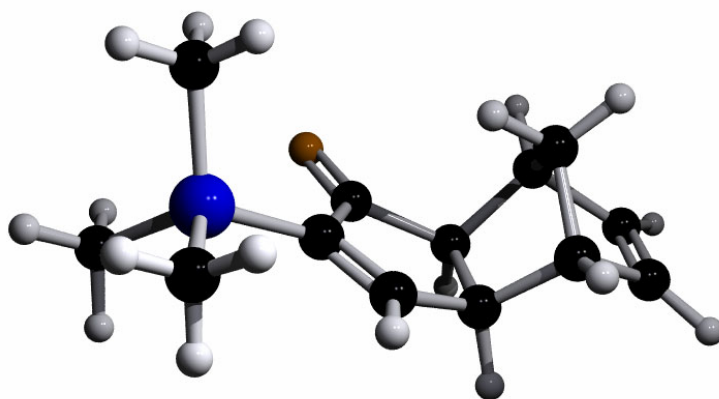


Tesi doctoral

Departament de Química Orgànica

**“Aplicacions sintètiques dels adductes de  
Pauson-Khand del norbornadiè. Aproximació a  
la síntesi de prostaglandines i fitoprostans.”**



**Agustí Lledó Ponsati**



UNIVERSITAT DE BARCELONA



## **6. Aproximació a la síntesi de la PGA<sub>2</sub>**



## 6.1 Introducció.

Entre les prostaglandines naturals, les de les famílies A i J tenen la particularitat que contenen un carbonil  $\alpha,\beta$ -insaturat, format per deshidratació en l'anell ciclopentànic de les corresponents prostaglandines E i D (fig 6.1)<sup>1</sup>. Aquesta funcionalitat s'ha associat a les propietats antineoplàstiques, antiinflamatòries i antivirals que mostren a aquests compostos i que les diferencien de la resta de prostaglandines. En aquest sentit la seva reactivitat *in vivo* consisteix bàsicament en addicions conjugades del grup tiol lliure de la cisteïna dels residus del glutatió reduït<sup>2</sup>. La  $PGA_2$  (àcid (5Z,8R,12S,13E,15S)-hidroxi-9-oxo-prosta-5,10,13-trien-1-oic) es va identificar per primer cop en plasma seminal humà el 1966 i posteriorment es va veure que la *medul·lina*, substància aïllada un any abans de medul·la de fetge de conill, era el mateix compost<sup>3</sup>.

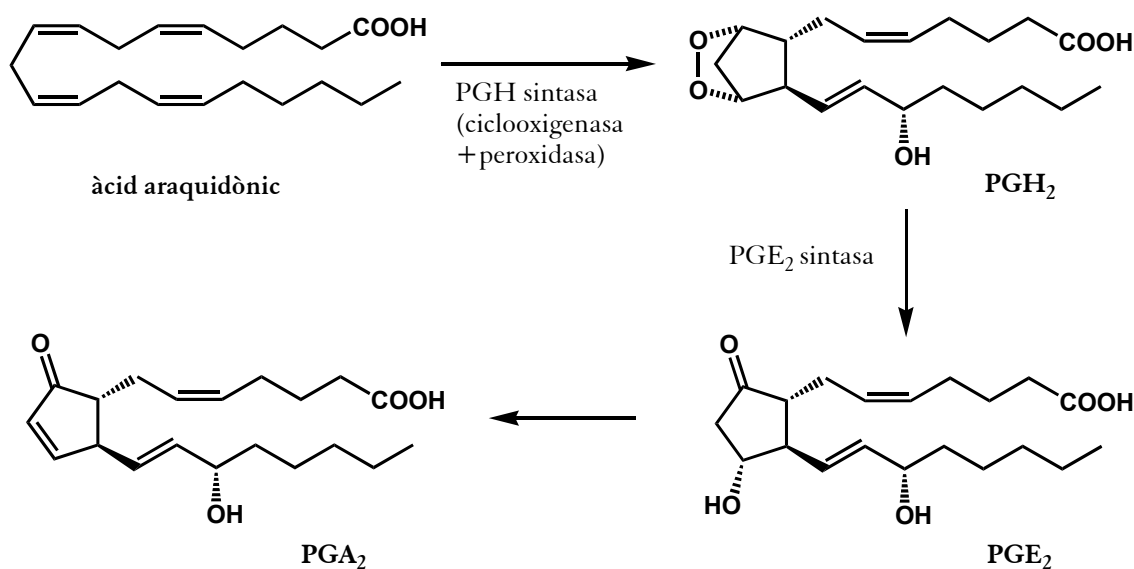


Figura 6.1

Diverses síntesis de la  $PGA_2$  es troben descrites a la literatura tot i que aquesta no és ni de bon tros la prostaglandina que més atenció ha rebut pel que fa a la seva síntesi. D'altra banda la majoria de síntesis descrites són racèmiques o bé estan basades en la transformació d'altres prostaglandines obtingudes de fons naturals. En aquest sentit és remarcable el fet que no existeixi una síntesi fiable i eficient per poder obtenir la  $PGA_2$  de forma preparativa per a posteriors estudis com ho demostra el fet que en una síntesi molt

<sup>1</sup> Straus, D. S.; Glass, C. K. *Med. Res. Rev.* **2001**, *21*, 185-210.

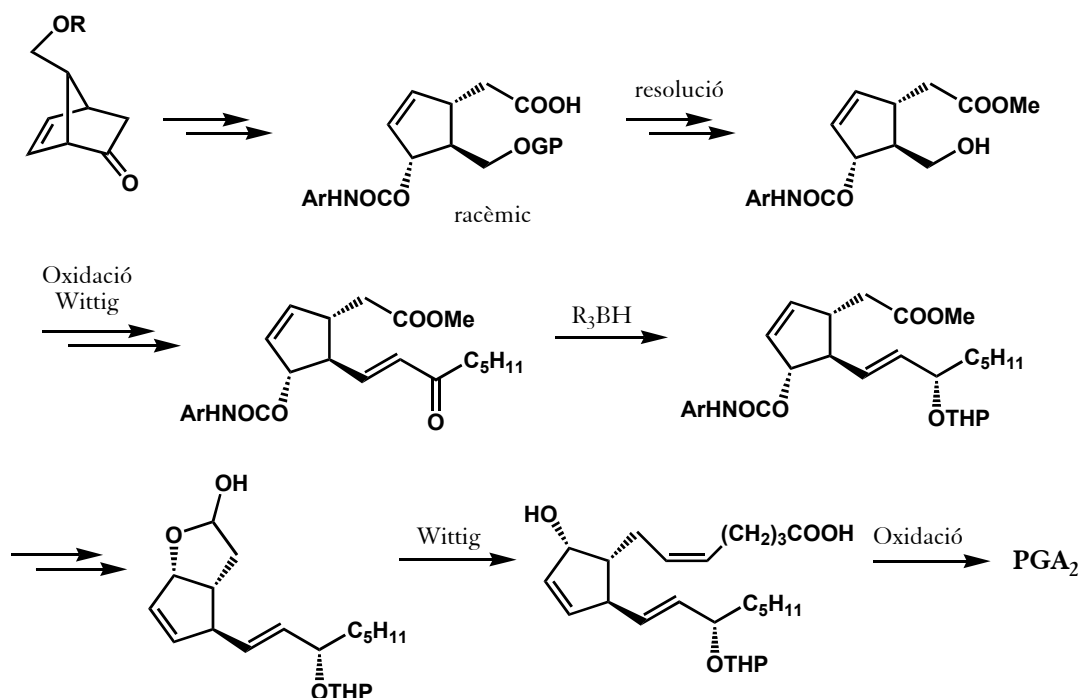
<sup>2</sup> Murphy, R. C.; Zarini, S. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* **2002**, *68-69*, 471-482.

<sup>3</sup> a) Hamberg, M.; Samuelsson, B. *J. Biomol. Chem* **1966**, *241*, 257-263. b) Lee, J. B.; Crowshaw, K.; Takman, B. H.; Attrep, K. A.; Gougoutas, J. Z. *Biochem. J.* **1967**, *105*, 1251-1260.

recent d'anàlegs de la  $PGA_2$  es parteixi del producte extret del coral *Plexaura homomalla*<sup>4</sup>. Molts grups de recerca han intentat desenvolupar síntesis generals per a l'esquelet de les prostaglandines, però el cert és que trobar una ruta general a partir de precursors comuns és bastant difícil per la seva diversa complexitat; no tant estructural com de grups funcionals. En la  $PGA_2$  trobem, per exemple, un grup àcid carboxílic, un doble enllaç *Z*, un carbonil  $\alpha,\beta$ -insaturat, i un alcohol al·lílic *E*.

## 6.2 Antecedents en la síntesi de prostaglandines.

La primera síntesi total la va descriure Corey el 1973, realitzant una resolució d'un racèmic en etapes inicials de la síntesi i basant-se en reaccions de Wittig per a la introducció de les dues cadenes laterals. L'estereoquímica adequada en C15 es va introduir per reducció de la corresponent cetona amb un borà quirals. Diverses síntesis publicades posteriorment són variacions de la síntesi de Corey o hi estan estretament relacionades<sup>5</sup>, com per exemple la síntesi formal en sèrie racèmica descrita per Krafft on s'emprava una reacció de PK per construir un dels intermedis clau de Corey<sup>5b</sup>.



<sup>4</sup> Ratnayake, A. S.; Bugni, T. S.; Veltri, C. A.; Skalicky, J. J.; Ireland, C. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2171-2174.

<sup>5</sup> a) Newton, R. F.; Reynolds, D. P.; Davies, J.; Kay, P. B.; Roberts, S. M.; Wallace, T. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1983**, 683-685. b) Krafft, M. E.; Wright, C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 151-152. c) Usmani, S. B.; Takahisa, E.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 601-604.

*Figura 6.2*

La pròpia síntesi de Corey és una modificació de la ruta desenvolupada per ell mateix per a la preparació de les prostaglandines del tipus E. El pas clau per a la introducció del doble enllaç que formarà l'enona del producte final és una substitució al·lítica intramolecular. En l'article contigu, Corey descrivia una preparació alternativa de la lactona que constitueix un dels intermedis clau en la síntesi, però que partia igualment d'un producte racèmic derivat del ciclopentadiè i resolt posteriorment per mitjà d'una amina quirals. No obstant això, Corey va preparar posteriorment l'adducte de Diels-Alder de partida de forma enantioselectiva emprant un àcid de Lewis quirals en quantitats catalítiques<sup>6</sup>, fet que revalorava la seva síntesi general enfront d'altres estratègies que no requerien resolucions. E. J. Corey va rebre el 1990 el Premi Nobel de Química pel desenvolupament de la teoria i la metodologia en síntesi orgànica, en bona part gràcies al seu treball en la síntesi de prostaglandines<sup>7</sup>.

El 1975 Stork va publicar una síntesi totalment diferent basant-se en la transformació de carbohidrats per mitjà de transposicions de Claisen amb un rendiment global del 7.7% des de la 2,3-isopropiliden-L-eritrosa<sup>8</sup>. El principal avantatge d'aquesta seqüència en el moment de la seva publicació respecte de la de Corey era que no requeria una separació d'enantiòmers (fig. 6.3). L'altre punt fort de la síntesi és la introducció del centre quirals en C15 sense necessitat d'emprar reactius quirals addicionals.

---

<sup>6</sup> Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493-5495.

<sup>7</sup> Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 455-612.

<sup>8</sup> Stork, G.; Raucher, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1583-1584.

