



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

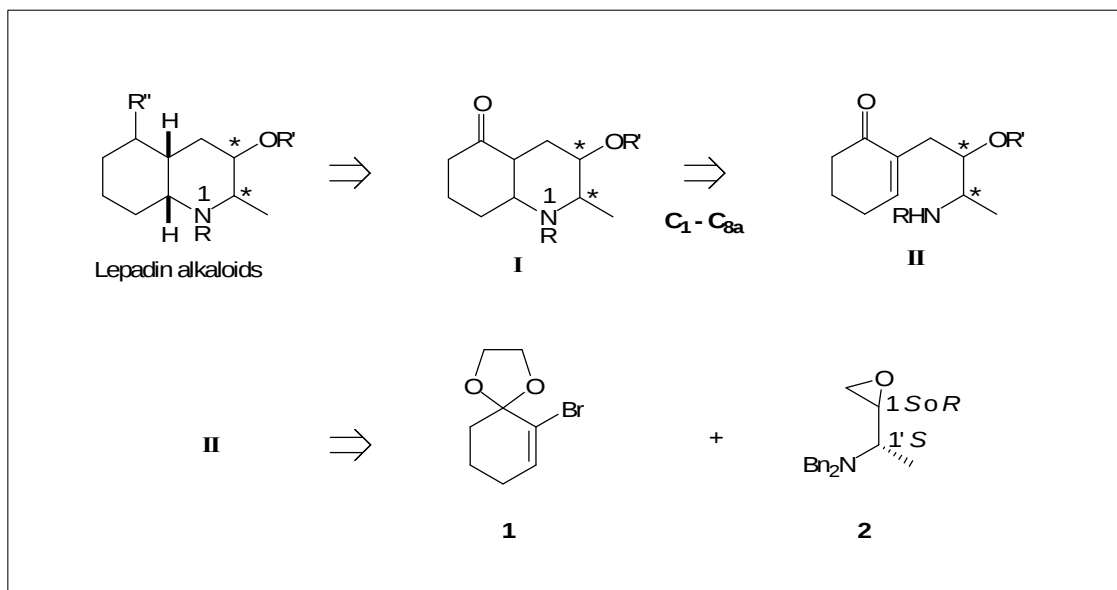
2006

2. AMINOCICLACIONES DE 2-(3-AMINOALQUIL)CICLOHEXENONAS

Tetrahedron **2005**, *61*, 8264-8270.

2.1 INTRODUCCIÓN

Estrategia sintética:



Nuestros estudios encaminados a la síntesis de lepadinas para la construcción del esqueleto de *cis*-decahidroquinolina convenientemente funcionalizado empezaron diseñando una estrategia sintética basada en la obtención del núcleo azabicclico mediante una aminociclación que implicase una adición intramolecular aza-Michael de 2-(3-aminoalquil)ciclohexenonas (**II**).

El producto de adición esperado, una 2-metil-3-hidroxi-5-oxo-*cis*-decahidroquinolina (**I**), ya contendría 4 de los 5 estereocentros presentes en los productos naturales y la funcionalización necesaria en C-5 para la introducción de la cadena lateral.

Las ciclohexenonas enantiopuras del tipo **II**, precursoras de la adición conjugada intramolecular conducente al sistema azabicclico, deberían ser capaces de controlar la diastereoselectividad del proceso y dependiendo de si la relación entre los estereocentros en C-2 y en C-3 fuese *cis* o *trans* darían acceso a las lepadinas A-C y F-G o a las D-E y H respectivamente.

Para la preparación de este tipo de ciclohexenonas se pensó en la obertura de un epóxido, tal como **2**, mediante el ataque del derivado lítico del acetal de la 2-bromociclohex-2-enona (**1**).

Este derivado lítico, introducido por Amos B. Smith³³, ha sido ampliamente utilizado en la formación de enlaces C-C al reaccionar con gran variedad de electrófilos³⁴ pero no existían precedentes con epóxidos. Por su parte tampoco había ejemplos de la reactividad de los epóxidos **2** con derivados líticos³⁵.

En la literatura se hallaban descritas las síntesis tanto del epóxido (1S) como del (1R)-[1'(S)-(Dibenzilamino)etil]oxirano (**2a** y **2b**) a partir de derivados comerciales de la L-alanina³⁶, de manera que el ataque del derivado lítico **1** sobre uno u otro epóxido daría acceso a ciclohexenonas con cadenas laterales que incorporasen agrupaciones de aminoalcohol tanto de tipo *syn* como *anti*.

Se decidió así abordar la síntesis en paralelo de ambas ciclohexenonas, con lo cual se dispondría de una entrada general a la síntesis de todas las lepadinas.

