

#### **IV- RESUM I CONCLUSIONS**

A la present Tesi Doctoral s'han estudiat dues rutes alternatives per sintetitzar alcaloides de *Securinea* del tipus securinina.

La primera estratègia presenta com a pas clau una cicloaddició 1,3-dipolar d'una nitrona cíclica a un  $\gamma$ -oxoester  $\alpha,\beta$ -insaturat. Mitjançant la reducció de l'anell d'isoxazolidina format en la cicloaddició, seguida d'una reacció de substitució nucleofílica intramolecular s'ha preparat una indolizidina convenientment funcionalitzada i que presenta ja els anells A i B de l'estructura tetracíclica dels alcaloides objectiu. La seqüència sintètica s'ha continuat amb la desoxigenació de la posició 2 de la indolizidina i la formació d'una olefina exocíclica a la posició 1 de l'heterocicle. Malgrat haver realitzat diversos assajos per epoxidar aquest alquè, intermedi clau per l'elaboració de l'anell D de butenolida, tots els intents han estat infructuosos. Altres alternatives dissenyades per la construcció de l'anell D han resultat també negatives.

Utilitzant una segona estratègia, s'ha assolit la síntesi de la virosecurinina amb un 20% d'excés enantiomèric. En aquesta aproximació, el producte de partida és l'àcid pipecolínic amb el grup amino protegit en forma de *tert*-butilcarbamat, essent aquest heterocicle el futur anell A dels alcaloides tipus securinina. El substituent de l'anell de piperidina s'ha elaborat utilitzant reactius de Grignard. Així, s'ha preparat un acrilat al·lílic a partir del qual s'ha format la butenolida (anell D) mitjançant una reacció de metàtesi d'olefines utilitzant un catalitzador de Grubbs comercial de segona generació. Posteriorment, s'ha sintetitzat una iodoolefina terminal en un dels substituents de la butenolida, fet que ha permès formar l'anell ciclohexènic (anell C) a través d'una reacció de Heck. A les següents etapes, el tancament del quart anell (anell B) ha estat aconseguit mitjançant una substitució nucleofílica intramolecular.

La seqüència consta de dotze passos i presenta un rendiment global del 2.3%.

En treballs posteriors a la present Tesi Doctoral s'ha preparat la securinina amb un excés enantiomèric >95% seguint la segona ruta descrita en aquesta memòria.

**V- PART EXPERIMENTAL**

## **OBSERVACIONS GENERALS**

### Espectroscopia

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN) s'han enregistrat al *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*. Els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN de 250 MHz i  $^{13}\text{C}$ -RMN de 62.5 MHz s'han enregistrat amb un aparell *Bruker AC250*, els de  $^1\text{H}$ -RMN de 400 MHz i  $^{13}\text{C}$ -RMN de 100 MHz amb un aparell *Bruker ARX400*, i els espectres DEPT, COSY, correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  i NOESY s'han enregistrat amb els aparells *Bruker AC250* i *Bruker ARX400*. Els espectres han estat enregistrats a 298 K, indicant quan la temperatura ha estat una altra. Els desplaçaments es donen en  $\delta$  (ppm), utilitzant com a referència interna el propi dissolvent deuterat. El dissolvent utilitzat és el  $\text{CDCl}_3$ , si no s'indica el contrari. Les abreviatures utilitzades per descriure la multiplicitat de les absorcions observades són les següents: s (singlet), d (doblet), dd (doble doblet), ddd (doble doblet doblet), t (triplet), dt (doble triplet), td (triple doblet), q (quàdruplet), qd (quàdruple doblet), qt (quàdruple triplet), m (multiplet), abs. complexa (absorció complexa) i J per indicar la constant d'acoblament.

Els espectres d'infraroig (IR) han estat enregistrats en un espectrofotòmetre model *Nicolet 5ZDX*, en un espectrofotòmetre model *IR-FT Perkin Elmer 2000* i en un espectrofotòmetre model *Bruker Tensor 2000* amb mòdul ATR, tots ells amb transformada de Fourier.

### Espectrometria de masses

Els espectres de masses (EM) han estat enregistrats al *Servei d'Anàlisi Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*, fent servir tècniques d'ionització per impacte electrònic quan no s'indica res o bé ionització química amb  $\text{CH}_4$  (IQ/ $\text{CH}_4$ ).

Els espectres de masses d'alta resolució (EMAR) han estat enregistrats al *Servicio Interdepartamental de Investigación* de la *Universidad Autónoma de Madrid*.

### Anàlisi elemental

Les anàlisis elementals han estat realitzades al *Servei d'Anàlisi Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*.

### Cromatografia

Les cromatografies en capa fina s'han realitzat sobre cromofolis *Alugram Sil G/UV<sub>254</sub>* de 0.25 mm de gruix. El revelat de les mateixes s'ha realitzat sota una làmpada d'ultraviolat de 254 nm i/o amb una dissolució de  $\text{KMnO}_4/\text{KOH}$ .

Les cromatografies en columna s'han realitzat seguint la tècnica *flash* emprant gel de sílice de 230-400 mesh com a fase estacionària. La fase mòbil emprada s'indica en cada cas.

Per les anàlisis realitzades per cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC) s'ha utilitzat un cromatògraf *Waters 2690*, amb un detector *UV-vis Waters 2487*. S'ha emprat una columna quiral (*R,R'*)-*Whelk-01*. La fase mòbil emprada ha estat una barreja hexà/isopropanol 90/10. Les absorcions han estat detectades a una longitud d'ona de 292 nm.

#### Punt de fusió

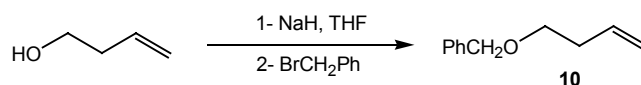
El punt de fusió (p.f.) ha estat determinat en un bloc Kofler de la marca *Reichert*.

#### Rotació específica

Les rotacions específiques  $[\alpha]_D$  han estat mesurades en un espectropolarímetre *UV-vis Jasco J-175*, utilitzant una cubeta d'1 cm de longitud.

## 1. PART EXPERIMENTAL DE LA RUTA A

### 1.1. Obtenció de benzil 3-butenil èter, **10**



En un matràs de fons rodó de 3 boques de 500 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 15 ml (171.1 mmol) de 3-buten-1-ol en 250 ml de THF anhidre. A continuació, s'hi afegeixen, durant 20 min i a temperatura ambient, 8.23 g (205.3 mmol) d'una suspensió de NaH al 60%, i es deixa sota agitació magnètica durant 3 h.

Passat aquest temps, s'hi afegeixen lentament 22.5 ml (188.2 mmol) de bromur de benzil del 98% de puresa i la mescla es deixa agitant durant 18 h, seguint la seva evolució per cromatografia en capa fina (eluent: hexà/AcOEt 3/1) i donant-se per finalitzada a l'observar la desaparició de l'alcohol de partida.

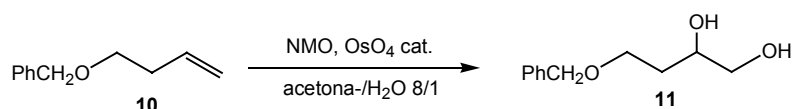
S'hi addicionen 10 ml d'una dissolució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i es deixa agitant durant 15 min. Es separen les fases i la fase aquosa s'extreu diverses vegades amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les fases orgàniques s'ajunten, s'assequen sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint 27.29 g (168.5 mmol) d'un producte que, per les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com benzil 3-butenil èter, **10**.

El rendiment de la reacció és del 98%.

#### Dades espectroscòpiques de **10**:

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.40-7.20 (m, 5H, Ph), 5.80 (m, 1H, H-3), 5.22-5.10 (m, 2H, H-4), 4.60 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.60 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H, H-1), 2.47 (m, 2H, H-2).

### 1.2. Obtenció de ( $\pm$ ) 4-benziloxi-1,2-butandiol, **11**<sup>37</sup>



En un matràs de fons rodó d'un litre de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 49.31 g (313.9 mmol) de benzil 3-butenil èter, **10**, en 675 ml d'una mescla acetona/ $\text{H}_2\text{O}$  8/1. S'hi addicionen 49.3 g (407.7 mmol) d'*N*-òxid de *N*-metilmorfolina i 100 mg (0.39 mmol) de  $\text{OsO}_4$ . La mescla es deixa sota agitació magnètica a temperatura ambient, seguint la seva evolució per cromatografia en capa fina (eluent: hexà/AcOEt 3/1) i donant-se per finalitzada després de 18 h de reacció, a l'observar la desaparició total del producte de partida.

S'hi addicionen 20 ml d'una dissolució aquosa de  $\text{NaHSO}_3$  al 40% i es deixa agitant durant 20 min. Es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru es redissol en 500 ml d'AcOEt i la fase

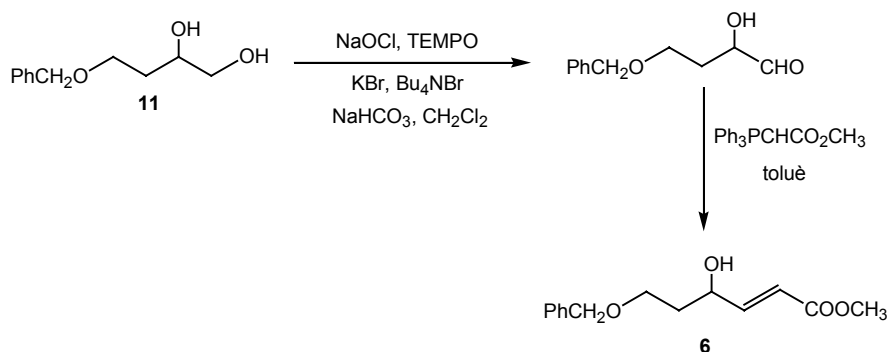
orgànica es renta amb una dissolució de HCl 10%. La fase aquosa s'extreu diverses vegades amb AcOEt. Les fraccions orgàniques s'ajunten, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru de reacció oliós, que es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice ( $\varnothing=5$  cm, h=30 cm) utilitzant com a eluent una mescla AcOEt/hexà 3/1, i augmentant progressivament la polaritat fins AcOEt 100%. Finalment s'obtenen 52.8 g (270.4 mmol) d'un producte que, per les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com ( $\pm$ ) 4-benziloxi-1,2-butandiol, **11**.

El rendiment de la reacció és del 89%.

#### Dades espectroscòpiques de **11**:

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.40-7.20 (m, 5H, Ph), 4.50 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.88 (m, 1H, H-4), 3.68-3.30 (m, 4H, H-2, 2xH-1, H-4), 1.90-1.60 (m, 2H, H-3).

### 1.3. Obtenció d'(*E*)-6-benziloxi-4-hidroxi-2-hexenoat de metil, **6**



En un matràs de fons rodó de 3 boques de 250 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 1.75 g (8.9 mmol) de ( $\pm$ ) 4-benziloxi-1,2-butandiol, **11**, 106 mg (0.89 mmol) de KBr, 28 mg (0.18 mmol) de TEMPO i 144 mg (0.45 mmol) de *n*-Bu<sub>4</sub>NBr en 24 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 12 ml d'una dissolució saturada de NaHCO<sub>3</sub>.

Durant 3 h i a una temperatura de  $-3$  °C, s'hi addiciona una dissolució formada per 14 ml de NaOCl 0.8 M (11.2 mmol; prèviament valorada amb una dissolució Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0.1 M, i utilitzant I<sub>2</sub> com a indicador) en 12 ml d'una dissolució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i 24 ml d'una dissolució saturada de NaCl.

Un cop finalitzada l'addició, es deixa reaccionant a 0 °C i donant per finalitzada la reacció després de 30 min, a l'observar la desaparició total del producte de partida mitjançant cromatografia en capa fina (eluent: AcOEt/hexà 2/1).

Es separen les fases i l'aquosa s'extreu diverses vegades amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les fraccions orgàniques s'ajunten, s'assequen sobre MgSO<sub>4</sub>, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

El residu es dissol en 30 ml de toluè i sobre aquest, durant 15 min, s'addicionen 2.26 g (6.8 mmol) de metoxicarbonilmetilentrifenilfosforà. Es segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: AcOEt/hexà 2/1), donant-se per finalitzada 2 h després del seu inici, a l'observar la desaparició total de producte de partida.

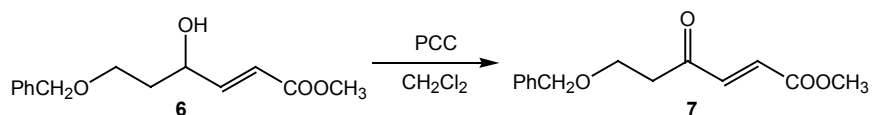
S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu es renta amb hexà/AcOEt 1/1 (3x20 ml). Es descarta el sòlid i les fraccions orgàniques es concentren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu es renta amb hexà/AcOEt 2/1 (3x20 ml), es descarta el sòlid i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru de reacció oliós que es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice ( $\varnothing=3$  cm,  $h=27$  cm), emprant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 4/1. S'obtenen 637 mg (2.55 mmol) d'un producte que, per les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com (*E*)-6-benziloxi-4-hidroxi-2-hexenoat de metil, **6**.

El rendiment de les dues reaccions és del 30%.

#### Dades espectroscòpiques de **6**:

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.36-7.27 (m, 5H: Ph), 6.92 (dd,  $J_{3,2}=15.6$  Hz,  $J_{3,4}=4.2$  Hz, 1H, H-3), 6.09 (dd,  $J_{2,3}=15.6$  Hz,  $J_{2,4}=2.0$  Hz, 1H, H-2), 4.55 (m, 1H, H-4), 4.49 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ph), 3.71 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.70-3.59 (m, 2H, H-6), 3.38 (s ample, 1H, OH), 1.93 (m, 1H, H-5), 1.81 (m, 1H, H-5).

#### **1.4. Obtenció d'(*E*)-6-benziloxi-4-oxo-2-hexenoat de metil, **7**<sup>18</sup>**



En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es prepara una suspensió de 1.63 g (7.4 mmol) de PCC en 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Sobre aquesta mescla, s'afegeix una dissolució de 928 mg (3.71 mmol) d'(*E*)-6-benziloxi-4-hidroxi-2-hexenoat de metil, **6**, en 4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

La mescla es deixa sota agitació magnètica a temperatura ambient durant 8 h, seguint el curs de la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: AcOEt/hexà 1/3) i donant-se per finalitzada a l'observar la desaparició total de l'alcohol de partida.

Passat aquest temps, s'hi addicionen 60 ml d'èter i es deixa agitant durant 10 min. A continuació, es decanta la fase líquida i el sòlid restant es renta amb èter. Les fraccions orgàniques s'ajunten, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica per cromatografia a través d'una columna de gel de sílice ( $\varnothing=3$  cm,  $h=17$  cm) utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 3/1. S'obtenen 879 mg (3.54 mmol) d'un sòlid blanc que s'identifica com (*E*)-6-benziloxi-4-oxo-2-hexenoat de metil, **7**.

El rendiment de la reacció és del 94%.

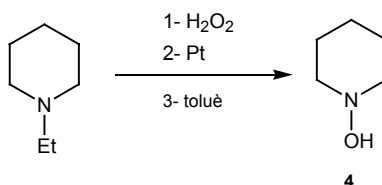
#### Dades espectroscòpiques de **7**:

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.35-7.20 (m, 5H: Ph), 7.07 (d,  $J_{3,2}=15.9$  Hz, 1H, H-3), 6.67 (d,  $J_{2,3}=15.9$  Hz, 1H, H-2), 4.49 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ph), 3.79 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.77 (t,  $J_{6,5}=6.2$  Hz, 2H, H-6), 2.90 (t,  $J_{5,6}=6.2$  Hz, 2H, H-5).



## 1.5. Cicloaddició 1,3-dipolar d'1-òxid de 2,3,4,5-tetrahidropiridina, 5, a (E)-6-benziloxi-4-oxo-2-hexenoat de metil, 7<sup>40</sup>

### 1.5.1. Obtenció d'1-hidroxipiperidina, 4<sup>17</sup>



En un matràs de fons rodó de 3 boques de 500 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, embut d'addició de pressió compensada i termòmetre, es dissolen 45.20 g (400.0 mmol) d'1-etilpiperidina en 40 ml d'etanol. Es refreda la mescla de reacció a 0 °C i es comencen a addicionar 137 ml (1.2 mol) d'una dissolució d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% p/v), sense deixar que la temperatura sobrepassi mai els 25 °C. Es deixa en agitació durant 6 dies a temperatura ambient.

A continuació s'addiciona una suspensió de 24 mg de Pt metall en 1 ml d'aigua destil·lada i es deixa en agitació durant 24 h més.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obtenen 58.90 g d'un oli utilitzat sense més purificació.

Es dissolen els 58.90 g obtinguts en la reacció anterior en 150 ml de toluè en un matràs de fons rodó de 500 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i connectat a un aparell de Dean-Stark. La mescla es manté a reflux durant 16 h.

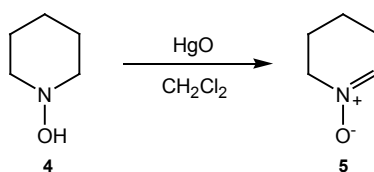
S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu es destil·la a pressió reduïda (89-91 °C/18 mm de Hg). S'obtenen 28.70 g (284.0 mmol) d'un solid blanc que s'identifica com 1-hidroxipiperidina, **4**.

El rendiment global és del 71%.

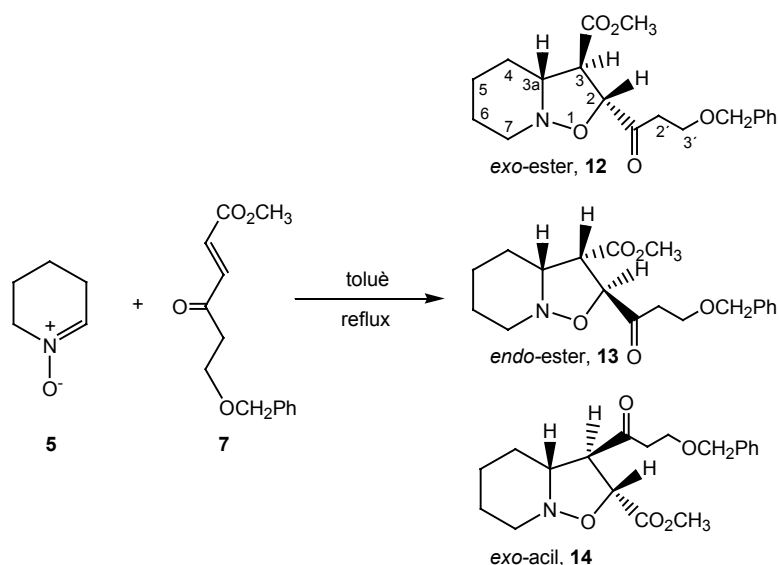
#### Dades espectroscòpiques de 4:

<sup>1</sup>H-RMN (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.4 (s, 1H), 3.6-3.1 (m, 2H), 2.8-2.1 (m, 2H), 2.1-1.1 (m, 6H).

### 1.5.2. Obtenció d'1-òxid de 2,3,4,5-tetrahidropiridina, 5



## 1.5.3. Reacció de cicloaddició 1,3-dipolar



En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es disposen 250 mg (2.47 mmol) d'*N*-hidroxipiperidina, **4**, en 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i la mescla es refreda a 0 °C. A continuació s'hi addicionen lentament 1.58 g (7.3 mmol) de HgO groc. La mescla es deixa agitant a 0 °C i es controla la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9/1), donant-se per finalitzada a l'observar la desaparició total del producte de partida.

El cru de reacció es filtra a través de *Celite*® i MgSO<sub>4</sub> anhidre. El filtrat es traspasa directament a un matràs de fons rodó de 50 ml i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obté un residu oliós groc, **5**, que es dissol en 10 ml de toluè. Sobre aquesta dissolució, s'afegeixen 400 mg (1.61 mmol) d'(*E*)-6-benziloxi-4-oxo-2-hexenoat de metil, **7**, dissolts en 10 ml de toluè.

S'escalfa la mescla de reacció a 110 °C i es controla l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: AcOEt/hexà 1/2), donant per finalitzada la reacció després de 22 h.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru de reacció obtingut es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice (∅=2 cm, h=25 cm) emprant inicialment com a eluent hexà/AcOEt 5/1 i passant progressivament a una mescla hexà/AcOEt 2/1. S'obtenen, per ordre d'elució, les següents fraccions:

-393 mg (1.13 mmol) d'un oli identificat, per les seves dades espectroscòpiques, com l'adducte (2*RS*,3*RS*,3*aRS*)-2-(3-benziloxipropionil)hexahidro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]piridina-3-carboxilat de metil, *exo*-ester, **12**.

-46 mg (0.13 mmol) d'un oli identificat, per les seves dades espectroscòpiques, com l'adducte (2*RS*,3*RS*,3*aSR*)-2-(3-benziloxipropionil)hexahidro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]piridina-3-carboxilat de metil, *endo*-ester, **13**.

-7 mg (0.02 mmol) d'un oli identificat, per les seves dades espectroscòpiques, com l'adducte (2*RS*,3*RS*,3*aRS*)-3-(3-benziloxipropionil)hexahidro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]piridina-2-carboxilat de metil, *exo*-acil, **14**.

El rendiment de la reacció és del 80% i del 70% respecte l'adducte *exo*-ester, **12**.

Dades espectroscòpiques de l'adducte *exo*-ester, 12:

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.30-7.20 (m, 5H, Ph), 4.54 (d, J<sub>2,3</sub>=4.4 Hz, 1H, H-2), 4.48 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ph), 3.75 (t, J<sub>3,2</sub>=6.4 Hz, 2H, H-3'), 3.71 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.42 (m, 1H, H-7eq), 3.30 (dd, J<sub>3,3a</sub>=9.9 Hz, J<sub>3,2</sub>=4.4 Hz, 1H, H-3), 3.01 (t, J<sub>2',3'</sub>=6.4 Hz, 2H, H-2'), 2.47 (ddd, J<sub>7ax,6ax</sub>=12.1 Hz, J<sub>7ax,7eq</sub>=9.2 Hz, J<sub>7ax,6eq</sub>=3.0 Hz, 1H, H-7ax), 2.30 (ddd, J<sub>3a,4ax</sub>=11.0 Hz, J<sub>3a,3</sub>=9.9 Hz, J<sub>3a,4eq</sub>=2.2 Hz, 1H, H-3a), 2.07 (d ample, J≈12.3 Hz, 1H, H-4eq), 1.80-1.60 (m, 2H, H-5eq, H-6eq), 1.51 (qt, J<sub>6ax,6eq</sub>≈J<sub>6ax,7ax</sub>≈J<sub>6ax,5ax</sub>≈12.8 Hz, J<sub>6ax,7eq</sub>≈J<sub>6ax,5eq</sub>≈4.0 Hz, 1H, H-6ax), 1.35 (m, 1H, H-4ax), 1.15 (qt, J<sub>5ax,5eq</sub>≈J<sub>5ax,4ax</sub>≈J<sub>5ax,6ax</sub>≈12.6 Hz, J<sub>5ax,6eq</sub>≈J<sub>5ax,4eq</sub>≈4.0 Hz, 1H, H-5ax).

