



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Ciències

Departament de Química

**(R,R)-HIDROBENZOÏNA COM AUXILIAR QUIRAL EN LA
SÍNTESI DE PRODUCTES NATURALS EN FORMA ENANTIOPURA I
DE NOUS COMPOSTOS AMB ACTIVITAT ANTITUBERCULOSA
POTENCIAL**

Autora: Gisela Garcia Bardají

Directors: Félix Busqué Sánchez

Pere de March Centelles

Programa de Doctorat en Química

Bellaterra, Abril de 2009

Memòria presentada per aspirar al grau de
Doctor en Química per Gisela Garcia Bardají

Gisela Garcia Bardají

Vist i plau

Dr. Félix Busqué Sánchez

Dr. Pere de March Centelles

Bellaterra, Abril de 2009

Something begins, and already it is no longer the beginning, but something else, propelling us into the heart of the thing that is happening. If we were suddenly to stop and ask ourselves, <<Where are we going?>>, or <<Where are we now?>>, we would be lost, for at each moment we are no longer where we were, but have left ourselves behind, irrevocably, in a past that has no memory, a past endlessly obliterated by a motion that carries us into the present.

Comença alguna cosa, i immediatament ja no és el començament sinó una altra cosa, impel·lint-nos al cor d'allò que està passant. Si de sobte miréssim d'aturar-nos i de preguntar-nos <<on anem?>> o <<on som ara?>> estaríem perduts, perquè a cada moment ja no són on érem, sinó que ens hem deixat endarrera a nosaltres mateixos, irrevocablement, en un passat que no té record, un passat constantment obliterated per un moviment que ens trasllada al present.

Desaparicions, Paul Auster

La present Tesi Doctoral ha estat realitzada a la *Unitat de Química Orgànica* del *Departament de Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona* dins el *Grup de Síntesi Orgànica Estereoselectiva* dirigit pel Professor Josep Font, al qual agraeixo haver-me donat la oportunitat de treballar-hi. He d'agrair també haver gaudit d'una beca predoctoral per a la realització d'aquesta Tesi amb el suport del Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació de la Generalitat de Catalunya.

Vull agrair al Dr. Pere de March tot l'esforç i la dedicació invertits, especialment en la recta final, i que sens dubte es veuen reflectits en aquest treball. *También quiero agradecer especialmente al Dr. Félix Busqué la disponibilidad, el esfuerzo, el apoyo y el entusiasmo mostrado en todo momento.*

Al Dr. Ramon Alibés i la Dra. Marta Figueredo els he d'agrair també la disponibilitat mostrada i el seguiment realitzat durant aquests quatre anys.

Voldria destacar també el suport rebut pel *Servei d'Anàlisi Química* i pel *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* d'aquesta Universitat, i en especial el Dr. Pau Nolis pel seu suport en tots els sentits.

També vull agrair el Prof. Ben L. Feringa de la *University of Groningen* l'oportunitat que em va oferir de formar part del seu grup d'investigació durant tres mesos, fet que em va permetre conèixer una altra manera de fer recerca.

Voldria fer una menció especial a la Dra. Mariona Cantó, l'Èric Ferrer i en Joan Ramon Cucarull, ja que han donat forma també a aquest treball. Però sobretot vull agrair als meus companys de feina el suport físic i psíquic, la camaraderia, el bon humor, l'amistat...Són tantes les persones a qui dec agraïment que no cabrien en una pàgina, però espero poder saldar el compte algun dia.

També vull agrair als amics més propers i als nous companys de feina el seu suport i els consells.

I per últim, però no menys important, vull agrair l'ajut i suport que m'han ofert els meus pares, així com l'interès i els somriures d'en Marc.

Pero no me voy a olvidar de Gorka, gracias por todo el apoyo, el aguante, las risas, mementoak...

Abreviatures

CAPÍTOL I: INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS

1.	L'anell de ciclohexà en la naturalesa	5
2.	Derivats ciclohexànics en el nostre grup de recerca	8
3.	Objectius	12

CAPÍTOL II: SÍNTESI DEL (-)-ESPOROCNOL A

1.	Introducció	17
2.	Precedents sintètics	18
3.	Estratègia sintètica	23
4.	Síntesi de l'esorocnol A enantiopur	24
4.1	Obtenció del monoacetal (+)- 19	24
4.2	Preparació de l'alcohol 24 diastereomèricament pur	26
	4.2.1 La reacció de Nozaki-Hiyama-Kishi	26
	4.2.2 Obtenció de l'alcohol (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)-(+)- 24a	27
4.3	Deshidratació de l'alcohol (+)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 24a	30
4.4	Hidròlisi de l'acetal (+)- 25a	30
4.5	Deshidrogenació de la cetona (+)- 26 : síntesi del (-)-esorocnol A	34
5.	Consideracions finals	35

CAPÍTOL III: SÍNTESI DE DERIVATS D'1,4-DIOXAESPIRO[4.5]DECÀ QUE CONTENEN UNA FUNCIO**NITROGENADA**

1.	Introducció i objectius	39
1.1	La tuberculosi	39
1.2	Modelització de farmacòfors	45
1.3	Precedents	46
1.4	Objectius	51
2.	Síntesi dels precursors	53
2.1	Obtenció del monoacetal ciclohexadiènic (+)- 11	53
2.2	Obtenció del monoacetal ciclohexènic (+)- 32	54
3.	Síntesi de compostos amb un enllaç C-N	57
3.1	Síntesi d'amines amb esquelet ciclohexadiènic	58
3.2	Síntesi d'amines amb anells ciclopropànics fusionats a l'anell de ciclohexà	61
	3.2.1 Síntesi d'amines amb dos anells ciclopropànics	62
	3.2.2 Síntesi d'amines amb un anell ciclopropànic	67
3.3	Síntesi d'amines amb esquelet ciclohexènic	71
	3.3.1 Obtenció de les amines ciclohexèniques 51 i 52	72

3.4	<i>Intents de control de l'addició conjugada d'amines</i>	76
4.	Síntesi d'anàlegs amb un enllaç C=N	78
4.1	<i>La reacció d'aza-Wittig</i>	78
4.2	<i>Intents de síntesi d'imines amb estructura ciclohexànica, ciclohexènica i ciclohexadiènica</i>	81
4.3	<i>Intents de síntesi de l'oxima 75</i>	84
4.4	<i>Síntesi de semicarbazones i hidrazones</i>	85
5.	Consideracions finals	87

CAPÍTOL IV: SÍNTESI D'ALCALOIDES DE *SECURINEGA* MITJANÇANT UNA REACCIÓ TIPUS

MANNICH VINÍLOGA

1.	Introducció	91
2.	Precedents sintètics	95
3.	Nou plantejament biogenètic	100
4.	Estratègia sintètica	103
4.1	<i>Reacció de Mannich viníloga</i>	107
5.	Aproximació sintètica utilitzant un derivat de piperidona com a electròfil	108
5.1	<i>Obtenció de la hidroxipiperidona 104</i>	108
5.2	<i>Obtenció de l'adducte 100</i>	109
6.	Síntesi de l'alo securinina i la viroalosecurinina utilitzant un derivat de piperidina com a electròfil	112
6.1	<i>Síntesi de (+)- i (-)-menisdaurilida</i>	112
6.2	<i>Obtenció de la hidroxipiperidina 94</i>	114
6.3	<i>Protecció de l'alcohol de la menisdaurilida</i>	115
6.4	<i>Obtenció de l'adducte 103</i>	116
6.5	<i>Hidròlisi del grup silil de 103a</i>	125
6.6	<i>Obtenció de l'alo securinina i la viroalosecurinina</i>	127
7.	Consideracions finals	133

CAPÍTOL V: RESUM I CONCLUSIONS

CAPÍTOL VI: PART EXPERIMENTAL

1.	Síntesi del (-)-esporocnol A	145
1.1	<i>Obtenció de (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona, (+)-19</i>	145
1.2	<i>Obtenció de (2R,3R,1'R)-8-(1,5-dimetil-1-vinil-4-hexenil)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]-decan-8-ol, (+)-24</i>	146
1.3	<i>Obtenció de (2R,3R,1'R)-8-(1,5-dimetil-1-vinil-4-hexenil)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]-dec-7-è, (+)-25a</i>	148
1.4	<i>Obtenció d'(1'R)-4-(1,5-dimetil-1-vinil-4-hexenil)-3-ciclohexen-1-ona, (+)-26</i>	149
1.4.1	<i>Hidròlisi de l'acetal mitjançant montmorillonita K-10 emprant diclorometà/aigua</i>	

com a dissolvent.....	149
1.4.2 Hidròlisi de l'acetal mitjançant montmorillonita K-10 emprant diclorometà com a dissolvent únic.....	150
1.4.3 Intent de hidròlisi de l'acetal amb CAN	151
1.4.4 Intent de hidròlisi de l'acetal mitjançant Ce(III) i NaI.....	151
1.5 <i>Obtenció d'(1'R)-4-(1,5-dimetil-1-vinil-4-hexenil)fenol, (-)-esporocnol, (-)-6</i>	152
2. Síntesi de derivats d'1,4-dioxaespiro[4.5]deca que contenen una funció nitrogenada	154
2.1 <i>Síntesi dels precursors</i>	154
2.1.1 Obtenció de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)- i (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2,3-difenil-7-fenilselenil-1,4-dioxaespiro[4.5]-decan-8-ona, 47	154
2.1.2 Obtenció de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)- i (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2,3-difenil-7-bromo-1,4-dioxaespiro[4.5]-decan-8-ona, 48	155
2.1.3 Obtenció de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-en-8-ona, (+)- 32	156
2.1.3.1 A partir de (+)- 19 amb PdCl ₂ /Na ₂ CO ₃	156
2.1.3.2 A partir de (+)- 19 a través d'un enol de silici	157
2.1.3.3 A partir de 48	158
2.2 <i>Síntesi d'anàlegs amb un enllaç C-N</i>	158
2.2.1 Síntesi d'amines amb esquelet ciclohexadiènic.....	158
2.2.1.1 Obtenció de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-, (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)- i (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-2,3-difenil-6,10-di(fenilselenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona, 54	158
2.2.1.2 Obtenció d' <i>N</i> -[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-, (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-, (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)- i (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-2,3-difenil-6,10-di(fenilselenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]benzilamina, 55	161
2.2.1.3 Intent d'eliminació oxidativa dels grups fenilseleni de 55	162
2.2.1.4 Obtenció d' <i>N</i> -[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-, (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-, (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)- i (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-2,3-difenil-6,10-di(fenilselenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]isopropilamina, 56	163
2.2.1.5 Intent d'eliminació oxidativa dels grups fenilseleni de 56	164
2.2.2 Síntesi d'amines amb anells ciclopropànics fusionats a l'anell de ciclohexà	165
2.2.2.1 Obtenció d'(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)-4',5'-difenil-(5 <i>H</i>)-espiro[triciclo[5.1.0.0 ^{3,5}]octan-2,2'-[1.3]dioxolan]-6-ona, <i>sin</i> -(+)- 59	165
2.2.2.2 Obtenció d' <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)- i (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-4',5'-difenil-(5 <i>H</i>)-espiro(triciclo[5.1.0.0 ^{3,5}]octan-2,2'-[1.3]dioxolan)]benzilamina, <i>anti</i> - 60 i <i>sin</i> -(+)- 60	167
2.2.2.3 Obtenció d' <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)- i (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-4',5'-difenil-(5 <i>H</i>)-espiro(triciclo[5.1.0.0 ^{3,5}]octan-2,2'-[1.3]dioxolan)]isopropilamina, <i>anti</i> -(+)- 61 i <i>sin</i> -(+)- 61	169
2.2.2.4 Obtenció d'(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)-, (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)-, (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)- i (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)-4',5'-difenil-3-(fenilselenil)espiro[biciclo[4.1.0]heptà-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ona, 63	171
2.2.3 Síntesi d'amines amb esquelet ciclohexènic.....	174
2.2.3.2 Obtenció d' <i>N</i> -[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- i (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-2,3-difenil-7-(fenilselenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]benzilamina, 66	174

2.2.3.3	Obtenció d' <i>N</i> -[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- i (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-2,3-difenil-7-(fenilselenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]isopropilamina, 67	176
2.2.3.4	Obtenció d' <i>N</i> -[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- i (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-en-8-il]benzilamina, 51	178
2.2.3.5	Obtenció d' <i>N</i> -[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- i (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-en-8-il]isopropilamina, 52	180
2.2.4	Intents de control de l'addició conjugada d'amines	181
2.2.4.1	Addició-1,4 de pirrolidina a la ciclohexadienona (+)- 11	181
2.2.4.2	Addició-1,4 de pirrolidina a la ciclohexadienona (+)- 11 i reducció seqüencial de l'adducte format.....	182
2.2.4.3	Addició-1,4 de benzilamina a la ciclohexenona (+)- 32	182
2.3	Síntesi d'anèlegs amb un enllaç C=N.....	184
2.3.1	Intents de síntesi d'imines	184
2.3.1.1	Seguiment de la formació d'(N-benzil)trimetilfosfazè	184
2.3.1.2	Intent d'obtenció d' <i>N</i> -[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6,9-diè-8-ilidè]-1-benzilamina, 118	185
2.3.1.3	Intent d'obtenció d' <i>N</i> -[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ilidè]anilina, 119	185
2.3.1.4	Intent d'obtenció d' <i>N</i> -[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-en-8-ilidè]-1-benzilamina, 120	186
2.3.1.5	Intent d'obtenció d' <i>N</i> -[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-en-8-ilidè]-anilina, 121	186
2.3.1.6	Intent d'obtenció d' <i>N</i> -[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilidè]-1-benzilamina, 73	187
2.3.1.7	Intent d'obtenció d' <i>N</i> -[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilidè]-anilina, 74	188
2.3.2	Intents de síntesi de l'oxima 75	189
2.3.2.1	Obtenció de l'oxima de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-, (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)- i (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-(2,3-difenil-6,10-di(fenilselenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona, 76	189
2.3.2.2	Intent d'eliminació oxidativa dels grups fenilseleni de 76	190
2.3.3	Síntesi de semicarbazonas	191
2.3.3.4	Obtenció de la semicarbazona de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona, 77	191
2.3.3.3	Obtenció de les (<i>E</i>)- i (<i>Z</i>)-semicarbazonas de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]-dec-6-en-8-ona, (<i>E</i>)- i (<i>Z</i>)- 78	192
2.3.3.2	Obtenció de les (<i>E</i>)- i (<i>Z</i>)-semicarbazonas de (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)-4',5'-difenil-(5 <i>H</i>)-espiro[tríciclo[5.1.0.0 ^{3,5}]octan-2,2'-[1.3]dioxolan]-6-ona, (<i>E</i>)- i (<i>Z</i>)- 79	193
2.3.3.1	Intent d'obtenció de la semicarbazona de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]-	

dec-6,9-dien-8-ona, 80	194
2.3.4 Síntesi d'hidrazones	195
2.3.4.1 Intent d'obtenció de la fenilhidrazona de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]- decan-8-ona, 82	195
2.3.4.2 Obtenció de la 2,4-dinitrofenilhidrazona de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]- decan-8-ona, 83	196
2.3.4.3 Obtenció de la 2,6-dicloro-4-trifluorofenilhidrazona de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-difenil- 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona, 84	197
3. Síntesi d'alcaloides de <i>Securinega</i> mitjançant una reacció de tipus Mannich viniloga	199
3.1 <i>Aproximació sintètica utilitzant un derivat de piperidona com a electròfil</i>	199
3.1.1 Obtenció d'1-(4-metoxibenzil)piperidin-2,6-diona, 105	199
3.1.2 Obtenció de 6-hidroxi-1-(<i>p</i> -metoxibenzil)piperidin-2-ona, 104	200
3.1.3 Obtenció d'1-(<i>p</i> -metoxibenzil)-6-[(6 <i>R</i> ,7 <i>a'</i> <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)-, (6 <i>R</i> ,7 <i>a'</i> <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)-, (6 <i>S</i> ,7 <i>a'</i> <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)- i (6 <i>S</i> ,7 <i>a'</i> <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)-2-oxo-4',5'-difenil-7,7a-dihidro-(2 <i>H</i>)-espiro- (benzofuran-6,2'-[1,3]dioxolà)-7a-il]piperidin-2-ona, 100	201
3.2 <i>Síntesi de l'alo securinina i la viroalosecurinina utilitzant un derivat de piperidina com a electròfil</i>	204
3.2.1 Obtenció de (6 <i>R</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i>)-6-(<i>tert</i> -butildifenilsilaniloxi)-7,7a-dihidrobzofuran-2(6 <i>H</i>)-ona, (-)- 101	204
3.2.2 Obtenció de (6 <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>R</i>)-6-(<i>tert</i> -butildifenilsilaniloxi)-7,7a-dihidrobzofuran-2(6 <i>H</i>)-ona, (+)- 101	205
3.2.3 Obtenció de 2-hidroxipiperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, 94	206
3.2.4 Obtenció de (2 <i>S</i> ,6' <i>R</i> ,7 <i>a'</i> <i>S</i>)- i (2 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,7 <i>a'</i> <i>R</i>)-2-[6-(<i>tert</i> -butildifenilsilaniloxi)-2-oxo- 7,7a-dihidro-(2 <i>H</i>)-benzofuran-7a-il]piperidin-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, (-)- 103a i (+)- 103b	207
3.2.5 Obtenció de (2 <i>R</i> ,6' <i>S</i> ,7 <i>a'</i> <i>R</i>)- i (2 <i>S</i> ,6' <i>S</i> ,7 <i>a'</i> <i>S</i>)-2-[6-(<i>tert</i> -butildifenilsilaniloxi)-2-oxo- 7,7a-dihidro-(2 <i>H</i>)-benzofuran-7a-il]piperidin-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, (+)- 103a i (-)- 103b	209
3.2.6 Obtenció de (2 <i>S</i> ,6' <i>R</i> ,7 <i>a'</i> <i>S</i>)-2-(2-oxo-7,7a-dihidro-(2 <i>H</i>)-benzofuran-7a-il)piperidin-1- carboxilat de <i>tert</i> -butil, (-)- 113	211
3.2.7 Obtenció de (2 <i>R</i> ,6' <i>S</i> ,7 <i>a'</i> <i>R</i>)-2-(2-oxo-7,7a-dihidro-(2 <i>H</i>)-benzofuran-7a-il)piperidin-1- carboxilat de <i>tert</i> -butil, (+)- 113	212
3.2.8 Obtenció de (-)-alo securinina, (-)- 12	213
3.2.8.1 A través de intermedi bromat 116	213
3.2.8.2 A través de l'intermedi mesilat 117	214
3.2.9 Obtenció de (+)-viroalosecurinina, (+)- 12	216
CAPÍTOL VII: BIBLIOGRAFIA	219
CAPÍTOL VIII: ÍNDEX DE FÓRMULES	231
CAPÍTOL IX: APÈNDIX D'ESPECTRES	239

[H]	reducció
[O]	oxidació
¹³ C-RMN	Ressonància Magnètica Nuclear de carboni
¹ H-RMN	Ressonància Magnètica Nuclear de protó
Ac	acetat
acac	acetoacetat
ax	axial
Bn	benzil
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonil
Bu	butil
CHPLC	<i>Chiral High Pressure Liquid Chromatography</i>
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
dba	dibenzilidenacetona
DBU	1,8-diazabicyclo[4.5.0]undec-7-è
DCE	dicloroetà
DEAD	azodicarboxilat de dietil
DEPT	<i>Distortionless Enhancement Polarization Transfer</i>
DIBAL	hidrur d'isobutilalumini
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	dimetoxietà
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfòxid
dppf	difenilfosfinoferrocè
ed	excés diastereomèric
ee	excés enantiomèric
EMAR	Espectroscòpia de Masses d'Alta Ressolució
ent	enantiòmer
eq	equatorial
Et	etil
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Connectivity</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
HPLC	<i>High Pressure Liquid Chromatography</i>
HSQCed	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence edited</i>
IR	espectroscòpia d'infraroig
J	constant d'acoblament
LDA	diisopropilamidur de liti
<i>m</i> -CPBA	àcid <i>meta</i> -cloroperbenzoic
Me	metil
MIC	<i>Minimum Inhibitory Concentration</i>

MOMCI	clorometil metil èter
Ms	mesil
n.O.e.	<i>nuclear Overhauser effect</i>
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMO	<i>N</i> -òxid d' <i>N</i> -metilmorfolina
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
p.f.	punt de fusió
Ph	fenil
pir.	piridina
PLE	<i>Pig Liver Esterase</i>
PMB	<i>p</i> -metoxibenzil
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonat de piridini
Pr	propil
RCM	<i>Ring Closing Metathesis</i>
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
st	vibració de tensió
t.a.	temperatura ambient
TBAF	fluorur de tetrabutilamoni
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsilil
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
TEMPO	<i>N</i> -òxid de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina
Tf	triflat
TFA	àcid trifluoroacètic
THF	tetrahidrofurà
TIPS	triisopropilsilil
TMS	trimetilsilil
Ts	tosil
UV	espectroscòpia d'ultraviolat-visible

I. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS



1. L'ANEL·L DE CICLOHEXÀ EN LA NATURALES·A

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

En particular, existeixen molts productes amb esquelet ciclohexànic polioxygenat que tenen propietats anticanceroses. El cas més simple el trobem en aquells compostos que no contenen més àtoms de carboni que els de l'anell de ciclohexà. Dins d'aquesta família trobem els condiritols (Figura 1), un conjunt de 5-ciclohexen-1,2,3,4-tetrols, i relacionats estructuralment amb ells, trobem també els inositols i les conduramines, aquestes darreres intermedis de síntesi amb un elevat interès ja que permeten l'accés als aminoinositols. Tots ells presenten activitat com a inhibidors de les D-glicosidases.¹

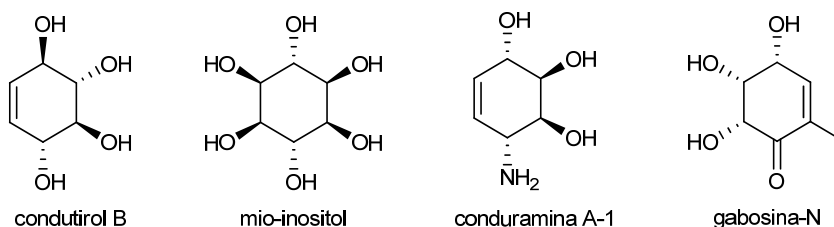


Figura 1

Les gabosines (Figura 1) són una família de carbosucres estructuralment molt relacionats entre sí que presenten com a esquelet hidrocarbonat comú un anell de metilciclohexà i diversos àtoms d'oxigen com a substituents. S'han descrit un gran nombre d'activitats biològiques per les gabosines,² com ara propietats d'ancoratge a l'ADN, activitat antibacteriana, inhibició de glicosidases i glicoxilasa-I (i per tant una potencial acció anticancerosa selectiva enfront a determinats tumors), etc.

¹ (a) Legler, G.; Bause, E. *Carbohydr. Res.* **1973**, *28*, 45-52. (b) Leger, G.; Lotz, W. *Physiol. Chem.* **1973**, *354*, 243-254. (c) Umezawa, S. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1974**, *30*, 111-182. (d) Atsumi, S.; Umezawa, K.; Inuma, H.; Naganawa, H.; Nakamura, H.; Iitaka, Y.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 49-53.

² Tang, Y.-Q.; Maul, C.; Höfs, R.; Sattler, I.; Grabley, S.; Feng, X.-Z.; Zeeck, A.; Thiericke, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 149-153 (gabosines L, N i O).

L'àcid quínic i l'àcid shikímic (Figura 2) es troben molt estesos en el regne vegetal, constituint intermedis clau en la denominada ruta de l'àcid shikímic³ que origina una gran varietat de productes naturals aromàtics, entre els quals els aminoàcids tirosina i fenilalanina.

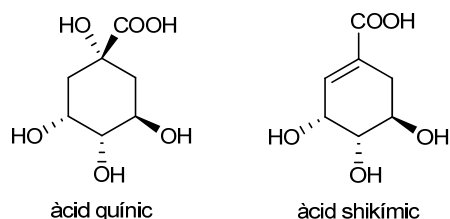


Figura 2

Existeixen també un gran nombre de productes naturals que contenen un epòxid fusionat a l'anell ciclohexànic,⁴ molts dels quals presenten activitat antibiòtica i antitumoral, com les epoxiciclohexenones bromoxona⁵ i l'antibiòtic LL-C10037 α ,⁶ o la diepoxiciclohexenona aranosina (Figura 3).⁷

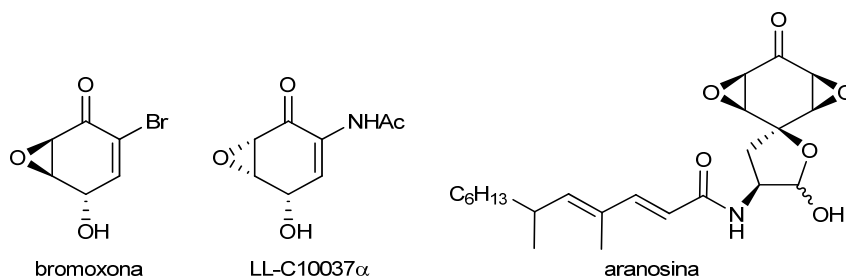


Figura 3: Epòxids ciclohexànics d'origen natural

L'any 1984, en dur a terme un estudi exhaustiu dels principis actius del fruit de la planta *Forsythia suspensa*, àmpliament utilitzat en la medicina oriental com a antiinflamatori, diürètic i antibacterià, es va aïllar, entre d'altres, un nou producte natural amb estructura de benzofuranona al que van denominar rengiolona⁸ o haleridona,⁹ **1** (Figura 4). Posteriorment, tres patents japoneses han reivindicat propietats anticanceroses per a aquest compost.¹⁰

³ Mann, J. *Secondary Metabolism*, Oxford University Press, Oxford **1987**.

⁴ Marco-Contelles, J.; Molina, M. T.; Anjum, S. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2857-2899.

⁵ Higa, T.; Okuda, R. K.; Severns, R. M.; Scheuer, P. J.; He, C.-H.; Changfu, X.; Clardy, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1063-1070.

⁶ Lee, M.; Fantini, A. A.; Morton, G. O.; James, J. C.; Borders, D. B.; Testa, R. T. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1149-1070.

⁷ (a) Fehlhäber, H. W.; Kogler, H.; Mukhopadhyay, T.; Vijayakumar, E. K. S.; Ganguli, B. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8242-44. (b) Roy, T.; Mukhopadhyay, T.; Reddy, G. C. S.; Desikan, K. R.; Rupp, R. H.; Ganguli, B. N. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1780-1784. (c) Fehlhäber, H. W.; Kogler, H.; Mukhopadhyay, T.; Vijayakumar, E. K. S.; Roy, K.; Rupp, R. H.; Ganguli, B. N. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1785-1794.

⁸ Endo, K.; Hikino, H. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2011-2014.

⁹ Messana, I.; Sperandei, M.; Multari, G.; Galeffi, C.; Marini-Bettolo, G. B. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2617-2619.

¹⁰ (a) Nishino, C.; Kobayashi, K. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01,290,627 [89,290,627]*; *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 191943y. (b) Nishino, C.; Kobayashi, K. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01,290,666 [89,290,666]*; *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 235165c. (c) Nagakura, A.; Sato, M.; Kikuchi, M.; Nakatsu, T. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 02,200,631 [90,200,631]*; *Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 30162u.

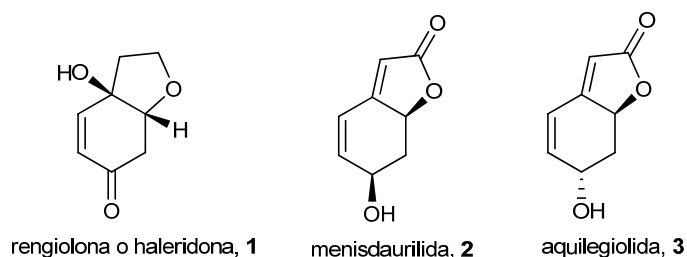


Figura 4

Uns altres compostos amb una estructura similar a la de la rengiolona són la menisdaurilida, **2**, i l'aquilegiolida, **3** (Figura 4), diastereomèrics entre si i amb esquelet de benzofuranona. La menisdaurilida ha estat aïllada, entre d'altres, de les plantes *Menispermum dauricum*^{11a} i *Phyllanthus anisolobus*,^{11b} aquesta darrera emprada a l'oest de l'Equador com a verí per a peixos, mentre que l'aquilegiolida va ser aïllada per primera vegada el 1984 de la ranunculàcia *Aquilegia atrata*¹² i posteriorment de *Phyllanthus anisolobus*.^{11b}

Trobem també productes naturals amb esquelet ciclohexànic de gran interès entre els alcaloides. Els alcaloides de *Securinega* (Figura 5),¹³ elaborats per plantes del gènere *Securinega* i *Phyllanthus*, són un conjunt de més de vint compostos policíclics responsables d'un gran nombre d'efectes terapèutics, entre els quals figuren la seva activitat com a diürètics^{14a} i antipirètics^{14b} i la seva utilització en el tractament d'erupcions cutànies^{14c} i disfuncions hepàtiques.^{14d} La securinina, **4**, el més abundant i representatiu d'aquests alcaloides, actua també com a inhibidor del sistema acetilcolinesterasa^{15a} i com a antagonista específic del receptor GABA_A.^{15b}

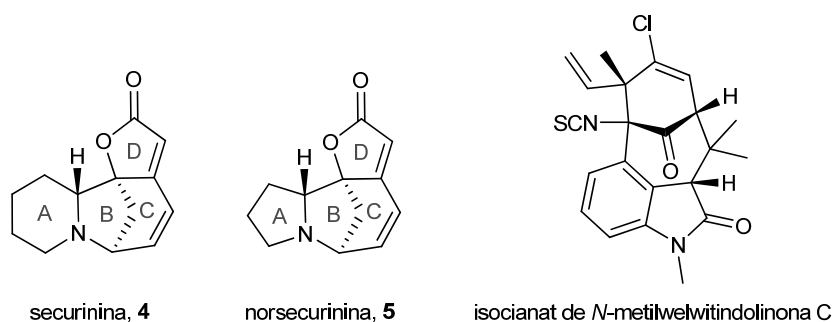


Figura 5

¹¹ (a) Takahashi, K.; Matsuzawa, S.; Takani, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 1677-1681. (b) Bachmann, T. L.; Ghia, F.; Torssell, K. B. G. *Phytochemistry* **1993**, *33*, 189-191.

¹² Guerriero, A.; Pietra, F. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2394-2396.

¹³ Snieckus, V. *The Alkaloids*, Manske, R. H. F. Ed., Academic Press, New York **1973**, vol. 14, p. 425.

¹⁴ (a) van der Woerd, L. A. *Geneesk. Tijdschr. Ned.-Indie* **1941**, *81*, 1963; *Chem. Abstr.* **1942**, *36*, 1609. (b) Serra, R. M. *An. Univ. Santo Domingo* **1944**, *8*, 295; *Chem. Abstr.* **1947**, *41*, 1812g. (c) Chopra, R. N. *Glossary of Indian Medicinal Plants* **1956**, 191. (d) Nadkarni, A. K. *Indian Materia Medica*, Popular Prakashan, Pvt. Ltd., Bombay **1976**, vol. 1, p. 948.

¹⁵ (a) Friess, S. L.; Durant, R. C.; Whitcomb, E. R.; Reber, L. J.; Thommesen, W. C. *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* **1961**, *3*, 347; *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 25053b. (b) Beutler, J. A.; Karbon, E. W.; Brubaker, A. N.; Malik, R. Curtis, D. R.; Enna, S. J. *Brain Res.* **1985**, *330*, 135-140.

La majoria d'aquests productes naturals són compostos tetracíclics com la securinina, **4**, i la norsecurinina, **5** (Figura 5), que contenen un sistema de benzofuranona (anells C i D) com en la menisdaurilida, **2**, i l'aquilegiolida, **3**. Finalment, citarem que Moore i col·laboradors¹⁶ van aïllar i caracteritzar diversos alcaloides d'unes algues blau-verdes, entre els quals l'isocianat d'*N*-metilwelwitindolinona C, que són eficaços per evitar la resistència a drogues utilitzades en la quimioteràpia del càncer, un problema important en el tractament d'aquesta malaltia.

Un gran nombre de productes naturals són metabòlits secundaris encarregats de la defensa de les plantes enfront els herbívors. Un bon exemple són els terpens petasina i esporocnol A, **6** (Figura 6), que contenen un esquelet carbonat ciclohexànic.¹⁷ La petasina, aïllada per primera vegada de la planta *Petasites hybridus*,¹⁸ presenta una important activitat antiinflamatòria¹⁹ i preveu les plantes que la contenen de la seva ingesta per part dels cargols.²⁰ L'esporocnol A, **6**, és un fenol monoterpènic aïllat de les algues marines *Sporochnus bolleanus*,²¹ que presenta una alta activitat com a agent defensiu enfront els peixos.

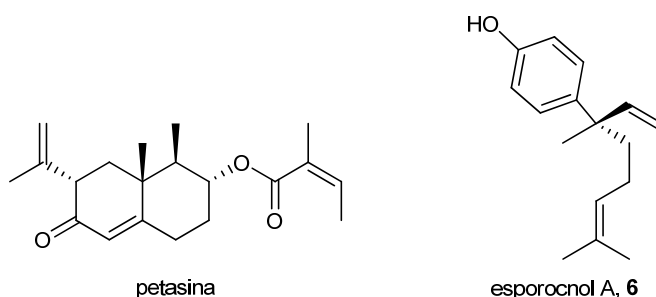


Figura 6

Cal dir que els productes naturals són una font important de nous fàrmacs, donant així importància a l'estudi de la seva obtenció per la via sintètica.

2. DERIVATS CICLOHEXÀNICS EN EL NOSTRE GRUP DE RECERCA

Així, és evident l'interès dels químics orgànics en la preparació de sintons quirals, quirons, útils per a la síntesi d'aquests metabòlits. Un mètode atractiu per aconseguir-ho és l'ús de derivats d' α,β -ciclohexenones quirals com a material de partida aprofitant els seus diferents centres reactius. Donada la seva accessibilitat, la *p*-benzoquinona és *a priori* un bon precursor

¹⁶ Stratmann, K.; Moore, R. E.; Bonjouklian, R.; Deeter, J. B.; Patterson, G. M. L.; Shaffer, S.; Smith, C. D.; Smitka, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9935-9942.

¹⁷ Harbone, J. B. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 361-367.

¹⁸ Aebi, A.; Buchi, J.; Waaler, T.; Eichenberger, E.; Schmutz, J. *Pharm. Acta Helv.* **1955**, *30*, 277-279.

¹⁹ (a) Brune, K. *Ger. Offen.* **4,208,300 [93,208,300]; *Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 262539. (b) Thomet, O. A. R.; Wiesmann, U. N.; Schapowal, A.; Bizer, C.; Simon, H.-U. *Biochem. Pharm.* **2001**, *61*, 1041-1047. (c) Rittinghausen, R. *PCT Int. Appl. WO 2,003,088,985 [03,088,985]*; *Chem. Abstr.* **2003**, *139*, 341715.**

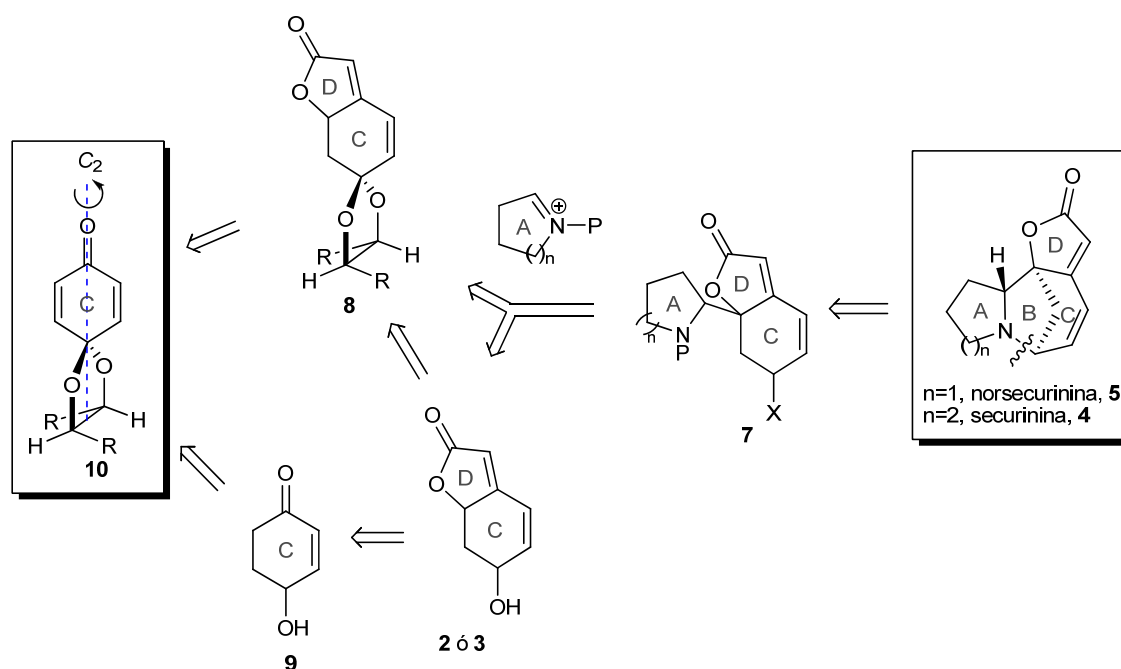
²⁰ Haegele, B. F.; Wildi, E.; Harmatha, J.; Pavlik, M.; Rowell-Rahier, M. *J. Chem. Ecol.* **1998**, *24*, 1733-1743.

²¹ Shen, Y. C.; Tsai, P. I.; Fenical, W.; Hay, M. E. *Phytochemistry* **1992**, *32*, 71-75.

per a la síntesi d'aquests compostos, però l'equivalència dels dos grups carbonil i de les dues olefines presents a la molècula fa que la seva reactivitat sigui molt complexa i que s'hagin de buscar transformacions altament selectives. Els acetals preparats amb diols amb un eix de simetria C_2 són de particular interès per la seva utilitat com a auxiliars quirals en síntesi asimètrica,²² i en particular els acetals de ciclohexadienona constitueixen uns fonaments estructurals potencialment útils en la síntesi enantioselectiva de molts productes naturals.²³

En els darrers anys, en el nostre grup de recerca hem preparat equivalents sintètics de la *p*-benzoquinona en els que s'ha emmascarat un de cada parella de grups funcionals equivalents,²⁴ i més concretament, s'ha posat a punt la síntesi de diversos monoacetals de *p*-benzoquinona derivats de diferents diols enantiopurs amb simetria C_2 .^{24a,24c}

Paral·lelament al desenvolupament d'aquests nous quirons amb estructura ciclohexànica, es va estudiar el seu ús en la síntesi de productes naturals. Així, dins d'una línia d'investigació dirigida a la síntesi d'alcaloides de *Securinega*, es va iniciar una nova aproximació sintètica inspirada en la seva biosíntesi que es basa en l'ús de monoacetals de *p*-benzoquinona com a materials de partida (Esquema 1).



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

L'anàlisi comença amb l'obertura de l'anell B mitjançant la desconexió de l'enllaç indicat, per formar un compost tricíclic tipus 7, el qual s'obté per l'addició d'un sintó amb l'anell A a un

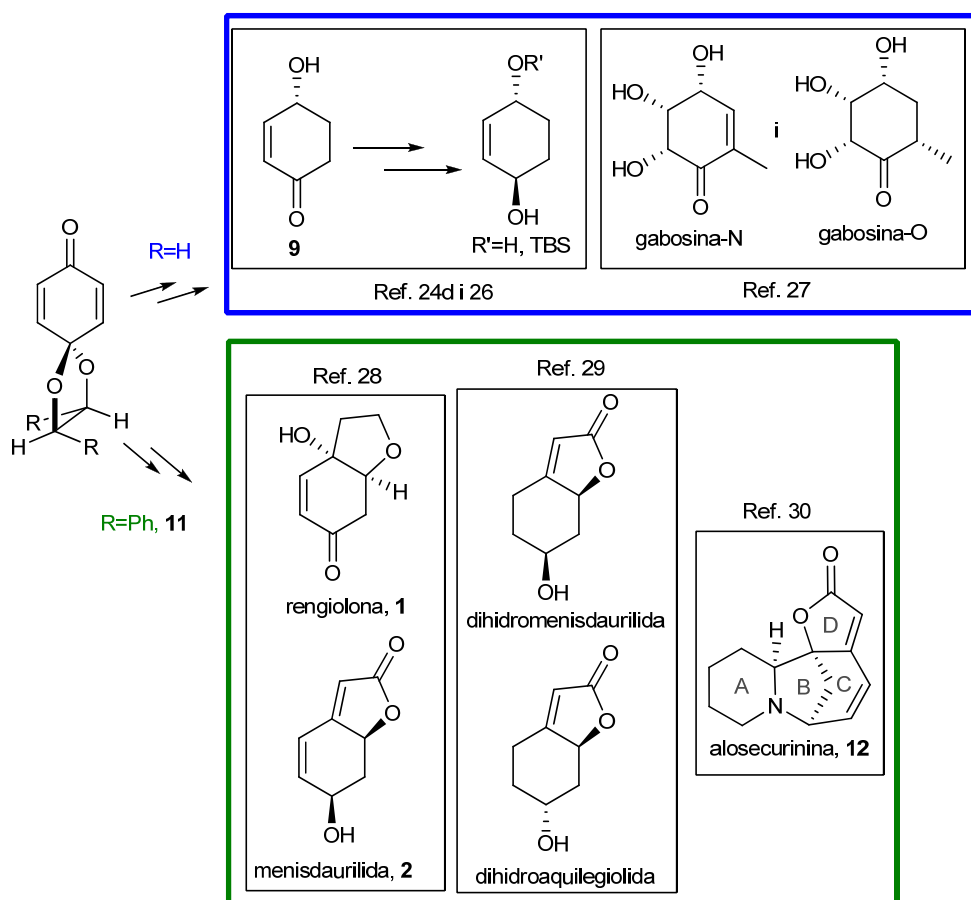
²² Alexakis, A.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 477-511.

²³ Magdziak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383-1429.

²⁴ (a) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3895-3897. (b) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8665-8668. (c) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Medrano, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7907-7914. (d) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; García-García, E.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4473-4483. (e) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3603-3609. (f) Busqué, F.; de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3077-3080.

compost que ja conté els anells D i C. Així, es podria aprofitar la relació estructural entre aquests tipus d'alcaloides i la menisdaurilida, **2**, i l'aquilegiolida, **3**, els quals podrien derivar d'una benzofuranona protegida en forma d'acetal, **8**, o bé de la ciclohexenona **9**. Aquests últims compostos podrien derivar en última instància d'un monoacetal de *p*-benzoquinona tipus **10**.

Cal mencionar que la 4-hidroxi-2-ciclohexenona, **9**, ja ha estat emprada com a material de partida en la síntesi de diversos productes biològica i farmacològicament actius.²⁵ De fet, al nostre grup s'han sintetitzat (+)-**9** i (-)-**9** a partir del monoacetal etilenglicòlic de *p*-benzoquinona,^{24d} així com el (+)- i (-)-*trans*-ciclohex-2-en-1,4-diol monoprotegit (R'=TBS) i desprotegit (R'=H) (Esquema 2).²⁶ Seguint la mateixa estratègia sintètica s'ha aconseguit la síntesi de la (+)- i la (-)-gabosina-N, així com la (+)- i la (-)-gabosina-O.²⁷



Esquema 2: Aplicacions sintètiques de monoacetals de *p*-benzoquinona

D'altra banda, s'ha utilitzat de manera extensiva la (*R,R*)-hidrobenzoïna com auxiliar quirals, més concretament com a part diòlica del monoacetal de *p*-benzoquinona, obtenint el monoacetal **11** (R=Ph, Esquema 2). Emprant **11** com a substrat de partida s'ha aconseguit la preparació d'una sèrie de sintons enantiopurs amb estructura ciclohexànica, que a la vegada ha permès

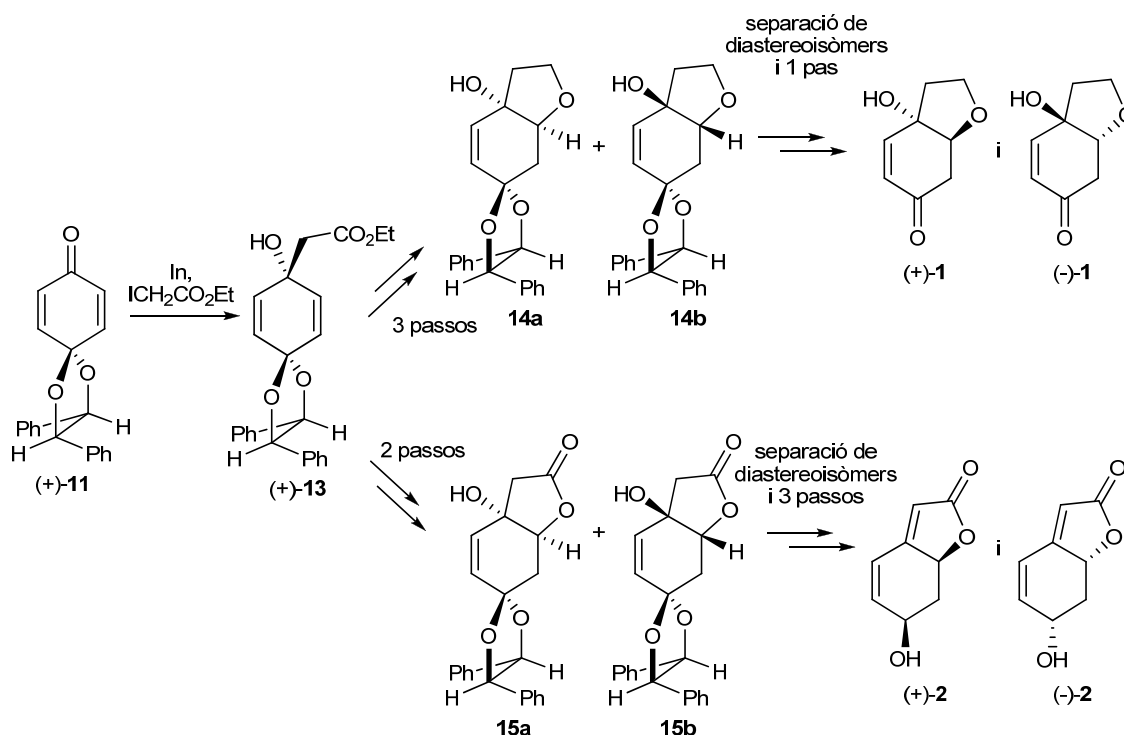
²⁵ (a) Danishefsky, S. J.; Simoneau, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2599-2604. (b) Jones, A. B.; Yamaguchi, M.; Patten, A.; Danishefsky, S. J.; Ragan, J. A.; Smith, D. B.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 17-19.

²⁶ (a) Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Marjanet, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1151-1155. (b) Bayón, P.; Marjanet, G.; Toribio, G.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3486-3491.

²⁷ Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Marjanet, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1617-1620.

sintetitzar alguns productes naturals, com la (+)- i la (-)-rengiolona, **1**, i la (+)- i la (-)-menisdaurilida, **2**,²⁸ la dihidromenisdaurilida i la dihidroaquilegiolida.²⁹ A partir d'**11**, també es va iniciar una aproximació sintètica a l'alosecurinina, **12**.³⁰

Tant la rengiolona com la menisdaurilida són productes naturals que es van sintetitzar a partir del mateix intermedi acetàtic (+)-**13** (Esquema 3), el qual mitjançant tres o dues transformacions pot esdevenir en una mescla diastereomèrica dels productes tricíclics **14** ó **15**, respectivament, en els que la fusió d'anells és sempre *cis*. Mitjançant una separació cromatogràfica dels diastereoisòmers i les pertinents transformacions químiques posteriors, es van sintetitzar ambdues antípodes d'ambdós productes naturals, rengiolona i menisdaurilida, de manera enantiopura.



Esquema 3: Síntesis de (+)- i (-)-rengiolona, **1**, i de (+)- i (-)-menisdaurilida, **2**

Emprant estratègies sintètiques similars s'ha aconseguit també la síntesi de la (+)- i la (-)-dihidromenisdaurilida i la (+)-dihidroaquilegiolida (Esquema 2), partint també del derivat monoacetàtic (+)-**11**.²⁹ Alhora, aprofitant els intermedis generats en les síntesis anteriors es va abordar la síntesi de l'alosecurinina, **12**, per mitjà de l'intermedi **8** mostrat en l'anàlisi retrosintètica anterior (Esquema 1).³⁰

Aprofitant el gran nombre de quirons ciclohexànics generats al nostre de grup de treball durant la recerca de noves vies d'obtenció de productes naturals, es va avaluar la possible activitat antituberculosa d'aquests productes al "Southern Research Institute (SRI)" d'EEUU a

²⁸ (a) Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 455-459. (b) Busqué, F.; Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2021-2032.

²⁹ Alibés, R.; Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Arkivok* **2007**, *4*, 120-131.

³⁰ Cantó, M. *Tesi Doctoral*, UAB, **2005**.

través del programa "Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility (TAACF)". Els resultats van ser prou engrescadors, donat que bastants derivats de *p*-benzoquinona amb esquelet carbonat ciclohexànic com els mostrats a la Figura 7 van mostrar una important activitat antituberculosa. Cal dir que el derivat de *p*-benzoquinona avaluat que va presentar una major activitat antituberculosa va ser l'important intermedi monoacetàtic **11**.

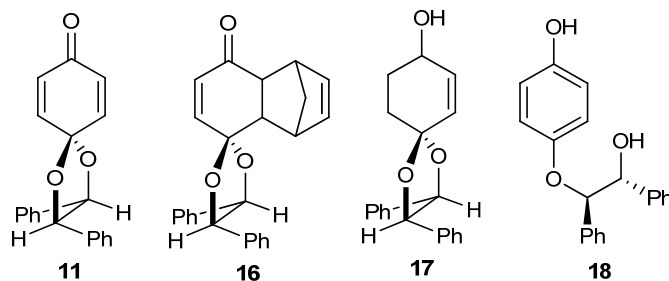


Figura 7: Alguns dels derivats de *p*-benzoquinona que han mostrat activitat antituberculosa

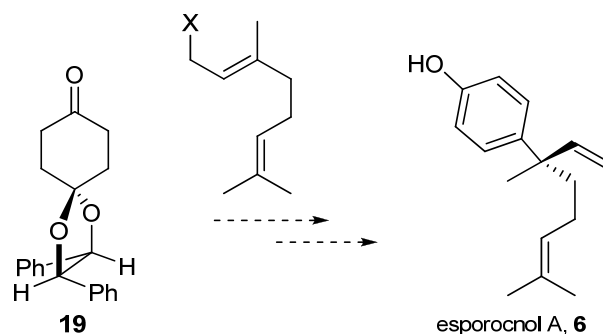
Aquestes dades de bioactivitat es van emprar en la generació d'un model de farmacòfor, el qual per comparació amb d'altres fàrmacs tuberculostàtics, van suggerir la idoneïtat de bescanviar l'àtom d'oxigen del grup carbonílic del producte més actiu **11** per un àtom de nitrogen, per tal d'augmentar la seva bioactivitat.³¹

3. OBJECTIUS

Tenint en compte els precedents exposats i els treballs previs realitzats en el nostre grup de recerca, així com, considerant les interessants activitats biològiques que presenten molts compostos amb estructura ciclohexànica, en la present Tesi Doctoral ens vàrem plantejar de continuar explorant les possibilitats que els compostos enantiopurs derivats del monoacetat entre la *p*-benzoquinona i la hidrobenaçoïna ens podien oferir com a quirons per accedir a aquest tipus de productes. Així, s'aprofitaria el fet que aquests quirons ja contenen un anell de ciclohexà funcionalitzat per accedir a diferents productes naturals o anàlegs dels mateixos amb una creixent complexitat estructural i que presenten tots ells un anell ciclohexànic en el seu esquelet. Concretament, els objectius de la present Tesi Doctoral foren els següents:

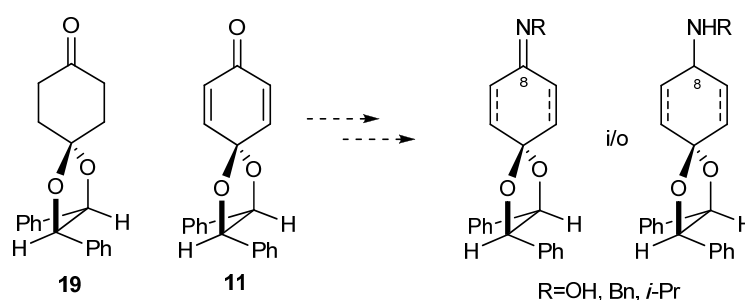
Objectiu 1: *Aconseguir la síntesi de l'esporecnol A en forma enantiopura aprofitant una seqüència sintètica eficient ja descrita i emprant quirons de partida obtinguts anteriorment al nostre grup, com 19 (Esquema 4).*

³¹ Cucarull, J. R. *Tesi Doctoral*, UAB, en curs de redacció.



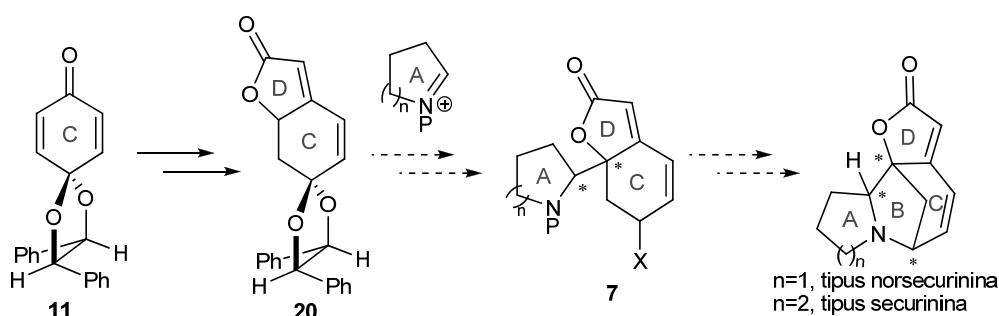
Esquema 4

Objectiu 2: Abordar la síntesi de nous derivats d'1,4-dioxaspiro[4.5]decà funcionalitzats amb nitrogen a la posició 8 per tal d'assajar la seva activitat antituberculosa (Esquema 5).



Esquema 5

Objectiu 3: Sintetitzar alcaloides de *Securinea* optimitzant una ruta biomimètica ja abordada recentment al grup (Esquema 6). Així, es partiria d'11, substrat de partida en la síntesi de la menisdaurilida, i seguint la retrosíntesi plantejada en l'Esquema 1, s'utilitzaria la benzofuranona 20 (8, R=Ph) com a intermedi.

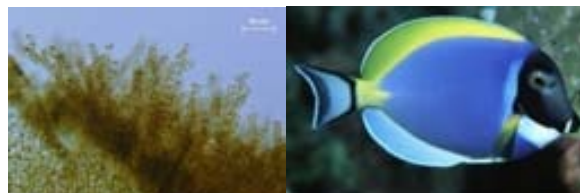


Esquema 6

Els diferents objectius sintètics plantejats per a la present Tesi Doctoral presenten com a denominador comú l'ús de derivats monoacetàtics de la hidrogenoïna amb estructura ciclohexànica, 11 i 19, els quals ja contenen un anell de ciclohexà funcionalitzat, per tal d'accedir a diferents productes amb potencial activitat farmacològica, amb una creixent complexitat estructural i presentant tots ells un anell ciclohexànic en el seu esquelet.

II.

SÍNTESI DEL (-)-ESPOROCNOL A

*Sporochnus bolleanus**Acanthurus leucosternon*

1. INTRODUCCIÓ

La natura presenta molts exemples d'utilització de productes químics amb finalitats defensives i durant els darrers anys s'ha prestat molta atenció, entre d'altres, a l'estudi del paper que juguen els metabòlits secundaris en la defensa de les plantes enfront dels herbívors. En una gran varietat d'organismes marins, la defensa química és un fenomen comú com a part d'un mecanisme d'autodefensa per protegir-se d'animals majors.³² Hi ha molts exemples de derivats fenòlics que actuen com a agents defensius contra els herbívors.³³ L'esporocnol A, **6** (Figura 8), un fenol isoprènic, va ser aïllat per Fenical i col·laboradors³⁴ l'any 1993 de l'alga marina del Carib *Sporochnus bolleanus*, recol·lectada a prop de Hunting Cay a Belize.

En oferir peces fresques d'*Sporochnus bolleanus* a peixos cirurgians afamats del Carib (*Acanthurus sp.*) dins un aquari, aquestes van ser repetidament refusades, mentre que d'altres espècies com *Acanthophora spicifera* van ser ràpidament ingerides. A l'hora d'explorar les possibles bases químiques per aquest refús, es va estudiar la composició química d'*Sporochnus bolleanus*, aïllant tres nous metabòlits: esporocnol A com a component majoritari (0,5% en pes sec de rendiment) i dos minoritaris, esporocnol B, **21**, i C, **22** (0,004% en pes sec de rendiment) com a mescla diastereomèrica 1:1 (Figura 8). Es va trobar que en incorporar l'esporocnol A al menjar adient, aquest era rebutjat per diferents espècies de peixos lloro herbívors caribenys (*Scaridae sp.*), mentre que no tenia cap efecte sobre eriçons tropicals (*Diadema antillarum*) o amfípodes marins (*Cymadusa filosa*).

Els esporocnols són fenols monoterpènics relacionats amb d'altres compostos també d'origen natural. Investigacions anteriors³⁵ d'una alga similar, *Perithalia caudata* (*Phaeophyta sp.*, *Sporochnales sp.*) havien resultat en l'aïllament d'un altre fenol substituït amb dues unitats isoprèniques, **23** (Figura 8). Aquest estudi, el segon d'aquesta família d'algues marrons, corroborà que els fenols terpènics són metabòlits comuns d'aquest grup d'algues.

³² Hay, M.; Fenical, W. *Ann. Rev. Ecol. Syst.* **1988**, *19*, 111-145.

³³ (a) Harbone, J. B. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 361-379 i les referències que s'hi citen. (b) Hay, M. E. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **1996**, *200*, 103-134.

³⁴ Shen, Y. C.; Tsai, P. I.; Fenical, W.; Hay, M. E. *Phytochemistry* **1993**, *32*, 71-75.

³⁵ (a) Blackman, A. J.; Dragar, C.; Well, R. J. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2783-2786. (b) Blackman, A. J.; Rogers, G. I.; Volkman, J. K. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 3686-3687.

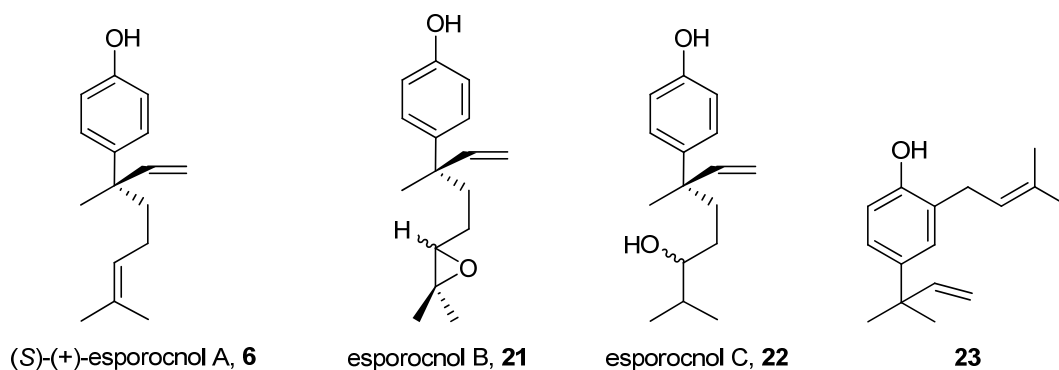


Figura 8: Altres estructures fenòliques aïllades d'algues marines

2. PRECEDENTS SINTÈTICS

La pronunciada activitat biològica de l'esporocnol A ha impulsat la seva síntesi tant en forma racèmica com òpticament pur. Recentment s'han publicat cinc síntesis estereocontrolades de l'esporocnol A en forma enantiopura: tres d'elles corresponen a l'enantiòmer (-)-(*R*)^{36,37,38} i dues a l'isòmer natural (Taula 1).^{39,40}

Any	Tipus de síntesi	Passos	Rendiment (%)	ee (%)	cita	
1997	enantiòmer <i>R</i>	total	12	13	98	36
1997	enantiòmer <i>S</i>	total	19	4	99	39
1999	enantiòmer <i>R</i>	total	16	27	97	37
2000	racèmica	total	4	48	0	43a
2001	enantiòmer <i>R</i>	total	>3	82	82	38
2001	enantiòmer <i>S</i>	total	12	5,0	99	40
2001	racèmica	formal	9	8,5	0	43b
2002	racèmica	total	15	19	0	43c
2004	racèmica	total	3	23	0	43d
2005	racèmica	formal	9	21	0	43e
2005	racèmica	formal	9	21	0	43g
2005	racèmica	total	5	31	0	43f

Taula 1: Dades de les síntesis de l'esporocnol A

³⁶ Takahashi, M.; Shioura, Y.; Murakami, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1235-1242.

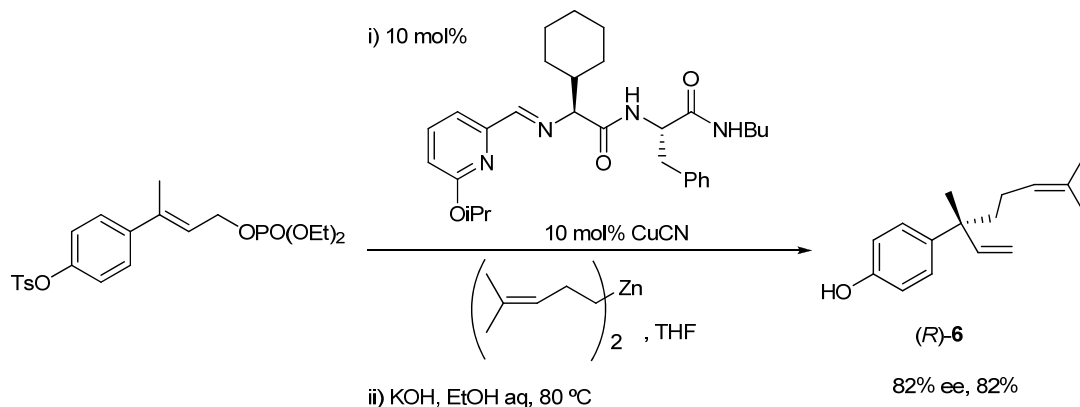
³⁷ Fadel, A.; Vandromme, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1153-1162.

³⁸ Luchaco-Cullis, C. A.; Mizutani, H.; Murphy, K. E.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1456-1460.

³⁹ Kamikubo, T.; Shimizu, M.; Ogasawara, K. *Enantiomer* **1997**, *2*, 297-301.

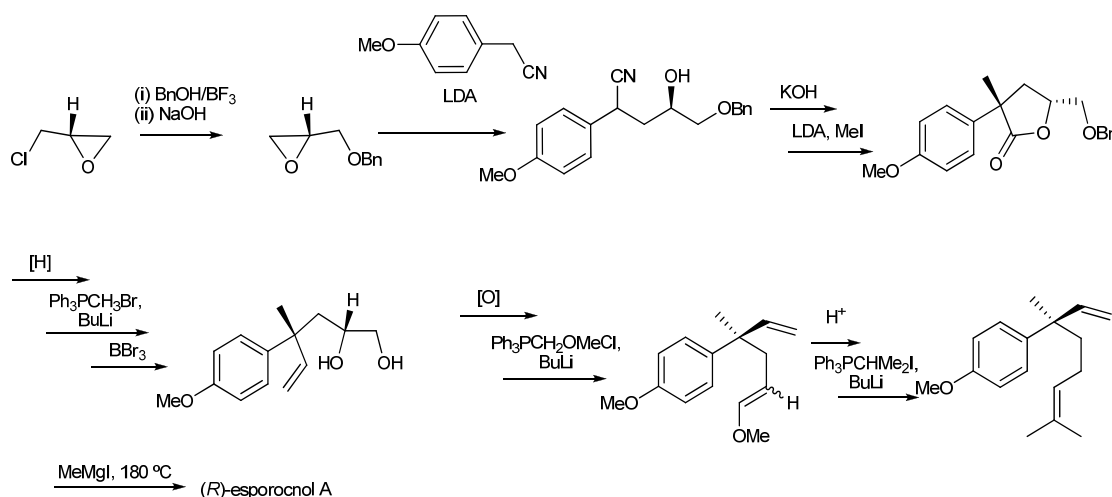
⁴⁰ Kita, Y.; Furukawa, A.; Futamura, J.; Ueda, K.; Sawama, Y.; Hamamoto, H.; Fujioka, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8779-8786.

Totes aquestes seqüències sintètiques presenten greus inconvenients, ja que quatre d'elles tenen dotze o més passos sintètics amb rendiments entre el 4 i el 27% considerant com a compostos de partida els productes comercialment assequibles. La cinquena,³⁸ tot i constar d'un número reduït de passos, presenta només un 82% d'excés enantiomèric, i a més a més, requereix la síntesi d'un pèptid modificat enantiopur de difícil accés i l'ús de sintons de preparació no senzilla (Esquema 7).



Esquema 7: Síntesi de l'ent-esporocinol A de Hoveyda i col·laboradors³⁸

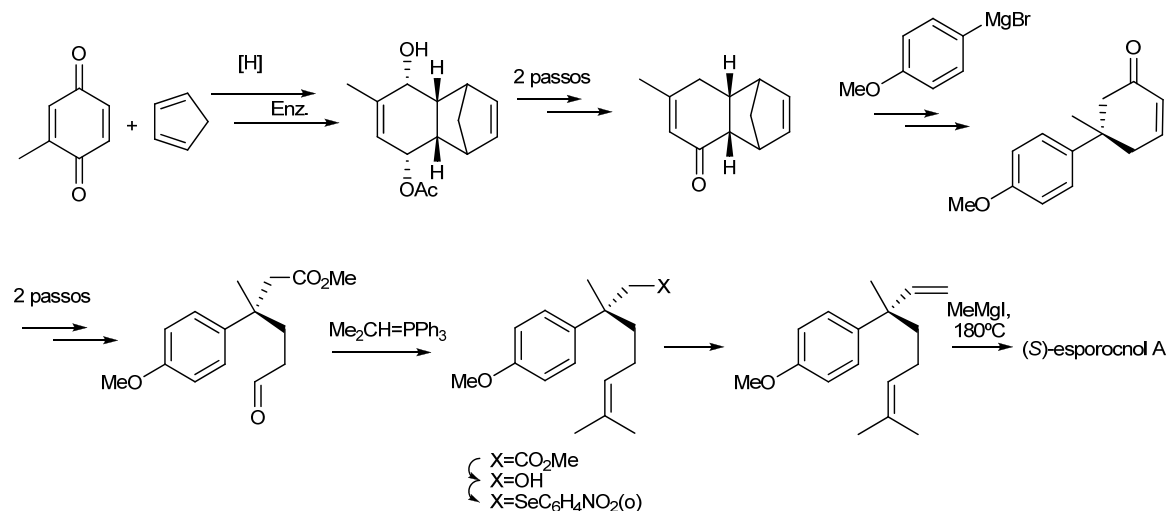
L'any 1997, Ogasawara i col·laboradors van publicar la síntesi de tots dos enantiòmers de l'esporocinol A, però utilitzant estratègies sintètiques diferents. La síntesi de l'ent-esporocinol A s'inicia amb la (S)-epiclorhidrina, obtenint el producte final amb un 13% de rendiment i un 98% d'ee (Esquema 8). De fet aquests autors van patentar la síntesi de l'enantiòmer de l'esporocinol A per aquesta via.⁴¹ Els dos últims passos de formació de la "cua de peix" a partir de l'aldehid i la desprotecció del fenol per formar el producte final s'utilitzaran en algunes de les posteriors síntesis de l'esporocinol A.



Esquema 8: Síntesi de l'ent-esporocinol A d'Ogasawara i col·laboradors^{36,41}

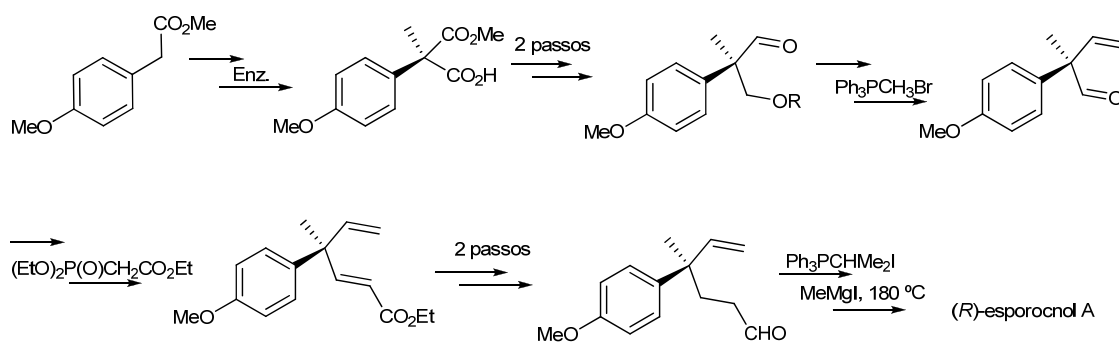
⁴¹ Ogasawara, K.; Takahashi, M.; Shioura, Y.; Murakami, H. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 11,116,520 [97,278,538]*; *Chem. Abstr.* **1999**, 130, 325047s.

En canvi, la síntesi de l'enantiòmer natural³⁹ s'inicia amb una resolució cinètica d'un derivat de l'adducte de Diels-Alder entre el ciclopentadiè i la metil-1,4-benzoquinona⁴² mitjançant l'ús d'una lipasa (Esquema 9). La recristal·lització del monoacetat obtingut permet obtenir un 99% d'ee. Per tal de formar el centre estereogènic quaternari s'aplica una addició-1,4 del reactiu de Grignard aromàtic a l'enona amb una posterior reacció de tipus retro-Diels-Alder. Finalment, s'obté l'esporocnol A amb un elevat nombre de passos i només un 4% de rendiment.



Esquema 9: Síntesi del (+)-esporocnol A d'Ogasawara i col·laboradors³⁹

L'any 1999, Fadel i col·laboradors,³⁷ van sintetitzar l'*ent*-esporocnol A creant la quiralitat al centre quaternari amb una altra resolució enzimàtica i una posterior recristal·lització, obtenint un bon ee (97%) amb un nombre de passos més elevat que l'anterior síntesi de l'esporocnol A no natural, però millorant el rendiment fins un 27% (Esquema 10). En aquest cas però, no es possible arribar al producte natural mitjançant la mateixa estratègia sintètica.

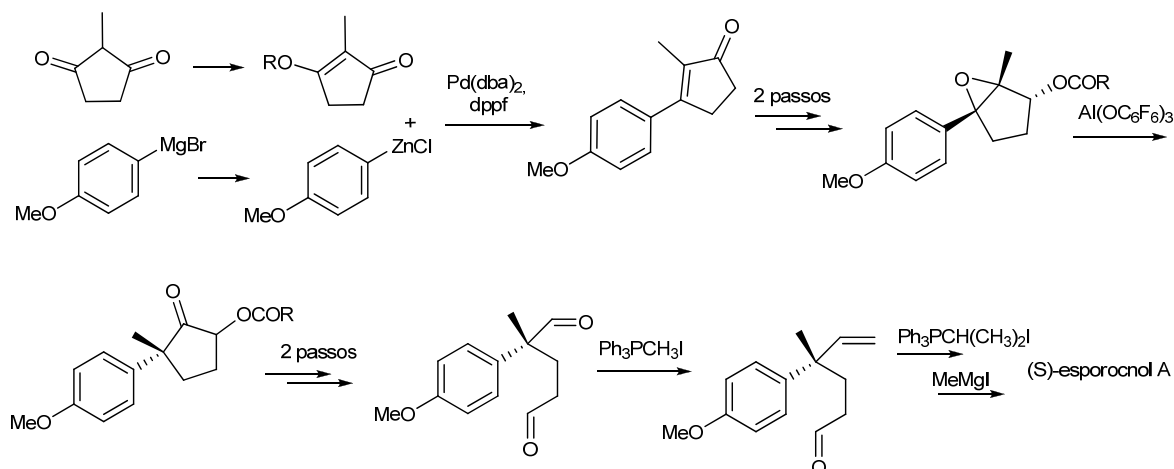


Esquema 10: Síntesi del (-)-esporocnol A de Fadel i col·laboradors³⁷

L'última síntesi del (+)-esporocnol A fou descrita per un grup d'investigadors japonesos l'any 2001.⁴⁰ Com a pas clau utilitzen una transposició d'epoxi-acilats via intermedis catiónics

⁴² Alder, K.; Flock, F. H.; Beumling, H. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 1896-1899.

estabilitzats per construir el carboni quiral benzílic quaternari (Esquema 11). Tot i això, obtenen un rendiment d'un 5%.



Esquema 11: Síntesi del (+)-esporocnol A de Kita i col·laboradors⁴⁰

Darrerament hi ha hagut un increment en el nombre de síntesis publicades del producte en forma racèmica, com es pot veure al gràfic de la Figura 9.

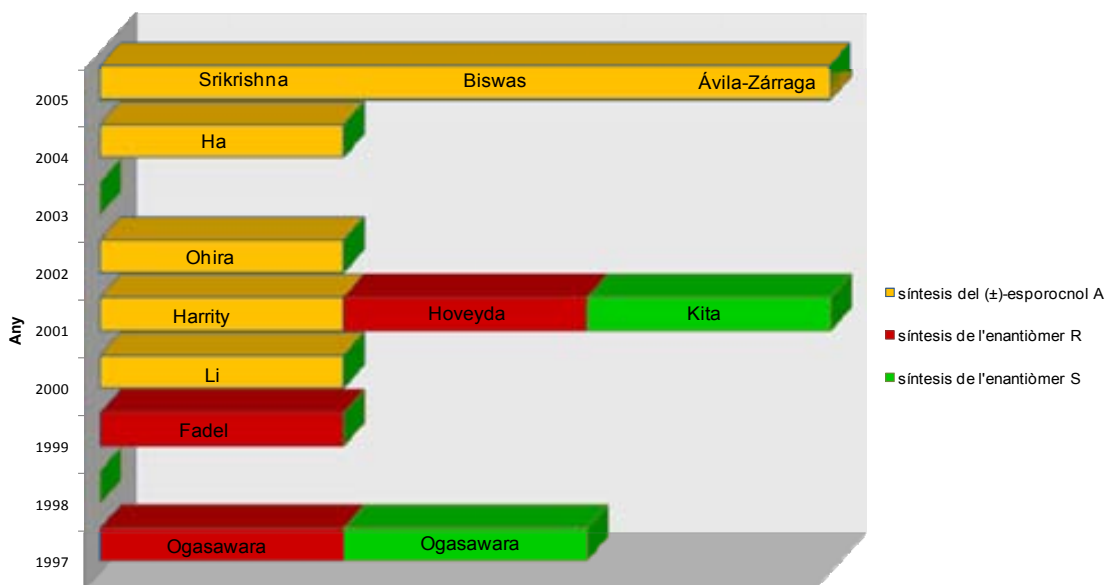
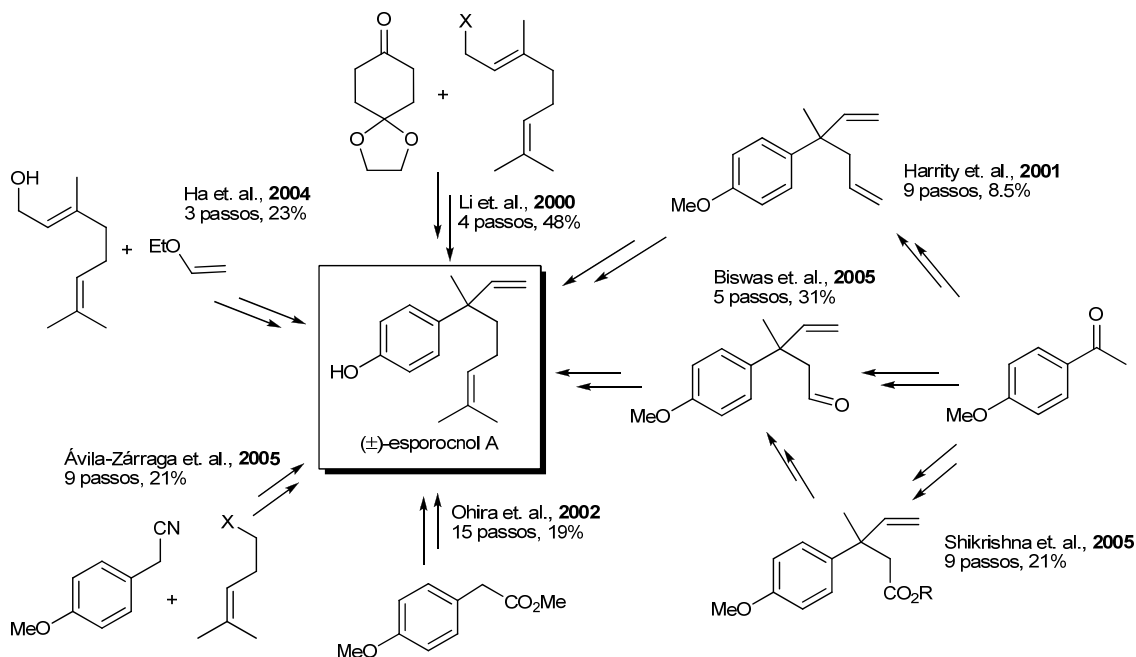


Figura 9: Cronologia de les síntesis de l'esporocnol A

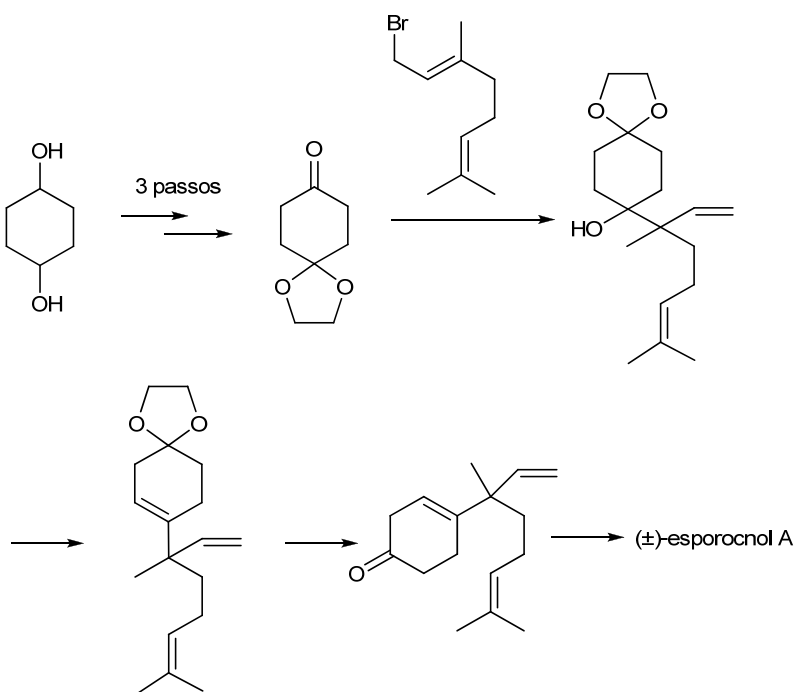
De les set síntesis de l'esporocnol A en forma racèmica existents fins el moment (Esquema 12),⁴³ la síntesi més fàcil i competitiva va ser la primera síntesi racèmica publicada l'any 2000 per investigadors xinesos.^{43a} Consta només de quatre passos des de materials comercialment

⁴³ (a) Li, K.; Yuan, H.; Lu, B.; Li, Y.; Teng, D. *J. Chem. Res. (S)* **2000**, 530-531. (b) Bassindale, M.; Hamley, P.; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9055-9057. (c) Ohira, S.; Kuboki, A.; Hasegawa, T.; Kikuchi, T.; Kutsukake, T.; Nomura, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4641-4644. (d) Shan, S.; Ha, C. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 4005-4008. (e) Srikrishna, A.; Satyanarayana, G.; Prasad, M. R. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 1687-1698. (f) Biswas, B.; Venkateswaran, R. V. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 1769-1779. (g) Àvila-Zárraga, J. G.; Barroso, M.; Covarrubias-Zúñiga, A.; Romero-Ortega, M. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 389-395.

assequibles amb un 48% de rendiment total, i sobretot, utilitzant reactius molt senzills (Esquema 13). Aquesta síntesi té com a únic inconvenient l'obtenció d'una mescla racèmica i comença amb la formació del monoacetal de l'etilenglicol de la 1,4-ciclohexandiona, producte comercial des de l'any 2003 i que és fàcilment accessible des de l'1,4-ciclohexandiol.^{44,45}



Esquema 12: Síntesi de l'esporocnol A en forma racèmica



Esquema 13: Síntesi del (±)-esporocnol A de Li i col·laboradors^{43a}

⁴⁴ Haslanger, M.; Lawton, R. G. *Synth. Commun.* **1974**, *4*, 155-159.

⁴⁵ Mussini, P.; Orsini, F.; Pelizzoni, F. *Synth. Commun.* **1975**, *5*, 283-286.

3. ESTRATÈGIA SINTÈTICA

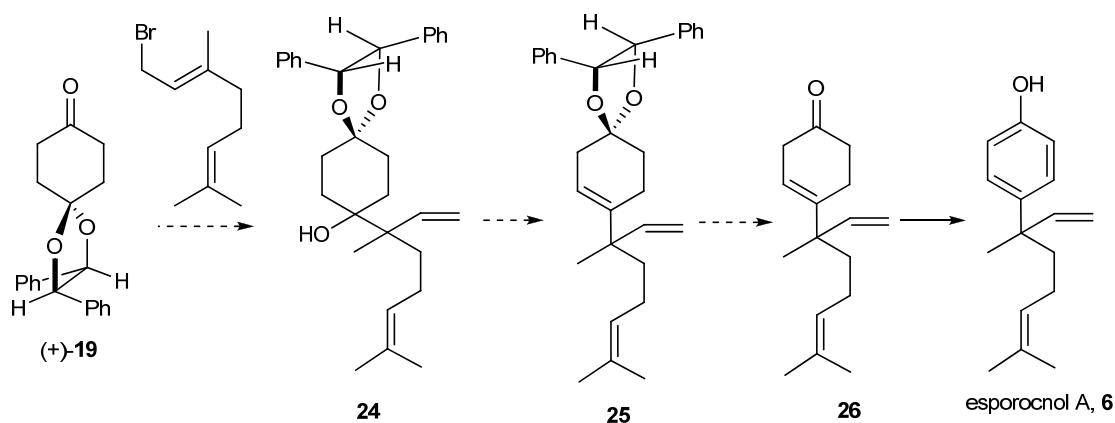
El primer objectiu marcat en la present Tesi Doctoral està encaminat a l'assoliment de la síntesi de l'esporocnol A en forma enantiopura. Una bona aproximació podria consistir en modificar adequadament la seqüència sintètica senzilla posada a punt pel grup de Li.^{43a} La modificació consistiria en substituir la molècula aquiral de l'etilenglicol per l'auxiliar quiral (*R,R*)-hidrobenzoïna per formar el monoacetal enantiopur ja sintetitzat anteriorment (+)-**19**. Així, es poden establir el següent ordre de finalitats:

1. Reacció de tipus Nozaki-Hiyama-Kishi per tal d'addicionar el bromur de geranil al grup carbonil del monoacetal (+)-**19**. Aquesta reacció es portaria a terme mitjançant l'addició del corresponent derivat de crom(II) del bromur de geranil preparat *in situ* (Esquema 14).

Cal esperar que la presència dels centres estereogènics de l'acetal indueixi asimetria en la formació del nou centre estereogènic o, si més no, ens permeti la fàcil separació dels corresponents alcohols diastereomèrics formats.

2. Finalment, amb un diastereoisòmer pur, es portarien a terme les transformacions químiques necessàries per tal d'assolir la síntesi del producte natural desitjat, que són: deshidratació de l'alcohol prèviament obtingut, hidròlisi del grup acetal i aromatització de l'anell ciclohexènic (Esquema 14).

3. També es pensa desenvolupar un mètode que permeti determinar la puresa enantiomèrica del producte final obtingut, donat que el baix valor del seu poder rotatori ($[\alpha]_D$ entre 2 i 10)^{34,36-40} fa poc fiable la utilització d'aquest criteri per tal de determinar el seu excés enantiomèric. Concretament, es pensen utilitzar les tècniques de cromatografia líquida o de gasos amb columnes de rebliment quiral; però també es podria derivatitzar el producte final amb reactius quirals adequats i determinar la seva puresa enantiomèrica mitjançant ¹H-RMN.

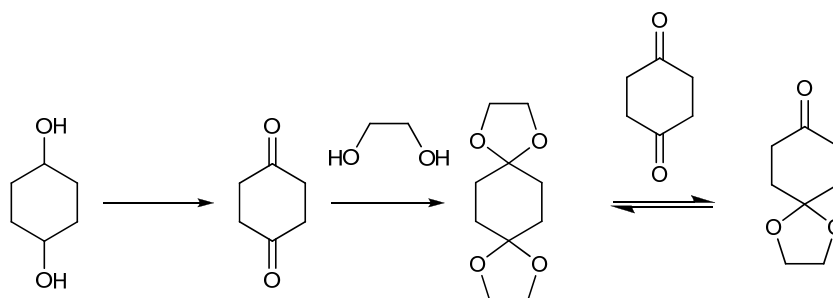


Esquema 14: Proposta de síntesi de l'esporocnol A enantiopur

4. SÍNTESI DE L'ESPOROCNOL A ENANTIOPUR

4.1 OBTENCIÓ DEL MONOACETAL (+)-19

La protecció de grups carbonil mitjançant *O,O*-acetals està àmpliament estudiada.⁴⁶ Tot i que els acetals acíclics requereixen hidròlisis més suaus, són poc estables i es formen més difícilment que els cíclics. Els diols més utilitzats són l'1,3-propandiol i l'etilenglicol per formar 1,3-dioxans i 1,3-dioxolans, respectivament. Els grups carbonil estèricament impeditos reaccionen més lentament, fet que es pot usar per controlar la selectivitat davant un grup carbonil o altre. Però en el cas de la 1,4-ciclohexandiona tots dos grups carbonil són equivalents i per això Mussini i col·laboradors⁴⁵ sintetitzen el monoacetal etilenglicòlic per equilibri termodinàmic entre la dicetona lliure i el seu bisacetal (Esquema 15).



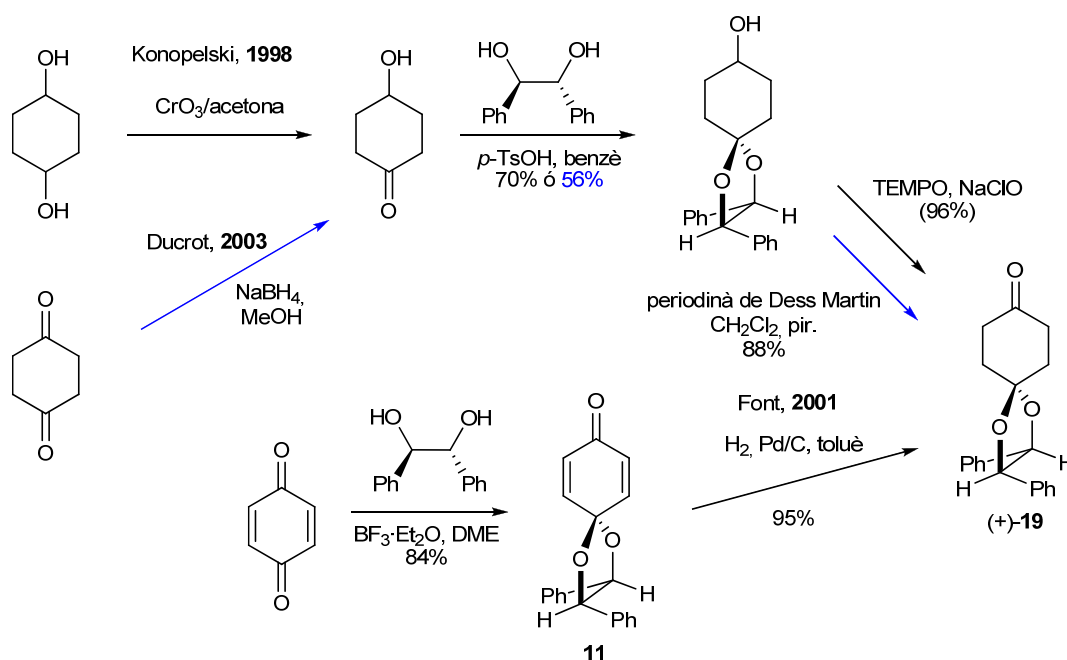
Esquema 15: Síntesi del monoacetal etilenglicòlic de la 1,4-ciclohexandiona de Mussini i col·laboradors⁴⁵

Konopelski i col·laboradors ja havien sintetitzat anteriorment el monoacetal (+)-19, al qual arriben en tres passos amb un 67% de rendiment des de l'1,4-ciclohexandiol (Esquema 16).⁴⁷ El nostre grup de recerca també havia sintetitzat (+)-19 a partir de la *p*-benzoquinona en dos passos i amb un 80% de rendiment global^{24f,28b} i posteriorment Ducrot i col·laboradors⁴⁸ van descriure la síntesi d'aquest mateix producte usant una estratègia semblant a la utilitzada per Konopelski i col·laboradors, amb tres passos, però amb un 49% de rendiment partint de la 1,4-ciclohexandiona, producte que hem triat com a material de partida a la present Tesi Doctoral.

⁴⁶ Greene, T.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 2nd Ed., **1991**.

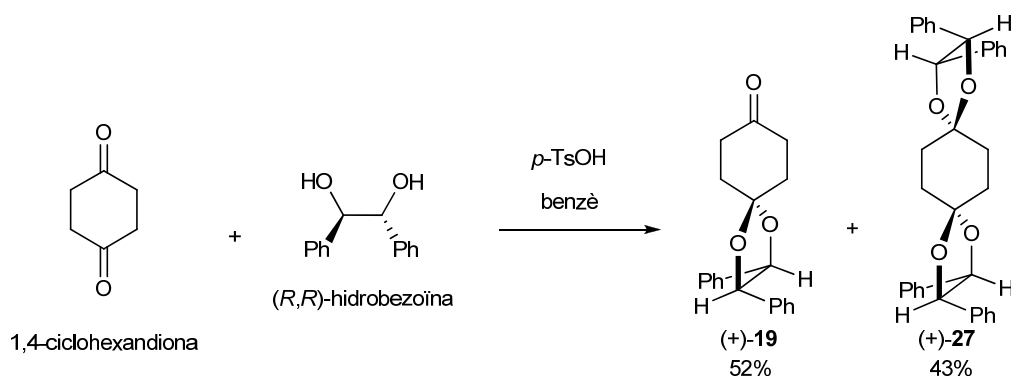
⁴⁷ Konopelski, J. P.; Deng, H.; Schiemann, K.; Keane, J. M.; Olmstead, M. M. *Synlett* **1998**, 1105-1107.

⁴⁸ Boyer, F. D.; Prangé, T.; Ducrot, P.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1153-1159.



Esquema 16: Anterior síntesis de (+)-19

En el nostre cas, obtenim el producte en un únic pas per reacció de dos equivalents de la 1,4-ciclohexandiona amb un equivalent de la (*R,R*)-hidrobezoïna per tal d'afavorir la monoacetalització per sobre de la diacetalització (Esquema 17).⁴⁹ Es fan reaccionar aquests dos compostos en presència d'àcid *p*-toluensulfònic com a catalitzador usant benzè com a dissolvent a la temperatura de reflux i amb un aparell de Dean-Stark acoblat, per tal d'extreure'n l'aigua produïda durant la reacció i desplaçar així l'equilibri. D'aquesta manera s'obté un 52% de rendiment del monoacetal (+)-19 i un 43% del bisacetal (+)-27. Tot i obtenir un menor rendiment mitjançant aquest mètode que amb el realitzat prèviament al nostre grup de recerca, resulta més simple i pràctic. Cal dir que en l'actualitat al nostre grup de recerca s'està estudiant la possibilitat d'hidrolitzar selectivament un dels grups acetàtics de (+)-27 per obtenir de nou (+)-19, així com l'equilibratge entre la diona de partida i (+)-27 per analogia amb el treball de Mussini.⁴⁵

Esquema 17: Síntesi de (+)-19⁴⁹

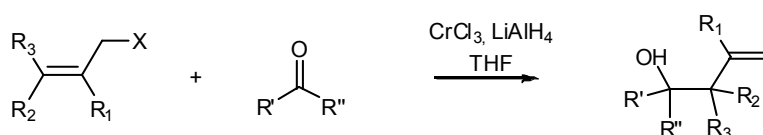
⁴⁹ Alibés, R.; Busqué, F.; Bardají, G. G.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2632-2636.

4.2 PREPARACIÓ DE L'ALCOHOL 24 DIASTEREOMÈRICAMENT PUR

4.2.1 La reacció de Nozaki-Hiyama-Kishi

Nozaki i Hiyama van publicar les primeres addicions d'halurs orgànics a compostos carbonílics mitjançant l'ús de reactius cromats als anys 70.⁵⁰ Més tard, de manera independent i gairebé simultàniament, Nozaki i Kishi van descobrir l'efecte catalític que exerceixen les sals de níquel en la formació de l'enllaç Cr-C.^{51,52} La reacció de Nozaki-Hiyama-Kishi és una reacció de formació d'enllaços carboni-carboni, la qual mitjançant l'addició nucleofílica de compostos organocromics vinílics, al·lílics o alquínics a aldehyds es formen alcohols al·lílics, homoal·lílics o propargílics. Tot i que aquest acoblament es pot aconseguir usant altres reactius organometàl·lics com els derivats de liti, magnesi o coure, aquests reactius solen tenir una baixa quimioselectivitat, mentre que la preparació del derivat de crom és senzilla i presenta molt bons rendiments. A més, els compostos organocromics són molt nucleòfils, però poc bàsics, essent així compatibles amb un elevat nombre de grups funcionals. Reaccionen principalment amb aldehyds, però també es poden usar amb cetones, tot i que la reacció esdevé més lenta. Fürstner i Shi van descriure la primera versió catalítica de la reacció utilitzant manganès per regenerar la sal de crom(II).⁵³

Els reactius organocromats no-aïllables es formen, en general, a partir dels corresponents halurs orgànics i clorur de crom(II). Aquesta sal de crom és un potent agent reductor comercial, però també es pot preparar per reducció de CrCl₃ anhidre amb LiAlH₄.⁵⁴ En presència d'aquest reactiu, els halurs al·lílics (o tosílats) s'addicionen a aldehyds o cetones per formar alcohols homoal·lílics. El carboni γ del grup al·lílic esdevé enllaçat al carboni carbonílic (Esquema 18). La reacció pot ser estereoselectiva donant favorablement els diastereoisòmers *threo* o aquells on els substituents pateixin menys impediments estèrics a l'estat de transició de la reacció, ja que la reacció esdevé controlada per un procés quelatat.



Esquema 18: Formació d'alcohols homoal·lílics mitjançant la reacció de Nozaki-Hiyama-Kishi

El mecanisme proposat per a la condensació involucra la formació d'un complex de clorur d'alquenilcrom(III), presumiblement coordinat octaèdicament amb tres molècules de dissolvent. Aquest intermediari és atacat per l'aldehyd o cetona mitjançant una addició oxidant per donar un complex π -al·lílic reactiu que pateix una reorganització electrònica formant un altre complex

⁵⁰ Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-3181.

⁵¹ Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646.

⁵² Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050.

⁵³ Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349-12357.

⁵⁴ Cintas, P. *Synthesis* **1992**, 248-257.

octaèdric. Els estudis de la selectivitat de la reacció reflecteixen un estat de transició en forma de cadira com el de la Figura 10.

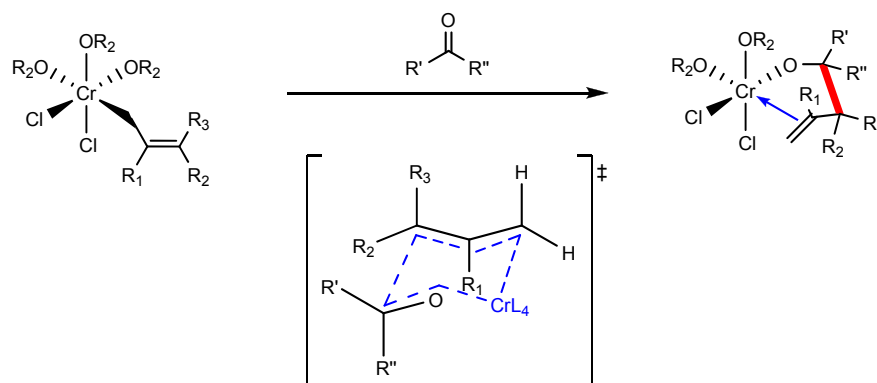
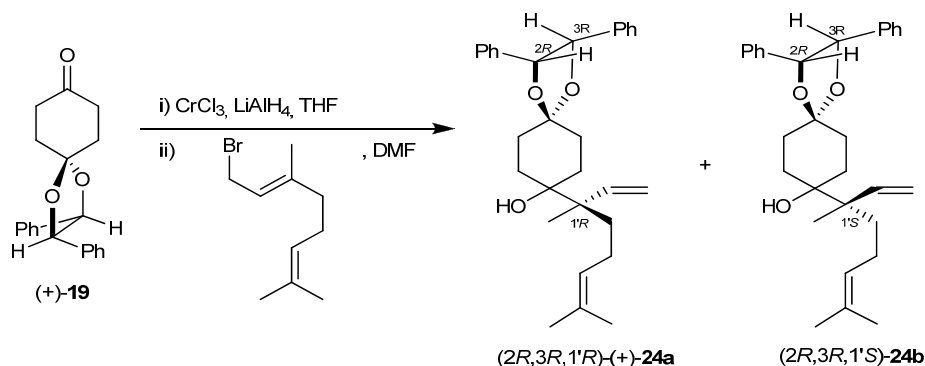


Figura 10: Complexos de crom formats i estat de transició en la reacció de Nozaki-Hiyama-Kishi⁵⁴

4.2.2

Obtenció de l'alcohol (2*R*,3*R*,1'*R*)-(+)-**24a**

Es va procedir a realitzar la reacció de Nozaki-Hiyama-Kishi entre el bromur de geranil, un producte comercial, i el monoacetal (+)-**19**, per tal d'obtenir la mescla diastereomèrica de **24** com es veu a l'Esquema 19.



Esquema 19: Síntesi dels alcohols **24**

El compost de crom(II) es va sintetitzar a partir de CrCl_3 per reducció amb LiAlH_4 en el si de THF anhidre a $0\text{ }^\circ\text{C}$ i posteriorment es va canviar el dissolvent per DMF. Sobre aquesta mescla s'addicionen l'alcohol (+)-**19** i el bromur de geranil en el si de DMF anhidre a temperatura ambient, aïllant una mescla aproximadament (1:1) dels alcohols (+)-(*2R,3R,1'R*)-**24a** i (*2R,3R,1'S*)-**24b** amb un rendiment del 61%.

Gràcies a la utilització d'un auxiliar quiral amb simetria C_2 , l'àtom de carboni que suporta el grup hidroxil no és un centre quiral, i conseqüentment en aquesta reacció es poden formar només dos estereoisòmers.

Els 3.5 g de producte obtingut es van recristal·litzar en pentà calent, deixant-lo cristal·litzar a la nevera, obtenint un sòlid enriquit en un dels diastereoisòmers, el qual es va sotmetre a una

nova recristal·lització en pentà calent. La relació entre isòmers es pot determinar fàcilment per ^{13}C -RMN, ja que les senyals corresponents als quatre carbonis CH_2 ciclohexànics apareixen desdoblades. A la Figura 11 es mostren els espectres de ^{13}C -RMN de (+)-**24a** pur i d'una mescla enriquida en (+)-**24a**, el diastereoisòmer més insoluble en pentà. Així, els sòlids obtinguts enriquits en (+)-**24a** es van ajuntar i sotmetre a noves recristal·litzacions, fins obtenir 1.5 g d'un sòlid amb absència de les senyals de carboni corresponents a (2*R*,3*R*,1'*S*)-**24b**. D'aquesta manera hem aconseguit aïllar l'isòmer (+)-**24a** amb un 26% de rendiment des de (+)-**19**.

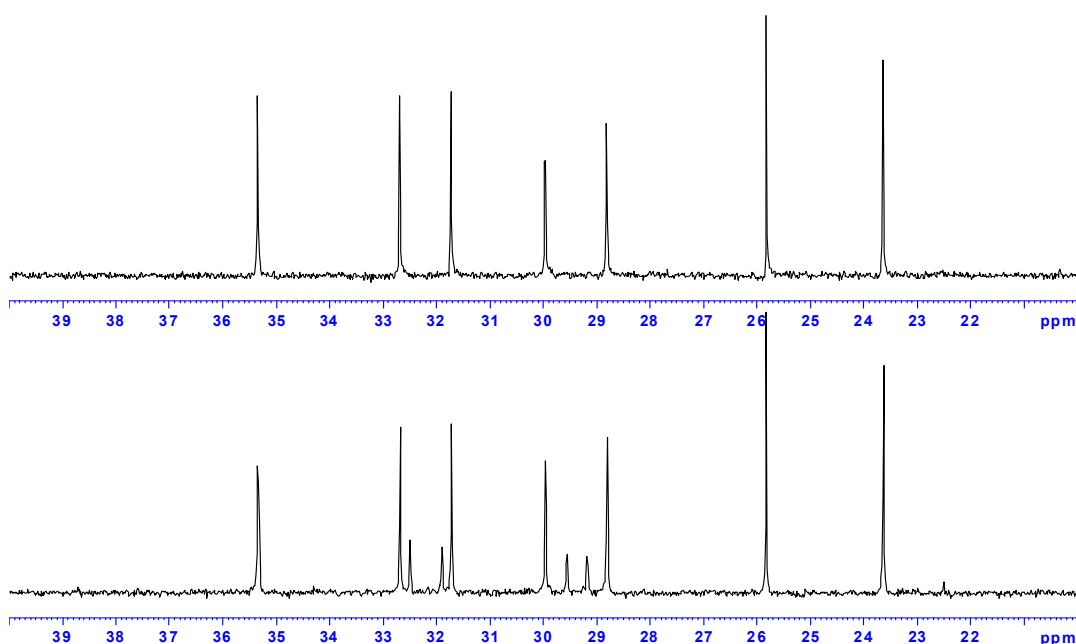


Figura 11: Espectres de ^{13}C -RMN de (+)-(2*R*,3*R*,1'*R*)-**24a** (a dalt) i una mescla de (+)-(2*R*,3*R*,1'*R*)-**24a** i (2*R*,3*R*,1'*S*)-**24b** (a baix)

L'assignació de la configuració absoluta del nou centre estereogènic creat C-1' no s'ha pogut determinar en el compost **24**. Això no ha estat possible fins assolir la síntesi de l'esporocnol A (*vide infra*), però per claredat ja en aquest moment es dona aquesta informació.

Per tal de determinar amb més precisió l'excés diastereomèric aconseguit en les recristal·litzacions successives es van assajar sense èxit diferents condicions de cromatografia de gasos amb una columna capil·lar "cross-linked" de dimetil silicona 12 m x 0.2 mm amb 0.22 μm de diàmetre de partícula del recobriment i amb una columna quiral Lipodex B de 20 m de longitud.

Així, es va procedir a assajar diferents condicions de cromatografia líquida d'alta resolució (CHPLC) amb una columna analítica quiral Daicel Chiracel OD 250 x 4.6 mm amb recobriment de dimetilfenilcarbammat lligat a sílica a través de cel·lulosa. Les absorcions van ser detectades a una longitud d'ona de 254 nm. Finalment els dos diastereoisòmers es van poder separar utilitzant com a fase mòbil una mescla d'*n*-hexà i isopropanol (9:1), una pressió de treball entre 325 i 300 psi i un flux d'1 mL/min.

A la Figura 12 es mostra el cromatograma d'una mescla aproximadament (1:1) de (+)-**24a** i **24b** que indica la separació dels dos diastereoisòmers per HPLC, així com el percentatge de l'àrea corresponent a cada pic i els temps de retenció de cada isòmer.

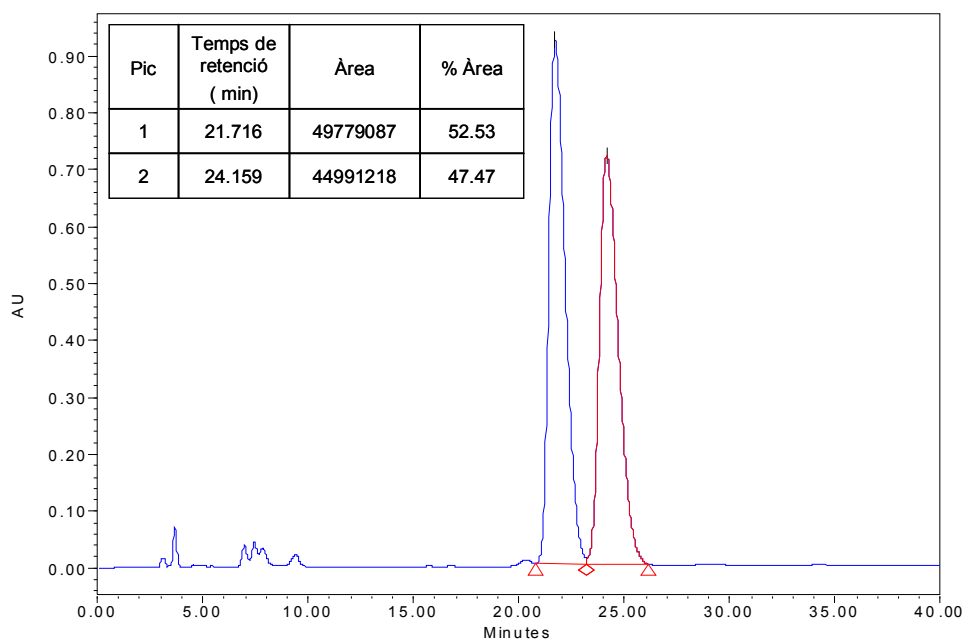


Figura 12: Cromatograma de CHPLC d'una mescla (1:1) de (+)-(2*R*,3*R*,1'*R*)-**24a** i (2*R*,3*R*,1'*S*)-**24b**

A la Figura 13 es representa el cromatograma del producte (+)-**24a** purificat que mostra un excés diastereomèric del 98% segons el percentatge de l'àrea entre el pic corresponent a (+)-**24a** amb un temps de retenció de 20.7 min i el pic corresponent a **24b** amb un temps de retenció de 23.8 min.

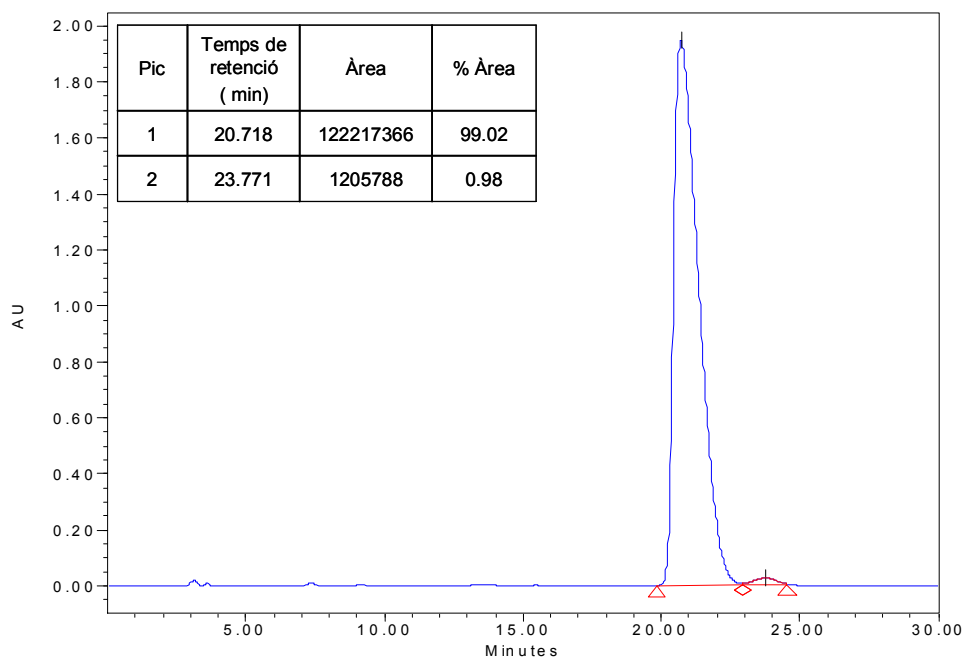
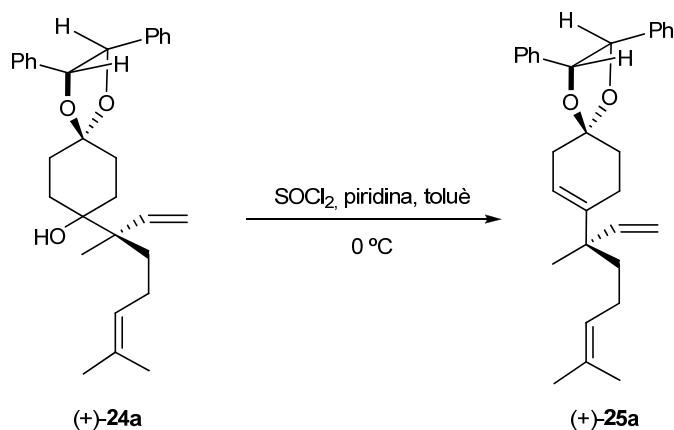


Figura 13: Cromatograma de CHPLC del sòlid enriquit en (+)-**24a**

Aquest excés diastereomèric es podrà aplicar posteriorment al producte final obtingut a partir d'aquest sòlid purificat, ja que en les següents etapes no es pot produir cap canvi en la configuració absoluta del carboni quaternari responsable de la quiralitat del producte final, l'esporocnol A. El valor de la rotació específica d'aquest diastereoisòmer ha estat de $[\alpha]_D^{20} = +19.2$ (c 0.6, CHCl_3) i s'ha obtingut una anàlisi elemental correcta del producte.

4.3 DESHIDRATACIÓ DE L'ALCOHOL (+)-(2R,3R,1'R)-24a

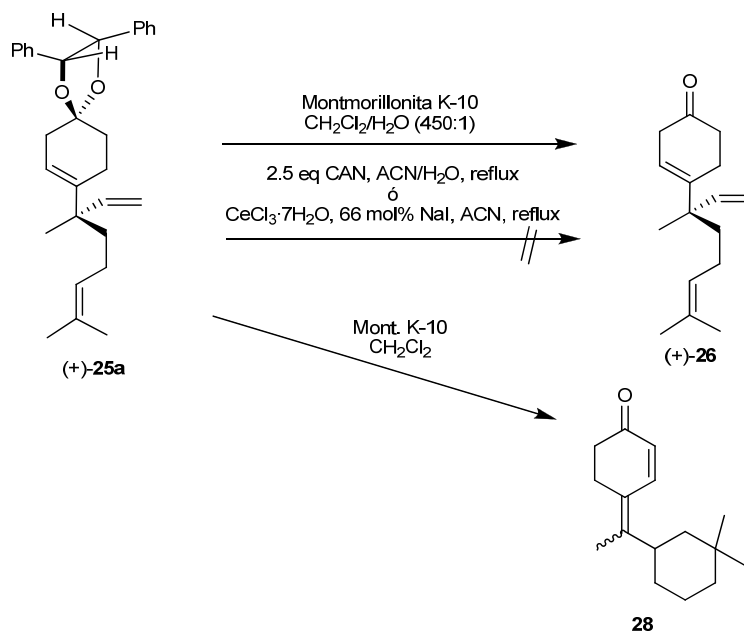
Anàlogament a l'estratègia utilitzada per Li i col·laboradors^{43a} en la síntesi de l'esporocnol A en forma racèmica, es va procedir a la deshidratació de l'alcohol (+)-**24a** amb clorur de tionil i piridina en el si de toluè a 0 °C com es mostra a l'Esquema 20. Es va obtenir el producte ciclohexènic (+)-**25a** amb un 97% de rendiment.



Esquema 20 : Síntesi de l'acetal (+)-**25a**

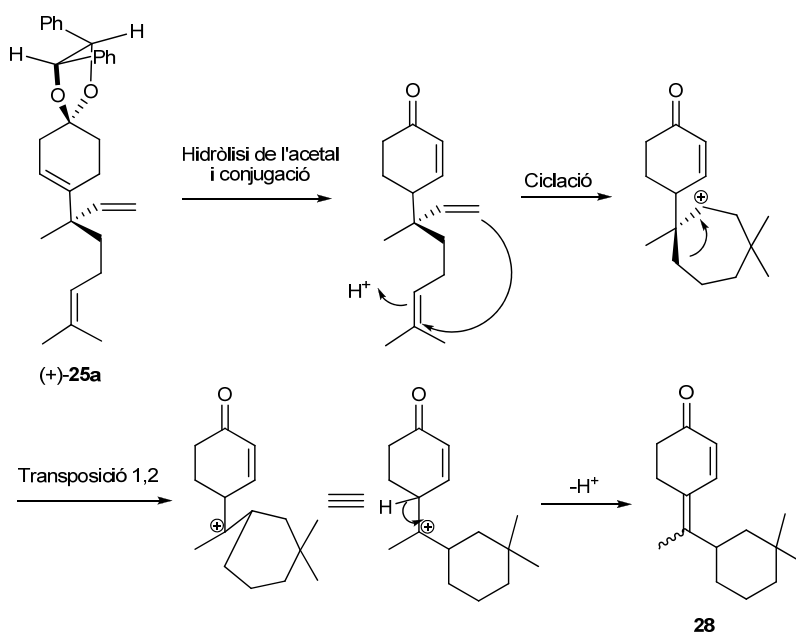
4.4 HIDRÒLISI DE L'ACETAL (+)-25a

Per tal d'hidrolitzar l'acetal del producte ciclohexènic (+)-**25a** i formar la β,γ -ciclohexenona (+)-**26** es va utilitzar inicialment montmorillonita K-10 en el si de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (450:1) a una concentració 10 mM a reflux, però va resultar ser una reacció poc reproducible, sensible a les condicions de temperatura i amb poca conversió (Esquema 21). L'ús de montmorillonita K-10 per hidrolitzar acetals d'hidrobenzoïna ha estat àmpliament utilitzat prèviament al nostre grup de recerca amb bons resultats.^{24d,28}



Esquema 21: Diferents intents d'hidròlisi de l'acetal (+)-25a

Es van assajar diferents condicions, però en realitzar la reacció a concentració més elevada (20 mM) i sense afegir aigua es va aïllar l' α,β -ciclohexenona **28**, que podria formar-se mitjançant un mecanisme com el que es mostra a l'Esquema 22. Primerament tindria lloc una hidròlisi de l'acetal amb migració del doble enllaç, per obtenir una α,β -ciclohexenona termodinàmicament més estable. Per protonació del doble enllaç més substituït i atac nucleofilic de l'olefina terminal a l'intermedi catiónic més estable, es formaria un catió d'estructura cicloheptànica. Aquest cicle sofriria una transposició de tipus Wagner-Meerwein per formar un catió terciari més estable termodinàmicament. Finalment, mitjançant una eliminació de protó es formaria l' α,β -ciclohexenona **28**, que presenta un sistema altament conjugat.



Esquema 22: Possible mecanisme de formació de l' α,β -ciclohexenona **28**

A l'hora d'elucidar l'estructura final de l' α,β -ciclohexenona **28** vam utilitzar la RMN. L'absència dels senyals característics dels protons aromàtics presents als intermedis anteriors a l'espectre de ^1H -RMN ens va suggerir que s'havia produït la hidròlisi de l'acetal. De fet, a l'espectre de ^1H -RMN vam trobar que la suma de les integrals corresponia a un múltiple de 24 protons, com el producte desitjat (+)-**26**, però amb quatre dobles aparellats dos a dos a camps més baixos, que ens podria indicar la presència de només dos protons vinílics corresponents a dos isòmers diferents. A més, l'espectre de ^{13}C -RMN mostra un senyal a 200.6 ppm, característic d'un carboni carbonílic conjugat i vuit senyals que podrien correspondre a carbonis vinílics. A l'espectre DEPT (veure Apèndix d'espectres) podem observar com d'aquests vuit senyals, quatre corresponen a carbonis CH, mentre els altres quatre no hi apareixen, corresponent per tant a carbonis quaternaris.

Totes aquestes evidències ens van dur a proposar mecanismes que ens conduïssin a una molècula derivada de la hidròlisi de l'acetal (+)-**25a** amb la mateixa fórmula molecular que (+)-**26**, però amb només dos dobles enllaços i un grup carbonil. Finalment, vam proposar l' α,β -ciclohexenona **28** com a possible producte format, el qual concorda amb tots els experiments de RMN realitzats i hem proposat un mecanisme que explica la seva formació. L'enona **28** s'ha aïllat com a una barreja d'isòmers Z:E, en proporció 2:1 respectivament. Aquesta assignació Z:E s'ha fet en base a un experiment NOESY 2D (Figura 14), on s'observa que el protó β -carbonílic H_3 de l'isòmer majoritari presenta n.o.e. amb el grup metil al·lílic, mentre que el mateix protó de l'isòmer minoritari el presenta amb $\text{H}_{1''}$.

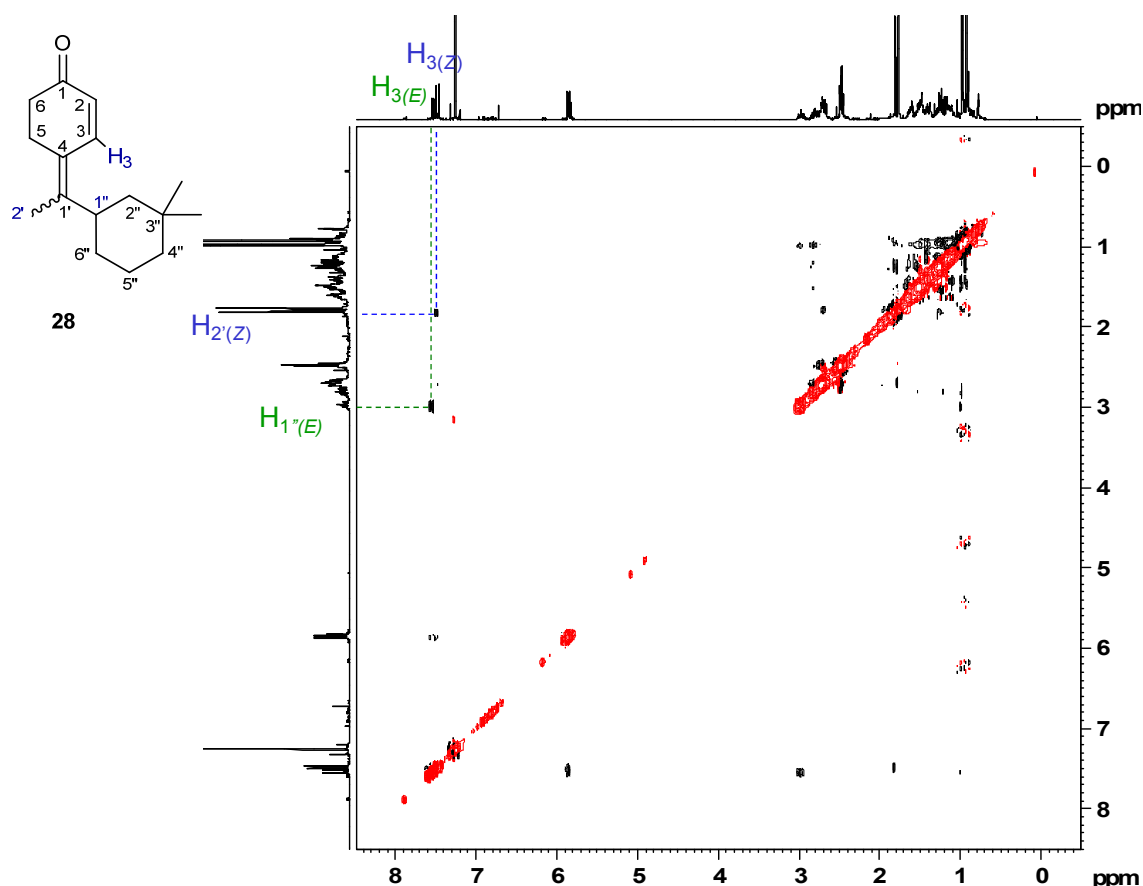


Figura 14: Espectre NOESY (360 MHz, CDCl_3) de **28**

Els problemes de reproductibilitat de la reacció amb montmorillonita K-10 ens van dur a provar altres reactius suaus per tal d'hidrolitzar l'acetal. En concret es va assajar la desprotecció amb dues sals de ceri diferents: amb nitrat de ceri i amoni en el si d'una mescla d'acetonitril-aigua,⁵⁵ i usant tricolorur de ceri heptahidratat amb iodur sòdic en el si d'acetonitril,⁵⁶ ambdues proves sense èxit (Esquema 21).

En conclusió, les millors condicions per obtenir la β,γ -ciclohexenona (+)-**26** van ser utilitzant 8 mg de K-10/mg de substrat, a una concentració 10 mM i deixant-ho reaccionar 7 h com a màxim, obtenint un 63% de (+)-**26**, un 98% de rendiment comptant el 36% de recuperació de l'acetal de partida (+)-**25a**.

La formació de la cetona no conjugada (+)-**26** queda demostrada per la presència d'una absorció a 211.7 ppm en l'espectre de ¹³C-RMN. En l'espectre de ¹H-RMN el grup vinílic absorbeix com un sistema ABX a 5.77, 5.04 i 4.99 ppm i només s'observen altres dues absorcions de protons olefínics a 5.58 i 5.04 ppm que s'assignen a H₃ i H_{4'}, respectivament (Figura 15). Aquest conjunt de senyals confirmen que no s'ha produït la conjugació del doble enllaç ciclohexènic. El valor de la rotació específica de (+)-**26** és $[\alpha]_D^{25} = +42.1$ (c 0.36, CHCl₃).

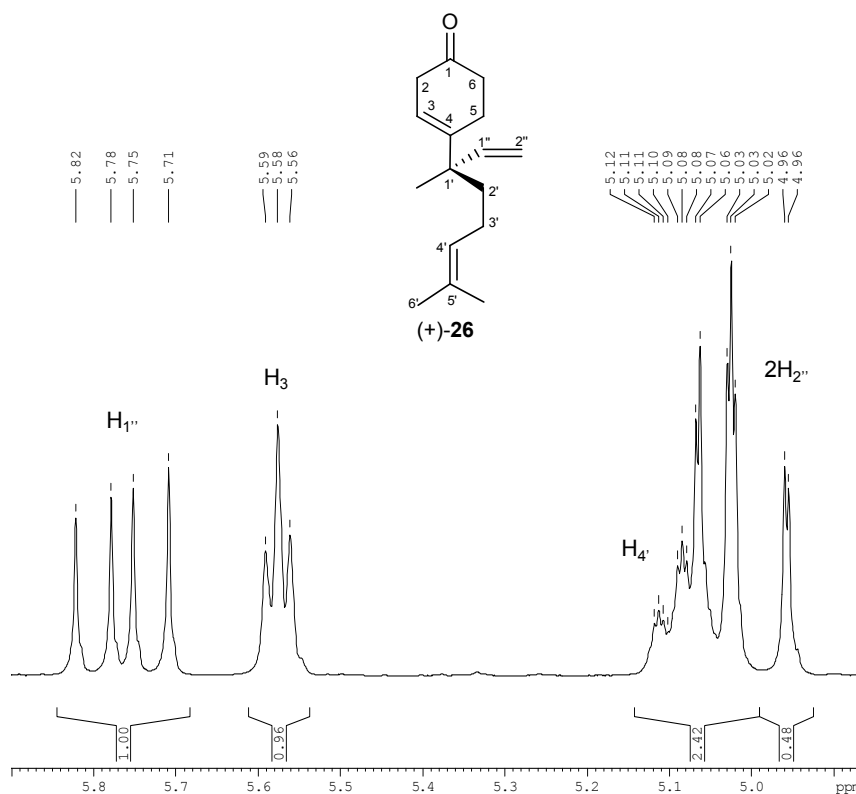


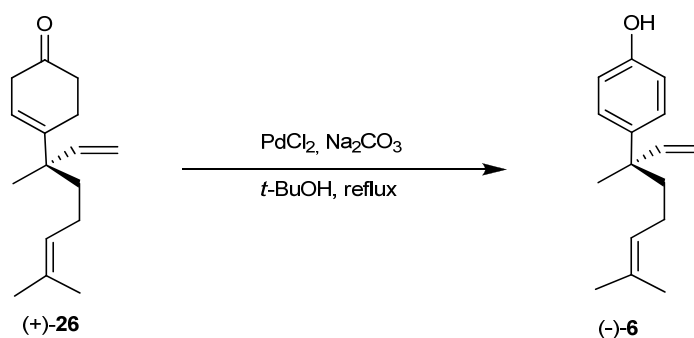
Figura 15: Ampliació de l'espectre de ¹H-RMN (250 MHz, CHCl₃) de (+)-**26**

⁵⁵ (a) Markó, I. E.; Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Vanherck, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3207-3209. (b) Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1799-1802.

⁵⁶ Marcantoni, E.; Nobili, F.; Bartoli, G.; Bosco, M.; Sambri, L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4183-4184.

4.5 DESHIDROGENACIÓ DE LA CETONA (+)-26: SÍNTESI DEL (-)-ESPOROCNOL A

Per tal de completar la síntesi es va dur a terme l'últim pas, ja realitzat en forma racèmica per Li i col·laboradors,^{43a} consistent en l'aromatització de la ciclohexenona (+)-26 per deshidrogenació⁵⁷ utilitzant clorur de pal·ladi(II) com a catalitzador amb quatre equivalents de carbonat sòdic en el si de *tert*-butanol a reflux, obtenint amb un 74% de rendiment el producte final (Esquema 23).



Esquema 23: Obtenció de l'*ent*-esporocnol A

Es pot afirmar que el producte obtingut és l'enantiòmer de l'esporocnol A natural, ja que les seves dades espectroscòpiques, excepte el signe de la rotació específica, van resultar idèntiques a les del producte natural. La formació de l'anell aromàtic ric en electrons del fenol queda evidenciada en l'espectre de ¹H-RMN per les absorcions en forma de multiplet centrades a 7.17 i 6.77 ppm, i els tres protons de l'olefina terminal que absorbeixen a 6.01, 5.07 i 5.02 ppm. A més, en l'espectre de ¹³C-RMN s'observen els catorze senyals esperats.

El valor de la rotació específica de la nostra mostra sintètica va ser de $[\alpha]_D = -4.5$ (c 0.39, CHCl₃). A la Taula 2 es pot veure una comparació de les rotacions específiques determinades per a l'esporocnol A i el seu enantiòmer a la literatura. Observem les discrepàncies existents en el valor absolut de la rotació específica de l'esporocnol A, probablement degut al seu baix valor. Es pot apreciar com el valor absolut més alt correspon al producte natural aïllat, mentre que els valors absoluts de les rotacions específiques dels productes sintetitzats són més baixos i més propers al valor del nostre producte.

Havent assolit la síntesi del producte natural objectiu és quan podem afirmar que la configuració absoluta del centre estereogènic C-1' de la mostra de l'esporocnol A sintetitzada és *R*. Així queda demostrada l'assignació estereoquímica de l'intermedi (+)-24a indicada prèviament en l'apartat 4.2.2.

⁵⁷ Bierling, B.; Kirschke, K.; Oberender, H.; Schulz, M. *J. Prakt. Chem.* **1972**, 314, 170-180.

	Rotació específica observada	Excés enantiomèric	Referència
(+)-esporocnol A	$[\alpha]_D^{25} = +10$ (c 1, CHCl ₃)	Producte natural aïllat	Fenical, 1993 ³⁴
	$[\alpha]_D^{30} = +2.9$ (c 0.8, CHCl ₃)	>98% determinat per CHPLC d'un intermedi	Ogasawara, 1997 ³⁹
	$[\alpha]_D^{20} = +2.0$ (c 1.1, CHCl ₃)	>99% determinat per CHPLC del producte final	Kita, 2001 ⁴⁰
(-)-ent-esporocnol A	$[\alpha]_D^{31} = -1.3$ (c 0.5, CHCl ₃)	>98% determinat per CHPLC d'un intermedi	Ogasawara, 1997 ³⁶
	$[\alpha]_D^{20} = -2.5$ (c 1, CHCl ₃) $[\alpha]_{365}^{20} = -10.3$ (c 1, CHCl ₃)	97% determinat per ¹ H-RMN d'un intermedi	Fadel, 1999 ³⁷
	$[\alpha]_D = -10.4$ (c 4.6, CHCl ₃)	82% determinat per CHPLC d'un intermedi	Hoveyda, 2001 ³⁸

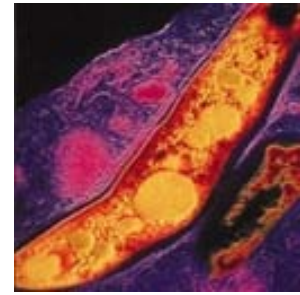
Taula 2: Rotacions específiques de l'esporocnol A i el seu enantiòmer existents a la bibliografia

5. CONSIDERACIONS FINALS

Podríem concloure que modificant l'estratègia sintètica utilitzada en una de les síntesis racèmiques de l'esporocnol A prèviament publicada,^{43a} s'ha aconseguit la síntesi enantioselectiva de l'enantiòmer de l'esporocnol A natural en 5 passos amb un 9.5% de rendiment global des de productes comercialment assequibles, com són la (*R,R*)-hidrobenzoïna i la 1,4-ciclohexandiona.⁴⁹

Utilitzant recristal·litzacions successives de l'intermedi alcohòlic s'ha pogut aïllar un dels diastereoisòmers, identificat com (+)-(2*R*,3*R*,1'*R*)-**24a**, aconseguint un excés enantiomèric determinat per CHPLC del 98%. A partir d'aquest producte s'assoleix en tres passos més la síntesi de l'enantiòmer de l'esporocnol A. Cal dir que es podria aconseguir el producte natural esporocnol A utilitzant la mateixa estratègia sintètica, però aplicada sobre el diastereoisòmer alcohòlic més soluble en pentà calent, (2*R*,3*R*,1'*S*)-**24b**, enlloc de (+)-(2*R*,3*R*,1'*R*)-**24a**.

**III. SÍNTESI DE DERIVATS D'1,4-DIOXAESPIRO[4.5]DECÀ QUE CONTENEN
UNA FUNCIO NITROGENADA**



Mycobacterium tuberculosis

1. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS

1.1 LA TUBERCULOSI

La tuberculosi (TB) és una malaltia infecciosa causada principalment pel bacteri *Mycobacterium tuberculosis*, que es transmet per via aèria. És la major causa de malaltia i mort arreu del món, de fet s'han estimat 9.2 milions de nous casos i 1.7 milions de morts per TB l'any 2006, dels quals 0.7 milions de nous casos i 0.2 milions de morts en seropositius, amb un total de 14.4 milions de casos prevalents a nivell mundial.⁵⁸ Com es pot veure a la Figura 16, la regió africana té el major índex d'incidència per càpita (363 infectats per cada 100.000 habitants).

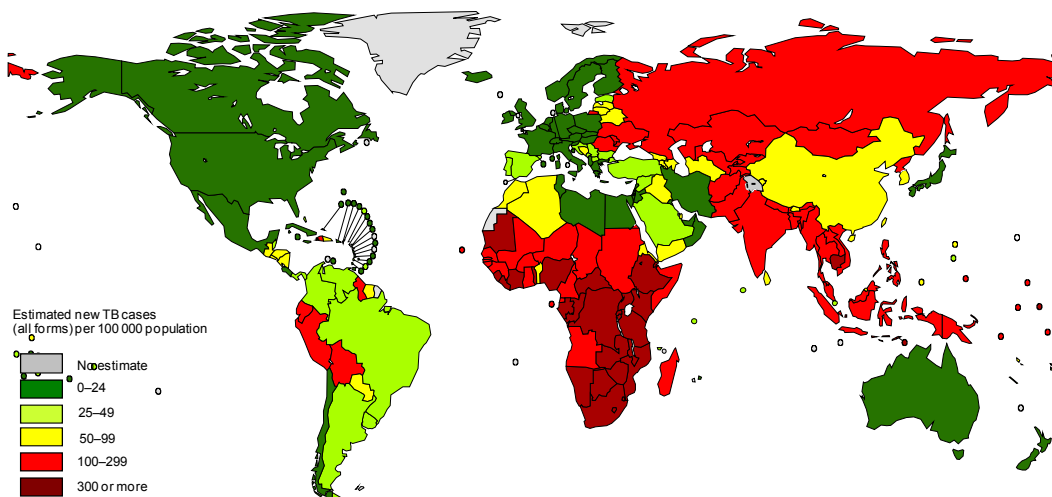


Figura 16: Índexs estimats d'incidència de TB per països el 2006 (segons la OMS)

⁵⁸ *Global Tuberculosis Control - surveillance, planning, financing. World Health Organization Report 2008* [fitxer en línia]. [Suïssa]: WHO, 2008. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/download_centre/en/index.html [consulta: octubre 2008] ISBN 978 92 4 156354 3.

A més a més, la co-infecció de TB amb VIH (virus d'immunodeficiència humana) és un problema addicional degut a què el sistema immunitari de la persona afectada es troba deprimat, permetent que es reactivi la TB que restava latent i augmentant així la possibilitat de re-infecció.⁵⁹

Existeix un tractament de la TB consistent en una combinació de fàrmacs anomenats de *primera línia* (Figura 17), que foren descoberts entre els anys 50 i 60. Aquests fàrmacs tuberculostàtics tenen diferents maneres d'actuar sobre el bacteri *M. tuberculosis*, com ara, inhibint la síntesi de la seva paret cel·lular (ex: isoniazida, etambutol), o inhibint la síntesi d'ARN bacterià (ex: rifampicina) (Figura 18).

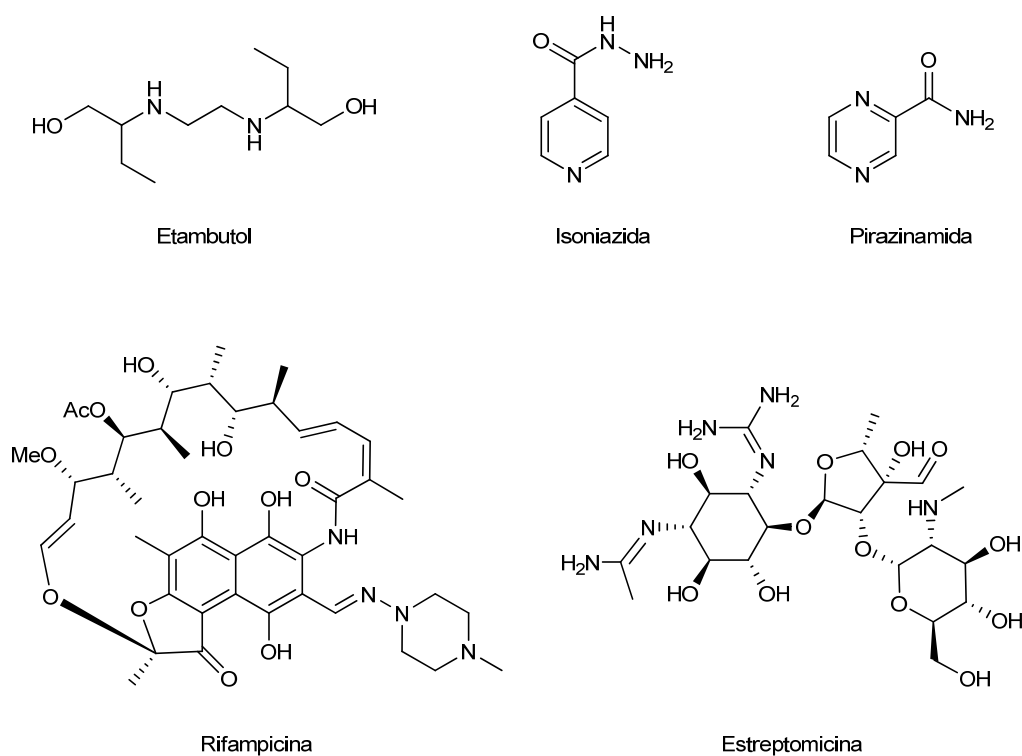


Figura 17: Fàrmacs tuberculostàtics de *primera línia*

⁵⁹ Dye, C.; Williams, B. G.; Espinal, M. A. *Science* **2002**, 295, 2042-2046.

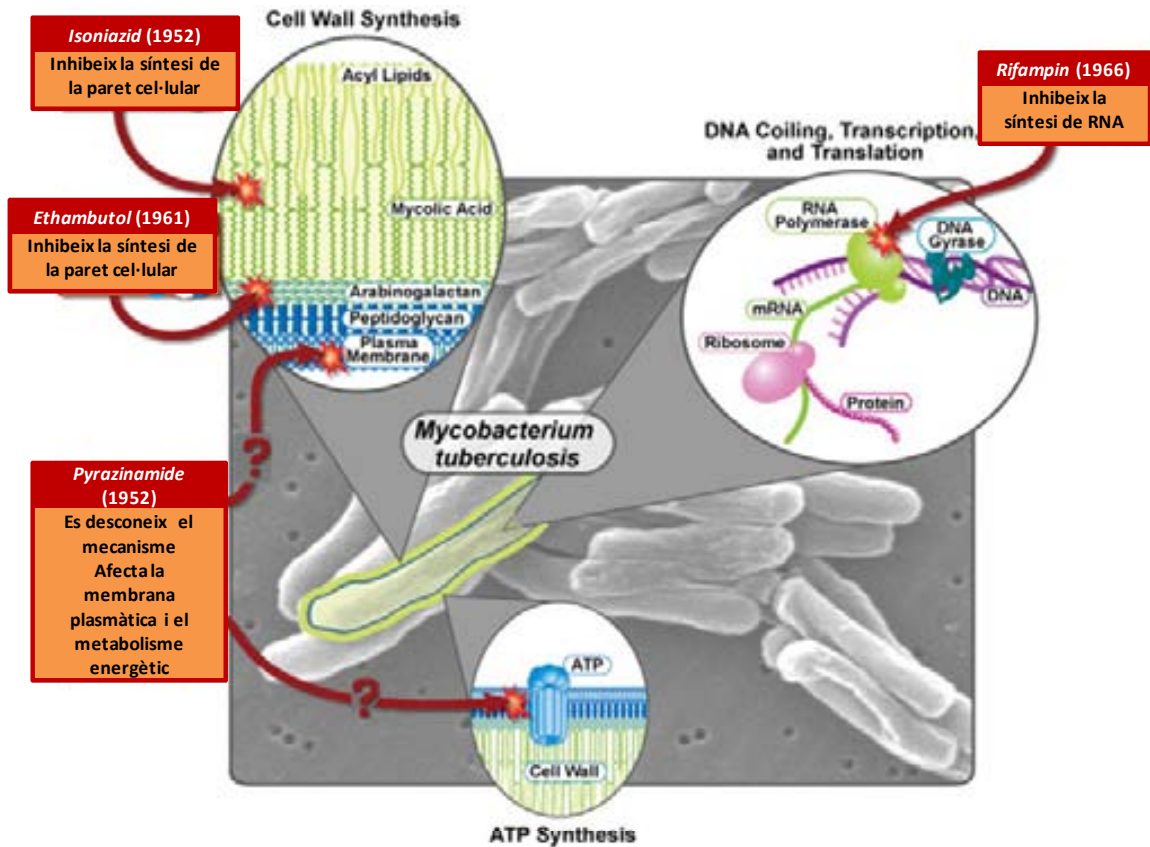


Figura 18: Tractament de primera línia de la TB

Es necessita un període llarg de tractament i emprar una combinació de diferents fàrmacs per tal de reduir el risc a què la bactèria desenvolupi resistència al fàrmac. La TB multi-resistent (*Multi-Drug Resistance Tuberculosis*, MDR-TB) es defineix com la resistència als dos fàrmacs més efectius de primera línia, la rifampicina i la isoniazida (Figura 17) i pot ser adquirida per infecció amb una soca resistent de *M. tuberculosis*, o bé, es pot desenvolupar degut a un tractament inadequat.⁶⁰

Per tal de tractar la MDR-TB calen fàrmacs de segona línia, els quals poden tenir efectes secundaris tòxics, com la cicloserina; són menys efectius, com l'àcid *p*-aminosalicílic; o bé tenen preus elevats, com les fluoroquinolones (Figura 19). Hi ha sis classes de fàrmacs de segona línia amb diferents mecanismes d'acció segons si inhibeixen la síntesi de proteïnes bacterianes, com els aminoglicòsids (ex: amikacina i kanamicina) i els polipèptids (ex: capreomicina), inhibeixen la síntesi de la paret cel·lular del bacteri, com les tioamides (ex: etionamida) i la cicloserina, o bé intervenen en la síntesi del DNA bacterià, com les fluoroquinolones (ex: moxifloxacina i ciprofloxacina) i l'àcid *p*-aminosalicílic (Figura 20).

⁶⁰ *Tuberculosis* [fitxer en línia]. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), actualització 9 de maig 2008. <http://www3.niaid.nih.gov/topics/tuberculosis/> [consulta: novembre 2008].

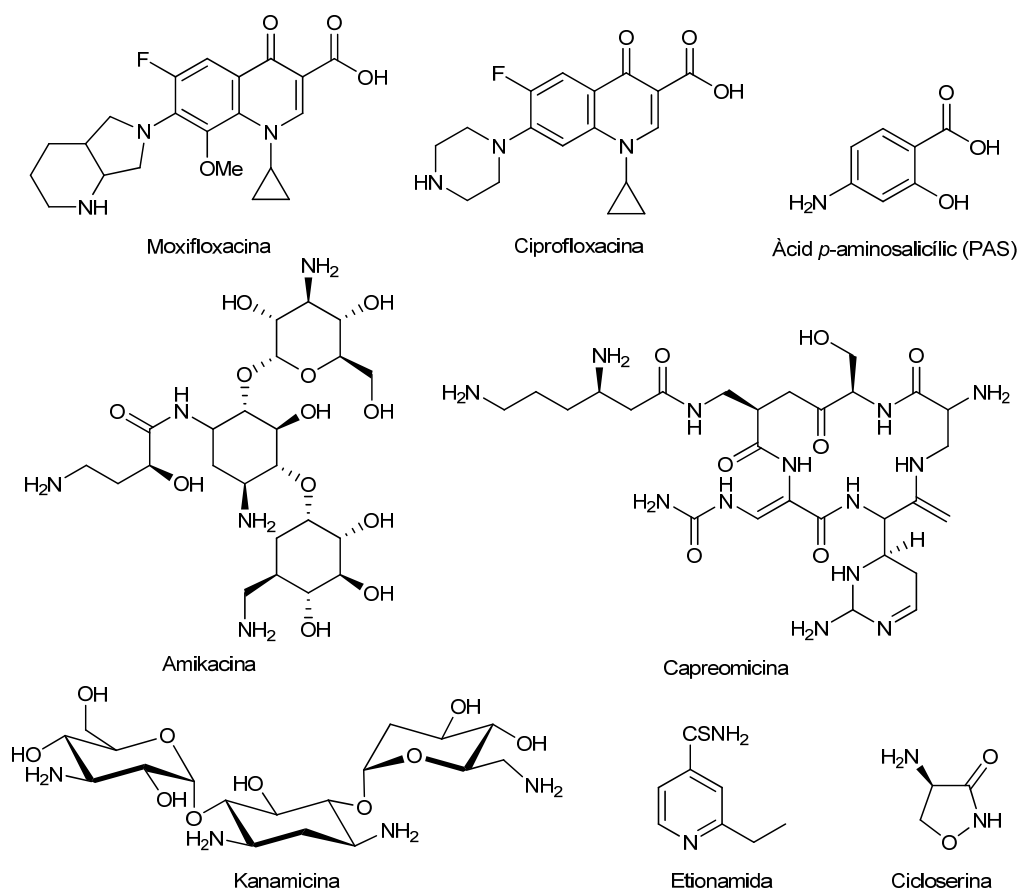


Figura 19: Alguns dels fàrmacs tuberculostàtics de segona línia

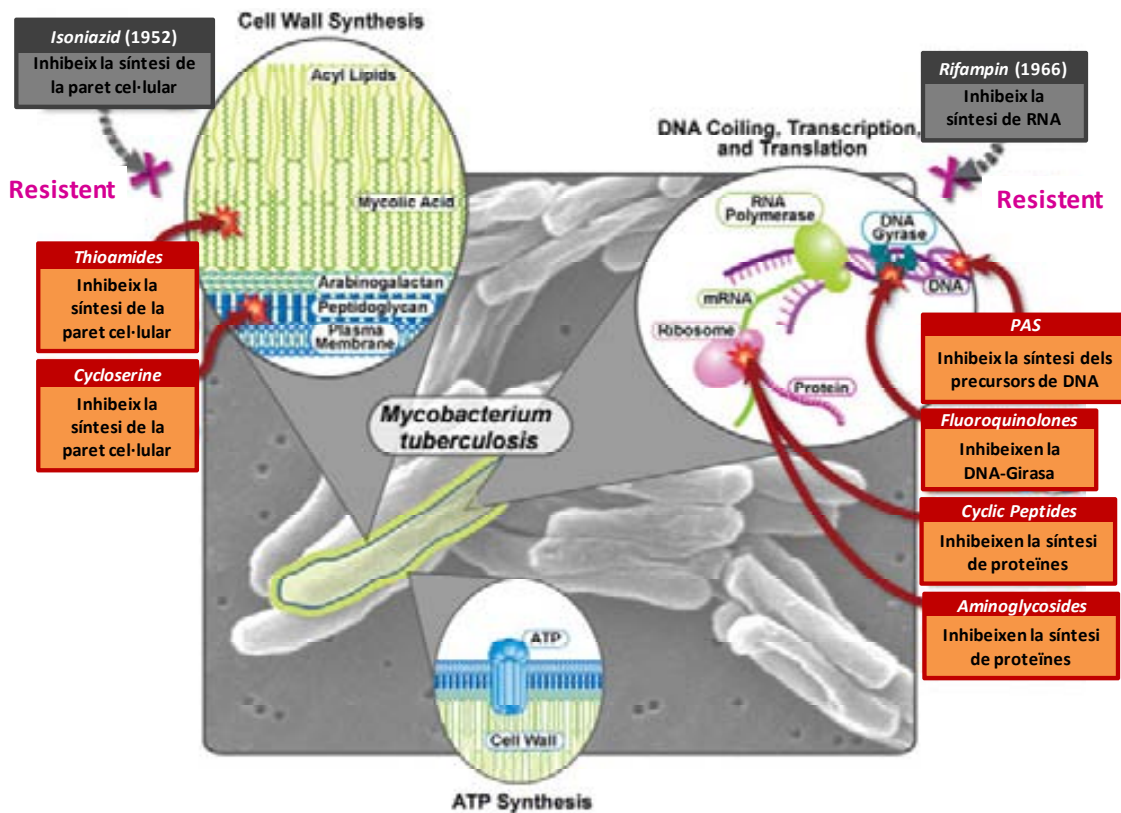


Figura 20: TB multi-resistent (MDR-TB) i els seus possibles tractaments

Una forma menys comú és la TB extremadament resistent (*Extensively Drug Resistance TB*, XDR-TB) en què el bacteri resulta resistent a rifampicina i isoniazida com en la MDR-TB, però a més també resulta resistent als fàrmacs de *segona línia*: a alguna quinolona i com a mínim a un dels tres fàrmacs amikacina, kanamicina i capreomicina (Figura 21). Aquest fet dificulta encara més el tractament i crea la necessitat de cercar nous i més potents fàrmacs actius contra *M. tuberculosis* amb nous mecanismes d'acció (Figura 22).^{61,62} Entre els nous candidats tuberculostàtics podem trobar el PA-824 (Figura 23),⁶³ un nitroimidazole que inhibeix tant la síntesi proteínica com la biosíntesi de la paret cel·lular micobacteriana, el derivat nitrodihidroimidazooxazole OPC-67683,⁶⁴ que inhibeix la biosíntesi de l'àcid micòlic bacterià, la diarilquinolina TMC207,⁶⁵ un compost que mostra un mode d'acció innovador, ja que inhibeix la ATP-sintetasa, o la diamina SQ-109,⁶⁶ dissenyat mitjançant l'ús d'una llibreria d'1,2-etilendiamines basada en l'etambutol.

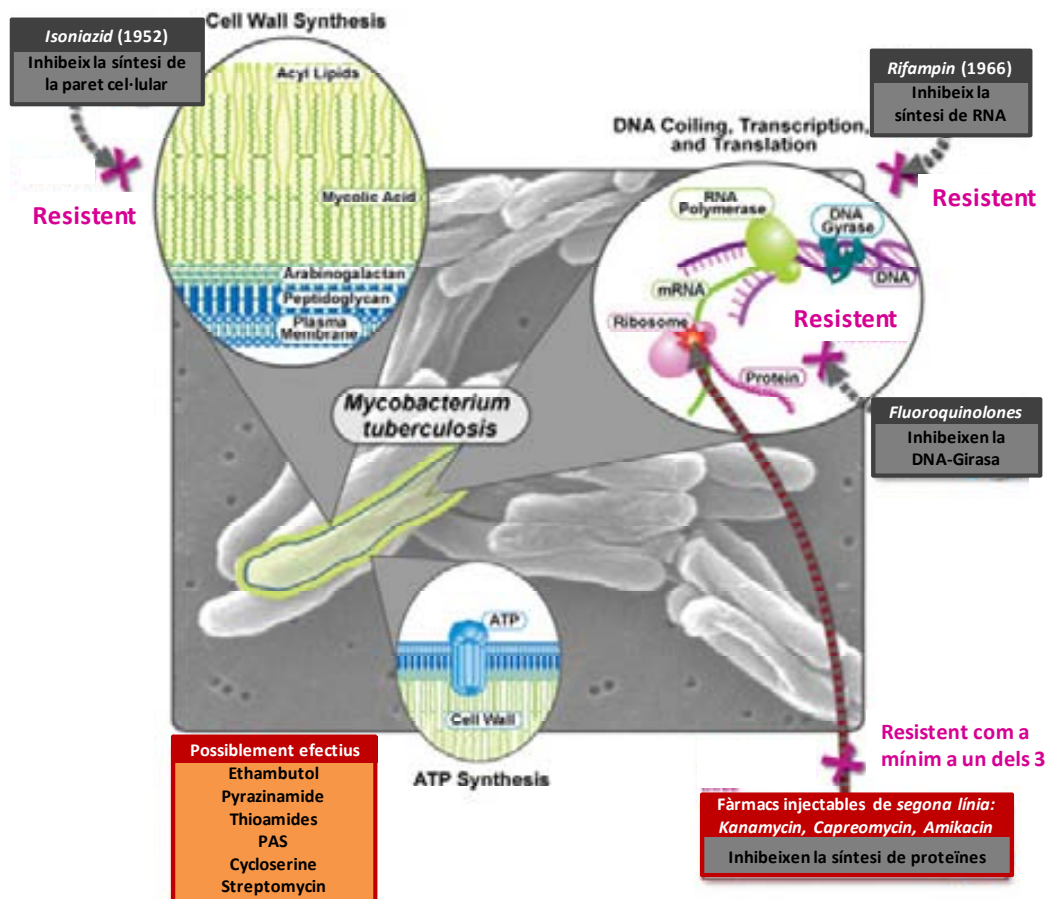


Figura 21: TB extremadament resistent (XDR-TB)

⁶¹ Cole, S. T.; Alzari, P. M. *Science* **2005**, *307*, 214-215.

⁶² *Tuberculosis* 2007 [fitxer en línia]. Palomino, J. C.; Leão, S. C.; Ritacco, V., <http://www.tuberculosistextbook.com/> [consulta: gener 2009].

⁶³ Stover, C. K.; Warrener, P.; VanDevanter, D. R.; Sherman, D. R.; Arain, T. M.; Langhorne, M. H.; Anderson, S. W.; Towell, J. A.; Yuan, Y.; McMurray, D. N.; Kreiswirth, B. N.; Barry, C. E.; Baker, W. R. *Nature* **2000**, *405*, 962-966.

⁶⁴ Sasaki, H.; Haraguchi, Y.; Itotani, M.; Kuroda, H.; Hashizume, H.; Tomishige, T.; Kawasaki, M.; Matsumoto, M.; Komatsu, M.; Tsubouchi, H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7854-7860.

⁶⁵ Andries, K.; Verhasselt, P.; Guillemont, J.; Gohlmann, H. W. H.; Neefs, J.-M.; Winkler, H.; Van Gestel, J.; Timmerman, P.; Zhu, M.; Lee, E.; Williams, P.; de Chaffoy, D.; Huitric, E.; Hoffner, S.; Cambau, E.; Truffot-Pernot, C.; Lounis, N.; Jarlier, V. *Science* **2005**, *307*, 223-227.

⁶⁶ Protopopova, M.; Hanrahan, C.; Nikonenko, B.; Samala, R.; Chen, P.; Gearhart, J.; Einck, L.; Nacy, C. A. *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *56*, 968-974.

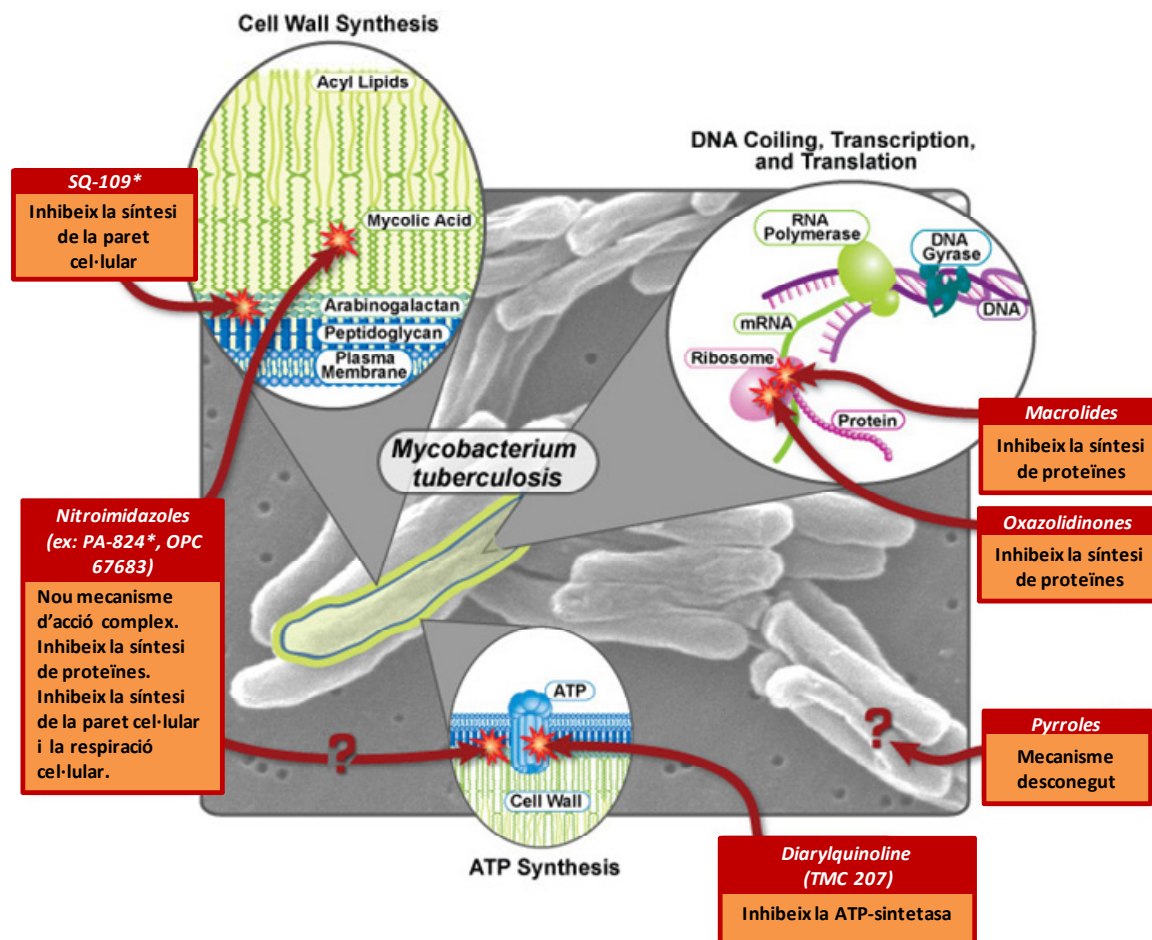


Figura 22: Nous fàrmacs anti-TB en desenvolupament

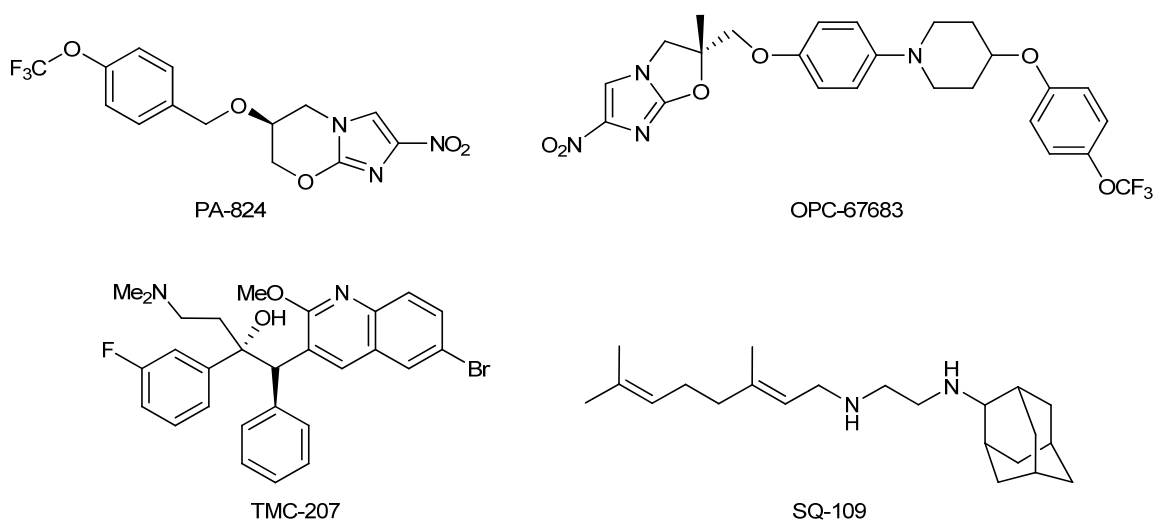


Figura 23: Fàrmacs tuberculostàtics en fase clínica avançada

1.2 MODELITZACIÓ DE FARMACÒFORS

El disseny de fàrmacs mitjançant la Relació Estructura-Activitat (SAR, *Structure-Activity Relationship*) consisteix en l'aproximació per trobar nous compostos amb activitat farmacològica mitjançant l'estudi de la interacció d'un compost químic amb un receptor biològic, interacció que sol ser específica entre ambdues parts.

