

Tesis doctoral

**SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA
DE COMPUESTOS AZABICÍCLICOS
CON ESQUELETO DE ALCALOIDES
DEL GRUPO TUBEROSTEMOSPIRONINA**

M^a del Pilar Blanco Merinero

Bellaterra, Octubre de 2004

Memoria presentada para aspirar al grado
de Doctor en Química por M^a del Pilar
Blanco Merinero

M^a del Pilar Blanco Merinero

Visto Bueno

Dr. Josep Font i Cierco

Dra. Marta Figueredo i Galimany

Bellaterra, Octubre de 2004

A mis abuelos, padres y hermanos

“Los sucesos lo dirán Sancho-
respondió don Quijote-; que el tiempo,
descubridor de todas las cosas no se
deja ninguna que no la saque a la luz
del sol, aunque esté escondida en los
senos de la tierra.”

Don Quijote de la Mancha
Miguel de Cervantes

La presente Tesis Doctoral ha sido realizada en la Unidad de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona bajo la dirección del Dr. Josep Font i Cierco y la Dra. Marta Figueredo i Galimany.

Quiero agradecer al Dr. Josep Font el haberme facilitado la incorporación al grupo así como por la supervisión de los trabajos realizados. Quisiera agradecer profundamente a la Dra. Marta Figueredo su constante apoyo y ayuda así como su energía en la búsqueda nuevas puertas abiertas cuando parecía que estaban todas cerradas. Quisiera extender también mi agradecimiento al Dr. Pere de March y el Dr. Ramon Alibés por estar siempre dispuestos a ayudar y aconsejar en cualquier momento.

También me gustaría agradecer al Dr. Konopelski de la University of California, Santa Cruz, la oportunidad que me brindó de permanecer durante unos meses dentro de su grupo de investigación, así como a todos aquellos californianos y no californianos de los que guardo un gran recuerdo y gracias a los cuales nunca olvidaré aquella tierra.

Son muchas las personas que después de estos años he conocido, personas con las que he compartido momentos inolvidables y que poco a poco me ha ayudado a forjar este trabajo. No daré nombres porque realmente no creo que sea necesario dar una lista para que sepan que todos cuentan con mi más sincero agradecimiento y amistad.

Finalmente quiero dar las gracias a toda mi familia por el cariño que siempre me han dado; a mi padre por su constante apoyo y por ser aquel ejemplo a seguir que todos necesitamos alguna vez; a mi madre sus infinitos mimos y cuidados; a Juan José y Francisco sus ánimos, comprensión e infinita paciencia y, por último, a los animalitos de mi pequeña “granja” que siempre consiguen hacerme olvidar las preocupaciones.

Gracias a TODOS

ÍNDICE

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1.1. Alcaloides de <i>Stemona</i> . Origen y propiedades	3
1.2. Precedentes sintéticos	8
1.3. Análisis retrosintético.....	18
1.4. Objetivos.....	21

II. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Primer objetivo: Síntesis de la lactama modelo **10**

2.1. Consideraciones previas.....	25
2.2. Conceptos generales de cicloadiciones 1,3-dipolares de nitronas.....	25
2.3. Síntesis de (5 <i>RS</i> ,6 <i>SR</i> ,7 <i>RS</i>)-5-hidroxi-2-oxo- 1-azabicyclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, 10	29

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Segundo objetivo: Síntesis de la nitrona **54-sin** y estudio de su reactividad en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar

3.1. Consideraciones previas.....	41
3.2. Ensayos para la síntesis de la nitrona 38	43
3.3. Síntesis de la nitrona 54	53
3.4. Cicloadiciones 1,3-dipolares de 54-sin a distintos dipolarófilos.....	67

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tercer objetivo: Avances sintéticos hacia los alcaloides del grupo Tuberostemospironina

4.1. Consideraciones previas.....	79
4.2. Avances en la síntesis de croomina. Preparación de intermedios azabicyclicos y estudio de formación de la butirolactona espiránica.....	81
4.3. Avances en la síntesis de stemospironina.....	97
4.4. Síntesis de stemonidina	106

V. RESUMEN

5.1. Resumen.....	127
-------------------	-----

VI. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Observaciones generales.....	133
<i>N</i> -Óxido de 1-pirrolina, 7	135
4-Hidroxibutanoato de metilo, 17	135
(<i>E</i>)-2-Hexenodioato de dimetilo, 8	136
(2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,3 <i>aRS</i>)-2-(2-Metoxicarboniletil)hexahidropirrolol[1,2- <i>b</i>]isoxazol-3-carboxilato de metilo, 9	138
(5 <i>RS</i> ,6 <i>SR</i> ,7 <i>RS</i>)-5-Hidroxi-2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, 10	139
(<i>Z</i>) y (<i>E</i>)-2,3- <i>O</i> -Isopropiliden- <i>D</i> -gliceraldoxima, 33	140
(<i>E</i>)- <i>O</i> - <i>terc</i> -Butildifenilsiloxima del 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -gliceraldehído, 41	142
2,3- <i>O</i> -Isopropiliden- <i>D</i> -gliceraldehído, 50	143
(5 <i>R</i> ,4 <i>R</i>), 35-anti , y (5 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-Etilenacetal del 5,6- <i>O</i> -isopropiliden-4,5,6-trihidroxihexanal, 35-sin	143
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>), y (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-Etilenacetal del 5,6- <i>O</i> -isopropiliden-5,6-dihidroxi-4-mesiloxihexanal, 36-sin y 36-anti	145
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- y (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-Etilenacetal del 5,6- <i>O</i> -isopropiliden-4-cloro-5,6-dihidroxihexanal, 46-anti y 46-sin	146
3,4- <i>Di-O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -manitol, 56	147
1,2,4,6-Tetra- <i>O</i> -bencil-3,4- <i>di-O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -manitol, 57	148
1,2,4,6-Tetra- <i>O</i> -bencil- <i>D</i> -manitol, 58	148
2,3- <i>Di-O</i> -bencil- <i>D</i> -gliceraldehído, 50	149
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-, 51-sin , y (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-Etilenacetal de 5,6-dibenciloxi-4-hidroxihexanal, 51-anti	149
(5 <i>R</i>)-Etilenacetal de 5,6-dibenciloxi-4-oxo-hexanal, 70	151
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-Etilenacetal de 5,6-dibenciloxi-4-hidroxihexanal, 51-sin	152
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-Etilenacetal de 5,6-dibenciloxi-4-mesiloxihexanal, 52-sin	153
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5,6-Dibenciloxi-4-mesiloxihexanal, 67-sin	154
<i>N</i> -Óxido de (5 <i>S</i>)-[(1 <i>S</i>)-1,2-dibenciloxietil]-1-pirrolina, 54-sin	155
(3 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aS</i> ,8 <i>bS</i>)-6-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]perhidrofuro [3,4- <i>d</i>]pirrolo[1,2- <i>b</i>]isoxazol-1-ona, 79	156
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i>)-, 80 , y (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i>)-6-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-2-(2-metoxicarboniletil)perhidropirrolol[1,2- <i>b</i>]isoxazol-3-carboxilato de metilo, 81	157

(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i>)-2-(<i>terc</i> -Butoxi)-6-[(1 <i>S</i>)-1,2-dibenciloxietil]-perhidropirrolo[1,2- <i>b</i>] isoxazol, 82	159
(3 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aS</i> ,8 <i>bS</i>)-6-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-2-fenilperhidropirrolo [1,2- <i>b</i> ;3',4'- <i>d</i>]isoxazol-1,3-diona, 83	160
(3 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aS</i> ,8 <i>bS</i>)-, 84 , (3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aS</i> ,8 <i>bR</i>)-, 85 , y (3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i> ,8 <i>bR</i>)- 6-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]perhidro[1,3]dioxolo[4,5- <i>d</i>]pirrolo[1,2- <i>b</i>] isoxazol-2-ona, 86	161
(3 <i>aS</i> ,6 <i>S</i>)-6-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-3 <i>a</i> ,4,5,6-tetrahidropirrolo[1,2- <i>b</i>] isoxazol-2,3-dicarboxilato de dimetilo, 87	163
(5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-5-hidroxi-2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0] decano-6-carboxilato de metilo, 94	164
(5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-5-imidazoliltiocarboniloxi- 2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, 106	165
(5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-5-metoxi-2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0] decano-6-carboxilato de metilo, 107	166
(6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0] decano-6-carboxilato de metilo, 95	167
(6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-6-hidroximetil-1- azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, 96	168
(6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-6-mesiloximetil-1- azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, 97	169
(6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-6-fenilselenometil-1- azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, 98	171
(7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-6-metilen-1- azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, 99	172
(6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-, 100 , y (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-6- metil-6,1''-epoxi-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-ona, 108	173
(2 <i>R</i> ,3' <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,9 <i>aS</i>)-3'-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-4-metil-1',2',3',9 <i>a</i> '-tetrahidro-3 <i>H</i> - espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin}-5,5'(4 <i>H</i> ,6' <i>H</i>)-diona, 112	174
(6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0]decano-6- carboxilato de metilo, 117	175
(7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2,6-diona, 113	176

(2 <i>R</i> ,3' <i>S</i> ,9 <i>a</i> ' <i>S</i>)-3'-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-4-metilenhexahidro-3 <i>H</i> -spiro[furan-2,9'-pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin]-5,5'(4 <i>H</i> ,6' <i>H</i>)-diona, 119	177
(5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-5-mesiloxi-2-oxo-1-azabicciclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, 126	179
(7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-2-oxo-1-azabicciclo[5.3.0]dec-5-eno-6-carboxilato de metilo, 123	180
(5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-5,6-dihidroxi-2-oxo-1-azabicciclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, 124	182
(5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-6-hidroxi-5-metoxi-2-oxo-1-azabicciclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, 125	184
(5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-6-hidroxi-6-hidroximetil-5-metoxi-1-azabicciclo[5.3.0]decan-2-ona, 121	185
(5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-6-formil-6-hidroxi-5-metoxi-1-azabicciclo[5.3.0]decan-2-ona, 131	186
(5 <i>R</i> ,7 <i>SR</i> ,11 <i>S</i>)-11-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-5-metoxi-1-azabicciclo[5.4.0]undecan-2,6-diona, 135	187
(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dibenciloxietil]-5-metoxi-1-azabicciclo[5.3.0]decan-2,6-diona, 122	188
(2 <i>R</i> ,3' <i>S</i> ,8' <i>R</i> ,9 <i>a</i> ' <i>S</i>)-3'-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dihidroxietyl]-8'-metoxi-4-metilenehexahidro-3 <i>H</i> -espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin}-5,5'(4 <i>H</i> ,6' <i>H</i>)-diona, 130	189
(2 <i>R</i> ,3' <i>S</i> ,8' <i>R</i> ,9 <i>a</i> ' <i>S</i>)-3'-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dihidroxietyl]-8'-metoxi-4-metil-1',2',3',7',8',9 <i>a</i> '-hexahidro-5 <i>H</i> -espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin}-5,5'(6' <i>H</i>)-diona, 144	190
(2 <i>R</i> ,3' <i>S</i> ,8' <i>R</i> ,9 <i>a</i> ' <i>S</i>)-3'-[(1 <i>S</i>)-1,2-Di- <i>terc</i> -butildimetilsililoxietil]-8'-metoxi-4-metil-1',2',3',7',8',9 <i>a</i> '-hexahidro-5 <i>H</i> -espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin}-5,5'(6' <i>H</i>)-diona, 145	191
(2 <i>R</i> ,3' <i>S</i> ,8' <i>R</i> ,9 <i>a</i> ' <i>S</i>)-3'-[(1 <i>S</i>)-2-Di- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi-1-hidroxietyl]-8'-metoxi-4-metil-1',2',3',7',8',9 <i>a</i> '-hexahidro-5 <i>H</i> -espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin}-5,5'(6' <i>H</i>)-diona, 147	192
(2 <i>R</i> ,3' <i>S</i> ,8' <i>R</i> ,9 <i>a</i> ' <i>S</i>)-3'-[(1 <i>S</i>)-2-Di- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi-1-mesiloxietil]-8'-metoxi-4-metil-1',2',3',7',8',9 <i>a</i> '-hexahidro-5 <i>H</i> -espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin}-5,5'(6' <i>H</i>)-diona, 148	193
(2 <i>R</i> ,3' <i>S</i> ,8' <i>R</i> ,9 <i>a</i> ' <i>S</i>)-3'-[(1 <i>R</i>)-1,2-Dihidroxietyl]-8'-metoxi-4-metil-1',2',3',7',8',9 <i>a</i> '-	

hexahidro-5 <i>H</i> -espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin}-5,5'(6' <i>H</i>)-diona, 151	194
(2 <i>R</i> ,3' <i>S</i> ,8' <i>R</i> ,9 <i>a</i> ' <i>S</i>)-3'-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dimesiloxietil]-8'-metoxi-4-metil-1',2',3',7',8',9 <i>a</i> '-	
hexahidro-5 <i>H</i> -espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin}-5,5'(6' <i>H</i>)-diona, 152	195
(2 <i>R</i> ,3' <i>S</i> ,8' <i>R</i> ,9 <i>a</i> ' <i>S</i>)-8'-Metoxi-4-metil-5,5'-dioxo-1',2',3',5',6',7',8',9 <i>a</i> '-octahidro-	
5 <i>H</i> -espiro{furan-2,9'-pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin}-3'-carbaldehído, 155	196
(2 <i>R</i> ,3' <i>S</i> ,8' <i>R</i> ,9 <i>a</i> ' <i>S</i> ,2'' <i>S</i>)-, 156 , y (2 <i>R</i> ,3' <i>S</i> ,8' <i>R</i> ,9 <i>a</i> ' <i>S</i> ,)-8'-Metoxi-4-metil-3'-[(2 <i>S</i>)-4-	
metilen-5-oxotetrahidrofuran-2-il]-1',2',3',7',8',9 <i>a</i> '-hexahidro-5 <i>H</i> -espiro	
{furan-2,9'-pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin}-5,5'(6' <i>H</i>)-diona, 157	196
<u>VII. ÍNDICE DE FÓRMULAS</u>	201
<u>VIII. APÉNDICE DE ESPECTROS</u>	211

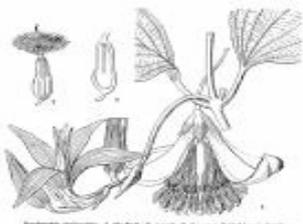
I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1.1. Alcaloides de *Stemona*. Origen y propiedades

Desde tiempos remotos hasta hoy en día, es muy común en la mayoría de las sociedades desarrollar una medicina tradicional que propugna la utilización de plantas medicinales como la mejor terapia para el tratamiento de diferentes trastornos. Esto ha motivado, en muchos casos, un elevado interés por encontrar los principios bioactivos de dichas plantas y poder aplicar estos conocimientos dentro de la medicina moderna.

Extractos de plantas de la familia *Stemonoaceae* son ricos en compuestos conocidos como alcaloides de *Stemona* y han sido ampliamente utilizados dentro de la medicina natural de China y Japón para el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como la bronquitis y la tuberculosis así como contra enfermedades parasitarias (helminCIAS).¹ La familia *Stemonaceae* se subdivide en tres géneros siendo *Stemona* el más representativo de ellos (Esquema 1).

<ul style="list-style-type: none">• Reino: <i>Plantae</i>• División: <i>Magnoliophyta</i>• Clase: <i>Liliopsida</i>• Orden: <i>Dioscoreales</i>• Familia: <i>Stemonaceae</i>• Género:  <i>Stemona</i>: comprende 34 especies localizadas en Asia y Australia. <i>Croomina</i>: 3 especies localizadas en Norte América y Japón. <i>Stichoneuron</i>: 2 especies distribuidas en el oeste de Asia.	
	

Esquema 1

La comercialización de mezclas de raíces secas de plantas de las especies *Stemona japonica*, *Stemona tuberosa* y *Stemona sessilifolia*, denominadas vulgarmente Bai bu, y su

¹ (a) Götz, M.; Edward, O. E. en *Alkaloids*, Vol IX; Manske, R. H .F., Ed.; Academic Press: New York, **1967**; p 545-551. (b) Götz, M.; Strunz, G. M. en *Alkaloids: International Review of Sciences*, Series One, Vol. IX; Wiesner, K., Ed.; Butterworth: London, **1973**; p 143-60.

uso a modo de infusión es una práctica muy extendida dentro de la medicina oriental.² Asimismo, existe un elevado número de patentes basadas en la utilización de extractos de algunas de estas plantas en una amplia gama de sectores: como insecticidas biodegradables para el control de plagas,³ en la formulación de detergentes,⁴ champús,⁵ repelentes de insectos,⁶ cigarrillos medicinales,⁷ medicinas para el tratamiento del asma⁸ y la tuberculosis,⁹ entre otros.¹⁰

Actualmente, la investigación fitoquímica de los alcaloides presentes en las especies de *Stemonaceae* es un área de constante estudio, descubriéndose progresivamente nuevos compuestos bioactivos. A modo orientador, cabe decir que de las más de 35 especies clasificadas hasta el momento únicamente se han estudiado 13, la mayoría pertenecientes al género *Stemona*, descubriéndose más de 60 alcaloides diferentes.

Tuberostemonina fue el primer alcaloide del que se realizaron ensayos biológicos,¹¹ encontrándose actividad contra los helmintos *Angiostrongylos cantonensis* (causante de la meningitis), *Dipylidium caninum* (parásito intestinal canino) y *Fasciola hepatica* (parásito que afecta a animales vertebrados herbívoros, como vacas, ovejas y cabras). A su vez, se estudió su actividad en la transmisión neuromuscular de los cangrejos, sistema considerado dentro de la neurofarmacia como modelo relevante para evaluar la viabilidad de posibles fármacos en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. La actividad insecticida de los alcaloides stemonina, stemospiroina y stemofolina también ha sido estudiada, encontrándose resultados positivos contra la larva del *Bómbix mori* (gusano de seda).¹² Neostemonina y isoprotostemonina presentan actividad contra la larva de *Spodoptera litura* (gusano gris del tabaco),¹³ stemofolina y dos isómeros presentan

² En internet existe un elevado número de portales donde describen el uso y la comercialización de productos que contienen extractos de estas plantas.

³ (a) Liren, Z.; Yuebin, Z. CN 1054349 A 19910911. (b) Changan, W.; Zhaoming, W.; Na, L.; Xueling, R.; Bangai, Z. CN 1120890 A 19960424. (c) Jinfeng, G. CN 1176742 A 19980325. Maoxuan, L.; Guangyu, Y. CN 1308871 A 20010822.

⁴ Ahaoli, C. CN 1129733 A 19960828.

⁵ (a) Xianliang, H. CN 1247893 A 20000322. (b) Xianliang, H. CN 1280176 A 20010117. (c) Xianling, H. CN 280174 A 20010117. (d) Minqui, D.; Jihua, X.; Chengjing, W. CN 1301533 A 20010704.

⁶ (a) Chunxu, C. CN 1094105 A 19941026. (b) Shuili, X. CN 1186604 A 19980708.

⁷ Yongxian, Y. CN 1269177 A 20001011. CN 1092033 B 20021009.

⁸ Hongfen, L. WO 2002078723 A1 20021010.

⁹ Junrui, M. CN 1265315 A 20000906.

¹⁰ Únicamente se han citado los ejemplos más representativos.

¹¹ Pilli, R. A.; Ferreira de Oliveira, M. C. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117-27.

¹² Sakata, K.; Aoki, K.; Chang, C.-F.; Sakurai, A.; Tamura, S.; Murakoshi, S. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 457-63.

¹³ Ye, Y.; Qin, G.-W.; Xu, R.-S. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1205-8.

actividad contra la larva de la *Plutella xylostella* (Palomilla Dorso de Diamante),¹⁴ didehydrostemofolina es eficaz contra la larva de *Spodoptera littoralis* (rosquilla negra)¹⁵ y, finalmente, stemocurtisina, stemocurtisinol y oxyprotostemonina muestran actividad contra la larva del mosquito *Anopheles minimus*.¹⁶

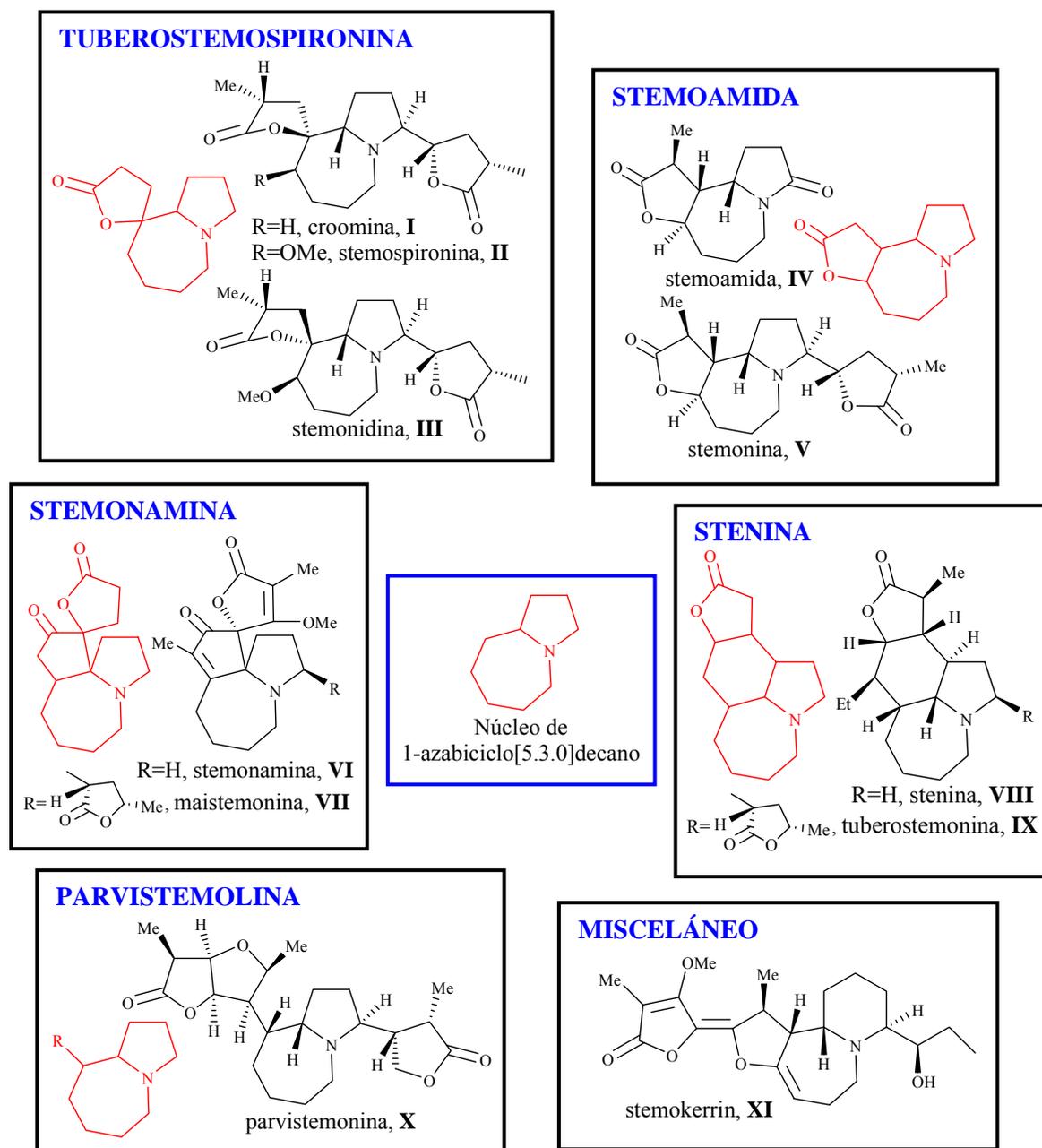


Figura 1: Clasificación y ejemplos de alcaloides de *Stemonaceae*

¹⁴ Jiwajinda, S.; Nobuhiro, H.; Watanabe, K.; Santisopasri, V.; Chuengsamarnyart, N.; Koshimizu, K.; Ohigashi, H. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 693-5.

¹⁵ Kaltenecker, E.; Brem, B.; Mereiter, K.; Kalchauer, H.; Kähling, H.; Hofer, O.; Vajrodaya, S.; Greger, H. *Phytochemistry* **2003**, *63*, 803-16.

¹⁶ Mungkornasawakul, P.; Pyne, S.; Jitsatienr, A.; Supyen, D.; Jitsatienr, C.; Lie, W.; Ung, A. T.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 675-7.

Los alcaloides de *Stemonaceae* son compuestos policíclicos que en su mayoría presentan como característica estructural común un núcleo de 1-azabicyclo[5.3.0]decano (Figura 1), así como uno o más anillos de α -metil- γ -butirolactona unidos al sistema azabicyclico, ya sea de forma espiránica, fusionada o como sustituyente del anillo de pirrolidina. Pilli y colaboradores los clasifican en 6 grandes grupos, 5 que contienen el núcleo de 1-azabicyclo[5.3.0]decano: Stenina, Stemoamida, Tuberostemospironina, Stemonamina y Parvistemolina y un sexto grupo misceláneo que no presenta este núcleo básico.¹¹ En la Figura 1 se representa la anterior clasificación con ejemplos de alcaloides significativos para cada grupo.

Hasta el momento se conocen 66 alcaloides de este tipo; la estructura de 19 de ellos se ha establecido mediante difracción de rayos-X (tuberostemonina,¹⁷ tuberostemonina L-G,¹⁸ protostemonina,¹⁹ stemonina,²⁰ stemofolina,²¹ croomina,¹¹ stemospironina,¹² stemonamina,²² tuberostemonona,¹¹ tuberostemoninol,²³ neotuberostemonol,²⁴ neotuberostemoninol,²⁴ stemokerrin,¹⁵ stemocurtisina,²⁵ sessilifoliamida A,²⁶ 1',2'-didehidrostemofolina,²⁷ 2'-hidrostemofolina²⁷ y stemocurtisinol¹⁶), mientras que la elucidación estructural del resto se ha determinado por estudios de resonancia magnética nuclear mono- y bidimensionales, espectrometría de masas, espectroscopía IR, por derivatización química o mediante síntesis totales.²⁸

¹⁷ (a) Götz, M.; Bögri, T.; Gray, A. H. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *20*, 707-15. (b) Götz, M.; Bögri, T.; Gray, A. H.; Strunz, G. M. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2631-43. (c) Harada, H.; Irie, H.; Masaka, N.; Osaka, K.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 460-3.

¹⁸ Ngoan Dao, C. N.; Luger, P.; Thanh Ky, P.; Ngoc Kim, V. *Acta Crystallogr. Sect. C: Acta Cryst.* **1994**, *C50*, 1612-5.

¹⁹ Irie, H.; Harada, H.; Ohno, K.; Mizutani, T.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 268-9.

²⁰ Koyama, H.; Oda, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1330-33.

²¹ Irie, H.; Masaki, N.; Ohno, K.; Osaki, K.; Taga, T.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1066.

²² Iizuka, H.; Irie, H.; Masaki, N.; Osaki, K.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 125-6.

²³ Lin, W. H.; Ma, L.; Cai, M. S.; Barnes, R. A. *Phytochemistry* **1994**, *36*, 1333-5.

²⁴ Jiang, R.-W.; Hon, P.-M.; But, P. P.-H.; Chung, H.-S.; Lin, G.; Ye, W.-C.; Mak, T. C. W. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6705-12.

²⁵ Mungkornasawakul, P.; Pyne, S.; Jtisatienr, A.; Supyen, D.; Lie, W.; Ung, A. T.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 980-2.

²⁶ Kakuta, D.; Hitotsuyanagi, Y.; Matsuura, N.; Fukaya, H.; Takeya, K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7779-86.

²⁷ Seger, C.; Mereiter, K.; Kaltenecker, E.; Pacher, T.; Greger, H.; Hofer, O. *Chemistry & Biodiversity* **2004**, *1*, 265-79.

²⁸ (a) Stemotinina, isostemotinina, stemonidina: Xu, R.-S.; Lu, Y.-J.; Chu, J.-H.; Iwashita, T.; Naoki, H.; Naya, Y.; Nakanishi, K. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2667-70. (b) Stemoninina: Cheng, D.; Guo, J.; Chu, T. T.; Roedor, R. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 202-11. (c) Stemonidina: He, X.; Lin, W.-H.; Xu, R.-S. *Huaxue Xuebao* **1990**, *48*, 694-9. (d) Isostemonamina: cita 22. (e) Parvistemonina: Wenhan, L.; Baiping, Y.; Zhongjian, T.; Rensheng, X.; Qiongxin, Z. *Huaxue Xuebao* **1990**, *48*, 811-4; *Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 78639g. (f) Maistenonina y oximaistenonina: Wenhan, L.; Yang, Y.; Rensheng, X. *Chin. Chem. Lett.* **1991**, *2*, 369-70; *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 228322k. (g) Oxistemofolina y metoxostemofolina: Wenhan, L.; Rensheng, X.; Qiongxin, Z. *Huaxue Xuebao* **1991**, *49*, 1034-7; *Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 148189c. (h) Parvistemoamida, parvistemolina y didehidroparvistemonina: Wenhan, L.; Rensheng, X.; Qiongxin, Z. *Huaxue Xuebao* **1991**, *49*, 927-31; *Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 148198e. (i) Tuberostemonona, tuberostemonol, stemoamida y

La peculiar estructura que presentan estos alcaloides, hasta el momento únicamente conocida dentro de esta familia de compuestos, ha motivado un gran interés en el diseño de rutas sintéticas que permitan tanto la construcción del sistema azabíclico básico como la síntesis total de alguno de ellos. Estos esfuerzos han cristalizado en 10 síntesis totales, incluyendo 6 trabajos en los que se llega al alcaloide objetivo en forma ópticamente activa (Figura 2).

