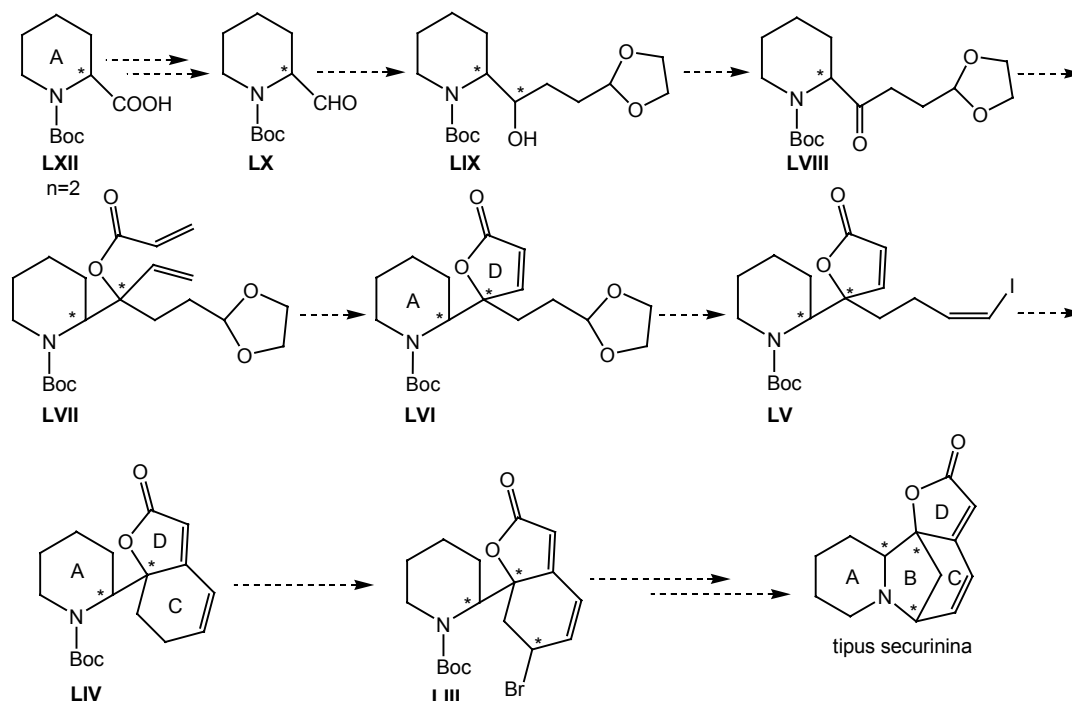


III- RUTA B

1. INTRODUCCIÓ

El principal problema que ens vam trobar en la ruta sintètica presentada al capítol anterior (*Ruta A*) fou la presència de l'àtom de nitrogen en forma d'amina terciària.

Amb aquests precedents ens vam plantejar una nova ruta, evitant, des d'un principi, la presència de l'amina terciària lliure i canviant també l'ordre cronològic de la construcció dels anells. Una manera usual de protecció d'amines és mitjançant els corresponents carbamats, i dintre d'aquests, és molt freqüent la utilització del grup *tert*-butoxicarbonil (-Boc), degut a la seva estabilitat i fàcil desprotecció. Per tant, ens vam plantejar una síntesi en la qual l'àtom de nitrogen estigués protegit com a carbamat des de l'inici i en què la reacció de desprotecció del mateix tingués lloc a l'estadi més avançat possible de la seqüència. A l'esquema 53 s'indica la síntesi dissenyada al nostre grup i que correspon a l'anàlisi retrosintètica que s'ha presentat ja a l'esquema 8 del capítol d'Introducció i objectius per $n=2$.



Esquema 53: Esquema general de la nova síntesi proposada pels alcaloides tipus securinina (*Ruta B*)

Aquesta nova ruta, que hem anomenat *Ruta B*, s'iniciaria amb un producte que ja presenta un centre estereogènic: en el cas $n=1$, es tracta d'un derivat de la prolina, i en el cas $n=2$, s'ha utilitzat

com a producte de partida l'àcid (S)-(-)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-piperidinacarboxílic. La primera transformació consistiria en la reducció del grup carboxílic, arribant a l'aldehid de fórmula general **LX**. Aquest es faria reaccionar amb el magnesià d'un sintó C₃ convenientment funcionalitzat per donar lloc a l'alcohol **LIX**, que s'oxidaria a la corresponent cetona **LVIII**. Un atac nucleofílic amb el vinilmagnesià i posterior atrapament de l'ió alcòxid format ens permetria arribar a l'ester acrílic **LVII**, que mitjançant una reacció de metàtesi d'olefines, donaria lloc a la butenolida **LVI**, estructura que ja presenta dos dels quatre anells de l'alcaloide final (anells A i D). La desprotecció de l'acetal de **LVI** i una reacció de Wittig permetrien arribar a la iodoolefina **LV**, que, a través d'una reacció de Heck, hauria de permetre accedir al compost **LIV**, que ja presenta l'anell C de l'estructura final. La bromació de la posició al·fílica del producte tricíclic **LIV**, la posterior desprotecció del grup carbamat i una substitució nucleofílica intramolecular ens portarien a la formació de l'esquelet tetracíclic dels productes naturals objectiu.

Aquesta nova ruta sintètica presenta un ordre cronològic de construcció dels quatre anells dels alcaloides objectiu diferent al considerat a la *Ruta A*. A la *Ruta B*, el producte de partida ja conté l'anell A, essent l'anell D de butenolida el següent heterocicle format. A continuació es construiria l'anell C i, finalment, es formaria l'anell B.

Per altra banda, cal destacar que en aquesta nova ruta sintètica els productes de partida, els derivats d' α -aminoàcids tipus **LXII**, presenten un centre estereogènic i poden ésser adquirits comercialment amb un 98% d'excés enantiomèric. Per tant, aquesta nova ruta es podria dur a terme de manera estereoselectiva.

Laia Elias, a la seva Tesi Doctoral,⁶⁸ ha desenvolupat de forma paral·lela la ruta sintètica vers els alcaloides tipus norsecurinina. Aquest fet ha estat en tot moment una ajuda i enriquiment mutu. A la present Tesi Doctoral s'ha posat a punt la seqüència dirigida a la síntesi d'alcaloides tipus securinina, partint d'un derivat de l'àcid pipecolínic (**LXII**, n=2).

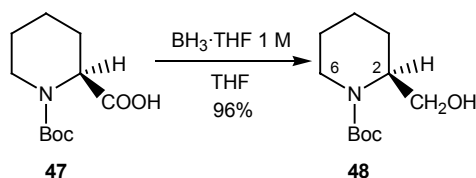
2. FORMACIÓ DE L'ANEL·L DE BUTENOLIDA (ANEL·L D)

2.1. Síntesi d'(S)-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, 48

El compost que es va emprar com a producte de partida per aquesta nova síntesi va ser l'àcid (S)-(-)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-piperidinacarboxílic, **47**. La primera reacció de la ruta sintètica que es va efectuar fou la reducció del grup carboxílic de **47** a grup hidroxil. Quan l'àcid **47** es féu reaccionar amb BH₃·THF en el si de THF, s'aïllà un producte sòlid, les dades espectroscòpiques del qual coincidien amb les publicades a la bibliografia per l'(S)-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **48**,⁶⁹ amb un rendiment del 96% (esquema 54).

⁶⁸ Elias, L. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2004**.

⁶⁹ Sánchez-Sancho, F.; Herradón, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1951. En aquest cas, l'alcohol **48** s'obté per resolució cinètica del corresponent racèmic.



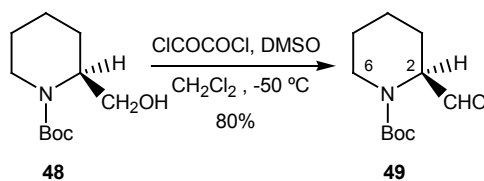
Esquema 54: Reacció de **47** amb $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ en el si de THF

Es va determinar la rotació específica de l'alcohol **48** i el valor obtingut va ser de $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -40.0$ (c 1.5, CHCl_3) [lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -40.5$ (c 1.5, CHCl_3)].⁶⁹

Quan l'amina està protegida com a carbamat, la rotació al voltant de l'enllaç CO-N queda restringida i la presència addicional del centre quiral C-2 fa que ambdós rotàmers siguin diastereomèrics. Aquests, a temperatura ambient, s'interconverteixen ràpidament,⁷⁰ de manera que alguns senyals a l'espectre de ^1H -RMN enregistrat a temperatura ambient, sobretot els que corresponen als protons α -nitrogen, és a dir, els protons H-2 i H-6, són amples i poc resolts, fet que es repetirà amb diversos productes descrits al llarg d'aquest capítol.

2.2. Síntesi d'(S)-2-formilpiperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **49**

Un cop sintetitzat l'alcohol **48**, el següent pas consistí en l'oxidació del mateix a aldehyd. Donat que es volia una oxidació suau i seguint el mateix procediment publicat a la bibliografia per l'enantiòmer de **48**,⁷¹ l'alcohol **48** es va fer reaccionar en condicions d'oxidació de Swern.⁵⁸ Quan **48** es va fer reaccionar en aquestes condicions, i després de la corresponent cromatografia en columna de gel de sílice, es va aïllar un oli, identificat com (S)-2-formilpiperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **49**, amb un rendiment del 80% (esquema 55). L'estructura de **49** es confirmà per comparació dels espectres de ^1H - i ^{13}C -RMN obtinguts amb els descrits a la bibliografia.⁷²



Esquema 55: Oxidació de Swern de **48**

Es va determinar la rotació específica de **49** i el valor obtingut va ser de $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -49.1$ (c 0.5, CHCl_3) [lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -45.4$ (c 0.5, CHCl_3)].⁷² Aquest aldehyd fou sempre utilitzat ràpidament en la posterior

⁷⁰ Degut al fet que la ΔG^\ddagger del procés és petita. El valor d'aquesta per la rotació al voltant de l'enllaç CO-N en amides és de 18-22 kcal·mol⁻¹; Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ed. John Wiley & Sons Inc. **1994**, pag. 620.

⁷¹ Brosius, A. D.; Overman, L. E.; Schwink, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 700. Els autors descriuen que el rendiment de la reacció és del 95%, però en cap dels casos en què es dugué a terme aquesta reacció a la present Tesi Doctoral no s'aconseguí un rendiment similar.

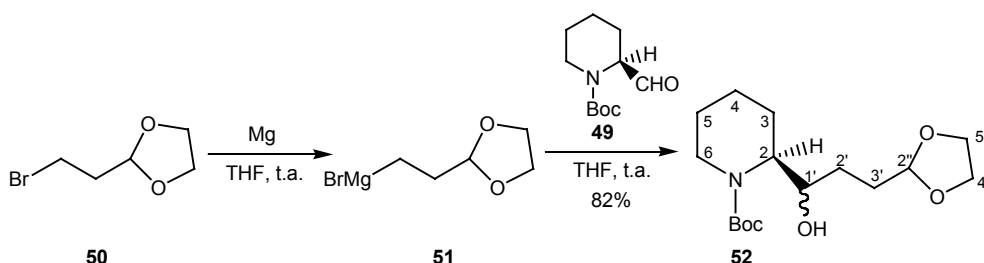
⁷² Romo, D.; Meyer, S. D.; Johnson, D. D.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7906. En aquest article apareixen les dades espectroscòpiques de **49** i el valor de la rotació específica, però no la seva preparació. S'utilitza com un dels productes de partida en la síntesi total de la (-)-rapamicina.

reacció de la seqüència sintètica, no deixant-lo guardat mai per tal d'evitar la possible racemització del centre estereogènic.

En aquest cas, es torna a observar clarament l'existència de rotàmers. Per una banda, a l'espectre de ^1H -RMN, els protons H-2 i H-6 absorbeixen com a bandes amples a 4.49, 3.86 i 2.84 ppm, respectivament. Per altra banda, a l'espectre de ^{13}C -RMN, el senyal del carboni C-2, a 60.9 ppm, també és ample i el senyal corresponent al carboni C-6 queda desdoblada en dues senyals, a 42.8 i 42.0 ppm.

2.3. Obtenció d'una barreja de (2S)-2-[(1R)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1-hidroxiopropil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil i el seu diastereòmer (2S,1'S), **52**

Amb l'objectiu d'allargar la cadena carbonada de la posició 2 de l'anell de piperidina, l'aldehid **49** es va fer reaccionar amb el reactiu de Grignard **51** en el si de THF.⁷³ Aquest últim havia estat generat *in situ* a partir de la reacció de magnesi i del reactiu comercial 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolà, **50**, observant-se experimentalment un canvi de color de la dissolució i la progressiva desaparició del magnesi. Un cop format **51**, es refredà el sistema a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ i s'hi addicionà l'aldehid **49** dissolt en THF. Després del corresponent tractament del cru de reacció i purificació mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice, a l'espectre de ^1H -RMN s'observà la formació d'una barreja de (2S)-2-[(1R)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1-hidroxiopropil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil i el seu diastereòmer (2S,1'S), **52**, amb un rendiment del 82% (esquema 56). La relació diastereomèrica fou de 10/1, sense determinar, però, quin dels dos isòmers descrits era el majoritari.⁷⁴



Esquema 56: Formació del magnesià **51** i posterior reacció d'aquest amb l'aldehid **49**

Així doncs, els dos possibles diastereòmers de **52** no van ésser separats i la seva completa caracterització es realitzà mitjançant les seves dades espectroscòpiques. L'assignació dels senyals de protó i carboni als espectres d'RMN s'ha fet amb l'ajut de l'espectre monodimensional DEPT i dels experiments bidimensionals COSY i correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$. De l'espectre d'infraroig destaca la banda ampla deguda a la presència d'un grup hidroxil a 3440 cm^{-1} .

A la figura 17 es mostra l'espectre de ^1H -RMN d'una barreja 10/1 dels dos diastereòmers de **52**, on s'observa clarament la presència molt majoritària d'un d'ells. En un principi, s'elucidarà

⁷³ Büchi, G.; Wüest, H. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1122.

⁷⁴ De totes maneres, però, aquest fet no era rellevant, ja que, en la següent reacció de la síntesi, el nou centre quiral generat per la formació de l'alcohol secundari desapareix per oxidació del mateix a cetona.

l'estructura del diastereòmer majoritari de **52** i després s'indican els senyals observables del diastereòmer minoritari.

El triplet a δ 4.86 és clarament assignable al protó acetàtic H-2''. Aquest correlaciona a l'espectre COSY (figura 18) amb l'absorció en forma de multiplet, a δ 1.85-1.78, assignable als dos protons H-3'. A δ 4.05-3.75 apareix un senyal en forma d'absorció complexa que, a partir de la integració de l'àrea, es pot atribuir a 7 protons. Aquests corresponen als quatre protons metilènics α -oxigen de l'anell dioxolànic, H-4'' i H-5''; al protó α -oxigen, H-1', ja que correlaciona a l'espectre COSY amb el protó hidroxílic, que absorbeix a δ 2.88 en forma de banda ampla, típica dels grups hidroxil; i a dos protons α -nitrogen, el protó H-2 i un dels protons H-6. L'altre protó H-6 absorbeix a δ 2.66, en forma de triplet ample, assignable gràcies a l'espectre COSY.

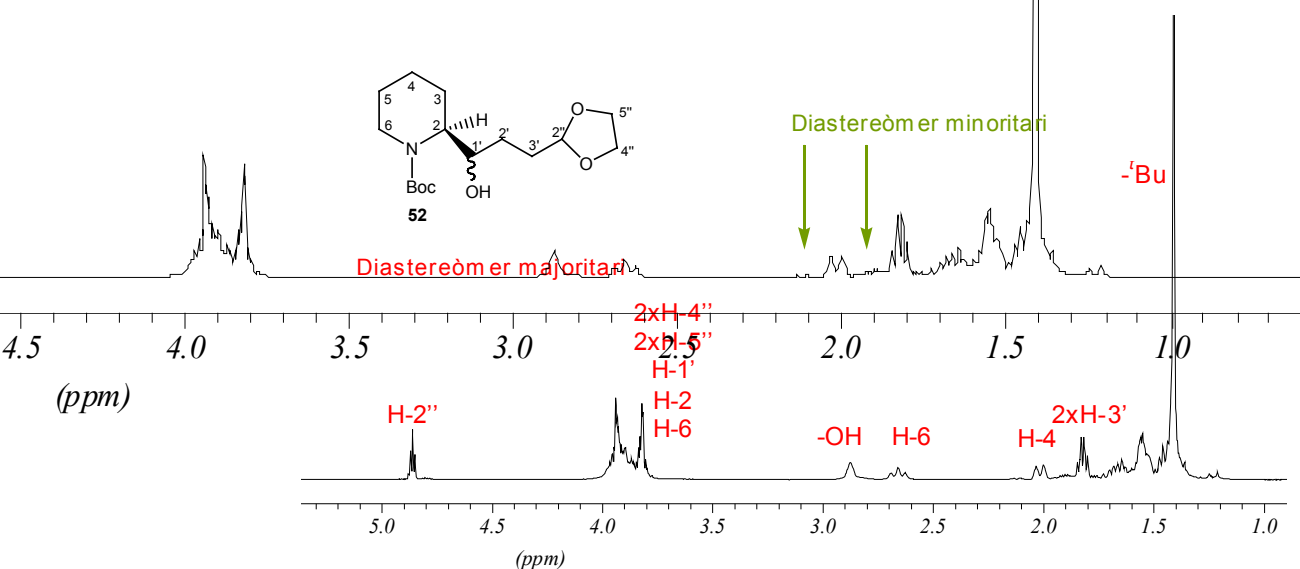


Figura 17: Espectre de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) d'una barreja 10/1 dels dos diastereòmers de **52**

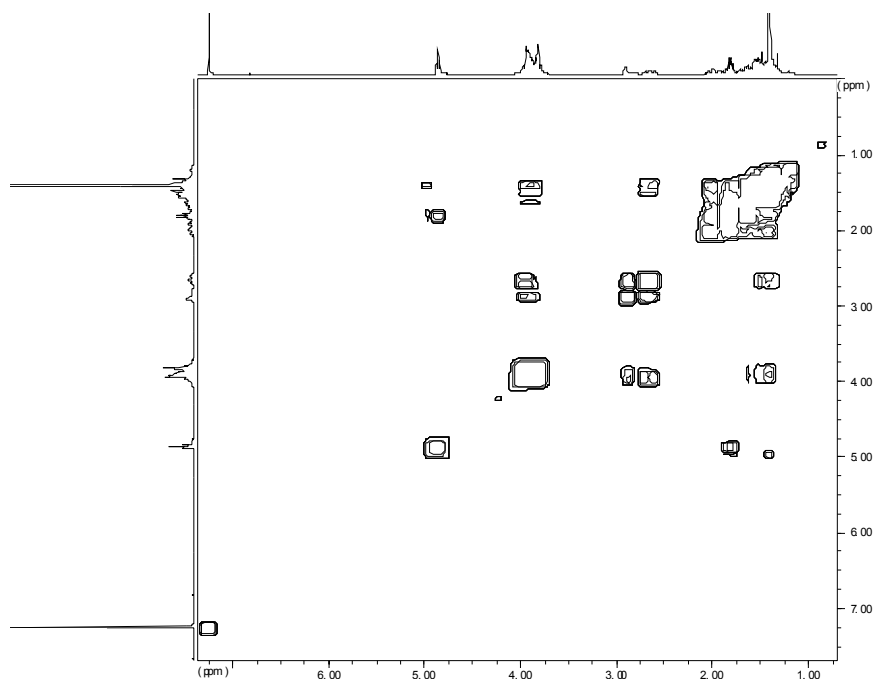


Figura 18: Espectre COSY (400 MHz, CDCl_3) d'una barreja 10/1 dels dos diastereòmers de **52**

El senyal en forma de doblet a δ 2.02 és assignable al protó H-4, ja que no correlaciona a l'espectre COSY ni amb els protons H-6, ni amb el protó H-2, ni amb els protons H-3' o H-1'. Els senyals restants absorbeixen a δ 1.73-1.30 com a absorció complexa, essent clarament destacable el senyal a 1.41 ppm, en forma de singlet, atribuïble al grup *tert*-butil del carbamat.

