



UNIVERSITAT DE BARCELONA



FACULTAT DE FARMÀCIA
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA i QUÍMICA TERAPÈUTICA

**REACCIONS D'ALQUENILACIÓ INTRAMOLECULAR
D'ENOLATS i NUCLEÒFILS RELACIONATS CATALITZADES PER
PAL·LADI. APROXIMACIONS SINTÈTIQUES A
L'ESTRICNOPIVOTINA i LA CALICIFILINA A**

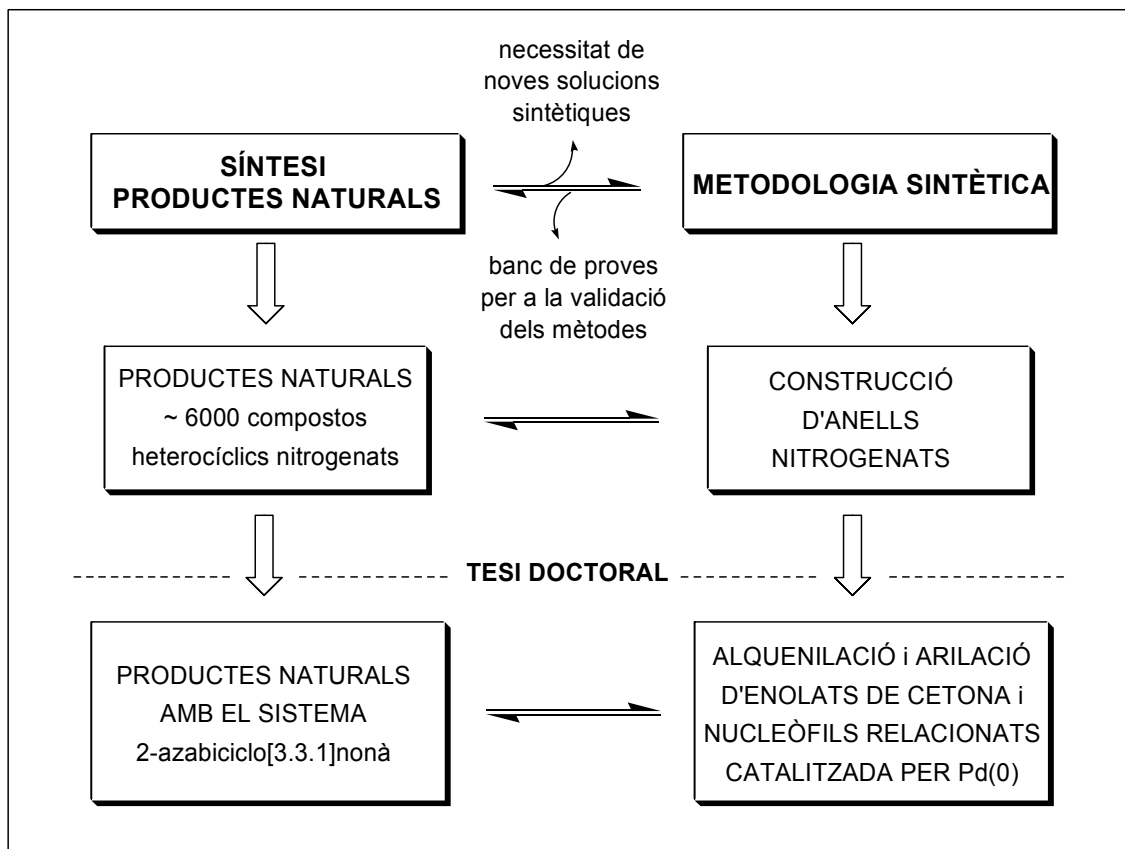
XAVIER URBANEJA i BIOSCA

2006

1

INTRODUCCIÓ i OBJECTIUS

1.1.- INTRODUCCIÓ i ANTECEDENTS



La síntesi de productes naturals¹ ha estat sempre emparentada amb el desenvolupament i la implementació de nous mètodes sintètics. Per un costat, davant de nous reptes de complexitat molecular són necessàries noves solucions sintètiques; i alhora per l'altre, la síntesi de productes naturals és un banc de proves excel·lent per determinar l'abast i les limitacions dels procediments de síntesi quan aquests s'apliquen en condicions de gran funcionalitat molecular i en entorns estèrics congestionats.²

¹ (a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 11929-11936. (b) Paterson, I.; Anderson, E. A. *Science* **2005**, *310*, 451-453.

² (a) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis. Volume I*; Wiley-VCH: New York 1996. (b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Classics in Total Synthesis*.

L'estudi de nous procediments per a la construcció d'anells nitrogenats és un exemple de la interacció existent entre la metodologia sintètica i la síntesi de productes naturals. Aquest és un objectiu recurrent de la síntesi orgànica atès que només entre els productes naturals es troben vora 6000 compostos heterocíclics nitrogenats.³

