

TESI DOCTORAL

**Aproximacions als Alcaloides de
Securinega. Síntesi de la
Virosecurinina**

Marta Ballbè Mohedano

Juny, 2004

Memòria presentada per aspirar al grau de
Doctor en Química per Marta Ballbè Mohedano

Marta Ballbè Mohedano

Vist i plau

Dr. Pere de March Centelles

Dr. Ramon Alibés Arqués

Bellaterra, Juny de 2004

ÍNDEX

I- INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS.....	1
1. ALCALOIDES DE <i>SECURINEGA</i>	3
2. PRECEDENTS BIBLIOGRÀFICS.....	5
3. ANÀLISIS RETROSINTÈTIQUES DE LA PRESENT TESI DOCTORAL.....	9
4.OBJECTIUS.....	12
II- RUTA A.....	15
1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS: FORMACIÓ DELS ANELLS A I B.....	17
1.1. Conceptes generals de cicloaddicions 1,3-dipolars a nitrones.....	17
1.1.1. Reactivitat.....	19
1.1.2. Regioselectivitat.....	20
1.1.3. Estereoselectivitat.....	21
1.2. Síntesi de la nitrona 1-òxid de 2,3,4,5-tetrahidropiridina, 5	21
1.3. Síntesi d'(<i>E</i>)-6-benziloxi-4-oxo-2-hexenoat de metil, 7	23
1.4. Cicloaddició 1,3-dipolar d'1-òxid de 2,3,4,5-tetrahidropiridina, 5 , a (<i>E</i>)-6-benziloxi-4-oxo-2-hexenoat de metil, 7	25
1.5. Síntesi de (2 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i> ,3 <i>aRS</i>)-2-[(1 <i>RS</i>)-3-benziloxi-1-mesiloxipropil]hexahidro-2 <i>H</i> -isoxazolo[2,3- <i>a</i>]piridina-3-carboxilat de metil, <i>exo-treo</i> 17	27
1.6. Síntesi d'(1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-3-(2-benziloxietil)-2-hidroxiindolizidina-1-carboxilat de metil, 18	28
2. INTENTS DE FORMACIÓ DE L'ANELL DE BUTENOLIDA (ANELL D).....	30
2.1. Objectius bàsics en aquest capítol.....	30
2.2. Síntesi d'(1 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,8 <i>aSR</i>)-3-(2-benziloxietil)indolizidina-1-carboxilat de metil, 19	31
2.3. Síntesi de (3 <i>RS</i> ,8 <i>aRS</i>)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, 21	35
2.4. Estudi de les oxidacions de la metilenindolizidina 21	39
2.4.1. Oxidacions de la indolizidina 21 amb àcid <i>m</i> -cloroperbenzoic.....	39
2.4.2. Intents d'oxidació de la indolizidina 21 amb <i>para</i> -periodat sòdic i tetraòxid d'osmi... 2.4.3. Intents de dihidroxilació del doble enllaç de 21 amb Me ₃ NO i OsO ₄	42
2.4.4. Intents de formació de la bromohidrina a partir del doble enllaç de 21	43
2.4.4. Intents de formació de la bromohidrina a partir del doble enllaç de 21	44
2.5. Obtenció d'(1 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,8 <i>aSR</i>)-3-(2-benziloxietil)indolizidina-1-carbaldehid, 36 , i (<i>E</i>)- i (<i>Z</i>)-3-[(1 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i> ,8 <i>aRS</i>)-3-(2-benziloxietil)indolizidin-1-il]acrilat de metil, 37 i 38	45
2.5.1. Obtenció d'(1 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,8 <i>aSR</i>)-3-(2-benziloxietil)indolizidina-1-carbaldehid, 36	45
2.5.2. Obtenció d'(<i>E</i>)- i (<i>Z</i>)-3-[(1 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i> ,8 <i>aRS</i>)-3-(2-benziloxietil)indolizidin-1-il]acrilat de metil, 37 i 38	45
2.6. Intents d'hidroxilació de la posició al·lílica de 37 i 38	47
2.6.1. Utilitzant diòxid de seleni i àcid acètic com a dissolvent.....	49

2.6.2. Utilitzant diòxid de seleni i metanol com a dissolvent.....	50
2.6.3. Utilitzant diòxid de seleni i hidroperòxid de <i>tert</i> -butil.....	53
2.7. Intent d'obtenció d'(<i>E</i>)-3-[(3 <i>RS</i> ,8 <i>aSR</i>)-3-(2-benziloxietil)-1-bromoindolizidin-1-il]acrilat de metil, 46	53
3. CONSIDERACIONS FINALS.....	54
III- RUTA B	55
1. INTRODUCCIÓ.....	57
2. FORMACIÓ DE L'ANELL DE BUTENOLIDA (ANELL D).....	58
2.1. Síntesi d'(<i>S</i>)-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, 48	58
2.2. Síntesi d'(<i>S</i>)-2-formilpiperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, 49	59
2.3. Obtenció d'una barreja de (2 <i>S</i>)-2-[(1 <i>R</i>)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1-hidroxiopropil]piperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil i el seu diastereòmer (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>), 52	60
2.4. Síntesi de (2 <i>S</i>)-2-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propionil]piperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, 53	63
2.5. Obtenció d'una barreja de (2 <i>S</i>)-2-[(1 <i>R</i>)-1-acriloïloxi-1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-2-propenil]piperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, 56 , i el seu diastereòmer (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>), 57	65
2.5.1. Reaccions entre (2 <i>S</i>)-2-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propionil]piperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, 53 , i bromur de vinilmagnesi.....	65
2.5.2. Reaccions de 53 amb bromur de vinilmagnesi i clorur d'acriloïl.....	67
2.6. Obtenció de (2 <i>S</i>)-2-[(2 <i>R</i>)-2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-5(2 <i>H</i>)-oxo-2-furil]piperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, 60 , i el seu diastereòmer (2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>), 61	70
2.6.1. Conceptes fonamentals de la reacció de metàtesi d'olefines.....	70
2.6.2. <i>Ring-closing metathesis</i> (RCM) d'una barreja 6/1 de 56 i 57	73
3. FORMACIÓ DEL TERCER ANELL (ANELL C).....	78
3.1. Desprotecció de l'acetal de 60 i 61 i reacció de Wittig amb iodometilentrifenilfosforà, 65	79
3.1.1. Intents de desprotecció de l'acetal de 60 i 61	79
3.1.2. Reacció de Wittig dels aldehids 62 i 63 amb iodometilentrifenilfosforà, 65 , generat <i>in situ</i>	80
3.2. Ciclació dels iodoalquens 66 i 67 mitjançant una reacció de Heck.....	83
3.2.1. Conceptes fonamentals de la reacció de Heck.....	84
3.2.2. Obtenció de (2 <i>S</i>)-2-[(7 <i>aR</i>)-2(6 <i>H</i>)-oxo-7,7 <i>a</i> -dihidro-7 <i>a</i> -benzofuranil]piperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, 68	85
3.2.3. Obtenció de (2 <i>S</i>)-2-[(7 <i>aS</i>)-2(6 <i>H</i>)-oxo-7,7 <i>a</i> -dihidro-7 <i>a</i> -benzofuranil]piperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, 69	87