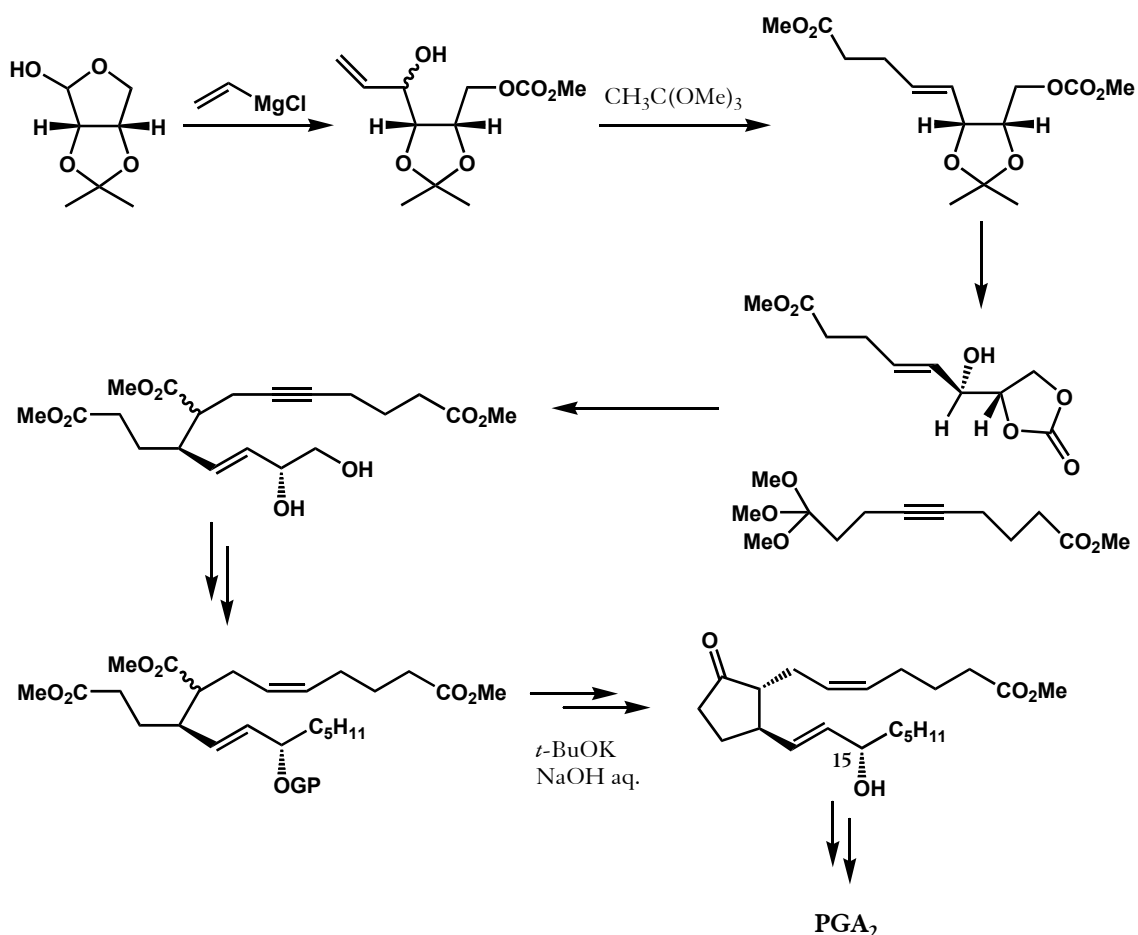


Figura 6.3

La tercera aproximació sintètica bàsica a l'esquelet de les prostaglandines és el procés d'acoblament de tres components desenvolupat per Noyori i col·laboradors<sup>9</sup>. Aquest consisteix en l'addició conjugada d'un organometàl·lic funcionalitzat sobre una 4-hidroxiciclopentenona protegida per atrapar l'enolat format amb un halur d'alquil o un aldehyd. Es pot dir que aquesta aproximació va resultar, en el moment de la seva aparició, la primera estratègia versàtil per a l'accés a diferents prostaglandines i anèlegs no naturals d'aquestes. Tot i que Noyori no va preparar la  $PGA_2$  per aquesta ruta, sí que va accedir a diverses prostaglandines amb l'anell de ciclopentenona<sup>10</sup>, entre elles algunes dienones conjugades en creu anàlogues als fitoprostans preparats pel grup d'Evans a partir de **1**<sup>11</sup>.

<sup>9</sup> a) Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3348-3349. b) Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4718-4726.

<sup>10</sup> Suzuki, M.; Yasushi, M.; Koyano, H.; Koga, M.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4809-4822.

<sup>11</sup> Iqbal, M.; Li, Y.; Evans, P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2531-2538.

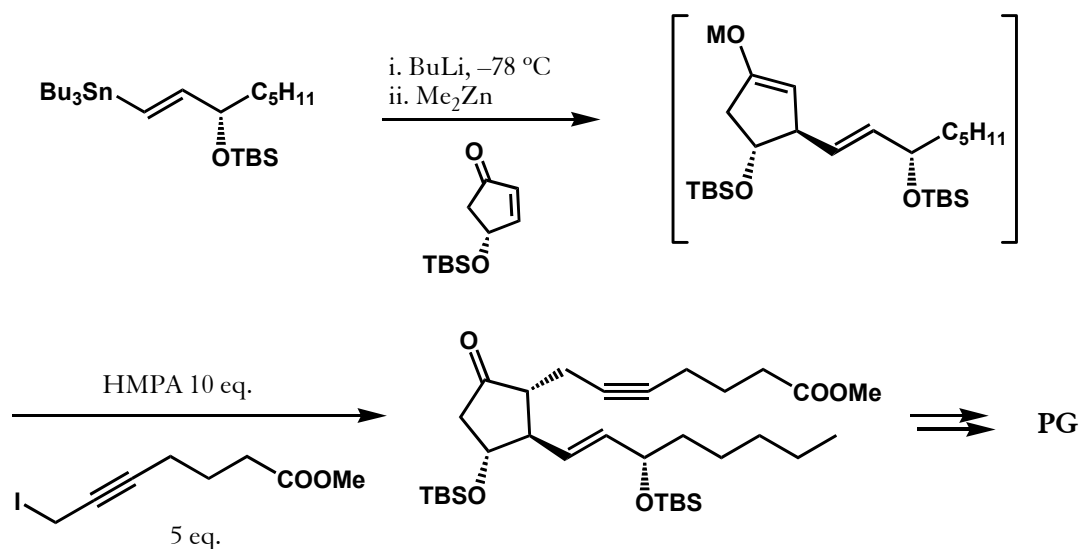


Figura 6.4

El clar avantatge d'aquesta aproximació és la seva modularitat respecte de les anteriors estratègies i la possibilitat de construir l'esquelet bàsic de les prostaglandines en un sol pas, tot i que això comporta una despesa atòmica important. No debades cal fer servir un tributilestannà, butil liti, dimetilzenc, HMPA (uns 10 equivalents) i el corresponent electròfil en excés (sovint un iodur) per dur a terme la reacció de forma eficient, cosa que no resulta gens econòmica en termes atòmics. Un dels inconvenients d'aquesta seqüència que ha pres rellevància darrerament és el fet de no poder accedir a isoprostans d'estereoquímica relativa *cis*, ja que la seqüència addició conjugada-alquilació condueix a compostos amb estereoquímica *trans*.

Tot i això la síntesi de Noyori n'ha inspirat moltes de posteriors<sup>12</sup> com és el cas de la síntesi de Grieco de la PGA<sub>2</sub> que aprofita l'estratègia tricomponent juntament amb la *retro*-Diels-Alder per alliberar la ciclopentenona desitjada. En molts de casos les variacions introduïdes es centren en millorar la reacció d'alquilació en  $\alpha$  al carbonil emprant altres tipus d'enolats.

### 6.3 La PGA<sub>2</sub>: retrosíntesi.

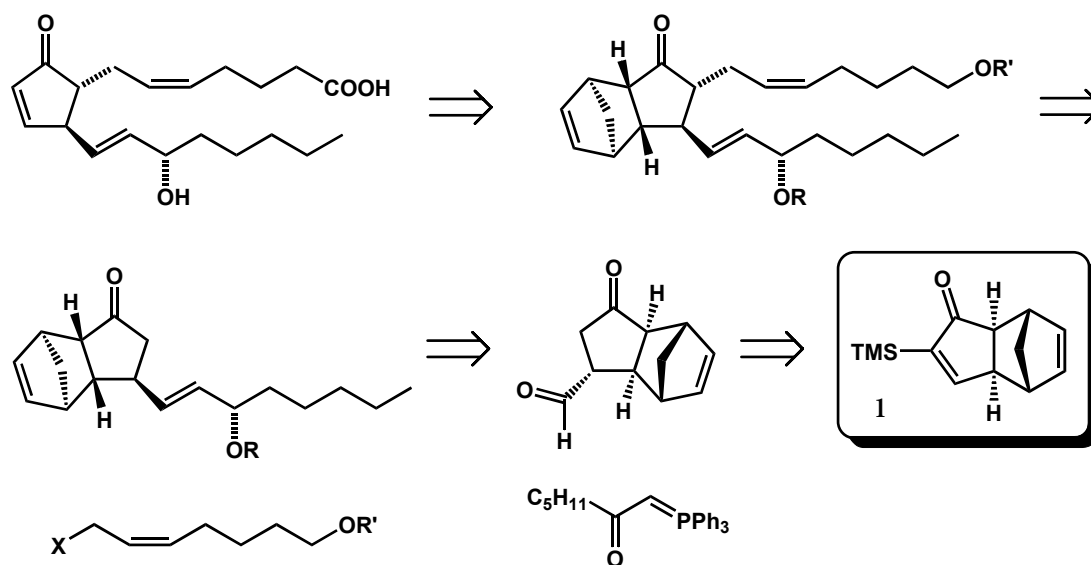
Al llarg d'aquesta tesi doctoral s'han explorat diferents aproximacions a la PGA<sub>2</sub> partint de l'adducte de PK del trimetilsililacetilè i el norbornadiè totes elles estretament

<sup>12</sup> a) Jonson, C. R.; Penning, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5655-5656. b) Corey, E. J.; Niimura, K.; Konishi, Y.; Hashimoto, S.; Hamada, Y. *Tetrahedron. Lett.* **1986**, 27, 2199-2202. c) Grieco, P. A.; Abood, N. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1990**, 410-412. d) Lipshutz, B. H.; Word, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11689-11702.



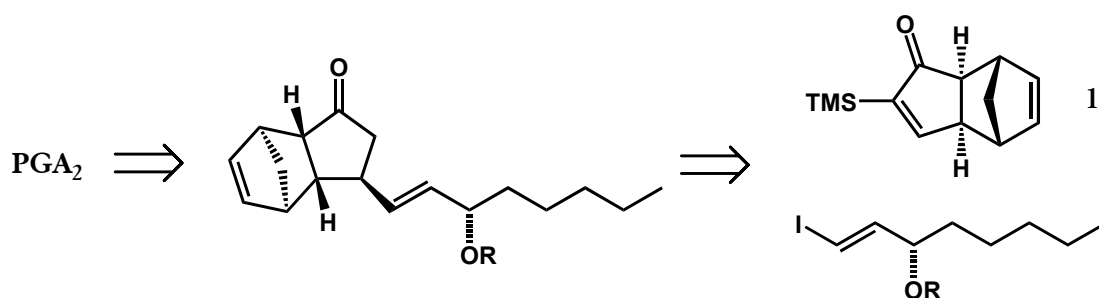
relacionades com es pot veure en els següents esquemes retrosintètics. En tots els casos el pas clau és l'alliberament per mitjà d'una reacció de *retro*-Diels-Alder de la ciclopentenona requerida en les etapes finals de la síntesi. A grans trets podem diferenciar tres estratègies sintètiques bàsiques.

La primera aproximació es va basar en la reacció de Wittig per elaborar la cadena  $\omega$  (la cadena en  $\beta$  al grup carbonil) i en l'alquilació del corresponent compost carbonílic per a la introducció de la cadena  $\alpha$ . Aquesta aproximació requeria emprar un sintó d<sup>1</sup> per introduir el fragment carboxaldehid sobre l'adducte de PK.