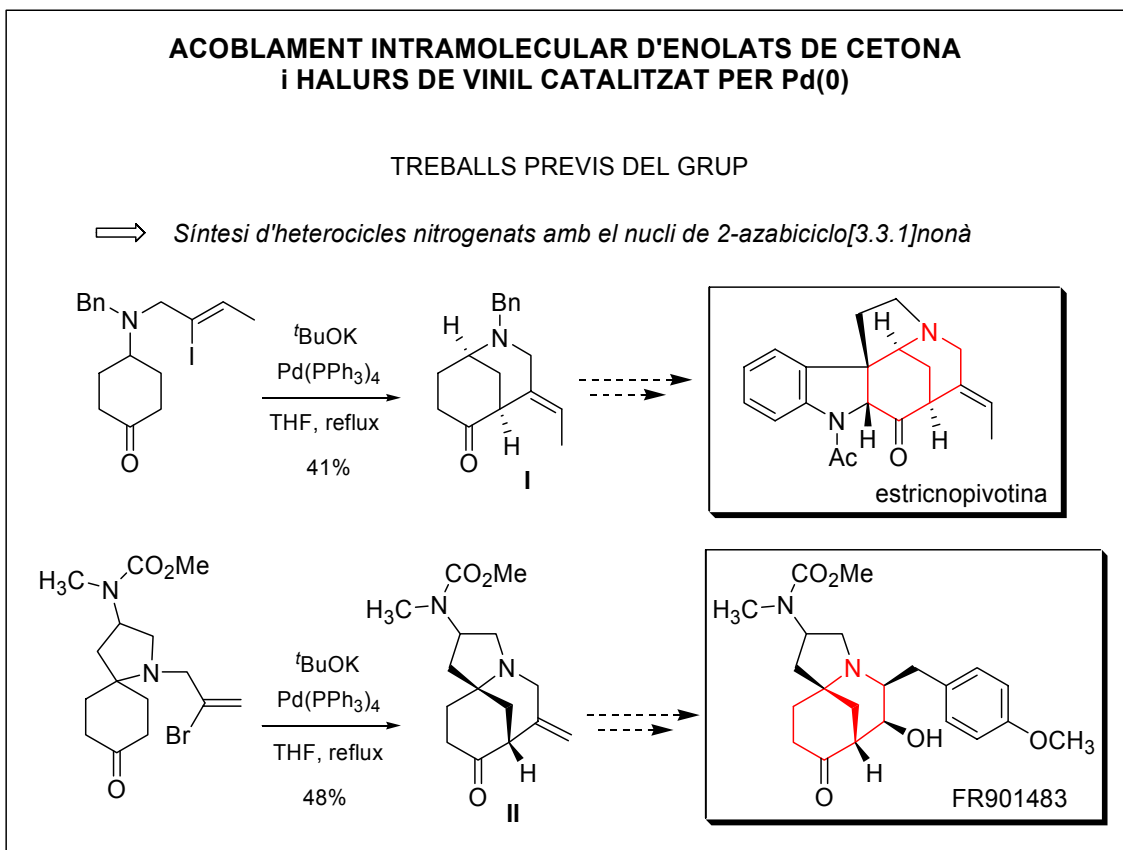
En aquest marc general es planteja la present Tesi Doctoral que presenta dues vessants ben definides:

- Desenvolupament de metodologia sintètica en el camp de l'alquenilació i arilació d'enolats de cetona i nucleòfils relacionats catalitzada per Pd(0).
- Aplicació d'aquesta metodologia a la síntesi de productes naturals que continguin el nucli de 2-azabicyclo[3.3.1]nonà.⁴

Volume II; Willey-VCH: New York 2003. (c) *Strategies and Tactics in Organic Synthesis. Volumes 1-5*; Elsevier Academic Press 1984-2004.

³ Una base de dades interessant la proporciona la revista *Heterocycles* a www2.heterocycles.jp/journal/index.html.

⁴ Bosch, J.; Bonjoch, J. *Heterocycles* **1980**, *14*, 505-529.



Durant els darrers anys en el nostre grup de recerca s'ha estat treballant, en el context d'un projecte encaminat a la síntesi de productes naturals, en el desenvolupament d'una metodologia per a la síntesi d'heterocicles nitrogenats que implica l'acoblament intramolecular d'enolats de cetona i halurs vinílics catalitzat per pal·ladi.^{5,6}

L'ús d'aquesta metodologia ha permès l'accés al sistema de 2-azabicyclo[3.3.1]nonà (cetona **I** a la figura adjunta) que forma part de més de 200 productes naturals de diferent origen biogenètic.⁷ Posteriorment,

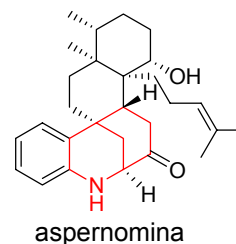
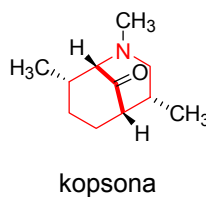
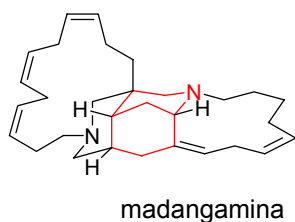
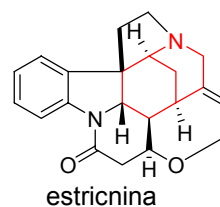
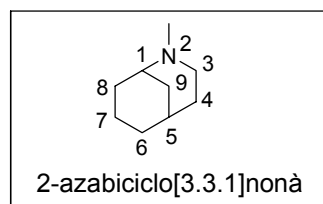
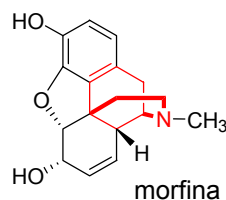
⁵ Pels treballs seminals en aquest camp, vegeu: (a) Piers, E.; Marais, P. *C. J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3454-3455. (b) Piers, E.; Renaud, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 11-13; (c) Piers, E.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5857-5860.

⁶ (a) Solé, D.; Peidró, E.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2225-2228. (b) Solé, D.; Diaba, F.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5746-5749.

