



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

---

# 6

## CONCLUSIONS

---

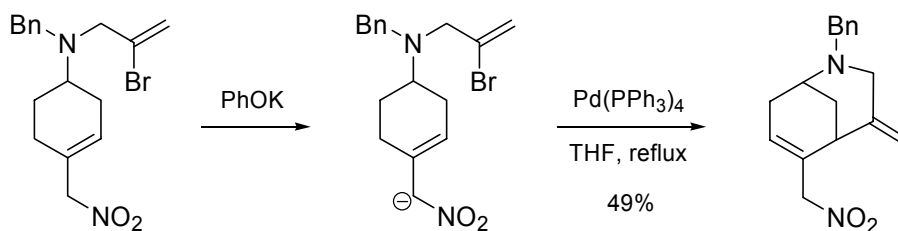


Tal i com s'ha pogut veure, aquesta Tesi Doctoral consta de dues parts ben diferenciades. La primera part s'ha centrat en els estudis metodològics de l'acoblament intramolecular d'enolats de cetona o nucleòfils relacionats i halurs de vinil o d'aril catalitzat per Pd(0). La segona part, en canvi, ha prèss un caire més sintètic, en el qual s'ha aplicat aquesta metodologia en la preparació d'intermedis avançats en la síntesi dels productes naturals estriçonopivotina i calicifilina A.

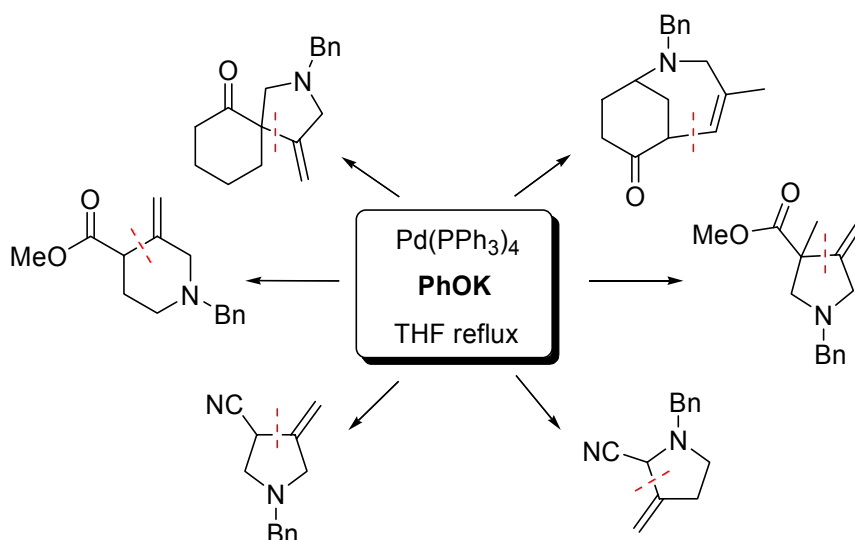
Pel que fa als estudis metodològics, i en base als objectius prèviament fixats, es pot concloure que,

- S'ha aconseguit dur a terme l'acoblament intramolecular dels nitronats  $\beta,\gamma$ -insaturats amb halurs tant de vinil com d'aril. El procés que es pretenia és de gran complexitat. Tot i això, s'han trobat unes condicions

que permeten l'obtenció dels productes de ciclació amb rendiments acceptables.

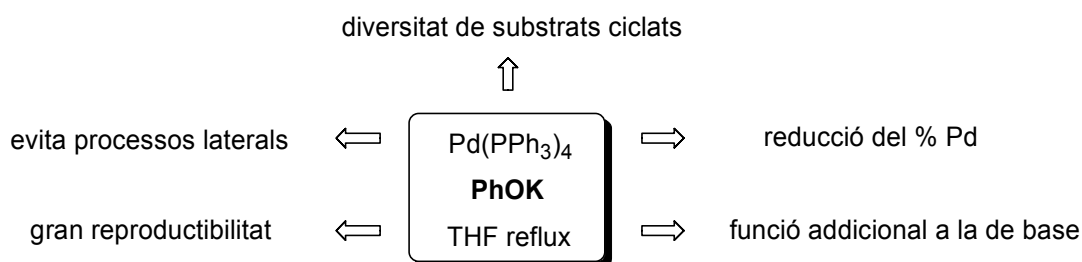


▪ Aquestes mateixes condicions de ciclació han estat assajades amb èxit sobre altres nucleòfils relacionats com són els enolats de cetona, els enolats d'èster i els anions de nitril.