A δ 2.12 i 1.92 s'observen senyals del diastereòmer minoritari de **52**, el primer d'ells en forma de doblet ample i el segon com a multiplet, però sense poder assignar de quins protons es tracta.

En quant a l'espectre de ^{13}C -RMN (figura 19), es pot observar que també s'aprecia la presència molt majoritària d'un dels dos diastereòmers de **52**. Pel que fa a les absorcions d'aquest, cal destacar la presència, per exemple, del carboni carbonílic del carbamat a 155.1 ppm, que no apareix a l'espectre DEPT (figura 20). A δ 104.4 i 68.8 apareixen senyals tipus CH, atribuïbles als carbonis C-2'' i C-1', respectivament. El carboni quaternari del grup *tert*-butil absorbeix a δ 79.4, mentre que els carbonis C-4'' i C-5'' absorbeixen a camps molt similars, al voltant de 64.8 ppm, sense poder distingir quin dels dos és cadascun. El senyal a 55.4 ppm, tipus CH, del carboni C-2 no apareix en aquest cas desdoblant. En canvi, el carboni C-6, és molt petit en comparació amb els altres i més ample, absorbint a 40.2 ppm degut a la presència dels rotàmers. L'últim senyal destacable és el dels grups metil del grup *tert*-butil a δ 28.4.

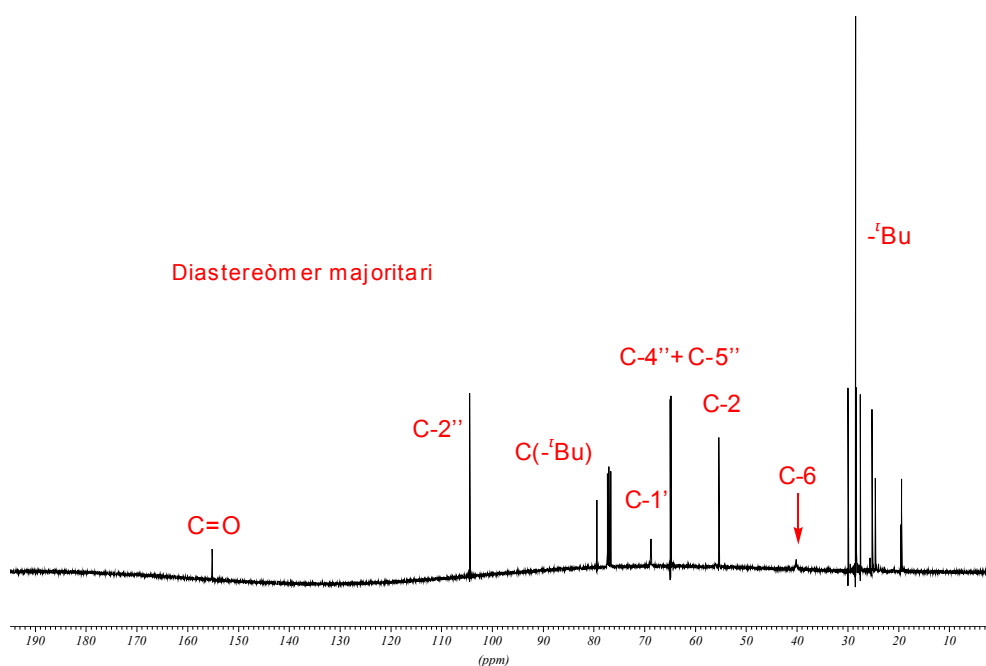


Figura 19: Espectre de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) d'una barreja 10/1 dels dos diastereòmers de **52**

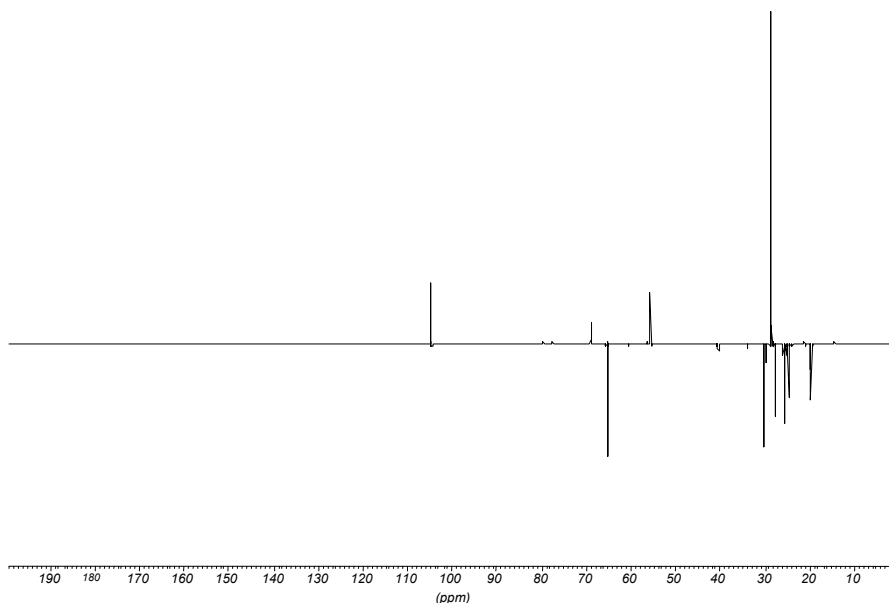
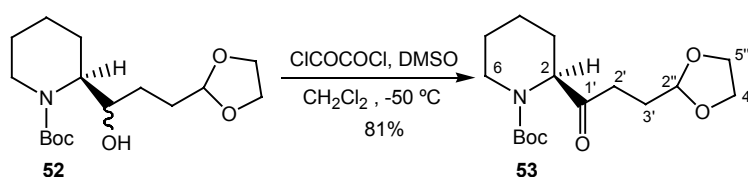


Figura 20: Espectre DEPT (100 MHz, CDCl_3) d'una barreja 10/1 dels dos diastereòmers de **52**

2.4. Síntesi de (2S)-2-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propionil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **53**

La barreja dels dos alcohols diastereomèrics **52** es va fer reaccionar en condicions d'oxidació de Swern,⁵⁸ tal i com ja s'havia fet en el cas de l'alcohol **48**, per tal de preparar la corresponent cetona. De la reacció, realitzada en el si de clorur de metilè a $-50\text{ }^\circ\text{C}$, i després de la corresponent purificació mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice, es va aïllar un oli transparent identificat, per les seves dades espectroscòpiques, com (2S)-2-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propionil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **53**, amb un 81% de rendiment (esquema 57).



Esquema 57: Oxidació de Swern de **52**

La formació de la cetona **53** s'evidencià, entre d'altres, per l'aparició d'una nova absorció a l'espectre d'infraroig a 1718 cm^{-1} i la desaparició de la banda ampla del grup hidroxil a 3440 cm^{-1} .

L'assignació dels senyals de protó i carboni als espectres d'RMN es realitzà de nou amb l'ajut de l'espectre DEPT i dels espectres bidimensionals COSY i correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$. L'elucidació estructural es dugué a terme de manera anàloga a la seguida en el cas de la barreja dels alcohols **52**. És per això que, en el cas del compost carbonílic **53** només es remarcaran aquells senyals, el desplaçament químic dels quals ha estat afectat notablement per l'aparició del nou grup funcional a l'estructura, sense explicar de nou com es dugué a terme l'assignació completa de senyals en el nou compost.

L'absorció del protó H-2, α -nitrogen, es desplaça a camps més baixos, ja que en aquest cas és també α -carbonílic, i evidencia clarament la presència de rotàmers, tal i com es pot observar a l'espectre de ^1H -RMN (figura 21), on presenta dues absorcions, una a δ 4.70 en forma de singlet ample i una integral relativa d'1 i un altre senyal a δ 4.55, també com a singlet ample i amb una integral relativa també d'1. L'absorció complexa entre 4.13 i 3.70 ppm presenta una integral corresponent a 5 protons, enfront els 7 protons del senyal anàleg a **52**, ja que el protó H-2 s'ha desplaçat a camps més baixos i ha desaparegut el protó H-1'. La banda ampla a δ 2.80 és atribuïble a un dels protons H-6. Per últim, els dos protons diastereotòpics H-2', que són α -carbonílics, es desplacen fins a 2.57 i 2.48 ppm.

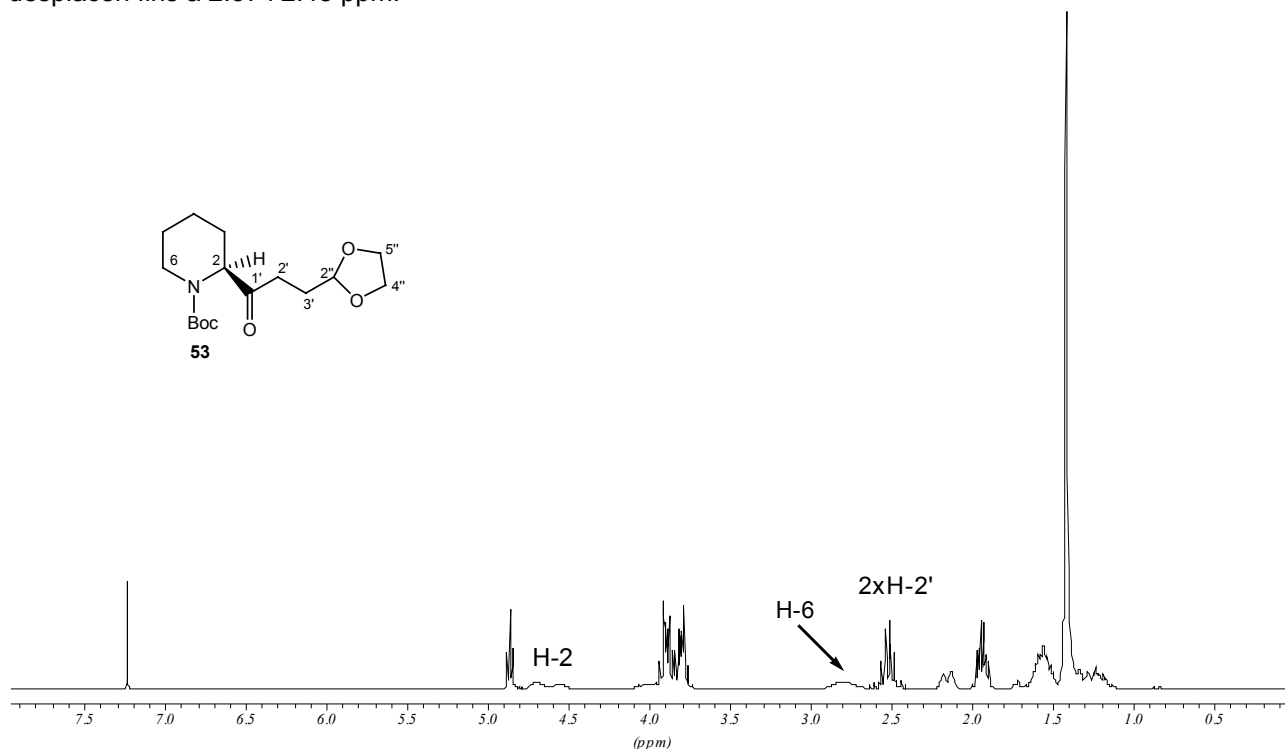


Figura 21: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de **53**

A l'espectre de ^{13}C -RMN (figura 22) és destacable l'aparició a 209.1 ppm d'un nou senyal, corresponent a un carboni quaternari, segons l'espectre DEPT, assignable al carboni carbonílic C-1'. Tant el senyal del carboni C-2 com el del carboni C-6 són molt amples per l'existència dels rotàmers, el primer d'ells a δ 61.0-60.0 i el segon a δ 42.6-41.5. El carboni C-2' es desplaça a camps més baixos, 32.7 ppm, per la presència del grup carbonílic.

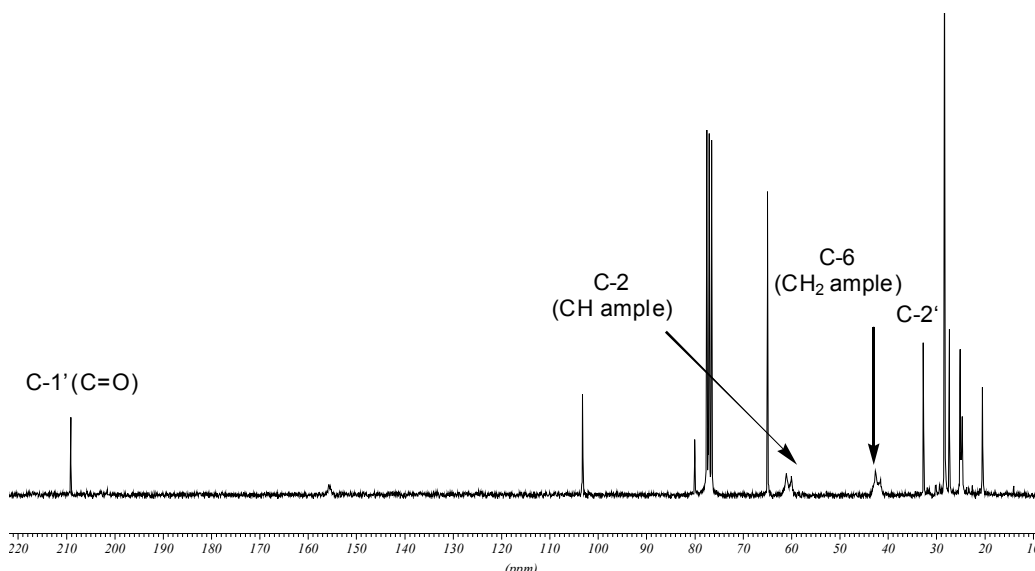
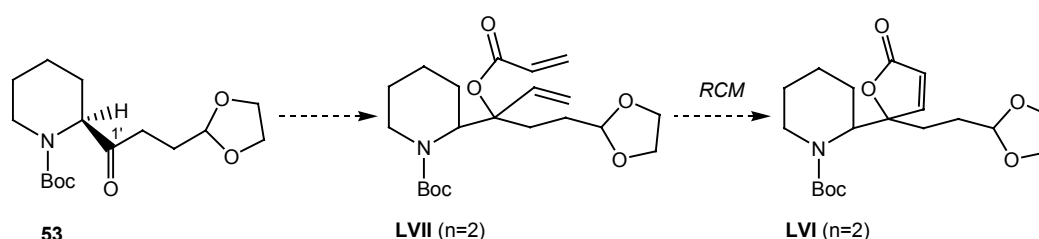


Figura 22: Espectre de ^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) de **53**

Aquest compost sempre es va utilitzar el més ràpid possible a la reacció següent de la síntesi, no deixant-lo mai guardat durant dies, amb la finalitat d'intentar evitar la seva racemització, donat que presenta un centre estereogènic α -nitrogen i α -carbonílic.

2.5. Obtenció d'una barreja de (2S)-2-[(1R)-1-acriloïloxi-1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-2-propenil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **56**, i el seu diastereòmer (2S,1'S), **57**

El següent objectiu de la seqüència sintètica era funcionalitzar el carboni C-1' de la cetona **53** per poder formar, en una etapa posterior, l'anell D de butenolida mitjançant una reacció de metàtesi d'olefines (esquema 58). Per tant, el seu precursor immediat és l'ester acrílic **LVII** (n=2), la síntesi del qual descriurem a continuació.