4. FORMACIÓ DE L'ÚLTIM ANELL DE L'ESTRUCTURA DELS ALCALOIDES	
TIPUS SECURININA (ANEL·L B).....	88
4.1. Obtenció de la virosecurinina, (+)- 1	88
4.2. Obtenció de l'alo securinina, (-)- 2	92
IV- RESUM I CONCLUSIONS	95
V- PART EXPERIMENTAL	99
OBSERVACIONS GENERALS.....	101
1. PART EXPERIMENTAL DE LA RUTA A.....	103
1.1. Obtenció de benzil 3-butenil èter, 10	103
1.2. Obtenció de (\pm) 4-benziloxi-1,2-butandiol, 11	103
1.3. Obtenció d'(<i>E</i>)-6-benziloxi-4-hidroxi-2-hexenoat de metil, 6	104
1.4. Obtenció d'(<i>E</i>)-6-benziloxi-4-oxo-2-hexenoat de metil, 7	105
1.5. Cicloadició 1,3-dipolar d'1-òxid de 2,3,4,5-tetrahidropiridina, 5 , a	
(<i>E</i>)-6-benziloxi-4-oxo-2-hexenoat de metil, 7	106
1.5.1. Obtenció d'1-hidroxipiperidina, 4	106
1.5.2. Obtenció d'1-òxid de 2,3,4,5-tetrahidropiridina, 5	106
1.5.3. Reacció de cicloadició 1,3-dipolar.....	107
1.6. Reducció de (2 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i> ,3 <i>aRS</i>)-2-(3-benziloxipropionil)hexahidro-2 <i>H</i> -	
isoxazolo[2,3- <i>a</i>]piridina-3-carboxilat de metil, <i>exo</i> -ester, 12 , amb L-Selectride [®]	109
1.7. Obtenció de (2 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i> ,3 <i>aRS</i>)-2-[(1 <i>RS</i>)-3-benziloxi-1-	
mesiloxipropil]hexahidro-2 <i>H</i> -isoxazolo[2,3- <i>a</i>]piridina-3-carboxilat de metil, 17	110
1.8. Obtenció d'(1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-3-(2-benziloxietil)-2-hidroxiindolizidina-1-	
carboxilat de metil, 18	111
1.9. Obtenció d'(1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-3-(2-benziloxietil)-2-	
<i>O</i> -tiocarbonilimidazoilindolizidina-1-carboxilat de metil, 25	112
1.10. Obtenció d'(1 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,8 <i>aSR</i>)-3-(2-benziloxietil)indolizidina-1-carboxilat de metil, 19	113
1.11. Obtenció d'(1 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,8 <i>aSR</i>)-3-(2-benziloxietil)-1-hidroximetilindolizidina, 20	114
1.12. Obtenció d'(1 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,8 <i>aSR</i>)-3-(2-benziloxietil)-1-(<i>o</i> -nitrofenilselenometil)indolizidina, 26	115
1.13. Obtenció de (3 <i>RS</i> ,8 <i>aRS</i>)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, 21	117
1.13.1. Oxidació d'(1 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,8 <i>aSR</i>)-3-(2-benziloxietil)-1-	
(<i>o</i> -nitrofenilselenometil)indolizidina, 26 , amb aigua oxigenada.....	117
1.13.2. Oxidació d'(1 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,8 <i>aSR</i>)-3-(2-benziloxietil)-1-	
(<i>o</i> -nitrofenilselenometil)indolizidina, 26 , amb aigua oxigenada en medi àcid.....	118

1.14. Oxidació de (3 <i>RS</i> ,8 <i>aRS</i>)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, 21 ,	
amb àcid <i>m</i> -cloroperbenzoic en medi àcid.....	119
1.14.1. Utilitzant 1.1 equivalents de TFA.....	119
1.14.2. Utilitzant 2.0 equivalents de TFA.....	120
1.15. Intent d'oxidació de (3 <i>RS</i> ,8 <i>aRS</i>)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, 21 ,	
amb àcid <i>m</i> -cloroperbenzoic en presència d'eterat de trifluorur de bor.....	121
1.16. Intent de reducció d' <i>N</i> -òxid d'(1 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i> ,8 <i>aRS</i>)-3-(2-benziloxietil)-	
1-hidroxi-1-hidroximetilindolizidina, 28 , amb bisulfít sòdic.....	121
1.17. Intent de reducció d' <i>N</i> -òxid de (3 <i>RS</i> ,8 <i>aRS</i>)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, 27 ,	
a (3 <i>RS</i> ,8 <i>aRS</i>)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, 21 , amb indi.....	122
1.18. Obtenció de iodur de (3 <i>RS</i> ,8 <i>aRS</i>)-3-(2-benziloxietil)- <i>N</i> -metil-1-metilenindolizidini, 29	122
1.19. Obtenció de bromur de (3 <i>RS</i> ,8 <i>aRS</i>)- <i>N</i> -benzil-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidini, 31	123
1.20. Intent d'epoxidació de iodur de (3 <i>RS</i> ,8 <i>aRS</i>)-3-(2-benziloxietil)- <i>N</i> -metil-1-	
metilenindolizidini, 29 , amb <i>m</i> -CPBA.....	123
1.21. Intent d'epoxidació de bromur de (3 <i>RS</i> ,8 <i>aRS</i>)- <i>N</i> -benzil-3-	
(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidini, 31 , amb <i>m</i> -CPBA.....	124
1.22. Intents d'oxidació del doble enllaç de (3 <i>RS</i> ,8 <i>aRS</i>)-3-(2-benziloxietil)-1-	
metilenindolizidina, 21 , amb Na ₃ H ₂ IO ₆ i OsO ₄	124
a. Utilitzant 2.2 equivalents de Na ₃ H ₂ IO ₆ / 0.034 equivalents de OsO ₄ i	
20 h de reacció.....	124
b. Utilitzant 2.2 equivalents de Na ₃ H ₂ IO ₆ / 0.034 equivalents de OsO ₄ i	
5 h de reacció.....	125
c. Utilitzant 2.2 equivalents de Na ₃ H ₂ IO ₆ / 0.35 equivalents de OsO ₄ i	
5 h de reacció.....	125
d. Utilitzant 2.2 equivalents de Na ₃ H ₂ IO ₆ / 0.15 equivalents de OsO ₄ i	
5 h de reacció.....	125
e. Utilitzant 2.2 equivalents de Na ₃ H ₂ IO ₆ / 0.15 equivalents de OsO ₄ i	
2 h de reacció.....	125
1.23. Intents de dihidroxilació del doble enllaç de	
(3 <i>RS</i> ,8 <i>aRS</i>)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, 21 , amb Me ₃ NO i OsO ₄	126
a. Utilitzant 1.3 equivalents de Me ₃ NO·2H ₂ O i 0.0016 equivalents de OsO ₄	126
b. Utilitzant 1.3 equivalents de Me ₃ NO i 0.035 equivalents de OsO ₄	126
c. Utilitzant 1.1 equivalents de Me ₃ NO i 0.034 equivalents de OsO ₄	126
1.24. Intents de formació de la bromohidrina a partir del doble enllaç de	
(3 <i>RS</i> ,8 <i>aRS</i>)-3-(2-benziloxietil)-1-metilenindolizidina, 21	127
a. Utilitzant com a dissolvent una mescla CH ₃ CN/THF/H ₂ O (5/5/1) i	
a temperatura ambient.....	127
b. Utilitzant com a dissolvent una mescla CH ₃ CN/H ₂ O (1/1) i	
a temperatura ambient.....	127

c. Utilitzant com a dissolvent una mescla CH ₃ CN/H ₂ O (1/1) i a -15 °C.....	127
1.25. Obtenció d'(1 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,8 <i>aSR</i>)-3-(2-benziloxietil)indolizidina-1-carbaldehid, 36 ,	
i (<i>E</i>)- i (<i>Z</i>)-3-[(1 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i> ,8 <i>aRS</i>)-3-(2-benziloxietil)indolizidin-1-il]acrilat de metil, 37 i 38	128
a. Fent la reacció de Wittig a 0 °C.....	128
b. Fent la reacció de Wittig a 40 °C.....	129
1.26. Intents d'hidroxilació de la posició al·lílica de 37 i 38	130
a. Utilitzant inicialment 1.1 equivalents de SeO ₂ , HAcO com a dissolvent i a temperatura ambient.....	130
b. Utilitzant inicialment 1.4 equivalents de SeO ₂ , HAcO glacial com a dissolvent i a reflux.....	131
c. Utilitzant 1.1 equivalents de SeO ₂ i MeOH com a dissolvent.....	131
d. Utilitzant 0.5 equivalents de SeO ₂ /2 equivalents de TBHP i CH ₂ Cl ₂ com a dissolvent... ..	132
e. Utilitzant 1.1 equivalent de SeO ₂ /4 equivalents de TBHP i CH ₂ Cl ₂ com a dissolvent.....	132
1.27. Intent d'obtenció d'(<i>E</i>)-3-[(3 <i>RS</i> ,8 <i>aSR</i>)-3-(2-benziloxietil)-1-bromoindolizidin-1-il]acrilat de metil, 46	133
2. PART EXPERIMENTAL DE LA RUTA B.....	134
2.1. Obtenció d'(<i>S</i>)-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, 48	134
2.2. Obtenció d'(<i>S</i>)-2-formilpiperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, 49	135
2.3. Obtenció d'una barreja de (2 <i>S</i>)-2-[(1 <i>R</i>)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-1-hidroxipropil]piperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil i el seu diastereòmer (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>), 52	136
2.4. Obtenció de (2 <i>S</i>)-2-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propionil]piperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, 53	137
2.5. Reaccions entre (2 <i>S</i>)-2-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propionil]piperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, 53 , i bromur de vinilmagnesi.....	138
a. A temperatura ambient i addicionant 1.3 equivalents de bromur de vinilmagnesi.....	138
b. A temperatura ambient i addicionant 2 equivalents de bromur de vinilmagnesi.....	139
c. A 40 °C i addicionant 1.3 equivalents de bromur de vinilmagnesi.....	139
d. A 40 °C i addicionant 2 equivalents de bromur de vinilmagnesi.....	140
2.6. Obtenció d'una barreja de (2 <i>S</i>)-2-[(1 <i>R</i>)-1-acriiloïloxi-1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-2-propenil]piperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, 56 , i el seu diastereòmer (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>), 57	140
2.7. Obtenció de (2 <i>S</i>)-2-[(2 <i>R</i>)-2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-5(2 <i>H</i>)-oxo-2-furil]piperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, 60 , i el seu diastereòmer (2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>), 61	142
2.8. Obtenció de (2 <i>S</i>)-2-[(2 <i>R</i>)-2-[(<i>Z</i>)-4-iodo-3-butenil]-5(2 <i>H</i>)-oxo-2-furil]piperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, 66 , i (2 <i>S</i>)-2-[(2 <i>S</i>)-2-[(<i>Z</i>)-4-iodo-3-butenil]-5(2 <i>H</i>)-oxo-2-furil]piperidina-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil, 67	144
2.8.1. Obtenció de iodur de iodometiltrifenilfosfoni, 64	144
2.8.2. Desprotecció de l'acetal de 60/61 i reacció de Wittig amb iodometiltrifenilfosforà, 65	144
2.8.2.a. Intents de desprotecció de l'acetal de 60/61	144
a. Utilitzant 10% de <i>p</i> -TsOH inicialment i a temperatura ambient.....	144
b. Utilitzant 30% de <i>p</i> -TsOH i a 45 °C.....	145

