



UNIVERSITAT DE BARCELONA



FACULTAT DE FARMÀCIA  
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA i QUÍMICA TERAPÈUTICA

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

XAVIER URBANEJA i BIOSCA

2006

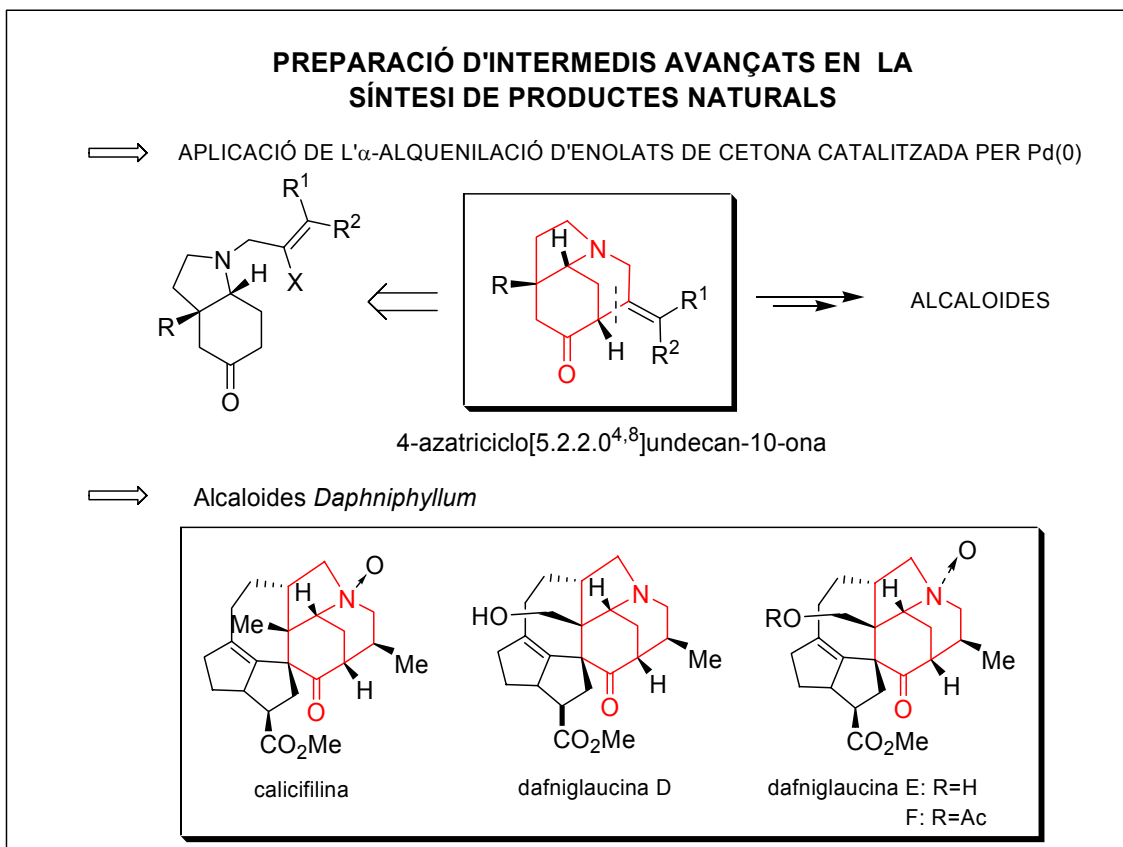
---

**5** SÍNTESI DEL FRAGMENT DE 4-  
AZATRICICLO[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]UNDECAN-10-ONA DE LA  
CALICIFILINA A EMPRANT L'ALQUENILACIÓ  
D'ENOLATS DE CETONA CATALITZADA PER Pd(0)

*Org. Lett.* **2005**, 7, 5461-5464.

---





Un segon objectiu en el camp de la síntesi de productes naturals ha estat iniciar els estudis encaminats a la preparació d'alcaloides *Daphniphyllum* que continguin el sistema de 4-azatriciclo[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]undecan-10-ona.<sup>57-59</sup> Els alcaloides *Daphniphyllum*, són una família de compostos que deriven biogenèticament de l'esqualè i presenten una elevada complexitat estructural.<sup>81</sup> Fa uns anys, Heathcock i col·laboradors van proposar una ruta biogenètica i van desenvolupar síntesis biomimètiques totals de diversos compostos d'aquesta família.<sup>82</sup> Més recentment, el grup de Kobayashi ha renovat l'interès per aquests alcaloides a l'haver aïllat tota una sèrie de compostos nous, biogenèticament més avançats i amb esquelets hidrocarbonats més complexos.<sup>83</sup> En aquest marc, el nostre interès es va

<sup>81</sup> Kobayashi, J.; Morita, H. *Alkaloids Chem. Biol.* **2003**, *60*, 165-205.

<sup>82</sup> (a) Heathcock, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 665-681. (b) Wallace, G. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 450-454 i referències citades.

<sup>83</sup> Més de 60 alcaloides *Daphniphyllum* han estat aïllats, prop de la meitat en els darrers 6 anys. Entre altres, vegeu: (a) Kobayashi, J.; Inaba, Y.; Shiro, M.; Yoshida, N.; Morita,

focalitzar en la calicifilina A<sup>30</sup> i les dafniglaucines D-H.<sup>84</sup> Aquests productes naturals presenten el mateix esquelet, i tret del grau d'oxidació en l'àtom de nitrogen, únicament es diferencien en el substituent en C-5 (segons numeració biogenètica): Un grup metil per a la calicifilina A i un grup hidroximetil per a les dafniglaucines, que pot estar acetilat (F i H). Les dafniglaucines G i H, no representades a la figura, són epimèriques a l'àtom de nitrogen de l'N-òxid, de les E i F, respectivament.