Esquema 58: Transformacions des de **53** fins a la lactona tipus **LVI** (n=2)

2.5.1. Reaccions entre (2S)-2-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propionil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **53**, i bromur de vinilmagnesi

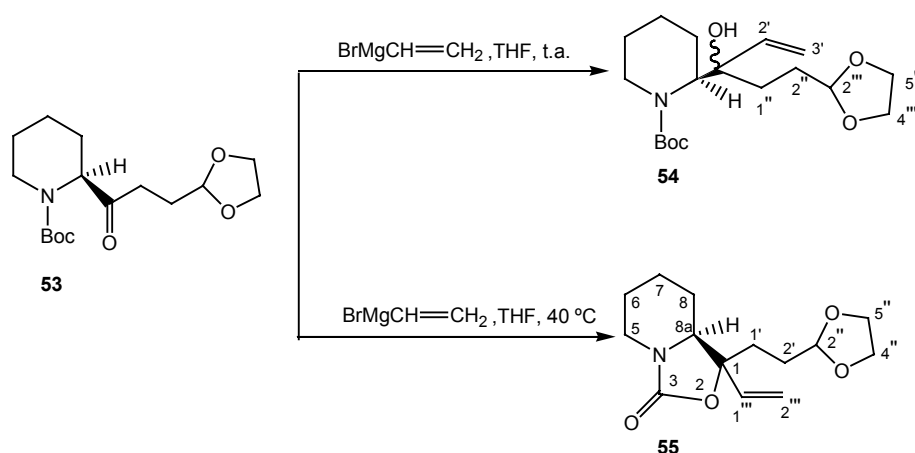
La incorporació de la cadena adient pels nostres objectius sintètics a la posició 1' de la cetona **53** (esquema 58) es podria dur a terme amb diferents reactius mitjançant un atac nucleofílic al grup carbonil. El reactiu emprat inicialment fou el bromur de vinilmagnesi, reactiu que pot ésser adquirit comercialment i presenta el sintó vinílic que es necessita per la formació de **LVII** (n=2).

Es van dur a terme diverses proves per tal de trobar les millors condicions de reacció entre **53** i bromur de vinilmagnesi, un resum de les quals està recollit a la taula 4.

Temperatura (°C)	Equiv. BrMgCH=CH ₂	Productes formats
t.a.	1.3	54 i roman 53 sense reaccionar
40	1.3	55 i roman 53 sense reaccionar
t.a.	2.0	54
40	2.0	55

Taula 4: Resum dels resultats obtinguts en les reaccions entre **53** i bromur de vinilmagnesi

De la reacció de la cetona **53** amb 1.3 equivalents de reactiu de Grignard a temperatura ambient s'observà, a partir de l'espectre de ¹H-RMN i després del corresponent tractament àcid, la formació de (2*S*)-2-[(1*R*)-[1-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-1-hidroxi]-2-propenil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil i el seu isòmer (2*S*,1'*S*), **54** (esquema 59), i la presència del producte de partida. Quan la temperatura de la reacció fou de 40 °C, mantenint els equivalents emprats de magnesià, s'observà, de nou, la presència de **53** i la formació d'una barreja d'(1*R*,8*aS*)-1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-1-vinilhexahidro-1*H*-oxazolo[3,4-*a*]piridina i el seu isòmer (1*S*,8*aS*), **55**. La substitució del grup *tert*-butoxi per part del grup hidroxil donà lloc a aquest sistema heterocíclic fusionat que s'allunya dels nostres interessos sintètics.



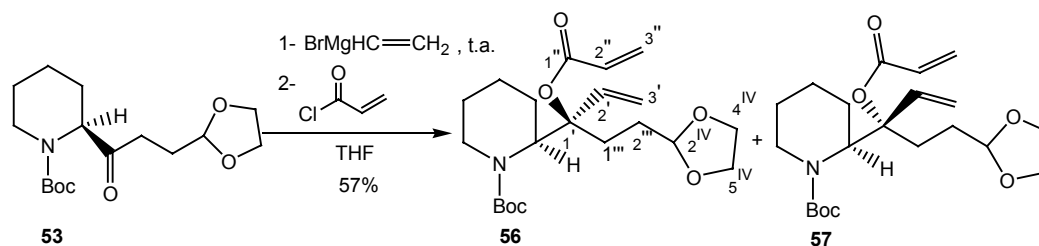
Esquema 59: Reaccions entre **53** i bromur de vinilmagnesi

Quan es van repetir les mateixes reaccions, però utilitzant 2 equivalents de bromur de vinilmagnesi, els resultats obtinguts varen ser lleugerament diferents. En el cas de la reacció a temperatura ambient, es formà una barreja 6/1 dels dos diastereòmers de **54**, sense quedar producte de partida i, en el cas de la reacció a 40 °C, es formà una barreja 6/1 dels dos diastereòmers de **55**, no restant tampoc producte de partida.

2.5.2. Reaccions de **53** amb bromur de vinilmagnesi i clorur d'acrilòil

Així doncs, un cop trobades unes bones condicions per l'obtenció de **54**, el següent pas per avançar en la síntesi seria la desprotonació de l'alcohol **54** i la corresponent reacció d'esterificació amb clorur d'acrilòil. Es va pensar, però, que potser seria ventatjós efectuar les dues reaccions consecutives, és a dir, fer reaccionar l'ió alcòxid generat a la reacció entre **53** i bromur de vinilmagnesi amb clorur d'acrilòil sense haver d'aïllar l'alcohol **54**.

De la reacció de **53** amb 2 equivalents de bromur de vinilmagnesi a temperatura ambient, seguida de l'addició de clorur d'acrilòil, es va aïllar, després de la purificació mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice, una barreja inseparable 6/1 de (2*S*)-2-[(1*R*)-1-acrilòiloxi-1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-2-propenil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **56**, i el seu diastereòmer (2*S*,1'*S*), **57**, amb un 57% de rendiment (esquema 60). La configuració absoluta dels centres asimètrics de l'isòmer majoritari no es va poder establir en aquest punt, però en base al producte final sintetitzat, podem afirmar que l'estereoquímica d'aquest és l'indicada (*vide infra*).



Esquema 60: Reacció de **53** amb bromur de vinilmagnesi i clorur d'acrilòil

La caracterització s'ha realitzat amb la mescla de diastereòmers. L'assignació dels senyals de protó i carboni als espectres d'RMN s'ha fet amb l'ajut de l'espectre monodimensional DEPT i dels espectres bidimensionals COSY i correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$.

La interpretació dels espectres d'RMN de la barreja 6/1 de **56** i **57** és difícil, ja que, a més de la presència dels dos diastereòmers, cal tenir present que cadascun d'ells presenta dos rotàmers. La zona corresponent als protons olefínics a l'espectre de ^1H -RMN és especialment complexa, degut a la presència de sis protons per cadascun dels isòmers. A la figura 23 s'observa aquesta zona per espectres enregistrats a diferents temperatures (297 K, 311 K i 324 K). A continuació es descriuran gran part dels senyals del rotàmer majoritari del diastereòmer majoritari, **56**.

A l'espectre de ^1H -RMN enregistrat a 297 K (figura 23, A), el senyal en forma de doble doblet a δ 6.33 és atribuïble a un dels protons H-3'', concretament al que es situa en en *cis* respecte al grup carbonil, ja que presenta les constants d'acoblament característiques d'un protó olefínic en *trans* i un acoblament geminal, $J_{\text{trans}}=17.4$ Hz i $J_{\text{gem}}=1.6$ Hz. S'observa acoblament creuat d'aquest protó a l'espectre COSY amb l'absorció a δ 5.73, que s'assigna a l'altre protó H-3''. Per altra banda, els protons olefínics a camps més alts han de ser els dos protons H-3' de l'olefina terminal no conjugada. Un d'ells absorbeix en forma de doble doblet, amb valors de constants d'acoblament de $J_{\text{cis}}=11.3$ Hz i

$J_{\text{gem}}=0.7$ Hz, a 5.20 ppm, i l'altre absorbeix a δ 5.16 en forma de doblet ample, amb una constant d'acoblament de $J_{\text{trans}}=17.4$ Hz.

S'observen senyals del rotàmer minoritari de **56** a 6.40 ppm (un doblet ample amb una constant d'acoblament $J \approx 17.0$ Hz, atribuïble al protó H-3'') i a 5.83 ppm (un doblet doblet amb constants d'acoblament $J \approx 10.4$ Hz i $J \approx 1.5$ Hz, atribuïble a l'altre protó H-3'') i també s'observen senyals atribuïbles al diastereòmer minoritari, **57**, a δ 6.46, 6.16 i 5.89.

A l'espectre de ^1H -RMN enregistrat a 324 K (figura 23, C), es pot observar que alguns senyals romanen pràcticament idèntics, com, per exemple, el corresponent a un dels protons H-3' del diastereòmer majoritari, **56**, però n'hi ha d'altres que, a l'augmentar la temperatura, apareixen molt més definits. Aquest és el cas, per exemple, d'un dels protons H-3'' del diastereòmer majoritari, que absorbeix ara a 5.74 ppm, en forma de doblet doblet amb $J_{\text{cis}}=10.2$ Hz i $J_{\text{gem}}=1.3$ Hz.

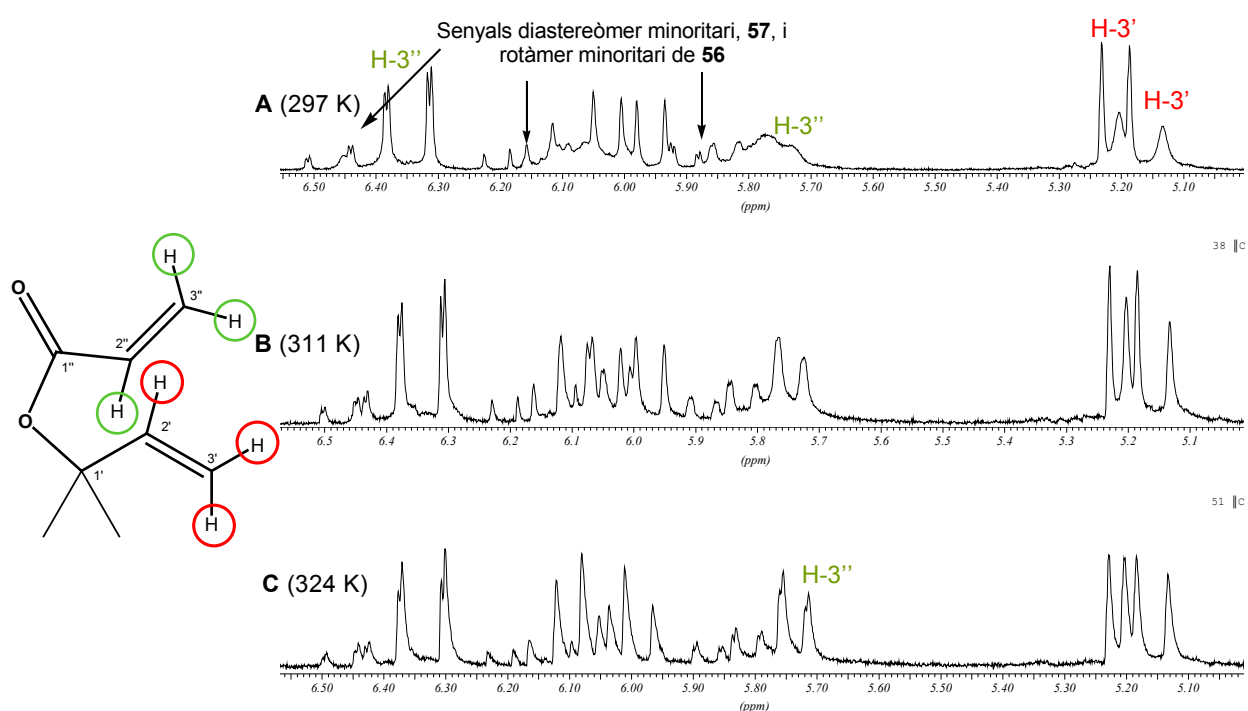


Figura 23: Espectres de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) d'una barreja 6/1 de **56** i **57** a diferents temperatures (zona compresa entre 6.5 i 5.0 ppm)

L'espectre sencer de ^1H -RMN a 297 K (250 MHz, CDCl_3) d'una barreja 6/1 de **56** i **57** es mostra a la figura 24. Deixant de banda la zona olefínica, que ja ha estat discutida, es pot observar, per exemple, la presència, al voltant de 4.8 ppm, dels protons acetàtics H-2^{IV} de cadascun dels dos diastereòmers. També s'aprecien, a 4.51 i 4.24 ppm, els rotàmers del protó H-2 de **56**, amb una integral relativa de 9/1, respectivament. Per últim, l'absorció complexa al voltant de 3.90 ppm, és deguda, tal i com succeïa en productes similars de la seqüència sintètica, a les absorcions dels protons H-4^{IV}, H-5^{IV} i un H-6.

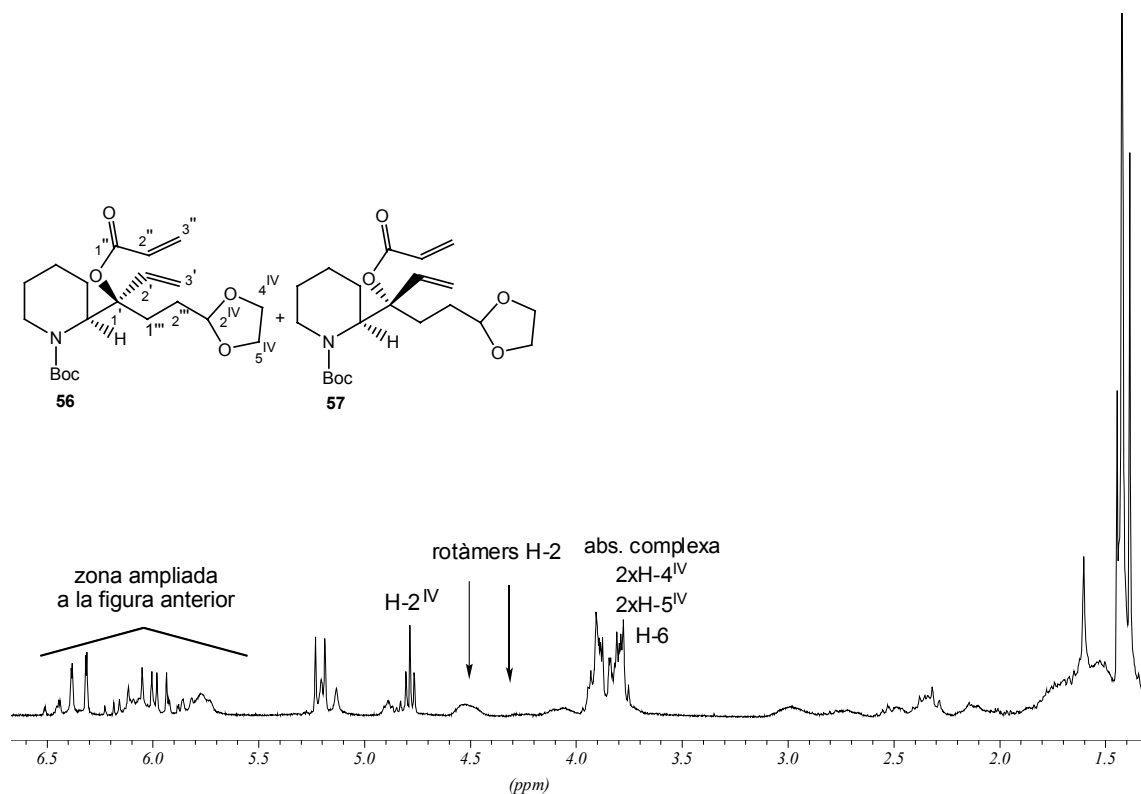
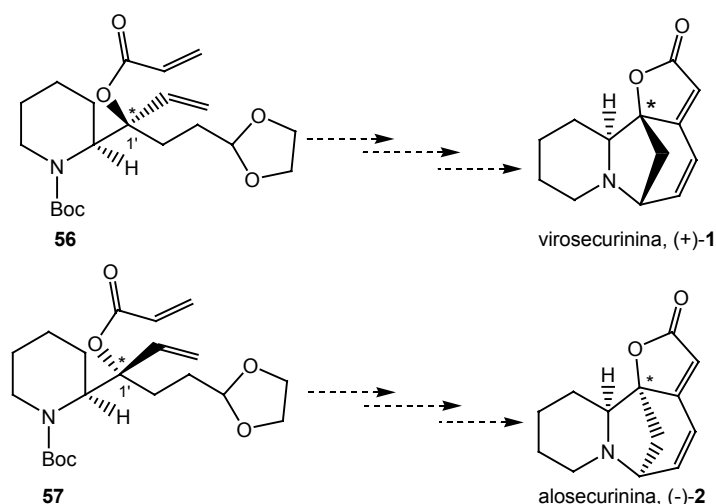


Figura 24: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) d'una barreja 6/1 de **56** i **57** a 297 K

Pel que fa a l'espectre de ^{13}C -RMN, cal destacar també la seva complexitat a l'hora d'assignar els senyals, ja que per cada carboni podem tenir fins a un total de quatre senyals. Així, per exemple, el carboni carbonílic de l'ester acrílic, C-1'', absorbeix a δ 165.5/164.4/163.6/163.5, sense poder determinar quin senyal pertany a cada diastereòmer o rotàmer. El senyal corresponent al carboni olefínic C-3'', que a l'espectre DEPT apareix com a carboni tipus CH_2 , absorbeix a δ 131.9/131.5/131.0/130.2.

