

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE

CORSO DI LAUREA IN CHIMICA

ANALISI DELLA SINTESI TOTALE ASIMMETRICA DI (+)-ALSTONLARSINA A

Relatore: Dr. Manuel Orlandi

Laureando: Riccardo Bellin
2000307

Anno Accademico 2022-2023

Indice

Indice di schemi e figure	1
Introduzione	3
Sintesi totale	3
(+)-Alstonlarsina A	4
Retrosintesi enantioselettiva di Ferjancic	6
Sintesi totale asimmetrica di Yao	8
Retrosintesi	8
Analisi della sintesi e relativi meccanismi	9
Preparazione dei composti 13 e 14	9
Reazione di Tsuji-Trost stereoconvergente	10
Decarbossilazione di Krapcho e funzionalizzazioni	13
Ossidazione del composto 21 con DMP	13
Cicloaddizione stereoselettiva intramolecolare [3+2] ossido di nitrile-alchene	15
Sintesi della dialdeide 28 da 10	17
Reazione di Pictet-Spengler <i>interrotta</i> in fase avanzata (IPSR)	19
Funzionalizzazione finale	21
Conclusioni	21
Bibliografia	22

Indice di schemi e figure

Figura 1: Particolare della pianta <i>Alstonia scholaris</i>	4
Figura 2: Struttura della (+)-Alstonlarsina A	5
Figura 3: Struttura del legante chirale utilizzato L1	10

Figura 4: Struttura del dimero di cloruro di allilpalladio (II) C1	10
Figura 5: Addizione ossidativa con attacco in <i>anti</i>	11
Figura 6: Strutture di DMP 1d , PCC 5d , IBX 6d	14
Figura 7: Orbitali molecolari di frontiera (FMOs) coinvolti nella INOC [3+2].....	16
Figura 8: Struttura della dialdeide 28	19
Schema 1: Retrosintesi di Ferjancic.....	6
Schema 2: Retrosintesi di Yao.....	8
Schema 3: Sintesi del composto 13	9
Schema 4: Sintesi del composto 14	10
Schema 5: Sintesi del composto 12 attraverso reazione di Tsuji-Trost (AAA)	10
Schema 6: Meccanismo della reazione di Tsuji-Trost.....	12
Schema 7: Decarbossilazione di Krapcho e successive funzionalizzazioni	13
Schema 8: Ossidazione del composto 21 con DMP	13
Schema 9: Meccanismo dell'ossidazione del composto 21 con DMP	14
Schema 10: Formazione dell'ossido di nitrile 23 da 22	15
Schema 11: Meccanismo della INOC [3+2]	16
Schema 12: Meccanismo della INOC [3+2] sfavorito per motivi sterici e geometrici	17
Schema 13: Preparazione del composto 24a da 10	18
Schema 14: Trasformazione dell'intermedio 24a in 9	18
Schema 15: Reazione di ossidazione per la sintesi di 27 da 9	19
Schema 16: Sintesi del composto 7 attraverso reazione di Pictet-Spengler <i>interrotta</i> in fase avanzata (IPSR).....	20
Schema 17: Meccanismo della reazione di Pictet-Spengler <i>interrotta</i> in fase avanzata	20
Schema 18: Funzionalizzazione finale.....	21

Introduzione

Sintesi totale

Nel vasto mondo della chimica organica il termine “sintesi totale” descrive l’arte e la scienza di creare una molecola organica complessa, spesso già presente in natura, a partire da composti più semplici e facilmente accessibili, attraverso un percorso di reazioni chimiche studiate e controllate. La sintesi totale è una branca particolarmente impegnativa della chimica organica, poiché richiede la conoscenza di un’ampia gamma di tecniche sintetiche ed una profonda comprensione dei processi chimici coinvolti, al fine di ottenere il composto desiderato con il massimo grado di purezza e resa.

L’importanza e l’attenzione sempre maggiori che tali approcci sintetici stanno ricoprendo trovano riscontro nei diversi obiettivi di rilievo, attuabili attraverso questi processi:

- innanzitutto, la sintesi totale permette di avere accesso a sostanze naturali biologicamente attive, magari difficilmente reperibili in natura poiché poco abbondanti, che possono fungere da principi attivi di farmaci;¹
- inoltre, la sintesi mirata di specifici composti naturali può servire come mezzo per la loro univoca identificazione strutturale;
- ed infine la sintesi totale risulta tutt’ora essere un volano importante per lo sviluppo di nuove e innovative strategie e tecnologie sintetiche.

Questo ambito di ricerca continua quindi a dimostrarsi particolarmente utile anche per migliorare processi già noti, rendendoli più efficienti, più selettivi, meno pericolosi e meno impattanti per l’ambiente.

Nella storia, questo ramo della chimica organica ha avuto una notevole risonanza soprattutto nel secolo scorso, grazie ad illustri scienziati, come K. C. Nicolaou, R. B. Woodward e E. J. Corey.² Citando quest’ultimo, è facilmente comprensibile, e condivisibile, quanto questa scienza possa essere affascinante:

Per un chimico sintetico, le complesse molecole della natura sono belle come qualsiasi altra sua creazione. La percezione di quella bellezza dipende dalla comprensione delle strutture chimiche e delle loro trasformazioni e, come per un'opera d'arte preziosa, si approfondisce man mano che l'argomento viene studiato, forse anche a un livello che si avvicina al romanticismo.³

E.J. Corey (Nobel laureate - 1990)

In questa tesi si intende analizzare la strategia sintetica asimmetrica della molecola di (+)-Alstonlarsina A proposta da Yao,⁴ descrivendo nel dettaglio i meccanismi degli step chiave del processo.

(+)-Alstonlarsina A

L'(+)-Alstonlarsina A è un alcaloide indolico monoterpenco (MIA), estratto e isolato per la prima volta dalle radici e dalla corteccia della pianta *Alstonia scholaris* (Figura 1) da Yue e collaboratori nel 2019.⁵

Il nome "*Alstonia*" è una dedica al medico e botanico scozzese Charles Alston (1685-1760), mentre il nome specifico "*scholaris*" significa "scuola" in latino, con riferimento all'antico impiego di tale legno per fabbricare le tavolette usate dagli scolari per scrivere. Questa pianta, infatti, è conosciuta con diversi nomi, tra cui Albero della lavagna, Albero dello studioso e Albero del diavolo. Per quanto concerne la sua provenienza, è un albero tropicale originario del subcontinente indiano, dell'Australia e della penisola malese. Inoltre, nonostante risulti tossica, a causa dell'elevata quantità di alcaloidi presenti in ogni componente della pianta, è tradizionalmente usata per curare diverse malattie e disturbi, come febbre, infiammazioni e problemi respiratori e cutanei.⁶



Figura 1: Particolare della pianta *Alstonia scholaris* ⁷

Recentemente si è osservato che la molecola di (+)-Alstonlarsina A presenta una moderata attività inibitoria nei confronti della proteina Drak2 ($IC_{50} = 11.65 \mu M$), proteina chinasi 2 associata alla morte programmata delle cellule (apoptosi). Tale proprietà ha quindi una potenziale utilità in campo biomedico.

In aggiunta, è stato dimostrato che questa proteina è coinvolta nello sviluppo di malattie

tumorali e non tumorali.⁸ Ne consegue perciò che Drak2 è un promettente bersaglio terapeutico per il trattamento di malattie autoimmuni organo-specifiche, come il diabete e la sclerosi multipla, e la sua inibizione può anche prevenire il rigetto di nuovi organi, in seguito a trapianti.⁹

L'(+)-Alstonlarsina A **1** (*Figura 2*) è caratterizzata da una complessa struttura policiclica a gabbia 9-azatriciclo[4.3.1.0]decano fuso ad un indolo, non presente in nessun altro prodotto naturale ad oggi noto. Questa parte della molecola presenta cinque centri stereogenici, due dei quali sono carboni quaternari, e ciò contribuisce alla complessità della struttura.

