M. N.; Wagman, A. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7251-7264 b) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3014 c) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140.

5.2. Obtenció del bicicle 34

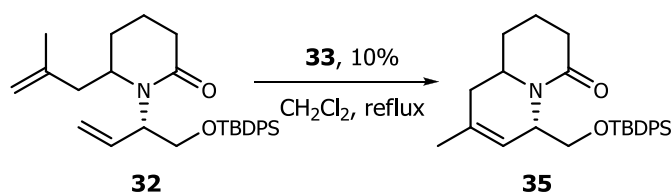
Per tal de procedir a l'obtenció del compost azabíclíc **34**, una dissolució del catalitzador **33** en CH_2Cl_2 desoxigenat va ser afegida de forma continua sobre una dissolució del substrat diènic **29** fins a una relació molar **29:33** de 10:1 (Esquema 27). La mescla de reacció es va deixar evolucionar a temperatura ambient durant 14 hores. Finalment, després d'una purificació en columna de gel de sílice, es va obtenir un oli marró el qual es va identificar com a **34** amb un rendiment del 98%.



Esquema 27: Obtenció del bicicle **34**.

5.3. Obtenció del bicicle 35

En el cas de la ciclació del diè **32**, es va seguir el mateix procediment descrit anteriorment, però va ser necessari mantenir la mescla de reacció a reflux durant 2 dies. Aquesta disminució de la reactivitat és probablement deguda a l'efecte estèric resultat del fet de tenir un grup metil addicional a la cadena al·lílica. Així doncs, després de 2 dies de reacció i posterior purificació en columna de gel de sílice, es va obtenir un oli de color marró el qual es va identificar com el compost azabíclíc **35** amb un rendiment del 98% (Esquema 28).



Esquema 28: Obtenció del bicicle **35**.

5.3.1. Caracterització dels bicicles 34 i 35

Amb l'obtenció dels bicicles **34** i **35**, es va decidir realitzar estudis de RMN bidimensional tipus NOESY per tal d'intentar determinar la configuració relativa dels nous centres estereogènics. A la Figura 16 es pot observar l'assignació d'alguns

protons característics de cadascun dels bicicles en els seus espectres mono dimensionals.

En l'espectre del compost **34** (isòmer majoritari) es poden distingir els senyals olefínics a 6.06 i 5.99 ppm. A 4.69 ppm s'observa el senyal corresponent al protó H₆ i a 3.29 ppm el senyal a l'altre protó α -nitrogen H_{9a}. També es pot observar a 3.87 ppm els dos protons H_{1'}, que en aquest cas apareixen amb un desplaçament molt semblant.

A l'espectre d¹H-RMN de **35** (isòmer majoritari) el senyal corresponent al protó olefínic H₇ s'observa a 5.62 ppm i els protons H₆ i H_{9a} tenen un desplaçament químic de 4.59 ppm i a 3.33 ppm, respectivament, amb una multiplicitat de ttt per a aquest últim. A diferència del bicicle **34**, els senyals corresponents als protons H_{1'} apareixen com a dd a 3.94 ppm i a 3.81 ppm.

Es pot observar en ambdós espectres, algunes senyals de menor intensitat que corresponen al diastereoisòmer minoritari dels bicicles **34** i **35**, en cada cas. Així doncs, si ens fixem en la zona olefínica de l'espectre del bicicle **34**, podem observar dos multiplets a 5.90 i 5.78 ppm corresponents als protons H₇ i H₈ i també un senyal minoritari del protó H₆ a 5.10 ppm. A l'espectre del bicicle **35** els senyals a 5.40 i 5.06 ppm corresponen als protons H₇ i H₆ de l'isòmer minoritari, respectivament.

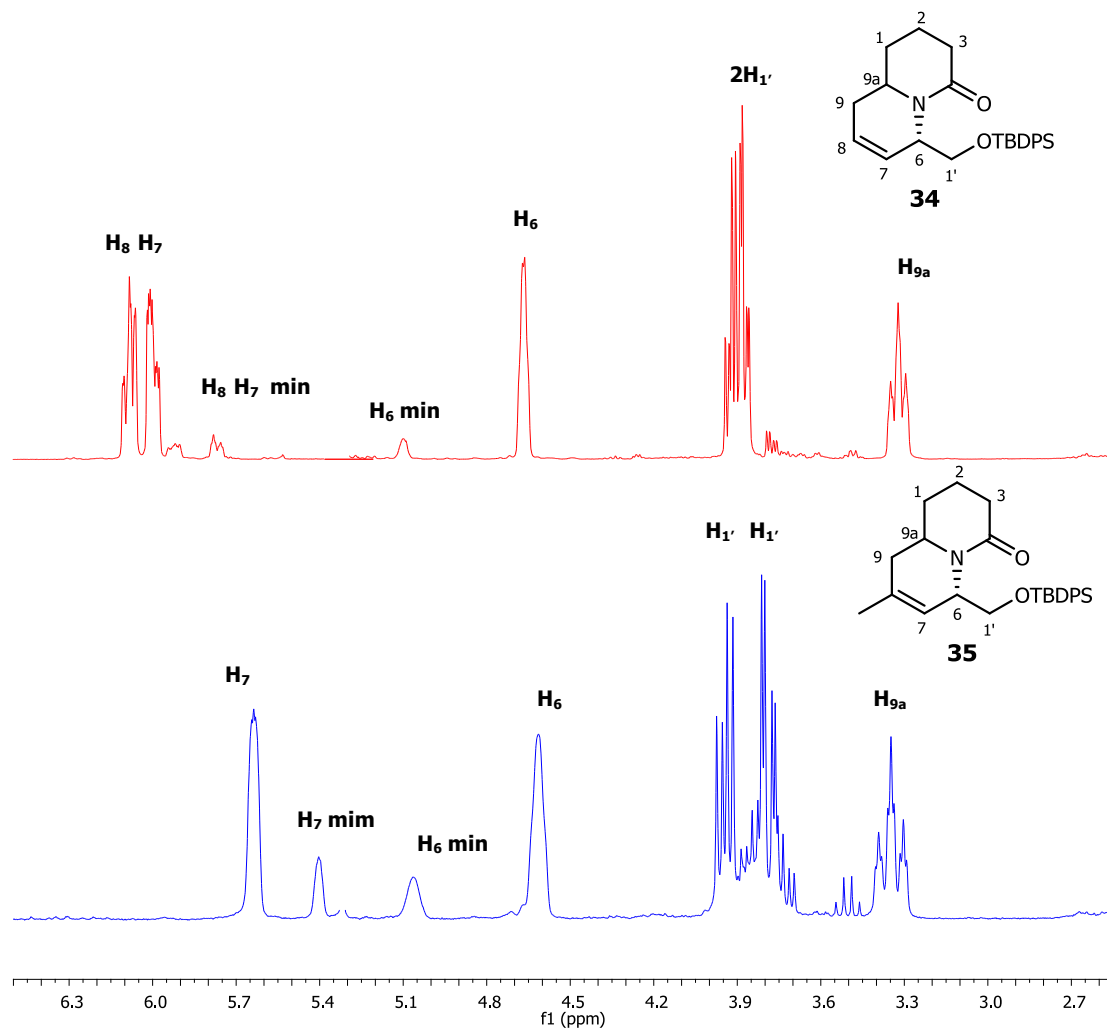


Figura 16: Ampliació dels espectres d'¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) dels bicicles **34** i **35** entre 6.5 i 2.5 ppm.

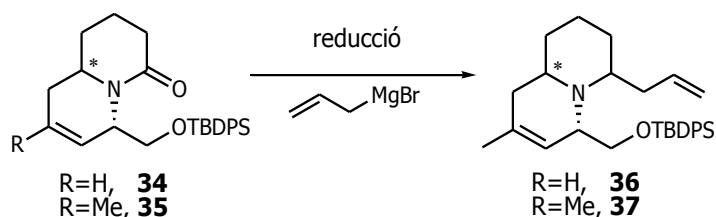
Si ens fixem en la relació entre l'isòmer majoritari i el minoritari de cada barreja, trobem que per al bicicle **34** és d'1:10, mentre que per **35** aquesta relació varia fins a 1:5.

Seguidament es va prosseguir a realitzar els espectres bidimensionals tipus NOESY dels compostos bicíclics **34** i **35**, però, desafortunadament, en cap dels dos casos es van poder identificar pics creuats que ens indiquessin una configuració relativa de manera conclouent.

6. REDUCCIÓ DE LA LACTAMA I SEGONA AL·LILACIÓ

6.1. Reduïció /al·lilació de les lactames 34 i 35

Seguint procediments descrits a la bibliografia per a reduccions de lactames i posterior introducció d'un grup al·lil mitjançant substitució nucleofílica, es va pensar en poder fer la reducció i la següent al·lilació en una única etapa (Esquema 29).²⁴



Esquema 29: Esquema general de la reducció i al·lilació de **34** i **35**.

Això ens va dur a fer tot un seguit d'assaigs per tal de trobar-ne les condicions més adients al nostre substrat, les probes que es van realitzar es presenten a la Taula 2. Aquests experiments es van dur a terme amb ambdós bicicles, **34** i **35**, utilitzant com a agent al·lilant el bromur d'al·lil magnesi en comptes de l'al·liltrimetilsilà degut a la major reactivitat del primer en front del grup aminal i fent el seguiment de la reacció mitjançant cromatografia de capa fina.

Taula 2: Assaigs de reducció/al·lilació de les lactames **34** i **35**.^a

ENTRADA	REDUCTOR ^b	AL·LILANT	DISSOLVENT	CONDICIONS
1	LiAlH ₄ (0,6eq)	3.1eq	THF	0°C a t.a. (14h)
2	LiAlH ₄ (0,6eq)	1.5eq	THF	0°C a t.a. (14h)
3	LiAlH ₄ (1,5eq)	1.5eq	THF	0°C a t.a. (14h)
4	LiAlH ₄ (0,6eq)	2.0eq	THF	0°C a t.a. (14h)
5	Red-Al (0,6eq)	2.0eq	THF	0°C a t.a. (14h)
6	Red-Al (1,0eq)	2.0eq	THF	-78°C (14h)

^a En tots els casos s'ha utilitzat com a agent al·lilant el bromur d'al·lil magnesi. ^b Per a equivalents de reductor s'entén la relació molar entre el reductor i **34/35**, no s'ha considerat el nombre màxim d'hidrurs que pot aportar el reductor. ^c Per a les entrades 1 i 2 s'ha utilitzat com a substrat de partida la lactama **35** i en les entrades 3, 4, 5 i 6 la lactama **34**.

²⁴ Bremner, J. B.; Perkins, D. F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2659-2665.

En la primera de les proves realitzades (entrada 1), es va emprar la lactama **35** com a substrat i LiAlH_4 com a reductor, en presència d'un gran excés de reactiu al·lilant, en THF com a dissolvent. Es va observar mitjançant ^1H -RMN, que el producte obtingut no era el desitjat, sinó que es tractava del producte dial·lilat **38** (Figura 17). Aquesta doble al·lilació es pot deduir a partir del valor de la integral dels senyals assignats als protons de la cadena al·lílica respecte al senyal del protó H_{9a} . A 5.86 ppm s'observa un multiplet corresponent als 2 protons interns ($\text{H}_{2'}$) de les cadenes al·líliques i a 2.80 ppm s'observa el senyal del protó H_{9a} .

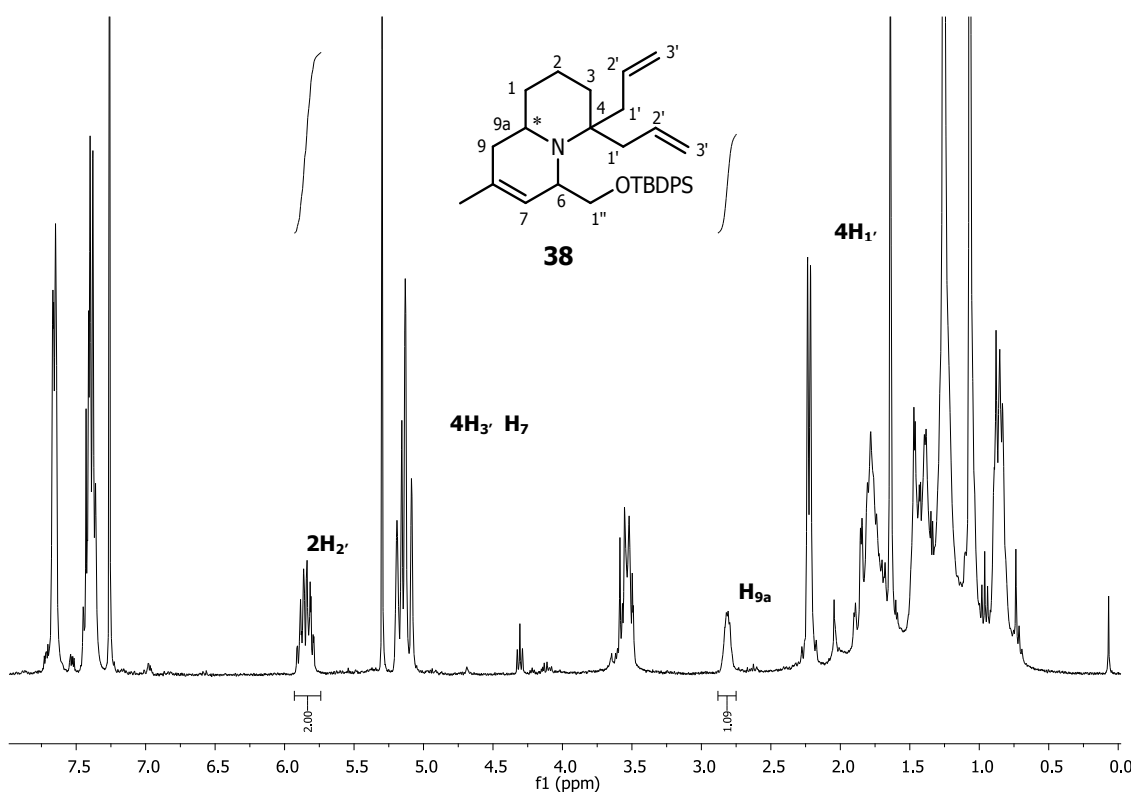
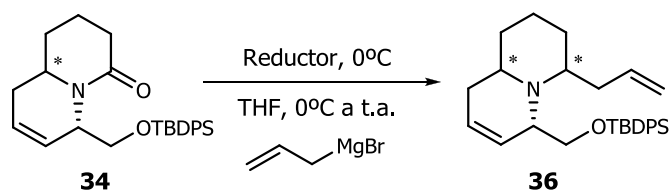


Figura 17: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) del producte dial·lilat **38** entre 8.0 i 0.0 ppm.

Com a conclusió d'aquest primer experiment, es va deduir que la presència de tan excés de reactiu al·lilant no era necessària. En les següents proves (entrades 2-6) es van modificar tant els equivalents de reductor com d'agent al·lilant i també es va assajar el Red-Al com a reductor alternatiu. Finalment, va ser amb la utilització de 2 equivalents de bromur d'al·lil magnesi i en presència de qualsevol dels 2 reductors (entrades 4 i 5) quan es van aconseguir els millors resultats (Esquema 30).



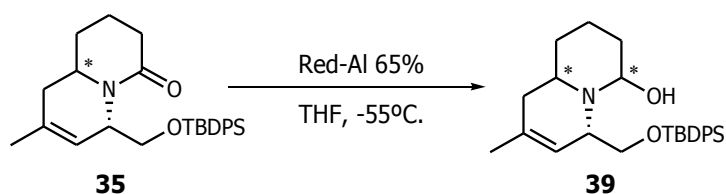
Esquema 30: Obtenció del bicicle al·lilat **36**.

En aquestes condicions i partint de **34**, la reacció va transcorre de 0°C a temperatura ambient durant un període de 14 hores. Després d'una cromatografia en columna de gel de sílice es va obtenir el producte monoal·lilat **36** amb un 87% de rendiment i una relació diastereoisomèrica d'1:6 en el cas d'utilitzar LiAlH₄. Tanmateix, emprant Red-Al com a agent reductor es va obtenir **36** amb un 58% de rendiment i una relació diastereoisomèrica d'1:4.

Malauradament, aquests resultats no van ser reproduïbles. Així doncs, va ser necessari modificar la metodologia per tal d'obtenir els bicicles monoal·lilats desitjats.

6.2. Reducció de la lactama **35**

En aquest punt, donat que la metodologia descrita anteriorment de reducció de la lactama i al·lilació del aminal sense aïllament no era reproduïble, ens varem plantejar una aproximació amb l'aïllament de l'intermedi **39** (Esquema 31).



Esquema 31: Obtenció de l'hidroxilactama **39**.

Tal com es pot observar a la Taula 3 es van fer un seguit de proves de reducció de la lactama **35**, utilitzant diferents reductors en diverses condicions per tal d'obtenir la hidroxilactama **39**.

Taula 3: Assajos de reducció de la lactama **35**.

ENTRADA	REDUCTOR ^a	DISSOLVENT	CONDICIONS
1	LiEt ₃ H (1,6eq)	THF	-78°C 1h
2	LiAlH ₄ (2,0eq)	Et ₂ O	0°C, 30min
3	LiAlH ₄ (1,0eq)	Et ₂ O	0°C, 1h 30min
4	DIBAL-H (2,0eq)	THF	-78°C 2h
5	DIBAL-H (2,0eq)	THF	-78°C 3h 30min
6	DIBAL-H (1,0eq)	THF	-78°C 30min
7	NaBH ₄ (1,5eq)	THF	0°C, 1h 30min
8	NaBH ₄ (1,5eq)	EtOH	0°C, 1h 30min
9	NaBH ₄ (1,5eq)	EtOH	0°C a t.a. (14h)
10	BH ₃ ·THF (1,5eq)	THF	0°C a t.a. (14h)
11	BH ₃ ·THF (2,0eq)	THF	0°C a t.a. (14h)
12	BH ₃ ·THF (3,0eq)	THF	0°C a t.a. (14h)
13	Red-Al (3,0eq)	THF	-55°C (14h)

^a Per a equivalents de reductor s'entén la relació molar entre el reductor i **35**, no s'ha considerat el nombre màxim d'hidrurs que pot aportar el reductor.

En alguns casos (entrades 1, 2, 4 i 5) es va obtenir l'amina **40**, producte de sobrerreducció (Figura 18). En el seu espectre d'¹H-RMN no s'observa el senyal del protó α-nitrogen i α-oxigen H₄ que caldria esperar en cas que la lactama s'hagués reduït a amina. En comptes d'això, podem observar 2 protons de tipus metilamina a 2.14 ppm.

En alguns dels experiments realitzats (entrades 9-12) es van obtenir productes de descomposició que no va ser possible caracteritzar. En el cas de les entrades 7 i 8 es va poder recuperar part de la lactama inicial **35**.

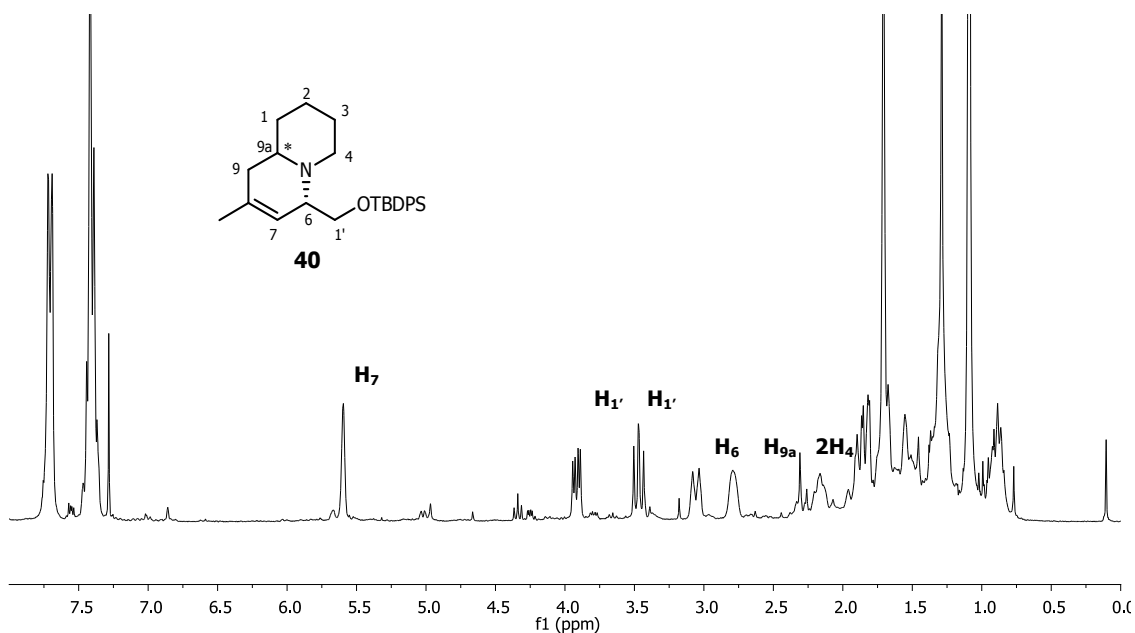


Figura 18: Espectre d'¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) de l'amina **40** entre 8.0 i 0.0 ppm.