El nou centre quiral C-1' creat al procés de síntesi de **56** i **57** ens determinarà l'alcaloide que podríem sintetitzar. Així, a partir de l'isòmer amb configuració absoluta (2*S*,1'*R*), **56**, arribaríem a la virosecurinina, (+)-**1**, i des de **57**, amb estereoquímica (2*S*,1'*S*), obtindríem l'alosecurinina, (-)-**2** (esquema 61).

Aquesta correlació entre els diastereòmers obtinguts a la reacció de la cetona **53** amb bromur de vinilmagnesi i clorur d'acrilòil i els alcaloides finals és la que ens haurà de permetre, tal i com hem mencionat ja anteriorment, l'assignació de la configuració absoluta de **56** i **57**.



Esquema 61: Relació entre els intermedis **56** i **57** i els alcaloides finals

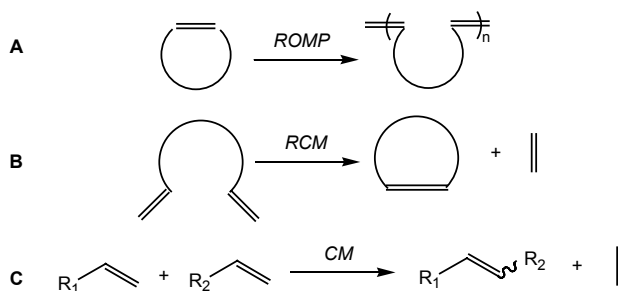
2.6. Obtenció de (2*S*)-2-[(2*R*)-2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-5(2*H*)-oxo-2-furil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **60**, i el seu diastereòmer (2*S*,2'*S*), **61**

El següent esglaió és la formació de l'anell D de butenolida mitjançant una reacció de metàtesi d'olefines. És per aquest motiu que, abans d'introduir-nos de ple en el cas concret de la present Tesi Doctoral, s'explicaran de manera molt resumida i general alguns conceptes fonamentals d'aquesta reacció.

2.6.1. Conceptes fonamentals de la reacció de metàtesi d'olefines

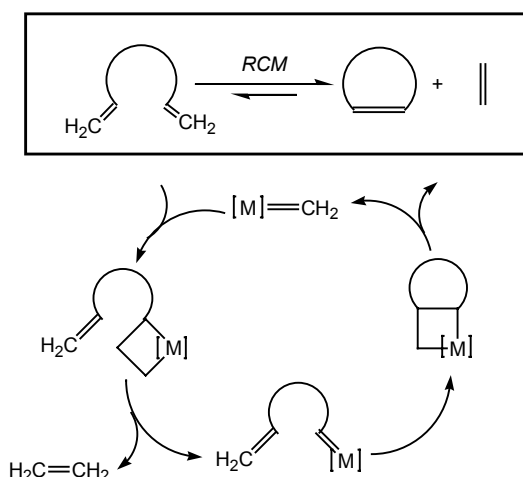
La metàtesi d'olefines és una redistribució de l'esquelet carbonat de molècules en la que enllaços carboni-carboni insaturats es reorganitzen en presència de complexos metal·locarbènics. Aquest tipus de reacció sorgí com una manera eficient de formació d'enllaços carboni-carboni.⁷⁵ Hi ha diferents tipus de metàtesi d'olefines, tal i com es pot veure a l'esquema 62. El primer tipus és la *ring-opening metathesis polymerization (ROMP)*, en què sistemes olefínics polimeritzen per reacció entre ells. El segon tipus és la *ring-closing metathesis (RCM)*, reacció en la que es formen anells insaturats a partir dels corresponents precursors diènics acíclics i, per últim, el tercer tipus és la *cross-metathesis (CM)*, reacció en la qual es crea un sistema olefínic no cíclic a partir de dos sistemes insaturats diferentment substituïts. Dintre d'aquesta petita classificació, i pel que fa referència al nostre cas concret, la formació de l'anell de butenolida a partir del precursor diènic estaria inclosa al segon grup, és a dir, es tractaria d'una *ring-closing metathesis (RCM)*.

⁷⁵ Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413.



Esquema 62: Diferents tipus de metàtesi d'olefines

El cicle catalític de la *ring-closing metathesis* (RCM) d'un diè està resumit a l'esquema 63. Tot i que no es mostra específicament a l'esquema, cadascun dels passos involucrats i, en conseqüència, la reacció en general, és reversible. En aquest cas en particular, però, el procés és entròpicament favorable perquè d'una molècula se'n formen dues, un alquè cíclic i etilè, que és volàtil.⁷⁶



Esquema 63: Cicle catalític resumit de la RCM

És important destacar la competència entre la reacció de ciclació (procés intramolecular) i la dimerització de dues molècules (procés intermolecular). Aquest fet, però, es pot controlar mitjançant la dilució de la mescla de reacció. Treballant en condicions d'alta dilució, s'afavorirà el procés intramolecular enfront l'intermolecular.

Per tant, per que tingui lloc aquest tipus de reaccions cal la presència d'un sistema catalític determinat, havent-hi un gran nombre de sistemes possibles i essent els complexos de ruteni els més utilitzats. Aquests són compatibles amb la presència de diferents grups funcionals a la molècula i reaccionen preferiblement amb dobles enllaços carboni-carboni, tot i que la seva activitat és menor si es compara, per exemple, amb la de complexos de molibdè, sobretot amb substrats impeditos estèricament.⁷⁷ És gràcies a aquesta gran reactivitat enfront dels enllaços carboni-carboni i a la

⁷⁶ Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012.

⁷⁷ Grubbs, R. H.; Trnka, T. M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18.

compatibilitat amb altres grups funcionals⁷⁸ que els derivats de ruteni han estat extensament estudiats i utilitzats en reaccions de metàtesi d'olefines.^{76,79}

Estudis publicats per Grubbs i col·laboradors han mostrat que complexos metal·locarbènics amb estructura similar a la de la figura 25 són molt actius en les reaccions de metàtesi.⁸⁰ Altres característiques d'aquests són, tal i com ja ha estat comentat anteriorment, la tolerància a la presència de diversos grups funcionals i la seva moderada estabilitat. És per aquest motiu que han estat i encara són punt d'atenció de la comunitat científica.

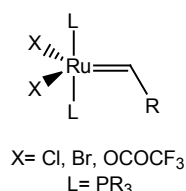


Figura 25: Estructura típica d'un catalitzador de ruteni utilitzat inicialment en reaccions de metàtesi

Els primers catalitzadors sintetitzats d'aquesta sèrie, també anomenats *catalitzadors de primera generació*, van permetre la realització d'estudis mecanístics, posant de manifest que la naturalesa dels lligands era decisiva per l'activitat catalítica del complex i, en concret, el caràcter electrodonador i el volum de la fosfina (PR₃).⁸¹ Millores en la síntesi dels catalitzadors van permetre arribar al complex **58**, que actualment es pot adquirir comercialment (figura 26).

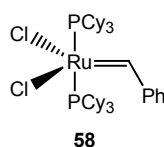


Figura 26: Catalitzador de Grubbs de *primera generació* comercial

Tot i les notables millores que havia proporcionat l'aparició d'aquesta *primera generació* de catalitzadors de ruteni, el fet que la seva activitat depengués molt dels factors estèrics del sistema diènic era un factor limitant. Aprofundint en l'estudi d'aquest tipus de catalitzadors, diferents grups d'investigació publicaren paral·lelament articles on es descrivia la síntesi i activitats catalítiques de complexos de ruteni en els quals els lligands fosfina havien estat substituïts parcialment per heterocicles nitrogenats^{79b,82} (figura 27). Aquest nou tipus de catalitzadors de ruteni ha estat anomenat *catalitzadors de segona generació*.

⁷⁸ Els catalitzadors de ruteni són incompatibles, però, amb la presència de grups funcionals bàsics a la molècula, com, per exemple, amines.

⁷⁹ Existeixen nombrosos estudis dels diferents tipus de catalitzadors de ruteni publicats. Només en citarem tres, a mode de referència:

- a) Schöll, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.
- b) Schöll, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247.
- c) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Schöll, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783.
- ⁸⁰ a) Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974.
- b) Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858.
- c) Schwab, P.; France, M. B.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039.
- d) Wu, Z.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5503.
- e) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.

⁸¹ En aquests estudis es descriu que l'activitat catalítica del complex augmenta amb la basicitat de la fosfina.

⁸² a) Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Peterson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674.

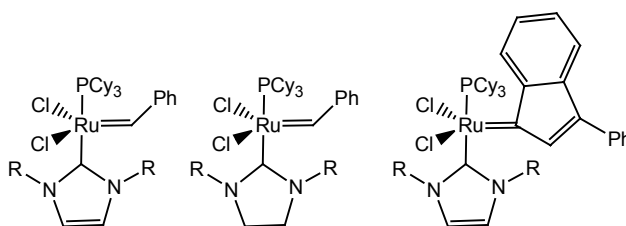


Figura 27: Catalitzadors de segona generació

Els *catalitzadors de segona generació* són molt més actius que els seus predecessors. Per exemple, es poden dur a terme reaccions de *RCM* amb substrats impedits estèricament o en els quals una de les olefines del diè està directament funcionalitzada amb un grup electroattractiu com, per exemple, un acrilat. Segueixen essent relativament estables i compatibles amb molts grups funcionals i s'ha descobert que quan l'heterocicle és saturat, el catalitzador és encara més actiu.

Existeix també un *catalitzador de segona generació*, **59**, que pot ésser adquirit comercialment (figura 28).

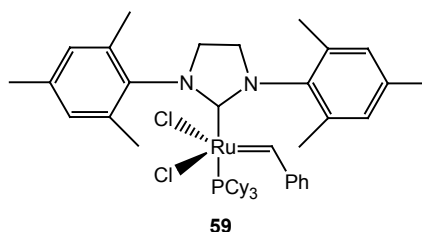


Figura 28: Catalitzador de Grubbs de segona generació comercial

2.6.2. Ring-closing metathesis (RCM) d'una barreja 6/1 de **56** i **57**

Seguirem a continuació amb l'estudi de la seqüència sintètica per assolir la síntesi dels alcaloides tipus securinina. L'objectiu d'aquest apartat és la síntesi de l'anell D de butenolida present a l'estructura final d'aquests alcaloides. La formació d'aquest anell, a partir del sistema diènic present a **56** i **57**, fou possible gràcies a una reacció de *ring-closing metathesis (RCM)*.

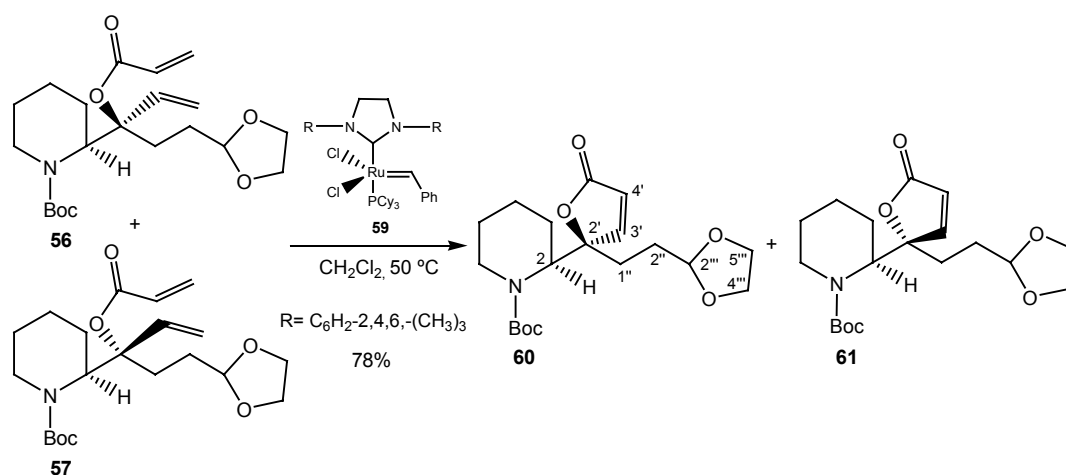
El catalitzador utilitzat en el nostre cas fou el catalitzador de Grubbs de *segona generació* **59**, ja que, per una banda, era comercial, i per altra, hem vist que era molt més actiu que els de *primera generació*, sobretot en el cas d'olefines substituïdes amb grups electroattractius.

A més, disposàvem d'una gran avantatge, i era que poc abans al nostre grup s'havien fet proves amb els esters anàlegs derivats de la prolina, que conduïrien a la síntesi dels alcaloides tipus norsecurinina, i s'havia observat que quan s'utilitzava el catalitzador de Grubbs de *primera generació* comercial **58**, no es formava la butenolida desitjada. En canvi, quan el catalitzador utilitzat era **59**, la reacció de metàtesi funcionava, però amb rendiments moderats.⁶⁸

Així, una barreja 6/1 dels diens **56** i **57** es diluï en clorur de metilè a una concentració aproximadament 20 mM, per tal d'afavorir la reacció intramolecular enfront la intermolecular, i s'escalfà a 50 °C. S'addicionà, gota a gota, una dissolució amb un 2% molar del catalitzador de ruteni

b) Ackermann, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787.

59 respecte a **56/57** en clorur de metilè. Dues hores després, es tornà a addicionar una dissolució de **59** (2% molar), i així fins a un total de 5 addicions, és a dir, un 10% de catalitzador. Després de la corresponent cromatografia en columna de gel de sílice, es recuperà producte de partida, **56** i **57**, amb la mateixa relació diastereomèrica que a l'inici de la reacció, i s'aïllà una barreja 6/1 de (2*S*)-2-[(2*R*)-2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-5(2*H*)-oxo-2-furil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **60**, i el seu diastereòmer (2*S*,2'*S*), **61**, amb un 78% de rendiment, tenint present el producte de partida recuperat (esquema 64). Totes les fraccions de la columna, en una primera purificació, contenien traces de sals metàl·liques derivades del catalitzador de ruteni, fet fàcilment observable pel color marronós que presentaven.



Esquema 64: Reacció de RCM d'una barreja 6/1 dels diens **56** i **57** emprant el catalitzador de ruteni **59**

Aquestes foren les millors condicions per l'obtenció de les lactones **60** i **61**. Emprant quantitats menors de catalitzador el rendiment fou inferior i augmentant la quantitat de catalitzador fins a un total d'un 16% no s'observà una millora significativa en el rendiment de la reacció, restant en tots els casos producte de partida. Quan la reacció es deixà durant tota la nit a 50 °C, el rendiment tampoc no fou molt superior, apareixent senyals a l'espectre de ¹H-RMN corresponents a productes resultants de la dimerització.

Mitjançant repetides cromatografies en columna s'aconseguí una petita mostra de la butenolida **60** pura, segons l'anàlisi de ¹H-RMN. En un principi, s'enregistrà l'espectre de ¹H-RMN a temperatura ambient i emprant CDCl₃ com a dissolvent deuterat. Tal i com es pot observar a la figura 29, el senyal del cloroform solapa amb el senyal del protó β-carbonílic de l'anell de butenolida.

Els senyals característics de la butenolida de **60** són el del protó H-3' a δ 7.25 en forma de doblet i el del protó H-4' a δ 6.12, amb una constant d'acoblament, J_{4',3'}=5.7 Hz, característica d'aquest heterocicle.

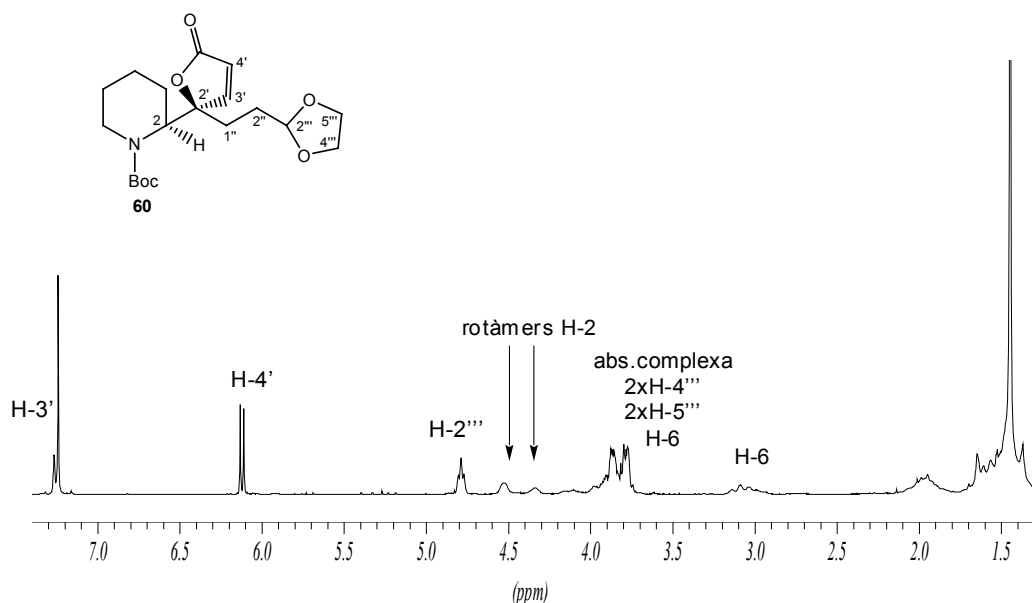


Figura 29: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de **60** a 298 K

També s'observen, per exemple, els senyals del protó acetàtic H-2''' a 4.79 ppm com a triplet ($J_{2''',2''}=4.1$ Hz) i els dels rotàmers del protó H-2, que apareixen com a bandes amples a 4.53 i 4.34 ppm amb una integral relativa 1/1.

Quan s'enregistrà l'espectre de ^1H -RMN de **60** a 328 K (figura 30), l'absorció del protó H-2 col·lapsà en un únic senyal ample a 4.47 ppm. La resta de l'espectre de ^1H -RMN no presenta canvis significatius.

