



UNIVERSITAT DE BARCELONA



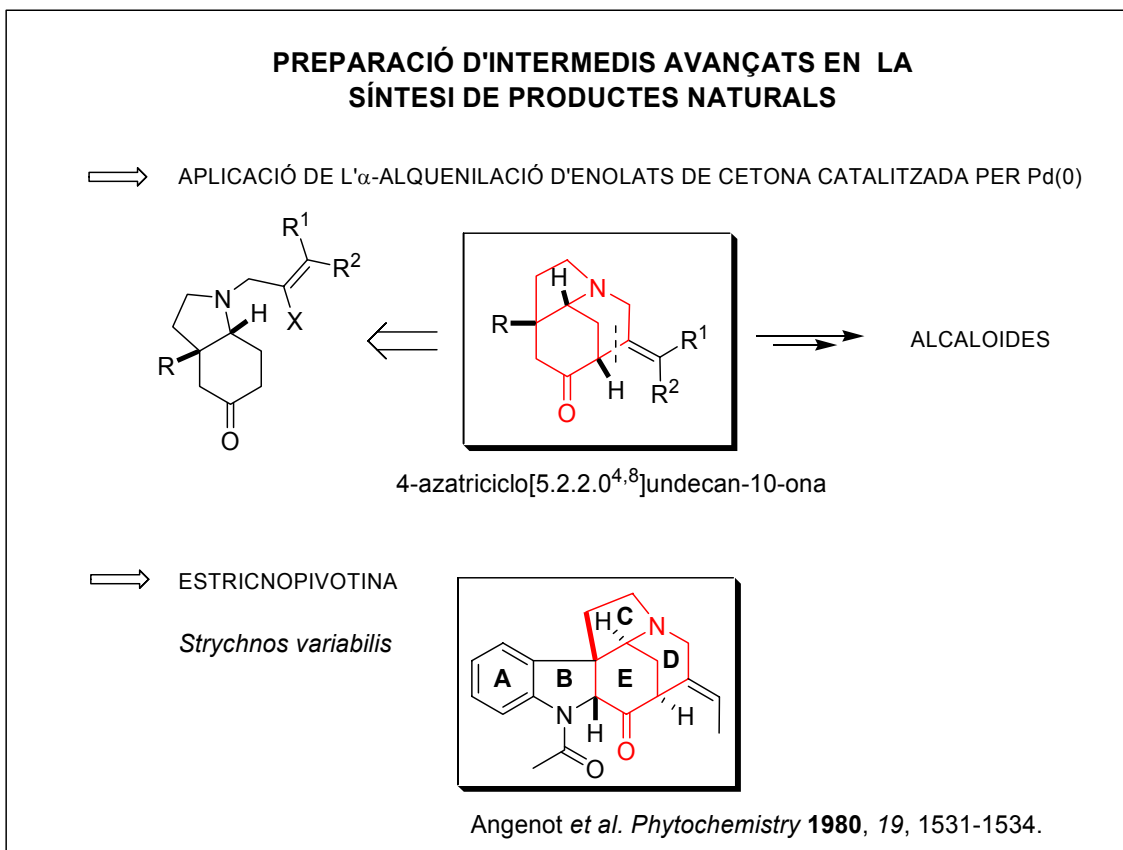
FACULTAT DE FARMÀCIA
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA i QUÍMICA TERAPÈUTICA

**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

**4 ESTUDIS ENCAMINATS A LA SÍNTESI
DE L'ALCALOIDE ESTRICNOPIVOTINA EMPRANT
L'ALQUENILACIÓ D'ENOLATS DE CETONA
CATALITZADA PER Pd(0)**



Un cop comentats els estudis metodològics sobre l' α -alquenilació intramolecular d'enolats de cetona o nucleòfils relacionats catalitzada per Pd(0), en els capítols 4 i 5 es relaten els resultats assolits en l'aplicació d'aquesta reacció en la preparació d'intermedis avançats en la síntesi de productes naturals que continguin la unitat estructural de 4-azatriciclo[5.2.2.0^{4,8}]undecan-10-ona.^{57,58,59}

⁵⁷ En el context de la síntesi d'alcaloides indòlics *Strychnos*, hi ha descrites algunes metodologies per a l'obtenció del sistema de 4-azatriciclo[5.2.2.0^{4,8}]undecan-10-ona: A partir de 2-azabicyclo[3.3.1]nonans⁵⁸ o a partir d'octahidroindoles,⁵⁹ però ni el patró de substitució ni la funcionalització dels compostos descrits són els més adients per assolir la síntesi dels alcaloides que s'estudien en aquesta Tesi.

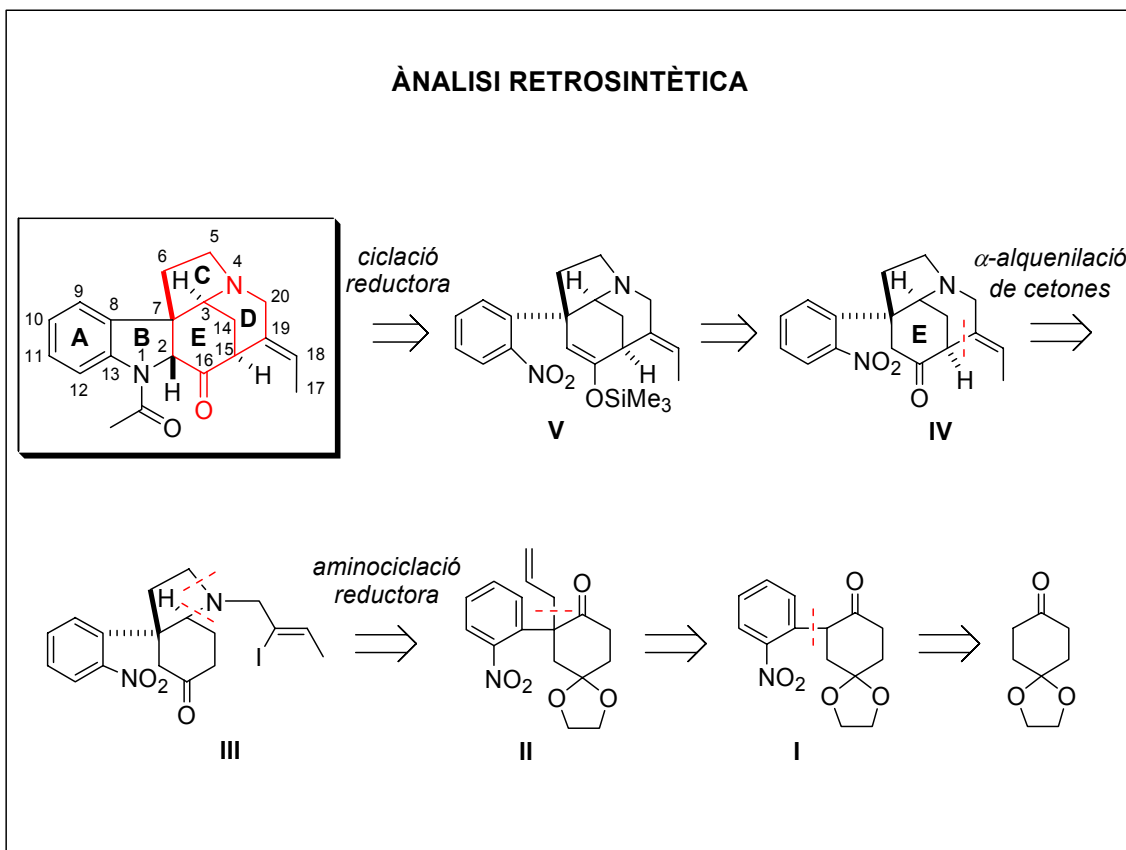
⁵⁸ (a) Bonjoch, J.; Casamitjana, N.; Quirante, J.; Rodríguez, M.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 267-275. (b) Bonjoch, J.; Casamitjana, N.; Quirante, J.; Torrens, A.; Paniello, A.; Bosch, J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 377-381.