⁷ A la figura d'aquesta nota (vegeu darrera) es troben representats diversos alcaloides que inclouen en la seva estructura el sistema de 2-azabicyclo[3.3.1]nonà. Hi ha des d'alcaloides clàssics com la morfina (**i**) i l'estricnina (**ii**), a la kopsona (**iii**), un rar producte natural que conté de forma discreta aquest sistema azabicyclíc. Els altres exemples mostrats corresponen a compostos aïllats en els darrers temps i que són

aquesta reacció ha estat també aplicada en el nostre grup de recerca per a la preparació de la cetona azatricíclica **II**,⁸ un model simplificat de l'immunosupressor d'origen fúngic FR901483.⁹

d'interès en el nostre grup d'investigació: la madangamina A (**iv**), un alcaloide marí amb propietats citotòxiques; i l'aspermomina (**v**), un alcaloide d'origen fúngic amb un novedós sistema policíclic, aïllat de l'escleroci d'*Aspergillus Nomius* i que presenta una elevada activitat citotòxica enfront de certes cèl·lules tumorals.



-i- (a) Trost, B. M.; Tang, W.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14785-14803.
(b) Zezula, J.; Hudlicky, T. *Synlett* **2005**, 388-405.

-ii- Bonjoch, J.; Solé, D. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3455-3482.

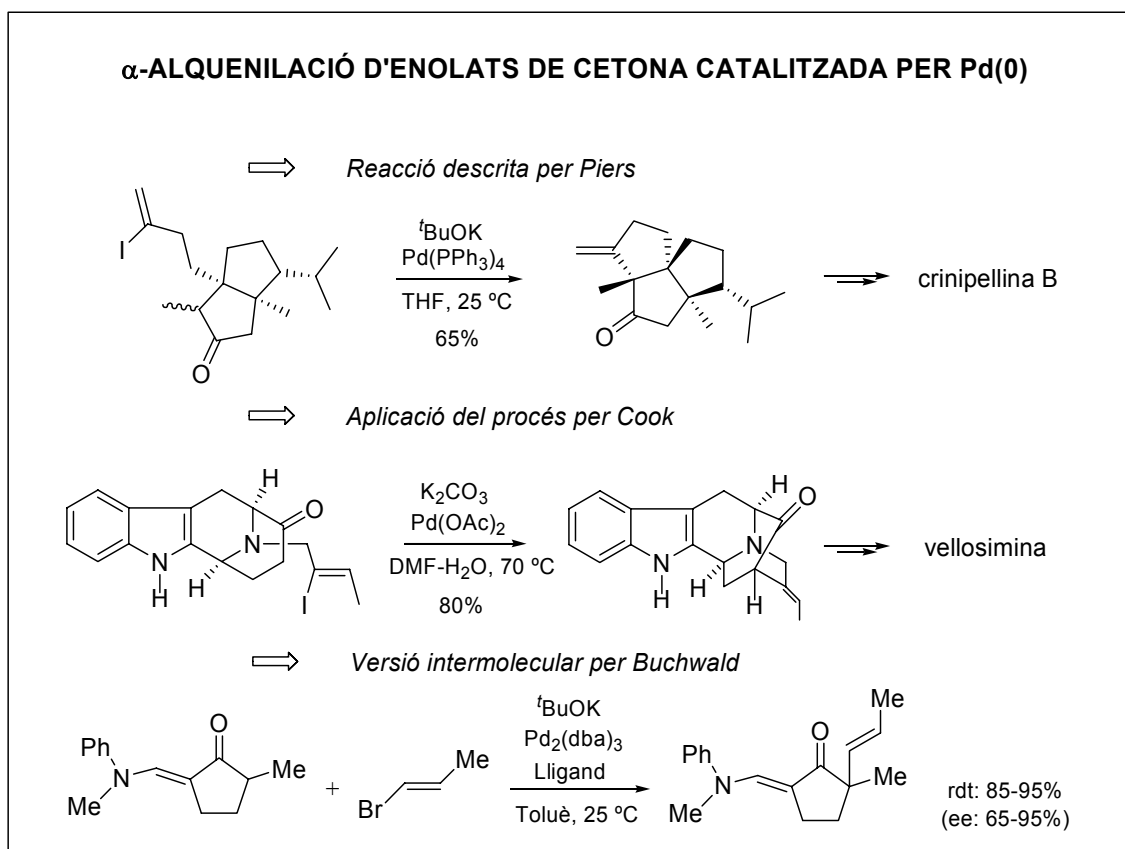
-iii- Kan-Fan, C.; Sevenet, T.; Hadi, H. A.; Bonin, M.; Quirion, J.-C.; Husson, H.-P. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *7*, 283-290.

-iv- Kong, F.; Graziani, E. I.; Andersen, R. J. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 267-271.

-v- (a) Staub, G. M.; Gloer, J. B.; Dowd, P. F.; Wicklow, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1015-1017. (b) Gloer, J. B. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 343-350.

⁸ Bonjoch, J.; Diaba, F.; Puigbó, G.; Peidró, E.; Solé, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8387-8390.

⁹ Bonjoch, J.; Diaba, F. *Studies in Natural Product Chemistry* **2005**, *32*, 3-60.