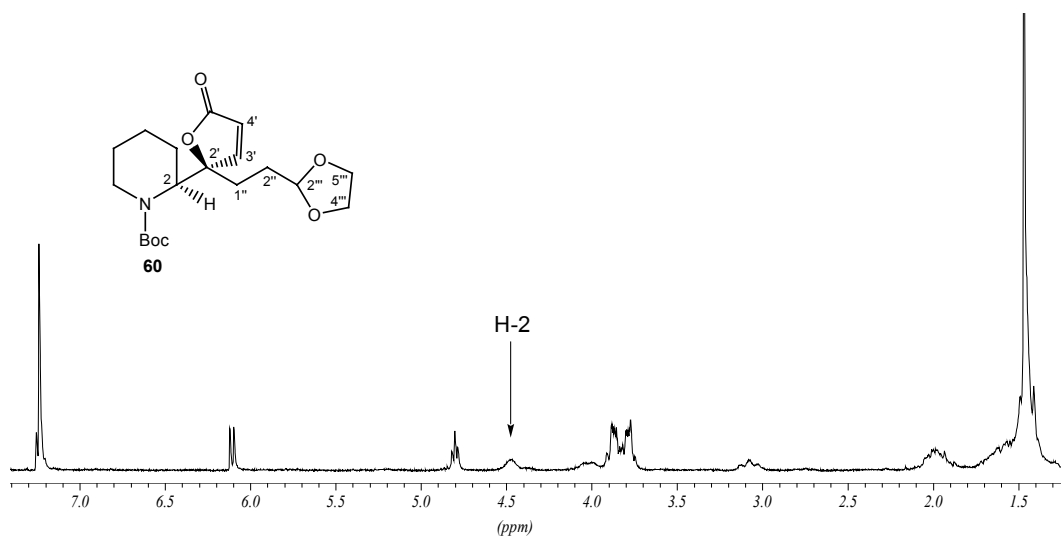


Figura 30: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de **60** a 328 K

També s'enregistraren els espectres de ^1H -RMN de **60** a 298 K i 328 K en acetona- d_6 , ja que d'aquesta manera el dissolvent no interferiria amb el senyal del protó H-3' (figura 31). Les diferències més significatives respecte als corresponents espectres en CDCl_3 foren els desplaçaments químics dels protons de la butenolida a camps més baixos. Així, el protó H-3' es desplaçà a δ 7.76 i el protó H-4' a δ 6.26, mantenint tots dos un acoblament de 5.7 Hz. Una segona diferència fou que el senyal del protó H-2 absorbeix a les dues temperatures com una única banda ampla a 4.60 ppm.

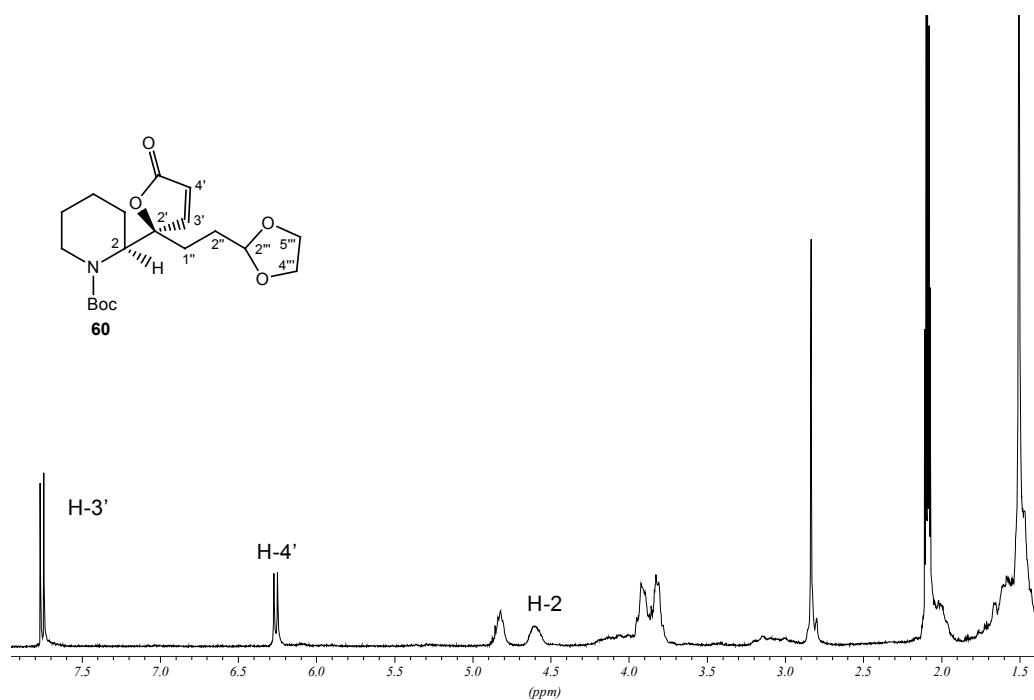


Figura 31: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, acetona- d_6) de **60** a 298 K

Degut a la poca quantitat de mostra pura aconseguida de **60**, la resta d'espectres (^{13}C -RMN, DEPT, COSY, correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, IR, EM, EMAR) es van enregistrar amb la barreja 6/1 dels diastereòmers **60** i **61**.

Així, de l'espectre de ^1H -RMN a 298 K en CDCl_3 d'una barreja 6/1 de **60** i **61** (figura 32), tan sols es destacaran els senyals observables del diastereòmer minoritari, **61**. S'observen clarament els protons de l'anell de butenolida, H-3' i H-4'. Així, el protó H-3' de **61** absorbeix a camps més baixos, concretament a 7.47 ppm, i el protó H-4' a camps més alts, a 5.91 ppm. En ambdós casos, el senyal té forma de doblet amb una constant d'acoblament típica, $J=5.7$ Hz.

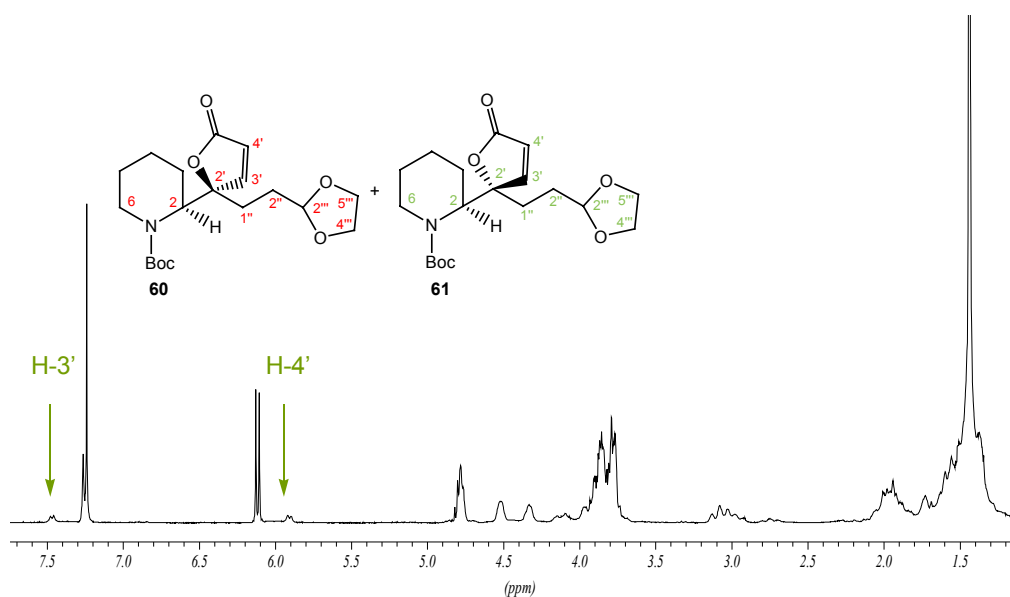


Figura 32: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) d'una barreja 6/1 de **60** i **61** a 298 K. Només s'indiquen els senyals observables de **61**

A partir de l'espectre COSY d'una barreja 6/1 de **60** i **61** es poden observar clarament els acoblaments creuats dels dos protons de la butenolida, H-3' i H-4', per cadascun dels diastereòmers (figura 33).

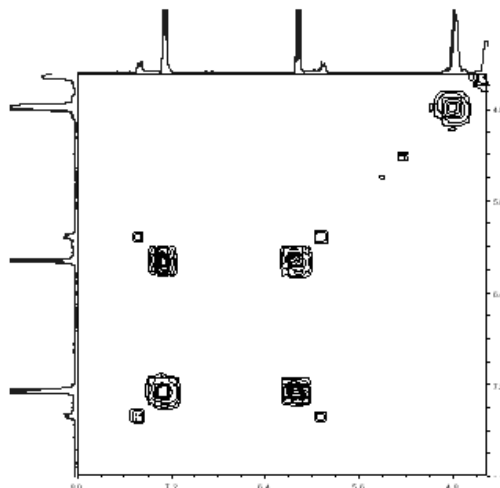


Figura 33: Part de l'espectre COSY (250 MHz, CDCl₃) d'una barreja 6/1 de **60** i **61**

Pel que fa a l'assignació dels senyals de carboni, aquesta ha estat possible gràcies a l'espectre monodimensional DEPT i a l'espectre bidimensional de correlació ¹H/¹³C. A l'espectre de ¹³C-RMN (figura 34) es poden observar, a δ 172.4, 155.7, 95.3 i 80.0, els senyals dels carbonis quaternaris del diastereòmer majoritari, **60**, ja que no apareixen a l'espectre DEPT i no correlacionen amb cap senyal de protó a l'espectre de correlació ¹H/¹³C, assignables, respectivament, al carboni carboxílic de la butenolida, C-5', al carboni carboxílic del grup *tert*-butoxicarbonil, al carboni C-2' i, per últim, al carboni quaternari del grup *tert*-butil. Tan sols hi ha un senyal de carboni quaternari observable del diastereòmer minoritari, **61**, i és el senyal a 154.9 ppm, assignable, per desplaçament químic, al carboni carboxílic del grup *tert*-butoxicarbonil.

Són destacables els senyals a 158.7 i 122.4 ppm, assignables als carbonis C-3' i C-4', respectivament, del sistema de butenolida del diastereòmer majoritari **60**, carbonis que a l'espectre DEPT apareixen com a carbonis tipus CH i a l'espectre de correlació ¹H/¹³C presenten acoblament creuat amb els protons corresponents, H-3' i H-4'. També s'observa el carboni C-3' del diastereòmer minoritari a δ 158.3.

Pel que fa referència als senyals dels carbonis acetàlics, C-2''', C-4''' i C-5''', no varien notablement el seu desplaçament químic respecte al de productes anteriors similars de la seqüència sintètica, com l'alcohol **52**, la cetona **53** i els diens **56** i **57**, essent el seu valor de 103.6 ppm pel carboni C-2''' (tipus CH) i de 64.9 ppm per l'absorció conjunta dels carbonis C-4''' i C-5''' (tipus CH₂) que, tot i tractar-se de carbonis diastereotòpics, absorbeixen a la mateixa δ.

Per últim, les absorcions dels carbonis C-2 i C-6, carbonis α-nitrogen, tornen a indicar la presència de rotàmers. Així, el carboni C-2, com a CH ample, absorbeix a δ 54.4+52.8, i el carboni C-6, com a CH₂ ample, a δ 41.0+39.7.

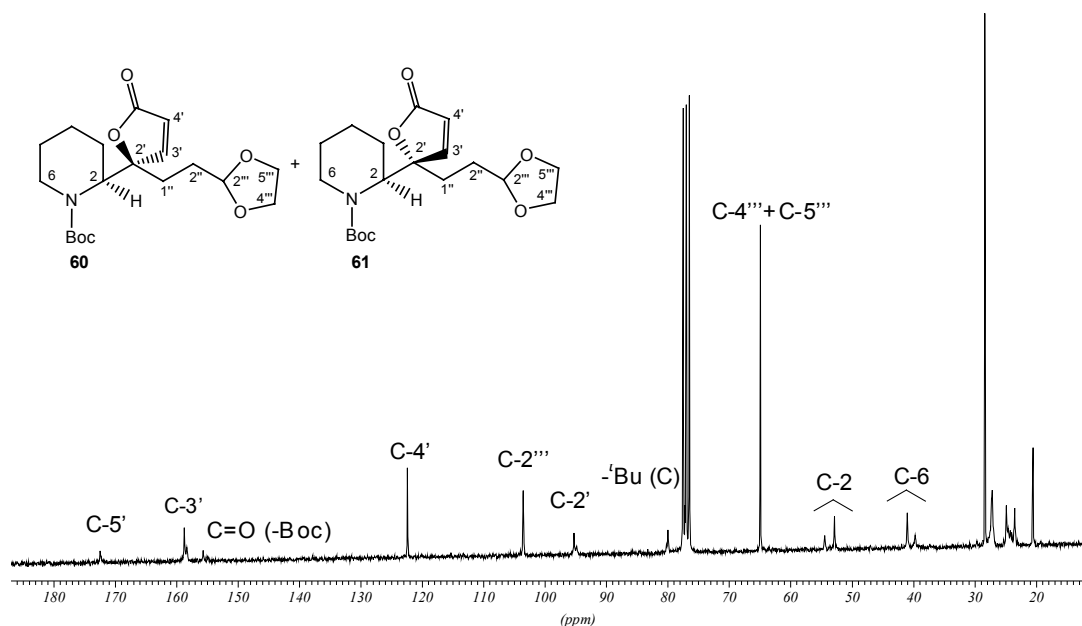
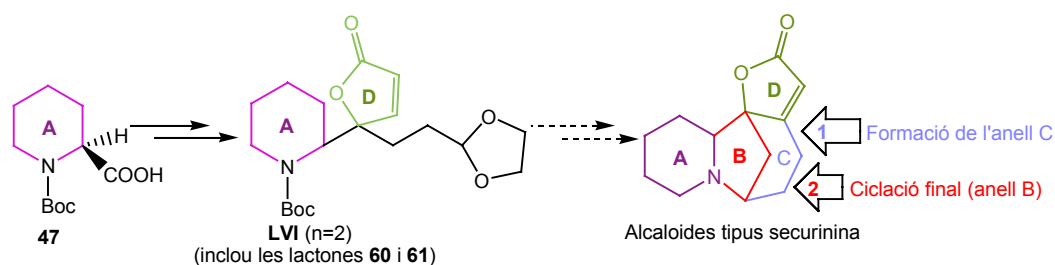


Figura 34: Espectre de ^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) d'una barreja 6/1 de **60** i **61**

A l'espectre d'infraroig d'una barreja 6/1 de **60** i **61** apareix una nova absorció a 1753 cm^{-1} , característica del grup carboxílic de la butenolida.

3. FORMACIÓ DEL TERCER ANELL (ANEL C)

Recordem, de nou, que en aquesta nova aproximació sintètica (*Ruta B*) vers els alcaloides tipus securinina s'ha variat, a més de l'estratègia, l'ordre de formació dels anells de l'estructura final respecte a l'ordre plantejat a la *Ruta A*. A la present ruta es parteix d'un producte, **47**, que ja presenta a la seva estructura l'anell A de piperidina. L'anell D de butenolida és el segon anell sintetitzat, objectiu ja aconseguit amb l'obtenció de les lactones **60** i **61**, gràcies a una reacció de metàtesi. La construcció del tercer anell (anell C), es discutirà en el present apartat, i, ja per últim, la ciclació final donarà pas a la formació del quart i últim anell, l'anell B, i a l'estructura final d'aquest tipus d'alcaloides (esquema 65).



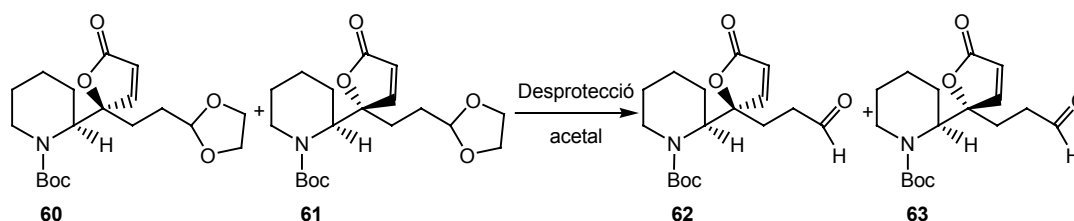
Esquema 65: Comparació de les estructures de **47** i **LVI** ($n=2$) amb l'estructura final dels alcaloides tipus securinina

Per tant, per assolir la formació de l'anell C, els passos a seguir, a partir de **60** i **61**, seran la desprotecció de l'acetal, la reacció de Wittig amb el fosforà adient i, finalment, una reacció de Heck per formar el nou enllaç carboni-carboni intramolecular.

3.1. Desprotecció de l'acetal de **60** i **61** i reacció de Wittig amb iodometilentrifenilfosforà, **65**

3.1.1. Intents de desprotecció de l'acetal de **60** i **61**

En la desprotecció d'acetals als corresponents compostos carbonílics és freqüent la utilització d'àcids, pròtics o de Lewis, en quantitat catalítica, existint un gran nombre de possibles mètodes. En el cas concret dels acetals **60** i **61**, l'elecció del mètode de desprotecció estava condicionada per la presència del grup *tert*-butoxicarbonil, grup també sensible al medi àcid. Per tant, ens trobàvem al davant d'un clar exemple de quimioselectivitat, ja que calia desprotegir un grup funcional, l'acetal, sense desprotegir un altre, el carbamat. És per aquest motiu, juntament amb el fet que els productes de la reacció esperats eren els aldehids **62** i **63**, productes relativament inestables generalment (esquema 66), que les condicions de reacció havien de ser les més suaus possibles, descartant d'entrada mètodes molt agressius o excessivament àcids.