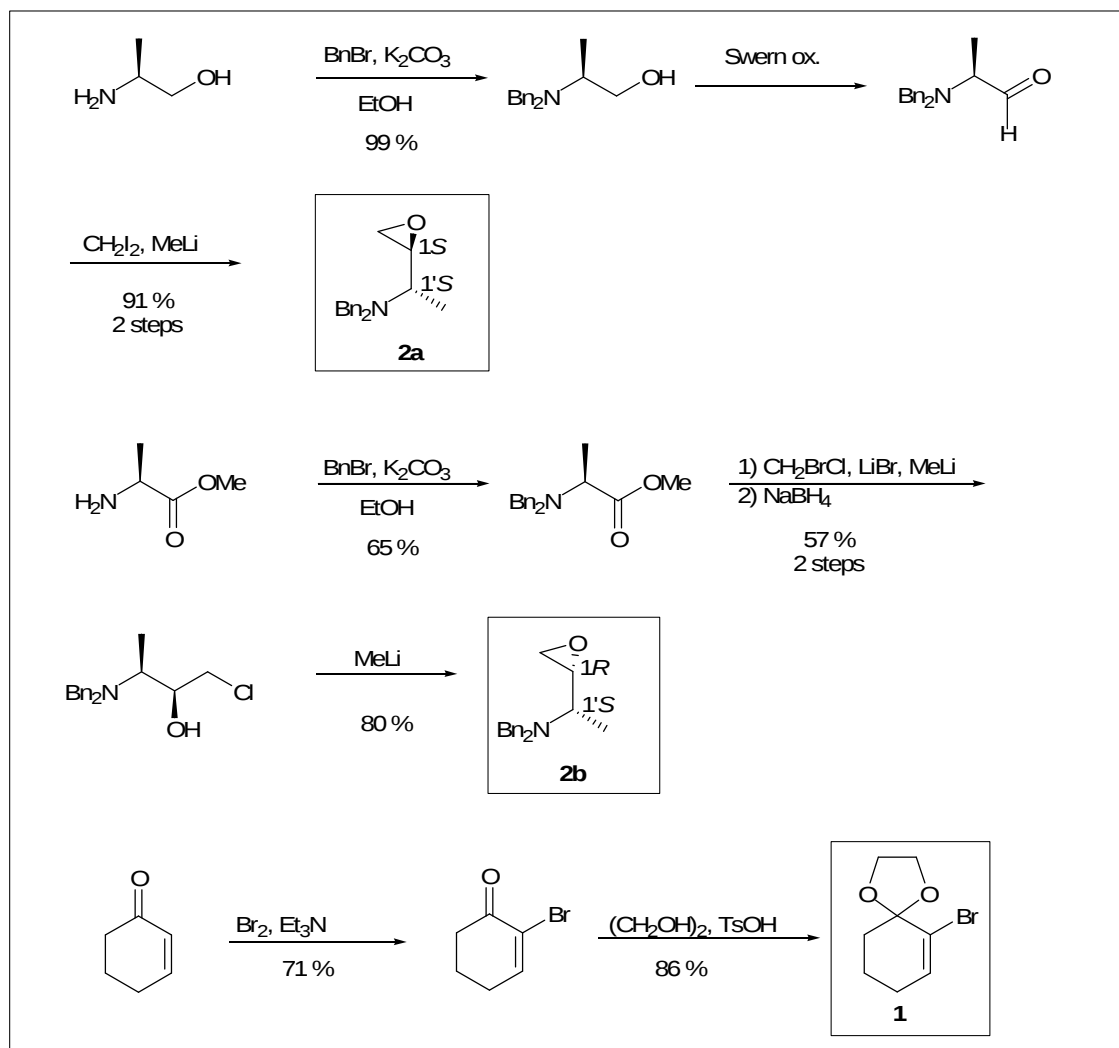
³³ Smith, A. B. III; Branca, S. J.; Pilla, N. N.; Guaciaro, M. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1855-1869.

³⁴ haloalcanos [(a) Tokoroyama, T.; Tsukamoto, M.; Iio, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5067-5070. (b) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Robertson, J. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 909-922. (c) Laschat, S.; Narjes, F.; Overman, L. E. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 347-358; (d) Sha, C.-K.; Ouyang, S.-L.; Hsieh, D.-Y.; Chang, R.-C.; Chang, S.-C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1490-1494. (e) Anderson, J. C.; Pearson, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 2023-2029]; cetonas [(a) Paquette, L. A.; Su, Z.; Bailey, S.; Montgomery, F. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 897-902. (b) Warrington, J. M.; Yap, G. P. A.; Barriault, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 663-665]; cloroformiato de etilo (ref 33); DMF [(a) Bodwell, G. J.; Pi, Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 309-312. (b) Yadav, V. K.; Senthil, G.; Babu, K. G.; Parvez, M.; Reis, J. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1109-1117]. Además, este vinillítico se ha transmetalado con reactivos de cobre [(a) Majetich, G.; Leigh, A. J.; Condon, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 605-608. (b) Molander, G. A.; Bibeau, C. T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5385-5388], estaño [(Scott, T. L.; Söderberg, B. C. G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6323-6332)] y paladio [(a) Lee, J.; Snyder, J. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4995-5008. (b) Scott, T. L.; Söderberg, B. C. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1621-1624] para ser utilizados en reacciones de acoplamiento. Para otras aplicaciones, véase: (a) Shih, C.; Fritzen, E. L.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4462-4471; (b) Posner, G. H.; Frye, L. L.; Hulce, M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1401-1407; (c) Mase, N.; Watanabe, Y.; Ueno, Y.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7794-7800.

³⁵ Para una serie de trabajos recientes de reacciones de los epóxidos **2** con derivados líticos con otro patrón de reactividad, véase: Concellón, J. M.; Suárez, J. R.; García-Granda, S.; Díaz, M.-R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 247-250.

³⁶ El epóxido 1(S) ha sido descrito por: (a) Reetz, M. T.; Binder, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5425-5428 y (b) Beaulieu, P. L.; Wernic, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3635-3645. El epóxido 1(R) solo ha sido descrito, conjuntamente con el 1(S) por: (c) Barluenga, J.; Bargaña, B. Concellón, J.-M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6696-6699.