⁵⁹ (a) Quesada, M. L.; Kim, D.; Ahn, S. K.; Jeong, N. S.; Hwang, Y.; Kim, M.; Kim, J. W. *Heterocycles* **1987**, 25, 283-286. (b) Angle, S. R.; Fevig, J. M.; Knight, S. D.; Marquis, R. W. Jr.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3966-3976. (c) Bonjoch, J.; Solé, D.; García-Rubio, S.; Bosch, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7230-

Així en concret, el nostre interès inicial es va focalitzar en l'estricnopivotina.²⁹ Aïllada l'any 1980 per Angenot i col·laboradors de l'escorça de les arrels de *Strychnos variabilis*, és l'únic alcaloide indòlic del tipus *Strychnos*⁶⁰ que presenta la unitat de 2-acilindolina. Fins el moment, no hi ha cap síntesi descrita per aquest producte natural.

7240. (d) Solé, D.; Bonjoch, J.; García-Rubio, S.; Peidró, E.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 655-665.

⁶⁰ (a) Bosch, J.; Bonjoch, J.; Amat, M. *The Alkaloids*; G. A. Cordell Ed., Academic Press: New York, 1996, vol 48, 75-189.



L'estratègia de síntesi plantejada per assolir l'esticnopivotina es basa en dues idees fonamentals:

i) La utilització de materials de partida no indòlics que es transformarien adequadament per obtenir **III**, precursor directe de l'alcaloide. Aquesta estructura conté ja el centre quaternari. La seva preparació tindria lloc en les primeres etapes. A més, els anells **A**, **C** i **E** es troben incorporats mentre que l'anell **B** és en forma latent.

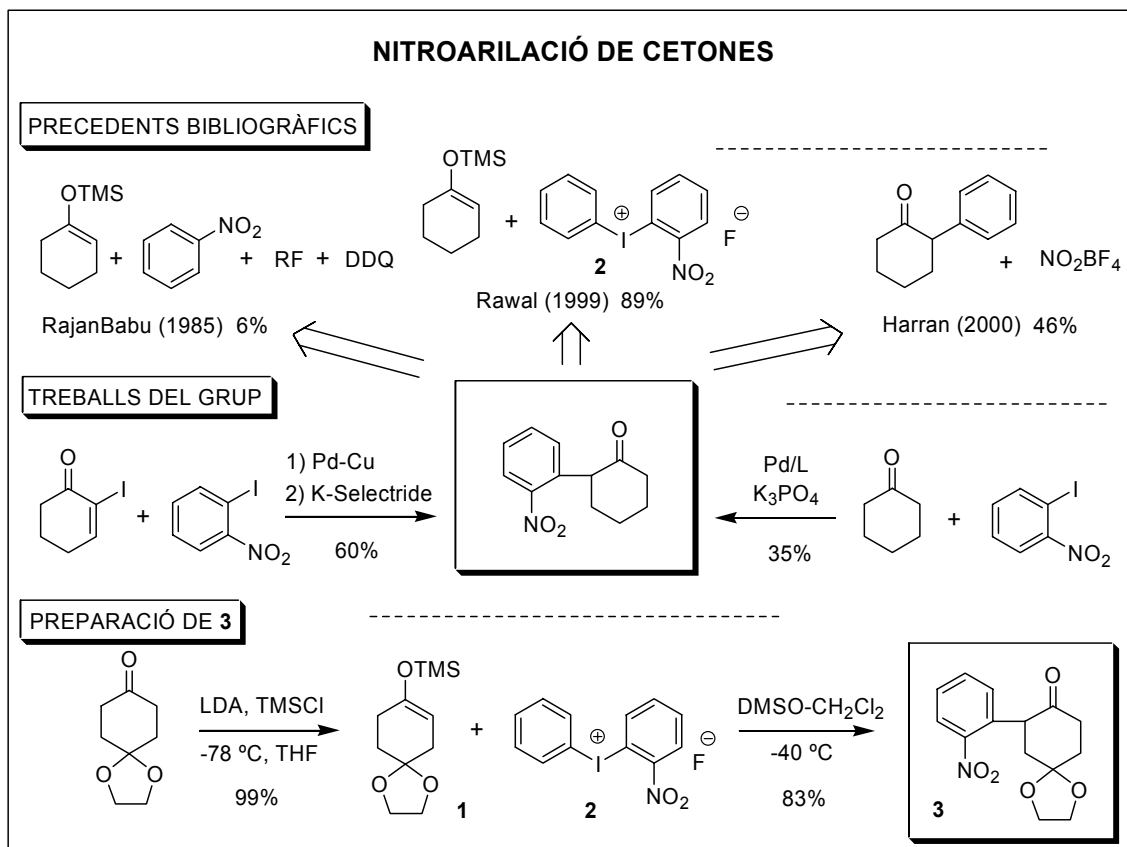
ii) La presència del grup carbonil en el carboni C-16, segons numeració biogenètica. L'activació de la posició en α d'aquest grup permetria la formació dels anells **D**, per alquenilació intramolecular de l'enolat de cetona catalitzada per Pd(0), i **B** mitjançant activació de la seva posició α . Així, l'anàlisi retrosintètica proposada consisteix en sis desconnexions, amb tres etapes claus:

- a) Formació de l'anell de pirrolidina **C**, estructura **III**, en un procés d'ozonòlisi seguit d'una doble aminació reductora a partir de la cetona **II**.⁶¹ Aquesta estructura que conté el centre quaternari en el carboni C-7 s'hauria obtingut prèviament per la incorporació dels substituents adients en el monoetilenacetal de la 1,4-ciclohexandiona.
- b) Tancament de l'anell **D**, estructura **IV**, per α -alquenilació catalitzada per Pd(0) de la cetona **III**.
- c) Formació de l'anell d'indolina **B** per ciclació reductora de β -(2-nitrofenil)cetones. Aquest darrer pas de síntesi es podria realitzar de manera directa⁶² o mitjançant el corresponent silil enol èter en un procés promogut per fosfit de trietil,⁶³ via formació del corresponent nitrè.

⁶¹ Per a l'ús d'aquesta metodologia que permet arribar a 3a-substituïdes octahidroindol-4-ones, vegeu: Solé, D.; Bosch, J.; Bonjoch, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4013-4028.

⁶² La metodologia de ciclació de nitrofenilcetones emprant tris(dimetilamino)metà ha estat estudiada en el nostre laboratori: (a) Solé, D.; Parés, A.; Bonjoch, J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9769-9774. (b) Solé, D.; García-Rubio, S.; Vallverdú, L.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5266-5268.

⁶³ (a) Alonso, D.; Caballero, E.; Medarde, M.; Tomé, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4839-4841. Vegeu també, (b) Butin, A. V.; Smirnov, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8443-8445 i referències citades.