c. Utilitzant 40% de TFA i a temperatura ambient.....	145
d. Utilitzant montmorillonita K-10/CH ₂ Cl ₂	145
e. Utilitzant FeCl ₃ ·6H ₂ O en CH ₂ Cl ₂ /acetona 4/1.....	145
f. Utilitzant LiCl/DMSO/H ₂ O.....	145
g. Utilitzant 2 equivalents de DDQ en CH ₃ CN/H ₂ O 9/1.....	146
2.8.2.b. Reacció de Wittig dels aldehids 62 i 63 amb iodometilentrifenilfosforà, 65 , generat <i>in situ</i>	146
2.9. Obtenció de (2 <i>S</i>)-2-[(7 <i>aR</i>)-2(6 <i>H</i>)-oxo-7,7 <i>a</i> -dihidro-7 <i>a</i> -benzofuranil]piperidina-1- carboxilat de <i>tert</i> -butil, 68	148
2.10. Obtenció de (2 <i>S</i>)-2-[(7 <i>aS</i>)-2(6 <i>H</i>)-oxo-7,7 <i>a</i> -dihidro-7 <i>a</i> -benzofuranil]piperidina-1- carboxilat de <i>tert</i> -butil, 69	149
2.11. Obtenció de la virosecurinina, (+)- 1	150
a. Bromació de la posició al·lílica de 68 amb NBS.....	150
b. Desprotecció del grup <i>N</i> -Boc i ciclació intramolecular.....	151
2.12. Obtenció de l'alosecurinina, (-)- 2	151
a. Bromació de la posició al·lílica de 69 amb NBS.....	152
b. Desprotecció del grup <i>N</i> -Boc i ciclació intramolecular.....	152
VI- ESPECTRES	153
ESPECTRES RUTA A	155
Producte 25	155
Producte 19	158
Producte 20	161
Producte 26	164
Producte 27	167
Producte 21	170
Producte 28	173
Producte 29	176
Producte 31	177
Producte 36	177
Producte 37	179
Barreja 1/1 de 37 i 38	181
Producte 45	182
ESPECTRES RUTA B	185
Producte 48	185
Producte 49	186
Barreja 10/1 dels dos diastereòmers de 52	188
Producte 53	191
Producte 54	195

Barreja 6/1 dels dos diastereòmers de 55	195
Barreja 6/1 de 56/57	197
Producte 60	201
Barreja 6/1 de 60/61	203
Producte 66	206
Producte 67	210
Producte 68	213
Producte 69	217
Producte 70	220
Virosecurinina, (+)- 1	221
VII- ÍNDEX DE FÒRMULES	225

I- INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS



1. ALCALOIDES DE SECURINEGA

Els alcaloides de *Securinega* comprenen un petit grup d'uns 20 compostos produïts per plantes dels gèneres *Securinega*, *Phyllanthus*, *Margaritaria* i *Breynia*, que pertanyen a la família *Euphorbiaceae* i que han estat considerades com a medicinals i utilitzades en el tractament de diverses afeccions.¹ Des del punt de vista de la seva estructura, són compostos tetracíclics amb un anell de γ -lactona α,β -insaturada (anell D) i un sistema heterocíclic de 6-azabiclo[3.2.1]octà (anells B i C). Es poden classificar en dos grups en funció de la grandària de l'anell A (figura 1): els alcaloides tipus securinina, si l'anell A és una piperidina, i els alcaloides tipus norsecurinina, si l'anell A és una pirrolidina. Aquesta singular estructura fa d'ells objectius sintètics interessants.

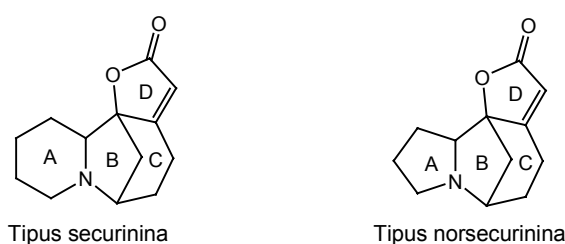


Figura 1: Esquelet dels alcaloides tipus securinina i norsecurinina

La securinina, (-)-1 (figura 2), l'alcaloide més abundant del primer grup, va ser el primer alcaloide de *Securinega* aïllat, l'any 1956,² i la seva estructura es va elucidar a principis dels anys 60.³ La configuració absoluta d'aquest alcaloide es va determinar mitjançant difracció de raigs X del seu

¹ Snieckus, V. *The Alkaloids*, Manske, R. H. F. Ed. Academic Press, New York, **1973**, Vol.14, pag. 425.

² a) Murav'eva, V. I.; Ban'kovski, A. I. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1956**, *110*, 998; *Chem. Abstr.* **1957**, *51*, 8121a.

b) Murav'eva, V. I.; Ban'kovski, A. I. *Proc. Acad. Sci. USSR* **1956**, *110*, 631; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 5441e.

³ a) Satoda, I.; Murayama, M.; Tsuji, J.; Yoshii, E. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 1199.

b) Horii, Z.; Tanaka, T.; Tamura, Y.; Saito, S.; Matsumura, C.; Sugimoto, N. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1963**, *83*, 602; *Chem. Abstr.* **1963**, *19*, 2085.

c) Saito, S.; Kotera, K.; Shigematsu, N.; Ide, A.; Sugimoto, N.; Horii, Z.; Hanaoka, M.; Yamawaki, Y.; Tamura, Y. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 2085.

hidrobromur.⁴ Anys més tard, els altres tres estereoisòmers de la securinina, (-)-**1**, virosecurinina, (+)-**1** (enantiòmer de la securinina), alosecurinina, (-)-**2**, i viroalosecurinina, (+)-**2**, van ésser trobats en plantes de la família *Euphorbiaceae* (figura 2), fenomen poc freqüent en la química dels productes naturals.

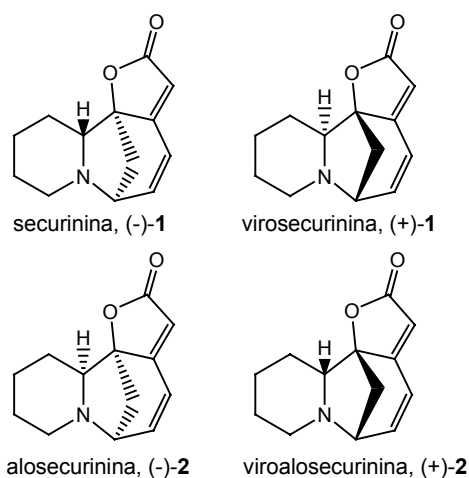


Figura 2: Alguns exemples d'alcaloides tipus securinina

Els alcaloides de *Securinega* presenten una gran activitat biològica. A Rússia, per exemple, la securinina s'ha utilitzat des de 1968 com a estimulant del sistema nerviós central.⁵ Malgrat aquest fet, el seu mecanisme d'acció no va ésser descobert fins al 1985, any en el que es va trobar que actua com a antagonista estereoespecífic del receptor GABA_A.⁶ Han aparegut alguns articles on s'indica que presenta activitat antimalàrica⁷ i és un agent antibacterià.⁸

Fins l'any 1963 no es va aïllar un alcaloide pertanyent al grup dels alcaloides tipus norsecurinina (figura 3). Es va aconseguir obtenir i identificar la (-)-norsecurinina, (-)-**3**, a partir de les arrels de *Securinega virosa*.⁹ És important destacar que, a diferència dels alcaloides tipus securinina, que són estables, la (-)-norsecurinina és inestable com a base lliure i polimeritza fàcilment.