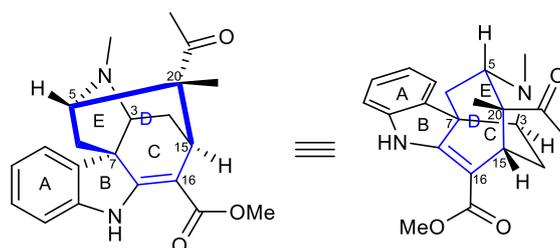


Figura 2: Struttura della (+)-Alstonlarsina A 1

Riassumendo, la ricerca di una sintesi per questa molecola è stata stimolata e sollecitata dai seguenti fattori:

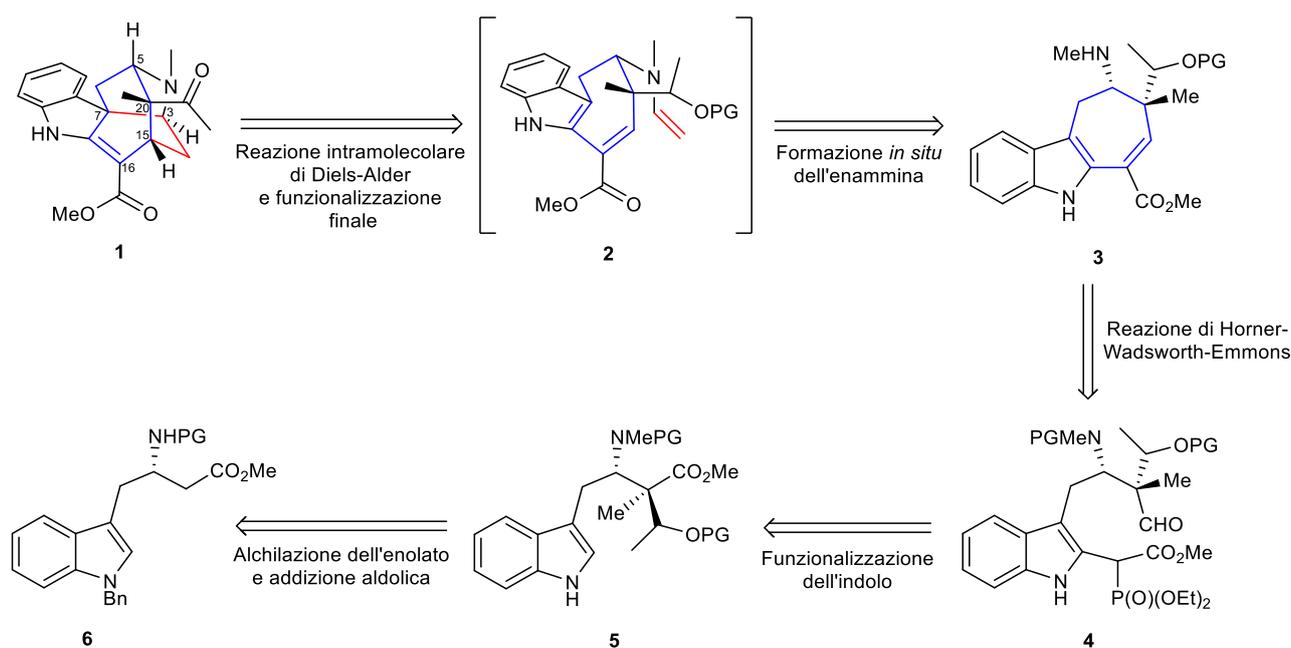
- la bassa disponibilità in natura del composto (4 mg ogni 20 kg di matrice vegetale), che rende arduo uno studio biologico più approfondito;
- il promettente potenziale in campo biomedico;
- una struttura indolica policiclica unica e mai osservata prima in natura, che pone interesse dal punto di vista della sintesi totale.

Retrosintesi enantioselettiva di Ferjancic

Allo stato dell'arte, sono state proposte due sintesi enantioselettive dell'(+)-Alstonlarsina A, pubblicate entrambe nel 2022, a pochi giorni di distanza l'una dall'altra. Di seguito verrà descritta brevemente la retrosintesi proposta da Ferjancic e il suo gruppo di ricerca,¹⁰ mentre lo scopo principale di questa tesi riguarda l'analisi della sintesi totale di Yao e i suoi collaboratori.

Innanzitutto, una sintesi enantioselettiva, o asimmetrica, permette di ottenere un determinato enantiomero in quantità superiore rispetto all'altro, delineando perciò una resa complessiva maggiore.

La via sintetica dell'(+)-Alstonlarsina A **1** di Ferjancic utilizza come reagente iniziale un composto chirale ottenuto dal *chiral pool*, ossia un composto enantiomericamente puro di origine naturale, facilmente reperibile e a basso costo. Nello specifico si parte dall'omotriptofano β -lattamico (struttura non illustrata), sintone del composto **6**, il quale è sottoposto prima ad una reazione di alchilazione e poi ad un'addizione aldolica. In seguito, per ottenere il composto **4**, si funzionalizza l'indolo con l'inserzione di un carbenoide, mentre il cicloeptene (anello D) dell'intermedio chiave **3** viene chiuso attraverso la reazione intramolecolare di Horner-Wadsworth-Emmons (HWE).



Schema 1: Retrosintesi di Ferjancic

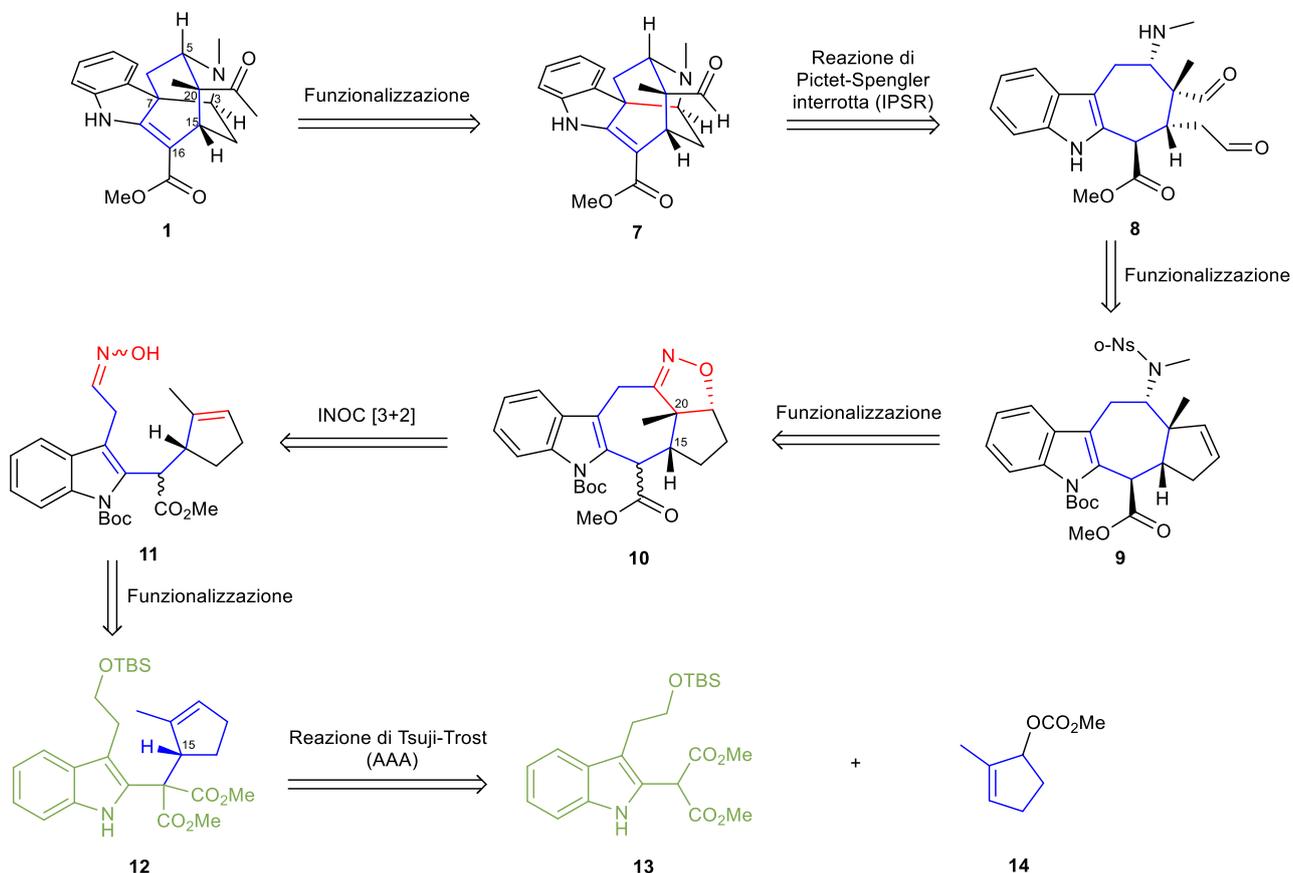
Successivamente per dare il composto **2** si genera un'enammina *in situ*, facendo reagire l'ammina secondaria con l'acetaldeide; in tal modo si innesca la reazione di cicloadizione intramolecolare dearomativa di Diels-Alder a domanda elettronica inversa. In conclusione, attraverso una funzionalizzazione finale, si ottiene il prodotto desiderato, l'(+)-Alstonlarsina **A 1**. La sintesi totale di Ferjancic è composta quindi da 15 passaggi ed è caratterizzata da una resa complessiva pari al 6.3%.