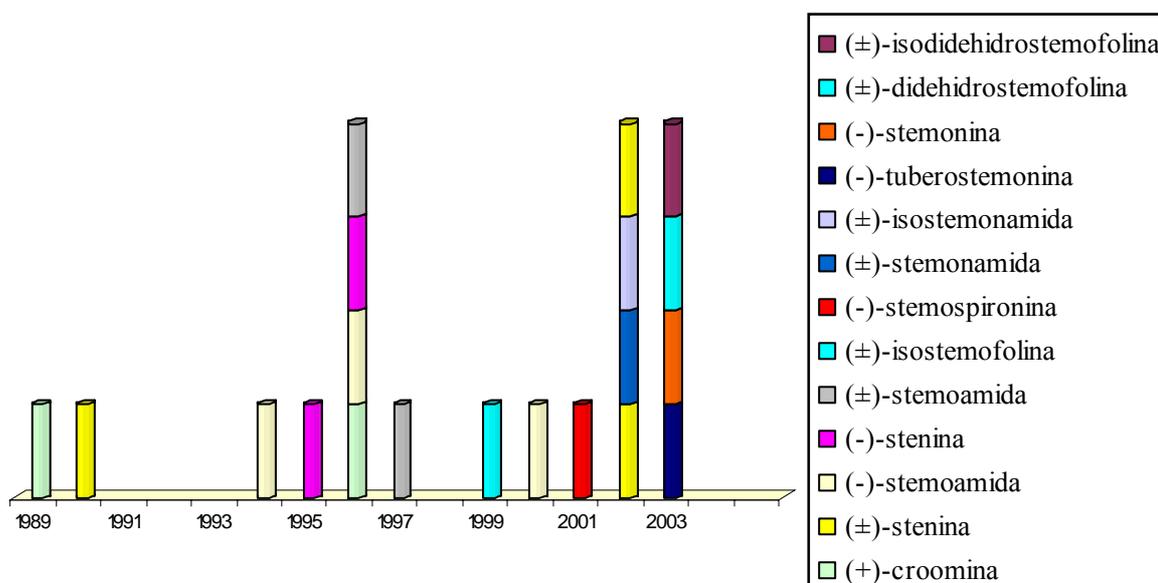


Figura 2: Cronología de las publicaciones de síntesis de alcaloides de *Stemonaceae*.

Para la formación del sistema de 1-azabíciclo[5.3.0]decano generalmente se utilizan reacciones de ciclación intramolecular de pirrolidinas o azepinas 2-sustituidas, convenientemente funcionalizadas (Figura 3). Sin embargo, también han sido descritas otras metodologías como la utilización de reacciones de metátesis intramolecular de olefinas, o la aplicación de reacciones tipo Diels-Alder seguidas de retro-Diels-Alder, que permite además la construcción del anillo de lactona fusionado presente en algunos alcaloides.

tuberostemospironina: Lin, W.-H.; Ye, Y.; Xu, R.-S. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 571-6. (i) Neotuberostemonina y didehidroneotuberostemonina: Ye, Y.; Qin, G.-W.; Xu, R.-S. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1201-3. (j) Neostemonina, didehidroneostemonina, didehidroprotostemonina y isoprotostemonina: Ye, Y.; Qin, G.-W.; Xu, R.-S. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1205-8. (k) Stemonamida y isostemonamida: Ye, Y.; Qin, G.-W.; Xu, R.-S. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 665-9. (l) Tuberostemona, N-oxi-Tuberostemonina, isodidehidrotuberostemonina: Lin, W.; Fu, H. *J. Chin. Pharm.* **1999**, *8*, 1-7; *Chem. Abstr.* **1999**, *131*, 120672r. (m) 16,17-Didehidro-16(E)-stemofolina y 16,17-didehidro-4(E)-16-(E)-stemofolina: ref 14. (n) Sessilifoliamida B, sessilifoliamida C y sessilifoliamida D: ref 26. (o) Metoxistemokerrin-N-óxido, oxistemokerrin, oxistemokerrin-N-óxido, piridostemin, dehidroprotostemonina, oxiprotostemonina, stemocochinin: ref 15.

Las lactonas generalmente se forman mediante reacciones de transferencia de acilo intramolecular, por reacciones de adición a olefinas tipo yodolactonización, o bien mediante reacciones del tipo Mannich viníloga de un sililoxifurano (Figura 3).

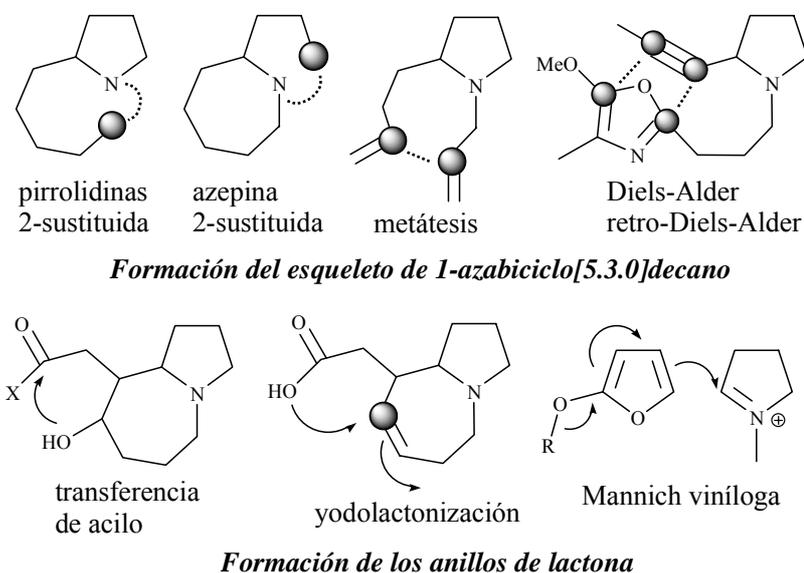


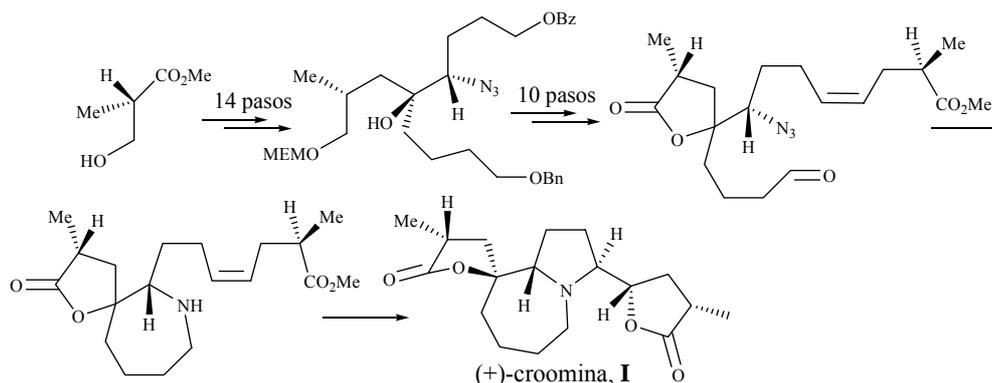
Figura 3: Procedimientos utilizados para la construcción del sistema azabicíclico y las lactonas.

1.2. Precedentes sintéticos

Debido a la elevada complejidad estructural de estos alcaloides, las síntesis totales descritas hasta la fecha son en su mayoría largas y complejas. Por ello, seguidamente pasaremos a analizar brevemente las diferentes aproximaciones publicadas indicando principalmente la estrategia seguida para la construcción del sistema azabicíclico y la formación de las butirolactonas. De igual modo, en el caso de las síntesis enantioselectivas, destacaremos la fuente de quiralidad utilizada.

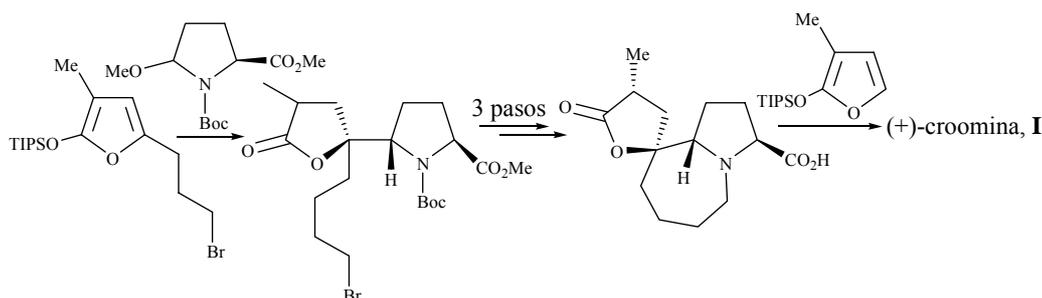
En 1989 Williams y colaboradores publican la primera síntesis total de (+)-croomina, **I**, mediante una secuencia de 26 pasos con un rendimiento global del 0.5%, que utiliza (*S*)-2-metil-3-hidroxiopropionato de metilo como fuente de quiralidad.²⁹ La estrategia se basa en una reacción de Staudinger con posterior yodoaminación, como pasos clave para la formación del sistema azabicíclico, así como de la lactona sustituyente del anillo de pirrolidina (Esquema 2).

²⁹ Williams, D. R.; Brown, D. L.; Benbow, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1923-5.



Esquema 2: Síntesis de (+)-croomina por Williams y colaboradores.²⁹

Martin y colaboradores, varios años más tarde, publican una nueva ruta sintética más corta (9 pasos) y eficiente (5% de rendimiento global) para la obtención de este alcaloide.³⁰ Estos autores, utilizan L-piroglutamato de metilo como fuente de quiralidad y fundamentan su síntesis en una reacción de Mannich viníloga para la formación del sistema de pirrolidinil-lactona (Esquema 3).

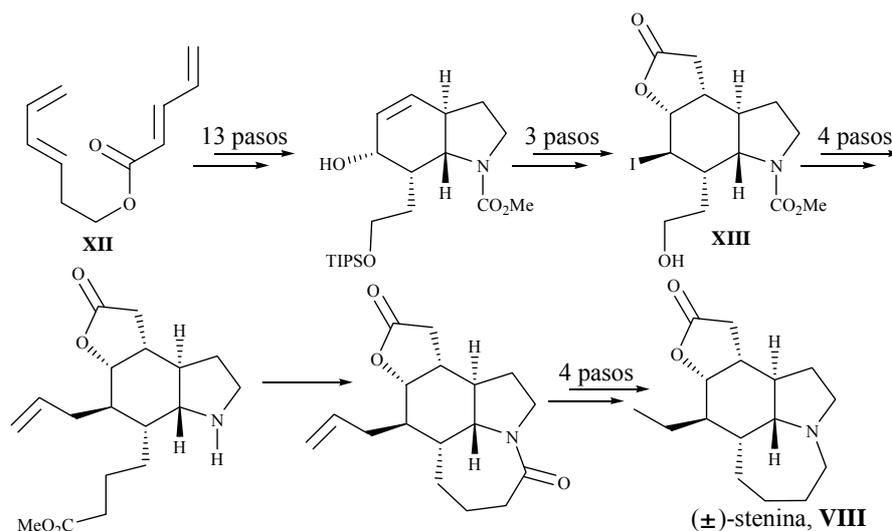


Esquema 3: Síntesis de (+)-croomina por Martin y colaboradores.³⁰

Chen y Hart describen en 1990 la síntesis total de (±)-stenina, **VIII**, alcaloide que da nombre a su grupo, en un total de 25 pasos y con un rendimiento global del 7.2% (Esquema 4).³¹ La construcción del avanzado intermedio **XIII**, que contiene ya 3 de los 4 anillos presentes en el alcaloide, se inicia mediante una reacción de Diels-Alder intramolecular del tetraeno **XII**. Para la construcción del anillo de butirolactona fusionado, se utiliza una reacción de Eschenmoser-Claisen seguida de yodolactonización.

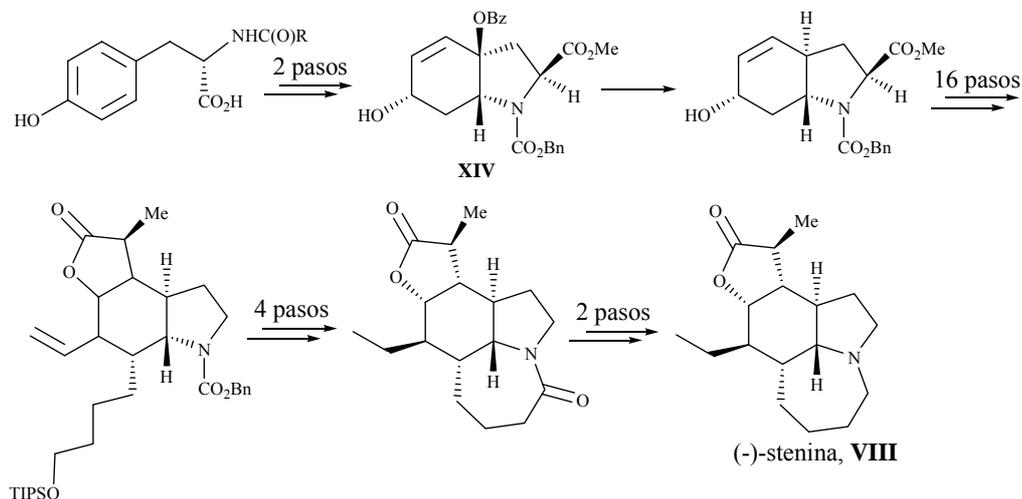
³⁰ (a) Martin, S. F.; Barr, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3299-300. (b) Martin, S. F.; Barr, K. J.; Smith, D. W.; Bur, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6990-7.

³¹ Chen, C.-Y.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6236-40.



Esquema 4: Síntesis de (±)-stenina por Chen y Hart.³¹

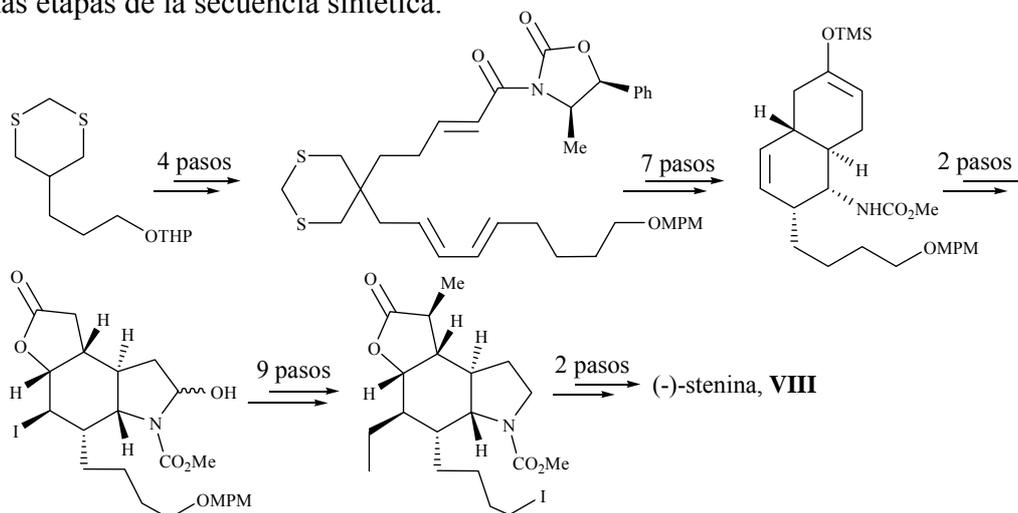
En 1995 Wipf y colaboradores publican la primera síntesis enantioselectiva de (-)-stenina (Esquema 5).³² A partir de un derivado de la tirosina como fuente de quiralidad, y a través de una secuencia de 25 pasos, se obtiene el alcaloide con un 1% de rendimiento global. La etapa clave de esta síntesis es la transformación de la fusión *cis* del hidroindol **XIV** en la fusión *trans* presente en el compuesto natural. En este caso, la formación del sistema de 1-azabicyclo[5.3.0]decano se realiza en un estadio muy avanzado de la secuencia sintética.



Esquema 5: Síntesis de (-)-stenina por Wipf y colaboradores.³²

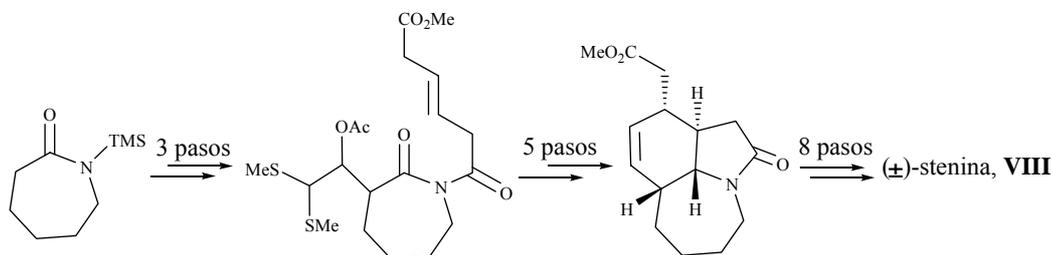
³² Wipf, P.; Kim, Y.; Goldstein, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11106-12.

Un año más tarde, Morimoto y colaboradores publican una nueva síntesis de (-)-stenina, en un total de 24 pasos de reacción y con un rendimiento global del 1.8% (Esquema 6).³³ Como fuente de quiralidad utilizan la oxazolidina de Evans y, como en la síntesis de Chen y Hart, el paso clave es una reacción de Diels-Alder intramolecular. También en este caso, la construcción del anillo de perhidroazepina tiene lugar en las últimas etapas de la secuencia sintética.



Esquema 6: Síntesis de (-)-stenina por Morimoto y colaboradores.³³

Ya más recientemente, Padwa y colaboradores publican otra síntesis total de stenina en forma de racemato, mediante una secuencia de 16 pasos, con un rendimiento global del 2.1% (Esquema 7).³⁴ Es importante destacar que el protocolo seguido en este caso difiere considerablemente de las anteriores rutas ya que construyen el anillo de azepina al principio de la síntesis. También en esta aproximación un paso clave es una reacción de ciclación de Diels-Alder intramolecular, si bien aquí sirve para formar el sistema cíclico de azepinindol.

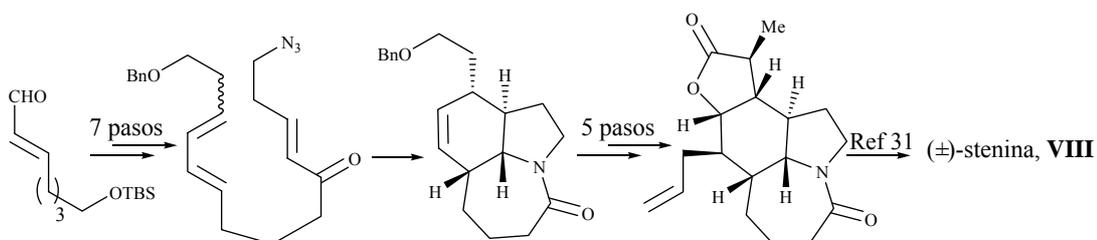


Esquema 7: Síntesis de (±)-stenina por Padwa y colaboradores.³⁴

³³ Morimoto, Y.; Iwahashi, M.; Nishida, K.; Hayashi, Y.; Shirahama, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 904-6.

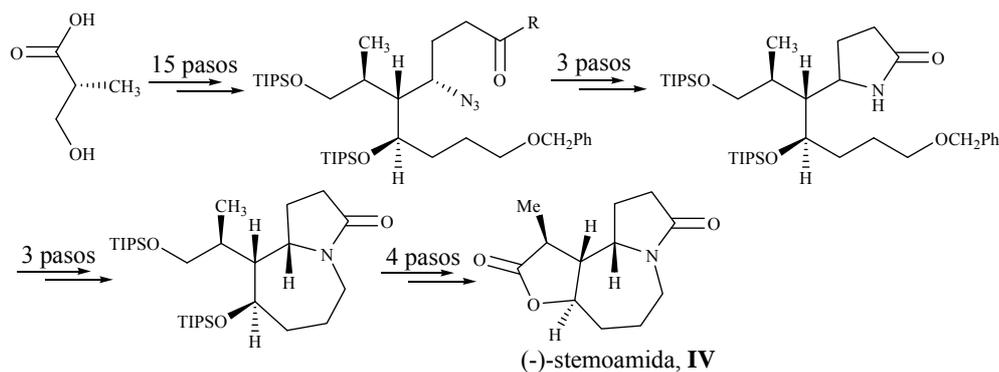
³⁴ Gin, J. D.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1515-7.

Finalmente, Aubé y colaboradores describen una síntesis formal de (\pm)-stenina en 12 etapas y con un rendimiento global del 12% (Esquema 8).³⁵ El paso clave de su estrategia sintética combina una reacción de Schmidt y una Diels-Alder, ambas intramoleculares, que les permiten formar 3 de los 4 anillos presentes en el alcaloide sin aislar ningún intermedio. Para la construcción de la butirolactona fusionada utilizan una reacción de yodolactonización, metodología ya descrita en anteriores síntesis.



Esquema 8: Obtención de (\pm)-stenina por Aubé y colaboradores.³⁵

El alcaloide tricíclico stemoamida, **IV**, prototipo de su grupo, ha sido sintetizado con éxito a través de 5 aproximaciones, 2 en forma racémica y 3 de manera enantiopura. La primera síntesis total de (-)-stemoamida fue descrita por Williams y colaboradores siguiendo una secuencia paralela a la que los mismos autores utilizan para la obtención de (+)-croomina (Esquema 9).³⁶ Esta ruta consta de un total de 25 pasos con un rendimiento global del 6%. Como fuente de quiralidad utilizan el ácido (*R*)-3-hidroxi-2-metilpropiónico.



Esquema 9: Síntesis de (-)-stemoamida por Williams y colaboradores.³⁶

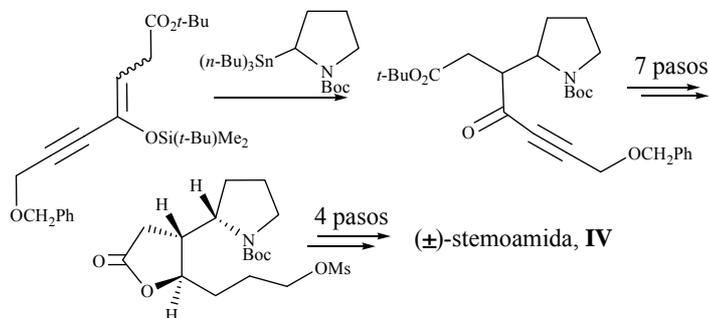
Dos años más tarde, Khono y Narasaka describen la obtención de stemoamida racémica en tan solo 12 etapas (Esquema 10).³⁷ Como fundamento de su síntesis utilizan

³⁵ Golden, J. E.; Aubé, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 4316-7.

³⁶ Williams, D. R.; Reddy, J. P.; Amato, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6417-20.

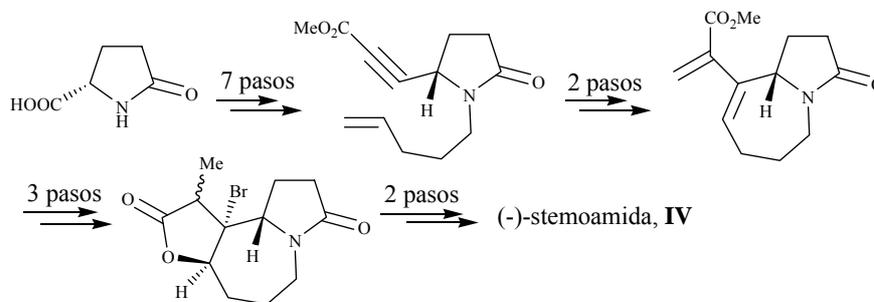
³⁷ Cono, Y.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 2063-70.

reacciones de acoplamiento oxidativo entre compuestos de estaño y éteres de enol de silicio. La formación del sistema de 1-azabicyclo[5.3.0]decano se realiza en los últimos pasos de la secuencia sintética mediante *N*-alquilación intramolecular. El rendimiento global obtenido es del 2%.



Esquema 10: Obtención de (±)-stemoamida por Narasaka y colaboradores.³⁷

En el mismo año, Mori y colaboradores describen una nueva síntesis de (-)-stemoamida, utilizando el ácido (-)-piroglutámico como sustrato de partida y fuente de quiralidad (Esquema 11).³⁸ En este caso, el paso clave es una reacción de metátesis intramolecular entre un alqueno y un alquino, que da lugar a la formación del sistema de 1-azabicyclo[5.3.0]decano. La síntesis se culmina en un total de 14 pasos con un rendimiento global del 9%. La lactona fusionada se construye mediante una reacción de bromolactonización.



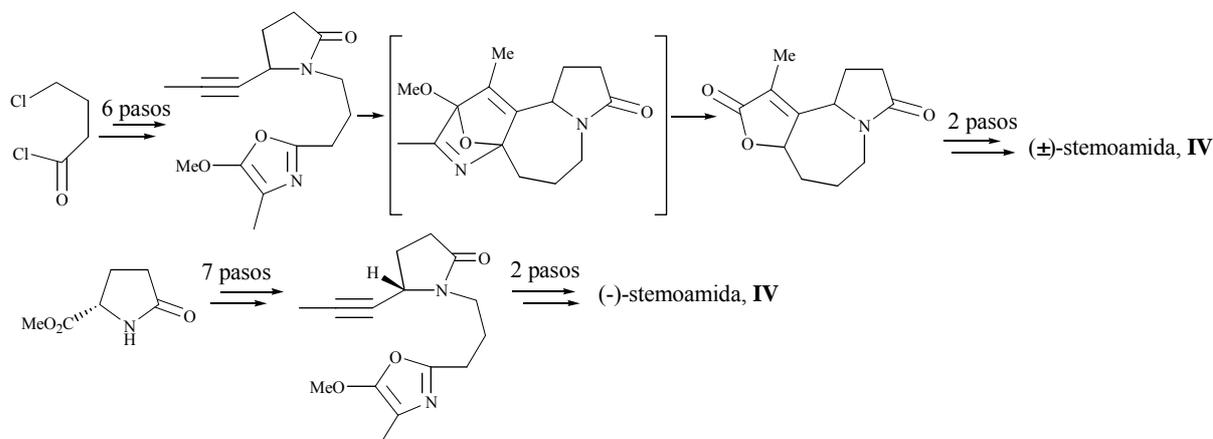
Esquema 11: Obtención de (-)-stemoamida por Mori y colaboradores.³⁸

En 1997 Jacobi y colaboradores describen la síntesis total de (±)-stemoamida a escala multigramo (Esquema 12),^{39a} en tan solo 7 pasos de reacción, y con un 20% de rendimiento. La estrategia utilizada para la formación del anillo de perhidroazepina se basa en un proceso de Diels-Alder/retro-Diels-Alder. Tres años más tarde, los mismos autores,

³⁸ Kinoshita, A.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8356-7.

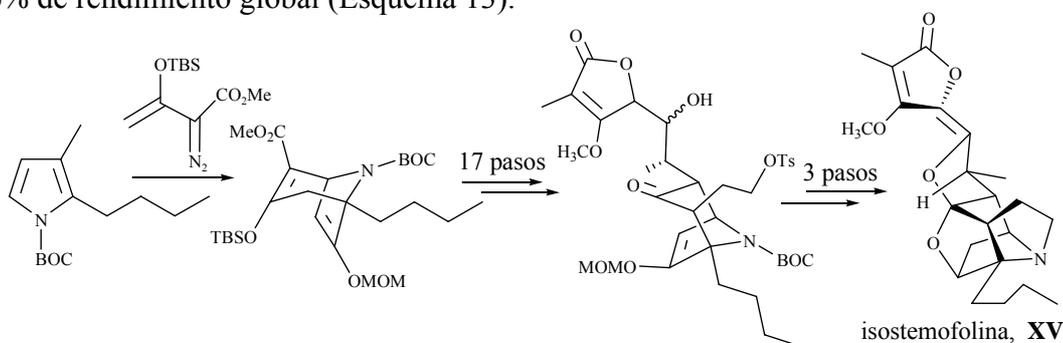
³⁹ (a) Jacobi, P. A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3409-10. (b) Jacobi, P. A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4295-303.

describen la síntesis del alcaloide en forma enantiopura siguiendo la misma estrategia sintética, utilizando como fuente de asimetría ácido L-pirolglutámico (9 etapas, 4% de rendimiento global).^{39b}



Esquema 12: Obtención de (±)-stemoamida y (-)-stemoamida por Jacobi y colaboradores.³⁹

La síntesis total de isostemofolina, **XV**, alcaloide del grupo misceláneo, ha sido descrita por Kende y colaboradores,⁴⁰ los cuales se basan en una reacción de cicloadición [4+3] como paso clave, obteniéndose el alcaloide objetivo en un total de 21 pasos y con un 0.06% de rendimiento global (Esquema 13).



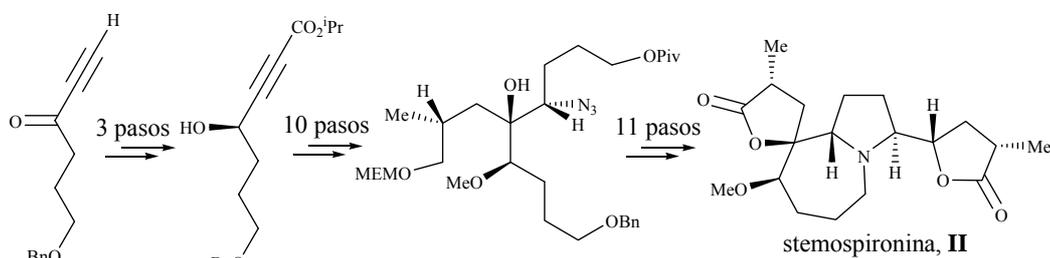
Esquema 13: Síntesis de la isostemofolina por Kende y colaboradores.⁴⁰

Williams y colaboradores publican recientemente la síntesis del alcaloide (-)-stemospironina, **II**, perteneciente del grupo Tuberostemospironina (Esquema 14).⁴¹ Este compuesto difiere de la croomina únicamente en que contiene un grupo metoxi adicional como sustituyente del anillo de 1-azabicyclo[5.3.0]decano. La estrategia seguida para su obtención es análoga a la utilizada para la síntesis de la croomina,²⁹ obteniéndose el

⁴⁰ Kende, A. S.; Smalley, T. L.; Huang, He. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7431-2.