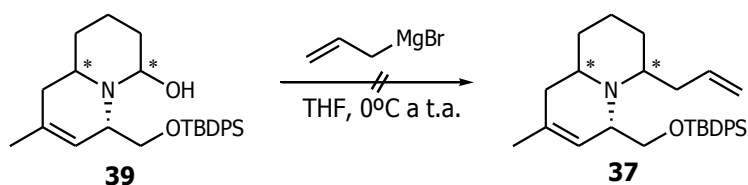
Finalment, es van trobar unes condicions adients per a la reducció d'aquesta lactama, (entrada 13) emprant Red-Al com a agent reductor en el si de THF.²⁵ La reacció va transcorre a -55°C durant 14 hores, obtenint-se la hidroxilactama **39** amb un 50% de rendiment.

El producte així obtingut es va utilitzar al següent pas sense prèvia purificació en columna, degut a la seva manca d'estabilitat.

6.3. Al·lilació de l'aminal **39**

En un primer intent d'al·lilació de l'aminal **39** (Esquema 32), la reacció es va dur a terme en el si de THF i bromur d'al·lil magnesi com a agent al·lilant, però no es va aconseguir obtenir un resultat prou clar, la qual cosa ens va portar a canviar de nou la metodologia per a l'obtenció del bicicle al·lilat **37**.

²⁵ Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1919-1928.

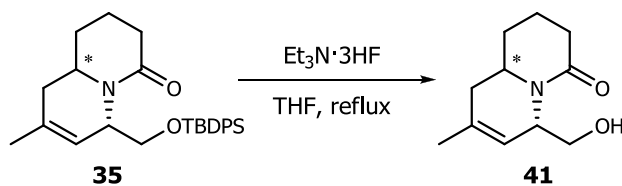


Esquema 32: Intent d'obtenció de l'al·lil bicicle 37.

Basant-nos en algun exemple de la bibliografia es va pensar en generar el catió acilimini que actuaria d'acceptor front del reactiu al·lilant, sense passar per l'aminal 39.²⁵ La nova ruta estudiada es descriu a continuació.

7. DESPROTECCIÓ DEL GRUP HIDROXIL

La hidròlisi de l'èter silílic de 35 es va portar a terme utilitzant un excés de $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ a reflux de THF durant 5 hores. Després d'una purificació del cru per cromatografia en columna de gel de sílice s'obtingué l'alcohol 41 en forma d'oli amb un rendiment del 85%, a més, part del bicicle inicial 35 va ser recuperat (Esquema 33).

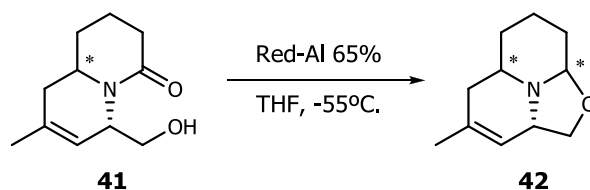


Esquema 33: Obtenció de l'alcohol bicíclic 41.

8. REDUCCIÓ I AL·LILACIÓ A PARTIR DE L'ALCOHOL BICÍCLIC 41

8.1. Reducció de l'alcohol bicíclic 41

En aquest cas es va seguir la mateixa metodologia que per la reducció de la lactama 35 (Esquema 34). D'aquesta manera, portant a terme la reacció en THF a -55°C durant 14 hores i amb la utilització de Red-Al com a agent reductor, es va poder obtenir l'aminal tricíclic 42 amb un 86% de rendiment.



Esquema 34: Obtenció del tricicle **42**.

L'anàlisi per ^1H -RMN del cru de reacció (Figura 19) mostra els senyals característics de **42**, a 3.98 ppm un triplet que es va assignar pel seu desplaçament al protó H_{8a} i dos dd a 3.64 i 3.39 ppm corresponents als protons H_2 . D'altra banda, s'observen també alguns senyals del diastereoisòmer minoritari del èter silílic **35**, en concret els corresponents als protons H_7 i H_6 a δ 5.05 i 5.15, respectivament, indicant que, en les condicions utilitzades, no es va produir la seva desprotecció.

El compost **42** va ser utilitzat en la següent reacció sense prèvia purificació.

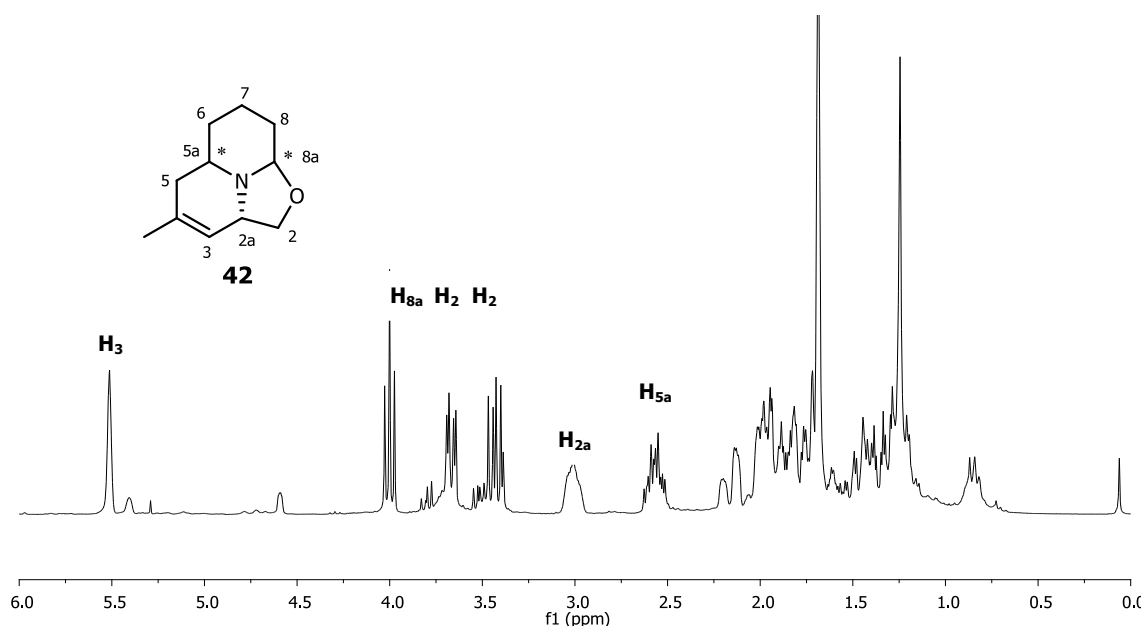
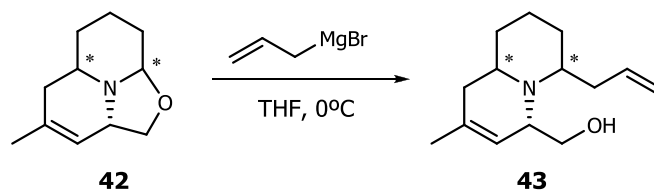


Figura 19: Ampliació de l'espectre d' ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) del tricicle **42** entre 6.0 i 0.0 ppm.

8.2. Al·lilació de l'aminal tricíclic **42**

L'al·lilació de l'aminal tricíclic **42** va tenir lloc en el si de THF a 0°C durant un període de 5 hores, utilitzant 2 equivalents de bromur d'al·lil magnesi (Esquema 35). Després d'una cromatografia en columna de gel de sílice es van poder aïllar per

separat dos diastereoisòmers de l'alcohol **43** amb una relació diastereoisomèrica d'1:5 i un 70% de rendiment global des de l'alcohol **41**.



Esquema 35: Obtenció del bicicle al·lilat **43**.

A la Figura 20 es mostren els espectres d'¹H-RMN dels dos diastereoisòmers de **43**. S'observen noves senyals olefíniques corresponents a la cadena al·lilica adicionada. En el cas de l'isòmer majoritari (en blau), es pot observar a 5.69 ppm un multiplet corresponent al protó olefínic intern H_{2''} i a 5.03 ppm al dels dos protons corresponents als protons olefínics terminals de la cadena H_{3''}. També podem observar el senyal corresponent a H₄ a 3.36 ppm, a 3.02 i 2.76 ppm apareixen els senyals corresponents al protons H₆ i H_{9a}, respectivament.

En el cas de l'isòmer minoritari (en vermell) el protó olefínic intern H_{2''} té un desplaçament químic de 5.67 ppm i a 5.00 ppm apareixen els senyals dels 2 protons externs de la cadena al·lilica H_{3''}. El protó H₄ presenta un desplaçament de 3.35 ppm i surt solapat amb un dels protons H_{1'}. També es poden observar a 3.04 ppm i a 2.75 ppm els senyals corresponents als protons H₆ i H_{9a}, respectivament.

Finalment, cal destacar que a diferencia de l'espectre mostrat amb anterioritat pel bicicle dial·lilic **38**, la relació entre les senyals dels protons H_{2''} i H_{9a} és d'1:1.

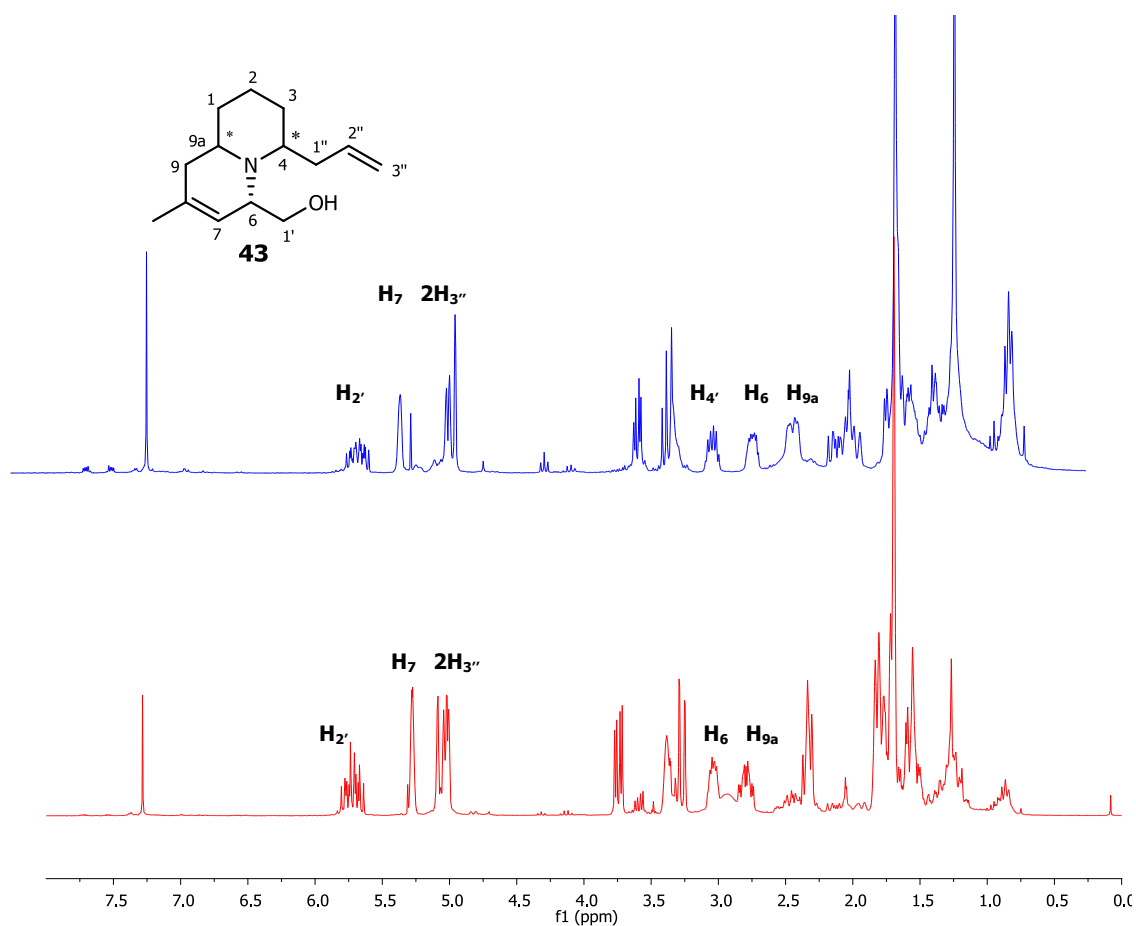


Figura 20: Espectres d' $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) dels diastereoisòmers de l'al·lil bicicle **43** entre 8.0 i 0.0 ppm.

IV. Conclusions

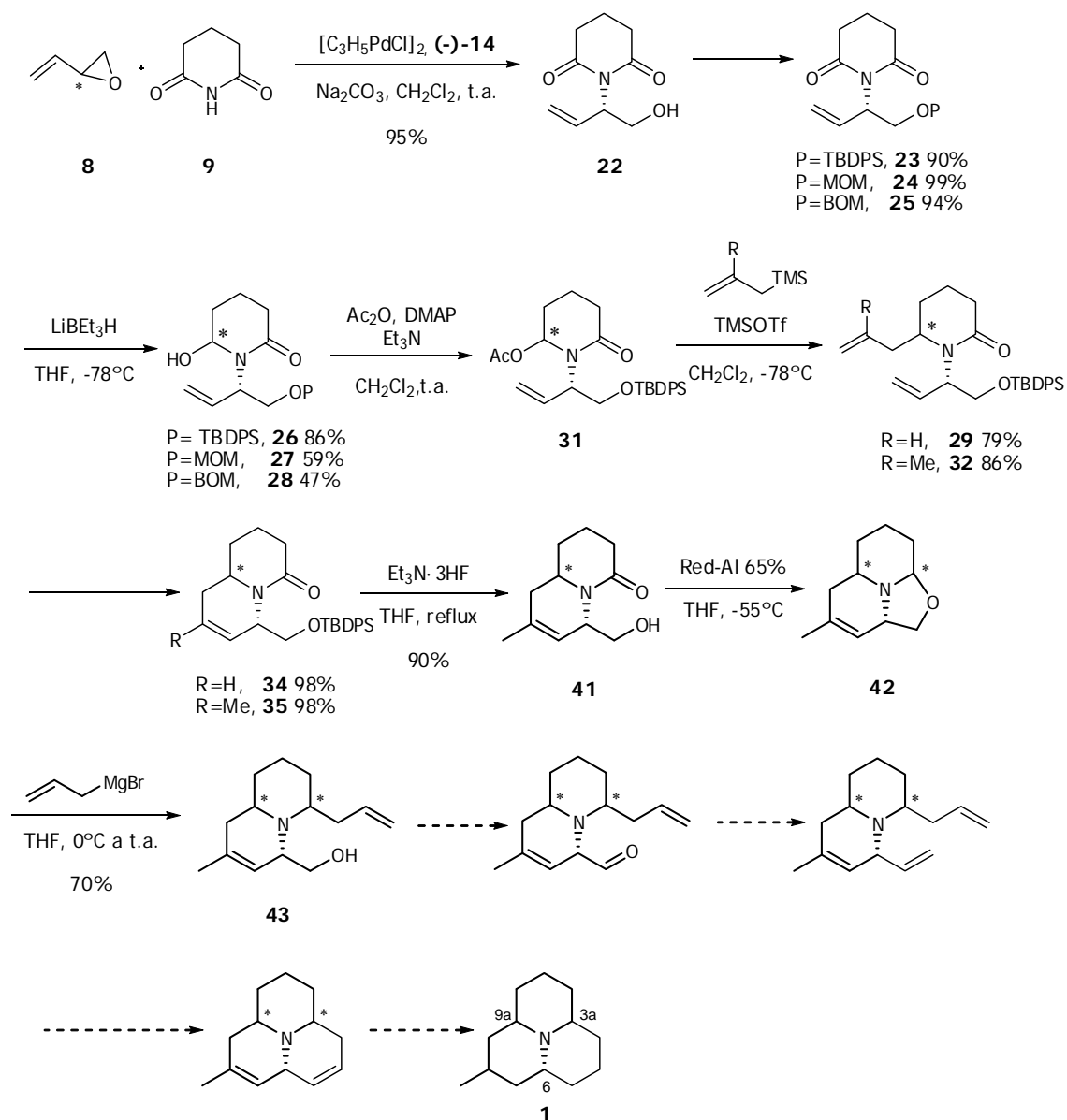
IV. CONCLUSIONS

En el present treball d'investigació s'ha iniciat la síntesi d'alguns alcaloides azafenalènics presents en diferents espècies de marietes. A l'Esquema 36, es pot observar el resum de la seqüència desenvolupada.

La ruta dissenyada té com a etapes clau l'al·lilació electròfila i enantioselectiva de la glutarimida, dues reaccions d'al·lilació nucleofilica i dues metàtesis de trencament d'anell.

El primer pas doncs és l'*N*-alquilació enantioselectiva de la glutarimida, **9**, amb el monòxid de butadiè racèmic, (\pm)-**8**, i proporciona el centre estereogènic C₆ del alcaloide objectiu. El segon pas clau, la primera reacció d'al·lilació nucleòfila, on es genera el segon centre estereogènic C_{9a} ha estat estudiat en detall. La primera reacció de RCM s'ha pogut dur a terme sense problemes i, finalment, s'ha estudiat la segona al·lilació nucleòfila, la qual ens proporciona el tercer i últim centre estereogènic C_{3a} de l'alcaloide objectiu **1**.

IV. Conclusions



Esquema 36: Resum de la seqüència sintètica realitzada.

V. Part experimental

V. PART EXPERIMENTAL

1. OBSERVACIONS GENERALS

1.1. Espectroscòpia

Els espectres de ressonància magnètica nuclear s'han enregistrat al Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona. Els espectres de ^1H -RMN de 250 MHz i de ^{13}C -RMN de 62,5 MHz s'han registrat utilitzant un aparell Bruker DXP 250, els espectres de ^1H -RMN de 360 MHz i de ^{13}C -RMN de 90 MHz s'han registrat utilitzant un aparell Bruker AVANCE 360 i els espectres de ^1H -RMN de 400 MHz i de ^{13}C -RMN de 100 MHz s'han registrat utilitzant un aparell Bruker AVANCE 400. Tots ells han estat registrats a una temperatura de 298 K. Els desplaçaments químics són donats en δ (ppm), utilitzant com a referència interna el propi dissolvent residual no deuterat. Les abreviatures utilitzades per descriure la multiplicitat de les senyals observades són les següents: s (singlet), sa (singlet ample), d (doblet), t (triplet), ta (triplet ample), qn (quintuplet), dd (doble doblet), ddd (doble doblet doblet), ttt (triple triple triplet), m (multiplet) i J per indicar les constants d'acoblament.

Els espectres d'infraroig (IR) han estat enregistrats en un espectrofotòmetre model Tensor 27 (Bruker) amb un accessori ATR model MKII Golden Gate (Specac) amb finestra de diamant.

L'anàlisi per espectrometria de masses d'alta resolució va ser realitzat al *Servei d'Anàlisi Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona* en l'instrument micrOTOF-Q mitjançant el mètode de esipos 100-600_fi_02-02-09.m

1.2. Cromatografia

Les cromatografies en capa fina han estat realitzades sobre cromofolis de gel de sílice Alugram® Sil G/UV₂₅₄ de 0.25mm de gruix. El revelat de les capes fines s'han dut a terme mitjançant una làmpada d'ultraviolat a longitud d'ona de 254nm i/o amb una dissolució de $\text{KMnO}_4/\text{NaOH}$.

Les cromatografies en columna s'han efectuat seguint la tècnica flash, utilitzant gel de sílice de 230-400 mesh com a fase estacionària, en els casos que no s'indica una altra. La fase mòbil s'indica en cada cas.

