



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Addicions conjugades a lactames bicíclics derivades del fenilglicinol: síntesi enantioselectiva de piperidines 3,4- i 3,4,5-substituïdes

Maria Pérez Bosch

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE BARCELONA



DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

Programa de doctorat: Química Orgànica i Farmacèutica

Bienni 1997-1999: Tutor: Mercedes Amat Tusón

**ADDICIONS CONJUGADES A LACTAMES BICÍCLIQÜES
DERIVADES DEL FENILGLICINOL.**

SÍNTESI ENANTIOSELECTIVA DE PIPERIDINES 3,4- i 3,4,5-SUBSTITUÏDES.

Memòria presentada per Maria Pérez Bosch
per aspirar al títol de Doctora en Farmàcia

Dirigida per:

Dra. Mercedes Amat Tusón

Dr. Joan Bosch Cartes

Barcelona, juny de 2002.

El treball experimental recollit en aquesta Memòria s'ha realitzat al Laboratori de la Unitat de Química Orgànica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona i, parcialment, al *Dipartimento di Chimica Organica e Industriale* de la *Università degli Studi di Milano* (Itàlia), des de l'octubre de 1997 fins al desembre de 2001.

La present Tesi Doctoral ha estat possible gràcies a la concessió d'una Beca Predoctoral de *Formación de Profesorado Universitario y Personal Investigador* per part del *Ministerio de Educación y Cultura* (període 1998-2001), i d'un ajut de la Divisió de Ciències de la Salut (primer semestre del 2002), als quals vull expressar la meua gratitud. Les estades a Itàlia han estat possibles gràcies al programa Acció Integrada HI1999-0018.

El present treball ha estat finançat per la *Dirección General de Investigación Científica y Técnica* (projectes PB94-0214 i BQU2000-0651) i pel Comissionat per a Universitats i Recerca de la generalitat de Catalunya (projectes SGR97-00018, SGR99-00079, 2001SGR-0084).

M'agradaria expressar el meu agraïment a la Dra. Mercedes Amat Tusón, Catedràtica de Química Orgànica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, per la seva dedicació i seguiment, així com per tots els coneixements que m'ha transmès al llarg d'aquesta Tesi Doctoral.

Voldria també agrair al Dr. Joan Bosch Cartes, Catedràtic de Química Orgànica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona i director del grup de treball, pel seu constant seguiment i supervisió del treball realitzat.

De forma especial m'agradaria agrair a la Dra. Núria Llor, excel·lent companya d'oficina, pel seu constant interès i per estar sempre disposada a donar un consell o un somriure. De forma més general, però no per això menys important, voldria agrair l'ajut desinteressat, el suport i l'amistat de tots els companys amb qui he compartit laboratori al llarg d'aquest temps i que han contribuït a fer que anar a treballar fos agradable i divertit. No voldria oblidar els alumnes de treball pràctic amb qui he tingut l'oportunitat de treballar, Oscar Lozano i José Antonio Sánchez, als quals agraeixo la seva col·laboració. Així mateix, voldria donar les gràcies a la Dra. Anna Linares del Servei d'Espectroscòpia de la Facultat de Farmàcia per la seva col·laboració en la realització dels espectres de ressonància magnètica de protó i carboni-13 i a la Marina Fuentes, del Personal d'Administració i Serveis de la Facultat de Farmàcia per a la realització dels espectres d'infraroig i per la seva amistat.

Vorrei ringraziare il Prof. Bruno Danileli e il Dr. Daniele Passarella del Dipartimento di Chimica Organica e Industriale dell'Università degli Studi di Milano per avermi ospitato durante i miei soggiorni presso il loro laboratorio, per la loro gentilezza, e anche per la costante supervisione del lavoro svolto. In modo particolare vorrei ringraziare le Drsse. Marisa Martinelli e Alessandra Giardini per tutto quello che hanno fatto per me, tanto dentro quanto fuori del laboratorio. Vorrei anche ringraziare tutti gli altri compagni con cui ho avuto l'opportunità di lavorare in Italia, soprattutto per il loro aiuto e per la loro simpatia.

Al Ferran, a la família i als altres amics: gràcies per la vostra paciència.

*Ferran,
che i migliori giorni del nostro passato
siano i peggiori del nostro futuro.*

ÍNDIX

Introducció i objectius	1
Plantejament sintètic i objectius.....	7
Estructura de la Memòria.....	8
Capítol 2. Reaccions d'addició conjugada d'organocuprats	
a lactames insaturades derivades del fenilglicinol	11
2.1. Reaccions d'addició conjugada d'organocuprats a amides	
α,β -insaturades acícliques.....	14
2.2. Reaccions d'addició conjugada d'organocuprats a lactames insaturades.....	17
2.2.1. Lactames insaturades derivades de la pirrolidina.....	17
2.2.2. Lactames insaturades derivades de la piperidina.....	21
2.3. Resultats propis.....	23
2.3.1. Síntesi enantioselectiva de la (-)-paroxetina.....	29
2.3.2. Preparació de les lactames insaturades 7 i 8 i resultats de les reaccions d'addició conjugada.....	30
2.3.3. Altres assaigs d'addició a les lactames insaturades 7 i 8	35
2.3.4. Síntesi enantioselectiva de piperidines 3,4- i 3,4,5-substituïdes a partir de les lactames 34 i 35	36
2.3.5. Preparació enantioselectiva del <i>cis</i> -3-etilpiperidina-4-acetat d'etil (55) i del <i>cis</i> -5-etil-2-oxopiperidina-4-acetat d'etil (57).....	37
2.3.5.1. Transformació del substituent al·lil de 38 en una cadena d'acetat.....	38
2.3.5.2. Síntesi del (3S,4R)-3-etilpiperidina-4-acetat 55 a partir de 52	38
2.3.5.3. Síntesi del (4R,5S)-5-etil-2-oxopiperidina-4-acetat d'etil 57 a partir de 53a	39
Capítol 3. Reaccions d'addició conjugada d'anions estabilitzats	
a lactames insaturades derivades del fenilglicinol	41
3.1. Reaccions d'addició conjugada d'anions estabilitzats a lactames insaturades.....	45
3.1.2. Reaccions d'addició a lactames insaturades derivades de la pirrolidina.....	45
3.1.3. Reaccions d'addició a lactames insaturades derivades de la piperidina.....	47
3.2. Resultats propis.....	50
3.2.1. Assaigs d'addició conjugada d'anions estabilitzats a les lactames insaturades 9 i 10	54
3.2.2. Assaigs d'addició conjugada d'anions estabilitzats a la lactama insaturada 11	59
3.2.3. Preparació enantioselectiva dels derivats del <i>trans</i> -3-etilpiperidina-4-acetat d'etil 88 i 93 i del <i>trans</i> -3-etilpiperidina-4-etanol 90	60
3.3. Derivats de 3-etilpiperidina-4-acetat. Altres mètodes de preparació i utilitat sintètica.....	62

3.4. Obtenció de la 2-cianopiperidina a partir de la 2-piperidona.....	67
3.5. Reaccions d'addició conjugada de 2-indoleacetats a les lactames insaturades	
9, 10 i 11. Aplicació a la síntesi enantioselectiva de precursors d'alcaloides indòlics.....	69
3.5.1 Reaccions d'addició conjugada del 2-indoleacetat de metil a les lactames	
insaturades 9 i 10. Preparació dels compostos tetracíclics 104, 106 i 108	70
3.5.1.1. Assaigs d'addició conjugada i ciclació a partir de la lactama insaturada 9	71
3.5.1.2. Assaigs d'addició conjugada i ciclació a partir de la lactama insaturada 10	74
3.5.2. Reaccions d'addició conjugada dels derivats del 2-indoleacetat de metil	
100 i 102 a la lactama insaturada 11. Preparació dels compostos	
tetracíclics 110 i 115	75
Capítol 4. Dades espectroscòpiques de valor diagnòstic en l'assignació	
estructural de lactames i piperidines preparades en aquest treball	85
4.1. Lactames bicíclics.....	87
4.2. Taules de carboni-13 de lactames bicíclics.....	88
4.3. Taules de carboni-13 de piperidines amb un substituent 1-fenil-2-hidroxietil	
sobre l'àtom de nitrogen.....	92
4.4. Dades de ressonància magnètica nuclear de carboni-13 d'altres piperidines	
preparades en aquesta Tesi.....	94
4.5. Productes d'addició conjugada 103, 105, 107, 109 i 111	95
4.6. Derivats tetracíclics.....	102
Conclusions	111
Part experimental	115
Capítol 2. Part experimental.....	119
Capítol 3. Part experimental.....	177
Bibliografia	249

Introducció i objectius

La piperidina és un dels heterocicles de major rellevància en l'àmbit de la química dels productes naturals degut a l'elevada freqüència amb que es pot reconèixer en l'estructura de nombrosos alcaloides. Així, des de 2-alkil o 2-aryl piperidines senzilles¹, tals com els alcaloides coniïna i anabasina, fins a derivats policíclics complexos en els que l'anell de piperidina es troba condensat amb sistemes carbocíclics o heterocíclics²⁻⁶, els sistemes piperidínics es troben àmpliament distribuïts a la natura. D'altra banda, nombrosos compostos derivats de la piperidina, tant d'origen natural com sintètic, mostren activitats fisiològiques d'interès en l'àrea de la investigació farmacèutica. Un estudi bibliogràfic realitzat sobre la literatura química i de patents entre els anys 1988 i 1998 revelà l'existència de més de 12.000 derivats de la piperidina en investigació clínica o preclínica⁷. Tot plegat ha suscitat durant les últimes dècades un creixent interès en l'estudi de procediments per a la síntesi enantioselectiva de derivats de la piperidina. No obstant això, actualment, existeixen escassos mètodes generals que permetin, a partir d'un sintó quiral comú, accedir a piperidines amb una àmplia gamma de patrons de substitució⁸. A més, la majoria de mètodes condueixen a piperidines substituïdes en les posicions veïnes a l'àtom de nitrogen, mentre que els procediments que permeten la preparació enantioselectiva de piperidines substituïdes a les posicions 3, 4 i 5 són limitats.

En aquest context, en treballs anteriors realitzats en el nostre grup de recerca, es va iniciar una línia d'investigació amb l'objectiu d'explorar el potencial de les lactames bicícliques amb estructura d'oxazolo[3,2-*a*]piridina, derivades d'aminoalcohols quirals, en la síntesi enantioselectiva de piperidines diversament substituïdes. De fet, la major part dels treballs realitzats fins ara s'han dut a terme a partir de la lactama **1**, preparada fàcilment per ciclodeshidratació del 5-oxopentanoat de metil i l'(*R*)-fenilglicinol. L'interès d'aquestes lactames bicícliques rau en el fet que: *a*) són fàcilment assequibles en ambdues sèries enantiomèriques, ja que els dos enantiòmers del fenilglicinol són comercials; *b*) la seva funcionalització fa possible la introducció de substituents en la major part de les posicions carbonades de l'anell; *c*) la seva rigidesa conformacional, a causa fonamentalment de l'enllaç tipus amida, permet un elevat grau de diferenciació de les cares o dels grups diastereotòpics implicats en una determinada reacció; i *d*) una vegada incorporats els substituents desitjats, és possible l'eliminació de l'inductor quiral, donada la naturalesa benzílica del substituent present sobre l'àtom de nitrogen.

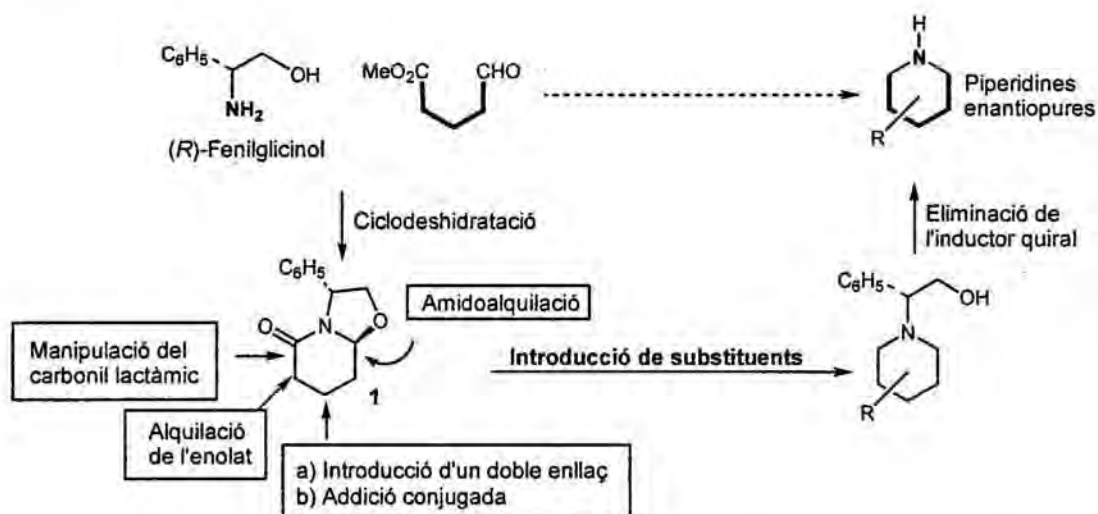


Figura 1.1

En els esmentats treballs, els substituents sobre les diverses posicions carbonades de l'anell de piperidina es varen introduir aprofitant la funcionalització de la lactama **1**. Així, a partir d'**1** s'han preparat amb un elevat grau d'estereoselectivitat, piperidines enantiopures 2-alkuil-⁹, 3-alkuil-¹⁰, *cis*-2,6-dialquil-¹¹ i *trans*-2,6-dialquil-substituïdes¹² i, a través de les corresponents lactames α,β -insaturades, piperidines *trans*-3,4-disubstituïdes¹³. Si més no, es tracta d'una aproximació extremadament versàtil que ha permès la síntesi enantioselectiva de diversos alcaloides i fàrmacs piperídínics, tal com s'esquematitza a la Figura 1.2.

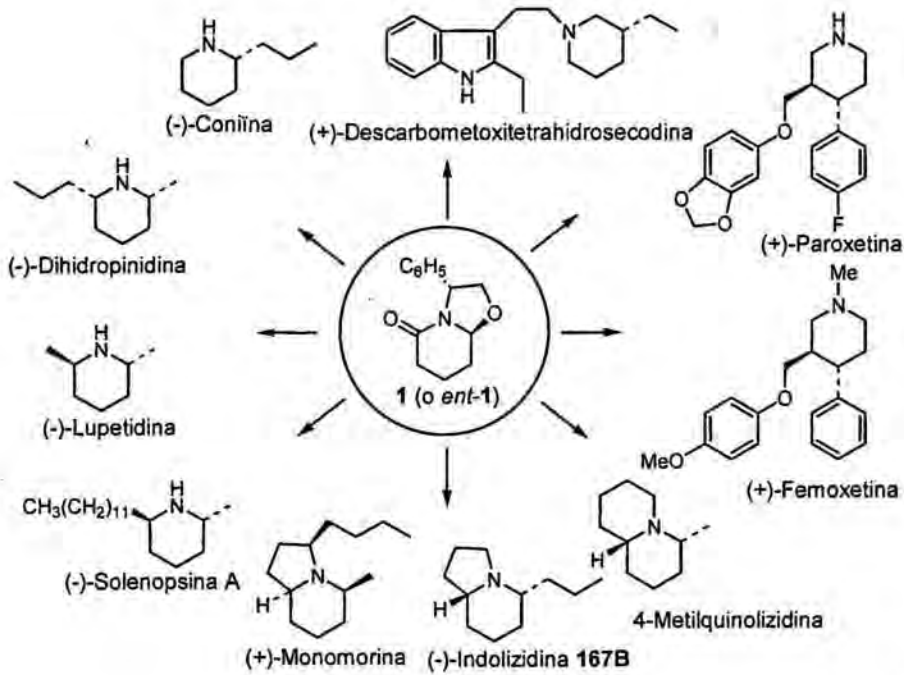


Figura 1.2

En treballs més recents hem preparat diverses lactames bicícliques quirals amb estructura d'oxazolo[3,2-a]piridina, que ja porten incorporats diversos substituents a les posicions carbonades de l'anell piperidínic, a partir de compostos 1,5-dicarbonílics (aldehid-esters, ceto-esters, ceto-àcids) racèmics o proquirals i (*R*)-fenilglicinol com a inductor de quiralitat¹⁴.

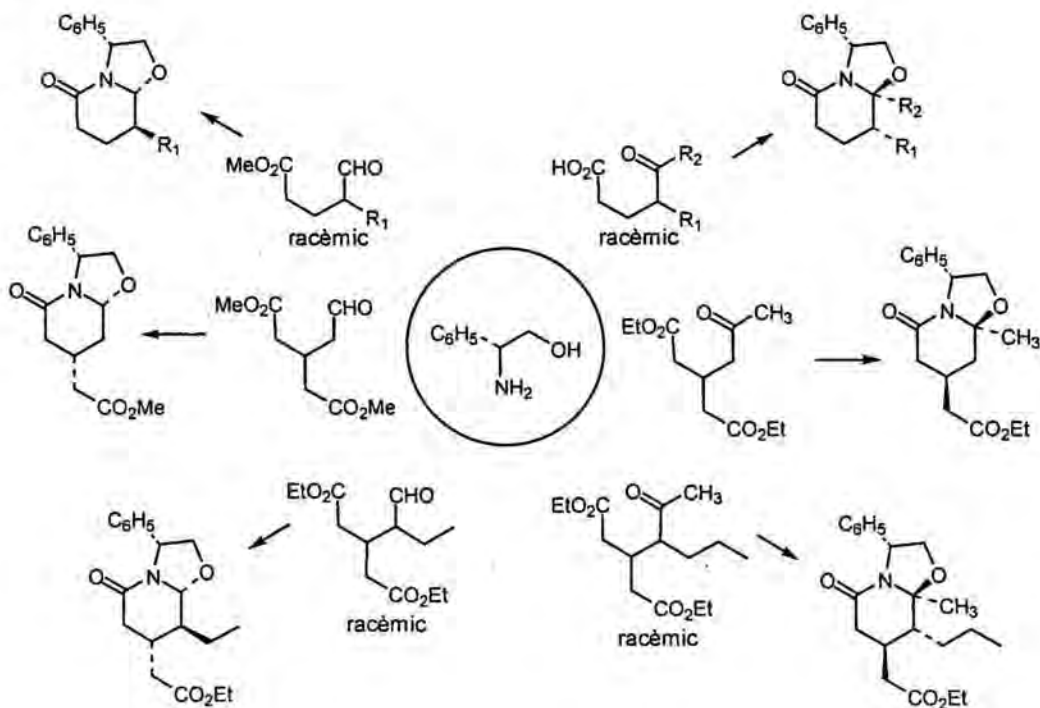


Figura 1.3

Aquesta aproximació presenta l'avantatge, si es compara amb els estudis realitzats anteriorment, que els substituents es troben ja presents sobre el sistema heterocíclic resultant de la ciclodeshidratació, de manera que, després de les transformacions funcionals adequades i l'eliminació de l'inductor quirals, es poden obtenir directament les piperidines substituïdes enantiopures desitjades sense necessitat de posteriors etapes de formació d'enllaços carboni-carboni¹⁵. Així, a partir de les anteriors lactames bicíclics quirals s'han preparat 2-arilpiperidines¹⁶, 3-alkil- i 3-arilpiperidines, *cis*-2,3-dialquil- i *cis*-2-alkil-3-arilpiperidines¹⁶, *cis*- i *trans*-2-aryl-3-alkilpiperidines i alguns derivats de la piperidina-4-acetat 2- i 2,3-substituïts, tal com s'esquematitza a la Figura 1.4.

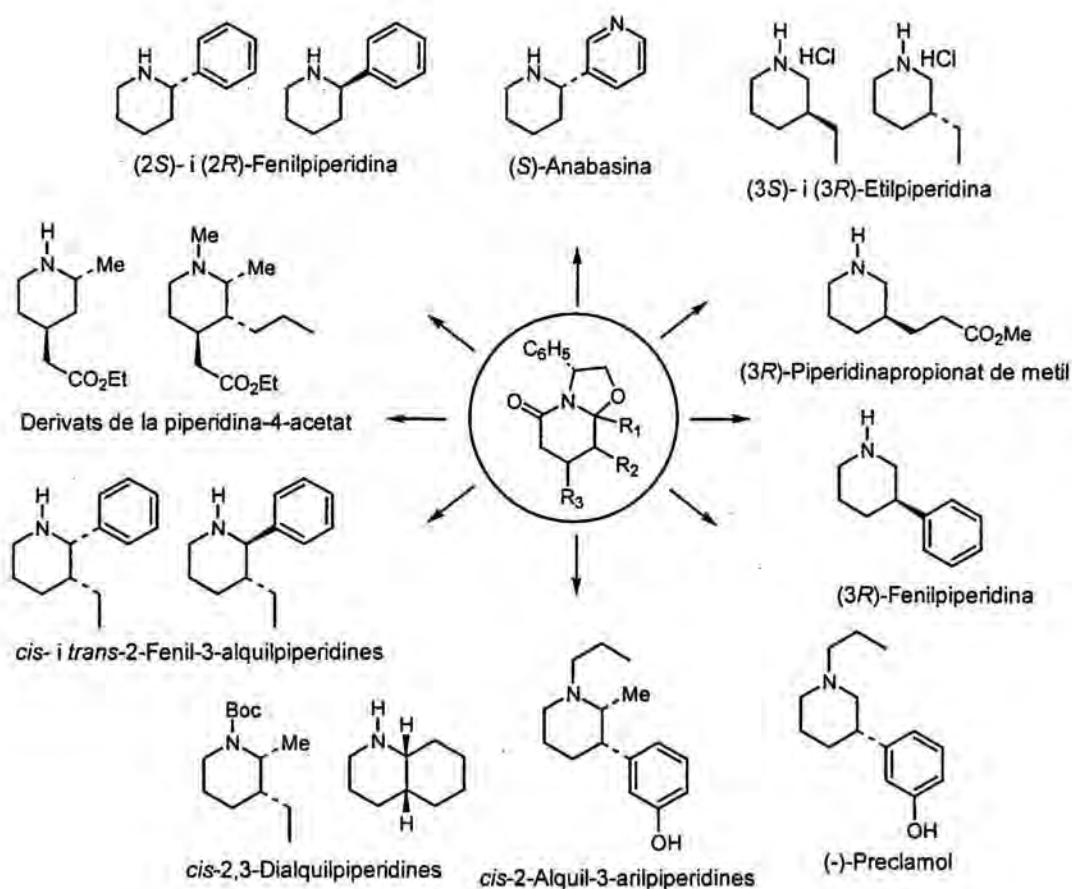


Figura 1.4

Plantejament sintètic i objectius

L'objectiu últim dels treballs que es descriuen en aquesta Memòria consisteix en posar a punt procediments per a la preparació enantioselectiva de piperidines 3,4-disubstituïdes o 3,4,5-trisubstituïdes mitjançant reaccions d'addició conjugada a lactames bicíclics insaturades derivades de l'(*R*)-fenilglicinol. Amb aquesta finalitat s'han considerat els següents aspectes:

En estudis preliminars encaminats a sondejar la utilitat de la lactama **1** com a precursor quiral en la síntesi enantioselectiva de derivats de la piperidina, es preparà la corresponent lactama insaturada **2** i es dugueren a terme diverses reaccions d'addició conjugada d'organocuprats¹³. Aquests estudis revelaren que l'addició de l'organometàl·lic al carboni electròfil del doble enllaç era altament estereoselectiva, obtenint-se mesclades de compostos epímers a l'estereocentre isomeritzable, en les quals predominava l'isòmer *trans*, però amb una única configuració a l'estereocentre de la posició 4 de la piperidina, tal com posava de manifest la posterior eliminació del grup alcoxycarbonil.

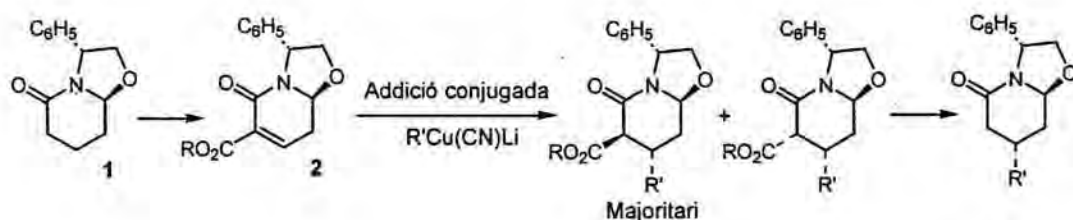


Figura 1.5

Aquests resultats ens estimularen a aprofundir en l'estudi de reaccions d'addició conjugada a lactames instaurades derivades del fenilglicinol i en les possibles aplicacions sintètiques dels productes resultants en la preparació enantioselectiva de derivats de la piperidina. En concret ens plantejarem dur a terme reaccions d'addició conjugada sobre lactames insaturades derivades de **3**, diastereòmer en C-8a d'**1**. Amb això preteníem analitzar la influència de la configuració del centre quiral de la posició angular (C-8a) en l'estereoselectivitat de la reacció d'addició.

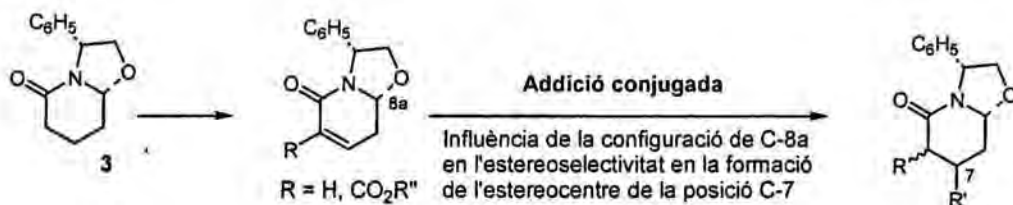


Figura 1.6

D'altra banda, com ja s'ha comentat, en treballs anteriors s'havia posat a punt un procediment eficaç per a la preparació estereoselectiva de lactames bicíclics derivades de l'(*R*)-fenilglicinol que incorporen un substituent a la posició 8, tal com 4, a partir de δ -oxo-esters racèmics¹⁴. En el present treball ens proposarem analitzar la influència d'aquest substituent, situat a la posició veïna al carboni electròfil del doble enllaç, en l'estereoselectivitat de la reacció d'addició conjugada. Les lactames resultants d'aquestes reaccions constitueixen precursors enantiopurs de piperidines 3,4-disubstituïdes o 3,4,5-trisubstituïdes (quan R=CO₂R'').

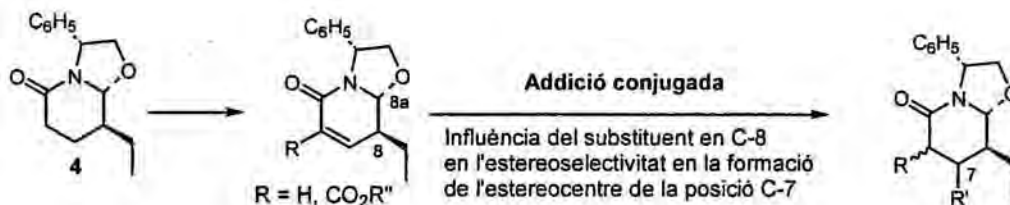


Figura 1.7

Per dur a terme els anteriors estudis d'addició conjugada ens proposarem utilitzar dos tipus de nucleòfils carbonats, reactius derivats de coure i anions estabilitzats. El motiu d'aquesta elecció és que l'addició 1,4 d'organocuprats a compostos carbonílics insaturats difereix de la reacció de Michael tradicional en que és un procés irreversible, la qual cosa pot tenir conseqüències en l'estereoselectivitat del procés d'addició.

Estructura de la Memòria

Capítol 2: Reaccions d'addició d'organocuprats a lactames insaturades

Es descriu la preparació de les lactames insaturades 5-6 i 7-8 derivades de 3 i 4, respectivament, i els resultats observats en les reaccions d'addició conjugada de derivats de coure a les mateixes.



Figura 1.8

L'interès dels resultats obtinguts en aquests assaigs s'il·lustra amb la síntesi de la (-)-paroxetina, fàrmac àmpliament utilitzat actualment en el tractament d'estats depressius. Així mateix, es descriu la preparació de la (3*S*,4*S*)-3-etil-4-fenilpiperidina i de la (4*S*,5*S*)-5-etil-4-fenil-2-piperidona, així com l'obtenció del (3*S*,4*R*,5*S*)-5-etil-4-fenil-3-piperidinametanol, posant-se així de manifest el potencial del procediment per la preparació de piperidines enantiopures 3,4-disubstituïdes i 3,4,5-trisubstituïdes. Finalment es descriu la preparació del (3*S*,4*R*)-3-etilpiperidina-4-acetat d'etil i del (4*R*,5*S*)-5-etil-2-oxopiperidina-4-acetat d'etil, precursors d'interès en la síntesi enantioselectiva de nombrosos alcaloides indòlics i benzo[*a*]quinolizidínics.

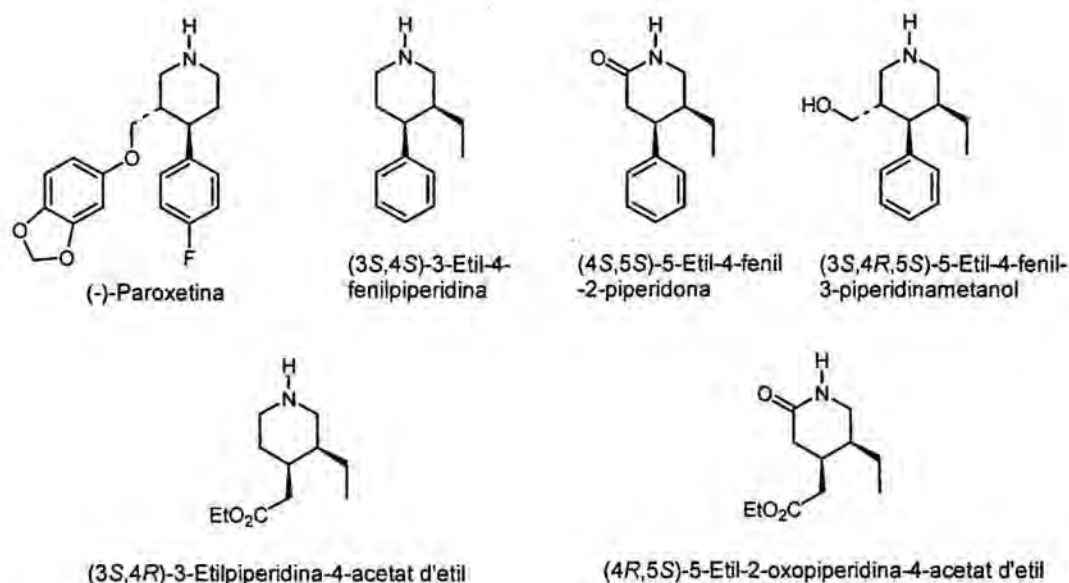
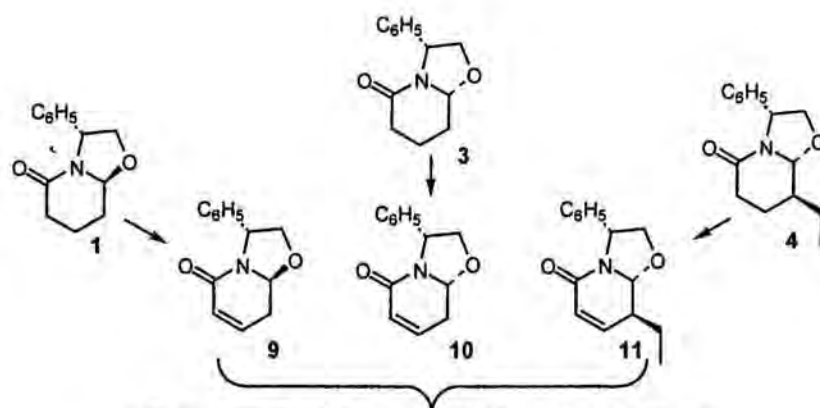


Figura 1.9

Capítol 3: Reaccions d'addició conjugada d'anions estabilitzats a lactames insaturades

En aquest Capítol es descriu la preparació de les lactames insaturades **9**, **10** i **11** a partir d'**1**, **3** i **4**, respectivament, i s'analitza la influència de la configuració de l'estereocentre de la posició angular i del substituent etil en l'estereoselectivitat de l'addició d'anions estabilitzats.



Reaccions d'addició conjugada d'anions estabilitzats

Figura 1.10

Amb la finalitat de posar de manifest la utilitat sintètica dels productes d'addició conjugada obtinguts en les anteriors reaccions s'estudia la preparació del (4*S*,5*S*)-5-etil-2-oxopiperidina-4-acetat d'etil i del (3*S*,4*S*)-3-etilpiperidina-4-acetat d'etil, ambdós estereoisòmers *trans* dels que es descriuen en l'apartat anterior i així mateix d'interès en la síntesi enantioselectiva d'alcaloides indòlics i benzo[*a*]quinolizidínics.

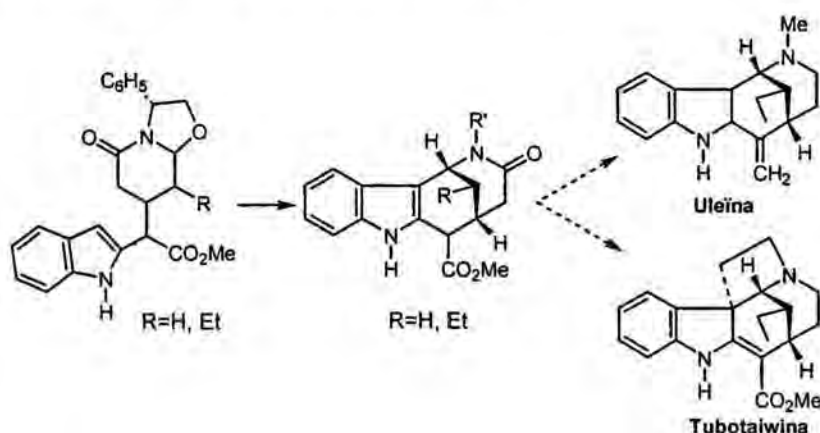


(4*S*,5*S*)-5-Etil-2-oxopiperidina-4-acetat d'etil

(3*S*,4*S*)-3-Etilpiperidina-4-acetat d'etil

Figura 1.11

Finalment, a partir de lactames derivades de l'addició conjugada d'un resta de 2-indoleacetat de metil s'accedeix a derivats tetracíclics en ruta cap a alcaloides indòlics del grup de la uleïna i del tipus *Strychnos*, tal com la tubotaiwina.



Tubotaiwina

Figura 1.12

**Capítol 2. Reaccions d'addició conjugada d'organocuprats
a lactames insaturades derivades del fenilglicinol.**

L'addició conjugada d'organometàl·lics a dobles enllaços empobrits electrònicament constitueix una de les metodologies més versàtils en síntesi orgànica per a la formació d'enllaços carboni-carboni¹⁷. Des dels primers treballs, descrits al 1941 per Kharasch i Tawney¹⁸, sobre l'efecte que produeixen les sals de coure(I) en la regioselectivitat de l'addició de magnesiàns a enones, s'han realitzat nombrosos estudis sobre reaccions d'addició conjugada d'organocuprats¹⁹⁻²² que posen de manifest l'extraordinari valor sintètic de la reacció. A més, donat que en la major part dels casos la reacció implica la formació d'un o dos centres quirals, s'han dedicat nombrosos esforços per tal de desenvolupar mètodes estereoselectius eficaços²³. Actualment l'addició diastereoselectiva a acceptors de Michael quirals constitueix una estratègia sòlidament establerta. D'altra banda, s'han desenvolupat diversos organometàl·lics modificats quirals, en particular els anomenats "cuprats quirals" $\text{RCu}(\text{L}^*)\text{Li}$, en els quals el lligant quiral L^* controla el curs estereoquímic de la transferència del grup R a l'acceptor de Michael, que permeten efectuar addicions enantioselectives a substrats proquirals. Finalment, en els últims anys s'han descrit nombrosos exemples de reaccions d'addició conjugada enantioselectives catalítiques que constitueixen el procediment més eficaç per a la formació de centres quirals a partir d'enones proquirals. Aquestes reaccions han estat objecte de diversos articles de revisió recents^{24,25}.

Tot i els nombrosos estudis realitzats, només s'ha descrit un nombre limitat de reaccions d'addició conjugada de compostos organometàl·lics sobre amides insaturades. Aquest fet es deu probablement a la baixa reactivitat que mostren les amides en comparació amb altres tipus d'acceptors de Michael. Així, encara que els organolítics i els magnesians participen en reaccions d'addició conjugada a amides insaturades acícliques, els derivats de coure no experimenten addició²⁶. Així mateix es troba descrit que els intents d'efectuar reaccions d'addició conjugada amb diversos organometàl·lics a *N*-alquil-lactames insaturades condueix a la recuperació del producte de partida degut a que l'abstracció del protó de la posició γ té lloc amb una major facilitat que el procés d'addició²⁷. Tot i això, la introducció d'un substituent atractor d'electrons sobre l'àtom de nitrogen, tal com acil^{27b} o tosil^{27a}, que disminueix el caràcter donador d'electrons del mateix, incrementa la reactivitat de les amides insaturades com acceptors de Michael, permetent efectuar reaccions d'addició conjugada d'organocuprats de manera eficaç. S'ha descrit també que la utilització de clorur de trimetilsilil com additiu en les reaccions d'addició de dialquil i diaril cuprats a amides insaturades terciàries acícliques condueix a la formació dels corresponents productes d'addició amb bons resultats²⁸.

En els següents apartats es resumeixen els exemples més rellevants de reaccions d'addició conjugada estereoselectives portades a terme sobre amides α,β -insaturades.

2.1. Reaccions d'addició conjugada d'organocuprats a amides α,β -insaturades acícliques

Un dels derivats d'amides insaturades sobre el qual s'ha realitzat un major nombre d'estudis de reaccions d'addició conjugada asimètriques és el d'*N*-enoil derivats d'1,3-oxazolidin-2-ones quirals²⁹, inicialment desenvolupades per Evans. A la Figura 2.1 es representen algunes 1,3-oxazolidin-2-ones utilitzades com a auxiliars quirals en reaccions d'addició conjugada. En tots els casos l'addició s'efectua utilitzant un organocuprat o bé un magnesiana, o un derivat lític en menor extensió, en presència de sals de coure. En algun cas s'addiciona un àcid de Lewis. L'interval de les estereoselectivitats observades oscil·la entre moderat i excel·lent en funció de l'auxiliar i de les condicions de la reacció.

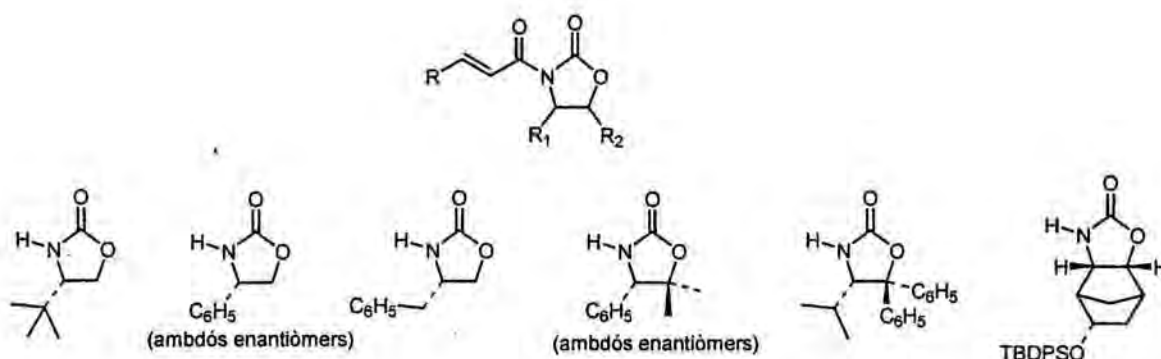


Figura 2.1

De forma anàloga existeixen diversos estudis sobre reaccions d'addició conjugada a *N*-enoil derivats de 2-pirrolidones quirals³⁰. De nou, s'utilitzen reactius de coure com a nucleòfils i, en algun cas, s'addiciona un halur de trimetilsilil al medi de reacció.

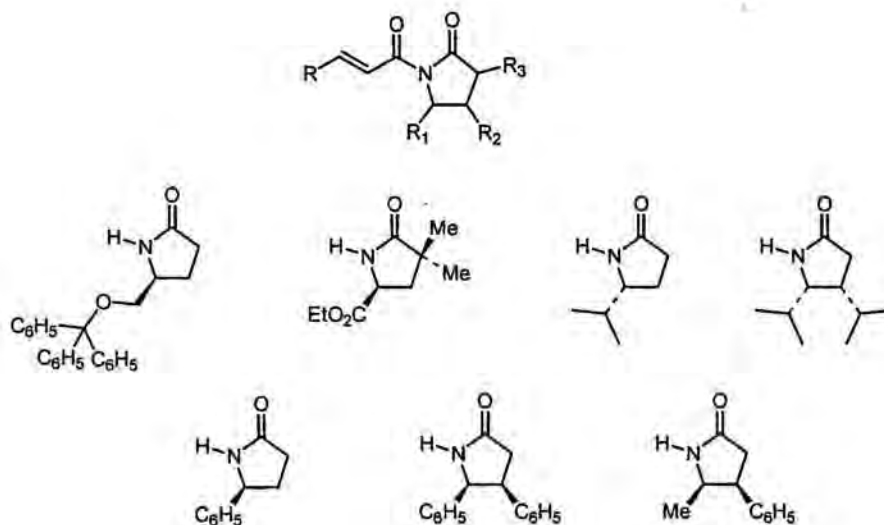


Figura 2.2

Així mateix s'han descrit bons resultats en l'estereoselectivitat de reaccions d'addició conjugada de magnesiàns en presència de quantitats catalítiques d'una sal de coure a *N*-enoil derivats de la imidazolidin-2-ona **A**³¹ (Figura 2.3). La utilització de derivats de coure en presència de triflat de dibutilbor millora el resultat de la reacció^{31e}. També s'han realitzat addicions de magnesiàns en presència d'un àcid de Lewis^{31d} ($AlMe_2Cl$) sobre el mateix tipus de substrat. D'altra banda, Seebach³² ha descrit bons resultats en l'addició conjugada d'arilcuprats a acil derivats α,β -insaturats de la imidazolidin-4-ona **B**.



Figura 2.3

Finalment Oppolzer³³ ha descrit diverses reaccions d'addició conjugada estereoselectives de clorurs d'alquilmagnesi o bé d'organocuprats en presència de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ o d' EtAlCl_2 sobre *N*-enoilsultames.

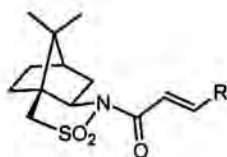


Figura 2.4

En els casos comentats anteriorment el sistema d'amida α,β -insaturada es troba activat per la presència d'un grup atractor d'electrons adicional sobre l'àtom de nitrogen. De fet, sota el punt de vista de grup funcional, poden considerar-se imides insaturades. Per aquest motiu, la utilització d'un reactiu de coure, fins i tot en absència d'àcids de Lewis o d'un halur de trimetilsilil, proporciona bons rendiments químics.

D'altra banda, s'ha descrit un nombre considerablement inferior d'exemples de reaccions d'addició conjugada asimètriques sobre amides no activades, probablement degut a que la seva menor reactivitat restringeix el tipus de reactiu i condicions de reacció que poden ser utilitzats.

Un dels primers estudis de reaccions d'addició conjugada estereoselectiva sobre amides insaturades quirals no activades fou descrit per Mukayama³⁴, el qual utilitza com inductor quiral derivats de l'efedrina. Posteriorment, Brown³⁵ descriu reaccions d'addició conjugada sobre amides insaturades derivades de l'aminoalcohol quiral representat a la Figura 2.5. En ambdós casos la reacció s'efectua utilitzant un excés (de 3 a 6 equivalents) d'un magnesià. De forma similar Soai³⁶ estudia addicions sobre amides insaturades derivades de l'(*S*)-prolinol utilitzant derivats de Grignard en presència d'una amina (DBU, DBN, TMEDA, esparteïna). En tots els casos l'estereoselectivitat és atribuïda a la formació d'un quelat entre el magnesià i els grups carbonil i hidroxil del substrat. De fet, Soai demostra que la metilació de l'hidroxil disminueix considerablement l'estereoselectivitat de la reacció.



Figura 2.5

Finalment Kanemasa³⁷ utilitza diverses amides insaturades derivades de 2,2-dimetiloxazolidines com a auxiliars quirals en reaccions d'addició conjugada. En aquest cas la reacció s'efectua utilitzant organocuprats en presència de clorur de trimetilsilil, obtenint-se bons resultats en l'estereoselectivitat de l'addició. En absència de clorur de trimetilsilil la reacció no té lloc. L'autor justifica l'estereoselectivitat en base a la rotació restringida de l'amida, degut als grups metil, i a l'impediment estèric del substituent de la posició 4 que orienta l'aproximació del nucleòfil al doble enllaç.

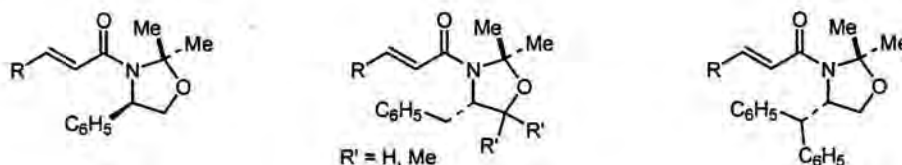


Figura 2.6

2.2 Reaccions d'addició conjugada d'organocuprats a lactames α,β -insaturades

2.2.1. Lactames insaturades derivades de la pirrolidina

La descripció a la literatura química de mètodes eficaços per a la preparació de la 5-hidroximetil-2-pirrolidona enantiopura a partir dels àcids (*R*)- i (*S*)-piroglutàmics³⁸, fàcilment assequibles, ha motivat la realització de nombrosos estudis en la síntesi enantioselectiva de derivats de la pirrolidina. Així, la lactama insaturada representada a la següent Figura, obtinguda a partir de l'àcid (*S*)-piroglutàmic, ha estat utilitzada per nombrosos autors en reaccions d'addició conjugada utilitzant reactius de coure³⁹⁻⁴⁵. En tots els casos (Taula 2.1) l'amida insaturada es troba activada per la presència d'un substituent tosil o Boc sobre l'àtom de nitrogen, no existint diferències significatives entre ambdós excepte en els exemples 7 i 8, en els quals el tosil es mostra més eficaç. L'estereoselectivitat de la reacció és excel·lent, obtenint-se en tots els casos únicament l'isòmer en el qual els substituents guarden una relació *trans*. En la major part dels casos el cuprat s'utilitza en combinació amb clorur de trimetilsilil,

però en absència d'aquest la reacció transcorre d'igual manera amb bons rendiments (exemples 1, 2 i 8).

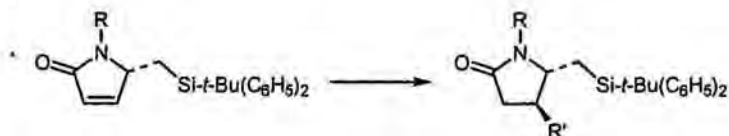


Figura 2.7

Exem.	R	Condicions	Additius	R'	Rendiment	Ref.
1	Ts	Et ₂ CuLi, Et ₂ O	-	Et	75%	39
2	Boc	Me ₂ CuLi, Et ₂ O	-	Me	84%	40
3	Boc	R ₂ CuLi, THF	TMSCl	Me, <i>n</i> -Bu, C ₆ H ₅	60-85%	41
4	Boc	R ₂ CuMgBr	TMSCl	vinil, al·lil, aril	60-66%	41
5	Boc	ArLi, CuBr·SMe ₂ , THF	TMSCl		84%	42
6	Boc	(C ₆ H ₅) ₂ MgBr, CuI (cat)	TMSCl, HMPA	C ₆ H ₅	70%	43
7	Boc	RMgBr, CuBr, THF	-		24%	44
8	Ts	RMgBr, CuBr, THF	-		71%	44
9	Ts	RMgBr, CuBr·Me ₂ S, THF	TMSCl		56%	45

Taula 2.1

Un exemple⁴⁶ relacionat amb els anteriors, en el qual el substituent de la posició γ posseïx centres quirals addicionals, es mostra a la següent Figura. De nou, la reacció és altament estereoselectiva per donar l'isòmer en el que la relació entre els substituents sobre l'anell de pirrolidina és *trans*.

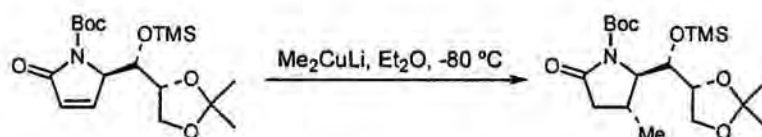


Figura 2.8

De la mateixa manera, la presència d'un substituent isopropoxi a la posició γ de γ -lactames insaturades indueix una elevada estereoselectivitat en l'addició conjugada de reactius de coure⁴⁷.

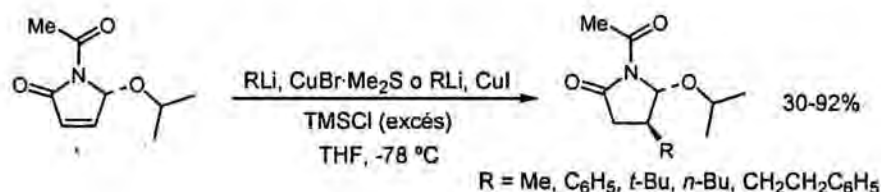


Figura 2.9

La utilització de lactames insaturades derivades del piroglutamat d'etil amb un substituent carbonat R_1 a la posició α de l'èster, en reaccions d'addició conjugada de cuprats de liti o magnesi en presència de TMSCl, s'ha descrit⁴⁸ que condueix estereoselectivament als corresponents productes d'addició en els quals els substituents alquil R_1 i R_2 es troben en disposició *trans*.

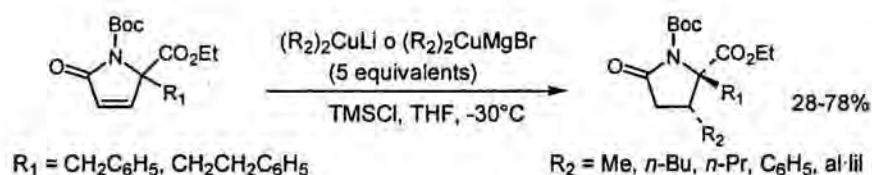


Figura 2.10

En els anteriors exemples la lactama posseeix un grup activant, tosil, Boc o acil, sobre l'àtom de nitrogen. Com ja s'ha comentat, en absència d'aquest substituent la reacció competitiva d'abstracció d'un protó de la posició γ acostuma a predominar. Així, els intents de provocar l'addició conjugada de diversos cuprats en diferents condicions experimentals a la pirrolidona insaturada representada a la Figura 2.11 resultaren infructuosos⁴⁹. Tot i això, la reacció tingué lloc quan s'addicionaren dos equivalents de TMSCl i HMPA i es dugué a terme a 25°C. A temperatures inferiors el rendiment disminueix considerablement. En aquest cas, la presència d'un substituent quiral sobre l'àtom de nitrogen no indueix estereoselectivitat en la formació del nou centre quiral.

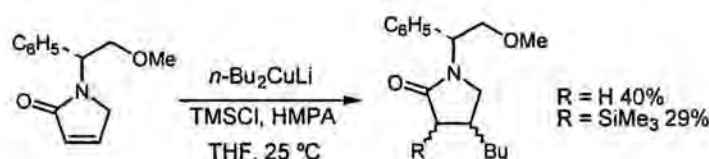


Figura 2.11

La incorporació d'un substituent a la posició γ de l'anterior lactama afavoreix la reacció permetent, a més, l'obtenció estereoselectiva del producte d'addició *trans* amb rendiments que oscil·len entre el 20% i el 82%⁴⁹. L'autor justifica el resultat en base a la major piramidaltzació de l'àtom de nitrogen de l'amida, produïda pel substituent voluminos de la posició γ , la qual

cosa disminueix la participació del parell d'electrons no enllaçants de l'amida incrementant amb això l'electrofilia de la posició β .

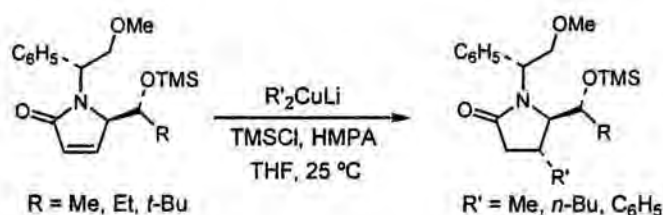


Figura 2.12

Un exemple alternatiu⁵⁰ d'addició d'un magnesià en presència de iodur cuprós i clorur de trimetilsilil a una lactama insaturada no activada es mostra a la Figura 2.13. En aquest cas la reacció s'efectua a baixa temperatura i proporciona estereoselectivament el producte d'addició *trans* amb un rendiment moderat.

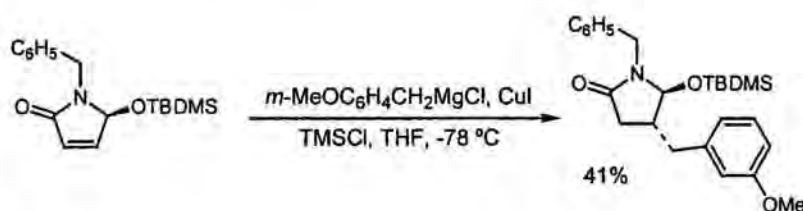


Figura 2.13

D'altra banda, la lactama bicíclica insaturada representada a la Figura 2.14, derivada també de l'àcid (*R*)-piroglutàmic, experimenta reaccions d'addició estereoselectives amb rendiments excel·lents (84%-90%) tot i en absència d'un substituent activant i de TMSCl⁵¹. Aquesta reactivitat és de nou justificada en base a una major piramidalització de l'àtom de nitrogen i a l'alineació estereoselectiva desfavorable del parell d'electrons com a conseqüència de la rigidesa conformacional del sistema bicíclic.

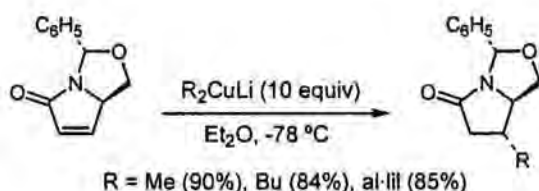


Figura 2.14

Tot i això, tots els intents d'efectuar addicions conjugades sobre la lactama bicíclica no activada a de la següent Figura utilitzant cuprats de Gilman, o altres organocuprats d'ordre inferior o superior, amb o sense TMSCl i/o HMPA en el medi resultaren infructuosos⁵². La

presència d'un substituent atractor d'electrons en posició α de l'amida (lactames **b** i **c**), que augmenta l'electrofilia del doble enllaç, permet efectuar reaccions d'addició conjugada satisfactòriament tant per l'elevada estereoselectivitat com pels bons rendiments químics observats.

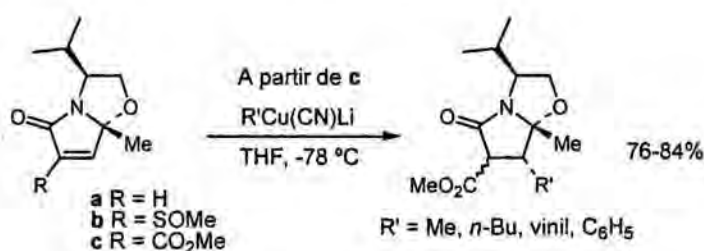


Figura 2.15

2.2.2. Lactames insaturades derivades de la piperidina

En comparació amb els estudis anteriors sobre 2-pirrolidones insaturades, existeix un nombre molt inferior d'exemples descrits d'addició a 2-piperidones α,β -insaturades, probablement com a conseqüència de la menor disponibilitat dels derivats quirals d'aquestes.

La presència d'un substituent voluminós a la posició γ de la lactama insaturada representada a la Figura 2.16 indueix una elevada estereoselectivitat en l'addició conjugada de magnesiàns en presència de sals de coure, formant-se els corresponents isòmers *trans* de manera exclusiva⁵³. Aquesta estereoselectivitat és justificada per l'autor considerant que la lactama adopta una conformació en la qual el substituent OTBDPS se situa en una valència pseudoaxial, al no existir interaccions 1,3-diaxials, evitant d'aquesta manera la tensió al·lítica $A^{1,2}$ amb el protó del doble enllaç. L'atac del nucleòfil per la cara oposada al substituent, menys impedida estèricament, proporciona l'isòmer observat. De forma alternativa pot considerar-se que, en aquesta conformació, l'atac del nucleòfil, sota control estereoelectrònic, a través d'un estat de transició de tipus cadira, es troba més afavorit.

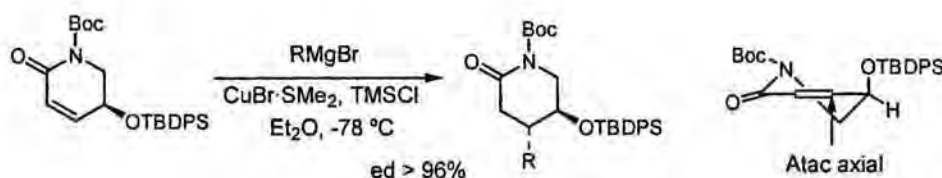


Figura 2.16

Un resultat estereoquímic anàleg a l'anterior és observat per Fleming⁵⁴ en l'addició d'un silil cuprat a la lactama racèmica de la Figura 2.17.

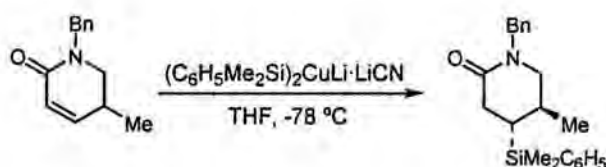


Figura 2.17

L'addició conjugada de derivats de coure a la δ -lactama representada a la Figura 2.18 proporciona una mescla *cis-trans* de les corresponents lactames 4,6-disubstituídes, la proporció de les quals varia en funció del volum estèric del residu orgànic del cuprat⁵⁵. Aquest fet es justifica assumint que la lactama de partida adopta una conformació en la qual el substituent de la posició δ se situa en una valència pseudoaxial, evitant d'aquesta manera la tensió $A^{1,3}$ amb el grup protector Boc del nitrogen. En aquesta conformació, quan el grup orgànic del nucleòfil és petit (metil) s'obté majoritàriament l'isòmer *cis* resultant de l'atac axial antiparal·lel (respecte l'hidrogen axial de la posició veïna) sota control estereoelectrònic, mentre que quan el grup és voluminós (fenil) les fortes interaccions 1,3-diaxials que s'establirien en l'estat de transició amb el substituent de la posició 6 provoquen que l'atac paral·lel (respecte el mateix hidrogen), per la cara menys impedida, tingui lloc preferentment.

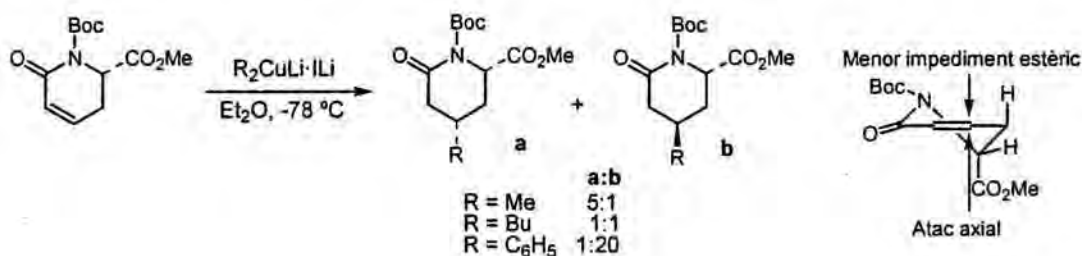


Figura 2.18

D'altra banda, l'addició d'un vinilcuprat a la lactama insaturada derivada de la indoloquinolizidina representada a la Figura 2.19 proporciona estereoselectivament l'isòmer *trans*, una vegada eliminat el grup carboxilat d'etil que ha actuat d'activant en l'etapa d'addició⁵⁶. De nou, aquest resultat estereoquímic es justifica en base a un atac axial del nucleòfil, afavorit sota el punt de vista estereoelectrònic.

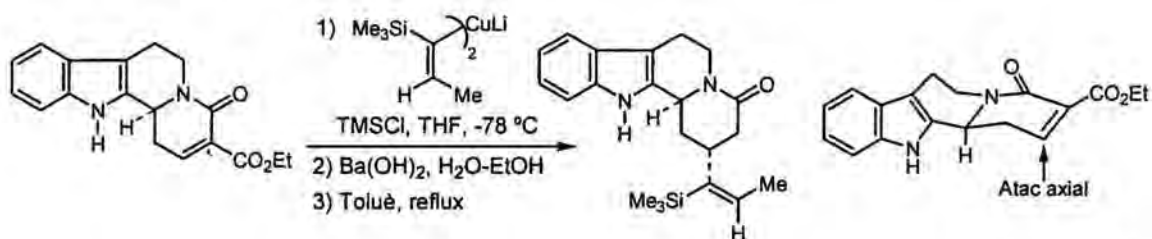


Figura 2.19

Finalment, en el context de la síntesi de derivats de la marcfortina es descriu que l'addició d'organocuprats a una lactama insaturada que posseeix un grup hidroxil en posició veïna al doble enllaç té lloc estereoselectivament, tot i en absència d'un grup activant de l'amida insaturada, obtenint-se l'isòmer *cis*⁵⁷. Els autors racionalitzen aquest resultat considerant que la coordinació del ió metàl·lic al grup hidroxil afavoreix l'addició dirigint l'atac del nucleòfil per la mateixa cara.

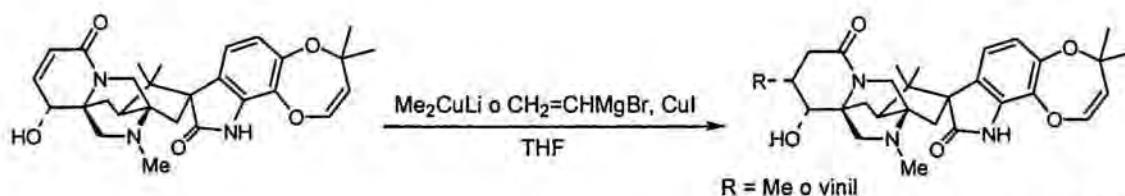


Figura 2.20

2.3. Resultats propis.

Tal com s'ha comentat, en treballs anteriors del nostre grup¹³ s'havia estudiat un procediment per a la introducció estereoselectiva de substituents a les posicions 4 i/o 3 i 4 de la piperidina a partir de lactames quirals derivades de l'(*R*)-fenilglicinol. Amb aquest objectiu es prepararen les lactames insaturades **2a,b** i es dugueren a terme diverses reaccions d'addició conjugada d'alquil i aril cianocuprats d'ordre inferior. Com pot observar-se en la següent Figura, la reacció va ser altament estereoselectiva en la formació de l'estereocentre generat per l'atac del cuprat sobre el carboni electròfil del doble enllaç, obtenint-se mesclades d'isòmers *cis-trans* en el centre quiral veí al carboxilat, en les que predominava l'isòmer *trans*. La hidrogenolisi del grup benzil seguida de descarboxilació del β -ceto-àcid resultant, a partir de mesclades d'isòmers en els quals R = Bn, rendí un únic compost, la qual cosa corroborava que els compostos d'addició **a** i **b** eren epimers en C-6.

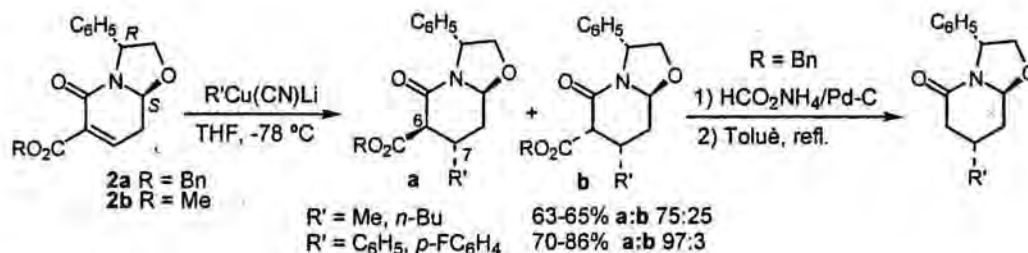


Figura 2.21

Aquests treballs varen permetre dur a terme la síntesi enantioselectiva del distòmer del fàrmac antidepressiu (-)-paroxetina i de la (+)-femoxetina, fàrmac amb propietats així mateix antidepressives.

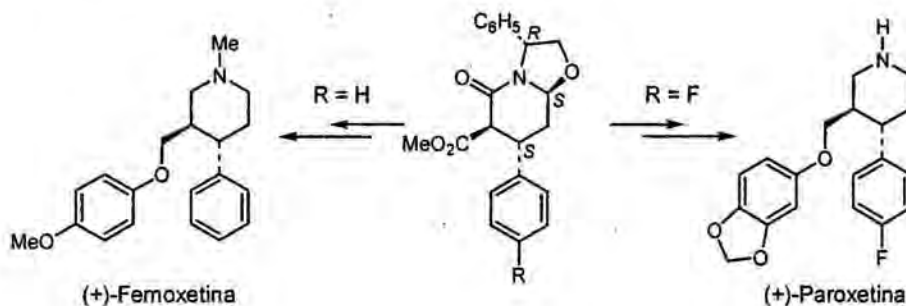


Figura 2.22

Com a continuació d'aquests treballs, en la present Tesi ens proposarem explorar altres reaccions d'addició conjugada sobre lactames insaturades derivades de l'(*R*)-fenilglicinol ja que, com s'ha mencionat, existeixen escassos procediments per a la síntesi enantioselectiva de derivats de la piperidina substituïts en les posicions 3, 4 i 5. En particular, inicialment decidírem analitzar la influència de la configuració de l'estereocentre de la posició C-8a (S en els casos anteriors) en l'estereoselectivitat de reaccions d'addició conjugada d'organocuprats anàlogues a les anteriors.

Les lactames **1** i **3**, isòmeres en l'estereocentre de la posició C-8a, són fàcilment assequibles mitjançant ciclodeshidratació de l'(*R*)-fenilglicinol i el 5-oxopentanoat de metil a reflux de toluè en medi neutre⁵⁸. Aquesta reacció proporciona majoritàriament la lactama **3** amb bons rendiments, la qual és fàcilment separable de l'isòmer **1** format en la reacció mitjançant cromatografia en columna. Quan la mescla de reacció se sotmet a tractament àcid (TFA/ CH_2Cl_2 o HCl/EtOH) a temperatura ambient es produeix una isomerització de l'estereocentre de la posició C-8a a través de la corresponent sal d'acilimini proporcionant majoritàriament l'isòmer **1**. Per tant, els compostos **1** i **3**, configuracionalment estables en medi bàsic i neutre i en condicions àcides suaus, són assequibles cadascun d'ells per separat en funció de les condicions utilitzades al final de la reacció.

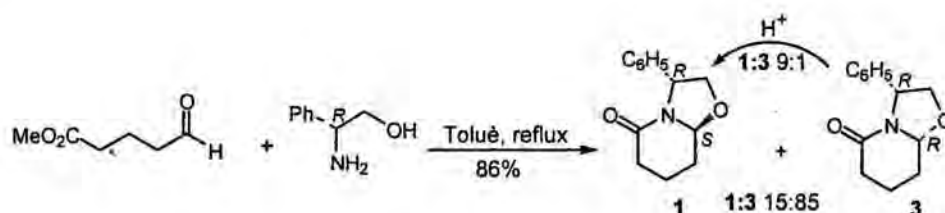


Figura 2.23

La preparació de les lactames insaturades **5** i **6** s'efectuà utilitzant el mateix procediment que anteriorment havia permès l'obtenció de **2a,b**. Així, una dissolució en THF de l'enolat de la lactama **3**, generat per tractament amb bis(trimetilsilil)amidur de liti, es tractà seqüencialment amb cloroformat de benzil o de metil i posteriorment amb bromur de fenilseleni. D'aquesta manera s'obtingueren els seleno derivats **12** i **13** amb rendiments del 76% i 81%, respectivament, com a mescla d'isòmers. En algun assaig en el qual el reactiu de seleni es trobava parcialment descompost s'observà la formació del bromo derivat **14**. Per tal d'evitar la formació d'aquest compost vàrem decidir substituir el reactiu per clorur de fenilseleni. L'oxidació de l'àtom de seleni de **12** i **13** amb ozó a baixa temperatura proporcionà les lactames insaturades desitjades **5** i **6** de manera pràcticament quantitativa, les quals s'utilitzaren en les següents reaccions sense prèvia purificació ja que havíem comprovat que experimentaven fàcilment obertura de l'anell d'oxazolidina per a donar les corresponents piridones **15** i **16**, degut a l'acidesa del protó de la posició γ .

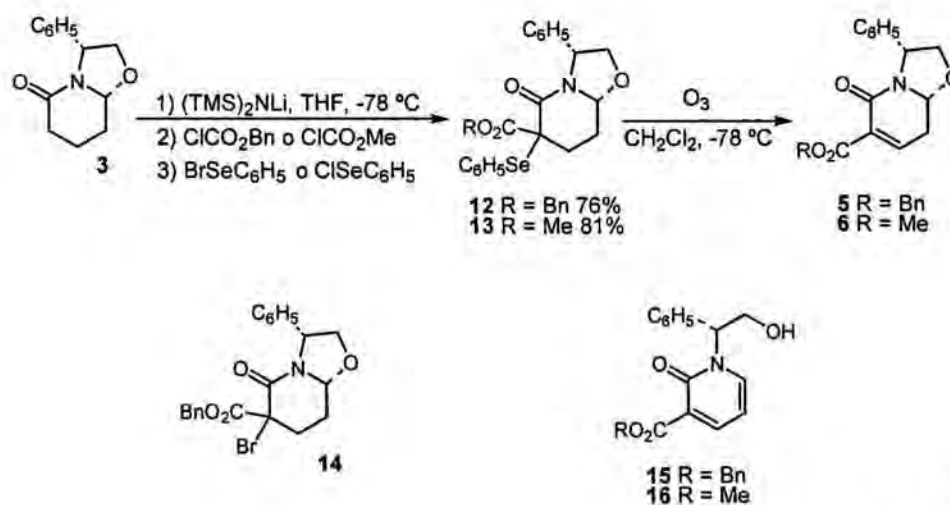


Figura 2.24

Els assaigs d'addició conjugada sobre les lactames **5** i **6** s'efectuaren utilitzant els corresponents metil i aril cianocuprats de liti en les condicions que s'indiquen a la Taula 2.2. D'aquesta manera s'obtingueren els compostos **17** a **20** amb bons rendiments (64-76% a partir

de **12** i **13**) com a mescles d'isòmers *cis-trans* en l'estereocentre isomeritzable veí al carboxilat, en les quals predominava l'isòmer *trans* termodinàmicament més estable. Així, per al compost **17**, en el que el substituent introduït és un grup metil, la proporció d'isòmers *trans-cis* era aproximadament 75:25, mentre que per als compostos **18-20**, en els que R' = aril, s'observaren només traces de l'isòmer *cis* en el corresponent espectre de ressonància magnètica nuclear de protó. La relació estereoisomèrica dels compostos **17a** i **17b** es comprovà per eliminació del substituent benziloxycarbonil mitjançant hidrogenolisi del benzil seguida de descarboxilació. Aquesta reacció proporcionà el compost **21** com a un únic isòmer, la qual cosa corroborava que es tractava d'epímers en C-6.

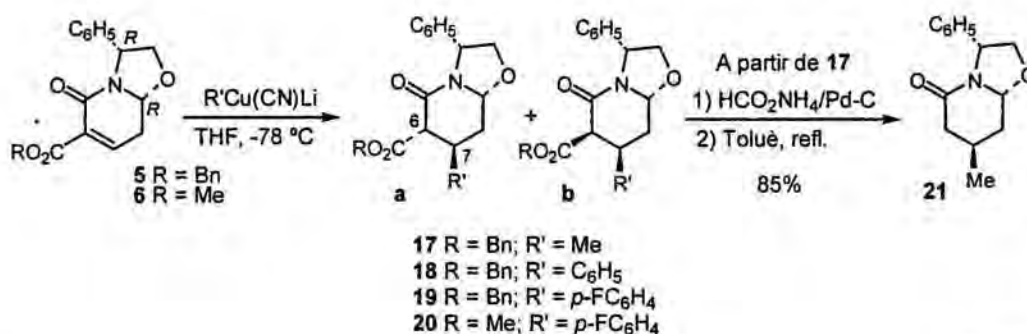


Figura 2.25

Ass.	Lactama	Condicions ^a			Prod.	Rendiment (%) ^b	a:b ^c
		Organom. (equiv)	Cu(I) (equiv)	temps (temp) h (°C)			
1	5	MeLi (2,5)	CuCN (2,8)	4 (-78)	17	64	75:25
2	5	C ₆ H ₅ Li (2,5)	CuCN (2,8)	4 (-78)	18	76	97:3
3	5	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ Li (2,6)	CuCN (2,8)	2 (-78)	19	64	97:3
4	6	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ Li (2,4)	CuCN (2,6)	1,5 (-78)	20	67	97:3

a) Totes les reaccions s'efectuaren utilitzant THF com a dissolvent; b) Rendiments calculats a partir dels seleno derivats **12** i **13**; c) Calculat mitjançant ¹H-RMN.

Taula 2.2

D'altra banda, amb la finalitat de confirmar la configuració absoluta dels estereocentres generats en les anteriors reaccions d'addició conjugada, decidírem transformar algunes de les anteriors lactames en les corresponents piperidines, la qual cosa eliminava l'estereocentre de la posició C-8a, permetent així establir comparacions amb altres piperidines de configuració absoluta coneguda, obtingudes anteriorment en reaccions d'addició conjugada a **2a,b**. Així, els compostos **18a** i **19a-20a** se sotmeteren a reducció amb AlH₃, generat in situ per tractament de AlCl₃ amb 3 equivalents de LiAlH₄, proporcionant les piperidines **22** i **23**, respectivament,

resultants de l'obertura reductiva de l'enllaç C-O de l'anell d'oxazolidina i de la reducció dels carbonils d'amida i d'ester de manera simultània.

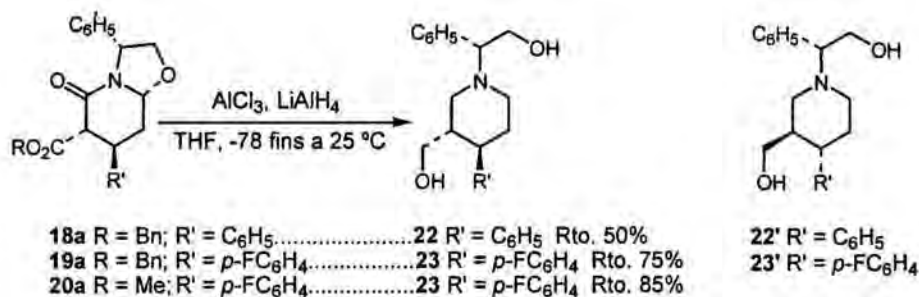


Figura 2.26

La comparació dels espectres de ressonància magnètica nuclear de protó i de carboni-13 de les piperidines **22** i **23** amb els dels corresponents 4-fenil i 4-*p*-fluorofenil derivats **22'** i **23'** obtinguts per addició conjugada a les lactames insaturades **2a,b** seguida de reducció amb AlH₃, revelà que es tractava de compostos diastereòmers. Això confirmava que l'atac del cuprat a les lactames **2a,b** i **5-6** es produeix per cares diastereotòmiques oposades del doble enllaç, generant el centre quiral de la posició 4 de la piperidina amb una configuració absoluta oposada.

Cal esmentar que la presència del grup activant benziloxycarbonil o metoxycarbonil de **5** i **6** constitueix un requisit imprescindible per que la reacció d'addició conjugada de cianocuprats tingui lloc. Així, els intents de dur a terme reaccions d'addició de fenil cuprats sobre la lactama insaturada **10**, la preparació de la qual es comentarà en el següent capítol, en absència o en presència de clorur de trimetilsilil, resultaren infructuosos, obtenint-se únicament quantitats variables de la piridona **25** conjuntament amb material de partida inalterat.

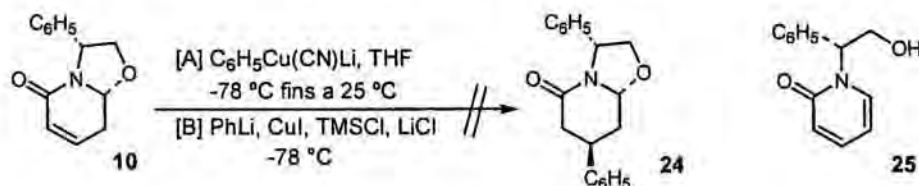


Figura 2.27

La diferent selectivitat facial en l'atac del nucleòfil a les lactames insaturades isòmeres **2a,b** i **5-6** derivades de l'(*R*)-fenilglicinol pot justificar-se considerant que l'anell de piperidina adopta conformacions diferents en funció de la configuració de l'estereocentre de la posició C-8a com a conseqüència de la rigidesa que imprimeix l'enllaç de tipus amida al sistema bicíclic. En aquestes conformacions l'atac axial del nucleòfil, sota control estereoelectrònic, que condueix a estats de transició de tipus cadira, es troba afavorit respecte a l'atac per la cara

oposada que originaria estats de transició de tipus bot⁵⁹. Com a conseqüència d'això, a partir de les lactames **2a,b** el nucleòfil s'aproxima per la cara *Si* del carboni electròfil del doble enllaç, mentre que a partir de les lactames **5 i 6** ho fa per la cara *Re*. Finalment, la protonació de l'enolat condueix majoritàriament a l'isòmer *trans*, termodinàmicament més estable, dependent la proporció relativa d'isòmers *cis-trans* del volum estèric del substituent R' (Me o aril).

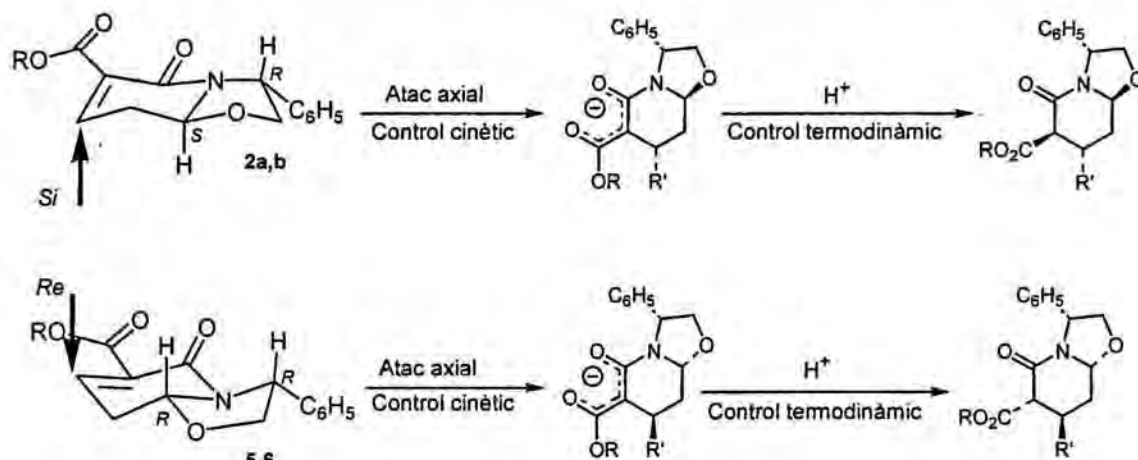


Figura 2.28

Per tant, l'addició conjugada de cianocuprats a les lactames insaturades derivades de l'(*R*)-fenilglicinol isòmeres en l'estereocentre de la posició C-8a (**2a,b** i **5-6**), seguida de reducció de l'ester, amida i enllaç C-O de l'oxazolidina, proporciona derivats del *trans*-4-aryl-3-piperidinametanol diastereòmers en els estereocentres de les posicions 3 i 4 de l'anell de piperidina (**22'-23'** i **22-23**). L'eliminació del substituent benzílic quiral sobre l'àtom de nitrogen de les mateixes permetria en conseqüència accedir a piperidines enantiòmeres.

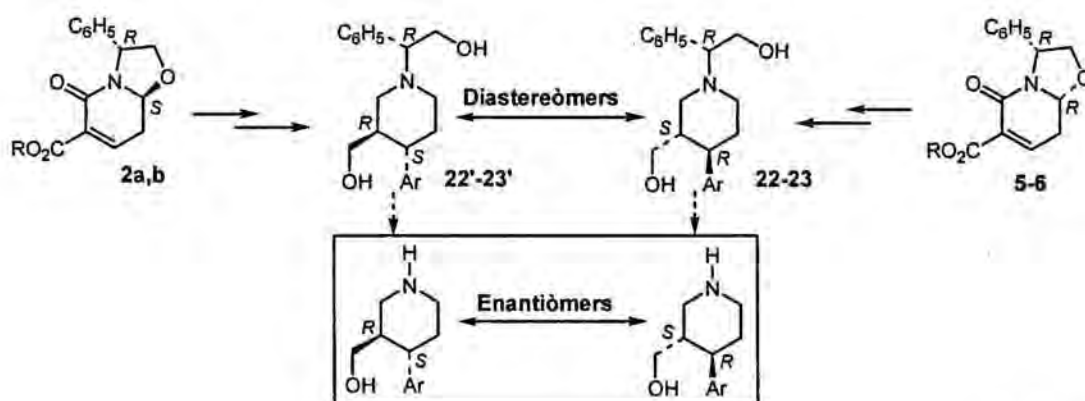


Figura 2.29

2.3.1. Síntesi enantioselectiva de la (-)-paroxetina

Amb la finalitat d'il·lustrar l'anterior plantejament, i considerant que en un treball anterior^{13,60} s'havia preparat la (+)-paroxetina a partir de les lactames insaturades **2a,b**, ens proposàrem dur a terme la síntesi de la (-)-(3*S*,4*R*)-paroxetina⁶¹, enantiòmer farmacològicament actiu del fàrmac antidepressiu, a partir de **5** i **6**.

La paroxetina^{62,63} exerceix la seva acció antidepressiva per inhibició selectiva de la recaptació de la serotonina, és a dir, presenta un mecanisme d'acció anàleg al del fàrmac fluoxetina, principi actiu del conegut fàrmac Prozac (Dista). La paroxetina es comercialitza a Espanya amb els noms registrats de Seroxat (Beecham), Motiván (Faes) i Frosinor (Geigy). La paroxetina posseeix l'avantatge sobre altres fàrmacs, com són els antidepressius tricíclics o els IMAO, de manifestar un menor nombre d'efectes secundaris. A més, recentment a la paroxetina se li ha atribuït la propietat d'actuar contra la timidesa⁶⁴. La creixent demanda social de fàrmacs antidepressius ha motivat un progressiu interès en la recerca de mètodes per a la seva síntesi, particularment en forma enantioselectiva. Així, durant els últims anys han aparegut diverses síntesis de la (-)-paroxetina, la major part d'aquestes en forma de patents, en les quals l'obtenció en forma enantiopura del fàrmac implica una resolució racèmica en una etapa avançada⁶⁵. Així mateix, durant els dos últims anys s'han publicat diversos procediments per a la síntesi enantioselectiva de derivats del *trans*-4-*aril*-3-piperidinametanol que s'il·lustren amb la síntesi de la paroxetina^{13,66}.

La hidrogenolisi del substituent benzílic de **23** en presència de dicarbonat de di-*tert*-butil proporcionà l'*N*-Boc derivat **26**. Per a la formació de l'*aril* èter present en la paroxetina (**29**), el compost **26** es transformà en el seu corresponent mesilat **27**, el tractament del qual amb la sal sòdica del sesamol rendí el producte desitjat **28** amb un rendiment global del 66% a partir de **26**. Finalment, l'eliminació del grup protector present sobre el nitrogen de **28** amb àcid trifluoroacètic va permetre obtenir la (-)-paroxetina (**29**). El compost **29** mostrà un valor de la rotació específica de $[\alpha]_D^{22} = -80,8$ (*c* 1,25, MeOH), comparable amb l'observat per la (+)-paroxetina prèviament preparada en un treball anterior¹³, però de signe oposat $\{[\alpha]_D^{22} = -81,7$ (*c* 1,30, MeOH)}. Cal esmentar que una mostra de paroxetina extreta d'uns comprimits de Seroxat mostrà una rotació específica de $[\alpha]_D^{22} = -89,4$ (*c* 1,60, MeOH).

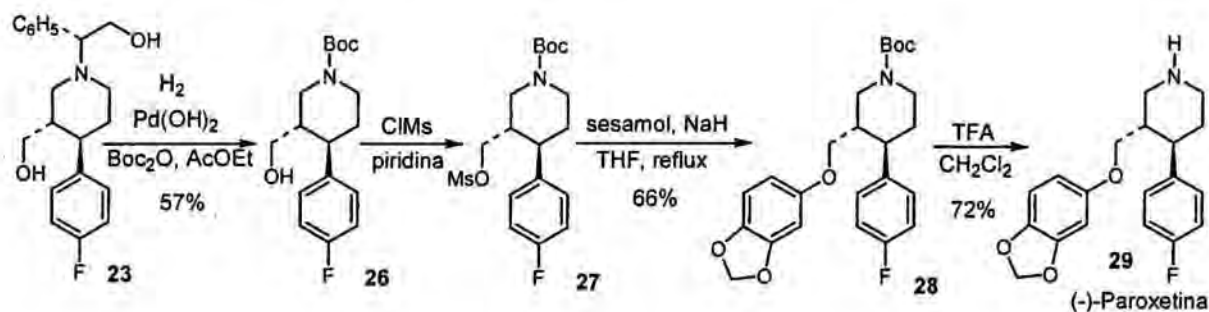


Figura 2.30

Per tant, s'ha dut a terme una síntesi enantiodivergent d'ambdós enantiòmers del fàrmac antidepressiu Paroxetina, a partir del mateix enantiòmer del fenilglicinol, a través d'un procés sintètic que implica com a aspectes clau la possibilitat d'obtenir a voluntat les lactames diastereòmeres **1** o **3** i una reacció d'addició conjugada estereoselectiva d'arilcianocuprats d'ordre inferior a les lactames insaturades diastereòmeres **2a,b** o **5-6**.

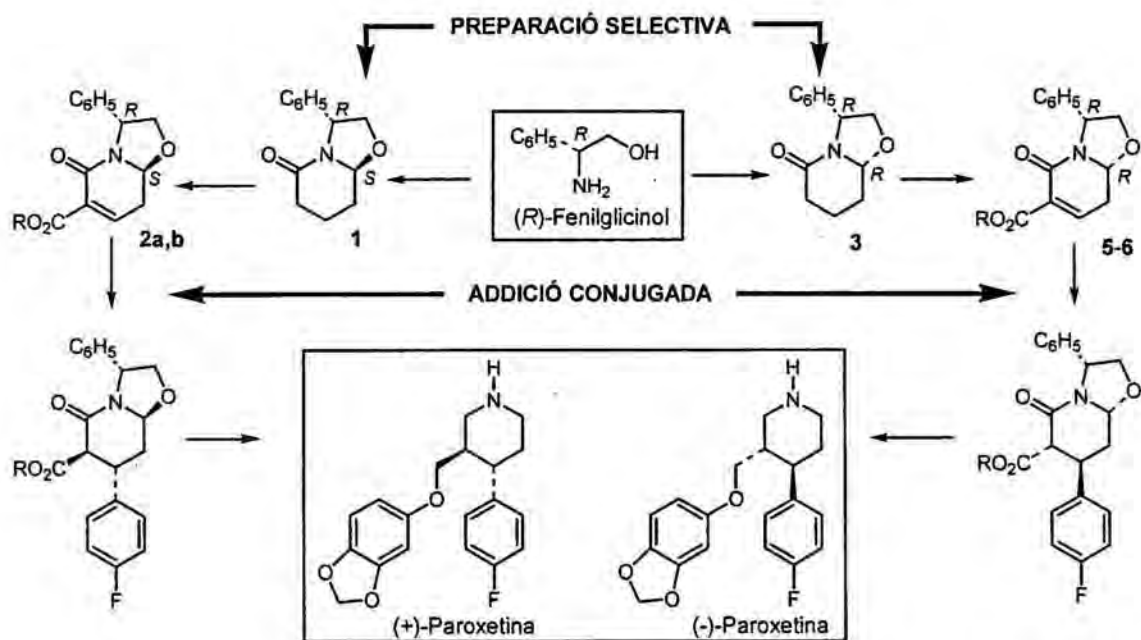


Figura 2.31

2.3.2. Preparació de les lactames insaturades **7** i **8** i resultats de les reaccions d'addició conjugada.

En treballs anteriors del nostre grup s'estudiaren reaccions de ciclodeshidratació a partir d'(*R*)-fenilglicinol i δ -ceto-àcids racèmics que posseïen un centre quiral isomeritzable a la posició veïna al carbonil cetònic^{14,15}. Aquestes reaccions proporcionaren estereoselectivament

un dels quatre possibles estereoisòmers que poden formar-se en la reacció, a través d'un procés que implica una resolució cinètica dinàmica del substrat racèmic. A més, s'observà que a partir d'aldehyd-esters es formaven majoritàriament lactames en les quals el substituent R_1 de la posició C-8a i el fenil de l'inductor es troben en una disposició relativa *trans* (Figura 2.32, isòmers **a**), mentre que a partir de ceto-àcids s'obtenien preferentment isòmers en els que aquests substituents adopten una disposició *cis* (Figura 2.32, isòmers **b**). En ambdós casos els substituents R_1 i R_2 es troben en posició relativa *cis*.