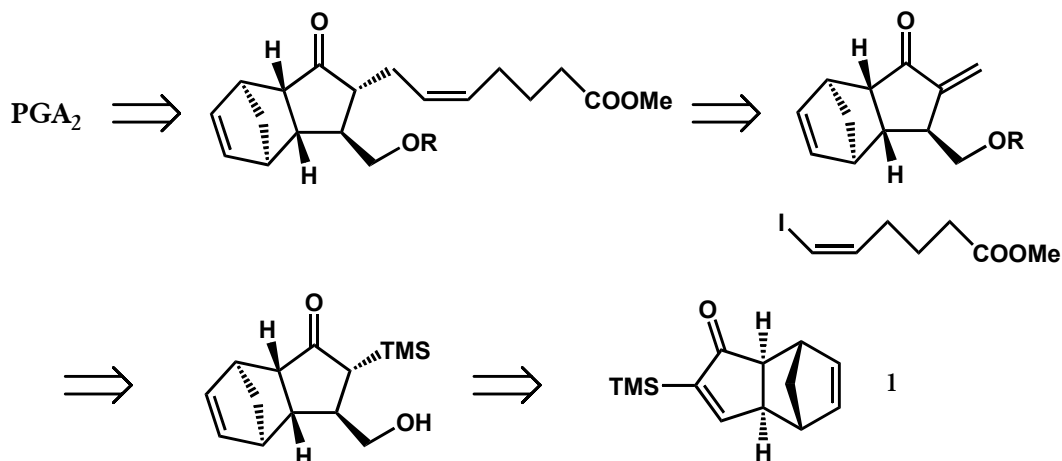
*Esquema 6.1*

En segon lloc, i aprofitant l'experiència adquirida en reaccions d'addició conjugada sobre **1**, es va intentar introduir directament la cadena  $\omega$  completament elaborada a través d'una addició conjugada.



Esquema 6.2

Finalment es va invertir l'ordre en l'assemblatge de l'esquelet de la PGA<sub>2</sub> construint primer la cadena α amb una metilenciació com a pas clau. En aquest cas la cadena ω s'havia d'introduir de nou per mitjà d'una reacció de Wittig.



Esquema 6.3

En les pàgines següents es descriuran totes aquestes transformacions centrant-se en cadascun dels reptes sintètics plantejats (cadena α, cadena ω i *retro*-Diels-Alder) tot i que l'ordre en que s'abordaran aquests temes no és cronològic.

## 6.4 Aproximacions sintètiques a la PGA<sub>2</sub>.

### 6.4.1 Introducció de la cadena ω: reacció de Wittig.

Per construir la cadena ω es va fer ús en primer lloc de la reacció de Wittig sobre l'aldehid intermediari **64** l'obtenció del qual s'ha descrit al capítol anterior. La seqüència sintètica, tot i ser llarga, semblava prometedora pel fet que les reaccions implicades eren senzilles i també per la disponibilitat a escala de grams de **64**. Així es va tractar aquest producte amb l'il·lur **68**<sup>13</sup>, obtingut a partir de l'acetilmetilè-trifenilfosforà comercial i iodobutà, en THF a temperatura ambient. La reacció va resultar ser molt lenta ja que van caldre 7 dies per observar la desaparició del producte de partida. Val a dir, però, que aquesta reacció es va assajar posteriorment amb substrats similars en THF a reflux i es va reduir considerablement el temps de reacció sense que ni el rendiment ni l'estereoselectivitat es veiessin afectats.

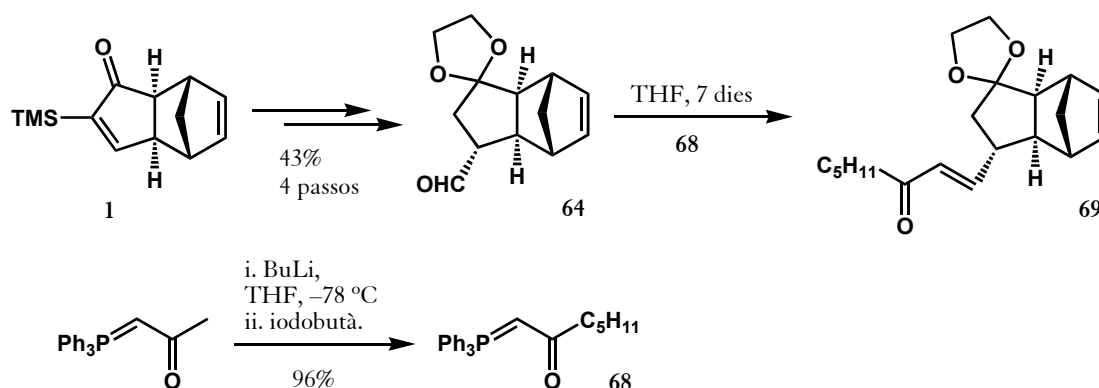


Figura 6.5

Seguidament es va dur a terme la reducció del carbonil per obtenir el corresponent alcohol al·lílic. Com que en tot moment es van assajar les reaccions amb productes racèmics no es va emprar cap reductor quiral. En primer lloc es va utilitzar DIBALH, però es va observar que es formaven quantitats apreciables del producte totalment reduït **71**. Amb Red-Al com a reductor es va poder evitar la formació d'aquest subproducte. En una ocasió es va aïllar el producte de reducció per poder-lo identificar i separar-ne els diastereòmers per cromatografia, però posteriorment es va fer servir el cru directament per protegir l'alcohol com a èter de *tert*-butildifenilsilil, cosa que en facilitava la purificació (fig. 6.6).

<sup>13</sup> Cooke Jr., M. P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4082-4084.

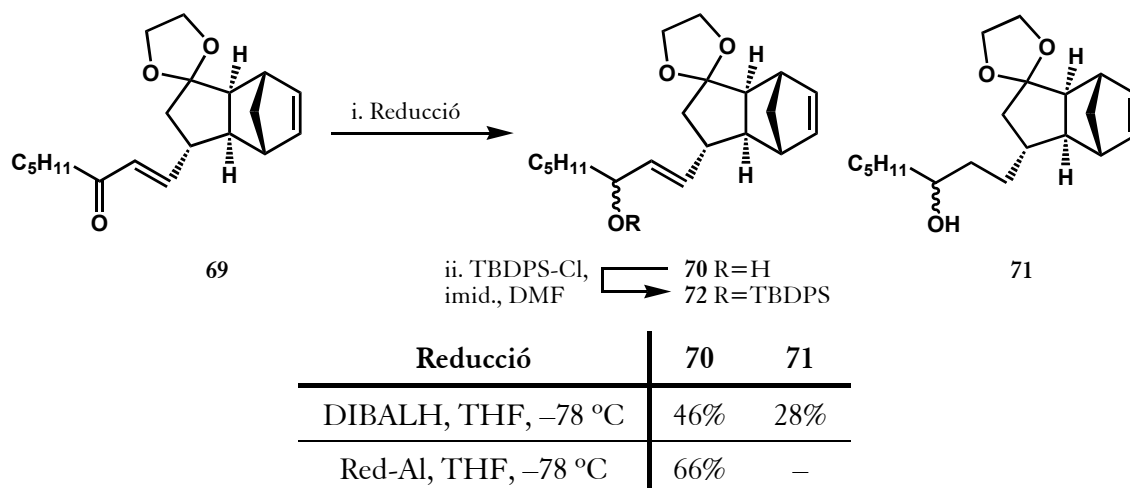


Figura 6.6

El corresponent compost carbonílic es va alliberar amb bon rendiment en tractar el dioxolà **72** amb HCl aquós en acetona. D'aquesta manera es va obtenir **73**, un intermedi avançat de la PGA<sub>2</sub>, amb un rendiment global del 23% i en 7 passos partint de l'adducte **1**.

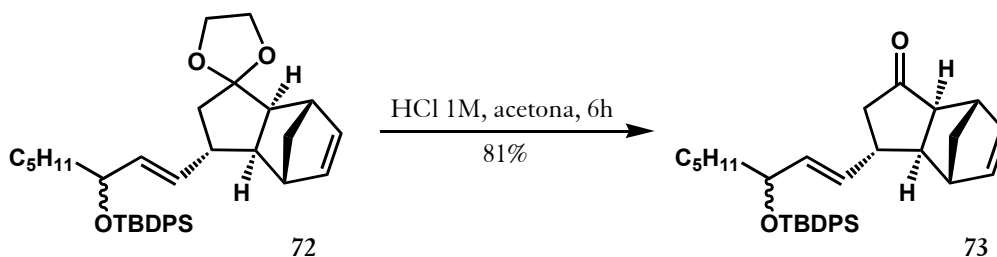


Figura 6.7

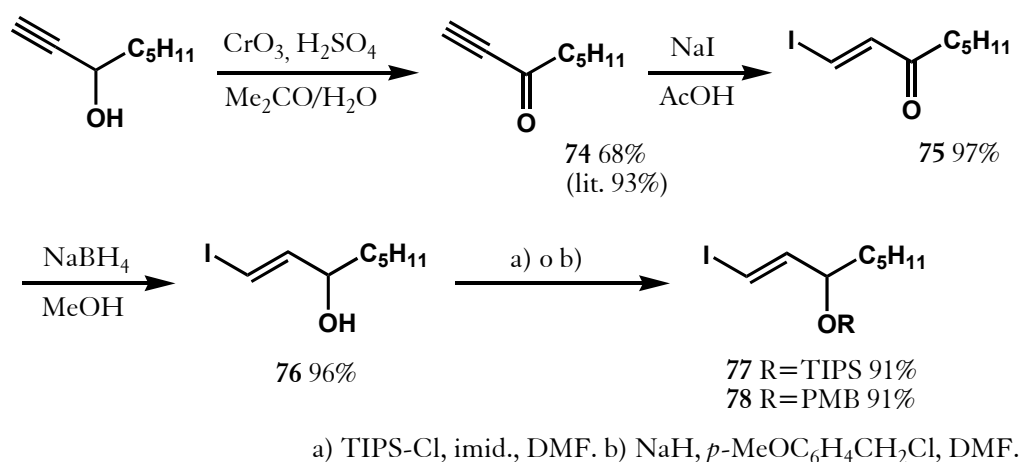
#### 6.4.2 Introducció de la cadena ω: addició conjugada.

Com ja s'ha comentat, una de les estratègies principals per a la introducció de la cadena ω en la síntesi de prostaglandines consisteix a fer una addició conjugada d'un organometàl·lic degudament funcionalitzat. Atès que l'adducte **1** es va mostrar com un bon acceptor de Michael en addicions de reactius de Grignard catalitzada per Cu(I) es va decidir explorar aquesta via per a la preparació de la PGA<sub>2</sub>, per evitar així la llarga seqüència sintètica descrita anteriorment.

Amb aquesta finalitat es va preparar el iodur **76** com a precursor dels reactius organometàl·lics desitjats. Aquest producte ja ha estat preparat en forma òpticament activa per a la síntesi d'altres prostaglandines<sup>14</sup>. En el nostre cas, **76** es va obtenir en forma

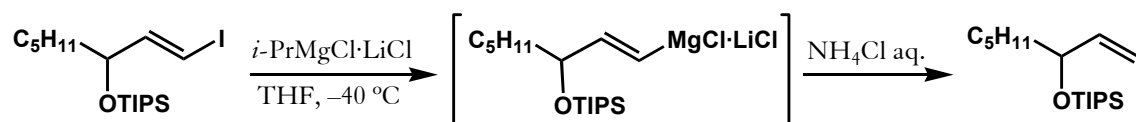
<sup>14</sup> Rodriguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W.; Godfroid, J.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2655-2662.

racèmica com es detalla a la figura 6.8. La (*E*)-1-iodo-1-octen-3-ona (**75**) es va preparar segons mètodes descrits per oxidació del 1-octin-3-ol comercial<sup>15</sup> i posterior hidriodació<sup>16</sup>. Aquest producte, força inestable, es va reduir fàcilment amb borhidrur de sodi en metanol i l'alcohol obtingut es va protegir en condicions estàndard com a èter de triisopropilsilil. En aquest punt es va decidir incorporar aquest grup protector, més impedit que el *tert*-butildifenilsilil, pels problemes que s'havien observat en les reaccions de *retro*-Diel-Alder tal i com s'explicarà més endavant. Posteriorment també es va obtenir el *p*-metoxibenzil derivat, **78**.



**Figura 6.8**

En un inici es va intentar emprar un magnesià i quantitats catalítiques de Cu(I) en l'addició conjugada sobre **1** aprofitant la metòdica descrita per Knochel per preparar reactius d'alquenil magnesi funcionalitzats a partir de iodurs vinílics i el complex *i*-PrMgCl·LiCl<sup>17</sup>. Primer es va comprovar que la metal·lació de **77** transcorria de forma eficient, ja que en tractar-lo a -40 °C amb una solució 2M en THF de *i*-PrMgCl·LiCl i hidrolitzar la mescla de reacció s'obtenia el corresponent vinil derivat, tal com s'observa per RMN de <sup>1</sup>H (fig 6.9).