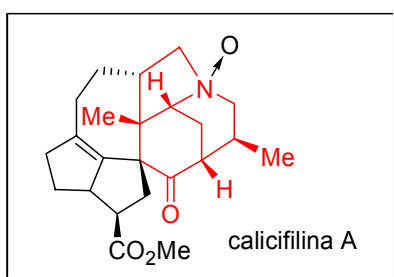
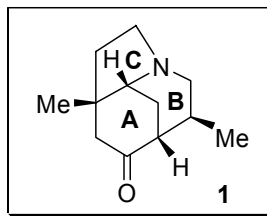
---

H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11402-11408. (b) Morita, H.; Ishioka, N.; Takatsu, H.; Shinzato, T.; Obara, Y.; Nakahata, N.; Kobayashi, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 459-462 i referències citades.

<sup>84</sup> Takatsu, H.; Morita, H.; Shen, Y.-C.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6279-6284.

**OBJECTIU**

**I- PREPARACIÓ DEL SISTEMA AZATRICÍCLIC ABC DE LA CALICIFILINA A**



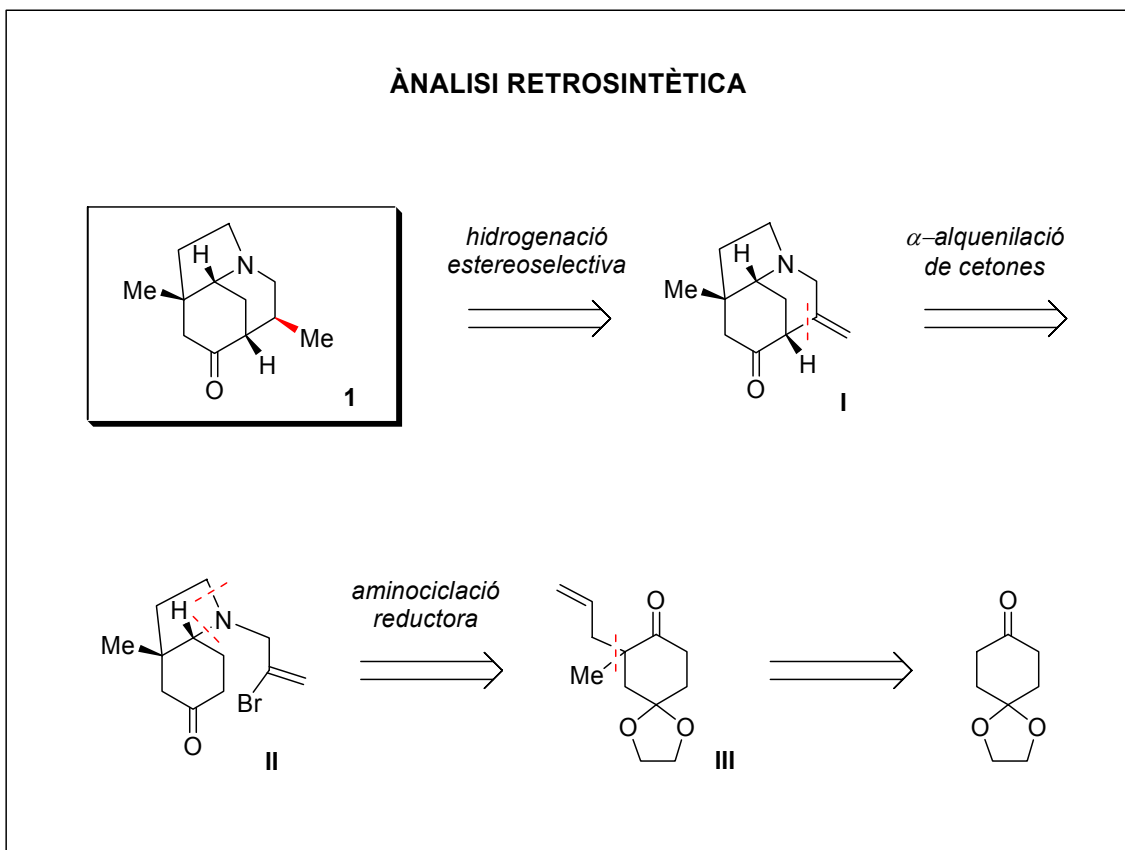
Aïllada de *Daphniphyllum calycinum*

- ⇒ Estructura hexacíclica
- ⇒ 9 centres estereogènics
- ⇒ Activitat citotòxica envers limfoma de murins