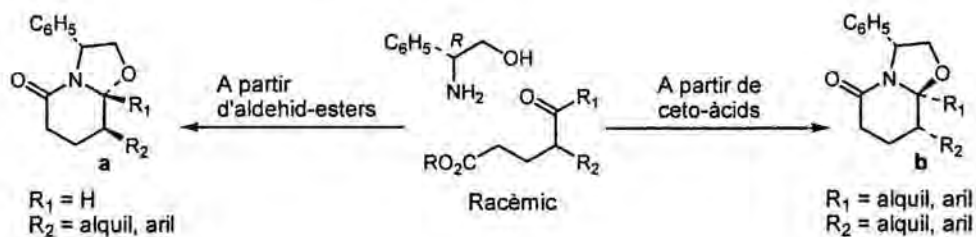


Figura 2.32

Aquests resultats permeten obtenir lactames amb un substituent a la posició 8 o amb substituents a les posicions 8 i 8a, precursors immediates de piperidines enantiopures 3-substituïdes i 2,3-disubstituïdes, respectivament (vegeu la Figura 1.4).

En el present treball ens proposàrem estudiar reaccions d'addició conjugada d'organocuprats a les lactames insaturades **7** i **8**, fàcilment assequibles a partir de **4**, i analitzar la influència que exerceix el substituent etil en l'estereoselectivitat de la reacció per comparació amb els resultats observats a partir de les lactames insaturades **5** i **6**, que posseeixen la mateixa configuració absoluta a l'estereocentre de la posició C-8a, però que els manca el substituent etil. Com s'ha comentat en la introducció d'aquesta Memòria, les lactames obtingudes després de l'addició serien precursors immediates de piperidines enantiopures 3,4-disubstituïdes i 3,4,5-trisubstituïdes.

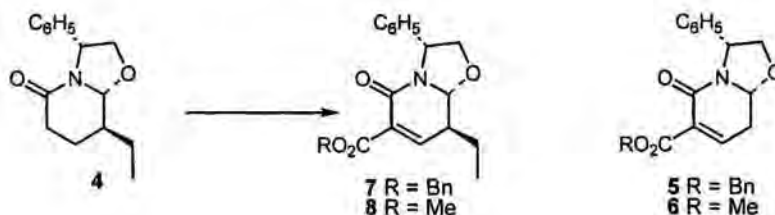


Figura 2.33

La lactama **4** es preparà mitjançant una reacció de ciclodeshidratació a partir de l'(*R*)-fenilglicinol i l'aldehyd **31**, obtingut per addició conjugada de l'enamina **30** a l'acrilat de metil⁶⁷. Aquesta reacció va permetre aïllar la lactama desitjada **4** amb un 70% de rendiment juntament amb un 9% de **4'**, estereoisòmer en C-8 i C-8a de l'anterior.

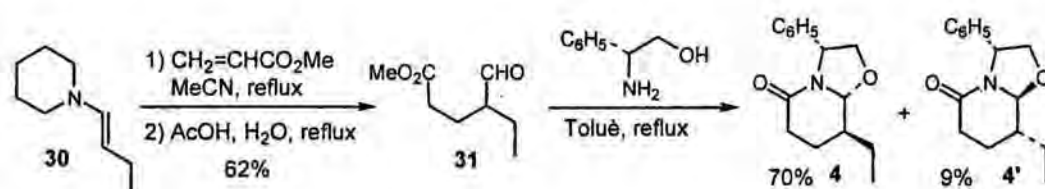


Figura 2.34

Les lactames insaturades **7** i **8** es prepararen a partir de **4** a través dels corresponents seleno derivats **32** i **33** seguint la mateixa metodologia que anteriorment havia permès l'obtenció de **5** i **6**. Després del tractament de **32** i **33** amb ozó, els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 dels crús de reacció mostraven les lactames **7** i **8** pures, sense traces dels corresponents productes de partida, juntament amb una certa quantitat del selenol resultant de l'eliminació. Per aquest motiu i considerant la facilitat amb la que havíem observat la formació de piridones, fins i tot en contacte amb gel de sílice, les lactames insaturades **7** i **8** s'utilitzaren en les reaccions d'addició conjugada sense prèvia purificació cromatogràfica.

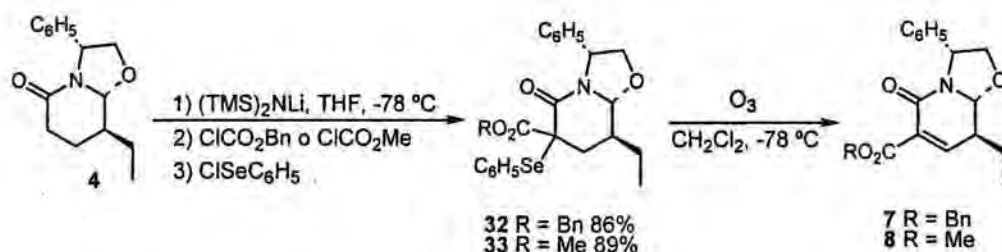


Figura 2.35

Els estudis d'addició conjugada d'organocuprats a les lactames insaturades **7** i **8**⁶⁸ s'efectuaren utilitzant diverses condicions, tal com es mostra a la Taula 2.3. L'addició d'un excés de fenilcianocuprat de liti (5 equiv) a les lactames **7** i **8** (assaigs 1 i 2) proporcionà els 7-fenil derivats **34** i **35**, respectivament, amb bons rendiments, com a mescles d'isòmers a l'estereocentre isomeritzable de la posició C-6. Tot i això, l'addició de metilcianocuprat de liti en condicions similars (assaigs 3 i 4) rendí els corresponents productes **36** i **37** amb rendiments moderats (<40%), així mateix com a mescles d'isòmers en C-6. Amb l'objectiu de trobar unes condicions que permetessin superar aquests rendiments es realitzaren diversos assaigs en els quals es modificaren les condicions de la reacció i la naturalesa de l'organocuprat. Així, una disminució en la proporció del reactiu (assaig 5, condicions utilitzades en les addicions a les lactames **5** i **6**) o l'addició de clorur de trimetilsili (assaig 6) no implicaren una millora del rendiment. Tot i això, la utilització d'un equivalent de iodur cuprós, en lloc de cianur cuprós, respecte al metil-liti, que genera metilcoure estequiomètric, en presència de clorur de trimetilsilil

i clorur de liti (assaig 8) va permetre obtenir el compost **36** amb un 65% de rendiment. Cal comentar que en l'anterior assaig s'utilitzaren 2,7 equivalents de reactiu respecte a la lactama **7** i que un augment d'aquesta quantitat de reactiu provocà una disminució en el rendiment (assaig 7) de la reacció. Les condicions de reacció indicades per l'assaig 8 demostraren ser les òptimes en altres assaigs d'addició conjugada a la lactama **7**. Així, l'addició d'al·lil-liti, generat in situ per tractament d'al·liltrifenilestany amb un equivalent de fenil-liti⁶⁹, en presència de iodur cuprós, clorur de trimetilsilil i clorur de liti rendí el 7-al·lil derivat **38** amb un 86% de rendiment com a una mescla d'isòmers en C-6. Finalment, els intents de preparar el compost **38** amb bromur d'al·lilmagnesi comercial i el complex bromur cuprós-sulfur de dimetil en presència de clorur de trimetilsilil resultaren infructuosos.

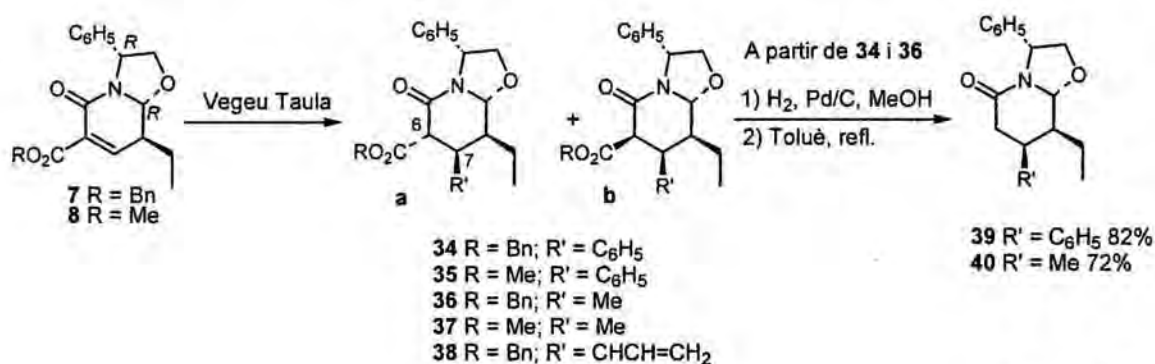


Figura 2.36

Ass.	Lact.	Condicions ^a				Prod.	Rdt. ^b (%)	a:b ^c
		Organom. (equiv)	Cu(I) (equiv)	Temps (temp) h (°C)	Additius			
1	7	C ₆ H ₅ Li (5,0)	CuCN (5,6)	18 (-78)	—	34	80	79:21
2	8	C ₆ H ₅ Li (5,0)	CuCN (5,6)	18 (-78)	—	35	75	81:19
3	7	MeLi (5,0)	CuCN (5,6)	7 (-78)	—	36	38	70:30
4	8	MeLi (5,0)	CuCN (5,6)	7 (-78)	—	37	40	69:31
5	7	MeLi (2,5)	CuCN (2,6)	2 (-78)	—	36	28	77:23
6	7	MeLi (5,0)	CuCN (5,6)	18 (-78)	TMSCI	36	27	75:25
7	7	MeLi (5,0)	CuI (5,6)	18 (-78)	TMSCI/LiCl	36	30	76:24
8	7	MeLi (2,7)	CuI (2,8)	18 (-78)	TMSCI/LiCl	36	65	77:23
9	7	CH ₂ =CHCH ₂ Li (2,7)	CuI (2,8)	18 (-78)	TMSCI/LiCl	38	86	83:17
10	7	CH ₂ =CHCH ₂ MgBr (10,0)	CuBr·SMe ₂ (5,0)	4 (-78)	TMSCI	38	0	

a) Totes les reaccions s'efectuaren utilitzant THF com a dissolvent; b) Rendiments calculats a partir dels seleno derivats **32** i **32**; c) Calculat mitjançant ¹H-RMN.

Taula 2.3

Quan la mescla d'isòmers dels benzil esters **34a,b** i **36a,b** se sotmeté a hidrogenació catalítica i el β-ceto-àcid resultant es calentà a la temperatura de reflux del toluè s'obtingueren

els compostos **39** i **40**, respectivament, com a únics isòmers. Això, de nou, posava de manifest que la reacció d'addició conjugada era altament estereoselectiva i que els isòmers **a** i **b** dels compostos **34-38** es diferenciaven en la configuració de C-6. D'altra banda, la configuració absoluta de l'estereocentre en C-7, generat en la reacció d'addició del cuprat, es deduí posteriorment mitjançant cristal·lografia de raigs-X d'un compost obtingut a partir de **35** (vegeu més endavant). Això va permetre concloure que el substituent carbonat introduït en la reacció guardava una relació *cis* amb el substituent etil. Per tant, el control estereoquímic de la reacció es troba determinat per l'estereocentre de la posició C-8a i no pel substituent etil de la posició veïna. Aquest fet pot atribuir-se a que la conformació més estable del sistema bicíclic és aquella en la qual l'enllaç C-O de l'anell d'oxazolidina i el substituent etil ocupen valències pseudoequatorials i a la rigidesa conformacional deguda a l'enllaç d'amida. Al igual que havia succeït en les reaccions d'addició a les lactames **5** i **6**, l'atac axial del nucleòfil sota control estereoelectrònic proporciona estereoselectivament l'isòmer 7,8-*cis*. És d'interès destacar que en reaccions d'addició conjugada a lactames insaturades derivades de la piperidina que posseeixen un substituent a la posició γ s'obté exclusivament l'isòmer *trans* com a conseqüència de la més gran mobilitat conformacional de l'anell de piperidina, que situa aquest substituent en una valència pseudoaxial a fi d'evitar la tensió al·lèlica A^{1,2} amb el protó vinílic veí (vegeu la Figura 2.16).

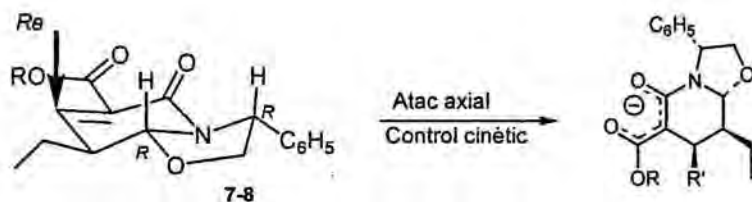


Figura 2.37

No obstant això, cal comentar que en algun assaig d'addició conjugada de fenilcianocuprat de liti a la lactama insaturada **7** s'observà la formació d'un tercer isòmer (**34c**), en petites quantitats (<10%), el qual no va poder ser aïllat. La posterior hidrogenació del grup benziloxycarbonil a partir de la mescla d'isòmers, seguida de descarboxilació dels β -ceto-àcids resultants, proporcionà els compostos **39a** i **39b**, epímers en C-7 i separables per mètodes cromatogràfics.

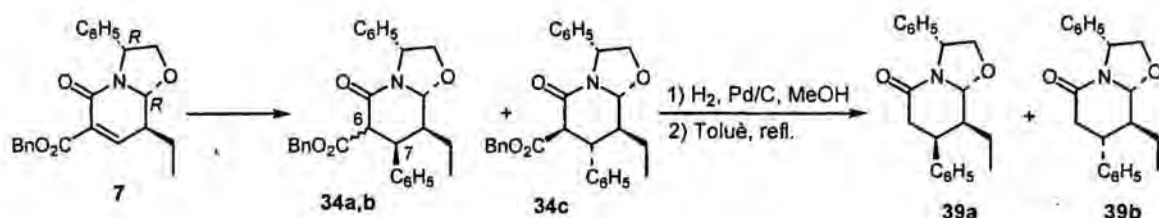


Figura 2.38

2.3.3. Altres assaigs d'addició a les lactames insaturades **7** i **8**.

Tots els intents d'efectuar reaccions d'addició conjugada sobre la lactama insaturada **7** utilitzant el reactiu de Reformatsky²⁰, que proporcionaria lactames amb un substituent acetat a la posició 7, resultaren infructuosos. En tots els casos s'utilitzà bromoacetat de *tert*-butil i zinc en dissolució de THF. Es realitzaren diferents assaigs en els que es varià la proporció del reactiu respecte el substrat i s'utilitzaren els diversos additius (CuCN, CuCN i LiCl, HMPA, TMSCl) a diferents temperatures i, en algun cas, la reacció se sonificà amb un bany d'ultrasons. En cap cas s'observà la formació del producte desitjat, recuperant-se el producte de partida inalterat o bé aïllant-se quantitats variables de la piridona **41a**.

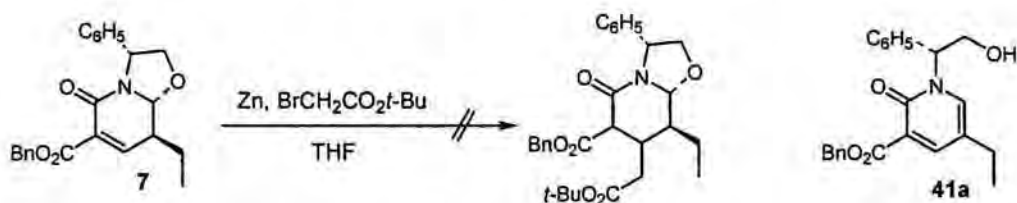


Figura 2.39

D'altra banda, els intents d'introduir un substituent al·lil sobre el carboni electròfil de l'amida insaturada **8** utilitzant al·liltrimetilsilà i fluorur de tetrabutilamoni⁷⁰ no proporcionaren el resultat esperat, obtenint-se únicament la piridona **41b**.

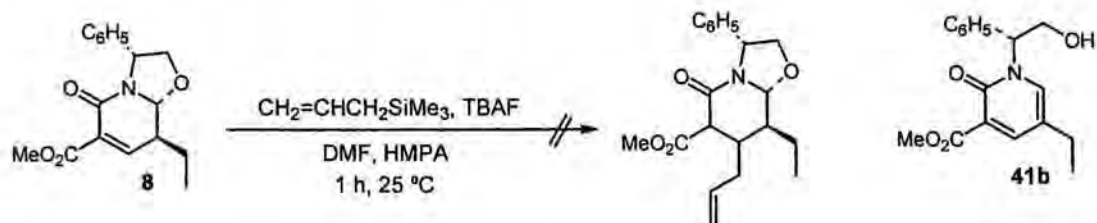


Figura 2.40

2.3.4. Síntesi enantioselectiva de piperidines 3,4- i 3,4,5-substituïdes a partir de les lactames 34 i 35.

Amb la finalitat de posar de manifest la utilitat sintètica dels productes d'addició conjugada descrits anteriorment, decidírem transformar-los en diverses piperidines i piperidones substituïdes a les posicions 3, 4 i 5 de l'anell. Així, la reducció del compost **39** amb AlH_3 rendí la piperidina **42**, la qual se sotmeté a hidrogenació catalítica en presència de dicarbonat de di-*tert*-butil per a donar l'*N*-Boc derivat **43**. L'eliminació del grup protector de **43** per tractament en medi àcid conduí a la (3*S*,4*S*)-3-etil-4-fenilpiperidina **44**. D'altra banda, a fi d'obtenir derivats que conservessin la funcionalització de tipus amida, es preparà la lactama **46** a partir de **39** per trencament reductiu de l'enllaç C-O amb trietilsilà i tetraclorur de titani, seguit d'eliminació del substituent benzílic present a **45** amb sodi en amoníac líquid. D'aquesta manera s'obtingué la (4*S*,5*S*)-5-etil-4-fenil-2-piperidona **46**. La reducció de **45** amb hidrur d'alumini i liti proporcionà la piperidina **42** amb bons rendiments. És de destacar que en les etapes de reducció de **39** amb AlH_3 o amb trietilsilà no s'observà la formació d'isòmers en C-3 de **42** o en C-5 de **45**, els quals procedirien de l'equilibri de la sal d'imini o acilimini intermèdia amb la corresponent enamina o acilenamina.

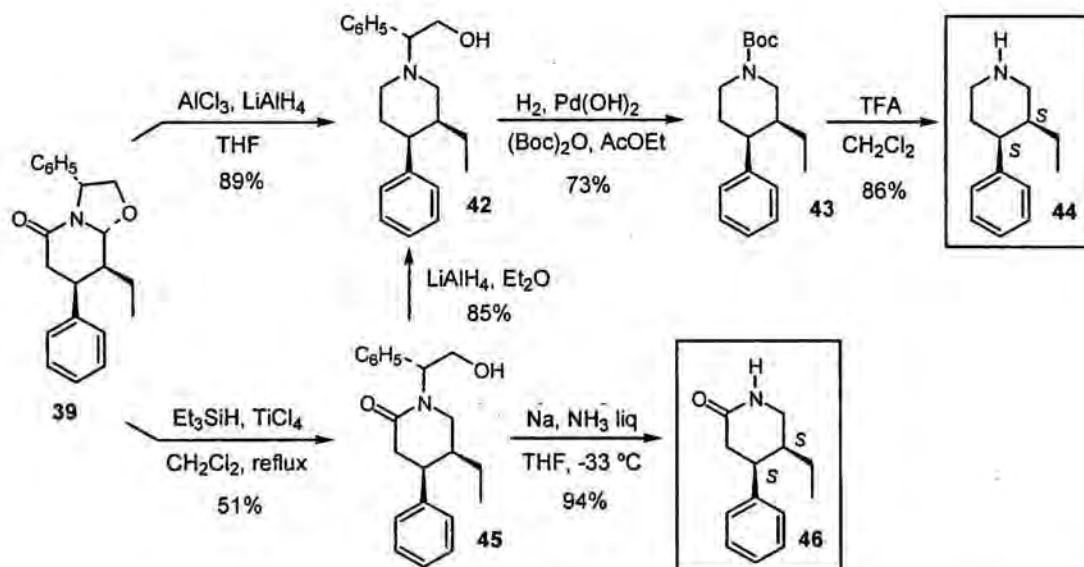


Figura 2.41

D'altra banda, la mescla d'isòmers **35a,b** es va sotmetre a reducció amb AlH_3 obtenint-se les piperidines **47a** i **47b** en una proporció relativa 4:1 amb un rendiment global del 80%. L'anàlisi de raigs-X (vegeu annex) d'un cristall de l'isòmer majoritari **47a** va permetre conèixer la configuració absoluta dels estereocentres presents a la molècula i, amb això, confirmar de manera inequívoca l'estereoselectivitat de l'etapa d'addició conjugada a les lactames insaturades **7** i **8**. L'*N*-benzilpiperidina **47a** fou sotmesa a hidrogenació catalítica en presència

de dicarbonat de di-*tert*-butil rendint el compost **48a**, la desprotecció de l'àtom de nitrogen del qual proporcionarà el (3*S*,4*R*,5*S*)-5-etil-4-fenil-3-piperidinametanol **49**. La hidrogenolisi del substituent benzilic de l'isòmer minoritari **47b** en les condicions indicades anteriorment per a **47a** va permetre obtenir la piperidina protegida **48b**.

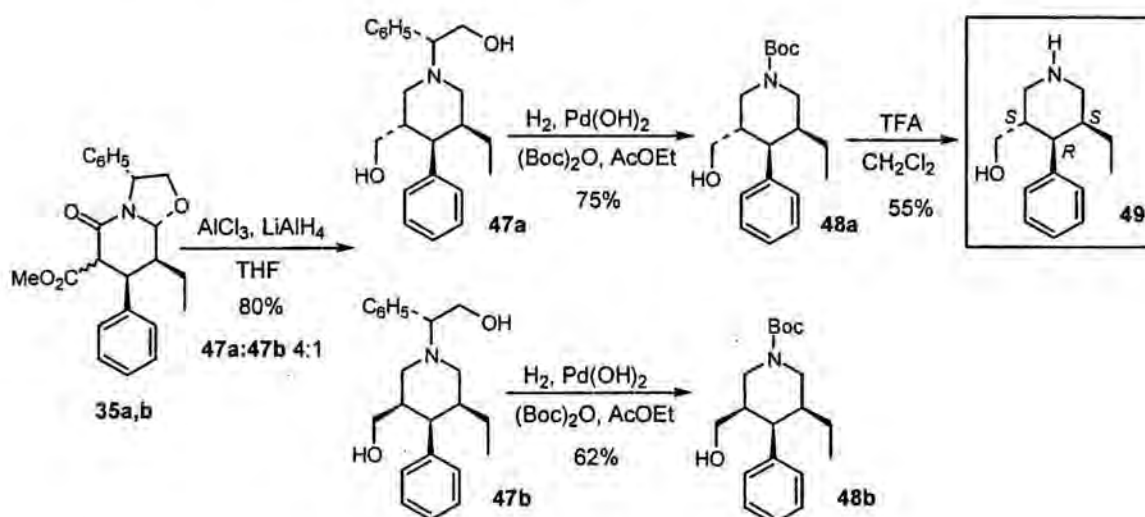


Figura 2.42

Els anteriors resultats posen de manifest que l'addició de cuprats a les lactames insaturades **7** i **8**, seguida d'eliminació del grup activant benziloxicarbonil, reducció de la lactama i supressió de l'inductor quiral, constitueix un excel·lent procediment per a la preparació enantioselectiva de *cis*-4-aryl-3-alkylpiperidines i piperidones. D'altra banda, aquest mètode pot estendre's a la preparació d'altres piperidines *cis*-3,4-disubstituídes si se selecciona la lactama de partida amb el substituent adequat a la posició C-8 i l'organocuprat utilitzat en l'etapa d'addició. Així mateix, el procediment ofereix la possibilitat d'accedir a piperidines 3,4,5-trisubstituídes, encara que amb una menor eficàcia des del punt de vista de l'estereoselectivitat.

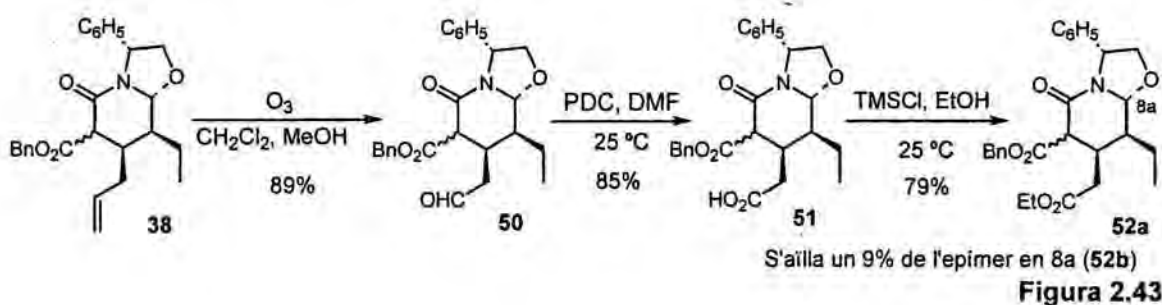
2.3.5. Preparació enantioselectiva del *cis*-3-etilpiperidina-4-acetat d'etil (**55**) i del *cis*-5-etil-2-piperidona-4-acetat d'etil (**57**).

Els derivats de 3-etilpiperidina-4-acetat constitueixen precursors versàtils en la síntesi de productes naturals, particularment d'alcaloides indòlics i benzo[*a*]quinolínidínic. Per aquest motiu, en el present treball ens proposarem estudiar un mètode per a la preparació enantioselectiva d'ambdós isòmers *cis* i *trans* del 3-etilpiperidina-4-acetat d'etil a partir de lactames quirals. L'assequibilitat tant de l'(*R*)- com de l'(*S*)-fenilglicinol utilitzat com a inductor permet accedir a ambdós enantiòmers del producte desitjat, la qual cosa incrementa el valor sintètic del procediment. En aquest capítol es descriu la preparació de l'isòmer *cis* del 3-

etilpiperidina-4-acetat d'etil a partir de la lactama **38** i en el següent capítol es descriurà la síntesi enantioselectiva de l'isòmer *trans* i es comentaran els precedents en la síntesi d'alcaloides a partir de derivats de *cis* i *trans*-3-etilpiperidina-4-acetat.

2.3.5.1. Transformació del substituent al·lil de **38** en una cadena d'acetat.

El tractament de **38** amb ozó proporcionà l'aldehid **50**, l'oxidació del qual amb dicromat de piridini rendí l'àcid desitjat **51** amb excel·lents rendiments en ambdues etapes. Els intents d'efectuar la transformació de **38** en l'àcid **51** en una sola etapa per ozonolisi oxidant [1) O₃; 2) H₂O₂ 30%]] resultaren menys satisfactoris. Finalment, la formació de l'ester etílic **52a** es dugué a terme per addició de clorur de trimetilsilil a una dissolució etanòlica de **51**⁷¹. D'aquesta manera es va aïllar el compost **52a** amb un 79% de rendiment, acompanyat d'un 9% de **52b**, epímer en C-8a de l'anterior, encara que això no representa cap problema des del punt de vista estereoquímic (vegeu el següent paràgraf).



2.3.5.2. Síntesi del (3*S*,4*R*)-3-etilpiperidina-4-acetat **55** a partir de **52**.

L'eliminació del grup activant benziloxicarbonil present a **52a** en les condicions habituals rendí la lactama **53a** amb bons rendiments. La reducció quimioselectiva del carbonil de lactama i de l'enllaç C-O de **53a** s'efectuà utilitzant borà en tetrahidrofuran. D'aquesta manera, es va aïllar el compost **54** amb un 66% de rendiment, no observant-se la formació de productes de reducció de l'ester. Cal destacar que l'isòmer minoritari **52b** es transformà en **53b**, isòmer en C-8a de **53a**, la reducció del qual proporcionà així mateix **54**. Finalment, la hidrogenolisi del substituent benzílic de **54** conduí a la piperidina desitjada **55**.

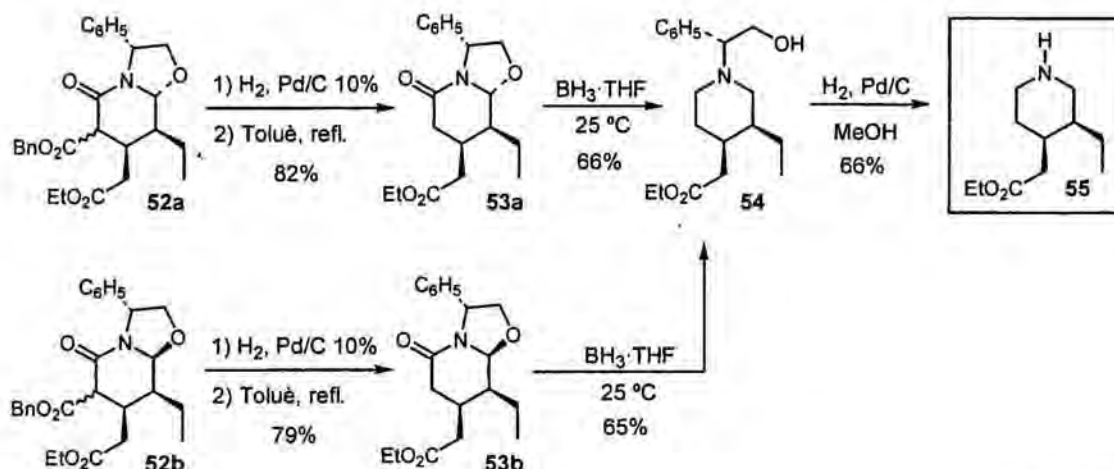


Figura 2.44

2.3.5.3. Síntesi del (4*R*,5*S*)-5-etil-2-oxopiperidina-4-acetat d'etil **57** a partir de **53a**.

A més, es considerarà d'interès la preparació de la lactama **57**, la qual conserva la funcionalització de tipus amida i, per tant, pot permetre la posterior introducció de substituents a la posició 2 de l'anell de piperidina. La preparació de **57** implicava l'eliminació de l'inductor quiral de **53**, transformació que es dugué a terme per trencament de l'enllaç C-N benzílic amb calci en amoníac líquid, seguit de tractament de les hidroxil i 2-feniletòxi amides resultants **56a,b** amb trietilsilà i àcid trifluoroacètic. Desafortunadament, en aquestes condicions, el producte desitjat **57** es va aïllar amb només un 20% de rendiment, acompanyat de **58**, resultant de la reducció parcial de l'amida i de posterior lactonització.

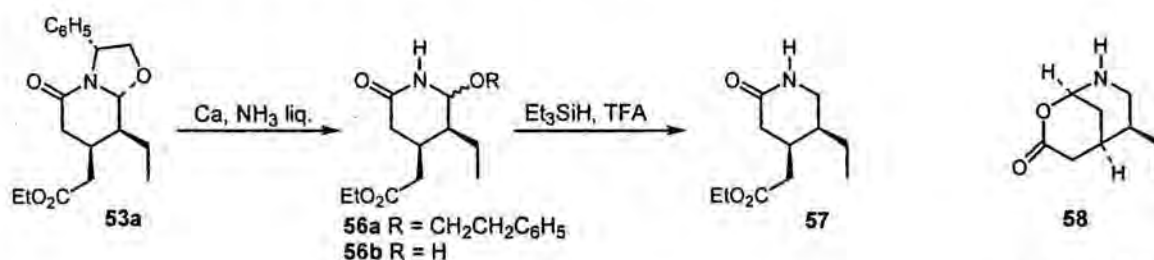


Figura 2.45

La utilitat sintètica dels derivats de la *cis* piperidina **55** i **57** en la elaboració de productes naturals es comentarà en el següent capítol, on es descriu la preparació enantioselectiva dels corresponents isòmers *trans*.

**Capitol 3. Reaccions d'addició conjugada d'anions estabilitzats
a lactames insaturades derivades del fenilglicinol.**

Des de que a l'any 1887 Michael publicà una sèrie d'articles descrivint l'addició de les sals sòdiques del malonat de dietil i de l'acetoacetat d'etil al cinamat d'etil, les reaccions d'addició d'anions estabilitzats a olefines empobrides electrònicament constitueix un dels procediments més freqüentment utilitzats en síntesi orgànica per a la construcció de l'esquelet carbonat de molècules complexes^{72,73}. Les posteriors variants de la reacció que permeteren accedir a cicloalcans, tals com l'anel·lació de Robinson, ampliaren la utilitat sintètica de les reaccions de Michael.

No obstant això, i de manera similar a allò que ha estat comentat en el Capítol anterior, les amides insaturades constitueixen acceptors de Michael poc eficaces, a diferència del que succeeix amb altres compostos carbonílics α,β -insaturats tals com els esters o les cetones. Així, Snieckus^{26a} observà que les sals sòdiques d'esters de l'àcid malònic no s'addicionen a crotonamides secundàries o terciàries en les condicions habituals.

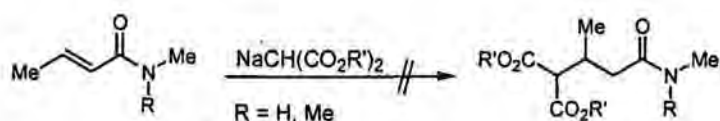


Figura 3.1

Posteriorment Corriu descriu que l'addició de Michael de cetones, nitroalcans, cianoacetat d'etil, β -ceto-esters i esters de l'àcid malònic a amides insaturades primàries o terciàries pot efectuar-se en un medi heterogeni de CsF/Si(OMe)₄ en absència de dissolvent amb excel·lents rendiments en la major part dels casos⁷⁴. A més, els productes d'addició a amides primàries proporcionen les corresponents glutarimides o dihidropiridones. A la següent Figura es representen alguns exemples descrits per Corriu.

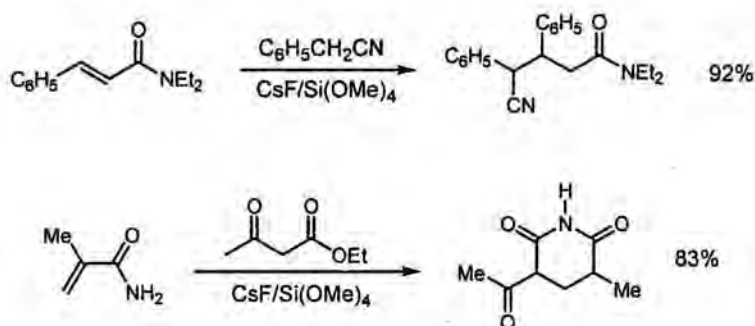


Figura 3.2

Tot i això, tal com es posa de manifest en el següent exemple descrit per Snieckus, les amides terciàries insaturades experimenten reaccions d'addició de Michael d'altres anions estabilitzats, com els derivats de ditians, de manera eficaç^{26a,75}.

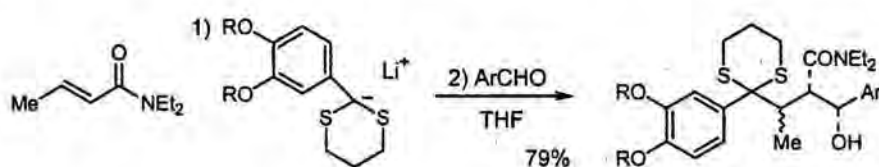


Figura 3.3

Cal esmentar que les tioamides insaturades⁷⁶ es comporten com a bons acceptors de Michael en reaccions amb enolats de compostos carbonílics, a diferència del que succeeix amb les amides.

3.1. Reaccions d'addició conjugada d'anions estabilitzats a lactames insaturades.

3.1.2. Reaccions d'addició a lactames insaturades derivades de la pirrolidina.

Les reaccions d'addició conjugada d'enolats a les lactames insaturades bicícliques derivades de l'àcid (S)-piroglutàmic representades a la següent Figura, particularment sobre la lactama **b**, han estat extensivament estudiades per Moloney⁷⁷ en el context de la síntesi de derivats de l'àcid kaínic. En aquests treballs s'utilitzen diversos enolats derivats del malonat de dietil, tris(etoxicarbonil)metà, cianoacetat de metil i acetoacetat d'etil, observant-se bons resultats en la formació dels productes d'addició. No obstant això, aquests productes mostren tendència a experimentar reaccions de retroaddició en medi bàsic. Per aquest motiu, Moloney estudia l'addició d'enolats de zinc preparats a partir de diversos bromoacetats en les condicions de Reformatsky i d'acetals de cetena sililats en presència d'un àcid de Lewis, observant-se millors resultats en el primer cas. Finalment, els intents d'efectuar reaccions d'addició conjugada utilitzant l'àcid de Medrum, (fenilsulfanil)acetat de metil, fenilacetat de metil o acetat de *tert*-butil resultaren infructuosos. Les anteriors reaccions són estereoselectives, obtenint-se majoritàriament l'isòmer en el que tots els substituents guarden una relació *trans*, termodinàmicament més estable.

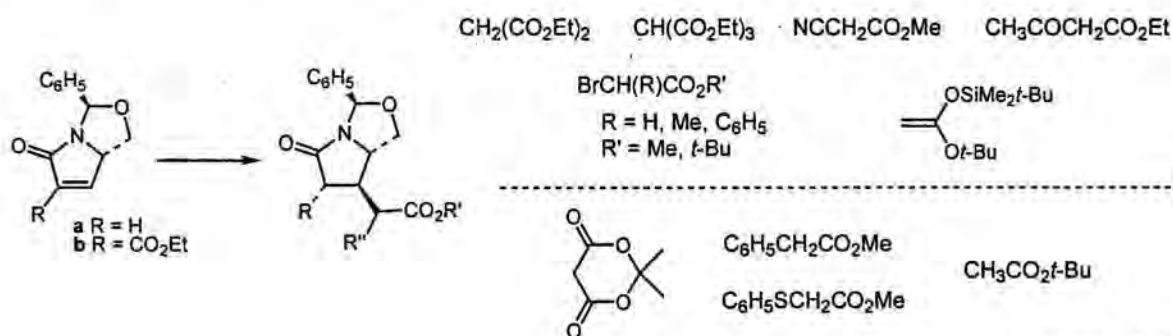


Figura 3.4

En un treball recent Madalengoitia⁷⁸ descriu l'addició conjugada de l'enolat de liti de l'acetonitril a la mateixa γ -lactama utilitzada per Moloney (Figura 3.4, lactama **a**) amb un 79% de rendiment.

D'altra banda, la lactama derivada així mateix de l'àcid (S)-piroglutàmic representada a la següent Figura ha estat utilitzada per Langlois⁷⁹ en l'addició d'enolats dels malonats de dimetil i de di-*tert*-butil i del (fenilsulfanil)acetat de *tert*-butil amb rendiments superiors al 85% i elevada estereoselectivitat.

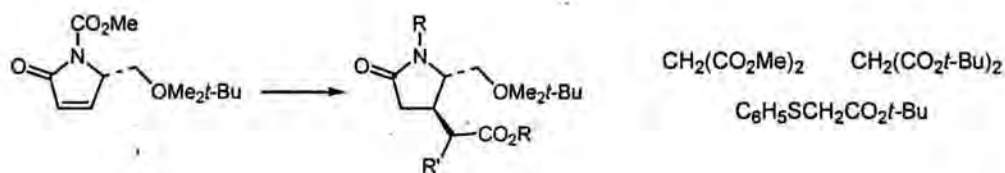


Figura 3.5

Speckamp⁸⁰ descriu diverses reaccions d'addició conjugada dels enolats de sodi dels malonats de dimetil i de dietil, de l'acetoacetat d'etil i del (fenilsulfonil)acetat de metil amb rendiments superiors al 90%, observant-se de nou la formació d'isòmers *trans* com a conseqüència de la seva major estabilitat termodinàmica.

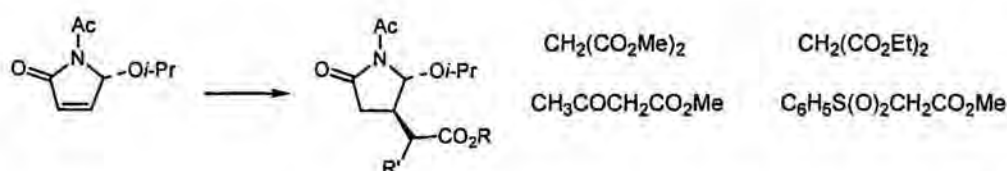


Figura 3.6

De la mateixa manera, existeixen alguns exemples de reaccions d'addició d'anions estabilitzats per sofre⁸¹ a γ -lactames insaturades, observant-se bons resultats tant sota el punt de vista del rendiment químic com de l'estereoselectivitat.

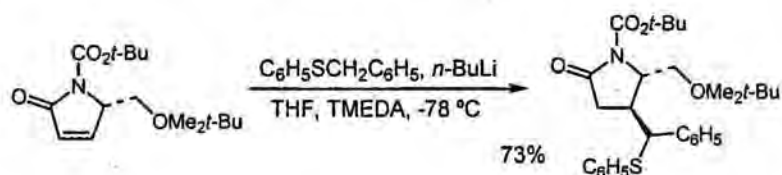


Figura 3.7

D'altra banda, Lete⁸² descriu excel·lents resultats en l'addició de les sals lítiques de l'1,3-ditià i del bis(fenilsulfanil)metà a la γ -lactama insaturada present a la pirroloisoquinolina, representada a la següent Figura. A més, particularment quan el substituent de la posició angular és butil, s'observa una estereoselectivitat oposada en funció del nucleòfil utilitzat. Així, la sal lítica de l'1,3-ditià proporciona l'isòmer *cis* mentre que la sal lítica del bis(fenilsulfanil)metà rendeix l'isòmer *trans*, en ambdós casos amb una estereoselectivitat superior al 95%.

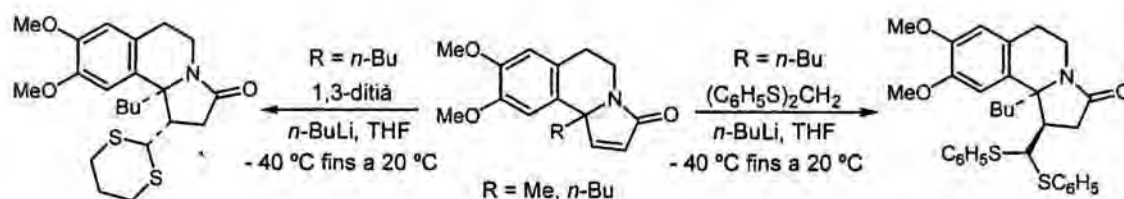


Figura 3.8

3.1.3. Reaccions d'addició a lactames insaturades derivades de la piperidina.

L'addició conjugada de la sal sòdica del malonat de dietil a derivats de la 5-etil-5,6-dihidropiridona, reacció descrita originalment per Battersby i Turner⁸³, ha estat utilitzada per diversos autors⁸⁴ per a la incorporació d'una cadena d'acetat a la posició 4 de l'anell de piperidina en el context de la síntesi d'alcaloides indòlics i benzo[a]quinolizidínics. La reacció transcorre amb rendiments de l'ordre del 70% i proporciona majoritàriament l'isòmer *trans*.

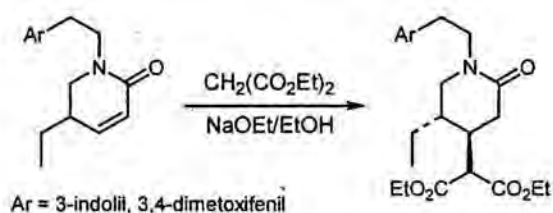


Figura 3.9

La presència d'un grup atractor d'electrons sobre l'àtom de nitrogen no comporta un augment en el rendiment de la reacció⁸⁵.

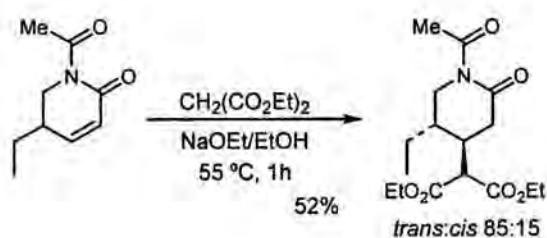


Figura 3.10

D'altra banda, l'agrupació de 3-etil-5,6-dihidropiridona present a la indoloquinolizidina de la Figura 3.11 no experimenta addició de Michael amb enolats derivats del malonat de dimetil, (fenilsulfanil)acetat de metil o 2-(metoxicarbonil)-1,3-ditiola⁸⁶.

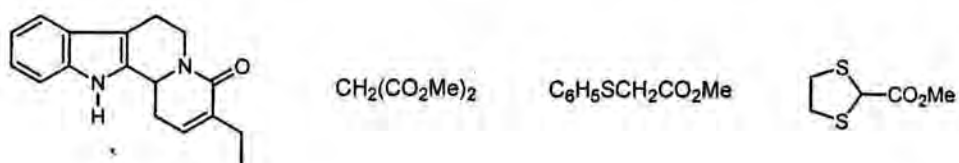


Figura 3.11

Tot i això, la presència d'un grup hidroxil a la cadena d'etil de l'anterior lactama insaturada permet efectuar reaccions d'addició conjugada per tractament amb un excés d'acetat de *tert*-butil i LDA, en establir-se l'enolat intermedi per formació d'un quelat⁸⁷.

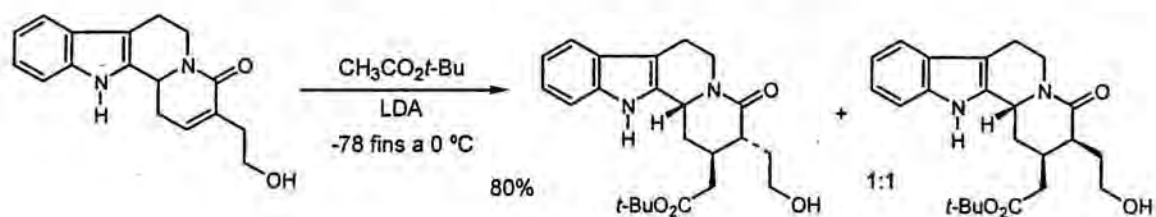


Figura 3.12

D'altra banda, la tioamida de la següent Figura proporciona el producte d'addició amb un 90% de rendiment quan es tracta amb malonat de dimetil i metòxid sòdic, conduint a una mescla d'isòmers *trans:cis* 6:1 en els estereocentres generats en la reacció⁸⁸.

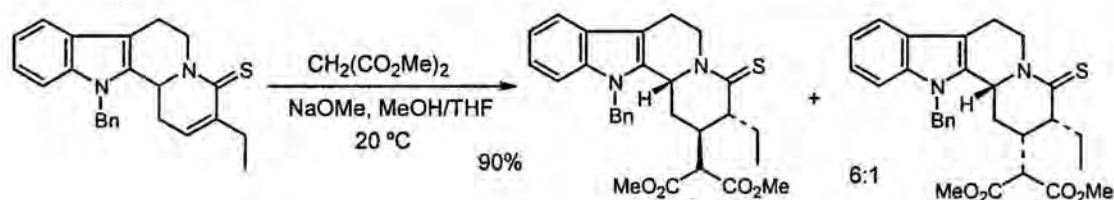


Figura 3.13

Stork, en els seus estudis sobre la síntesi de la camptotecina, descriu l'addició de Michael a la lactama insaturada representada a la Figura 3.14 utilitzant un ester butíric substituït en posició α amb un carbonat⁸⁹. Aquesta reacció proporciona el corresponent producte d'addició i acilació intramolecular de l'enolat amb bons rendiments.

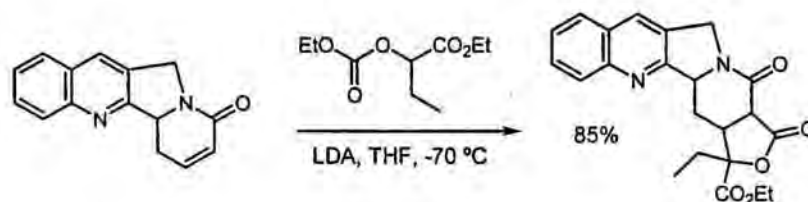


Figura 3.14

En el context de la síntesi de l'emetina s'ha descrit que la sal lítica de la 1-metildihidroisoquinolina s'addiciona a la lactama insaturada present a la benzo[*a*]quinolizidina de la Figura 3.15 amb un 54% de rendiment^{87a}.

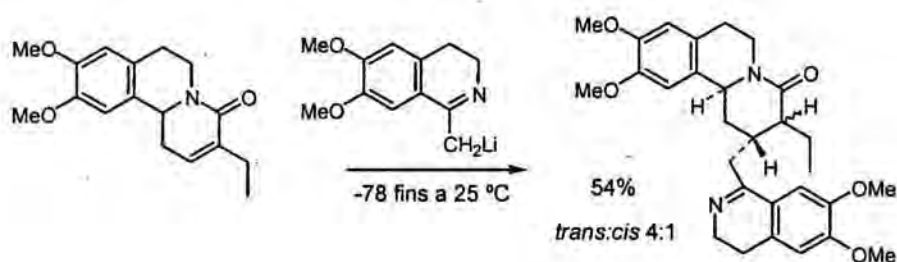


Figura 3.15

La substitució de l'etil de l'anterior lactama insaturada per un substituent metoxicarbonil, que activa el doble enllaç enfront a la addició de Michael, permet efectuar una reacció anàloga a partir de la 1-metildihidroisoquinolina i la 1-metildihidro- β -carbolina representades a la següent Figura, simplement en dissolució metanòlica, en absència d'una base⁹⁰.

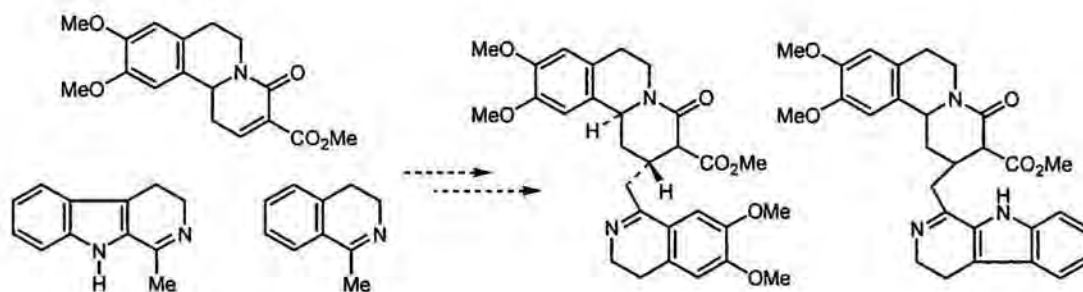


Figura 3.16

La sal lítica del 2-etoxicarbonil-1,3-ditiolà s'addiciona a la lactama insaturada de la Figura 3.17 i proporciona el corresponent producte d'addició de Michael amb excel·lents rendiments⁹¹. Tot i això, els intents de provocar l'addició de la sal sòdica del bis(etilsulfanil)acetat de metil a la mateixa lactama resultaren infructuosos.

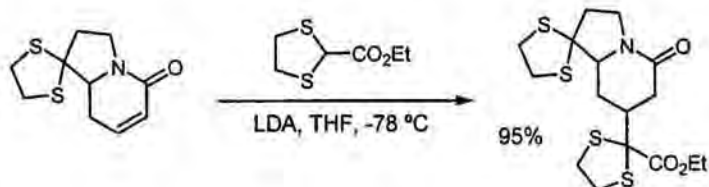


Figura 3.17

D'altra banda, Rubiralta⁹², en els seus estudis sobre la síntesi dels alcaloïdes indòlics dasicarpidona i uleïna, descriu l'addició del dianió del 2-(2-ditianil)indole a derivats de la 3-etil-5,6-dihidropiridona. El corresponent adducte s'obté com a una mescla d'isòmers *cis-trans* amb moderada estereoselectivitat però amb bons rendiments químics.

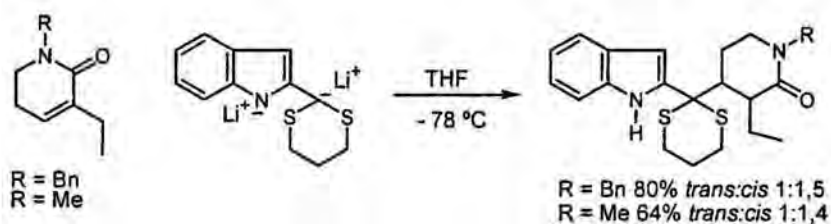


Figura 3.18

Finalment, Hanessian⁹³, en els seus estudis sobre la utilització d'anions derivats de fosfonamides quirals a compostos carbonílics α,β -insaturats, descriu excel·lents resultats en reaccions d'addició a lactames α,β -insaturades derivades de la piperidina i de la pirrolidina. Així, a la següent Figura es representa l'addició d'una fosfonamida quiral a l'*N*-4-metoxibenzil-5,6-dihidropiridona. Aquesta reacció proporciona el producte d'addició amb un 96% de rendiment com a una mescla 75:25 d'isòmers en C-4.

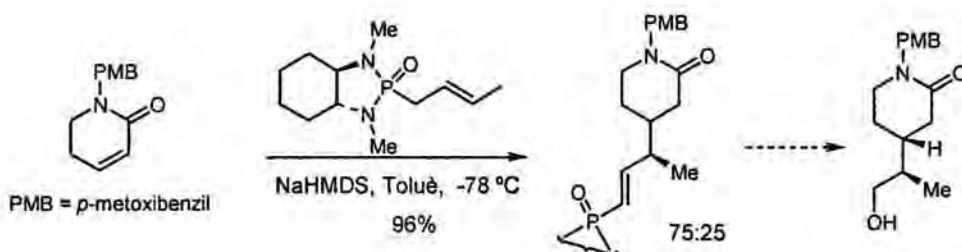


Figura 3.19

3.2. Resultats propis

En un treball anterior del nostre grup s'observà que el tractament de la lactama insaturada **2a** amb la sal sòdica del malonat de dimetil, de l'acetilacetat de metil o del (metilsulfinil)acetat de metil en diferents condicions experimentals no proporcionava els productes d'addició conjugada esperats, aïllant-se en tots els casos la piridona **15** com a únic compost identificable⁶⁰. Aquest resultat es justificà considerant l'elevada acidesa dels protons de la posició C-8, deguda a la presència del grup activant benziloxicarbonil, i la reversibilitat de

la reacció d'addició de Michael del malonat de dimetil a aquesta lactama. L'abstracció del protó àcid d'aquesta posició en les condicions alcalines de la reacció genera el corresponent viníleg de l'enolat, el qual evoluciona de forma irreversible cap a la formació de la piridona **15**.

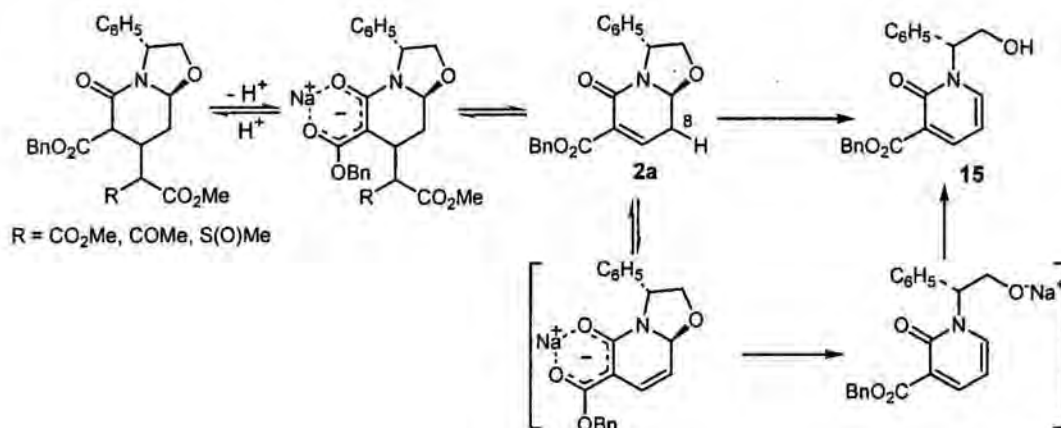


Figura 3.20

La interferència de l'acidesa dels protons de la posició γ en addicions conjugades a lactames insaturades en les que el doble enllaç es troba activat per un grup ester ha estat observada també per Moloney^{77d}. Així, els intents d'efectuar la reacció tàndem d'addició conjugada de la sal sòdica del malonat de dimetil (NaNH₂, THF, DMPU), seguida d'alquilació de l'enolat resultant amb bromur de benzil, a partir de la lactama representada a la següent Figura, proporcionà el producte d'addició de Michael no alquilat (37%) juntament amb un 41% d'una pirrolidona β,γ -insaturada benzilada en la posició α , com a una mescla d'isòmers. El mecanisme proposat implica dos vies competitives: addició conjugada del malonat (via b) i desprotonació (via a) per a donar un homoenolat capaç d'experimentar alquilació en les posicions α o γ . L'alquilació es produeix en la posició α degut a la major estabilitat de l'enolat β -dicarbonílic.

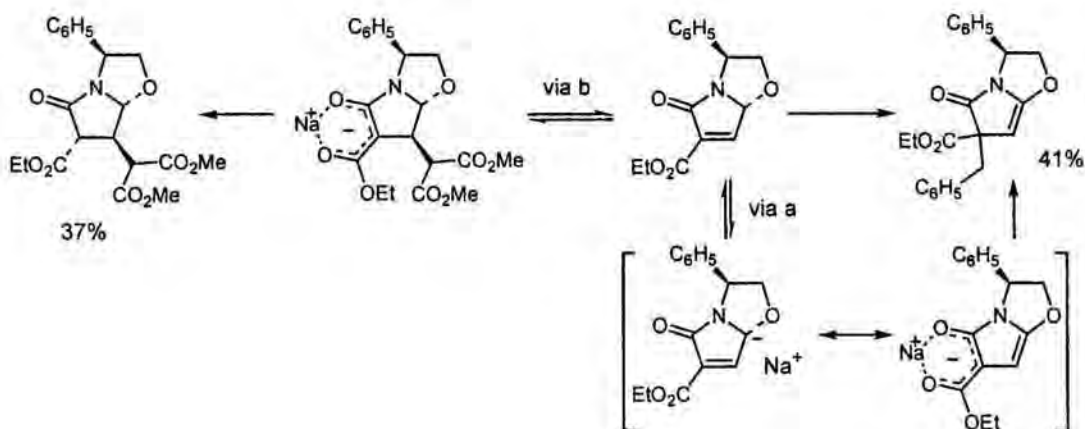


Figura 3.21

A la vista dels anteriors precedents decidírem estudiar el curs de reaccions d'addició conjugada d'anions estabilitzats a les lactames insaturades no activades **9**, **10** i **11**. Amb això preteníem, d'una banda, comprovar si la menor acidesa del protó de la posició γ (no existeix el grup alcoxicarbonil a la posició 6) permetia efectuar reaccions d'addició conjugada de manera satisfactòria i, d'una altra, analitzar la influència de la configuració de l'estereocentre de la posició C-8a i del substituent etil present a la lactama **11** en l'estereoselectivitat de la reacció. En aquest sentit cal considerar que, a diferència del que succeïa en les reaccions d'organocuprats discutides en el Capítol anterior, les addicions d'anions estabilitzats són reversibles, la qual cosa pot tenir implicacions en l'estereoquímica de la reacció.

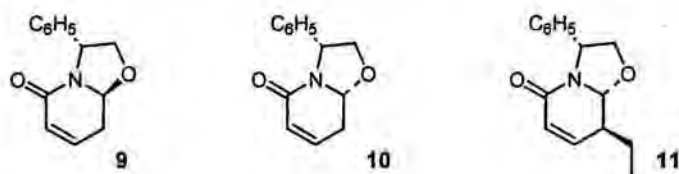


Figura 3.22

La preparació de la lactama insaturada **9** s'assajà inicialment per fenilselenació de l'enolat d'**1**, seguida d'oxidació de l'àtom de seleni i eliminació. Tot i això, després dels diferents assaigs realitzats utilitzant com a base diisopropilamidur de liti o bis(trimetilsilil)amidur de liti, la preparació del compost **59** resultà poc eficaç, obtenint-se sempre quantitats variables del bisfenilselanil derivat **60**. El tractament de **59** amb ozó proporcionà la lactama desitjada **9** amb bons rendiments.

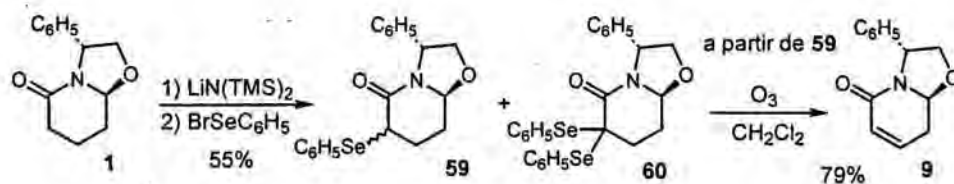


Figura 3.23

Amb la finalitat de trobar un mètode alternatiu més satisfactori per a la preparació de **9**, s'assajà la preparació del sulfòxid **61** per tractament d'**1** amb hidrur de potassi i fenilsulfinat de metil⁹⁴. Aquesta reacció proporcionà el sulfòxid **61** amb un 95% de rendiment com a una mescla d'isòmers. En canvi, els intents d'efectuar l'anterior reacció utilitzant com a base bis(trimetilsilil)amidur de potassi resultaren infructuosos. La posterior calefacció de **61** a la temperatura de reflux del toluè rendí satisfactòriament el compost desitjat **9**.

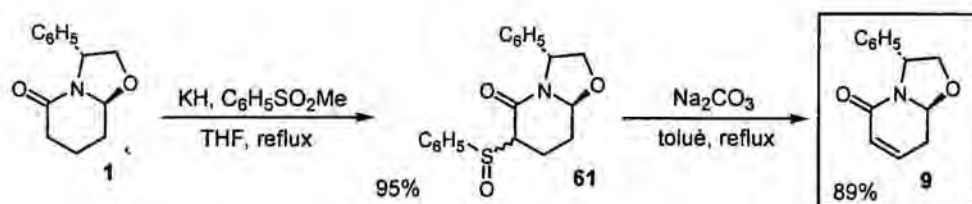


Figura 3.24

A la vista d'aquests resultats, per a la preparació de les lactames insaturades **10** i **11** a partir de **3** i **4**, respectivament, s'utilitzà l'anterior procediment, observant-se excel·lents rendiments en ambdós casos.

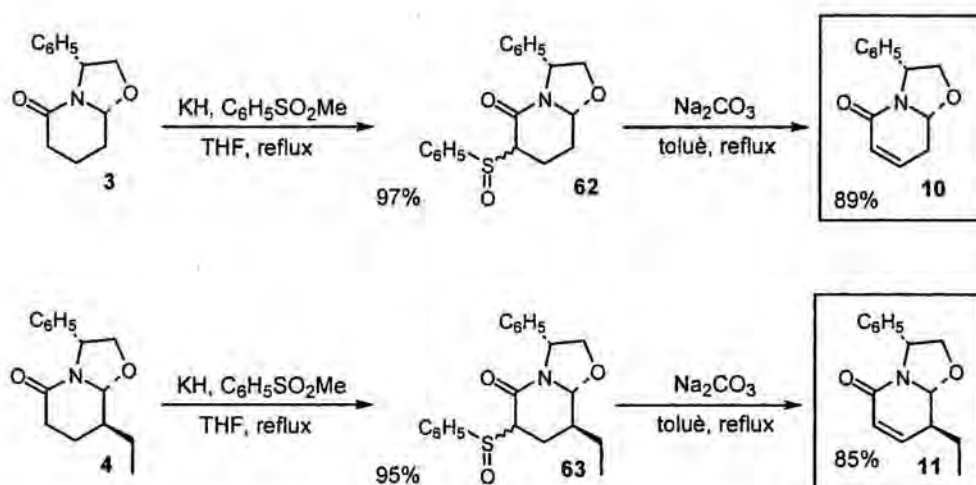


Figura 3.25

Cal esmentar que es realitzaren diversos assaigs amb la finalitat de preparar la lactama insaturada **67**, la qual posseeix un substituent etil en posició α . Tot i això, cap d'ells resultà eficaç. Així, l'alquilació de l'enolat del seleno derivat **59** o del sulfòxid **61** amb iodur d'etil proporcionà els compostos **64** (20%) i **65** (52%), respectivament, el primer d'ells amb un rendiment no útil des del punt de vista sintètic. L'oxidació de **64** amb ozó rendí la lactama **67** desitjada amb un 55% de rendiment, juntament amb un 16% del seu regioisòmer exocíclic **68**. D'altra banda, la calefacció del sulfòxid **65** a la temperatura de reflux del toluè proporcionà únicament el regioisòmer no desitjat **68** amb un 50% de rendiment, junt amb la piridona **69**. De forma alternativa s'assajà la reparació de **64** i **65** a partir de l'etil-lactama **66**, obtinguda per alquilació d'**1** seguint el procediment que s'havia desenvolupat en un treball anterior¹⁰. Per a la preparació de **64** s'assajà la formació de l'enolat de **66** utilitzant bases tals com bis(trimetilsilil)amidur de liti, *sec*-butil-liti o hidrur sòdic, seguida d'addició de clorur de fenilseleni. En tots els casos es recuperà el producte de partida. D'altra banda, la formació del sulfòxid **65** s'intentà dur a terme per introducció d'un grup fenilsulfanil seguida d'oxidació. Tot i

això, els intents de formació de l'enolat de **66** amb bis(trimetilsilil)amidur de liti seguida d'addició de benzetiosulfonat de S-fenil resultaren infructuosos.

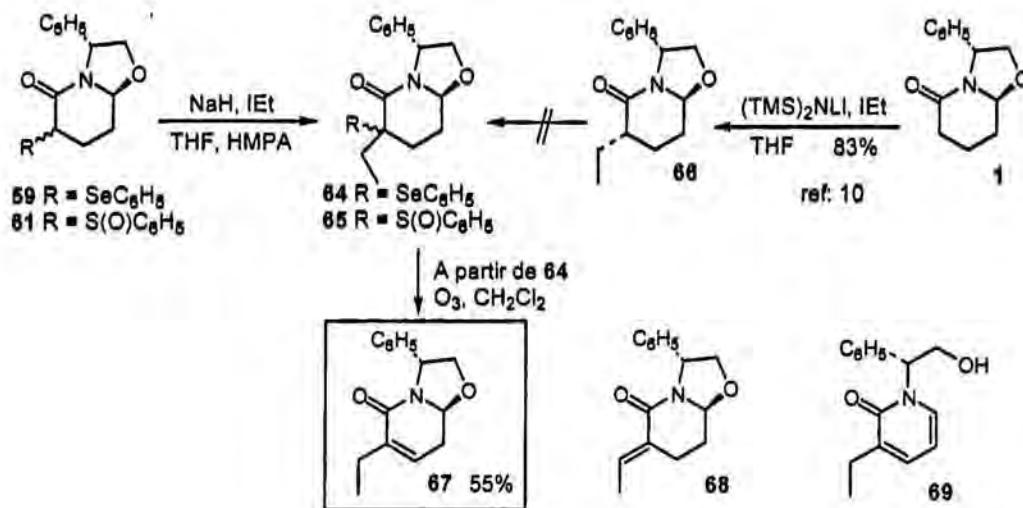


Figura 3.26

3.2.1. Assaigs d'addició conjugada d'anions estabilitzats a les lactames insaturades **9** i **10**.

L'estudi de la reactivitat de les lactames insaturades **9-11** en reaccions d'addició de Michael enfront de diversos anions estabilitzats s'inicià utilitzant el compost **9**. Inicialment, decidírem emprar un dels nucleòfils més clàssics en aquest tipus de reaccions, el malonat de dimetil. Es realitzaren assaigs utilitzant com a base diisopropilamidur de liti o hidrur sòdic, en diverses proporcions molars, en absència o presència d'HMPA i a diferents temperatures, recuperant-se el producte de partida o, en condicions dràstiques, observant-se únicament la formació de les piridones **25** o **72**. Només en un dels assaigs, en el qual s'utilitzà un defecte de base en presència d'HMPA, es va aïllar, amb un 15% de rendiment, el producte d'addició **70** com a una mescla d'epímers que no s'estudià detalladament.

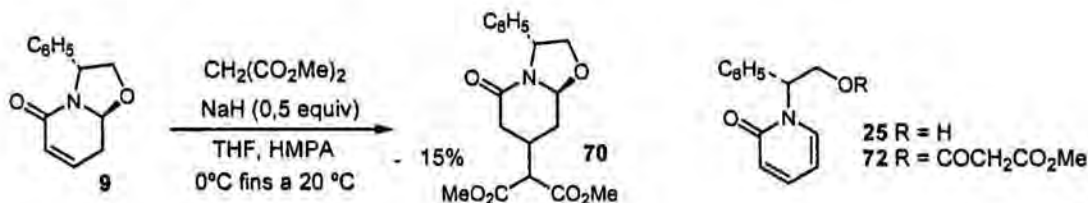


Figura 3.27

Tot i això, la sal lítica de l'1,3-ditià experimentà addició⁸⁵ a la lactama **9** i proporcionà el corresponent adducte **73** amb un 71% de rendiment, com a un únic estereoisòmer detectat per mètodes espectroscòpics. La configuració absoluta de l'estereocentre generat en la reacció es determinà per comparació de les dades espectroscòpiques del compost **74**, obtingut per tractament de **73** amb borur de níquel, amb les del mateix compost obtingut prèviament a través d'una via alternativa consistent en l'addició del metilcianocuprat de liti a la lactama insaturada **2a** seguida de desbenziloicarbonyllació⁸⁶. Les dades de ressonància magnètica nuclear de protó i de carboni-13 i el valor de la rotació específica d'ambdós compostos foren coincidents. Aquest fet posa de manifest que l'addició de cuprats i de la sal lítica del ditià a les lactames **2a** i **9**, respectivament, ambdues amb la configuració *S* en el carboni C-8a, té lloc amb la mateixa selectivitat facial.

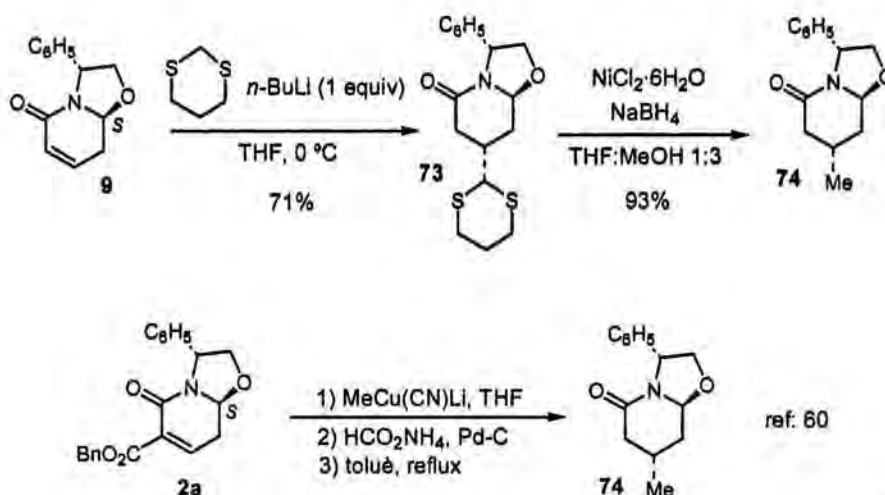


Figura 3.28

L'addició de l'enolat del (metilsulfanil)acetat d'etil a la lactama insaturada **9** proporcionà majoritàriament la piridona **25** (60%), junt amb el producte d'addició conjugada desitjat **75** en baix rendiment (32%) en forma d'una mescla d'isòmers. Quan aquesta mescla se sotmeté a desulfuració utilitzant borur de níquel s'obtingué la lactama-acetat **76** com a un únic isòmer, posant-se de manifest l'elevada selectivitat facial de l'addició de l'enolat a la lactama **9**.

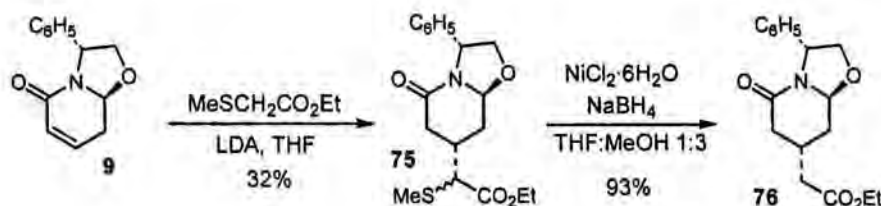


Figura 3.29

D'altra banda, el tractament de la lactama **9** amb 1,5 equivalents de la sal lítica del 2-etoxicarbonil-1,3-ditiolà (**77**)^{91,96} en dissolució de tetrahidrofuran rendí el compost **78** amb un 72% de rendiment com a un únic estereoisòmer, acompanyat d'un 9% de **79**, resultant de l'acilació de l'enolat. En cap cas s'observà la formació de la piridona **25**. Quan l'anterior reacció s'efectuà incrementant la proporció de **77** fins a 4 equivalents, augmentà la formació de **79** (42%) en detriment de **78** (48%). La desulfuració de **78** proporcionà el compost **76**, idèntic en les seves propietats físiques i espectroscòpiques a l'obtingut a partir de **75**.

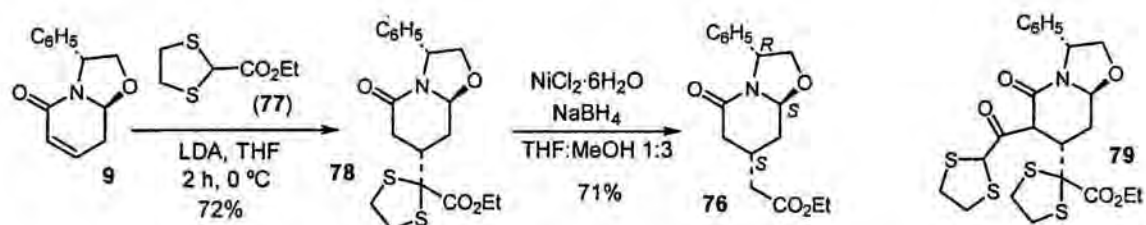


Figura 3.30

És de destacar que el compost **79** es va aïllar com a una mescla de la β -cetoamida **79a** i de l'enol **79b**, que pogueren separar-se mitjançant cromatografia en columna. El compost **79a** experimentava en dissolució neutre una lenta equilibració per a donar **79b**. L'aïllament de les formes ceto i enòlica de **79** probablement es deu a que en la reacció es generen dos isòmers, *cis* i *trans*, que es diferencien en la configuració del centre epimeritzable en C-6. Per a un dels isòmers, probablement el *cis*, l'elevat volum estèric dels substituents deu dificultar la mobilitat conformacional dels mateixos, situant el carbonil cetònic en una disposició espacial en la qual la formació del pont d'hidrogen intramolecular, que estabilitza la forma enòlica, es troba impedita. La desulfuració d'una mescla de **79a** i **79b** amb borur de níquel rendí el compost **80** amb un 38% de rendiment, junt amb un 21% de l'alcohol **81**. Aquest alcohol es va aïllar com a un isòmer majoritari, acompanyat d'una petita proporció (<10%, calculat en l'espectre de ressonància magnètica nuclear de protó) d'un segon diastereòmer, l'estereoquímica dels quals no s'estudià detalladament.

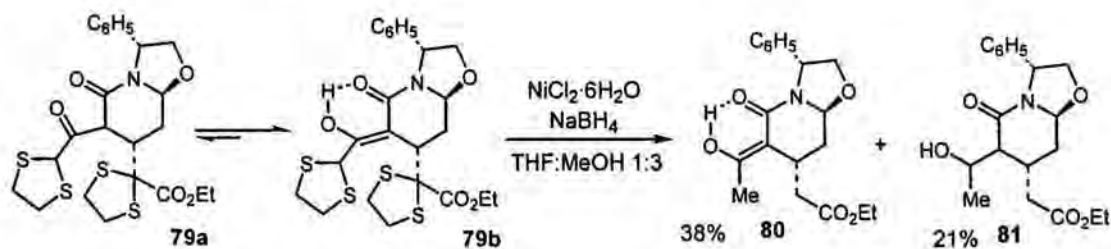


Figura 3.31

L'observació de que quan s'utilitzava un excés del compost **77** en els assaigs d'addició conjugada a **9** s'obtenia el producte d'acilació de l'enolat **79** ens estimulà a assajar la reacció tàndem d'addició conjugada seguida d'alquilació amb objecte d'obtenir piperidines disubstituïdes. Tòt i això, els intents d'introduir un substituent etil a la posició veïna al carbonil d'amida per addició de iodur d'etil sobre l'enolat generat en la reacció d'addició conjugada de **77** a l'amida insaturada **9** no proporcionaren el compost desitjat **82**. Així mateix resultaren infructuosos els assaigs d'alquilació amb iodur d'etil de l'enolat de **78** generat amb bis(trimetilsilil)amidur de liti en les condicions que prèviament havíem utilitzat per a l'alquilació de l'enolat d'**1** (vegeu la Figura 3.26). Només quan s'addicionà clorur de liti i HMPA al medi de reacció s'observà la formació de **82** amb un 12% de rendiment.

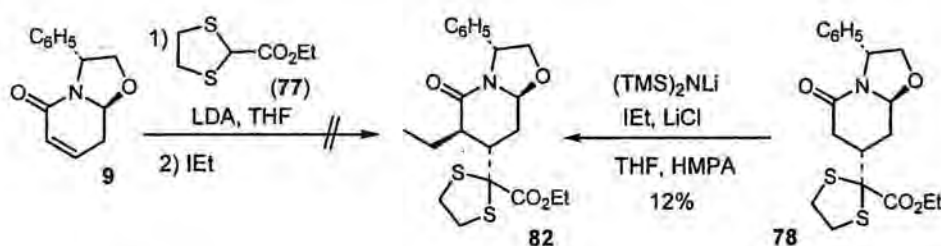


Figura 3.32

Els bons resultats obtinguts en l'addició de l'enolat de **77**, junt amb el fet de que aquest nucleòfil permet introduir una cadena d'acetat sobre la posició 4 de la piperidina, ens induïren a utilitzar aquest reactiu per a estudiar l'estereoselectivitat en l'addició de Michael d'anions estabilitzats a la lactama **10**. No obstant això, la utilització d'unes condicions idèntiques a les que havien permès obtenir el compost **78** amb un 72% de rendiment, rendiren pobres resultats en la formació del producte **83** (10%). L'addició d'HMPA al medi de reacció incrementà aquest rendiment fins a un 20%, no satisfactori sota un punt de vista sintètic. Finalment, quan la proporció de l'enolat de **77** s'incrementà fins a 3,5 equivalents, el compost desitjat **83** es va aïllar amb un 60% de rendiment. Sorprenentment, no s'observà la formació del corresponent producte d'acilació de l'enolat. La desulfuració de **83** en les condicions habituals va permetre obtenir la lactama-acetat **84**.

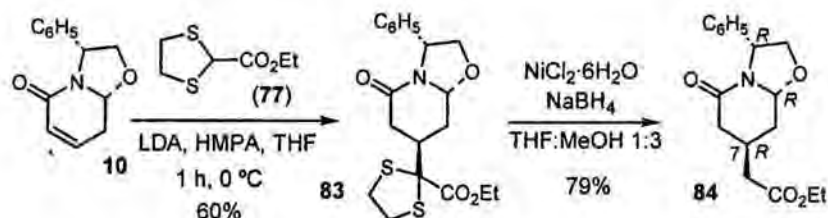


Figura 3.33

La configuració absoluta de l'estereocentre de la posició C-7 de les lactames **76** i **84** es determinà per comparació de les seves dades espectroscòpiques amb les de compostos relacionats obtinguts en treballs anteriors a través d'una via alternativa^{14,15}. Així, la ciclodeshidratació de l'aldehyd-diester aquiral de la següent Figura proporcionarà una mescla de les lactames isòmeres **a** i **b**. La comparació de les dades espectroscòpiques de la lactama minoritària **a** amb les de **76**, ambdues amb la configuració *S* en C-8a, i les de l'isòmer **b** amb les de **84**, ambdues amb la configuració *R* en C-8a, va permetre concloure que **76** i **a**, d'una banda, i **84** i **b** d'una altra, només es diferencien en la configuració en C-7 i, en conseqüència, que la configuració en C-7 de **76** és *S* i de **84** és *R*.

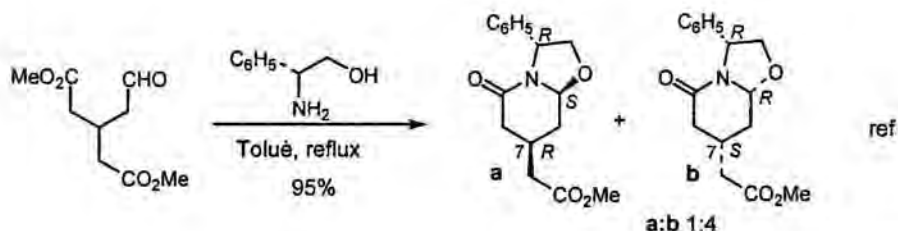


Figura 3.34

Per tant, les lactames insaturades **2a** i **2b**, amb configuració *S* a l'estereocentre C-8a, mostren la mateixa selectivitat facial en l'addició d'organocuprats que la lactama **9**, també amb la configuració *S* en C-8a, en l'addició d'anions estabilitzats. El mateix succeeix amb les lactames **5** i **6**, d'una banda, i **10** d'una altra, que posseeixen la configuració *R* en aquest estereocentre.

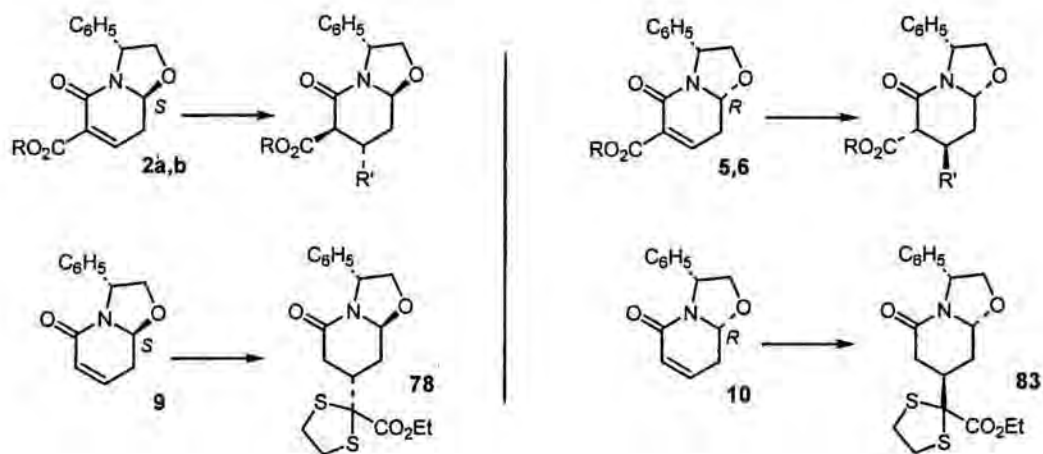


Figura 3.35

3.2.2. Assaigs d'addició conjugada d'anions estabilitzats a la lactama insaturada 11.

A continuació ens proposarem efectuar reaccions d'addició conjugada de l'enolat de **77** a la lactama insaturada **11** amb la finalitat de comprovar si l'estereoselectivitat de la reacció es trobava de nou determinada per la configuració de C-8a o bé en aquest cas per la presència del substituent etil veí al carboni electròfil del doble enllaç. Després de diferents assaigs, els millors resultats s'obtingueren quan s'utilitzà un excés de 5,0 equivalents del 2-etoxicarbonil-1,3-ditiolà (**77**) respecte a la lactama **11**. D'aquesta manera, s'obtingué el compost **85** amb un 52% de rendiment, no observant-se la formació d'altres estereoisòmers ni de productes d'acilació de l'enolat. El tractament de **85** amb borur de níquel rendí la lactama-acetat **86a**, que presentava una relació *trans* entre els substituents de les posicions C-7 i C-8. L'elevada estereoselectivitat de la reacció d'addició conjugada a la lactama **11** es posà de manifest al no apreciar-se traces significatives d'altres isòmers de **86a** per HPLC.

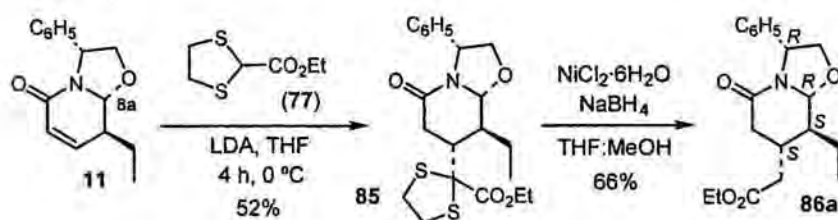


Figura 3.36

La configuració de l'estereocentre generat en la reacció es determinà per comparació de les dades espectroscòpiques de **86a** amb les del mateix compost obtingut prèviament a través d'una via alternativa^{14,15}. Així, en treballs anteriors del nostre grup s'havia observat que la reacció de ciclodeshidratació de l'aldehid diester racèmic representat a la següent Figura

amb (*R*)-fenilglicinol proporcionava majoritàriament un dels vuit possibles isòmers que poden generar-se en la reacció (b), acompanyat d'un isòmer minoritari (a). Les dades observades per a l'isòmer **b** i per a **86a** foren coincidents.

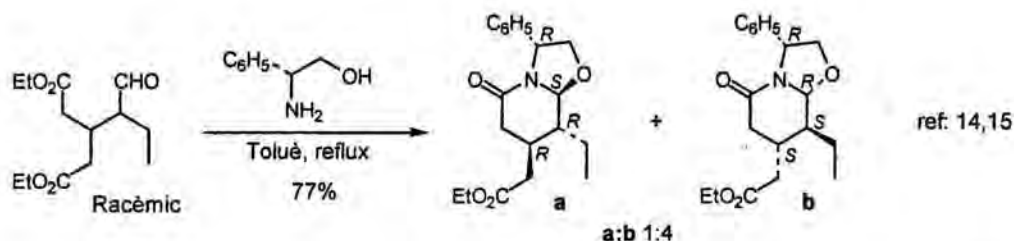


Figura 3.37

Per tant, en aquest cas, la presència del substituent etil a la lactama **11**, que posseeix la configuració *R* a l'estereocentre C-8a, determina l'estereoselectivitat de la reacció ja que provoca una selectivitat facial oposada a l'observada a partir de **10**. A més, cal recordar, que l'addició d'organocuprats a les lactames **7** i **8** proporcionava els corresponents productes d'addició amb una relació *cis* entre els substituents de les posicions C-7 i C-8. Aquest fet es pot justificar considerant que l'addició de l'enolat de **77** a la lactama **11** és una reacció reversible que condueix a l'isòmer *trans*, termodinàmicament més estable, a diferència del que succeïa en les reaccions d'addició d'organocuprats a les lactames **7** i **8**, en las quals s'obtenia el producte resultant del control cinètic de la reacció, és a dir, l'isòmer *cis*.

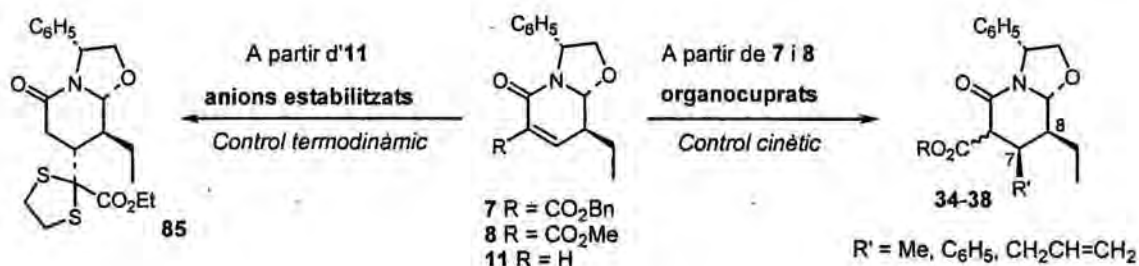


Figura 3.38

3.2.3. Preparació enantioselectiva dels derivats del *trans*-3-etilpiperidina-4-acetat d'etil **88** i **93** i del *trans*-3-etilpiperidina-4-etanol **90**.

Amb la finalitat d'il·lustrar la utilitat sintètica de les anteriors lactames, ens proposarem estudiar la transformació de **86a** en la piperidina **88** i la piperidona **93**, així com en el derivat de la piperidina-4-etanol **90**. La reducció quimioselectiva de **86a** amb borà en tetrahidrofuran, seguida d'hidrogenolisi del substituent benzilic de **87** proporcionà el (3*S*,4*S*)-3-etilpiperidina-4-

acetat d'etil (**88**) amb bons rendiments en ambdues etapes. D'altra banda, quan **86a** es tractà amb AlH_3 es produí la reducció de l'ester, del carbonil d'amida i de l'enllaç C-O de l'anell d'oxazolina, obtenint-se el diol **89**, el qual sotmès a hidrogenació catalítica rendí el (3*S*,4*S*)-3-etilpiperidina-4-etanol (**90**).

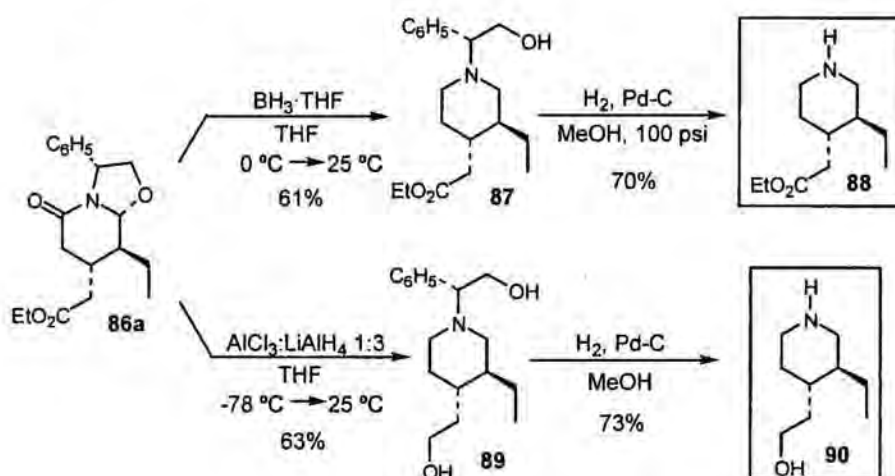


Figura 3.39

A més, es considerà d'interès la preparació de la lactama **93**, la qual conserva la funció carbonil d'amida i pot permetre la introducció d'altres substituents a la posició α de la piperidina. Per això, el compost **86a** es tractà amb calci metall en amoníac líquid, reacció que provocà la hidrogenolisi de l'enllaç N-C benzílic, rendint una mescla de les hidroxi i 2-feniletolactames **91a** i **91b**, les quals es tractaren seguidament amb trietilsilà en dissolució d'àcid trifluoroacètic. Aquesta seqüència de reaccions va permetre obtenir el compost desitjat **93** amb un 48% de rendiment global, acompanyat de traces de l'isòmer *cis* que podria haver-se format a través de l'equilibri sal d'acilimini-acilenamina intermedis. Quan a partir del mateix compost **86a** s'intentà invertir l'ordre de les etapes de reacció, trencament de l'enllaç C-O i posterior eliminació de l'inductor, s'observà la formació dels compostos **86b** i **86c**, resultants de la isomerització parcial dels estereocentres C-8 i C-8a, amb un rendiment global del 45% (en proporció relativa 70:30, respectivament), així com l'aparició de l'enamina **92** (30%).

