



UNIVERSITAT DE BARCELONA



FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y QUÍMICA TERAPÉUTICA

**SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE *cis*-DECAHIDROQUINOLINAS:
INTERMEDIOS AVANZADOS PARA EL ACCESO A LAS LEPADINAS**

MARISA MENA CERVIGÓN

2006



UNIVERSITAT DE BARCELONA



FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y QUÍMICA TERAPÉUTICA

Programa de doctorado: Química Orgánica y Farmacéutica

BIENNIO 2000-2002

**SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE *cis*-DECAHIDROQUINOLINAS:
INTERMEDIOS AVANZADOS PARA EL ACCESO A LAS LEPADINAS**

Memoria presentada por Marisa Mena Cervigón para optar al título de doctora por la
Universitat de Barcelona

Dirigida por:

Dr. Josep Bonjoch Sesé

Marisa Mena Cervigón

Barcelona, mayo de 2006

El trabajo recogido en esta memoria ha sido realizado en el Laboratorio de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona desde enero de 2002 hasta mayo de 2006 bajo la dirección del Dr. Josep Bonjoch Sesé.

Este trabajo de investigación ha sido financiado por el MCYT y el MEC (España, proyectos BQU2001-3551 y CTQ2004-04701) y en parte por el DURSI (Catalunya, proyecto 2001SGR-00083).

Para la realización de la presente Tesis Doctoral he recibido una Beca Predoctoral de Formación de Personal Investigador (BES-2002-1567, Ministerio de Ciencia y Tecnología).

A mi familia

Durant la realització d'aquesta Tesi Doctoral, he tingut el plaer de conèixer i compartir un munt de coses positives amb molta gent, a la que ara vull dedicar unes línies.

En primer lloc vull agrair al Dr. Josep Bonjoch la direcció d'aquest treball i haver-me acollit en el seu grup d'investigació. Crec sincerament que he tingut sort de tenir-te com a "jefe", per tot el que he après de tu i del grup i la confiança que m'has donat escoltant els meus suggeriments i deixant-me "volar" una miqueta per mi mateixa, això ha fet que la meva motivació creixés i que hagi disfrutat encara més de l'apassionant aventura de la investigació. Gràcies!

Al laboratori, que no deixa de ser la feina, el lloc a on es passen més hores al dia que a cap altre, també he tingut la sort de compartir la jornada amb gent estupenda, de la que he après química i moltes coses més, gent disposada a ajudar-te quan calgui, a escoltar-te, a fer-te riure i consolar-te quan la "punyetera" química s'entossudeix en fer-te la guitza, i en definitiva a crear un bon ambient dins i fora del lab.

Des dels professors fins als "currantillos", crec que gairebé a tots més que menys tinc que agrair alguna conversa, algun consell, algun moment al llarg d'aquests quatre anys, així que en general moltes gràcies a tots.

I concretant una mica més: (costarà sintetitzar-ho en unes línies però ho intentaré)

Als companys del lab C, començant pels que em van acollir al principi: Gràcies Susana, Neus, Carlos, Asensio, i la meva primera compi de poiata Mercè, a tu especialment per ajudar-me tant als inicis i per la teva tendresa. Seguint amb les titis genials amb les que he compartit mil moments: Sandra R, Cris (la más fashion!), Mar, la meva segona compi de poiata, pels detallets i per seguir el camí, em fa il·lusió que ho facis! Nana, per la connexió immediata que va haver entre nosaltres i la teva alegria, aquells mesos amb tu el lab C va tenir altre un color, MEEDAS!! Y a ti Sarita, por tu amistad incondicional, por ser un sol y por saber que siempre podré contar contigo.

Dels altres labs, seguint pels veïns del D: Al Xavi Urb., amb qui vaig començar aquest projecte, gràcies per la complicitat, per la iniciativa i l'esperit crític que crec que compartim i ens ha empès a fer petites (o no tant petites) coses, pel teu sentit de l'humor...com et vaig dir, ets el company que m'agradaria tenir a qualsevol feina. A la Sandra D., per la teva amistat, la teva força i serenitat alhora, t'he trobat molt a faltar els darrers mesos. Francesc, amb qui també vaig començar i acabo aquest projecte, per la teva noblesa i serenitat, m'has donat pau moltes vegades i he après de tu. Eva, per la teva tendresa i pels bons moments compartits, també de tu he après. Faïza, Xucran por toda tu ayuda y cariño. Als nous fitxatges SAN, Olga i Gorka, a aquest últim també pels dinars i cafès d'aquesta última temporada tant de bon rotllo, dinars que també comparteixo amb els meus dos post-doc preferits, dos cracks sempre disposats a ajudar-me: Dr Bradshaw i Dr Cordero. Ben, rei, gràcies per ser com ets. Mai perdís el teu english humor! Alex, creo que tenemos mucha suerte de que escogieses este lab para hacer el post-doc. No cambies.