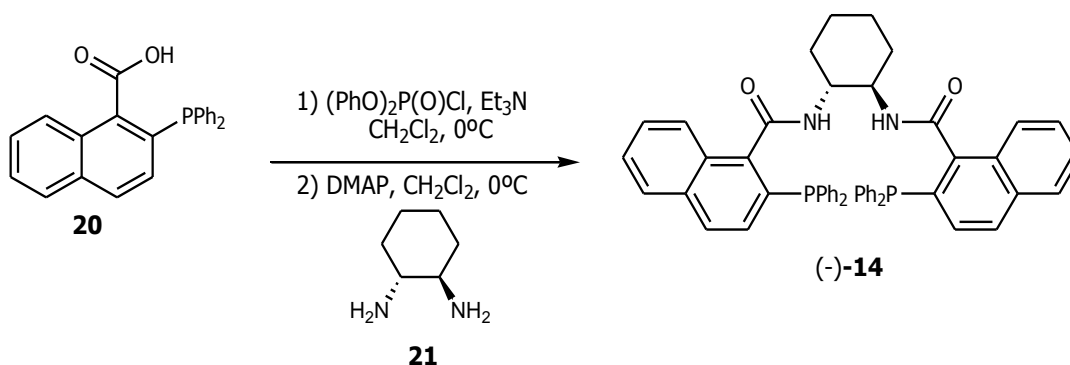
Per les anàlisis realitzades per cromatografia líquida quiral d'alta resolució (CHPLC) s'ha utilitzat un cromatògraf Watters 2690 amb detector d'ultraviolat-Visible Watters 2487. La columna quiral utilitzada en aquests casos es la Daicel Chiracel OD 0.46x25cm amb un empaquetament de dimetilfenilcarbamat unit a la sílica amb cel·lulosa, com a fase estacionària. En totes les ocasions s'ha utilitzat un flux d' 1mL/min i una fase mòbil de 90:10 hexà:isopropanol. La detecció de les bandes ha estat realitzada a una longitud d'ona de 210nm.

1.3. Poder rotatori

Les rotacions específiques $[\alpha]_D$ han estat mesurades amb l'espectropolarímetre JASCO J-715, mitjançant una cubeta de quars de 0.05 dm de camí òptic. La concentració i el dissolvent utilitzat s'indiquen en cada cas.

2. REACCIÓ D'OBTENCIÓ DEL LLIGAND DE TROST

2.1. Obtenció de (-)-(1*R*,2*R*)-diamino-1*N*,2*N*-bis(2'-difenilfosfino-1'-naftoil)ciclohexà, (-)-**14**¹⁸



En un baló de 100mL es dissolen 1.02g (2.86mmol) d'àcid 2-difenilfosfino-1-naftoic, **20** en 23mL de CH_2Cl_2 anhidre, sota atmosfera de nitrogen i agitació magnètica. Es refreda a 0°C en un bany de aigua/gel. Seguidament s'hi addiciona 1.4mL (10.04mmol) de Et_3N i 0.7mL (3.36mmol) de $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ gota a gota durant un període de 2-3 minuts.

La nova solució s'agita durant 5 hores a temperatura ambient.

Una segona solució es prepara en un baló de 25mL sota atmòsfera de nitrogen i agitació magnètica a partir de 163mg (1.43mmol) de (1*R*,2*R*)-ciclohexan-1,2-diamina, **21** i 16.7mg (0.14mmol) de DMAP en 6mL de CH_2Cl_2 .

La primera solució es transfereix via cànula sobre la dissolució de (1*R*,2*R*)-ciclohexan-1,2-diamina, passades les 5 hores. La solució resultant es deixa durant 12 hores sota agitació magnètica a temperatura ambient.

Una vegada transcorregudes les 12 hores s'addicionen 27mL de CH_2Cl_2 i es fan extraccions de la fase orgànica amb 27mL d'una solució de NaHCO_3 saturat. Aquesta s'asseca amb Na_2SO_4 anhidre, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, observant-se la formació d'un sòlid amb coloració blanc-grogós.

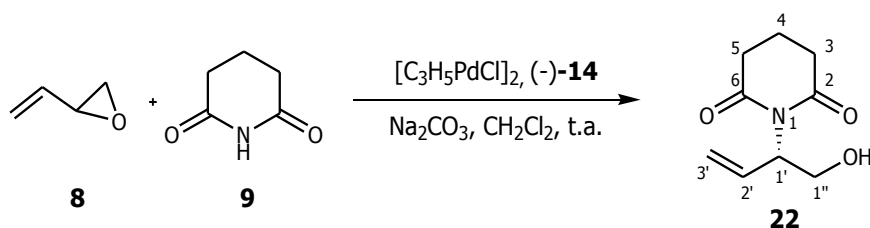
El residu és purificat per cromatografia en columna d'alúmina neutre (gradient, 7:1 a 2:1 hexà:EtOAc) per a donar 940mg (1.19mmol, 78%) del lligand (-)-**14**, presentat en forma de sòlid blanquinós.

$R_f=0.6$ (1:1, hexà:EtOAc)

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.73 (t, $J=9.0$ Hz, 5H), 7.30 (m, 21H), 7.07 (m, 4H), 6.54 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.73 (m, 3H), 1.60 (m, 3H).

3. *N*-ALQUILACIÓ DE LA GLUTARIMIDA, **9**, AMB MONÒXID DE BUTADIÈ

3.1. Obtenció d'1-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2-propenil]-2,6-piperidindiona, **22**¹⁹



En un baló de 60 mL es prepara una mescla amb 0.152g (0.18mmol) del lligand (-)-**14**, 0.845g (7.47mmol) de glutarimida, **9**, 22mg (0.06mmol) del dímer de clorur de π -al·lilpal·ladi i 79mg (0.75mmol) de carbonat sòdic. Agitem la mescla durant 1 hora sota una atmosfera de nitrogen. S'hi addicionen 60mL de CH_2Cl_2 anhidre i s'agita amb un agitador magnètic durant 10 minuts a temperatura ambient, seguidament s'addicionen 0.60mL (7.47mmol) de monòxid de butadiè, (\pm)-**8** a la solució i aquesta s'agita durant 14 hores a la mateixa temperatura.

La mescla de reacció es filtra a través de celite[®] tot rentant amb 120mL de CH_2Cl_2 i 250mL d'EtOAc. S'evapora tot el dissolvent a pressió reduïda, tot obtenint un residu oliós.

Purifiquem el cru amb una cromatografia en columna de gel de sílice (gradient d'elució, 1:1 a 4:6, hexà:EtOAc) obtenint-se 1.306g (7.14mmol, 95%) d'un oli amb coloració groc pàl·lid, corresponent a la imida **22** i amb un 97% de e.e. (determinat mitjançant CHPLC, utilitzant una relació de dissolvents com a eluent de 9:1 de hexà:iPrOH).

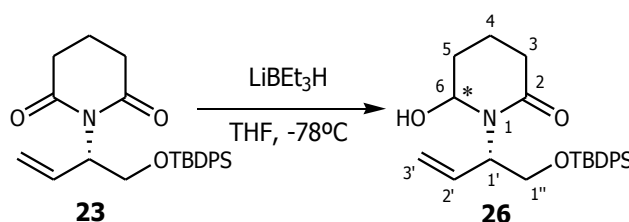
$R_f=0.37$ (100% EtOAc)

$R_f=0.74$ (100% EtOAc)

$^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (t, $J = 6.1$ Hz, 4H: 4H_{Ph}), 7.40 (t, $J = 6.3$ Hz, 6H: 6H_{Ph}), 6.05 (m, 1H: $\text{H}_{2'}$), 5.52 (dd, $J = 7.0$ Hz, 15.5 Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$), 5.27 – 5.07 (m, 2H: $2\text{H}_{3'}$), 4.21 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H: $\text{H}_{1''}$), 3.81 (dd, $J = 6.2$ Hz, 9.9 Hz, 1H: $\text{H}_{1''}$), 2.62 (t, $J = 6.4$ Hz, 4H: $2\text{H}_3, 2\text{H}_5$), 1.98 (m, 2H: 2H_4), 1.01 (s, 9H: 9H_{Me}).

$^{13}\text{C RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) $\delta = 172.62$ (C_2, C_6), 135.75 (C_{Ph}), 133.78 (C_{Ph}), 133.47 (C_2), 129.87 (C_{Ph}), 127.83 (C_{Ph}), 118.53 (C_3), 63.09 ($\text{C}_{1''}$), 56.27 (C_1), 33.63 (C_3, C_5), 26.89 (C_{Me}), 19.31 (C_{tBu}), 17.30 (C_4).

4.2. Obtenció de 1- { (1S)-1-[(tert-butildifenilsililoxi)metil]-2-propenil} -6-hidroxi-2-piperidinona, **26**¹⁹



En un baló de 100mL sota atmosfera de nitrogen i agitació magnètica es prepara una solució de 3.02g (7.17mmol) de la imida protegida **23** en 28mL de THF anhidre, aquesta es refreda a -78°C en un bany de neu carbònica/acetona. S'addicionen gota a gota 11.5mL (11.5mmol) d'una dissolució de LiEt_3BH 1M en THF. La mescla resultant es continua agitant a la mateixa temperatura durant 45 minuts.

S'addicionen 60mL de NaHCO_3 saturat i 12mL d'aigua oxigenada al 30%, deixem la solució en agitació fins que aquesta assoleixi la temperatura ambient i es vegi la desaparició completa del bombolleig.

Evaporem el màxim volum de dissolvent i tot seguit ho filtrem a través de celite[®], utilitzant EtOAc per a eluir el producte. A continuació es fan unes extraccions. Primerament s'extrau la fase orgànica amb aigua i seguidament es combinen totes les fases aquoses i s'extreuen amb CH_2Cl_2 . Assequem la fase orgànica sobre Na_2SO_4 anhidre. Evaporem el dissolvent a pressió reduïda. El cru del producte es purifica amb una cromatografia en columna de gel de sílice (gradient d'elució, 100% a 6:4,

hexà:EtOAc), tot obtenint 2.653g (6.27mmol, 87%) de l'aminal **28**, el qual es presenta en forma d'oli incolor.

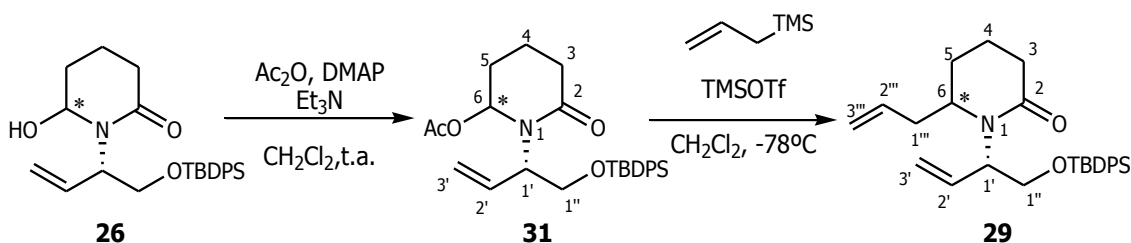
$R_f=0.42$ (1:1, hexà:EtOAc)

$^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.75 – 7.63 (m, 4H: 4H_{Ph}), 7.49 – 7.37 (m, 6H: 6H_{Ph}), 5.80 (ddd, $J = 5.9$ Hz, 10.6 Hz, 16.7 Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$), 5.30 – 5.15 (m, 4H: $2\text{H}_{3'}$, H_{6r} , OH), 5.07 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$), 3.97 (dd, $J = 3.5$ Hz, 11.3 Hz, 1H: $\text{H}_{1''}$), 3.85 (dd, $J = 6.0$ Hz, 11.2 Hz, 1H: $\text{H}_{1''}$), 2.54 – 2.19 (m, 2H: H_3), 2.08 (s, 1H: H_5), 1.75 (s, 1H: H_5), 1.32 – 1.21 (m, 2H: 2H_4), 1.10 (s, 9H: 9H_{Me}).

$^{13}\text{C RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) $\delta = 170.81$ (C_2), 135.82 (C_{Ph}), 133.07 (C_{Ph}), 131.92 (C_2'), 130.30 (C_{Ph}), 128.04 (C_{Ph}), 118.74 (C_3'), 75.62 (C_6), 65.00 ($\text{C}_{1''}$), 56.27 ($\text{C}_{1'}$), 32.52 (C_5), 29.74 (C_3), 26.96 (C_{Me}), 19.29 (C_{tBu}), 15.52 (C_4).

5. REACCIÓ D'AL·LILACIÓ

5.1. Obtenció de 6-al·lil-1-{(1S)-1-[(*tert*-butildifenilsililoxi)]-2-propenil}-2-piperidinona, **29**



En un baló de 100mL sota atmosfera de nitrogen i agitació magnètica, es prepara una solució de 1.375g (3.25mmol) de l'aminal **26** en 17mL de CH_2Cl_2 anhidre. La solució es porta a 0°C amb un bany d'aigua/gel. S'addicionen 0.198g (1.62mmol) de DMAP, 0.77mL (8.12mmol) d' Ac_2O i 1.13mL (8.12mmol) de Et_3N . Es retira el bany de gel i es deixa en agitació i sota atmosfera de nitrogen durant 14 hores.

Passat aquest temps, s'hi addicionen 15mL de NaHCO_3 saturat i 15mL d'aigua. Fem extraccions amb CH_2Cl_2 (2x15mL) i assequem la fase orgànica sobre Na_2SO_4 anhidre, tot seguit evaporarem el dissolvent fins a la sequedat, fins a obtenir un oli clar de l'intermedi acetilat **31** desitjat i aquest es dissol en 17mL de CH_2Cl_2 anhidre i es refreda

V. Part experimental

a -78°C en un bany de neu carbònica/acetona. S'addiciona 1mL (6.5mmol) de l'al·lil de trimetilsilà i tot seguit s'addiciona gota a gota 0.90mL (4.88mmol) de TMSOTf. La solució es deixa reaccionar durant 3 hores i 30 minuts a la mateixa temperatura. Seguidament, s'hi addicionen 15mL de NaHCO_3 saturat, mantenint així encara la temperatura a -78°C , deixem que la solució assoleixi la temperatura ambient i addicionem 15mL d'aigua. Extraïem la fase aquosa amb CH_2Cl_2 i les fases orgàniques les assequem sobre Na_2SO_4 anhidre. Reduïm el volum a pressió reduïda, obtenint així el cru de reacció. Aquest es purifica mitjançant una columna en gel de sílice (gradient d'elució, 100% a 7:3, hexà:Et₂O). Finalment, obtenim 1.048g (2.34mmol, 79%) de l'al·lilamida **29** amb una relació diastereoisomèrica d'1:5, la qual es presenta en forma d'oli.

$R_f=0.51$ (3:1, Et₂O:hexà en alúmina)

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7.70 – 7.61 (m, 4H: 4H_{Ph}), 7.49 – 7.33 (m, 6H: 6H_{Ph}), 6.30 – 6.09 (m, 1H: H_{2'}), 5.74 – 5.56 (m, 1H: H_{2'''}), 5.14 – 5.02 (m, 4H: 2H_{3'}, 2H_{3'''}), 4.28 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H: H_{1'}), 3.94 – 3.78 (m, 2H: 2H_{1''}), 3.46 – 3.36 (m, 1H: H₆), 2.55 – 2.40 (m, 1H: H₅), 2.34 (s, 2H: 2H_{1'''}), 2.23 (m, 1H: H₅), 1.75 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H: 2H₃, 2H₄), 1.06 (s, 9H: 9H_{Me}).

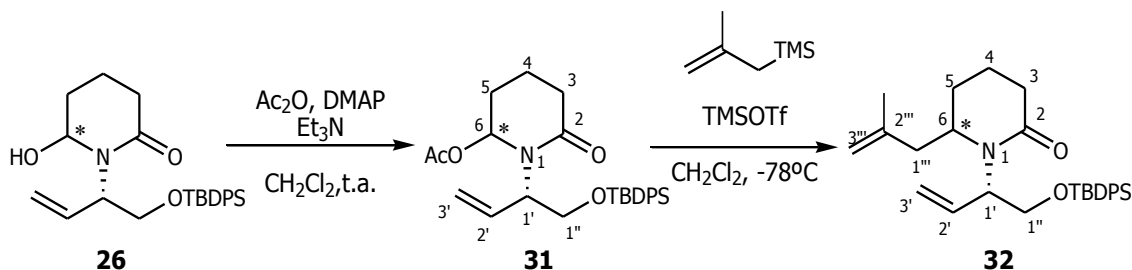
¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) $\delta =$ 169.98 (C₂), 135.75 (C_{Ph}), 135.42 (C_{Ph}), 134.64 (C_{2'''}), 133.68 (C_{2'}), 129.83 (C_{Ph}), 127.83 (C_{Ph}), 117.91 (C_{3'}), 117.14 (C_{3'''}), 66.01 (C_{1'}), 64.27 (C_{1''}), 59.01 (C₆), 37.74 (C_{1'''}), 32.65 (C₅), 27.03 (C_{Me}), 25.82 (C₃), 19.30 (C_{tBu}), 16.35 (C₄).

HRMS

Calculat per C₂₈H₃₇NO₂Si: 470,2486 (MNa⁺, 100,0)

Experimental: 470,2491 (MNa⁺, 100,0)

5.2. Obtenció de 6-metil·lil-1- { (1S)-1-[(tert-butildifenilsililoxi)metil]-2-propenil } -2-piperidinona, **32**



En un baló de 100mL sota atmosfera de nitrogen i agitació magnètica, es prepara una solució de 1.186g (2.80mmol) de l'aminal **26** en 14mL de CH₂Cl₂ anhidre. La solució es porta a 0°C amb un bany d'aigua/gel. S'addicionen 0.171g (1.40mmol) de DMAP, 0.66mL (7.00mmol) d'Ac₂O i 0.98mL (7.00mmol) de Et₃N. Es retira el bany de gel i es deixa en agitació i sota atmosfera de nitrogen durant tota la nit.

Passat aquest temps, s'hi addicionen 12mL de NaHCO₃ saturat i 12mL d'aigua. Fem extraccions amb CH₂Cl₂ (2x12mL) i assequem la fase orgànica sobre Na₂SO₄ anhidre, tot seguit evaporem el dissolvent fins a la sequedat. Obtenim un oli clar de l'intermedi acetilat **31** desitjat i aquest es dissol en 14mL de CH₂Cl₂ anhidre i es refreda a -78°C en un bany de neu carbònica/acetona. S'addiciona 0.98mL (5.60mmol) del metil·lil de trimetilsilà i tot seguit s'addiciona gota a gota 0.76mL (4.20mmol) de TMSOTf. La solució es deixa reaccionar durant 3 hores i 30 minuts a la mateixa temperatura.

S'hi addicionen 12mL de NaHCO₃ saturat, mantenint així encara la temperatura a -78°C, deixem que la solució assoleixi la temperatura ambient i addicionem 12mL d'aigua. Extraiem la fase aquosa amb CH₂Cl₂ i assequem sobre Na₂SO₄ anhidre. Reduïm el volum a pressió reduïda, obtenint així el cru de reacció. Aquest es purifica mitjançant una columna en gel de sílice (gradient d'elució, 100% a 7:3, hexà:Et₂O). Finalment, obtenim 1.1102g (2.41mmol, 86%) de la metil·lilamida **32** amb una relació diastereoisomèrica d'1:5, la qual es presenta en forma d'oli.

$R_f=0.64$ (3:1, Et₂O:hexà en alumina)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 – 7.65 (m, 4H: 4H_{Ph}), 7.42 (dt, $J = 6.6$ Hz, 13.9 Hz, 6H: 6H_{Ph}), 6.23 (ddd, $J = 6.8$ Hz, 10.5 Hz, 17.4 Hz, 1H: H_{2'}), 5.12 (t, $J = 13.6$ Hz, 2H: 2H₃), 4.85 (s, 1H: H_{3'''}), 4.75 (s, 1H: H_{3''}), 4.39 – 4.32 (m, 1H: H_{1''}), 3.91 (d, $J = 6.8$

V. Part experimental

Hz, 1H: H_{1'}), 3.84 (dd, $J = 5.5$ Hz, 9.8 Hz, 1H: H_{1''}), 3.63 (m, 1H: H₆), 2.49 – 2.32 (m, 3H: 2H₃, H₅), 2.28 – 2.17 (m, 1H: H₅), 1.82 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H: 2H₄), 1.73 (s, 3H: 3H_{Me}), 1.09 (s, 9H: 9H_{Me}).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 169.54$ (C₂), 141.70 (C_{2'''}), 135.34 (C_{Ph}), 135.08 (C_{2'}), 133.35 (C_{Ph}), 129.47 (C_{Ph}), 127.47 (C_{Ph}), 116.70 (C_{3'}), 113.24 (C_{3'''}), 65.85 (C_{1'}), 63.89 (C_{1''}), 57.13 (C₆), 41.09 (C_{1'''}), 32.24 (C₅), 26.63 (C_{Me}), 24.93 (C₃), 21.92 (C_{Me}), 18.97 (C_{tBu}), 15.75 (C₄).

