

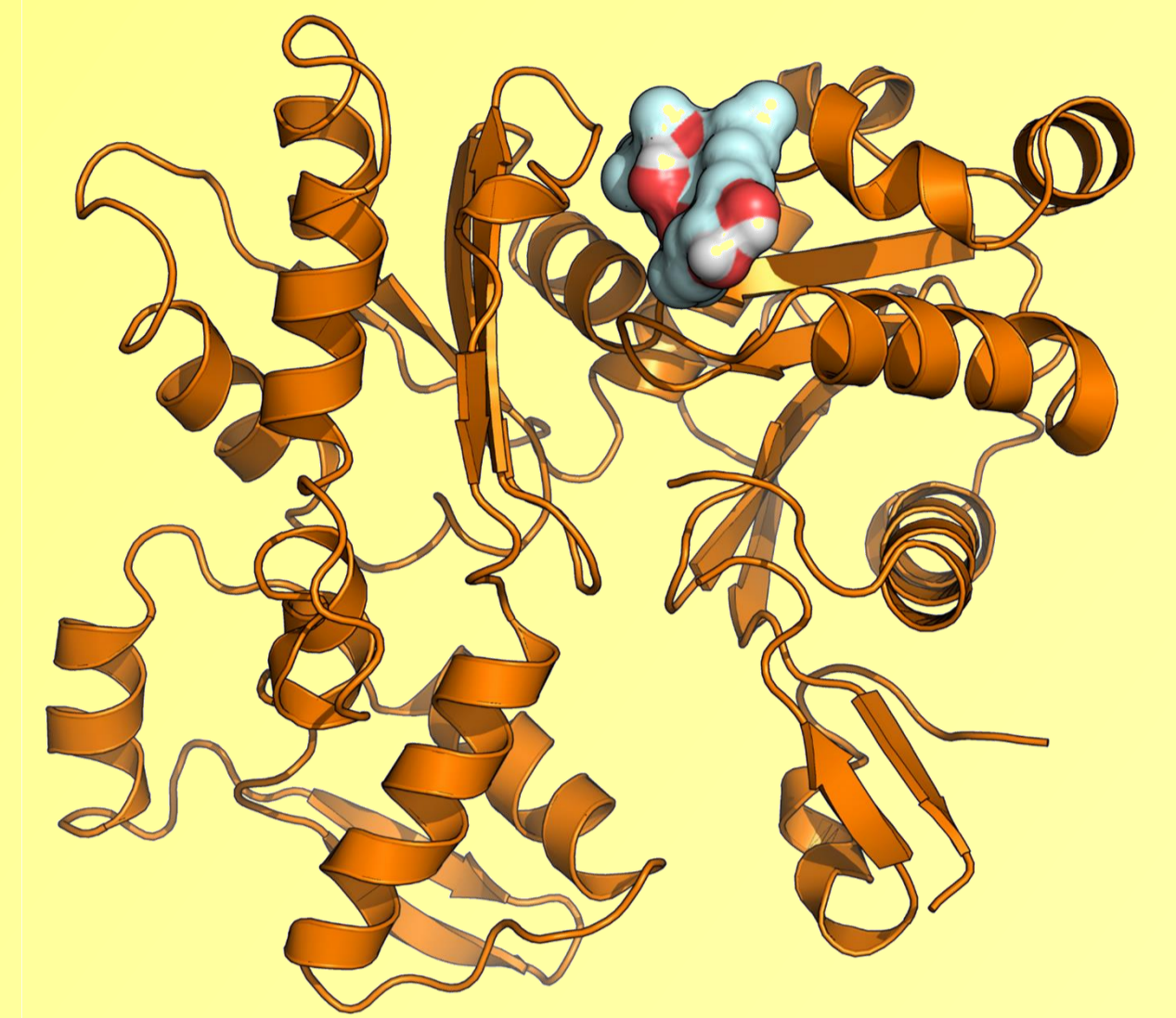
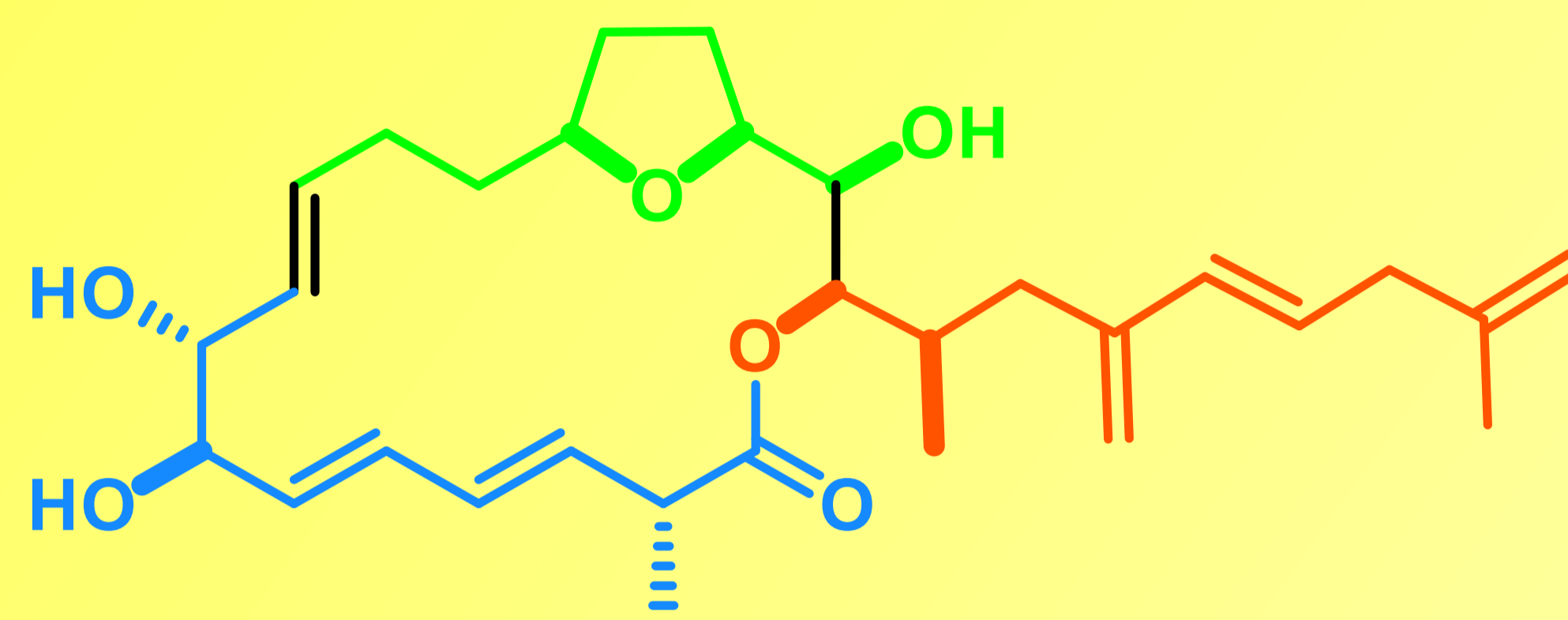
Epoxidacions asimètriques amb Ti-Salalen i reaccions de Julia–Kocienski en la síntesi total de l'amfidinolida E