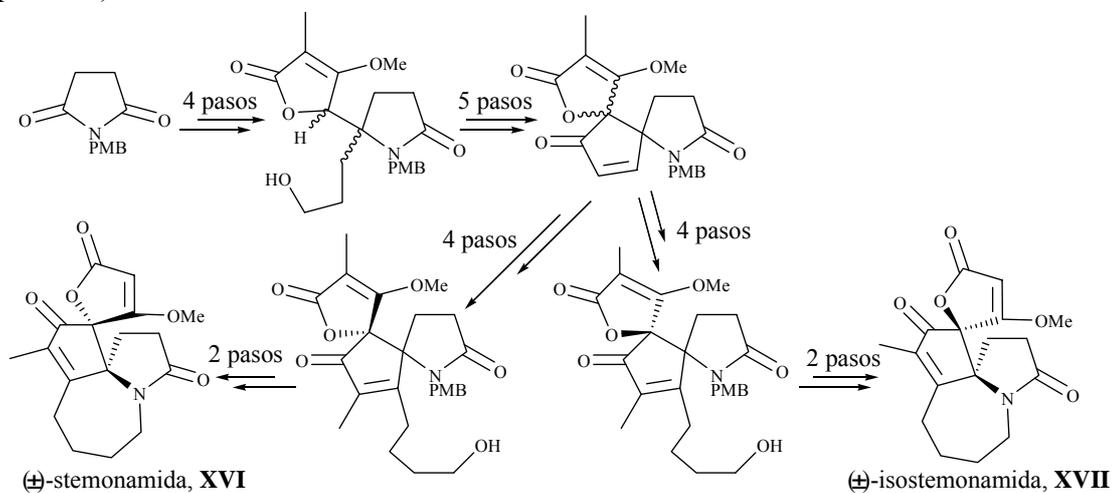
⁴¹ Williams, D. W.; Fromhold, M. G.; Earley, J. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2721-4.

alcaloide objetivo en un total de 24 pasos y con un rendimiento global del 0.5%. La enantiodiferenciación tiene lugar en la reducción de una cetona proquiral con (*R*)-Alpine borano.



Esquema 14: Obtención de (-)-stemospironina por Williams y colaboradores.⁴¹

En el año 2002, Kende y colaboradores publican la primera síntesis de los alcaloides (±)-stemonamida, **XVI**, y (±)-isostemonamida, **XVII**, (Esquema 15).⁴² Debido a que estos dos compuestos difieren entre sí únicamente en la estereoquímica relativa del centro espiránico de la lactona, ambos alcaloides se obtienen a partir de un intermedio común. El paso clave de la secuencia es una reacción de Mannich vinílica que genera una mezcla diastereoisomérica de pirrolidinil-butenolidas (introducción de la lactona espiránica).



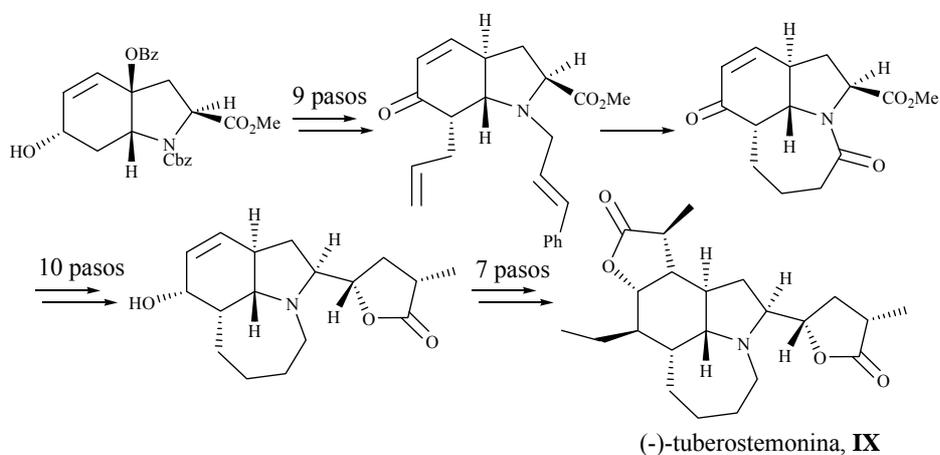
Esquema 15: Obtención de (±)-stemonamida y (±)-isostemonamida por Kende y colaboradores.⁴²

La síntesis total de (-)-tuberostemonina, **IX**, ha sido publicada recientemente por Wipf y colaboradores (Esquema 16).⁴³ Los pasos clave de su síntesis son una reacción de metátesis intramolecular con formación del anillo de azepina, seguida de adición de un

⁴² Kende, A. S.; Martin Hernando, J. I.; Milbank, J. B. J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 61-74.

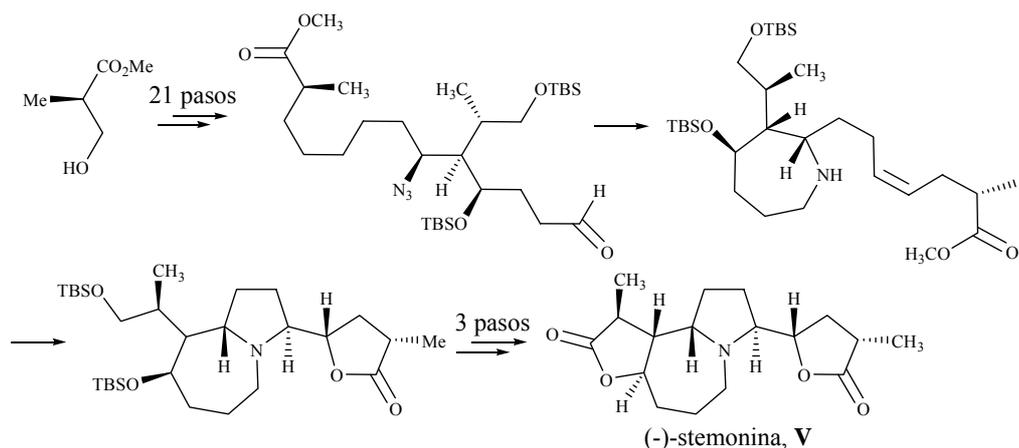
⁴³ Wipf, P.; Rector, S. R.; Takahashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14848-9.

compuesto organometálico, que permite la formación de la butirolactona sustituyente del anillo de pirrolidina. La secuencia consta de un total de 24 pasos con un rendimiento global del 1.4%. Como material de partida y fuente de quiralidad se utiliza CBz-tirosina.



Esquema 16: Síntesis de (-)-tuberostemonina por Wipf y colaboradores.⁴³

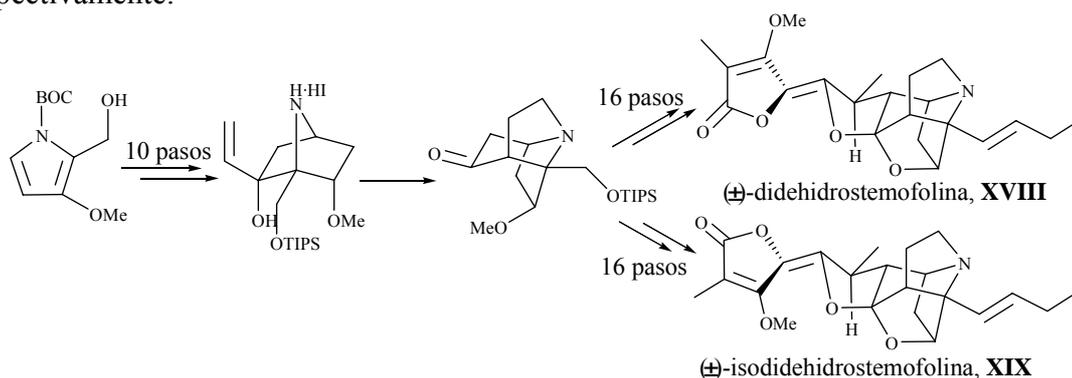
Williams y colaboradores describen también la síntesis total enantioselectiva de la (-)-stemonina, **V**, alcaloide tipo Stemoamida, en un total de 23 pasos y con un rendimiento global del 1% (Esquema 17).⁴⁴ Igual que en las anteriores síntesis descritas por estos autores, la construcción del anillo de perhidroazepina se realiza mediante una reacción de Staudinger-aza-Wittig, mientras que la formación del sistema de pirrolidinil-lactona se consigue mediante una reacción de yodolactonización. En este caso utilizan (*R*)-3-hidroxi-2-metilpropionato de metilo como sustrato de partida y fuente de quiralidad.



Esquema 17: Síntesis de (-)-stemonina por Williams y colaboradores.⁴⁴

⁴⁴ Williams, D. R.; Shamin, K.; Reddy, J. P.; Amato, G. S.; Shaw, S. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3361-4.

Finalmente, Overman y colaboradores describen la síntesis total de (±)-didehidrostemofolina (asparagamina A), **XVIII**, y (±)-isodidehidrostemofolina, **XIX**, dos alcaloides pertenecientes al grupo misceláneo (Esquema 18).⁴⁵ La secuencia sintética planteada es común, bifurcándose en las etapas finales para formar cada uno de los alcaloides. El punto clave de su síntesis es una reacción de aza-Cope-Mannich que les permite la construcción del sistema de 1-azatriciclo[5.3.0]decano. La ruta se culmina en los dos casos con un total de 27 pasos y un rendimiento global del 0.66% y 0.64%, respectivamente.



Esquema 18: Síntesis de (±)-didehidrostemofolina y (±)-didehidrostemofolina por Overman y colaboradores.⁴⁵

Como puede verse, en general la mayoría de las síntesis publicadas son largas, complejas y de rendimientos globales bajos. Finalmente, debemos comentar que en la literatura existen otros trabajos dirigidos a la síntesis de alcaloides de *Stemona*, relacionados generalmente con la preparación de intermedios que presenten en su estructura el núcleo de 1-azabicyclo[5.3.0]decano básico.⁴⁶

⁴⁵ Brüggemann, M.; McDonald, A. I.; Overman, L. E.; Rosen, M. D.; Schwink, L.; Scott, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15284-5.

⁴⁶ Estos trabajos no se comentaran en detalle, como hemos realizado con las síntesis totales, para no explayarnos en exceso en la Introducción, pero si se citará el título del artículo como herramienta orientadora de su contenido. (a) Synthetic Studies on *Stemona* Alkaloids; Stereochemical Course of PhSe⁺-Induced Seven-Membered Ring Formation: Xiang, L.; Kozikowski, A. P. *Synlett* **1990**, 279-81. (b) Studies on the synthesis of *Stemona* Alkaloids: stereoselective preparation of the hydroindole ring system by oxidative cyclization of tyrosine: Wipf, P.; Kim, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5477-80. (c) Synthesis of the Tricyclic Nucleus of the Alkaloid Stemofolina: Beddoes, R. L.; Davies, M. P. H.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 538-40. (d) Studies Towards The Synthesis of *Stemona* Alkaloids: A Short Synthesis Of The Tricyclic Core Of Tuberostemonines: Goldstein, D. M.; Wipf, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 739-42. (e) The stereochemical course OH intramolecular vinylogous Mannich reactions: Martin, S. F.; Bur, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *44*, 7641-4. (f) Construction of the Azepinoindole Core Tricycle of the *Stemona* Alkaloids: Rigby, J. H.; Laurent, S.; Cavezza, A.; Heeg, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5587-91. (g) Formation of Nine-Membered Lactams by Oxidative Expansion of 4-Hydroxyhydroindoles: A Biomimetic Approach toward the Tuberostemonone Ring System: Wipf, P.; Li, W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4576-7. (h) Synthetic Studies on the *Stemona* Alkaloids: Construction of BCD Tricyclic Ring Skeleton of Stephine Based on an IMDA/Beckmann Rearrangement Strategy: Jung, S. H.; Lee, J. E.; Joo, H. J.; Kim, S. H.; Koh, H. Y.

1.3. Análisis retrosintético

En nuestro grupo de investigación se inició hace algunos años un proyecto dirigido a la síntesis de alcaloides de *Stemona*, utilizando como paso clave para la formación del sistema de 1-azabicyclo[5.3.0]decano, una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre una nitrona cíclica de 5 miembros y un sintón C₆ convenientemente funcionalizado. En estudios anteriores a esta Tesis, la Dra. Motserrat Closa y la Dra. Elena Sanfeliu habían preparado compuestos que contenían una función amina en el sistema azabicyclico (Esquema 19). Sin embargo, se observó que esta funcionalidad altamente básica y nucleófila, dificultaba las transformaciones que se pretendían realizar sobre los otros grupos funcionales, en vistas a la construcción de los anillos de lactona, y es por ello que se pensó en proteger el nitrógeno en forma de lactama. La reducción a la correspondiente amina podría llevarse a cabo en los pasos finales de la secuencia, tal y como describen Wipf y colaboradores en la síntesis de la (-)-stenina.³²

En el Esquema 20 se presenta la alternativa retrosintética abordada en esta Tesis para la obtención de algunos alcaloides pertenecientes al grupo Stemoamida y Tuberostemospironina. La retrosíntesis propuesta comienza por la desconexión de los anillos de butanolida. Estos podrían generarse a partir de un intermedio tipo **XX** que contiene los grupos funcionales (carbonilo o alqueno) adecuados. En el caso de los alcaloides del grupo Tuberostemospironina, las lactonas podrían generarse de manera simultánea en una sola etapa a partir de intermedios pseudosimétricos, mientras que en el caso de los alcaloides tipo Stemoamida, será necesaria su construcción de forma escalonada. El siguiente punto destacable es la formación del sistema azabicyclico: la desconexión del enlace C-N del anillo de hidrozepina en **XX**, generaría una pirrolidina 2,5-disustituida, **XXI**, que podría obtenerse a su vez, por reducción del enlace N-O de la isoxazolidina **XXII**, la cual se generaría a través de una cicloadición 1,3-dipolar entre una nitrona cíclica y un compuesto carbonílico α,β -insaturado.

Bull. Korean Chem. Soc. **2000**, *21*, 159-60. (i) A Synthetic Approach to the *Stemona* Alkaloids: Hinman, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7751-6.(k) Synthesis of Bicyclic γ -Ylidenetetronates: Velázquez, F; Olivo, H. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3175-8. (j) Lindsay, K. B.; Pyne, S. G. *Synlett* **2004**, 779-82.

sintetizar los alcaloides en forma enantiopura. El centro quiral que proviene de la nitrona (α) se mantiene inalterado a lo largo de toda la secuencia sintética. Por otro lado, en la reacción de cicloadición se crean 3 centros estereogénicos adicionales β , γ y δ , de los cuales β también permanece invariable a lo largo de toda la síntesis, δ desaparece en un momento de la secuencia para volver a generarse posteriormente y γ desaparece o se invierte en función del alcaloide objetivo. Será por tanto básico sintetizar desde el principio un único diastereoisómero del cicloaducto **XXII** enantioméricamente puro, mediante un proceso de inducción asimétrica y es en este punto donde la nitrona juega su papel protagonista.

Los precedentes de *N*-óxidos de 1-pirrolina sustituidas en la posición 5 (nitrona **XXIV**), son muy escasos en la bibliografía y en la mayoría de ellos se describe la síntesis de racematos (Figura 4).⁴⁷ Dentro de nuestro grupo de investigación, habían sido obtenidas con éxito las nitronas **5**⁴⁸ y **6**⁴⁹ en forma enantiopura, pero las dificultades en su obtención a escala de multigramo las hacía inadecuadas como precursores en la síntesis de estos alcaloides. Por ello, en la mayoría de los estudios de reactividad llevados a cabo con anterioridad dentro de este proyecto de investigación, se había utilizado la nitrona modelo **7**.

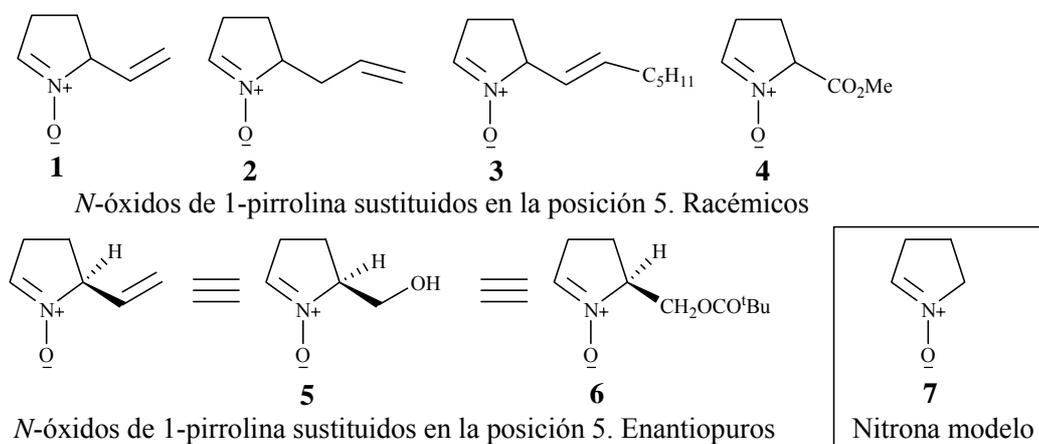


Figura 4: *N*-óxidos de 1-pirrolina.

⁴⁷ **1:** Tuffariello, J. J.; Mullen, G. B.; Tegeler, J. J.; Trybalski, E. J.; Wong, S. C.; Ali, Sk. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2435-42. **2:** (a) Baldwin, J. E.; Chan, M. F.; Gallacher, G.; Monk, P.; Prout, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 250-2. (b) Baldwin, J. E.; Chan, M. F.; Gallacher, G.; Otsuka, M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4513-25. **3:** (a) Lathbury, D.; Gallagher, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6249-52. (b) Shaw, R.; Lathbury, D.; Anderson, M.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1991**, 659-60. **4:** Lathbury, D.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1017-18.

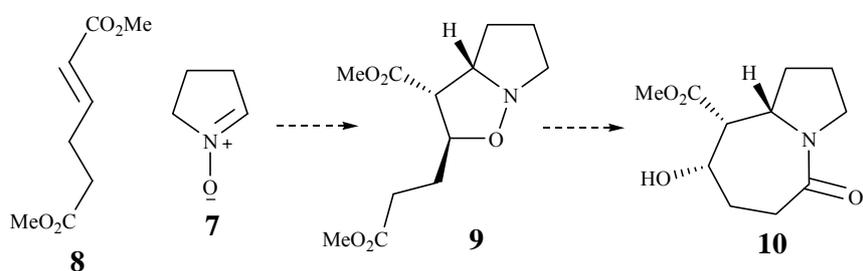
⁴⁸ de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Gallagher, T.; Milán, S. *Chem. Commun.* **1995**, 2097-8.

⁴⁹ Closa, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1031-7.

1.4. Objetivos

Considerando todos estos precedentes, los objetivos que nos planteamos fueron:

Objetivo 1: Síntesis de la lactama modelo **10**, con la que poder ensayar reacciones que habían presentado dificultades en derivados análogos tipo amina. Para ello se pretendía utilizar la metodología planteada en el Esquema 21, paralela a la empleada anteriormente en la obtención de dichos derivados.



Esquema 21: Ruta sintética propuesta para la síntesis de la lactama modelo **10**.

Objetivo 2: Obtención de un N-óxido de pirrolina convenientemente sustituido en la posición 5, en forma homoquiral y a escala multigramo, como precursor clave en la síntesis de los alcaloides. En este contexto, la nitrona **XXV** se consideró un precursor adecuado para nuestros estudios y se planeó desarrollar una secuencia para su obtención mediante procedimientos fácilmente escalables (Figura 5).

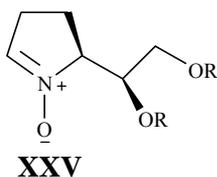
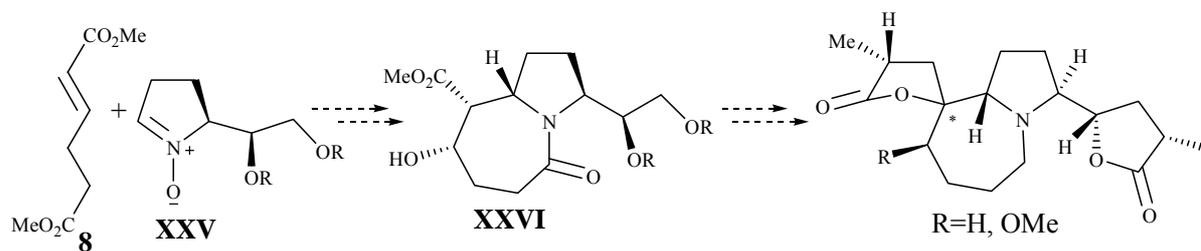


Figura 5: Nitrona homoquiral **XXV**.

Objetivo 3: De acuerdo con los resultados conseguidos en los objetivos 1 y 2, avanzar en la síntesis de alcaloides tipo Tuberostemospironina, que presentan el característico esqueleto de 1-azabiciclo[5.3.0]decano y dos subunidades de α -metil- γ -

butirolactona, una espiránica y otra como sustituyente en la posición α -nitrógeno del anillo de pirrolidina (Esquema 22).



Esquema 22: Ruta sintética propuesta para la síntesis de alcaloides del grupo Tuberospironina.

II. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

II. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Primer objetivo: Síntesis de la lactama modelo 10

2.1. Consideraciones previas

Como ya se ha comentado previamente, la Dra Motserrat Closa inició, dentro de nuestro grupo de trabajo, la línea de investigación que presenta como objetivo la síntesis de alcaloides de *Stemona*. En sus estudios se centró principalmente en la construcción del sistema de 1-azabicyclo[5.3.0]decano característico de la mayoría de estos alcaloides, estudios que fueron continuados posteriormente por la Dra Elena Sanfeliu en su Tesis Doctoral. Estos trabajos pusieron de manifiesto la necesidad de proteger el átomo nitrógeno presente en el sistema azabíclico y es por ello que como primer objetivo nos planteamos la síntesis de la lactama modelo 10. Para ello, seguiremos la misma metodología establecida en la síntesis de análogos tipo amina, que se inicia con una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre una nitrona cíclica de 5 miembros y una olefina 1,2-disustituída electrodeficitaria.

2.2. Conceptos generales de cicloadiciones 1,3-dipolares de nitronas

En 1963 el profesor Rolf Huisgen introdujo por primera vez el concepto de 1,3-dipolo y cicloadición 1,3-dipolar.⁵⁰ Según este autor, un 1,3-dipolo se define como una especie neutra constituida por 3 átomos (a-b-c), donde b debe ser un heteroátomo, y que se representa por estructuras resonantes de octete y sextete zwitteriónicas (Figura 6). Estos compuestos dan lugar a reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con sistemas olefínicos, los dipolarófilos, formándose anillos heterocíclicos de 5 miembros. Las cargas formales se pierden en la reacción de cicloadición [3+2→5].

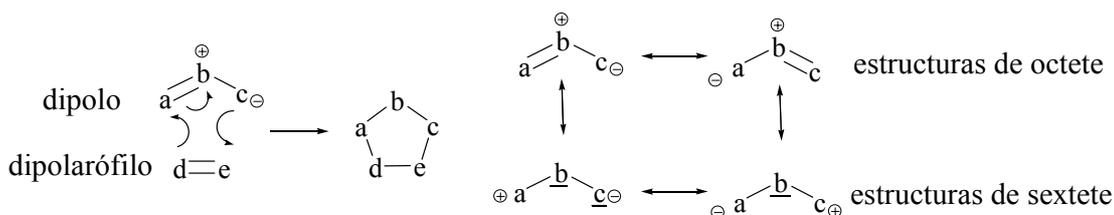


Figura 6: Cicloadición 1,3-dipolar y estructuras resonantes de los 1,3-dipolos.

⁵⁰ Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604-37.

Un 1,3-dipolo es una especie isoelectrónica a un anión alilo, ya que posee 4 electrones en 3 orbitales π paralelos, pero a diferencia del anión alilo, el átomo central b soporta en las estructuras resonantes de octete una carga formal positiva que compensa la carga formal negativa distribuida entre los átomos terminales a y c (Figura 7). Además, pueden contener un enlace π adicional en el plano perpendicular al orbital molecular del anión alilo. De esta forma podemos clasificar los dipolos como tipo alilo o tipo propargilo-alenilo. Las nitronas u óxidos de azometino, de interés dentro del presente trabajo, son dipolos tipo alilo donde el átomo central es nitrógeno y los átomos de los extremos son carbono y oxígeno.

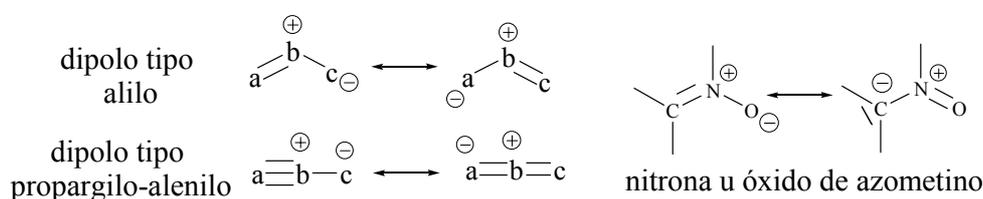


Figura 7: Tipos de 1,3-dipolos.

En las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, la aproximación dipolo-dipolarófilo tiene lugar en dos planos paralelos de forma que se produzca una interacción orbitalaria $\pi 4s + \pi 2s$, permitida por las reglas de simetría de Woodward y Hoffmann, y el proceso puede estudiarse en base a la teoría de los orbitales moleculares frontera (FMO) de Fukui, que nos permite explicar tanto la regio- como la estereoselectividad.⁵¹ El mecanismo de la reacción es concertado asincrónico, descartándose posibles procesos radicalarios o iónicos.⁵²

En 1974 Reiner Sustman clasifica las cicloadiciones 1,3-dipolares en 3 categorías, en función de la interacción HOMO-LUMO dominante (Figura 9).⁵³ Las nitronas son 1,3-dipolos tipo II y, por tanto, la interacción dominante dependerá del dipolarófilo y de la nitrona utilizados en cada caso. Así, cuando la reacción se produce con dipolarófilos ricos

⁵¹ (a) Tufariello, J. J. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa Ed., John Wiley and Sons, New York, **1984**, Vol. 2, Cap. 9. (b) Torsell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, H. Feuer Ed., VCH Publishers, Inc., New York, **1988**. (c) Little, R. D. *Comprehensive Organic Chemistry*, B. M. Trost and I. Fleming Ed.; Pergamon Press **1991**; Vol. 5, Cap. 3.

⁵² Houk, K. N.; Firestone, R. A.; Münchhausen, L. L.; Mueller, P. H.; Arison, B. H.; García, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7227-8.

⁵³ Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569.

en electrones la interacción dominante será $\text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}}\text{-LUMO}_{\text{dipolo}}$ mientras que, si el dipolarófilo es pobre en electrones la interacción dominante será $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}\text{-LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$.

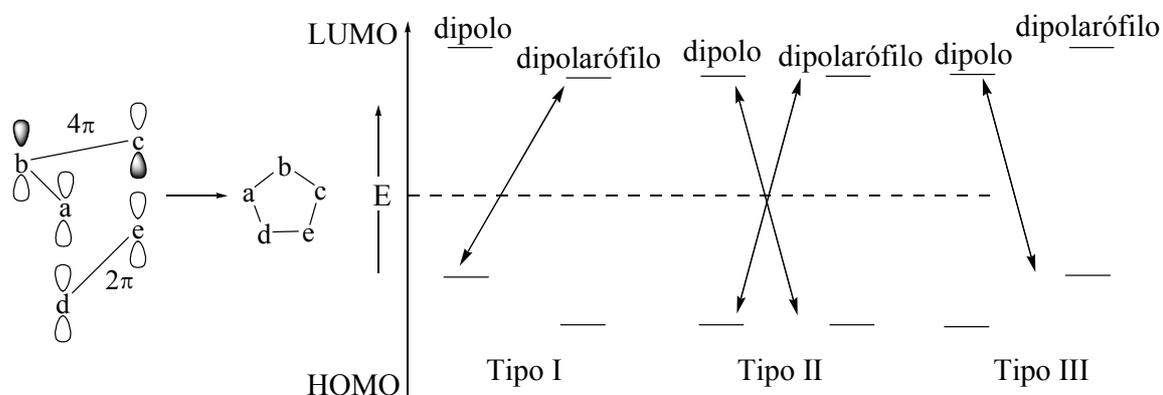


Figura 8: Interacciones orbitarias dipolo-dipolarófilo y clasificación de las cicloadiciones en base a la teoría FMO.

La teoría FMO explica la **regioselectividad** de estas reacciones en base a la magnitud relativa de los coeficientes de los orbitales moleculares frontera en la interacción dominante. En el caso de cicloadiciones con dipolarófilos ricos en electrones, se prevé la obtención de isoxazolidinas sustituidas en la posición 5 y, en el caso de olefinas pobres en electrones, sustituidas en la posición 4 (Figura 9). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en algunos casos los factores estéricos predominan sobre los electrónicos, debido a la elevada tendencia que el átomo de oxígeno de la nitrona tiene a enlazarse al carbono más sustituido del dipolarófilo.