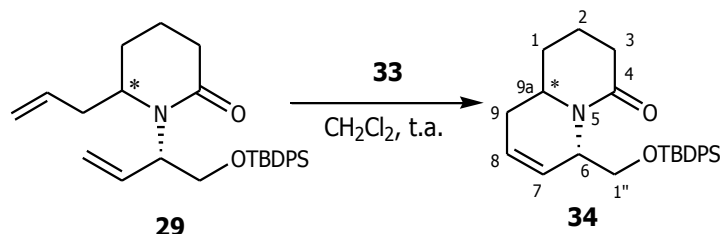
HRMS

Calculat per C₂₉H₃₉NO₂Si: 484,2642 (MNa⁺, 100,0)

Experimental: 484,2652 (MNa⁺, 100,0)

6. REACCIÓ DE METATESI DE TANCAMENT D'ANELL

6.1. Obtenció de (6*S*)-6-[(1- *tert*-butildifenilsililoxi)metil]-1,3,4,6,9,9a-hexahidro-2H-4-quinolizinona, **34**



En un baló de dues boques de 500mL, amb agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 1.048g (2.34mmol) de l'al·lilamida **29** en 234mL CH₂Cl₂ prèviament desgasat.

Alhora a un baló de 100mL sota atmosfera de nitrogen, es prepara una dissolució de 190mg (0.22mmol) de catalitzador de Grubbs de 2^a generació, **33**, en 80mL de CH₂Cl₂ desgasat.

S'addicionen 78mL de la solució del catalitzador preparada anteriorment durant 4h de forma continuada mitjançant un adicionador automàtic sobre la dissolució de **29**. Un cop finalitzada l'addició, es deixa encara reaccionar durant tota la nit.

La solució resultant es filtra a través de sílice utilitzant Et₂O com a eluent, a continuació evaporem el dissolvent a pressió reduïda. L'oli marronós resultant es purifica mitjançant una cromatografia en columna de gel de sílice (gradient d'elució, 100% a 6:4, hexà:Et₂O), per a donar 0.963g (2.30mmol, 98%) d'un oli de color marró clar, corresponent al bicicle **34** amb una relació diastereoisomèrica d'1:10.

R_f=0.53 (3:1, Et₂O:hexà en alumina)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 – 7.60 (m, 4H: 4H_{Ph}), 7.43 – 7.33 (m, 6H: 6H_{Ph}), 6.06 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H: H_{7/8}), 5.98 (s, 1H: H_{7/8}), 4.64 (s, 1H: H₆), 3.87 (ddd, *J* = 4.3 Hz, 9.4 Hz, 12.4 Hz, 2H: 2H_{1'}), 3.30 (ta, *J* = 10.9 Hz, 1H: H_{9a}), 2.39 (dd, *J* = 6.4 Hz, 11.5 Hz, 2H: 2H₃), 2.24 – 2.07 (m, 2H: 2H₉), 1.86 (m, 2H: H₁,H₂), 1.74 (m, 1H: H₂), 1.50 (dd, *J* = 11.8 Hz, 20.8 Hz, 1H: H₁), 1.04 (s, 9H: 9H_{Me}).

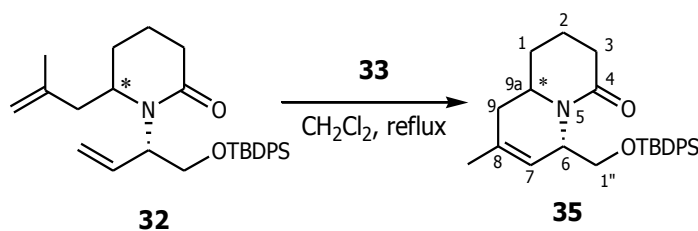
¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ = 171.27 (C₄), 135.76 (C_{Ph}), 134.03 (C_{Ph}), 129.65 (C₇), 128.00(C_{Ph}), 127.65 (C_{Ph}), 127.05 (C₈), 65.29 (C_{1'}), 54.98 (C_{9a}), 53.86 (C₆), 32.94 (C₃), 32.00 (C₉), 31.09 (C₁), 27.00 (C_{Me}), 20.89 (C₂), 19.44 (C_{tBu}).

HRMS

Calculat per C₂₆H₃₃NO₂Si: 442,2173 (MNa⁺, 100,0)

Experimental: 442,2179 (MNa⁺, 100,0)

6.2. Obtenció de (6*S*)-6-[(1- *tert*-butildifenilsililoxi)metil]-8-metil-1,3,4,6,9,9a-hexahidro-2H-4-quinolizinona, **35**



En un baló de dues boques de 500mL, en agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 1.110g (2.41mmol) de la metilal·lilamida **32** en 240mL CH₂Cl₂ prèviament desgasat.

V. Part experimental

En un baló de 100mL sota atmosfera de nitrogen, es prepara una dissolució de 190mg (0.22mmol) de catalitzador de Grubbs de 2^a generació, **33**, en 80mL de CH₂Cl₂ desgasat.

S'addicionen 80mL de la solució del catalitzador preparada anteriorment durant 4h de forma continuada mitjançant un adicionador automàtic sobre la dissolució de **32**. Un cop finalitzada l'addició, es deixa a reflux durant dos dies.

Es retira el reflux i s'espera a que la temperatura arribi a temperatura ambient, i tot seguit es filtra a través de sílice utilitzant Et₂O com a eluent, a continuació evaporem el dissolvent a pressió reduïda. L'oli marronós resultant es purifica mitjançant una cromatografia en columna de gel de sílice (gradient d'elució, 100% a 7:3, hexà:Et₂O), per a donar 1.025g (2.36mmol, 98%) del bicicle **35** amb una relació diastereoisomèrica d'1:5, en forma d'un oli de color marró clar.

R_f=0.56 (3:1, Et₂O:hexà en alumina)

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7.69 – 7.59 (m, 4H: 4H_{Ph}), 7.36 (dd, *J* = 2.5 Hz, 7.3 Hz, 6H: 6H_{Ph}), 5.61 (sa, 1H: H₇), 4.59 (sa, 1H: H₆), 3.92 (dd, *J* = 5.2 Hz, 9.4 Hz, 1H: H_{1'}), 3.76 (dd, *J* = 2.9 Hz, 9.4 Hz, 1H: H_{1'}), 3.33 (m, 1H: H_{9a}), 2.38 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H: 2H₃), 2.30 (m, 1H: H₉), 1.90 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H: 2H₁), 1.82 (s, 3H: 3H_{Me}), 1.66 (s, 2H: H₂), 1.58 – 1.40 (m, 1H: H₉), 1.03 (s, 9H: 9H_{Me}).

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ = 171.14 (C₄), 135.72 (C_{Ph}), 135.56 (C_{Ph}), 134.13 (C₈), 129.57 (C_{Ph}), 127.65 (C_{Ph}), 121.39 (C₇), 65.39 (C_{1'}), 54.94 (C_{9a}), 54.16 (C₆), 37.16 (C₉), 32.94 (C₃), 31.13 (C₁), 26.92 (C_{Me}), 23.32 (C_{Me}), 20.84 (C₄), 19.42 (C_{tBu}).

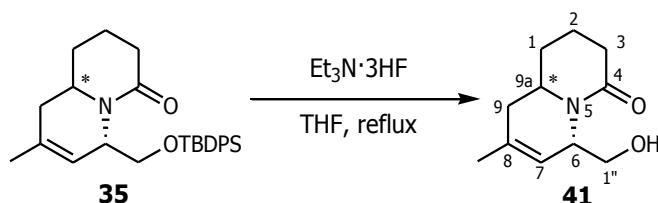
HRMS

Calculat per C₂₇H₃₅NO₂Si: 456,2329 (MNa⁺, 100,0)

Experimental: 456,2337 (MNa⁺, 100,0)

7. DESPROTECCIÓ DEL GRUP HIDROXIL

7.1. Obtenció de 6-(hidroximetil)-8-metil-1,3,4,6,9,9a-hexahidro-2H-4-quinolizinona, **41**



En un baló de dues boques de 25mL, sota atmosfera de nitrogen i amb agitació magnètica es prepara una dissolució de 0.108g (0.25mmol) del bicicle **35** en 3.5mL de THF anhidre. Tot seguit s'hi addicionen 0.24mL (1.45mmol) de $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ i es deixa a reflux durant un període de 5 hores. Passat aquest temps, s'hi addicionen 2mL de CH_2Cl_2 . Deixem refredar la dissolució fins a temperatura ambient i tot seguit s'addiciona una solució de NaHCO_3 saturat. Extraïem la fase orgànica amb CH_2Cl_2 i assequem sobre Na_2SO_4 anhidre. Reduïm el volum a pressió reduïda, obtenint així el cru de reacció. Aquest es purifica mitjançant una columna en gel de sílice (gradient d'elució, 100% a 3:7 hexà:EtOAc). Finalment, obtenim 43mg (0.22mmol, 88%) de la lactama desprotegida **41**, la qual es presenta en forma d'oli.

$R_f=0.14$ (100% EtOAc)

$[\alpha]_D^{20}=+33.5$ (c 0.01, CH_2Cl_2)

IR (ATR): 3366, 2928, 2873, 1610, 1407, 1286, 1047 cm^{-1}

$^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 5.43 (sa, 1H: H_7), 4.64 (m, 1H: H_{OH}), 4.57 (sa, 1H: H_6), 3.75 – 3.63 (m, 1H: $\text{H}_{1'}$), 3.53 – 3.42 (m, 1H: $\text{H}_{1'}$), 3.34 (m, 1H: H_{9a}), 2.48 (dd, $J = 5.2$ Hz, 8.4 Hz, 2H: 2H_3), 2.26 – 2.09 (m, 1H: H_9), 1.97 – 1.82 (m, 3H: 2H_1 , H_9), 1.75 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H: H_{Me}), 1.60 (dd, $J = 11.0$ Hz, 21.4 Hz, 2H: 2H_4).

$^{13}\text{C RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) $\delta =$ 173.30 (C_4), 135.61 (C_8), 119.92 (C_7), 68.22 ($\text{C}_{1'}$), 57.29 (C_6), 55.77 (C_{9a}), 36.55 (C_1), 32.78 (C_9), 30.63 (C_3), 22.98 (C_{Me}), 20.06 (C_2).

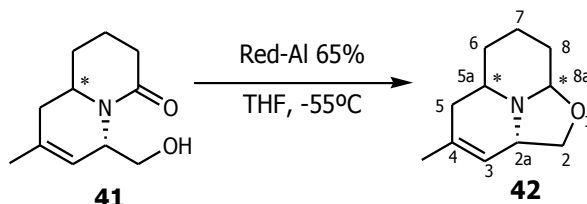
HRMS

Calculat per $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 218,1151 (MNa^+ , 100,0)

Experimental: 218,1152 (MNa^+ , 100,0)

8. REDUCCIÓ DE LA LACATAMA

8.1. Obtenció de 4-metil-2,2a,5,5a,6,7,8,8a-octahidro[1,3]oxazolo[2,3,4-de]quinolizina, **42**



En un baló de 10mL sota atmosfera de nitrogen i agitació magnètica, es prepara una solució amb 55.7mg (0.29mmol) de la lacatma desprotegida **41** en 3.8mL de THF anhidre. La solució es porta a -55°C i seguidament s'addicionen 0.26mL (0.86mmol) de Red-Al 65% en toluè, la solució resultant es deixa en agitació i a -55°C durant tota la nit.

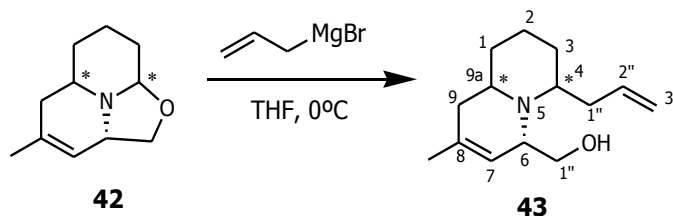
S'addicionen 0.9mL d'una dissolució de KOH 25% i tot seguit es retira el bany i es deixa pujar la temperatura de la dissolució a temperatura ambient. Es fan extraccions de la fase aquosa amb EtOAc, es combinen totes les fases orgàniques i aquestes s'assequen sobre Na₂SO₄ anhidre. Filtrem la solució a través de cotó i reduïm el dissolvent a pressió reduïda fins a la sequedat, quedant així 59mg (0.34mmol) d'un oli corresponent al producte ciclat **42**. Aquest és utilitzat en la següent reacció sense prèvia purificació.

R_f=0.39 (3:7, hexà:EtOAc)

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 5.49 (s, 1H: H₇), 3.98 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H: H_{8a}), 3.64 (dd, *J* = 3.0 Hz, 9.3 Hz, 1H: H₂), 3.39 (dd, *J* = 3.6 Hz, 10.0, 1H: H₂), 2.99 (m, 1H: H_{2a}), 2.62 – 2.48 (m, 1H: H_{5a}), 2.12 (m, 1H: H₅), 1.94 (m, 3H: H₅, 2H₆), 1.83 (m, 2H: 2H₈), 1.66 (s, 3H: H_{Me}), 1.47 – 1.29 (m, 2H: 2H₇).

9. AL·LILACIÓ DE LA LACTAMA REDUÏDA

9.1. Obtenció de (4-al·lil-8-metil-1,3,4,6,9,9a-hexahidro-2H-6-quinolizininil)metanol, **43**



En un baló de 10mL sota atmosfera de nitrogen i agitació magnètica, es prepara una solució de 59mg (0.33mmol) de l'intermedi ciclat **42** en 4.7mL de THF anhidre i es refreda fins a 0°C amb un bany de aigua/gel. Quan la solució ha assolit la temperatura adient s'hi addicionen 0.66mL (0.66mmol) d'una dissolució 1M en èter dietílic de bromur d'al·lil magnesi i aquest es deixa reaccionar durant 5 hores a la mateixa temperatura.

S'addicionen 2.3mL d'una solució saturada de NaCl i la fase aquosa s'extreu amb EtOAc. Es combinen les fases orgàniques i aquestes s'assequen sobre Na₂SO₄ anhidre. Tot seguit es filtra a través de cotó i s'evapora el dissolvent sota pressió reduïda, obtenint així un cru de la reacció, el qual es purifica mitjançant una cromatografia en gel de sílice (gradient, 9:1 a 4:6, hexà:EtOAc). Finalment obtenim 43mg (0.19mmol, 70%) dels dos diastereoisòmers del bicicle al·lilat **43** amb una relació d'1:5 des de la lactama **41**.

$R_f=0.11$ (3:7, hexà:EtOAc)

$[\alpha]_D^{20}=+15.6$ (c 0.01, CH₂Cl₂)

IR (ATR): 3388, 3076, 2926, 1447, 1033 cm⁻¹

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) **diastereoisòmer majoritari** δ 5.82 – 5.60 (m, 1H: H_{2''}), 5.26 (sa, 1H: H₇), 5.10 – 4.95 (m, 2H: 2H_{3''}), 3.72 (dd, $J = 4.0$ Hz, 10.1 Hz, 1H: H_{1'}), 3.36 (s, 1H: H₄), 3.25 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H: H_{1'}), 3.02 (m, 1H: H₆), 2.76 (m, 1H: H_{9a}), 2.32 (m, 2H: 2H_{1''}), 1.86 – 1.73 (m, 3H: 2H₉, H₁), 1.67 (s, 3H: 3H_{Me}), 1.55 (m, 3H: H₁, 2H₃), 1.24 (m, 2H: 2H₂).

V. Part experimental

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ = 136.23 (C_{2''}), 132.88 (C₈), 120.81 (C₇), 115.41 (C_{3''}), 60.74 (C_{1'}), 55.78 (C₆), 52.87 (C₄), 47.74 (C_{9a}), 37.42 (C₉), 33.88 (C₁), 27.43 (C_{1''}), 26.98 (C₃), 22.20 (C_{Me}), 17.37 (C₂).

HRMS

Calculated per C₁₄H₂₃NO: 222,1852 (MH⁺, 100,0)

Experimental: 222,1851 (MH⁺, 100,0)

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) **diastereoisòmer minoritari** δ 5.80 – 5.59 (m, 1H: H_{2''}), 5.37 (sa, 1H: H₇), 4.98 (m, 2H: 2H_{3''}), 3.61 (m, 1H: H_{1'}), 3.35 (m, 2H: H_{1'}, H₄), 3.11 – 2.98 (m, 1H: H₆), 2.81 – 2.69 (m, 1H: H_{9a}), 2.55 – 2.38 (m, 2H: 2H_{1''}), 2.03 (m, 3H: 2H₉, H₁), 1.75 (m, 1H: H₁), 1.69 (s, 3H: 3H_{Me}), 1.62 – 1.52 (m, 2H: 2H₃), 1.42 (m, 2H: 2H₂).



Universitat Autònoma de Barcelona

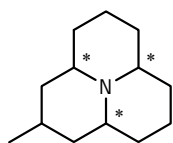
APÈNDIX

Aproximació sintètica d'alcaloides de la família de les *Coccinelidae*

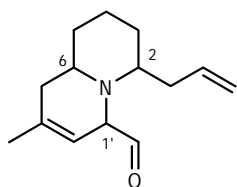
Cristina Oliveras González

Bellaterra, 1 de setembre de 2010

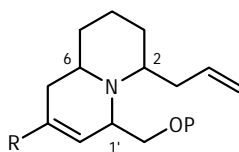
ÍNDIX DE FORMULES



1

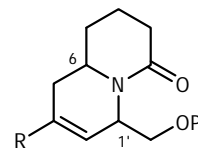


2



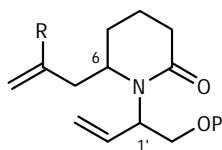
3

R=H, P=TBBDPS, **36**
R=Me, P=TBBDPS, **37**



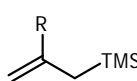
4

R=H, P=TBBDPS, **34**
R=Me, P=TBBDPS, **35**

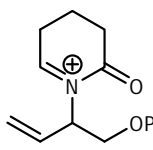


5

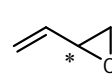
R=H, P=TBBDPS, **29**
R=Me, P=TBBDPS, **32**