<sup>15</sup> Colas, Y.; Cazes, B.; Gore, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 165-173.

<sup>16</sup> Taniguchi, M.; Kobayashi, S.; Nakagawa, M.; Hino, T.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4763-4766.

<sup>17</sup> Ren, H.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4215-4217.

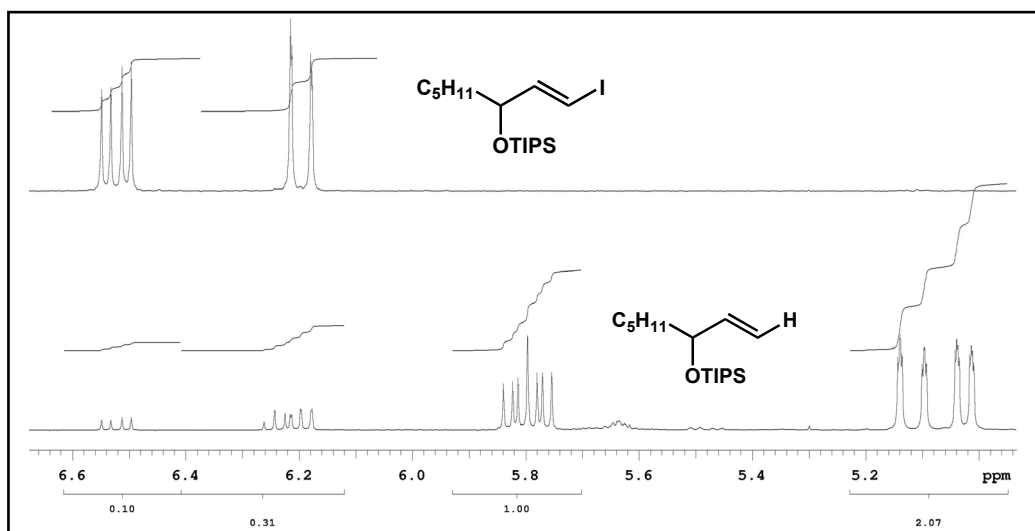
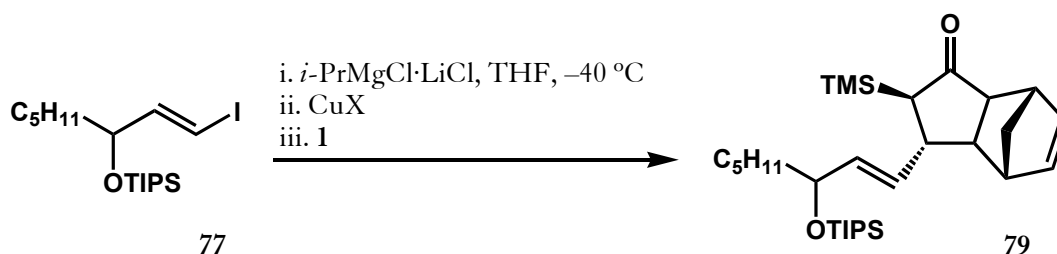


Figura 6.9 Espectres de RMN de <sup>1</sup>H de 77 i del cru resultant de la seva metal·lació.

Malauradament el corresponent reactiu organocúpric no es va formar de forma eficient o bé era inestable en les condicions de reacció. En tractar la solució del magnesià amb diferents fonts de Cu(I), tant en quantitats catalítiques com estequiomètriques, i afegir-hi posteriorment l'adducte **1** no es van obtenir els resultats esperats com es detalla a la taula següent. En tots els casos es va recuperar gairebé tot l'adducte de partida i només en una ocasió i emprant clorur de trimetilsilil com a àcid de Lewis es va poder aïllar un 6% del producte d'addició conjugada desitjat, **79**.



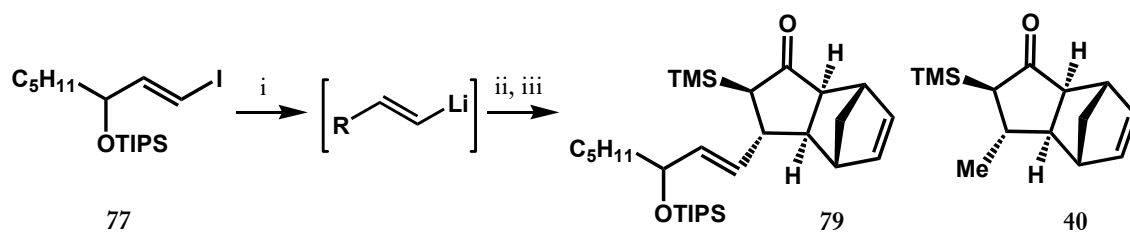
CuX	Temp.	Additius	Producte
CuI 0.10 eq.	-40 °C → ta	-	<b>1</b> <sup>a</sup>
CuCN·2LiCl 0.10 eq.	-40 °C → ta	-	<b>1</b> <sup>a</sup>
CuI·2LiCl 0.10 eq.	-35 °C → ta	TMS-Cl 1 eq.	<b>1</b> + 6% <b>79</b>
CuI·2LiCl 1.0 eq.	-40 °C → ta	TMS-Cl 1 eq.	<b>1</b> <sup>a</sup>

a. >80% després de purificar per cromatografia en columna.

Taula 6.1

A la vista dels resultats es va decidir repetir la reacció amb organocuprats més convencionals emprant com a precursor un alquenil liti en lloc d'un magnesià. Es va

comprovar que la metal·lació de **77** transcorria fàcilment emprant butil liti a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , sent innecessari l'ús de *tert*-butil liti en aquest tipus de substrats tal com alguns autors havien descrit prèviament<sup>9a</sup>. En primer lloc es va intentar la reacció d'addició conjugada de cuprats mixtos amb metil liti i, tot i que per primer cop es va observar el producte esperat en quantitats raonables, s'obtenia també el d'addició de metil en quantitats apreciables (taula 6.2).



i. BuLi,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . ii. MeLi, CuX. iii. 1

Dissolvent	CuX	Temp. <sup>a</sup>	Temp. <sup>b</sup>	79	40
THF	CuI	$-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	17%	-
THF	CuI	$-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$	$-20\text{ }^{\circ}\text{C}$	37%	20%
THF	CuI	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	$-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{ta}$	25%	20%
Et <sub>2</sub> O	CuI	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	$-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -50\text{ }^{\circ}\text{C}$	42%	7%
THF	CuCN	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	$-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{ta}$	10%	-

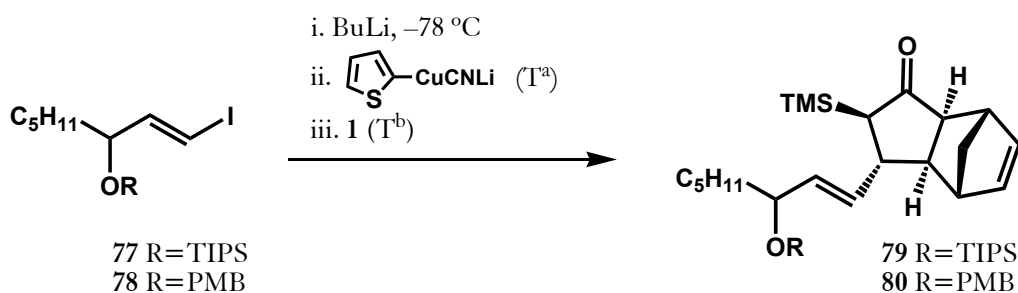
a. Formació del cuprat

b. Addició conjugada.

**Taula 6.2**

Per evitar aquesta transferència de metil es va dur a terme la reacció amb cuprats d'ordre superior emprant el grup 2-tienil com a radical no transferible segons la metodologia desenvolupada per Lipshutz<sup>18</sup>, fent servir una dissolució comercial de 2-tienilcianocuprat de liti 0.25 M en THF. Després d'alguns experiments es va poder optimitzar la reacció fins a obtenir un 82% del producte desitjat, amb una mescla THF/èter com a dissolvent. L'èter de *p*-metoxibenzil es va preparar amb bon rendiment de forma anàloga (taula 6.3).

<sup>18</sup> a) Lipshutz, B. H.; Kozlowski, J. A.; Parker, D. A.; Nguyen, S. L.; McCarthy, K. E. *J. Organomet. Chem* **1985**, 285, 437-447. b) Lipshutz, B. H. *Synthesis* **1987**, 325-341.



R	Dissolvent	Temp. <sup>a</sup>	Temp. <sup>b</sup>	Rdt. <sup>c</sup>
TIPS	THF	-78 °C	-78 °C → ta	49% (51%)
TIPS	THF	-78 °C → 0 °C	-78 °C → ta	48% (58%)
TIPS	Et <sub>2</sub> O/THF	-78 °C	-78 °C → ta	82%
PMB	Et <sub>2</sub> O/THF	-78 °C	-78 °C → ta	79%

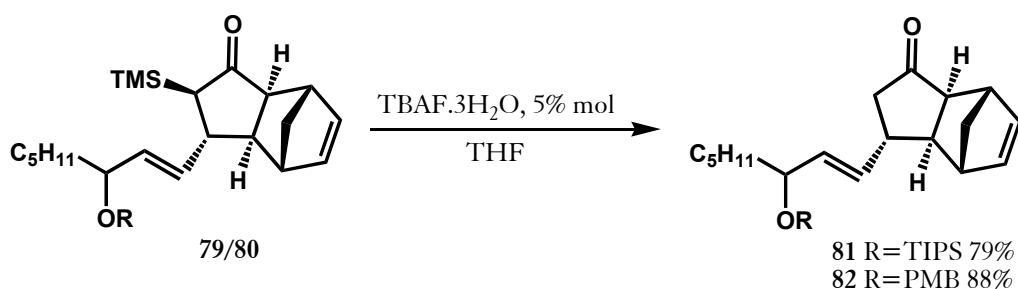
a. Formació del cuprat.

b. Addició conjugada.

c. Rendiment aïllat (conversió).

**Taula 6.3**

En totes les reaccions d'addició es va observar la formació d'un sol diastereòmer corresponent a l'atac del cuprat per la cara menys impedida de **1** i amb disposició *trans* del grup TMS, de forma anàloga al que s'havia observat en addicions de magnesiàns sobre **1**. Per últim, **79** i **80** es van tractar amb quantitats catalítiques de TBAF per obtenir anàlegs de **73** en tan sols dos passos i amb un rendiment molt superior.



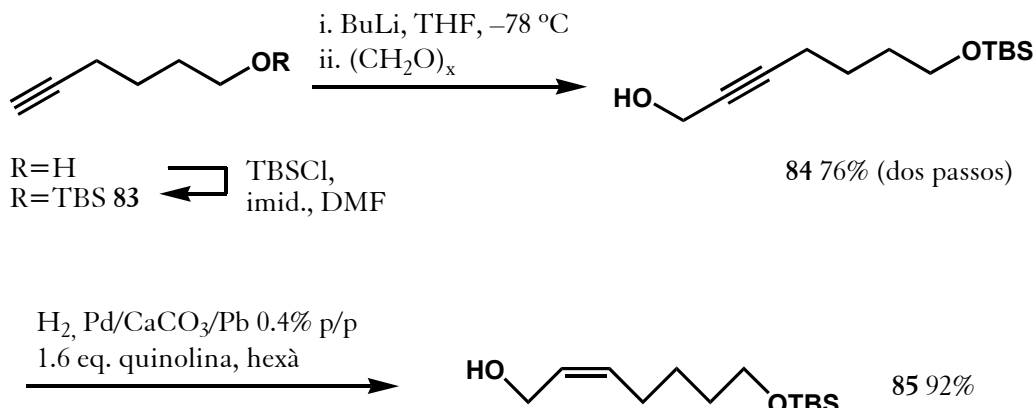
**Figura 6.9**

#### 6.4.3 Introducció de la cadena α: alquilació.

Per introduir la cadena α per mitja d'una alquilació del corresponent enolat calia en primer lloc preparar els corresponents halurs d'alquil. Per obtenir la funcionalitat adequada es va preparar l'alcohol **85** a partir del 5-hexin-1-ol comercial amb petites modificacions sobre els mètodes trobats en la literatura. Es va protegir l'alcohol com a èter de *tert*-butildimetilsilil (grup protector que es podrà eliminar selectivament enfront dels grups

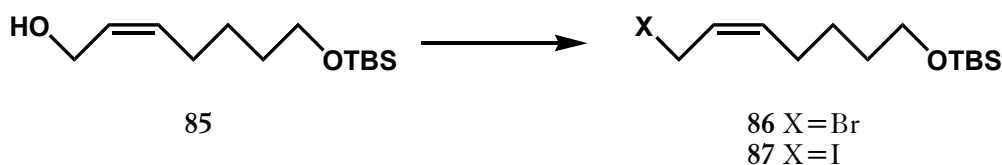


TIPS o TBDPS quan calgui) en unes condicions estàndard<sup>19</sup>. Seguidament es va introduir un fragment hidroximetil tractant el corresponent acetilur de liti amb paraformaldehyd<sup>20</sup> i la posterior hidrogenació amb el catalitzador de Lindlar<sup>21</sup> va furnir l'alcohol al·líc Z desitjat amb un 70% de rendiment en tres passos a escala de 2 g.