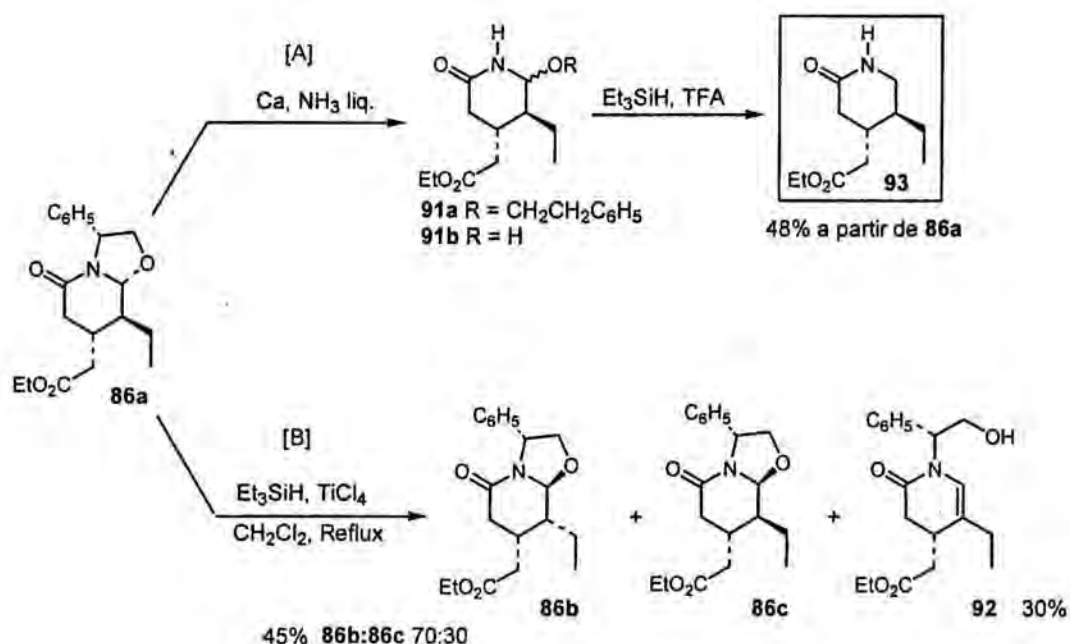


Figura 3.40

3.3. Derivats de 3-etilpiperidina-4-acetat. Altres mètodes de preparació i utilitat sintètica.

Com es comentarà posteriorment, els derivats de 3-etilpiperidina-4-acetat constitueixen valuosos intermedis en la síntesi de productes naturals. En el Capítol anterior es va descriure la preparació enantioselectiva dels isòmers *cis* del 3-etilpiperidina-4-acetat d'etil **55** i del 5-etil-2-oxopiperidina-4-acetat d'etil **57**. Aquests resultats, junt amb els que es descriuen en aquest Capítol, posen de manifest que és possible l'obtenció estereoselectiva de derivats *cis* i *trans* del 3-etilpiperidina-4-acetat a partir de lactames insaturades preparades a partir de l'etil-lactama **4** en funció de la naturalesa del nucleòfil utilitzat, ja siguin organocuprats o bé anions estabilitzats. L'assequibilitat tant de l'(*R*)- com de l'(*S*)-fenilglicinol, inductor quiral utilitzat en aquest treball, que permet accedir a ambdós enantiòmers d'un mateix compost, incrementa el valor sintètic dels resultats aportats en aquests estudis.

De forma addicional, la identitat configuracional de **55**, **57**, **88** i **93** es comprovà per comparació del valor de la rotació específica dels mateixos i de les seves dades espectroscòpiques (vegeu el Capítol 4 d'aquesta Memòria) amb les dels mateixos compostos, o relacionats, descrits a la literatura.

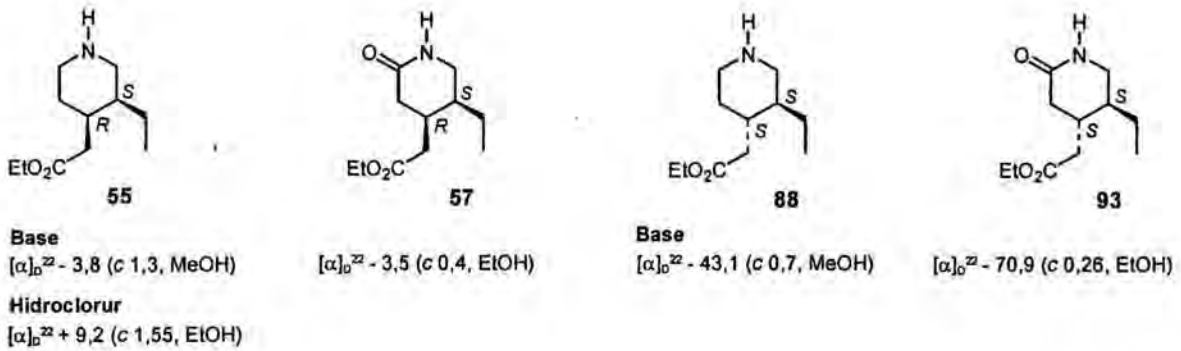


Figura 3.41

L'enantiòmer del compost **55**, conegut com a cincoloiponat d'etil (*ent*-**55**), ha estat preparat per Fujii⁹⁷ amb un 50% de rendiment global a partir de la cinconina comercial seguint el procediment clàssic de degradació⁹⁸ d'aquest alcaloide descrit en 1916⁹⁹, tal com s'indica en la següent Figura.

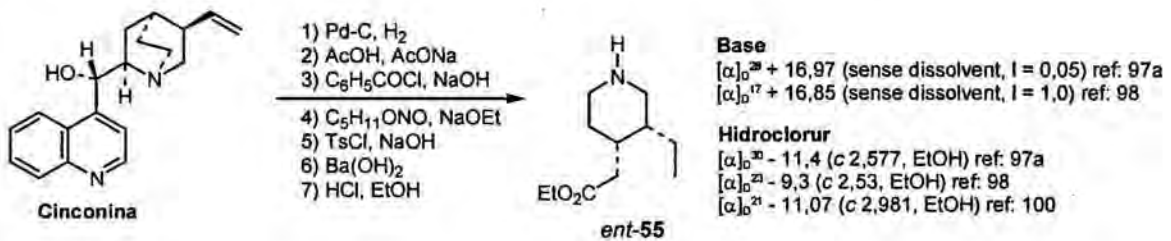


Figura 3.42

L'àcid cincoloipònic pot obtenir-se per hidrogenació catalítica del meroquinè⁹⁹, un altre producte de degradació de la cinconina. Així mateix, s'ha preparat per degradació del glucòsid d'origen monoterpènic secologanina¹⁰¹.

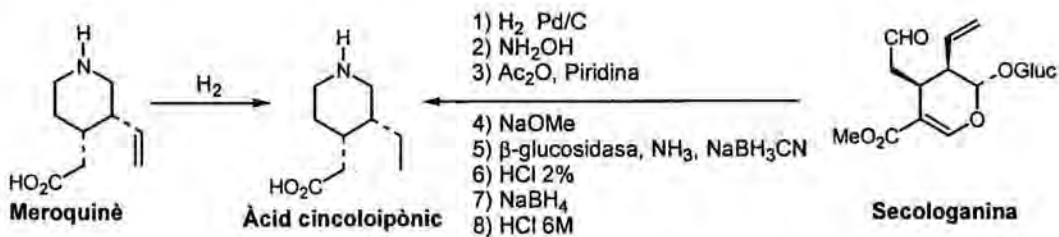


Figura 3.43

D'altra banda, els dos enantiòmers del corresponent ester metílic han estat obtinguts per resolució del racemat utilitzant els àcids (+)- i (-)-tartàric¹⁰².

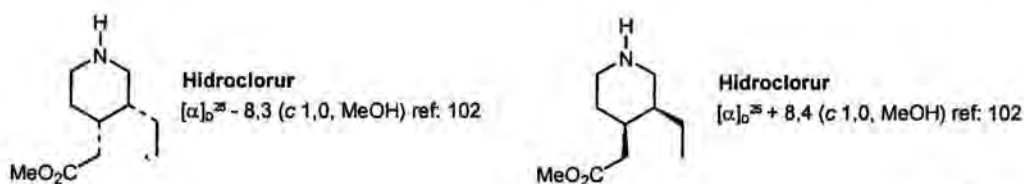


Figura 3.44

Altrament, l'enantiòmer del compost **57** s'ha preparat a partir del cincoloiponat d'etil mitjançant oxidació amb ruteni del corresponent *N*-acetil derivat¹⁰³. Aquesta reacció proporciona una mescla d'*ent*-**57** (55%) i del corresponent regioisòmer (27%).

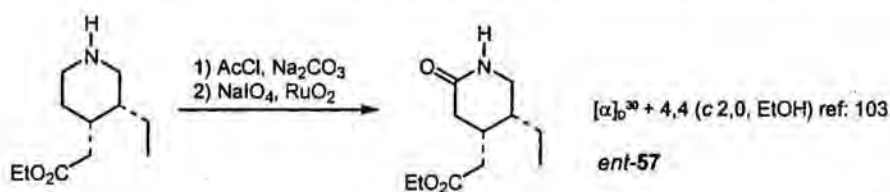


Figura 3.45

El compost *trans* **93** i el seu enantiòmer (*ent*-**93**) s'han obtingut per resolució del racemat de l'*N*-benzil derivat del corresponent àcid utilitzant com a agent de resolució (*R*)-(+)- α -feniletilamina¹⁰⁴.

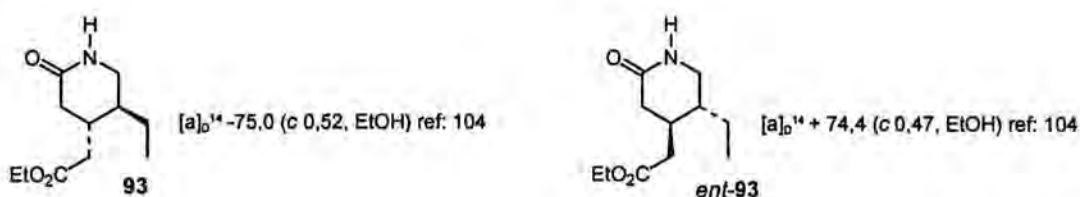


Figura 3.46

A més, *ent*-**93** ha estat preparat per Momose a través d'una seqüència sintètica que presenta com a etapa clau una reacció d'addició de Michael intramolecular enantioselectiva¹⁰⁵.

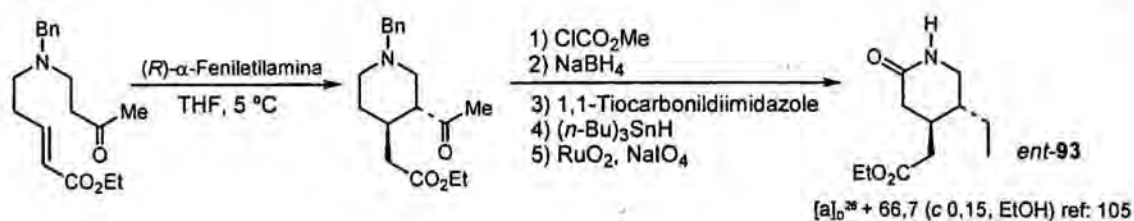


Figura 3.47

Finalment, cal comentar que Fujii ha descrit que els derivats de l'àcid *cis*-2-oxo-5-etilpiperidina-4-acètic experimenten isomerització tèrmica per a donar mescles en les que

predomina l'isòmer *trans* (*cis:trans* 33:67), mentre que els corresponents esters són configuracionalment estables en aquestes condicions¹⁰⁸.

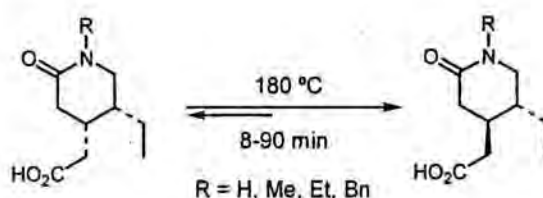


Figura 3.48

La preparació del *trans*-3-etilpiperidina-4-acetat d'etil **88** o del seu enantiòmer no es troba descrita.

Els derivats de la piperidina-4-acetat, tant en forma racèmica com enantiopurs, han estat utilitzats, particularment per Fujii, en les síntesis de nombrosos alcaloides benzo[a]quinolizidínics i indolo[2,3-a]quinolizidínics a través de dues rutes alternatives que es descriuen breument a continuació. La primera d'elles, anomenada per l'autor *ruta del cincoloiponat d'etil*, consta de quatre etapes clau: i) introducció d'una cadena de 2-ariletíl sobre l'àtom de nitrogen del cincoloiponat (*ent*-55); ii) funcionalització de la posició α de la piperidina per oxidació amb diòxid de ruteni; iii) isomerització tèrmica de l'estereocentre de la posició 4 de la piperidina; i iv) tancament de l'anell central mitjançant una reacció de Bischler-Napieralski.

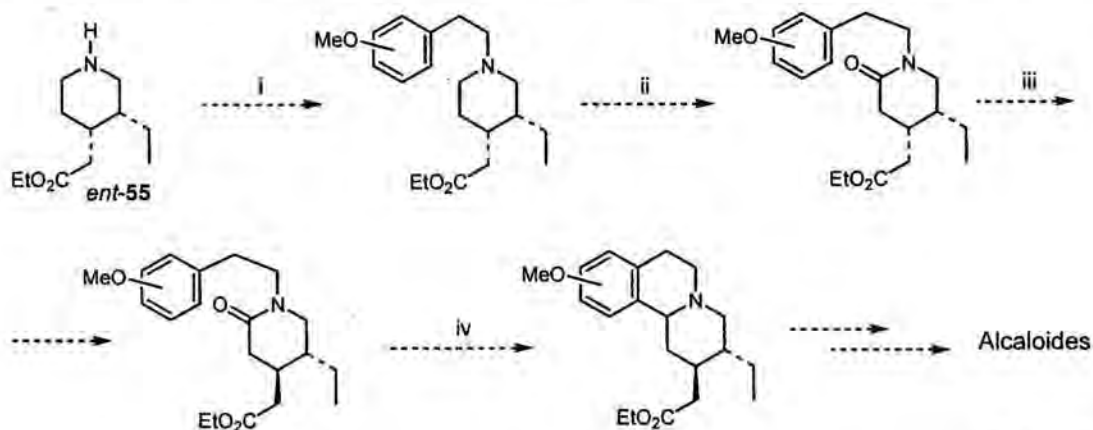


Figura 3.49

La segona ruta, més convergent que l'anterior, és anomenada per l'autor *ruta del lactim èter*. En aquesta s'utilitza com a producte de partida el lactim èter derivat del *trans*-5-etilpiperidona-4-acetat d'etil (*ent*-93), obtingut a partir del cincoloiponat d'etil per oxidació de la

posició 2 de la piperidina i isomerització tèrmica, i les etapes bàsiques impliquen la introducció d'una cadena de 2-ariletíl (aril = alcoxifenil o 3-indolil), seguida d'una reacció de ciclació de Bischler-Napieralski.

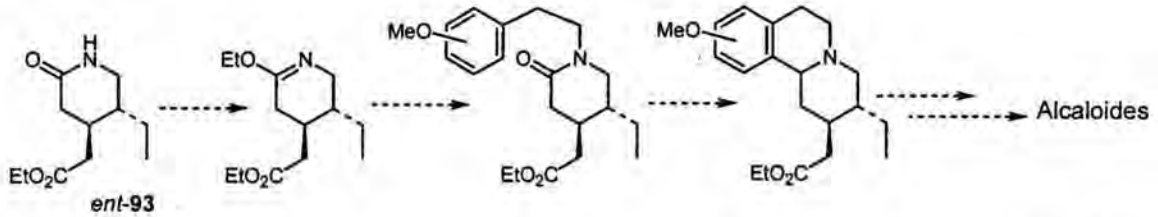
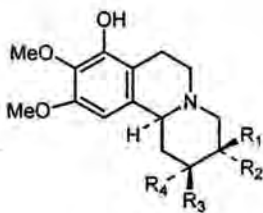


Figura 3.50

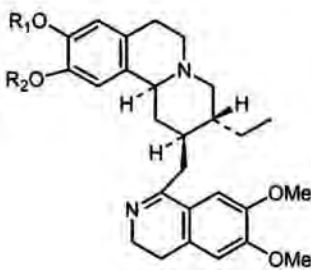
Aquests treballs han permès la preparació dels alcaloides que s'indiquen a continuació:

Alcaloides benzo[a]quinolizidínics

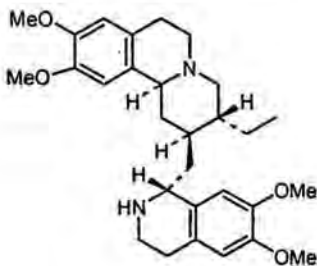


$R_1 = H; R_2 = Et; R_3 = CH_2CH_2OH; R_4 = H$ (+)-ankorina ref: 103
 $R_1 = Et; R_2 = H; R_3 = H; R_4 = CH_2CH_2OH$ (-)-ankorina ref: 103, 107, 108
 (\pm) -ankorina ref: 109

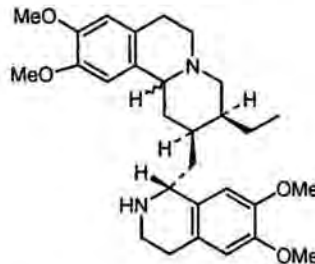
$R_1 = Me; R_2 = H$ (\pm)-10-desmetiltubulosina, síntesi formal ref: 110
 $R_1 = H; R_2 = Me$ (\pm)-9-desmetiltubulosina ref: 111



$R_1 = H; R_2 = Me$ (+)-9-desmetilpsicotrina ref: 112
 $R_1 = H; R_2 = Me$ (\pm)-9-desmetilpsicotrina ref: 104, 113
 $R_1 = Me; R_2 = H$ (\pm)-10-desmetilpsicotrina ref: 104, 113
 $R_1 = Me; R_2 = H$ (\pm)-10-desmetilpsicotrina, síntesi formal ref: 110

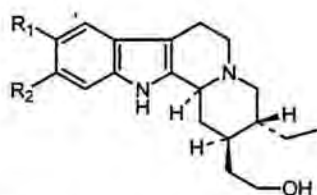


(-)-emetina, síntesi formal ref: 114, 115

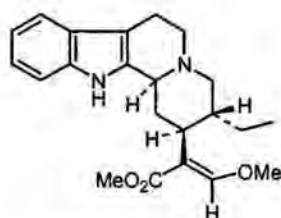


dl-2,3-cis-emetina, síntesi formal ref: 116

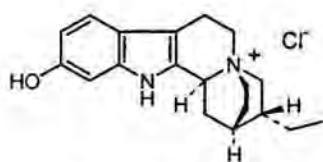
Alcaloides indolo[2,3-a]quinolizidínic



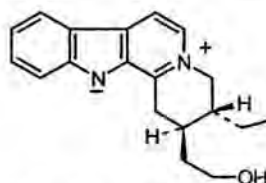
R₁ = H; R₂ = H (±)- i (-)-dihidrocorinanteol ref: 107
 R₁ = H; R₂ = OMe (±)- i (-)-ocromianina ref: 107
 R₁ = OMe; R₂ = OMe (±)- i (-)-ocroposinina ref: 107



(±)-dihidrocorinanteïna ref: 107



(-)-opiorrizina ref: 107



(+)-3,4,5,6-tetrahidro-17-hidroxicorinani ref: 107

Figura 3.51

Les anteriors síntesis posen clarament de manifest l'interès dels derivats enantiopurs de 3-etilpiperidina-4-acetat en la síntesi enantioselectiva d'alcaloides. La metodologia desenvolupada al llarg de la present Tesi Doctoral permet accedir de forma enantioselectiva a ambdós enantiòmers tant del *cis*- i del *trans*-3-etilpiperidina-4-acetat d'etil (**55** i **88**) com de les lactames *cis*- i *trans*-5-etil-2-oxopiperidina-4-acetat d'etil (**57** i **93**).

3.4. Obtenció de la 2-cianopiperidina a partir de la 2-piperidona.

Tal com s'ha comentat al llarg de la present Memòria, la metodologia utilitzada per a la síntesi enantioselectiva de derivats de la piperidina a partir de lactames quirals insaturades derivades de l'(*R*)-fenilglicinol permet accedir estereoselectivament a derivats *cis*- i *trans*-4,5-disubstituïts de la 2-piperidona. Amb la finalitat d'aprofitar la funcionalització carbonil d'amida per a la introducció d'altres substituents a la posició 2 de la piperidina decidírem estudiar un procediment per a la conversió de 2-piperidones en 2-cianopiperidines. La reactivitat de les 2-cianopiperidines ha estat extensivament estudiada per Husson, el qual ha demostrat la seva extraordinària utilitat en la síntesi enantioselectiva de nombrosos productes naturals^{8c}. Així, l'abstracció del protó de la posició veïna al grup ciano genera un enolat que pot ser atrapat per un electròfil, tal com un agent alquilant. D'altra banda, les 2-cianopiperidines constitueixen formes latents de sals d'imini, les quals poden experimentar addició d'un nucleòfil.

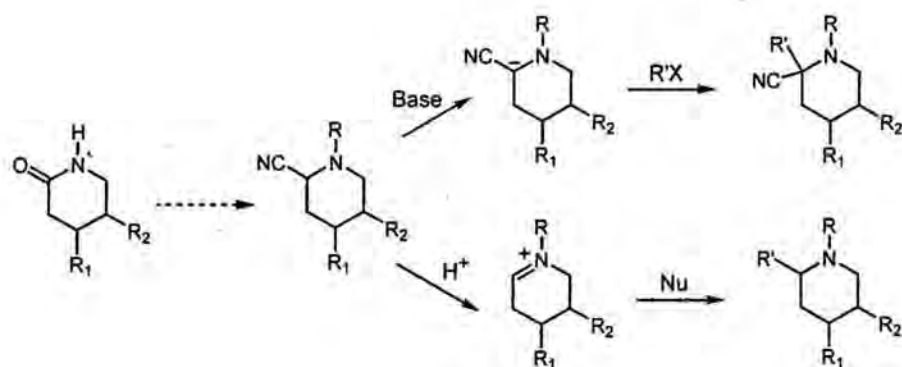


Figura 3.52

Per aquest motiu, en el present treball, ens proposàrem dur a terme, en un estudi preliminar, la conversió de la δ -valerolactama en la 2-cianopiperidina. Per aconseguir-ho, inicialment es protegí l'àtom de nitrogen de la 2-piperidona en forma d'*N*-benziloxicarbonil derivat i el compost resultant **94** es va sotmetre a reducció parcial del carbonil de la lactama en les condicions descrites per Speckamp¹¹⁸. El tractament del compost **95** amb cianur de trimetilsilil en presència de clorur de zinc¹¹⁹ va permetre introduir el grup ciano, formant-se el compost **96** amb un 50% de rendiment. Finalment, la desprotecció de l'àtom de nitrogen de **96** s'efectuà per hidrogenació catalítica, reacció que conduí a la 2-cianopiperidina **97** desitjada amb un 66% de rendiment.

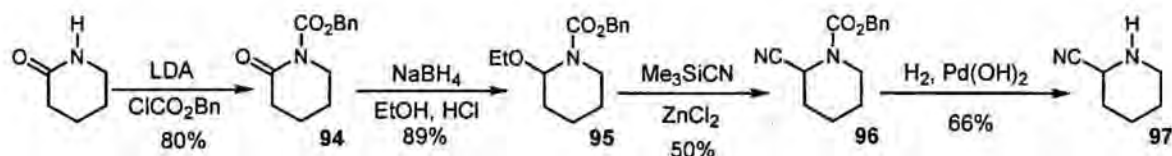


Figura 3.53

Cal esmentar que també s'estudià l'alquilació de la 2-cianopiperidina **97** amb bromur de triptofil¹²⁰, obtenint-se el producte **98** amb un 51% de rendiment en l'únic assaig realitzat. La ciclació de compostos relacionats amb **98** substituïts en les seves posicions 4 i/o 5 de la piperidina per a donar derivats de la indoloquinolizidina és una reacció coneguda, que ha estat utilitzada per altres autors en la síntesi d'alcaloides indòlics. Aquests resultats, per tant, amplien la utilitat sintètica de les piperidones quirals preparades al llarg del present treball.

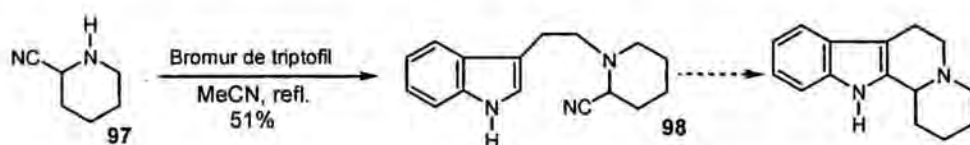


Figura 3.54

3.5. Reaccions d'addició conjugada de 2-indoleacetats a les lactames insaturades 9, 10 i 11. Aplicació a la síntesi enantioselectiva d'alcaloides indòlics.

L'agrupació funcional de tipus α -oxiamida present a les lactames bicíclics en estudi permet introduir substituents a la posició veïna a l'àtom de nitrogen mitjançant una reacció d' α -amidoalquilació. Així, el tractament d'aquestes lactames amb un àcid de Lewis provoca el trencament de l'enllaç C-O de l'anell d'oxazolidina, generant una sal d'acilimini que pot ser atrapada per un nucleòfil¹²¹. En treballs anteriors del nostre grup s'estudià la utilització d'al·lilsilans^{9b}, cianocuprats d'ordre superior¹¹ i de l'indole^{9a} en reaccions d' α -amidoalquilació intermoleculars sobre la lactama **1**, observant-se la formació estereoselectiva de les corresponents 6-al·lil-, 6-alquil- (o fenil-) i 6-(3-indolil)-2-piperidones amb bons rendiments.

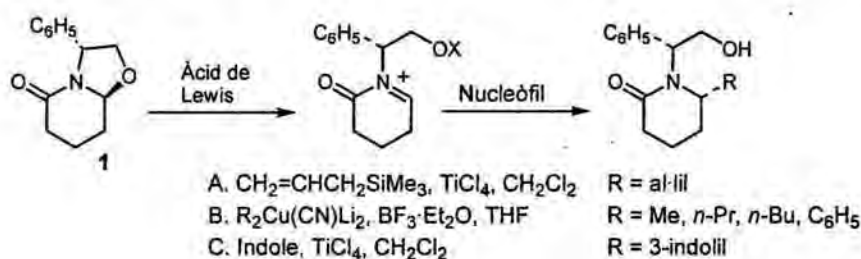


Figura 3.55

A la vista d'aquests resultats i dels descrits en els Capítols anteriors d'aquesta Memòria, ens proposàrem estudiar reaccions d'addició conjugada a les lactames **9**, **10** i **11** utilitzant enolats derivats de compostos que presentessin un altre centre de reactivitat nucleòfila, de manera que, després de l'addició, pogués efectuar-se una reacció d' α -amidoalquilació intramolecular, obtenint-se així heterocicles nitrogenats amb pont. Per tal de dur a terme aquests estudis seleccionàrem el 2-indoleacetat de metil per l'interès que presentarien els derivats tetracíclics als quals permetria accedir, com a precursors d'alcaloides indòlics amb pont tals com l'uleïna i la dasicarpidona¹²² o bé d'altres més complexos del tipus *Strychnos*¹²³ com la tubotaiwina. La síntesi d'aquest últim requeriria la incorporació addicional del pont de dos àtoms de carboni triptamínic (C-5 i C-6, numeració biogenètica), transformació que ja s'havia efectuat satisfactòriament en estudis anteriors realitzats en el nostre laboratori en el context de la síntesi d'alcaloides indòlics del tipus *Strychnos* en forma racèmica¹²⁴.



Figura 3.56

Així, l'addició conjugada de l'enolat del 2-indoleacetat de metil a la lactama insaturada **11**, que incorpora un substituent etil a la posició adequada amb la configuració *S* requerida per a la síntesi dels anteriors alcaloides, seguida d'una reacció d' α -amidoalquilació intramolecular consistent en l'atac nucleòfil de l'indole sobre una sal d'acilimini intermèdia, conduiria a l'estructura tetracíclica desitjada. D'altra banda, en ambdues transformacions es genera un centre quiral: el de la posició C-15 a l'etapa d'addició conjugada i el de la posició C-21 a la de ciclació electròfila. La configuració d'aquest es troba determinada per la de l'anterior al tractar-se d'un carboni cap de pont. Per tant, l'obtenció del derivat tetracíclic amb la configuració absoluta correcta per a la síntesi dels mencionats alcaloides dependria de l'estereoselectivitat en l'etapa d'addició conjugada a la lactama insaturada.

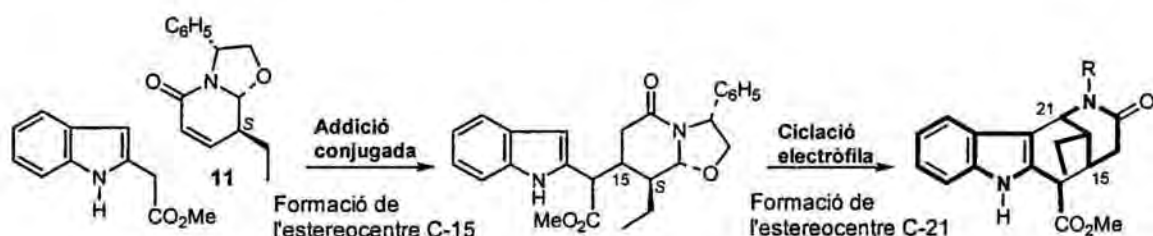


Figura 3.57

3.5.1. Reaccions d'addició conjugada del 2-indoleacetat de metil a les lactames insaturades **9** i **10**. Preparació dels compostos tetracíclics **104**, **106** i **108**.

A fi de comprovar la viabilitat del plantejament postulat per a la síntesi enantioselectiva de derivats tetracíclics relacionats amb alcaloides indòlics, en els primers estudis decidírem utilitzar les lactames insaturades **9** i **10**, en les quals no hi ha el substituent etil. Amb això preteníem a més comprovar l'efecte que produeix la diferent configuració de l'estereocentre de la posició C-8a de **9** i **10** en l'etapa de l'addició conjugada del 2-indoleacetat de metil a aquestes lactames.

La preparació del 2-indoleacetat de metil (**100**) s'efectuà seguint el procediment descrit a la literatura¹²⁵, a partir de l'àcid (2-nitrofenil)acètic. Així, el tractament del clorur d'aquest àcid amb l'àcid de Meldrum, seguit d'esterificació rendí el β -cetoester **99**, la ciclació reductiva del qual amb triclorur de titani va permetre obtenir l'indoleacetat **100** amb excel·lents rendiments en totes les etapes.

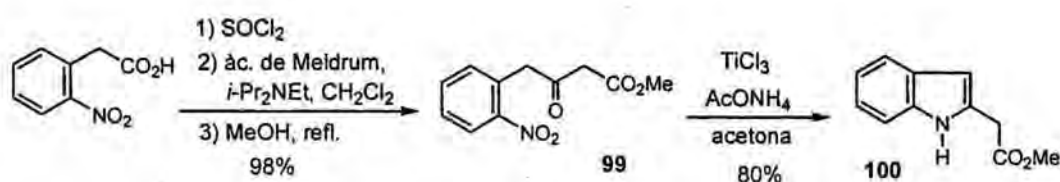


Figura 3.58

A més, es decidí dur a terme reaccions d'addició conjugada emprant l'*N*-metil derivat de l'indole **102**, el qual es preparà seguint un procediment emprat pel nostre grup en treballs anteriors¹²⁶. La metal·lació regioselectiva de la posició 2 de l'*N*-metilindole amb *n*-butil·liti, seguida d'addició d'oxalat de dietil rendí el cetoester **101**. La reducció de Wolff-Kishner del carbonil cetònic de **101**, seguida de reesterificació amb diazometà de l'àcid resultant proporcionà l'ester **102**.

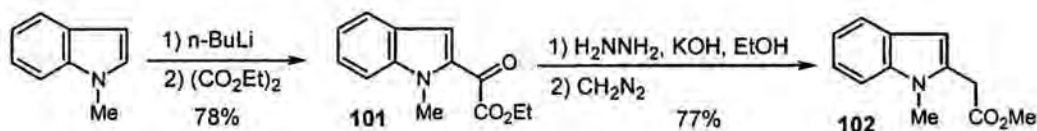


Figura 3.59

3.5.1.1. Assaigs d'addició conjugada i ciclació a partir de la lactama insaturada **9**.

El tractament d'una dissolució del 2-indoleacetat **100** en tetrahidrofuran mantinguda a -78°C amb dos equivalents de diisopropilamidur de liti, seguit d'addició de la lactama insaturada **9** i agitació de la mescla a 0°C durant 4 hores, proporcionà el compost **103** desitjat amb un 51% de rendiment com una mescla d'isòmers **103a** i **103b** en una proporció relativa 63:37, respectivament. Els compostos **103a** i **103b** pogueren separar-se mitjançant cromatografia en columna i cadascun d'ells per separat s'utilitzà en la posterior reacció d' α -amidoalquilació intramolecular.

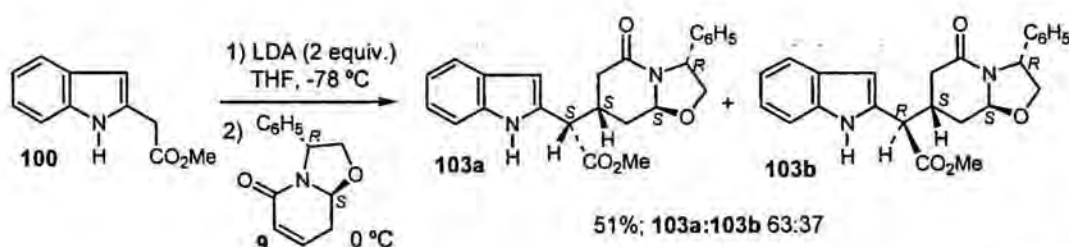


Figura 3.60

Quan sobre una dissolució de **103a** en clorur de metilè anhidre s'addicionà tetraclorur de titani i la mescla s'agità a temperatura ambient durant 5 hores, s'observà la formació del compost tetracíclic **104** en forma d'una mescla d'isòmers **104a** i **104b** en proporció relativa 58:42, respectivament, amb un rendiment global del 60%. Un tractament anàleg a partir de l'isòmer minoritari de l'addició, **103b**, proporcionà de nou una mescla de **104a** i **104b** en proporció relativa 13:87, respectivament, amb un rendiment global del 70%. Aquests resultats

posen de manifest que els compostos **103a** i **103b** es diferencien únicament en la configuració de l'estereocentre isomeritzable α respecte al grup metoxicarbonil i que l'estereoselectivitat en la formació del centre quiral de la posició 4 de l'anell de piperidona és molt elevada ja que no s'observa la formació d'altres estereoisòmers en aquesta posició.

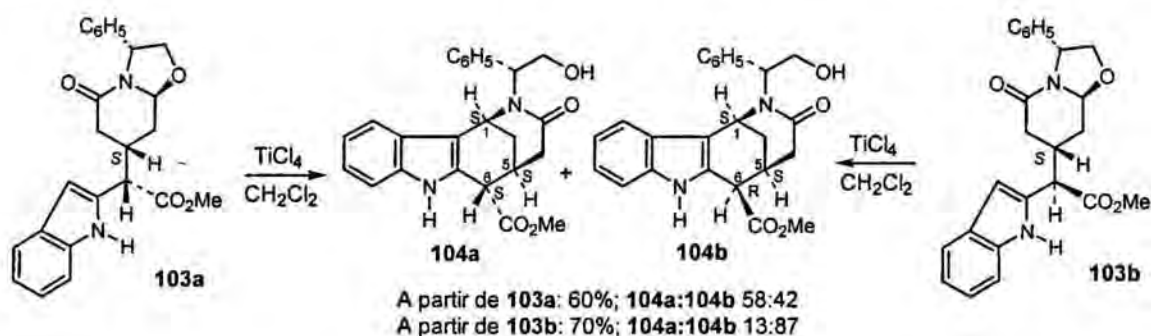


Figura 3.61

La configuració dels estereocentres a la posició cap de pont (C-1 i C-5, numeració sistemàtica) de **104a** i **104b** es va deduir posteriorment per correlació de les seves dades espectroscòpiques amb les del compost tetracíclic **110** procedent de la indolil-lactama **109b**, la configuració absoluta de la qual s'havia determinat de manera inequívoca mitjançant cristal·lografia de raigs-X (vegeu més endavant, Figures 3.66 i 3.67). Això va permetre conèixer que la configuració de l'estereocentre de la posició 4 de l'anell de piperidona a **103a** i **103b** és S i que, per tant, l'estereoselectivitat en l'addició de l'enolat de **100** a la lactama **9** és la mateixa que l'observada prèviament en l'addició d'altres anions estabilitzats a aquesta mateixa lactama (vegeu Figura 3.35). D'altra banda, la configuració de l'estereocentre de la posició C-6 de **104a** i **104b** es deduí a partir de la magnitud de la constant d'acoblament del protó d'aquesta posició i dels valors de desplaçament químic observats en l'espectre de ressonància magnètica nuclear de carboni-13 d'ambdós isòmers (vegeu el Capítol 4). Finalment, per als compostos **103a** i **103b**, la configuració del metil veí a l'indole indicada a les Figures 3.60 i 3.61 és incerta i s'ha efectuat en base a l'isòmer majoritari de **104** obtingut en la ciclació de cadascun d'ells.

D'altra banda, l'addició de l'enolat de l'1-metil-2-indoleacetat de metil (**102**) a la lactama insaturada **9** proporcionà una mescla dels compostos **105a** i **105b** amb una estereoselectivitat (**105a**:**105b** 62:38, respectivament) similar a l'observada en l'addició de l'enolat de **100** a la mateixa lactama però amb un rendiment químic una mica superior (64%).

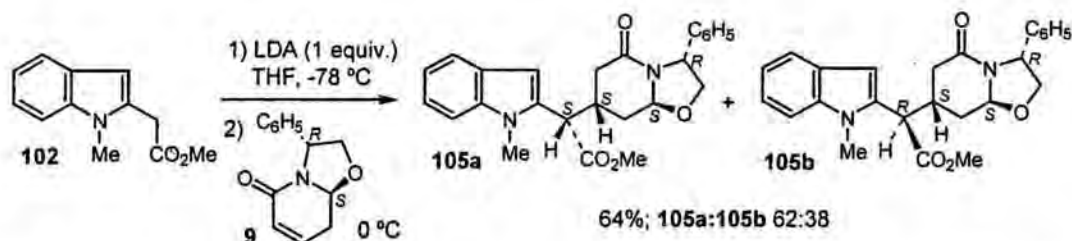


Figura 3.62

La ciclació del compost **105a** amb tetraclorur de titani s'efectuà a 0°C i proporcionà de forma majoritària el compost tetracíclic **106a**, acompanyat de traces de l'epímer **106b**, resultant de la isomerització de l'estereocentre en α respecte al grup ester. D'altra banda, quan el compost **105b** es tractà en unes condicions similars, s'observà la isomerització de l'estereocentre C-8a, aïllant-se el compost **105c** (28%) junt amb un 50% de producte de partida inalterat. La ciclació del compost **105b** es pogué dur a terme per tractament amb tetraclorur de titani a temperatura ambient, obtenint-se de forma majoritària **106b**. De forma anàloga a allò que succeïa en la ciclació de **105a**, en aquest cas també es produí la isomerització parcial de l'estereocentre veí al grup metoxicarbonil, formant-se traces de l'epímer **106a**. Els rendiments químics obtinguts per a **106a** i **106b** foren lleugerament inferiors als de la formació de **104a** i **104b**, recuperant-se part del producte de partida inalterat en tots els assaigs realitzats.

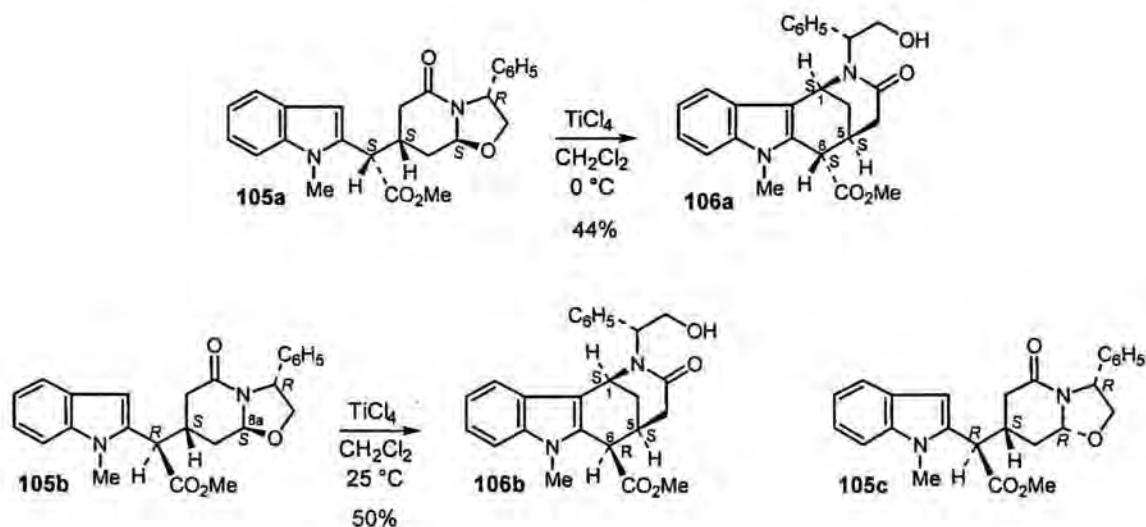


Figura 3.63

3.5.1.2. Assaigs d'addició conjugada i ciclació a partir de la lactama insaturada **10**.

D'altra banda, ens plantejarem també realitzar assaigs d'addició sobre la lactama insaturada **10**, epimera en C-8a de **9**, amb la finalitat d'analitzar la influència d'aquest estereocentre en l'estereoselectivitat de la reacció d'addició d'enolats derivats de l'indoleacetat. Com es mostra a la següent Figura, l'addició conjugada de l'enolat de **102** a la lactama **10** proporcionà una mescla de **107a** i **107b**, epimers en l'estereocentre veí al nucli indòlic, en proporció relativa 37:63, respectivament, amb un rendiment químic lleugerament inferior (53%) a l'observat en l'addició de **102** a **9**.

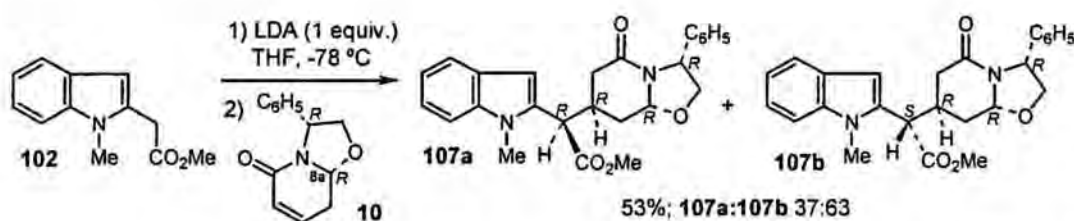


Figura 3.64

Tot i això, els intents de ciclació de l'isòmer majoritari **107b** amb tetraclorur de titani a 0°C o a temperatura ambient, condicions emprades anteriorment en la formació de **104a,b** i **106a,b**, no proporcionaren el producte de ciclació desitjat, observant-se únicament la isomerització parcial de l'estereocentre C-8a per a donar l'isòmer **107c** amb la configuració C-3/C-8a *trans*, termodinàmicament més estable. La utilització d'un excés de tetraclorur de titani en la ciclació de **107b**, amb calefacció de la mescla de reacció a la temperatura de reflux, proporcionà el compost tetracíclic **108b** amb un 17% de rendiment, no observant-se isomerització de l'estereocentre veí al nucli indòlic. Un tractament anàleg a partir de **107a** rendí el corresponent tetracicle **108a** amb un rendiment igualment baix (20%).

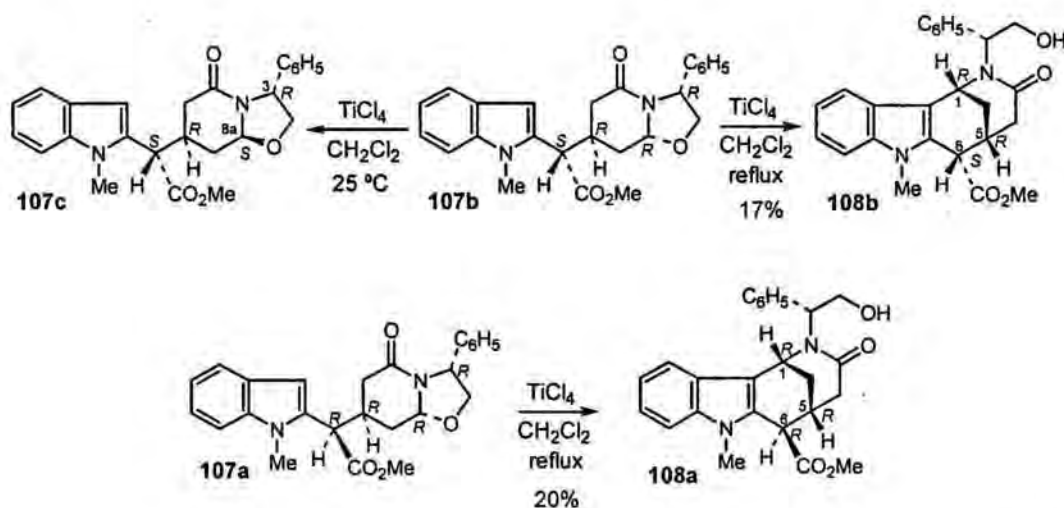


Figura 3.65

La comparació de les dades espectroscòpiques del tetracicle **108a** amb les observades per a **106a**, ambdós amb la relació estereoquímica *trans* pels hidrogens H-5 i H-6, va mostrar que es tractava de compostos diastereòmers i que, per tant, la configuració absoluta dels centres quirals en cap de pont (C-1 i C-5) de **108a** era *R*. De manera anàloga, la comparació de les dades espectroscòpiques de **108b** amb les de **106b** (H-5 i H-6 en *cis*) va posar de manifest que aquests compostos eren també diastereòmers. Aquest fet permet concloure que la configuració de l'estereocentre de la posició 4 de l'anell de piperidona en les indolil-lactames **107a** i **107b** és *R* i que, en conseqüència, l'addició d'enolats derivats d'esters de l'àcid 2-indoleacètic a les lactames insaturades isòmeres en C-8a **9** i **10** transcorre en cada cas amb una selectivitat anàloga a l'observada en l'addició conjugada de l'enolat de **77** a aquestes mateixes lactames.

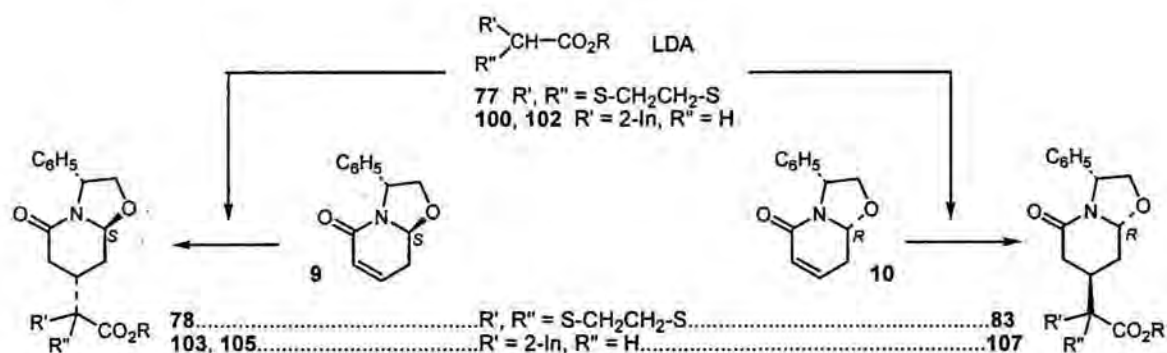


Figura 3.66

3.5.2. Reaccions d'addició conjugada dels derivats del 2-indoleacetat de metil **100** i **102** a la lactama insaturada **11**. Preparació dels compostos tetracíclics **110** i **115**.

Una vegada comprovada la viabilitat del mètode basat en l'addició conjugada d'enolats derivats de l'indoleacetat a les lactames insaturades quirals **9** i **10**, seguida d'una reacció d' α -amidoalquilació intramolecular, per a la construcció enantioselectiva de sistemes tetracíclics relacionats amb alcaloides indòlics, el següent objectiu consistia en aplicar el procediment a partir de la lactama **11**, que posseeix un substituent etil a la posició adequada per a la síntesi d'aquests productes naturals.

L'addició de dos equivalents de l'enolat de l'indoleacetat **102** a una dissolució de la lactama **11** en tetrahidrofur i HMPA mantinguda a -78°C , seguida d'agitació a 25°C durant un temps prolongat, proporcionà el compost desitjat com a una mescla d'epimers en l'estereocentre en α respecte al grup metoxicarbonil, **109a** i **109b**, en una proporció relativa 28:72, respectivament, amb un excel·lent rendiment (82%). A més es va aïllar un 5% del compost **109c**, estereoisòmer dels anteriors en la posició 4 de l'anell de piperidona. Cal

comentar que quan la reacció es dugué a terme en absència d'HMPA el rendiment de la reacció disminuï fins a un 50%. La configuració dels estereocentres generats en el procés per al compost majoritari **109b** es va poder determinar de forma inequívoca mitjançant cristal·lografia de raigs-X.

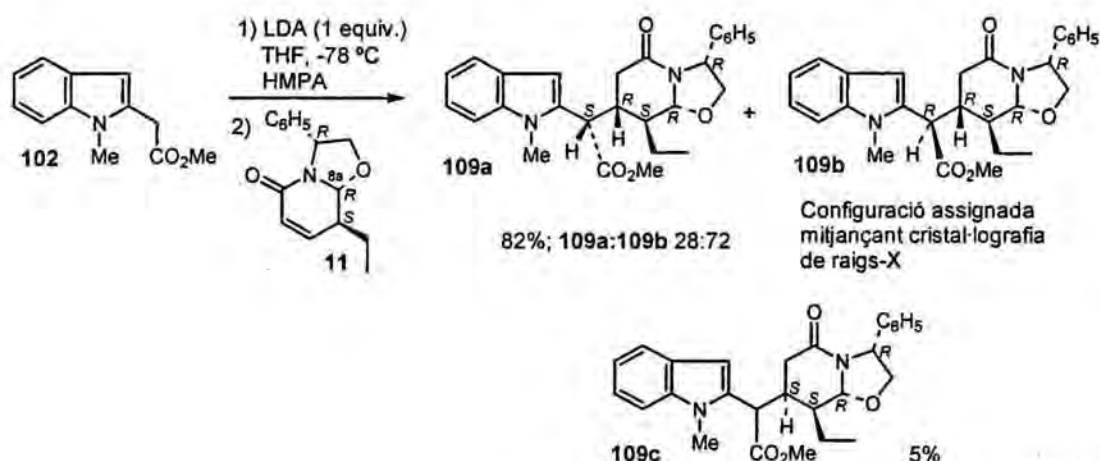


Figura 3.67

És de destacar que l'addició de l'enolat de **102** a la lactama **11** té lloc amb una estereoselectivitat oposada a la de l'addició del mateix enolat a la lactama **10**, la qual té la mateixa configuració a C-8a que **11**, però en la que hi manca el substituent etil. Probablement, degut a la reversibilitat del procés l'addició a la lactama **11** condueix a l'isòmer termodinàmicament més estable, amb una relació *trans* entre el substituent etil i l'agrupació d'indoleacetat, igual que succeïa en l'addició de l'enolat de **77** a aquesta mateixa lactama.

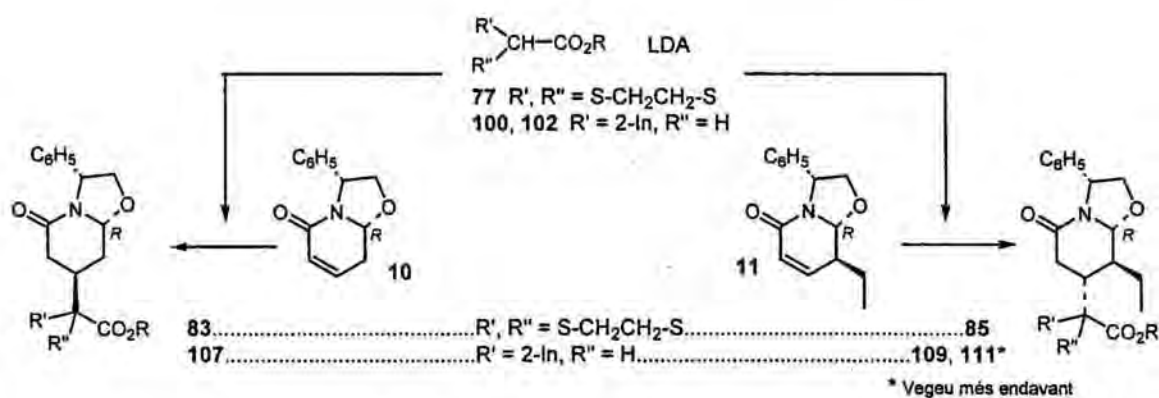


Figura 3.68

La posterior calefacció d'una mescla de l'isòmer majoritari **109b** i tetraclorur de titani en clorur de metilè a la temperatura de reflux proporcionà el compost tetracíclic **110** amb excel·lents rendiments (81%). Cal esmentar que en alguns assaigs s'observà una disminució

del rendiment i es detectà la formació del compost **109d**, resultant de la isomerització de l'estereocentre C-8a de **109b** en el medi àcid de la reacció.



Figura 3.69

Estimulats pels excel·lents rendiments observats tant en l'addició de l'enolat de **102** a la lactama **11** com en la ciclació electròfila de **109b** per a donar el compost tetracíclic **110**, iniciarem els assaigs destinats a la preparació dels propis alcaloides. Això implicava la utilització de l'indoleacetat **100**, sense cap substituent sobre l'àtom de nitrogen. Sorprenentment, quan es dugué a terme l'addició de l'enolat de **100** a la lactama insaturada **11**, en condicions anàlogues a les anteriors, el producte tetracíclic **111** es va obtenir amb rendiments inferiors al 10% en tots els casos. Després de nombrosos assaigs en els quals es variaren les proporcions relatives dels reactius i de l'HMPA utilitzat, així com el temps i la temperatura de la reacció, les millors condicions trobades foren l'addició a -78°C de 2 equivalents de l'enolat de **100** a una dissolució de la lactama **11** en THF contenint 2 equivalents d'HMPA i 2 equivalents de CuCN, seguida d'agitació de la mescla a temperatura ambient durant unes 15 hores. En operar en aquestes condicions s'obtingué una mescla aproximadament 80:20 dels epímers **111a** i **111b**, respectivament, amb un rendiment global del 34%. En tots els casos es recuperà una certa proporció dels productes de partida **11** i **100** junt amb quantitats variables de la piridona **112**.

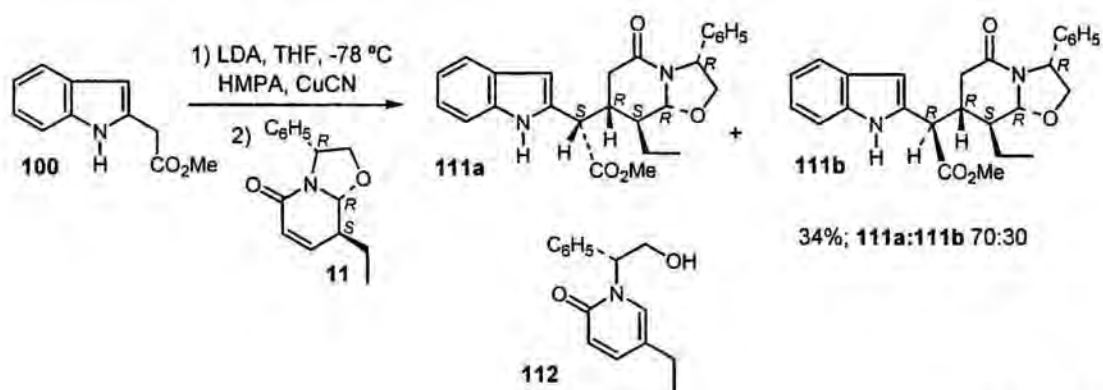


Figura 3.70

Donat que la utilització d'un derivat del 2-indoleacetat substituït sobre l'àtom de nitrogen, tal com **102**, havia proporcionat excel·lents rendiments en la reacció d'addició a **11** (vegeu la Figura 3.66), decidírem preparar els compostos **113** i **114**, en els quals el nitrogen indòlic es troba protegit. Tots els intents de provocar l'addició conjugada dels enolats de **113** i **114** a **11** resultaren infructuosos, recuperant-se els productes de partida inalterats. D'altra banda, tots els intents de preparar derivats del 2-indoleacetat de metil amb un substituent 2-metoxietoximetil (MEM), metoximetil (MOM), 2-(trimetilsilil)etoximetil (SEM) i benzil sobre l'àtom de nitrogen per alquilació de **100** resultaren infructuosos.



Figura 3.71

A la vista d'aquests resultats, decidírem assajar la ciclació dels compostos **111a** i **111b**. Aquesta transformació es dugué de nou a terme per tractament de cadascun dels isòmers per separat amb tetraclorur de titani en les condicions habituals. En ambdós casos s'observà la formació d'un únic isòmer, el compost **115** (H-5 i H-6 en *cis*), la qual cosa representa que a partir de **111a**, en les condicions àcides de la reacció, es produeix la isomerització de l'estereocentre en α respecte al grup metoxicarbonil.

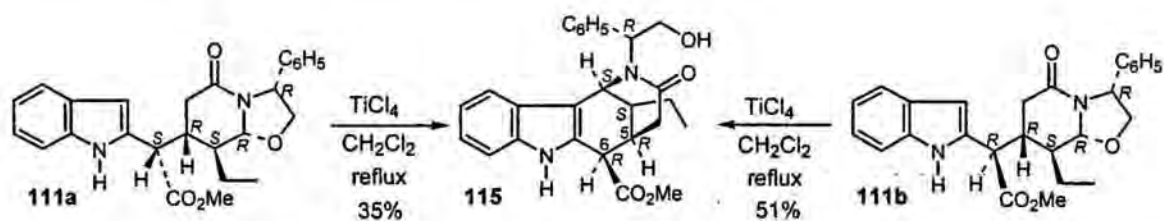


Figura 3.72

S'ha establert, per tant, un procediment per a la síntesi enantioselectiva de compostos tetracíclics que posseeixen l'esquelet característic dels alcaloides indòlics del grup de la uleïna (uleïna, dasicarpidona, ...) i del tipus *Strychnos*, com per exemple la tubotaiwina. Tal com posa de manifest la següent Figura, la configuració absoluta dels estereocentres de les posicions cap de pont (C-1 i C-5) en el nostre producte sintètic **115** és l'oposada de la que presenten els alcaloides abans mencionats.

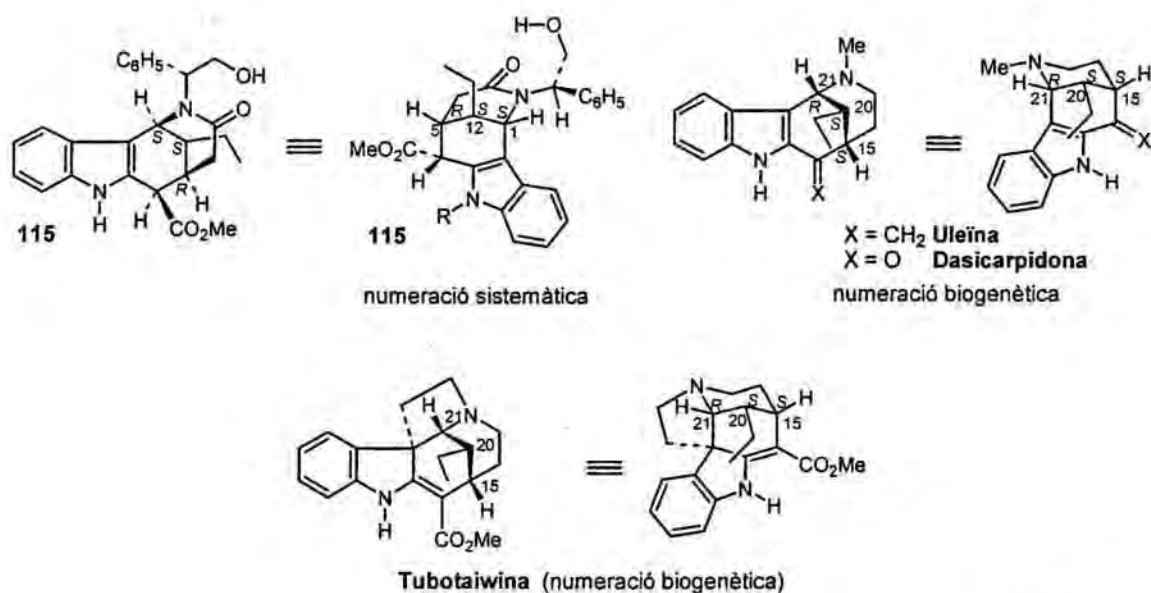


Figura 3.73

En conseqüència, l'accés a aquests productes naturals en la correcta sèrie enantiomèrica requeria efectuar l'etapa clau d'addició conjugada de l'enolat de **100** sobre la lactama insaturada *ent*-**11**, enantiòmera d'**11**. Tenint en compte que ambdós enantiòmers del fenilglicinol són comercialment accessibles, la lactama *ent*-**11** es prepararia segons una seqüència sintètica idèntica a la utilitzada per a la preparació d'**11**, però utilitzant l'enantiòmer S del fenilglicinol, en comptes de l'*R*, com a producte de partida en l'etapa de ciclodeshidratació.

A la següent Figura es detalla la seqüència sintètica desenvolupada per a la preparació d'*ent*-**11** i per a la conversió d'aquesta lactama insaturada en el compost tetracíclic *ent*-**115**, que posseeix la mateixa configuració absoluta que els alcaloides en els estereocentres en cap de pont.

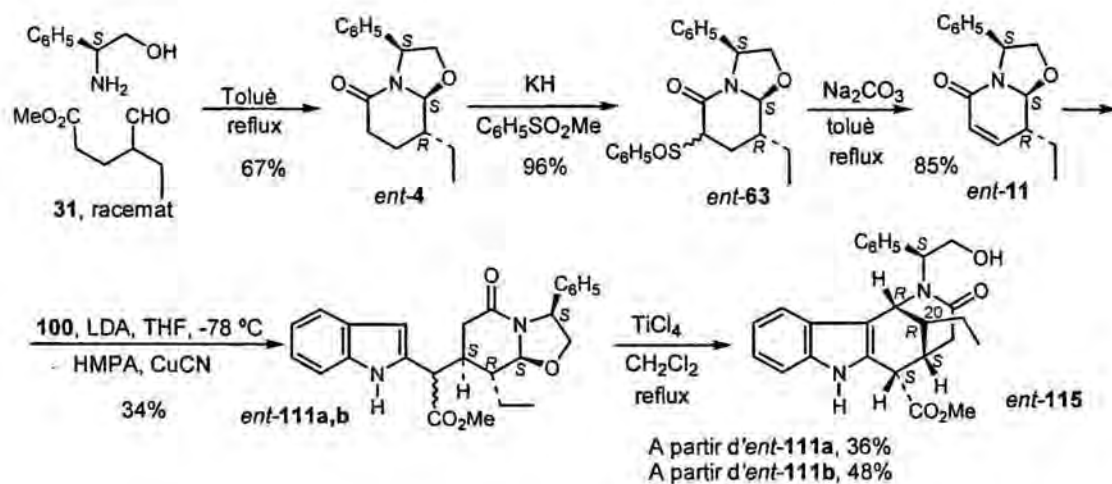


Figura 3.74

Cal comentar que en un dels assaigs d'addició conjugada de l'enolat de **100** a la lactama insaturada *ent-11* se substituï el cianur cuprós per el clorur de trimetilsilil. En aquestes condicions s'observà la formació majoritària de l'isòmer *ent-111b*, minoritari en els casos anteriors, junt amb *ent-111a* en proporció relativa 60:40, amb un rendiment global del 32%. En aquest assaig també es detectà la formació del compost *ent-111c*, estereoisòmer en C-7 dels anteriors, així com una disminució important del producte de partida recuperat i un augment en la formació de la corresponent piridona *ent-112*.

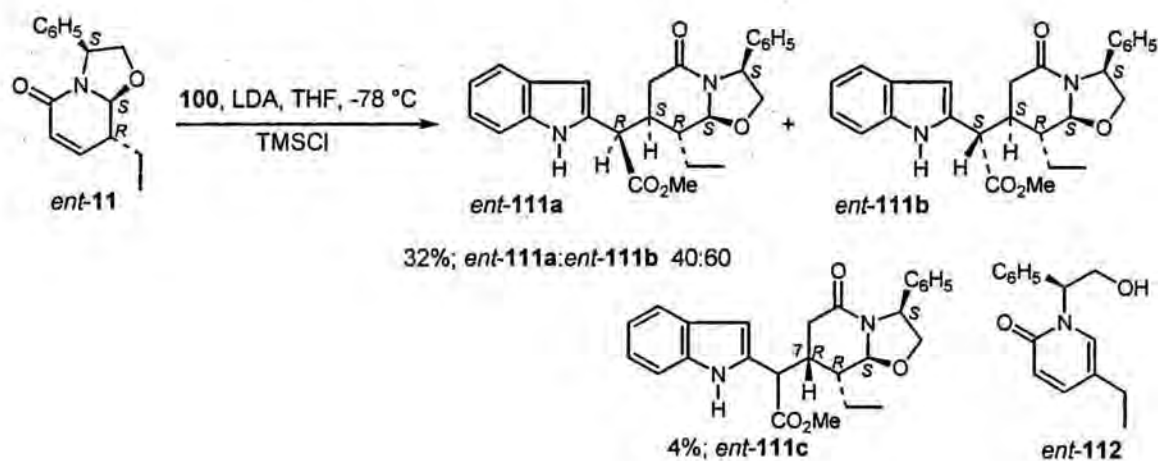


Figura 3.75

La transformació d'*ent-115* en la 20-epiuleïna requeria manipulacions funcionals convencionals: reducció dels carbonils de lactama i d'ester, eliminació de l'inductor amb metilació del nitrogen piperidínic i conversió de l'alcohol primari en un grup metilè, mentre que la preparació de la pròpia uleïna requeria efectuar a més la epimerització de l'estereocentre a C-20, transformació descrita¹²⁷ en sistemes tetracíclics similars.

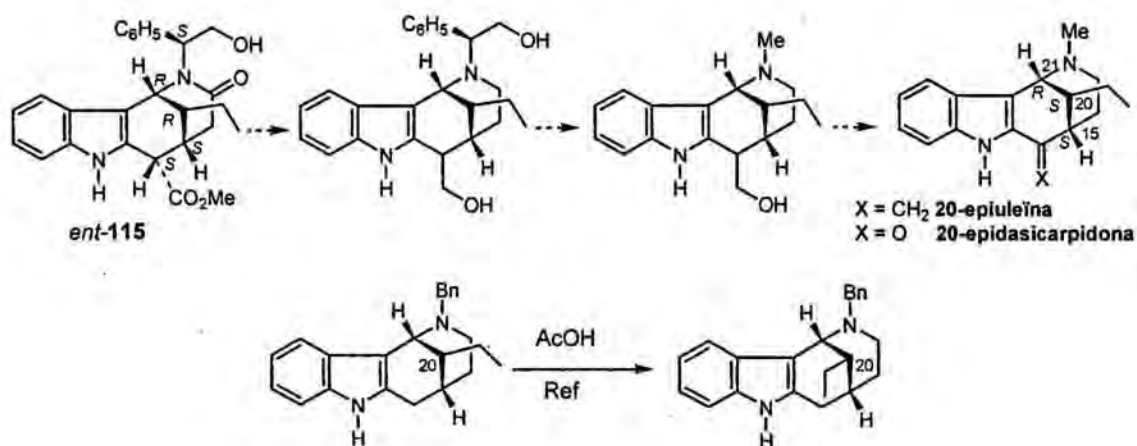


Figura 3.76

Tot i això, a pesar de l'aparent simplicitat de les anteriors transformacions, la reducció del carbonil de tipus amida d'*ent*-**115** a la corresponent amina terciària resultà inesperadament conflictiva. A continuació es resumeixen les transformacions efectuades a partir d'*ent*-**115**, com estudis exploratoris per la posterior síntesi dels alcaloides objectiu. El tractament d'*ent*-**115** amb LiAlH_4 a temperatura ambient proporcionà una mescla complexa de productes de difícil identificació. Quan *ent*-**115** se sotmeté a reducció amb AlH_3 en THF, des de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ fins a temperatura ambient, es va aïllar el compost desitjat **116** en baix rendiment (<15%). D'altra banda, els intents d'obtenir el compost **117** mitjançant reducció quimiosselectiva del carbonil de lactama amb BH_3 o 9-BBN resultaren infructuosos. Així, el tractament d'*ent*-**115** amb $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ o $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ proporcionà en ambdós casos la lactama **118** amb rendiments de l'ordre del 15% junt amb una petita proporció de **116** (<7%), mentre que els assaigs de reducció d'*ent*-**115** duts a terme utilitzant 9-BBN en THF a $65\text{ }^\circ\text{C}$ durant 18 hores proporcionaren de nou la lactama **118** (10%), junt amb un 11% del compost **119** resultant a més de la reducció parcial del carbonil d'amida.

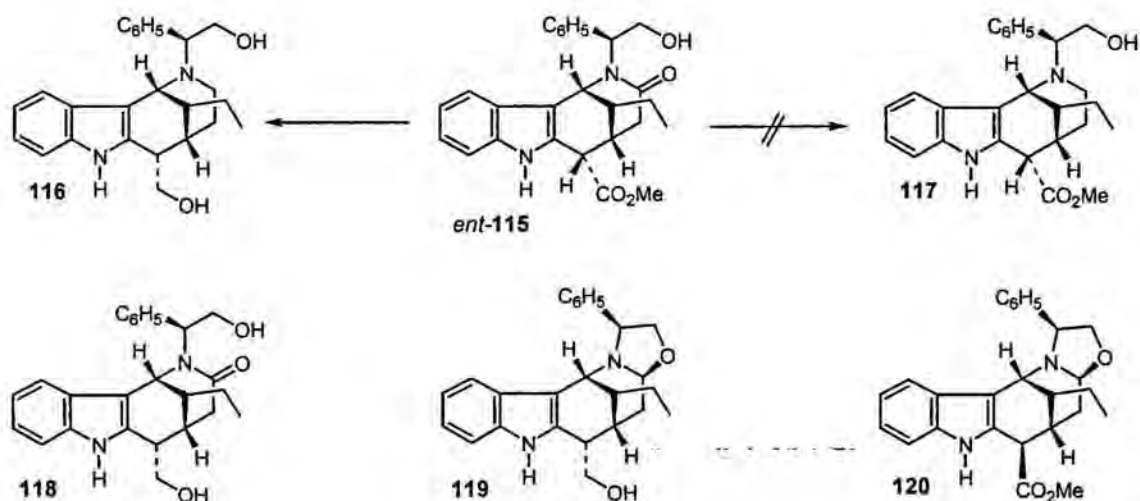


Figura 3.77

A la vista dels anteriors resultats decidírem protegir el grup hidroxil de l'alcohol present a *ent*-**115** en forma de *tert*-butildimetilsilil derivat. El compost **121** es va obtenir com una mescla d'isòmers a C-6 amb un rendiment global de 89%. El tractament de **121** amb 9-BBN en THF a $65\text{ }^\circ\text{C}$ durant 2 hores únicament va permetre aïllar, amb un 14% de rendiment, el producte **120** resultant de la reducció parcial de la lactama i desprotecció del grup hidroxil seguida de ciclació d'aquest sobre la sal d'imini intermèdia. Finalment, els intents d'obtenir la corresponent tioamida de la lactama **121** utilitzant el reactiu de Lawesson proporcionaren una mescla complexa de reacció.

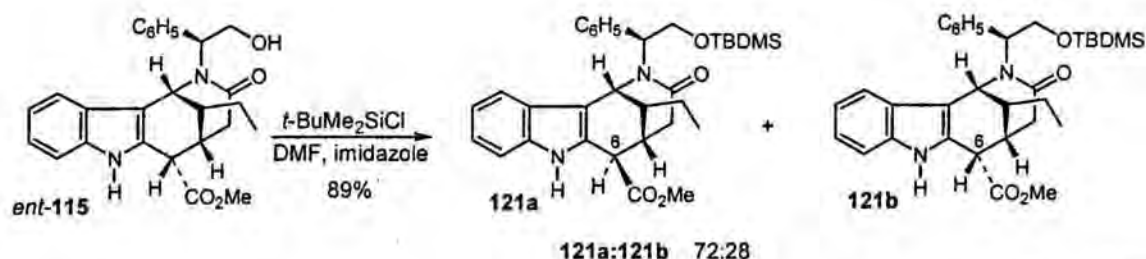


Figura 3.78

Una observació comú en els anteriors assaigs de reducció del compost tetracíclic *ent*-**115** era la formació de compostos d'estructura definida (**116**, **118-120**) en baix rendiment, no recuperant-se material de partida en la major part dels casos. D'altra banda, observàrem que el compost **116** era relativament inestable en dissolució. Així, quan al cap de 24 hores es varen enregistrar els espectres (^1H -RMN i ^{13}C -RMN) de la mateixa mostra de **116** que havia permès la seva caracterització immediatament després del seu aïllament mitjançant cromatografia en columna, no s'observaren senyals definides. Cal comentar que aquest comportament havia estat observat prèviament en *amines* tetracícliques relacionades amb els alcaloides *uleïna* i *dasicarpidona*¹²⁸. Per aquest motiu decidírem modificar l'ordre de la seqüència sintètica i eliminar prèviament l'inductor quiral mantenint la funció amida. Amb aquesta finalitat el compost *ent*-**115** es va tractar amb sodi en amoniac líquid a baixa temperatura proporcionant, amb un 64% de rendiment, els alcohols epimers a C-6 **122a** i **122b** resultants de la desbenzilació de l'àtom de nitrogen, reducció de l'ester i, en el cas de **122a**, de l'isomerització de l'estereocentre a C-6 en el medi alcalí de la reacció. Els compostos **122a** i **122b** no pogueren separar-se per mètodes cromatogràfics, per la qual cosa en un assaig s'addicionà acetat d'etil a la mescla de reacció, obtenint-se els acetil derivats **123a** i **123b** amb un 63% de rendiment, en una proporció relativa aproximada 1:1. Els esters **123a** i **123b** pogueren separar-se i caracteritzar-se per mètodes espectroscòpics, la qual cosa va permetre assignar la configuració de l'estereocentre a C-6 per a cadascun d'ells.

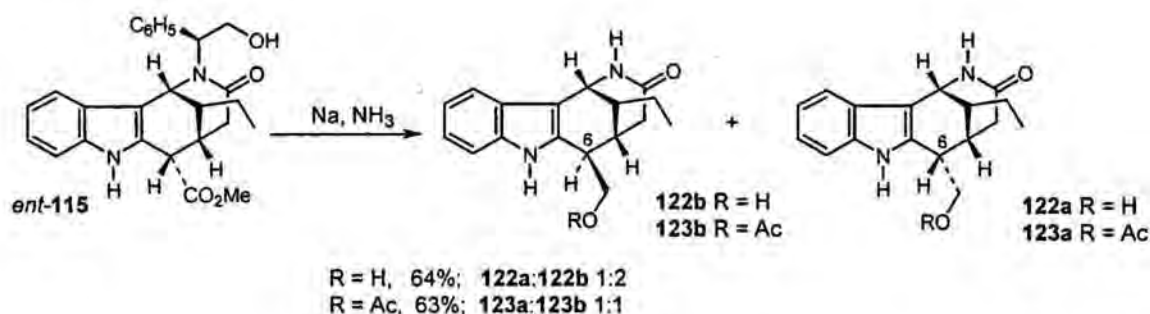


Figura 3.79

Finalment, la mesilació de l'alcohol primari de l'anterior mescla d'isòmers **122a,b**, seguida d'eliminació del mesilat de **124a,b** amb DBU proporcionà satisfactòriament el vinilindol **125** amb un 53% de rendiment global.

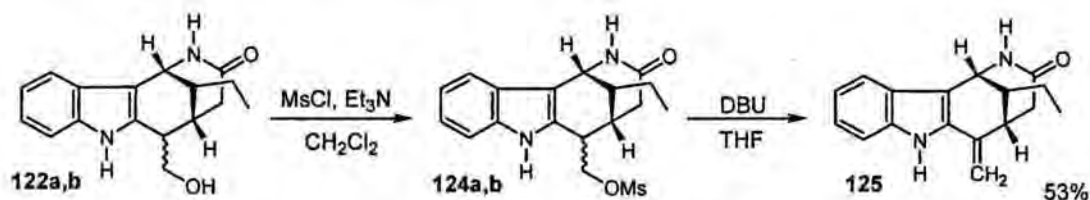


Figura 3.80

Aquests resultats posen de manifest que el procediment basat en l'addició conjugada d'enolats derivats de l'indoleacetat a la lactama insaturada *ent*-**11**, derivada de l'(*S*)-fenilglicinol, seguida d'una reacció de ciclació electròfila sobre la posició 3 de l'indole constitueix un excel·lent procediment per a la síntesi enantioselectiva de derivats tetracíclics relacionats amb els alcaloides uleïna i dasicarpidona i de precursors d'alcaloides indòlics pentacíclics del tipus *Strychnos*. No obstant, les diferències en els rendiments observats a partir del 2-indoleacetat de metil (**100**) i l'1-metil-2-indoleacetat de metil (**102**), tant per a l'etapa d'addició (34% a partir de **100** i 82% a partir de **102**) a la lactama **11** com en l'etapa de ciclació (35-51% a partir de **111a,b** i 81% a partir de **109b**), indiquen que la utilització de derivats del 2-indoleacetat de metil amb grups protectors de tipus alquil sobre l'àtom de nitrogen, que fossin fàcilment eliminables al final del procés, permetrien incrementar l'eficàcia del procediment des d'un punt de vista sintètic. Aquest podria ser el punt de partida en futurs treballs.

Capítol 4. Dades espectroscòpiques de valor diagnòstic en l'assignació estructural de lactames i piperidines presentades en aquest treball.

En aquest apartat de la Memòria s'han tabulat els valors de desplaçament químic observats als espectres de ressonància magnètica nuclear de carboni-13 i de protó de lactames i piperidines preparades en aquest treball.

4.1. Lactames bicícliques

Els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó dels isòmers amb configuració *S* a la posició C-8a (relació *cis* entre el grup fenil de l'inductor i el protó del carboni C-8a) i *R* a C-8a (relació *trans* entre aquests substituents) mostren un patró de multiplicitat i un desplaçament químic pels tres protons de les posicions 2 i 3 (protons de l'inductor) que són de valor diagnòstic. A la Figura 4.1 es reproduïx la zona de l'espectre on apareixen aquests senyals als compostos **1** i **3** com exemples representatius de la resta de lactames. Com pot observar-se, pel que fa als isòmers amb la configuració *S* a C-8a els protons de la posició 2 ressonen a δ 3,8 i 4,5 en forma de dos doblets de doblets amb constants d'acoblament de 9,0 i 8,0 Hz, mentre que el protó de la posició 3 dóna lloc a un triplet de $J = 8,0$ Hz a δ 5,3 (en alguns espectres de baixa resolució els tres senyals apareixen com a triplets amb una constant d'acoblament de 9,0 Hz). D'altra banda, en els isòmers amb la configuració *R* a C-8a els protons de la posició 2 ressonen a δ 4,0 i 4,2 com a dos doblets de doblets amb una constant geminal de 9,0 Hz i unes constants veïnals de 1,5 i 7,0 Hz, respectivament, mentre que el protó de la posició 3 s'observa a δ 4,9 en forma d'un doblet de doblets ($J = 7,0$ i 1,5 Hz).

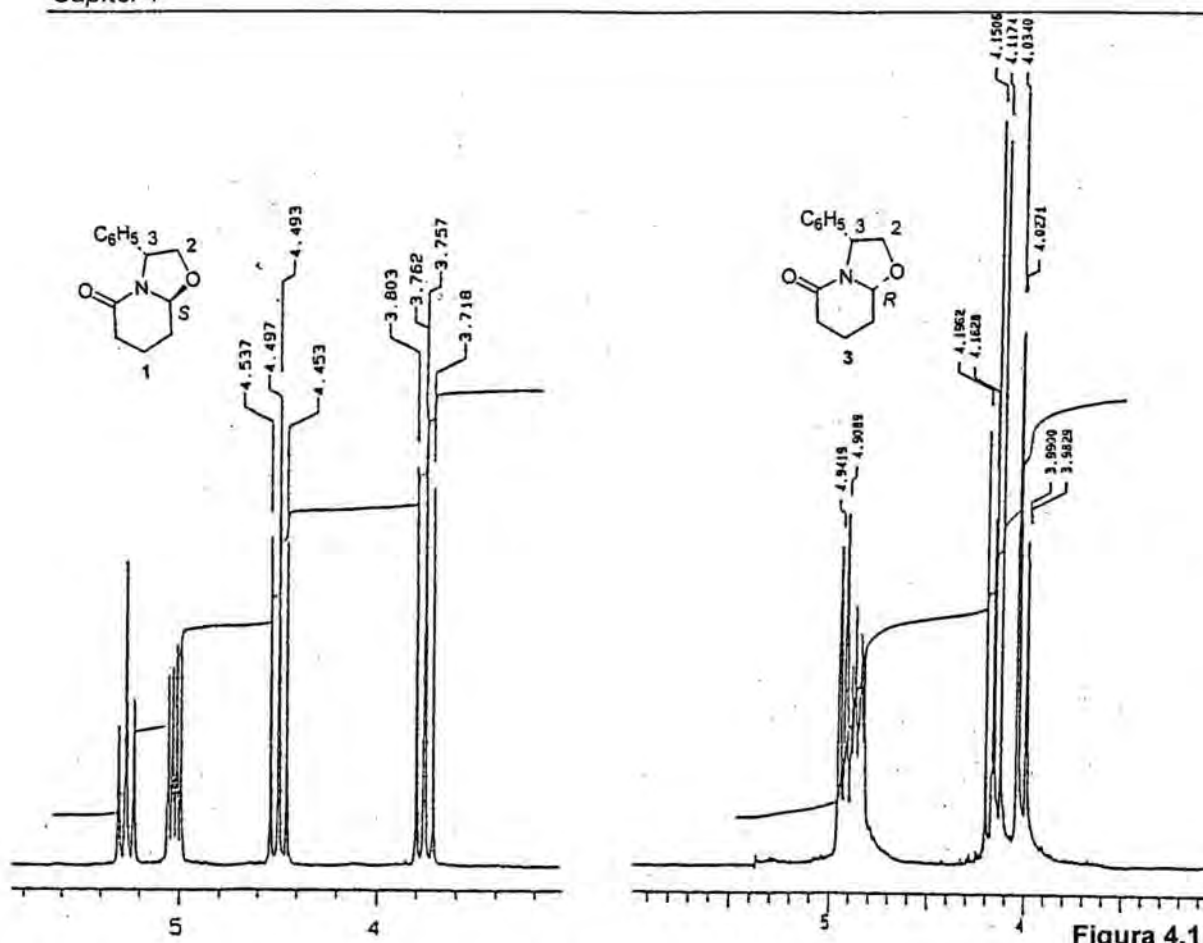
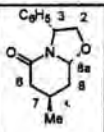
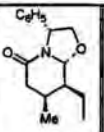
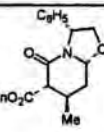
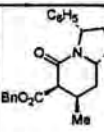
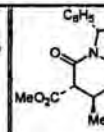
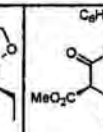
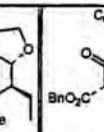
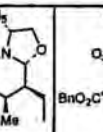
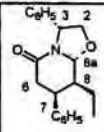
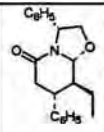
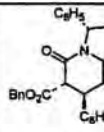
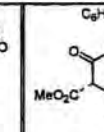
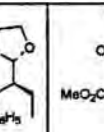
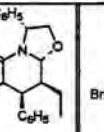
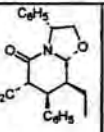


Figura 4.1

4.2. Taules de carboni-13 de lactames bicicliques.

Taula 1						
	10	6	5	11	8	7
2	74,0	74,4	74,5	74,1	74,3	74,5
3	57,3	58,0	58,0	57,5	58,1	58,2
5	161,1	157,3	157,7	161,1	157,3	157,3
6	126,1	130,0	130,3	125,5	131,3	129,2
7	135,9	143,4	143,3	141,3	148,6	148,5
8	29,9	30,5	30,5	42,4	42,9	43,1
8a	86,8	86,1	86,1	91,0	90,1	90,3
CO ₂		164,2	163,4		164,3	163,8
OCH ₃		52,2			52,2	
CH ₂ C ₆ H ₅			66,9			67,1
CH ₂ CH ₃				23,1	22,6	22,8
CH ₂ CH ₃				10,8	10,8	11,0

Taula 2								
	21	40	17a	17b	37a	37b	36a	36b
2	73,8	73,7	74,1	73,8	73,9	73,7	73,9	73,8
3	58,2	59,2	58,7	58,3	59,4	59,6	59,5	59,5
5	167,4	167,0	163,2	163,4	162,6	163,0	162,4	162,5
6	39,0	40,2	54,9	54,4	55,6	55,0	55,6	55,0
7	24,5	27,2	28,5	28,4	32,2	31,0	32,0	31,0
8	34,3	43,5	32,5	33,1	40,0	44,2	40,0	44,2
8a	85,9	89,9	85,8	86,1	90,0	89,7	89,8	89,7
CH ₃	20,8	14,4	20,5	17,6	14,4	10,7	14,6	10,9
CH ₂ CH ₃		21,1			20,9	20,5	20,7	20,8
CH ₂ CH ₃		11,1			11,1	10,0	11,0	10,5
CO ₂			169,5	168,6	170,7	170,0	170,0	169,0
OCH ₃					52,3	52,5		
CH ₂ C ₆ H ₅			66,9	66,8			66,9	66,9

Taula 3							
	39a	39b	18	35a	35b	34a	34b
2	73,6	74,1	74,1	73,7	73,7	73,8	73,9
3	59,5	58,9	58,9	59,7	59,5	59,8	59,4
5	167,1	166,2	163,1	163,0	162,5	162,7	162,4
6	38,4	41,0	53,1	54,1	58,0	54,2	58,0
7	38,7	41,9	39,0	41,2	45,0	41,3	45,7
8	44,5	45,1	33,7	43,3	44,0	43,2	44,0
8a	89,5	91,9	86,0	89,7	91,0	89,6	91,5
CH ₂ CH ₃	20,9	21,6		20,8	21,0	20,6	21,2
CH ₂ CH ₃	11,8	10,2		11,6	9,8	11,6	10,0
CO ₂			169,3	170,6	170,0	169,9	169,8
OCH ₃				52,6	52,4		
CH ₂ C ₆ H ₅			67,1			67,2	67,0

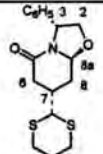
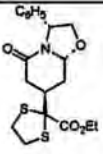
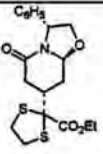
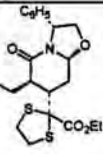
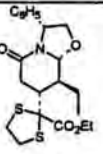
Taula 4					
	73	83	78	82	85
2	71,6	74,6	71,4	72,9	74,3
3	58,0	57,9	58,0	59,4	58,3
5	168,7	166,8	169,6	170,6	167,0
6	35,5	36,0	35,8	43,6	35,4
7	34,0	36,6	36,0	40,1	40,7
8	25,6	32,5	30,2	29,6	44,7
8a	85,8	86,9	86,0	85,7	90,8
CCO ₂ Et		75,0	73,8	75,1	75,8
CO ₂		171,1	170,9	171,1	171,5
CH ₂ CH ₃				26,7	24,1
CH ₂ CH ₃				11,9	10,5

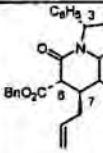
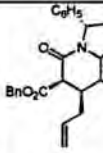
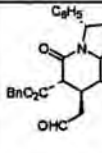
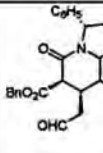
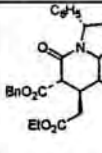
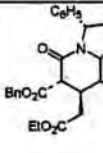
Tabla 5						
	38(6S)	38b(6R)	50(6S)	50(6R)	52a	52b
2	73,9	73,8	73,9	73,9	73,9	72,5
3	59,5	59,0	59,5	59,5	59,5	58,4
5	162,2	162,8	161,6	162,4	161,7	163,7
6	51,6	53,8	53,2	54,0	53,0	52,6
7	37,0	37,1	30,8	29,9	33,8	34,8
8	40,3	43,1	39,7	44,0	39,8	40,1
8a	89,9	90,2	89,9	89,9	89,8	90,4
CH ₂ C=C	31,8	36,5				
CH ₂ CO			42,0	42,0	32,9	35,1
CH ₂ CH ₃	20,5	21,9	20,7	20,7	20,6	15,8
CH ₂ CH ₃	11,0	9,9	11,0	11,0	10,9	14,2
CO ₂ Bn	170,0	170,3	169,1	169,3	169,2	169,5
CHO			199,0	199,0		
CO ₂ Et					171,2	171,1
CH ₂ C ₆ H ₅	66,8	67,2	67,0	67,5	66,9	67,5

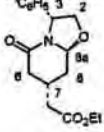
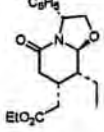
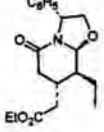
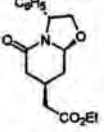
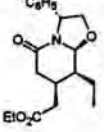
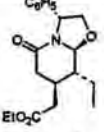
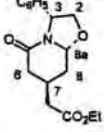
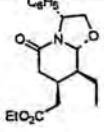
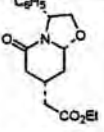
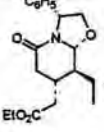
Tabla 6						
	76	86b	86c	132 ¹⁵	53b	133 ¹⁵
2	71,9	72,5	72,4	72,6	72,6	72,5
3	58,1	58,4	58,4	57,9	58,2	58,2
5	168,5	167,9	167,9	167,6	167,6	167,7
6	37,3	33,0	33,5	37,6	34,2	37,1
7	26,4	29,2	29,5	26,6	30,7	29,9
8	31,9	43,7	40,7	34,4	41,4	43,7
8a	86,0	90,7	88,0	87,9	91,1	90,8
CH ₂ CO ₂	38,6	37,3	39,0	39,6	36,9	37,6
CH ₂ CH ₃		21,9	18,5		15,1	20,9
CH ₂ CH ₃		11,4	11,5		14,6	9,8
CO ₂	171,3	172,0	171,5	171,7	171,7	171,7

Tabla 7				
	84	53a	134 ¹⁵	86a
2	74,1	73,8	73,9	74,0
3	58,5	59,3	58,6	58,7
5	166,7	166,3	165,8	166,2
6	37,2	33,3	37,5	38,2
7	26,7	29,5	27,4	31,2
8	32,5	43,4	34,2	44,1
8a	86,0	90,0	88,1	90,7
CH ₂ CO ₂	39,5	37,7	39,9	37,4
CH ₂ CH ₃		21,0		21,6
CH ₂ CH ₃		11,2		9,8
CO ₂	171,3	172,0	171,7	171,6

4.3. Taules de carboni-13 de piperidines amb un substituent 1-fenil-2-hidroxietil sobre l'àtom de nitrogen.

La formació d'un pont d'hidrogen intramolecular entre el grup hidroxil de l'inductor i l'àtom de nitrogen de la piperidina situa el grup fenil pròxim a una de les posicions α de l'heterocicle, provocant un apantallament del senyal corresponent a l'espectre de ressonància magnètica nuclear de carboni-13. De fet, la piperidina **135**, obtinguda per reducció amb hidruro d'alumini i liti d'**1**⁶⁰, mostra a l'espectre de ressonància magnètica nuclear de carboni-13 un apantallament d'aproximadament 4,7 ppm pels senyals corresponents als carbonis de les posicions α respecte de la 1-benzilpiperidina ($\delta = 54,6$) o la 1-(2-hidroxietil)piperidina ($\delta = 54,9$). A més el senyal dels carbonis 2 i 6 de **135** apareix com una banda ampla, la qual cosa indica un equilibri conformacional lent entre les dues conformacions de cadira.