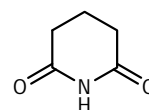
6



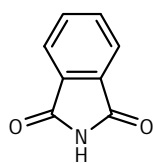
7



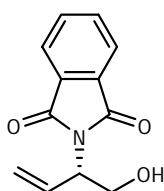
8



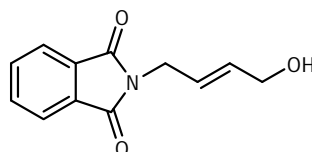
9



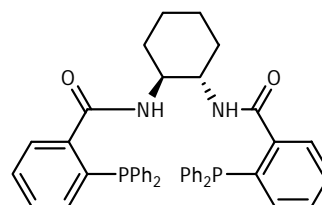
10



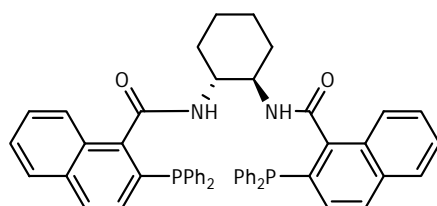
11



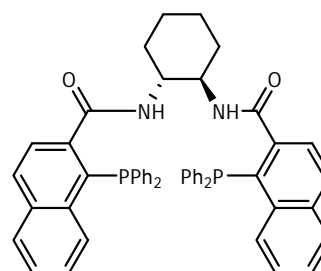
12



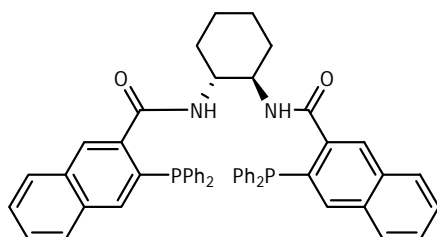
(+)-13



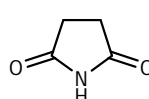
(-)-14



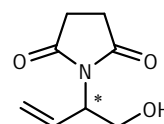
(-)-15



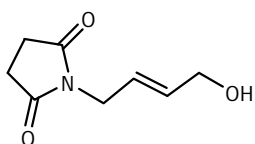
(-)-16



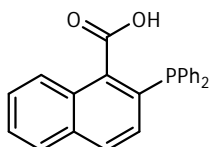
17



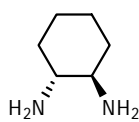
18



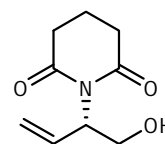
19



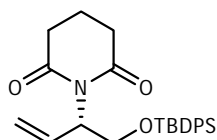
20



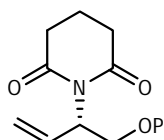
21



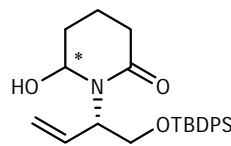
22



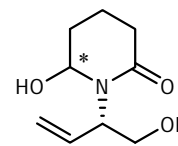
23



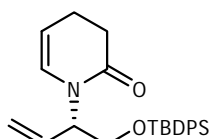
P=MOM, **24**
P=BOM, **25**



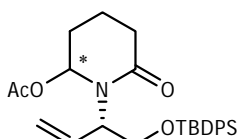
26



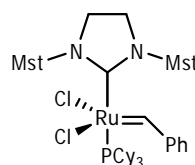
P=MOM, **27**
P=BOM, **28**



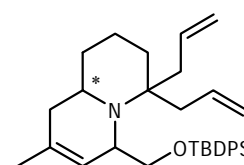
30



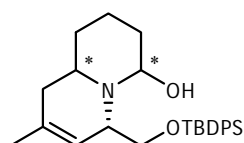
31



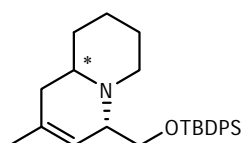
33



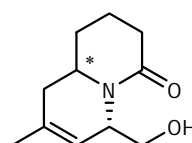
38



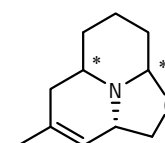
39



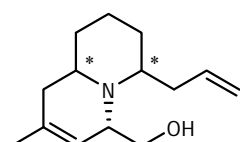
40



41



42



43

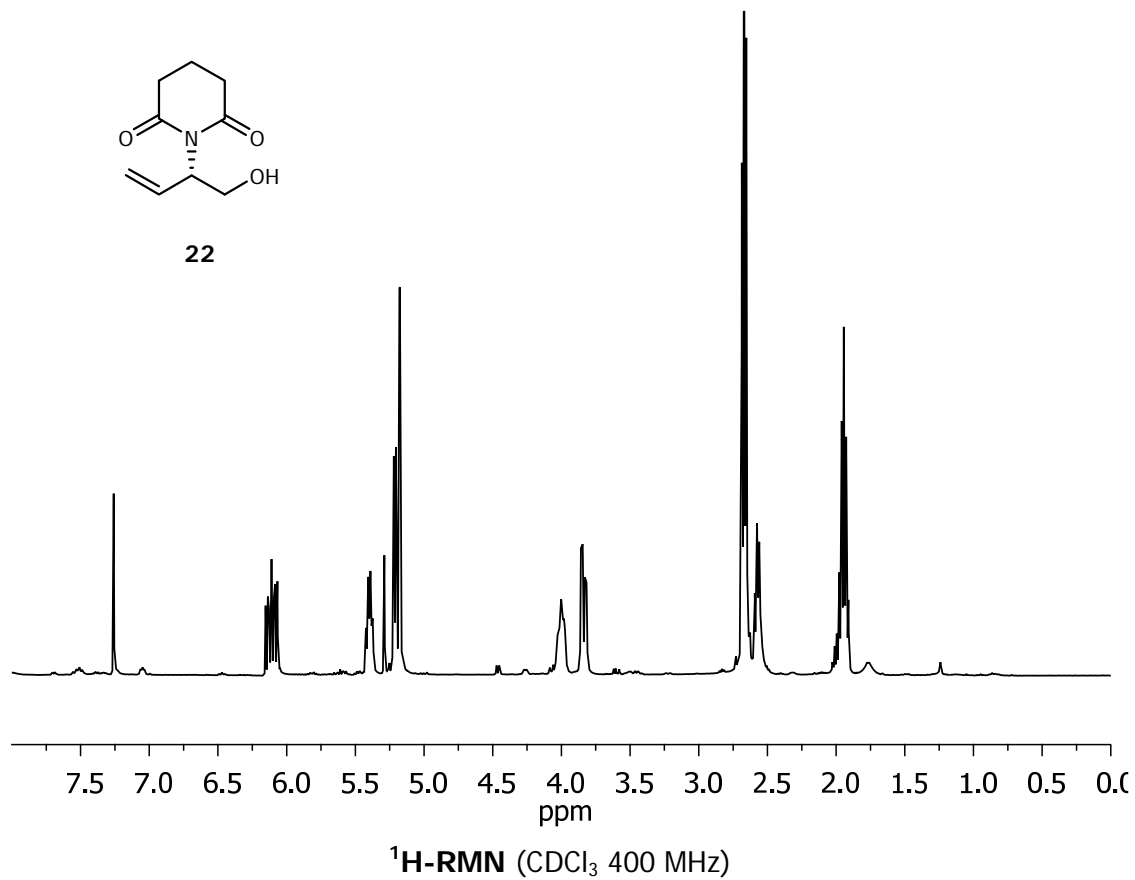
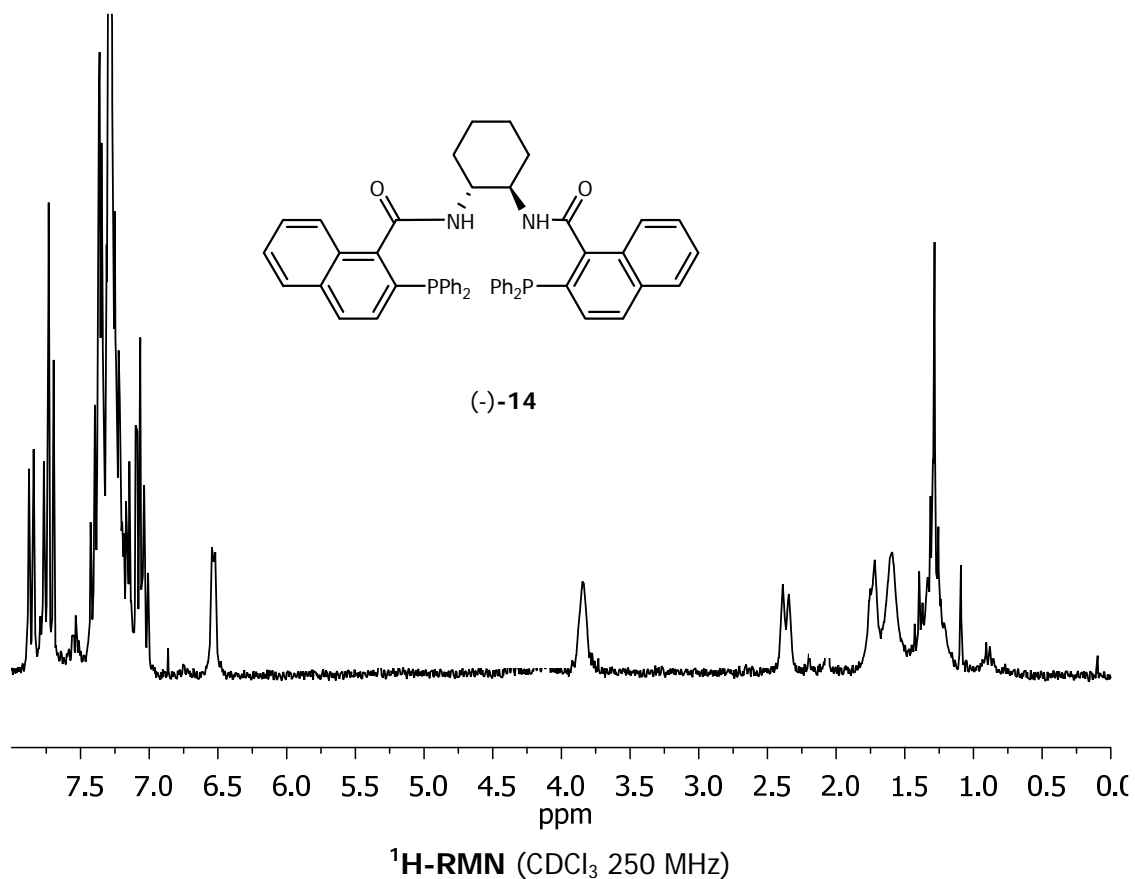
ÍNDIX DE NOTES

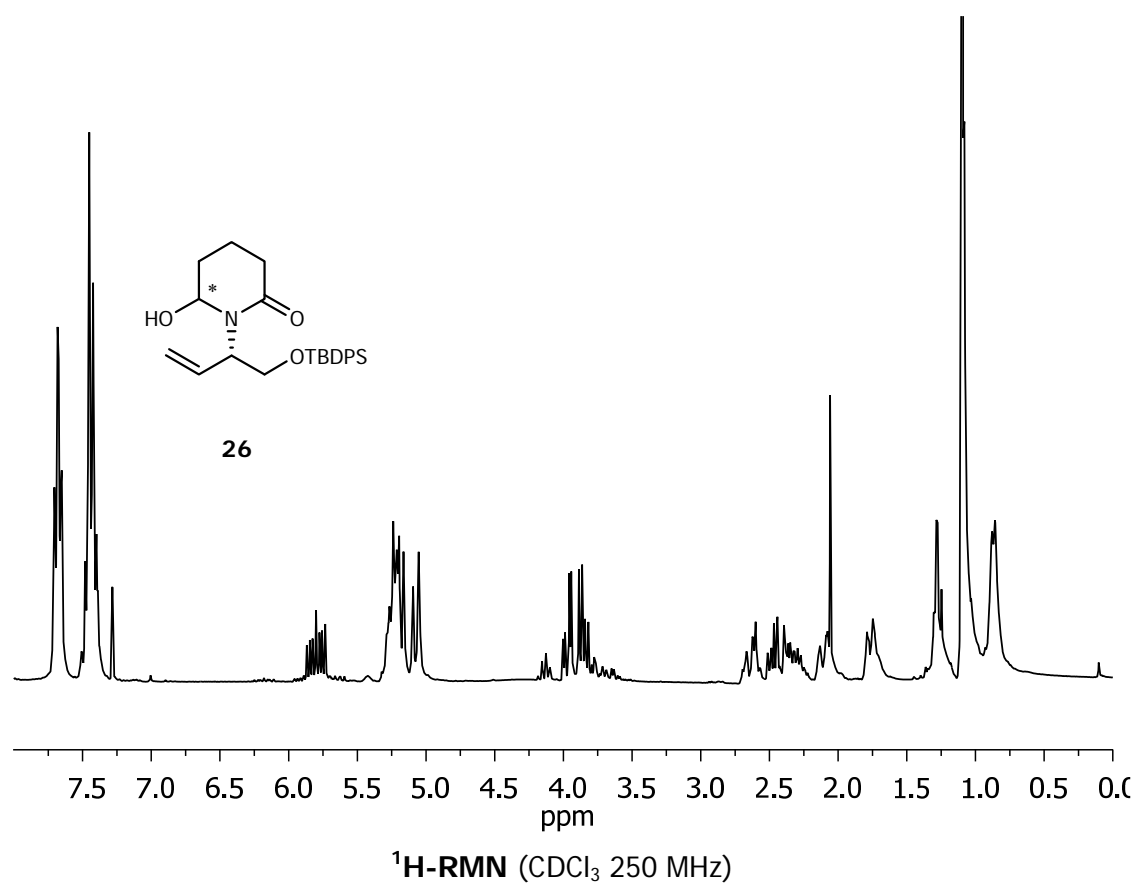
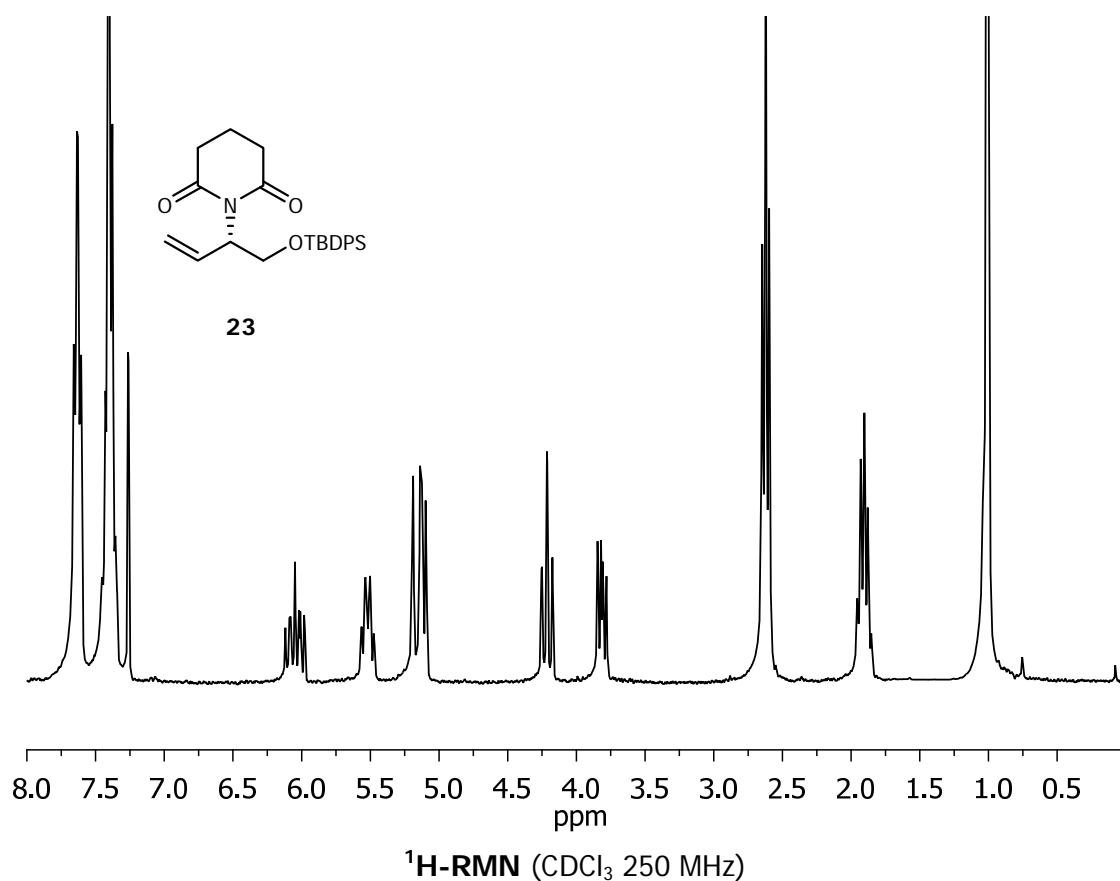
- 1) a) Daloze, D.; Braekman, J.-C.; Pasteels, J. M. *Chemeocology* **1994/1995**, *5/6*, 173-183. b) Hagen, K.S. *Annu. Rev. Entomol.* **1962**, *7*, 289-326.
- 2) http://www.nysaes.cornell.edu/ent/biocontrol/predators/rodolia_cardinalis.html
(consultat: Setembre 2009).
- 3) Caltagirone, L. E.; Doult, R.L. *Annu. Rev. Entomol.* **1989**, *34*, 1-16.
- 4) Badii, M. H.; Abreu, J.L. *International Journal of Good Conscience* **2006**, *1*, 82-89.
- 5) a) Rejzek, M.; Stockman, R. A.; Hughes, D. L., *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 73-83.
b) Gerasyuto, A. I.; Hsung, R. P., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4899-4902. c) Gerasyuto, A. I.; Hsung, R. P., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2476-2484.
- 6) Tursch, B.; Daloze, D.; Braekman, J. C.; Hootele, C.; Pastels, J. M., *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1541-1543.
- 7) Karlsson, R.; Losman, D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 626.
- 8) King, A. G.; Meinwald, J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1105-1122.
- 9) Ayer, W. A.; Dawe, R.; Eisner, R. A.; Furuichi, K. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 473.
- 10) Ayer, W. A.; Furuichi, K. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 1494.
- 11) a) Mueller, R. H.; Thompson, M.E. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1991-1994. b) Mueller, R. H.; Thompson, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1093-1096. c) Mueller, R. H.; Thompson, M. E.; DiPardo, R. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2217-2231.
- 12) Stevens, R. V.; Lee, A. W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7032-7035.
- 13) a) R. Robinson *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762-768. b) C. Schöpf *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 779-797.
- 14) Adams, D. R.; Carruthers, W.; Crowley, P. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 261-263.
- 15) Yue, C.; Nicolay, J. F.; Royer, J.; Husson, H. P. *Tetrahedron.* **1994**, *50*, 3139.
- 16) Takahata, H.; Ouchi, H.; Ichinose, M.; Nemoto, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3459-3462.
- 17) Nicolau, K. C.; Postema, M. H. D.; Claiborne, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1565-1566.
- 18) a) Trost, B. M.; Bunt, R. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1996**, *35*, 99-102. b) Trost, B. M.; Bunt, R. C.; Lemoine, R. C.; Calkins, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5968-5976. c) Harris, M. C. J.; Jackson, M.; Lennon, I. C.; Ramsden, J. A.; Samuel, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3187-3191.

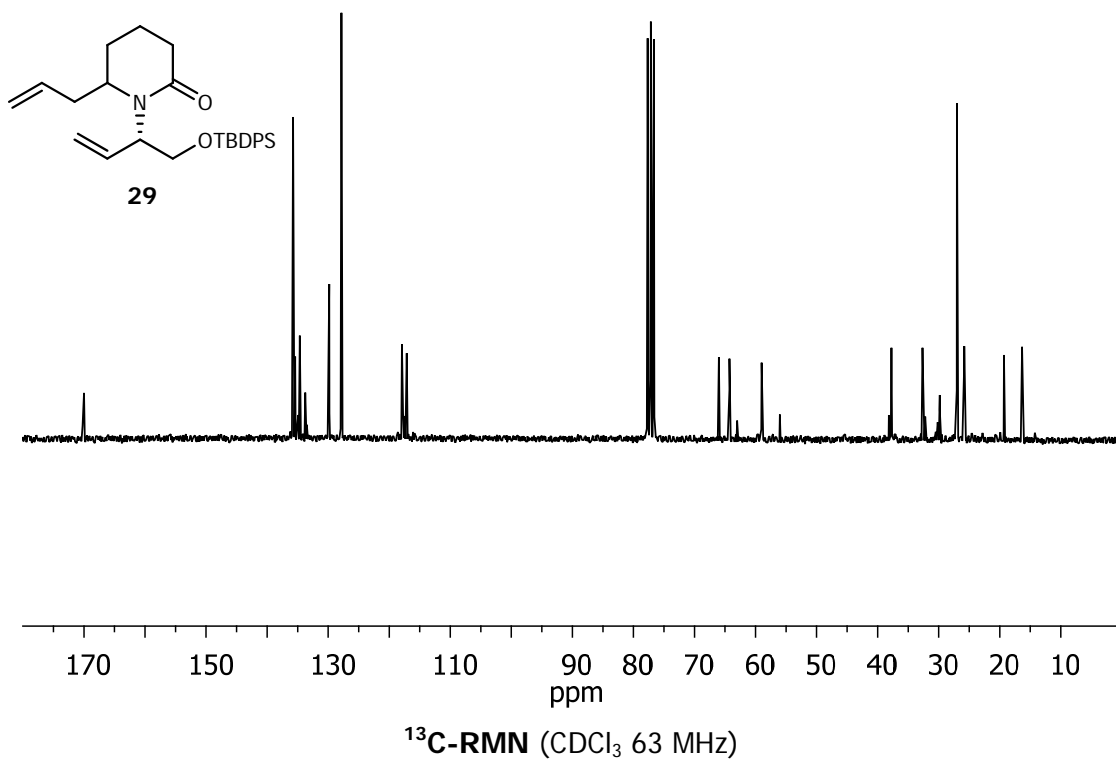
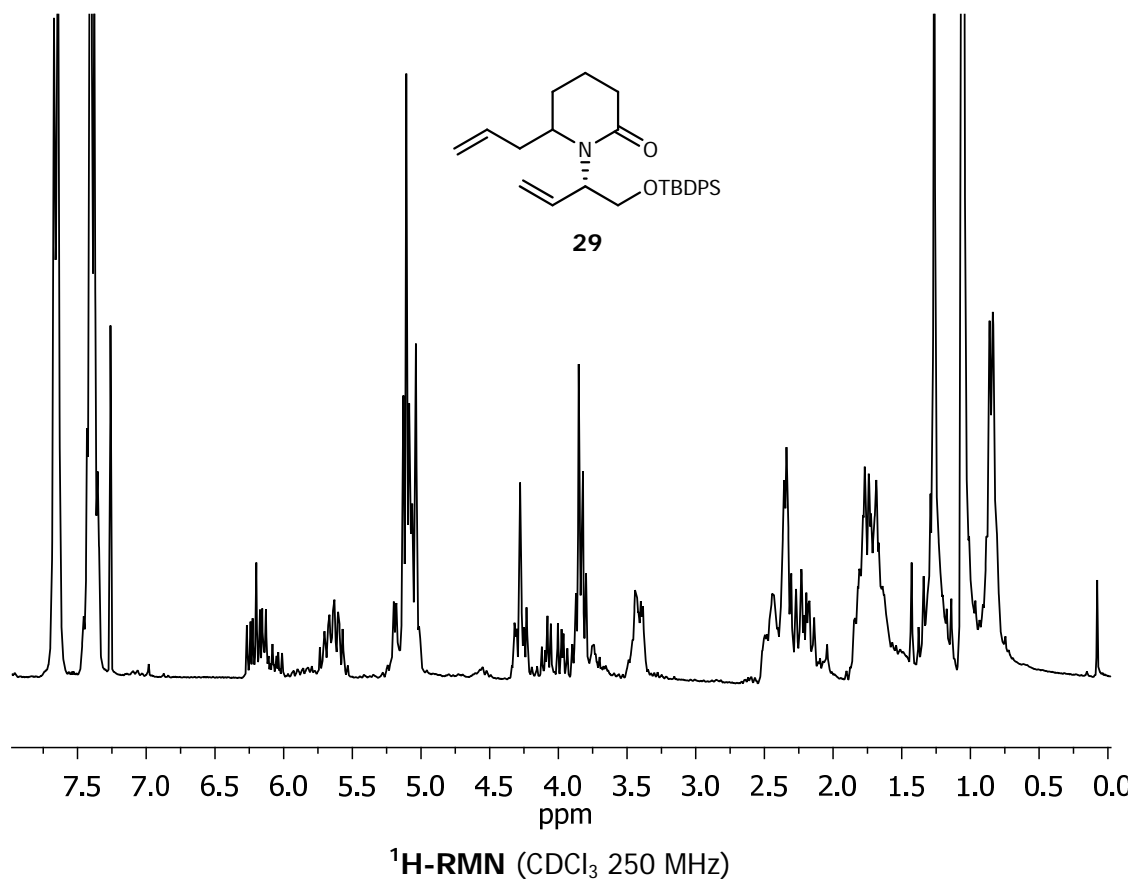
- 19)** González-Gálvez, D.; García-García, E.; Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6199-6211.
- 20)** Bajwa, N.; Jennings, M. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3638-3641.
- 21)** a) Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; García-García, E.; González-Gálvez, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5107-5109. b) Klitzke, C. F.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 5605-5608. c) Giradinà, A.; Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8277-8282. d) Pin, F.; Comesse, S.; Garrigues, B.; Marchalín, S.; Daïch, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1181-1191.
- 22)** Liu, G.; Meng, J.; Feng, C.-G.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1297-1303.
- 23)** a) Martin, S. F.; Chen, H.-J.; Courteny, A. K.; Liao, Y.; Pätzke, M.; Ramser, M. N.; Wagman, A. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7251-7264 b) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3014 c) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140.
- 24)** Bremner, J. B.; Perkins, D. F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2659-2665.
- 25)** Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1919-1928.