**Figura 6.10**

Per obtenir el corresponent bromur al·líc es van provar un seguit de reactius i condicions. Després d'alguns assajos es va obtenir **86** amb un rendiment màxim del 78% emprant un mesilat intermedi i bromur de liti. La iodació de **85** es va dur a terme fàcilment amb iode i trifenilfosfina.



X	Condicions	Rendiment
Br	NBS, PPh <sub>3</sub> , THF	- <sup>a</sup>
Br	PBr <sub>3</sub> , 0.07 eq. Pyr, Et <sub>2</sub> O, -20 °C	15%
Br	PBr <sub>3</sub> (ad. lenta), 0.07 eq. Pyr, Et <sub>2</sub> O, 0 °C	50%
Br	CBr <sub>4</sub> , PPh <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C	68%
Br	MsCl, NEt <sub>3</sub> , DMAP/LiBr, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Me <sub>2</sub> CO	78%
I	PPh <sub>3</sub> , I <sub>2</sub> , imidazole, MeCN	90%

a. Descomposició.

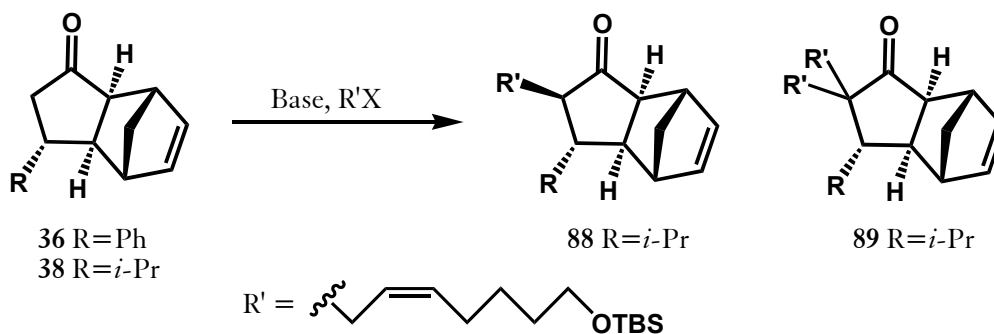
**Taula 6.4**

<sup>19</sup> Pereira, R.; Iglesias, B.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7871-7881.

<sup>20</sup> Boeckman Jr., R. K.; Ferreira, M. R. R.; Mitchell, L. H.; Shao, P. J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 190-191.

<sup>21</sup> Lindsay, K. B.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7774-7780.

A continuació es van assajar diverses reaccions d'alquilació amb aquests halurs emprant com a models substrats simples. En aquest punt ja es va observar la dificultat d'alquilar aquests enolats, ja que principalment es recuperava producte de partida en tots els casos. Un intent d'obtenir un enolat de zinc intermedi més reactiu emprant dimetilzenc també va ser infructífer.



R	X	Base	Condicions	Rendiment
Ph	Br	NaHMDS	THF, HMPA -78 °C → ta	85% pp (36)
<i>i</i> -Pr	Br	LDA	THF, HMPA -78 °C → ta	33% pp (38) 23% 88 (dr 77:23) 5% 89
<i>i</i> -Pr	I	LDA	THF, HMPA -78 °C → ta	pp (38) <sup>a</sup> 41% 88 (dr 97:3) 8% 89
Ph	I	LDA	THF, HMPA, Me <sub>2</sub> Zn cat. -78 °C → ta	pp (36) <sup>a</sup>

a. No aïllat.

**Taula 6.5**

El compost 38 semblava no ser el model més adequat al nostre cas, ja que no s'observava una estereoselectivitat completa, segurament per la presència del grup isopropil, força voluminós. Aquest provocaria que les dues cares de l'enolat no estiguessin completament diferenciades quant a impediment estèric. A la vista dels resultats es va decidir continuar les prospeccions amb 73 com a substrat emprant el iodur com a agent alquilant (fig. 6.11).

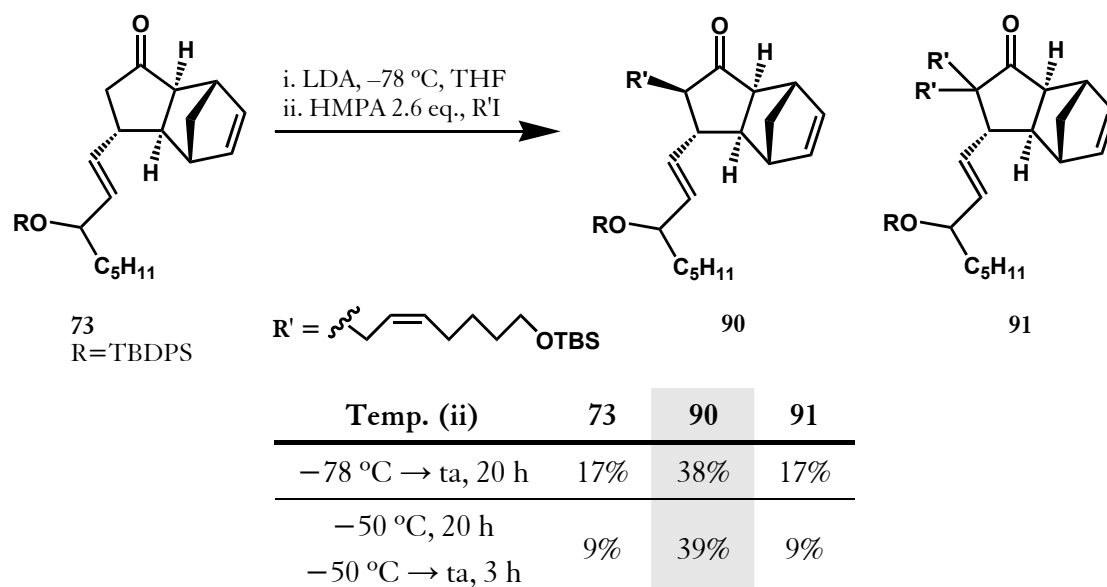


Figura 6.11

Després de diverses proves es va veure que el millor procediment consistia a dur a terme la reacció a baixa temperatura per minimitzar la formació del producte de dialquilació, cosa que, d'altra banda, portava a temps de reacció molt llargs a causa de la baixa reactivitat de l'enolat format. En qualsevol cas sempre s'obtenien rendiments moderats del producte desitjat junt amb producte de partida i producte de dialquilació en quantitats variables, mesclades que resultaven molt difícils de separar per cromatografia en columna (veure part experimental). Calia, doncs, trobar un procediment alternatiu a l'alquilació per introduir la cadena  $\alpha$  de forma eficient.

De totes maneres es van realitzar les transformacions de grups funcionals necessàries sobre **90** per obtenir en la cadena  $\alpha$  el grup àcid carboxílic requerit, protegit en forma d'èster metílic. Emprant una seqüència d'eliminació selectiva del grup TBS, oxidació en dos passos i esterificació es va obtenir **92**, un precursor immediat de la PGA<sub>2</sub> amb un 57% de rendiment.

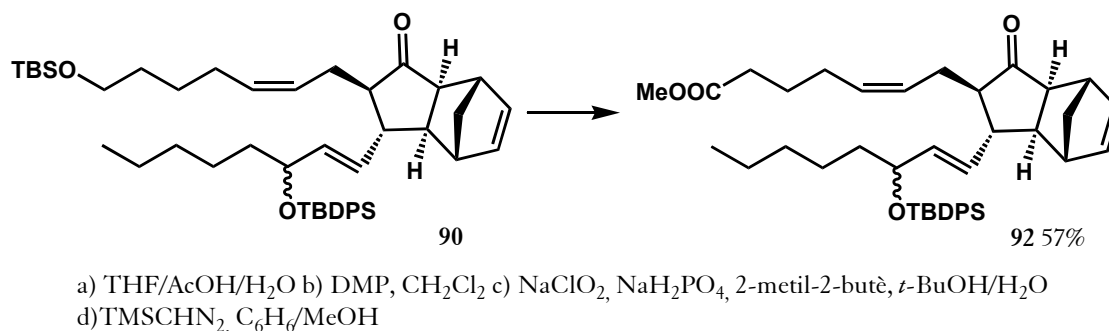


Figura 6.12

#### 6.4.4 Introducció de la cadena $\alpha$ : metilenació-addició conjugada.

Com ja s'ha anticipat al capítol 4 es va plantejar com a alternativa a l'aquilació d'un enolat una seqüència consistent en la metilenació d'una cetona i una posterior addició conjugada d'un reactiu organocúpric degudament funcionalitzat<sup>22</sup>. Malgrat no haver trobat unes condicions generals per a la transformació de les pertinents cetones o  $\alpha$ -sililcetones en les  $\alpha$ -metilencetones derivades, es va decidir assajar les mateixes reaccions amb els substrats amb la cadena  $\omega$  de la PGA<sub>2</sub> ja incorporada. En el millor dels casos, però, emprant **81** com a producte de partida i DBU com a base, es va obtenir el compost esperat amb baix rendiment, resultant ser el compost majoritari el producte de doble addició de formaldehid (fig. 6.13).

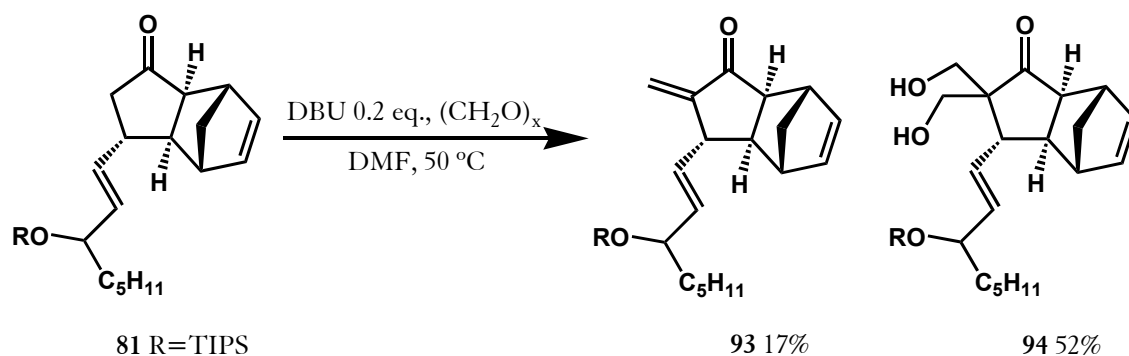


Figura 6.13

Paral·lelament es va trobar la necessitat de construir l'alcohol al·lílic de la cadena  $\omega$  a posteriori de la reacció de *retro*-Diels-Alder com explicarem més endavant, motiu pel qual es va decidir invertir l'ordre en la construcció de la PGA<sub>2</sub> i introduir primer la cadena  $\alpha$  sobre un hidroximetil derivat per elaborar més tard la cadena  $\omega$ . La hidroximetil cetona **65** obtinguda a partir de **1** per addició fotoinduïda de metanol es va protegir convenientment com a èter de triisopropilsilil. En primera instància es va intentar protegir el grup hidroxil en presència del grup TMS amb l'objectiu de dur a terme metilenacions tipus Peterson amb el substrat obtingut. Aquest grup, però, és força làbil en les condicions bàsiques requerides per a la introducció de la gran majoria de grups protectors d'alcohols.