Il primo step cruciale del processo è la reazione intramolecolare di HWE,¹¹ che permette la costruzione di un nuovo ciclo a 7 termini. Tale passaggio, unito alla funzionalizzazione dell'indolo eseguita in precedenza, rappresenta un nuovo approccio interessante per la costruzione degli scaffold cicloeppta[b]indolici, particolarmente utile e stimolante anche per la sintesi di altri alcaloidi caratterizzati appunto da un anello indolico fuso ad un anello a 6, 7 o 8 atomi. Il secondo step di rilevante importanza è la reazione a cascata, costituita dalla formazione dell'enammina *in situ* e dalla successiva reazione di Diels-Alder. Si è riusciti quindi a formare un legame C-N, due legami C-C, due anelli (C ed E) e tre stereocentri, di cui uno quaternario, in un unico passaggio, risultando in un rapido ed efficiente aumento della complessità strutturale.

Sintesi totale asimmetrica di Yao

Retrosintesi

Diversamente dalla sintesi di Ferjancic, Yao non è partito dal *chiral pool*, bensì ha utilizzato una reazione asimmetrica di Tsuji-Trost (una reazione di alchilazione allylica) per unire i composti **13** e **14**, sintetizzati a loro volta da reagenti più comuni. In questo passaggio si costruisce il primo stereocentro al C15 in maniera enantioselettiva. Quindi, dopo aver ottenuto e funzionalizzato l'intermedio **12**, l'approccio sintetico in esame prevede una reazione di cicloadizione intramolecolare [3+2] ossido di nitrile-alchene (INOC [3+2]), al fine di chiudere l'anello D e di produrre perciò il composto **10**. Quest'ultimo step cruciale risulta essere diastereoselettivo, dal momento che si crea stereoselettivamente un nuovo stereocentro al C20. L'ultimo step fondamentale del processo è la reazione di Pictet-Spengler *interrotta* in fase avanzata (IPSR), che vede la formazione del composto **7**. Grazie a tale approccio si ha assemblato velocemente il nucleo dell'(+)-Alstonlarsina A **1** e generato, sempre stereoselettivamente, gli ultimi tre stereocentri della molecola. In conclusione, la sintesi totale di Yao è definita da 18 passaggi e da una resa del 1.6%.

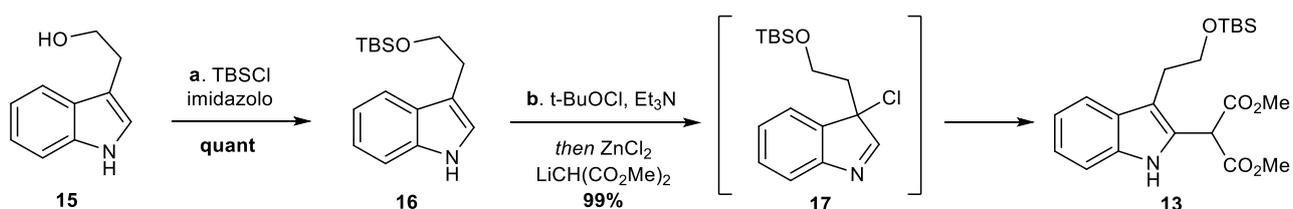


Schema 2: Retrosintesi di Yao

Analisi della sintesi e relativi meccanismi

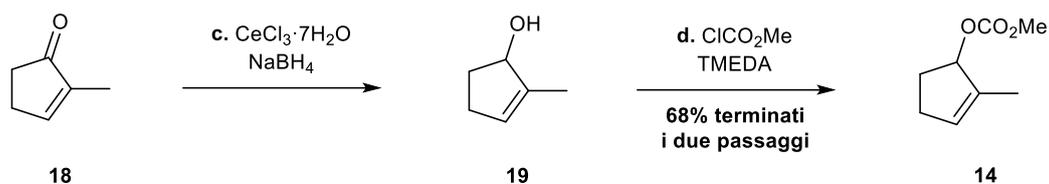
Preparazione dei composti **13** e **14**

Il composto **13** si sintetizza a partire dal triptofolo **15** (*Schema 3*), il quale viene protetto con *t*-butildimetilsilil cloruro (TBSCl) e imidazolo. Quest'ultimo funge da base di Lewis e attiva l'elettrofilo verso l'addizione del gruppo idrossilico del nucleofilo **15**. Il composto **16** ottenuto viene clorurato con *t*-BuOCl, generando così un' α -cloroimmina (intermedio **17**), la quale viene successivamente trattata con $ZnCl_2$ e $LiCH(CO_2Me)_2$ per ottenere il prodotto desiderato **13**. Il cloruro di zinco ha lo scopo di attivare l'elettrofilo, ovvero l'immina: l'acido di Lewis attira gli elettroni del doppietto elettronico non condiviso dell'azoto e polarizza in tal modo il legame C=N. L'attacco nucleofilo del malonato risulta essere perciò facilitato. Infine, è interessante definire l'importanza che riveste la protezione eseguita inizialmente con TBSCl. In assenza di tale gruppo protettore, presumibilmente *t*-BuOCl avrebbe comunque ossidato la parte indolica e formato quindi l' α -cloroimmina **17**; tuttavia il gruppo idrossilico libero avrebbe potuto successivamente effettuare una chiusura intramolecolare tramite l'atomo di ossigeno. Sarebbe avvenuta perciò l'addizione dell'alcol all'immina ad ottenere un *N,O*-acetale ciclico relativamente stabile, il quale avrebbe protetto il sito elettrofilo dall'attacco nucleofilo della molecola $LiCH(CO_2Me)_2$ e avrebbe impedito quindi la formazione del prodotto **13** desiderato.



Schema 3: Sintesi del composto 13

Il composto **14** (*Schema 4*), invece, si ottiene attraverso riduzione di Luche del 2-metil-2-ciclopenten-1-one **18**. Normalmente, nei carbonili α,β -insaturi, l'utilizzo di $NaBH_4$ porta ad una miscela di riduzione 1,2, 1,4 e 1,2 + 1,4. L'utilizzo di $CeCl_3$ secondo la procedura di Luche porta alla riduzione regioselectiva della posizione carbonilica (riduzione 1,2). L'intermedio **19** così ottenuto viene poi addizionato a $ClCO_2Me$, al fine di sintetizzare il carbonato **14**.

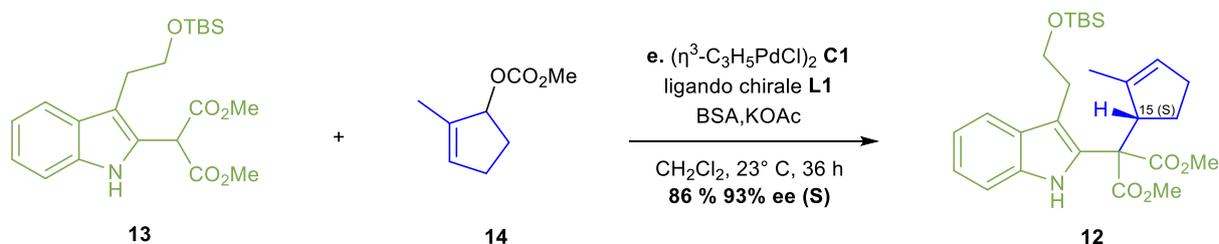


Schema 4: Sintesi del composto 14

Reazione di Tsuji-Trost stereoconvergente

I precursori **13** e **14** così ottenuti vengono accoppiati mediante la reazione di alchilazione allilica asimmetrica (AAA) e decarbossilativa di Tsuji-Trost. La classe di reazioni AAA è ampiamente usata come passaggio chiave in molte sintesi totali di prodotti naturali,¹² tuttavia rimane una sfida impegnativa per quei processi che coinvolgono substrati derivanti da alcoli allilici ciclici.¹³ Alla data di pubblicazione dell'articolo di Yao, infatti, non era nota nessuna reazione di sostituzione allilica di carbonati 2-cicloalchenilici sostituiti (come ad esempio **14**) con derivati del malonato (come il composto **13**).