Kobayashi, *J. Org. Lett.* **2003**, 5, 2895-2898

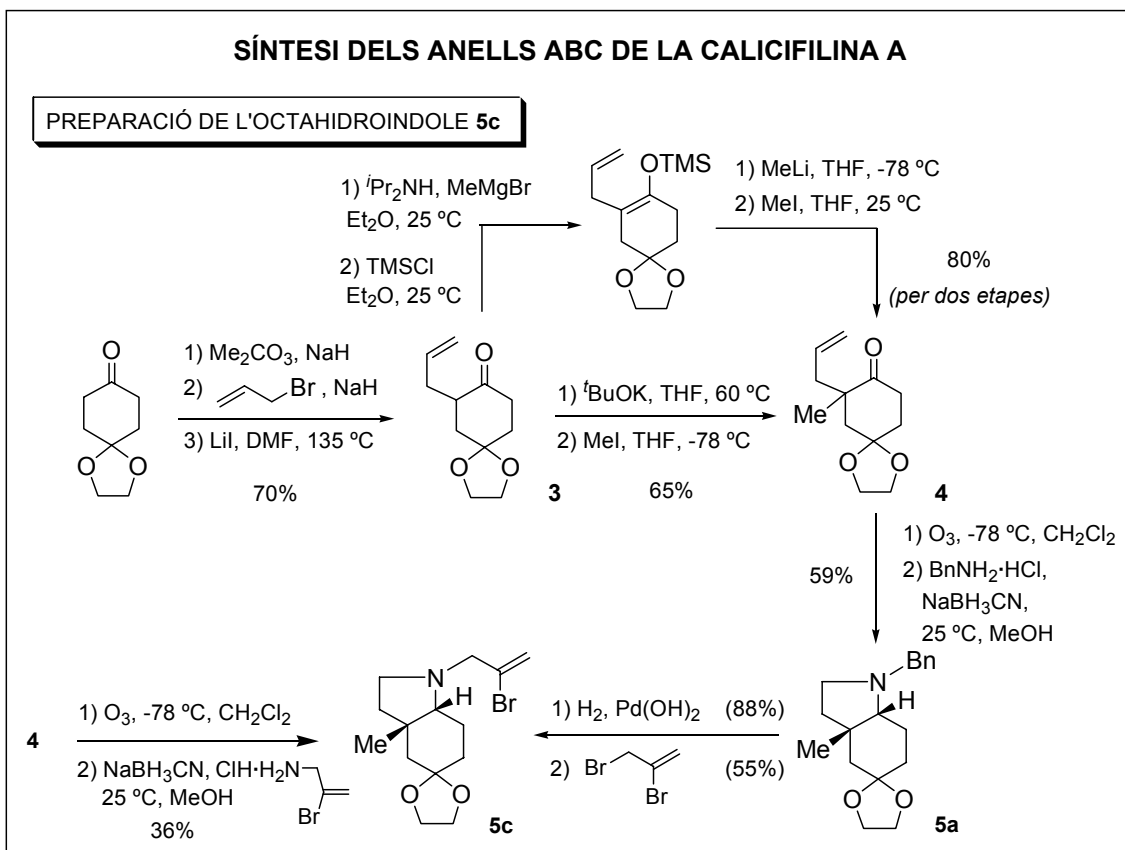
Així doncs, l'objectiu inicial que ens vàrem plantejar va ser la preparació del sistema tricíclic ABC de la calicifilina A, **1**. Aquest alcaloide, aïllat per Kobayashi l'any 2003,<sup>30</sup> presenta una estructura hexacíclica contenint 9 centres estereogènics i se li ha descrit una activitat citotòxica envers limfoma de murins. També cal remarcar que el des-N-òxid de la calicifilina A és l'aglicó de la dafcalicinosidina C, un alcaloide iridoide recentment aïllat.<sup>85</sup>

<sup>85</sup> El Bitar, H.; Nguyen, V. H.; Gramain, A.; Sévenet, T.; Bodo, B. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1094-1099.



L'anàlisi retrosintètica proposada es basa en tres desconnexions principals:

- a) La formació del compost **I** per  $\alpha$ -alquenilació intramolecular de la cetona **II** catalitzada per Pd(0), abastament estudiada en aquesta Tesi.
- b) La preparació de l'octahidroindole **II** via una doble aminació reductora a partir de l'al·lilciclohexanona **III**. Aquesta metodologia ja ha estat referida en el capítol anterior i prèviament desenvolupada en el nostre grup de treball.<sup>61</sup>
- c) Per últim, la hidrogenació del metilè exocíclic en el compost **I** per donar el compost saturat **1**. Aquesta reacció, aparentment fàcil, no es preveu trivial per motius estereoquímics.



Per a l'obtenció de l'octahidroindole **5c**, es va partir del monoetilenacetal de la 1,4-ciclohexandiona, producte comercial, i es va transformar en l'al·lilciclohexanona **3**, tal i com s'ha explicat en la sèrie de l'estricnopivotina.<sup>76</sup> La metilació regioselectiva de **3** es va dur a terme per dos camins diferents:

- i) Alquilació de l'enolat termodinàmic generat amb *tert*-BuOK.<sup>86</sup> Aquesta via va comportar la formació de **4**<sup>87</sup> amb un rendiment del 65%.
- ii) Formació del silil enol èter termodinàmic per reacció de la cetona **3** amb diisopropilamina, bromur de metil magnesi i clorur de trimetilsilil.<sup>88</sup> La

<sup>86</sup> Piers, E.; Boulet, S. L. *Synlett* **1998**, 516-518.

<sup>87</sup> Per a la síntesi enantioselectiva de **4** mitjançant una al·lilació de tipus Tsuji, vegeu: (a) Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044-15045. (b) Mohr, J. T.; Behenna, D. C.; Hamed, A. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 6924-6927.

<sup>88</sup> Krafft, M. E.; Holton, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1345-1348.



posterior reacció amb MeLi i MeI va permetre l'obtenció de **4** amb un 85% de rendiment.