I abans de passar a un altre lab, no oblidó als companys del D que ja han marxat: Lluís, Gemma, Marfil, em vas ajudar molt en un moment important, y Xucran a ti también Abdu, por tu amistad tan noble, tu grandeza de corazón y ese viaje a Marruecos que hemos de repetir.

Seguint pel lab E: A La Rosa, al Robert per ser tan maco i pel croissanet, i a la Carme, tan dolça i que també em va ajudar en un moment dur.

Del lab B: Gràcies Maria P., Pili, Marta E., Marçal, Laura (tu tampoc canviis que ets collonuda!) i especialment al Xavi V, per la teva amistat i generositat, sense oblidar els mesos a París i al meu pollet, la Tania, por tu amor, tu amistad y todos los momentos geniales juntas, te voglio tanto bene...

I els compis del lab A: Gràcies Ori, Lozi (Salut! Ça va?), Marta Huguet, amb la que vàrem trencar barreres començant una tradició... Viviane, Antonia, Danica, Nuria LL. (et queden fotos encara per veure! ;-)), Carmen E., Sandra A., Nolo, amb qui també hem compartit grans moments, començant per aquell DEA, Davinia (no pierdas esa alegría, como tu hacen falta más!) i en especial a la Maria Santush, no oblidaré mi primer viaje a Lisboa y todo lo demás que hemos vivido juntas, a la meva Arantxín, perquè ets genial i per tantes rises, y a mi andaluza preferida, Begoñeti, por tu amistad, tu autenticidad, la complicidad, las vivencias juntas, y queda pendiente ese segundo viajecillo a Granada...

Gracias también a ti Marina, por todo y por esa templanza, i a la Sra Mari i la Eva, i tota la resta de personal de farmàcia que d'una manera o d'una altre ha col.laborat en aquest projecte.

I gràcies a tu també Nati, per tot i especialment per lo molt que em vas ajudar en un moment difícil.

No vull oblidar als meus dos pipiolillos que han posat el seu granet de sorra en aquesta Tesi: Gràcies Laia i Yohann!

També vull expressar el meu agraïment a la gent del 07, especialment al Drs Pere Romea i Fèlix Urpí, amb els qui vaig donar els primers pasos en la Química Orgànica, i que sempre m'han demostrat que creuen en mi, i als meus companys de lab: Olga, Natalia, Igor, Marta G., Anabel, Tete, Sara, Jordi O, Montse F., Marta L., Dani, Gemma M., Jose, Irina i tota la resta, gràcies!

Je voudrais aussi remercier le Professeur Janine Cossy de m'avoir accueilli dans son equip au Laboratoire de Chimie Organique de l'ESPCI à Paris pendant le stage réalisé en été 2005 (mai-juillet). Je remercié également le Docteur Domingo Gomez-Pardo de m'avoir encadré et aidé pendant ce temps. J'aimerais aussi remercier tous les gens du labo qui ont fait cette expérience très agréable avec beaucoup de moments géniaux : Thomas-Xavier, Indrid, Matthieu, Silvain, Nico, Anne-Fred, Cristoph, Laurent, Sebastien, Jerome, Minth-Thu, Dominique, Kaori, Marion, Sophie et les autres. Merci beaucoup à tous!

Als tots els meus amics, tant de Sitges de com Barcelona, com de qualsevol altre part del món, de tota la vida o de no fa tant, us vull agraïr el vostre afecte, el que estiguessiu aquí, recolzant-me conscient o inconscientment, vosaltres en els moments difícils m'heu ajudat a aixecar-me i ho heu fet tot més fàcil, Gràcies! Dins aquest grup vull esmentar en especial a la Chelis i als meus compis de pis, la Sandra, el Mati, l'Albert i també l'Aitor, que han compartit amb mi la apassionant experiència de emancipar-se, viure a BCN, aguantar-nos dia a dia (o quasi!), Marroc 2006 i moltíssimes altres coses, sapigueu que el piset de floridablanca ja forma part de mi.

A Oscar, Kaita y Ferran por haberme querido y creido en mi en estos años.

Finalmente quiero agradecer a mi familia, a quien dedico de todo corazón este trabajo, todo el amor que me habéis dado, vuestra increíble manera de creer en mi y todo lo que habéis hecho por mi en la vida y seguís haciendo. A mis padres Santiago y Marisa, que estéis orgullosos de mi me hace querer ser mejor persona y superar nuevos retos, a mis dos hermanas, Pilar y Ana, las dos terceras partes de este círculo tan nuestro a las que adoro, a mi abuela Mari que siempre me ha dado tanto amor y a la que quiero tanto, a mi tío y padrino favorito, Agustín, a Paqui y a mis primos Mireia y Robert.