Mitjançant la SAR es pot intentar modificar l'efecte dels compostos bioactius modificant la seva estructura química, fet que permet identificar i determinar els grups funcionals responsables de provocar efectes biològics concrets. D'aquesta manera sorgeixen les tècniques QSAR (*Quantitative SAR*), que permeten correlacionar de manera quantitativa una estructura química amb un procés ben definit com ara l'activitat biològica o la reactivitat química. A més a més, la informació extreta també es pot usar per predir l'activitat de nous compostos.

A principis del segle XX, Paul Ehrlich⁶⁷ va definir un farmacòfor (del grec *pharmacophoros*) com “la subestructura tridimensional d'una molècula que transporta (*phoros*) la característica essencial responsable de l'activitat biològica d'un fàrmac (*pharmac*)”. Una definició més moderna és la donada per Peter Gund,⁶⁸ l'any 1977, que defineix un farmacòfor com “un conjunt de característiques estructurals en una molècula que és reconegut pel lloc d'encaix d'un receptor i és responsable de l'activitat biològica d'una molècula”. Encara més concreta és la definició donada per la IUPAC de farmacòfor com “un conjunt de característiques estèriques i electròniques que són necessàries per assegurar unes interaccions supramoleculares òptimes amb un receptor biològic específic per tal de provocar o bloquejar la seva resposta biològica”.

Existeixen dues aproximacions possibles en la modelització de farmacòfors, segons si es coneix l'estructura del receptor i del lligand interaccionant gràcies a la difracció de raigs X o RMN (aproximació directa), o bé, si es desconeix (aproximació indirecta o basada en el lligand).

L'aproximació indirecta busca crear un model de farmacòfor trobant similituds geomètriques entre totes les conformacions de diferents molècules actives o anàlegs, els quals han de tenir el mateix mode d'interacció amb el receptor. Aquesta metodologia s'anomena *Aproximació dels Anàlegs Actius* i permet trobar la disposició comuna d'interacció amb el receptor a partir d'un conjunt de conformacions.

Una altra tècnica indirecta basada en compostos actius i no actius és l'alineament de característiques químiques comunes com fa el programari *Catalyst*.^{69,70} El *Catalyst* és un paquet de programari que crea uns models de farmacòfors, els quals consisteixen en una col·lecció de propietats químiques col·locades en un espai tridimensional i que representen alhora les

⁶⁷ Ehrlich, P. *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 17-47.

⁶⁸ Gund, P. *Progress in Molecular and Subcellular Biology*, Hahn, F. E.; Kersten, H.; Kersten, W.; Szybalski, W. Ed. Springer-Verlag, Berlin **1977**, vol. 5, p. 117-143.

⁶⁹ Accelrys, Inc. San Diego, <http://accelerlys.com/products/scitegic/component-collections/catalyst.html> [consulta: novembre 2008].

⁷⁰ (a) Hahn, M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2080-2090. (b) Hahn, M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2091-2102.

característiques més importants d'un producte per tenir certa activitat biològica. Cal dir que el programari porta per defecte unes característiques ja descrites, com ara hidrofòbia, hidrofòbia aromàtica, aromàtica, donació o acceptació d'enllaç d'hidrogen, ionització, etc.

1.3 PRECEDENTS

Durant el projecte de recerca realitzat al nostre grup de recerca encaminat a la síntesi de nous quirons ciclohexànics polioxigenats es van preparar tota una sèrie de derivats enantiopurs de *p*-benzoquinona (Figura 24),^{24,28} alguns dels quals van mostrar certa activitat antituberculosa, avaluada al "Southern Research Institute (SRI)" d'EEUU a través del programa "Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility (TAACF)" (Taula 3).⁷¹

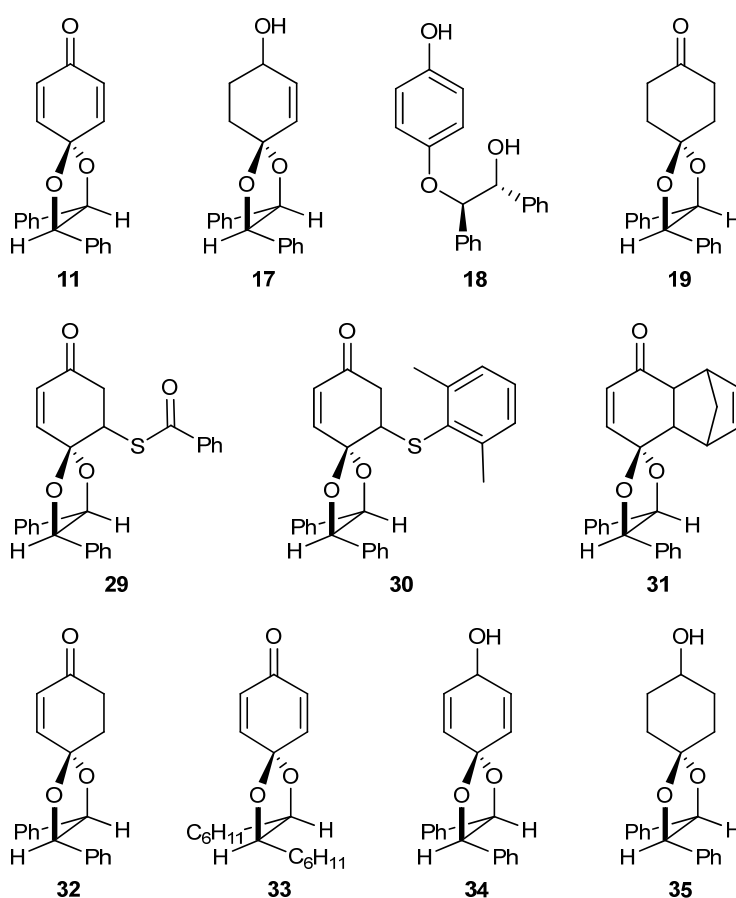


Figura 24: Derivats de *p*-benzoquinona inclosos en l'estudi

Entre els compostos sintetitzats, els derivats monoacetàtics amb la subestructura d'1,4-dioxaspiro[4.5]decà **11**, **29**, **30** i **31** són els que van mostrar una major activitat antibacteriana (Taula 3). El compost **11** inhibeix el creixement de bacteris *M. tuberculosis* a una concentració de 0.78 µg/mL (MIC=0.78 µg/mL), mentre que els compostos que tenen un dels dobles enllaços emmascarats com **29**, **30** i **31** ho fan a una major concentració de 1.56 µg/mL. El compost

⁷¹ TAACF Web Site: www.taacf.org.

ciclohexènic **32** mostra una activitat antibacteriana moderada amb una MIC de 3.13 µL/mL, mentre que la resta de compostos mostren una lleugera activitat amb una MIC igual o major a 6.25 µL/mL.

Compost	MIC ^a	% Inhibició	IC ₅₀ ^b
11	0.78	100	0.20
29	1.56	99	0.74
30	1.56	99	0.30
31	1.56	94	0.50
32	3.13	99	0.67
33	6.25	100	<0.26
19	>6.25	92	-
18	>6.25	51	-
34	>6.25	27	-
17	>6.25	15	-
35	>6.25	0	-

^aConcentració mínima d'inhibició en µg/mL.

^bConcentració necessària per inhibir el 50% de *M. tuberculosis*.

Taula 3: Activitat antibacteriana *in vitro* vers *M. tuberculosis* H37Rv

A la vista dels resultats es podrien establir tot un seguit de preferències alhora de mostrar certa activitat antituberculosa:

- la major activitat del monoacetal de la hidrobenzoïna **11** enfront el monoacetal de l'1,2-diciclohexiletandiol **33** podria indicar la preferència per grups aromàtics tipus fenil en la part acetàlica.
- la major activitat del compost carbonílic **11** enfront l'alcohol **34** podria indicar la idoneïtat d'un doble enllaç C-O en la posició 8 de l'esquelet ciclohexànic.
- la major activitat del compost ciclohexadiènic **11** enfront el compost ciclohexènic **32**, i alhora aquest últim enfront el compost ciclohexànic **19**, indicaria la conveniència d'introduir planaritat a l'anell de sis membres, en forma d'insaturacions en aquest cas.

A partir d'aquestes dades de bioactivitat i mitjançant la utilització del programari *Catalyst*, es van cercar relacions estructura-activitat, desenvolupant un model de farmacòfor que descriu aquests compostos amb activitat antituberculosa.³¹ El farmacòfor desenvolupat compta amb 4 característiques principals: 2 zones hidrofòbiques aromàtiques en blau i dues zones acceptores d'enllaç d'hidrogen que apareixen en verd amb les seves corresponents projeccions (Figura 25 (a)). A la Figura 25 (b) es mostra el farmacòfor obtingut superposat amb el compost **11**, el de més activitat antituberculosa de la sèrie que ha originat el farmacòfor. Es pot veure com una de les

zones hidrofòbiques coincideix amb un dels anells fenílics del grup acetal, mentre que l'altra zona hidrofòbica no es superposa amb res. A més, de les dues zones acceptores d'enllaç d'hidrogen, una correspon amb un dels àtoms d'oxigen de l'anell dioxolànic i l'altre amb l'àtom d'oxigen del grup carbonil.

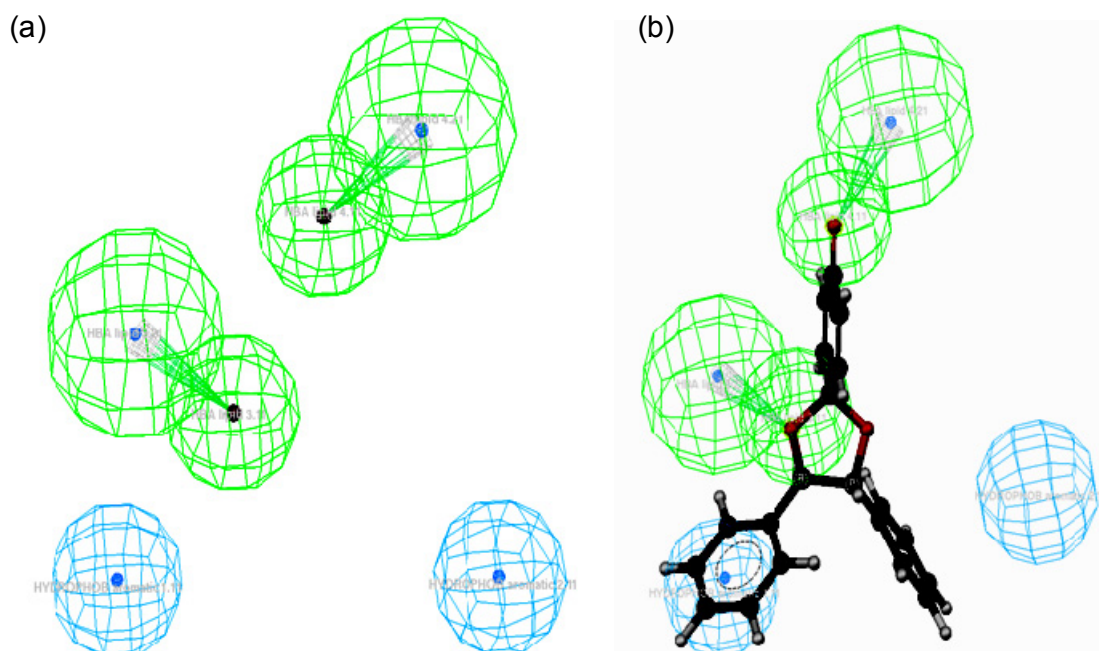


Figura 25: a) Farmacòfor generat, on les esferes verdes corresponen a zones acceptores d'enllaç d'hidrogen i les esferes blaves a zones hidrofòbiques aromàtiques. b) Farmacòfor generat alineat amb el compost més actiu de la sèrie, **11**.

Tot seguit, es va realitzar una cerca a la base de dades "Derwent World Drug Index (WDI)",⁷² trobant 10 compostos descrits com antituberculosos que encaixen de manera satisfactòria al nostre model de farmacòfor generat. A la Taula 4 podem veure l'índex d'encaix d'aquest compostos, que ens indica el grau d'ajustament del seu farmacòfor amb les 4 zones del farmacòfor generat, essent 4 el valor màxim. També podem observar l'índex d'encaix dels compostos més actius que ha generat el farmacòfor.

Compost	Índex d'encaix
30	4.00
29	3.62
11	2.93
31	2.85
Monobromoesceptrina, 36	3.86
Camaejasmina	3.32
B-4154, 37	3.15
B-826, 38	3.06
Metil-sulfometuron	2.98
B-3785, 39	2.95

⁷² Derwent 99 World Drug Index, 53899 compounds; Derwent Informaton Ltd. London 1999.

Metazida, 40	2.91
Sulfoniazida	2.83
Aconiazida	2.82
Tetrandina, 41	2.57

Taula 4: Índexs d'encaix dels compostos més actius de la sèrie i dels compostos trobats a la base de dades Derwent WDI

Tanmateix, un índex d'encaix elevat no pressuposa una major activitat antituberculosa, ja que per exemple el compost **30** té el màxim índex d'encaix, però major MIC que el compost **11**, el qual no arriba a tenir un índex d'encaix 3.

Els compostos trobats a la base de dades corresponen a diferents classes estructurals d'agents antituberculosos coneguts, destacant-ne tres tipus: anàlegs de clofacimina, anàlegs d'isoniazida i alcaloides (Figura 26). Com és d'esperar, cada classe estructural presenta un mecanisme d'acció diferent, fet que no ens ajuda alhora d'establir el tipus de mecanisme d'acció que segueix el nostre model de farmacòfor generat.

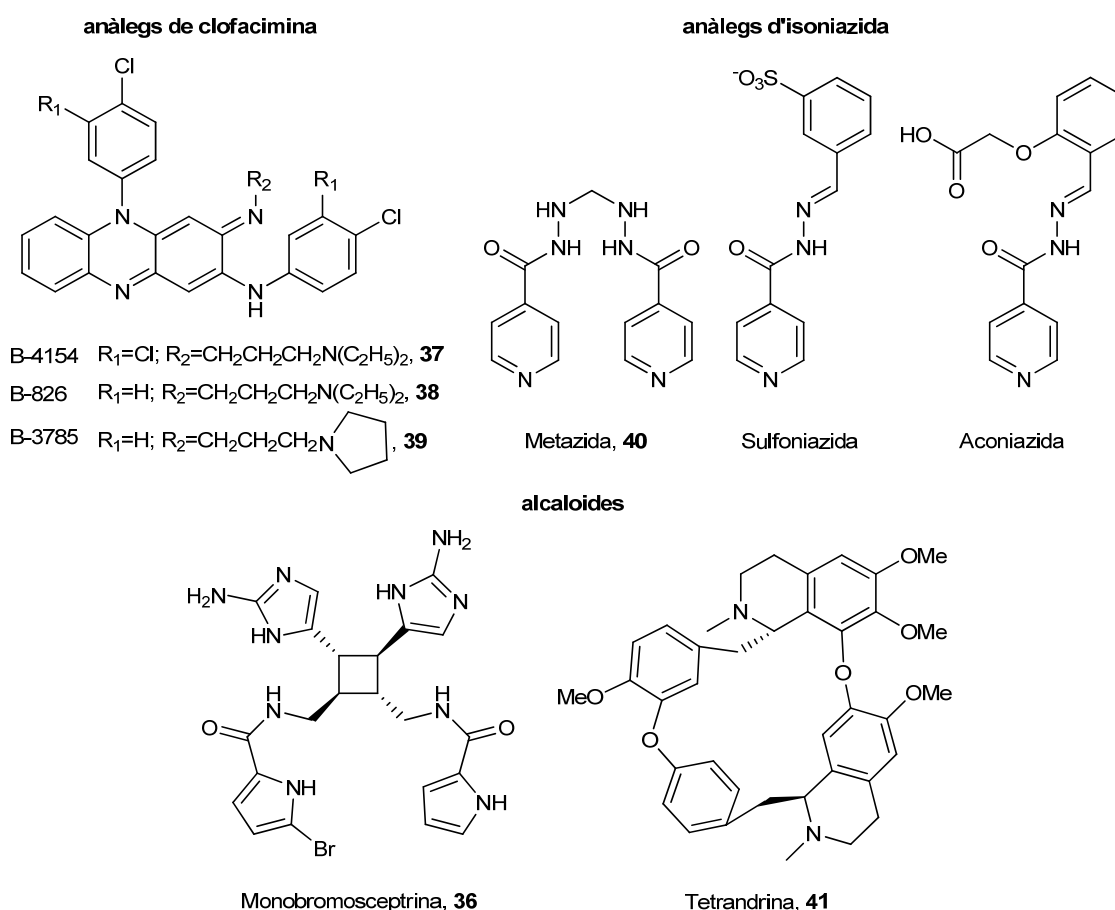


Figura 26: Compostos representatius trobats en la cerca a la base de dades Derwent WDI

L'alineació dels compostos **37-41** amb el farmacòfor generat ens mostra que com a mínim un dels àtoms de nitrogen d'aquests productes es superposa amb una zona acceptora d'hidrogen. A la Figura 27 es pot veure la riminofenazina, ó B-4154, **37**, un anàleg de clofacimina que posseeix la major activitat antituberculosa dels compostos trobats (MIC=0.12 $\mu\text{g/mL}$),

superposada amb el farmacòfor generat. En aquest cas, dos dels àtoms de nitrogen de **37** es troben superposats amb les dues zones acceptores d'enllaç d'hidrogen.

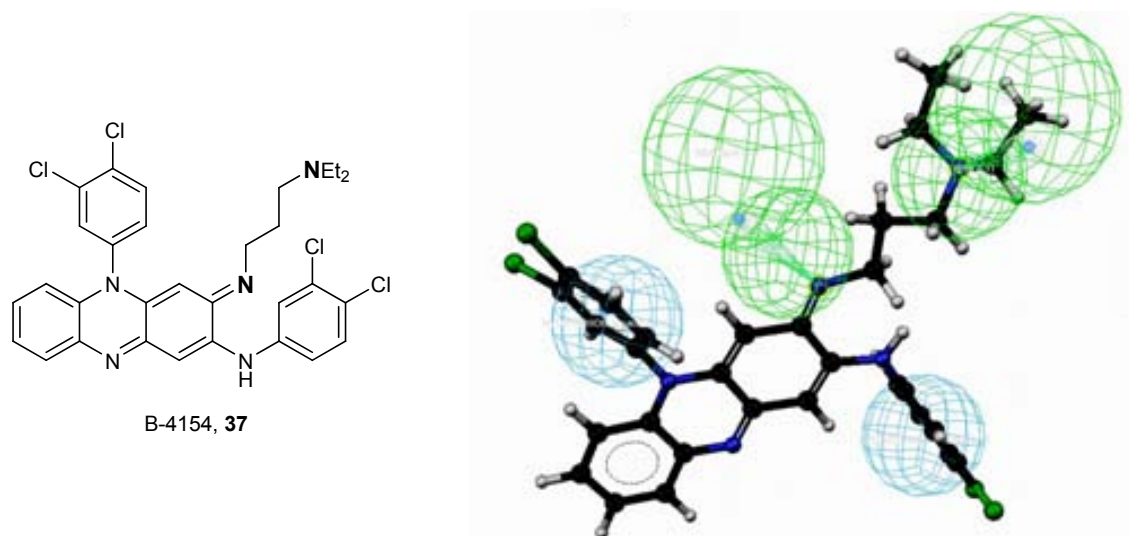
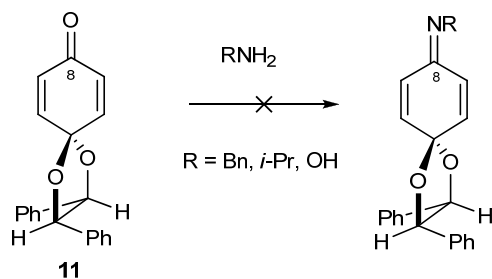


Figura 27: Farmacòfor generat alineat amb B-4154, **37**

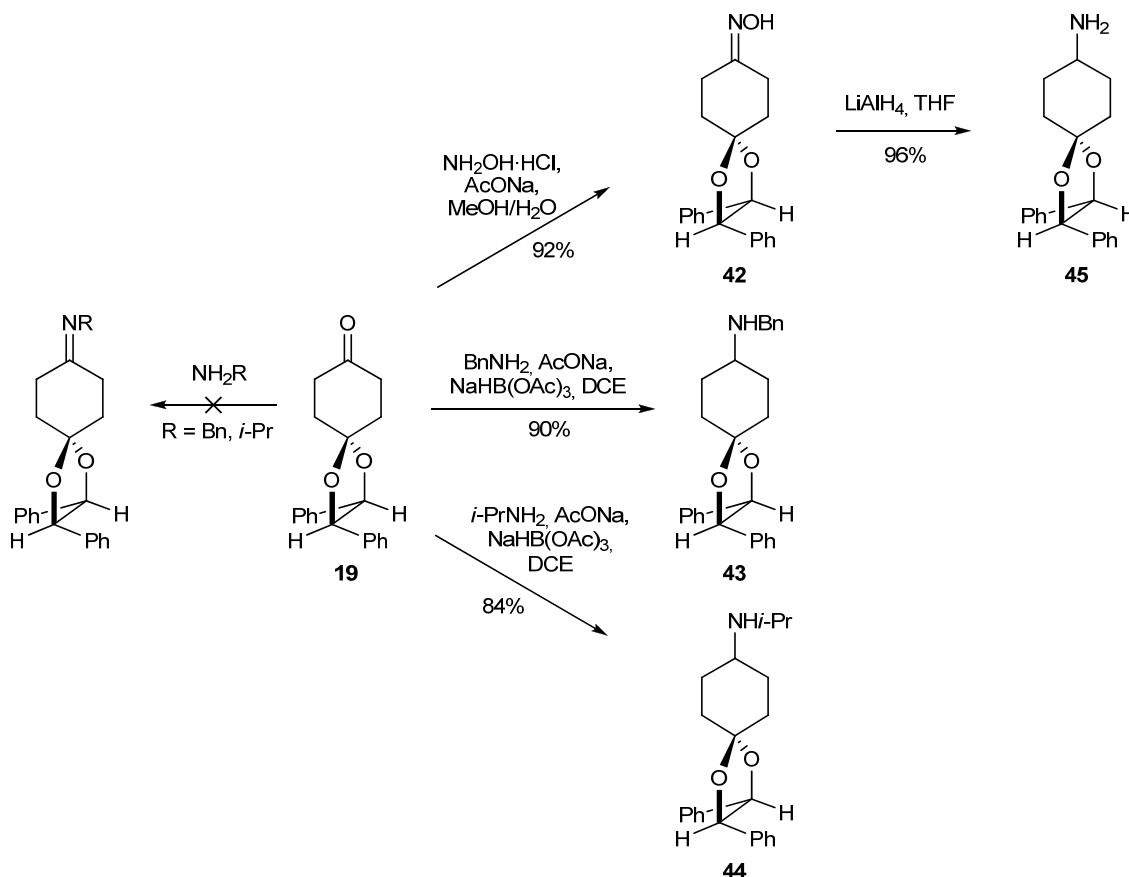
Aquest alt grau de concordança entre un àtom de nitrogen i la zona acceptora d'enllaç d'hidrogen va fer replantejar la investigació cap a la introducció d'un àtom de nitrogen en la zona acceptora d'enllaç d'hidrogen superior, és a dir, intercanviar l'àtom d'oxigen del grup de carbonil d'**11** i els seus derivats per un àtom de nitrogen, per tal d'avaluar l'activitat antituberculosa dels nous compostos dissenyats.

En treballs anteriors a la present Tesi Doctoral i amb aquest objectiu en el grup de recerca es va intentar aconseguir la síntesi d'imines i oximes derivades de la ciclohexadienona **11**.³¹ Es van seleccionar dues amines amb diferents substituents, benzilamina (NH_2Bn) i isopropilamina ($\text{NH}_2i\text{-Pr}$), i la hidroxilamina (NH_2OH) per tal d'addicionar-les al grup carbonil d'**11** i formar un doble enllaç C-N en la posició 8 (Esquema 24). Però en addicionar les amines primàries i la hidroxilamina seleccionades a la ciclohexadienona **11** sota les condicions estàndard, només es van obtenir mesclades complexes derivades d'addicions conjugades de les amines i la hidroxilamina, que no es van poder purificar. A més, altres intents d'evitar aquestes reaccions d'addició-1,4 no van fructificar.



Esquema 24

Per tal d'avaluar la influència dels dobles enllaços en l'activitat antituberculosa es va decidir explorar la reacció anterior utilitzant la ciclohexanona **19** com a substrat de partida. S'esperava una menor bioactivitat dels compostos resultants, però es podrien emprar per analitzar l'efecte de l'àtom de nitrogen en l'activitat antituberculosa (Esquema 25). Novament la reacció de **19** amb benzilamina i isopropilamina no va conduir a les imines desitjades, sinó a la recuperació del substrat de partida inalterat. Només en el cas de la hidroxilamina es va obtenir l'oxima desitjada **42** amb un bon rendiment.



Esquema 25: Treballs realitzats anteriorment vers la síntesi de compostos potencialment tuberculostàtics³¹

Posteriorment, es va estudiar l'aminació reductiva de la cetona **19** per tal d'obtenir les amines corresponents. En aquest cas sí es van obtenir les amines desitjades **43** i **44** amb un bon rendiment, així com l'amina primària **45**, sintetitzada a partir de l'oxima **42** per reducció amb LiAlH_4 .

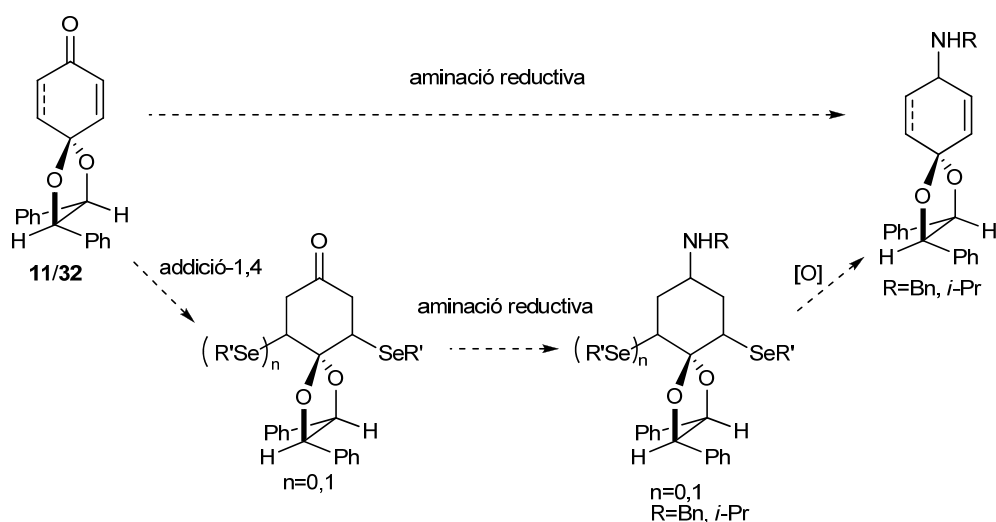
1.4 OBJECTIUS

Considerant els resultats d'activitat antituberculosa obtinguts fins ara, així com les característiques estructurals del farmacòfor generat, es va decidir aprofundir en l'ús d'aquest farmacòfor com a guia per tal d'obtenir nous compostos relacionats amb bioactivitat millorada.

Així doncs, es va plantejar l'obtenció de nous compostos que presentessin un esquelet d'1,4-dioxaspiro[4.5]decà amb una funció nitrogenada, amb els següents objectius:

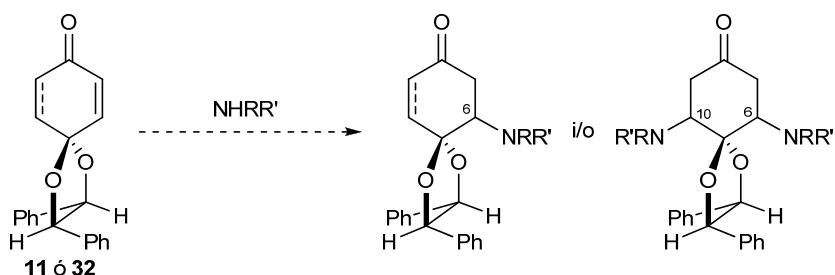
1. *Sintetitzar amines amb un esquelet 1,4-dioxaspiro[4.5]decà monoinsaturat i diinsaturat.*

Es podria aconseguir mitjançant una reacció d'aminació reductiva del derivat ciclohexadiènic **11** i del derivat ciclohexènic **32** amb isopropilamina i benzilamina. Degut a l'experiència prèvia, sabem que l'addició conjugada d'amines en aquests substrats es veu molt afavorida, així potser caldria emmascarar els dobles enllaços dels substrats (Esquema 26). Una bona opció amb aquesta finalitat podria ser la d'utilitzar la química del seleni, que ens permetria recuperar els dobles enllaços un cop introduïda la funció amina a l'anell.



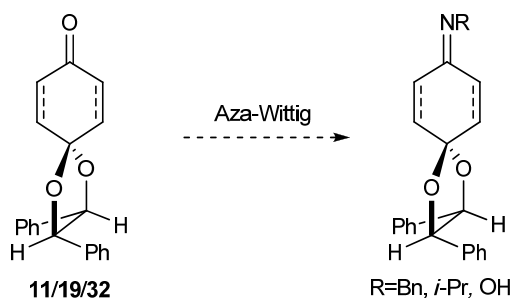
Esquema 26

2. *Controlar les addicions conjugades d'amines sobre els substrats insaturats 32 i 11 per tal d'obtenir compostos amb esquelet d'1,4-dioxaspiro[4.5]decà funcionalitzats amb nitrogen en les posicions 6 i 10* (Esquema 27). En conèixer les dades d'activitat antituberculosa d'aquests derivats es podria avaluar també la influència de la posició del grup amina en l'anell.



Esquema 27

3. Sintetitzar imines i oximes amb esquelet d'1,4-dioxaspiro[4.5]decà saturat, monoinsaturat i diinsaturat emprant altres mètodes per la formació d'imines a partir de grups carbonil. Un bon mètode no provat anteriorment podria ser mitjançant una reacció de tipus aza-Wittig (Esquema 28).



Esquema 28

2. SÍNTESI DELS PRECURSORS

Per tal d'assolir els objectius marcats anteriorment caldria sintetitzar els substrats de partida, derivats formals de *p*-benzoquinona i (*R,R*)-hidrobenzoïna amb un esquelet ciclohexadiènic, **11**, ciclohexènic, **32**, i ciclohexànic, **19**. Tots tres substrats ja han estat sintetitzats prèviament al grup, i de fet, **19** ha estat emprat com a material de partida en la síntesi del (-)-esporocinol A (apartat 4.1, pàgina 24), però caldria en aquest moment optimitzar la síntesi del monoacetal **32**.

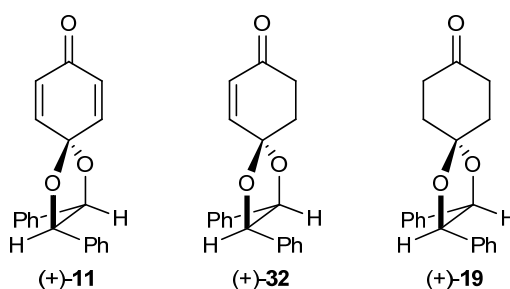
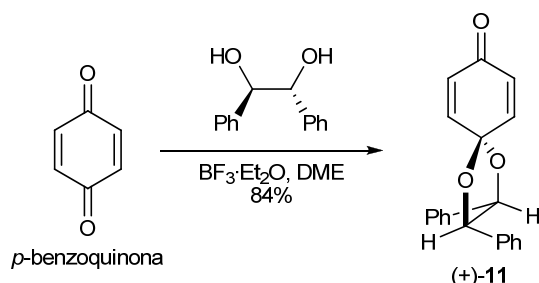


Figura 28: Precursors emprats

2.1 OBTENCIÓ DEL MONOACETAL CICLOHEXADIÈNIC (+)-11

El monoacetal **11** ja havia estat sintetitzat al nostre grup de recerca,^{24a} per reacció directa entre la *p*-benzoquinona i la (*R,R*)-hidrobenzoïna en el si de dimetoxietà a temperatura ambient (Esquema 29). Posteriorment, es va optimitzar la seva obtenció millorant el procés de la seva

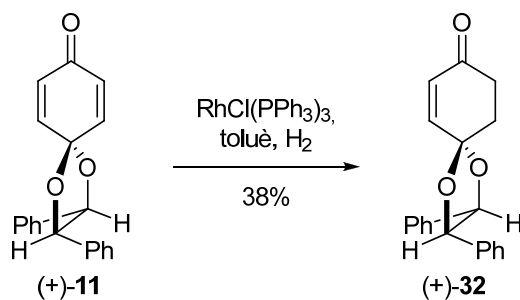
purificació: es va substituir la cromatografia en columna per unes senzilles operacions de digestió del cru de reacció en acetat d'etil, aconseguint un rendiment del 84%.³⁰



Esquema 29: Síntesi del monoacetal (+)-11

2.2 OBTENCIÓ DEL MONOACETAL CICLOHEXÈNIC (+)-32

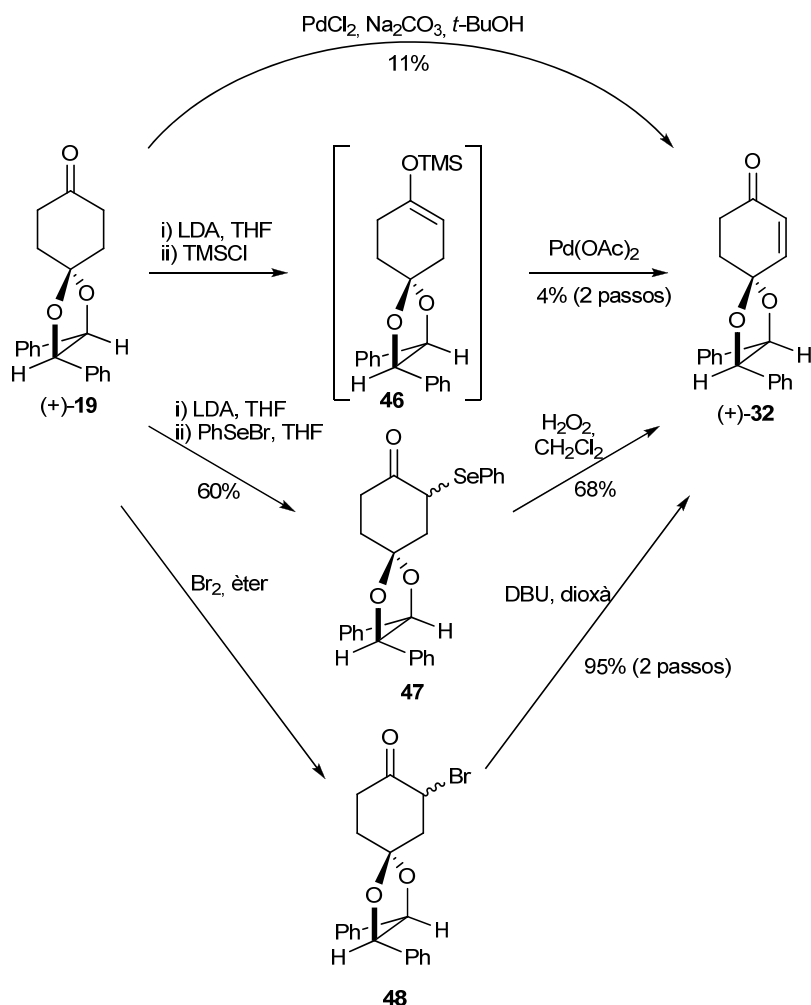
El monoacetal **32** ja havia estat sintetitzat prèviament al nostre grup per hidrogenació parcial d'**11** emprant el catalitzador de Wilkinson i obtenint un 38% de rendiment, un 75% considerant el substrat de partida recuperat (Esquema 30).^{24d}



Esquema 30: Síntesi de (+)-32 realitzada anteriorment al nostre grup^{24d}

En vista de la baixa conversió i degut a la impossibilitat de reproduir la síntesi a gran escala, es va pensar en obtenir **32** a partir del monoacetal **19**, la síntesi del qual ja havíem optimitzat a escala multigram.

Inicialment, es va pensar en obtenir **32** directament de **19** per deshidrogenació emprant la mateixa metodologia ja utilitzada en l'obtenció de l'esporecnol A (veure apartat 0).⁵⁷ Però en tractar **19** amb carbonat de sodi i 1.4 equivalents de PdCl₂ només vam aconseguir **19** amb un 11% de rendiment, determinat per ¹H-RMN (Esquema 31).



Esquema 31: Obtenció de (+)-32 a partir de (+)-19

Buscant a la bibliografia altres mètodes per preparar enones conjugades es va trobar una possible via, ja emprada amb el monoacetal etilenglicòlic de la 1,4-ciclohexandiona com a substrat,⁷³ a través de l'èter d'enol **46** i la seva posterior oxidació tipus Saegusa.⁷⁴ En tractar **19** amb LDA i posteriorment amb clorur de trimetilsilil (TMSCl) sí que s'observa la completa formació del corresponent èter d'enol **46**, però en aplicar l'oxidació amb Pd(OAc)₂ només s'obté (+)-**32** en un 4% de rendiment segons l'anàlisi de ¹H-RMN.

Una altra opció utilitzada va ser la preparació del derivat de seleni **47** i la seva posterior oxidació i eliminació a temperatura ambient, metodologia també emprada en la síntesi de la 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona.⁷⁵ En aquest cas, ja la obtenció de **47**, emprant LDA com a base i bromur de fenilseleni (PhSeBr), es dona amb un baix rendiment del 60%, així com la seva posterior oxidació amb H₂O₂, amb un rendiment dels dos passos del 41%.⁷⁶ A més, la seva

⁷³ Kerr, W. J.; McLaughlin, M.; Morrison, A. J.; Pauson, P. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2945-2948.

⁷⁴ Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1011-1013.

⁷⁵ Satoh, T.; Kawashima, T.; Takahashi, S.; Sakai, K. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9599-9607.

⁷⁶ Ferrer, E. *Treball de Recerca*, UAB, **2007**.

purificació per cromatografia en columna per tal de separar el producte **32** dels residus de seleni resulta tediosa (Esquema 31).

Finalment, es va obtenir **32** amb un 95% de rendiment des de **19** a través de l'intermedi bromat **48**, obtingut per bromació de **19** amb Br₂ en el si d'èter seguint el procediment publicat per Johnson i col·laboradors.⁷⁷ El producte bromat **48** s'obté de manera quantitativa, però en intentar purificar-lo per cromatografia en columna descompon. És per això que cal utilitzar-lo directament com a cru de reacció en el següent pas de deshidrobromació. De fet, l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN del cru de reacció rebel·la només la presència del producte desitjat **48**.

Per tal de trobar les millors condicions a l'hora de realitzar la deshidrobromació de **48** es van fer diferents assajos (Taula 5) emprant diferents mètodes àmpliament utilitzats en la literatura en deshidrobromacions. En emprar trietilamina com a base⁷⁸ es van obtenir altres productes diferents a **32** no identificables per ¹H-RMN, degut a l'obtenció d'un cru complex (entrada 1). L'ús d'halur de liti-DMF, utilitzat en deshidrohalogenacions per primera vegada per Holysz,⁷⁹ és àmpliament reproduït en la síntesi d' α,β -ciclohexenones. Així, en emprar LiBr i Li₂CO₃ en el si de DMF a temperatures altes (entrades 2 i 3), es va obtenir el producte en molt baix rendiment, junt amb d'altres impureses no identificades. En passar a utilitzar una base forta no nucleòfila, com l'1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-è (DBU) (entrades 4-9),⁸⁰ el rendiment va ser major, però la conversió va ser incompleta (entrades 4, 6 i 7), o bé, en forçar les condicions per tal d'aconseguir conversió completa (entrades 5 i 8) va aparèixer una impuresa, que fa baixar el rendiment. En ser la temperatura un element clau en l'obtenció de **32**, es va intentar millorar el rendiment de la reacció canviant el mode de calefacció per microones (entrades 7 i 8), sense obtenir tampoc el producte pur i a més a més amb baix rendiment.

Entrada	Reactius i solvent	Condicions	Conversió (%) ^a	Rendiment (%) ^a
1	Et ₃ N, èter	1 h, reflux	completa	cru complex
2	LiBr, Li ₂ CO ₃ , DMF	2.5 h, 120 °C	75	25 ^b
3	LiBr, Li ₂ CO ₃ , DMF	4 h, 80 °C i nit, t.a.	35	- ^b
4	DBU, THF	3 h, t.a.	44	44
5	DBU, THF	24 h, t.a.	completa	70 ^b
6	DBU, THF	4 h, reflux i nit, t.a.	80	80
7	DBU, THF	MW, 10 min., 50 °C	32	32
8	DBU, THF	MW, 15 min., 70 °C	completa	54 ^b
9	DBU, dioxà	1 h, reflux	completa	95 ^c

^aDeterminat per ¹H-RMN.

^bS'observa la presència d'1 o més impureses no identificades.

^cPercentatge aïllat.

Taula 5: Assaigs d'eliminació de HBr de **48**

⁷⁷ Johnson, W. S.; Anderson, J. M.; Shelberg, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 218-222.

⁷⁸ Price, C. C.; Judge, J. M. *Organic Synthesis*; John Wiley and Sons: New York, **1973**, vol. 5, p. 255.

⁷⁹ Holysz, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4432-4437.

⁸⁰ Dulcere, J. P.; Mihoubi, M. N.; Rodriguez, J. J. *Org. Chem.* **1993**, *58*, 5702-5716.

Cal dir que en tots els casos és molt important aturar la reacció adientment: en aquest cas emprant una solució saturada de Na_2CO_3 a $0\text{ }^\circ\text{C}$ per tal d'eliminar del medi el HBr , que podria donar reaccions no desitjades amb el producte.

En canviar el dissolvent de THF a dioxà, el qual permet augmentar la temperatura de reacció, s'assoleix una ràpida i neta deshidrobromació amb un rendiment del 95% a escala d'1 g.

3. SÍNTESI DE COMPOSTOS AMB UN ENLLAÇ C-N

Un cop preparats els precursors necessaris **11** i **32**, es va abordar la síntesi dels seus anàlegs amb una grup amina al C-8 i un esquelet ciclohexadiènic, **49** i **50**, o ciclohexènic, **51** i **52** (Figura 29).

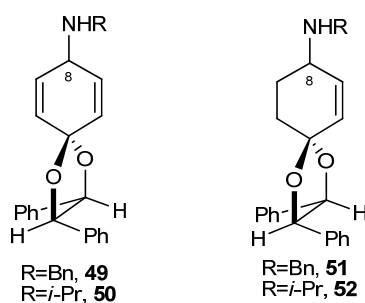
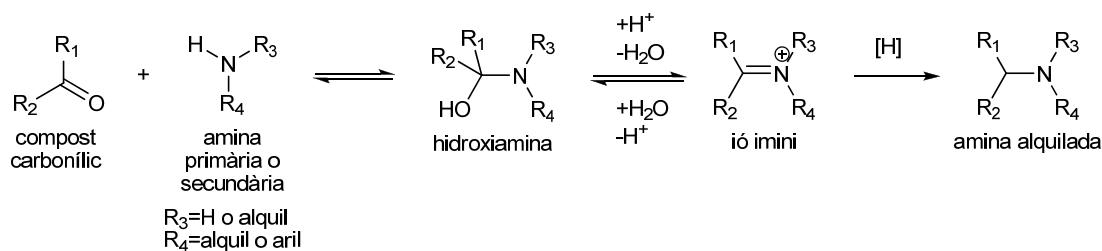


Figura 29

Una de les eines més important i útil en la síntesi d'amines és l'aminació reductiva de compostos carbonílics en presència d'un agent reductor.⁸¹ La reacció consisteix en la formació inicial d'una hidroxiamina (Esquema 32) que evoluciona per formar un ió imini, el qual es redueix donant lloc a una amina alquilada.

L'aminació reductiva pot ser directa, sense aïllament de la imina intermèdia, i segons la natura de l'agent reductor, pot ser un mètode d'hidrogenació catalítica o mitjançant hidrurs. A més de ser una via ràpida d'accés a amines, es dona en condicions suaus, permetent una alta tolerància de grups funcionals i a partir de reactius assequibles comercialment.

⁸¹ Abdel-Magid, A. F.; Mehrman, S. J. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 971-1031 i les referències que s'hi citen.



Esquema 32: Mecanisme general de l'aminació reductiva

La tria de l'agent reductor és crucial, ja que ha de reduir selectivament el grup imini enfront el grup carbonil. Dins els reactius més emprats, el NaBH_4 pot ser poc regioselectiu,⁸² i el NaBH_3CN ,⁸³ a més de ser tòxic, produeix cianur de manera residual i s'ha de mantenir el pH al voltant de 6, ja que si el pH es troba entre 3-4 redueix el compost carbonílic a alcohol. Però el més utilitzat últimament és el $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ja que és bastant selectiu com agent reductor i permet condicions suaus.⁸⁴ De fet, les condicions estàndard per l'aminació reductiva directa amb $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en cetones estan ben establertes: cetona (1 eq), amina (1.05-1.1 eq), AcOH (1 eq), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.4-5 eq), en DCE o THF com a solvent a temperatura ambient.

3.1 SÍNTESI D'AMINES AMB ESQUELET CICLOHEXADIÈNIC

Anteriorment, al grup ja s'havia provat sense èxit l'aminació reductiva directa del monoacetal **11**.³¹ És per això que es considerarà una bona alternativa l'emascament dels seus dobles enllaços per tal d'assajar-hi l'aminació reductiva i posteriorment recuperar els dobles enllaços (Esquema 33). Aquest emascament ja havia estat utilitzat al grup mitjançant l'addició conjugada de tiols,^{24b} però degut a alguns problemes que van sorgir en alguns casos en la recuperació del doble enllaç per oxidació/piròlisi del tio-derivat,^{27,85} en la present Tesi Doctoral es va decidir emprar derivats de seleni.

Els derivats de seleni han sigut àmpliament estudiats i existeixen nombrosos mètodes per a la seva β -eliminació a temperatura ambient⁸⁶ i ens permetrien alhora ampliar el nostre coneixement en l'emascament de dobles enllaços dels monoacetals de *p*-benzoquinona.

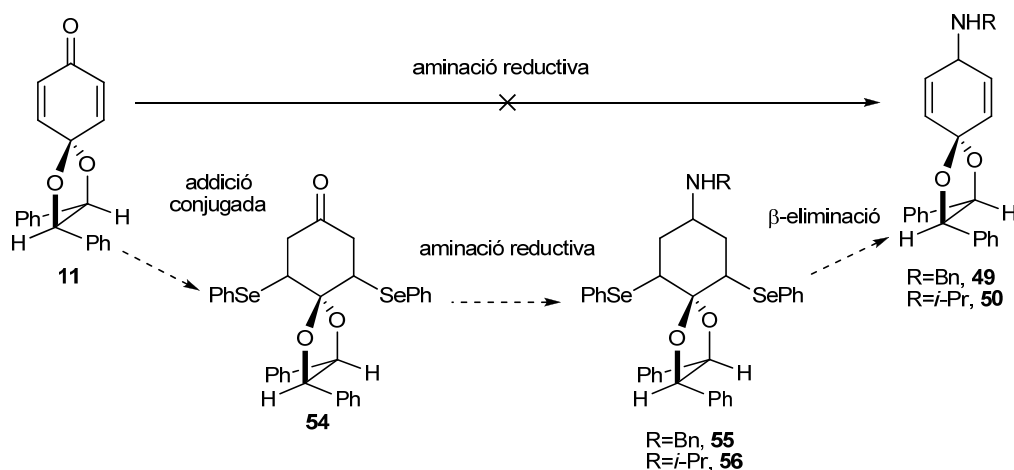
⁸² Weis, A. L.; Bakos, T.; Alferiev, I.; Zhang, X.; Shao, B.; Kinney, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4863-4864.

⁸³ Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897-2904.

⁸⁴ Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862.

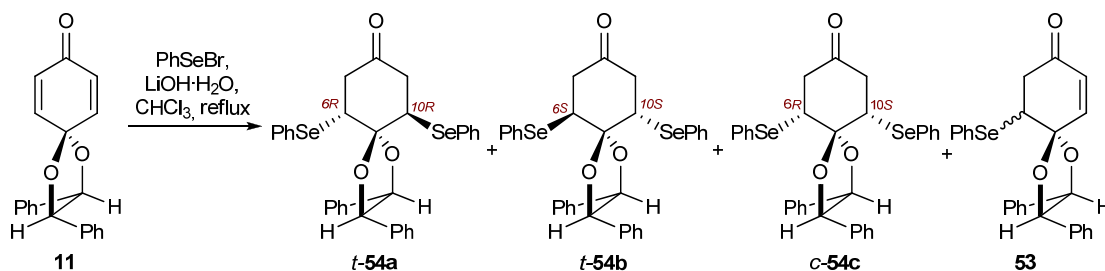
⁸⁵ Marjanet, G. *Tesi Doctoral*, UAB, **2006**.

⁸⁶ (a) Clive, D. L. J. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1049-1132. (b) Wessjohann, L. A.; Sinks, U. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 189-203.



Esquema 33: Seqüència sintètica plantejada per la síntesi de les amines **49** i **50**

Així, inicialment es va dur a terme l'addició conjugada de fenilselenol (PhSeH) a la ciclohexadienona **11** en CHCl₃ a reflux catalitzada per LiOH·H₂O (Esquema 34).⁸⁷ En emprar 2.8 eq de PhSeH s'obtenen majoritàriament els productes de monoaddició **53**, mentre que en augmentar la quantitat de nucleòfil a 4 eq, s'obtenen majoritàriament els productes de diaddició *t*-**54a**, *t*-**54b** i *c*-**54**.



Entrada	PhSeH	Diaddició	Monoaddició	Conversió (%)
1	2.8 eq	30% (6:4:1)	66% (1:1)	96%
2	4 eq	83% (6:4:1)	8% (1:1)	91%

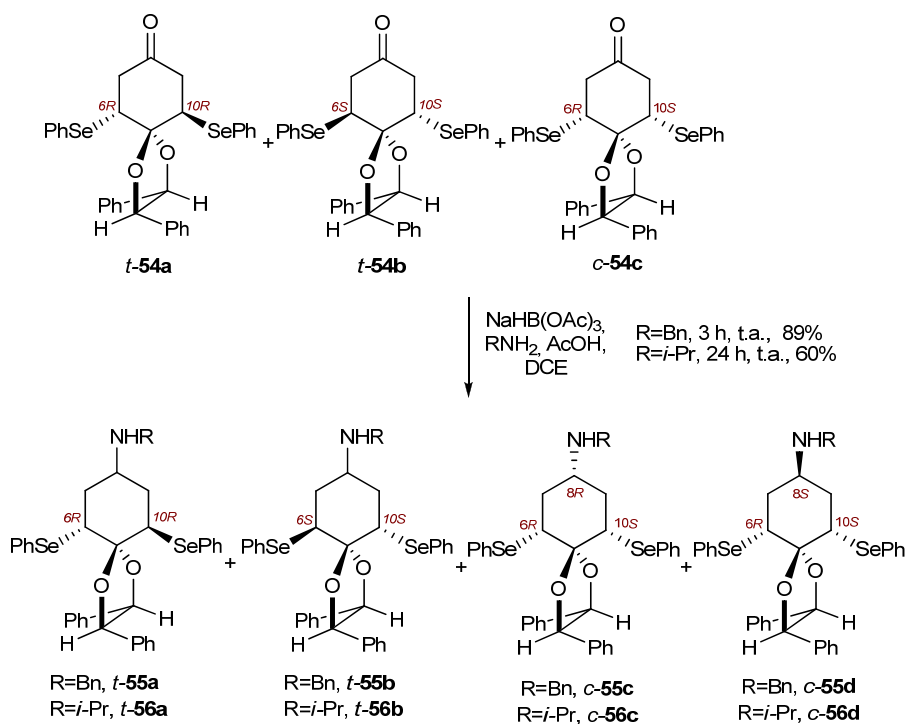
Esquema 34: Assaigs d'addició conjugada de PhSeH a **11**

Pel que fa a la diastereoselectivitat, en tots dos assaigs és la mateixa per ambdós tipus de productes: nul·la per als dos productes de monoaddició (2*R*,3*R*,10*S*)-**53** i (2*R*,3*R*,10*R*)-**53** i per als productes de diaddició *trans*- (*t*-**54a** i *t*-**54b**) i *cis*- (*c*-**54**) una proporció de 10:1, respectivament. A més, també observem preferència per un dels adductes en *trans*- en una proporció 6:4.

Un cop aïllats els productes de diaddició, inseparables entre ells per cromatografia en columna, es va procedir a l'aminació reductiva del seu grup carbonil. Com es pot veure a l'Esquema 35, l'alquilació de la isopropilamina és molt més lenta i desfavorable que la de la

⁸⁷ Dieden, R.; Hevesi, L. *Synthesis* **1988**, 616-619.

benzilamina. Els productes obtinguts, **55** i **56**, consisteixen en una mescla de quatre diastereoisòmers, inseparables entre si per cromatografia en columna, fet que fa difícil la seva identificació per ^1H -RMN. A més a més, no són productes gaire estables; per això, es va passar a preparar els seus corresponents clorhidrats emprant HCl metanòlic.

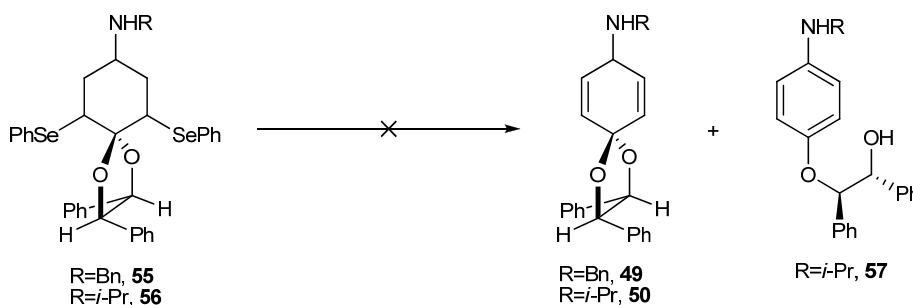


Esquema 35: Aminació reductiva dels adductes **54**

L'últim pas en la síntesi de les amines objectiu amb esquelet ciclohexadiènic **49** i **50** consistia en l'eliminació oxidativa d'ambdós grups fenilselenil de **55** i **56** per tal de regenerar els dobles enllaços, però cap dels productes obtinguts foren les amines desitjades (Esquema 36). Per tal d'evitar l'oxidació de la funció amina pel peròxid d'hidrogen, aquesta va ser protegida, ja sigui en forma de clorhidrat (entrades 1 i 2) o protonant l'amina amb TFA en CH_2Cl_2 (entrada 3). També es va fer servir a més a més un oxidant diferent com el NaIO_4 per evitar l'oxidació (entrada 2).

En tot cas, l'únic producte aïllat que es va poder identificar va ser l'amina **57**, que prové de l'obertura de la funció acetal un cop eliminats els selenòxids. Ja es va observar una reorganització similar en intentar hidrogenar **11** en condicions àcides,^{28b} i de fet és coneguda l'obertura d'acetals cíclics catalitzada per àcids.⁸⁸ L'obtenció de **57** queda evidenciada en el seu espectre de ^1H -RMN per la presència d'un sistema AB a la regió entre 6.8 i 6.4 ppm, característic d'un anell benzènic *p*-disubstituint electrònicament ric, a més de per la diferenciació dels senyals metilènics de l'acetal, tant en ^1H -RMN (dos doblets a 4.92 i 4.86 ppm), com en ^{13}C -RMN (a 87.1 i 78.9 ppm).

⁸⁸ Knowles, J. P.; Whiting, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3365-3368.



Entrada	R	Oxidant	Solvent	Condicions	Producte
1	Bn·HCl	H ₂ O ₂	CH ₂ Cl ₂	1 h, 0 °C	---
2	Bn·HCl	NaIO ₄	MeOH/THF/H ₂ O	20 min., t.a.	---
3	<i>i</i> -Pr	H ₂ O ₂	TFA/CH ₂ Cl ₂	3 h, 0 °C	57 (87%)

Esquema 36: Intents d'eliminació oxidativa dels derivats de seleni **55** i **56**

3.2 SÍNTESI D'AMINES AMB ANELLS CICLOPROPÀNICS FUSIONATS A L'ANELL DE CICLOHEXÀ

Davant la impossibilitat d'obtenir les amines amb esquelet ciclohexadiènic, calia idear una estructura alternativa que mantingués la rigidesa de l'anell de ciclohexà i la planaritat dels 4 àtoms de carboni C-6, C-7, C-9 i C-10. Per tal d'obtenir un mimètic conformacional d'**11** es va pensar en transformar els dobles enllaços en ciclopropans, els quals aportarien rigidesa estructural a l'anell,⁸⁹ a més d'evitar possibles reaccions secundàries degut a la reactivitat de les insaturacions pertanyents a enones en la reacció d'aminació reductiva.

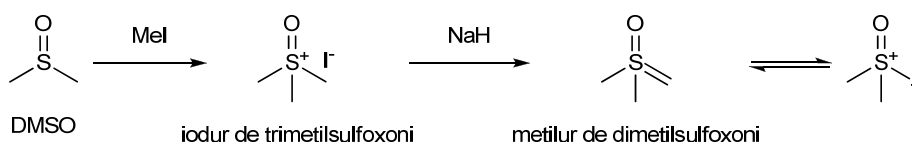
Existeixen tres mètodes generals per tal de ciclopropanar un doble enllaç:

1. Addicions de carbens a dobles enllaços C-C.

 - a. Generació del carbè *in situ* per α -eliminació d'halurs d'hidrogen induïda per bases fortes (ex: CHBr₃/*t*-BuOK).
 - b. Generació del carbè per descomposició de diazoalcans catalitzada per metalls, com Cu o Pd (ex: CH₂N₂/Pd(OAc)₂).
 - c. Generació del carbè per eliminació reductiva de iode a partir de *gem*-dihalurs: *reacció de Simmons-Smith* (ex: CH₂I₂/Zn(Cu)).
2. Addició 1,3-dipolar de diazoalcans a dobles enllaços olefínics, seguida de descomposició tèrmica o fotoquímica de la pirazolina intermèdia (ex: i) CH₂N₂, ii) hv).
3. Addició d'ilurs de sulfoni a compostos carbonílics α,β -insaturats: *ciclopropanació de Corey-Chaykovsky* (ex: Me₃SOX).

⁸⁹ Per estudis de ¹H-RMN de *sin*- i *anti*-tricyclo[5.1.0.0^{3,5}]octans: (a) Xu, L.; Brinker, U. H.; Smith, W. B. *Magn. Reson. Chem.* **1992**, *30*, 1196-1202. Per estudis cristal·logràfics i conformacions dels *anti*-tricyclo[5.1.0.0^{3,5}]octans: (b) Lynch, V. M.; Baran, J. R., Jr.; Lagow, R. J.; Davis, B. E. *Acta Crystallogr. C.* **1994**, *50*, 1765-1768. (c) Gubaidullin, A. T.; Mamedov, V. A.; Litvinov, I. A.; Ye, H.; Tsuboi, S. *Monatsh. Chem.* **2003**, *134*, 1229-1240.

La ciclopropanació sota les condicions de Corey-Chaykovsky⁹⁰ és una de les més emprades en ciclohexenones amb bons resultats i tolerància d'altres grups funcionals. És una reacció regioselectiva per dobles enllaços activats, ja que segueix una seqüència d'addició 1,4-ciclació. Es basa en la síntesi *in situ* d'un iur de sulfoni, com el metilur de dimetilsulfoxoni,⁹¹ per desprotonació d'halurs de sulfoni amb bases fortes, que és selectiu per a la ciclopropanació d'enones enfront la formació d'oxirans.

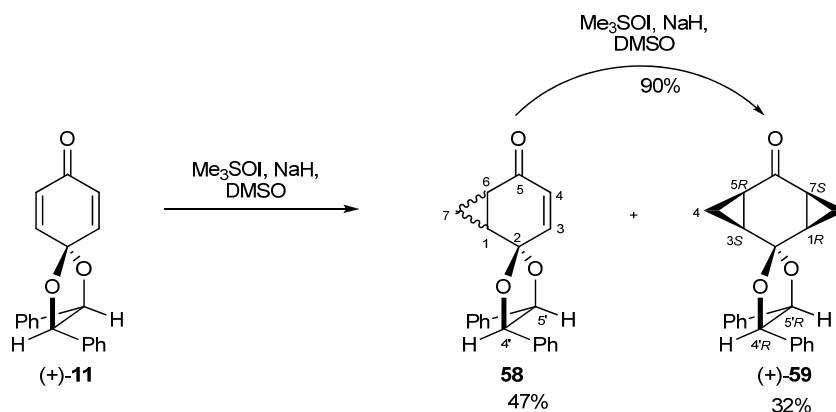


Esquema 37: Formació del reactiu de Corey-Chaykovsky

3.2.1

Síntesi d'amines amb dos anells ciclopropànics

En emprar les condicions de Corey-Chaykovsky per la ciclopropanació de la ciclohexadienona **11** es van obtenir tant els productes de ciclopropanació d'un doble enllaç, **58**, com el dels dos dobles enllaços, **59**, aquest últim amb una diastereoselectivitat total cap al producte *sin*-**59** (Esquema 38). En tornar a aplicar les condicions al compost tricíclic **58** s'obté la cetona tetracíclica **59** amb un 90% de rendiment, de forma que el rendiment total d'obtenció de **59** és del 74%.



Esquema 38: Obtenció de la cetona *sin*-(+)-**59**

En el cas del producte tricíclic **58**, podem observar per ¹H-RMN com es donen tots dos diastereoisòmers possibles (1*R*,6*S*,4'*R*,5'*R*)-**58a** i (1*S*,6*R*,4'*R*,5'*R*)-**58b**, en una proporció 1:1, ja que l'addició del metilur de sulfoni es dona per ambdues cares de l'enona. En aquest cas, tot i no poder separar-los per cromatografia en columna, sí que podem assignar les senyals

⁹⁰ Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353-1364.

⁹¹ Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867-868.

corresponents a cadascun dels diastereoisòmers. Gràcies a l'espectre de NOESY (Figura 30) es pot apreciar n.O.e. entre el H-1 (i també el H-3) i els protons metilènics de l'acetal d'un dels diastereoisòmers, indicant que es tracta de l'isòmer (1*R*,6*S*,4'*R*,5'*R*)-**58a**. En canvi, no s'aprecia aquest n.O.e. en l'altre diastereoisòmer.

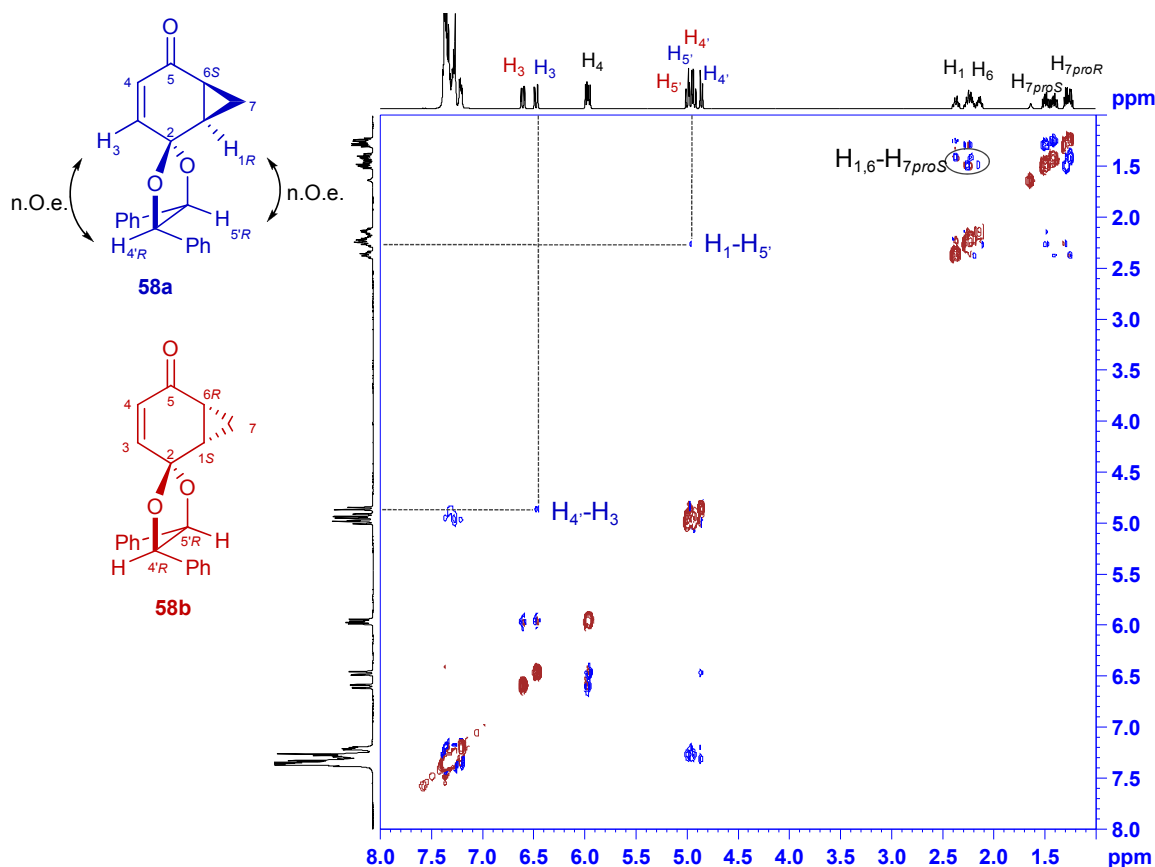
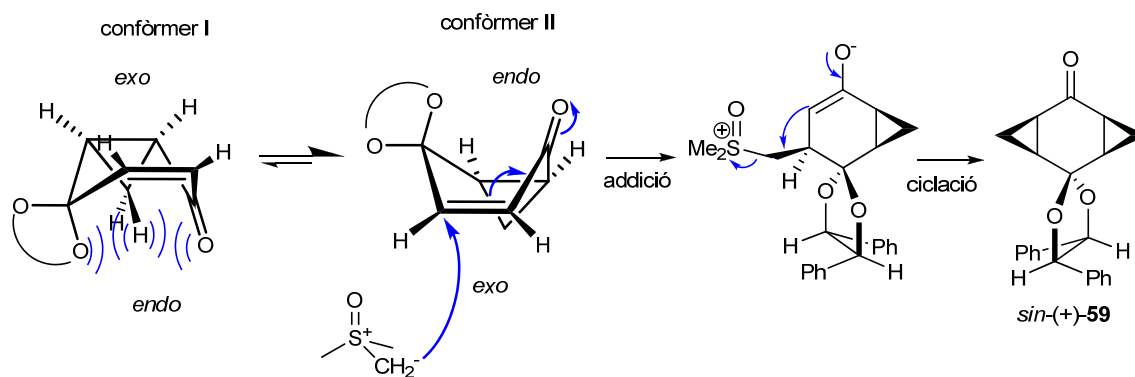
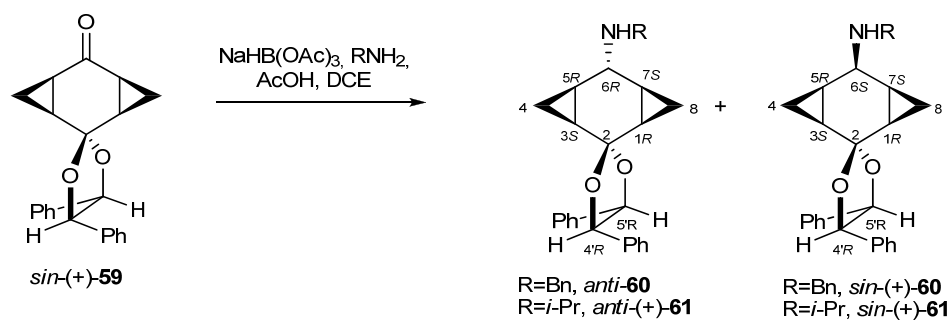


Figura 30: Espectre de NOESY de la mescla diastereomèrica de **58a** i **58b**

Tot i això, tots dos diastereoisòmers de **58** condueixen al mateix isòmer dicitropànic **59**, el qual, ja sigui des d'**11** ó des de l'intermedi **58**, s'obté amb una total diastereoselectivitat cap al producte *sin*. Això és degut a què de les dues conformacions naus possibles de **58** (Esquema 39), el confòrmer I està molt desafavorit, degut a l'impediment estèric existent entre els protons ciclopànics H-7 i els parells d'electrons no enllaçants dels oxígens carbonílic i acetàlic. En canvi el confòrmer II, més estable, fa que l'addició conjugada de l'ilur es doni només per la cara *exo*, menys impedida estèricament, tot i que el grup ciclopànic format anteriorment es trobi en aquesta cara. De fet, en el cas de la formació dels biseòxids derivats d'**11** també s'observa la formació exclusiva de l'isòmer *sin*.^{28b}


Esquema 39: Seqüència de la ciclopropanació de **58**

Seguidament es van realitzar diversos assajos d'aminació reductiva sobre el grup carbonil de **59**, obtenint tots dos diastereoisòmers possibles: les amines *anti*-**60** (R=Bn) i *anti*-**61** (R=*i*-Pr), amb el grup amina en *anti*- a ambdós grups ciclopropànics, i les amines *sin*-**60** (R=Bn) i *sin*-**61** (R=*i*-Pr), amb l'amina en *sin*- (Taula 6). Com es pot veure en els diferents assajos la diastereoselectivitat varia depenent de la temperatura i del mètode d'escalfament emprat. Així, en alquilar la benzilamina, podem observar una major diastereoselectivitat a t.a. que a reflux (entrades 1 i 2), obtenint el mateix rendiment. En emprar microones s'aconsegueix el major rendiment (entrada 3), reduint alhora el temps de reacció, però assolint una diastereoselectivitat intermèdia. En alquilar la isopropilamina els rendiments són menors, tot i emprar microones (entrades 5 i 6), i es pot veure també en aquest cas, com en intentar aconseguir majors rendiments augmentant la temperatura, hi ha un descens de la diastereoselectivitat.



entrada	R	NaHB(OAc) ₃	condicions	conversió ^a	rendiment ^b	diast. <i>anti/sin</i>
1	Bn	1.5 eq	64 h, t.a.	76%	71%	1:5
2		1.5 eq	24 h, reflux	71%	71%	1:1.3
3		1.5 eq	MW: 1 h, 60 °C	78% ^c	78% ^c	1:3 ^c
4		1.5 eq	24 h, t.a.	25%	10%	1:1.5
5	<i>i</i> -Pr	1.4 eq	MW: 1.5 h, 90 °C	49%	42%	1:3
6		1.4 eq	MW: 1.5 h, 120 °C	56%	53%	1:1

^aCalculat mitjançant la quantitat de substrat de partida recuperat.

^bCalculat mitjançant la quantitat de producte aïllat.

^cCalculat amb l'ajut de l'espectre ¹H-RMN del cru.

Taula 6: Assajos d'aminació reductiva de *sin*-(+)-**59**

En assignar cada diastereoisòmer es va utilitzar l'espectre de ^1H -RMN, ja que el senyal del protó H-6 pot tenir unes constants d'acoblament vicinal ($J_{6,5}$ i $J_{6,7}$) i un valor de desplaçament (δ_6) característics segons la conformació adoptada de cada diastereoisòmer. Cal dir que la multiplicitat del senyal de H-6 és de triplet, ja que ambdues constants d'acoblament són iguals. D'acord amb els resultats publicats per a compostos similars,⁹² es podrien assignar els diastereoisòmers *anti*- a les amines amb unes constants d'acoblament $J_{6,5}$ i $J_{6,7}$ menors, i els diastereoisòmers *sin*- a les amines amb una constant d'acoblament major. Aquesta assignació es fa en base a la conformació adoptada per cada compost, i l'angle diedre que adopta el H-6 amb H-5 i H-7, que determinarà el valor de la constant d'acoblament. En aquest cas s'ha realitzat una simulació de cada conformació per conèixer el valor aproximat d'aquest angle diedre (*vide infra*).

En l'aminació reductiva l'espècie intermèdia és una imina que pot adoptar dues conformacions nau diferents (Figura 31). A diferència de **58**, ara el confòrmer A és més improbable, degut a les repulsions estèriques entre ambdós protons metilènics dels ciclopropanos H-4 i H-8 que es troben a la cara *exo*. Per la seva banda, el confòrmer B més estable té dues vies d'entrada de l'hidrur a la imina: si entra per la cara *exo*, menys impedida, s'obtingran les amines *sin*-, o cinètiques, i si entra per la cara contrària, *endo*, les amines *anti*- més estables termodinàmicament. Això explicaria els resultats obtinguts, ja que a temperatura ambient el diastereoisòmer majoritari és el *sin*- (entrades 1 i 4), mentre que a temperatures més elevades la proporció *anti*-/*sin*- s'equilibra, donat que el diastereoisòmer *anti*- és més estable termodinàmicament (entrades 2 i 6).

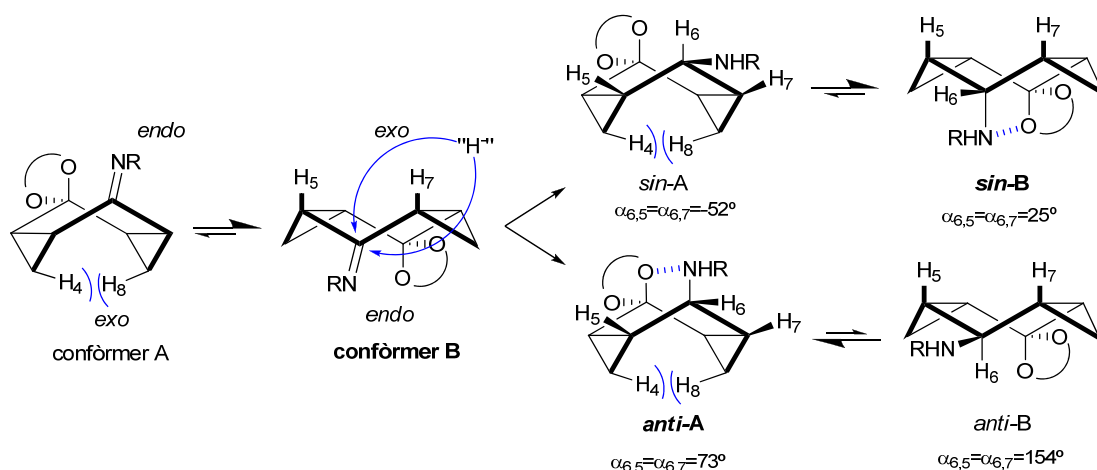


Figura 31: Conformacions de la imina i les amines produïdes en l'aminació reductiva de *sin*-(+)-**59**

Cada diastereoisòmer pot adoptar dues conformacions diferents: els confòrmers *sin*-/*anti*-A i els confòrmers *sin*-/*anti*-B. Es consideren els confòrmers *sin*-A i *anti*-A menys estables, degut a repulsions no enllaçants entre els hidrògens ciclopropànics oposats, H-4 i H-8, però en el cas del confòrmer *anti*-A hi pot haver una excepció, degut a un possible pont d'hidrogen entre els protó

⁹² Lambert, J. B.; Koeng, F. R.; Hamersma, J. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2941-2947.

amínic i un dels oxígens de l'acetal, que pot fer aquesta conformació més estable per al diastereoisòmer *anti*- (Figura 31).

Per tal de realitzar una assignació estructural unívoca dels productes obtinguts en base a la magnitud de les constants d'acoblament extrems dels seus espectres de ^1H -RMN, es va dur a terme una simulació de les conformacions A i B de cada diastereoisòmer amb l'ajut del programari *Spartan*. Un cop obtingudes les conformacions A i B per a cada diastereoisòmer de l'amina **61** ($\text{R}=\text{i-Pr}$), es poden conèixer els angles diedres H-6,H-5, i H-6,H-7 previstos per cadascuna de les conformacions (Taula 7). Els valors obtinguts es van introduir en l'equació de Karplus corregida per Altona i col·laboradors⁹³ per tal de conèixer els valors de les constants d'acoblament vicinal teòrica ($J_{6,5}=J_{6,7}$ calculada) que hi hauria entre aquests protons, en cada cas.⁹⁴ Cal assenyalar que en les quatre conformacions objecte d'estudi, els angles diedres de H-6 amb H-5 i H-7 són iguals, i per tant, les constants d'acoblament $J_{6,5}$ i $J_{6,7}$ seran idèntiques. Això fa que la multiplicitat de la senyal corresponent al H-6 sigui un triplet, fet que es dona també experimentalment.

Confòrmer	Angle diedre H ₆ -H ₇ /H ₆ -H ₇ ^a	$J_{6,5}/J_{6,7}$ calculada ^b	$J_{6,5}/J_{6,7}$ experimental (δ_6) R=Bn	$J_{6,5}/J_{6,7}$ experimental (δ_6) R=i-Pr
<i>sin</i> -A	-52°	3.98 Hz		
<i>sin</i> -B	25°	6.90 Hz	6.3 Hz (3.76 ppm)	6.3 Hz (3.87 ppm)
<i>anti</i> -A	73°	1.61 Hz	1.9 Hz (3.19 ppm)	2.3 Hz (3.05 ppm)
<i>anti</i> -B	154°	8.42 Hz		

^a Angle modelitzat per R=i-Pr amb el programari Spartan.

^b Valors de la constant d'acoblament vicinal (J_{HH}) calculats segons l'equació de Karplus corregida.

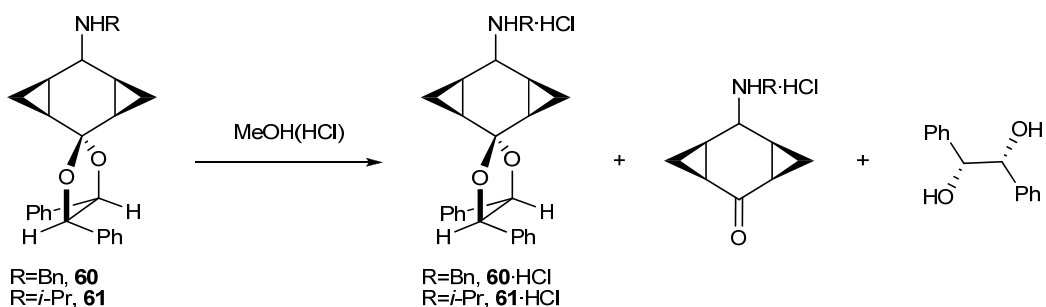
Taula 7: Valors de $^3J_{\text{HH}}$ esperats de cada confòrmer i valors experimentals

Els resultats obtinguts es van comparar amb els resultats experimentals, corroborant que els diastereoisòmers *sin*- adopten una conformació *sin*-B amb una $J_{6,5}=J_{6,7}$ al voltant de 6.9 Hz, experimentalment de 6.3 Hz per a tots dos diastereoisòmers *sin*-**60** i *sin*-**61**, i els diastereoisòmers *anti*- una conformació *anti*-A amb una $J_{6,5}=J_{6,7}$ petita, al voltant de 1.6 Hz, experimentalment de 1.9 Hz per al diastereoisòmer *anti*-**60**, i de 2.3 Hz per *sin*-**61**. Aquests resultats es poden corroborar amb els valors desplaçament de H-6, que experimentalment són menors en els productes *anti*- que en els *sin*-, degut potser a un major apantallament del H-6 en el confòrmer *anti*-A.

Les amines sintetitzades es van tractar amb HCl metanòlic per tal de formar els corresponents clorhidrats i augmentar així la seva estabilitat. Però es va observar en aquest cas la hidròlisi parcial de la funció acetal (Esquema 40) impurificant així els productes obtinguts.

⁹³ Haasnoot, C. A. G.; de Leeuw, F. A. A. M.; Altona, C. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783-2792.

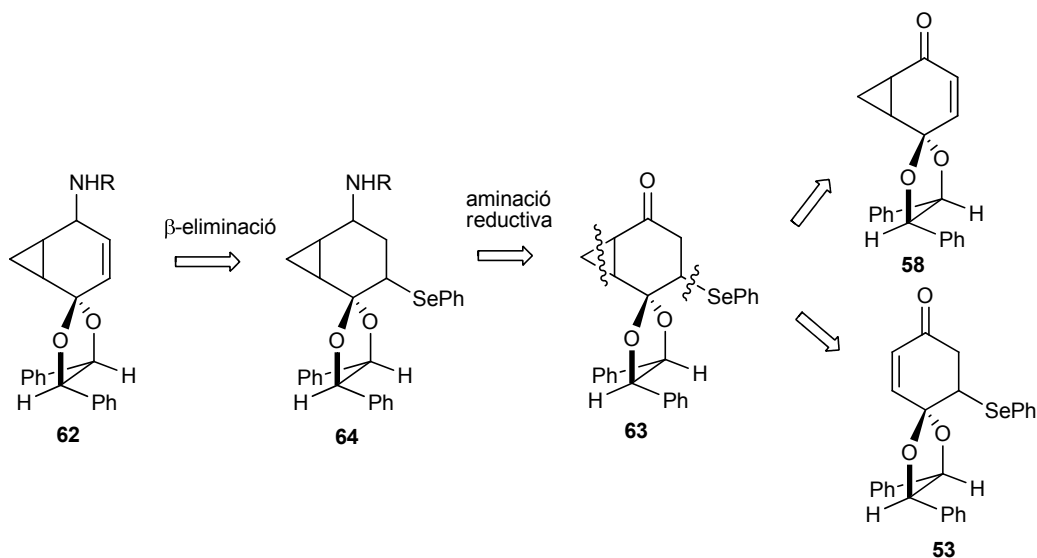
⁹⁴ Es poden calcular mitjançant el programari lliure *MestReJ* obtingut en línia; <http://www.mestrelab.com/download/MestReJ.zip> [consulta: febrer 2009]; o bé, mitjançant un programari en línia; Stenutz, R. *Generalized 3JHH calculation acc. Haasnoot et al.* <http://www.stenutz.eu/conf/jhh.html> [actualització: gener 2009] [consulta: febrer 2009].

Esquema 40: Hidròlisi dels acetals **60** i **61** per HCl metanòlic

3.2.2

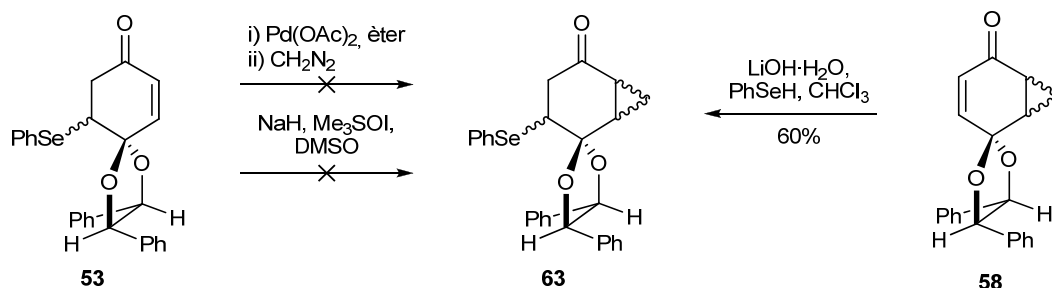
Síntesi d'amines amb un anell ciclopropànic

Un cop sintetitzades les quatre amines amb dos anells ciclopropànics fusionats a l'anell de ciclohexà, es va pensar en obtenir les mateixes amines però amb un sol anell ciclopropànic fusionat a un anell de ciclohexè, **62**. Per tal d'aconseguir-ho s'hauria d'emascarar també el doble enllaç, així segons l'anàlisi retrosintètica (Esquema 41) s'hauria de considerar la cetona **63** com a intermedi. Aquesta cetona podria provenir de l'addició-1,4 de fenilselenol a **58**, o bé, de la ciclopropanació de **53**, ambdós productes ja sintetitzats.

Esquema 41: Anàlisi retrosintètica per l'obtenció de les amines **62**

Els primers intents de ciclopropanar la mescla diastereomèrica de **53** no van conduir a l'obtenció de **63**, sinó que els productes obtinguts deriven de la β -eliminació de PhSeH, obtenint **11** i productes de la seva ciclopropanació com **58** i **59** (Esquema 42, entrades 1 i 2). Aquests resultats són deguts a la inestabilitat de **53** enfront les bases, com NaH, que provoquen una reacció d'eliminació. En canviar el mètode de ciclopropanació i emprar diazometà en presència d'un catalitzador de pal·ladi, reacció utilitzada amb èxit en compostos carbonílics α,β -

insaturats,⁹⁵ tampoc es va poder obtenir el producte desitjat, recuperant el substrat de partida sense reaccionar i el producte de β -eliminació (entrada 3).



Entrada	Substrat	Condicions	Dissolvent	Producte
1		NaH + 3 eq Me ₃ SOI (2.5 h a 60 °C)	DMSO	11 (16%) + 53 (3%) + 58 (36%) + 59 (35%)
2	53	NaH + 2 eq Me ₃ SOI (1.5 h a t.a.)	DMSO	11 (8%) + 58 (71%) + 59 (20%)
3		CH ₂ N ₂ + 1 eq Pd(OAc) ₂ (24 h a t.a.)	èter	53 + 11
4	58	1.1 eq PhSeH + LiOH·H ₂ O (reflux)	CHCl ₃	63 (60%) + 58 (40%)

Esquema 42: Intents d'obtenció de **63**

En vista dels mals resultats, es va canviar el substrat, realitzant ara una addició 1,4 de PhSeH al compost monociclopropanat **58** (entrada 4). En aquest cas sí que es va poder obtenir el producte desitjat **63** en un 60% de rendiment, però amb molt mala diastereoselectivitat, ja que es van obtenir tots quatre diastereoisòmers possibles, dos *sin*, **63a** i **63b**, i dos *anti*, **63c** i **63d**, inseparables entre ells dos a dos per cromatografia en columna.

En assignar els espectres de ¹H-RMN a cada diastereoisòmer es va considerar únicament la conformació en què el grup PhSe- ocupa la posició equatorial, ja que en la posició axial les repulsions 1,3-diaxials fan la conformació massa inestable (Figura 32). Aquest fet ve corroborat per la multiplicitat experimental observada del H-3, el qual a tots quatre diastereoisòmers consta d'un acoblament gran amb un H-4 i un acoblament petit o nul amb l'altre H-4, fet que fixa la seva posició en axial (Figura 33).

⁹⁵ (a) Mende, U.; Radüchel, B.; Skuballa, W.; Vorbrüggen, H. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 629-632. (b) Denmark, S. E.; Stavanger, R. A.; Faucher, A. M.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3375-3389. (c) Rodriguez, C. G.; Ibarzo, J.; Alvarez-Larena, A.; Branchadell, V.; Oliva, A.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1025-1034. (d) Özdemirhan, F. D.; Çelik, M.; Atli, S.; Tanyelia, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 287-291.

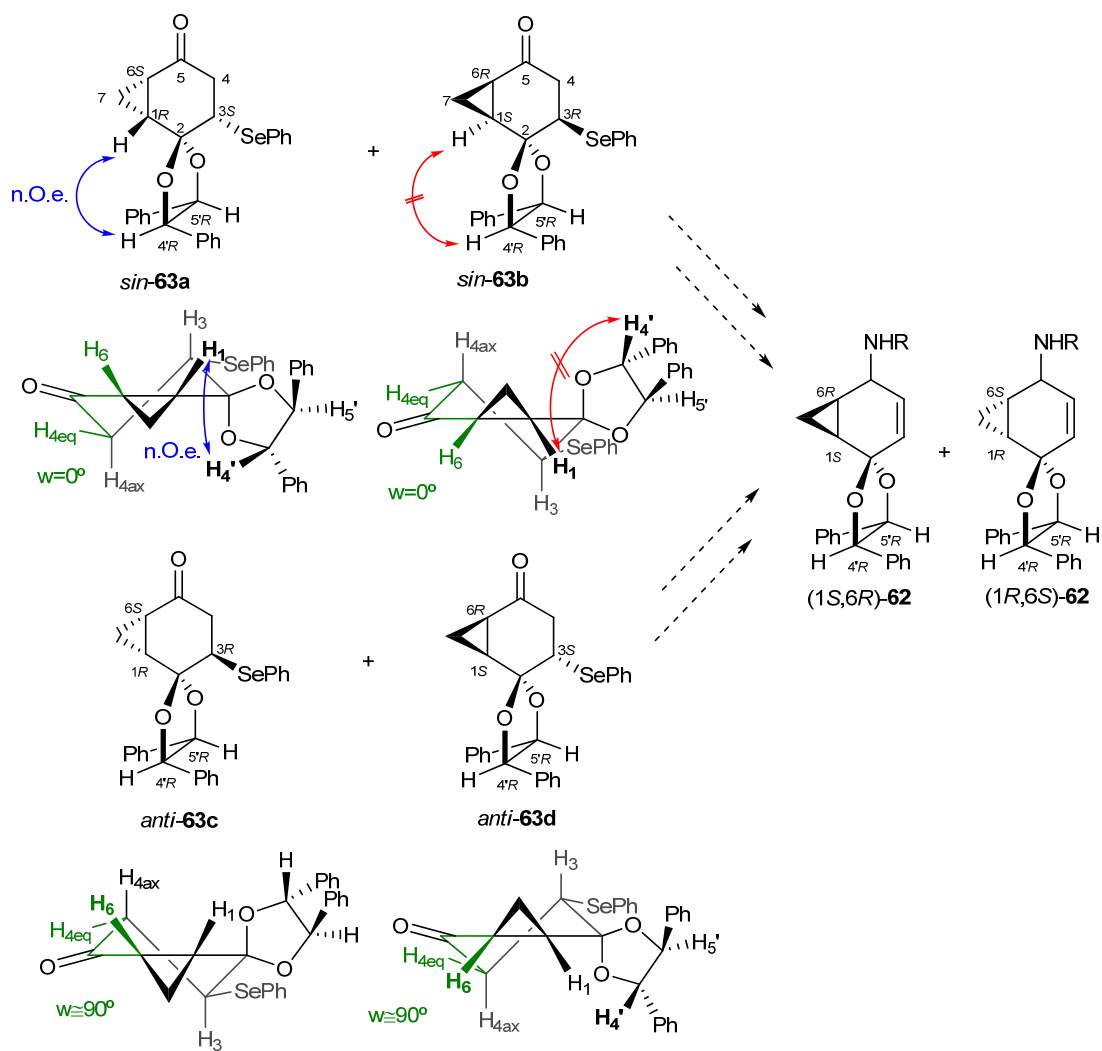


Figura 32: Conformacions dels quatre diastereoisòmers possibles de 63

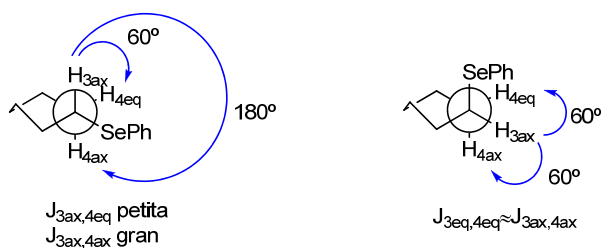
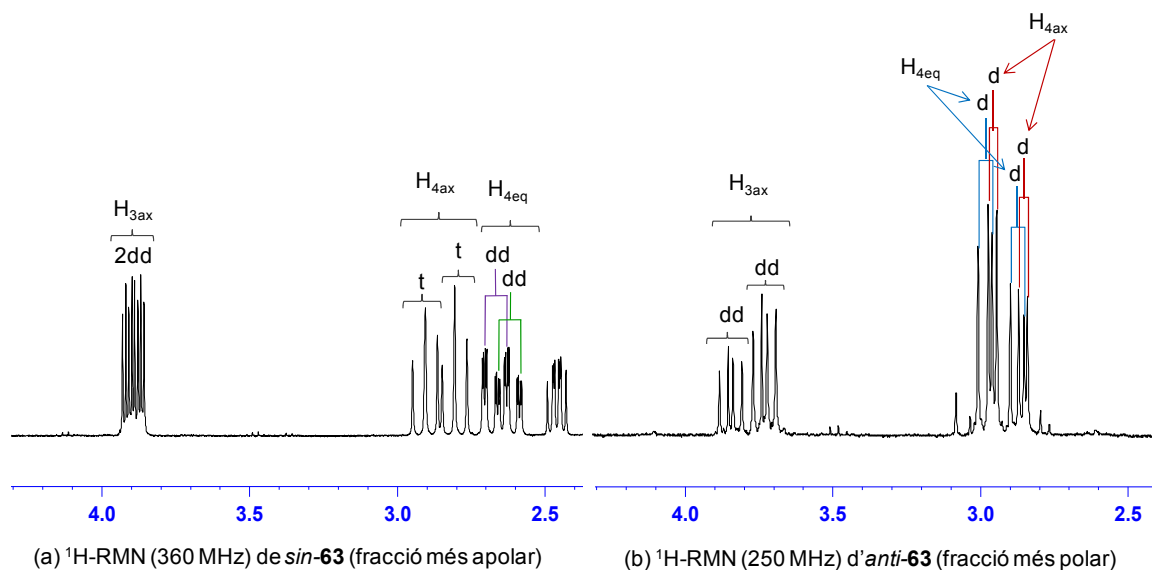


Figura 33

Si ens fixem en la multiplicitat de les senyals del H-4eq de la fracció més apolar es pot observar una tercera constant d'acoblament que només pot correspondre a un acoblament entre H-4eq i H-6 (Figura 34). Però per a que a aquest acoblament a quatre enllaços es doni és necessari que ambdós protons estiguin en forma de W, cosa que es dona només en les conformacions amb el grup PhSe- en equatorial dels diastereoisòmers *sin*-63 (Figura 32).



	<i>sin-63</i> (1:1)		<i>anti-63</i> (2:1)	
$\delta_{3\text{ax}}$ (ppm)	dd 3.88	dd 3.90	d 2.88	d 2.98
$J_{3\text{ax},4\text{ax}}$ (Hz)	14.5	14.7	7.4	7.2
$J_{3\text{ax},4\text{eq}}$ (Hz)	4.0	4.0	-	-
$\delta_{4\text{ax}}$ (ppm)	t 2.91	t 2.81	dd 3.85	dd 3.74
J_{gem} (Hz)	15.4	15.1	11.4	11.7
$J_{4\text{ax},3\text{ax}}$ (Hz)	15.4	15.1	7.4	7.2
$\delta_{4\text{eq}}$ (ppm)	ddd 2.68	ddd 2.61	d 2.89	d 3.00
J_{gem} (Hz)	15.7	15.4	11.5	11.8
$J_{4\text{eq},3\text{ax}}$ (Hz)	4.0	4.0	-	-
$J_{4\text{eq},6}$ (Hz)	1.6	1.5	-	-

Figura 34: Desplaçaments químics (δ) i constants d'acoblament (J) de H-3, H-4ax i H-4eq dels diastereoisòmers de **63**

Un cop assignada la primera fracció en eluir-se, més apolar, als isòmers *sin-63* i la segona fracció, més polar, als isòmers *anti-63*, es poden assignar a més a més alguns dels senyals corresponents als isòmers *sin-63*, ja que es pot observar n.O.e. entre un dels ddd a 2.31 ppm, corresponent al H-1 i un dels doblets corresponent al H-4' acetàlic (Figura 35), que és només possible al producte (1*R*,3*S*,6*S*)-*sin-63a* (Figura 32), fet que corrobora l'assignació presa en base a les constants d'acoblament.

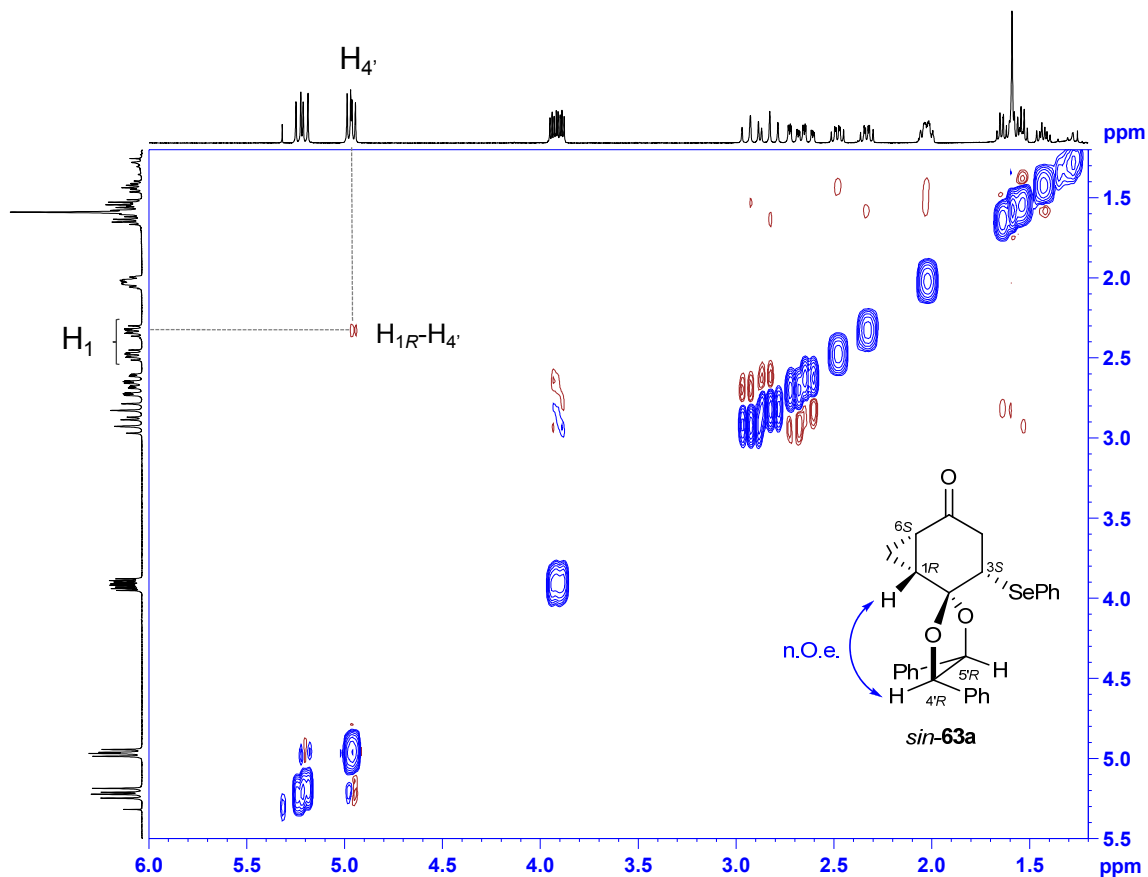


Figura 35: Espectre de NOESY de la mescla de diastereoisòmers 1:1 *sin*-63

Cal destacar, que partint de la fracció dels dos productes *anti*-63, o bé els dos productes *sin*-63, inseparables entre sí dos a dos, arribaríem a una mescla de diastereoisòmers de les amines desitjades, 62, possiblement inseparables també per cromatografia en columna com en casos anteriors similars (Figura 32). Aquest fet ens va fer abandonar els intents de sintetitzar amines tipus 62.

3.3 SÍNTESI D'AMINES AMB ESQUELET CICLOHEXÈNIC

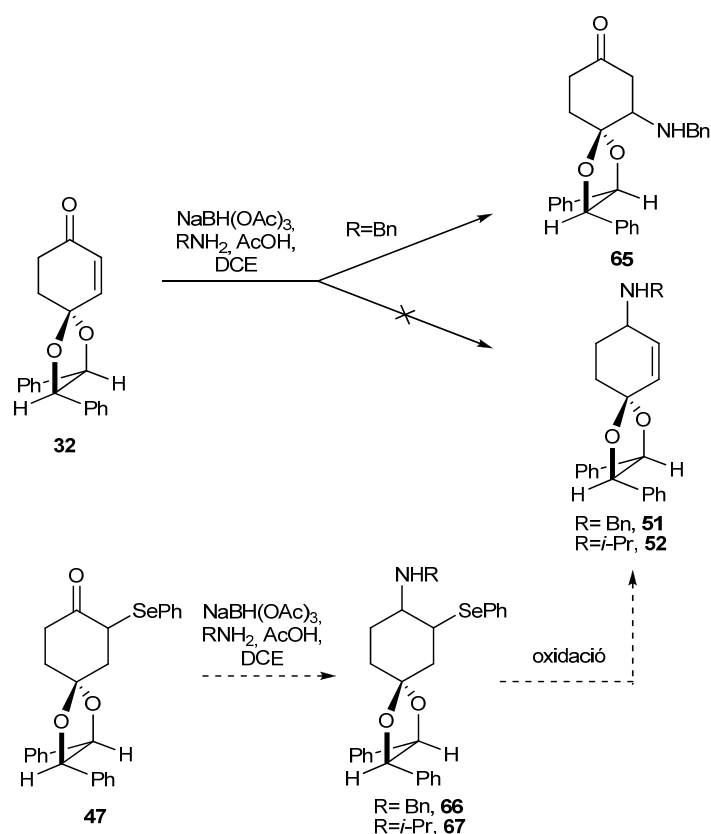
Recordem que l'objectiu inicial d'aquest apartat era la síntesi de derivats espirànics amb un enllaç senzill C-N en la posició C-8 que presentessin un esquelet ciclohexadiènic, 49 i 50, o ciclohexènic, 51 i 52, tal i com s'ha indicat en la Figura 29 de la pàgina 57.

Un cop descrits els intents de preparació dels derivats ciclohexadiènic i ciclopropànic, passarem a exposar els estudis dirigits a l'obtenció dels productes amb esquelet ciclohexènic.

3.3.1

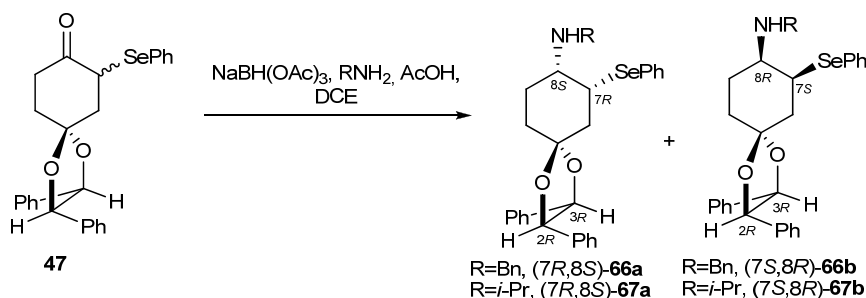
Obtenció de les amines ciclohexèniques **51** i **52**

Per tal d'obtenir amines ciclohexèniques la via més directa és aplicar l'aminació reductiva a la ciclohexenona α,β -insaturada **32**. Però com en el cas d'**11**, en intentar alquilar la benzilamina no s'obté l'amina **51** desitjada, sinó un producte que es podria assignar com l'adducte **65** (Esquema 43). L'assignació, segons el seu espectre de $^1\text{H-RMN}$ es pot corroborar en tornar a obtenir el producte **65** en intentar controlar l'addició-1,4 de benzilamina a **32** (*vide infra*) (apartat 3.4).



Esquema 43: Plantejament sintètic per a la obtenció de les amines **51** i **52**

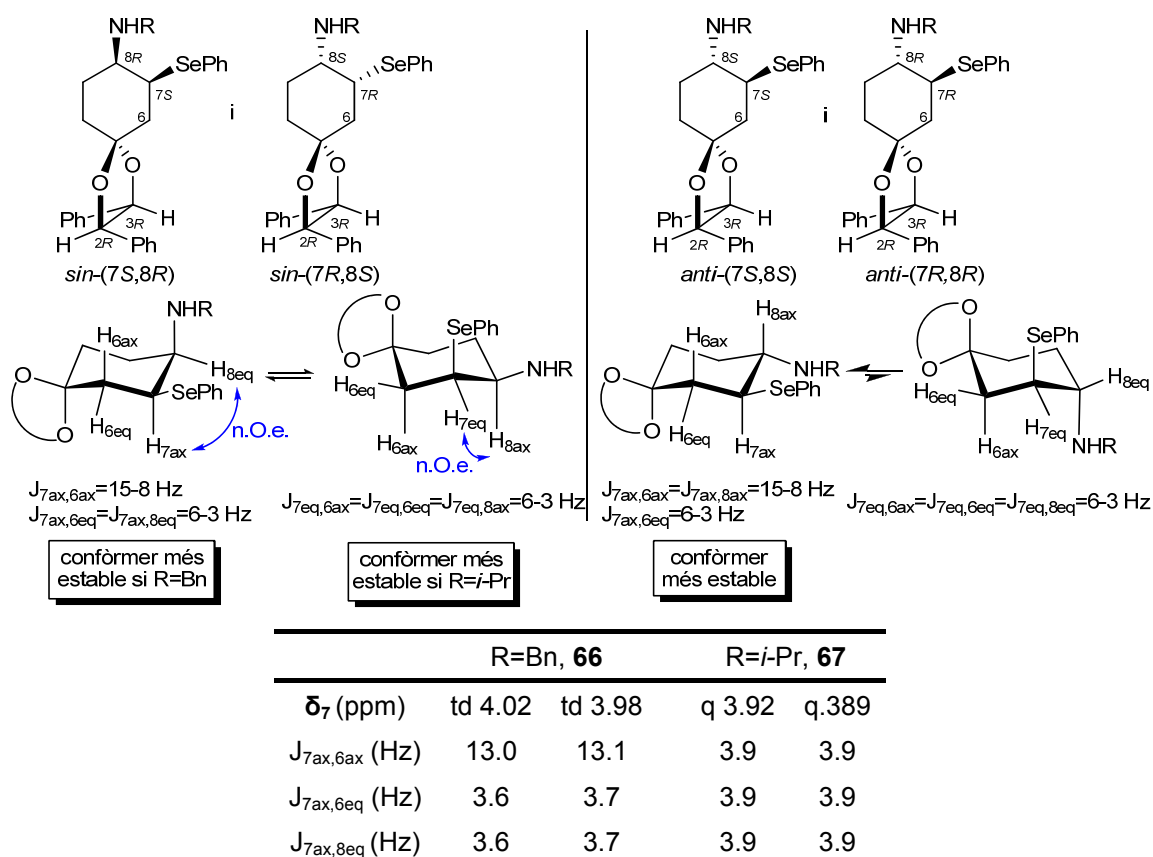
Així, caldrà emascarar el doble enllaç ciclohexènic per tal d'aplicar l'aminació reductiva. En aquest cas es pot utilitzar el derivat de seleni **47** sintetitzat anteriorment com a intermedi per l'obtenció de **32** (apartat 2.2), el qual, en aplicar l'aminació reductiva, rendeix els dos diastereoisòmers *sin*- de les amines corresponents, **66** i **67**, inseparables per cromatografia en columna en una proporció aproximada 1:1 (Esquema 44).



Entrada	R	NaBH(OAc) ₃	Condicions	Rendiment
1	Bn	1.9 eq	5 h a t.a. + 1 h a reflux	77%
2		1.1 eq	48 h a t.a.	52%
3	i-Pr	1.4 eq	MW: 20 min a 90 °C (100 W, 150 psi)	66%
4		1.4 eq	MW: 30 min a 90 °C (150 W, 200 psi)	76%
5		1.6 eq	MW: 20 min a 90 °C (150 W, 200 psi)	77%

Esquema 44: Assaigs d'aminació reductiva de **47**

L'assignació d'ambdós isòmers obtinguts com a *sin*- es pot deduir en observar les constants d'acoblament del H-7 de **66**, ja que els isòmers *sin*-**66** són els únics que tenen una conformació que permet l'existència d'una constant d'acoblament gran (13.0 Hz) i dues mitjanes (3.6 Hz) per al H-7, que disposa el grup amina en axial i el grup PhSe- en equatorial (Figura 36).


Figura 36: Possibles conformacions, desplaçaments químics (δ) i constants d'acoblament vicinals (J) experimentals de **66** i **67**

En canvi, totes tres constants d'acoblament del H-7 de **67** són aproximadament iguals i baixes (3.9 Hz). El confòrmer dels isòmers *anti-67* amb totes tres constants d'acoblament iguals, disposa tant el grup PhSe- com el grup amina en posicions axials, fet que dóna una alta inestabilitat al confòrmer degut a les repulsions 1,3-diaxials. D'aquesta manera es dóna suport al fet que l'aminació reductiva de **47** amb isopropilamina resulta també en els diastereoisòmers *sin-67*. Es pot explicar la preferència de *sin-67* per aquest altre isòmer amb el grup amina en equatorial degut al major volum del substituent R.

Aquesta assignació es pot corroborar amb l'espectre NOESY de la mescla de diastereoisòmers de **66·HCl** (Figura 37), ja que s'aprecia n.O.e. entre el H-7 i el H-8, fet més probable en els diastereoisòmers *sin-66·HCl*.

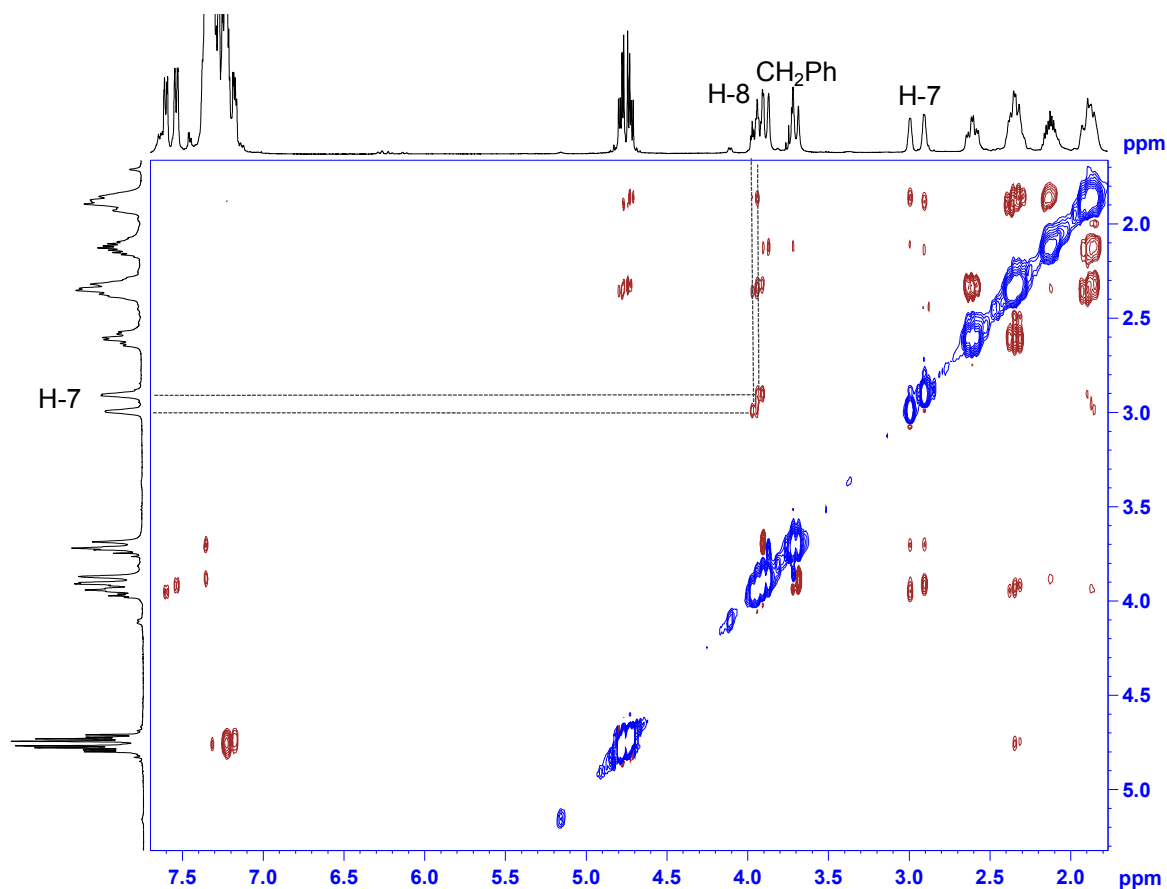
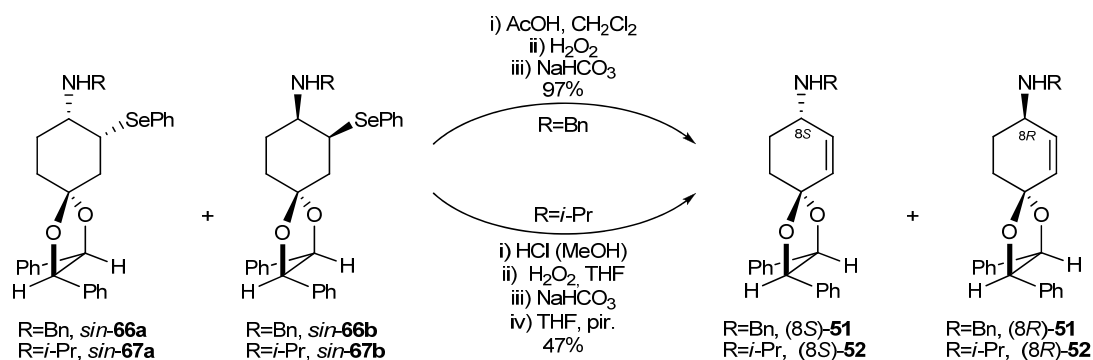


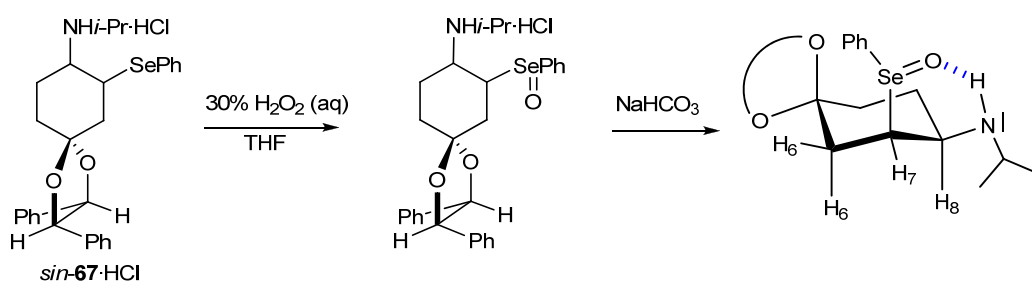
Figura 37: Espectre NOESY (400 MHz, CDCl₃) de **66·HCl**

L'últim pas en la síntesi de les amines amb esquelet ciclohexènic és la recuperació del doble enllaç per oxidació dels derivats de seleni **66** i **67** i posterior eliminació, per obtenir **51** i **52**, respectivament (Esquema 45). Per tal de protegir el grup amina de l'oxidació, el nitrogen és protonat, en un cas en forma d'acetat (R=Bn) i en l'altre en forma de clorhidrat (R=*i*-Pr). Posteriorment, es realitza l'oxidació del derivat de seleni amb peròxid d'hidrogen, reacció que es dóna amb total conversió en tots dos substrats, i finalment es tracta el cru de reacció amb una solució de NaHCO₃ per tal de recuperar l'amina lliure.

Esquema 45: Obtenció de **51** i **52**

En el cas d'emprar *sin-66* com a substrat s'obté una mescla diastereomèrica equimolar de (8S)-**51** i (8R)-**51** amb un bon rendiment, tot i no ser gaire reproducible, ja que l'etapa d'oxidació amb peròxid d'hidrogen requereix un control minuciós de la temperatura per a que no es produeixin reaccions no desitjades.

En canvi, alhora de recuperar l'amina lliure en el cas d'emprar *sin-67* com a substrat, no s'obté l'amina desitjada emprant solucions bàsiques com NaOH 1M, ó fins i tot una solució saturada de Na₂CO₃. Això ens indica que potser no és un problema de retenció de la sal hidroclorada, sinó més bé un problema a l'hora d'eliminar el selenòxid format en l'oxidació amb peròxid d'hidrogen, degut a la formació d'un enllaç d'hidrogen intramolecular entre el protó de l'amina i l'oxigen del selenòxid (Esquema 46). De fet aquest fenomen ja s'ha observat en intentar obtenir amides al·líliques amb esquelet ciclohexànic.⁹⁶ Es pot explicar la diferència de reactivitat del substrat *sin-67* degut a la preferència per la conformació amb el grup amino isopropílic en equatorial, explicada anteriorment (Figura 36). És per això que es va utilitzar una solució de piridina en THF a reflux per forçar la piròlisi del selenòxid format, obtenint malgrat tot un rendiment molt baix (Esquema 46).

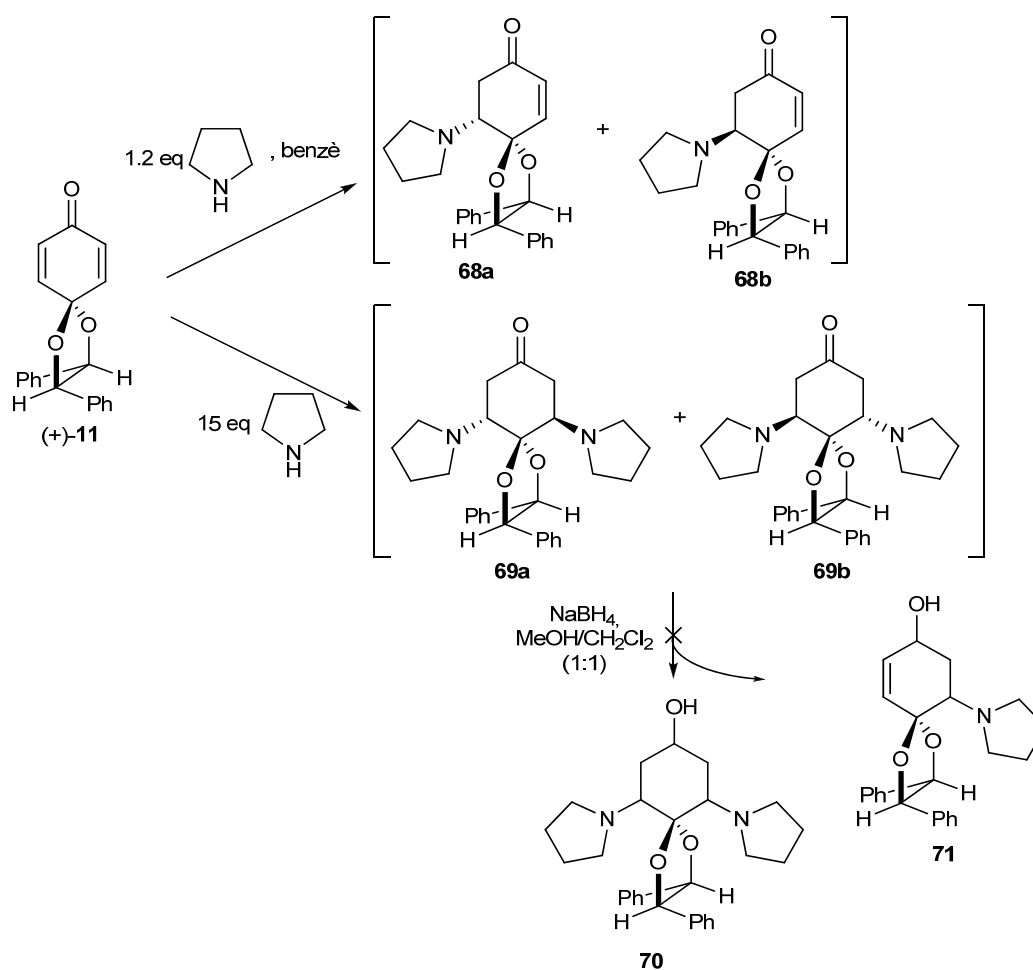
Esquema 46: Formació del selenòxid de **67**

⁹⁶ Toshimitsu, A.; Aoai, T.; Owada, H.; Uemura, S.; Okano, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4727-4733.

3.4 INTENTS DE CONTROL DE L'ADDICIÓ CONJUGADA D'AMINES

Davant la preferència dels substrats **11** i **32** per l'addició-1,4 d'amines, es va pensar que seria interessant obtenir anàlegs en els què la funció amina es trobés en una posició diferent al C-8.

Així, inicialment es va provar d'addicionar pirrolidina a **11**,⁹⁷ utilitzant com a solvent benzè, obtenint els dos diastereoisòmers possibles de l'addició, **68** (Esquema 47). Problemes en la purificació de **68** mitjançant la cromatografia en columna, el qual descompon en gel de sílice, ens va fer pensar en l'obtenció dels adductes de diaddició. Per tal de forçar la doble addició es va utilitzar la pirrolidina com a solvent, permetent la obtenció dels adductes de diaddició-1,4, **69**, i aprofitant la baixa temperatura d'ebullició de la pirrolidina, per eliminar-la del cru per destil·lació a pressió reduïda. En aquest cas es van obtenir dos diastereoisòmers de **69**, possiblement *trans*, que no van permetre tampoc la seva purificació.

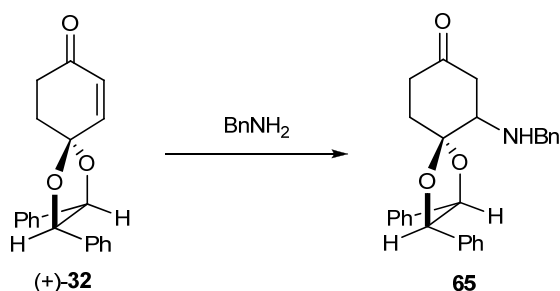


Esquema 47: Intents d'addició-1,4 de pirrolidina a **11**

⁹⁷ Ciufolini, M. A.; Dong, Q.; Yates, M. H.; Schunk, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2881-2884.

Com a última opció es va intentar aplicar directament al cru obtingut la reducció del grup carbonil amb NaBH_4 , obtenint l'alcohol **70**. La conversió és total, però els únics adductes aïllats corresponen a la reducció del grup carbonil de productes d'eliminació, generats en la reacció, i posteriorment reduïts, **71**. Això ens indica que els adductes **69** són inestables també en aquestes condicions de reacció.

A l'hora de realitzar l'addició-1,4 d'amines a **32** es va pensar en la benzilamina, degut a l'obtenció dels seu adductes anteriorment en l'intent d'aminació reductiva de **32**. Així, en emprar acetonitril com a dissolvent durant 1 h a reflux la reacció no evoluciona, resultant només en un 33% de conversió (Esquema 48, entrada 1).



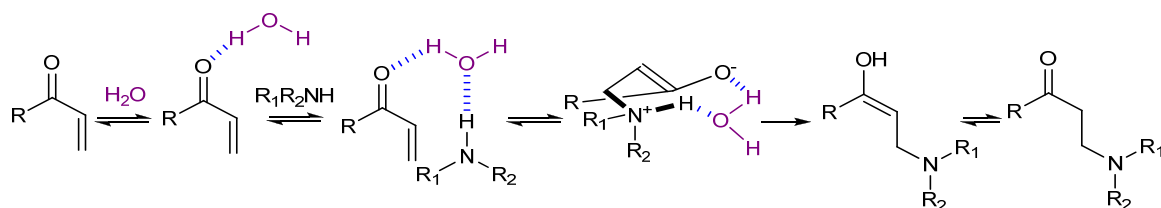
Entrada	BnNH_2	Dissolvent	Condicions	Conversió ^a
1	1.5 eq	CH_3CN	1 h a reflux	33%
2	1.0 eq	$\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1)	40 min. a t.a.	75%

^aCalculada emprant $^1\text{H-RMN}$.

Esquema 48: Intents d'addició-1,4 de benzilamina a **32**

Essent coneguda l'acceleració de les reaccions de tipus aza-Michael en aigua,⁹⁸ es va canviar el solvent, emprant THF per ajudar a dissoldre el substrat (entrada 2). Efectivament, la reacció és més ràpida, obtenint un 75% de conversió en 40 minuts a temperatura ambient, però de nou el producte obtingut és inestable en sílica gel. Per tal de purificar els adductes obtinguts es van formar els corresponents clorhidrats, però no va ser possible la seva purificació.

L'acceleració de la reacció en aigua es pot explicar per la formació d'un enllaç d'hidrogen amb l'oxigen carbonílic del compost carbonílic α,β -insaturat que augmenta l'electrofilia del carboni β , fent l'atac de l'amina més favorable (Esquema 49). A més, la formació d'un enllaç d'hidrogen entre l'hidrogen de l'amina i l'oxigen de l'aigua incrementa la nucleofilia de l'àtom de nitrogen. D'aquesta manera l'aigua activa tant l'alquè conjugat com l'amina, facilitant l'addició.



⁹⁸ Ranu, B. C.; Banerjee, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 141-143.

Esquema 49: Mecanisme d'assistència dual de l'aigua durant la reacció d'aza-Michael en enones

En vista de la poca estabilitat dels adductes desitjats i de la gairebé nul·la diastereoselectivitat mostrada es va desestimar la cerca d'aquests anàlegs amb la funció amina en les posicions β de l'anell ciclohexànic.

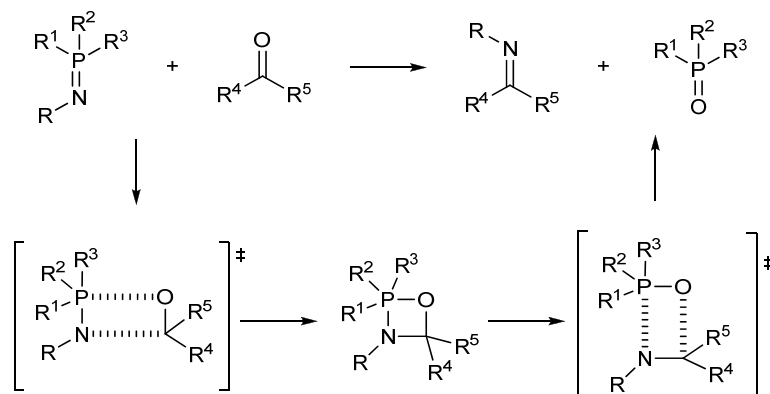
4. SÍNTESI DE COMPOSTOS AMB UN ENLLAÇ C=N

Una altra família de compostos que podrien ser molt interessants en la cerca de nous productes antituberculosos, són aquells que contenen un enllaç C=N en la posició 8, ja sigui amb un esquelet ciclohexànic, ciclohexènic o ciclohexadiènic.

4.1 LA REACCIÓ D'AZA-WITTIG

La reacció de tipus aza-Wittig és la via més fàcil i directa d'obtenció d'imines a partir de compostos carbonílics com **11**, **19** i **32**, davant la impossibilitat d'obtenir les imines directament per reacció amb les corresponents amines.

La reacció entre un iminofosforà i un compost carbonílic per sintetitzar una imina s'anomena reacció d'aza-Wittig (Esquema 50),⁹⁹ degut a la seva semblança amb la reacció de Wittig, tot i que la primera reacció d'aquest tipus fou descoberta per Staudinger.¹⁰⁰

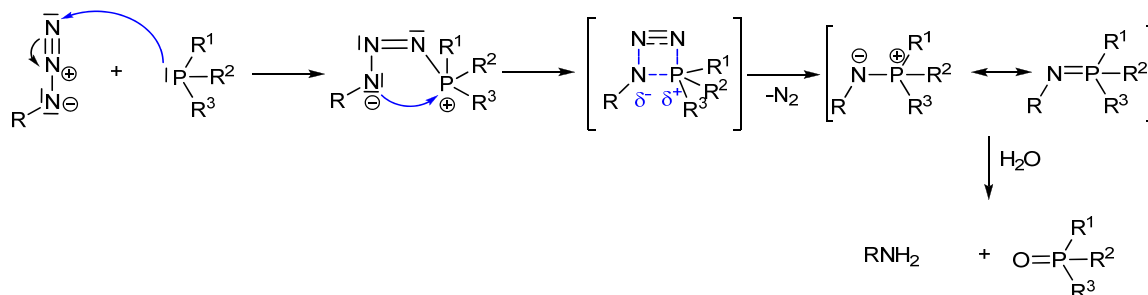


Esquema 50: Mecanisme de la reacció d'aza-Wittig^{99d}

⁹⁹ (a) Johnson, A. W.; Kasha, W. C.; Starzewsky, K. A. O.; Dixon, D. A. *Ylides and Imines of Phosphorus*; John Wiley: New York, **1993**; Chapter 13. (b) Molina, P.; Vilaplana, M. J. *Synthesis* **1994**, 119-1218. (c) Fresneda, P. M.; Molina, P. *Synlett* **2004**, 1-17. (d) Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523-575.

¹⁰⁰ Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635-646. (b) Staudinger, H.; Hauser, E. *Helv. Chim. Acta* **1921**, *4*, 861-886.

Primerament caldrà sintetitzar l'iminofosforà, el qual és un intermedi de la reacció de Staudinger, que permet reduir azides a amines.^{100,101} El mecanisme implica la formació d'una fosfazina intermèdia ($RN=NN=PR^1R^2R^3$) mitjançant l'atac d'una trialkil o triaril fosfina al nitrogen terminal d'una azida, que immediatament pateix la pèrdua de nitrogen molecular per formar un iminofosforà (Esquema 51). Finalment, amb un tractament aquós l'iminofosforà s'hidrolitza espontàniament per formar una amina i el corresponent òxid de fosfina.



Esquema 51: Mecanisme de la reacció de Staudinger¹⁰²

Per tal d'obtenir les imines benzíliques objectiu es va decidir emprar com a iminofosforà l'(*N*-benzil)trimetilfosfazè, degut a la major reactivitat dels compostos de fòsfor amb substituents alquílics enfront dels aromàtics.¹⁰³

És coneguda la inestabilitat dels iminofosforans, i per tant el seu difícil aïllament. Per això, es va fer un seguiment de la formació de l'(*N*-benzil)trimetilfosfazè per ³¹P-RMN en CDCl₃ (Figura 38). L'experiment s'inicià en afegir la solució de trimetilfosfina 1 M en toluè, la qual conté ja un 1% d'òxid de trimetilfosfina produïda per la seva hidròlisi, a una dissolució de benzilazida en cloroform deuterat a 0 °C. En deixar-ho reaccionar a aquesta temperatura durant 30 minuts ja es pot apreciar la formació de l'iminofosforà, la qual evoluciona a temperatura ambient fins arribar als 45 minuts, quan la seva proporció deixa d'augmentar (Figura 39). De fet, 4 h més tard la seva proporció segueix constant, però augmenta la quantitat d'òxid de trimetilfosfina, degut potser a la hidròlisi de la trimetilfosfina, o del propi iminofosforà, per les traces d'aigua existents al medi. En augmentar la temperatura a reflux del dissolvent, el producte descompon en un altre derivat de fòsfor en la seva estructura (δ_P 33.3, δ_H 4.19 (2H, $J_{H,P}=20.2$), δ_H 1.68 (6H, $J_{H,P}=13.2$)) no identificat. Cal dir que les dades espectroscòpiques de l'(*N*-benzil)trimetilfosfazè concorden amb les dades publicades.¹⁰⁴

¹⁰¹ Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353-1406.

¹⁰² (a) Tian, W. Q.; Wang, Y. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4299-4308. (b) Lin, F. L.; Hoyt, H. M.; Halbeek, H. v.; Bergman, R. G.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2686-2695.

¹⁰³ (a) Palacios, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6239-6246. (b) Cossio, F. P.; Alonso, C.; Lecea, B.; Ayerbe, M.; Rubiales, G.; Palacios, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2839-2847.

¹⁰⁴ Bosch, I.; González, A.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5638-5643.

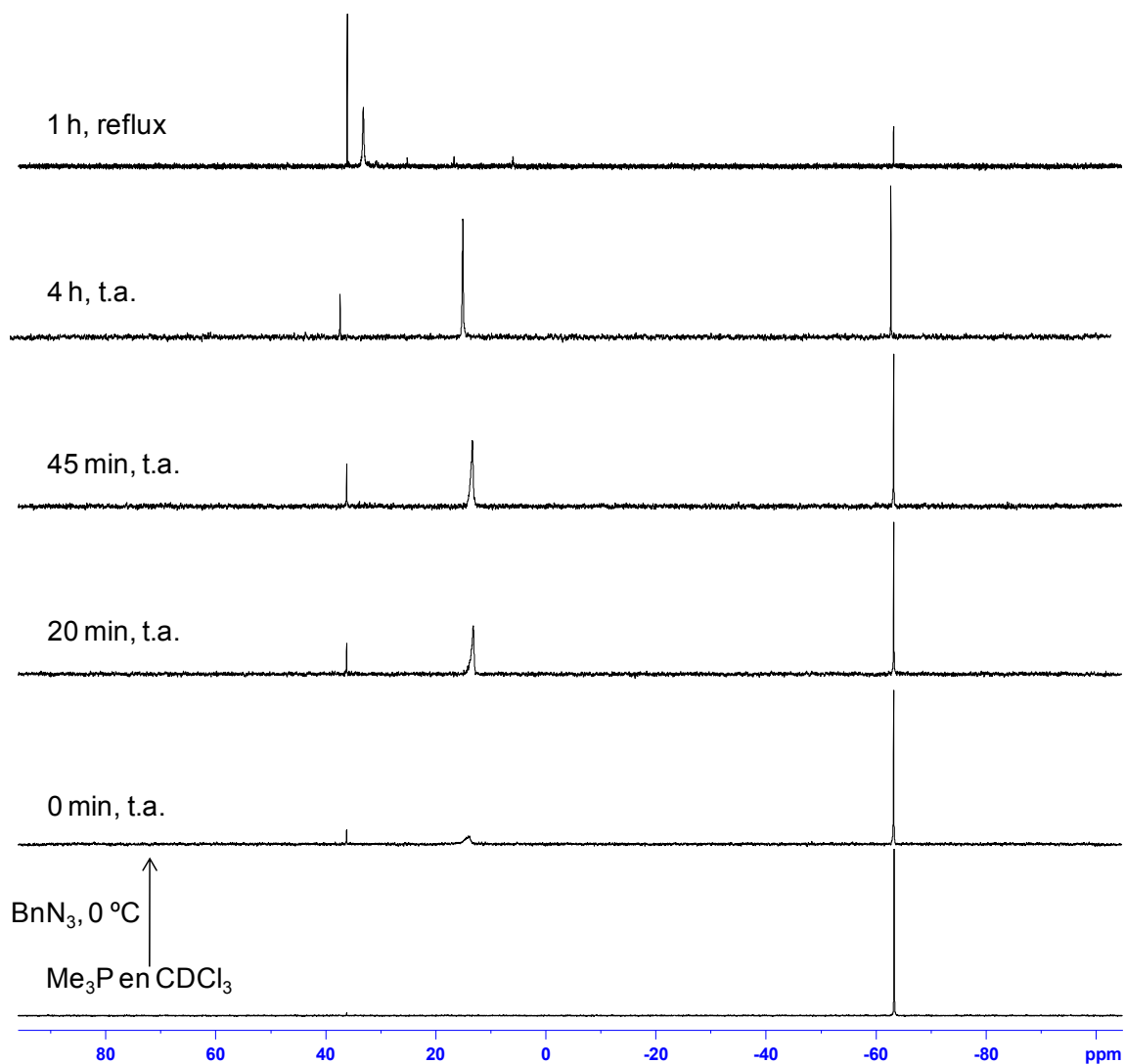
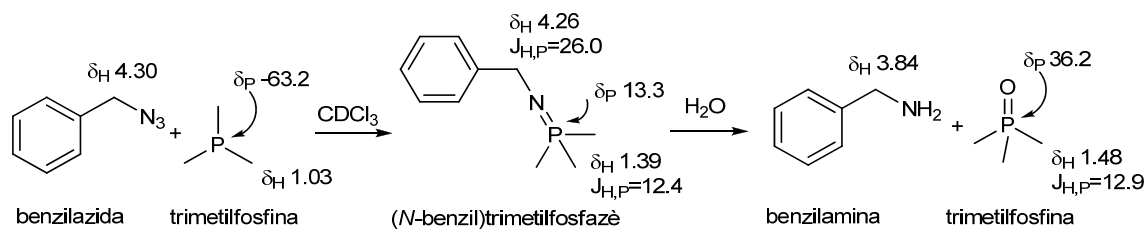
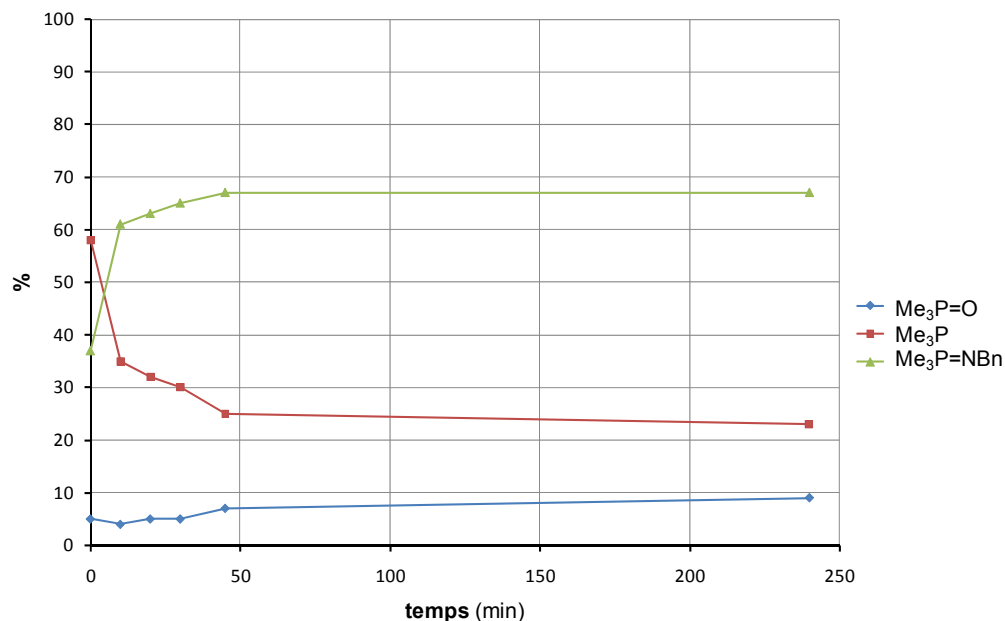


Figura 38: Espectres de ^{31}P -RMN de la reacció de Staudinger entre trimetilfosfina i benzilamina

Arran d'aquest seguiment es pot dir que després de 30 minuts a 0 °C i 45 min. a temperatura ambient 2/3 de la trimetilfosfina hauran evolucionat a (*N*-benzil)trimetiliminofosforà i romandran com a tal; així, caldran aproximadament 1.5 eq dels reactius per dur a terme la posterior reacció amb el compost carbonílic de forma estequiomètrica.

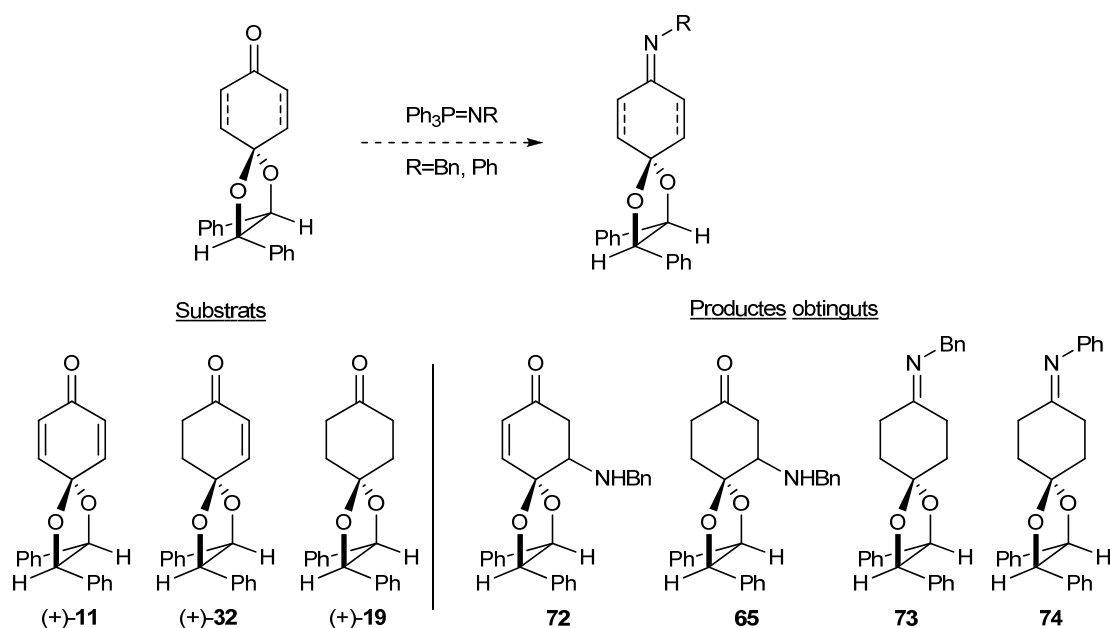


temps a t.a. (min)	Productes (%)			
	Me ₃ P=O	Me ₃ P	Me ₃ P=NBn	altres
Me ₃ P en CDCl ₃	1	99	0	0
0	5	58	37	0
10	4	35	61	0
20	5	32	63	0
30	5	30	65	0
45	7	25	67	0
240	9	23	67	0
240 a t.a. + 1 h a reflux	15	6	0	66

Figura 39: Seguiment per ³¹P-RMN de l'evolució de la reacció de Staudinger entre benzilazida i trimetilfosfina

4.2 INTENTS DE SÍNTESI D'IMINES AMB ESTRUCTURA CICLOHEXÀNICA, CICLOHEXÈNICA I CICLOHEXADIÈNICA

Per tal de sintetitzar anàlegs amb una funció imina al C-8 es va assajar la reacció d'aza-Wittig en els substrats **11**, **19** i **32** amb dos tipus d'iminofosforans: (*N*-benzil)trimetilfosfazè generat *in situ* i (*N*-fenil)trifenilfosfazè, assequible comercialment (Esquema 52).



Entrada	Substrat	Reactius	Dissolvent	Condicions	Producte ^a
1	11	BnN ₃ + PMe ₃	CH ₂ Cl ₂	24 h a t.a. + 4 h a reflux	72 (28%)
2		Ph ₃ P=NPh	CH ₂ Cl ₂	16 h a t.a. + 11 h a reflux	11
3	32	BnN ₃ + PMe ₃	CH ₂ Cl ₂	24 h a t.a.	65 (74%)
4		Ph ₃ P=NPh	CH ₂ Cl ₂	4 h a t.a. + 20 h a reflux	32
5		Ph ₃ P=NPh + Me ₃ P (10%)	CH ₂ Cl ₂	4 h a t.a. + 20 h a reflux	32
6	19	BnN ₃ + PMe ₃	CH ₂ Cl ₂	4.5 h a t.a.	73 (100%)
7		Ph ₃ P=NPh	CH ₂ Cl ₂	24 h a t.a.	19
8		Ph ₃ P=NPh	toluè	24 h a t.a.	74 (48%)

^aEntre parèntesi es dona la conversió calculada mitjançant ¹H-RMN del cru.

Esquema 52: Assaigs de reaccions d'aza-Wittig realitzats

En fer reaccionar tant **11** com **32** amb (*N*-benzil)trimetilfosfazè (entrades 1 i 3), els únics productes obtinguts foren **72** i **65**, respectivament, productes resultants de l'addició 1,4 de benzilamina.

En canvi, en el cas de **19**, lliure d'insaturacions ciclohexèniques, sí que s'observa la total conversió del substrat a la imina **73** (entrada 6), la qual no es pot aïllar, degut a la seva inestabilitat. De fet, el producte obtingut és inestable en gel de sílice, en alúmina, en solució de cloroform deuterat a 4 °C i en solució d'aigua tamponada a pH 7, hidrolitzant-se per formar la cetona de partida de nou. És per això que la reacció s'ha de controlar emprant ¹H-RMN ó IR. En l'espectre de ¹H-RMN (Figura 40) del cru de reacció es pot apreciar la total consumició del monoacetal **19**, degut a l'absència dels seus senyals característics com el singlet a 4.85 ppm dels protons H-2 i H-3, i sobretot l'absència d'un multiplet entre 2.45-2.25 ppm corresponent als protons H-6 i H-10. En canvi, sí que es poden apreciar senyals que podrien correspondre a la imina objectiu **73**, entre d'altres impureses, com un singlet a 4.73 ppm corresponent als protons

acetàtics H-2 i H-3, un singlet a 4.51 ppm assignable als protons benzílics i dos multiplets entre 2.65-2.57 ppm i 2.20-1.98 ppm dels protons ciclohexànics H-6, H-7, H-9 i H-10.

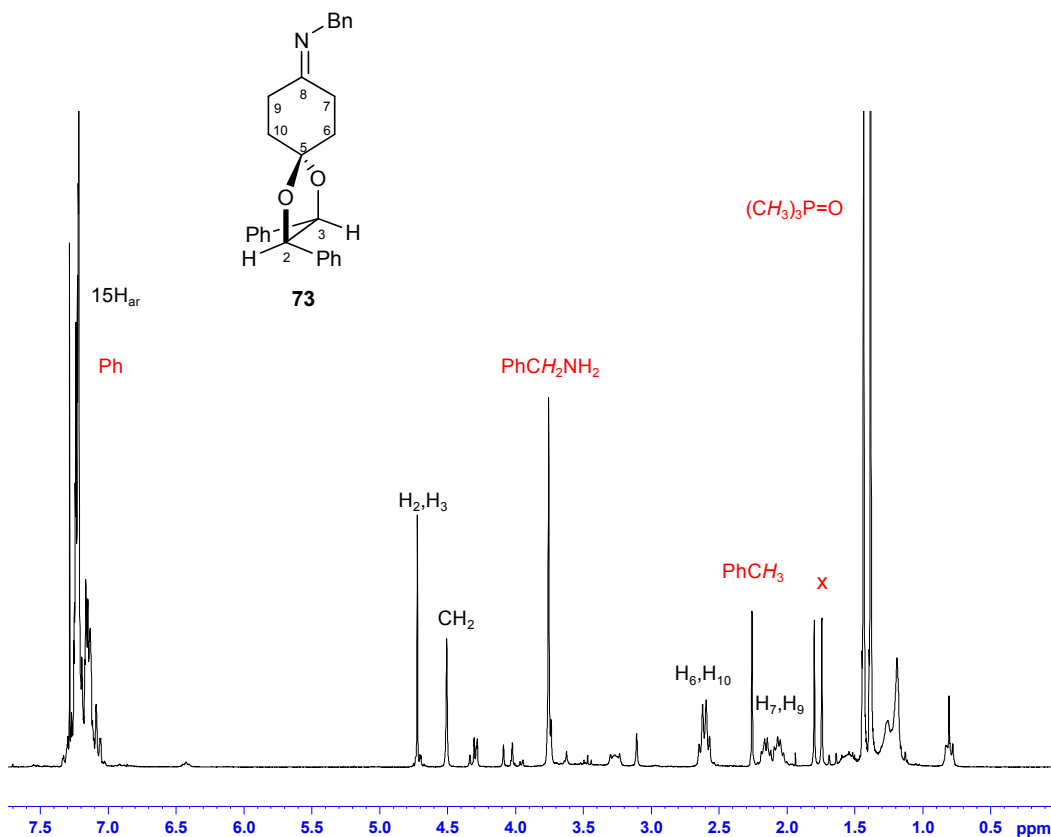


Figura 40: Espectre de ^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) del cru de la reacció aza-Wittig de **19**

D'altra banda l'espectre d'infraroig (Figura 41) del mateix cru de reacció denota l'absència de la banda d'absorció a 1718 cm^{-1} , característica de la vibració de tensió de l'enllaç $\text{C}=\text{O}$ del grup carbonil de **19**, i en canvi, sí que mostra una banda d'absorció a 1658 cm^{-1} que es podria assignar a la vibració de tensió de l'enllaç $\text{C}=\text{N}$ del producte **73**. A més, la banda d'absorció ampla a 3357 cm^{-1} podria correspondre a la vibració de tensió de l'enllaç $\text{N}-\text{H}$ de benzilamina i la banda d'absorció intensa a 1129 cm^{-1} a la vibració de tensió de l'enllaç $\text{P}=\text{O}$ de l'òxid de trifenilfosfina, ambdós productes d'hidròlisi de l'iminofosforà.

El fet que la imina produïda **73** sigui inestable en solució aquosa a pH 7 ens pot fer preveure la seva inestabilitat en medi fisiològic, fent-nos abandonar la cerca de la seva síntesi.

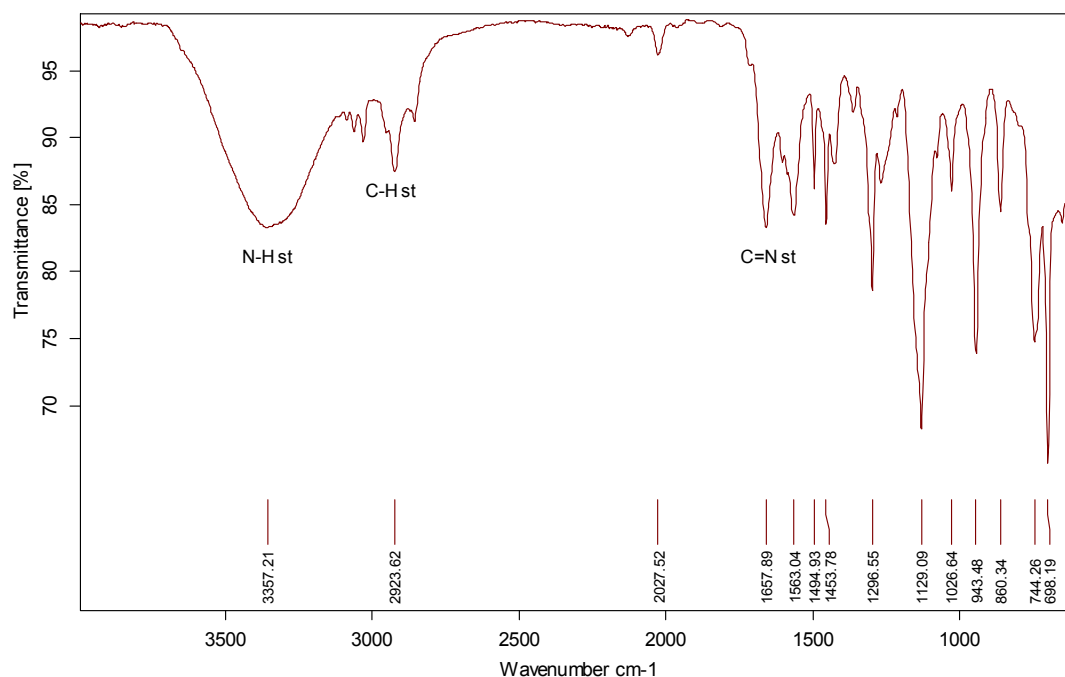
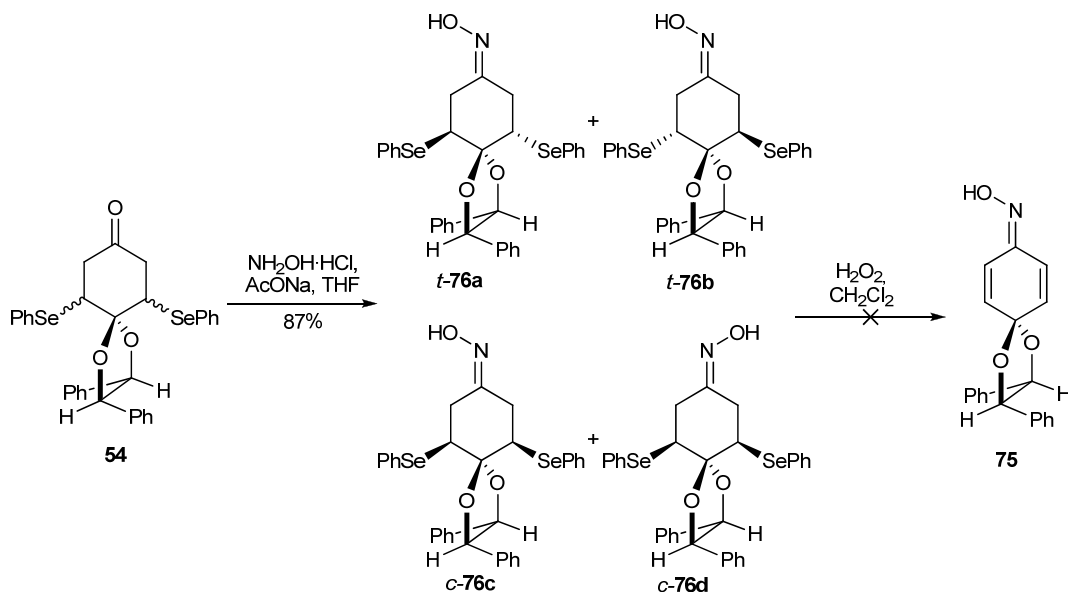


Figura 41: Espectre d'IR (ATR) del cru de la reacció d'aza-Wittig de **19**

En utilitzar (*N*-fenil)trifenilfosfazè no s'observa reacció en CH_2Cl_2 amb cap dels tres substrats (entrades 2, 4 i 7), tot i addicionar un 10% de trimetilfosfina per tal de catalitzar la reacció (entrada 5), degut a la menor reactivitat d'aquest iminofosforà. Però en utilitzar un dissolvent més apolar com toluè amb **19** com a substrat (entrada 8), s'observa per ^1H -RMN del cru la presència de la imina desitjada **74**, la qual de nou és inestable tant en gel de sílice com en aigua tamponada a pH 7.

4.3 INTENTS DE SÍNTESI DE L'OXIMA 75

Seguint amb l'objectiu d'introduir un enllaç C=N, es va pensar en fer-ho en forma d'oxima amb un esquelet de ciclohexadienona. Com en casos anteriors, per tal de sintetitzar **75** caldria prèviament emmascarar els dobles enllaços. Per això, es va procedir a l'obtenció de la oxima de la cetona **54** que presenta un grup fenilseleni en ambdues posicions β , emprant hidroxilamina en el si de THF (Esquema 53). Es van obtenir dues oximes *trans*, *t*-**76a** i *t*-**76b**, provinents de les corresponents ciclohexanones *trans*-**54**, i tots dos isòmers *E* i *Z* de les oximes provinents de la ciclohexanona *cis*-**54**, *c*-**76c** i *c*-**76d**. La mescla diastereomèrica va ser totalment caracteritzada amb espectres de RMN mono- i bidimensionals, així com amb espectres d'infraroig i espectroscòpia de masses d'alta resolució.

Esquema 53: Intent d'obtenció de l'oxima **75**

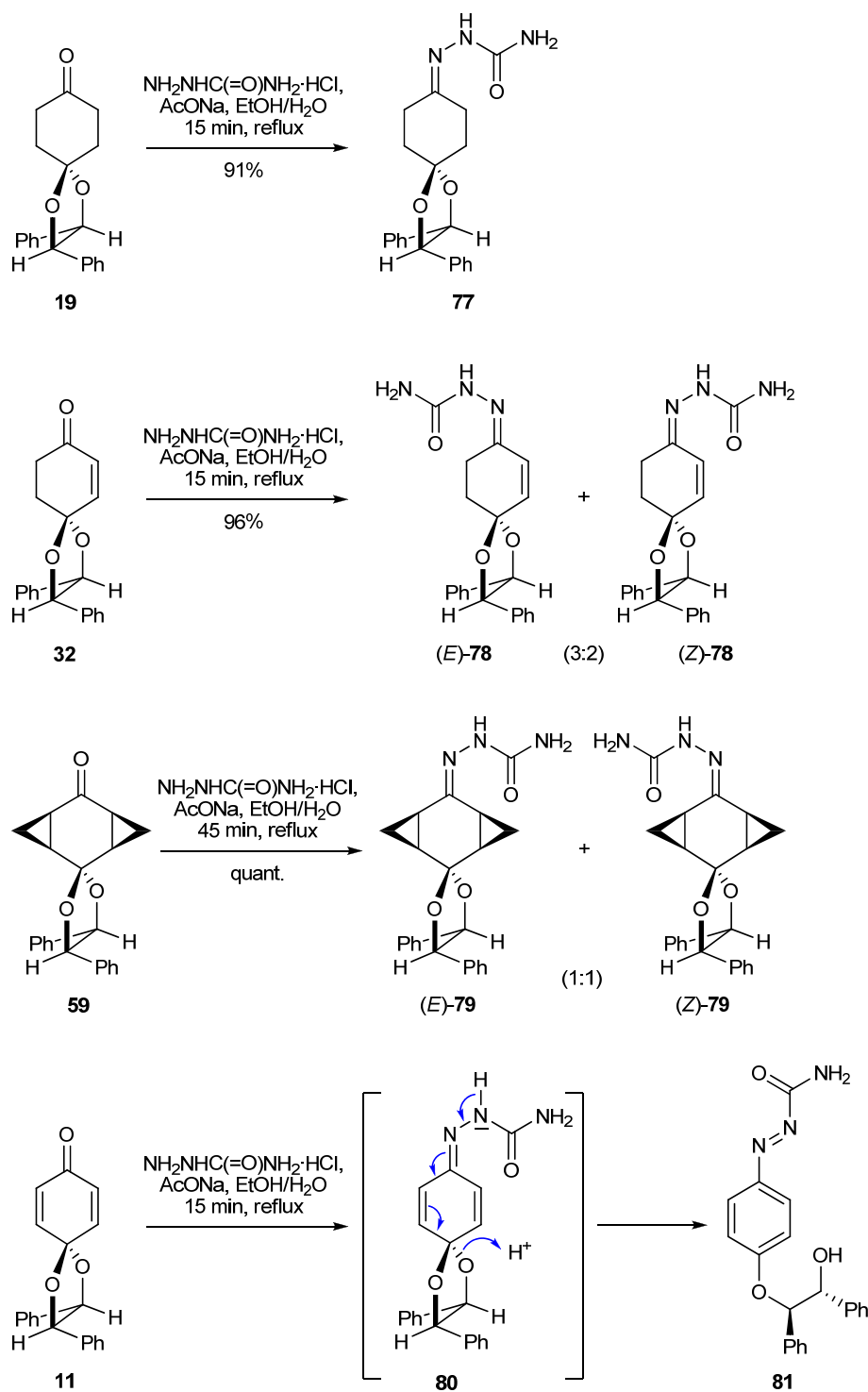
Tots quatre isòmers obtinguts resultarien en l'oxima ciclohexadiènica **75** per oxidació i eliminació dels grups fenilseleni, però en fer reaccionar la mescla d'isòmers amb peròxid d'hidrogen no es va obtenir l'oxima desitjada, consumint tot el substrat per originar productes aromàtics derivats de l'obertura de la funció acetal, ja observada prèviament.