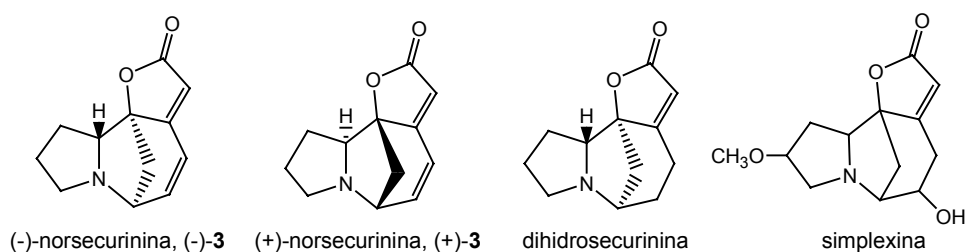


Figura 3: Alguns exemples d'alcaloides tipus norsecurinina

⁴ Imado, S.; Shiro, M.; Horii, Z. *Chem. Ind. (London)* **1964**, 1691.

⁵ *Russian Pharmacopeia*; 10th ed.; **1968**; pag. 612.

⁶ Beutler, J. A.; Karbon, E. W.; Brubaker, A. N.; Malik, R.; Curtis, D. R.; Enna, S. J. *Brain Res.* **1985**, 330 (1), 135.

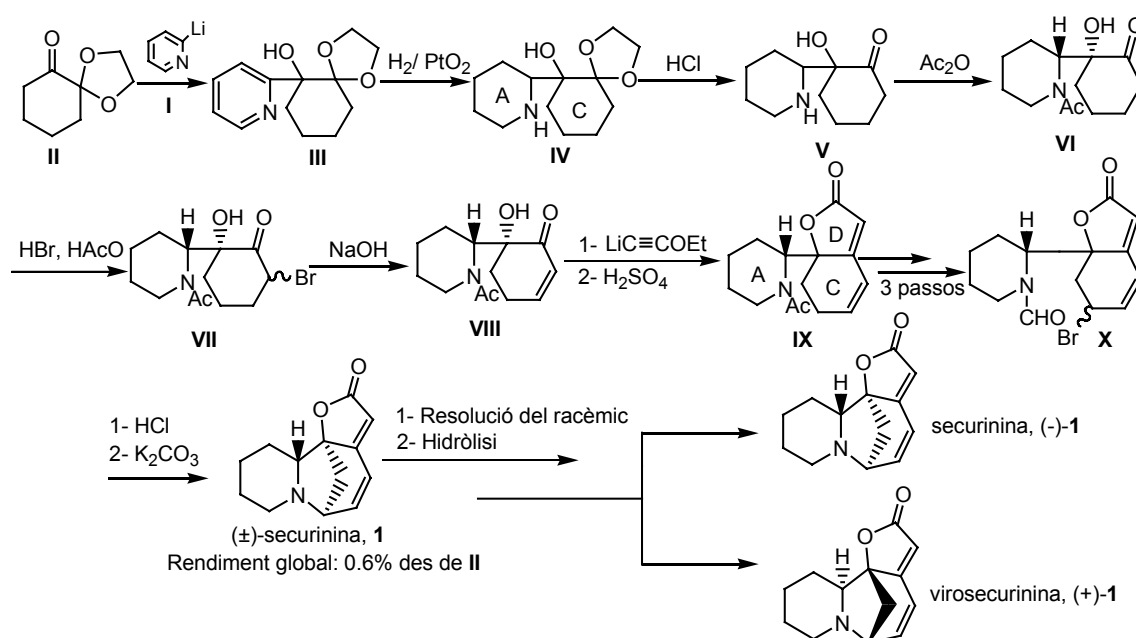
⁷ Weenen, H.; Nkunya, M. H. H.; Bray, D. H.; Mwasumbi, L. B.; Kinabo, L. S.; Kilimali, V. A.; Wijnberg, J. B. *Planta Med.* **1990**, 56, 371.

⁸ Mensah, J. L.; Lagarde, I.; Ceschin, C.; Michel, G.; Gleye, J.; Fouraste, I. *Ethnopharmacol.* **1990**, 28, 129.

⁹ Iketubosin, G. O.; Mathieson, D. W. *J. Pharm. Pharmacol.* **1963**, 15, 810.

2. PRECEDENTS BIBLIOGRÀFICS

En relació a la síntesi d'alcaloides tipus securinina, grup dintre del qual centrarem l'estudi d'aquesta Tesi Doctoral, la primera síntesi total de la (\pm)-securinina és deguda a Horii i col·laboradors i va ser publicada l'any 1967.¹⁰ La ruta sintètica es pot resumir en quatre grans etapes (esquema 1). La reacció entre un anió de la piridina **I** i un derivat de la ciclohexanona, **II**, dona accés a una piridina funcionalitzada a la posició 2, **III**, que, mitjançant un procés de reducció, permet obtenir la corresponent piperidina, **IV**, que ja conté els anells A i C de la securinina. Per mitjà d'una sèrie de transformacions químiques, es crea l'anell de butenolida, **IX**, que correspon a l'anell D en l'estructura final de l'alcaloide. La síntesi continua amb la formació de l'anell B utilitzant una substitució nucleofílica intramolecular. Finalment, la resolució del racèmic de la securinina mitjançant cristal·lització selectiva dels corresponents *d*-camfor-10-sulfonats en acetona permet l'obtenció dels alcaloides enantiomèrics securinina i virosecurinina. La seqüència té un rendiment global del 0.6%.



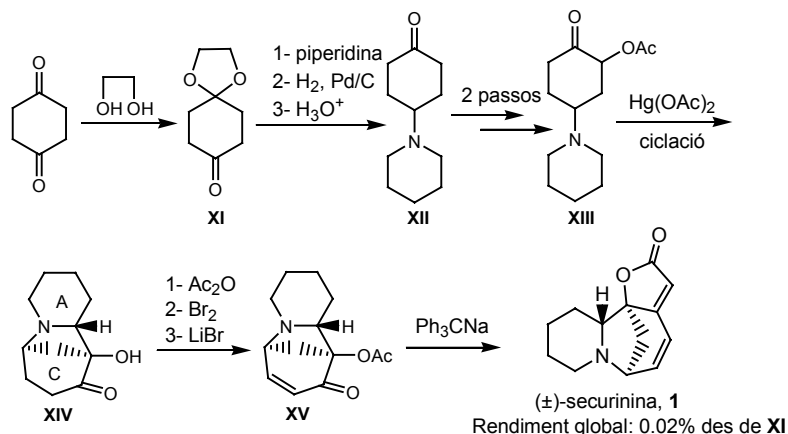
Esquema 1: Síntesi total de la securinina i la virosecurinina. Horii *et al.*¹⁰

Fins l'any 1992 no va aparèixer la segona síntesi total de la securinina racèmica.¹¹ Aquesta ruta sintètica utilitza com a producte de partida la 1,4-ciclohexandiona (esquema 2), que, en un primer pas es protegeix amb etilenglicol per tal d'obtenir el monoacetal **XI**. Aquest es tracta amb piperidina i el producte resultant s'hidrogena i, posteriorment, es desprotegeix l'acetal, obtenint-se d'aquesta manera la cetona **XII**. La posterior bromació, seguida de tractament amb AgAcO permet obtenir **XIII**. Quan es fa reaccionar **XIII** amb Hg(AcO)₂ té lloc una ciclació intramolecular, a partir de la qual s'obté **XIV**. Derivatitzacions posteriors de **XIV** donen lloc a **XV**, molècula en la que ja s'han format tres dels

¹⁰ Horii, Z.; Hanaoka, M.; Yamawaki, Y.; Tamura, Y.; Saito, S.; Shigematsu, N.; Kotera, K.; Yoshikawa, H.; Sato, Y.; Nakai, H.; Sugimoto, N. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 1165.