Esquema 66: Desprotecció dels acetals **60** i **61**

El primer reactiu assajat en la hidròlisi dels acetals **60** i **61** fou l'àcid *p*-toluensulfònic. Inicialment s'addicionà un 10% d'aquest, utilitzant acetona- d_6 com a dissolvent, ja que la reacció es dugué a terme en un tub de resonància, i es deixà reaccionant a temperatura ambient, seguint l'evolució de la reacció per $^1\text{H-RMN}$.⁸³ La relació d'aldehids **62-63** amb acetals **60-61** després de set dies de reacció fou de 0.5/1.⁸⁴ Donat que encara restava molt producte de partida sense reaccionar, s'hi addicionà un 10% més d'àcid *p*-toluensulfònic. Cinc dies després d'aquesta addició, la relació **62-63/60-61** era d'1/1, moment a partir del qual aquesta relació començà a disminuir amb el temps. En cas d'utilitzar inicialment un 20% d'àcid *p*-toluensulfònic, la relació màxima **62-63/60-61** aconseguida fou de 0.85/1.

Es repetí la reacció variant lleugerament les condicions experimentals. Així, en tractar els acetals **60** i **61** amb un 30% inicial d'àcid *p*-toluensulfònic i escalfant a 45 °C, s'observaren mitjançant l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ productes derivats de la hidròlisi de l'acetal i de la pèrdua del grup *tert*-butoxicarbonil.

⁸³ La relació producte final (aldehid)/producte de partida (acetal) es calcula per integració dels senyals dels protons H(-CHO)/H-2'''. A l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ del cru de reacció s'observa l'aparició, al voltant de 9.60 ppm, dels senyals corresponents als aldehids **62** i **63**.

⁸⁴ S'indica la relació de les dues butenolides **60** i **61** versus els dos aldehids **62** i **63** perquè, a partir de la integració dels senyals corresponents, no es pot obtenir amb precisió el valor de cadascun dels dos diastereòmers de cada parella.

L'àcid trifluoroacètic fou el següent reactiu assajat. La relació màxima **62-63/60-61** aconseguida en aquest cas, emprant metanol com a dissolvent i utilitzant inicialment un 40% d'àcid, fou de 0.25/1, relació a la qual s'arribà vuit dies després de l'inici de la reacció.

Al nostre grup d'investigació s'havia realitzat anteriorment un estudi d'hidròlisi d'acetals derivats de la *p*-benzoquinona en el que s'utilitzava montmorillonita K-10.⁸⁵ Del tractament d'una barreja 6/1 de **60** i **61** amb aquesta argila en el si de clorur de metilè a temperatura ambient, es detectà per ¹H-RMN la formació dels aldehids **62** i **63**, però la relació màxima aldehids/acetals a la qual s'arribà, vuit dies després de l'inici de la reacció, fou de 0.8/1.

Era evident que la desprotecció dels acetals presents a **60** i **61** no es tractava, de moment, d'una tasca exitosa, ja que, en el millor dels casos, s'havia assolit una relació màxima aldehids/acetals d'1/1.

Altres mètodes suaus de desprotecció d'acetals descrits a la bibliografia són la utilització de 2,3-diciano-5,6-dicloroquinona (DDQ),⁸⁶ clorur de liti en dimetilsulfòxid i aigua,⁸⁷ i triclorur de ferro hidratat.⁸⁸ Quan una barreja 6/1 de **60** i **61** es va tractar amb l'últim d'aquests reactius, en el si d'una mescla clorur de metilè/acetona 4/1, s'aïllà un cru en el qual s'evidenciava clarament la descomposició dels productes de partida i no s'observava cap senyal corresponent als aldehids **62** o **63**. Quan el reactiu emprat fou clorur de liti en el si d'una dissolució de dimetilsulfòxid i aigua a 90 °C, es recuperà el producte de partida. Quan aquesta mescla de reacció s'escalfà a 130 °C, s'observà la descomposició del producte de partida.

Per últim, una barreja 6/1 de **60** i **61** es tractà amb DDQ, emprant com a dissolvent una mescla acetonitril/aigua 9/1. Després de provar diverses condicions de reacció, variant tant la quantitat inicialment utilitzada de DDQ⁸⁹ com el temps de reacció, es trobà que les condicions amb les quals s'aconseguí la màxima relació **62-63/60-61** foren partint de dos equivalents de DDQ i mantenint la reacció a temperatura ambient durant tres dies. Aquesta relació màxima fou de 2.5/1 en la majoria dels casos, arribant a relacions de 3/1 en algunes ocasions. Cal indicar, però, que de la mateixa manera que havia succeït en totes les reaccions d'hidròlisi descrites en el present capítol, a l'espectre de ¹H-RMN del cru apareixien senyals corresponents a subproductes formats durant la reacció d'hidròlisi, probablement degut a l'eliminació del grup -Boc.

Així doncs, aquesta darrera barreja d'aldehids i acetals fou la que vàrem decidir utilitzar en el seqüent pas sintètic.

3.1.2. Reacció de Wittig dels aldehids **62** i **63** amb iodometilentrifenilfosforà, **65**, generat *in situ*

Amb la intenció de formar l'anell C mitjançant una reacció de Heck, era evident que necessitàvem preparar una iodoolefina. Així, el següent pas per avançar en la seqüència sintètica fou

⁸⁵ a) Gautier, E. C. L.; Lewis, N.; McKillop, A.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8759.

b) Rodríguez, S. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2000**.

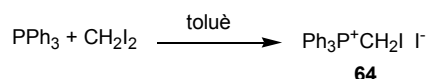
c) Busquè, F.; Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2021.

⁸⁶ Tanemura, K.; Suzuki, T.; Horaguchi, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 979.

⁸⁷ Mandal, P. K.; Dutta, P.; Roy, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7271.

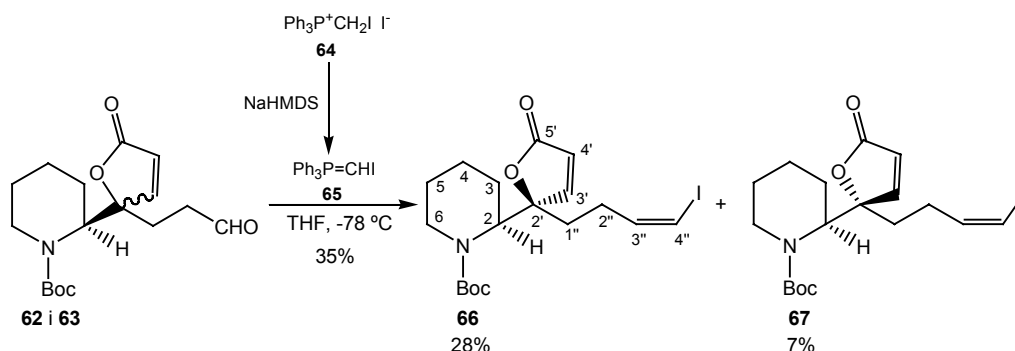
⁸⁸ Sen, S. E.; Roach, S. L.; Boggs, J. K.; Ewing, G. J.; Magrath, J. J. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 6684.

una reacció de Wittig dels aldehyds **62** i **63** amb iodometiltrifenilfosforà, **65**, reactiu que calgué generar *in situ* a partir de iodur de iodometiltrifenilfosfoni, **64**. Aquest últim es sintetitzà a partir de trifenilfosfina i iodur de metilè en el si de toluè a reflux (esquema 67), segons un procediment ja descrit a la bibliografia.⁹⁰ La formació de **64** s'evidencià per la formació d'un precipitat blanc al matràs de reacció, producte utilitzat en la següent reacció de Wittig sense més purificació que una simple filtració.



Esquema 67: Obtenció de iodur de iodometiltrifenilfosfoni, **64**

Així doncs, un cop sintetitzada la sal **64**, el següent pas fou la generació *in situ* de iodometiltrifenilfosforà, **65**, i la reacció de Wittig d'aquest últim amb la barreja d'aldehyds **62** i **63** (esquema 68). El fosforà **65** es preparà addicionant a una dissolució de **64** en THF una quantitat equimolar d'hexametildisilazan sòdic (NaHMDS) com a base. A la literatura es trobava descrit que aquestes eren les millors condicions per la síntesi de **65**, que permetia obtenir estereoselectivament (Z)-1-iodo-1-alkens de la seva reacció amb diferents aldehyds.⁹¹



Esquema 68: Reacció de Wittig dels aldehyds **62** i **63** amb iodometiltrifenilfosforà, **65**

Del tractament de la mescla d'aldehyds **62** i **63** amb iodometiltrifenilfosforà, **65**, en el si de THF a -78°C , s'aïllà un cru, l'espectre de ^1H -RMN del qual evidenciava la desaparició dels protons alhídics i l'aparició, al voltant de 6.3-6.0 ppm, de senyals assignables a protons olefínics. Després de la cromatografia en columna de gel de sílice del cru, s'aïllaren fraccions corresponents a (2S)-2-[(2R)-2-[(Z)-4-iodo-3-butenil]-5(2H)-oxo-2-furil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **66**, i al seu diastereòmer (2S,2S'), **67**, així com una fracció dels acetals de partida, lleugerament impurificats, i una fracció d'un subproducte format ja anteriorment a la reacció d'hidròlisi, producte que no ha estat possible identificar. Per tant, en aquest punt de la seqüència sintètica es varen poder separar els diastereòmers **66** i **67**.

⁸⁹ Inicialment, es partí de 0.1 equivalents de DDQ. S'efectuaren diverses proves emprant 0.3 eq., 0.5 eq., etc., fins a un total de 4 equivalents.

⁹⁰ Seyferth, D.; Heeren, J. K.; Singh, G. *J. Organomet. Chem.* **1966**, *5*, 267.

⁹¹ Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173.

El rendiment de les dues reaccions (hidròlisi de l'acetal amb DDQ i reacció de Wittig), tenint present el producte de partida recuperat, fou del 35%, obtenint-se **66** amb un 28% i **65** amb un 7% de rendiment. Cal destacar, però, que la relació entre els dos acetals de partida, **60/61**, era de 6/1, mentre que la relació entre els iodoalquens **66/67** és de 4/1, fet que indica que l'acetal **60** o, més probablement l'aldehid en el qual s'hidrolitzà, **62**, havia patit alguna reacció secundària en major proporció que l'acetal minoritari **61** o l'aldehid **63**.

L'olefina **66** ha estat completament caracteritzada a partir dels seus espectres de ^1H - i ^{13}C -RMN amb l'ajut de l'espectre monodimensional DEPT i dels espectres bidimensionals COSY i correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, obtenint-se una anàlisi elemental correcta.

A l'espectre de ^1H -RMN enregistrat a 298 K (figura 35) s'observa a δ 7.29 i 6.16 la presència dels doblets corresponents als protons de la butenolida, H-3' i H-4', respectivament. Al voltant de 6.11 ppm absorbeixen els dos nous protons olefínics, H-3'' i H-4'', però a aquesta temperatura no es poden determinar les constants d'acoblament.

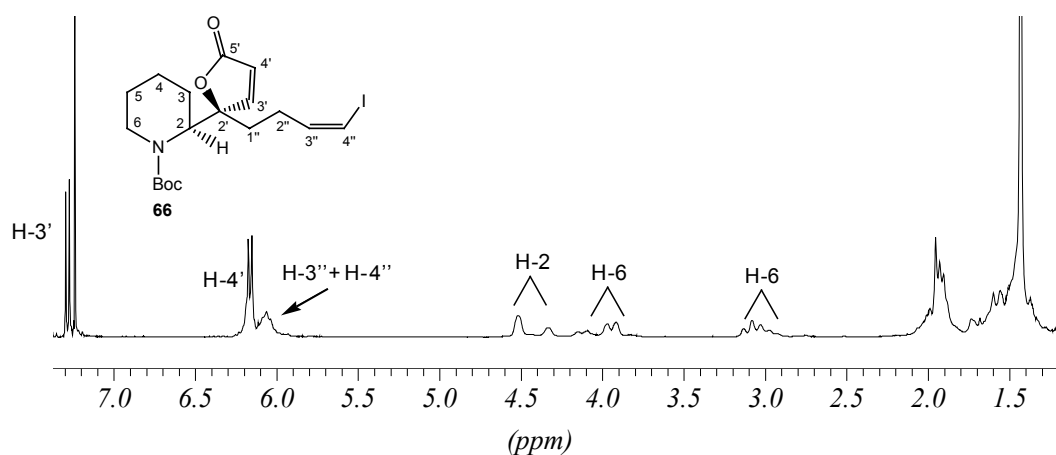


Figura 35: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de **66** a 298 K

A l'espectre de ^1H -RMN enregistrat a 324 K (figura 36) s'observa a 6.21 ppm un doblet amb una constant d'acoblament de 7.5 Hz, assignable al protó olefínic H-4''. El valor d'aquesta constant d'acoblament és el que va permetre assignar l'estereoquímica (Z) de l'olefina **66**.

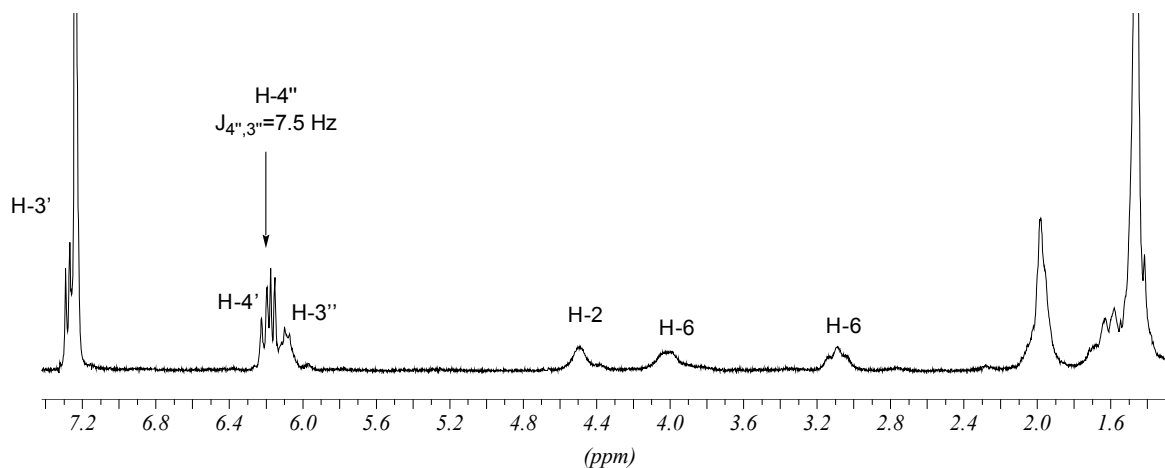


Figura 36: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de **66** a 324 K

També s'observen diferències significatives en les absorcions dels protons α -nitrogen, H-2 i H-6, als espectres enregistrats a diferents temperatures. Així, a 298 K, el protó H-2 presenta dues absorcions degut a la presència de rotàmers, essent la integral relativa dels senyals a 4.52 i 4.33 ppm de 7/3, respectivament. A 324 K, aquest protó quasi ha col·lapsat i absorbeix a 4.50 ppm com a banda ampla. En el cas de les absorcions dels protons H-6 té lloc un fenomen similar, tal i com es pot observar a partir dels espectres.

L'espectre de ^1H -RMN de l'olefina minoritària **67** és lleugerament diferent al del diastereòmer **66**. A l'espectre de ^1H -RMN enregistrat a 298 K (figura 37) ja es pot determinar al senyal a δ 6.24, una constant d'acoblament del protó H-4'' de 7.2 Hz, a partir de la qual s'estableix de nou l'estereoquímica (Z) de l'alquè. Per altra banda, els senyals dels protons α -nitrogen, H-2 i H-6, no presenten dues absorcions a aquesta temperatura.

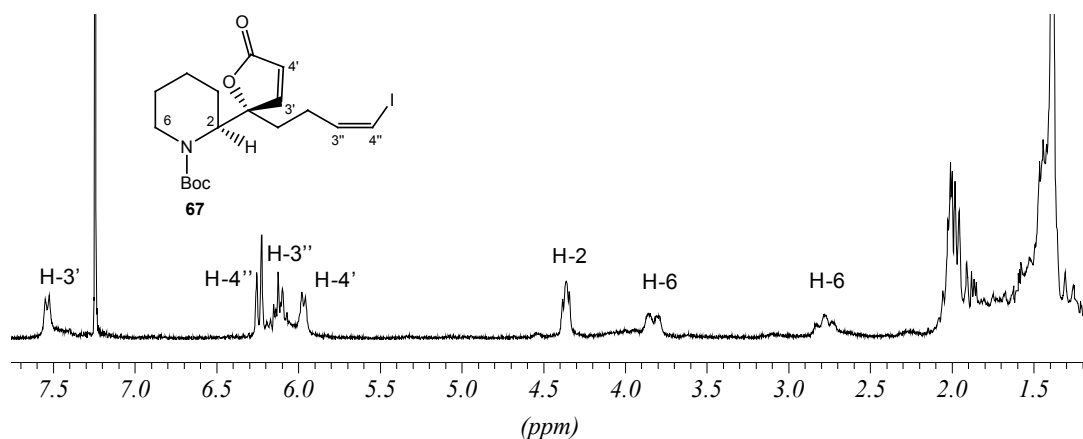


Figura 37: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de **67** a 298 K

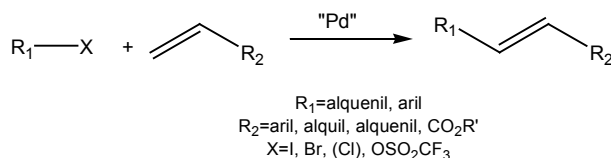
També s'enregistrà l'espectre de ^1H -RMN de l'olefina **67** a 324 K (en aquest cas, no s'aprecien diferències significatives respecte a l'enregistrat a 298 K) i els espectres de ^{13}C -RMN, DEPT, COSY i correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a 298 K. No obstant això, no s'aconseguí una petita mostra prou pura de **67** com per poder determinar la seva rotació específica i realitzar l'anàlisi elemental.