El primer pas de la síntesi va consistir en la nitroarilació del monoetilenacetal de la 1,4-ciclohexandiona. Tot i que la preparació del producte **3** no està descrita, la nitroarilació de cetones és coneguda. A la literatura es troben tres vies diferents per a la preparació de la 2-(*o*-nitrofenil)ciclohexanona:

- i) RajanBabu va descriure l'obtenció d'aquest compost per addició del sil·lil enol èter de la ciclohexanona al nitrobenzè en presència de compostos amb fluor, i posterior oxidació *in situ* amb DDQ.⁶⁴ El rendiment obtingut únicament va ser del 6% degut a la competitiva formació de l'isòmer *para*.
- ii) Posteriorment, Rawal va descriure un mètode alternatiu consistent en la reacció del mateix sil·lil enol èter amb NPIF (**2**).⁶⁵ Aquest procés va

⁶⁴ RajanBabu, T. V.; Reddy, G. S.; Fukunaga, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5473-5483.

⁶⁵ Iwama, T.; Birman, V. B.; Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 673-676.

permetre la formació del producte de nitroarilació amb un 89% de rendiment.

iii) Per últim, Harran va descriure la preparació del producte per nitració de la 2-fenilciclohexanona amb tetrafluoroborat de nitroni.⁶⁶ El rendiment obtingut va ser del 46%.

Recentment, en el nostre grup de recerca s'han obtinguts resultats significatius per a la síntesi de la 2-(*o*-nitrofenil)ciclohexanona en les condicions següents:

a) Acoblament de tipus Ullmann catalitzat per pal·ladi de la 2-iodo-2-ciclohexenona⁶⁷ i el *o*-iodonitrobenzè,⁶⁸ seguit de reducció amb K-Selectride de la 2-arilciclohexenona obtinguda. El rendiment que s'obté és del 60%.⁶⁹

b) Arilació de l'enolat de la ciclohexanona amb *o*-iodonitrobenzè catalitzada per pal·ladi.⁵⁶ Aquest procés comporta la formació de la 2-(*o*-nitrofenil)ciclohexanona amb un rendiment del 35%.⁶⁹

D'entre tots aquests procediments es va decidir utilitzar la metodologia descrita per Rawal per a la preparació de la cetona **3**.⁷⁰ El rendiment obtingut va ser del 83%, un cop la preparació de la sal de iodoni **2** va ser reproducible.

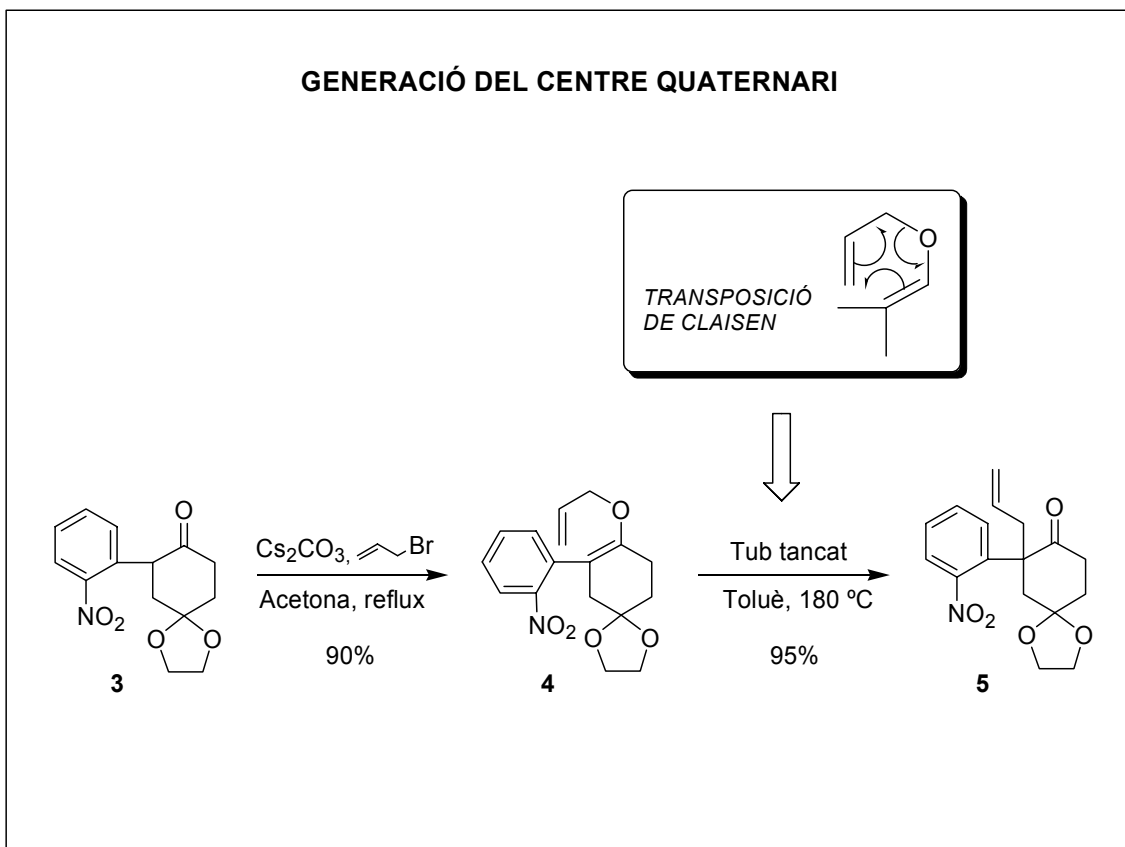
⁶⁶ Ryba, T. D.; Harran, P. G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 851-853.

⁶⁷ Per a l'acoblament de tipus Stille amb el derivat d'estany, vegeu: (a) Oshima, T.; Xu, Y.; Takita, R.; Shimizu, S.; Zhong, D.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14546-14547. (b) Oshima, T.; Xu, Y.; Takita, R.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9569-9588.