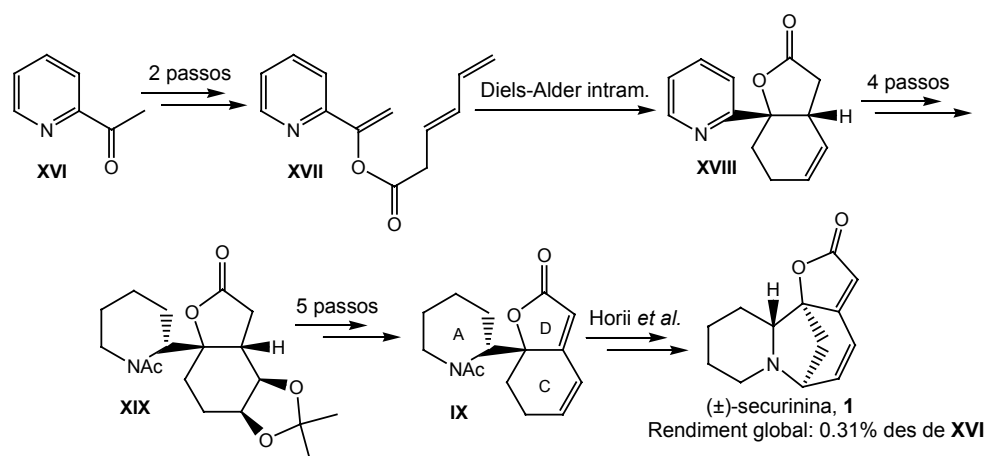
¹¹ Xi, F. D.; Liang, X. T. *Acta Pharm. Sinica* **1992**, *27*, 349.

quatre anells de l'estructura final de la securinina. La formació del quart anell, el de la lactona (anell D), permet assolir l'alcaloide final amb un rendiment del 0.02% des de l'acetal **XI**.



Esquema 2: Síntesi total de la (±)-securinina. Xi *et al.*¹¹

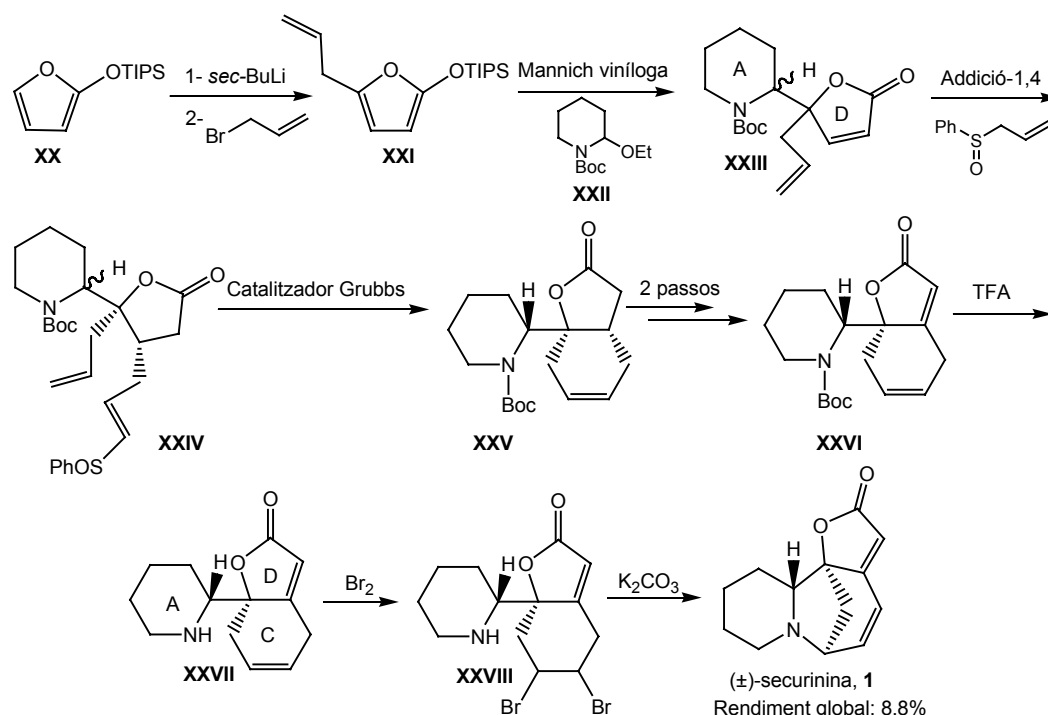
L'any 2000, Honda i col·laboradors van publicar una síntesi formal de la (±)-securinina (esquema 3).¹² La seqüència parteix de la 2-acetilpiridina, **XVI**, i els primers passos consisteixen en la formació de l'ester d'enol de l'anhídrid sòrbic i posterior desconjugació del diè per obtenir **XVII**. La reacció clau en aquesta ruta és una cicloadició de Diels-Alder intramolecular, en la qual es forma **XVIII**, a més d'un altre estereoisòmer, però en un rendiment molt més baix. Transformacions posteriors són la dihidroxilació de l'olefina de **XVIII**, acetonització del diol obtingut amb 2,2-dimetoxipropà i hidrogenació per tal d'obtenir la piperidina corresponent, que, mitjançant una acetilació amb anhídrid acètic, permet arribar al compost **XIX**. La regeneració de l'olefina anteriorment protegida i la introducció del sistema diènic rendeix **IX**, producte ja descrit a la seqüència sintètica de Horii i col·laboradors (esquema 1).¹⁰ El rendiment de la ruta sintètica des de **XVI** fins a **IX** és del 8.2%. Si es tinguessin en compte els passos finals, descrits per Horii i col·laboradors,¹⁰ s'arribaria a un rendiment global del 0.31%.



Esquema 3: Síntesi formal de la (±)-securinina. Honda *et al.*¹²

¹² a) Honda, T.; Namiki, H.; Kudoh, M.; Watanabe, N.; Nagase, H.; Mizutani, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5927.
b) Honda, T.; Namiki, H.; Kudoh, M.; Nagase, H.; Mizutani, H. *Heterocycles* **2003**, *59*, 169.

La tercera síntesi total de la (\pm)-securinina, publicada durant la realització d'aquesta Tesi Doctoral, ha estat la descrita per Liras i col·laboradors (esquema 4).¹³ Aquesta ruta sintètica suposa la formació, en un dels passos inicials, de **XXIII**, producte que s'obté mitjançant una reacció de Mannich vinílica entre el silioxifuran **XXI** i el derivat de la 2-etoxipiperidina **XXII**, i que ja presenta els anells A i D de l'estructura final. La posterior addició conjugada de l'anió de l'al·lifenilsulfòxid, seguida d'una reacció de metàtesi intramolecular, porten a la formació del compost **XXV**. Els passos restants comporten la regeneració de la butenolida, la desprotecció de l'amina, la bromació del doble enllaç no conjugat i, per últim, la ciclació i posterior formació del sistema diènic conjugat, que permet arribar a l'estructura final de la (\pm)-securinina amb 9 passos i un rendiment del 8.8%.



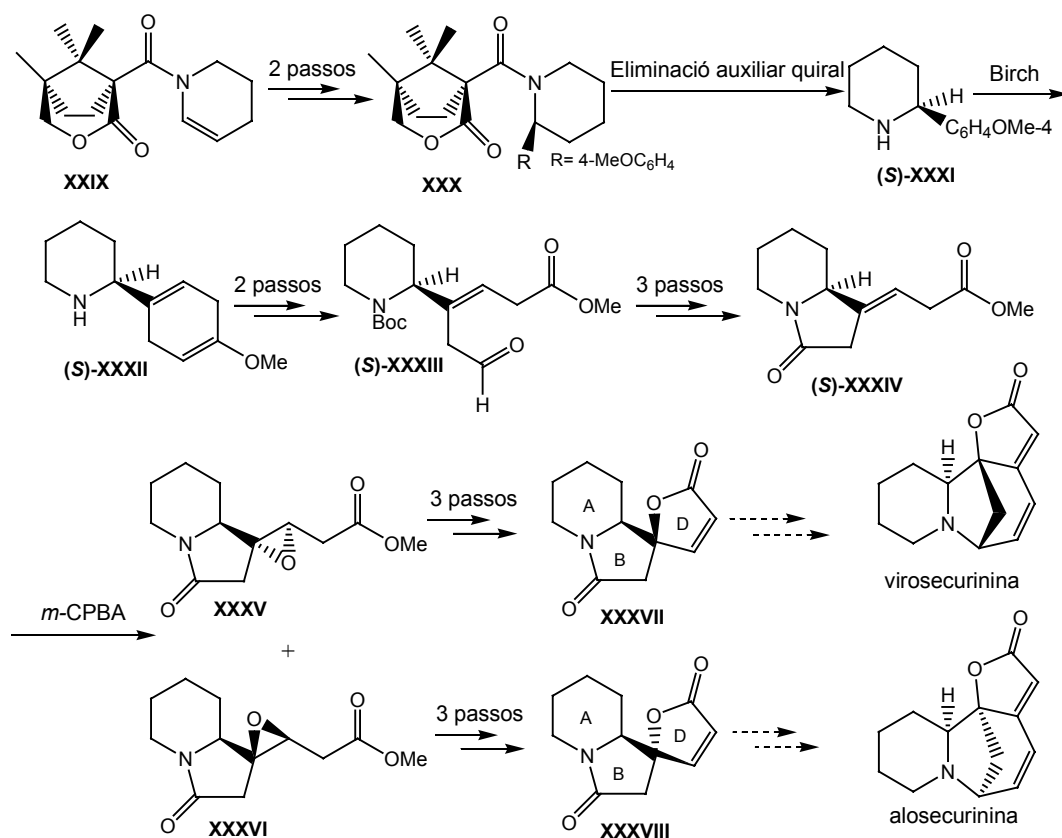
Esquema 4: Síntesi total de la (\pm)-securinina. Liras *et al.*¹³