<sup>22</sup> Okamoto, S.; Kobayashi, Y.; Kato, H.; Hori, K.; Takahashi, Y.; Tsuji, J.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5590-5592.

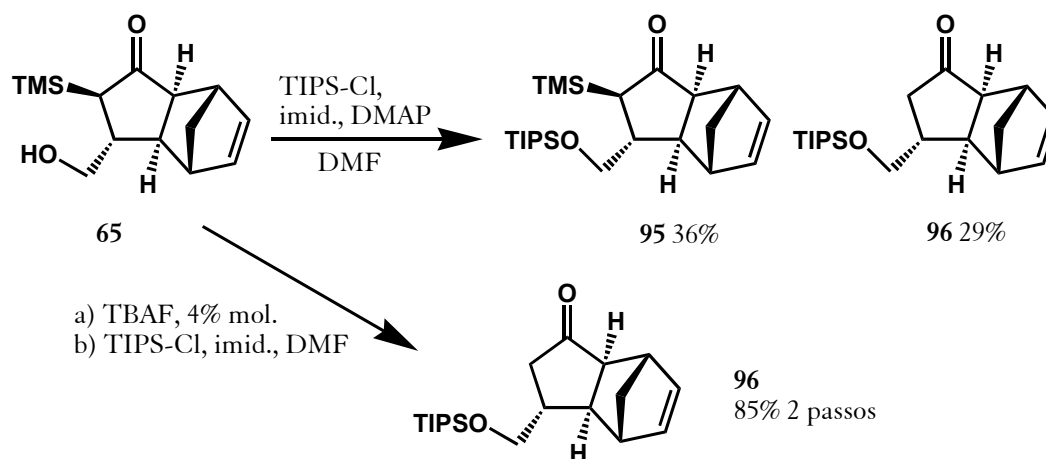
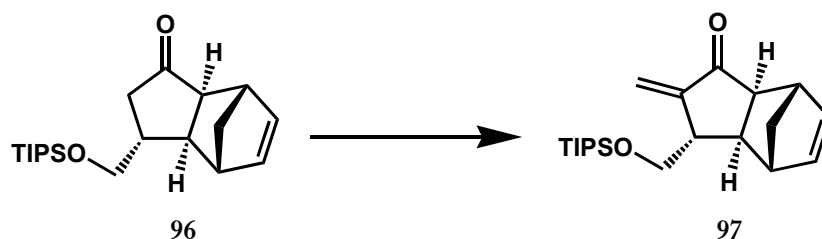


Figura 6.14

Després d'obtenir **96** a escala de 2.5 g a partir de **1** es van assajar un seguit de condicions<sup>23</sup> per dur a terme la metilenciació (taula 6.6). Si bé els millors resultats es van obtenir emprant hidròxid de benziltrimetilamoni (TRITON-B)<sup>23a</sup> com a base en DMF (entrada 1), aquesta metòdica va resultar ser poc reproducible i molt sensible a l'escala de treball. En canvi, fent servir hexametilentetraamina (HMTA)<sup>23b</sup> com a equivalent del formaldehid s'obtenia de forma més reproducible el producte desitjat (entrada 5) tot i que amb un rendiment moderat, en part degut a la formació d'un subproducte que es va identificar com el dímer de **97**, **98**.

<sup>23</sup> a) Paleo, M. R.; Aurrecoechea, N.; Jung, K.-Y.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 130-138. b) Bhattacharaya, A.; Segmuller, B.; Ybarra, c) Rodrigues, J. A. R.; Siqueira-Filho, E. P.; de Mancilha, M.; Moran, P. J. S. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 331-340.

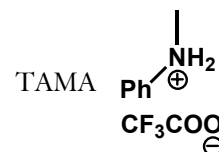
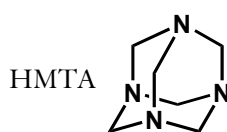


	Diss.	Temp.	Reactius	Temps	Resultat
1	DMF	65 °C	BzNMe <sub>3</sub> <sup>+</sup> OH <sup>-</sup> 0.2 eq. (CH <sub>2</sub> O) <sub>x</sub>	2 h	74% 97 <sup>a</sup>
2	EtOH	78 °C	piperidina.HCl CH <sub>2</sub> O aq.	2 dies	- <sup>b</sup>
3	MeOH	65 °C	AcOH, piperidina CH <sub>2</sub> O aq.	2 dies	40% 97
4	-	80 °C	Ac <sub>2</sub> O, HMTA	1.5 h	40-53% 97, 98
5	-	70 °C	Ac <sub>2</sub> O, HMTA	4 h	50% 97, 98
6	THF	66 °C	TAMA, (CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub>	5 h	- <sup>b</sup>
7	Dioxà	101 °C	TAMA, (CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub>	16 h	- <sup>c</sup>

a. Escala <100 mg.

b. No reacciona.

c. Descomposa.



**Taula 6.6**

La formació de l'adducte 98 a través d'una reacció d'hetero-Diels-Alder té lloc fins i tot a baixa temperatura, ja que en guardar durant unes setmanes 97 a la nevera ja se n'observava una certa quantitat. La formació d'aquest producte, la regioquímica del qual es va poder determinar per mitja d'experiments de RMN de correlació (HSQC, HMBC), té alguns precedents en la dimerització de certes  $\alpha$ -metilenciclohexanones<sup>24</sup> i en un cas d'una  $\alpha$ -metilenciclopentanona<sup>25</sup>, però sempre amb la regioquímica oposada al nostre cas.

<sup>24</sup> a) D'Souza, A. M.; Paknikar, S. K.; Dev, V.; Beauchamp, P. S.; Kamat, S. P. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 700-702. b) Overman, L. E.; Freerks, R. L.; Petty, C. B.; Clizbe, L. A.; Ono, R. K.; Taylor, G. F.; Jessup, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2816-2822.

<sup>25</sup> Knoelker, H. J.; Winterfeldt, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 465-478.

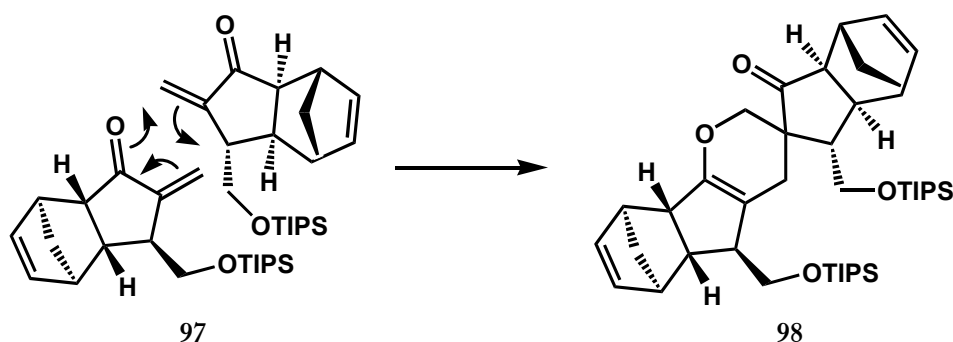


Figura 6.15

Un cop obtingut **97** a escala d'1 gram emprant HMTA es va passar a preparar el iodur vinílic precursor del cuprat necessari per introduir, mitjançant una addició conjugada, la cadena  $\alpha$  en l'enona obtinguda. Es va partir de l'alquí **83**, que ja havíem emprat en la preparació del iodur **87**, intentant en primer lloc l'obtenció en una sola operació del iodur Z via el corresponent àcid borònic segons la metodologia descrita per Knochel<sup>26</sup>. Després d'alguns intents, no es va poder detectar el producte en cap cru de reacció i semblava que l'èter de TBS era incompatible amb aquesta transformació (en la referència original només s'empen alquins no funcionalitzats).

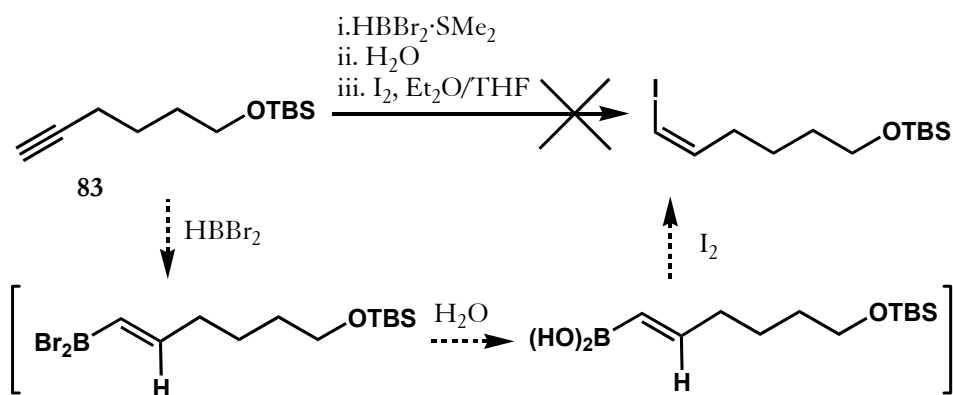


Figura 6.16

Alternativament es va intentar obtenir el iodur Z desitjat per reducció amb diimida del iodoalquí **99**. Aquest es va obtenir fàcilment tractant el corresponent acetilur de liti amb iode en THF<sup>27</sup>. Amb *o*-nitrobenzensulfonilhidrazida (NBSH) com a precursor de la diimida<sup>28</sup> s'observava la formació lenta del producte desitjat, però sempre acompanyat de producte de sobreredució. Malauradament la mescla resultant (els dos productes de

<sup>26</sup> Ren, H.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4215-4217.

<sup>27</sup> Piers, E.; Coish, P. D. G. *Synthesis* **2001**, *2*, 251-261.

<sup>28</sup> Myers, A. G.; Zheng, B.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7507.

reducció més el de partida) era gairebé impossible de separar per cromatografia convencional. També es va provar, sense èxit, de reduir el producte sense protegir (**100**), amb l'objectiu d'augmentar la polaritat dels productes i així millorar-ne la separació cromatogràfica. El producte de reducció es troba descrit a la literatura però els procediments ressenyats són complicats i requereixen purificacions feixugues de les mesclures obtingudes<sup>29</sup>.

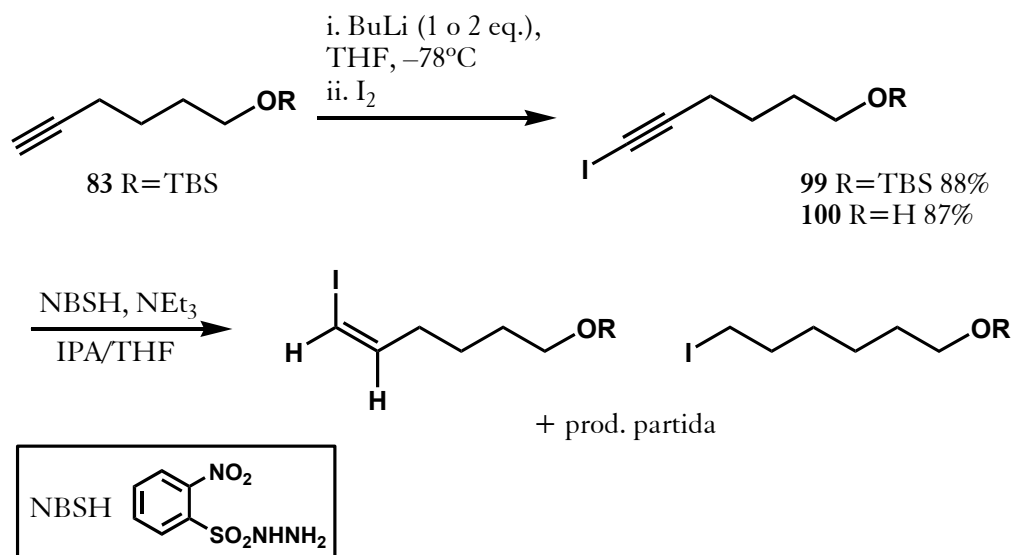


Figura 6.17

Finalment es va poder obtenir el producte esperat (**101**) de forma neta per hidroboració de **99** amb diciclohexilborà i posterior hidrogenòlisi amb àcid acètic glacial.