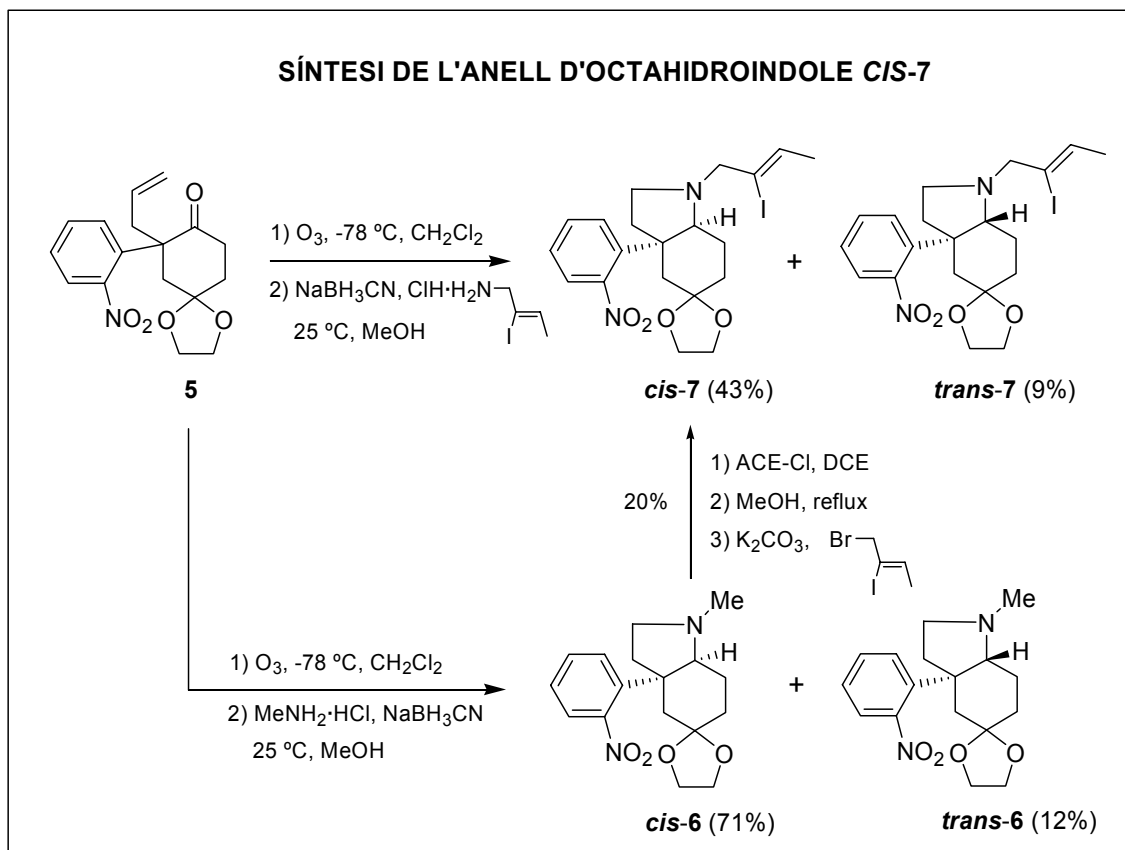
⁶⁸ Banwell, M. G.; Kelly, B. D.; Kokas, O. J.; Lupton, D. W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2497-2500.

⁶⁹ Bradshaw, B.; Bonjoch, J. resultats no publicats.

⁷⁰ Per a l'aplicació d'aquesta reacció de nitroarilació en la síntesi de productes naturals, vegeu: Kozmin, S. A.; Iwama, T.; Huang, Y.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4628-4641.



El següent pas de síntesi va suposar la formació del centre quaternari a partir de la cetona **3**. Tal i com succeeix en compostos relacionats, el procés d'al·lilació va tenir lloc sobre l'àtom d'oxigen.⁶¹ Per a l'obtenció del producte de C-al·lilació es va requerir d'una etapa addicional: El compost **4** dissolt en toluè es va sotmetre a unes condicions dràstiques, escalfament a 180 °C en un tub tancat, necessàries per tal de dur a terme una transposició de tipus Claisen. La reacció va transcorre de manera eficient podent-se aïllar el compost **5** amb un rendiment proper al 90% per aquesta etapa d'al·lilació, i un rendiment global del 70% a partir de la cetona comercial de partida.

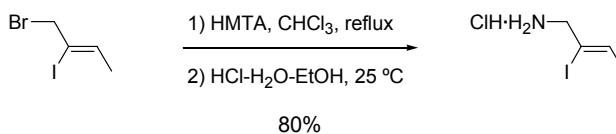


El tractament amb ozó de l'al·lilciclohexanona **5** seguit d'una doble aminació reductora amb l'hidoclorur de la (*Z*)-2-iodo-2-butenilamina⁷¹ i NaBH₃CN va proporcionar l'octahidroindole ***cis*-7** requerit, amb un 43% de rendiment, i el seu isòmer ***trans*-7** amb un rendiment inferior del 9%.

Per tal d'intentar millorar el resultat obtingut es va assajar una alternativa consistent en la preparació del *N*-metiloctahidroindole ***cis*-6** per transformar-lo posteriorment en ***cis*-7**.

El procés d'ozonòlisi i doble aminació reductora del compost **5** amb l'hidoclorur de la metilamina va comportar l'augment del rendiment tant

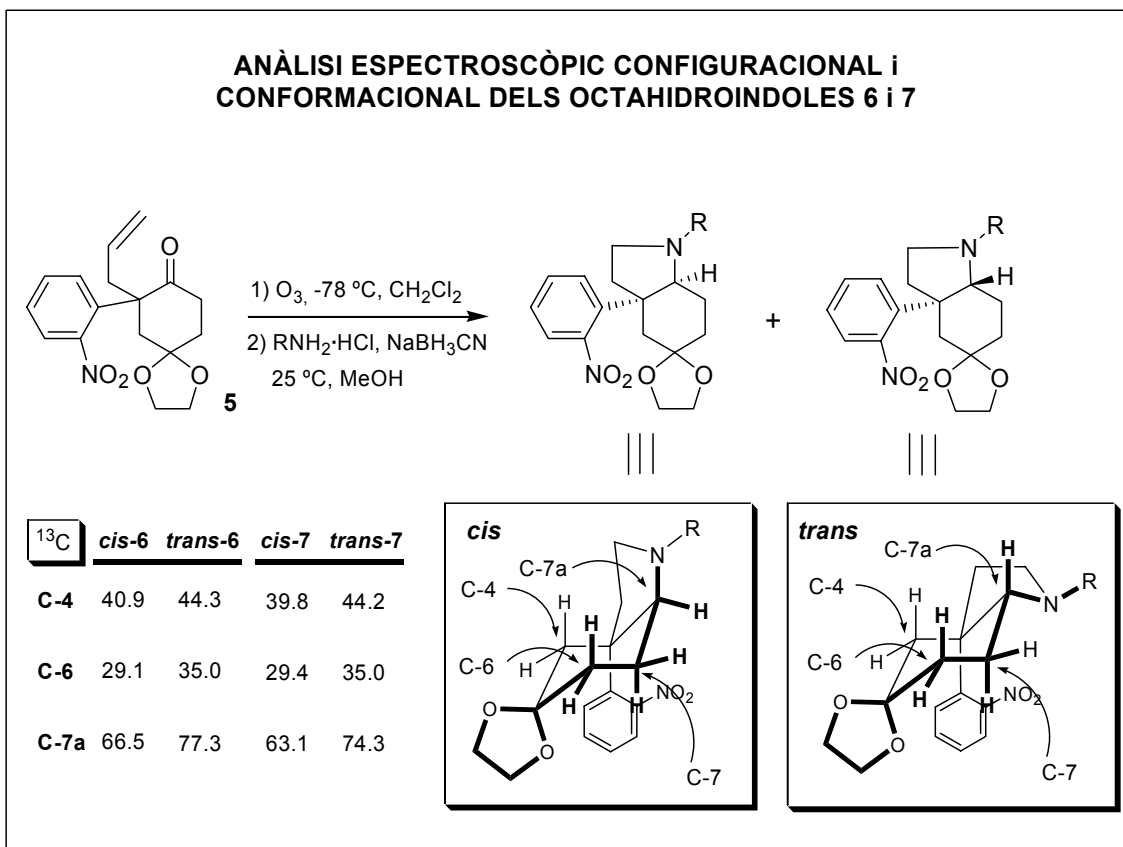
⁷¹ (a)



(b) Takasu, K.; Ohsato, H.; Kuroyanagi, J.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6001-6007.

pel que fa a la formació global d'octahidroindoles, passant del 52% a un 83%, com de compost *cis*, obtenint-se ***cis-6*** amb un 71%.