4.4 SÍNTESI DE SEMICARBAZONES I HIDRAZONES

Amb l'objectiu d'aconseguir la síntesi d'anàlegs amb un doble enllaç C=N es va decidir sintetitzar derivats de semicarbazones i hidrazones, tradicionalment emprats de manera analítica, per tal d'identificar compostos carbonílics pel seu punt de fusió, degut a la seva fàcil i ràpida formació.¹⁰⁵ En aquest cas no es van emascarar els dobles enllaços dels substrats, confiant en que la formació de la hidrazona fos molt més ràpida que l'addició 1,4.

Primerament es va procedir a tractar les cetones **11**, **19**, **32**, i **59** amb clorhidrat de semicarbazida en el si d'etanol i aigua emprant acetat de sodi com a base per alliberar la semicarbazida, per tal d'obtenir les corresponents semicarbazones (Esquema 54).

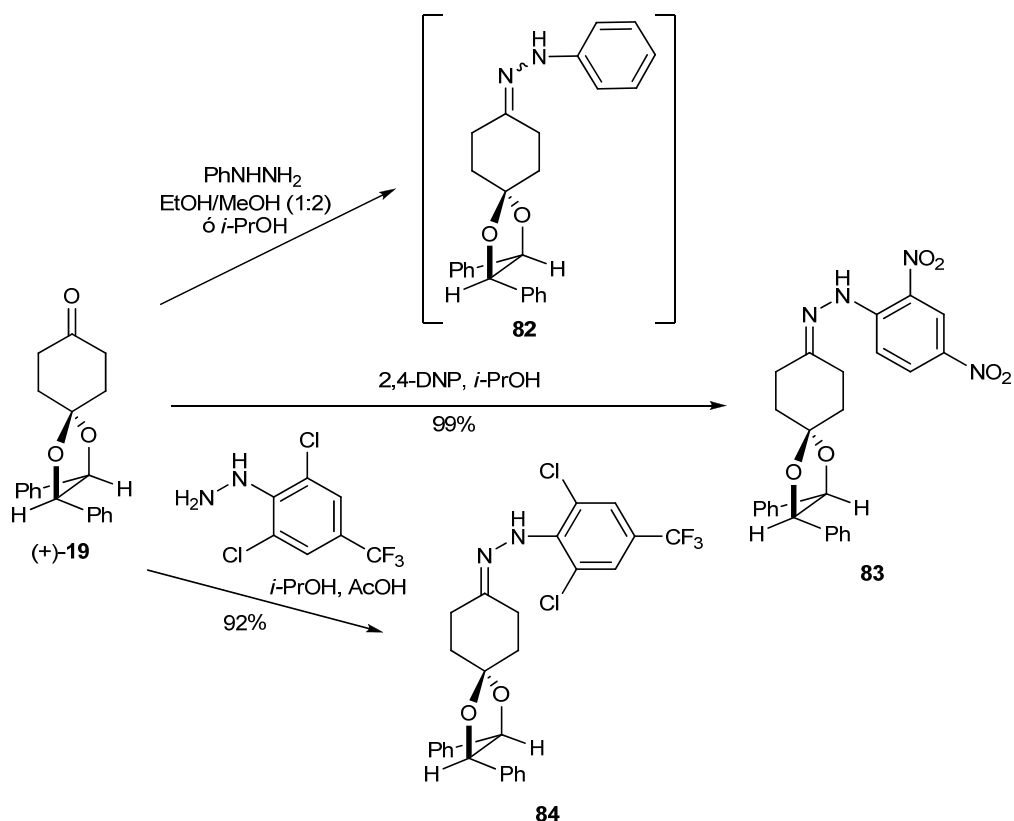
¹⁰⁵ Shriner, R. L.; Fuson, R. C.; Curtin, D. Y.; Morrill, T. C., *The Systematic Identification of Organic Compounds*. 6th ed. New York: Wiley, **1980**.



Esquema 54: Obtenció de semicarbazones

En el cas de **19**, **32** i **59** es van assolir bons rendiments obtenint les semicarbazones **77**, **78** i **79**, respectivament, tot i obtenir mesclures isomèriques *Z* i *E* en el cas de **78** i **79**. Però en el cas d'**11**, no es va poder obtenir la semicarbazona desitjada **80**, sinó que aquesta pateix una reorganització per donar el producte aromàtic **81**, que conté un grup azo conjugat amb el grup carbonil, molt més estable que **80**.

Seguidament, es va assajar la formació d'arilhidrazones de **19** (Esquema 55).¹⁰⁶ En tractar **19** amb fenilhidrazina es va poder obtenir la fenilhidrazona desitjada **82**, però aquesta va resultar inestable en solució. Així, es procedí a la formació de la 2,4-dinitrofenilhidrazona de **19**, ja que l'existència de grups nitro a l'anell d'arilhidrazina ajuden a estabilitzar la hidrazona, prevenint la seva tautomerització cap a la forma azo.¹⁰⁷ En aquest cas la hidrazona formada **83** sí va resultar estable, però donada la coneguda toxicitat dels grups nitro vam decidir preparar també una arilhidrazona amb substituents menys tòxics, com la derivada de la 2,6-dicloro-4-trifluorometilfenilhidrazina, un producte comercial, rendint amb un 92% la hidrazona **84**.



Esquema 55: Obtenció de les hidrazines **82**, **83** i **84**

5. CONSIDERACIONS FINALS

En la cerca de compostos tuberculostàtics s'ha aconseguit assolir la síntesi d'anàlegs amb una funció nitrogenada i esquelet d'1,4-dioxaspiro[4.5]decà amb certa diversitat funcional. Entre ells podem trobar amines ciclohexèniques (**51** i **52**) i amb anells ciclopropànics fusionats (*sin*-**60**,

¹⁰⁶ Buckingham, J. Q. *Rev., Chem. Soc.* **1969**, 23, 37-56.

¹⁰⁷ O'Connor, R.; Rosenbrook, J. *Org. Chem.* **1961**, 26, 5208-5210.

anti-**60**, *sin*-**61** i *anti*-**61**), així com varies semicarbazones (**77**, **78**, **79**) i hidrazones (**83** i **84**). Tots aquests compostos han estat enviats al "Southern Research Institute (SRI)" d'EEUU, restant a la espera dels resultats d'activitat antituberculosa, per tal de crear un nou farmacòfor que ens ajudi en la síntesi de nous anàlegs amb major activitat biològica.

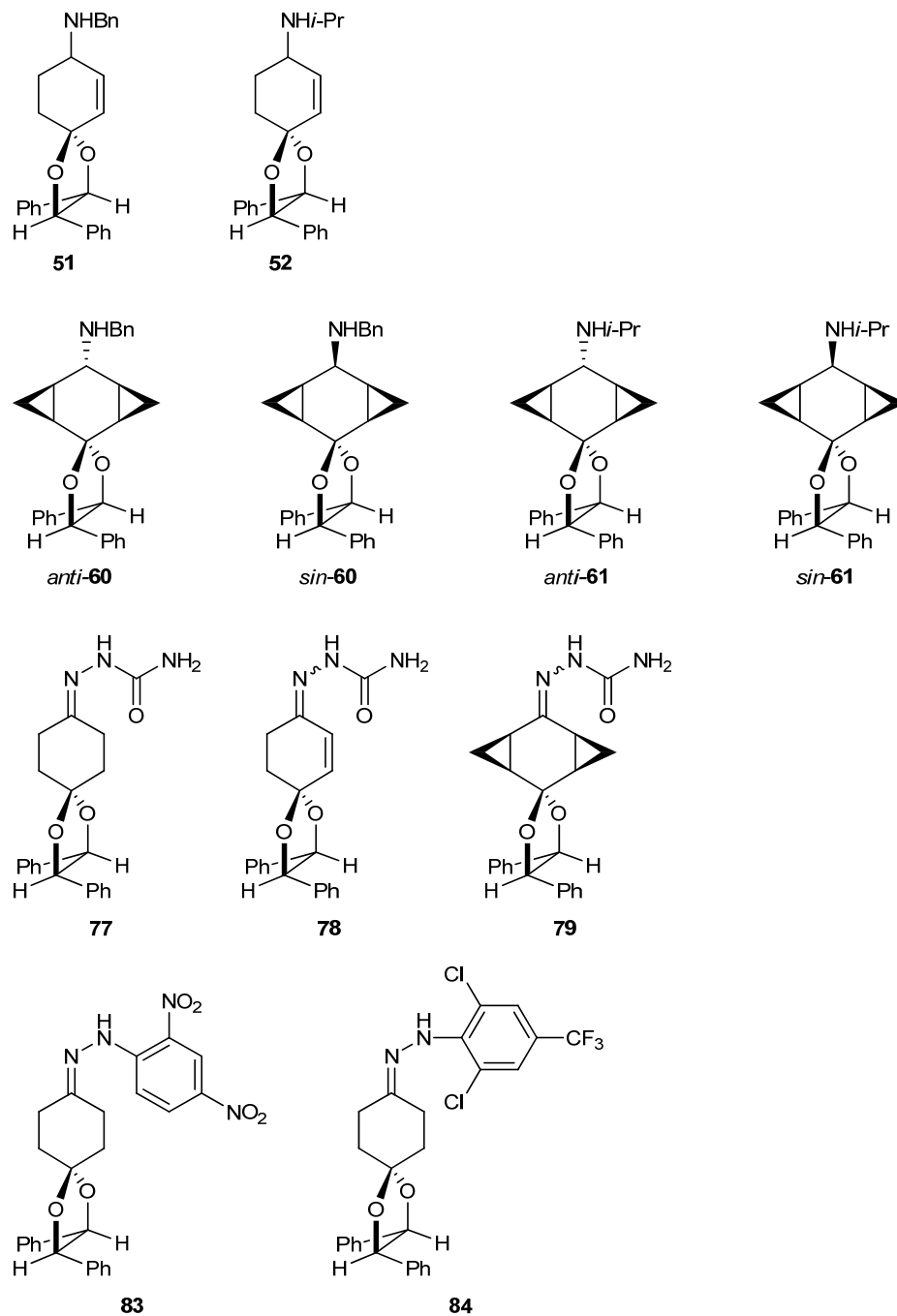


Figura 42: Compostos nitrogenats sintetitzats per avaluar la seva activitat antituberculosa

**IV. SÍNTESI D'ALCALOIDES DE *SECURINEGA*
MITJANÇANT UNA REACCIÓ TIPUS MANNICH VINÍLOGA**



1. INTRODUCCIÓ

A la natura hi ha una gran abundància de plantes, que han estat utilitzades per l'èsser humà des de temps immemorials com a remeis naturals per diverses malalties. Aquestes plantes biosintetitzen tota una sèrie de substàncies responsables dels efectes terapèutics, considerant-les per tant com a fàrmacs potencials. Els alcaloides de *Securinega*^{13,108} comprenen un grup d'uns 30 compostos aïllats inicialment de les plantes dels gèneres *Securinega* (també anomenat *Flueggea*) i *Phyllanthus*, i més tard també de *Margaritaria*, *Breynia* (gèneres pertanyents tots ells a la família *Euphorbiace*) i *Zygodnum pauciflorum* (de la família *Winteraceae*). Algunes d'aquestes plantes han estat àmpliament estudiades en la medicina tradicional de la Xina i de l'Amazònia per les seves propietats medicinals i han estat utilitzades com a diürètics,^{14a} antipirètics^{14b} i en el tractament de diverses afeccions com ara erupcions cutànies^{14c} i disfuncions hepàtiques.^{14d}

Des del punt de vista estructural, la majoria dels alcaloides de *Securinega* són compostos tetracíclics amb un anell de γ -lactona α,β -insaturada (anell D) i un altre sistema heterocíclic de 6-azabicyclo[3.2.1]octà (anells B i C). Es poden classificar en dos grups en funció de la grandària de l'anell A (Figura 43): els alcaloides tipus securinina, si l'anell A és una piperidina, i els alcaloides tipus norsecurinina, si l'anell A és una pirrolidina. Els membres de cadascun d'aquests subgrups difereixen entre ells en la configuració dels centres estereogènics i/o la presència de petites alteracions funcionals. Aquesta singular estructura fa d'ells uns interessants objectius sintètics.

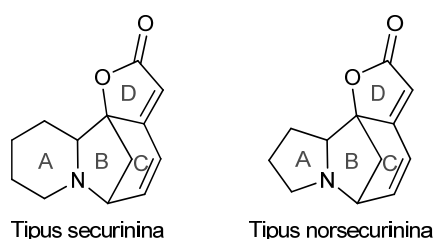


Figura 43: Esquelet dels alcaloides tipus securinina i norsecurinina

¹⁰⁸ Bayón, P.; Busqué, F; Figueredo, M. *Targets in Heterocycl. Syst.* **2005**, 9, 281-310.

La securinina, (-)-**4**, és levogira i és l'alcaloide més abundant del primer grup, al qual dona el nom. Va ser el primer alcaloide de *Securinega* aïllat, l'any 1956,¹⁰⁹ i la seva estructura es va elucidar a principis dels anys 60.¹¹⁰ La configuració absoluta d'aquest alcaloide es va determinar mitjançant difracció de raigs X del seu hidrobromur.¹¹¹ Anys més tard, els altres tres estereoisòmers de la securinina, la virosecurinina, (+)-**4** (enantiòmer de la securinina) i els seus epímers al C-2, l'alosecurinina, (-)-**12**, i la viroalosecurinina, (+)-**12**, es van aïllar també de plantes de la família *Euphorbiaceae*, fenomen poc freqüent en la química dels productes naturals, però recurrent en aquesta classe d'alcaloides (Figura 44).

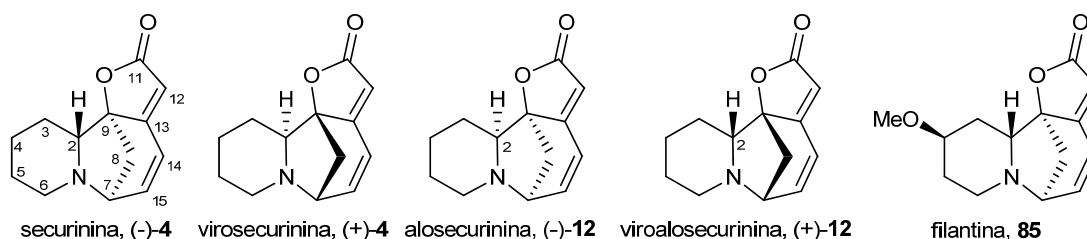


Figura 44: Alguns exemples d'alcaloides tipus securinina

L'alosecurinina, (-)-**12**, també levogira, va ser aïllada per primera vegada al Japó per Satoda^{110a} com a alcaloide minoritari de la planta *Securinega suffruticosa*. Poc després, es va aïllar també de les arrels¹¹² i les fulles¹¹³ de les mateixes espècies a l'Índia i de la planta *Phyllanthus discoides* de Nigèria¹¹⁴ i del Congo Belga.¹¹⁵ Els investigadors indis van fer notar que l'alosecurinina s'ha de trobar com a sal en les fulles de la *Securinega suffruticosa*, ja que no es pot extreure si no és fent un pretractament amb amoníac. La difracció de raigs X del iodur de la seva sal de metilamoni¹¹⁶ va posar de manifest que es tractava d'un epímer en el carboni C-2 de la securinina.

El seu enantiòmer, la viroalosecurinina, (+)-**12**, va ser extreta per primera vegada de les fulles de *Securinega virosa*^{110e,f} junt amb la virosecurinina, a més de ser extreta també de les fulles de *Breynia coronata*¹¹⁷ i de *Phyllanthus discoides*,¹¹⁸ i més recentment de *Securinega*

¹⁰⁹ (a) Murav'eva, V. I.; Ban'kovskii, A. I. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1956**, *110*, 998-1000; *Chem. Abstr.* **1957**, *51*, 8121a. (b) Murav'eva, V. I.; Ban'kovskii, A. I. *Proc. Acad. Sci. USSR, Chem. Sect.* **1956**, *110*, 631; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 5441e.

¹¹⁰ (a) Satoda, I.; Murayama, M.; Tsuji, J.; Yoshii, E. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 1199-1206. (b) Horii, Z.; Tanaka, T.; Tamura, Y.; Saito, S.; Matsumura, C.; Sugimoto, N. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1963**, *83*, 602-605; *Chem. Abstr.* **1963**, *59*, 9087c. (c) Saito, S.; Kotera, K.; Shigematsu, N.; Ide, A.; Sugimoto, N.; Horii, Z.; Hanaoka, M.; Yamawaki, Y.; Tamura, Y. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 2085-2099. (d) Horii, Z.; Ikeda, M.; Yamawaki, Y.; Tamura, Y.; Saito, S.; Kotera, K. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 2101-2110. (e) Saito, S.; Iwamoto, T.; Tanaka, T.; Matsumura, C.; Sugimoto, N.; Horii, Z.; Tamura, Y. *Chem. Ind.* **1964**, *28*, 1263-1264. (f) Saito, S.; Tanaka, T.; Iwamoto, T.; Matsumura, C.; Sugimoto, N.; Horii, Z.; Makita, M.; Ikeda, M.; Tamura, Y. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1964**, *84*, 1126-1133.

¹¹¹ (a) Imado, S.; Shiro, M.; Horii, Z. *Chem. Ind. (London)* **1964**, 1691. (b) Imado, S.; Shiro, M.; Horii, Z. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 643-651. (c) Horii, Z.; Ikeda, M.; Tamura, Y.; Saito, S.; Kotera, K.; Iwamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 1307-1311.

¹¹² Chatterjee, A.; Mukherjee, R.; Das, B.; Ghosal, S. *J. Indian Chem. Soc.* **1964**, *41*, 163.

¹¹³ Mukherjee, R.; Das, B.; Chatterjee, A. *Indian J. Chem.* **1966**, *4*, 459.

¹¹⁴ Bevan, C. W. L.; Patel, M. B.; Rees, A. H. *Chem. Ind. (London)* **1964**, *50*, 2054.

¹¹⁵ Parello, J.; Melera, A.; Goutarel, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 898-910.

¹¹⁶ Pascard-Billy, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 369.

¹¹⁷ Lajis, N. H.; Guan, O. B.; Sargent, M. V.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Austr. J. Chem.* **1992**, *45*, 1893-1897.

¹¹⁸ Mensah, J. L.; Gleye, J.; Moulis, C.; Fouraste, I. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1113-1115.

*suffruticosa*¹¹⁹ junt amb d'altres alcaloides de *Securinega* i les lactones (+)-menisdaurilida, (+)-**2**, i (+)-aquilegiolida, (+)-**3**.

La filantina, **85**, és també un alcaloide de *Securinega*, aïllat per primera vegada de les arrels de *Phyllanthus discoides*,¹²⁰ que conté el mateix esquelet i configuració de la securinina, però amb un centre estereogènic més al C-4, on hi té enllaçat un grup metoxi.

Fins l'any 1963 no es va aïllar cap compost pertanyent al grup dels alcaloides tipus norsecurinina (Figura 45). Iketubosin i Mathieson van aconseguir obtenir i identificar la (-)-norsecurinina, (-)-**5**, a partir de les arrels de *Securinega virosa*.¹²¹ Aquests autors varen dur a terme l'elucidació estructural únicament en base a les seves característiques espectroscòpiques, però la configuració absoluta no es va establir fins l'any 1965.¹²² L'any 1969 es va aïllar l'enantiòmer dextrogir de la norsecurinina de la planta *Phyllanthus niruri*¹²³ i la seva assignació com a (+)-norsecurinina, (+)-**5**, es va confirmar el 1986 a través de la difracció de raigs X del seu clorhidrat.¹²⁴ És important destacar que, a diferència dels alcaloides tipus securinina, que són estables, la norsecurinina és inestable com a base lliure i polimeritza fàcilment.

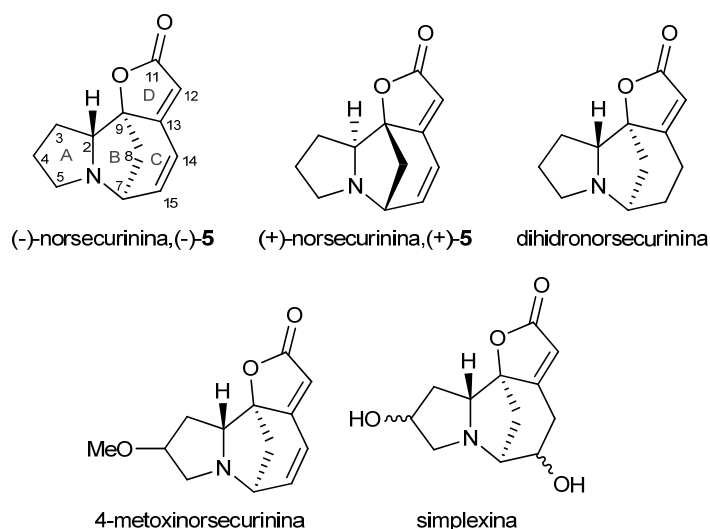


Figura 45: Alguns exemples d'alcaloides tipus norsecurinina

Finalment, en la Figura 46 es mostren tres altres alcaloides de *Securinega*, l'esquelet dels quals no es pot incloure en cap dels dos grups anteriorment mencionats. La (+)-nirurina va ser aïllada l'any 1986 de la planta *Phyllanthus niruri*¹²⁵ i la seva estructura es va elucidar per difracció de raigs X. En aquest cas l'esquelet és pentacíclic i conté un sistema d'azabiciclo[2.2.2]octà. El segon compost, la secu'amamina A, ha estat aïllat i caracteritzat més recentment a partir de la

¹¹⁹ Wang, Y.; Li, Q.; Ye, W.-C.; Ip, F.; Ip, N.; Zhao, S.-X. *Zhongguo Tianran Yaowu* **2006**, *4*, 260-263; *Chem. Abstr.* **2006**, *146*, 518050.

¹²⁰ Parello, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 1117-1129.

¹²¹ Iketubosin, G. O.; Mathieson, D. W. *J. Pharm. Pharmacol.* **1963**, *15*, 810-815.

¹²² Saito, S.; Tanaka, T.; Kotera, K.; Nakai, H.; Sugimoto, N.; Horii, Z.; Ikeda, M.; Tamura, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 786.

¹²³ Rouffiac, R.; Parello, J. *Plant. Med. Phytother.* **1969**, *3*, 220; *Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 32094m.

¹²⁴ Joshi, B. S.; Gawad, D. H.; Pelletier, S. W.; Kartha, G.; Bhandary, K. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 614-620.

¹²⁵ Petchnaree, P.; Bunyaphatsara, N.; Cordell, G. A.; Cowe, H. J.; Cox, P. J.; Howie, R. A.; Patt, S. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1551-1556.

planta *Securinega suffruticosa*, var. *amamiensis*, per un grup d'investigadors japonesos.¹²⁶ Per últim, un alcaloide singular amb un anell de perhidro-1,2-oxazina, una estructura estranya a la natura, és la (+)-filantidina, que va ser aïllada de *Phyllanthus discoides* i de *Securinega suffruticosa*,¹²⁷ així com el seu enantiòmer, aïllat de *Breynia coronata*.¹¹⁷

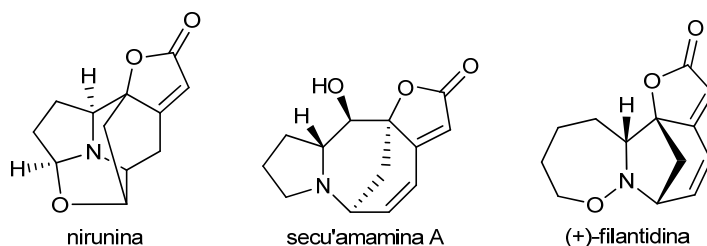


Figura 46: Altres alcaloides de *Securinega*

Els alcaloides de *Securinega* exhibeixen un ampli ventall d'activitats biològiques. L'alcaloide principal, la securinina, **4**, ha sigut emprada a Rússia des de 1968 com a estimulant del sistema nerviós central,¹²⁸ ja que poc temps després del seu aïllament, es va descobrir que el seu nitrat tenia efectes similars als de la estricnina, però amb menys toxicitat.¹²⁹ Quan s'administra en dosis no tòxiques produeix un augment del to muscular, estimulació de la respiració, enfortiment de la contracció cardíaca i augment de la pressió sanguínia, essent aquestes propietats que la fan útil per al tractament de paràlisis provocades per malalties infeccioses i en determinats desordres físics.¹⁴ També es coneix que la securinina actua com a inhibidor de la acetilcolinesterasa (ACE),^{15a} a més de presentar activitat antimalàrica¹³⁰ i antibacteriana.¹³¹

Alguns alcaloides de *Securinega* han demostrat a més ser antagonistes del receptor GABA_A.^{15b,132} Per això, la securinina ha estat emprada en modelitzacions moleculars i estructurals,¹³³ a més de realitzar-ne estudis conformacionals en solució,¹³⁴ per tal de conèixer el mecanisme d'acció d'aquest receptor biològic. Càlculs de mecànica molecular demostren l'existència d'un equilibri entre un confòrmer cadira rígida i un confòrmer nau (Figura 47). Aquest equilibri és conseqüent amb els espectres de RMN en solució de CDCl₃ enregistrats a diferents temperatures. En canvi, els resultats experimentals concorden amb un confòrmer de nau distorsionada per a l'alosecurinina, **12**.

¹²⁶ Ohsaki, A.; Ishiyama, H.; Yoneda, K.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3097-3099.

¹²⁷ (a) Horii, Z.; Imanishi, T.; Yamauchi, M.; Hanaoka, M.; Parello, J.; Munavalli, S. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1877-1880. (b) Parello, J.; Munavalli, S. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1965**, *260*, 337-340.

¹²⁸ *Russian Pharmacopeia*, 10th ed., **1978**, 612-614.

¹²⁹ Turova, A. D.; Aleshkina, Y. A. *Farmakol. Toksikol. (Moskow)* **1956**, *19*, 11; *Chem. Abstr.* **1956**, *50*, 17201a.

¹³⁰ Weenen, H.; Nkunya, M. H.; Bray, D. H.; Mwasumbi, L. B.; Kinabo, L. S.; Kilimali, V. A.; Wijnberg, J. B. *Planta Med.* **1990**, *56*, 371-373.

¹³¹ (a) Mensah, J. L.; Lagarde, I.; Ceschin, C.; Michel, G.; Gleye, J.; Fouraste, I. *J. Ethnopharmacol.* **1990**, *28*, 129-133. (b) Bakshu, L. M.; Jeevan Ram, A.; Venkata Raju, R. *Fitoterapia* **2001**, *72*, 930-933. (c) Lubick, K.; Radke, M.; Jutila, M. *J. Leuk. Biol.* **2007**, *82*, 1062-1069.

¹³² Xu, L.; Zhang, J. *Neurological Research* **2004**, *26*, 792-796.

¹³³ (a) Rognan, D.; Boulange, T.; Hoffmann, R.; Vercauteren, D. P.; Andre, J.-M.; Durant, F.; Wermuth, C.-G. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1969-1977. (b) Galvez-Ruano, E.; Aprison, M. H.; Robertson, D. H.; Lipkowitz, K. B. *J. Neurosci. Res.* **1995**, *42*, 666-673.

¹³⁴ Livant, P. D.; Beutler, J. A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2915-2924.

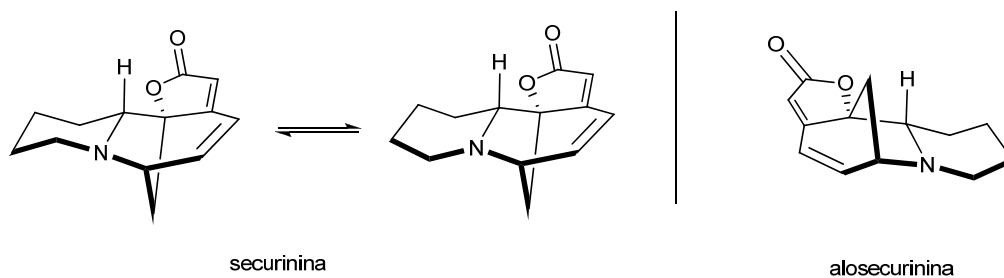


Figura 47: Conformacions adoptades per la securinina i l'alosecurinina¹³⁴

D'altres alcaloides de *Securinega* poden actuar també com a agents antitumorals.¹³⁵ Els requeriments estructurals per tal de posseir una citotoxicitat significant van ser establerts en un estudi que compara les diferents citotoxicitats de la virosecurinina, la viroalosecurinina i d'altres derivats. Els resultats han mostrat la necessitat estructural d'una lactona α,β - ó γ,δ -insaturada localitzada en un sistema anular restringit per mostrar certa toxicitat, a més de mostrar la contribució important en la citotoxicitat de l'estereoquímica de la fusió dels anells A/B.^{135a}

D'altra banda, la (+)-norsecurinina inhibeix la germinació per espores d'alguns fongs patògens de plantes,¹³⁶ essent eficaç inclús a baixes concentracions. De fet s'ha provat l'activitat antifúngica a baixes concentracions de l'alosecurinina¹³⁷ i la securinina.¹³⁸

2. PRECEDENTS SINTÈTICS

Tot i l'atractiu potencial com agents farmacològics dels alcaloides de *Securinega*, les publicacions sintètiques relacionades són limitades. Considerant que molts d'aquests alcaloides es coneixen des de fa més de 40 anys i que la majoria dels procediments establerts per al seu aïllament estan protegits per patents, és estrany l'escàs nombre de treballs publicats vers la seva síntesi. Cal dir, que tot i que la securinina es pot obtenir de fonts naturals en quantitats substancials, els altres membres de la família no es poden obtenir de la mateixa manera, degut sobretot a la baixa concentració en què es donen en la natura. El cronograma de la Figura 48 resumeix totes les síntesis totals i formals d'alcaloides de *Securinega* que han aparegut a la literatura fins ara.

¹³⁵ (a) Tatematsu, H.; Mori, M.; Yang, T. H.; Chang, J. J.; Lee, T. T. Y.; Lee, K. H. *J. Pharm. Sci.* **1991**, *80*, 325-327. (b) Liu, W.; Gu, Z.; Zhou, W.; Guo, C. *Zhongguo Yaolixue Tongbao* **1997**, *13*, 529-532; *Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 211309. (c) Dong, N. Z.; Gu, Z. L.; Chou, W. H.; Kwok, C. Y. *Acta Pharmacol. Sinica* **1999**, *20*, 267-270; *Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 346993n.

¹³⁶ Goel, M.; Maurya, S.; Pandey, V. B.; Singh, V. P.; Singh, A. K.; Singh, U. P. *Mycobiology* **2002**, *30*, 225-227.

¹³⁷ Singh, A. K.; Pandey, M. B.; Singh, U. P. *Mycobiology* **2007**, *35*, 62-64.

¹³⁸ Singh, A. K.; Pandey, M. B.; Singh, S.; Singh, A. K.; Singh, U. P. *Mycobiology* **2008**, *36*, 99-101.

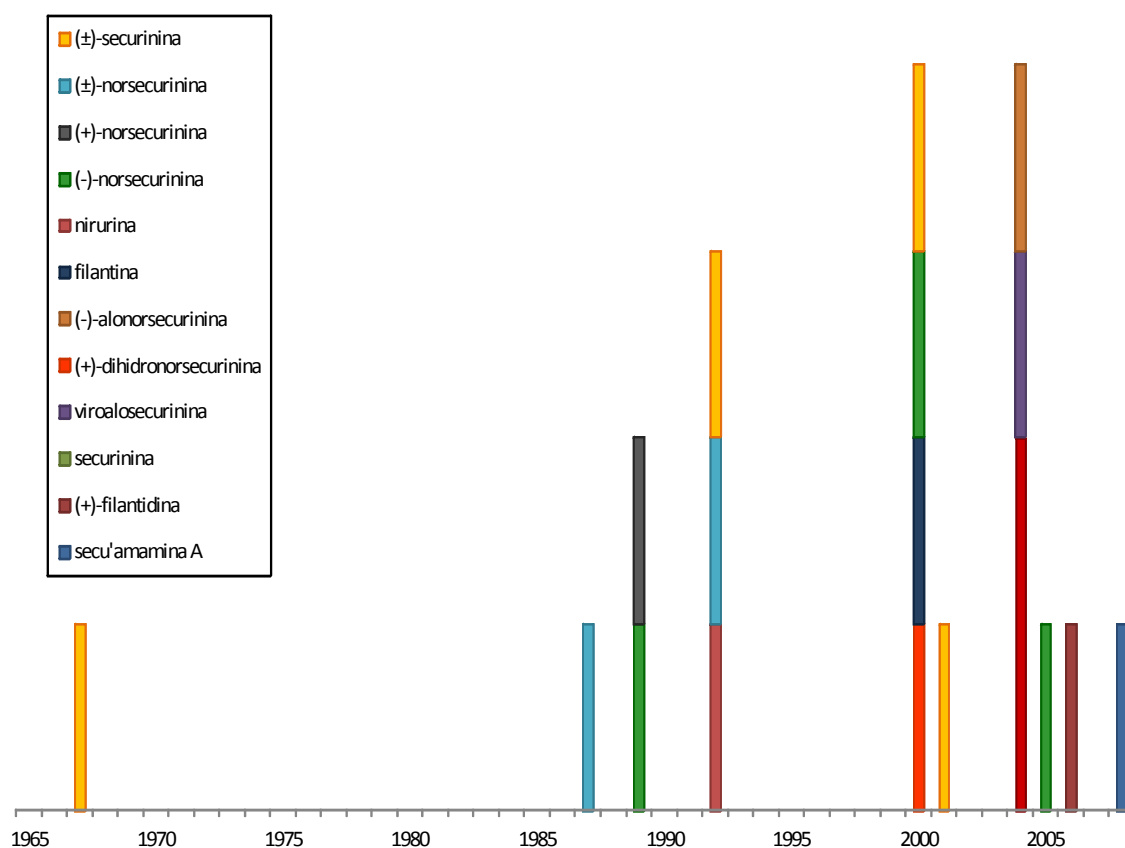


Figura 48: Cronograma de les síntesis publicades d'alcaloides de *Securinega*

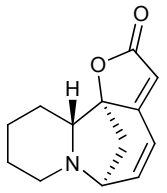
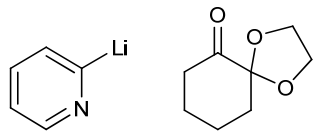
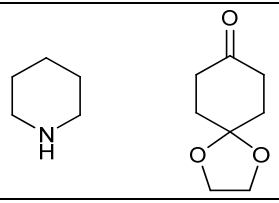
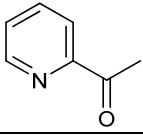
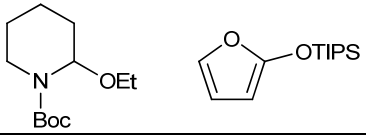
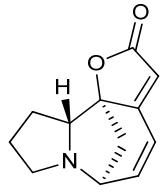
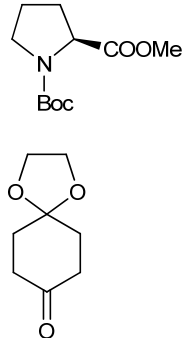
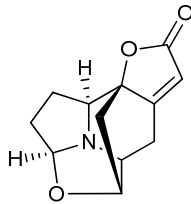
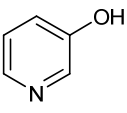
Es pot veure fàcilment la major atenció que han rebut la securinina i la norsecurinina, degut probablement a què són els alcaloides més importants dins de cadascun dels subgrups dels alcaloides de *Securinega*. És notable destacar que des de la primera síntesi d'un alcaloide de *Securinega*, la síntesi de la securinina racèmica descrita per Horii i col·laboradors l'any 1967,¹³⁹ i la següent, la síntesi de la norsecurinina racèmica descrita per Heathcock i von Geldern,¹⁴⁰ van passar dues dècades sense cap publicació sobre aquesta qüestió. En canvi, els últims anys el nombre de síntesis publicades ha augmentat notablement.

En molts casos, però, les seqüències sintètiques es desenvolupen en massa petita escala per tal de proveir material suficient per a la seva anàlisi biològica. A més, cal afegir que una de les majors dificultats associada a la síntesi d'aquests alcaloides és la seva baixa estabilitat, especialment entre el grup de la norsecurinina. Aquesta falta d'estabilitat moltes vegades es dona també als seus precursors sintètics, fent els alcaloides de *Securinega* uns objectius difícils d'aconseguir.

En les dues taules que es presenten a continuació es poden veure de manera resumida totes les síntesis formals o totals publicades per als alcaloides de *Securinega*, en forma racèmica (Taula 8) o enantiopura (Taula 9).

¹³⁹ Horii, Z.; Hanaoka, M.; Yamawaki, Y.; Tamura, Y.; Saito, S.; Shigematsu, N.; Kotera, K.; Yoshikawa, H.; Sato, Y.; Nakai, H.; Sugimoto, N. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 1165-1174.

¹⁴⁰ Heathcock, C. H.; von Geldern, T. W. *Heterocycles* **1987**, *25*, 75-78.

Alcaloide	Any	Materials de partida	Tipus (Passos)	Rendiment
 (±)-securinina	1967		Linial (13)	0.024% ¹³⁹
	1992		Linial (11)	0.01% ¹⁴¹
	2000		Linial (12)	4.1% ¹⁴²
	2001		Linial (9)	8.8% ¹⁴³
 (±)-norsecurinina	1987		Convergent (11) (13)	~1% ¹⁴⁰
	1992		Lineal(13)	7.5% ¹⁴⁷
 (±)-nirurina	1992		Linial (16)	no facilitat ¹⁴⁷

Taula 8: Síntesis racèmiques descrites dels alcaloides de *Securinega*

Alcaloide	Any	Materials de partida	Tipus (Passos)	Rendiment
Síntesis procedents del pool quiral				
(+)-norsecurinina i (-)-norsecurinina	1989		Convergent (11)	7.0% 2.5% ¹⁴⁸
(-)-norsecurinina	2000		Linial (22)	1.3% ¹⁴⁹
 (+)-14,15-dihydronorsecurinina	2000		Linial (19)	5.7% ¹⁴⁹
 filantina	2000		Linial (19)	4.6% ¹⁴⁹
 (-)-alonorsecurinina	2004		Linial (12)	2.2% ¹⁴⁵
securinina	2004		Linial (11)	11.7% ¹⁴⁴
	2004		Linial (12)	2.5% ¹⁴⁵
 viroalosecurinina	2004		Linial (13)	13.5% ¹⁴⁶
 (+)-filantidina	2006		Linial (16)	6% ¹⁵¹
 secu'amamina A	2008		Linial (15)	9% ¹⁵²
Síntesis enantioselectives				
(-)-norsecurinina	2005		Linial (9)	11.0% ¹⁵⁰

Taula 9: Síntesis en forma enantiopura descrites dels alcaloides de *Securinega*

En relació a la síntesi d'alcaloides del tipus securinina, grup dins del qual s'emmarquen els treballs sintètics del present capítol, només s'han publicat síntesis totals o formals de la securinina, la filantina i la viroalosecurinina, però cap de l'alsecurinina.

S'han descrit quatre síntesis en forma racèmica^{139,141,142,143} i dues en forma enantiopura^{144,145} de la securinina. La primera síntesi total de la (±)-securinina d'Horii i col·laboradors¹³⁹ s'inicia amb la reacció d'un derivat litiat de la piridina amb un monoacetal de la ciclohexan-1,2-diona. Fins l'any 1992 no va aparèixer la segona síntesi total de la securinina,¹⁴¹ utilitzant en aquest cas el monoacetal etilenglicòlic de la 1,4-ciclohexandiona com a material de partida. L'any 2000, Honda i col·laboradors van publicar una síntesi formal de la securinina racèmica partint de la 2-acetilpiridina.¹⁴² L'última síntesi de la (±)-securinina va ser descrita per Liras i col·laboradors¹⁴³ i utilitzen en els seus passos inicials una reacció de Mannich viníloga entre un sililoxifurà i una 2-etoxipiperidina *N*-protegida en forma de carbamat.

A principis del 2004, Honda i col·laboradors¹⁴⁴ van publicar la primera síntesi diastereoselectiva de la securinina de forma gairebé simultània als treballs realitzats en el nostre grup per Marta Ballbé i Laia Elies,¹⁴⁵ i mitjançant una aproximació sintètica molt propera, ja que ambdues parteixen de derivats de l'àcid pipercolínic i tenen com a etapa clau una reacció de metàtesi per a la formació de l'anell D. La mateixa estratègia sintètica es va fer servir per Honda i col·laboradors per sintetitzar la viroalosecurinina, (+)-**12**,¹⁴⁶ i en el nostre cas per sintetitzar la (-)-alonorsecurinina.¹⁴⁵

La síntesi de la norsecurinina ha estat descrita en major mesura, ja sigui en forma racèmica^{140,147} o enantiopura.^{148,149,150} Cal dir que l'única síntesi enantioselectiva existent d'aquest alcaloide és la publicada pel nostre grup de recerca,¹⁵⁰ emprant com a pas clau una reacció de Mannich viníloga entre un aminoalcohol derivat de la succinimida i un sililoxifurà preparat a partir de la 4-vinil-2(5*H*)-furanona, i aconseguint l'alcaloide en només 9 passos sintètics amb un 11.0% de rendiment.

La primera síntesi no racèmica d'un alcaloide de tipus securinina va ser publicada per Weinreb i col·laboradors,¹⁴⁹ que l'any 2000 van aconseguir la síntesi de la filantina, **85**, emprant un intermedi utilitzat pel mateix grup en la síntesi de la (-)-norsecurinina i la (+)-14,15-dihidronorsecurinina, i partint de la *trans*-4-hidroxil-L-prolina *N*-protegida en forma de tosilat com a material de partida.

¹⁴¹ Xi, F. D.; Liang, X. T. *Acta Pharm. Sinica* **1992**, *27*, 349-350.

¹⁴² (a) Honda, T.; Namiki, H.; Kudoh, M.; Watanabe, N.; Nagase, H.; Mizutani, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5927-5930. (b) Honda, T.; Namiki, H.; Kudoh, M.; Nagase, H.; Mizutani, H. *Heterocycles* **2003**, *59*, 169-187.

¹⁴³ Liras, S.; Davoren, J. E.; Bordner, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 703-706.

¹⁴⁴ Honda, T.; Namiki, H.; Kaneda, K.; Mizutani, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 87-89.

¹⁴⁵ Alibés, R.; Ballbé, M.; Busqué, F.; de March, P.; Elias, L.; Figueredo, M.; Font, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1813-1816.

¹⁴⁶ Honda, T.; Namiki, H.; Watanabe, M.; Mizutani, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5211-5213.

¹⁴⁷ (a) Magnus, P.; Rodríguez-López, J.; Mulholland, K.; Matthews, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 382-383. (b) Magnus, P.; Rodríguez-López, J.; Mulholland, K.; Matthews, I. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8059-8072.

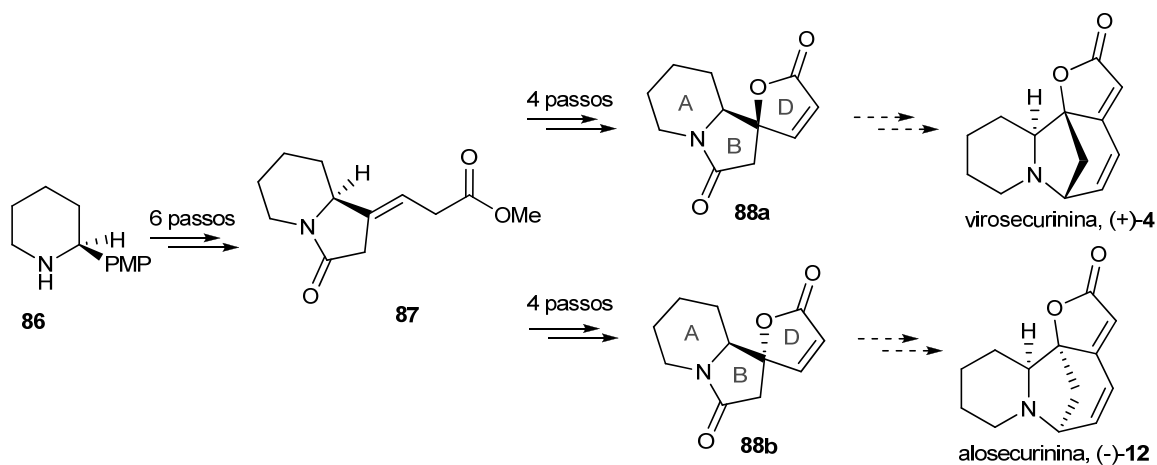
¹⁴⁸ (a) Jacobi, P. A.; Blum, C. A.; DeSimone, R. W.; Udodong, U. E. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7173-7176. (b) Jacobi, P. A.; Blum, C. A.; DeSimone, R. W.; Udodong, U. E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5384-5392.

¹⁴⁹ (a) Han, G.; LaPorte, M. G.; Folmer, J. J.; Werner, K. M.; Weinreb, S. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 237-240. (b) Han, G.; LaPorte, M. G.; Folmer, J. J.; Werner, K. M.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6293-6306.

¹⁵⁰ Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; García-García, E.; González-Gálvez, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5107-5109.

Més recentment, també s'ha abordat la síntesi en forma enantiopura de la filantidina i la secu'amamina A. La síntesi de la filantidina s'inicia amb una reacció tipus "cicloaddició homo-1,3-dipolar" entre un dièster 1,1-ciclopropandicarboxílic i una nitrona generada *in situ* per obtenir una tetrahidro-1,2-oxazina.¹⁵¹ Finalment, cal mencionar la síntesi de la secu'amamina A, un dels últims alcaloides de *Securinega* descoberts, descrita per Weinreb i col·laboradors¹⁵² a partir també d'un aldehyd derivat de la L-prolina *N*-protegida.

Cal dir, que tot i que la síntesi formal o total de l'alo securinina no ha estat descrita fins el moment, sí que ha estat publicada una aproximació sintètica a l'alo securinina, juntament amb la viro securinina, (+)-**4**, per Wanner i col·laboradors¹⁵³ a partir de l'(*S*)-2-anisilpiperidina **86** (Esquema 56). Després d'una sèrie de transformacions aconseguixen el bicicle **87**, l'epoxidació del qual produeix dos diastereoisòmers, que separadament i en quatre transformacions, condueixen als estereoisòmers bicíclics **88a** i **88b**, possibles precursors sintètics de la viro securinina i l'alo securinina, respectivament.



Esquema 56: Aproximació sintètica a la viro securinina i a l'alo securinina de Wanner i col·laboradors¹⁵³

Com es pot apreciar, tant les síntesis en forma racèmica com enantiopura, consten d'un elevat nombre de passos en la majoria de casos, així com rendiments molt baixos. De fet, el rendiment més elevat publicat és d'un 13.5% per a la viroalosecurinina, amb 13 passos sintètics.¹⁴⁶

3. NOU PLANTEJAMENT BIOGENÈTIC

¹⁵¹ Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6560-6563.

¹⁵² Liu, P.; Hong, S.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7562-7563.

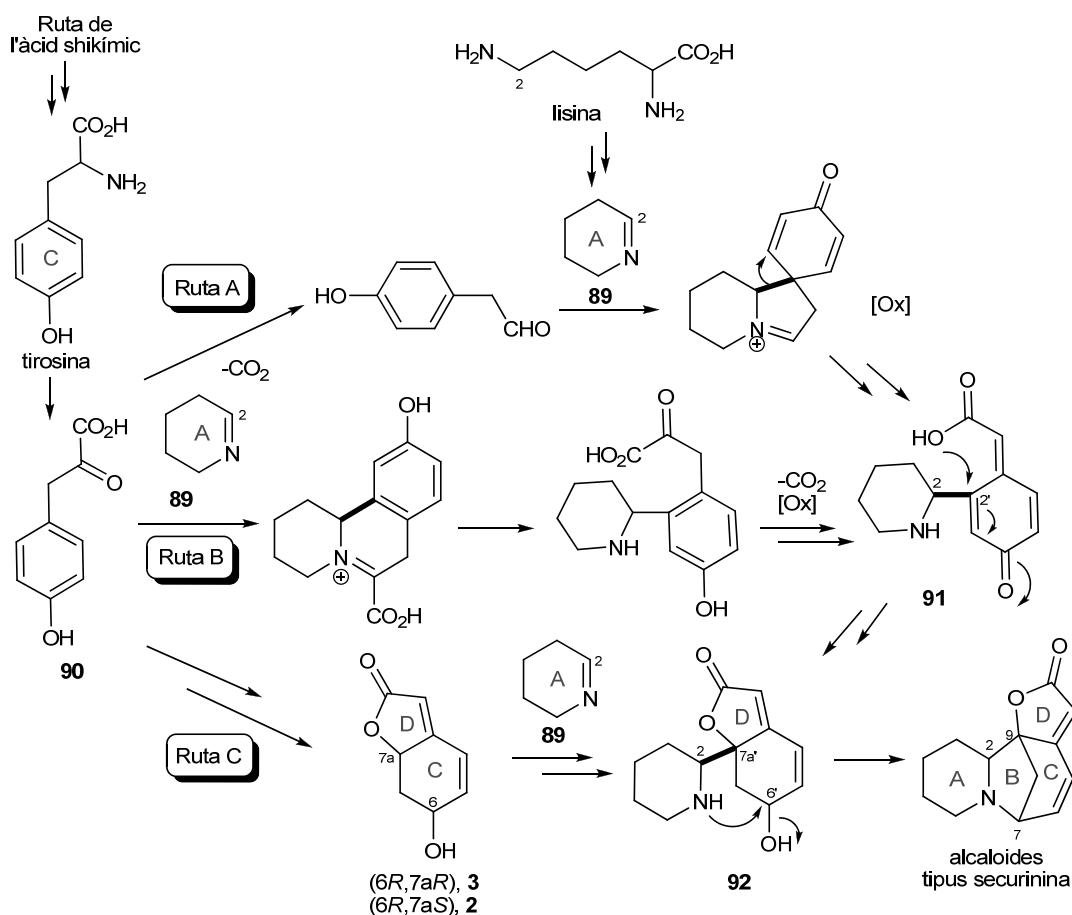
¹⁵³ Kammler, R.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3359-3368.

La biosíntesi dels alcaloides de *Securinega* va rebre una gran atenció en la dècada dels 70, i de fet, l'estructura única d'aquest tipus d'alcaloides fa difícil deduir la seva biogènesi per analogia amb d'altres rutes biogenètiques d'alcaloides. En base a experiments realitzats amb precursors marcats isotòpicament, es va establir que l'anell A de piperidina de la securinina deriva d'una subunitat C₅N (Δ^1 -piperidina, **89**),^{154a,d} formada a partir de la lisina de manera no simètrica, mentre que els anells C i D (subunitat ArC₂) prové d'una tirosina,^{154b,c,e} la qual s'origina en la ruta de l'àcid shikímic.

L'any 1978, Parry va proposar una biosíntesi dels alcaloides de *Securinega* en base als estudis anteriors (Esquema 57).¹⁵⁵ D'acord amb la seva proposta, el fragment de piperidina (anell A) podria provenir de la lisina, mentre que el carbocicle (anell C) i la γ -lactona (anell D) podrien provenir de la tirosina a través de l'àcid 4'-hidroxifenilpirúvic, **90**. Tot i això, els experiments de marcatge dels seus precursors no permeten concloure si la descarboxilació té lloc abans (ruta A) o després (ruta B) de la condensació de l'intermedi aromàtic **90** amb la Δ^1 -piperidina, **89**, que formarien l'intermedi bicíclic **91**. La ruta continua amb una addició 1,4 intramolecular per formar l'anell D i una reducció per formar el compost tricíclic **92**, el qual mitjançant una substitució nucleofílica intramolecular sobre el carboni C-6' podria generar l'anell B, completant així l'esquelet tetracíclic de la securinina.

¹⁵⁴ (a) Sankawa, U.; Yamasaki, K.; Ebizuka, Y. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *21*, 1867-1868. (b) Parry, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 307-310. (c) Parry, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 144-145. (d) Golebiewski, W. M.; Horsewood, P.; Spencer, I. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 217-218. (e) Sankawa, U.; Ebizuka, Y.; Yamasaki, K. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 561-563.

¹⁵⁵ Parry, R. J. *Bioorg. Chem.* **1978**, *7*, 277-288.

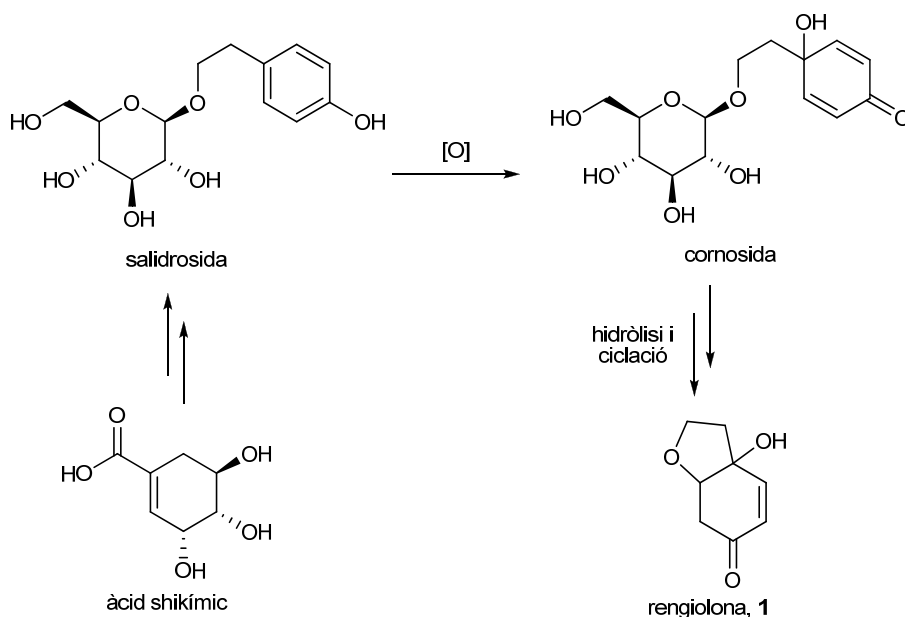


Esquema 57: Biosíntesi segons els treballs de Parry (rutes A i B)¹⁵⁵ i biosíntesi proposada (ruta C) d'alcaloides tipus securinina

L'any 1984 es van aïllar per primer cop les lactones bicíclics isomèriques menisdaurilida, (-)-**2**, i el seu epímer (-)-aquilegiolida, (-)-**3**, de la mateixa planta *Aquilegia atrata*.¹² A més, tots dos epímers han sigut aïllats també d'altres plantes del gènere *Phyllanthus*,^{11b,156} i més recentment de *Securinega suffruticosa*.¹¹⁹ Aquest últim treball rebel·la per primera vegada l'extracció simultània de les lactones bicíclics **2** i **3**, junt amb varis alcaloides de *Securinega*, entre ells la securinina, **4**, de la mateixa planta. Tot i no disposar d'estudis relatius a la biosíntesi de la menisdaurilida o l'aquilegiolida, sí que s'ha publicat una possible seqüència biosintètica d'un compost relacionat, la rengiolona, **1**, a partir de la salidroside, que deriva biogenèticament de la ruta de l'àcid shikímic (Esquema 58).¹⁵⁷

¹⁵⁶ (a) Kuster, R. M.; Mors, W. B.; Wagner, H. *Biochem. Syst. Ecol.* **1997**, *25*, 675. (b) Youkwan, J.; Srisomphot, P.; Sutthivaiyakit, S. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1006-1009.

¹⁵⁷ Endo, K.; Seya, K.; Hikino, H. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3673-3682.



Esquema 58: Possible seqüència biosintètica de la rengiolona¹⁵⁷

És manifesta la correspondència dels anells C i D dels alcaloides de *Securinega* amb les lactones bicíclics **2** i **3**. Aquesta analogia i la publicació de l'aïllament de tots aquests productes naturals de plantes del mateix gènere, *Phyllanthus* i *Securinega*, a més del recent descobriment d'un origen natural comú, ens dugué a considerar la possibilitat que aquestes benzofuranones **2** i **3** poguessin ser intermedis en la biosíntesi dels alcaloides de *Securinega*.

D'acord amb aquesta ruta alternativa (Esquema 57, ruta C), la formació de l'esquelet de benzofuranona (anells C i D dels alcaloides) precediria al seu acoblament amb la unitat C₅N (anell A) per formar l'aminoalcohol **92**. En aquest punt, ambdues rutes proposades convergrien en la ciclació per formar els alcaloides tetracíclics de tipus securinina. Aquesta nova ruta proposada també és consistent amb els experiments de marcatge prèviament publicats.^{154,155}

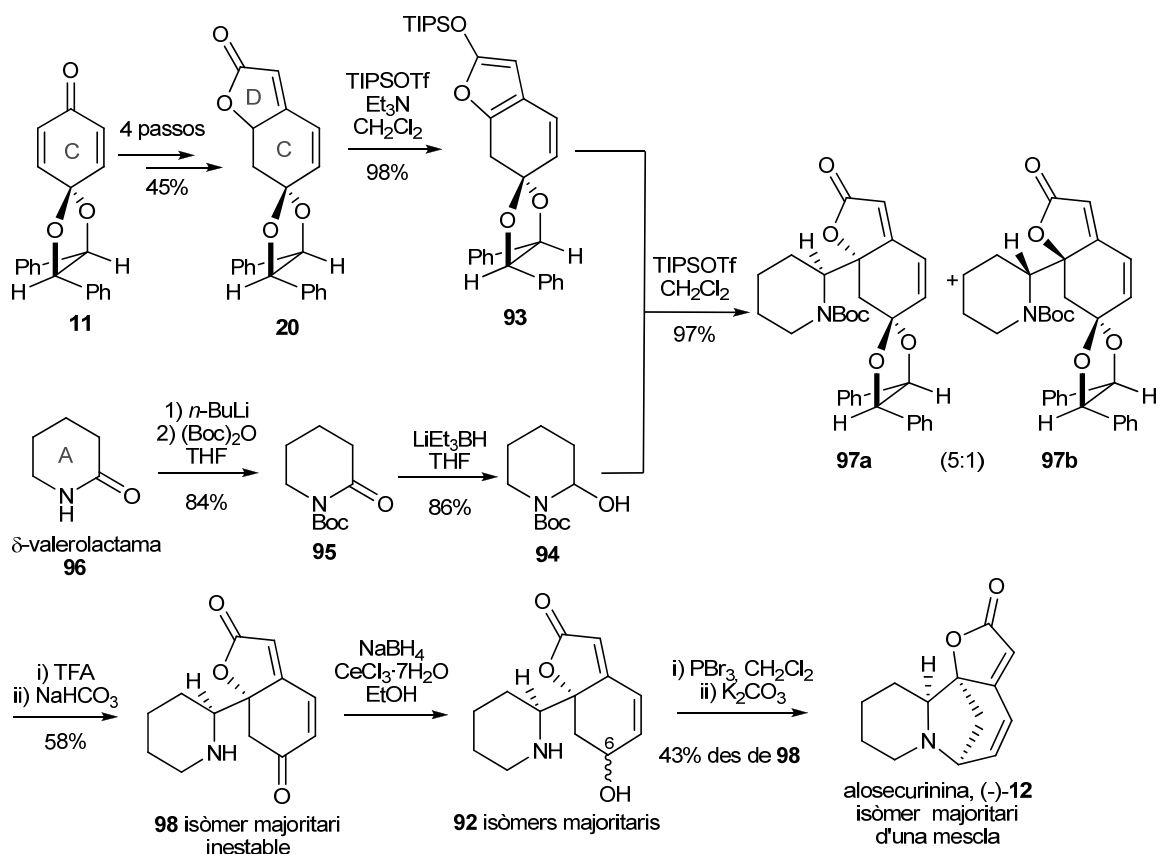
4. ESTRATÈGIA SINTÈTICA

El tercer dels objectius de la present Tesi Doctoral consisteix en assolir la síntesi d'alcaloides de *Securinega* optimitzant una aproximació sintètica biomimètica de l'alo securinina, (-)-**12**, iniciada als nostres laboratoris (Esquema 59).^{30,158}

¹⁵⁸ Bardají, G. G.; Cantó, M.; Alibés, R.; Bayón, P.; Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7657-7662.

La seqüència comença amb el monoacetal bicíclic **20**, que es pot sintetitzar en 4 passos i amb un 45% de rendiment des d'**11**, seqüència ja posada a punt en la síntesi de la menisdaurilida, **2**.²⁸ Ambdós diastereisòmers de **20** condueixen al sililoxidat **93**, l'acetal del qual serveix alhora com a grup protector i com a auxiliar quiral director de la posterior reacció de Mannich viníloga amb l' α -hidroxipiperidina **94**. D'altra banda, aquesta α -hidroxiamina **94**, es pot sintetitzar per reducció de l'amida **95**, un derivat *N*-protegit en forma de carbamat de la δ -valerolactama, **96**. En la reacció de Mannich viníloga es formen els dos diastereoisòmers *threo* (*vide infra*), **97a** i **97b**, que són inseparables entre sí, i per això es va continuar la síntesi amb la mescla diastereomèrica en una proporció 5:1. Aquests monoacetals van ser sotmesos a diferents condicions per tal d'hidrolitzar selectivament la funció acetal, sense èxit, fins que emprant TFA com a solvent es va aconseguir la desprotecció del grup carbonil de la mescla d'isòmers **97a/97b**, juntament amb la desprotecció de l'amina, obtenint amb un baix rendiment i poc reproducible, l'aminocetona inestable **98**. Ara, aquest producte **98**, i els següents, seran mescles enriquides en un dels isòmers obtinguts. Sota les condicions de Luche¹⁵⁹ per tal de reduir el grup carbonil conjugat, es va obtenir l'aminoalcohol **92** junt amb d'altres impureses fenòliques i amb certes dificultats en la seva extracció de la fase aquosa. Cal dir que no es va obtenir l'alcohol **92** de manera estereoselectiva, formant-se ambdós epímers en la posició C-6. No es va intentar la seva separació, ja que en la seqüència posada a punt en els nostres laboratoris per a la síntesi de la securinina,¹⁴⁵ en les darreres etapes de tancament per formar l'anell B, es va bromar la posició C-6 obtenint dos epímers que portaren tots dos a l'alcaloide objectiu de forma enantiopura, fet que corrobora que la substitució nucleofílica intramolecular necessària per la formació del quart anell B, és dóna tant per un mecanisme tipus S_N2 com S_N1. Finalment, mitjançant PBr₃ per obtenir els corresponents bromurs al·lílics epímers en la posició C-6 i el seu tractament amb una solució aquosa de K₂CO₃, es va poder obtenir l'alo securinina, (-)-**12**, com a isòmer majoritari d'una mescla d'enantiòmers, en 10 passos i amb un 11% de rendiment des d'**11**.³⁰

¹⁵⁹ Gemal, A. L.; Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.



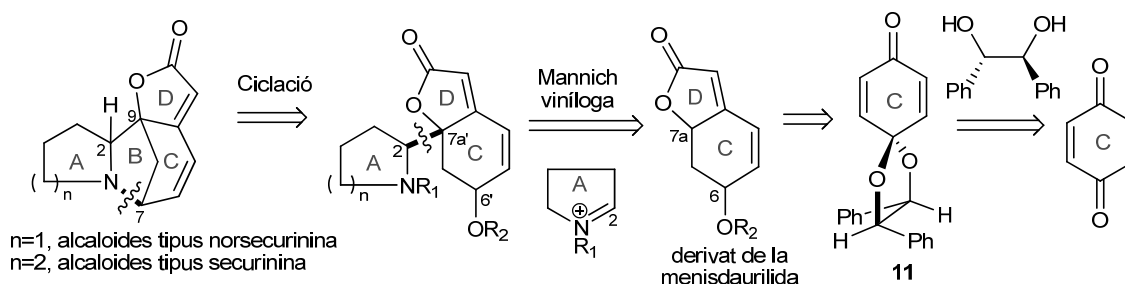
Esquema 59: Aproximació sintètica a l'alocoscurinina, (-)-12, realitzada al nostre grup de recerca^{30,158}

Per millorar aquesta aproximació sintètica cal tenir en compte certs problemes que presenta, com:

1. la separació dels diastereoisòmers obtinguts en la reacció de Mannich viníloga,
2. la hidròlisi de la funció acetal de **97**, fent necessària la cerca d'un grup protector de l'amina que sigui ortogonal a la funció acetal de **97**, per tal d'evitar la desprotecció simultània d'ambdues funcions. La solució d'aquest últim punt ens podria evitar la formació de productes inestables com l'aminocetona **98**.

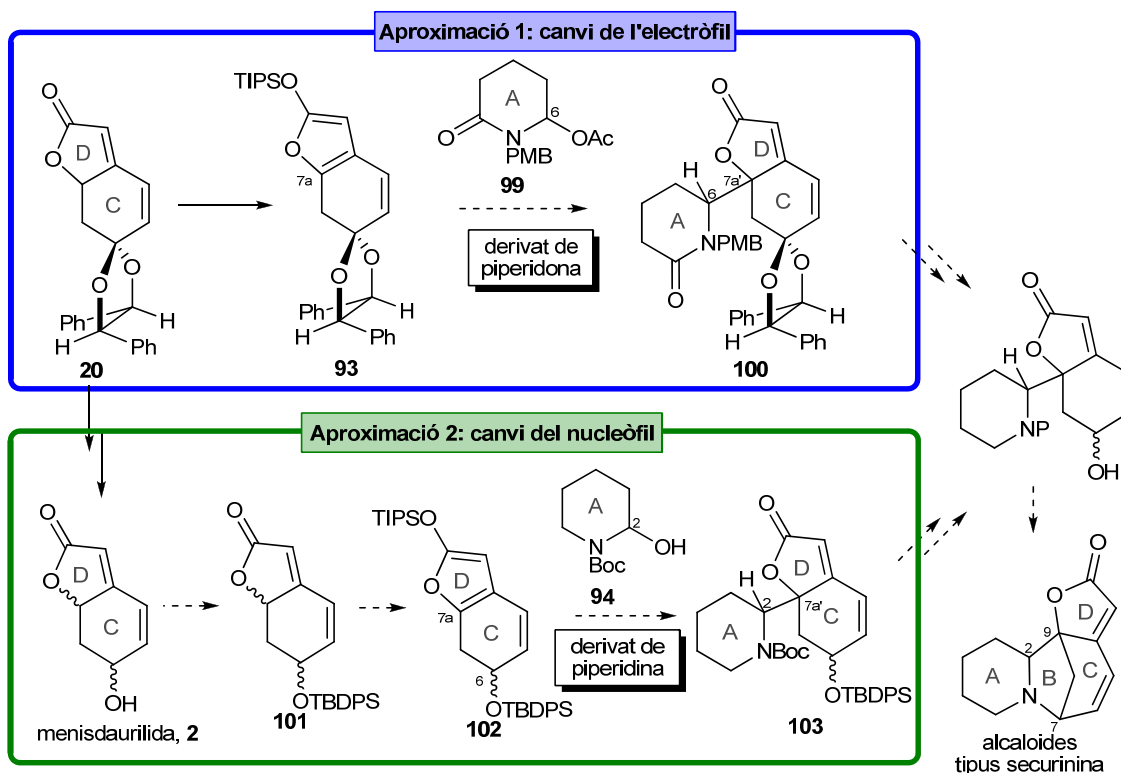
Analizant aquesta aproximació sintètica i tenint en compte les noves consideracions biosintètiques, es pot realitzar una anàlisi retrosintètica relacionada amb la seva biosíntesi com la mostrada a l'Esquema 60, on per tal d'arribar als alcaloides de *Securinega* caldria realitzar com a últim pas la formació de l'enllaç entre l'àtom de nitrogen i el C-7, per tal d'obtenir l'anell B. L'altre pas clau seria la formació de l'enllaç entre el C-2 i el C-7a', que corresponen als C-2 i C-9, respectivament, de l'alcaloide final (*vide infra*). Aquest enllaç es formaria mitjançant una reacció de Mannich viníloga entre una subunitat C₅N ó C₄N (anell A) i un fragment de benzofuranona (anells C i D) derivat de menisdaurilida, que es podria obtenir a partir del monoacetal **11** emprant seqüències sintètiques ja realitzades al grup. Cal mencionar que en la reacció de Mannich viníloga es generaran dos nous centres estereogènics (C-2 i C-7a'), de manera que podem esperar obtenir fins a quatre isòmers que, en funció de la seva configuració, portarien a quatre

estereoisòmers de l'alcaloide, que en el cas de la securinina són tots ells productes aïllats de fonts naturals.



Esquema 60: Anàlisi retrosintètica per a la síntesi biomimètica d'alcaloides de *Securinega*

Però per tal d'evadir els problemes amb els grups protectors mencionats anteriorment, hem dissenyat dues maneres de transformar la seqüència sintètica segons quin dels dos substrats en la reacció de Mannich viníloga es modifiqui: l'electròfil (aproximació 1), o bé, el nucleòfil (aproximació 2) (Esquema 61).



Esquema 61: Estratègies sintètiques per accedir als alcaloides tipus securinina

Aproximació 1

En modificar l'electròfil es podria emprar el derivat de piperidona **99**, el qual incorpora un grup protector del nitrogen que pot resistir condicions àcides com és el grup *p*-metoxibenzil

(PMB) i pot ser eliminat amb mètodes selectius, per tal de suportar les dures condicions d'hidròlisi de l'acetal de hidrobenzoïna. El fet que sigui un derivat de piperidona ens ajudaria en el cas que es desprotegeixi igualment l'àtom de nitrogen, ja que el producte tindria un grup amida enlloc d'un grup amina, evitant així la formació de l'aminocetona **98** inestable. A més, **99** conté un grup acetat, que actuaria millor de grup sortint per tal d'activar la generació de la sal d'imini, un efecte ja observat amb anterioritat al nostre grup de recerca en reaccions d'aquest tipus.¹⁵⁰

Pel que fa al nucleòfil es va decidir emprar el sililoxifurà **93**, degut als bons rendiments i diastereoselectivitats mostrats anteriorment en la reacció d'acoblament, a més de tenir controlada la seva síntesi a partir de l'acetal **20**. Donada la presència de l'auxiliar quiral en l'adducte format **100**, els quatre isòmers formats en la reacció de Mannich viníloga seran diastereoisòmers, i per tant s'haurien de poder separar per mètodes convencionals.

A partir de **100**, a més de reduir la funció amida a amina, caldrà hidrolitzar la funció acetal i reduir el grup carbonil resultant a alcohol, per transformar-lo posteriorment en un millor grup sortint i, finalment, desprotegir l'amina per tal que tingui lloc la reacció de ciclació, que formaria l'anell B de l'alcaloide final.

Aproximació 2

Amb la ruta biosintètica alternativa dels alcaloides de *Securinega* en ment, es va pensar en emprar un derivat de la menisdaurilida, **2**, com a nucleòfil en la reacció d'acoblament i mantenir el mateix electròfil, **94**, un derivat de piperidina. Aquesta opció ens permetria canviar el grup protector acetàtic, per un grup protector del grup alcohol com el *t*-butildifenilsilil (TBDPS), que permet l'ortogonalitat amb el grup protector *t*-butoxicarbonil (Boc) del nitrogen. Així, caldria sintetitzar de manera enantiopura la menisdaurilida per separació dels diastereoisòmers de **20**. Un cop sililat el grup alcohol, es convertiria la lactona **101** obtinguda en el sililoxifurà enantiopur **102**. En no disposar de l'auxiliar quiral hidrobenzoïna, caldrà esperar que la configuració del carboni C-6 del derivat de menisdaurilida **102** dirigeixi l'estereoselectivitat de la reacció de Mannich viníloga, essent possible també en aquest cas l'obtenció de quatre diastereoisòmers de **103**, separables per mètodes convencionals. Seguidament, l'adducte tricíclic **103**, amb tres centres estereogènics controlats, es sotmetria a la desprotecció del grup alcohol, que de la mateixa manera que en l'aproximació 1, seria transformat en un millor grup sortint, per posteriorment desprotegir el grup amina i que es produís la formació de l'anell B arribant a un alcaloide tipus securinina.

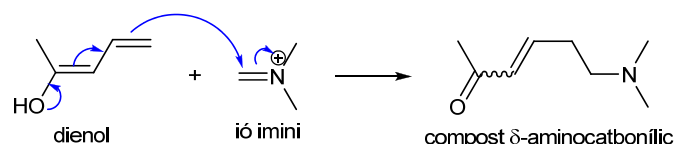
Totes dues opcions parteixen del monoacetal **20**, el qual té com a origen el monoacetal **11**, que deriva en última instància de la protecció d'un dels grups carbonils de la *p*-benzoquinona amb (*R,R*)-hidrobenzoïna. A més, les dues aproximacions presenten la particularitat de ser bioinspirades, ja que si es comparen l'Esquema 57 i l'Esquema 60, veiem com, tant la piperidona **99** com la piperidina **94** de les síntesis proposades equivalen a la tetrahidropiridina **89**, derivada de la lisina de la ruta biogenètica. Per altra banda, tant l'acetal **20**, com la menisdaurilida,

substrats de partida de les síntesis proposades, són sintons del tipus ArC_2 , que equivalen a la mateixa menisdaurilida **2**, en la ruta C de l'Esquema 57, o bé en última instància a l'àcid arilpirúvic **90**, derivat de la tirosina. A més a més, els passos claus de la biosíntesi suposen en primer lloc, la formació de l'enllaç entre el C-2 de l'anell de piperidina i el C-2' de l'intermedi **91** (ruta A i B) o el C-2 i el C-7a' de l'intermedi **92** (ruta C), i en segon lloc, el tancament de l'anell B mitjançant una substitució nucleofílica intramolecular del grup OH a C-6' (C-7 de l'alcaloide) per l'àtom de nitrogen de l'anell de piperidina en l'intermedi comú **92**. Els passos claus d'ambdues aproximacions sintètiques proposades corresponen també a la formació d'aquests mateixos enllaços i en aquest mateix ordre.

4.1 REACCIÓ DE MANNICH VINÍLOGA

Un dels passos clau de l'estratègia sintètica proposada consisteix en una reacció de tipus Mannich viníloga per tal d'incorporar l'anell A a una estructura bicíclica que ja conté els anells C i D, formant l'enllaç entre el C-2 i el C-9 de l'alcaloide tipus securinina objectiu.

La versió viníloga de la reacció de Mannich consisteix en l'addició d'un dienol a un ió imini¹⁶⁰ per generar un compost δ -aminocarbonílic (Esquema 62) i en els darrers anys ha generat un gran interès ja que el tipus d'estructura resultant es troba present en un gran nombre de productes naturals. Per això, han aparegut diverses publicacions en les que es presenten interessants aplicacions de la reacció de Mannich viníloga,¹⁶¹ moltes d'elles referents a la síntesi de diferents alcaloides.¹⁶²



Esquema 62: Reacció de Mannich viníloga

També s'ha estudiat l'origen de la selectivitat d'aquests tipus de reacció. Per exemple, es van proposar diferents estats de transició per a la reacció d'hidroxfurans amb ions *N*-acilimini, que produeix dos diastereoisòmers diferents, un *threo* i un *erythro*,¹⁶³ amb dos estats de transició per cadascun, un tipus "Diels-Alder" i l'altre tipus "open", que competeixen entre si (Esquema 63).¹⁶⁴ L'estudi de l'efecte del substituent dona suport a l'estat de transició tipus "Diels-Alder" del diastereoisòmer *threo*, **A**, com el més estable, seguit de l'estat de transició tipus "open" del diastereoisòmer *erythro*, **D**. Els càlculs realitzats van corroborar els resultats experimentals, amb

¹⁶⁰ El terme "ió imini" s'utilitza per referir-se a tota una sèrie de compostos diferents, com ions imini *N*-acil, *N*-alcoxi i *N*-alquil, així com imines complexades amb àcids de Lewis.

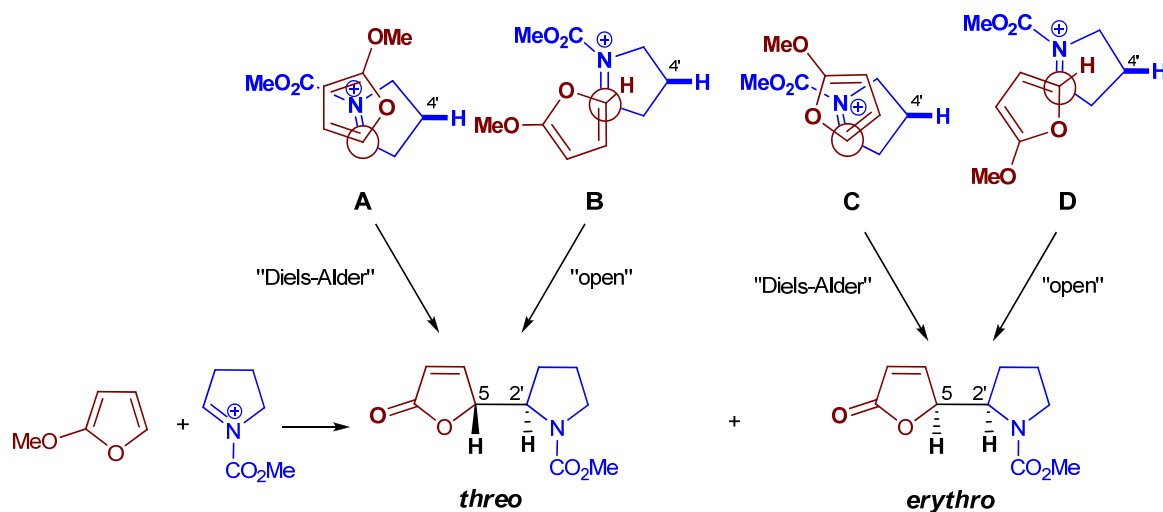
¹⁶¹ Bur, S. K.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3221-3242.

¹⁶² (a) Martin, S. F.; Liras, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10450-10451. (b) Barr, K. J.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3299-3300. (c) Liras, S.; Lynch, C. L.; Fryer, A. M.; Vu, B. T.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5918-5924. (d) Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 895-904.

¹⁶³ Molts dels compostos produïts en les reaccions de Mannich vinílogues contenen heteroàtoms vicinals al nou enllaç C-C format. Per a aquests adductes s'utilitza la nomenclatura *erythro-threo*, que deriva dels sucres eritrosa i treosa.

¹⁶⁴ Bur, S. K.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3445-3447.

una proporció favorable a l'adducte *threo*, a més de permetre la modelització dels estats de transició.



Esquema 63: Estats de transició per l'addició d'hidroxiurans a ions *N*-acilimini¹⁶⁴

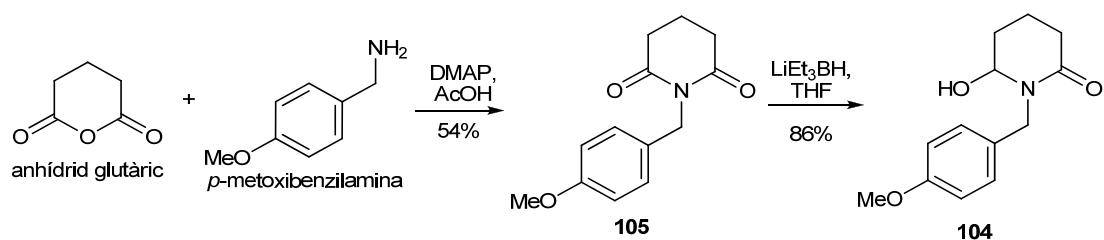
5. APROXIMACIÓ SINTÈTICA UTILITZANT UN DERIVAT DE PIPERIDONA COM A ELECTRÒFIL

5.1 OBTENCIÓ DE LA HIDROXIPIPERIDONA 104

En sintetitzar el derivat de piperidona com a part electròfila en la reacció de Mannich viníloga, es va pensar en la 6-hidroxi-1-(4-metoxibenzil)piperidin-2-ona, **104**, on l'àtom de nitrogen està protegit amb un grup PMB (Esquema 64). La síntesi pot iniciar-se amb l'anhidrid glutàric, substrat assequible comercialment que per reacció amb la *p*-metoxibenzilamina en presència d'àcid acètic i 4-dimetilaminopiridina (DMAP), condicions emprades per la síntesi d'anàlegs *N*-substituïts de pirrolin-2,6-diones,¹⁶⁵ rendeix la piperidin-2,6-diona protegida **105**. La síntesi d'aquest mateix producte ha estat publicada amb posterioritat a la realització d'aquests treballs, amb un rendiment del 86% partint de la glutarimida i emprant ultrasons.¹⁶⁶

¹⁶⁵ Verschueren, W. G.; Dierynck, I.; Amssoms, K. I. E.; Hu, L.; Boonants, P. M. J. G.; Pille, G. M. E.; Daeyaert, F. F. D.; Hertogs, K.; Surleraux, D. L. N. G.; Wigerinck, P. B. T. P. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1930-1940.

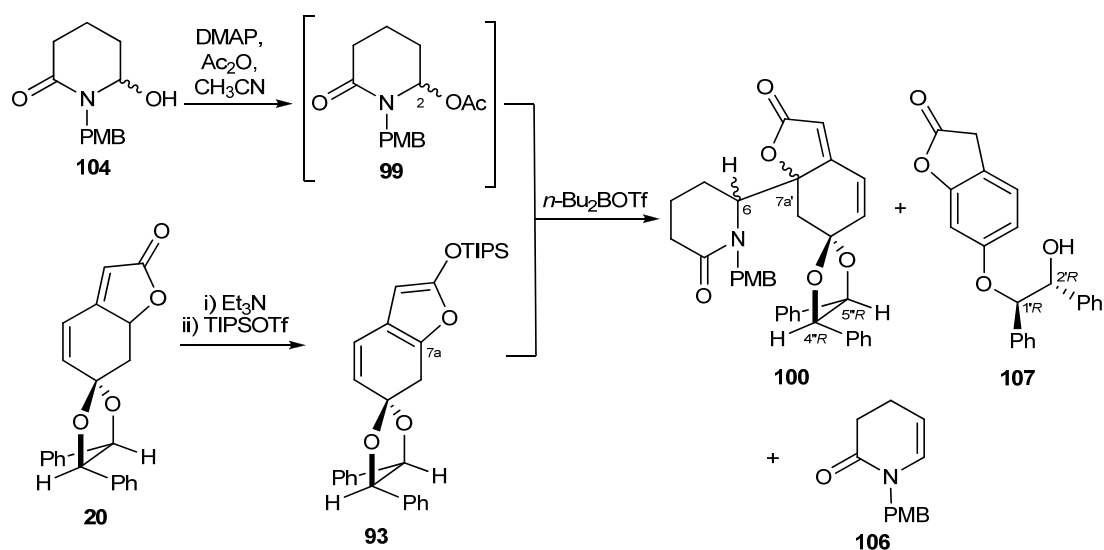
¹⁶⁶ Luzzio, F. A.; Chen, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5621-5624.

Esquema 64: Obtenció de la hidroxipiperidona **104**

Per últim, cal reduir un dels grups carbonils de **105**. En aquest cas s'utilitzà la metodologia emprada per reduir piperidin-2-ones amb 1.6 equivalents de Super-Hydride® com a agent reductor,¹⁶⁷ obtenint la hidroxipiperidona **104** amb un 86% de rendiment, un 46% des de substrats comercials.

5.2 OBTENCIÓ DE L'ADDUCTE **100**

Per la síntesi que ens ocupa calia realitzar un acoblament mitjançant una reacció de tipus Mannich viníloga entre el sililoxiderivat **93** amb l'ió imini derivat de **99**, en presència d'un àcid de Lewis, esperant en aquest cas 4 diastereoisòmers possibles de l'adducte format **100**, degut a la creació de dos nous centres estereogènics, C-6 i C-7a' (Esquema 65).

Esquema 65: Reacció de Mannich viníloga entre el sililoxifurà **93** i la piperidona **99**

Per tal d'obtenir el sililoxifurà **93** es va partir d'una mescla de diastereoisòmers de **20** en el C-7a, que es va fer reaccionar amb trietilamina i triflat de triisopropilsilil (TIPSOTf), perdent així l'asimetria del centre 7a. Aquesta reacció, que forma part de l'aproximació sintètica a l'alosecurinina realitzada anteriorment al nostre grup de recerca, permet obtenir el sililoxifurà **93**

¹⁶⁷ Dieter, R. K.; Sharma, R. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4180-4184.

amb un rendiment gairebé quantitatiu del 98%.^{30,158} En el nostre cas, aquest producte és utilitzat sense purificació prèvia en la reacció de Mannich viníloga, emprant el cru directament, sense destil·lar el dissolvent, ja que experiències prèvies en aquest tipus de reaccions han resultat positives.¹⁵⁰

D'altra banda, per tal de generar *in situ* l'ió imini desitjat, es va partir de la hidroxipiperidona **104**, que mitjançant la seva reacció amb anhídrid acètic i l'ajut de DMAP produeix l'acetat **99**. En aquest cas l'acetat **99** format s'hidrolitza en intentar purificar-lo, així que s'utilitza també directament el cru de la reacció en la posterior reacció de Mannich viníloga.

Com es pot veure a la Taula 10 es van fer assaigs de la reacció de Mannich viníloga entre l'acetat **99** i el sililoxifurà **93** emprant diferents àcids de Lewis i dissolvents. No es va obtenir el producte desitjat en emprar TIPSOTf com a àcid Lewis (entrades 1 i 2): només es va poder recuperar substrat de partida **20**, ó bé, subproductes com la dihidropiridinona **106** ó la benzofuranona **107**.

Ent.	Àcid de Lewis	99 (eq)	solvent	condicions	resultat (%) ^a			
					20	106	107	100 (ràtio ed)
1	TIPSOTf	1.7	CH ₂ Cl ₂	-78 °C, 1 h	0	77	74	0
2	TIPSOTf	1.3	CH ₃ CN	-42 °C, 3 h	49	13	0	0
3	BF ₃ ·Et ₂ O	1.2	CH ₃ CN	-23 °C, 30 min	0	>13	>10	63 (1.0:4.1:1.1:5.5)
4	<i>n</i> -Bu ₂ BOTf	1.2	CH ₃ CN	-23 °C, 10 min	0	39	28	72 (1.0:4.6:2.5:6.8)
5	<i>n</i> -Bu ₂ BOTf	1.5	CH ₃ CN	-23 °C, 20 min	0	46	32	63 (1.0:3.0:1.0:4.0)
6	<i>n</i> -Bu ₂ BOTf	1.2	CH ₃ CN	-43 °C, 45 min	≈8	>4	≈12	79 (1.6:3.1:1.0:5.6)
7	<i>n</i> -Bu ₂ BOTf	1.5	èter	-78 °C, 45 min	≈34	≈21	≈43	0 ^b

^aPercentatge aïllat: **20**, **107** i **100** respecte la quantitat de **20** inicial, i **106** respecte la quantitat de **99** inicial.

^bEs detecta una gran nombre d'impureses no identificables.

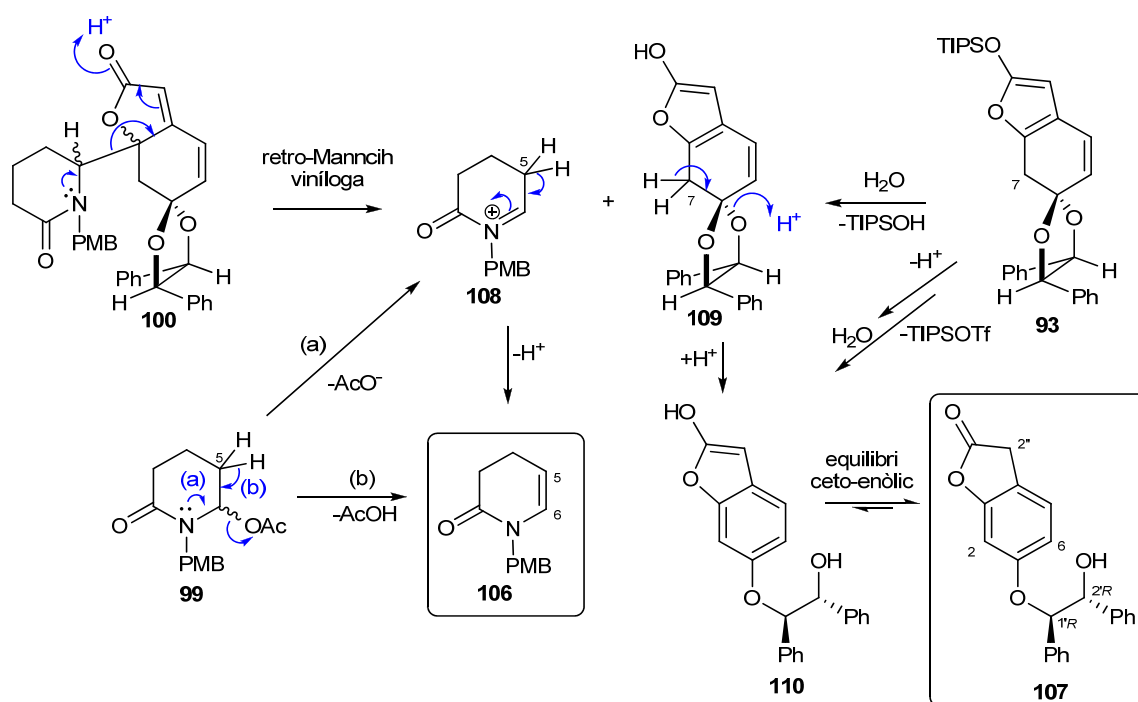
Taula 10: Assaigs realitzats per a l'obtenció de la piperidona **100**

Sí que es van poder obtenir els adductes desitjats **100** en canviar l'àcid de Lewis a BF₃·Et₂O (entrada 3) o triflat de *n*-dibutilboril (*n*-Bu₂BOTf) (entrada 4), tot i que amb un millor rendiment i millor diastereoselectivitat (ràtio ed) en aquest últim cas. En augmentar els equivalents de piperidona **99** (entrada 5), el rendiment i la diastereoselectivitat disminueixen, i augmenten les proporcions dels subproductes **106** i **107** obtinguts. Per tal de millorar la diastereoselectivitat es va pensar en baixar la temperatura: així, en arribar fins els -43 °C (entrada 6) es va obtenir una lleugera millora en la diastereoselectivitat, amb una proporció dels 4 diastereoisòmers possibles de 1.6:3.1:1.0:5.6 (un 50% de l'isòmer majoritari), i fins tot un lleuger augment en el rendiment (79%). El fet que l'acetonitril tingui una temperatura de fusió de -45 °C, ens va obligar a canviar el dissolvent emprat a èter per tal de disminuir encara més la

temperatura. En realitzar la reacció a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en èter (entrada 7) no es va obtenir cap dels adductes **100**, sinó que en el seu lloc es van produir un gran nombre d'impureses no identificables. Això pot ser degut a què la menor polaritat de l'èter i del CH_2Cl_2 , enfront l'acetonitril desfavoreix la formació d'espècies amb càrregues, com l'ió imini.

La caracterització de **100** s'ha realitzat a partir de la mescla d'isòmers obtinguda i l'assignació dels senyals dels espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN s'ha dut a terme amb l'ajut d'espectres monodimensionals (DEPT) i bidimensionals (COSY, HSQCed, HMBC i NOESY). A més, es poden apreciar bandes d'absorció característiques a l'espectre d'infraroig corresponents a la vibració de tensió (st) dels enllaços $\text{C}=\text{O}$ de l'amida a 1639 cm^{-1} i de la lactona (1755 cm^{-1}) de **100**.

La formació de les dues impureses **106** i **107** es pot donar a partir dels substrats de partida, **99** i **93**, respectivament, o bé, a partir de l'adducte ja format en la reacció **100** (Esquema 66).



Esquema 66: Possibles mecanismes de formació dels productes **106** i **107**

Tant en la reacció de retro-Mannich viníloga de **100** com en l'eliminació d'acetat de **99** (via (a)) es pot formar l'ió imini **108**, que en eliminar un dels seus protons H-5 rendeix l'amida **106**. Tot i això, també pot passar que **99** elimini àcid acètic fàcilment (via (b)) en presència d'un àcid de Lewis per formar la dihidropiridinona **106**. L'estructura de **106** queda evidenciada en l'espectre de ^1H -RMN per la presència de dos dobles triplets (dt) a 6.01 ppm i 5.11 ppm assignables als protons vinílics H-5 i H-6, que s'acoblen entre sí amb una constant d'acoblament gran i a més, es poden observar tots els senyals corresponents al grup protector PMB. En l'espectre d'infraroig

també es pot observar la banda d'absorció característica per la vibració de tensió de l'enllaç C=O d'amida a 1655 cm^{-1} .

D'altra banda, el furà **109** es pot formar en la reacció de retro-Mannich viníloga de **100** ó per la hidròlisi del grup triisopropilsilil del substrat de partida **93**. L'eliminació d'un dels H-7 de **109** i l'obertura de l'acetal de manera simultània generaria el derivat **110**. La mateixa seqüència d'eliminació-obertura d'acetal del substrat de partida **93** i la posterior hidròlisi del seu grup triisopropilsilil podria donar lloc també a **110**. L'obertura de l'acetal per formar aquest tipus d'èters fenòlics és recurrent al llarg de la present Tesi Doctoral, a més d'haver-la observat en treballs anteriors en el grup.^{28b} Finalment, la hidroxibenzofuranona **110** mitjançant un equilibri ceto-enòlic dóna pas a la lactona **107**, l'estructura de la qual queda evidenciada tant en els espectres de RMN com d'infraroig. Així, en l'espectre de ^1H -RMN podem observar un multiplet entre 6.8 i 6.6 ppm corresponent als protons H-2 i H-6 de l'anell aromàtic, ambdós a camps alts degut a que estan en posició *orto* de l'àtom d'oxigen fenòlic, a més d'un singlet a 3.61 ppm assignable als dos protons metilènics α -carbonílics H-2'', que són homotòpics, i un singlet a 3.26 ppm que es podria assignar al protó hidroxílic. L'estructura es pot confirmar en l'espectre de ^{13}C -RMN amb una senyal a 32.7 ppm corresponent a l'únic CH_2 de l'espectre DEPT, que es pot assignar al carboni C-2''. A més, en l'espectre d'infraroig podem observar tant la banda d'absorció corresponent a la vibració de tensió de l'enllaç C=O de la lactona a 1793 cm^{-1} , com una banda ampla a 3243 cm^{-1} corresponent a la vibració de tensió de l'enllaç O-H de **107**.

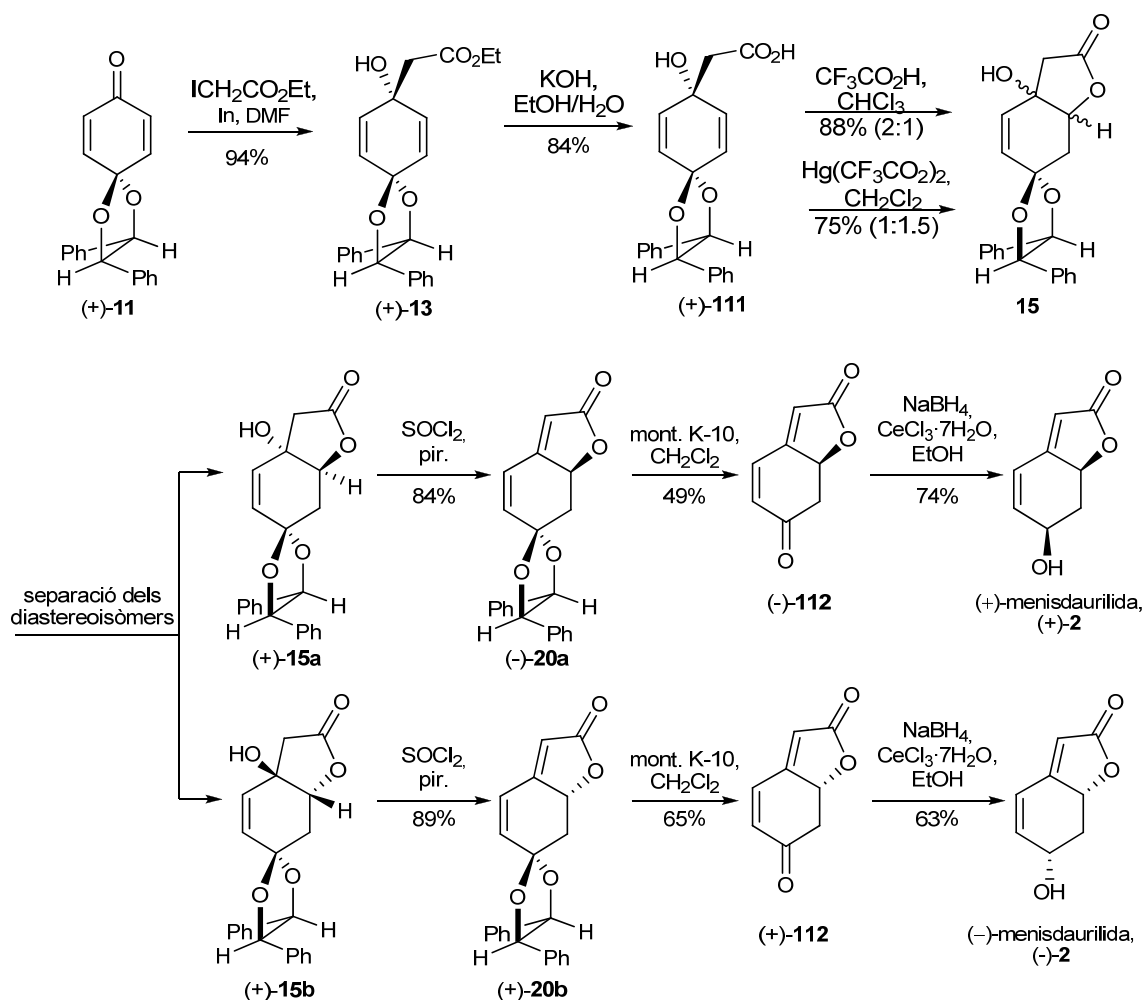
6. SÍNTESI DE L'ALOSECURININA I LA VIROALOSECURININA UTILITZANT UN DERIVAT DE PIPERIDINA COM A ELECTRÒFIL

En vista de la poca diastereoselectivitat aconseguida en emprar un derivat de piperidona com electròfil, vam decidir canviar d'estratègia sintètica i substituir-lo pel mateix derivat de piperidina **94** utilitzat ja en l'aproximació a l'alsecurinina realitzada anteriorment en el grup.³⁰ En aquest cas s'ha de variar la part nucleofílica; per això, vam decidir utilitzar un derivat de la menisdaurilida com és el sililoxiderivat **102**.

6.1 SÍNTESI DE (+)- I (-)-MENISDAURILIDA

Per a l'obtenció del sililoxiderivat **102** ens cal prèviament la síntesi de manera enantiopura de la menisdaurilida, objectiu ja aconseguit al nostre grup de recerca.^{28b} Donat que a més a més ja havíem descrit la síntesi d'ambdós enantiòmers de la menisdaurilida, això ens hauria de permetre desenvolupar la síntesi de dos alcaloides de *Securinega* enantiomèrics entre sí.

La síntesi de la menisdaurilida té com a substrat de partida el monoacetal (+)-**11**, el qual per tractament amb iodoacetat d'etil i pols d'indi permet l'aïllament de l'èster (+)-**13** (Esquema 67). La saponificació de **13** per mitjà d'hidròxid potàssic resulta en l'hidroxiàcid (+)-**111** amb un 84% de rendiment. Per tal d'arribar a la mescla diastereomèrica de lactones **15** amb fusió *cis*, es van dissenyar dos mètodes diferents per afegir de manera intramolecular l'àcid carboxílic a l'olefina de **111**. En promoure la γ -lactonització per l'àcid trifluoroacètic, s'obté un 60% de (+)-**15a** i un 28% de (+)-**15b**, mentre que en dur a terme la ciclació amb trifluoroacetat de mercuri(II), s'obté un 30% de (+)-**15a** i un 45% de (+)-**15b**. Arribats en aquest punt cal separar ambdós isòmers amb successives cromatografies en columna a través de gel de sílice fins que no s'aprecià contaminació per $^1\text{H-RMN}$, considerant així les mostres de **15a** i **15b** totalment pures.



Esquema 67: Síntesi de la (+)- i la (-)-menisdaurilida desenvolupades al nostre grup de recerca^{28b}

A partir d'aquí les síntesis dels enantiòmers de la menisdaurilida continua independentment des de cada diastereoisòmer. Sotmesos a tractament amb clorur de tionil en el si de piridina produeixen les lactones (-)-**20a** i (+)-**20b** amb un 84 i un 89% de rendiment, respectivament. Utilitzant montmorillonita K-10 s'aconsegueix la hidròlisi de l'acetal per rendir les benzofuranones enantiomèriques entre sí (-)-**112** i (+)-**112** amb un 49 i un 65% de rendiment,

respectivament. Finalment, la reducció del grup carbonil sota les condicions de Luche permet sintetitzar la (+)-menisdaurilida, (+)-**2**, i la (-)-menisdaurilida, (-)-**2**, en 7 passos i amb un 12 i un 11% de rendiment total des de productes comercials, respectivament.

Amb la finalitat de comprovar la puresa òptica dels intermedis que s'utilitzaran en la síntesi dels alcaloides tipus securinina finals, s'han determinat les seves rotacions específiques, comparant-les amb les dades descrites per als compostos sintetitzats, o els productes naturals aïllats de fonts naturals (Taula 11).^{11,168,169}

Compost	$[\alpha]_D$ experimental	$[\alpha]_D$ descrita
(-)- 20a	-107.6 (c 5.0, CHCl ₃)	-96.6 (c 4.7, CHCl ₃) ^{28b,30}
(+)- 20b	+272.4 (c 5.0, CHCl ₃)	+222.8 (c 4.3, CHCl ₃) ^{28b} +267.5 (c 4.8, CHCl ₃) ³⁰
(-)- 112	-308.5 (c 5.0, acetona) -270.5 (c 1.2, acetona)	-207.4 (c 1.2, acetona) ^{28b} -201.4 (c 0.74, acetona) ³⁰
(+)- 112	+288.7 (c 5.0, acetona) +212.4 (c 1.0, acetona)	+165.5 (c 1.3, acetona) ^{28b} +197.5 (c 0.66, acetona) ³⁰
(+)- 2	+23.8 (c 1.0, MeOH)	+27.6 (c 0.6, MeOH) ^{28b} +28.2 (c 0.39, MeOH) ³⁰
(-)- 2	-22.0 (c 1.0, MeOH)	-31.4 (c 1.0, MeOH) ^{11a} -30.6 (c 0.041, MeOH) ^{11b} -20.0 (c 0.4, MeOH) ^{28b} -20.4 (c 0.85, MeOH) ³⁰ -27.3 (c 0.307, MeOH) ¹⁶⁸ -28.9 (c 0.130, MeOH) ¹⁶⁹

Taula 11: Rotacions específiques experimentals i descrites per la menisdaurilida i alguns intermedis de la seva síntesi

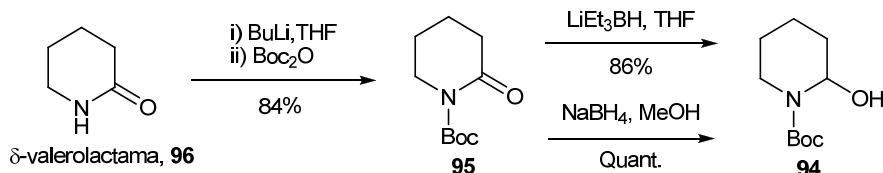
6.2 OBTENCIÓ DE LA HIDROXIPIPERIDINA 94

La δ -valerolactama amb l'àtom de nitrogen protegit en forma de carbamat, **95**, és assequible comercialment, però el seu preu és una mica elevat. És per això que la vam preparar al laboratori a partir de la δ -valerolactama, **96**. Existeixen diverses metodologies per preparar **95** i en el nostre cas vam optar per seguir la descrita per Gawley i col·laboradors,¹⁷⁰ ja emprada en l'aproximació a l'alosecurinina.³⁰ El procediment consisteix en desprotonar en primer lloc la lactama amb *n*-butil liti i seguidament acilar l'anió amb dicarbonat de di-*tert*-butil (Esquema 68). Així, es va obtenir **95** amb un rendiment del 84% i les seves dades espectroscòpiques van coincidir amb les descrites a la bibliografia.

¹⁶⁸ Otsuka, H.; Ito, A.; Fujioka, N.; Kawamata, K. I.; Kasai, R.; Yamasaki, K.; Satoh, T. *Phytochemistry* **1993**, *33*, 389-392.

¹⁶⁹ Yogo, M.; Ishiguro, S.; Murata, H.; Furukawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 225-226.

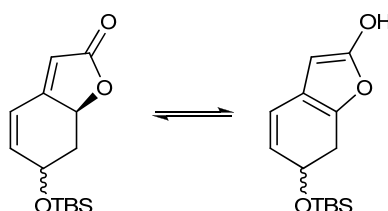
¹⁷⁰ Gawley, R. E.; Barolli, G.; Madan, S.; Saverin, M.; O'Connor, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1759-1761.

Esquema 68: Obtenció de la hidroxipiperidina **94**

Un cop protegit l'àtom de nitrogen de la piperidona vam passar a reduir-ne el grup carbonil per obtenir **94**. En la bibliografia hi ha descrites també diverses alternatives per dur a terme aquesta reducció, generalment emprant DIBAL o Super-Hydride® com a agents reductors.¹⁶⁷ Els vam provar tots dos, essent el Super-Hydride® en el si de THF, el més efectiu. Però en intentar purificar la α -hidroxipiperidina **94** per cromatografia en columna a través de gel de sílice ó alúmina, el producte descompon parcialment generant entre d'altres productes el producte de la seva deshidratació. En la cerca d'un mètode més net, que permetés l'ús del seu cru directament en la següent reacció, es va assolir la seva síntesi amb hidrur de bor i sodi en el si de metanol, procés que rendeix **94** gairebé de forma quantitativa. L'espectre de ¹H-RMN del cru mostra només els senyals descrits per a aquest compost.

6.3 PROTECCIÓ DE L'ALCOHOL DE LA MENISDAURILIDA

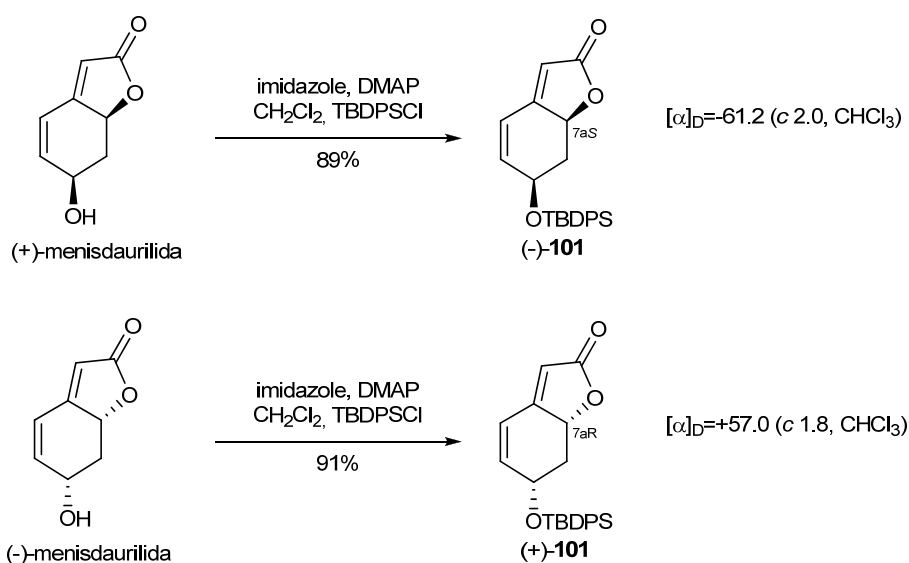
L'ús d'un grup d'èter de silil com a protector del grup alcohol permet l'ortogonalitat amb el grup protector *tert*-butoxicarbonil de la part piperidínica de l'adducte de Mannich desitjat. Així, prèviament cal protegir el grup alcohol de la menisdaurilida i vam optar per utilitzar en aquest cas el grup *tert*-butildifenilsilil (TBDPS) degut a la seva estabilitat enfront condicions àcides i bàsiques, la seva facilitat i elevada selectivitat en el procés de desprotecció, i sobretot, degut al seu gran volum, que pot ser determinant a l'hora de dirigir el curs estèric de la reacció de Mannich viníloga.¹⁷¹ A més, Ogasawara i col·laboradors, ja havien observat la poca estabilitat de la menisdaurilida quan el grup alcohol es protegeix en forma de *tert*-butildimetilsilil èter (OTBS), ja que es produeix l'enolització de la butenolida per donar el corresponent hidroxifurà (Esquema 69).¹⁷²

Esquema 69: Enolització d'una mescla d'aquilegiolida i menisdaurilida amb el grup hidroxil protegit amb TBS¹⁷²

¹⁷¹ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups In Organic Synthesis*, 3rd ed. John Wiley & Sons: New York, 1991.

¹⁷² Honzumi, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1047-1049.

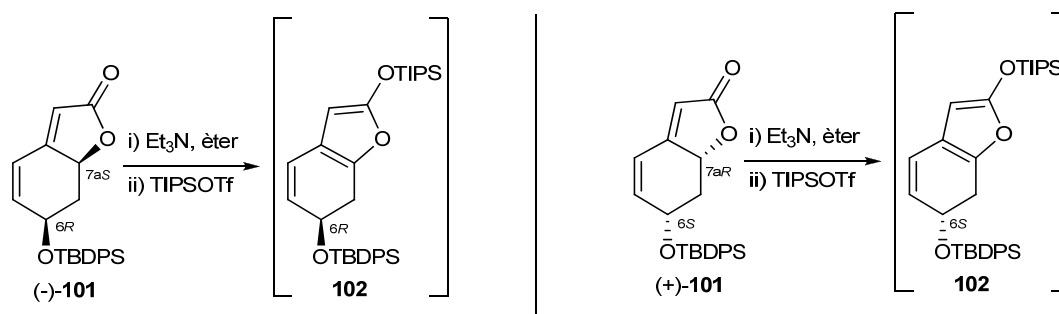
Emprant el clorur del corresponent derivat de silil, imidazole com a base i dimetilaminopiridina com a accelerador de la reacció, es va protegir l'alcohol secundari de la (+)- i la (-)-menisdaurilida per rendir en un 89% i un 91% les benzofuranones (-)-**101** i (+)- **101**, respectivament (Esquema 70). La incorporació del grup *tert*-butildifenilsilil es pot constatar en l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ on s'aprecia un singlet a 1.08/1.09 ppm corresponent als 9 protons *tert*-butílics, i dos multiplets entre 7.8 i 7.3 ppm corresponents als 10 protons aromàtics del grup fenil. A més, no hi ha presència de cap senyal corresponent al protó hidroxílic del substrat de partida. En aquest cas no es produeix enolització de la lactona, fet que es pot corroborar gràcies al senyal corresponent al protó H-7a en forma de doble doblet a 4.63 ppm.



Esquema 70: Obtenció de les lactones (-)-**101** i (+)-**101**

6.4 OBTENCIÓ DE L'ADDUCTE 103

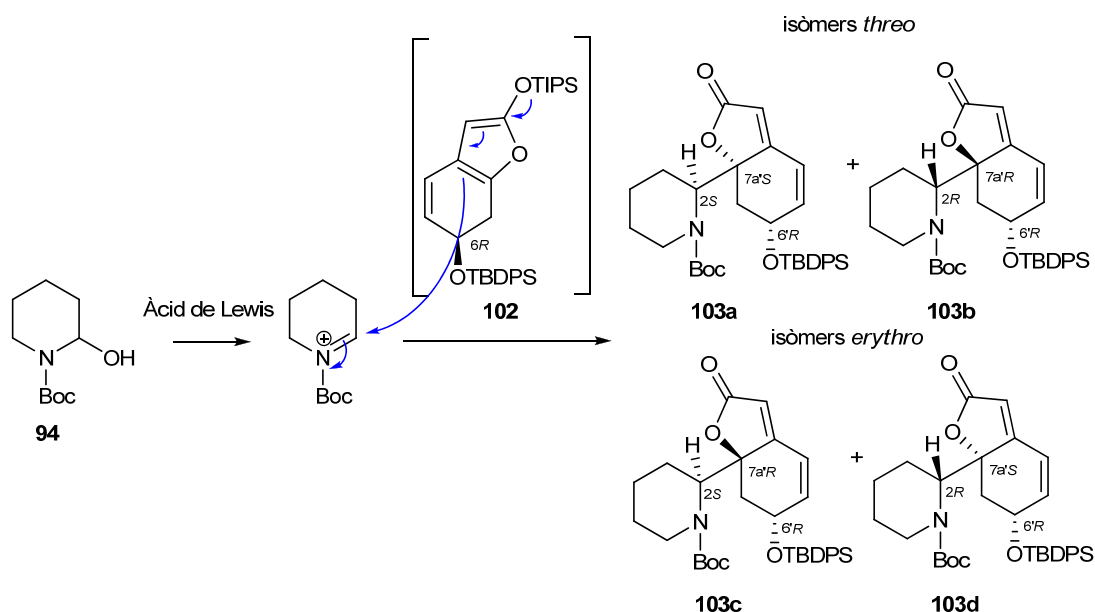
Tot seguit, va caldre sintetitzar el sililoxifurà derivat **102** a partir de **101**. La reacció de la benzofuranona **101** amb el triflat de triisopropilsilil i trietilamina a 0 °C (Esquema 71). En aquest cas no va ser possible la purificació del silil derivat per cromatografia en columna a través de gel de sílice, ja que el producte s'hidrolitzava obtenint el substrat de partida **101**. La hidròlisi també es produïa en dissoldre el cru de reacció en CDCl_3 i en intentar controlar la reacció per cromatografia en capa fina en gel de sílice. És per això que la finalització de la reacció es va haver de determinar per cromatografia en capa fina en alumina bàsica.

Esquema 71: Obtenció del sililoxifurà **102**

Un cop obtingut el sililoxifurà **102**, calia fer-lo reaccionar amb l'ió acil imini generat *in situ* a partir de la hidroxipiperidina **94** en presència d'un àcid de Lewis, reacció en la què es poden obtenir fins a 4 diastereoisòmers degut a la creació de dos nous centres estereogènics, C-2 i C-7a' (Esquema 72).

Per analogia amb la nomenclatura utilitzada en els treballs de Martin¹⁶⁴ els productes obtinguts en la reacció tipus Mannich viníloga s'anomenaran d'ara endavant *threo* o *erythro* segons la configuració dels centres 2 i 7a', que correspondrien als centres 2' i 5, respectivament, dels adductes obtinguts per Martin (Esquema 63, pàgina 109).

Així, es podrien obtenir dos diastereoisòmers *threo*, **103a** i **103b**, i dos diastereoisòmers *erythro*, **103c** i **103d**. Degut a la inestabilitat de **102**, es va utilitzar directament el cru de reacció en la posterior condensació de Mannich viníloga amb l'ió imini derivat de la piperidina **94**.

Esquema 72: Reacció de Mannich viníloga entre el sililoxifurà (-)-**102** i l'ió imini generat *in situ* a partir de **94**

Es van realitzar diferents assaigs d'aquesta reacció variant l'àcid de Lewis i el dissolvent (Taula 12). En utilitzar triflat de triisopropilsilil (entrada 1) no es va poder aïllar cap producte que correspongués als adductes desitjats, però en emprar altres àcids de Lewis sí que es va poder obtenir una mescla de només dos diastereoisòmers identificats com els isòmers *threo* **103a** i **103b**, en diferents proporcions. L'assignació estereoquímica es farà posteriorment. En el cas d'emprar eterat de trifluorur de bor (entrada 2) el rendiment és bastant baix i en utilitzar el triflat de 9-borabiciclo[3.3.1]nonil (9-BBNOTf) s'observa una major diastereoselectivitat, amb un 82% d'excés diastereomèric (ed) (entrada 3), essent l'isòmer majoritari **103a**. Però els millors rendiments s'obtenen en emprar triflat de di-*n*-butilborat (*n*-Bu₂BOTf) (entrades 4-7), independentment del nombre d'equivalents d'àcid de Lewis emprats. Cal remarcar que en canviar el dissolvent i utilitzar CH₂Cl₂ enlloc d'èter (entrada 5), la diastereoselectivitat s'inverteix totalment, essent majoritari en aquest cas el diastereoisòmer *threo* **103b**.

Entrada ^a	àcid de Lewis (eq)	dissolvent	condicions	rendiment (%) ^b	ed (%) ^c
1	TIPSOTf (2.0 eq)	èter	-78 °C, 1.5 h	0	-
2	BF ₃ ·Et ₂ O (2.0 eq)	èter	-78 °C, 1.5 h; -40 °C, 3 h; 0 °C, 1 h	36	62
3	9-BBNOTf (2.0 eq)	èter	-78 °C, 10 min	55	82
4	<i>n</i> -Bu ₂ BOTf (2.0 eq)	èter	-78 °C, 10 min	99	42
5	<i>n</i> -Bu ₂ BOTf (2.0 eq)	CH ₂ Cl ₂	-78 °C, 10 min	89	49 ^d
6	<i>n</i> -Bu ₂ BOTf (1.0 eq)	èter	-78 °C, 10 min	98	57
7	<i>n</i> -Bu ₂ BOTf (1.0 eq)	èter	-78 °C, 10 min	Quant.	50

^aEntrades 1-5 emprant *rac*-**101**, entrada 6 emprant (-)-**101** i entrada 7 emprant (+)-**101**.

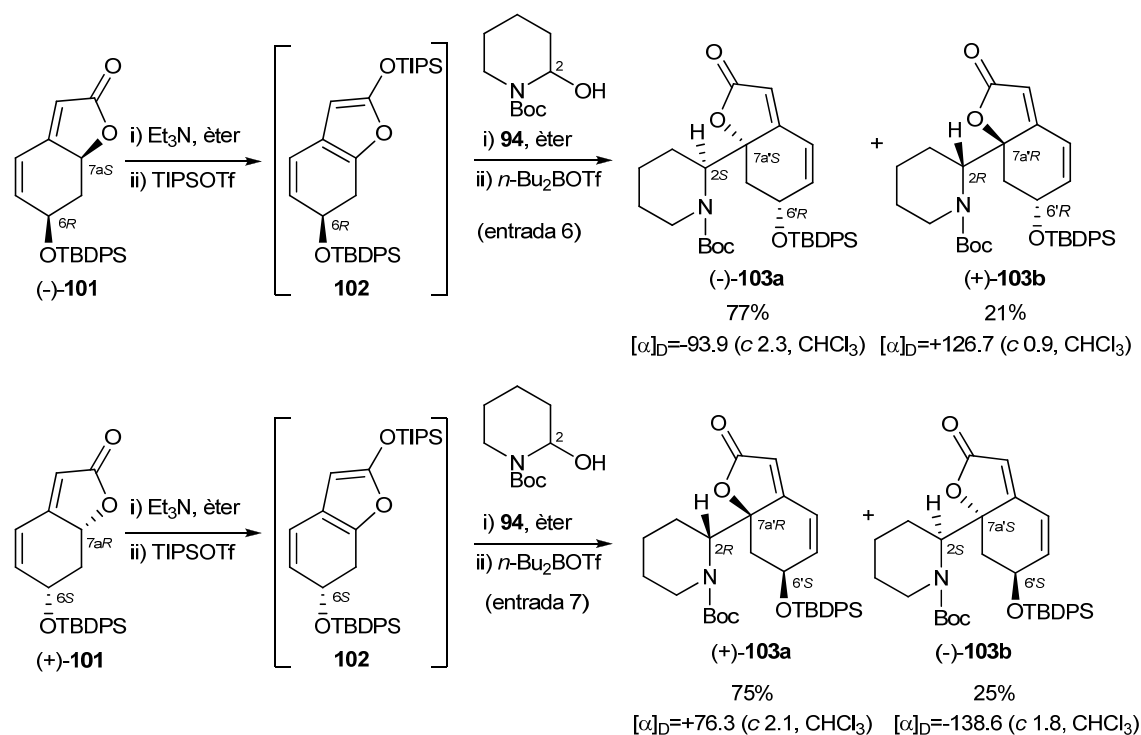
^bAdducte **103** aïllat.

^cPertanyent a la relació **103a/103b**.

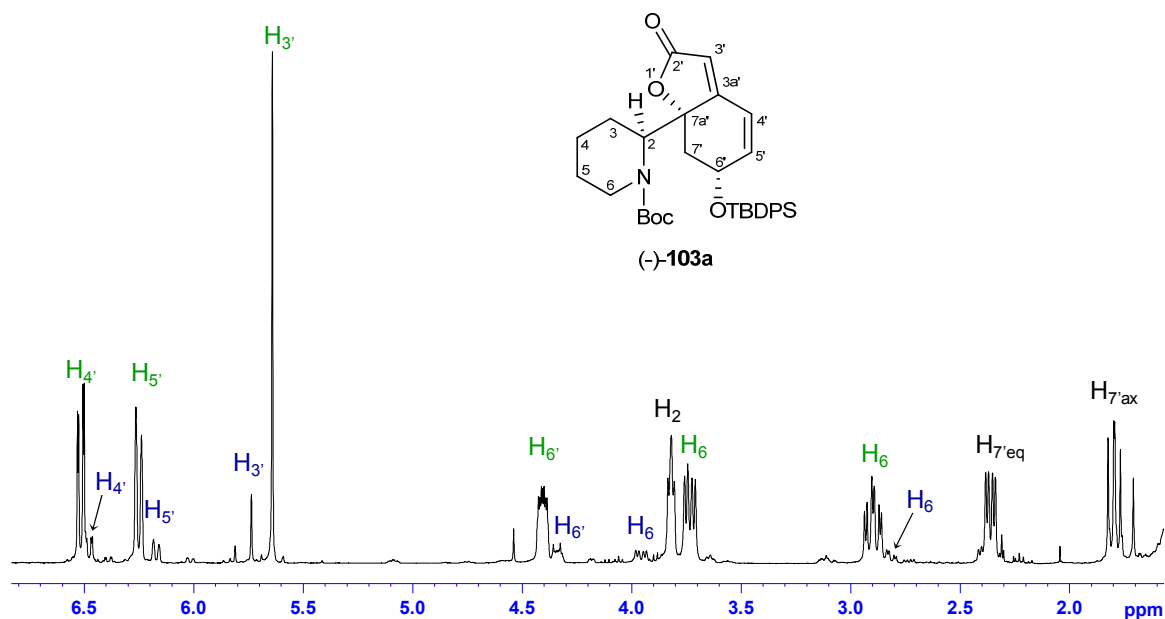
^dIsòmer majoritari **103b**.

Taula 12: Assaigs realitzats per a l'obtenció dels compostos **103**

Cal dir que ambdós isòmers *threo* **103a** i **103b** es poden separar fàcilment per cromatografia en columna a través de gel de sílice. D'aquesta manera, els millors rendiments obtinguts a partir de 0.5 g del derivat de menisdaurilida **101**, són d'un 77% i un 75% per a (-)- i (+)-**103a**, respectivament, compostos a partir dels quals es va continuar la síntesi d'alcaloides en forma enantiopura (Esquema 73).


Esquema 73: Obtenció de (+)- i (-)-103a, i (+)- i (-)-103b

Els espectres de ^1H -RMN de (-)- i (+)-103a mostren dos grups de senyals corresponent cadascun a un isòmer rotacional (rotàmer) diferent, ja que en estar l'amina protegida en forma de carbamat, podem observar la presència de rotàmers degut a la rotació restringida de l'enllaç N-CO. De la integració dels diferents senyals podem extreure que els dos rotàmers es troben en una proporció de 86:14. En la Figura 49 es pot veure l'espectre de ^1H -RMN de 103a, on es mostra en verd els senyals corresponents al rotàmer majoritari i en blau el rotàmer minoritari.


Figura 49: Ampliació de l'espectre de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de (-)-103a a 25 °C

L'existència dels rotàmers queda corroborada mitjançant experiments de ^1H -RMN enregistrats a diferents temperatures (Figura 50) i experiments NOESY (Figura 51). En augmentar la temperatura s'observa la variació de la proporció de cada rotàmer, i en algun cas s'observa la coalescència dels senyals corresponents al mateix protó. Aquest fet es pot observar clarament si es comparen els espectres enregistrats a 25 °C i 55 °C.

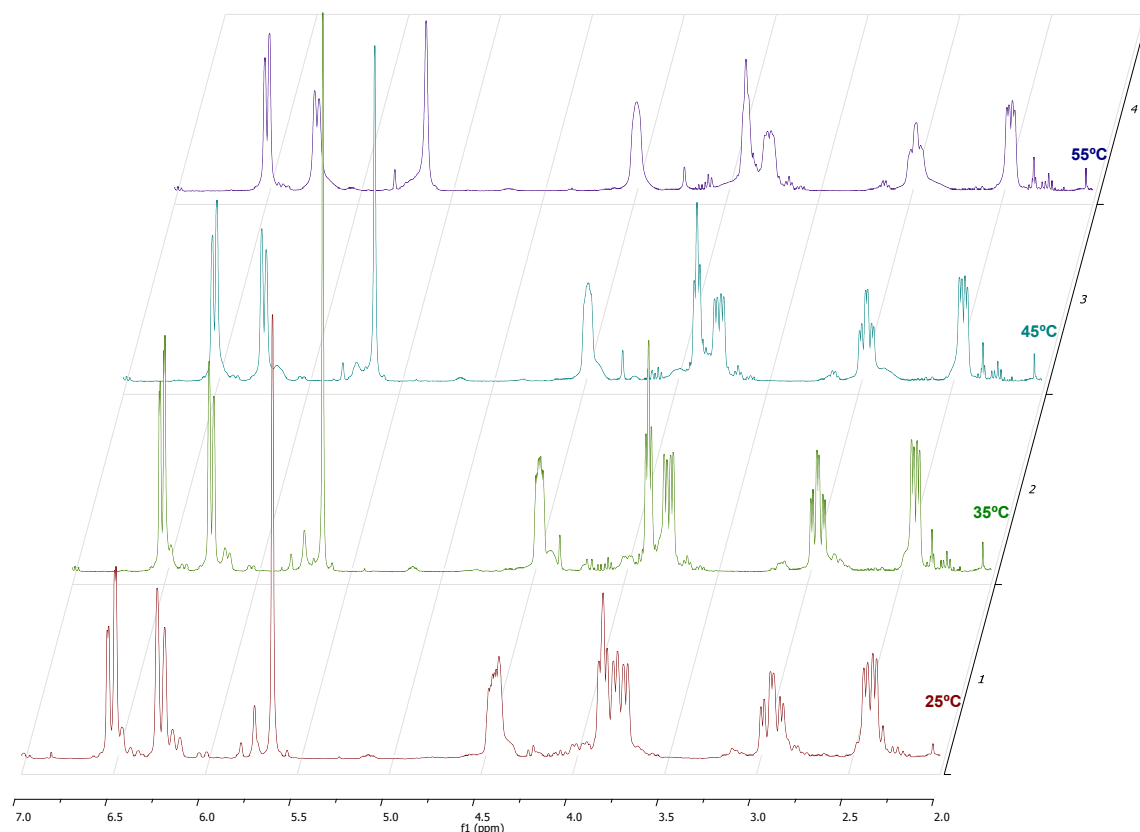


Figura 50: Ampliació dels espectres de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de **103a** a 25 °C (roig), 35 °C (verd), 45 °C (blau) i 55 °C (lila)

A més, de l'experiment NOESY en podem treure doble informació: d'una banda els senyals negatius (en vermell) corresponen a senyals d'intercanvi químic que indiquen quins senyals corresponen als mateixos protons de cada rotàmer i d'altra banda, els pics positius (en blau) ens indiquen les interaccions n.O.e. existents entre els diferents protons. Entre d'altres, observem l'existència de n.O.e. entre el protó H-2 de l'anell piperidínic i el protó H-6', en la posició α al grup OTBDPS.

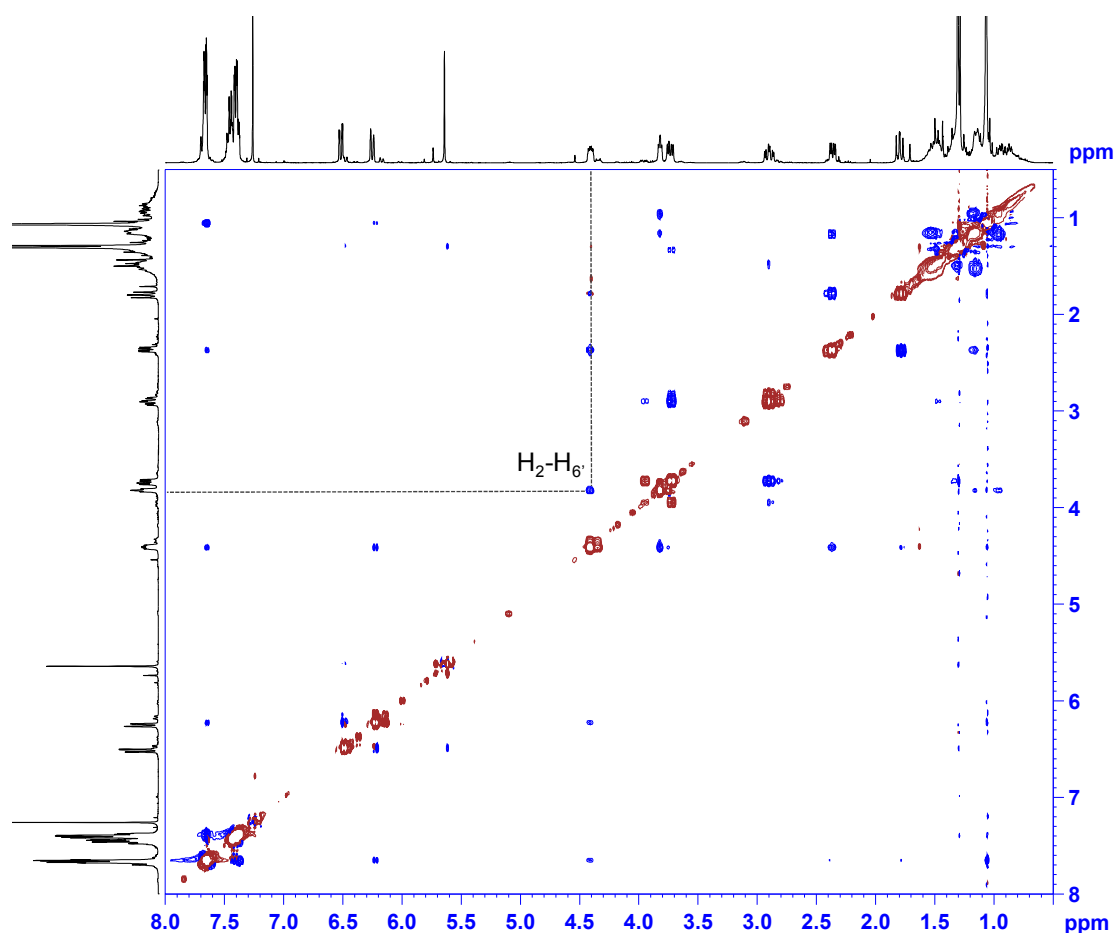


Figura 51: Espectre NOESY (400 MHz, CDCl₃) de **103a**

Si fem els models per als quatre diastereoisòmers possibles **103a-d** (Figura 52), podem veure que aquest efecte n.O.e. entre el H-2 i el H-6' només es pot observar en el cas dels isòmers **103a** i **103d**, ja que tots dos tenen l'anell de piperidina i el H-6' en la mateixa cara del bicicle C-D, tots dos amb una configuració (6'R,7a'S). Finalment, la configuració absoluta de (-)-**103a** s'estableix com a (2S,6'R,7a'S) per correlació química (*vide infra*) amb l'alcaloide natural alosecurinina, (-)-**12**, amb una configuració (2S,7S,9S). En aquesta Tesi Doctoral també s'ha confirmat la configuració (2R,6'S,7a'R) per al seu enantiòmer, (+)-**103a**, per correlació química amb l'alcaloide viroalosecurinina, (+)-**12**.

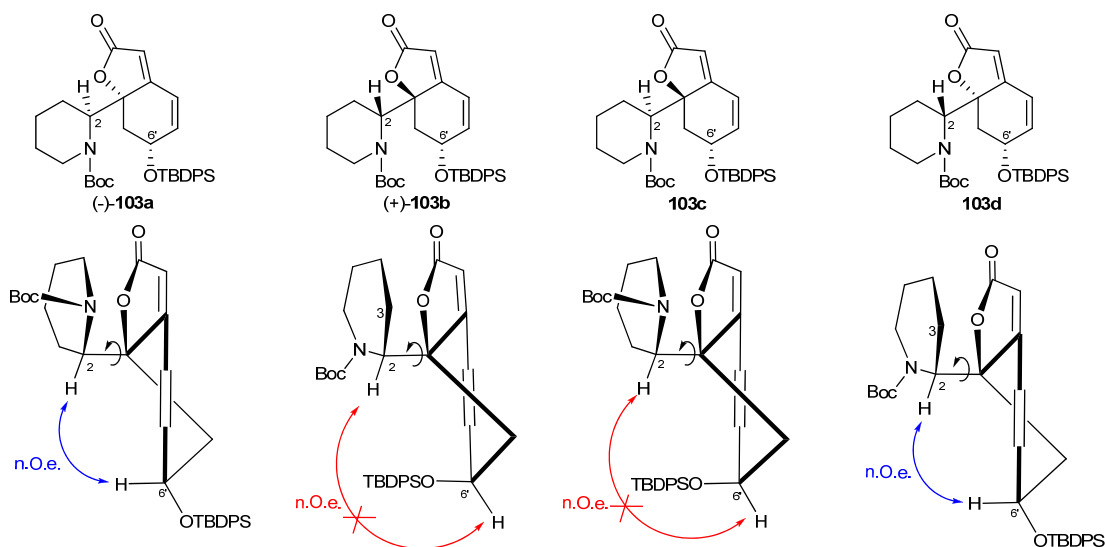


Figura 52: Conformacions adoptades per cada diastereoisòmer de **103**

El resultat del curs estereoquímic d'aquesta reacció de Mannich viníloga està d'acord a més amb els estudis previs publicats per Martin,¹⁶⁴ que estableixen una preferència per la formació dels adductes *threo*, **103a** i **103b**, i per una selectivitat facial del furà, induïda pel substituent *tert*-butildifenilsilil. Així, podem veure a la Figura 53 els quatre estats de transició preferits per a la formació dels quatre diastereoisòmers possibles.

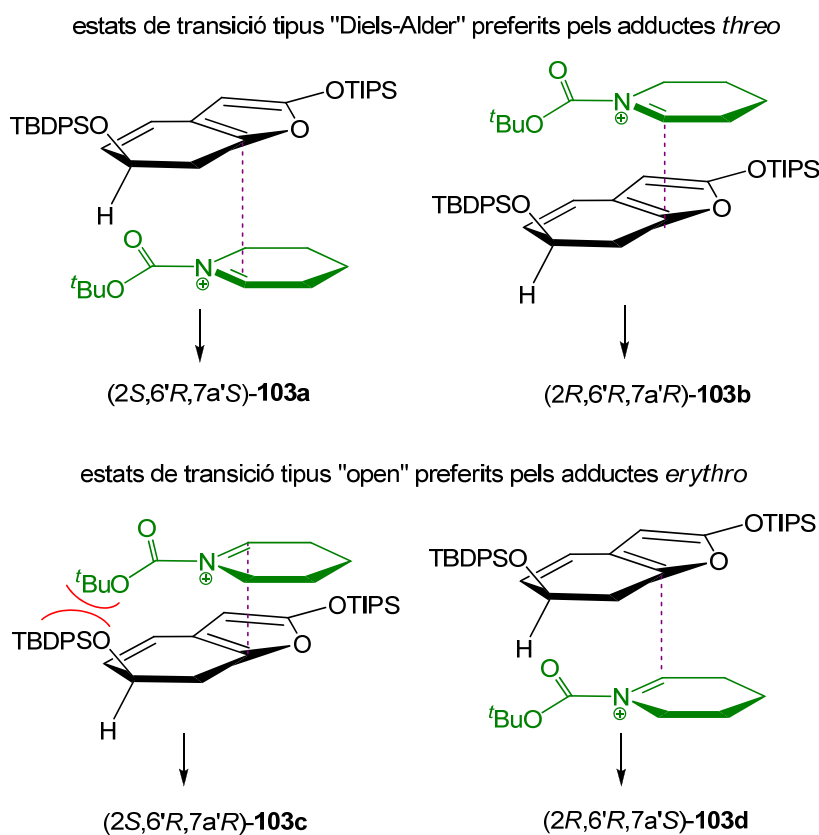


Figura 53: Estats de transició preferits per a la reacció de Mannich viníloga entre **102** i l'ió imini generat *in situ* a partir de **94**

Pel que fa a l'assignació de l'altre isòmer obtingut en la reacció, també s'ha realitzat en base als espectres de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN i l'ajut d'experiments monodimensionals (DEPT) i bidimensionals (COSY, HSQCed, HMBC i NOESY). Els espectres de ^1H -RMN de (-) i (+)-**103b** mostren dos grups de senyals corresponents a la presència de dos rotàmers en una proporció de 2:1. En la Figura 54 es pot veure l'espectre de ^1H -RMN de (+)-**103b**, on es mostra en verd els senyals corresponents al rotàmer majoritari i en blau el rotàmer minoritari.

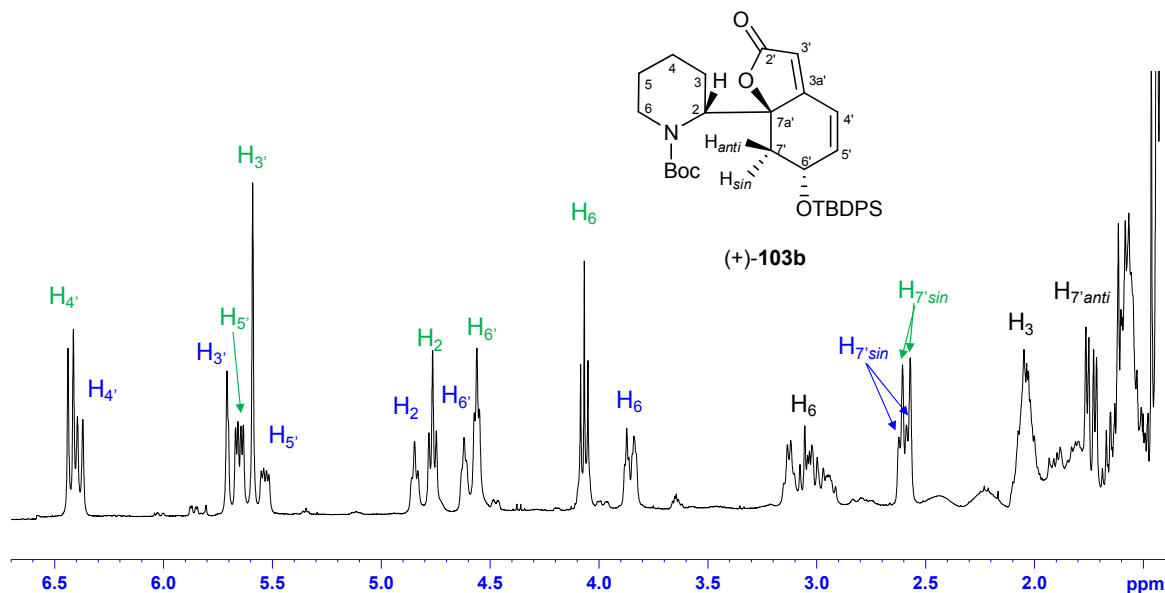


Figura 54: Ampliació de l'espectre de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de (+)-**103b** a 25 °C

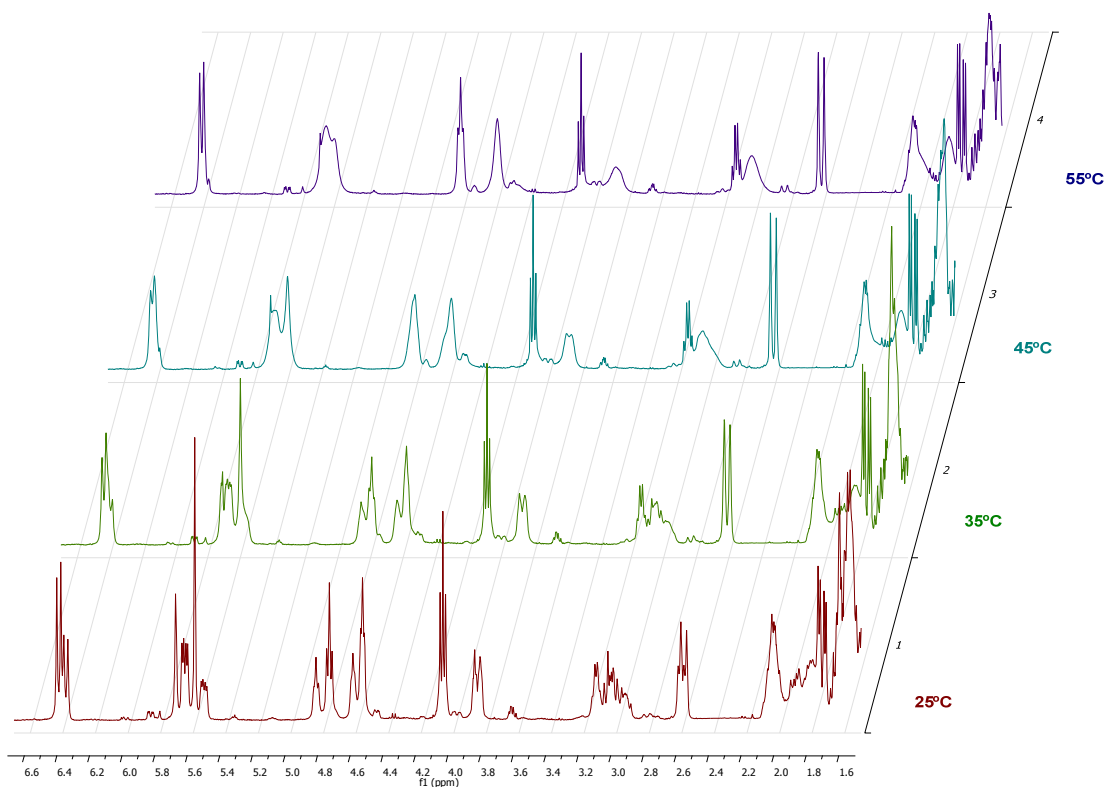


Figura 55: Ampliació dels espectres de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de (+)-**103b** a 25 °C (roig), 35 °C (verd), 45 °C (blau) i 55 °C (lila)

L'existència dels rotàmers queda corroborada mitjançant experiments de ^1H -RMN enregistrats a diferents temperatures (Figura 55) on s'observa en algun cas la coalescència dels senyals corresponents al mateix protó. A més, aquesta informació es pot corroborar amb l'experiment NOESY (Figura 56) com hem fet amb el productes **103a**.

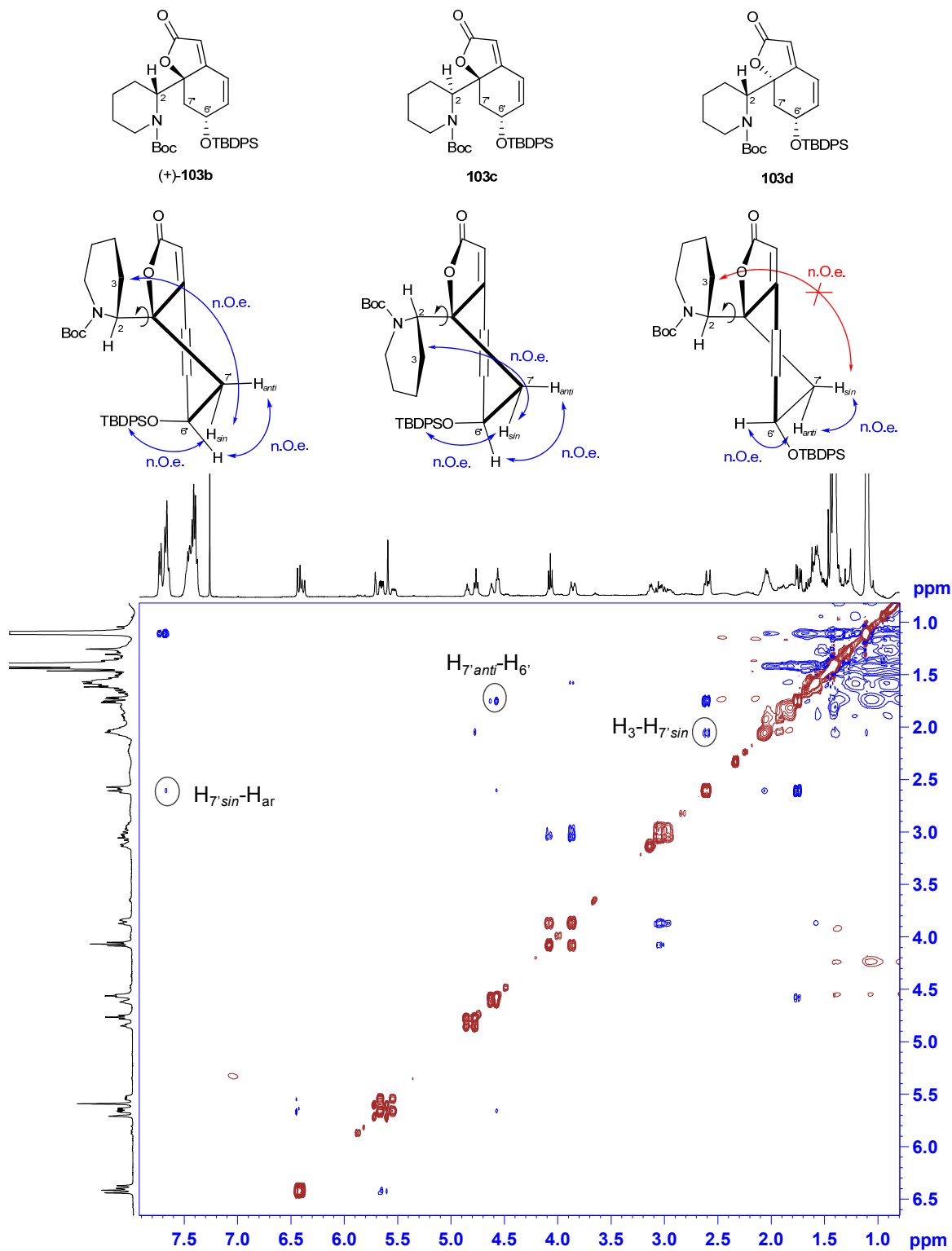


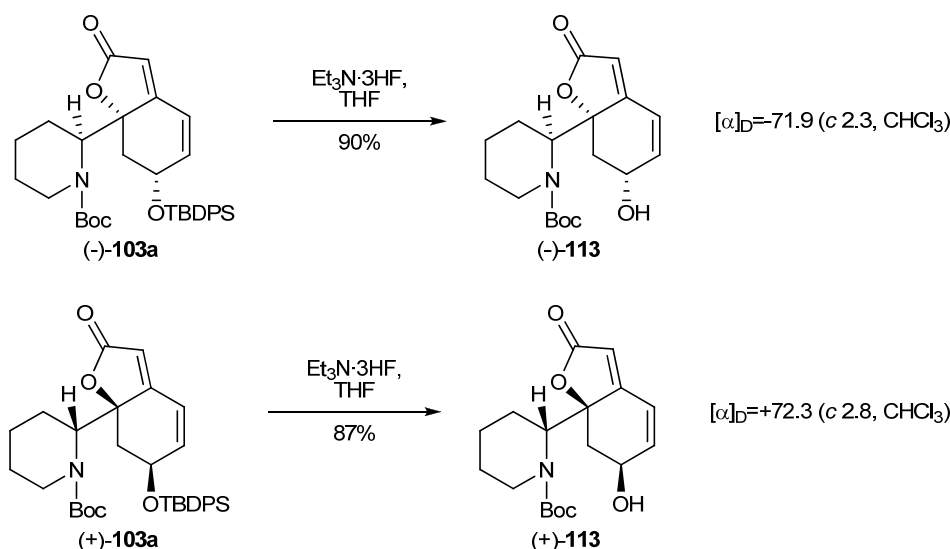
Figura 56: Espectre NOESY (400 MHz, CDCl₃) de (+)-**103b**

Gràcies a l'efecte n.O.e. existent entre un dels H-7' i els protons aromàtics del grup *tert*-butildifenilsilil podem assignar el protó com a H-7'*sin*, mentre que el n.O.e. existent entre l'altre H-7' i el H-6' ens permet assignar el protó com a H-7'*anti*. Aquestes relacions en l'espai són possibles a tots tres isòmers restants **103b-d**, però en canvi l'existència de n.O.e. entre H-7'*sin* i H-3 ens indica que el substituent *tert*-butildifenilsilil i l'anell de piperidina es troben a la mateixa cara del bicicle C-D, restringint la configuració dels centres estereogènics 6' i 7a' a (6'*R*,7a'*R*), present tant en **103b** com en **103c**. Però en tenir en compte l'estat de transició que condueix a l'isòmer *erythro* **103c** (Figura 53), es pot considerar l'existència d'un important impediment estèric entre el substituent *tert*-butoxicarbonil (Boc) de l'anell de piperidina i el substituent *tert*-butildifenilsilil del sistema bicíclic derivat de la menisdaurilida que fa desfavorable aquesta aproximació dels reactius.

Per tant, considerant l'experiment NOESY i els possibles estats de transició podríem assignar de forma temptativa el diastereoisòmer minoritari com a **103b**. Aquesta assignació seria concordant alhora amb els estudis descrits per Martin que donen preferència a l'ocurrència d'adductes *threo* en la reacció de Mannich viníloga. Tot i això, la confirmació definitiva d'aquesta assignació caldria buscar-la en una correlació química, sintetitzant a partir d'aquest isòmer l'alcaloide natural corresponent.

6.5 HIDRÒLISI DEL GRUP SILIL DE **103a**

Per desprotegir el grup alcohol de (-)-**103a** i (+)-**103a** es va emprar el complex trihidrofluorur de trietilamina com a font d'ions fluorur en el si de THF a reflux, rendint en un 90% i un 87% els alcohols (-)-**112** i (+)-**112**, respectivament (Esquema 74).



Esquema 74: Obtenció dels alcohols **113**

L'eliminació del grup *tert*-butildifenilsilil es pot certificar gràcies a l'absència dels senyals característics aromàtics i *tert*-butílics en l'espectre de ^1H -RMN (Figura 57), on sí es pot apreciar el

doblet a 2.28 ppm precisament assignable al protó hidroxílic. De nou es pot apreciar en els espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN la presència de dos grups de senyals diferents corresponents als dos rotàmers presents en dissolució degut a la rotació restringida de l'enllaç amida, essent les proporcions dels rotàmers de 83:17. A més, la seva existència s'ha corroborat també amb experiments de ^1H -RMN a diferents temperatures (Figura 58), on s'observa la quasi coalescència dels senyals corresponents als mateixos protons de cada rotàmer, i amb un experiment NOESY (Figura 59) on s'observa en vermell els senyals d'intercanvi químic entre els mateixos protons de cada rotàmer.

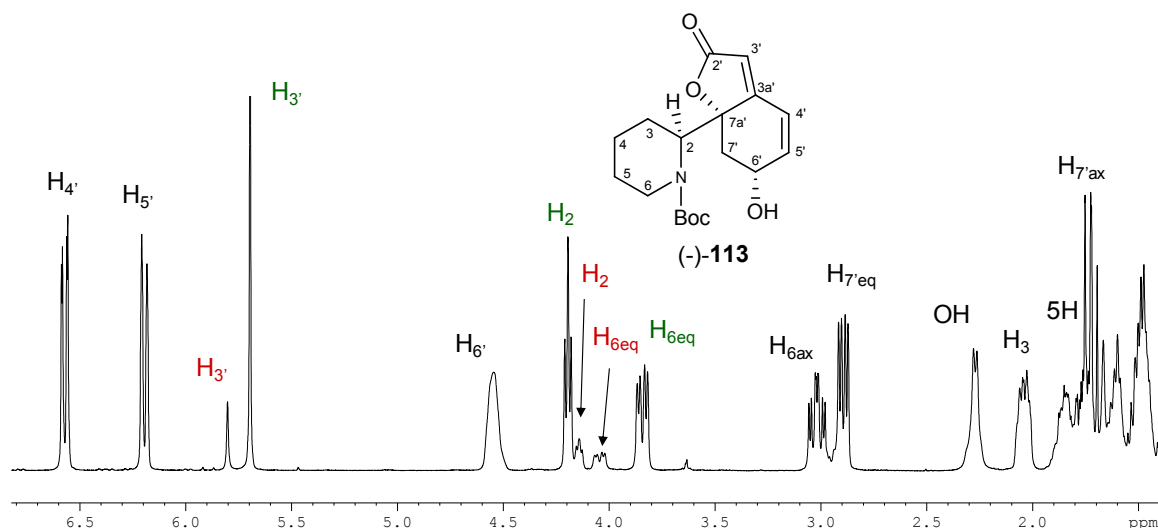


Figura 57: Espectre de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de (-)-113

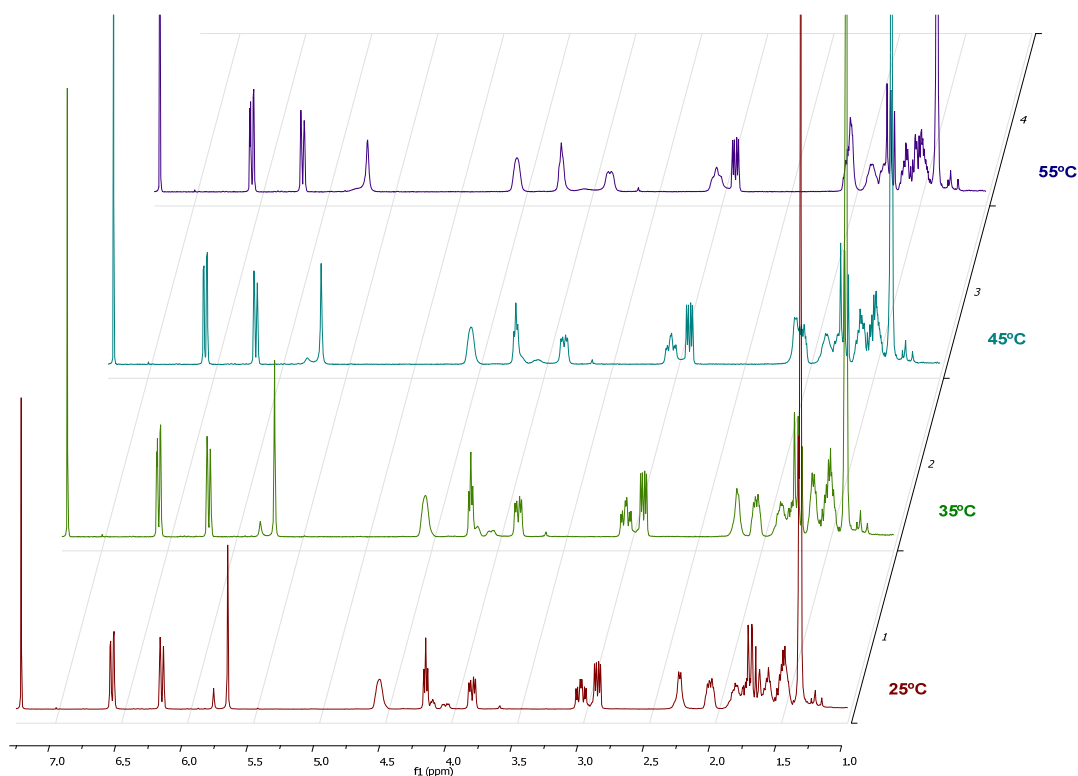


Figura 58: Ampliació dels espectres de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de (-)-113 a 25 °C (roig), 35 °C (verd), 45 °C (blau) i 55 °C (lila)

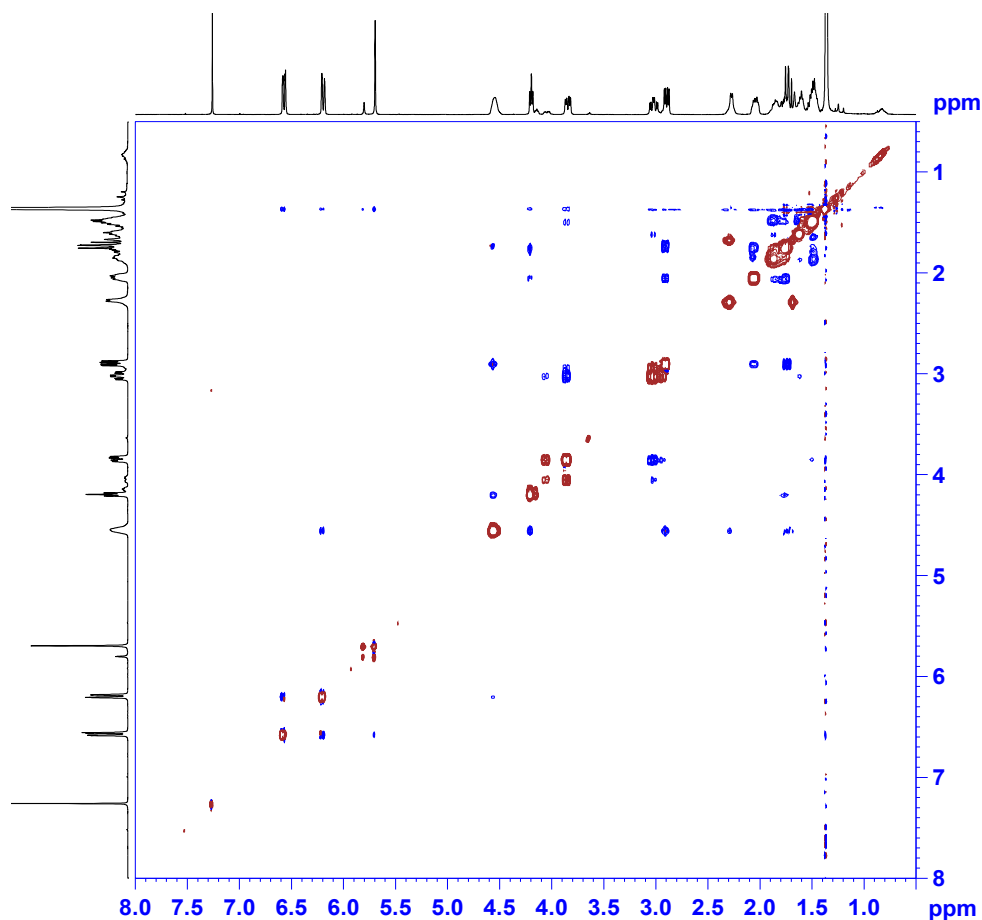
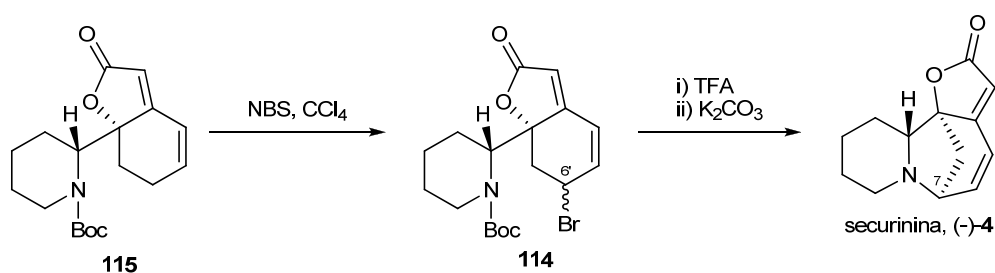


Figura 59: Espectre NOESY (400 MHz, CDCl_3) de (-)-**113**

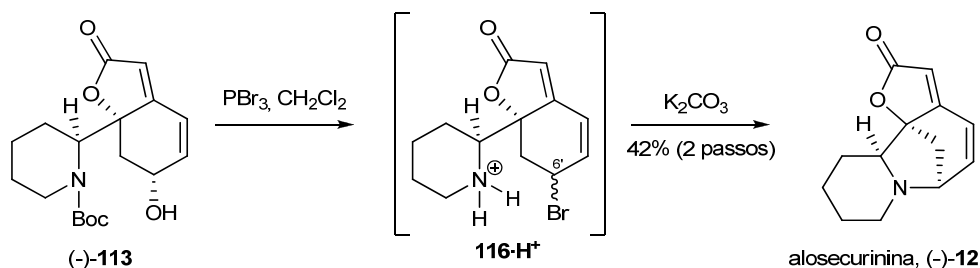
6.6 OBTENCIÓ DE L'ALOSECURININA I LA VIROALOSECURININA

L'última etapa per finalitzar la seqüència sintètica vers els alcaloides objectiu és la formació de l'enllaç entre l'àtom de nitrogen i el C-7 de l'alcaloide tipus securinina. Tenint en compte els antecedents, la millor opció és passar a través d'un intermedi bromat tipus **114**, ja emprat al nostre grup de recerca¹⁴⁵ i per Honda i col·laboradors,¹⁴⁴ en la síntesi de la securinina (Esquema 75). La seqüència s'inicia preparant el derivat bromat **114** com a mescla de diastereoisòmers, degut a la creació d'un nou centre estereogènic a C-6', mitjançant una bromació al·lílica de **115**. Posteriorment, s'hidrolitza el grup carbamat protector del nitrogen amb àcid trifluoroacètic, per continuar amb un tractament bàsic amb carbonat potàssic per promoure el tancament de l'anell B. Aquesta substitució nucleofílica es dona tant a través d'un mecanisme $\text{S}_{\text{N}}1$ com $\text{S}_{\text{N}}2$, donat que ambdós diastereoisòmers de **114** evolucionen per donar lloc a la securinina.