Dades espectroscòpiques de l'adducte *endo*-ester, 13:

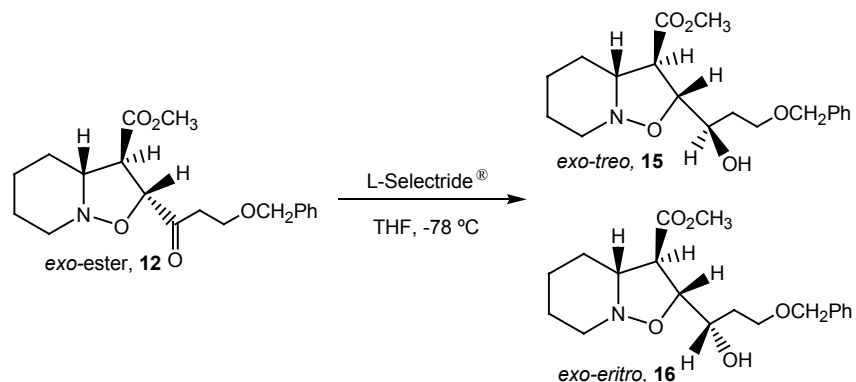
<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: invertòmer *trans*, 7.35-7.20 (m, 5H, Ph), 4.88 (d, J<sub>2,3</sub>=4.8 Hz, 1H, H-2), 4.48 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ph), 3.82-3.70 (m, 2H, H-3'), 3.71 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.50 (m, 1H, H-7eq), 3.44 (dd, J<sub>3,3a</sub>=8.0 Hz, J<sub>3,2</sub>=4.8 Hz, 1H, H-3), 2.95-2.75 (m, 2H, H-2'), 2.43 (ddd, J<sub>7ax,6ax</sub>=11.7 Hz, J<sub>7ax,7eq</sub>=9.1 Hz, J<sub>7ax,6eq</sub>=2.6 Hz, 1H, H-7ax), 2.34 (m, 1H, H-3a), 1.92 (m, 1H, H-4eq), 1.80-1.50 (m, 3H, H-5eq, H-6eq, H-6ax), 1.40-1.10 (m, 2H, H-4ax, H-5ax).

Senyals observades de l'invertòmer *cis*, δ: 4.75 (d, J<sub>2,3</sub>=5.1 Hz, 1H, H-2), 3.72 (m, 1H, H-3), 3.70 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.50 (m, 2H, H-3a, H-3'), 3.25 (m, 1H, H-7), 3.05-2.90 (m, 3H, 2xH-2', H-3'), 2.58 (m, 1H, H-7).

Dades espectroscòpiques de l'adducte *exo*-acil, 14:

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.35-7.20 (m, 5H, Ph), 4.72 (d, J<sub>2,3</sub>=5.5 Hz, 1H, H-2), 4.48 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ph), 3.82-3.72 (m, 2H, H-3'), 3.74 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.51 (m, 1H, H-7eq), 3.51 (dd, J<sub>3,3a</sub>=9.9 Hz, J<sub>3,2</sub>=5.5 Hz, 1H, H-3), 2.90-2.72 (m, 2H, H-2'), 2.48 (ddd, J<sub>7ax,6ax</sub>=11.7 Hz, J<sub>7ax,7eq</sub>=9.1 Hz, J<sub>7ax,6eq</sub>=3.3 Hz, 1H, H-7ax), 2.33 (ddd, J<sub>3a,4ax</sub>=11.5 Hz, J<sub>3a,3</sub>=9.9 Hz, J<sub>3a,4eq</sub>=2.2 Hz, 1H, H-3a), 2.02 (d ample, J≈12.4 Hz, 1H, H-4eq), 1.80-1.60 (m, 3H, H-6eq, H-5eq, H-6ax), 1.45 (m, 1H, H-4ax), 1.20 (m, 1H, H-5ax).

**1.6. Reducció de (2RS,3RS,3aRS)-2-(3-benziloxipropionil)hexahidro-2H-isoxazolo[2,3-a]piridina-3-carboxilat de metil, *exo*-ester, **12**, amb L-Selectride®<sup>40</sup>**



En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 844 mg (2.45 mmol) de l'adducte *exo*-ester, **12**, en 20 ml de THF anhidre. El sistema es refreda a -78 °C i s'hi addicionen lentament 2.7 ml (2.70 mmol) d'una dissolució 1 M d'L-Selectride® en THF.

La mescla es deixa reaccionant a -78 °C durant 2 h, seguint el curs de la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: AcOEt/hexà 1/2) i donant-se per finalitzada a l'observar la desaparició total del producte de partida.

S'hi addicionen 12 ml d'una dissolució saturada de NH<sub>4</sub>Cl i es separa la fase orgànica. La fase aquosa s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i AcOEt. Les fases orgàniques s'ajunten, s'assequen sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obté un cru de reacció oliós, que es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice (Ø=2 cm, h=35 cm), emprant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 4/1.

S'obtenen les següents fraccions per ordre d'elució:

-222 mg (0.64 mmol) d'un oli identificat, per les seves dades espectroscòpiques, com una mescla 1:8 de l'adducte (2RS,3RS,3aRS)-2-[(1SR)-3-benziloxi-1-hidroxipropil]hexahidro-2H-isoxazolo[2,3-a]piridina-3-carboxilat de metil, *exo*-*eritro*, **16**, i el seu isòmer (2RS,3RS,3aRS,1'RS), *exo*-*treo*, **15**.

-636 mg (1.82 mmol) d'un oli identificat com l'adducte *exo*-*treo*, **15**.

El rendiment de la reacció és del 98% i del 74% respecte l'adducte *exo*-*treo*, **15**.

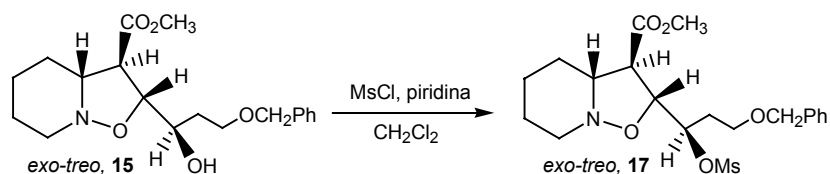
Dades espectroscòpiques de l'adducte *exo*-*treo*, **15**:

**<sup>1</sup>H-RMN:** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.36-7.26 (m, 5H, Ph), 4.49 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.15 (dd, J<sub>2,1</sub>=5.1 Hz, J<sub>2,3</sub>=4.0 Hz, 1H, H-2), 3.38 (m, 1H, H-1'), 3.68 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.67-3.59 (m, 2H, H-3'), 3.48 (s ample, 1H, OH), 3.42 (m, 1H, H-7eq), 3.16 (dd, J<sub>3,3a</sub>=9.5 Hz, J<sub>3,2</sub>=4.0 Hz, 1H, H-3), 2.50-2.38 (m, 2H, H-7ax, H-3a), 2.10 (m, 1H, H-4eq), 1.90-1.13 (m, 7H).

Dades espectroscòpiques de l'adducte *exo-eritro*, **16**:

<sup>1</sup>H-RMN: (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.36-7.26 (m, 5H, Ph), 4.49 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.09 (dd, J<sub>2,1</sub>=7.1 Hz, J<sub>2,3</sub>=5.2 Hz, 1H, H-2), 3.78 (m, 1H, H-1'), 3.68 (s, 3H, MeO-), 3.67-3.59 (m, 2H, H-3'), 3.48 (s ample, 1H, OH), 3.40 (m, 1H, H-7eq), 3.22 (dd, J<sub>3,3a</sub>=9.9 Hz, J<sub>3,2</sub>=5.1 Hz, 1H, H-3), 2.51-2.38 (m, 2H, H-7ax, H-3a), 2.10 (m, 1H, H-4eq), 1.90-1.13 (m, 7H).

**1.7. Obtenció de (2*RS*,3*RS*,3*aRS*)-2-[(1*RS*)-3-benziloxi-1-mesiloxipropil]hexahidro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]piridina-3-carboxilat de metil, **17**<sup>40</sup>**



En un matràs de fons rodó de 500 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 3.7 ml (5.45 g, 47.6 mmol) de clorur de mesil en 25 ml de piridina anhidre i 275 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. Sobre aquesta dissolució s'afegeix una dissolució de 5.54 g (15.9 mmol) de (2*RS*,3*RS*,3*aRS*)-2-[(1*RS*)-3-benziloxi-1-hidroxi-1-propil]hexahidro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]piridina-3-carboxilat de metil, **15**, en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i es deixa reaccionant a temperatura ambient.

Es controla la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: èter), donant la reacció per finalitzada després de 3 dies, quan s'observa la desaparició total de l'alcohol de partida.

S'afegeixen 30 ml d'aigua destil·lada i la mescla es deixa agitant durant 4 h. Es separa la fase aquosa i la fase orgànica es renta amb 30 ml més d'aigua destil·lada, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obté un oli marró, que es purifica en columna de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 4/1.

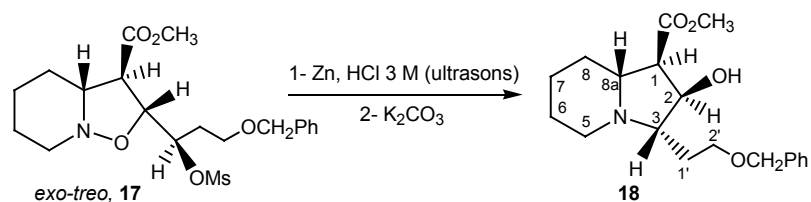
S'obtenen 6.08 g (14.2 mmol) d'un oli que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com (2*RS*,3*RS*,3*aRS*)-2-[(1*RS*)-3-benziloxi-1-mesiloxipropil]hexahidro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]piridina-3-carboxilat de metil, **17**.

El rendiment de la reacció és del 89%.

Dades espectroscòpiques de l'adducte *exo-treo*, **17**:

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.36-7.20 (m, 5H, Ph), 4.85 (dt, J<sub>1,2</sub>=8.4 Hz, J<sub>1,2'</sub>=2.9 Hz, 1H, H-1'), 4.49 (d, J=11.8 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.43 (d, J=11.8 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.32 (dd, J<sub>2,1</sub>=8.4 Hz, J<sub>2,3</sub>=5.5 Hz, 1H, H-2), 3.64 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.61-3.52 (m, 2H, H-3'), 3.28 (m, 1H, H-7eq), 3.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-), 2.74 (dd, J<sub>3,3a</sub>=9.5 Hz, J<sub>3,2</sub>=5.5 Hz, 1H, H-3), 2.53-2.30 (m, 2H, H-7ax, H-3a), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.89-1.63 (m, 3H), 1.60-1.34 (m, 2H), 1.26-1.13 (m, 1H).

### 1.8. Obtenció d'(*1RS,2RS,3SR,8aRS*)-3-(2-benziloxietil)-2-hidroxiindolizidina-1-carboxilat de metil, **18**<sup>44</sup>



En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat, es dissolen 245 mg (0.57 mmol) de (*2RS,3RS,3aRS*)-2-[(*1RS*)-3-benziloxi-1-mesiloxipropil]hexahidro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]-piridina-3-carboxilat de metil, **17**, en 3 ml d'acetat d'etil. S'hi addicionen 30 ml d'una dissolució d'HCl 3 M i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. D'aquesta manera s'afavoreix la dissolució del compost. A continuació, s'afegeixen 2.63 g (40.2 mmol) de zinc en pols activat i es deixa reaccionant en un bany d'ultrasons durant 1 h.

Es filtren les restes de zinc a gravetat i es renten amb una dissolució de HCl 3 M, amb H<sub>2</sub>O destil·lada i amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Amb agitació constant i vigorosa, i lentament, s'addiciona a la barreja dels rentats K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> fins que la fase aquosa té pH 7-8. Un cop arribat aquest pH, es deixa agitant durant 2 h més.

La fase orgànica es separa de la fase aquosa. Es repeteixen les extraccions de la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les fraccions orgàniques s'ajunten, s'assequen sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtren a gravetat i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda, obtenint un cru de reacció oliós.

Aquest oli es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice (Ø=2 cm, h=27 cm), emprant com a eluent AcOEt. S'obtenen 175 mg (0.52 mmol) d'un oli identificat com (*1RS,2RS,3SR,8aRS*)-3-(2-benziloxietil)-2-hidroxiindolizidina-1-carboxilat de metil, **18**.

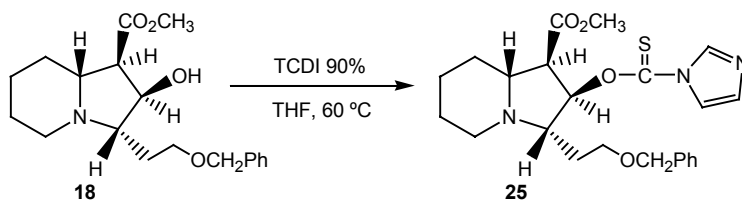
El rendiment de la reacció és del 91%.

#### Dades espectroscòpiques de **18**:

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.35-7.25 (m, 5H: Ph), 4.49 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.15 (ddd, J<sub>2,1</sub>=8.8 Hz, J<sub>2,3</sub>=5.1 Hz, J<sub>2,OH</sub>=4.0 Hz, 1H, H-2), 3.70 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.68-3.52 (m, 2H, H-2'), 3.28 (d ample, J<sub>OH,2</sub>=4.0 Hz, 1H, -OH), 3.01 (d ample, J=10.6 Hz, 1H, H-5eq), 2.69 (dd, J<sub>1,8a</sub>=10.4 Hz, J<sub>1,2</sub>=8.8 Hz, 1H, H-1), 2.54 (td, J<sub>8a,1</sub>=J<sub>8a,8ax</sub>=10.4 Hz, J<sub>8a,8eq</sub>=2.2 Hz, 1H, H-8a), 2.21 (ddd, J<sub>3,1</sub>=9.5 Hz, J<sub>3,2</sub>=5.1 Hz, J<sub>3,1'</sub>=2.6 Hz, 1H, H-3), 2.02-1.83 (m, 3H, H-5ax, H-1', H-8eq), 1.76-1.61 (m, 3H, H-1', H-7eq, H-6eq), 1.54-1.05 (m, 3H, H-6ax, H-7ax, H-8ax).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.8 (C, C=O), 137.0/128.4/127.7 (CH, C-Ar), 75.9 (CH, C-2), 73.2 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-Ph), 72.5 (CH, C-3), 68.2 (CH<sub>2</sub>, C-2'), 65.0 (CH, C-8a), 52.9 (CH, C-1), 51.6 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>), 51.0 (CH<sub>2</sub>, C-5), 31.0 (CH<sub>2</sub>, C-1'), 30.0 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.1 (CH<sub>2</sub>, C-6), 23.8 (CH<sub>2</sub>, C-7).

### 1.9. Obtenció d'(1*RS*,2*RS*,3*SR*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-2-*O*-tiocarbonilimidazoilindolizidina-1-carboxilat de metil, **25**



En un matràs de fons rodó de 2 boques de 25 ml de capacitat proveït de refrigerant de reflux i atmosfera de nitrogen, es dissolen 390 mg (1.17 mmol) d'(1*RS*,2*RS*,3*SR*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-2-hidroxiiindolizidina-1-carboxilat de metil, **18**, en 20 ml de THF anhidre. Sobre aquesta dissolució, s'addicionen 463 mg (2.34 mmol) de TCDI del 90%. S'escalfa a una temperatura de 60 °C i es deixa reaccionant, seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: AcOEt) donant-se per finalitzada amb la desaparició total de l'alcohol de partida, 15 h després de l'inici de la reacció.

Es refreda el matràs de fons rodó a temperatura ambient i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es renta amb una dissolució saturada de NaCl. Es separa la fase orgànica, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obté d'aquesta manera un residu oliós.

Aquest es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice (Ø=2 cm, h=40 cm) utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 1/1, i augmentant progressivament la polaritat fins a AcOEt. S'obtenen 423 mg (0.95 mmol) d'un oli groc identificat com (1*RS*,2*RS*,3*SR*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-2-*O*-tiocarbonilimidazoilindolizidina-1-carboxilat de metil, **25**.

El rendiment de la reacció és del 81%.

#### Dades espectroscòpiques de **25**:

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.20 (s, 1H, H-2''), 7.47 (s, 1H, H-5''), 7.25-7.15 (m, 5H, Ph), 6.94 (s, 1H, H-4''), 5.91 (dd, J<sub>2,1</sub>=6.7 Hz, J<sub>2,3</sub>=3.2 Hz, 1H, H-2), 4.41 (d, J=12.1 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.35 (d, J=12.1 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>Ph), 3.62 (ddd, J<sub>2',2</sub>=9.1 Hz, J<sub>2',1</sub>=9.1 Hz, J<sub>2',1</sub>=5.0 Hz, 1H, H-2'), 3.49 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.47 (m, 1H, H-2'), 2.93 (d ample, J≈10.3 Hz, 1H, H-5eq), 2.76 (dd, J<sub>1,8a</sub>=10.8 Hz, J<sub>1,2</sub>=6.7 Hz, 1H, H-1), 2.71 (dt, J<sub>3,1</sub>=6.7 Hz, J<sub>3,1</sub>=J<sub>3,2</sub>=3.2 Hz, 1H, H-3), 2.64 (td, J<sub>8a,1</sub>≈J<sub>8a,8ax</sub>≈10.5 Hz, J<sub>8a,8eq</sub>=2.1 Hz, 1H, H-8a), 2.15 (m, 1H, H-1'), 2.00 (td, J<sub>5ax,5eq</sub>≈J<sub>5ax,6ax</sub>≈11.3 Hz, J<sub>5ax,6eq</sub>=2.5 Hz, 1H, H-5ax), 1.90 (d ample, J≈11.2 Hz, 1H, H-8eq), 1.82-1.66 (m, 2H, H-1', H-7eq), 1.58 (d ample, J≈13.0 Hz, 1H, H-6eq), 1.39 (qt, J<sub>6ax,6eq</sub>≈J<sub>6ax,7ax</sub>≈J<sub>6ax,5ax</sub>≈11.3 Hz, J<sub>6ax,5eq</sub>≈J<sub>6ax,7eq</sub>≈4.0 Hz, 1H, H-6ax), 1.23 (qt, J<sub>7ax,7eq</sub>≈J<sub>7ax,8ax</sub>≈J<sub>7ax,6ax</sub>≈12.7 Hz, J<sub>7ax,8eq</sub>≈J<sub>7ax,6eq</sub>≈3.8 Hz, 1H, H-7ax), 1.10 (qd, J<sub>8ax,8eq</sub>≈J<sub>8ax,7ax</sub>≈J<sub>8ax,8a</sub>≈12.5 Hz, J<sub>8ax,7eq</sub>=3.0 Hz, 1H, H-8ax).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 182.8 (C, C=S), 169.7 (C, C=O), 138.1 (C, C-Ar), 137.1 (CH, C-2''), 130.8 (CH, C-5''), 128.3 (CH, C-Ar), 127.6 (CH, C-Ar), 127.55 (CH, C-Ar), 127.52 (CH, C-Ar), 117.7

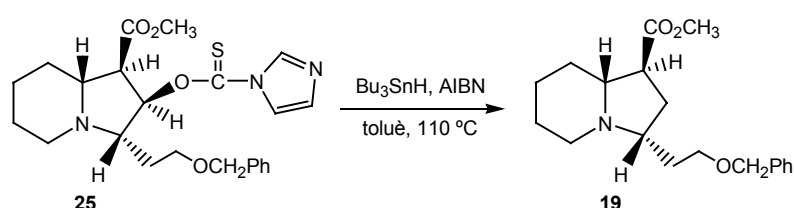
(CH, C-4''), 86.0 (CH, C-2), 73.1 (CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph), 67.8 (CH, C-3), 66.5 (CH<sub>2</sub>, C-2'), 64.0 (CH, C-8a), 52.1/51.8 (C-1/OCH<sub>3</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>, C-5), 30.7/29.9 (CH<sub>2</sub>, C-8/C-1'), 25.4 (CH<sub>2</sub>, C-6), 23.7 (CH<sub>2</sub>, C-7).

DEPT, COSY i correlació <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C enregistrats.

EM *m/z* (%) ionització química amb CH<sub>4</sub> : 444 (M+1, 7), 408 (9), 316 (68), 314 (23), 224 (100), 209 (50), 91 (30).

IR (film): ν 3128, 3030, 2930, 2854, 2798, 1743, 1462, 1384, 1328, 1286, 1230, 1096, 984 cm<sup>-1</sup>.

### 1.10. Obtenció d'(1*RS*,3*SR*,8*aSR*)-3-(2-benziloxietil)indolizidina-1-carboxilat de metil, **19**



En un matràs de fons rodó de 2 boques de 25 ml de capacitat proveït de refrigerant de reflux i atmosfera de nitrogen, es dissolen 5 mg d'AIBN en 5 ml de toluè anhidre. S'hi addicionen 154 mg (0.35 mmol) d'(1*RS*,2*RS*,3*SR*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-2-*O*-tiocarbonilimidazoilindolizidina-1-carboxilat de metil, **25**, dissolts en 10 ml de toluè anhidre i a continuació s'afegeixen 375 μl (1.40 mmol) de Bu<sub>3</sub>SnH, gota a gota. S'escalfa la mescla de reacció a 110 °C.

Es segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: AcOEt), donant-se per finalitzada després d'1 h, a l'observar la desaparició total del producte de partida.

Es refreda el matràs de fons rodó a temperatura ambient i la fase orgànica es renta amb una dissolució d'HCl 10%. La fase aquosa es basifica fins a pH 10 amb una dissolució aquosa de NH<sub>4</sub>OH 30% i es fan diverses extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les fraccions orgàniques s'ajunten, s'assequen sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obté un oli que es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice (Ø=2 cm, h=22 cm) utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 4/1.

S'obtenen 55 mg (0.17 mmol) d'un oli groguenc identificat, per les seves dades espectroscòpiques, com (1*RS*,3*SR*,8*aSR*)-3-(2-benziloxietil)indolizidina-1-carboxilat de metil, **19**.

El rendiment de la reacció és del 50%.

#### Dades espectroscòpiques i físiques de **19**:

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.30 (m, 5H, Ph), 4.48 (d, J=12.3 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.44 (d, J=12.3 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>Ph), 3.65 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.53-3.43 (m, 2H, H-2'), 3.10 (d ample, J≈10.6 Hz, 1H, H-5eq), 2.53 (td, J<sub>1,8a</sub>≈J<sub>1,2</sub>≈10.6 Hz, J<sub>1,2</sub>=6.4 Hz, 1H, H-1), 2.36 (qd, J<sub>3,2</sub>≈J<sub>3,2</sub>≈J<sub>3,1</sub>≈8.8 Hz, J<sub>3,1</sub>=2.6 Hz, 1H, H-3), 2.12 (ddd, J<sub>2,2</sub>=12.8 Hz, J<sub>2,3</sub>=7.6 Hz, J<sub>2,1</sub>=6.4 Hz, 1H, H-2), 2.07 (m, 1H, H-1'), 2.04 (td,



$J_{8a,1} \approx J_{8a,8ax} \approx 10.5$  Hz,  $J_{8a,8eq} = 2.9$  Hz, 1H, H-8a), 1.89 (d ample,  $J \approx 10.6$  Hz, 1H, H-8eq), 1.83 (td,  $J_{5ax,5eq} \approx J_{5ax,6ax} \approx 10.5$  Hz,  $J_{5ax,6eq} = 2.4$  Hz, 1H, H-5ax), 1.79-1.65 (m, 2H, H-7eq, H-2), 1.63 (d ample,  $J \approx 11.7$  Hz, 1H, H-6eq), 1.56-1.40 (m, 2H, H-1', H-6ax), 1.34-1.14 (m, 2H, H-8ax, H-7ax).