Malauradament, la transformació de ***cis-6*** en ***cis-7*** per reacció amb cloroformat de 2-cloroetil, seguit d'ebullició amb MeOH i posterior alquilació de l'amina secundària generada amb el (*Z*)-1-bromo-2-iodo-2-butè³⁷ va proporcionar un rendiment del 20%. Per aquest motiu, la preparació de ***cis-7*** per *via indirecta* es va desestimar.



L'assignació estereoquímica dels octahidroindoles *cis* i *trans* dels compostos **6** i **7** es va realitzar en base a les dades de RMN:

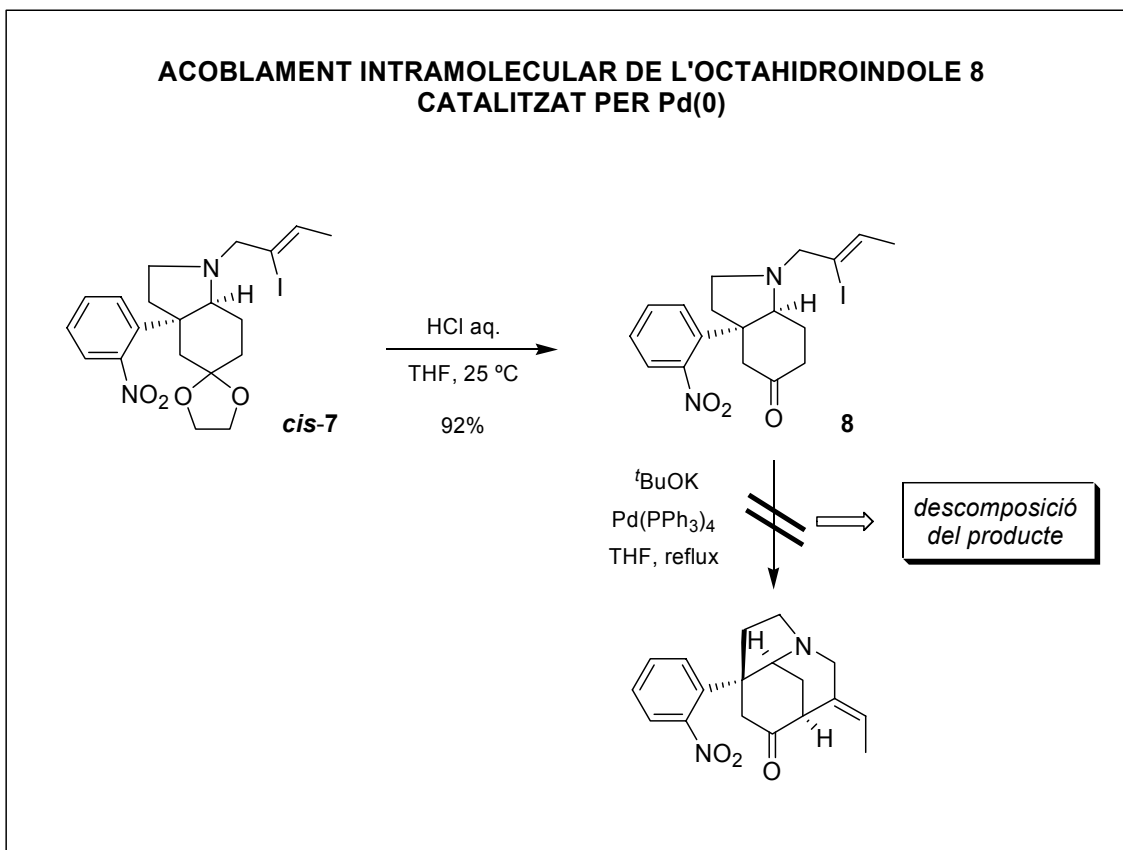
El protó metínic H-7a apareix com un singlet ample en els compostos *cis*. Aquest fet és sols compatible amb una disposició equatorial que implica una configuració en *cis* per a la fusió del sistema hidroindòlic i una conformació axial pel substituent *o*-nitrofenil. Aquesta conformació coincideix amb l'observada en altres 3a-ariioctahidroindoles.^{61,72}

Pel contrari, en els compostos *trans* el protó H-7a apareix amb una constant d'acoblament gran degut a la seva relació *trans*-diaxial amb el protó H-7ax. Les dades de RMN de ¹³C obtingudes pels epímers corroboren l'assignació. Així, en els isòmers *cis* els carbonis C-4, C-6 i C-7a es troben més apantallats respecte als valors observats pels mateixos carbonis en els

⁷² Bonjoch, J.; Solé, D.; Cuesta, X. *Heterocycles* **1997**, *45*, 315-322.

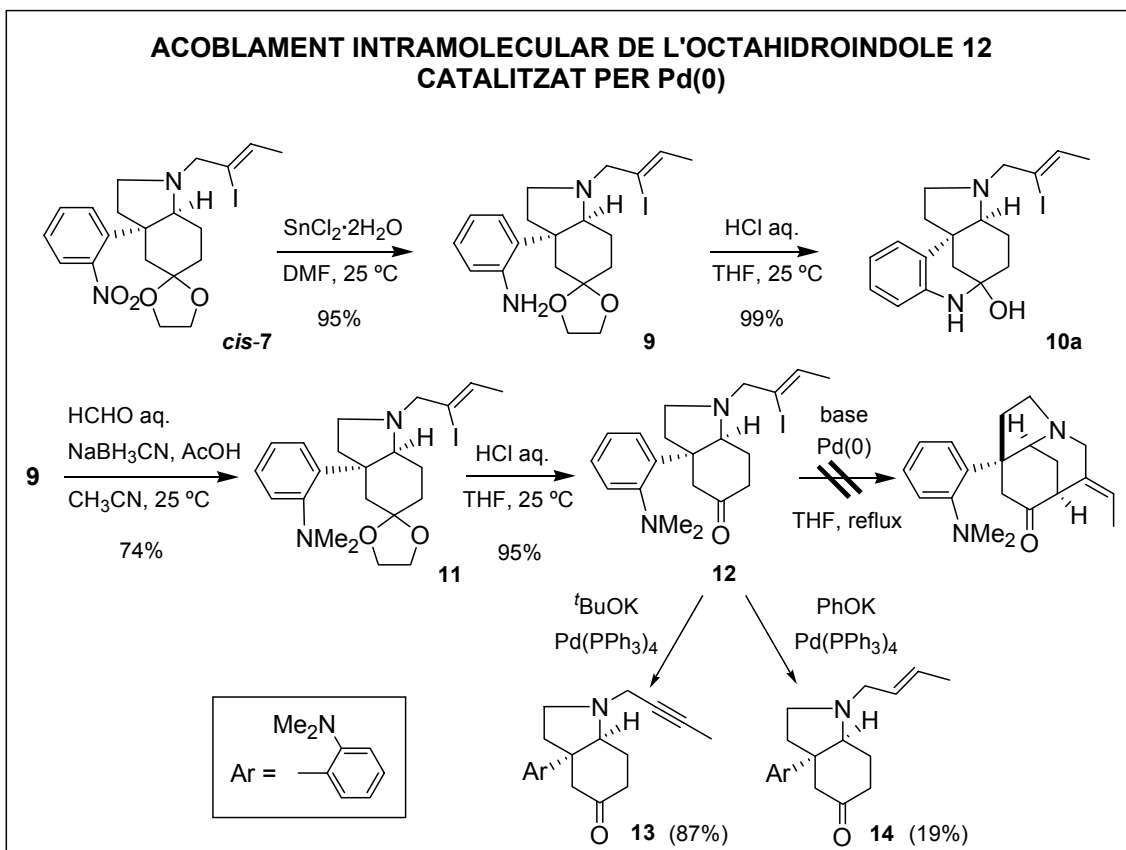
isòmers *trans*, com a conseqüència de les interaccions estèriques existents entre els dos anells fusionats.