3.2. Ciclatió dels iodoalquens **66** i **67** mitjançant una reacció de Heck

Recordant la seqüència sintètica plantejada a l'inici del present capítol (esquema 53), el tercer anell de l'estructura final dels alcaloides tipus securinina (anell C) es generaria mitjançant una reacció de Heck. De la mateixa manera que es féu anteriorment per la reacció de metàtesi d'olefines, s'explicaran molt breument alguns conceptes fonamentals de la reacció de Heck.

3.2.1. Conceptes fonamentals de la reacció de Heck

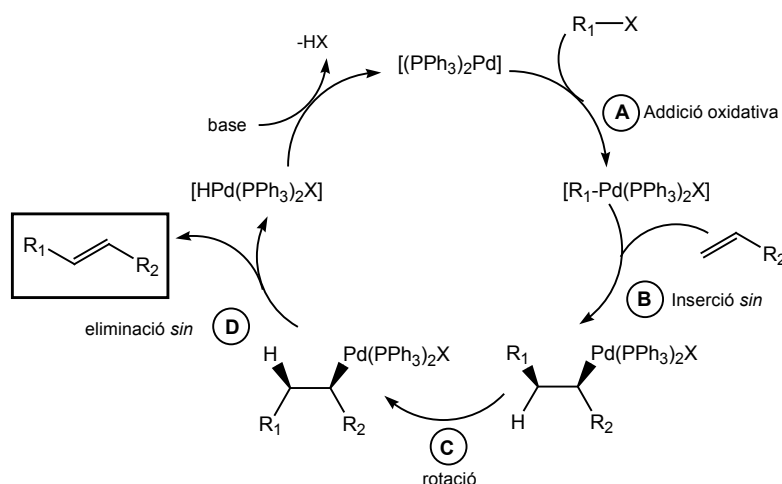
La reacció de Heck és la reacció d'halurs orgànics, vinílics o aríl·lics, amb alquens catalitzada per pal·ladi, que permet formar nous enllaços carboni-carboni (esquema 69).⁹²



Esquema 69: Esquema general de la reacció de Heck

Els complexos catalítics actius són espècies de pal·ladi(0) coordinat normalment amb lligands donadors dèbils com, per exemple, fosfines terciàries. Aquest complex es genera normalment *in situ* a partir de sals de pal·ladi(II) com, per exemple, Pd(OAc)₂ o PdCl₂(PPh₃)₂, que són normalment reduïdes en el medi de reacció.

El cicle catalític de la reacció de Heck⁹³ (esquema 70) es pot resumir, de manera molt general, en quatre passos. En un primer pas del cicle (**A**) l'haloalquè s'addiciona a l'espècie activa de pal·ladi(0), generant un complex de pal·ladi(II). Al pas següent (**B**) el complex de pal·ladi anterior s'addiciona en *sin* a l'olefina. Després d'un gir de l'enllaç carboni-carboni (**C**) té lloc la β-eliminació (**D**), essent necessària l'orientació en *sin*. Per últim, el catalitzador es regenera després de l'eliminació reductiva en presència d'una base.



Esquema 70: Cicle catalític de la reacció de Heck

La naturalesa de l'halur emprat afecta la velocitat del primer pas (**A**) ja que l'addició oxidativa d'haloalquens o haloarens al pal·ladi(0) és, en la majoria dels casos, el pas determinant de la reacció.⁹⁴

⁹² Elschenbroich, Ch.; Salzer, A. *Organometallics: a concise introduction*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1992**, Cap. 17.

⁹³ De Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1994**, *33*, 2379.

⁹⁴ Normalment, $v(\text{R-I}) > v(\text{R-Br}) \gg v(\text{R-Cl})$.

En un principi, els dissolvents emprats en aquest tipus de reaccions foren dissolvents polars apròtics, tals com *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N*-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfòxid (DMSO) o acetonitril, però a partir del treball pioner de Beletskaya i col·laboradors,⁹⁵ s'ha comprovat que moltes reaccions funcionen amb bons rendiments en medi aquós. La temperatura de treball està compresa normalment entre 70 i 100 °C.

L'addició de bromurs o clorurs de tetraalquilamoni acostumen a millorar la reactivitat i selectivitat de les reaccions de Heck inter- i intramoleculars. Es creu que l'efecte beneficiós d'aquestes sals depèn més de la naturalesa del catió d'amoni quaternari que no pas de l'anió, ja que addicions de clorurs de metalls alcalins no han produït cap millora. La influència d'aquestes sals, tant en la velocitat com en la selectivitat de la reacció, suggereix la seva participació en més d'un pas de la reacció.⁹⁶

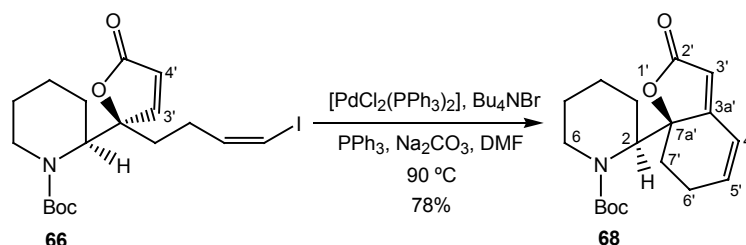
Per tant, queda palès que l'elecció del sistema catalític [Pd/base/sal] és molt important per l'èxit o fracàs de la reacció de Heck.

3.2.2. Obtenció de (2*S*)-2-[(7*aR*)-2(6*H*)-oxo-7,7*a*-dihidro-7*a*-benzofuranil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **68**

Tornant a l'estudi de la seqüència sintètica cap als alcaloides tipus securinina, cal recordar que s'havia assolit ja la síntesi dels iodoalquens **66** i **67** i s'havia aconseguit separar-los mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice.

En el cas concret de la reacció de Heck per les olefines **66** i **67**, l'elecció del sistema catalític es realitzà considerant els precedents que teníem al nostre grup en la preparació d'alcaloides tipus norsecurinina, que havia estat portant a terme L. Elias durant la realització de la seva Tesi Doctoral.⁶⁸

De la reacció de **66** amb [PdCl₂(PPh₃)₂], trifenilfosfina, bromur de tetrabutilamoni i carbonat sòdic en el si de DMF a 90 °C durant tota la nit⁹⁷ i després de la cromatografia en columna de gel de sílice, s'aïllà un producte, les dades espectroscòpiques del qual evidenciaven la formació de (2*S*)-2-[(7*aR*)-2(6*H*)-oxo-7,7*a*-dihidro-7*a*-benzofuranil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **68**, amb un 78% de rendiment (esquema 71).



Esquema 71: Síntesi de **68**

⁹⁵ Bumagin, N. A.; More, P. G.; Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *371*, 397.

⁹⁶ Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113.

⁹⁷ Cal indicar que el temps de reacció no ha estat optimitzat, així com tampoc les quantitats emprades de reactius.

La lactona **68** ha estat caracteritzada a partir dels seus espectres de ^1H - i ^{13}C -RMN, amb l'ajut de l'espectre monodimensional DEPT i dels espectres bidimensionals COSY i correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, obtenint-se també una anàlisi elemental correcta.

A l'espectre de ^1H -RMN enregistrat a 298 K (figura 38), la desaparició del protó β -carbonílic de la butenolida posa de manifest la formació del nou enllaç carboni-carboni. Per altra banda, el protó α de la butenolida canvia la seva multiplicitat i el desplaçament químic respecte a **66**. En el cas de **66** absorbia a δ 6.16 com a doblet ($J=5.7$ Hz) i a **68** absorbeix com a singlet, tot i que presenta dues absorcions, a 5.74 i 5.71 ppm, amb integrals relatives d'1/4, respectivament, degut a la presència de rotàmers.

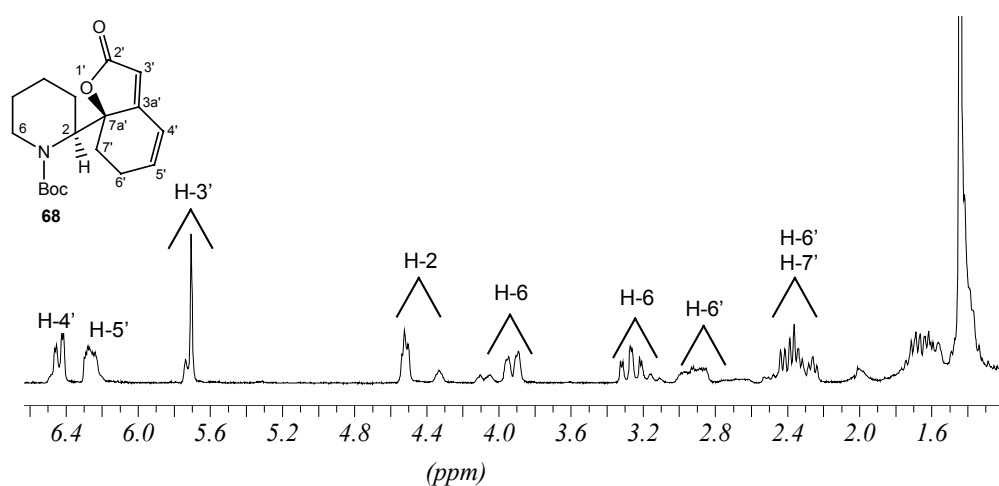


Figura 38: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de **68** a 298 K

Els altres dos protons olefínics, H-4' i H-5', absorbeixen a δ 6.44, com a doblet, i a δ 6.25 com a multiplet, respectivament. De nou, els protons α -nitrogen, H-2 i H-6, així com els protons al·lílics H-6', presenten dues absorcions, degut a la presència de rotàmers, amb integrals relatives de 4/1 en cada parella. Quan l'espectre de ^1H -RMN s'enregistrà a 328 K (figura 39), s'observa la coalescència de la majoria de senyals dels rotàmers.

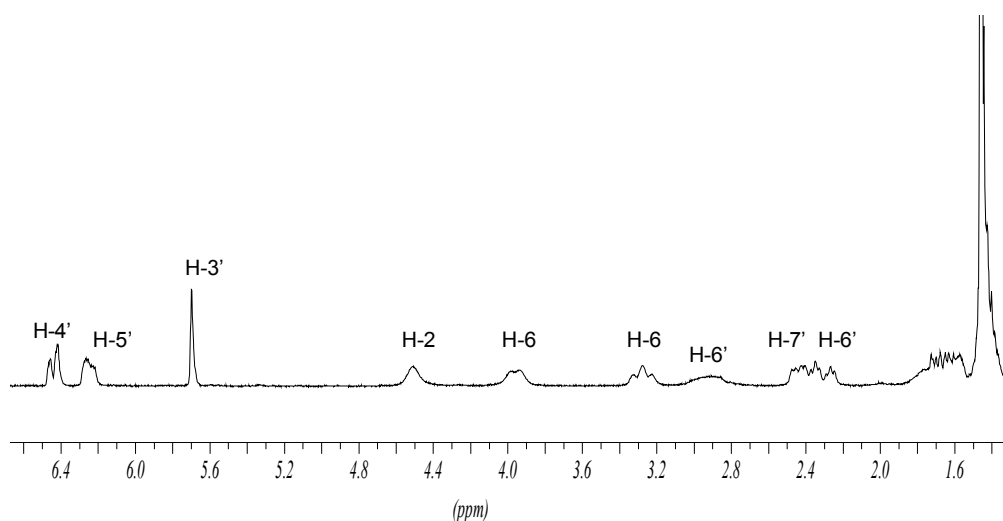
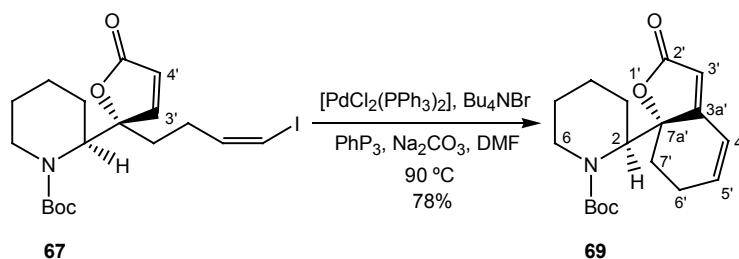


Figura 39: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de **68** a 328 K

Cal indicar en aquest punt que quan vam assolir la síntesi de la lactona **68**, aquesta no es trobava descrita a la bibliografia. Amb l'aparició, però, a principis de 2004, de la primera síntesi diastereoselectiva de la securinina, (-)-**1**, descrita per Honda i col·laboradors,¹⁵ es publicaren les dades físiques i espectroscòpiques de l'enantiòmer de **68**, ja que és també un intermedi en la seva seqüència sintètica. Les dades espectroscòpiques publicades han coincidit exactament a les descrites a la present Tesi Doctoral.

3.2.3. Obtenció de (2*S*)-2-[(7*aS*)-2(6*H*)-oxo-7,7*a*-dihidro-7*a*-benzofuranil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **69**

Quan es va tractar el iodoalquè minoritari, **67**, en les mateixes condicions de reacció de Heck que el seu diastereòmer **66**, es va aïllar un producte, les dades espectroscòpiques del qual demostraven la formació de (2*S*)-2-[(7*aS*)-2(6*H*)-oxo-7,7*a*-dihidro-7*a*-benzofuranil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **69**, amb un 78% de rendiment (esquema 72).⁹⁸



Esquema 72: Síntesi de **69**

De la lactona **69** no es va arribar a obtenir una mostra el suficientment pura com per realitzar una anàlisi elemental correcta. Ara bé, es van enregistrar els espectres monodimensionals de ¹H- i ¹³C-RMN i DEPT, així com els espectres bidimensionals COSY i correlació ¹H/¹³C, gràcies als quals es va poder fer l'assignació completa dels senyals de protó i carboni.

L'espectre de ¹H-RMN a 298 K de **69** (figura 40) és bastant similar al del seu isòmer **68**, observant-se també en aquest cas el desdoblament d'alguns senyals degut a l'existència de rotàmers.

⁹⁸ En el cas de la reacció de Heck de **67**, tampoc no s'ha optimitzat ni el temps de reacció ni les quantitats de reactius emprades.

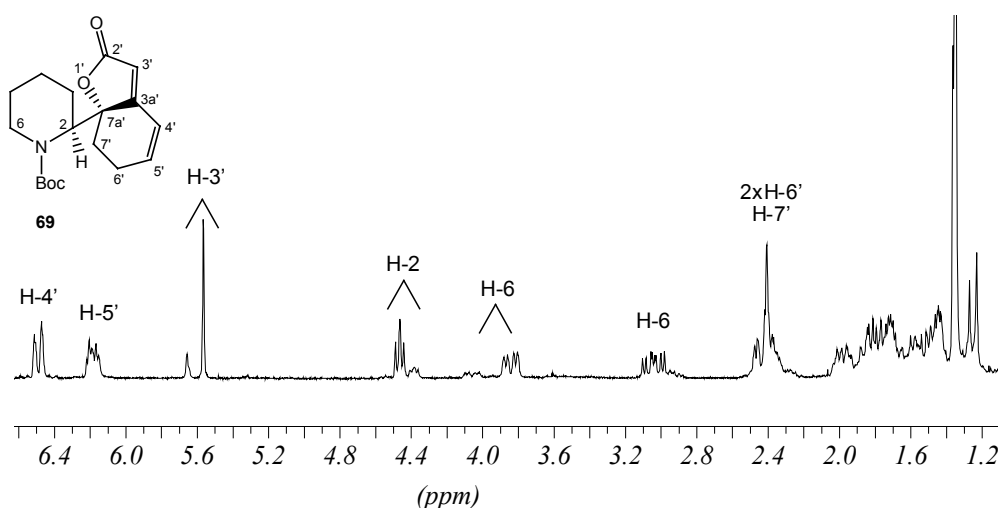


Figura 40: Espectre de ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) de **69** a 298 K

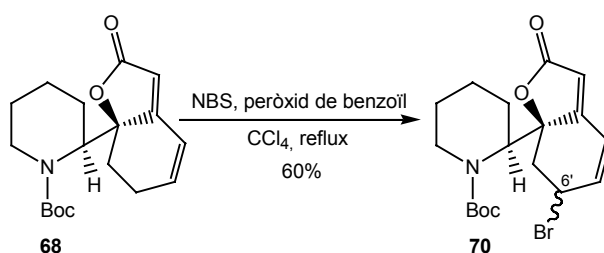
Així doncs, s'ha assolit la síntesi del tercer anell de l'estructura final dels alcaloides tipus securinina (anell C) gràcies a una reacció de Heck.

4. FORMACIÓ DE L'ÚLTIM ANELL DE L'ESTRUCTURA DELS ALCALOIDES TIPUS SECURININA (ANEL·L B)

Per assolir la síntesi total dels alcaloides tipus securinina faltava només la formació de l'últim dels quatre anells de l'estructura final, és a dir, l'anell B. L'estratègia emprada fou idèntica pels diastereòmers **68** i **69** i coincideix amb les següides tant pel grup de Horii¹⁰ com pel d'Honda.¹⁵ Consistí en la bromació de la posició al·fílica, seguida de la hidròlisi del carbamat i, per últim, la substitució nucleofílica intramolecular, arribant d'aquesta manera a l'estructura final d'aquests alcaloides.

4.1. Obtenció de la virosecurinina, (+)-1

Quan el sistema tricíclic **68** es va fer reaccionar durant 1.5 hores amb *N*-bromosuccinimida (NBS) i peròxid de benzoïl en el si de tetraclorur de carboni a reflux, s'aïllà un producte, les dades espectroscòpiques del qual evidenciaven la formació d'un únic isòmer de (2*S*)-2-[(7*aR*)-6-bromo-2(6*H*)-oxo-7,7*a*-dihidro-7*a*-benzofuranil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **70**, amb un 60% de rendiment (esquema 73).