Esquema 75: Precedents en la formació de l'enllaç N-C₇ de l'esquelet dels alcaloides de *Securinega*^{144,145}

Així, es decidí realitzar la mateixa seqüència però partint de l'alcohol **113**, i vàrem assajar la reacció de bromació utilitzant tribromur de fòsfor primer (Esquema 76). Però el tractament amb el derivat de fòsfor, a més d'introduir l'halogen en el C-6', va provocar la hidròlisi del carbamat degut al medi àcid de la reacció.



Esquema 76: Tractament de (-)-**113** amb PBr₃ seguit de carbonat potàssic

Havent observat aquest procés de desprotecció, el cru de reacció es va tractar amb carbonat potàssic en un intent de provocar la reacció de substitució. Malauradament, la ciclació posterior no esdevingué gaire eficient, ja que en l'espectre de ¹H-RMN del cru de reacció obtingut (Figura 60) s'observa tant la presència de l'alcaloide final com d'un intermedi que conté brom, donat el senyal a 4.90 ppm, però que no presenta el grup protector Boc i que podria correspondre a l'amina protonada de **116**, ja que els senyals corresponents als protons H-2 i H-6 absorbeixen a camps bastant baixos. També podem observar que es tracta d'un únic diastereoisòmer d'aquesta amina, possiblement aquell que no pot reaccionar per mitjà d'un mecanisme de S_N2. En purificar la mescla per cromatografia en columna a través d'alúmina bàsica només s'obtingué un 42% de rendiment d'alosecurinina.

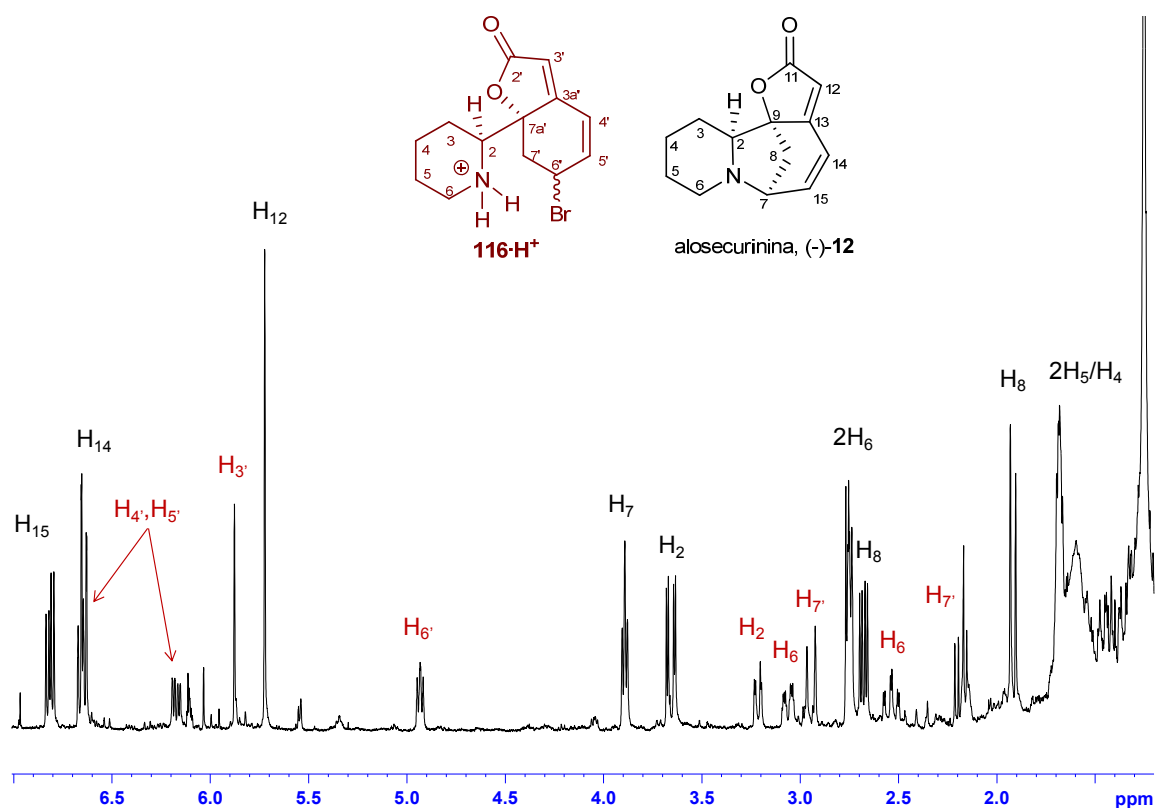
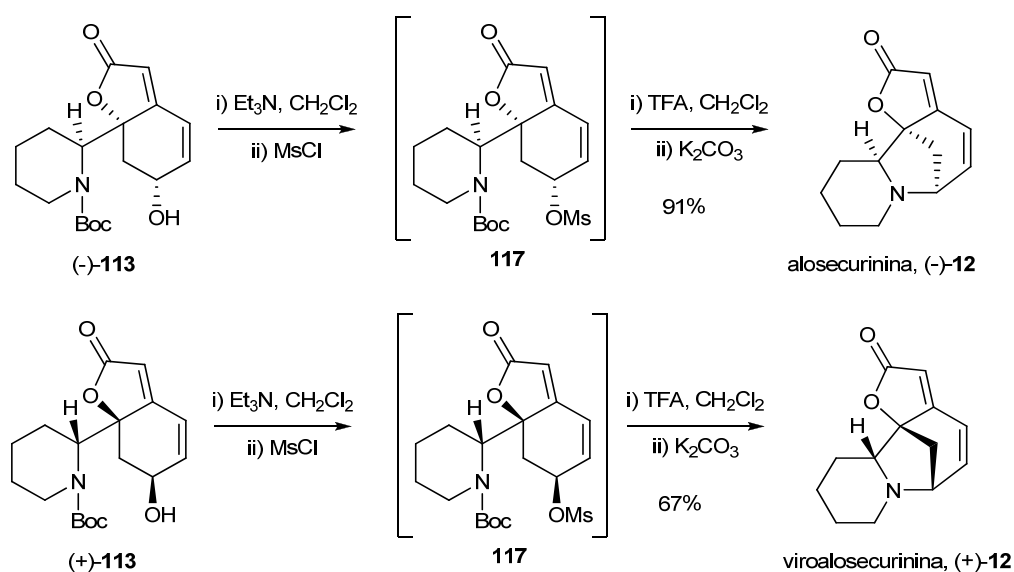


Figura 60: Espectre de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) d'un cru de reacció amb **116** protonat (en vermell) i alosecurinina (en negre)

Per tal de facilitar la ciclació es pensà en un intermedi amb un grup mesil, molt millor grup sortint que el bromur. En tractar l'alcohol (-)-**113** amb trietilamina en el si de CH_2Cl_2 i afegir clorur de mesil, s'obtingué el compost mesilat **117**, que s'hidrolitza fàcilment en intentar la seva purificació per cromatografia en columna (Esquema 77).



Esquema 77: Obtenció de l'alosecurinina i la viroalosecurinina a través de l'intermedi mesilat **117**

La formació del mesilat **117** queda evidenciada en l'espectre de ^1H -RMN (Figura 61) on s'observa un increment del desplaçament químic del protó H-6' fins a 5.4 ppm respecte de l'alcohol **113**, indicant la mesilació del grup hidroxil, a més de mostrar també un increment en el desplaçament químic del carboni C-6' en l'espectre de ^{13}C -RMN (Figura 61). De fet, s'ha realitzat l'assignació completa dels espectres de RMN amb l'ajut d'espectres monodimensionals (DEPT) i bidimensionals (HMBC i HSQCed) del cru de reacció obtingut.

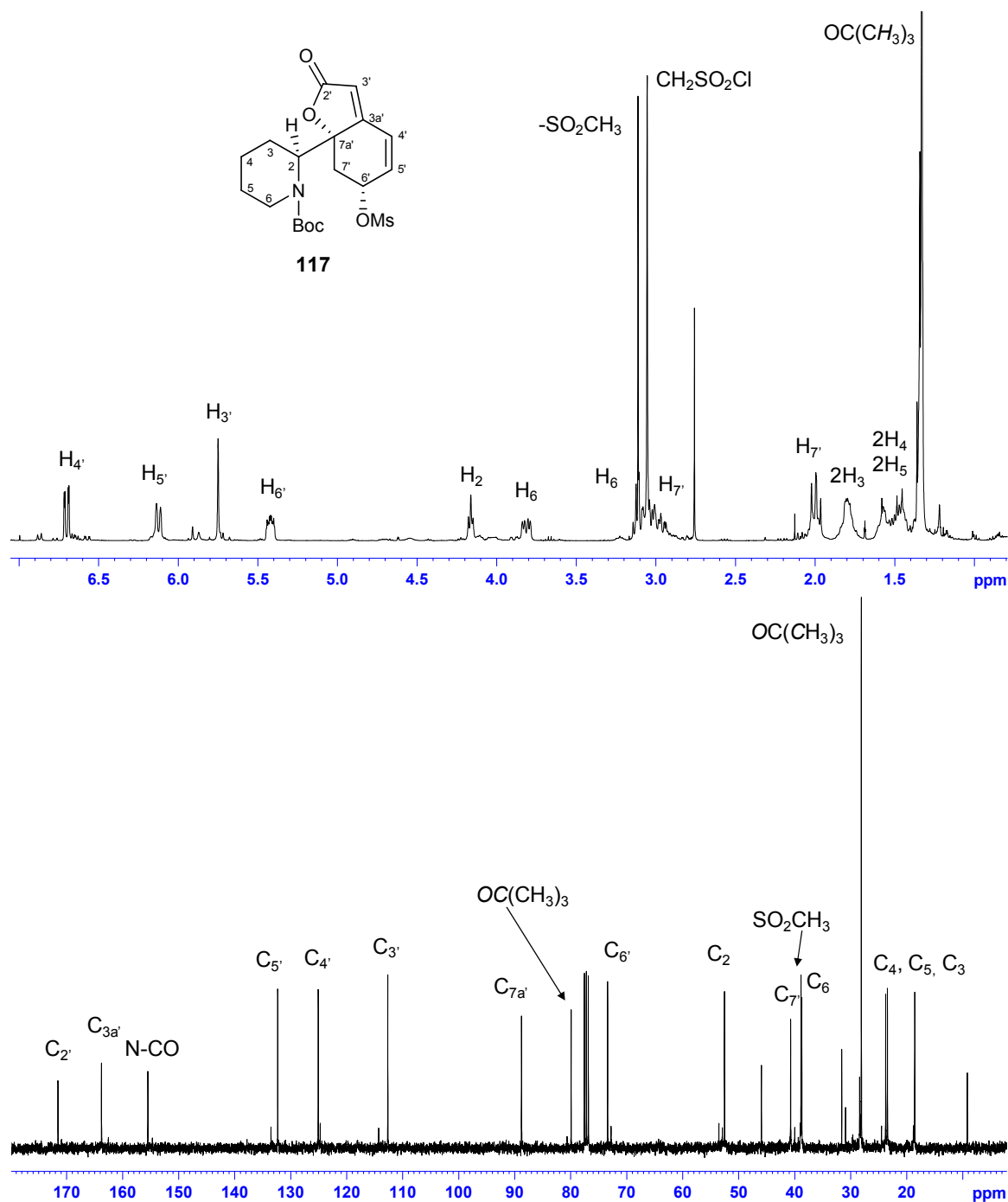


Figura 61: Espectres de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) i de ^{13}C -RMN (90 MHz, CDCl_3) de **117** sense purificar

El cru de reacció anterior es va tractar amb 4 equivalents d'àcid trifluoroacètic en el si de CH_2Cl_2 , per tal de desprotegir el grup amina i, posteriorment es va realitzar un tractament bàsic amb una dissolució aquosa saturada de carbonat potàssic en el si de THF amb l'ajut d'ultrasons per forçar l'atac nucleofílic de l'àtom de nitrogen al C-6' de **117**. D'aquesta forma es va assolir la síntesi total de l'alcaloide alosecurinina amb un 91% de rendiment des de (-)-**113**.

La mateixa seqüència de reaccions duta a terme a partir de l'enantiòmer (+)-**113** va permetre la síntesi total de l'alcaloide viroalosecurinina amb un 67% de rendiment. El fet d'obtenir un menor rendiment en aquest darrer cas es deu a l'obtenció d'una fracció de cromatografia en columna que contenia viroalosecurinina impurificada.

Ambdós enantiòmers obtinguts han sigut totalment caracteritzats mitjançant tècniques espectroscòpiques de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN, monodimensionals i bidimensionals, i per comparació amb les dades publicades,^{13,131a,134,146} així com mitjançant IR, espectrometria de masses d'alta resolució (EMAR), el punt de fusió i el valor de rotació específica de cada enantiòmer.

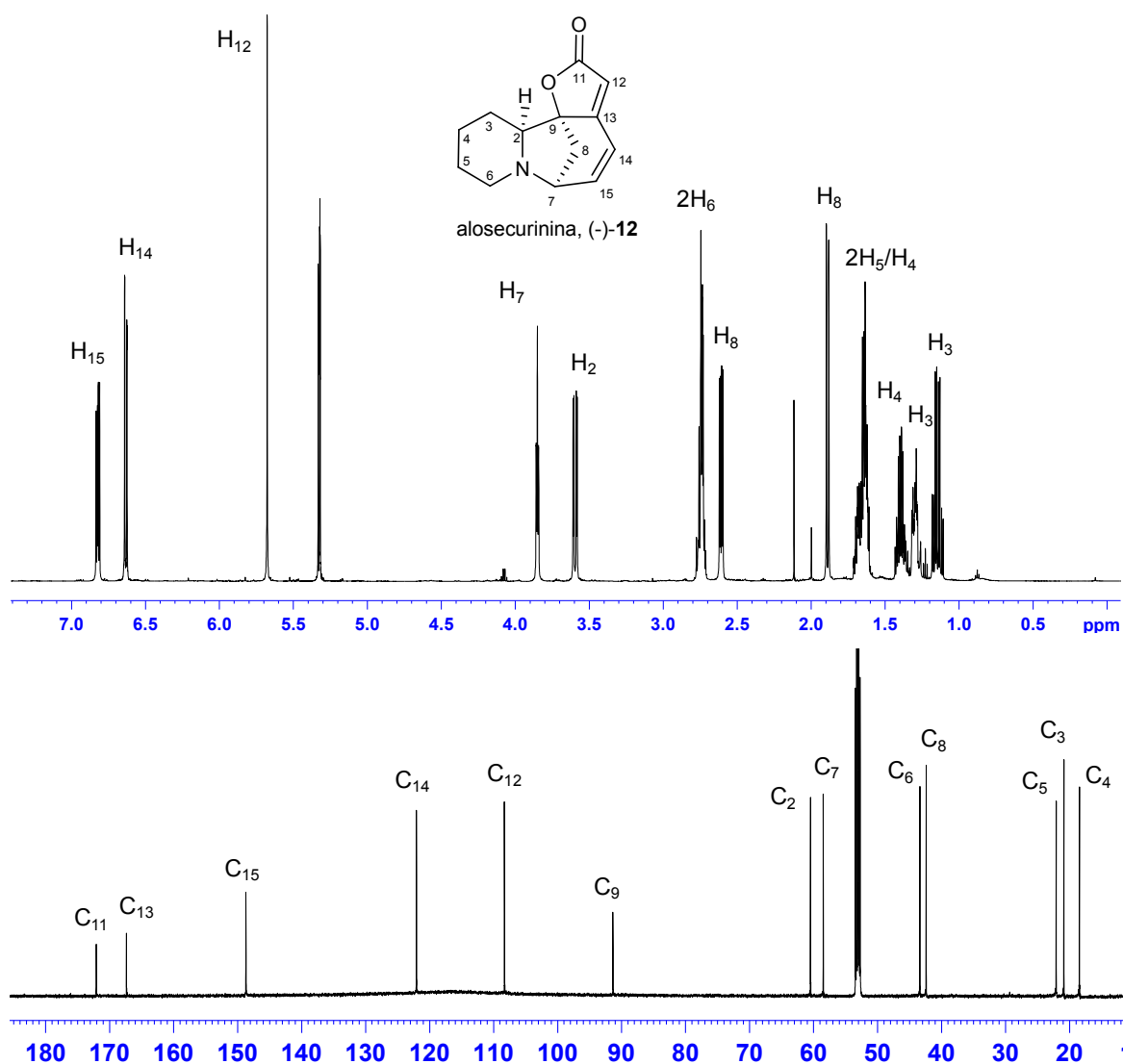


Figura 62: Espectres de ^1H -RMN (600 MHz, CD_2Cl_2) i de ^{13}C -RMN (150 MHz, CD_2Cl_2) de (-)-12

A la Figura 62 es mostren els espectres de l'alo securinina en CD_2Cl_2 , ja que en $CDCl_3$ té lloc una protonació parcial. Es poden apreciar els senyals corresponents als protons olefínics a 6.82, 6.63 i 5.68 ppm amb multiplicitat de doblet, doblet i singlet, respectivament, que permet afirmar que corresponen als protons H-15, H-14 i H-12, respectivament. A més, els protons del pont metilènic C-8 presenten senyals molt diferenciats, a 2.61 i 1.89 ppm amb multiplicitat de doblet i doblet.

L'assignació de l'estructura del compostos sintetitzats com a alo securinina i viroalosecurinina és inequívoca en base als senyals comentats dels tres protons olefínics. Així, en el cas de la securinina, (-)-**4**, o del seu enantiòmer, viro securinina, (+)-**4**, aquests protons ressonen a 6.61, 6.44 i 5.56 ppm, amb multiplicitat de doblet, doblet i singlet, respectivament.^{13,144} Igualment, la notable diferència del valor de desplaçament químic del protó H-2 de l'alo securinina i la viroalosecurinina (3.60 ppm) en front de la securinina (2.15 ppm) corroboren aquesta afirmació.

Cada enantiòmer sintetitzat ha estat identificat gràcies al valor de la rotació específica de les mostres en etanol, que alhora estan en concordança amb els valors descrits, així com els seus punts de fusió, determinats de mostres recristal·litzades en èter, en el cas de l'alo securinina, i en una mescla de *n*-hexà/acetona, en el cas de la viroalosecurinina (Taula 13).

	alo securinina		viroalosecurinina		
	$[\alpha]_D$	punt de fusió	$[\alpha]_D$	punt de fusió	
Tesi	-1092 (c 1.0, EtOH)	126-127 °C (èter)	Tesi	+1068 (c 1.2, EtOH)	138-139 °C (<i>n</i> -hexà/acetona)
Ref. ^{110a}	-1082 (EtOH)	136-138 °C	Ref. ^{110e,f}	+1084.6 (EtOH)	
Ref. ¹¹³	-1140	128 °C (èter)	Ref. ^{111c}	+1200 (EtOH)	133-134 °C (ligroïna)
Ref. ¹¹⁴	-1082 (EtOH)	136-138 °C	Ref. ¹¹⁸	+990 (c 0.98, EtOH)	135-136 °C
Ref. ¹¹⁵	-1004 (MeOH)	137-138 °C	Ref. ¹⁴⁶	+1113 (c 1.0, EtOH)	147 °C (<i>n</i> -hexà/acetona)

Taula 13: Rotacions específiques i punts de fusió experimentals i descrits per l'alo securinina i la viroalosecurinina

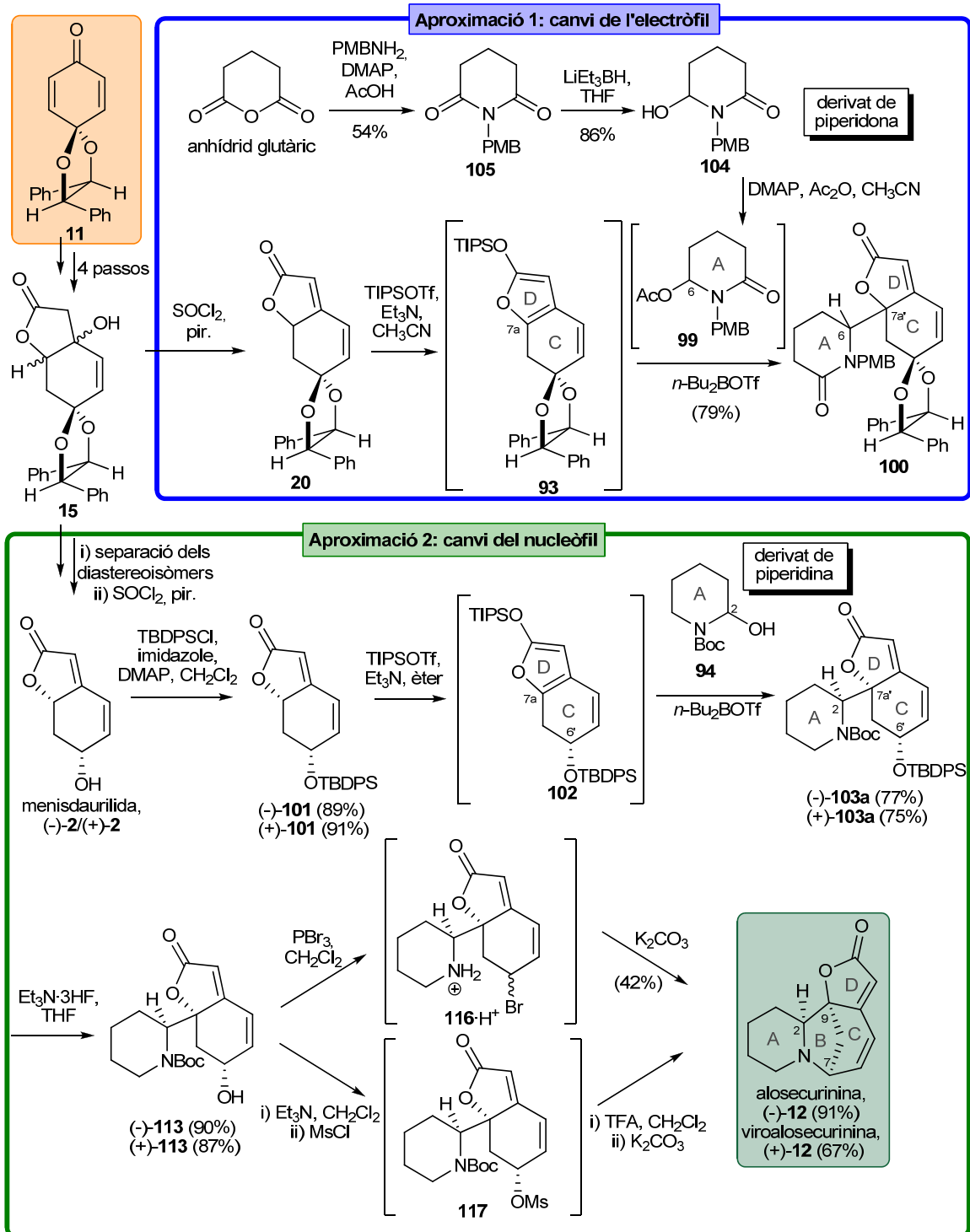
Un cop assignada la configuració dels alcaloides obtinguts amb l'ajut de la rotació específica de cada mostra, es pot confirmar la configuració absoluta del diastereoisòmer (-)-**103a** com a (2*S*,7*a'**S*), ja que porta a l'alo securinina levògira amb una configuració absoluta de (2*S*,9*S*), i la configuració absoluta de (+)-**103a** com a (2*R*,7*a'**R*), el qual deriva en la viroalosecurinina dextrògira, amb una configuració absoluta de (2*R*,9*R*), donat que tots dos centres estereogènics no han estat alterats en els passos sintètics realitzats fins arribar a l'alcaloide final.

7. CONSIDERACIONS FINALS

En vista de la poca diastereoselectivitat mostrada en la reacció de Mannich viníloga en canviar l'electròfil (aproximació 1), s'ha procedit a canviar el nucleòfil (aproximació 2), obtenint amb èxit els alcaloides de *Securinega* (Esquema 78). Totes dues aproximacions tenen el monoacetal **11** com substrat de partida i consisteixen en una ruta biomimètica, d'acord amb les biosíntesis proposades per a aquests alcaloides, on el pas clau consisteix en una reacció de Mannich viníloga entre un electròfil, que constitueix l'anell A de l'alcaloide final, i un nucleòfil amb l'esquelet de benzofuranona que conté els anells D i C.

En la primera aproximació abordada es va fer reaccionar l'acetat derivat de la piperidona **104** amb el sililoxifurà **93** per obtenir una mescla de quatre diastereoisòmers de l'adducte **100**, fet que va provocar un canvi en l'estratègia sintètica. En la segona aproximació s'utilitza com acceptor de Mannich el derivat de piperidina **94** i com dador de Mannich el sililoxifurà derivat de la menisdaurilida **101** en forma enantiopura. D'aquesta reacció de Mannich viníloga es va obtenir amb bons rendiments una mescla de només dos dels quatre diastereoisòmers possibles. Les configuracions absolutes dels compostos obtinguts van ser (2*S*,6'*S*,7*a*'*S*) i (2*R*,6'*S*,7*a*'*R*) partint de la (-)-menisdaurilida, o (2*R*,6'*R*,7*a*'*R*) i (2*S*,6'*R*,7*a*'*S*) partint de la (+)-menisdaurilida. En purificar la mescla per cromatografia en columna es van obtenir els adductes (-) i (+)-**103a**, diastereomèricament purs, els quals per hidròlisi del grup silil van rendir els alcohols (-) i (+)-**113**, respectivament. La substitució del grup hidroxil per brom i la hidròlisi del carbamat van permetre obtenir un intermedi bromat, que per tractament bàsic va rendir l'alo securinina, en aquest cas, amb baix rendiment. En canvi, la mesilació del grup alcohol de **113**, la desprotecció de l'amina i la posterior ciclació en medi bàsic, van permetre obtenir l'alo securinina, (-)-**12**, i la viroalosecurinina, (+)-**12**, de manera enantiopura amb bons rendiments.

Finalment, s'ha assolit la síntesi diastereoselectiva de l'alo securinina, així com la síntesi del seu enantiòmer també natural, la viroalosecurinina. De fet, els resultats de la present Tesi Doctoral constitueixen la primera síntesi total publicada de l'alo securinina en forma enantiopura.¹⁵⁸ A partir de la (+)-menisdaurilida, mitjançant una seqüència sintètica de 7 passos i un 56% de rendiment s'ha completat la síntesi de l'alo securinina, mentre que partint de la (-)-menisdaurilida s'ha sintetitzat la viroalosecurinina amb un 40% de rendiment. Considerant la síntesi prèvia en forma enantiopura de la menisdaurilida, a partir dels substrats assequibles comercialment *p*-benzoquinona i (*R,R*)-hidrobenzoïna, s'ha aconseguit sintetitzar l'alo securinina en 14 passos amb un 6.7% de rendiment total i la viroalosecurinina amb un 4.4% de rendiment total.



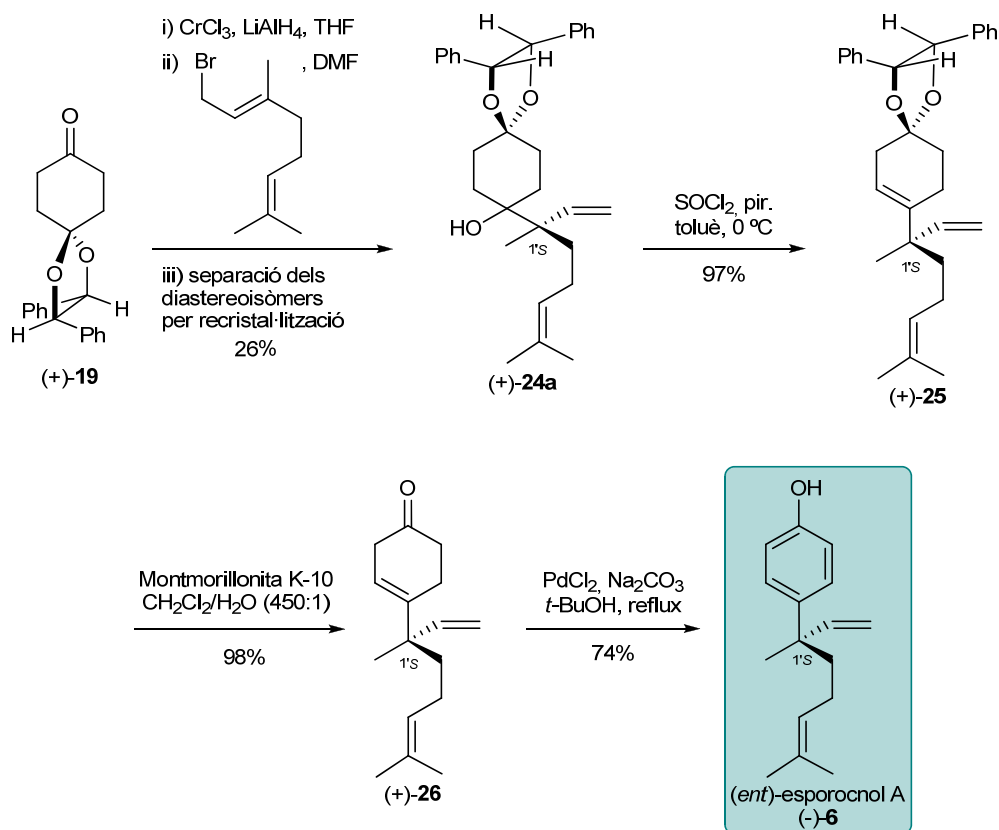
Esquema 78: Aproximacions realitzades vers la síntesi d'alcaloides de *Securinea*

V.

RESUM I CONCLUSIONS

En la present Tesi Doctoral s'ha utilitzat la (*R,R*)-hidrobenzoïna com auxiliar quiral en compostos amb estructura d'1,4-dioxaspiro[4.5]decà, **11** i **19**, que s'han utilitzat com a substrats de partida per la síntesi de diversos productes naturals en forma enantiopura i nous compostos funcionalitzats amb nitrogen amb una potencial activitat antituberculosa.

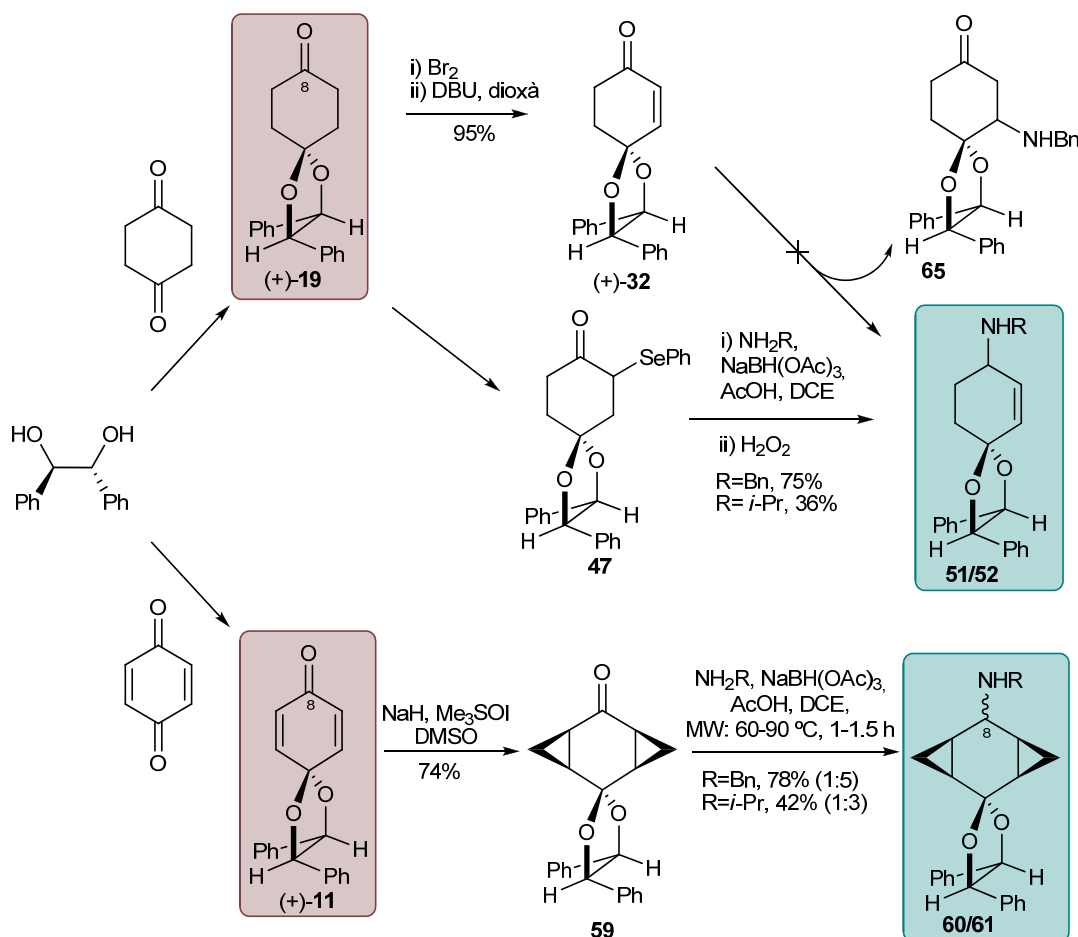
En primer lloc, a partir del monoacetal (+)-**19**, un sintó ciclohexànic enantiopur, la preparació del qual s'ha posat a punt a partir d'(*R,R*)-hidrobenzoïna i 1,4-ciclohexandiona, s'ha aconseguit la síntesi de l'enantiòmer del producte natural esporocnol A, modificant una estratègia sintètica publicada anteriorment que condueix a l'esporocnol A en forma racèmica. Mitjançant l'alquilació del grup carbonil de **19** a través d'una reacció de tipus Nozaki-Hiyama-Kishi amb bromur de geranil s'ha obtingut una mescla diastereomèrica de l'alcohol **24** que en ser recristal·litzada en *n*-pentà calent ha permès obtenir l'isòmer (+)-**24a** pur. La deshidratació de l'alcohol i la posterior eliminació de l'auxiliar quiral han permès obtenir la ciclohexenona (+)-**26**. Finalment, per deshidrogenació s'ha assolit el fenol (-)-**6**, que ha resultat ser l'enantiòmer no natural de l'esporocnol A. Així, partint de productes comercialment assequibles, s'ha aconseguit sintetitzar l'antípoda de l'esporocnol A en 5 passos amb un 98% d'excés enantiomèric i un 9.5% de rendiment global.



Esquema 79: Síntesi del (-)-*ent*-esporocnol A

Aprofitant la nova accessibilitat del monoacetal **19** i el coneixement previ de l'activitat antituberculosa de molts derivats espirànics prèviament sintetitzats en el nostre grup de treball s'ha abordat la síntesi de nous derivats d'1,4-dioxaespiro[4.5]decà funcionalitzats amb nitrogen per tal d'assajar la seva activitat com a fàrmacs tuberculostàtics.

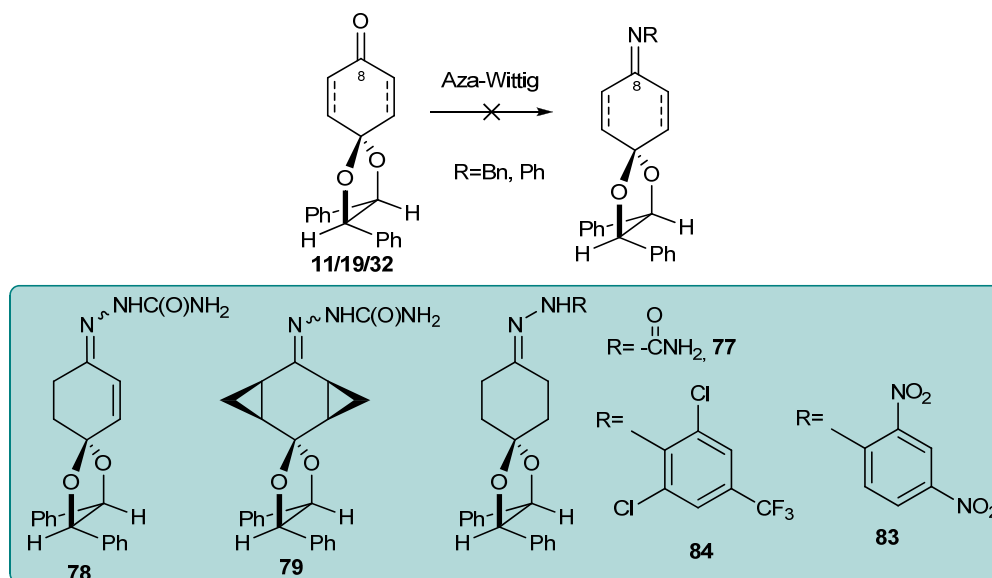
Pel que fa als derivats amb un enllaç simple C-N a la posició C-8 del sistema espirànic, s'ha abordat la síntesi de derivats amb esquelet de ciclohexè, d'1,4-ciclohexadiè i amb anells ciclopropànics fusionats a l'anell de ciclohexà (Esquema 80).



Esquema 80: Experiments realitzats vers la síntesi de derivats d'1,4-dioxaespiro[4.5]decà amb un enllaç simple C-N a la posició C-8

A partir del monoacetal **19** s'ha posat a punt la síntesi a escala multigram del monoacetal ciclohexènic **32**, un intermedi enantiopur útil per a la síntesi d'altres quirons ciclohexànics. Les amines al·líliques **51** i **52** s'han sintetitzat a partir del derivat de seleni **47** a través d'una aminació reductiva i la posterior eliminació oxidativa del grup fenilseleni. Els intents de transformar **32** en **51** o **52** van resultar negatius. Tots els intents de preparar compostos nitrogenats en posició C-8 derivats del monoacetal ciclohexadiènic **11** han sigut infructuosos. Com a alternativa, s'ha abordat satisfactòriament la síntesi d'amines amb anells ciclopropànics fusionats a l'esquelet d'1,4-dioxaespiro[4.5]decà. S'han obtingut mostres pures dels diferents diastereoisòmers *anti* i *sin* de les amines **60** i **61**.

En abordar la síntesi de derivats amb un doble enllaç C=N a la posició C-8, inicialment es va provar la reacció d'aza-Wittig sobre els monoacetals **11**, **19** i **32**, però sense èxit. En canvi, s'han preparat amb bons rendiments les semicarbazones **77**, **78** i **79** (Esquema 81). També s'ha assolit la síntesi de les hidrazones **83** i **84** a partir de **19**.

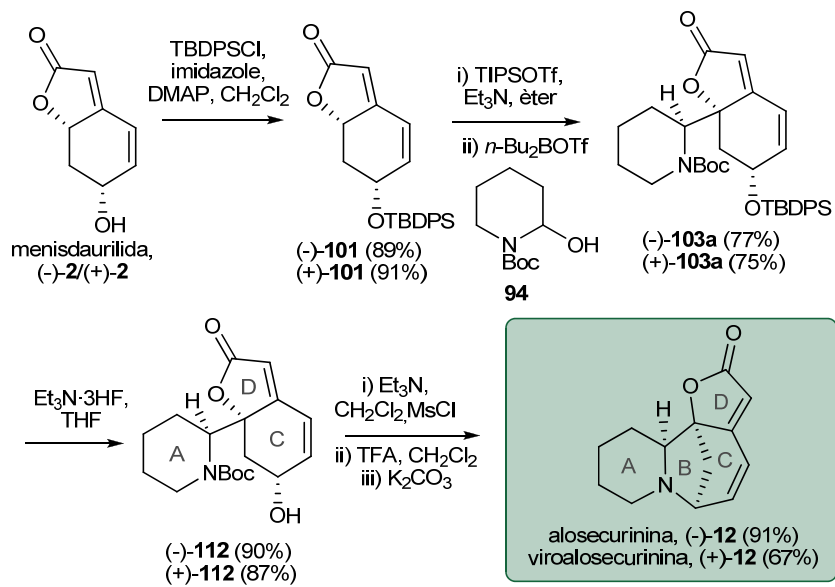


Esquema 81: Síntesi de diversos derivats d'1,4-dioxaspiro[4.5]deca amb un doble enllaç C=N en la posició C-8

Finalment, un altre objectiu assolit és la síntesi d'alcaloides de *Securinea* modificant una aproximació sintètica abordada recentment al grup. L'alo securinina i la viroalosecurinina han sigut sintetitzades seguint una ruta biomimètica, d'acord amb les biogènesis publicades dels alcaloides tipus securinina i de la benzofuranona rengiolona.

Utilitzant una reacció de Mannich viníloga entre un derivat enantiopur de la menisdaurilida amb el grup alcohol protegit i el derivat de piperidina **94**, s'ha aconseguit aïllar un adducte majoritari tricíclic, **103a**. La desprotecció de l'alcohol, la seva mesilació, la posterior desprotecció del nitrogen piperidínic en medi àcid i el tractament del cru de reacció en medi bàsic, han permès la formació de l'anell B de l'alcaloide final (Esquema 82).

Així doncs, des de la menisdaurilida s'ha descrit una síntesi total de l'alo securinina i la viroalosecurinina, ambdós en forma enantiopura, amb set passos i rendiments del 56% i 40%, respectivament.



Esquema 82: Síntesi de l'alosecurinina i la viroalosecurinina

VI.

PART EXPERIMENTAL

OBSERVACIONS GENERALS

Espectroscòpia

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN) han estat enregistrats al *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona*. Els espectres de protó han estat enregistrats en un aparell *Bruker AC 250* (250 MHz), un aparell *AVANCE DPX360* (360 MHz), un aparell *Bruker ARX 400* (400 MHz), un aparell *Bruker ARX 500* (500 MHz), o bé un aparell *Bruker AV 600* (600 MHz). Els desplaçaments químics es donen en δ (ppm), utilitzant com a referència interna el propi dissolvent residual no deuterat (CDCl_3 , (s) 7.26 ppm; CD_2Cl_2 , (t) 5.32 ppm; CD_3OD , (qui) 3.31 ppm). Els espectres de carboni han estat enregistrats en un aparell *Bruker AC 250* (62.5 MHz), un aparell *Avance DPX 360* (90 MHz), un aparell *Bruker ARX 400* (100 MHz), un aparell *Bruker ARX 500* (125 MHz), o bé un aparell *Bruker AV 600* (150 MHz). Els desplaçaments es donen en δ (ppm), utilitzant com a referència interna el propi dissolvent residual no deuterat (CDCl_3 , (t) 77.2 ppm; CD_2Cl_2 , (qui) 53.1 ppm). Les senyals de RMN han estat assignades amb l'ajut d'experiments DEPT, COSY, n.O.e., NOESY i correlació H/C. Les abreviatures utilitzades per descriure la multiplicitat de les absorcions observades són les següents: s (singlet), s ample (singlet ample), d (doblet), d ample (doblet ample), dd (doble doblet), ddd (doble doble doblet), t (triplet), t ample (triplet ample), q (quartet), dq (doble quartet), qui (quintuplet), sept (septuplet), tt (triple triplet), m (multiplet) i J per indicar la constant d'acoblament.

Els espectres d'infraroig (IR) han estat enregistrats en un espectrofotòmetre model *Bruker Tensor 2000* amb mòdul ATR (Reflexió Total Atenuada) amb transformada de Fourier.

Els espectres d'ultraviolat i visible (UV) s'han enregistrat amb un espectrofotòmetre model Hewlett-Packard 8452A amb un detector de díodes, connectat a un ordinador Hewlett-Packard "Vectra".

Espectrometria de masses

Els espectres de masses (EM) han estat enregistrats al *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona*, fent servir tècniques d'ionització per electroesprai.

Els espectres de masses d'alta resolució (EMAR) han estat enregistrats a la *Unidade de Espectrometria de Masas de la Universidad de Santiago de Compostela* o bé al *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona*.

Anàlisi elemental

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

Cromatografia

Les cromatografies en capa fina han estat efectuades sobre cromofolis *Alugram Sil G/UV₂₅₄* de 0.25 mm de gruix, o bé, en cromofolis *Polygram Alox N/UV₂₅₄* de 0.2 mm de gruix. El revelat de les mateixes s'ha realitzat sota una làmpada d'ultraviolat de 254 nm i amb diferents solucions reveladores, com una solució aquosa de KMnO_4 i NaOH , una solució de *p*-anisaldehid en EtOH amb àcid sulfúric, una solució de molibdat amònic en aigua amb nitrat de ceri i H_2SO_4 concentrat, o bé, una solució de ninhidrina en *n*-BuOH amb AcOH.

Les cromatografies en columna s'han efectuat seguint la tècnica flash, utilitzant com a fase estacionària gel de sílice de 230-400 mesh, òxid d'alumini activat bàsic de 150 mesh, o Florisil® de 100-200 mesh segons s'indiqui. En altres casos s'ha utilitzat un columnador automàtic *Teledyne Isco CombiFlash® Retrieve* amb columnes pre-empaquetades d'un sol ús de fase normal (gel de sílice) de 12 o 8 g, o d'alúmina bàsica de 8 g. La fase mòbil s'indica en cada cas.

Les cromatografies líquides d'alta resolució (HPLC) s'han efectuat a un cromatògraf *Waters 2690* amb detector d'ultraviolat visible *Waters 2487* connectat a un ordinador proveït amb software *Millenium*. S'ha utilitzat una columna analítica quiral *Daicel Chiracel OD 250 x 4.6 mm*, amb recobriment de dimetilfenilcarbammat lligat a sílica amb cel·lulosa. La fase mòbil utilitzada ha sigut una mescla de *n*-hexà i *i*-PrOH (9:1) amb una pressió de treball entre 325 i 300 psi i un flux d'1 ml/min. Les absorcions han estat detectades a un longitud d'ona de 254 nm.

Punt de fusió

Els punts de fusió (p.f.) s'han determinat a un bloc *Kofler* de la marca *Reichert* i no estan corregits.

Poder rotatori

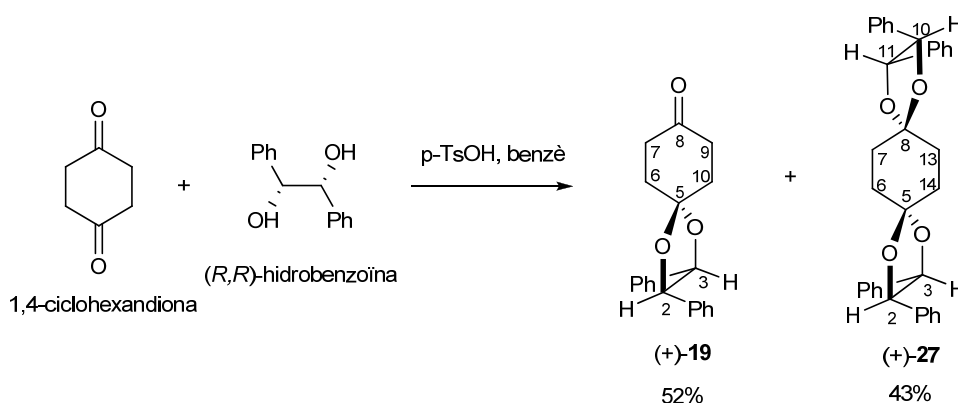
Les rotacions específiques $[\alpha]_D$ s'han determinat o bé amb un polarímetre *Propol Automasches* model *Dr. Kermchen*, utilitzant una cubeta de quars de 0.05 dm de longitud, o bé amb un espectropolarímetre *UV-vis Jasco J-715* utilitzant una cubeta d'1 cm de longitud i a una longitud d'ona de 289.6 nm (λ_{Na}).

Microones

Les reaccions irradiades amb microones s'han dut a terme en un *CEM Discover® Microwave Synthesizer*. L'aparell consisteix en un sistema d'alliberament de potència concentrada contínua amb un operador ajustable de potència de 0-300 W de sortida. Les reaccions s'han dut a terme en vials *CEM* de vidre de 10 mL equipats amb sèptum i agitador magnètic, ambdós de Teflon®. La temperatura s'ha mesurat utilitzant un sensor infraroig instal·lat sota el vial de reacció. Tots els experiments s'han dut a terme amb l'opció d'agitació activada i amb un sistema de refredament simultani, fent passar nitrogen comprimit per la cavitat del microones mentre s'escalfa (opció *PowerMax* activada).

1. SÍNTESI DEL (-)-ESPOROCNOL A

1.1 OBTENCIÓ DE (2*R*,3*R*)-2,3-DIFENIL-1,4-DIOXAESPIRO[4.5]DECAN-8-ONA, (+)-19



En un matràs de fons rodó de 250 mL proveït d'agitació magnètica, un aparell Dean-Stark acoblat i un refrigerant de reflux, s'introdueixen 15.11 g (134.6 mmol) de 1,4-ciclohexandiona, 14.35 g (67.04 mmol) de (*R,R*)-hidrobenzoïna, una punta d'espàtula d'àcid *p*-toluensulfònic i 300 mL de benzè. Es reflueix la mescla durant 6 h, seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 2:1) i donant-se per finalitzada la reacció en observar la desaparició gairebé total de la 1,4-ciclohexandiona. A continuació es concentra el cru de reacció obtingut a pressió reduïda i es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla *n*-hexà/AcOEt 6:1. Les fraccions obtingudes per ordre d'elució, són les següents:

- 7.35 g (14.58 mmol, 43%) d'un sòlid blanc identificat com (2*R*,3*R*,10*R*,11*R*)-2,3,10,11-tetrafenil-1,4,9,12-tetraoxadiespiro[4.2.4.2]tetradecà, (+)-27.

- 10.74 g (34.86 mmol, 52%) d'un sòlid blanc identificat com (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona, (+)-19.

Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-19

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.20 (m, 10H, H-ar), 4.85 (s, 2H, H-2, H-3), 2.68 (t ample, J_{6,7}=J_{6,9}=7.0 Hz, 4H, 2H-7, 2H-9), 2.45-2.25 (m, 4H, 2H-6, 2H-10).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃): δ 210.2 (C-8), 136.3 (2C-*ipso*), 128.7 (4C-*orto*, 2C-*para*), 126.8 (4C-*meta*), 108.0 (C-5), 85.7 (C-2, C-3), 38.3 (C-7, C-9), 35.5 (C-6, C-10).

que es redissol en 10 mL de DMF anhidre. S'agita la solució vigorosament a temperatura ambient durant 10 minuts i s'afegeixen durant 5 minuts 1.00 g (3.27 mmol) de (+)-**19**, dissolts prèviament en 1 mL de DMF anhidre. Seguidament s'afegeixen 1.1 mL (5.84 mmol) de bromur de geranil durant 5 minuts i es deixa reaccionar la mescla amb agitació magnètica a temperatura ambient durant 3 h. La reacció es segueix per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 6:1) i es dona per finalitzada en observar la desaparició del monoacetal de partida. A continuació s'afegeixen 15 mL d'una solució saturada de NaCl i 20 mL de AcOEt. La mescla s'agita durant 10 minuts i es separen les dues fases. La fase aquosa resultant s'extreu amb AcOEt (2x10 mL), s'ajunten els extractes orgànics obtinguts, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda.

El cru obtingut es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla *n*-hexà/AcOEt 8:1. S'obtenen 893 mg (2.00 mmol, 61%) d'un sòlid blanc identificat com una mescla aproximadament 1:1 de (2*R*,3*R*,1'*R*)- i (2*R*,3*R*,1'*S*)-8-(1,5-dimetil-1-vinil-4-hexenil)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol, **24**.

Un dels diastereoisòmers és més insoluble en *n*-pentà que l'altre i realitzant recristal·litzacions successives amb *n*-pentà calent s'obté un dels diastereoisòmers pur. S'utilitza ¹³C-NMR i cromatografia líquida d'alta resolució per determinar els excessos diastereomèrics de cada fracció sòlida aïllada.

Partint de 3.50 g de la mescla de diastereoisòmers, s'obtenen 1.48 g d'un dels diastereoisòmers purs, identificat posteriorment com (2*R*,3*R*,1'*R*)-(+)-**24a**, essent el rendiment d'obtenció d'aquest isòmer des de (+)-**19** del 26%.

Dades físiques i espectroscòpiques del diastereoisòmer més insoluble en *n*-pentà, (2*R*,3*R*,1'*R*)-(+)-**24a**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.20 (m, 10H, H-ar), 5.94 (dd, $J_{1'',2''trans}=17.6$ Hz, $J_{1'',2''cis}=10.9$ Hz, 1H, H-1''), 5.31 (dd, $J_{2''cis,1''}=10.9$ Hz, $J_{2'',2''}=1.3$ Hz, 1H, H-2''*cis*), 5.12 (dd, $J_{2''trans,1''}=17.6$ Hz, $J_{2'',2''}=1.3$ Hz, 1H, H-2''*trans*), 5.12 (m, 1H, H-4'), 4.79 (d, $J_{2,3}=8.6$ Hz, 1H, H-2/H-3), 4.74 (d, $J_{2,3}=8.6$ Hz, 1H, H-2/H-3), 2.40-1.40 (m, 12H, H-6, H-7, H-9, H-10, H-2', H-3'), 1.69 (s ample, 3H, H-6'), 1.60 (s ample, 3H, H-1'''), 1.11 (s, 3H, Me).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃): δ 143.8 (C-1''), 137.4 (C-*ipso*), 137.3 (C-*ipso*), 131.4 (C-5'), 128.6 (2C-*orto*), 128.5 (2C-*orto*), 128.4 (C-*para*), 128.3 (C-*para*), 127.0 (2C-*meta*), 126.9 (2C-*meta*), 125.1 (C-4'), 116.2 (C-2''), 109.9 (C-5), 85.42/85.41 (C-2, C-3), 74.3 (C-8), 47.7 (C-1'), 35.3 (C-2'), 32.7/31.7/30.0/28.8 (C-6, C-7, C-9, C-10), 25.8 (C-6'), 23.6 (C-3'), 17.8 (C-1'''), 16.6 (C-Me).

Espectres **DEPT**, **COSY**, **HMBC** i **HMQC** enregistrats.

EM (ESI+) *m/z*: 469 (M+Na⁺, 100).

IR (ATR, cm⁻¹): 3554, 3085, 2969, 2927, 1630 (C=C st), 1453 (C=C st), 1360, 1121, 1040, 987, 764, 695.

Anàlisi elemental	Calculat per C ₃₀ H ₃₈ O ₃ :	C, 80.68; H, 8.58.
	Experimental:	C, 80.72; H, 8.59.

CHPLC condicions isocràtiques *n*-hexà/alcohol isopropílic 9:1: $t_R=20.72$ min., àrea=99.03%, ed=98%.

Rotació específica: $[\alpha]_D^{20}=+19.2$ (c 0.6, CHCl_3).

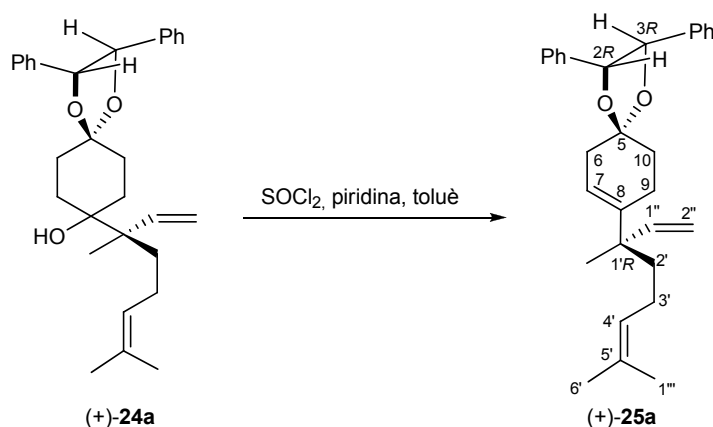
Punt de fusió: 115-7 °C (pentà).

Dades espectroscòpiques d'una mescla dels dos diastereoisòmers, (2*R*,3*R*,1'*R*)-(+)-**24a** i (2*R*,3*R*,1'*S*)-**24b**, enriquida en el diastereoisòmer més insoluble, (2*R*,3*R*,1'*R*)-(+)-**24b**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl_3): idèntic a l'espectre de (2*R*,3*R*,1'*R*)-(+)-**24** pur.

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl_3): δ (diastereoisòmer més soluble en *n*-pentà, senyals observables) 32.5/31.9/29.6/29.2 (C-6, C-7, C-9, C-10).

1.3 OBTENCIÓ DE (2*R*,3*R*,1'*R*)-8-(1,5-DIMETIL-1-VINIL-4-HEXENIL)-2,3-DIFENIL-1,4-DIOXAESPIRO[4.5]DEC-7-È, (+)-**25a**



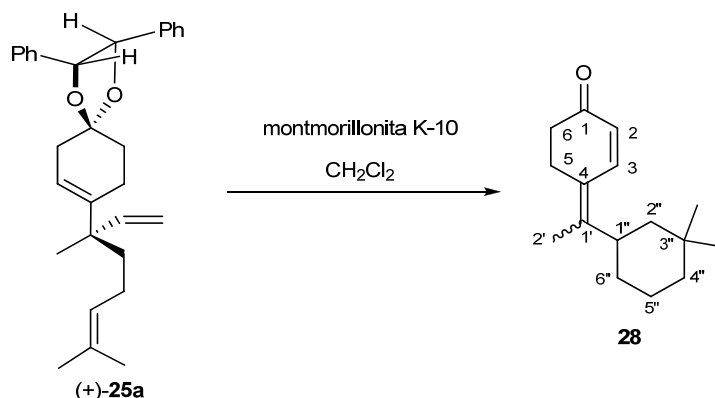
En un matràs de fons rodó de 50 mL proveït d'agitació magnètica es pesen 600 mg (1.34 mmol) de l'alcohol (2*R*,3*R*,1'*R*)-(+)-**24a**. Sota atmosfera de nitrogen s'introdueixen 8.6 mL de toluè anhidre i, un cop dissolt el sòlid, 1.4 mL (17.30 mmol) de piridina anhidre. La mescla es refreda a 0 °C amb un bany de gel i s'addicionen 0.2 mL (2.75 mmol) de clorur de tionil durant 5 minuts. Es deixa agitant durant 15 minuts, seguint-se l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 10:1), fins observar la desaparició del material de partida. En aquest moment s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru oliós obtingut es digereix amb una mescla de *n*-hexà/AcOEt 1:1 (3x20 mL) i el sòlid format es filtra. El sòlid es torna a digerir amb *n*-hexà/AcOEt 1:1 (3x10 mL) i el sòlid format es filtra. Els filtrats s'ajunten i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 633 mg de cru, que es purifica per cromatografia en columna través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla *n*-hexà/AcOEt 10:1. S'obtenen 559 mg (1.30 mmol, 97%) d'un sòlid blanc identificat com (2*R*,3*R*,1'*R*)-8-(1,5-dimetil-1-vinil-4-hexenil)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-anè, (+)-**25a**.

En un matràs de fons rodó de 100 mL proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissolen 187 mg (0.44 mmol) de l'acetal (+)-**25a** en 20 mL de CH₂Cl₂. S'afegeixen 1.5 g de montmorillonita K-10 (8 mg K-10/mg substrat), 25 mL més de CH₂Cl₂ i 0.1 mL de H₂O (10 mM). S'escalfa la mescla a 40 °C, controlant l'evolució de la reacció mitjançant cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 10:1), fins que no s'observa cap avenç de la reacció. Al cap de 7 h de reacció, tot i observar encara la presència de material de partida, es filtra el cru de reacció. El sòlid obtingut es renta amb 40 mL de AcOEt i es deixa amb agitació magnètica a 40 °C durant 15 minuts. Es filtra de nou i es torna a repetir l'operació anterior. Els tres filtrats obtinguts s'ajunten i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla *n*-hexà/AcOEt 10:1. Les fraccions obtingudes per ordre d'elució són les següents:

- 67 mg (0.16 mmol, 36%) d'un sòlid blanc identificat com (+)-**25a**.
- 64 mg (0.27 mmol, 63%) d'un oli groguenc identificat com (+)-**26**.

Si es té en compte el material de partida recuperat, el rendiment de formació de (+)-**26** és del 98%.

1.4.2 Hidròlisi de l'acetal mitjançant montmorillonita K-10 emprant diclorometà com a dissolvent únic



En realitzar la mateixa reacció amb 249 mg (0.58 mmol) de l'acetal (+)-**P5a**, 2.00 g de montmorillonita K-10 (8 mg K-10/mg substrat) i amb 30 mL de CH₂Cl₂ (20 mM), sense aigua, i en escalfar a reflux durant 15h, en aplicar el mateix tractament de purificació s'obtenen 80 mg (0.344 mmol, 59%) d'un oli groguenc identificat com una mescla dels dos isòmers (*Z*)- i (*E*)-**28**, en una proporció 2:1, respectivament.

En realitzar la reacció amb 208 mg (0.49 mmol) de l'acetal (+)-**25**, 1.05 g de montmorillonita K-10 (5 mg K-10/mg substrat), una punta d'espàtula d'àcid *p*-toluensulfònic i 60 mL de CH₂Cl₂ a la temperatura de reflux durant 2 h, s'obté un cru de reacció, que en aplicar el mateix tractament de purificació rendeix per ordre d'elució les següents fraccions:

- 128 mg (0.30 mmol, 62%) d'un sòlid blanc identificat com (+)-**25a**.
- 15 mg (0.06 mmol, 13%) d'un oli groguenc identificat com (+)-**26**.

- 20 mg (0.09 mmol, 18%) d'un oli groguenc identificat com 4-[1-(3,3-dimetilciclohexil)etiliden]ciclohex-2-enona, **28**.

1.4.3 Intent de hidròlisi de l'acetal amb CAN

En un baló de 10 mL s'addicionen 71 mg (0.17 mmol) de l'acetal (+)-**25a** en 1 mL d'acetonitril amb agitació magnètica i seguidament s'addiciona una solució de 227 mg (0.43 mmol) de nitrat de ceri i amoni (CAN) en 1 mL d'aigua (0.4 M). S'hi acobla un refrigerant de reflux i es reflueix la mescla durant 1 h. La solució obtinguda s'aboca sobre 10 mL d'aigua i s'extreu amb d'èter (5x12 mL). S'ajunten els extractes orgànics obtinguts, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es filtra. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint 139 mg d'un cru oliós. El seu anàlisi per ¹H-RMN no permet identificar cap senyal assignable als productes anteriorment descrits.

1.4.4 Intent de hidròlisi de l'acetal mitjançant Ce(III) i NaI

En un baló de 10 mL proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'addicionen 52 mg (0.12 mmol) de l'acetal (+)-**25a**, 12 mg (0.08 mmol) de iodur sòdic anhidre i 10 mL d'acetonitril. Després d'agitar vigorosament s'addicionen 70 mg (0.19 mmol) de triclorur de ceri heptahidratat i s'escalfa a la temperatura de reflux. Inicialment s'observa la formació d'un sòlid blanc. Es controla la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 10:1). Al cap de 6 h de reacció no s'observa cap avenç de la reacció. Es deixa reaccionar 24 h i es dilueix el cru de reacció amb 10 mL d'èter. Es fa un rentat amb 10 mL de HCl 5% i s'extreu la solució amb d'èter (3x25 mL). S'ajunten els extractes orgànics obtinguts i es renta amb una solució saturada de NaHCO₃. S'asseca la fase orgànica sobre sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 42 mg d'un cru oliós que en ser analitzat per ¹H-RMN només s'observen senyals corresponents a l'acetal de partida (+)-**25a** i de la seva degradació.

Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-**26**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 5.77 (dd, $J_{1'',2''trans}=17.5$ Hz, $J_{1'',2''cis}=10.8$ Hz, 1H, H-1''), 5.58 (t, $J_{3,2}=3.8$ Hz, 1H, H-3), 5.08 (m, 1H, H-4'), 5.04 (dd, $J_{2''cis,1''}=10.8$ Hz, $J_{2'',2''}=1.2$ Hz, 1H, H-2''cis), 4.99 (dd, $J_{2''trans,1''}=17.5$ Hz, $J_{2'',2''}=1.2$ Hz, 1H, H-2''trans), 2.89 (d, $J_{3,2}=3.8$ Hz, 2H, H-2), 2.45-2.25 (m, 4H, 2H-5, 2H-6), 2.05-1.70 (m, 2H, H-3'), 1.67 (s ample, 3H, H-6'), 1.70-1.35 (m, 2H, H-2'), 1.57 (s ample, 3H, H-1'''), 1.14 (s, 3H, H-Me).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃): δ 211.7 (C-1), 145.7 (C-1''), 144.0 (C-4), 131.6 (C-5'), 124.8 (C-4'), 118.2 (C-3), 112.5 (C-2''), 45.4 (C-1'), 40.1/39.1/38.0/25.9/25.2/23.4/22.7/17.8 (C-2, C-5, C-6, C-2', C-3', C-6', C-1''', C-Me).

Espectres DEPT, COSY, HMBC i HMQC enregistrats.

EMAR (IQ ⁺ /CH ₄) <i>m/z</i> :	Calculat per C ₁₆ H ₂₄ O;	233.1905 (M+H ⁺ , 100);
	Experimental;	233.1901 (M+H ⁺ , 100).

Rotació específica: $[\alpha]_D^{20} = +42.1$ (c 0.36, CHCl_3).

UV: $\lambda_{\text{màx}} = 218$ i 283 nm.

Dades físiques i espectroscòpiques d'una mescla 2:1 de (Z)- i (E)-4-[1-(3,3-dimetilciclohexil)etilidè]-2-ciclohexen-1-ona, **28**

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (isòmer majoritari, (Z)-**28**) 7.52 (d, $J_{3,2} = 10.2$ Hz, 1H, H-3), 5.83 (d, $J_{3,2} = 10.0$ Hz, 1H, H-2), 2.93 (tt, $J = 11.7$ Hz, $J' = 4.7$ Hz, 1H, H-1'), 2.77-2.60 (m, 2H, H-5), 2.50-2.40 (m, 2H, H-6), 1.76 (s, 3H, H-2'), 1.70-1.00 (m, 8H, H-2'', H-4'', H-5'', H-6''), 0.98 (s) + 0.96 (s) + 0.92 (s) (6H, 2 CH_3); (isòmer minoritari, (E)-**28**, senyals observables) 7.46 (d, $J_{3,2} = 10.0$ Hz, 1H, H-3), 5.84 (d, $J_{3,2} = 10.0$ Hz, 1H, H-2), 2.80 (tt, $J = 11.7$ Hz, $J' = 4.7$ Hz, 1H, H-1''), 1.80 (s, 3H, H-2').

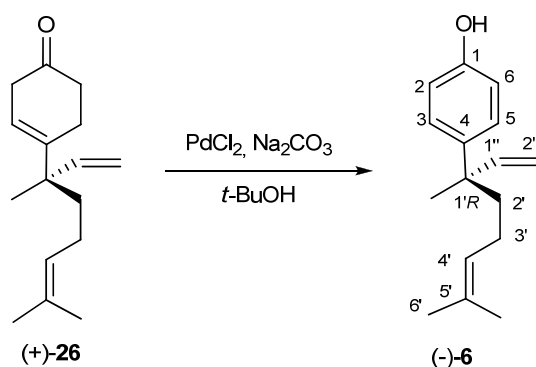
$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ 200.6 (C-1), 148.4/148.3 (C-1'), 145.0/143.0 (C-3), 125.9/125.8 (C-4), 125.0/124.8 (C-2), 44.0/43.7/38.94/38.88 (C-2''/C-4''), 37.7/36.7 (C-1''), 37.5/37.4 (C-6), 33.6 (CH_3), 31.0 (C-3''), 30.7/30.4 (C-5''/C-6''), 26.3 (C-5, isòmer Z), 25.1 (C-5, isòmer E), 24.82/24.77 (2 CH_3), 22.4/22.3 (C-5''/C-6''), 15.2/14.0 (C-2').

Espectres **DEPT**, **COSY**, **HMBC** i **HMQC** enregistrats.

IR (ATR, cm^{-1}): 2918, 2848, 1668 (C=O st), 1602, 1209, 820, 754.

EM (ESI+) m/z : 255 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100).

1.5 OBTENCIÓ DE (1'R)-4-(1,5-DIMETIL-1-VINIL-4-HEXENIL)FENOL, (-)-ESPOROCNOL, (-)-**6**

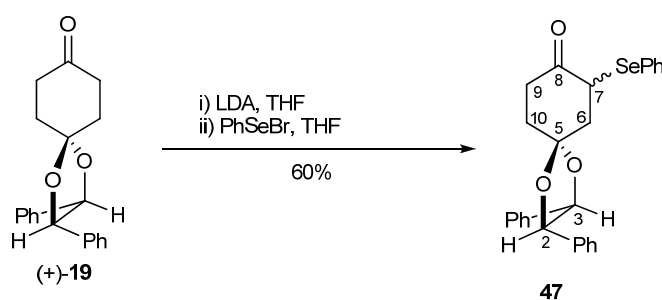


En un matràs de fons rodó de 25 mL proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es pesen 30 mg (0.13 mmol) de ciclohexenona (+)-**26**. S'addicionen 3 mL de *t*-BuOH, 61 mg (0.58 mmol) de carbonat sòdic anhidre i 31 mg (0.18 mmol) de clorur de pal·ladi(II). La mescla s'escalfa a reflux durant 6 h, controlant l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 10:1). Un cop finalitzada la reacció s'afegeixen 2 mL d'aigua i la mescla resultant s'extreu amb èter (3x15 mL) i AcOEt (10 mL). S'ajunten els extractes orgànics obtinguts i es

2. SÍNTESI DE DERIVATS D'1,4-DIOXAESPIRO[4.5]DECÀ QUE CONTENEN UNA FUNCIO NITROGENADA

2.1 SÍNTESI DELS PRECURSORS

2.1.1 Obtenció de (2R,3R,7R)- i (2R,3R,7S)-2,3-difenil-7-fenilselenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona, 47



En un *Schlenk* de 50 mL proveït d'agitació magnètica i corrent de nitrogen s'addicionen 16 mL de THF anhidre i 1.1 mL d'una solució 1.8 M de diisopropil amidur de liti (LDA) en toluè. En un matràs de fons rodó de 5 mL es dissolen 398 mg (1.29 mmol) de monoacetal (+)-**19** en 2 mL de THF anhidre. Aquesta solució s'addiciona gota a gota durant 15 minuts sobre la solució de LDA en THF refredada prèviament fins a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ amb un bany d'acetona- CO_2 . La mescla es deixa reaccionar durant 1.5 h a aquesta temperatura i s'addiciona gota a gota una solució de 615 mg (2.61 mmol) de bromur de fenilseleni en 2 mL de THF anhidre. Es segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (toluè/cloroform, 9:1 ó èter de petroli/ CH_2Cl_2 , 3:2). Al cap de 2 h de reacció a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ es tracta la mescla amb una solució saturada de NH_4Cl . Es deixa temperar la mescla i es separen les fases. La fase aquosa s'extreu amb èter (3x25 mL), s'ajunten els extractes orgànics, es renten amb una solució saturada de NaCl, s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre i es filtren. S'obtenen 900 mg d'un cru que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com eluent una mescla toluè/cloroform amb proporció inicial 20:1,

deixa reaccionar a aquesta temperatura durant 1.5 h, controlant l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 2:1) emprant la solució reveladora de *p*-anisaldehyd. Un cop s'ha exhaurit el substrat de partida, la mescla s'addiciona molt lentament sobre una solució aquosa saturada de Na₂CO₃ a 0 °C. Un cop eliminat tot el Br₂ en excés, es separen les fases i la fase aquosa s'extreu amb èter (2x75 mL). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es filtren. Un cop destil·lat el dissolvent a pressió reduïda s'obtenen 1.6 g d'un cru transparent oliós, que en concentrar-lo a pressió reduïda produeix 1.25 g (3.24 mmol) d'un sòlid blanc identificat com una mescla equimolar dels dos diastereoisòmers (2*R*,3*R*,7*S*)- i (2*R*,3*R*,7*R*)-2,3-difenil-7-bromo-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona, **48**, de manera quantitativa. El producte s'impurifica amb un subproducte desconegut en intentar purificar el cru per cromatografia en columna de gel de sílice.

Dades físiques i espectroscòpiques de la mescla de diastereoisòmers (2*R*,3*R*,7*S*)- i (2*R*,3*R*,7*R*)-**48**, en proporció 1:1

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7.50-7.14 (m, 10H, 10H-ar), 5.07 (dd, J_{7,6ax}=13.2 Hz, J_{7,6eq}=6.3 Hz) + 4.99 (dd, J_{7,6ax}=12.7 Hz, J_{7,6eq}=6.3 Hz) (1H, H-7), 4.94-4.76 (m, 2H, H-2, H-3), 3.13-2.58 (m, 4H, 2H-6, 2H-9/H-10), 2.58-2.22 (2H, 2H-9/H-10).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃): δ 200.5/200.4 (C=O), 135.7/135.7/135.6/135.6 (2C-*ipso*), 129.0/129.0/128.9/128.8/126.9/126.7 (10C-ar), 107.7/107.7 (C-5), 85.9/85.9/85.8/85.8 (C-2, C-3), 51.3/51.1 (C-7), 47.7/47.1 (C-6), 36.2/36.1/35.9/35.5 (C-9, C-10).

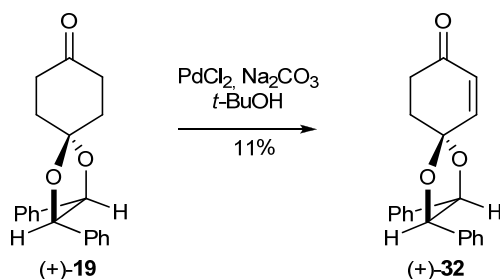
Espectres DEPT, COSY, HMBC, HMQC i NOESY enregistrats.

IR (ATR, cm⁻¹): 3033, 2934, 2890, 1729 (C=O st), 1454, 1263, 1130, 1016, 762, 696.

EMAR (ESI+) *m/z*:
 Calculat per C₂₀H₁₉BrNaO₃: 409.0410 (M+Na⁺, 99.9),
 411.0392 (M+Na⁺+2, 100);
 Experimental: 409.0416 (M+Na⁺, 100),
 411.0398 (M+Na⁺+2, 96.6).

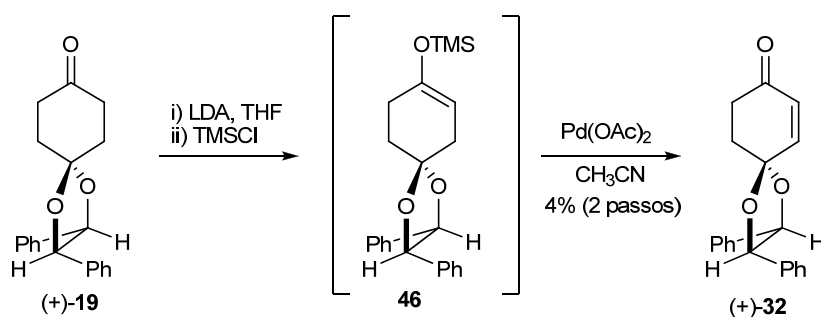
2.1.3 Obtenció de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona, (+)-**32**

2.1.3.1 A partir de (+)-**19** amb PdCl₂/Na₂CO₃⁵⁷



En un matràs de fons rodó de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux es dissolen 54 mg (0.175 mmol) de (+)-**19** en 5 mL de *t*-BuOH. S'addicionen 90 mg (0.85 mmol) de Na₂CO₃ anhidre i 43 mg (0.24 mmol) de PdCl₂. La mescla es deixa refluïr una nit, controlant l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/CH₂Cl₂, 2:3) emprant la solució reveladora de KMnO₄. Un cop s'atura l'evolució de la reacció s'addicionen 3 mL d'aigua, es separen les fases i la fase aquosa s'extreu amb èter (3x10 mL). S'ajunten els extractes orgànics, es renten amb una solució saturada de NaCl, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es filtren a través de Celite®. Un cop destil·lat el dissolvent a pressió reduïda s'obté un cru que per ¹H-RMN indica una conversió del 11% cap al producte (+)-**32**.

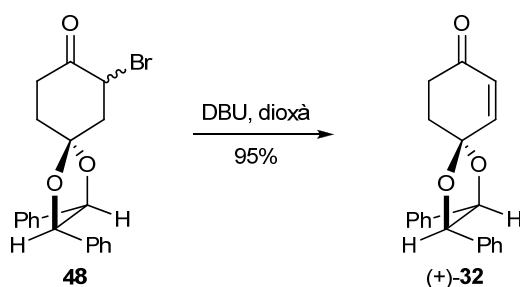
2.1.3.2 A partir de (+)-**19** a través d'un enol de silici⁷³



En un matràs de fons rodó de 2 boques de 10 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i flux d'argó, es dissolen 152 mg (0.49 mmol) de (+)-**19** en 2 mL de THF anhidre i es refreda la solució fins a -78 °C amb un bany de CO₂-acetona. En un matràs de fons rodó d'una boca s'addicionen 2 mL de THF anhidre i 200 µL de diisopropil amidur de liti (LDA), refredant la solució a -78 °C també. Amb una cànula es transvasa la solució de (+)-**19** sobre la de LDA-THF, rentant el matràs amb 0.5 mL de THF anhidre. Es deixa reaccionar durant 30 minuts i s'addicionen 55 µL (0.43 mmol) de clorur de trimetilsilil ràpidament. Llavors la solució es deixa temperar a temperatura ambient, seguint l'evolució per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/CH₂Cl₂, 2:3). Un cop finalitzada la reacció al cap d'1 h s'addicionen 5 mL de AcOEt i 4 mL d'una solució aquosa saturada de NaHCO₃. Es separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb AcOEt (2x10 mL), s'ajunten els extractes orgànics i es renten amb una solució saturada de NaCl, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es filtren. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda obtenint 152 mg de cru.

En un matràs de fons rodó de 10 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i flux d'argó es dissol el cru obtingut amb 10 mL d'acetonitril, i es desgasa la solució mitjançant cicles de buit-argó. Es refreda la solució a -78 °C i s'addicionen 86 mg (0.38 mmol) de Pd(OAc)₂. Es deixa temperar la solució i es deixa agitar la mescla a temperatura ambient durant 5 dies, fins que s'observa per cromatografia en capa fina que la reacció no avança. Es filtra la mescla a través de

Celite® i es renta amb 30 mL de AcOEt. Es destil·la el dissolvent a pressió reduïda obtenint 300 mg d'un cru oliós que per ¹H-RMN indica una conversió del 4% cap al producte (+)-**32**.

2.1.3.3 A partir de **48**

En un matràs esfèric amb 2 boques de 50 mL de capacitat es dissolen 1.255 g (3.24 mmol) de **48** en 30 mL de 1,4-dioxà anhidre. S'addicionen tamisos moleculars de 4Å i 480 µL (3.21 mmol) de DBU i es deixa refluïr durant 1 h, controlant l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 4:1). La solució es deixa temperar i s'addiciona sobre 100 mL d'una solució aquosa saturada de Na₂CO₃ a 0 °C. La fase aquosa s'extreu amb èter (3x60 mL), s'ajunten els extractes orgànics, es renten amb una solució saturada de NaCl, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es filtren. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda obtenint 1.2 g d'un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla *n*-hexà/AcOEt 15:1 i fins 12:1. S'obtenen 949 mg (3.10 mmol, 95%) d'un sòlid blanc identificat com (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-en-8-ona, (+)-**32**.

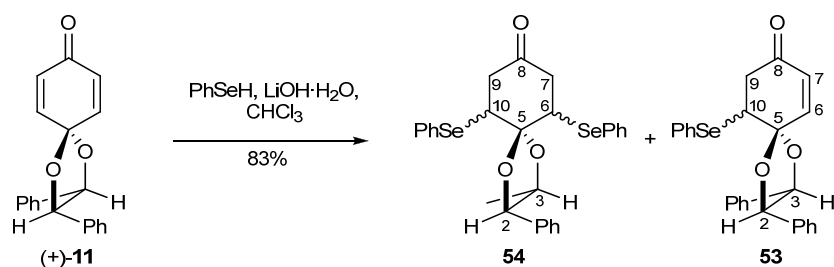
Dades espectroscòpiques de (+)-**32**^{24d}

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.14 (m, 10H, H-ar), 6.95 (d, *J*_{6,7}=10.2 Hz, 1H, H-6), 6.16 (d, *J*_{7,6}=10.2 Hz, 1H, H-7), 4.90 (d, *J*_{2,3}=8.5 Hz, 1H, H-2/H-3), 4.83 (d, *J*_{2,3}=8.5 Hz, 1H, H-2/H-3), 2.86 (ddd, *J*_{gem}=16.8 Hz, *J*'=9.3 Hz, *J*''=6.5 Hz, 1H, H-9/H-10), 2.73 (dt, *J*_{gem}=16.8 Hz, *J*'=*J*''=4.5 Hz, 1H, H-9/H-10), 2.66-2.44 (m, 2H, H-9/H-10).

2.2 SÍNTESI D'ANÀLEGS AMB UN ENLLAÇ C-N

2.2.1 Síntesi d'amines amb esquelet ciclohexadiènic

2.2.1.1 Obtenció de (2*R*,3*R*,6*R*,10*R*)-, (2*R*,3*R*,6*S*,10*S*)- i (2*R*,3*R*,6*R*,10*S*)-2,3-difenil-6,10-di(fenilselenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona, **54**



2.2.1.1.1 2.8 eq PhSeH

En un matràs de fons rodó d'una boca de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i amb un refrigerant de reflux acoblat, es dissolen 502 mg (1.65 mmol) de monoacetal (+)-**11**, 30 mg (0.70 mmol) de LiOH·H₂O i 0.5 mL (4.58 mmol) de fenilselenol en 10 mL de cloroform. La mescla s'escalfa a reflux durant 4 h, seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/CH₂Cl₂, 1:2) emprant com a revelador una solució de *p*-anisaldehid. Un cop s'ha temperat la mescla, es dilueix amb cloroform i es neutralitza amb àcid acètic al 2%. Es separen les fases i la fase orgànica es renta amb una solució saturada de NaCl. Un cop assecada la fase orgànica sobre sulfat magnèsic anhidre, s'evapora el dissolvent per destil·lació a pressió reduïda, obtenint 1,2 g de cru que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent inicialment una mescla d'*n*-hexà/CH₂Cl₂ 20:1 i fins arribar a 1:1. Les fraccions obtingudes per ordre d'elució són les següents:

- 307 mg (0.50 mmol, 30%) d'un oli groc identificat com una mescla dels tres diastereoisòmers *t*-**54a**, *t*-**54b** i *c*-**54c**, en una proporció *t*-**54/c**-**54c** (10:1) i una proporció *t*-**54a/t**-**54b** (6:4).
- 500 mg (1.08 mmol, 66%) d'un oli groc identificat com una mescla de dos diastereoisòmers de (2*R*,3*R*,10*R*)- i (2*R*,3*R*,10*S*)-2,3-difenil-10-fenilselenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona, **53**, en proporció 1:1.
- 22 mg (0.07 mmol, 4%) d'un sòlid marronós corresponent al monoacetal de partida (+)-**11**.

2.2.1.1.2 4 eq PhSeH

En un matràs de fons rodó d'una boca de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i amb un refrigerant de reflux acoblat es dissolen 400 mg (1.31 mmol) del monoacetal (+)-**11**, 24 mg (0.56 mmol) de LiOH·H₂O i 0.56 mL (5.28 mmol) de fenilselenol en 8 mL de cloroform. La mescla s'escalfa a reflux fins que no s'observa evolució de la reacció per cromatografia en capa fina. Un cop s'ha temperat la mescla, es dilueix amb cloroform i es neutralitza amb àcid acètic al 2%. Es separen les fases i la fase orgànica es renta amb una solució saturada de NaCl. Un cop assecada la fase orgànica sobre sulfat magnèsic anhidre, s'evapora el dissolvent per destil·lació a pressió reduïda. El cru obtingut es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent inicialment una mescla de *n*-hexà/AcOEt 20:1 i fins arribar a 1:1. Les fraccions obtingudes per ordre d'elució són les següents:

- 673 mg (1.09 mmol, 83%) d'un oli groc identificat com una mescla dels tres diastereoisòmers **t-54a**, **t-54b** i **c-54c**, en una proporció **t-54/c-54c** (10:1) i una proporció **t-54a/t-54b** (6:4).
- 49 mg (0.11 mmol, 8%) d'un oli groc identificat com una mescla dels dos diastereoisòmers **53a** i **53b**, en proporció 1:1.

Dades físiques i espectroscòpiques d'una mescla de diastereoisòmers de (2R,3R,6R,10R)-, (2R,3R,6S,10S)- i (2R,3R,6R,10S)-2,3-difenil-6,10-di(fenilselenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona, **54**

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃): δ (diastereoisòmer *trans* majoritari, **t-54**) 7.80-7.50 (m, 4H, 4H-*orto*(PhSe-)), 7.50-7.20 (m, 16H, 16H-*ar*), 5.19 (s, 2H, H-2, H-3), 4.32 (dd, J_{6/10,7/9}=8.1 Hz, J_{6/10,7/9}=5.4 Hz, 2H, H-6/H-10), 3.28-3.51 (m, 2H, H-7/H-9), 2.88 (dt, J_{7/9,6/10}=8.0 Hz, J=J'=1.9 Hz, 2H, H-7/H-9); (diastereoisòmer *trans* minoritari, **t-54**, senyals observables) 5.08 (s, 2H, H-2, H-3), 4.42 (dd, J_{6/10,7/9}=8.1 Hz, J_{6/10,7/9}=5.4 Hz, 2H, H-6, H-10), 3.28-3.51 (m, 2H, H-7/H-9), 2.84 (dt, J_{7/9,6/10}=8.1 Hz, J=J'=1.9 Hz, 2H, H-7/H-9); (diastereoisòmer *cis*, **c-54c**, senyals observables) 5.84 (d, J_{2,3}=9.2 Hz, 1H, H-2/H-3), 5.69 (d, J_{3,2}=9.2 Hz, 1H, H-3/H-2), 4.01 (dd, J_{6ax,7ax/10ax,9ax}=13.7 Hz, J_{6ax,7eq/10ax,9eq}=4.9 Hz, 1H, H-6ax/H-10ax), 3.85 (dd, J_{6ax,7ax/10ax,9ax}=14.2 Hz, J_{6ax,7eq/10ax,9eq}=4.8 Hz, 1H, H-6ax/H-10ax), 2.94 (ddd, J_{gem}=15.3 Hz, J_{7eq,6ax/9eq,10ax}=4.7 Hz, J_{7eq,9eq/9eq,7eq}=6 Hz, 1H, H-7eq/H-9eq), 2.73 (ddd, J_{gem}=15.2 Hz, J_{7eq,6ax/9eq,10ax}=4.9 Hz, J_{7eq,9eq/9eq,7eq}=2.5 Hz, 1H, H-7eq/H-9eq).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃):¹⁷⁴ δ 205.4/205.1/204.9 (C=O, C-8), 135.7/135.7/135.6/131.7/129.5/128.9/128.7/128.7/128.6/128.4/128.3/127.2 (C-*ar*), 109.8/109.6/109.1 (C-5), 87.2/86.9/87.1/87.0 (C-2, C-3), 50.6/47.5/46.8 (C-6, C-7, C-9, C-10), 48.0/47.5 (C-6, C-10), 45.9/45.3 (C-7, C-9).

IR (ATR, cm⁻¹): 3060, 3034, 2923, 1690 (C=O st), 1496, 1476, 1455, 1437, 1122, 1020, 739, 698.

EMAR (ESI+) *m/z*: Calculat per C₃₂H₂₈NaO₃Se₂: 643.0267 (M+Na⁺, 100);
 Experimental: 643.0272 (M+Na⁺, 100).

Dades físiques i espectroscòpiques d'una mescla de diastereoisòmers en proporció aproximada 1:1 (2R,3R,10R)- i (2R,3R,10S)-2,3-difenil-10-fenilselenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-en-8-ona, **53**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7.80-7.58 (m, 2H, H-*ar*), 7.50-7.10 (m, 13H, H-*ar*), 7.06 (d, J_{7,6}=10.0 Hz, 1H, H-6), 6.19 (d, J_{6,7}=10.0 Hz, 1H, H-7), 5.28 (d, J_{2,3}=8.5 Hz) + 5.27 (d, J_{2,3}=8.9 Hz) + 4.96 (d, J_{2,3}=8.5 Hz) + 4.95 (d, J_{2,3}=8.9 Hz) (2H, H-2, H-3), 4.21-4.04 (m, 1H, H-10), 3.23-2.92 (m, 2H, H-9).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃): δ 197.2/196.7 (C-8), 147.1/146.1 (C-6/C-7), 136.2/135.9/135.1/134.8/134.7/134.7/130.8/129.7/129.5/129.4/129.2/129.0/128.6/128.2/128.1/12

¹⁷⁴ En vermell s'indiquen els senyals assignables al diastereoisòmer *cis* i en verd, els senyals assignables als diastereoisòmers *trans*.

Dades físiques i espectroscòpiques d'una mescla de diastereoisòmers del clorhidrat **55**·HCl

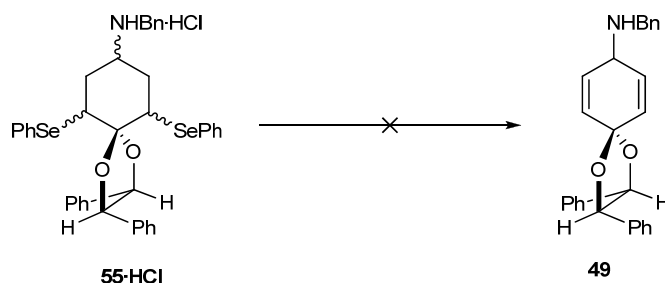
¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃): δ 10.07 (s, 1H, NH), 7.73-6.85 (m, 25H), 5.69 (d, J_{2,3}=9.2 Hz) + 5.54 (d, J_{3,2}=9.2 Hz) + 5.27 (d, J_{2,3}=8.9 Hz) + 5.20 (d, J_{3,2}=9.2 Hz) + 5.00 (s) + 4.89 (s) + 4.70 (d, J_{2,3}=8.9 Hz) + 4.51 (d, J_{3,2}=8.9 Hz) (2H, H-2,H-3), 4.12-3.71 (m) + 3.88 (s) + 3.85 (s) + 3.60 (s) + 3.57 (s) (4H, H-6, H-10, CH₂Ph), 3.06-2.42 (m, 1H, H-8), 2.39-2.22 (m, 4H, H-7, H-9).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃): δ 137.0/136.6/135.87/135.67/135.1/134.9/130.3/130.2/130.1/129.8/127.1/127.1 (5C-*ipso*), 135.9/135.7/134.4/134.1/133.6/130.7/130.7/130.4/130.4/129.7/129.7/129.5/129.4/129.3/129.2/129.2/128.9/128.8/128.7/128.7/128.6/128.6/128.5/128.4/128.3/128.3/128.2/128.1/127.9/127.9/127.7/127.6/127.3/126.7/126.0 (25C-*ar*), 109.37/109.3/108.9 (C-5), 87.9/87.8/87.2/87.1/86.7/86.4/85.9/85.7 (C-2, C-3), 53.5/52.0/51.5/51.2/50.3/49.0/48.4/47.6/47.1 (C-6, C-8, C-10), 48.3/48.1/47.3 (CH₂Bn), 35.7/35.5/35.2 (C-7/C-9), 31.7/31.2/29.8 (C-7/C-9).

IR (ATR, cm⁻¹): 2656 (NH st), 1577, 1496, 1476, 1454, 1437, 1171, 1118, 1000, 737, 693.

EMAR (ESI+) *m/z*: Calculat per C₃₉H₃₈NO₂Se₂: 712.1235 (M+H⁺, 100);
Experimental: 664.1237 (M+H⁺, 100).

Punt de fusió: 112-113 °C (*n*-hexà/èter).

2.2.1.3 Intent d'eliminació oxidativa dels grups fenilselenil de **55****2.2.1.3.1 H₂O₂ 30%**

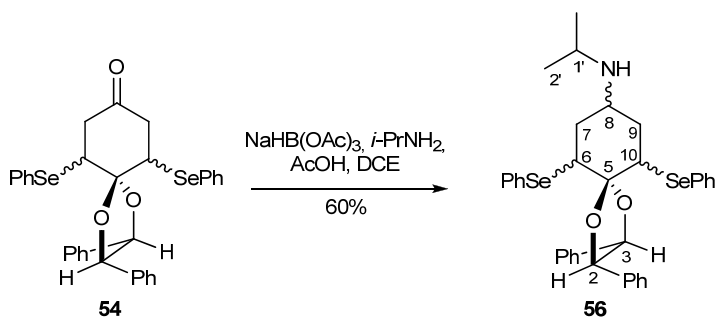
En un matràs de fons rodó de 5 mL proveït d'agitació magnètica es dissolen 70 mg (0.09 mmol) del clorhidrat de **55** en 8 mL de CH₂Cl₂. Es refreda la mescla a -78 °C amb un bany d'acetona-CO₂ i s'addicionen gota a gota 82 µL (0.44 mmol) de H₂O₂ al 30%. Es canvia el bany per un d'aigua-gel i es deixa en agitació a 0 °C durant 1 h, controlant l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 2:1). Es dilueix la mescla amb CH₂Cl₂, es renta amb una solució saturada de NaHCO₃ i s'extreu la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (3x10 mL). S'ajunten els extractes orgànics, es renten amb una solució saturada de NaCl, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es filtren. En destil·lar el dissolvent a pressió reduïda s'obtenen 80 mg d'un cru oliós de color groguenc, l'espectre de ¹H-RMN del qual mostra la consumició total del substrat

de partida cap a productes fenòlics no identificables, però en cap cas s'observen senyals assignables al producte desitjat **49**.

2.2.1.3.2 NaIO_4

En un matràs esfèric de 5 mL de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 60 mg (0.08 mmol) del clorhidrat de **55** en MeOH/THF/H₂O 4:2:1. S'addicionen 38 mg (0.18 mmol) de NaIO₄. Al cap de 20 minuts en agitació a t.a. es destil·la el dissolvent a pressió reduïda, es redissol el cru en CH₂Cl₂ i es renta amb una solució saturada de NaCl. S'extreu amb CH₂Cl₂ (2x10 mL), s'asseca sobre sulfat magnèsic anhidre i es torna a destil·lar el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant *n*-hexà/AcOEt 10:1 com a eluent, però cap de les fraccions obtingudes mostren per ¹H-RMN la presència del producte **49**, només productes fenòlics no identificables.

2.2.1.4 Obtenció d'*N*-[(2*R*,3*R*,6*R*,10*R*)-, (2*R*,3*R*,6*S*,10*S*)-, (2*R*,3*R*,6*R*,8*S*,10*S*)- i (2*R*,3*R*,6*R*,8*R*,10*S*)-2,3-difenil-6,10-di(fenilselenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]isopropilamina, **56**



En un matràs de fons rodó amb dues boques de 10 mL proveït d'agitació magnètica i amb flux de nitrogen es dissolen 90 mg (0.15 mmol) de **54** i 25 µL (0.29 mmol) d'isopropilamina en 2.5 mL de dicloroetà anhidre amb tamisos moleculars de 3Å. S'addicionen 47 mg (0.21 mmol) de NaBH(OAc)₃ i 8 µL (0.14 mmol) d'àcid acètic glacial. La mescla es deixa en agitació durant 24 h i es tracta amb NaOH 1N. Es separen les fases i la fase aquosa s'extreu amb èter (3x5 mL). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es filtren. Un cop destil·lat el dissolvent a pressió reduïda s'obté un cru que es purifica per cromatografia en columna a través de gel sílice emprant com a eluent una mescla de *n*-hexà/AcOEt, inicialment en una proporció 20:1 i fins a una proporció 5:1, obtenint per ordre d'elució les següents fraccions:

- 25 mg (0.04 mmol, 26%) d'un oli groc corresponent a una mescla de tres diastereoisòmers del substrat de partida **54**.
- 58 mg (0.09 mmol, 60%) d'un oli translúcid identificat com una mescla dels quatre diastereoisòmers possibles, *N*-[(2*R*,3*R*,6*R*,10*R*)-, (2*R*,3*R*,6*S*,10*S*)-, (2*R*,3*R*,6*R*,8*S*,10*S*)- i (2*R*,3*R*,6*R*,8*R*,10*S*)-2,3-difenil-6,10-di(fenilselenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]isopropilamina, **56**.

Per tal de formar el corresponent clorhidrat de **56** es dissol l'amina en CH_2Cl_2 , s'afegeixen 1.5 equivalents de clorur d'hidrogen metanòlic 1.25 M i es destil·la a pressió reduïda el dissolvent. Per recristal·lització en una mescla de *n*-hexà/èter s'obté un sòlid blanc corresponent a una mescla de tres diastereoisòmers majoritaris de **56·HCl**.

Dades físiques i espectroscòpiques d'una mescla de diastereoisòmers del clorhidrat de **56**

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 9.84 (s ample) + 9.75 (s ample) + 9.63 (s ample) + 9.47 (s ample) (1H, NH), 7.75-7.49 (m, 4H, H-ar(PhSe-)), 7.49-7.00 (m, 16H, H-ar), 5.76 (d, $J_{2,3}=9.2$ Hz) + 5.62 (d, $J_{2,3}=9.2$ Hz) + 5.32 (d, $J_{2,3}=8.8$ Hz) + 5.27 (d, $J_{2,3}=8.7$ Hz) + 5.21 (d, $J_{2,3}=8.5$ Hz) + 4.84 (d, $J_{2,3}=8.6$ Hz) + 4.74 (d, $J_{2,3}=8.8$ Hz) + 4.56 (d, $J_{2,3}=8.8$ Hz) (2H, H-2, H-3), 4.28-3.82 (m) + 3.82-2.90 (m) + 2.90-2.42 (m) + 2.42-2.20 (m) + 1.87 (s ample) (8H, H-6, 2H-7, H-8, 2H-9, H-10, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.54-1.11 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

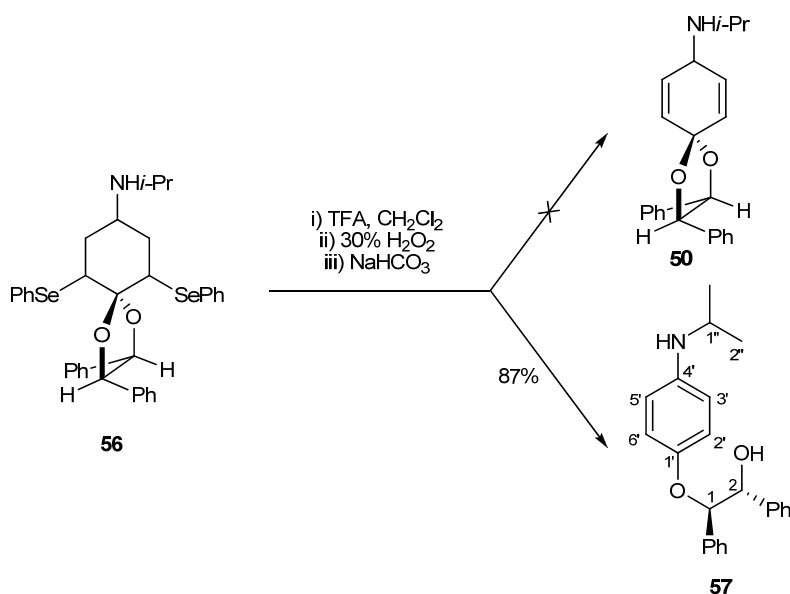
$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ 137.0/136.7/136.0/135.7/135.6/135.3/135.1/134.1/133.9/133.8/133.8/133.6/130.7/130.6/130.2/129.8/129.5/129.4/129.4/128.8/128.8/128.7/128.7/128.7/128.6/128.6/128.5/128.5/128.4/127.9/127.8/127.7/127.5/127.1/126.8/126.7/126.5 (24C, C-ar), 109.4/109.0/105.2/105.0 (C-5), 88.0/87.3/87.1/86.8/86.6/86.4/86.2/85.7 (C-2, C-3), 53.6/52.9/52.1/50.8/50.4/49.5/49.3/48.4/48.0 (C-6, C-8, C-10, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 36.6/36.0/35.9/33.4/31.6 (C-7, C-9), 20.5/20.3/20.1/20.0/19.7/19.4/19.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

IR (ATR, cm^{-1}): 2678 (NH^+ st), 2438, 1578, 1476, 1453, 1436, 1175, 999, 737, 693.

EMAR (ESI+) *m/z*:
 Calculat per $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{Se}_2$: 664.1234 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100);
 Experimental: 664.1231 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Punt de fusió: 134-137 °C (*n*-hexà/èter).

2.2.1.5 Intent d'eliminació oxidativa dels grups fenilselenil de **56**



En un matràs de fons rodó de 5 mL proveït d'agitació magnètica es dissolen 31 mg (0.05 mmol) de l'amina **56** en 1 mL de CH₂Cl₂. S'addicionen gota a gota 5 µL (0.06 mmol) d'àcid trifluoroacètic i es deixa agitar la mescla durant 30 minuts. Tot seguit, la mescla es refreda amb un bany d'aigua-gel i s'addicionen gota a gota 50 µL (0.44 mmol) de H₂O₂ al 30%. Es deixa agitar la mescla de reacció durant 3 h a aquesta temperatura controlant la reacció per cromatografia en capa fina emprant com a eluent una mescla de *n*-hexà/AcOEt 2:1. Es dilueix la mescla amb CH₂Cl₂, es renta la mescla amb una solució saturada de NaHCO₃ i amb una solució saturada de NaCl. La fase orgànica s'asseca sobre sulfat sòdic anhidre, es filtra i es destil·la a pressió reduïda el dissolvent. El cru obtingut es purifica per cromatografia en columna a través de gel sílice emprant com a eluent una mescla de *n*-hexà/AcOEt 10:1, obtenint 14 mg (0.04 mmol, 87%) d'un sòlid blanc identificat com (1*R*,2*R*)-2-[4-(isopropilamino)fenoxi]-1,2-difeniletan-1-ol, **57**.

Dades físiques i espectroscòpiques de 57

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃): δ 7.23-7.13 (m, 6H, 4H-*meta*, 2H-*para*), 7.13-7.07 (m, 2H, 2H-*orto*), 7.06-7.00 (m, 2H, 2H-*orto*), 6.75-6.68 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.46-6.40 (m, 2H, H-3', H-5'), 4.92 (d, J_{2,1}=7.9 Hz, 1H, H-2), 4.86 (d, J_{1,2}=7.9 Hz, 1H, H-1), 3.47 (sept., J_{1'',2''}=6.1 Hz, 1H, H-1''), 1.26 (s, 1H, NH/OH), 1.14 (d, J_{2'',1''}=6.1 Hz, 6H, H-2'').

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 150.0 (C-1'), 142.5 (C-4'), 139.0 (C-*ipso*), 138.0 (C-*ipso*), 128.3 (2C-*para*), 128.1/128.1/127.6/127.6 (4C-*meta*, 4C-*orto*), 117.9 (C-2', C-6'), 114.6 (C-3', C-5'), 87.1 (C-2), 78.9 (C-1), 45.2 (C-1''), 23.2 (2C-2'').

HMBCN (360 MHz, CDCl₃): δ (¹H, ¹⁵N); (1.14, 184.8).

Espectres **COSY**, **HMBC**, **HMQC** i **NOESY** enregistrats.

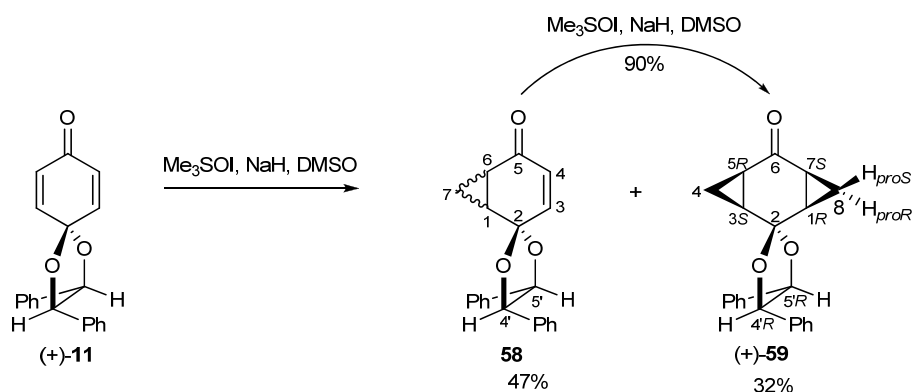
IR (ATR, cm⁻¹): 3283, 2963, 1508 (C=O st), 1452, 1231, 1038, 1024, 846, 770, 695.

EM (ESI+) *m/z*: 348 (M+H⁺, 24), 370 (M+Na⁺, 100), 371 (M+Na⁺+1, 25).

EMAR (ESI+) *m/z*:
 Calculat per C₂₃H₂₆NO₂: 348.1958 (M+H⁺, 100);
 Experimental: 348.1966 (M+H⁺, 100).

2.2.2 Síntesi d'amines amb anells ciclopropànics fusionats a l'anell de ciclohexà

2.2.2.1 Obtenció d'(1*R*,3*S*,5*R*,7*S*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difenil-(5*H*)-espiro[triciclo[5.1.0.0^{3,5}]octan-2,2'-[1,3]dioxolan]-6-ona, *sin*-(+)-59



2.2.2.1.1 A partir de (+)-**11**

En un *Schlenk* esfèric de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i flux d'argó es pesen 178 mg (4.27 mmol) de NaH al 60%. S'addicionen 20 mL de DMSO anhidre i 955 mg (4.25 mmol) de Me₃SOI. Es deixa en agitació durant 1 h i s'addicionen 1.00 g (3.29 mmol) de (+)-**11** dissolts en 6 mL de DMSO anhidre. Es deixa en agitació a temperatura ambient durant 3 h, controlant l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 7:3). S'addicionen 20 mL d'aigua, refredant la mescla amb un bany de gel. S'extreu amb èter (3x30 mL) i es renta amb una solució saturada de NaCl. S'assequen els extractes orgànics sobre sulfat magnèsic anhidre, es filtra i es destil·la el solvent a pressió reduïda, obtenint un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice (èter de petroli/AcOEt, 15:1 i fins 10:1) per rendir les següents fraccions per ordre d'elució:

- 488 mg (1.53 mmol, 47%) d'un oli translúcid identificat com (1*R*,6*S*,4'*R*,5'*R*)-**58a** i (1*S*,6*R*,4'*R*,5'*R*)-**58b**, en una proporció 1:1.
- 352 mg (1.06 mmol, 32%) d'un sòlid blanc identificat com (1*R*,3*S*,5*R*,7*S*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-(5*H*)-espiro[tricyclo[5.1.0.0^{3,5}]octan-2,2'-[1.3]dioxolan]-6-ona, *sin*-(+)-**59**.

2.2.2.1.2 A partir de **58**

En un *Schlenk* esfèric de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i flux d'argó es pesen 81 mg (1.94 mmol) de NaH al 60%. S'addicionen 10 mL de DMSO anhidre i 420 mg (1.87 mmol) de Me₃SOI. Es deixa en agitació durant 1 h i s'addicionen 530 mg (1.67 mmol) de **58** dissolts en 4 mL de DMSO anhidre. Es deixa en agitació a temperatura ambient durant 1 h, controlant l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 7:3). S'addicionen 10 mL d'aigua, refredant la mescla amb un bany de gel. S'extreu amb èter (3x20 mL) i es renta amb una solució saturada de NaCl. S'asseca la fase orgànica sobre sulfat magnèsic anhidre, es filtra i es destil·la el solvent a pressió reduïda, obtenint 732 mg d'una pasta blanca que es recristal·litza en èter calent per obtenir 499 mg (1.50 mmol, 90%) d'uns cristalls translúcids-blanquinosos identificats com (1*R*,3*S*,5*R*,7*S*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-(5*H*)-espiro[tricyclo[5.1.0.0^{3,5}]octan-2,2'-[1.3]dioxolan]-6-ona, *sin*-(+)-**59**.

Dades físiques i espectroscòpiques d'una mescla 1:1 de (1R,6S,4'R,5'R)-58a i (1S,6R,4'R,5'R)-58b

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃):¹⁷⁵ δ (diastereoisòmer (1S,6R)-58a) 7.58-7.01 (m, 10H, H-ar), 6.47 (dd, J_{4,3}=10.4 Hz, J_{4,6}=2.4 Hz, 1H, H-3), 5.95 (dd, J_{3,4}=10.4 Hz, J_{3,1}=1.6 Hz, 1H, H-4), 4.96 (d, J_{5,4}=8.4 Hz, 1H, H-5'), 4.86 (d, J_{4',5'}=8.4 Hz, 1H, H-4'), 2.31-2.18 (m, 1H, H-1), 2.18-2.08 (m, 1H, H-6), 1.49 (td, J_{7proS,6/1}=8.7 Hz, J_{7proS,1/6}=8.5 Hz, J_{gem}=5.3 Hz, 1H, H-7proS), 1.29 (q, J_{gem}=J_{7proR,6/1}=5.1 Hz, J_{7proR,1/6}=4.4 Hz, 1H, H-7proR); (diastereoisòmer (1R,6S)-58b) 7.58-7.01 (m, 10H, H-ar), 6.60 (dd, J_{4,3}=10.4 Hz, J_{4,6}=2.4 Hz, 1H, H-3), 5.97 (dd, J_{3,4}=10.4 Hz, J_{3,1}=1.6 Hz, 1H, H-4), 5.00 (d, J_{5',4'}=8.7 Hz, 1H, H-5'), 4.92 (d, J_{4',5'}=8.7 Hz, 1H, H-4'), 2.42-2.32 (m, 1H, H-1), 2.31-2.18 (m, 1H, H-6), 1.41 (td, J_{7proS,6/1}=8.7 Hz, J_{7proS,1/6}=8.5 Hz, J_{gem}=5.3 Hz, 1H, H-7proS), 1.25 (q, J_{gem}=J_{7proR,6/1}=5.4 Hz, J_{7proR,1/6}=4.5 Hz, 1H, H-7proR).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 196.4/195.8 (C-5, C=O), 142.2/140.9 (C-3), 135.8/135.7/135.6/135.5 (2C-*ipso*), 129.0/128.9/128.8/127.0/126.8/126.7 (10C-ar), 128.5/127.6 (C-4), 104.5/104.2 (C-2), 86.5/86.1/86.0/85.5 (C-4', C-5'), 23.8/23.5/23.5 (C-1, C-6), 14.9/14.8 (C-7).

Espectres **COSY**, **HMBC**, **HSQCed** i **NOESY** enregistrats.

IR (ATR, cm⁻¹): 3033, 2882, 1669 (C=O st), 1496, 1454, 1294, 1117, 1019, 761, 697.

EM (ESI+) *m/z*: 341 (M+Na⁺, 100), 342 (M+Na⁺+1, 21).

EMAR (ESI+) *m/z*: Calculat per C₂₁H₁₈NaO₃: 341.1148 (M+Na⁺, 100).
 Experimental: 341.1131 (M+Na⁺, 100).

Dades físiques i espectroscòpiques de *sin*-(+)-59

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.20 (m, 10H, H-ar), 4.95 (s, 2H, H-4', H-5'), 2.34-2.21 (m, 1H, H-3), 2.19-2.03 (m, 2H, H-1, H-5), 2.03-1.93 (m, 1H, H-7), 1.61-1.46 (m, 2H, H-8proS, H-4proR), 1.15-1.04 (m, 2H, H-8proR, H-4proS).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 203.4 (C=O), 136.4/135.9 (2C-*ipso*), 128.8/128.8/126.9/126.8 (10C-ar), 105.6 (C-2), 86.1/85.9 (C-4', C-5'), 29.5/29.4 (C-1, C-3), 25.8 (C-5), 25.7 (C-7), 12.9 (C-8), 12.6 (C-4).

Espectres **COSY**, **HMBC**, **HSQCed** i **NOESY** enregistrats.

IR (ATR, cm⁻¹): 3036, 2890, 1673 (C=O), 1126, 965, 759, 695.

EM (ESI+) *m/z*: 355 (M+Na⁺, 100), 356 (M+Na⁺+1, 24).

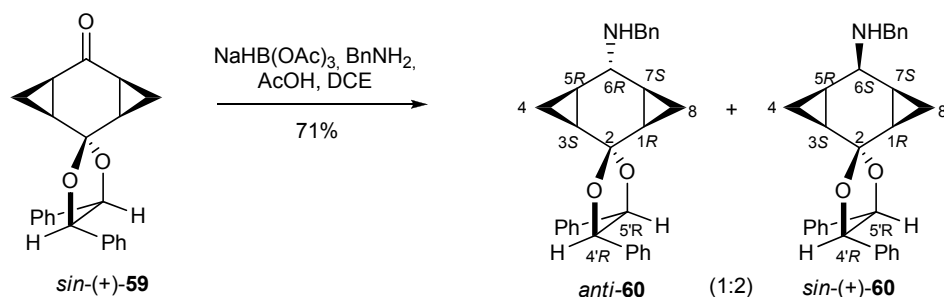
Anàlisi elemental: Calculat per C₂₂H₂₀O₃: C, 79.50; H, 6.06.
 Experimental: C, 79.65; H, 6.02.

Rotació específica: [α]_D=+37.0 (c 1.0, CHCl₃).

Punt de fusió: 112 °C (*n*-hexà/èter).

¹⁷⁵ L'assignació dels senyals a cada diastereoisòmer s'ha fet en base als senyals observats en l'espectre NOESY. Gràcies al n.O.e existent entre H-1 i H-5' podem assignar aquests senyals i els relacionats amb el diastereoisòmer 58a. Cal dir, que degut a la conformació que adopta 58a és l'únic diastereoisòmer que mostra n.O.e. entre el H-3 i el H-4'.

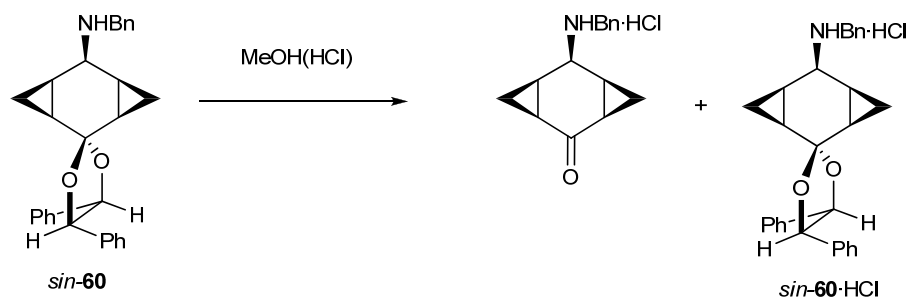
2.2.2.2 Obtenció d'*N*-[(1*R*,3*S*,5*R*,6*R*,7*S*)- i (1*R*,3*S*,5*R*,6*S*,7*S*)-4',5'-difeníl-(5*H*)-espiro(triciclo[5.1.0.0^{3,5}]octanil-2,2'-[1.3]dioxolan)]benzilamina, *anti*-**60** i *sin*-(+)-**60**



En un matràs de fons rodó amb dues boques de 10 mL proveït d'agitació magnètica i flux de nitrogen es dissolen 70 mg (0.21 mmol) de (+)-**59** i 29 μL (0.27 mmol) de benzilamina en 3 mL de dicloroetà anhidre. S'addicionen 69 mg (0.31 mmol) de NaBH(OAc)_3 i 13 μL (0.23 mmol) d'àcid acètic glacial. La mescla s'escalfa a reflux i es deixa en agitació a aquesta temperatura durant 24 h. Es tracta amb una solució 1N de NaOH, es separen les fases i la fase aquosa s'extreu amb èter (3x10 mL). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es filtren. Un cop destil·lat el dissolvent a pressió reduïda s'obtenen 112 mg d'un cru que es purifica per cromatografia en columna a través de gel sílice emprant com a eluent una mescla de N-hexà/AcOEt, inicialment en una proporció 20:1 i fins a una proporció 3:1, obtenint per ordre d'elució les següents fraccions:

- 20 mg (0.06 mmol, 29%) d'un sòlid blanc identificat com substrat de partida, (+)-**59**.
- 41 mg (0.10 mmol, 46%) d'un oli translúcid identificat com una mescla de diastereoisòmers *anti*/*sin*-**60**, en proporció 2:1, respectivament.
- 25 mg (0.05 mmol, 25%) d'un oli translúcid identificat com *N*-[(1*R*,3*S*,5*R*,6*S*,7*S*)-4',5'-difeníl-(5*H*)-espiro(triciclo[5.1.0.0^{3,5}]octan-2,2'-[1.3]dioxolan)]benzilamina, *sin*-(+)-**60**.

Successives purificacions de la segona fracció mitjançant cromatografia en columna, conduïren finalment a l'obtenció de 27 mg (0.07 mmol, 31%) del diastereoisòmer *anti*-**60** i 14 mg (0.03 mmol, 16%) del diastereoisòmer *sin*-**60**. D'aquesta manera el rendiment de la reacció és del 71%.



Per tal de formar el corresponent clorhidrat de *sin*-(+)-**60** es dissol l'amina en CH_2Cl_2 , s'afegeixen 1.5 equivalents de clorur d'hidrogen metanòlic 1.25 M i es destil·la a pressió reduïda

el dissolvent. S'obté un sòlid blanc que per ^1H -RMN mostra la hidròlisi de la funció acetal de **60**, de manera parcial, impurificant així el producte.

Dades espectroscòpiques de (1*R*,3*S*,5*R*,6*R*,7*S*)-**60**, anti-**60**

^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3): δ 7.50-7.19 (m, 15H, H-ar), 4.93 (d, $J_{4',5'}=8.5$ Hz) + 4.91 (d, $J_{5',4'}=8.5$ Hz) (2H, H-4', H-5'), 4.04 (s, 2H, CH_2Ph), 3.19 (t, $J_{6,5}=J_{6,7}=1.9$ Hz, 1H, H-6), 1.87-1.36 (m, 4H, H-1, H-3, H-5, H-7), 0.98-0.52 (m, 4H, H-4, H-8).

Dades físiques i espectroscòpiques de (1R,3S,5R,6S,7S)-60, *sin*-(+)-60

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃): δ 7.50-7.15 (m, 15H, H-ar), 4.92 (d, J_{4',5'}=8.5 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 4.88 (d, J_{4',5'}=8.5 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 4.01 (s, 2H, CH₂Bn), 3.76 (t, J_{6,5}=J_{6,7}=6.3 Hz, 1H, H-6), 1.84-1.72 (m, 1H, H-1/H-3), 1.72-1.47 (m, 3H, H-1/H-3, H-5, H-7), 0.75-0.51 (m, 4H, H-4, H-8).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 137.3/136.6 (3C-*ipso*), 128.6/127.2/127.0 (6C-*orto*/6C-*meta*), 128.5/128.4 (3C-*para*), 108.6 (C-2), 86.0/85.7 (C-4', C-5'), 51.0 (C-6), 46.4 (CH₂Ph), 22.8/22.7/19.2/19.1 (C-1, C-3, C-5, C-7), 6.9/6.5 (C-4, C-8).

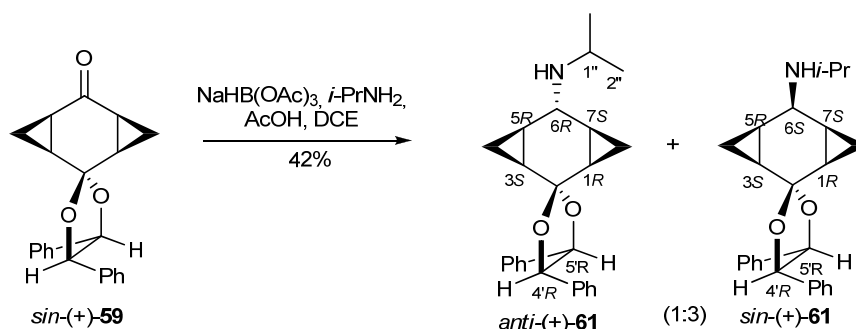
Espectres **COSY**, **HMBC**, **HSQCed** i **NOESY** enregistrats.

IR (ATR, cm⁻¹): 3026, 2953, 2915, 1453, 1117, 1100, 749, 697.

EMAR (ESI+) *m/z*: Calculat per C₂₉H₃₀NO₂: 424.2271 (M+H⁺, 100);
 Experimental: 424.2262 (M+H⁺, 100).

Rotació específica: [α]_D=+15.0 (c 1.0, CHCl₃).

2.2.2.3 Obtenció d'*N*-[(1R,3S,5R,6R,7S)- i (1R,3S,5R,6S,7S)-4',5'-difeníl-(5H)-espiro(triciclo[5.1.0.0^{3,5}]octanil-2,2'-[1.3]dioxolan)]isopropilamina, *anti*-(+)-61 i *sin*-(+)-61



En un vial CEM per microones de 10 mL de capacitat proveït de flux d'argó es dissolen 186 mg (0.56 mmol) de (+)-59 en 3 mL de DCE. S'addicionen tamisos moleculars de 4Å, 96 µL (1.12 mmol) de isopropilamina, 177 mg (0.793 mmol) de NaHB(OAc)₃ i 32 µL (0.56 mmol) d'àcid acètic glacial. El vial es col·loca a la cavitat del microones i s'irradia a 90 °C durant 90 minuts. Es deixa refredar la solució a t.a., es filtra amb Celite®, es dilueix amb CH₂Cl₂ i es tracta la mescla amb una solució aquosa de NaOH al 5%. Es separen les fases i s'extreuen amb CH₂Cl₂ (3x10 mL). S'ajunten els extractes orgànics, es renten amb una solució saturada de NaCl, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es filtren. En destil·lar el dissolvent a pressió reduïda s'obtenen 257 mg d'un cru que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla d'èter de petroli/AcOEt 10:1, obtenint per ordre d'elució les següents fraccions:

- 95 mg (0.29 mmol, 51%) d'un sòlid blanquinós identificat com substrat de partida, 59.

- 18 mg (0.05 mmol, 9%) d'un oli translúcid identificat com *N*-[(1*R*,3*S*,5*R*,6*R*,7*S*)-4',5'-difenil-(5*H*)-espiro(triciclo[5.1.0.0^{3,5}]octanil-2,2'-[1.3]dioxolan)]isopropilamina, *anti*-(+)-**61**.
- 29 mg (0.08 mmol, 14%) d'un oli translúcid identificat com una mescla de diastereoisòmers *anti*-/sin-**61**, en proporció 1:3, respectivament.
- 43 mg (0.11 mmol, 20%) d'un oli translúcid identificat com *N*-[(1*R*,3*S*,5*R*,6*S*,7*S*)-4',5'-difenil-(5*H*)-espiro(triciclo[5.1.0.0^{3,5}]octanil-2,2'-[1.3]dioxolan)]isopropilamina, *sin*-(+)-**61**.

Per tal de formar el corresponent clorhidrat de *sin*-(+)-**61** es dissol l'amina en CH₂Cl₂, s'afegeixen 1.5 equivalents de clorur d'hidrogen metanòlic 1.25 M i es destil·la a pressió reduïda el dissolvent. S'obté un sòlid blanc que per ¹H-RMN mostra la hidròlisi de la funció acetal de **61**, de manera parcial, impurificant així el producte.

Dades físiques i espectroscòpiques de (1*R*,3*S*,5*R*,6*S*,7*S*)-**61**, *sin*-(+)-**61**

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.13 (m, 10H, H-ar), 4.94 (d, J_{4',5'}=8.5 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 4.91 (d, J_{4',5'}=8.5 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 3.87 (t, J_{6,5}=J_{6,7}=6.3 Hz, 1H, H-6), 3.25 (sept., J_{1',2'}=6.2 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.84-1.74 (m, 1H, H-5/H-7), 1.69-1.59 (m, 2H, H-1/H-3, H-5/H-7), 1.55 (dt, J=14.6 Hz, J'=J''=7.4 Hz, 1H, H-1/H-3), 1.43 (s ample, 1H, NH), 1.16 (d, J_{2',1''}=6.2 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 0.69-0.50 (m, 4H, H-4, H-8).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 137.0/136.4 (2C-*ipso*), 128.4/128.3/128.2/126.8/126.8 (10C-ar), 108.5 (C-2), 85.8/85.5 (C-4', C-5'), 44.4 (CH(CH₃)₂), 43.6 (C-6), 23.2 (CH(CH₃)₂), 22.6/22.5 (C-5, C-7), 19.2/19.1 (C-1, C-3), 6.4/6.0 (C-4, C-8).

Espectres **COSY**, **HMBC**, **HSQCed** i **NOESY** enregistrats.

IR (ATR, cm⁻¹): 3015, 2961, 2875, 1604, 1454, 1115, 1100, 760, 698.

EMAR (ESI+) *m/z*: Calculat per C₂₅H₃₀NO₂: 376.2271 (M+H⁺, 100);
 Experimental: 376.2261 (M+H⁺, 100).

Rotació específica: [α]_D²⁵=+11.9 (c 1.2, CHCl₃); [α]_D²⁰=+10.1 (c 1.2, CHCl₃).

Dades físiques i espectroscòpiques de (1*R*,3*S*,5*R*,6*R*,7*S*)-**61**, *anti*-(+)-**61**

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.12 (m, 10H, H-ar), 4.91 (d, J_{4',5'}=8.5 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 4.88 (d, J_{4',5'}=8.5 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 3.16 (sept., J_{1',2'}=6.2 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 3.05 (fals t, J_{6,5}=J_{6,7}=2.3 Hz, 1H, H-6), 1.84 (s ample, 1H, NH), 1.64 (dq, J=J'=J''=5.2 Hz, J'''=1.3 Hz, 1H, H-3), 1.59 (q, J=J'=J''=7.3 Hz, 1H, H-1), 1.48 (q, J=J'=J''=7.0 Hz, 1H, H-5), 1.40 (q, J=J'=J''=8.0 Hz, 1H, H-7), 1.13 (d, J_{2',1''}=6.2 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 0.78-0.70 (m, 2H, H-4/H-8), 0.70-0.57 (m, 2H, H-4/H-8).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 137.2/137.1 (2C-*ipso*), 128.6/128.4//127.1/127.0 (10C-ar) 108.1 (C-2), 85.9/85.5 (C-4', C-5'), 47.2 (C-6), 45.5 (CH(CH₃)₂), 23.5 (CH(CH₃)₂), 20.6 (C-5), 20.2 (C-7), 20.0 (C-1, C-3), 8.4 (C-4/C-8), 8.2 (C-4/C-8).

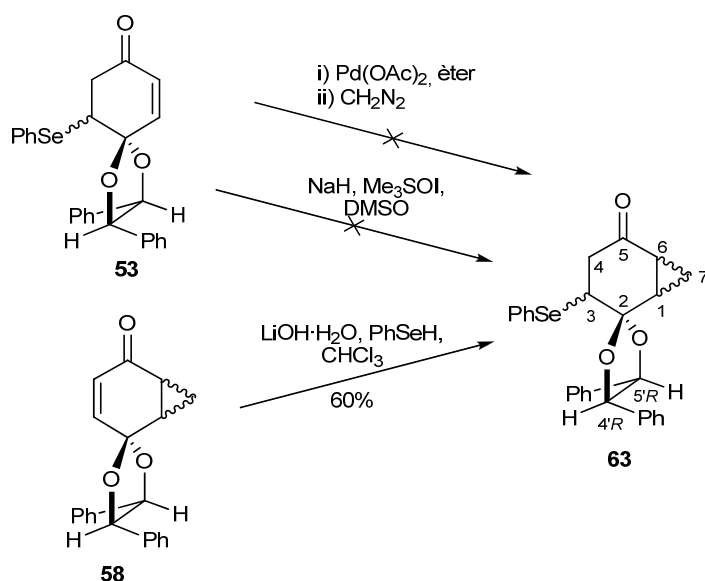
Espectres **COSY**, **HMBC**, **HSQCed** i **NOESY** enregistrats.

IR (ATR, cm^{-1}): 3028, 2961, 2872, 1664, 1454, 115, 1098, 762, 768.

EMAR (ESI+) m/z : Calculat per $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_2$: 376.2271 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100);
 Experimental: 376.2274 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Rotació específica: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +8.0$ (c 0.75, CHCl_3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.5$ (c 0.85, CHCl_3).

2.2.2.4 Obtenció de (1*R*,3*S*,6*S*,4'*R*,5'*R*)-, (1*S*,3*R*,6*R*,4'*R*,5'*R*)-, (1*S*,3*R*,6*R*,4'*R*,5'*R*)- i (1*S*,3*R*,6*S*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-3-(fenilselenil)espiro[biciclo[4.1.0]heptà-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ona, **63**



2.2.2.4.1 A partir de **53** amb CH_2N_2

En un erlenmeyer de 50 mL de capacitat equipat amb agitació magnètica es pesen 45 mg (0.20 mmol) de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ i es dissolen en 5 mL d'èter. Sobre aquesta dissolució s'addicionen 94 mg (0.20 mmol) de la ciclohexenona **53** dissolts en 5 mL d'èter. Es refreda l'erlenmeyer amb un bany d'aigua-gel.

En un erlenmeyer de 100 mL de capacitat es pesen 1.1 g (5.12 mmol) de Diazald® (*N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida), es refreden amb un bany d'aigua-gel i s'addicionen 15 mL d'èter. Sobre aquesta solució s'addiciona una solució de 0.2 g de KOH dissolts en 5 mL d'etanol. Aquesta mescla es destil·la sobre la solució de **53** que resta amb un bany d'aigua-gel i protegida de la llum. Quan el residu de la destil·lació canvia de color groc a blanc, indicant que ja s'ha destil·lat tot el CH_2N_2 , es treu el muntatge de destil·lació. L'erlenmeyer que conté el destil·lat i **53** es deixa amb un tap de plàstic en agitació a t.a. durant 24 h, controlant l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/ CH_2Cl_2 , 2:3). La mescla es filtra a través de Celite® i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda, obtenint 90 mg d'un cru oliós groc, el qual per ^1H -RMN mostra la presència de substrat de partida sense reaccionar i (+)-**11**, però cap senyal corresponent al producte desitjat **63**.

2.2.2.4.2 A partir de **53** amb 3 eq de Me₃SOI a 60 °C

En un *Schlenk* esfèric de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i flux d'argó es pesen 10 mg (0.25 mmol) de NaH al 60%. S'addiciona 1 mL de DMSO anhidre i 70 mg (0.31 mmol) de Me₃SOI. Es deixa en agitació durant 1 h a t.a. i 1 h a 50 °C, i s'addicionen 44 mg (0.10 mmol) de **53** dissolts en 0.5 mL de DMSO anhidre. Es deixa en agitació a 60 °C durant 2.5 h, controlant l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 7:3). S'addicionen 10 mL d'aigua, refredant la mescla amb un bany de gel. S'extreu amb èter (3x10 mL) i es renta amb una solució saturada de NaCl. S'assequen els extractes orgànics sobre sulfat magnèsic anhidre, es filtra i es destil·la el solvent a pressió reduïda obtenint un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice (èter de petroli/AcOEt, 10:1 i fins 0:1) per rendir les següents fraccions per ordre d'elució:

- 6 mg d'un oli corresponent a una mescla de (+)-**11** i **53** en proporció 3:1, respectivament.
- 11 mg (0.04 mmol, 36%) d'un oli identificat com **58**.
- 11 mg (0.03 mmol, 35%) d'un sòlid identificat com (+)-**59**.

2.2.2.4.3 A partir de **53** amb 2 eq de Me₃SOI a t.a.

En un *Schlenk* esfèric de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i flux d'argó es pesen 18 mg (0.43 mmol) de NaH al 60%. S'addiciona 3 mL de DMSO anhidre i 117 mg (0.52 mmol) de Me₃SOI. Es deixa en agitació durant 1 h a t.a. i 1 h a 50 °C, i s'addicionen 98 mg (0.21 mmol) de **53** dissolts en 2 mL de DMSO anhidre. Es deixa en agitació a t.a. durant 1.5 h, controlant l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (toluè/CH₂Cl₂, 3:7). S'addicionen 10 mL d'aigua, refredant la mescla amb un bany de gel. S'extreu amb èter (3x15 mL) i es renta amb una solució saturada de NaCl. S'assequen els extractes orgànics sobre sulfat magnèsic anhidre, es filtra i es destil·la el solvent a pressió reduïda, obtenint un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice (èter de petroli/AcOEt, 12:1) per rendir les següents fraccions per ordre d'elució:

- 5 mg (0.02mmol, 8%) d'un oli identificat com (+)-**11**.
- 45 mg (0.14 mmol, 66%) d'un oli identificat com **58**.
- 18 mg d'un oli corresponent a una mescla de (+)-**59** i **58** en una proporció 9:2, respectivament.

2.2.2.4.4 A partir de **58**

En un matràs de fons rodó d'una boca de 5 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i amb un refrigerant de reflux acoblat es dissolen 65 mg (0.21 mmol) de **58**, una punta d'espàtula de LiOH·H₂O i 25 µL (0.23 mmol) de fenilselenol en 1.5 mL de cloroform. La mescla s'escalfa a

reflux fins que no s'observa evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (toluè/CH₂Cl₂, 3:7). Un cop s'ha temperat la mescla, es dilueix amb cloroform i es neutralitza amb àcid acètic al 2%. Es separen les fases i la fase orgànica es renta amb una solució saturada de NaCl. Un cop assecada la fase orgànica sobre sulfat magnèsic anhidre, es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent inicialment una mescla de toluè/CH₂Cl₂ 2:1 i fins arribar a 1:1. Les fraccions obtingudes per ordre d'elució són les següents:

- 40 mg (0.08 mmol, 41%) d'un oli groguenc identificat com la mescla de diastereoisòmers (1*R*,3*S*,6*S*,4'*R*,5'*R*)- i (1*S*,3*R*,6*R*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-3-(fenilselenil)espiro[biciclo[4.1.0]heptà-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ona, *sin*-**63a** i *sin*-**63b**, en una proporció 1:1.
- 18 mg (0.04 mmol, 19%) d'un oli groguenc identificat com la mescla de diastereoisòmers (1*R*,3*R*,6*S*,4'*R*,5'*R*)- i (1*S*,3*S*,6*R*,4'*R*,5'*R*)-4',5'-difeníl-3-(fenilselenil)espiro[biciclo[4.1.0]heptà-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ona, *anti*-**63c** i *anti*-**63d**, en una proporció 2:1.
- 23 mg (0.08 mmol, 40%) d'un oli identificat com **58**.

Dades físiques i espectroscòpiques d'una mescla dels diastereoisòmers *sin*-(1*R*,3*S*,4'*R*,5'*R*,6*S*)-**63a** i *sin*-(1*S*,3*R*,4'*R*,5'*R*,6*R*)-**63b**, en proporció 1:1

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃)¹⁷⁶: δ 7.73-7.58 (m, 2H, H-orto (PhSe-)), 7.50-7.19 (m, 13H, H-ar), 5.22 (d, J_{4',5}=8.9 Hz) + 5.18 (d, J_{4',5}=8.8 Hz) (1H, H-4'), 4.95 (d, J_{4',5}=8.9 Hz) + 4.94 (d, J_{4',5}=8.8 Hz) (1H, H-5'), 3.88 (dd, J_{3ax,4ax}=14.5 Hz, J_{3ax,4eq}=4.0 Hz) + 3.90 (dd, J_{3ax,4ax}=14.7 Hz, J_{3ax,4eq}=4.0 Hz) (1H, H-3ax), 2.91 (t, J_{gem}=J_{4ax,3ax}=15.4 Hz) + 2.81 (t, J_{gem}=J_{4ax,3ax}=15.1 Hz) (1H, H-4ax), 2.68 (ddd, J_{gem}=15.7 Hz, J_{4eq,3ax}=4.0 Hz, J_{4eq,6}=1.6 Hz) + 2.61 (ddd, J_{gem}=15.4 Hz, J_{4eq,3ax}=4.0 Hz, J_{4eq,6}=1.5 Hz) (1H, H-4eq), 2.46 (ddd, J=9.0 Hz, J'=7.5 Hz, J''=6.2 Hz) + 2.31 (ddd, J=9.3 Hz, J'=7.4 Hz, J''=6.5 Hz) (1H, H-1), 2.09-1.92 (m, 1H, H-6), 1.62 (dd, J_{gem}=11.9 Hz, J=5.5 Hz) + 1.52 (dd, J_{gem}=11.7 Hz, J=5.7 Hz) (1H, H-7), 1.66-1.47 (m) + 1.41 (td, J=J'=9.5 Hz, J''=5.8 Hz) (1H, H-7).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃):¹⁷⁶ δ 205.8/205.7 (C=O), 136.9/136.6/135.1/135.1 (3C-*ipso*), 134.8/134.7 (2C-ar(PhSe-)), 129.5/129.4/129.1/129.1/128.9/128.8/128.8/128.7/128.1/127.7/127.6/126.8/126.7 (13C-ar), 106.9/106.8 (C-2), 87.9/87.2/86.5/85.5 (C-4', C-5'), 52.6/52.0 (C-3), 41.7/40.9 (C-4), 31.0/29.8 (C-1), 26.5/26.4 (C-6), 13.7/13.0 (C-7).

Espectres **COSY**, **HMBC**, **HSQCed** i **NOESY** enregistrats.

IR (ATR, cm⁻¹): 2918, 2850, 1695 (C=O st), 1454, 1250, 1209, 1127, 1023, 741, 695.

EMAR (ESI+) *m/z*: Calculat per C₂₇H₂₄NaO₃Se: 499.0784 (M+Na⁺, 100);
 Experimental: 499.0785 (M+Na⁺, 100).

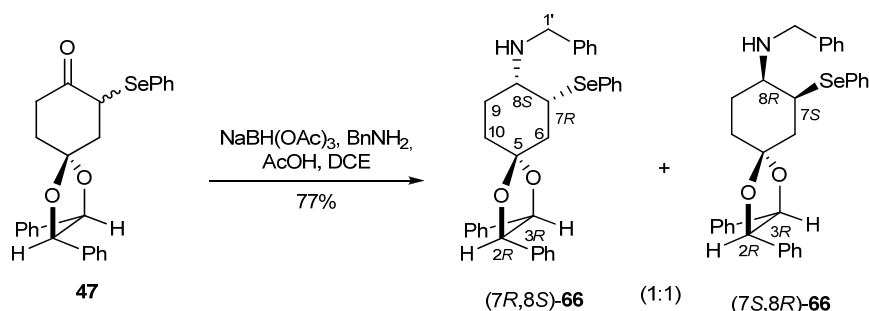
¹⁷⁶ En blau s'indiquen els senyals assignables al diastereoisòmer *sin*-(1*S*,3*S*,6*S*,4'*R*,5'*R*)-**63a** gràcies a l'espectre de NOESY, on s'observa n.o.e. entre el H-1 i el H-5' (ó H-4', segons on es comenci la numeració).

Dades espectroscòpiques d'una mescla dels diastereoisòmers *anti*-(1*R*,3*R*,6*S*,4'*R*,5'*R*)-**63c** i *anti*-(1*S*,3*S*,6*R*,4'*R*,5'*R*)-**63d**, en proporció 2:1

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ (diastereoisòmer majoritari) 7.82-7.58 (m, 2H, H-orto (PhSe-)), 7.58-7.12 (m, 13H, H-ar), 5.34 (d, J_{4',5'}=8.8 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 5.04 (d, J_{4',5'}=8.8 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 3.74 (dd, J_{gem}=11.4 Hz, J_{3ax,4ax}=7.4 Hz, 1H, H-4ax), 2.89 (d, J_{gem}=11.5 Hz, 1H, H-4eq), 2.88 (d, J_{3,4}=7.4 Hz, 1H, H-3), 2.37-2.16 (m, 1H, H-1/H-6), 2.06 (ddd, J=9.8 Hz, J'=7.2 Hz, J''=5.2 Hz) (1H, H-1/H-6), 1.65-1.03 (m, 2H, 2H-7); (diastereoisòmer minoritari, senyals observables) 5.30 (d, J_{4',5'}=8.9 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 5.05 (d, J_{4',5'}=8.9 Hz, 1H, H-4'/H-5'), 3.85 (dd, J_{gem}=11.7 Hz, J_{3ax,4ax}=7.2 Hz, 1H, H-4ax), 3.00 (d, J_{gem}=11.8 Hz, 1H, H-4eq), 2.98 (d, J_{3ax,4ax}=7.2 Hz, 1H, H-3).

2.2.3 Síntesi d'amines amb esquelet ciclohexènic

2.2.3.1 Obtenció d'*N*-[(2*R*,3*R*,7*S*,8*R*)- i (2*R*,3*R*,7*R*,8*S*)-2,3-difenil-7-(fenilselenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]benzilamina, **66**



En un matràs de fons rodó de 25 mL amb dues boques proveït d'agitació magnètica i flux de nitrogen i amb un refrigerant de reflux acoblat es dissolen 284 mg (0.61 mmol) del monoselenat **47** en 10 mL de dicloroetà anhidre. S'addicionen 140 µL (1.28 mmol) de benzilamina, 256 mg (1.15 mmol) de NaHB(OAc)₃ i 55 µL (0.96 mmol) d'àcid acètic glacial. Es deixa en agitació durant 5 h a temperatura ambient seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (èter de petroli/AcOEt, 4:1) emprant la solució reveladora de *p*-anisaldehid. En no observar evolució s'escalfa la reacció a reflux i es deixa reaccionar durant 1 h, fins que no s'observa tampoc evolució. Es dilueix llavors amb CH₂Cl₂ i es tracta la mescla amb una solució saturada de NaHCO₃. La fase aquosa s'extreu amb CH₂Cl₂ (3x15 mL), s'ajunten els extractes orgànics, es renten amb una solució saturada de NaCl, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es filtren. En destil·lar el dissolvent a pressió reduïda s'obtenen 390 mg d'un cru que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla d'èter de petroli/AcOEt en una proporció inicial de 20:1 i fins 9:1. Per ordre d'elució les fraccions obtingudes són les següents:

- 261 mg (0.4 mmol, 77%) d'un oli incolor identificat com una mescla de dos diastereoisòmers, *N*-[(2*R*,3*R*,7*S*,8*R*)- i (2*R*,3*R*,7*R*,8*S*)-2,3-difenil-7-(fenilselenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]benzilamina, **66**, en una proporció aproximada 1:1.
- 4 mg (0.01 mmol, 1%) d'un sòlid blanc identificat com substrat de partida, **47**.

Per tal de formar el corresponent clorhidrat de **66** es dissol l'amina en CH₂Cl₂, s'afegeixen 1.5 equivalents de clorur d'hidrogen metanòlic 1.25 M i es destil·la a pressió reduïda el dissolvent. S'obté un sòlid blanc corresponent a una mescla de dos diastereoisòmers de **66·HCl**.

Dades físiques i espectroscòpiques de la mescla de diastereoisòmers (2*R*,3*R*,7*S*,8*R*)- i (2*R*,3*R*,7*R*,8*S*)-**66**

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃): δ 7.64-7.57 (m, 1H, H-ar(PhSe)), 7.57-7.48 (m, 1H, H-ar(PhSe)), 7.44-7.10 (m, 18H, H-ar), 4.79 (d, J_{2,3}=8.6 Hz) + 4.78 (d, J_{2,3}=8.5 Hz) + 4.74 (d, J_{2,3}=8.6 Hz) + 4.72 (d, J_{2,3}=8.4 Hz) (2H, H-2, H-3), 4.02 (tt, J_{7ax,6ax}=13.0 Hz, J_{7ax,6eq}=J_{7ax,8eq}=3.6 Hz, 1H, H-7), 3.86 (d, J_{gem}=13.3 Hz) + 3.84 (d, J_{gem}=13.3 Hz) + 3.64 (d, J_{gem}=13.2 Hz) + 3.61 (d, J_{gem}=13.3 Hz) (2H, CH₂Ph), 3.00 (d ample, J_{8eq,7ax}=3.0 Hz) + 2.90 (d, J_{8eq,7ax}=3.1 Hz) (1H, H-8), 2.60 (t, J_{gem}=J_{6ax,7ax}=12.6 Hz, 1H, H-6ax), 2.40-2.31 (m, 2H, H-6eq, H-10), 2.17-2.10 (m, 1H, H-9), 2.03-1.61 (m, 2H, H-10, H-9).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 140.9/140.8/136.8/136.7 (4C-*ipso*), 134.6/134.6 (2C-*orto*), 129.2/128.7/128.6/128.5/128.4/128.3/127.7/127.6/127.0/126.8 (18C-*ar*), 110.1/110.0 (C-5), 85.5/85.4/85.4 (C-2, C-3), 54.0/53.3 (C-8), 51.6/51.6 (C-1'), 47.2/46.9 (C-7), 39.5/38.5 (C-6), 31.0/30.6 (C-10), 26.3/25.9 (C-9).

HMBCN (360 MHz, CDCl₃): δ (¹H, ¹⁵N); (4.03, 49.5); (3.98, 49.5); (3.91, 47.1); (3.87, 49.5).

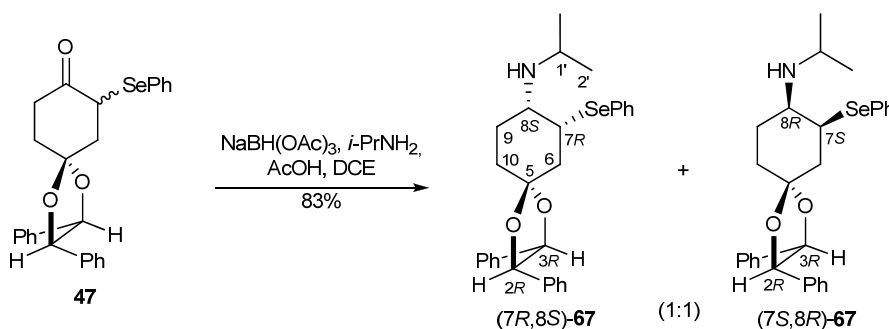
Espectres **DEPT**, **COSY**, **HMBC**, **HSQCed**, **NOESY** i **n.O.e.-1D** enregistrats.

IR (ATR, cm⁻¹): 3030, 2927, 1453, 1437, 1301, 1135, 1106, 1023, 735, 695.

Dades espectroscòpiques de la mescla de diastereoisòmers (2*R*,3*R*,7*S*,8*R*)- i (2*R*,3*R*,7*R*,8*S*)-**66·HCl**

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (dd, J_{o/m}=7.4 Hz, J_{o/p}=2.0 Hz) + 7.55 (dd, J_{o/m}=7.5 Hz, J_{o/p}=1.7 Hz) (2H, H-*orto*(PhSe)), 7.28 (m, 18H, H-*ar*), 4.80 (d, J_{2,3}=8.6 Hz) + 4.78 (d, J_{2,3}=8.5 Hz) + 4.74 (d, J_{2,3}=8.6 Hz) + 4.73 (d, J_{2,3}=8.6 Hz) (2H, H-2, H-3), 3.98 (tt, J=11.5 Hz, J'=3.7 Hz, 1H, H-7), 3.90 (d, J_{gem}=12.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.73 (d, J_{gem}=13.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.01 (s ample) + 2.92 (s ample) (1H, H-8), 2.72-2.51 (m, 1H, H-6), 2.45-2.23 (m, 2H, H-6, H-10), 2.22-2.01 (m, 1H, H-9/H-10), 1.99-1.76 (m, 2H, H-9, H-9/H-10).

2.2.3.2 Obtenció d'*N*-[(2*R*,3*R*,7*S*,8*R*)- i (2*R*,3*R*,7*R*,8*S*)-2,3-difenil-7-(fenilselenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]isopropilamina, **67**



2.2.3.2.1 Emprant escalfament convencional

En un matràs de fons rodó de 25 mL amb dues boques proveït d'agitació magnètica i flux de nitrogen i amb un refrigerant de reflux acoblat es dissolen 117 mg (0.25 mmol) del monoselenat **47** en 2.5 mL de dicloroetà anhidre. S'addicionen 32 μ L (0.37 mmol) de isopropilamina, 64 mg (0.29 mmol) de NaHB(OAc)₃ i 11 μ L (0.192 mmol) d'àcid acètic glacial. Es deixa en agitació durant 2 dies a temperatura ambient seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (èter de petroli/AcOEt, 2:1) emprant la solució reveladora de *p*-anisaldehid. En no observar evolució s'escalfa la reacció fins a la temperatura de reflux i es deixa en agitació durant 2 h, fins que no s'observa tampoc evolució. Es dilueix llavors amb CH₂Cl₂ i es tracta la mescla amb una solució aquosa de NaOH 1N. Es separen les fases i s'extreu amb CH₂Cl₂ (3x5 mL). S'ajunten els extractes orgànics, es renten amb una solució saturada de NaCl, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es filtren. En destil·lar el dissolvent a pressió reduïda s'obtenen 125 mg d'un cru que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla d'èter de petroli/AcOEt 15:1. S'obtenen 50 mg (0.099 mmol, 52%) d'un oli groc identificat com una mescla de dos diastereoisòmers, *N*-[(2*R*,3*R*,7*S*,8*R*)- i (2*R*,3*R*,7*R*,8*S*)-2,3-difenil-7-(fenilselenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]isopropilamina, **67**, en una proporció aproximada 1:1.

2.2.3.2.2 Emprant irradiació amb microones

En un vial CEM per microones de 10 mL de capacitat proveït de flux d'argó es dissolen 70 mg (0.15 mmol) de **47** en 1.5 mL de dicloroetà. S'addicionen tamisos moleculars de 4Å, 26 μ L (0.303 mmol) de isopropilamina, 55 mg (0.25 mmol) de NaHB(OAc)₃ i 9 μ L (0.16 mmol) d'àcid acètic glacial. El vial es col·loca a la cavitat del microones i s'irradia a 90 °C durant 20 minuts. Es deixa refredar la solució a t.a., es dilueix amb CH₂Cl₂ i es tracta la mescla amb una solució aquosa de NaOH 1N. Es separen les fases i s'extreu amb CH₂Cl₂ (3x5 mL). S'ajunten els

extractes orgànics, es renten amb una solució saturada de NaCl, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es filtren. En destil·lar el dissolvent a pressió reduïda s'obtenen 82 mg d'un cru que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla d'èter de petroli/AcOEt 15:1 i fins 2:1. S'obtenen 59 mg (0.12 mmol, 77%) d'un oli groc identificat com una mescla de dos diastereoisòmers, *N*-[(2*R*,3*R*,7*S*,8*R*)- i (2*R*,3*R*,7*R*,8*S*)-2,3-difenil-7-(fenilselenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]isopropilamina, **67**, en una proporció aproximada 1:1.

Per tal de formar el corresponent clorhidrat de **67** es dissol l'amina en CH₂Cl₂, s'afegeixen 1.5 equivalents de clorur d'hidrogen metanòlic 1.25 M i es destil·la a pressió reduïda el dissolvent. S'obté un sòlid blanc corresponent a una mescla de dos diastereoisòmers de **67·HCl**.

Dades espectroscòpiques de la mescla de diastereoisòmers (2*R*,3*R*,7*S*,8*R*)- i (2*R*,3*R*,7*R*,8*S*)-**67**

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃): δ 7.82-7.49 (m, 2H, H-orto(PhSe-)), 7.49-6.93 (m, 13H, H-ar), 4.78 (d, J_{2,3}=8.5 Hz) + 4.77 (d, J_{2,3}=8.4 Hz) + 4.73 (d, J_{2,3}=7.6 Hz) + 4.71 (d, J_{2,3}=8.5 Hz) (2H, H-2, H-3), 3.92 (q, J_{7,8}=J_{7,6*proR*}=J_{7,6*proS*}=3.9 Hz) + 3.89 (q, J_{7,8}=J_{7,6*proR*}=J_{7,6*proS*}=3.9 Hz) (1H, H-8), 3.08 (q, J_{8,7}=J_{8,9*proR*}=J_{8,9*proS*}=3.3 Hz) + 2.97 (dd, J_{8,7}=J_{8,9*proR*/*proS*}=3.7 Hz, J_{8,9*proR*/*proS*}=3.2 Hz) (1H, H-7), 2.76 (sept., J_{1,2}=6.2 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 2.66–2.43 (m, 1H, H-6/H-9/H-10), 2.43-1.76 (m, 5H, H-6/H-9/H-10), 1.43 (s ample, 1H, NH), 1.09 (d, J=6.3 Hz) + 1.08 (d, J=6.3 Hz) + 0.96 (d, J=6.1 Hz) + 0.92 (d, J=6.2 Hz) (6H, CH(CH₃)₂).

Dades físiques i espectroscòpiques de la mescla de diastereoisòmers (2*R*,3*R*,7*S*,8*R*)- i (2*R*,3*R*,7*R*,8*S*)-**67·HCl**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 10.56 (s) + 10.41 (s) (1H, NH⁺), 7.85-7.56 (m, 2H, H-orto(PhSe-)), 7.45-7.04 (m, 13H, H-ar), 4.88 (d, J_{2,3}=8.6 Hz) + 4.70 (d, J_{2,3}=8.6 Hz) + 4.68 (d, J_{2,3}=8.6 Hz) + 4.63 (d, J_{2,3}=8.7 Hz) (2H, H-2, H-3), 3.98-3.78 (m, 1H, H-7), 3.52-3.29 (m, 1H, H-8), 3.19-2.96 (m, 1H, H-6/H-9/H-10/CH(CH₃)₂), 2.89-2.24 (m, 4H, H-6/H-9/H-10/CH(CH₃)₂), 2.10-1.81 (m, 2H, H-6/H-9/H-10/CH(CH₃)₂), 1.51-1.10 (m, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 136.4/136.0/135.8 (3C-*ipso*), 134.0/133.8/130.5/129.8/128.6/128.5/128.5/128.3/126.9/126.8/126.7 (15C-ar), 107.6/107.5 (C-5), 85.6/85.5/85.3/85.1 (C-2, C-3), 56.0/55.9 (C-8), 44.4/43.8 (C-7), 40.6/33.9/31.9/29.7/29.4/25.3/25.1/22.7/20.1/17.6/14.13 (C-6, C-9, C-10, CH(CH₃)₂).