Una manera ràpida d'establir la configuració *cis* o *trans* en aquests sistemes és fixant-se en el desplaçament químic del protó aromàtic més desapantallat, ja que en la sèrie *cis* ressona a $\delta < 7.60$ ppm, mentre que en la sèrie *trans* el protó H-6' apareix com un doblet a $\delta > 8.60$ ppm.^{61,72}



La desprotecció de l'acetal de *cis-7* va proporcionar la cetona **8** amb un rendiment del 92%. Aquest compost es va sotmetre a les condicions de ciclació emprant *tert*-BuOK com a base i Pd(PPh₃)₄ en el si de THF a reflux. (Evidentment, aquests estudis es van realitzar amb anterioritat als resultats explicats en el capítol 3, on s'introdueix el PhOK com a base d'elecció per aquest tipus de processos).

Malauradament, en cap dels diferents assajos realitzats es va obtenir el producte de ciclació desitjat, observant-se únicament la descomposició de la cetona de partida.



L'agrupació de nitrofenil podria ser la causant de la interferència produïda en l'acoblament intramolecular de l'enolat de cetona i l'halur de vinil, conduint a la descomposició del producte de partida. És conegut que els nitrofenils reaccionen en condicions bàsiques fortes.⁷³ Per aquest motiu, es va pensar en la seva transformació a l'anilina corresponent.

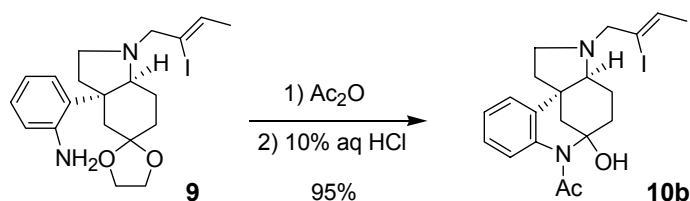
La reducció en condicions suaus del compost *cis-7* amb $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ va proporcionar l'octahidroindole **9** amb un rendiment del 95%. La desprotecció de l'acetal, però, no va permetre l'obtenció de la cetona

⁷³ Per a reaccions de nitrofenil derivats en medi bàsic, vegeu: (a) Muth, C.; Abraham, N.; Linfield, M. L.; Wotring, R. B.; Pacofsky, E. A. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 736-739. (b) Collins, P. A.; McFarlane, M. D.; Mackie, R. K.; Smith, D. M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7887-7898. (c) Moskalev, N.; Makosza, M. *Chem. Commun.* **2001**, 1248-1249. (d) Ricci, A.; Fochi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1444-1446.

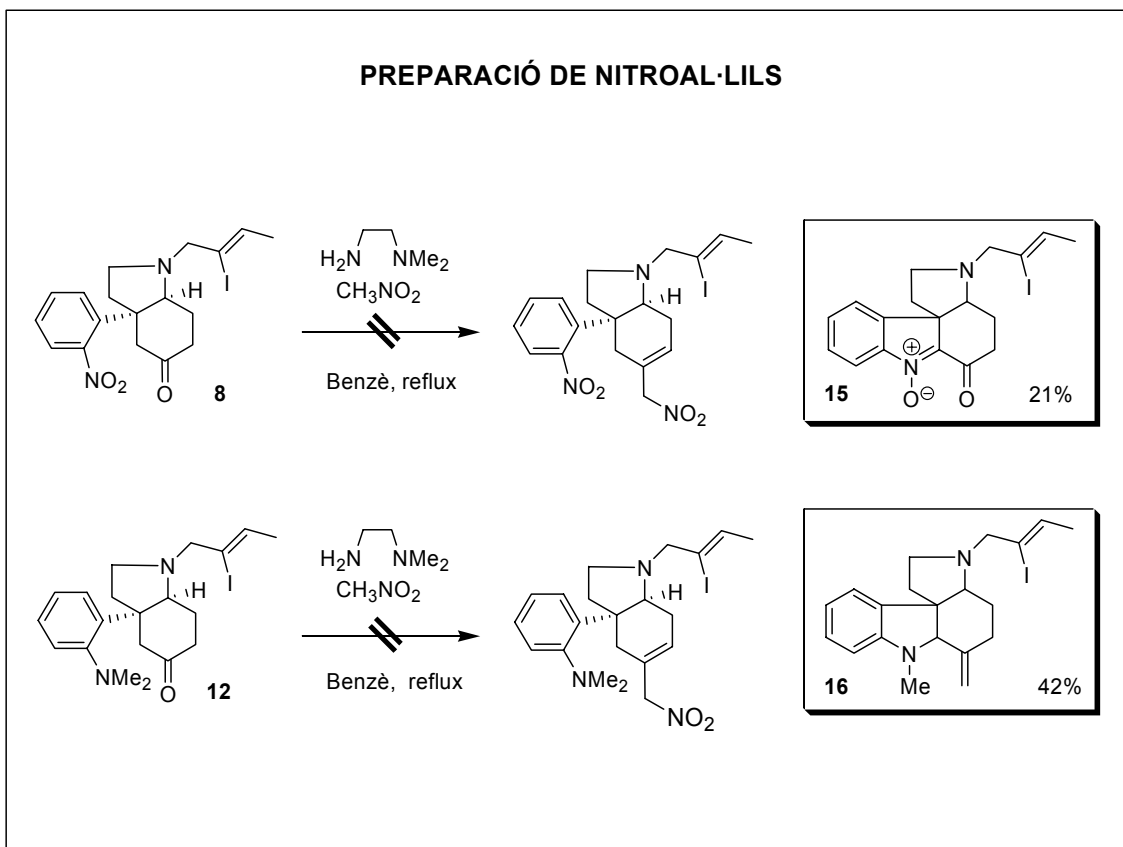
desitjada, formant-se l'hemiaminal **10a**.⁷⁴

Per tal d'evitar la formació d'hemiaminals, es va decidir dimetilar l'anilina **9**. La reacció amb formaldehid i NaBH₃CN⁷⁵ en medi àcid va conduir a la formació del compost **11** amb un rendiment del 74%. A continuació, es va desprotegir l'acetal per obtenir la cetona **12**, que es va sotmetre a les condicions d'alquenilació catalitzada per Pd(0). Desafortunadament, amb aquest model tampoc es va aconseguir dur a terme el procés de ciclació. Quan es va escollir *tert*-BuOK com a base es va obtenir l'alquí **13**, resultant de l'eliminació de HX del substrat de partida, amb un rendiment del 87%. El canvi de base a PhOK va comportar la formació del producte de reducció de l'halur vinílic, aïllant-se, com a únic producte i identificable, l'alquè **14** amb un rendiment del 19%.

⁷⁴ L'acetilació de l'amina **9** com a pas previ a la desacetilització tampoc va evitar la formació de l'hemiaminal, **10b** en aquest cas.