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 175.1 (C, C=O), 138.4 (C, C-Ar), 128.3 (CH, C-Ar), 127.6 (CH, C-Ar), 127.5 (CH, C-Ar), 72.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 68.2 (CH, C-8a), 67.9 ( $\text{CH}_2$ , C-2'), 61.9 (CH, C-3), 51.6 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ), 51.2 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 47.0 (CH, C-1), 33.1 ( $\text{CH}_2$ , C-2 + C-1'), 30.4 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 25.1 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 24.1 ( $\text{CH}_2$ , C-7).

DEPT, COSY i correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  enregistrats.

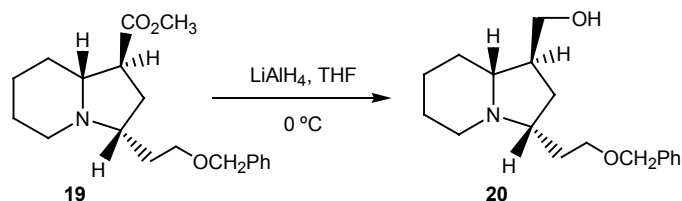
EM  $m/z$  (%): 316 (M-1, 1), 302 (1), 286 (1), 258 (1), 226 (12), 182 (100).

IR (film)  $\nu$ : 2936, 2855, 2793, 1736, 1453, 1435, 1193, 1166, 1102  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Anàlisi elemental:

Calculada per $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ :	C: 71.89	H: 8.57	N: 4.41
Experimental:	C: 71.81	H: 8.67	N: 4.40

#### 1.11. Obtenció d'(1RS,3SR,8aSR)-3-(2-benziloxietil)-1-hidroximetilindolizidina, 20



En un matràs de fons rodó de 2 boques de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 323 mg (1.02 mmol) d'(1RS,3SR,8aSR)-3-(2-benziloxietil)indolizidina-1-carboxilat de metil, **19**, en 30 ml de THF anhidre. Es refreda el sistema a 0 °C i sobre aquesta dissolució s'addicionen lentament 16 mg (0.43 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$ . Es deixa reaccionant a 0 °C, seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (eluent:  $\text{AcOEt/MeOH}$  4/1) i donant-se per finalitzada després d'1 h de reacció.

Mantenint el baló a 0 °C i amb agitació magnètica s'addiciona lentament sobre el cru de reacció  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  fins que no s'observa més desprendiment d'hidrogen. Es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice ( $\varnothing=2$  cm,  $h=25$  cm) emprant com a eluent  $\text{AcOEt}$  i augmentant progressivament la polaritat fins a  $\text{AcOEt/MeOH}$  6/1. S'obtenen 276 mg (0.96 mmol) d'un sòlid blanc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com (1RS,3SR,8aSR)-3-(2-benziloxietil)-1-hidroximetilindolizidina, **20**.

El rendiment de la reacció és del 94%.

Dades físiques i espectroscòpiques de 20:

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.30 (m, 5H, Ph), 4.49 (d, J=12.0 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.44 (d, J=12.0 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>Ph), 3.60 (dd, J<sub>1'',1''</sub>=10.6 Hz, J<sub>1'',1</sub>=5.7 Hz, 1H, H-1''), 3.51 (dd, J<sub>1'',1''</sub>=10.6 Hz, J<sub>1'',1</sub>=6.6 Hz, 1H, H-1''), 3.50 (m, 2H, H-2'), 3.11 (d ample, J≈10.4 Hz, 1H, H-5eq), 2.22 (qd, J<sub>3,2</sub>≈J<sub>3,1</sub>≈J<sub>3,2</sub>≈8.6 Hz, J<sub>3,1</sub>=3.2 Hz, 1H, H-3), 2.07 (dtd, J<sub>1',1</sub>=13.2 Hz, J<sub>1',2</sub>≈J<sub>1',2</sub>≈7.3 Hz, J<sub>1',3</sub>=3.2 Hz, 1H, H-1'), 1.95-1.40 (m, 10H, H-1, H-5ax, H-8eq, H-7eq, H-8a, 2xH-2, H-6eq, H-1', H-6ax), 1.38-1.14 (m, 2H, H-8ax, H-7ax).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 138.5 (C-Ar), 128.3 (CH, C-Ar), 127.6 (CH, C-Ar), 127.5 (CH, C-Ar), 72.9 (CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph), 68.2 (CH, C-8a), 68.1 (CH<sub>2</sub>, C-2'), 65.0 (CH<sub>2</sub>, C-1''), 61.7 (CH, C-3), 51.4 (CH<sub>2</sub>, C-5), 44.4 (CH, C-1), 33.2/33.0 (CH<sub>2</sub>, C-2/C-1'), 30.6 (CH<sub>2</sub>, C-8), 25.3 (CH<sub>2</sub>, C-6), 24.3 (CH<sub>2</sub>, C-7).

**DEPT, COSY** i correlació **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** enregistrats.

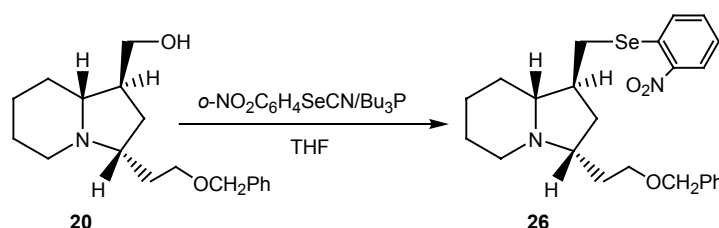
**IR** (film) ν: 3277 (banda ampla), 2932, 2855, 2794, 1453, 1364, 1101, 1027, 735, 697 cm<sup>-1</sup>.

**EM m/z (%)**: 288 (M-1, 1), 223 (1), 198 (10), 154 (100).

**Punt de fusió**: 81-83 °C.

**Anàlisi elemental:**

Calculada per C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> :	C: 74.70	H: 9.40	N: 4.84
Experimental:	C: 74.65	H: 9.39	N: 4.83

**1.12. Obtenció d'((1*RS*,3*SR*,8*aSR*)-3-(2-benziloxietil)-1-(*o*-nitrofenilselenometil)indolizidina, 26**

En un matràs de fons rodó de 2 boques de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen a temperatura ambient 110 mg (0.47 mmol) d'*o*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SeCN en 5 ml de THF anhidre. S'hi addicionen 90 mg (0.31 mmol) d'((1*RS*,3*SR*,8*aSR*)-3-(2-benziloxietil)-1-hidroximetilindolizidina, **20**, dissolts en 5 ml de THF, i 120 μl (0.47 mmol) de Bu<sub>3</sub>P, gota a gota.

Es deixa reaccionant a temperatura ambient, seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: AcOEt/MeOH 4/1) i donant-se per finalitzada després d'1 h de reacció.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obté un cru de reacció oliós, que es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice ( $\varnothing=2$  cm,  $h=33$  cm) utilitzant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 4/1 i augmentant la polaritat fins a AcOEt.

S'obtenen 110 mg (0.23 mmol) d'un oli groc que, per les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com (1*RS*,3*SR*,8*aSR*)-3-(2-benziloxietil)-1-(*o*-nitrofenil-selenometil)indolizidina, **26**.

El rendiment de la reacció és del 75%.

Dades espectroscòpiques i físiques de **26**:

**$^1\text{H-RMN}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.25 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H, Ar), 7.50-7.40 (m, 2H, Ar), 7.35-7.20 (m, 5H, Ph), 4.49 (d,  $J=12.1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.44 (d,  $J=11.7$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.56-3.41 (m, 2H, H-2'), 3.10 (d ample,  $J\approx 10.4$  Hz, 1H, H-5eq), 3.09 (dd,  $J_{1'',1'''}=11.0$  Hz,  $J_{1'',1'}=4.4$  Hz, 1H, H-1''), 2.71 (dd,  $J_{1'',1'''}=11.0$  Hz,  $J_{1'',1'}=9.5$  Hz, 1H, H-1'), 2.34 (qd,  $J_{3,2}\approx J_{3,1}\approx J_{3,2}\approx 8.7$  Hz,  $J_{3,1}=3.0$  Hz, 1H, H-3), 2.12-1.55 (m, 9H, H-1', H-1, H-5ax, H-8eq, H-7eq, H-8a, 2xH-2, H-6eq), 1.55-1.40 (m, 2H, H-1', H-6ax), 1.38-1.14 (m, 2H, H-8ax, H-7ax).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 148 (C, C-Ar), 138.4 (C, C-Ar), 133.7 (C, C-Ar), 133.5 (CH, C-Ar), 128.9 (CH, C-Ar), 128.3 (CH, C-Ar), 127.54 (CH, C-Ar), 127.46 (CH, C-Ar), 126.3 (CH, C-Ar), 125.3 (CH, C-Ar), 72.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71.3 (CH, C-8a), 67.9 ( $\text{CH}_2$ , C-2'), 61.4 (CH, C-3), 51.3 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 40.6 (CH, C-1), 36.6 ( $\text{CH}_2$ , C-1'), 33.2 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 30.2 ( $\text{CH}_2$ , C-1''), 29.9 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 25.2 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 24.2 ( $\text{CH}_2$ , C-7).

**DEPT, COSY** i correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  enregistrats.

**IR** (film)  $\nu$ : 2925, 2853, 1515, 1456, 1377, 1332, 1302, 729  $\text{cm}^{-1}$ .

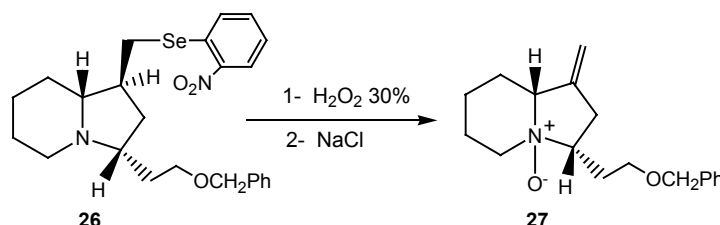
**EM  $m/z$  (%)**: 473 (M-1, 1), 457 (1), 383 (16), 339 (100), 272 (32).

**Anàlisi elemental:**

Calculada per $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{Se}$ :	C: 60.88	H: 6.39	N: 5.92
Experimental:	C: 60.42	H: 6.38	N: 5.76

### 1.13. Obtenció de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**

#### 1.13.1. Oxidació d'(1*RS*,3*SR*,8*aSR*)-3-(2-benziloxietil)-1-(*o*-nitrofenilselenometil)indolizidina, **26**, amb aigua oxigenada



En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 50 mg (0.11 mmol) d'(1*RS*,3*SR*,8*aSR*)-3-(2-benziloxietil)-1-(*o*-nitrofenilselenometil)indolizidina, **26**, en 2 ml de THF. La dissolució es refreda a 0 °C i s'hi addicionen 38 µl (0.33 mmol) d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> del 30%. La mescla es deixa agitant durant 24 h a temperatura ambient, seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina.

Passat aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu es redissol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgànica es renta amb una dissolució saturada de NaCl, s'asseca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

El cru de reacció obtingut es cromatografia en columna de gel de sílice utilitzant inicialment com a eluent AcOEt i augmentant la polaritat fins a AcOEt/MeOH 4/1. S'obtenen 26 mg (0.09 mmol) d'un producte que, per les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com *N*-òxid de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **27**.

El rendiment de la reacció és del 85%.

#### Dades espectroscòpiques de **27**:

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.40-7.25 (m, 5H, Ph), 5.03 (q,  $J_{\approx J' \approx J''} \approx 2.3$  Hz, 1H, H-1''), 4.91 (q,  $J_{\approx J' \approx J''} \approx 2.5$  Hz, 1H, H-1''), 4.50 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.44 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>Ph), 3.68 (dt,  $J_{2',2''}=9.7$  Hz,  $J_{2',1'}=J_{2'',1''}=4.8$  Hz, 1H, H-2'), 3.56-3.41 (m, 4H, H-3, H-5eq, H-8a, H-2'), 2.78 (ddd,  $J_{5ax,5eq}=12.9$  Hz,  $J_{5ax,6ax}=11.0$  Hz,  $J_{5ax,6eq}=3.2$  Hz, 1H, H-5ax), 2.63 (m, 2H, H-2), 2.40 (qt, 1H,  $J_{6ax,6eq} \approx J_{6ax,5ax} \approx J_{6ax,7ax} \approx 13.5$  Hz,  $J_{6ax,5eq} \approx J_{6ax,7eq} \approx 4.3$  Hz, H-6ax), 2.30-2.09 (m, 3H, 2xH-1', H-8ax), 1.94-1.75 (m, 2H, H-7eq, H-8eq), 1.57 (d ample,  $J \approx 13.8$  Hz, 1H, H-6eq), 1.30 (qt,  $J_{7ax,7eq} \approx J_{7ax,6ax} \approx J_{7ax,8ax} \approx 13.2$  Hz,  $J_{7ax,6eq} \approx J_{7ax,8eq} \approx 4.2$  Hz, 1H, H-7ax).

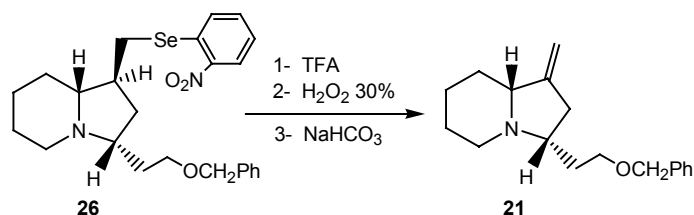
**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 143.8 (C, C-1), 138.1 (C, C-Ar), 128.4 (CH, C-Ar), 127.7 (CH, C-Ar), 107.9 (CH<sub>2</sub>, C-1''), 78.2 (CH, C-8a), 73.1 (C-3 + -OCH<sub>2</sub>Ph), 66.9 (CH<sub>2</sub>, C-2'), 61.9 (CH<sub>2</sub>, C-5), 33.3 (CH<sub>2</sub>, C-2), 27.5 (CH<sub>2</sub>, C-1'), 22.5 (CH<sub>2</sub>, C-7), 21.6 (CH<sub>2</sub>, C-8), 20.1 (CH<sub>2</sub>, C-6).

**COSY, DEPT** i correlació **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** enregistrats.

**EM  $m/z$  (%):** 271 (M-16, 1), 270 (2), 180 (15), 136 (100).

**IR (film)  $\nu$ :** 3271, 3019, 2943, 1636, 1575, 1482, 1340, 1215, 757  $\text{cm}^{-1}$ .

**1.13.2. Oxidació d'(1*RS*,3*SR*,8*aSR*)-3-(2-benziloxietil)-1-(*o*-nitrofenilselenometil)indolizidina, **26**, amb aigua oxigenada en medi àcid**



En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica es dissolen 80 mg (0.17 mmol) d'(1*RS*,3*SR*,8*aSR*)-3-(2-benziloxietil)-1-(*o*-nitrofenilselenometil)indolizidina, **26**, en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Sobre aquesta dissolució s'addicionen 15  $\mu\text{l}$  (0.19 mmol) d'àcid trifluoroacètic i es deixa agitant durant 1 h a temperatura ambient.

Passat aquest temps, es refreda el baló a 0  $^\circ\text{C}$  i s'hi addicionen, gota a gota, 70  $\mu\text{l}$  (0.68 mmol) d' $\text{H}_2\text{O}_2$  del 30%. Es segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: AcOEt/MeOH 4/1), considerant que la reacció ha acabat a l'observar la desaparició total del producte de partida, 2.5 h després de l'inici de la reacció.

El cru de reacció es dilueix en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i es renta amb una dissolució aquosa de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgànica s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

El residu es dissol en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i es deixa agitant durant tota la nit. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu es cromatografia en columna de gel de sílice ( $\varnothing=2$  cm,  $h=35$  cm) emprant com a dissolvent una mescla hexà/AcOEt 6/1 i augmentant progressivament la polaritat fins a AcOEt/MeOH 4/1. S'obtenen 33 mg (0.12 mmol) d'un producte que és identificat com (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**.

El rendiment de la reacció és del 71%.

Dades espectroscòpiques de **21**:

**$^1\text{H-RMN}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.35-7.25 (m, 5H, Ph), 4.77 (m, 1H, H-1''), 4.75 (m, 1H, H-1'''), 4.51 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.45 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.51 (m, 2H, H-2'), 3.17 (d ample,  $J\approx 11.0$  Hz, 1H, H-5eq), 2.57 (dd,  $J_{2,2}=16.1$  Hz,  $J_{2,3}=6.0$  Hz, 1H, H-2), 2.38-2.26 (m, 2H, H-3, H-8a), 2.18-2.01 (m, 2H, H-2, H-1'), 1.93-1.75 (m, 3H, H-5ax, H-7eq, H-8eq), 1.65 (d ample,  $J\approx 10.5$  Hz, 1H, H-6eq), 1.60-1.45 (m, 2H, H-6ax, H-1'), 1.35-1.15 (m, 2H, H-8ax, H-7ax).

$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 149.3 (C, C-1), 138.5 (C, C-Ar), 128.3 (CH, C-Ar), 127.5 (CH, C-Ar), 102.7 ( $\text{CH}_2$ , C-1''), 72.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 68.2 (CH, C-8a), 68.1 ( $\text{CH}_2$ , C-2'), 61.3 (CH, C-3), 51.2 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 36.9 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 32.6 ( $\text{CH}_2$ , C-1'), 28.5 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 25.4 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 24.1 ( $\text{CH}_2$ , C-7).

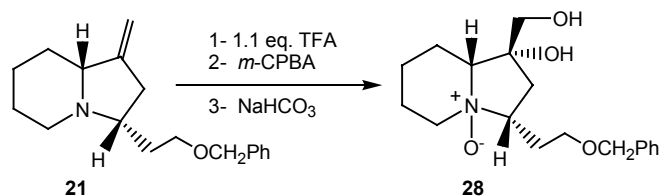
COSY, DEPT i correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  enregistrats.

EM  $m/z$  (%): 270 (M-1, 3), 180 (17), 136 (100).

IR (film)  $\nu$ : 3271, 2934, 2855, 1635, 1575, 1480, 1453, 1339  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 1.14. Oxidació de (3RS,8aRS)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, amb àcid *m*-cloroperbenzoic en medi àcid

##### 1.14.1. Utilitzant 1.1 equivalents de TFA



En un tub de ressonància es dissolen 18 mg (0.066 mmol) de (3RS,8aRS)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, en 2 ml de  $\text{CDCl}_3$ . S'afegeixen 6  $\mu\text{l}$  (0.073 mmol) d'àcid trifluoroacètic i s'agita vigorosament el tub de ressonància.

S'hi addicionen 44 mg (0.132 mmol) de *m*-CPBA al 55%, que prèviament han estat dissolts en  $\text{CHCl}_3$ , assecats sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, filtrats i evaporat el dissolvent a pressió reduïda, per tal d'eliminar d'aquesta manera l'aigua que conté.

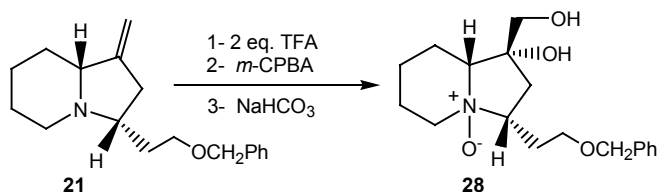
Es segueix l'evolució de la reacció per  $^1\text{H}$ -RMN, donant-se per finalitzada després de 3 dies, a l'observar a l'espectre la desaparició total de l'olefina de partida.

Es renta el cru amb una dissolució saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (pH: 9-10) i la fase orgànica s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$ , es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obté d'aquesta manera un cru de reacció que es purifica en microcolumna de gel de sílice, utilitzant com a eluent una mescla  $\text{AcOEt}/\text{MeOH}$  4/1.

Finalment, s'obtenen 7 mg (0.022 mmol) d'un producte identificat com *N*-òxid de (1RS,3RS,8aRS)-3-(2-benziloxietil)-1-hidroxi-1-hidroxi-metilindolizidina, **28**.

El rendiment de la reacció és del 33%.

## 1.14.2. Utilitzant 2.0 equivalents de TFA



En un tub de ressonància es dissolen 20 mg (0.074 mmol) de (3*RS*,8a*RS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, en 2 ml de CDCl<sub>3</sub>. S'afegeixen 12 µl (0.15 mmol) d'àcid trifluoroacètic i s'agita vigorosament el tub de ressonància.

S'hi addicionen 47 mg (0.155 mmol) de *m*-CPBA al 55%, que prèviament han estat dissolts en CHCl<sub>3</sub>, assecats amb MgSO<sub>4</sub> anhidre, filtrats i evaporat el dissolvent a pressió reduïda, per tal d'eliminar d'aquesta manera l'aigua que conté.

Es segueix l'evolució de la reacció per <sup>1</sup>H-RMN, donant-se per finalitzada després de 3 dies, a l'observar a l'espectre la desaparició total de l'olefina de partida.

Es renta el cru amb una dissolució saturada de NaHCO<sub>3</sub> (pH 9-10) i la fase orgànica s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obté d'aquesta manera un cru de reacció que es purifica en microcolumna de gel de sílice, utilitzant com a eluent una mescla AcOEt/MeOH 4/1.

Finalment, s'obtenen 8 mg (0.025 mmol) d'un producte identificat com *N*-òxid de (1*RS*,3*RS*,8a*RS*)-3-(2-benziloxietil)-1-hidroxi-1-hidroximetilindolizidina, **28**.

El rendiment de la reacció és del 34%.