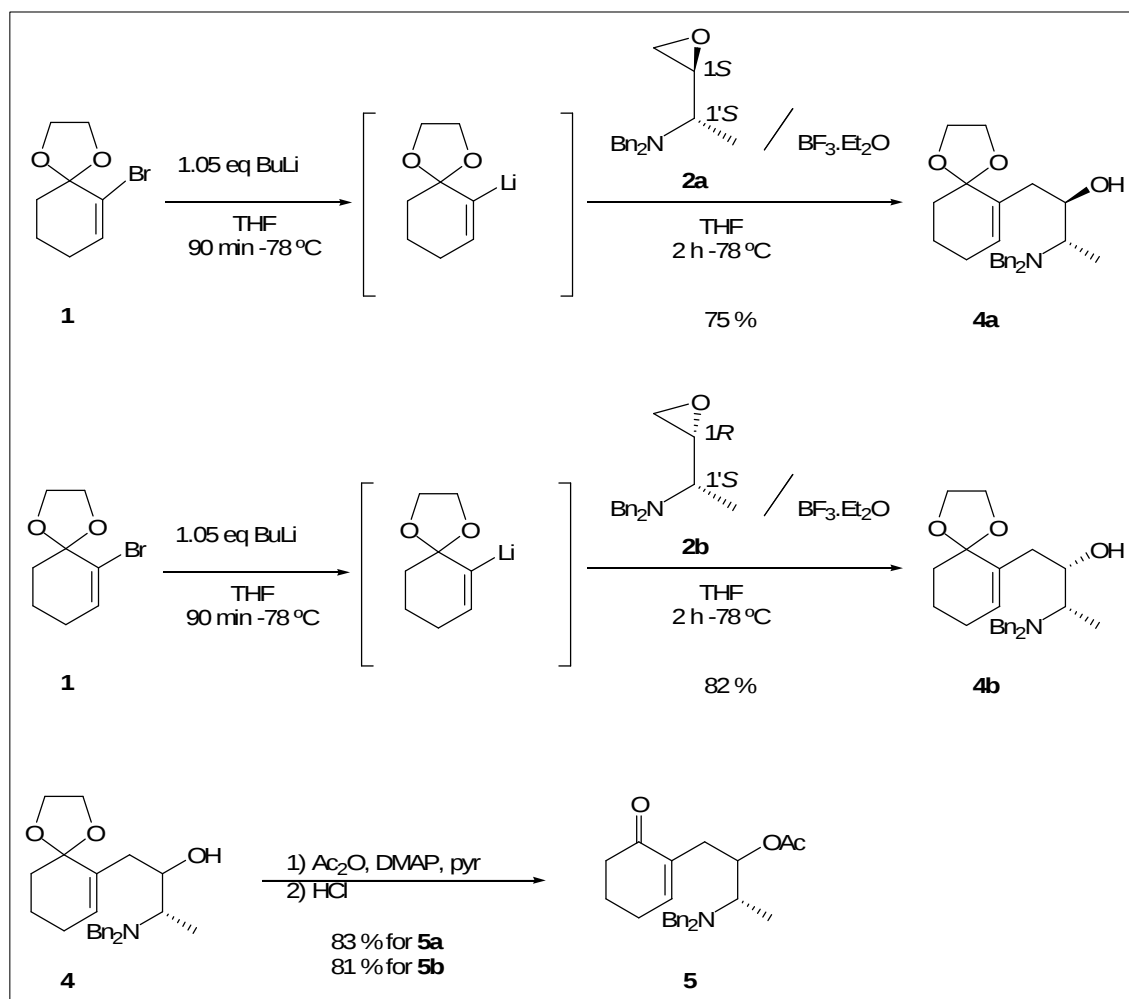
2.2 PREPARACIÓN DE LOS MATERIALES DE PARTIDA



Los epóxidos **2a** y **2b** se sintetizaron siguiendo la metodología descrita por Barluenga y Concellón a partir de los derivados comerciales de la alanina alaninol y su correspondiente éster metílico, de manera que se obtuvieron los productos deseados con rendimientos equivalentes a los reportados después de secuencias de tres y cuatro pasos respectivamente que engloban dibenzilación, reacciones redox y reacción con dihalometanos y metil litio.

Para la preparación de **1** se partió de la ciclohexenona que por tratamiento con bromo en medio básico condujo a la correspondiente bromoenona, que posteriormente se transformó en el etilenacetal, según el protocolo previamente establecido.

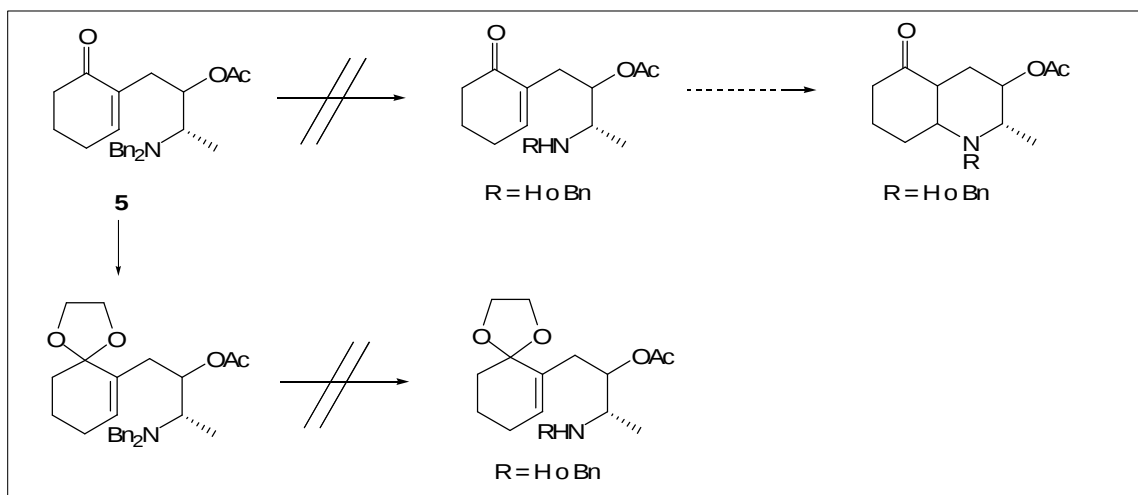
2.3 OBTENCIÓN DE LAS 2-(3-AMINOALQUIL)-CICLOHEXENONAS