L'any 2003 Wanner i col·laboradors¹⁴ descriuen una aproximació sintètica a la virosecurinina, (+)-**1**, i l'alo-securinina, (-)-**2**, sense haver assolit encara la seva síntesi total, on ja s'han creat els anells A, B i D de l'estructura final (esquema 5). La síntesi s'inicia amb la preparació de l'(*S*)-2-anisilpiperidina, (*S*)-**XXXI**, emprant com a producte de partida **XXIX**. Posteriorment, la piperidina (*S*)-**XXXI** es tracta en condicions de reducció de Birch, obtenint-se d'aquesta manera l'amina (*S*)-**XXXII**. A continuació es protegeix el grup amino en forma de carbamat i l'ozonòlisi reductiva permet arribar a l'aldehid (*S*)-**XXXIII**, el qual es transforma en la lactama (*S*)-**XXXIV** mitjançant oxidació de l'aldehid a àcid carboxílic, desprotecció del grup amino i posterior ciclació. El doble enllaç de la lactama (*S*)-**XXXIV** s'epoxida amb *m*-CPBA, obtenint-se d'aquesta manera els dos epòxids diastereomèrics **XXXV** i **XXXVI**, amb una relació diastereomèrica de 2/1, respectivament. Un cop separats els dos epòxids

¹³ Liras, S.; Davoren, J. E.; Bordner, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 703.

¹⁴ Kammler, R.; Polborn, K.; Wanner, K. Th. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3359.

mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice, es crea el tercer anell, corresponent a l'anell de butenolida, arribant-se d'aquesta manera a les lactones **XXXVII** i **XXXVIII**, que són precursors sintètics molt avançats de la virosecurinina i l'alosecurinina, respectivament. Els rendiments obtinguts des de **(S)-XXXI** fins a **XXXVII** i **XXXVIII** són del 15% i 7%, respectivament. Per arribar a assolir la síntesi total d'aquest tipus d'alcaloides faltaria formar l'anell restant, l'anell C.

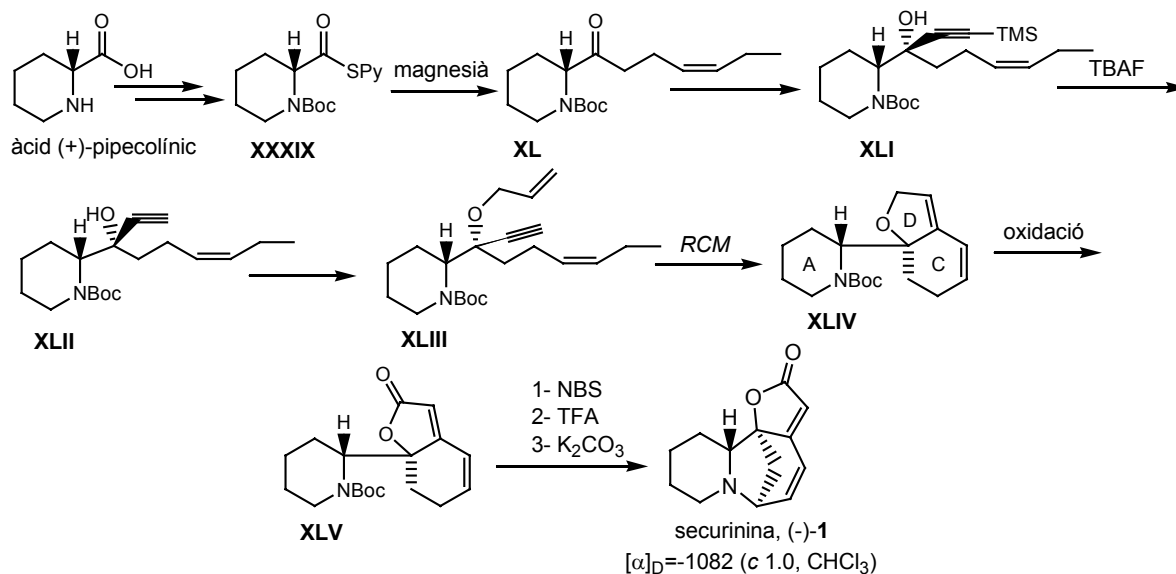


Esquema 5: Aproximació sintètica a la virosecurinina i l'alosecurinina. Kammler *et al.*¹⁴

A principis de l'any 2004, durant la redacció de la present Tesi Doctoral, ha aparegut un article a la literatura, on Honda i col·laboradors descriuen la primera síntesi estereoselectiva de la securinina (esquema 6).¹⁵ En aquesta ruta sintètica s'utilitza com a producte de partida l'àcid (+)-pipecolínic i la seva quiralitat és transferida a un dels centres quirals de la securinina. Descriuen la síntesi a partir del tioester òpticament actiu **XXXIX**, que era ja conegut. El primer pas de la seqüència és el tractament d'aquest amb bromur de (*Z*)-3-hexenilmagnesi per donar la cetona **XL**, que, mitjançant alquil·lació amb trimetilsililacetilè, *n*-BuLi i triclorur de ceri rendeix l'alcohol **XLI** com a únic isòmer. La desprotecció del triple enllaç de **XLI** amb fluorur de tetrabutilamoní permet arribar a l'alcohol **XLII** quantitativament, que es derivatitza en el corresponent èter al·lílic **XLIII**. Una doble reacció de metàtesi sobre **XLIII** permet arribar al sistema tricíclic **XLIV**, on ja s'han format els anells A, C i D de l'estructura final. L'assoliment de la síntesi total de l'alcaloide ve donat per l'oxidació de la posició al·lílica de **XLIV**, rendint la butenolida **XLV** i, per últim, la ciclació final, aconseguida gràcies a la bromació de la posició al·lílica amb *N*-bromosuccinimida, seguida de la desprotecció del grup *N*-Boc

¹⁵ Honda, T.; Namiki, H.; Kaneda, K.; Mizutani, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 87.

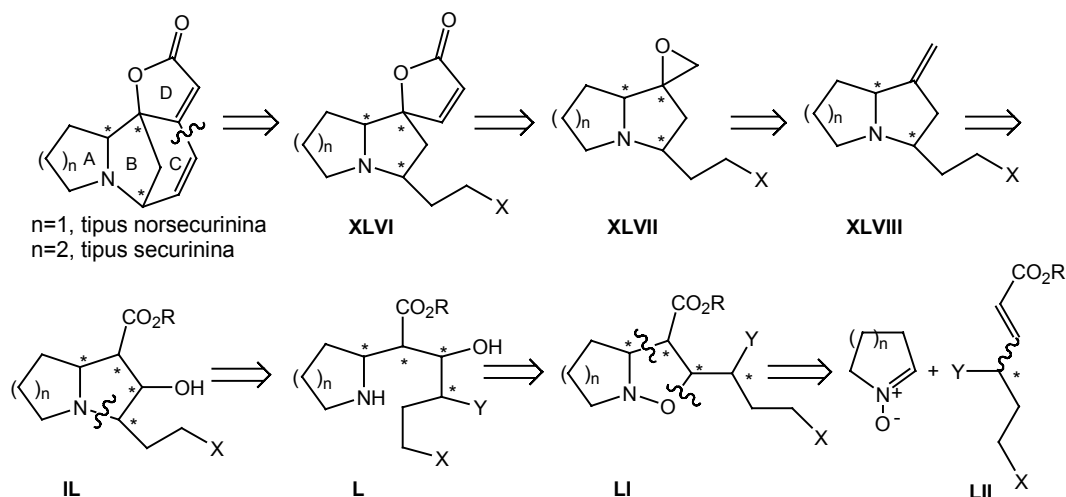
amb àcid trifluoroacètic i atac nucleofílic del grup amino, després de la corresponent basificació amb carbonat potàssic. El rendiment de la seqüència, des del tioester **XXXIX**, és del 17%.