La reacció d' α -alquenilació d'enolats de cetona catalitzada per Pd(0) va ser descrita per Piers, l'any 1990, en un procés de tipus intramolecular on es formava un compost tricíclic, intermedi avançat en la síntesi del producte natural crinipellina B.⁵

Aquesta metodologia, tot i ser considerada molt adequada per a la síntesi d'heterocicles nitrogenats incorporant una cadena lateral alquenílica, ha estat ignorada llarg temps i els pocs exemples que es poden trobar a la bibliografia descriuen, quasi exclusivament, l' α -alquenilació de cetones.

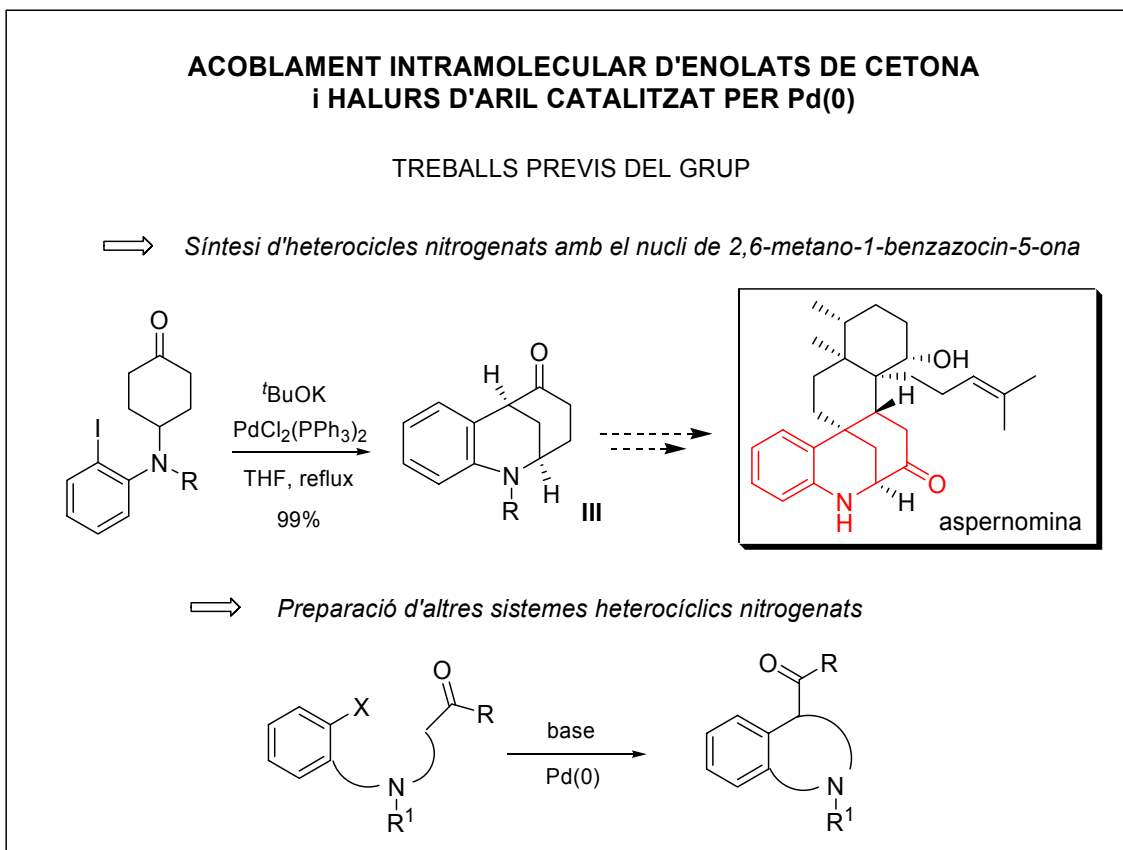
Paral·lelament als nostres primers treballs envers aquest mateix tipus d'acoblament, Cook, l'any 2000, va descriure un altre exemple de la reacció d'alquenilació en el context de la síntesi de l'alcaloide vellosimina.¹⁰

¹⁰ (a) Cook, J. M.; Wang, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2057-2059. (b) Yu, J.; Wang, T.; Liu, X.; Deschamps, F. R.; Flipen-Anderson, J.; Liao, X.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7565-7581. (c) Zhou, H.; Han, D.; Liao, X.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46,

Posteriorment, Buchwald va reportar la versió intermolecular de la reacció.¹¹

4219-4224. (d) Zhou, H.; Liao, X.; Yin, W.; Ma, J.; Cook, J. M *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 251-259.

¹¹ (a) Chieffi, A.; Kamikawa, K.; Åhman, J.; Fox, J. M.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1897-1900. (b) Hamada, T.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 999-1001.



L' α -arilació d'enolats de cetona catalitzada per Pd(0) és el procés anàleg a l' α -alquenilació, anteriorment comentada. En aquest camp, treballs precedents del grup van dur a terme el desenvolupament de l'acoblament intramolecular d'enolats de cetona i halurs d'aril catalitzat per Pd(0) en substrats nitrogenats.

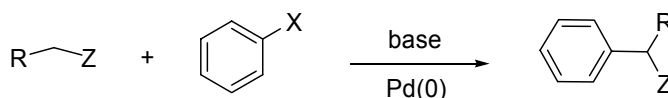
En concret, inicialment es va estudiar i realitzar de manera exitosa¹² l'acoblament de l'*o*-haloanilina indicada per a assolir el nucli de 2,6-metano-1-benzazocin-5-ona, **III**, que forma part de l'alcaloide diterpènic aspernomina.

Posteriorment, el mateix procés s'ha aplicat també en el nostre grup de recerca a la preparació d'altres sistemes heterocíclics nitrogenats.¹³

¹² Solé, D.; Vallverdú, L.; Bonjoch, J. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 439-442.