El bromuro vinílico **1** fue convertido en el correspondiente derivado lítico por tratamiento con butil litio en THF, y éste se hizo reaccionar tanto con el epóxido **2a** como con su epímero **2b**. En ambas reacciones se añadió trifluoruro de boro eterado, de acuerdo con el protocolo establecido por Ganem³⁷. Con este modo operacional, se obtuvieron los aductos **4a** y **4b** con buenos rendimientos en las dos series. Tras una reacción de protección del grupo hidroxilo en forma de acetato y desprotección del carbonilo cetónico, se obtuvieron las ciclohexenonas **5a** y **5b**.

³⁷ (a) Eis, M. J.; Wrobel, J. E.; Ganem, B. J. *Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3693–3694. (b) Rychnovsky, S. D.; Griesgraber, G.; Zeller, S.; Skalitzy, D. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5161–5169.

2.4 AMINOCICLACIÓN DE LAS CICLOHEXENONAS 5



Inicialmente nos propusimos la conversión de la amina terciaria presente en **5** en su correspondiente amina primaria o secundaria de manera quimioselectiva para mantener la integridad de la funcionalización enona. En la literatura se hallaban descritos algunos métodos para la desbencilación de aminas terciarias en condiciones no reductoras y en presencia de dobles enlaces. Concretamente para las dibencilaminas **5** se ensayó la desbencilación con α -cloroetil cloroformiato³⁸ y nitrato de cerio y amonio (CAN)³⁹. Desafortunadamente, en ningún caso se consiguió obtener el producto de desbencilación deseado, sino que se recuperaba material de partida o mezclas complejas de productos. Tampoco se consiguieron resultados más satisfactorios al ensayar la reacción sobre los acetales de **5a** y **5b**, donde la función enona quedaba protegida⁴⁰.

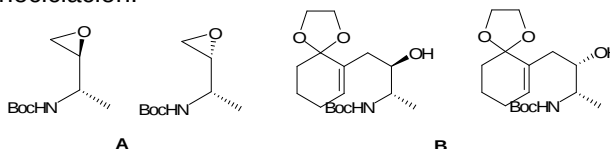
Así, la desprotección del grupo *N,N*-dibencilo sin que se viese afectada la función enona no parecía una transformación trivial⁴¹.

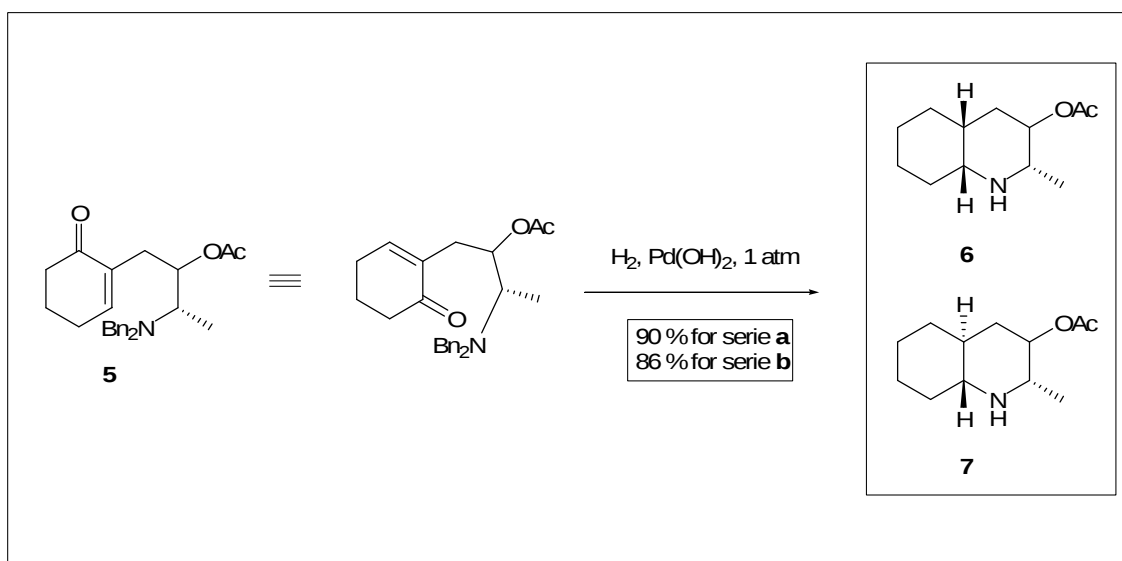
³⁸ Yang, B. V.; O'Rourke, D.; Li. *Synlett*, **1993**, 195–196.

³⁹ (a) Hungerhoff, B.; Samanta, S. S.; Roels, J.; Metz, P. *Synlett*, **2000**, 77–79. (b) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Fenton, G.; Mulvaney, A. W.; Prasad, R. S.; Smith, A. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 3765–3774.

⁴⁰ Para un procedimiento reciente de desbencilación que podría ser de interés en este campo, véase: Grayson, E. J.; Davis, B. G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2361–2364.