Mar Saladrigas, Laura Mola, Anna Maria Costa i Jaume Vilarrasa
 Facultat de Química, Universitat de Barcelona, Diagonal 645, 08028 Barcelona
 marsaladrigas@gmail.com

Introducció i objectius

Les amfidinolides són una família de més de 30 macròlids biològicament actius amb estructures molt diverses i interessants aïllats del dinoflagel·lat *Amphidinium sp.* al mar d'Okinawa. Molts d'ells són agents antitumorals potents, encara que la seva bioactivitat no s'hagi estudiat en detall degut a la seva baixa disponibilitat de fonts naturals.¹ Com a conseqüència, han atret una atenció considerable com a objectius per a la síntesi i l'avaluació biològica.²

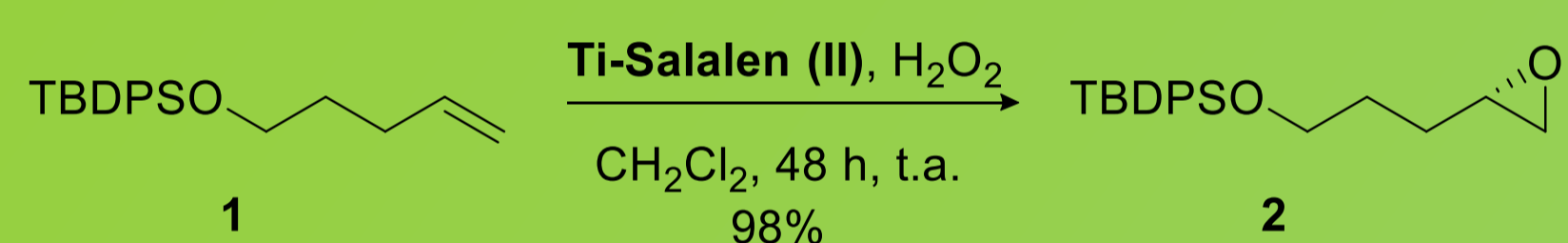
L'amfidinolida E és un macròlid citotòxic de 19 baules amb un anell de tetrahidrofurà, 8 centres estereogènics *sp*³ i 6 enllaços dobles (quatre dels quals són estereogènics).³ La retrosíntesi dissenyada desconnecta la molècula en tres fragments principals. En aquest treball s'ha optimitzat la síntesi del Fragment I i s'ha estudiat la reacció de Julia–Kocienski.



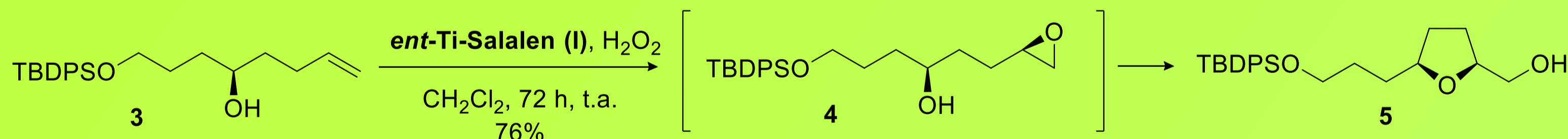
Epoxidacions asimètriques en el Fragment I



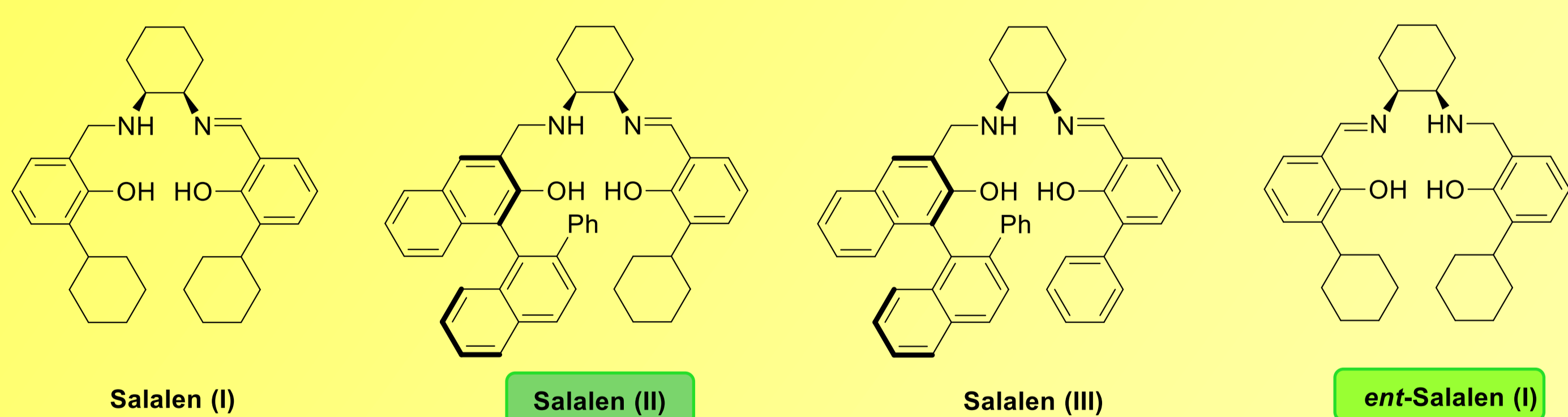
El **Fragment I** conté un anell de tetrahidrofurà *cis*-2,5-disubstituint. Un dels passos clau en aquesta síntesi és l'epoxidació asimètrica d'olefines (**1** i **3**) no conjugades i terminals.