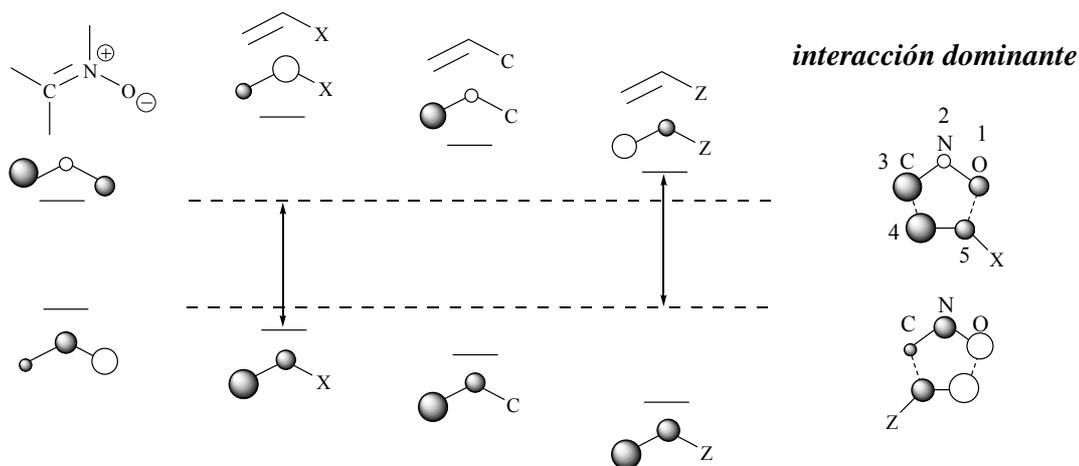


Figura 9: Interacciones FMO entre una nitrona y diferentes dipolarófilos.

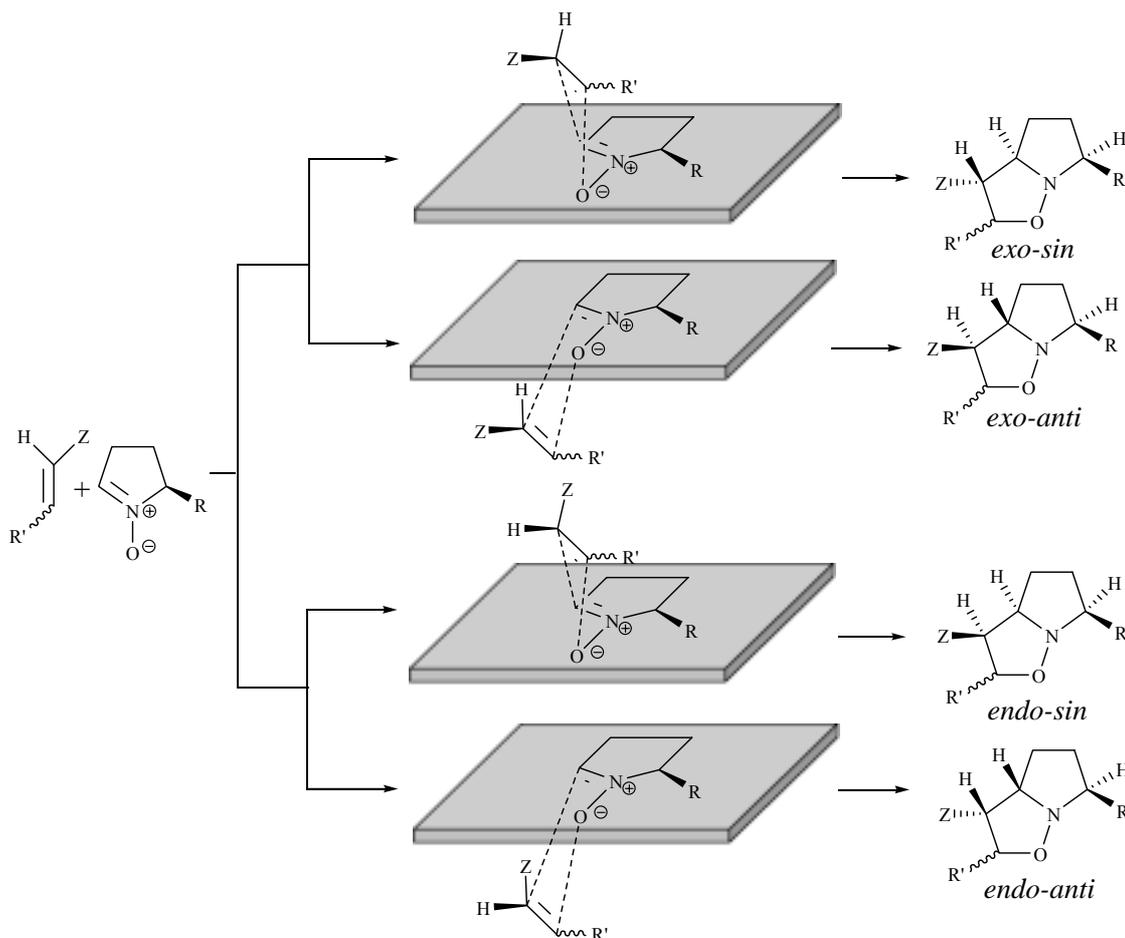
Otro aspecto a considerar es la **estereoselectividad** *endo/exo*. En la aproximación dipolo-dipolarófilo existen dos posibles estados de transición en función de si el sustituyente del alqueno se orienta hacia dentro o hacia fuera respecto al dipolo, dando lugar a dos cicloaductos diastereoisoméricos (Esquema 23).

Para olefinas conjugadas, los factores electrónicos favorecen el estado de transición *endo*. Podemos decir que, en general, si la olefina 1,2-disustituida presenta una configuración *Z*, las interacciones estéricas entre los sustituyentes de la olefina y la nitrona desestabilizan el estado de transición *endo*, mientras que si la configuración es *E*, los factores estéricos y los electrónicos pueden ir en el mismo sentido o en contraposición. Todo ello ha motivado que la estereoselectividad de este tipo de reacciones haya sido un tema ampliamente estudiado por diversos grupos de investigación⁵⁴ incluyendo el nuestro.⁵⁵

En nuestra aproximación sintética hacia los alcaloides de *Stemona*, trabajaremos con nitronas quirales cíclicas de cinco eslabones que presentan sustitución en C₅. En este caso, además de la estereoselectividad *endo/exo* debemos tener en cuenta si el alqueno se aproxima por la misma cara del sustituyente de la nitrona (aproximación *sin*), o bien por la cara contraria (aproximación *anti*), dando lugar a 4 posibles diastereoisómeros (Esquema 23).

⁵⁴ (a) Plate, R.; Hermkens, P. H. H.; Simits, J. M. M.; Ottenheijm, H. C. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 309-14. (b) Burdisso, M.; Gandolfi, R.; Grünanger, P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5579-94. (c) Ali, Sk. A.; Khan, J. H.; Wazeer, M. I. M.; Perzanowski, H. P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5979.

⁵⁵ (a) Cid, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Milán, S.; Soria, A.; Virgili, A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3857-70. (b) Alonso-Perarnau, D.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Soria, A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4267-74. (c) Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Montsalvatje, M.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8578-85.

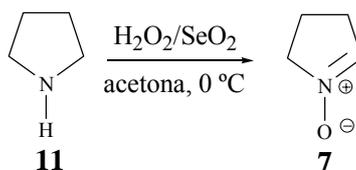


Esquema 23: Estados de transición de la cicloadición de una nitrona cíclica a un alqueno 1,2-disustituido *cis* o *trans*.

2.3. Síntesis de (5*RS*,6*SR*,7*RS*)-5-hidroxi-2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0]decano-6-carboxilato de metilo, 10

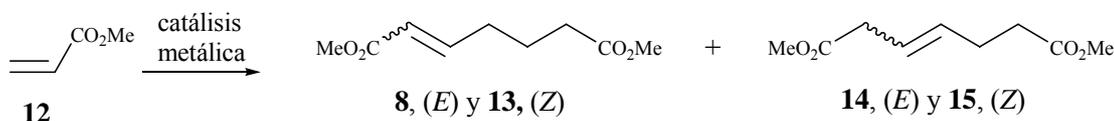
Para la obtención de este compuesto se siguió la ruta sintética planteada en el Esquema 21. El *N*-óxido de 1-pirrolina, **7**, se obtiene por oxidación de la pirrolidina con peróxido de hidrógeno y SeO₂ como catalizador (Esquema 24). A pesar de que esta síntesis ya estaba descrita en la bibliografía,⁵⁶ el proceso de purificación fue mejorado en nuestro grupo de investigación por el Dr. David Alonso-Perarnau. La nitrona **7** puede conservarse en disolución de CH₂Cl₂ a -5 °C, durante meses.

⁵⁶ (a) Murahashi, S. I.; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2383-6. (b) Murahashi, S. I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1736-44.



Esquema 24: Obtención del *N*-óxido de 1-pirrolina, **7**.⁵⁶

En la bibliografía existen varios ejemplos de obtención de la olefina **8**, mediante dimerización del acrilato de metilo, **12**, catalizada por metales de transición (Esquema 25).⁵⁷ Sin embargo, su obtención como mezcla de olefinas no resulta adecuada para nuestros propósitos sintéticos.



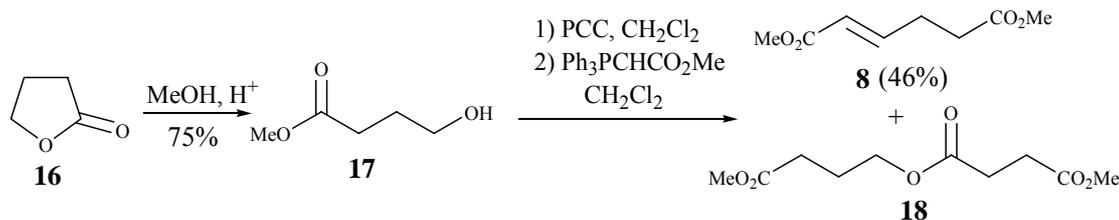
Esquema 25: Dimerización del acrilato de metilo, **12**.

En el Esquema 26 se recoge la alternativa sintética que inicialmente ensayamos para la obtención del alqueno **8**. En el primer paso de esta síntesis se obtuvo el alcohol **17** por transesterificación de la γ -butirolactona, **16**, en metanol y medio ácido.⁵⁸ La oxidación de **16** y posterior reacción de Wittig siguiendo una metodología estándar y utilizada dentro de nuestro grupo de trabajo para la obtención de sintones C₆ relacionados,⁵⁹ permitió la obtención de la olefina **8** con un 35% de rendimiento global desde **16**. El principal inconveniente de esta secuencia es que, tras la metanolisis de la lactona, al eliminar el exceso de metanol del medio de reacción, se produce una relactonización en un porcentaje variable. Además, la formación del subproducto **18** hace disminuir considerablemente el rendimiento de la segunda etapa, planteándonos la necesidad de buscar un nuevo protocolo para la obtención de **8**.

⁵⁷ (a) Brookhart, M.; Lincoln, D. M.; Martin, A.; Pelling, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2691-4. (b) Brookhart, M.; Sabo-Etienne, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2777-9. (c) Brookhart, M.; Hauptman, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4437-9. (d) DiRenzo, G. M.; White, P. S.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6225-34.

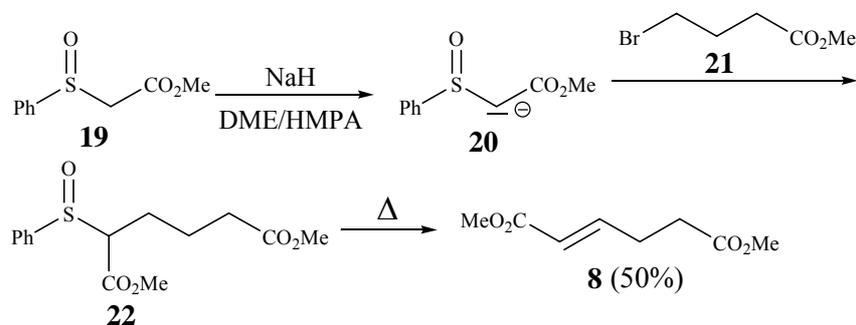
⁵⁸ (a) Huckstep, M.; Taylor, R. J. K. *Synthesis* **1982**, *23*, 881. (b) Brown, H. C.; Keblys, K. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 485-7.

⁵⁹ Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1503-8.



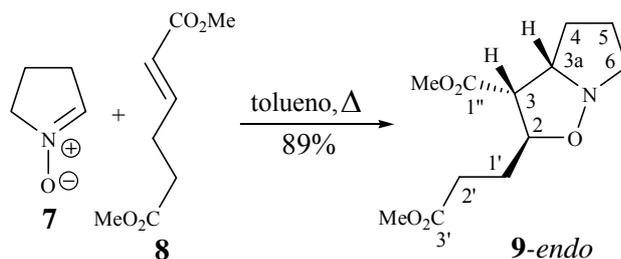
Esquema 26: Obtención de (*E*)-2-hexenodioato de metilo, **8**.

Posteriormente, en colaboración con Eva Casas, miembro nuestro grupo de trabajo, se ha desarrollado una ruta sintética alternativa para la obtención de la olefina **8** más corta y eficiente (Esquema 27). El fenilsulfinilacetato de metilo, **19**, se hace reaccionar con hidruro sódico en el seno de DME/HMPA con la consecuente formación del anión **20**, el cual mediante una reacción de sustitución nucleófila sobre el bromuro **21** da lugar al sulfóxido **22**, que no se aísla. La reacción de pirólisis de este compuesto permite la obtención de la olefina **8** con un 50% de rendimiento desde **19**. Cabe destacar que se realizó un estudio exhaustivo sobre la cantidad de HMPA mínima necesaria para que la reacción tuviera lugar, encontrándose una relación óptima DME/HMPA de 20/1.



Esquema 27: Obtención de (*E*)-2-hexenodioato de metilo, **8**.

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona **7** y la olefina **8** se realiza a reflujo de tolueno, con una relación molar óptima nitrona/olefina de 2/1 (Esquema 28). La reacción se controla mediante cromatografía en capa fina y se da por finalizada al cabo de 2.5 h.



Esquema 28: Cicloadición de la nitrona **7** al alqueno **8**.

Los primeros ensayos se llevaron a cabo a reflujo de CHCl_3 pero, en estos casos, se necesitaban tiempos de reacción superiores (48 h), obteniéndose rendimientos similares.

La Dra. Elena Sanfeliu, en posteriores estudios, escaló la reacción detectando la formación, aunque de forma muy minoritaria, de los cicloaductos **23-*exo*** y **24-*regio*** (Figura 10), identificados mediante ^1H -RMN.

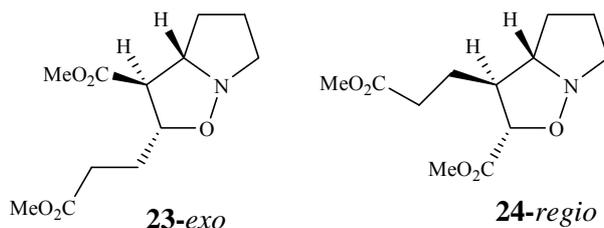


Figura 10: cicloaductos **23-*exo*** y **24-*regio***.

La inversión del par de electrones no compartidos del nitrógeno, presente en el sistema de perhidropirrolo[1,2-*b*]isoxazol, puede provocar *a priori* la existencia de dos invertómeros, uno de fusión *cis* y otro de fusión *trans* entre los dos anillos. La posición relativa del par de electrones del nitrógeno respecto al protón metínico del carbono α nos indica qué conformero tenemos en cada caso (Figura 11). Sin embargo, el análisis mediante modelos moleculares ya indica que la fusión *trans* presenta fuertes tensiones angulares que la desestabilizan.⁶⁰

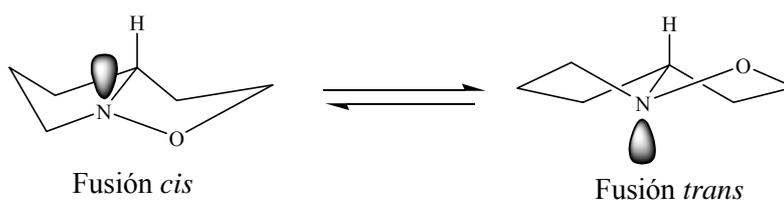


Figura 11: Equilibrio conformacional del sistema perhidropirrolo[1,2-*b*]isoxazol.

La caracterización del cicloaducto **9** se realizó en base a sus datos espectroscópicos y el compuesto presentó análisis elemental correcto.

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C realizados a temperatura ambiente muestran una sola serie de señales bien definidas, que corresponden al invertómero de fusión *cis*. Se ha

⁶⁰ Eliel, E. L.; Allinger, N. L.; Argyle, S. J.; Morrison, G. A. *Conformational Analysis*, Cap. 4, Sect. 5, Interscience New York, **1965**.

descartado, dada la diferencia de estabilidad entre ambos invertómeros, el hecho de que las señales correspondan a una situación promedio en un equilibrio rápido.

La asignación de las señales de los espectros de RMN de protón (Figura 12) y carbono-13 (Figura 13) se ha realizado con ayuda de experimentos monodimensionales tipo DEPT y bidimensionales tipo COSY y de correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enlace y a larga distancia.

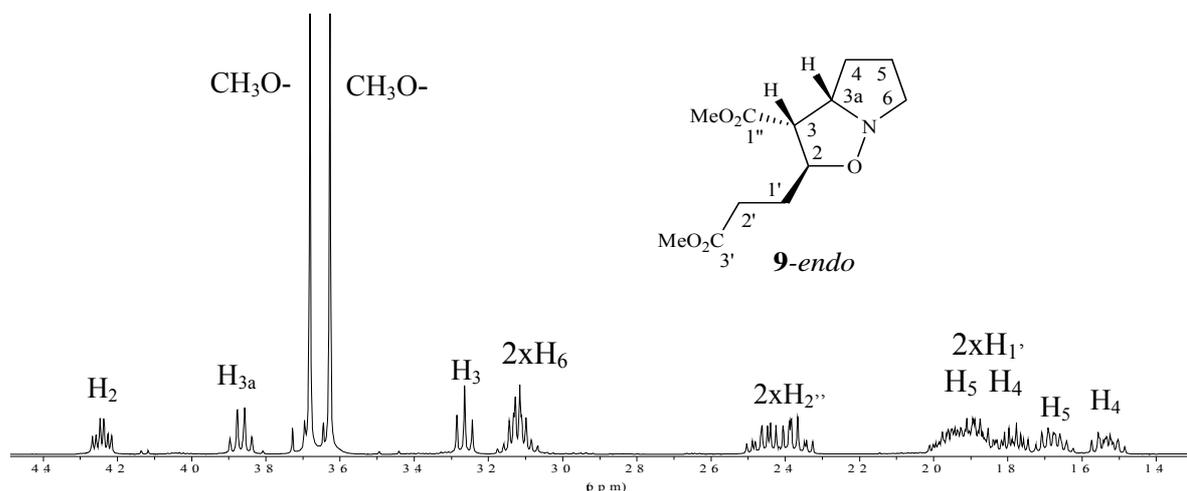


Figura 12: ^1H -RMN (400 Mz, CDCl_3), cicloadducto **9**.

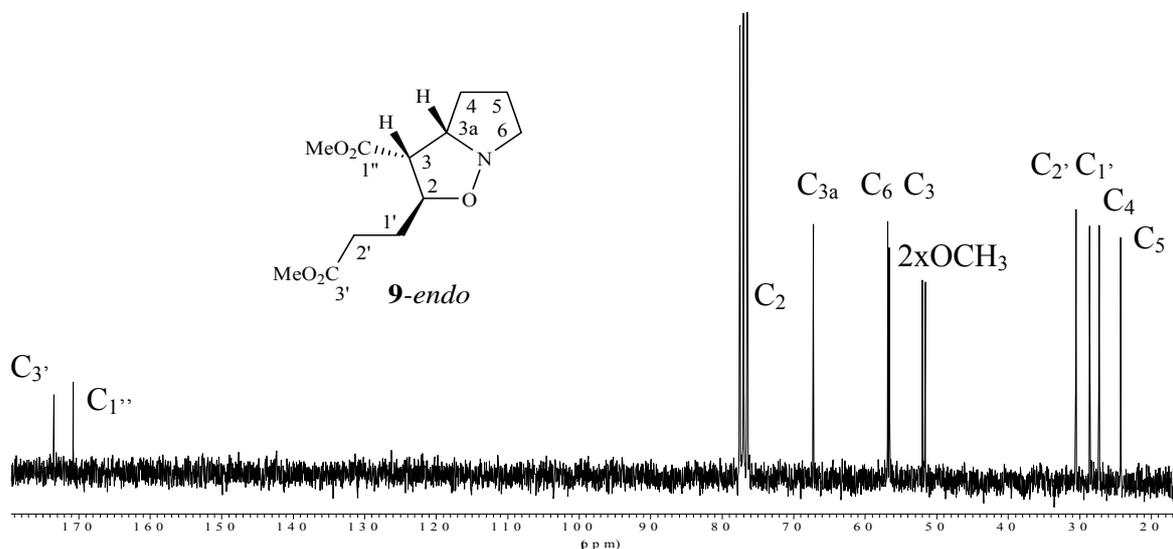


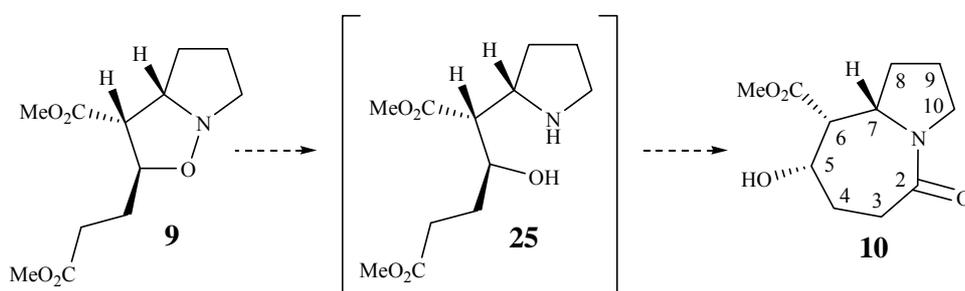
Figura 13: ^{13}C -RMN (62.5 Mz, CDCl_3), cicloadducto **9**.

Los datos de RMN concuerdan con la regioquímica esperada en las cicloadiciones de olefinas pobres en electrones. En el espectro de ^1H -RMN la señal que aparece a mayores desplazamientos químicos (δ 4.24), y que presenta una multiplicidad de triple doblete, se asigna inequívocamente al protón α -oxígeno H_2 . El espectro COSY nos indica

que esta señal presenta acoplamiento con las absorciones a δ 3.26, correspondiente al protón H_3 (multiplicidad de triplete), y con el multiplete a δ 1.94 correspondiente a los dos protones $H_{1'}$. El cuadruplete a δ 3.84 se asigna al protón α -nitrógeno H_{3a} que se acopla con el protón H_3 y con los dos protones H_4 que aparecen entre δ 1.85-1.43. A δ 3.12 aparece un multiplete correspondiente a los otros dos protones α -nitrógeno ($2H_6$). En el espectro COSY esta señal presenta acoplamiento con las absorciones a δ 2.10-1.85 y 1.68 asignadas a los dos protones H_5 . Los protones $H_{2'}$ en posición α del grupo éster son atribuidas a la absorción a δ 2.41. Por último, también podemos ver claramente diferenciados dos singletes a δ 3.68 y δ 3.63 correspondientes a los dos grupos metoxi de los dos ésteres metílicos.

En el espectro de masas las señales más características son el pico del ion molecular M^+ ($m/z=257$), la fragmentación correspondiente a la pérdida de uno de los grupos metoxi ($m/z=227$) y el pico base correspondiente a la nitrona ($m/z=85$). En el espectro IR destaca una banda intensa a 1738 cm^{-1} correspondiente a los grupos éster.

Para determinar la diastereoselectividad de la cicloadición debemos estudiar la posición relativa de los centros H_3 y H_{3a} . En efecto, la disposición de dichos protones nos permitirá saber si el cicloadducto proviene de un estado de transición *exo* (disposición relativa *trans*) o *endo* (disposición relativa *cis*). Estudios realizados previamente en nuestro grupo de investigación sobre cicloadductos similares, indican que valores de $J_{3,3a} \approx 8\text{ Hz}$ corresponden siempre a una geometría relativa *endo* mientras que en los cicloadductos *exo* el valor de $J_{3,3a}$ es aproximadamente de 5-6 Hz.^{55b} En este caso, la constante de acoplamiento $J_{3,3a}$ tiene un valor de 7.9 Hz y se asigna, por tanto, al cicloadducto *endo*.



Esquema 29: Obtención de la lactama **10** por reducción del enlace N-O en **9**.

Para la obtención de la lactama **10** debemos, en primer lugar, reducir el enlace nitrógeno-oxígeno del anillo de isoxazolidina (Esquema 29). Para esta transformación existen diversos procedimientos descritos en la bibliografía.⁵¹

En primer lugar, se ensayó la reducción con Zn/HCl. Este método ya había sido utilizado con éxito dentro de nuestro grupo de investigación en sistemas análogos al cicloaducto **10**.⁶¹ Sin embargo, en este caso no se detectó la formación del aminoalcohol **25** esperado como resultado de la reducción, ni del derivado de ciclación **10**. El producto obtenido era muy soluble en agua resultando ineficaces las continuas extracciones con disolventes orgánicos. Esto provocó una importante pérdida de materia y se decidió abandonar este procedimiento.

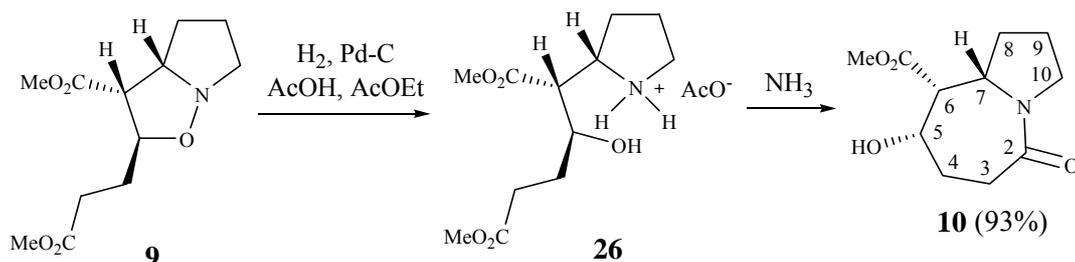
En general, las isoxazolidinas sufren ruptura reductiva al correspondiente 1,3-aminoalcohol por reducción con Mo(CO)₆ en H₂O.⁶² Las condiciones de reacción son generalmente simples, dando buenos rendimientos para productos muy funcionalizados con completa retención de configuración de los centros estereogénicos. En nuestro caso, este método de reducción nos permitió obtener la lactama deseada **10** con un 41% de rendimiento, resultado de una reacción de transferencia de acilo intramolecular del amino alcohol intermedio **25**, que no se aisló. El moderado rendimiento obtenido y la toxicidad del reactivo utilizado, nos indujeron a ensayar un método de reducción alternativo.

La hidrogenación catalítica con Pd-C ha sido ampliamente utilizada en la reducción del enlace N-O de diferentes isoxazolidinas, muchas de ellas estructuralmente similares a **9**.⁶³ En las primeras pruebas se utilizó metanol como disolvente de hidrogenación. La reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina, observándose la desaparición del sustrato de partida al cabo de 2.5 h. Sin embargo, el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción resultó complejo, no mostrando las señales características del amino alcohol **25** ni de la lactama **10**. El acetato de etilo fue el segundo disolvente utilizado en esta reducción. Al igual que en el caso anterior, la reacción se monitorizó mediante cromatografía en capa fina y se dio por finalizada al cabo de 8 h. Tras filtrar la mezcla a través de *Celite*® y evaporar el disolvente se obtuvo la sal **26** (Esquema 30), hecho que indicaba que el acetato de etilo utilizado contenía restos de ácido acético. Por tratamiento básico de la sal, se obtuvo la lactama **10** con un 93% de rendimiento para los dos pasos.

⁶¹ Cid, P.; Closa, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Sanfeliu, E.; Soria, A. *Eur. J. Org. Chem.* **0000**, 0-0.

⁶² (a) Nitta, M.; Kobayashi, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 1401-6. (b) Baraldi, P. G.; Barco, A.; Benetti, S.; Manfredini, S.; Simoni, D. *Synthesis* **1987**, 276-8. (c) Guarna, A.; Guadi, A.; Goti, A.; Brandi, A.; De Sarlo, F. *Synthesis* **1989**, 175-8. d) Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A.; Guarna, A.; De Sarlo, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3351-4.

⁶³ Tufariello, J. J.; Lee, G.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 373.



Esquema 30: Hidrogenación catalítica del cicloaducto **9**.

Los diferentes resultados obtenidos en metanol y acetato de etilo parecían indicarnos que el medio ácido era necesario para el buen funcionamiento de la reacción de hidrogenólisis. Con el fin de evaluar la cantidad de ácido acético requerida, se realizaron algunos ensayos con acetato de etilo de calidad HPLC y añadiendo ácido acético glacial de forma controlada, cuyos resultados se muestran en la Tabla 1. Las condiciones de la entrada 3 se eligieron como estándar para esta transformación.

Tabla 1: Condiciones de hidrogenación catalítica del aducto **9**.

Entrada	Pd-C 10% ^a	Ácido acético ^b	Tiempo (h)	Rend. (%)
1	25	5	3	93
2	10	1	8.5	91
3	10	5	7	91
4	10	10	7	87

^a (% en peso); ^b (relación molar).

La elucidación estructural y estereoquímica de **10** se realizó en base a sus datos espectroscópicos y el compuesto presentó análisis elemental correcto. El espectro de masas muestra el pico molecular ($m/z=227$). El espectro de IR presenta a 1618 cm^{-1} una banda intensa asignada al carbonilo de amida.

En la Figura 14 se muestra el espectro de $^1\text{H-RMN}$ con las señales asignadas con la ayuda del espectro COSY. La señal que aparece a campos más bajos ($\delta\ 3.87$) se asigna al protón α -nitrógeno H_7 , el cual presenta acoplamiento similares con los dos protones H_8 ($J_{7,8}=7.1\text{ Hz}$). La señal a $\delta\ 3.81$ se asigna al protón α -oxígeno H_5 , que muestra acoplamiento con el protón H_6 ($\delta\ 3.04$, $J_{5,6}=4.7\text{ Hz}$) y con los dos protones H_4 . A $\delta\ 3.68$ encontramos un singlete correspondiente al grupo metoxi, el cual se solapa con la señal de uno de los dos protones α -nitrógeno H_{10} . El otro protón H_{10} aparece como doble triplete a $\delta\ 3.26$ ($J_{\text{gem}}=11.4\text{ Hz}$, $J_{10,9}=7.6\text{ Hz}$). La banda ancha a $\delta\ 2.85$ correspondiente al protón

hidroxílico. Con multiplicidad de doble doblete y un marcado efecto tejado aparece a δ 2.55 uno de los dos protones H₃ mientras que el otro protón H₃, desplazado a campos ligeramente superiores (δ 2.36), muestra multiplicidad de falso triplete. Finalmente, entre δ 2.32 y δ 1.67 encontramos los protones H₈, H₄ y H₉.