Il processo per sintetizzare il prodotto **12** (*Schema 5*) è stato quindi ottimizzato per ottenere la massima resa e il maggior eccesso enantiomerico possibile. Si è scelto dunque uno specifico legante chirale bidentato **L1** (*Figura 3*) per il catalizzatore a base di Pd^{II} ($\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5\text{PdCl}$)₂ **C1** (*Figura 4*) e si è posta particolare attenzione anche alle condizioni di reazione (temperatura, solvente e nucleofilo).



Schema 5: Sintesi del composto 12 attraverso reazione di Tsuji-Trost (AAA)

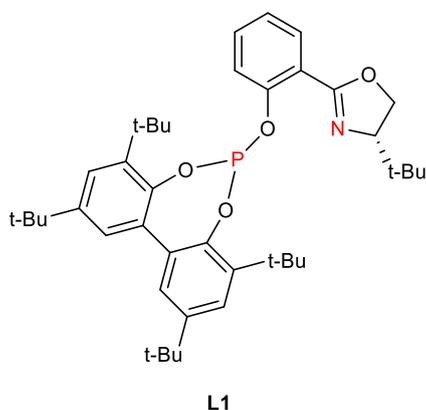


Figura 3: Struttura del legante chirale utilizzato L1

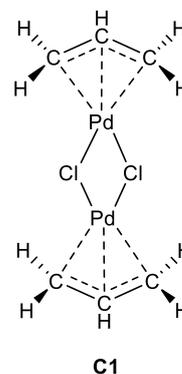


Figura 4: Struttura del dimero di cloruro di allilpalladio (II) C1

Il meccanismo della reazione di Tsuji-Trost in esame (*Schema 6*) inizia con la riduzione del Pd^{II} **1t** a Pd⁰ **2t**, il quale poi dà un'addizione ossidativa all'elettrofilo allilico **14**. Le addizioni ossidative sono processi nei quali un centro metallico aumenta sia il suo stato di ossidazione che il suo numero di coordinazione. Nello specifico quindi, l'allil carbonato **14** funge da ossidante nei confronti del palladio, che passa da Pd⁰ a Pd^{II}. Per questo tipo di substrati allilici, l'addizione ossidativa avviene con il gruppo uscente X (in questo caso X = OCO₂Me), in posizione *anti* rispetto al Pd coordinato all'olefina, a causa di fattori stereoelettronici. In particolare, il centro metallico funge da nucleofilo, interagisce con l'orbitale σ* del legame C-X, situato alle estremità dei due atomi, e provoca la rottura di tale legame, causata dalla destabilizzazione generata dai due elettroni inseriti nell'orbitale di anti-legame (*Figura 5*).

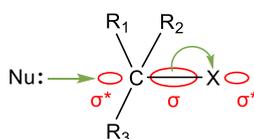


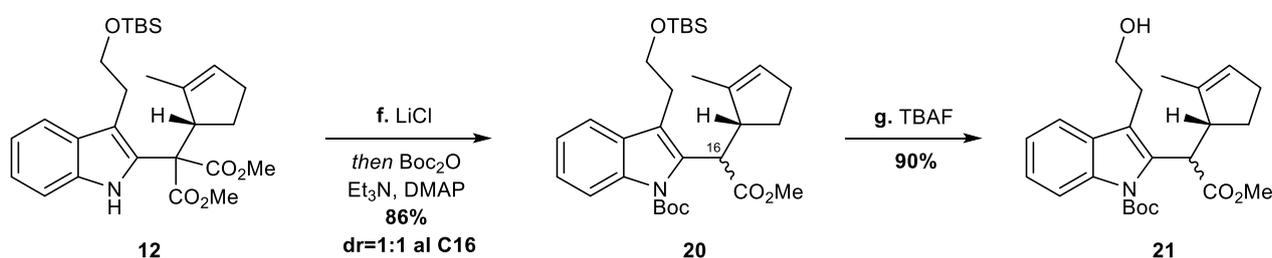
Figura 5: Addizione ossidativa con attacco in anti

Il reagente **14** ottenuto in precedenza e utilizzato in questa reazione è un racemo, ma ciò non risulta essere un problema per quanto concerne la stereoselettività del processo. Difatti, al termine della reazione di Tsuji-Trost in questione si ottiene prevalentemente un enantiomero, quello in cui l'unico stereocentro presente assume la configurazione assoluta S. Ciò accade perché, dopo che i due enantiomeri del composto **14** hanno reagito con il complesso a base di Pd⁰ (presumibilmente con velocità diverse a motivo della natura diastereoisomerica dei due TS), si genera il prodotto **3t**, dove il legante allile è simmetrizzato; si evince perciò che è irrilevante partire da uno specifico enantiomero o dal racemo. Quindi, ne consegue che si tratta di un processo stereoconvergente, dato che nel corso della reazione entrambi gli enantiomeri del reagente convergono in un unico enantiomero del prodotto.

L'anione **4t** viene generato *in situ* attraverso una reazione acido-base tra il composto **13** e la base debole utilizzata (AcOK): quest'ultima deprotona il carbonio intercarbonilico del malonato di dimetile legato all'indolo, sito particolarmente acido. Successivamente il composto **4t** effettua un attacco nucleofilo al gruppo allilico dell'intermedio **3t**, provocando il distacco del complesso a base di palladio dal legante allile. Tale reazione corrisponde ad un'eliminazione riduttiva, processo inverso all'addizione ossidativa verificatasi in precedenza: avviene infatti la riduzione del palladio, il quale passa da Pd^{II} a Pd⁰. Questa particolare eliminazione riduttiva viene definita a sfera esterna, poiché il nucleofilo **4t** non dà

Decarbossilazione di Krapcho e funzionalizzazioni

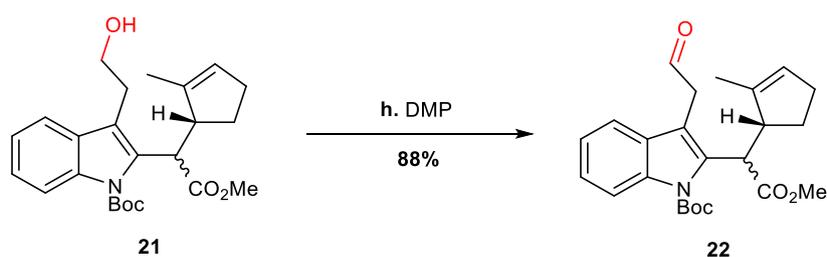
Il prodotto **12**, ottenuto mediante alchilazione di Tsuji-Trost, viene successivamente sottoposto alla reazione di decarbossilazione di Krapcho, determinando perciò la perdita di un gruppo estereo. In seguito, si protegge l'azoto indolico con di-*t*-butil dicarbonato (Boc anidride), in presenza del DMAP (4-dimetilamminopiridina), la quale facilita l'attacco nucleofilo dell'azoto indolico al carbonile. L'importanza di quest'ultimo passaggio verrà descritta in seguito. Sintetizzato l'intermedio **20**, si procede con la deprotezione del gruppo OTBS, aggiungendo in soluzione TBAF (tetra-*n*-butilammonio fluoruro). Si ottiene così il composto **21** (*Schema 7*).



Schema 7: Decarbossilazione di Krapcho e successive funzionalizzazioni

Ossidazione del composto **21** con DMP

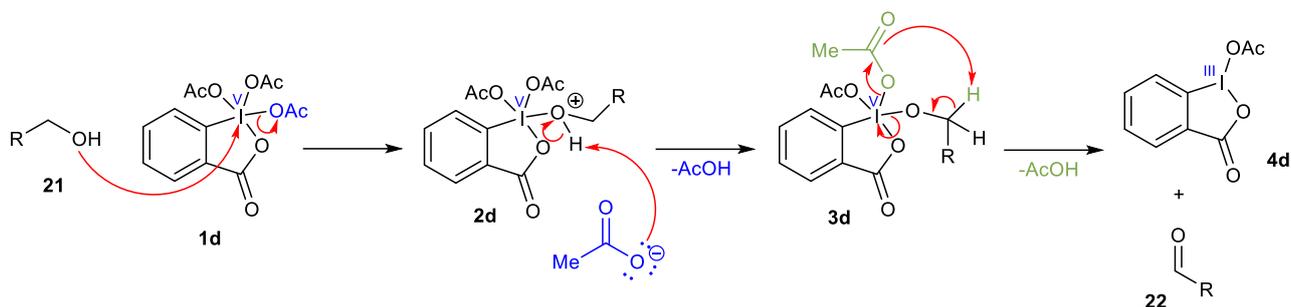
La sintesi procede con la trasformazione del composto **21** nell'intermedio **22**, attraverso un'ossidazione eseguita con DMP (periodinano di Dess-Martin) (*Schema 8*).