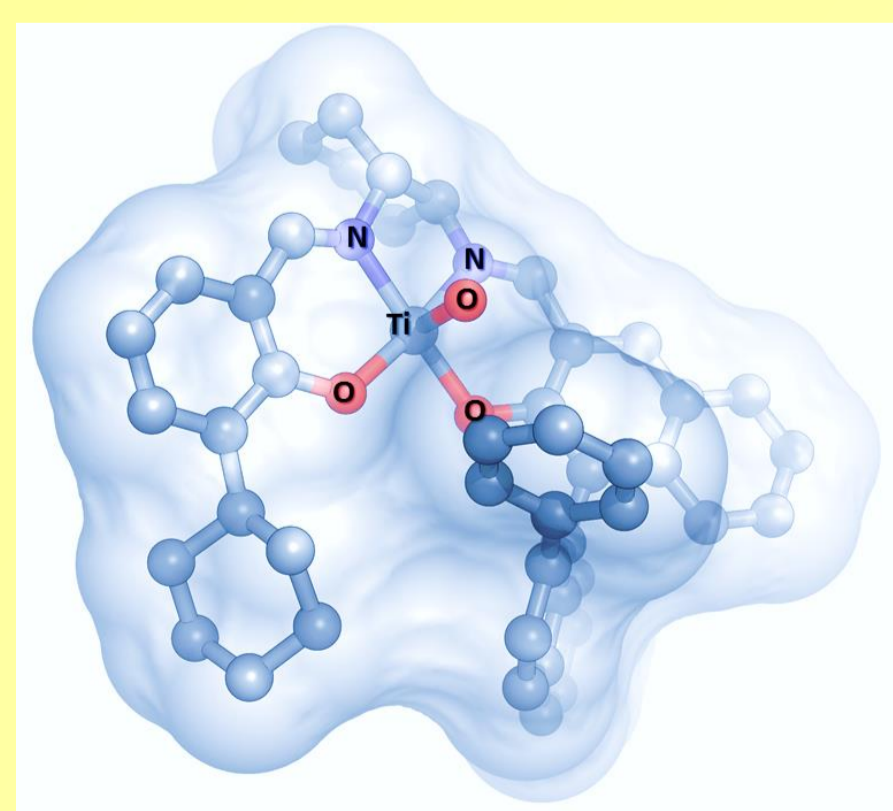
Es va seguir el mètode que Berkessel et al. van desenvolupar per preparar epòxids enantiomèrics a partir d'olefines no conjugades i terminals en només un pas.⁴



L'enantioselectivitat s'obté gràcies a un complex de titani amb lligands quirals (Salalen), que dona bons rendiments i bons excessos enantiomèrics.



Es van sintetitzar el lligand Salalen (I) per a l'epoxidació de l'olefina **1** i el lligand *ent*-Salalen (I) per a l'epoxidació de l'olefina **3**. Després d'optimitzar les condicions de reacció en la primera oxidació es van provar dos lligands més, Salalen (II) i Salalen (III), que van disminuir el temps de reacció.



	equiv H ₂ O ₂	equiv <i>cis</i> -Salalen	Rendiment (%)	e.r.	t (h)
Salalen (I)	18 (6x3)	0.3	90	96:4	72
Salalen (II)	12 (6x2)	0.3	98	95:5	48
Salalen (III)	12 (6x2)	0.3	95	90:10	48

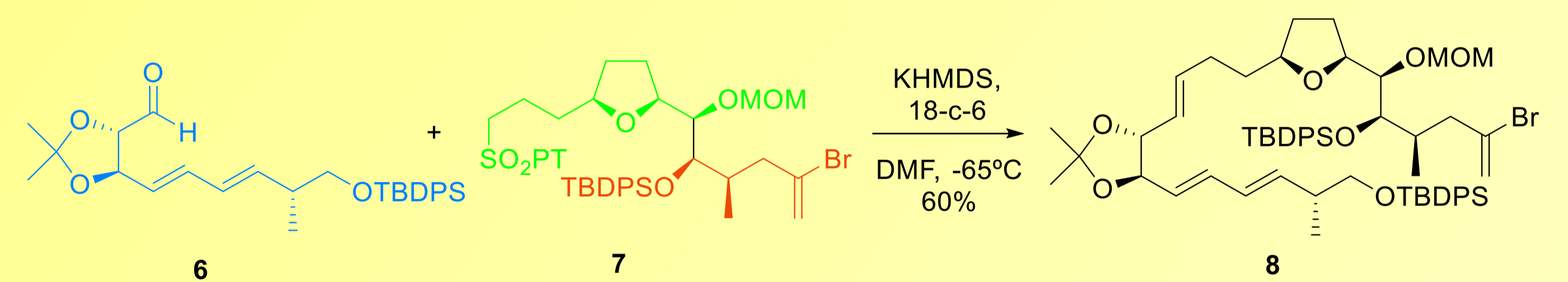
Conclusió: els tres lligands són excel·lents!