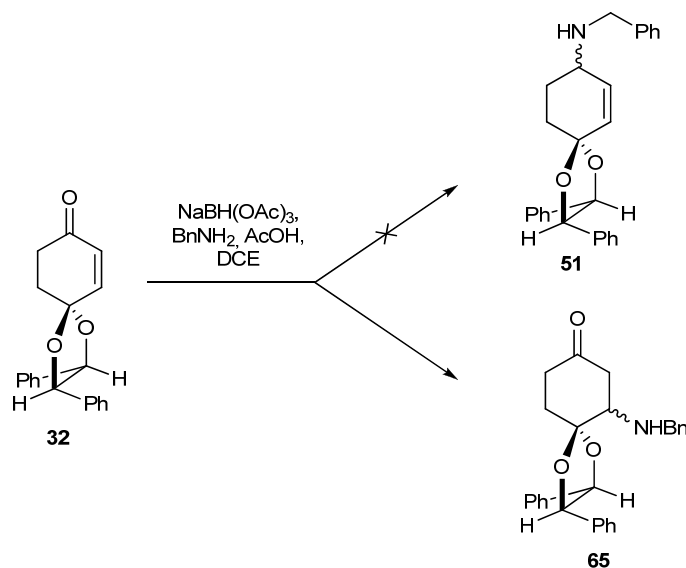
Espectres DEPT, HMQC i HSQCed enregistrats.

IR (ATR, cm⁻¹): 2922, 2852, 2673, 1729, 1453, 1438, 1114, 1068, 742, 695.

EMAR (ESI+) *m/z*: Calculat per C₂₉H₃₄NO₂Se: 508.1751 (M+H⁺, 100);
Experimental: 508.1744 (M+H⁺, 100).

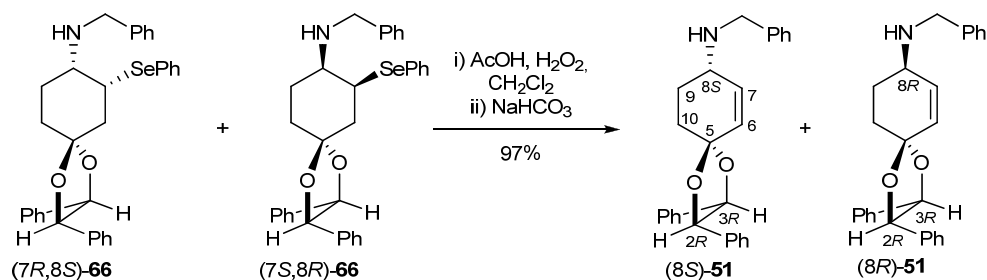
2.2.3.3 Obtenció d'*N*-[(2*R*,3*R*,8*S*)- i (2*R*,3*R*,8*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-il]benzilamina, **51**

2.2.3.3.1 A partir de (+)-**32**



En un matràs de fons rodó de 10 mL de capacitat amb dues boques proveït d'agitació magnètica i flux de nitrogen i un refrigerant de reflux acoblat es dissolen 50 mg (0.16 mmol) de (+)-**32** en 2 mL de dicloroetà anhidre. S'addicionen 24 μL (0.22 mmol) de benzilamina, 42 mg (0.19 mmol) de NaBH(OAc)_3 i 6 μL (0.11 mmol) d'àcid acètic glacial. Es deixa en agitació durant 5 h a 50 °C seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (èter de petroli/ AcOEt , 2:1) emprant la solució reveladora de *p*-anisaldehid. En no observar evolució de la reacció, es dilueix amb CH_2Cl_2 i es tracta la mescla amb una solució saturada de NaHCO_3 . Es separen les fases i s'extreu amb CH_2Cl_2 (2x5 mL). S'ajunten els extractes orgànics, es renten amb una solució saturada de NaCl , s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es filtren. En destil·lar el dissolvent a pressió reduïda s'obtenen 80 mg d'un cru oliós, el qual per $^1\text{H-RMN}$ mostra la presència de substrat de partida sense reaccionar i **65** entre d'altres impureses, però cap senyal concorda amb el producte desitjat **51**, ja que no hi ha presència dels senyals olefínics característics de **51** entre 5.8 i 6.3 ppm.

2.2.3.3.2 A partir de **66**



En un matràs de fons rodó de 10 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 48 mg (0.08 mmol) de l'amina **66** en 5 mL de CH_2Cl_2 . S'addicionen 5 μL (0.09 mmol) d'àcid acètic glacial. Es refreda la mescla fins a -78°C amb un bany d'acetona- CO_2 i s'addicionen gota a gota 35 μL (0.31 mmol) de H_2O_2 al 30%. Es canvia el bany per un bany d'aigua-gel i es deixa temperar la solució, controlant l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/ AcOEt , 1:1) emprant la solució reveladora de *p*-anisaldehyd, ja que el producte **51** no revela amb la làmpada de UV. Quan el bany arriba fins els 10°C , es tracta la mescla amb una solució saturada de NaHCO_3 . Es separen les fases i la fase orgànica es renta amb una solució saturada de NaCl , s'asseca sobre sulfat magnèsic anhidre i es filtra. Un cop destil·lat a pressió reduïda el dissolvent s'obtenen 49 mg de cru que es purifiquen per cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant inicialment una mescla de *n*-hexà/ AcOEt en proporció 15:1 i augmentant la polaritat fins emprar AcOEt sol. S'obtenen finalment 30 mg (0.075 mmol, 97%) d'un oli incolor identificat com una mescla de dos diastereoisòmers de **51** en proporció aproximada 1:1.

Cal dir que aquesta reacció és poc reproducible i molt sensible a la temperatura, ja que en intentar reproduir la reacció s'ha obtingut també un altre producte del qual es desconeix l'estructura però que pot provenir de la sobreoxidació de l'amina **51**.

Dades físiques i espectroscòpiques de la mescla de diastereoisòmers (2R,3R,8S)- i (2R,3R,8R)-**51**

$^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.19 (m, 15H, H-ar), 6.14 (d, $J_{7,6}=9.6$ Hz, 1H, H-7), 6.00 (d, $J_{6,7}=10.2$ Hz) + 5.95 (d, $J_{6,7}=10.2$ Hz) (1H, H-6), 4.85 (d, $J_{3,2}=8.8$ Hz) + 4.82 (d, $J_{3,2}=7.4$ Hz) (1H, H-3), 4.80 (d, 1H, $J_{2,3}=8.2$ Hz) + 4.72 (d, $J_{2,3}=8.4$ Hz) (1H, H-2), 3.94 (d, $J_{gem}=13.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.89 (d, $J_{gem}=13.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.39-3.28 (m, 1H, H-8), 2.42-2.12 (m, 2H) + 2.12-2.00 (m, 1H) + 1.99-1.69 (m, 1H) (4H, H-9, H-10), 1.59 (s ample, 1H, NH).¹⁷⁷

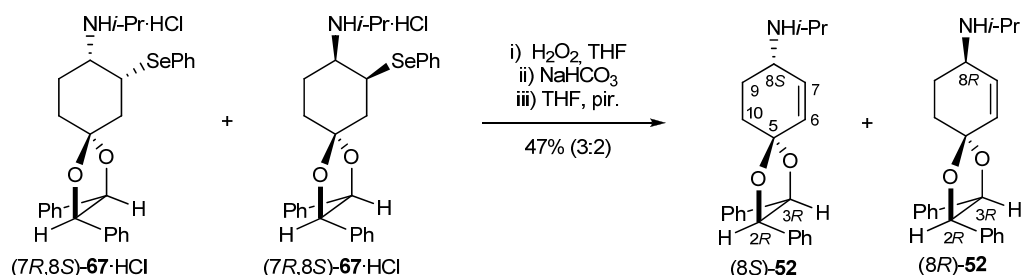
$^{13}\text{C-RMN}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 140.5/140.5 (C-*ipso*(PhSe-)), 136.9/136.8/136.6/136.6 (2C-*ipso*), 135.5/135.2 (C-7), 129.6/129.1 (C-6), 128.6/128.5/128.5/128.4/128.3/128.2/127.1/127.0/126.9/126.8/126.8 (15C-ar), 106.4/106.3 (C-5), 85.7/85.6 (C-2/C-3), 85.3/85.2 (C-2/C-3), 53.2/52.3 (C-8), 51.2/50.8 (CH_2Ph), 33.8/33.0 (C-9/C-10), 28.7/27.4 (C-9/C-10).

Espectres **DEPT**, **COSY**, **HMBC**, **HSQCed** i **NOESY** enregistrats.

IR (ATR, cm^{-1}): 3029, 2924, 2876, 1453, 1120, 1022, 946, 765, 695.

¹⁷⁷ En aquest cas sí que es poden distingir els senyals corresponents als protons acetàtics H-2 i H-3, gràcies a l'existència de n.O.e. entre H-2 (o H-3 segons on comenci la numeració) i un dels protons ciclohexànics H-9 o H-10.

2.2.3.4 Obtenció d'*N*-[(2*R*,3*R*,8*R*)- i (2*R*,3*R*,8*S*)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-en-8-il]isopropilamina, **52**



En un matràs de fons rodó de 10 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 36 mg (0.07 mmol) del clorhidrat de **67** en 3 mL de THF i es refreda la solució a 0 °C. S'addicionen gota a gota 90 µL (0.79 mmol) de H₂O₂ al 30% durant 5 min, es deixa escalfar la mescla a temperatura ambient i es deixa en agitació a aquesta temperatura durant 45 minuts, fins que per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 2:1 amb 1%NH₃) emprant *p*-anisaldehid com a revelador s'observa la desaparició del producte de partida. Es tracta la mescla amb una solució saturada de NaHCO₃, es separen les fases i la fase aquosa s'extreu amb èter (3x5 mL). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es filtren. En destil·lar el dissolvent a pressió reduïda s'obtenen 50 mg d'un cru oliós.

Es dissol el cru en 2 mL de THF i s'addiciona sobre una solució de 19 µL de piridina anhidre en 2 mL de THF a reflux. Es deixa refluïr la mescla durant 10 minuts i es deixa temperar la mescla. Es renta la solució amb una solució saturada de NaHCO₃ i s'extreu la fase aquosa amb èter (3x5 mL). S'ajunten els extractes orgànics, es renten amb una solució saturada de NaCl, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es filtren, rendint 47 mg d'un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna (*n*-hexà/AcOEt, 2:1 amb 1% NH₃) per obtenir 11 mg (0.03 mmol, 47%) d'un oli translúcid identificat com una mescla de diastereoisòmers d'*N*-[(2*R*,3*R*,8*R*)- i (2*R*,3*R*,8*S*)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6-en-8-il]isopropilamina, **52**, en una proporció aproximada de 3:2.

Dades físiques i espectroscòpiques de la mescla de diastereoisòmers (2*R*,3*R*,8*R*)- i (2*R*,3*R*,8*S*)-**52**

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃): δ (diastereoisòmer majoritari) 7.40-7.27 (m, 6H), 7.27-7.14 (m, 4H), 6.09 (dd, *J*_{7,6}=10.1 Hz, *J*_{7,8}=3.2 Hz, 1H, H-7), 5.95 (d, *J*_{6,7}=11.0 Hz, 1H, H-6), 4.82 (d, *J*_{2,3}=8.5 Hz, 1H, H-2/H-3), 4.77 (d, *J*_{2,3}=8.5 Hz, 1H, H-2/H-3), 3.38-3.26 (m, 1H, H-8), 3.05 (sept., *J*_{1,2}=6.1 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 2.41-1.94 (m, 3H, H-9/H-10), 1.60 (s, 1H, NH), 1.91-1.12 (m, 1H, H-9/H-10), 1.08 (d, *J*_{2,1}=6.2 Hz) + 1.08 (dd, *J*_{2,1}=6.2 Hz, *J*_{2,NH}=1.7 Hz) (6H, CH(CH₃)₂); (diastereoisòmer minoritari, senyals observables) 6.08 (ddd, *J*_{7,6}=10.0 Hz, *J*_{7,8}=2.2 Hz, *J*_{7,9}=1.3 Hz, 1H, H-7), 5.90

(dt, $J_{6,7}=10.6$ Hz, $J_{6,10ax}=J_{6,10eq}=1.6$ Hz, 1H, H-6), 4.79 (d, $J_{2,3}=8.4$ Hz, 1H, H-2/H-3), 4.68 (d, $J_{2,3}=8.4$ Hz, 1H, H-2/H-3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ (diastereoisòmer majoritari) 136.9/136.8 (2C-*ipso*), 135.6 (C-6/C-7), 129.3 (C-6/C-7), 128.7/128.6/128.5/128.5/128.5/127.1/127.0/126.8/126.8 (10C-ar), 106.4 (C-5), 85.7/85.4 (C-2, C-3), 49.7 (C-8), 45.4 (C-1'), 33.0 (C-9/C-10), 23.5/23.1 (C-9/C-10/2C-2'); (diastereoisòmer minoritari, senyals observables) 136.7/136.6 (2C-*ipso*), 135.9 (C-6/C-7), 128.9 (C-6/C-7), 128.6/128.6 (C-ar), 106.5 (C-5), 85.6/85.2 (C-2, C-3), 50.7 (C-8), 45.1 (C-1'), 34.0 (C-9/C-10), 23.4/23.2 (C-9/C-10/2C-2').

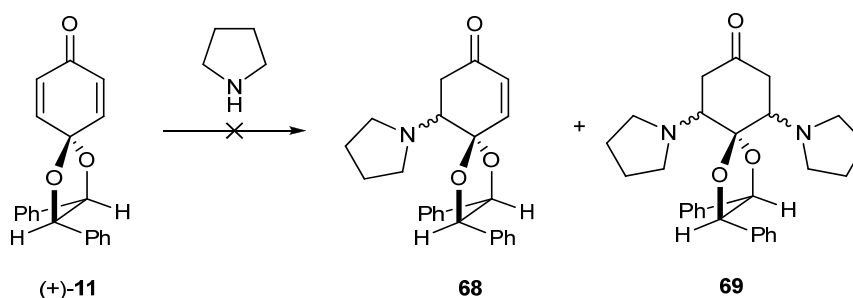
Espectres **DEPT**, **COSY**, **HMBC**, **HSQCed** i **NOESY** enregistrats.

IR (ATR, cm^{-1}): 3031, 2958, 2868, 1114, 1021, 768, 698.

EMAR (ESI+) m/z : Calculat per $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_2$: 350.2115 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100);
 Experimental: 350.2110 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

2.2.4 Intents de control de l'addició conjugada d'amines

2.2.4.1 Addició-1,4 de pirrolidina a la ciclohexadienona (+)-11



2.2.4.1.1 En benzè

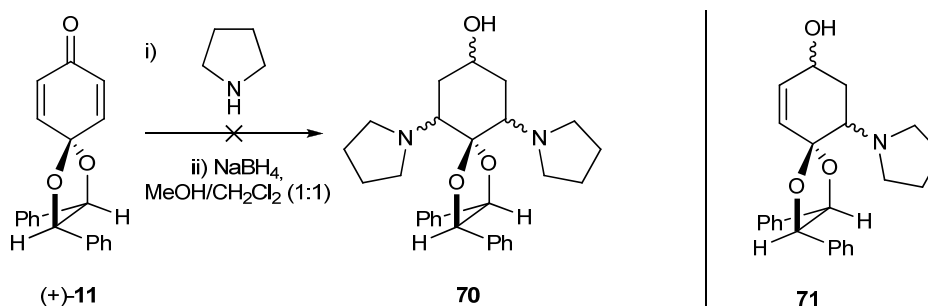
En un matràs de fons rodó de 25 mL de capacitat i equipat amb agitació magnètica, es dissolen 50 mg (0.16 mmol) de l'acetal (+)-11 en 5 mL de benzè i s'addicionen 16 μL (0.19 mmol) de pirrolidina. Es deixa en agitació durant 2.5 h a t.a. fins que s'observa per cromatografia en capa fina (alúmina bàsica, AcOEt) la consumició total del substrat de partida. Es destil·la el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru oliós l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ del qual mostra la total desaparició del substrat de partida (+)-11 i la presència de dos productes, que podrien assignar-se com dos diastereoisòmers de 68. En realitzar la cromatografia en columna a través de gel de sílice del cru es produeix la descomposició dels adductes formats.

2.2.4.1.2 Sense dissolvent

En un matràs de fons rodó de 5 mL de capacitat i equipat amb agitació magnètica, es dissolen 50 mg (0.16 mmol) de l'acetal (+)-11 en 200 μL (2.39 mmol) de pirrolidina. Es deixa en agitació durant 4 h a t.a. i es destil·la la pirrolidina a pressió reduïda, obtenint un cru oliós

l'espectre de ^1H -RMN del qual mostra la total desaparició del substrat de partida (+)-**11** i la presència de dos productes, que podrien assignar-se com dos diastereoisòmers en proporció 1:1.5 de **69**. En realitzar la cromatografia en columna a través de gel de sílice del cru es produeix la descomposició dels adductes formats.

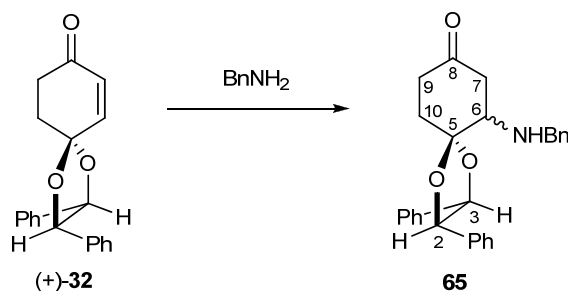
2.2.4.2 Addició-1,4 de pirrolidina a la ciclohexadienona (+)-**11** i reducció seqüencial de l'adducte format



En un matràs de fons rodó de 5 mL de capacitat i equipat amb agitació magnètica, es dissolen 50 mg (0.16 mmol) de l'acetal (+)-**11** en 200 μL (2.39 mmol) de pirrolidina. Es deixa en agitació durant 5 h a t.a. i es destil·la la pirrolidina a pressió reduïda, obtenint un cru oliós.

Es dissol el cru en 2 mL de MeOH/CH₂Cl₂ 1:1 i es refreda la solució amb un bany d'aigua-gel. S'addicionen en porcions 60 mg (0.190 mmol) de NaBH₄ i es deixa en agitació durant 1 h. Es dilueix la mescla amb aigua i s'acidifica amb HCl 5% fins que para el bombolleig. S'extreu la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (3x10 mL), s'ajunten els extractes orgànics, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 54 mg d'un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna a través de gel sílice, obtenint només fraccions resultants de la descomposició dels adductes generats, i una fracció que podria correspondre a (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-10-(pirrolidin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol, **71**.

2.2.4.3 Addició-1,4 de benzilamina a la ciclohexenona (+)-**32**



2.2.4.3.1 Acetonitril

En un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica es dissolen 45 mg (0.15 mmol) de l'enona (+)-**32** en 2 mL d'acetonitril. S'addicionen 24 μ L (0.22 mmol) de benzilamina i es deixa en agitació una nit. En observar per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/ CH_2Cl_2 , 7:3) que la reacció no evoluciona, s'escalfa la mescla a reflux durant 1 h. S'addiciona AcOEt, es renta amb una solució saturada de NaCl, s'asseca sobre sulfat magnèsic anhidre i es destil·la el dissolvent i la benzilamina en excés a pressió reduïda. L'espectre ^1H -RMN del cru mostra només una relació 2:1 entre el substrat de partida (+)-**32** i la mescla diastereomèrica *N*-[(2*R*,3*R*,6*S*)- i (2*R*,3*R*,6*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-oxo-6-il]benzilamina, **65**, respectivament.

2.2.4.3.2 THF/H₂O

En un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica es dissolen 195 mg (0.64 mmol) de l'enona (+)-**32** en 1 mL d'una mescla THF/H₂O 1:1. S'addicionen 70 μ L (0.64 mmol) de benzilamina i es deixa en agitació durant 40 minuts. Es dilueix la mescla amb H₂O i s'extreu amb AcOEt (2x10 mL). S'ajunten els extractes orgànics, es renten amb una solució saturada de NaHCO₃ (5 mL) i una solució saturada de NaCl (2x5 mL). S'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda per obtenir 225 mg d'un cru oliós, l'espectre de ^1H -RMN del qual mostra una relació 1:3 entre (+)-**32** i **65** (ed = 6%), respectivament.

En intentar columnar en columna a través de gel de sílice, les fraccions obtingudes són mescles de (+)-**32** i **65**. En dissoldre una de les fraccions amb una proporció (+)-**32/65** de 1:2.6 per ^1H -RMN en CDCl₃, afegir gel de sílice i deixar-ho en agitació durant 24 h, la proporció esdevé 1.3:1, indicant la inestabilitat de **65** en gel de sílice.

Es dissol una de les fraccions amb una proporció (+)-**32/65** de 1:2.4 en CH₂Cl₂ i s'afegeixen 1.5 equivalents de clorur d'hidrogen metanòlic 1.25 M per tal de formar el corresponent clorhidrat de **65**. S'addiciona aigua, es separen les fases i la fase aquosa es basifica amb una solució saturada de NaHCO₃. S'extreu la fase aquosa amb CHCl₃ (3x5 mL) i s'obté un cru oliós en una proporció **32/65** de 1:7.8 per ^1H -RMN.

Intents de recristal·lització de **65·HCl**, tampoc permeten purificar el producte desitjat.

Dades espectroscòpiques d'una mescla 1:1.6 de (2*R*,3*R*,6*R*)- i (2*R*,3*R*,6*S*)-**65** impurificat amb un 30% de (+)-**32**

^1H -RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7.60-7.10 (m, 15H, H-ar), 4.94 (d, $J_{2,3}$ =8.6 Hz) + 4.89 (d, $J_{2,3}$ =8.8 Hz) + 4.86 (d, $J_{2,3}$ =9.0 Hz) + 4.79 (d, $J_{2,3}$ =8.7 Hz) (2H, H-2, H-3), 4.08 (d, J_{gem} =13.7 Hz) + 4.04 (d, J_{gem} =13.3 Hz) + 3.89 (d, J_{gem} =13.7 Hz) + 3.81 (d, J_{gem} =13.3 Hz) (2H, CH₂Ph), 3.44 (t, $J_{6,7}$ =4.5 Hz) + 3.37 (t, $J_{6,7}$ =4.4 Hz) (1H, H-6), 3.15-2.44 (m, 6H, H-7, H-9, H-10).

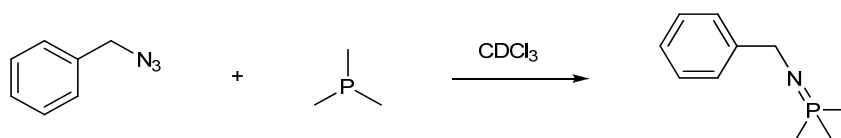
EMAR (ESI+) *m/z*: Calculat per C₂₇H₂₈NO₃: 414.2064 (M+H⁺, 100);

Experimental: 414.2057 (M+H⁺, 100).

2.3 SÍNTESI DE COMPOSTOS AMB UN ENLLAÇ C=N

2.3.1 Intents de síntesi d'imines

2.3.1.1 Seguiment de la formació de (*N*-benzil)trimetilfosfazè



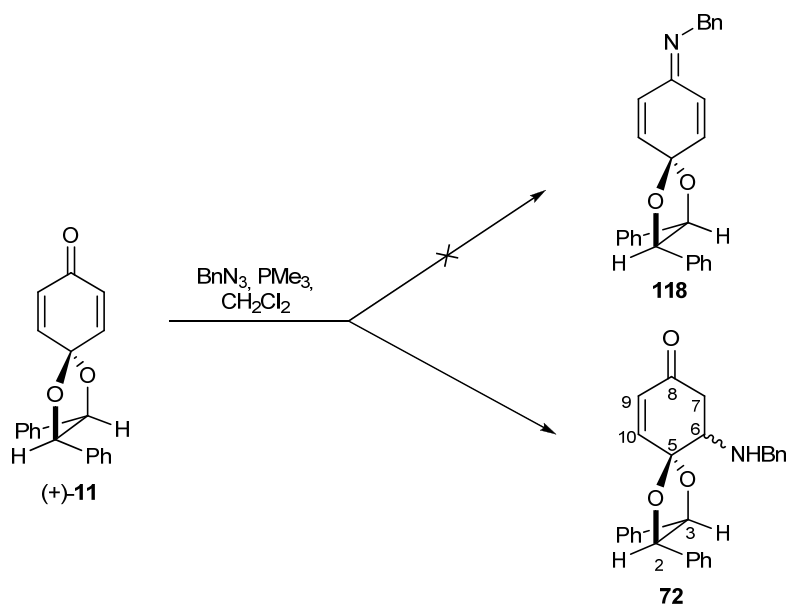
En un tub de ressonància es dissolen 0.1 mL (0.10 mmol) de Me₃P 1M en toluè en 0.7 mL de CDCl₃. Es posa en un bany d'aigua-gel a 0 °C i s'addicionen 13 µL (0.10 mmol) de benzilazida. Al cap de 30 minuts es deixa temperar la solució i es segueix per ¹³P-RMN a t.a. Al cap de 45 minuts hi ha una relació iminofosforà (δ_P=13.3 ppm)/Me₃P (δ_P=-63.2 ppm)/Me₃PO (δ_P=36.2 ppm) de 9.6/2.6/1, respectivament. Es deixa a temperatura ambient, però al cap de 4 h a aquesta temperatura la proporció d'iminofoforà format no augmenta. En escalfar la mescla a reflux durant 1 h, tot el producte format desapareix, formant-se un nou compost sense identificar amb δ_P=33.3 ppm, en un 66% respecte els altres senyals de ³¹P, a més d'altres productes amb fòsfor sense identificar.

Dades espectroscòpiques de (*N*-benzil)trimetilfosfazè¹⁰⁴

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.05 (m, 10H, H-ar), 4.26 (d, J_{H,P}=26.0 Hz, 2H, CH₂Ph), 1.39 (d, J_{H,P}=12.4 Hz, 9H, CH₃).

³¹P-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 13.3 ppm.

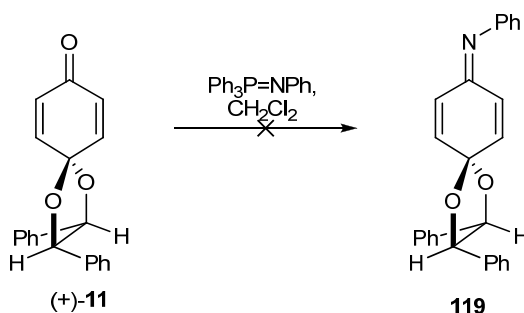
2.3.1.2 Intent d'obtenció d'*N*-[(2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6,9-diè-8-ilidè]-1-benzilamina, 118



En un matràs de fons rodó de 10 mL de capacitat equipat amb agitació magnètica i flux de nitrogen es dissolen 50 μL (0.38 mmol) de benzilazida en 3 mL de CH_2Cl_2 anhidre. Es refreda la solució a 0 °C amb un bany d'aigua gel i s'addicionen 480 μL (0.48 mmol) de trimetilfosfina 1 M en toluè. Es deixa temperar la solució i es deixa en agitació a t.a. durant 1 h.

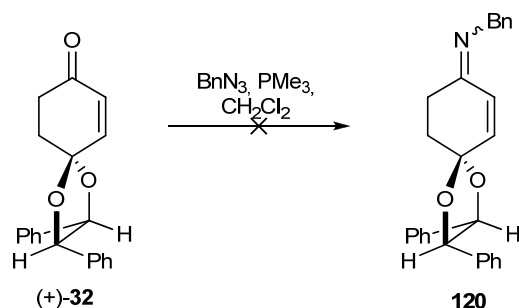
S'addicionen 76 mg (0.25 mmol) de monoacetal **(+)-11** i es deixa en agitació a t.a. durant 24 h i a reflux durant 4 h, controlant l'evolució de la reacció per IR i ^1H -RMN. Es destil·la el dissolvent i els reactius sobrants a pressió reduïda, obtenint un cru oliós que per ^1H -RMN mostra la presència de **(+)-11** i **72** en una proporció de 2.6:1, respectivament, però cap senyal que pugui indicar la presència de **118**.

2.3.1.3 Intent d'obtenció d'*N*-[(2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ilidè]anilina, 119



En un matràs de fons rodó de 10 mL de capacitat equipat amb agitació magnètica, flux de nitrogen i refrigerant de reflux acoblat, es dissolen 55 mg (0.15 mmol) de (*N*-fenil)trifenilfosfazè ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{NPh}$) en 3 mL de CH_2Cl_2 anhidre. S'addicionen 40 mg (0.13 mmol) de monoacetal (+)-**11** i es deixa en agitació a t.a. durant una nit. S'extreu una alíquota i per ^1H -RMN només s'observa la presència de substrat de partida (+)-**11** i iminofosforà sense reaccionar. La resta de la mescla s'escalfa a reflux durant 11 h. Es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i s'obté un cru oliós que per ^1H -RMN mostra la presència de (+)-**11** i iminofosforà sense reaccionar.

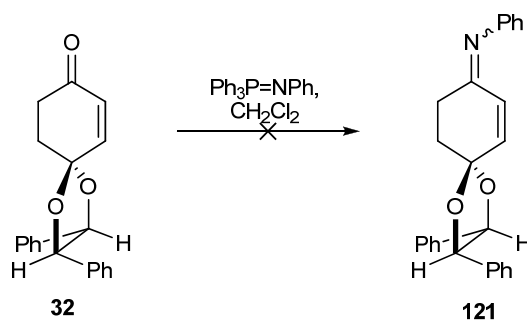
2.3.1.4 Intent d'obtenció d'*N*-[(2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ilidè]-1-benzilamina, **120**



En un matràs de fons rodó de 10 mL de capacitat equipat amb agitació magnètica i flux de nitrogen es dissolen 50 μL (0.38 mmol) de benzilazida en 3 mL de CH_2Cl_2 anhidre. Es refreda la solució a 0 $^\circ\text{C}$ amb un bany d'aigua gel i s'addicionen 460 μL (0.460 mmol) de trimetilfosfina 1M en toluè. Es deixa temperar la solució i es deixa en agitació a t.a. durant 1.5 h.

S'addicionen 78 mg (0.25 mmol) de monoacetal (+)-**32** i es deixa en agitació a t.a.. Al cap de 24 h es destil·la el dissolvent i els reactius sobrants a pressió reduïda. S'obté un cru oliós que per ^1H -RMN mostra la presència de (+)-**32** i **65**, producte de l'addició 1,4 de benzilamina a (+)-**32**, en una proporció de 1:2.8, respectivament, però cap senyal que pugui indicar la presència de **120**.

2.3.1.5 Intent d'obtenció d'*N*-[(2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ilidè]anilina, **121**

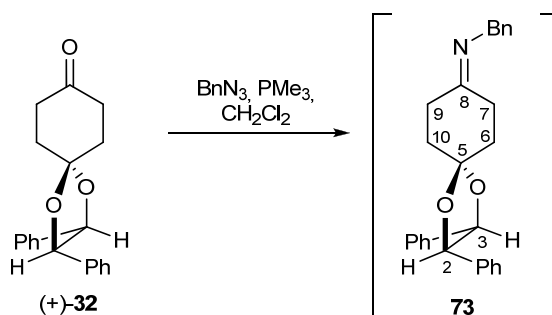


2.3.1.5.1 Sense fosfines

En un matràs de fons rodó de 10 mL de capacitat equipat amb agitació magnètica, flux de nitrogen i refrigerant de reflux acoblat, es dissolen 63 mg (0.17 mmol) de (*N*-fenil)trifenilfosfazè ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{NPh}$) en 2 mL de CH_2Cl_2 anhidre. S'addicionen 53 mg (0.17 mmol) de monoacetal (+)-**32** dissolt en 1 mL de CH_2Cl_2 anhidre i es deixa en agitació a t.a. durant 4 h. S'extreu una alíquota i per ^1H -RMN només s'observa la presència de substrat de partida (+)-**32** i iminofosforà sense reaccionar. La resta de la mescla s'escalfa a reflux durant 20 h. Es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i s'obté un cru oliós que per ^1H -RMN mostra la presència de (+)-**32** i iminofosforà sense reaccionar.

2.3.1.5.2 Amb PMe_3

Es segueix el mateix procediment que anteriorment, però addicionant 17 μL (0.02 mmol) de PMe_3 inicialment. El resultat és el mateix que al cas anterior.

2.3.1.6 **Intent d'obtenció d'*N*-[(2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilidè]-1-benzilamina, **73****

En un matràs de fons rodó de 2 boques de 10 mL de capacitat equipat amb agitació magnètica i flux de nitrogen es dissolen 50 μL (0.38 mmol) de benzilazida en 3 mL de CH_2Cl_2 anhidre. Es refreda la solució a 0 °C amb un bany d'aigua gel i s'addicionen 480 μL (0.48 mmol) de trimetilfosfina 1M en toluè. Es deixa temperar la solució i es deixa en agitació a t.a. durant 1 h.

S'addicionen 80 mg (0.26 mmol) de monoacetal (+)-**19** i es deixa en agitació a t.a. No es pot controlar l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina de sílica ni d'alúmina, ja que el producte **73** s'hidrolitza parcialment cap a substrat de partida (+)-**19**, així que s'utilitzen espectres de IR. En observar la desaparició de la banda a 1715 cm^{-1} (corresponent al $\text{C}=\text{O}$ st de (+)-**19**) al cap de 4.5 h es destil·la el dissolvent i els reactius sobrants a pressió reduïda. S'obté un cru oliós que per ^1H -RMN mostra la total consumició de (+)-**19** i la presència del producte desitjat **73**, junt amb benziliminotrimetilfosforà en excés entre d'altres impureses sense identificar.

En dissoldre el cru en CDCl_3 , al cap de 2 dies a $4\text{ }^\circ\text{C}$ s'observa la hidròlisi parcial del producte **73** cap a (+)-**19**.

En intentar purificar el producte mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice no s'obté cap fracció amb el producte desitjat **73**.

En dissoldre el cru en CDCl_3 i addicionar gel de sílice, al cap d'un dia només resta 1/3 del producte **73** sense hidrolitzar a (+)-**19**.

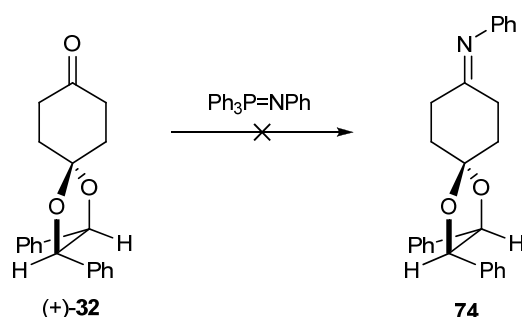
En dissoldre el cru en CDCl_3 i afegir aigua tamponada a pH 7, en deixar-ho en agitació durant 1 h només resta una proporció (+)-**19/73** de 6:1. En deixar-ho 24 h, el producte **73** s'ha hidrolitzat completament.

En intentar purificar el cru per diferència de solubilitat de les impureses, com l'òxid de trimetilfosfina, i el producte **73** amb una mescla de *n*-hexà/èter ó toluè, només es produeix la impurificació del cru amb d'altres impureses no identificades.

Dades espectroscòpiques de **73**

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7.42-6.97 (m, 15H-ar), 4.73 (s, 2H, H-2, H-3), 4.51 (s, 2H, CH_2Ph), 2.73-2.48 (m, 4H, H-6, H-10), 2.22-2.11 (m, 2H, H-7/H-9), 2.11-1.98 (m, 2H, H-7/H-9).

2.3.1.7 Intent d'obtenció d'*N*-[(2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-illidè]anilina, **74**



2.3.1.7.1 CH_2Cl_2

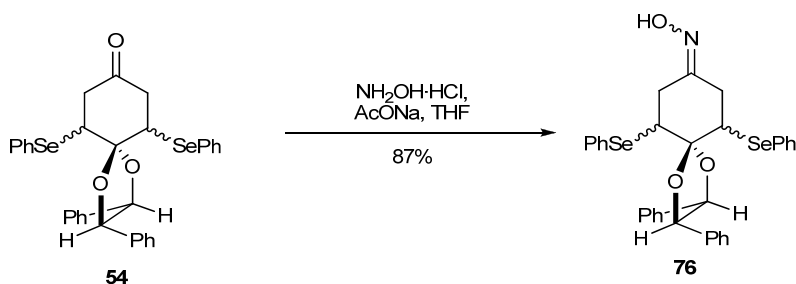
En un matràs de fons rodó de 2 boques de 10 mL de capacitat equipat amb agitació magnètica, flux de nitrogen i refrigerant de reflux acoblat, es dissolen 55 mg (0.151 mmol) de (*N*-fenil)trifenilfosfazè ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{NPh}$) en 3 mL de CH_2Cl_2 anhidre. S'addicionen 40 mg (0.130 mmol) de monoacetal (+)-**19** i es deixa en agitació a t.a. durant 24 h. Es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i s'obté un cru oliós que per $^1\text{H-RMN}$ mostra la presència de substrat de partida i iminofosforà sense reaccionar.

2.3.1.7.2 Toluè

Seguint el mateix procediment però emprant toluè com a dissolvent i deixant la mescla a reflux durant 24 h, s'obté un cru oliós que per $^1\text{H-RMN}$ mostra la presència de (+)-**19** i senyals que podrien correspondre a **74**, en una proporció 1.1:1, respectivament.

En dissoldre el cru en CDCl_3 i addicionar sílica, al cap d'un dia només resten els senyals corresponents a (+)-**19**.

En dissoldre el cru en CDCl_3 i afegir aigua tamponada a pH 7, en deixar-ho en agitació durant 24 h el producte **74** s'ha hidrolitzat completament.

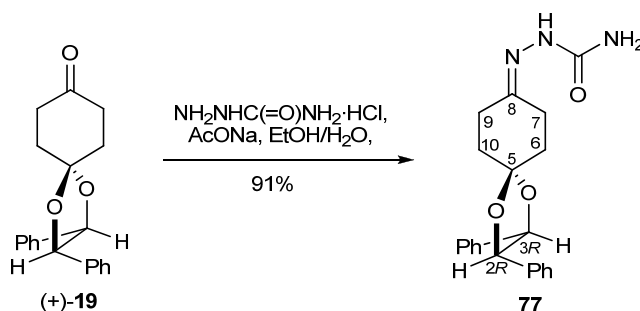
2.3.2 Intents de síntesi de l'oxima **75**2.3.2.1 Obtenció de l'oxima de (2*R*,3*R*,6*R*,10*R*)-, (2*R*,3*R*,6*S*,10*S*)- i (2*R*,3*R*,6*R*,10*S*)-(2,3-difenil-6,10-di(fenilselenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona, **76**

En un matràs de fons rodó de 10 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 85 mg (0.14 mmol) de ciclohexanona **54** en 4 mL de THF. S'addicionen 19 mg (0.23 mmol) d'acetat sòdic dissolt en 0.5 mL d'aigua i 16 mg (0.226 mmol) de clorhidrat d'hidroxiàmina. Es deixa agitar a temperatura ambient durant 1.5 h, controlant l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 4:1) emprant la solució reveladora de *p*-anisaldehid. Es dilueix la mescla amb aigua i s'extreu amb CH_2Cl_2 (3x10 mL). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es filtren. Un cop destil·lat el dissolvent a pressió reduïda s'obtenen 77 mg d'un cru que es purifica per cromatografia en columna a través de gel sílice emprant com a eluent una mescla d'èter de petroli/AcOEt 15:1, obtenint 75 mg (0.24 mmol, 87%) d'un sòlid blanquinós identificat com una mescla dels quatre diastereoisòmers possibles de les oximes **76**; dues amb els grups PhSe- en *trans* (*t*-**76a** i *t*-**76b**) i dues amb els grups PhSe- en *cis* (*c*-**76c** i *c*-**76d**), en una proporció *t*-**76**/*c*-**76** (5.0:0.7), una proporció 3:2 entre ambdós productes *t*-**76a** i *t*-**76b**, i una proporció 0.4:0.3 entre ambdós productes *c*-**76c** i *c*-**76d**.

26 mg d'un oli blavós l'espectre de ^1H -RMN del qual presenta senyals assignables només a productes aromàtics com (1*R*,2*R*)-2-(4-nitrosofenoxi)-1,2-difeniletanol.

2.3.3 Síntesi de semicarbazones

2.3.3.1 Obtenció de la semicarbazona de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona, **77**



En un matràs de fons rodó de 2 boques de 10 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i amb un refrigerant de reflux acoblat es dissolen 37 mg (0.33 mmol) de clorhidrat de semicarbazida i 40 mg (0.48 mmol) d'acetat sòdic en 0.75 mL de EtOH/H₂O 2:1. S'addicionen 50 mg (0.16 mmol) de (+)-**19** dissolts en 1.5 mL de EtOH i s'escalfa la mescla a reflux, controlant l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 2:1). Un cop s'ha consumit tot el substrat de partida, 15 minuts després, es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i es redissol parcialment el cru en AcOEt i es filtra per succió. Es renta el sòlid amb EtOH i es fa un rentat al filtrat amb una solució saturada de NaCl, es separen les fases i la fase orgànica s'asseca sobre sulfat magnèsic anhidre. Es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i s'obtenen **77** mg d'un sòlid blanquinós que es recristal·litza en *n*-hexà/CH₂Cl₂ en calent per obtenir 54 mg (0.15 mmol, 91%) d'uns cristalls blancs identificats com la semicarbazona de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona, **77**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **77**

^1H -RMN (360 MHz, CDCl₃): δ 8.71 (s, 1H, NH), 7.45-7.25 (m, 10H, H-ar), 5.81 (s ample, 1H, NH₂), 5.48 (s ample, 1H, NH₂), 4.82 (s, 2H, H-2, H-3), 2.75-2.55 (m, 4H, H-7, H-9), 2.30-2.00 (m, 4H, H-6, H-10).

^{13}C -RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 158.5 (C=O), 151.3 (C-8, C=N), 136.6 (2*C*-*ipso*), 128.7 (2*C*-*para*, 4*C*-*meta*), 126.9/126.8 (4*C*-*orto*), 108.8 (C-5), 85.6 (C-2, C-3), 36.2 (C-10), 34.8 (C-6), 32.2 (C-9), 23.1 (C-7).

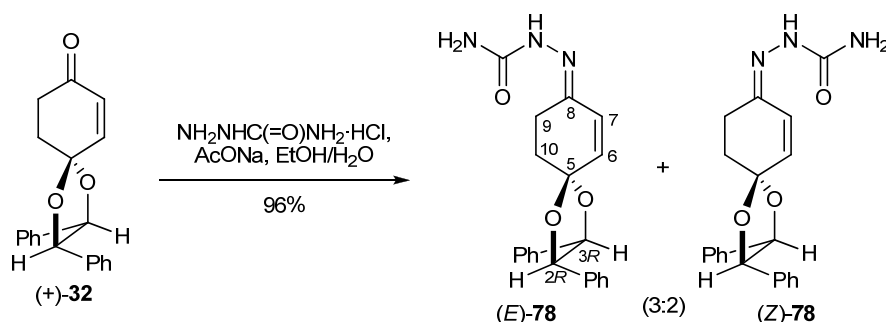
Espectres DEPT, COSY, HSQCed, HMBC i NOESY enregistrats.

IR (ATR, cm⁻¹): 3473 (NH st lliure), 3202, 2951, 1686 (C=O st), 1572 (C=N st), 1454, 1433, 1127, 1102, 764, 698.

EM (ESI+) *m/z*: 388 (M+Na⁺, 100), 389 (M+Na⁺+1, 25).

Punt de fusió: 180-181 °C (*n*-hexà/CH₂Cl₂).

2.3.3.2 Obtenció de les (*E*)- i (*Z*)-semicarbazones de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona, (*E*)- i (*Z*)-78



En un matràs de fons rodó de 2 boques de 10 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i amb un refrigerant de reflux acoblat es dissolen 37 mg (0.33 mmol) de clorhidrat de semicarbazida i 42 mg (0.51 mmol) d'acetat sòdic en 0.75 mL de EtOH/H₂O 2:1. S'addicionen 50 mg (0.16 mmol) de la ciclohexenona (+)-**32** dissolts en 1.25 mL de EtOH i s'escalfa la mescla a reflux, controlant l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 2:1). Un cop s'ha consumit tot el substrat de partida, 15 minuts després, es filtra per succió en calent, rentant el sòlid amb EtOH. El filtrat es renta amb una solució saturada de NaCl, es separen les fases i la fase orgànica s'asseca sobre sulfat magnèsic anhidre. Es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i s'obtenen 117 mg d'un sòlid blanc que es recristal·litza en *n*-hexà/CH₂Cl₂ en calent per obtenir 57 mg (0.16 mmol, 96%) d'un sòlid blanc identificat com les (*E*)- i (*Z*)-semicarbazones de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona, (*E*)-**78** i (*Z*)-**78**, en una proporció 3:2, respectivament.

Dades físiques i espectroscòpiques d'una mescla 3:2 de (*E*)-78 i (*Z*)-78

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃): δ (diastereoisòmer majoritari, (*E*)-**78**) 8.64 (s, 1H, NH), 7.47-7.30 (m, 6H, H-*meta*, H-*para*), 7.30-7.11 (m, 4H, H-*orto*), 6.32 (d, J_{6,7}=10.3 Hz, 1H, H-6), 6.35 (d, J_{7,6}=10.2 Hz, 1H, H-7), 6.16 (s ample, 1H, NH₂), 5.20 (s ample, 1H, NH₂), 4.87 (d, J_{2,3}=8.4 Hz, 1H, H-2/H-3), 4.79 (d, J_{2,3}=8.4 Hz, 1H, H-2/H-3), 2.89-2.57 (m, 2H, H-9), 2.44-2.23 (m, 2H, H-10); (diastereoisòmer minoritari, (*Z*)-**78**, senyals observables) 9.33 (s, 1H, NH), 6.81 (d, J_{7,6}=10.4 Hz, 1H, H-7), 6.42 (d, J_{6,7}=10.3 Hz, 1H, H-6), 4.79 (d, J_{2,3}=8.5 Hz, 1H, H-2/H-3).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ (diastereoisòmer majoritari, (*E*)-**78**) 158.1 (C=O), 146.0 (C-8, C=N), 136.3/136.2 (2C-*ipso*), 134.4 (C-7), 131.0 (C-6), 128.7 (2C-*para*, 4C-*meta*), 127.0/126.9 (4C-*orto*), 105.7 (C-5), 85.9/85.4 (C-2, C-3), 36.7 (C-10), 21.6 (C-9); (diastereoisòmer minoritari, (*Z*)-**78**): 158.5 (C=O), 144.0 (C-8, C=N), 137.8/136.1 (2C-*ipso*), 137.8 (C-6), 128.7 (2C-*para*, 4C-*meta*), 126.9/126.9 (4C-*orto*), 119.4 (C-7), 105.7 (C-5), 85.9/85.4 (C-2, C-3), 34.6 (C-10), 29.5 (C-9).

Espectres **DEPT**, **COSY**, **HSQCed**, **HMBC** i **NOESY** enregistrats.

86.0/86.0/85.8/85.7 (C-4', C-5'), 25.1/25.1/24.4/24.3 (C-1, C-3), 21.2/21.1 (C-5(isòmer *E*), C-7(isòmer *Z*)), 14.0/13.8 (C-5(isòmer *Z*), C-7(isòmer *E*)), 12.0/11.7/10.9/10.6 (C-4, C-8).

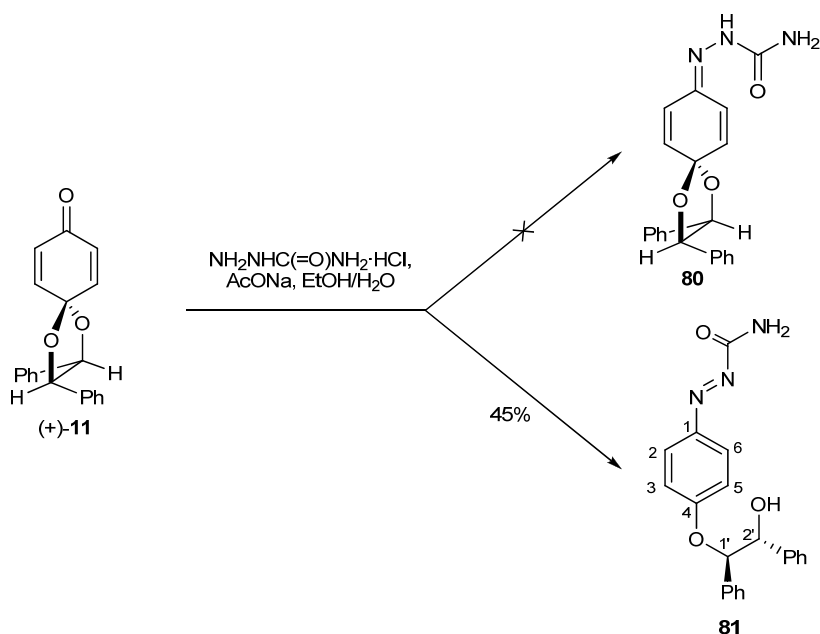
Espectres **DEPT**, **COSY**, **HSQCed**, **HMBC** i **NOESY** enregistrats.

IR (ATR, cm^{-1}): 3464 (NH st lliure), 3188, 3029, 1671 (C=O st), 1561 (C=N st), 1417, 1115, 760, 698.

EMAR (ESI+) *m/z*: Calculat per $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_3$: 412.1632 (M+Na⁺, 100);
 Experimental: 412.1630 (M+Na⁺, 100).

Punt de fusió: 119-120 °C (*n*-hexà/ CHCl_3).

2.3.3.4 Intent d'obtenció de la semicarbazona de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-6,9-dien-8-ona, **80**



En un matràs de fons rodó de 2 boques de 10 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i amb un refrigerant de reflux acoblat es dissolen 60 mg (0.53 mmol) de clorhidrat de semicarbazida i 22 mg (0.265 mmol) d'acetat sòdic en 2.5 mL de EtOH/ H_2O 4:1. S'addicionen 80 mg (0.26 mmol) de la ciclohexadienona (+)-**11** dissolts en 3 mL de EtOH calent i s'escalfa la mescla a reflux, controlant l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/ AcOEt , 2:1). Un cop s'ha consumit tot el substrat de partida 15 minuts després, es deixa temperar la mescla, s'addiciona una solució saturada de NaCl i s'extreu la mescla amb CH_2Cl_2 (2x10 mL). S'ajunten els extractes orgànics i s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre. Un cop destil·lat el dissolvent a pressió reduïda es formen 99 mg d'un cru pastós que es redissol parcialment en *n*-hexà/ CHCl_3 . Es filtra per succió i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda per obtenir 43 mg (0.12 mmol, 45%) d'un sòlid marronós identificat com la carboxiamida de l'(*E*)-2-(4-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1,2-difeniletoksi)fenil)diazè, **81**. L'espectre de ^1H -RMN del filtrat no mostra cap senyal assignable al producte desitjat, **80**.

2.3.4.1.2 *i*-PrOH

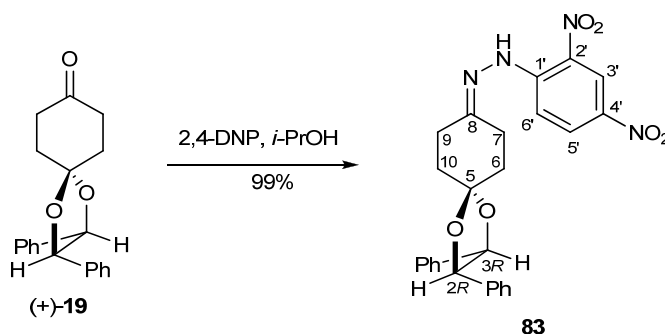
En un matràs de fons rodó de 10 mL de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 51 mg (0.17 mmol) de monoacetal (+)-**19** en 2 mL de *i*-PrOH. S'addicionen 18 µL (0.18 mmol) de fenilhidrazina i es deixa en agitació a t.a. durant 1 h. Un cop s'observa la desaparició del substrat de partida per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 5:1), es destil·la el dissolvent a pressió reduïda per obtenir un oliós groc. El cru es dissol en CDCl₃, tractat prèviament amb alúmina, en un tub de ressonància amb flux d'argó i submergit en un bany d'acetona-CO₂. En l'espectre de ¹H-RMN d'aquest cru es pot apreciar el producte **82**. En afegir 100 mL (1.75 mmol) d'àcid acètic al tub de ressonància, el producte resta inalterat.

Dades espectroscòpiques de **82**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7.60-7.17 (m, 12H, 10H-ar, H-3', H-5'), 7.11 (d, J_{2',3'}=J_{6',5'}=7.9 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.88 (t, J_{4',3'}=J_{4',5'}=7.2 Hz, 1H, H-4'), 4.87 (s, 2H, H-2, H-3), 2.80-2.60 (m, 4H, H-7, H-9), 2.47-2.03 (m, 4H, H-6, H-10).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃): δ 147.9 (C-8, C=N), 146.0 (C-1'), 136.7 (2C-*ipso*), 129.3 (C-3', C-5'), 128.6/126.9 (10C-ar), 119.9 (C-4'), 113.1 (C-2', C-6'), 109.2 (C-5), 85.6/85.5 (C-2, C-3), 36.4 (C-10), 34.7 (C-6), 32.0/22.0 (C-7/C-9).

Espectre DEPT enregistrat.

2.3.4.2 Obtenció de la 2,4-dinitrofenilhidrazona de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona, **83**

En un matràs amb 2 boques de fons rodó de 10 mL de capacitat amb un refrigerant de reflux acoblat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 36 mg (0.18 mmol) de 2,4-dinitrofenilhidrazina (2,4-DNP) en 2 mL de *i*-PrOH. S'addiciona una gota d'àcid acètic glacial i es posa la mescla a refluir. Un cop la mescla ha començat a refluir s'addicionen 50 mg (0.16 mmol) de la ciclohexanona (+)-**19**, controlant l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 3:1), fins que al cap de 30 minuts s'observa la completa desaparició del substrat de

partida. Es deixa temperar la mescla i s'addiciona aigua. Es filtra la mescla i es renta el sòlid groc amb aigua i *n*-hexà. Un cop assecat per succió, s'obtenen 78 mg (0.16 mmol, 99%) d'un sòlid groc identificat com la 2,4-dinitrofenilhidrazona de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona, **83**.

Es fan diferents proves de recristal·lització:

- per difusió en CH₂Cl₂/èter i rentat amb *n*-hexà
- en *i*-PrOH en calent, cristal·lització en fred i rentat amb *i*-PrOH i èter.
- en *n*-hexà/CH₂Cl₂ en calent, cristal·lització a t.a. i rentat amb H₂O.
- en èter/CH₂Cl₂ en calent i cristal·lització en fred

Cap de les proves ha resultat en cristalls de producte, sinó en un sòlid polsegós.

Dades físiques i espectroscòpiques de **83**

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃): δ 9.16 (d, *J*_{3',5'}=2.6 Hz, 1H, H-3'), 8.34 (dd, *J*_{5',6'}=9.6 Hz, *J*_{5',3'}=2.5 Hz, 1H, H-5'), 8.02 (d, *J*_{6',5'}=9.6 Hz, 1H, H-6'), 7.43-7.32 (m, 6H, 4H-*meta*, 2H-*para*), 7.32-7.18 (m, 4H, H-*orto*), 4.86 (s, 2H, H-2, H-3), 2.92-2.78 (m, 4H, H-7, H-9), 2.37-2.19 (m, 4H, H-6, H-10).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 158.6 (C-8, C=N), 145.5 (C-1'), 138.0 (C-2'/C-4'), 136.3 (2C-*ipso*), 130.0 (C-5'), 129.3 (C-2'/C-4'), 128.8 (4C-*meta*, 2C-*para*), 126.9 (4C-*orto*), 123.8 (C-3'), 116.5 (C-6'), 108.4 (C-5), 85.7 (C-2, C-3), 36.1 (C-10), 34.8 (C-6), 32.4/24.0 (C-7/C-9).

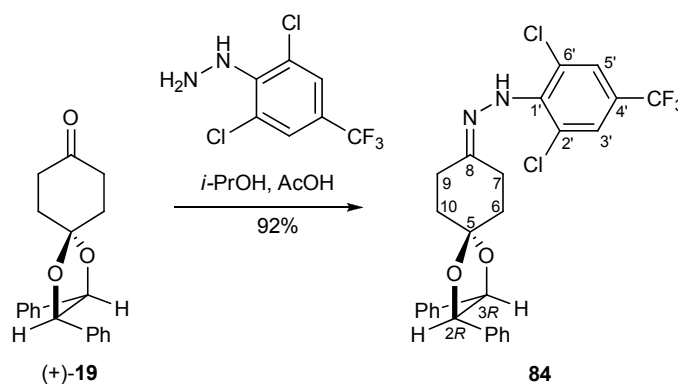
Espectres **DEPT**, **COSY**, **HSQCed**, **HMBC** i **NOESY** enregistrats.

IR (ATR, cm⁻¹): 3309 (NH st lliure), 3110, 2880, 1620 (C=N st), 1589, 1520 (NO₂ st as), 1498, 1339 (NO₂ st sim), 1286, 1126, 918, 830, 698.

EM (ESI+) *m/z*: 511 (M+Na⁺, 100), 512 (M+Na⁺+1, 28).

Punt de fusió: 140-141 °C (èter/CH₂Cl₂).

2.3.4.3 Obtenció de la 2,6-dicloro-4-trifluorfenilhidrazona de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona, **84**



En un matràs amb 2 boques de fons rodó de 10 mL de capacitat amb un refrigerant de reflux acoblat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 40 mg (0.16 mmol) de 2,6-dicloro-4-

trifluorometilfenilhidrazina en 2 mL de *i*-PrOH. S'addiciona una gota d'àcid acètic glacial i es posa la mescla a refluir. Un cop ha començat l'ebullició s'addicionen 50 mg (0.16 mmol) de lacticlohexanona (+)-**19**, controlant l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 2:1), fins que al cap de 15 minuts s'observa la completa desaparició del substrat de partida. Es deixa temperar la mescla i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda, obtenint 85 mg d'un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice (*n*-hexà/AcOEt, 10:1). Les fraccions obtingudes per ordre d'elució són:

- 80 mg (0.15 mmol, 92%) d'un oli groc identificat com 2,6-dicloro-4-trifluoroetilfenilhidrazona de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona, **84**.
- 3 mg (0.01 mmol, 6%) d'un sòlid blanc identificat com substrat de partida (+)-**19**.

En dissoldre **84** en CDCl₃ en un tub de ressonància es pot apreciar com la superfície de la solució vira d'un color grogós a granatós. Al cap de 24 h tot el tub de ressonància és de color granatós, i per ¹H-RMN es pot apreciar la presència creixent de substrat de partida (+)-**19** en detriment del producte de partida, **84**.

Dades espectroscòpiques de **84**

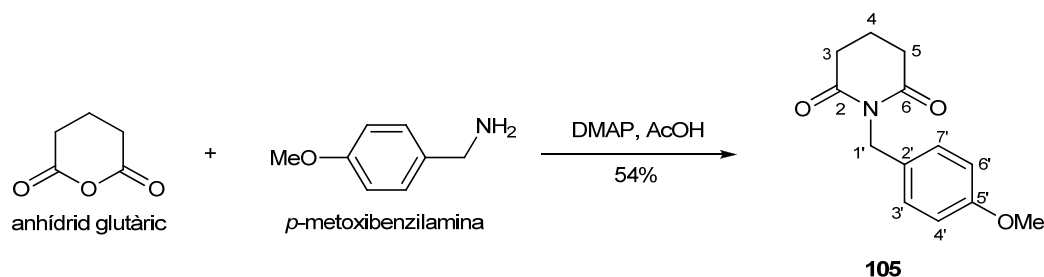
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (d, J_{3',5'}=0.6 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.47-7.20 (m, 10H, H-ar), 4.87 (s, 2H, H-2, H-3), 2.79 (dt, J_{gem}=16.3 Hz, J_{7,6}=J_{9,10}=6.7 Hz, 4H, H-7, H-9), 2.40-2.20 (m, 4H, H-6, H-10).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃): δ 156.7 (C-8), 143.0 (C-1'), 136.5 (2C-*ipso*), 128.7/128.6/126.9 (10C-ar), 126.4 (q, J_{3',F}=J_{5',F}=3.8 Hz, C-3', C-5'), 125.7 (C-2', C-6'), 123.9 (q, J_{1',F}=34.2 Hz, C-1'), 123.1 (q, J_{C-F}=272 Hz, CF₃), 108.8 (C-5), 85.6/85.6 (C-2, C-3), 36.1 (C-10), 34.6 (C-6), 31.8 (C-9), 22.8 (C-7).

3. SÍNTESI D'ALCALOIDES DE SECURINEGA MITJANÇANT UNA REACCIÓ DE TIPUS MANNICH VINÍLOGA

3.1 APROXIMACIÓ SINTÈTICA UTILITZANT UN DERIVAT DE PIPERIDONA COM A ELECTRÒFIL

3.1.1 Obtenció d'1-(4-metoxibenzil)piperidin-2,6-diona, **105**¹⁶⁵



En un matràs de fons rodó de 25 mL de capacitat i equipat d'agitació magnètica es dissolen 129 mg (1.13 mmol) d'anhídrid glutàric i 146 μL (1.13 mmol) de *p*-metoxibenzilamina en 2.5 mL d'àcid acètic (AcOH). S'addicionen dues gotes de dimetilaminopiridina (DMAP) i es reflueix la mescla durant 48 h. Es deixa temperar la mescla i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. Es redissol la mescla en CH_2Cl_2 (5 mL), es renta la solució amb una solució saturada de NaHCO_3 (5 mL) i amb una solució 1M de HCl (5 mL). S'asseca la fase orgànica sobre sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda, obtenint 198 mg d'un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla de *n*-hexà/AcOEt 1:1 i fins arribar a 7:3. Les fraccions obtingudes per ordre d'elució, són les següents:

- 126 mg (0.54 mmol, 54%) d'un sòlid blanc cristal·lí identificat com 1-(*p*-metoxibenzil)piperidin-2,6-diona, **105**.
- 60 mg d'un oli d'estructura molecular no identificada.

Dades físiques i espectroscòpiques de **105**¹⁶⁶

¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (d, $J_{3',4'}=J_{7',6'}=8.6$ Hz, 2H, H-3', H-7'), 6.80 (d, $J_{4',3'}=J_{6',7'}=8.4$ Hz, 2H, H-4', H-6'), 4.88 (s, 2H, H-1'), 3.77 (s, 3H, MeO-), 2.64 (t, $J_{3,4}=J_{5,4}=6.6$ Hz, 4H, H-3, H-5), 1.91 (quint., $J_{4,3}=J_{4,5}=6.6$ Hz, 2H, H-4).

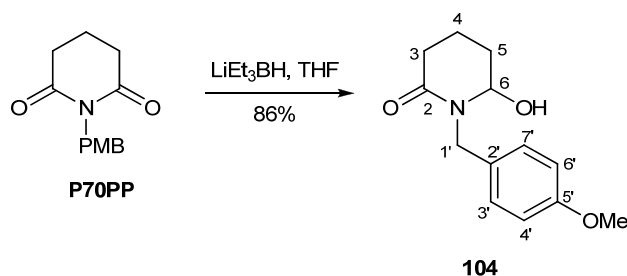
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 172.6 (C-2, C-6), 159.0 (C-5'), 130.6 (C-3', C-7'), 129.8 (C-2'), 113.8 (C-4', C-6'), 55.4 (MeO-), 42.2 (C-1'), 33.1 (C-3, C-5), 17.2 (C-4).

Espectres **DEPT**, **COSY**, **HSQCed** i **HMBC** enregistrats.

IR (ATR, cm^{-1}): 2949, 2838, 1664 (C=O st), 1511, 1350, 1234, 1168, 1134, 1020, 889, 802, 686.

EMAR (ESI+) m/z :
 Calculat per $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$: 256.0944 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100);
 Experimental: 256.0940 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

3.1.2 Obtenció de 6-hidroxi-1-(*p*-metoxibenzil)piperidin-2-ona, **104**



En un *Schlenk* en forma de tub de 5 mL de capacitat es dissolen 126 mg (0.54 mmol) de la piperidona **105** en 2 mL de THF i es refreda la solució amb un bany de CO_2 -acetona fins a -78°C . S'addicionen gota a gota 864 μL (0.86 mmol) d'una solució 1M de Super-Hydride® (LiEt_3BH) en THF. Es controla l'evolució de la reacció mitjançant cromatografia en capa fina (*n*-hexà/ AcOEt , 7:3) emprant una solució de KMnO_4 com a revelador. Al cap de 30 minuts s'addiciona una solució saturada de NaHCO_3 (2 mL) i s'extreu amb CH_2Cl_2 (4x2 mL). S'assequen els extractes orgànics sobre sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda per obtenir 128 mg d'un sòlid blanc que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice, emprant coma eluent una mescla de *n*-hexà/ AcOEt 1:1 i fins arribar a 2:3. S'obtenen 109 mg (0.46 mmol, 86%) d'un sòlid blanc identificat com 6-hidroxi-1-(*p*-metoxibenzil)piperidin-2-ona, **104**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **104**¹⁷⁸

$^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3): δ 7.25-7.14 (m, 2H, H-3', H-7'), 6.90-6.78 (m, 2H, H-4', H-6'), 5.04 (d, $J_{\text{gem}}=14.6$ Hz, 1H, H-1'), 4.90 (dt, $J_{6,\text{OH}}=6.7$ Hz, $J_{6,5\text{eq}}=J_{6,5\text{ax}}=3.4$ Hz, 1H, H-6), 4.25 (d, $J_{\text{gem}}=14.6$ Hz, 1H, H-1'), 3.77 (s, 3H, MeO-), 3.77 (s ample, 1H, OH), 2.50 (dt, $J_{\text{gem}}=17.7$ Hz, $J_{4\text{eq},5\text{eq}}=J_{4\text{eq},5\text{ax}}=4.4$ Hz, 1H, H-4eq), 2.36 (ddd, $J_{\text{gem}}=17.7$ Hz, $J_{4\text{ax},5\text{ax}}=10.5$ Hz, $J_{4\text{ax},5\text{eq}}=6.3$ Hz, 1H, H-4ax), 2.16-1.94 (m, 1H, H-3), 1.94-1.84 (m, 1H, H-5), 1.84-1.76 (m, 1H, H-5), 1.76-1.62 (m, 1H, H-3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 170.8 (C-2), 159.1 (C-5'), 129.8 (C-2'), 129.7 (C-3', C-7'), 114.2 (C-4', C-6'), 78.7 (C-6), 55.4 (MeO-), 46.5 (C-1'), 32.6 (C-4), 31.0 (C-5), 16.0 (C-3).

¹⁷⁸ Mori, S.; Iwakura, H.; Takechi, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5391-5394.

producte no es pot purificar per cromatografia en columna a través de gel de sílice, ja que sofreix la hidròlisi total cap a substrat de partida.

Es refreda el *Schlenk* on s'ha format el sililoxi-derivat **93** fins $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ amb l'ajut d'un criostat. Emprant una cànula, s'hi addiciona el cru amb l'acetat **99** dissolt en 1 mL d'acetonitril anhidre. S'addicionen gota a gota 265 μL (0.27 mmol) d'una dissolució de *n*-Bu₂BOTf 1 M en CH₂Cl₂ durant 15 minuts. Un cop s'observa la desaparició total del sililoxi-derivat **93** per cromatografia en capa fina (*n*-hexà/AcOEt, 2:1) al cap de 10 minuts, s'addicionen 5 mL d'una solució saturada de NaHCO₃. Es deixa temperar la solució i s'extreu amb CH₂Cl₂ (3x10 mL). S'assequen els extractes orgànics sobre sulfat magnèsic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 145 mg d'un cru que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice emprant com a eluent una mescla de *n*-hexà/AcOEt 15:1 i fins arribar a 1:2. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 10 mg (0.05 mmol, 39%) d'un oli groc identificat com 1-(4-metoxibenzil)-3,4-dihidropiridin-2(1*H*)-ona, **106**.
- 10 mg (0.03 mmol, 28%) d'un sòlid blanc-groguenc identificat com 6-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1,2-difeniletoksi]benzofuran-2(3*H*)-ona, **107**.
- 41 mg (0.07 mmol, 72%) d'un oli groc identificat com una mescla dels 4 possibles diastereoisòmers d'1-(4-metoxibenzil)-6-[(4'*R*,5'*R*)-2-oxo-4',5'-difenil-7,7a-dihidro-(2*H*)-espiro(benzofuran-6,2'-[1,3]dioxolà)-7a-il]piperidin-2-ona, **100**, en proporció 1.0:2.5:4.6:6.8.

Dades físiques i espectroscòpiques de **106**

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.17 (d, $J_{3',4'}=J_{7,6'}=8.6$ Hz, 2H, H-3', H-7'), 6.85 (d, $J_{4',3'}=J_{6',7'}=8.7$ Hz, 2H, H-4', H-7'), 6.01 (dt, $J_{6,5}=7.7$ Hz, $J_{6,4ax}=J_{6,4eq}=1.5$ Hz, 1H, H-6), 5.11 (dt, $J_{5,6}=8.5$ Hz, $J_{5,4ax}=J_{5,4eq}=4.4$ Hz, 1H, H-5), 4.61 (s, 2H, H-1'), 3.78 (s, 3H, MeO-), 2.56 (t, $J_{3,4}=8.1$ Hz, 2H, H-3), 2.39-2.23 (m, 2H, H-4).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 169.5 (C-2, C=O), 159.2 (C-5'), 129.5 (C-2'), 129.5 (C-6), 129.2 (C-3', C-7'), 114.2 (C-4', C-6'), 106.6 (C-5), 55.4 (CH₃O-), 48.4 (C-1'), 31.6 (C-3), 20.5 (C-4).

Espectres **DEPT**, **COSY**, **HSQCed**, **HMBC** i **NOESY** enregistrats.

IR (ATR, cm⁻¹): 3324, 2937, 2836, 1655 (C=O st), 1511, 1244, 1175, 1031, 631.

EMAR (ESI+) *m/z*:
 Calculat per C₁₃H₁₅NO₂Na: 240.0995 (M+Na⁺, 100);
 Experimental: 420.0996 (M+Na⁺, 100).

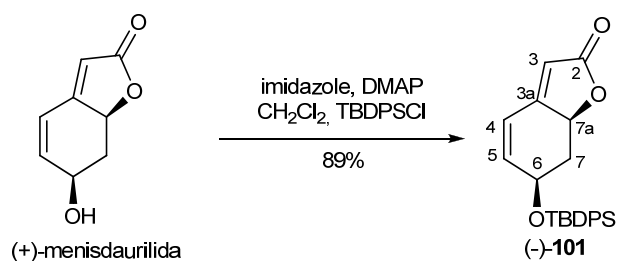
Dades físiques i espectroscòpiques de **107**

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃): δ 7.29-7.16 (m, 6H, H-ar), 7.16-7.09 (m, 2H, H-ar/H-5), 7.09-7.00 (m, 3H, H-ar/H-5), 6.78-6.56 (m, 2H, H-2, H-6), 5.12 (d, $J_{1',2'}=7.7$ Hz, 1H, H-1'), 4.95 (d, $J_{2',1'}=7.6$ Hz, 1H, H-2'), 3.61 (s, 2H, H-2''), 3.26 (s, 1H, OH).

EMAR (ESI+) m/z:	Calculat per C ₃₅ H ₃₄ NO ₆ :	564.2381 (M+H ⁺ , 100);
	Experimental:	564.2382 (M+H ⁺ , 100);
	Calculat per C ₃₅ H ₃₃ NO ₆ Na:	586.2200 (M+Na ⁺ , 100);
	Experimental:	586.2216 (M+Na ⁺ , 100);

3.2 SÍNTESI DE L'ALOSECURININA I LA VIROALOSECURININA UTILITZANT UN DERIVAT DE PIPERIDINA COM A ELECTRÒFIL

3.2.1 Obtenció de (6*R*,7*aS*)-6-(*tert*-butildifenilsilaniloxi)-7,7*a*-dihidrobenzofuran-2(6*H*)-ona, (-)-101



En un matràs de fons rodó de dues boques de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 270 mg (1.75 mmol) de (+)-menisdaurilida, 369 mg (5.42 mmol) d'imidazole i 21 mg (0.170 mmol) de DMAP en 18 mL de CH₂Cl₂ anhidre. Tot seguit, s'addicionen gota a gota 490 μL (1.85 mmol) de clorur de *tert*-butildifenilsilil i la solució es deixa agitant durant 2 h controlant la reacció per cromatografia en capa fina (èter de petroli/AcOEt, 4:1). Es tracta la reacció amb 15 mL d'una solució saturada de NH₄Cl, s'extreu la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (3x25 mL), s'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

S'obté aproximadament 1.0 g d'un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla de *n*-hexà/AcOEt 10:1 i fins arribar a 1:2. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 605 mg (1.55 mmol, 89%) d'un sòlid blanc identificat com (6*R*,7*aS*)-6-(*tert*-butildifenilsilaniloxi)-7,7*a*-dihidrobenzofuran-2(6*H*)-ona, (-)-101.
- 20 mg (0.13 mmol, 7%) d'un oli grogós identificat com substrat de partida, (+)-menisdaurilida.

Dades físiques i espectroscòpiques de (-)-101

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75-7.60 (m, 4H, H-ar), 7.53-7.33 (m, 6H, H-ar), 6.46 (dd, J_{4,5}=10.0 Hz, J_{4,6}=2.4 Hz, 1H, H-4), 6.21 (d, J_{5,4}=10.0 Hz, 1H, H-5), 5.75 (s ample, 1H, H-3), 4.63 (ddd, J_{7a,7ax}=13.4 Hz, J_{7a,7eq}=4.9 Hz, J_{7a,6}=1.7 Hz, 1H, H-7a), 4.59-4.51 (m, 1H, H-6ax), 2.67 (ddd,

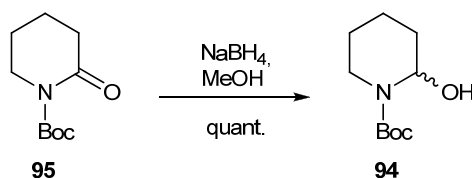
Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-101

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (td, J=8.0 Hz, J'=1.5 Hz, 4H, H-ar), 7.55-7.34 (m, 6H, H-ar), 6.45 (dd, J_{4,5}=9.9 Hz, J_{4,6}=2.4 Hz, 1H, H-4), 6.20 (d, J_{5,4}=10.0 Hz, 1H, H-5), 5.75 (s ample, 1H, H-3), 4.63 (ddd, J_{7a,7ax}=13.4 Hz, J_{7a,7eq}=4.9 Hz, J_{7a,6}=1.7 Hz, 1H, H-7a), 4.58-4.48 (m, 1H, H-6ax), 2.66 (ddd, J_{gem}=11.2 Hz, J_{7eq,6ax}≈J_{7eq,7a}=5.1 Hz, 1H, H-7eq), 1.78 (ddd, J_{7ax,7a}=13.4 Hz, J_{gem}=11.1 Hz, J_{7ax,6ax}=10.2 Hz, 1H, H-7ax), 1.08 (s, 9H, C(CH₃)₃).

Punt de fusió: 109-110 °C (*n*-pentà/èter).

Rotació específica: [α]_D=+57.0 (c 1.8, CHCl₃).

3.2.3 Obtenció de 2-hidroxipiperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **94**



En un matràs de fons rodó de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 678 mg (3.41 mmol) de piperidona **95** en 23 mL de metanol. Es refreda la solució en un bany d'aigua-gel i s'addicionen en porcions durant 15 minuts 260 mg (6.80 mmol) de NaBH₄. Es deixa reaccionar la mescla durant 1 h, fins que per cromatografia en capa fina (èter de petroli/AcOEt, 2:1) s'observa la completa desaparició del substrat de partida. Es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i es dissol el cru en 40 mL de CH₂Cl₂. Es renta la mescla amb 20 mL d'una solució saturada de NaHCO₃, la fase aquosa s'extreu amb CH₂Cl₂ (2x30 mL), s'ajunten els extractes orgànics, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda.

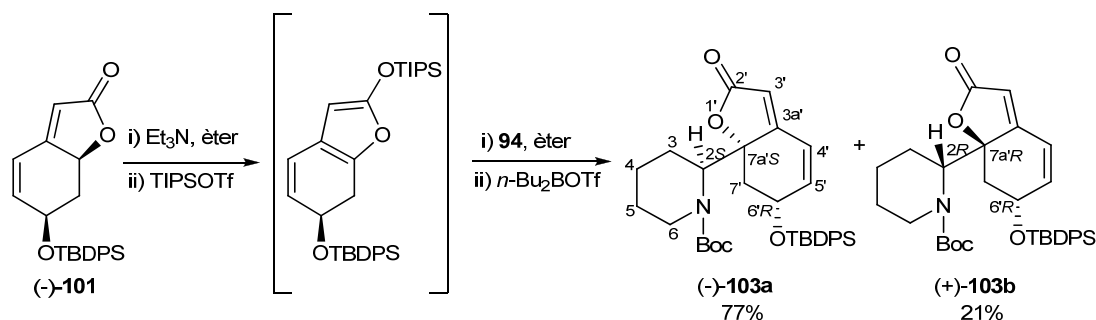
S'obtenen 685 mg (3.406 mmol) d'un oli incolor identificat com 2-hidroxipiperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **94**. Es considera el rendiment quantitatiu.

Dades espectroscòpiques de **94**^{167,179}

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 5.64 (s, 1H, OH), 3.70 (d, J=12.9 Hz, 1H), 3.02 (dt, J=12.8 Hz, J=3.1 Hz, 1H), 1.88–1.20 (m, 7H), 1.39 (s, 9H).

¹⁷⁹ Oliveira, D. F.; Miranda, P. C. M. L.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6646-6652.

3.2.4 Obtenció de (2*S*,6'*R*,7*a*'*S*)- i (2*R*,6'*R*,7*a*'*R*)-2-[6-(*tert*-butildifenilsilaniloxi)-2-(6*H*)-oxo-7,7*a*-dihidrobenzofuran-7*a*-il]piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil, (-)-103*a* i (+)-103*b*



En un *Schlenk* de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera d'argó, es dissolen 500 mg (1.28 mmol) de (-)-**101** en 13 mL d'èter anhidre i es refreda la solució a 0 °C en un bany d'aigua-gel. S'hi afegeixen 360 µL (2.57 mmol) de trietilamina i es manté la mescla a 0 °C durant 45 minuts. A continuació s'addicionen 410 µL (1.48 mmol) de trifluorometansulfonat de triisopropilsilil (TIPSOTf), es deixa temperar la mescla i es manté l'agitació durant una nit, controlant la seva evolució mitjançant cromatografia en capa fina d'alúmina bàsica sobre vidre (èter de petroli/AcOEt, 5:1).

S'afegeixen 580 mg (2.88 mmol) de l' α -aminoalcohol **94**, dissolts en 13 mL d'èter anhidre, i es refreda la mescla a -78 °C en un bany de CO₂-acetona. S'hi addicionen 1000 µL (1.00 mmol) d'una dissolució de trifluorometansulfonat de di-*n*-butilborat (*n*-Bu₂BOTf) 1 M en CH₂Cl₂, gota a gota, durant 10 minuts i es deixa reaccionar durant 5 minuts més. Es segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina d'alúmina bàsica (èter de petroli/AcOEt, 5:1). S'hi afegeixen 30 mL d'una solució saturada de NH₄Cl i es deixa escalfar fins a temperatura ambient. Es separen les fases i la fase aquosa s'extreu amb èter (2x30 mL), s'ajunten els extractes orgànics, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 1.60 g d'un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla de *n*-hexà/AcOEt 10:1 i fins arribar a 5:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 85 mg d'un oli grogós l'espectre de ¹H-RMN del qual sembla indicar que podria tractar-se de l' α -aminoalcohol de partida **94** deshidratat, 3,4-dihidro-(2*H*)-piridin-1-carboxilat de *tert*-butil.
- 562 mg (0.98 mmol, 76%) d'un oli incolor identificat com (2*S*,6'*R*,7*a*'*S*)-[6-(*tert*-butildifenilsilaniloxi)-2-oxo-(6*H*)-7,7*a*-dihidrobenzofuran-7*a*-il]piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil, (-)-**103a**.

Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-103b¹⁸¹

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (confòrmer majoritari) 7.86-7.57 (m, 4H, H-ar), 7.57-7.31 (m, 6H, H-ar), 6.43 (d, J_{4',5'}=9.9 Hz, 1H, H-4'), 5.65 (dd, J_{5',4'}=9.8 Hz, J_{5',6'}=4.4 Hz, 1H, H-5'), 5.59 (s, 1H, H-3'), 4.76 (t, J_{2,3}=6.8 Hz, 1H, H-2), 4.56 (t, J_{6',5'}=J_{6',7'anti}=4.6 Hz, 1H, H-6'), 4.07 (t, J_{6,5ax}=J_{6,5eq}=6.7 Hz, 1H, H-6), 3.21-2.87 (m, 1H, H-6), 2.59 (d, J_{gem}=14.1 Hz, 1H, H-7'*sin*), 2.13-1.96 (m, 2H, H-3), 1.74 (dd, J_{gem}=14.2 Hz, J_{7',6'}=5.4 Hz, 1H, H-7'*anti*), 1.96-1.16 (m, 4H, H-4, H-5), 1.40 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.07 (s, 9H, C(CH₃)₃); (confòrmer minoritari) 6.38 (d, J_{4',5'}=9.9 Hz, 1H, H-4'), 5.53 (dd, J_{5',4'}=9.6 Hz, J_{5',6'}=4.4 Hz, 1H, H-5'), 5.71 (s, 1H, H-3'), 4.85 (t, J_{2,3}=5.9 Hz, 1H, H-2), 4.62 (t, J_{6',5'}=J_{6',7'anti}=4.3 Hz, 1H, H-6'), 3.87 (dt, J_{6ax,5ax}=13.2 Hz, J_{6ax,5eq}=3.6 Hz, 1H, H-6ax), 2.61 (d, J_{gem}=14.0 Hz, 1H, H-7'), 1.42 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.11 (s, 9H, C(CH₃)₃).

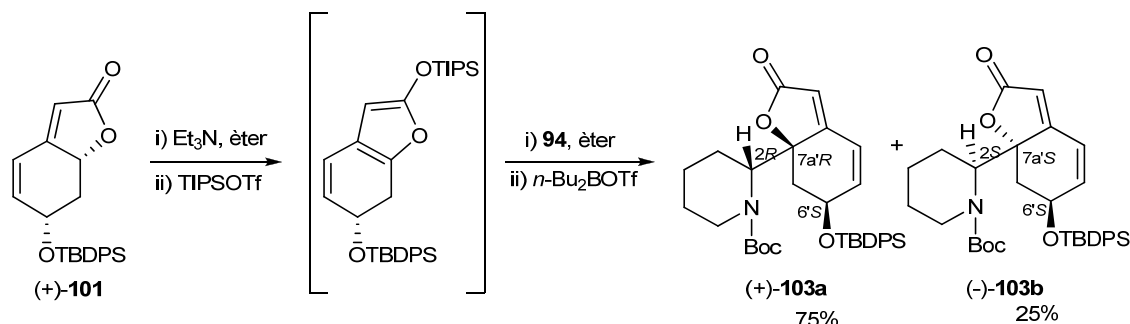
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 173.0 + 172.2 (C-2'), 166.1 + 164.7 (C-3a'), 156.1 + 155.7 (NCO), 136.2 + 136.1 + 135.9 + 135.8 + 133.5 + 133.3 + 133.1 + 130.3 + 130.1 + 128.1 + 128.0 (12C-ar), 135.2 + 134.2 (C-5'), 122.8 + 122.6 (C-4'), 113.5 + 111.7 (C-3'), 88.9 (C-7a'), 80.2 + 79.3 (OC(CH₃)₃), 66.1 (C-6'), 54.8 (C-2), 40.7 + 40.0 (C-6), 37.9 + 37.5 (C-7'), 28.9 + 28.7 + 28.4 (C(CH₃)₃), 27.2 (OC(CH₃)₃), 24.5 + 23.7 + 23.3 + 22.3 (C-3, C-5), 19.1/18.9 (C-4), 19.3 (C(CH₃)₃). Espectres **DEPT**, **COSY**, **HSQCed**, **NOESY** i **¹H-RMN** amb variació de la temperatura enregistrats.

IR (ATR, cm⁻¹): 2931, 2858, 1751 (C=O st, lactona), 1686 (C=O, carbat), 1401, 1364, 1148, 1105, 1002, 911, 751, 701.

EMAR (ESI+) *m/z*: Calculat per a C₃₄H₄₃NO₅SiNa: 596.2803 (M+Na⁺, 100)
 Experimental: 596.2815 (M+Na⁺, 100)

Rotació específica: [α]_D=+126.7 (c 0.9, CHCl₃).

3.2.5 Obtenció de (2*R*,6'*S*,7a'*R*)- i (2*S*,6'*S*,7a'*S*)-2-[6-(*tert*-butildifenilsilaniloxi)-2-(6*H*)-oxo-7,7a-dihidrobenzofuran-7a-il]piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil, (+)-103a i (-)-103b



¹⁸¹ En l'espectre de ¹H-RMN del producte obtingut, s'observa la presència de dos productes, isòmers rotacionals entre sí, en una proporció 64:36. Aquesta assignació queda corroborada, com en casos anteriors, mitjançant experiments ¹H-RMN de temperatura variables i NOESY, on s'observen senyals d'intercanvi entre absorcions del mateix protó però corresponents a diferent isòmer rotacional. Aquest comportament es pot observar també en menor mesura a l'espectre de ¹³C-RMN, però degut a la seva complexitat, s'han agrupat els senyals corresponents al mateix carboni.

En un *Schlenk* de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera d'argó, es dissolen 500 mg (1.28 mmol) de (+)-**101** en 13 mL d'èter anhidre i es refreda la solució a 0 °C en un bany d'aigua-gel. S'hi afegeixen 360 µL (2.57 mmol) de trietilamina i es manté la mescla a 0 °C durant 45 minuts. A continuació s'addicionen 410 µL (1.48 mmol) de TIPSOTf, es deixa temperar la mescla i es manté l'agitació durant una nit, controlant la seva evolució mitjançant cromatografia en capa fina d'alúmina bàsica sobre vidre (èter de petroli/AcOEt, 5:1).

S'afegeixen 580 mg (2.88 mmol) de l'aminoalcohol **94**, dissolts en 13 mL d'èter anhidre, i es refreda la mescla a -78 °C en un bany de CO₂-acetona. S'hi addicionen 640 µL (0.640 mmol) d'una dissolució de *n*-Bu₂BOTf 1 M en CH₂Cl₂, gota a gota, durant 5 minuts i es deixa reaccionar durant 5 minuts, seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina d'alúmina bàsica (èter de petroli/AcOEt, 5:1). S'hi afegeixen 600 µL (0.60 mmol) d'una dissolució de *n*-Bu₂BOTf 1M en CH₂Cl₂, gota a gota, durant 5 minuts i es deixa reaccionar durant 5 minuts més. A continuació s'hi afegeixen 20 mL d'una solució saturada de NH₄Cl i es deixa escalfar fins a temperatura ambient. Es separen les fases i la fase aquosa s'extreu amb èter (2x30 mL), s'ajunten els extractes orgànics, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 1.76 g d'un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla de *n*-hexà/AcOEt 10:1 i fins arribar a 5:1. Les fraccions obtingudes, per ordre d'elució, són les següents:

- 156 mg d'un oli groc l'espectre de ¹H-RMN del qual sembla indicar que podria tractar-se de l'α-aminoalcohol de partida **94** deshidratat, 3,4-dihidro-(2*H*)-piridin-1-carboxilat de *tert*-butil.
- 529 mg (0.92 mmol, 72%) d'un oli incolor identificat com (+)-**103a**.
- 60 mg (0.10 mmol, 8%) d'un oli incolor identificat com una mescla en proporció 2:3 dels compostos (+)-**103a** i (-)-**103b**, respectivament.
- 149 mg (0.26 mmol, 20%) d'un oli incolor identificat com (-)-**103b**.

Tenint en compte les 3 fraccions obtingudes corresponent als diastereoisòmers (+)-**103a** (0.96 mmol, 75%) i (-)-**103b** (0.32 mmol, 25%), el rendiment de la reacció és quantitatiu des de (-)-**101** amb un 50% de.

Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-**103a**

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃): δ (confòrmer majoritari) 7.66 (d, J=7.9 Hz, 4H, H-ar), 7.55-7.30 (6H, H-ar), 6.51 (dd, J_{4',5'}=10.0 Hz, J_{4',6'}=2.0 Hz, 1H, H-4'), 6.24 (d, J_{5',4'}=10.0 Hz, 1H, H-5'), 5.64 (s, 1H, H-3'), 4.51-4.26 (m, 1H, H-6'), 3.84 (t, J_{2,3}=5.7 Hz, 1H, H-2), 3.74 (dd, J_{gem}=13.8 Hz, J_{6,5}=6.0 Hz, 1H, H-6), 2.92 (dt, J_{gem}=13.2 Hz, J_{6,5ax}=J_{6,5eq}=4.6 Hz, 1H, H-6), 2.38 (dd, J_{gem}=12.4 Hz, J_{7'eq,6'eq}=5.2 Hz, 1H, H-7'eq), 1.80 (dd, J_{gem}=11.9 Hz, J_{7'ax,6'eq}=10.8 Hz, 1H, H-7'ax), 1.69-0.65 (m, 6H, H-3, H-4, H-5), 1.31 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.07 (s, 9H, C(CH₃)₃); (confòrmer minoritari, senyals

observables) 6.48 (d, $J_{4',5'}=10.1$ Hz, 1H, H-4'), 6.16 (d, $J_{5',4'}=9.9$ Hz, 1H, H-5'), 5.73 (s, 1H, H-3'), 3.96 (dd, $J_{gem}=13.7$ Hz, $J_{6,5}=5.5$ Hz, 1H, H-6), 2.83 (dt, $J_{gem}=13.1$ Hz, $J_{6,5ax}=J_{6,5eq}=4.3$ Hz, 1H, H-6).

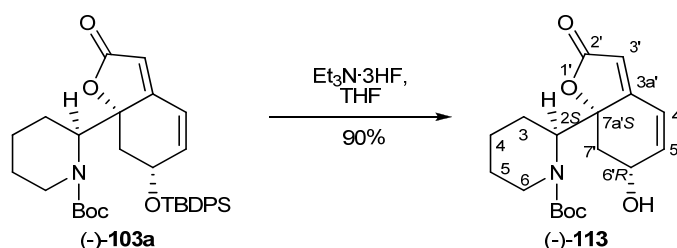
Rotació específica: $[\alpha]_D^{25}=+76.3$ (c 2.1, CHCl_3).

Dades físiques i espectroscòpiques de (-)-103b

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (confòrmer majoritari) 7.82-7.56 (m, 4H, H-ar), 7.56-7.30 (m, 6H, H-ar), 6.51-6.30 (m, 1H, H-4'), 5.65 (dd, $J_{5',4'}=9.7$ Hz, $J_{5',6'}=4.3$ Hz, 1H, H-5'), 5.59 (s, 1H, H-3'), 4.76 (t, $J_{2,3}=6.9$ Hz, 1H, H-2), 4.56 (t, $J_{6',5'}=J_{6',7'anti}=4.7$ Hz, 1H, H-6'), 4.07 (t, $J_{6,5ax}=J_{6,5eq}=6.7$ Hz, 1H, H-6), 3.22-2.84 (m, 1H, H-6), 2.59 (d, $J_{gem}=14.3$ Hz, 1H, H-7'*sin*), 2.17-1.18 (m, 6H, 2H-3, 2H-4, 2H-5), 1.74 (dd, $J_{gem}=14.2$ Hz, $J_{7'anti,6'}=5.5$ Hz, 1H, H-7'*anti*), 1.42 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.09 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); (confòrmer minoritari, senyals observables) 5.52 (dd, $J_{5',4'}=9.9$ Hz, $J_{5',6'}=4.8$ Hz, 1H, H-5'), 5.71 (s, 1H, H-3'), 4.85 (t, $J_{2,3}=5.6$ Hz, 1H, H-2), 4.62 (t, $J_{6',5'}=J_{6',7'anti}=5.1$ Hz, 1H, H-6'), 3.86 (dt, $J_{6ax,5ax}=13.7$ Hz, $J_{6ax,5eq}=4.0$ Hz, 1H, H-6ax), 2.61 (d, $J_{gem}=14.0$ Hz, 1H, H-7'*sin*), 1.42 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.11 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Rotació específica: $[\alpha]_D^{25}=-138.6$ (c 1.8, CHCl_3).

3.2.6 Obtenció de (2S,6'R,7a'S)-2-(2-(6H)-oxo-7,7a-dihidrobenzofuran-7a-il)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil, (-)-113



En un matràs de fons rodó de dues boques de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera de nitrogen, es dissolen 495 mg (0.86 mmol) de (-)-103a en 25 mL de THF anhidre. S'addicionen 2.9 mL (17.43 mmol) de $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ i es deixa refluïr la mescla durant 3.5 h, quan per cromatografia en capa fina (èter de petroli/ AcOEt , 2:1) s'observa la desaparició del substrat de partida. Tot seguit, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i es redissol el cru de reacció en 35 mL de CH_2Cl_2 . S'hi afegeixen 20 mL d'una solució saturada de NH_4Cl , es separen les fases i la fase aquosa s'extreu amb CH_2Cl_2 (3x30 mL). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 715 mg d'un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla de *n*-hexà/ AcOEt 2:1 i fins arribar a 1:1.

En un matràs de fons rodó de dues boques de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera de nitrogen, es dissolen 488 mg (0.85 mmol) de (+)-**103a** en 25 mL de THF anhidre. S'addicionen 2.8 mL (16.83 mmol) de Et₃N·3HF i es deixa refluir la mescla durant 5 h, quan per cromatografia en capa fina (èter de petroli/AcOEt, 2:1) s'observa la consumició del substrat de partida. Tot seguit, es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i es redissol el cru de reacció en 35 mL de CH₂Cl₂. S'hi afegeixen 20 mL d'una solució saturada de NH₄Cl, es separen les fases i la fase aquosa s'extreu amb CH₂Cl₂ (3x30 mL). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 666 mg d'un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla de *n*-hexà/AcOEt 2:1 i fins arribar a 1:1. S'obtenen 247 mg (0.74 mmol, 87%) d'un oli incolor identificat com (2*R*,6'*S*,7*a*'*R*)-2-(2-(6*H*)-oxo-7,7*a*-dihidrobenzofuran-7*a*-il)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil, (+)-**113**.

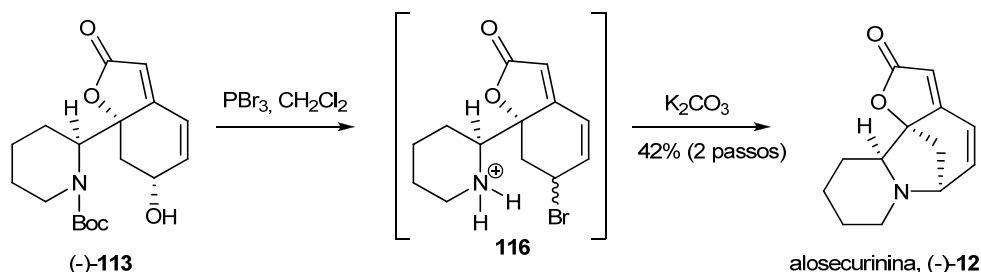
Dades físiques i espectroscòpiques de (+)-**113**¹⁸³

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ (confòrmer majoritari) 6.57 (dd, J_{4',5'}=10.0 Hz, J_{4',6'}=2.0 Hz, 1H, H-4'), 6.19 (d, J_{5',4'}=10.0 Hz, 1H, H-5'), 5.69 (s, 1H, H-3'), 4.53 (s ample, 1H, H-6'), 4.19 (t, J_{2,3}=5.9 Hz, 1H, H-2), 4.05 (dd, J_{gem}=15.8 Hz, J_{6eq,5eq}=6.2 Hz, 1H, H-6eq), 3.01 (ddd, J_{gem}=13.7 Hz, J_{6ax,5ax}=12.2 Hz, J_{6ax,5eq}=5.1 Hz, 1H, H-6ax), 2.89 (dd, J_{gem}=12.4 Hz, J_{7eq,6'}=5.4 Hz, 1H, H-7'eq), 2.38 (s ample, 1H, OH), 2.16-1.94 (m, 1H, H-3), 1.92–1.13 (m, 5H, 1H-3, 2H-4, 2H-5), 1.72 (dd, J_{gem}=12.1 Hz, J_{7'ax,6'}=10.8 Hz, 1H, H-7'ax), 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃); (confòrmer minoritari, senyals observables) 5.80 (s, 1H, H-3'), 3.84 (dd, J_{gem}=13.9 Hz, J_{6eq,5eqc}=5.0 Hz, 1H, H-6eq).

Rotació específica: [α]_D=+72.3 (c 2.8, CHCl₃).

3.2.8 Obtenció de (-)-alosecurinina, (-)-**12**

3.2.8.1 A través de l'intermedi bromat **116**

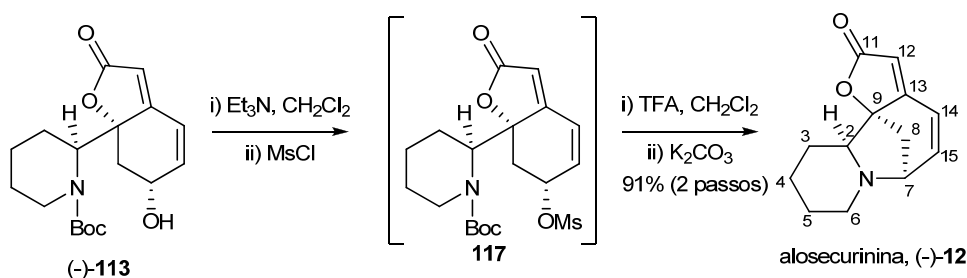


¹⁸³ Com en casos anteriors, en l'espectre de ¹H-RMN i ¹³C-RMN del producte obtingut, s'observa la presència de dos productes, isòmers rotacionals entre sí, en una proporció 82:18.

En un matràs de fons rodó de 10 mL de capacitat equipat amb agitació magnètica es dissolen 22 mg (0.06 mmol) de (-)-**113** en 3 mL de CH₂Cl₂. Es refreda la solució a 0 °C amb un bany d'aigua-gel i s'addicionen 19 mL (0.20 mmol) de PBr₃ gota a gota i es deixa temperar la mescla. Al cap d'1 h d'agitació a temperatura ambient s'observa mitjançant cromatografia en capa fina d'alúmina bàsica (AcOEt) la consumició total del substrat de partida. S'addicionen 6 mL d'aigua, es separen les fases i s'addiciona a la fase orgànica 1 mL d'una solució saturada de K₂CO₃. Es deixa en agitació durant 30 minuts a temperatura ambient i 30 minuts més al sonicador. S'extreu amb CH₂Cl₂ (3x15 mL), s'assequen els extractes orgànics sobre sulfat magnèsic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 19 mg d'un cru oliós groguenc l'espectre de ¹H-RMN del qual mostra la presència d'alo securinina i producte bromat sense el grup protector Boc-. Es purifica el cru per cromatografia en columna mitjançant un columnador automàtic a través de 8 g d'alúmina bàsica utilitzant inicialment com a eluent una mescla de *n*-hexà/AcOEt 4:1 amb un flux de 18 mL/min i un volum de 5 mL per fracció, i finalitzant amb AcOEt com eluent. S'obtenen 6 mg (0.028 mL, 42%) d'un sòlid groc identificat com alo securinina, (-)-**12**.

3.2.8.2 A través de l'intermedi mesilat **117**

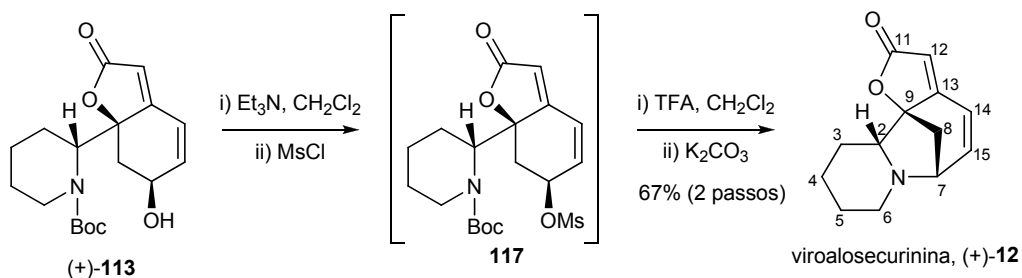


En un *Schlenk* de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 90 mg (0.27 mmol) de (-)-**113** en 9 mL de CH₂Cl₂ anhidre. Es refreda la solució en un bany d'aigua-gel i s'addicionen 94 µL (0.67 mmol) de trietilamina gota a gota. Es deixa reaccionar la mescla 10 minuts i s'addicionen 31 µL (0.399 mmol) de clorur de mesil. Es deixa reaccionar la mescla durant 30 minuts a 0 °C, seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina d'alúmina (èter de petroli/AcOEt, 1:1). Es tracta la reacció amb 5 mL d'una solució saturada de NH₄Cl, es separen les fases i la fase aquosa s'extreu amb CH₂Cl₂ (3x10 mL). S'ajunten els extractes orgànics, s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda, obtenint 128 mg d'un cru oliós de color groc.

En un matràs de fons rodó de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissol el cru obtingut en 5 mL de CH₂Cl₂. S'addicionen 83 µL (1.07 mmol) d'àcid trifluoroacètic (TFA) gota a gota i es deixa reaccionar la mescla durant 3 h. Es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i es dissol el cru en 3 mL de THF. S'addiciona 1 mL d'una solució saturada de K₂CO₃, observant un canvi de color de la mescla de reacció de incolora a groga. Es deixa reaccionar la mescla 30

3.2.9

Obtenció de (+)-viroalosecurinina, (+)-12



En un *Schlenk* de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 110 mg (0.33 mmol) de (-)-**113** en 11 mL de CH_2Cl_2 anhidre. Es refreda la solució en un bany d'aigua-gel i s'addicionen 115 μL (0.82 mmol) de trietilamina gota a gota. Es deixa reaccionar la mescla 10 minuts i s'addicionen 38 μL (0.49 mmol) de clorur de mesil. Es deixa reaccionar la mescla durant 30 minuts a 0 °C, seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina d'alúmina (èter de petroli/ AcOEt , 1:1). Es tracta la reacció amb 6 mL d'una solució saturada de NaCl , es separen les fases, la fase orgànica s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda, obtenint 144 mg d'un cru oliós de color grogós.

En un matràs de fons rodó de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissol el cru obtingut en 6 mL de CH_2Cl_2 . S'addicionen 155 μL (1.99 mmol) d'àcid trifluoroacètic (TFA) gota a gota i es deixa reaccionar la mescla durant 2 h. Es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i es dissol el cru en 4 mL de THF. S'addiciona 1 mL d'una solució saturada de K_2CO_3 , observant-se un canvi de color de la mescla de reacció de incolora a groga. Es deixa reaccionar la mescla 30 minuts a temperatura ambient i 1 h al sonicador. S'addicionen 5 mL d'una solució saturada de NaCl i es separen les fases. La fase aquosa s'extreu amb CH_2Cl_2 (3x10 mL), s'ajunten els extractes orgànics i es renten amb 10 mL d'una solució saturada de NaCl . La fase orgànica s'asseca sobre sulfat magnèsic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 111 mg d'un cru oliós que es purifica per cromatografia en columna a través de Florisil® utilitzant com a eluent una mescla de *n*-hexà/ AcOEt 10:1 i fins arribar a 1:1. S'obtenen les següents fraccions per ordre d'elució:

- 17 mg d'un oli groc identificat com viroalosecurinina, (+)-**12** impurificada amb dos productes més sense identificar.

- 48 mg (0.221 mmol, 67%) d'un sòlid grogós identificat com viroalosecurinina, (+)-**12**.

Dades físiques i espectroscòpiques de la viroalosecurinina, (+)-**12**¹⁴⁶

¹H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 6.82 (dd, $J_{15,14}=9.1$ Hz, $J_{15,7}=5.3$ Hz, 1H, H-15), 6.63 (dd, $J_{14,15}=9.1$ Hz, $J_{14,7}=0.8$ Hz, 1H, H-14), 5.68 (s, 1H, H-12), 3.85 (t, $J=4.8$ Hz, 1H, H-7), 3.60 (dd,

$J_{2,3ax}=13.0$ Hz, $J_{2,3eq}=3.5$ Hz, 1H, H-2), 2.87–2.67 (m, 2H, 2H-6), 2.61 (dd, $J_{gem}=9.6$ Hz, $J_{8,7}=4.4$ Hz, 1H, H-8), 1.89 (d, $J_{gem}=9.6$ Hz, 1H, H-8), 1.83–1.54 (m, 3H, 2H-5, H-4), 1.54–1.23 (m, 2H, H-4, H-3eq), 1.15 (dq, $J_{gem}=J_{3ax,2}=J_{3ax,4ax}=12.9$ Hz, $J_{3ax,4eq}=6.0$ Hz, 1H, H-3ax).

Punt de fusió: 138-139 °C (*n*-hexà/acetona) {lit.^{111c}: 133-134 °C (ligroïna); lit.¹¹⁸: 135-136 °C; lit.¹⁴⁶: 145-147 °C (*n*-hexà/acetona)}.

Rotació específica: $[\alpha]_D^{20}=+1068$ (*c* 1.2, EtOH) {lit.^{110e,f}: $[\alpha]_D^{20}=+1084.6$ (EtOH); lit.^{111c}: $[\alpha]_D^{20}=+1200$ (EtOH); lit.¹¹⁸: $[\alpha]_D^{20}=+990$ (*c* 0.98, EtOH); lit.¹⁴⁶: $[\alpha]_D^{20}=+1113$ (*c* 1.0, EtOH)}.

VII.

BIBLIOGRAFIA

1. (a) Legler, G.; Bause, E. *Carbohydr. Res.* **1973**, *28*, 45-52. (b) Leger, G.; Lotz, W. *Physiol. Chem.* **1973**, *354*, 243-254. (c) Umezawa, S. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1974**, *30*, 111-182. (d) Atsumi, S.; Umezawa, K.; Inuma, H.; Naganawa, H.; Nakamura, H.; Iitaka, Y.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 49-53.
2. Tang, Y.-Q.; Maul, C.; Höfs, R.; Sattler, I.; Grabley, S.; Feng, X.-Z.; Zeeck, A.; Thiericke, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 149-153 (gabosines L, N i O).
3. Mann, J. *Secondary Metabolism*, Oxford University Press, Oxford **1987**.
4. Marco-Contelles, J.; Molina, M. T.; Anjum, S. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2857-2899.
5. Higa, T.; Okuda, R. K.; Severns, R. M.; Scheuer, P. J.; He, C.-H.; Changfu, X.; Clardy, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1063-1070.
6. Lee, M.; Fantini, A. A.; Morton, G. O.; James, J. C.; Borders, D. B.; Testa, R. T. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1149-1070.
7. (a) Fehlhaber, H. W.; Kogler, H.; Mukhopadhyay, T.; Vijayakumar, E. K. S.; Ganguli, B. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8242-44. (b) Roy, T.; Mukhopadhyay, T.; Reddy, G. C. S.; Desikan, K. R.; Rupp, R. H.; Ganguli, B. N. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1780-1784. (c) Fehlhaber, H. W.; Kogler, H.; Mukhopadhyay, T.; Vijayakumar, E. K. S.; Roy, K.; Rupp, R. H.; Ganguli, B. N. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1785-1794.
8. Endo, K.; Hikino, H. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2011-2014.
9. Messana, I.; Sperandei, M.; Multari, G.; Galeffi, C.; Marini-Bettolo, G. B. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2617-2619.
10. (a) Nishino, C.; Kobayashi, K. **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01,290,627 [89,290,627]**; *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 191943y. (b) Nishino, C.; Kobayashi, K. **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01,290,666 [89,290,666]**; *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 235165c. (c) Nagakura, A.; Sato, M.; Kikuchi, M.; Nakatsu, T. **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 02,200,631 [90,200,631]**; *Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 30162u.
11. (a) Takahashi, K.; Matsuzawa, S.; Takani, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 1677-1681. (b) Bachmann, T. L.; Ghia, F.; Torssell, K. B. G. *Phytochemistry* **1993**, *33*, 189-191.
12. Guerriero, A.; Pietra, F. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2394-2396.
13. Snieckus, V. *The Alkaloids*, Manske, R. H. F. Ed., Academic Press, New York **1973**, vol. 14, p. 425.
14. (a) van der Woerd, L. A. *Geneesk. Tijdschr. Ned.-Indie* **1941**, *81*, 1963; *Chem. Abstr.* **1942**, *36*, 1609. (b) Serra, R. M. *An. Univ. Santo Domingo* **1944**, *8*, 295; *Chem. Abstr.* **1947**, *41*, 1812g. (c) Chopra, R. N. *Glossary of Indian Medicinal Plants* **1956**, 191. (d) Nadkarni, A. K. *Indian Materia Medica*, Popular Prakashan, Pvt. Ltd., Bombay **1976**, vol. 1, p. 948.
15. (a) Friess, S. L.; Durant, R. C.; Whitcomb, E. R.; Reber, L. J.; Thommesen, W. C. *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* **1961**, *3*, 347; *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 25053b. (b) Beutler, J. A.; Karbon, E. W.; Brubaker, A. N.; Malik, R. Curtis, D. R.; Enna, S. J. *Brain Res.* **1985**, *330*, 135-140.
16. Stratmann, K.; Moore, R. E.; Bonjouklian, R.; Deeter, J. B.; Patterson, G. M. L.; Shaffer, S.; Smith, C. D.; Smitka, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9935-9942.

17. Harbone, J. B. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 361-367.
18. Aebi, A.; Buchi, J.; Waaler, T.; Eichenberger, E.; Schmutz, J. *Pharm. Acta Helv.* **1955**, *30*, 277-279.
19. (a) Brune, K. **Ger. Offen. 4,208,300 [93,208,300]**; *Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 262539. (b) Thomet, O. A. R.; Wiesmann, U. N.; Schapowal, A.; Bizer, C.; Simon, H.-U. *Biochem. Pharm.* **2001**, *61*, 1041-1047. (c) Rittinghausen, R. **PCT Int. Appl. WO 2,003,088,985 [03,088,985]**; *Chem. Abstr.* **2003**, *139*, 341715.
20. Haegele, B. F.; Wildi, E.; Harmatha, J.; Pavlik, M.; Rowell-Rahier, M. *J. Chem. Ecol.* **1998**, *24*, 1733-1743.
21. Shen, Y. C.; Tsai, P. I.; Fenical, W.; Hay, M. E. *Phytochemistry* **1992**, *32*, 71-75.
22. Alexakis, A.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 477-511.
23. Magdziak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383-1429.
24. (a) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3895-3897. (b) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8665-8668. (c) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Medrano, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7907-7914. (d) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; García-García, E.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4473-4483. (e) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3603-3609. (f) Busqué, F.; de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3077-3080.
25. (a) Danishefsky, S. J.; Simoneau, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2599-2604. (b) Jones, A. B.; Yamaguchi, M.; Patten, A.; Danishefsky, S. J.; Ragan, J. A.; Smith, D. B.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 17-19.
26. (a) Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Marjanet, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1151-1155. (b) Bayón, P.; Marjanet, G.; Toribio, G.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3486-3491.
27. Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Marjanet, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1617-1620.
28. (a) Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 455-459. (b) Busqué, F.; Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2021-2032.
29. Alibés, R.; Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Arkivok* **2007**, *4*, 120-131.
30. Cantó, M. *Tesi Doctoral*, UAB, **2005**.
31. Cucarull, J. R. *Tesi Doctoral*, UAB, en curs de redacció.
32. Hay, M.; Fenical, W. *Ann. Rev. Ecol. Syst.* **1988**, *19*, 111-145.
33. (a) Harbone, J. B. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 361-379 i les referències que s'hi citen. (b) Hay, M. E. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **1996**, *200*, 103-134.
34. Shen, Y. C.; Tsai, P. I.; Fenical, W.; Hay, M. E. *Phytochemistry* **1993**, *32*, 71-75.
35. (a) Blackman, A. J.; Dragar, C.; Well, R. J. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2783-2786. (b) Blackman, A. J.; Rogers, G. I.; Volkman, J. K. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 3686-3687.

36. Takahashi, M.; Shioura, Y.; Murakami, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1235-1242.
37. Fadel, A.; Vandromme, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1153-1162.
38. Luchaco-Cullis, C. A.; Mizutani, H.; Murphy, K. E.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1456-1460.
39. Kamikubo, T.; Shimizu, M.; Ogasawara, K. *Enantiomer* **1997**, *2*, 297-301.
40. Kita, Y.; Furukawa, A.; Futamura, J.; Ueda, K.; Sawama, Y.; Hamamoto, H.; Fujioka, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8779-8786.
41. Ogasawara, K.; Takahashi, M.; Shioura, Y.; Murakami, H. **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 11,116,520 [97,278,538]**; *Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 325047s.
42. Alder, K.; Flock, F. H.; Beumling, H. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 1896-1899.
43. (a) Li, K.; Yuan, H.; Lu, B.; Li, Y.; Teng, D. *J. Chem. Res. (S)* **2000**, 530-531. (b) Bassindale, M.; Hamley, P.; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9055-9057. (c) Ohira, S.; Kuboki, A.; Hasegawa, T.; Kikuchi, T.; Kutsukake, T.; Nomura, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4641-4644. (d) Shan, S.; Ha, C. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4005-4008. (e) Srikrishna, A.; Satyanarayana, G.; Prasad, M. R. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1687-1698. (f) Biswas, B.; Venkateswaran, R. V. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1769-1779. (g) Ávila-Zárraga, J. G.; Barroso, M.; Covarrubias-Zúñiga, A.; Romero-Ortega, M. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 389-395.
44. Haslanger, M.; Lawton, R. G. *Synth. Commun.* **1974**, *4*, 155-159.
45. Mussini, P.; Orsini, F.; Pelizzoni, F. *Synth. Commun.* **1975**, *5*, 283-286.
46. Greene, T.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 2nd Ed., **1991**.
47. Konopelski, J. P.; Deng, H.; Schiemann, K.; Keane, J. M.; Olmstead, M. M. *Synlett* **1998**, 1105-1107.
48. Boyer, F. D.; Prangé, T.; Ducrot, P.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1153-1159.
49. Alibés, R.; Busqué, F.; Bardají, G. G.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2632-2636.
50. Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-3181.
51. Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646.
52. Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050.
53. Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349-12357.
54. Cintas, P. *Synthesis* **1992**, 248-257.
55. (a) Markó, I. E.; Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Vanherck, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3207-3209. (b) Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1799-1802.
56. Marcantoni, E.; Nobili, F.; Bartoli, G.; Bosco, M.; Sambri, L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4183-4184.
57. Bierling, B.; Kirschke, K.; Oberender, H.; Schulz, M. *J. Prakt. Chem.* **1972**, *314*, 170-180.

58. *Global Tuberculosis Control - surveillance, planning, financing. World Health Organization Report 2008* [fitxer en línia]. [Suïssa]: WHO, 2008. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/download_centre/en/index.html [consulta: octubre 2008] ISBN 978 92 4 156354 3.
59. Dye, C.; Williams, B. G.; Espinal, M. A. *Science* **2002**, *295*, 2042-2046.
60. *Tuberculosis* [fitxer en línia]. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), actualització 9 de maig 2008. <http://www3.niaid.nih.gov/topics/tuberculosis/> [consulta: novembre 2008].
61. Cole, S. T.; Alzari, P. M. *Science* **2005**, *307*, 214-215.
62. *Tuberculosis 2007* [fitxer en línia]. Palomino, J. C.; Leão, S. C.; Ritacco, V., <http://www.tuberculosistextbook.com/> [consulta: gener 2009].
63. Stover, C. K.; Warrener, P.; VanDevanter, D. R.; Sherman, D. R.; Arain, T. M.; Langhorne, M. H.; Anderson, S. W.; Towell, J. A.; Yuan, Y.; McMurray, D. N.; Kreiswirth, B. N.; Barry, C. E.; Baker, W. R. *Nature* **2000**, *405*, 962-966.
64. Sasaki, H.; Haraguchi, Y.; Itotani, M.; Kuroda, H.; Hashizume, H.; Tomishige, T.; Kawasaki, M.; Matsumoto, M.; Komatsu, M.; Tsubouchi, H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7854-7860.
65. Andries, K.; Verhasselt, P.; Guillemont, J.; Gohlmann, H. W. H.; Neefs, J.-M.; Winkler, H.; Van Gestel, J.; Timmerman, P.; Zhu, M.; Lee, E.; Williams, P.; de Chaffoy, D.; Huitric, E.; Hoffner, S.; Cambau, E.; Truffot-Pernot, C.; Lounis, N.; Jarlier, V. *Science* **2005**, *307*, 223-227.
66. Protopopova, M.; Hanrahan, C.; Nikonenko, B.; Samala, R.; Chen, P.; Gearhart, J.; Einck, L.; Nacy, C. A. *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *56*, 968-974.
67. Ehrlich, P. *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 17-47.
68. Gund, P. *Progress in Molecular and Subcellular Biology*, Hahn, F. E.; Kersten, H.; Kersten, W.; Szybalski, W. Ed. Springer-Verlag, Berlin **1977**, vol. 5, p. 117-143.
69. Accelrys, Inc. San Diego, <http://accelrys.com/products/scitegic/component-collections/catalyst.html> [consulta: novembre 2008].
70. (a) Hahn, M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2080-2090. (b) Hahn, M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2091-2102.
71. TAACF Web Site: www.taacf.org.
72. Derwent 99 World Drug Index, 53899 compounds; Derwent Information Ltd. London 1999.
73. Kerr, W. J.; McLaughlin, M.; Morrison, A. J.; Pauson, P. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2945-2948.
74. Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011-1013.
75. Satoh, T.; Kawashima, T.; Takahashi, S.; Sakai, K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9599-9607.
76. Ferrer, E. *Treball de Recerca*, UAB, **2007**.
77. Johnson, W. S.; Anderson, J. M.; Shelberg, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 218-222.
78. Price, C. C.; Judge, J. M. *Organic Synthesis*; John Wiley and Sons: New York, **1973**, vol. 5, p. 255.

79. Holysz, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4432-4437.
80. Dulcere, J. P.; Mihoubi, M. N.; Rodriguez, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5702-5716.
81. Abdel-Magid, A. F.; Mehrman, S. *J. Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 971-1031 i les referències que s'hi citen.
82. Weis, A. L.; Bakos, T.; Alferiev, I.; Zhang, X.; Shao, B.; Kinney, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4863-4864.
83. Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897-2904.
84. Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862.
85. Marjanet, G. *Tesi Doctoral*, UAB, **2006**.
86. (a) Clive, D. L. J. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1049-1132. (b) Wessjohann, L. A.; Sinks, U. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 189-203.
87. Dieden, R.; Hevesi, L. *Synthesis* **1988**, 616-619.
88. Knowles, J. P.; Whiting, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3365-3368.
89. Per estudis de ^1H -RMN de *sin*- i *anti*-triciclo[5.1.0.0^{3,5}]octans: (a) Xu, L.; Brinker, U. H.; Smith, W. B. *Magn. Reson. Chem.* **1992**, *30*, 1196-1202. Per estudis cristal·logràfics i conformacions dels *anti*-triciclo[5.1.0.0^{3,5}]octans: (b) Lynch, V. M.; Baran, J. R., Jr.; Lagow, R. J.; Davis, B. E. *Acta Crystallogr. C.* **1994**, *50*, 1765-1768. (c) Gubaidullin, A. T.; Mamedov, V. A.; Litvinov, I. A.; Ye, H.; Tsuboi, S. *Monatsh. Chem.* **2003**, *134*, 1229-1240.
90. Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353-1364.
91. Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867-868.
92. Lambert, J. B.; Koeng, F. R.; Hamersma, J. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2941-2947.
93. Haasnoot, C. A. G.; de Leeuw, F. A. A. M.; Altona, C. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783-2792.
94. Es poden calcular mitjançant el programari lliure *MestReJ* obtingut en línia; <http://www.mestrelab.com/download/MestReJ.zip> [consulta: febrer 2009]; o bé, mitjançant un programari en línia; Stenutz, R. *Generalized 3JHH calculation acc. Haasnoot et al.* <http://www.stenutz.eu/conf/jhh.html> [actualització: gener 2009] [consulta: febrer 2009].
95. (a) Mende, U.; Radüchel, B.; Skuballa, W.; Vorbrüggen, H. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 629-632. (b) Denmark, S. E.; Stavanger, R. A.; Faucher, A. M.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3375-3389. (c) Rodriguez, C. G.; Ibarzo, J.; Alvarez, A.; Branchadell, V.; Oliva, A.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1025-1034. (d) Özdemirhan, F. D.; Çelik, M.; Atlı, S.; Tanyelia, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 287-291.
96. Toshimitsu, A.; Aoai, T.; Owada, H.; Uemura, S.; Okano, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4727-4733.
97. Ciufolini, M. A.; Dong, Q.; Yates, M. H.; Schunk, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2881-2884.
98. Ranu, B. C.; Banerjee, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 141-143.
99. (a) Johnson, A. W.; Kasha, W. C.; Starzewsky, K. A. O.; Dixon, D. A. *Ylides and Imines of Phosphorus*; John Wiley: New York, **1993**; Chapter 13. (b) Molina, P.; Vilaplana, M. J.

Synthesis **1994**, 119-1218. (c) Fresneda, P. M.; Molina, P. *Synlett* **2004**, 1-17. (d) Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523-575.

100. Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635-646. (b) Staudinger, H.; Hauser, E. *Helv. Chim. Acta* **1921**, *4*, 861-886.

101. Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353-1406.

102. (a) Tian, W. Q.; Wang, Y. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4299-4308. (b) Lin, F. L.; Hoyt, H. M.; Halbeek, H. v.; Bergman, R. G.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2686-2695.

103. (a) Palacios, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6239-6246. (b) Cossio, F. P.; Alonso, C.; Lecea, B.; Ayerbe, M.; Rubiales, G.; Palacios, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2839-2847.

104. Bosch, I.; González, A.; Urpí, F.; Villarrasa, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5638-5643.

105. Shriner, R. L.; Fuson, R. C.; Curtin, D. Y.; Morrill, T. C., *The Systematic Identification of Organic Compounds*. 6th ed. New York: Wiley, **1980**.

106. Buckingham, J. Q. *Rev., Chem. Soc.* **1969**, *23*, 37-56.

107. O'Connor, R.; Rosenbrook, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 5208-5210.

108. Bayón, P.; Busqué, F.; Figueredo, M. *Targets in Heterocycl. Syst.* **2005**, *9*, 281-310.

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

110. (a) Satoda, I.; Murayama, M.; Tsuji, J.; Yoshii, E. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 1199-1206. (b) Horii, Z.; Tanaka, T.; Tamura, Y.; Saito, S.; Matsumura, C.; Sugimoto, N. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1963**, *83*, 602-605; *Chem. Abstr.* **1963**, *59*, 9087c. (c) Saito, S.; Kotera, K.; Shigematsu, N.; Ide, A.; Sugimoto, N.; Horii, Z.; Hanaoka, M.; Yamawaki, Y.; Tamura, Y. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 2085-2099. (d) Horii, Z.; Ikeda, M.; Yamawaki, Y.; Tamura, Y.; Saito, S.; Kodera, K. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 2101-2110. (e) Saito, S.; Iwamoto, T.; Tanaka, T.; Matsumura, C.; Sugimoto, N.; Horii, Z.; Tamura, Y. *Chem. Ind.* **1964**, *28*, 1263-1264. (f) Saito, S.; Tanaka, T.; Iwamoto, T.; Matsumura, C.; Sugimoto, N.; Horii, Z.; Makita, M.; Ikeda, M.; Tamura, Y. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1964**, *84*, 1126-1133.

111. (a) Imado, S.; Shiro, M.; Horii, Z. *Chem. Ind. (London)* **1964**, 1691. (b) Imado, S.; Shiro, M.; Horii, Z. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 643-651. (c) Horii, Z.; Ikeda, M.; Tamura, Y.; Saito, S.; Kotera, K.; Iwamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 1307-1311.

112. Chatterjee, A.; Mukherjee, R.; Das, B.; Ghosal, S. *J. Indian Chem. Soc.* **1964**, *41*, 163.

113. Mukherjee, R.; Das, B.; Chatterjee, A. *Indian J. Chem.* **1966**, *4*, 459.

114. Bevan, C. W. L.; Patel, M. B.; Rees, A. H. *Chem. Ind. (London)* **1964**, *50*, 2054.

115. Parello, J.; Melera, A.; Goutarel, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 898-910.

116. Pascard-Billy, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 369.

117. Lajis, N. H.; Guan, O. B.; Sargent, M. V.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Austr. J. Chem.* **1992**, *45*, 1893-1897.

118. Mensah, J. L.; Gleye, J.; Moulis, C.; Fouraste, I. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1113-1115.

119. Wang, Y.; Li, Q.; Ye, W.-C.; Ip, F.; Ip, N.; Zhao, S.-X. *Zhongguo Tianran Yaowu* **2006**, *4*, 260-263; *Chem. Abstr.* **2006**, *146*, 518050.

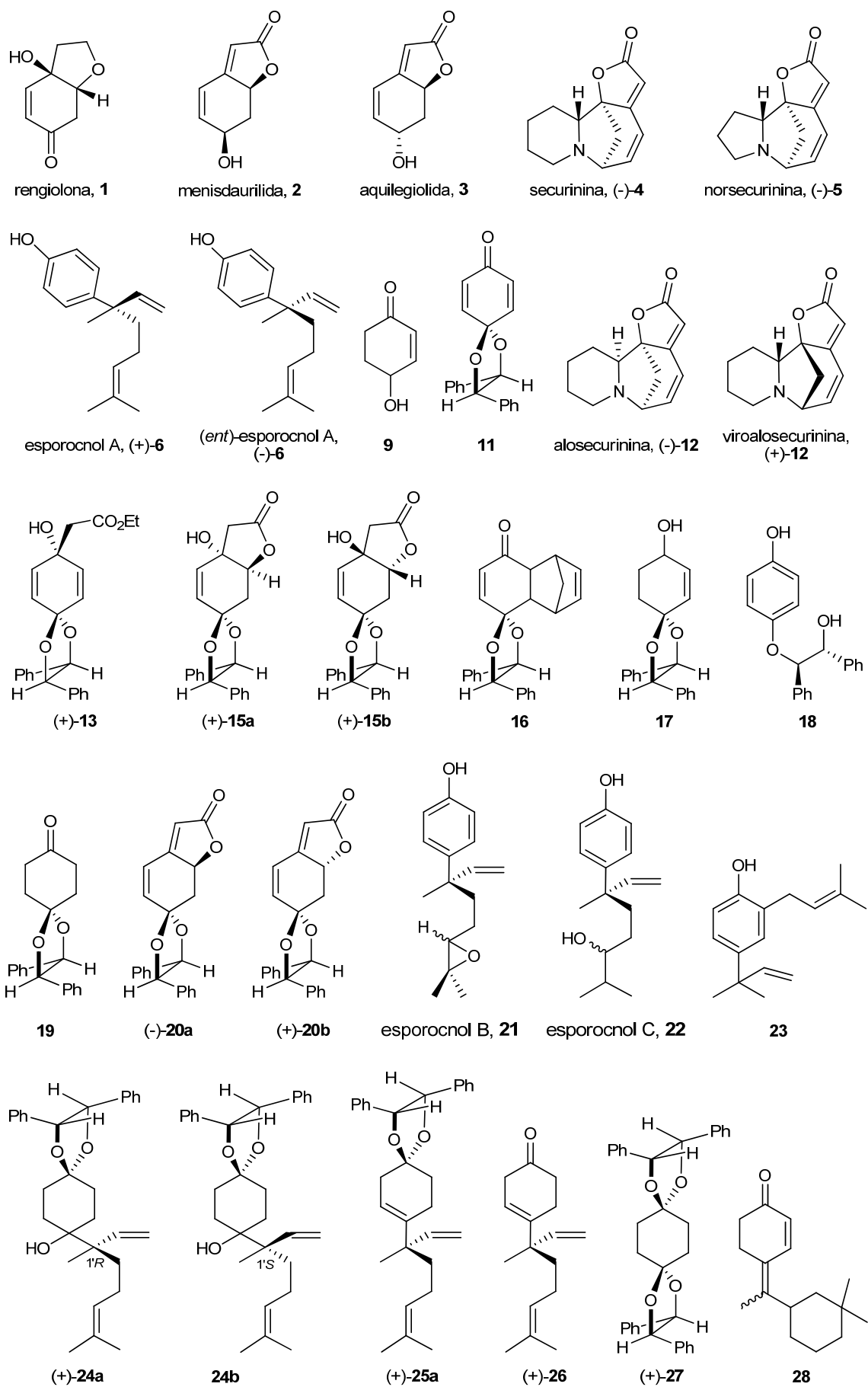
120. Parello, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 1117-1129.
121. Iketubosin, G. O.; Mathieson, D. W. *J. Pharm. Pharmacol.* **1963**, *15*, 810-815.
122. Saito, S.; Tanaka, T.; Kotera, K.; Nakai, H.; Sugimoto, N.; Horii, Z.; Ikeda, M.; Tamura, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 786.
123. Rouffiac, R.; Parello, J. *Plant. Med. Phytother.* **1969**, *3*, 220; *Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 32094m.
124. Joshi, B. S.; Gawad, D. H.; Pelletier, S. W.; Kartha, G.; Bhandary, K. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 614-620.
125. Petchnaree, P.; Bunyapraphatsara, N.; Cordell, G. A.; Cowe, H. J.; Cox, P. J.; Howie, R. A.; Patt, S. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1551-1556.
126. Ohsaki, A.; Ishiyama, H.; Yoneda, K.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3097-3099.
127. (a) Horii, Z.; Imanishi, T.; Yamauchi, M.; Hanaoka, M.; Parello, J.; Munavalli, S. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1877-1880. (b) Parello, J.; Munavalli, S. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1965**, *260*, 337-340.
128. *Russian Pharmacopeia*, 10th ed., **1978**, 612-614.
129. Turova, A. D.; Aleshkina, Y. A. *Farmakol. Toksikol. (Moskow)* **1956**, *19*, 11; *Chem. Abstr.* **1956**, *50*, 17201a.
130. Weenen, H.; Nkunya, M. H.; Bray, D. H.; Mwasumbi, L. B.; Kinabo, L. S.; Kilimali, V. A.; Wijnberg, J. B. *Planta Med.* **1990**, *56*, 371-373.
131. (a) Mensah, J. L.; Lagarde, I.; Ceschin, C.; Michel, G.; Gleye, J.; Fouraste, I. *J. Ethnopharmacol.* **1990**, *28*, 129-133. (b) Bakshu, L.M., Jeevan Ram, A.; Venkata Raju, R. *Fitoterapia* **2001**, *72*, 930-933. (c) Lubick, K.; Radke, M.; Jutila, M. *J. Leuk. Biol.* **2007**, *82*, 1062-1069.
132. Xu, L.; Zhang, J. *Neurological Research* **2004**, *26*, 792-796.
133. (a) Rognan, D.; Boulange, T.; Hoffmann, R.; Vercauteren, D. P.; Andre, J.-M.; Durant, F.; Wermuth, C.-G. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1969-1977. (b) Galvez-Ruano, E.; Aprison, M. H.; Robertson, D. H.; Lipkowitz, K. B. *J. Neurosci. Res.* **1995**, *42*, 666-673.
134. Livant, P. D.; Beutler, J. A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2915-2924.
135. (a) Tatematsu, H.; Mori, M.; Yang, T. H.; Chang, J. J.; Lee, T. T. Y.; Lee, K. H. *J. Pharm. Sci.* **1991**, *80*, 325-327. (b) Liu, W.; Gu, Z.; Zhou, W.; Guo, C. *Zhongguo Yaolixue Tongbao* **1997**, *13*, 529-532; *Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 211309. (c) Dong, N. Z.; Gu, Z. L.; Chou, W. H.; Kwok, C. Y. *Acta Pharmacol. Sinica* **1999**, *20*, 267-270; *Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 346993n.
136. Goel, M.; Maurya, S.; Pandey, V. B.; Singh, V. P.; Singh, A. K.; Singh, U. P. *Mycobiology* **2002**, *30*, 225-227.
137. Singh, A. K.; Pandey, M. B.; Singh, U. P. *Mycobiology* **2007**, *35*, 62-64.
138. Singh, A. K.; Pandey, M. B.; Singh, S.; Singh, A. K.; Singh, U. P. *Mycobiology* **2008**, *36*, 99-101.
139. Horii, Z.; Hanaoka, M.; Yamawaki, Y.; Tamura, Y.; Saito, S.; Shigematsu, N.; Kotera, K.; Yoshikawa, H.; Sato, Y.; Nakai, H.; Sugimoto, N. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 1165-1174.

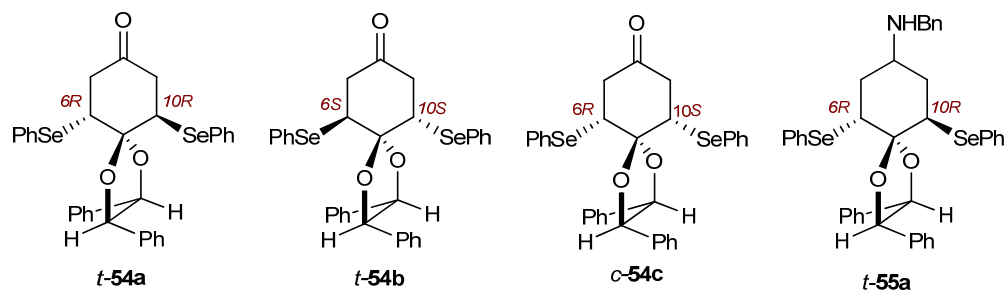
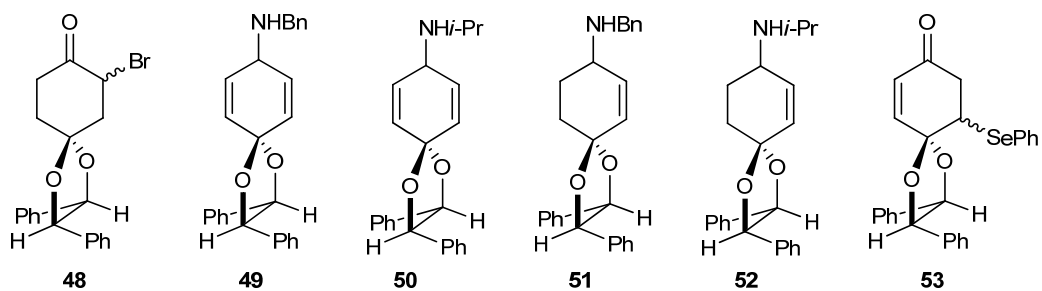
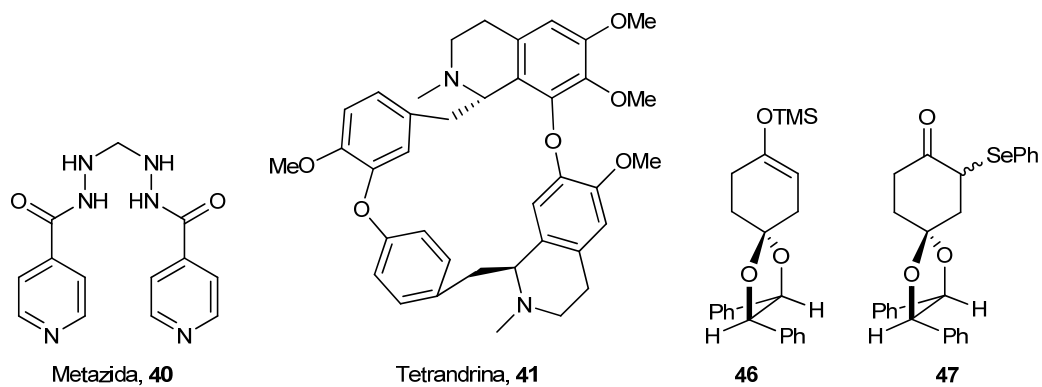
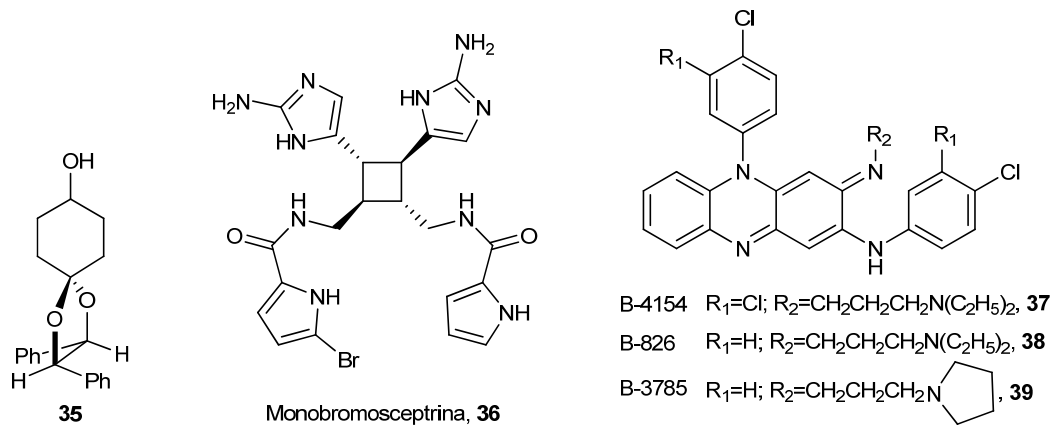
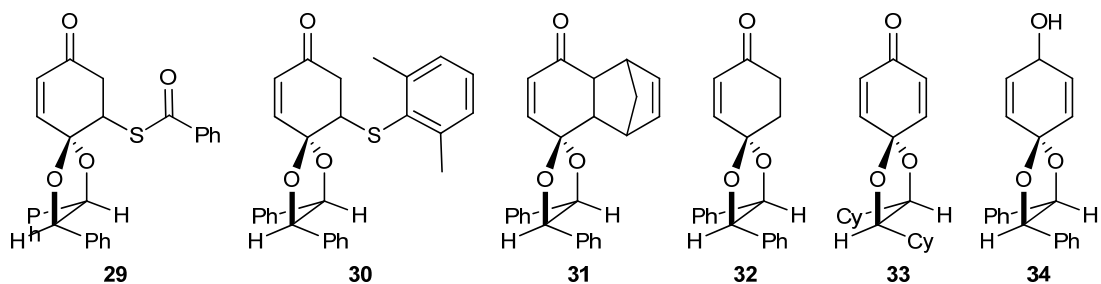
140. Heathcock, C. H.; von Geldern, T. W. *Heterocycles* **1987**, *25*, 75-78.
141. Xi, F. D.; Liang, X. T. *Acta Pharm. Sinica* **1992**, *27*, 349-350.
142. (a) Honda, T.; Namiki, H.; Kudoh, M.; Watanabe, N.; Nagase, H.; Mizutani, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5927-5930. (b) Honda, T.; Namiki, H.; Kudoh, M.; Nagase, H.; Mizutani, H. *Heterocycles* **2003**, *59*, 169-187.
143. Liras, S.; Davoren, J. E.; Bordner, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 703-706.
144. Honda, T.; Namiki, H.; Kaneda, K.; Mizutani, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 87-89.
145. Alibés, R.; Ballbè, M.; Busqué, F.; de March, P.; Elias, L.; Figueredo, M.; Font, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1813-1816.
146. Honda, T.; Namiki, H.; Watanabe, M.; Mizutani, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5211-5213.
147. (a) Magnus, P.; Rodríguez-López, J.; Mulholland, K.; Matthews, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 382-383. (b) Magnus, P.; Rodríguez-López, J.; Mulholland, K.; Matthews, I. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8059-8072.
148. (a) Jacobi, P. A.; Blum, C. A.; DeSimone, R. W.; Udodong, U. E. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7173-7176. (b) Jacobi, P. A.; Blum, C. A.; DeSimone, R. W.; Udodong, U. E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5384-5392.
149. (a) Han, G.; LaPorte, M. G.; Folmer, J. J.; Werner, K. M.; Weinreb, S. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 237-240. (b) Han, G.; LaPorte, M. G.; Folmer, J. J.; Werner, K. M.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6293-6306.
150. Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; García-García, E.; González-Gálvez, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5107-5109.
151. Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6560-6563.
152. Liu, P.; Hong, S.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7562-7563.
153. Kammler, R.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3359-3368.
154. (a) Sankawa, U.; Yamasaki, K.; Ebizuka, Y. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *21*, 1867-1868. (b) Parry, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 307-310. (c) Parry, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 144-145. (d) Golebiewski, W. M.; Horsewood, P.; Spencer, I. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 217-218. (e) Sankawa, U.; Ebizuka, Y.; Yamasaki, K. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 561-563.
155. Parry, R. J. *Bioorg. Chem.* **1978**, *7*, 277-288.
156. (a) Kuster, R. M.; Mors, W. B.; Wagner, H. *Biochem. Syst. Ecol.* **1997**, *25*, 675. (b) Youkwan, J.; Srisomphot, P.; Sutthivaiyakit, S. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1006-1009.
157. Endo, K.; Seya, K.; Hikino, H. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3673-3682.
158. Bardají, G. G.; Cantó, M.; Alibés, R.; Bayón, P.; Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7657-7662.
159. Gemal, A. L.; Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.
161. Bur, S. K.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3221-3242.
162. (a) Martin, S. F.; Liras, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10450-10451. (b) Barr, K. J.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3299-3300. (c) Liras, S.; Lynch, C. L.; Fryer, A. M.;

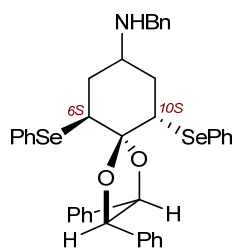
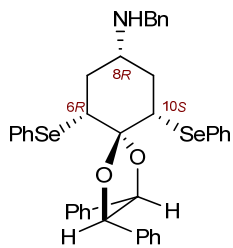
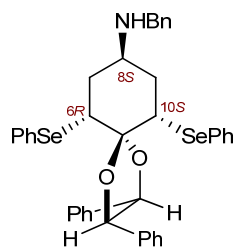
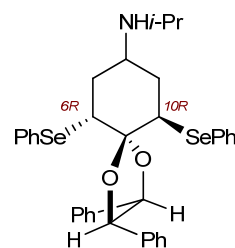
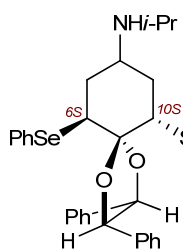
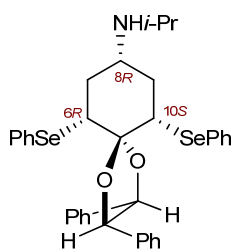
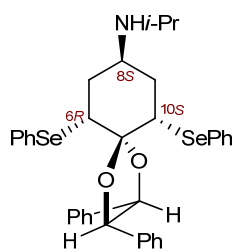
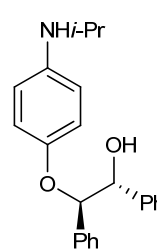
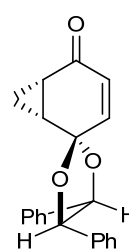
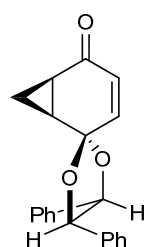
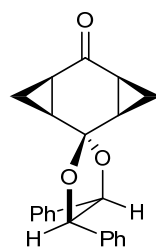
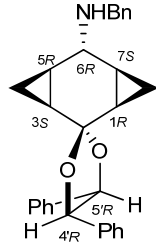
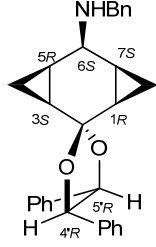
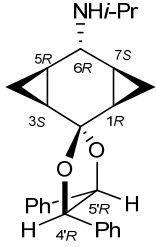
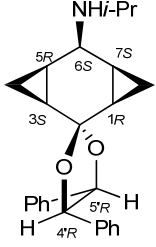
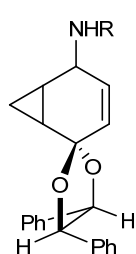
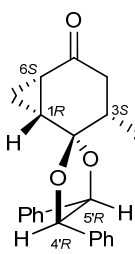
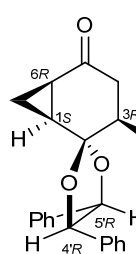
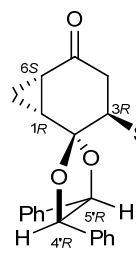
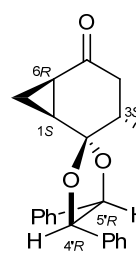
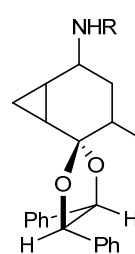
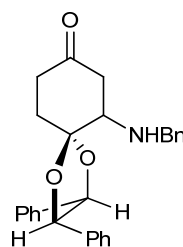
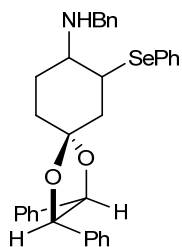
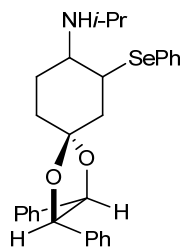
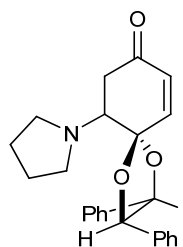
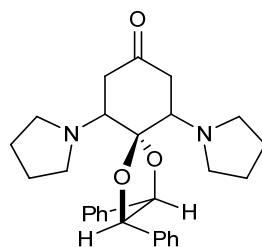
- Vu, B. T.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5918-5924. (d) Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 895-904.
164. Bur, S. K.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3445-3447.
165. Verschueren, W. G.; Dierynck, I.; Amssoms, K. I. E.; Hu, L.; Boonants, P. M. J. G.; Pille, G. M. E.; Daeyaert, F. F. D.; Hertogs, K.; Surleraux, D. L. N. G.; Wigerinck, P. B. T. P. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1930-1940.
166. Luzzio, F. A.; Chen, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5621-5624.
167. Dieter, R. K.; Sharma, R. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4180-4184.
168. Otsuka, H.; Ito, A.; Fujioka, N.; Kawamata, K. I.; Kasai, R.; Yamasaki, K.; Satoh, T. *Phytochemistry* **1993**, *33*, 389-392.
169. Yogo, M.; Ishiguro, S.; Murata, H.; Furukawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 225-226.
170. Gawley, R. E.; Barolli, G.; Madan, S.; Saverin, M.; O'Connor, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1759-1761.
171. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups In Organic Synthesis*, 3rd ed. John Wiley & Sons: New York, **1991**.
172. Honzumi, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1047-1049.
178. Mori, S.; Iwakura, H.; Takechi, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5391-5394.
179. Oliveira, D. F.; Miranda, P. C. M. L.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6646-6652.

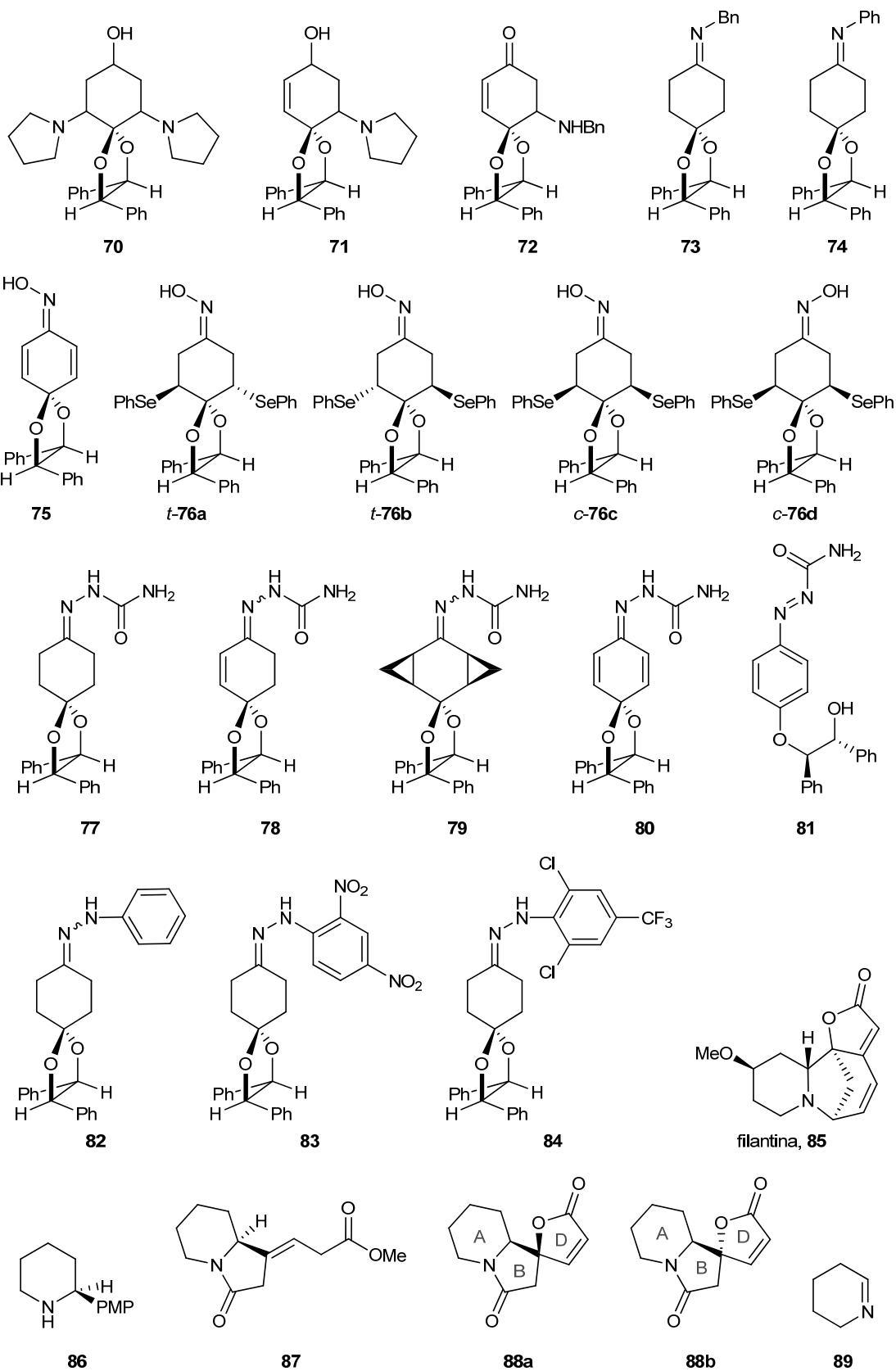
VIII.