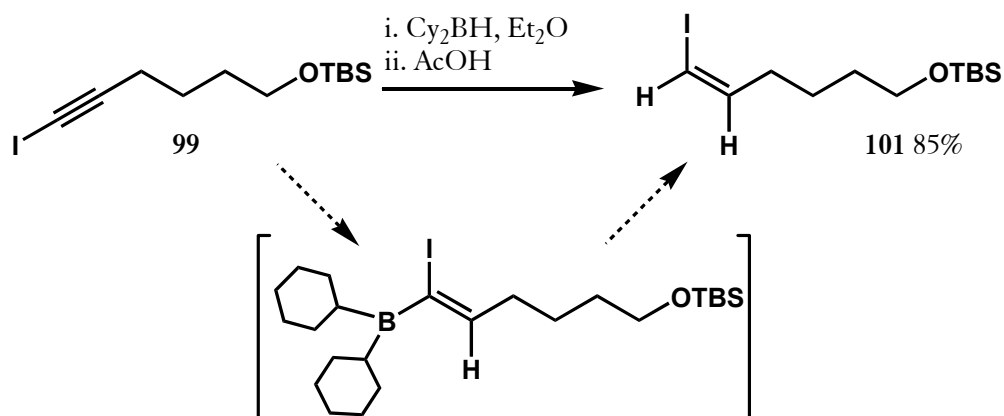


Figura 6.18

Un cop preparat el iodur precursor es va dur a terme l'addició conjugada del corresponent cuprat sobre l'enona **97**. Amb aquesta finalitat es va preparar de nou el cuprat

<sup>29</sup> Stille, J. K.; Groh, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813-817.



d'ordre superior derivat del 2-tienilcianocuprat de liti i es va obtenir el producte d'addició 102 amb bon rendiment. Aquest es va derivatitzar amb la mateixa seqüència de reaccions que ja havíem emprat fins a obtenir l'èster metílic amb un molt bon rendiment global.

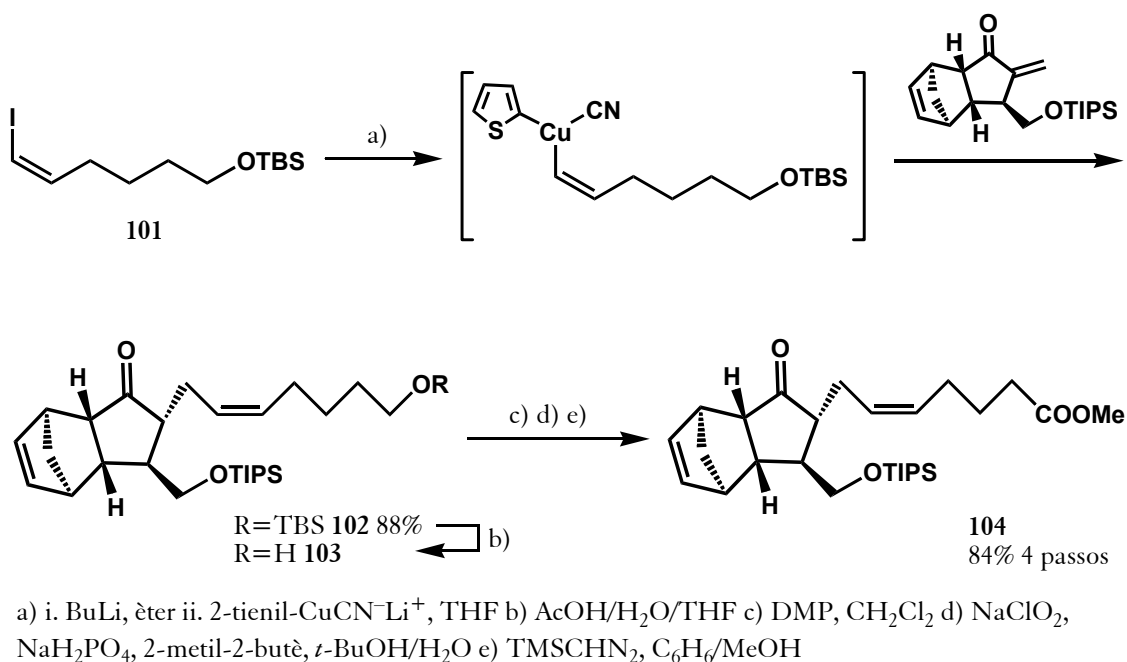


Figura 6.19

La introducció de la cadena ω en aquest substrat es va aconseguir seguint un protocol de desprotecció, oxidació de Swern i olefinació de Wittig sense cap problema.

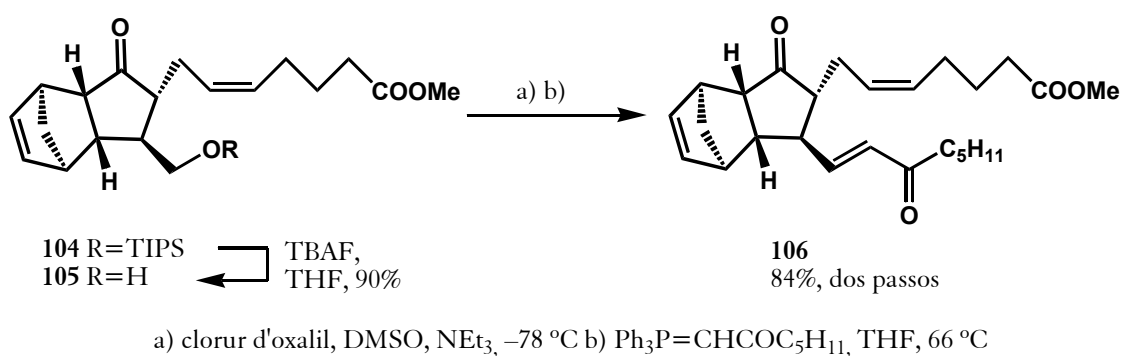


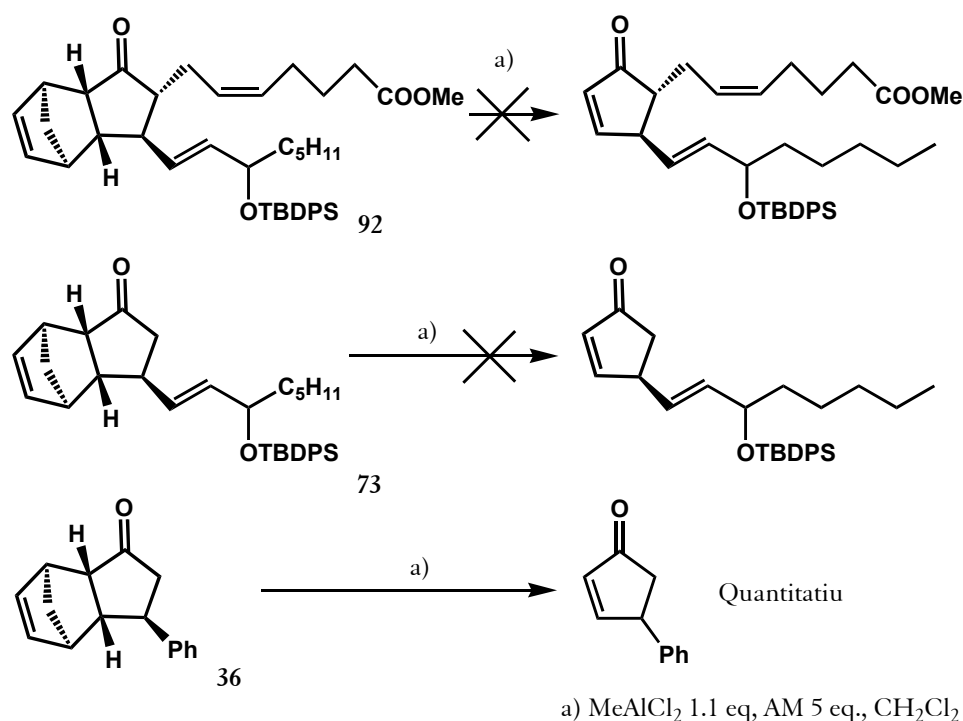
Figura 6.20

#### 6.4.5 Reaccions de *retro*-Diels-Alder i últimes transformacions vers la PGA<sub>2</sub>.

Com s'esmentava a l'inici d'aquest capítol el punt clau d'aquesta síntesi és la reacció de *retro*-Diels-Alder on s'allibera el fragment de ciclopentenona desitjat. Aquesta

transformació es volia dur a terme segons la metodologia desenvolupada per Grieco<sup>30</sup>, emprant un àcid de Lewis (AlCl<sub>3</sub>) i un bon dienofil (anhídrid maleic, fumaronitril) en excés per capturar el ciclopentadiè alliberat. Aquesta metòdica ja s'havia aplicat amb èxit en el nostre grup en la síntesi de la brefeldina-A<sup>31</sup> i també ha estat aplicada pel grup d'Evans sobre diversos substrats funcionalitzats en la preparació d'isoprostans<sup>32</sup>, precedents que feien plausible l'aplicació d'aquest protocol a la nostra síntesi

Quan es va tractar el precursor **92** amb MeAlCl<sub>2</sub> i excés d'anhídrid maleic (AM) en diclorometà amb activació per microones<sup>32</sup> no es va obtenir el producte desitjat, ni tampoc en emprar el substrat sense la cadena  $\alpha$  **73**. En les mateixes condicions **36** fornava quantitativament la 4-fenilciclopentenona.



**Figura 6.21**

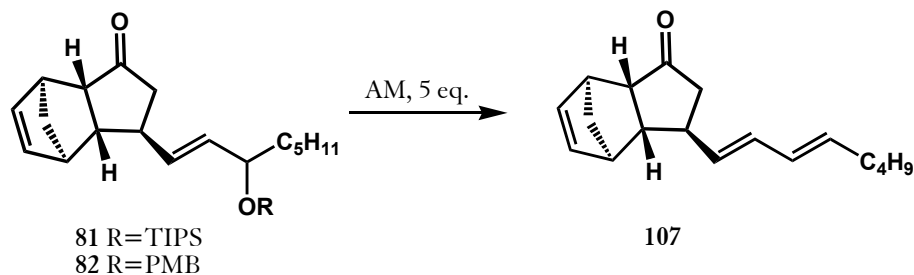
Al principi es va creure que el grup *tert*-butildifenilsilil era làbil en aquestes condicions, motiu pel qual es va assajar un grup protector més impedit, el triisopropilsilil. En sotmetre, però, el precursor **81** a condicions de *retro*-Diels-Alder no es va obtenir el resultat esperat i a més es va poder caracteritzar el diè **107** format per eliminació del grup

<sup>30</sup> Grieco, P. A.; Abood, N. J. *Org. Chem.* **1989**, *54*, 6008-6010.

<sup>31</sup> Bernardes, V.; Kann, N.; Riera, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6670-6671.

<sup>32</sup> Iqbal, M.; Li, Y.; Evans, P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2531-2538.

triisopropilsiloxi com el producte principal de la reacció. El mateix producte es va obtenir emprant diferents condicions i altres grups protectors (taula 6.7).



R	Ac. Lewis	Condicions	107
TIPS	MeAlCl <sub>2</sub> 1 eq.	DCE, 45 °C, 1.5 h	38%
TIPS	Et <sub>2</sub> AlCl 1 eq.	DCE, 60 °C, 2 h	no aïllat
TIPS	TiCl <sub>4</sub> 1 eq.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , ta, 20 min.	no aïllat
TIPS	LiClO <sub>4</sub> (5M)	Et <sub>2</sub> O, 1 h	42%
TIPS	Yb(OTf) <sub>3</sub> 0.1 eq.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 2 h	18% (+81)
PMB	MeAlCl <sub>2</sub> 1 eq.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , ta, 1.5 h	23%

Taula 6.7

La sensibilitat de l'enona requeria, doncs, fer la reacció de *retro*-Diels-Alder al més tard possible o bé protegir aquesta funcionalitat en algun moment. Es va intentar la primera possibilitat sobre el producte **106** que encara no contenia l'alcohol al·lílic problemàtic, però sota condicions de *retro*-Diels-Alder habituals es va isomeritzar un dels dobles enllaços exocíclics sense que s'observés la formació de cap enona.

