

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.

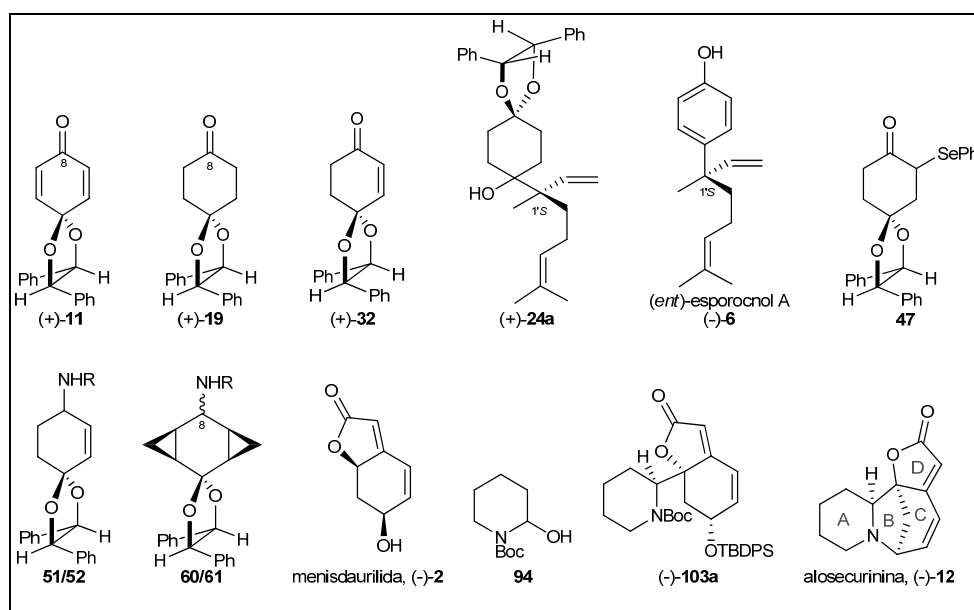
En primer lloc, a partir del monoacetal (+)-**19**, un sintó ciclohexànic enantiopur s'ha aconseguit la síntesi de l'enantiòmer del producte natural esporocnol A, modificant una estratègia sintètica publicada anteriorment que condueix a l'esporocnol A en forma racèmica. Mitjançant l'alquilació del grup 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, la posterior eliminació de l'auxiliar quiral i la deshidrogenació de la ciclohexenona obtinguda han permès assolir 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.

Aprofitant la nova accessibilitat dels monoacetals **11** i **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-dioxaspiro[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. 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·liliques **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. 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-dioxaspiro[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 derivades. També s'ha assolit la síntesi de diferents hidrazones del monoacetal **19**.

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 viniloga 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.

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



In this Doctoral Thesis we have used (*R,R*)-hydrobenzoine as a chiral auxiliary in 1,4-dioxaspiro[4.5]decane structure compounds, **11** and **19**, which have been employed as starting materials to synthesise different natural products in enantiopure form and new nitrogen functionalised compounds with potential tuberculostatic activity.

First, from enantiopure cyclohexanic monoketal (+)-**19**, we have achieved the enantiomer of the natural product sporochinol A synthesis, by modifying a prior published synthetic strategy which lead to racemic sporochinol A. Through alkylation of **19** carbonyl moiety by means of a Nozaki-Hiyama-Kishi reaction type with geranyl bromide we have obtained a diastereoisomeric mixture of the alcohol **24**. Its recrystallisation with hot *n*-pentane has allowed access to (+)-**24a** as the only isomer. Dehydration of its alcohol group, followed by chiral auxiliary elimination and subsequent dehydrogenation of the obtained cyclohexenone have resulted in the synthesis of the phenol (-)-**6**, which is the opposite enantiomer of the natural product sporochinol A. Therefore from commercially available starting materials we have synthesised the sporochinol A antipode in 5 steps with a 98% ee and 9.5% of global yield.

Taking advantage of the new easy methodology for the preparation of the monoketals **11** and **19** coupled with the previous knowledge of the novel tuberculostatic activity found from a lot of spiranic derivatives previously synthesized in our research group, we have initiated the synthesis of new nitrogen functionalised 1,4-dioxaspiro[4.5]decane derivatives in order to assay its activity as anti-tuberculosis drugs. With regard to the derivatives compounds with a C-N single bond in the C-8 position of the spiranic system, we have tried the isolation of derivatives with cyclohexenic skeleton and 1,4-cyclohexandienic skeleton, and derivatives with cyclopropane rings fused to the cyclohexane ring. Starting from monoketal **19** we have optimized a multigram scale synthesis of cyclohexane monoketal **32**, which is an enantiopure intermediate useful in the synthesis of another cyclohexanic chiral synthones. Allylic amines **51** and **52** have been synthesised from the selenium derivative **47** through reductive amination and subsequent oxidative elimination of the phenylselenium group. Attempts to prepare derivatives of the cyclohexandienic monoketal **11** functionalised with nitrogen at the C-8 position have not been fruitful. As an alternative we have succeed synthesising amines with cyclopropane rings fused to the 1,4-dioxaspiro[4.5]decane skeleton. In this way we have obtained pure samples of *anti*- and *sin*- diastereomers of amines **60** and **61**. In order to achieve derivatives with a C-N double bond in the C-8 position we have tried initially, without success, the aza-Wittig type reaction of **11**, **19** and **32** monoketals. In the other way, we have prepared semicarbazone derivatives of some monoketal compounds. We have already achieved the synthesis of different hydrazones of monoketal **19**.

Finally, another accomplished objective is the *Securinea* alkaloid synthesis modifying a synthetic approach made recently in our research group. Allosecurinine and viroallosecurinine have been synthesised following a biomimetic route, in agreement with described securinine type alkaloids and the benzofuranone renygolone biogenesis. Using a vinylogous Mannich reaction between an enantiopure alcohol-protected derivative of menisdaurilide and the piperidine derivative **94**, we could isolate the major tricyclic adduct, **103a**. Deprotection of the alcohol moiety, its mesylation, subsequent piperidinic nitrogen deprotection in acid media and treatment of the obtained crude with basic media have allowed the B ring formation of the final alkaloid. In conclusion, we have described a total synthesis of allosecurinine and its enantiomer, viroallosecurinine, both in enantiopure form, in 7 steps starting from menisdaurilide and with 56% and 40% yield, respectively.