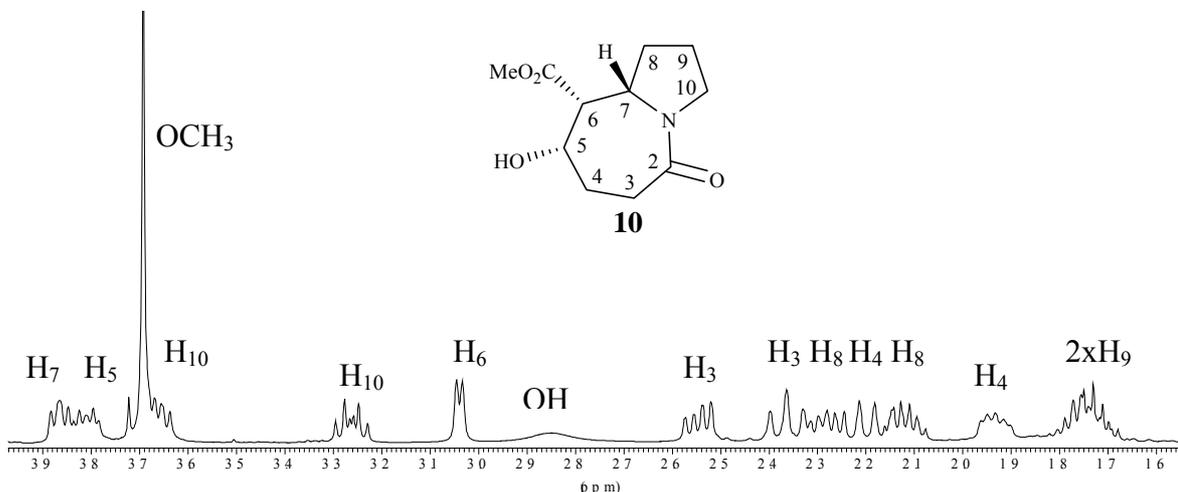


Figura 14: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), lactama **10**.

La asignación de las señales de ¹³C-RMN se realizó con ayuda de los experimentos DEPT, correlación-¹H/¹³C a un enlace y correlación-¹H/¹³C a larga distancia. En el espectro destacan las señales a campos más bajos, δ 172.0 y δ 171.2, correspondientes a los dos carbonos carbonílicos. A δ 74.1 se encuentra la señal del carbono α -oxígeno C₅, a δ 56.0 y 47.1 aparecen los dos carbonos α -nitrógeno (C₇ y C₁₀, respectivamente), a δ 53.3 el α -carbonilo (C₆) y a δ 52.0 el grupo metoxi del éster metílico. Por último entre δ 33.8 y 23.1 encontramos los carbonos C₃, C₈, C₄ y C₉.

Con la obtención del compuesto **10** se consigue el primer objetivo de la presente Tesis.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Segundo objetivo: Síntesis de la nitrona 54-sin y estudio de su reactividad en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar

3.1. Consideraciones previas

En el apartado de análisis retrosintético y objetivos, ya se ha comentado la necesidad de sintetizar una nitrona cíclica de 5 miembros, en forma homoquiral y a escala multigramo, que actúe como fuente de asimetría para conducirnos a la obtención de los alcaloides objetivo de forma enantiopura. La nitrona es, por tanto, el punto de partida y motor de nuestra síntesis, por lo que su preparación resulta crucial tanto para la validez de los estudios previos, llevados a cabo con compuestos modelo, como para la viabilidad del objetivo final.

En la bibliografía podemos encontrar un elevado número de procedimientos sintéticos descritos para la obtención de nitronas. De entre todos ellos cabe destacar:

- ✓ Condensación de hidroxilaminas *N*-sustituidas con compuestos carbonílicos, aldehídos o cetonas.^{51,64}
- ✓ Oxidación de hidroxilaminas *N,N*-disustituidas.⁵¹
- ✓ Oxidación de aminas secundarias con peróxido de hidrógeno y diferentes catalizadores.^{56a}
- ✓ Oxidación de iminas con perácidos o dimetildioxirano.⁶⁵
- ✓ A partir de oximas por:
 - *N*-alquilación con haluros de alquilo.^{51b}
 - Adición inter- o intramolecular de una oxima a un aceptor de Michael.⁶⁶
 - Adición de oximas a alquenos.⁶⁷
 - Adición de oximas a epóxidos.⁶⁸

⁶⁴ (a) Oppolzer, W.; Tamura, O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 991-4. (b) Oppolzer, W.; Merifield, E. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 957-62. (c) Oppolzer, W.; Deerberg, J.; Tamura, O. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 554-60. (d) Oppolzer, W.; Bochet, C. G.; Merifield, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7015-8.

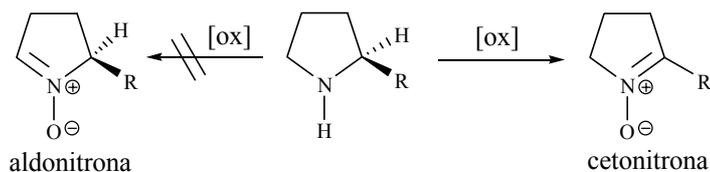
⁶⁵ (a) Padwa, A.; Ksirad, K. *Heterocycles* **1986**, *24*, 611-5. (b) Boyd, D. R.; Coulter, P. B.; McGuckin, M. R.; Sharma, N. D.; Jennings, W. B.; Wilson, V. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 301-6.

⁶⁶ Amrstrong, P.; Grigg, R.; Warnock, W. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1325-7.

⁶⁷ Grigg, R.; Hadjisoteriou, M.; Kennewell, P.; Markandu, J.; Thornton-Pett, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1388-9.

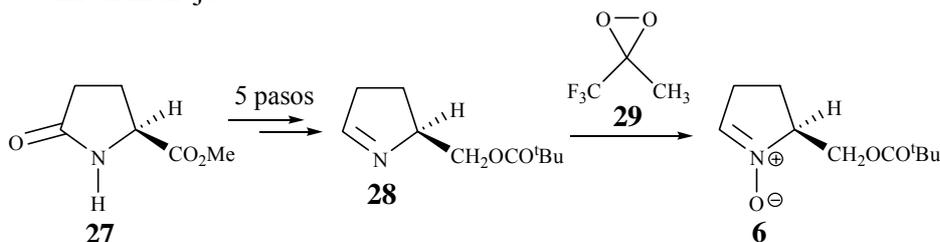
⁶⁸ Grigg, R.; Markandu, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5489-92.

Aunque se han descrito diversos ejemplos de síntesis de nitronas quirales cíclicas de 5 miembros, en muy pocos casos se encuentran sustituidas en la posición 5, requerimiento indispensable dentro de nuestra estrategia sintética. Posiblemente, la manera *a priori* más directa de obtención de este tipo de nitronas, sería la oxidación de una pirrolidina quiral convenientemente sustituida (Esquema 31). Sin embargo, la aplicación de este tipo de procedimientos suele conducir a la cetonitrona, termodinámicamente más estable, en lugar de a la correspondiente aldonitrona.⁶⁹



Esquema 31: La oxidación de pirrolidinas sustituidas conduce mayoritariamente a cetonitronas.

El primer ejemplo de obtención enantioselectiva de este tipo de nitronas fue desarrollado dentro de nuestro grupo de investigación por el Dr. Sergio Milán en su Tesis Doctoral,⁴⁸ con la síntesis del *N*-óxido de 5-pivaloiloximetil-1-pirrolina, **6**, (Esquema 32). La secuencia consta de un total de 6 pasos de reacción utilizando como sustrato de partida y fuente de quiralidad L-(+)-piroglutamato de metilo, **27**, y se culmina con una rendimiento global del 11%. La limitación de esta estrategia es precisamente la etapa de oxidación de la imina **28**, ya que para ello se utiliza metil(trifluorometil)dioxirano, **29**, un reactivo de difícil manejo.

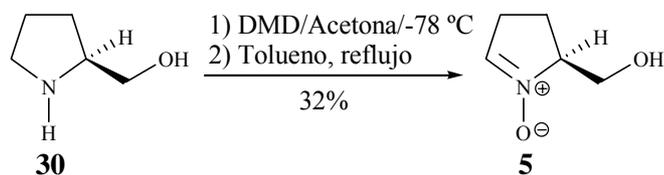


Esquema 32: Síntesis del *N*-óxido de (*S*)-5-pivaloiloximetil-1-pirrolina.⁴⁸

Una alternativa para la obtención de una nueva nitrona equivalente fue desarrollada también dentro de nuestro grupo de trabajo por la Dra. Montserrat Closa en su Tesis Doctoral.⁴⁹ A partir del precursor quiral L-prolinol, **30**, y en una sola etapa, se obtiene la

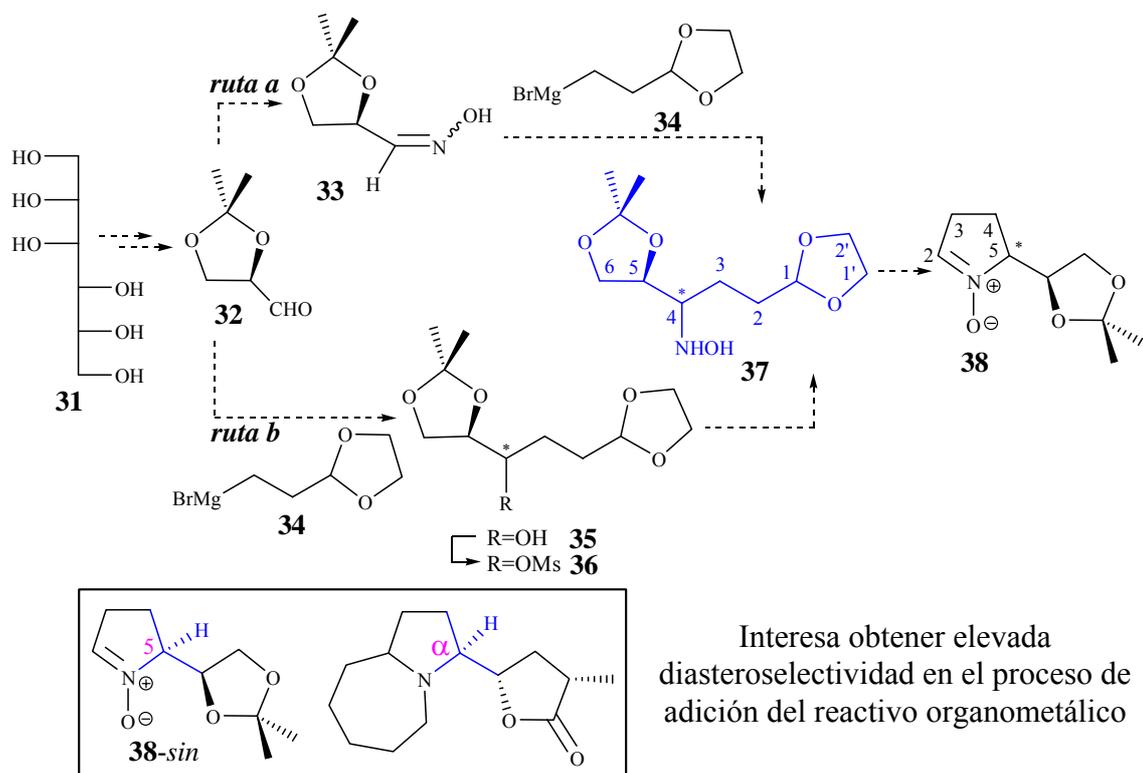
⁶⁹ (a) Murahashi, S. I.; Mitsui, H.; T.; Tsuda, T.; Waranabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736-44. (b) Murahashi, S. I.; Imida, Y.; Ohtake, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6170-2. (c) Marcantoni, E.; Petrini, M.; Polimanti, O.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3561-2. (d) Murray, R. W.; Iyanar, K.; Chen J.; Wearing, J. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8099-102. (e) Goti, A.; Nannelli, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6025-8.

nitrona **5** con un 32% de rendimiento (Esquema 33). Sin embargo, e igual que en el caso anterior, la utilización de un dioxirano como agente oxidante, necesario para que el proceso sea selectivo, restringe considerablemente la escala de trabajo y nos plantea la necesidad de diseñar rutas sintéticas alternativas, y sobre todo escalables, para la obtención de este tipo de compuestos.



Esquema 33: Síntesis del *N*-óxido de (*S*)-5-hidroximetil-1-pirrolina, **5**.⁴⁹

3.2. Ensayos para la síntesis de la nitrona **38**

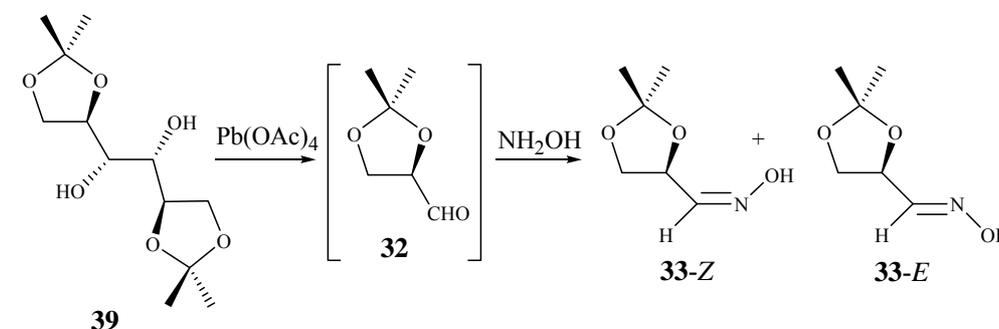


Esquema 34: Secuencia sintética para la obtención de la nitrona **38**.

La estrategia planeada para la obtención de la nitrona **38**, sintéticamente equivalente a **XXV**, en forma enantiopura, propone la utilización de derivados del D-gliceraldehído como precursores asequibles y de bajo coste (Esquema 34). Se pensaron dos procedimientos alternativos para la síntesis de la hidroxilamina intermedia **37**: directamente por adición nucleófila de un reactivo organometálico **34** a la oxima **33** (*ruta*

a), o por formación previa del alcohol **35** y posterior sustitución del grupo hidroxilo por hidroxilamina (*ruta b*). El paso clave, en ambos casos, será la adición del reactivo organometálico **34** ya que, en este punto, se generará el centro estereogénico (C₄ de la hidroxilamina), que a su vez determinará la configuración del carbono 5 en la nitrona, y finalmente la del centro α en los alcaloides.

La oxima **33** se obtuvo mediante el procedimiento descrito por Danielmeier y Steckhan, y representado en el Esquema 35.⁷⁰ La ruptura del diol **39** con tetraacetato de plomo da lugar al aldehído **32**, el cual se transforma *in situ* en la oxima **33** por reacción con hidroxilamina. Se obtiene una mezcla de isómeros *Z* y *E* con una relación molar 1/4 respectivamente que, con el tiempo, evoluciona hasta una relación de equilibrio de 1/2.



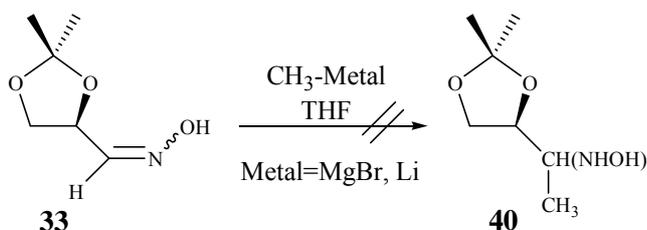
Esquema 35: Obtención de (*Z*)- y (*E*)-(*S*)-2,3-*O*-isopropiliden-*D*-gliceraldoxima, **33**.⁷⁰

En la bibliografía se encuentran algunos ejemplos de adición de reactivos organometálicos a oximas y éteres de oxima como métodos de obtención de *N*-hidroxilaminas.⁷¹ En 1976 Richey y colaboradores describen la adición de diferentes organolitios a oximas derivadas de aldehídos.^{71a} Sin embargo, los rendimientos son generalmente bajos, obteniéndose cantidades significativas de otros compuestos no deseados. Además, cuando la oxima presenta un elevado impedimento estérico, no se observa la formación de la correspondiente hidroxilamina. Factores tales como la facilidad de abstracción del protón α respecto al doble enlace C-N, o la existencia de mezclas isoméricas *Z* y *E*, contribuyen a que exista una elevada variabilidad dentro de este tipo de reacciones. Por esto, decidimos ensayar en primer lugar la reacción de adición de metillitio y bromuro de metilmagnesio, reactivos fácilmente asequibles, a nuestra oxima **33**

⁷⁰ Danielmeier, K.; Steckhan, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1181-90.

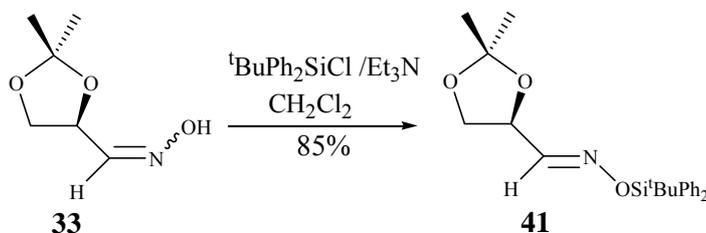
⁷¹ (a) Richey, H. G.; McLane, R. C.; Phillips, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 233-4. (b) Rodriques, K. E.; Basha, A.; Summers, J. B.; Brooks, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3455-8. (c) Itsuno, S.; Miyazaki, K.; Ito, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3033-6.

(Esquema 36). Con ello se determinaría su comportamiento frente a derivados organometálicos y se evaluaría la metodología que se pretendía utilizar. En ambos casos, la reacción se llevó a cabo en THF anhidro, utilizando una relación molar **33**/CH₃Li de 1/4 y **33**/CH₃MgBr de 1/3. En ninguno de los ensayos se obtuvo la hidroxilamina correspondiente, recuperándose en el caso del CH₃MgBr el sustrato de partida inalterado y en la reacción con CH₃Li un crudo de composición no identificable.



Esquema 36: Intento de adición de CH₃-Metal a la oxima **33**.

La abstracción del protón hidroxílico en la oxima por parte del derivado organometálico actuando como base puede dar lugar a un anión que disminuya la electrofilia del carbono imínico. Por ello, pensamos proteger el átomo de oxígeno de la oxima y ensayar nuevamente la reacción con compuestos organometálicos. El derivado sililado **41** se obtuvo por reacción de la oxima **33** con cloruro de *tert*-butildifenilsililo y trietilamina en el seno de cloruro de metileno, con un 85% de rendimiento (Esquema 37).



Esquema 37: Obtención (*E*)-*O-tert*-butildifenilsilil-2,3-*O*-isopropiliden-*D*-gliceraldoxima, **41**.

En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón, se observan las señales correspondientes a un solo isómero. Tras un estudio de dicho espectro, y por comparación con las mezclas de oximas **33-Z** y **33-E**, se determinó que el isómero obtenido correspondía al de disposición relativa *E*, para el cual el protón H₂ aparece a campos menores que en el isómero *Z*. El compuesto presenta una rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +19$ (*c* 1.6, EtOH).

Igual que en el caso de **33**, los intentos de adición de bromuro de metilmagnesio y metillitio al derivado sililado **41** resultaron infructuosos, recuperándose en los dos casos el

sustrato de partida inalterado. A la vista de lo cual, decidimos centrar nuestros esfuerzos en la alternativa que pasa por la adición del reactivo organometálico al aldehído **32** (*ruta b*).

La adición de reactivos de Grignard y organolitados a compuestos carbonílicos, aldehídos y cetonas, ha sido objeto de numerosos estudios desde que, a principios del siglo XX, McKenzie descubrió la síntesis asimétrica de α -hidroxiácidos a partir de los correspondientes α -cetoésteres.⁷² Desde esta fecha hasta hoy en día, han sido numerosos los autores que han estudiado este tipo de reacciones proponiendo modelos que permitan explicar el curso estérico de las adiciones nucleófilas a grupos carbonilo.

En el caso del 2,3-*O*-isopropiliden-D-gliceraldehído, **32**, se han propuesto varios modelos con diferentes estados de transición diastereoisoméricos describiendo la aproximación substrato-nucleófilo. Aunque no se comentarán en detalle estos modelos, su estudio nos permite predecir la formación del isómero *anti* como diastereoisómero predominante en la reacción de adición (Figura 15).

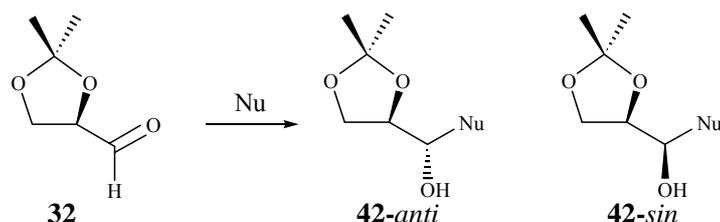


Figura 15: Diastereoisómeros *sin* y *anti* en la reacción de adición de nucleófilos a **32**.

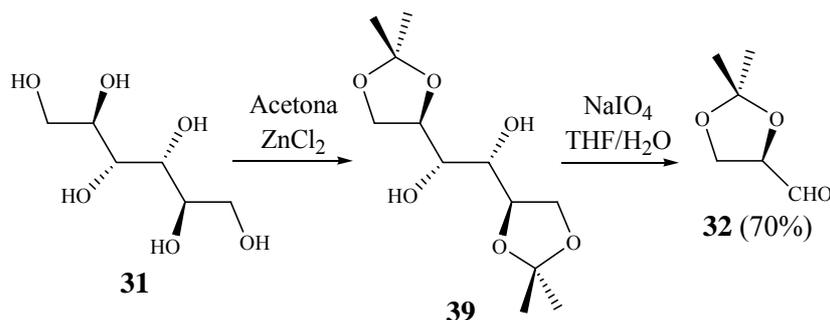
Las reacciones del aldehído **32** con reactivos organometálicos fueron ampliamente investigadas por Mulzer y Angermann, los cuales realizaron estudios sistemáticos de la relación existente entre la estereoquímica de la adición y la estructura del nucleófilo.⁷³ La utilización de compuestos organolíticos y reactivos de Grignard producía menor estereoselectividad que la de compuestos organometálicos de zinc o titanio, obteniéndose en la mayoría de los casos el producto de adición *anti* como mayoritario. También observaron como un cambio de disolvente de éter etílico por THF producía un aumento de la selectividad de la adición. Asimismo, Suzuki y colaboradores determinaron que la coexistencia de sales metálicas causaba un efecto importante en la estereoselectividad de la

⁷² Jurczak, J.; Pikul, S.; Bauer, T. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 447-88.

⁷³ Mulzer, J.; Angermann, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *28*, 2843-6.

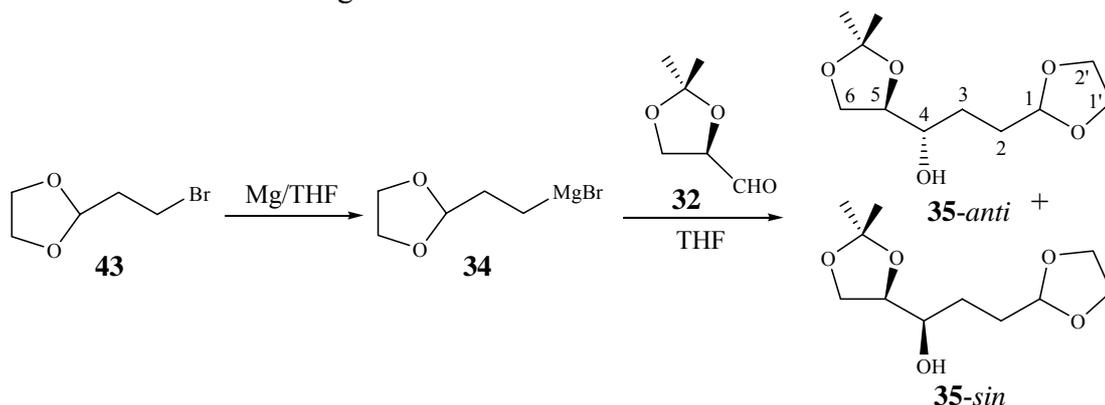
adición.⁷⁴ Así, la utilización de ZnI_2 proporcionaba una muy elevada estereoselectividad a favor del isomero *anti* (95/5), en coherencia con los modelos estereoquímicos descritos.

En este caso, el aldehído **32** se obtuvo siguiendo el procedimiento propuesto por Mann y colaboradores y representado en el Esquema 38.⁷⁵ La protección de los grupos hidroxilo terminales del D-manitol se realizó utilizando acetona como disolvente y ZnI_2 como ácido de Lewis. La posterior ruptura oxidativa del bisacetónido **39** con periodato sódico en el seno de THF/ H_2O dio lugar al aldehído **32** con un 70% de rendimiento desde **31**.



Esquema 38: Síntesis del 2,3-*O*-isopropiliden-D-gliceraldehído, **32**.⁷⁵

El alcohol **35** se obtiene mediante el procedimiento representado en el Esquema 39. El reactivo organometálico **34** ya estaba descrito en la literatura⁷⁶ y se sintetiza mediante reacción del bromuro **43** con magnesio metálico en el seno de THF anhidro. Tras 1 h de reacción se observa un consumo casi total del magnesio, y se asume una conversión total de bromuro en el reactivo organometálico **34**.



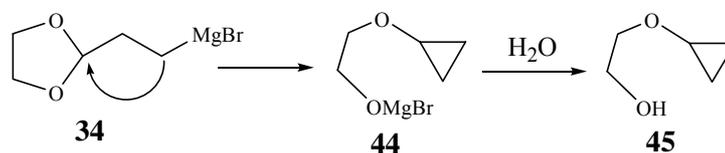
Esquema 39: Reacción de obtención de los alcoholes **35**.

⁷⁴ Suzuki, K.; Yuki, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1981**, 1529-32.

⁷⁵ Mann, J.; Parlett, N.K.; Thomas, A. *J. Chem. Res. (S)* **1987**, 369.

⁷⁶ Büchi, G.; Wüest, H. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1122-3.

Es importante señalar que, en algunos casos, hemos detectado la formación del ciclopropano **45** proveniente de la ciclación intramolecular del reactivo organometálico (Esquema 40). Para minimizar esta reacción competitiva, es necesario hacer reaccionar el compuesto carbonílico inmediatamente después de generar el reactivo de Grignard.



Esquema 40: Ciclación de **34**.

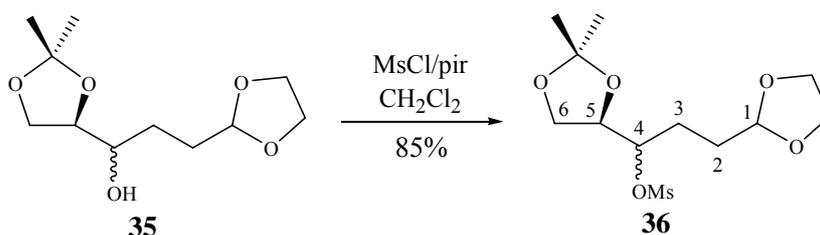
Para nuestros fines sintéticos, la estereoquímica de la reacción de adición de **34** al aldehído **32** es importante ya que, como comentamos anteriormente, será la que determine la configuración del centro estereogénico del carbono 5 de la nitrona, el cual actuará como fuente de asimetría en posteriores reacciones de la ruta sintética hacia los alcaloides. Por tanto, nuestros esfuerzos se centraron en intentar obtener los mayores excesos diastereoisoméricos posibles.

En un primer ensayo, la reacción se realizó en el seno de THF anhidro, en atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, utilizando una relación molar magnesiano/aldehído de 1/1.8, obteniéndose una mezcla de los alcoholes **35-sin** y **35-anti** con un rendimiento del 43%. El espectro de ^{13}C -RMN del producto obtenido muestra claramente dos series de señales correspondientes a la mezcla de los dos diastereoisómeros, entre las que se destacan las que aparecen a δ 71.8 y δ 71.2 correspondientes al carbono C_4 para cada uno de ellos. En el espectro de ^1H -RMN se observan solapadas todas las señales a excepción de dos dobletes a δ 2.68 y 2.47 correspondientes a los protones del grupo hidroxilo. A partir de estas señales, se deduce una relación diastereoisomérica de 2.5/1 aunque no fue posible determinar, en este estadio, cual de los dos diastereoisómeros, el *sin* o el *anti*, era el mayoritario. En el espectro de masas se observa el pico a $m/z=217$ atribuido a la pérdida de un grupo metilo del acetónido (M^+-CH_3), fragmentación habitual para este tipo de compuestos. La mezcla de los alcoholes **35** presentó análisis elemental correcto.

Al disminuir la temperatura de reacción hasta -78 °C, siguiendo la misma metodología experimental, se obtuvo una mezcla $\sim 4/1$ de los alcoholes **35**. El rendimiento fue del 59%. Se disminuyó nuevamente la temperatura hasta -100 °C pero, en este caso, no se observó variación significativa en la diastereoselectividad.

Otro factor que puede ocasionar un efecto importante en la estereoquímica de la adición es la coexistencia de sales metálicas en el medio.⁷⁴ Por ello, se ensayó la adición del magnesiano **34** al compuesto carbonílico **32** utilizando como sal metálica coordinante ZnI_2 . Transcurridas 3 h desde la adición del organometálico, no se observó la aparición del correspondiente alcohol y, tras tratar la reacción, en el espectro de 1H -RMN no se detectó ninguna de las señales de los alcoholes **35**, pero sí las correspondientes al aldehído de partida.

Dado que los diastereoisómeros de **35** no pudieron separarse, se decidió proseguir con la secuencia y posponer su asignación estereoquímica para más adelante.