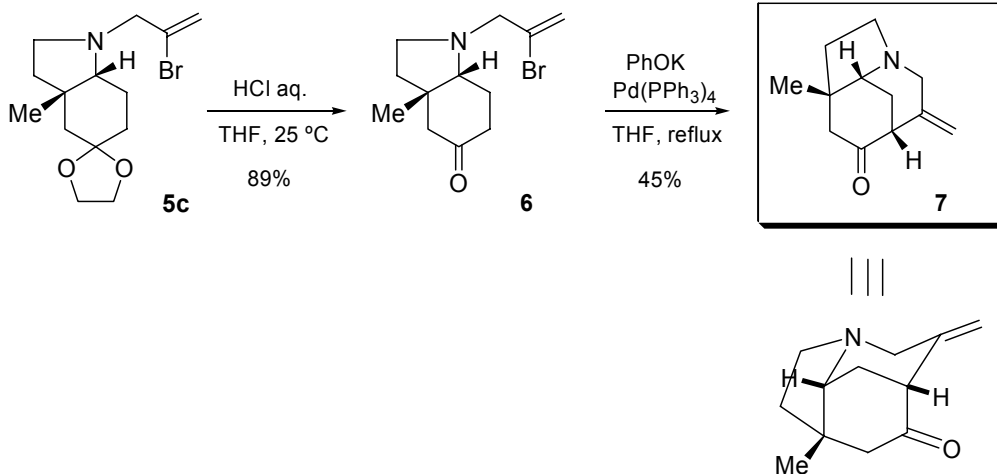
Aquesta cetona obtinguda es va sotmetre a un procés tàndem d'ozonòlisi i doble aminació reductora per generar el producte **5c**. Aquest compost, però, es va formar també per via indirecta a partir de la formació de **5a**, seguit de desbenzilació i posterior alquilació amb 2,3-dibromopropè, evitant així l'ús de la 2-bromoal·lilamina, compost altament tòxic.<sup>89</sup> Malauradament, aquest camí condueix a un rendiment global menor. Cal destacar però, que els processos d'aminociclació van ser estereoselectius, proporcionant únicament els octahidroindoles *cis* **5a** i **5c**.<sup>90</sup>

<sup>89</sup> Bottini, A. T.; Dev, V. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 968-973.

<sup>90</sup> L'estereoquímica *cis* dels compostos **5a** i **5c**, i la conformació preferida en ambdós productes es dedueixen pels espectres de <sup>1</sup>RMN a partir del senyal corresponent al protó metínic H-7a (t, *J* = 2.4 Hz, a  $\delta$  = 2.23 ppm). La multiplicitat i les constants d'acoblament observades són només consistents amb una disposició equatorial del protó H-7a respecte a l'anell carbocíclic.

## SÍNTESI DELS ANELLS ABC DE LA CALICIFILINA A

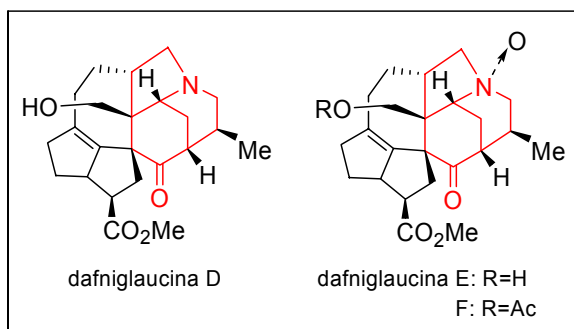
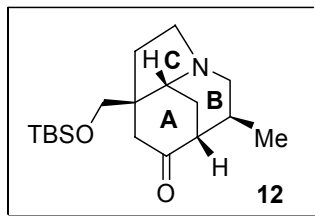
## PREPARACIÓ DE L'AZATRICICLE 7



La posterior hidròlisi del compost **5c** va comportar la formació de la cetona **6**. La ciclació catalitzada per Pd(0) d'aquesta cetona emprant PhOK com a base va conduir a la formació del tricicle **7**, sistema d'anells ABC de la calicifilina A, amb un rendiment del 45%.

**OBJECTIU**

**II- PREPARACIÓ DEL SISTEMA AZATRICÍCLIC ABC DE LES DAFNIGLAUCINES D-H**



Aïlades de *Daphniphyllum glaucescens*

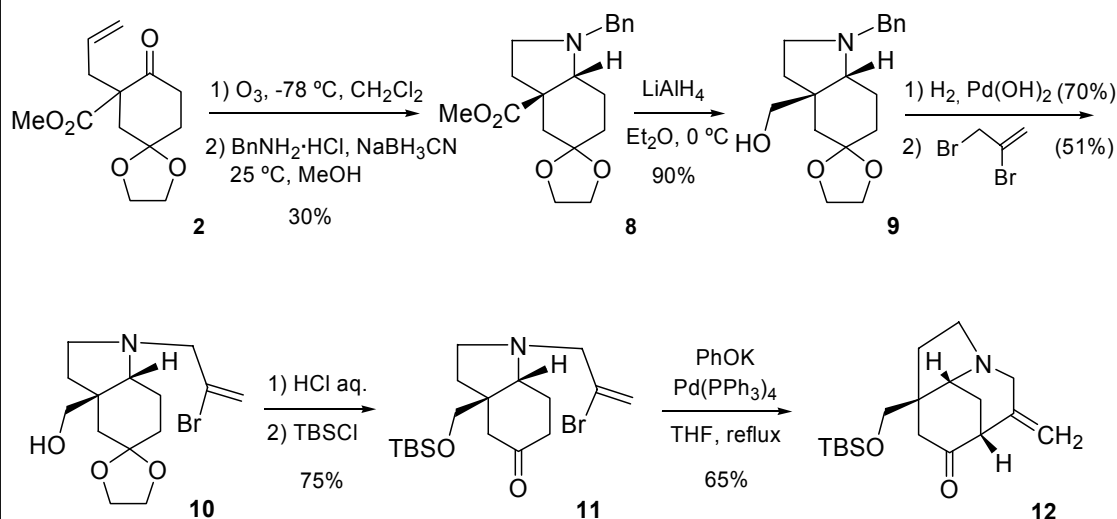
- ⇒ Estructura hexacíclica
- ⇒ 9 centres estereogènics

Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6279-6284

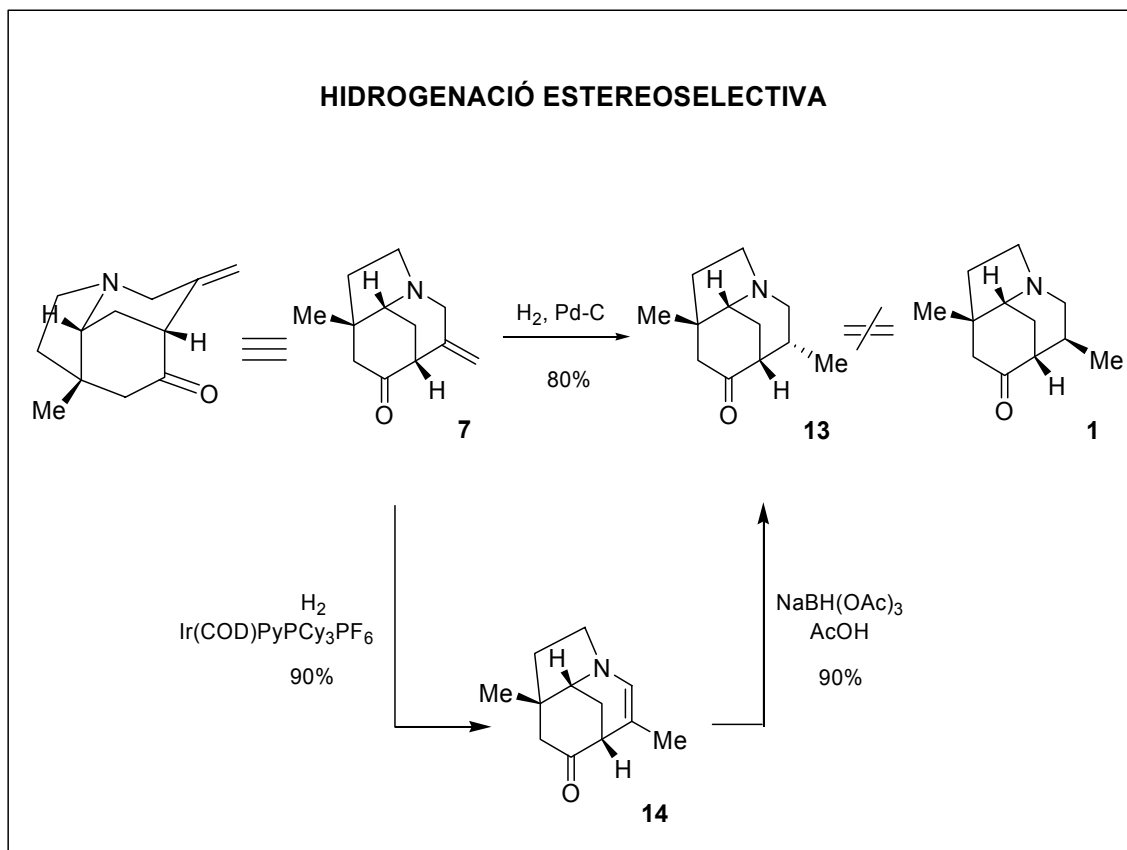
Els bons resultats obtinguts en la preparació de la cetona azatricíclica **7** ens van encoratjar a dur a terme la preparació del sistema tricíclic ABC de les dafniglaucines D-H.<sup>84</sup> Tal i com s'ha comentat amb anterioritat, aquest nucli central és molt semblant al de la calicifilina A. La diferència es troba en el substituent de la posició angular que és un grup hidroximetil enlloc d'un metil.

## SÍNTESI DELS ANELLS ABC DE LA DAFNIGLAUCINA D

## PREPARACIÓ DE L'AZATRICICLE 12



Per a la preparació de l'azatricicle **12** es va partir del  $\beta$ -cetoèster **2**, intermedi comú en ambdues rutes sintètiques, que en ser sotmès a un procés d'aminociclació reductora va generar l'octahidroindole **8**. El procés va ser novament totalment estereoselectiu ja que únicament es va observar la formació del producte *cis*. A continuació, es va reduir el grup èster a alcohol per tractament amb  $\text{LiAlH}_4$ . El compost **9** obtingut es va transformar en **10** per hidrogenació catalitzada per  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  seguida d'alquilació de l'amina secundària generada amb 2,3-dibromopropè. L'hidròlisi de **10** i la posterior protecció del seu alcohol primari amb  $\text{TBSCl}$  van conduir a la formació de la cetona **11**. La ciclació d'aquest compost catalitzada per  $\text{Pd}(0)$  i emprant  $\text{PhOK}$  com a base va proporcionar l'azatricicle **12** amb un rendiment del 65%.



Arribats en aquest punt es va estudiar el procés d'hidrogenació estereoselectiva del doble enllaç exocíclic de l'azatricicle **7** per obtenir el producte final **1**.

L'estructura tridimensional del compost **7** posa de manifest que per dur-se a terme l'hidrogenació estereoselectiva per la cara  $\alpha$  (inferior), el compost hauria d'aproximar-se a la superfície del catalitzador pel costat amb major impediment estèric. D'acord amb les nostres prediccions, la hidrogenació en fase heterogènia catalitzada per  $\text{Pd/C}$  no va comportar l'obtenció del compost desitjat **1**, sinó la del seu epímer **13**.