⁴¹ Otra vía de actuación que no se acometió en ese momento sería la preparación de los epóxidos **A** para generar las ciclohexenonas **B**, a partir de las cuales sí sería posible el estudio de la reacción de aminociclación.





En este punto nos planteamos la obtención del azabicyclo a través de una aproximación diferente, y para ello era necesario analizar las ciclohexenonas **5** desde otra perspectiva. Si bien la adición de Michael para construir el esqueleto de decahidroquinolina parecía inviable, éste podría obtenerse a través de una aminación reductiva intramolecular. A primera vista, este nuevo enfoque parecería abortar las posibilidades de acceder a decahidroquinolinas funcionalizadas en C-5. Esto es cierto si se lleva a cabo la aminociclación reductora directamente sobre las enonas **5**, pero si previamente se introduce un sustituyente en la posición β de la enona la situación cambia sustancialmente. Así pues, si bien los primeros estudios de la formación del anillo de decahidroquinolina se efectuaron sobre las ciclohexenonas **5**, los resultados obtenidos cabe considerarlos sólo como la puerta de entrada para ulteriores estudios en sustratos más elaborados.

Así, inicialmente, **5a** y **5b** se sometieron a hidrogenación en presencia de hidróxido de paladio, y después de 12 h a temperatura ambiente se obtuvieron las decahidroquinolinas **6** y **7** mediante un proceso en el cual se generan dos nuevos estereocentros y que implica tres etapas: La reducción del doble enlace, la doble desbencilación de la amina terciaria y una aminación reductiva intramolecular.

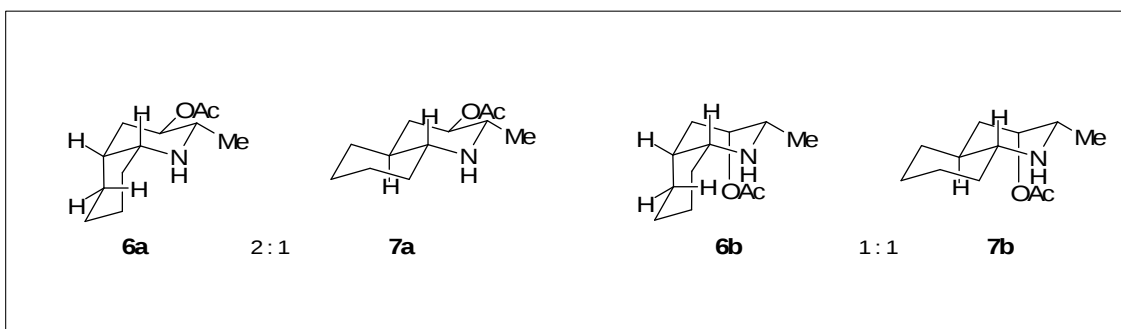
En el caso de **5a** (serie *anti*) se obtuvo una mezcla de las decahidroquinolinas *cis*-**6a** y *trans*-**7a** en relación 2:1 con un rendimiento del 90%. Para el caso de **5b** (serie *cis*), la mezcla de las decahidroquinolinas *cis*-

6b y *trans*-**7b** se obtuvo en una relación prácticamente equimolecular y un rendimiento del 86%.

El proceso es estereoselectivo en tanto que sólo se observó la formación de dos estereoisómeros en cada serie.

La proporción de decahidroquinolina *trans* fue superior en el caso que C-3 es *S* (serie **b**) que *R* (serie **a**).

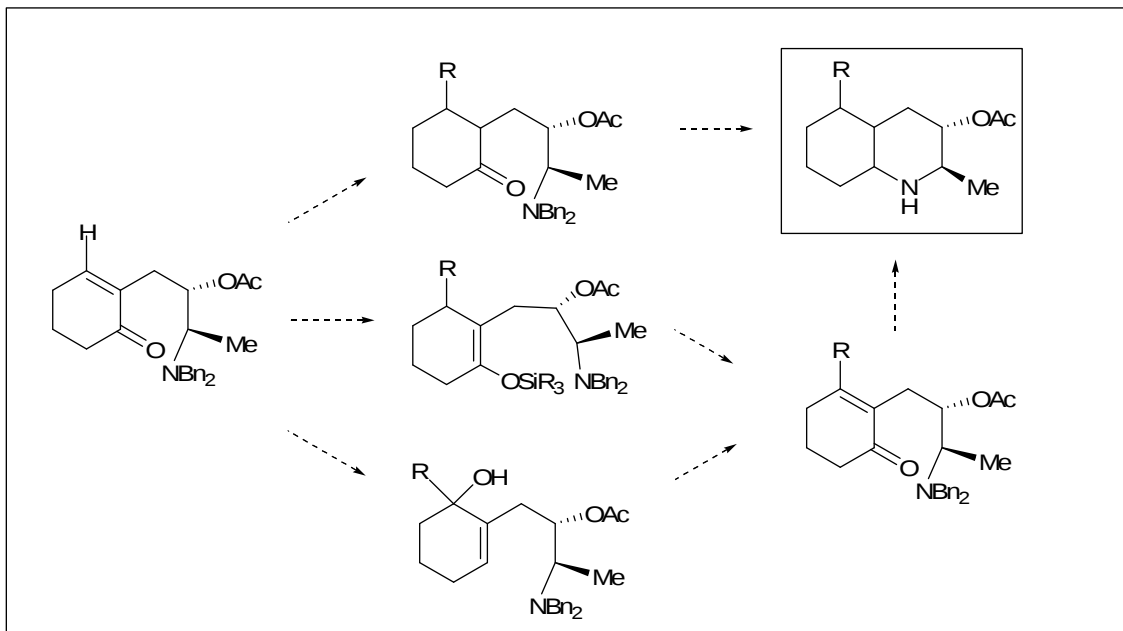
Los datos espectroscópicos de las decahidroquinolinas obtenidas nos permitieron determinar tanto sus configuraciones como sus conformaciones. En el apartado 2.8 se comentarán con más detalle los estudios de RMN llevados a cabo.