⁷⁵ (a) Borch, R. F.; Hassid, A. I. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1673-1674. (b) Manabe, K.; Okamura, K.; Tadamasu, D.; Koga, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6692-6700.

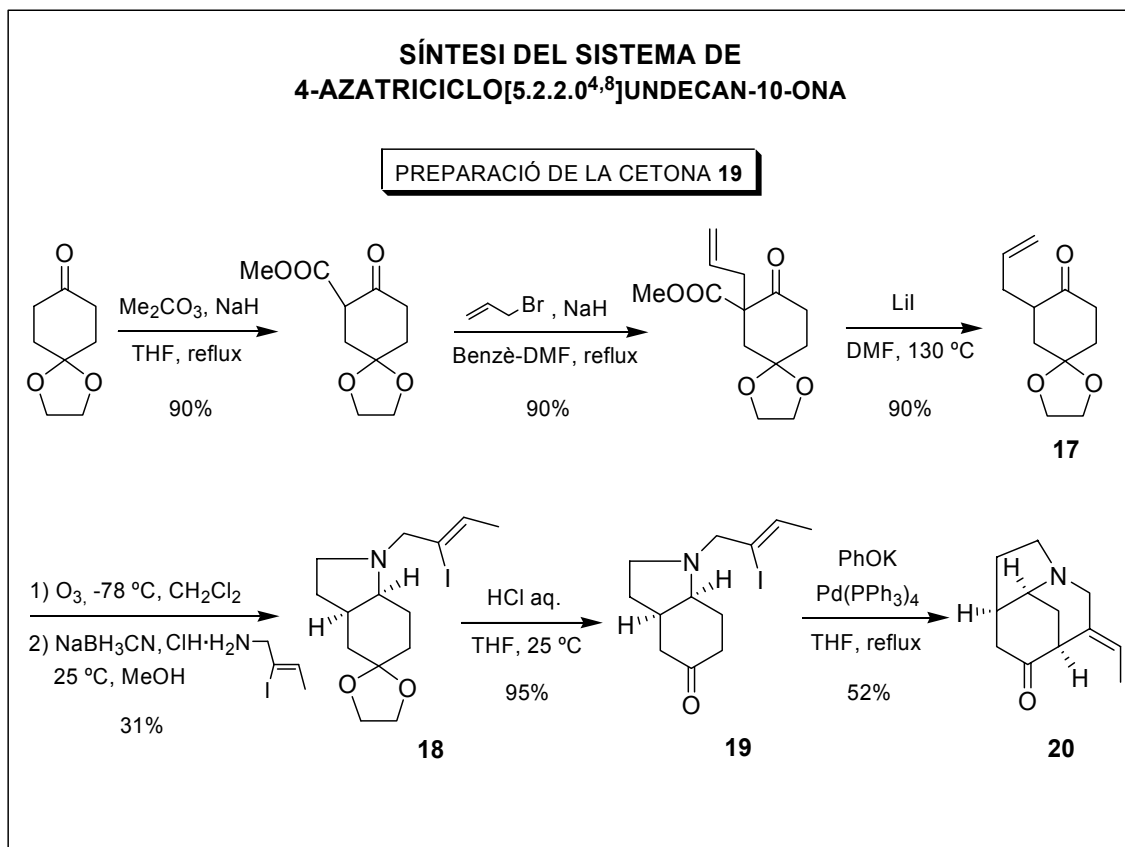


Abans d'abandonar la preparació del sistema tricíclic pretès a partir de *cis*-3a-ariioctahidroindol-5-ones, es va assajar la transformació de les cetones **8** i **12** en els corresponents nitroal·lils per tal d'avaluar el comportament dels nitronats β,γ -insaturats en l'acoblament intramolecular en aquest tipus de sistemes.

Quan la cetona **8** es va fer reaccionar amb nitrometà i una quantitat catalítica de *N,N*-dimetiletilendiamina no es va obtenir el nitroal·lil esperat. Sorprenentment, es va formar el producte **15** amb un rendiment del 21%, resultant de l'atac de l'enolat de la cetona sobre el grup nitro que indueix la formació d'una nitrona cíclica.

Per altra banda, el tractament de la cetona **12** en les condicions anteriors tampoc va comportar la formació del nitroal·lil desitjat, sinó la del compost **16** amb un rendiment del 42%. En aquest punt es va decidir aturar l'estudi donat que l'interès sintètic dels dos sistemes tetracíclics en el camí cap a

l'estricnopivotina era limitat. No obstant això, l'interès mecanístic dels processos en pot merèixer una reavaluació futura.



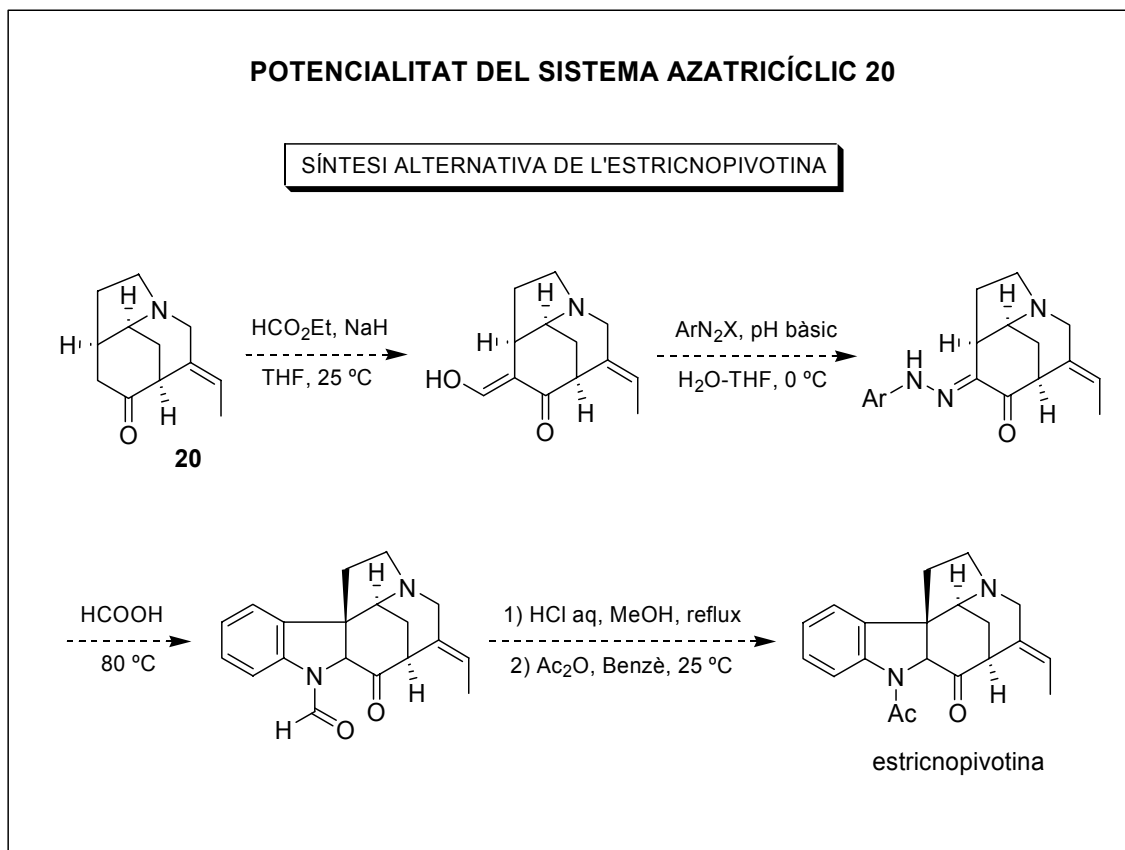
Arribats en aquest punt ens vàrem preguntar si seria possible o no dur a terme la síntesi de sistemes de 2-etiliden-4-azatriciclo[5.2.2.0^{4,8}]undecan-10-ona. Per aquest motiu es va decidir preparar l'octahidroindole **19** que no conté cap substituent en la posició *3a*. La seva ciclació comportaria l'obtenció de l'azatricicle **20**.