Dades espectroscòpiques de **28**:

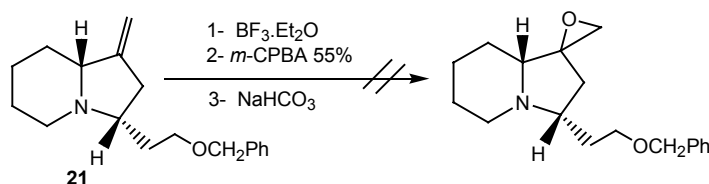
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.40-7.20 (m, 5H, Ph), 4.47 (d, J=12.9 Hz, 1H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 4.43 (d, J=12.9 Hz, 1H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 3.65 (dt, J<sub>2,2'</sub>=9.7 Hz, J<sub>2,1'</sub>=J<sub>2,1''</sub>=4.9 Hz, 1H, H-2'), 3.58 (d, J=11.5 Hz, 1H, H-1''), 3.47 (d, J=11.5 Hz, 1H, H-1'''), 3.50-3.39 (m, 2H, H-2', H-5eq), 3.33 (qd, J<sub>3,1'</sub>≈J<sub>3,2'</sub>≈J<sub>3,2''</sub>≈9.0 Hz, J<sub>3,1''</sub>=4.1 Hz, 1H, H-3), 2.87 (dd, J<sub>8a,8ax</sub>=12.2 Hz, J<sub>8a,8eq</sub>=2.7 Hz, 1H, H-8a), 2.71 (ddd, J<sub>5ax,5eq</sub>=12.9 Hz, J<sub>5ax,6ax</sub>=11.4 Hz, J<sub>5ax,6eq</sub>=3.0 Hz, 1H, H-5ax), 2.47-2.08 (m, 4H, H-8ax, H-6ax, 2xH-1'), 2.25 (dd, J<sub>2,2'</sub>=14.0 Hz, J<sub>2,3</sub>=9.0 Hz, 1H, H-2), 1.92 (dd, J<sub>2,2'</sub>=14.0 Hz, J<sub>2,3</sub>=9.0 Hz, 1H, H-2), 1.88 (d ample, J≈13.5 Hz, 1H, H-7eq), 1.74 (d ample, J≈13.5 Hz, 1H, H-8eq), 1.56 (d ample, J≈13.5 Hz, 1H, H-6eq), 1.30 (qt, J<sub>7ax,7eq</sub>≈J<sub>7ax,6ax</sub>≈J<sub>7ax,8ax</sub>≈13.2 Hz, J<sub>7ax,6eq</sub>≈J<sub>7ax,8eq</sub>≈4.0 Hz, 1H, H-7ax).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 138.0 (C, C-Ar), 128.4 (CH, C-Ar), 127.8 (CH, C-Ar), 127.7 (CH, C-Ar), 78.2 (CH, C-8a), 74.0 (CH, C-3), 73.1 (CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph), 66.7 (CH<sub>2</sub>, C-2'), 65.7 (CH<sub>2</sub>, C-1''), 62.3 (CH<sub>2</sub>, C-5), 41.0 (CH<sub>2</sub>, C-2), 28.6 (CH<sub>2</sub>, C-1'), 22.2 (CH<sub>2</sub>, C-7), 20.0/19.8 (CH<sub>2</sub>, C-8/C-6).

COSY, NOESY i correlació <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C enregistrats.

IR (film) ν: 3355, 2926, 2855, 2362, 1454, 1099 cm<sup>-1</sup>.

**1.15. Intent d'oxidació de (3RS,8aRS)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, amb àcid *m*-cloroperbenzoic en presència de trifluorur de bor eterat**

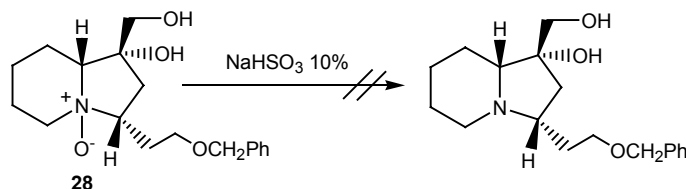


En un tub de ressonància es dissolen 10 mg (0.037 mmol) de (3RS,8aRS)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, en 2 ml de  $\text{CDCl}_3$ . Sobre aquesta dissolució, s'afegeixen 5  $\mu\text{l}$  (0.039 mmol) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  i s'agita vigorosament el tub de ressonància.

S'hi addicionen 150  $\mu\text{l}$  (0.074 mmol) d'una dissolució de *m*-CPBA preparada dissolent 13 mg de *m*-CPBA (prèviament dissolt en  $\text{CHCl}_3$ , assecat amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i evaporant el dissolvent a pressió reduïda).

Després d'un dia, es renta el cru de reacció amb una dissolució saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Es separa la fase orgànica, s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda, donant un cru de reacció del que, per  $^1\text{H}$ -RMN, no es poden identificar productes amb estructura d'indolizidina.

**1.16. Intent de reducció d'*N*-òxid d'(1RS,3RS,8aRS)-3-(2-benziloxietil)-1-hidroxi-1-hidroxiimetilindolizidina, **28**, amb bisulfit sòdic**

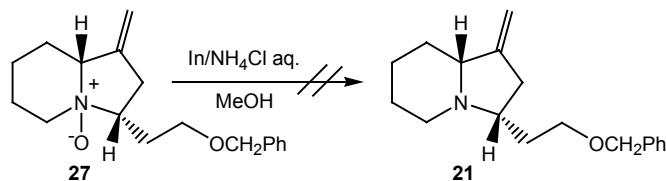


En un matràs de fons rodó de 5 ml proveït d'agitació magnètica, es dissolen 8 mg (0.025 mmol) d'*N*-òxid d'(1RS,3RS,8aRS)-3-(2-benziloxietil)-1-hidroxi-1-hidroxiimetilindolizidina, **28**, en 2 ml de  $\text{CHCl}_3$ . Sobre aquesta dissolució, s'afegeix 1 ml (0.96 mmol) d'una dissolució de  $\text{NaHSO}_3$  al 10% i es deixa agitant durant 3 h.

Es separa la fase aquosa de la fase orgànica, fent diverses extraccions de la fase aquosa amb  $\text{CHCl}_3$ . El conjunt d'extractes orgànics s'assequen sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint d'aquesta manera un cru de reacció que, per l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN, no permet identificar cap producte amb estructura d'indolizidina.



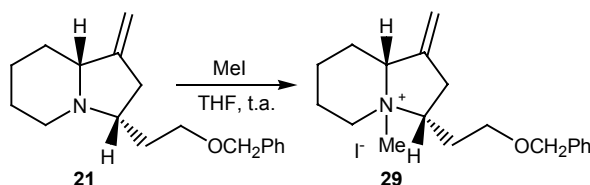
### 1.17. Intent de reducció d'*N*-òxid de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **27**, a (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, amb indi



En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es disposen 47 mg (0.16 mmol) d'*N*-òxid de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **27**, i 24 mg (0.20 mmol) d'indi en 1 ml d'una dissolució saturada de NH<sub>4</sub>Cl i 4 ml d'etanol. La mescla de reacció s'escalfa a reflux, seguint la seva evolució per cromatografia en capa fina (eluent: AcOEt/MeOH 4/1) i donant-se per finalitzada després de 3 h de reacció.

Es filtra el cru de reacció a través de *Celite*<sup>®</sup> i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció es purifica en una microcolumna de gel de sílice emprant com a eluent AcOEt i augmentant progressivament la polaritat fins a AcOEt/MeOH 4/1. S'obtenen 11 mg i 15 mg de dos productes amb estructura definida, segons l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN, però cap d'ells no correspon a la indolizidina objectiu **21**.

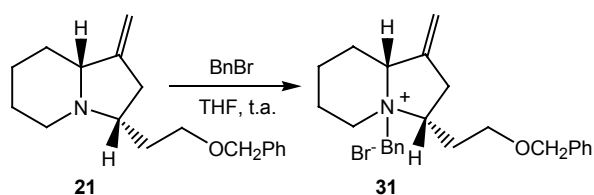
### 1.18. Obtenció de iodur de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-*N*-metil-1-metilenindolizidini, **29**



En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 30 mg (0.11 mmol) de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, en 2 ml de THF anhidre. Tot seguit, s'hi addicionen, gota a gota, 210 µl (3.38 mmol) de iodur de metil i es deixa reaccionant a temperatura ambient, seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: AcOEt/MeOH 4/1). Després d'un dia de reacció, quan ja no s'observa taca corresponent al producte de partida, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru corresponent es cromatografia en una microcolumna de gel de sílice (eluent: AcOEt/MeOH 4/1), obtenint 13 mg (0.03 mmol) d'un producte que presenta senyals assignables als dos estereoisòmers de **29** a l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.30 (d, J=2.3 Hz) + 5.19 (d, J=2.2 Hz) (1H, H-1''), 5.14 (d, J=2.3 Hz) + 5.08 (d, J=2.2 Hz) (1H, H-1''), 4.52 (d, J=11.8 Hz, 1H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 4.45 (d, J=11.8 Hz, 1H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 2.64 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>).

El rendiment de la reacció és del 29%.

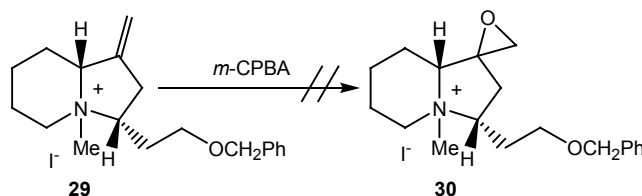
### 1.19. Obtenció de bromur de (3*RS*,8*aRS*)-*N*-benzil-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidini, 31



En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 23 mg (0.09 mmol) de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, en 4 ml de THF anhidre. Tot seguit, s'hi addicionen, gota a gota, 13  $\mu$ l (0.11 mmol) de bromur de benzil i es deixa reaccionant a temperatura ambient, seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: AcOEt/MeOH 4/1). Després d'un dia de reacció, quan ja no s'observa taca corresponent al producte de partida, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru corresponent es cromatografia en una microcolumna de gel de sílice utilitzant com a eluent AcOEt i augmentant progressivament la polaritat fins a una mescla AcOEt/MeOH 4/1, obtenint 10 mg (0.02 mmol) d'un producte que presenta senyals assignables a **31** a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.27 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H, H-1''), 5.11 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H, H-1''), 5.06 (d,  $J=14.3$  Hz, 1H,  $-\text{N}^+\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.99 (d,  $J=14.3$  Hz, 1H,  $-\text{N}^+\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.51 (d,  $J=11.5$  Hz, 1H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.38 (d,  $J=11.5$  Hz, 1H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ).

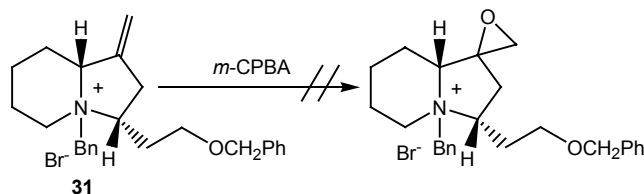
El rendiment de la reacció és del 27%.

### 1.20. Intent d'epoxidació de iodur de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-*N*-metil-1-metilenindolizidini, 29, amb *m*-CPBA



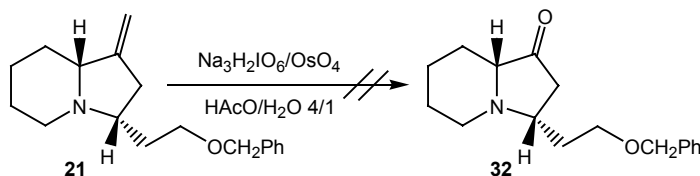
En un tub de ressonància es dissolen 13 mg (0.031 mmol) de iodur de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-*N*-metil-1-metilenindolizidini, **29**, en 1 ml de  $\text{CDCl}_3$ . Sobre aquesta dissolució s'hi addicionen 6 mg (0.034 mmol) de *m*-CPBA, que prèviament han estat dissolts en  $\text{CHCl}_3$ , assecats sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, filtrats i evaporat el dissolvent a pressió reduïda, per tal d'eliminar d'aquesta manera l'aigua que conté. S'agita vigorosament el tub de ressonància i es segueix l'evolució de la reacció per  $^1\text{H}$ -RMN. S'observa la presència del producte de partida intacte després de 24 h de reacció. S'addicionen més equivalents de *m*-CPBA, fins a un total de 6 equivalents, i es deixa reaccionant durant més temps, però l'anàlisi del cru per  $^1\text{H}$ -RMN indica la presència del producte de partida.

### 1.21. Intent d'epoxidació de bromur de (3*RS*,8*aRS*)-*N*-benzil-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidini, **31**, amb *m*-CPBA



En un tub de ressonància es dissolen 10 mg (0.023 mmol) de (3*RS*,8*aRS*)-*N*-benzil-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidini, **31**, en 1 ml de CDCl<sub>3</sub>. Sobre aquesta dissolució s'hi addicionen 25 µl d'una dissolució preparada dissolent 43 mg de *m*-CPBA en 250 µl de CDCl<sub>3</sub> (0.025 mmol de *m*-CPBA). El *m*-CPBA prèviament ha estat dissolt en CHCl<sub>3</sub>, assecat sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, filtrat i evaporat el dissolvent a pressió reduïda. S'agita vigorosament el tub de ressonància i es segueix l'evolució de la reacció per <sup>1</sup>H-RMN. S'observa la presència del producte de partida intacte després de 24 h de reacció. S'addicionen més equivalents de *m*-CPBA, fins a un total de 6.5 equivalents, i es deixa reaccionant durant més temps, però l'anàlisi del cru per <sup>1</sup>H-RMN indica la presència del producte de partida inalterat.

### 1.22. Intents d'oxidació del doble enllaç de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, amb Na<sub>3</sub>H<sub>2</sub>IO<sub>6</sub> i OsO<sub>4</sub>



#### a. Utilitzant 2.2 equivalents de Na<sub>3</sub>H<sub>2</sub>IO<sub>6</sub>/ 0.034 equivalents de OsO<sub>4</sub> i 20 h de reacció

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 35 mg (0.13 mmol) de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, en 2 ml d'una mescla HAcO/H<sub>2</sub>O 4/1. Es refreda el sistema a 0 °C i s'hi addicionen 84 mg (0.29 mmol) de Na<sub>3</sub>H<sub>2</sub>IO<sub>6</sub> i 55 µl (0.005 mmol) d'una dissolució de OsO<sub>4</sub> 2.5% en pes en 2-metil-2-propanol. La mescla de reacció s'agita durant 20 h a temperatura ambient. Passat aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, el residu es redissol en una dissolució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les fraccions orgàniques s'ajunten, s'assequen sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. L'anàlisi del cru per <sup>1</sup>H-RMN indica la descomposició del producte de partida.

b. Utilitzant 2.2 equivalents de Na<sub>3</sub>H<sub>2</sub>IO<sub>6</sub>/ 0.034 equivalents de OsO<sub>4</sub> i 5 h de reacció

En un vial proveït d'agitació magnètica es dissolen 11 mg (0.04 mmol) de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, en 0.7 ml d'una mescla HAcO/H<sub>2</sub>O 4/1. Es refreda el sistema a 0 °C i s'hi addicionen 26 mg (0.09 mmol) de Na<sub>3</sub>H<sub>2</sub>IO<sub>6</sub> i 18 µl (0.0014 mmol) d'una dissolució de OsO<sub>4</sub> 2.5% en pes en 2-metil-2-propanol. La mescla de reacció s'agita durant 5 h a temperatura ambient. Passat aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, el residu es redissol en una dissolució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les fraccions orgàniques s'ajunten, s'assequen sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. L'anàlisi del cru per <sup>1</sup>H-RMN indica la presència del producte de partida intacte.

c. Utilitzant 2.2 equivalents de Na<sub>3</sub>H<sub>2</sub>IO<sub>6</sub>/ 0.35 equivalents de OsO<sub>4</sub> i 5 h de reacció

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 35 mg (0.13 mmol) de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, en 2 ml d'una mescla HAcO/H<sub>2</sub>O 4/1. Es refreda el sistema a 0 °C i s'hi addicionen 84 mg (0.29 mmol) de Na<sub>3</sub>H<sub>2</sub>IO<sub>6</sub> i 570 µl (0.045 mmol) d'una dissolució de OsO<sub>4</sub> 2.5% en pes en 2-metil-2-propanol. La mescla de reacció s'agita durant 5 h a temperatura ambient i passat aquest temps sembla que el producte de partida ha desaparegut segons cromatografia en capa fina. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda, el residu es redissol en una dissolució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les fraccions orgàniques s'ajunten, s'assequen sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. L'anàlisi del cru per <sup>1</sup>H-RMN indica la descomposició del producte de partida.

d. Utilitzant 2.2 equivalents de Na<sub>3</sub>H<sub>2</sub>IO<sub>6</sub>/ 0.15 equivalents de OsO<sub>4</sub> i 5 h de reacció

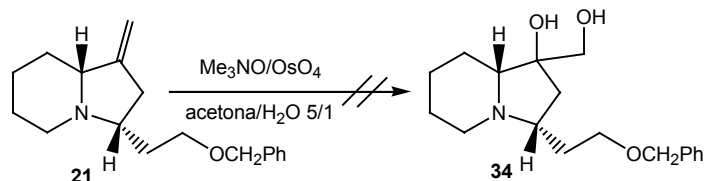
En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 23 mg (0.09 mmol) de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, en 1.5 ml d'una mescla HAcO/H<sub>2</sub>O 4/1. Es refreda el sistema a 0 °C i s'hi addicionen 55 mg (0.19 mmol) de Na<sub>3</sub>H<sub>2</sub>IO<sub>6</sub> i 160 µl (0.013 mmol) d'una dissolució de OsO<sub>4</sub> 2.5% en pes en 2-metil-2-propanol. Es segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: AcOEt/MeOH 4/1). Passades 5 h, sembla que ja no hi ha taca corresponent al producte de partida. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda, el residu es redissol en una dissolució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les fraccions orgàniques s'ajunten, s'assequen sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. L'anàlisi del cru per <sup>1</sup>H-RMN només permet identificar productes de descomposició.

e. Utilitzant 2.2 equivalents de Na<sub>3</sub>H<sub>2</sub>IO<sub>6</sub>/ 0.15 equivalents de OsO<sub>4</sub> i 2 h de reacció

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 13 mg (0.05 mmol) de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, en 1 ml d'una mescla HAcO/H<sub>2</sub>O 4/1. Es refreda el sistema a 0 °C i s'hi addicionen 31 mg (0.11 mmol) de Na<sub>3</sub>H<sub>2</sub>IO<sub>6</sub> i 90 µl

(0.007 mmol) d'una dissolució de  $\text{OsO}_4$  2.5% en pes en 2-metil-2-propanol. Es deixa reaccionant durant 2 h a temperatura ambient. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda, el residu es redissol en una dissolució saturada de  $\text{NaHCO}_3$  i s'extreu amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les fraccions orgàniques s'ajunten, s'assequen sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. L'anàlisi del cru per  $^1\text{H-RMN}$  indica la descomposició del producte de partida.

### 1.23. Intents de dihidroxilació del doble enllaç de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, amb $\text{Me}_3\text{NO}$ i $\text{OsO}_4$



#### a. Utilitzant 1.3 equivalents de $\text{Me}_3\text{NO}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ i 0.0016 equivalents de $\text{OsO}_4$

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 11 mg (0.041 mmol) de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, en 0.5 ml d'una mescla acetona/ $\text{H}_2\text{O}$  5/1. Sobre aquesta dissolució s'addicionen 6 mg (0.053 mmol) de  $\text{Me}_3\text{NO}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  98% i 0.8  $\mu\text{l}$  ( $6.4 \times 10^{-5}$  mmol) d'una dissolució de  $\text{OsO}_4$  2.5% en pes en 2-metil-2-propanol. Després de deixar reaccionant durant tota la nit a temperatura ambient, s'observa la presència del producte de partida intacte. Addicions progressives de  $\text{OsO}_4$  en dissolució durant 7 dies, mostren que la reacció no evoluciona, observant, per  $^1\text{H-RMN}$ , la presència exclusiva de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**.

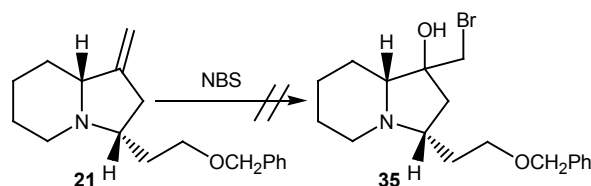
#### b. Utilitzant 1.3 equivalents de $\text{Me}_3\text{NO}$ i 0.035 equivalents de $\text{OsO}_4$

En un vial proveït d'agitació magnètica es dissolen 5 mg (0.018 mmol) de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, en 240  $\mu\text{l}$  d'una mescla acetona/ $\text{H}_2\text{O}$  5/1. Es refreda el sistema a  $0^\circ\text{C}$  i sobre aquesta dissolució s'addicionen 2 mg (0.024 mmol) de  $\text{Me}_3\text{NO}$  i 8  $\mu\text{l}$  ( $6 \times 10^{-4}$  mmol) d'una dissolució de  $\text{OsO}_4$  2.5% en pes en 2-metil-2-propanol. Es deixa reaccionant a temperatura ambient durant tota la nit. L'anàlisi del cru per  $^1\text{H-RMN}$  indica la descomposició del producte de partida.

#### c. Utilitzant 1.1 equivalents de $\text{Me}_3\text{NO}$ i 0.034 equivalents de $\text{OsO}_4$

En un vial proveït d'agitació magnètica es dissolen 27 mg (0.10 mmol) de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, en 1.3 ml d'una mescla acetona/ $\text{H}_2\text{O}$  5/1. Es refreda el sistema a  $0^\circ\text{C}$  i sobre aquesta dissolució s'addicionen 8 mg (0.11 mmol) de  $\text{Me}_3\text{NO}$  i 43  $\mu\text{l}$  ( $3.4 \times 10^{-3}$  mmol) d'una dissolució de  $\text{OsO}_4$  2.5% en pes en 2-metil-2-propanol. Es deixa reaccionant a temperatura ambient durant tota la nit. L'anàlisi del cru per  $^1\text{H-RMN}$  indica la descomposició del producte de partida.

**1.24. Intents de formació de la bromohidrina a partir del doble enllaç de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21****



a. Utilitzant com a dissolvent una mescla CH<sub>3</sub>CN/THF/H<sub>2</sub>O (5/5/1) i a temperatura ambient

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 62 mg (0.23 mmol) de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, en 0.5 ml d'una mescla CH<sub>3</sub>CN/THF/H<sub>2</sub>O (5/5/1). El matràs es tapa amb paper d'alumini i es refreda a 0 °C . S'hi addicionen 41 mg (0.23 mmol) d'NBS i es deixa agitant a temperatura ambient durant tota la nit. L'anàlisi del cru per <sup>1</sup>H-RMN indica la descomposició del producte de partida.

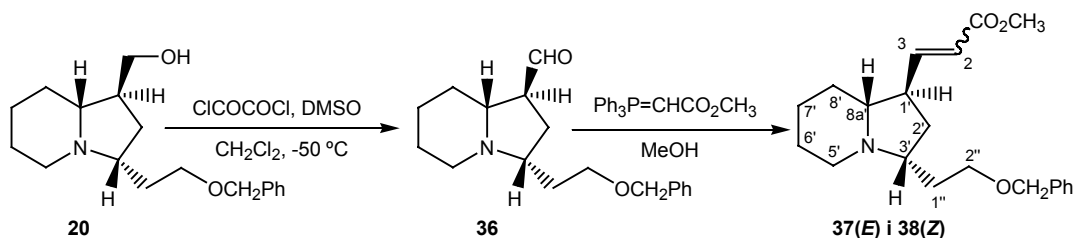
b. Utilitzant com a dissolvent una mescla CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (1/1) i a temperatura ambient

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 43 mg (0.16 mmol) de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, en 0.4 ml d'una mescla CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (1/1). El matràs es tapa amb paper d'alumini i es refreda a 0 °C . S'hi addicionen 28 mg (0.16 mmol) d'NBS i es deixa agitant a temperatura ambient. Després de 30 min a temperatura ambient, es fa un control per cromatografia en capa fina i no s'observa ja la presència de la indolizidina de partida, **21**. L'anàlisi del cru per <sup>1</sup>H-RMN indica la descomposició del producte de partida.

c. Utilitzant com a dissolvent una mescla CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (1/1) i a -15 °C

En un vial proveït d'agitació magnètica es dissolen 19 mg (0.07 mmol) de (3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, **21**, en 0.2 ml d'una mescla CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (1/1). El vial es tapa amb paper d'alumini i es refreda a -15 °C . S'hi addicionen 12 mg (0.07 mmol) d'NBS i es deixa agitant a la mateixa temperatura. Després de 30 min a aquesta temperatura, es fa un control per cromatografia en capa fina i no s'observa ja la presència de la indolizidina de partida, **21**. L'anàlisi del cru per <sup>1</sup>H-RMN indica la descomposició del producte de partida.