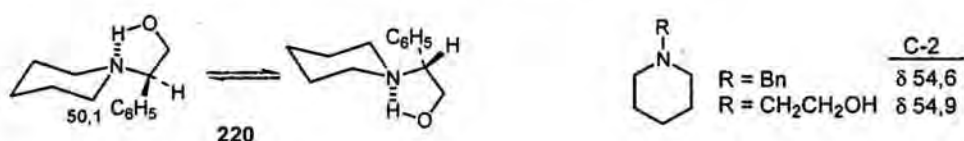


Figura 4.2

Tabla 8							
	135 ⁶⁰	136 ⁶⁰	42	137 ⁶⁰	22	47a	47b
2	50,1	58,6	48,6	49,4	56,6	57,2	49,2
3	26,4	38,0	42,2	44,3	44,8	37,0	45,1
4	24,4	30,2	44,9	45,1	45,1	48,1	50,6
5	26,6	25,1	25,6	34,8	34,5	42,4	43,5
6	50,1	47,2	53,8	53,2	46,4	48,6	58,1
1'	70,2	70,3	70,0	70,1	70,1	70,1	70,2
2'	59,8	60,0	60,2	60,0	60,1	60,3	59,9
CH₂CH₃		26,9	17,8			18,4	24,1
CH₂CH₃		11,3	12,3			12,1	11,2
CH₂OH				63,7	63,8	64,2	64,0

A la següent Figura es mostren les piperidines de la Taula 8 i dels derivats de la piperidina-4-acetat **54** i **87** en la seva conformació més estable. En aquesta es posa de manifest l'efecte apantallant que exerceix el grup fenil de l'inductor sobre una de les posicions de l'anell heterocíclic en funció de la conformació més estable d'aquest.

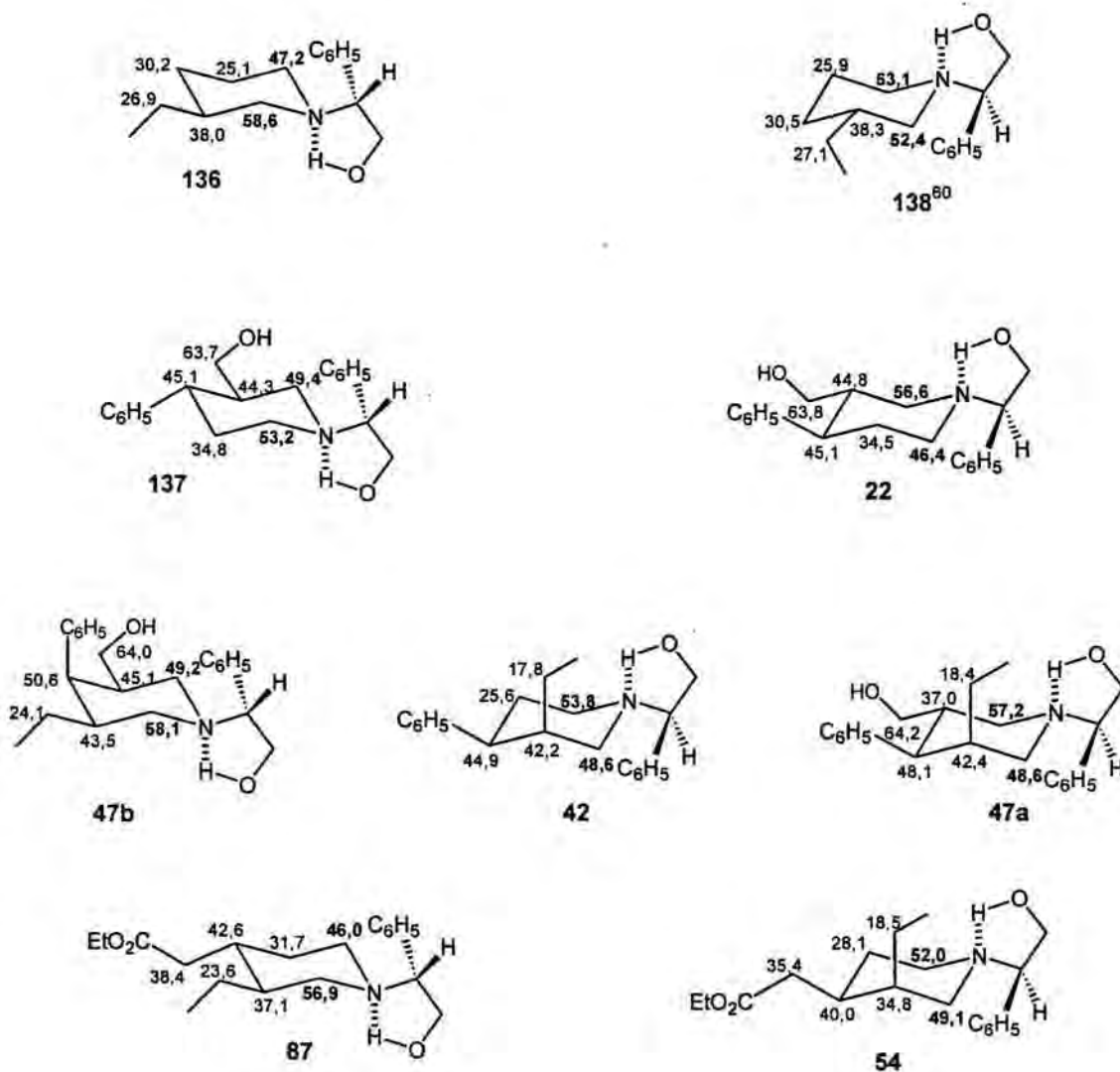


Figura 4.3

4.4. Dades de ressonància magnètica nuclear de carboni-13 d'altres piperidines preparades en aquesta Tesi

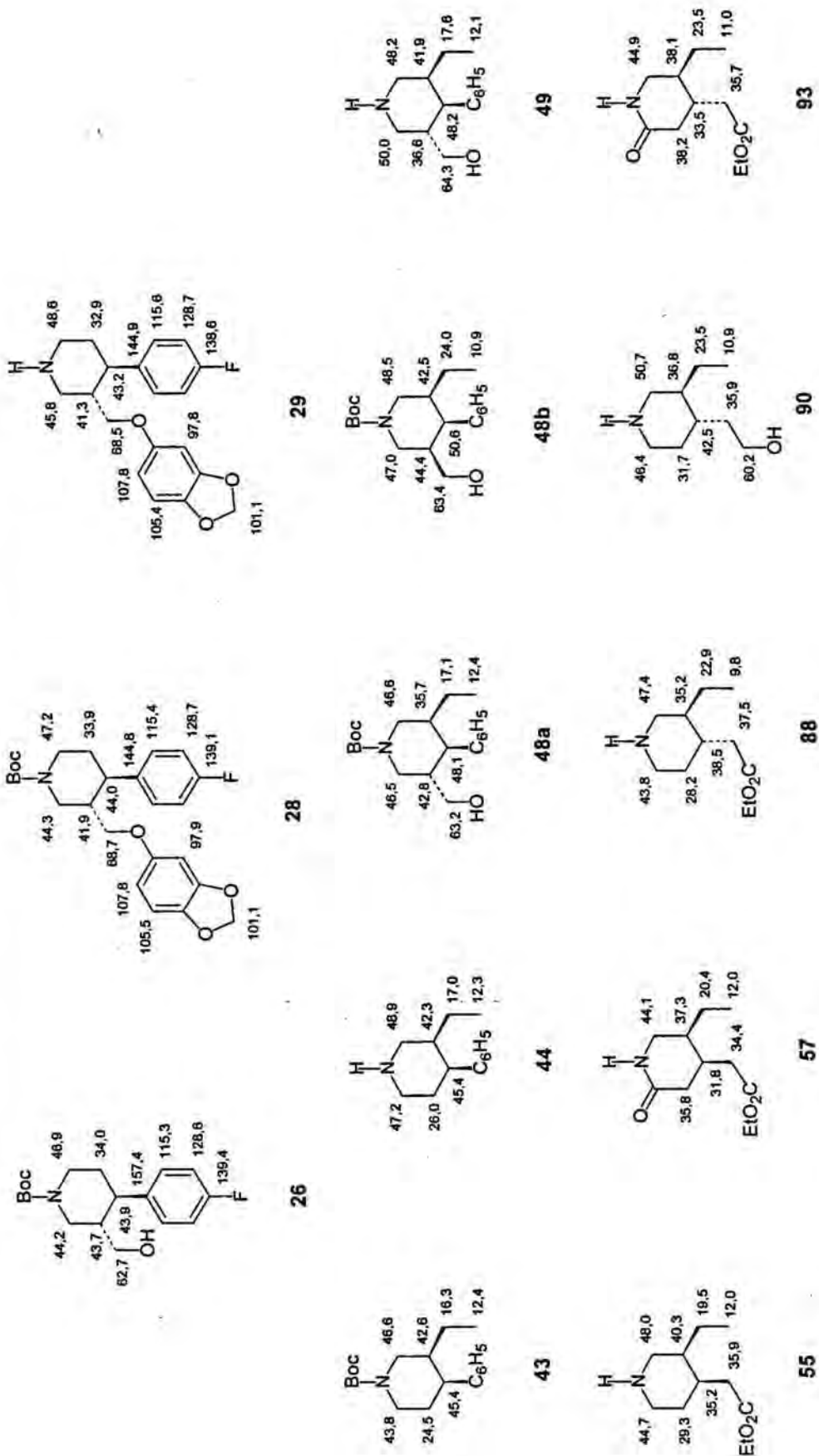
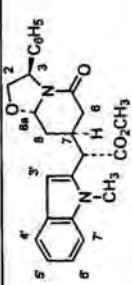
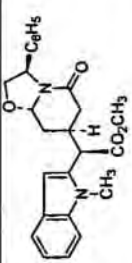
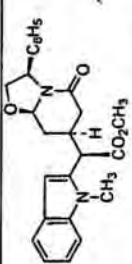


Figura 4.4

4.5. Productes d'addició conjugada 103, 105, 107, 109 i 111.

A les taules 9-13 i a les taules 14-15 s'han tabulat els valors de desplaçament químic observats als espectres de ressonància magnètica nuclear de protó i de carboni-13, respectivament, dels productes **103**, **105**, **107**, **109** i **111** resultants de l'addició conjugada dels enolats dels derivats del 2-indoleacetat de metil **100** i **102** a les lactames insaturades **9**, **10** i **11**. A aquestes taules no s'observen valors significatius que permetin una configuració determinada als estereocentres generats a la reacció (C-7 y IndCH). Com s'ha comentat, excepte per al compost **109b**, del qual es va poder realitzar un anàlisi de raigs-X de la seva estructura, la configuració d'aquests estereocentres s'ha deduït mitjançant correlació amb els compostos tetracíclics que originen després de la ciclació.

Taula 9	103a		103b	
2	3,73	dd, $J = 8,7$ i $7,5$ Hz	3,77	s. o.
	4,44	t. ap., $J = 8,5$ Hz	4,48	t. ap., $J = 8,5$ Hz
3	5,38	t. ap., $J = 7,8$ Hz	5,37	t. ap., $J = 8,0$ Hz
6	2,34	dd, $J = 17,0$ i $7,0$ Hz	2,23	dd, $J = 17,0$ i $7,5$ Hz
	2,64	dd, $J = 17,0$ i $5,0$ Hz	2,40	dd, $J = 17,0$ i $5,0$ Hz
7	2,83	m	2,76	m
8	1,90	m, 2H	2,09	dt, $J = 14,2$ i $5,0$ Hz
			2,19	ddd, $J = 14,2, 7,7$ i $5,5$ Hz
8a	4,97	t. ap., $J = 5,2$ Hz	5,07	t. ap., $J = 5,2$ Hz
IndCH	3,80	d, $J = 10,5$ Hz	3,80	d, $J = 10,2$ Hz
OCH₃	3,74	s	3,77	s
3'	6,44	d, $J = 2,0$ Hz	6,40	d, $J = 2,0$ Hz
4'	7,56	d, $J = 7,7$ Hz	7,54	d, $J = 7,7$ Hz
5'	7,11	tm, $J = 7,5$ Hz	7,09	tm, $J = 7,5$ Hz
6'	7,19	tm, $J = 7,2$ Hz	7,17	tm, $J = 7,3$ Hz
NH	8,75	s. a.	8,70	s. a.

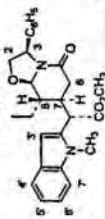
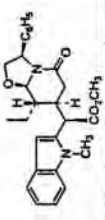
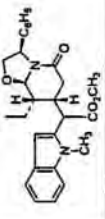
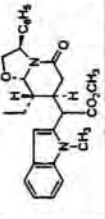
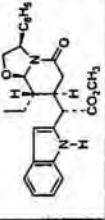
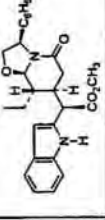
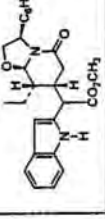
Taula 10	105a	105b	105c
			
2	3,72 dd, J = 8,5 i 7,0 Hz 4,45 t. ap., J = 8,5 Hz	3,80 dd, J = 8,7 i 7,5 Hz 4,52 t. ap., J = 8,3 Hz	4,05 dd, J = 9,0 i 1,2 Hz 4,19 dd, J = 9,0 i 6,5 Hz
3	5,41 t. ap., J = 7,5 Hz	5,37 t. ap., J = 8,0 Hz	4,88 dd, J = 6,5 i 1,2 Hz
6	2,43 dd, J = 17,0 i 7,0 Hz 2,72 ddd, J = 17,0, 5,0 i 0,8 Hz	2,23 dd, J = 17,3 i 6,0 Hz 2,48 dd, J = 17,3 i 5,2 Hz	1,88 dd, J = 17,8 i 11,2 Hz 2,37 ddd, J = 17,8, 5,8 i 1,2 Hz
7	3,07 m	2,98 m	2,84 m
8	1,97 dt, J = 14,0 i 5,0 Hz 2,06 ddd, J = 14,0, 7,5 i 5,2 Hz	2,12 ddd, J = 14,0, 6,0 i 4,5 Hz 2,31 m	1,70 td, J = 12,0 i 10,0 Hz 2,63 dm, J = 12,0 Hz
8a	4,83 t. ap., J = 5,3 Hz	5,14 t. ap., J = 5,5 Hz	4,96 dd, J = 10,0 i 3,3 Hz
IndCH	3,82 d, J = 11,0 Hz	3,87 d, J = 11,0 Hz	3,74 d, J = 10,4 Hz
OCH ₃	3,77 s	3,72 s	3,70 s
3'	6,52 s	6,52 s	6,50 s
4'	7,57 dm, J = 7,8 Hz	7,56 dm, J = 7,8 Hz	7,55 dm, J = 7,8 Hz
5'	7,12 tm, J = 7,8 Hz	7,10 ddd, J = 7,8, 7,0 i 1,2 Hz	7,09 tm, J = 7,8 Hz
6'	7,23 tm, J = 7,5 Hz	7,20 tm, J = 7,0 Hz	7,20 tm, J = 7,6 Hz
NCH ₃	3,67 s	3,69 s	3,69 s

Taula 11	107a	107b	107c
2	4,03 dd, $J = 9,3$ i $0,9$ Hz	4,10 dd, $J = 9,0$ i $0,9$ Hz	3,79 dd, $J = 9,0$ i $7,8$ Hz
3	4,15 dd, $J = 9,3$ i $6,6$ Hz	4,24 dd, $J = 9,0$ i $6,0$ Hz	4,51 dd, $J = 9,0$ i $7,8$ Hz
6	4,94 d, $J = 6,6$ Hz	4,94 dd, $J = 6,0$ i $0,9$ Hz	5,24 t, $J = 7,8$ Hz
7	2,28 dd, $J = 17,0$ i $7,0$ Hz	2,09 dd, $J = 17,0$ i $7,2$ Hz	1,95 dd, $J = 18,0$ i $11,7$ Hz
8	2,61 dd, $J = 17,0$ i $5,7$ Hz	2,37 dd, $J = 17,0$ i $6,0$ Hz	2,52 ddd, $J = 18,0$, $5,0$ i $1,8$ Hz
8a	3,14 m	3,00 m	2,86 m
IndCH	2,03 ddd, $J = 14,0$, $9,0$ i $7,5$ Hz	2,24 ddd, $J = 14,0$, $9,3$ i $7,2$ Hz	1,48 td, $J = 12,3$ i $9,3$ Hz
OCH ₃	2,21 dt, $J = 14,0$ i $4,5$ Hz	2,40 m	2,57 dm, $J = 12,3$ Hz
3'	4,88 dd, $J = 9,0$ i $4,5$ Hz	5,11 dd, $J = 9,3$ i $4,5$ Hz	5,15 dd, $J = 9,3$ i $4,2$ Hz
4'	3,85 d, $J = 10,8$ Hz	3,85 d, $J = 11,0$ Hz	3,73 d, $J = 10,2$ Hz
5'	3,79 s	3,73 s	3,76 s
NCH ₃	6,52 s	6,50 s	6,51 s
2	7,60 d, $J = 7,8$ Hz	7,56 d, $J = 7,8$ Hz	7,58 d, $J = 7,8$ Hz
3	7,14 tm, $J = 7,8$ Hz	7,09 tm, $J = 7,8$ Hz	7,10 t, $J = 7,8$ Hz
4	3,66 s	3,72 s	3,71 s

Taula 12	109a	109b	109c	109d
2	4,18 m, 2H	4,20 dd, J = 9,3 i 6,3 Hz	4,12 m, 2H	4,18 dd, J = 9,0 i 1,5 Hz
3	4,98 t, J = 4,0 Hz	4,93 dd, J = 6,3 i 1,5 Hz	4,90 dd, J = 5,5 i 3,0 Hz	4,27 dd, J = 9,0 i 7,2 Hz
6	2,44 dd, J = 17,1 i 7,0 Hz	2,00 dd, J = 16,0 i 2,5 Hz	2,24 dd, J = 18,6 i 1,2 Hz	2,05 d, J = 18,6 Hz
7	2,60 dd, J = 17,1 i 4,2 Hz	2,11 dd, J = 16,0 i 4,5 Hz	2,62 dd, J = 18,6 i 7,0 Hz	2,38 dd, J = 18,6 i 7,5 Hz
8	2,59 m	2,64 dm, J = 12,0 Hz	3,10 ddt, J = 12,0, 7,0 i 2,1 Hz	2,96 m
8a	1,76 m	1,80 m	2,11 m	2,26 m
IndCH	4,70 d, J = 8,0 Hz	4,65 d, J = 6,3 Hz	4,83 d, J = 3,6 Hz	5,17 d, J = 3,6 Hz
CH ₂	3,76 d, J = 8,7	3,51 d, J = 12,0 Hz	3,94 d, J = 12,0 Hz	3,91 d, J = 12,0 Hz
	1,62 m	1,71 m	1,26 m	1,29 m, 2H
	1,70 m	1,82 m	1,93 m	
CH ₃	0,94 t, J = 7,5 Hz	1,11 t, J = 7,2 Hz	1,04 t, J = 7,5 Hz	1,11 t, J = 7,5 Hz
OCH ₃	3,57 s	3,68 s	3,80 s	3,73 s
NCH ₃	3,55 s	2,90 s	3,66 s	3,72 s
3'	6,46 s	6,40 s	6,48 s	6,53 s
4'	7,56 dm, J = 7,8 Hz	7,47 dt, J = 8,0 i 1,2 Hz	7,60 d, J = 7,8 Hz	7,56 dm, J = 7,8 Hz
5'	7,10 tm, J = 7,8 Hz	7,00 ddd, J = 8,0, 6,0 i 2,0 Hz	7,13 td, J = 8,1 i 1,2 Hz	7,09 td, J = 7,8 i 0,9 Hz
6'	7,21 tm, J = 8,1 Hz	7,11 td, J = 8,0 i 1,0 Hz		

Taula 13	111a	111b	111c
2	4,16 m, 2 H	4,14 dd, J = 9,0 i 1,0 Hz	3,97 dd, J = 9,3 i 1,5 Hz
3	4,98 m, 1 H	4,21 dd, J = 9,0 i 6,6 Hz	4,04 dd, J = 9,3 i 6,6 Hz
6	2,41 m, 2 H	4,94 dd, J = 6,6 i 1,0 Hz	4,75 dd, J = 6,6 i 1,5 Hz
7	2,45 m, 1 H	2,13 dd, J = 16,0 i 4,2 Hz	2,24 dd, J = 17,4 i 5,4 Hz
8	1,90 m, 1 H	2,24 dd, J = 16,0 i 5,7 Hz	2,33 dd, J = 17,4 i 4,8 Hz
8a	4,65 d, J = 8,4 Hz	2,47 2,47, m	2,97 m, 1 H
CH	3,65 d, J = 9,0 Hz	1,82 m	2,15 m, 1 H
CH ₂	1,50 m, 2 H	4,70 d, J = 7,2 Hz	4,64 d, J = 8,4 Hz
CH ₃	0,79 t, J = 7,5 Hz	3,65 d, J = 10,0 Hz	4,00 d, J = 9,3 Hz
OCH ₃	3,58 s	1,77 m, 2H	1,54 m
3'	6,37 s	1,09 t, J = 7,2 Hz	1,78 m
4'	7,57 d, J = 7,8 Hz	3,76 s	1,17 t, J = 7,5 Hz
5'	7,09 t, J = 7,8 Hz	6,27 s	3,72 s
6'	7,17 t, J = 7,8 Hz	7,48 d, J = 8,1 Hz	6,42 s
NH	8,70 s. a.	7,04 td, J = 7,2 i 1,2 Hz	7,53 -d, J = 7,8 Hz
		7,11 tm, J = 7,2 Hz	7,08 tm, J = 7,8 Hz
		8,62 s. a.	7,17 tm, J = 8,1 Hz
			8,67 s. a.

Tabla	103a	103b	105a	105b	105c	107a	107b	107c
14								
2	71,7	71,8	71,7	72,0	74,1	74,2	74,3	72,6
3	58,0	58,1	58,0	58,1	58,7	58,5	58,4	57,9
5	168,6	168,7	168,7	168,5	165,6	166,5	166,5	167,5
6	36,5	35,1	37,0	35,4	36,0	36,3	35,4	36,0
7	32,7	33,0	31,3	32,7	33,4	31,6	32,9	32,4
8	29,6	31,0	30,0	31,0	33,4	30,9	31,7	33,5
8a	85,7	85,8	85,7	86,0	88,0	85,9	86,0	87,9
InCH	48,9	48,9	47,2	46,6	48,6	48,0	47,7	48,1
CO ₂	172,4	172,4	171,2	171,3	171,3	171,3	171,3	171,2
OCH ₃	52,6	52,6	52,6	52,7	52,5	52,6	52,6	52,4
2'	131,8	131,7	134,2	134,6	134,3	134,4	134,8	134,0
3'	102,7	103,1	101,5	101,0	101,0	101,5	101,1	101,0
3'a	127,6	127,5	126,0	125,9	127,4	127,5	127,4	127,3
4'	119,9	120,0	119,9	119,9	119,9	119,9	119,9	119,8
5'	120,2	120,3	120,6	120,5	120,5	120,5	120,5	120,3
6'	122,1	122,2	121,9	121,9	121,8	121,9	121,9	121,7
7'	111,1	111,0	109,3	109,3	109,4	109,3	109,3	109,2
7'a	139,4	139,5	139,6	139,7	141,1	140,9	140,9	139,0
ipso	136,4	136,4	137,5	137,4	137,4	137,5	137,4	137,3
orto	125,7	125,8	125,8	125,9	126,4	126,3	126,3	126,0
meta	128,8	128,8	128,9	128,9	128,6	128,6	128,6	128,7
para	127,6	127,6	127,7	127,7	127,5	127,7	127,7	127,6
NCH ₃			30,0	29,8	29,8	30,0	29,9	29,8

Taula	109a	109b	109c	109d	111a	111b	111c
15							
2	73,9	73,9	73,9	73,9	74,1	74,2	73,8
3	57,6	57,3	58,3	58,3	57,8	58,0	58,6
5	167,1	167,1	165,9	165,9	166,6	167,1	166,5
6	35,0	33,2	32,5	31,1	35,1	33,8	35,1
7	37,6	40,1	34,7*	37,0	39,6	40,1	36,5
8	42,8	45,1	37,4*	39,5	42,6	44,2	43,6
8a	91,0	91,5	87,7	87,7	91,1	91,3	89,8
CH ₂	25,1	27,0	18,3	18,8	24,7	25,3	20,8
CH ₃	10,3	11,2	11,6	11,8	10,1	10,7	11,7
IndCH	46,5	47,3	47,1	46,9	48,6	49,0	44,9
CO ₂	171,2	171,8	171,6	171,3	172,8	172,5	172,6
OCH ₃	52,3	52,3	52,7	52,6	52,4	52,5	52,5
2'	134,7	135,5	134,1	135,1	132,6	132,0	132,4
3'	101,6	99,6	101,8	100,9	102,8	102,6	103,3
3'a	127,3	127,4	127,4	127,4	128,6	128,4	127,6
4'	119,7	119,3	119,9	119,9	120,0	119,7	119,7
5'	120,4	120,0	120,5	120,5	120,2	120,2	120,1
6'	121,6	121,2	121,9	121,8	122,1	121,9	121,9
7'	109,1	109,5	109,3	109,4	111,0	111,1	111,1
7'a	140,9	141,0	140,5	140,6	140,9	140,6	141,2
ipso	137,3	136,9	137,5	137,2	136,2	136,1	136,5
orto	126,8	127,6	127,1	127,1	126,8	126,7	126,1
meta	128,6	128,6	128,4	128,4	128,6	128,6	128,3
para	127,6	127,7	127,6	127,6	127,8	127,8	127,3
NCH ₃	29,8	28,7	30,2	30,0			

4.6. Derivats tetracíclics.

A les taules 16 a 18 i a les taules 19 a 22 s'han tabulat els valors de desplaçament químic observats als espectres de ressonància magnètica nuclear de protó i de carboni-13, respectivament, dels compostos tetracíclics d'estructura relacionada amb la dels alcaloides indòlics uleïna i dasicarpidona preparats en aquesta Memòria. Pel compost tetracíclic **110** l'assignació de la configuració dels estereocentres en cap de pont (C-1 i C-5) així com la de l'estereocentre sobre el pont d'un carboni (C-12) s'ha efectuat per correlació amb els de les posicions C-7 i C-8 de **109b**, de configuració absoluta coneguda mitjançant cristal·lografia de raigs-X, del qual procedeix. Per al centre quiral C-1 de **110**, generat a la reacció de ciclació de **109b**, només és possible una configuració degut a la seva posició en cap de pont. En els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó, el valor de desplaçament químic i la multiplicitat del protó del metí de l'inductor (H-1') són de valor diagnòstic en l'assignació de la configuració dels estereocentres en cap de pont (C-1 i C-5). Així, per a derivats tetracíclics amb configuració *S* a C-1 (**104**, **106**, **110** i **115**) el protó del metí de l'inductor ressona a $\delta \sim 4,8$ ppm com un doblet de doblets ($J \sim 6,0$ i $2,5$ Hz), mentre que a **108**, que posseeix la configuració *R* a C-1, aquest protó apareix a $\delta \sim 5,6$ ppm com un triplet ($J \sim 6,7$ Hz). D'altra banda, a l'espectre de ressonància magnètica nuclear de carboni-13, el valor del desplaçament químic del carboni de l'inductor C-1' és també de valor diagnòstic en l'assignació configuracional dels derivats tetracíclics en estudi: per a aquells que posseeixen configuració *S* a C-1 (**104**, **106**, **110** i **115**) el senyal corresponent al carboni C-1' apareix a $\delta \sim 70$ ppm, mentre que aquest carboni als compostos **108** (*R* a C-1) ressona a $\delta \sim 63$ ppm.

L'assignació dels isòmers H-5/H-6 *trans* (isòmers **a**) i H-5/H-6 *cis* (isòmers **b**) s'ha realitzat per comprovació de les seves dades espectroscòpiques amb les descrites per a compostos relacionats prèviament preparats en el nostre laboratori. L'espectre de ressonància magnètica nuclear de protó dels isòmers **a** mostra el protó de la posició C-6 a $\delta \sim 3,8$ ppm com un doblet de constant d'acoblament de l'ordre de $J \sim 1,0$ Hz. En canvi, l'espectre de ressonància magnètica nuclear de protó dels isòmers **b** presenta el protó d'aquesta posició C-6 en forma d'un doblet amb un valor de la constant d'acoblament compresa entre 4,2 i 6,0 Hz i a un valor de desplaçament químic superior a $\delta = 4,0$ ppm. D'altra banda, les principals diferències trobades entre els isòmers **a** i **b** en els espectres de ressonància magnètica nuclear de carboni-13 es deuen als desplaçaments dels carbonis 4 i 12. Als isòmers **a** el grup metoxicarbonil es troba pròxim en l'espai al carboni de la posició C-12, provocant un efecte apantallant de tipus γ -gauche sobre aquest. Així en els isòmers **104a**, **106a** i **108a** aquest carboni apareix a $\delta \sim 29,5$, mentre que a **104b**, **106b** i **108b** aquest carboni ressona a $\delta \sim 33,0$. Pel contrari, en els isòmers **b** dels anteriors compostos s'observa un apantallament del senyal corresponent al carboni de la posició C-4 ($\delta \sim 35,3$ ppm) respecte als isòmers **a** ($\delta \sim 39,0$ ppm), degut a la proximitat espacial del grup metoxicarbonil.

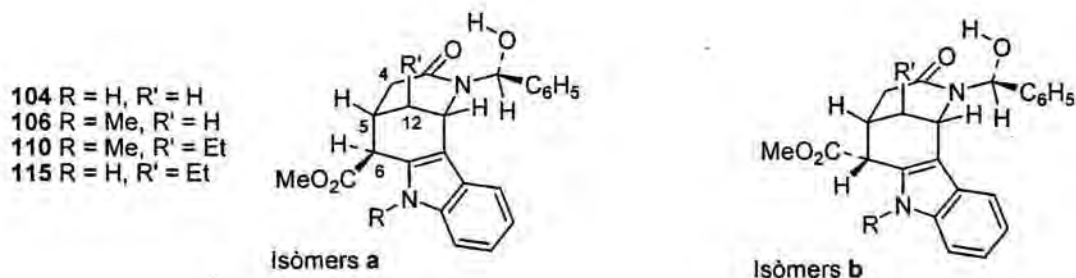


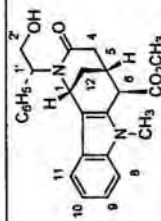
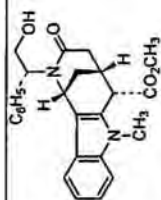
Figura 4.5

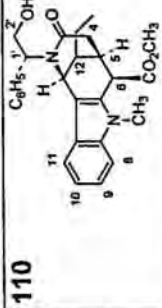
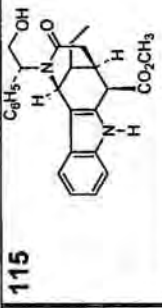
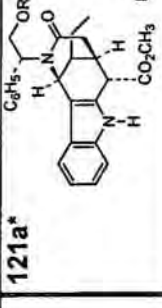
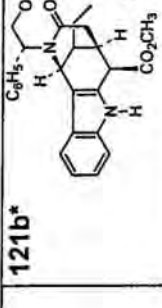
Als espectres de ressonància magnètica nuclear de carboni-13 dels derivats tetracíclics **110** i **115**, que posseeixen un substituent etil sobre C-12, s'observa un apantallament del senyal corresponent a C-4 ($\delta \sim 32,5$) respecte al valor de la mateixa posició de **106b** i **104b**, respectivament ($\delta \sim 35,5$), la qual cosa confirma que el substituent etil es troba en una valència axial respecte a l'anell de piperidina i, en conseqüència, que l'estereocentre de la posició C-12 posseeix la configuració S. L'assignació de la configuració de l'estereocentre a C-6 veu a l'indol en els derivats tetracíclics **121a-123a** i **121b-123b** s'han efectuat en base a les consideracions anteriorment descrites per als isòmers **a** i **b** de **104**, **106** i **108**.

Finalment, a la taula 22 s'han tabulat els valor de desplaçament químic observats als espectres de ressonància magnètica nuclear de carboni-13 dels productes **116**, **119** i **120**, obtinguts en els assaigs de reducció del tetracicle **115**.

Taula 16	104a	104b	106a	106b
1	4,57 t. ap., J = 3,0 Hz	4,59 t. ap., J = 2,7 Hz	4,63 t. ap., J = 2,7 Hz	4,58 m
4	2,46 d, J = 16,5 Hz	2,40 d, J = 19,0 Hz	2,46 d, J = 18,0 Hz	2,54 d, J = 19,0 Hz
4	3,13 m	3,00 dd, J = 19,0 i 9,0 Hz	3,17 dd, J = 18,0 i 9,1 Hz	2,87 dd, J = 19,0 i 8,2 Hz
5	3,13 m	3,20 m	3,09 dm, J = 10,0 Hz	3,15 m
6	3,78 s	4,05 d, J = 4,3 Hz	3,81 d, J = 1,4 Hz	4,18 d, J = 6,0 Hz
12	2,17 dt, J = 13,2 i 3,4 Hz	2,05 dm, J = 13,0 Hz	2,12 dt, J = 13,2 i 3,3 Hz	2,00 dm, J = 13,1 Hz
12	2,28 dm, J = 13,2 Hz	2,27 ddd, J = 13,0, 4,5 i 3,0 Hz	2,28 dm, J = 13,2 Hz	2,30 dt, J = 13,1 i 3,3 Hz
1'	4,86 dd, J = 6,1 i 2,5 Hz	4,93 dd, J = 6,6 i 2,5 Hz	4,92 dd, J = 6,3 i 2,6 Hz	4,85 dd, J = 6,1 i 2,4 Hz
2'	3,85 dm, J = 12,4 Hz	3,91 dm, J = 14,0 Hz	3,86 ddd, J = 14,5, 4,3 i 2,6 Hz	3,90 ddd, J = 13,5, 4,7 i 2,9 Hz
2'	4,04 ddd, J = 12,4, 9,4 i 6,2 Hz	4,11 ddd, J = 14,0, 9,3 i 6,6 Hz	4,05 ddd, J = 14,5, 9,4 i 6,3 Hz	4,03 ddd, J = 13,5, 9,3 i 6,4 Hz
OH	4,90 m	4,81 dd, J = 9,3 i 4,4 Hz	4,86 dd, J = 9,4 i 4,3 Hz	4,78 m
OCH ₃	3,73 s	3,87 s	3,72 s	3,85 s
NCH ₃			3,62 s	3,57 s
NH	8,50 s. a.	9,00 s. a.		

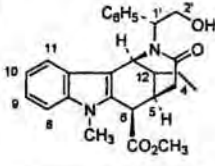
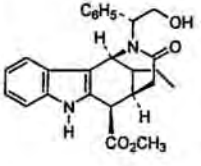
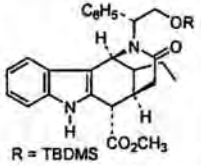
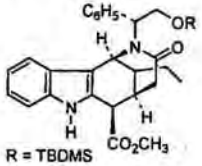
Taula 17	108a	108b
1	4,52 t, $J = 2,4$ Hz	4,54 dd, $J = 3,6$ i $2,6$ Hz
4	2,47 d, $J = 18,6$ Hz	2,52 d, $J = 19,0$ Hz
4	3,16 dd, $J = 18,6$ i $9,3$ Hz	2,85 dd, $J = 19,0$ i $8,1$ Hz
5	3,05 dm, $J = 9,6$ Hz	3,13 m
6	3,80 d, $J = 1,2$ Hz	4,14 d, $J = 6,3$ Hz
12	2,00 dt, $J = 13,0$ i $3,0$ Hz	1,90 dm, $J = 13,0$ Hz
12	2,20 dm, $J = 13,0$ Hz	2,24 dt, $J = 13,0$ i $3,3$ Hz
1'	5,57 t, $J = 6,3$ Hz	5,67 t, $J = 7,0$ Hz
2'	4,25 m	4,21 m
2'	4,25 m	4,21 m
OH	3,38 s. a.	
OCH ₃	3,68 s	3,83 s
NCH ₃	3,58 s	3,54 s



Taula 18	110	115	121a*	121b*
				
1	4,42 m	4,43 m	4,54 d, J = 2,0 Hz	4,56 d, J = 1,2 Hz
4	2,40 d, J = 19,0 Hz	2,27 d, J = 19,0 Hz	2,20 m	2,15 d, J = 19,0 Hz
4	2,76 dd, J = 19,0 i 8,7 Hz	2,83 dd, J = 19,0 i 8,7 Hz	2,90 m	2,72 dd, J = 19,0 i 9,0 Hz
5	2,86 m	2,86 m	2,88 m	2,86 m
6	4,15 d, J = 6,0 Hz	4,01 d, J = 4,5 Hz	3,75 s	4,00 d, J = 4,2 Hz
12	1,80 m	1,82 m	2,12 m	1,84 m
CH ₂	1,39 m, 2 H	1,27 m	1,37 m, 2H	1,32 m, 2H
CH ₃	0,61 t, J = 7,5 Hz	0,58 t, J = 7,0 Hz	0,75 t, J = 7,2 Hz	0,70 t, J = 7,2 Hz
1'	4,69 dd, J = 5,4 i 2,7 Hz	4,67 dd, J = 6,0 i 2,5 Hz	4,59 dd, J = 8,0 i 5,0 Hz	4,59 dd, J = 7,5 i 5,4 Hz
2'	3,91 dd, J = 12,5 i 2,7 Hz	3,84 m	4,00 dd, J = 10,0 i 5,0 Hz	4,06 dd, J = 10,0 i 5,4 Hz
2'	4,00 dd, J = 12,5 i 5,4 Hz	3,86 m	4,36 dd, J = 10,0 i 8,0 Hz	4,31 dd, J = 10,0 i 7,5 Hz
OH	4,90 s. a.	4,85 s. a.		
OCH ₃	3,85 s	3,84 s	3,70 s	3,84 s
NCH ₃	3,57 s			
NH		9,02	8,54	8,95

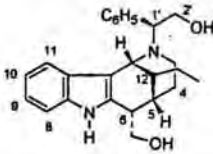
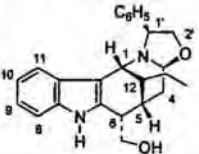
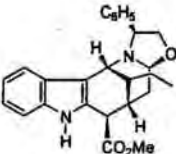
* Per a facilitar la comparació s'han representat els enantiòmers dels compostos 121a i 121b.

Taula	104a	104b	106a	106b	108a	108b
19						
1	51,0	50,9	51,2	50,8	47,5	47,4
3	170,8	171,4	170,9	170,2	171,5	170,8
4	39,2	35,6	39,1	35,5	38,5	34,9
5	28,1	28,3	29,6	29,6	29,6	29,3
6	47,0	46,8	46,9	46,2	47,2	46,2
6a	128,2	129,0	130,3	131,3	130,6	131,6
7a	136,2	136,3	137,4	137,7	136,4	136,6
8	111,4	111,5	109,5	109,5	109,2	109,3
9	122,7	122,4	122,1	122,2	121,9	122,0
10	120,6	120,4	120,1	120,3	119,6	119,8
11	118,1	118,1	118,3	117,9	118,3	118,0
11a	125,1	125,0	124,6	124,5	124,5	124,4
11b	113,9	112,5	112,6	112,4	112,5	113,0
12	29,7	32,8	29,1	32,8	29,8	33,6
1'	70,4	70,2	70,3	70,1	63,3	62,3
2'	64,7	64,6	64,6	64,7	63,7	63,1
OCH ₃	52,6	52,7	52,6	52,6	52,5	52,6
NCH ₃			30,2	30,5	30,1	30,4
CO ₂	171,0	171,5	171,5	172,0	171,5	172,3

Taula 20	110 	115 	121a* 	121b* 
1	53,8	54,6	54,5	54,6
3	169,9	171,0	169,3	169,5
4	32,0	33,1	36,4	33,2
5	33,5	32,8	32,5	32,7
6	47,3	47,8	48,6	48,0
6a	131,3	129,1	128,1	128,8
7a	137,4	136,5	136,4	136,4
8	109,5	111,6	111,0	111,1
9	121,9	122,3	122,2	122,1
10	120,0	120,3	120,1	120,1
11	117,7	117,9	118,7	118,7
11a	124,5	124,8	125,2	125,2
11b	114,3	114,4	116,0	114,8
12	42,8	42,9	40,1	43,4
1'	70,6	71,4	70,2	70,4
2'	64,7	64,9	64,8	64,8
OCH₃	52,5	52,6	52,4	52,5
NCH₃	30,5			
CO₂	171,8	171,2	171,1	171,4
CH₂	23,7	24,1	23,8	24,1
CH₃	11,1	11,2	11,2	11,3

* Per a facilitar la comparació s'han representat els enantiòmers dels compostos 121a i 121b.

Taula	122a	123a	122b	123b	125
21					
1	46,0	45,4	46,1	45,7	46,5
3	173,8	172,8	173,2	172,7	172,5
4	35,6	35,5	29,0	28,8	36,1
5	32,2	33,0	33,5	33,6	39,3
6	45,3	42,7	42,4	40,2	141,7
6a	134,9	131,3	135,1	132,5	131,5
7a	136,2	136,3	136,0	136,1	136,7
8	111,0	111,1	111,2	111,1	111,2
9	119,3	119,7	119,7	120,0	123,6
10	121,4	122,1	121,6	122,1	120,2
11	116,9	117,6	117,0	117,5	118,1
11a	124,7	124,9	124,8	125,0	125,2
11b	115,0	116,6	114,6	115,7	119,5
12	37,5	37,4	42,3	42,3	42,0
CH ₂	23,5	23,6	23,7	23,7	23,5
CH ₃	11,5	11,6	11,6	11,3	11,5
CH ₂ O	64,4	66,1	64,8	65,4	
CH ₂ =					105,3

Taula 22	116 	119* 	120* 
1		47,8	46,8
3		87,4	87,2
4		27,8	33,0
5	32,3	35,1	34,4
6	41,5	41,9	47,1
6a	136,0	135,7	131,4
7a	140,0	140,1	139,9
8	110,6	111,0	110,8
9	120,8	121,3	121,9
10	119,1	119,6	119,7
11	118,9	118,4	118,5
11a	127,5	127,5	127,6
11b	108,0	108,3	111,3
12	45,3	45,1	41,6
1'	66,8	74,2	73,9
2'	65,2	62,8	62,6
OCH ₃			52,6
CO ₂			172,0
CH ₂	22,6	23,9	23,6
CH ₃	12,5	12,4	12,2
CH ₂ OH	66,1	66,1	

* Per a facilitar la comparació, la numeració dels compostos 119 i 120 no és sistemàtica.

Conclusions

1. L'addició conjugada de cianocuprats d'ordre inferior a les lactames insaturades **5** i **6** (**8aR**) transcorre amb bons rendiments i elevada selectivitat facial proporcionant els productes d'addició **17-20** resultants de l'aproximació del cuprat per la cara *Re* de l'àtom de carboni electròfil del doble enllaç. Aquests compostos són aïllats com mesclades d'isòmers *cis-trans* en l'estereocentre isomeritzable veï als carbonils d'ester i amida, en les quals predomina l'isòmer *trans*, termodinàmicament més estable. La selectivitat facial observada en les anteriors reaccions d'addició a les lactames **5** i **6** (**8aR**) és l'oposada a l'observada en anteriors treballs per a l'addició de cianocuprats a les lactames **2a,b** (**8aS**), les quals es diferencien de les anteriors únicament per la configuració de l'estereocentre de la posició angular C-8a. D'altra banda, l'addició conjugada de cianocuprats a les lactames insaturades **7** i **8** (**8aR**), que posseeixen un substituent etil en posició veïna al carboni electròfil del doble enllaç, transcorre amb la mateixa selectivitat facial que l'observada per les lactames insaturades **5** i **6** (**8aR**), proporcionant estereoselectivament productes en els quals la relació entre el substituent carbonat introduït en l'addició i el grup etil guarden una relació *cis*. De nou els compostos **34-38** s'obtenen com mesclades d'isòmers en l'estereocentre isomeritzable veï als carbonils d'amida i ester.

Els anteriors resultats poden justificar-se considerant que la conformació de l'anell de piperidina de la lactama es troba condicionada per la configuració de l'estereocentre de la posició C-8a, independentment de la presència d'un substituent carbonat a la posició C-8a, i que l'atac del cianocuprat té lloc sota control estereoelectrònic proporcionant estereoselectivament el producte de control cinètic degut a la irreversibilitat de la reacció.

2. L'addició d'anions estabilitzats a lactames bicíclics insaturades derivades del fenilglicinol requereix la utilització de lactames en les quals el doble enllaç no es troba activat, tals com **9**, **10** i **11**. L'addició conjugada de la sal lítica del 2-etoxicarbonil-1,3-ditiolà (**77**) i dels enolats dels 2-indoleacetats **100** i **102** a les lactames insaturades **9** i **10**, que es diferencien entre sí per la configuració de C-8a, transcorre amb una selectivitat facial oposada. A més, per a la lactama **9** (**8aS**) l'addició es produeix per la cara *Si* del carboni electròfil del doble enllaç (compostos **78**, **103** i **105**), de forma anàloga allò que succeïa en l'addició de cianocuprats a **2a,b** (**8aS**), mentre que la lactama **10** (**8aR**) experimenta addició per la cara *Re* (compostos **83** i **107**), de manera similar a l'observat en les addicions de cianocuprats a les lactames **5** i **6** (**8aR**). Tot i això, la lactama **11** (**8aR**), que posseeix un substituent etil veí al carboni electròfil del doble enllaç, experimenta addició conjugada dels mateixos nucleòfils (sals lítiques de **77**, **100** i **102**) per la cara *Si* del doble enllaç, proporcionant compostos (**85**, **109** i **111**) que guarden una relació *trans* entre el substituent carbonat introduït en l'addició i el grup etil. L'estereoselectivitat observada en les anteriors reaccions a partir de la lactama **11** és atribuïble a la reversibilitat de la reacció d'addició conjugada d'anions estabilitzats, que condueix al compost termodinàmicament més estable, a diferència d'allò que succeïa en l'addició de cianocuprats a les lactames insaturades **7** i **8** en les quals s'observava la formació del producte resultant del control cinètic de la reacció.
3. La utilitat sintètica de les anteriors reaccions d'addició conjugada s'ha posat de manifest amb la síntesi enantioselectiva de diverses piperidines *cis*- i *trans*-3,4-disubstituïdes:
- Amb la síntesi del fàrmac antidepressiu (-)-paroxetina es demostra la possibilitat d'obtenir ambdós enantiòmers de derivats del *trans*-4-aril-3-piperidinametanol a partir de l'(*R*)-fenilglicinol.
 - Es preparen les següents 4-arilpiperidines *cis*-3,4-disubstituïdes: (3*S*,4*S*)-3-etil-4-fenilpiperidina (**44**), (4*S*,5*S*)-5-etil-4-fenil-2-piperidona (**46**), així com la piperidina trisubstituïda (3*S*,4*R*,5*S*)-5-etil-4-fenil-3-piperidinametanol (**49**).
 - Es preparen estereoselectivament els següents derivats de la piperidina-4-acetat: *cis*-(3*S*,4*R*)-3-etilpiperidina-4-acetat d'etil (**55**), *trans*-(3*S*,4*S*)-3-etilpiperidina-4-acetat d'etil (**88**), *cis*-(4*R*,5*S*)-5-etil-2-oxo-piperidina-4-acetat d'etil (**57**), *trans*-(4*S*,5*S*)-5-etil-2-oxopiperidina-4-acetat d'etil (**93**) i *trans*-(3*S*,4*S*)-3-etilpiperidina-4-etanol (**90**).
 - Es demostra la utilitat sintètica dels compostos **103**, **105**, **107**, **109** i **111**, resultants de l'addició conjugada de 2-indolacetats (**100** i **102**) a les lactames insaturades **9**, **10** i **11**, com intermedis en la síntesi enantioselectiva dels compostos tetracíclics **104**, **106**, **108**, **110** i **121**, estructuralment relacionats amb alcaloides indòlics del grup de la uleïna i del tipus *Strychnos*.

Part experimental

DADES GENERALS

Els espectres d'infraroig s'han enregistrat en un espectrofotòmetre Perkin-Elmer 1430, Nicolet 205 FT-IR o bé en un Nicolet Avantar 320 FT-IR, i només s'indiquen els valors d'absorció més representatius en cm^{-1} .

Els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó de 200 MHz s'han enregistrat en un espectròmetre Varian model Gemini 200 (200 MHz) i Bruker Ac 200 (200 MHz), els de 300 MHz en un espectròmetre Varian model Gemini 300 (300 MHz) i Bruker Ac 300 (300 MHz), els de 400 MHz en un Mercury 400 (400 MHz) i els de 500 MHz en un Varian VX R-500 (500 MHz). Els desplaçaments químics en valors de δ en parts per milió (ppm). Les constants d'acoblament (J) s'expressen en Hertz i com a referència interna s'ha emprat tetrametilsilà (TMS). Les abreviatures utilitzades per a l'assignació dels senyals són: s, singlet; d, doblet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet; dd, doblet de doblets; dt, doblet de triplets; dq, doblet de quadruplets; dm, doblet de multiplets; ddd, doblet de doblets de doblets; dddd, doblet de doblets de doblets de doblets; td, triplet de doblets; qd, quadruplet de doblets; s.a., singlet ample; d.a., doblet ample; d.ap., doblet aparent; t.ap., triplet aparent; td.ap. triplet de doblets aparent; s.o., senyal oculta o emmasquerada; s.c., senyal complexe. En alguns compostos només es citen els senyals més significatius.

Els espectres de ressonància nuclear de carboni-13 s'han enregistrat en un espectròmetre Varian model Gemini 200 (50,3 MHz); Varian model Gemini 300 (75,4 MHz); Bruker Ac 300 (75,4 MHz) i Mercury 400 (100,6 MHz) proveïts d'una sonda dual $^1\text{H}/^{13}\text{C}$. Els desplaçaments químics estan expressats en valors de δ en parts per milió (ppm) respecte al senyal mig del CDCl_3 (77,0 ppm) o del DMSO-d_6 (39,7 ppm) com a referència interna.

Els punts de fusió s'han determinat en tubs capil·lars oberts en un aparell Büchi, i no s'han corregit.

Les anàlisis elementals s'han efectuat en un analitzador Carlo Erba 1106 al Departament de Química Bioorgànica (C.I.D) de Barcelona.

Els espectres de masses s'han realitzat en un espectròmetre Hewlett-Packard 5989A o bé VG 70-70 EQ-HF. Els espectres de masses d'alta resolució (EMAR), per determinacions de massa exacta, s'han realitzat en un espectròmetre de masses Autospec-VG

Els valor de rotació òptica s'han enregistrat en un polarímetre Perkin-Elmer, model 241, utilitzant una cubeta d'1 dm en un volum total d'1 ml.

La purificació i/o aïllament dels productes s'ha realitzat mitjançant cromatografia en columna flaix utilitzant com adsorbent gel de sílice 60 A CC (230-400 mesh ASTM, SDS, ref 2000027) o bé en columna Biotage Flash 40M (cartutx 4,0 X 15,0). Per a la cromatografia en capa fina s'han emprat cromatofolis de gel de sílice 60 F_{254} (Merk, ref. 5554) i les taques s'han localitzat amb llum ultraviolada o bé amb reveladors com: una dissolució 1:1 de iodur potàssic

al 10% i àcid hexacloroplatinic al 3% en medi aquós o una dissolució de permanganat potàssic a l'1% en aigua.

Totes les reaccions s'han realitzat sota atmosfera inert i utilitzant dissolvents destil·lats o anhidres. Els éxtractes orgànics abans de ser concentrats a pressió reduïda, s'han assecat sobre sulfat sòdic o sulfat de magnesi anhidre.

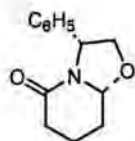
L'anàlisi per HPLC s'ha realitzat en un cromatògraf Waters model 745 equipat amb un detector Waters de λ variable model 2487. S'ha utilitzat la columna analítica en fase inversa C-18 (Nucleosil 120, 250 x 4,6 mm, 5 μ m de tamany de partícula. Scharlau Ref. 066-B6Y99). Les condicions emprades per a dur a terme l'anàlisi es troben descrites a la part experimental del compost en qüestió.

Les anàlisis de difracció de Raigs-X es varen realitzar a l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (CSIC) per l'equip del professor Elies Molins amb un difractòmetre Enraf-Nonius CA D4 utilitzant radiacions de grafit monocromàtic Mo K α .

NOTA

L'ordre en què es descriu la preparació dels compostos sintetitzats en aquest treball és paral·lel al d'aparició d'aquests al llarg de la Memòria i no correspon a una relació estrictament numèrica. En cada cas s'ha ajustat a la seqüència sintètica que condueix a un determinat compost.

Experimental: Capítol 2



(3R,8aR)-3-Fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina

(3)

*Preparació de l'(*R*)-fenilglicinol:*^{129a}

Sobre una suspensió formada per 23,6 g (0,64 mol) de NaBH₄ en 680 ml de THF anhidre mantinguda en agitació sota atmosfera inert a la temperatura de 0°C, s'addicionà gota a gota una dissolució formada per 66 g (0,26 mol) de I₂ en 171 ml de THF anhidre. Una vegada finalitzada l'addició de iode, la dissolució resultant es va escalfar a la temperatura de reflux del THF i, posteriorment, es varen addicionar lentament 40 g (0,26 mol) de la (-)-(*R*)-fenilglicina. La mescla així obtinguda es va agitar a la temperatura de reflux durant 18 hores, transcorregudes les quals es va deixar refredar fins a temperatura ambient. A continuació es va afegir CH₃OH fins que es va observar la formació d'una dissolució transparent, es va agitar 30 minuts addicionals i es va evaporar a pressió reduïda amb la finalitat d'eliminar el dissolvent. La pasta blanca obtinguda es va dissoldre en 600 ml d'una dissolució aquosa de KOH al 20% i es va agitar durant 4 hores. Transcorregut aquest temps es va extreure amb clorur de metilè repetides vegades i els extractes orgànics reunits es varen eixugar, es varen filtrar i finalment es varen concentrar a pressió reduïda proporcionant un oli que va cristal·litzar de THF, obtenint-se 32,6 g (rendiment 90%) d'(*R*)-fenilglicinol.

Dades espectroscòpiques de l'(*R*)-fenilglicinol:IR (KBr): 2750-3290 (NH₂ i OH) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 2,48 (s.a., 3H, NH₂ i OH); 3,54 (dd, *J* = 10,8 i 8,4 Hz, 1H, CH₂); 3,73 (dd, *J* = 10,8 i 4,3 Hz, 1H, CH₂); 4,04 (dd, *J* = 8,4 i 4,3 Hz, 1H, CH) i 7,30-7,35 (m, 5H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 50,3 MHz): 57,2 (CH); 67,5 (CH₂); 126,6 i 128,5 (C-*o* i *m*); 127,4 (C-*p*) i 142,4 (C-*ipso*).

[α]_D²² -25,9 (c 0,7 MeOH); [Lit^{129b}: [α]_D²² -25,5 (c 6,0 MeOH)].

Una mostra recristal·litzada de toluè mostrarà un punt de fusió de 75-78°C.

Preparació del 5-oxopentanoat de metil:

Sobre una suspensió formada per 59,2 g (0,27 mol) de PCC i 59,2 g de Celita[®] en 370 ml clorur de metilè anhidre, s'addicionaren lentament 23,7 g (0,18 mol) de 5-hidroxipentanoat de metil (obtingut amb un rendiment de 94% per metanolisi de la δ -valerolactona). La mescla resultant s'agità a 25°C durant 1,5 hores, transcorregudes les quals la dissolució obtinguda es decantà i el residu sòlid es rentà 3 vegades amb èter. Posteriorment les solucions orgàniques reunides es filtraren per cromatografia en columna sobre alúmina proporcionant 19,1 g (rendiment 82%) del 5-oxopentanoat de metil.

Dades espectroscòpiques del 5-oxopentanoat de metil:

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 1,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, 2H-3); 2,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, 2H-2); 2,56 (td, $J = 7,5$ i $1,5$ Hz, 2H, 2H-4); 3,69 (s, 2H, OCH₃) i 9,78 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H, CHO).

Reacció de ciclodeshidratació:

En un matràs de tres boques proveït amb 15 g de tamís molecular de 4 Å activat es varen dissoldre 18,3 g (133 mmol) de (-)-(R)-fenilglicinol i 20,8 g (160 mmol) del 5-oxopentanoat de metil en 380 ml de toluè anhidre i la dissolució resultant s'agità durant 36 hores a la temperatura de reflux del toluè, amb eliminació azeotròpica de l'aigua produïda. A continuació, la mescla de reacció obtinguda es concentrà a pressió reduïda, proporcionant un residu que es dissolgué en èter i es rentà diverses vegades amb una dissolució aquosa saturada de clorur amònic. La dissolució orgànica obtinguda s'assecà amb sulfat sòdic anhidre, es filtrà i s'evaporà a pressió reduïda proporcionant 30 g d'un oli taronja. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent la mescla AcOEt/EtOH 97:3, proporcionà 25 g (rendiment 86%) d'una mescla d'epimers en posició C-8a, **3** i **1**, en proporció relativa 85:15, respectivament.

Dades espectroscòpiques del compost 3:

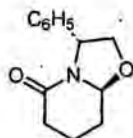
IR (KBr): 1653 (NCO) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 1,77 (m, 2H, H-7 i H-8); 2,05 (m, 1H, H-7); 2,26 (ddd, $J = 18,5$, $11,0$ i $7,0$ Hz, 1H, H-6); 2,33-2,40 (m, 2H, H-6 i H-8); 4,01 (dd, $J = 9,0$ i $1,5$ Hz, 1H, H-2); 4,15 (dd, $J = 9,0$ i $7,0$ Hz, 1H, H-2); 4,85 (dd, $J = 9,5$ i $3,4$ Hz, 1H, H-8a); 4,92 (dd, $J = 7,0$ i $1,5$ Hz, 1H, H-3) i 7,30 (m, 5H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz): 17,7 (C-7); 28,1 (C-8); 30,9 (C-6); 58,7 (C-3); 73,7 (C-2); 88,8 (C-8a); 126,2 i 128,4 (C-o i m); 127,3 (C-p); 141,4 (C-*ipso*) i 167,2 (NCO).

$[\alpha]_D^{22}$ -66,3 (c 1,0, EtOH) i $[\alpha]_D^{22}$ -45,8 (c 2,2, CH₂Cl₂); [Lit^{58b}: $[\alpha]_D^{22}$ -51,0 (c 2,2, CH₂Cl₂)].

Una mostra recristal·litzada d'èter/hexà del compost **3** mostrà un punt de fusió 65-67°C. Anàlisi elemental calculada per C₁₃H₁₅NO₂: C, 71,91; H, 6,90; N, 6,44. Trobada: C, 71,78; H, 6,93; N, 6,48.



(3R,8aS)-3-Fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina
(1)

Sobre una dissolució formada per 80 ml (1,04 mol) d'àcid trifluoroacètic en 1,8 l de clorur de metilè anhidre mantinguda a 0°C, s'addicionà una dissolució de 25,0 g (0,11 mol) de l'oxazolopiperidona **3** en 80 ml de CH₂Cl₂. Transcorreguts 10 minuts d'agitació a aquesta temperatura es retirà el bany de gel i es continuà l'agitació, a temperatura ambient sota atmosfera inert, durant 64 hores. A continuació la dissolució àcida obtinguda es neutralitzà amb 530 ml d'una dissolució aquosa 2 M de bicarbonat sòdic i la fase aquosa s'extragué repetides vegades amb clorur de metilè. Els extractes orgànics reunits es varen assecar amb sulfat sòdic anhidre, filtrar i concentrar a pressió reduïda proporcionant un oli. La posterior purificació per cromatografia en columna flaix utilitzant, inicialment, AcOEt 100% com eluent, rendí 21,5 g (rendiment 86%) de l'oxazolopiperidona **1** i, posteriorment, emprant la mescla AcOEt/EtOH 97:3, 3,5 g (rendiment 14%) del seu epímer **3**.

Dades espectroscòpiques del compost **1**:

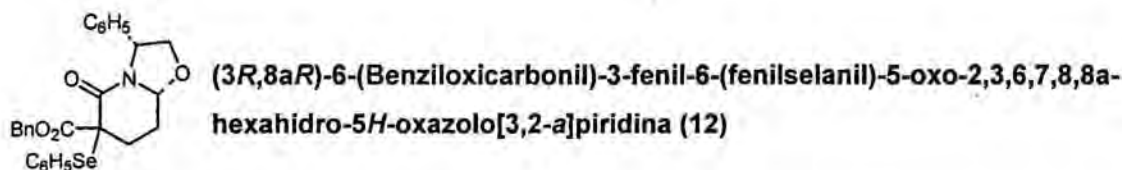
IR (film): 1646 (NCO) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 1,53 (ddd, *J* = 13,5, 12,5, 9,0 i 3,5 Hz, 1H, H-8); 1,75 (m, 1H, H-7); 1,98 (m, 1H, H-7); 2,34 (ddd, *J* = 18,0, 11,5 i 6,5 Hz, 1H, H-6); 2,36 (m, 1H, H-8); 2,51 (ddm, *J* = 18,0 i 6,0 Hz, 1H, H-6); 3,76 (dd, *J* = 9,0 i 8,0 Hz, 1H, H-2); 4,50 (dd, *J* = 9,0 i 8,0 Hz, 1H, H-2); 5,02 (dd, *J* = 9,0 i 5,0 Hz, 1H, H-8a); 5,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-3) i 7,20-7,45 (m, 5H, ArH).

¹³C -RMN (CDCl₃, 75,4 MHz): 16,7 (C-7); 28,1 (C-8); 31,0 (C-6); 57,8 (C-3); 72,2 (C-2); 88,5 (C-8a); 126,0 i 128,7 (C-o i m); 127,5 (C-p); 139,6 (C-*ipso*) i 169,0 (NCO).

$[\alpha]_D^{22}$ -122,0 (c 1,0, EtOH) i $[\alpha]_D^{22}$ -90,8 (c 0,6, CH₂Cl₂); [Lit^{58b}: $[\alpha]_D^{22}$ -88,0 (c 0,6, CH₂Cl₂)].

Una mostra del compost **1** cristal·litzada de benzè/hexà mostrarà un punt de fusió de 88-90°C. Anàlisi elemental calculada per C₁₃H₁₅NO₂: C, 71,91; H, 6,90; N, 6,44. Trobada: C, 71,92; H, 6,96; N, 6,56.



En un matràs de 250 ml, de tres boques, es varen dissoldre, mitjançant agitació magnètica sota atmosfera d'argó, 1,0 g (4,6 mmol) de l'oxazolopiperidona **3** en 50 ml de THF anhidre. A continuació es refredà la mescla de reacció fins a -78°C i s'afegiren 10,13 ml (10,13 mmol d'una dissolució 1 M en THF) de bis(trimetilsilil)amidur de liti. La mescla obtinguda es va agitar durant 1 hora i, transcorregut aquest temps, s'addicionaren 0,65 ml (4,6 mmol) de cloroformiat de benzil. Transcorreguts 20 minuts es varen afegir, gota a gota mitjançant un embut d'addició constant, 1,5 g (6,4 mmol) de bromur de fenilseleni dissolts en 2 ml de THF i es mantingué l'agitació durant 40 minuts. Sobre la dissolució groguenca resultant, s'abocà en fred una dissolució aquosa formada per 5 ml d'HCl al 35% i 45 ml d'aigua. L'extracció s'efectuà amb acetat d'etil i els extractes orgànics reunits es varen assecar, filtrar i concentrar a pressió reduïda. D'aquesta manera s'obtingueren 2,9 g d'un oli marró que, per posterior purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice utilitzant com eluent una mescla d'acetat d'etil/hexà 1:1, proporcionà 1,8 g (rendiment 76%) d'una mescla d'epimers en C-6 del compost. En algun dels assaigs, degut al mal estat del reactiu bromur de fenilseleni, s'obtingué el brom derivat **14** ((3*R*,8*aR*)-6-(benziloxycarbonil)-6-bromo-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina) de forma majoritària.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'Rf superior del compost **12**, obtingut en forma pura en algunes fraccions de l'anterior cromatografia en columna:

IR (film): 1726 (COO) i 1671 (NCO) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 1,82 (m, 1H, H-8); 2,12 (m, 2H, H-8 i H-7); 2,37 (m, 1H, H-7); 3,95 (dd, *J* = 9,0 i 1,7 Hz, 1H, H-2); 4,03 (dd, *J* = 9,0 i 6,9 Hz, 1H, H-2); 4,38 (dd, *J* = 10,0 i 3,2 Hz, 1H, H-8a); 4,84 (dd, *J* = 6,9 i 1,7 Hz, 1H, H-3); 5,06 (s, 2H, CH₂C₆H₅) i 7,10-7,60 (m, 15H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz): 27,1 (C-8*); 31,0 (C-7*); 54,0 (C-6); 59,3 (C-3); 67,8 (CH₂C₆H₅); 74,0 (C-2); 88,6 (C-8a); 126,5-138,2 (C-o, *m* i *p*); 135,1 i 140,4 (C-*ipso*); 163,3 (NCO) i 170,1 (COO).

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'Rf inferior del compost **12**, a partir de fraccions de l'anterior cromatografia en columna que contenen una mescla dels isòmers en proporció relativa 1:1):

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 2,00-2,30 (m, 4H, H-8 i H-7); 4,03 (s.o., 1H, H-2); 4,07 (dd, $J = 9,0$ i $6,0$ Hz, 1H, H-2); 4,71 (dd, $J = 8,5$ i $4,5$ Hz, 1H, H-8a); 4,92 (dd, $J = 6,0$ i $2,0$ Hz, 1H, H-3); 5,14 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,23 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) i 7,17-7,40 (m, 15H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75,4 MHz): 25,7 (C-8*); 28,0 (C-7*); 55,2 (C-6); 59,0 (C-3); 67,6 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 74,0 (C-2); 87,4 (C-8a); 126,5-138,2 (C-o, *m* i *p*); 135,3 i 140,6 (C-*ipso*); 163,0 (NCO) i 169,7 (COO).

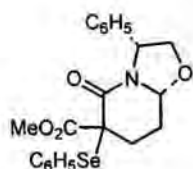
Dades espectroscòpiques del compost **14** (mescla d'isòmers):

IR (film): 1734 (COO) i 1681 (NCO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz, isòmer majoritari): 2,00-2,95 (s.c., 4H, H-7 i H-8); 4,01 (m, 1H, H-2), 4,15 (m, 1H, H-2); 4,88 (m, 1H, H-8a); 4,95 (m, 1H, H-3); 5,17 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,27 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) i 7,18-7,35 (m, 10H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75,4 MHz, isòmer majoritari): 24,8 (C-8); 33,3 (C-7); 58,9 (C-3); 60,6 (C-6); 68,9 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 73,6 (C-2); 88,3 (C-8a); 126,3-138,4 (C-o, *m* i *p*); 134,7 i 139,6 (C-*ipso*); 160,9 (NCO) i 167,1 (COO).

EM (IE) *m/e* (intensitat relativa): 340 (M^+ , 2); 244 (21); 243 (7); 242 (32); 215 (8); 146 (6); 132 (8); 128 (9); 117 (5); 105 (5); 104 (21); 103 (7); 92 (9); 91 (100); 90 (7); 89 (6); 78 (5); 77 (13); 65 (14); 51 (6).



(3*R*,8*aR*)-3-Fenil-6-(fenilselanil)-6-(metoxicarbonil)-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (13**)**

Emprant un procediment anàleg al descrit per a la preparació del compost **12**, a partir de 755 mg (3,5 mmol) de l'oxazolopiperidona **3** en 45 ml de THF anhidre, 7,65 ml (7,65 mmol d'una dissolució 1 M en THF) de bis(trimetilsilil)amidur de liti, 0,27 ml (3,5 mmol) de cloroforniat de metil i 932 mg (4,9 mmol) de clorur de fenilseleni dissolts en 2 ml de THF, s'obtingueren 2,0

g d'un oli marró. La posterior purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent una mescla d'acetat d'etil/hexà 1:1, proporcionà 1,21 g (rendiment 81%) d'una mescla d'epímers en posició C-6 del compost **13**.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'Rf superior del compost **13**, a partir de fraccions de l'anterior cromatografia en columna enriquides en aquest isòmer:

IR (film): 1727 i 1663 cm^{-1} .

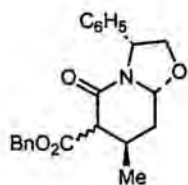
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 1,80 (dddd, $J = 12,5, 12,5, 10,2$ i $3,5$ Hz, 1H, H-8ax); 2,08 (td, $J = 14,2$ i $3,5$ Hz, 1H, H-7ax); 2,18 (dq, $J = 12,5$ i $3,5$ Hz, 1H, H-8eq); 2,34 (td, $J = 14,2$ i $3,5$ Hz, 1H, H-7eq); 3,60 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}$); 4,00 (dd, $J = 9,5$ i $1,8$ Hz, 1H, H-2); 4,10 (dd, $J = 9,5$ i $7,0$ Hz, 1H, H-2); 4,54 (dd, $J = 10,2$ i $3,5$ Hz, 1H, H-8a); 4,87 (dd, $J = 7,0$ i $1,8$ Hz, 1H, H-3) i 7,20-7,66 (m, 10H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75,4 MHz): 27,0 (C-7); 30,8 (C-8); 52,8 ($\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}$); 52,9 (C-6); 59,0 (C-3); 73,9 (C-2); 88,6 (C-8a); 126,6, 126,7, 127,4, 128,1, 128,7 (C- o, m i p); 138,1 i 140,4 (C-*ipso*); 163,3 (NCO) i 170,8 (COO).

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'Rf inferior del compost **13**, a partir de fraccions de l'anterior cromatografia en columna enriquides en aquest isòmer:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 2,05-2,35 (m, 4H, H-8 i H-7); 3,73 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}$); 4,08 (dd, $J = 9,0$ i $1,4$ Hz, 1H, H-2); 4,19 (dd, $J = 9,0$ i $6,7$ Hz, 1H, H-2); 4,90 (dd, $J = 8,8$ i $4,2$ Hz, 1H, H-8a); 4,94 (dd, $J = 6,7$ i $1,4$ Hz, 1H, H-3) i 7,20-7,47 (m, 10H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75,4 MHz): 25,6 (C-7); 28,1 (C-8); 53,1 ($\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}$); 55,5 (C-6); 59,0 (C-3); 74,0 (C-2); 87,7 (C-8a); 126,8, 127,6, 128,4, 128,7, 129,5 (C- o, m i p); 138,1 i 140,5 (C-*ipso*); 163,0 (NCO) i 170,5 (COO).



(3R,7R,8aR)-6-(Benziloxicarbonil)-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (**17a,b**)

Preparació de la lactama insaturada (3R,8aR)-6-(benziloxicarbonil)-3-fenil-5-oxo-2,3,8,8a-tetrahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (**5**):

En un matràs de 250 ml de capacitat es varen dissoldre 530 mg (1,04 mmol) del seleno derivat **12** en 37 ml de CH_2Cl_2 anhidre i, a la temperatura de -78°C , es va bombollejar ozó gasós fins aconseguir una coloració blavosa (color que indica la presència d'ozó en excés en el medi de la reacció). Posteriorment, amb la finalitat d'eliminar aquest ozó en excés, es bombollejà oxigen gasós fins que la dissolució obtingué un color transparent. A continuació la temperatura es deixà augmentar progressivament i, transcorreguts 30 minuts d'agitació a temperatura ambient, la dissolució groga obtinguda s'abocà sobre aigua destil·lada i s'extragué tres vegades amb CH_2Cl_2 . Els extractes orgànics reunits s'assecaren amb sulfat sòdic anhidre, es filtraren i s'evaporaren a pressió reduïda, obtenint-se 477 mg d'un oli groc que es va identificar com la lactama insaturada **5** mitjançant les seves dades espectroscòpiques i que es va utilitzar en la següent reacció sense posterior purificació per tal d'evitar la formació de la piridona **15**.

Dades espectroscòpiques de la lactama insaturada **5**:

IR (film): 1733 (COO) i 1669 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 2,70 (ddd, $J = 17,5, 11,5$ i $2,2$ Hz, 1H, H-8); 2,96 (ddd, $J = 17,5, 6,8$ i $4,5$ Hz, 1H, H-8); 4,18 (dd, $J = 9,0$ i $1,8$ Hz, 1H, H-2); 4,23 (dd, $J = 9,0$ i $6,3$ Hz, 1H, H-2); 5,05 (dd, $J = 6,3$ i $1,8$ Hz, 1H, H-3); 5,14 (dd, $J = 11,5$ i $4,5$ Hz, 1H, H-8a); 5,20 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,22 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) i 7,25-7,63 (m, 11H, H-7 i ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 30,5 (C-8); 58,0 (C-3); 66,9 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 74,5 (C-2); 86,1 (C-8a); 126,6-130,3 (C-o, *m* i *p* i C-6); 135,4 i 140,3 (C-*ipso*); 143,3 (C-7); 157,7 (NCO) i 163,4 (COO).

Preparació del metilcianocuprat de liti:

En un matràs de 50 ml, de 2 boques, es varen dissoldre, a la temperatura de -78°C sota atmosfera inert, 1,5 ml (2,6 mmol d'una dissolució 1,7 M en èter) de metil-liti en 25 ml de THF anhidre. A continuació es varen addicionar 258 mg (2,88 mmol) de cianur cuprós i la mescla resultant es va agitar a 0°C durant uns 10 minuts.

Reacció d'addició conjugada:

Una dissolució formada per 477 mg de la lactama insaturada **5** (mescla de reacció de l'ozonització) en 2 ml de THF anhidre, s'addicionà, sota atmosfera inert a la temperatura de -78°C , sobre la suspensió del metilcianocuprat de liti mantinguda a -78°C preparada prèviament tal com descriu l'apartat anterior. La mescla resultant s'agità durant 4 hores a aquesta mateixa temperatura i, posteriorment, s'abocà sobre una dissolució aquosa de clorur amònic i a continuació es rentà amb una dissolució aquosa de bicarbonat sòdic. Les fases aquoses es varen extreure amb acetat d'etil diverses vegades i els extractes orgànics reunits s'eixugaren,

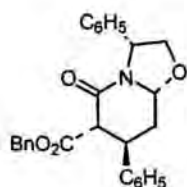
es filtraren i es concentraren a pressió reduïda. D'aquesta manera s'obtingueren 450 mg d'un oli marró que es va purificar per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice utilitzant com eluent un gradient de dissolvents (de AcOEt/hexà 2:8 fins a 4:6), proporcionant 245 mg (rendiment 64%) d'un oli transparent identificat com el producte d'addició conjugada en forma de dos isòmers, **17a** i **17b**, en proporció relativa 75:25, respectivament, que no es varen poder separar.

Dades espectroscòpiques del compost **17a,b**:

IR (NaCl, mescla d'epímers): 1739 (COO) i 1666 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) epímer majoritari (6S) **17a**: 1,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3); 2,10 (dt, $J = 13,0$ i $4,7$ Hz, 1H, H-8); 2,32 (ddd, $J = 13,0$, $9,3$ i $6,6$ Hz, 1H, H-8); 2,59 (m, 1H, H-7); 3,13 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H, H-6); 4,04 (dd, $J = 9,0$ i $1,2$ Hz, 1H, H-2); 4,19 (dd, $J = 9,0$ i $6,8$ Hz, 1H, H-2); 4,94 (dd, $J = 6,8$ i $1,2$ Hz, 1H, H-3); 4,99 (dd, $J = 9,4$ i $4,7$ Hz, 1H, H-8a); 5,08 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,13 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) i 7,22-7,35 (m, 10H, ArH); epímer minoritari (6R) **17b**, senyals més significatius: 1,08 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH_3); 3,40 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H, H-6); 4,03 (dd, $J = 9,0$ i $1,2$ Hz, 1H, H-2); 4,17 (dd, $J = 9,0$ i $7,0$ Hz, 1H, H-2); 4,88 (dd, $J = 7,0$ i $1,2$ Hz, 1H, H-3); 5,15 (s.o., 1H, H-8a); 5,15 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) i 7,22-7,35 (m, 10H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz) epímer majoritari (6S) **17a**: 20,5 (CH_3); 28,5 (C-7); 32,5 (C-8); 54,9 (C-6); 58,7 (C-3); 66,9 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 74,1 (C-2); 85,8 (C-8a); 126,3 i 127,5 (C-*p*); 128,3 i 128,4 (C-*o* i *m*); 135,4 i 140,5 (C-*ipso*); 163,2 (NCO) i 169,5 (COO); epímer minoritari (6R) **17b**, senyals més significatius: 17,6 (CH_3); 28,4 (C-7); 33,1 (C-8); 54,4 (C-6); 58,3 (C-3); 66,8 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 73,8 (C-2); 86,1 (C-8a); 135,3 i 141,1 (C-*ipso*); 163,4 (NCO) i 168,6 (COO).



(3R,6S,7R,8aR)-6-(Benziloxicarbonil)-3,7-difenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (**18a**)

Preparació de la lactama insaturada (3R,8aR)-6-(benziloxicarbonil)-3-fenil-5-oxo-2,3,8,8a-tetrahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (5):

A partir d'una dissolució formada per 377 mg (0,74 mmol) del seleno derivat **12** en 37 ml de CH_2Cl_2 anhidre, procedint de forma anàloga a la preparació d'aquesta mateixa lactama en la reacció d'addició conjugada per a la obtenció del compost **17**, s'obtingueren 380 mg d'un oli groc que es va identificar com la lactama **5**, la qual es va utilitzar sense posterior purificació.

Preparació del fenilcianocuprat de liti:

En un matràs de 50 ml, de 2 boques, es varen dissoldre, a la temperatura de -78°C sota atmosfera inert, 1,1 ml (1,86 mmol d'una dissolució 1,7 M en ciclohexà) de fenil-liti en 15 ml de THF anhidre. A continuació es varen afegir lentament 186 mg (2,1 mmol) de cianur cuprós i la mescla resultant es va agitar a 0°C durant 10 minuts.

Reacció d'addició conjugada:

A partir d'una dissolució de 380 mg del compost **5** (mescla de reacció d'ozonització) en 2 ml de THF anhidre, seguint el procediment descrit per a la reacció d'addició conjugada que condueix al compost **17**, s'obtingueren, transcorregudes 4 hores de reacció, 420 mg d'un oli marró. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice utilitzant el gradient AcOEt/hexà 2:8, 3:7 i 4:6, proporcionà 242 mg (rendiment 76%) d'un oli transparent que fou identificat com el producte d'addició conjugada **18a** acompanyat d'una petita proporció de l'isòmer *cis* (97:3). Cal indicar que en algun dels assaigs efectuats es varen detectar traces de la piridona **15** (3-(benziloxycarbonil)-1-[(1*R*)-1-fenil-2-hidroxiètil]-1*H*-2-piridona), la qual es va identificar per mètodes espectroscòpics.

Dades espectroscòpiques del compost **18a**:

IR (Film): 1737 (COO) i 1676 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 2,42 (m, 1H, H-8); 2,57 (ddd, $J = 13,2, 6,7$ i $2,9$ Hz, 1H, H-8); 3,73 (m, 2H, H-6 i H-7); 4,03 (dd, $J = 9,0$ i $1,5$ Hz, 1H, H-2); 4,13 (dd, $J = 9,0$ i $6,8$ Hz, 1H, H-2); 4,81 (dd, $J = 9,2$ i $4,5$ Hz, 1H, H-8a); 4,97 (dd, $J = 6,8$ i $1,5$ Hz, 1H, H-3); 5,03 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,07 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) i 7,13-7,40 (m, 15H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 33,7 (C-8); 39,0 (C-7); 53,1 (C-6); 58,9 (C-3); 67,1 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 74,1 (C-2); 86,0 (C-8a); 126,4, 126,9, 128,0, 128,4, 128,5 i 129,0 (C-o i m); 127,2, 127,7 i 128,1 (C-p); 135,2, 140,4 i 141,8 (C-*ipso*); 163,1 (NCO) i 169,3 (COO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -93,5$ (c 1,0 MeOH).

Una mostra recristal·litzada d'èter/hexà mostrarà un punt de fusió de $93-96^{\circ}\text{C}$. Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: C, 75,86; H, 5,89; N, 3,28. Trobada: C, 75,90; H, 5,90; N, 3,29.

Dades espectroscòpiques de la piridona **15**:

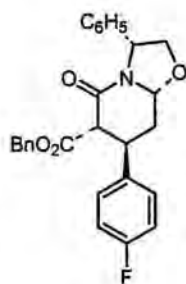
IR (film): 3430 (OH), 1727 (COO) i 1650 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 4,20 (dd, $J = 12,2$ i $6,5$ Hz, 1H, H-2'); 4,30 (dd, $J = 12,2$ i $5,2$ Hz, 1H, H-2'); 5,27 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,10 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-5); 6,47 (dd, $J = 6,5$ i $5,2$ Hz, 1H, H-1'); 7,20-7,45 (m, 10H, ArH); 7,55 (dd, $J = 7,0$ i $2,2$ Hz, 1H, H-4) i 8,06 (dd, $J = 7,0$ i $2,2$ Hz, 1H, H-6).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 59,5 (C-1'); 62,2 (C-2'); 66,4 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 104,6 (C-5); 119,2 (C-3); 127,9-128,7 (C-o, *m* i *p*); 135,7 i 136,7 (C-*ipso*); 141,3 (C-6); 144,3 (C-4); 160,0 (NCO) i 164,3 (COO).

$[\alpha]_D^{22}$ -274,8 (*c* 1,0, EtOH).

Una mostra del compost **15** recristal·litzada d'èter/acetona mostrà un punt de fusió de 115-116°C. Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 72,19; H, 5,48; N, 4,01. Trobada: C, 72,24; H, 5,46; N, 3,95.



(3R,6S,7R,8aR)-6-(Benziloxicarbonil)-3-fenil-7-(*p*-fluorofenil)-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-*a*]piridina (19a)

Preparació de la lactama insaturada (3R,8aR)-6-(benziloxicarbonil)-3-fenil-5-oxo-2,3,8,8a-tetrahidro-5H-oxazolo[3,2-*a*]piridina (5):

A partir d'una dissolució formada per 680 mg (1,3 mmol) del seleno derivat **12** en 40 ml de CH_2Cl_2 anhidre, procedint de forma anàloga a l'aplicada per a l'obtenció d'aquest mateix compost emprat en la reacció d'addició conjugada per a la preparació de **17**, s'obtingueren 697 mg d'un oli groc que es va identificar com la lactama insaturada **5** mitjançant les seves dades espectroscòpiques, la qual es va utilitzar en la següent reacció sense posterior purificació.

Preparació del 4-fluorofenilcianocuprat de liti:

En un matràs de 100 ml (2 boques) es varen dissoldre 2,23 ml (3,6 mmol d'una dissolució 1,6 M en hexà) de butil-liti en 25 ml de THF anhidre. Seguidament, a la temperatura de -78°C sota atmosfera inert, es varen addicionar 0,36 ml (3,4 mmol) d'1-bromo-4-fluorobenzè i la mescla de reacció s'agità durant 3 minuts a -78°C. Posteriorment s'afegiren 319 mg (3,6 mmol) de cianur cuprós i la mescla resultant es va agitar a 0°C durant 10 minuts.

Reacció d'addició conjugada:

Aplicant el procediment descrit per a la reacció d'addició conjugada que condueix al compost **17**, a partir de 697 mg de la lactama insaturada **5** (mescla de reacció d'ozonització) en 5 ml de THF anhidre, s'obtingueren, transcorregudes 2 hores a -78°C, 700 mg d'un oli marró. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice utilitzant com eluent un gradient (d'AcOEt/hexà 2:8 fins a 1:1) proporcionà 383 mg (rendiment 64%) d'un oli transparent que es va identificar com el producte d'addició conjugada **19**, com una mescla d'isòmers en posició C-6 en proporció relativa 97:3.

Dades espectroscòpiques del compost 19a:

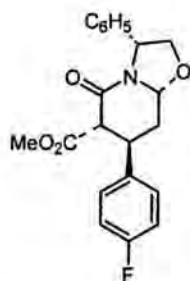
IR (Film): 1741 (COO) i 1680 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 2,38 (dt, $J = 13,5$ i $5,0$ Hz, 1H, H-8); 2,56 (ddd, $J = 13,5$, $9,0$ i $7,0$ Hz, 1H, H-8); 3,68 (m, 2H, H-6 i H-7); 4,06 (dd, $J = 9,0$ i $1,5$ Hz, 1H, H-2); 4,16 (dd, $J = 9,0$ i $6,8$ Hz, 1H, H-2); 4,85 (dd, $J = 9,5$ i $5,0$ Hz, 1H, H-8a); 4,98 (dd, $J = 6,8$ i $1,5$ Hz, 1H, H-3); 5,03 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7,11 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-*m* F) i 7,20-7,40 (m, 12H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 34,1 (C-8); 38,3 (C-7); 53,7 (C-6); 58,7 (C-3); 67,0 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 74,2 (C-2); 85,9 (C-8a); 115,5 (d, $J = 21,5$ Hz, C-*o* F); 126,3-128,6 (C-*o*, *m* i *p*); 128,3 (d, $J = 8,1$ Hz, C-*m* F); 135,2 i 140,3 (C-*ipso*); 137,5 (d, $J = 3,0$ Hz, C-*p* F); 161,5 (d, $J = 244,7$ Hz, C-*ipso* F); 163,0 (NCO) i 168,8 (COO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -72,4 (c 1,0, MeOH) i $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -66,0 (c 0,2, CH_2Cl_2).

Una mostra del compost es cristal·litzà d'èter, mostrant un punt de fusió de 76-78°C. Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{F}$: C, 72,79; H, 5,43; N, 3,14. Trobada: C, 72,71; H, 5,46; N, 3,12.