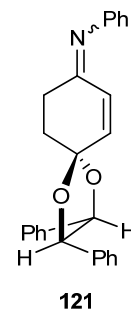
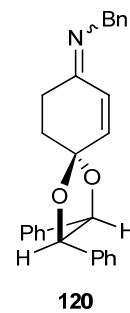
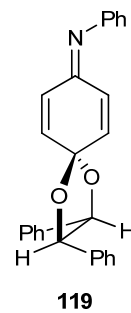
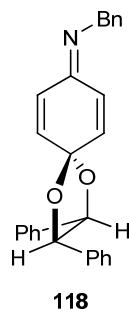
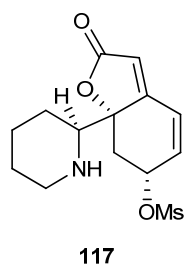
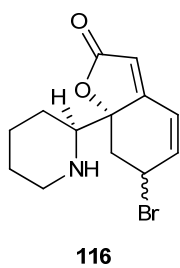
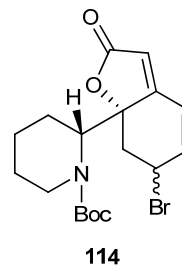
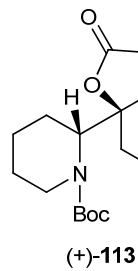
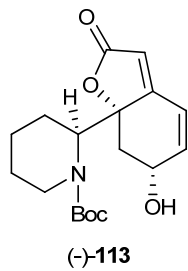
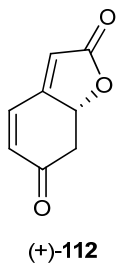
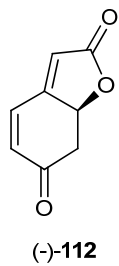
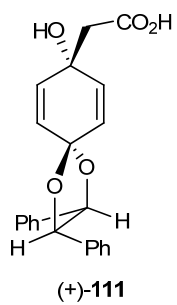
ÍNDICE DE FÓRMULAS



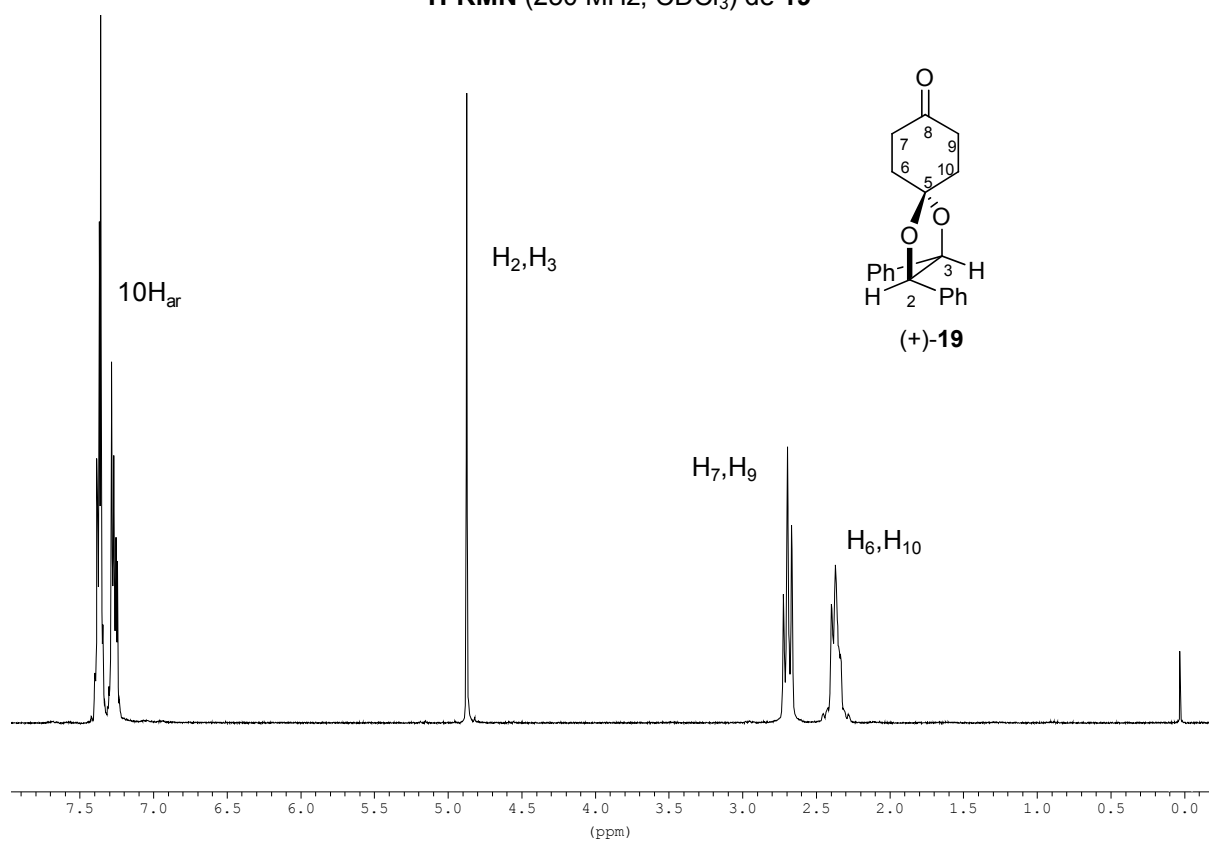
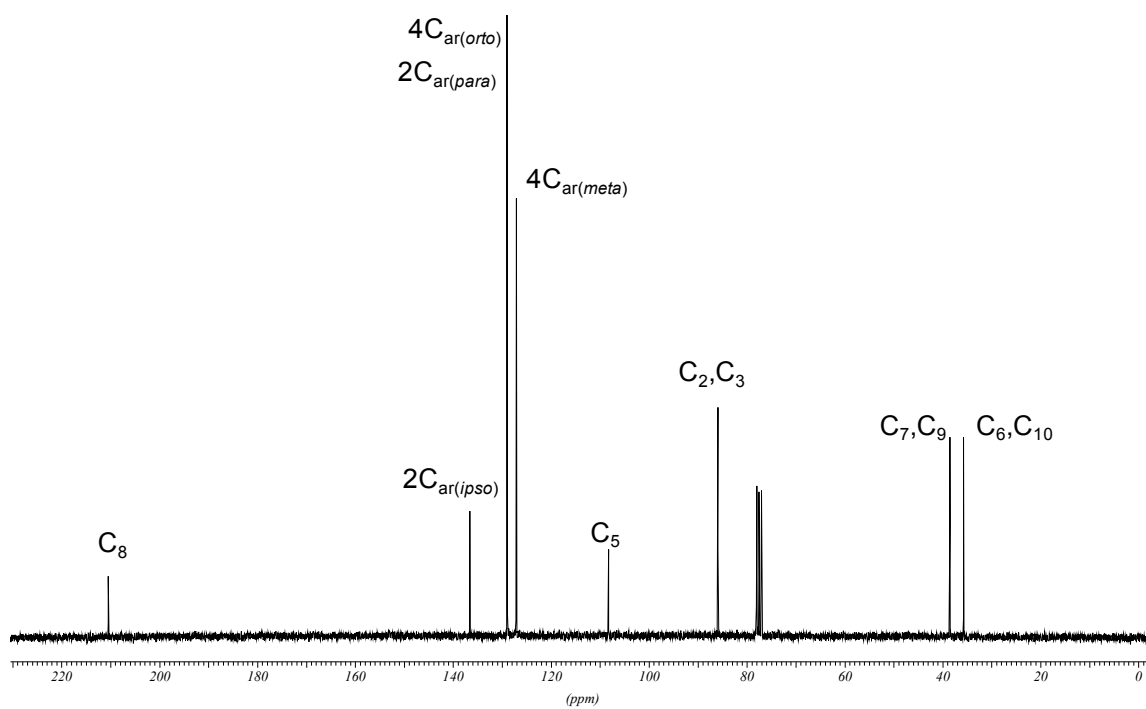


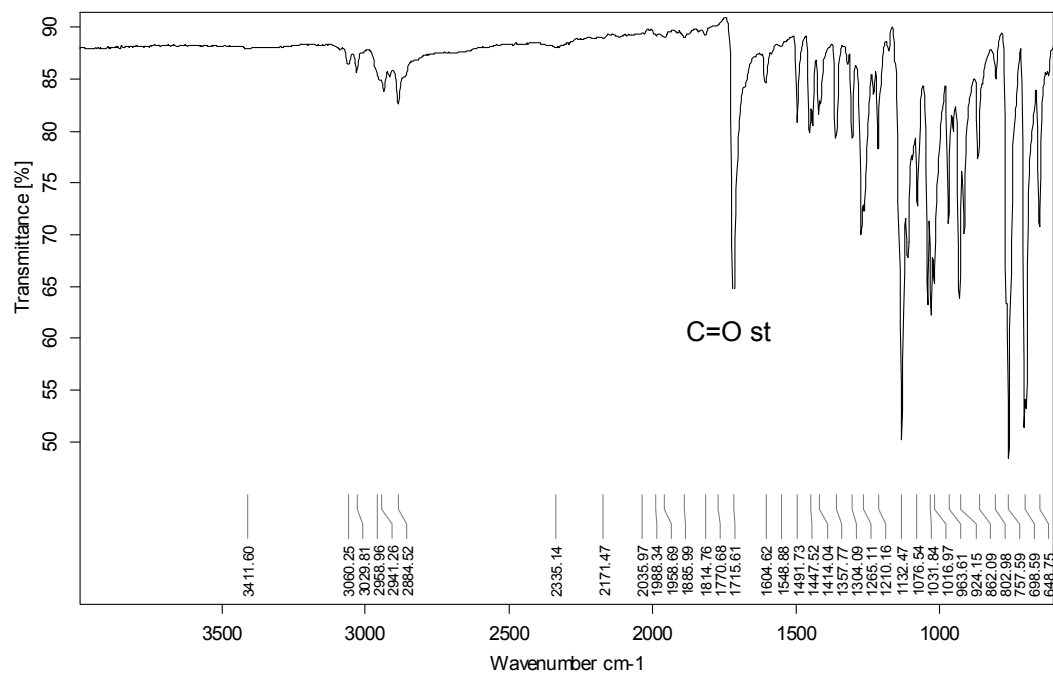
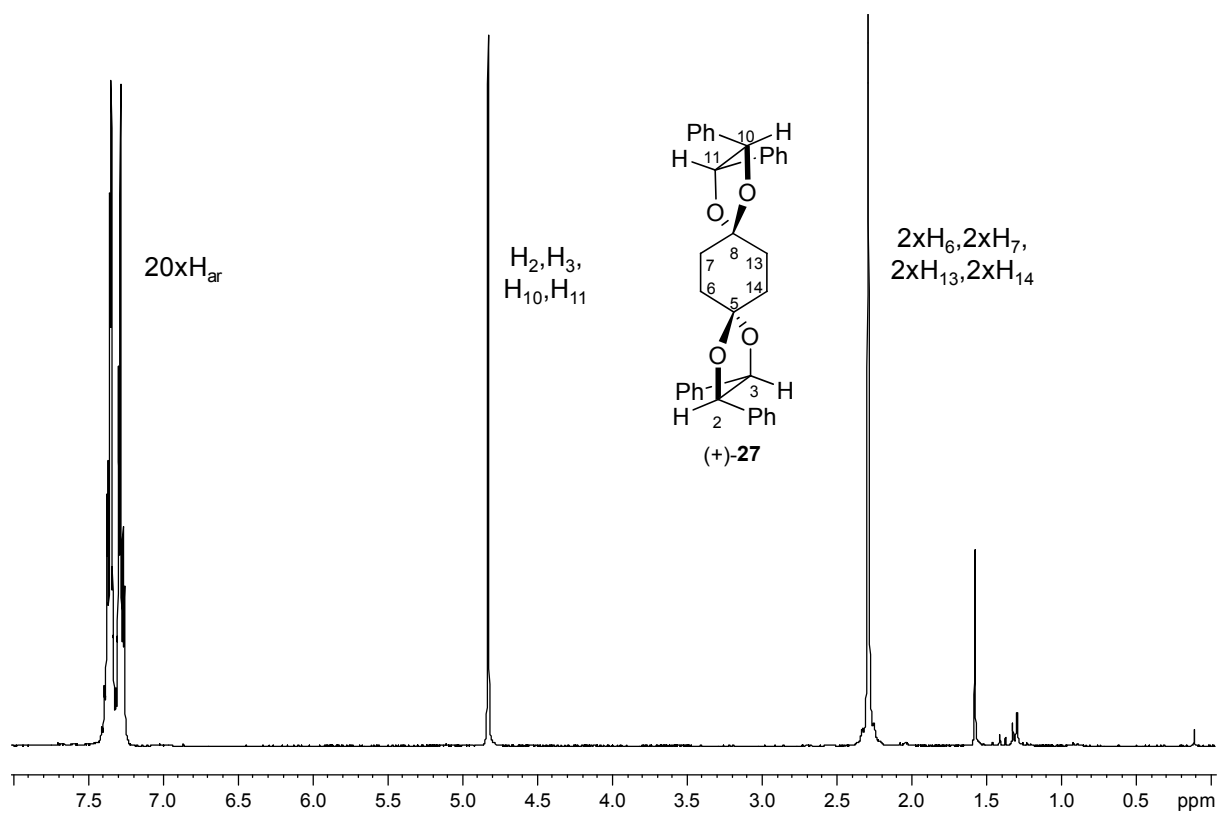
**t-55b****c-55c****c-55d****t-56a****t-56b****c-56c****c-56d****57****58a****58b****(+)-59****anti-60****sin-(+)-60****anti-(+)-61****sin-(+)-61****62****63a****63b****63c****63d****64****65****66****67****68****69**

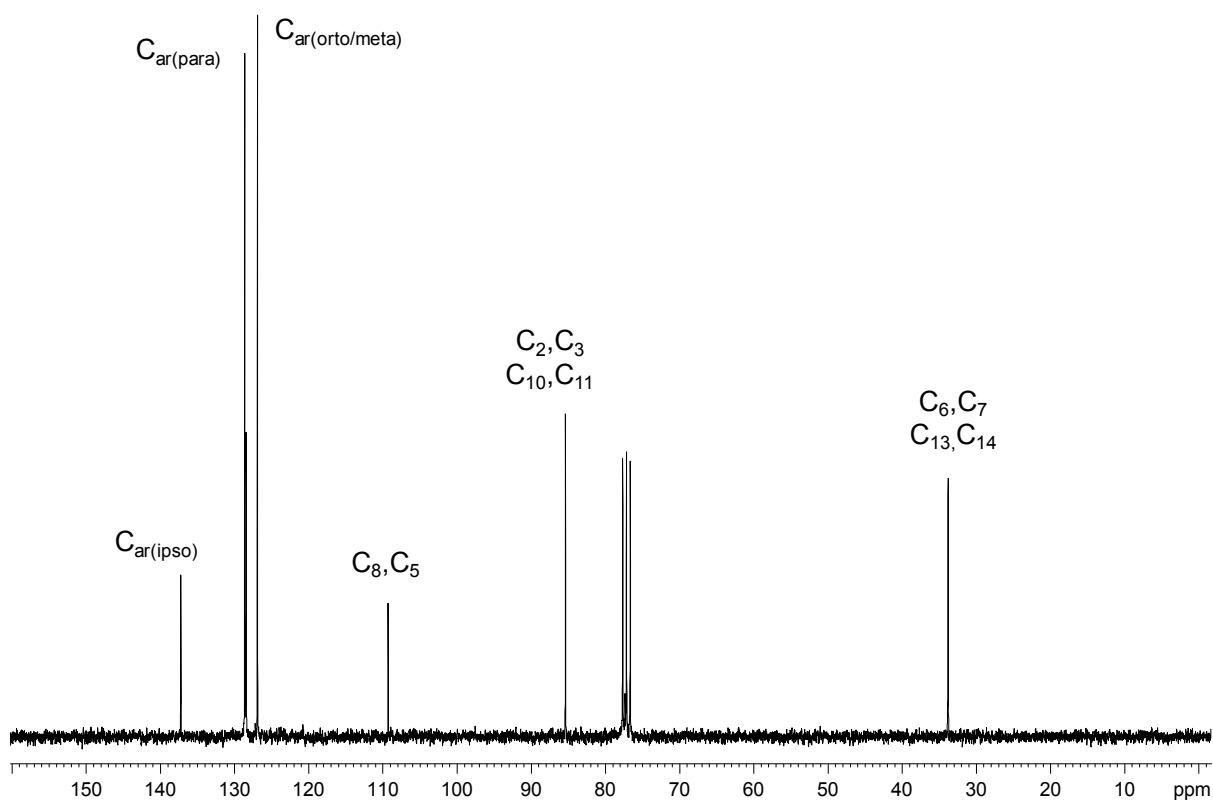




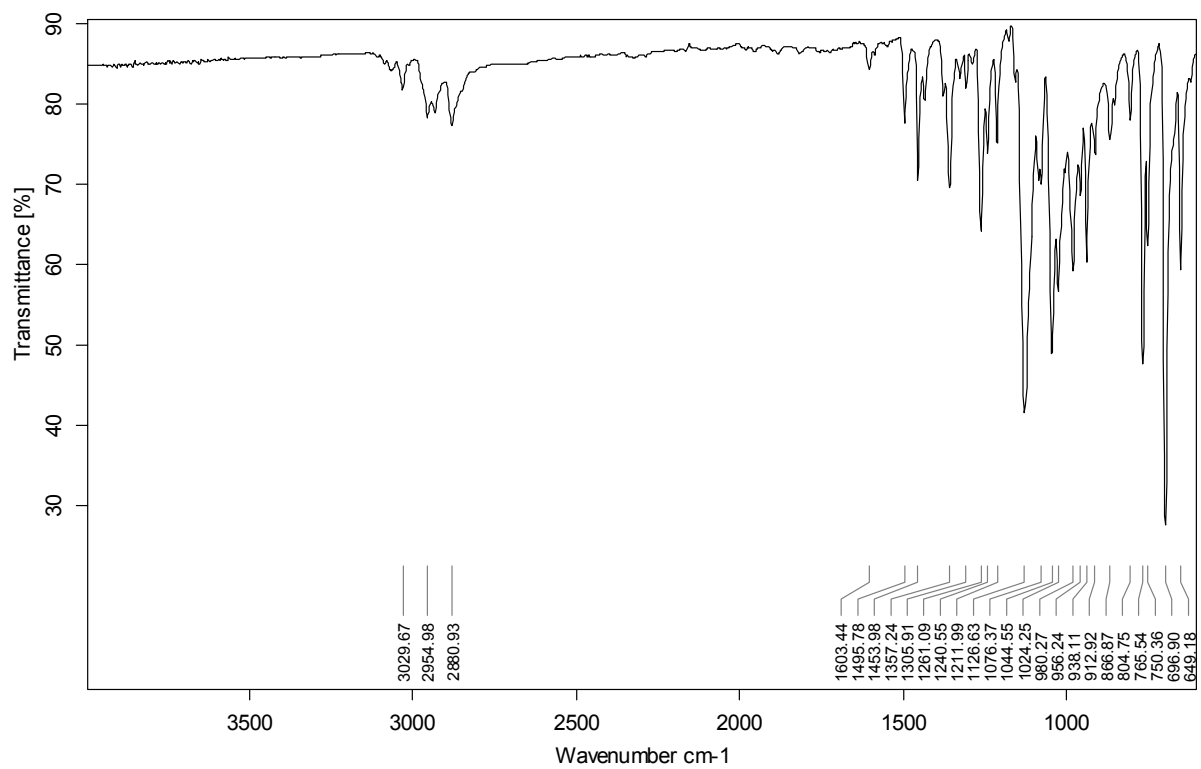
IX. APÈNDIX D'ESPECTRES

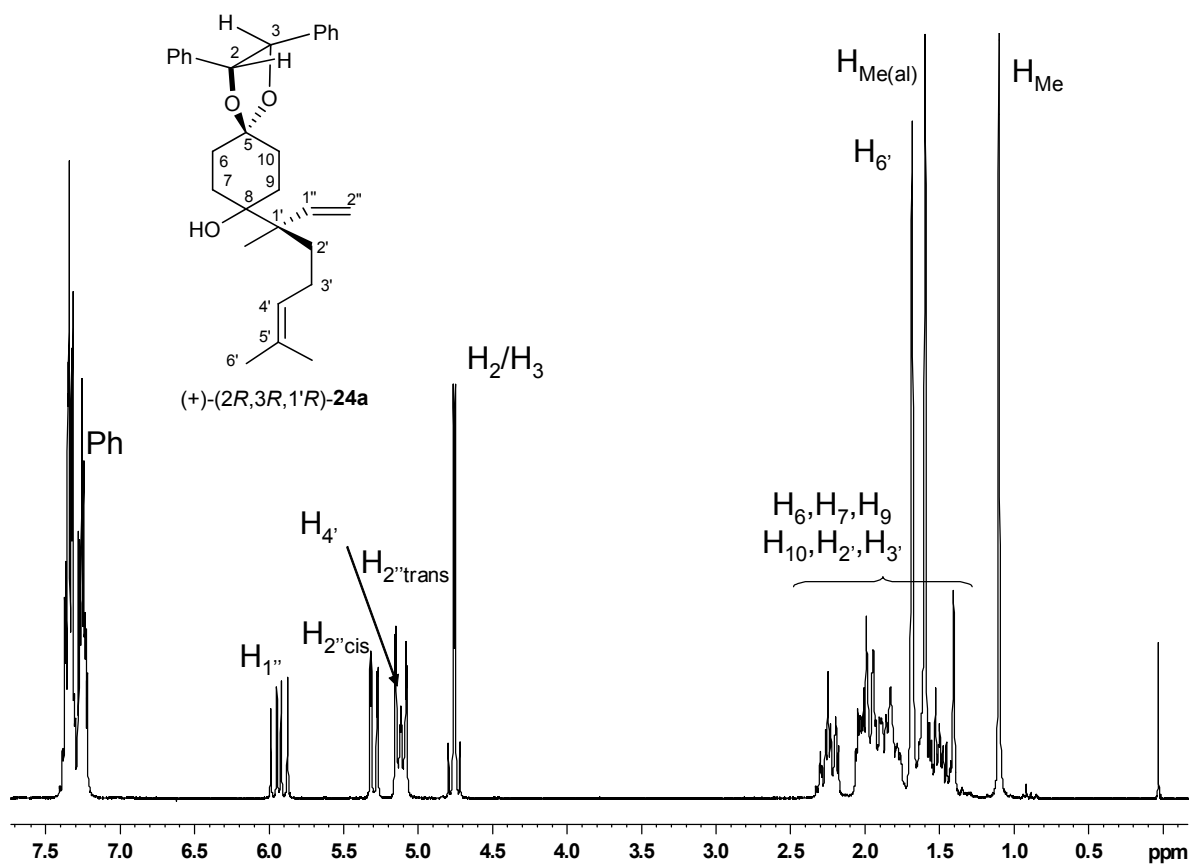
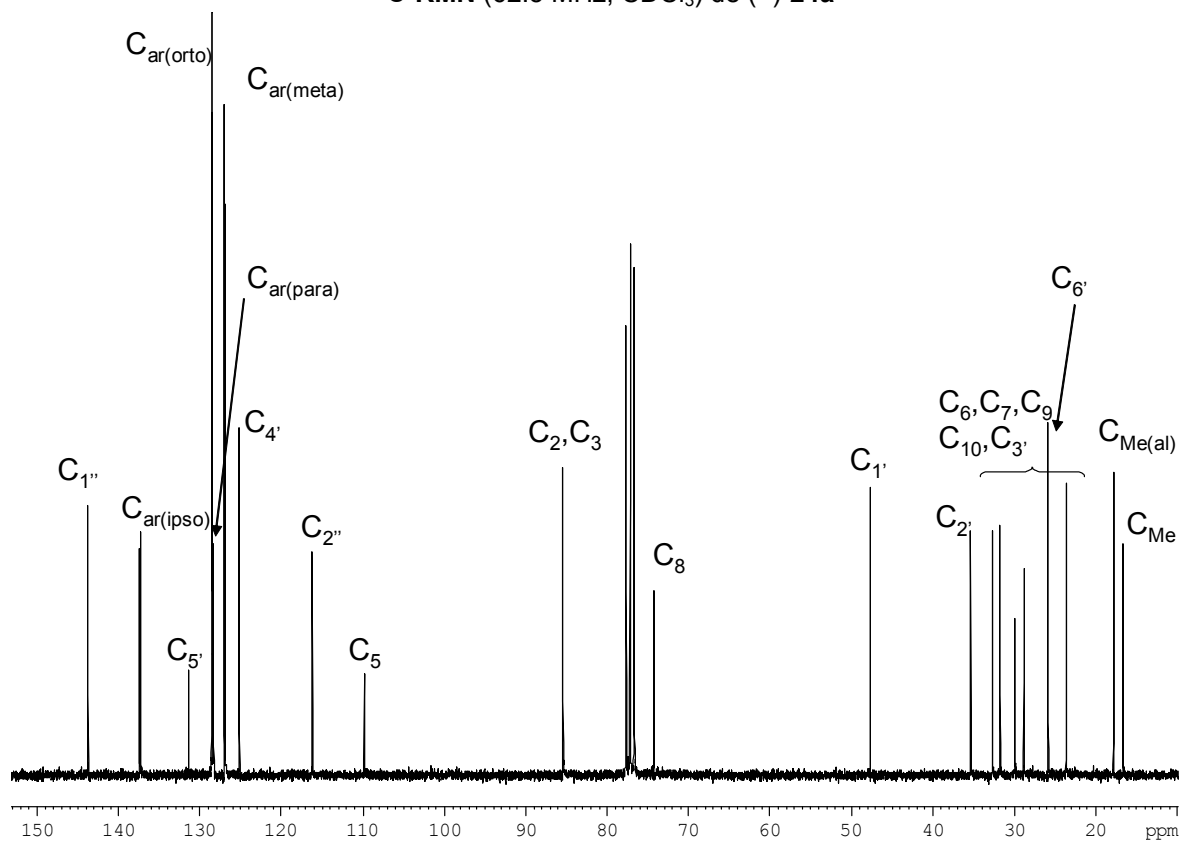
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de **19** **^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) de **19****

IR (ATR) de
19 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) de 27

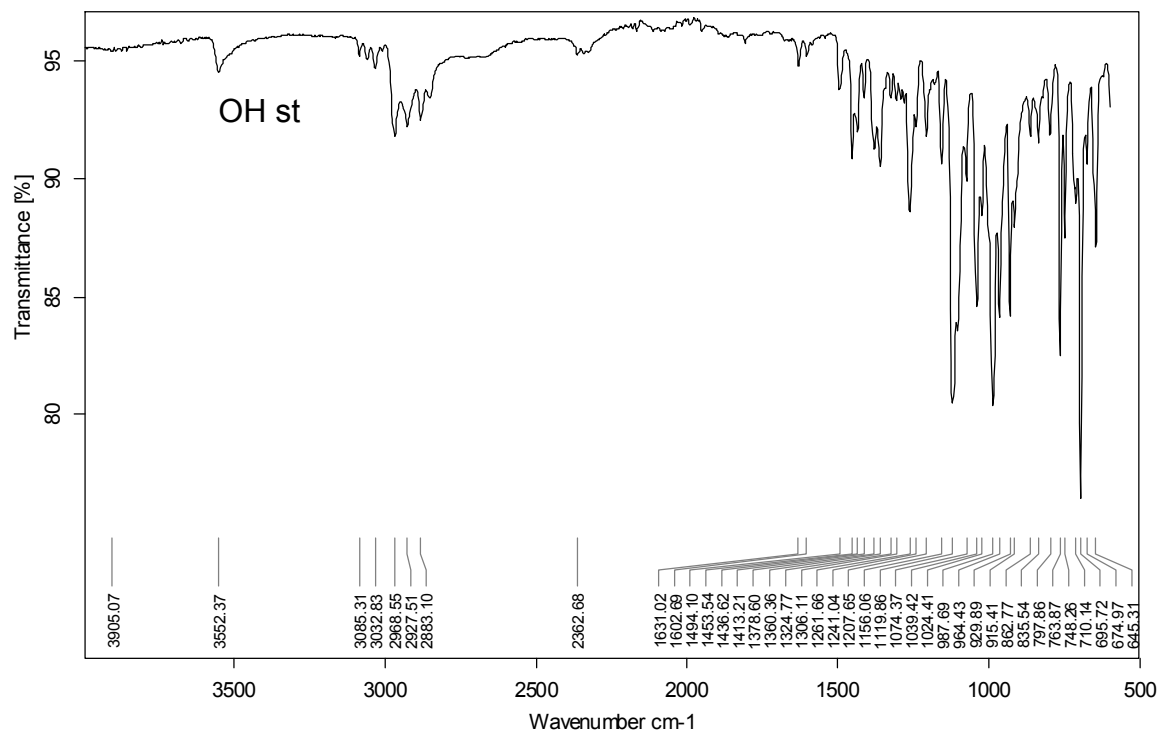
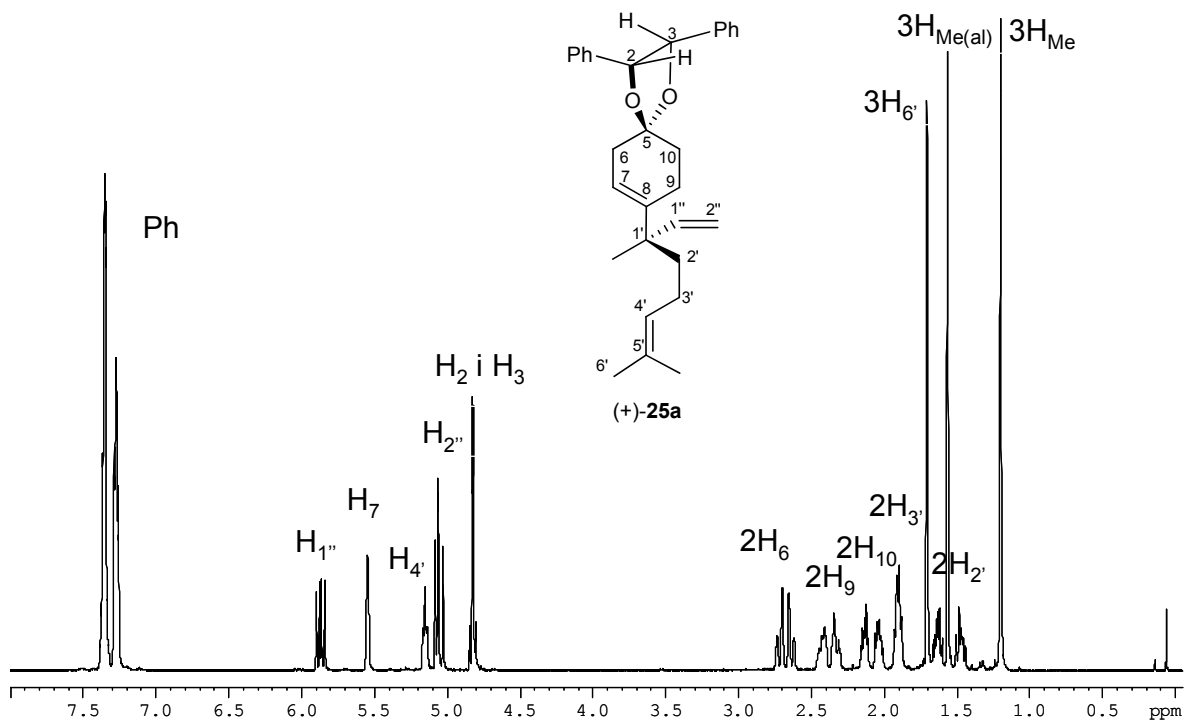
^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) de 27

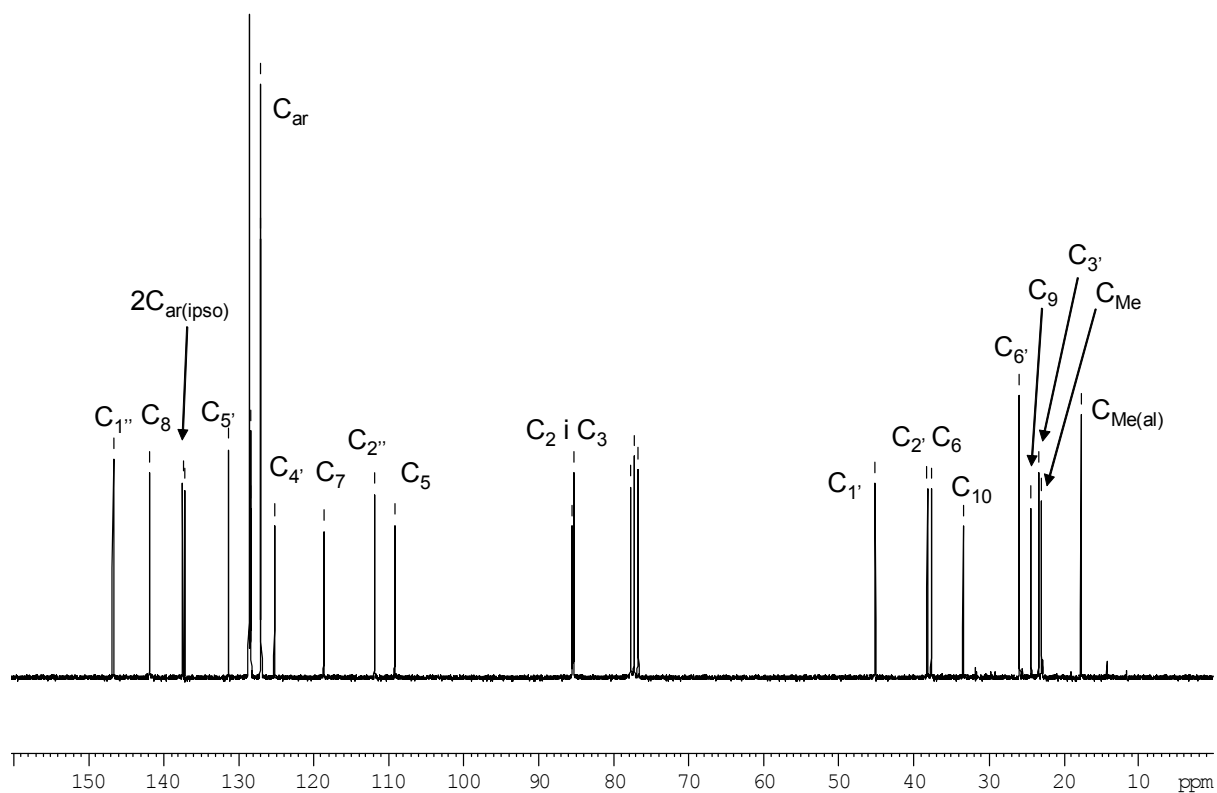
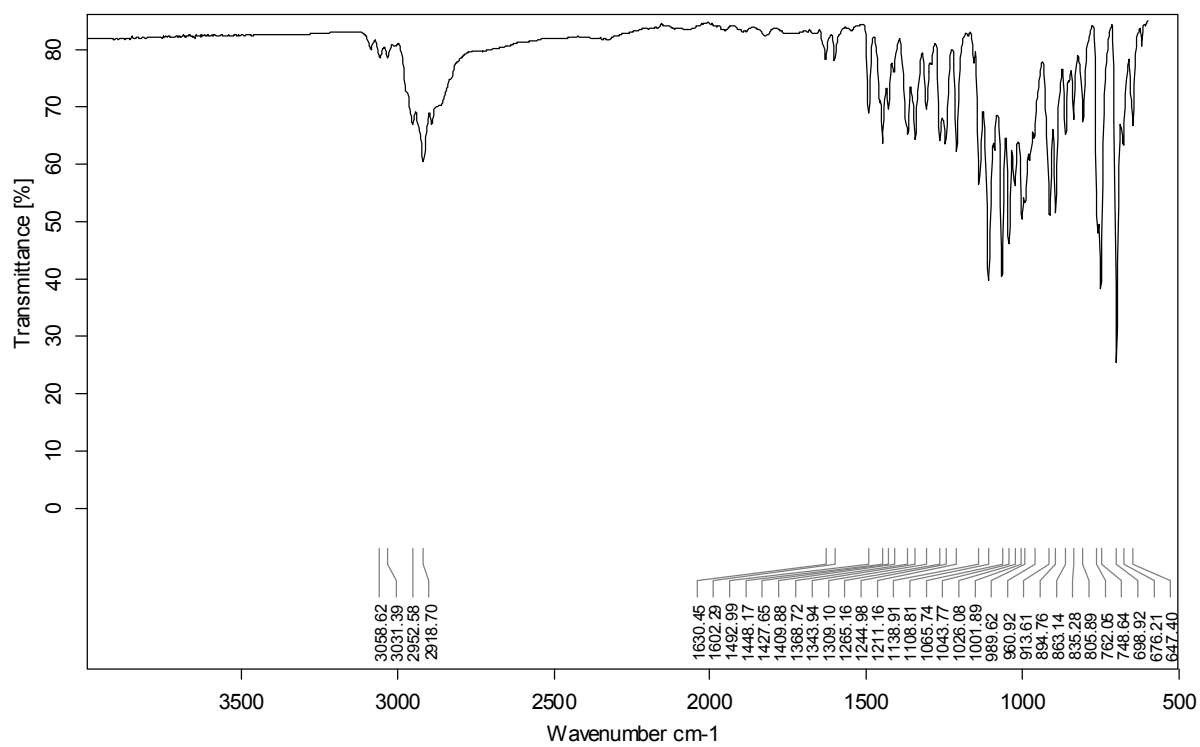
IR (ATR) de 27

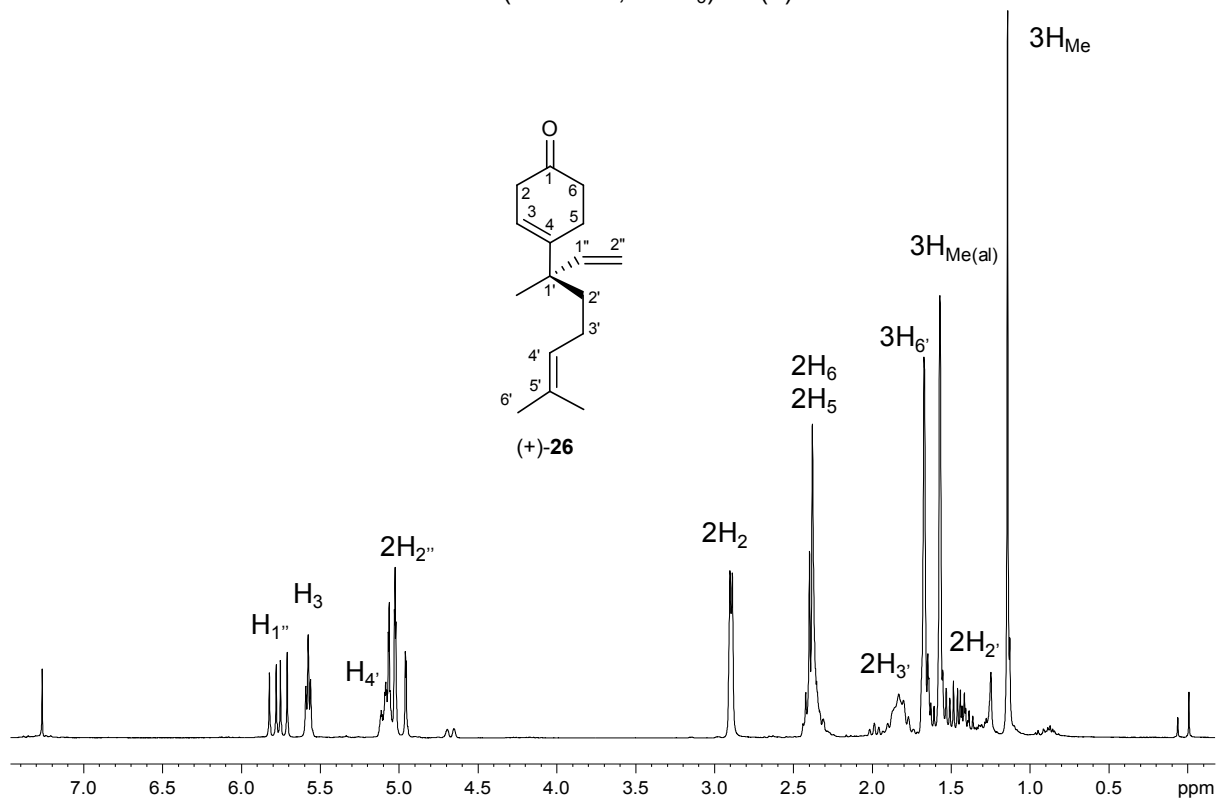
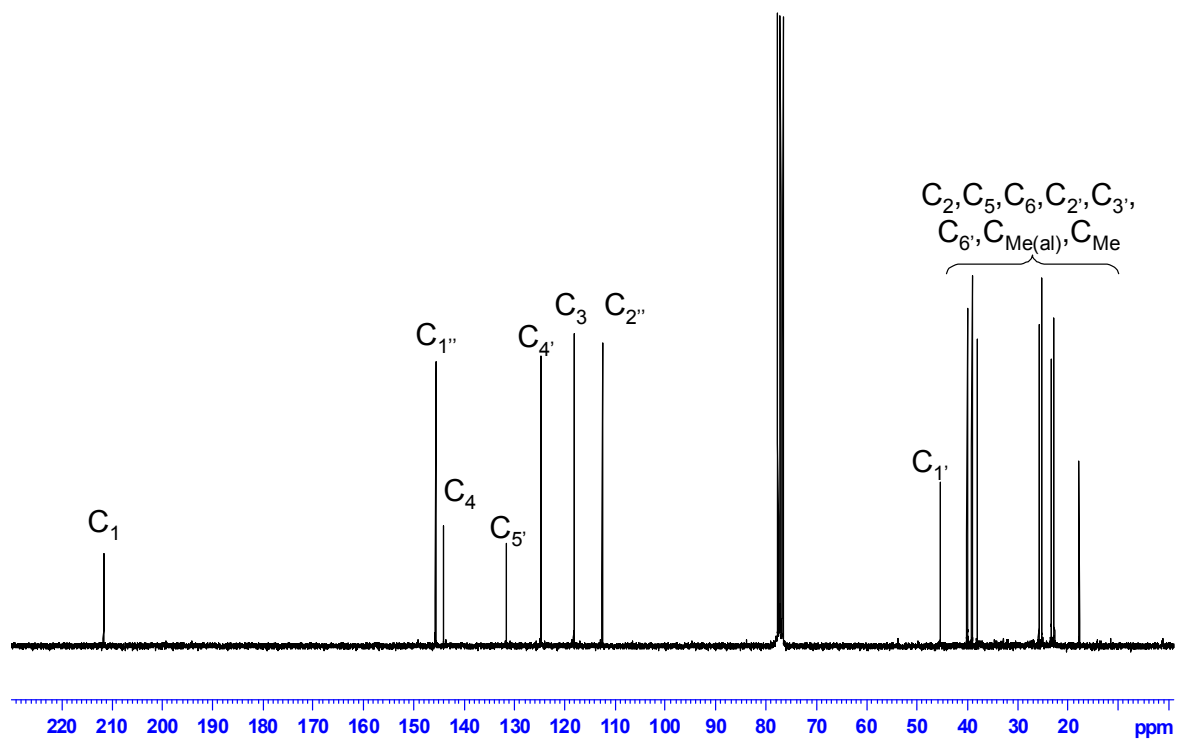


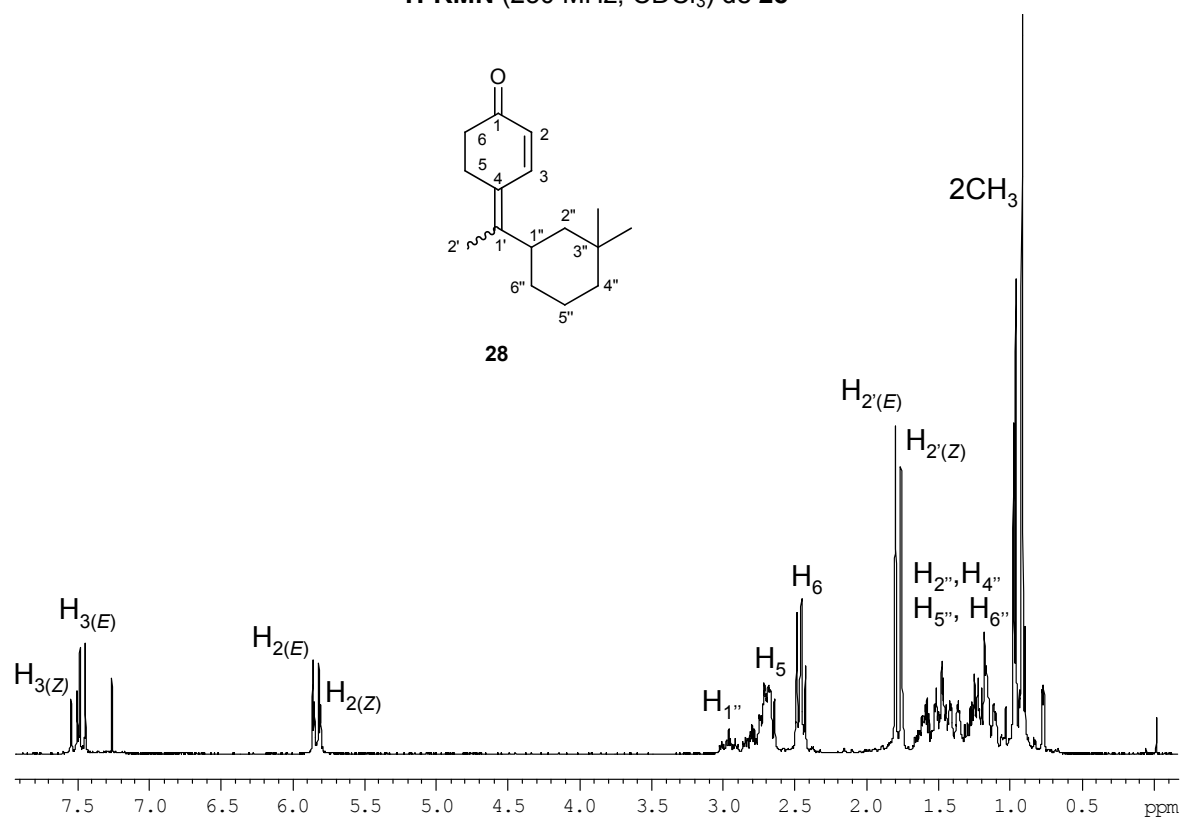
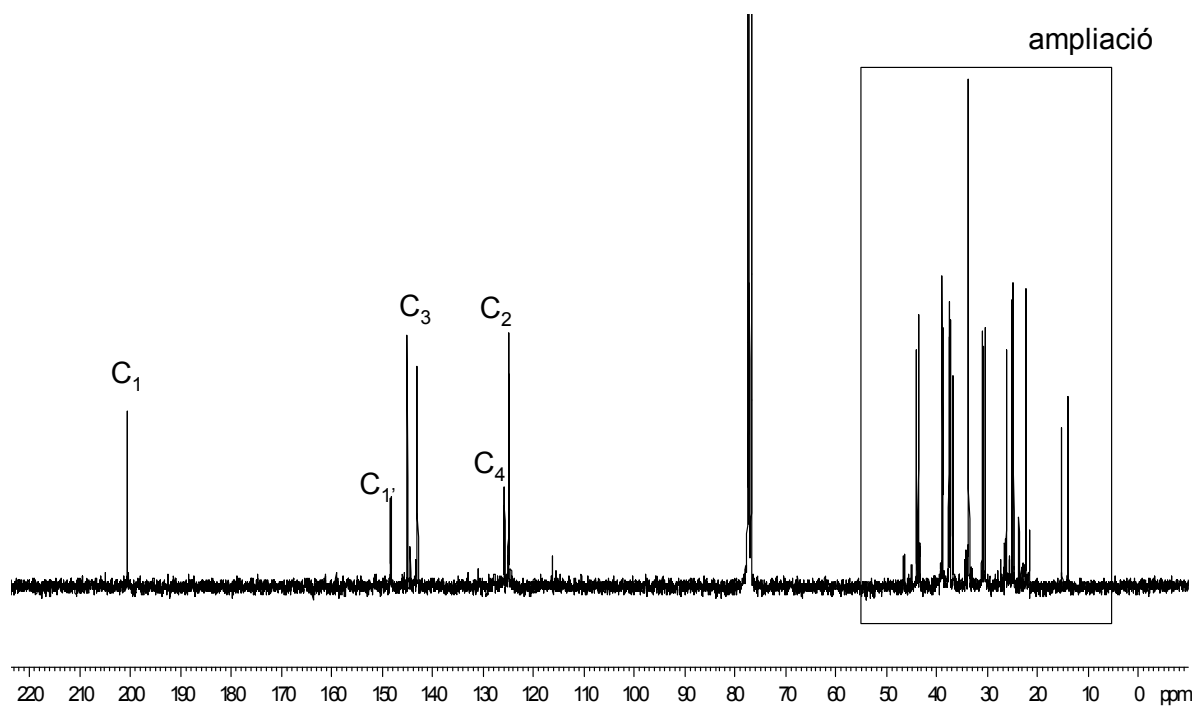
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) de (+)-**24a** $^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) de (+)-**24a**

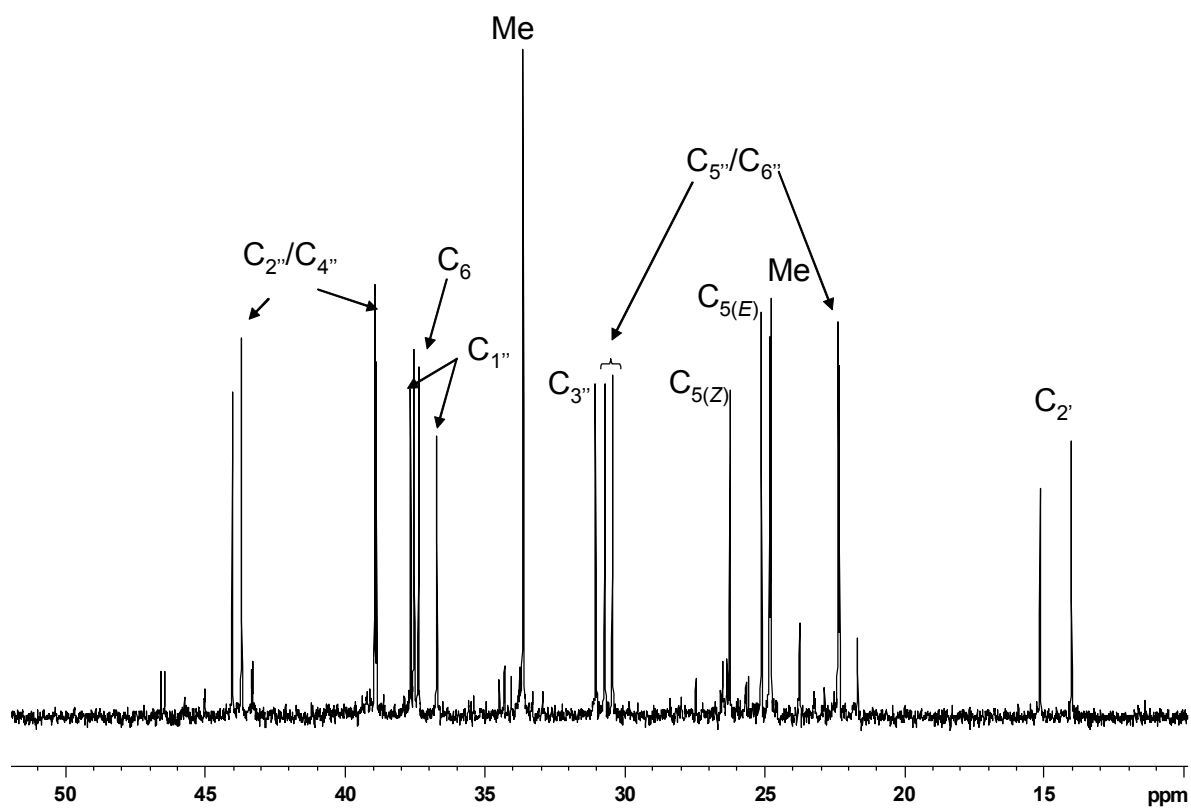
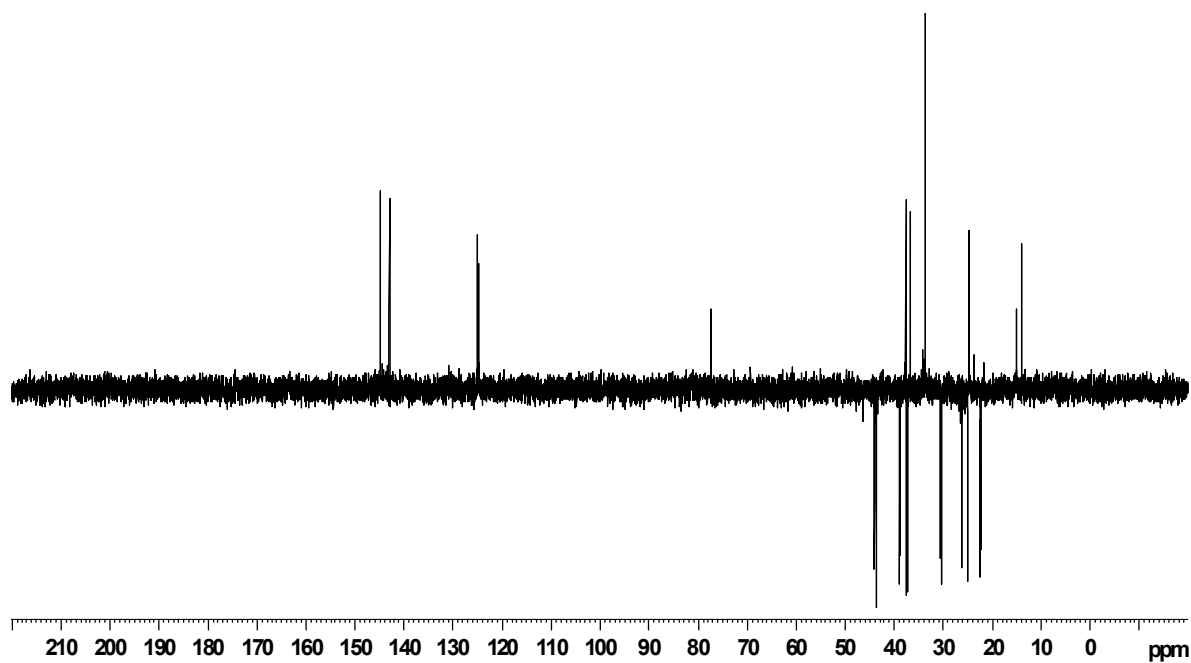
IR (ATR) de (+)-24a

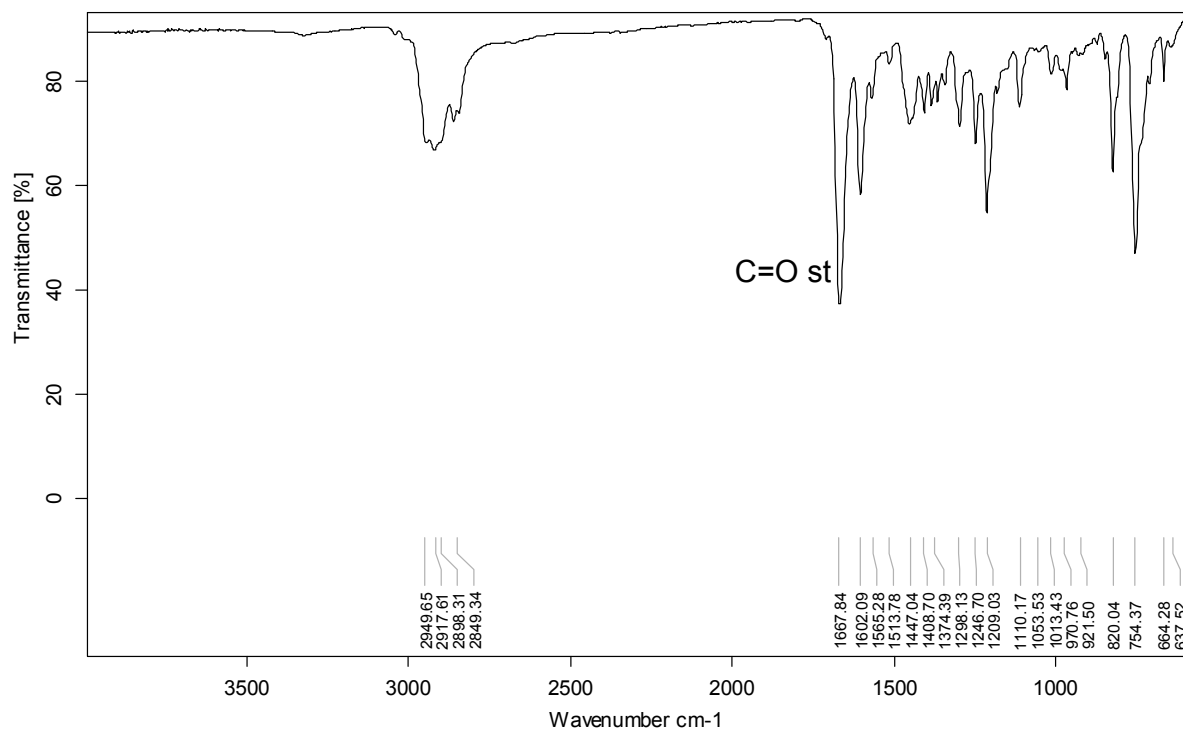
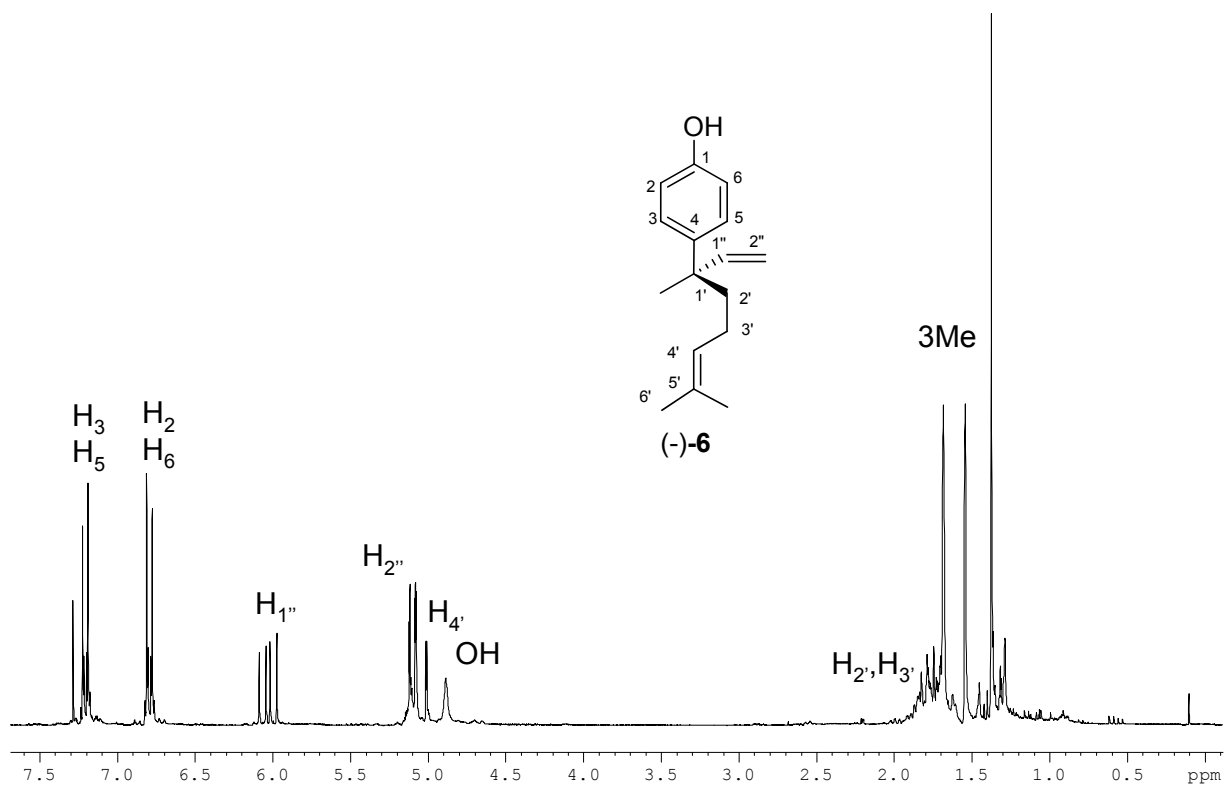
 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) de (+)-25a

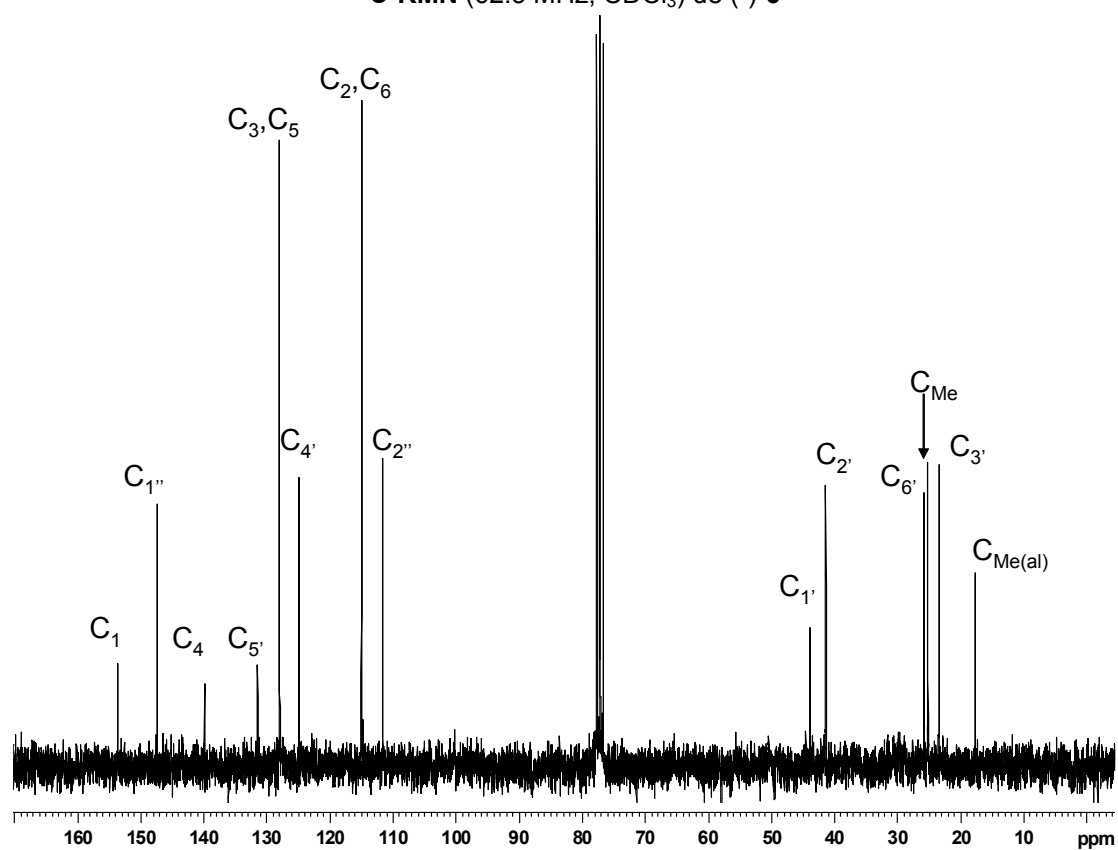
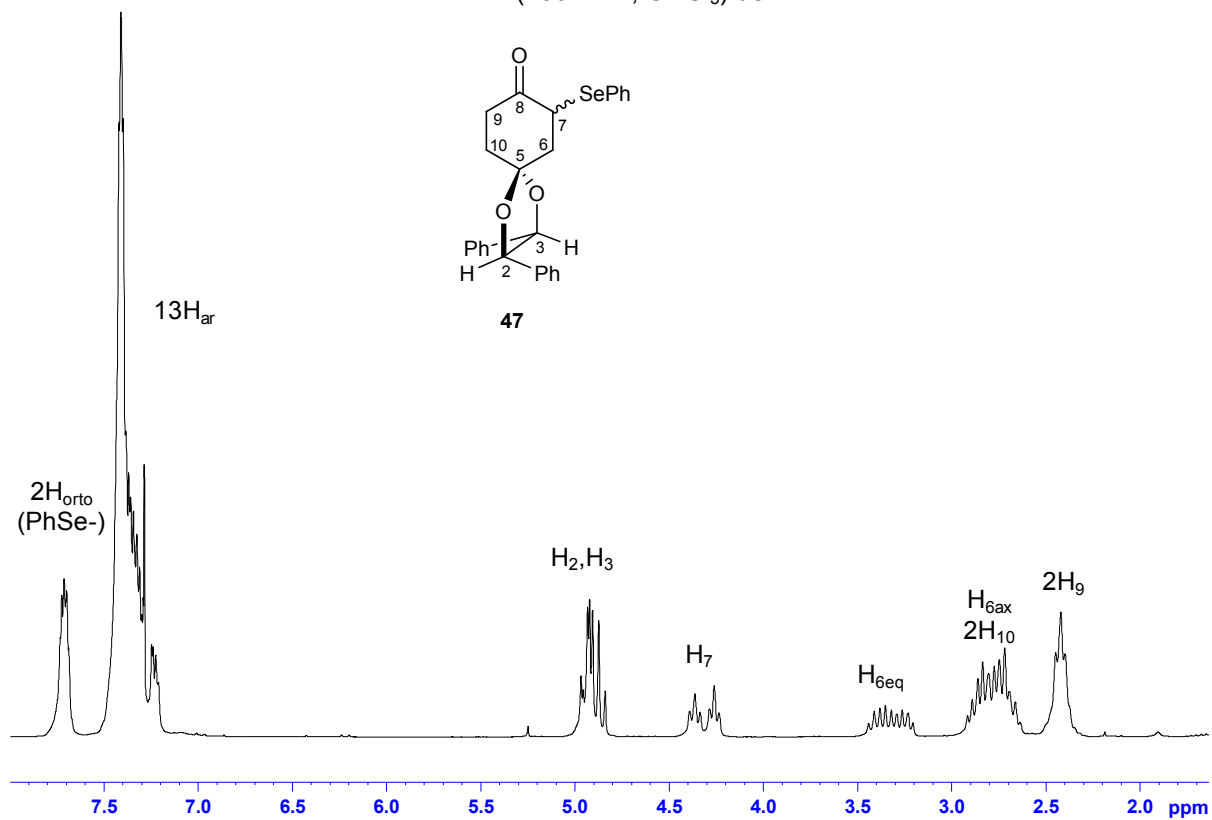
^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) de (+)-**25a**IR (ATR) de (+)-**25a**

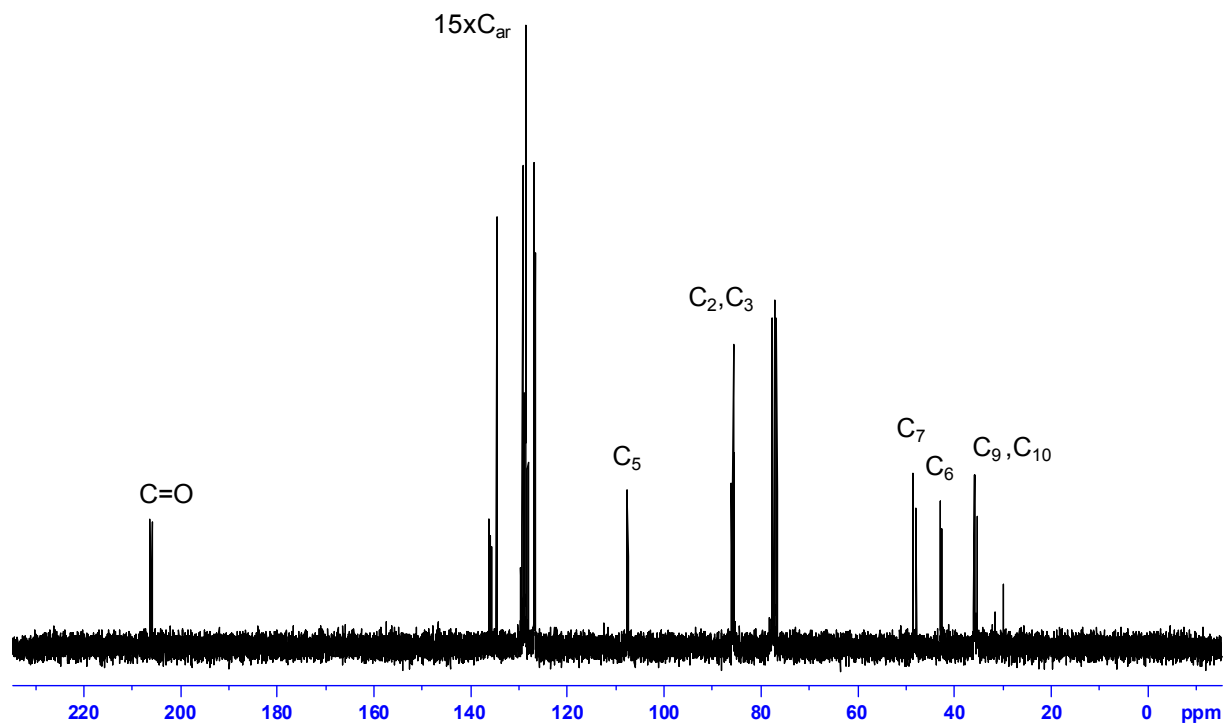
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) de (+)-**26** $^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) de (+)-**26**

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de **28** **^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) de **28****

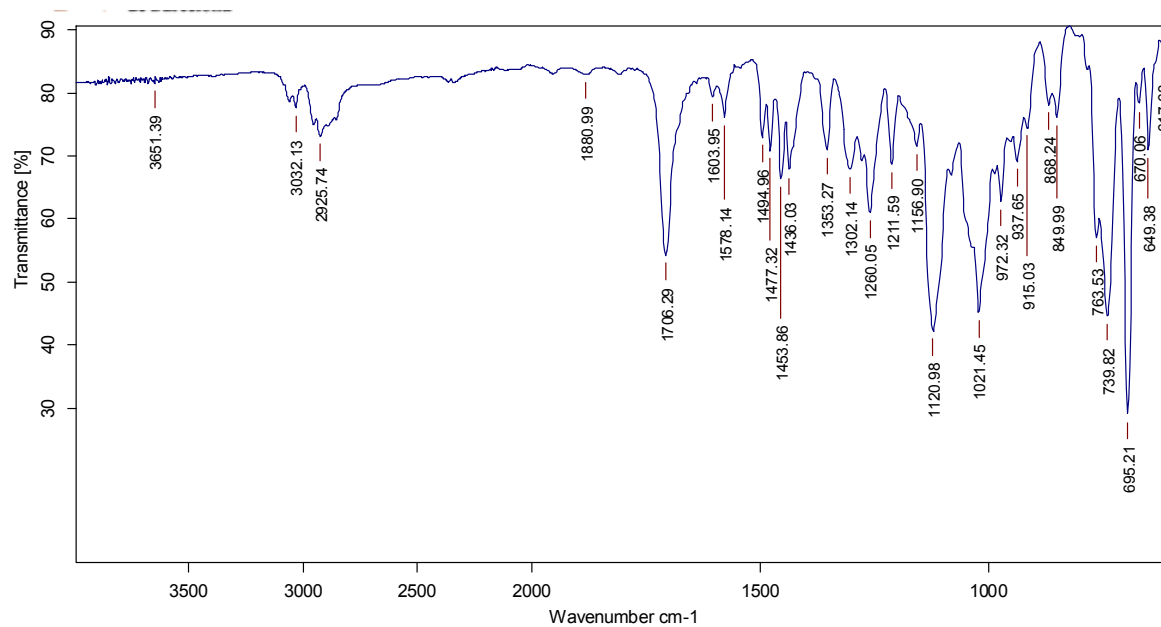
Ampliació de ^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) de **28**DEPT (62.5 MHz, CDCl_3) de **28**

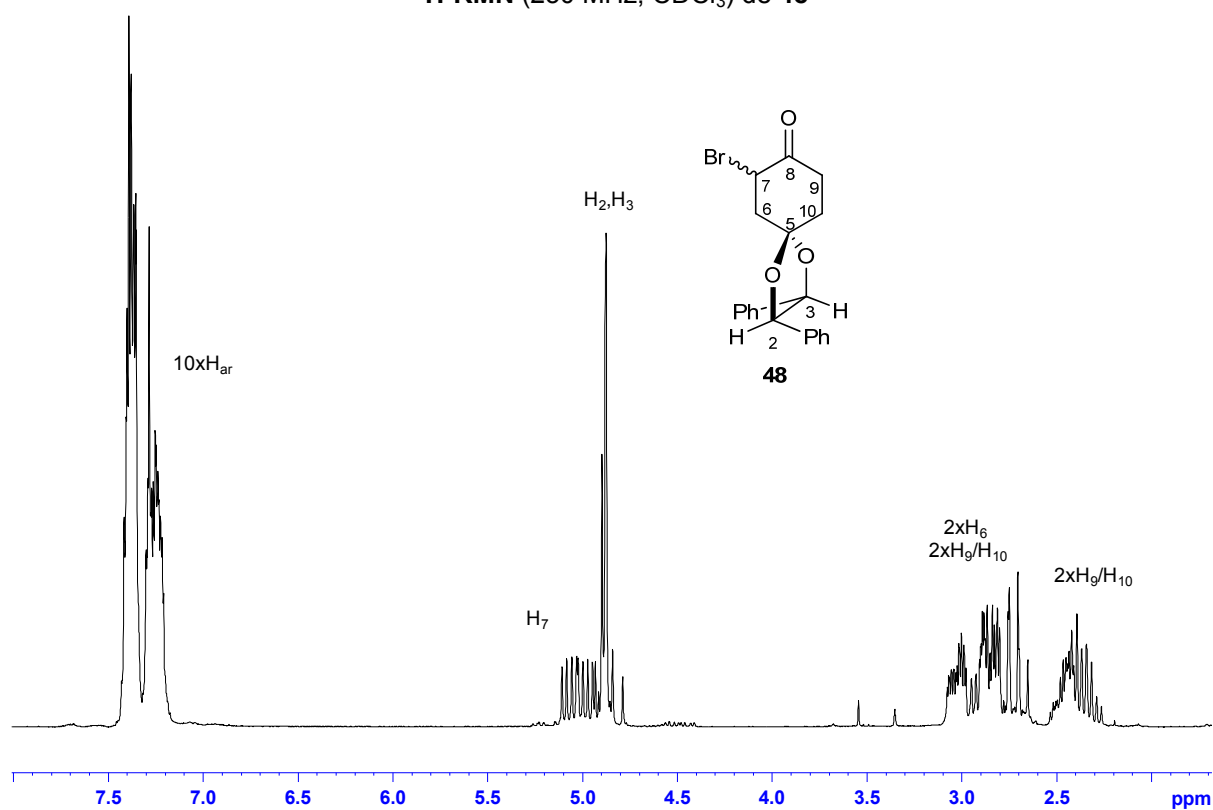
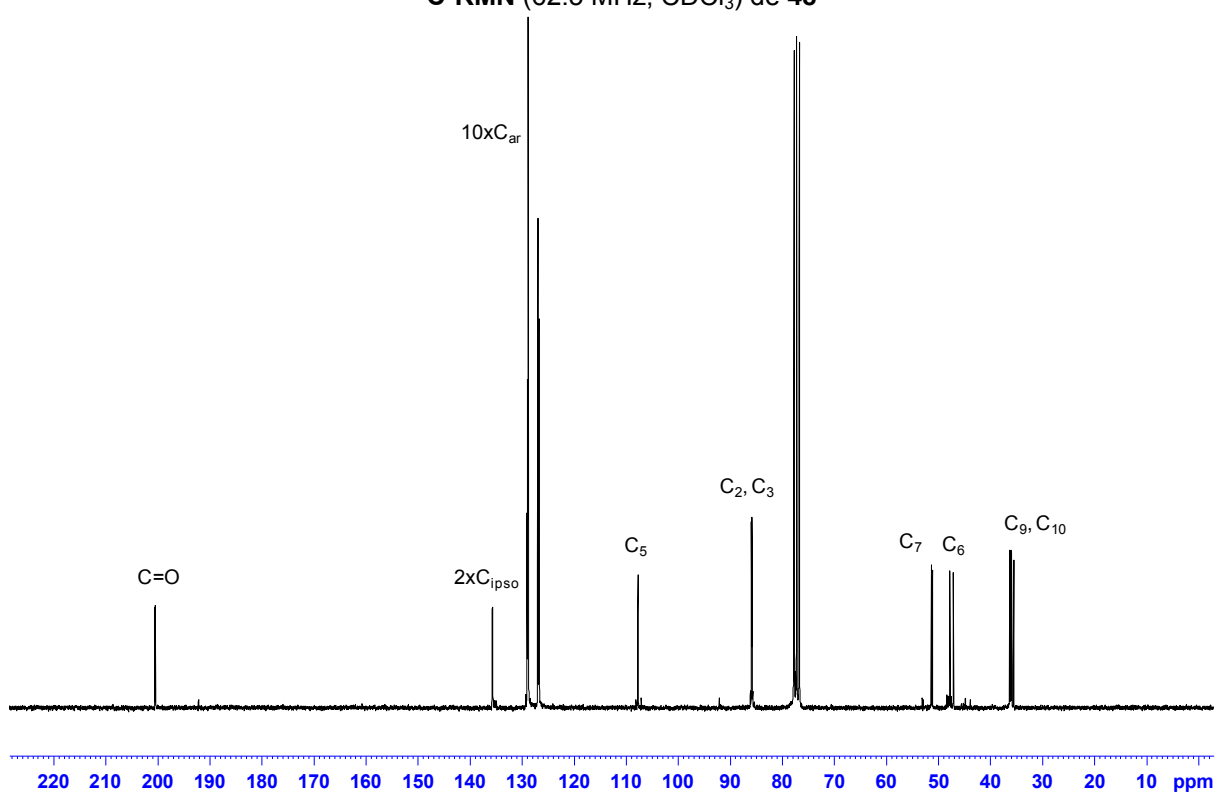
IR (ATR) de
28 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) de (-)-6

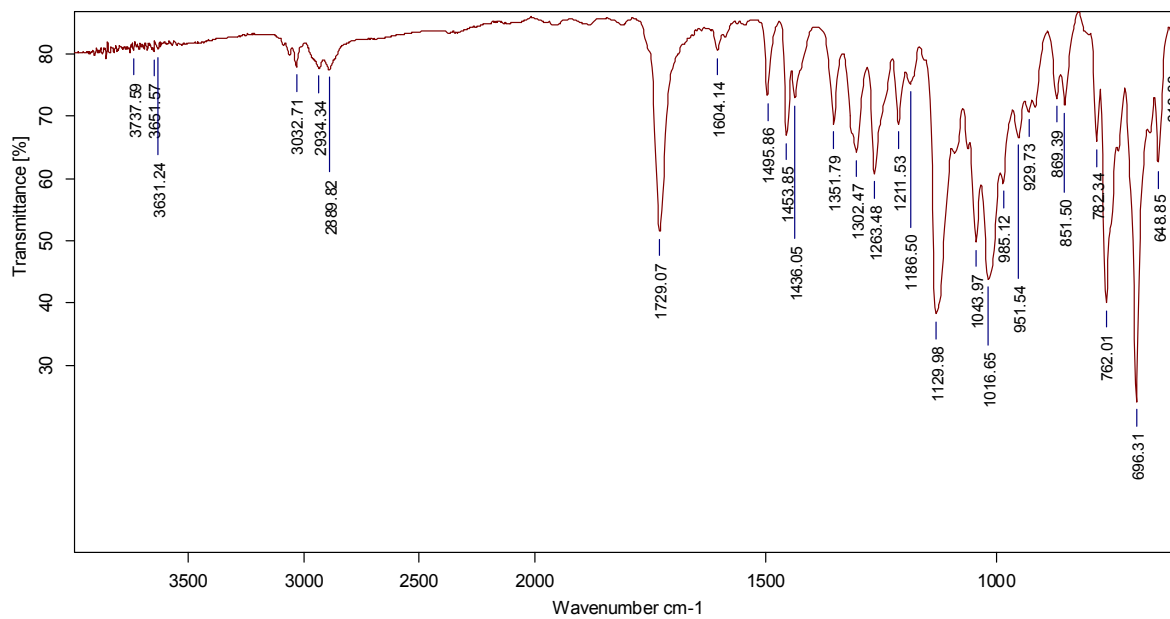
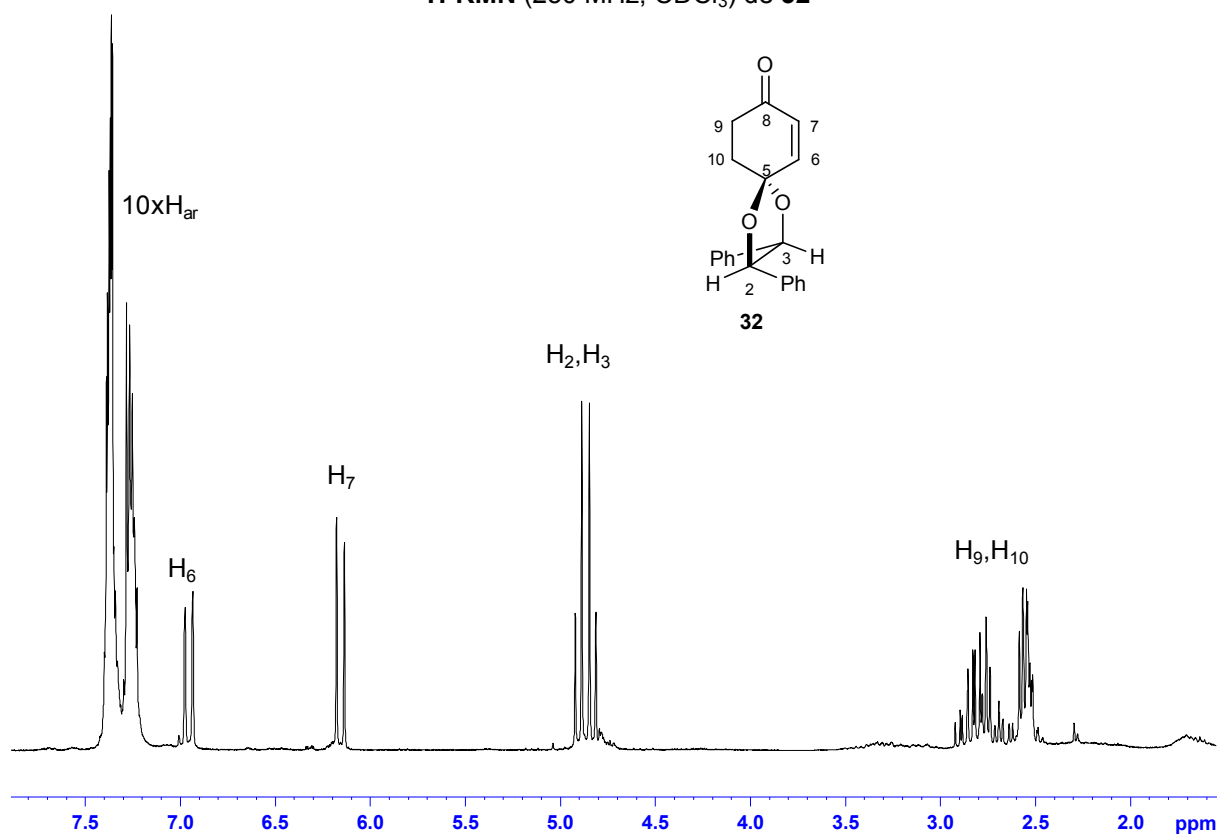
^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) de (-)-6 ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de 47

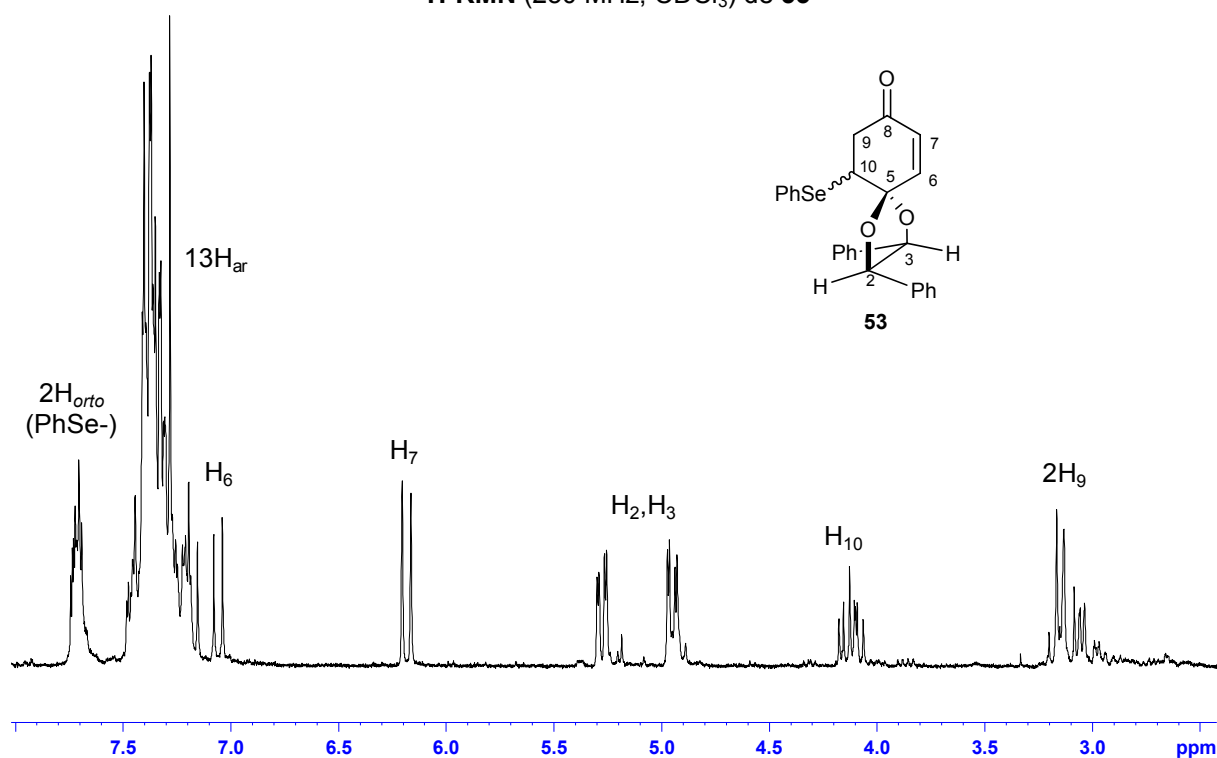
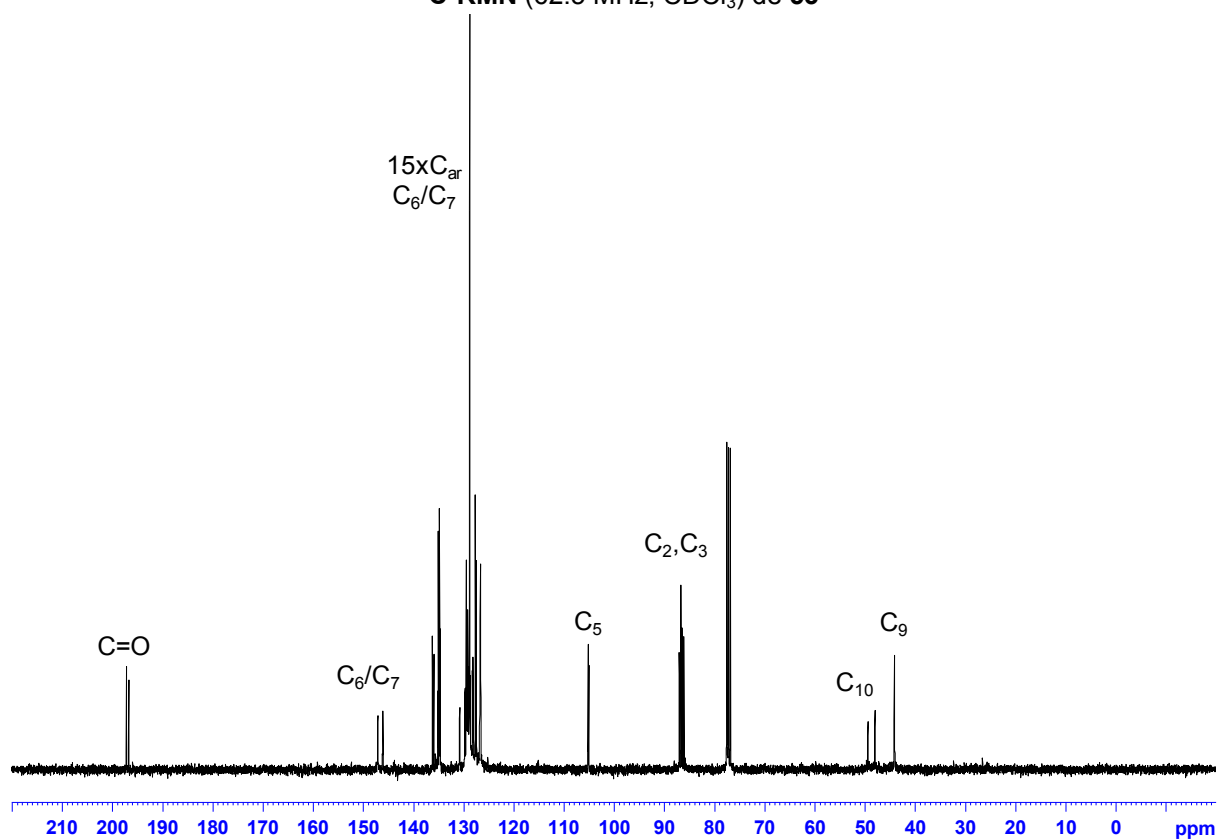
^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) de 47

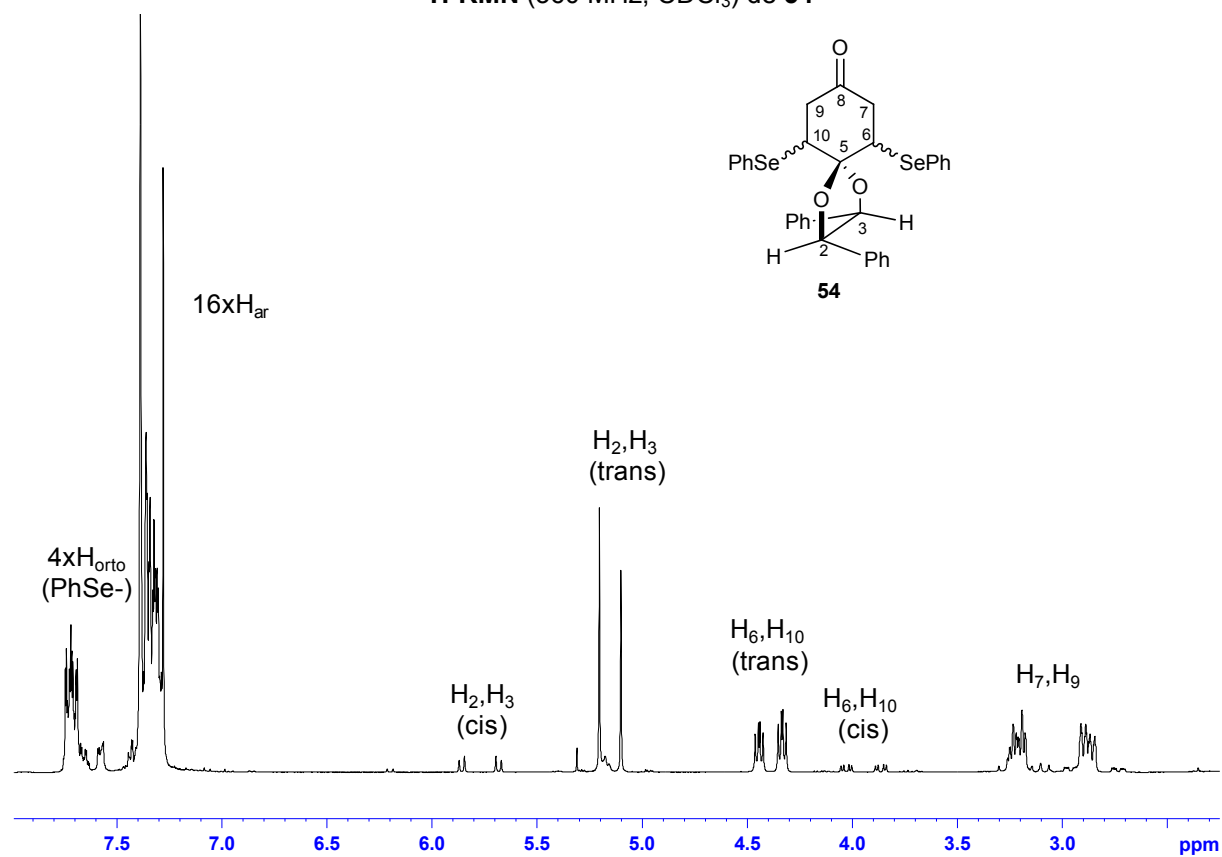
IR (ATR) de 47

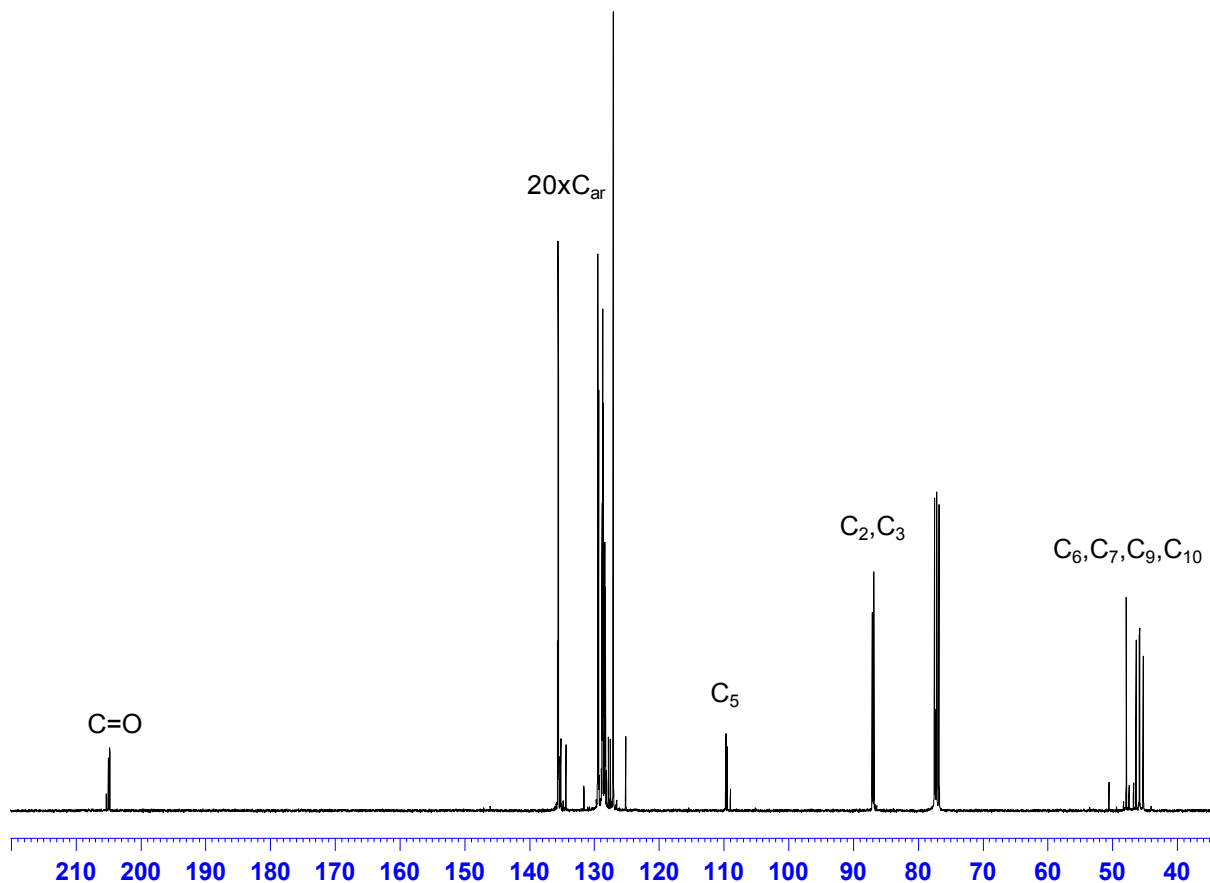
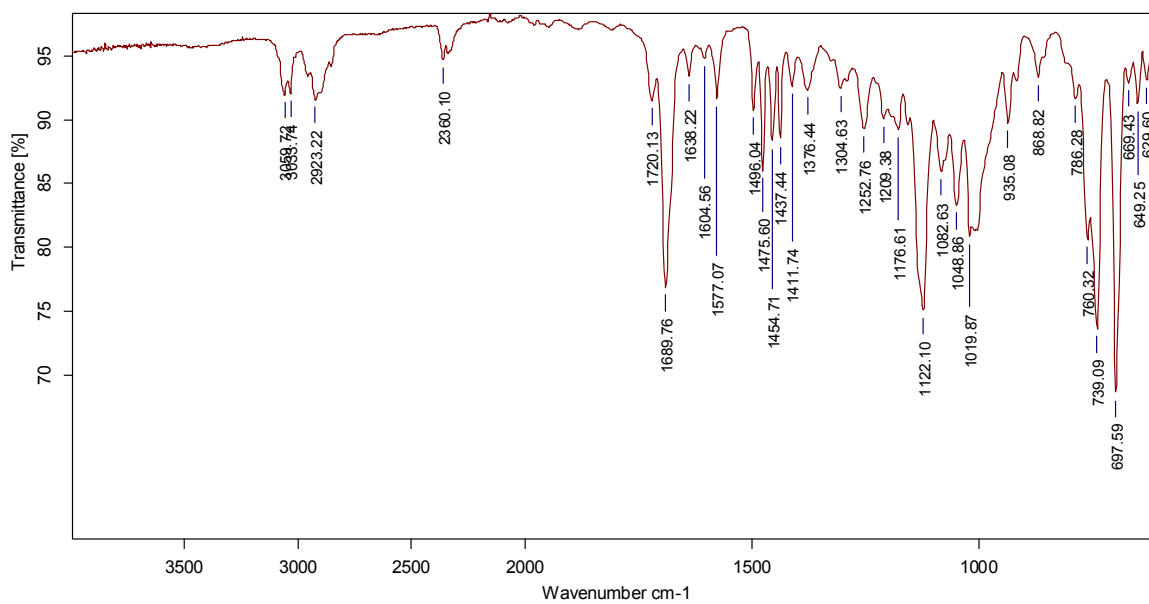


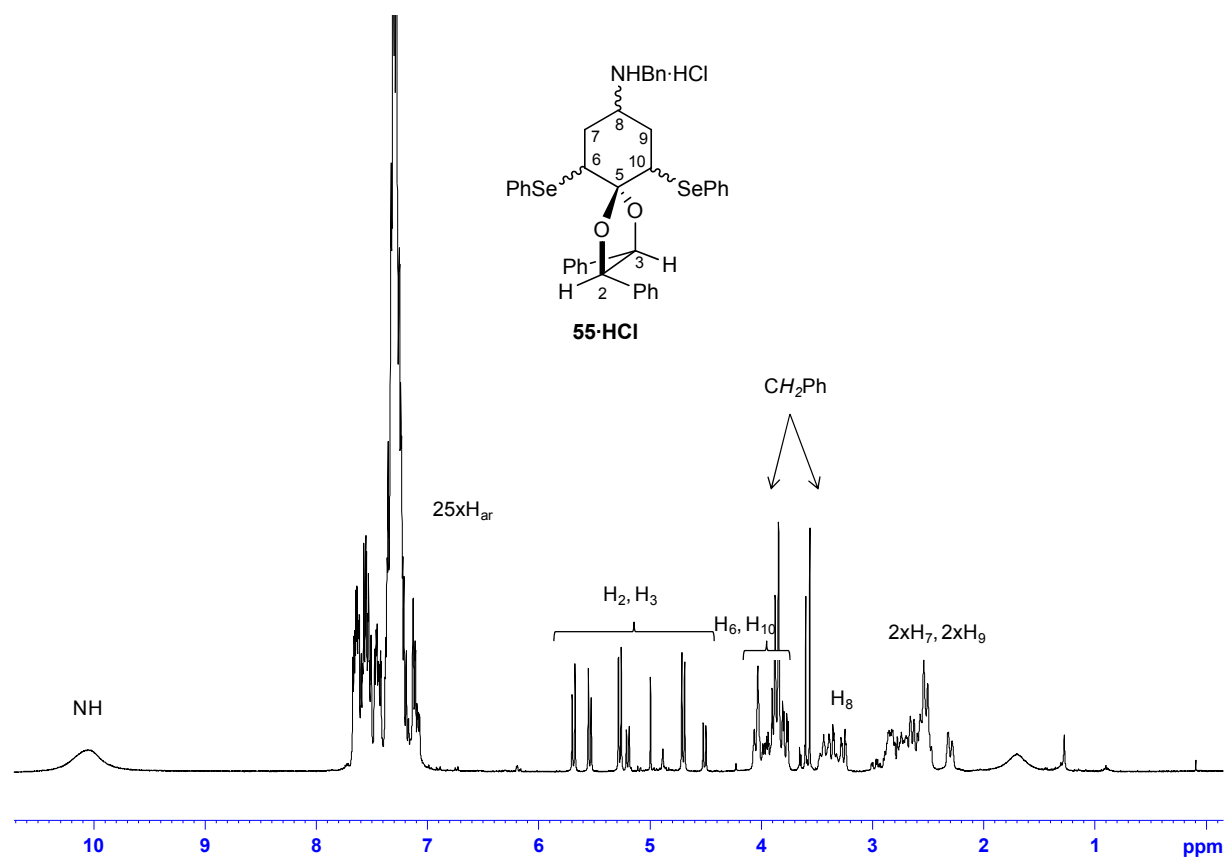
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) de **48** $^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) de **48**

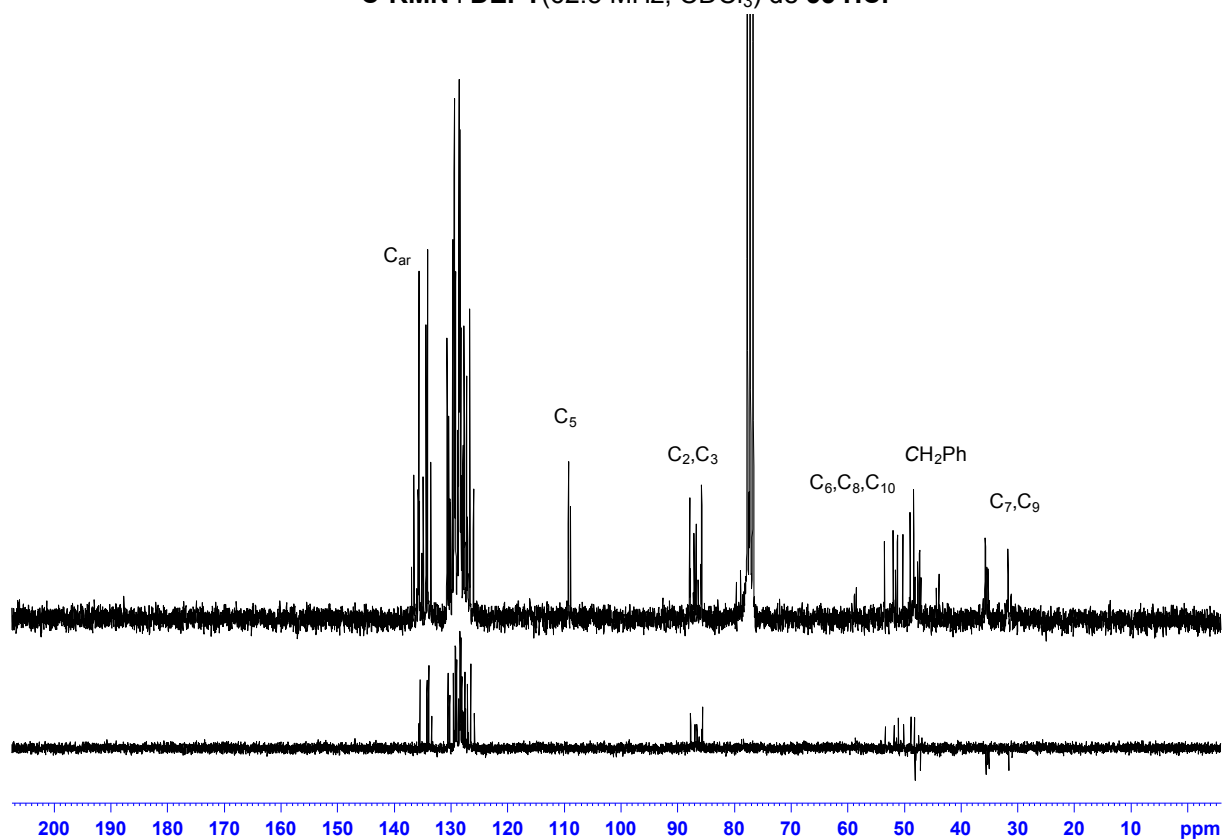
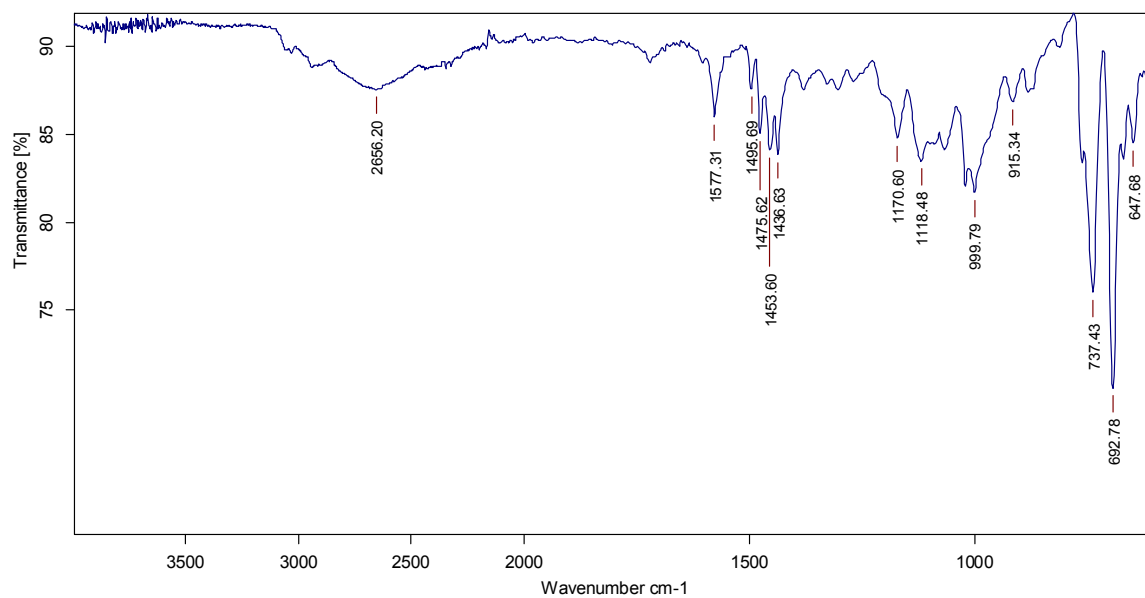
IR (ATR) de **48**¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) de **32**

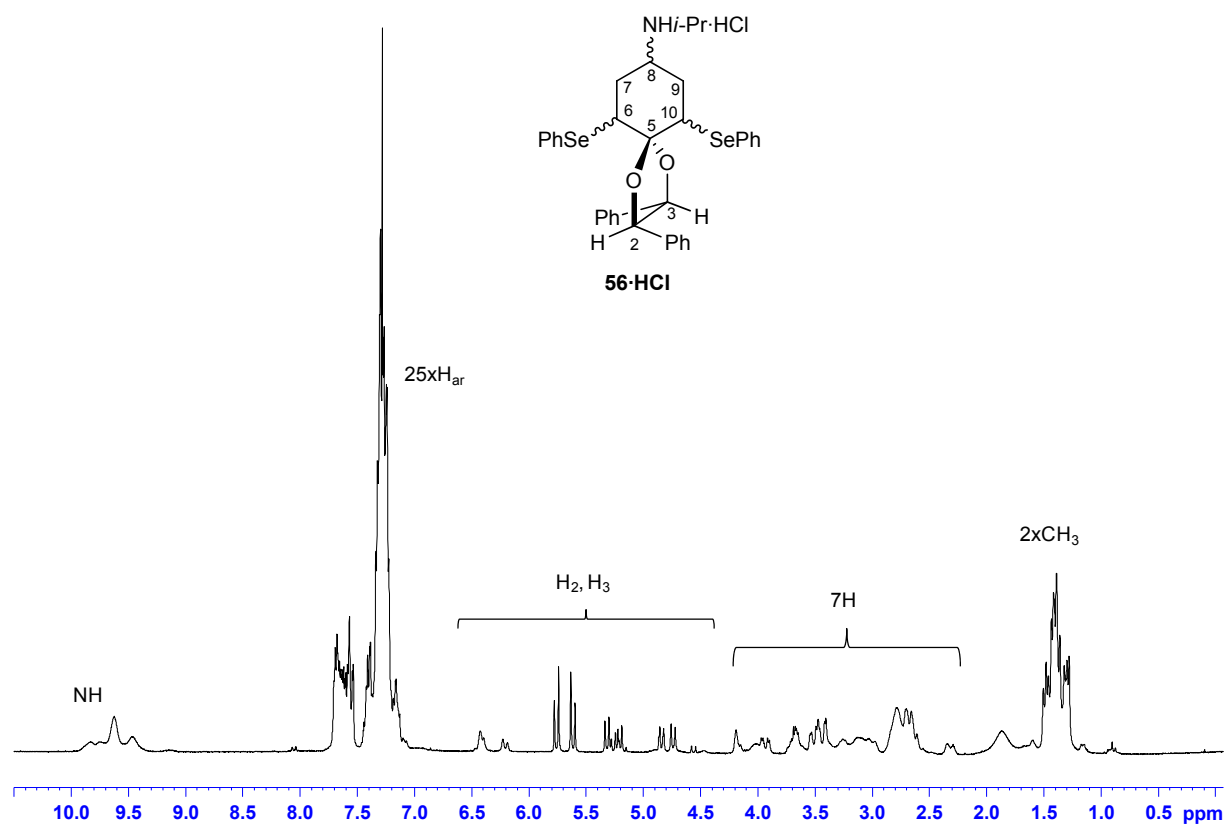
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) de **53** $^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) de **53**

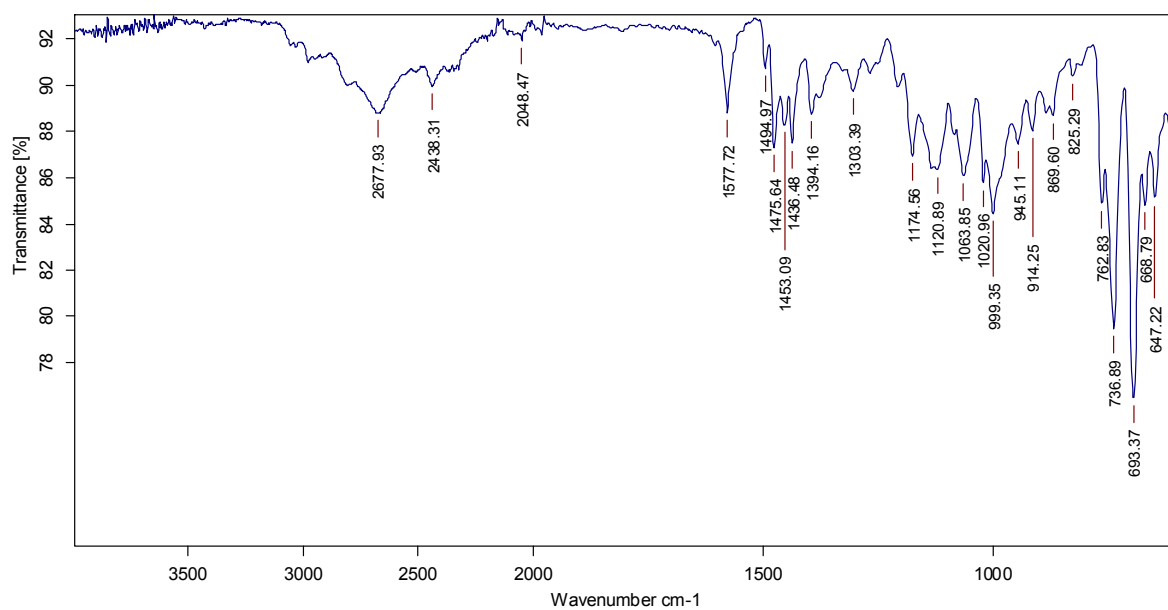
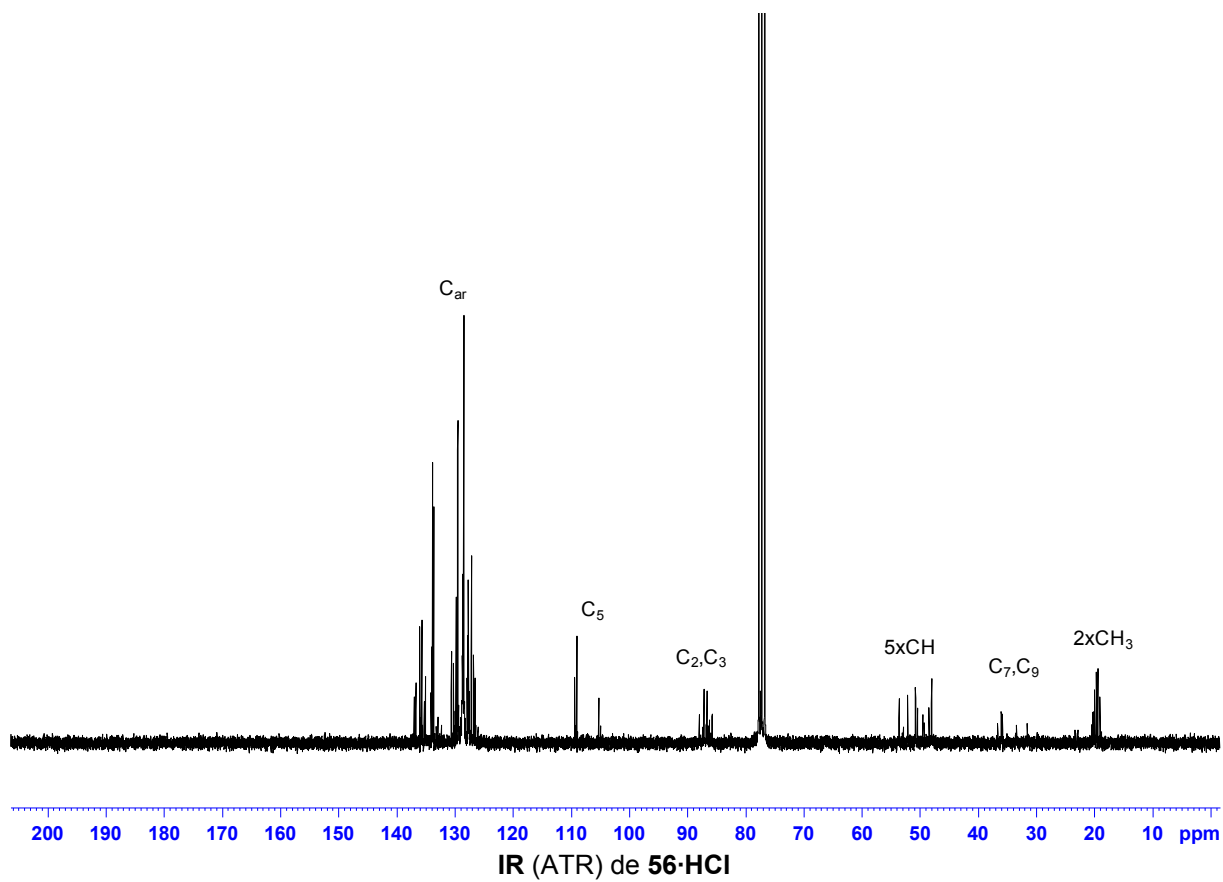
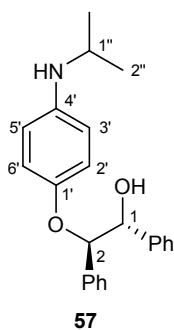
$^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3) de **54** $^{13}\text{C-RMN}$ (90 MHz, CDCl_3) de **54**

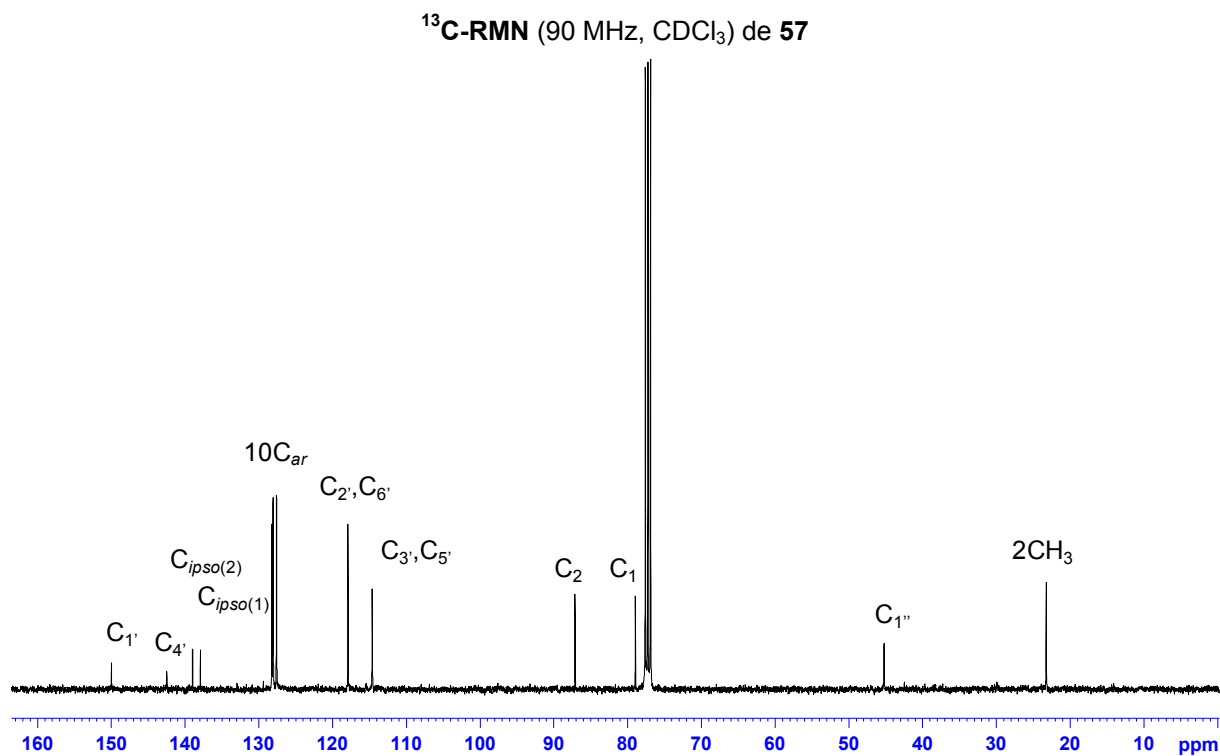
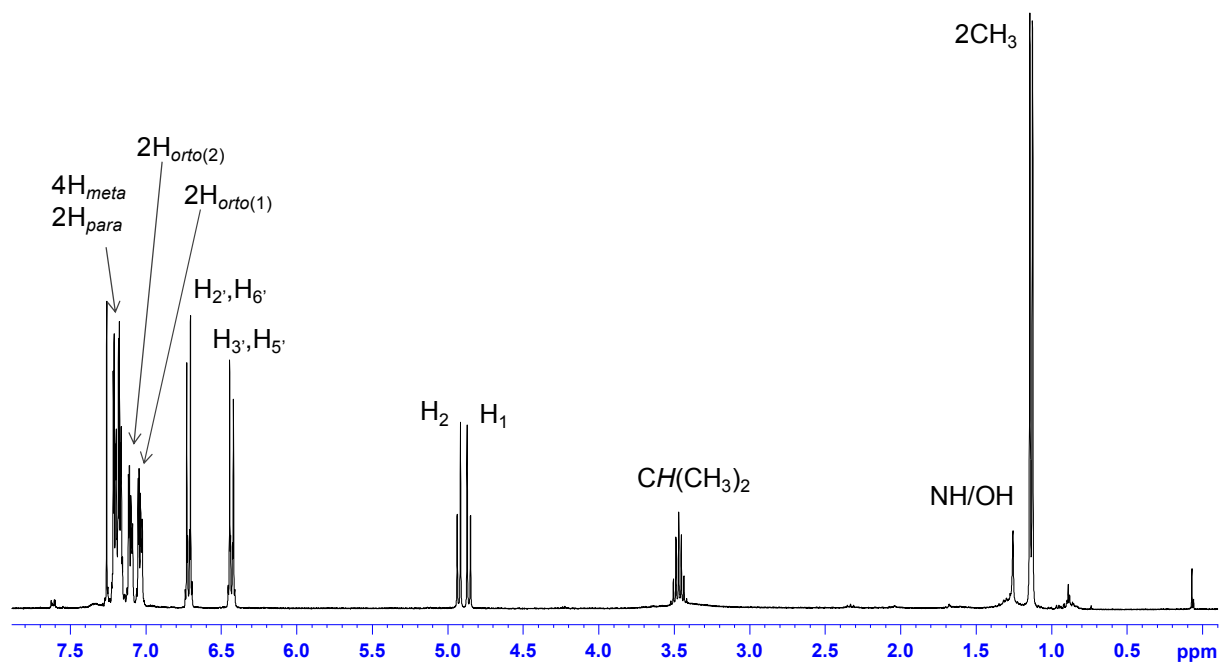
IR (ATR) de **54** ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) de **55-HCl**



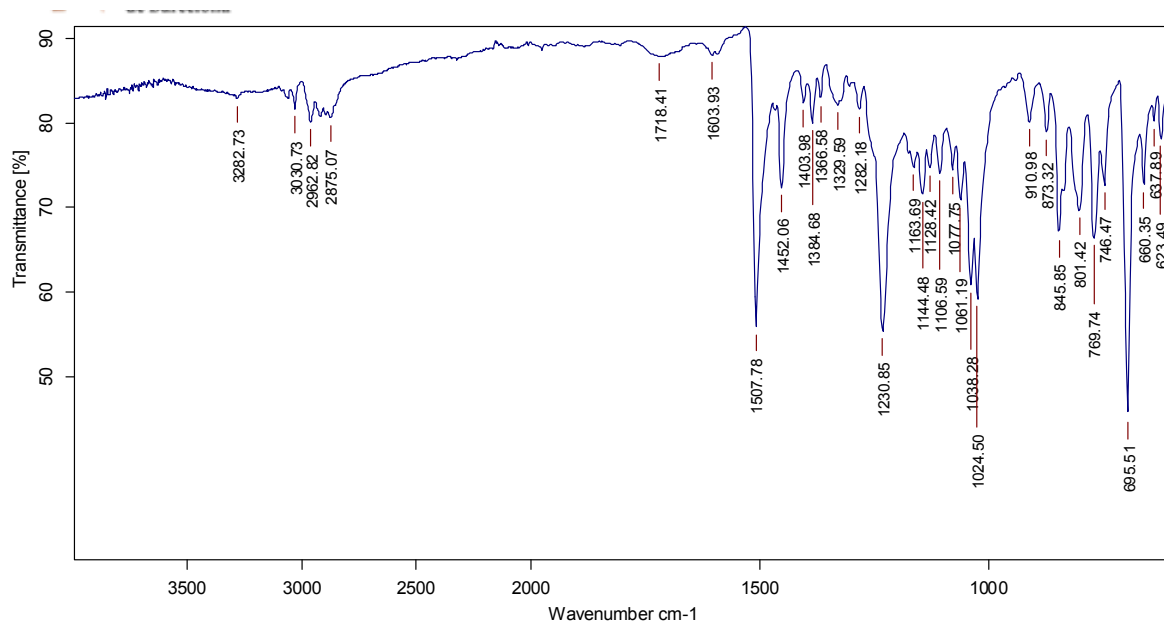
^{13}C -RMN i DEPT(62.5 MHz, CDCl_3) de 55-HCl**IR (ATR) de 55-HCl**

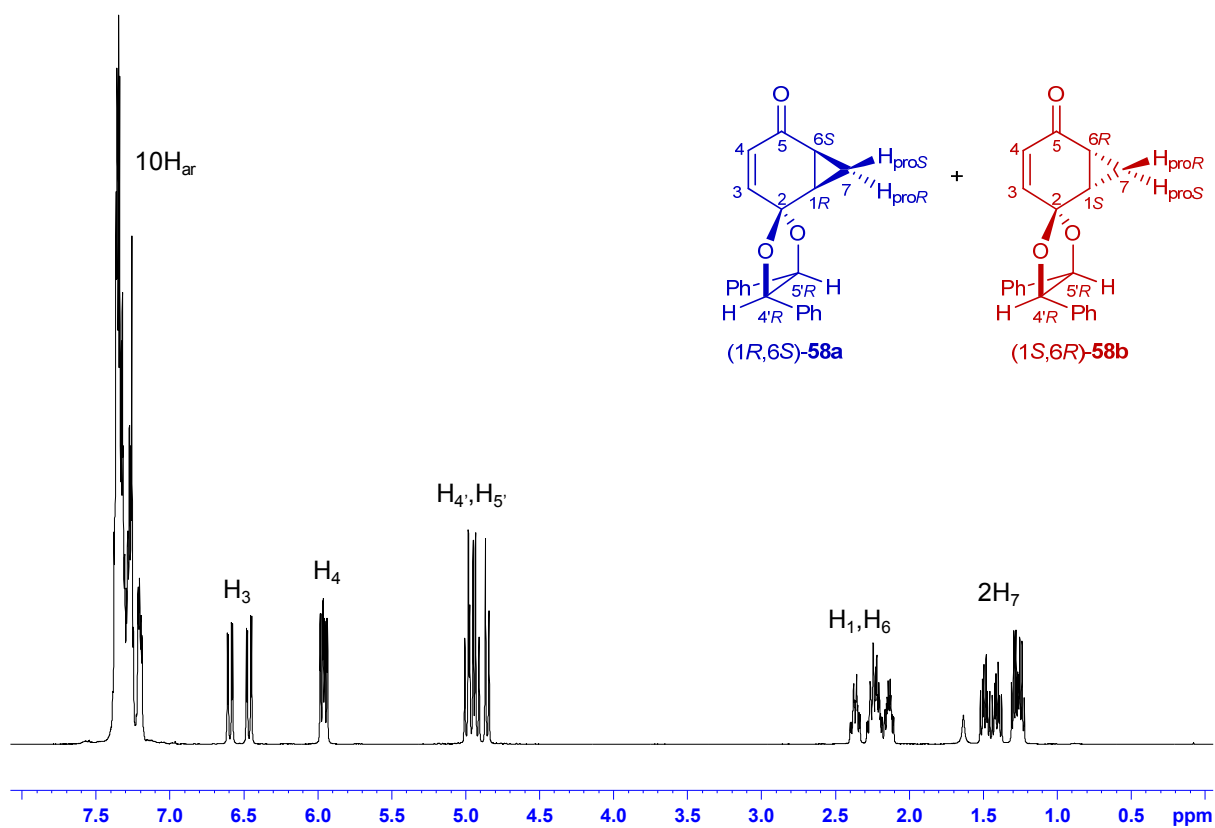
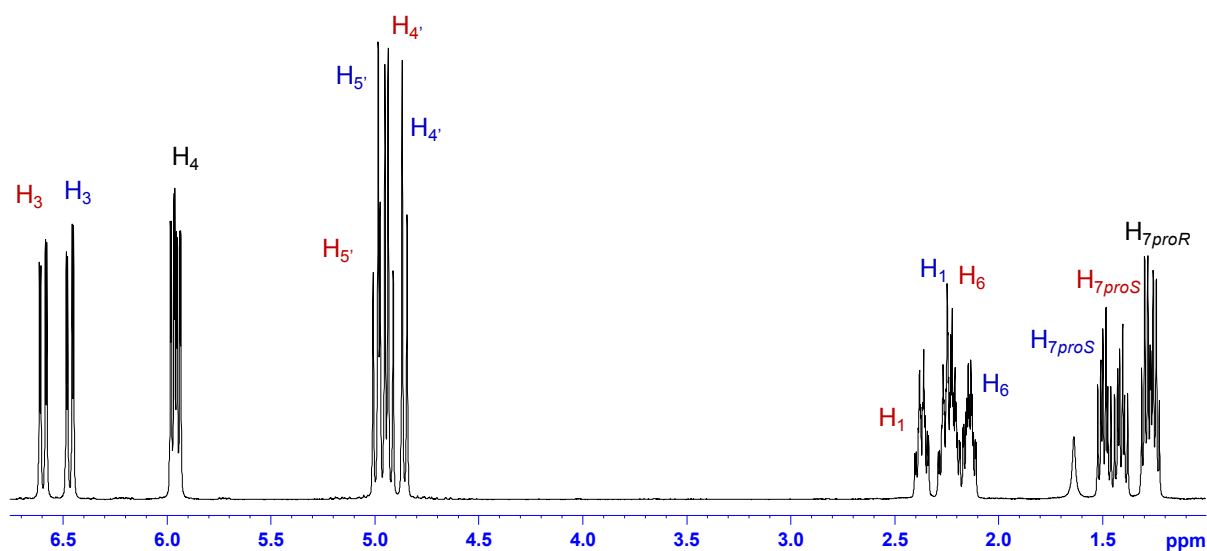
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de **56-HCl** **^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) de **56-HCl****

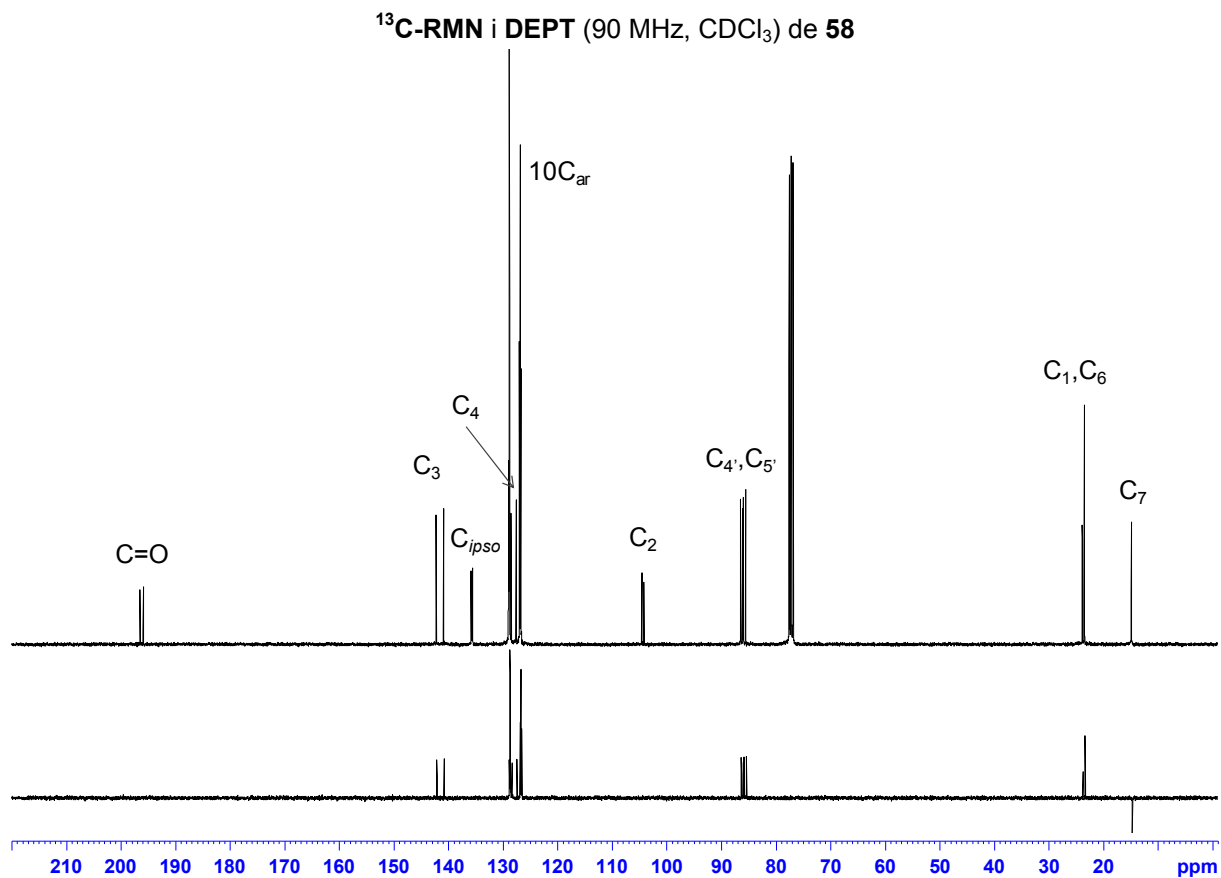
¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) de **57**

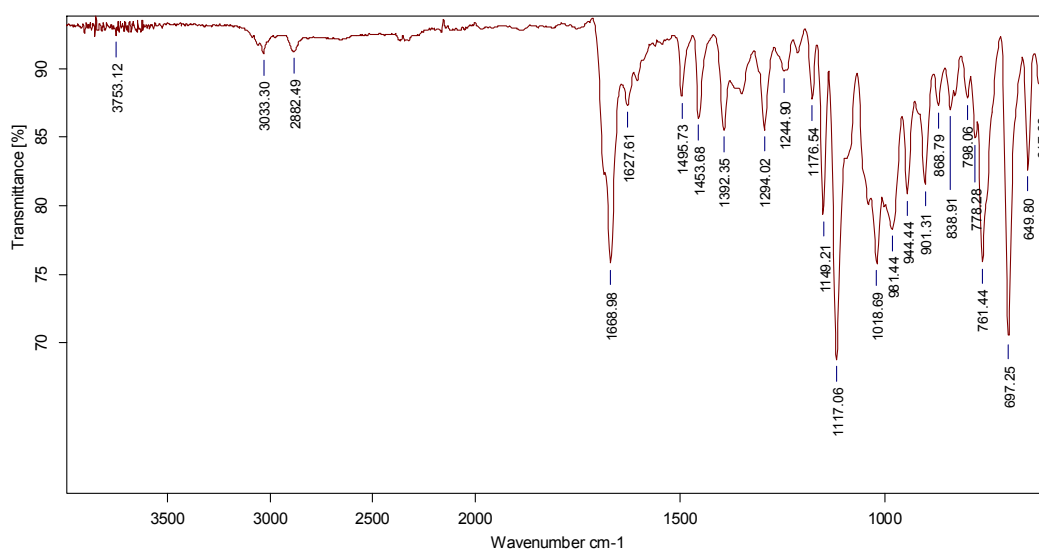
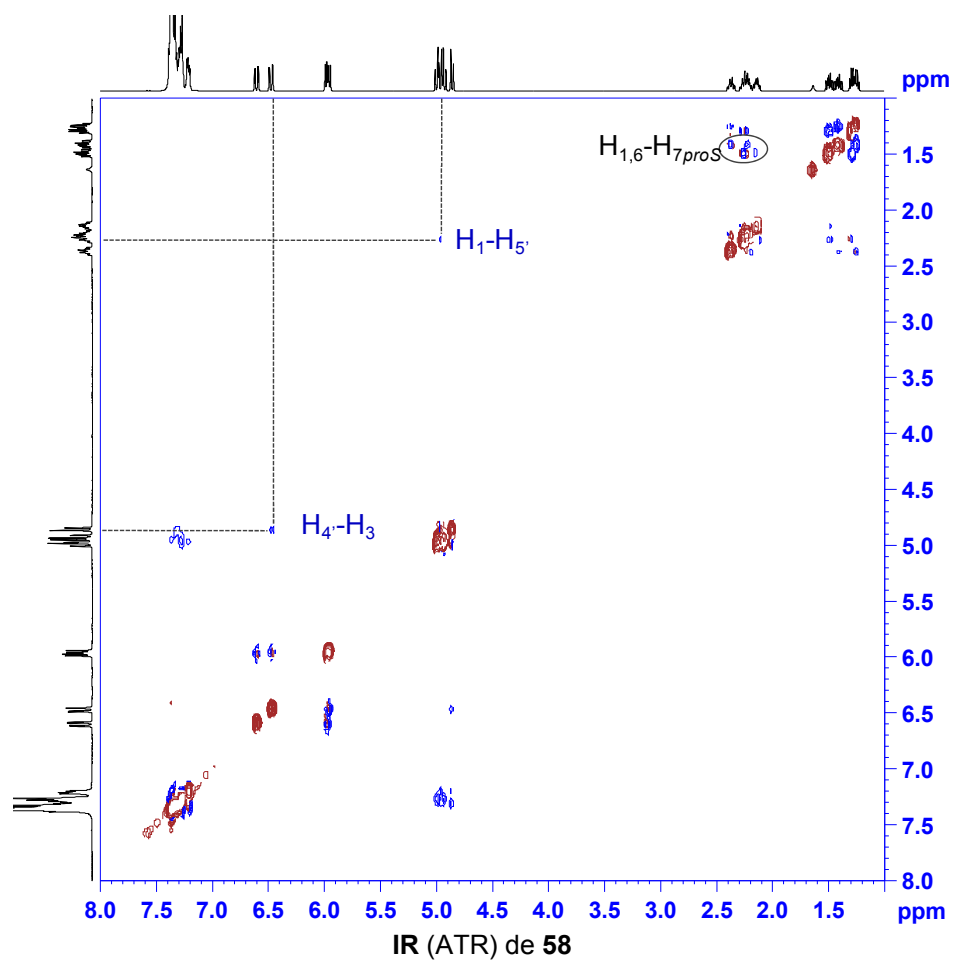


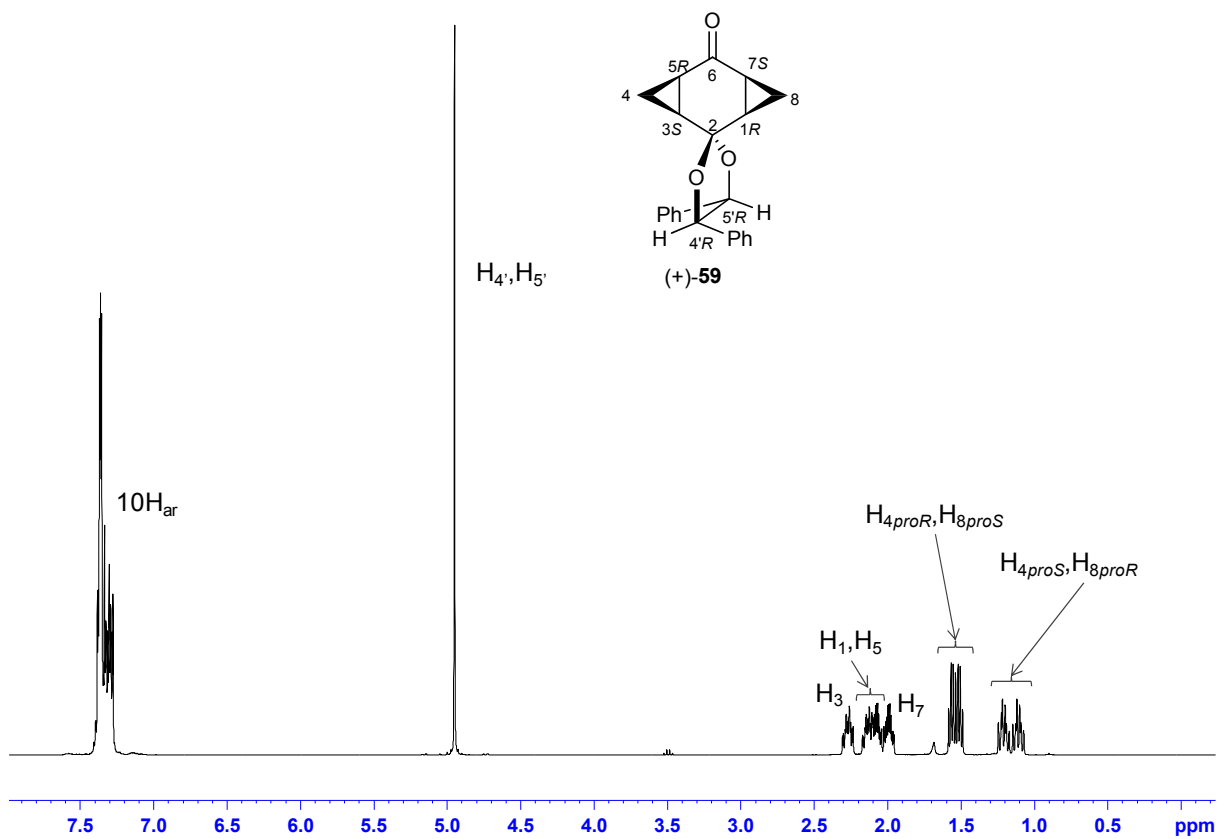
IR (ATR) de 57

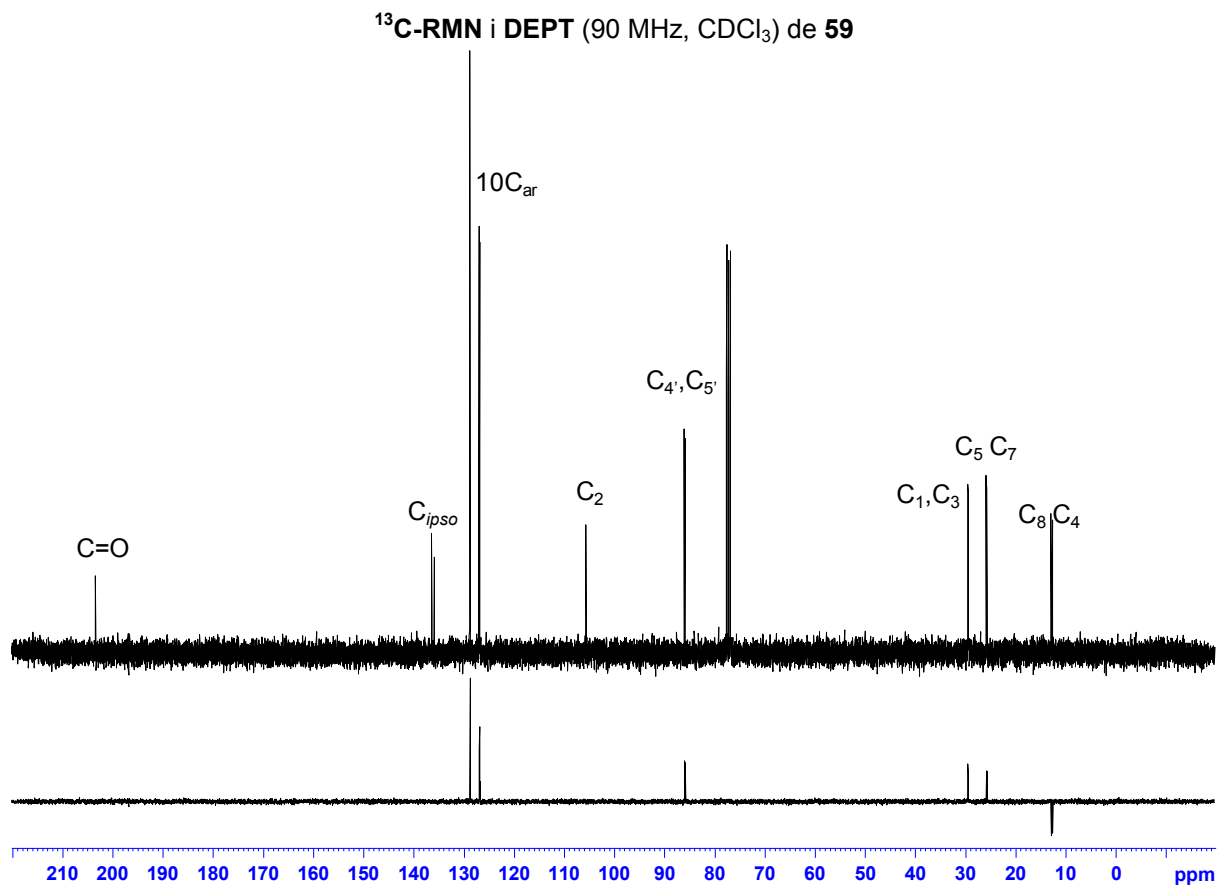


$^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3) de **58**Ampliació de $^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3) de **58**

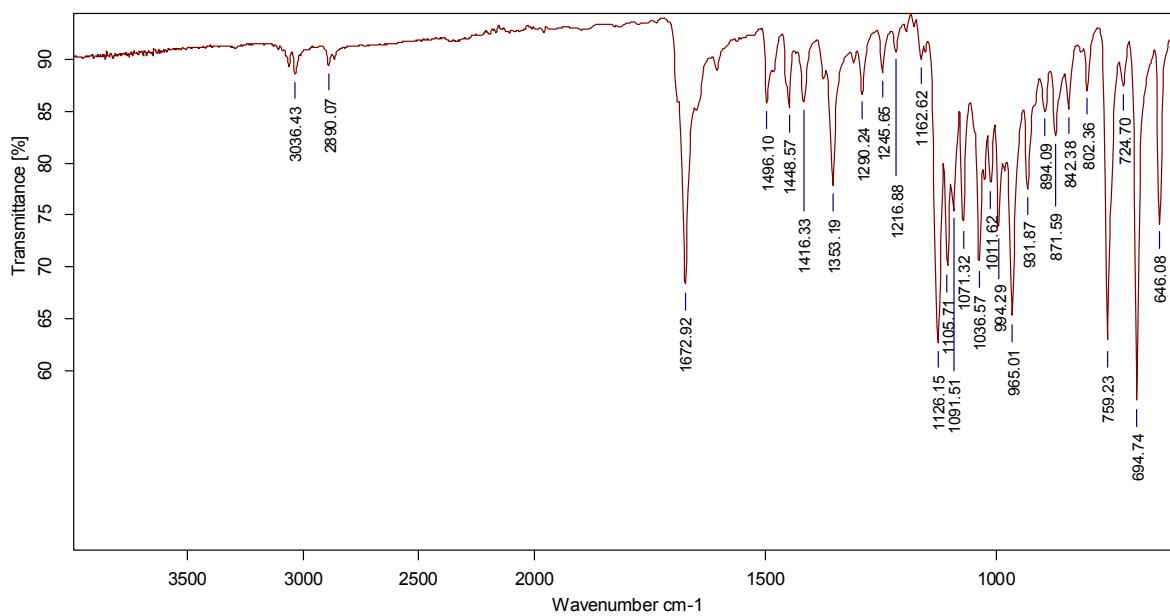
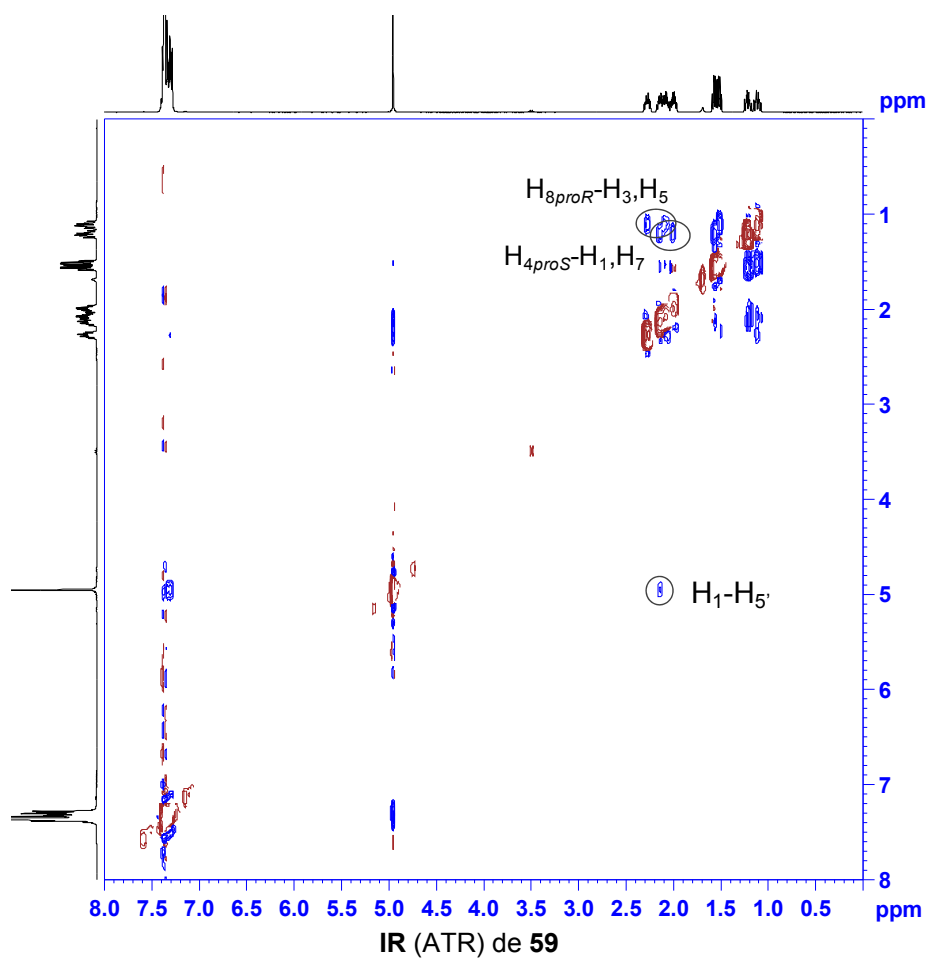
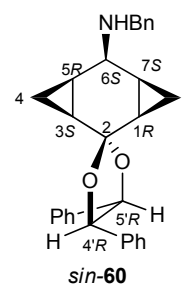
NOESY (360 MHz, CDCl₃) de **58**

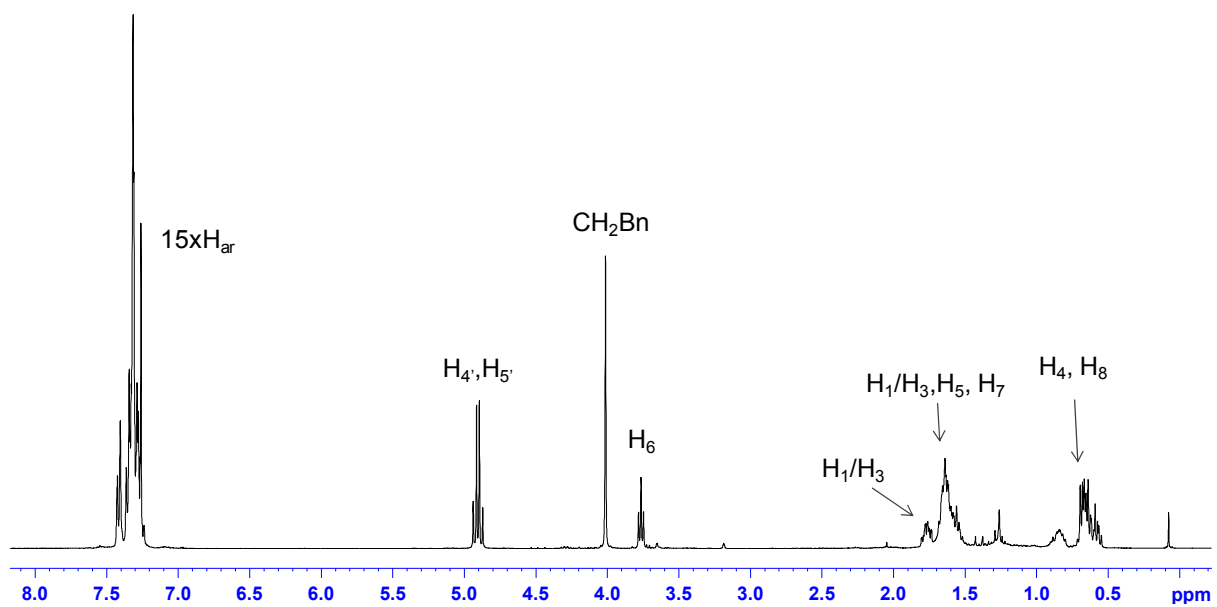
 $^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3) de **59**

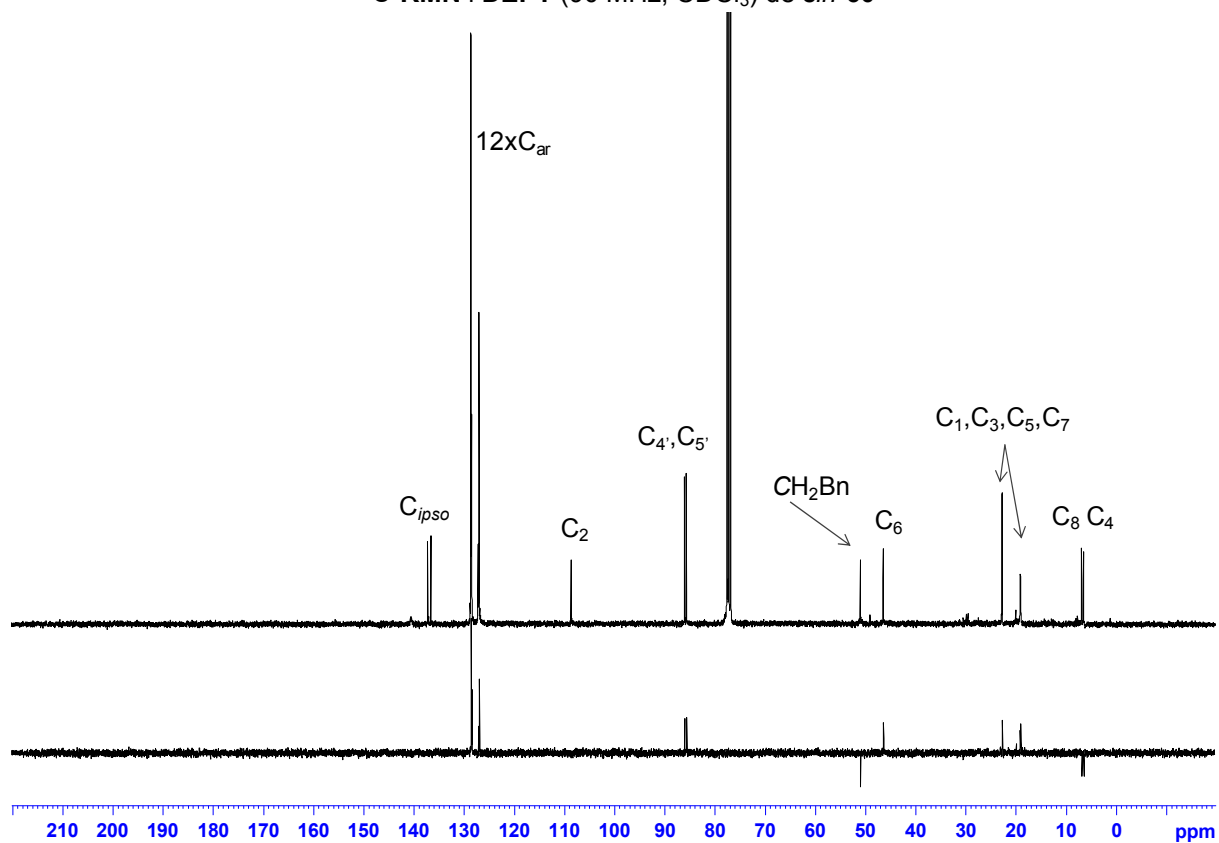
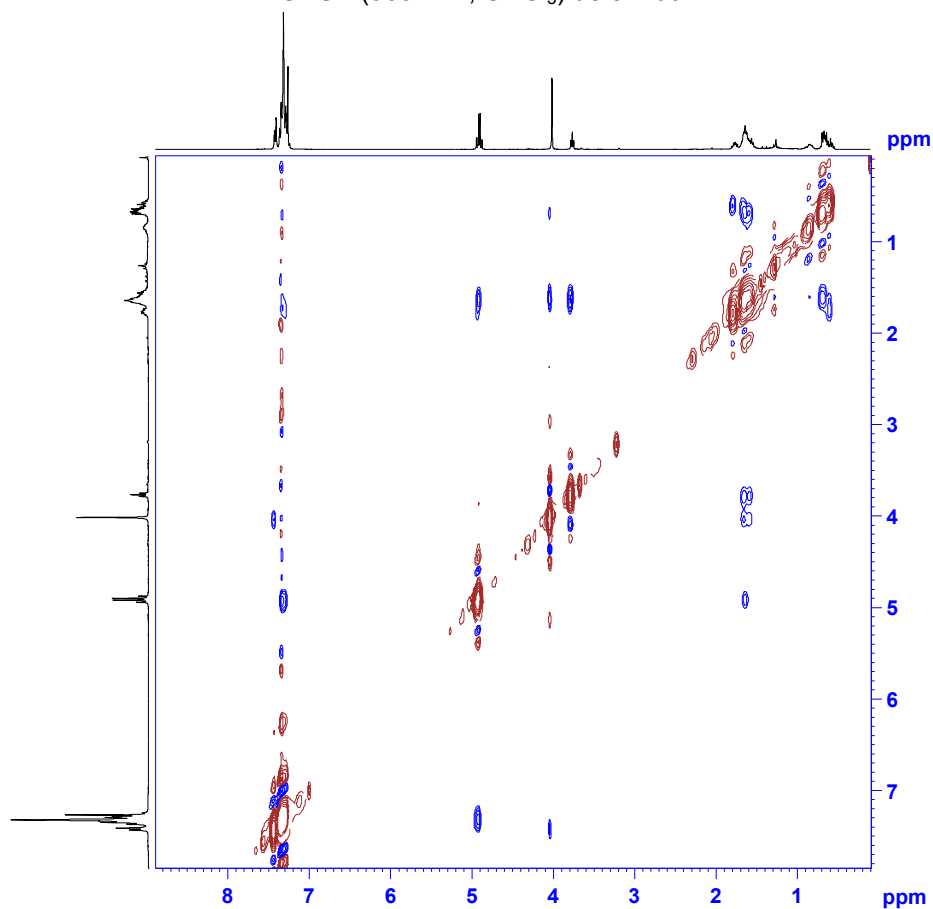


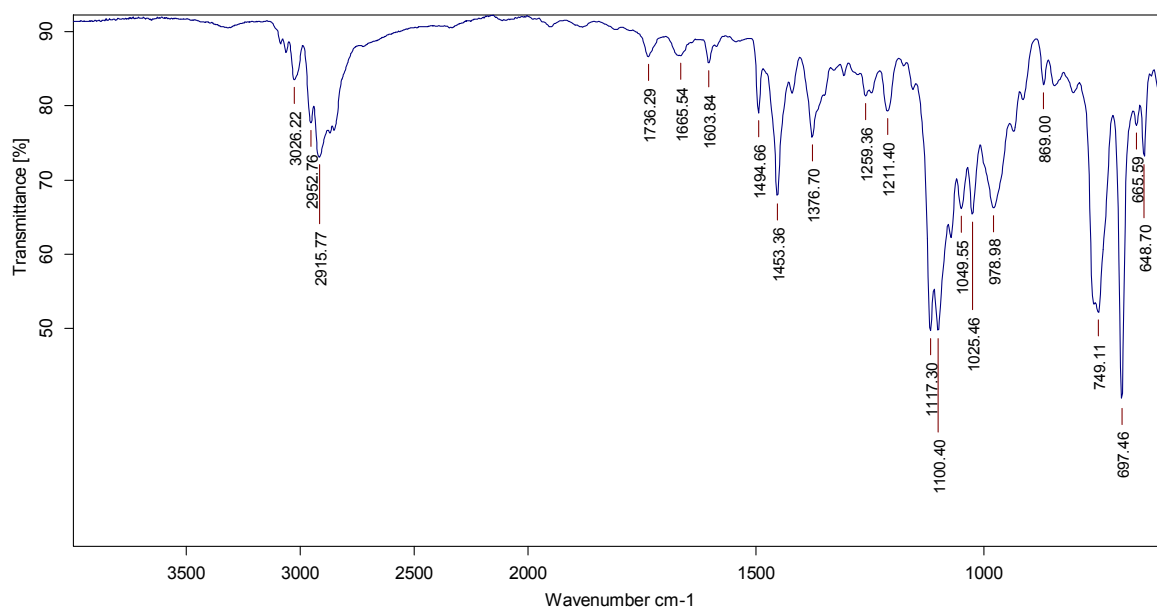
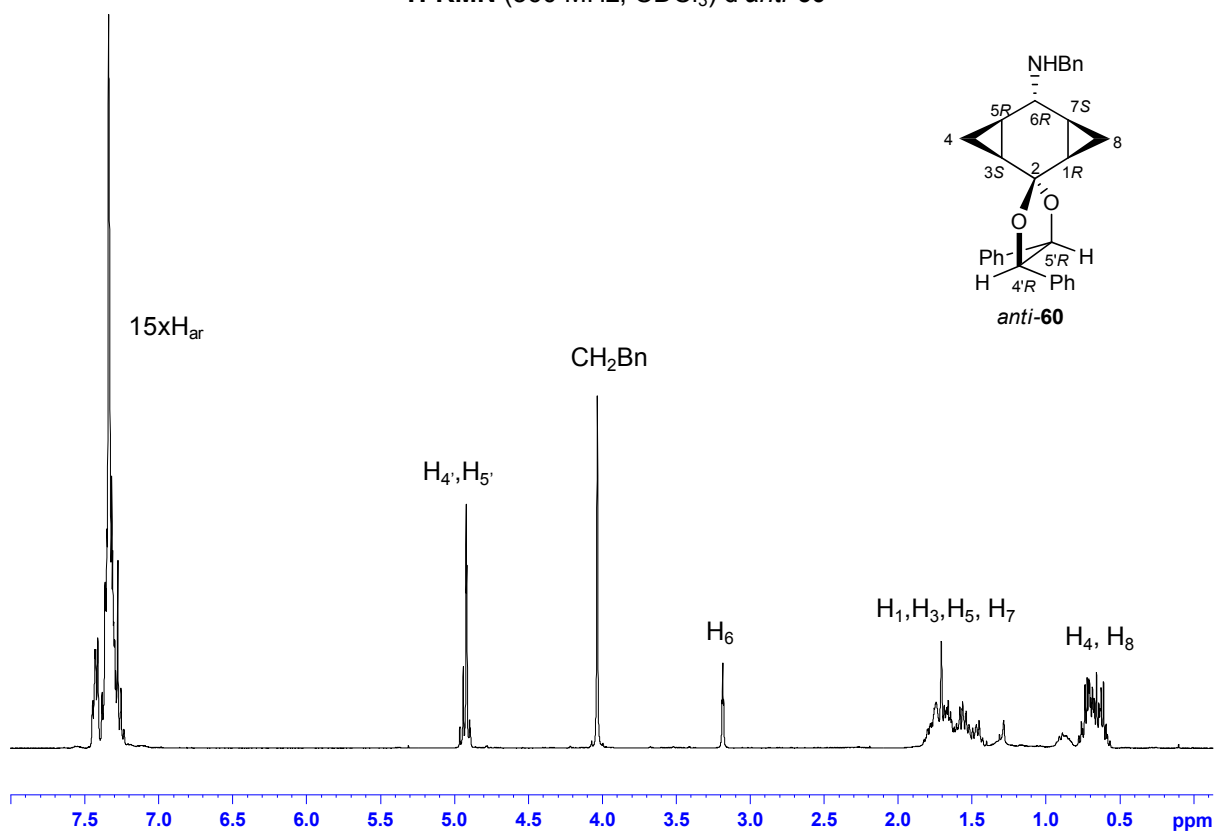