Esquema 41: Obtención de los derivados mesilados **36**.

El siguiente paso hacia la obtención de la nitrona **38** era la conversión del grupo hidroxilo en un buen nucleófilo, por lo que se procedió a preparar el correspondiente mesilato (Esquema 41). El tratamiento de la mezcla de alcoholes **35** con cloruro de mesilo y piridina en el seno de cloruro de metileno dio lugar, tras purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, a un sólido blanco que se identificó tras el estudio de sus datos espectroscópicos como una mezcla de los mesilatos **36-sin** y **36-anti**, con un rendimiento del 85%. Estos compuestos fueron caracterizados en base a sus datos físicos y espectroscópicos, presentando además análisis elemental correcto. En el espectro de masas, al igual que en la mezcla de alcoholes, no se observa el pico molecular pero sí el correspondiente a la pérdida de un grupo metilo del acetónido ($m/z=245$). La asignación de las señales de los espectros de 1H - y ^{13}C -RMN se realizó con la ayuda de experimentos DEPT, COSY y correlación $^1H/^{13}C$. Se observa como el protón H_4 , geminal del grupo mesilo, se desplaza a campos más bajos (δ 4.80 y 4.67) en comparación con las señales encontradas en los alcoholes precursores (δ 3.70 y 3.53).

La recrystalización en éter dietílico/hexano permitió la obtención de una muestra del diastereoisómero mayoritario puro. La estereoquímica relativa de este compuesto fue determinada mediante análisis por difracción de rayos-X (Figura 16) quedando establecida su configuración absoluta como (4*S*,5*R*) que corresponde al diastereoisómero **36-anti**. El

compuesto presentó un valor de poder rotatorio $[\alpha]_D^{25} = +47$ (c 0.8, EtOH). La asignación de la configuración de los alcoholes **35-anti** y **35-sin** queda así establecida por correlación con los derivados mesilados.

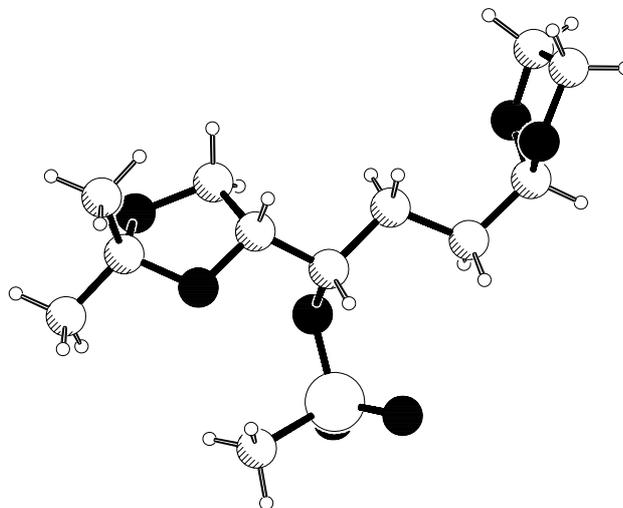
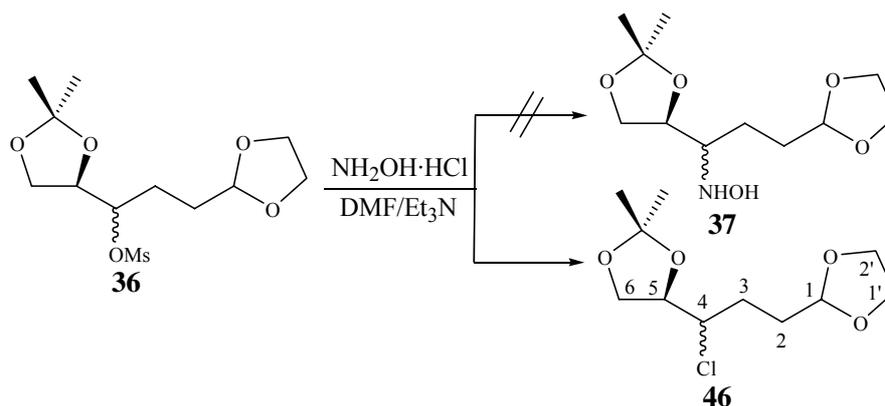


Figura 16: Estructura de **36-anti** obtenida por difracción de rayos-X.

Cabe señalar que la formación del isómero *anti* como predominante no es la adecuada para nuestros objetivos sintéticos, ya que nos conduciría a la nitrona de configuración contraria a los alcaloides. No obstante, se decidió continuar con la ruta sintética y evaluar la viabilidad de las posteriores reacciones, centrándonos más adelante en los factores estereoquímicos.

En base a diferentes precedentes encontrados en la literatura,⁷⁷ los primeros ensayos de sustitución del grupo mesilo por hidroxilamina se realizaron a reflujo de etanol con cloruro de hidroxilamonio y trietilamina como base. Estos ensayos resultaron infructuosos recuperándose el sustrato de partida inalterado. La sustitución de etanol por trietilamina como disolvente a reflujo, tampoco permitió obtener las hidroxilaminas **37**, recuperándose igualmente el sustrato de partida inalterado. La utilización de dimetilformamida a 100 °C y Et₃N como base sí permitió obtener una mezcla de dos productos diastereoisoméricos, los cuales pudieron separarse mediante cromatografía en columna de gel de sílice hecho que, hasta el momento, no habíamos podido lograr con ninguno de los anteriores compuestos de la serie (Esquema 42).

⁷⁷ a) Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4743-8. (b) Goti, A.; Cicchi, S.; Fedi, V.; Nannelli, L.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3119-25. (c) Goti, A.; Cacciarini, M.; Cardona, F.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2853-6.



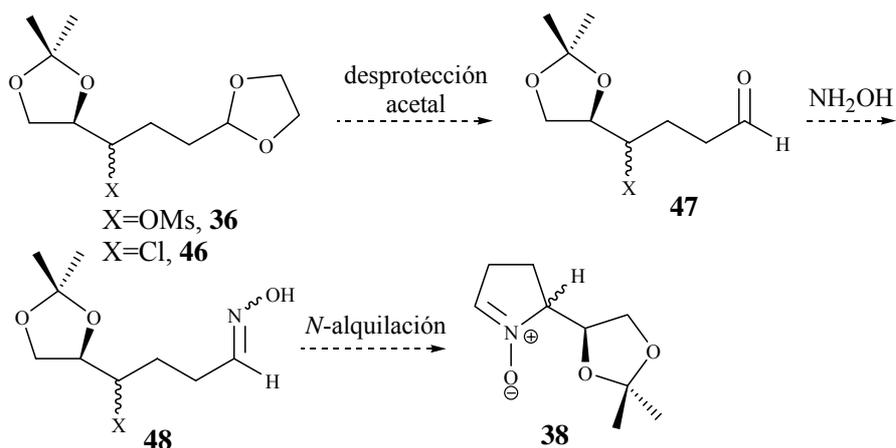
Esquema 42: Intento de obtención de las hidroxilaminas **37** y obtención de los compuestos clorados **46**.

Por análisis de sus datos espectroscópicos se determinó que se trataba de los derivados clorados **46-sin** y **46-anti**, formados por reacción con el cloruro presente en el medio. Asumiendo que la reacción de sustitución había transcurrido mediante un mecanismo tipo S_N2 , la configuración del diastereoisómero mayoritario debería ser ahora (4*R*,5*R*), **46-sin**, y la del minoritario (4*S*,5*R*), **46-anti**.

El espectro de masas del diastereoisómero minoritario, **46-anti**, muestra la presencia de cloro en la molécula, ya que se observan dos picos a $m/z=235$ y 237 , con intensidad relativa 3:1 de acuerdo con la distribución isotópica del átomo de cloro, correspondientes a la pérdida del grupo metilo desde el ión molecular, como es habitual en todos los compuestos de la serie.

La asignación de las señales de los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN se realizó con ayuda de experimentos DEPT, COSY y correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$. El carbono 4 aparece a δ 62.4 y 63.1 en los diastereoisómeros mayoritario y minoritario respectivamente, mientras que el protón 4 aparece solapado con las señales del sistema dioxolánico alrededor de δ 3.9, para ambos diastereoisómeros.

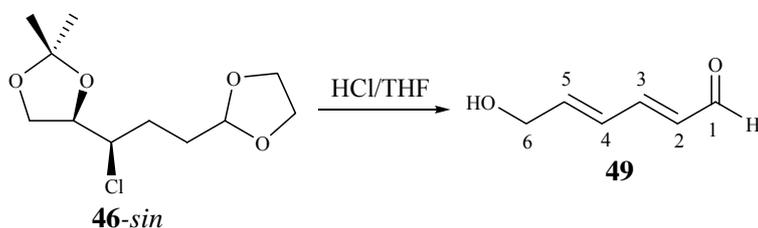
La obtención de los derivados clorados **46** nos hizo replantear la estrategia sintética modificándola tal y como se muestra en el Esquema 43. La hidrólisis selectiva del etilenacetal en **46** daría lugar al aldehído **47**, el cual mediante reacción con hidroxilamina permitiría la obtención de la oxima **48**, que por *N*-alquilación intramolecular conduciría a la obtención de la nitrona objetivo.



Esquema 43: Ruta alternativa para la síntesis de la nitrona 38.

Aunque previsiblemente la hidrólisis ácida podía ocasionar la liberación del diol protegido en forma de acetónido,⁷⁸ se encontró un precedente en la literatura en el cual este grupo permanecía inalterado tras la hidrólisis ácida de un acetal derivado de una cetona.⁷⁹ Al someter el cloruro **46-sin** a estas condiciones, esto es HCl 1M (relación molar substrato/HCl, 1/3) y THF como disolvente, se obtuvo un crudo de reacción de composición no identificable cuyo espectro de ¹H-RMN mostraba la hidrólisis parcial del acetónido. A continuación, se aumentó la relación molar sustrato/HCl a 1/12, asumiendo que en estas condiciones se liberaría también el diol. En este caso, el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción mostraba una señal a δ 9.55 atribuible a una funcionalización aldehído, conjuntamente con un grupo de señales características de dobles enlaces. Tras purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice y análisis de sus datos espectroscópicos, se determinó que el compuesto obtenido mayoritariamente era el aldehído conjugado **49** (

Esquema 44).



Esquema 44: Obtención del aldehído 49.

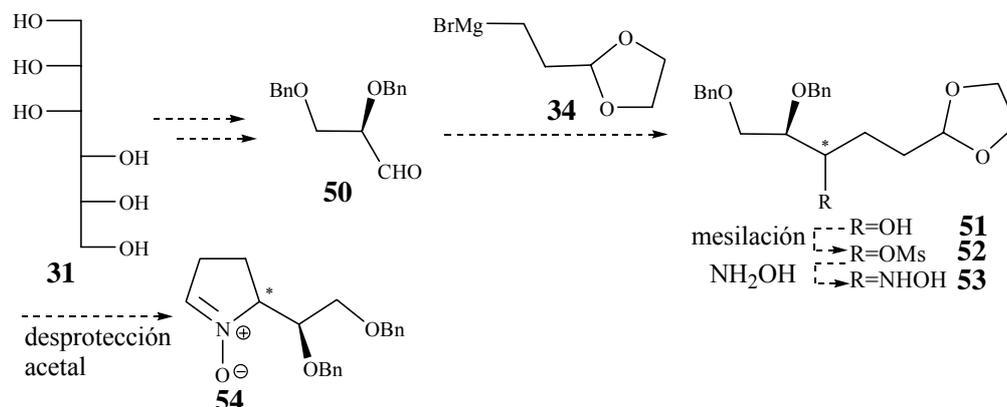
⁷⁸ Green, W. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1999.

⁷⁹ Grieco, P. A.; Yokoyama, Y.; Withers, G. P.; Okuniewicz, F. J.; Wang, C.-L. *J. J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4178-82.

La utilización de CF_3COOH en CH_2Cl_2 ,⁸⁰ reproducía la formación del aldehído **49**. La transacetalización con acetona y diferentes catalizadores, *p*-TsOH,⁸¹ PPTS,⁸² o $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$,⁸³ tampoco aportó resultados positivos obteniéndose crudos complejos, mezcla de productos de degradación, o recuperándose el sustrato de partida inalterado. Tampoco resultaron positivos los ensayos de desprotección del grupo acetal utilizando $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$ en el seno de acetonitrilo anhidro,⁸⁴ o SiO_2 en el seno de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, obteniéndose un crudo de composición no identificable o recuperándose el sustrato de partida inalterado, respectivamente.⁸⁵ Por último, la utilización de Montmorillonita K-10 y CH_2Cl_2 como disolvente⁸⁶ dio lugar al aldehído **49** como único producto de reacción.

3. 3. Síntesis de la nitrona **54**

Estos resultados indicaban la necesidad de cambiar el grupo protector del diol por otro que fuera ortogonal al grupo acetal y se consideró como mejor opción la protección bencílica. De esta forma, la secuencia sintética varió tal y como se muestra en el Esquema 45.



Esquema 45: Ruta sintética diseñada para la formación de la nitrona quiral **54**.

⁸⁰ Ellison, R. A.; Lukenbach, E. R.; Chiu, C. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 499-502.

⁸¹ Bauduin, G.; Bondon, D.; Pietrasanta, Y.; Pucci, B. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3269-74.

⁸² Sterzycki, R. *Synthesis* **1979**, 724-5.

⁸³ Lipshutz, B. H.; Pollart, D.; Monforte, J.; Kotsuki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 705-8.

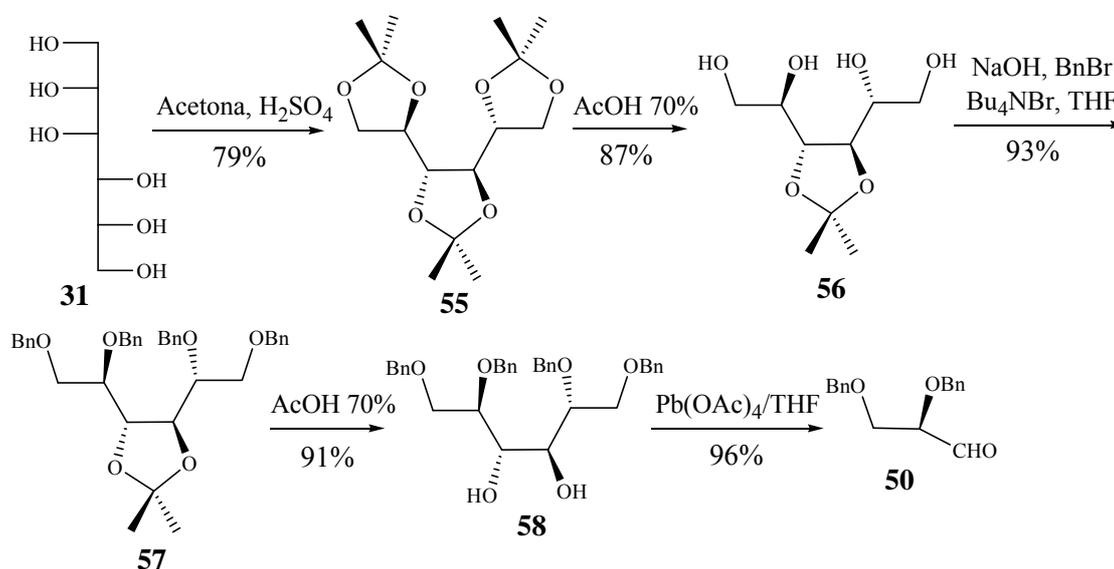
⁸⁴ Mandal, A. K.; Shorotri, P. Y.; Ghogare, A. D. *Synthesis* **1986**, 221-2.

⁸⁵ Huet, F.; Lechevallier, A.; Pellet, M.; Conia, J. M. *Synthesis* **1978**, 63-5.

⁸⁶ Rodríguez, S. *Tesis Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2000**.

La obtención del aldehído **50** se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito en la literatura que se muestra en el Esquema 46.⁸⁷ Partiendo nuevamente del D-manitol, se obtuvo el triisopropiliden derivado **55**, siguiendo un procedimiento descrito por Depezay y colaboradores.⁸⁸ La hidrólisis selectiva de las protecciones acetálicas terminales dio lugar al tetrol **56**, cuyos grupos hidroxilo fueron bencilados en condiciones de transferencia de fase.

La posterior hidrólisis de la protección acetálica central dio lugar al diol **58** que, tras purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se sometió a condiciones de ruptura oxidativa ($\text{Pb}(\text{OAc})_4$ en THF), con la consecuente formación del aldehído objetivo **50**. Los datos espectroscópicos de este compuesto coincidieron plenamente con los descritos la bibliografía.^{87a}



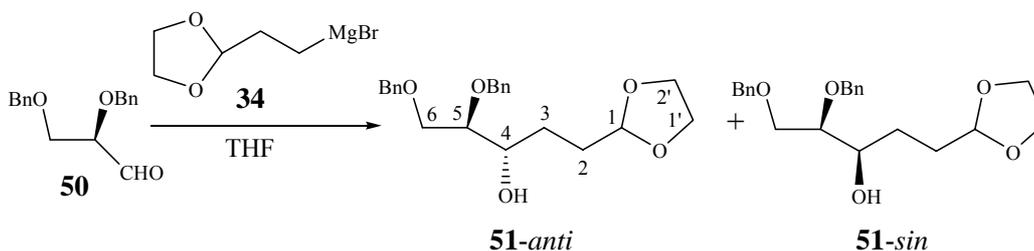
Esquema 46: Síntesis de 2,3-di-*O*-bencil-D-gliceraldehído, **50**.

El aldehído **50** se trató con el reactivo de magnesio **34**, siguiendo la misma metodología descrita previamente para el acetónido (Esquema 47). Sin embargo, la diastereoselectividad encontrada en este caso, llevando a cabo la reacción a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ fue menor, obteniéndose una mezcla $\sim 1/1.4$ de los alcoholes **51-sin** y **51-anti**. Tampoco estos alcoholes pudieron separarse mediante técnicas cromatográficas, ni asignar su

⁸⁷ (a) Ashton, W. T.; Canning, L. F.; Reynolds, G. F.; Tolman, R. L.; Karkas, J. D.; Liou, R.; Davies, M.-E. M.; DeWitt, C. M.; Perry, H. C.; Field, A. K. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 926-33. (b) Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M.; Gálvez, J. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 341-54.

⁸⁸ Le Merrer, Y.; Duréault, A.; Greck, C.; Micas-Languin, D.; Gravier, C.; Depezay, J. C. *Heterocycles* **1987**, *25*, 541.

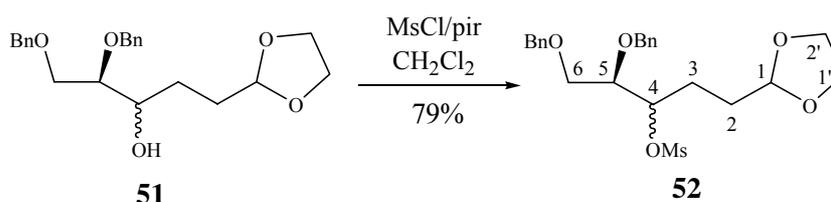
configuración en este punto, por lo que decidimos seguir adelante en la secuencia sintética e intentar su separación en etapas posteriores.



Esquema 47: Reacción de obtención de los alcoholes **51**.

En el espectro de ^1H -RMN de la mezcla se observan, nuevamente, solapadas las señales de todos los protones de los dos diastereoisómeros, a excepción de los singletes a δ 2.80 y 2.60, correspondientes a los protones del grupo hidroxilo, que nos permiten mediante integración, calcular su relación molar. En este punto, no se realizaron mayores esfuerzos para intentar aumentar la diastereoselectividad de la adición ya que lo que nos interesaba, principalmente, era avanzar en la secuencia sintética y evaluar su validez para la obtención de la nitrona **54**. Si ésta se lograra sintetizar con éxito, ya recapitularíamos y estudiaríamos más detalladamente la diastereoselectividad de la reacción de adición.

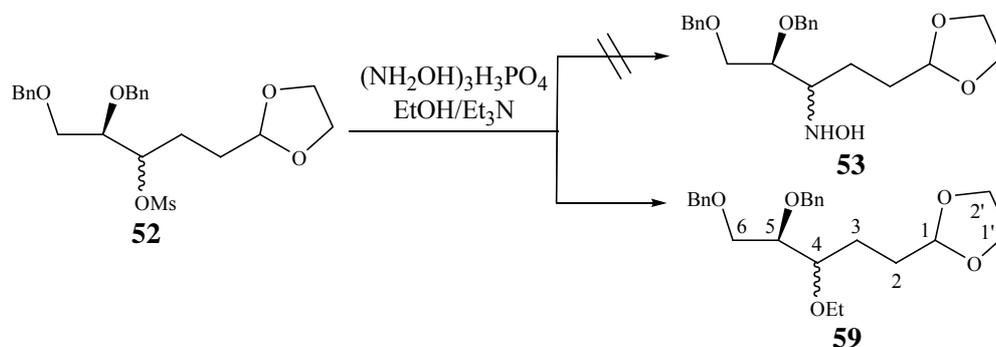
Los alcoholes **51** se convirtieron en los correspondientes mesilatos **52-anti** y **52-sin**, por tratamiento con cloruro de mesilo y piridina en el seno de cloruro de metileno durante 2.5 días con un 79% de rendimiento, tras purificación en columna de gel de sílice (Esquema 48).



Esquema 48: Obtención de los derivados mesilados **52**.

Como datos a destacar de su espectro de ^1H -RMN tenemos: la aparición de dos nuevos singletes a δ 2.95 y 2.91, correspondientes al grupo metilo del mesilo para cada uno de los dos diastereoisómeros, y el desplazamiento a campos menores del protón H_4 , δ 4.96 y 4.86, debido al efecto desapantallante del grupo mesilo, en comparación con los encontrados en el caso de tener libre el grupo hidroxilo ($\delta \sim 3.6$).

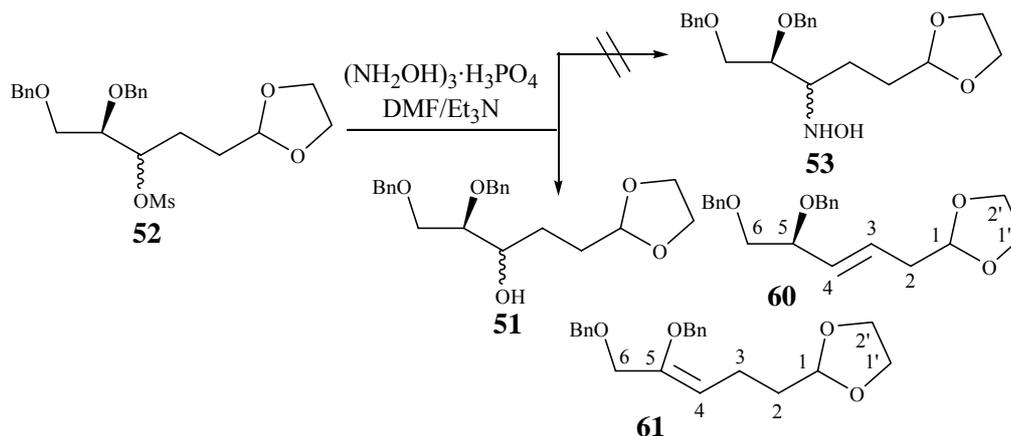
El siguiente paso para la obtención de la nitrona **54** sería la formación de las hidroxilaminas **53** mediante reacción de sustitución nucleófila sobre los derivados mesilados **52**. Si recordamos, en la reacción de los mesilatos análogos **36** con cloruro de hidroxilamonio se habían aislado únicamente los derivados clorados **46**. Estos resultados nos indujeron a utilizar otro tipo de sales que no contuvieran contraiones nucleófilos, para evitar este tipo de reacciones competitivas. La reacción se llevó a cabo utilizando $(\text{NH}_2\text{OH})_3\cdot\text{H}_3\text{PO}_4$ como fuente de hidroxilamina, Et_3N como base, etanol como disolvente y una mezcla ~1/1 de los mesilatos **52**. Tras 14 h se dio por finalizada obteniéndose un crudo que, tras purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, proporcionó un aceite que se identificó como una mezcla de los éteres **59** (Esquema 49). En el espectro de ^1H -RMN se observa la aparición de las señales correspondientes al grupo etilo (triplete a δ 1.23 y cuadruplete a δ 3.64).



Esquema 49: Intento de síntesis de las hidroxilaminas **53**. Formación de los éteres **59**.

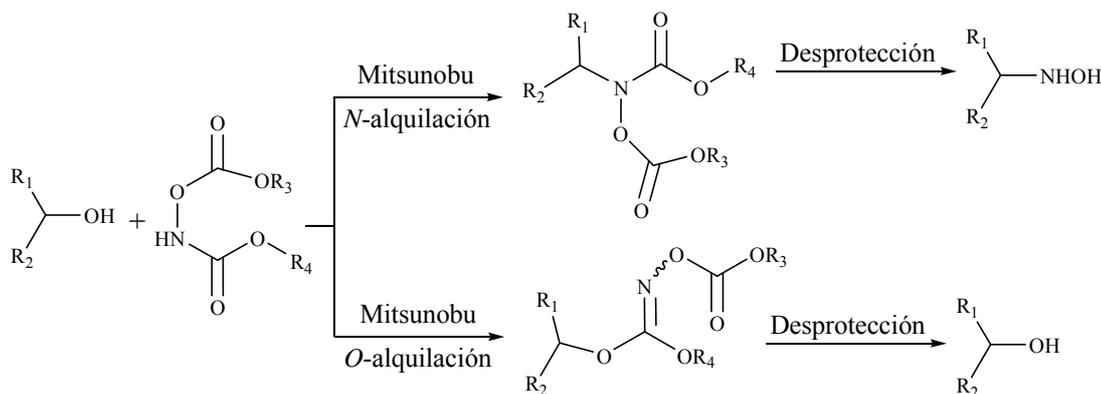
Nuevamente, se ponía de manifiesto la baja reactividad de la hidroxilamina frente a este tipo de compuestos, produciéndose exclusivamente reacciones competitivas con otros nucleófilos presentes en el medio. La utilización de un alcohol no nucleófilo como el $t\text{BuOH}$ condujo a una mezcla compleja de productos de descomposición, mientras que en DMF a 100°C se obtuvieron principalmente los alcoholes **51**, conjuntamente con los productos de eliminación **60** y **61** (Esquema 50).

Las olefinas **60** y **61** se caracterizaron en base a los datos obtenidos de sus espectros de ^1H -RMN. Respecto a **60**, observamos la señal de los protones olefinicos: H_3 a δ 5.74 en forma de doble triplete ($J_{3,4}=15.6$ Hz y $J_{3,2}=6.8$ Hz) y H_4 a δ 5.33 como un doble doblete ($J_{4,3}=15.6$ Hz y $J_{4,5}=7.5$ Hz). El espectro de ^1H -RMN de **61** presenta a δ 4.83, y solapada con la señal del protón H_1 , la absorción del protón olefinico H_4 .



Esquema 50: Intento de síntesis de las hidroxilaminas **53**. Formación de las olefinas **60** y **61**.

Buscando un procedimiento alternativo para la formación de hidroxilaminas, encontramos que en 1983 Miller y colaboradores describían como ciertos hidroxamatos *O*-sustituidos podían alquilarse fácilmente con alcoholes, usando para ello la metodología de la reacción de Mitsunobu.⁸⁹ Los compuestos así obtenidos rendían las correspondientes *N*-hidroxilaminas tras eliminación de sus grupos protectores (Esquema 51). Sin embargo, en este tipo de reacciones, cabe la posibilidad de que se produzca la reacción competitiva de *O*-alquilación. En ese caso, el producto obtenido proporcionaría, tras la correspondiente hidrólisis, un epímero del alcohol de partida original.

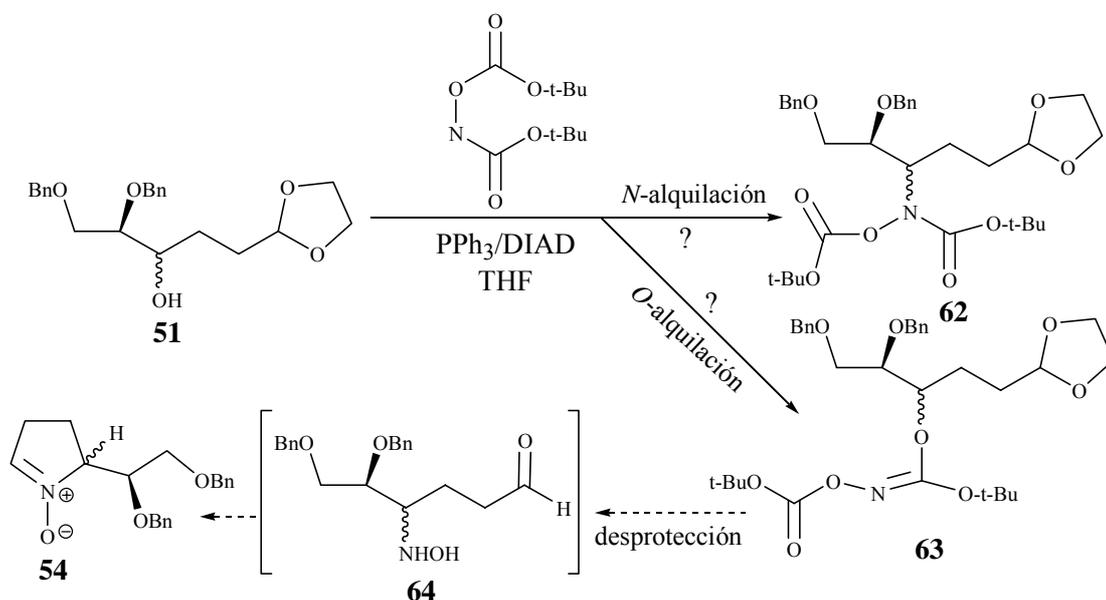


Esquema 51: Síntesis de *N*-hidroxilaminas mediante la reacción de Mitsunobu.^{89a}

Para ensayar esta metodología escogimos el sistema de azodicarboxilato de *tert*-butilo/ PPh_3 , característico de las reacciones de Mitsunobu, y *N,O*-(*tert*-butiloxicarbonil)-

⁸⁹ (a) Maurer, P. J.; Miller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3096-101. (b) Lee, B. H.; Miller, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 24-31. (c) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28. (d) Stewart, A. O.; Brooks, D. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5020-3. (e) Knight, D. W.; Leese, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2593-5.

hidroxilamina, reactivo comercial, como fuente del grupo amonio. La reacción se realizó a temperatura ambiente, en el seno de THF anhidro, utilizando una mezcla 1/3 de los alcoholes **51**. Se obtuvo un crudo que, tras purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, proporcionó un aceite que se identificó como una mezcla de dos nuevos productos diastereoisoméricos (Esquema 52). Sin embargo, no pudimos determinar si se había producido la *N*-alquilación, dando lugar a los derivados **62** o la reacción competitiva de *O*-alquilación con formación de los productos **63**, dado que los espectros de RMN de protón y carbono-13 no aportaron datos suficientemente concluyentes para afirmar, sin margen de error, que producto se había formado.