¹³ (a) Solé, D.; Vallverdú, L.; Peidró, E.; Bonjoch, J. *Chem. Commun.* **2001**, 1888-1889.
(b) Solé, D.; Vallverdú, L.; Solans, X.; Font-Bardia, M.; Bonjoch, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1587-1594.

**ARILACIONS INTERMOLECULARS DE NUCLEÒFILS DE TIPUS ENOLAT
CATALITZADES PER Pd(0)**



	Z	referència
cetones	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}^1 \end{array}$	15
aldehids	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{H} \end{array}$	16
èsters	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{OR}^1 \end{array}$	17
amides	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N} \begin{array}{l} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{array} \end{array}$	18
nitrils	$-\text{CN}$	19
nitroalcans	$-\text{NO}_2$	20
metilens actius		21

Aquesta reacció d'acoblament d'enolats de cetona i halurs d'aril, a diferència del que ja s'ha comentat sobre halurs de vinil, ha estat àmpliament estudiada,¹⁴ especialment en la seva versió intermolecular, i actualment és possible introduir una unitat aromàtica a un ampli ventall de nucleòfils de tipus enolat. En la figura adjunta es recull el conjunt de diferents nucleòfils pels quals s'ha dut a terme el procés d'arilació com són les posicions α de cetones,¹⁵ aldehids,¹⁶ èsters,¹⁷ amides,¹⁸ nitrils,¹⁹

¹⁴ (a) Fox, J. M.; Huang, X.; Chieffi, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360-1370. (b) Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234-245.

¹⁵ (a) Åhman, J.; Wolfe, J. P.; Troutman, M. V.; Palucki, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1918-1919. (b) Satoh, T.; Inoh, J.-I.; Kawamura, Y.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2239-2246. (c) Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473-1478. (d) ref. 14a. (e) Ehrentraut, A.; Zapf, A.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 209-217. (f) Churruca, F.; SanMartin, R.; Tellitu, I.; Domínguez, E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1591-1594. (g) Nguyen, H. N.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11818-11819. (h) Baudoux, J.; Blake, A. J.; Simpkins, N. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4087-4089. (i) Carril, M.; SanMartin, R.; Churruca, F.; Tellitu, I.; Domínguez, E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4787-4789.

nitroalcans²⁰ i compostos carbonílics amb metilens actius,²¹ amb les seves referències més significatives.

¹⁶ Terao, Y.; Fukuoka, Y.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 101-104.

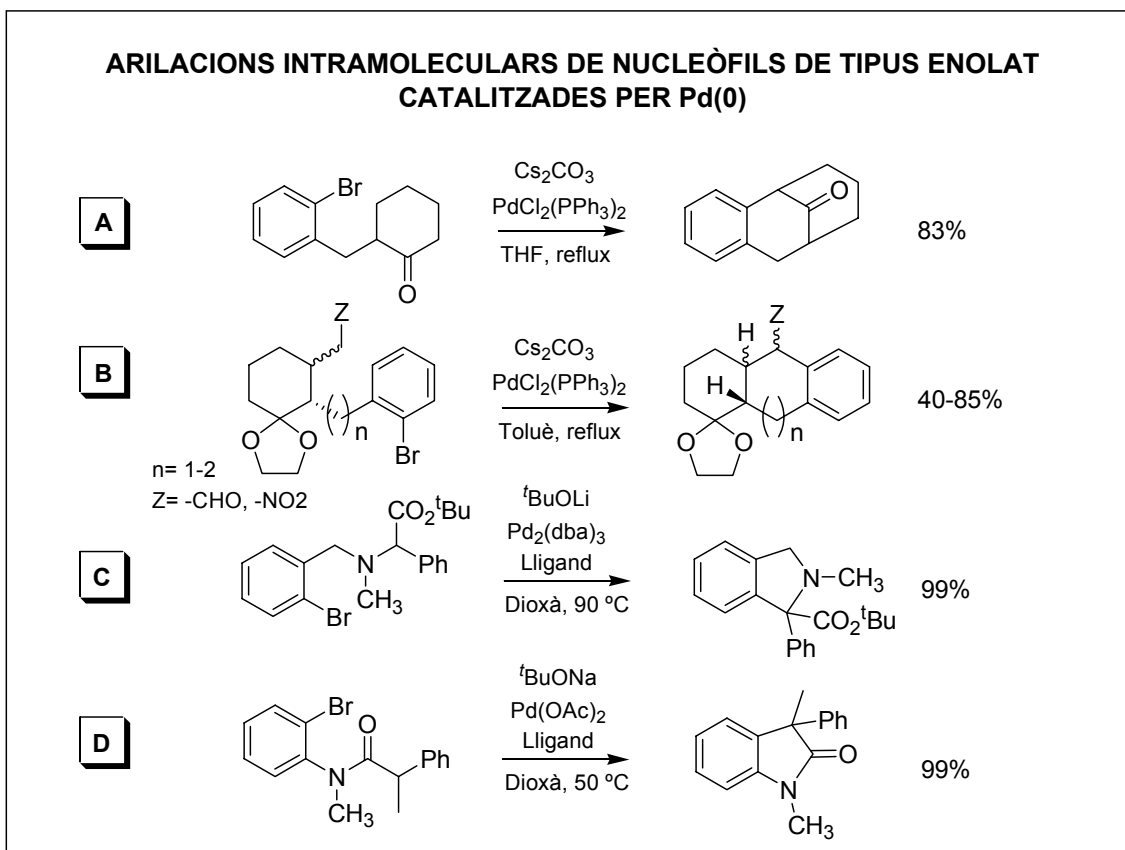
¹⁷ (a) Moradi, W. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7996-8002. (b) Jørgensen, M.; Lee, S.; Liu, X.; Volkowski, J. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12557-12565. (c) Kuethe, J. F.; Wong, A.; Wu, J.; Davies, I. W.; Dormer, P. G.; Welch, C. J.; Hillier, M. C.; Hughes, D. L.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5993-6000. (d) Hama, T.; Liu, X.; Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11176-11177. (e) Per a l' α -arilació de lactones, vegeu: Malcolm, S. C.; Ribe, S.; Wang, F.; Hewitt, M. C.; Bhongle, N.; Bakale, R. P.; Shao, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6871-6873.