De esta manera se obtuvieron 5-desalquillepadinas con la misma configuración que las lepadinas A, B y C para el caso de **6b** y que las lepadinas D, E y H para el caso de **6a**.

2.5 PROPUESTA PARA EL ACCESO A DECAHIDROQUINOLINAS 2,3,5-TRISUBSTITUIDAS

2.5.1 Estrategias sintéticas



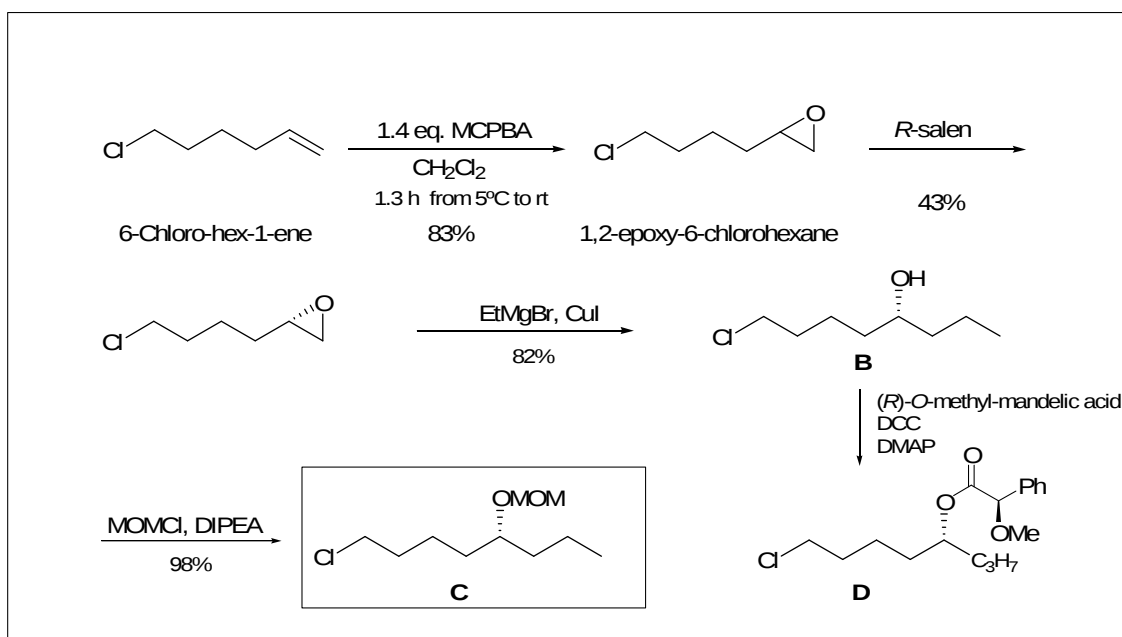
Para la introducción del sustituyente alquilo en la posición β de las ciclohexenonas se consideraron tres estrategias sintéticas:

- Mediante una adición conjugada de tipo Michael. En este caso, previamente a la aminociclación se generarían 2 nuevos estereocentros en las posiciones α y β de la ciclohexanona y por lo tanto el curso de la reacción diferiría sustancialmente de la serie desalquil estudiada, de manera que se desestimó esta opción.
- Mediante una adición conjugada y posterior atrapado del enolato en forma de sililenoléter, el cual después de un tratamiento oxidativo conduciría a la ciclohexenona α,β -disustituida.
- Mediante la adición 1,2 de un organometálico al carbonilo de la enona y posterior transposición 1,3 oxidativa del alcohol alílico resultante⁴². También en este caso se obtendría la ciclohexenona α,β -disustituida.

⁴² Trost, B. M.; Stanton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 4018-4025.

Para cualquiera de estas opciones la cadena lateral que se requeriría para poder acceder en última instancia a las lepadinas D-H sería la derivada del 8-cloro-4-octanol, adecuadamente protegida para posteriormente generar *in situ* el correspondiente derivado lítico. A dicho fin decidimos llevar a cabo su preparación simultáneamente a estudios modelo en los que usaríamos butil litio utilizando la tercera aproximación enunciada (véase siguiente apartado).

2.5.2 Síntesis de la cadena lateral de las lepadinas D-H



Si bien en el momento de preparación de la cadena lateral de las lepadinas D-H aún no se hallaban publicados los resultados de Ma y colaboradores, cabe destacar que éstos incorporaron dicha cadena en la síntesis total de las lepadinas D, E y H por acoplamiento del aldehído **VIII** (ver figura pág. 14 introducción) con las sulfonas (R)-**A** y (S)-**A**, preparadas según un procedimiento previamente descrito en la literatura²⁷ en 7 etapas a partir del hex-2-en-1-ol y un rendimiento global del 71%.