Schema 8: Ossidazione del composto 21 con DMP

La reazione inizia con l'attacco nucleofilo dell'ossigeno del gruppo ossidrilico del reagente **21** all'atomo di iodio ipervalente del DMP **1d**, causando il distacco di uno ione acetato. Quest'ultimo poi deprotona il composto **2d** appena formato, mediante una reazione acido-base, generando così il prodotto **3d**. Successivamente avviene un passaggio intramolecolare, durante il quale si passa per un intermedio ciclico a 7 termini; al termine di esso si ottiene il composto **22** desiderato, insieme al prodotto **4d** e ad una molecola di acido

acetico. In questo processo redox quindi si ossida l'ossidrile ad aldeide, mentre lo iodio si riduce da I^{IV} a I^{III} (Schema 9).



Schema 9: Meccanismo dell'ossidazione del composto **21** con DMP

La scelta del DMP come agente ossidante è particolarmente interessante e degna di uno studio più approfondito. Innanzitutto, il periodinano di Dess-Martin è una sostanza organica, a base di iodio ipervalente, conosciuta principalmente per la sua capacità di convertire alcoli primari e secondari nei loro corrispondenti composti carbonilici. Negli ultimi dieci anni in particolare, questo reagente è divenuto di rilevante importanza soprattutto nelle sintesi organiche ed infatti si è diffuso notevolmente grazie ai vantaggi che offre rispetto agli altri ossidanti commercialmente disponibili.¹⁴ Di seguito ne sono riportati alcuni:

- le condizioni richieste per il processo di ossidazione sono blande e rispettose dell'ambiente (T ambiente e pH neutro);
- ha lo stesso ruolo del PCC **5d**, cloro cromato di piridinio, ma, a differenza di quest'ultimo, non possiede Cr^{VI}, noto per la sua elevata tossicità. Difatti, il DMP si è dimostrato essere una sostanza meno pericolosa e più facilmente maneggiabile di molti altri ossidanti;
- risulta inoltre più reattivo e più solubile in solventi organici rispetto all'IBX **6d**, acido 2-iodossibenzoico, precursore del DMP;¹⁵
- infine, i processi che coinvolgono il DMP come reagente sono caratterizzati di solito da tempi relativamente brevi, alte rese ed elevata chemioselettività.

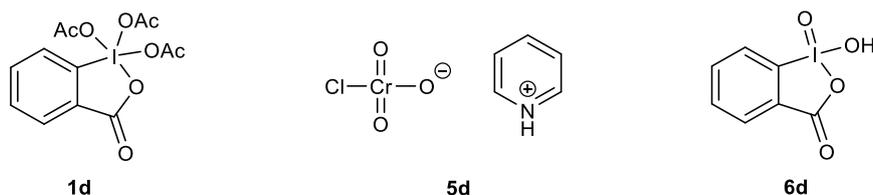
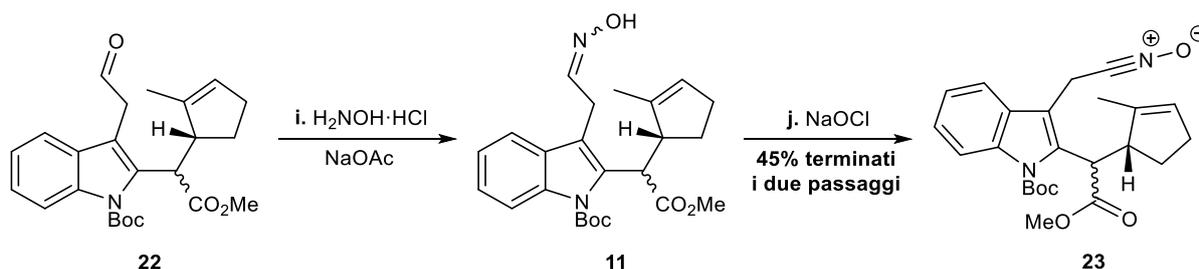


Figura 6: Strutture di DMP **1d**, PCC **5d**, IBX **6d**

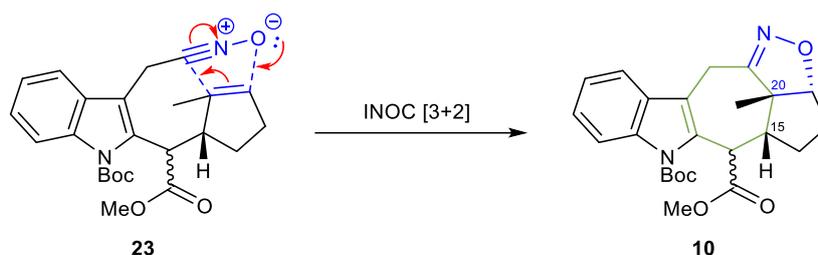
Cicloaddizione stereoselettiva intramolecolare [3+2] ossido di nitrile-alchene

Prima di far avvenire la reazione chiave di cicloaddizione intramolecolare, il composto **22** deve essere ulteriormente funzionalizzato come mostrato nello *Schema 10*. Per prima cosa quindi si genera l'ossima **11**, aggiungendo idrossilammina cloridrata al reagente **22**, in presenza della base debole NaOAc. In seguito, si ossida l'intermedio **11** con NaOCl, trasformando l'ossima in ossido di nitrile e ottenendo perciò il prodotto **23**. La presenza del gruppo protettore Boc sull'atomo di azoto indolico risulta cruciale per la riuscita della reazione **j**, dal momento che ne impedisce l'ossidazione.



Schema 10: Formazione dell'ossido di nitrile 23 da 22

Dopo la reazione enantioselettiva di Tsuji-Trost, il secondo passaggio chiave della sintesi è la cicloaddizione intramolecolare [3+2] ossido di nitrile-alchene (INOC [3+2]), la quale permette la costruzione dell'isossazolina pentaciclica e la contemporanea chiusura dell'anello a sette termini (anello D) (*Schema 11*). Inoltre, questo step risulta particolarmente fondamentale anche a causa della sua natura stereoselettiva; viene generato infatti un nuovo stereocentro al C20 avente una specifica configurazione dettata dalla struttura chirale del substrato. In particolare, la reazione è diastereospecifica rispetto alla configurazione relativa che assumono gli stereocentri al C20 e al C adiacente ad esso, legato all'ossigeno. In aggiunta, il processo risulta essere anche diastereoselettivo, dal momento che si ottiene unicamente il prodotto in cui gli stereocentri sopracitati assumono una precisa configurazione e non quella relativa opposta, a motivo della presenza del centro stereogenico al C15, che guida la cicloaddizione verso un determinato diastereoisomero. In conclusione, la reazione è descrivibile anche come stereospecifica per quanto concerne l'olefina presente: il reagente **23** contiene un alchene *cis* e anche nel prodotto **10** i due sostituenti rimangono nello stesso lato del piano, per motivazioni intrinseche al meccanismo del processo.



Schema 11: Meccanismo della INOC [3+2]

Le INOC [3+2] sono processi concertati e periciclici tra un nitrone e un alchene/alchino che portano alla formazione di un'isossazolina o di un'isossazolidina; si viene a creare perciò un nuovo legame C-C e un nuovo legame C-O. Tali trasformazioni fanno parte della classe di reazioni più ampia nota come cicloaddizioni 1,3-dipolari, dove in questa circostanza il nitrone agisce da 1,3-dipolo, mentre l'alchene/alchino funge da dipolarofilo. La teoria degli orbitali molecolari di frontiera (FMOs) di Stustmann rimane ancora oggi il riferimento principale per comprendere e razionalizzare la reattività di queste reazioni.¹⁶ Nello specifico caso in questione si analizzano gli FMOs dell'ossido di nitrile e dell'alchene.

Per quanto riguarda il primo, il coefficiente maggiore dell'HOMO è situato sull'atomo di ossigeno, mentre quello del LUMO sul carbonio. Nel caso dell'alchene, invece, l'atomo di carbonio che contribuisce maggiormente a definire l'HOMO è quello che risulta meno legato a gruppi R elettron-donatori. Di conseguenza, l'HOMO dell'ossido di nitrile normalmente reagisce con il LUMO dell'olefina, generando preferenzialmente un'isossazolina sostituita in posizione 5 (Figura 7).