¹⁸ (a) Shaughnessy, K. H.; Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6546-6553. (b) Cossy, J.; de Filippis, A.; Gómez Pardo, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3037-3039.

¹⁹ (a) Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9330-9331. (b) You, J.; Verkade, J. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5051-5053.

²⁰ (a) Vogl, E. M.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 106-111. (b) Per a reaccions intermoleculares a partir de *p*-alquilnitrobenzens, vegeu: Inoh, J.-I.; Satoh, T.; Pivsa-Art, S.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4673-4676. (c) Vegeu també la ref. 14a.

²¹ (a) Kondo, Y.; Inamoto, K.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *Chem. Commun.* **2001**, 2704-2705. (b) Beare, N. A.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 541-555. (c) Wolkowski, J. P.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4289-4291. (d) Vegeu també la ref. 14a.



Pel que fa a la versió intramolecular del procés d'arilació, els exemples trobats són escassos: Els primers en descriure-la foren Muratake i Natsume, **A**, el 1997.²² Un parell d'anys més tard, el mateix Muratake va reportar alguns exemples d' α -arilació intramolecular d'aldehids i nitroderivats catalitzada per Pd(0), **B**.²³ Posteriorment, Buchwald va publicar l'arilació intramolecular d' α -aminoèsters catalitzada per Pd(0), **C**.²⁴ Però el procés intramolecular que ha rebut més atenció de tots ha estat l' α -arilació d'amides,²⁵ ja que aquesta reacció ha estat utilitzada amb èxit en la síntesi d'alguns productes naturals. Així, Hartwig va descriure la síntesi d'oxindoles mitjançant l' α -arilació intramolecular d'amides catalitzada per

²² (a) Muratake, H.; Hayakawa, A.; Natsume, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7577-7580. (b) Muratake, H.; Natsume, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7581-7582.

²³ Muratake, H.; Nakai, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2355-2358. Per una visió global d'aquests treballs, vegeu: Muratake, H., Natsume, M.; Nakai, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11783-11803.

²⁴ Gaertzen, O.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 465-475.

²⁵ Honda, T.; Namiki, H.; Satoh, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 631-633.

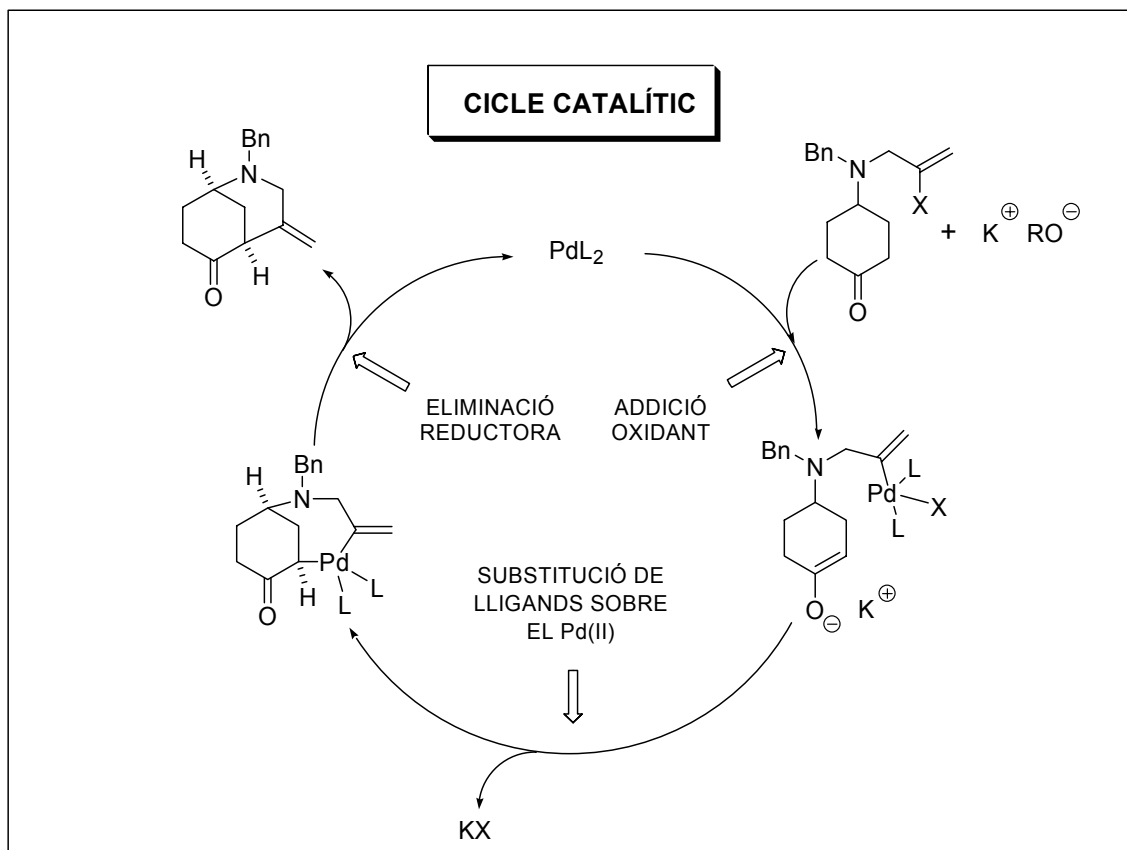
pal·ladi, **D**,^{18a} desenvolupant-ne, a més, la versió enantioselectiva de la reacció.²⁶ En el decurs del treball experimental d'aquesta Tesi han aparegut diversos exemples d'aplicació de l'arilació intramolecular d'enolats de cetona i nucleòfils relacionats a la síntesi de productes naturals.²⁷