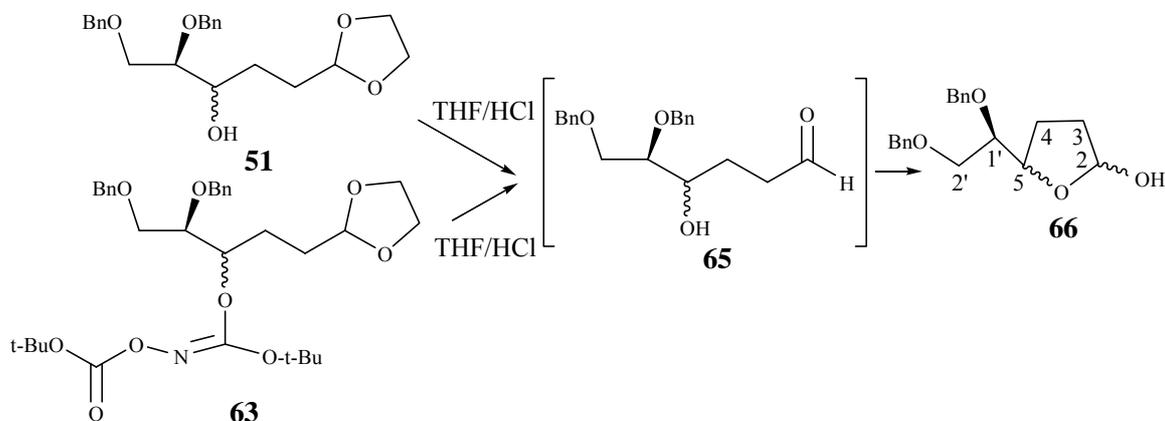


Esquema 52: Reacción de Mitsunobu sobre el alcohol **51**.

Decidimos entonces proseguir con la hidrólisis de los grupos carbonato y acetal. Así, si había tenido lugar la *N*-alquilación deberíamos obtener la hidroxilamina **64** o, más probablemente, la nitrona objetivo **54**. Si por el contrario, se hubiese producido la *O*-alquilación deberíamos recuperar una mezcla similar a la que obtendríamos por desprotección del grupo acetal en el alcohol de partida **51**.

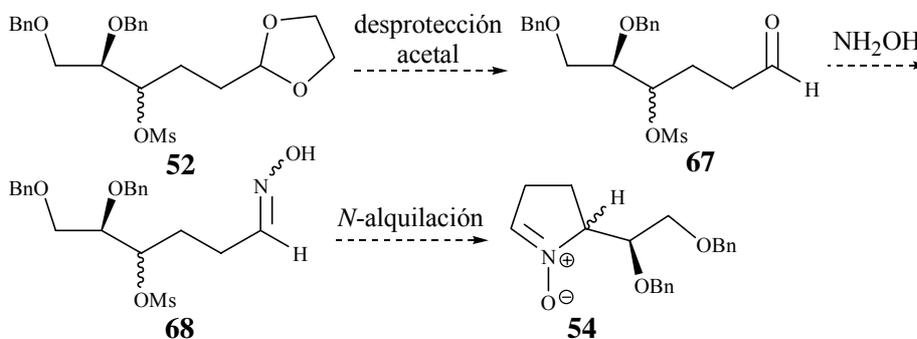
Al hidrolizar de forma paralela el producto derivado de la reacción de Mitsunobu **62** ó **63** (siempre tabajando con mezclas de diastereoisómeros) y una mezcla de los alcoholes **51** confluimos en ambos casos en los mismos productos de reacción, concluyendo que se había producido exclusivamente la reacción competitiva de *O*-alquilación (Esquema 53).

El espectro de ^1H -RMN del crudo obtenido mostraba, en la zona característica de los protones acetálicos, un doblete para cada uno de los diastereoisómeros, δ 5.15 y 5.04. Esto nos indica que el aldehído **65** cicla espontáneamente para dar lugar al hemiacetal **66**.



Esquema 53: Formación de **66** mediante hidrólisis de **51** y **63**.

Visto que todos los métodos ensayados para la obtención de las hidroxilaminas **53** resultaron infructuosos, decidimos intentar la síntesis invirtiendo el orden de las etapas. Es decir, efectuar en primer lugar la hidrólisis del acetal en el mesilato **52**, formar la oxima del correspondiente aldehído y generar la nitrona por *N*-alquilación intramolecular (Esquema 54).



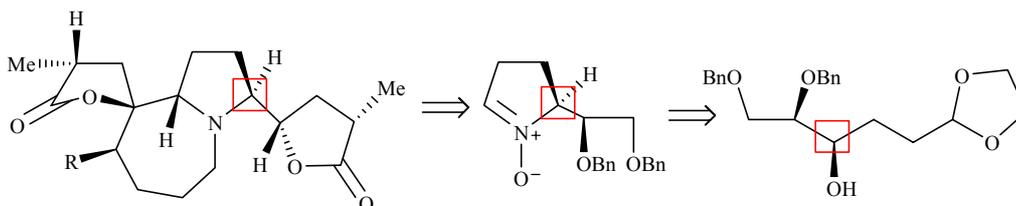
Esquema 54: Nueva ruta sintética diseñada para la obtención de **54**.

El aldehído **67** se obtuvo mediante hidrólisis ácida del grupo acetal del mesilato **52** (mezcla de los diastereoisómeros *sin* y *anti*),⁹⁰ por tratamiento con una mezcla HCl 2M/THF a 60 °C durante 12 h. Posterior reacción de este compuesto con cloruro de hidroxilamonio

⁹⁰ Los datos de RMN de protón mostraban la presencia del protón del aldehído, δ 9.71 y 9.65, para cada uno de los diastereoisómeros. Sin embargo los compuestos no se caracterizaron plenamente en este momento sino en estudios posteriores.

y piridina en el seno de alcohol *terc*-butílico dió lugar a un producto que se identificó como la nitrona objetivo **54**, como mezcla de dos diastereoisómeros.⁹¹

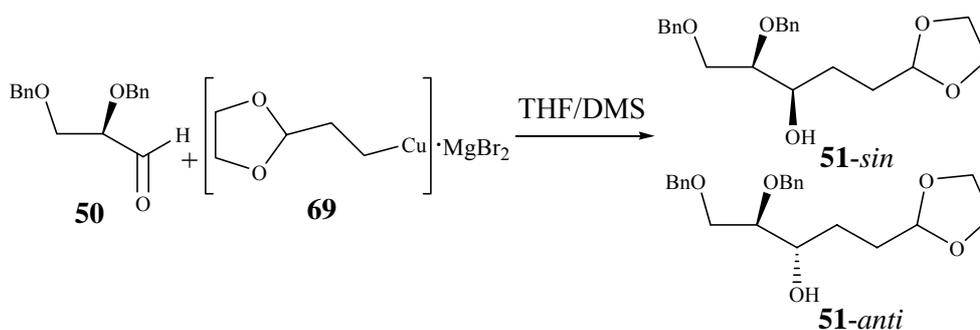
Una vez encontrado un camino sintético adecuado, nuestros esfuerzos se centraron en la obtención del alcohol **51-sin** como un único diastereoisómero en la reacción de adición del reactivo organometálico ya que, a partir de él se podría sintetizar la nitrona **54** con la misma esteoquímica relativa que presentan los alcaloides (Esquema 55).



Esquema 55: Centros asimétricos importantes en nuestra aproximación sintética.

Tras una revisión bibliográfica, encontramos un artículo de Macdonald y Meaddonde, donde se estudiaba la diastereoselectividad de la reacción de adición de distintas especies organometálicas al aldehído **50**, observándose una muy elevada distereoselectividad *sin*, 96/4, en el caso de utilizar organocupratos a bajas temperaturas.⁹²

Basándonos en este trabajo, decidimos ensayar la adición del cuprato **69** al aldehído **50**, con el objetivo de mejorar la escasa selectividad obtenida con el correspondiente reactivo de Grignard (Esquema 56).



Esquema 56: Adición del organocuprato **69** al aldehído **50**.

En la Tabla 2 se resumen las diferentes condiciones experimentales ensayadas para esta transformación. Los mejores resultados se obtuvieron utilizando CuBr·DMS en el seno de THF/DMS a -50 °C. En estas condiciones, observamos una diastereoselectividad 1/2.5,

⁹¹ La determinación estructural y esteoquímica de **54** se llevó a cabo en estudios posteriores. Sin embargo, del espectro de ¹H-RMN aquí obtenido, debemos destacar las absorciones de los protones H₂ a δ 6.90 y 6.75, características de este tipo de nitronas.

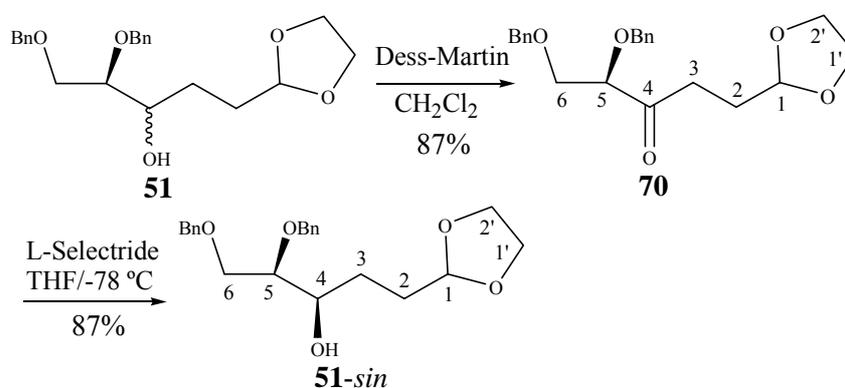
⁹² Mead, K.; Macdonald, T. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 422-4.

favorable *a priori* al producto de adición *sin*. Esta inversión en la diastereoselectividad en relación a la utilización del reactivo de magnesio resultaba insuficiente para la síntesis y nos empujó a buscar un procedimiento alternativo para la preparación de **51-sin**.

Tabla 2: Estudio de la adición del cuprato **69** al aldehído **50**.

Entrada	Fuente de cobre	Disolvente	T (°C)	Aditivos	51-anti: 51-sin	Rend. (%)
1	---	THF	t.a	---	1.2:1	64
2	CuBr·DMS	THF/DMS	-20	---	~1:2	45
3	CuBr·DMS	THF/DMS	-78 °C	---	---	degradación
4	CuI	THF	-78 °C	---	~1:2	31
5	CuBr·DMS	Éter	-78 °C	---	~1:1	no purificado
6	CuBr·DMS	THF	-78 °C	LiCl	~1:1	34
7	CuBr·DMS	THF/DMS	-50 °C	---	~1:2.5	42

Un método descrito para la preparación diastereoselectiva de alcoholes se basa en aplicar una secuencia de oxidación/reducción selectiva, utilizando reductores que discriminen entre las dos caras del grupo carbonilo.⁹³ La cetona **70** se obtuvo por tratamiento con el reactivo de Dess-Martin⁹⁴ en el seno de cloruro de metileno a temperatura ambiente, con un 87% de rendimiento (Esquema 57).



Esquema 57: Formación de la cetona **70** mediante oxidación suave de **51** y posterior reducción con obtención de **51-sin**.

La cetona **70** no estaba descrita en la literatura y fue caracterizada en base a sus datos espectroscópicos, presentando análisis elemental correcto. Como datos más característicos destacan: en el espectro de ¹³C-RMN a δ 209.9 la señal correspondiente al carbonilo de la cetona (C₄), grupo que también observamos en el espectro de IR como una

⁹³ (a) Nakata, T.; Tanaka, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2653-6. (b) Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M. P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 702-6. (c) Hoffman, R. V.; Kim, H.-O. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6759-64.

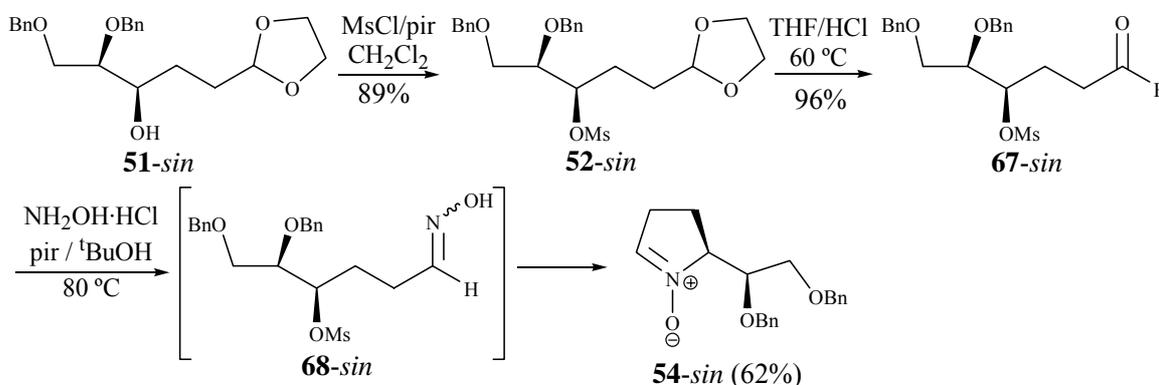
⁹⁴ (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-6. (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-87.

banda intensa a 1718 cm^{-1} . El compuesto presenta una rotación específica $[\alpha]_D = -21$ ($c\ 1.3$, CHCl_3).

La reducción de la cetona **70** con L-Selectride a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ proporcionó, tras 2 h de reacción, el alcohol **51-sin** como único producto.⁹⁵ Los precedentes encontrados en la bibliografía de reducciones de α -hidroxicetonas con L-Selectride y otros agentes reductores, en los que se obtenía una muy elevada diastereoselectividad facial favorable al producto de estereoquímica relativa *sin*, reforzaban nuestra hipótesis en la asignación de la configuración.^{93a} El alcohol **51-sin** presenta un poder rotatorio de $[\alpha]_D = -9$ ($c\ 1.70$, CHCl_3).

Para la síntesis de la nitrona **54-sin** se siguió el mismo procedimiento descrito anteriormente, ahora trabajando con **51-sin** como único diastereoisómero (Esquema 58).

El mesilato **52-sin** se obtuvo por tratamiento del alcohol **51-sin** con cloruro de mesilo y piridina en el seno de CH_2Cl_2 , durante 2.5 días a temperatura ambiente, con un 89% de rendimiento. Este compuesto fue caracterizado en base a sus datos espectroscópicos y presentó análisis elemental correcto. Presenta un valor de poder rotatorio $[\alpha]_D = -3$ ($c\ 4.55$, CHCl_3).



Esquema 58: Secuencia sintética seguida para la síntesis del N-óxido de 1-pirrolina **54-sin**.

La hidrólisis del grupo acetal en **52-sin** se realizó mediante tratamiento con $\text{HCl}\ 2\text{M}$ en el seno de THF a $60\text{ }^\circ\text{C}$. Tras 26 h y tratamiento básico, se obtuvo el aldehído (4*R*,5*R*)-5,6-bis(benciloxi)-4-mesiloxihexanal, **67-sin**, con un 96% de rendimiento. Este compuesto resultó inestable siendo necesario hacerlo reaccionar en el menor tiempo posible. Como datos a destacar del espectro de ^1H -RMN tenemos a $\delta\ 9.71$ un doblete, correspondiente al

⁹⁵ En ocasiones se detectan por RMN pequeñas trazas del diastereoisómero *anti*.

protón del aldehído, y en el espectro de ^{13}C -RMN a δ 200.7 una señal asignada también al grupo carbonilo.

Finalmente, la nitrona **54-sin** se preparó mediante reacción del aldehído **67-sin** con cloruro de hidroxilamonio y piridina en el seno de $t\text{BuOH}$ a $80\text{ }^\circ\text{C}$. La oxima intermedia **68-sin** no se aísla y la reacción se sigue por ^1H -RMN y se prolonga hasta completa desaparición de la señal correspondiente al grupo mesilo. Tras 3 días de reacción, se obtiene la nitrona objetivo con un 62% de rendimiento, $[\alpha]_{\text{D}} = -27$ (c 1.8, CHCl_3). En la Figura 17 se muestra el espectro de ^1H -RMN de **54-sin** (500 MHz, CDCl_3).

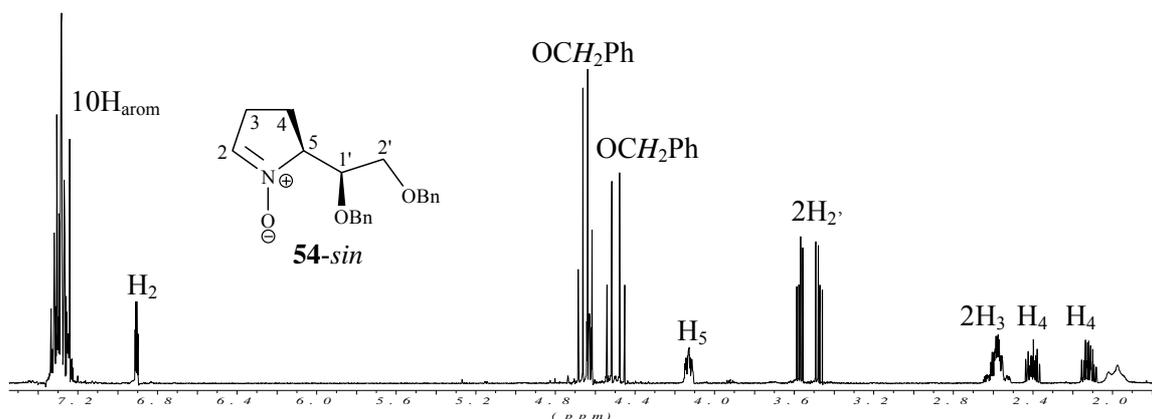
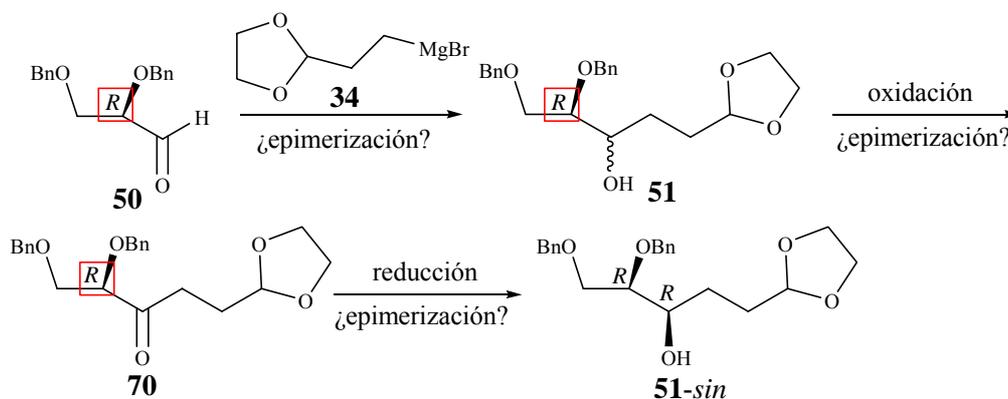


Figura 17: Espectro de ^1H -RMN de **54-sin** (500 MHz, CDCl_3).

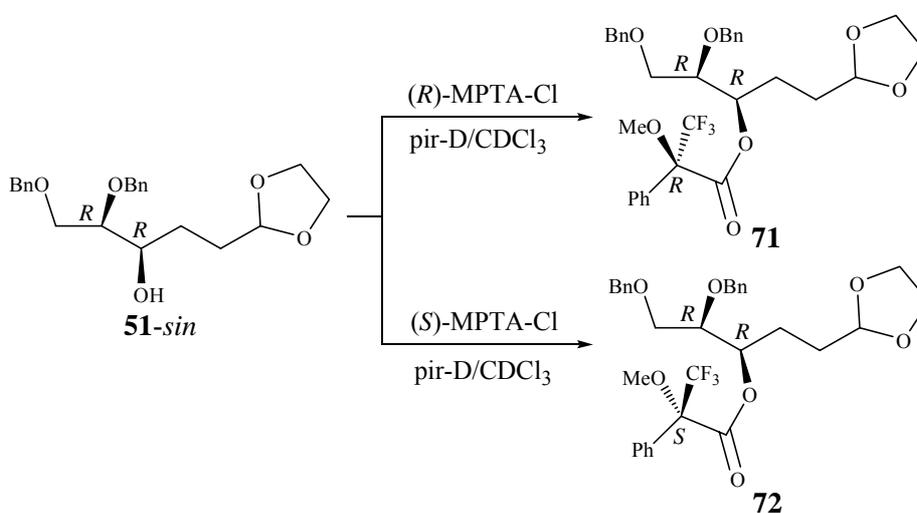
A pesar de partir de un compuesto enantioméricamente puro, D-manitol, esto no era garantía de pureza enantiomérica en nuestra nitrona. En efecto, si repasamos la secuencia sintética seguida hasta **54**, vemos que existen tres puntos conflictivos en los que puede producirse epimerización (Esquema 59).



Esquema 59: Posibles procesos de epimerización.

El primero de ellos corresponde a la reacción de adición del reactivo organometálico **34**. Si previamente a la adición tiene lugar la epimerización del centro estereogénico en el aldehído **50**, llegaríamos a una mezcla de enantiómeros no detectable mediante RMN. Por otro lado, si en la reacción de oxidación del alcohol **51** a la cetona **70** o previamente a su reducción al alcohol **51-sin**, se produjese epimerización del centro asimétrico en C₅, obtendríamos nuevamente una mezcla de enantiómeros. Por tanto, era básico, antes de continuar, comprobar la pureza óptica de la nitrona.

Para ello, decidimos preparar los ésteres de Mosher del alcohol **51-sin**, **71** y **72**, siguiendo un procedimiento descrito en la literatura para el cálculo de la pureza óptica y la determinación de la configuración absoluta de alcoholes y aminas (Esquema 60).⁹⁶



Esquema 60: Formación de los ésteres de Mosher **71** y **72**.

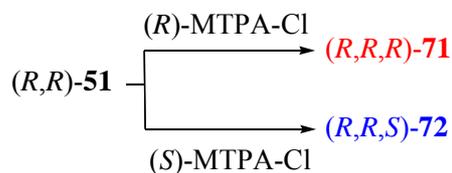
La esterificación del alcohol **51-sin** se realizó de forma paralela con los cloruros comerciales R y S de α -metoxi- α -trifluorometilfenilacetilo, (R) -MPTA-Cl y (S) -MPTA-Cl. Ambas reacciones se llevaron a cabo en un tubo de resonancia, utilizando piridina deuterada como base, en el seno de CDCl_3 .

En el Esquema 61 se muestran las diferentes posibilidades que podríamos encontrar en función de si nuestro alcohol es o no enantioméricamente puro. Si **51-sin** está presente como un único enantiómero obtendremos en cada experimento un único estereoisómero: (R,R,R) -**71** al utilizar el cloruro de acilo de configuración R y (R,R,S) -**72** al utilizar el cloruro S . Los dos diastereoisómeros se podrían diferenciar por RMN. Si por el contrario,

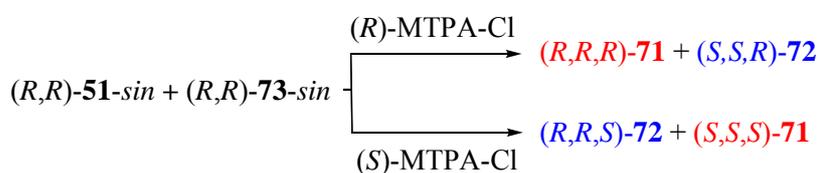
⁹⁶ (a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-9. (b) Sullivan, G. R.; Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143-7. (c) Latypov, S. K.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8569-77.

tenemos mezclas del alcohol **51-sin** y su enantiómero **73-sin**,⁹⁷ la reacción con el cloruro *R* conduciría a una mezcla de (*R,R,R*)-**71** y (*S,S,R*)-**72** y con el cloruro *S* a una mezcla de (*R,R,S*)-**72** y (*S,S,S*)-**71**. Es decir, los dos diastereoisómeros distinguibles por RMN estarían presentes en cada tubo.

Enantioméricamente puro



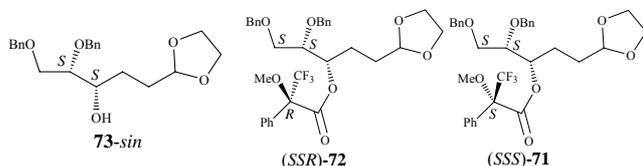
Mezcla de enantiómeros



Esquema 61: Posibles productos de esterificación.

Al hacer reaccionar **51-sin** independientemente con (*R*)-MTPA y con (*S*)-MPTA obtuvimos en cada caso un diastereoisómero distinto, diferenciables mediante ¹H-RMN (Figura 18), y no se observó en ningún caso la presencia del otro diastereoisómero. El hecho de no observar mezcla de señales confirma que el alcohol **51-sin** es enantioméricamente puro. Como a partir de este compuesto siempre trabajamos con derivados con más de un centro quiral, podemos concluir que en los consiguientes pasos tampoco se ha producido epimerización de centros y, por lo tanto, la nitrona **54-sin** es enantioméricamente pura.

97



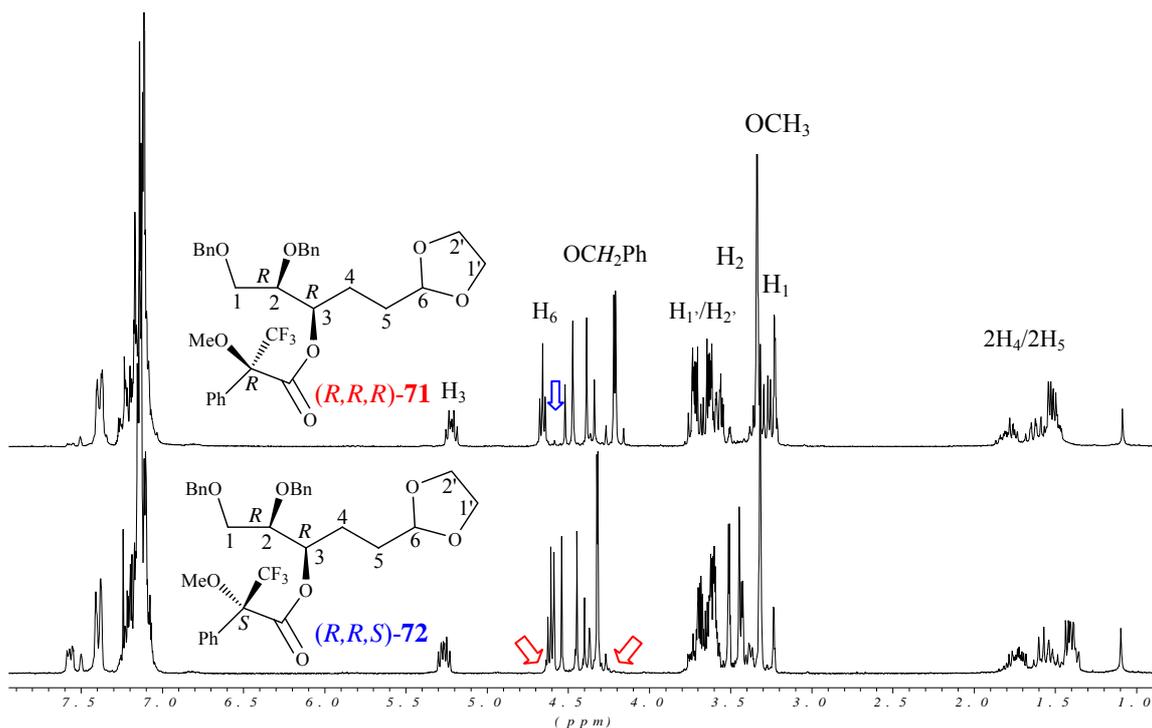
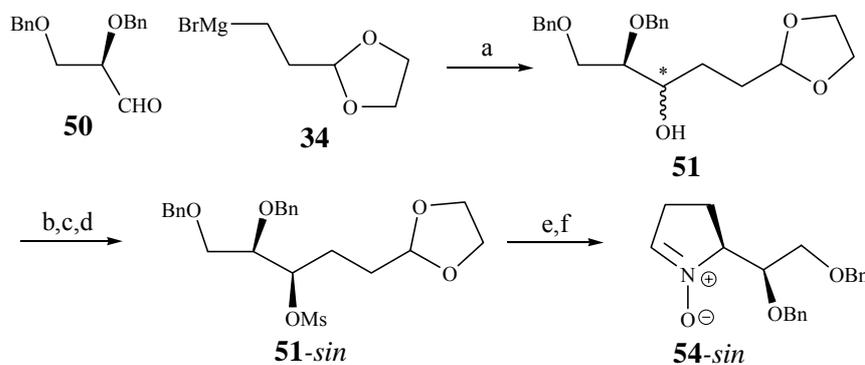


Figura 18: Espectros de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3), de los ésteres **71** y **72**.