**1.25. Obtenció d'(*1RS,3SR,8aSR*)-3-(2-benziloxietil)indolizidina-1-carbaldehid, **36**, i (*E*)- i (*Z*)-3-[(*1RS,3RS,8aRS*)-3-(2-benziloxietil)indolizidin-1-il]acrilat de metil, **37** i **38****



a. Fent la reacció de Wittig a 0 °C

En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 57  $\mu$ l (0.647 mmol) de clorur d'oxalil en 1.5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre. Es refreda el sistema a  $-50/-60$  °C i s'hi addicionen 100  $\mu$ l (1.41 mmol) de DMSO gota a gota. Passats 5 min s'hi addiciona una dissolució preparada sota atmosfera de nitrogen de 170 mg (0.59 mmol) d'(*1RS,3SR,8aSR*)-3-(2-benziloxietil)-1-hidroximetilindolizidina, **20**, en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre i es deixa reaccionant durant 20 min a la mateixa temperatura. Passat aquest temps, i a la mateixa temperatura, s'hi addicionen 410  $\mu$ l (2.94 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  i la mescla de reacció es porta fins a temperatura ambient. Un cop a aquesta temperatura, s'hi addicionen 3 ml d'aigua i es deixa agitant durant 30 min. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les fraccions orgàniques s'ajunten, s'assequen sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru de reacció oliós que, per les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com (*1RS,3S,8aSR*)-3-(2-benziloxietil)indolizidina-1-carbaldehid, **36**, prou pur per ésser utilitzat en la següent reacció de Wittig sense més purificacions.

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissol el cru de la reacció anterior en 1 ml de MeOH anhidre. Es refreda a 0 °C i s'hi addicionen 207 mg (0.59 mmol) de metoxicarbonilmetilentrifenilfosforà. La mescla es deixa a 0 °C, seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: AcOEt/MeOH 4/1), i donant-se per finalitzada després de 2 h. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda, el residu es redissol en hexà i es filtra. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru obtingut, que presenta una mescla 0.3/1 de les olefines (*Z*)- i (*E*)-3-[(*1RS,3RS,8aRS*)-3-(2-benziloxietil)indolizidin-1-il]acrilat de metil, **38** i **37**, es cromatografia en columna de gel de sílice ( $\varnothing=2$  cm, h=14 cm), utilitzant com a eluent una mescla AcOEt/hexà 4/1.

S'obtenen, per ordre d'elució, les següents fraccions:

- 3 mg (0.009 mmol) de l'olefina (*Z*), **38**.
- 14 mg (0.041 mmol) d'una mescla 2.4/1 de les olefines (*Z*), **38**, i (*E*), **37**.
- 104 mg (0.30 mmol) d'una mescla 0.2/1 de les olefines (*Z*), **38**, i (*E*), **37**.

La relació d'olefines (*Z*)/(*E*), **38/37**, després de la cromatografia és, aproximadament, 0.3/1. El rendiment de les dues reaccions és del 60%.

b. Fent la reacció de Wittig a 40 °C

En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 77 µl (0.874 mmol) de clorur d'oxalil en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. Es refreda el sistema a -50/-60 °C i s'hi addicionen 135 µl (1.90 mmol) de DMSO gota a gota. Passats 5 min s'hi addiciona una dissolució preparada sota atmosfera de nitrogen de 230 mg (0.80 mmol) d'(1*RS*,3*SR*,8*aSR*)-3-(2-benziloxietil)-1-hidroximetilindolizidina, **20**, en 1.2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i es deixa reaccionant durant 20 min a la mateixa temperatura. Passat aquest temps, i a la mateixa temperatura, s'hi addicionen 550 µl (3.98 mmol) de Et<sub>3</sub>N i la mescla de reacció es porta fins a temperatura ambient. Un cop a aquesta temperatura, s'hi addicionen 4.5 ml d'aigua i es deixa agitant durant 30 min. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les fraccions orgàniques s'ajunten, s'assequen sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru de reacció oliós que, per les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com (1*RS*,3*S*,8*aSR*)-3-(2-benziloxietil)indolizidina-1-carbaldehid, **36**, prou pur per ésser utilitzat en la següent reacció de Wittig sense més purificacions. Una part, però, d'aquest cru es separa per purificar-lo posteriorment en microcolumna de gel de sílice i caracteritzar el nou compost.

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissol el cru de la reacció anterior en 1.5 ml de MeOH anhidre. Es refreda a 0 °C i s'hi addicionen 260 mg (0.74 mmol) de metoxicarbonilmetilentrifenilfosforà. La mescla s'escalfa a 40 °C, seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: AcOEt/MeOH 4/1), i donant-se per finalitzada després de 30 min. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda, el residu es redissol en hexà i es filtra. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru obtingut, que presenta una mescla 0.3/1 de les olefines (*Z*)- i (*E*)-3-[(1*RS*,3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)indolizidin-1-il]acrilat de metil, **38** i **37**, es cromatografia en columna de gel de sílice (Ø=2 cm, h=14 cm), utilitzant com a eluent una mescla AcOEt/hexà 4/1.

S'obtenen, per ordre d'elució, les següents fraccions:

- 79 mg (0.23 mmol) d'una mescla 1/1 de les olefines (*Z*), **38**, i (*E*), **37**.
- 51 mg (0.15 mmol) de l'olefina (*E*), **37**, majoritàriament.

La relació d'olefines (*Z*)/(*E*), **38/37**, després de la cromatografia és, aproximadament, 0.4/1.<sup>101</sup>

Dades espectroscòpiques de **36**:

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.62 (d, J<sub>1',1</sub>=2.9 Hz, 1H, -CHO), 7.35-7.25 (m, 5H, Ph), 4.51 (d, J=12.0 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.45 (d, J=12.0 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>Ph), 3.60-3.40 (m, 2H, H-2'), 3.13 (d ample, J≈10.7 Hz, 1H, H-5eq), 2.54 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 2H), 1.92-1.12 (m, 10H).

<sup>101</sup> En aquest cas, no es dona el rendiment corresponent a les dues reaccions (oxidació i reacció de Wittig), ja que, tal i com s'ha indicat anteriorment, una petita part de l'aldehid ha estat destinada a la seva purificació i posterior caracterització.



**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 202.3 (CH, -CHO), 138.4 (C, C-Ar), 128.4 (CH, C-Ar), 127.6 (CH, C-Ar), 73.0 (CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph), 67.8 (CH<sub>2</sub>, C-2'), 65.6/62.3/54.9 (CH, C-8a/C-3/C-1), 51.2 (CH<sub>2</sub>, C-5), 33.0/30.3/30.0/25.0/24.2 (CH<sub>2</sub>, C-2/C-1'/C-6/C-7/C-8).

**DEPT i COSY** enregistrats.

Dades espectroscòpiques de l'olefina (E), 37:<sup>102</sup>

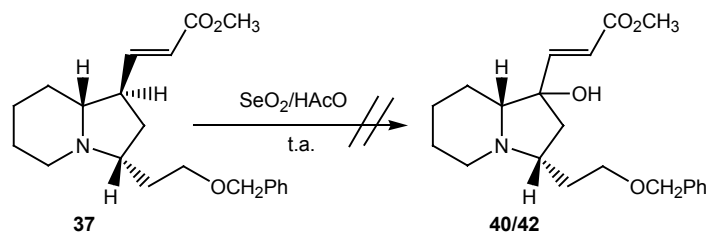
**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.35-7.25 (m, 5H, Ph), 6.81 (dd, J<sub>3,2</sub>=15.8 Hz, J<sub>3,1</sub>=9.0 Hz, 1H, H-3), 5.78 (d, J<sub>2,3</sub>=15.8 Hz, 1H, H-2), 4.49 (d, J=12.0 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.43 (d, J=12.0 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>Ph), 3.70 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.56-3.40 (m, 2H, H-2''), 3.10 (d ample, J≈10.7 Hz, 1H, H-5'eq), 2.45-2.28 (m, 2H, H-1', H-3'), 2.04 (dtd, J=13.4 Hz, J=7.2 Hz, J=3.0 Hz, 1H, H-1''), 1.87-1.43 (m, 9H), 1.28-1.10 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.9 (C, C=O), 150.5 (CH, C-3), 138.4 (C, C-Ar), 128.3 (CH, C-Ar), 127.52 (CH, C-Ar), 127.48 (CH, C-Ar), 121.0 (CH, C-2), 72.9 (CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph), 69.7 (CH, C-8a'), 67.9 (CH<sub>2</sub>, C-2''), 61.9 (CH, C-3'), 51.43 (CH<sub>2</sub>, C-5'), 51.36 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>), 45.7 (CH, C-1'), 35.5 (CH<sub>2</sub>, C-1''), 33.3/29.3/25.1/24.1 (CH<sub>2</sub>, C-2'/C-6'/C-7'/C-8').

**DEPT, COSY i correlació <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** enregistrats.

## 1.26. Intents d'hidroxilació de la posició al·lílica de 37 i 38

a. Utilitzant inicialment 1.1 equivalents de SeO<sub>2</sub>, HAcO com a dissolvent i a temperatura ambient

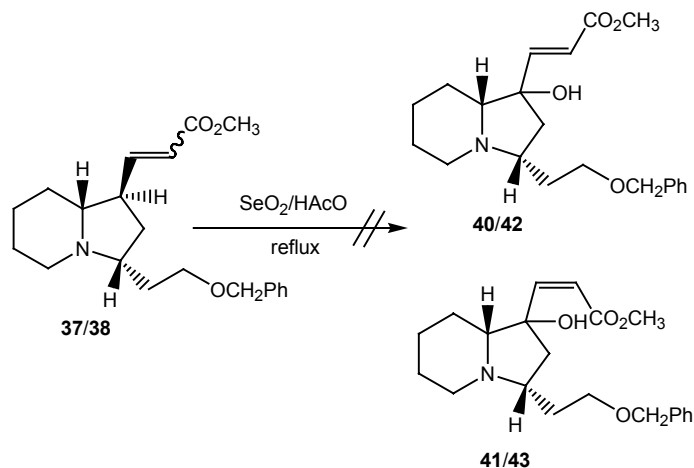


En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 30 mg (0.087 mmol) d'(*E*)-3-[(1*RS*,3*RS*,8*aRS*)-3-(2-benziloxietil)indolizidin-1-il]acrilat de metil, **37**, en 1 ml d'àcid acètic. Sobre aquesta dissolució s'addicionen 11 mg (0.099 mmol) de SeO<sub>2</sub>. Es deixa reaccionar a temperatura ambient, seguint l'evolució de la reacció mitjançant <sup>1</sup>H-RMN. Després de 6 h de reacció, s'observa la presència del producte de partida completament inalterat. És per això que al cru de reacció s'addicionen fins a un total de 33 mg (0.29 mmol) més de SeO<sub>2</sub> i deixant reaccionar a

<sup>102</sup> En els espectres de <sup>1</sup>H-RMN de les barreges d'olefines (*Z*) i (*E*) s'observen senyals corresponents a l'olefina (*Z*): **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): δ: 6.04(dd, J<sub>3,2</sub>=11.5 Hz, J<sub>3,1</sub>=10.0 Hz, 1H, H-3), 5.79 (dd, J<sub>2,3</sub>=11.5 Hz, J=0.9 Hz, 1H, H-2). A partir de la integració de les senyals dels protons olefínics es calculen les proporcions de les dues olefines.

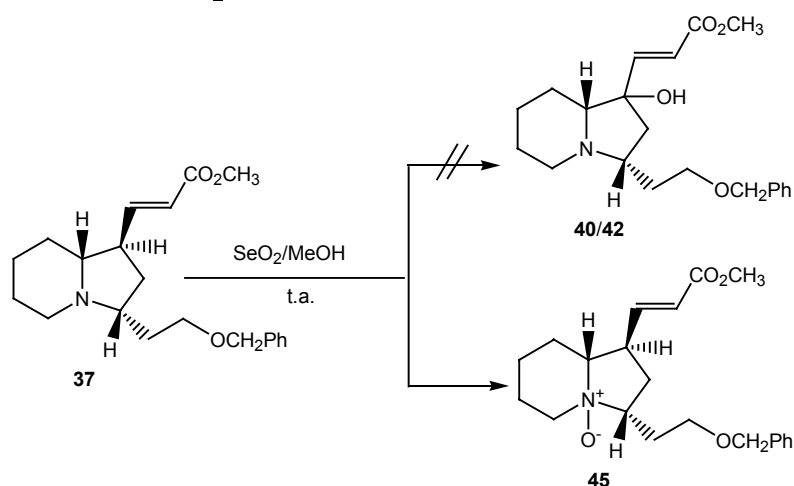
temperatura ambient durant 2 dies, però només s'observa la presència exclusiva del producte de partida, **37**.

b. Utilitzant inicialment 1.4 equivalents de  $\text{SeO}_2$ , HAcO glacial com a dissolvent i a reflux



En un matràs de fons rodó de 2 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es disposen 4 mg (0.036 mmol) de  $\text{SeO}_2$ . S'hi addicionen 9 mg (0.026 mmol) d'una mescla 0.7/1 d'olefines **37/38** dissolts en 0.6 ml d'HAcO glacial i s'escalfa a temperatura de reflux. A mesura que s'escalfa, s'observa l'enfosquiment de la dissolució, que passa a tenir un color marron molt fosc. Es segueix l'evolució de la reacció mitjançant  $^1\text{H}$ -RMN. El primer control de la reacció, 30 min després del seu inici, demostra la presència del producte de partida. És per això que s'hi addicionen 4 mg (0.036 mmol) més de  $\text{SeO}_2$  i es deixa reaccionar durant 2 h més. Una anàlisi del cru per  $^1\text{H}$ -RMN evidencia la descomposició del producte de partida.

c. Utilitzant 1.1 equivalents de  $\text{SeO}_2$  i MeOH com a dissolvent



En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es disposen 8 mg (0.072 mmol) de  $\text{SeO}_2$  en 0.2 ml de MeOH anhidre. S'hi addicionen 23 mg (0.067 mmol) de **37** dissolts en 0.8 ml de MeOH anhidre. Es segueix el control de la reacció per

cromatografia en capa fina (eluent: AcOEt/MeOH 4/1), donant-se per finalitzada després de 4 h. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru resultant es cromatografia en columna de gel de sílice ( $\varnothing=1$  cm, h=5 cm), utilitzant com a eluent AcOEt i augmentant la polaritat fins a AcOEt/MeOH 4/1. S'obtenen 15 mg (0.042 mmol) d'un producte identificat, per les seves dades espectroscòpiques, com l'*N*-òxid **45**.

El rendiment de la reacció és del 63%.

Dades espectroscòpiques de **45**:

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.35-7.25 (m, 5H, Ph), 6.71 (dd,  $J_{3,2}=15.6$  Hz,  $J_{3,1}=9.0$  Hz, 1H, H-3), 5.89 (dd,  $J_{2,3}=15.6$  Hz, 1H, H-2), 4.47 (d,  $J_{gem}=12.0$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.41 (d,  $J_{gem}=12.0$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>Ph), 3.71 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.59 (td,  $J=9.7$  Hz,  $J'=4.9$  Hz, 1H, H-2''), 3.54 (d ample,  $J\approx 11.8$  Hz, 1H, H-5'eq), 3.44 (td,  $J=9.7$  Hz,  $J'=4.2$  Hz, 1H, H-2''), 3.08-2.92 (m, 2H, H-1', H-3'), 2.37-1.71 (abs. complexa, 10H), 1.37-1.19 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 166.5 (C, C=O), 147.5 (CH, C-3), 138.0 (C, C-Ar), 128.4 (CH, C-Ar), 127.74 (CH, C-Ar), 127.68 (CH, C-Ar), 122.8 (CH, C-2), 73.1 (CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph), 70.6 (CH, C-8a'), 63.4 (CH, C-3'), 66.9 (CH<sub>2</sub>, C-2''), 51.6 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>), 51.2 (CH<sub>2</sub>, C-5'), 43.6 (CH, C-1'), 33.9/31.1/27.1/23.3/23.2 (CH<sub>2</sub>, C-2'/C-6'/C-7'/C-8'/C-1'').

**DEPT, COSY, NOESY** i correlació **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** enregistrats.

d. Utilitzant 0.5 equivalents de SeO<sub>2</sub>/2 equivalents de TBHP i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com a dissolvent

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es disposen 5 mg (0.045 mmol) de SeO<sub>2</sub> en 0.2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. S'hi addicionen 24  $\mu$ l (0.18 mmol) de TBHP 70% i es manté en agitació durant 30 min. Passat aquest temps s'hi addicionen 30 mg (0.087 mmol) de **37** dissolts en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. Es segueix l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: AcOEt/MeOH 4/1). Després de reaccionar durant tota la nit s'observa la desaparició total del producte de partida. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru resultant es cromatografia en columna de gel de sílice ( $\varnothing=1$  cm, h=5 cm), utilitzant com a eluent una mescla AcOEt/MeOH 4/1. S'obtenen 18 mg (0.050 mmol) d'un producte, les dades espectroscòpiques del qual són idèntiques al producte descrit a l'apartat anterior, i identificat com l'*N*-òxid **45**.

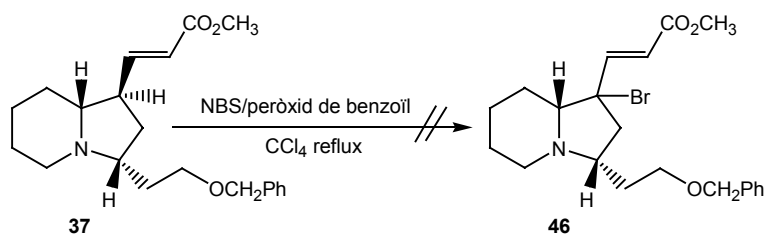
El rendiment de la reacció és del 57%.

e. Utilitzant 1.1 equivalent de SeO<sub>2</sub>/4 equivalents de TBHP i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com a dissolvent

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es disposen 7 mg (0.063 mmol) de SeO<sub>2</sub> en 0.5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. S'hi addicionen 31  $\mu$ l

(0.23 mmol) de TBHP 70% i es manté en agitació durant 30 min. Passat aquest temps s'hi addicionen 20 mg (0.058 mmol) de **37** dissolts en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. Es deixa reaccionar durant tota la nit. Una anàlisi del cru mitjançant <sup>1</sup>H-RMN demostra la descomposició del producte de partida.

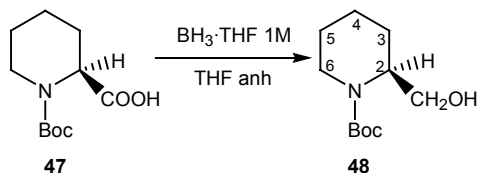
### 1.27. Intent d'obtenció d'(*E*)-3-[(3*RS*,8*aSR*)-3-(2-benziloxietil)-1-bromoindolizidin-1-il]acrilat de metil, **46**



En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es disposen 7 mg (0.039 mmol) d'NBS 98% i una punta d'espàtula de peròxid de benzoil. S'hi addicionen 19 mg (0.055 mmol) de **37** dissolts en 1 ml de CCl<sub>4</sub> anhidre i s'escalfa a temperatura de reflux. Progressives anàlisis del cru de reacció mitjançant <sup>1</sup>H-RMN evidencien la presència exclusiva del producte de partida.

## 2. PART EXPERIMENTAL DE LA RUTA B

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



En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 5.00 g (21.8 mmol) d'àcid (*S*)-(-)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-piperidinacarboxílic, **47**, en 24 ml de THF anhidre. El sistema es refreda a -5 °C i sobre aquesta dissolució s'addicionen lentament 26 ml (26 mmol) de BH<sub>3</sub>.THF 1M, controlant la temperatura del bany. Es deixa reaccionant a temperatura ambient, seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: AcOEt) i donant-se per finalitzada després de 20 h de reacció.

S'addicionen uns ml d'una dissolució saturada de NH<sub>4</sub>Cl i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. L'oli obtingut es redissol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es separen les fases i la fase aquosa s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x30 ml). Els extractes orgànics s'ajunten, s'assequen sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 4.527 g (21.0 mmol) d'(*S*)-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **48**, prou net per a dur a terme la següent reacció. Quan es guarda a la nevera, **48** cristal·litza en forma de sòlid blanc.

El rendiment de la reacció és del 96%.

#### Dades espectroscòpiques de **48**.<sup>69</sup>

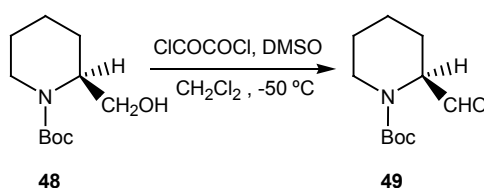
<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.23 (m, 1H, H-2), 3.89 (d ample, J=13.1 Hz, 1H, H-6), 3.74 (dd, J<sub>gem</sub>=11.0 Hz, J<sub>1',2</sub>=8.7 Hz, 1H, H-1'), 3.55 (dd, J<sub>gem</sub>=11.0 Hz, J<sub>1',2</sub>=6.2 Hz, 1H, H-1'), 2.90 (s ample, 1H, -OH), 2.80 (t ample, J=12.6 Hz, 1H, H-6), 1.70-1.40 (m, 6H, 2xH-3, 2xH-4, 2xH-5), 1.41 (s, 9H, -<sup>t</sup>Bu).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 156.2 (C, C=O), 79.7 (C, -<sup>t</sup>Bu), 61.4 (CH<sub>2</sub>, C-1'), 52.4 (CH, C-2), 39.9 (CH<sub>2</sub>, C-6), 28.4 (CH<sub>3</sub>, -<sup>t</sup>Bu), 25.1/19.5 (CH<sub>2</sub>, C-3/C-4/C-5).

COSY i DEPT enregistrats.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>= -40.0 (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>).

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



En un matràs de fons rodó de 250 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 2.9 ml (32.9 mmol) de clorur d'oxalil en 70 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. Es refreda el sistema a -50/-60 °C i s'hi addicionen 3.2 ml (43.8 mmol) de DMSO gota a gota. Passats 5 min s'hi addiciona una dissolució preparada sota atmosfera de nitrogen de 4.70 g (21.85 mmol) d'(*S*)-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **48**, en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i es deixa reaccionant durant 20 min a la mateixa temperatura. Passat aquest temps, i a la mateixa temperatura, s'hi addicionen 15 ml de Et<sub>3</sub>N i la mescla de reacció es porta fins a temperatura ambient. Un cop a aquesta temperatura, s'hi addicionen 100 ml d'aigua i es deixa agitant durant 30 min.

Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x50 ml). Les fraccions orgàniques s'ajunten, s'assequen sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru de reacció oliós, que es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice (Ø=5 cm, h=15 cm), emprant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 1/1. S'obtenen 3.710 g (17.40 mmol) d'un oli identificat com (*S*)-2-formilpiperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **49**.

El rendiment de la reacció és del 80%.

### Dades espectroscòpiques de **49**.<sup>72</sup>

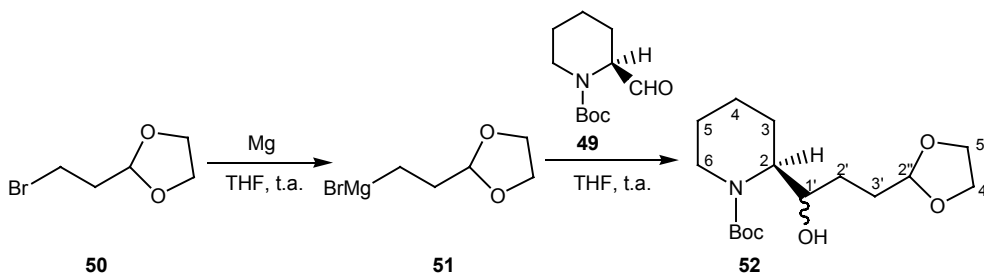
<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.51 (s, 1H, -CHO), 4.49 (banda ampla, 1H, H-2), 3.86 (banda ampla, 1H, H-6), 2.84 (banda ampla, 1H, H-6), 2.09 (m, 1H, H-4), 1.67-1.10 (m, 5H, 2xH-3, H-4, 2xH-5), 1.37 (s, 9H, -<sup>t</sup>Bu).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 201.2 (CH, -CHO), 155.5 (C, C=O), 80.3 (C, -<sup>t</sup>Bu), 60.9 (CH, C-2), 42.8-42.0 (CH<sub>2</sub>, C-6), 28.2 (CH<sub>3</sub>, -<sup>t</sup>Bu), 24.6/23.5/20.8 (CH<sub>2</sub>, C-3/C-4/C-5).

**COSY** i **DEPT** enregistrats.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -49.1 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

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



En un matràs de fons rodó de 250 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es disposen 1.19 g (48.8 mmol) de Mg i un petit cristall de iode. A continuació s'hi addiciona lentament una dissolució preparada sota atmosfera de nitrogen de 5 ml de 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolà, **50**, en 100 ml de THF anhidre. La mescla s'agita durant aproximadament 1 h a temperatura ambient, escalfant-la lleugerament a l'inici per tal d'afavorir la formació del magnesià **51**. Durant aquest temps s'observa el progressiu consum del Mg i un canvi de color de la dissolució.

A continuació es refreda el sistema a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i s'hi addiciona gota a gota una dissolució preparada sota atmosfera de nitrogen dissolent 5.787 g (27.1 mmol) d'(*S*)-2-formilpiperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **49**, en 20 ml de THF anhidre. Es deixa reaccionant a temperatura ambient durant tota la nit, controlant la desaparició del producte de partida per cromatografia en capa fina (eluent: AcOEt).

El cru de reacció tracta amb una dissolució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , el THF s'evapora a pressió reduïda i la fase aquosa resultant s'extreu amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x50 ml). Les fraccions orgàniques s'ajunen, s'assequen sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru de reacció oliós, que es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice ( $\varnothing=5$  cm,  $h=25$  cm) emprant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 2/1. S'obtenen 7.018 g (22.2 mmol) d'un oli, els espectres de  $^1\text{H-RMN}$  i  $^{13}\text{C-RMN}$  del qual permeten identificar (2S)-2-[(1R)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1-hidroxiopropil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil i el seu diastereòmer (2S,1'S), **52**, amb una relació de 10/1, però sense poder determinar de quin es tracta cadascun.

El rendiment de la reacció és del 82%.

#### Dades espectroscòpiques de **52**:

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : Diastereòmer majoritari: 4.86 (t,  $J_{2'',3'}=4.0$  Hz, 1H, H-2''), 4.05-3.75 (abs. complexa, 7H, 2xH-4'', 2xH-5'', H-1', H-2, H-6), 2.88 (s ample, 1H, -OH), 2.66 (t ample,  $J_{6,6}=J_{6,5}=12.3$  Hz, 1H, H-6), 2.02 (d ample,  $J\approx 13.2$  Hz, 1H, H-4), 1.85-1.78 (m, 2H, 2xH-3'), 1.73-1.30 (abs. complexa, 16 H, 2xH-3, H-4, 2xH-5, 2xH-2',  $^t\text{Bu}$ ). Senyals observables del diastereòmer minoritari: 2.12 (d ample,  $J\approx 12.0$  Hz, 1H), 1.92 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : Diastereòmer majoritari: 155.1 (C, C=O), 104.4 (CH, C-2''), 79.4 (C, -<sup>t</sup>Bu), 68.8 (CH, C-1'), 64.9+64.8 ( $\text{CH}_2$ , C-4''+C-5''), 55.4 (CH, C-2), 40.2 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 29.9 ( $\text{CH}_2$ , C-3'), 28.4 ( $\text{CH}_3$ , -<sup>t</sup>Bu), 27.5/25.2/24.5/19.4 ( $\text{CH}_2$ , C-3/C-4/C-5/C-2'). Senyals observables del diastereòmer minoritari: 79.8 (C, -<sup>t</sup>Bu), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3/25.6/25.1/19.5 ( $\text{CH}_2$ ).

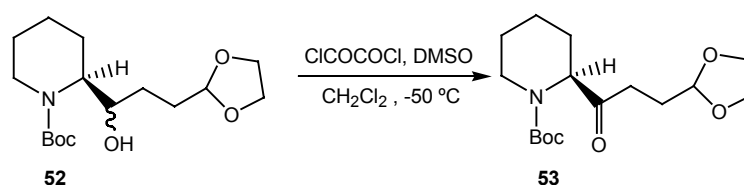
DEPT, COSY i correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  enregistrats.

IR (ATR)  $\nu$ : 3440 (banda ampla), 2930, 2866, 1662, 1364, 1272, 1250, 1187, 1163, 1029, 944  $\text{cm}^{-1}$ .

EM  $m/z$  (%): 316 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 67), 242 (10), 216 (40), 214 (11), 199 (11), 198 (100).

EMAR (FAB+): Calculada per a ( $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_5 + \text{H}^+$ ): 316.2124. Experimental: 316.2123.

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



En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 960  $\mu\text{l}$  (10.74 mmol) de clorur d'oxalil en 24 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre. Es refreda el sistema a  $-50/-60$   $^\circ\text{C}$  i s'hi addicionen 1.5 ml (21.4 mmol) de DMSO gota a gota. Passats 5 min s'hi addiciona una dissolució preparada sota atmosfera de nitrogen de 3.080 g (9.77 mmol) d'una barreja 10/1 de (2S)-2-[(1R)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1-hidroxiopropil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil i el seu isòmer (2S,1'S), **52**, en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre i es deixa reaccionant durant 20 min a la mateixa temperatura. Passat aquest temps, i a la mateixa temperatura, s'hi addicionen 6.8 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$  i la mescla de reacció es porta fins a temperatura ambient. Un cop a aquesta temperatura, s'hi addicionen 70 ml d'aigua i es deixa agitant durant 30 min.

Es separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extreu amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x40 ml). Les fraccions orgàniques s'ajunten, s'assequen sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru de reacció oliós, que es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice ( $\varnothing=3$  cm, h=30 cm), emprant com a eluent una mescla hexà/AcOEt 5/1. S'obtenen 2.492 g (7.95 mmol) d'un oli identificat com (2S)-2-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propionil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **53**.

El rendiment de la reacció és del 81%.



**Dades espectroscòpiques de 53:**

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.87 (t,  $J_{2'',3''}=4.3$  Hz, 1H, H-2''), 4.70 (s ample, 0.5H, H-2), 4.55 (s ample, 0.5H, H-2), 4.13-3.70 (abs. complexa, 5H, 2xH-4'', 2xH-5'', H-6), 2.80 (banda ampla, 1H, H-6), 2.57 (dt,  $J_{2',2''}=17.9$  Hz,  $J_{2',3''}=J_{2',3''}=7.5$  Hz, 1H, H-2'), 2.48 (dt,  $J_{2',2''}=17.9$  Hz,  $J_{2',3''}=J_{2',3''}=7.1$  Hz, 1H, H-2'), 2.16 (d ample,  $J=13.2$  Hz, 1H, H-4), 1.94 (td,  $J_{3',2''}=7.4$  Hz,  $J_{3',4''}=4.3$  Hz, 2H, 2xH-3'), 1.76-1.10 (abs. complexa, 5H, 2xH-3, H-4, 2xH-5), 1.43 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 209.1 (C, C-1'), 155.6 (C, C=O), 103.2 (CH, C-2''), 79.9 (C, <sup>t</sup>Bu), 64.8 (CH<sub>2</sub>, C-4''+C-5''), 61.1-60.0 (CH ample, C-2), 42.6-41.5 (CH<sub>2</sub> ample, C-6), 32.7 (CH<sub>2</sub>, C-2'), 28.3 (CH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>Bu), 27.3/25.1/24.8/20.4 (CH<sub>2</sub>, C-3'/C-3/C-4/C-5).

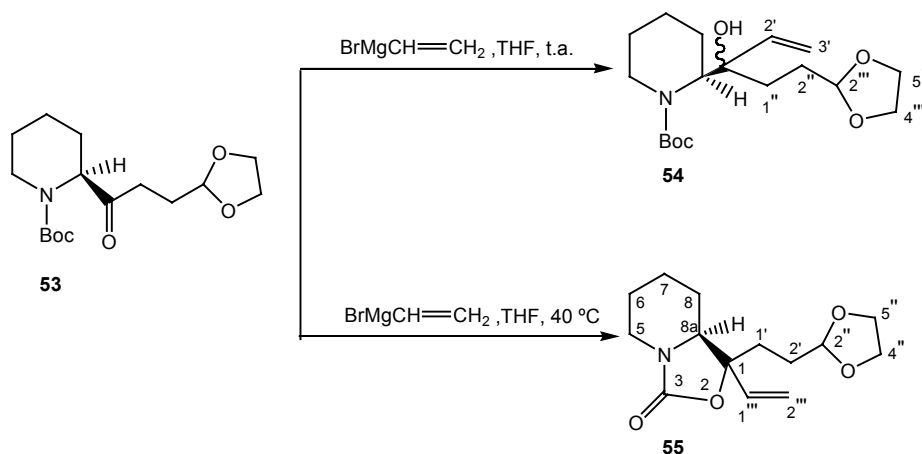
**DEPT, COSY** i correlació **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** enregistrats.

**IR** (ATR) ν: 2936, 2867, 1718, 1686, 1407, 1365, 1275, 1251, 1159, 631 cm<sup>-1</sup>.

**EM m/z (%)**: 314 (M + H<sup>+</sup>, 60), 258 (76), 256 (18), 214 (23), 196 (100), 184 (33).

**EMAR (FAB+)**: Calculada per a (C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>): 314.1967. Experimental: 314.1965.

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



### a. A temperatura ambient i addicionant 1.3 equivalents de bromur de vinilmagnesi

En un matràs de fons rodó de 2 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 62 mg (0.20 mmol) d'(*S*)-2-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propionil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **53**, en 0.7 ml de THF anhidre. Es refreda el sistema a -40 °C i s'hi addicionen 260 µl (0.26 mmol) de BrMgCH=CH<sub>2</sub> 1.0 M en THF. Es deixa reaccionar a temperatura ambient, seguint

l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: hexà/AcOEt 5/1), però no s'observa la desaparició total del producte de partida després de successius controls. S'hi addiciona una gota d'una dissolució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. L'anàlisi del cru per  $^1\text{H}$ -RMN evidencia la presència del producte de partida, **53**, i la formació dels dos diastereoisòmers, de (2S)-2-[(1R)-[1-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-1-hidroxil]-2-propenil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil i el seu isòmer (2S,1'S), **54** (les dades espectroscòpiques de **54** estan recollides a l'apartat següent).

#### b. A temperatura ambient i addicionant 2 equivalents de bromur de vinilmagnesi

En un matràs de fons rodó de 2 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 55 mg (0.18 mmol) de **53** en 0.65 ml de THF anhidre. Es refreda el sistema a  $-40$  °C i s'hi addicionen 360  $\mu\text{l}$  (0.36 mmol) de  $\text{BrMgCH}=\text{CH}_2$  1.0 M en THF. Es deixa reaccionar a temperatura ambient, seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: hexà/AcOEt 5/1) i donant-se per finalitzada a l'observar la desaparició de l'alcohol de partida, 3 h i mitja després de l'inici de la reacció. S'hi addiciona una gota d'una dissolució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. L'anàlisi del cru per  $^1\text{H}$ -RMN evidencia la formació d'una barreja 6/1 dels dos diastereòmers **54**.

#### Dades espectroscòpiques de **54**:

$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : Diastereòmer majoritari: 5.81 (dd,  $J_{\text{trans}}=17.3$  Hz,  $J_{\text{cis}}=10.7$  Hz, 1H, H-2'), 5.32 (d,  $J_{\text{trans}}=17.3$  Hz, 1H, H-3'), 5.19 (dd,  $J_{\text{cis}}=10.7$  Hz,  $J_{\text{gem}}=1.4$  Hz, 1H, H-3'), 4.85 (t ample,  $J\approx 3.3$  Hz, 1H, H-2'''), 4.16-3.65 (abs. complexa, 6H), 3.14 (dt,  $J=16.0$  Hz,  $J'=J''=7.0$  Hz, 1H, H-6), 1.90-1.30 (abs. complexa, 20 H). Senyals observables del diastereòmer minoritari: 5.73 + 5.69 (1H, H-2'), 5.11 (d ample,  $J_{\text{cis}}\approx 10.8$  Hz, 1H, H-3').

#### c. A 40 °C i addicionant 1.3 equivalents de bromur de vinilmagnesi

En un matràs de fons rodó de 2 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 80 mg (0.26 mmol) de **53** en 0.9 ml de THF anhidre. Es refreda el sistema a  $-40$  °C i s'hi addicionen 330  $\mu\text{l}$  (0.33 mmol) de  $\text{BrMgCH}=\text{CH}_2$  1.0 M en THF. S'escalfa a 40 °C, seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (eluent: hexà/AcOEt 5/1), però no s'observa la desaparició total del producte de partida després de successius controls. S'hi addiciona una gota d'una dissolució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. L'anàlisi del cru per  $^1\text{H}$ -RMN evidencia la presència del producte de partida, **53**, i la formació dels dos diastereòmers d'(1RS,8aS)-1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-1-vinilhexahidro-1H-oxazolo[3,4-a]piridina, **55** (les dades espectroscòpiques de **53** estan recollides a l'apartat següent).

## d. A 40 °C i addicionant 2 equivalents de bromur de vinilmagnesi

En un matràs de fons rodó de 2 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 45 mg (0.14 mmol) de **53** en 0.52 ml de THF anhidre. Es refreda el sistema a -40 °C i s'hi addicionen 290 µl (0.29 mmol) de BrMgCH=CH<sub>2</sub> 1.0 M en THF. S'escalfa a 40 °C durant 2 h. S'hi addiciona una gota d'una dissolució saturada de NH<sub>4</sub>Cl i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. L'anàlisi del cru per <sup>1</sup>H-RMN evidencia la formació d'una barreja de dos productes identificats com una barreja 6/1 dels diastereòmers de **55**.

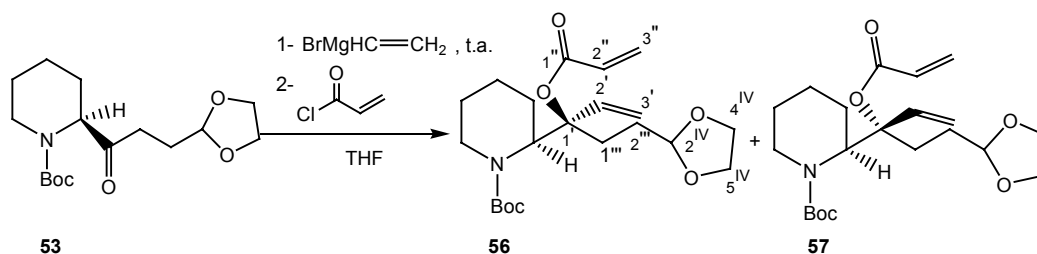
Dades espectroscòpiques de **55**:

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: Diastereòmer majoritari: 5.60 (ddd, J<sub>trans</sub>=17.0 Hz, J<sub>cis</sub>=10.6 Hz, J=0.9 Hz, 1H, H-1'''), 5.41 (dt, J<sub>trans</sub>=17.0 Hz, J<sub>gem</sub>=J=1.4 Hz, 1H, H-2'''), 5.26 (dt, J<sub>cis</sub>=10.6 Hz, J<sub>gem</sub>=J=1.4 Hz, 1H, H-2'''), 4.84 (t, J<sub>2'',2''</sub>=3.6 Hz, 1H, H-2''), 3.98-3.75 (abs. complexa, 5H), 3.27 (dd, J=11.5 Hz, J=3.2 Hz, 1H), 2.76 (dt, J=12.4 Hz, J'=J''=3.4 Hz, 1H), 2.00-1.12 (abs. complexa, 10H). Senyals observables del diastereòmer minoritari: 5.74 (ddd, J<sub>trans</sub>=17.2 Hz, J<sub>cis</sub>=10.7 Hz, J=0.9 Hz, 1H, H-1'''), 5.35 (dt, J<sub>trans</sub>=17.2 Hz, J<sub>gem</sub>=J=1.4 Hz, 1H, H-2'''), 5.20 (dt, J<sub>cis</sub>=10.7 Hz, J<sub>gem</sub>=J=1.4 Hz, 1H, H-2''').

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: Diastereòmer majoritari: 156.0 (C, C=O), 134.3 (CH, C-1'''), 116.6 (CH<sub>2</sub>, C-2'''), 103.8 (CH, C-2''), 83.5 (C, C-1), 64.9 (CH<sub>2</sub>, C-4''+C-5''), 63.4 (CH, C-8a), 41.7/33.2/27.6/27.4/24.0/23.1 (CH<sub>2</sub>, C-6/C-7/C-8/C-5/C-1'/C-2'). Senyals observables diastereòmer minoritari: 156.3 (C, C=O), 137.9 (CH, C-1'''), 115.3 (CH<sub>2</sub>, C-2'''), 104.0 (CH, C-2''), 83.2 (C, C-1), 41.9/29.6/28.4/27.2/25.3 (CH<sub>2</sub>).

DEPT enregistrat.

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



En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 1.445 g (4.62 mmol) de (2S)-2-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propionil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **53**, en 18 ml de THF anhidre. Es refreda el sistema a -40 °C i s'hi addicionen 9.2 ml (9.2 mmol) de BrMgCH=CH<sub>2</sub> 1.0 M en THF. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 3.5 h. Passat aquest temps, i a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen, s'hi addicionen 1.9

ml (23.1 mmol) de clorur d'acrilòil i es deixa reaccionar a aquesta temperatura durant 1.5 h. S'hi addicionen unes gotes d'una dissolució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es redissol en 30 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i es renta amb una dissolució saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Es separa la fase orgànica i es torna a rentar amb una dissolució saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Es separa la fase orgànica, s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obté un cru de reacció oliós que es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice ( $\varnothing=3$  cm,  $h=35$  cm) utilitzant com a eluent una mescla  $\text{AcOEt}/\text{hexà}$  1/5 i augmentant progressivament la polaritat fins a  $\text{AcOEt}$  100%. S'obtenen 1.031 g (2.61 mmol) d'una barreja 6/1 de (2S)-2-[(1R)-1-acrilòiloxi-1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-2-propenil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **56**, i el seu diastereòmer (2S,1'S), **57**, que no es separen.

El rendiment de les dues reaccions és del 57%.