Paral·lelament als estudis metodològics encaminats a establir processos catalítics efectius per l' α -arilació de compostos carbonílics, s'ha dut a terme una intensa investigació per determinar el mecanisme d'aquestes reaccions i, especialment, els paràmetres que poden influir en les diferents etapes.²⁸ Donat que la varietat de substrats que poden experimentar la reacció d' α -arilació catalitzada per Pd(0) és considerable, és impossible a dia d'avui, establir una combinació de base, catalitzador i condicions de reacció general per a tots el processos.

²⁶ Lee, S.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402-3415.

²⁷ (a) α -Arlació de cetona: Muratake, H.; Natsume, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4646-4649. Vegeu també, Shao, Z.; Chen, J.; Huang, R.; Wang, C.; Li, L.; Zhang, H. *Synlett* **2003**, 2228-2230. (b) α -Arlació d'aldehid: Honda, T.; Sakamaki, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6823-6825. (c) α -Arlació de β -cetoèster: MacKay, J. A.; Bishop, R. L.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3421-3424.

²⁸ (a) Culkin, D. C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5816-5817. (b) Liu, X.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1915-1918.

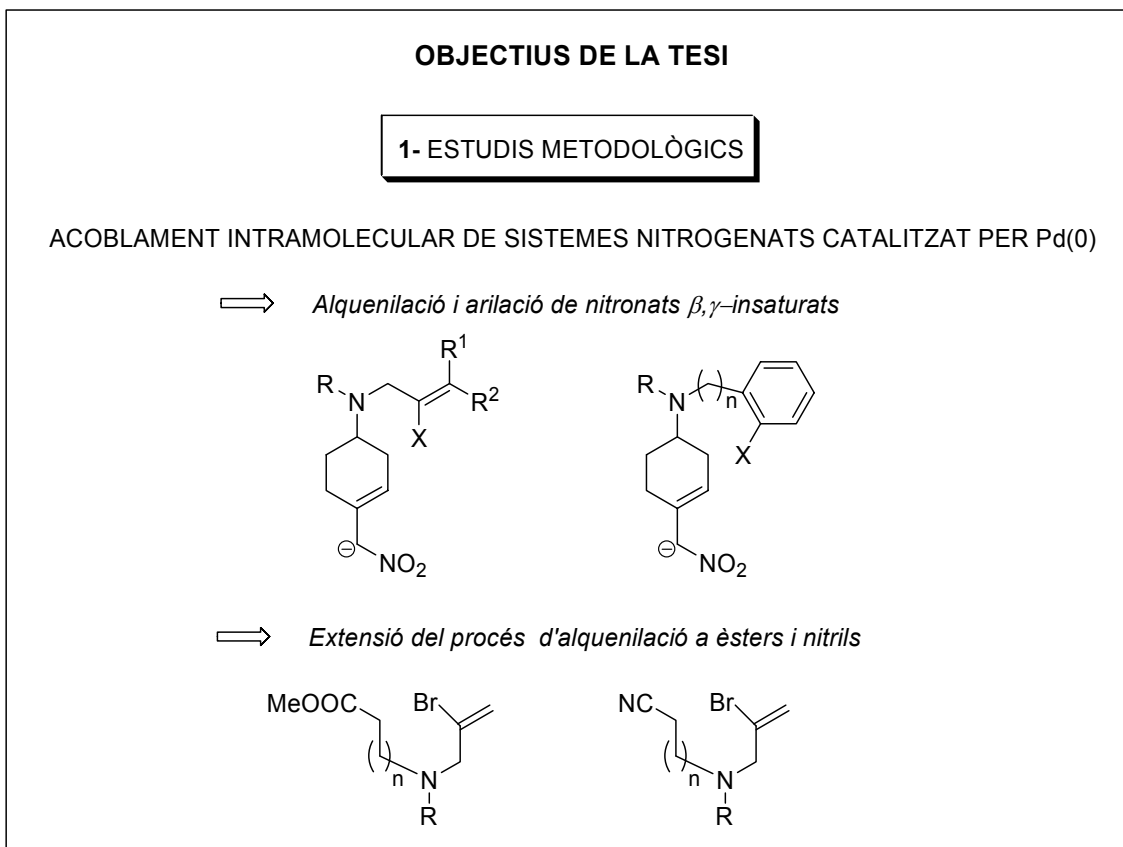


L'alquenilació i l'arilació d'enolats i espècies relacionades catalitzades per pal·ladi s'ajusten a un mateix patró mecanístic. A tall d'exemple, a la figura adjunta es representa el cicle catalític proposat, i fins a dia d'avui comunament acceptat, pel cas de la reacció d'alquenilació.^{5a}

La reacció d'acoblament d'enolats de cetona i halurs de vinil catalitzada per Pd(0) explota el caràcter electròfil de l'àtom de pal·ladi en l'espècie de σ -vinil metall.