(3*R*,6*S*,7*R*,8*aR*)-3-Fenil-7-(*p*-fluorofenil)-6-(metoxicarbonil)-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (20a)

*Preparació de la lactama insaturada (3*R*,8*aR*)-3-fenil-6-(metoxicarbonil)-5-oxo-2,3,8,8*a*-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (6):*

Aplicant un procediment anàleg al descrit per a la preparació de la lactama insaturada **5**, a partir d'una dissolució de 675 mg (1,6 mmol) del seleno derivat **13** en 40 ml de CH₂Cl₂ anhidre, s'obtingueren 700 mg d'un oli groc que es va identificar com la lactama insaturada **6** mitjançant les seves dades espectroscòpiques i que es va utilitzar en la següent reacció sense purificació posterior.

Dades espectroscòpiques de la lactama insaturada **6**:

IR (film): 1735 (COO) i 1666 (NCO) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 2,71 (ddd, *J* = 17,5, 11,6 i 2,2 Hz, 1H, H-8); 3,00 (ddd, *J* = 17,5, 6,8 i 4,5 Hz, 1H, H-8); 3,79 (s, 3H, CH₃O₂C); 4,20 (dd, *J* = 9,0 i 1,9 Hz, 1H, H-2); 4,26 (dd, *J* = 9,0 i 6,3 Hz, 1H, H-2); 5,03 (dd, *J* = 6,3 i 1,9 Hz, 1H, H-3); 5,15 (dd, *J* = 11,6 i 4,5 Hz, 1H, H-8*a*) i 7,20-7,40 (m, 6H, H-7 i ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz): 30,5 (C-8); 52,2 (CH₃O₂C); 58,0 (C-3); 74,4 (C-2); 86,1 (C-8*a*); 126,7-130,0 (C-*o*, *m* i *p* i C-6); 140,2 (C-*ipso*); 143,4 (C-7); 157,3 (NCO) i 164,2 (COO).

Preparació del 4-fluorofenilcianocuprat de liti:

En un matràs de 100 ml, de 2 boques, es varen dissoldre 2,59 ml (4,16 mmol d'una dissolució 1,6 M en hexà) de butil-liti en 30 ml de THF anhidre, a la temperatura de -78°C sota atmosfera inert, i es varen addicionar 0,43 ml (3,9 mmol) d'1-bromo-4-fluorobenzè. La mescla de reacció així obtinguda s'agità durant 3 minuts a -78°C. Seguidament s'afegiren 372 mg (4,15 mmol) de cianur cuprós i la mescla resultant s'agità durant 10 minuts a 0°C.

Reacció d'addició conjugada:

A partir d'una dissolució de 700 mg de la lactama insaturada **6** (mescla de reacció d'ozonització) en 5 ml de THF anhidre, seguint el procediment descrit per a la preparació del compost **17**, s'obtingueren, transcorregudes 1,5 hores de reacció, 705 mg d'un oli marró. La

purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant un eluent en gradient (d'AcOEt/hexà 2:8 fins a 1:1), proporcionà 388 mg (rendiment 67%) d'un oli transparent que s'identificà com el producte d'addició conjugada **20a**, acompanyat d'una petita proporció de l'isòmer *cis*, **20b** (97:3).

Dades espectroscòpiques del compost **20a**:

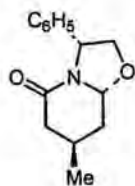
IR (NaCl): 1744 (COO) i 1681 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 2,39 (dt, $J = 13,2$ i $4,7$ Hz, 1H, H-8); 2,55 (ddd, $J = 13,2$, $9,3$ i $7,0$ Hz, 1H, H-8); 3,60 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}$); 3,63 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, H-6); 3,72 (m, 1H, H-7); 4,04 (dd, $J = 9,0$ i $1,3$ Hz, 1H, H-2); 4,14 (dd, $J = 9,0$ i $6,8$ Hz, 1H, H-2); 4,81 (dd, $J = 9,3$ i $4,7$ Hz, 1H, H-8a); 4,96 (dd, $J = 6,8$ i $1,3$ Hz, 1H, H-3); 7,03 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-*m* F); 7,18 (dd, $J = 8,5$ i $5,0$ Hz, 2H, H-*o* F) i 7,20-7,40 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 33,8 (C-8); 38,3 (C-7); 52,4 ($\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}$); 53,2 (C-6); 58,8 (C-3); 74,1 (C-2); 85,9 (C-8a); 115,7 (d, $J = 21,2$ Hz, C-*o* F); 126,5, 127,7 i 128,5 (C-*o*, *m* i *p*); 128,4 (d, $J = 8,2$ Hz, C-*m* F); 137,6 (d, $J = 2,6$ Hz, C-*p* F); 140,4 (C-*ipso*); 161,7 (d, $J = 244,7$ Hz, C-*ipso* F); 163,0 (NCO) i 169,6 (COO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -99,2 (c 1,0, MeOH) i $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -120,8 (c 0,2, CH_2Cl_2).

Una mostra del compost **20a** es cristal·litzà d'èter, mostrant un punt de fusió de 116-118°C. Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{F}$: C, 68,28; H, 5,46; N, 3,79. Trobada: C, 68,19; H, 5,49; N, 3,77.



(3*R*,7*R*,8*aR*)-3-Fenil-7-metil-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (**21**)

Sobre una dissolució formada per 200 mg (0,55 mmol) de l'oxazolopiperidona **17a,b** (mescla d'isòmers) en 19 ml de metanol mantinguda sota atmosfera inert, es varen addicionar 275 mg (4,38 mmol) de formiat amònic i 116 mg (0,11 mmol) de Pd/C al 10% i la mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 18 hores. Transcorregut aquest temps, la mescla de reacció es filtrà, rentant el filtre repetides vegades amb metanol calent, i la dissolució

resultant es concentrà a pressió reduïda. El residu obtingut es va dissoldre en 50 ml de toluè anhidre i la dissolució es va agitar a la temperatura de reflux del toluè durant 2 hores. La dissolució obtinguda s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de NaCl i la mescla es va extreure tres vegades amb AcOEt. Els extractes orgànics reunits es varen assecar, filtrar i finalment concentrar a pressió reduïda, obtenint-se 136 mg d'un oli transparent. La posterior purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice utilitzant com eluent acetat d'etil proporcionà 107 mg (rendiment 85%) d'un sòlid beige identificat com el producte resultant de la desbenziloxycarbonilació.

Dades espectroscòpiques del compost **21**:

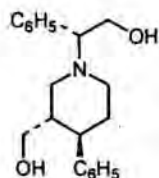
IR (NaCl): 1662 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,13 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H, CH_3); 2,02 (ddd, $J = 13,0, 8,8$ i $6,3$ Hz, 1H, H-8); 2,07 (dd, $J = 16,5$ i $5,1$ Hz, 1H, H-6); 2,13 (td, $J = 13,0$ i $5,0$ Hz, 1H, H-8); 2,34 (dd, $J = 6,3$ i $1,2$ Hz, 1H, H-7); 2,43 (dd, $J = 16,5$ i $5,7$ Hz, 1H, H-6); 4,03 (dd, $J = 9,0$ i $1,3$ Hz, 1H, H-2); 4,18 (dd, $J = 9,0$ i $6,8$ Hz, 1H, H-3); 4,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H, H-3); 5,00 (dd, $J = 8,8$ i $5,0$ Hz, 1H, H-8a) i 7,13-7,31 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 20,8 (CH_3); 24,5 (C-7); 34,3 (C-8); 39,0 (C-6); 58,2 (C-3); 73,8 (C-2); 85,9 (C-8a); 126,1 i 128,3 (C-o i m); 127,2 (C-p); 141,2 (C-*ipso*) i 167,4 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -46,3$ (c 1,0 MeOH).

Una mostra del compost **21** es va purificar per recristal·lització de diisopropil èter/hexà, mostrant un punt de fusió de 61-64°C. Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 72,70; H, 7,41; N, 6,06. Trobada: C, 72,78; H, 7,44; N, 6,06.



(3*S*,4*R*)-4-Fenil-1-[(1*R*)-1-fenil-2-hidroxiètil]-3-piperidinametanol (**22**)

Sobre una suspensió formada per 165 mg (1,2 mmol) de AlCl_3 anhidre en 20 ml de THF anhidre mantinguda a 0°C sota atmosfera inert, s'addicionaren lentament i amb precaució 165 mg (4,3 mmol) d' LiAlH_4 . Transcorreguts 30 minuts a temperatura ambient, es va refredar fins a -78°C i es varen afegir 265 mg (0,62 mmol) de l'oxazolopiperidona **18**. La suspensió així

obtinguda s'agità a aquesta temperatura durant 90 minuts, transcorreguts els quals es va deixar augmentar la temperatura fins a 25°C i es va continuar agitant fins que per CCF es va observar la desaparició total del producte de partida (3 hores). L'hidrur sobrant es va destruir per addició lenta i en fred d'aigua destil·lada i la mescla resultant s'extragué tres vegades amb CH₂Cl₂. Dels extractes orgànics reunits, assecats, filtrats i concentrats a pressió reduïda es varen obtenir 310 mg d'un oli transparent grogós. La purificació posterior per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent una mescla AcOEt/DEA 98:2, proporcionà 96 mg (rendiment 50%) d'un sòlid transparent amb aspecte cristal·lí identificat com el diol **22**.

Dades espectroscòpiques del compost **22**:

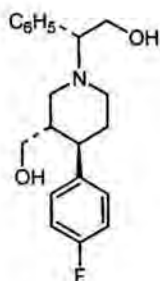
IR (film): 3393 (OH) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 1,78 (m, 3H, H-3 i H-5); 2,05-2,16 (m, 2H, H-6ax i H-4); 2,25 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H, H-2ax); 2,96 (dm, *J* = 7,1 Hz, 1H, H-6eq); 3,18 (dd, *J* = 11,0 i 7,0 Hz, 1H, CH₂OH); 3,24 (ddd, *J* = 10,5, 3,2 i 2,0 Hz, 1H, H-2eq); 3,37 (dd, *J* = 11,0 i 3,0 Hz, 1H, CH₂OH); 3,66 (dd, *J* = 10,2 i 5,2 Hz, 1H, H-2'); 3,80 (dd, *J* = 10,2 i 5,2 Hz, 1H, H-1'); 4,03 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-2') i 7,13-7,36 (m, 10H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz): 34,5 (C-5); 44,8 (C-3); 45,1 (C-4); 46,4 (C-6); 56,6 (C-2); 60,1 (C-2'); 63,8 (CH₂OH); 70,1 (C-1'); 126,4 i 127,9 (C-*p*); 127,3, 128,1, 128,6 i 129,0 (C-*o* i *m*); 135 i 144,0 (C-*ipso*).

[α]_D²² -361,7 (c 1,0, MeOH).

Una mostra de l'hidroclorur del compost **22** recristal·litzada d'acetona/etanol/hexà mostrarà un punt de fusió de 227-230°C. Anàlisi elemental calculada per C₂₀H₂₆NO₂Cl·1H₂O: C, 65,65; H, 7,71; N, 3,82. Trobada: C, 65,61; H, 7,48; N, 3,82.



(3*S*,4*R*)-1-[(1*R*)-1-Fenil-2-hidroxiètil]-4-(*p*-fluorofenil)-3-piperidinametanol
(**23**)

A partir de l'oxazolopiperidona **19**:

Aplicant el procediment descrit per a la preparació del compost **22**, a partir de 93 mg (0,7 mmol) de AlCl_3 anhidre en 20 ml de THF anhidre, 81 mg (2,15 mmol) d' LiAlH_4 i 145 mg (0,32 mmol) de l'oxazolopiperidona **19**, es varen obtenir 110 mg d'un oli transparent grogós. La purificació posterior per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent una mescla AcOEt/DEA 98:2, proporcionà 80 mg (rendiment 75%) d'un oli transparent identificat com el producte **23**.

A partir de l'oxazolopiperidona 20:

Seguint el procediment descrit per a l'obtenció del compost **22**, a partir de 61 mg (0,45 mmol) de AlCl_3 , 1,39 ml (1,39 mmol d'una dissolució 1 M en THF) d' LiAlH_4 , 78 mg (0,21 mmol) de l'oxazolopiperidona **20** cristal·litzada i 10 ml de THF anhidre, s'obtingueren, transcorregudes 5 hores a temperatura ambient, 70 mg d'un oli. La purificació per cromatografia en columna flaix, utilitzant com eluent AcOEt/DEA 98:2, proporcionà 59 mg (rendiment 85%) del diol **23**.

Dades espectroscòpiques del compost **23**.

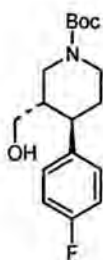
IR (film): 3381 (OH) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,65-1,86 (m, 3H, H-3 i H-5); 2,05 (m, 1H, H-4); 2,17 (td, $J = 10,7$ i 4,2 Hz, 1H, H-6ax); 2,26 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H, H-2ax); 2,96 (dm, $J = 10,7$ Hz, 1H, H-6eq); 3,19 (dd, $J = 10,8$ i 7,2 Hz, 1H, CH_2OH); 3,23 (ddd, $J = 11,0$, 3,6 i 1,8 Hz, 1H, H-2eq); 3,38 (dd, $J = 10,8$ i 3,0 Hz, 1H, CH_2OH); 3,66 (dd, $J = 10,0$ i 5,0 Hz, 1H, H-2'); 3,80 (dd, $J = 10,0$ i 5,0 Hz, 1H, H-1'); 4,03 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H, H-2'); 6,97 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-*m* F) i 7,11-7,36 (m, 7H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 34,6 (C-5); 44,2 (C-3); 44,9 (C-4); 46,4 (C-2); 56,5 (C-6); 60,2 (C-2'); 63,5 (CH_2OH); 70,1 (C-1'); 115,3 (d, $J = 20,8$ Hz, C-*o* F); 127,9, 128,2 i 128,9 (C-*o*, *m* i *p*); 128,6 (d, $J = 7,7$ Hz, C-*m* F); 135,5 (C-*ipso*); 139,7 (d, $J = 3,0$ Hz, C-*p* F) i 161,5 (d, $J = 242,8$ Hz, C-*ipso* F).

$[\alpha]_D^{22} -40,1$ (c 0,5, MeOH).

Una mostra de l'hidroclorur del compost **23** recristal·litzada de THF/hexà mostrà un punt de fusió de 191-193°C. Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClFNO}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 64,85; H, 6,94; N, 3,78. Trobada: C, 64,89; H, 7,01; N, 3,86.

(3*S*,4*R*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(*p*-fluorofenil)-3-piperidinametanol (**26**)

En un matràs d'hidrogenació es varen dissoldre 437 mg (1,33 mmol) del diol **23** en 80 ml d'acetat d'etil anhidre. A continuació s'afegiren 521 mg (2,39 mmol) de dicarbonat de di-*tert*-butil i 133 mg de Pd(OH)₂/C al 20% (prèviament activat a 80°C durant 24 hores al buit) i la mescla obtinguda s'agità sota atmosfera d'hidrogen a pressió atmosfèrica a temperatura ambient durant 48 hores. A continuació la suspensió resultant es filtrà, rentant diverses vegades el pal·ladi amb metanol calent i les solucions obtingudes reunides es concentraren a pressió reduïda, obtenint-se 500 mg d'un oli. La purificació cromatogràfica mitjançant una columna flaix sobre gel de sílice (eluent CH₂Cl₂/èter 9:1) proporcionà 232 mg (rendiment 57%) del producte **26**.

Dades espectroscòpiques del compost **26**:

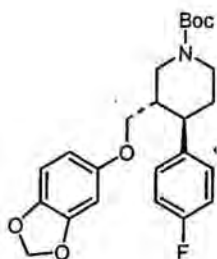
IR (film): 3515 (OH) i 1692 (COO) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 1,48 (s, 9H, (CH₃)₃C); 1,64 (td, *J* = 12,0 i 4,1 Hz, 1H, H-5ax); 1,75 (dm, *J* = 12,6 Hz, 1H, H-5eq); 1,79 (s.o., 1H, H-3); 2,38 (s.a., 1H, HO); 2,52 (td, *J* = 12,0 i 4,1 Hz, 1H, H-4ax); 2,67 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H, H-2ax); 2,77 (s.o., 1H, H-6ax); 3,20 (dd, *J* = 11,0 i 6,6 Hz, 1H, CH₂OH); 3,40 (dd, *J* = 11,0 i 3,0 Hz, 1H, CH₂OH); 4,16 (dm, *J* = 11,5 Hz, 1H, H-6eq); 4,35 (dm, *J* = 12,4 Hz, 1H, H-2eq) i 6,90-7,20 (m, 4H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz): 28,4 (CH₃)₃C); 34,0 (C-5); 43,7 (C-3); 43,9 (C-4); 44,2 (C-2); 46,9 (C-6); 62,7 (CH₂OH); 79,6 (CH₃)₃C); 115,3 (d, *J* = 20,6 Hz, C-*o* F); 128,6 (d, *J* = 7,6 Hz, C-*m* F); 139,4 (d, *J* = 3,3 Hz, C-*p* F); 157,4 (d, *J* = 371,3 Hz, C-*ipso* F) i 163,0 (COO).

[α]_D²² -6,8 (c 1,75, MeOH).

Anàlisi elemental calculada per C₁₇H₂₄NO₃F·1/2H₂O: C, 64,13; H, 7,91; N, 4,39. Trobada: C, 64,46; H, 8,13; N, 4,26.



(3*S*,4*R*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonil)-4-(*p*-fluorofenil)-3-(3,4-metilendioxiifeniloxi)metilpiperidina (28)

Preparació de l'intermedi mesilat 27:

Sobre una dissolució de 83 mg (0,26 mmol) de l'alcohol 26 en 1 ml de piridina s'afegiren lentament 23 μ l (0,29 mmol) de clorur de mesil a 10°C i la mescla resultant s'agità durant una hora, formant-se una suspensió groga. Transcorregut aquest temps, la mescla de reacció s'abocà sobre una dissolució diluïda de bicarbonat sòdic i es va extraure diverses vegades amb èter. Els extractes orgànics reunits es concentraren a pressió reduïda a temperatura no superior a 25°C, obtenint-se 100 mg d'un oli groc, el qual s'utilitzà en la següent etapa sense prèvia purificació.

Dades espectroscòpiques del compost 27:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 1,49 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 1,69 (m, 1H, H-5); 1,80 (m, H-5); 2,05 (m, 1H, H-3); 2,56 (td, $J = 11,7$ i $3,8$ Hz, 1H, H-4); 2,76 (m, 2H, H-2ax i H-6ax); 2,89 (s, 3H, CH_3 mesilat); 3,81 (dd, $J = 10,1$ i $6,6$ Hz, 1H, CH_2O); 3,97 (dd, $J = 10,1$ i $3,0$ Hz, 1H, CH_2OH); 4,23 (m, 1H, H-6eq); 4,38 (m, 1H, H-2eq) i 6,95-7,20 (m, 4H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75,4 MHz): 28,2 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 33,8 (C-5); 36,8 (CH_3 mesilat); 40,8 (C-3); 43,6 (C-4); 42,9 (C-2); 46,1 (C-6); 69,3 (CH_2O); 79,7 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 115,4 (d, $J = 21,0$ Hz, C-*o* F); 128,4 (d, $J = 7,9$ Hz, C-*m* F); 137,9 (d, $J = 3,2$ Hz, C-*p* F); 157,4 (d, $J = 413,6$ Hz, C-*ipso* F) i 163,1 (COO).

Obtenció del producte 28:

En un matràs de 25 ml, de dues boques, es disposaren 35 mg (0,8 mmol) d'hidrur sòdic (una dispersió d'oli del 55-65%) en 1,5 ml de THF anhidre. Posteriorment s'addicionaren, a 0°C sota atmosfera inert, 111 mg (0,8 mmol) de 3,4-(metilendioxi)fenol i la mescla resultant s'agità a 0°C durant 45 minuts. Transcorregut aquest temps, s'addicionà via cànula una dissolució formada per 100 mg del mesilat 27, preparat anteriorment, en 1 ml de THF anhidre. La dissolució així formada s'agità durant 9 hores a la temperatura de reflux del THF, transcorregudes les quals la mescla es deixà refredar i s'abocà en fred sobre una dissolució aquosa d'hidròxid sòdic 2 N, extraient-se 3 vegades amb èter. Dels extractes eteris reunits, assecats, filtrats i concentrats a pressió reduïda es varen obtenir 206 mg d'un oli marró. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent un

gradient (hexà 100%, hexà/èter 1:1 i èter 100%), proporcionà 76 mg (rendiment 66%) del producte **28**.

Dades espectroscòpiques del compost **28**:

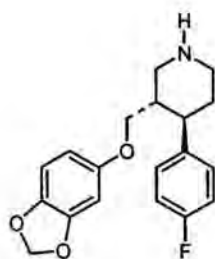
IR (film): 1693 (COO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,50 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 1,68 (td, $J = 13,2$ i $3,5$ Hz, 1H, H-5ax); 1,80 (dm, $J = 13,2$ Hz, 1H, H-5eq); 2,02 (m, 1H, H-3); 2,67 (td, $J = 11,6$ i $4,1$ Hz, 1H, H-4ax); 2,79 (dd, $J = 13,1$ i $11,2$ Hz, 1H, H-2ax); 2,81 (td, $J = 13,0$ i $2,7$ Hz, 1H, H-6ax); 3,44 (dd, $J = 9,4$ i $6,6$ Hz, 1H, CH_2O); 3,58 (dd, $J = 9,4$ i $2,9$ Hz, 1H, CH_2O); 4,24 (dm, $J = 13,0$ Hz, 1H, H-6eq); 4,44 (dm, $J = 13,1$ Hz, 1H, H-2eq); 5,88 (s, 2H, OCH_2O); 6,13 (dd, $J = 8,5$ i $2,5$ Hz, 1H, H-6 fenoxi); 6,34 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H-2 fenoxi); 6,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-5 fenoxi); 6,97 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-*m* F) i 7,13 (dd, $J = 8,7$ i $5,5$ Hz, 2H, H-*o* F).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 28,4 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 33,9 (C-5); 41,9 (C-3); 44,0 (C-4); 44,3 (C-2); 47,2 (C-6); 68,7 (CH_2O); 79,6 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 97,9 (C-2 fenoxi); 101,1 (OCH_2O); 105,5 (C-5 fenoxi); 107,8 (C-6 fenoxi); 115,4 (d, $J = 20,6$ Hz, C-*o* F); 128,7 (d, $J = 7,7$ Hz, C-*m* F); 139,1 (d, $J = 3,3$ Hz, C-*p* F); 144,8 (d, $J = 489$ Hz, C-*ipso* F); 154,2, 154,7 i 158,9 (C-*ipso* O) i 163,0 (COO).

$[\alpha]_D^{22}$ -25,1 (c 1,0, MeOH).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{F}$: C, 67,11; H, 6,57; N, 3,26. Trobada: C, 67,06; H, 6,74; N, 3,20.



(3S,4R)-4-(*p*-Fluorofenil)-3-(3,4-metilendioxiifeniloxi)metilpiperidina
(29, (-)-Paroxetina)

A temperatura ambient sota atmosfera inert es varen dissoldre 119 mg (0,27 mmol) del producte **28** en 1,6 ml de clorur de metilè anhidre i sobre aquesta dissolució s'addicionaren gota a gota 1,55 ml (20,25 mmol) d'àcid trifluoroacètic. La mescla resultant s'agità durant 15 minuts i posteriorment s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de bicarbonat sòdic. La fase aquosa es va extraure diverses vegades amb clorur de metilè i dels extractes orgànics reunits,

assecats, filtrats i concentrats a pressió reduïda, s'obtingueren 125 mg d'un oli. La purificació mitjançant cromatografia en columna sobre gel de sílice, utilitzant acetat d'etil/DEA 95:5 com eluent, rendí 65 mg (rendiment 72%) del compost **29**, (-)-Paroxetina.

Dades espectroscòpiques del compost **29**:

IR (film): 2919 (NH) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,66-1,90 (m, 2H, H-5); 2,10 (m, 1H, H-3); 2,60 (td, $J = 12,0$ i $5,0$ Hz, 1H, H-4ax); 2,71 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H, H-2ax); 2,76 (td, $J = 12,0$ i $3,0$ Hz, 1H, H-6ax); 3,21 (dm, $J = 12,0$ Hz, 1H, H-6eq); 3,44 (dd, $J = 9,5$ i $7,0$ Hz, 1H, CH_2O); 3,44 (s.o., 1H, H-2eq); 3,56 (dd, $J = 9,5$ i $3,0$ Hz, 1H, CH_2O); 5,88 (s, 2H, OCH_2O); 6,12 (dd, $J = 8,5$ i $2,5$ Hz, 1H, H-6 fenoxi); 6,34 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H-2 fenoxi); 6,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-5 fenoxi); 6,98 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-*m* F) i 7,13 (m, 2H, H-*o* F).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 32,9 (C-5); 41,3 (C-3); 43,2 (C-4); 45,8 (C-2); 48,6 (C-6); 68,5 (CH_2O); 97,8 (C-2 fenoxi); 101,1 (OCH_2O); 105,4 (C-5 fenoxi); 107,8 (C-6 fenoxi); 115,6 (d, $J = 21,0$ Hz, C-*o* F); 128,7 (d, $J = 7,3$ Hz, C-*m* F); 138,6 (C-*p* F); 144,9 (d, $J = 481,6$ Hz, C-*ipso* F); 154,0, 160,0 i 163,2 (C-*ipso* O).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -80,8 (c 1,2, MeOH); $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -89,4 (c 1,6, MeOH), mostra extreta de Seroxat[®].

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ +81,7 (c 1,3, MeOH), (+)-Paroxetina¹³.

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{F}\cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 68,35; H, 8,18; N, 4,19. Trobada: C, 68,38; H, 6,25; N, 4,21.



Preparació de l'enamina 30:

Sobre una suspensió formada per 58 ml (49,3 g, 0,58 mol) de piperidina i 9,0 g (0,86 mol) de Na_2CO_3 , mantinguda sota atmosfera inert a la temperatura de 0°C , s'afegiren gota a gota 22,5 ml (18,0 g, 0,25 mol) de butanal (temps d'addició aproximat 1 hora). La mescla de reacció així obtinguda es va agitar durant 2 hores, transcorregudes les quals es filtrà la suspensió i s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda. L'oli obtingut es purificà per destil·lació (55°C , 1,5 mm Hg) obtenint-se 33,6 g (rendiment 97%) de l'enamina corresponent (**30**).

Obtenció de l'aldehyd-ester 31:

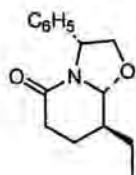
Una dissolució de 38,0 ml (36,1 g, 0,42 mol) d'acrilat de metil en 32 ml d'acetonitril anhidre s'afegí gota a gota (temps aproximat d'addició 30 minuts) sobre una dissolució formada per 33,6 g (0,24 mol) de l'enamina anterior en 68 ml d'acetonitril anhidre a 0°C. Es retirà el bany de gel, es deixà pujar la temperatura fins a temperatura ambient i es mantingué l'agitació durant 1 hora. Transcorregut aquest temps, s'afegí un refrigerant i la dissolució s'agità a la temperatura de reflux durant 36 hores, després de les quals s'addicionaren 3,0 ml d'àcid acètic i 20 ml d'aigua. La dissolució així obtinguda es refluí durant 8 hores i, posteriorment, es refredà i s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de NaCl. La dissolució aquosa resultant es va extreure amb èter i els extractes orgànics obtinguts es rentaren successivament amb una dissolució aquosa 2 N de HCl, amb una dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ i, finalment, amb brine. La fase orgànica resultant s'assecà, filtrà i evaporà a pressió reduïda proporcionant 33 g d'un oli que es purificà per destil·lació (120°C, 1,0 mm Hg), obtenint-se 23,6 g (rendiment 62%) del formilhexanoat **31**.

Dades espectroscòpiques del compost 31:

IR (film): 1729 (CHO) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH₃etil); 1,57 (m, 1H, CH₂etil); 1,70 (m, 1H, CH₂etil); 1,81 (m, 1H, CHCHO); 2,21-2,39 (m, 4H, H-2 i H-3); 3,68 (s, 3H, OCH₃) i 9,61 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, CHO).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz): 11,0 (CH₃etil); 21,6 (CH₂etil); 23,0 (C-3); 31,2 (C-2); 45,8 (C-4); 51,5 (OCH₃); 173,3 (COO) i 204,3 (CHO).



(3R,8S,8aR)-8-Etil-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (4)

Sobre una suspensió formada per 5,48 g (40 mmol) del (-)-(R)-fenilglicinol en 100 ml d'èter anhidre i 21,9 g (154 mmol) de Na₂SO₄ anhidre, mantinguda sota atmosfera d'argó a la temperatura de 0°C, s'addicionaren 6,33 g (40 mmol) de l'aldehyd-ester **31**. La mescla es va agitar durant una hora a 0°C i, posteriorment, es filtrà i es concentrà a pressió reduïda, obtenint-se 9,5 g d'un oli transparent que s'identificà per les seves dades espectroscòpiques com una

mescla d'oxazolidines. En algun cas, a l'espectre de la mescla de reacció s'observaren senyals corresponents a l'oxazolopiperidona **4**, probablement formada durant el procés d'evaporació del dissolvent.

Un matràs amb 9,5 g de la mescla d'oxazolidines anteriors es connectà al buit (10-15 mm Hg) i es calentà a 70°C durant una hora. L'espectre de ^1H -RMN va revelar la formació d'una mescla de les oxazolopiperidones **4** i **4'** en una proporció relativa de 9:1, respectivament, la purificació i separació de les quals es realitzà per cromatografia en columna flaix (eluent AcOEt). Amb la finalitat d'evitar la isomerització del carboni de la posició 8a del compost **4'** en la columna, la sílica es rentà prèviament amb una dissolució de $\text{Et}_3\text{N}:\text{AcOEt}$ 4:1. D'aquesta manera s'obtingueren 879 mg (rendiment 9%) de l'oxazolopiperidona **4'** i 6,90 g (rendiment 70%) de l'oxazolopiperidona **4**.

Dades espectroscòpiques del compost **4**:

IR (KBr): 1655 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 1,05 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,34-1,50 (m, 2H, H-7 i CH_2 etil); 1,70-1,91 (m, 2H, H-8 i CH_2 etil); 2,05 (m, 1H, H-7); 2,35 (ddd, $J = 18,0, 11,2$ i 7,0 Hz, 1H, H-6ax); 2,42 (ddd, $J = 18,0, 7,2$ i 2,5 Hz, 1H, H-6eq); 4,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, H-2); 4,13 (dd, $J = 9,0$ i 6,7 Hz, 1H, H-2); 4,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, H-8a); 4,92 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H, H-3) i 7,21-7,35 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 10,8 (CH_3 etil); 23,6 (C-7); 24,0 (CH_2 etil); 31,2 (C-6); 40,7 (C-8); 58,7 (C-3); 73,6 (C-2); 92,4 (C-8a); 126,1 i 128,3 (C-o i m); 127,2 (C-p); 141,4 (C-*ipso*) i 167,1 (NCO).

$[\alpha]_D^{22}$ -23,5 (c 1,0 EtOH).

Una mostra de **4** recristal·litzada d'èter/hexà mostrà un punt de fusió de 97-100°C. Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 73,44; H, 7,80; N, 5,70. Trobada: C, 73,59; H, 7,89; N, 5,81.

Dades espectroscòpiques del compost **4'**:

IR (KBr): 1660 (NCO) cm^{-1} .

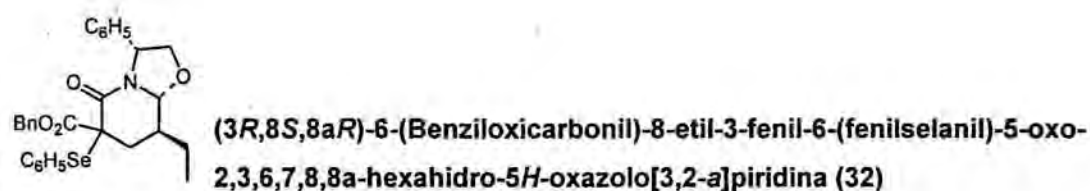
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,37 (m, 1H, CH_2 etil); 1,51 (m, 2H, H-7 i CH_2 etil); 1,80 (m, 1H, H-8); 1,96 (m, 1H, H-7); 2,36 (ddd, $J = 18,5, 11,3$ i 6,5 Hz, 1H, H-6);

2,57 (dd, $J = 18,0$ i $5,0$ Hz, 1H, H-6); 3,74 (dd, $J = 9,0$ i $7,8$ Hz, 1H, H-2); 4,47 (dd, $J = 9,0$ i $7,8$ Hz, 1H, H-2); 4,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-8a); 5,24 (t, $J = 7,8$, 1H, H-3) i 7,25-7,34 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 10,9 (CH_3 etil); 22,7 (CH_2 etil); 24,5 (C-7); 31,3 (C-6); 41,1 (C-8); 58,1 (C-3); 72,3 (C-2); 92,6 (C-8a); 125,9 i 128,6 (C-o i m); 127,3(C-p); 139,4 (C-*ipso*) i 168,7(NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -103,5 (c 1,1 EtOH).

Una mostra del compost **4** es va purificar per recristal·lització d'èter, presentant un punt de fusió de 77-80°C. Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 73,44; H, 7,80; N, 5,70. Trobada: C, 73,04; H, 7,71; N, 5,51.



Aplicant el procediment descrit per a la preparació del compost **12**, a partir de 500 mg (2,04 mmol) de l'oxazolopiperidona **4** en 30 ml de THF anhidre, 4,48 ml (4,48 mmol d'una dissolució 1 M en THF) de bis(trimetilsilil)amidur de liti, 675 μl (2,04 mmol d'una dissolució al 50% en toluè) de cloroformat de benzil i 547 mg (2,85 mmol) de clorur de fenilseleni dissolts en 2 ml de THF, s'obtingueren 1,5 g d'un oli marró. La posterior purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant un gradient d'acetat d'etil/hexà 2:8 i 3:7, proporcionà 936 mg (rendiment 86%) d'una mescla d'epímers en posició C-6 del compost **32**.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer majoritari (R_f superior) del compost **32**, obtingut en forma pura en algunes fraccions de l'anterior cromatografia en columna:

IR (film): 1730 (COO) i 1666 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 0,85 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,16 (m, 1H, CH_2 etil); 1,66 (m, 1H, CH_2 etil); 1,82 (m, 2H, H-7 i H-8); 2,36 (m, 1H, H-7); 3,94 (dd, $J = 9,0$ i $2,1$ Hz, 1H, H-2); 3,99 (dd, $J = 9,0$ i $6,3$ Hz, 1H, H-2); 4,69 (d.a, $J = 5,2$ Hz, 1H, H-8a); 4,83 (dd, $J = 6,3$ i $2,1$ Hz, 1H, H-3); 5,02 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,07 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) i 7,15-7,60 (m, 15H, ArH).

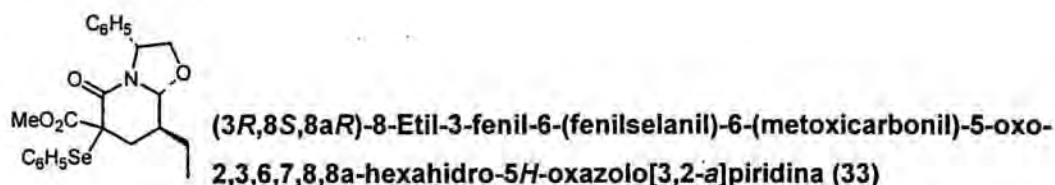
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 10,6 (CH_3 etil); 23,5 (CH_2 etil); 36,8 (C-7); 39,5 (C-8); 54,6 (C-6); 59,4 (C-3); 67,7 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 73,9 (C-2); 92,2 (C-8a); 126,4-129,6 i 138,2 (C-o, *m* i *p*); 135,1 i 140,5 (C-*ipso*); 163,2 (NCO) i 170,1 (COO).

Dades espectroscòpiques de l'isòmer minoritari (Rf inferior) del compost **32**, a partir de fraccions de l'anterior cromatografia en columna enriquides en aquest isòmer:

IR (film): 1734 (COO) i 1671 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 0,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,22 (m, 1H, CH_2 etil); 1,72 (m, 1H, CH_2 etil); 1,94 (dd, $J = 15,1$ i 11,2 Hz, 1H, H-7); 2,21 (m, 2H, H-7 i H-8); 4,04 (dd, $J = 9,0$ i 1,6 Hz, 1H, H-2); 4,10 (dd, $J = 9,0$ i 6,5 Hz, 1H, H-2); 4,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, H-8a); 4,83 (dd, $J = 6,5$ i 1,6 Hz, 1H, H-3); 5,15 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,21 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) i 7,15-7,40 (m, 15H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 10,7 (CH_3 etil); 23,7 (CH_2 etil); 33,6 (C-7); 38,2 (C-8); 55,0 (C-6); 59,4 (C-3); 67,8 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 73,8 (C-2); 92,0 (C-8a); 126,4-129,6 i 138,2 (C-o, *m* i *p*); 135,3 i 140,5 (C-*ipso*); 162,7 (NCO) i 170,4 (COO).



Seguint el procediment utilitzat per a la preparació del compost **12**, a partir de 250 mg (1,0 mmol) de l'oxazolopiperidona **4** en 15 ml de THF anhidre, 2,24 ml (2,24 mmol d'una dissolució 1 M en THF) de bis(trimetilsilil)amidur de liti, 78 μl (1,0 mmol) de cloroformiat de metil i 274 mg (1,4 mmol) de clorur de fenilseleni dissolts en 2 ml de THF, s'obtingueren 690 mg d'un oli taronja. La posterior purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent un gradient d'acetat d'etil/hexà 2:8 i 3:7, proporcionà 410 mg (rendiment 89%) del compost **33** com una mescla d'epímers en posició C-6.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'Rf superior de **33**, a partir de fraccions de l'anterior cromatografia en columna enriquides en aquest isòmer:

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 0,92 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,25 (m, 1H, CH_2 etil); 1,67 (m, 1H, CH_2 etil); 1,79 (m, 2H, H-7 i H-8); 2,32 (m, 1H, H-7); 3,58 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}$); 3,99 (dd, $J = 9,0$ i 2,0

Hz, 1H, H-2); 4,05 (dd, $J = 9,0$ i $6,6$ Hz, 1H, H-2); 4,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H-8a); 4,86 (dd, $J = 6,6$ i $2,0$ Hz, 1H, H-3) i 7,20-7,70 (m, 10H, ArH).

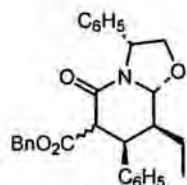
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 10,5 (CH_3 etil); 23,7 (CH_2 etil); 36,6 (C-7); 39,4 (C-8); 52,9 ($\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}$); 53,9 (C-6); 59,2 (C-3); 73,8 (C-2); 92,3 (C-8a); 126,3 i 140,5 (C-*ipso*); 126,6, 128,3, 128,7 i 138,1 (C-*o* i *m*); 126,8 i 128,3 (C-*p*); 163,2 (COO) i 170,9 (NCO).

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'Rf inferior de **33**, obtingut en forma pura en algunes fraccions de l'anterior cromatografia en columna:

IR (film): 1736 i 1655 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 0,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,24 (m, 1H, CH_2 etil); 1,78 (m, 1H, CH_2 etil); 1,96 (dd, $J = 15,0$ i $11,7$ Hz, 1H, H-7); 2,09 (dd, $J = 15,0$ i $3,6$ Hz, 1H, H-7); 2,16 (m, 1H, H-8); 3,74 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}$); 4,08 (dd, $J = 9,0$ i $1,2$ Hz, 1H, H-2); 4,16 (dd, $J = 9,0$ i $6,6$ Hz, 1H, H-2); 4,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H-8a); 4,93 (dd, $J = 6,6$ i $1,2$ Hz, 1H, H-3) i 7,20-7,50 (m, 10H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 10,8 (CH_3 etil); 23,7 (CH_2 etil); 33,7 (C-7); 38,0 (C-8); 53,2 ($\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}$); 55,4 (C-6); 59,5 (C-3); 73,8 (C-2); 92,1 (C-8a); 126,8 i 140,6 (C-*ipso*); 126,9, 128,4, 128,8 i 138,2 (C-*o* i *m*); 127,6 i 129,6 (C-*p*); 162,8 (COO) i 171,2 (NCO).



(3R,7R,8S,8aR)-6-(Benziloxycarbonyl)-8-etil-3,7-difenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (**34a,b**)

Preparació de la lactama insaturada (3R,8S,8aR)-6-(benziloxycarbonyl)-8-etil-3-fenil-5-oxo-2,3,8,8a-tetrahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (7):

Aplicant el procediment descrit per a l'obtenció de la lactama bicíclica insaturada **5**, a partir d'una dissolució de 490 mg (0,92 mmol) del seleno derivat **32** en 30 ml de CH_2Cl_2 anhidre, s'obtingueren 500 mg d'un oli groc que es va identificar com la lactama insaturada **7**, la qual es va utilitzar en la següent reacció sense posterior purificació per tal d'evitar la formació de la corresponent piridona.

Dades espectroscòpiques de la lactama insaturada **7**:

IR (film): 1738 (COO) i 1674 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,12 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,62 (m, 1H, CH_2 etil); 1,90 (m, 1H, CH_2 etil); 2,76 (m, 1H, H-8); 4,16 (dd, $J = 9,1$ i $1,9$ Hz, 1H, H-2); 4,22 (dd, $J = 9,1$ i $6,2$ Hz, 1H, H-2); 4,84 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H, H-8a); 5,05 (dd, $J = 6,2$ i $1,9$ Hz, 1H, H-3); 5,22 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,25 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) i 7,20-7,65 (m, 11H, H-7 i ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 11,0 (CH_3 etil); 22,8 (CH_2 etil); 43,1 (C-8); 58,2 (C-3); 67,1 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 74,5 (C-2); 90,3 (C-8a); 126,8-129,2 (C-*o*, *m* i *p* C-6); 135,5 i 140,4 (C-*ipso*); 148,5 (C-7); 157,3 (NCO) i 163,8 (COO).

Preparació del fenilcianocuprat de liti:

En un matràs de 100 ml, de 2 boques, es varen dissoldre, a la temperatura de -78°C sota atmosfera inert, 2,54 ml (4,58 mmol d'una dissolució 1,8 M en ciclohexà/èter 70:30) de fenil-liti en 50 ml de THF anhidre. Tot seguit es varen addicionar 460 mg (5,14 mmol) de cianur cuprós i la mescla resultant es va agitar a 0°C durant 10 minuts.

Reacció d'addició conjugada:

A partir d'una dissolució formada per 500 mg de la lactama insaturada **7** (mescla de reacció d'ozonització) en 5 ml de THF anhidre, seguint el procediment descrit per a la preparació del compost **17**, s'obtingueren, transcorregudes 18 hores de reacció a -78°C , 705 mg d'un oli marró. La seva purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent un gradient d'AcOEt/hexà 2:8 i 3:7, proporcionà 333 mg (rendiment 80%) d'un oli transparent que fou identificat com el producte d'addició conjugada **34** com una mescla d'isòmers en posició C-6 en una proporció relativa de 80:20 (calculat per espectre de ressonància magnètica de protó), que no es varen poder separar. En algun assaig s'observà la formació d'un tercer isòmer (**34c**), en petites quantitats (<10%), el qual no es va poder aïllar ni caracteritzar.

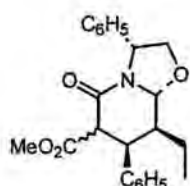
Dades espectroscòpiques del compost 34a,b:

IR (film, mescla d'epimers): 1736 (COO) i 1666 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) epímer majoritari (6S) **34a**: 1,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,20 (m, 1H, CH_2 etil); 1,60 (m, 1H, CH_2 etil); 2,45 (m, 1H, H-8); 3,56 (dd, $J = 4,5$ i $1,5$ Hz, 1H, H-7); 3,72 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, H-6); 4,00 (dd, $J = 9,0$ i $1,5$ Hz, 1H, H-2); 4,10 (dd, $J = 9,0$ i $7,0$ Hz, 1H, H-2); 4,47 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H, H-8a); 5,03 (dd, $J = 7,0$ i $1,5$ Hz, 1H, H-3); 5,04 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,14 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) i 7,15-7,40 (m, 15H, ArH); epímer minoritari (6R)

34b, senyals més significatius: 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH₃etil); 1,40 (m, 1H, CH₂etil); 2,24 (m, 1H, H-8); 3,33 (t, $J = 11,1$ Hz, 1H, H-7); 3,57 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H, H-6); 4,07 (dd, $J = 9,3$ i 1,2 Hz, 1H, H-2); 4,22 (dd, $J = 9,3$ i 6,9 Hz, 1H, H-2) i 4,91 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, CH₂C₆H₅).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz) epímer majoritari (6S) **34a**: 11,6 (CH₃etil); 20,6 (CH₂etil); 41,3 (C-7); 43,2 (C-8); 54,2 (C-6); 59,8 (C-3); 67,2 (CH₂C₆H₅); 73,8 (C-2); 89,6 (C-8a); 126,4-128,6 (C-*o*, *m* i *p*); 135,4, 138,7 i 140,7 (C-*ipso*); 162,7 (NCO) i 169,9 (COO); epímer minoritari (6R) **34b**, senyals més significatius: 10,0 (CH₃etil); 21,2 (CH₂etil); 44,0 (C-8); 45,7 (C-7); 58,0 (C-6); 59,4 (C-3); 67,0 (CH₂C₆H₅); 73,9 (C-2); 91,5 (C-8a); 138,7 i 140,8 (C-*ipso*); 162,4 (NCO) i 169,8 (COO).



(**3R,7R,8S,8aR**)-8-Etil-3,7-difenil-6-(metoxicarbonil)-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (**35a,b**)

Preparació de la lactama insaturada (3R,8S,8aR)-8-etil-3-fenil-6-(metoxicarbonil)-5-oxo-2,3,8,8a-tetrahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (8):

Seguint el procediment descrit per a la preparació de la lactama insaturada **5**, a partir d'una dissolució formada per 405 mg (0,88 mmol) del seleno derivat **33** en 20 ml de CH₂Cl₂ anhidre, s'obtingueren 400 mg d'un oli groc que es va identificar com la lactama insaturada **8** i que es va utilitzar en la següent reacció sense posterior purificació per tal d'evitar la formació de la corresponent piridona.

Dades espectroscòpiques del compost **8**:

IR (film): 1741 i 1673 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 1,14 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H, CH₃etil); 1,64 (m, 1H, CH₂etil); 1,92 (m, 1H, CH₂etil); 2,76 (m, 1H, H-8); 4,19 (dd, $J = 9,0$ i 2,0 Hz, 1H, H-2); 4,23 (dd, $J = 9,0$ i 5,7 Hz, 1H, H-2); 4,85 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H, H-8a); 5,03 (dd, $J = 5,7$ i 2,0 Hz, 1H, H-3) i 7,23-7,35 (m, 6H, H-7 i ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz): 10,8 (CH₃etil); 22,6 (CH₂etil); 42,9 (C-8); 52,2 (CH₃O₂C); 58,1 (C-3); 74,3 (C-2); 90,1 (C-8a); 126,7-131,3 (C-*o*, *m* i *p* i C-6); 140,3 (C-*ipso*); 148,6 (C-7); 157,3 (NCO) i 164,3 (COO).

Preparació del fenilcianocuprat de liti:

En un matràs de 100 ml, de 2 boques, es varen dissoldre, a la temperatura de -78°C sota atmosfera inèrta, 2,45 ml (4,42 mmol d'una dissolució 1,8 M en ciclohexà/èter 70:30) de fenil-liti en 50 ml de THF anhidre. Seguidament s'afegiren 443 mg (4,95 mmol) de cianur cuprós i la mescla resultant es va agitar durant 10 minuts a 0°C .

Reacció d'addició conjugada:

A partir d'una dissolució formada per 400 mg de la lactama insaturada **8** (mescla de reacció d'ozonització) en 5 ml de THF anhidre, procedint de forma anàloga a la descrita en la reacció d'addició conjugada per a la preparació del compost **17**, s'obtingueren, transcorregudes 18 hores de reacció, 390 mg d'un oli marró clar. La purificació posterior per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant un gradient d'AcOEt/hexà 2:8 i 3:7 com eluent, proporcionà 252 mg (rendiment 75%) d'un oli transparent que es va identificar com el producte d'addició conjugada **35** com una mescla d'isòmers en posició C-6 en proporció relativa 81:19.

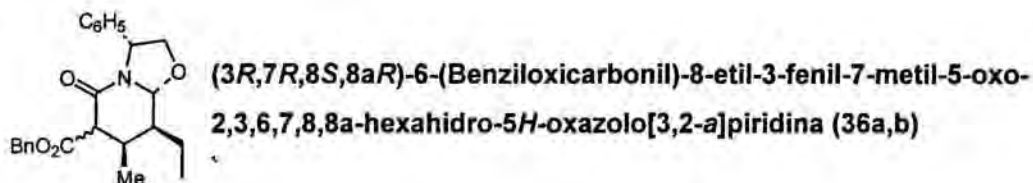
Dades espectroscòpiques del compost 35a,b:

IR (film, mescla d'epímers): 1736 (COO) i 1664 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) epímer majoritari (6S) **35a**: 1,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,23 (m, 1H, CH_2 etil); 1,61 (m, 1H, CH_2 etil); 2,44 (ddd, $J = 14,1, 9,6$ i $4,8$ Hz, 1H, H-8); 3,63 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, H-7); 3,65 (s, 3H, CH_3COO); 3,67 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H-6); 4,01 (dd, $J = 9,0$ i $1,5$ Hz, 1H, H-2); 4,11 (dd, $J = 9,0$ i $7,0$ Hz, 1H, H-2); 4,49 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H, H-8a); 5,03 (dd, $J = 7,0$ i $1,5$ Hz, 1H, H-3) i 7,05-7,38 (m, 10H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz) epímer majoritari (6S) **35a**: 11,6 (CH_3 etil); 20,8 (CH_2 etil); 41,2 (C-7); 43,3 (C-8); 52,6 (CH_3COO); 54,1 (C-6); 59,7 (C-3); 73,7 (C-2); 89,7 (C-8a); 126,5, 128,3, 128,3 i 128,6 (C-o i m); 127,4 i 127,5 (C-p); 138,7 i 140,7 (C-*ipso*); 163,0 (NCO) i 170,6 (COO); epímer minoritari (6R) **35b**, senyals més significatius: 9,8 (CH_3 etil); 21,0 (CH_2 etil); 44,0 (C-8); 45,0 (C-7); 52,4 (CH_3COO); 58,0 (C-6); 59,5 (C-3); 73,7 (C-2); 91,0 (C-8a); 137,0 i 139,0 (C-*ipso*); 162,5 (NCO) i 170,0 (COO).

Una mostra recristal·litzada d'èter/hexà mostrarà un punt de fusió de $86-89^{\circ}\text{C}$. Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 69,50; H, 6,85; N, 3,52. Trobada: C, 69,41; H, 6,90; N, 3,52.



Preparació de la lactama insaturada (3R,8S,8aR)-6-(benziloxycarbonil)-8-etil-3-fenil-5-oxo-2,3,8,8a-tetrahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (7):

Aplicant el procediment descrit per a la preparació de la lactama insaturada **5**, a partir d'una dissolució de 200 mg (0,37 mmol) de **32** en 20 ml de CH₂Cl₂, s'obtingueren 210 mg d'un oli groc que es va identificar com la lactama insaturada **7** mitjançant les seves dades espectroscòpiques i que es va utilitzar en la següent reacció sense posterior purificació.

Reacció d'addició conjugada:

En un matràs de 100 ml de capacitat, de dues boques, es disposaren 44 mg (1,04 mmol) de clorur de liti i es deixà una hora a 80°C i pressió reduïda per tal de promoure la seva activació. Tot seguit, sota atmosfera d'argó, s'afegiren al matràs de reacció 200 mg (1,04 mmol) de iodur cuprós i 15 ml de THF anhidre i la mescla resultant es va agitar durant 5 minuts a temperatura ambient. Posteriorment es va refredar fins a -78°C i a continuació s'addicionaren 632 µl (1,01 mmol d'una dissolució 1,7 M en dietilèter) de metil-liti i 132 µl (1,04 mmol) de clorur de trimetilsilil anhidre. Tot seguit s'afegiren 210 mg de la lactama insaturada **7** (mescla de reacció d'ozonització) dissolts en 5 ml de THF anhidre (via cànula). La mescla de reacció resultant es va agitar a la temperatura de -78°C durant 20 hores, transcorregudes les quals s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de clorur amònic, rentant posteriorment la fase orgànica amb una dissolució aquosa de bicarbonat sòdic. Les fases aquoses es varen extreure amb acetat d'etil i les fases orgàniques reunides es varen assecar amb sulfat sòdic anhidre, filtrar i concentrar a pressió reduïda, proporcionant 250 g d'un oli marró. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, emprant com eluent un gradient d'AcOEt/hexà 2:8, 3:7 i 4:6, proporcionà 93 mg (rendiment 65%) d'un oli transparent que es va identificar com el producte d'addició conjugada **36** com una mescla d'isòmers en una proporció relativa 77:23.

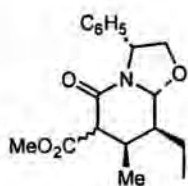
Dades espectroscòpiques del compost 36a,b:

IR (film, mescla d'epímers): 1736 (COO) i 1663 (NCO) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) epímer majoritari (6S) **36a**: 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₃etil); 1,05 (d, J = 7,4 Hz, 3H, CH₃); 1,38 (m, 1H, CH₂etil); 1,82 (m, 1H, CH₂etil); 2,22 (dddd, J = 9,3, 9,3, 5,2 i 4,0 Hz, 1H, H-8); 2,45 (m, 1H, H-7); 3,24 (d, J = 1,1 Hz, 1H, H-6); 3,98 (dd, J = 9,0 i 1,5 Hz, 1H,

H-2); 4,13 (dd, $J = 9,0$ i $7,0$ Hz, 1H, H-2); 4,59 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H, H-8a); 4,91 (dd, $J = 7,0$ i $1,5$ Hz, 1H, H-3); 5,02 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,10 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) i 7,20-7,35 (m, 10H, ArH); epímer minoritari (6*R*) **36b**, senyals més significatius: 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,01 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3); 2,58 (m, 1H, H-7); 3,50 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H, H-6); 3,98 (s.o., 1H, H-2); 4,13 (s.o., 1H, H-2); 5,09 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) i 5,16 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz) epímer majoritari (6*S*) **36a**: 11,0 (CH_3 etil); 14,6 (CH_3); 20,7 (CH_2 etil); 32,0 (C-7); 40,0 (C-8); 55,6 (C-6); 59,5 (C-3); 66,9 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 73,9 (C-2); 89,8 (C-8a); 126,4, 127,4, 128,1, 128,2, 128,3 i 128,5 (C- α , m i p); 135,5 i 140,7 (C- $ipso$); 162,4 (NCO) i 170,0 (COO); epímer minoritari (6*R*) **36b**, senyals més significatius: 10,5 (CH_3 etil); 10,9 (CH_3); 20,8 (CH_2 etil); 31,0 (C-7); 44,2 (C-8); 55,0 (C-6); 59,5 (C-3); 66,9 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 73,8 (C-2); 89,7 (C-8a); 140,8 (C- $ipso$); 162,5 (NCO) i 169,0 (COO).



(3*R*,7*R*,8*S*,8*aR*)-8-Etil-3-fenil-7-metil-6-(metoxicarbonil)-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (**37a,b**)

*Preparació de la lactama insaturada (3*R*,8*S*,8*aR*)-8-etil-3-fenil-6-(metoxicarbonil)-5-oxo-2,3,8,8a-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (**8**):*

Seguint el procediment descrit per a la preparació de la lactama insaturada **5**, a partir d'una dissolució formada per 210 mg (0,45 mmol) del compost **33** en 20 ml de CH_2Cl_2 anhidre, s'obtingueren 205 mg d'un oli groc que es va identificar com la lactama insaturada **8** mitjançant mètodes espectroscòpics i que es va utilitzar en la següent reacció sense posterior purificació.

Preparació del metilcianocuprat de liti:

En un matràs de 100 ml, de 2 boques, es varen dissoldre, a la temperatura de -78°C sota atmosfera inert, 1,43 ml (2,29 mmol d'una dissolució 1,7 M en dietilèter) de metil-liti en 40 ml de THF anhidre. Seguidament s'afegiren 230 mg (2,56 mmol) de cianur cuprós i la mescla resultant es va agitar a 0°C durant 10 minuts.

Reacció d'addició conjugada:

A partir d'una dissolució de 205 mg de la lactama insaturada **8** (mescla de reacció d'ozonització) en 5 ml de THF anhidre, aplicant el procediment descrit per a la reacció d'addició conjugada que condueix al compost **17**, s'obtingueren, transcorregudes 7 hores a -78°C , 190 mg d'un oli. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com

eluent un gradient d'AcOEt/hexà 2:8 i 3:7, proporcionà 59 mg (rendiment 40%) d'un oli transparent que es va identificar com una mescla dels isòmers (69:31) del producte d'addició conjugada **37**.

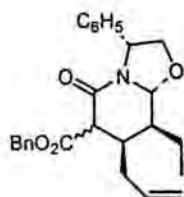
Dades espectroscòpiques del compost **37a,b**:

IR (film, mescla d'epímers): 1736 (COO) i 1665 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) epímer majoritari (6S) **37a**: 1,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,07 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3); 1,44 (m, 1H, CH_2 etil); 1,85 (m, 1H, CH_2 etil); 2,22 (m, 1H, H-8); 2,50 (m, 1H, H-7); 3,20 (s, 1H, H-6); 3,61 (s, 3H, CH_3COO); 4,00 (dd, $J = 9,3$ i 1,5 Hz, 1H, H-2); 4,14 (dd, $J = 9,3$ i 7,2 Hz, 1H, H-2); 4,60 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H, H-8a); 4,90 (dd, $J = 7,2$ i 1,5 Hz, 1H, H-3) i 7,25-7,35 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz) epímer majoritari (6S) **37a**: 11,1 (CH_3 etil); 14,4 (CH_3); 20,9 (CH_2 etil); 32,2 (C-7); 40,0 (C-8); 52,3 (CH_3COO); 55,6 (C-6); 59,4 (C-3); 73,9 (C-2); 90,0 (C-8a); 126,2, 126,5, 127,5, 127,6, 128,2, 128,4 i 128,5 (C-*o*, *m* i *p*); 140,7 (C-*ipso*); 162,6 (COO) i 170,7 (NCO); epímer minoritari (6R) **37b**, senyals més significatius: 10,0 (CH_3 etil); 10,7 (CH_3); 20,5 (CH_2 etil); 31,0 (C-7); 44,2 (C-8); 52,5 (CH_3COO); 55,0 (C-6); 59,6 (C-3); 73,7 (C-2) i 89,7 (C-8a).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}\cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$: C, 65,34; H, 7,46; N, 4,23. Trobada: C, 65,74; H, 7,44; N, 4,24.



(**3R,7R,8S,8aR**)-7-Al·lil-6-(benziloxicarbonil)-8-etil-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (**38a** i **38b**)

Preparació de la lactama insaturada (3R,8S,8aR)-6-(benziloxicarbonil)-8-etil-3-fenil-5-oxo-2,3,8,8a-tetrahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (7):

Aplicant el procediment descrit per a la preparació de la lactama insaturada **5**, a partir d'una dissolució formada per 900 mg (1,68 mmol) del compost **32** en 30 ml de CH_2Cl_2 anhidre, s'obtingueren 870 mg d'un oli groc que es va identificar com la lactama insaturada **7** mitjançant les seves dades espectroscòpiques i que es va utilitzar en la següent reacció sense posterior purificació.

Preparació de l'al·lil-liti:

En un matràs de 25 ml de capacitat, de dues boques, es varen dissoldre 1,78 g (4,55 mmol) d'al·litrifenilestany en 10 ml de THF anhidre i a continuació s'afegiren, a temperatura ambient sota atmosfera inert, 2,52 ml (4,55 mmol d'una dissolució 1,8 M en èter) de fenil-liti, observant-se la formació d'un precipitat corresponent al tetrafenilestany. La mescla de reacció resultant s'agità a temperatura ambient durant 30 minuts i, transcorregut aquest temps, es va baixar la temperatura fins als -78°C .

Reacció d'addició conjugada:

En un matràs de 100 ml, de dues boques, es disposaren 200 mg (4,71 mmol) de clorur de liti i es deixà una hora a 80°C i pressió reduïda per tal de promoure la seva activació. Tot seguit, sota atmosfera d'argó, s'afegiren al matràs de reacció 900 mg (4,71 mmol) de iodur cuprós i 5 ml de THF anhidre, i la mescla resultant s'agità durant 5 minuts a temperatura ambient. Posteriorment es va refredar fins a -78°C i, mitjançant l'ajut d'una cànula, es transferí la dissolució d'al·lil-liti formada anteriorment i s'addicionaren via xeringa 596 μl (4,71 mmol) de clorur de trimetilsilil anhidre. Tot seguit s'afegiren 870 mg de la lactama insaturada **5** (mescla de reacció d'ozonització) dissolts en 5 ml de THF anhidre (via cànula). La mescla de reacció resultant es va agitar a la temperatura de -78°C durant 20 hores, transcorregudes les quals s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de clorur amònic, rentant posteriorment la fase orgànica amb una dissolució aquosa saturada de bicarbonat sòdic. Les fases aquoses es varen extreure amb acetat d'etil i les fases orgàniques reunides es varen assecar amb sulfat sòdic anhidre, filtrar i concentrar a pressió reduïda, proporcionant 1,0 g d'un oli marró. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, emprant el gradient AcOEt/hexà 1:9, 2:8 i 3:7, proporcionà 610 mg (rendiment 86%) del producte resultant de l'addició conjugada en forma de dos epímers en posició C-6, **38a** i **38b**, en proporció relativa 83:17, respectivament.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'Rf inferior (majoritari) **38a** (6S), obtingut en forma pura en l'anterior cromatografia en columna:

IR (film): 1735 (COO) i 1665 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H): 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,44 (m, 1H, CH_2 etil); 1,83 (m, 2H, CH_2 etil i CH_2 al·lil); 2,30 (m, 2H, H-7 i H-8); 2,39 (dm, $J = 14,1$ Hz, 1H, CH_2 al·lil); 3,47 (s, 1H, H-6); 3,97 (dd, $J = 9,0$ i 1,5 Hz, 1H, H-2); 4,11 (dd, $J = 9,0$ i 6,6 Hz, 1H, H-2); 4,57 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H, H-8a); 4,90 (dd, $J =$

6,6 i 1,5 Hz, 1H, H-3); 5,02 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,09, (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,14 (td, $J = 4,0$ i $1,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2=$); 5,70 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$) i 7,20-7,32 (m, 10H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 11,0 (CH_3 etil); 20,5 (CH_2 etil); 31,8 (CH_2 al·lil); 37,0 (C-7); 40,3 (C-8); 51,6 (C-6); 59,5 (C-3); 66,8 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 73,9 (C-2); 89,9 (C-8a); 118,4 ($\text{CH}_2=$); 126,3, 127,3, 127,8, 128,0, 128,2 i 128,4 (C-o, *m* i *p*); 134,9 i 135,4 (C-*ipso*); 140,6 ($\text{CH}=\text{}$); 162,2 (NCO) i 170,0 (COO).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 73,05; H, 6,84; N, 3,28. Trobada: C, 72,88; H, 6,87; N, 3,18.

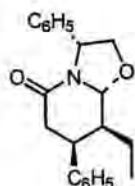
Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'Rf superior (minoritari) **38b** (6R), obtingut en forma pura en l'anterior cromatografia en columna:

IR (film): 1736 (COO) i 1666 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil), 1,00 (m, 1H, CH_2 etil); 1,71 (m, 2H, CH_2 etil i CH_2 al·lil); 2,10-2,40 (m, 3H, H-7, H-8 i CH_2 al·lil); 3,35 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, H-6); 4,04 (dd, $J = 9,0$ i $1,4$ Hz, 1H, H-2); 4,13 (dd, $J = 9,0$ i $6,4$ Hz, 1H, H-2); 4,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-8a); 4,93 (dd, $J = 6,4$ i $1,4$ Hz, 1H, H-3); 5,02 (m, 4H, $\text{CH}_2=$ i $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,65 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$) i 7,26-7,35 (m, 10H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 9,9 (CH_3 etil); 21,9 (CH_2 etil); 36,5 (CH_2 al·lil); 37,1 (C-7); 43,1 (C-8); 53,8 (C-6); 59,0 (C-3); 67,2 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 73,8 (C-2); 90,2 (C-8a); 119,4 ($\text{CH}_2=$); 126,6-129,0 (C-o, *m* i *p*); 133,0 i 137,1 (C-*ipso*); 140,7 ($\text{CH}=\text{}$); 162,8 (NCO) i 170,3 (NCO).

EMAR calculat per $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}$: 419,2099. Trobat: 419,2096.



(3R,7S,8S,8aR)-8-Etil-3,7-difenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (**39a**)

En un matràs d'hidrogenació es disposà una dissolució formada per 333 mg (0,73 mmol) del compost **34a,b** (mescla d'isòmers) en 20 ml de metanol i tot seguit es varen afegir 33 mg de Pd/C al 10%. La mescla resultant s'agità sota atmosfera d'hidrogen a temperatura

ambient durant 18 hores. Transcorregut aquest temps, la mescla de reacció es filtrà, rentant el filtre repetides vegades amb metanol calent i la dissolució resultant es concentrà a pressió reduïda. El residu obtingut es va dissoldre en 50 ml de toluè anhidre i es va agitar a la temperatura de reflux del toluè durant 2 hores. A continuació s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de NaCl i la mescla es va extreure diverses vegades amb AcOEt. Els extractes orgànics reunits es varen assecar amb sulfat sòdic anhidre, filtrar i finalment concentrar a pressió reduïda, obtenint-se 210 mg d'un oli transparent. La posterior purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent acetat d'etil, proporcionà 194 mg (rendiment 82%) d'un sòlid taronja que es va identificar com el producte de la desbenziloxicarbonilació **39a**.

Dades espectroscòpiques del compost **39a**:

IR (film): 1678 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,21 (m, 1H, CH_2 etil); 1,60 (m, 1H, CH_2 etil); 2,00 (m, 1H, H-8); 2,60 (dd, $J = 18,0$ i $2,0$ Hz, 1H, H-6); 2,77 (dd, $J = 18,0$ i $6,4$ Hz, 1H, H-6); 3,41 (m, 1H, H-7); 3,94 (dd, $J = 9,0$ i $1,2$ Hz, 1H, H-2); 4,03 (dd, $J = 9,0$ i $6,6$ Hz, 1H, H-2); 4,42 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H, H-8a); 5,01 (dd, $J = 6,6$ i $1,2$ Hz, 1H, H-3) i 7,10-7,30 (m, 10H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 11,8 (CH_3 etil); 20,9 (CH_2 etil); 38,4 (C-6); 38,7 (C-7); 44,5 (C-8); 59,5 (C-3); 73,6 (C-2); 89,5 (C-8a); 126,3, 128,3, 128,3 i 128,5 (C-*o* i *m*); 127,0 i 127,4 (C-*p*); 140,2 i 141,5 (C-*ipso*) i 167,1 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -63,0$ (c 0,5, MeOH).

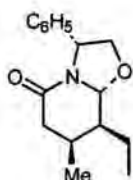
Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 76,33; H, 7,32; N, 4,23. Trobada: C, 76,15; H, 7,44; N, 4,11.

Quan la reacció es realitzà a partir d'una mostra del compost **34a,b** que presentava traces d'un tercer isòmer de l'addició conjugada (**34c**), s'observà la formació d'un altre producte de desbenziloxicarbonilació **39b**, minoritari, les dades espectroscòpiques del qual són les següents:

IR (film): 1665 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,39 (m, 1H, CH_2 etil); 1,57 (m, 1H, CH_2 etil); 2,14 (m, 1H, H-8); 2,45 (dd, $J = 18,0$ i 11,0 Hz, 1H, H-6); 2,67 (dd, $J = 18,0$ i 6,3 Hz, 1H, H-6); 2,93 (td, $J = 11,0$, 11,0 i 6,3 Hz, 1H, H-7); 4,09 (dd, $J = 9,0$ i 1,2 Hz, 1H, H-2); 4,21 (dd, $J = 9,0$ i 6,9 Hz, 1H, H-2); 4,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, H-8a); 4,97 (d.a, $J = 6,9$ Hz, 1H, H-3) i 7,20-7,36 (m, 10H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 10,2 (CH_3 etil); 21,6 (CH_2 etil); 41,0 (C-6); 41,9 (C-7); 45,1 (C-8); 58,9 (C-3); 74,1 (C-2); 91,9 (C-8a); 126,5, 127,6, 128,6 i 128,9 (C-o i m); 127,0 i 127,5 (C-p); 141,4 i 141,9 (C-*ipso*) i 166,2 (NCO).



(3R,7S,8S,8aR)-8-Etil-3-fenil-7-metil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (40)

Emprant el procediment descrit per a la preparació del compost **39a**, a partir d'una dissolució de 130 mg (0,33 mmol) del compost **36** (mescla d'isòmers) en 15 ml de metanol, 13 mg de Pd/C al 10% i 30 ml de toluè anhidre, s'obtingueren 100 mg d'un oli transparent. La posterior purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent acetat d'etil, proporcionà 61 mg (rendiment 72%) d'un oli transparent que s'identificà com el producte de desbenziloxicarbonilació **40**.

Dades espectroscòpiques del compost **40**:

IR (film): 1660 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 0,98 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3); 1,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,45 (m, 1H, CH_2 etil); 1,84 (m, 2H, CH_2 etil i H-7); 2,23 (dd, $J = 17,0$ i 1,8 Hz, 1H, H-6); 2,30 (m, 1H, H-8); 2,50 (dd, $J = 17,0$ i 6,0 Hz, 1H, H-6); 4,00 (dd, $J = 9,3$ i 1,2 Hz, 1H, H-2); 4,12 (dd, $J = 9,3$ i 7,0 Hz, 1H, H-2); 4,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, H-8a); 4,89 (dd, $J = 7,0$ i 1,2 Hz, 1H, H-3) i 7,10-7,30 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 11,1 (CH_3 etil); 14,4 (CH_3); 21,1 (CH_2 etil); 27,2 (C-7); 40,2 (C-6); 43,5 (C-8); 59,2 (C-3); 73,7 (C-2); 89,9 (C-8a); 126,1 i 128,3 (C-o i m); 127,2 (C-p); 141,5 (C-*ipso*) i 167,0 (NCO).

Anàlisi elemental calculada per $C_{16}H_{21}O_2N \cdot 1/4H_2O$: C, 72,84; H, 8,21; N, 5,31. Trobada: C, 72,44; H, 8,25; N, 5,21.

Altres assaigs d'addició a les lactames 7 i 8.

Intents d'addició del reactiu de Reformatsky a la lactama insaturada 7. Procediment general:

En un matràs de dues boques es disposà el zinc (3-7 equiv.) i una dissolució aquosa saturada de clorur amoni, i la suspensió resultant s'agità durant 3 minuts. Després de l'eliminació amb cura de la fase aquosa mitjançant una pipeta, es realitzaren 3 rentats del zinc, el primer amb aigua destil·lada, el segon amb etanol i finalment amb èter, deixant a continuació el sistema connectat al buit a la temperatura de 100 °C durant 2 hores. Transcorregut aquest temps, un cop refredat el matràs de reacció, s'afegiren 35 ml de THF anhidre i 0,1 equivalents de iode i la mescla resultant s'agità fins a la seva decoloració. Tot seguit s'addicionà el bromoacetat de *tert*-butil (1,5-5 equiv.) i es sonificà durant 5 minuts abans de procedir a l'addició dels additius [CuCN (2,5 equiv.), CuCN i LiCl (1,5 i 3 equiv., respectivament), HMPA (1-5 equiv.) i TMSCl (1 equiv.)]. A continuació s'addicionaren via cànula 210 mg de la lactama insaturada 7 (mescla de reacció d'ozonolització d'una mostra de 200 mg (0,37 mmol) del seleno derivat 32) dissolts en 2 ml de THF anhidre, i la mescla resultant es va agitar durant 1 hora. En cap cas s'observà la formació del producte desitjat, recuperant-se el producte de partida inalterat o bé aïllant-se quantitats variables de la piridona 41a (3-(benziloxicarbonil)-5-etil-1-[(1*R*)-1-fenil-2-hidroxiètil]-1*H*-2-piridona).

Dades espectroscòpiques de la piridona 41a:

IR (film): 3500 (banda ampla, OH); 1730 (NCO i COO) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): 1,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3 etil); 2,33 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2 etil); 3,90 (s.a., 1H, OH); 4,24 (dd, $J = 12,0$ i 7,2, 1H, H-2'); 4,31 (dd, $J = 12,0$ i 5,1 Hz, 1H, H-2'); 5,31 (s, 2H, $CH_2C_6H_5$); 6,46 (dd, $J = 6,3$ i 5,1 Hz, 1H, H-1'); 7,26-7,39 (m, 11H, H-4 i ArH) i 8,03 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H, H-6).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 50,3 MHz): 14,7 (CH_3 etil); 24,7 (CH_2 etil); 59,8 (C-1'); 62,8 (C-2'); 66,7 ($CH_2C_6H_5$); 119,2 (C-3); 120,2 (C-5); 127,9-129,1 (C-*o*, *m* i *p*); 136,0 i 136,8 (C-*ipso*); 138,0 (C-6); 145,5 (C-4); 159,8 (COO) i 164,7 (NCO).

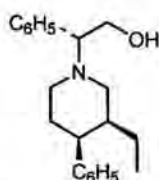
Intent d'addició conjugada d'al·liltrimetilsilà a la lactama insaturada 8:

En un matràs de 50 ml de capacitat, de dues boques, es disposaren 13 mg de fluorur de tetrabutilamoni i es connectà al buit durant 30 minuts a temperatura ambient. A continuació, sota corrent de nitrogen, s'addicionaren 2 ml de dimetilformamida anhidre i la mescla obtinguda es transferí (via cànula) a un matràs proveït de 300 mg de tamís de 4 Å activat, i es va agitar durant 30 minuts. Posteriorment s'addicionaren 200 mg de la lactama insaturada **8** (mescla de reacció d'ozonolització d'una mostra de 180 mg (0,39 mmol) del seleno derivat **33**) dissolts en 1 ml de DMF anhidre, 205 µl (1,17 mmol) d'HMPA i 187 µl (1,17 mmol) d'al·liltrimetilsilà. Transcorreguts 30 minuts a temperatura ambient, la mescla resultant s'abocà sobre una dissolució formada per 20 ml d'aigua destil·lada i 1 ml d'una dissolució de clorur d'hidrogen en metanol, i es va extreure diverses vegades amb acetat d'etil. Les fases orgàniques reunides, assecades, filtrades i concentrades a pressió reduïda proporcionaren 210 mg d'un cru de reacció que es purificà per cromatografia en columna flaix emprant acetat d'etil com eluent. D'aquesta manera s'obtingueren 60 mg de la piridona **41b** (5-etil-1-[(1*R*)-1-fenil-2-hidroxiètil]-3-(metoxicarbonil)-1*H*-2-piridona).

Dades espectroscòpiques de la piridona **41b**:

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 1,11 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H, CH₃etil); 2,37 (q, *J* = 7,8 Hz, 2H, CH₂etil); 3,90 (s, 3H, CH₃CO₂); 4,26 (dd, *J* = 12,3 i 6,9, 1H, H-2'); 4,33 (dd, *J* = 12,3 i 5,1 Hz, 1H, H-2'); 6,45 (dd, *J* = 6,9 i 5,1 Hz, 1H, H-1'); 7,26-7,35 (m, 5H, ArH); 7,60 (m, 1H, H-4); i 8,05 (m, 1H, H-6).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz): 14,7 i 14,8 (CH₃etil), 24,8 i 24,9 (CH₂etil); 52,4 (CH₃CO₂); 60,0 i 60,6 (C-1'); 62,5 i 63,2 (C-2'); 117,0 i 119,5 (C-3); 120,5 i 124,0 (C-5); 127,7-129,1 (C-*o*, *m* i *p*); 135,5 i 136,4 (C-*ipso*); 138,0 i 138,3 (C-6); 145,5 i 146,1 (C-4); 160,0 i 164,0 (NCO) i 166,2 (COO).



(3*S*,4*S*)-3-Etil-4-fenil-1-[(1*R*)-1-fenil-2-hidroxiètil]piperidina (**42**)

Aplicant el procediment descrit per a la preparació del compost **22**, a partir de 132 mg (3,49 mmol) de AlCl₃ anhidre en 30 ml de THF, 152 mg (1,13 mmol) de LiAlH₄ i 170 mg (0,53 mmol) de l'oxazolopiperidona **39a**, es varen obtenir 150 mg d'un oli transparent grogós. La purificació posterior per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent

acetat d'etil, proporcionà 146 mg (rendiment 89%) d'un oli transparent que s'identificà com el producte **42**.

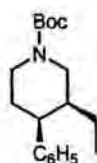
Dades espectroscòpiques del compost **42**:

IR(film): 3400 (banda ampla, OH) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H i heteronuclear ^1H - ^{13}C): 0,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3 etil); 0,90 (m, 1H, CH_2 etil); 1,55 (m, 1H, CH_2 etil); 1,69 (m, 2H, H-3 i H-5); 1,87 (dd, $J = 11,4$ i 1,5 Hz, 1H, H-2); 2,21 (qd, $J = 12,9$ i 4,0 Hz, 1H, H-5); 2,46 (td, $J = 11,7$, 11,7 i 2,4 Hz, 1H, H-6ax); 2,71 (dt, $J = 12,9$, 4,0 i 4,0 Hz, 1H, H-4); 3,05 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, H-2); 3,06 (s.o., 1H, H-6eq); 3,65 (dd, $J = 10,2$ i 4,8 Hz, 1H, H-2'); 3,75 (dd, $J = 10,2$ i 4,8 Hz, 1H, H-1'); 4,02 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H, H-2') i 7,10-7,37 (m, 10H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 12,3 (CH_3 etil); 17,8 (CH_2 etil); 25,6 (C-5); 42,2 (C-3); 44,9 (C-4); 48,6 (C-2); 53,8 (C-6); 60,2 (C-2'); 70,0 (C-1'); 125,8 i 127,9 (C-*p*); 127,3, 128,0, 128,1 i 128,9 (C-*o* i *m*); 135,1 i 144,0 (C-*ipso*).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 79,20; H, 8,86; N, 4,39. Trobada: C, 79,42; H, 8,89; N, 4,51.



(3R,4S)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-etil-4-fenilpiperidina (**43**)

Seguint el procediment aplicat per a l'obtenció del compost **26**, a partir de 140 mg (0,45 mmol) de la piperidina **42** en 30 ml d'acetat d'etil anhidre, 178 mg (0,81 mmol) de dicarbonat de di-*tert*-butil i 45 mg d' $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ al 10%, s'obtingueren, transcorregudes 65 hores de reacció, 400 mg d'un oli. La purificació cromatogràfica mitjançant una columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent la mescla CH_2Cl_2 /èter 9:1, rendí 95 mg (rendiment 73%) del producte **43**.

Dades espectroscòpiques del compost **43**:

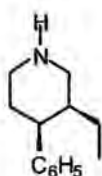
IR (KBr): 1687 (COO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H): 0,79 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, CH_3 etil); 0,89 (m, 1H, CH_2 etil); 1,19 (m, 1H, CH_2 etil); 1,47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,65 (m, 2H, H-3 i H-5); 1,99 (qd, $J = 12,3$ i 4,5 Hz, 1H, H-5); 2,76 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H, H-6ax); 2,96 (m, 2H, H-2ax i H-4); 4,24 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H, H-2eq); 4,38 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, H-6eq) i 7,15-7,35 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 12,4 (CH_3 etil); 16,3 (CH_2 etil); 24,5 (C-5); 28,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 42,6 (C-3); 43,8 (C-6); 45,4 (C-4); 46,6 (C-2) 79,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 125,9 (C-*p*); 127,4 i 128,1 (C-*o* i *m*); 143,9 (C-*ipso*) i 155,1 (COO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -90,6 (c 0,25, MeOH).

Una mostra del compost **43** recristal·litzada d'èter/acetona/hexà mostrarà un punt de fusió de 69-71°C. Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 73,55; H, 9,60; N, 4,76. Trobada: C, 73,58; H, 9,49; N, 4,73.



(3S,4S)-3-Etil-4-fenilpiperidina (44)

Seguint el procediment descrit per a l'obtenció del compost **29** ((-)-Paroxetina), a partir d'una dissolució formada per 55 mg (0,19 mmol) del compost **43** en 1 ml de clorur de metilè anhidre i 1 ml (14,25 mmol) d'àcid trifluoroacètic, s'obtingueren 40 mg d'un oli transparent. La purificació mitjançant cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant acetat d'etil/DEA 95:5 com eluent, rendí 30 mg (rendiment 86%) de la piperidina **44**.

Dades espectroscòpiques de l'hidroclorur del compost **44**:

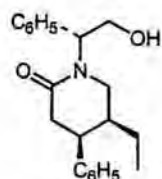
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H i heteronuclear ^1H - ^{13}C): 0,77 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,35 (ddd, $J = 14,4$, 7,5 i 2,9 Hz, 1H, CH_2 etil); 1,51 (ddd, $J = 14,4$, 11,1 i 7,5 Hz, 1H, CH_2 etil); 1,97 (td, $J = 12,0$, 12,0 i 3,6 Hz, 1H, H-5); 1,98 (s.o., 1H, H-3); 2,34 (qd, $J = 12,0$ i 3,9 Hz, 1H, H-5); 3,11 (dt, $J = 12,0$, 3,6 i 3,6 Hz, 1H, H-4); 3,12 (m, 2H, H-2ax i H-6ax); 3,51 (m, 2H, H-2eq i H-6eq); 4,20 (s.a., 1H, NH) i 7,15-7,34 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 11,8 (CH_3 etil); 17,1 (CH_2 etil); 22,7 (C-5); 39,7 (C-3); 42,9 (C-4); 44,0 (C-2*); 45,7 (C-6*); 126,7 (C-*p*); 127,3 i 128,5 (C-*o* i *m*) i 141,6 (C-*ipso*).

Dades espectroscòpiques del compost **44** en forma de base:

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H i heteronuclear ^1H - ^{13}C): 0,70 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H, CH_3 etil); 0,93 (dddd, $J = 15,0, 15,0, 8,0$ i $3,5$ Hz, 1H, CH_2 etil); 1,44 (m, 1H, CH_2 etil); 1,61 (dd, $J = 13,0$ i $2,5$ Hz, 1H, H-5); 1,62 (td, $J = 11,0$ i $3,5$ Hz, 1H, H-3); 1,95 (qd, $J = 12,5$ i $4,5$ Hz, 1H, H-5); 2,19 (s.a., 1H, NH); 2,72 (td, $J = 12,5, 12,5$ i $3,0$ Hz, 1H, H-6ax); 2,83 (dd, $J = 12,5$ i $2,5$ Hz, 1H, H-2ax); 2,95 (dt, $J = 12,5, 4,0$ i $4,0$ Hz, 1H, H-4); 3,16 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H, H-2eq); 3,21 (d.a, $J = 12,5$ Hz, 1H, H-6eq) i 7,15-7,30 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 12,3 (CH_3 etil); 17,0 (CH_2 etil); 26,0 (C-5); 42,3 (C-3); 45,4 (C-4); 47,2 (C-6); 48,9 (C-2); 125,8 (C-*p*); 127,5 i 128,1 (C-*o* i *m*) i 144,8 (C-*ipso*).



(4S,5S)-5-Etil-4-fenil-1-[(1R)-1-fenil-2-hidroxietil]-2-piperidona (45)

Es varen dissoldre 147 mg (0,45 mmol) de l'oxazolopiperidona **39a** en 10 ml de clorur de metilè anhidre i, a temperatura ambient sota atmosfera inert, s'afegiren 0,11 ml (0,68 mmol) d' Et_3SiH i 0,10 ml (0,9 mmol) de TiCl_4 . La dissolució així obtinguda es mantingué en agitació a la temperatura de reflux del CH_2Cl_2 durant 4 hores, transcorregudes les quals s'afegiren 0,11 ml (0,68 mmol) de trietilsilà i 0,10 ml (0,9 mmol) de tetraclorur de titani addicionals, mantenint l'agitació a la temperatura de reflux. Al cap de 4 hores més es repetí l'addició d'un equivalent de cadascun del reactius i transcorregudes 18 hores des de l'última addició s'observà la desaparició del producte de partida (CCF). La mescla de reacció resultant s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de bicarbonat sòdic i la fase aquosa es va extreure amb clorur de metilè. Els extractes orgànics reunits, assecats, filtrats i concentrats a pressió reduïda, proporcionaren un residu que es va purificar per cromatografia en columna sobre gel de sílice, utilitzant èter/DEA 95:5 com eluent, obtenint-se 75 mg (rendiment 51%) de la piperidona **45**.

Dades espectroscòpiques del compost **45**:

IR (film): 3375 (banda ampla, OH) i 1620 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 0,82 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,04 (m, 1H, CH_2 etil); 1,13 (m, 1H, CH_2 etil); 1,91 (m, 1H, H-5); 2,78-3,10 (m, 4H, H-3 i H-6); 3,20 (s.a., 1H, OH); 3,26 (m, 1H, H-4); 4,17 (m, 2H, H-1' i H-2'); 5,93 (dd, $J = 9,0$ i $5,1$ Hz, 1H, H-2') i 7,17-7,35 (m, 10H, ArH).

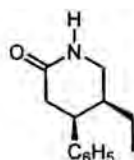
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 11,7 (CH_3 etil); 21,5 (CH_2 etil); 36,9 (C-3); 39,5 (C-5*); 40,3 (C-4*); 44,4 (C-6); 58,4 (C-1'); 61,3 (C-2'); 126,6 i 127,6 (C-p); 127,7, 128,1, 128,2 i 128,5 (C-o i m); 136,9 i 140,3 (C-*ipso*) i 171,1 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -37,6$ (c 1,0, MeOH).

Una mostra del compost **45** mostrarà un punt de fusió de 91-93°C. Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$: C, 77,98; H, 7,79; N, 4,33. Trobada: C, 77,88; H, 7,78; N, 4,24.

Obtenció de la piperidina **42** a partir del compost **45**:

Sobre una dissolució de 50 mg (0,15 mmol) de la piperidona **45** en 5 ml d'èter anhidre, s'afegiren, sota atmosfera d'argó a temperatura ambient, 11 mg (0,30 mmol) d'hidrur d'alumini i liti, i la mescla resultant s'agità durant 1 hora. Transcorregut aquest temps, s'afegí al matràs de reacció aigua destil·lada per tal d'eliminar l'excés d'hidrur i, a continuació, la mescla es va extreure amb acetat d'etil diverses vegades. Les fases orgàniques es varen assecar amb sulfat sòdic anhidre, filtrar i concentrar a pressió reduïda, proporcionant 42 mg d'un oli transparent. La purificació posterior per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, emprant AcOEt 100% com eluent, rendí 40 mg (rendiment 85%) d'un compost les dades espectroscòpiques del qual varen ser coincidents amb les de la piperidina **42**, obtinguda anteriorment per reducció del compost **39a**.



(4S,5S)-5-Etil-4-fenil-2-piperidona (**46**)

En un matràs de 100 ml, de 3 boques, equipat d'agitació magnètica, un condensador i una sortida de gasos es disposà una dissolució de 155 mg (0,48 mmol) de la piperidona **45** en 10 ml de THF anhidre. Sobre aquesta dissolució, a la temperatura de -78°C, es varen

condensar 15 ml de NH₃ líquid i, tot seguit, es deixà pujar la temperatura fins a -33°C (temperatura de reflux de l'amoniac). A aquesta temperatura, sota atmosfera d'argó, s'addicionà sodi en petits trossos fins que la mescla de reacció adquirí una coloració blava. Al cap de 30 segons s'afegí clorur amònic fins a la desaparició del color blau, i la dissolució així obtinguda s'agità a temperatura ambient durant 4 hores per tal d'afavorir l'eliminació de l'amoniac. Posteriorment, la mescla de reacció s'abocà sobre aigua i s'extragué diverses vegades amb èter. Els extractes orgànics es varen assecar, filtrar i concentrar a pressió reduïda obtenint-se 120 mg d'un oli groc. La purificació del producte per cromatografia en columna flaix utilitzant com eluent un gradient d'AcOEt/hexà 1:1 fins a AcOEt 100%, rendí 93 mg (rendiment 94%) del producte **46**.

Dades espectroscòpiques del compost **46**:

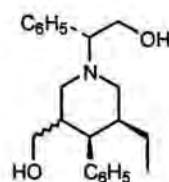
IR (film): 1667 (NCO) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃etil); 1,13 (m, 1H, CH₂etil); 1,25 (m, 1H, CH₂etil); 2,01 (m, 1H, H-5); 2,66 (dd, *J* = 18,0 i 5,5 Hz, 1H, H-3); 2,75 (dd, *J* = 18,0 i 6,3 Hz, 1H, H-3); 3,06 (ddd, *J* = 12,0, 10,0 i 1,8 Hz, 1H, H-6ax); 3,30 (m, 1H, H-4); 3,35 (ddd, *J* = 12,0, 4,8 i 3,0 Hz, 1H, H-6eq) i 7,10-7,35 (m, 5H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz): 11,9 (CH₃etil); 21,2 (CH₂etil); 35,4 (C-3); 38,9 (C-4*); 40,6 (C-5*); 43,2 (C-6); 126,6 (C-*p*); 127,8 i 128,2 (C-*o* i *m*); 14,5 (C-*ipso*) i 172,7 (NCO).

[α]_D²² -53,4 (c 0,5, MeOH).

Anàlisi elemental calculada per C₁₃H₁₇ON·1/4AcOEt: C, 74,63; H, 8,50; N, 6,69.
Trobada: C, 74,54; H, 8,42; N, 6,42.