Per tal de poder capgirar l'estereoselectivitat natural mostrada pel substrat es va pensar en la possibilitat d'un element de control existent dins la pròpia molècula.<sup>91</sup> Així, es va creure que la cetona podria ser un grup

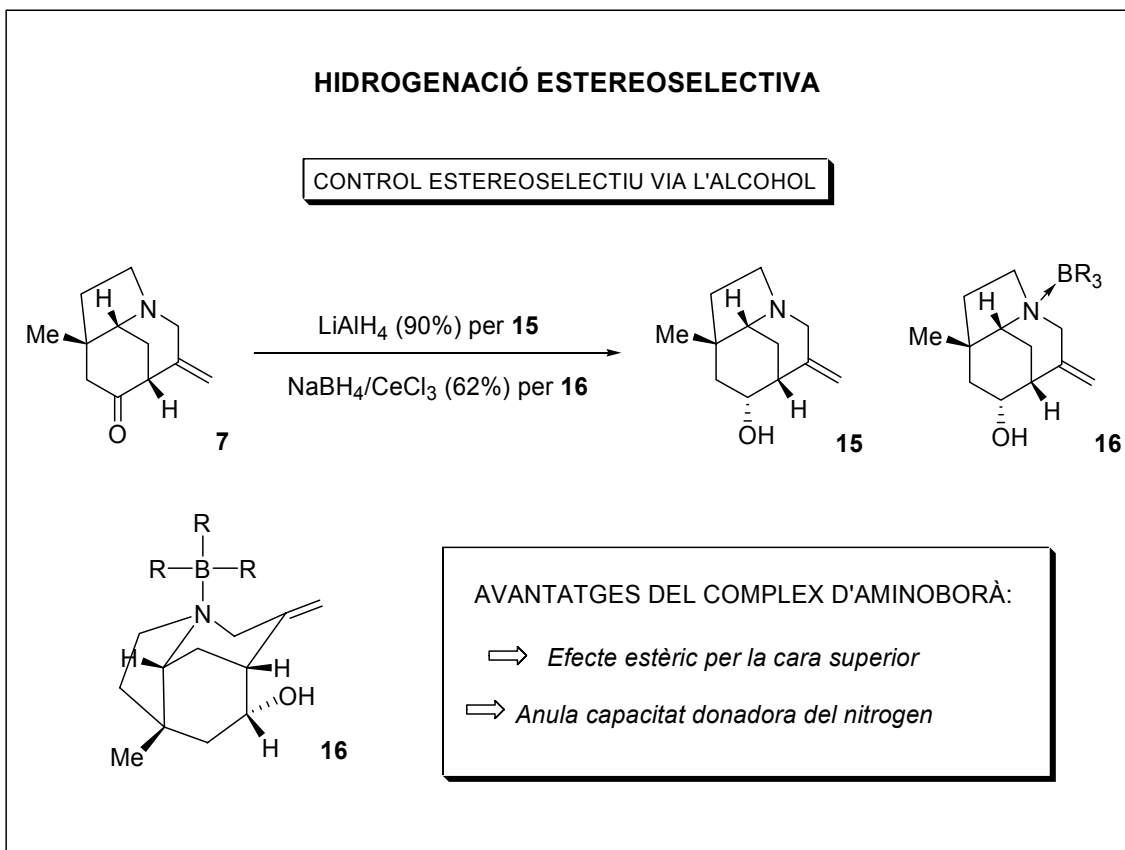
<sup>91</sup> Per a un treball de revisió de reaccions químiques estereocontrolades per grups funcionals del propi substrat, vegeu: Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307-1370.

funcional dirigent en l'hidrogenació. Malauradament, quan el compost **7** es va sotmetre a hidrogenació en presència del catalitzador de Crabtree<sup>92</sup> el procés que va tenir lloc fou la isomerització endocíclica del doble enllaç<sup>93</sup> generant l'enamina **14**. La posterior reducció amb NaBH(OAc)<sub>3</sub> en medi àcid va comportar altra vegada la formació de l'epímer **13**.

---

<sup>92</sup> Aquest catalitzador, Ir[(cod)Py(PCy<sub>3</sub>)]PF<sub>6</sub>, és conegut per participar en reaccions d'hidrogenació dirigides per grups funcionals que contenen oxigen: Crabtree, R. H.; Davis, M. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2655-2661.

<sup>93</sup> La isomerització d'un doble enllaç catalitzada per Ir[(cod)Py(PCy<sub>3</sub>)]PF<sub>6</sub> ha estat recentment observada: Krel, M.; Lallemand, J.-Y.; Guillou, C. *Synlett* **2005**, 2043-2046.



Donat que la cetona com a grup funcional no va donar el resultat esperat es va pensar en la reducció del tricicle **7** a l'alcohol corresponent. El grup hidroxil format podria dirigir la hidrogenació per la cara  $\alpha$  (inferior) per coordinació amb el catalitzador emprat.

La reducció de la cetona **7** amb  $\text{LiAlH}_4$  va comportar la formació de l'alcohol **15**, mentre que amb  $\text{NaBH}_4\text{-CeCl}_3$  es va obtenir, sorprenentment, el complex aminoborànic **16**. Aquest compost ens va semblar ser de major interès que l'alcohol **15** perquè podria controlar l'estereoselectivitat del procés per dos motius:

**a)** La presència del bor genera un impediment estèric per la cara  $\beta$  (superior).<sup>94</sup>

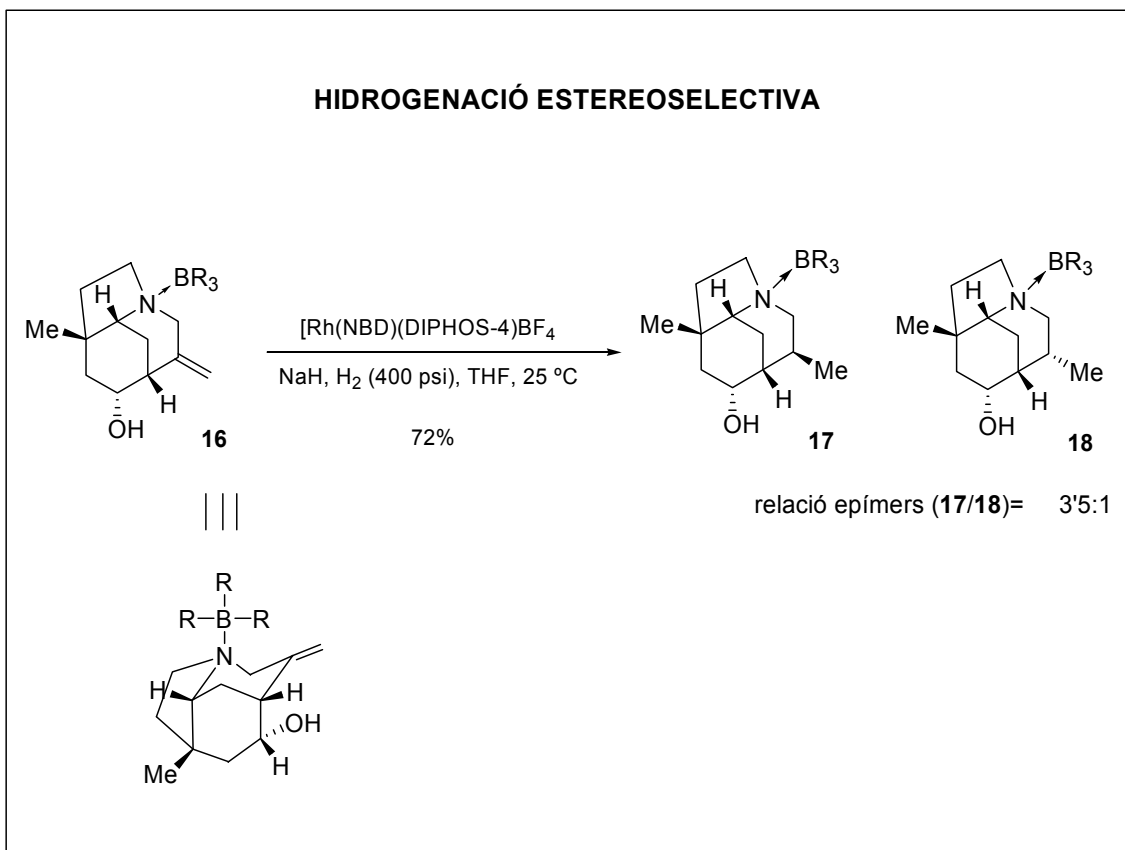
<sup>94</sup> Per a un exemple d'hidrogenació estereocontrolada per formació d'un complex aminoborànic, vegeu: Rejzek, M.; Stockman, R. A.; Hughes, D. L. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 73-83.

**b)** A més, anul·la la capacitat donadora del nitrogen fent que no pugui interferir amb el metall catalitzador de la reacció d'hidrogenació.<sup>95</sup>

---

<sup>95</sup> Thompson, H. W.; Wong, J. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4270-4276, i referències citades.