#### Dades espectroscòpiques d'una barreja 6/1 de **56/57**:

**$^1\text{H-RMN}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **297 K**  $\delta$ : Senyals observables del diastereòmer majoritari: 6.33 (dd,  $J_{\text{trans}}=17.4$  Hz,  $J_{\text{gem}}=1.6$  Hz, 1H, H-3''), 6.05 (m, 1H, H-2''/H-2'), 5.98 (dd,  $J_{\text{trans}}=17.4$  Hz,  $J_{\text{cis}}=11.3$  Hz, 1H, H-2''/H-2'), 5.73 (m, 1H, H-3''), 5.20 (dd,  $J_{\text{cis}}=11.3$  Hz,  $J_{\text{gem}}=0.7$  Hz, 1H, H-3'), 5.16 (d ample,  $J_{\text{trans}}=17.4$  Hz, 1H, H-3'), 4.77 (t,  $J_{2^{\text{IV}},2^{\text{IV}}}=4.8$  Hz, 1H, H-2<sup>IV</sup>), 4.51 (banda ampla, 0.9 H, rotàmer H-2), 4.24 (banda ampla, 0.1 H, rotàmer H-2), 4.13-3.60 (abs. complexa, 5H, 2xH-4<sup>IV</sup>, 2xH-5<sup>IV</sup>, H-6), 3.05-2.60 (m, 1H, H-6), 2.55-2.00 (m, 2H), 1.90-1.23 (abs. complexa, 8H), 1.40 (s, 9H, -<sup>t</sup>Bu). Senyals observables del rotàmer minoritari del diastereòmer majoritari: 6.40 (d ample,  $J\approx 17.0$  Hz, H-3''), 5.83 (dd,  $J\approx 10.4$  Hz,  $J\approx 1.5$  Hz, H-3''), 4.82 (t,  $J\approx 4.8$  Hz, H-2<sup>IV</sup>). Senyals observables del diastereòmer minoritari: 6.46 (dd,  $J_{\text{trans}}=17.2$  Hz,  $J_{\text{gem}}=1.5$  Hz, 1H, H-3''), 6.16 (dd,  $J_{\text{trans}}=17.2$  Hz,  $J_{\text{cis}}=10.4$  Hz, 1H, H-2''/H-2'), 5.89 (dd,  $J_{\text{cis}}=10.4$  Hz,  $J_{\text{gem}}=1.5$  Hz, 1H, H-3''), 4.88 (t,  $J_{2^{\text{IV}},2^{\text{IV}}}=4.7$  Hz, 1H, H-2<sup>IV</sup>). **324 K**  $\delta$ : Senyals observables del diastereòmer majoritari: 6.34 (dd,  $J_{\text{trans}}=17.4$  Hz,  $J_{\text{gem}}=1.3$  Hz, 1H, H-3''), 6.07 (dd,  $J_{\text{trans}}=17.4$  Hz,  $J_{\text{cis}}=10.2$  Hz, 1H, H-2''/H-2'), 6.02 (dd,  $J_{\text{trans}}=17.4$  Hz,  $J_{\text{cis}}=11.2$  Hz, 1H, H-2''/H-2'), 5.74 (dd,  $J_{\text{cis}}=10.2$  Hz,  $J_{\text{gem}}=1.3$  Hz, 1H, H-3''), 5.21 (d,  $J_{\text{cis}}=11.3$  Hz, 1H, H-3'), 5.17 (d,  $J_{\text{trans}}=17.4$  Hz, 1H, H-3'), 4.80 (t,  $J_{2^{\text{IV}},2^{\text{IV}}}=4.7$  Hz, 1H, H-2<sup>IV</sup>), 4.51 (m, 1H, H-2), 4.02-3.68 (abs. complexa, 5H, 2xH-4<sup>IV</sup>, 2xH-5<sup>IV</sup>, H-6), 3.01 (m, 1H, H-6), 2.53-2.07 (m, 2H), 1.86-1.29 (abs. complexa, 8H), 1.45 (s, 9H, -<sup>t</sup>Bu). Senyals observables del rotàmer minoritari del diastereòmer majoritari: 5.88 (dd,  $J_{\text{cis}}=10.2$  Hz,  $J_{\text{gem}}=1.3$  Hz, H-3''), 4.84 (t,  $J_{2^{\text{IV}},2^{\text{IV}}}=4.9$  Hz, H-2<sup>IV</sup>). Senyals observables del diastereòmer minoritari: 6.46 (dd,  $J_{\text{trans}}=17.2$  Hz,  $J_{\text{gem}}=1.6$  Hz, 1H, H-3''), 6.18 (dd,  $J_{\text{trans}}=17.0$  Hz,  $J_{\text{cis}}=10.8$  Hz, 1H, H-2''/H-2'), 5.81 (dd,  $J_{\text{cis}}=10.4$  Hz,  $J_{\text{gem}}=1.4$  Hz, 1H, H-3''), 4.91 (t,  $J_{2^{\text{IV}},2^{\text{IV}}}=4.8$  Hz, 1H, H-2<sup>IV</sup>).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **297 K**  $\delta$ : 165.5/164.4/163.6/163.5 (C, C-1''), 156.0/155.9/154.8/153.3 (C, C=O), 139.7/139.2/137.3 (CH, C-2''/C-2'), 131.9/131.5/131.0/130.2 ( $\text{CH}_2$ , C-3''), 129.6/128.2/127.9/127.6 (CH, C-2''/C-2'), 114.5 ( $\text{CH}_2$ , C-3'), 104.3/103.8/103.7/103.3 (CH, C-2<sup>IV</sup>), 88.7 (C, C-1'), 79.8/79.5/79.2 (C, -<sup>t</sup>Bu), 64.8/64.6 ( $\text{CH}_2$ , C-4<sup>IV</sup> + C-5<sup>IV</sup>), 57.4/56.5 (CH, C-2), 46.8/45.0/40.6/39.7 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 28.2 ( $\text{CH}_3$ , -<sup>t</sup>Bu), 33.7/30.8/29.9/29.2/28.5/27.9/26.8/25.7/25.1/24.9/24.6/24.1/23.8/23.5/22.9/19.4/19.1 ( $\text{CH}_2$ , C-3/C-4/C-5/C-1'''/C-2''').

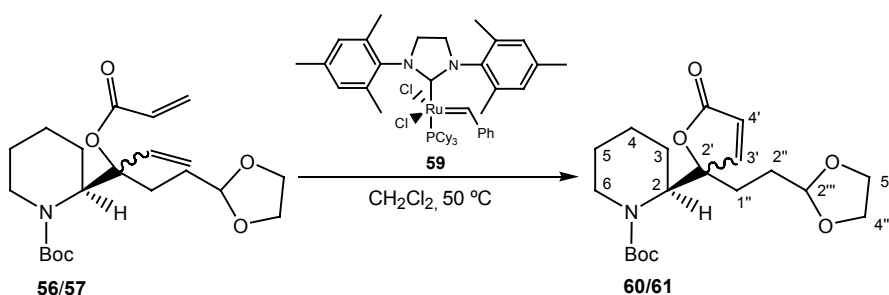
DEPT, COSY i correlació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  enregistrats.

IR (ATR)  $\nu$ : 2935, 2871, 1725, 1685, 1402, 1365, 1272, 1250, 1142, 1033, 753  $\text{cm}^{-1}$ .

EM  $m/z$  (%): 396 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 32), 368 (69), 324 (50), 312 (55), 310 (100).

EMAR (FAB+): Calculada per ( $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_6 + \text{H}^+$ ): 396.2386. Experimental: 396.2387.

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



En un matràs de fons rodó de 250 ml de capacitat connectat a la línia de buit i proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera d'argó, es dissolen 793 mg (2.01 mmol) d'una barreja 6/1 de diastereòmers **56/57** en 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre. Sobre aquesta dissolució s'addicionen, gota a gota, 200  $\mu\text{l}$  d'una dissolució preparada dissolent en un *Schlenk*, connectat també a la línia de buit i sota atmosfera d'argó, 170 mg (0.20 mmol) de catalitzador de Grubbs de *segona generació* **59**, en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre. S'escalfa la mescla de reacció a 50  $^\circ\text{C}$ . Després de 2 h aproximadament de reacció, es tornen a addicionar 200  $\mu\text{l}$  de la dissolució del catalitzador i així fins a un total de 5 addicions de catalitzador (total: 10% de catalitzador).<sup>103</sup>

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda. L'anàlisi per  $^1\text{H}$ -RMN del cru de reacció indica la presència de producte de partida i de producte final. El cru resultant es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice ( $\varnothing=3$  cm,  $h=20$  cm) utilitzant com a eluent una mescla AcOEt/hexà 1/5 i augmentant progressivament la polaritat fins a AcOEt/hexà 1/3. S'obtenen, per ordre d'elució, les següents fraccions:

- 450 mg (1.14 mmol) del producte de partida, els diastereòmers **56** i **57**, amb la mateixa relació de diastereòmers que a l'inici de la reacció, és a dir, 6/1.

- 247 mg (0.67 mmol) d'una barreja 6/1 de (2S)-2-[(2R)-2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-5(2H)-oxo-2-furil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **60**, i el seu diastereòmer (2S,2'S), **61**.

El rendiment de la reacció, tenint present el producte de partida que es recupera després de la cromatografia en columna, és del 78%.

<sup>103</sup> S'han provat altres condicions de reacció, com per exemple l'addició d'un 12%, 14% i 16% de catalitzador de Grubbs, així com deixar la reacció durant tota la nit a reflux, però en cap dels casos esmentats no s'ha observat un augment en el rendiment de la reacció.

Mitjançant repetides cromatografies en columna s'ha aconseguit una petita mostra de l'isòmer (2*S*, 2'*R*) pur, **60**, segons anàlisi de <sup>1</sup>H-RMN.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer (2*S*,2'*R*), **60**:

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **298 K** δ: 7.25 (d, J<sub>3',4'</sub>=5.7 Hz, 1H, H-3'), 6.12 (d, J<sub>4',3'</sub>=5.7 Hz, 1H, H-4'), 4.79 (t, J<sub>2'',2''</sub>=4.1 Hz, 1H, H-2'''), 4.53 (banda ampla, 0.5H, H-2), 4.34 (banda ampla, 0.5H, H-2), 4.20-3.66 (abs. complexa, 5H, 2xH-4''', 2xH-5''', H-6), 3.09 (t ample, J≈12.7 Hz, 1H, H-6), 2.12-1.85 (abs. complexa, 2H), 1.75-1.26 (abs. complexa, 17H). **328 K** δ: 7.25 (d, J<sub>3',4'</sub>=5.7 Hz, 1H, H-3'), 6.11 (d, J<sub>4',3'</sub>=5.7 Hz, 1H, H-3'), 4.80 (t, J<sub>2'',2''</sub>=4.3 Hz, 1H, H-2'''), 4.47 (banda ampla, 1H, H-2), 4.11-3.69 (abs.complexa, 5H, 2xH-4''', 2xH-5''', H-6), 3.07 (t ample, J≈11.3 Hz, 1H, H-6), 2.11-1.85 (abs. complexa, 2H), 1.75-1.26 (abs. complexa, 17H).

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) **298 K** δ: 7.76 (d, J<sub>3',4'</sub>=5.7 Hz, 1H, H-3'), 6.26 (d, J<sub>4',3'</sub>=5.7 Hz, 1H, H-4'), 4.82 (banda ampla, 1H, H-2'''), 4.60 (banda ampla, 1H, H-2), 4.20-3.75 (abs. complexa, 5H, 2xH-4''', 2xH-5''', H-6), 3.10 (banda ampla, 1H, H-6). **328 K** δ: 7.71 (d, J<sub>3',4'</sub>=5.7 Hz, 1H, H-3'), 6.23 (d, J<sub>4',3'</sub>=5.7 Hz, 1H, H-4'), 4.84 (t, J<sub>2'',2''</sub>=4.4 Hz, 1H, H-2'''), 4.60 (banda ampla, 1H, H-2), 4.10 (banda ampla, 1H, H-6), 4.00-3.75 (abs. complexa, 4H, 2xH-4''', 2xH-5'''), 3.10 (banda ampla, 1H, H-6). Quan s'enregistren els espectres de <sup>1</sup>H-RMN en acetona-d<sub>6</sub>, la zona a partir de 2.1 ppm no es pot descriure amb precisió, degut a la presència del dissolvent deuterat.

Dades espectroscòpiques d'una barreja 6/1 de **60/61**:

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **298 K** δ: Diastereòmer majoritari: 7.26 (d, J<sub>3',4'</sub>=5.7 Hz, 1H, H-3'), 6.12 (d, J<sub>4',3'</sub>=5.7 Hz, 1H, H-4'), 4.79 (m, 1H, H-2'''), 4.52 (banda ampla, 0.5H, rotàmer H-2), 4.33 (banda ampla, 0.5H, rotàmer H-2), 4.18-3.68 (abs. complexa, 5H, 2xH-4''', 2xH-5''', H-6), 3.08 (t ample, J≈12.7 Hz, 1H, H-6), 2.09-1.17 (abs. complexa, 10H, 2xH-3, 2xH-4, 2xH-5, 2xH-1'', 2xH-2''), 1.44 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu). Senyals observables del diastereòmer minoritari: 7.47 (d, J<sub>3',4'</sub>=5.7 Hz, 1H, H-3'), 5.91 (d, J<sub>4',3'</sub>=5.7 Hz, 1H, H-4'), 2.75 (banda ampla, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **298 K** δ: Diastereòmer majoritari 172.4 (C=O, C-5'), 158.7 (CH, C-3'), 155.7 (C, C=O), 122.4 (CH, C-4'), 103.6 (CH, C-2'''), 95.3 (C, C-2'), 80.0 (C, <sup>t</sup>Bu), 64.9 (CH<sub>2</sub>, C-4'''+C-5'''), 54.4+52.8 (CH amples, C-2), 41.0+39.7 (CH<sub>2</sub> amples, C-6), 28.3 (CH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>Bu), 27.3/27.2/24.9/23.5/20.6 (CH<sub>2</sub>, C-3/C-4/C-5/C-1''/C-2''). Senyals observables del diastereòmer minoritari: 158.3 (CH, C-3'), 154.9 (C, C=O).

**DEPT, COSY** i correlació <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C enregistrats.

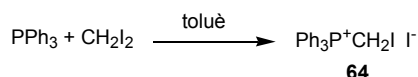
**IR** (ATR) ν: 2935, 2873, 1754, 1681, 1410, 1365, 1273, 1249, 1138, 928, 825 cm<sup>-1</sup>.

**EM m/z (%)**: 368 (M + H<sup>+</sup>, 16), 312 (18), 307 (36), 289 (16), 268 (19), 155 (30), 154 (100).

**EMAR (FAB+):** Calculada per ( $C_{19}H_{29}NO_6 + H^+$ ): 368.2073. Experimental: 368.2087.

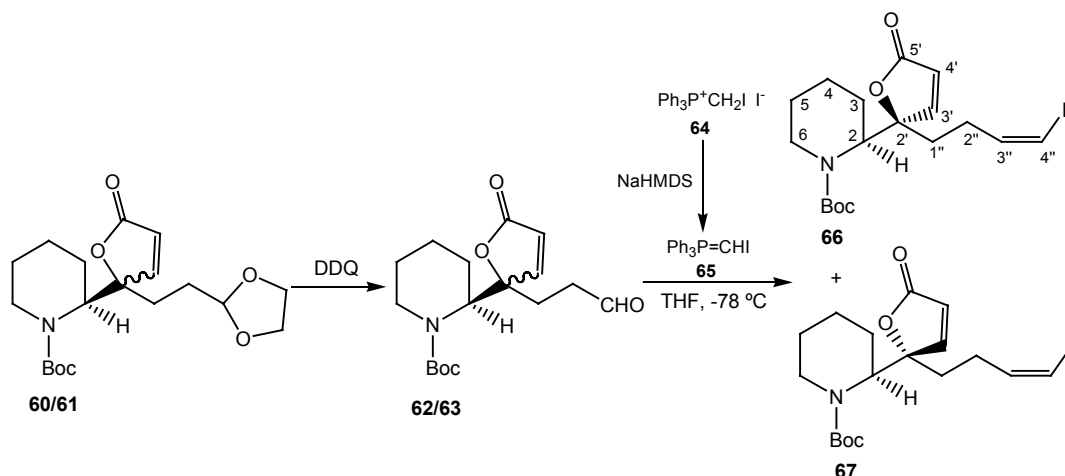
## 2.8. Obtenció de (2S)-2-[(2R)-2-[(Z)-4-iodo-3-butenil]-5(2H)-oxo-2-furil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **66**, i (2S)-2-[(2S)-2-[(Z)-4-iodo-3-butenil]-5(2H)-oxo-2-furil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **67**

### 2.8.1. Obtenció de iodur de iodometiltrifenilfosfoni, **64**



En un matràs de fons rodó de 2 boques de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera de nitrogen es dissolen 5.0 g (19.1 mmol) de trifenilfosfina en 5 ml de toluè anhidre i es deixa agitant durant una estona. S'hi addicionen 2 ml (24.8 mmol) de  $CH_2I_2$  i es tapa amb paper d'alumini per preservar-lo de la llum. S'escalfa a 60 °C i es deixa reaccionar durant 22 h. Passat aquest temps, s'observa l'aparició d'un precipitat blanc. La mescla de reacció es filtra i el sòlid blanc es renta amb toluè. S'obtenen 5.65 g (10.7 mmol) d'un sòlid blanc, identificat com iodur de iodometiltrifenilfosfoni, **64**, que s'utilitza en la següent reacció sense més purificacions.

### 2.8.2. Desprotecció de l'acetal de **60/61** i reacció de Wittig amb iodometiltrifenilfosforà, **65**



#### 2.8.2.a. Intents de desprotecció de l'acetal de **60/61**

##### a. Utilitzant 10% de *p*-TsOH inicialment i a temperatura ambient<sup>104</sup>

En un tub de ressonància es dissolen 8 mg ( $22 \times 10^{-3}$  mmol) d'una barreja 6/1 dels dos diastereòmers **60/61** en 2 ml d'acetona- $d_6$ . A continuació s'hi addicionen 50  $\mu$ l ( $2.2 \times 10^{-3}$  mmol) d'una dissolució preparada dissolent 4 mg de *p*-TsOH en 0.5 ml d'acetona- $d_6$  i es deixa reaccionar a temperatura ambient. La relació acetals/aldeïds, **60-61/62-63**, després de 7 dies de reacció a

<sup>104</sup> En el cas d'utilitzar un 20% de *p*-TsOH inicialment, la relació màxima aldeïd/acetal fou de 0.85/1 i es donà després de 9 dies de reacció, moment a partir del qual la quantitat d'aldeïd començà a disminuir.

temperatura ambient és d'1/0.5. Passat aquest temps, s'addicionen en el tub de ressonància 50  $\mu\text{l}$  ( $2.2 \times 10^{-3}$  mmol) d'una dissolució exactament igual a l'anterior. Dotze dies després des de l'inici de la reacció, la relació aldehyd/acetel és d'1.1/1. A partir d'aquest moment, la proporció d'aldehyd comença a disminuir a mesura que avança el temps de reacció.

b. Utilitzant 30% de *p*-TsOH i a 45 °C

En un tub de ressonància es dissolen 45 mg (0.12 mmol) d'una barreja 6/1 dels dos diastereòmers **60/61** en 2 ml d'acetona- $d_6$ . A continuació s'hi addicionen 7 mg (0.037 mmol) de *p*-TsOH dissolts en 0.5 ml d'acetona- $d_6$  i s'escalfa a una temperatura de 45 °C. Una anàlisi del cru per  $^1\text{H}$ -RMN evidencia la pèrdua del grup protector *N*-Boc.

c. Utilitzant 40% de TFA i a temperatura ambient

En un vial proveït d'agitació magnètica es dissolen 12 mg (0.033 mmol) d'una barreja 6/1 dels dos diastereòmers **60/61** en 0.4 ml de MeOH i s'hi addiciona 1  $\mu\text{l}$  (0.013 mmol), aproximadament, d'àcid trifluoroacètic. Es deixa reaccionar a temperatura ambient. La relació aldehyd/acetel màxima s'aconsegueix vuit dies després de l'inici de la reacció i és de 0.27/1.

d. Utilitzant montmorillonita K-10/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

En un vial proveït d'agitació magnètica es dissolen 19 mg (0.052 mmol) d'una barreja 6/1 dels dos diastereòmers **60/61** en 0.5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A continuació s'hi addicionen 50 mg de montmorillonita K-10 i es manté en agitació a temperatura ambient. La relació aldehyd/acetel màxima aconseguida és de 0.82/1, vuit dies després de l'inici de la reacció.

e. Utilitzant  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acetona 4/1

En un vial proveït d'agitació magnètica es dissolen 14 mg (0.038 mmol) d'una barreja 6/1 dels dos diastereòmers **60/61** en 0.5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acetona 4/1. S'hi addicionen 37 mg (0.14 mmol) de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  i es deixa reaccionar a temperatura ambient. Una anàlisi del cru per  $^1\text{H}$ -RMN, 2 h després de l'inici de la reacció, evidencia la descomposició del producte de partida, no observant-se cap senyal corresponent a l'aldehyd.

f. Utilitzant LiCl/DMSO/ $\text{H}_2\text{O}$

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux es dissolen 6 mg (0.016 mmol) d'una barreja 6/1 dels dos diastereòmers **60/61** en una dissolució preparada amb 300  $\mu\text{l}$  de DMSO i 40  $\mu\text{l}$  d'aigua. S'escalfa a 90 °C i es deixa reaccionar durant tota la nit. Una anàlisi del cru  $^1\text{H}$ -RMN, després del corresponent tractament, mostra la presència del producte de partida completament inalterat. Quan la mateixa barreja s'escalfa la mescla de reacció a 130 °C, s'observa la descomposició del producte de partida, no observant-se cap senyal corresponent a l'aldehyd.



g. Utilitzant 2 equivalents de DDQ en CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 9/1<sup>105</sup>

En un vial proveït d'agitació magnètica es dissolen 170 mg (0.46 mmol) d'una barreja 6/1 dels dos diastereòmers **60/61** en 5.4 ml d'una dissolució CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 9/1. S'hi addicionen 209 mg (0.92 mmol) de DDQ i es manté en agitació durant tres dies a temperatura ambient. Passat aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, el residu es redissol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es renta amb una dissolució saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Es separa la fase orgànica, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 200 mg un cru de reacció que s'utilitza en la següent reacció de Wittig sense més purificacions. L'anàlisi per <sup>1</sup>H-RMN d'aquest cru mostra la presència dels aldehids **62/63** i dels acetals de partida, **60/61**, en relació 2.5/1.<sup>106</sup>

**2.8.2.b. Reacció de Wittig dels aldehids 62 i 63 amb iodometiltrifenilfosforà, 65, generat *in situ***

En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 294 mg (0.55 mmol) de iodur de iodometiltrifenilfosfoni, **64**, en 1 ml de THF anhidre. S'hi addicionen 550 µl (0.55 mmol) de NaHMDS 1.0 M en THF. Es refreda el sistema a -78 °C i s'hi addicionen 200 mg del cru obtingut en la reacció anterior en 7 ml de THF anhidre. La mescla es deixa reaccionant a -78 °C durant 2 h. Es filtra, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru resultant es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice (Ø=1 cm, h=15 cm) utilitzant com a eluent una mescla AcOEt/hexà 1/4. S'obtenen, per ordre d'elució, les següents fraccions:

- 13 mg (0.029 mmol) d'un producte que, per les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com (2S)-2-[(2S)-2-[(Z)-4-iodo-3-butenil]-5(2H)-oxo-2-furil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **67**.

- 51 mg (0.11 mmol) d'un producte que, per les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com (2S)-2-[(2R)-2-[(Z)-4-iodo-3-butenil]-5(2H)-oxo-2-furil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **66**.

- 6 mg d'un subproducte que es forma durant la reacció d'hidròlisi de l'acetal.

- 21 mg dels acetal de partida, **60/61**, lleugerament contaminats amb el subproducte anterior.

El rendiment de les dues reaccions (hidròlisi de l'acetal i reacció de Wittig), sense tenir present el producte de partida recuperat és del 31%. Si es considera l'acetal recuperat el rendiment global és del 35%. El rendiment respecte a l'isòmer (2S,2'S), **67**, és del 7% i respecte a l'isòmer (2S,2'R), **67**, és del 28%.

<sup>105</sup> S'han realitzat diverses proves variant tant la quantitat de DDQ emprada (0.1 eq., 0.3 eq., 0.5 eq., 1.2 eq., 1.8 eq., 4 eq.) com el temps de reacció, i les condicions més favorables per l'obtenció de l'aldehid es descriuen en aquest apartat. En tots els casos, però, a l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN del cru apareixen senyals corresponents a subproductes formats durant la reacció d'hidròlisi.