(4*R*,5*S*)-5-Etil-4-fenil-1-[(1*R*)-1-fenil-2-hidroxietil]-3-piperidinametanol
(**47a** i **47b**)

Seguint el procediment descrit per a l'obtenció del compost **22**, a partir d'una suspensió formada per 144 mg (1,07 mmol) de AlCl₃ anhidre en 20 ml de THF, 126 mg (3,3 mmol) d'LiAlH₄ i 190 mg (0,5 mmol) de l'oxazolopiperidona **35a,b** (mescla d'isòmers) s'obtingueren, transcorregudes 18 hores a temperatura ambient, 150 mg d'un oli transparent grogós. La

purificació posterior per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice utilitzant com eluent acetat d'etil va permetre l'obtenció i separació dels dos isòmers **47a** i **47b**, en proporció relativa 80:20, amb un pes total de 135 mg (rendiment 80%).

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'Rf superior (majoritari) **47a** (3S):

IR (film): 3350 (banda ampla) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H i heteronuclear ^1H - ^{13}C): 0,71 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,15 (m, 1H, CH_2 etil); 1,57 (m, 2H, CH_2 etil i H-5); 1,84 (d.a, $J = 11,7$ Hz, 1H, H-6ax); 2,28 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H, H-2ax); 2,48 (m, 2H, H-3 i H-4); 3,03 (d.a, $J = 11,7$ Hz, 1H, H-6eq); 3,22 (dd, $J = 11,0$ i 7,2 Hz, 1H, CH_2OH); 3,30 (dm, $J = 10,8$ Hz, 1H, H-2eq); 3,54 (dd, $J = 11,0$ i 2,0 Hz, 1H, CH_2OH); 3,67 (dd, $J = 10,0$ i 4,8 Hz, 1H, H-2'); 3,78 (dd, $J = 10,0$ i 4,8 Hz, 1H, H1'); 4,02 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H, H-2') i 7,07-7,36 (m, 10H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 12,1 (CH_3 etil); 18,4 (CH_2 etil); 37,0 (C-3); 42,4 (C-5); 48,1 (C-4); 48,6 (C-6); 57,2 (C-2); 60,3 (C-2'); 64,2 (CH_2OH); 70,1 (C-1'); 126,1 i 127,9 (C-p); 128,1, 128,1, 128,6 i 128,9 (C-o i m); 135,3 i 141,7 (C-*ipso*).

$[\alpha]_D^{22}$ -83,6 (c 0,5, MeOH).

Una mostra de **47a** recristal·litzada d'èter/hexà mostrà un punt de fusió de 133-134°C. Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}$: C, 78,06; H, 8,34; N, 4,13. Trobada: C, 78,04; H, 8,53; N, 4,04.

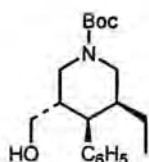
Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'Rf inferior (minoritari) **47b** (3R):

IR (film): 3400 (banda ampla) (OH) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H i heteronuclear ^1H - ^{13}C): 0,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil); 0,79 (m, 1H, CH_2 etil); 1,05 (m, 1H, CH_2 etil); 1,59 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H, H-2ax); 1,77 (m, 2H, H-4 i H-5); 1,86 (m, 1H, H-3); 1,99 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H, H-6ax); 3,02 (dd, $J = 11,0$ i 7,0 Hz, 1H, CH_2OH); 3,04 (dm, $J = 11,0$ Hz, 1H, H-6eq); 3,15 (ddd, $J = 11,0$, 3,5 i 1,5 Hz, 1H, H-2eq); 3,21 (dd, $J = 11,0$ i 3,0 Hz, 1H, CH_2OH); 3,60

(dd, $J = 10,5$ i $5,0$ Hz, 1H, H-2'); 3,77 (dd, $J = 10,5$ i $5,0$ Hz, 1H, H1'); 4,01 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H, H-2') i 7,01-7,30 (m, 10H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 11,2 (CH_3 etil); 24,1 (CH_2 etil); 43,5 (C-5); 45,1 (C-3); 49,2 (C-2); 50,6 (C-4); 58,1 (C-6); 59,9 (C-2'); 64,0 (CH_2OH); 70,2 (C-1'); 126,4 i 127,9 (C- p); 128,1, 128,1, 128,4 i 128,9 (C- o i m); 134,7 i 142,5 (C- $ipso$).



(3S,4R,5S)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-etil-4-fenil-3-piperidinametanol (48a)

Seguint el procediment descrit per a la preparació del compost **26**, a partir de 240 mg (1,33 mmol) del diol **47a** en 40 ml d'acetat d'etil anhidre, 278 mg (1,27 mmol) de dicarbonat de di-*tert*-butil i 71 mg d' $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ al 10%, s'obtingueren, transcorregudes 65 hores d'agitació sota atmosfera d'hidrogen, 537 mg d'un oli. La purificació cromatogràfica mitjançant una columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{èter}$ 9:1, proporcionarà 168 mg (rendiment 75%) del producte **48a**.

Dades espectroscòpiques del compost **48a**:

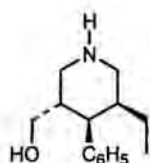
IR (KBr): 3453 (OH) i 1673 (COO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 0,78 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,20 (m, 2H, CH_2 etil); 1,47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2,25 (m, 2H, H-3 i H-5); 2,69 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H, H-2ax); 2,80 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H, H-4ax); 2,94 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, H-6ax); 3,28 (dd, $J = 11,1$ i $6,9$ Hz, 1H, CH_2OH); 3,54 (dd, $J = 11,1$ i $2,4$ Hz, 1H, CH_2OH); 4,19 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, H-6eq); 4,46 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H, H-2eq) i 7,12-7,30 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 12,4 (CH_3 etil); 17,1 (CH_2 etil); 28,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 35,7 (C-3); 42,8 (C-5); 46,5 (C-2); 46,6 (C-6); 48,1 (C-4); 63,2 (CH_2OH); 79,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 126,1 (C- p); 128,1 i 128,7 (C- o i m); 141,4 (C- $ipso$) i 155,0 (COO).

Una mostra del compost **48a** mostrarà un punt de fusió de 121-123°C. Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$: C, 71,44; H, 9,15; N, 4,38. Trobada: C, 71,40; H, 9,17; N, 4,31.

$[\alpha]_D^{22} -68,4$ (c 0,5, MeOH).



(3S,4R,5S)-5-Etil-4-fenil-3-piperidinametanol (49)

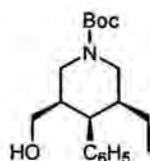
Seguint el procediment descrit per a la preparació del compost **29** ((-)-Paroxetina), a partir de 168 mg (0,52 mmol) del compost **48a** en 3 ml de clorur de metilè i 3,02 ml (39,49 mmol) d'àcid trifluoroacètic, s'obtingueren, transcorreguts 15 minuts, 70 mg d'un oli. La purificació mitjançant cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant acetat d'etil/DEA 95:5 com eluent, proporcionà 67 mg (rendiment 55%) de la piperidina **49**.

Dades espectroscòpiques del clorhidrat del compost **49** :

IR (film): 3393 (banda ampla, OH) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H): 0,79 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,33 (m, 1H, CH_2 etil); 1,53 (m, 1H, CH_2 etil); 1,86 (m, 1H, H-5); 2,59 (m, 1H, H-3); 2,88 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H, H-2ax); 2,88 (dd, $J = 11,7$ i 4,5 Hz, 1H, H-4ax); 3,09 (dd, $J = 12,9$ i 2,8 Hz, 1H, H-6ax); 3,26 (dd, $J = 11,7$ i 7,5 Hz, 1H, CH_2OH); 3,49 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H, H-6eq); 3,61 (dd, $J = 11,7$ i 3,3 Hz, 1H, CH_2OH); 3,68 (dd, $J = 12,0$ i 3,9 Hz, 1H, H-2eq) i 7,15-7,35 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 12,1 (CH_3 etil); 17,6 (CH_2 etil); 36,6 (C-3); 41,9 (C-5); 48,2 (C-6); 48,2 (C-4); 50,0 (C-2); 64,3 (CH_2OH); 126,1 (C-*p*); 128,2 i 128,7 (C-*o* i *m*) i 141,9 (C-*ipso*).



(3R,4R,5S)-N-(*tert*-Butoxicarbonil)-5-etil-4-fenil-3-piperidinametanol (48b)

Seguint el procediment utilitzat per a l'obtenció de **26**, a partir de 95 mg (0,28 mmol) del compost **47b** en 20 ml d'acetat d'etil anhidre, 110 mg (0,5 mmol) de dicarbonat de di-*tert*-butil i 28 mg d' $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ al 10%, s'obtingueren, transcorregudes 65 hores d'agitació sota atmosfera d'hidrogen, 621 mg d'un oli. La purificació mitjançant cromatografia en columna flaix sobre gel

de sílice, utilitzant com eluent la mescla de dissolvents $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{èter}$ 9:1, proporcionà 55 mg (rendiment 62%) del compost **48b**.

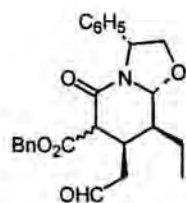
Dades espectroscòpiques del compost **48b**:

IR (film): 3350 (banda ampla, OH) i 1673 (COO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H i heteronuclear ^1H - ^{13}C): 0,75 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3 etil); 0,87 (m, 1H, CH_2 etil); 1,15 (m, 1H, CH_2 etil); 1,49 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,63 (m, 1H, H-5); 1,85 (m, 1H, H-3); 2,20 (t, $J = 11,1$ Hz, 1H, H-4); 2,40 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H, H-6ax); 2,68 (dd, $J = 13,0$ i 11,7 Hz, 1H, H-2ax); 3,17 (dd, $J = 10,5$ i 6,6 Hz, 1H, CH_2OH); 3,35 (dd, $J = 10,5$ i 3,0 Hz, 1H, CH_2OH); 4,34 (m, 2H, H-2eq i H-6eq) i 7,11-7,30 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 10,9 (CH_3 etil); 24,0 (CH_2 etil); 28,5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 42,5 (C-5); 44,4 (C-3); 47,0 (C-2); 48,5 (C-6); 50,6 (C-4); 63,4 (CH_2OH); 79,5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 126,5 i 128,5 (C-*o* i *m*); 127,9 (C-*p*); 142,2 (C-*ipso*) i 154,9 (NCOO).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$: C, 71,44; H, 9,15; N, 4,38. Trobada: C, 71,80; H, 9,34; N, 4,47.



(3*R*,7*R*,8*S*,8*aR*)-6-(Benziloxycarbonyl)-8-etil-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina-7-acetaldehid (**50**)^{51b, 53}

En un matràs de 100 ml de capacitat, de dues boques, es varen dissoldre 135 mg (0,32 mmol) del compost **38** (mescla d'isòmers) en 24 ml d'una mescla 1:1 de clorur de metilè anhidre i MeOH i, a la temperatura de -78°C , es bombollejà ozó gasós fins a l'obtenció d'un color blau intens, indicador de la presència d'un excés d'ozó en el medi de reacció. A continuació es va bombollejar nitrogen durant 3 minuts (per eliminar aquest excés d' O_3) i, tot seguit, s'afegiren 638 μl (8,6 mmol) de sulfur de dimetil i la mescla de reacció resultant s'agità durant 3 hores a temperatura ambient. Transcorregut aquest temps, el contingut del matràs s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de NaCl i es va extreure diverses vegades amb CH_2Cl_2 . De les fases orgàniques reunides, assecades, filtrades i concentrades a pressió reduïda, s'obtingueren 200 mg d'un oli transparent. La purificació s'efectuà mitjançant una petita

filtració cromatogràfica en columna flaix sobre gel de sílice emprant AcOEt 100% com eluent, proporcionant 110 mg (rendiment 89%) d'un oli que fou identificat com l'aldehid **50**, en forma de dos epímers a C-6 que no es varen separar.

Dades espectroscòpiques del compost **50**:

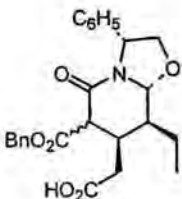
IR (film, mescla d'epímers): 1733 (COO) i 1663 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H) epímer majoritari (6S): 0,95 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,29 (m, 1H, CH_2 etil); 1,82 (m, 1H, CH_2 etil); 2,35 (m, 1H, H-8); 2,41 (ddd, $J = 18,0, 10,8$ i $1,2$ Hz, 1H, CH_2CHO); 2,64 (dd, $J = 18,0$ i $3,0$ Hz, 1H, CH_2CHO); 2,99 (dt, $J = 10,8, 3,0$ i $3,0$ Hz, 1H, H-7); 3,27 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H-6); 3,98 (dd, $J = 9,0$ i $1,5$ Hz, 1H, H-2); 4,12 (dd, $J = 9,0$ i $6,9$ Hz, 1H, H-2); 4,50 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H, H-8a); 4,91 (dd, $J = 6,9$ i $1,5$ Hz, 1H, H-3); 5,07 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,12 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7,12-7,33 (m, 10H, ArH) i 9,76 (s, 1H, CHO); epímer minoritari (6R), senyals més significatius: 1,01 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,30 (m, 1H, CH_2 etil); 1,90 (m, 1H, CH_2 etil); 3,49 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H, H-6); 4,02 (dd, $J = 9,0$ i $1,5$ Hz, 1H, H-2); 4,54 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H, H-8a); 4,93 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,02 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7,21-7,33 (m, 10H, ArH) i 9,69 (s, 1H, CHO).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz) epímer majoritari (6S): 11,0 (CH_3 etil); 20,7 (CH_2 etil); 30,8 (C-7); 39,7 (C-8); 42,0 (CH_2CHO); 53,2 (C-6); 59,5 (C-3); 67,0 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 73,9 (C-2); 89,9 (C-8a); 126,2-128,6 (C-o, *m* i *p*); 135,3 i 140,4 (C-*ipso*); 161,6 (NCO); 169,1 (COO) i 199,0 (CHO); epímer minoritari (6R): 11,0 (CH_3 etil); 20,7 (CH_2 etil); 29,9 (C-7); 42,0 (CH_2CHO); 44,0 (C-8); 54,0 (C-6); 59,5 (C-3); 67,5 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 73,9 (C-2); 89,9 (C-8a); 126,2-128,6 (C-o, *m* i *p*); 134,5 i 140,8 (C-*ipso*); 162,4 (NCO); 169,3 (COO) i 199,0 (CHO).

EMAR calculat per $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$: 421,1889. Trobat: 421,1896.

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}\cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 67,63; H, 6,70; N, 3,15. Trobada: C, 67,46; H, 6,53; N, 3,34.



Àcid (3R,7R,8S,8aR)-6-(benziloxicarbonil)-8-etil-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina-7-acètic (51)

En un matràs de 10 ml de capacitat d'una sola boca es varen dissoldre 330 mg (0,78 mmol) de l'aldehid **50** (mescla d'epimers en posició C-6) en 3 ml de dimetilformamida anhidre. Sobre la dissolució resultant s'afegiren 589 mg (1,56 mmol) de dicromat de piridini (PDC) i la mescla obtinguda s'agità a temperatura ambient durant 20 hores. Transcorregut aquest temps, la mescla de reacció s'abocà sobre aigua i s'efectuaren diverses extraccions amb èter. Els extractes eteris reunits es rentaren repetides vegades amb aigua per tal d'eliminar la DMF, s'assecaren amb sulfat sòdic anhidre, es filtraren i es concentraren a pressió reduïda, proporcionant 290 mg (rendiment 85%) de l'àcid **51** (mescla d'epimers a C-6), que es va utilitzar en la següent etapa sintètica sense prèvia purificació.

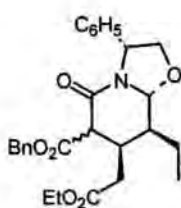
Dades espectroscòpiques de l'isòmer majoritari del compost **51** (6S):

IR (film): 2926 (OH), 1734 (COO) i 1663 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,33 (m, 1H, CH_2 etil); 1,82 (m, 1H, CH_2 etil); 2,20 (dd, $J = 16,8$ i 12,0 Hz, 1H, CH_2COOH); 2,36 (m, 1H, H-8); 2,54 (d.a, $J = 16,8$ Hz, 1H, CH_2COOH); 2,86 (dm, $J = 12,0$ Hz, 1H, H-7); 3,55 (s, 1H, H-6); 3,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, H-2); 4,10 (dd, $J = 9,0$ i 6,6 Hz, 1H, H-2); 4,50 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H, H-8a); 4,92 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, H-3); 5,02 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,10 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7,20-7,30 (m, 10H, ArH) i 9,40 (s.a., 1H, COOH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 10,9 (CH_3 etil); 20,5 (CH_2 etil); 31,0 (CH_2COOH); 33,6 (C-7); 39,8 (C-8); 53,0 (C-6); 59,5 (C-3); 66,9 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 73,9 (C-2); 89,9 (C-8a); 126,2, 127,4, 127,7, 128,0, 128,3 i 128,4 (C-*o*, *m* i *p*); 135,4 i 140,4 (C-*ipso*); 162,5 (NCO); 169,3 (CO_2Bn) i 175,0 (COOH).

EMAR calculat per $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}$: 437,1838. Trobat: 437,1834.



(3R,7R,8S,8aR)-6-(Benziloxycarbonyl)-8-etil-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina-7-acetat d'etil (52a)

Sobre una dissolució formada per 50 mg (0,11 mmol) de l'àcid **51** (mescla d'epimers en posició C-6) en 2 ml d'etanol absolut (guardat prèviament sobre tamís molecular de 4 Å activat),

s'afegiren 33 μl (0,26 mmol) de clorur de trimetilsilil i la mescla de reacció resultant s'agità durant 40 hores a temperatura ambient. Transcorregut aquest temps, la dissolució obtinguda es concentrà a pressió reduïda, obtenint-se 51 mg d'un oli transparent grogós. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, emprant com eluent una mescla d'AcOEt/hexà 1:1, proporcionà 42 mg (rendiment 79%) de l'ester **52a** i de 5 mg (rendiment 9%) del compost resultant de la isomerització de la posició 8a, **52b**, ambdós productes com una mescla d'epímers en posició C-6.

Dades espectroscòpiques del compost d'Rf inferior (majoritari) **52a** (8aR, mescla d'epímers a C-6):

IR (film): 1728 (COO) i 1666 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, epímer majoritari a C-6, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H): 0,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, OCH_2CH_3); 1,40 (ddd, $J = 14,0, 6,9$ i $1,8$ Hz, 1H, CH_2 etil); 1,84 (ddd, $J = 14,0, 7,5$ i $5,4$ Hz, 1H, CH_2 etil); 2,19 (dd, $J = 16,0$ i $11,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 2,41 (m, 1H, H-8); 2,55 (dd, $J = 16,0$ i $3,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 2,87 (dt, $J = 11,4$ i $3,0$ Hz, 1H; H-7); 3,43 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H-6); 3,99 (dd, $J = 9,0$ i $1,5$ Hz, 1H, H-2); 4,10 (s.o., 1H, H-2); 4,14 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 4,51 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H, H-8a); 4,91 (dd, $J = 6,9$ i $1,5$ Hz, 1H, H-3); 5,05 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,14 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) i 7,25-7,29 (m, 10H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, epímer majoritari a C-6): 10,9 (CH_3 etil); 14,0 (OCH_2CH_3); 20,6 (CH_2 etil); 32,9 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 33,8 (C-7); 39,8 (C-8); 53,0 (C-6); 59,5 (C-3); 61,0 (OCH_2CH_3); 66,9 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 73,9 (C-2); 89,8 (C-8a); 126,2-128,3 (C-o, *m* i *p*); 135,4 i 140,4 (C-*ipso*); 161,7 (NCO); 169,2 (CO_2Bn) i 171,2 (CO_2Et).

EMAR calculat per $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}$: 465,2151. Trobat: 465,2141.

Dades espectroscòpiques del compost d'Rf superior (minoritari) **52b** (8aS, mescla d'epímers a C-6):

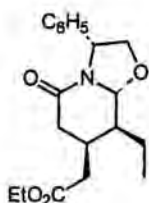
IR (film): 1743 (COO) i 1666 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, epímer majoritari a C-6): 1,02 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1,26 (s.o., 1H, CH_2 etil); 1,37 (m, 1H, CH_2 etil); 2,22 (m, 1H, H-8); 2,39 (dd, $J = 16,2$ i $6,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 2,50 (dd, $J = 16,2$ i $8,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 2,89 (m, 1H, H-7); 3,25 (d, $J = 10,2$ Hz, H-6); 3,68 (dd, $J = 9,0$ i $8,1$ Hz, 1H, H-2); 4,15 (qd, $J = 7,2$ i $2,4$ Hz,

2H, OCH₂CH₃); 4,51 (dd, *J* = 9,0 i 7,8 Hz, 1H, H-2); 5,19 (m, 3H, CH₂C₆H₅ i H-8a); 5,21 (dd, *J* = 8,1 i 7,8 Hz, 1H, H-3) i 7,23-7,35 (m, 10H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz, epímer majoritari a C-6): 14,2 (CH₃etil); 14,3 (OCH₂CH₃); 15,8 (CH₂etil); 34,8 (C-7); 35,1 (CH₂CO₂Et); 40,1 (C-8); 52,6 (C-6); 58,4 (C-3); 60,9 (OCH₂CH₃); 67,5 (CH₂C₆H₅); 72,5 (C-2); 90,4 (C-8a); 125,5, 127,5, 128,1, 128,2, 128,5 i 128,8 (C-*o*, *m* i *p*); 135,2 i 138,5 (C-*ipso*); 163,7 (NCO); 169,5 (CO₂Bn) i 171,1 (CO₂Et).

EMAR calculat per C₂₇H₃₁O₆N: 465,2151. Trobat: 465,2159.



(3*R*,7*R*,8*S*,8*aR*)-8-Etil-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina-7-acetat d'etil (**53a**)

En un matràs de 100 ml d'una sola boca, es varen dissoldre 360 mg (0,77 mmol) del compost **52a** en 30 ml de MeOH. Posteriorment, s'addicionaren 36 mg de Pd/C al 10%, se saturà l'atmosfera d'hidrogen, i la mescla resultant s'agità a temperatura ambient. Quan s'observà la desaparició del producte de partida (CCF) (18 hores), la mescla de reacció es filtrà, rentant diverses vegades el filtre amb MeOH calent i, tot seguit, es concentrà a pressió reduïda. El residu obtingut es va dissoldre en 30 ml de toluè i s'agità durant dues hores a la temperatura de reflux del toluè. A continuació s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de clorur sòdic i es va extreure diverses vegades amb acetat d'etil. Dels extractes orgànics reunits, assecats, filtrats i concentrats a pressió reduïda, s'obtingueren 250 mg d'un producte que es purificà per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, emprant la mescla AcOEt/hexà 1:1 com eluent. D'aquesta manera s'obtingueren 210 mg (rendiment 82%) d'un oli transparent que es va identificar com el producte de la desbenziloxicarbonilació **53a**.

Dades espectroscòpiques del compost **53a**:

IR (film): 1731 (COO) i 1665 (NCO) cm⁻¹:

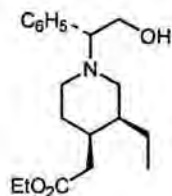
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ¹H-¹H i heteronuclear ¹H-¹³C): 1,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH₃etil); 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1,42 (m, 1H, CH₂etil); 1,85 (m, 1H, CH₂etil); 1,90 (m, 1H, H-8); 2,17 (dd, *J* = 15,5 i 11,0 Hz, 1H, CH₂CO₂Et); 2,36 (dd, *J* = 18,0 i 2,0 Hz, 1H, H-6); 2,47 (dd, *J* = 18,0 i 6,0 Hz, 1H, H-6); 2,50 (dd,

$J = 15,5$ i $4,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 2,72 (m, 1H, H-7); 4,00 (dd, $J = 9,0$ i $1,0$ Hz, 1H, H-2); 4,11 (dd, $J = 9,0$ i $7,0$ Hz, 1H, H-2); 4,13 (m, 2H, OCH_2CH_3); 4,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-8a); 4,88 (d.ap, $J = 6,0$ Hz, 1H, H-3) i 7,20-7,36 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 11,2 (CH_3etil); 14,2 (OCH_2CH_3); 21,0 (CH_2etil); 29,5 (C-7); 33,3 (C-6); 37,8 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 43,4 (C-8); 59,3 (C-3); 60,9 (OCH_2CH_3); 73,8 (C-2); 90,0 (C-8a); 126,2 i 128,5 (C-*o* i *m*); 127,5 (C-*p*); 141,3 (C-*ipso*); 166,3 (NCO) i 172,0 (COO).

$[\alpha]_D^{22}$ -28,6 (c 0,4, MeOH).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 67,04; H, 7,70; N, 4,11. Trobada: C, 66,93; H, 7,41; N, 4,09.



(3S,4R)-3-Etil-1-[(1R)-1-fenil-2-hidroxietil]piperidina-4-acetat d'etil (54)

En un matràs de 50 ml, de dues boques, es varen dissoldre 190 mg (0,57 mmol) del compost **53a** en 11 ml de THF anhidre i, sota atmosfera inert a -78°C , s'addicionaren 1,72 ml (1,72 mmol d'una dissolució 1 M en THF) de borà. La mescla de reacció resultant s'agità durant 1 hora a 0°C i, tot seguit, durant 3 hores a temperatura ambient. A continuació la dissolució obtinguda s'abocà sobre una dissolució aquosa 0,2 N de NaOH i s'extragué diverses vegades amb acetat d'etil. Els extractes orgànics reunits es varen assecar, filtrar i concentrar a pressió reduïda, obtenint-se 150 mg d'un oli transparent. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, emprant la mescla AcOEt/hexà 1:1 com eluent, rendí 120 mg (rendiment 66%) del producte resultant de la reducció **54**.

Dades espectroscòpiques del compost **54**:

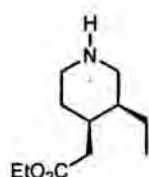
IR (film): 1733 (COO) cm^{-1} .

^1H -RMN (DMSO, 70°C , 500 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H i heteronuclear ^1H - ^{13}C): 0,74 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3etil); 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1,15 (s.o., 1H, CH_2etil); 1,42 (m, 4H, CH_2etil , H-4 i 2H-5); 1,89 (m, 1H, H-3); 2,14 (m,

2H, H-2ax i H-6ax); 2,16 (s.o., 2H, CH₂CO₂Et); 2,50 (s.o., 1H, H-2eq); 2,71 (m, 1H, H-6eq); 3,37 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H, H-1'); 3,65 (dd, *J* = 11,5 i 6,3 Hz, 1H, H-2'); 3,78 (dd, *J* = 11,5 i 6,3 Hz, 1H, H-2'); 4,02 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, OCH₂CH₃) i 7,20-7,30 (m, 5H, ArH).

¹³C-RMN (DMSO, 70°C, 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ¹H-¹³C): 11,5 (CH₃etil); 13,7 (OCH₂CH₃), 18,6 (CH₂etil); 28,1 (C-5); 34,8 (C-3); 35,4 (CH₂CO₂Et); 40,0 (C-4); 49,1 (C-2); 52,0 (C-6); 59,2 (OCH₂CH₃); 61,9 (C-2'); 70,4 (C-1'); 126,3 (C-*p*); 127,3 i 128,1 (C-*o* i *m*); 140,0 (C-*ipso*) i 171,8 (COO).

[α]_D²² -27,8 (c 2,4, MeOH).



(3S,4R)-3-Etilpiperidina-4-acetat d'etil (55)

En un matràs de 25 ml de capacitat d'una sola boca proveït d'agitació magnètica es varen dissoldre 80 mg (0,25 mmol) del compost **54** en 8 ml de MeOH i a continuació s'afegiren 8 mg de Pd/C al 10%. Tot seguit se saturà l'atmosfera d'hidrogen i la mescla resultant s'agità a temperatura ambient fins a la desaparició del producte de partida (CCF). Transcorregudes 24 hores es filtrà la suspensió obtinguda, rentant diverses vegades el filtre amb metanol calent. Els extractes metanòlics reunits es concentraren a pressió reduïda i el residu resultant es purificà per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, emprant la mescla d'AcOEt/DEA 95:5 com eluent, proporcionant 33 mg (rendiment 66%) de la piperidina **55**.

Dades espectroscòpiques del compost **55**:

IR (film): 1735 (COO) cm⁻¹.

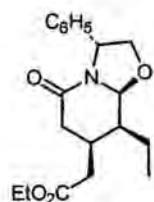
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ¹H-¹H i heteronuclear ¹H-¹³C): 0,90 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃etil); 1,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1,23 (s.o., 1H, CH₂etil); 1,37 (m, 1H, CH₂etil); 1,49 (m, 2H, H-5 i H-3); 1,52 (m, 1H, H-5); 2,25 (m, 3H, H-4 i CH₂CO₂Et); 2,69 (dd, *J* = 12,3 i 3,0 Hz, 1H, H-2eq); 2,71 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H, H-2ax); 2,80 (td, *J* = 12,6 i 6,0 Hz, 1H, H-6ax); 2,94 (ddd, *J* = 12,6, 6,5 i 3,5 Hz, 1H, H-6eq) i 4,11 (dq, *J* = 7,0 i 1,5 Hz, 2H, OCH₂CH₃).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 12,0 (CH_3 etil); 14,3 (OCH_2CH_3); 19,5 (CH_2 etil); 29,3 (C-5); 35,2 (C-4); 35,9 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 40,3 (C-3); 44,7 (C-6); 48,0 (C-2); 60,2 (OCH_2CH_3) i 173,2 (COO).

Base: $[\alpha]_D^{22}$ -3,8 (c 1,3, MeOH).

Hidroclorur: $[\alpha]_D^{22}$ +9,2 (c 0,6, EtOH).

EMAR calculat per $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$: 199,1572. Trobat: 199,1570.



(3*R*,7*R*,8*S*,8*aS*)-8-Etil-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina-7-acetat d'etil (**53b**)

Procedint de forma anàloga a la descrita per a l'obtenció del compost **53a**, a partir de 160 mg (0,34 mmol) de l'ester **52b**, 16 mg de Pd/C al 10%, 18 ml de MeOH i 20 ml de toluè, s'obtingueren 120 mg d'un oli. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, emprant AcOEt/hexà 1:1 com eluent, proporcionà 90 mg (rendiment 79%) del compost **53b**.

Dades espectroscòpiques del compost **53b**:

IR (film): 1730 (COO) i 1640 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H i heteronuclear ^1H - ^{13}C): 1,05 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,22 (m, 1H, CH_2 etil); 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1,40 (m, 1H, CH_2 etil); 2,12 (m, 2H, H-6 i H-8); 2,35 (dd, $J = 15,5$ i $7,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 2,46 (dd, $J = 15,5$ i $7,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 2,52 (m, 1H, H-6); 2,54 (m, 1H, H-7); 3,76 (dd, $J = 9,0$ i $8,0$ Hz, 1H, H-2); 4,16 (qd, $J = 7,0$ i $1,0$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 4,48 (dd, $J = 9,0$ i $7,5$ Hz, 1H, H-2); 5,17 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H, H-8*a*); 5,20 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-3) i 7,20-7,40 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 14,3 (OCH_2CH_3); 14,6 (CH_3 etil); 15,1 (CH_2 etil); 30,7 (C-7); 34,2 (C-6); 36,9 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$);

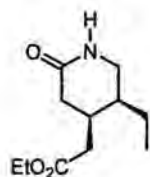
41,4 (C-8); 58,2 (C-3); 60,7 (OCH₂CH₃); 72,6 (C-2); 91,1 (C-8a); 126,1 i 128,7 (C-o i m); 127,6 (C-p); 139,3 (C-*ipso*); 167,6 (NCO) i 171,7 (COO).

EMAR calculat per C₁₉H₂₅O₄N: 331,1783. Trobat: 331,1771.

$[\alpha]_D^{22}$ -60,0 (c 0,3, CHCl₃).

Obtenció de la piperidina 54 a partir de 53b:

Seguint el procediment descrit per a la reducció del compost **53a** que condueix a la formació de la piperidina **54**, a partir de 60 mg (0,18 mmol) de l'isòmer **53b**, 540 µl (0,54 mmol d'una dissolució 1 M en THF) de borà i 6 ml de THF anhidre, s'obtingueren, transcorreguda 1 hora de reacció a 0°C i 3 hores a temperatura ambient, 45 mg d'un oli. La posterior purificació per cromatografia en columna flaix emprant la mescla AcOEt/hexà 1:1 com eluent, proporcionà 37 mg (rendiment 65%) d'un compost les dades espectroscòpiques del qual varen ser coincidents amb les de la piperidina **54**.



(4R,5S)-5-Etil-2-piperidona-4-acetat d'etil (57) ^{97b,105a}

Obtenció dels intermedis hidroxil i 2-feniletolactames 56a,b:

En un matràs de 250 ml equipat d'agitació magnètica, un condensador i una sortida de gasos, es condensaren, a la temperatura de -78°C, 15 ml de NH₃ líquid. A continuació s'afegiren, sota atmosfera d'argó, 116 mg (2,9 mmol) de calci metall, obtenint una dissolució de coloració blavosa. Posteriorment s'addicionaren 80 mg (0,24 mmol) de l'oxazolopiperidona **53a** i la mescla de reacció s'agità durant 3 hores a -78°C. Transcorregut aquest temps, s'addicionaren 500 mg de NH₄Cl i es deixà evaporar tot l'amoniac, obtenint-se un residu blanc que es va digerir diverses vegades amb AcOEt. Els extractes orgànics reunits es varen filtrar i concentrar a pressió reduïda, proporcionant 80 mg d'un oli transparent que es va utilitzar en la següent etapa de la reacció sense prèvia purificació.

Obtenció de la piperidona 57:

La mescla de productes intermedis es dissolgué en 1,4 ml d'TFA i posteriorment s'afegiren 86 µl (0,54 mmol) de Et₃SiH. Transcorregudes 18 hores d'agitació a temperatura ambient la dissolució resultant es concentrà a pressió reduïda, obtenint un oli que s'abocà sobre

una dissolució aquosa saturada de NaHCO_3 i es va extreure tres vegades amb clorur de metilè. Els extractes orgànics reunits, filtrats i concentrats a pressió reduïda proporcionaren 50 mg d'un oli groc. La purificació mitjançant cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent la mescla AcOEt/DEA 95:5, rendí 10 mg (rendiment 20%) de la piperidona *cis* **57**.

Dades espectroscòpiques del compost **57**:

IR (film): 3255 (NH) i 1666 (COO i NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3etil); 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1,10-1,90 (m, 4H, CH_2etil , H-4 i H-5); 2,21 (dd, $J = 16,0$ i 9,3 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 2,26 (dd, $J = 17,1$ i 6,0 Hz, 1H, H-3); 2,39 (dd, $J = 16,0$ i 5,1 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 2,49 (dd, $J = 17,1$ i 7,8 Hz, 1H, H-3); 3,00 (ddd, $J = 12,3$, 7,8 i 2,1 Hz, 1H, H-6); 3,34 (ddd, $J = 12,3$, 4,5 i 2,1 Hz, 1H, H-6); 4,14 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 5,95 (s.a., 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 12,0 (CH_3etil); 14,2 (OCH_2CH_3); 20,4 (CH_2etil); 31,8 (C-4); 34,4 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 35,8 (C-3); 37,3 (C-5); 44,1 (C-6); 60,7 (OCH_2CH_3); 172,1 (COO i NCO).

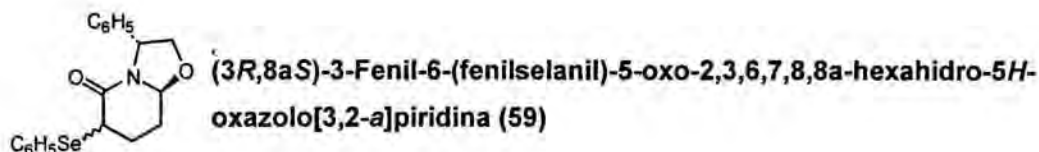
$[\alpha]_D^{22}$ -3,5 (c 0,4, EtOH).

En la major part dels assaigs s'observà la formació d'un compost (10-20%) corresponent a la hidròlisi del grup ester i posterior ciclació d'aquest (**58**, **6-etil-2-oxa-8-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-ona**), les dades espectroscòpiques del qual són les següents:

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H i heteronuclear ^1H - ^{13}C): 0,96 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3etil); 1,23 (m, 1H, H-5); 1,61 (m, 2H, CH_2etil i H-3); 1,75 (m, 1H, CH_2etil); 2,08 (m, 2H, H-4 i H-5); 2,45 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H, CH_2COO); 2,63 (ddd, $J = 18,0$, 6,0 i 1,0 Hz, 1H, CH_2COO); 3,62 (dd, $J = 13,0$ i 6,0 Hz, 1H, H-2); 3,76 (td, $J = 13,0$ i 3,5 Hz, 1H, H-2); 4,71 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, H-6) i 6,10 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 11,5 (CH_3etil); 22,1 (CH_2etil); 25,8 (C-5); 27,2 (C-3); 38,6 (CH_2COO); 40,0 (C-4); 56,1 (C-2); 78,9 (C-6); 172,5 (COO).

Experimental: Capítol 3



En un matràs de 250 ml, de tres boques, es va dissoldre 1,0 g (4,6 mmol) de l'oxazolopiperidona **1** en 66 ml de THF anhidre i es va refredar fins a -78°C . A continuació s'afegiren 4,6 ml (4,6 mmol d'una dissolució 1 M en THF) de bis(trimetilsilil)amidur de liti i es va agitar sota atmosfera d'argó durant 1 hora. Transcorregut aquest temps, s'addicionaren, mitjançant un embut d'addició constant, 1,06 g (4,6 mmol) de bromur de fenilseleni dissolts en 2 ml de THF anhidre i la mescla de reacció resultant s'agità a -78°C durant 30 minuts. La dissolució groguenca obtinguda s'abocà en fred sobre una dissolució aquosa saturada de clorur sòdic i s'extragué amb AcOEt. Els extractes orgànics reunits es varen rentar amb una dissolució aquosa de clorur amònic, assecar amb sulfat sòdic anhidre, filtrar i finalment concentrar a pressió reduïda, obtenint-se 1,7 g d'un oli marró. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant una mescla d'èter/hexà 1:1 com eluent, proporcionà 940 mg del seleno derivat **59** (rendiment de 55%) com una mescla d'epimers a C-6. En la major part dels assaigs s'observà la formació del compost **(3R,8aS)-3-fenil-6-bis(fenilselanil)-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (60)**.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d' R_f inferior (majoritari) del compost **59** (6S), obtingut en forma pura en l'anterior cromatografia en columna:

IR (film, mescla d'epimers): 1650 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,57 (m, 1H); 1,87 (m, 1H); 2,20-2,35 (m, 2H); 3,70 (dd, $J = 9,0$ i $8,0$ Hz, 1H, H-2); 3,81 (dd, $J = 10,5$ i $6,3$ Hz, 1H, H-6); 4,43 (dd, $J = 9,0$ i $8,0$ Hz, 1H, H-2); 4,84 (dd, $J = 8,5$ i $3,8$ Hz, 1H, H-8a); 5,27 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-3) i 7,15-7,60 (m, 10H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 25,4 (C-7); 28,6 (C-8); 40,5 (C-6); 58,6 (C-3); 72,4 (C-2); 88,3 (C-8a); 126,2-129,2 (C-o, m i p); 139,0 (C- $ipso$) i 168,4 (NCO).

EM (IE) m/e (intensitat relativa): 373 (M^+ , 3); 293 (22); 292 (100); 216 (10); 215 (14); 187 (12); 157 (13); 148 (10); 128 (21); 120 (11); 117 (12); 105 (14); 104 (84); 103 (19); 91 (34); 78 (22); 77 (51); 69 (13); 68 (25); 65 (13); 55 (47); 51 (28).

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'Rf superior (minoritari) del compost **59** (6R), obtingut en forma pura en l'anterior cromatografia en columna:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 1,90-2,30 (m, 4H, H-7 i H-8); 3,78 (dd, $J = 9,0$ i $8,0$ Hz, 1H, H-2); 4,11 (m, 1H, H-6); 4,47 (dd, $J = 9,0$ i $8,0$ Hz, 1H, H-2); 5,04 (dd, $J = 9,0$ i $4,5$ Hz, 1H, H-8a); 5,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-3); 7,20-7,40 (m, 9H, ArH) i 7,70 (m, 1H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75,4 MHz): 24,8 (C-7); 25,0 (C-8); 41,9 (C-6); 58,5 (C-3); 72,4 (C-2); 88,2 (C-8a); 126,2-129,1 (C-o, m i p); 139,3 (C-*ipso*) i 167,4 (NCO).

EM (IE) m/e (intensitat relativa): 375 ($\text{M}^+ + 2$, 12); 374 ($\text{M}^+ + 1$, 14); 373 (M^+ , 60); 372 (10); 371 (32); 370 (13); 369 (12); 292 (35); 217 (12); 216 (74); 187 (14); 186 (10); 184 (29); 183 (16); 182 (15); 181 (12); 158 (13); 157 (28); 155 (13); 148 (23); 129 (11); 128 (44); 120 (26); 117 (26); 115 (19); 104 (75); 91 (66); 70 (100); 55 (93); 51 (56).

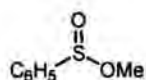
Dades espectroscòpiques del compost **60**:

IR (film): 1650 (NCO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 1,80-2,00 (m, 4H, H-7 i H-8); 3,74 (dd, $J = 9,0$ i $8,0$ Hz, 1H, H-2); 4,43 (dd, $J = 9,0$ i $8,0$ Hz, 1H, H-2); 4,72 (m, 1H, H-8a); 5,27 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-3); 7,10-7,50 (m, 13H, ArH) i 7,80 (m, 2H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75,4 MHz): 25,8 (C-8); 29,4 (C-7); 51,6 (C-6); 59,2 (C-3); 72,5 (C-2); 88,6 (C-8a); 126,2-137,7 (C-o, m, p i *ipso*) i 168,1 (NCO).

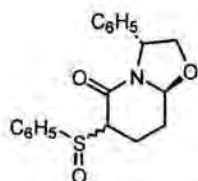
EM (IE) m/e (intensitat relativa): 529 (M^+ , 2); 527 (2); 372 (72); 370 (36); 369 (15); 368 (13); 346 (20); 345 (21); 344 (100); 342 (50); 341 (19); 340 (18); 224 (38); 222 (19); 157 (38); 155 (19); 145 (12); 144 (75); 128 (20); 114 (28); 104 (28); 91 (50); 78 (36); 77 (82); 51 (41).



Fenilsulfinat de metil⁹⁴

Sobre una dissolució formada per 5,03 g (23 mmol) de disulfur de difenil en 500 ml de metanol s'addicionaren 12,2 g (115 mmol) de carbonat sòdic i 3,56 ml (69,1 mmol) de Br_2 . La mescla resultant es va agitar durant 3 hores (observant-se un canvi de color de groc a blanc) i,

a continuació, es concentrà a pressió reduïda, obtenint-se un residu que es va dissoldre en 300 ml de CH₂Cl₂ i 200 ml d'H₂O. La fase aquosa es va extreure 2 vegades amb clorur de metilè i els extractes orgànics reunits es varen rentar amb una dissolució aquosa saturada de bicarbonat sòdic i amb una dissolució aquosa de clorur sòdic, assecar amb sulfat sòdic anhidre, filtrar i concentrar a pressió reduïda, obtenint-se 6,9 g d'un oli groc transparent. La purificació del producte per destil·lació va proporcionar 6,8 g (rendiment 94%) del fenilsulfinat de metil.



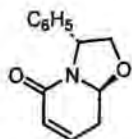
(3R,8aS)-3-Fenil-6-(fenilsulfinil)-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (61)

En un matràs de 100 ml de capacitat, de dues boques, es varen dissoldre, sota atmosfera d'argó, 950 mg (4,37 mmol) de l'oxazolopiperidona **1** en 15 ml de THF anhidre. A continuació s'afegiren 1,29 g (8,29 mmol) del fenilsulfinat de metil i 1,0 g d'una dispersió en oli mineral al 20% d'hidrur potàssic i la mescla així obtinguda es va agitar a la temperatura de reflux del THF durant 1,5 hores. Transcorregut aquest temps, la dissolució resultant es concentrà a pressió reduïda, obtenint-se un residu que es va redissoldre en una dissolució d'H₃PO₄ 0,5 M (0,14 ml H₃PO₄ al 85% + 4,86 ml H₂O). La fase aquosa es va extreure repetides vegades amb clorur de metilè i els extractes orgànics reunits es varen assecar, filtrar i concentrar a pressió reduïda, proporcionant 2,33 g d'una massa marró que es va rentar amb hexà per tal d'eliminar l'oli sobrenedant procedent de l'hidrur potàssic. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent el cloroform, proporcionà 1,48 g (rendiment 95%) d'una mescla dels quatre possibles isòmers corresponents al compost **61**.

Dades espectroscòpiques d'una mescla dels 2 isòmers majoritaris del compost **61**, a partir de fraccions de l'anterior cromatografia en columna enriquides en aquests isòmers:

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz, senyals més significatius): 3,46 (s.o., H-6); 3,48 (dd, *J* = 10,6 i 7,6 Hz, H-6); 3,71 (t, *J* = 8,5 Hz, H-2); 3,84 (t, *J* = 8,5 Hz, H-2); 4,54 (m, H-2 ambdós isòmers); 5,04 (m, H-8a ambdós isòmers); 5,27 (t, *J* = 8,0 Hz, H-3) i 5,33 (t, *J* = 8,0 Hz, H-3).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz, isòmer majoritari): 12,4 (C-7); 27,1 (C-8); 58,9 (C-3); 65,8 (C-6); 72,9 (C-2); 88,3 (C-8a) i 164,0 (NCO).



(3R,8aS)-3-Fenil-5-oxo-2,3,8,8a-tetrahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (9)

Mètode A: A partir del seleno derivat 59.

En un matràs de 100 ml (tres boques) es varen dissoldre 195 mg (0,52 mmol) del seleno derivat **59** en 50 ml de clorur de metilè anhidre i, a la temperatura de -78°C , es bombollejà ozó gasós fins a obtenir una coloració blava (indicativa de l'excés d'ozó en el medi de la reacció). Per tal d'eliminar l'excés d'ozó, a continuació es bombollejà oxigen gasós fins a l'obtenció d'una dissolució transparent, moment en el qual es va deixar pujar la temperatura de forma progressiva. Transcorreguts 30 minuts d'agitació a temperatura ambient, la dissolució groga resultant s'abocà sobre aigua destil·lada i s'extragué diverses vegades amb clorur de metilè. Els extractes orgànics reunits s'assecaren amb sulfat sòdic anhidre, es filtraren i finalment es concentraren a pressió reduïda, obtenint-se 169 mg d'un oli groc. La purificació posterior per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice utilitzant AcOEt/hexà 7:3 com eluent, rendí 89 mg (rendiment 79%) d'un sòlid blanquinós que es va identificar com la lactama insaturada **9**.

Mètode B: A partir del fenilsulfinil derivat 61.

Sobre una dissolució formada per 1,53 g (4,5 mmol) de l'oxazolopiperidona **61** en 54 ml de toluè anhidre s'afegiren 2,69 g (25,3 mmol) de carbonat sòdic i la suspensió resultant s'agità a la temperatura de reflux del toluè. Transcorregudes 7 hores de reacció s'observà la desaparició total dels productes de partida (CCF) i, a continuació, la mescla de reacció es filtrà a través de Celita[®] i es concentrà a pressió reduïda, obtenint-se 1,24 g d'un oli groc. La purificació del producte mitjançant cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent la mescla AcOEt/hexà 7:3, proporcionà 820 mg (rendiment 89%) d'un sòlid blanc que es va identificar com la lactama insaturada **9**.

Dades espectroscòpiques del compost **9**:

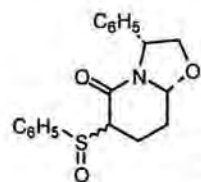
IR (KBr): 1660 (NCO) i 1611 (C=C) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 2,48 (dddd, $J = 17,4, 10,2, 3,2$ i $2,3$ Hz; 1H, H-8); 2,80 (dddd, $J = 17,4, 6,0, 6,0$ i $0,7$ Hz, 1H, H-8); 3,86 (dd, $J = 8,8$ i $7,0$ Hz, 1H, H-2); 4,49 (dd, $J = 8,8$ i $7,0$ Hz, 1H, H-2); 5,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-3); 5,42 (dd, $J = 10,2$ i $6,0$ Hz, 1H, H-8a); 5,99 (ddd, $J = 9,9, 3,2$ i $0,7$ Hz, 1H, H-6); 6,48 (ddd, $J = 9,9, 6,0$ i $2,3$ Hz, 1H, H-7) i 7,22-7,40 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 29,9 (C-8); 57,9 (C-3); 73,0 (C-2); 86,7 (C-8a); 125,4 (C-6); 125,9 i 128,7 (C-o i m); 127,5 (C-p); 134,8 (C-7); 139,2 (C-*ipso*) i 160,7 (NCO).

$[\alpha]_D^{22} +50,5$ (c 1,0, EtOH).

Una mostra del compost **9** recristal·litzada d'èter/hexà mostrà un punt de fusió de 121-122°C. Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 72,54; H, 6,09; N, 6,51. Trobada: C, 72,56; H, 6,08; N, 6,57.



(3*R*,8*aR*)-3-Fenil-6-(fenilsulfinil)-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (**62**)

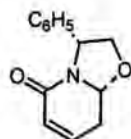
Seguint el procediment descrit per a la preparació del compost **61**, a partir de 300 mg (1,4 mmol) de l'oxazolopiperidona **3** en 10 ml de THF anhidre, 437 mg (2,8 mmol) del fenilsulfinat de metil i 840 mg d'una dispersió en oli mineral al 20% d'hidrur potàssic, s'obtingueren 500 mg d'un oli dens marró. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent el cloroform, proporcionà 487 mg (rendiment 97%) d'una mescla dels quatre possibles isòmers corresponents al compost **62**.

Dades espectroscòpiques d'una mescla dels dos isòmers majoritaris del compost **62**, a partir de fraccions de l'anterior cromatografia en columna enriquides en aquests isòmers:

IR (film): 1661 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, senyals més significatius): 3,29 (dd, $J = 6,6$ i $0,9$ Hz, 1H, H-6); 3,35 (dd, $J = 10,5$ i $7,8$ Hz, 1H, H-6); 4,05 (2dd, $J = 9,0$ i $2,1$ Hz, 2H, H-2, ambdós isòmers); 4,18 (2dd, $J = 9,0$ i $6,9$ Hz, 2H, H-2, ambdós isòmers); 4,88 (td, $J = 9,9$ i $3,0$ Hz, 2H, H-8a) i 5,0 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H, H-3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, senyals més significatius): 12,8 i 16,9 (C-7); 26,5 i 27,2 (C-8); 59,2 i 59,5 (C-3); 65,3 i 65,4 (C-6); 73,7 i 73,8 (C-2); 88,1 i 88,8 (C-8a); 162,0 i 162,2 (NCO).



(3*R*,8*aR*)-3-Fenil-5-oxo-2,3,8,8*a*-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (10)

Procedint de forma anàloga a la descrita per a l'obtenció de la lactama insaturada **9** (mètode B), a partir d'una suspensió formada per 487 mg (136 mmol) del compost **62** en 15 ml de toluè anhidre i 804 mg de carbonat sòdic, es va obtenir un oli groc. La purificació mitjançant cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant una mescla de dissolvents tal com AcOEt/CHCl₃ 2:1, proporcionà 260 mg (rendiment 89%) d'un sòlid groc que s'identificà com la lactama insaturada **10**.

Dades espectroscòpiques del compost **10**:

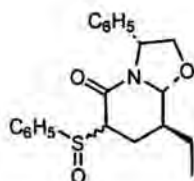
IR (film): 1670 (NCO) i 1606 (C=C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 2,60 (dddd, *J* = 17,21, 11,7, 3,3 i 2,1 Hz, 1H, H-8); 2,82 (dddd, *J* = 17,1, 6,6, 4,5 i 0,9 Hz, 1H, H-8); 4,10 (dd, *J* = 9,0 i 1,5 Hz, 1H, H-2); 4,20 (dd, *J* = 9,0 i 6,9 Hz, 1H, H-2); 5,03 (dd, *J* = 6,9 i 1,5 Hz, 1H, H-3); 5,11 (dd, *J* = 11,7 i 4,5 Hz, 1H, H-8*a*); 5,94 (ddd, *J* = 9,9, 3,0 i 0,9 Hz, 1H, H-6); 6,52 (dd, *J* = 9,9 i 2,1 Hz, 1H, H-7) i 7,10-7,35 (m, 5H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz): 29,9 (C-8); 57,3 (C-3); 74,0 (C-2); 86,8 (C-8*a*); 126,1 (C-6); 126,2 i 128,3 (C-*o* i *m*); 127,3 (C-*p*); 135,9 (C-7); 140,7 (C-*ipso*) i 161,1 (NCO).

[α]_D²² +5,2 (c 1,0, CHCl₃).

Punt de fusió 45-50°C.



(3*R*,8*S*,8*aR*)-8-Etil-3-fenil-6-(fenilsulfinil)-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (63)

Reproduint el procediment emprat per a la preparació del compost **61**, a partir de 500 mg (2,04 mmol) de l'oxazolopiperidona **4** en 20 ml de THF anhidre, 636 mg (4,08 mmol) del fenilsulfinat de metil i 400 mg d'una dispersió en oli mineral al 20% d'hidrur potàssic, es varen obtenir 1,05 g d'un oli dens marró. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel

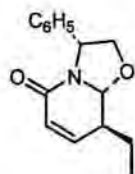
de sílice, utilitzant com eluent el clorur de metilè, conduí a 715 mg (rendiment 95%) d'una mescla dels quatre possibles isòmers corresponents al compost **63**.

Dades espectroscòpiques d'un dels isòmers del compost **63**, a partir de fraccions de l'anterior cromatografia en columna enriquides en aquest isòmer:

IR (film): 1658 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, senyals més significatius): 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil); 3,37 (dd, $J = 10,5$ i 7,8 Hz, 1H, H-2); 4,08 (dd, $J = 9,0$ i 1,2 Hz, 1H, H-2); 4,17 (dd, $J = 9,0$ i 6,9 Hz, 1H, H-2); 4,58 (d, $J = 8,7$, 1H, H-8a) i 4,99 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H, H-3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, senyals més significatius): 10,7 (CH_3 etil); 18,3 (CH_2 etil); 23,9 (C-7); 39,8 (C-8); 59,6 (C-3); 65,7 (C-6); 73,6 (C-2); 91,4 (C-8a); 140,6 i 141,2 (C-*ipso*) i 161,7 (NCO).



(3*R*,8*S*,8*aR*)-8-Etil-3-fenil-5-oxo-2,3,8,8*a*-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (**11**)

A partir d'una dissolució de 600 mg (1,62 mmol) de l'oxazolopiperidona **63** en 15 ml de toluè anhidre i 1,0 g (9,0 mmol) de carbonat sòdic, seguint el procediment descrit per a l'obtenció de la lactama insaturada **9** (mètode B), s'obtingueren 400 mg d'un oli groc. La purificació mitjançant cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant una mescla d'AcOEt/hexà 7:3 com eluent, proporcionà 335 mg (rendiment 85%) d'un sòlid groc que es va identificar com el compost **11**.

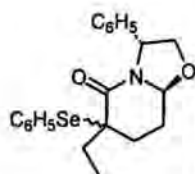
Dades espectroscòpiques de la lactama insaturada **11**:

IR (film): 1670 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,10 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,59 (m, 1H, CH_2 etil); 1,85 (m, 1H, CH_2 etil); 2,67 (m, 1H, C-8); 4,11 (dd, $J = 9,0$ i 1,5 Hz, 1H, H-2); 4,19 (dd, $J = 9,0$ i 6,6 Hz, 1H, H-2); 4,81 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H, H-8a); 5,04 (dd, $J = 6,6$ i 1,5 Hz, 1H, H-3); 5,93 (dd, $J = 9,9$ i 3,0 Hz, 1H, H-6); 6,39 (dd, $J = 9,9$ i 1,8 Hz, 1H, H-7) i 7,10-7,35 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 10,8 (CH_3 etil); 23,1 (CH_2 etil); 42,4 (C-8); 57,5 (C-3); 74,1 (C-2); 91,0 (C-8a); 125,5 (C-6); 126,3 i 128,4 (C-o i m); 127,4 (C-p); 140,8 (C-*ipso*); 141,3 (C-7) i 161,1 (NCO).

$[\alpha]_D^{22} +116,1$ (c 1,0, CHCl_3).



(3*R*,8*aS*)-6-Etil-3-fenil-6-(fenilselanil)-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (**64**)

En un matràs de 50 ml, de dues boques, es varen dissoldre, a la temperatura de -78°C sota atmosfera inert, 150 mg (0,40 mmol) del fenilselanil derivat **59** en 6 ml de THF anhidre. Tot seguit s'afegiren 26 mg d'una dispersió al 55-65% en oli d'hidrur sòdic i s'agità a la temperatura de -78°C durant una hora. Transcorregut aquest temps, s'addicionaren 91 μl (0,52 mmol) d'HMPA i 7 μl (0,84 mmol) de iodur d'etil i es va agitar a -78°C durant una hora i, posteriorment, es deixà escalfar fins a 25°C . Al cap de 45 minuts, s'afegiren novament 70 μl (0,84 mmol) de iodur d'etil i es continuà agitant durant 12 hores més. La mescla de reacció resultant s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de NaCl, s'extragué amb AcOEt i els extractes orgànics reunits es varen assecar, filtrar i concentrar a pressió reduïda, obtenint-se 170 mg d'un oli. La posterior purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice (eluent èter/hexà 7:3) proporcionà 32 mg (rendiment 20%) d'una mescla d'epimers del compost **64** en proporció relativa 9:1 que no es varen separar.

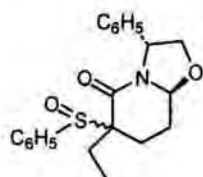
Dades espectroscòpiques del compost **64**:

IR (film, mescla d'epimers): 1647 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) epímer majoritari: 0,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,75-2,35 (m, 6H, H-8, H-7 i CH_2 etil); 3,77 (dd, $J = 8,9$ i 7,9 Hz, 1H, H-2); 4,48 (dd, $J = 8,9$ i 7,9 Hz, 1H, H-2); 5,05 (dd, $J = 8,8$ i 4,9 Hz, 1H, H-8a); 5,22 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-3); 7,05-7,50 (m, 8H, ArH) i 7,76 (m, 2H, ArH); epímer minoritari, senyals més significatius: 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3 etil); 3,79 (dd, $J = 9,0$ i 7,8 Hz, 1H, H-2); 4,43 (dd, $J = 9,0$ i 7,8 Hz, 1H, H-2); 4,90 (dd, $J = 8,2$ i 4,1 Hz, 1H, H-8a) i 5,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz) epímer majoritari: 9,8 (CH_3 etil); 25,6 (C-7); 27,1 (C-8); 33,1 (CH_2 etil); 53,9 (C-6); 58,9 (C-3); 72,9 (C-2); 88,7 (C-8a); 125,9-129,1 i 138,3 (C-o, m i p); 137,8

i 139,6 (C-*ipso*) i 169,3 (NCO); epímer minoritari, senyals més significatius: 10,1 (CH₃etil); 26,0 (C-7); 27,3 (C-8); 29,5 (CH₂etil); 59,3 (C-3); 72,6 (C-2) i 88,6 (C-8a).

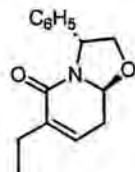


(3*R*,8a*S*)-6-Etil-3-fenil-6-(fenilsulfinil)-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (65)

Sobre una dissolució formada per 150 mg (0,44 mmol) del sulfòxid **61** en 6 ml de THF anhidre, mantinguda a la temperatura de -78°C sota atmosfera inert, s'afegiren 30 mg d'una dispersió al 55-65% en oli d'hidrur sòdic i s'agità durant una hora. A continuació s'addicionaren 100 µl (0,57 mmol) d'HMPA i 75 µl (0,92 mmol) de iodur d'etil i es va agitar durant 1 hora a -78°C i, posteriorment, durant 2 hores a -20°C. A aquesta temperatura s'afegiren novament 75 µl de iodur d'etil i la mescla de reacció resultant es va agitar durant 12 hores a temperatura ambient. Transcorregut aquest temps, la mescla obtinguda s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de clorur sòdic i s'extragué repetides vegades amb AcOEt. Els extractes orgànics es varen assecar amb sulfat sòdic anhidre, filtrar i concentrar a pressió reduïda, obtenint-se 250 mg d'un oli groc. La purificació per cromatografia en columna flaix, utilitzant com eluent una mescla d'AcOEt/hexà 8:2, proporcionà 85 mg (rendiment 52%) d'un oli que es va identificar com una mescla d'epímers del sulfòxid **65**.

Dades espectroscòpiques d'una mescla de dos isòmers del compost **65**, a partir de fraccions de l'anterior cromatografia en columna enriquides en aquests isòmers:

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, senyals més significatius): 0,76 i 0,96 (2t, *J* = 7,4 Hz, 6H, CH₃etil); 3,70, 3,82, 4,25 i 4,55 (4t, *J* = 7,9 Hz, 4H, H-2); 4,92 (dd, *J* = 4,9 i 8,8 Hz, 1H, H-8a); 5,05 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-3); 5,18 (m, 1H, H-8a); 5,35 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-3).



(3*R*,8a*S*)-6-Etil-3-fenil-5-oxo-2,3,8,8a-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (67)

Mètode A: A partir del fenilselanil derivat 64.

Seguint el procediment descrit per a la preparació del compost **9** (mètode A), a partir de 30 mg (0,07 mmol) del compost **64** i 3 ml de clorur de metilè anhidre, s'obtingueren 26 mg d'un

oli que es purificà per cromatografia en columna flaix (eluent AcOEt/hexà 1:1) rendint 3 mg (rendiment 16%) de **(3R,8aS)-(6E)-etiliden-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo [3,2-a]piridina (68)** i 20 mg (rendiment 55%) de la lactama insaturada **67**.

Mètode B: A partir del fenilsulfinil derivat 65.

Una dissolució formada per 85 mg (0,23 mmol) del sulfòxid **65** en 5 ml de toluè anhidre s'agità a la temperatura de reflux del toluè sota atmosfera de nitrogen fins a la total desaparició del producte de partida (CCF). Transcorregudes 4,5 hores, la mescla de reacció es concentrà a pressió reduïda, obtenint-se 90 mg d'un oli. La purificació per cromatografia en columna flaix, utilitzant AcOEt/hexà 1:1 com eluent, proporcionà 28 mg (rendiment 50 %) del compost **68** i 18 mg (rendiment 32%) de la **3-etil-1-[(1R)-1-fenil-2-hidroxiètil]-1H-2-piridona (69)**. En cap dels assaigs realitzats s'observà la formació del compost **67**.

Dades espectroscòpiques de la lactama insaturada **67**:

IR (film): 1665 (NCO) i 1627 (C=C) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz): 1,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3 etil); 2,28 (m, 2H, CH_2 etil); 2,44 (dddd, $J = 16,7, 10,6, 5,4$ i $2,3$ Hz, 1H, H-8); 2,73 (ddd, $J = 16,7, 6,6$ i $5,7$ Hz, 1H, H-8); 3,89 (dd, $J = 8,8$ i $6,4$ Hz, 1H, H-2); 4,49 (dd, $J = 8,8$ i $7,2$ Hz, 1H, H-2); 5,25 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H, H-3); 5,40 (dd, $J = 10,6$ i $5,7$ Hz, 1H, H-8a); 6,13 (ddd, $J = 6,6, 2,3$ i $1,7$ Hz, 1H, H-7); 7,25-7,40 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 12,7 (CH_3 etil); 23,0 (CH_2 etil); 29,9 (C-8); 58,4 (C-3); 73,4 (C-2); 86,9 (C-8a); 126,16 i 128,8 (C-o i m); 126,7 i 127,6 (C-p i C-7); 138,2 (C-6); 139,5 (C-*ipso*); 161,9 (NCO).

$[\alpha]_D^{22} +8,3$ (c 0,3, EtOH).

EMAR calculat per $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 243,1259. Trobat 243,1251.

Dades espectroscòpiques del compost **68**:

IR (film): 1670 (NCO) i 1626 (C=C) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,60 (m, 1H, H-8ax); 1,77 (dd, $J = 7,2$ i $1,8$ Hz, 3H, CH_3 etilidè); 2,29 (tm, $J = 16,1$ Hz, 1H, H-7ax); 2,43 (ddd, $J = 12,3, 8,2$ i $4,3$ Hz, 1H, H-8eq); 2,79 (dt, $J = 16,2$ i $3,5$ Hz, 1H, H-7eq); 3,81 (dd, $J = 9,0$ i $7,7$ Hz, 1H, H-2); 4,51 (dd, $J = 9,0$ i $7,7$ Hz, 1H, H-

2); 5,13 (dd, $J = 9,7$ i $3,9$ Hz, 1H, H-8a); 5,29 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H, H-3); 6,92 (qd, $J = 7,2$ i $2,5$, 1H, CH etilidè); 7,25-7,39 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 13,9 (CH_3 etilidè); 20,1 (C-7); 28,2 (C-8); 58,9 (C-3); 72,9 (C-2); 88,4 (C-8a); 126,1 i 128,7 (C-o i m); 127,5 (C-p); 128,5 (C-6); 133,9 (CH etilidè); 139,5 (C-*ipso*); 163,0 (NCO).

$[\alpha]_D^{22} -73,6$ (c, 0,12, EtOH).

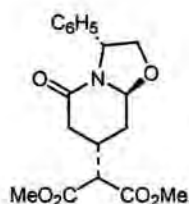
Una mostra de **68** es cristal·litzà d'èter/hexà, mostrant un punt de fusió de 80-82°C. Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 74,04; H, 7,04; N, 5,75. Trobada: C, 74,20; H, 7,02; N, 5,68.

Dades espectroscòpiques de la piridona **69**:

IR (film): 1644 (NCO), 1560 (C=C) i 1555 (C=C) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,18 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3 etil); 2,56 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2 etil); 3,69 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H, OH); 4,28 (m, 2H, H-2'); 6,13 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H, H-5); 6,40 (dd, $J = 7,4$ i $5,2$ Hz, 1H, H-1'); 7,16 (m, 2H, H-4 i H-6); 7,31-7,40 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 12,4 (CH_3 etil); 23,7 (CH_2 etil); 60,0 (C-1'); 63,6 (C-2'); 106,2 (C-5); 128,1 i 128,9 (C-o i m); 128,2 (C-p); 132,5 (C-6); 134,7 (C-4); 134,9 (C-3); 136,9 (C-*ipso*); 163,5 (NCO).



(3R,8aS)-3-Fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina-7-malonat de dimetil (70)

En un matràs de 25 ml de capacitat, de dues boques, es disposaren 20,4 mg d'una dispersió al 55-65% en oli d'hidrur sòdic. A continuació, sota atmosfera inert a la temperatura de 0°C, s'afegiren 10 ml de THF anhidre, 0,53 ml (4,65 mmol) de malonat de dimetil i 484 μl (2,79 mmol) d'HMPA, i la mescla resultant es va agitar durant 15 minuts a 0°C. Tot seguit s'incorporaren via cànula 200 mg (0,93 mmol) de la lactama insaturada **9** dissolts en 5 ml de THF anhidre i s'agità durant 1 hora a 0°C i, posteriorment, durant 20 hores a temperatura ambient. Transcorregut aquest temps, la mescla obtinguda s'abocà sobre una dissolució

aquosa saturada de clorur amònic i es va extreure repetides vegades amb acetat d'etil. Dels extractes orgànics reunits, assecats, filtrats i concentrats a pressió reduïda, s'obtingué un oli que es purificà per cromatografia en columna flaix emprant AcOEt com eluent. D'aquesta manera s'obtingueren 50 mg (rendiment 15%) del compost **70**.

Dades espectroscòpiques del compost **70**:

IR (film): 1750 i 1738 (COO) i 1683 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 2,04 (dt, $J = 14,4$ i $5,4$ Hz, 1H, H-8); 1,20 (ddd, $J = 14,4$, $7,5$ i $5,4$ Hz, 1H, H-8); 2,42 (dd, $J = 17,1$ i $6,9$ Hz, 1H, H-6); 2,59 (ddd, $J = 17,1$, $5,1$ i $0,6$ Hz, 1H, H-6); 2,88 (m, 1H, H-7); 3,44 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H, H-1'); 3,77 (m, 7H, CH_3 malonat i H-2); 4,49 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-2); 5,04 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H, H-8a); 5,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-3) i 7,25-7,40 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 29,5 (C-7); 30,3 (C-8); 35,8 (C-6); 52,8 i 52,9 (CH_3 malonat); 54,6 (C-1'); 58,1 (C-3); 71,8 (C-2); 85,6 (C-8a); 125,9 i 127,8 (C-o i m); 127,5 (C-p); 139,4 (C-*ipso*); 167,8 i 167,9 (COO) i 168,2 (NCO).

En un dels intents inicials de dur a terme la reacció es partí de 89 mg (0,41 mmol) de la lactama insaturada **9**, 70 μl (0,62 mmol) de malonat de dimetil i 0,43 ml (0,62 mmol d'una dissolució 1,5 M en ciclohexà) de diisopropilamidur de liti, i la mescla resultant s'agità durant 4 hores a -78°C i, posteriorment, durant 20 hores a temperatura ambient. En aquestes condicions, després del final de reacció, s'aïllaren 43 mg (rendiment 48%) de la piridona **1-[(1R)-1-fenil-2-hidroxietil]-1H-2-piridona (25)** i 42 mg (rendiment 32%) de malonat de metil i de **2-fenil-2-(2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)etil (72)**.

Dades espectroscòpiques de la piridona **25**:

IR (film): 3380 (OH) i 1654 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 4,22 (dd, $J = 12,0$ i $7,0$ Hz, 1H, H-2'); 4,30 (dd, $J = 12,0$ i $5,0$ Hz, 1H, H-2'); 6,16 (td, $J = 6,0$ i $1,0$ Hz, 1H, H-5); 6,30 (dd, $J = 7,0$ i $5,0$ Hz, 1H, H-1'); 6,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, H-3) i 7,20-7,45 (m, 7H, ArH, H-4 i H-6).

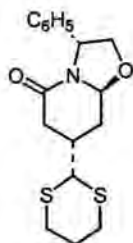
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 59,7 (C-1'); 63,2 (C-2'); 106,6 (C-5); 120,5 (C-3); 128,1 i 129,0 (C-o i m); 128,3 (C-p); 135,1 (C-*ipso*); 135,6 (C-6); 139,4 (C-4) i 163,6 (NCO).

Una mostra de la piridona **25** recristal·litzada d'èter/hexà mostrà un punt de fusió de 120-123°C. Anàlisi elemental calculada per $C_{13}H_{13}NO_2$: C, 72,54; H, 6,09; N, 6,51. Trobada: C, 72,47; H, 6,15; N, 6,66.

Dades espectroscòpiques del compost **72**:

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): 3,39 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H, CH_2CO_2Me); 3,69 (d, $J = 3,0$ Hz, 3H, OCH_3); 4,82 (m, 2H, H-2'); 6,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-5); 6,61 (m, 2H, H-3 i H-1'); 7,16 (dd, $J = 7,0$ i $2,0$ Hz, 1H, H-6) i 7,36 (m, 6H, H-4 i ArH).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75,4 MHz): 41,1 (CH_2CO_2Me); 52,5 (OCH_3); 55,5 (C-1'); 64,1 (C-2'); 106,2 (C-5); 120,8 (C-3); 127,7 i 129,1 (C-*o* i *m*); 128,5 (C-*p*); 134,9 (C-6); 135,8 (C-*ipso*); 139,1 (C-4); 162,6 (NCO); 165,9 i 166,4 (COO).



(3*R*,7*S*,8*aS*)-7-(1,3-Ditian-2-il)-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (**73**)

Sobre una dissolució formada per 0,66 ml (1,06 mmol d'una dissolució 1,6 M en hexà) d'*n*-buti-liti en 15 ml de THF anhidre, mantinguda a la temperatura de -78°C sota atmosfera inert, s'afegiren 83 μ l (0,69 mmol) d'1,3-ditià i s'agità durant 1h. A continuació s'addicionaren 100 mg (0,46 mmol) de la lactama insaturada **9** dissolts en 2 ml de THF anhidre (via cànula), es deixà escalfar fins als 0°C i s'agità fins a la total desaparició del producte de partida (CCF). Transcorregudes 15 hores, la mescla de reacció s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de clorur sòdic i s'extragué tres vegades amb AcOEt. Els extractes orgànics obtinguts s'assecaren, es filtraren i s'evaporaren a pressió reduïda, proporcionant 200 mg d'un oli groc. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant AcOEt/hexà 1:1 com eluent, rendí 115 mg (rendiment 71%) del ditioacetal **73**.

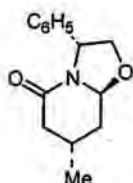
Dades espectroscòpiques del compost **73**:

IR (film): 1665 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,88 (dddd, $J = 14,4, 10,0, 4,8$ i $0,6$ Hz, 1H, H-8); 2,15 (m, 2H, H-8 i H-6); 2,45 (m, 2H, H-6 i H-7); 2,66 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{S})_2$); 2,9 (m, 4H, CH_2S); 3,77 (dd, $J = 7,2$ i $8,7$ Hz, H-2); 4,06 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H, CHS_2); 4,47 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H, H-2); 5,09 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H, H-8a); 5,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-3) i 7,24-7,35 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 25,6 (C-8); 29,9 ($\text{CH}(\text{CH}_2\text{S})_2$); 30,0 ($2\text{CH}_2\text{S}$); 34,0 (C-7); 35,5 (C-6); 50,9 (CHS_2); 58,0 (C-3); 71,6 (C-2); 85,8 (C-8a); 125,8 i 128,6 (C-*o* i *m*); 127,3 (C-*p*) i 139,5 (C-*ipso*) i 168,7 (NCO).

EMAR calculat per $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NS}_2$: 335,1014. Trobat: 335,1022.



(3*R*,7*S*,8*aS*)-3-Fenil-7-metil-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (74)

En un erlenmeier esmerilat proveït amb un sortida de gasos es varen dissoldre 40 mg (0,12 mmol) del ditioacetal **73** en 6 ml de la mescla de dissolvents THF/MeOH 1:3 i, a la temperatura de 0°C , es varen afegir 198 mg (0,83 mmol) de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Quan aquest estigué totalment dissolt, s'afegiren lentament 95 mg (2,5 mmol) de NaBH_4 i es va agitar a 0°C durant una hora, transcorreguda la qual s'observà la desaparició del producte de partida (CCF). La suspensió negra així obtinguda es filtrà sobre Celita[®] i la dissolució blanquinosa resultant es concentrà a pressió reduïda. A continuació s'afegí al residu obtingut una dissolució aquosa saturada de clorur sòdic i s'extragué diverses vegades amb CH_2Cl_2 . Els extractes orgànics reunits, assecats, filtrats i evaporats a pressió reduïda, proporcionaren 28 mg (rendiment 93%) d'un oli transparent que es va identificar com l'oxazolopiperidona **74**, les dades espectroscòpiques de la qual varen ser coincidents amb les del mateix compost obtingut per un altre procediment⁶⁰.

Dades espectroscòpiques del compost **74**.

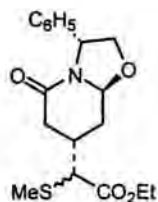
IR (film): 1668 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,15 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3); 1,92 (ddd, $J = 13,6, 6,0$ i $4,0$ Hz, 1H, H-8ax); 2,05 (m, 1H, H-8eq); 2,15-2,35 (m, 2H, H-6 i H-7); 2,52 (dd, $J = 16,7$ i $4,0$ Hz, 1H, H-6); 3,74 (dd, $J = 8,8$ i $7,6$ Hz, 1H, H-2); 4,50 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H, H-2); 5,04 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H, H-8a); 5,37 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-3) i 7,20-7,40 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 20,0 (CH_3); 24,3 (C-7); 34,0 (C-8); 39,4 (C-6); 57,9 (C-3); 71,9 (C-2); 86,4 (C-8a); 125,8 i 128,8 (C-o i m); 127,5 (C-p); 139,9 (C-*ipso*) i 169,4 (COO).

$[\alpha]_D^{22}$ -168,2 (*c* 0,5, MeOH).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 71,32; H, 7,48; N, 5,94. Trobada: C, 71,32; H, 7,38; N, 5,82.



(3*R*,7*S*,8*aS*)-3-Fenil- α -(metiltio)-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina-7-acetat d'etil (75)

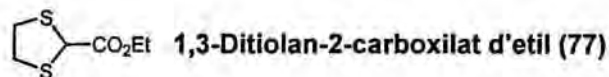
Sobre una dissolució formada per 0,68 ml (1,02 mmol d'una dissolució 1,5 M en ciclohexà) d'LDA en 18 ml de THF anhidre, mantinguda a -78°C sota atmosfera inert, s'addicionaren 130 μl (1,02 mmol) de (metilsulfanil)acetat d'etil i la mescla resultant s'agità durant una hora a -78°C . A continuació s'afegiren (via cànula) 200 mg (0,93 mmol) de la lactama insaturada **9** dissolts en 2 ml de THF anhidre i es deixà escalfar fins a 0°C . Transcorregudes 4 hores d'agitació, quan s'observà la total desaparició del producte de partida (CCF), la dissolució obtinguda s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de clorur sòdic, s'extragué repetides vegades amb AcOEt, s'assecà, es filtrà i es concentrà a pressió reduïda, proporcionant 250 mg d'un oli de color taronja. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant AcOEt com eluent, rendí 105 mg (rendiment 32%) d'una mescla d'isòmers del compost **75** (que no es varen separar) i 120 mg (rendiment 60%) de la piridona **25**.

Dades espectroscòpiques del compost **75** (mescla d'isòmers):

IR (film): 1725 (COO) i 1663 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,30 i 1,32 (2t, $J = 7,1$ Hz, CH_3); 2,00-2,70 (m, H-6, H-7 i H-8); 2,14 i 2,15 (2s, CH_3S); 3,12 (d, $J = 5,2$ Hz, CHS); 3,15 (d, $J = 5,2$ Hz, CHS); 3,75 i 3,78 (2dd, $J = 8,8$ i 4,0 Hz, H-2); 4,24 (m, CH_2O); 4,49 i 4,48 (2t, $J = 8,8$ Hz, H-2); 5,02 i 5,03 (m, H-8a); 5,36 (m, H-3) i 7,23-7,39 (m, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 12,9 i 13,4 (CH_3S); 14,0 i 14,1 (CH_3etil); 29,2 i 29,6 (C-7); 29,4 i 30,8 (C-8); 34,6 i 36,3 (C-6); 49,6 i 50,6 (CHS); 58,0 i 58,1 (C-3); 61,3 i 61,4 (CH_2O); 71,9 (C-2); 85,8 (C-8a); 125,8 i 128,8 (C-o i m); 127,5 (C-p); 139,1 i 139,4 (C-*ipso*); 168,1 i 168,5 (NCO); 170,5 i 170,6 (COO).



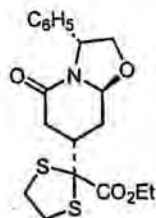
En un matràs de 250 ml de capacitat, de tres boques, es varen dissoldre 20,1 ml (113 mmol) de dietoxiacetat d'etil en 28 ml de clorur de metilè i, a la temperatura de 0°C sota atmosfera inert, s'afegiren 56 ml (452 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ i 14,3 ml (85,1 mmol) d'etanditiol. La mescla així obtinguda s'agità durant 6 hores a temperatura ambient i, posteriorment, s'abocà sobre una dissolució concentrada d'hidroxid sòdic. La dissolució aquosa resultant es va extraure repetides vegades amb CH_2Cl_2 . Els extractes orgànics reunits es varen assecar, filtrar i finalment concentrar a pressió reduïda, obtenint-se 40 g d'un oli transparent que es purificà per destil·lació a pressió reduïda (95°C , 0,1 mmHg) proporcionant 13,1 g (rendiment 65%) del ditioacetat **77**.

Dades espectroscòpiques del compost **77**:

IR (KBr): 1743 (COO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 1,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3etil); 3,36 (m, 4H, CH_2S); 4,19 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2O) i 4,84 (s, 1H, CHS_2).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 13,9 (CH_3etil); 38,7 ($2\text{CH}_2\text{S}$); 50,3 (CHS_2); 61,8 (CH_2etil) i 171,3 (COO).



(3R,7S,8aS)-7-[2-(Etoxicarbonil)-1,3-ditiolan-2-il]-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (78)

Mètode A: A partir d'1,5 equivalents del ditioacetat 77:

Sobre una dissolució formada per 0,46 ml (0,69 mmol d'una dissolució 1,5 M en ciclohexà) de diisopropilamidur de liti en 9 ml de THF anhidre, mantinguda a -78°C sota

atmosfera inert, s'afegiren 98 μl (0,69 mmol) del ditionoacetal **77** i s'agità durant 15 minuts. A continuació s'addicionaren (via cànula) 100 mg (0,46 mmol) de la lactama insaturada **9** dissolts en 2 ml de THF anhidre, es deixà escalfar fins als 0°C i s'agità durant 5 hores. Transcorregut aquest temps, la mescla de reacció s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de clorur sòdic i s'extragué tres vegades amb AcOEt. Els extractes orgànics s'assecaren, es filtraren i s'evaporaren a pressió reduïda, proporcionant 230 mg d'un oli taronja que es purificà per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent un gradient de dissolvents (d'AcOEt/hexà 2:8 fins a AcOEt). D'aquesta manera s'obtingueren 132 mg (rendiment 72%) del compost **78** i 23 mg (rendiment 9%) de (3*R*,7*R*,8*a*S)-6-[(1,3-ditiolan-2-il)carbonil]-7-[2-(etoxicarbonil)-1,3-ditiolan-2-il]-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (**79**), obtingut com una mescla d'una β -cetoamida (**79a**) i d'un enol (**79b**), que es varen poder separar parcialment mitjançant cromatografia en columna.

Mètode B: A partir de 4 equivalents del ditionoacetal 77:

Seguint el procediment descrit en l'apartat anterior, a partir de 5,12 ml (7,68 mmol d'una dissolució 1,5 M en ciclohexà) d'LDA, 40 ml de THF anhidre, 1,09 ml (7,68 mmol) del ditionoacetal **77** i 420 mg (1,95 mmol) de la lactama insaturada **9** dissolts en 2 ml de THF anhidre, s'obtingueren, transcorregudes 2 hores de reacció, 1,61 g d'un oli de color taronja. La purificació per cromatografia en columna flaix, utilitzant com eluent un gradient de dissolvents (AcOEt-hexà 2:8, 4:6 i 1:1), proporcionà 424 mg (rendiment 42%) d'una mescla dels compostos **79a** i **79b** i 362 mg (rendiment 48%) de **78**.

Dades espectroscòpiques del compost **78**:

IR (KBr): 1725 (COO) i 1653 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,32 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2,18 (ddd, $J = 14,3, 10,0$ i 5,3 Hz, 1H, H-8); 2,33 (dddd, $J = 14,3, 5,0, 3,0$ i 2,2 Hz, 1H, H-8); 2,15 (dd, $J = 15,8$ i 11,0 Hz, 1H, H-6ax); 2,73 (ddd, $J = 15,8, 4,3$ i 2,2 Hz, 1H, H-6eq); 3,00 (dddd, $J = 11,0, 10,0, 5,0$ i 4,3 Hz, 1H, H-7); 3,38 (m, 4H, CH_2S); 3,79 (dd, $J = 8,7$ i 6,8 Hz, 1H, H-2); 4,26 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,45 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-2); 5,05 (dd, $J = 5,3$ i 3,0 Hz, 1H, H-8a); 5,41 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H-3) i 7,24-7,37 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 13,9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 30,2 (C-8); 35,8 (C-6); 36,0 (C-7); 39,9 i 40,4 (2 CH_2S); 58,0 (C-3); 62,5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 71,4 (C-2); 73,8 (CS_2); 86,0 (C-8a); 125,7 i 128,6 (C-o i m); 127,4 (C-p); 139,7 (C-*ipso*); 169,6 (NCO) i 170,9 (COO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -95,9$ (c 1, CH_2Cl_2).

Una mostra del compost **78** recristal·litzada d'èter-hexà mostrarà un punt de fusió de 117-119°C. Anàlisi elemental calculada per $C_{19}H_{23}NO_4S_2$: C, 57,98; H, 5,89; N, 3,55. Trobada: C, 57,96; H, 5,93; N, 3,55.

Dades espectroscòpiques del compost **79a**, obtingut en forma pura en algunes fraccions de la cromatografia en columna (mètode A):

IR (KBr): 1731 (COO), 1709 (C=O) i 1645 (NCO) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear 1H - ^{13}C): 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3CH_2O); 2,09 (ddd, $J = 14,3$, 10,2 i 6,2 Hz, 1H, H-8); 2,36 (dddd, $J = 14,3$, 4,0, 2,3 i 1,3 Hz, 1H, H-8); 3,13-3,36 (m, 6H, CH_2S); 3,48 (m, 2H, CH_2S); 3,61 (dm, $J = 5,7$ Hz, 1H, H-7); 3,74 (dd, $J = 9,2$ i 8,4 Hz, 1H, H-2); 4,21-4,35 (m, 3H, H-6 i CH_3CH_2O); 4,48 (dd, $J = 9,2$ i 7,9 Hz, 1H, H-2); 5,11 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, H-3); 5,25 (dd, $J = 10,2$ i 4,0 Hz, 1H, H-8a); 5,92 (s, 1H, CHS_2) i 7,26-7,35 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear 1H - ^{13}C): 13,9 (CH_3CH_2O); 30,1 (C-8); 37,5, 38,3, 39,1 i 41,4 ($4CH_2S$); 38,1 (C-7); 52,8 (C-6); 57,8 (C-3); 59,7 (CHS_2); 62,8 (CH_3CH_2O); 72,8 (C-2); 74,5 (CS_2); 85,6 (C-8a); 126,2 i 128,7 (C-o i m); 127,7 (C-p); 138,7 (C-*ipso*); 163,9 (NCO); 170,4 (COO) i 198,4 (C=O).

$[\alpha]_D^{22} -158,4$ (c 0,5 CH_2Cl_2).

EM (IE) m/e (intensitat relativa): 525 (M^+ , 3); 392 (3); 348 (17); 228 (13); 177 (5); 148 (5); 128 (5); 120 (6); 107 (8); 106 (5); 105 (100); 104 (7); 103 (7); 96 (5); 91 (7); 77 (8); 61 (15); 59 (5).

Una mostra de **79a** recristal·litzada d'AcOEt/hexà mostrarà un punt de fusió de 145-147°C. Anàlisi elemental calculada per $C_{23}H_{27}NO_5S_4$: C, 52,54; H, 5,17; N, 2,66. Trobada: C, 52,47; H, 5,16; N, 2,64.

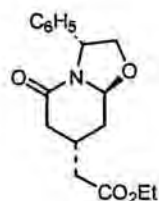
Dades espectroscòpiques de l'isòmer **79b**, a partir de fraccions de la cromatografia en columna (mètode A) enriquides en aquest isòmer:

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3CH_2O); 1,87 (ddd, $J = 14,0$, 10,2 i 5,0 Hz, 1H, H-8); 2,34 (ddd, $J = 14,0$, 4,8 i 2,8 Hz, 1H, H-8); 3,25-3,60 (m, 8H, CH_2S); 3,72 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H, H-2); 3,88 (dd, $J = 5,0$ i 2,8 Hz, 1H, H-7); 4,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_3CH_2O); 4,53

(dd, $J = 8,9$ i $7,8$ Hz, 1H, H-2); 5,17 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, H-3); 5,29 (dd, $J = 10,2$ i $4,8$ Hz, 1H, H-8a); 5,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, CHS₂); 7,26-7,41 (m, 5H, ArH) i 15,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, OH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz): 14,0 (CH₃CH₂O); 31,6 (C-8); 39,5, 40,0, 40,8 i 41,1 (4CH₂S); 40,4 (C-7); 50,8 (CHS₂); 59,8 (C-3); 62,8 (CH₃CH₂O); 73,5 (C-2); 85,3 (C-8a); 93,8 (C-6); 126,0 i 128 7 (C-*o* i *m*); 127,6 (C-*p*); 139,1 (C-*ipso*); 169,5 (NCO); 170,6 (COO) i 174,2 (C-enol).

EM (IE) m/e (intensitat relativa): 525 (M⁺, 2); 392 (2); 348 (14); 228 (10); 177 (5); 148 (5); 128 (6); 120 (7); 107 (9); 106 (6); 105 (100); 104 (8); 103 (8); 96 (6); 91 (9); 77 (10); 61 (19); 59 (7).



(3R,7S,8aS)-3-Fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina-7-acetat d'etil (76)

A partir del sulfur 75:

Seguint el procediment descrit per a la preparació del compost 74, a partir de 105 mg (0,30 mmol) del compost 75 en 12 ml de la mescla de dissolvents THF/MeOH 1:3, 500 mg (2,1 mmol) de NiCl₂·6H₂O i 238 mg (6,3 mmol) de NaBH₄, s'obtingueren, transcorreguda 1 hora a 0°C, 85 mg (rendiment 93%) d'un oli transparent groc identificat com el compost 76.

A partir del ditioacetal 78:

Procedint de forma anàloga a l'anterior, a partir de 249 mg (0,63 mmol) del compost 78, 1,05 g (4,4 mmol) de NiCl₂·6H₂O, 503 mg (13,3 mmol) de NaBH₄ i utilitzant 28 ml de la mescla de dissolvents THF/MeOH 1:3, s'obtingueren, transcorreguts 45 minuts de reacció a 0°C, 136 mg (rendiment 71%) del compost 76.