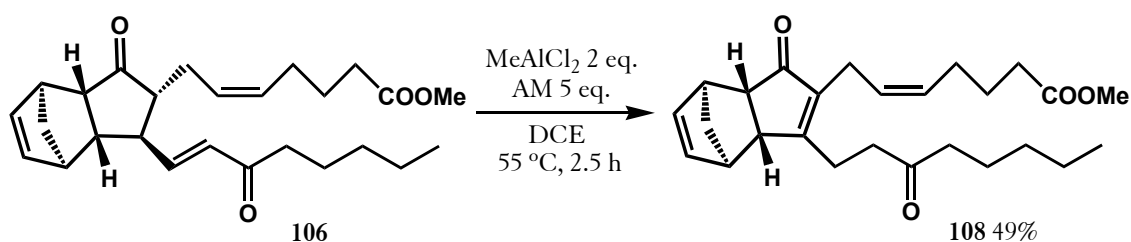


Figura 6.22

En aquest punt es va veure la necessitat d'elaborar la cadena amb l'alcohol al·lílic després de dur a terme la reacció de *retro*-Diels-Alder. Es va veure que el grup triisopropilsiloxi per si sol era compatible amb les condicions emprades, ja que es va poder obtenir la 4-hidroximetilclopentenona protegida **109** amb un rendiment acceptable. Anàlogament es va transformar **104** en l'enona **110** amb un 53% de rendiment. L'alcohol

primari es va alliberar per tractament de **110** amb HF aquós (en aquest cas l'ús de TBAF resulta en rendiments força baixos) i es va oxidar mitjançant una reacció de Swern, però malauradament el producte va descompondre en evaporar el cru de reacció.

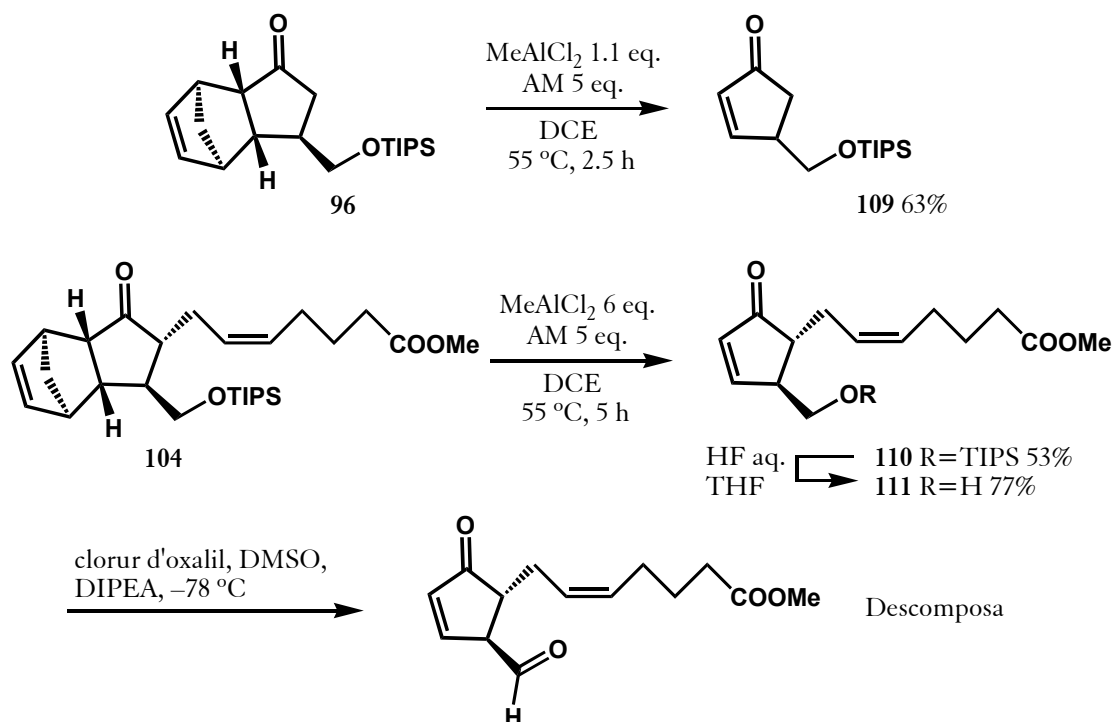


Figura 6.23

En aquest punt es va haver d'aturar la recerca en aquesta direcció per manca de temps. No obstant això, s'espera que en un futur proper es puguin optimitzar els darrers passos que ens han de conduir a la PGA<sub>2</sub>. Una seqüència plausible podria ser la reducció temporal del fragment d'enona en **110** (o bé una protecció temporal com per exemple en forma de trimetilsililcianohidrina) per evitar la inestabilitat associada a aquest grup funcional. La posterior desprotecció seguida d'oxidació de Swern i olefinació de Wittig haurien de transcórrer sense problemes en aquest substrat. Per obtenir la funcionalitat adequada caldria oxidar de nou i reduir la enona exocíclica de forma quimio- i estereoselectiva, cosa factible a priori si s'empren les oxazilidines quirals de Corey com a catalitzadors<sup>33</sup>.

<sup>33</sup> a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C.-P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926. b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.

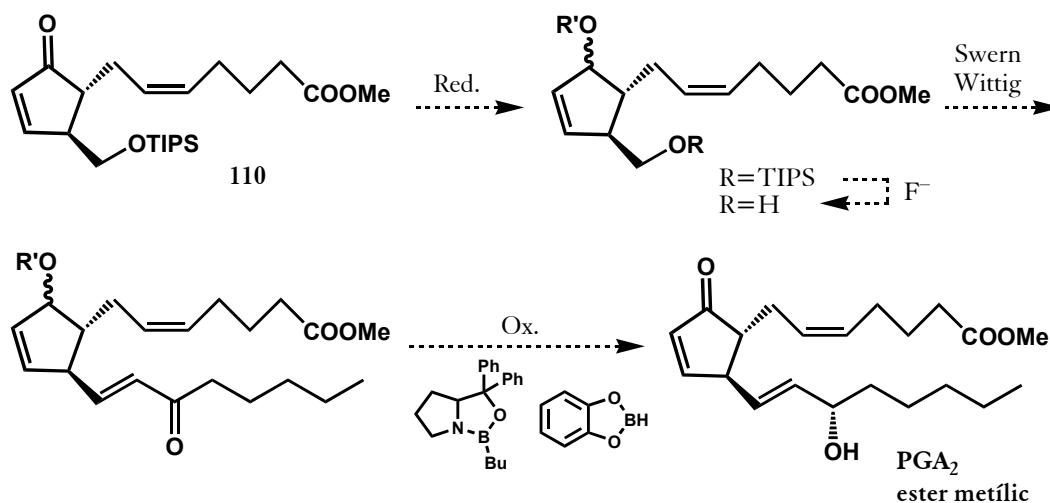


Figura 6.24

## 6.5 Conclusions.

S'ha arribat a diversos precursors propers de la PGA<sub>2</sub> partint de **1** i duent a terme les següents transformacions bàsiques:

- Per elaborar la cadena  $\omega$  s'han emprat reaccions de Wittig sobre un carbaldehid intermedi obtingut per addició d'un sintó d<sup>1</sup> sobre **1** o bé addicions conjugades del corresponent organometàl·lic sobre **1**. Pel que fa a aquest apartat la darrera opció és la més eficient (fig. 6.25).
- S'ha vist que l'alquilació de les cetones derivades de **1** per introduir la cadena  $\alpha$  és una reacció lenta i poc eficient (fig. 6.25). Alternativament s'ha obtingut la  $\alpha$ -metilencetona **97** sobre la qual podem dur a terme addicions conjugades d'organometàl·lics vinílics per obtenir els mateixos compostos amb bons rendiments (fig. 6.26).
- La reacció de *retro*-Diels-Alder necessària per alliberar la ciclopentenona present en la PGA<sub>2</sub> és incompatible amb l'alcohol al·lílic de la cadena  $\omega$ . Per evitar aquest problema s'ha variat l'estratègia sintètica per introduir aquest grup funcional després de la *retro*-Diels-Alder. Amb aquesta estratègia s'ha arribat fins al precursor **105** i s'espera en el futur completar la seqüència fins la PGA<sub>2</sub> (fig. 6.26).

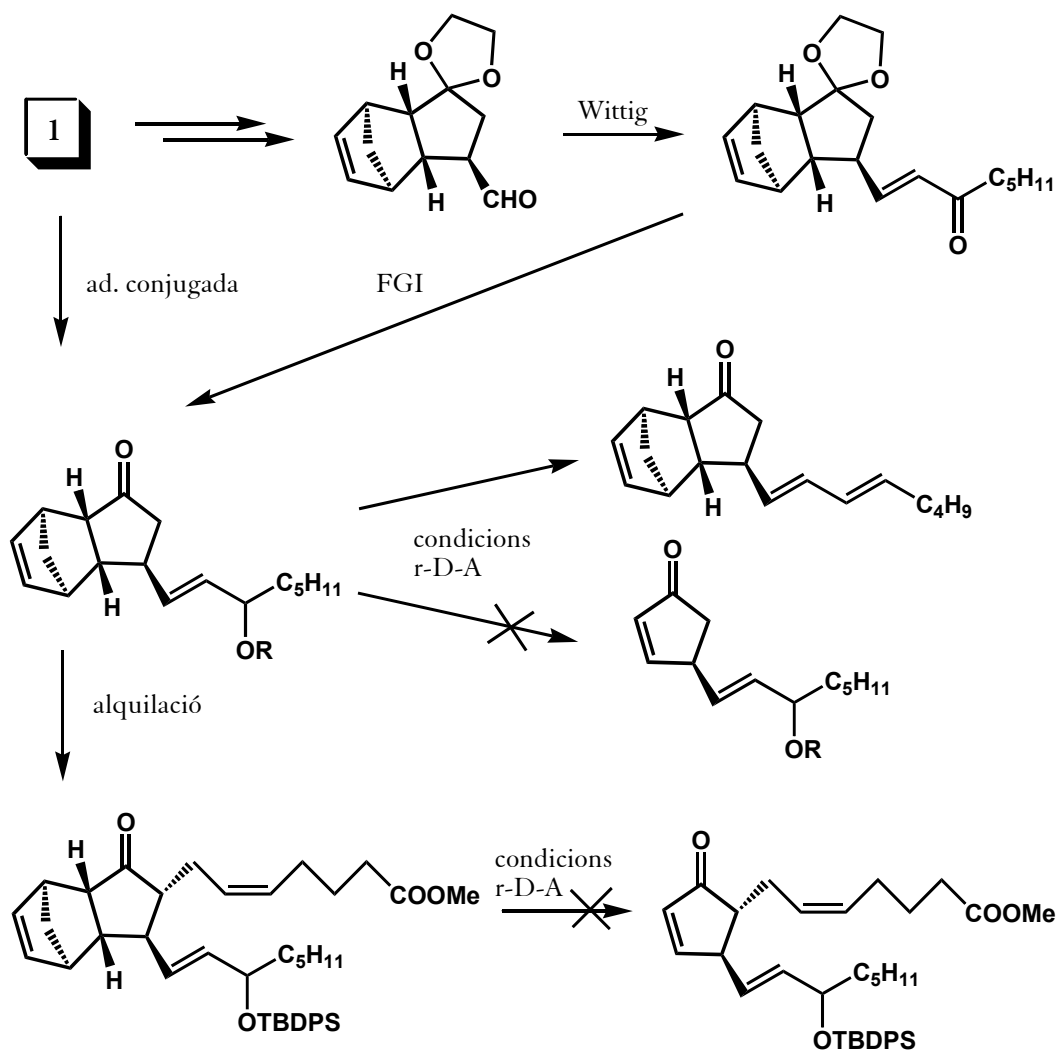


Figura 6.25