Esquema 6: Síntesi total de la securinina, (-)-1. Honda *et al.*¹⁵

3. ANÀLISIS RETROSINTÈTIQUES DE LA PRESENT TESI DOCTORAL

Una de les línies de recerca del grup d'investigació en el qual s'ha realitzat la present Tesi Doctoral té com a objectiu la síntesi d'alcaloides de *Securinega*, emprant com a pas clau la cicloadició 1,3-dipolar de nitrones cícliques a compostos carbonílics α,β-insaturats. A l'esquema 7 es mostra la primera anàlisi retrosintètica dissenyada.



Esquema 7: Anàlisi retrosintètica proposada inicialment pels alcaloides de *Securinega*

El procés retrosintètic s'iniciaria amb l'obertura de l'anell C mitjançant la desconexió de l'enllaç indicat, donant lloc a una butenolida doblement substituïda a la posició γ, **XLVI**. Si es té

present el mètode d'obtenció de γ -heterometil α,β -butenolides desenvolupat al nostre grup d'investigació,¹⁶ l'anell de butenolida es podria generar per condensació de l'àcid fenilselenoacètic amb un epòxid, **XLVII**, que es podria obtenir per oxidació de l'alquè corresponent, **XLVIII**. Aquest alquè provindria del corresponent ester **IL** mitjançant transformacions químiques senzilles. Una desconexió de l'enllaç C-N indicat generaria una pirrolidina o piperidina α -monosubstituïda, **L**, que podria derivar fàcilment de la isoxazolidina indicada, **LI**. A través d'una cicloadició 1,3-dipolar d'una nitrona cíclica de cinc o sis membres a un sintó C₆ convenientment funcionalitzat, **LII**, es podria generar **LI**. Al grup s'havien preparat diversos sintons **LII** quirals, de manera que aquesta ruta permetria arribar als alcaloides finals de forma enantiopura.

Aquesta anàlisi retrosintètica té l'avantatge de poder ésser utilitzada per a la preparació de diferents alcaloides de *Securinega*. Per una banda, en funció d'utilitzar la nitrona cíclica de cinc o sis membres, s'arribaria als alcaloides tipus norsecurinina o securinina, respectivament. Per altra banda, segons quina fos l'estereoquímica relativa de la isoxazolidina intermèdia **LI** s'accediria a diferents isòmers de cadascun dels tipus d'aquests alcaloides.

La Dra. M. Monsalvatje, a la seva Tesi Doctoral,¹⁷ va iniciar l'estudi sintètic cap als alcaloides de *Securinega* segons l'anterior anàlisi retrosintètica. Va fer un estudi exhaustiu de síntesi de diferents esters α,β -insaturats, així com de la seva reactivitat enfront ambdues nitrones cícliques. L'estudi de la regio- i l'estereoselectivitat d'aquestes cicloadicions va donar molta informació per tal de poder avançar en la síntesi d'aquests alcaloides. També va iniciar els primers estudis de la reducció de l'enllaç N-O dels cicloadductes, així com de la substitució nucleofílica intramolecular per tal d'arribar a intermedis tipus **IL**.

Anys més tard, el Dr. F. Busquè, a la seva Tesi Doctoral,¹⁸ va continuar els treballs, completant àmpliament l'estudi del curs estereoquímic de les reaccions de cicloadició 1,3-dipolar de les dues nitrones cícliques a diferents dipolaròfils, tals com γ -oxoesters α,β -insaturats i els seus acetals, i ampliant l'estudi de la reducció de l'enllaç N-O i posterior substitució nucleofílica intramolecular dels cicloadductes formats, arribant d'aquesta manera a molècules tipus **IL** (n=2) on ja s'han format els anells A i B de l'estructura final.

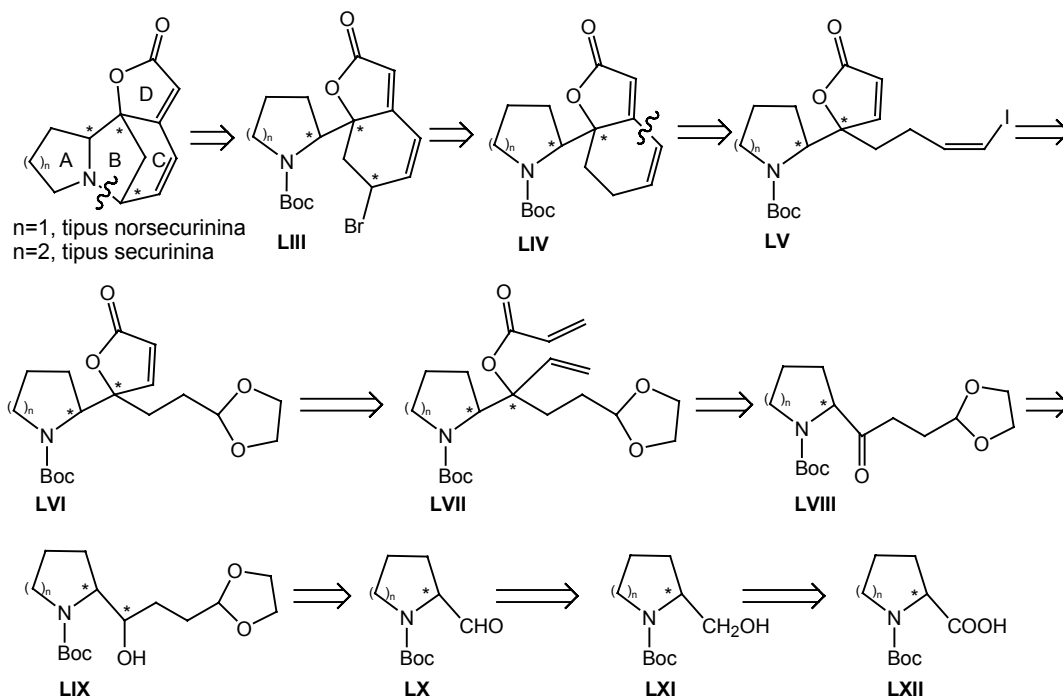
La present Tesi Doctoral s'inicia en aquest estadi de la ruta sintètica vers els alcaloides de *Securinega*. Es pretén estudiar les transformacions de les indolizidines **IL** en indolizidines d'estructura **XLVIII**. Paral·lelament a aquest avenç en la seqüència contemplada a l'esquema 7, i degut als problemes amb els que ens vam trobar en un estadi ja bastant avançat de la mateixa, que seran explicats en detall en un capítol posterior de la present Tesi Doctoral, es va iniciar l'estudi d'una segona ruta de síntesi cap als alcaloides tipus securinina.

A l'esquema 8 es mostra la nova aproximació dissenyada, en forma d'anàlisi retrosintètica. Aquesta aproximació presenta, de nou, una estratègia comú tant per la síntesi d'alcaloides tipus securinina com norsecurinina.

¹⁶ Figueredo, M.; Font, J.; Virgili, A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1881.

¹⁷ Monsalvatje, M. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **1993**.

¹⁸ Busquè, F. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **1997**.