<sup>106</sup> En altres proves que es van realitzar utilitzant dos equivalents de DDQ i 3 d de reacció, la relació aldehid/acetal aconseguida va arribar a ser de 3/1. Aquest cru s'utilitza en la següent reacció de Wittig el més ràpid possible, no deixant sense reaccionar durant molt de temps degut a la seva inestabilitat.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer (2S,2'S), 67:

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **298 K** δ: 7.54 (d, J<sub>3',4'</sub>=5.7 Hz, 1H, H-3'), 6.24 (d, J<sub>4'',3''</sub>=7.2 Hz, 1H, H-4''), 6.19-6.07 (m, 1H, H-3''), 5.97 (d, J<sub>4',3'</sub>=5.7 Hz, 1H, H-4'), 4.36 (t, J<sub>2,3</sub>≈5.2 Hz, 1H, H-2), 3.83 (d ample, J≈14.2 Hz, 1H, H-6), 2.78 (t ample, J≈14.2 Hz, 1H, H-6), 2.13-1.27 (abs. complexa, 10H, 2xH-3, 2xH-4, 2xH-5, 2xH-1'', 2xH-2''), 1.38 (s, 9H, -<sup>t</sup>Bu). **324 K** δ: 7.50 (d, J<sub>3',4'</sub>=5.4 Hz, 1H, H-3'), 6.25 (d, J<sub>4'',3''</sub>≈7.0 Hz, 1H, H-4''), 6.12 (q, J<sub>3'',4''</sub>≈J<sub>3'',2''</sub>≈J<sub>3'',2''</sub>≈6.7 Hz, 1H, H-3''), 5.97 (d, J<sub>4',3'</sub>=5.4 Hz, 1H, H-4'), 4.39 (t, J<sub>2,3</sub>≈J<sub>2,3</sub>≈5.7 Hz, 1H, H-2), 3.88 (banda ampla, 1H, H-6), 2.77 (t ample, J≈12.8 Hz, 1H, H-6), 2.10-1.36 (abs. complexa, 19H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **298 K** δ: 172.8 (C=O, C-5'), 158.6 (CH, C-3'), 155.5 (C, C=O), 139.2 (CH, C-3''), 120.2 (CH, C-4'), 95.5 (C, C-2'), 84.2 (CH, C-4''), 80.0 (C, -<sup>t</sup>Bu), 53.7 (CH, C-2), 41.0 (CH<sub>2</sub>, C-6), 32.5/29.0/23.9/23.4/19.2 (CH<sub>2</sub>, C-1''/C-2''/C-3/C-4/C-5), 28.3 (CH<sub>3</sub>, -<sup>t</sup>Bu).

**DEPT, COSY** i correlació **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** enregistrats.

Dades espectroscòpiques de (2S,2'R), 66:

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **298 K** δ: 7.29 (d, J<sub>3',4'</sub>=5.7 Hz, 1H, H-3'), 6.16 (d, J<sub>4',3'</sub>=5.7 Hz, 1H, H-4'), 6.24-5.98 (m, 2H, H-3'', H-4''), 4.52 (banda ampla, 0.7H, rotàmer H-2), 4.33 (banda ampla, 0.3H, rotàmer H-2), 4.13 (d ample, J≈14.5 Hz, 0.3H, rotàmer H-6), 3.94 (d ample, J≈13.7 Hz, 0.7H, rotàmer H-6), 3.08 (t ample, J≈12.5 Hz, 0.7H, H-6), 2.98 (banda ampla, 0.3H, H-6), 2.10-1.80 (abs. complexa, 4H, 2xH-1'', 2xH-2''), 1.76-1.26 (abs. complexa, 6H, 2xH-3, 2xH-4, 2xH-5), 1.42 (s, 9H, -<sup>t</sup>Bu). **324 K** δ: 7.28 (d, J<sub>3',4'</sub>=5.7 Hz, 1H, H-3'), 6.21 (d, J<sub>4'',3''</sub>=7.5 Hz, 1H, H-4''), 6.16 (d, J<sub>4',3'</sub>=5.7 Hz, 1H, H-4'), 6.08 (m, 1H, H-3''), 4.50 (banda ampla, 1H, H-2), 4.02 (banda ampla, 1H, H-6), 3.09 (t ample, J≈12.7 Hz, 1H, H-6), 2.09-1.87 (abs. complexa, 4H), 1.73-1.34 (abs. complexa, 15H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **298 K** δ: 172.3 (C=O, C-5'), 158.1 (CH, C-3'), 155.7 (C, C=O), 139.6 (CH, C-3''), 122.6 (CH, C-4'), 95.2 (C, C-2'), 83.6 (CH, C-4''), 80.1 (C, -<sup>t</sup>Bu), 54.4+52.9 (CH ample, C-2), 41.0+39.7 (CH<sub>2</sub> ample, C-6), 31.4/28.6 (CH<sub>2</sub>, C-1''/C-2''), 28.3 (CH<sub>3</sub>, -<sup>t</sup>Bu), 24.8/23.4/20.5 (CH<sub>2</sub>, C-3/C-4/C-5).

**DEPT, COSY** i correlació **<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C** enregistrats.

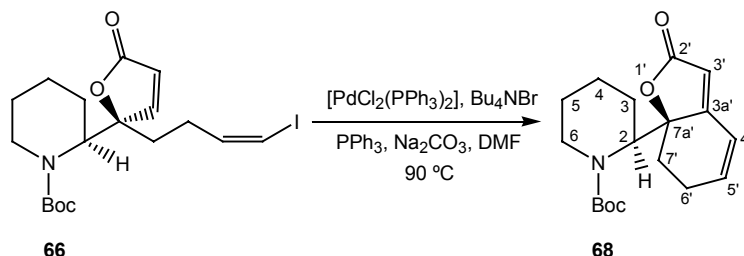
**IR** (ATR) ν: 3075, 2932, 1755, 1678, 1141, 926, 823 cm<sup>-1</sup>.

**EM m/z (%)**: 448 (M + H<sup>+</sup>, 100), 392 (42), 307 (11), 184 (28), 155 (15), 154 (52).

**EMAR (FAB+)**: Calculada per (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>INO<sub>4</sub> + H<sup>+</sup>): 448.0985. Experimental: 448.1004.

**Anàlisi elemental:**Calculada per C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>INO<sub>4</sub>: C: 48.33 H: 5.86 N: 3.13

Experimental: C: 48.37 H: 5.75 N: 3.07

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

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera de nitrogen es dissolen 46 mg (0.10 mmol) de (2S)-2-[(2R)-2-[(Z)-4-iodo-3-butenil]-5(2H)-oxo-2-furil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **66**, 18 mg (0.026 mmol) de [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 33 mg (0.10 mmol) de bromur de tetrabutilamoni, 27 mg (0.10 mmol) de trifenilfosfina i 27 mg (0.25 mmol) de carbonat sòdic en 2.3 ml de DMF anhidre. S'escalfa a 90 °C i es deixa reaccionar durant tota la nit. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru resultant es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice (Ø=1 cm, h=18 cm) utilitzant com a eluent una mescla AcOEt/hexà 1/4. S'obtenen 25 mg (0.078 mmol) d'un producte que, per les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com (2S)-2-[(7aR)-2(6H)-oxo-7,7a-dihidro-7a-benzofuranil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **68**.

El rendiment de la reacció és del 78%.

**Dades espectroscòpiques de **68**:**

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **298 K** δ: 6.44 (dd, J<sub>4',5'</sub>=10.0 Hz, J=2.5 Hz, 1H, H-4'), 6.25 (m, 1H, H-5'), 5.74 (s ample, 0.2H, rotàmer H-3'), 5.71 (s ample, 0.8H, rotàmer H-3'), 4.52 (t, J<sub>2,3'</sub>=4.1 Hz, 0.8H, rotàmer H-2), 4.33 (banda ampla, 0.2H, rotàmer H-2), 4.08 (d ample, J≈13.1 Hz, 0.2H, rotàmer H-6), 3.92 (d ample, J≈13.1 Hz, 0.8H, rotàmer H-6), 3.27 (td, J=13.1 Hz, J=2.9 Hz, 0.8H, rotàmer H-6), 3.16 (t ample, J≈14.5 Hz, 0.2H, rotàmer H-6), 2.92 (m, 0.8H, rotàmer H-6'), 2.68 (banda ampla, 0.2H, rotàmer H-6'), 2.58-2.24 (m, 2H, H-6', H-7'), 1.80-1.53 (m, 2H, H-7', H-4), 1.51-1.28 (abs. complexa, 15H, 2xH-3, 2xH-5, H-4) 1.43 (s, 9H, -<sup>t</sup>Bu). **328 K** δ: 6.44 (dd, J<sub>4',5'</sub>=10.0 Hz, J=2.5 Hz, 1H, H-4'), 6.25 (m, 1H, H-5'), 5.70 (s, 1H, H-3'), 4.51 (banda ampla, 1H, H-2), 3.96 (d ample, J≈12.4 Hz, 1H, H-6), 3.28 (t ample, J≈12.0 Hz, 1H, H-6), 2.92 (banda ampla, 1H, H-6'), 2.44 (dd ample, J=12.5 Hz, J<sub>gem</sub>=5.5 Hz, 1H, H-7'), 2.31 (m, 1H, H-6'), 1.85-1.53 (m, 2H), 1.52-1.31 (abs. complexa, 5H), 1.45 (s, 9H, -<sup>t</sup>Bu).

**<sup>13</sup>C-RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **298 K** δ: 172.9 (C=O, C-2'), 166.9 (C, C-3a'), 156.1 (C, C=O), 140.8+139.3 (CH, C-5'), 119.9+119.2 (CH, C-4'), 111.7+111.1 (CH, C-3'), 90.3+89.6 (C, C-7a'), 79.9

(C, <sup>t</sup>Bu), 52.7+51.1 (CH, C-2), 41.2+40.3 (CH<sub>2</sub>, C-6), 30.9 (CH<sub>2</sub>, C-7'), 28.4 (CH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>Bu), 25.0/24.9/22.9/20.4 + 24.6/23.4/22.6/20.7 (CH<sub>2</sub>, C-6'/C-3/C-4/C-5).

DEPT, COSY i correlació <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C enregistrats.

IR (ATR) ν: 3091, 2962, 1739, 1678, 1635, 1164, 1143, 1024, 929 cm<sup>-1</sup>.

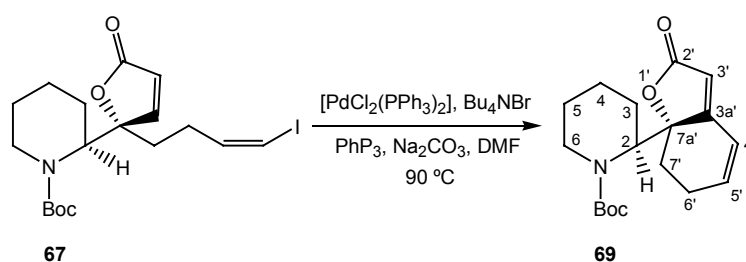
EM *m/z* (%): 342 (M + Na<sup>+</sup>, 11), 287 (7), 286 (100), 242 (6), 159 (35).

#### Anàlisi elemental:

Calculada per C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>: C: 67.69 H: 7.89 N: 4.39

Experimental: C: 67.30 H: 7.90 N: 4.24

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



En un matràs de fons rodó de 2 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera de nitrogen es dissolen 16 mg (0.036 mmol) de (2S)-2-[(2S)-2-[(Z)-4-iodo-3-butenil]-5(2H)-oxo-2-furil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **67**, 6 mg (0.009 mmol) de [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 12 mg (0.036 mmol) de bromur de tetrabutilamoni, 10 mg (0.036 mmol) de trifenilfosfina i 10 mg (0.09 mmol) de carbonat sòdic en 0.8 ml de DMF anhidre. S'escalfa a 90 °C i es deixa reaccionar durant tota la nit. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru resultant es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice (∅=1 cm, h=7 cm) utilitzant com a eluent una mescla AcOEt/hexà 1/4. S'obtenen 9 mg (0.028 mmol) d'un producte que, per les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com (2S)-2-[(7aR)-2(6H)-oxo-7,7a-dihidro-7a-benzofuranil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **69**.

El rendiment de la reacció és del 78%.

#### Dades espectroscòpiques de **69**:

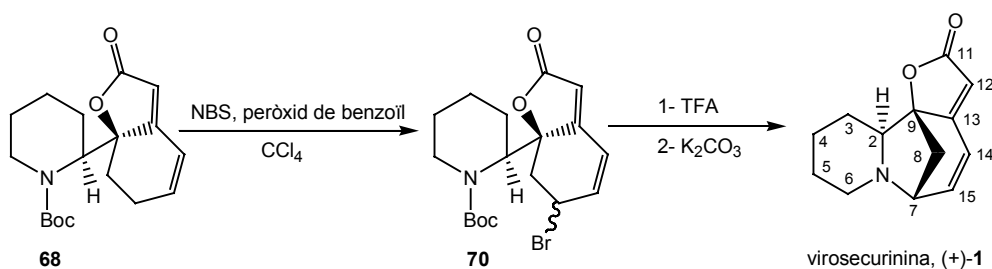
<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.49 (d, J<sub>4',5'</sub>=10.0 Hz, 1H, H-4'), 6.19 (dt, J<sub>5',4'</sub>=10.0 Hz, J<sub>5',6'</sub>=J<sub>5',6'</sub>=3.5 Hz, 1H, H-5'), 5.66 (s, 0.2H, rotàmer H-3'), 5.57 (s, 0.8H, rotàmer H-3'), 4.46 (t, J<sub>2,3</sub>=5.8 Hz, 0.8H, rotàmer H-2), 4.38 (t, J<sub>2,3</sub>=5.8 Hz, 0.2H, rotàmer H-2), 4.06 (dd, J<sub>gem</sub>=13.6 Hz, J<sub>6,5</sub>=5.0 Hz, 0.2H, rotàmer H-6), 3.84 (dd, J<sub>gem</sub>=14.0 Hz, J<sub>6,5</sub>=5.0 Hz, 0.8H, rotàmer H-6), 3.04 (ddd, J<sub>gem</sub>=14.0 Hz,

$J_{6,5}=12.0$  Hz,  $J_{6,5}=5.0$  Hz, 0.8H, rotàmer H-6), 2.95 (m, 0.2H, rotàmer H-6), 2.52-2.22 (abs. complexa, 3H, 2xH-6', H-7'), 2.05-1.40 (abs. complexa, 7H, 2xH-3, 2xH-4, 2xH-5, H-7'), 1.35 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172.9 (C=O, C-2'), 166.7 (C, C-3a'), 155.6 (C, C=O), 136.5+135.7 (CH, C-5'), 122.3 (CH, C-4'), 111.7+110.2 (CH, C-3'), 89.0 (C, C-7a'), 79.5 (C, <sup>t</sup>Bu), 51.6 (CH, C-2), 40.9+40.1 (CH<sub>2</sub>, C-6), 30.7 (CH<sub>2</sub>, C-7'), 28.2 (CH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>Bu), 24.5/24.1/24.0/18.9 (CH<sub>2</sub>, C-6'/C-3/C-4/C-5).

DEPT, COSY i correlació <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C enregistrats.

## 2.11. Obtenció de la virosecurinina, (+)-1



### a. Bromació de la posició al·lílica de **68** amb NBS

En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera de nitrogen es dissolen 25 mg (0.14 mmol) d'NBS i 3 mg de peròxid de benzoïl en 0.8 ml de CCl<sub>4</sub> anhidre. A continuació s'hi addicionen 40 mg (0.12 mmol) de (2*S*)-2-[(7*aR*)-2(6*H*)-oxo-7,7*a*-dihidro-7*a*-benzofuranil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **68**, dissolts en 4.0 ml de CCl<sub>4</sub> i s'escalfa a 80 °C durant 1.5 h. Una anàlisi del cru per cromatografia en capa fina (eluent: hexà/AcOEt 4/1) mostra la desaparició del producte de partida. El cru de reacció es renta amb una dissolució saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Es separa la fase orgànica, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru que es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice (Ø=1 cm, h=18 cm) utilitzant com a eluent una mescla AcOEt/hexà 1/5. S'obtenen 29 mg (0.073 mmol) d'un producte que presenta senyals assignables a un únic isòmer de (2*S*)-2-[(7*aR*)-6-bromo-2(6*H*)-oxo-7,7*a*-dihidro-7*a*-benzofuranil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **70**, segons l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.47 (dd,  $J_{4',5'}=9.8$  Hz,  $J=2.0$  Hz, 1H, H-4'), 6.35 (dd,  $J_{5',4'}=9.8$  Hz,  $J=1.8$  Hz, 1H, H-5'), 5.94 (s, 0.15H, H-3'), 5.90 (s, 0.85 H, H-3'), 5.45 (m, 1H, H-6'), 4.38 (m, 1H, H-2), 3.93 (m, 1H, H-6), 3.22 (td,  $J=J'=13.6$  Hz,  $J''=3.1$  Hz, 1H, H-6), 3.03 (dd,  $J_{gem}=12.6$  Hz,  $J_{7,6'}=5.9$  Hz, 1H, H-7'), 2.08 (dd,  $J_{gem}=12.6$  Hz,  $J_{9,8'}=9.9$  Hz, 1H, H-7').

El rendiment de la reacció és del 60%.

COSY enregistrat.

### b. Desprotecció del grup *N*-Boc i ciclació intramolecular

En un tub de ressonància es dissolen 29 mg (0.073 mmol) de **70** en 2 ml de CDCl<sub>3</sub>. S'hi addicionen 85 µl (1.09 mmol) de TFA, s'agita el tub vigorosament i es deixa reaccionar durant tota la nit.<sup>107</sup> Es traspasa el cru a un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat i s'hi addiciona una dissolució aquosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Es deixa reaccionant en un bany d'ultrasons durant 30 min. Es separen les dues fases i la fase aquosa s'extreu amb CHCl<sub>3</sub>. Les fraccions orgàniques s'ajunten, s'assequen sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice (Ø=1 cm, h=9 cm) utilitzant com a eluent AcOEt. S'obtenen 12 mg (0.055 mmol) d'un producte que, per les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com la virosecurinina, (+)-**1**.

El rendiment de les dues reaccions és del 76%.

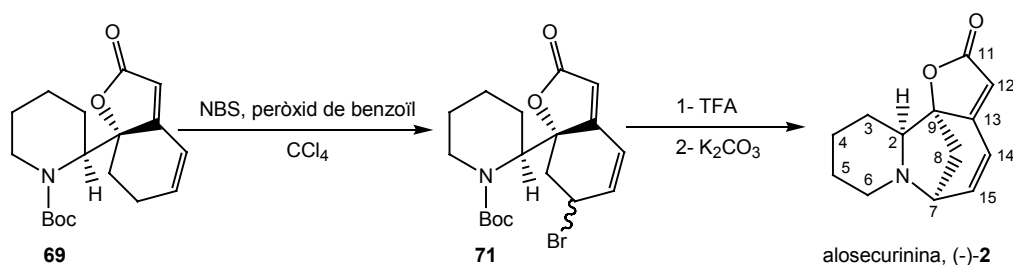
#### Dades espectroscòpiques de la virosecurinina, (+)-**1**:

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.61 (d, J<sub>14,15</sub>=9.1 Hz, 1H, H-14), 6.44 (dd, J<sub>15,14</sub>=9.1 Hz, J<sub>15,7</sub>=5.4 Hz, 1H, H-15), 5.56 (s, 1H, H-12), 3.83 (t, J≈4.7 Hz, 1H, H-7), 2.98 (dt, J<sub>gem</sub>=10.9 Hz, J<sub>6,5</sub>=3.6 Hz, 1H, H-6), 2.53 (dd, J<sub>gem</sub>=9.3 Hz, J<sub>8,7</sub>=4.1 Hz, 1H, H-8), 2.42 (m, 1H, H-6), 2.16 (d ample, J<sub>2,3</sub>≈10.0 Hz, 1H, H-2), 1.89 (d quint, J<sub>gem</sub>=13.1 Hz, J=3.4 Hz, 1H, H-4), 1.80 (d, J<sub>gem</sub>=9.3 Hz, 1H, H-8), 1.72-1.48 (m, 4H, 2xH-3, 2xH-5), 1.24 (m, 1H, H-4).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.7 (C, C-11), 170.1 (C, C-13), 140.2 (CH, C-15), 121.4 (CH, C-14), 105.2 (CH, C-12), 89.5 (C, C-9), 63.0 (CH, C-2), 58.8 (CH, C-7), 48.8 (CH<sub>2</sub>, C-6), 42.3 (CH<sub>2</sub>, C-8), 27.3 (CH<sub>2</sub>, C-5), 25.9 (CH<sub>2</sub>, C-3), 24.5 (CH<sub>2</sub>, C-4).

DEPT, COSY i correlació <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C enregistrats.

### 2.12. Obtenció de l'alo securinina, (-)-**2**



<sup>107</sup> Una anàlisi del cru per <sup>1</sup>H-RMN evidencia la pèrdua del grup protector *N*-Boc: les senyals corresponents als protons H-3', H-4' i H-5' varien notablement el seu desplaçament químic. Per exemple, el H-3' varia el seu desplaçament de 5.90 ppm en el producte de partida a 6.10 ppm en el producte format en la desprotecció.

a. Bromació de la posició al·lílica de **69** amb NBS

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera de nitrogen es dissolen 6 mg (0.031 mmol) d'NBS, 9 mg (0.028 mmol) de (2S)-2-[(7aS)-2(6H)-oxo-7,7a-dihidro-7a-benzofuranil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **69**, i 100 µl d'una dissolució preparada prèviament dissolent 7 mg de peròxid de benzoïl en 1 ml de CCl<sub>4</sub> anhidre, en 1 ml de CCl<sub>4</sub> anhidre. S'escalfa a 80 °C durant 1.5 h. Una anàlisi del cru per cromatografia en capa fina (eluent: hexà/AcOEt 4/1) mostra la desaparició del producte de partida. El cru de reacció es renta amb una dissolució saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Es separa la fase orgànica, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru que es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice (Ø=1 cm, h=8 cm) utilitzant com a eluent una mescla AcOEt/hexà 1/5. S'obté una petita fracció de 2 mg, que presenta senyals assignables a un únic isòmer de (2S)-2-[(7aS)-6-bromo-2(6H)-oxo-7,7a-dihidro-7a-benzofuranil]piperidina-1-carboxilat de *tert*-butil, **71**, segons l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.56 (dd, J<sub>4',5'</sub>=9.9 Hz, J=2.0 Hz, 1H, H-4'), 6.32 (dd, J<sub>5',4'</sub>=9.9 Hz, J=1.8 Hz, 1H, H-5'), 5.78 (s, 1H, H-3'), 4.85 (m, 1H, H-6'), 4.30 (t, J=5.8 Hz, 1H, H-2), 3.85 (m, H-6).

No es determina el rendiment de la reacció, ja que la quantitat obtinguda de **71** és molt petita i no seria representatiu.

b. Desprotecció del grup *N*-Boc i ciclació intramolecular

En un tub de resonància es dissolen 2 mg (0.005 mmol) de **71** en 2 ml de CDCl<sub>3</sub>. S'hi addicionen 6 µl (0.075 mmol) de TFA, s'agita el tub vigorosament i es deixa reaccionar durant tota la nit. Es traspasa el cru a un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat i s'hi addiciona una dissolució aquosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Es deixa reaccionant en un bany d'ultrasons durant 30 min. Es separen les dues fases i la fase aquosa s'extreu amb CHCl<sub>3</sub>. Les fraccions orgàniques s'ajunten, s'assequen sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut presenta senyals assignables a l'alo securinina, (-)-**2**, segons l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.83 (dd, J<sub>15,14</sub>=9.1 Hz, J<sub>15,7</sub>=5.3 Hz, 1H, H-15), 6.66 (d, J<sub>14,15</sub>=9.1 Hz, 1H, H-14), 5.73 (s, 1H, H-12), 3.91 (t, J≈5.0 Hz, 1H, H-7), 3.65 (m, 1H, H-2), 2.75 (m, H-6), 2.68 (dd, J=9.8 Hz, J=4.5 Hz, 1H, H-8).

Tampoc no es determina el rendiment de la reacció, ja que la quantitat obtinguda de l'alo securinina, (-)-**2**, és molt petita i no seria representatiu.