En nuestra aproximación se partió del 6-cloro-hex-1-eno comercial, el cual fue epoxidado con MCPBA para obtener el 1,2-epoxi-6-clorohexano según un procedimiento descrito en la literatura⁴³ con un rendimiento del 83%. Jacobsen

⁴³ Rothberg, I.; Schneider, L.; Kirsch, S.; Ofee, R. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2675–2676.

y col.⁴⁴ habían descrito la resolución cinética de epóxidos terminales utilizando complejos de (salen)Co^{III} quirales. Aplicando su metodología utilizando (*R,R*)-(-)-*N,N'*-bis (3,5-di-*tert*-butilsalicildieno)-1,2-ciclohexandiaminocobalto (II), que se oxida aeróbicamente a Co (III) en el medio de reacción en presencia de cantidades catalíticas de ácido acético, se obtuvo el (1*S*)-1,2-epoxi-6-clorohexano deseado con un rendimiento del 43%.

El epóxido enantiopuro fue tratado con bromuro de etilmagnesio en presencia de ioduro de cobre⁴⁵ obteniéndose así el alcohol **B**. Para comprobar su pureza enantiomérica, **B** fue condensado con el ácido (*R*)-O-metil-mandélico según un procedimiento descrito por Trost y col.⁴⁶ de manera que se observó un solo producto de condensación por ¹H-RMN, el éster **D**.

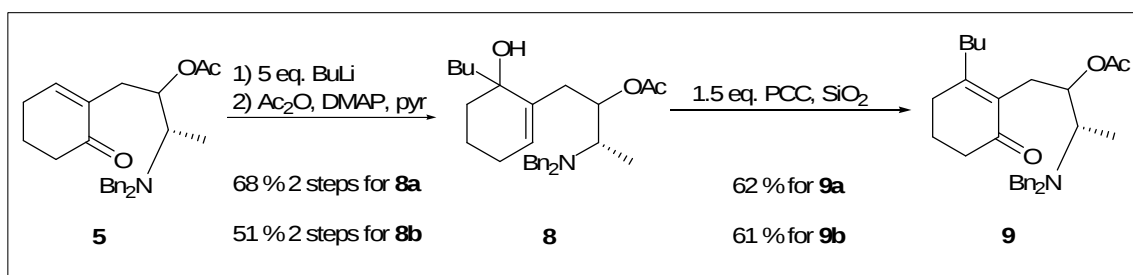
B fue finalmente protegido en forma de éter metoximetílico. De esta manera se obtuvo el cloruro de la cadena lateral presente en C-5 de las lepadinas D-H protegido en forma de éter metoximetílico en 4 etapas y un rendimiento global del 29%.

⁴⁴ Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307–1315.

⁴⁵ Rösslein, L.; Tamm, C. *Helvetica Chimica Acta*, **1988**, *71*, 47-56.

⁴⁶ Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370–2374.

2.6 GENERACIÓN DE CICLOHEXENONAS α,β -SUSTITUIDAS



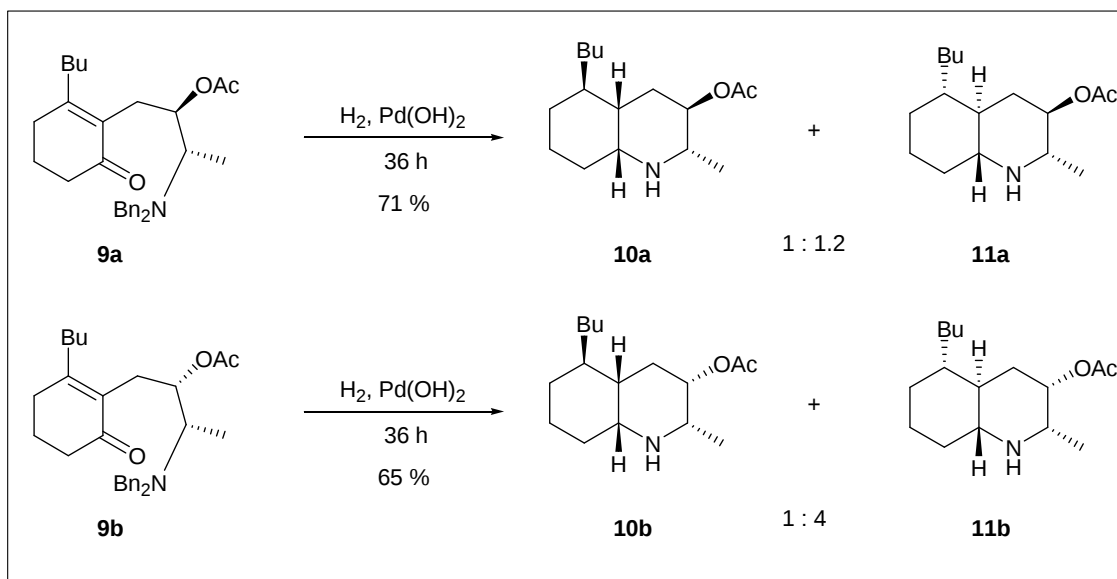
Los estudios en la búsqueda de una nueva ruta hacia las lepadinas continuaron con la preparación de las ciclohexenonas **9**, estructuras modelo que incorporan en la posición β de la enona una cadena de *n*-butilo en vez de la requerida para la síntesis de las lepadinas, pero cuyos resultados presumiblemente podrían ser extrapolables.

Las ciclohexenonas **5a** y **5b** se trataron con butil litio, siendo necesarios 5 equivalentes para obtener los alcoholes alílicos en forma de mezclas epiméricas con buenos rendimientos. Esto provocaba la ruptura del acetato en la posición C-3, de manera que después de reacetilar se obtuvieron los alcoholes **8** con rendimientos del 68 % para la serie **8a** y del 51 % para la serie **8b**.

Los alcoholes alílicos **8** fueron oxidados con PCC⁴⁷ para proporcionar las enonas **9a** y **9b** después de una transposición 1,3-oxidativa con buenos rendimientos para las dos series.