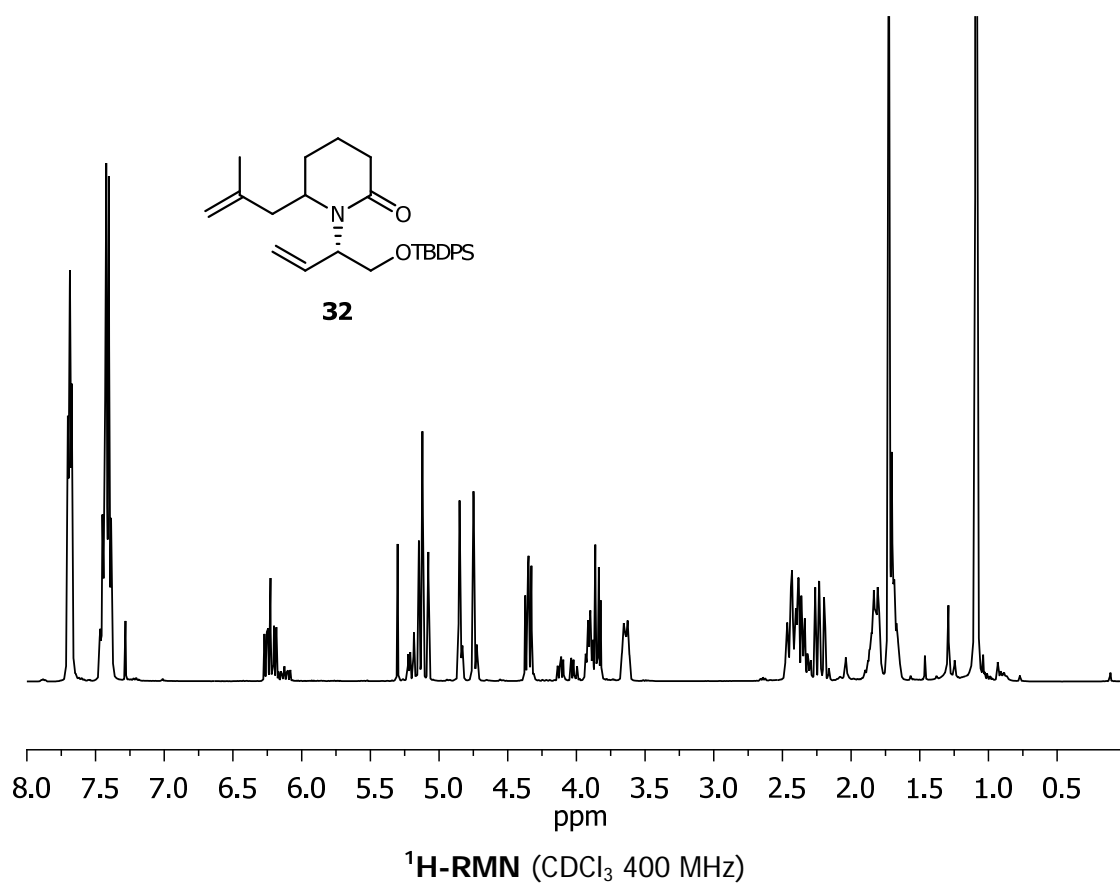
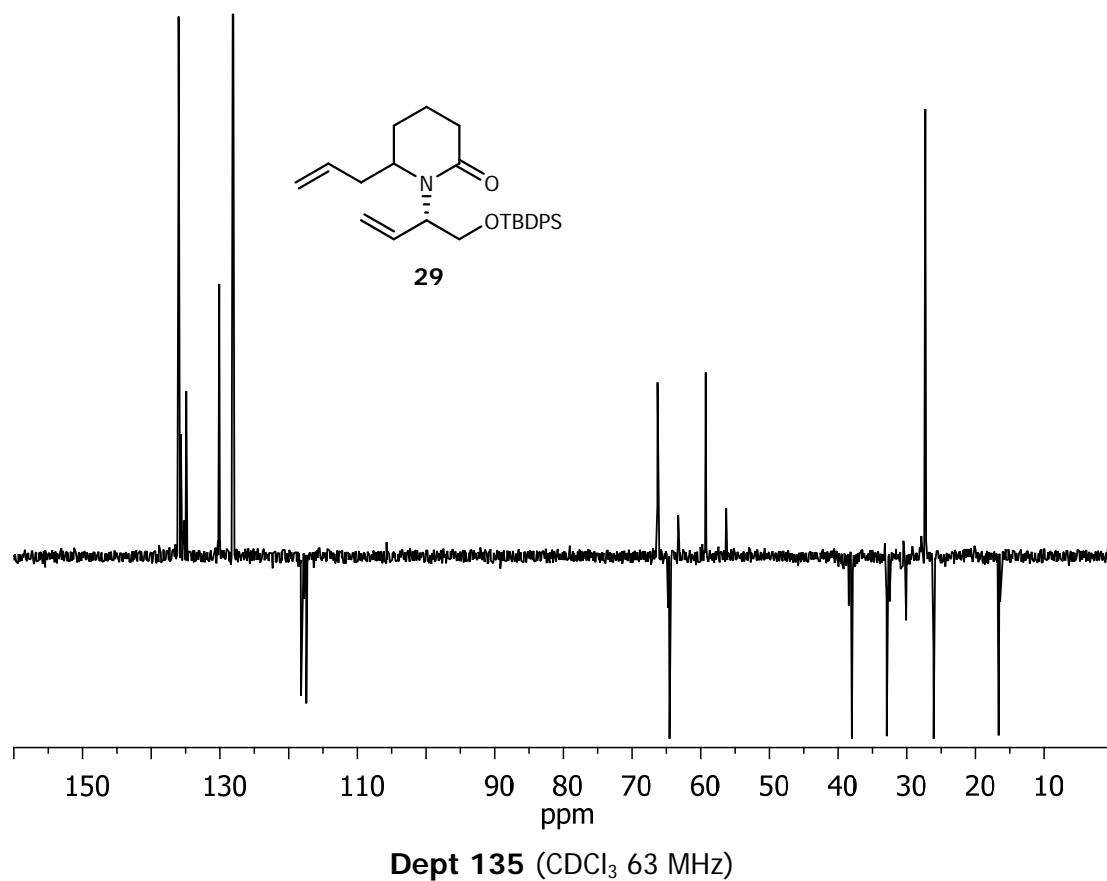
ABREVIATURES

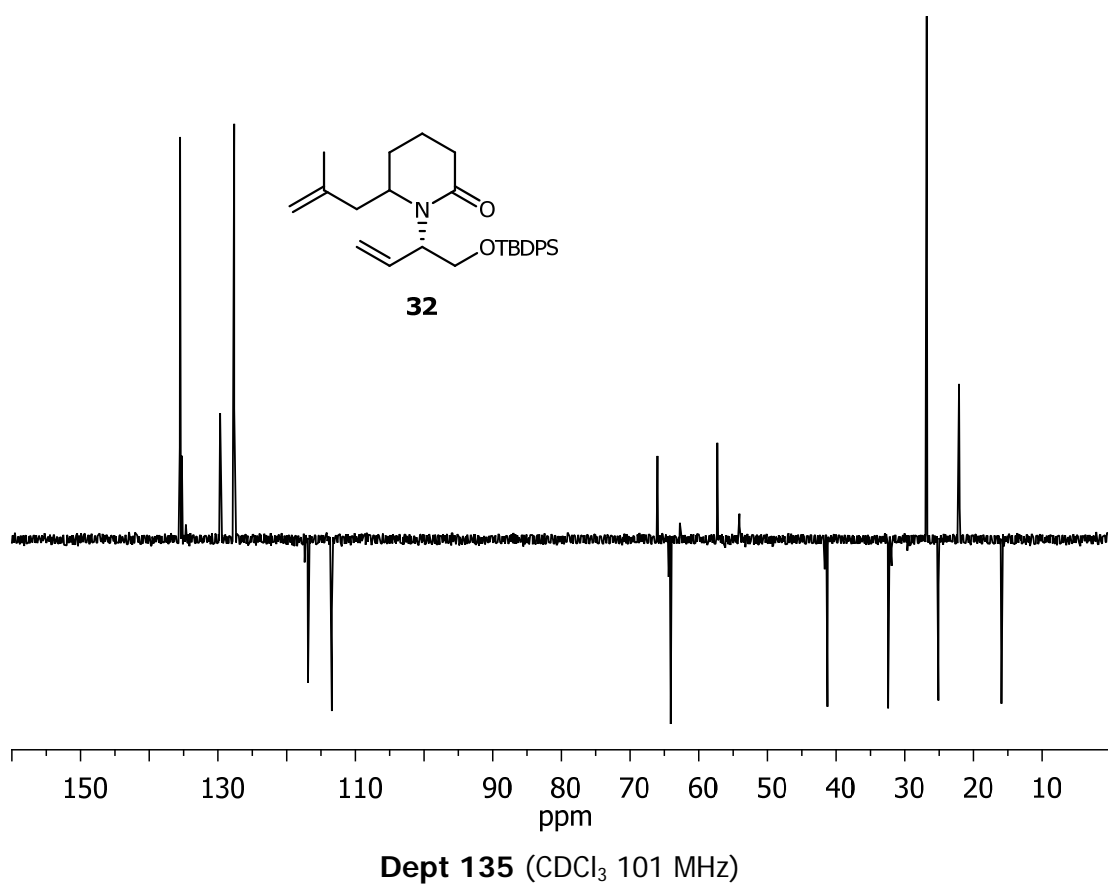
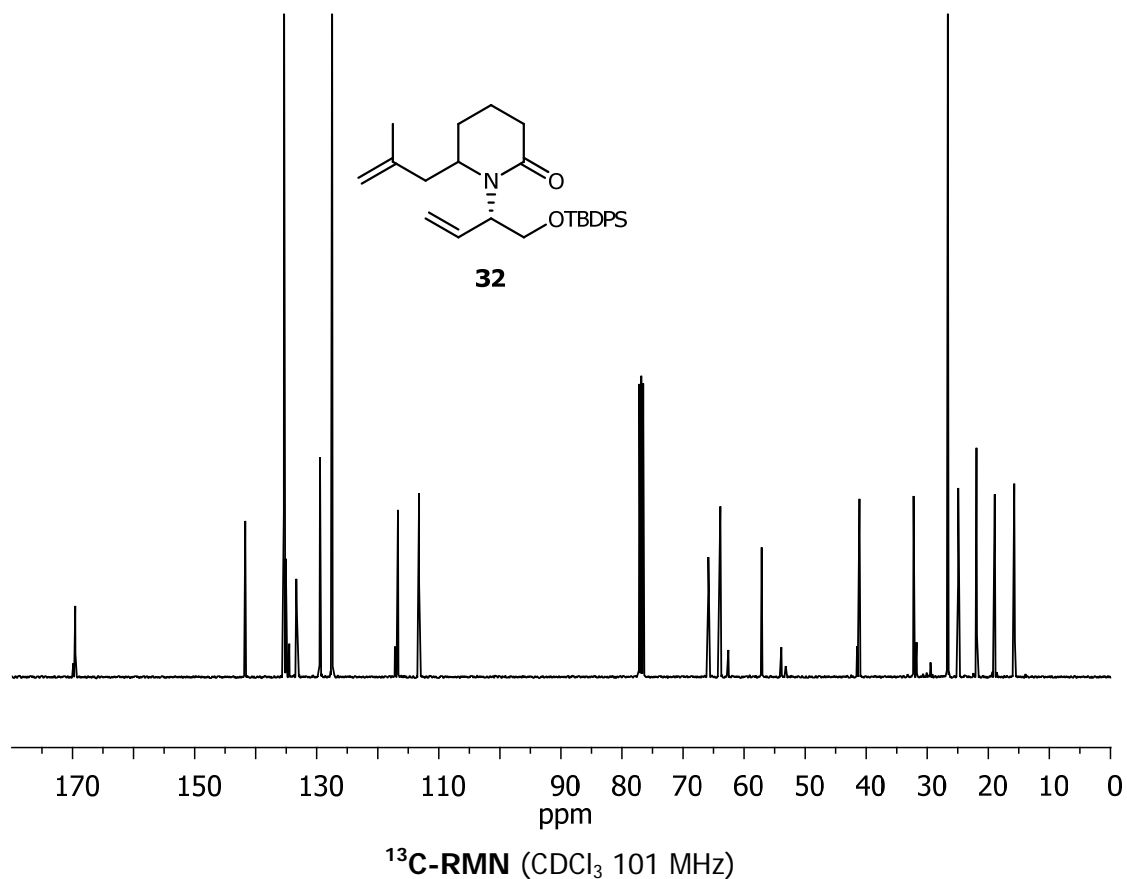
^1H -RMN	Ressonància magnètica nuclear de protó
^{13}C -RMN	Ressonància magnètica nuclear de carboni
BOM	Metoxibenzil
CHPLC	Chiral High Performance Liquid Chromatography
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propiletilamina
DMAP	Dimietilaminopiridina
e.e.	Excés enantiomèric
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
IR	Infraroig
MOM	Metoximetil
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
RCM	Ring Closing Metathesis
t.a.	Temperatura ambient
TBDPSCI	Clorur de <i>tert</i> -butildifenilsilil
TMSOTf	Trifluorometansulfonat de trimetilsilà

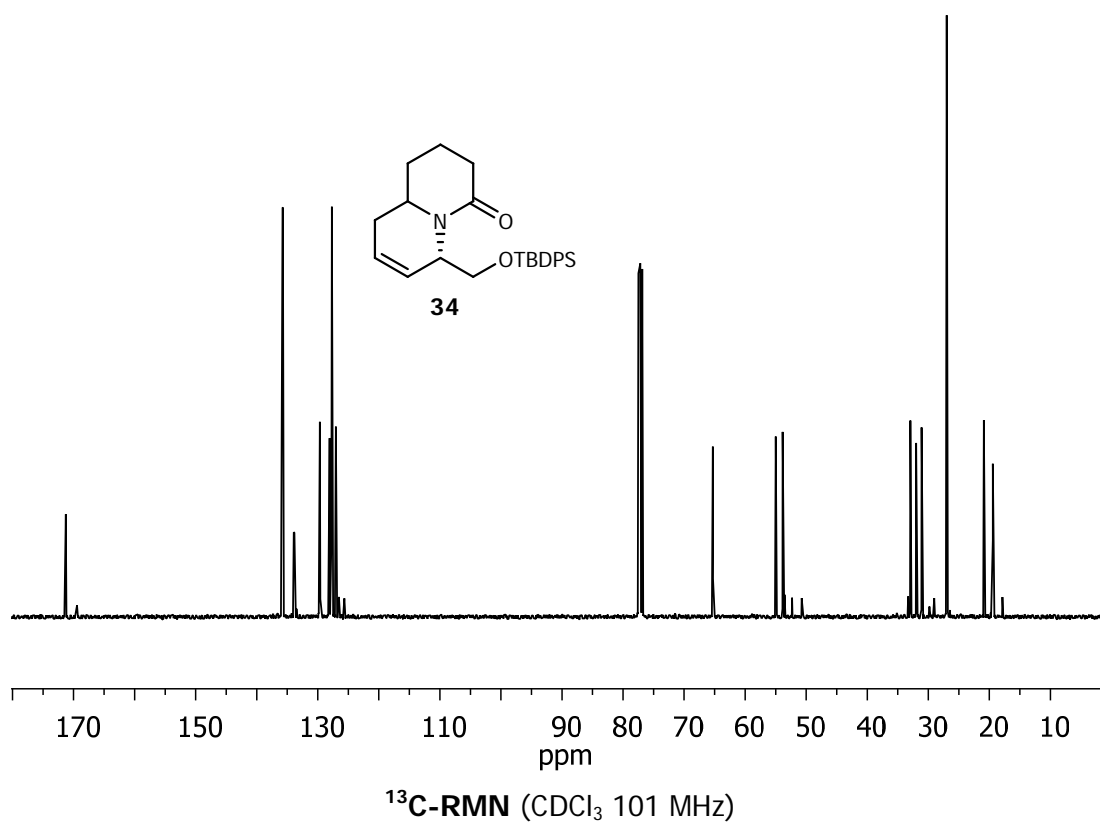
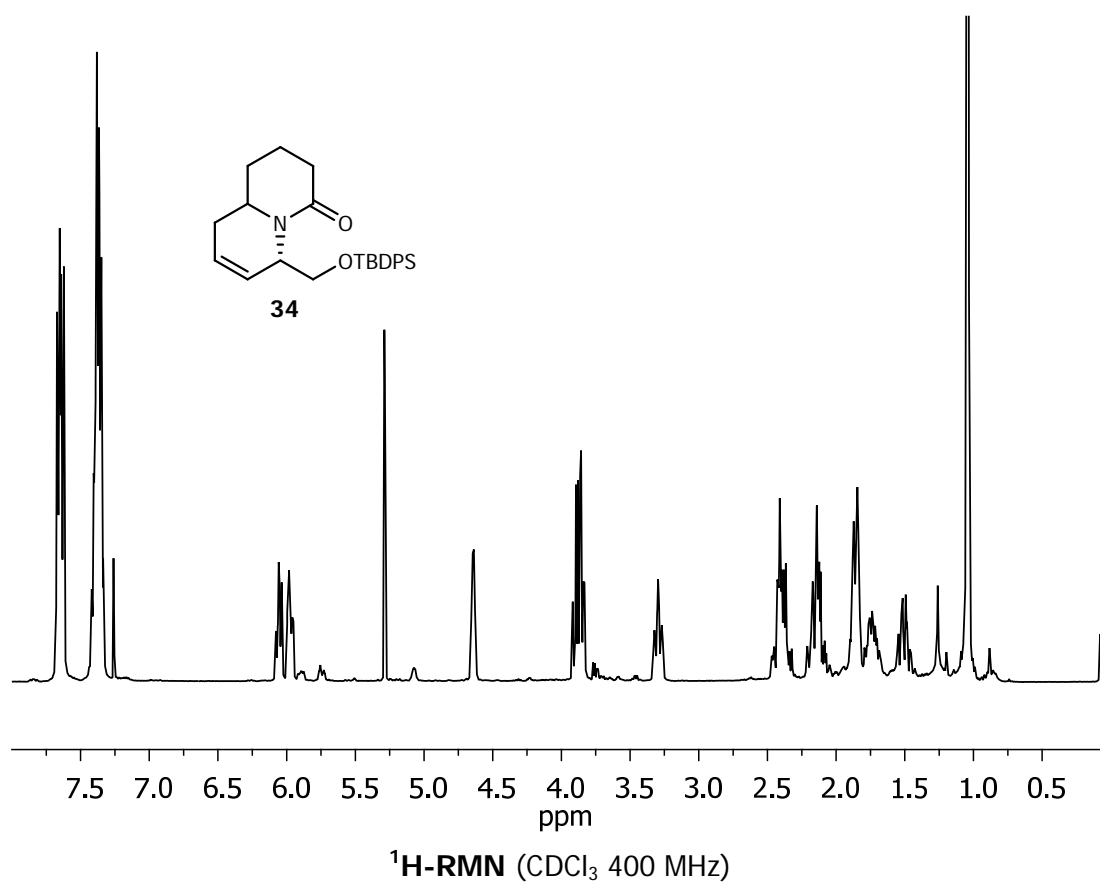