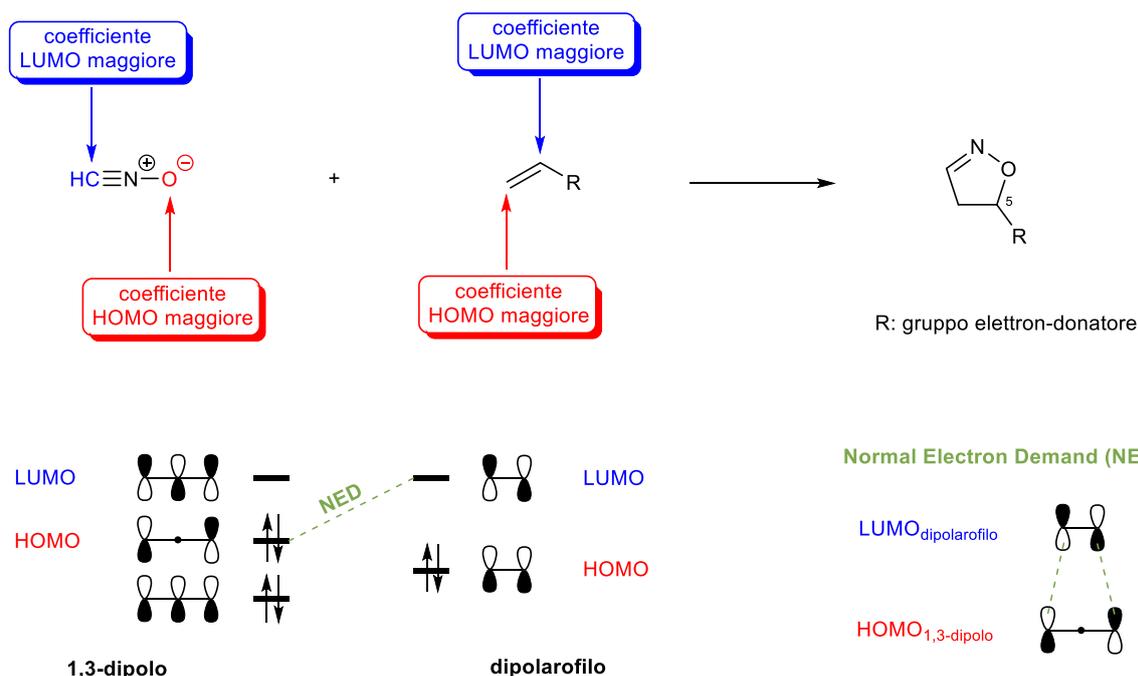
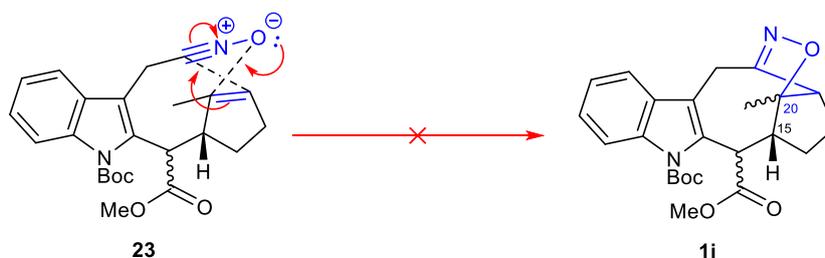


Figura 7: Orbitali molecolari di frontiera (FMOs) coinvolti nella INOC [3+2]

È opportuno specificare che il diagramma energetico degli orbitali molecolari di frontiera presente nella *Figura 7* è approssimato. Infatti, per semplicità di spiegazione, si è considerato che il nitrone fosse un sistema simmetrico.

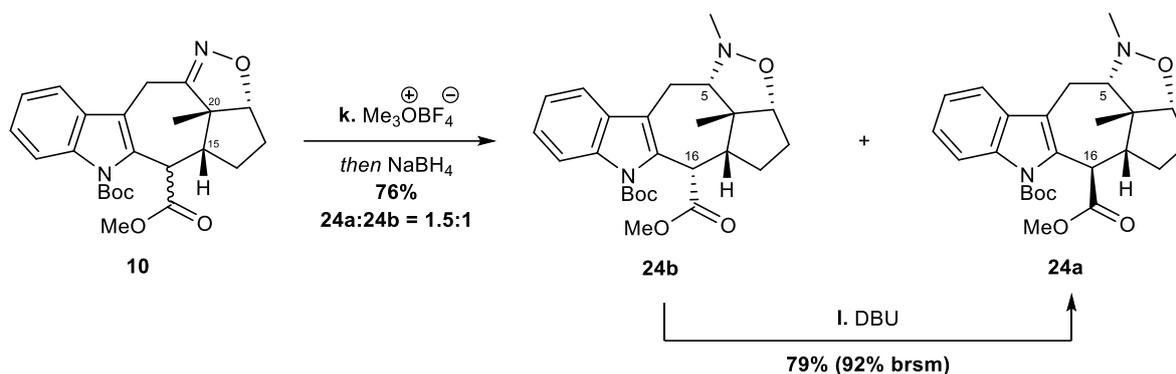
Tuttavia, la cicloadizione in esame è controllata dalla struttura intrinseca della molecola **23**. Come si osserva nello *Schema 11*, l'atomo di ossigeno si lega al carbonio meno sostituito, contrariamente a quanto affermato in precedenza nella *Figura 7*. Infatti, se avvenisse il meccanismo proposto nello *Schema 12*, in accordo con la teoria degli FMOs, si otterrebbe il composto **1i**, il quale presenta una significativa distorsione degli angoli di legame. A causa della presenza di effetti sterici e geometrici rilevanti, quindi, la teoria di Sustmann non risulta essere più valida. Si viene a formare perciò il prodotto **10**, in particolare la coppia di diastereoisomeri in cui lo stereocentro al C20 assume la configurazione S, presumibilmente più stabile dell'altra coppia.



Schema 12: Meccanismo della INOC [3+2] sfavorito per motivi sterici e geometrici

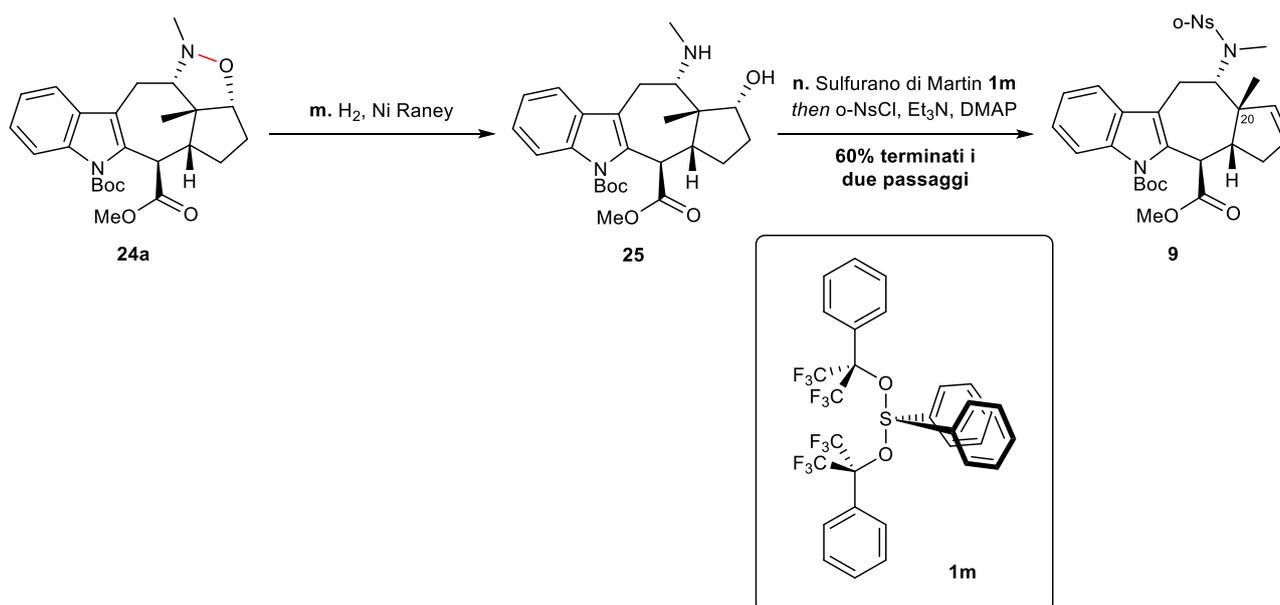
Sintesi della dialdeide **28** da **10**

Il composto **10** ottenuto via INOC [3+2] viene successivamente trattato con il sale di Meerwein (trimetilossonio tetrafluoroborato), con lo scopo di metilare l'azoto dell'isossazolina. Al termine di questa reazione si forma lo ione immonio (intermedio non mostrato), il quale viene poi ridotto da NaBH₄ a formare lo stereocentro C5 per ottenere la coppia di diastereoisomeri separabili **24a** e **24b** (*Schema 13*). Dal momento che per sintetizzare una molecola complessa, come l'(+)-Alstonlarsina A, risulta più semplice sperimentalmente operare con solo un diastereoisomero, anziché con una miscela dei due, si procede aggiungendo la base forte non nucleofila DBU alla miscela di reazione. Questa promuove l'epimerizzazione di **24b**, mediante enolizzazione dell'estere in condizioni termodinamiche a dare il prodotto più stabile **24a**.