Y a los que ya no están a mi lado pero su recuerdo sigue tan vivo, mis abuelos Jaime y Mariano, mi tia Teresa y especialmente mi querida abuela Pilar, que tanto me quiso y tanto quise y de la que tanto aprendí, me duele que por poco te hayas perdido esto y no poder verte orgullosa con tu traje nuevo. A los cuatro os llevo en mi corazón.

A TODOS VOSOTROS, MUCHAS GRACIAS.

ACRÓNIMOS

Ac	Acetilo
Bn	Bencilo
Bz	Benzoilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
COSY	Correlated Spectroscopy
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIP-Cl [®]	β -clorodiisopinocampheílborano (también <i>lpc</i> ₂ BCl)
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
GC/MS	Gas chromatography / Mass spectrum
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
LS-Selectride [®]	trisisoamilborohidruro de litio
MCPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
PCC	clorocromato de piridinio
Ph	fenilo
pyr	piridina
rt	room temperature
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsilil
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsilil
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsilil

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	1
1.1 Introducción.....	3
1.2 Lepadinas. Estructura, aislamiento y actividad farmacológica.....	5
1.3 Lepadinas. Síntesis.....	7
• 1.3.1 Síntesis de Toyooka de la lepadina B.....	8
• 1.3.2 Síntesis de Kibayashi de las lepadinas A, B y C.....	10
• 1.3.3 Síntesis formal de Zard de la lepadina B racémica.....	13
• 1.3.4 Síntesis de Ma de las lepadinas B, D, E y H.....	14
1.4 Objetivos.....	17
2. AMINOCICLACIONES DE 2-(3-AMINOALQUIL)CICLOHEXENONAS	21
2.1 Introducción.....	23
2.2 Preparación de los materiales de partida.....	25
2.3 Obtención de las 2-(3-aminoalquil)ciclohexenonas.....	26
2.4 Aminociclación de las ciclohexenonas 5	27
2.5 Propuesta para el acceso a decahidroquinolinas 2,3,5-trisustituidas..	30
• 2.5.1 Estrategias sintéticas.....	30
• 2.5.2 Síntesis de la cadena lateral de las lepadinas D-H.....	31
2.6 Generación de ciclohexenonas α,β -sustituidas.....	33
2.7 Aminociclación de las ciclohexenonas 4-butil sustituidas.....	34
2.8 Estudios de RMN de las decahidroquinolinas 6, 7, 10 y 11	35
2.9 Conclusiones.....	37
3. REACCIONES DE EXPANSIÓN DE CICLO	39
3.1 Introducción.....	41
3.2 Reacciones de expansión de ciclo. Precedentes.....	45
3.3 Preparación de los materiales de partida.....	47
• 3.3.1 Preparación de los alcoholes primarios.....	47
• 3.3.2 Preparación de los alcoholes secundarios.....	48
3.4 Reacciones de expansión de ciclo.....	50
• 3.4.1 Condiciones termodinámicas.....	50
• 3.4.3 Condiciones cinéticas.....	52
3.5 Estudios de RMN de las decahidroquinolinas 13-19	55

3.6 Prueba para comprobar la mayor estabilidad termodinámica de 9-12 frente a 17-20	56
3.7 Conclusiones.....	57
4. AMINOCICLACIONES DE 4-(3-AMINOALQUIL)DIHIDROANISOLES.....	59
4.1 Introducción.....	61
4.2 Preparación de los α -metil β -aminoalcoholes.....	63
4.3 Ensayos de ciclación.....	69
• 4.3.1 Ciclación a partir de un aminoalcohol.....	69
• 4.3.2 Ciclación a partir de un aminoéter.....	70
4.4 Interpretación de los resultados.....	71
4.5 Estudios de RMN de las decahidroquinolonas 7 y 8	72
4.6 Protección del grupo amino.....	74
4.7 Ciclación-Benzoilación “one-pot”.....	75
4.8 Conclusiones.....	76
5. RESUMEN Y CONCLUSIONES: SUMMARY AND CONCLUSIONS.....	77
6. PUBLICACIONES.....	91
6.1 <i>Tetrahedron</i> 2005 , <i>61</i> , 8264-8270, y espectros seleccionados.....	93
6.2 <i>J. Org. Chem.</i> 2006 , <i>71</i> , 0000, y material suplementario.....	139
6.3 <i>Tetrahedron</i> 2006 , remitido, y espectros seleccionados	233
7. EXPERIMENTAL NO RECOGIDA EN LOS ARTÍCULOS.....	281