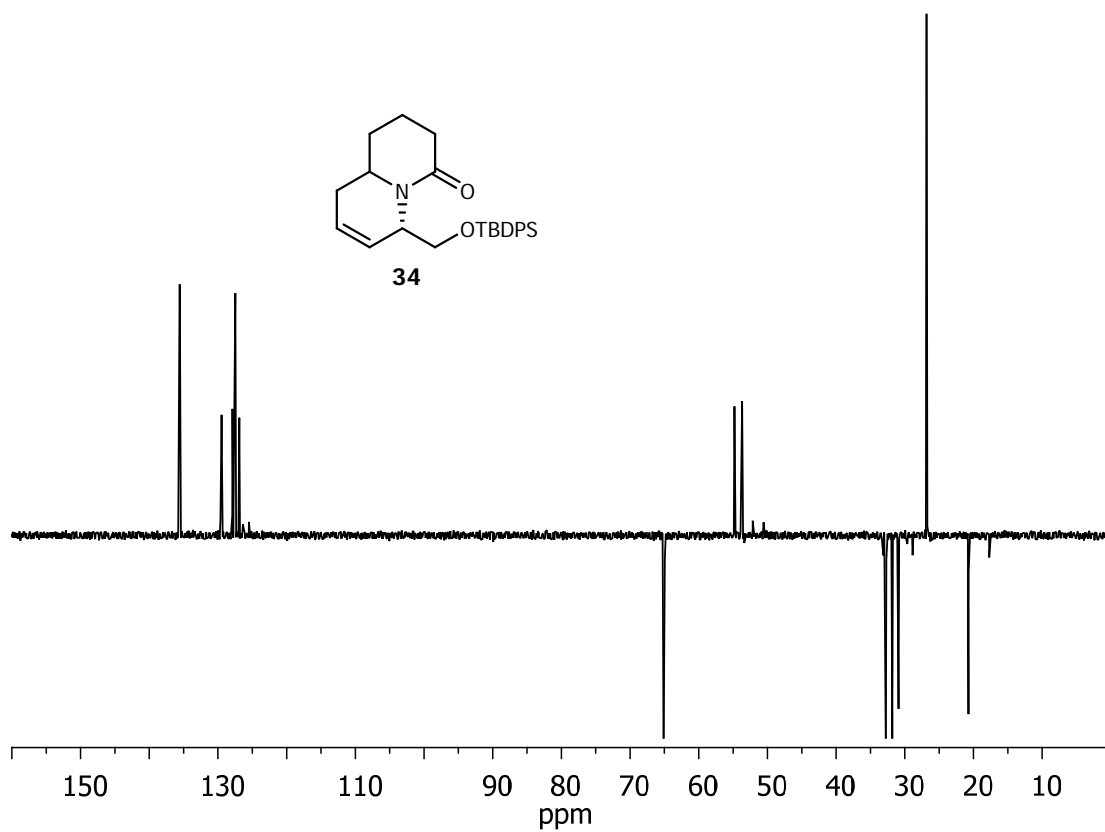




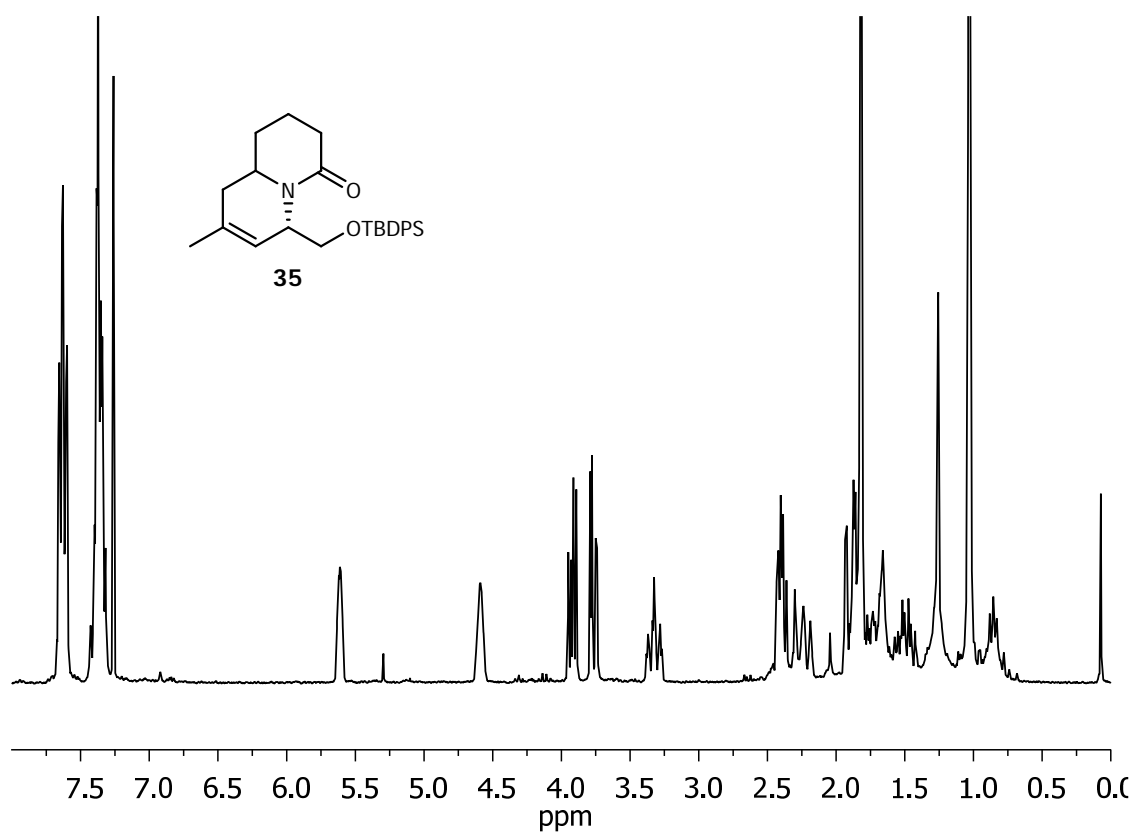




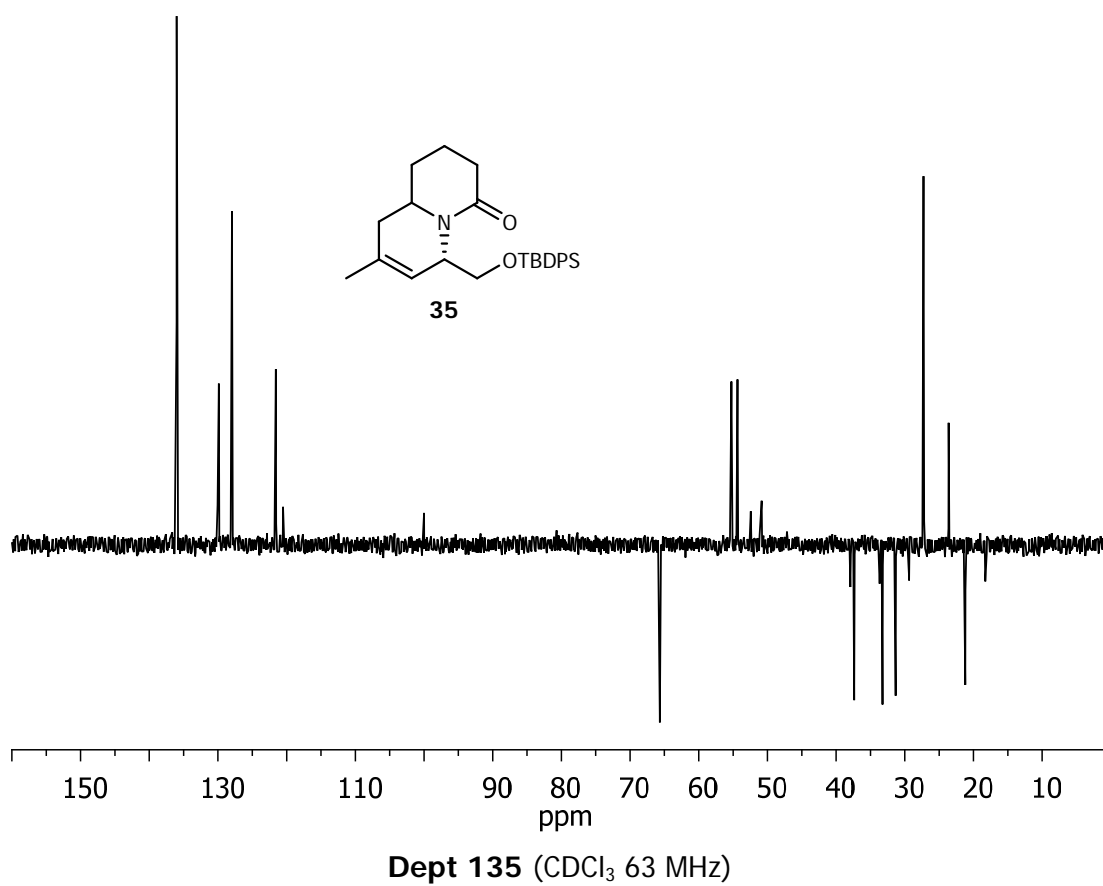
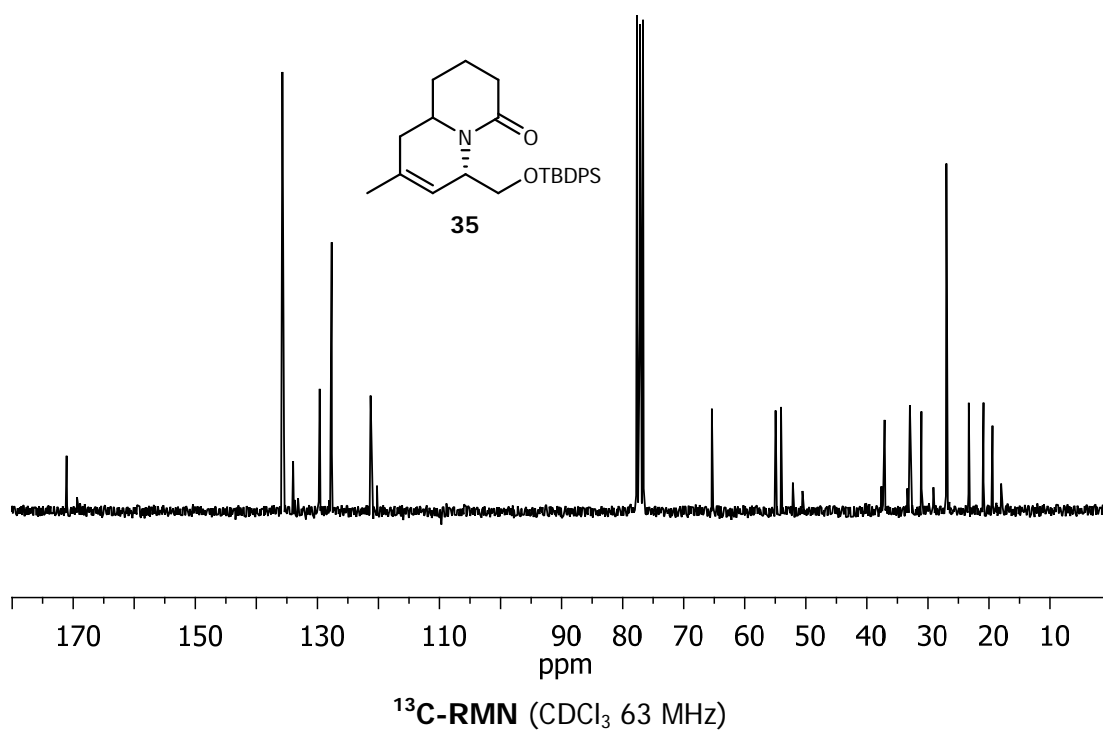


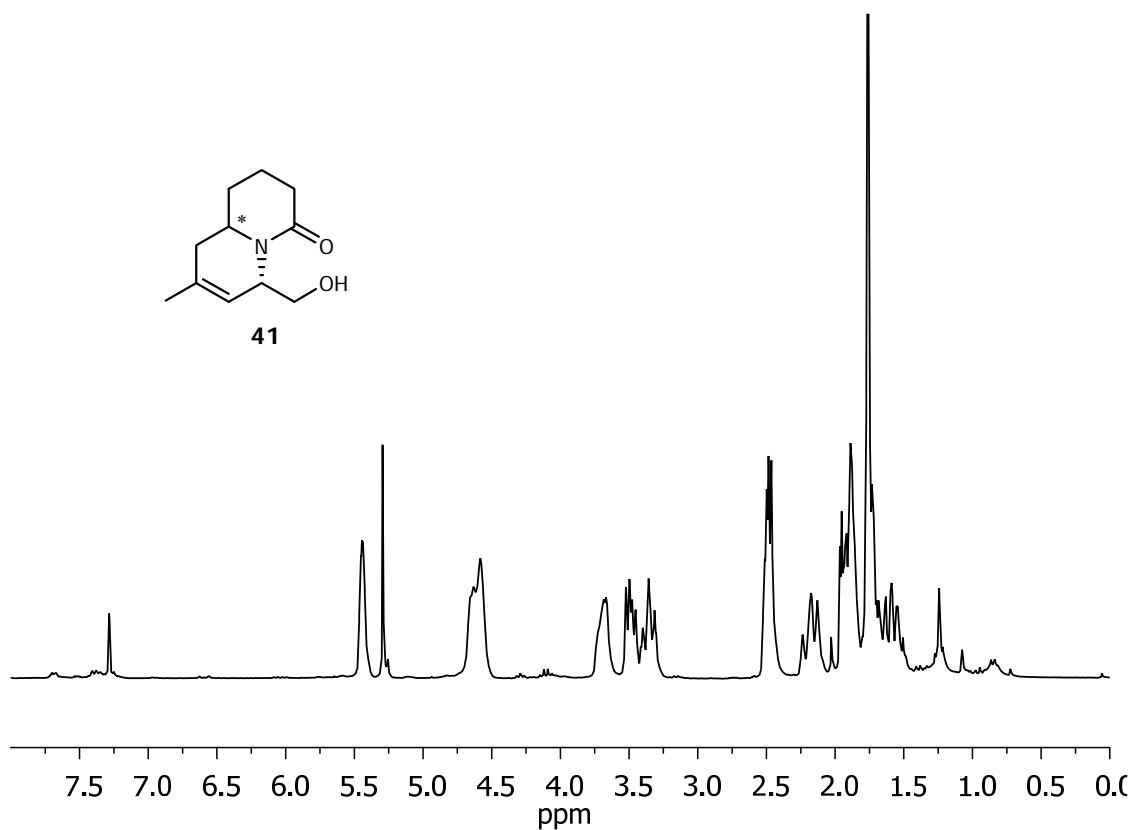
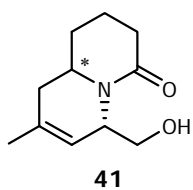


Dept 135 (CDCl₃ 101 MHz)

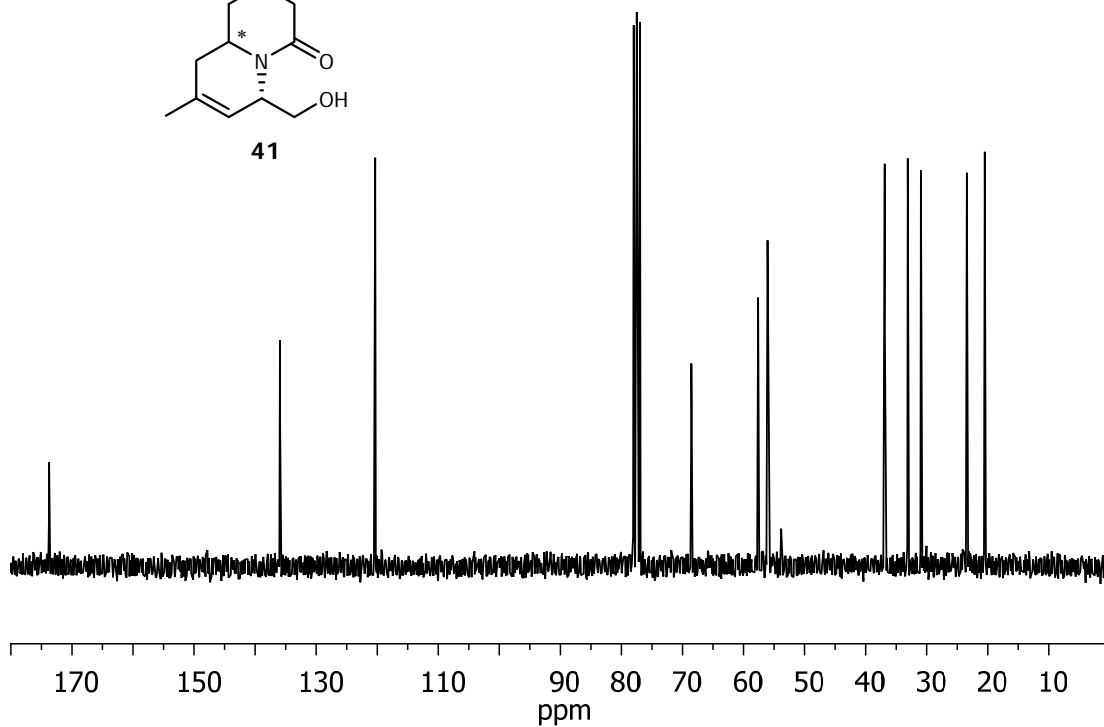
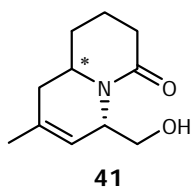


¹H-RMN (CDCl₃ 250 MHz)