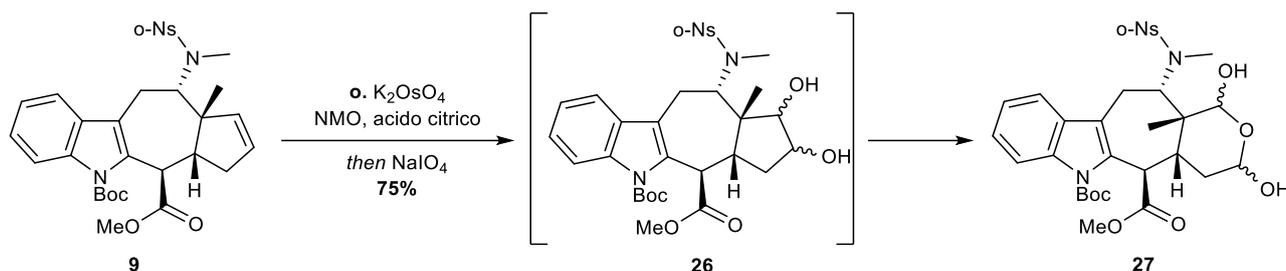
Schema 13: Preparazione del composto **24a** da **10**

La sintesi procede con la riduzione dell'intermedio **24a** tramite Ni Raney e H_2 , con la quale viene rotto il legame N-O dell'isosazolina. Il composto **25** così ottenuto viene fatto reagire con il sulfurano di Martin **1m**, un agente disidratante, al fine di generare il legame C=C in **9**. La regioselettività di questo processo è controllata dal fatto che la formazione del doppio legame che coinvolgerebbe il C20 è impedita, poiché il C20 è un carbonio quaternario. Ne consegue che si forma esclusivamente l'alchene presente nel composto **9**. Successivamente l'ammina secondaria viene protetta con *o*-nosyl cloruro (*o*-NsCl), in presenza della base Et_3N e DMAP (4-dimetilamminopiridina), ottenendo così il prodotto **9** (Schema 14). Sorprendentemente, Yao e collaboratori hanno osservato che senza l'utilizzo del sulfurano di Martin sarebbe avvenuta la nosilazione dell'ossigeno e non dell'azoto come aspettato; essi hanno deciso quindi di effettuare prima una disidratazione e solo in seguito proteggere l'ammina secondaria.



Schema 14: Trasformazione dell'intermedio **24a** in **9**

La funzionalizzazione prosegue con l'idrossilazione dell'olefina del composto **9** in condizioni di Sharpless modificate (*Schema 15*): la reazione prevede l'utilizzo di N-ossido di N-metilmorfolina (NMO) come ossidante, potassio osmiato(VI) diidrato come catalizzatore e acido citrico per generare l'ambiente acido. La stereoselettività del processo non è importante in questo caso, visto che l'intermedio **26** così ottenuto viene poi trasformato nella dialdeide **28**, tramite un'ulteriore ossidazione con NaIO_4 . Essendo quest'ultimo passaggio svolto in ambiente acquoso, la dialdeide **28** (*Figura 8*) si idrata e genera il prodotto **27**.



Schema 15: Reazione di ossidazione per la sintesi di 27 da 9

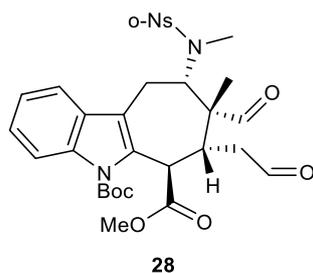
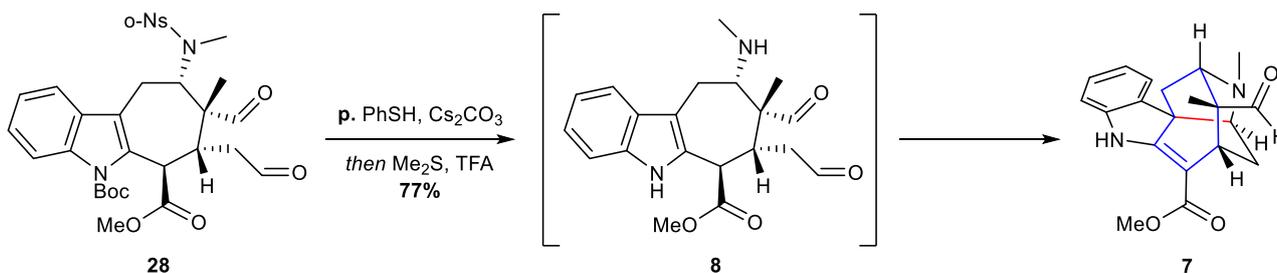


Figura 8: Struttura della dialdeide 28

Reazione di Pictet-Spengler *interrotta* in fase avanzata (IPSR)

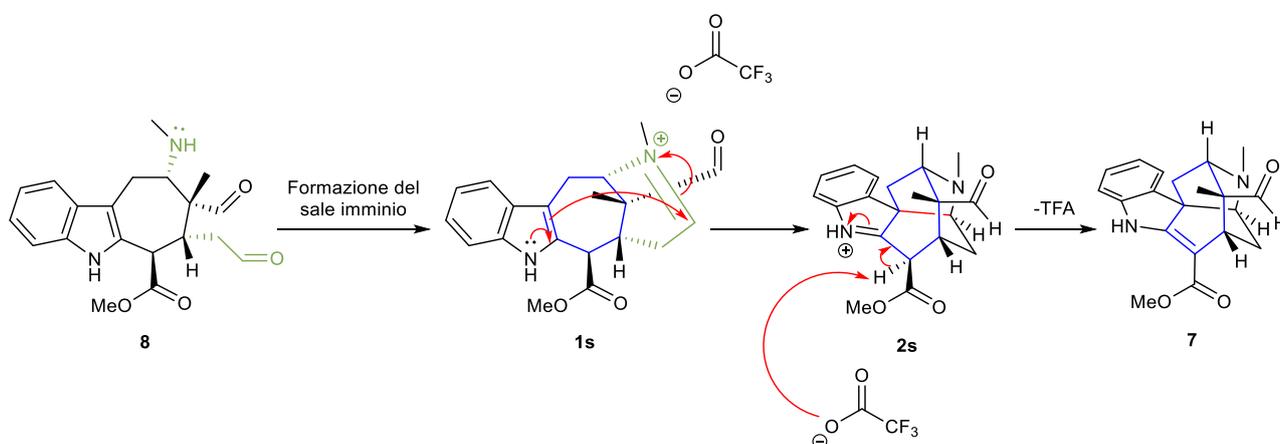
Per le successive reazioni si parte dalla molecola **28**, ricordando che, come accennato in precedenza, tale composto è in equilibrio con la sua corrispettiva forma idrata **27**, visto l'ambiente acquoso acido presente. Quindi, si effettua la rimozione del gruppo protettore *o*-Ns dal composto **28**, mediante l'utilizzo di PhSH e Cs_2CO_3 . La base debole deprotona il tiofenolo e l'anione così generato realizza una sostituzione nucleofila aromatica sul nosile, risultando appunto nel distacco del gruppo protettore. In seguito, viene deprotetto anche l'azoto indolico, tramite Me_2S e TFA. Il protone donato dall'acido trifluoroacetico funge da catalizzatore di questa reazione, che si conclude con l'ottenimento dell'intermedio **8** (*Schema 16*).