A partir del monoetilenacetal de la 1,4-ciclohexandiona es va obtenir el corresponent β -cetoèster per reacció amb NaH i Me_2CO_3 . L'al·lilació seguida de desmetoxycarbonilació va permetre la formació de l' α -al·lilcetona **17** amb bon rendiment.⁷⁶ L'ozonòlisi i doble aminació reductora d'aquest compost amb l'hidroclorur de la (*Z*)-2-iodo-2-butenilamina⁷¹ i NaBH_3CN va conduir a l'obtenció de l'octahidroindole **18** amb un rendiment no optimitzat del 31%. La posterior hidròlisi va permetre l'obtenció del compost **19**. Finalment, l'acoblament intramolecular

⁷⁶ (a) Zhou, G.-C.; Zhu, D.-Y. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 37-44. (b) Vegeu també: Montgomery, J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6476-6479.

catalitzat per Pd(0) d'aquesta cetona emprant PhOK com a base va proporcionar el compost **20** amb un rendiment del 52%.

La preparació d'aquest azatricicle té un doble interès: Per una banda, demostra que la preparació d'aquest tipus de sistemes és del tot possible; per l'altra, **20** és, per si mateix, un compost interessant ja que amb les adequades transformacions podria permetre la síntesi de l'alcaloide estricnopivotina.



En la figura adjunta es mostren les etapes finals que es requeririen per a la síntesi de l'estricnospivotina. Les reaccions proposades són ben conegudes:

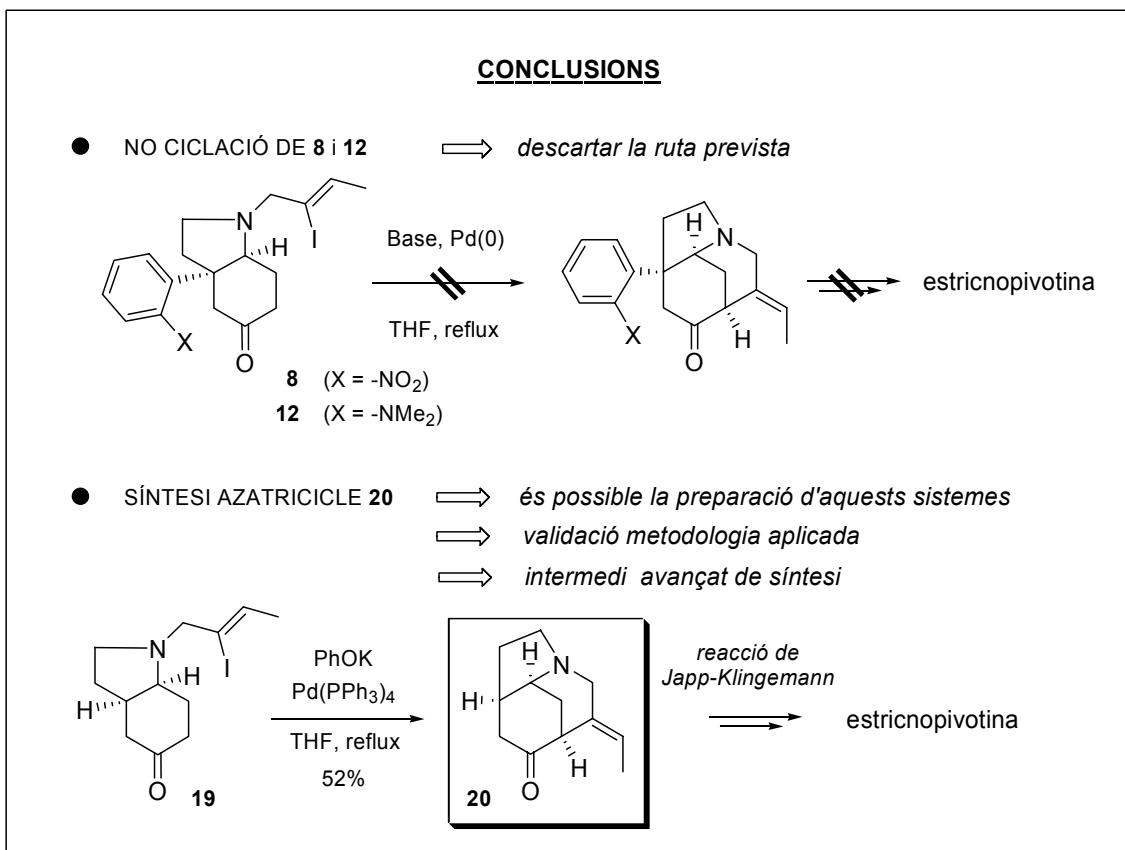
- a) En primer lloc, formació d'un compost 1,3-dicarbonílic, per reacció de la cetona **20** amb format d'etil i NaH.⁷⁷
- b) A continuació, una reacció de tipus Japp-Klingemann,^{77a,78} que proporcionaria una arilhidrazona en haver fet reaccionar el compost anteriorment obtingut amb una sal de diazoni.
- c) Per últim, una indolització de tipus Fischer,⁷⁹ seguida de l'acetilació corresponent.⁸⁰

⁷⁷ (a) Jiricek, J.; Blechert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3534-3538. (b) Per a un procediment alternatiu per a la formilació de cetones, vegeu: Zayia, G. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 989-991.

⁷⁸ Phillips, R. R. *The Japp-Klingemann Reaction*. *Org. React.* **1959**, *10*, 143-178.

⁷⁹ Robinson, B. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 227-250.

⁸⁰ (a) Lawton, G.; Saxton, J. E.; Smith, A. J. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1641-1653. (b) Iyengar, R.; Schildknecht, K.; Morton, M.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 10645-10652.



En resum, en els estudis encaminats a la síntesi de l'estricnopivotina s'ha constatat que l' α -alquenilació intramolecular d'octahidroindolones incorporant un substituent fenil *o*-substituït amb funcions nitrogenades no ha estat possible. Resta pendent considerar si la incorporació d'un precursor del grup amino en la posició orto de l'anell arílic (per exemple: X= CO₂H, Br...) seria una alternativa vàlida per a la síntesi del sistema azatricíclic.

Per altra banda, s'ha assolit la preparació del sistema azatricíclic a partir de la cetona **19**, la qual cosa és d'interès per dos motius:

- i) Demuestra que és possible la formació de sistemes de 2-etiliden-4-azatriciclo[5.2.2.0^{4,8}]undecan-10-ona.
- ii) L'azatricicle **20** és, per si mateix, un potencial intermedi avançat en la síntesi de l'estricnopivotina. En un futur immediat es provarà d'accedir a la

preparació d'aquest alcaloide a partir de **20** mitjançant una reacció d'indolització de Japp-Klingemann.