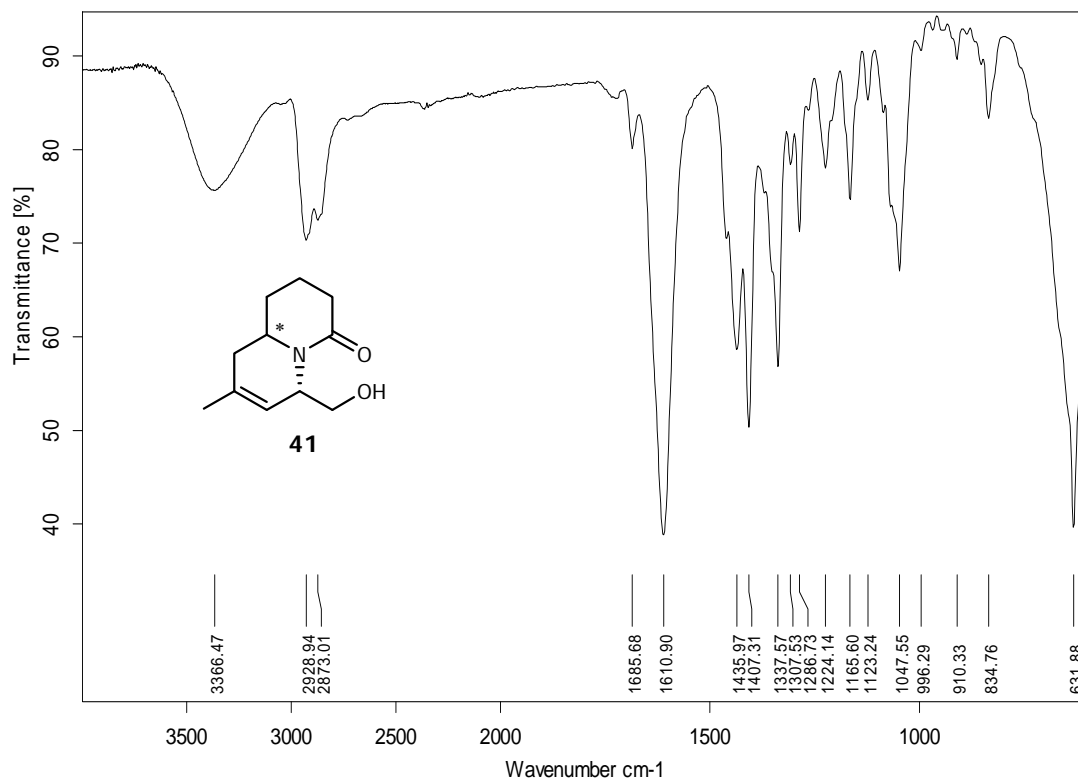
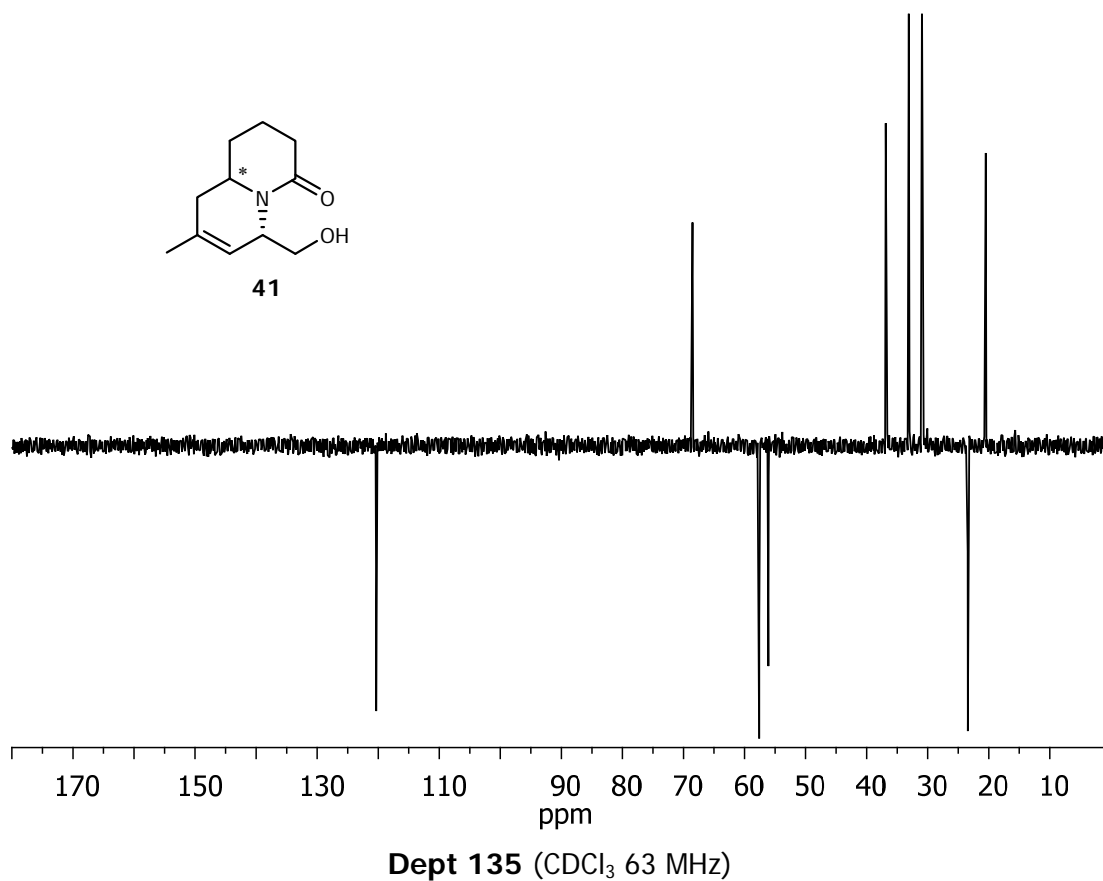




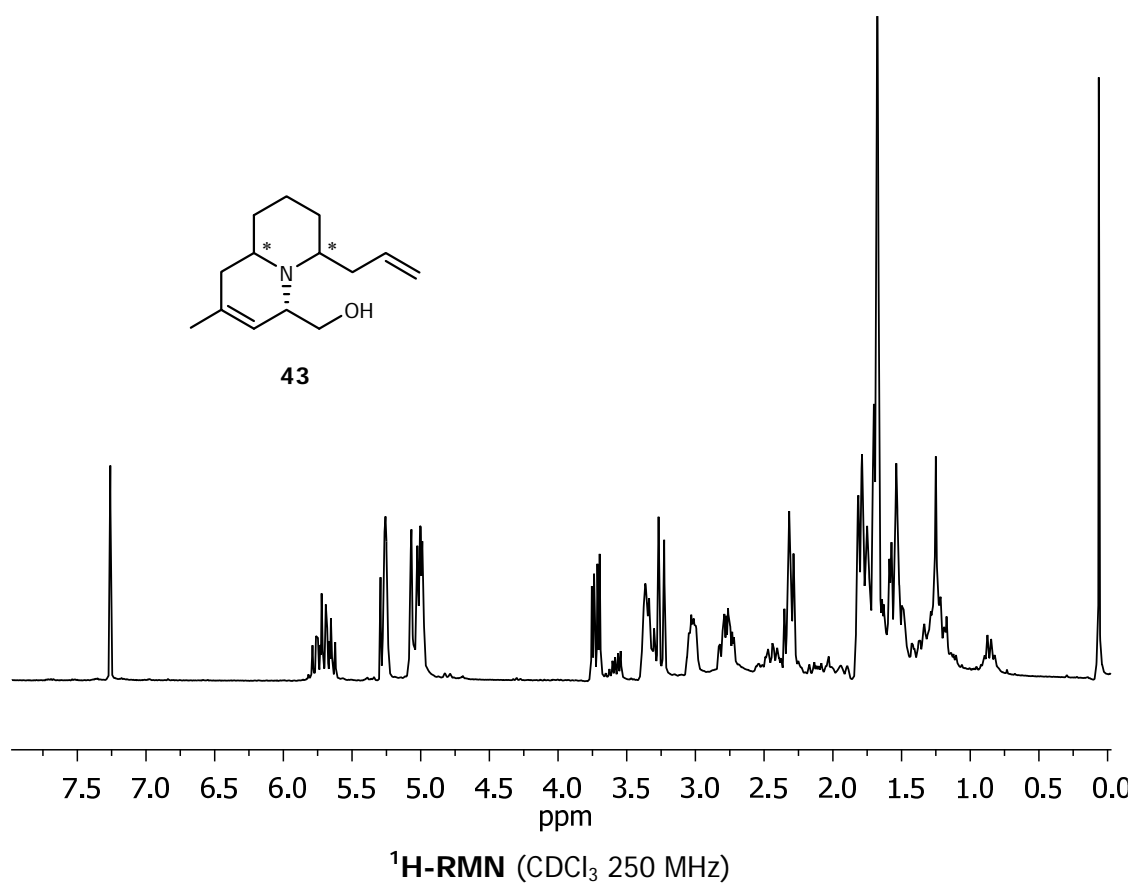
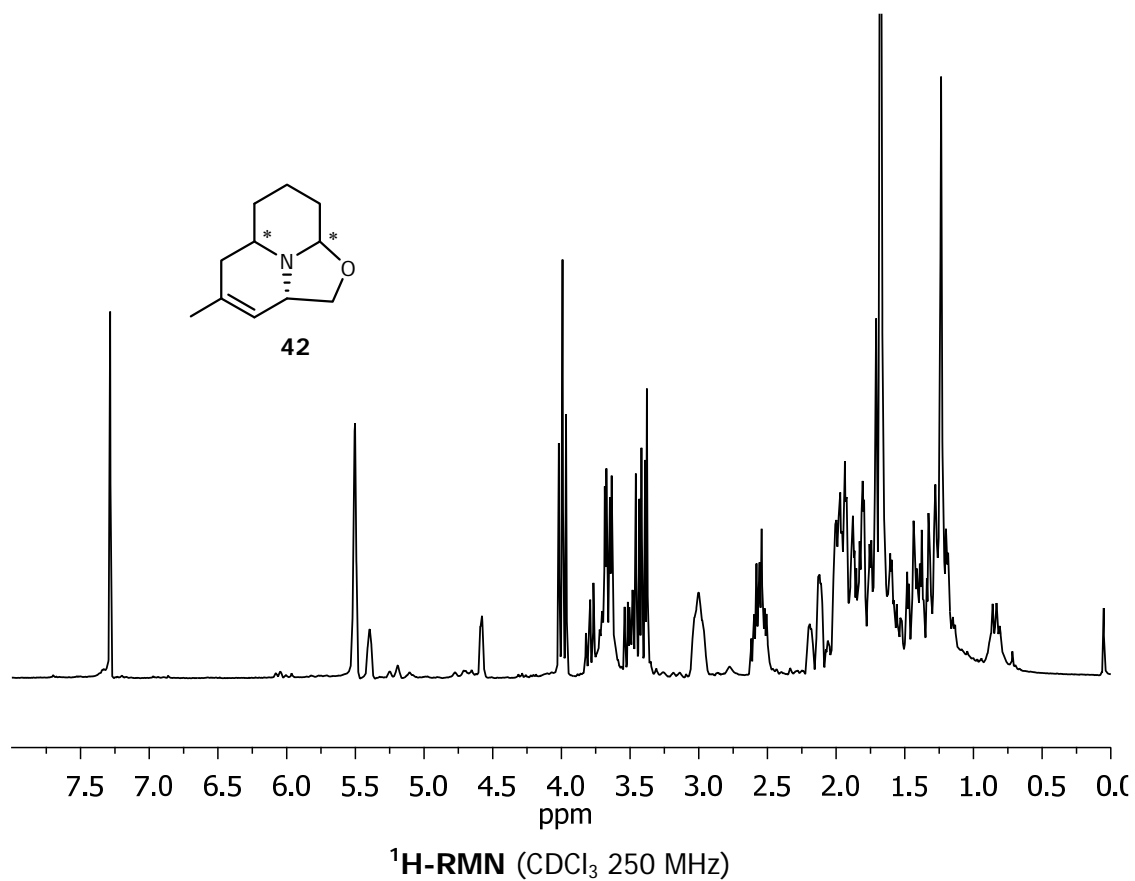
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 250 MHz)

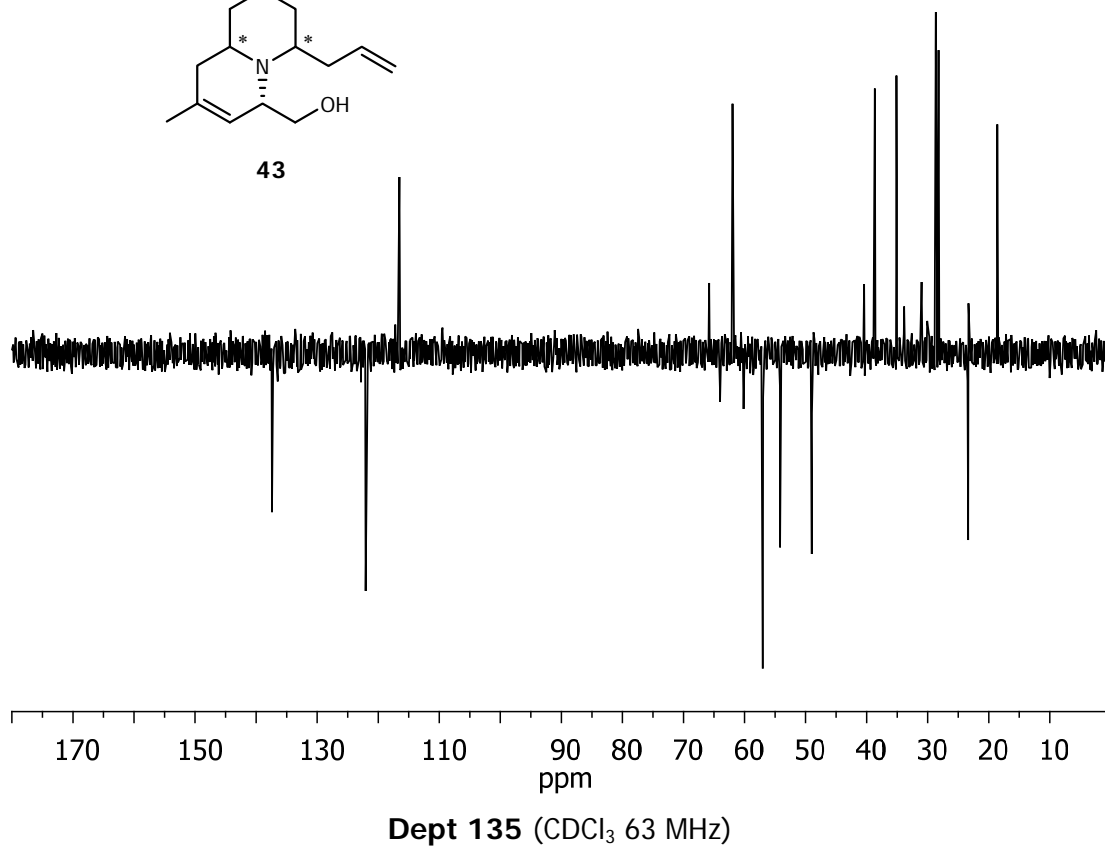
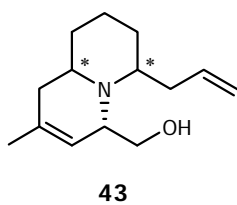
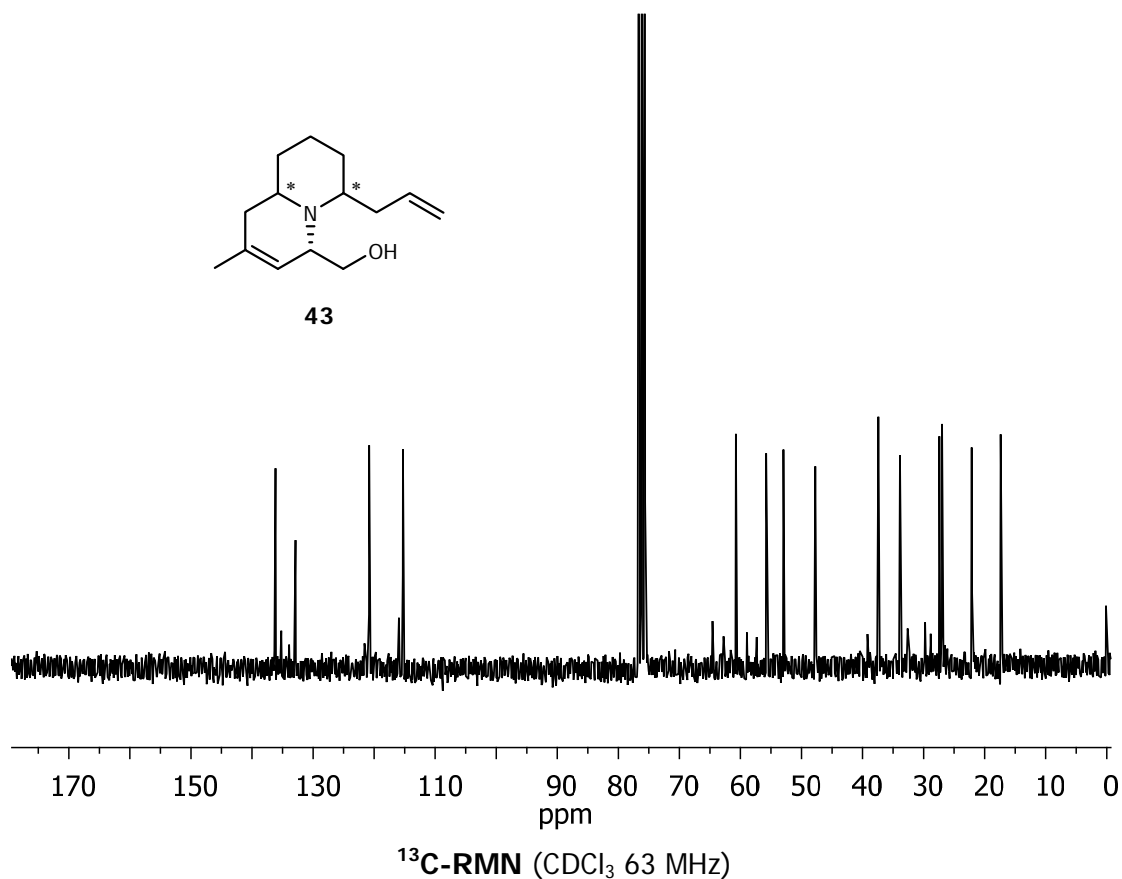
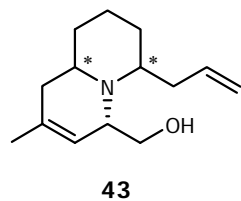


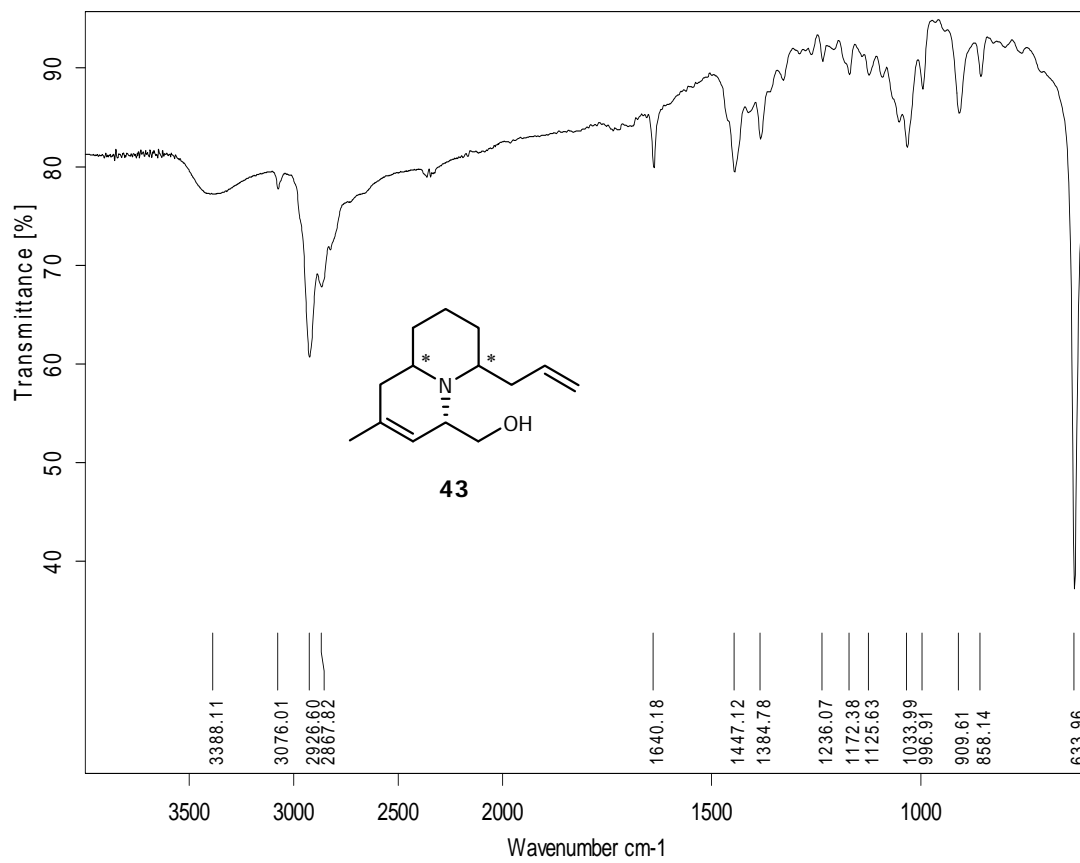
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 63 MHz)



IR (ATR-Safir)







IR (ATR-Safir)