L'intermedi σ -vinil pal·ladi, procedent de l'addició oxidant de l'halur de vinil al Pd(0), experimentaria un bescanvi de lligands. Fruït d'aquesta substitució s'obtidria un pal·ladacicle que, mitjançant un procés d'eliminació reductora, conduiria al producte d' α -cicloalquenilació i a la regeneració de l'espècie de Pd(0) que permet restablir el cicle catalític.

1.2.- OBJECTIUS



En el context que s'ha referit i amb els precedents esmentats, els objectius generals que es van proposar per aquesta Tesi Doctoral foren dos: Per una part, aprofundir en la metodologia d'alquenilació de nucleòfils de tipus enolat, estenent el procediment a compostos diferents de cetones. Per l'altra, aplicar aquesta reacció a la preparació d'intermedis avançats en la síntesi de productes naturals.

En la primera part, i com a continuació dels treballs realitzats en el nostre grup envers l'alquenilació i l'arilació intramolecular d'enolats de cetona catalitzada per Pd(0), es va decidir dur a terme un estudi de l'acoblament

intramolecular de nitronats β,γ -insaturats i halurs de vinil i d'aril catalitzat per Pd(0).

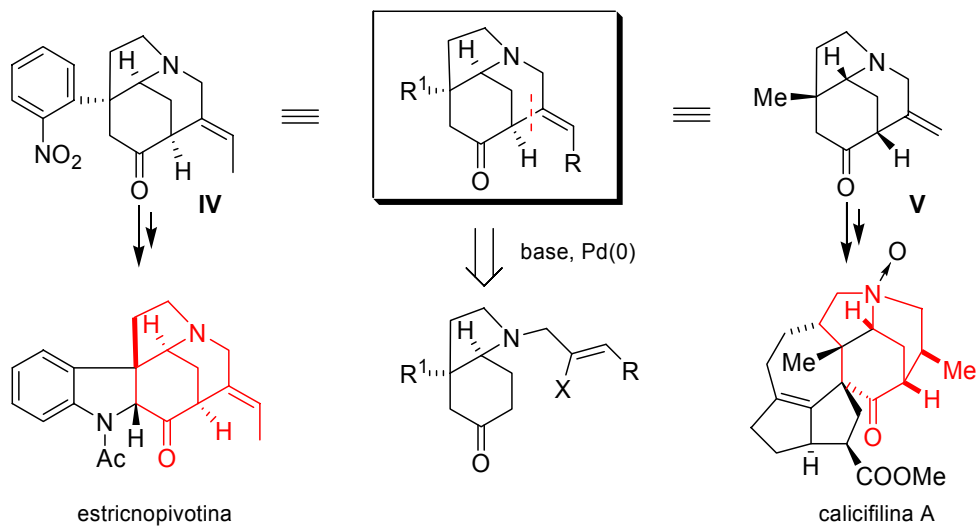
En una segona fase i a la llum dels resultats obtinguts, es va decidir fer extensiu l'estudi a processos intramoleculars d'alquenilació emprant èsters i nitrils com a precursors d'espècies aniòniques estabilitzades.

OBJECTIUS DE LA TESI

2- SÍNTESI ORGÀNICA

PREPARACIÓ D'INTERMEDIS AVANÇATS EN LA SÍNTESI DE PRODUCTES NATURALS

⇒ Aplicació de la metodologia d' α -alquenilació de cetones catalitzada per Pd(0)



La segona part d'aquest treball pren un caire més sintètic, aplicant la metodologia anteriorment referida a la preparació dels intermedis avançats **IV** i **V** en la síntesi total dels productes naturals estricnopivotina²⁹ i calicifilina A,³⁰ respectivament. Tal i com queda reflectit en la figura, ambdós productes mostren un sistema azatricíclic comú pel que s'ha plantejat un accés a aquesta subunitat mitjançant la reacció d'alquenilació de cetones catalitzada per Pd(0).

²⁹ Tits, T.; Tavernier, D.; Angenot, L. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 1531-1534.

³⁰ Morita, H.; Kobayashi, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2895-2898.

La Memòria d'aquesta Tesi Doctoral es presenta segons la modalitat *per articles*. Una part substancial dels resultats que es reporten ja han estat publicats i còpies dels articles s'adjunten al final de la Memòria. A més, els resultats s'han agrupat en quatre apartats (capítols **2-5**) en funció de les publicacions aparegudes.

Al capítol **2** es recullen els resultats obtinguts en l'estudi de la reacció d'acoblament intramolecular d'halurs de vinil o d'aril i nitronats β,γ -insaturats. (Resultats publicats al *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3131-3135).

Al capítol **3** es detallen els estudis de la reacció d'alquenilació intramolecular de cetones, èsters i nitrils. (Resultats publicats al *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1646-1650.).

Al capítol **4** es comentaran els resultats obtinguts en els intents d'assolir l'estricnopivotina, que constitueixen la part no publicada d'aquesta Tesi i de la que s'adjunta a la part final de la Memòria l'experimental corresponent.

Per últim, al capítol **5** es descriuen els resultats obtinguts en la preparació del fragment azatricíclic central de la calicifilina A (Resultats publicats al *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5461-5464).