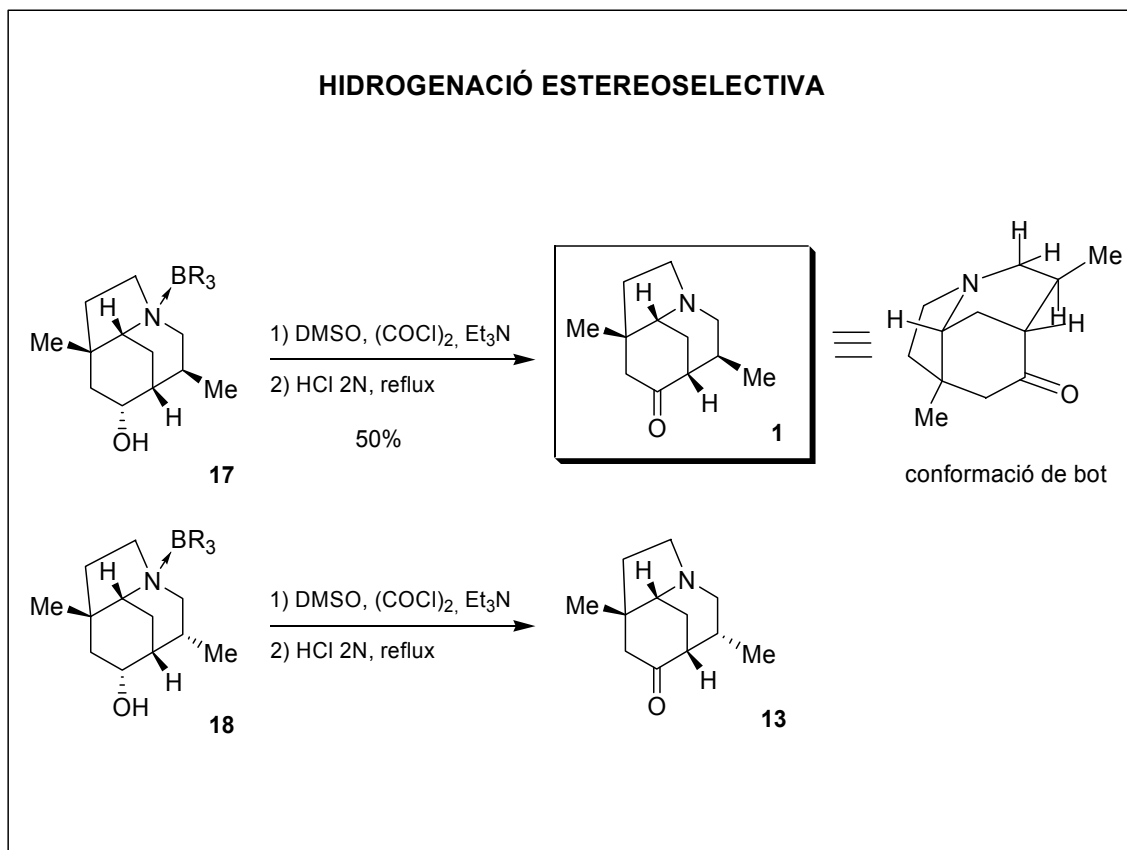




L'hydrogenació del complex aminoborànic **16** catalitzada per Rodi,  $[\text{Rh(NBD)(DIPHOS-4)}]\text{BF}_4$ ,<sup>96</sup> va conduir a la formació d'una mescla de dos productes. El compost majoritari va resultar ser **17**, tot i que també es va poder detectar i aïllar l'isòmer **18**. Per estudis de RMN, l'alcohol **17** va mostrar una estereoquímica oposada a l'epímer **13** en la posició hydrogenada.

Per altra banda, l'hydrogenació del mateix compost **16** amb el catalitzador de Crabtree va comportar l'obtenció d'un cru de reacció molt més complex, implicant la formació de subproductes i amb una disminució important del rendiment.

<sup>96</sup> (a) Evans, D. A.; Morrissey, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3866-3868. (b) Peng, X.; Bondar, D.; Paquette, L. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9589-9598.



L'oxidació de l'alcohol **17** i posterior hidròlisi per tal de trencar el complex aminoborànic format,<sup>97</sup> va permetre l'obtenció del producte tricíclic **1** amb un 50% de rendiment. Paral·lelament, el mateix tractament per l'alcohol **18** va conduir a la formació de **13**, epímer del producte final **1**.

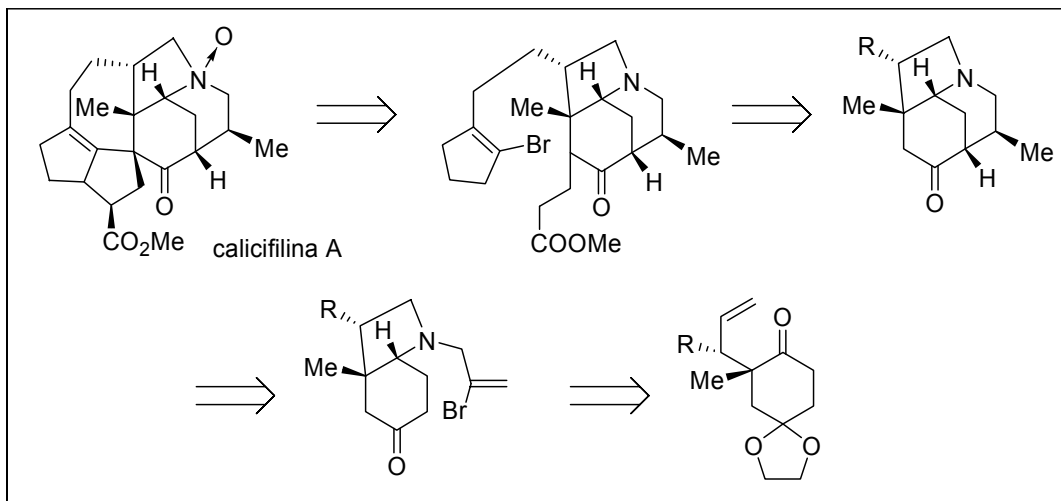
Cal comentar que la cetona **13** obtinguda per aquesta via és idèntica en tots els aspectes a la que s'obté via hidrogenació catalitzada per Pd/C.

Els estudis de RMN realitzats per la cetona **1** van servir per confirmar l'estereoquímica, al mateix temps que es va posar de manifest l'elevada similitud que guarda aquest compost preparat al laboratori amb els productes naturals aïllats,<sup>30,84,85</sup> on el seu anell de piperidina pren la mateixa conformació de bot.

<sup>97</sup> Per a l'ús de borans que bloquegen la reactivitat de l'àtom de nitrogen en química d'alcaloides, vegeu: White, J. D.; Amedio, J. C.; Gut, S.; Ohira, S.; Jayashinge, L. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2270-2284.

### CONCLUSIONS

- OBJECTIU COMPLERT  $\Rightarrow$  Ruta d'accés al sistema azatricíclic de la calicifilina A i de les Dafniglaucines D-H
- FUTUR IMMEDIAT  $\Rightarrow$  Síntesi total



En resum, els estudis encaminats a la síntesi de la calicifilina A han permès establir una ruta d'accés al sistema azatricíclic d'aquest producte natural mitjançant una seqüència sintètica que implica les següents etapes:

- a) Formació del nucli d'octahidroindole mitjançant una ozonòlisi i doble aminació reductora.
- b) Tancament de l'anell emprant l'alquenilació de cetones catalitzada per Pd(0).
- c) Hidrogenació estereocontrolada del metilè exocíclic.

La via d'accés obre el camí per a la síntesi total de l'alcaloide de referència i de les dafniglaucines D-H. Per a la realització d'aquest futur objectiu seria necessària una ciclohexanona adequadament substituïda en la cadena lateral, i la cetona de l'azatricicle hauria de permetre la formació de la resta d'enllaços estratègics tal com es representa en la figura adjunta.