En el Esquema 62 se resume la secuencia sintética finalmente establecida para la preparación de la nitrona **54-sin** a partir del aldehído **50** que tiene un rendimiento global del 32% y se puede llevar a cabo en cantidades de 10 gramos



Reactivos y condiciones: a) THF, t.a, 4 h, 67%; b) Dess-martin, CH_2Cl_2 , 2 h, 95%; c) L-Selectride[®], THF, -78 °C, 2 h, 87%; d) $\text{MsCl}/\text{pir.}$, CH_2Cl_2 , t.a, 3 días, 89%; e) 2M HCl/THF , 50 °C, 16 h, 96%; f) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{pir.}$, $^t\text{BuOH}$, 80 °C, 4 días, 67%.

Esquema 62: Secuencia sintética establecida para la síntesis de **54-sin**.

3. 4. Cicloadiciones 1,3-dipolares de 54-sin a distintos dipolarófilos⁹⁸

Disponiendo de un procedimiento eficaz para preparar la nitrona **54-sin** en forma homoquiral, decidimos evaluar su reactividad frente a distintos dipolarófilos. Trabajos previos, realizados dentro de nuestro grupo de investigación por la Dra. Montserrat Closa con la nitrona estructuralmente relacionada **5**,⁴⁹ mostraban como el centro estereogénico en C₅ determinaba una diastereoselectividad facial completa, obteniéndose únicamente cicloaductos procedentes de una aproximación antifacial del dipolarófilo.

En la Figura 19 se muestran los dipolarófilos ensayados **8** y **74-78**, así como los cicloaductos aislados en cada caso **79-87**, resultados que quedan resumidos en la Tabla 3.

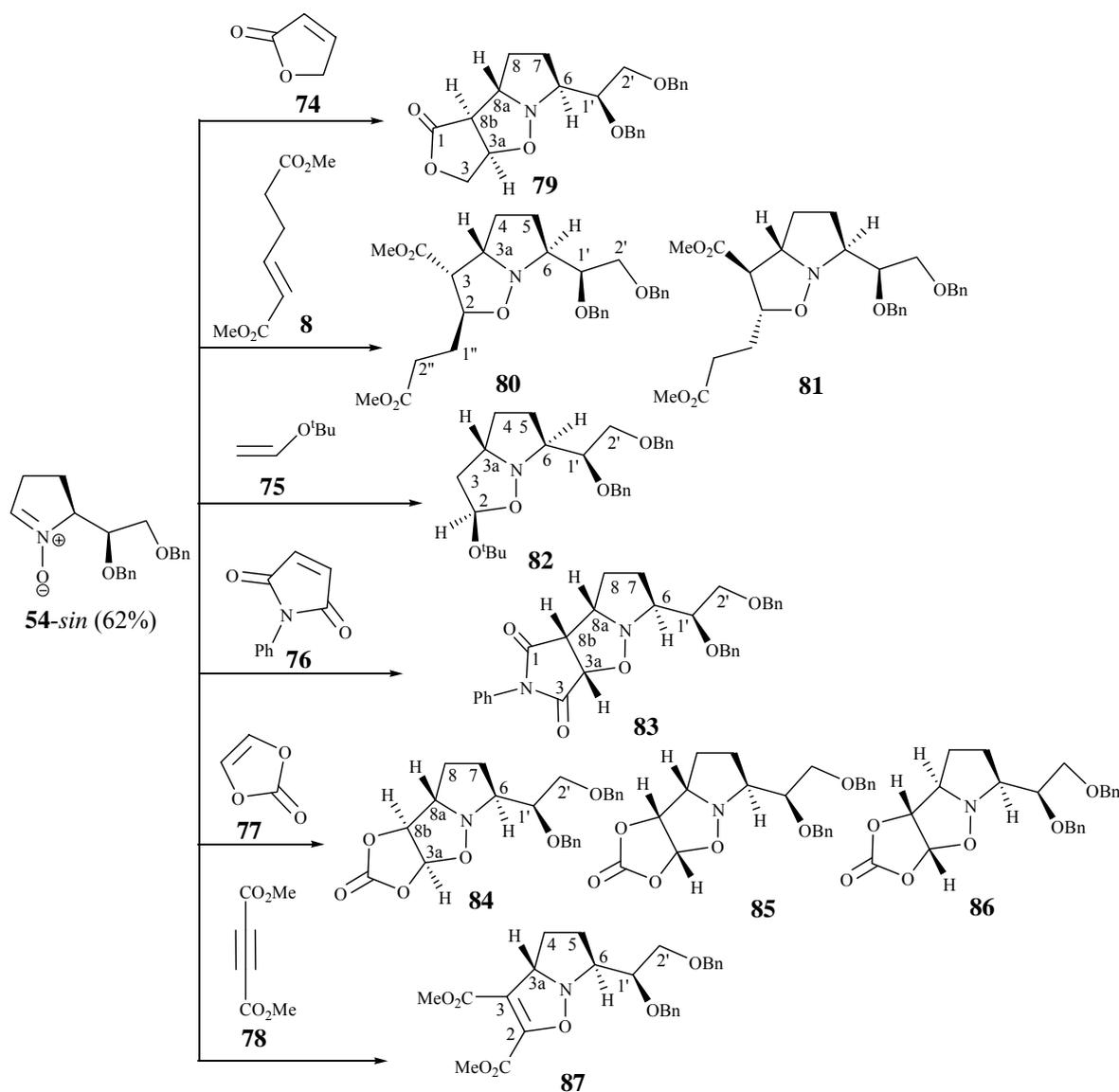


Figura 19: Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar a la nitrona **54-sin**.

⁹⁸ Alibés, R.; Blanco, P.; de March, P; Figueredo, M.; Font, J.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 523-5

Tabla 3: Cicloadiciones 1,3-dipolares de **54-sin** a los dipolarófilos **74-78**.

Dipolarófilo ^a	Disolvente	Tiempo ^b	<i>endo-anti</i>	<i>exo-anti</i>	<i>exo-sin</i>
74	Tolueno	2 h	79 (89%)	-	-
8	Tolueno	2 h	80 (83%)	81 (7%)	-
75	Tolueno	6 h	82 (89%)	-	-
76	Tolueno	2 h	-	83 (92%)	-
77	Tolueno	20 h	85 (36%)	84 (23%)	86 (11%)
77	CHCl ₃	30 min	87 (89%)	-	-

^a Las cicloadiciones se llevaron a cabo a reflujo con un 10% de exceso de dipolarófilo en todos los casos, excepto **75** para el cual se usó un exceso 10 molar.

^b Las reacciones se controlaron mediante cromatografía en capa fina.

La asignación de las señales de todos los protones y carbonos, para cada uno de los cicloaductos, se ha realizado con ayuda de experimentos de RMN mono- y bidimensionales (DEPT, COSY y correlación ¹H/¹³C).

El espectro de masas realizado por electroespray del cicloaducto **79** presenta la señal del pico molecular ([M⁺+1]=410) así como los picos correspondiente a la suma de sodio y potasio, ([M⁺+Na]=432) y ([M⁺+K]=448). Del espectro de IR destaca una banda intensa a 1766 cm⁻¹ correspondiente al grupo carbonilo. El compuesto presentó análisis elemental correcto y un valor de poder rotatorio [α]_D = -73.5 (c 1.85, CHCl₃).

Los datos de RMN confirman la regioquímica esperada en cicloadiciones con dipolarófilos pobres en electrones. El protón α-oxígeno H₃ (δ 4.83), aparece como doblete por su acoplamiento con los protones α-oxígeno H₃ y el protón α-carbonílico H_{8b}. En un regioisómero de tipo A (Figura 20) cabría esperar para este protón un doblete, ya que únicamente presentaría acoplamiento con el protón H_{8b}.

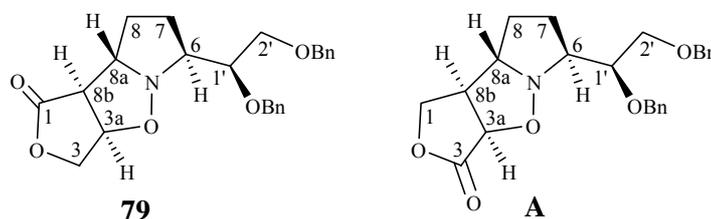


Figura 20: Posibles regioisómeros de la cicloadición de **54-sin** a **76**.

En la Tabla 4 se muestran los valores de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento más significativos de su espectro de ¹H-RMN y ¹³C-RMN, para la elucidación estructural y estereoquímica de **79**. El cicloaducto proviene de un estado de transición *exo* con una aproximación antifacial del dipolarófilo respecto a la olefina.

Tabla 4: Datos más significativos de ^1H - y ^{13}C -RMN del cicloaducto **79**.

δ (ppm), multiplicidad				J(Hz)	
H _{3a}	H _{8a}	H ₆	H _{8b}	J _{3a,8b}	J _{8a,8b}
4.83, ddd	3.95, td	3.41, m	3.21, dd	6.4	1.8
δ (ppm)					
C ₁	C _{3a}	C _{8a}	C ₆	C _{8b}	
176.5	75.8	69.3	67.1	54.7	

La configuración relativa *exo-anti* se pudo determinar mediante experimentos n.O.e. Así, el protón H_{3a} presenta un marcado efecto n.O.e sobre el protón H₆ y viceversa, hecho que únicamente puede explicarse si se ha producido una aproximación *exo* y antifacial del dipolarófilo respecto a la nitrona (Figura 21).

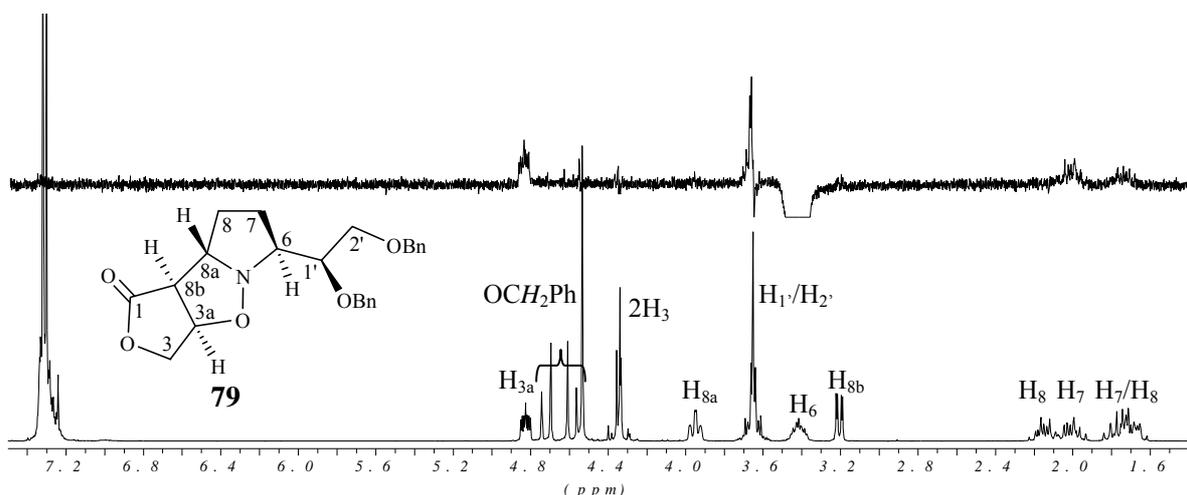


Figura 21: Espectro de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3), de **79**.

Finalmente, todos estos datos fueron inequívocamente confirmados mediante un análisis por difracción de rayos X del cicloaducto **79** (Figura 22), aunque el dato más importante que aporta el experimento de rayos X es la confirmación de la configuración absoluta de nuestra nitrona como (*S,S*). Si recordamos, la reducción de la cetona **70**, dio lugar a un único diastereoisómero que nosotros asignamos, por comparativa con distintos precedentes bibliográficos, como el alcohol de configuración (*R,R*), **51-sin**. El difractograma de rayos-X nos indica que nuestra hipótesis inicial era correcta, confirmando también la configuración asignada a la nitrona de **54-sin**.

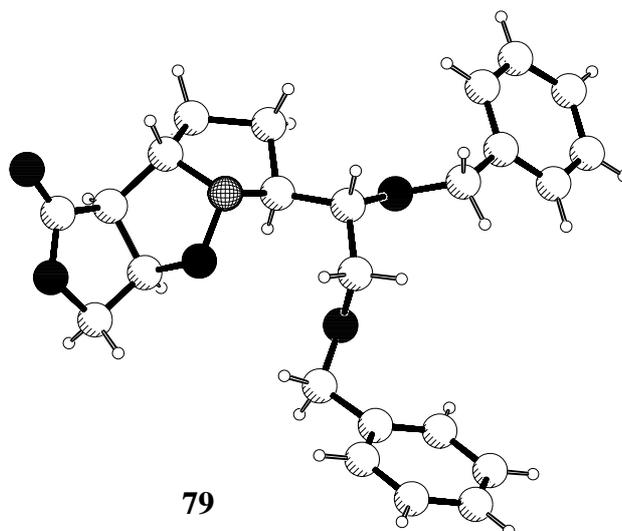


Figura 22: Estructura de **79** obtenida por difracción de rayos-X.

Los compuestos **80** y **81** fueron caracterizados en base a sus datos espectroscópicos presentando ambos análisis elemental correcto. Se determinó una rotación específica $[\alpha]_D = -73.5$ (c 1.85, CHCl_3), para el cicloaducto **80** y $[\alpha]_D = -58.3$ (c 2.3, CHCl_3), para el cicloaducto **81**. El espectro de masas realizado mediante técnica de electroespray presenta la señal del pico molecular ($[\text{M}^+ + 1] = 498$), así como los picos correspondiente a la suma de sodio y potasio, ($[\text{M}^+ + \text{Na}] = 420$) y ($[\text{M}^+ + \text{K}] = 436$), en los dos isómeros. Los espectros de IR indican la presencia de los grupos carbonilo a través de una banda intensa a 1733 cm^{-1} .

En la Tabla 5 se recogen los valores de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento más significativos para la elucidación estructural y estereoquímica de los dos cicloaductos.

Tabla 5: Datos más significativos de ^1H - y ^{13}C -RMN de los cicloaductos **80** y **81**.

	δ (ppm), multiplicidad			J(Hz)	δ (ppm)			
	H ₂	H _{3a}	H ₃	J _{3,3a}	C ₂	C ₆	C _{3a}	C ₃
80	4.17, ddd	4.00, c	3.11, t	≈ 8.1	75.0	68.6	66.1	5.9
81	4.14, td	3.91, c	2.74, dd	≈ 5.9	80.7	69.0	69.5	58.2

Tanto el desplazamiento químico del protón H₂ como su multiplicidad están de acuerdo con la regioquímica esperada, es decir, el grupo éster se encuentra como sustituyente en la posición 3 del sistema heterocíclico, en los dos casos. La estereoselectividad *endo/exo* se determinó en base a la disposición relativa de los protones

H₃ y H_{3a}. El aducto **80** presenta un valor J_{3,3a} de 8.1 Hz, indicando una configuración *cis* (*endo*) mientras que el aducto **81** muestra un valor de 5.9 Hz, con lo que podemos concluir una configuración *trans* (*exo*).

La estereoselectividad facial *anti/sin* se determinó a partir de experimentos n.O.e. En el aducto mayoritario **80**, la saturación de la señal a δ 3.26, correspondiente al protón H₆, genera efecto n.O.e. sobre H₂, que resuena a 4.17 ppm y viceversa. Esto únicamente es compatible con una aproximación *endo-anti* del dipolarófilo respecto a la nitrona. En la Figura 23 se representa el conformero de mínima energía calculado utilizando el programa Spartan Pro⁹⁹, que en su geometría óptima presenta los hidrógenos H₂ y H₆ próximos en el espacio.

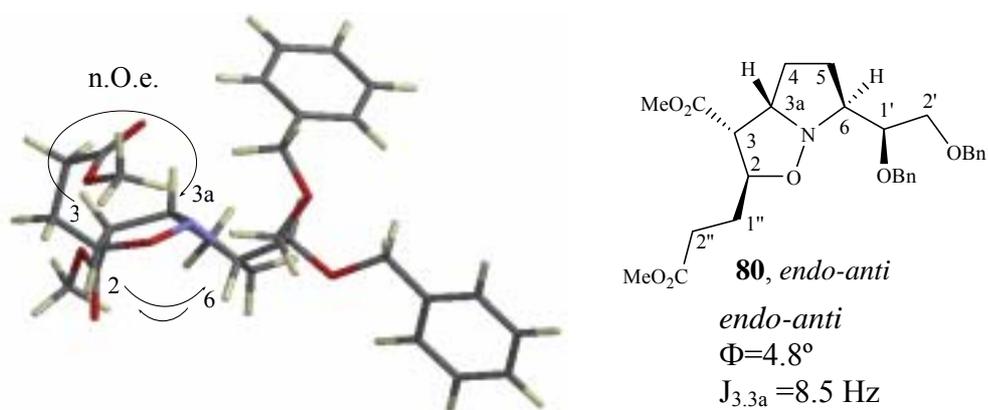


Figura 23: Efectos n.O.e. observados al irradiar diferentes protones de **80**.

Para el cicloaducto **81**, considerando que proviene de un estado de transición *exo*, se asumió también una aproximación antifacial.

El compuesto **82** se caracterizó en base a sus datos espectroscópicos presentando análisis elemental correcto. El espectro de masas realizado por electroesprai presenta la señal del pico molecular ([M⁺+1]=426), así como el pico correspondiente a la suma de sodio, y una rotación específica [α]_D=-136.4 (*c* 1.95, CHCl₃).

En la Tabla 6 se muestran los valores de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento más significativos de los espectros de RMN para la elucidación estructural y estereoquímica de **82**.

⁹⁹ Programa Spartan Pro. Se sigue el protocolo: i) primero se calcula una distribución conformacional mediante mecánica molecular en el campo de fuerzas MMFF94; ii) a continuación se eligen los conformeros de mínima energía y por cálculos semiempíricos (AM1) se obtiene la geometría de equilibrio de cada uno de ellos.

Tabla 6: Datos más significativos de ^1H - y ^{13}C -RMN del cicloadducto **82**.

δ (ppm), multiplicidad			δ (ppm)			
H_2	H_{3a}	H_6	C_2	C_{3a}	C_6	C_3
5.49, dd	3.80, qn	3.31, c	97.6	68.6	63.6	43.0

La regioquímica obtenida concuerda con la esperada en reacciones con dipolarófilos ricos en electrones, es decir, en este caso el grupo *tert*-butilo se encuentra en la posición 2 del heterociclo. Consecuentemente, el protón acetálico H_2 resuena a campos bajos, δ 5.49, en forma de doble doblete ($J_{2,3}=5.4$ Hz y $J_{2,3}=1.6$ Hz).

La configuración relativa de **82** también en este caso se determinó mediante experimentos n.O.e. (Figura 24): al saturar el protón H_2 se observa efecto n.O.e. sobre el protón H_6 , H_{3c} y, en menor medida, con el protón H_{3t} . Al irradiar H_{3a} , observamos un importante efecto n.O.e. sobre el protón H_{3t} , indicando una posición relativa *cis* de estos protones. A partir de estos datos podemos concluir que se ha producido una aproximación antifacial dipolo-dipolarófilo en un estado de transición *exo*.

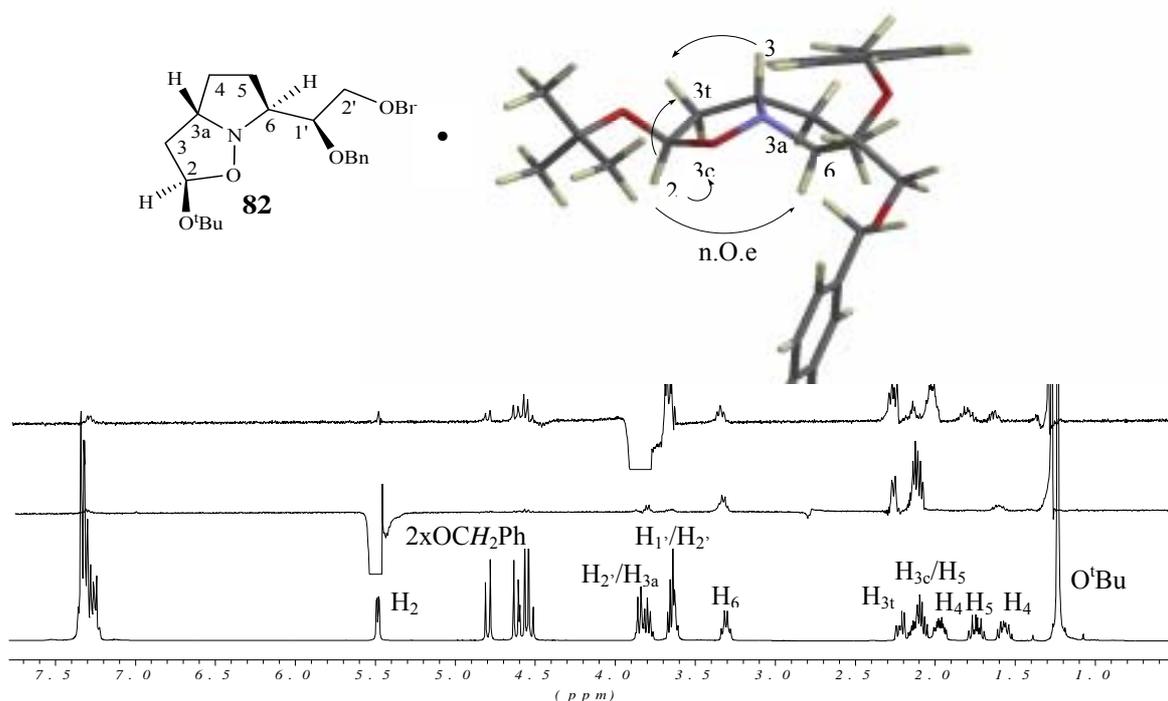


Figura 24: Espectros n.O.e. y ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de **82**.

El compuesto **83** se caracterizó en base a sus datos espectroscópicos presentando análisis elemental correcto. El espectro de masas realizado por electroesprai presenta la

señal del pico molecular ($[M^+1]=499$), así como los picos correspondiente a la suma de sodio y potasio. El espectro de IR presenta una banda aguda e intensa a 1713 cm^{-1} correspondiente a los grupos carbonilo. El compuesto presenta una rotación específica $[\alpha]_D=-136.4$ ($c\ 1.95$, CHCl_3). En la Tabla 7 se muestran los datos de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento más significativos de los espectros de RMN de **83**.

Tabla 7: Datos más significativos de ^1H - y ^{13}C -RMN del cicloaducto **83**.

δ (ppm), multiplicidad				J(Hz)		δ (ppm)			
H _{3a}	H _{8a}	H _{8b}	H ₆	J _{3a,8b}	J _{8b,8a}	C _{3a}	C _{8a}	C ₆	C _{8b}
4.98, d	4.02, dt	3.87, dd	3.48, dt	7.9	9.2	78.8	68.5	68.5	52.6

La estereoselectividad *endo/exo* se puede determinar por la disposición relativa de los protones H_{8a}/H_{8b}. Para un aducto proveniente de un estado de transición *endo* la constante de acoplamiento J_{8a/8b} esperada será de 9-10 Hz, ya que los protones están en disposición relativa *cis* y el ángulo diedro será próximo a 0°. Por el contrario, en un cicloaducto *exo* la disposición relativa será *trans* y el ángulo diedro estará próximo a 90° con una constante de acoplamiento de aproximadamente 0 Hz. En el caso del aducto **83** el valor J_{8a/8b} es de 9.2 Hz indicando una configuración relativa *cis* de H_{8a} y H_{8b} y, por tanto, un estado de transición *endo*.

Los compuestos **84-86** fueron caracterizados en base a sus datos espectroscópicos, obteniéndose análisis elemental correcto de **84** y **85**. Para todos ellos, el espectro de masas realizado mediante técnica de electrospray presenta la señal del pico molecular ($M^+1=412$), así como los picos correspondiente a la suma de sodio y potasio. Los espectros de IR indican la presencia del grupo carbonilo a través de una banda intensa a 1773 cm^{-1} . En la Tabla 8 se muestran los datos de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento más significativos de los compuestos **84-86**.

Tabla 8: Datos más significativos de ^1H - y ^{13}C -RMN de los aductos **84-86**.

	δ (ppm), multiplicidad				J(Hz)		δ (ppm)			
	H _{3a}	H _{8b}	H ₆	H _{8a}	J _{3a,8b}	J _{8a,8b}	C _{3a}	C _{8b}	C _{8a}	C ₆
85	6.07, d	5.18, d	3.90, m	3.72, dd	5.0	0	99.9	86.6	71.0	68.9
86	6.22, d	5.17, t	3.33, td	3.82, m	5.3	≈5.6	105.9	85.8	66.3	67.9
87	6.09, d	5.16, dd	3.45, m	3.76, m	5.0	0	101.1	87.4	71.6	69.5

En este caso, al trabajar con un dipolarófilo simétrico, no tenemos posibilidad de regioisomería. La estereoselectividad *endo/exo* se puede determinar por la disposición relativa de los protones H_{8a}/H_{8b} (Figura 25).

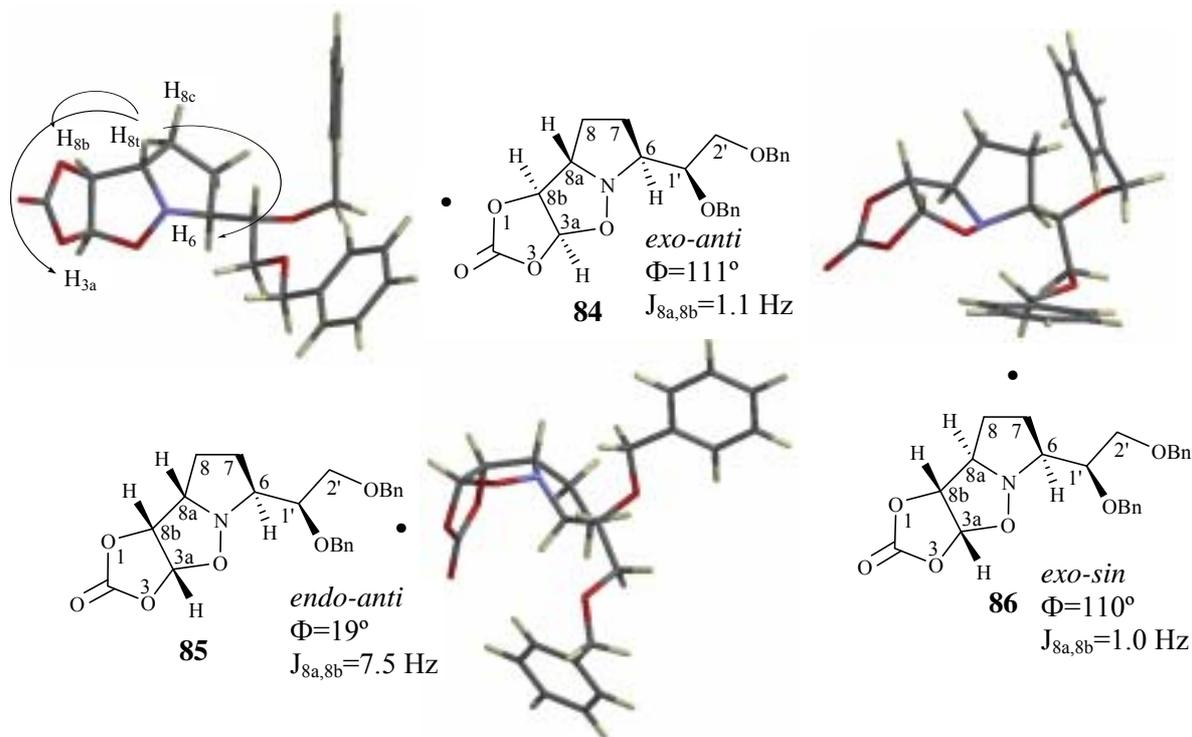


Figura 25: Conformer de mínima energía de **84**, **85** y **86** calculados mediante el programa SPARTAN PRO.

Para los aductos **84** y **86** la $J_{8a,8b}$ es de 0 Hz indicando una disposición relativa *trans*, con un ángulo diedro próximo a 90° y por tanto estos aductos provienen de un estado de transición *exo*. El cicloaducto **86**, por tanto, únicamente pueden derivar de un estado de transición *endo*, dato corroborado por el valor de su $J_{8a,8b}$ de ≈ 6 Hz.

La estereoselectividad facial *anti/sin* se determinó en base a experimentos n.O.e. (Figura 25). En el caso de **84**, la irradiación de uno de los protones en C_8 (H_{8t}) provoca efecto n.O.e. sobre los protones H_{8b} , H_{3a} y H_6 , indicando que estos protones se encuentran cercanos en el espacio, coherente con una aproximación antifacial del dipolo respecto al sustituyente de la nitrona. Por tanto, el aducto **86**, que deriva del otro estado de transición *exo*, tiene que corresponder a una diastereoselectividad facial *sin*.

En base a los precedentes encontrados hasta el momento, se asume para el cicloaducto **85-endo** una aproximación antifacial dipolo-dipolarófilo.

El compuesto **87** se caracterizó en base a sus datos espectroscópicos obteniéndose análisis elemental correcto. El espectro de masas realizado mediante técnica de electroesprai presenta la señal del pico molecular ($M^+ + 1 = 468$). En el espectro de IR destaca la presencia de dos bandas intensas correspondientes a los grupos carbonilo a 1738 y 1710 cm^{-1} . Presenta una rotación específica $[\alpha]_D = -105.3$ (c 1.9, CHCl_3).

En este caso, no existe posibilidad de formación de regioisómeros ni diastereoisómeros *endo/exo*. Se asumió una diastereoselectividad antifacial por analogía con los resultados anteriores.

Tal y como se preveía, las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona **54-sin** a diversos dipolarófilos han presentado una elevada diastereoselectividad antifacial. Destacar que el cicloaducto **80**, producto mayoritario en la reacción de cicloadición de **54-sin** y la olefina **8**, será un importante intermedio en la aproximación sintética diseñada para la síntesis de los alcaloides de *Stemona*.