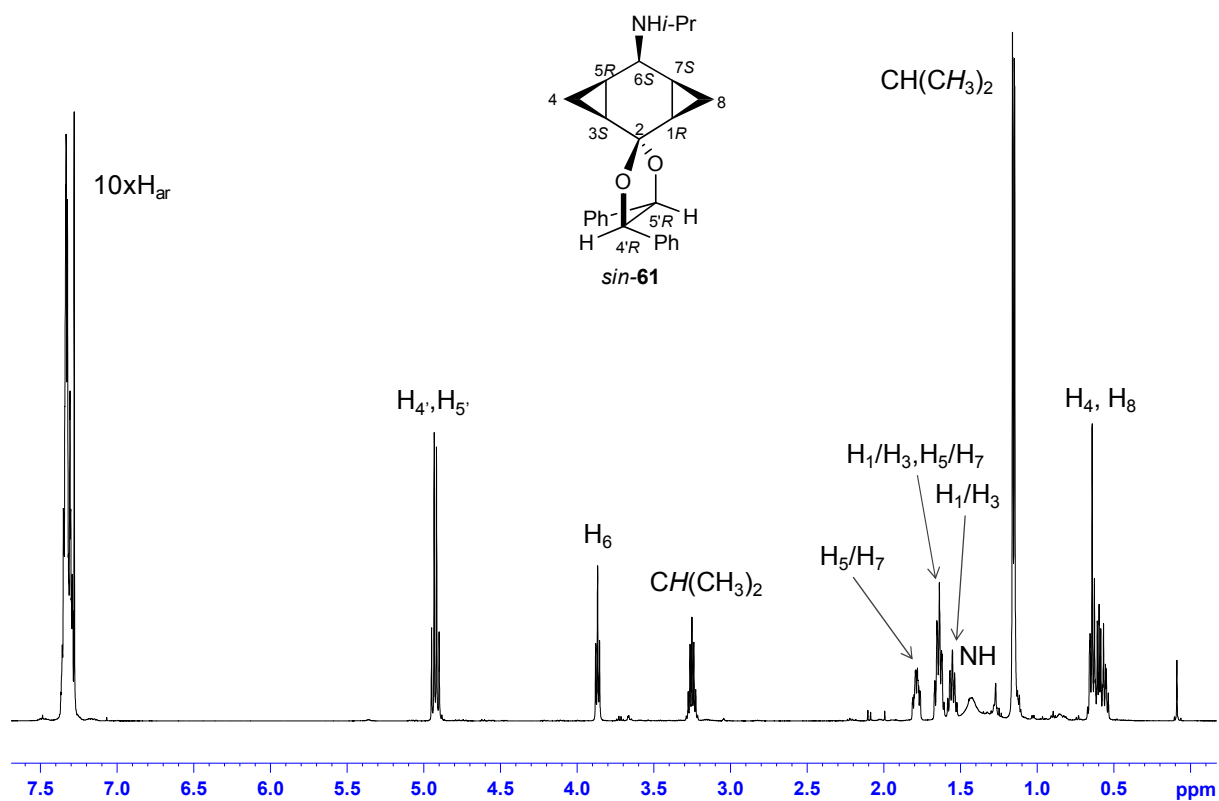
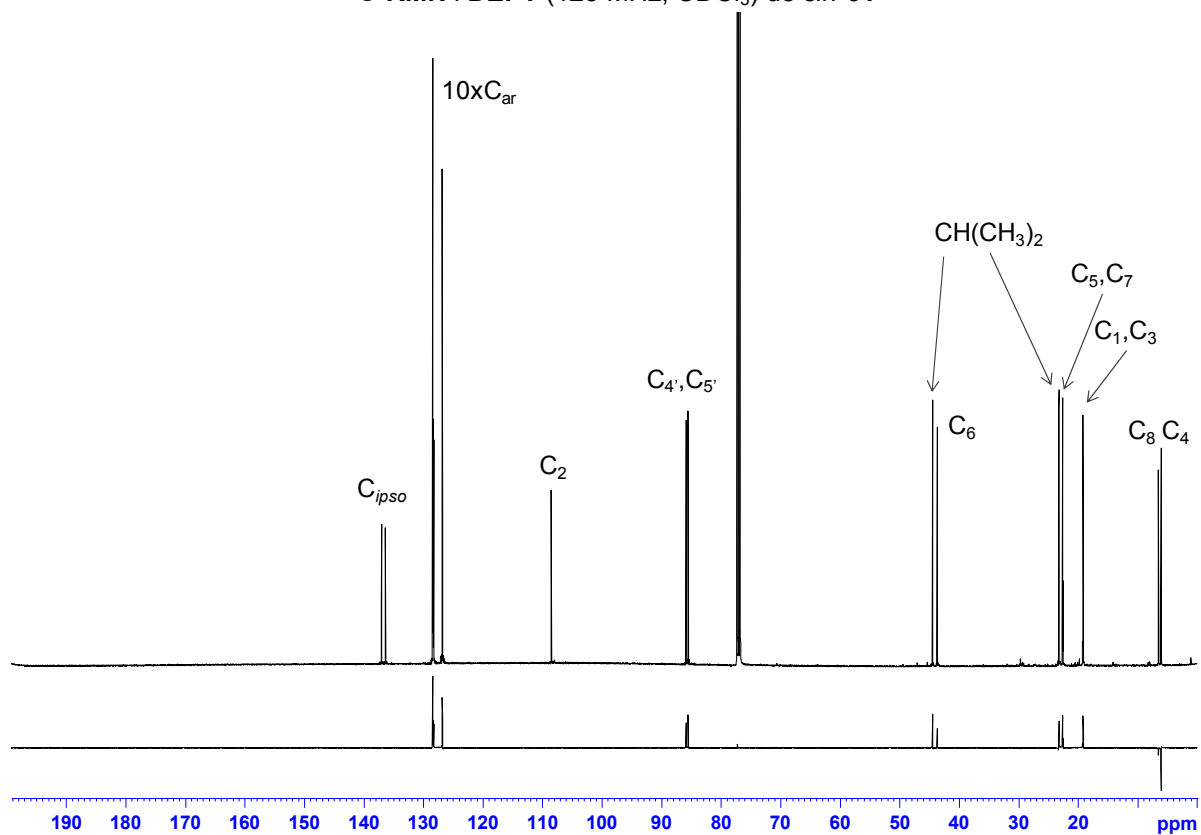
NOESY (360MHz, CDCl₃) de **59**

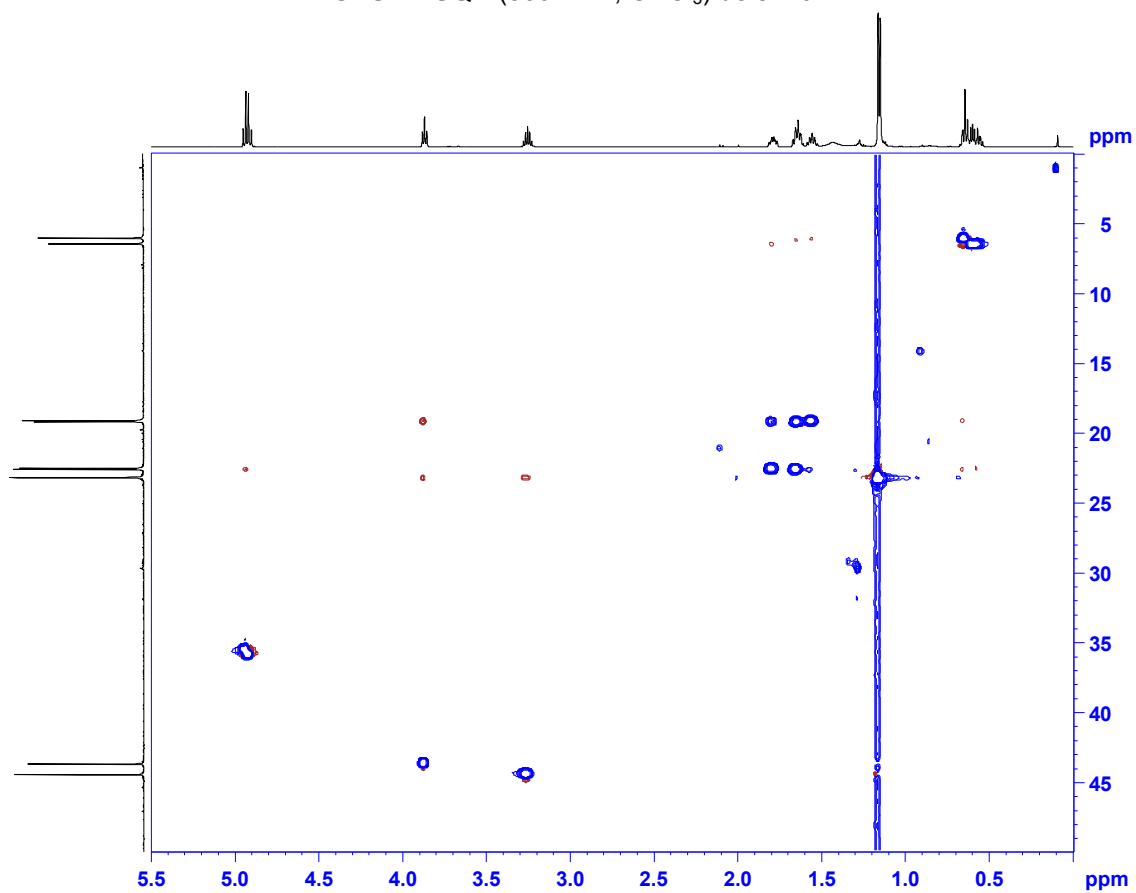
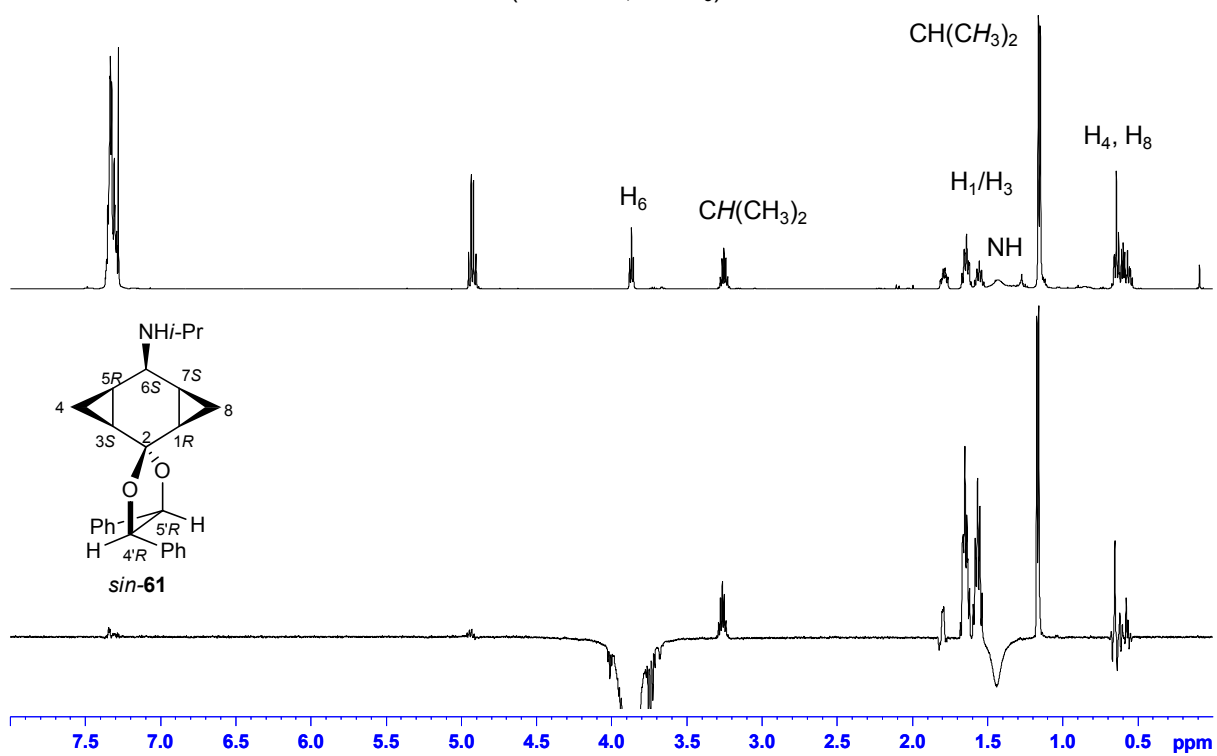
¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) de *sin*-60

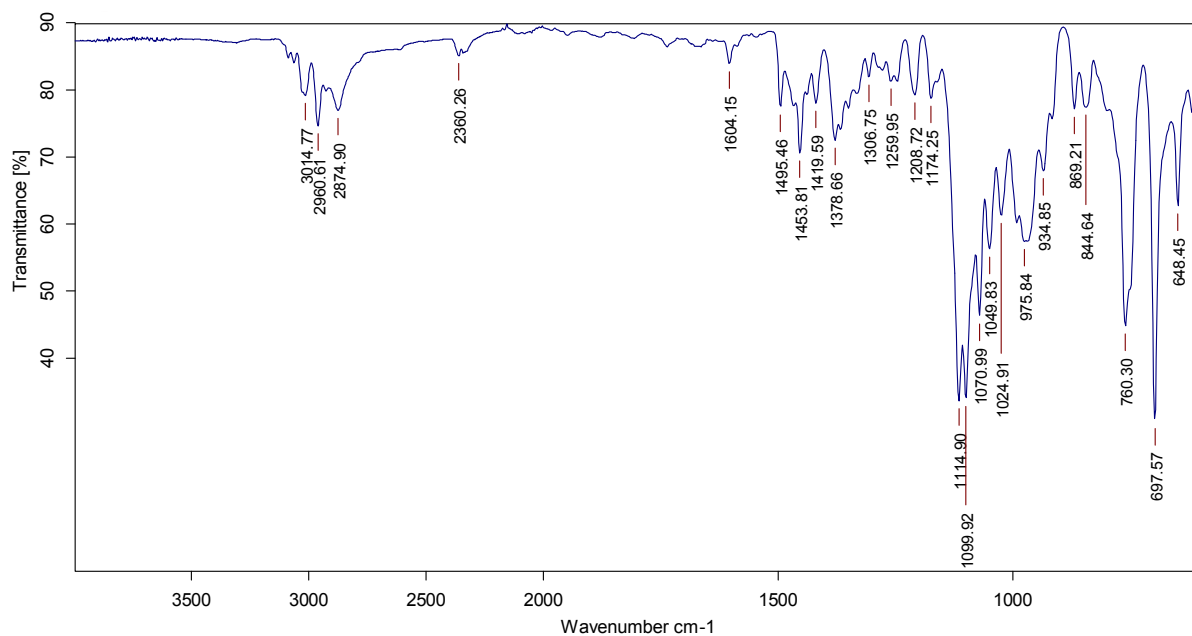
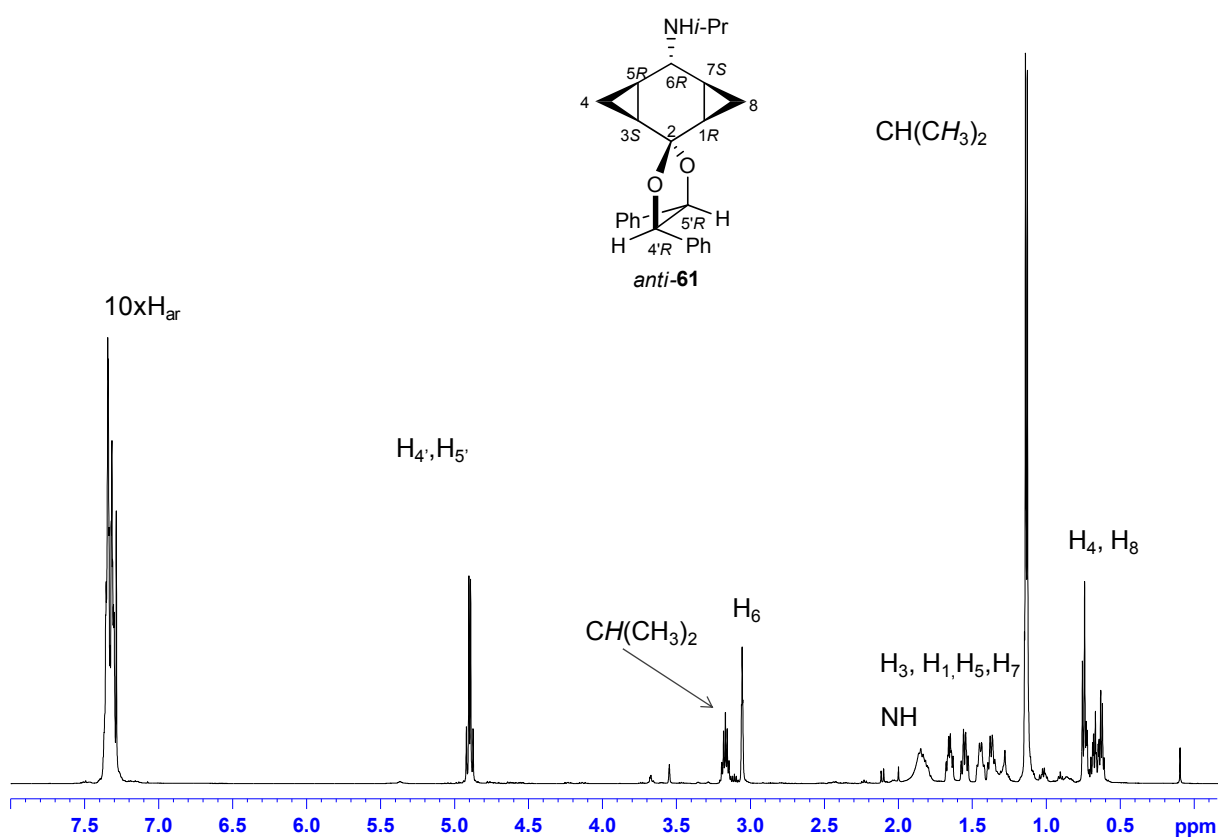


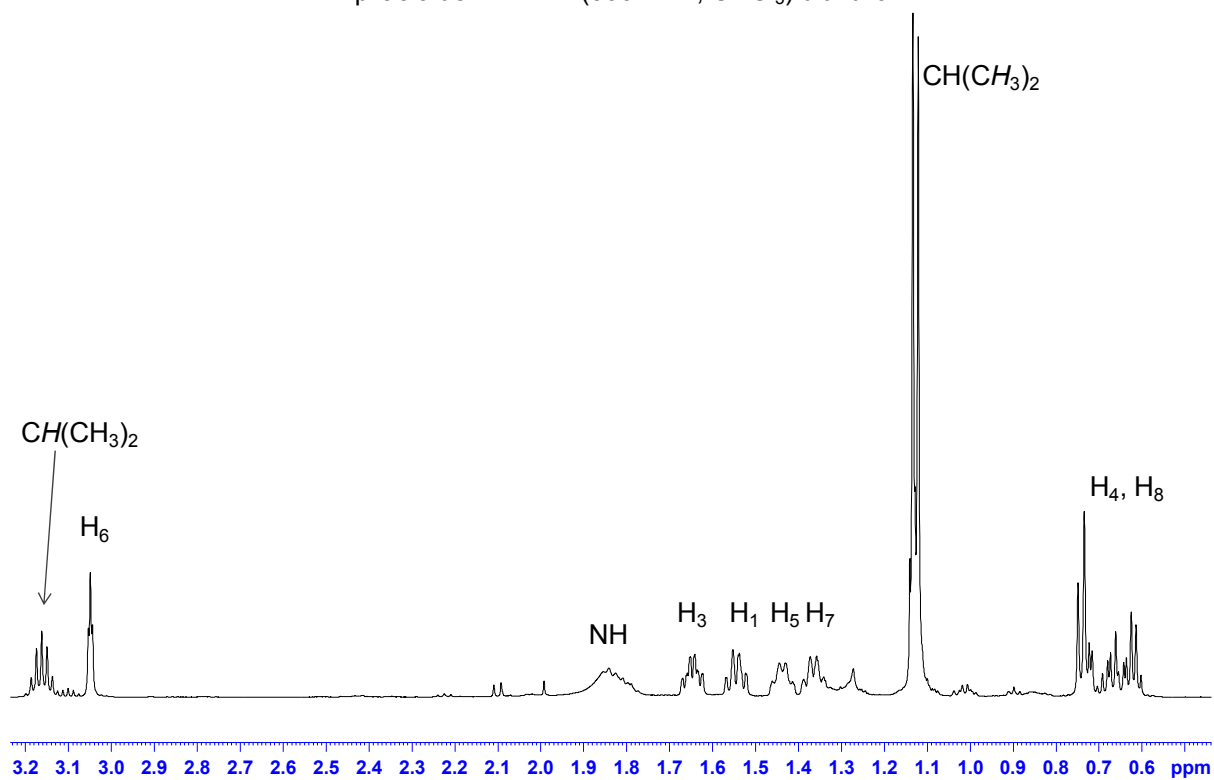
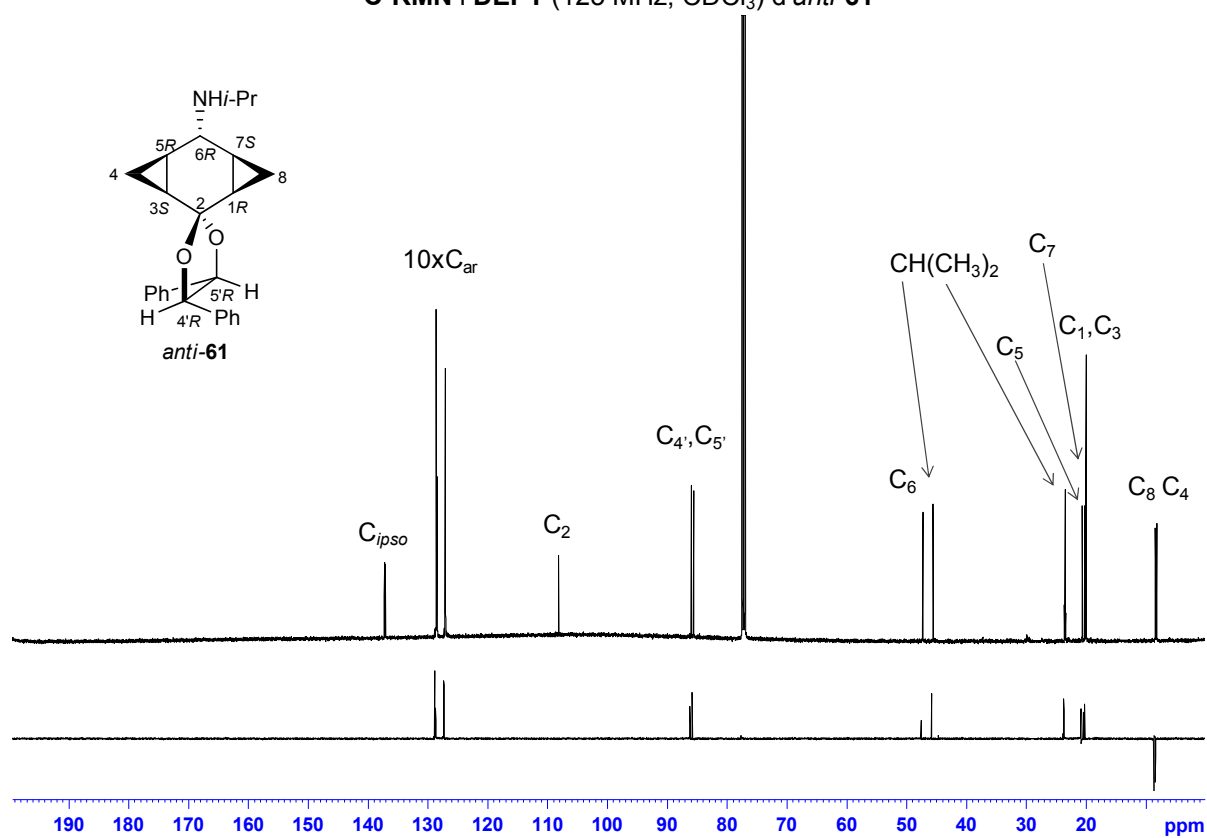
^{13}C -RMN i DEPT (90 MHz, CDCl_3) de *sin*-60NOESY (360MHz, CDCl_3) de *sin*-60

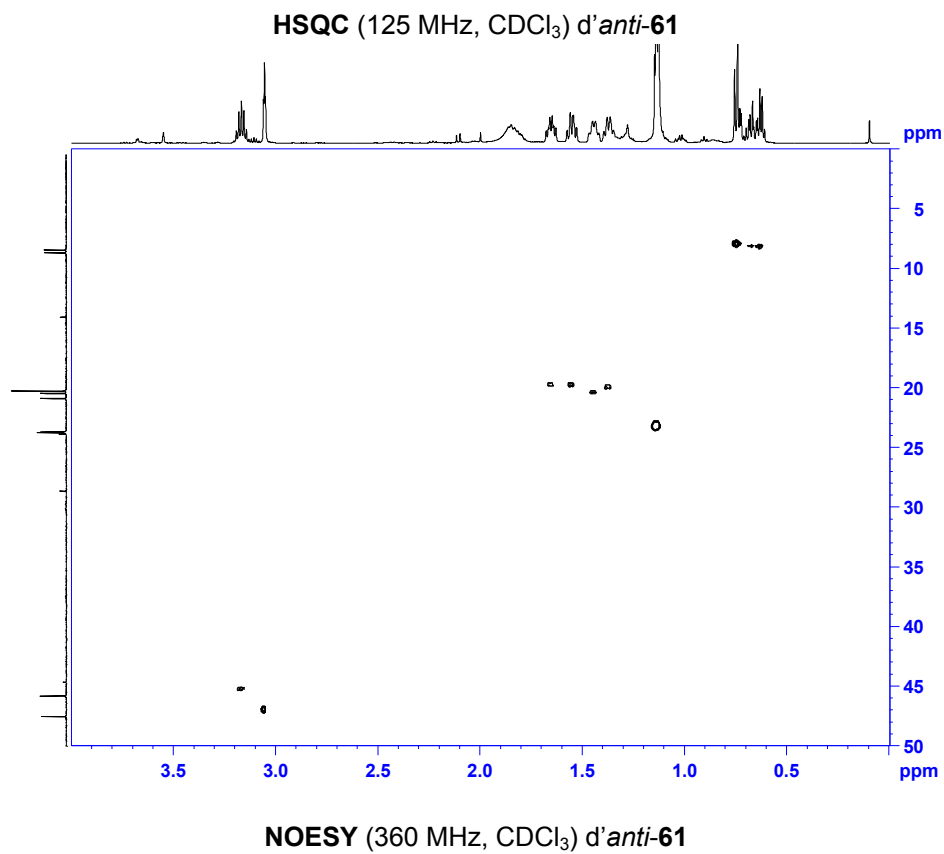
IR (ATR) de *sin*-60 ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) d'*anti*-60

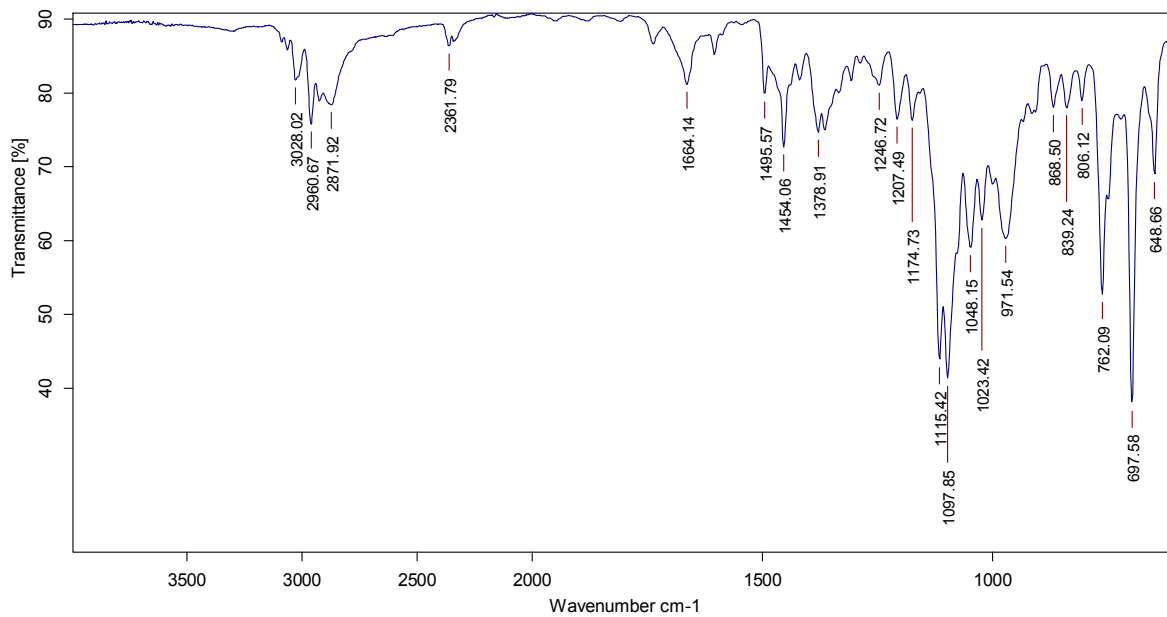
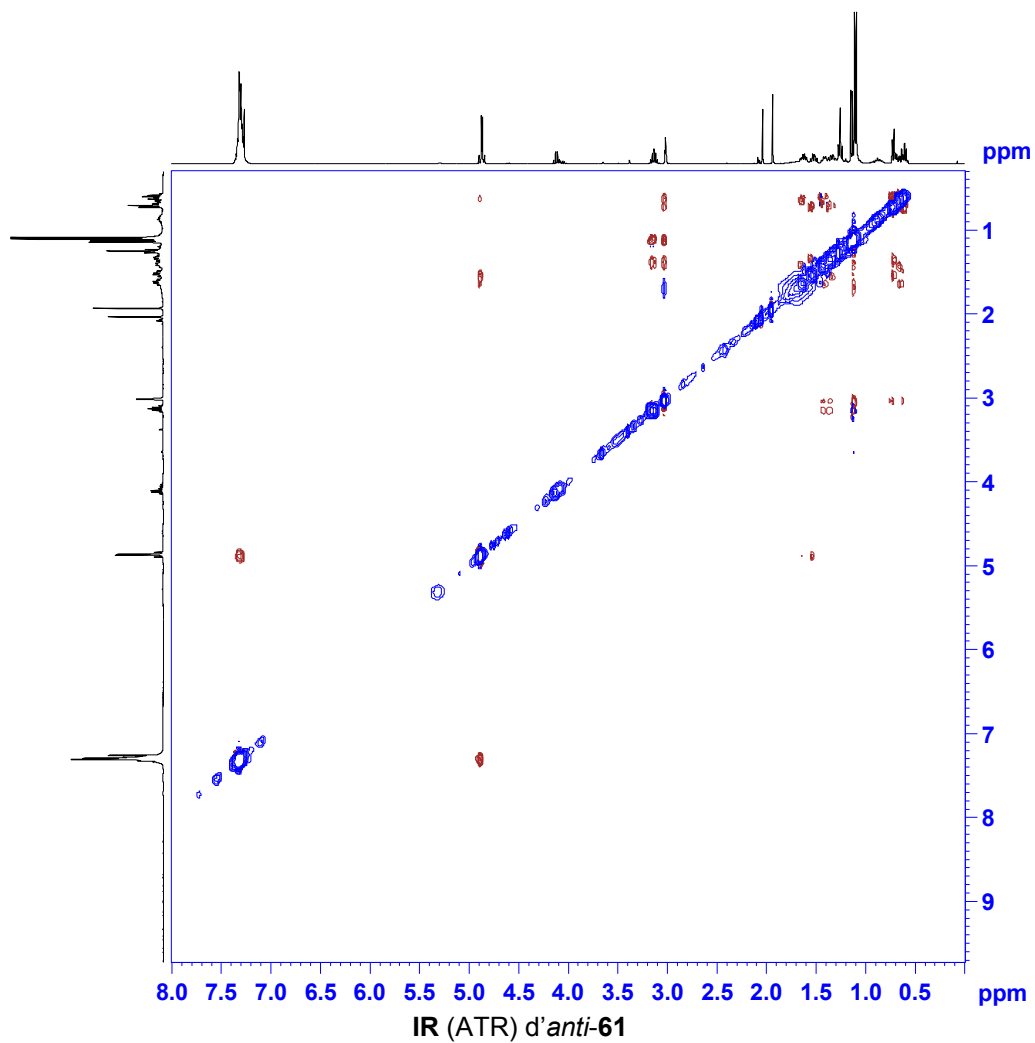
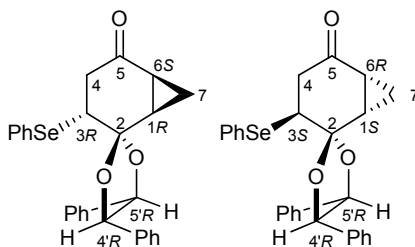
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) de *sin*-61 **^{13}C -RMN i DEPT (125 MHz, CDCl_3) de *sin*-61**

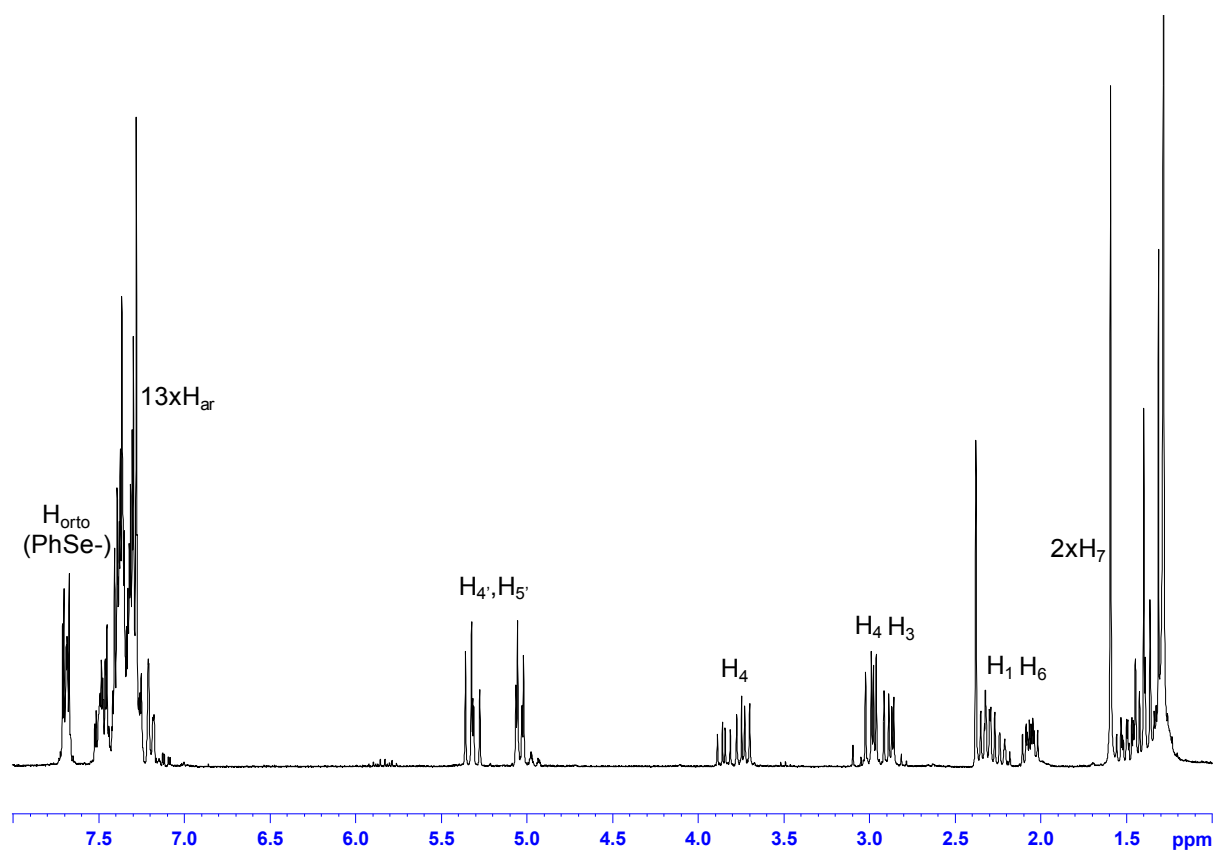
NOESY-HSQC (500 MHz, CDCl₃) de *sin-61*1D-n.O.e. (500 MHz, CDCl₃) de *sin-61*

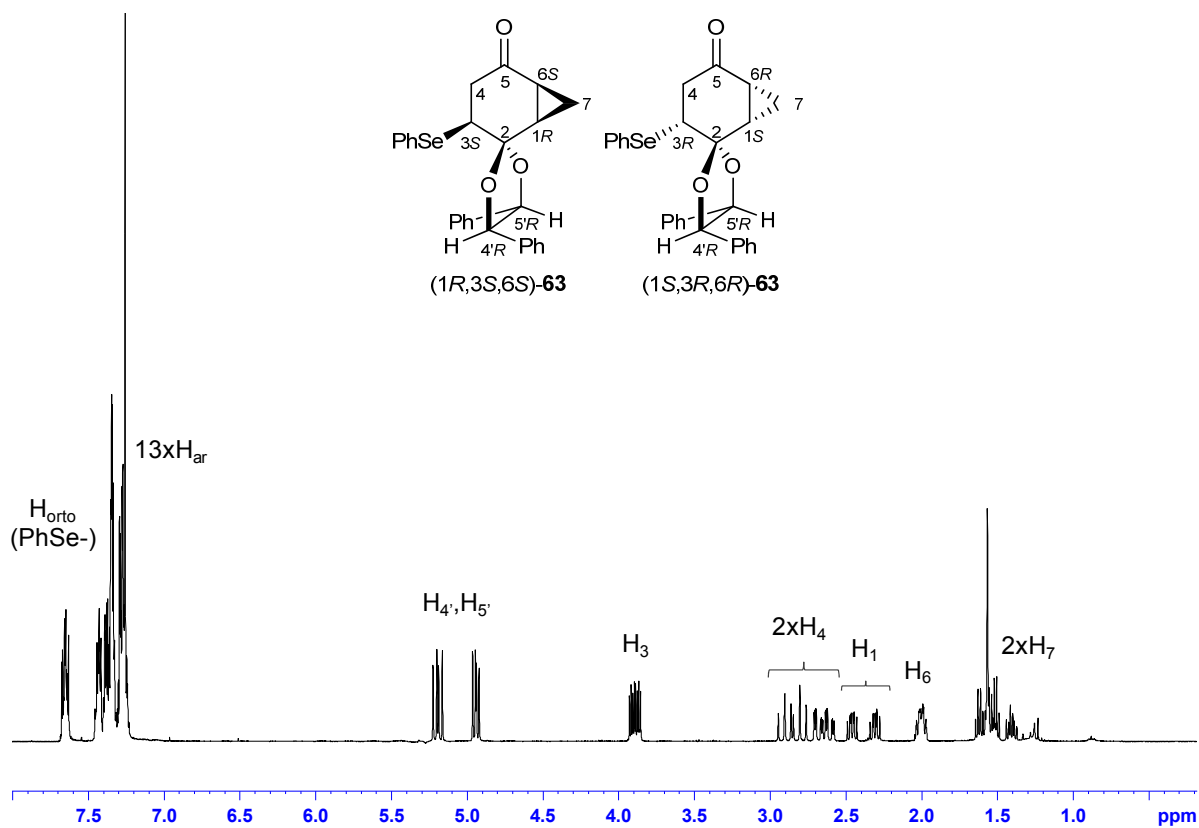
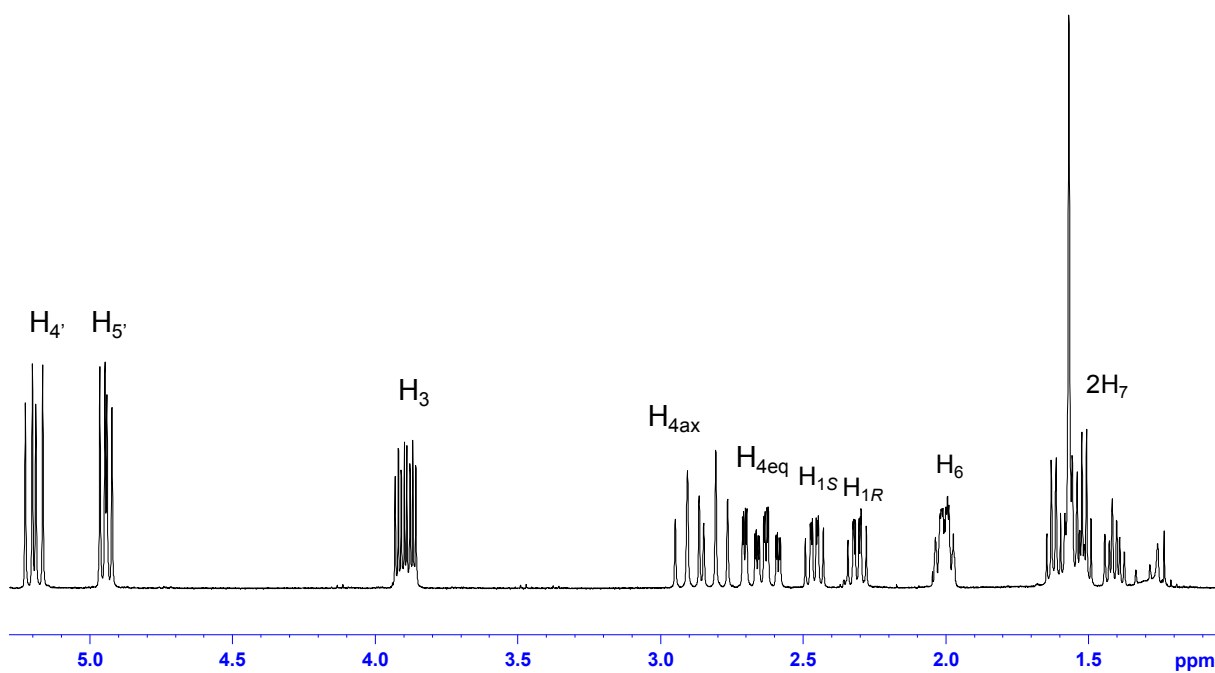
IR (ATR) de *sin-61* ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) d'*anti-61*

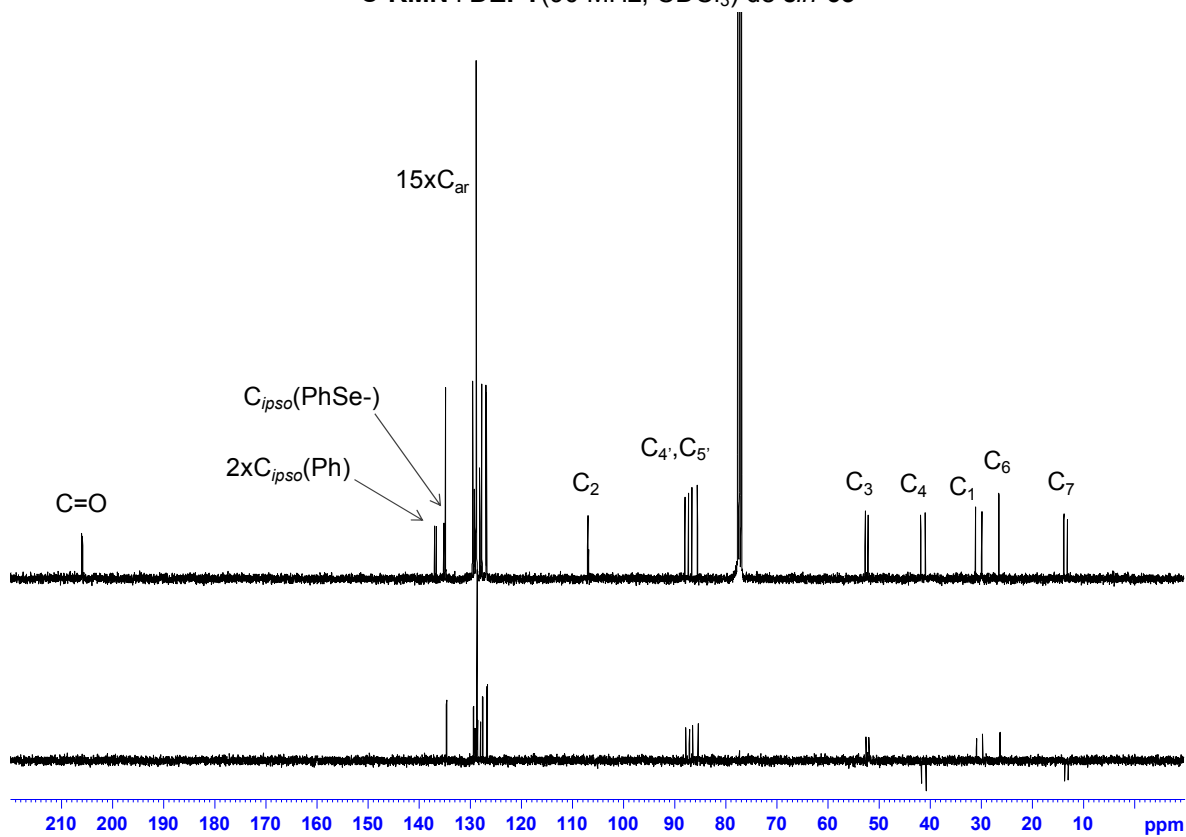
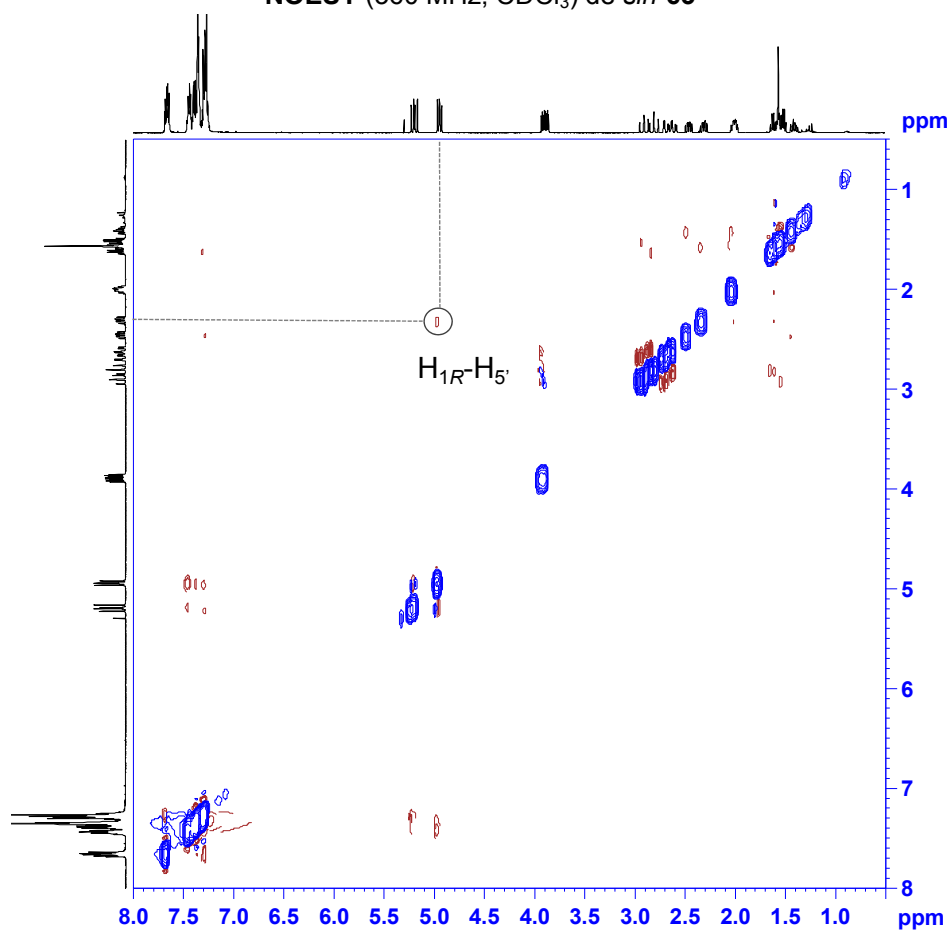
Ampliació de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) d'*anti*-61 ^{13}C -RMN i DEPT (125 MHz, CDCl_3) d'*anti*-61

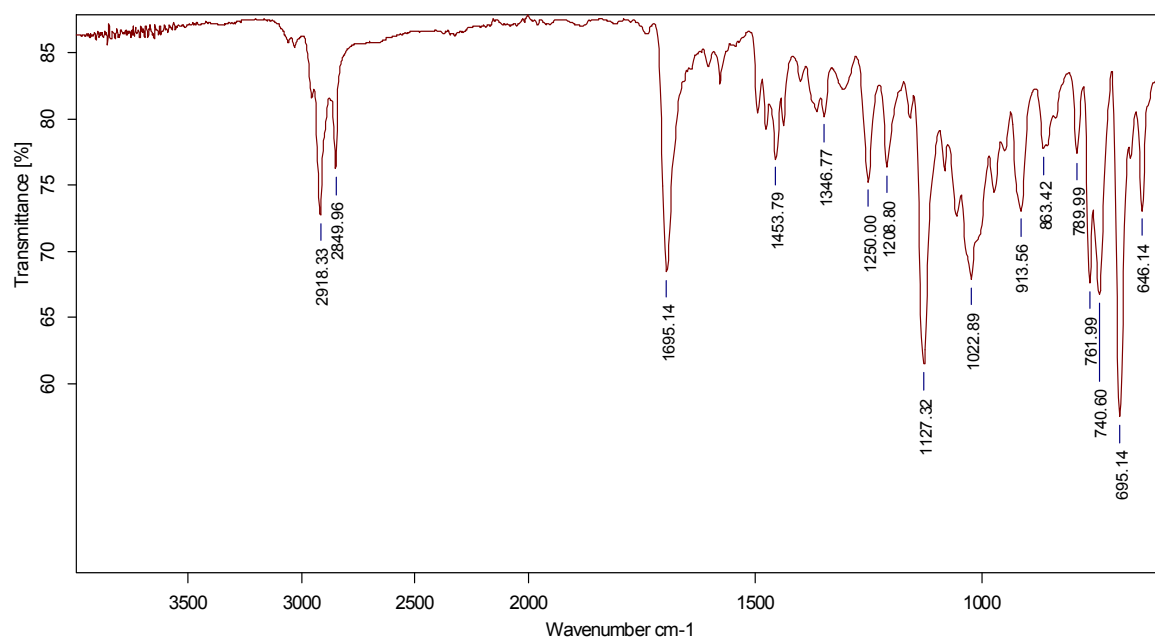
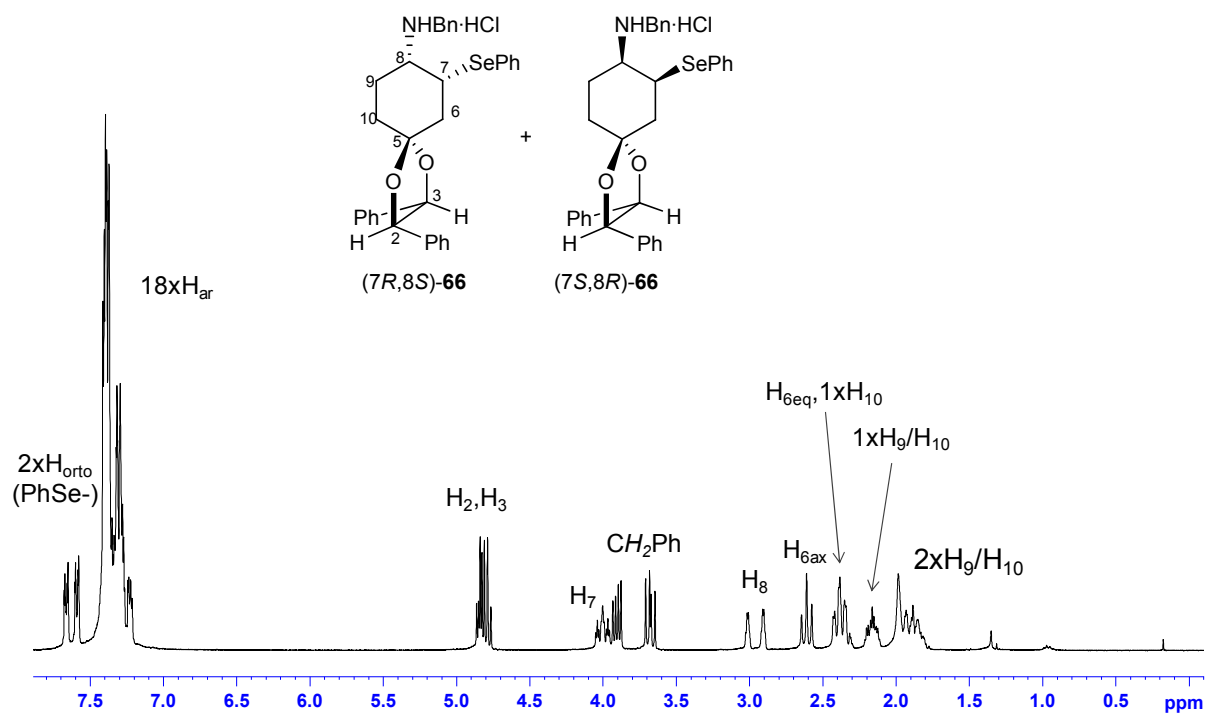


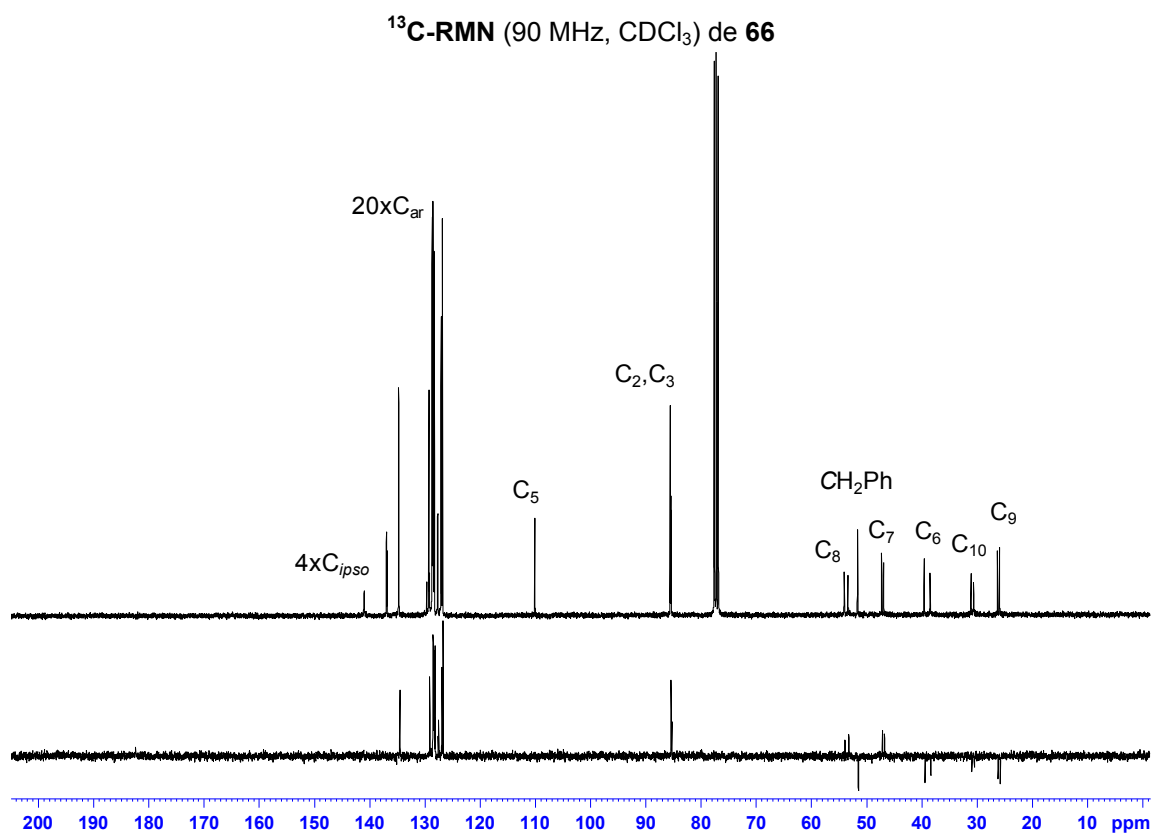
**¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) d'anti-63**



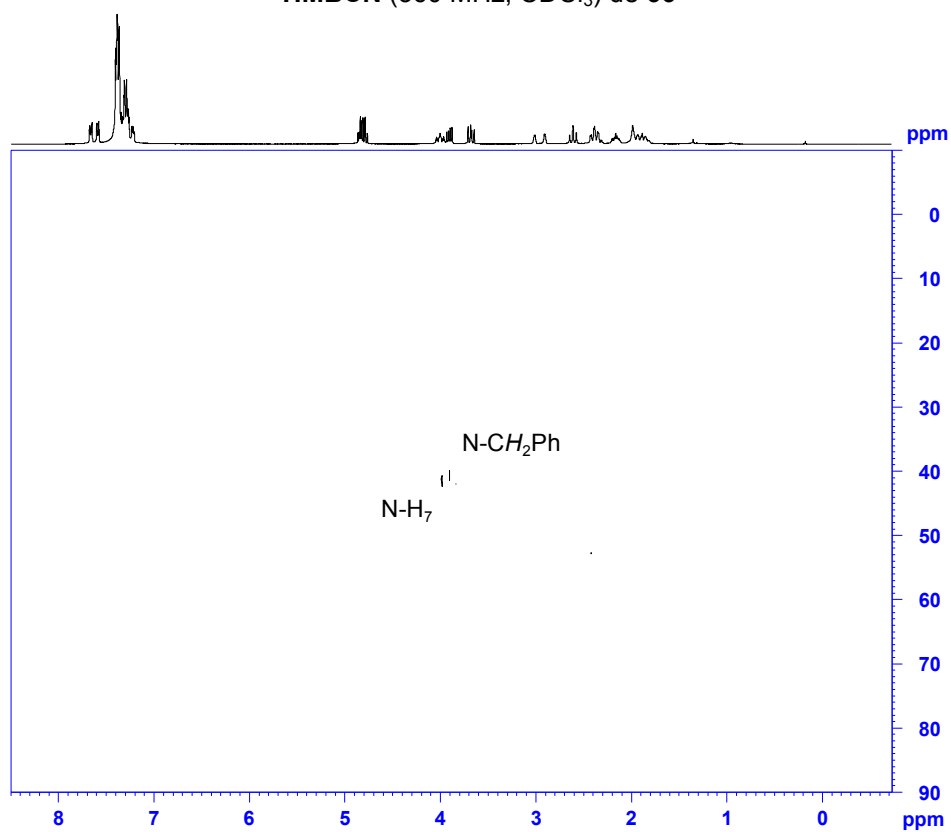
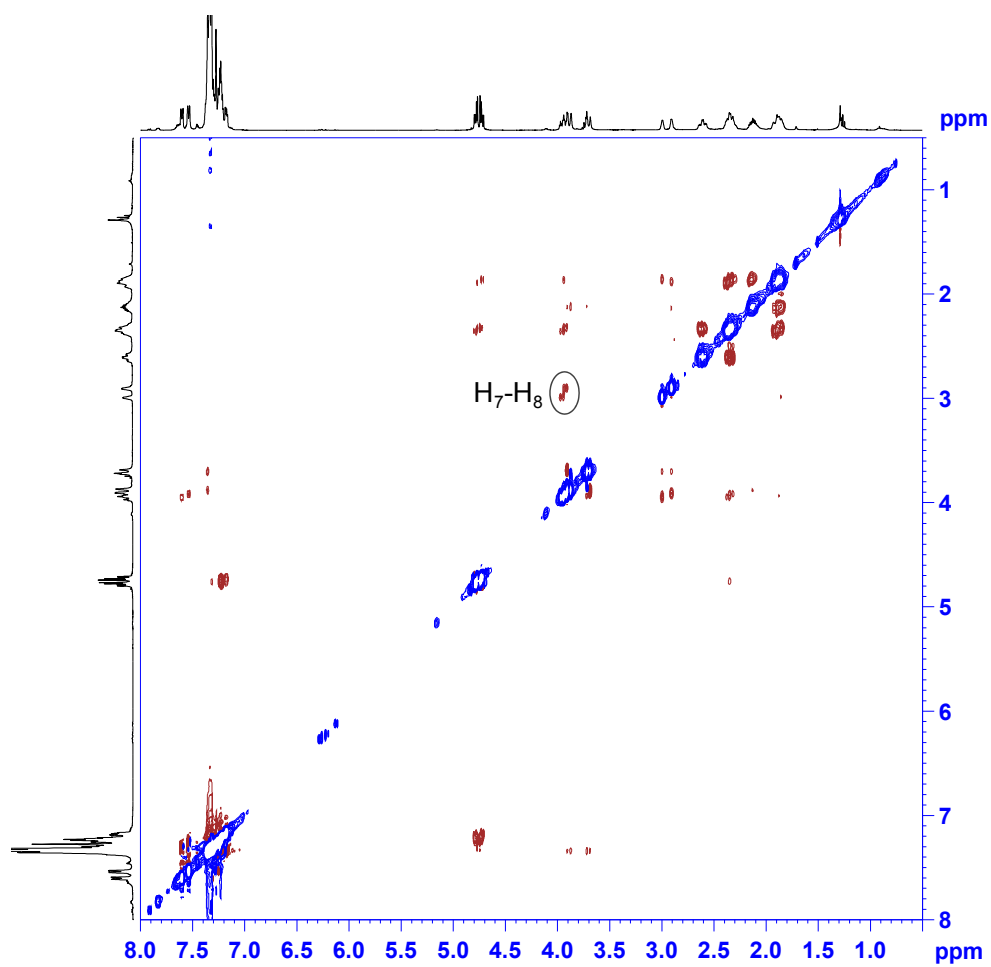
^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) de *sin*-63**Ampliació de ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) de *sin*-63**

^{13}C -RMN i DEPT(90 MHz, CDCl_3) de *sin*-63NOESY (360 MHz, CDCl_3) de *sin*-63

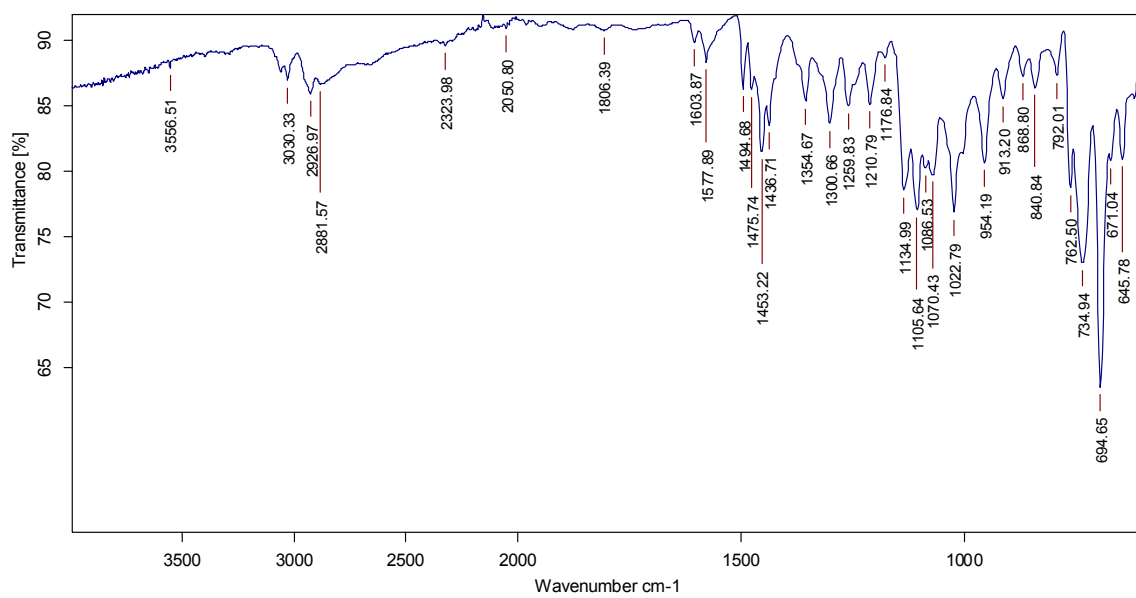
IR (ATR) de **63**¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) de **66**

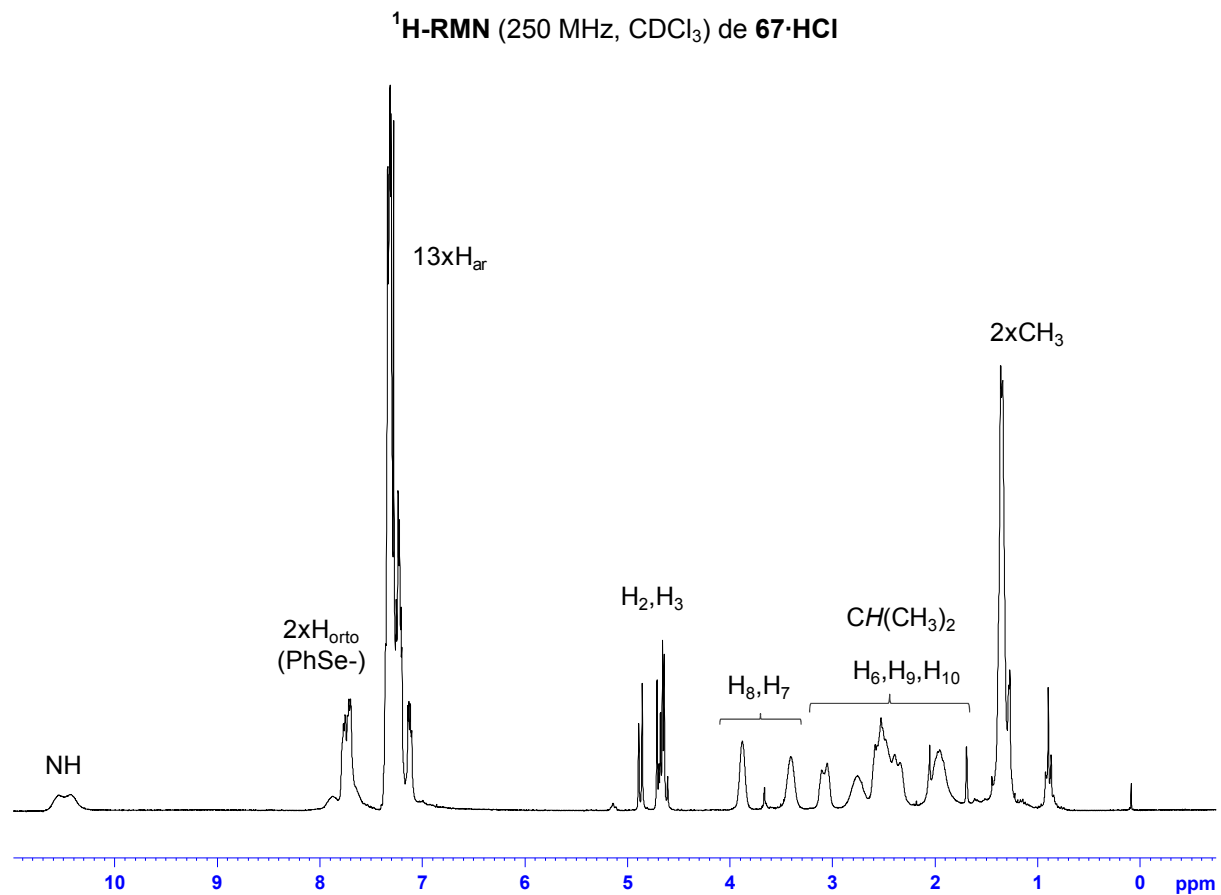
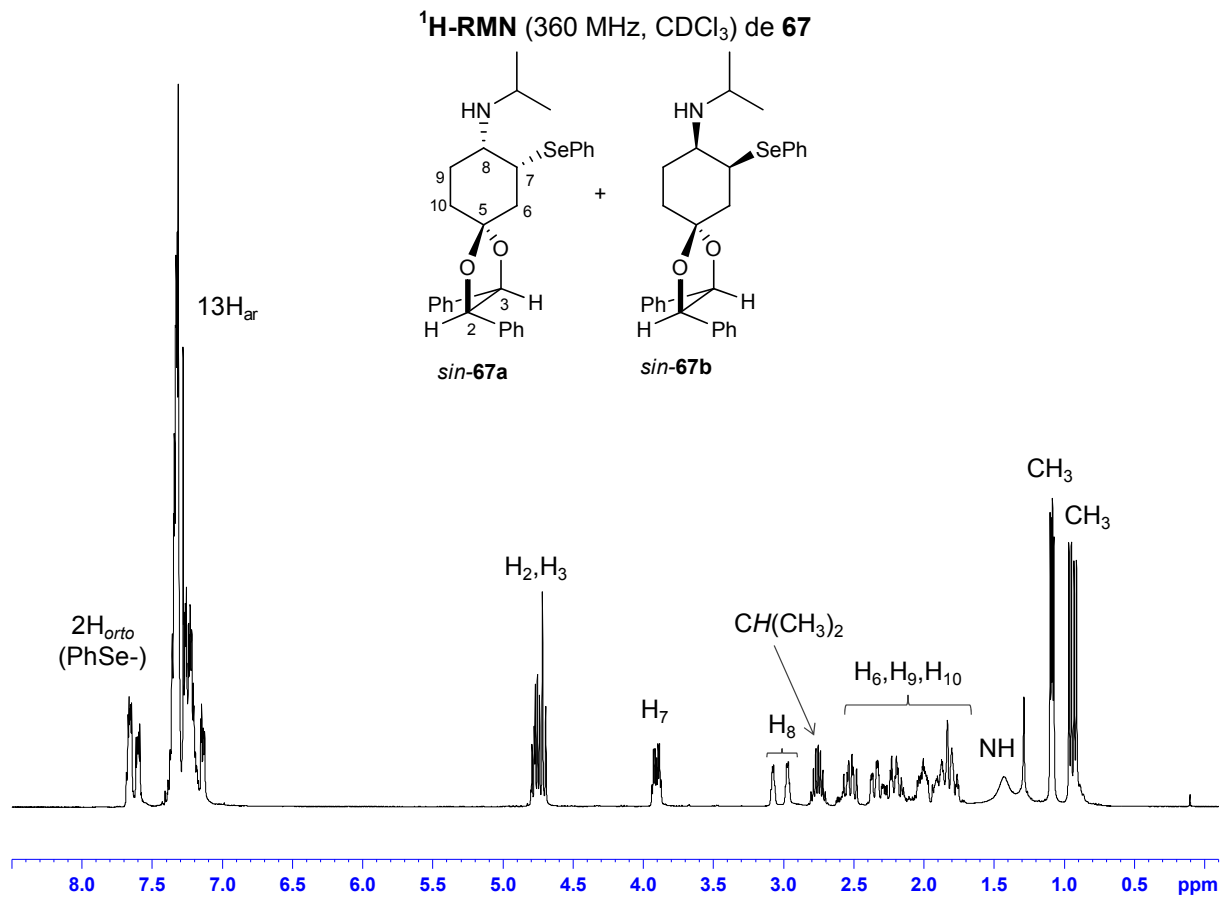


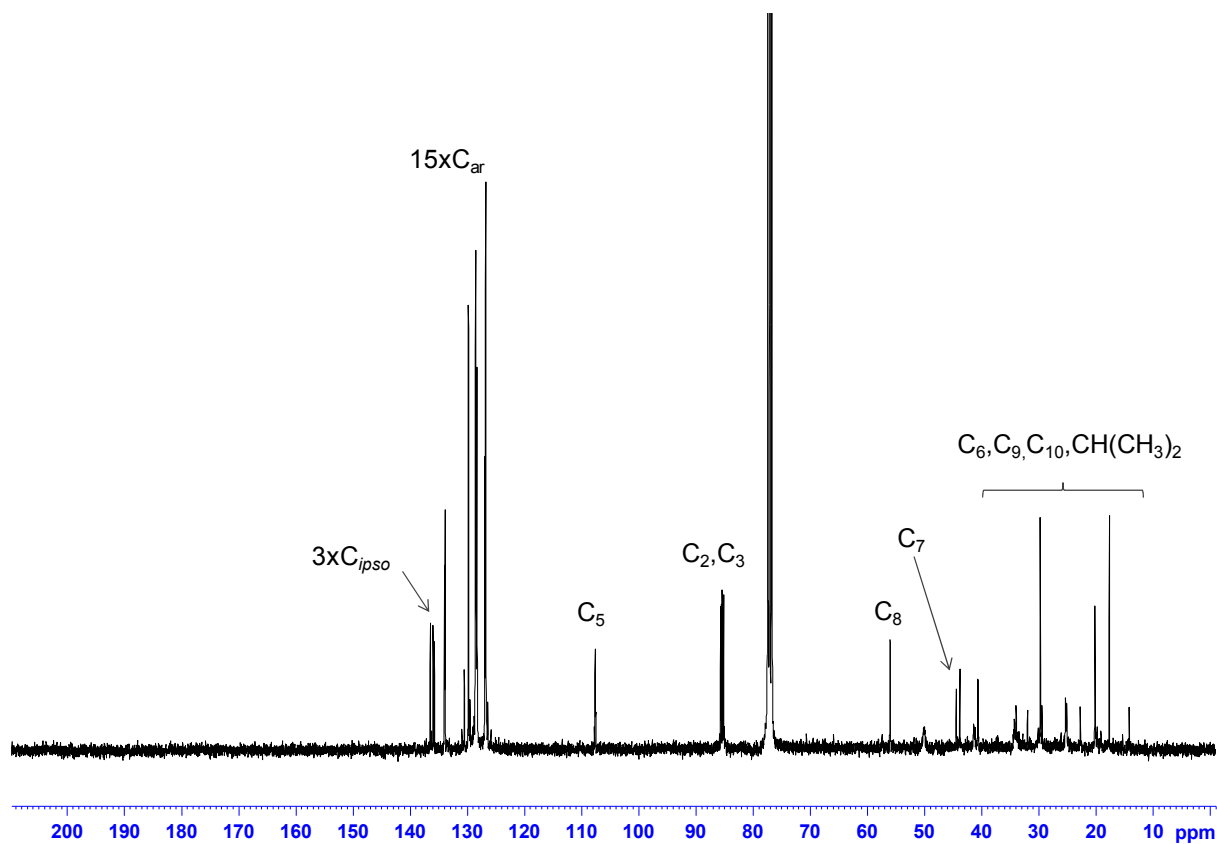
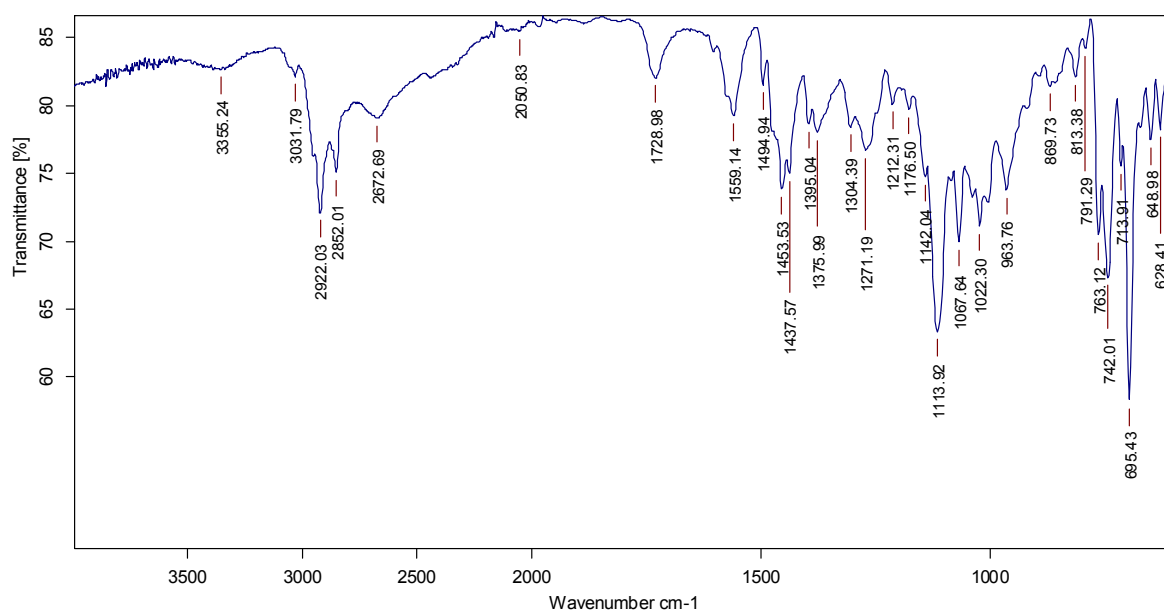
NOESY (360 MHz, CDCl_3) de **66**

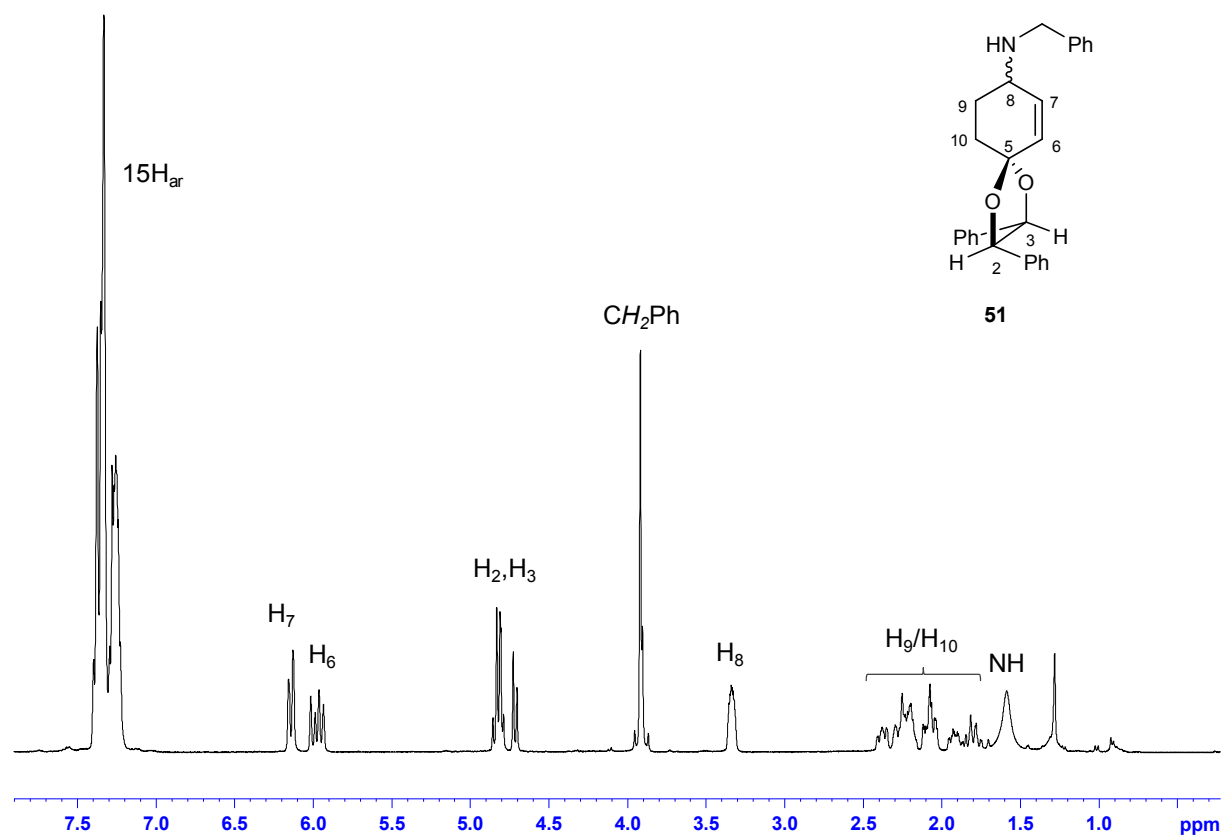
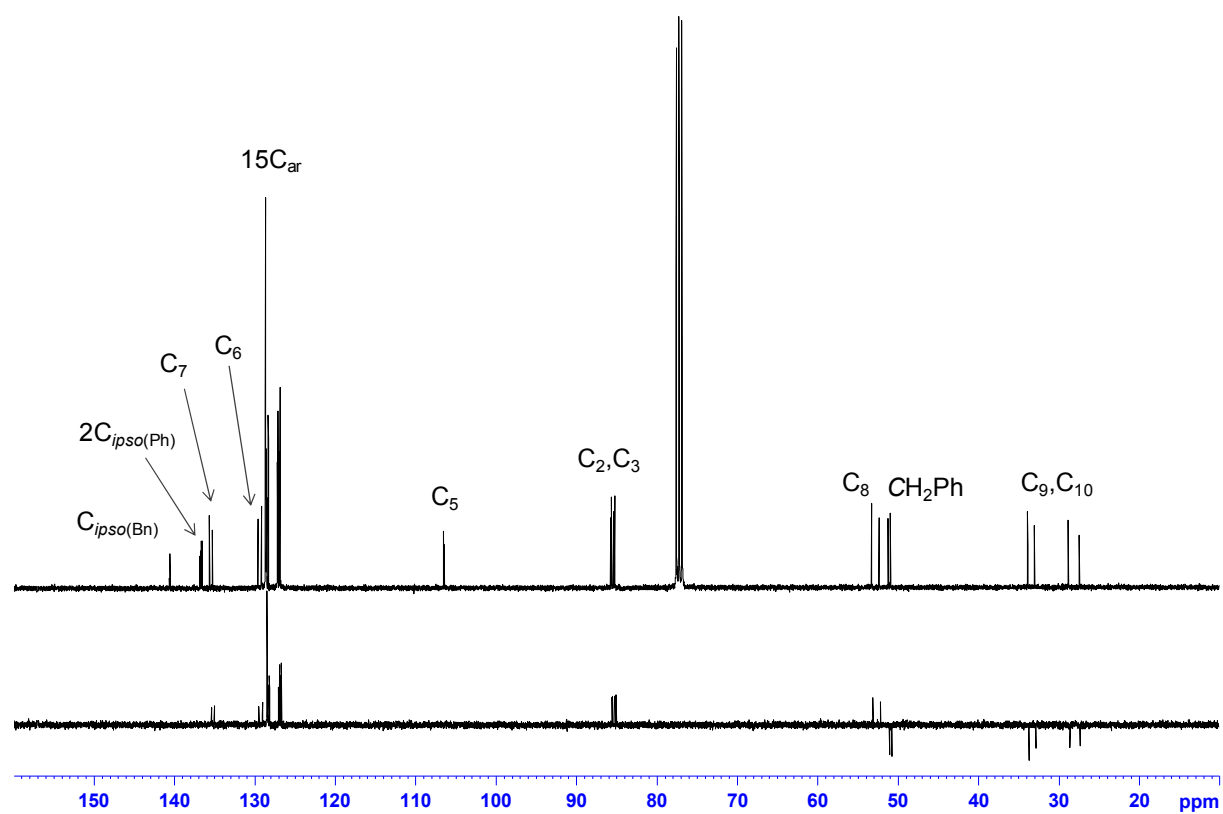


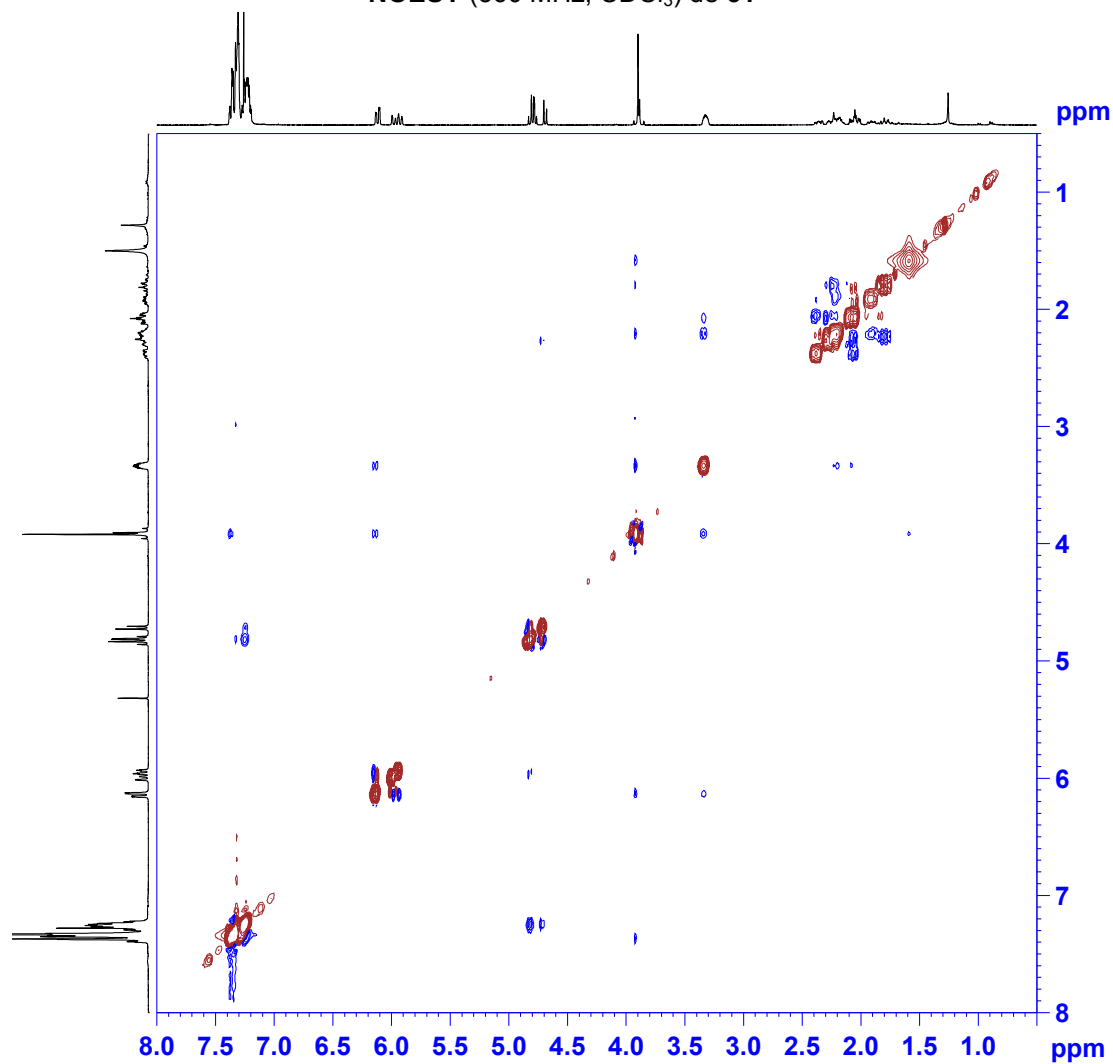
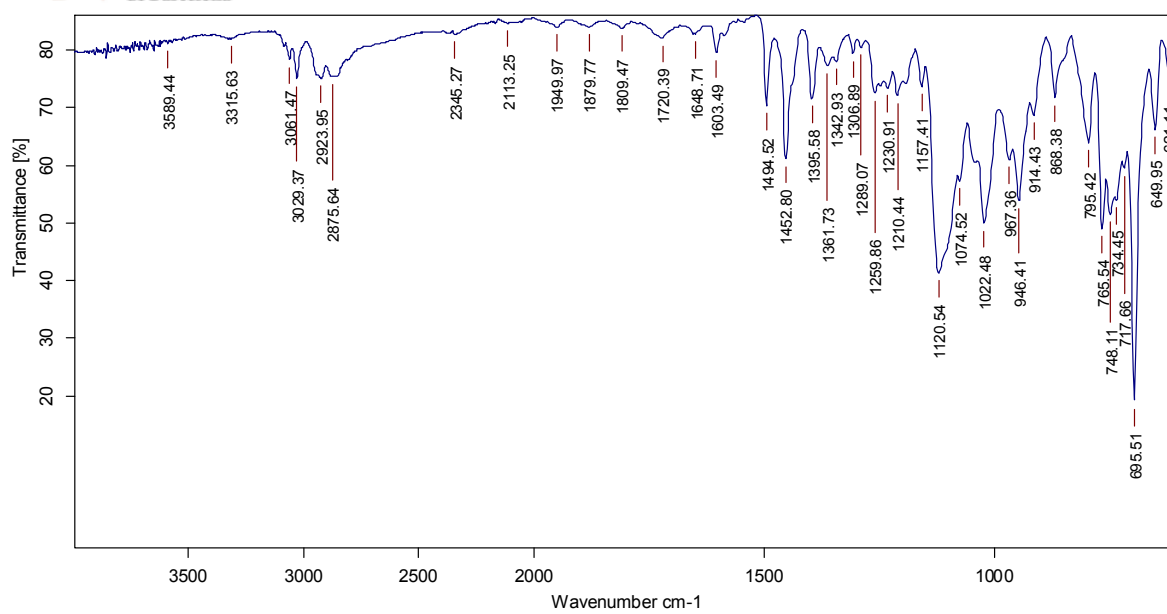
IR (ATR) de 66

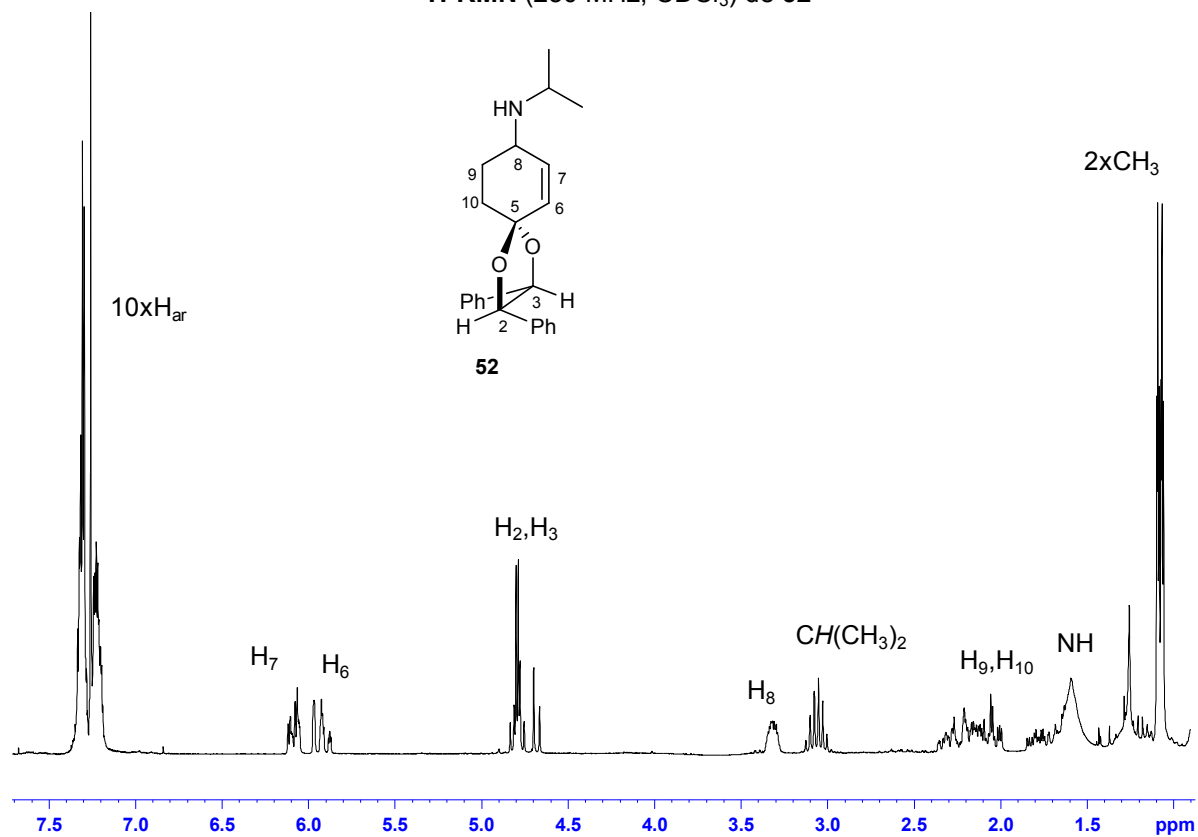
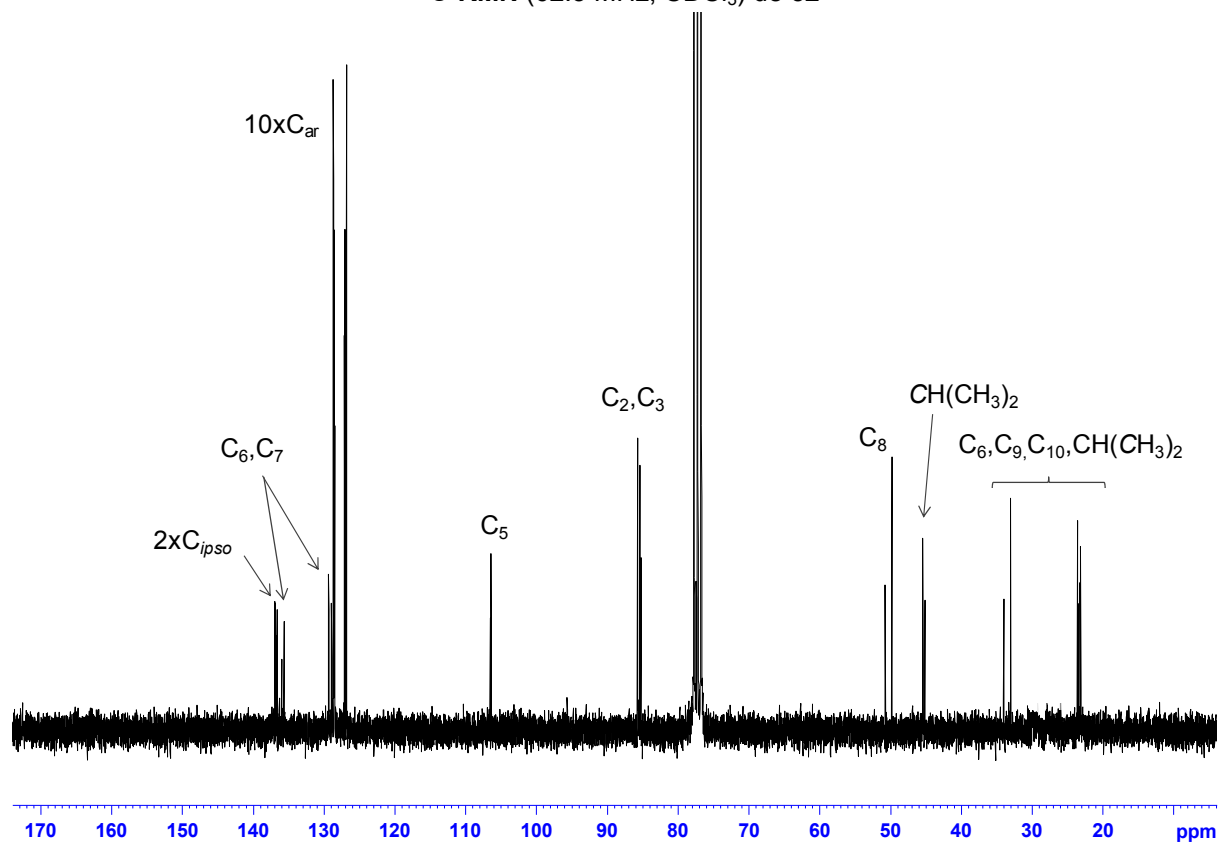


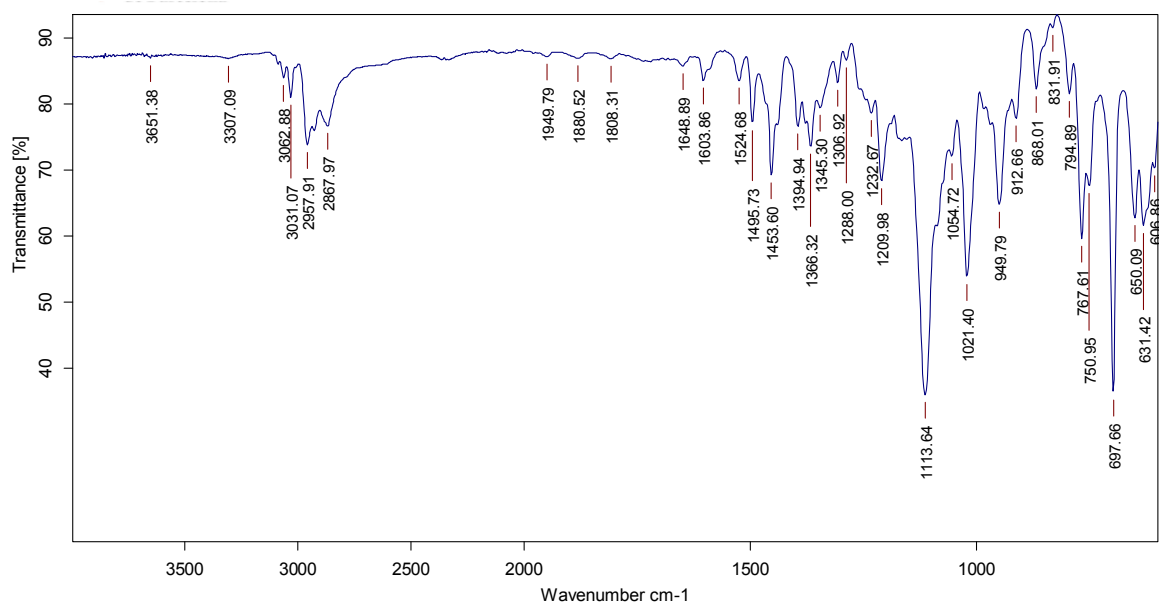
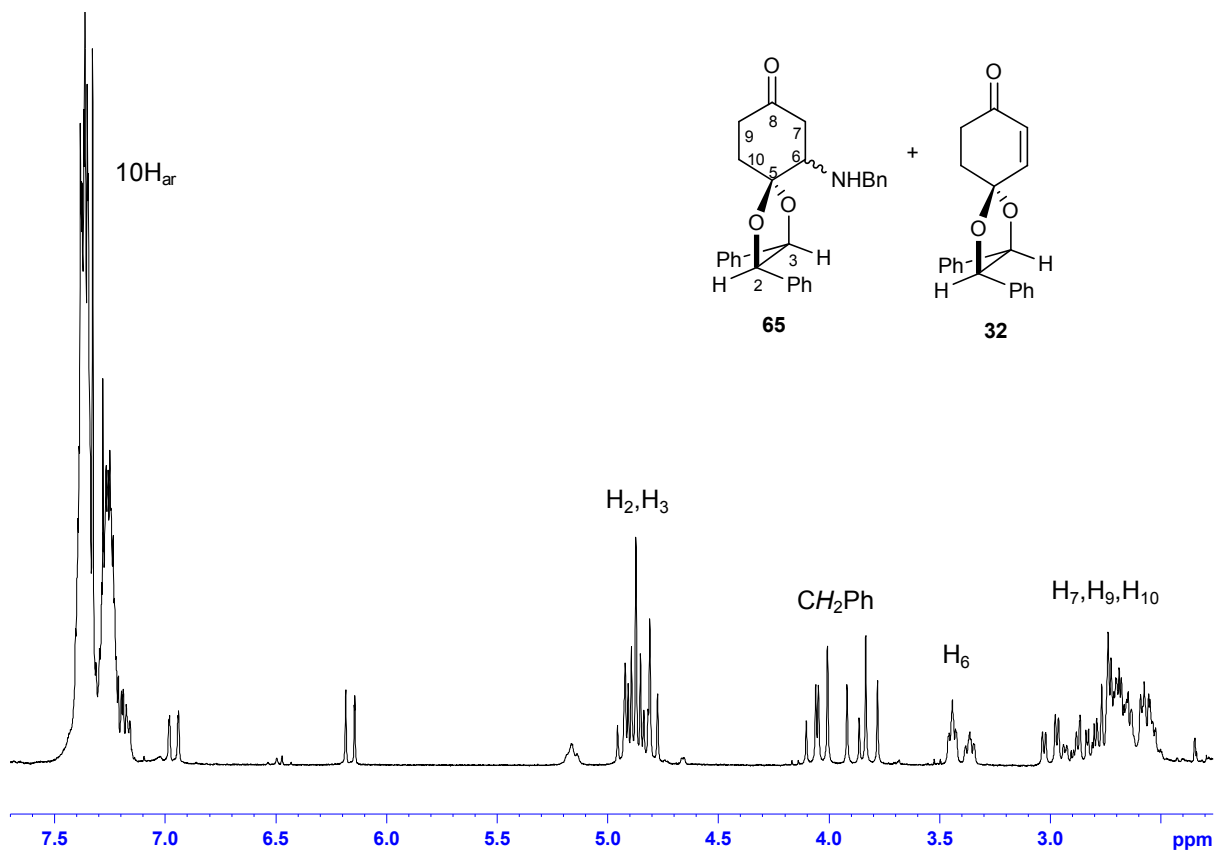


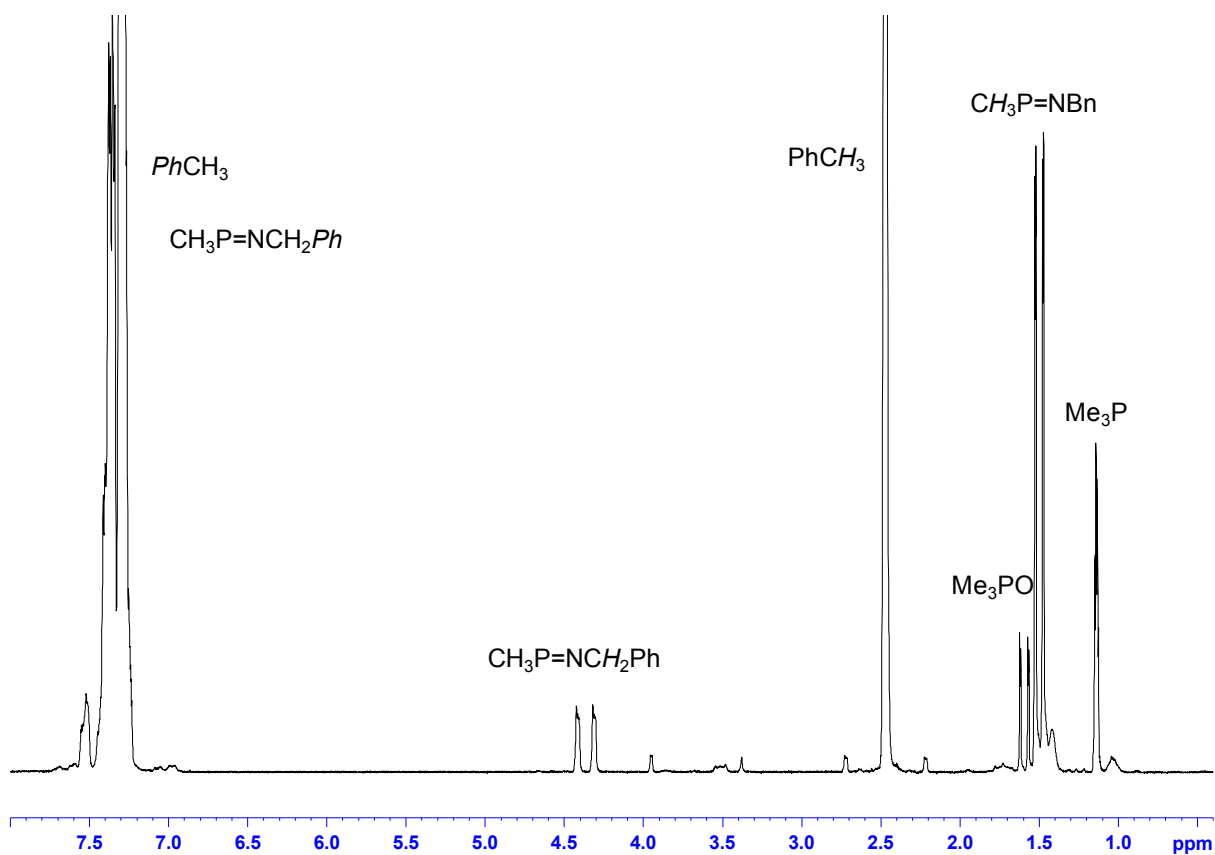
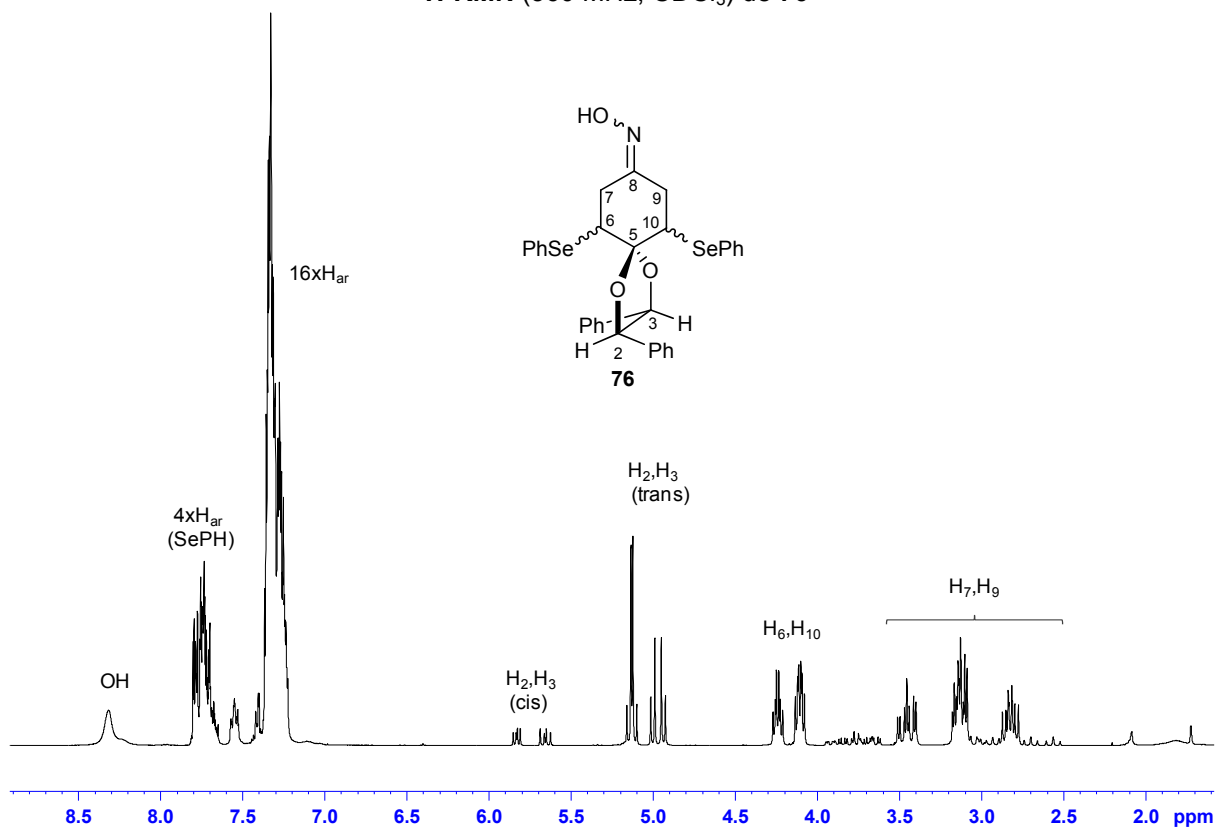
^{13}C -RMN (90MHz, CDCl_3) de **67·HCl**IR (ATR) de **67·HCl**

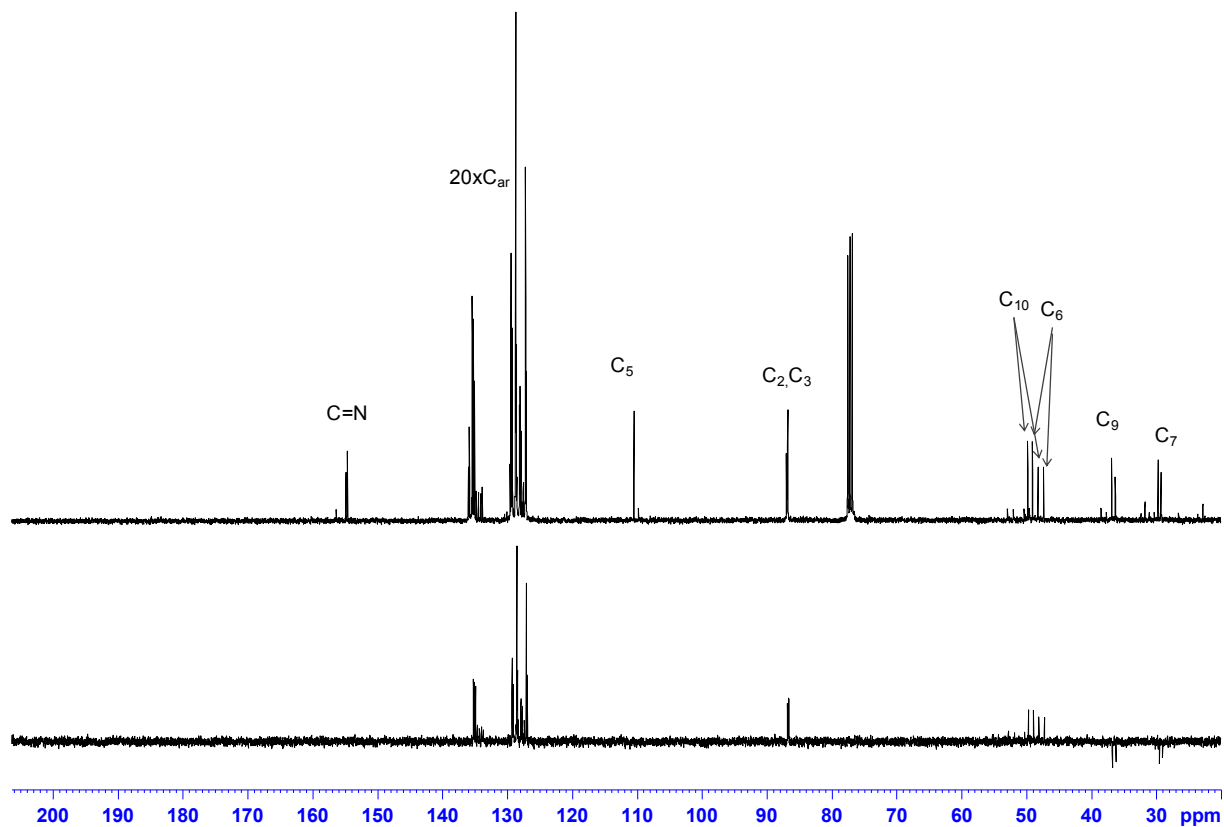
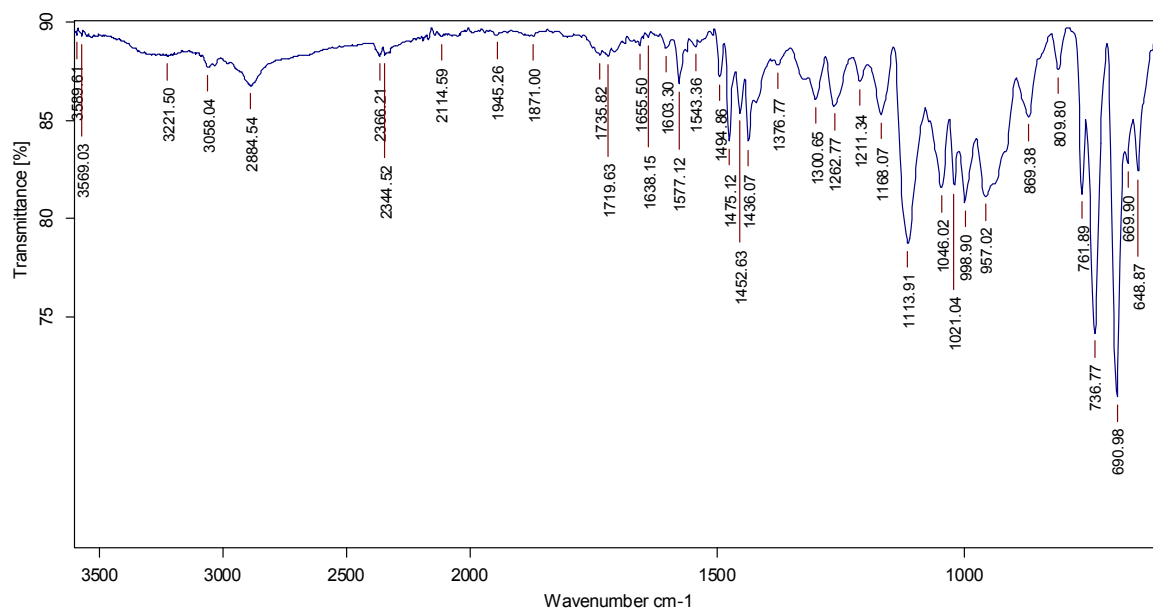
$^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3) de **51** $^{13}\text{C-RMN}$ i DEPT (90 MHz, CDCl_3) de **51**

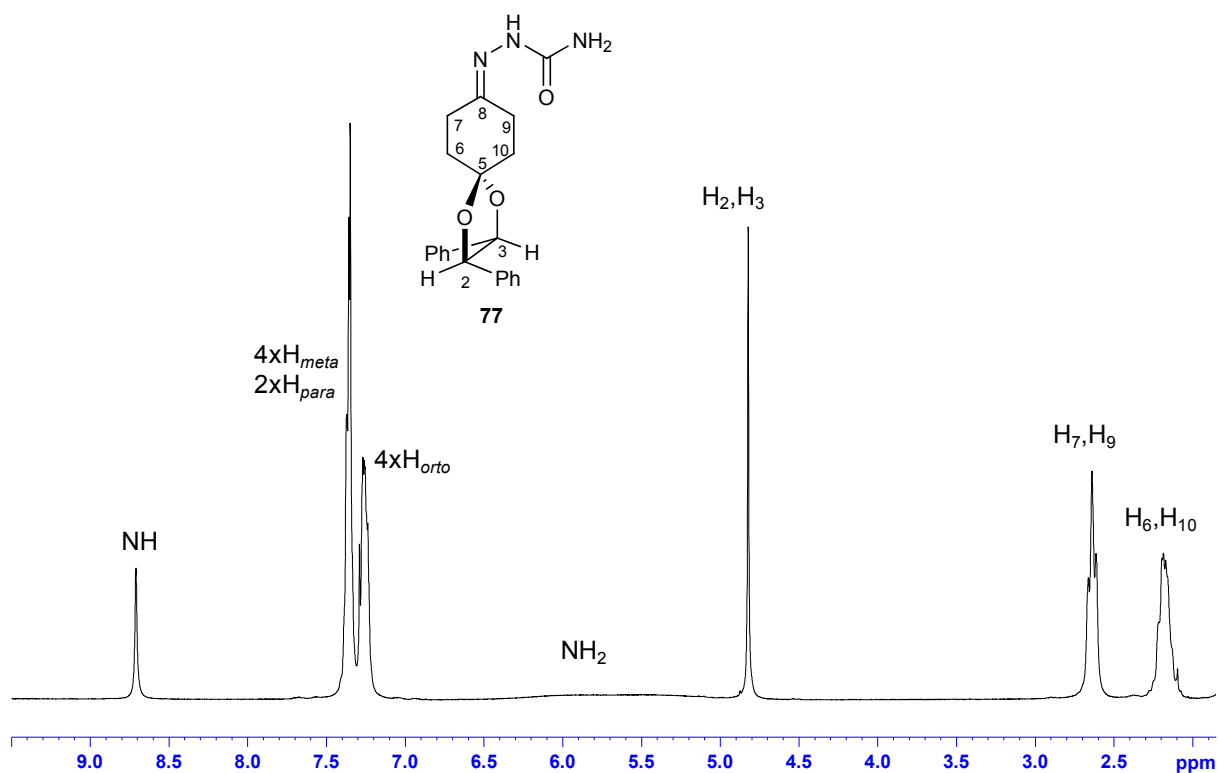
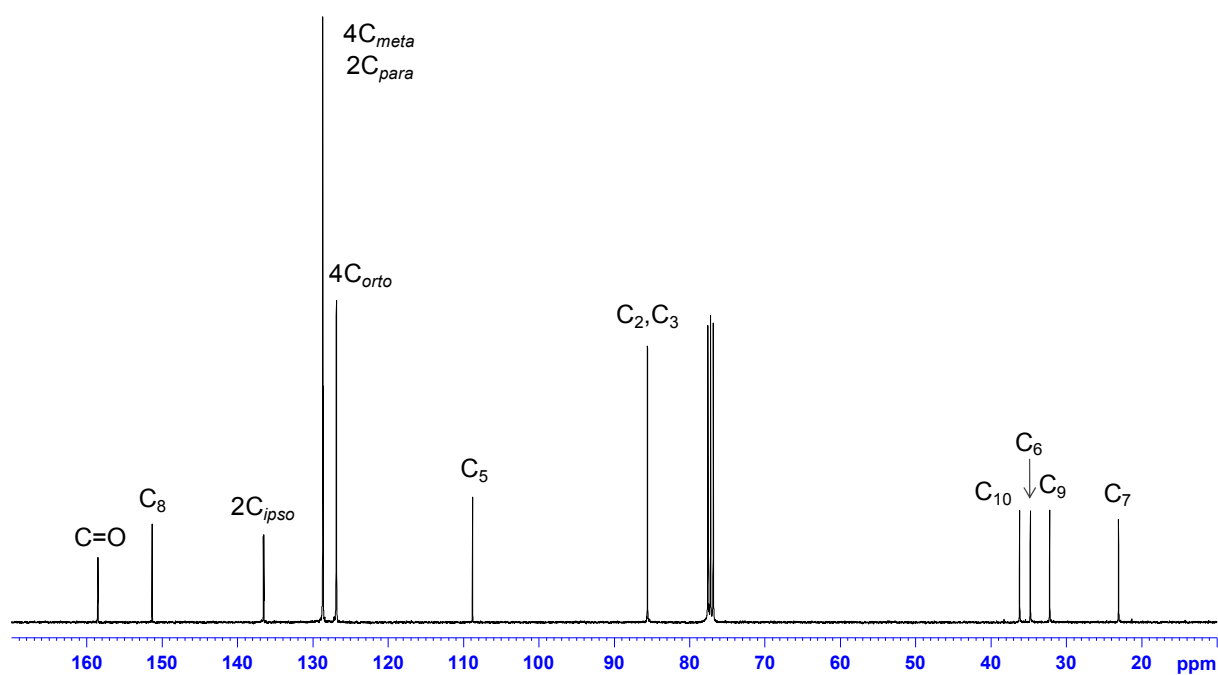
NOESY (360 MHz, CDCl₃) de **51**IR (ATR) de **51**

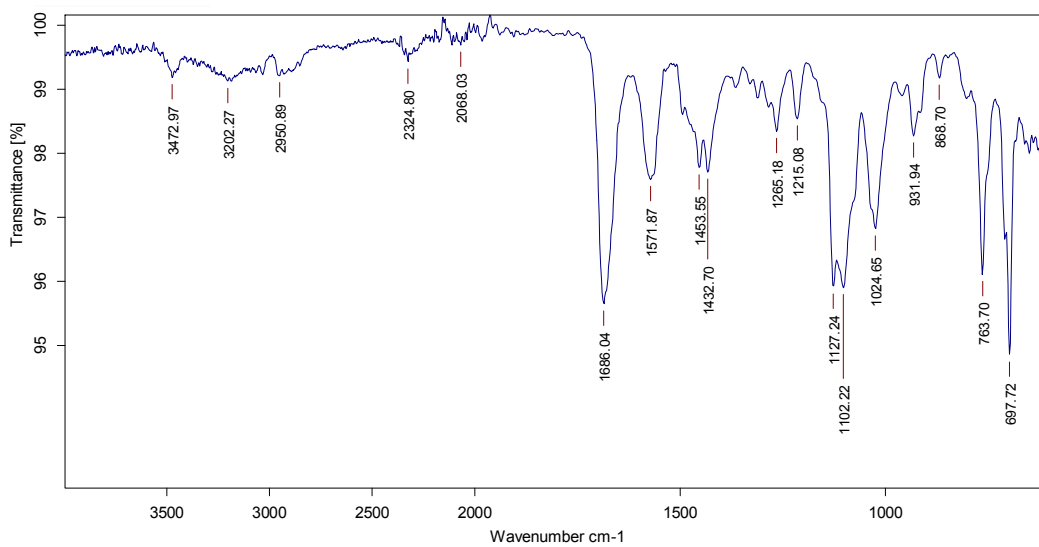
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de **52** **^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) de **52****

IR (ATR) de **52**¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) de **65** impurificat amb **32**

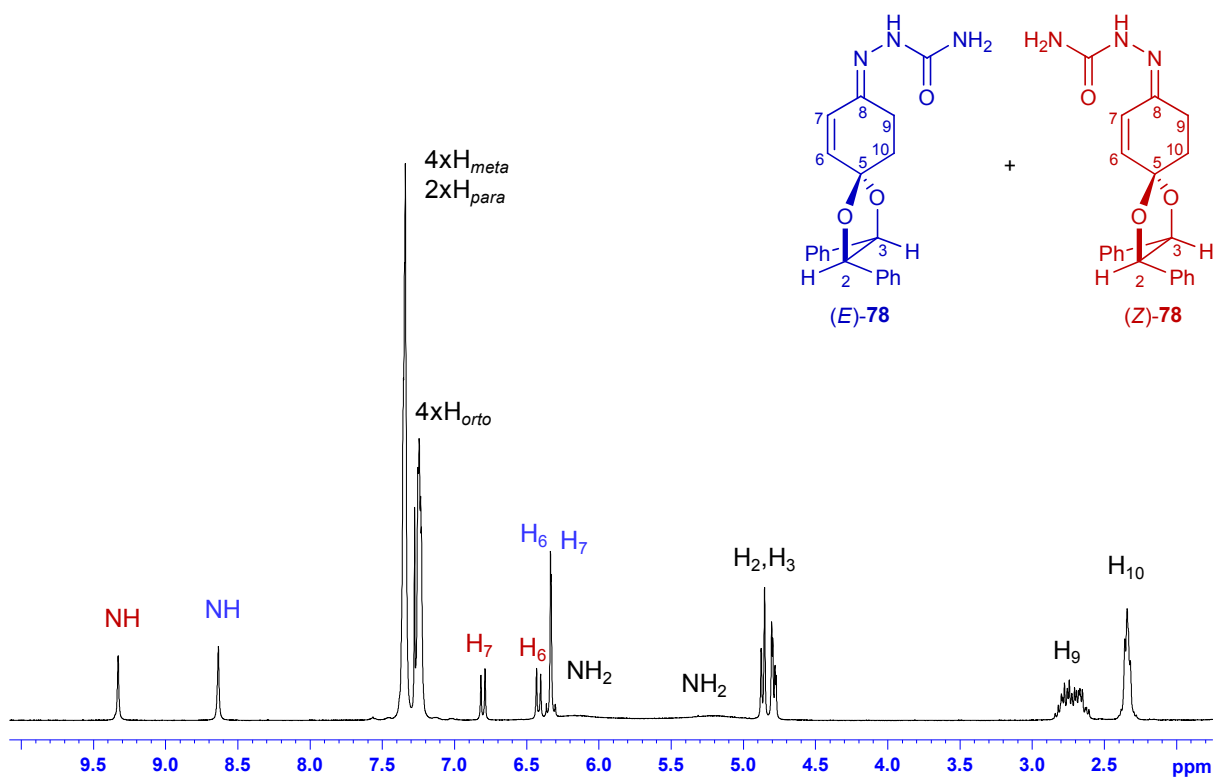
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) de (*N*-benzil)trimetiliminofosforà $^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3) de **76**

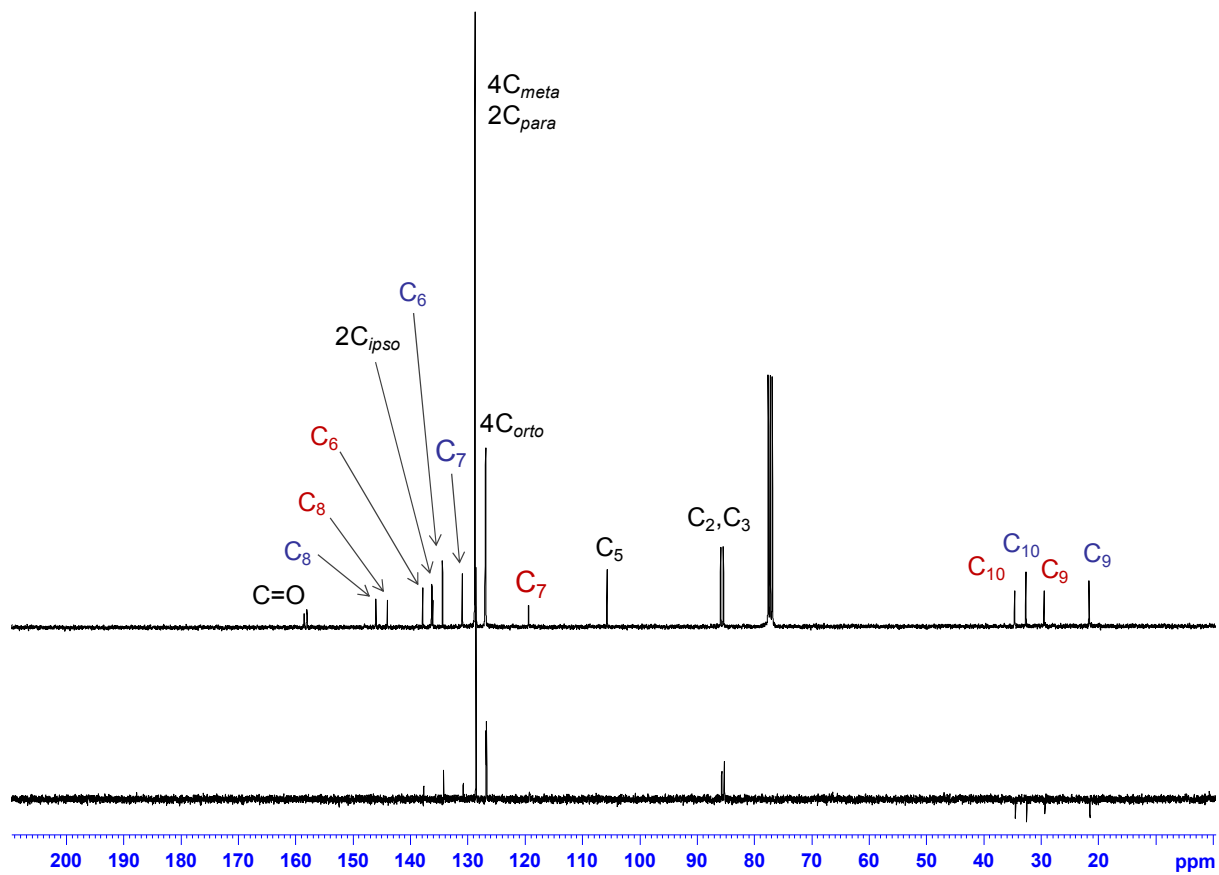
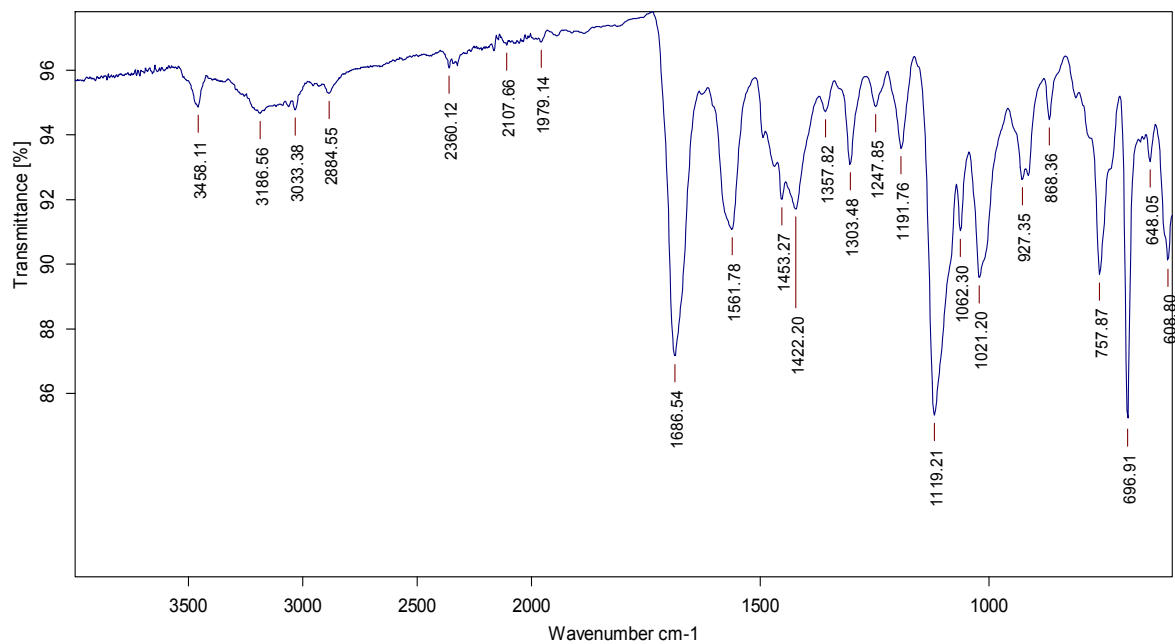
^{13}C -RMN i DEPT(90 MHz, CDCl_3) de 76**IR (ATR) de 76**

$^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3) de **77** $^{13}\text{C-RMN}$ (90 MHz, CDCl_3) de **77**

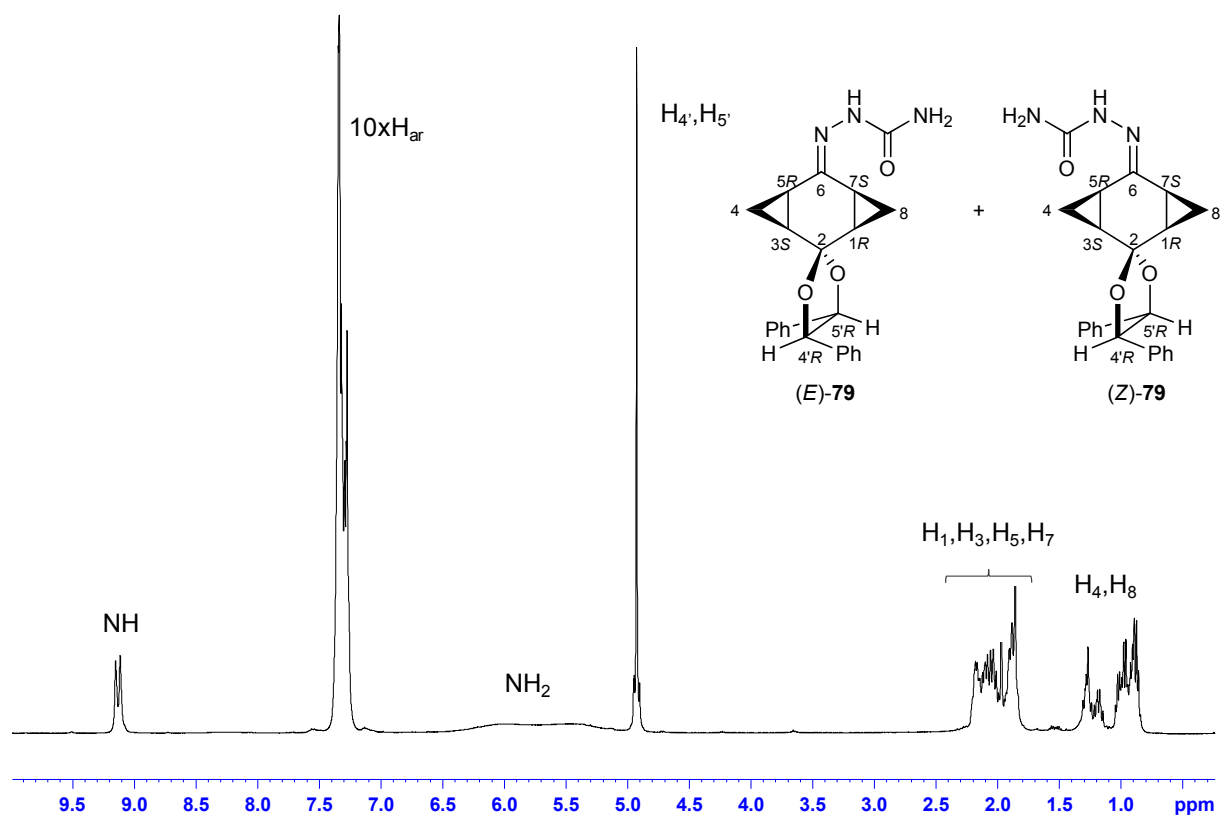
IR (ATR) de **77**

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) d'una mescla d'(*E*)-**78** i (*Z*)-**78** 3:2

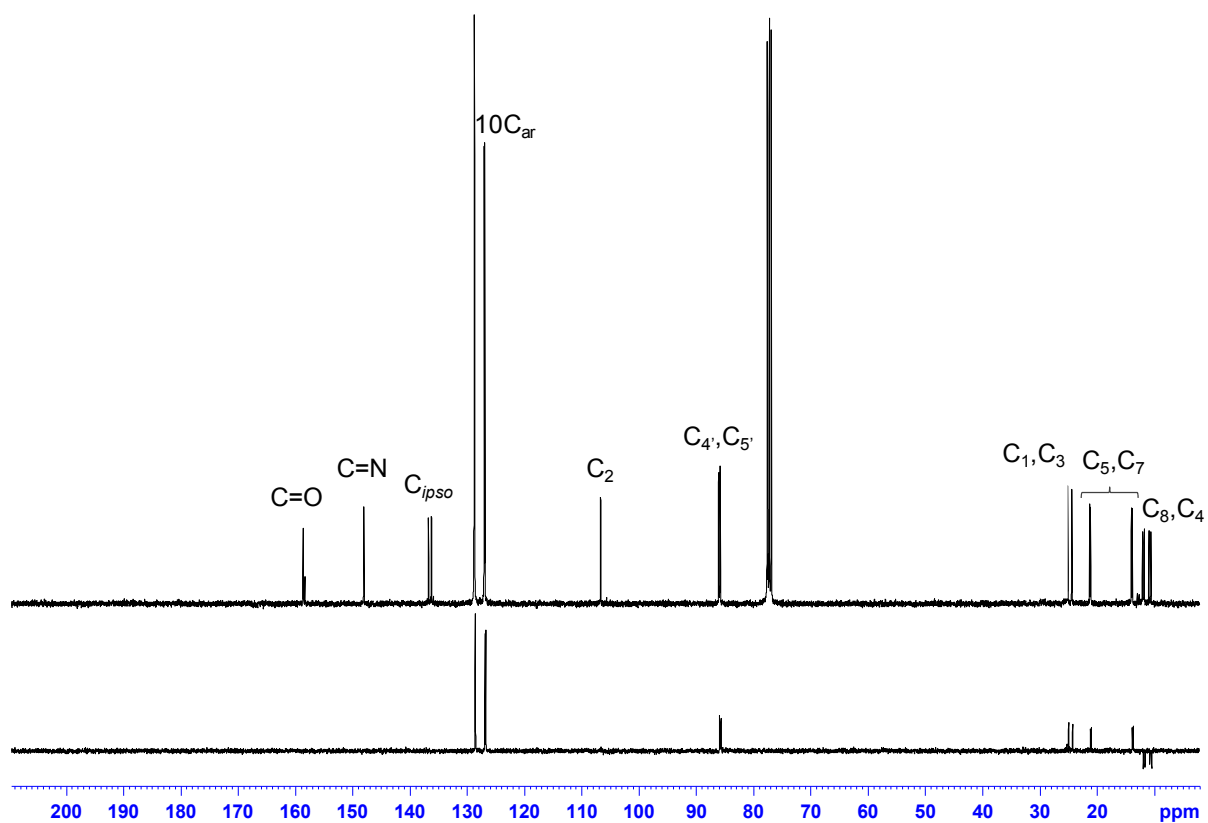


^{13}C -RMN i DEPT (90 MHz, CDCl_3) d'una mescla d'(E)-78 i (Z)-78 3:2**IR (ATR) d'una mescla d'(E)-78 i (Z)-78 3:2**

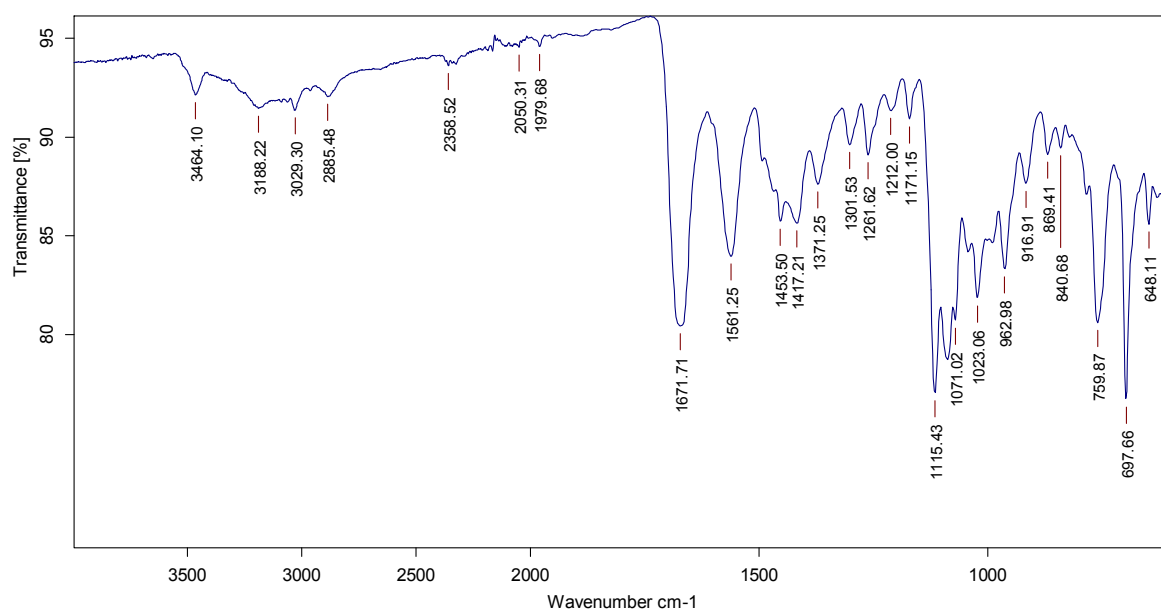
$^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3) d'una mescla d'(*E*)-**79** i (*Z*)-**79** 1:1

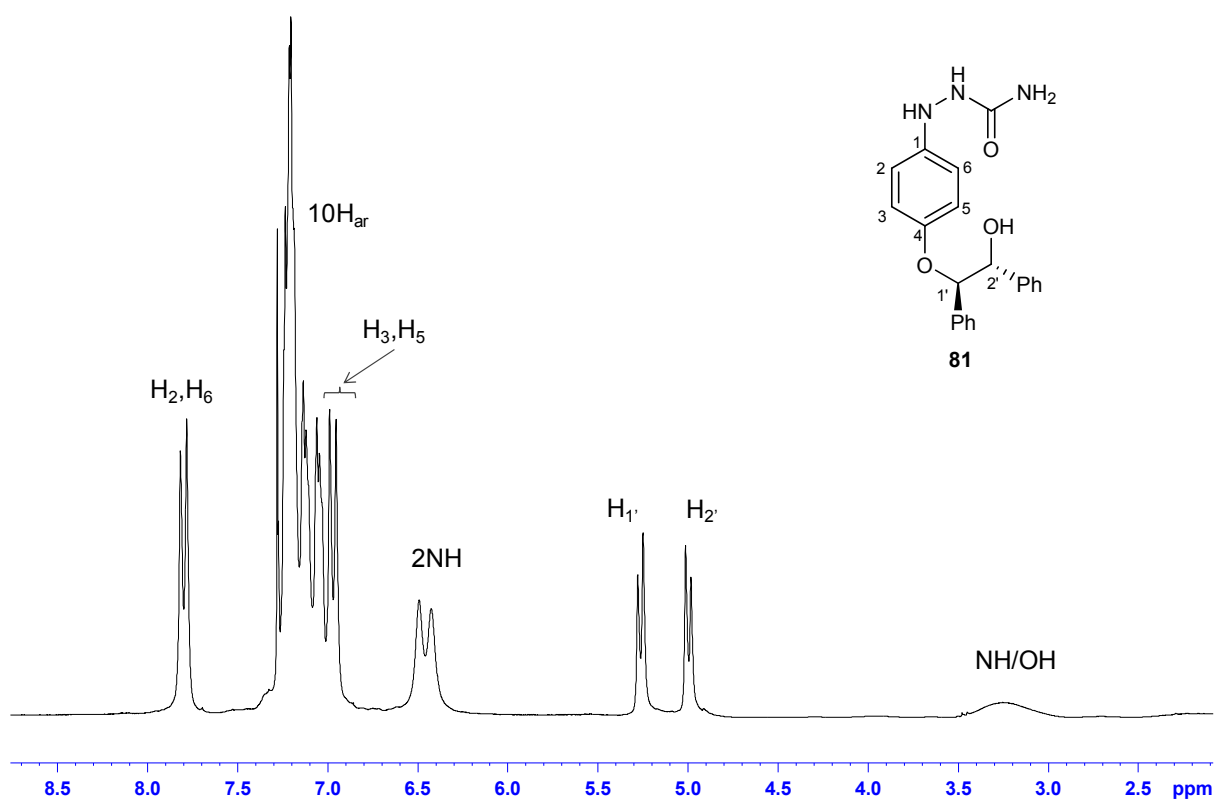


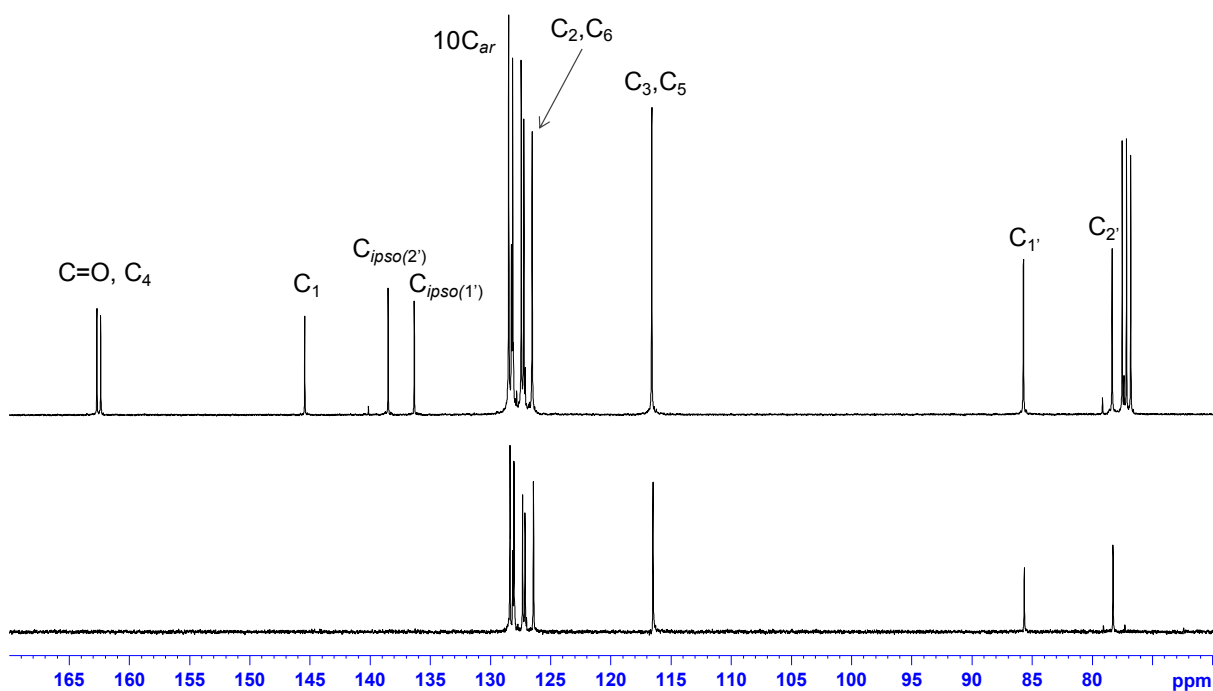
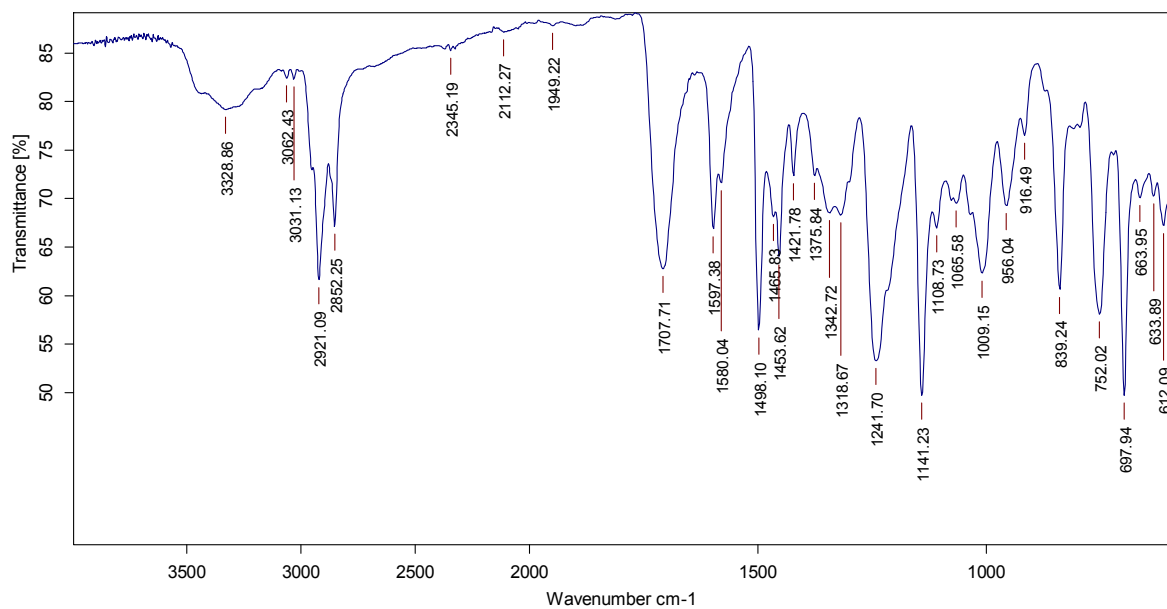
$^{13}\text{C-RMN}$ i DEPT (90 MHz, CDCl_3) d'una mescla d'(*E*)-**79** i (*Z*)-**79** 1:1

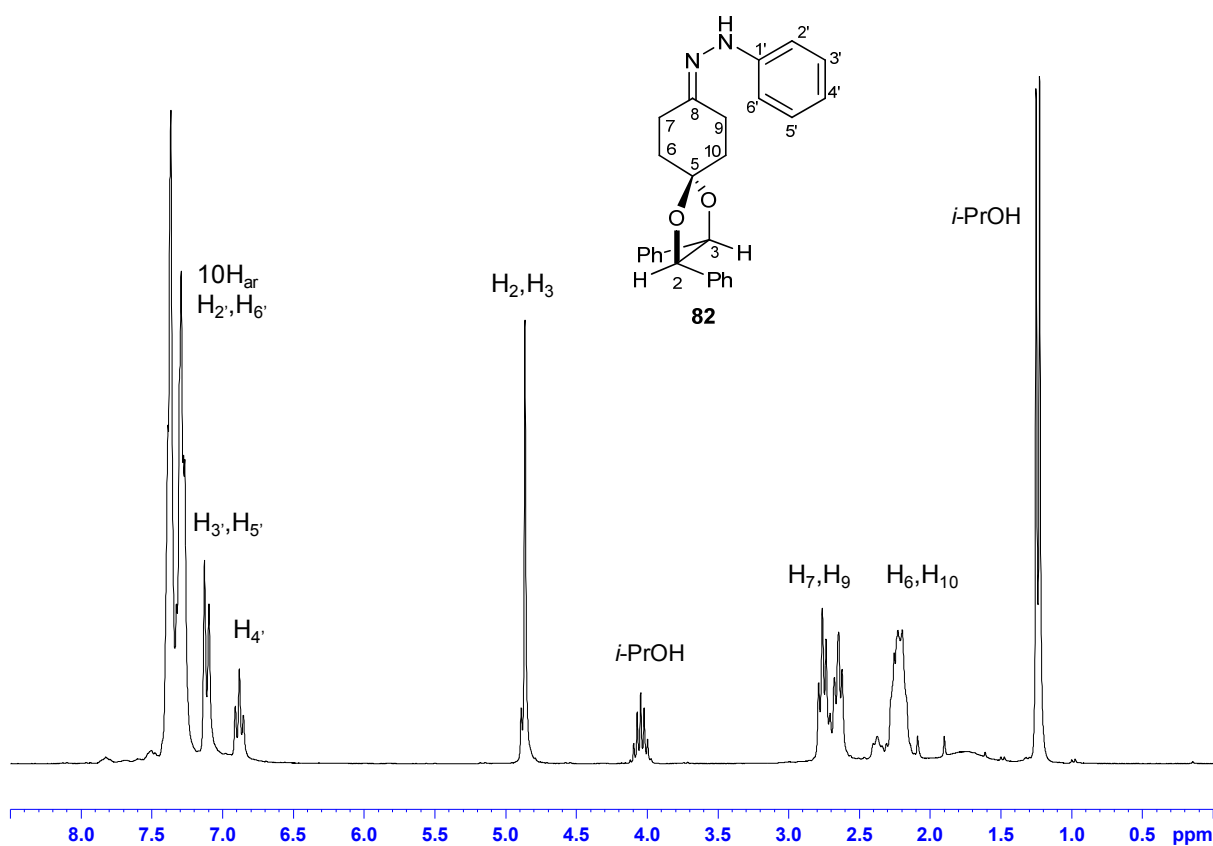


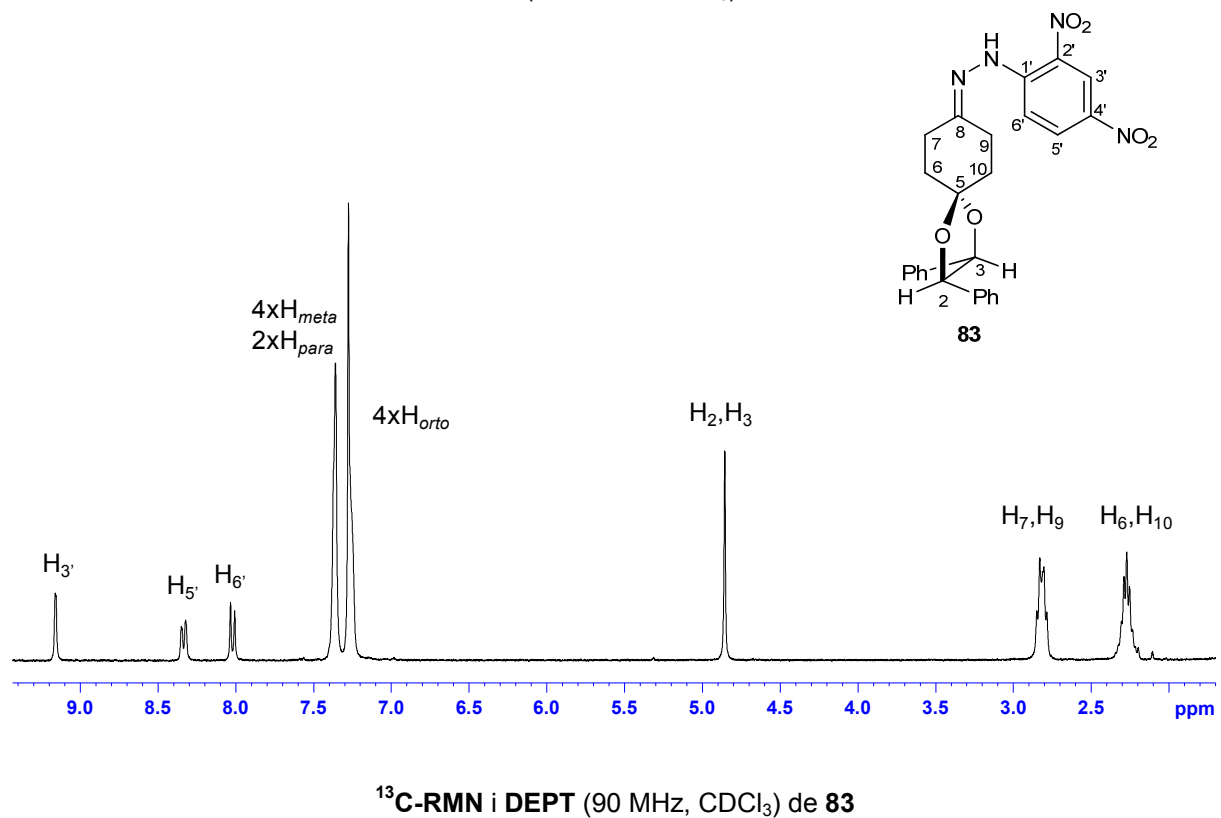
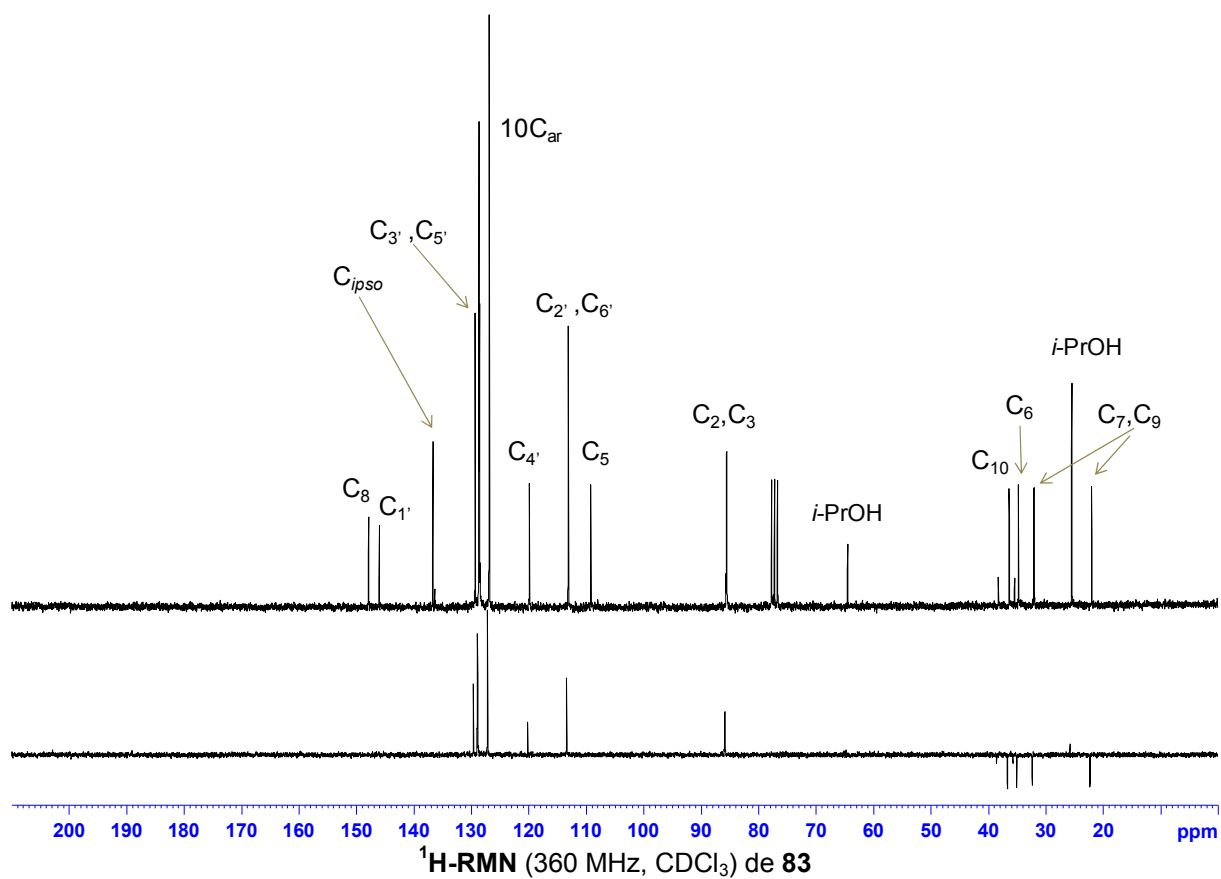
IR(ATR) d'una mescla d'(E)-79 i (Z)-79 1:1

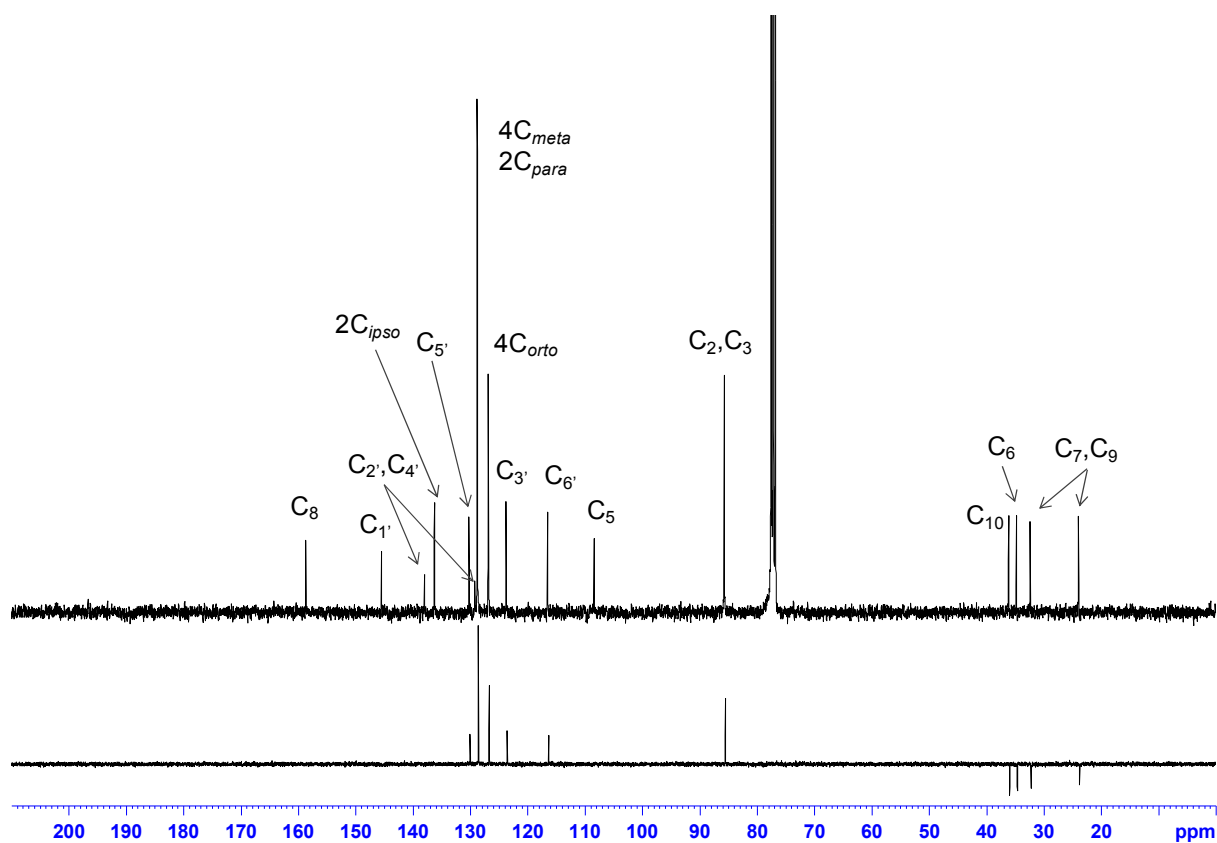
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) de 81