Schema 16: Sintesi del composto **7** attraverso reazione di Pictet-Spengler interrotta in fase avanzata (IPSR)

A seguito della formazione del composto **8** avviene la reazione di Pictet-Spengler *interrotta* in fase avanzata (IPSR). Generalmente, il processo sopracitato consiste in una condensazione di β -arilettilammine con aldeidi/chetoni, seguita dalla chiusura di un anello. In questo specifico caso la reazione è intramolecolare e corrisponde al terzo ed ultimo passaggio chiave della sintesi totale di Yao. In un unico step, infatti, si costruisce rapidamente il nucleo della molecola di (+)-Alstonlarsina A: si chiudono due anelli, uno a cinque (anello E) e uno a sei termini (anello C), e contemporaneamente si generano tre nuovi stereocentri diastereoselettivamente.

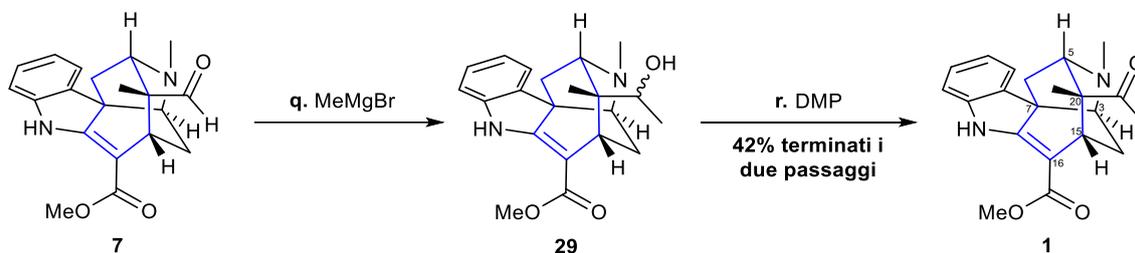
Il meccanismo della IPSR (Schema 17) inizia con la formazione intramolecolare dell'immonio **1s**, a partire dal reagente **8**. In seguito, avviene una riorganizzazione degli elettroni, determinando la chiusura dell'anello C e generando quindi l'intermedio **2s**. La base coniugata del TFA presente in soluzione deprotona poi il sito più acido della molecola, ossia il C α dell'estere, provocando un ulteriore spostamento degli elettroni; si ottiene così il prodotto **7**. Ciò che permette alla reazione di Pictet-Spengler di avvenire è l'elettrofilicità dello ione immonio; un'immina, infatti, non sarebbe sufficientemente elettrofila da permettere la chiusura dell'anello. Ne consegue quindi che normalmente è di rilevante importanza operare sotto catalisi acida.¹⁷



Schema 17: Meccanismo della reazione di Pictet-Spengler interrotta in fase avanzata

Funzionalizzazione finale

Il composto **7**, ottenuto dalla IPSR, viene successivamente addizionato a MeMgBr, allo scopo di generare l'intermedio **29**, il quale viene infine ossidato con DMP per ottenere la molecola di (+)-Alstonlarsina A **1** desiderata (*Schema 18*).



Schema 18: Funzionalizzazione finale

Conclusioni

Yao e il suo gruppo di ricerca hanno realizzato la prima sintesi totale asimmetrica dell'(+)-Alstonlarsina A, un alcaloide indolico monoterpenco (MIA) avente una complessa struttura policiclica a gabbia, in 18 passaggi, partendo dai composti facilmente reperibili **15** e **18**. Il processo si compone di tre step cruciali, dei quali si è descritto dettagliatamente il meccanismo:

- la reazione di alchilazione allilica decarbossilativa e stereoconvergente di Tsuji-Trost permette di unire i composti **13** e **14** e di costruire il primo stereocentro enantioselettivamente;
- la cicloaddizione intramolecolare [3+2] ossido di nitrile-alchene (INOC [3+2]) consente la formazione della struttura di base del cicloeppta[*b*]indolo, attraverso la chiusura dell'anello a sette termini (anello D), e la concomitante creazione di un nuovo stereocentro in maniera diastereoselettiva;
- la reazione di Pictet-Spengler *interrotta* in fase avanzata (IPSR), infine, chiude gli anelli C ed E, rispettivamente a sei e a cinque termini, e genera tre nuovi stereocentri diastereoselettivamente. Viene quindi assemblato rapidamente il nucleo della molecola di (+)-Alstonlarsina A.

In questo elaborato si è discusso inoltre dell'importanza del periodinano di Dess-Martin (DMP) come agente ossidante per alcoli primari e secondari nelle sintesi organiche. In conclusione, la strategia corrente può fungere da modello per le sintesi di altri alcaloidi cicloeppta[*b*]indolici e i loro derivati.

Bibliografia

- (1) Baran, P. S. Natural Product Total Synthesis: As Exciting as Ever and Here To Stay. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (14), 4751–4755.
- (2) Nicolaou, K. C.; Rigol, S. Perspectives from Nearly Five Decades of Total Synthesis of Natural Products and Their Analogues for Biology and Medicine. *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37* (11), 1404–1435.
- (3) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. The Essence of Total Synthesis. *PNAS* **2004**, *101*(33), 11929–11936.
- (4) Yao, J.-J.; Ding, R.; Chen, X.; Zhai, H. Asymmetric Total Synthesis of (+)-Alstonlarsine A. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (31), 14396–14402.
- (5) Zhu, X.-X.; Fan, Y.-Y.; Xu, L.; Liu, Q.-F.; Wu, J.-P.; Li, J.-Y.; Li, J.; Gao, K.; Yue, J.-M. Alstonlarsines A–D, Four Rearranged Indole Alkaloids from *Alstonia Scholaris*. *Org. Lett.* **2019**, *21* (5), 1471–1474.
- (6) Pandey, K.; Shevkar, C.; Bairwa, K.; Kate, A. S. Pharmaceutical Perspective on Bioactives from *Alstonia Scholaris*: Ethnomedicinal Knowledge, Phytochemistry, Clinical Status, Patent Space, and Future Directions. *Phytochem Rev* **2020**, *19* (1), 191–233.
- (7) https://it.123rf.com/photo_131598676_l-albero-del-diavolo-o-l-albero-della-lavagna-alstonia-scholaris-con-i-fiori-hanno-un-odore.html?vti=m19y0yreowmbiz8v2l-1-1&is_plus=1&origin=1; accesso in rete 07/07/2023.
- (8) Zheng, Y.; Li, X.; Kuang, L.; Wang, Y. New Insights into the Characteristics of DRAK2 and Its Role in Apoptosis: From Molecular Mechanisms to Clinically Applied Potential. *Front. Pharmacol.* **2022**, *13*, 1014508.
- (9) Edwards, B. A.; Harris, T. L.; Floersh, H.; Lukens, J. R.; Zaki, Md. H.; Vogel, P.; Kanneganti, T.-D.; Bui, J. D.; McGargill, M. A. Drak2 Is Not Required for Tumor Surveillance and Suppression. *International Immunology* **2015**, *27* (3), 161–166.
- (10) Ferjancic, Z.; Kukuruzar, A.; Bihelovic, F. Total Synthesis of (+)-Alstonlarsine A. *Angewandte Chemie* **2022**, *134* (39).
- (11) Kobayashi, K.; Tanaka, K.; Kogen, H. Recent Topics of the Natural Product Synthesis by Horner–Wadsworth–Emmons Reaction. *Tetrahedron Letters* **2018**, *59* (7), 568–582.
- (12) Trost, B. M.; Crawley, M. L. Asymmetric Transition-Metal-Catalyzed Allylic Alkylations: Applications in Total Synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (8), 2921–2944.
- (13) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. Asymmetric Transition Metal-Catalyzed Allylic Alkylations. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (1), 395–422.

- (14) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Sugita, K. Iodine(V) Reagents in Organic Synthesis. Part 1. Synthesis of Polycyclic Heterocycles via Dess–Martin Periodinane-Mediated Cascade Cyclization: Generality, Scope, and Mechanism of the Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (10), 2212–2220.
- (15) Chaudhari, S. S. 2-Iodoxybenzoic Acid (IBX) and Dess-Martin Periodinane (DMP). *Synlett* **2000**, *2000* (2), 278–278.
- (16) Easton, C. J.; Hughes, C. M. M.; Savage, G. P.; Simpson, G. W. Cycloaddition Reactions of Nitrile Oxides with Alkenes. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Elsevier, 1994; Vol. 60, pp 261–327.
- (17) Stöckigt, J.; Antonchick, A. P.; Wu, F.; Waldmann, H. The Pictet-Spengler Reaction in Nature and in Organic Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (37), 8538–8564.