Referències

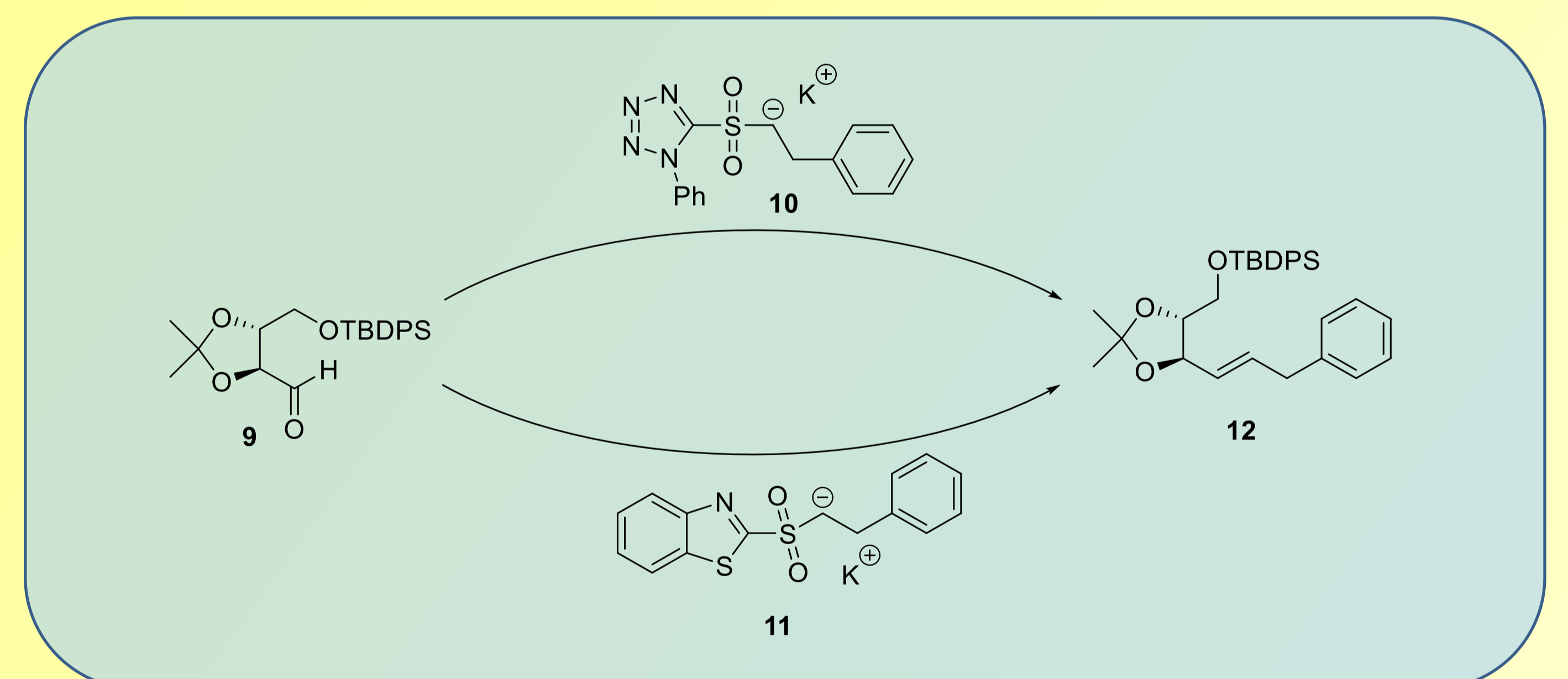
- Kobayashi, J. *J. Antibiot.* **2008**, 61, 271-284.
- Kobayashi, J.; Kubota, T. *J. Nat. Prod.* **2007**, 3, 451-460.
- Kobayashi, J.; Ishibashi, M.; Maruyama, T.; Takamatsu, M.; Iwamura, M.; Ohizumi, Y.; Sasaki, T. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3421-3423.
- Berkessel, A.; Günther, T.; Wang, Q.; Neudörfl, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8467-8471.