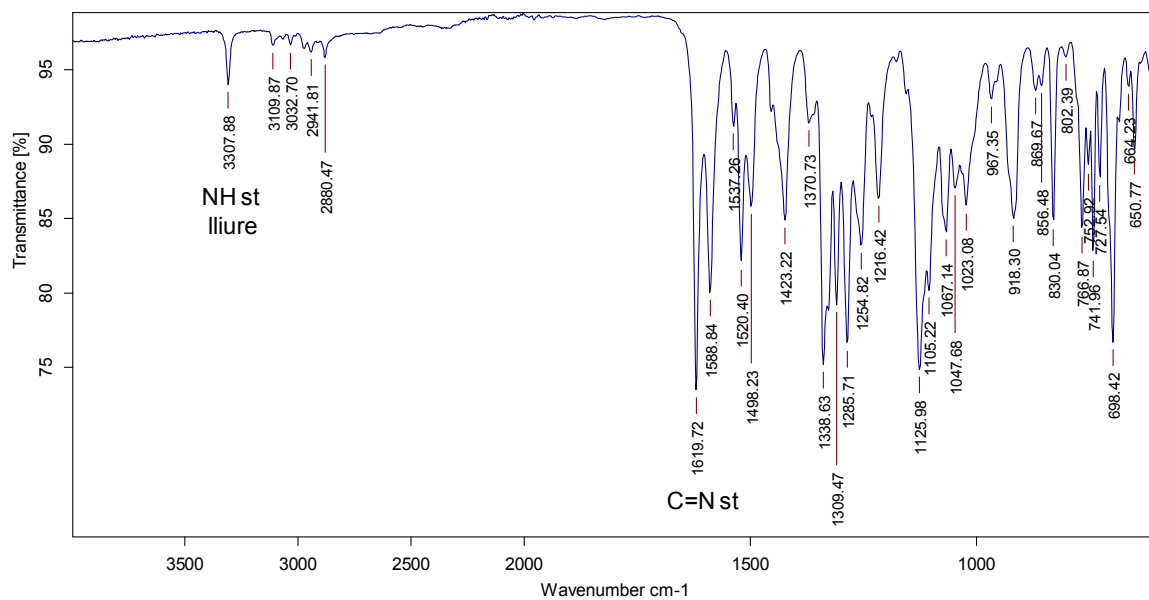
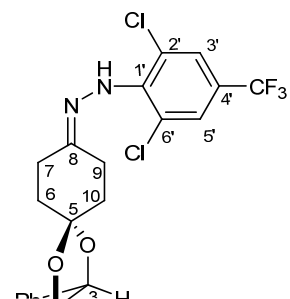
^{13}C -RMN i DEPT (90 MHz, CDCl_3) de **81**IR (ATR) de **81**

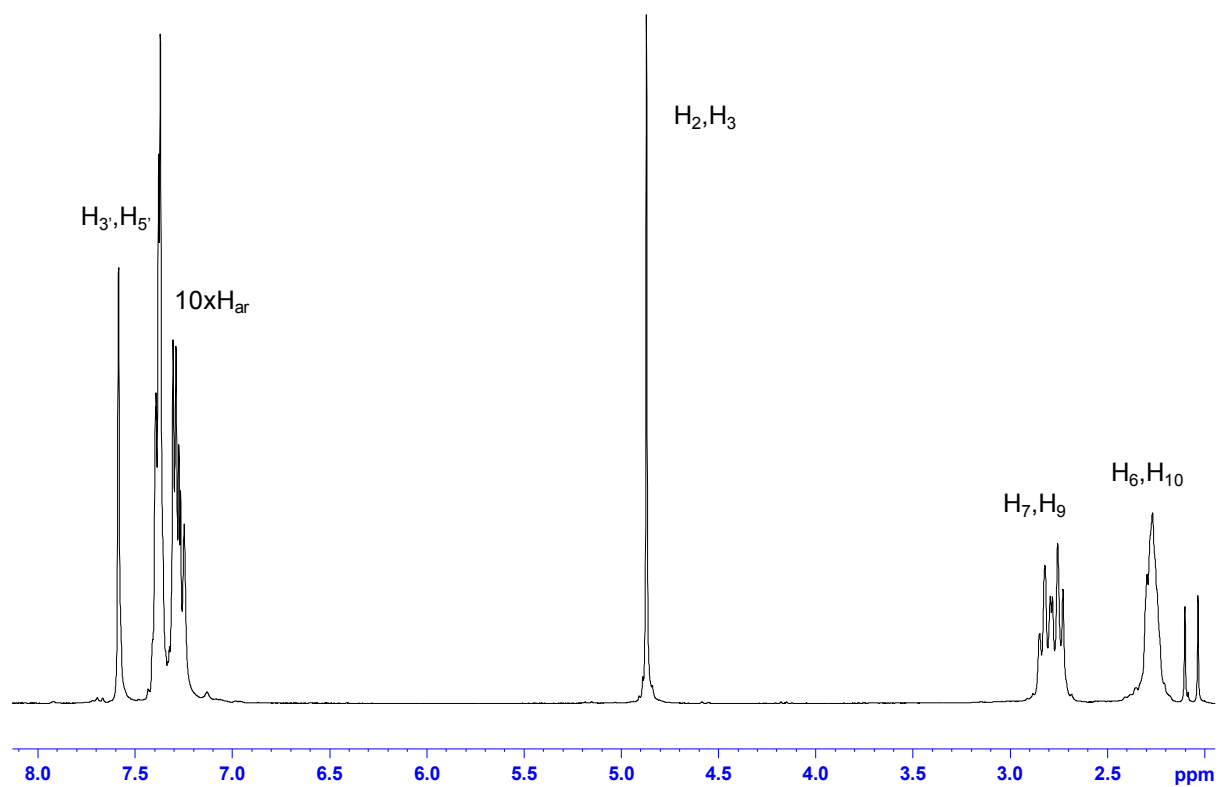
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) de **82** $^{13}\text{C-RMN}$ i DEPT (62.5 MHz, CDCl_3) de **82**

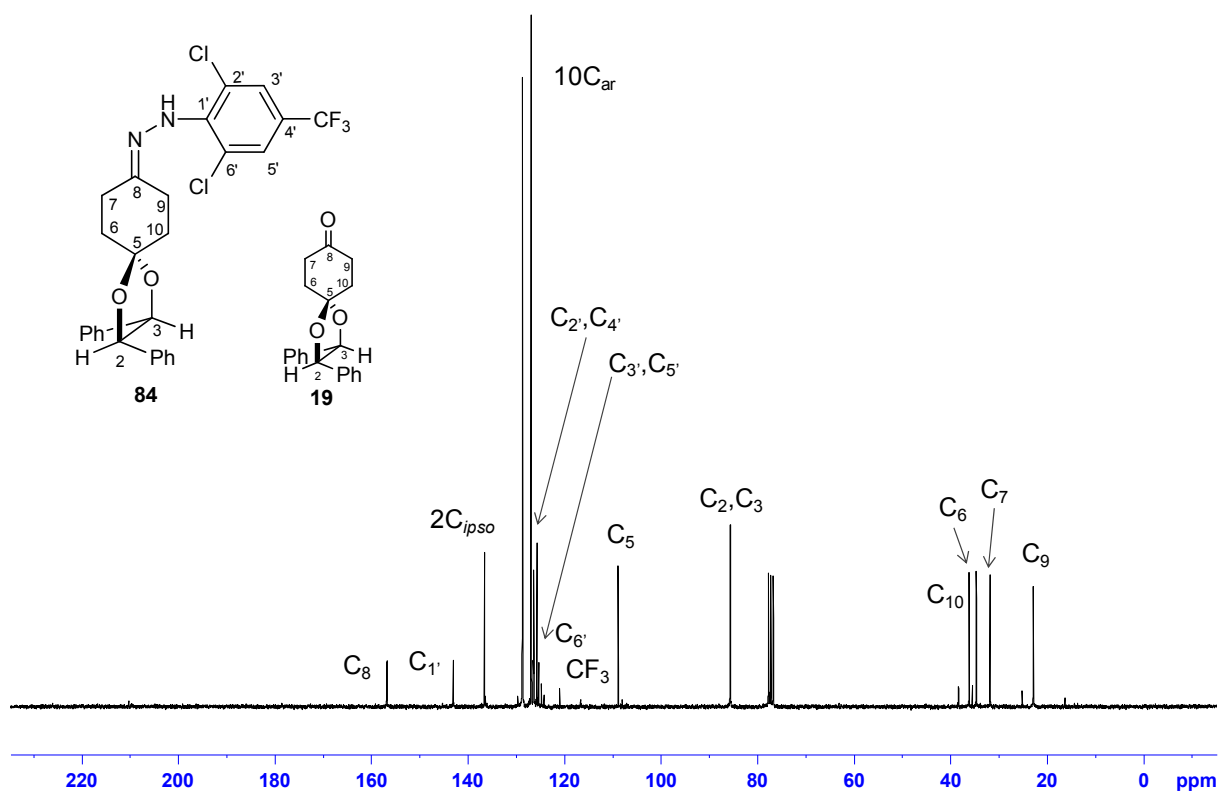
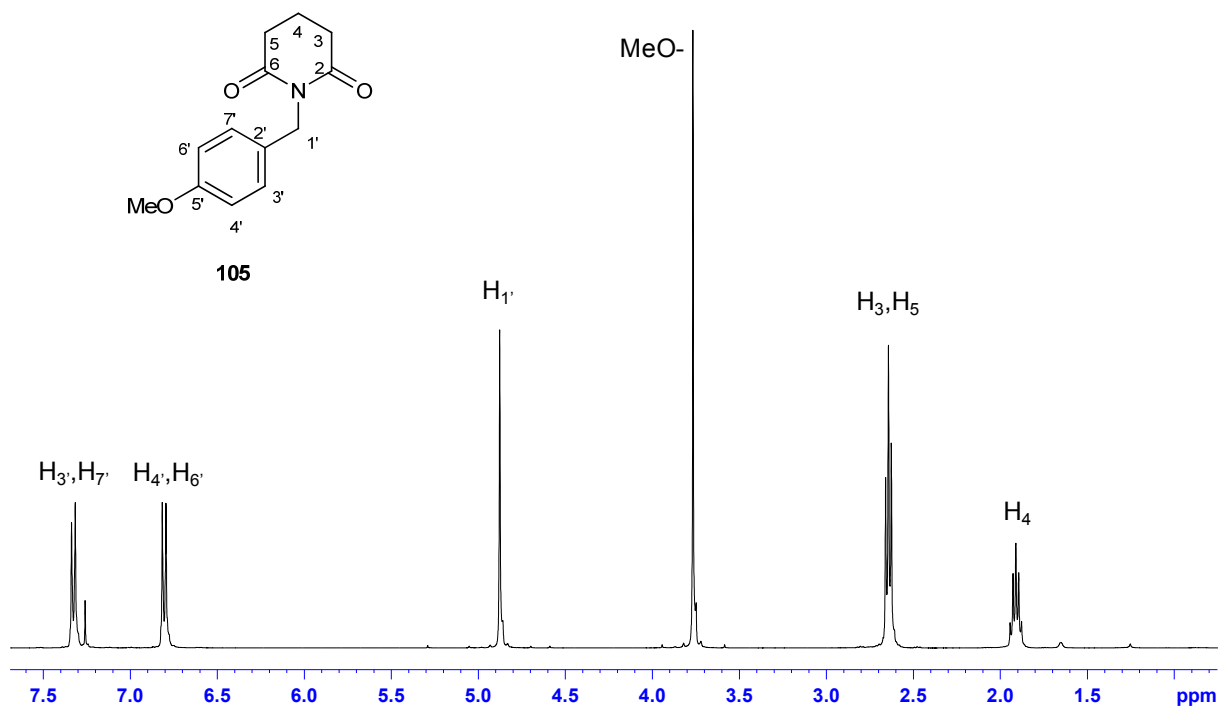


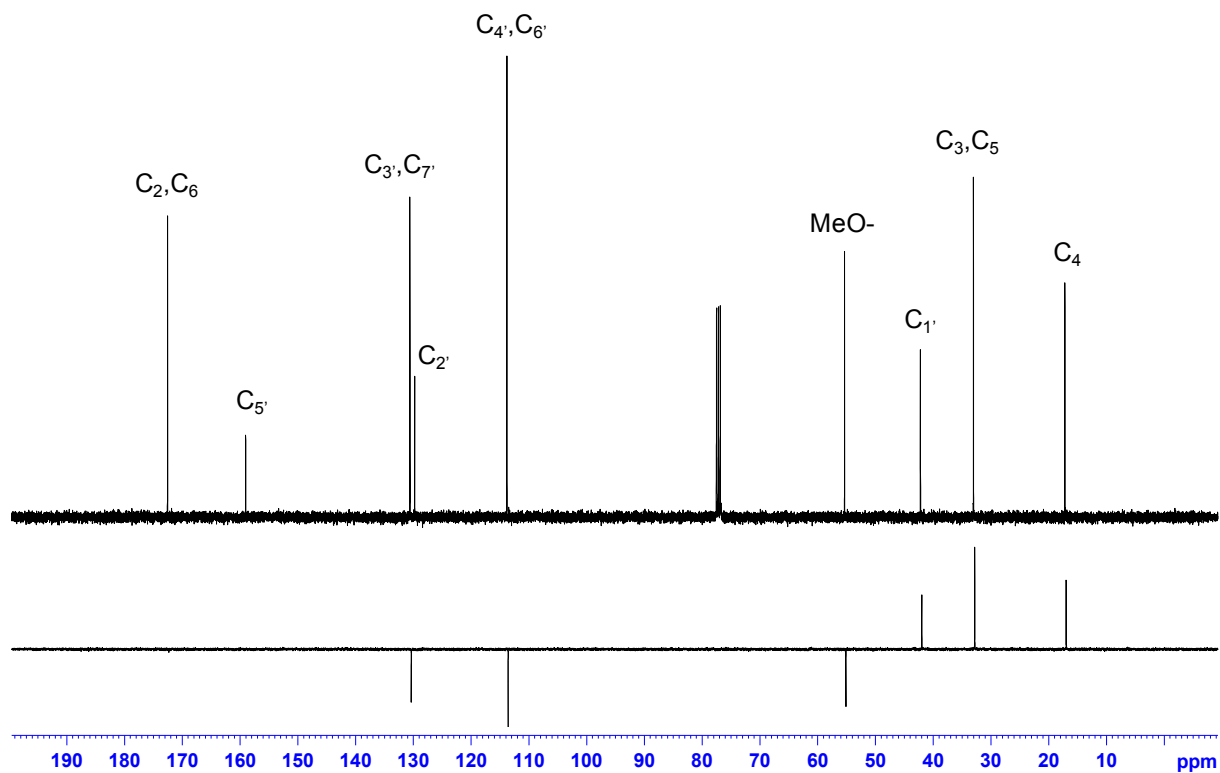


IR (ATR) de 83

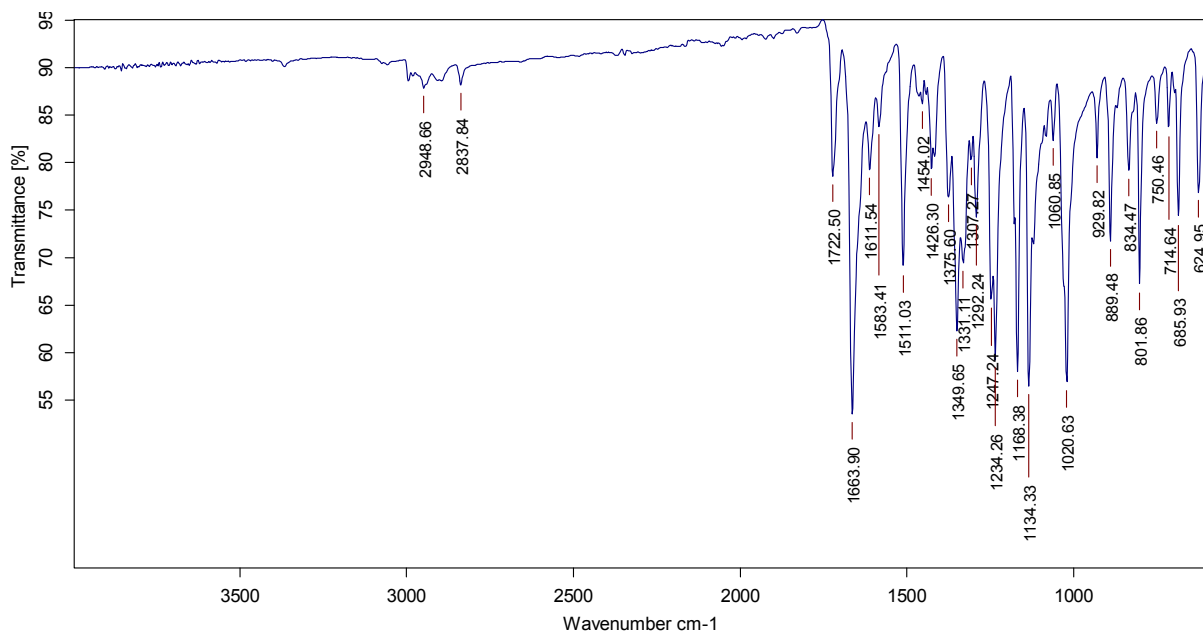
 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) de 84

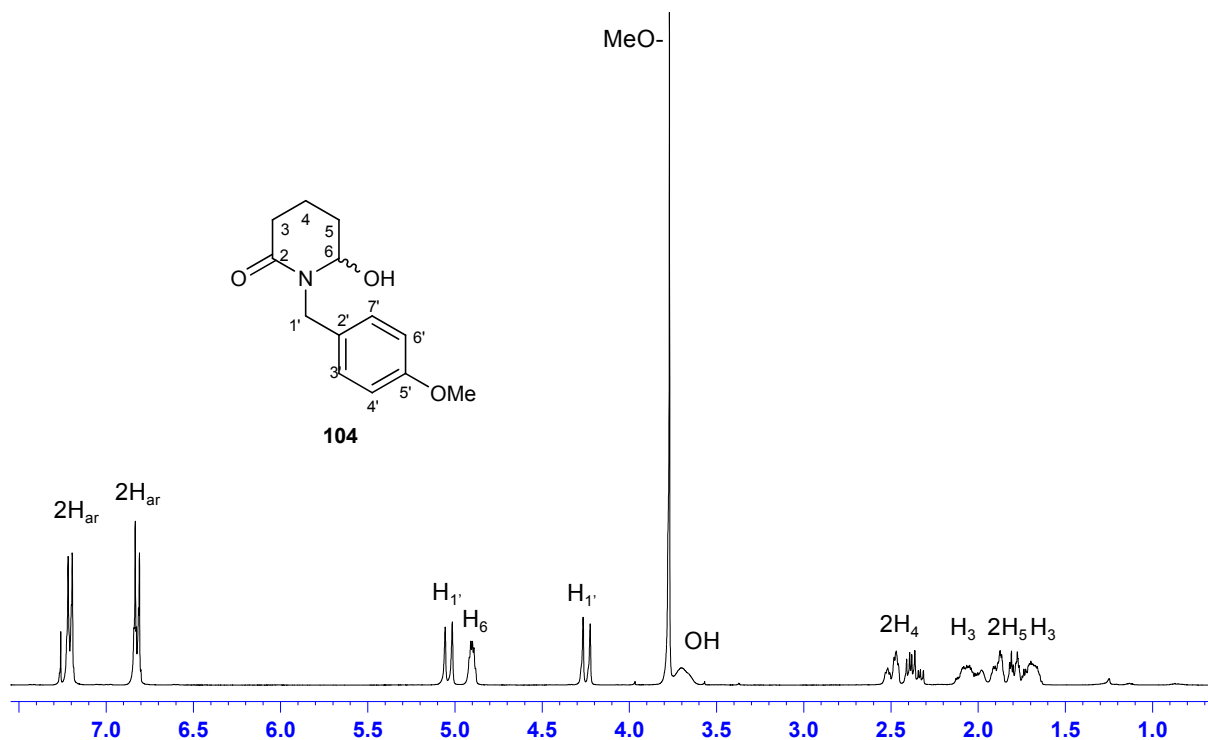
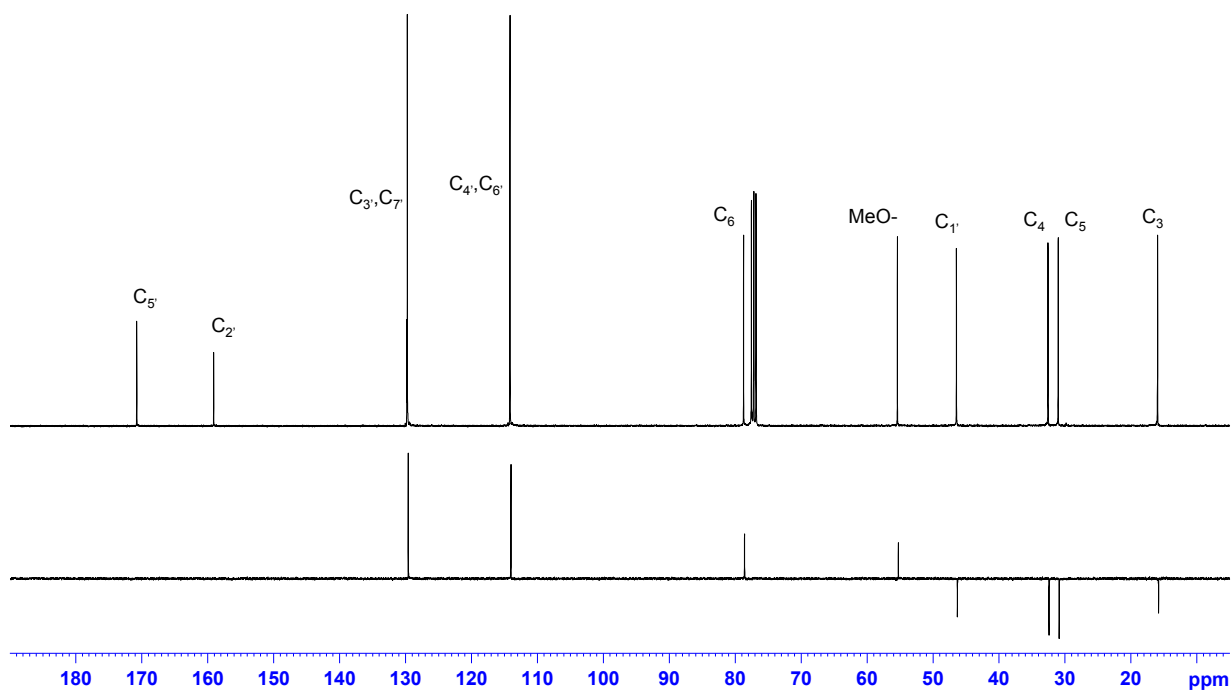


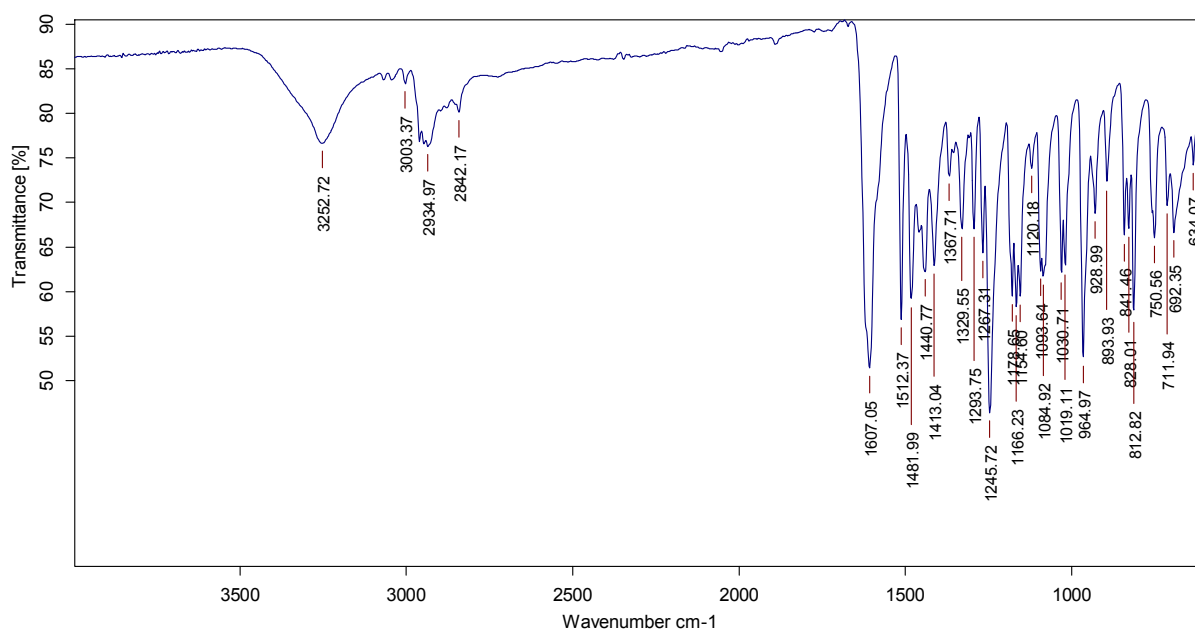
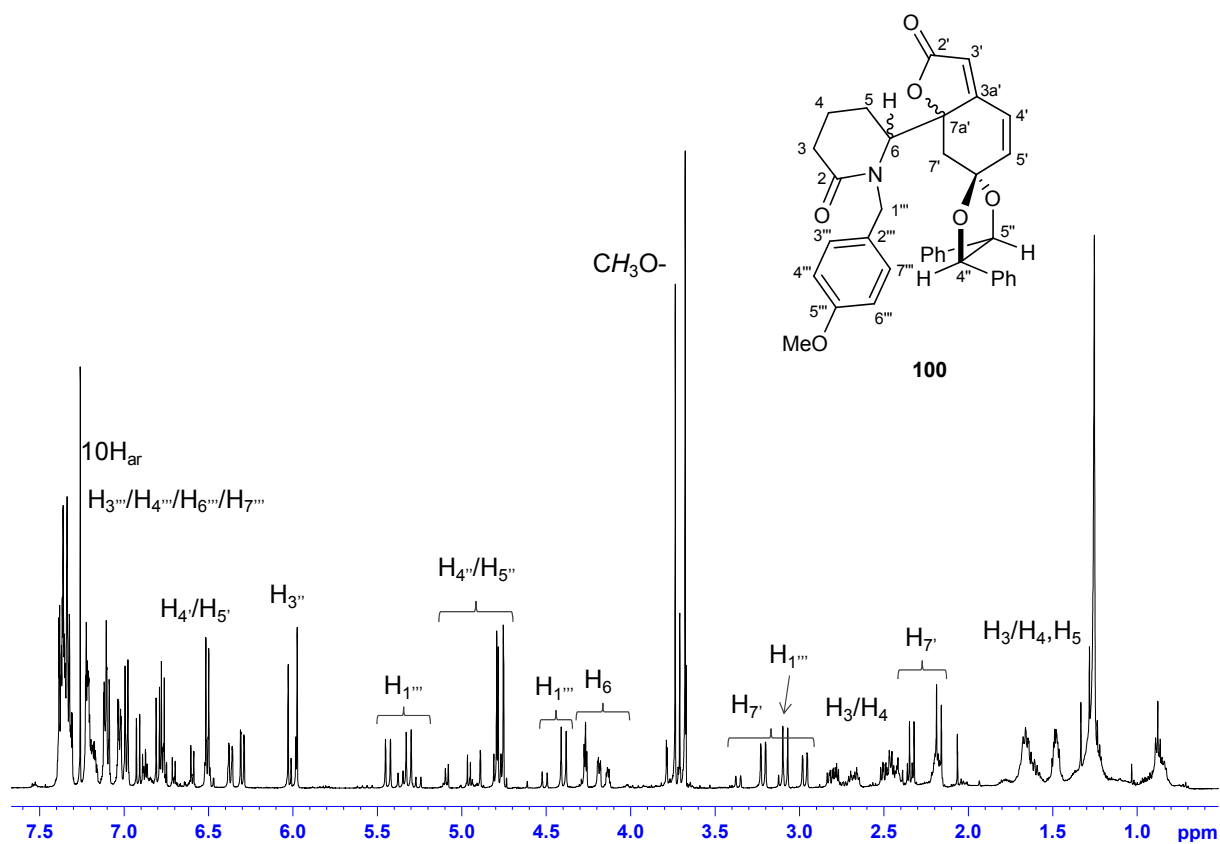
^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) de **84 impurificat amb **19**** **^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de **105****

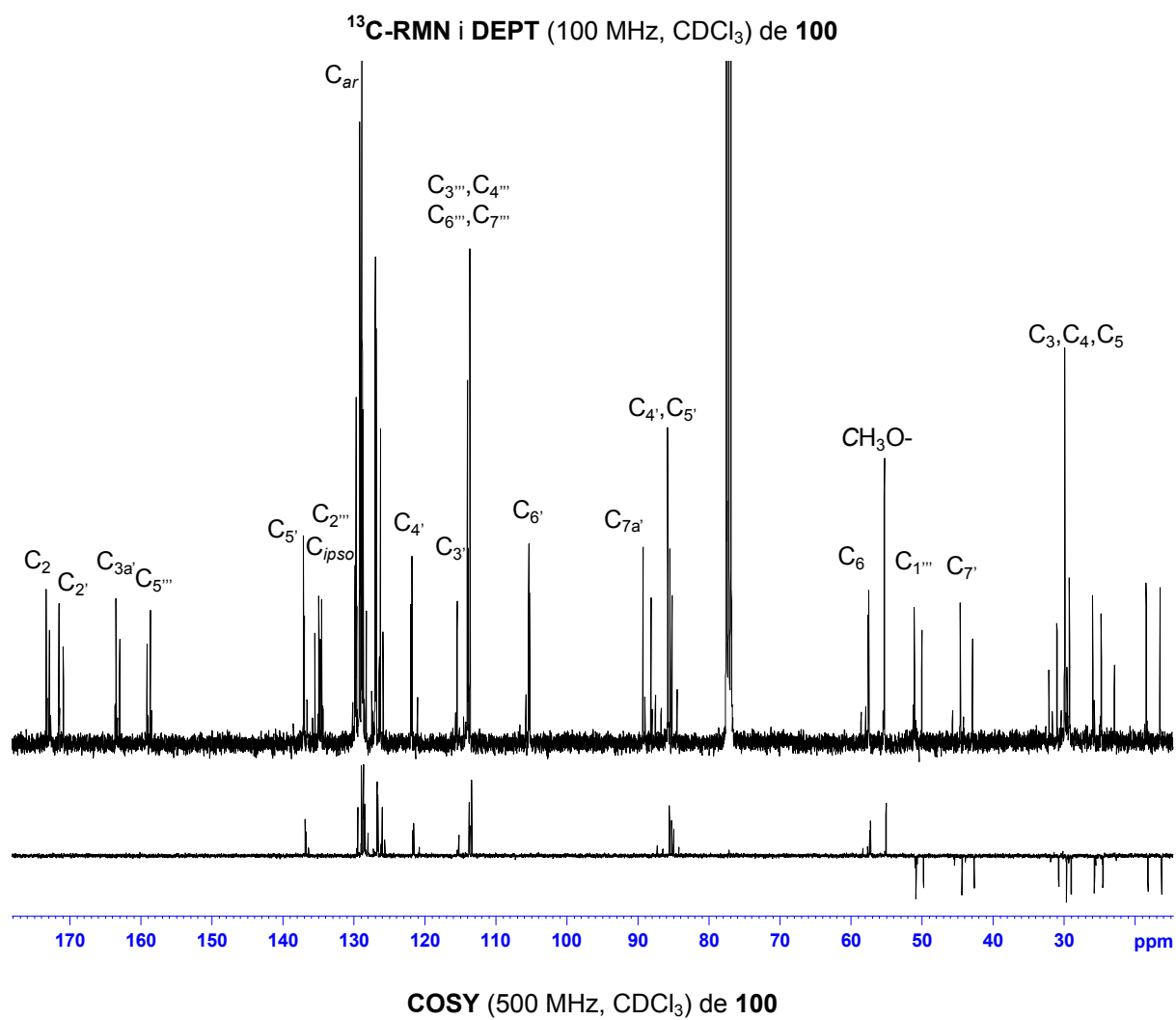
^{13}C -RMN i DEPT (100 MHz, CDCl_3) de 105

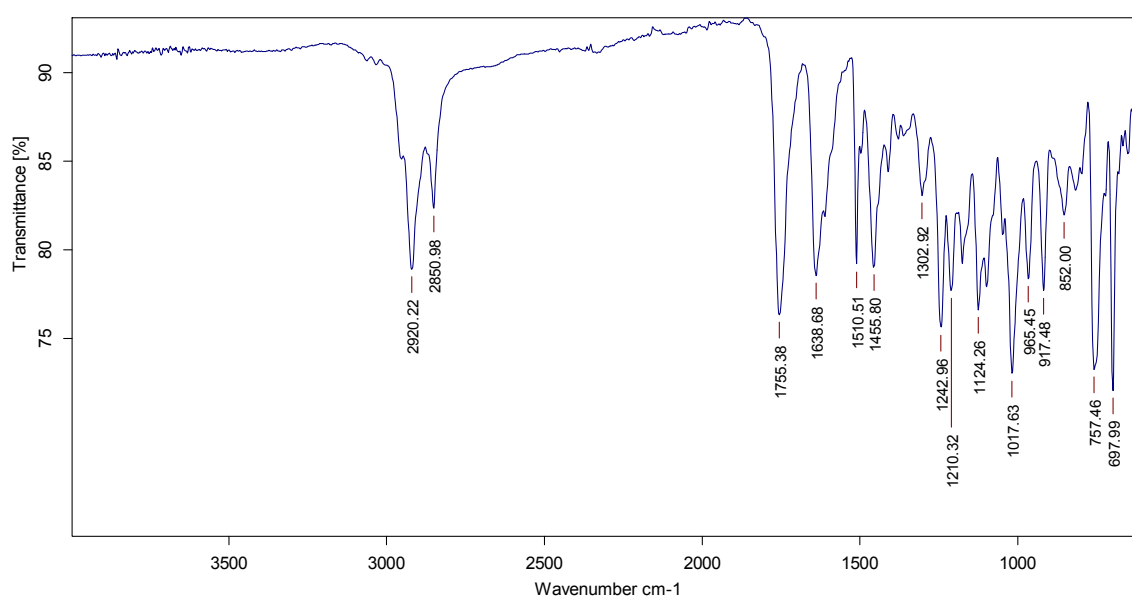
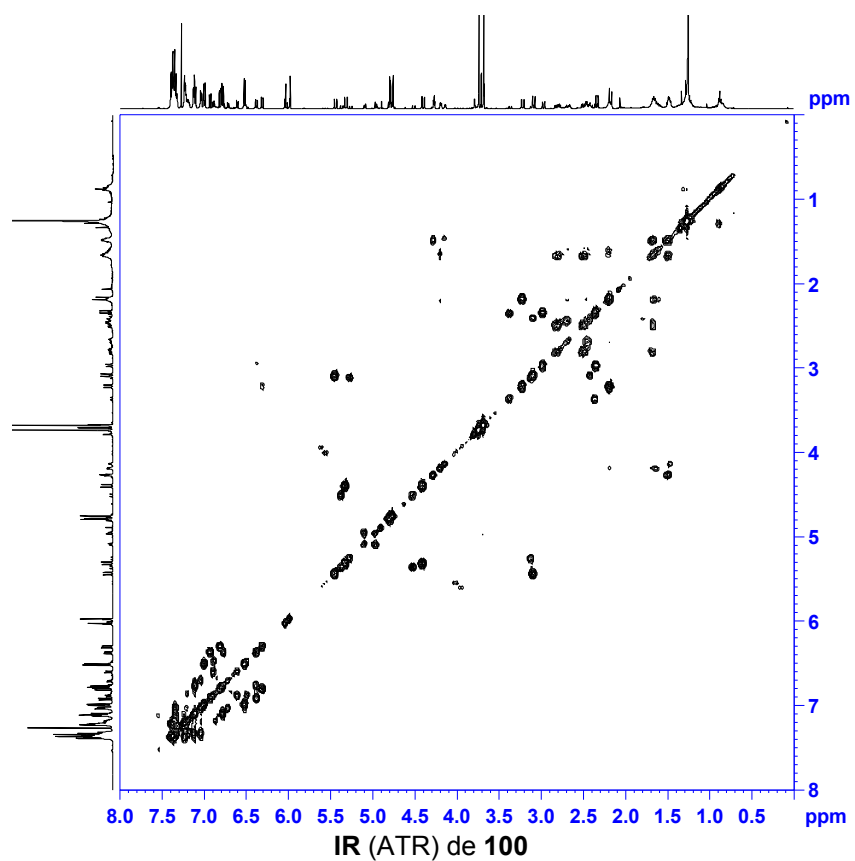
IR (ATR) de 105



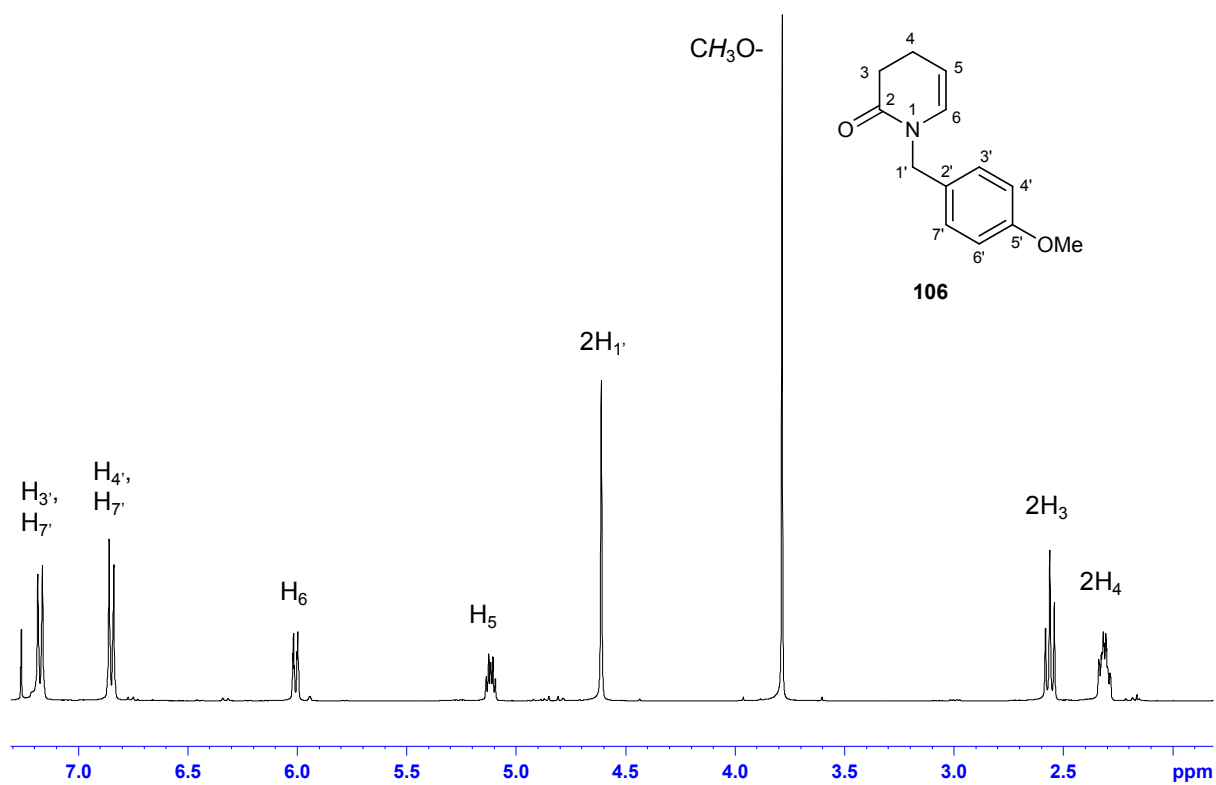
¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) de 104**¹³C-RMN i DEPT (90 MHz, CDCl₃) de 104**

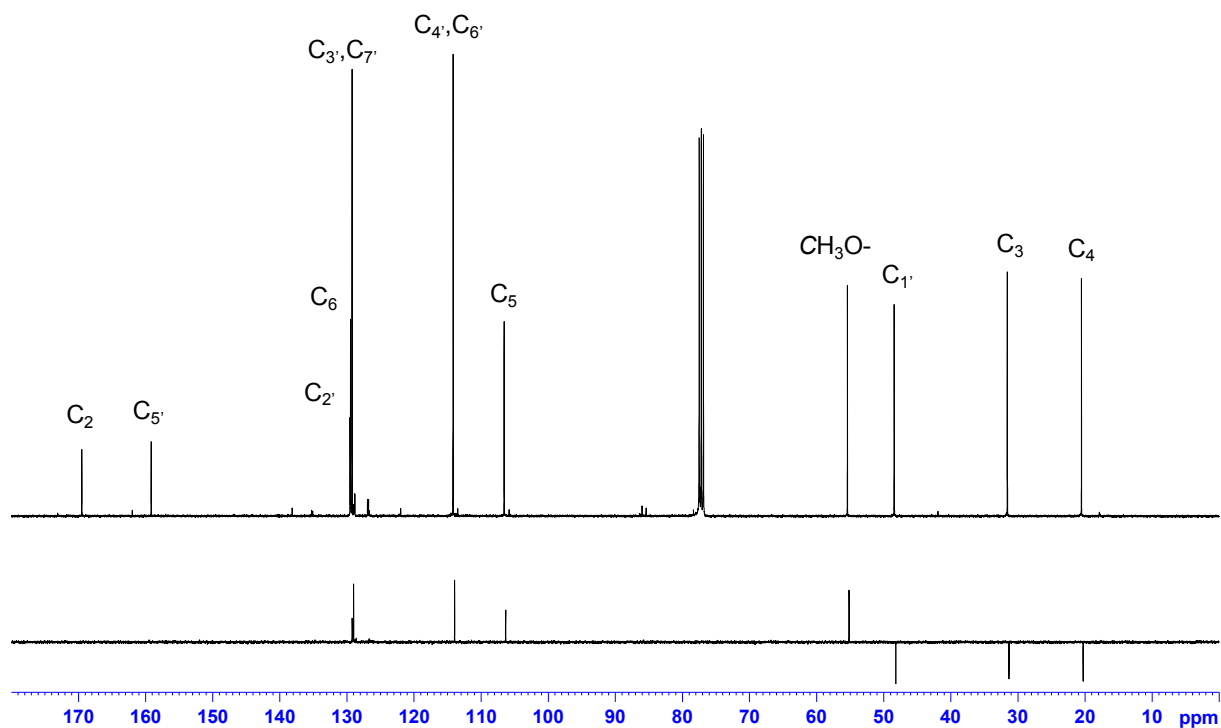
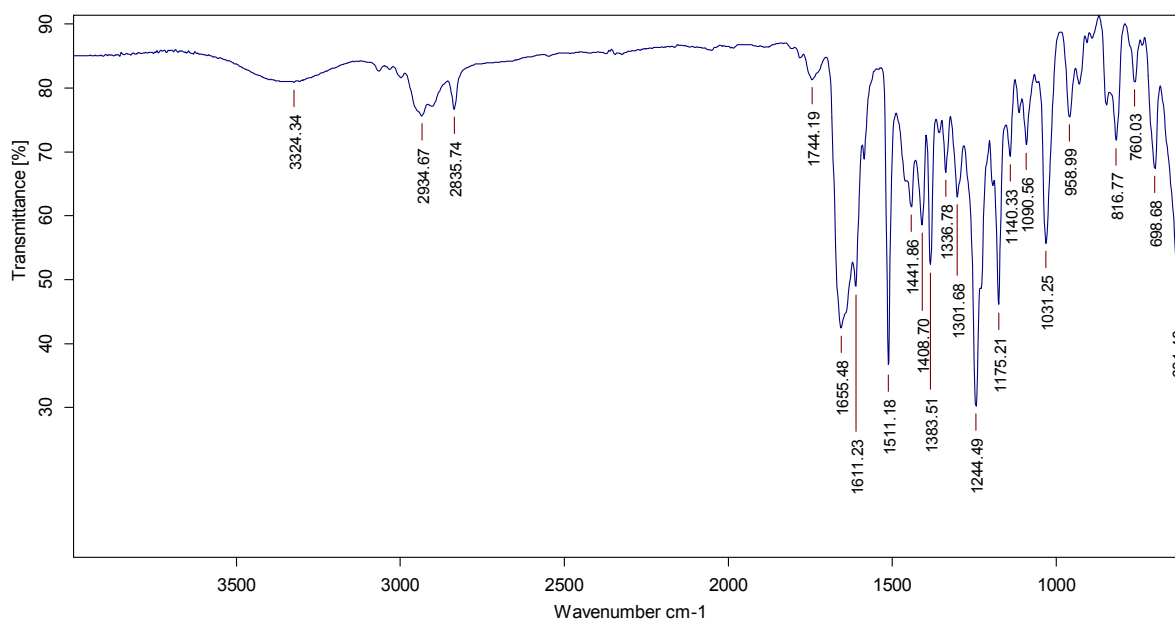
IR (ATR) de **104**¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) de **100**

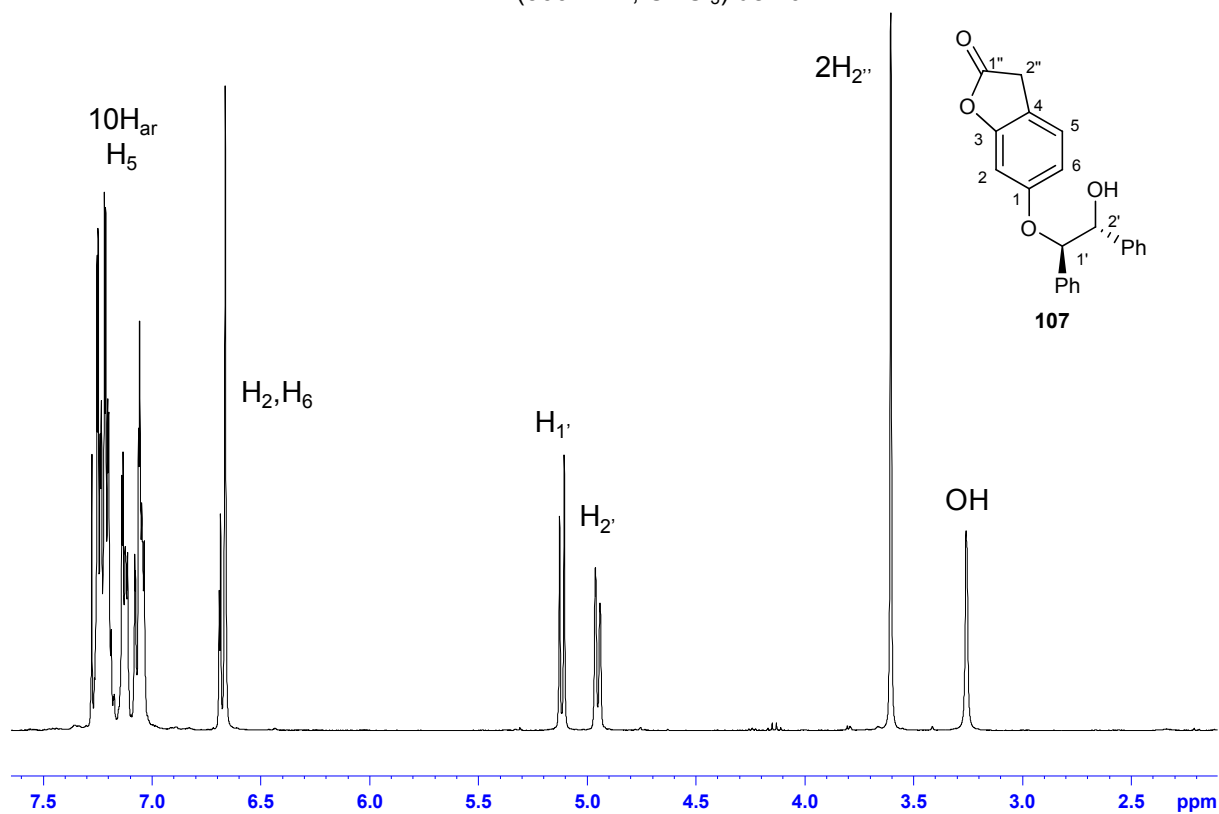
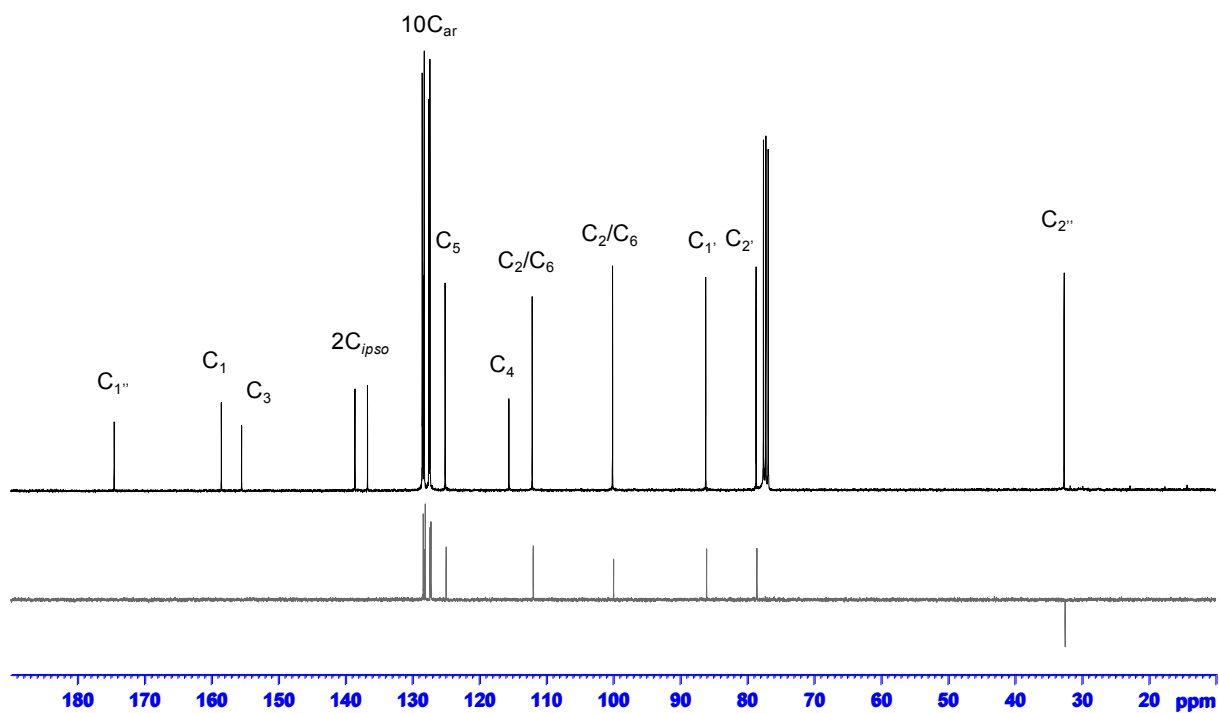




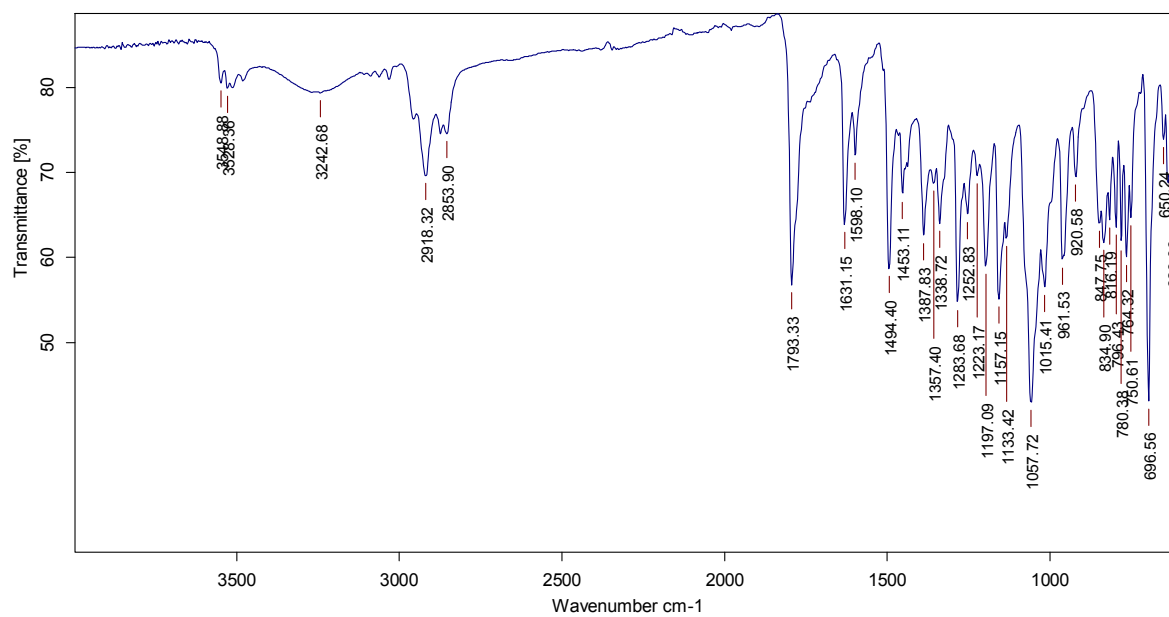
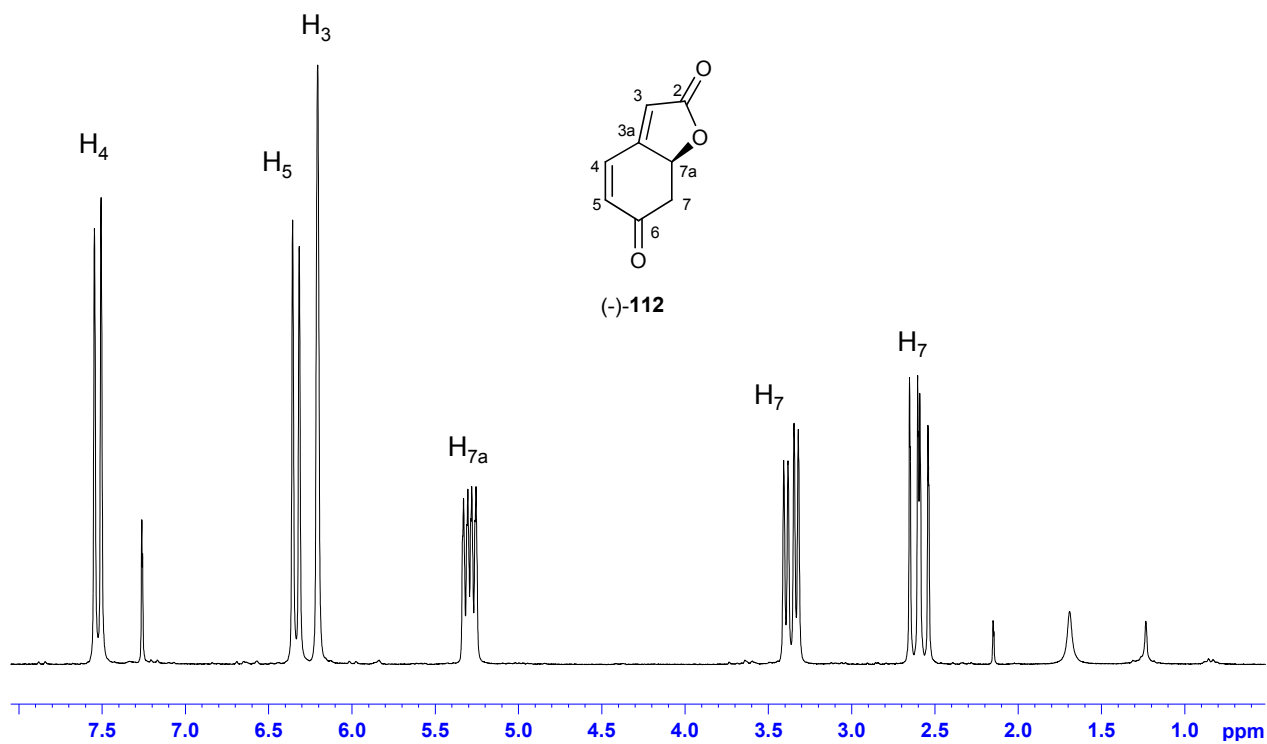
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de 106

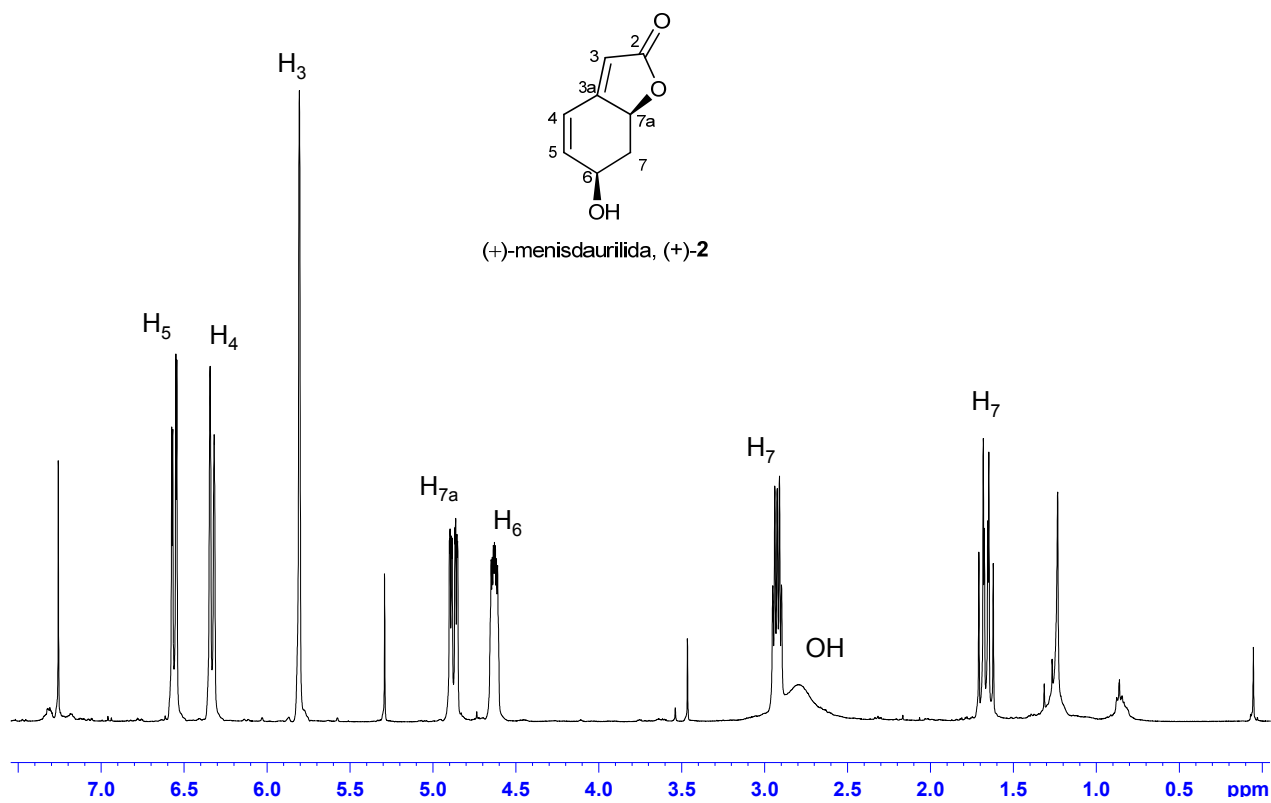
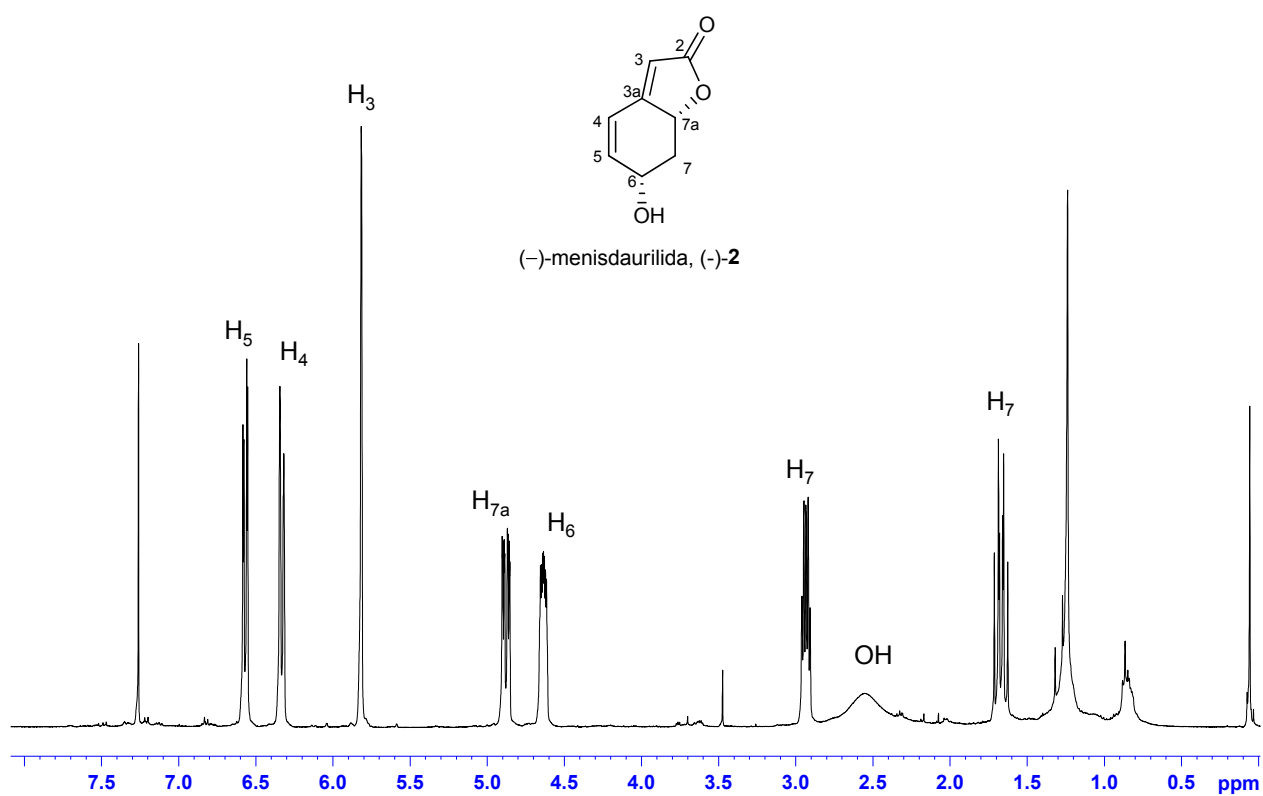


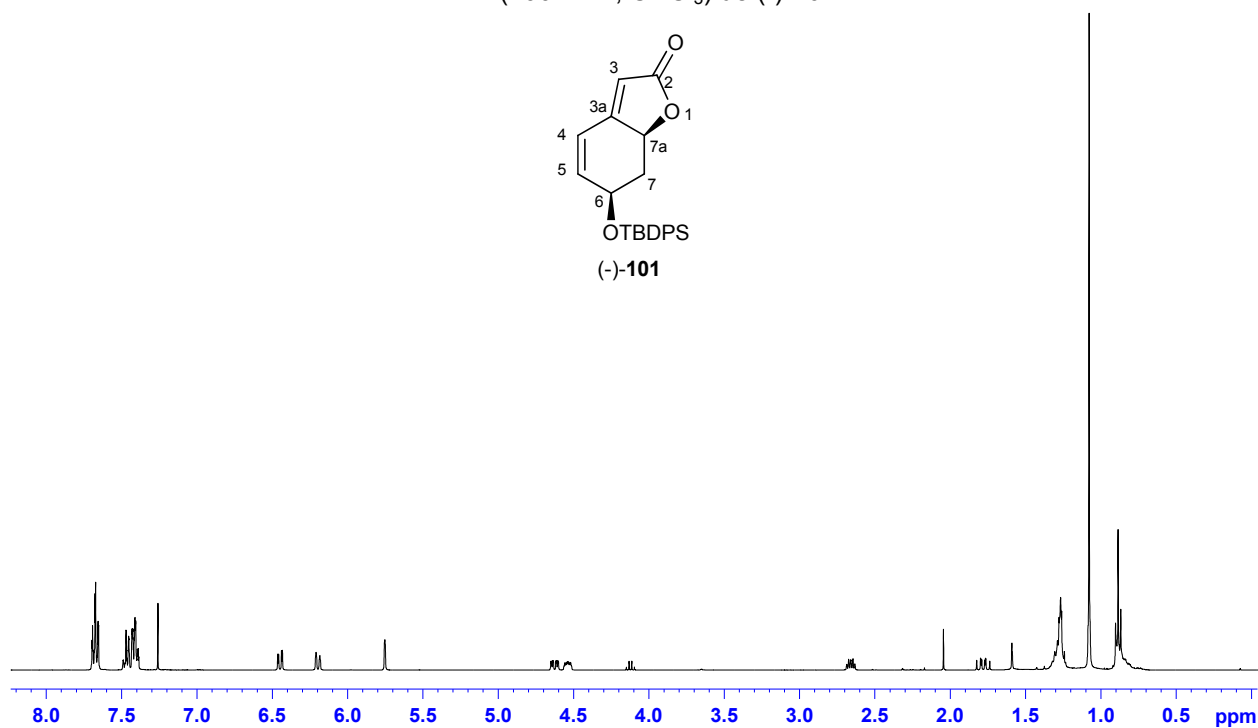
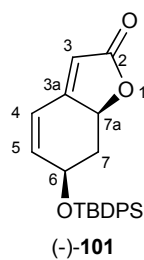
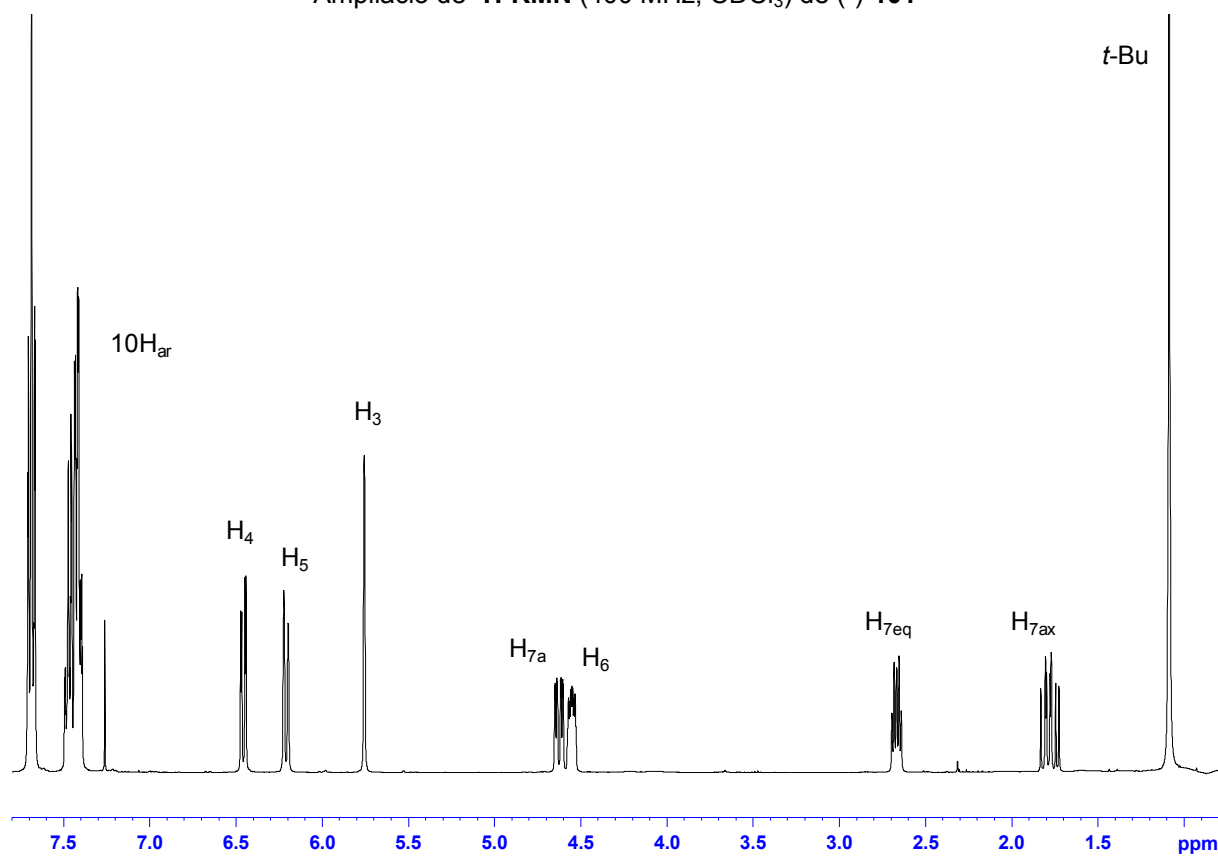
^{13}C -RMN i DEPT (100 MHz, CDCl_3) de 106**IR (ATR) de 106**

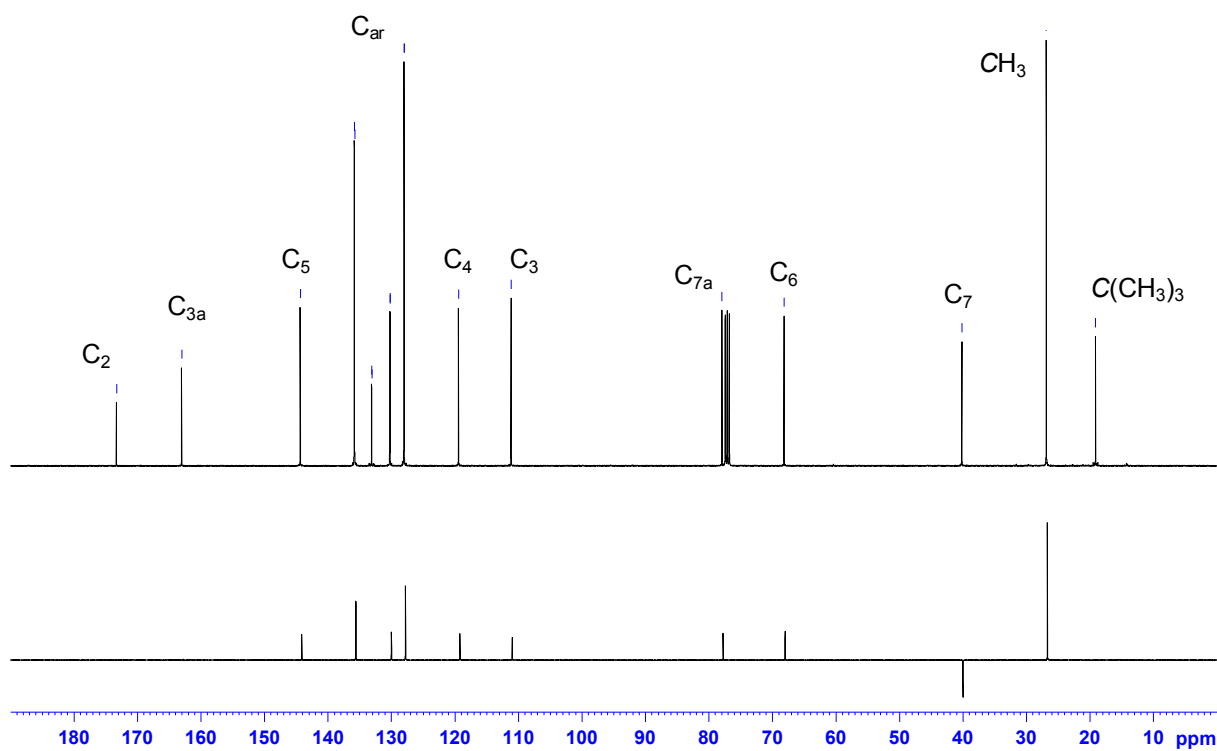
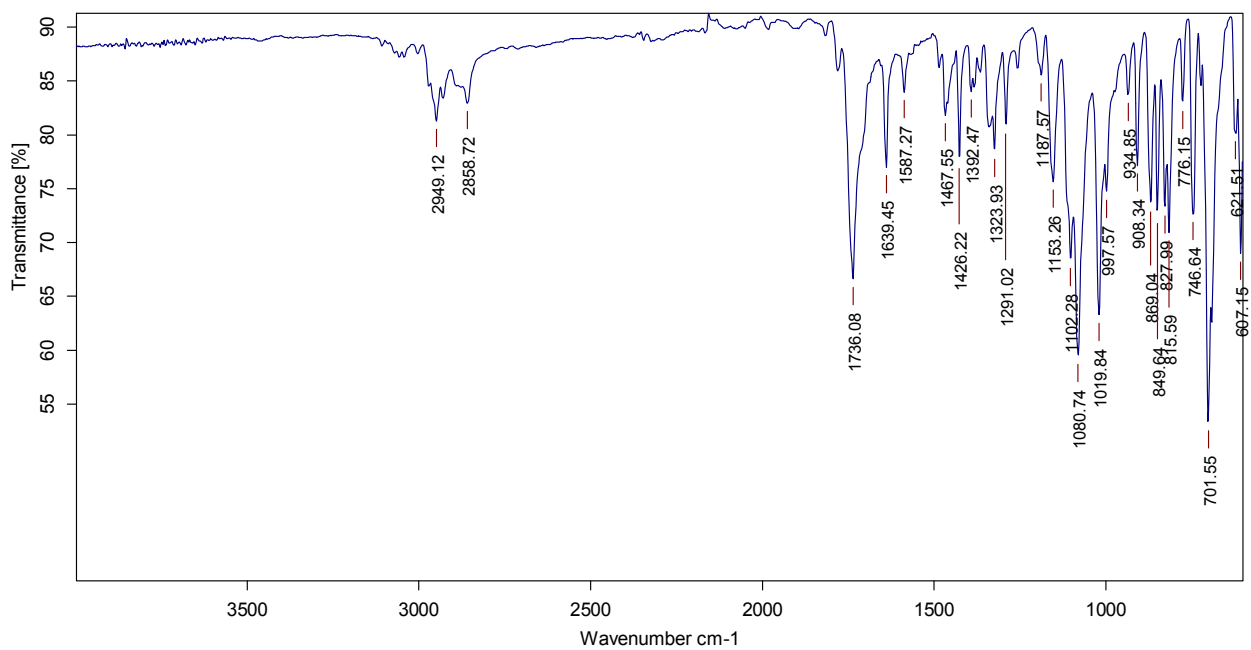
$^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3) de **107** $^{13}\text{C-RMN}$ i DEPT (90 MHz, CDCl_3) de **107**

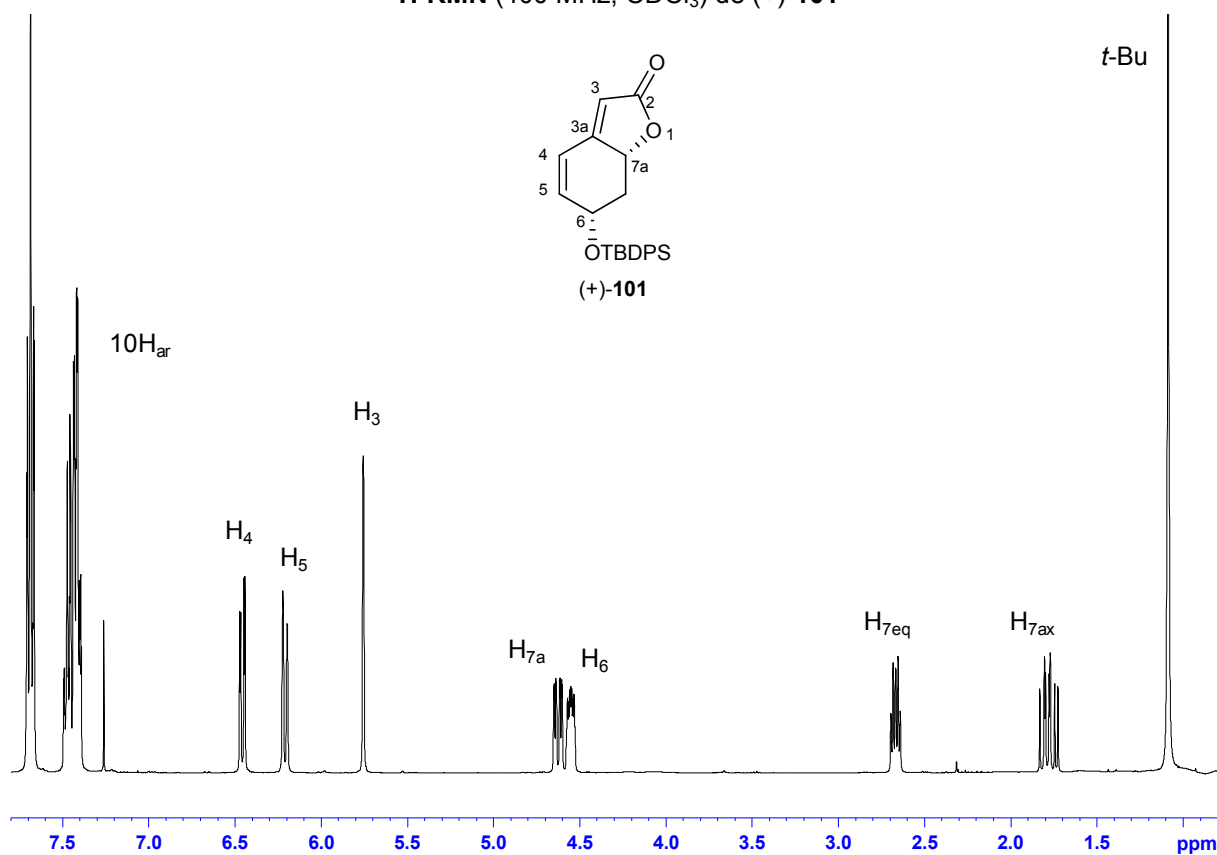
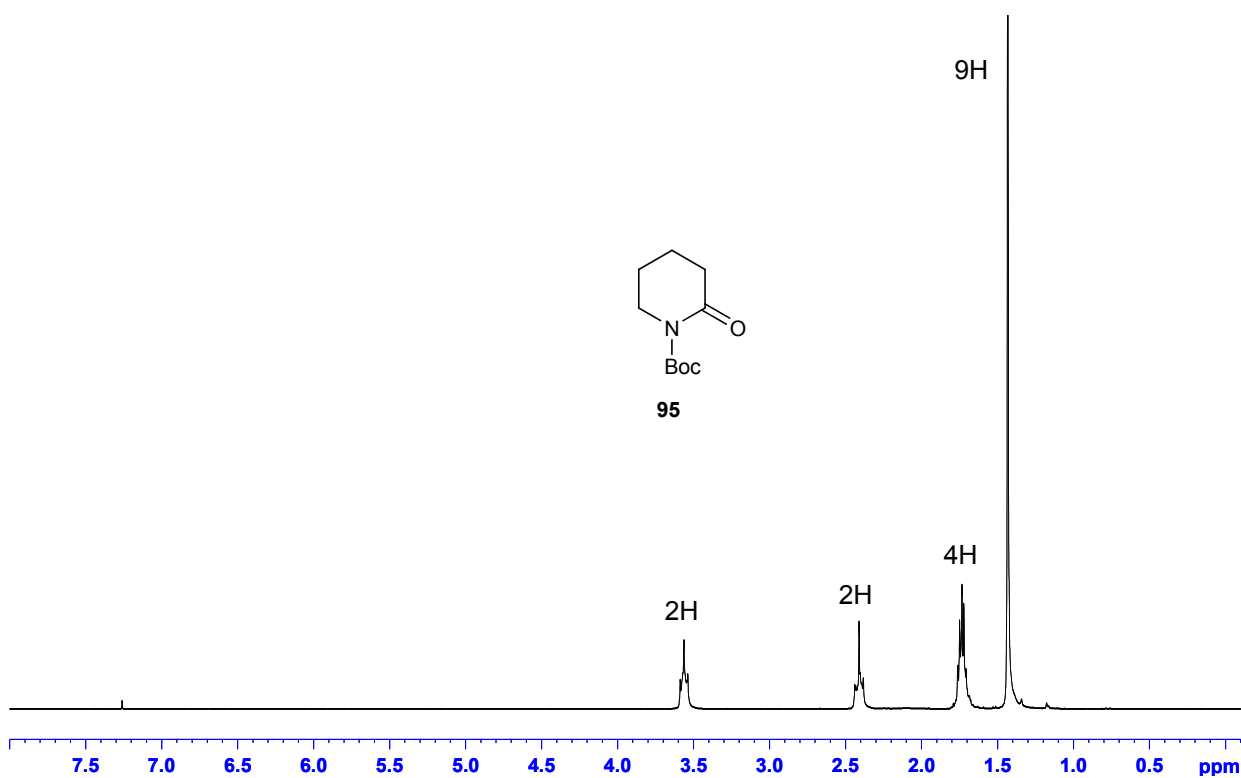
IR (ATR) de 107

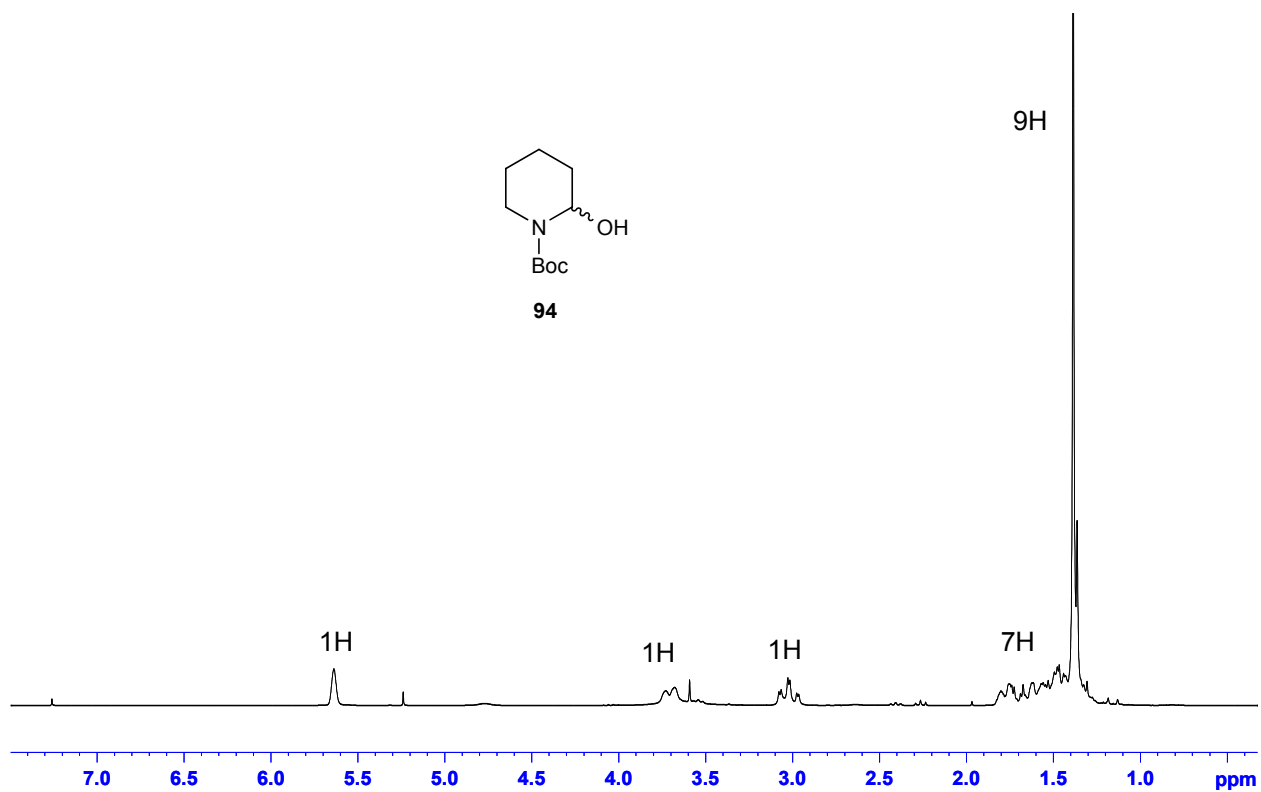
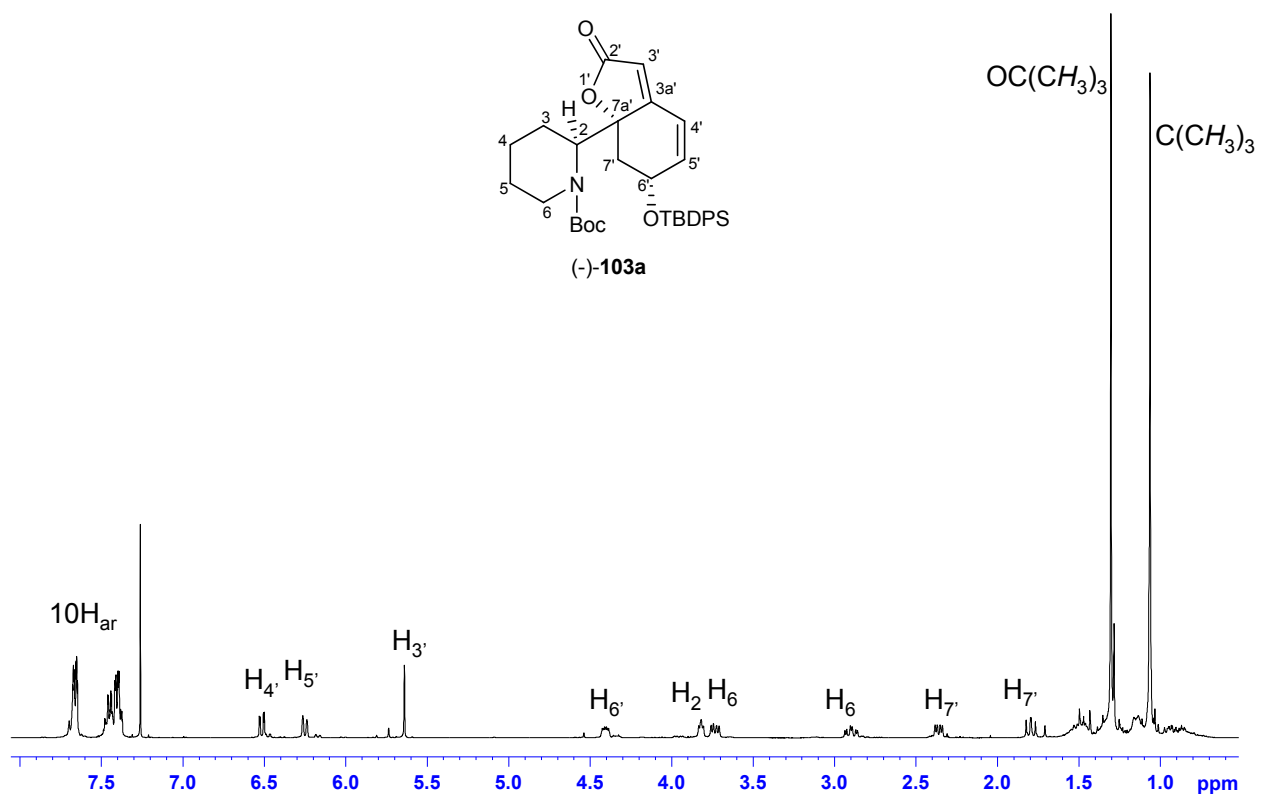
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) de (-)-112

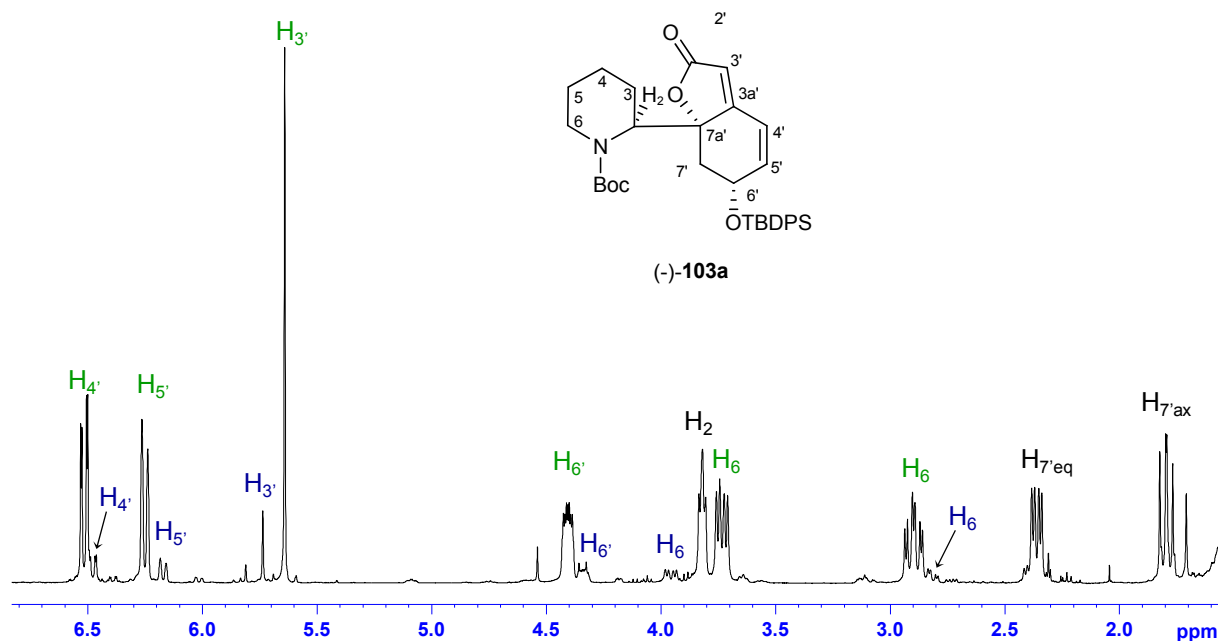
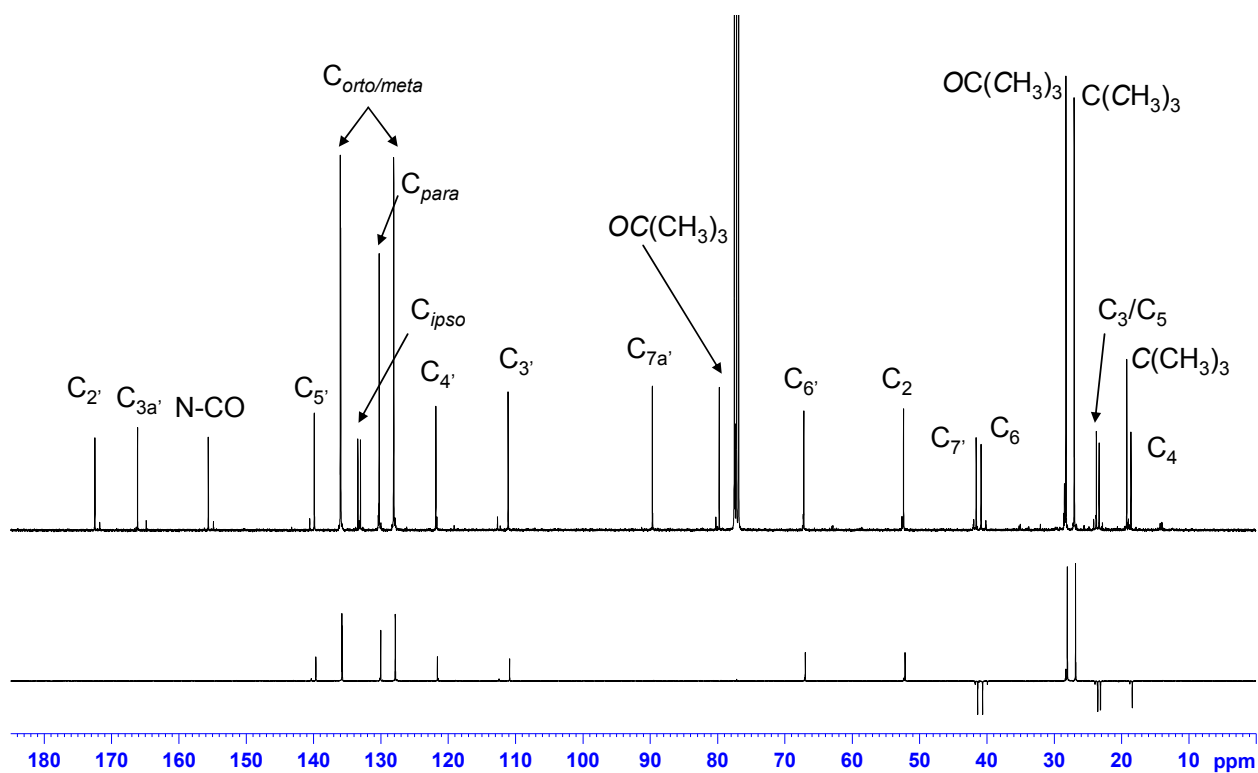
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) de (+)-menisdaurilida, (+)-2 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) de (-)-menisdaurilida, (-)-2

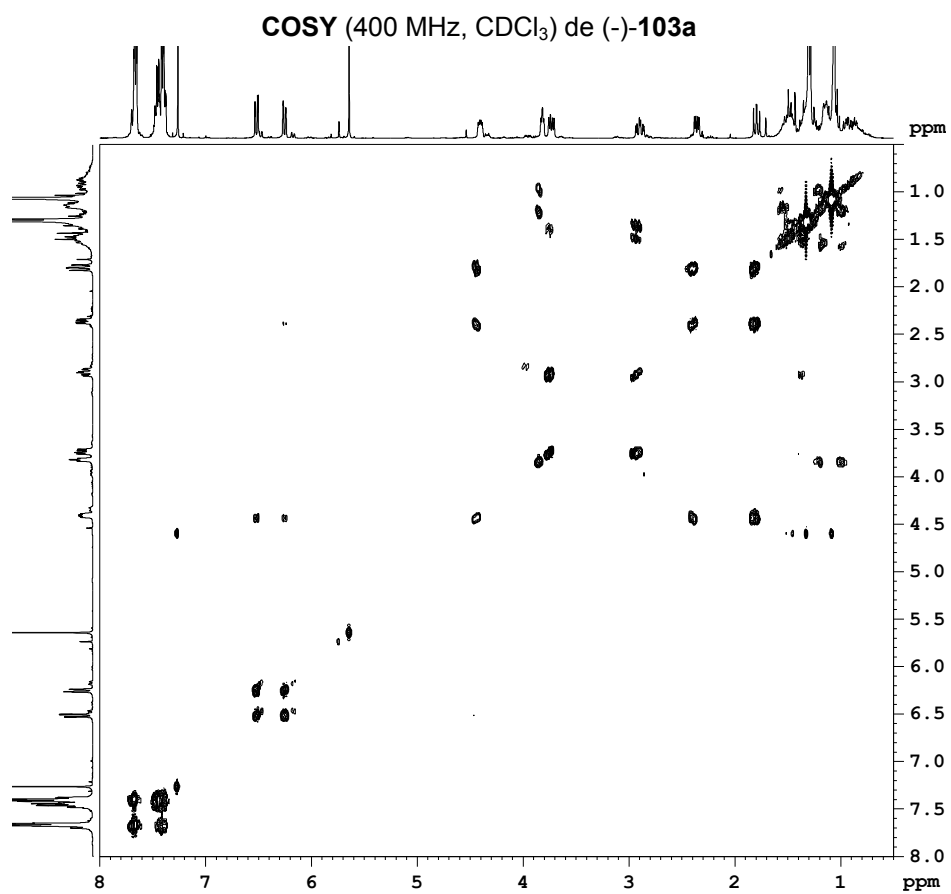
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de (-)-**101**Ampliació de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de (-)-**101**

^{13}C -RMN i DEPT (100 MHz, CDCl_3) de (-)-101**IR (ATR) de (-)-101**

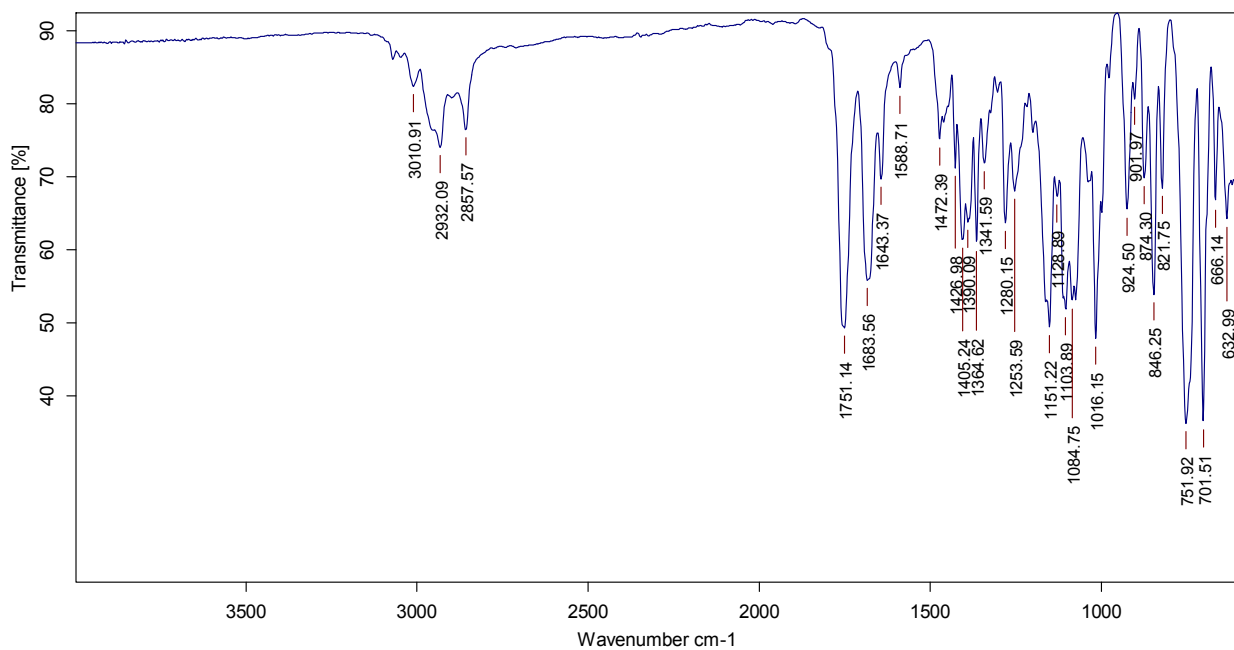
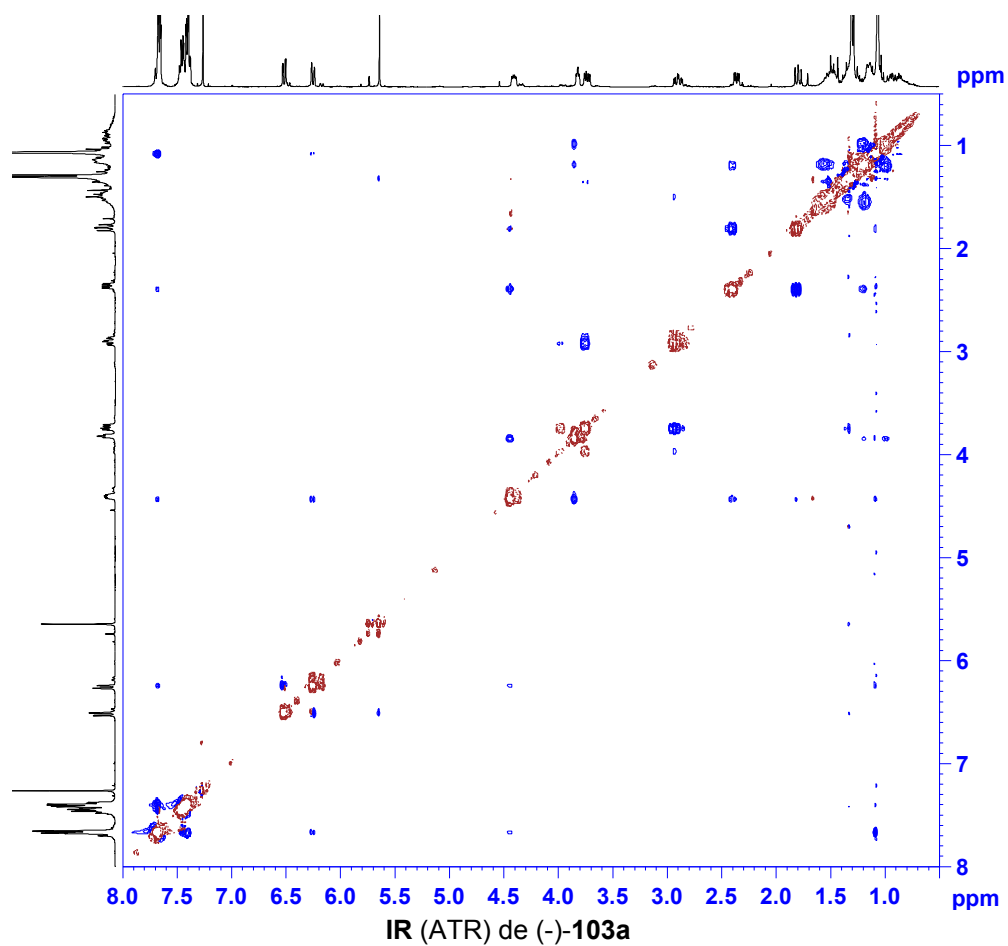
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) de (+)-**101** $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) de **95**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) de **94****¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de (-)-**103a****

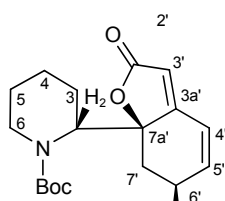
Ampliació de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de (-)-**103a** ^{13}C -RMN i DEPT (100 MHz, CDCl_3) de (-)-**103a**

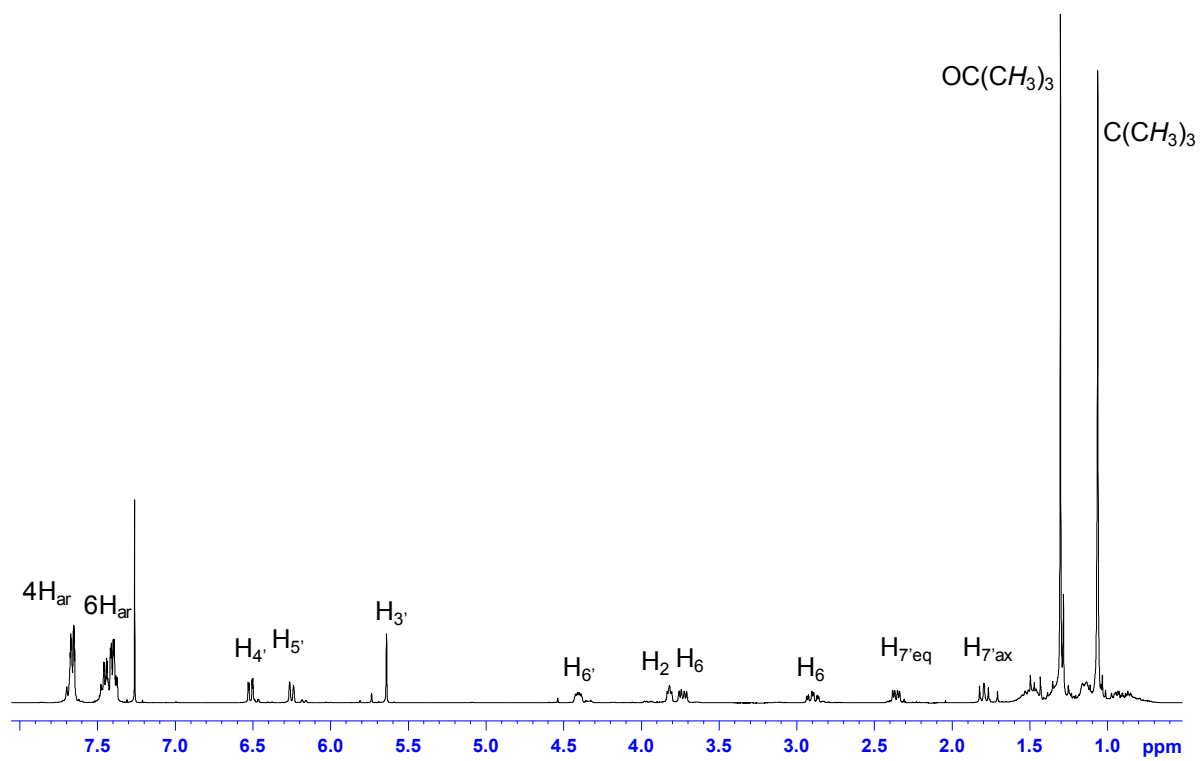


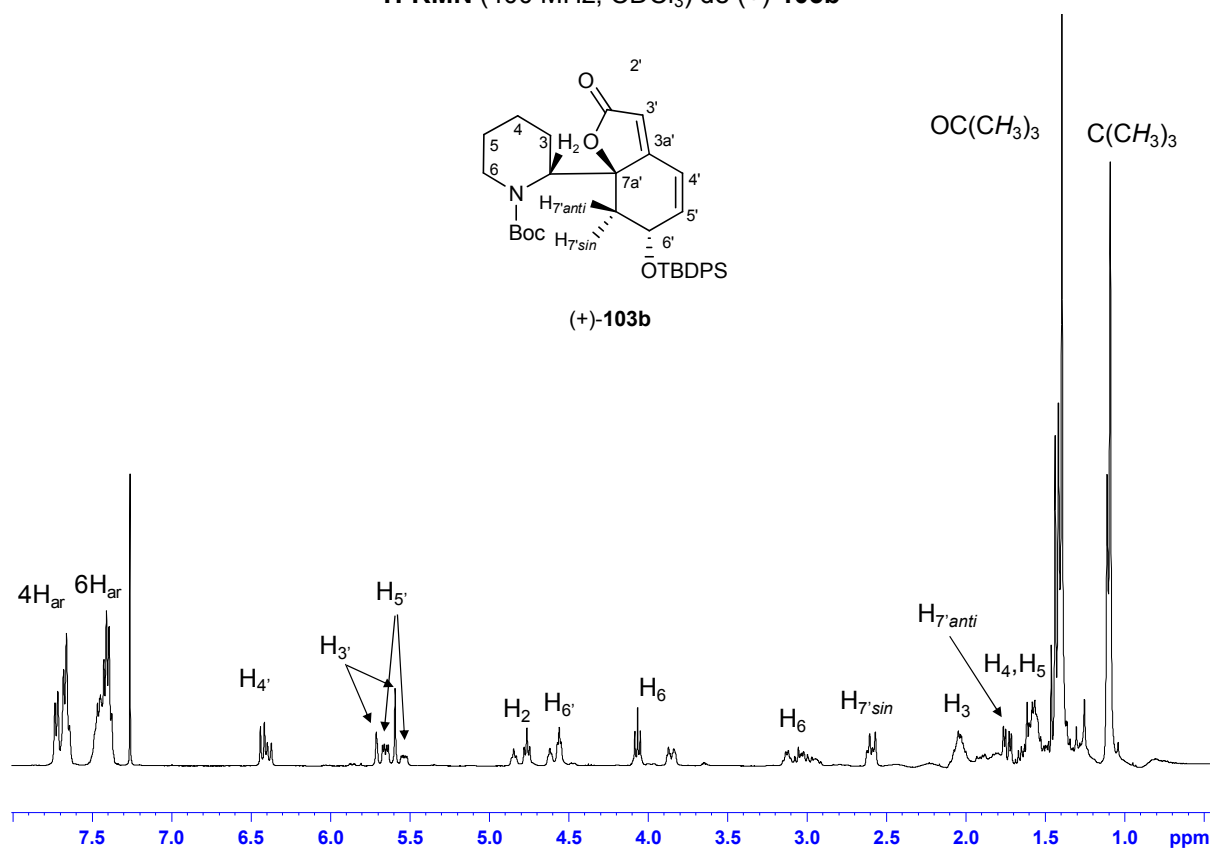
NOESY (400 MHz, CDCl₃) de (-)-103a

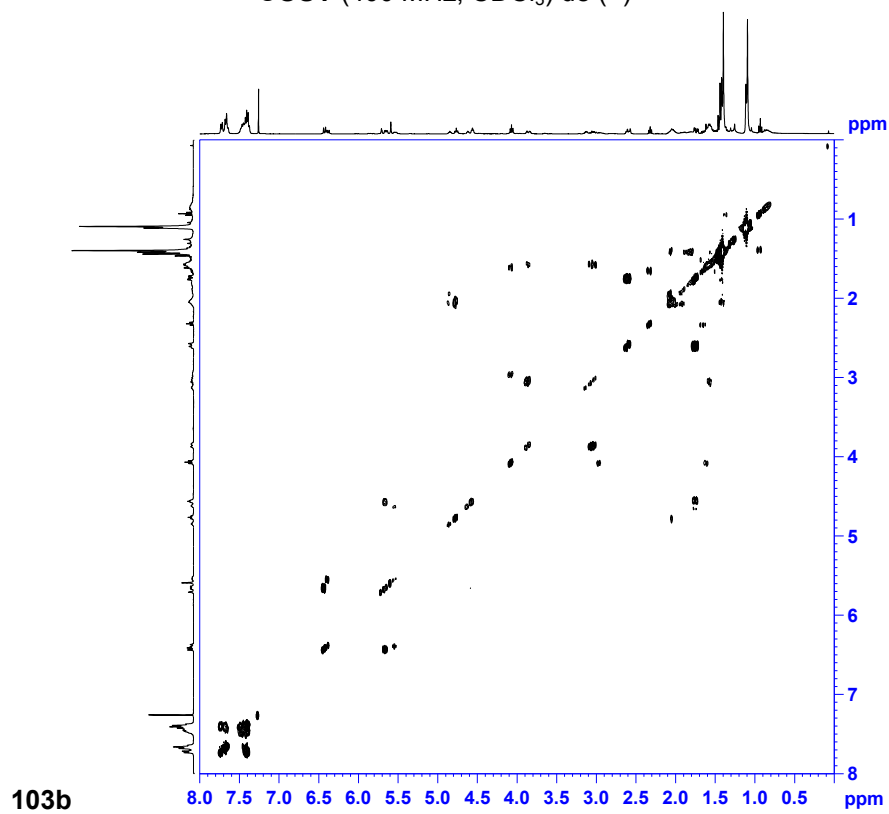
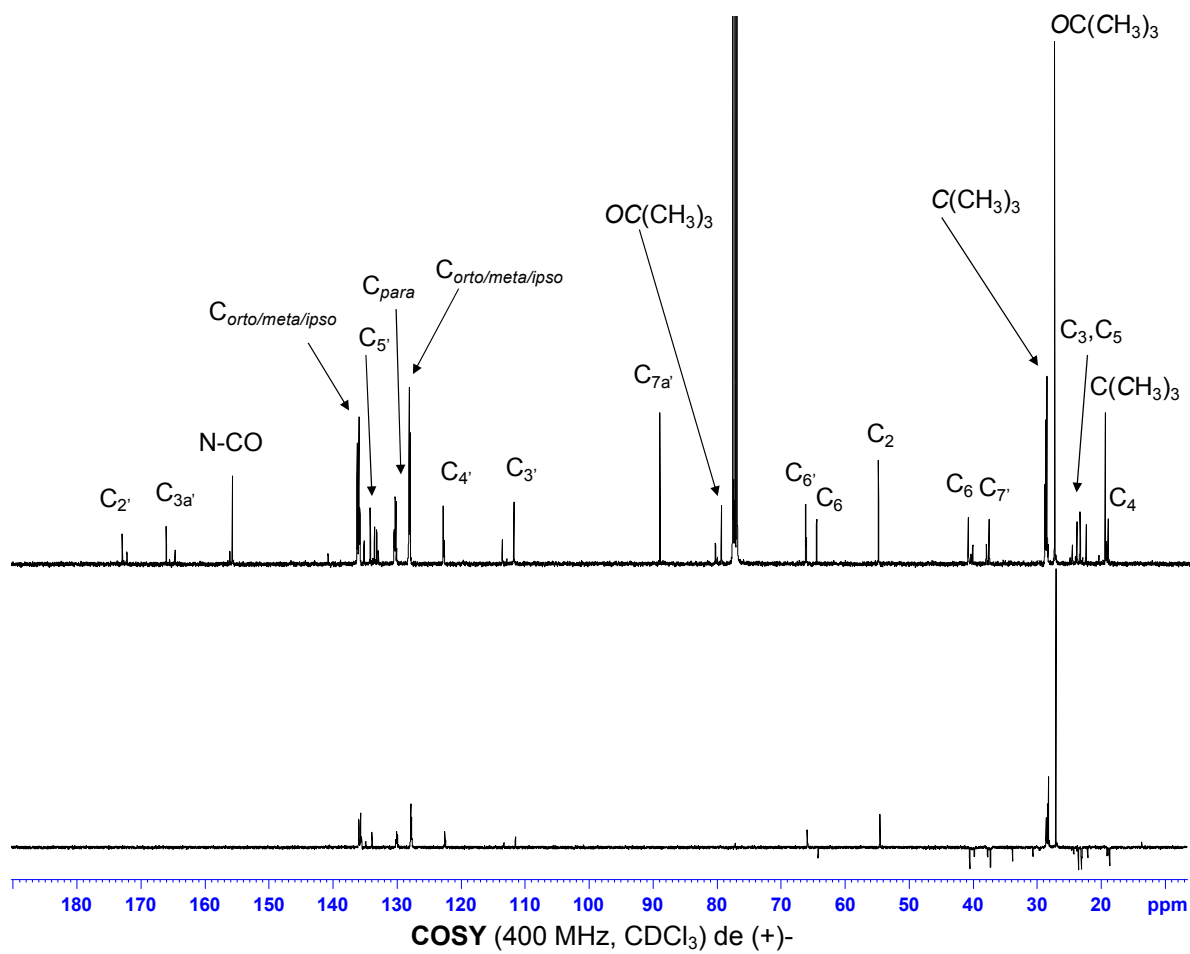


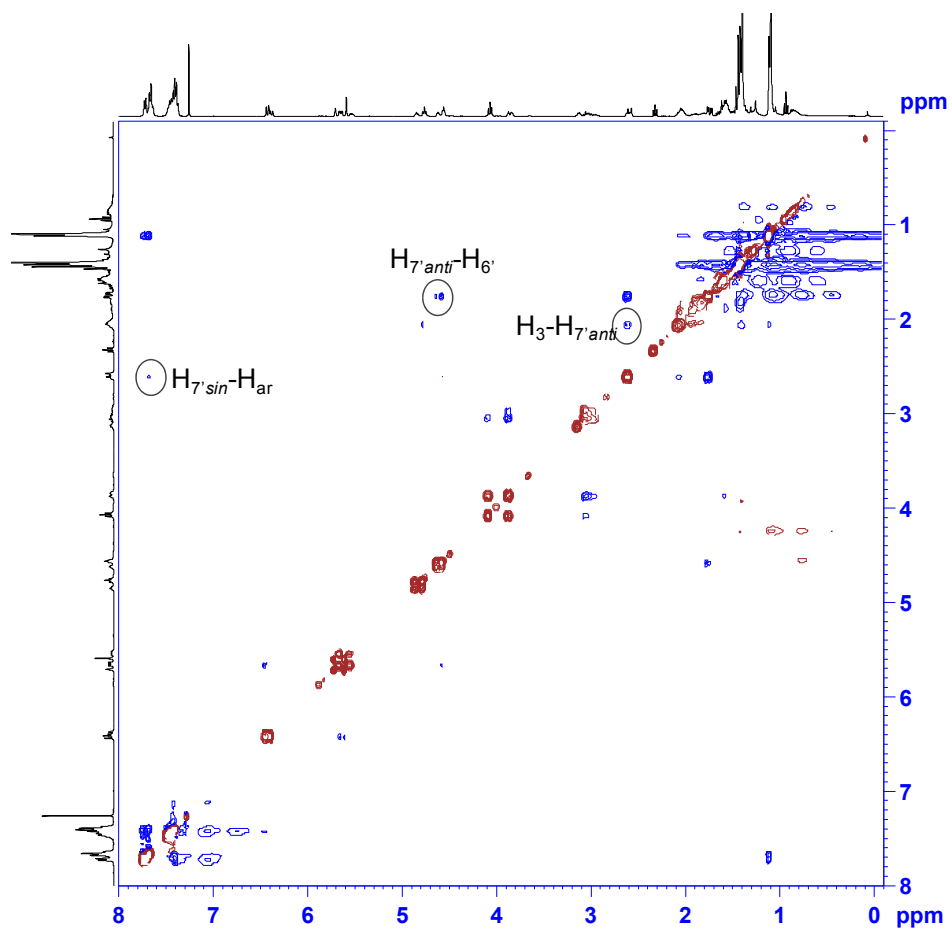
¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) de (+)-103a



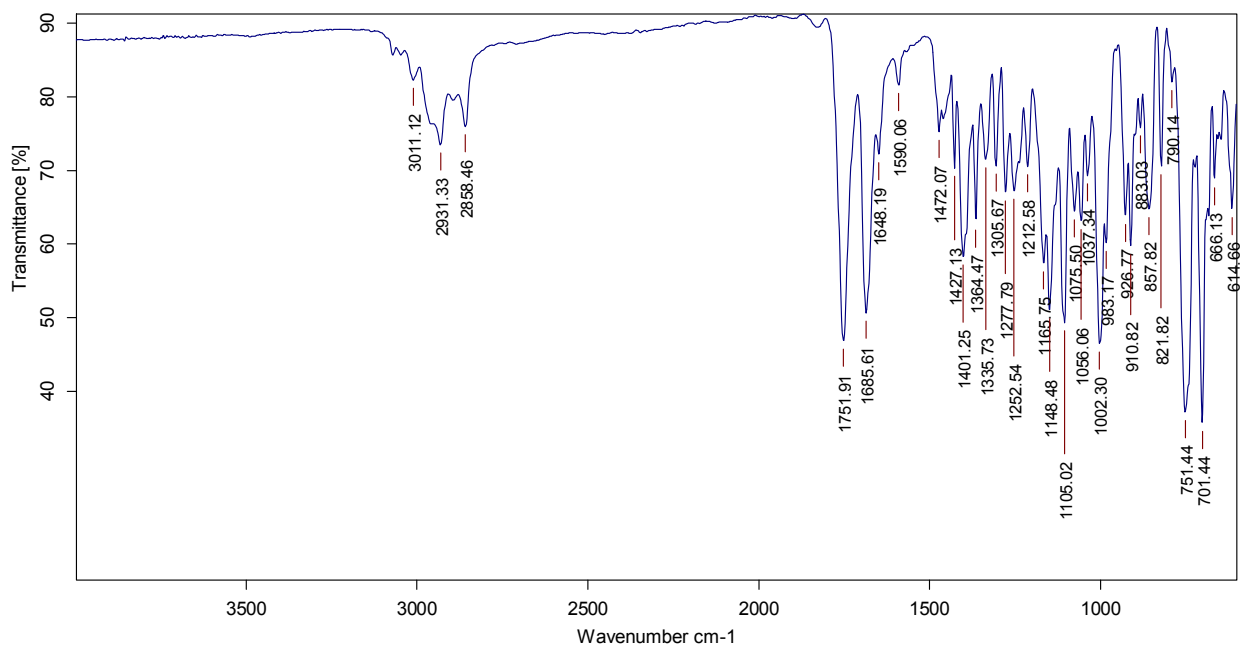
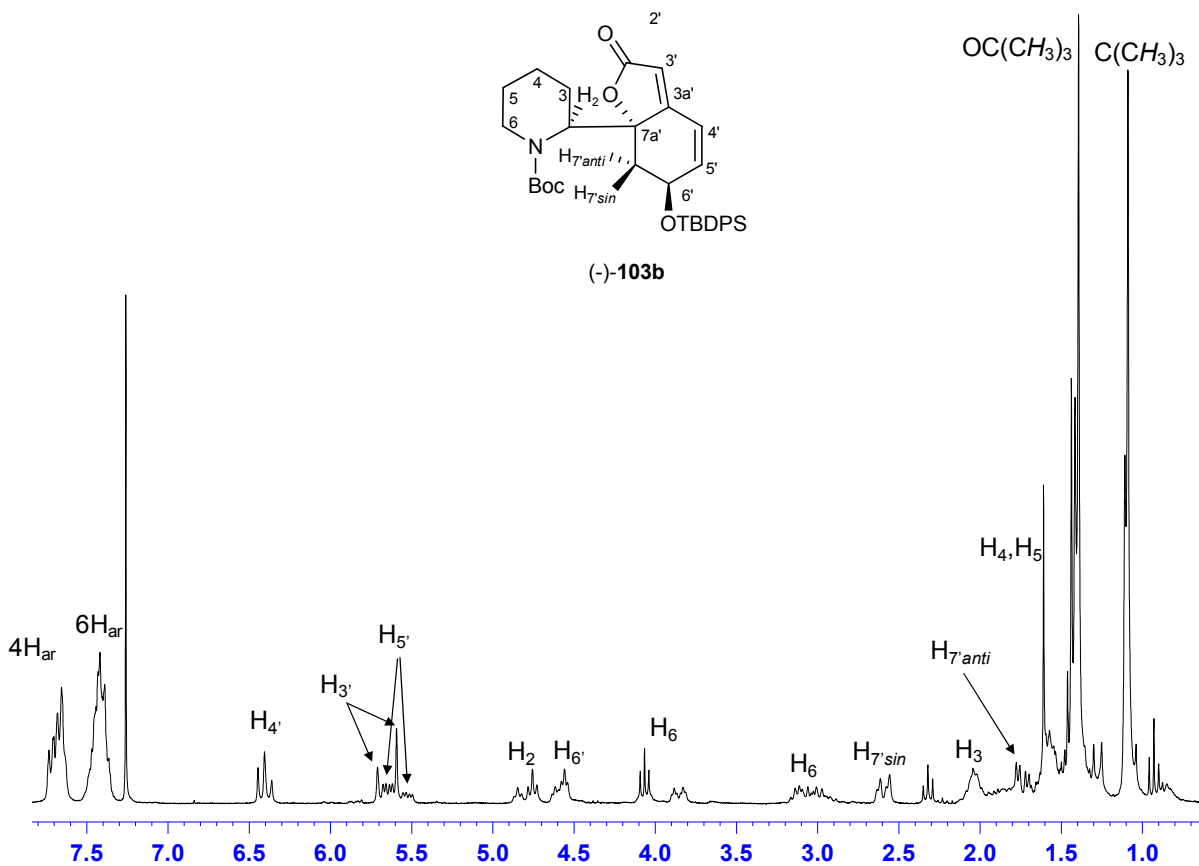


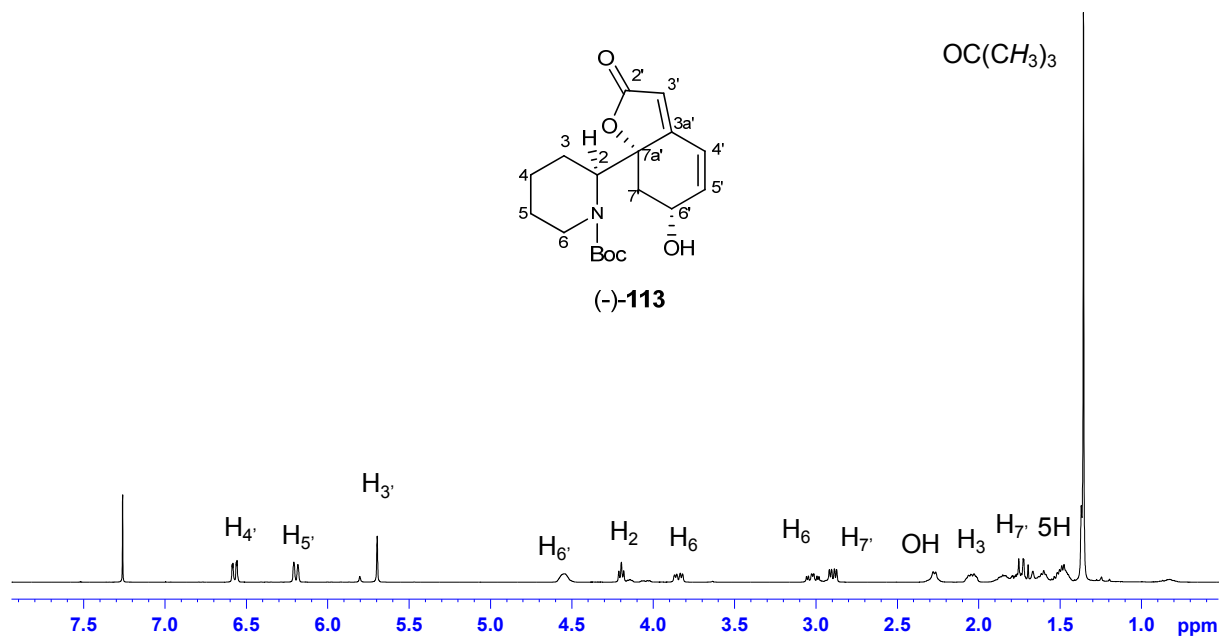
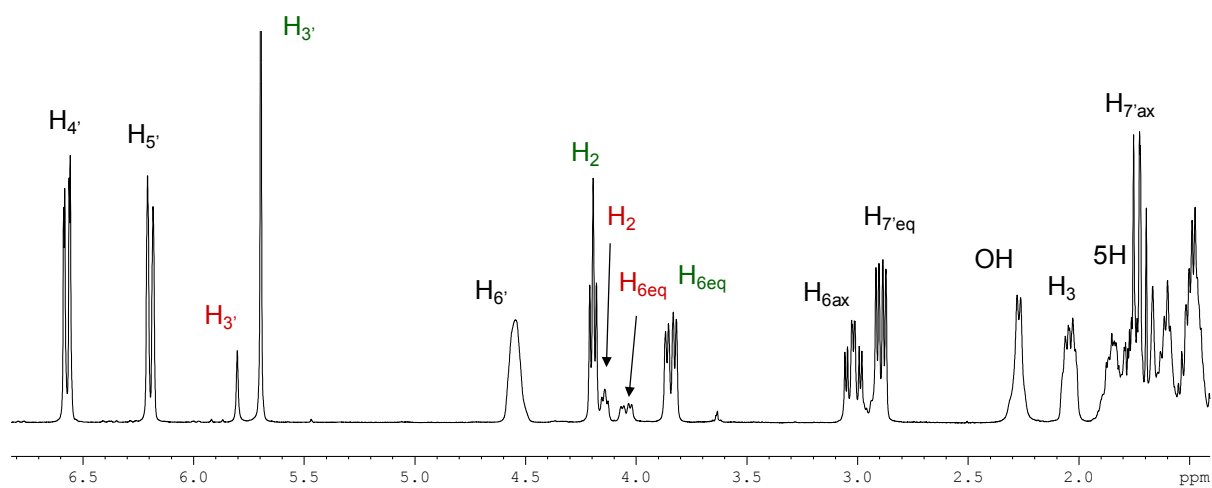
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) de (+)-**103b** $^{13}\text{C-RMN}$ i DEPT (100 MHz, CDCl_3) de (+)-**103b**

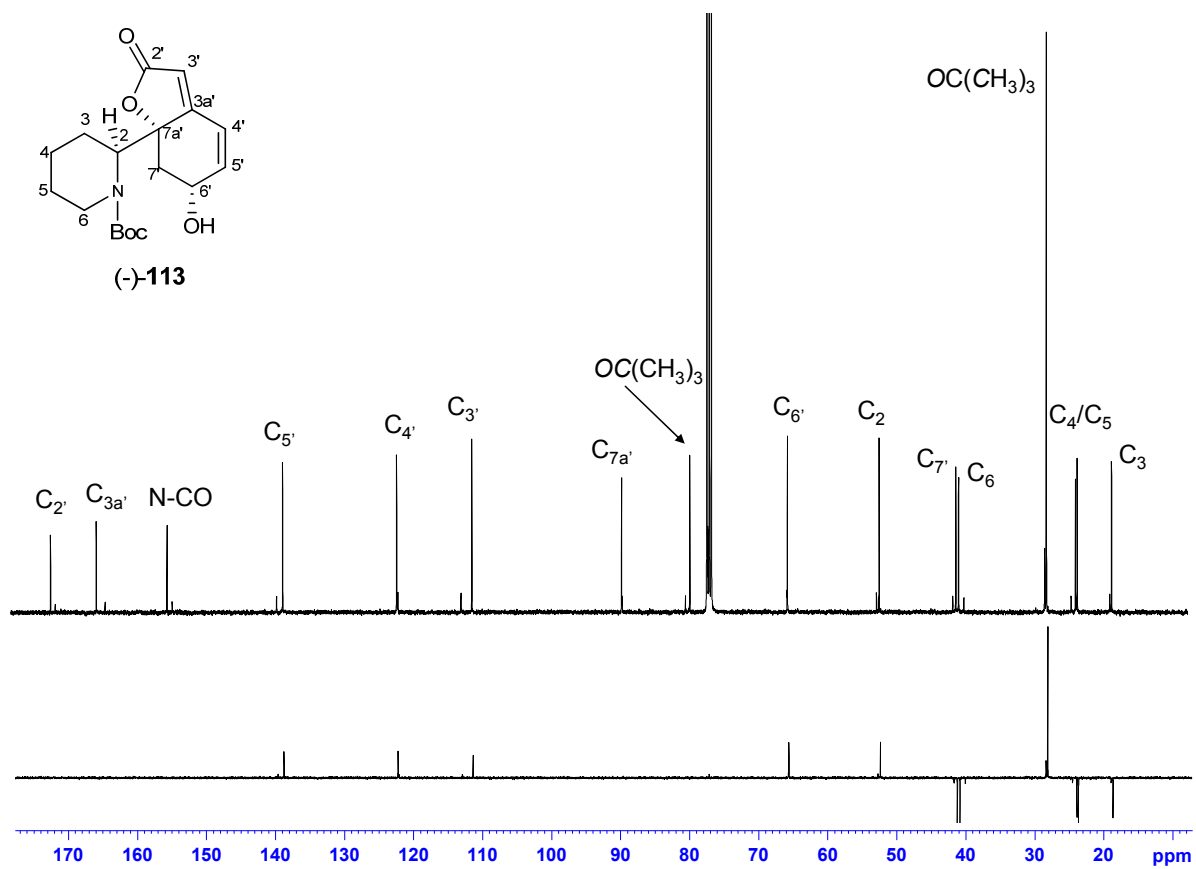
NOESY (400 MHz, CDCl₃) de (+)-103b

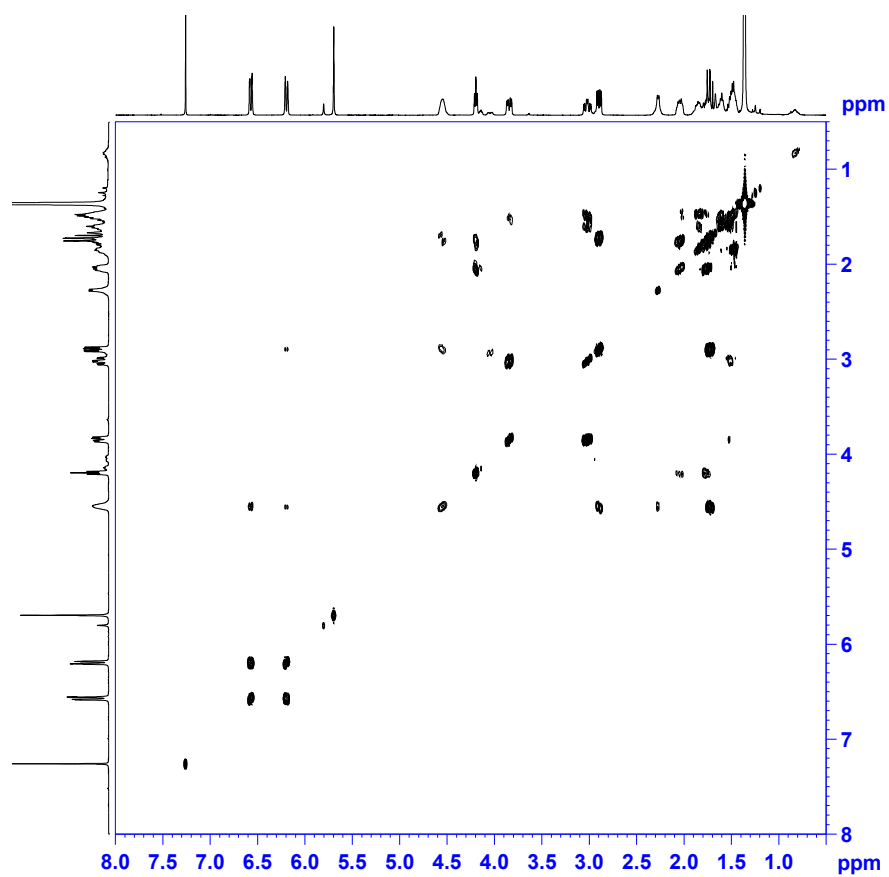


IR (ATR) de (+)-103b

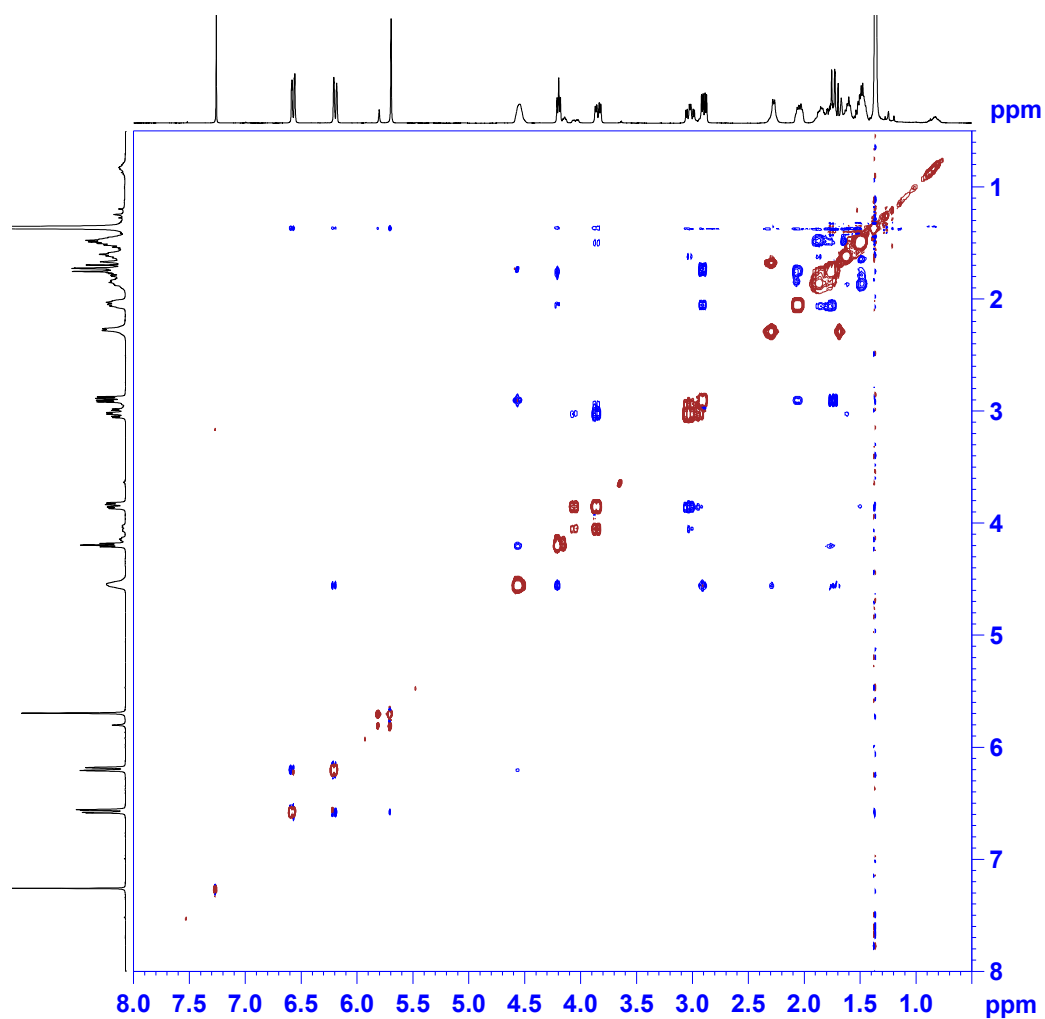
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) de (-)-103b

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de (-)-113**Ampliació de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de (-)-113**

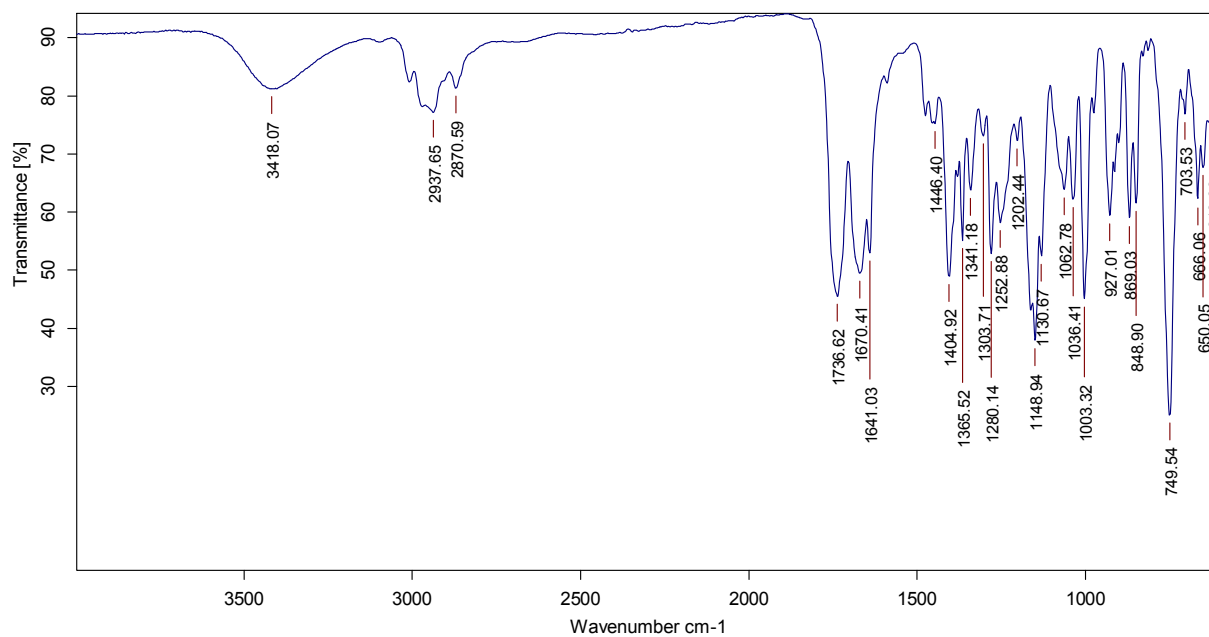
¹³C-RMN i DEPT (100 MHz, CDCl₃) de (-)-**113**COSY (400 MHz, CDCl₃) de (-)-**113**

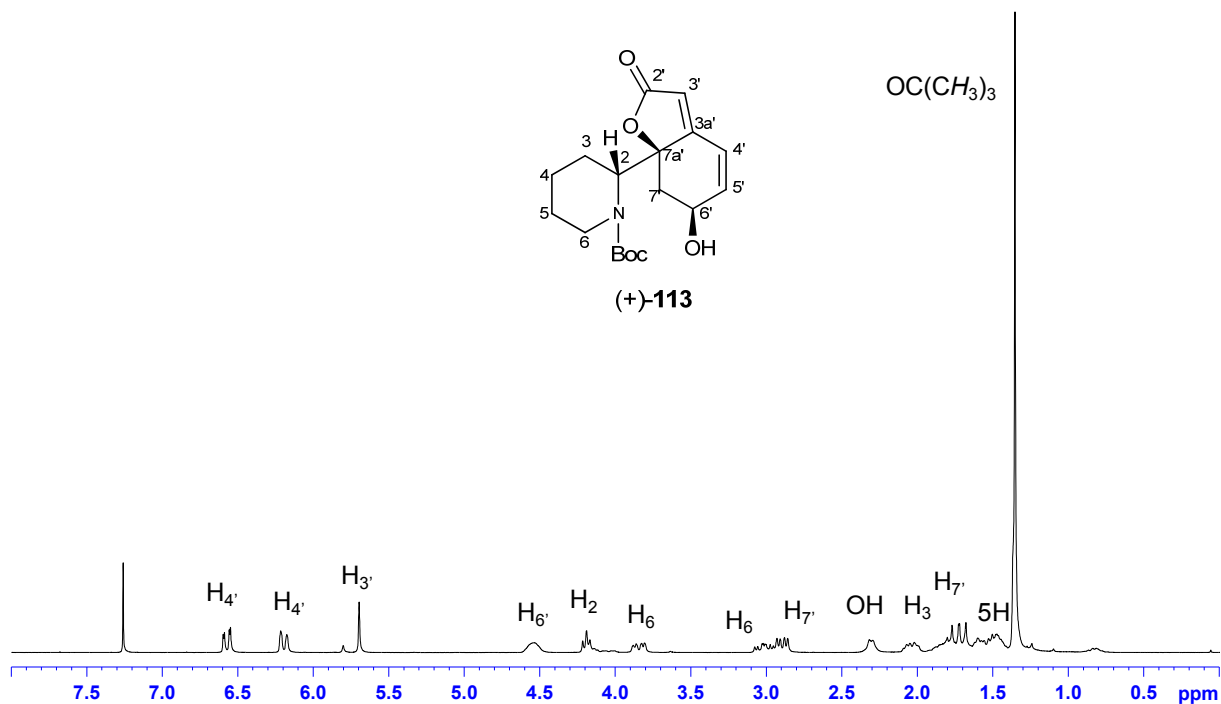
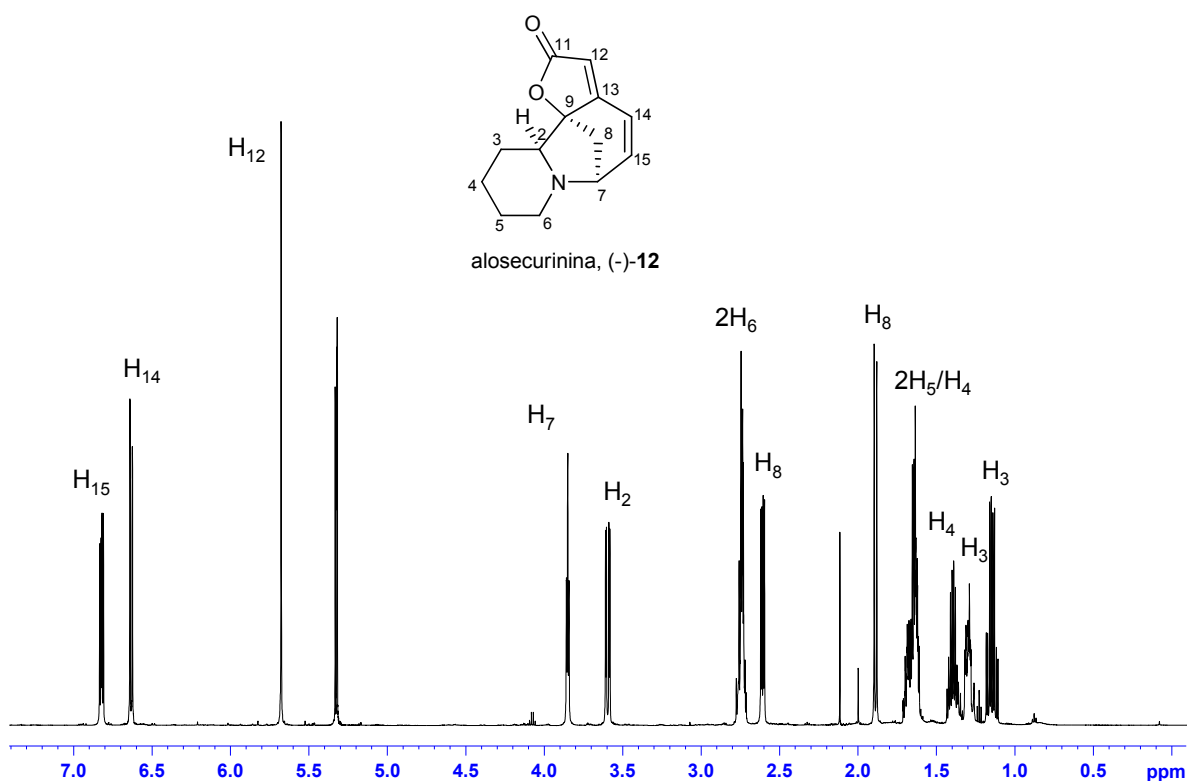


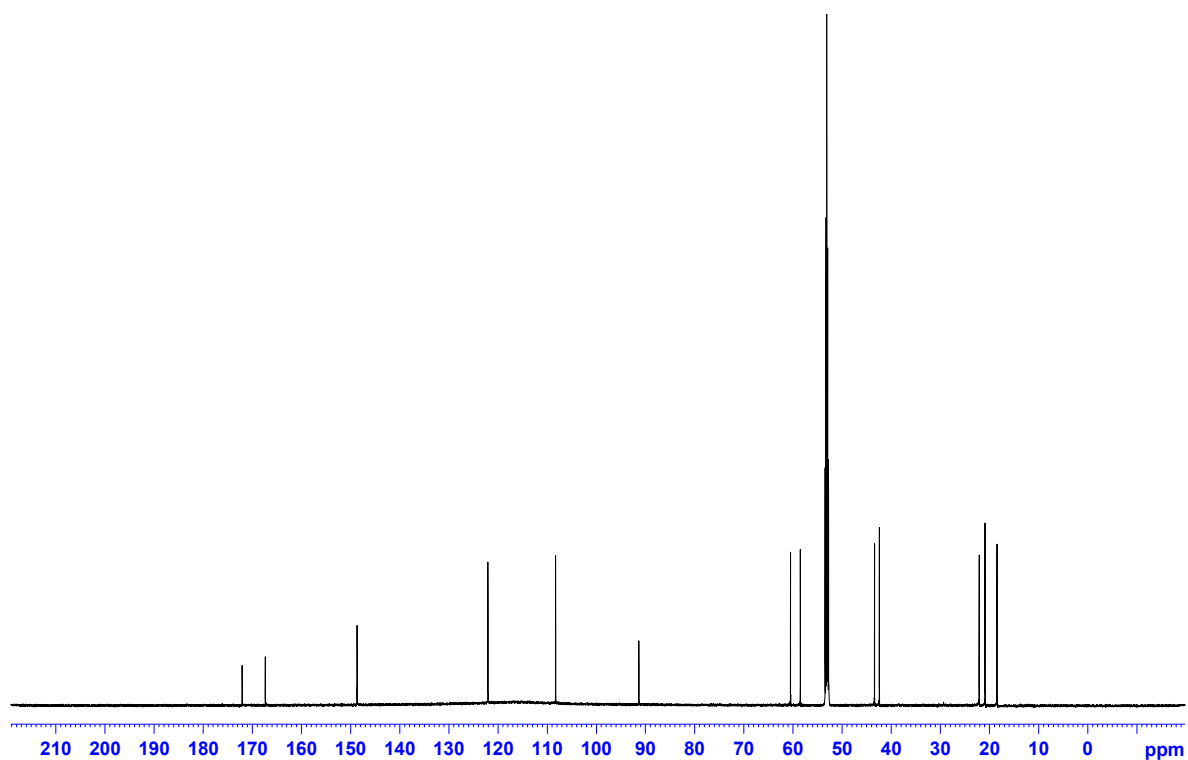
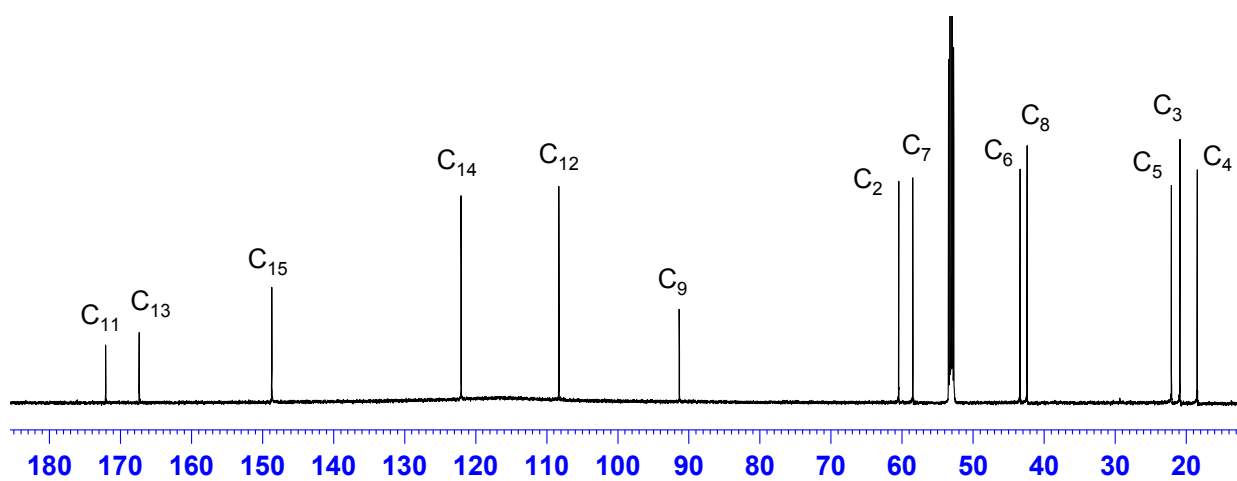
NOESY (400 MHz, CDCl₃) de (-)-113

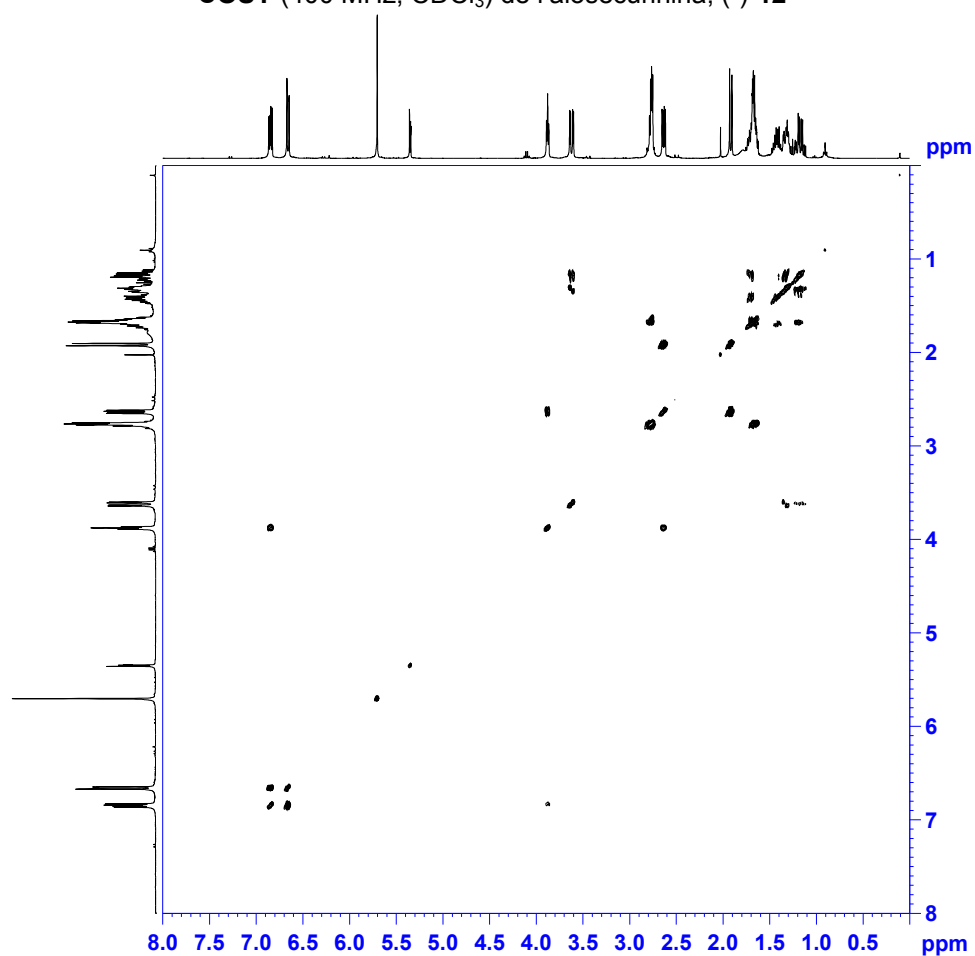
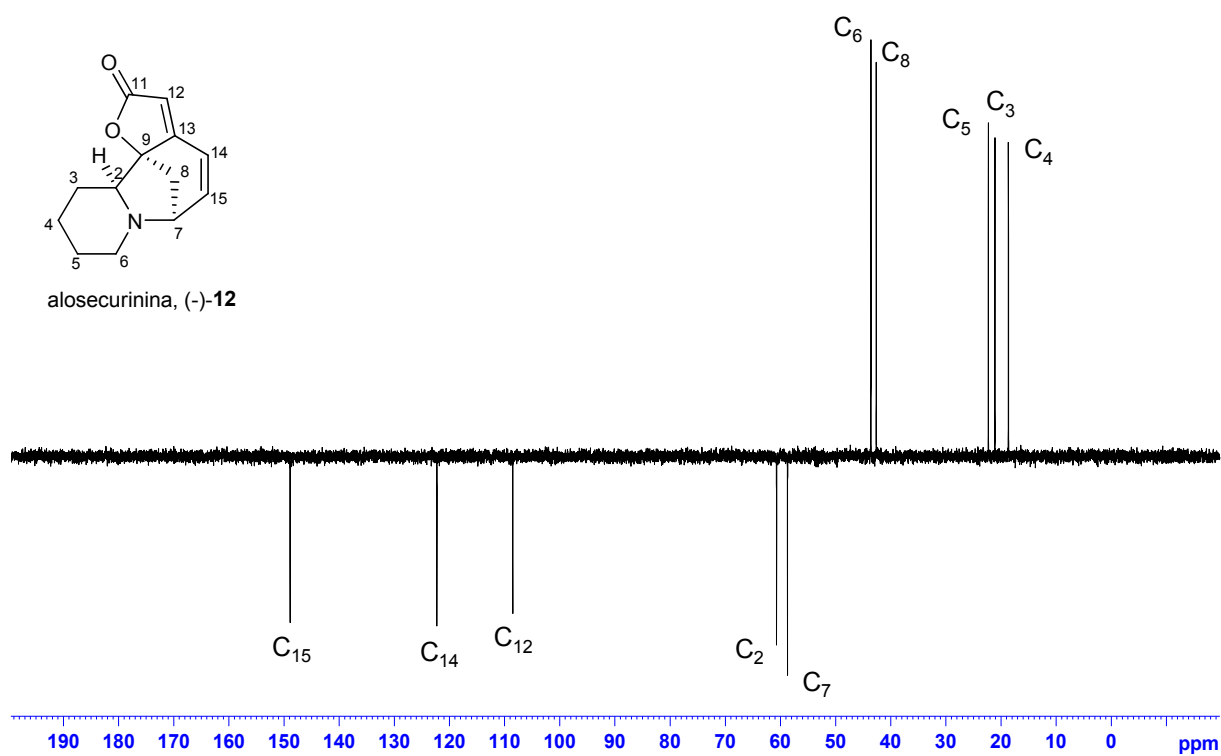


IR (ATR) de (-)-113

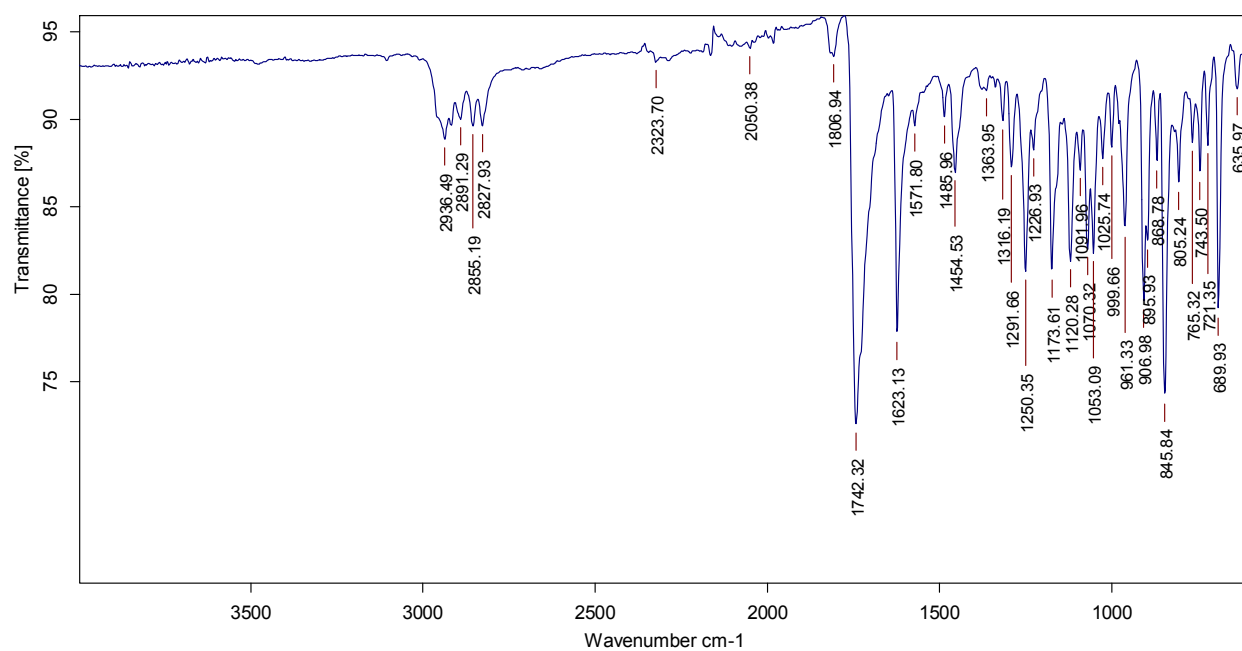


$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) de (+)-113 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, CDCl_3) de l'alo securina, (-)-12

^{13}C -RMN (150 MHz, CDCl_3) de l'alo securinina, (-)-12Ampliació de ^{13}C -RMN (150 MHz, CDCl_3) de l'alo securinina, (-)-12

COSY (400 MHz, CDCl₃) de l'alo securinina, (-)-12DEPT (100 MHz, CDCl₃) de l'alo securinina, (-)-12

IR (ATR) de l'alo securina, (-)-12

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la viroalosecurina, (+)-12