Esquema 73: Síntesi del bromur **70**

L'enregistrament dels espectres de ^1H -RMN i COSY ha permès assignar un gran nombre dels senyals de protó de **70**, observant-se que dels dos protons H-6' del producte de partida **68** que absorben, aproximadament, a 2.9 i 2.4 ppm, un d'ells ha desaparegut per la substitució per l'àtom de brom i l'altre es desplaça a camps molt més baixos, concretament a δ 5.45 (figura 41).

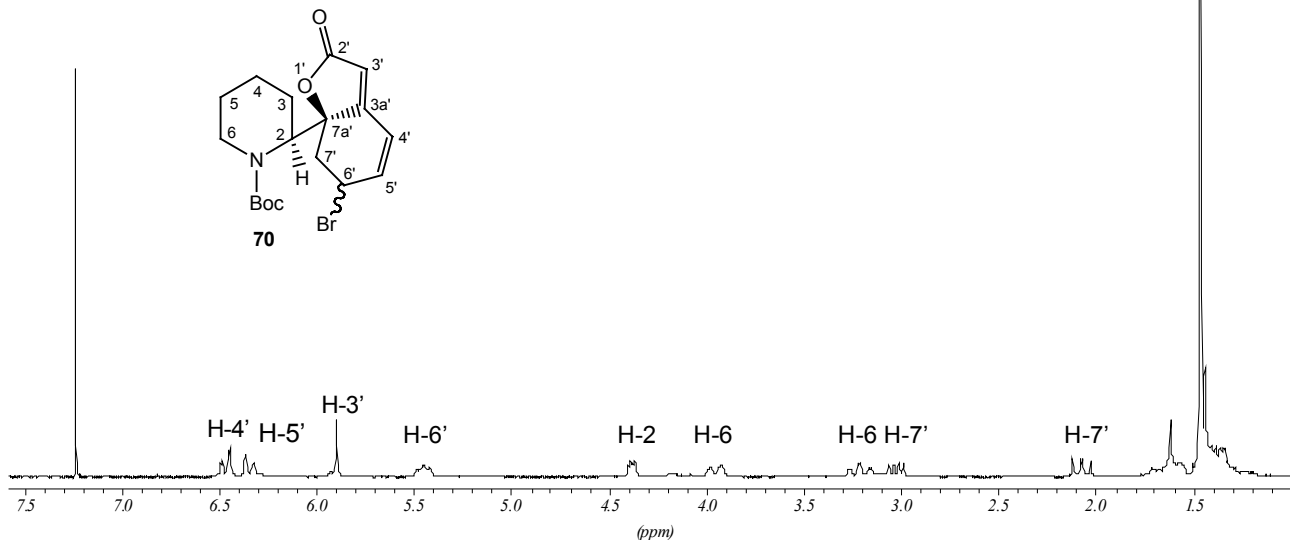
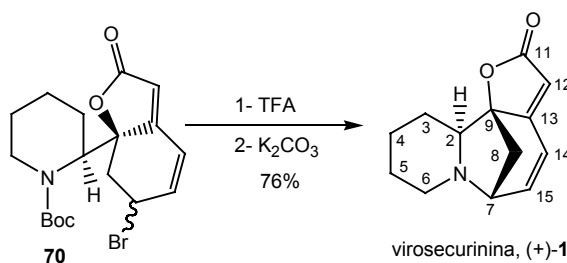


Figura 41: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de **70**

No obstant això, no es va poder determinar la configuració del nou centre estereogènic creat a **70**, el centre C-6'. Aquest fet, però, no tenia una importància excessiva, ja que la darrera etapa de substitució nucleofílica, en la que es formarà l'anell B, pot seguir un mecanisme $\text{S}_{\text{N}}2$ o $\text{S}_{\text{N}}1$, donat que el bromur és al·lílic.

Així doncs, els següents i últims passos ja de la seqüència sintètica foren la desprotecció del carbamat i la ciclació final mitjançant l'atac nucleofílic intramolecular. Per la desprotecció del carbamat de **70** s'emprà un excés d'àcid trifluoroacètic. La posterior basificació amb una dissolució de carbonat potàssic, seguida d'una cromatografia en columna de gel de sílice, va permetre aïllar un sòlid groguenc, identificat com la virosecurinina, (+)-**1**, amb un 76% de rendiment des de **70** (esquema 74).



Esquema 74: Síntesi de la virosecurinina, (+)-**1**

El rendiment global dels 3 passos finals (bromació al·lílica, desprotecció del carbamat amb TFA i ciclació en medi bàsic) fou del 46%. Aquest rendiment coincideix amb el publicat per Honda i

col·laboradors,¹⁵ tot i que els rendiments descrits per cadascun dels passos per separat varien lleugerament.

Els desplaçaments químics de ¹H-RMN (figura 42) i ¹³C-RMN (figura 43) van coincidir amb els publicats per la securinina, (-)-1. També es van enregistrar els espectres DEPT, COSY i correlació ¹H/¹³C, corroborant d'aquesta manera l'assignació feta per Livant i col·laboradors.⁹⁹

A l'espectre de ¹H-RMN s'aprecia la desaparició del grup *tert*-butoxicarbonil (-Boc), així com també la desaparició dels senyals de rotàmers presents als espectres dels productes anteriors de la seqüència sintètica. Es poden observar dues zones diferenciades: la primera és la corresponent als protons olefínics ($\delta \approx 6.7$ - 5.6 ppm) i la segona és la zona dels protons alifàtics ($\delta \approx 3.9$ - 1.2 ppm).

La zona olefínica comprèn els protons H-14, H-15 i H-12. El primer d'ells és el que absorbeix a camps més baixos (δ 6.61) en forma de doblet amb una constant d'acoblament característica dels protons en *cis* ($J=9.1$ Hz), presentant acoblament amb el protó H-15. El senyal a δ 6.44 amb multiplicitat de doblet doblet correspon a H-15, que presenta acoblament creuat amb els protons H-14 i H-7. Per últim, el protó H-12 absorbeix a δ 5.56 en forma de singlet.

La zona dels protons alifàtics s'inicia amb el protó H-7, protó α -nitrogen i al·lílic. És per aquest motiu que apareix a δ 3.83, presentant acoblament creuat amb el ja esmentat protó H-15 i amb un dels protons H-8. La resta de l'espectre mostra primer els altres protons alifàtics α -nitrogen, H-6 i H-2, i un dels protons H-8, i, per últim, les absorcions corresponents a la resta de protons, H-3, H-4, H-5 i l'altre protó H-8.

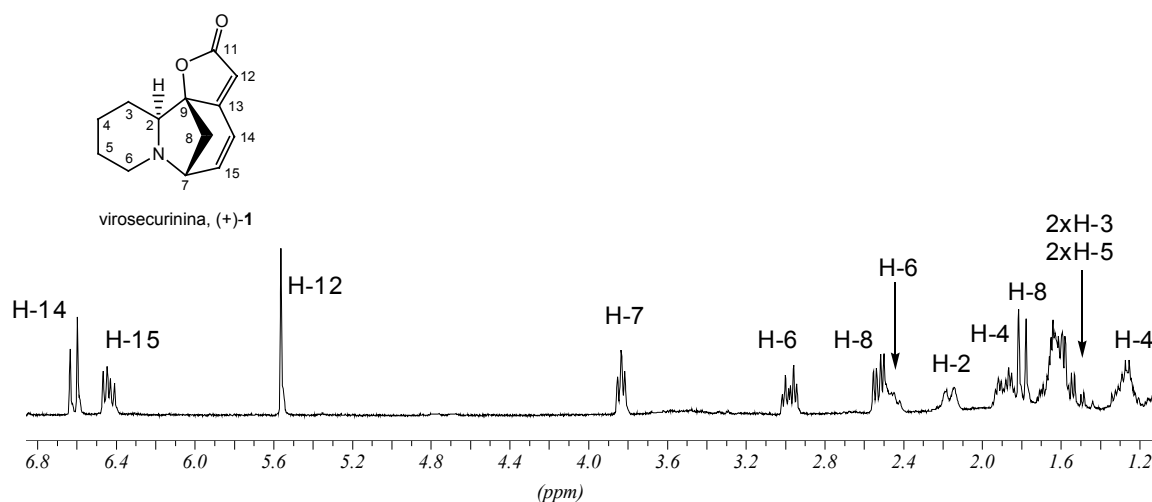


Figura 42: Espectre de ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) de la virosecurinina, (+)-1

A l'espectre de ¹³C-RMN, els senyals desplaçats a camps més baixos són els corresponents als carbonis quaternaris C-11 i C-13. A continuació, absorbeixen els carbonis olefínics tipus CH (C-15, C-14 i C-12) i el carboni quaternari α -oxigen C-9. Els carbonis α -nitrogen (C-2, C-7 i C-6) absorbeixen a δ 63.0, 58.8 i 48.8, respectivament, els dos primers com a senyal tipus CH, segons l'espectre DEPT,

⁹⁹ Livant, P. D.; Beutler, J. A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2915. En aquest article es fa una assignació completa de totes les absorcions de ¹H- i ¹³C-RMN de la securinina i de l'alo securinina.

i l'últim com a carboni tipus CH₂. La resta de senyals són carbonis tipus CH₂ alifàtics, és a dir, C-8, C-5, C-3 i C-4.

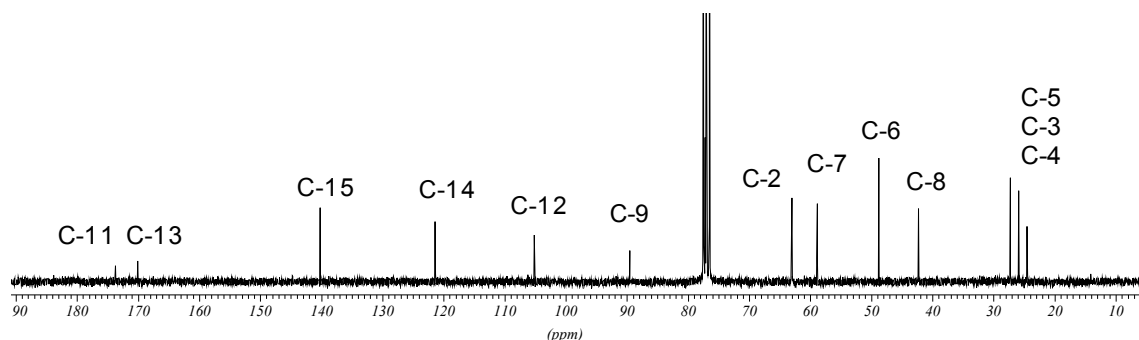


Figura 43: Espectre de ¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) de la virosecurinina, (+)-1

Malauradament, però, quan es determinà la rotació específica de la mostra obtinguda de virosecurinina, (+)-1, el valor obtingut fou de $[\alpha]_D^{25} = +186.6$ (c 0.5, EtOH). El valor publicat per la virosecurinina natural és de $[\alpha]_D^{20} = +1035$ (c 1.0, EtOH).¹ Per tant, era evident que, tot i assolir la síntesi total d'aquest alcaloide, no havia estat de manera estereoselectiva, tal i com ens havíem plantejat en el moment d'iniciar aquesta segona seqüència sintètica. L'excés enantiomèric aconseguit fou, aproximadament, d'un 20%, valor molt inferior a l'excés enantiomèric del producte de partida utilitzat per aquesta síntesi, l'àcid (S)-(-)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-piperidinacarboxílic, **47**, que era d'un 98%. Això indicava que, en algun punt de la seqüència sintètica, quan només hi havia un centre quiral, havia tingut lloc una racemització parcial. Tenint en compte la seqüència seguida, és evident que aquesta racemització s'havia produït o en l'estadi de l'aldehid **49** o de la cetona **53**.

Així, vam començar per establir l'excés enantiomèric de les mostres de la cetona (S)-**53**. Amb aquesta finalitat es va preparar l'enantiòmer (R)-**53**, a partir de l'àcid (R)-(-)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-piperidinacarboxílic, (R)-**47**, i seguint exactament la mateixa ruta utilitzada per la síntesi d'(S)-**53**. L'anàlisi per HPLC quiral de diferents mostres d'(R)- i (S)-**53** indicà que els seus excessos enantiomèrics no eren sempre iguals, sino que oscil·laven entre un 40% i 94%, aproximadament, fet que indicava una proporció de racemització variable pels diferents lots de síntesi. A la figura 44 es mostra un cromatograma d'HPLC d'una mostra (R)-**53** d'un 94% d'excés enantiomèric.

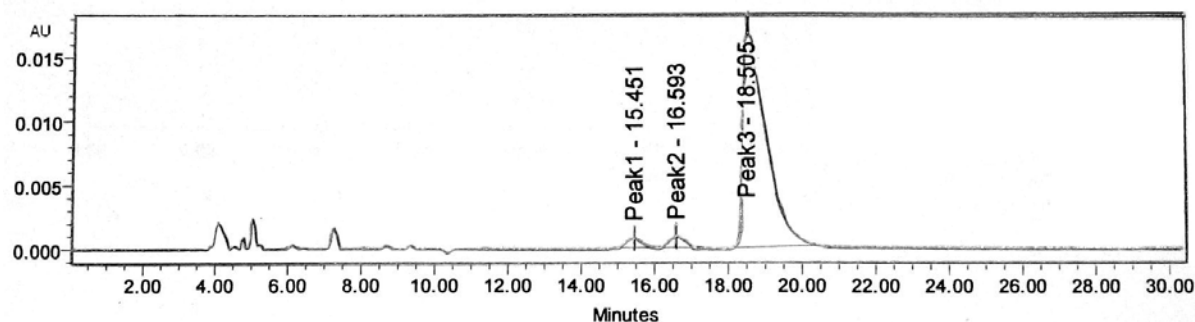


Figura 44: Cromatograma d'HPLC d'una mostra (R)-**53** (ee=94%)

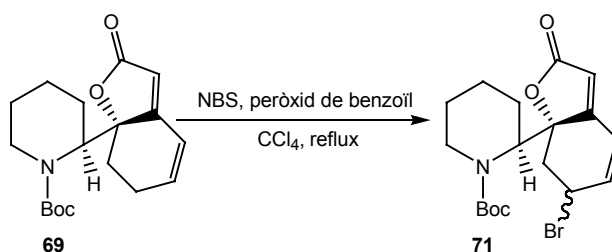
També es controlà el pas de síntesi de l'aldehid **49** i vam poder comprovar que la rotació específica de diferents mostres d'(*S*)- i (*R*)-**49** oscil·lava entre valors de 19 i 49. Recordem que l'aldehid (*S*)-**49** estava descrit a la literatura⁷² i el valor publicat era $[\alpha]_D^{25} = -45.4$ (*c* 0.5, CHCl₃). Per tant, era evident que el problema de la racemització estava localitzat en el pas d'oxidació de l'alcohol **48** a l'aldehid **49**.

En treballs posteriors a la present Tesi Doctoral s'ha aconseguit evitar aquest problema de racemització utilitzant com a agent oxidant el reactiu de Dess-Martin. Havent preparat **49** amb ee > 95%, al nostre grup de recerca s'ha assolit la síntesi de la securinina, (-)-**1**, en forma enantiopura.¹⁰⁰

4.2. Obtenció de l'alsecurinina, (-)-**2**

La lactona **69** es tractà en les mateixes condicions de reacció que el seu diastereòmer **68** per assolir d'aquesta manera la síntesi de l'alsecurinina, (-)-**2**. Cal tenir present, però, que aquest diastereòmer era minoritari respecte a **68** i que els últims passos de la seqüència es realitzaren amb molt poca quantitat de mostra.

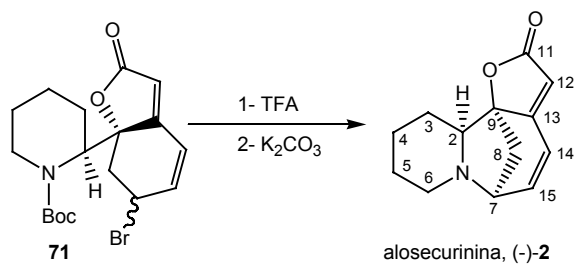
En un primer pas, **69** es va fer reaccionar durant 1.5 hores amb *N*-bromosuccinimida (NBS) i peròxid de benzoïl a reflux de tetraclorur de carboni (esquema 75). D'aquesta reacció s'obtingué una petita fracció, que presentava senyals assignables a un únic isòmer de (2*S*)-2-[(7*aS*)-6-bromo-2(6*H*)-oxo-7,7*a*-dihidro-7*a*-benzofuranil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **71**, segons l'espectre de ¹H-RMN.



Esquema 75: Síntesi del bromur **71**

No es calculà el rendiment de la reacció, ja que es va obtenir molt poca quantitat del derivat de brom **71** i aquest rendiment no seria representatiu. Aquesta petita mostra es tractà amb un excés d'àcid trifluoroacètic i, posteriorment, amb una dissolució de carbonat potàssic (esquema 76).

¹⁰⁰ Alibés, R.; Ballbè, M.; Busqué, F.; de March, P.; Elias, L.; Figueredo, M.; Font, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1813.



Esquema 76: Síntesi de l'alosecurinina, (-)-2

El cru obtingut presentava senyals assignables a l'alosecurinina, (-)-2, segons l'espectre de $^1\text{H-RMN}$. En aquest cas tampoc no es calculà el rendiment de la reacció, ja que la quantitat obtinguda d'alosecurinina, (-)-2, fou molt petita i el rendiment no seria representatiu, així com tampoc no es determinà la rotació específica.

Per tant, tot i que aquests últims passos de la seqüència sintètica es dugueren a terme en molt petita escala, era evident que s'havia assolit la síntesi total de l'alosecurinina, sense determinar, però, el valor de rotació específica i l'excés enantiomèric. De totes maneres, aquest no havia de ser superior a l'obtingut anteriorment en el cas de la virosecurinina, (+)-1.