▪ El resultat obtingut ha permès constatar que el PhOK és una base molt adequada per aquest tipus d'acoblements. El seu ús augmenta l'eficiència del sistema catalític. S'eviten processos laterals i la quantitat de catalitzador es pot reduir. La reacció és molt reproducible i no és necessari prendre precaucions especials. L'efectivitat d'aquesta base és quelcom sorprenent, però es pot entendre si el PhOK tingués una funció addicional a la de base. Per aquest motiu creiem en l'existència d'un intermedi estable

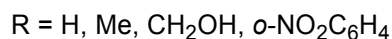
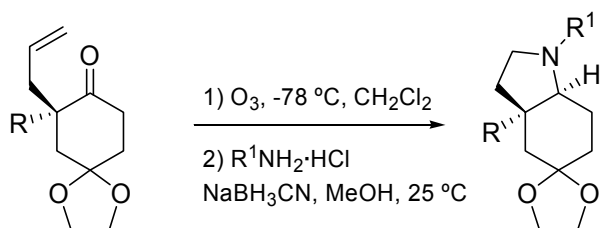
pal·ladi-fenòxid que facilitaria l'enolització dels compostos per coordinació amb el grup carbonil.



▪ Les condicions de reacció en l'acoblament intramolecular d'enolats de cetona i halurs de vinil catalitzat per Pd(0), desenvolupades en aquesta Tesi Doctoral, es poden considerar com les més generals descrites dins el moment. D'entre les diferents condicions de reacció que es poden trobar a la literatura, les que utilitzen PhOK com a base són les s'han aplicat a una major varietat de substrats amb èxit.

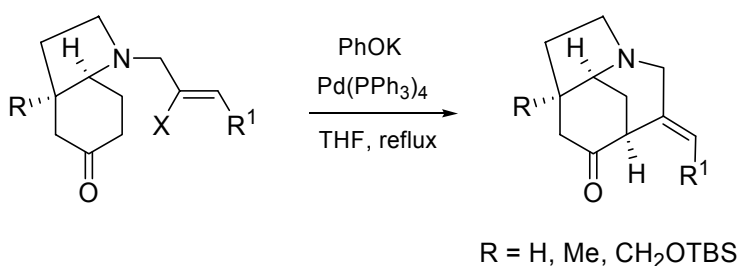
Pel que fa a l'aplicació directa de la metodologia en l'aproximació a la síntesi de productes naturals es pot concloure que,

▪ El procés d'ozonòlisi i doble aminació reductora intramolecular de derivats de 2-al·lilciclohexanones condueix de manera entre exclusiva i molt majoritària a la formació de *cis*-octahidroindol-5-ones, en funció del substituent addicional present en el carboni substituït pel grup al·lil. El procediment s'ha desenvolupat en compostos on el substituent addicional ha estat hidrogen, metil, hidroximetil i *o*-nitrofenil.



▪ Els estudis realitzats en el camp de la síntesi de l'estricnopivotina i la calicifilina A han permès comprovar la factibilitat del procediment estudiat d'alquenilació d'enolats catalitzada per Pd(0) envers la seva aplicació a la síntesi total d'aquests productes naturals.

El tractament de *N*-(2-halo-2-alquenil)octahidroindol-5-ones amb una quantitat subestequiomètrica de Pd(0), d'entre el 5 i el 20%, i en medi bàsic de PhOK permet l'obtenció del sistema de 4-azatriciclo[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]undecan-10-ona, en els casos en els que el substituent en el carboni C-3a no sigui de tipus *o*-nitrofenil o *o*-(*N,N*-dimetilamino)fenil. El procediment no sols permet la formació d'un enllaç clau sinó que en el mateix moment de la ciclació deixa instal·lades dues funcionalitzacions de gran interès per a la posterior modificació del sistema azatricíclic com són el grup cetònic i l'agrupació alquenílica.



▪ Els resultats sintètics obtinguts en el camp de l'estricnopivotina i la calicifilina A obren noves perspectives per intentar la síntesi total d'aquests productes naturals, ja sigui modificant elements estructurals en el cas de l'estricnopivotina o incorporant substituents més elaborats per continuar la via de síntesi proposada en el cas de la calicifilina A.