Dades espectroscòpiques del compost 76:

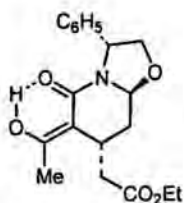
IR (film): 1730 (COO) i 1661 (NCO) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH₃CH₂O); 1,96 (ddd, $J = 13,7$, 6,4 i 4,4 Hz, 1H, H-8); 2,19 (m, 1H, H-8); 2,32 (dd, $J = 16,7$ i 5,2 Hz, 1H, H-6); 2,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH₂CO₂Et); 2,58 (dd, $J = 16,7$ i 5,2 Hz, 1H, H-6); 3,64 (m, 1H, H-7); 3,75 (dd, $J = 8,8$ i 7,7 Hz, 1H, H-2); 4,17 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₃CH₂O); 4,49 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-2); 5,02 (dd, $J = 6,4$ i 5,4 Hz, 1H, H-8a); 4,35 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H, H-3) i 7,23-7,37 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 14,2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 26,4 (C-7); 31,9 (C-8); 37,3 (C-6); 38,6 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 58,1 (C-3); 60,7 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 71,9 (C-2); 86,0 (C-8a); 125,8 i 128,8 (C-o i m); 127,5 (C-p); 139,6 (C-*ipso*); 168,5 (NCO) i 171,3 (COO).

$[\alpha]_D^{22}$ -108,1 (c 1,0, EtOH).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: C, 67,30; H, 6,97; N, 4,61. Trobada: C, 67,34; H, 7,14; N, 4,51.



(3R,7R,8aS)-6-Acetil-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina-7-acetat d'etil (80)

Emprant un procediment anàleg al descrit per a la preparació del compost **74**, a partir de 143 mg (0,27 mmol) del compost **79**, 16 ml de la mescla de dissolvents THF/MeOH 1:3, 647 mg (2,72 mmol) de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ i 306 mg (8,1 mmol) de NaBH_4 , s'obtingueren, transcorreguts 45 minuts d'agitació a 0°C , 80 mg d'un oli transparent groc. La purificació de la mescla de reacció s'efectuà per cromatografia en columna flaix emprant un gradient de dissolvents (AcOEt/hexà 9:1, AcOEt i AcOEt/EtOH 95:5), proporcionant 36 mg (rendiment 38%) de la cetona **80** i 20 mg (rendiment 21%) de l'alcohol **(3R,7R,8aS)-3-fenil-6-(1-hidroxietil)-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[2,3-a]piridina-7-acetat d'etil (81)**.

Dades espectroscòpiques del compost **80**:

IR (film): 1729 (COO) i 1631 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3etil); 1,69 (ddd, $J = 13,2, 9,9$ i $4,3$ Hz, 1H, H-8); 2,04 (s, 3H, CH_3); 2,47 (m, 3H, H-8 i CH_2CO); 3,30 (m, 1H, H-7); 3,75 (t, $J = 9$ Hz, 1H, H-2); 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2O); 4,56 (dd, $J = 9,0$ i $7,8$ Hz, 1H, H-2); 5,20 (dd, $J = 9,9$ i $4,6$ Hz, 1H, H-8a); 5,26 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H, H-3); 7,26-7,38 (m, 5H, ArH) i 14,38 (s, 1H, OH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 14,3 (CH_3etil); 18,5 (CH_3); 29,4 (C-7); 31,0 (C-8); 38,8 (CH_2CO); 58,7 (C-3); 60,8 (CH_2O); 73,4 (C-2); 86,1 (C-8a); 98,9 (C-6); 125,8 i 129,0 (C-o i m); 127,8 (C-p); 139,3 (C-*ipso*); 168,5 (C-enol); 170,8 (NCO) i 171,4 (COO).

$[\alpha]_D^{22} -131,7$ (c 0,5, EtOH).

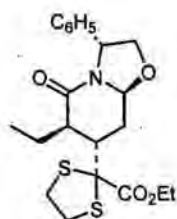
Anàlisi elemental calculada per $C_{19}H_{23}NO_5$: C, 66,07; H, 6,71; N, 4,05. Trobada: C, 65,82; H, 7,06; N, 3,69.

Dades espectroscòpiques de l'alcohol **81**:

IR (film): 1730 (COO) i 1647 (NCO) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,32 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, CH_3); 1,74 (ddd, $J = 13,5, 9,4$ i $4,4$ Hz, 1H, H-8); 2,22 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, H-6); 2,26 (dt, $J = 13,5$ i $4,5$ Hz, 1H, H-8); 2,52 (d, $J = 8,4$ i $9,0$ Hz, 2H, CH_2COO); 2,69 (m, 1H, H-7); 3,76 (dd, $J = 8,4$ i $9,0$ Hz, 1H, H-2); 4,04 (m, 1H, CHOH); 4,18 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2O); 4,53 (dd, $J = 7,9$ i $9,0$); 1H, H-2); 4,66 (s, 1H, OH); 5,10 (dd, $J = 9,4$ i $4,5$ Hz, 1H, H-8a); 5,25 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-3) i 7,20-7,38 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75,4 MHz): 14,2 (CH_3 etil); 21,5 (CH_3); 28,5 (C-7); 30,4 (C-8); 38,7 (CH_2CO); 51,3 (C-6); 58,8 (C-3); 61,0 (CH_2O); 67,9 (CHOH); 72,7 (C-2); 86,1 (C-8a); 126,0 i 129,0 (C-o i m); 127,9 (C-p); 138,7 (C-*ipso*); 170,7 (NCO) i 171,3 (COO).



(3R,6S,7S,8aS)-6-Etil-7-[2-(etoxicarbonil)-1,3-ditiolan-2-il]-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (82)

Intent d'obtenció del compost 82 a partir de la lactama insaturada 9:

En un matràs de 50 ml, de dues boques, es disposaren, sota atmosfera d'argó a la temperatura de $-78^\circ C$, 0,86 ml (1,30 mmol d'una dissolució 1,5 M en ciclohexà) de diisopropilamidur de liti en 20 ml de THF anhidre. Posteriorment, s'afegiren 184 μl (1,30 mmol) del ditiioacetal **77** i la mescla resultant es va agitar durant 15 minuts a aquesta temperatura. Tot seguit, s'addicionaren via cànula 200 mg (0,93 mmol) de la lactama insaturada **9** dissolts en 5 ml de THF anhidre i s'agità durant 15 minuts a $0^\circ C$. A continuació, s'addicionaren 374 μl (4,65 mmol) de iodur d'etil i la dissolució resultant es va agitar a temperatura ambient. Transcorreguda una hora, el contingut del matràs s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de clorur sòdic i s'extragué 3 vegades amb acetat d'etil. Dels extractes orgànics

reunits, assecats amb sulfat sòdic anhidre, filtrats i concentrats a pressió reduïda, s'obtingueren 400 mg d'un oli. La purificació per cromatografia en columna sobre gel de sílice, emprant AcOEt/hexà 3:7 com eluent, proporcionà 250 mg (rendiment 70%) del compost **78** i 60 mg (rendiment 12%) de **79**. En cap dels assaigs realitzats s'observà la formació del compost **82**.

Obtenció del compost 82 a partir de 78:

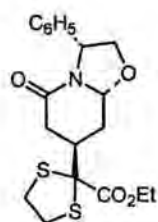
Sobre una dissolució formada per 120 mg (0,30 mmol) del ditioacetal **78** en 15 ml de THF anhidre mantinguda sota atmosfera inert a la temperatura de -78°C , s'afegiren 0,33 ml (0,33 mmol d'una dissolució 1 M en THF) de bis(trimetilsilil)amidur de liti, 77 mg (1,83 mmol) de clorur de liti (activat per calefacció al buit durant 1 hora) i 50 μl (0,40 mmol) d'HMPA. La mescla resultant s'agità a -78°C durant una hora, transcorreguda la qual s'addicionaren 123 μl (1,52 mmol) de iodur d'etil i es deixà escalfar fins als 0°C . Transcorregudes 5 hores s'afegiren de nou 123 μl (1,52 mmol) de iodur d'etil i es va mantenir l'agitació a 0°C durant 2 hores més. Seguidament la mescla de reacció s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de clorur sòdic i es va extraure diverses vegades amb acetat d'etil. Els extractes orgànics assecats, filtrats i concentrats a pressió reduïda varen proporcionar 150 mg d'un oli negre, la purificació del qual s'efectuà mitjançant cromatografia en columna flaix, sobre gel de sílice emprant la mescla AcOEt/hexà 1:1 com eluent. D'aquesta manera s'obtingueren 12 mg (rendiment 12%) del producte **82**, acompanyat de producte de partida que va poder ser recuperat.

Dades espectroscòpiques del compost 82:

IR (film): 1732 (COO) i 1650 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H i heteronuclear ^1H - ^{13}C): 1,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1,74 (dt, $J = 13,5, 7,5$ i $7,5$ Hz, 1H, CH_2 etil); 1,83 (ddd, $J = 14,1, 10,0$ i $6,0$ Hz, 1H, H-8); 1,93 (ddd, $J = 13,5, 7,5$ i $4,2$ Hz, 1H, CH_2 etil); 2,34 (ddd, $J = 14,1, 4,5$ i $2,5$ Hz, 1H, H-8); 2,70 (ddd, $J = 7,5, 4,2$ i $0,9$ Hz, 1H, H-6); 2,98 (dd, $J = 6,0$ i $2,5$ Hz, 1H, H-7); 3,29 (m, 2H, CH_2S); 3,42 (m, 2H, CH_2S); 3,73 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H, H-2); 4,27 (m, 2H, OCH_2CH_3); 4,48 (dd, $J = 7,8$ i $9,0$ Hz, 1H, H-2); 5,20 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-3); 5,24 (dd, $J = 10,0$ i $4,5$ Hz, 1H, H-8a) i 7,25-7,35 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 11,9 (CH_3 etil); 14,1 (OCH_2CH_3); 26,7 (CH_2 etil); 29,6 (C-8); 39,1 i 41,2 (CH_2S); 40,1 (C-7); 43,6 (C-6); 59,4 (C-3); 62,7 (OCH_2CH_3); 72,9 (C-2); 75,1 (CS_2); 85,7 (C-8a); 126,4 i 128,6 (C-o i m); 127,4 (C-p); 139,5 (C-*ipso*); 170,6 (NCO) i 171,1 (COO).



(3R,7R,8aR)-7-[2-(Etoxicarbonil)-1,3-ditiolan-2-il]-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (83)

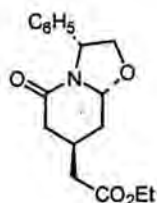
En un matràs de 50 ml de capacitat, de dues boques, es varen dissoldre, sota atmosfera inèrt, 0,93 ml (1,39 mmol d'una dissolució 1,5 M en ciclohexà) de diisopropilamidur de liti en 15 ml de THF anhidre. A la temperatura de -78°C s'afegiren 200 μl (1,39 mmol) de l'1,3-ditiolan-2-carboxilat d'etil (**77**) i 85 μl (0,69 mmol) d'HMPA i es va agitar durant 15 minuts. Tot seguit s'addicionaren 85 mg (0,39 mmol) de la lactama insaturada **10** dissolts en 2 ml de THF anhidre (via cànula), es deixà escalfar fins als 0°C i s'agità fins a la desaparició del producte de partida (CCF). Transcorreguda 1 hora, la mescla de reacció s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de clorur sòdic i s'extragué tres vegades amb AcOEt. Els extractes orgànics reunits s'assecàren, es filtraren i es concentraren a pressió reduïda, proporcionant 200 mg d'un oli taronja. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent un gradient d'AcOEt/hexà 1:1 i 7:3, proporcionà 93 mg (rendiment 60%) del compost resultant de l'addició conjugada (**83**).

Dades espectroscòpiques del compost **83**:

IR (film): 1736 (COO) i 1653 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 2,20 (ddd, $J = 13,5$, 10,5 i 9,0 Hz, 1H, H-8); 2,37 (dt, $J = 13,5$, 5,4 i 5,4 Hz, 1H, H-8); 2,39 (dd, $J = 15,3$ i 11,4 Hz, 1H, H-6); 2,64 (dd, $J = 15,3$ i 5,4 Hz, 1H, H-6); 3,16 (ddd, $J = 11,4$, 10,5 i 5,4 Hz, 1H, H-7); 3,39 (m, 4H, CH_2S); 4,14 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H, OCH_2CH_3); 4,25 (m, 3H, OCH_2CH_3 i H-2); 4,97 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, H-3); 5,12 (dd, $J = 9,0$ i 5,4 Hz, 1H, H-8a) i 7,25-7,35 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 14,0 (OCH_2CH_3); 32,5 (C-8); 36,0 (C-6); 36,6 (C-7); 40,1 i 40,4 (CH_2S); 57,9 (C-3); 62,7 (OCH_2CH_3); 74,6 (C-2); 75,0 (CS_2); 86,9 (C-8a); 126,3 i 128,6 (C-o i m); 127,6 (C-p); 140,9 (C-*ipso*); 166,8 (NCO) i 171,1 (COO).



(3R,7R,8aR)-3-Fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina-7-acetat d'etil (84)

En un erlenmeier esmerilat proveït amb un sortida de gasos, procedint de forma anàloga a la descrita per a l'obtenció del compost **74**, a partir de 45 mg (0,11 mmol) del ditioacetal **83** en 6 ml de la mescla de dissolvents THF/MeOH 1:3, 190 mg (0,80 mmol) de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ i 91 mg (2,4 mmol) de NaBH_4 , s'obtingueren, transcorreguda una hora de reacció a 0°C , 27 mg (rendiment 79%) d'un oli transparent identificat com el compost **84**.

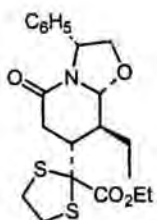
Dades espectroscòpiques del compost **84**:

IR (film): 1729 (COO) i 1677 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2,10 (ddd, $J = 13,2$, 9,0 i 6,6, Hz, 1H, H-8); 2,18 (dd, $J = 16,5$ i 5,4 Hz, 1H, H-6); 2,24 (dt, $J = 13,2$ i 4,5 Hz, 1H, H-8); 2,44 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 2,48 (dd, $J = 16,5$ i 5,7 Hz, 1H, H-6); 2,70 (m, 1H, H-7); 4,06 (dd, $J = 9,0$ i 1,0 Hz, 1H, H-2); 4,16 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,19 (dd, $J = 9,0$ i 6,9 Hz, 1H, H-2); 4,93 (dd, $J = 6,9$ i 1,0 Hz, 1H, H-3); 4,99 (dd, $J = 9,0$ i 4,5 Hz, 1H, H-8a) i 7,25-7,35 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 14,2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 26,7 (C-7); 32,5 (C-8); 37,2 (C-6); 39,5 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 58,5 (C-3); 60,8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 74,1 (C-2); 86,0 (C-8a); 126,2 i 128,5 (C-o i m); 127,5 (C-p); 141,0 (C-*ipso*); 166,7 (NCO) i 171,3 (COO).

EMAR calculat per a $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 303,1471. Trobat: 303,1477.



(3R,7R,8S,8aR)-8-Etil-7-[2-(etoxicarbonil)-1,3-ditiolan-2-il]-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (85)

A partir d'una dissolució formada per 5,07 ml (7,61 mmol d'una dissolució 1,5 M en ciclohexà) d'LDA en 32 ml de THF anhidre, 1,08 ml (7,61 mmol) de l'1,3-ditiolan-2-carboxilat

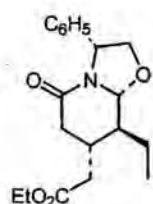
d'etil (**77**) i 370 mg (1,52 mmol) de la lactama insaturada **11** dissolts en 2 ml de THF anhidre, seguint un procediment anàleg al descrit per a la preparació del ditioacetal **78**, s'obtingueren, transcorregudes 4 hores de reacció a 0°C, 450 mg d'un oli taronja. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent un gradient (AcOEt/hexà 2:8, 1:2 i AcOEt), rendí 332 mg (rendiment 52%) del ditioacetal **85**.

Dades espectroscòpiques del compost **85**:

IR (film): 1727 (COO) i 1666 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,56 (m, 1H, CH_2 etil); 1,81 (m, 1H, CH_2 etil); 1,95 (m, 1H, H-8); 2,92 (td, $J = 7,5, 7,5$ i $5,7$, 1H, H-7); 3,22 (m, 4H, CH_2S); 3,43 (m, 2H, H-6); 4,05-4,25 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ i H-2); 4,72 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, H-8a); 4,94 (dd, $J = 5,7$ i $1,2$ Hz, 1H, H-3) i 7,10-7,20 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 10,5 (CH_3 etil); 13,8 (OCH_2CH_3); 24,1 (CH_2 etil); 35,4 (C-6); 39,9 i 39,9 (CH_2S); 40,7 (C-7); 44,7 (C-8); 58,3 (C-3); 62,4 (OCH_2CH_3); 74,3 (C-2); 75,8 (CS_2); 90,8 (C-8a); 127,0 i 128,2 (C-o i m); 127,4 (C-p); 140,3 (C-*ipso*); 167,0 (NCO) i 171,5 (COO).



(3R,7R,8S,8aR)-8-Etil-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina-7-acetat d'etil (86a)

Emprant el procediment descrit per a l'obtenció del compost **74**, a partir de 38 mg (0,09 mmol) del ditioacetal **85** en 4 ml de la mescla de dissolvents THF/MeOH 1:3, 150 mg (0,63 mmol) de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ i 72 mg (1,89 mmol) de NaBH_4 , s'obtingueren, transcorreguda 1 hora d'agitació a 0°C, 19 mg (rendiment 66%) d'un oli transparent groguenc que es va identificar com el compost **86a**, no observant-se traces significatives d'altres isòmers per HPLC en fase inversa (fase mòbil: acetonitril-aigua 0,7:0,3; flux: 1 ml/min).

Dades espectroscòpiques del compost **86a**:

IR (film): 1731 (COO) i 1665 (NCO) cm^{-1} .

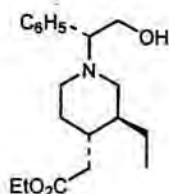
^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H i heteronuclear ^1H - ^{13}C): 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,75

(m, 3H, CH₂etil i H-8); 2,12 (dd, $J = 10,2$ i $5,2$ Hz, 1H, H-6); 2,18 (dd, $J = 9,3$ i $5,2$ Hz, 1H, CH₂CO₂Et); 2,27 (m, 1H, H-7); 2,51 (dd, $J = 9,3$ i $2,7$ Hz, 1H, CH₂CO₂Et); 2,53 (dd, $J = 10,2$ i $3,6$ Hz, 1H, H-6); 4,01 (dd, $J = 8,5$ i $1,5$ Hz, 1H, H-2); 4,10 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH₃CH₂O); 4,15 (dd, $J = 8,5$ i $7,0$ Hz, 1H, H-2); 4,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-8a); 4,93 (dd, $J = 6,5$ i $1,5$ Hz, 1H, H-3) i 7,10-7,20 (m, 5H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ¹H-¹³C): 9,8 (CH₃etil); 14,2 (CH₃CH₂O); 21,6 (CH₂etil); 31,2 (C-7); 37,4 (CH₂CO₂Et); 38,2 (C-6); 44,1 (C-8); 58,7 (C-3); 60,7 (CH₃CH₂O); 74,0 (C-2); 90,7 (C-8a); 126,3 i 128,5 (C-*o* i *m*); 127,5 (C-*p*); 141,1 (C-*ipso*); 166,2 (COO) i 171,6 (NCO).

$[\alpha]_D^{22}$ -25,4 (c 1,0, EtOH).

Anàlisi elemental calculada per C₁₉H₂₅NO₄·1/4H₂O: C, 67,94; H, 7,65; N, 4,17. Trobada: C, 67,67; H, 7,94; N, 4,22.



(3S,4S)-3-Etil-1-[(1R)-1-fenil-2-hidroxietil]piperidina-4-acetat d'etil (87)

En un matràs de 25 ml de capacitat (dues boques) es varen dissoldre, sota atmosfera inert a la temperatura de -78°C, 175 mg (0,52 mmol) de l'oxazolopiperidona **86a** en 8 ml de THF anhidre. Tot seguit s'addicionaren 1,58 ml (1,58 mmol d'una dissolució 1 M en THF) de borà i, posteriorment, s'agità durant 1 hora a 0°C i durant 3 hores a temperatura ambient. La mescla de reacció resultant s'abocà lentament i en fred sobre una dissolució aquosa de NaOH 0,2 N i es va extreure diverses vegades amb AcOEt. Els extractes orgànics reunits s'assecaren, es filtraren i es concentraren a pressió reduïda, obtenint-se 150 mg d'un oli groc. La purificació s'efectuà per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice utilitzant el gradient AcOEt/hexà 8:2, 9:1 i AcOEt. D'aquesta manera s'obtingueren 103 mg (rendiment 61%) del producte **87**.

Dades espectroscòpiques del compost **87**:

IR (film): 3440 (banda ampla, OH) i 1732 (COO) cm⁻¹.

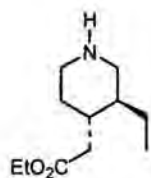
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ¹H-¹H i heteronuclear ¹H-¹³C): 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH₃etil); 1,13 (m, 1H, CH₂etil); 1,22 (t, $J = 7,2$

Hz, 3H, CH₃CH₂O); 1,23-1,43 (m, 3H, H-3, H-4 i H-5); 1,49 (m, 1H, CH₂etil); 1,74 (m, 2H, H-5 i H-6ax); 2,01 (dd, $J = 14,7$ i $8,7$ Hz, 1H, CH₂CO₂Et); 2,02 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H, H-2ax); 2,49 (dd, $J = 14,7$ i $4,0$ Hz, 1H, CH₂CO₂Et); 2,85 (m, 2H, H-2eq i H-6eq); 3,62 (dd, $J = 10,0$ i $5,2$ Hz, 1H, H-2'); 3,72 (dd, $J = 10,0$ i $5,2$ Hz, 1H, H-1'); 3,97 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H, H-2'); 4,08 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₃CH₂O) i 7,15-7,35 (m, 5H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ¹H-¹³C): 11,1 (CH₃etil); 14,2 (CH₃CH₂O); 23,6 (CH₂etil); 31,7 (C-5); 37,1 (C-3); 38,4 (CH₂CO₂Et); 42,6 (C-4); 46,0 (C-6); 56,9 (C-2); 60,0 (C-2'); 60,2 (CH₃CH₂O); 70,0 (C-1'); 127,8 (C-*p*); 128,1 i 1,28,8 (C-*o* i *m*); 135,2 (C-*ipso*) i 173,0 (COO).

$[\alpha]_D^{22} -53,0$ (c 0,5, MeOH).

Anàlisi elemental calculada per C₁₉H₂₉NO₃: C, 71,44; H, 9,16; N, 4,38. Trobada: C, 71,38; H, 9,32; N, 4,36.



(3S,4S)-3-Etilpiperidina-4-acetat d'etil (88)

En un vas de vidre especial per a les hidrogenacions a pressió es varen dissoldre 70 mg (0,22 mmol) del compost **87** en 50 ml de MeOH (quantitat suficient per a la bona immersió de les pales del reactor) i s'afegiren 17,5 mg (el 25% en pes) de Pd/C al 10%. Posteriorment vàrem col·locar el vas en el reactor, es deixà passar una corrent de nitrogen i tot seguit se saturà d'hidrogen, creant una pressió de 100 psi. Transcorreguts 3 dies a aquesta pressió es parà l'agitació i es filtrà la suspensió resultant per eliminar el pal·ladi. A continuació es rentà repetides vegades el catalitzador amb MeOH calent. Dels extractes orgànics units i concentrats a pressió reduïda s'obtingueren 65 mg d'un oli transparent. La purificació mitjançant cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent el gradient AcOEt i AcOEt/DEA 95:5, proporcionà 30 mg (rendiment 70%) de la piperidina **88**.

Dades espectroscòpiques del compost **88**:

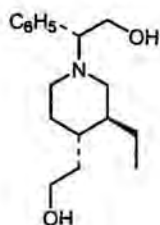
IR (film): 3419 (banda ampla, NH) i 1731 (COO) cm⁻¹.

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H i heteronuclear ^1H - ^{13}C): 0,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3etil); 1,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,25 (s.o., 1H, CH_2etil); 1,59 (ddd, $J = 14,5, 7,5, 3,5$ Hz, 1H, CH_2etil); 1,71 (td, $J = 13,0$ i $3,5$ Hz, 1H, H-5ax); 1,75-1,81 (m, 2H, H-3 i H-4); 1,95 (dd, $J = 13,0$ i $3,0$ Hz, 1H, H-5eq); 2,08 (dd, $J = 16,0$ i $8,6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 2,55 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H, H-2ax); 2,56 (dd, $J = 16,0$ i $3,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 2,81 (td, $J = 13,0$ i $3,0$ Hz, 1H, H-6ax); 3,40 (d.a., $J = 12,0$ Hz, 1H, H-2eq); 3,42 (dd, $J = 13,0$ i $3,5$ Hz, 1H, H-6eq) i 4,11 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 9,8 (CH_3etil); 14,2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 22,9 (CH_2etil); 28,2 (C-5); 35,2 (C-3); 37,5 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 38,5 (C-4); 43,8 (C-6); 47,4 (C-2); 60,7 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$) i 172,1 (COO).

$[\alpha]_D^{22} -43,1$ (c 0,7, MeOH).

EMAR calculat per $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$: 199,1572. Trobat: 199,1577.



(3S,4S)-3-Etil-1-[(1R)-1-fenil-2-hidroxietyl]-4-piperidinaetanol (89)

Sobre una suspensió formada per 73 mg (0,55 mmol) de AlCl_3 anhidre en 20 ml de THF anhidre, mantinguda a la temperatura de 0°C sota atmosfera inert, s'addicionaren lentament 64 mg (1,69 mmol) d'hidrur d'alumini i liti. Transcorreguts 30 minuts a temperatura ambient, es va refredar fins a -78°C i s'afegiren 85 mg (0,25 mmol) de l'oxazolopiperidona **86a**. La suspensió obtinguda s'agità durant 90 minuts a -78°C , transcorreguts els quals es deixà escalfar fins a 25°C i es va agitar fins a la desaparició del producte de partida (18 hores). L'hidrur sobrant es destruí per addició lenta i en fred d'aigua destil·lada, i la mescla resultant s'extragué tres vegades amb CH_2Cl_2 . Dels extractes orgànics units, assecats, filtrats i concentrats a pressió reduïda es varen obtenir 75 mg d'un oli groc. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice emprant AcOEt/EtOH 9:1 com eluent proporcionà 45 mg (rendiment 63%) del diol **89**.

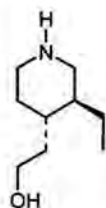
Dades espectroscòpiques del compost **89**:

IR (film): 3380 (banda ampla, OH) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H): 0,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,07 (m, 1H, CH_2 etil); 1,21-1,39 (m, 4H, H-3, H-4, H-5 i $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 1,59 (m, 1H, CH_2 etil); 1,64-1,87 (m, 3H, H-5, H-6ax i $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 1,98 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H, H-2ax); 2,83 (m, 2H, H-2eq i H-6eq); 3,61 (td, $J = 10,5$ i 3,0 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,64 (dd, $J = 9,6$ i 5,1 Hz, 1H, H-2'); 3,74 (s.o., 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,72 (dd, $J = 9,6$ i 5,1 Hz, 1H, H-1'); 3,98 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H, H-2') i 7,15-7,35 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 11,1 (CH_3 etil); 23,6 (CH_2 etil); 31,1 (C-5); 35,5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 36,5 (C-3); 42,4 (C-4); 46,4 (C-6); 57,1 (C-2); 60,0 (C-2'); 60,5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 70,1 (C-1'); 127,8 (C-p); 128,0 i 128,9 (C-o i m) i 135,1 (C-*ipso*).

$[\alpha]_D^{22} -16,3$ (c 0,1, CHCl_3).



(3S,4S)-3-Etil-4-piperidinaetanol (90)

En un matràs de 25 ml de capacitat d'una sola boca es varen dissoldre 60 mg (0,21 mmol) del compost **89** en 5 ml de MeOH i tot seguit s'afegiren 15 mg (el 25 % en pes) de Pd/C al 10%. Posteriorment se saturà l'atmosfera d'hidrogen i s'agità magnèticament durant 18 hores. Transcorregut aquest temps la mescla de reacció es filtrà, rentant diverses vegades el filtre amb metanol calent i, posteriorment, la dissolució metanòlica resultant es concentrà a pressió reduïda. D'aquesta manera s'obtingueren 55 mg d'un oli transparent, la purificació del qual mitjançant cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, utilitzant com eluent el gradient de dissolvents AcOEt i AcOEt/DEA 95:5, proporcionà 25 mg (rendiment 73%) del producte hidrogenat **90**.

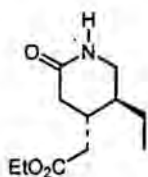
Dades espectroscòpiques del compost **90**:

IR (film): 3287 (banda ampla, OH) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H i heteronuclear ^1H - ^{13}C): 0,83 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,11 (m, 1H, CH_2 etil); 1,16 (m, 1H, H-4); 1,21 (m, 1H, H-5ax); 1,28 (m, 1H, H-3); 1,31 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 1,57 (m, 1H, CH_2 etil); 1,74 (dq, $J = 13,0$ i 3,0 Hz, 1H, H-5eq); 1,83 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 2,25 (dd, $J = 12,0$ i 10,5 Hz,

1H, H-2ax); 2,54 (td, $J = 12,0$ i $3,0$ Hz, 1H, H-6ax); 3,03 (dt, $J = 12,0$ i $2,5$ Hz, 1H, H-6eq); 3,08 (ddd, $J = 12,0$, $4,0$ i $1,0$ Hz, 1H, H-2eq); 3,64 (m, 1H, CH₂CH₂OH) i 3,68 (m, 1H, CH₂CH₂OH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ¹H-¹³C): 10,9 (CH₃etil); 23,5 (CH₂etil); 31,7 (C-5); 35,9 (CH₂CH₂OH); 36,8 (C-3); 42,5 (C-4); 46,4 (C-6); 50,7 (C-2) i 60,2 (CH₂CH₂OH).



(4S,5S)-5-Etil-2-oxopiperidina-4-acetat d'etil (93)

Mètode A:

Obtenció dels intermedis hidroxil i 2-feniletolactama 91a,b:

En un matràs de 250 ml equipat d'agitació magnètica, un condensador i una sortida de gasos, es condensaren, a la temperatura de -78°C , 15 ml de NH₃ líquid. A continuació s'afegiren, sota atmosfera d'argó, 145 mg (3,6 mmol) de calci metall, obtenint-se una dissolució de coloració blavosa. Posteriorment s'addicionaren 100 mg (0,30 mmol) de l'oxazolopiperidona **86a** dissolts en 2 ml de THF anhidre i la mescla de reacció s'agità durant 3 hores a -78°C . Transcorregut aquest temps, s'addicionaren 500 mg de NH₄Cl i es deixà evaporar tot l'amoniac, obtenint-se un residu blanc que es va rentar diverses vegades amb AcOEt. Els extractes orgànics reunits es varen filtrar i concentrar a pressió reduïda, proporcionant 80 mg d'un oli transparent que es va utilitzar en la següent etapa de reacció sense prèvia purificació.

Obtenció de la piperidona 93:

La mescla de reacció anterior es dissolgué en 1,7 ml de TFA i, posteriorment, s'afegiren al matràs de reacció 100 μl (0,06 mmol) de Et₃SiH. La mescla així obtinguda s'agità durant 18 hores a temperatura ambient i, transcorregut aquest temps, la dissolució resultant es concentrà a pressió reduïda, obtenint-se un oli grogós. A continuació s'addicionà una dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ i es va extraure tres vegades amb clorur de metilè. Els extractes orgànics reunits, filtrats i concentrats a pressió reduïda proporcionaren 50 mg d'un oli groc. La purificació mitjançant cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice utilitzant com eluent un gradient de dissolvents (d'AcOEt/hexà 6:4 fins a AcOEt) rendí 30 mg (rendiment 48%) de la piperidona *trans* **93**, acompanyada de traces del seu isòmer *cis*.

Dades espectroscòpiques del compost **93**:

IR (film): 1728 (COO) i 1660 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, CH_3etil); 1,26 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1,30 (m, 1H, CH_2etil); 1,63 (m, 1H, CH_2etil i H-5); 1,83 (m, 1H, H-4); 2,17 (dd, $J = 14,5$ i 4,0 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 2,23 (dd, $J = 14,5$ i 8,4 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 2,51 (m, 2H, H-3); 3,03 (ddd, $J = 12,0$, 8,4 i 1,6 Hz, 1H, H-6ax); 3,40 (ddd, $J = 12,0$, 4,6 i 3,4 Hz, 1H, H-6eq); 4,14 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3) i 6,25 (s.a., 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 11,0 (CH_3etil); 14,2 (OCH_2CH_3); 23,5 (CH_2etil); 33,5 (C-4); 35,7 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 38,1 (C-5); 38,2 (C-3); 44,9 (C-6); 60,6 (OCH_2CH_3); 171,5 (COO) i 171,8 (NCO).

$[\alpha]_D^{22}$ -70,9 (c 0,26, EtOH), mostra parcialment contaminada amb petites traces de l'isòmer *cis*.

EMAR calculat per $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$: 231,1364. Trobat: 213,1367.

Mètode B:

Sobre una dissolució formada per 78 mg (0,23 mmol) del compost **86a** en 10 ml de clorur de metilè anhidre, mantinguda a temperatura ambient sota atmosfera inert, s'addicionaren 56 μl (0,35 mmol) de trietilsilà i 51 μl (0,47 mmol) de tetraclorur de titani. La mescla de reacció així obtinguda s'agità a temperatura de reflux del clorur de metilè durant 4 hores, transcorregudes les quals s'addicionaren de nou 56 μl (0,35 mmol) de Et_3SiH i 51 μl (0,47 mmol) de TiCl_4 , addició que es repetí novament transcorregudes 4 hores més de reacció. La mescla de reacció així obtinguda es va refluïr durant 15 hores i la dissolució negra resultant s'abocà amb precaució sobre una dissolució aquosa saturada de bicarbonat sòdic i s'extragué diverses vegades amb clorur de metilè. De les fases orgàniques reunides, assecades, filtrades i concentrades a pressió reduïda, s'obtingueren 80 mg d'un oli negre. La posterior purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, emprant com mescla d'eluent AcOEt/hexà 7:3, proporcionà 35 mg (rendiment 45%) d'una mescla dels productes **86b** i **86c**, en proporció relativa 70:30, respectivament, i 23 mg (rendiment 30%) de l'enamina **(4S)-5-etil-1-[(1R)-1-fenil-2-hidroxietil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropiridina-4-acetat d'etil (92)**.

Dades espectroscòpiques dels isòmers **86b** i **86c**, obtinguts en forma de mescla en l'anterior cromatografia en columna :

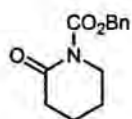
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) isòmer **86b** (8R,8aS): 1,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3etil); 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,40 (m, 1H, CH_2etil); 1,65 (m, 1H, H-8); 1,80 (m, 1H, CH_2etil); 2,12 (dd,

$J = 16,0$ i $11,4$ Hz, 1H, H-6); 2,56 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, H-6 i H-7); 3,71 (dd, $J = 9,0$ i $8,1$ Hz, 1H, H-2); 4,16 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,50 (dd, $J = 9,0$ i $8,1$ Hz, 1H, H-2); 4,64 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H-8a); 5,27 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-3) i 7,10-7,20 (m, 5H, ArH); isòmer **86c** (8S,8aS), senyals més significatius: 1,02 (s.o., 3H, CH_3etil); 1,27 (s.o., 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2,28 (s.o., 1H, H-6); 3,76 (dd, $J = 9,0$ i $7,8$ Hz, 1H, H-2); 4,16 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,46 (dd, $J = 9,0$ i $8,1$ Hz, 1H, H-2); 5,12 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, H-8a); 5,24 (s.o., 1H, H-3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz) isòmer **86b** (8R,8aS): 11,4 (CH_3etil); 14,2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 21,9 (CH_2etil); 29,2 (C-7); 33,0 (C-6); 37,3 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 43,7 (C-8); 58,4 (C-3); 60,9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 72,5 (C-2); 90,7 (C-8a); 125,9 i 128,8 (C-o i m); 127,6 (C-p); 139,4 (C-*ipso*); 167,9 (NCO) i 172,0 (COO); isòmer **86c** (8S,8aS): 11,5 (CH_3etil); 14,2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 18,5 (CH_2etil); 29,5 (C-7); 33,5 (C-6); 39,0 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 40,7 (C-8); 58,4 (C-3); 60,9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 72,4 (C-2); 88,0 (C-8a); 125,9 i 128,8 (C-o i m); 127,6 (C-p); 139,4 (C-*ipso*); 167,9 (NCO) i 171,5 (COO).

Dades espectroscòpiques del compost **92**:

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H): 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3etil); 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2,00 (qd, $J = 7,5$ i $1,2$, 2H, CH_2etil); 2,24 (dd, $J = 15,6$ i $8,7$ Hz, 1H, H-3); 2,29 (dd, $J = 15,6$ i $11,1$ Hz, 1H, H-3); 2,56 (dd, $J = 18,1$ i $5,1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 2,73 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ i H-4); 4,15 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ i H-2'); 5,72 (dd, $J = 7,5$ i $6,0$ Hz, 1H, H-1'); 5,81 (t, $J = 1,2$ Hz, H-6) i 7,10-7,20 (m, 5H, ArH).



1-(Benziloxycarbonil)-2-piperidona (94)¹³⁰

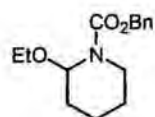
Sobre una dissolució formada per 12,1 ml (24,2 mmol d'una dissolució 2 M en ciclohexà) de diisopropilamidur de liti en 50 ml de THF anhidre, mantinguda a la temperatura de -78°C sota atmosfera inert, s'afegiren 2,0 g (20,2 mmol) de δ -valerolactama dissolts en 20 ml de THF anhidre. Posteriorment, es va deixar escalfar fins als 0°C i es mantingué l'agitació durant 1 hora. Transcorregut aquest temps es refredà de nou a -78°C i s'afegiren 3,4 ml (24,2 mmol) de cloroformiat de benzil (observant-se un canvi de color de vermell a groc) i s'agità durant 15 minuts. Tot seguit la mescla de reacció s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de clorur amoni i es va extreure diverses vegades amb acetat d'etil. Els extractes orgànics reunits es varen rentar amb una dissolució aquosa saturada de clorur sòdic, assecar amb sulfat sòdic anhidre, filtrar i, finalment, concentrar a pressió reduïda. D'aquesta manera s'obtingueren 4,75 g d'un oli marró i dens que es purificà per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice

emprant un gradient de dissolvents (hexà i AcOEt/hexà 1:3). S'obtingueren 3,74 g (rendiment 80%) del producte **94**.

Dades espectroscòpiques del compost **94**:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1,85 (m, 4H, H-4 i H-5); 2,55 (m, 2H, H-3); 3,75 (m, 2H, H-6); 5,30 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) i 7,30-7,50 (m, 5H, ArH).

EM (IE) m/e (intensitat relativa): 234 ($M^+ + 1$, 2); 233 (M^+ , 5); 108 (24); 107 (19); 100 (60); 99 (60); 98 (19); 91 (100); 65 (13); 58 (13); 43 (20).



1-(Benziloxycarbonil)-2-etoxipiperidina (95)¹¹⁸

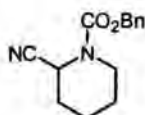
En un matràs de 100 ml de capacitat, de dues boques, proveït d'un embut d'addició constant, es varen dissoldre, sota atmosfera inert a la temperatura de 0°C, 500 mg (2,16 mmol) del compost **94** en 70 ml d'etanol i s'afegiren 410 mg (37,8 mmol) de NaBH_4 . A continuació s'efectuaren 10 addicions (una addició cada 15 minuts), de 20 gotes cadascuna, d'una dissolució de clorur d'hidrogen en etanol 2,4 N i s'agità durant 30 minuts addicionals. Transcorregut aquest temps, es neutralitzà el medi de reacció amb una dissolució aquosa saturada de bicarbonat sòdic i es va extreure diverses vegades amb clorur de metilè. La fase orgànica es va rentar amb brine, assecar amb sulfat sòdic anhidre, filtrar i concentrar a pressió reduïda, proporcionant 507 mg (rendiment 89%) del producte **95**, que es va utilitzar en la següent reacció sense prèvia purificació.

Dades espectroscòpiques del compost **95**:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1,30-2,10 (3m, 6H, H-3, H-4 i H-5); 3,00 (t, $J = 13,5$ Hz, 1H, H-6ax); 3,64 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H, OCH_2CH_3); 3,95 (d.a., $J = 13,5$ Hz, 1H, H-6eq); 5,15 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,18 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,48 (s.a., 1H, H-2) i 7,35 (m, 5H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75,4 MHz): 15,5 (OCH_2CH_3); 19,5 (C-4); 25,5 (C-5); 31,0 (C-3); 39,0 (C-6); 62,0 (OCH_2CH_3); 67,0 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 80,7 (C-2); 128,3, 128,4 i 128,9 (C-o, *m* i *p*); 135,0 (C-*ipso*).

EM (IE) m/ e (intensitat relativa): 264 ($M^+ + 1$, 1); 218 (31); 174 (36); 92 (20); 91 (100); 83 (18); 65 (31); 55 (20); 41 (15); 29 (20).



1-(Benziloxycarbonil)-2-cianopiperidina (96)

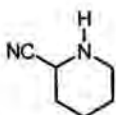
Sobre una suspensió formada per 242 mg (1,78 mmol) de clorur de zinc anhidre en 12 ml de clorur de metilè anhidre, mantinguda a -78°C sota atmosfera inert, s'afegiren 467 mg (1,78 mmol) del compost **95** (mescla de reacció) i, a continuació, s'afegiren 396 ml (2,97 mmol) de CNSiMe_3 . La mescla resultant s'agità durant 2 hores a -78°C i, transcorregut aquest temps, es deixà escalfar fins a 25°C , mantenint l'agitació durant tota la nit. Posteriorment, la mescla de reacció es va neutralitzar amb una dissolució aquosa saturada de bicarbonat sòdic i es va extreure 3 vegades amb clorur de metilè. La fase orgànica es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, filtrar i concentrar a pressió reduïda, proporcionant 390 mg d'un oli groc que es va purificar per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice emprant AcOEt /hexà com mescla d'eluent. D'aquesta manera s'obtingueren 204 mg (rendiment 47%) de la cianopiperidina **96**.

Dades espectroscòpiques del compost **96**:

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,60-2,10 (m, 6H, H-3, H-4 i H-5); 3,05 (td, $J = 13,5$ i $2,0$ Hz, 1H, H-6ax); 4,15 (d.a., $J = 13,5$ Hz, 1H, H-6eq); 5,15 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,30 (s.a., 1H, H-2); 7,35 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50,3 MHz): 20,2 (C-4); 24,4 (C-5); 28,4 (C-3); 41,6 (C-6); 44,3 (C-2); 68,0 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 117,5 (CN); 128,0, 128,3 i 128,5 (C-o, m i p); 136,0 (C-*ipso*).

EM (IE) m/ e (intensitat relativa): 245 ($M^+ + 1$, 4); 244 (M^+ , 18); 153 (82); 137 (35); 128 (84); 123 (24); 109 (94); 107 (24); 92 (80); 91 (100); 84 (35); 83 (48); 82 (26); 65 (43); 55 (17); 41 (15).



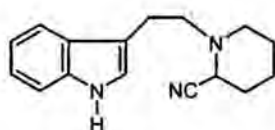
2-Cianopiperidina (97)¹³¹

En un matràs de 250 ml de capacitat (3 boques) es varen dissoldre 498 mg (2,05 mmol) del compost **96** en 100 ml d'acetat d'etil. A continuació s'afegiren 410 mg d'hidroxid de pal·ladi

al 20%, se saturà l'atmosfera d'hidrogen i s'agità durant una hora. La mescla de reacció així obtinguda es va filtrar a través de celita[®] i es concentrà a pressió reduïda, proporcionant 150 mg (rendiment 66%) de la 2-cianopiperidina (**97**).

Dades espectroscòpiques del compost **97**:

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 1,50-2,00 (m, 6H, H-3, H-4 i H-5); 2,95 (m, 2H, H-6); 4,05 (t.ap., *J* = 2,5 Hz, 1H, H-2).



1-[2-(3-Indolil)etil]-2-cianopiperidina (98)

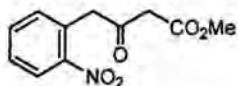
Una mostra de 30 mg (0,27 mmol) de la 2-cianopiperidina (**97**) es va dissoldre en 3 ml d'acetonitril i a la dissolució resultant s'afegiren 23 mg (0,27 mmol) de bicarbonat sòdic i 61 mg (0,27 mmol) de bromur de triptofil. La mescla de reacció s'agità durant 17 hores a la temperatura de reflux de l'acetonitril i, transcorregut aquest temps, s'abocà sobre aigua destil·lada i es va extreure diverses vegades amb clorur de metilè. Les fases orgàniques reunides es varen assecar amb sulfat sòdic anhidre, filtrar i concentrar a pressió reduïda, proporcionant 110 mg d'un oli taronja. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, emprant la mescla de dissolvents AcOEt/ciclohexà 1:2 com eluent, conduí a 35 mg (rendiment 51%) del producte **98**.

Dades espectroscòpiques del compost **98**:

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 1,55-1,95 (m, 6H, H-3, H-4 i H-5); 2,45 (td *J* = 11,5 i 2,6 Hz, 1H, H-6ax); 2,70-3,00 (m, 5H, CH₂CH₂-indole i H-6eq); 3,95 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H, H-2); 7,03 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, H-2, indole); 7,11 (t.ap., *J* = 7,2 Hz, 1H, H-5, indole); 7,20 (t.ap., *J* = 7,6 Hz, 1H, H-6, indole); 7,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-7, indole); 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-4, indole); 8,00 (s.a., 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100,6 MHz): 20,5 (C-4); 23,1 (C-5); 25,1 (CH₂CH₂-indole); 28,9 (C-5); 49,5 (C-6); 53,0 (C-2); 57,0 (CH₂CH₂-indole); 111,1 (C-7, indole); 113,7 (C-3, indole); 116,8 (CN); 118,8 (C-6, indole); 119,3 (C-4, indole); 121,6 (C-2, indole); 122,0 (C-5, indole); 127,4 (C-3a, indole); 131,8 (C-2, indole); 136,2 (C-7a, indole).

EM (IE) m/ e (intensitat relativa): 254 ($M^+ + 1$, 4); 253 (M^+ , 17); 226 (15); 144 (7); 130 (21); 124 (8); 123 (100); 97 (10); 96 (63); 55 (8); 41 (5).

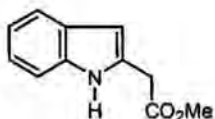


4-(2-Nitrofenil)-3-oxobutirat de metil (99) ¹²⁵

Es disposaren 8,72 g (48 mmol) d'àcid 2-nitrofenilacètic en un matràs de 50 ml de capacitat (dues boques) i a continuació s'addicionaren, a temperatura ambient sota atmosfera de nitrogen, 7 ml (96 mmol) de clorur de tionil. La mescla així obtinguda s'agità durant 1,5 hores a 50°C, eliminant posteriorment l'excés de clorur de tionil per evaporació a pressió reduïda. D'aquesta manera s'obtingué un residu oliós que es va addicionar gota a gota (via cànula), sota atmosfera inert a 0°C, sobre una dissolució formada per 200 ml de clorur de metilè anhidre, 6,94 g (48 mmol) de l'àcid de Meldrum (malonat d'isopropilidè) i 16,8 ml (96 mmol) de la base de Huning (*N*-etil-diisopropilamina). Transcorreguda una hora d'agitació a 0°C, s'agità a temperatura ambient durant una altra hora i, tot seguit, la mescla resultant es va rentar successivament amb una dissolució aquosa de HCl diluït (1 N), amb aigua destil·lada i finalment amb una dissolució aquosa saturada de NaCl. Els extractes orgànics s'assecaren, es filtraren i es concentraren a pressió reduïda, obtenint-se un oli marró, el qual es va dissoldre en 200 ml de metanol anhidre. La dissolució resultant s'escalfà a la temperatura de reflux durant 1,5 hores. La concentració de la mescla obtinguda a pressió reduïda proporcionà 11,2 g (rendiment 98%) del β -cetoester **99**, el qual es purificà per cristal·lització de metanol.

Dades espectroscòpiques del compost **99**:

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 3,64 (s, 2H, CH₂CO₂); 3,75 (s, 3H, CH₃O); 4,24 (s, 2H, ArCH₂CO); 7,31 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-6); 7,50 (m, 1H, H-4); 7,60 (m, 1H, H-5) i 8,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-3).



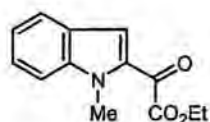
2-Indoleacetat de metil (100)

En un matràs de 2 litres de capacitat es varen dissoldre 6,37 g (27,0 mmol) del β -cetoester **99** en 76 ml d'acetona i, sobre aquesta mescla, s'addicionaren 725 ml d'una dissolució aquosa 3 M d'acetat amònic i 194 ml d'una dissolució aquosa de TiCl₃ al 15%. Transcorreguts 15 minuts d'agitació vigorosa a temperatura ambient, la mescla de reacció es

va extreure amb èter i els extractes orgànics reunits es varen rentar amb una dissolució aquosa saturada de NaCl i, posteriorment, s'assecaren, es filtraren i es concentraren a pressió reduïda. La purificació de l'oli taronja obtingut per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice emprant CH_2Cl_2 com eluent proporcionà 4,09 g (rendiment 80%) del 2-indoleacetat de metil (**100**).

Dades espectroscòpiques del compost **100**:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 3,76 (s, 3H, CH_3O); 3,85 (s, 2H, CH_2); 6,36 (s, 1H, H-3); 7,12 (m, 2H; H-5 i H-6); 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-7); 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-4) i 8,65 (s.a., 1H, NH).



1-Metil-2-indolegloxilat d'etil (101)¹²⁶

Preparació de l'1-metilindole:

Sobre una suspensió formada per 57,0 g (1,02 mol) d'hidròxid potàssic, prèviament polvoritzat, en 375 ml de dimetilsulfòxid anhidre s'addicionaren, a temperatura ambient sota atmosfera de nitrogen, 30,0 g (0,25 mol) d'indole. La mescla resultant s'agità durant 1 hora i 30 minuts i, posteriorment, s'addicionà lentament al matràs de reacció una dissolució formada per 32 ml (0,51 mol) de iodur de metil en 15 ml de dimetilsulfòxid. Transcorreguda 1 hora i 45 minuts d'agitació, el contingut del matràs s'abocà sobre gel i s'extragué amb èter. Els extractes orgànics reunits es rentaren amb aigua destil·lada, s'assecaren, es filtraren i es concentraren a pressió reduïda, obtenint-se un residu que, purificat per destil·lació al buit (82°C, 2 mbar), proporcionà 31,4 g (rendiment 93%) de l'1-metilindole.

Dades espectroscòpiques de l'1-metilindole:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 3,83 (s, 3H, CH_3); 6,56 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H, H-3), 7,10 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H, H-2); 7,20-7,37 (sc, 3H, H-5, H-6 i H-7) i 7,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-4).

Preparació del 2-lítio-1-metilindole:

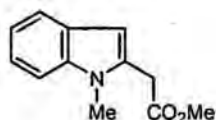
Sobre una dissolució formada per 70 ml (112 mmol d'una dissolució 1,6 M en hexà) d'*n*-butil·liti en 70 ml de THF anhidre a 0°C, s'addicionà lentament, sota atmosfera de nitrogen, una dissolució formada per 12,5 g (95,4 mmol) d'1-metilindole en 70 ml de THF anhidre. Finalitzada l'addició, la mescla de reacció s'escalfà a la temperatura de reflux del THF i s'agità durant 2 hores, observant-se la formació del derivat lític en forma d'un precipitat groc pàl·lid.

Preparació de l'1-metil-2-indoleglixilat d'etil (101):

Sobre una dissolució formada per 70 g (480 mmol) d'oxalat de dietil en 500 ml de THF anhidre mantinguda sota atmosfera de nitrogen a la temperatura de -78°C , s'addicionà molt lentament (duració aproximada de l'addició de 50 minuts) la suspensió de l'organolític preparada anteriorment i refredada a la temperatura de -78°C . Finalitzada l'addició, la mescla de reacció s'agità durant 1 hora a 0°C i, posteriorment, a temperatura ambient durant una altra hora. A continuació s'addicionaren 400 ml d'aigua destil·lada i la fase aquosa s'extragué amb acetat d'etil. Els extractes orgànics reunits, s'assecaren, es filtraren i es concentraren a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós, del qual s'eliminà l'excés d'oxalat de dietil per destil·lació a pressió reduïda. Tot seguit es purificà per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice emprant com eluent un gradient de dissolvents (hexà/clorur de metilè 7:3 i clorur de metilè), proporcionant 17,2 g (rendiment 78%) de l'indole **101**.

Dades espectroscòpiques del compost 101:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1,44 (t, $J = 4,8$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 4,08 (s, 3H, N- CH_3); 4,44 (q, $J = 4,8$ Hz, 2H, CH_2CH_3) i 7,20-7,70 (sc, 4H, ArH).



1-Metil-2-indoleacetat de metil (102)

Preparació de l'àcid 1-metil-2-indoleacètic:

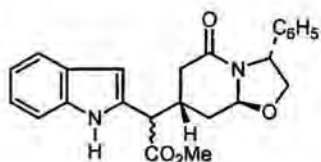
Una dissolució formada per 14,0 g (60,6 mmol) de l'indole **101**, 31,2 g (55,6 mmol) d'hidròxid potàssic i 46,8 ml (120 mmol) d'hidrat d'hidrazina al 80% en 90 ml d'etanol, s'agità sota atmosfera de nitrogen a la temperatura de reflux de l'etanol durant 5 hores. Transcorregut aquest temps, s'addicionaren de nou 31,2 g (55,6 mmol) d'hidròxid potàssic i, a continuació, es destil·là l'etanol de la mescla de reacció sota corrent de nitrogen. El residu resultant s'escalfà a $170-180^{\circ}\text{C}$ i s'agità durant 45 minuts. Posteriorment, la mescla es refredà a 0°C i es dissolgué en aigua destil·lada. La dissolució obtinguda s'acidificà amb àcid clorhídric 1 N fins a pH 3-4, s'extragué amb èter i els extractes orgànics reunits s'assecaren, es filtraren i es concentraren a pressió reduïda. D'aquesta manera s'obtingueren 9,0 g (rendiment 78%) de l'àcid 1-metil-2-indoleacètic, en forma de sòlid, el qual s'utilitzà en la següent reacció sense posterior purificació.

Preparació de l'1-metil-2-indoleacetat de metil (102):

Sobre una dissolució formada per 9,0 g (47,6 mmol) de l'àcid 1-metil-2-indoleacètic en èter anhidre a 0°C s'addicionà una dissolució de diazometà (122 mmol, generada prèviament) en èter. La mescla resultant s'agità durant 12 hores a temperatura ambient i, transcorregut aquest temps, la mescla s'assecà, es filtrà i es concentrà a pressió reduïda, obtenint-se 9,7 g (rendiment 99%) de l'indoleacetat **102**.

Dades espectroscòpiques del compost 102:

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 3,69 (s, 3H, CH₃); 3,71 (s, 3H, CH₃); 3,82 (s, 2H, CH₂CO₂); 6,40 (s, 1H, H-3); 7,06-7,20 (sc, 3H, H-5, H-6 i H-7) i 7,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-4).



(3R,7S,8aS)-3-Fenil- α -(2-indolil)-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina-7-acetat de metil (103a i 103b)

En un matràs de 100 ml, de dues boques, es varen dissoldre 520 mg (2,75 mmol) del 2-indoleacetat de metil (**100**) en 48 ml de THF anhidre i, sota atmosfera inert a la temperatura de -78°C, s'afegiren 3,72 ml (5,58 mmol d'una dissolució de 1,5 M en ciclohexà) de diisopropilamidur de liti, observant-se un canvi de color ràpid de la dissolució, de taronja a negre. La mescla així obtinguda es va agitar a -78°C durant 1 hora, transcorreguda la qual s'addicionaren 400 mg (1,86 mmol) de la lactama insaturada **9** dissolts en 5 ml de THF anhidre (via cànula) i s'agità durant 5 hores. La dissolució resultant es va abocar sobre una dissolució aquosa saturada de bicarbonat sòdic i es va extreure diverses vegades amb acetat d'etil. Els extractes orgànics reunits es varen assecar, filtrar i concentrar a pressió reduïda, obtenint-se 900 mg d'un oli fosc que es va purificar per cromatografia en columna flaix emprant èter com eluent. D'aquesta manera s'aïllaren i es separaren els productes de l'addició conjugada **103a** i **103b**, amb un pes total de 380 mg (rendiment 51%) en proporció relativa del 63:37, respectivament.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'Rf inferior (majoritari) **103a** (configuració de l'estereocentre en α del grup metoxicarbonil *S*), obtingut en forma pura en l'anterior cromatografia en columna:

IR (film): 3300 (NH, banda ampla), 1734 (COO) i 1646 (NCO) cm⁻¹.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 1,90 (m, 2H, H-8); 2,34 (dd, $J = 17,0$ i $7,0$ Hz, 1H, H-6); 2,64 (dd, $J = 17,0$ i $5,0$ Hz, 1H, H-6); 2,83 (m, 1H, H-7); 3,73 (dd, $J = 8,7$ i $7,5$ Hz, 1H, H-2); 3,74 (s, 3H, CH_3O); 3,80 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H, CHCO_2Me); 4,44 (t.ap., $J = 8,5$ Hz, 1H, H-2); 4,97 (t.ap., $J = 5,2$ Hz, 1H, H-8a); 5,38 (t.ap., $J = 7,8$ Hz, 1H, H-3); 6,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-3, *indole*); 7,11 (tm, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-5, *indole*); 7,19 (tm, $J = 7,2$ Hz, 1H, H-6, *indole*); 7,22-7,41 (m, 6H, ArH); 7,56 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, H-4, *indole*) i 8,75 (s.a., 1H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75,4 MHz): 29,6 (C-8); 32,7 (C-7); 36,5 (C-6); 48,9 (CHCO_2Me); 52,6 (CH_3O); 58,0 (C-3); 71,7 (C-2); 85,7 (C-8a); 102,7 (C-3, *indole*); 111,1 (C-7, *indole*); 119,9 (C-4, *indole*); 120,2 (C-5, *indole*); 122,1 (C-6, *indole*); 125,7 i 128,8 (C-o i m, *fenil*); 127,6 (C-p, *fenil*); 127,6 (C-3a, *indole*); 131,8 (C-2, *indole*); 136,4 (C-*ipso*, *fenil*); 139,4 (C-7a, *indole*); 168,6 (NCO) i 172,4 (COO).

$[\alpha]_D^{22} +12,2$ (c 0,5, EtOH).

EMAR calculat per $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: 404,1736. Trobat: 404,1734.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'Rf superior (minoritari) **103b** (configuració de l'estereocentre en α del grup metoxicarbonil *R*), obtingut en forma pura en l'anterior cromatografia en columna:

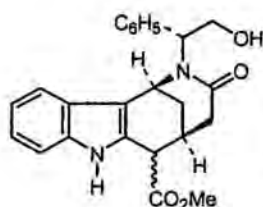
IR (NaCl): 3300 (NH, banda ampla), 1734 (COO) i 1647 (NCO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 2,09 (dt, $J = 14,2$ i $5,0$ Hz, 1H, H-8); 2,19 (ddd, $J = 14,2$, $7,7$ i $5,5$ Hz, 1H, H-8); 2,23 (dd, $J = 17,0$ i $7,5$ Hz, 1H, H-6); 2,40 (dd, $J = 17,0$ i $5,0$ Hz, 1H, H-6); 2,76 (m, 1H, H-7); 3,77 (s, 3H, CH_3O); 3,77 (s.o., 1H, H-2); 3,80 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H, CHCO_2Me); 4,48 (t.ap., $J = 8,5$ Hz, 1H, H-2); 5,07 (t.ap., $J = 5,2$ Hz, 1H, H-8a); 5,37 (t.ap., $J = 8,0$ Hz, 1H, H-3); 6,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-3, *indole*); 7,09 (tm, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-5, *indole*); 7,17 (tm, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-6, *indole*); 7,20-7,39 (m, 6H, ArH); 7,54 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, H-4, *indole*); i 8,70 (s.a., 1H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75,4 MHz): 31,0 (C-8); 33,0 (C-7); 35,1 (C-6); 48,9 (CHCO_2Me); 52,6 (CH_3O); 58,1 (C-3); 71,8 (C-2); 85,8 (C-8a); 103,1 (C-3, *indole*); 111,0 (C-7, *indole*); 120,0 (C-4, *indole*); 120,3 (C-5, *indole*); 122,2 (C-6, *indole*); 125,8 i 128,8 (C-o i m, *fenil*); 127,5 (C-3a, *indole*); 127,6 (C-p, *fenil*); 131,7 (C-2, *indole*); 136,4 (C-*ipso*, *fenil*); 139,5 (C-7a, *indole*); 168,7 (NCO) i 172,4 (COO).

$[\alpha]_D^{22} -45,1$ (c 0,2, EtOH).

Una mostra del compost **103b** purificada per recristal·lització d'èter/acetona/hexà mostrà un punt de fusió de 168-171°C. Anàlisi elemental calculada per $C_{24}H_{24}N_2O_4 \cdot 1/2H_2O$: C, 69,71; H, 6,09; N, 6,77. Trobada: C, 69,73; H, 5,90; N, 6,80.



(1S,5S)-2-[(1R)-1-Fenil-2-hidroxiètil]-6-(metoxicarbonil)-3-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indole
(**104a** i **104b**)

Ciclació a partir del compost 103a:

En un matràs de 10 ml de capacitat, de dues boques, es disposaren 100 mg (0,25 mmol) del compost **103a** en 3 ml de clorur de metilè anhidre. Posteriorment, a la temperatura de 0°C sota atmosfera de nitrogen, s'addicionaren 40 µl (0,37 mmol) de $TiCl_4$ i la mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 5 hores. A continuació s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de bicarbonat sòdic i es va extraure 3 vegades amb CH_2Cl_2 . Les fases orgàniques es varen assecar, filtrar i concentrar a pressió reduïda, obtenint-se un oli. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, emprant acetat d'etil com eluent, proporcionà 60 mg (rendiment 60%) dels isòmers **104a** i **104b** en proporció relativa 58:42, respectivament.

Ciclació a partir del compost 103b:

Procedint de forma anàloga a l'anterior, a partir de 125 mg (0,31 mmol) del compost **103b**, 50 µl (0,46 mmol) de $TiCl_4$ i 4 ml de clorur de metilè anhidre, s'obtingueren 88 mg dels tetracicles **104a** i **104b** en proporció relativa 13:87 amb un rendiment global del 70%.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d' R_f inferior **104a** (6S), obtingut en forma pura en l'anterior cromatografia en columna:

IR (Film): 1734 (COO) i 1617 (NCO) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): 2,17 (dt, $J = 13,2$ i $3,4$ Hz, 1H, H-12); 2,28 (dm, $J = 13,2$ Hz, 1H, H-12); 2,46 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H, H-4); 3,13 (m, 1H, H-4); 3,13 (m, 1H, H-5); 3,73 (s, 3H, CH_3O); 3,78 (s.a., 1H, H-6); 3,85 (dm, $J = 12,4$ Hz, 1H, H-2'); 4,04 (ddd, $J = 12,4$, $9,4$ i $6,2$ Hz, 1H, H-2'); 4,57 (t.ap., $J = 3,0$ Hz, 1H, H-1); 4,86 (dd, $J = 6,2$ i $2,5$ Hz, 1H, H-1'); 4,90 (m, 1H, OH); 7,10-7,50 (m, 9H, ArH) i 8,50 (s.a., 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 28,1 (C-5); 29,7 (C-12); 39,2 (C-4); 47,0 (C-6); 51,0 (C-1); 52,6 (CH_3O); 64,7 (C-2'); 70,4 (C-1'); 111,4 (C-8); 113,9 (C-11b); 118,1 (C-11); 120,6 (C-10); 122,7 (C-9); 125,1 (C-11a); 127,4 i 128,8 (C-o i m); 127,7 (C-p); 128,2 (C-6a); 136,2 (C-7a); 137,6 (C-*ipso*); 170,8 (NCO) i 171,0 (COO).

$[\alpha]_D^{22}$ -2,0 (c 0,55, EtOH).

EMAR calculat per: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: 404,1736. Trobat: 404,1739.

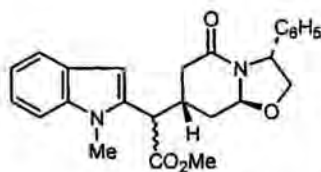
Dades espectroscòpiques del compost d'Rf superior **104b** (6R), obtingut en forma pura en l'anterior cromatografia en columna:

IR (Film): 1733 (COO) i 1620 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 2,05 (dm, $J = 13,0$ Hz, 1H, H-12); 2,27 (ddd, $J = 13,0, 4,5$ i $3,0$ Hz, 1H, H-12); 2,40 (d, $J = 19,0$ Hz, 1H, H-4); 3,00 (dd, $J = 19,0$ i $9,0$ Hz, 1H, H-4); 3,20 (m, 1H, H-5); 3,87 (s, 3H, CH_3O); 3,91 (dm, $J = 14,0$ Hz, 1H, H-2'); 4,05 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H, H-6); 4,11 (ddd, $J = 14,0, 9,3$ i $6,6$ Hz, 1H, H-2'); 4,59 (t.ap., $J = 2,7$ Hz, 1H, H-1); 4,81 (dd, $J = 9,3$ i $4,4$ Hz, 1H, OH); 4,93 (dd, $J = 6,6$ i $2,5$ Hz, 1H, H-1'); 7,10-7,45 (m, 9H, ArH) i 9,00 (s.a., 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 28,3 (C-5); 32,8 (C-12); 35,6 (C-4); 46,8 (C-6); 50,9 (C-1); 52,7 (CH_3O); 64,6 (C-2'); 70,2 (C-1'); 111,5 (C-8); 112,5 (C-11b); 118,1 (C-11); 120,4 (C-10); 122,4 (C-9); 125,0 (C-11a); 127,5 i 128,8 (C-o i m); 127,8 (C-p); 129,0 (C-6a); 136,3 (C-7a); 137,7 (C-*ipso*); 171,4 (NCO) i 171,5 (COO).

Una mostra del compost **104b** purificada per recristal·lització d'èter/hexà mostrà un punt de fusió de 202-206°C. EMAR calculat per $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: 404,1736. Trobat: 404,1735.



(3R,7S,8aS)-3-Fenil- α -(1-metil-2-indolil)-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina-7-acetat de metil (105a i 105b)

Preparació del diisopropilamidur de liti:

En un matràs de 100 ml de capacitat es disposaren 4 ml de THF anhidre i, a la temperatura de -78°C sota atmosfera inert, s'addicionaren 1,3 ml (2,08 mmols d'una dissolució 1,6 M en hexà) d'*n*-butil·liti. A continuació s'afegiren 0,31 ml (2,22 mmol) de diisopropilamina i la

mescla resultant s'agità durant 5 minuts a -78°C i, posteriorment, a 0°C durant 5 minuts més. Tot seguit la mescla de reacció es refredà de nou a -78°C .

Addició conjugada de l'1-metilindoleacetat de metil (102) a la lactama insaturada 9:

Sobre la dissolució d'LDA preparada anteriorment s'afegí gota a gota una dissolució formada per 422 mg (2,08 mmol) de l'indoleacetat de metil (**102**) dissolts en 30 ml de THF anhidre i la mescla resultant s'agità durant 30 minuts a -78°C , temps en el qual s'observà l'aparició d'una coloració verdosa. A continuació s'addicionaren via cànula 300 mg (1,39 mmol) de la lactama insaturada **9** dissolts en 5 ml de THF anhidre, es deixà escalfar fins a 0°C i s'agità durant 4 hores. La mescla de reacció així obtinguda s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de bicarbonat sòdic i s'extragué diverses vegades amb acetat d'etil. Les fases orgàniques reunides es varen assecar, filtrar i concentrar a pressió reduïda, obtenint-se 730 mg d'un oli que es va purificar mitjançant cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice emprant èter com eluent. D'aquesta manera s'obtingueren 230 mg d'una escuma (**105a**) i 140 mg d'un sòlid blanc (**105b**) (proporció relativa 62:38, respectivament) amb un rendiment global del 64%.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'Rf inferior (majoritari) **105a** (configuració de l'estereocentre en α del grup metoxicarbonil S), obtingut en forma pura en l'anterior cromatografia en columna:

IR (NaCl): 1737 (COO) i 1663 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,97 (dt, $J = 14,0$ i $5,0$ Hz, 1H, H-8); 2,06 (ddd, $J = 14,0$, $7,5$ i $5,2$ Hz, 1H, H-8); 2,43 (dd, $J = 17,0$ i $7,0$ Hz, 1H, H-6); 2,72 (ddd, $J = 17,0$, $5,0$ i $0,8$ Hz, 1H, H-6); 3,07 (m, 1H, H-7); 3,67 (s, 3H, CH_3N); 3,72 (dd, $J = 8,5$ i $7,0$ Hz, 1H, H-2); 3,77 (s, 3H, CH_3O); 3,82 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, CHCO_2Me); 4,45 (t.ap., $J = 8,5$ Hz, 1H, H-2); 4,83 (t.ap., $J = 5,3$ Hz, 1H, H-8a); 5,41 (t.ap., $J = 7,5$ Hz, 1H, H-3); 6,52 (s, 1H, H-3, *indole*); 7,12 (tm, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-5, *indole*); 7,23 (tm, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-6, *indole*); 7,24-7,42 (m, 6H, ArH) i 7,57 (dm, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-4, *indole*).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 30,0 (CH_3N); 30,0 (C-8); 31,3 (C-7); 37,0 (C-6); 47,2 (CHCO_2Me); 52,6 (CH_3O); 58,0 (C-3); 71,7 (C-2); 85,7 (C-8a); 101,5 (C-3, *indole*); 109,3 (C-7, *indole*); 119,9 (C-4, *indole*); 120,6 (C-5, *indole*); 121,9 (C-6, *indole*); 125,8 i 128,9 (C-o i m, *fenil*); 126,0 (C-3a, *indole*); 127,7 (C-p, *fenil*); 134,2 (C-2, *indole*); 137,5 (C-*ipso*, *fenil*); 139,6 (C-7a, *indole*); 168,7 (NCO) i 171,2 (COO).

$[\alpha]_D^{22} +53,8$ (c 0,5, CHCl_3).

Una mostra del compost **105a** purificada per recristal·lització d'èter mostrarà un punt de fusió de 65-69°C. Anàlisi elemental calculada per $C_{25}H_{26}N_2O_4$: C, 71,75; H, 6,26; N, 6,69. Trobada: C, 71,49; H, 6,63; N, 6,29.

Dades espectroscòpiques del compost d'Rf superior (minoritari) **105b** (configuració de l'estereocentre en α del grup metoxicarbonil *R*), obtingut en forma pura en l'anterior cromatografia en columna:

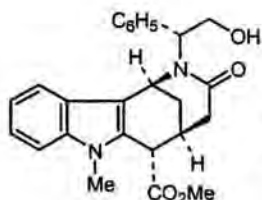
IR (NaCl): 1734 (COO) i 1661 (NCO) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): 2,12 (ddd, $J = 14,0, 6,0$ i $4,5$ Hz, 1H, H-8); 2,23 (dd, $J = 17,3$ i $6,0$ Hz, 1H, H-6); 2,31 (m, 1H, H-8); 2,48 (dd, $J = 17,3$ i $5,2$ Hz, 1H, H-6); 2,98 (m, 1H, H-7); 3,69 (s, 3H, CH_3N); 3,72 (s, 3H, CH_3O); 3,80 (dd, $J = 8,7$ i $7,5$ Hz, 1H, H-2); 3,87 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, $CHCO_2Me$); 4,52 (t.ap., $J = 8,3$ Hz, 1H, H-2); 5,14 (t.ap., $J = 5,5$ Hz, 1H, H-8a); 5,37 (t.ap., $J = 8,0$ Hz, 1H, H-3); 6,52 (s, 1H, H-3, *indole*); 7,10 (ddd, $J = 7,8, 7,0$ i $1,2$ Hz, 1H, H-5, *indole*); 7,20 (tm, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-6, *indole*); 7,25-7,40 (m, 6H, ArH) i 7,56 (dm, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-4, *indole*).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75,4 MHz): 29,8 (CH_3N); 31,0 (C-8); 32,7 (C-7); 35,4 (C-6); 46,6 ($CHCO_2Me$); 52,7 (CH_3O); 58,1 (C-3); 72,0 (C-2); 86,0 (C-8a); 101,0 (C-3, *indole*); 109,3 (C-7, *indole*); 119,9 (C-4, *indole*); 120,5 (C-5, *indole*); 121,9 (C-6, *indole*); 125,9 i 128,9 (C-o i m, *fenil*); 125,9 (C-3a, *indole*); 127,7 (C-p, *fenil*); 134,6 (C-2, *indole*); 137,4 (C-*ipso*, *fenil*); 139,7 (C-7a, *indole*); 168,5 (NCO) i 171,3 (COO).

$[\alpha]_D^{22} -123,6$ (c 0,5, $CHCl_3$).

Una mostra de l'isòmer **105b** es va purificar per recristal·lització d'èter, mostrant un punt de fusió de 240-245°C. Anàlisi elemental calculada per $C_{25}H_{26}N_2O_4 \cdot 1H_2O$: C, 68,79; H, 6,46; N, 6,41. Trobada: C, 68,70; H, 6,18; N, 6,40.



(1*S*,5*S*,6*S*)-2-[(1*R*)-1-Fenil-2-hidroxietil]-7-metil-6-(metoxicarbonil)-3-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-*b*]indole (**106a**)

Sobre una dissolució formada per 230 mg (0,55 mmol) del compost **105a** en 2 ml de clorur de metilè anhidre, mantinguda sota atmosfera inert a la temperatura de 0°C,

s'addicionaren 90 μl (0,82 mmol) de TiCl_4 i s'agità durant 2 hores. Transcorregut aquest temps, la mescla s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de bicarbonat sòdic i es va extreure amb CH_2Cl_2 diverses vegades. Dels extractes orgànics reunits, assecats, filtrats i concentrats a pressió reduïda, es varen obtenir 210 mg d'un producte que es va purificar per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice emprant acetat d'etil com eluent. D'aquesta manera s'obtingueren 100 mg (rendiment 44%) del tetracicle **106a** junt amb traces del seu epímer **106b** (6*R*). En tots els assaigs realitzats es va recuperar parcialment el producte de partida.

Dades espectroscòpiques del compost **106a**:

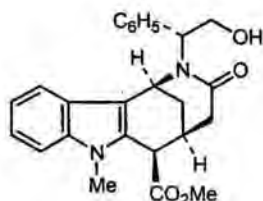
IR (KBr): 1731 (COO) i 1621 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 2,12 (dt, $J = 13,2$ i $3,3$ Hz, 1H, H-12); 2,28 (dm, $J = 13,2$ Hz, 1H, H-12); 2,46 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H, H-4); 3,09 (dm, $J = 10,0$ Hz, 1H, H-5); 3,17 (dd, $J = 18,0$ i $9,1$ Hz, 1H, H-4); 3,62 (s, 3H, CH_3N); 3,72 (s, 3H, CH_3O); 3,81 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H, H-6); 3,86 (ddd, $J = 14,5$, $4,3$ i $2,6$ Hz, 1H, H-2'); 4,05 (ddd, $J = 14,5$, $9,4$ i $6,3$ Hz, 1H, H-2'); 4,63 (t.a., $J = 2,7$ Hz, 1H, H-1); 4,86 (dd, $J = 9,4$ i $4,3$ Hz, 1H, OH); 4,92 (dd, $J = 6,3$ i $2,6$ Hz, 1H, H-1') i 7,10-7,50 (m, 9H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 29,1 (C-12); 29,6 (C-5); 30,2 (CH_3N); 39,2 (C-4); 46,9 (C-6); 51,2 (C-1); 52,6 (CH_3O); 64,6 (C-2'); 70,3 (C-1'); 109,5 (C-8); 112,6 (C-11b); 118,3 (C-11); 120,1 (C-10); 122,1 (C-9); 124,6 (C-11a); 127,4, 127,7, 128,7 (C-*o*, *m* i *p*); 130,3 (C-6a); 137,5 (C-7a); 137,6 (C-*ipso*); 170,9 (NCO) i 171,5 (COO).

$[\alpha]_D^{22}$ -6,1 (c 1,0, CH_2Cl_2).

Una mostra del compost **106a** purificada per recristal·lització d'èter/ CH_2Cl_2 mostrarà un punt de fusió de 205-208°C. Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 71,75; H, 6,26; N, 6,69. Trobada: C, 71,66; H, 6,27; N, 6,62.



(1*S*,5*S*,6*R*)-2-[(1*R*)-1-Fenil-2-hidroxiètil]-7-metil-6-(metoxicarbonil)-3-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-*b*]indole (106b)

A partir d'una dissolució formada per 50 mg (0,12 mmol) del compost **105b** en 4 ml de clorur de metilè anhidre i 20 μl (0,18 mmol) de TiCl_4 , seguint el procediment descrit per a

l'obtenció del tetracicles **104a** i **104b**, s'obtingueren, transcorregudes 5 hores de reacció a temperatura ambient, 40 mg d'un oli. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice emprant acetat d'etil com eluent, proporcionarà 10 mg de producte de partida inalterat i 25 mg (rendiment 50%) del compost ciclat **106b** (junt amb traces del seu epímer **106a**).

Dades espectroscòpiques del tetracicle **106b**:

IR (Film): 1733 (COO) i 1620 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 2,00 (m, 1H, H-12); 2,30 (dt, $J = 13,2$ i $3,3$ Hz, 1H, H-12); 2,54 (d, $J = 19,0$ Hz, 1H, H-4); 2,87 (dd, $J = 19,0$ i $8,2$ Hz, 1H, H-4); 3,15 (m, 1H, H-5); 3,57 (s, 3H, CH_3N); 3,85 (s, 3H, CH_3O); 3,90 (ddd, $J = 13,5$, $4,7$ i $2,9$ Hz, 1H, H-2'); 4,03 (ddd, $J = 13,5$, $9,3$ i $6,4$ Hz, 1H, H-2'); 4,18 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, H-6); 4,58 (m, 1H, H-1); 4,78 (m, 1H, OH); 4,85 (dd, $J = 6,1$ i $2,4$ Hz, 1H, H-1') i 7,10-7,50 (m, 9H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 29,6 (C-5); 30,5 (CH_3N); 32,8 (C-12); 35,5 (C-4); 46,2 (C-6); 50,8 (C-1); 52,6 (CH_3O); 64,7 (C-2'); 70,1 (C-1'); 109,5 (C-8); 112,4 (C-11b); 117,9 (C-11); 120,3 (C-10); 122,2 (C-9); 124,5 (C-11a); 125,5, 127,7, 128,8 (C-o, *m* i *p*); 131,3 (C-6a); 137,7 (C-7a); 138,0 (C-*ipso*); 170,2 (NCO) i 172,0 (COO).

En un dels intents inicials de ciclació del compost **105b**, la mescla de reacció s'agità a la temperatura de 0°C durant 2 hores i, posteriorment, durant 5 hores a temperatura ambient. D'aquesta manera es recuperà un 50% de producte de partida inalterat i s'observà la formació del compost **105c** (28%) resultant de l'epimerització de l'estereocentre de la posició C-8a de **105b**.

Dades espectroscòpiques del compost **105c**:

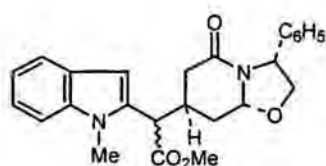
IR (Film): 1735 (COO) i 1657 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,70 (td, $J = 12,0$ i $10,0$ Hz, 1H, H-8); 1,88 (dd, $J = 17,8$ i $11,2$ Hz, 1H, H-6); 2,37 (ddd, $J = 17,8$, $5,8$ i $1,2$ Hz, 1H, H-6); 2,63 (dm, $J = 12,0$ Hz, 1H, H-8); 2,84 (m, 1H, H-7); 3,69 (s, 3H, CH_3N); 3,70 (s, 3H, CH_3O); 3,74 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, CHCO_2Me); 4,05 (dd, $J = 9,0$ i $1,2$ Hz, 1H, H-2); 4,19 (dd, $J = 9,0$ i $6,5$ Hz, 1H, H-2); 4,88 (dd, $J = 6,5$ i $1,2$ Hz, 1H, H-3); 4,96 (dd, $J = 10,0$ i $3,3$ Hz, 1H, H-8a); 6,50 (s, 1H, H-3, *indole*); 7,09 (tm, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-5, *indole*); 7,20 (tm, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-6, *indole*); 7,24-7,32 (m, 6H, ArH) i 7,55 (dm, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-4, *indole*).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 29,8 (CH_3N); 33,4 (C-7 i C-8); 36,0 (C-6); 48,6 (CHCO_2Me); 52,5 (CH_3O); 58,7 (C-3); 74,1 (C-2); 88,0 (C-8a); 101,0 (C-3, *indole*); 109,3 (C-7, *indole*); 119,9 (C-4, *indole*); 120,5 (C-5, *indole*); 121,8 (C-6, *indole*); 126,4 i 128,6 (C-*o* i *m*, *fenil*); 127,4 (C-3a, *indole*); 127,5 (C-*p*, *fenil*); 134,3 (C-2, *indole*); 137,4 (C-*ipso*, *fenil*); 141,1 (C-7a, *indole*); 165,6 (NCO) i 171,3 (COO).

$[\alpha]_D^{22}$ -91,5 (*c* 0,5, EtOH).

EMAR calculat per $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: 418,1892. Trobat: 418,1895.



(3*R*,7*R*,8*aR*)-3-Fenil- α -(1-metil-2-indolil)-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina-7-acetat de metil (107a i 107b)

Seguint el procediment descrit per a la reacció d'addició conjugada que condueix als compostos **105a** i **105b**, a partir de 2,2 ml (3,5 mmol d'una dissolució 1,6 M en hexà) d'*n*-butil·liti, 495 μl (3,5 mmol) de diisopropilamina, 708 mg (3,5 mmol) de l'1-metil-2-indoleacetat de metil (**102**) i 500 mg (2,32 mmol) de la lactama insaturada **10**, s'obtingué, transcorregudes 4 hores de reacció a la temperatura de 0°C, un oli marró. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, emprant com eluent una mescla d'AcOEt/hexà 2:1, proporcionà 520 mg (rendiment 53%) dels isòmers **107a** i **107b** en proporció relativa 37:63, respectivament.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'*R_f* inferior (minoritari) **107a** (configuració de l'estereocentre en α del grup metoxicarbonil *R*), obtingut en forma pura en l'anterior cromatografia en columna:

IR (NaCl): 1736 (COO) i 1666 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 2,03 (ddd, $J = 14,0, 9,0$ i $7,5$ Hz, 1H, H-8); 2,21 (dt, $J = 14,0$ i $4,5$ Hz, 1H, H-8); 2,28 (dd, $J = 17,0$ i $7,0$ Hz, 1H, H-6); 2,61 (dd, $J = 17,0$ i $5,7$ Hz, 1H, H-6); 3,14 (m, 1H, H-7); 3,66 (s, 3H, CH_3N); 3,79 (s, 3H, CH_3O); 3,85 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H, CHCO_2Me); 4,03 (dd, $J = 9,3$ i $0,9$ Hz, 1H, H-2); 4,15 (dd, $J = 9,3$ i $6,6$ Hz, 1H, H-2); 4,88 (dd, $J = 9,0$ i $4,5$ Hz, 1H, H-8a); 4,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, H-3); 6,52 (s, 1H, H-3, *indole*); 7,14 (tm, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-5, *indole*); 7,20-7,38 (m, 7H, ArH) i 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-4, *indole*).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 30,0 (CH_3N); 30,9 (C-8); 31,6 (C-7); 36,3 (C-6); 48,0 (CHCO_2Me); 52,6 (CH_3O); 58,5 (C-3); 74,2 (C-2); 85,9 (C-8a); 101,5 (C-3, *indole*); 109,3 (C-7, *indole*); 119,9 (C-4, *indole*); 120,5 (C-5, *indole*); 121,9 (C-6, *indole*); 126,3 i 128,6 (C-o i m, *fenil*); 127,5 (C-3a, *indole*); 127,7 (C-p, *fenil*); 134,4 (C-2, *indole*); 137,5 (C-*ipso*, *fenil*); 140,9 (C-7a, *indole*); 166,5 (NCO) i 171,3 (COO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -18,8 (c 1,0, CHCl_3).

EMAR calculat per $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: 418,1892. Trobat: 418,1891.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'Rf superior (majoritari) **107b** (configuració de l'estereocentre en α del grup metoxicarbonil S), obtingut en forma pura en l'anterior cromatografia en columna:

IR (KBr): 1736 (COO) i 1662 (NCO) cm^{-1} .

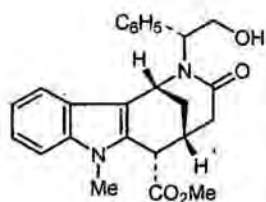
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 2,09 (dd, $J = 17,0$ i $7,2$ Hz, 1H, H-6); 2,24 (ddd, $J = 14,0$, $9,3$ i $7,2$ Hz, 1H, H-8); 2,37 (ddd, $J = 17,0$ i $6,0$ Hz, 1H, H-6); 2,40 (m, 1H, H-8); 3,00 (m, 1H, H-7); 3,72 (s, 3H, CH_3N); 3,73 (s, 3H, CH_3O); 3,85 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, CHCO_2Me); 4,10 (dd, $J = 9,0$ i $0,9$ Hz, 1H, H-2); 4,24 (dd, $J = 9,0$ i $6,0$ Hz, 1H, H-2); 4,94 (dd, $J = 6,0$ i $0,9$ Hz, 1H, H-3); 5,11 (dd, $J = 9,3$ i $4,5$ Hz, 1H, H-8a); 6,50 (s, 1H, H-3, *indole*); 7,09 (tm, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-5, *indole*); 7,15-7,38 (m, 7H, ArH) i 7,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-4, *indole*).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 29,9 (CH_3N); 31,7 (C-8); 32,9 (C-7); 35,4 (C-6); 47,7 (CHCO_2Me); 52,6 (CH_3O); 58,4 (C-3); 74,3 (C-2); 86,0 (C-8a); 101,1 (C-3, *indole*); 109,3 (C-7, *indole*); 119,9 (C-4, *indole*); 120,5 (C-5, *indole*); 121,9 (C-6, *indole*); 126,3 i 128,6 (C-o i m, *fenil*); 127,4 (C-3a, *indole*); 127,7 (C-p, *fenil*); 134,8 (C-2, *indole*); 137,4 (C-*ipso*, *fenil*); 140,9 (C-7a, *indole*); 166,5 (NCO) i 171,3 (COO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -10,5 (c 1,0, CHCl_3).

Punt de fusió de 132-140°C.

EMAR calculat per $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: 418,1892. Trobat: 418,1891.



(1*R*,5*R*,6*S*)-2-[(1*R*)-1-Fenil-2-hidroxiètil]-7-metil-6-(metoxicarbonil)-3-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-*b*]indole (**108b**)

Sobre una dissolució formada per 135 mg (0,32 mmol) del compost **107b** en 2 ml de clorur de metilè anhidre, mantinguda sota atmosfera inert a temperatura ambient, s'addicionaren 35 μ l (0,32 mmol) de TiCl_4 i la mescla de reacció resultant s'agità a la temperatura de reflux del CH_2Cl_2 . Transcorregudes dues hores de reacció, s'addicionaren de nou 35 μ l (0,32 mmol) de TiCl_4 , procés que es repetí novament 6 hores més tard i, posteriorment, es va agitar durant 18 hores addicionals. A continuació s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de bicarbonat sòdic, la qual es va extreure amb CH_2Cl_2 diverses vegades. Els extractes orgànics reunits es varen assecar, filtrar i concentrar a pressió reduïda, obtenint-se un oli negre. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, emprant el gradient de dissolvents AcOEt/hexà 4:1 i acetat d'etil, proporcionà 23 mg (rendiment 17%) del tetracicle **108b**. En els diversos assaigs efectuats es recuperà quantitats variables de producte de partida inalterat.

Dades espectroscòpiques del compost **108b**:

IR (KBr): 3350 (OH, banda ampla), 1735 (COO); 1620 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,90 (dm, $J = 13,0$ Hz, 1H, H-12); 2,24 (dt, $J = 13,0$ i 3,3 Hz, 1H, H-12); 2,52 (d, $J = 19,0$ Hz, 1H, H-4); 2,85 (dd, $J = 19,0$ i 8,1 Hz, 1H, H-4); 3,13 (m, 1H, H-5); 3,54 (s, 3H, CH_3N); 3,83 (s, 3H, CH_3O); 4,14 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H, H-6); 4,18-4,25 (m, 2H, H-2'); 4,54 (dd, $J = 3,6$ i 2,6 Hz, 1H, H-1); 5,67 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-1') i 7,10-7,50 (m, 9H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 29,3 (C-5); 30,4 (CH_3N); 33,6 (C-12); 34,9 (C-4); 46,2 (C-6); 47,4 (C-1); 52,6 (CH_3O); 62,3 (C-1'); 63,1 (C-2'); 109,3 (C-8); 113,0 (C-11b); 118,0 (C-11); 119,8 (C-10); 122,0 (C-9); 124,4 (C-11a); 127,5 (C-*p*); 127,6 i 128,6 (C-*o* i *m*); 131,6 (C-6a); 136,6 (C-7a); 137,3 (C-*ipso*); 170,8 (NCO) i 172,3 (COO).

$[\alpha]_D^{22} +40,5$ (*c* 1,0, CHCl_3).

Punt de fusió de 118°C.

En els intents inicials d'efectuar la ciclació, la reacció es dugué a terme seguint el procediment descrit per a l'obtenció dels tetracíclics **104a,b** i **106a,b**, amb un sol equivalent de TiCl_4 i mantenint l'agitació durant 6 hores a 0°C i 18 hores a temperatura ambient. S'observà la formació del producte **107c**, resultant de l'epimerització de la posició C-8a del compost **107b**.