Reaccions de Julia–Kocienski

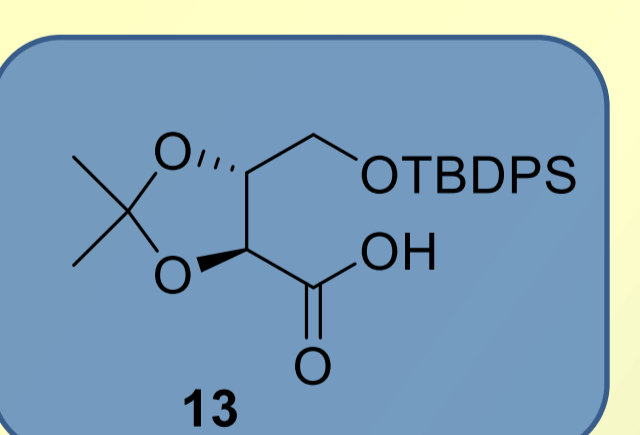
En una de les etapes avançades de la síntesi total es realitza una reacció de Julia–Kocienski entre l'aldehid **6** i la sulfona **7** que dona baixos rendiments i s'obtenen subproductes encara no identificats.



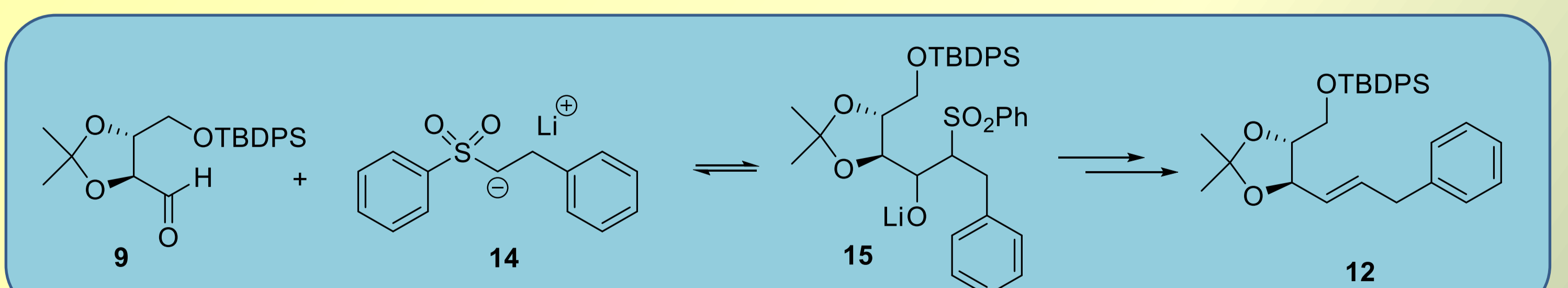
Per tal de trobar-ne la causa s'han fet proves amb diferents sulfones model i l'aldehid **9**:



En totes les reaccions s'ha obtingut majoritàriament el producte desitjat **12**. Entre els subproductes (a part de l'isòmer *Z*) s'ha observat la presència de l'àcid carboxílic **13**, cosa que influeix negativament en el rendiment de les tres reaccions.



També es creu que un dels subproductes podria ser l'alcoxisulfona **15**, el primer intermedi que, normalment, en el cas d'emprar Het-SO₂ (J–K) en lloc de Ph-SO₂ (J), evoluciona *in situ* cap al doble enllaç per la coneguda transposició d'Smiles.



Podria ser que en substrats tan complexos com els nostres aquest intermedi no es converteixi completament en el producte desitjat **13**. Així doncs, s'ha sintetitzat l'alcohol provinent de **15**, mitjançant una Julia clàssica, per poder caracteritzar-lo i identificar-lo en la reacció de J–K.

Conclusió: estem en camí d'optimitzar al màxim una reacció tan voluble però extraordinària com la de J–K.