Esquema 8: Nova anàlisi retrosintètica proposada pels alcaloides de *Securinega*

En aquest procés retrosintètic es varia l'ordre de desconnexió dels anells que constitueixen l'estructura final, iniciant-se la retrosíntesi amb l'obertura de l'anell B mitjançant la desconnexió de l'enllaç indicat, donant lloc a una estructura tricíclica, **LIII**, que presenta un àtom de brom a la posició al·lilica i que provindria de la corresponent estructura tricíclica sense substitució en aquesta posició, **LIV**. La desconnexió de l'enllaç C-C indicat generaria el iodoalquè **LV**, que podria ésser sintetitzat a partir de l'acetal **LVI**, mitjançant una reacció de desprotecció del corresponent acetal i posterior reacció de Wittig. La lactona de **LVI** podria derivar, mitjançant una reacció de metàtesi, de l'ester acrílic **LVII**, que es generaria a partir de la cetona **LVIII**. Aquesta cetona es podria obtenir fàcilment de l'alcohol **LIX**, que es generaria, mitjançant un atac nucleofílic, a partir de l'aldehid **LX**. L'aldehid **LX** és comercial en el cas de $n=1$ i, per tant, l'anàlisi retrosintètica finalitzaria aquí pels alcaloides tipus norsecurinina. En el cas en què $n=2$, alcaloides tipus securinina, l'aldehid **LX** no és comercial i es podria preparar a partir del corresponent alcohol **LXI**, que provindria a la vegada de l'àcid carboxílic **LXII**, mitjançant senzilles reaccions d'oxidació i reducció ja descrites a la bibliografia.¹⁹

En funció d'utilitzar com a producte de partida un derivat pirrolidínic o piperidínic,²⁰ s'arribaria als alcaloides tipus norsecurinina o securinina, respectivament. Cal tenir en compte un fet important, i és que en aquesta nova ruta sintètica es parteix de productes que ja contenen un centre estereogènic i que poden ésser adquirits comercialment amb un 98% d'excés enantiomèric. Per tant, a diferència de la primera anàlisi retrosintètica, en la que era necessari preparar el sintó **LII** en forma enantiopura, procés que requereix diverses etapes, aquesta nova aproximació sintètica es podria dur a terme estereoselectivament de forma més senzilla.

¹⁹ Cadascuna d'aquestes referències bibliogràfiques seran citades posteriorment al corresponent capítol.

²⁰ Tal i com ja s'ha comentat anteriorment, en el cas en què $n=1$, és comercial tant l'àcid carboxílic **LXII** com l'aldehid **LX**. En el cas en què $n=2$, la síntesi parteix de l'àcid carboxílic, **LXII**.

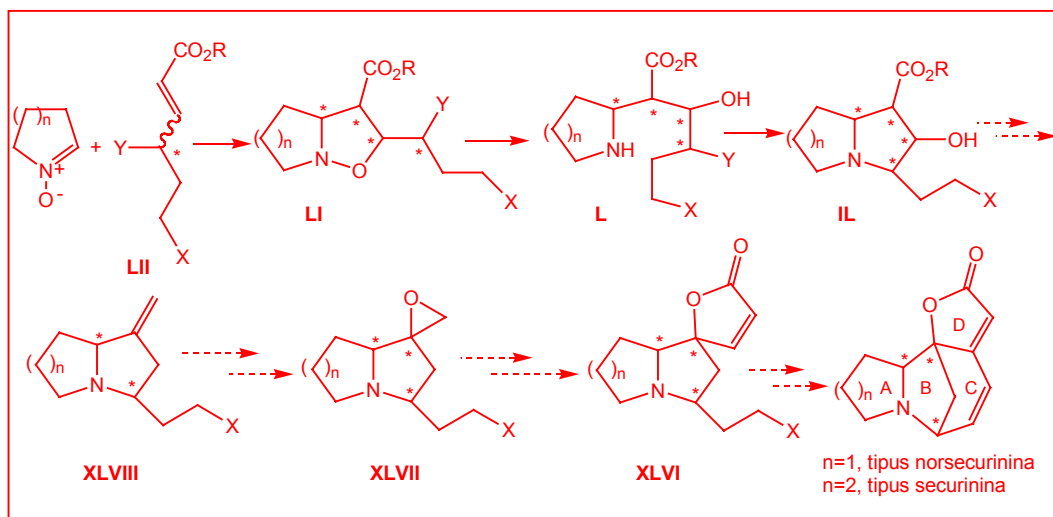
És important destacar en aquest punt la similitud entre aquesta darrera aproximació sintètica i la recentment publicada per Honda i col·laboradors.¹⁵ Tal i com ja s'ha comentat, aquesta publicació data d'inicis de 2004, moment en què ja s'havia finalitzat el treball experimental i s'estava escrivint la memòria de la present Tesi Doctoral.

4. OBJECTIUS

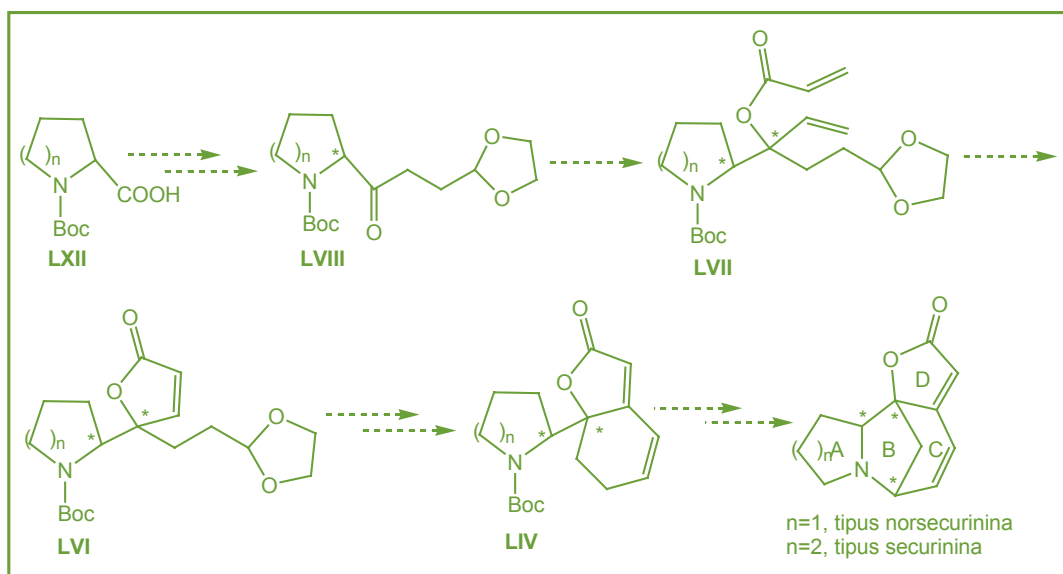
Així doncs, tenint present les propietats biològiques i la interessant estructura dels alcaloides de *Securinega*, juntament amb el fet que els precedents sintètics publicats fins el moment pels alcaloides tipus securinina no són gaire nombrosos, que els rendiments globals són bastant baixos i, sobretot, que les estratègies emprades són de caràcter poc general, la síntesi d'aquest tipus d'alcaloides continua sent un important repte sintètic.

Per tant, l'objectiu fonamental que ens vam proposar en el moment d'iniciar la present Tesi Doctoral era continuar amb la seqüència sintètica cap a alcaloides tipus securinina iniciada al nostre grup de recerca, avançant primer cap a la formació de l'anell D de butenolida i en etapes posteriors cap a la ciclació final per tal d'assolir la formació de l'anell C de l'estructura objectiu (**esquema 9A**). S'ha de recordar que, en el moment d'iniciar la present Tesi Doctoral, ja s'havia realitzat al nostre grup d'investigació un ampli estudi de la regio- i estereoselectivitat de les cicloadicions 1,3-dipolars de nitrones a diferents sistemes insaturats i s'havia assolit la síntesi de sistemes bicíclics tipus **IL** (n=2).

A- Aproximació sintètica iniciada per la Dra. M. Monsalvatje i el Dr. F. Busqué



B- Nova aproximació desenvolupada a la present Tesi Doctoral



Esquema 9: Rutes sintètiques proposades pels alcaloides de *Securinega* del tipus securinina, n=2

Degut als problemes que ens vam trobar en l'estudi d'aquesta primera aproximació sintètica cap a alcaloides tipus securinina, el segon objectiu de la present Tesi Doctoral, estretament relacionat amb el primer, va ser iniciar una segona aproximació (esquema 9B), l'anàlisi retrosintètica de la qual està recollida a l'esquema 8 i que serà presentada detalladament en un capítol posterior, destinada a la síntesi d'alcaloides tipus securinina, però emprant una estratègia completament diferent. A la nova seqüència sintètica es varia respecte a l'anterior tant l'estratègia emprada com l'ordre de formació dels anells de l'estructura final.

És per aquest motiu que la present Tesi Doctoral s'ha estructurat en dues parts ben diferenciades,²¹ cadascuna de les quals correspon a les dues aproximacions sintètiques de les quals s'han donat fins ara només unes petites pinzellades i, dintre de cadascuna d'aquestes parts, el criteri seguit ha estat l'ordre de formació dels diferents anells de l'estructura final.

²¹ La primera aproximació sintètica serà anomenada al llarg d'aquesta Tesi Doctoral *Ruta A*, per tal de diferenciar-la, d'una manera simple i didàctica, de la ruta que vam plantejar un cop vam veure els problemes que apareixien al nostre treball. La segona ruta, que serà discutida al capítol III, serà anomenada *Ruta B*.