Dades espectroscòpiques del compost **107c**:

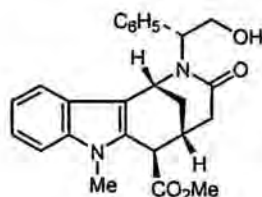
IR (Film): 1736 (COO); 1655 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,48 (td, $J = 12,3$ i $9,3$ Hz, 1H, H-8); 1,95 (dd, $J = 18,0$ i $11,7$ Hz, 1H, H-6); 2,52 (ddd, $J = 18,0$, $5,0$ i $1,8$ Hz, 1H, H-6); 2,57 (dm, $J = 12,3$ Hz, 1H, H-8); 2,86 (m, 1H, H-7); 3,71 (s, 3H, CH_3N); 3,73 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H, CHCO_2Me); 3,76 (s, 3H, CH_3O); 3,79 (dd, $J = 9,0$ i $7,8$ Hz, 1H, H-2); 4,51 (dd, $J = 9,0$ i $7,8$ Hz, 1H, H-2); 5,15 (dd, $J = 9,3$ i $4,2$ Hz, 1H, H-8a); 5,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-3); 6,51 (s, 1H, H-3, *indole*); 7,10 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-5, *indole*); 7,20-7,40 (m, 7H, ArH) i 7,58 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-4, *indole*).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 29,8 (CH_3N); 32,4 (C-7); 33,5 (C-8); 36,0 (C-6); 48,1 (CHCO_2Me); 52,4 (CH_3O); 57,9 (C-3); 72,6 (C-2); 87,9 (C-8a); 101,0 (C-3, *indole*); 109,2 (C-7, *indole*); 119,8 (C-4, *indole*); 120,3 (C-5, *indole*); 121,7 (C-6, *indole*); 126,0 i 128,7 (C-o i m, *fenil*); 127,3 (C-3a, *indole*); 127,6 (C-p, *fenil*); 134,0 (C-2, *indole*); 137,3 (C-*ipso*, *fenil*); 139,0 (C-7a, *indole*); 167,5 ((NCO) i 171,2 (COO).

$[\alpha]_D^{22} -34,6$ (c 1,0, CHCl_3).

Punt de fusió de $79-81^\circ\text{C}$.



(1*R*,5*R*,6*R*)-2-[(1*R*)-1-Fenil-2-hidroxiètil]-7-metil-6-(metoxicarbonil)-3-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-*b*]indole (**108a**)

En un matràs de 50 ml, de dues boques, es varen dissoldre 190 mg (0,45 mmol) del compost **107a** en 10 ml de clorur de metilè anhidre i, sota atmosfera inert, s'addicionaren 125 μl (0,12 mmol) de TiCl_4 . La mescla resultant s'agità a la temperatura de reflux del CH_2Cl_2 durant 17 hores, transcorregudes les quals s'addicionaren de nou 50 μl (0,45 mmol) de TiCl_4 i la mescla de reacció resultant es va refluir durant 4 hores més. A continuació s'abocà sobre una

dissolució aquosa saturada de bicarbonat sòdic i es va extraure amb CH_2Cl_2 . Dels extractes orgànics reunits, assecats, filtrats i concentrats a pressió reduïda, es va obtenir un oli negre. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, emprant com eluent un gradient (AcOEt/hexà 4:1, AcOEt i AcOEt/EtOH 98:2), va proporcionar 38 mg (rendiment 20%) del tetracicle **108a**, recuperant-se parcialment el producte de partida inalterat.

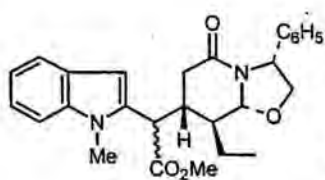
Dades espectroscòpiques del tetracicle **108a**:

IR (Film): 3375 (OH, banda ampla), 1733 (COO) i 1624 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 2,00 (dt, $J = 13,0$ i $3,0$ Hz, 1H, H-12); 2,20 (d.m, $J = 13,0$ Hz, 1H, H-12); 2,47 (d, $J = 18,6$ Hz, 1H, H-4); 3,05 (dm, $J = 9,6$ Hz, 1H, H-5); 3,16 (dd, $J = 18,6$ i $9,3$ Hz, 1H, H-4); 3,38 (s.a., 1H, OH); 3,58 (s, 3H, CH_3N); 3,68 (s, 3H, CH_3O); 3,80 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H-6); 4,25 (m, 2H, H-2'); 4,52 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, H-1); 5,57 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H, H-1') i 7,00-7,40 (m, 9H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 29,6 (C-5); 29,8 (C-12); 30,1 (CH_3N); 38,5 (C-4); 47,2 (C-6); 47,5 (C-1); 52,5 (CH_3O); 63,3 (C-1'); 63,7 (C-2'); 109,2 (C-8); 112,5 (C-11b); 118,3 (C-11); 119,6 (C-10); 121,9 (C-9); 124,5 (C-11a); 127,6 (C-*p*); 127,7 i 128,6 (C-*o* i *m*); 130,6 (C-6a); 136,4 (C-7a); 137,3 (C-*ipso*); 171,5 (NCO) i 171,5 (COO).

$[\alpha]_D^{22} +35,6$ (c 1,0, CHCl_3).



(3*R*,7*R*,8*S*,8*aR*)-8-Etil-3-fenil- α -(1-metil-2-indolil)-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina-7-acetat de metil (**109a** i **109b**)

En un matràs de 50 ml de capacitat, de dues boques, es disposaren, sota atmosfera inert a -78°C , 1,64 ml (2,46 mmol d'una dissolució 1,5 M en ciclohexà) de diisopropilamidur de liti en 6 ml de THF anhidre. Posteriorment, s'addicionà gota a gota al matràs de reacció una dissolució formada per 499 mg (2,46 mmol) de l'1-metilindoleacetat de metil (**102**) en 7 ml de THF anhidre. La mescla resultant s'agità durant una hora a -78°C i, a continuació, s'addicionaren 432 μl (2,46 mmol) d'HMPA. Una dissolució formada per 300 mg (1,23 mmol) de la lactama insaturada **11** en 4 ml de THF anhidre s'addicionà, via cànula, a la temperatura de -78°C , sobre la mescla de reacció anterior i, posteriorment, s'agità a 0°C durant 3 hores i, tot

seguit, durant 18 hores a temperatura ambient. Transcorregut aquest temps, la mescla s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de clorur amònic i s'extragué diverses vegades amb AcOEt. Les fases orgàniques reunides es varen rentar amb aigua destil·lada, a continuació, es varen assecar, filtrar i concentrar a pressió reduïda. La purificació de l'oli obtingut s'efectuà per cromatografia en columna flaix emprant com eluent la mescla AcOEt/hexà 8:2. D'aquesta manera s'obtingueren 480 mg (rendiment 87%) del producte resultant de l'addició conjugada en forma de 3 isòmers, **109a** i **109b** (ambdós 7*R*) i **109c** (7*S*), en proporció relativa 27:68:5, respectivament.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'*R_f* inferior **109a** (configuració de l'estereocentre en α del grup metoxicarbonil *S*), obtingut en forma pura en l'anterior cromatografia en columna:

IR (Film): 1736 (COO) i 1661 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,62 (m, 1H, CH_2 etil); 1,70 (m, 1H, CH_2 etil); 1,76 (m, 1H, H-8); 2,44 (dd, $J = 17,1$ i 7,0 Hz, 1H, H-6); 2,60 (dd, $J = 17,1$ i 4,2 Hz, 1H, H-6); 2,59 (m, 1H, H-7); 3,55 (s, 3H, CH_3N); 3,57 (s, 3H, CH_3O); 3,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, CHCO_2Me); 4,18 (m, 2H, H-2); 4,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-8a); 4,98 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H, H-3); 6,46 (s, 1H, H-3, *indole*); 7,10 (tm, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-5, *indole*); 7,21 (tm, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-6, *indole*); 7,28-7,44 (m, 6H, ArH) i 7,56 (dm, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-4, *indole*).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 10,3 (CH_3 etil); 25,1 (CH_2 etil); 29,8 (CH_3N); 35,0 (C-6); 37,6 (C-8); 42,8 (C-7); 46,5 (CHCO_2Me); 52,3 (CH_3O); 57,6 (C-3); 73,9 (C-2); 91,0 (C-8a); 101,6 (C-3, *indole*); 109,1 (C-7, *indole*); 119,7 (C-4, *indole*); 120,4 (C-5, *indole*); 121,6 (C-6, *indole*); 126,8 i 128,6 (C-*o* i *m*, *fenil*); 127,3 (C-3a, *indole*); 127,6 (C-*p*, *fenil*); 134,7 (C-2, *indole*); 137,3 (C-*ipso*, *fenil*); 140,9 (C-7a, *indole*); 167,1 (NCO) i 171,2 (COO).

$[\alpha]_D^{22}$ -70,0 (c 1,0, EtOH).

Punt de fusió de 149-152°C.

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 72,62; H, 6,77; N, 6,27. Trobada: C, 72,35; H, 6,77; N, 6,12.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'*R_f* superior (majoritari) **109b** (configuració de l'estereocentre en α del grup metoxicarbonil *R*), obtingut en forma pura en l'anterior cromatografia en columna:

IR (KBr): 1751 (COO) i 1676 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,11 (t, $J = 7,2$ CH_3 etil); 1,71 (m, 1H, CH_2 etil); 1,80 (m, 1H, H-8); 1,82 (m, 1H, CH_2 etil); 2,00 (dd, $J = 16,0$ i $2,5$ Hz, 1H, H-6); 2,11 (dd, $J = 16,0$ i $4,5$ Hz, 1H, H-6); 2,64 (dm, $J = 12,0$ Hz, 1H, H-7); 2,90 (s, 3H, CH_3N); 3,51 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H, CHCO_2Me); 3,68 (s, 3H, CH_3O); 4,20 (dd, $J = 9,3$ i $6,3$ Hz, 1H, H-2); 4,25 (dd, $J = 9,3$ i $1,5$ Hz, 1H, H-2); 4,65 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H, H-8a); 4,93 (dd, $J = 6,3$ i $1,5$ Hz, 1H, H-3); 6,40 (s, 1H, H-3, *indole*); 7,00 (ddd, $J = 8,0$, $6,0$ i $2,0$ Hz, 1H, H-5, *indole*); 7,11 (ddd, $J = 8,0$, $8,0$ i $1,0$ Hz, 1H, H-6, *indole*); 7,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, H-7, *indole*); 7,40-7,54 (m, 5H, *fenil*) i 7,47 (dt, $J = 8,0$ i $1,0$ Hz, 1H, H-4, *indole*).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 11,2 (CH_3 etil); 27,0 (CH_2 etil); 28,7 (CH_3N); 33,2 (C-6); 40,9 (C-7); 45,1 (C-8); 47,3 (CHCO_2Me); 52,3 (CH_3O); 57,3 (C-3); 73,9 (C-2); 91,5 (C-8a); 99,6 (C-3, *indole*); 109,5 (C-7, *indole*); 119,3 (C-4, *indole*); 120,0 (C-5, *indole*); 121,2 (C-6, *indole*); 127,4 (C-3a, *indole*); 127,6 i 128,6 (C-*o* i *m*, *fenil*); 127,7 (C-*p*, *fenil*); 135,3 (C-2, *indole*); 136,9 (C-*ipso*, *fenil*); 141,0 (C-7a, *indole*); 167,1 (NCO) i 171,8 (COO).

$[\alpha]_D^{22}$ -49,0 (c 1,0, EtOH).

Punt de fusió de 166-169°C.

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 72,62; H, 6,77; N, 6,27. Trobada: C, 72,74; H, 6,83; N, 6,28.

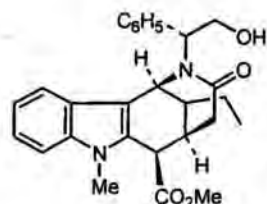
Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'Rf intermedi **109c** (7S), obtingut en forma pura en l'anterior cromatografia en columna:

IR (Film): 1734 (COO) i 1665 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,04 (t, $J = 7,5$ CH_3 etil); 1,25 (m, 1H, CH_2 etil); 1,93 (m, 1H, CH_2 etil); 2,11 (m, 1H, H-8); 2,24 (dd, $J = 18,6$ i $1,2$ Hz, 1H, H-6); 2,62 (dd, $J = 18,6$ i $7,0$ Hz, 1H, H-6); 3,10 (ddt, $J = 12,0$, $7,0$ i $2,1$ Hz, 1H, H-7); 3,66 (s, 3H, CH_3N); 3,80 (s, 3H, CH_3O); 3,94 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H, CHCO_2Me); 4,12 (m, 2H, H-2); 4,83 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, H-8a); 4,90 (dd, $J = 5,5$ i $3,0$ Hz, 1H, H-3); 6,48 (s, 1H, H-3, *indole*); 7,13 (td, $J = 8,1$ i $1,2$ Hz, 1H, H-5, *indole*); 7,21-7,38 (m, 7H, ArH) i 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-4, *indole*).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 11,6 (CH_3 etil); 18,3 (CH_2 etil); 30,2 (CH_3N); 32,5 (C-6); 34,7 (C-8*); 37,4 (C-7*); 47,1 (CHCO_2Me); 52,7 (CH_3O); 58,2 (C-3); 73,9 (C-2); 87,7 (C-8a); 101,8 (C-3, *indole*); 109,3 (C-7, *indole*); 119,9 (C-4, *indole*); 120,5 (C-5, *indole*); 121,9 (C-6, *indole*); 127,1 i

128,4 (C-o i m, fenil); 127,4 (C-3a, indole); 127,6 (C-p, fenil); 134,1 (C-2, indole); 137,5 (C-ipso, fenil); 140,5 (C-7a, indole); 165,9 (NCO) i 171,6 (COO).



(1*S*,5*R*,6*R*,12*S*)-12-Etil-2-[(1*R*)-1-fenil-2-hidroxietil]-7-metil-6-(metoxicarbonil)-3-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-*b*] indole (**110**)

Sobre una dissolució formada per 160 mg (0,36 mmol) del compost **109b** en 8 ml de clorur de metilè anhidre, s'afegiren 120 μ l (1,08 mmol) de TiCl_4 i la mescla resultant s'agità a la temperatura de 60°C. Transcorregudes 5 hores de reflux, la mescla de reacció s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de bicarbonat sòdic i s'extragué 3 vegades amb CH_2Cl_2 . Les fases orgàniques reunides es varen assecar, filtrar i concentrar. D'aquesta manera s'obtingueren 170 mg d'un oli que es va purificar per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, emprant AcOEt/hexà 8:2 com eluent, proporcionant 140 mg (rendiment 81%) del tetracicle **110**.

Dades espectroscòpiques del tetracicle **110**:

IR (KBr): 3375 (OH, banda ampla), 1736 (COO) i 1628 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 0,61 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,39 (m, 2H, CH_2 etil); 1,80 (m, 1H, H-12); 2,40 (d, $J = 19,0$ Hz, 1H, H-4); 2,76 (dd, $J = 19,0$ i 8,7 Hz, 1H, H-4); 2,86 (m, 1H, H-5); 3,57 (s, 3H, CH_3N); 3,85 (s, 3H, CH_3O); 3,91 (dd, $J = 12,5$ i 2,7 Hz, 1H, H-2'); 4,00 (dd, $J = 12,5$ i 5,4 Hz, 1H, H-2'); 4,15 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, H-6); 4,42 (m, 1H, H-1); 4,69 (dd, $J = 5,4$ i 2,7 Hz, 1H, H-1'); 4,90 (s.a., 1H, OH); 7,10-7,52 (m, 8H, ArH) i 7,65 (dm, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-11, indole).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 11,1 (CH_3 etil); 23,7 (CH_2 etil); 30,5 (CH_3N); 32,0 (C-4); 33,5 (C-5); 42,8 (C-12); 47,3 (C-6); 52,5 (CH_3O); 53,8 (C-1); 64,7 (C-2'); 70,6 (C-1'); 109,5 (C-8); 114,3 (C-11b); 117,7 (C-11); 120,0 (C-10); 121,9 (C-9); 124,5 (C-11a); 127,7 (C-p); 128,2 i 128,3 (C-o i m); 131,3 (C-6a); 137,3 (C-7a); 137,8 (C-ipso); 169,9 (NCO) i 171,8 (COO).

$[\alpha]_D^{22}$ -10,5 (c 1,0, EtOH).

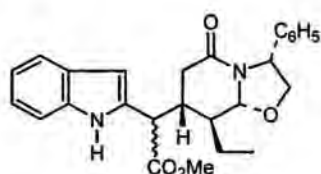
Una mostra del compost **110** purificada per recristal·lització d'èter/hexà mostrarà un punt de fusió de 115-117°C. Anàlisi elemental calculada per $C_{27}H_{30}N_2O_4 \cdot 1CH_2Cl_2$: C, 68,23; H, 6,44; N, 5,80. Trobada: C, 68,23; H, 6,51; N, 5,71.

En un dels assaigs de ciclació el rendiment en la formació del compost **110** va ser només d'un 60% i es va observar la formació (10%) del producte **109d** resultant de la isomerització de la posició C-8a de **109b**.

Dades espectroscòpiques del compost **109d**:

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): 1,11 (t, $J = 7,5$ CH₃etil); 1,29 (m, 2H, CH₂etil); 2,05 (dm, $J = 18,6$ Hz, 1H, H-6); 2,26 (m, 1H, H-8); 2,38 (dd, $J = 18,6$ i 7,5 Hz, 1H, H-6); 2,96 (m, 1H, H-7); 3,72 (s, 3H, CH₃N); 3,73 (s, 3H, CH₃O); 3,91 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H, CHCO₂Me); 4,18 (dd, $J = 9,0$ i 1,5 Hz, 1H, H-2); 4,27 (dd, $J = 9,0$ i 7,2 Hz, 1H, H-2); 4,91 (dd, $J = 7,2$ i 1,5 Hz, 1H, H-3); 5,17 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, H-8a); 6,53 (s, 1H, H-3, *indole*); 7,09 (td, $J = 7,8$ i 0,9 Hz, 1H, H-5, *indole*); 7,19-7,38 (m, 7H, ArH) i 7,56 (dm, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-4, *indole*).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75,4 MHz): 11,8 (CH₃etil); 18,8 (CH₂etil); 30,0 (CH₃N); 31,1 (C-6); 37,0 (C-7); 39,5 (C-8); 46,9 (CHCO₂Me); 52,6 (CH₃O); 58,3 (C-3); 73,9 (C-2); 87,7 (C-8a); 100,9 (C-3, *indole*); 109,4 (C-7, *indole*); 119,9 (C-4, *indole*); 120,5 (C-5, *indole*); 121,8 (C-6, *indole*); 127,1 i 128,4 (C-o i m, *fenil*); 127,4 (C-3a, *indole*); 127,6 (C-p, *fenil*); 135,1 (C-2, *indole*); 137,2 (C-*ipso*, *fenil*); 140,6 (C-7a, *indole*); 165,9 (NCO) i 171,3 (COO).



(3R,7R,8S,8aR)-8-Etil-3-fenil- α -(2-indolil)-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina-7-acetat de metil (111a i 111b)

S'addicionaren 1,55 g (8,22 mmol) d'indoleacetat de metil (**100**) dissolts en 25 ml de THF anhidre sobre una dissolució formada per 10,9 ml (16,4 mmol d'una dissolució 1,5 M en ciclohexà) de diisopropilamidur de liti en 20 ml de THF anhidre, mantinguda sota atmosfera inert a -78°C, i la mescla resultant s'agità durant 1 hora. A continuació s'afegiren 1,44 ml (8,2 mmol) d'HMPA i 734 mg (8,22 mmol) de CuCN i, posteriorment, s'addicionà (via cànula) 1,0 g (4,11 mmol) de la lactama insaturada **11** dissolt en 5 ml de THF anhidre. Transcorreguts 30 minuts a -78°C i 1 hora a 0°C, s'agità a temperatura ambient durant 15 hores. La mescla obtinguda es va abocar sobre una dissolució aquosa saturada de clorur amònic i es va extreure diverses vegades amb clorur de metilè. Les fases orgàniques reunides es rentaren amb una

dissolució aquosa saturada de bicarbonat sòdic i, a continuació, es varen assecar, filtrar i concentrar a pressió reduïda, proporcionant un oli. La purificació posterior es realitzà mitjançant cromatografia en columna emprant una columna Biotage Flash 40M (cartutx 4,0 X 15,0) amb un gradient d'AcOEt/hexà 6:4 fins a AcOEt com eluent. D'aquesta manera s'obtingueren 600 mg (rendiment 34%) del producte d'addició conjugada en forma de 2 isòmers **111a** i **111b** en proporció relativa 70:30, respectivament. En aquest assaig es varen també aïllar 325 mg de la lactama insaturada **11** i 140 mg de la **5-etil-1-[(1*R*)-1-fenil-2-hidroxietil]-1*H*-2-piridona (112)**.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'*R_f* inferior (majoritari) **111a**, (configuració de l'estereocentre en α del grup metoxicarbonil *S*), obtingut en forma pura en l'anterior cromatografia en columna:

IR (KBr): 3268 (NH, banda ampla), 1733 (COO) i 1665 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H i heteronuclear ^1H - ^{13}C): 0,79 (t, $J = 7,5$ Hz, CH_3 etil); 1,50 (m, 2H, CH_2 etil); 1,90 (m, 1H, H-8); 2,41 (m, 2H, H-6); 2,45 (m, 1H, H-7); 3,58 (s, 3H, CH_3O); 3,65 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, CHCO_2Me); 4,16 (m, 2H, H-2); 4,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-8a); 4,98 (m, 1H, H-3); 6,37 (s, 1H, H-3, *indole*); 7,09 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-5, *indole*); 7,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-6, *indole*); 7,33-7,43 (m, 6H, ArH); 7,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-4, *indole*) i 8,70 (s.a., 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 10,1 (CH_3 etil); 24,7 (CH_2 etil); 35,1 (C-6); 39,6 (C-7); 42,6 (C-8); 48,6 (CHCO_2Me); 52,4 (CH_3O); 57,8 (C-3); 74,1 (C-2); 91,1 (C-8a); 102,8 (C-3, *indole*); 111,0 (C-7, *indole*); 120,0 (C-4, *indole*); 120,2 (C-5, *indole*); 122,1 (C-6, *indole*); 126,8 i 128,6 (C-*o* i *m*, *fenil*); 127,8 (C-*p*, *fenil*); 128,6 (C-3a, *indole*); 132,6 (C-2, *indole*); 136,2 (C-*ipso*, *fenil*); 140,9 (C-7a, *indole*); 166,6 (NCO) i 172,8 (COO).

$[\alpha]_D^{22} -123,6$ (c 0,55, EtOH).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 70,73; H, 6,62; N, 6,34. Trobada: C, 71,05; H, 7,02; N, 6,05.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'*R_f* superior (minoritari) **111b**, (configuració de l'estereocentre en α del grup metoxicarbonil *R*), obtingut en forma pura en l'anterior cromatografia en columna:

IR (film): 3298 (NH, banda ampla), 1732 (COO) i 1664 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H i heteronuclear ^1H - ^{13}C): 1,09 (t, $J = 7,2$ Hz, CH_3 etil); 1,77 (m, 2H, CH_2 etil); 1,82 (m, 1H, H-8); 2,13 (dd, $J = 16,0$ i 4,2 Hz, 1H, H-6); 2,24 (dd, $J = 16,0$ i 5,7 Hz, 1H, H-6); 2,47 (m, 1H, H-7); 3,65 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H, CHCO_2Me); 3,76 (s, 3H, CH_3O); 4,14 (dd, $J = 9,0$ i 1,0 Hz, 1H, H-2); 4,21 (dd, $J = 9,0$ i 6,6 Hz, 1H, H-2); 4,70 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, H-8a); 4,94 (d, $J = 6,6$ i 1,0 Hz, 1H, H-3); 6,27 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H-3, *indole*); 7,04 (td, $J = 7,2$ i 1,2 Hz, 1H, H-5, *indole*); 7,11 (tm, $J = 7,2$ Hz, 1H, H-6, *indole*); 7,24-7,33 (m, 6H, ArH); 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-4, *indole*) i 8,62 (s.a., 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 10,7 (CH_3 etil); 25,3 (CH_2 etil); 33,8 (C-6); 40,1 (C-7); 44,2 (C-8); 49,0 (CHCO_2Me); 52,5 (CH_3O); 58,0 (C-3); 74,2 (C-2); 91,3 (C-8a); 102,6 (C-3, *indole*); 111,1 (C-7, *indole*); 119,7 (C-4, *indole*); 120,2 (C-5, *indole*); 121,9 (C-6, *indole*); 126,7 i 128,6 (C-o i m, *fenil*); 127,8 (C-p, *fenil*); 128,4 (C-3a, *indole*); 132,0 (C-2, *indole*); 136,1 (C-*ipso*, *fenil*); 140,6 (C-7a, *indole*); 167,1 (NCO) i 172,5 (COO).

$[\alpha]_D^{22}$ -348,5 (c 0,2, EtOH).

EMAR calculat per $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$: 432,2049. Trobat: 432,2040.

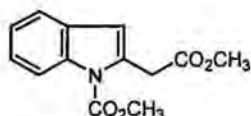
Dades espectroscòpiques de la piridona **112**:

IR (film): 3330 (banda ampla, OH) i 1668 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3 etil); 2,31 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2 etil); 4,13 (m, 1H, H-2'); 4,30 (dd., $J = 11,4$ i 4,8 Hz, 1H, H-2'); 6,29 (dd, $J = 7,2$ i 4,8 Hz, 1H, H-1'); 6,53 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H, H-3); 7,04 (dm, $J = 1,8$ Hz, 1H, H-6); 7,22 (dd, $J = 9,3$ i 2,7 Hz, 1H, H-4) i 7,26-7,39 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): 14,7 (CH_3 etil); 24,9 (CH_2 etil); 60,0 (C-1'); 63,2 (C-2'); 120,1 (C-3); 121,8 (C-5); 127,8 i 128,8 (C-o i m); 128,1 (C-p); 132,0 (C-6); 136,8 (C-*ipso*); 140,7 (C-4) i 162,8 (NCO).

Anàlisi elemental calculada per: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 71,79; H, 7,38; N, 5,40. Trobada: C, 71,62; H, 7,21; N, 5,59.

**1-(Metoxicarbonil)-2-indoleacetat de metil (113)**

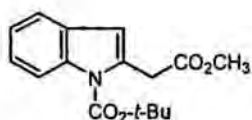
Sobre una dissolució formada per 200 mg (1,06 mmol) de l'indoleacetat **100** en 4 ml d'acetonitril anhidre, mantinguda en agitació sota atmosfera inert a temperatura ambient, s'addicionaren 0,22 ml (2,01 mmol) de dicarbonat de dimetil i 13 mg (0,11 mmol) de dimetilaminopiridina (DMAP). Transcorregudes 2 hores de reacció, s'addicionaren de nou 0,22 ml (0,22 mmol) de dicarbonat de dimetil, acció que es repetí 3 vegades més durant les següents 5 hores de reacció. Tot seguit, la mescla de reacció es concentrà a pressió reduïda i, posteriorment, es va dissoldre amb clorur de metilè i s'abocà sobre una dissolució saturada de bicarbonat sòdic. La fase aquosa es va extreure diverses vegades amb clorur de metilè i els extractes orgànics obtinguts s'assecaren amb sulfat sòdic anhidre, es filtraren i es concentraren a pressió reduïda. D'aquesta manera s'obtingueren 250 mg d'un producte que, per purificació mitjançant cromatografia en columna flaix emprant CH₂Cl₂/hexà 8:2 com eluent, proporcionà 170 mg (rendiment 65%) de l'indoleacetat **113**.

Dades espectroscòpiques del compost **113**:

IR (film): 1738 (COO) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 3,72 (s, 3H, CO₂CH₃); 4,02 (s, 5H, CH₂CO₂ i NCO₂CH₃); 6,52 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H, H-3, *indole*); 7,23 (t.ap., *J* = 8,0 Hz, 1H, H-6, *indole*); 7,28 (t.ap., *J* = 7,8 Hz, 1H, H-5, *indole*); 7,50 (dm, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-4, *indole*); 8,07 (d.ap., *J* = 8,0 Hz, 1H, H-7, *indole*).

¹³C-RMN (CDCl₃, 50,3 MHz): 36,0 (CH₂CO₂); 52,0 (CO₂CH₃); 53,5 (NCO₂CH₃); 111,1 (C-3, *indole*); 115,5 (C-7, *indole*); 120,2 (C-4, *indole*); 123,0 (C-5, *indole*); 124,2 (C-6, *indole*); 128,8 (C-3a, *indole*); 133,0 (C-2, *indole*); 136,2 (C-7a, *indole*); 152,1 (NCO) i 170,6 (COO).

**1-(tert-Butoxicarbonil)-2-indoleacetat de metil (114)**

En un matràs de 25 ml de capacitat (dues boques) es disposaren, sota atmosfera inert a temperatura ambient, 500 mg (2,6 mmol) del 2-indoleacetat de metil (**100**) en 3 ml d'acetonitril anhidre. Posteriorment s'addicionaren 567 mg (2,6 mmol) de bicarbonat de di-*tert*-butil dissolts en 2 ml d'acetonitril anhidre i 33 mg (2,6 mmol) de DMAP. La mescla així obtinguda s'agità a temperatura ambient durant 3 hores. Transcorregut aquest temps, la dissolució resultant es

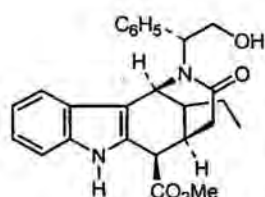
concentrà a pressió reduïda i el residu obtingut es va dissoldre amb clorur de metilè i s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de bicarbonat sòdic. La fase aquosa es va extreure amb clorur de metilè i dels extractes orgànics reunits, assecats, filtrats i concentrats a pressió reduïda, s'obtingueren 780 mg d'un oli fosc. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, emprant com eluent la mescla AcOEt/hexà 1:4, proporcionà 600 mg (rendiment 87%) de l'indoleacetat protegit **114**.

Dades espectroscòpiques del compost **114**:

IR (film): 1732 (COO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 1,66 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3,70 (s, 3H, CO_2CH_3); 4,04 (s, 2H, CH_2CO_2); 6,47 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H, H-3, *indole*); 7,20 (td, $J = 7,4$ i $1,2$ Hz, 1H, H-6, *indole*); 7,28 (td, $J = 7,4$ i $2,0$ Hz, 1H, H-5, *indole*); 7,48 (dm, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-4, *indole*); 8,09 (d.ap., $J = 8,0$ Hz, 1H, H-7, *indole*).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50,3 MHz): 28,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 36,1 (CH_2CO_2); 51,9 (CO_2CH_3); 84,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 110,2 (C-3, *indole*); 115,6 (C-7, *indole*); 120,1 (C-4, *indole*); 122,6 (C-5, *indole*); 123,9 (C-6, *indole*); 128,7 (C-3a, *indole*); 133,1 (C-2, *indole*); 136,4 (C-7a, *indole*); 150,3 (NCO) i 170,6 (COO).



(1S,5R,6R,12S)-12-Etil-2-[(1R)-1-fenil-2-hidroxiètil]-6-(metoxicarbonil)-3-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indole (**115**)

A partir de l'isòmer **111a**:

Aplicant el procediment descrit per a la ciclació del compost **109b** que condueix al tetracicle **110**, a partir d'una dissolució formada per 650 mg (1,5 mmol) del compost **111a** en 30 ml de CH_2Cl_2 anhidre i 500 μl (4,5 mmol) de TiCl_4 , s'obtingueren 500 mg d'un oli negre. La posterior purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, emprant AcOEt/hexà 7:3 com eluent, proporcionà 225 mg (rendiment 35%) del compost ciclat **115**.

A partir de l'isòmer **111b**:

Aplicant el procediment anterior, a partir de 550 mg (1,27 mmol) de l'oxazolopiperidona **111b**, 420 μl (3,81 mmol) de TiCl_4 i 26 ml de clorur de metilè anhidre, s'obtingueren,

transcorregudes 5 hores a reflux, 570 mg d'un oli negre. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, emprant com eluent la mescla AcOEt/hexà 7:3, conduí a 280 mg (rendiment 51%) del tetracicle **115**.

Dades espectroscòpiques del tetracicle **115**:

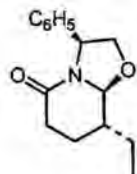
IR (KBr): 3254 i 3409 (NH i OH, bandes amples), 1736 (COO) i 1620 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H i heteronuclear ^1H - ^{13}C): 0,58 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,27 (m, 1H, CH_2 etil); 1,35 (m, 1H, CH_2 etil); 1,82 (m, 1H, H-12); 2,27 (d, $J = 19,0$ Hz, 1H, H-4); 2,83 (dd, $J = 19,0$ i 8,7 Hz, 1H, H-4); 2,86 (m, 1H, H-5); 3,84 (s, 3H, CH_3O); 3,84 (m, 1H, H-2'); 3,86 (m, 1H, H-2'); 4,01 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, H-6); 4,43 (m, 1H, H-1); 4,67 (dd, $J = 6,0$ i 2,5 Hz, 1H, H-1'); 4,85 (s.a., 1H, OH); 7,19-7,39 (m, 7H, ArH); 7,47 (dd, $J = 8,0$ i 1,0 Hz, 1H, H-8); 7,60 (dd, $J = 8,5$ i 2,0 Hz, 1H, H-11) i 9,02 (s.a., 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 11,2 (CH_3 etil); 24,1 (CH_2 etil); 32,8 (C-5); 33,1 (C-4); 42,9 (C-12); 47,8 (C-6); 52,6 (CH_3O); 54,6 (C-1); 64,9 (C-2'); 71,4 (C-1'); 111,6 (C-8); 114,4 (C-11b); 117,9 (C-11); 120,3 (C-10); 122,3 (C-9); 124,8 (C-11a); 127,8 (C-*p*); 128,4 i 128,4 (C-*o* i *m*); 129,1 (C-6a); 136,5 (C-7a); 137,8 (C-*ipso*); 171,0 (NCO) i 171,2 (COO).

$[\alpha]_D^{22} -8,8$ (c 0,5, EtOH).

Una mostra del compost **115** recristal·litzada d'èter mostrarà un punt de fusió de 176-180°C. Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 71,46; H, 6,57; N, 6,41. Trobada: C, 71,20; H, 6,39; N, 6,26.



(3*S*,8*R*,8*aS*)-8-Etil-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (*ent*-4)

Preparació de l'(*S*)-fenilglicinol:

Aplicant un procediment anàleg al descrit per a la preparació de l'(*R*)-fenilglicinol, a partir de 40,0 g (0,26 mol) de (+)-(*S*)-fenilglicina, 23,6 g (0,64 mol) de NaBH_4 en 680 ml de THF

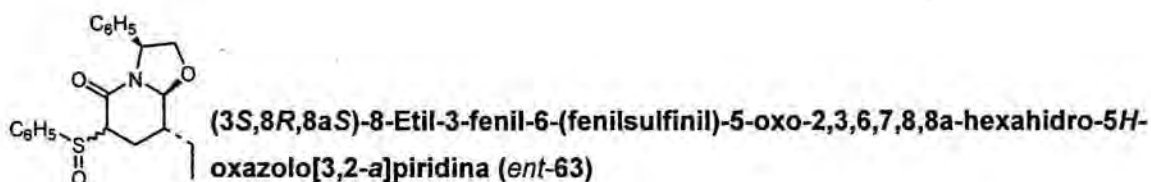
anhidre i 66,0 g (0,26 mol) de I_2 en 171 ml de THF anhidre, es varen obtenir 30,0 g d'(*S*)-fenilglicinol (rendiment 83%).

$[\alpha]_D^{22} +26,0$ (c 0,7, MeOH).

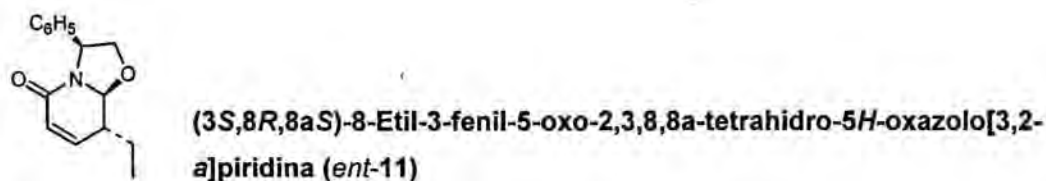
Preparació de l'oxazolopiperidona ent-4:

Seguint el procediment emprat per a la preparació de l'oxazolopiperidona **4**, a partir d'una suspensió formada per 8,0 g (58,4 mmol) del (-)-(*S*)-fenilglicinol en 191 ml d'èter anhidre, 32,0 g (225 mmol) de Na_2SO_4 anhidre i 9,1 g (57,8 mmol) de l'aldehid-ester **31**, s'obtingueren 1,22 g (rendiment 8,6%) de l'oxazolopiperidona *ent-4*¹ i 9,5 g (rendiment 67%) de l'oxazolopiperidona *ent-4*.

$[\alpha]_D^{22} +22,0$ (c 1,0, EtOH).

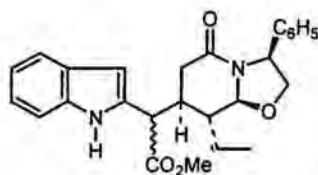


Reproduint el procediment emprat per a la preparació del compost **63**, a partir de 2,0 g (8,16 mmol) de l'oxazolopiperidona *ent-4* en 30 ml de THF anhidre, 2,5 g (16,3 mmol) de fenilsulfinat de metil i 2,0 g (50,0 mmol) d'hidrur potàssic al 20% s'obtingueren 2,9 g d'una mescla dels quatre possibles isòmers corresponents al compost *ent-63* (rendiment 96%).



A partir d'una dissolució formada per 18,0 g (48,8 mmol) de l'oxazolopiperidona *ent-63* en 580 ml de toluè anhidre i 28,6 g (268 mmol) de carbonat sòdic, seguint el procediment descrit per a l'obtenció de la lactama insaturada **11**, s'obtingueren 10,1 g (rendiment 85%) del compost *ent-11*.

$[\alpha]_D^{22} -118,2$ (c 1,0, $CHCl_3$).



(3S,7S,8R,8aS)-8-Etil-3-fenil- α -(2-indolil)-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina-7-acetat de metil
(*ent*-111a i *ent*-111b)

Emprant el procediment aplicat per a la reacció d'addició conjugada que condueix als compostos **111a** i **111b**, a partir de 1,86 g (9,87 mmol) d'indoleacetat de metil (**100**) dissolts en 30 ml de THF anhidre, una dissolució formada per 13,1 ml (19,7 mmol d'una dissolució 1,5 M en ciclohexà) de diisopropilamidur de liti en 30 ml de THF anhidre, 1,7 ml (9,87 mmol) d'HMPA, 883 mg (9,87 mmol) de CuCN i 1,2 g (4,93 mmol) de la lactama insaturada *ent*-11 dissolts en 5 ml de THF anhidre, s'obtingueren 738 mg (rendiment 34%) dels productes de l'addició conjugada *ent*-111a i *ent*-111b en proporció relativa 70:30, respectivament. En tots els assaigs es recuperà parcialment els productes de partida *ent*-11 i **100** i s'observà la formació de quantitats variables del compost *ent*-112.

ent-111a: $[\alpha]_D^{22} +115,9$ (c 0,55, EtOH).

ent-111b: $[\alpha]_D^{22} +358,1$ (c 0,2, EtOH).

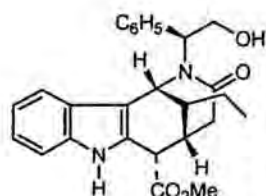
En un dels assaigs efectuats a partir de la lactama insaturada *ent*-11, se substituï el cianur cuprós per 2 equivalents de clorur de trimetilsilil. En aquesta ocasió s'obtingueren els productes d'addició conjugada *ent*-111a i *ent*-111b en proporció relativa 40:60, respectivament, amb un rendiment global del 32%, i un tercer compost, *ent*-111c (4%), isòmer en C-7 dels anteriors.

Dades espectroscòpiques del compost *ent*-111c:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear $^1\text{H-}^1\text{H}$ i heteronuclear $^1\text{H-}^{13}\text{C}$): 1,17 (t, $J = 7,5$ CH₃etil); 1,54 (m, 1H, CH₂etil); 1,78 (m, 1H, CH₂etil); 2,15 (m, 1H, H-8); 2,24 (dd, $J = 17,4$ i 5,4 Hz, 1H, H-6); 2,33 (dd, $J = 17,4$ i 4,8 Hz, 1H, H-6); 2,97 (m, 1H, H-7); 3,72 (s, 3H, CH₃O); 3,97 (dd, $J = 9,3$ i 1,5 Hz, 1H, H-2); 4,00 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H, CHCO₂Me); 4,04 (dd, $J = 9,3$ i 6,6 Hz, 1H, H-2); 4,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-8a); 4,75 (d, $J = 6,6$ i 1,5 Hz, 1H, H-3); 6,42 (s, 1H, H-3, *indole*); 7,08 (tm, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-5, *indole*); 7,17 (tm, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-6, *indole*); 7,24-7,32 (m, 6H, ArH); 7,53 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-4, *indole*) i 8,67 (s.a., 1H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear $^1\text{H-}^{13}\text{C}$): 11,7 (CH₃etil); 20,8 (CH₂etil); 35,1 (C-6); 36,5 (C-7); 43,6 (C-8); 44,9 (CHCO₂Me); 52,5

(CH₃O); 58,6 (C-3); 73,8 (C-2); 89,8 (C-8a); 103,3 (C-3, *indole*); 111,1 (C-7, *indole*); 119,7 (C-4, *indole*); 120,1 (C-5, *indole*); 121,9 (C-6, *indole*); 126,1 i 128,3 (C-*o* i *m*, *fenil*); 127,3 (C-*p*, *fenil*); 127,6 (C-3a, *indole*); 132,4 (C-2, *indole*); 136,5 (C-*ipso*, *fenil*); 141,2 (C-7a, *indole*); 166,5 (NCO) i 172,6 (C=O).



(1R,5S,6S,12R)-12-Etil-2-[(1S)-1-fenil-2-hidroxietil]-6-(metoxicarbonil)-3-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-*b*]indole (*ent*-115)

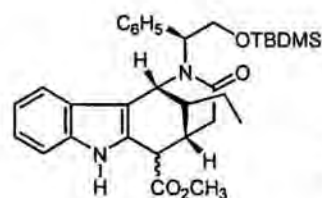
A partir de l'isòmer ent-111a:

Aplicant el procediment descrit per a la ciclació del compost **111a** que condueix al tetracicle **115**, a partir d'una dissolució formada per 870 mg (2,01 mmol) del compost *ent*-**111a** en 46 ml de CH₂Cl₂ anhidre i 660 µl (6,03 mmol) de TiCl₄, s'obtingueren, transcorregudes 4 hores de reflux, 315 mg (rendiment 36%) del compost ciclat *ent*-**115**.

A partir de l'isòmer ent-111b:

Aplicant el procediment anterior, a partir de 500 mg (1,15 mmol) de l'oxazolopiperidona *ent*-**111b**, 380 µl (3,45 mmol) de TiCl₄ i 26 ml de clorur de metilè anhidre, s'obtingueren, transcorregudes 4 hores de reflux, 570 mg d'un oli negre. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice, emprant acetat d'etil com eluent, conduí a 240 mg (rendiment 48%) del tetracicle *ent*-**115**.

$[\alpha]_D^{22} +7,5$ (c 0,5, EtOH).



(1R,5S,12R)-12-Etil-2-[(1S)-1-fenil-2-(*tert*-butildimetil)sililoxietil]-6-(metoxicarbonil)-3-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-*b*] indole (121a i 121b)

Sobre una dissolució formada per 200 mg (0,46 mmol) del compost *ent*-**115** i 3 ml de DMF anhidre, mantinguda sota atmosfera inert a la temperatura de 35°C, s'addicionaren 170 mg (1,12 mmol) de clorur de *tert*-butildimetilsilil i 166 mg (2,43 mmol) d'imidazole. La mescla resultant s'agità a 35°C durant 10 hores, transcorregudes les quals s'abocà sobre una dissolució aquosa saturada de clorur sòdic i s'extragué diverses vegades amb èter. Les fases

orgàniques reunides es varen rentar amb aigua destil·lada, assecar amb sulfat sòdic anhidre, filtrar i concentrar a pressió reduïda, proporcionant 250 mg d'un oli marró. La purificació per cromatografia en columna sobre gel de sílice, emprant AcOEt/hexà 1:1 com eluent, rendí 222 mg (rendiment 89%) dels isòmers **121a** i **121b**, en proporció relativa 72:28, respectivament.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'Rf inferior (majoritari) **121a** (6R), obtingut en forma pura en l'anterior cromatografia en columna:

IR (KBr): 3296 (NH), 1737 (COO) i 1627 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): -0,31 i -0,28 (2s, 6H, CH_3Si); 0,67 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0,74 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3etil); 1,37 (m, 2H, CH_2etil); 2,11 (td, $J = 7,2$ i 2,1 Hz, 1H, H-12); 2,21 (dd, $J = 15,5$ i 9,0 Hz, 1H, H-4); 2,90 (m, 2H, H-4 i H-5); 3,70 (s, 3H, CH_3O); 3,75 (s, 1H, H-6); 4,00 (dd, $J = 10,0$ i 5,0 Hz, 1H, H-2'); 4,36 (dd, $J = 10,0$ i 8,0 Hz, 1H, H-2'); 4,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-1); 4,59 (dd, $J = 8,0$ i 5,0 Hz, 1H, H-1'); 7,09-7,64 (m, 9H, ArH) i 8,54 (s.a., 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): -5,8 i -5,7 (CH_3Si); 11,2 (CH_3etil); 17,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 23,8 (CH_2etil); 25,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 32,5 (C-5); 36,4 (C-4); 40,1 (C-12); 48,6 (C-6); 52,4 (CH_3O); 54,5 (C-1); 64,8 (C-2'); 70,2 (C-1'); 111,0 (C-8); 116,0 (C-11b); 118,7 (C-11); 120,1 (C-10); 122,2 (C-9); 125,2 (C-11a); 127,3, 127,9, 128,1 i 128,5 (C-o, m i p i C-6a); 136,4 (C-7a); 139,5 (C-*ipso*); 169,3 (NCO) i 171,1 (COO).

$[\alpha]_D^{22}$ -16,8 (c 0,5, CHCl_3).

Una mostra del compost **121a** presentà un punt de fusió de 197-199°C. Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$: C, 70,29; H, 7,74; N, 5,12. Trobada: 70,24; H, 7,80; N, 5,02.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'Rf superior (minoritari) **121b** (6S), obtingut en forma pura en l'anterior cromatografia en columna:

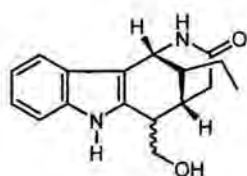
IR (NaCl): 3433 (NH), 1737 (COO) i 1632 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): -0,31 i -0,27 (2s, 3H, CH_3Si); 0,65 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0,70 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3etil); 1,32 (m, 2H, CH_2etil); 1,84 (m, 1H, H-12); 2,15 (d, $J = 19,0$ Hz, 1H, H-4); 2,72 (dd, $J = 19,0$ i 9,0 Hz, 1H, H-4); 2,86 (m, 1H, H-5); 3,84 (s, 3H, CH_3O); 4,00 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H, H-6); 4,06 (dd, $J = 10,0$ i 5,4 Hz, 1H, H-2'); 4,31 (dd, $J = 10,0$ i 7,5 Hz, 1H, H-2'); 4,56 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H-1); 4,59 (dd, $J = 7,5$ i 5,4 Hz, 1H, H-1'); 7,09-7,62 (m, 9H, ArH) i 8,95 (s.a., 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz): -5,8 i -5,7 (CH_3Si); 11,3 (CH_3etil); 17,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 24,1 (CH_2etil); 25,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 32,7 (C-5); 33,2 (C-4); 43,4 (C-12); 48,0 (C-6); 52,5 (CH_3O); 54,6 (C-1); 64,8 (C-2'); 70,4 (C-1'); 111,1 (C-8); 114,8 (C-11b); 118,7 (C-11); 120,1 (C-10); 122,1 (C-9); 125,2 (C-11a); 127,4, 128,0, 128,7 i 128,8 (C-o, *m* i *p* i C-6a); 136,5 (C-7a); 139,6 (C-*ipso*); 169,5 (NCO) i 171,4 (COO).

$[\alpha]_D^{22}$ -6,1 (c 0,25, CHCl_3).

EMAR calculat per $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$: 546,2913. Trobat: 546,2953.



(1*R*,5*S*,12*R*)-12-Etil-6-(hidroximetil)-3-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-*b*]indole (122a i 122b)

En un matràs de 100 ml, de 3 boques, equipat d'agitació magnètica, un condensador i una sortida de gasos es varen condensar, a la temperatura de -78°C , 30 ml de NH_3 líquid. Tot seguit, es deixà pujar la temperatura fins a -33°C (temperatura de reflux de l'amoníac) i s'addicionà sodi en petits trossos fins que la mescla de reacció adquirí un color blau intens. Transcorreguts 5 minuts s'afegiren 250 mg (0,58 mmol) del tetracicle *ent*-115 dissolts en 3 ml de THF anhidre i s'agità durant 3 hores a -33°C . A continuació s'afegí clorur amònic sòlid fins a la desaparició del color blau, i la dissolució així obtinguda s'agità a temperatura ambient sota corrent d'argó durant 4 hores per tal d'afavorir l'eliminació de l'amoníac. El residu obtingut es va digerir amb clorur de metilè i la suspensió resultant es va filtrar. La concentració a pressió reduïda va proporcionar una escuma que es purificà per cromatografia en columna flaix emprant acetat d'etil com eluent. D'aquesta manera s'obtingueren 105 mg (rendiment 64%) d'una mescla dels dos isòmers a C-6 **122a** i **122b**, en proporció relativa 1:2, respectivament.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer majoritari **122b** (6*S*), obtingut en forma pura en algunes fraccions d'una posterior repurificació per cromatografia en columna emprant com eluent una mescla d'AcOEt/EtOH 98:2:

IR(NaCl): 3286 (banda ampla, OH), 2960 i 2930 (NH) i 1650 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 1,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3etil); 1,56 (dt, $J = 14,0$ i $7,2$ Hz, 1H, CH_2etil); 1,67 (dt, $J = 14,0$ i $7,2$ Hz, 1H, CH_2etil); 1,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, H-12); 2,06 (d, $J = 18,0$

Hz, 1H, H-4); 2,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-5); 2,45 (dd, $J = 18,0$ i $8,4$ Hz, 1H, H-4); 3,23 (dt, $J = 9,2$ i $4,8$ Hz, 1H, H-6); 3,83 (m, 2H, CH₂OH); 4,45 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H, H-1); 6,73 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H, NH-amida); 7,06-7,10 (m, 2H, H-9 i H-10); 7,24 (dd, $J = 6,8$ i $2,4$ Hz, 1H, H-8); 7,48 (dd, $J = 6,8$ i $2,4$ Hz, 1H, H-11) i 8,97 (s, 1H, NH-indole).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100,6 MHz): 11,6 (CH₃etil); 23,7 (CH₂etil); 29,0 (C-4); 33,5 (C-5); 42,3 (C-12); 42,4 (C-6); 46,1 (C-1); 64,8 (CH₂OH); 111,2 (C-8); 114,6 (C-11b); 117,0 (C-11); 119,7 (C-9); 121,6 (C-10); 124,8 (C-11a); 135,1 (C-6a); 136,0 (C-7a) i 173,2 (NCO).

$[\alpha]_D^{22} -152,4$ (c 1,1, EtOH).

EMAR calculat per C₁₇H₂₀N₂O₂: 284,1525. Trobat: 284,1521.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer minoritari **122a** (6*R*), a partir de fraccions de la cromatografia en columna que contenen una mescla 1:2 dels dos isòmers:

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz): 11,5 (CH₃etil); 23,5 (CH₂etil); 32,2 (C-5); 35,6 (C-4); 37,5 (C-12); 45,3 (C-6); 46,0 (C-1); 64,4 (CH₂OH); 111,0 (C-8); 115,0 (C-11b); 116,9 (C-11); 119,3 (C-9); 121,4 (C-10); 124,7 (C-11a); 134,9 (C-6a); 136,2 (C-7a) i 173,8 (NCO).

Quan inicialment s'assajà l'anterior reacció seguint el procediment descrit però amb temps curs de reacció (5 minuts en lloc de 3 hores) s'obtingué **122** amb un rendiment de 50% i s'observà la formació (15%) del compost **(1*R*,5*S*,6*S*,12*R*)-12-etil-2-[(1*S*)-1-fenil-2-hidroxietil]-6-(hidroximetil)-3-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-*b*]indole (118)**.

Dades espectroscòpiques del compost **118**:

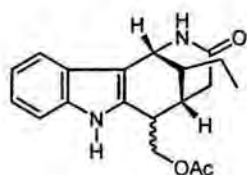
IR (NaCl): 3305 (banda ampla, OH), 2932 (NH) i 1613 (NCO) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ¹H-¹H i heteronuclear ¹H-¹³C): 0,76 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, CH₃etil); 1,33 (m, 2H, CH₂etil); 1,83 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-12); 2,28 (d, $J = 19,2$ Hz, 1H, H-4); 2,39 (dd, $J = 8,4$ i $5,2$ Hz, 1H, H-5); 2,63 (dd, $J = 19,2$ i $8,8$ Hz, 1H, H-4); 3,22 (dt, $J = 8,8$ i $5,2$ Hz, 1H, H-6); 3,88 (m, 3H, CH₂OH i H-2'); 4,00 (dd, $J = 9,2$ i $6,0$ Hz, 1H, H-2'); 4,42 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H, H-1); 4,72 (dd, $J = 6,0$ i $2,8$ Hz, 1H, H-1'); 5,00 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, OH); 7,11-7,40 (m, 7H, ArH); 7,49 (dd, $J = 6,8$ i $1,6$ Hz, 1H, H-8); 7,60 (dd, $J = 6,8$ i $2,0$ Hz, 1H, H-11) i 9,07 (s, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 11,2 (CH_3 etil); 23,9 (CH_2 etil); 30,7 (C-4); 32,9 (C-5); 42,4 (C-6); 43,5 (C-12); 55,3 (C-1); 64,7 (CH_2OH); 64,9 (C-2'); 71,2 (C-1'); 111,4 (C-8); 112,7 (C-11b); 117,6 (C-11); 120,1 (C-10); 121,7 (C-9); 124,8 (C-11a); 127,8 (C-*p*); 128,3 i 128,5 (C-*o* i *m*); 136,0 (C-6a); 136,2 (C-7a); 137,7 (C-*ipso*) i 171,5 (NCO).

$[\alpha]_D^{22}$ -6,1 (*c* 0,56, EtOH).

EMAR calculat per $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$: 404,2100. Trobat: 404,2099.



(1*R*,5*S*,12*R*)-6-(Acetoximetil)-12-etil-3-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-*b*]indole (123a,b)

Seguint el procediment descrit per a la preparació del compost **122**, a partir de 30 ml de NH_3 líquid, sodi en petits trossos fins a una dissolució blava i 400 mg (0,92 mmol) del tetracicle *ent*-**115** dissolts en 3 ml de THF anhidre, s'obtingué un residu que es digerí amb acetat d'etil. La posterior cromatografia en columna flaix emprant com eluent un gradient d'acetat d'etil i AcOEt/EtOH 90:10, va permetre l'obtenció de **123a** i **123b**, amb un pes total de 190 mg (rendiment 63%) en proporció relativa 47:53, respectivament.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'*R_f* superior (minoritari) **123b** (6*S*), a partir de fraccions de l'anterior cromatografia en columna enriquides en aquest isòmer:

IR (NaCl): 3268 i 2961 (Bandes amples, NH), 1731 (COO) i 1651 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H i heteronuclear ^1H - ^{13}C): 1,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,61 (m, 1H, CH_2 etil); 1,72 (m, 1H, CH_2 etil); 1,99 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-12); 2,14 (d, $J = 18,4$ Hz, 1H, H-4); 2,20 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2$); 2,50 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, H-5); 2,54 (dd, $J = 18,4$ i 8,0 Hz, 1H, H-4); 3,38 (m, 1H, H-6); 4,30 (dd, $J = 11,2$ i 8,4 Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2$); 4,46 (dd, $J = 11,2$ i 5,6 Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2$); 4,47 (m, 1H, H-1); 7,02-7,40 (m, 2H, H-9 i H-10); 7,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-8); 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-11) i 8,43 (s, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100,6 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 11,5 (CH_3 etil); 21,1 ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2$); 23,7 (CH_2 etil); 28,8 (C-4); 33,6 (C-5); 40,2 (C-6); 42,3 (C-12); 45,7 (C-1); 65,4 ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2$); 111,1 (C-8); 115,7 (C-11b); 117,5 (C-11); 120,0 (C-9); 122,1 (C-10); 125,0 (C-11a); 132,5 (C-6a); 136,1 (C-7a); 170,8 ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2$) i 172,7 (NCO).

EMAR calculat per $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: 326,1630. Trobat: 326,1629.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer d'Rf inferior (majoritari) **123a** (6R), a partir de fraccions de l'anterior cromatografia en columna enriquides en aquest isòmer:

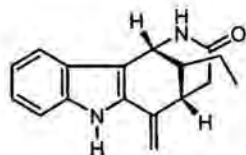
IR (NaCl): 3261 i 2961 (NH), 1731 (COO) i 1650 (NCO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ^1H - ^1H i heteronuclear ^1H - ^{13}C): 1,04 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, CH_3 etil); 1,55 (dt, $J = 14,0$ i 7,6 Hz, 1H, CH_2 etil); 1,67 (dt, $J = 14,0$ i 7,6 Hz, 1H, CH_2 etil); 1,99 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-12); 2,05 (d, $J = 19,0$ Hz, 1H, H-4); 2,14 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2$); 2,35 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, H-5); 2,80 (dd, $J = 19,0$ i 9,0 Hz, 1H, H-4); 2,92 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H, H-6); 4,06 (dd, $J = 11,2$ i 8,0 Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2$); 4,26 (dd, $J = 11,2$ i 6,4 Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2$); 4,40 (m, 1H, H-1); 7,08 (td, $J = 7,6$ i 1,2 Hz, 1H, H-10); 7,14 (td, $J = 7,2$ i 1,2 Hz, 1H, H-9); 7,28 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-8); 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-11) i 8,27 (s, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100,6 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ^1H - ^{13}C): 11,6 (CH_3 etil); 21,0 ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2$); 23,6 (CH_2 etil); 33,0 (C-5); 35,5 (C-4); 37,4 (C-12); 42,7 (C-6); 45,4 (C-1); 66,1 ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2$); 111,1 (C-8); 116,6 (C-11b); 117,6 (C-11); 119,7 (C-9); 122,1 (C-10); 124,9 (C-11a); 131,3 (C-6a); 136,3 (C-7a); 170,9 ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2$) i 172,8 (NCO).

$[\alpha]_D^{22}$ -84,6 (c 1,35, EtOH).

EMAR calculat per $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: 326,1630. Trobat: 326,1631.



(1R,5S,12R)-12-Etil-6-metilen-3-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indole (**125**)

Preparació de l'intermedi mesilat **124a,b**:

Sobre una dissolució formada per 107 mg (0,37 mmol) de l'alcohol **122** (mescla d'isòmers) en 18 ml de clorur de metilè anhidre, s'addicionaren, sota atmosfera inert a la

temperatura de 0°C, 43 µl (0,55 mmol) de clorur de mesil i 91 µl (0,66 mmol) de trietilamina. La dissolució resultant s'agità a 0°C durant 2 hores, observant-se la desaparició del producte de partida (CCF). A continuació, la mescla obtinguda es va diluir amb clorur de metilè i, posteriorment, s'assecà amb sulfat sòdic anhidre, es filtrà i es concentrà a pressió reduïda. D'aquesta manera s'obtingueren 150 mg d'un sòlid que s'utilitzà en la següent etapa sense prèvia purificació.

Obtenció del compost 125:

En un matràs de 10 ml, de dues boques, es varen dissoldre, sota atmosfera inert, 150 mg de l'intermedi mesilat (mescla de reacció anterior) en 2 ml de THF anhidre. A continuació s'afegiren 60 µl (0,4 mmol) de DBU i la mescla resultant s'agità a la temperatura de reflux del THF durant 24 hores. Transcorregut aquest temps, s'afegiren de nou 60 µl (0,4 mmol) de DBU i es va refluir durant 24 hores més. Tot seguit, la dissolució resultant es concentrà a pressió reduïda i el residu obtingut es va redissoldre en acetat d'etil i es va rentar amb una dissolució aquosa freda d'àcid sulfúric diluït. La fase aquosa es va extreure amb acetat d'etil i les fases orgàniques reunides es varen assecar amb sulfat sòdic anhidre, filtrar i concentrar a pressió reduïda, obtenint-se 100 mg d'un oli. La purificació per cromatografia en columna flaix sobre gel de sílice emprant com eluent una mescla d'AcOEt/EtOH 95:5, proporcionà 53,1 mg (rendiment 53%) del compost **125**.

Dades espectroscòpiques del compost 125:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament homonuclear ¹H-¹H i heteronuclear ¹H-¹³C): 1,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃etil); 1,64 (m, 1H, CH₂etil); 1,72 (m, 1H, CH₂etil); 2,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-12); 2,27 (d, *J* = 18,8 Hz, 1H, H-4); 2,86 (dd, *J* = 18,8 i 8,0 Hz, 1H, H-4); 2,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-5); 4,52 (m, 1H, H-1); 5,01 (s, 1H, CH₂=); 5,15 (s, 1H, CH₂=); 6,58 (s.a., 1H, NH-amida); 7,10 (td, *J* = 8,0 i 0,8 Hz, 1H, H-10); 7,19 (td, *J* = 8,0 i 1,2 Hz, 1H, H-9); 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H-8); 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-11) i 8,23 (s, 1H, NH-indole).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100,6 MHz, assignació efectuada mitjançant desacoblament heteronuclear ¹H-¹³C): 11,5 (CH₃etil); 23,5 (CH₂etil); 36,1 (C-4); 39,3 (C-5); 42,0 (C-12); 46,5 (C-1); 105,3 (CH₂=); 111,2 (C-8); 118,1 (C-11); 119,5 (C-11b); 120,2 (C-10); 123,6 (C-9); 125,2 (C-11a); 131,5 (C-6a); 136,7 (C-7a); 141,7 (C-6) i 172,5 (NCO).

[α]_D²² +87,1 (c 0,4, EtOH).

Bibliografia

Bibliografia

1. T. H. Jones i M. S. Blum a "Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives", S. W. Pelletier, Ed.; 1983, John Wiley and Sons, Inc., New York, Vol. 1, Cap. 2, pp 33-84; b) G. B. Fodor i B. Colasanti a "Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives", S. W. Pelletier, Ed.; 1985, John Wiley and Sons, Inc., New York, Vol. 3, Cap. 1, pp 1-90; c) G. M. Strunz i J. A. Findlay a "The Alkaloids", A. Brossi, Ed.; 1985, Academic Press, Inc., London, Vol. 26, Cap. 3, pp 89-183; d) S. R. Angle i J. G. Breitenbucher a "Studies in Natural Products Chemistry. Stereoselective Synthesis (Part J)", Atta-ur-Rahman, Ed.; 1995, Elsevier, Amsterdam, Vol. 16, pp 453-502; e) M. J. Schneider a "Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives", S. W. Pelletier, Ed.; 1996, John Wiley and Sons, Inc., New York, Vol. 10, Cap. 3, pp 155-355.
2. Articles de revisió sobre alcaloides derivats de la indolizidina: a) J. W. Daly i T. F. Spande a "Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives", S. W. Pelletier, Ed.; 1986, John Wiley and Sons, Inc., New York, Vol. 4, Cap. 1, pp 1-274; b) D. J. Hart a "Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives", S. W. Pelletier, Ed.; 1988, John Wiley and Sons, Inc., New York, Vol. 6, Cap. 3, pp 227-296; c) J. F. Daly, H. M. Garraffo i T. F. Spande a "The Alkaloids", G. A. Cordell, Ed.; 1993, Academic Press, Inc., London, Vol. 43, Cap. 3, pp 185-288; d) A. D. Elbein i R. J. Molyneux a "Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives", S. W. Pelletier, Ed.; 1987, John Wiley and Sons, Inc., New York, Vol. 5, Cap. 1, pp 1-54; e) C. Kibayashi a "Studies in Natural Products Chemistry. Stereoselective Synthesis (Part G)", Atta-ur-Rahman, Ed.; 1992, Elsevier, Amsterdam, Vol. 11, pp 229-275; f) J. Cossy i P. Vogel a "Studies in Natural Products Chemistry. Stereoselective Synthesis (Part H)", Atta-ur-Rahman, Ed.; 1993, Elsevier, Amsterdam, Vol. 12, pp 275-363; g) H. Takahata i T. Momose a "The Alkaloids", G.A. Cordell, Ed.; 1993, Academic Press, Inc., London, Vol. 44, Cap. 3, pp 189-256.
3. Articles de revisió sobre alcaloides quinolizidínics: A. D. Kinghorn i M. F. Balandrin a "Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives", S. W. Pelletier, Ed.; 1984, John Wiley and Sons, Inc., New York, Vol. 2, Cap. 3, pp 105-148.
4. Articles de revisió sobre alcaloides indòlics: a) "Indoles. The Monoterpenoid Indole Alkaloids", J. E. Saxton a "The Chemistry of Heterocyclic Compounds"; A. Weissberger i E. C. Taylor, Eds.; John Wiley and Sons, New York, 1983, Vol. 25, Part 4; b) "Monoterpenoid Indole Alkaloids", J. E. Saxton a "The Chemistry of Heterocyclic Compounds"; E. C. Taylor, Ed.; John Wiley and Sons, Chichester, 1994, Supplement to Vol. 25, Part 4.
5. Articles de revisió sobre alcaloides isoquinolínics: a) T. Kametani a "The Total Synthesis of Natural Products", J. Apsimon, Ed.; 1997, John Wiley and Sons, New York, Vol. 3, pp 1-272; b) "The Chemistry and Biology of Isoquinoline alkaloids", J. D. Philipson, M. F. Roberts i M. Zenk, Eds.; 1985, Springer Verlag, Heidelberg.

6. Articles de revisió sobre derivats de la morfina: "Opioid Analgesics. Chemistry and Receptors", A. F. Casy i R. T. Parfitt, 1986, Plenum Press, New York.
7. P. S. Watson, B. Jiang i B. Scott, *Organic Letters* **2000**, 2, 3679.
8. a) M. Rubiralta, E. Giralt i A. Díez a "Piperidine: Structure, Preparation, Reactivity and Synthetic Applications of Piperidine and its Derivatives", 1991, Elsevier, Amsterdam; b) C.-L. J. Wang i M. A. Wuonola, *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, 24, 585; c) P. D. Bailey, P. A. Millwood i P. D. Smith, *Chem. Comm.* **1998**, 633; d) H.-P. Husson i J. Royer, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 383; e) S. Laschat, T. Dickner, *Synthesis* **2000**, 13, 1781.
9. M. Amat, N. Llor, J. Bosch i X. Solans, *Tetrahedron* **1997**, 53, 719; b) M. Amat, N. Llor i J. Bosch, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2223.
10. a) M. Amat, N. Llor, J. Hidalgo i J. Bosch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2237; b) M. Amat, G. Pschenichnyi, J. Bosch, E. Molins i C. Miravittles, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3091.
11. M. Amat, N. Llor, J. Hidalgo, A. Hernández i J. Bosch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 977.
12. M. Amat, J. Hidalgo, N. Llor i J. Bosch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2419.
13. a) M. Amat, J. Bosch, J. Hidalgo, M. Cantó, M. Pérez, N. Llor, E. Molins, C. Miravittles, M. Orozco i J. Luque, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3074; b) M. Amat, J. Hidalgo i J. Bosch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1591 i 1845.
14. M. Amat, M. Cantó, N. Llor, V. Ponzó, M. Pérez i J. Bosch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 335.
15. Margarida Cantó Espot. Tesi Doctoral. Universitat de Barcelona, 2001.
16. M. Amat, M. Cantó, N. Llor i J. Bosch, *Chem. Commun.* **2002**, 526.
17. a) P. Perlmutter a "Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis", J. E. Baldwin i P. D. Magnus, Eds.; 1992, Pergamon Press, Oxford, Vol. 9; b) R. D. Little, M. R. Masjedizadeh, O. Wallquist i J. I. McLoughlin a "Organic Reactions", L. A. Paquette, Ed.; 1995, John Wiley and Sons, Inc., New York, Vol. 47, Cap. 2, pp 315-552.
18. M. S. Kharasch i P. O. Tawney, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2308.
19. a) N. Krause i A. Gerold, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 186; b) N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 79; c) E. Nakamura i S. Mori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3750; d) S. Woodward, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 393.
20. Per a una revisió de procediments experimentals en síntesi utilitzant organocuprats, vegeu: *Organocopper Reagents-A Practical Approach*, ed. R. J. K. Taylor, Practical Approach in Chemistry Series, Series eds. L. M. Harwood i C. J. Moody, Oxford University Press, 1994.
21. J. A. Kozlowski a "Comprehensive Organic Synthesis", B. M. Trost i I. Fleming, Eds.; Pergamon, Oxford, 1991, Vol. 4, Cap. 1.4, pp 169-198.

22. B. H. Lipshutz i S. Sengupta a "Organic Reactions", L. A. Paquette, Ed.; 1992, John Wiley and Sons, Inc., New York, Vol. 41, Cap. 2, pp 135-632.
23. Y. Yamamoto, S. G. Pyne, D. Schinzer, B. L. Feringa i J. F. G. A. Jansen a "Stereoselective Synthesis", G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer i E. Schaumann, Eds.; 1996, Houben-Weyl, Stuttgart, Vol. 4, Cap. 1.5.2, pp 2041-2156.
24. a) K. Tomioka i Y. Nagaoka a "Comprehensive Asymmetric Catalysis", E. N. Jacobsen, A. Pfaltz i H. Yamamoto, Eds.; 1999, Springer, Berlin, Vol. III, Cap. 31.1, pp 1105-1120; b) K. Tomioka a "Modern Carbonyl Chemistry", J. Otera, Ed.; 2000, Wiley-VCH, Weinheim, Cap. 12, pp 491-505.; c) K. Tomioka i K. Koga a "Asymmetric Synthesis", J. D. Morrison, Ed.; 1983, Academic Press, London, Vol. 2, Cap. 7, pp 201-224.
25. a) J. Leonard, E. Díez-Barra i S. Merino, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2051; b) N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 283; c) M. P. Sibi i S. Manyem, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033; d) N. Krause i A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 171 i referències que allà es citen.
26. a) G. B. Mpango, K. K. Mahalanabis, Z. Mahdavi-Damghani i V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4823; b) J. E. Baldwin i W. A. Dupont, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1881; c) T. Duong, R. H. Prager, J. M. Tippet, A. D. Ward i D. I. B. Kerr, *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 2667.
27. a) H. Nagashima, N. Ozaki, M. Washiyama i K. Itoh, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 657; b) T. J. Hagen, *Synlett* **1990**, 63.
28. a) A. Alexakis, J. Berlan i Y. Besace, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1047. Vegeu també: b) E. J. Corey i N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6019; c) C. R. Johnson i T. J. Marren, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 27.
29. a) T. Nakamura, N. Hashimoto, T. Ishizuka i T. Kunieda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 559; b) S. Liao, M. D. Shenderovich, J. Lin i V. J. Hruby, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16645; c) T. Hintermann i D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093; d) D. R. Williams i W. S. Kissel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11198; e) D. R. Williams, W. S. Kissel i J. J. Li, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8593; f) R. M. Rzasa, H. A. Shea i D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 591; g) S. G. Davies, H. J. Sanganee i P. Szolcsanyi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3337; h) K. R. Romines, K. D. Lovasz, S. A. Mizesak, J. K. Morris, E. P. Seest, F. Han, J. Tulinsky, T. M. Judge i R. B. Gammill, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1733; i) C. Schneider i O. Reese, *Synthesis* **2000**, 1689.
30. a) K. Tomioka, T. Suenaga i K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 369; b) M. Bergdahl, T. Iliefski, M. Nilsson i T. Olsson, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3227; c) P. G. Andersson, H. E. Schink i K. Österlund, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8067; d) J. Ezquerra, L. Prieto, C. Avendaño, J. L. Martos i E. de la Cuesta, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1575.
31. a) O. Melnyk, E. Stephan, G. Pourcelot i P. Cresson, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 841; b) R. C. Anand i V. Singh, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6515; c) E. Stephan, R. Rocher, J. Aubouet, G.

- Pourcelot i P. Cresson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 41; d) A. Bongini, G. Cardillo, A. Mingardi i C. Tomasini, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1457; e) P. S. van Heerden, B. C. B. Bezuidenhout i D. Ferreira, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1821.
32. A. Studer, T. Hintermann i D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1185.
33. a) W. Oppolzer, R. J. Mills, W. Pachinger i T. Stevenson, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1542; b) W. Oppolzer i P. Schneider, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1817; c) W. Oppolzer, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969; d) W. Oppolzer, G. Poli, A. J. Kingma, C. Starkemann i G. Bernardinelli, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2201; e) W. Oppolzer, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 39. Vegeu també: f) C. Belzecki, J. Trojnar i M. Chmielewski, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2245.
34. a) T. Mukaiyama i N. Iwasawa, *Chem. Lett.* **1981**, 913; b) H.-U. Siehl i E.-W. Koch, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 576.
35. a) J. Touet, C. Le Grumelec, F. Huet i E. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1469; b) E. Brown, C. Deroye i J. Touet, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1605.
36. a) K. Soai i A. Ookawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1986**, 759; b) K. Soai, H. Machida i N. Yokota, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 1909.
37. S. Kanemasa, H. Suenaga i K. Onimura, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6949.
38. M. B. Smith a "Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives", S. W. Pelletier, Ed.; 1998, Pergamon, Amsterdam, Vol. 12, Cap. 4, pp 229-287.
39. P. Somfai, H. Ming He i D. Tanner, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 283.
40. a) K.-C. Woo i K. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6949. Vegeu També: b) H. Nakamura, Y. Oba i A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2779.
41. a) C. Herdeis i H. P. Hubmann, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1213; b) C. Herdeis, H. P. Hubmann i H. Lotter, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 351.
42. A. Diaz, J. G. Siro, J. L. García-Navío, J. J. Vaquero i J. Alvarez-Builla, *Synthesis* **1997**, 559.
43. L. Qiao, S. Wang, C. George, N. E. Lewin, P. M. Blumberg i A. P. Kozikowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6629.
44. J. Cossy, M. Cases i D. Gomez Pardo, *Synlett* **1998**, 507.
45. J. Cossy, M. Cases i D. Gomez Pardo, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6153.
46. G. Rassu, G. Casiraghi, P. Spanu, L. Pinna, G. Gasparri Fava, M. Belicchi Ferrari i G. Pelosi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1035.
47. W.-J. Koot, H. Hiemstra i W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7969.
48. G. Guillena, B. Mancheño, C. Nájera, J. Ezquerra i C. Pedregal, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9447.
49. I. Baussanna i J. Royer, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 845.
50. H. Yoda, H. Kitayama, T. Katagiri i K. Takabe, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3313.

51. a) S. Hanessian i V. Ratovelomanana, *Synlett* **1990**, 501; b) S. Hanessian i V. Ratovelomanana, *Synlett* **1991**, 222.
52. a) A. I. Meyers i L. Snyder, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3814; b) A. I. Meyers i L. Snyder, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 36.
53. C. Heideis, C. Kaschinski i R. Karla, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 867.
54. I. Fleming, N. L. Reddy, K. Takaki i A. C. Ware, *Chem. Commun.* **1987**, 1472.
55. M. Muller, A. Schoenfelder, B. Didier, A. Mann i C.-G. Wermuth, *Chem. Commun.* **1999**, 683.
56. L. E. Overman i A. J. Robichaud, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 300.
57. a) B. H. Lee, M. F. Clothier i D. A. Pickering, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7836; b) B. H. Lee i M. F. Clothier, *Heterocycles* **1998**, *48*, 2353.
58. Per la preparació de la lactama **1** a través de procediments alternatius vegeu la referència 9 i: a) L. Micouin, J.-C. Quirion i H.-P. Husson, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1605; b) J. Royer i H.-P. Husson, *Heterocycles* **1993**, *36*, 1493; c) J. L. Terán, D. Gnecco, A. Galindo, J. Juárez, S. Bernés i R. G. Enríquez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 357.
59. P. Deslongchamps a "Stereoelctronic Effects in Organic Chemistry", J. E. Baldwin, Ed.; 1983, Pergamon Press, Oxford, Vol. 1, Cap. 6, pp 209-290.
60. José Hidalgo Rodríguez. Tesi Doctoral. Universitat de Barcelona, 1999.
61. P. Bour, H. Navrátilová, V. Setnicka, M. Urbanová i K. Volka, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 161.
62. "Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery", M. E. Wolff, Ed.; 1997, John Wiley and Sons, Inc., New York, Vol. 5 Therapeutic Agents, Cap. 61.
63. a) *Drugs Fut.* **1986**, *11*, 112; b) K. L. Dechant i S. P. Clissold, *Drugs* **1991**, *41*, 225.
64. C. Allgulander, C. R. Cloninger, T. R. Przybeck i L. Brandt, *Psychopharmacol. Bull.* **1998**, *34*, 165.
65. a) J. A. Christensen i R. F. Squires, Ger. Patent 2,404,133, **1974**; *Chem. Abs.* **1974**, *81*, 152011q; b) J. A. Christensen i R. F. Squires, U. S. Patent 4,007,196, **1977**; c) ES 504997, **1981**; d) Great Britain 8526407, **1977**; e) Great Britain 8426408, **1977**; f) R. D. Barnes, M. W. Wood-Kaczmar, J. E. Richanison, I. R. Lynch, P. C. Buxton i A. D. Curzons, European Patent 0 223 403, **1987**; g) ES 2 000 604, **1988**; h) K. S. K. Murthy i A. W. Rey, WO Patent 9907680, **1999**; *Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 182361; i) M. Engelstoft i J. B. Hansen, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 164; j) K. Sugi, N. Itaya, T. Katsura, M. Igi, S. Yamazaki, T. Ishibashi, T. Yamaoka, Y. Kwada, Y. Tagami, M. Otsuki i T. Ohshima, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *4*, 529.
66. a) M. S. Yu, I. Lantos, Z.-Q. Peng, J. Yu i T. Cacchio, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5647; b) L. T. Liu, P.-C. Hong, H.-L. Huang, S.-F. Chen, C.-L. J. Wang i Y.-S. Wen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 419; c) T. Senda, M. Ogasawara i T. Hayashi, *J. Org.*

- Chem.* **2001**, *66*, 6852; d) T. A. Johnson, M. D. Curtis i P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1004; e) J. Cossy, O. Mirguet, D. Gomez Pardo i J.-R. Desmurs, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7805; f) J. Cossy, O. Mirguet, D. Gomez Pardo i J.-R. Desmurs, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5705; g) G. De Gonzalo, R. Brieva, V. M. Sánchez, M. Bayod i V. Gotor, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8947.
67. M. H. Norman i C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3370.
68. M. Amat, M. Pérez, N. Llor, J. Bosch, E. Lago i E. Molins, *Organic Letters* **2001**, *3*, 611.
69. D. Seyferth i M. A. Weiner a "Organic Syntheses", V. Boekelheide, E. J. Corey, W. G. Dauben, B. C. Mckusick, M. S. Newman, W. E. Parham, M. Tishler i H. E. Baumgarten, Eds.; 1961, John Wiley and Sons, Inc., New York, Vol.41, pp 30-33.
70. G. Majetich, A. Casares, D. Chapman i M. Behnke, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1745.
71. M. A. Brook i T. H. Chan, *Synthesis* **1983**, 201.
72. M. E. Jung a "Comprehensive Organic Synthesis", B. M. Trost, Ed.; 1991, Pergamon Press, Oxford, Vol. 4; Cap. 1.1, pp 1-67.
73. D. A. Oare i C. H. Heathcock a "Topics in Stereochemistry", E. L. Eliel i S. H. Wilen, Eds.; 1989, John Wiley and Sons, Inc., New York, Vol. 19, pp 227-407.
74. a) C. Chuit, R. J. P. Corriu i C. Reye, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5531; b) R. J. P. Corriu, R. Perz i C. Reye, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 999; c) R. J. P. Corriu i R. Perz, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1311; d) C. Chuit, R. J. P. Corriu, R. Perz i C. Reye, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2293.
75. G. B. Mpango i V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4827.
76. a) Y. Tamaru, T. Harada i Z. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1316. Vegeu també: b) Y. Tamaru, T. Harada, H. Iwamoto i Z. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5221.
77. a) J. E. Baldwin, M. G. Moloney i S. B. Shim, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1380; b) J. Dyer, S. Keeling i M. G. Moloney, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4573; c) J. Dyer, S. Keeling i M. G. Moloney, *Chem. Commun.* **1998**, 416; d) J. H. Bailey, D. T. Cherry, J. Dyer, M. G. Moloney, M. J. Bamford, S. Keeling i R. B. Lamont, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 2783; e) J. Dyer, A. King, S. Keeling i M. G. Moloney, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 2793.
78. A. Mamai, N. E. Hughes, A. Wurthmann i J. S. Madalengoitia, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6483.
79. N. Langlois i R. Z. Andriamialisoa, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3057.
80. T. Luker, W.-J. Koot, H. Hiemstra i W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 220.
81. a) M. Yanagida, K. Hashimoto, M. Ishida, H. Shinozaki i H. Shirahama, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3799; b) M. Hashimoto, K. Hashimoto i H. Shirahama, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1931.
82. B. Etxarri, I. González-Temprano, I. Manteca, N. Sotomayor i E. Lete, *Synlett* **1999**, 1486.
83. A. R. Battersby i J. C. Turner, *J. Chem. Soc.* **1960**, 717.

84. a) T. Fujii i S. Yoshifuji, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1486; b) S. Takano, M. Sato i K. Ogasawara, *Heterocycles* **1981**, *16*, 799; c) T. Fujii, M. Ohba i S. Akiyama, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 5316; d) T. Fujii, M. Ohba i J. Sakaguchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3628.
85. a) T. Fujii, S. Yoshifuji i K. Ikeda, *Heterocycles* **1976**, *5*, 183; b) T. Fujii, S. Yoshifuji i K. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 2841.
86. E. Yamanaka, M. Narushima, K. Inukai i S.-I. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 77.
87. a) T. Naito, N. Kojima, O. Miyata i I. Ninomiya, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3530; b) I. Ninomiya, T. Naito, O. Miyata, T. Shinada, E. Winterfeldt, R. Freund i T. Ishida, *Heterocycles* **1990**, *30*, 1031.
88. D. Gomez-Pardo, D. Desmaële i J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6633.
89. G. Stork i A. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4074.
90. a) T. Kametani, S. A. Surgenor i K. Fukumoto, *Heterocycles* **1980**, *14*, 303; b) T. Kametani, S. A. Surgenor i K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 920.
91. J. L. Hermann, J. E. Richman i R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2599.
92. a) A. Diez, J. Castells, P. Forns, M. Rubiralta, D. S. Grierson, H.-P. Husson, X. Solans i M. Font-Bardía, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6585; b) L. Micouin, A. Diez, J. Castells, D. López, M. Rubiralta, J.-C. Quirion i H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1693; c) P. Forns, A. Diez, M. Rubiralta, X. Solans i M. Font-Bardía, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3563.
93. S. Hanessian, A. Gomtsyan i N. Malek, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5623.
94. J. E. Resek i A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7051.
95. a) B.-T. Gröbel i D. Seebach, *Synthesis* **1977**, 357; b) P. C. Bulman Page, M. B. van Niel i J. C. Prodger, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7643.
96. Per altres exemples d'addició conjugada de derivats α,α -tiocarbonílics, vegeu: a) G. Massiot, T. Mulamba i J. Lévy, *Bull. Soc. Chim. France* **1982**, 241; b) J. González, F. Sánchez i T. Torres, *Synthesis* **1983**, 911; c) M. Kato, H. Saito i A. Yoshikoshi, *Chem. Lett.* **1984**, 213; d) Y. Ozaki i S.-W. Kim, *Chem. Lett.* **1987**, 1199; e) M. D. Taylor, K. R. Anderson i E. W. Badger, *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1353; f) Y. Ozaki i S.-W. Kim, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 304; g) S.-K. Yeo, M. Shiro i K. Kanematsu, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1621; h) S. Nagashima, Y. Takaoka, K. Kawakami, M. Shiro i K. Kanematsu, *Heterocycles* **1995**, *40*, 507; i) P. C. Ting, J. F. Lee, J. C. Anthes, N.-Y. Shih i J. J. Piwinski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2333.
97. a) T. Fujii, S. Yoshifuji i M. Tai, *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 2094; b) T. Fujii i M. Ohba, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 583.
98. V. Prelog i E. Zlán, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 535.
99. A. Kaufmann, E. Rothlin i P. Brunnschweiler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 2299.
100. A. Brossi, A. Cohen, J. M. Osbond, P. Plattner, O. Schnider i J. C. Wickens, *J. Chem. Soc.* **1959**, 3630.

101. R. T. Brown i J. Leonard, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1605.
102. a) M. Uskokovic, C. Reese, H. L. Lee, G. Grethe i J. Gutzwiller, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5902; b) M. R. Uskokovic, T. Henderson, C. Reese, H. L. Lee, G. Grethe i J. Gutzwiller, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 571.
103. T. Fujii, M. Ohba, K. Yoneyama, H. Kizu i S. Yoshifuji, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 669.
104. T. Fujii, M. Ohba, K. Yoneyama i H. Kizu, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 358.
105. a) Y. Hirai, T. Terada, T. Yamazaki i T. Momose, *J. Chem. Soc., Perkin trans. I* **1992**, 517. Vegeu també: b) Y. Hirai, T. Terada, T. Yamazaki i T. Momose, *J. Chem. Soc., Perkin trans. I* **1992**, 509.
106. T. Fujii, M. Ohba, S. Yoshifuji i S. Akiyama, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 1062.
107. T. Fujii i S. Yoshifuji, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1889.
108. S. Yoshifuji i T. Fujii, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1965.
109. T. Fujii, S. Yoshifuji i K. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1527.
110. T. Fujii, M. Ohba i H. Suzuki, *Heterocycles* **1982**, 19, 705.
111. M. Ohba, M. Hayashi i T. Fujii, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 3724.
112. T. Fujii i M. Ohba, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4955.
113. T. Fujii i M. Ohba, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 144.
114. T. Fujii i S. Yoshifuji, *Tetrahedron* **1980**, 36, 1539.
115. T. Fujii i S. Yoshifuji, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 731.
116. T. Fujii i S. Yoshifuji, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, 27, 2497.
117. T. Fujii i M. Ohba, *Heterocycles* **1998**, 47, 525.
118. a) J. C. Humbert, J. B. P. A. Wijnberg i W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1975**, 31, 1437; b) T. Nagasaka, H. Tamano i F. Hamaguchi, *Heterocycles* **1986**, 24, 1231.
119. a) V. Asher, C. Becu, M. J. O. Anteunis i R. Callens, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 141; b) T. Nagasaka, H. Hayashi i F. Hamaguchi, *Heterocycles* **1988**, 27, 1685; c) T. Nagasaka, H. Hayashi, M. Kumakawa, M. Sakamoto, M. Mizuno i F. Hamaguchi, *Heterocycles* **1989**, 29, 2157.
120. J. Bosch. M.-L. Bannasar, E. Zulaica, G. Massiot i B. Massoussa, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 231.
121. H. Hiemstra i W. N. Speckamp a "Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry", B.M. Trost, Ed.; 1991, Pergamon Press, Oxford, Vol. 2, pp 1047-1082; b) H. de Koning, M. J. Moolenaar, H. Hiemstra i W. N. Speckamp a "Studies in Natural Products Chemistry. Bioactive Natural Products (Part A)" Atta-ur-Rahman, Ed.; 1993, Elsevier, Amsterdam, Vol. 13, pp 473-518.
122. a) J. A. Joule a "Indoles, The Monoterpenoid Indole Alkaloids", J. E. Saxton, Ed.; 1983, Wiley, New York, Vol. 25, Part 4, Cap. 6, pp 265-292; b) M. Alvarez i J. A. Joule a "Monoterpenoid Indole Alkaloids", J. E. Saxton, Ed.; 1994, Wiley, Chichester, Vol. 25, suplement Part 4, Cap. 6, pp 261-278

123. a) J. Bosch, J. Bonjoch i M. Amat a "The Alkaloids", G. A. Cordell, Ed.; 1996, Academic Press, New York, Vol. 48, pp 75-189; b) J. Sapi i G. Massiot a "Monoterpenoid Indole Alkaloids", J. E. Saxton, Ed.; 1994, Wiley, Chichester, Vol. 25, suplement Part 4, Cap. 7, pp 279-356.
124. M. Amat i J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5792.
125. C. J. Moody i K. F. Rahimtoola, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 673.
126. M. L. Bennasar, M. Alvarez, R. Lavilla, E. Zulaica i J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1156.
127. J. Gràcia, N. Casamitjana, J. Bonjoch i J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3939.
128. Sabine Hadida Ruah. Tesi Doctoral. Universitat de Barcelona, 1994.
129. a) M. J. Mckennon, A. I. Meyers, K. Drauz i M. Schwarm, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568; b) Catàleg Fluka 2001-2002.
130. a) A. Giovannini, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 228; b) Y. Takeuchi, S. Tokuda, T. Takagi, M. Koike, H. Abe, T. Harayama, Y. Shibata i H. Kim, *Heterocycles* **1999**, *51*, 1869.
131. a) R. M. Moriarty, R. K. Vaid, M. P. Duncan, M. Ochiai, M. Inenaga i Y. Nagao, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6913; b) H. Booth, J. M. Dixon i K. A. Khedhair, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6161; c) N. De Kimpe i C. Stevens, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2904.