⁴⁷ Dauben, W. G.; Michno, D. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 682–685.

2.7 AMINOCICLACIÓN DE LAS CICLOHEXENONAS 4-BUTIL SUSTITUIDAS



Se procedió entonces a ensayar la aminociclación sobre las enonas 4-butil-sustituidas. Así, **9a** y **9b** se sometieron a hidrogenación en presencia de hidróxido de paladio durante 36 h, de manera que se obtuvieron las decahidroquinolinas trisustituidas **10** y **11** con un rendimiento del 71% para la serie **a** y del 65% para la serie **b**.

El proceso, en el cual se generan 3 nuevos estereocentros, es estereoselectivo ya que nuevamente sólo se obtuvieron dos estereoisómeros para cada serie. Concretamente en el caso de **10b**, éste solo se observó como isómero minoritario en el espectro de RMN del crudo de la reacción con una relación 1:4 respecto a **11b**. Como en el caso de las series 5-dealquil, en todos los productos la estereoquímica del centro C-8a es *R*.

La configuración en C-4a viene controlada por la configuración en C-3, así como por la presencia del sustituyente butil en C-5, el cual hace invertir la estereoselectividad en los compuestos obtenidos respecto a la serie desalquilada.

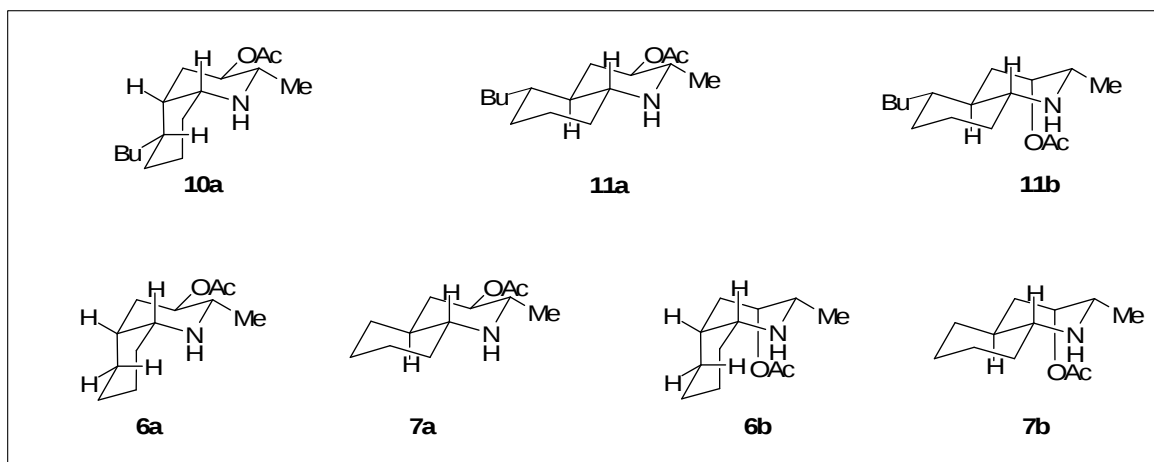
Curiosamente, en todas las decahidroquinolinas 5-butil sustituidas la relación entre los átomos de hidrógeno en C-4a y C-5 es *trans*, lo que podría

ser debido a una *trans* hidrogenación que ya ha sido descrita previamente en algunos alquenos tetrasustituídos⁴⁸ o a una equilibración imina-enamina.

Como ocurre en la serie desalquilada, la proporción de decahidroquinolinas *trans* es superior en el caso que C-3 es *S* que *R*.

También en esta serie los datos espectroscópicos nos permitieron determinar las configuraciones y conformaciones de los productos obtenidos.

2.8 ESTUDIOS DE RMN DE LAS DECAHIDROQUINOLINAS 6, 7, 10 Y 11



En las decahidroquinolinas sintetizadas, las diferencias más sustanciales entre los isómeros *cis* y *trans* en sus espectros de RMN fueron dos: a) el desplazamiento químico del protón H-8a, que aparece más desapantallado en la serie *cis* (aprox. δ 2.95 ppm) que en la *trans* (aprox. δ 2.20 ppm), y b) el desplazamiento químico del carbono C-7, que aparece más desapantallado en la serie *trans* (aprox. δ 4-5 ppm) que en la *cis*.

La configuración absoluta de **6a** se dedujo considerando dos factores: a) las constantes de acoplamiento de H-2 (dq, J = 10.0, 6.5 Hz) y de H-3 (td, J = 10.5, 4.8 Hz) determinan sus disposiciones axiales y por lo tanto fijan los sustituyentes metilo y acetoxi en ecuatorial, y b) la multiplicidad de H-8a (singulete ancho) implica una disposición ecuatorial lo cual no solo descarta una fusión *trans* sino que también fija su stereoquímica en *R*. Los desplazamientos de carbono concuerdan con estas elucidaciones ya que el

⁴⁸ (a) McKenzie, T. C. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 629–631. (b) Overman, L. E.; Tomasi, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4039–4040.

desplazamiento de C-7 (20.3) es diagnóstico de *cis*-decahidroquinolina en una conformación del tipo *N*-endo⁴⁹. Para el compuesto *trans* **7a**, el protón axial H-8a se acopla fuertemente con dos protones axiales adyacentes y un protón ecuatorial, siendo su multiplicidad un triplete ($J = 10.4$ Hz) de dobletes ($J = 3.2$ Hz).

Los valores de RMN para los compuestos **6b** y **7b** siguen el mismo patrón descrito para sus correspondientes epímeros, siendo las mayores diferencias el desplazamiento químico de H-3, el cual ahora está más desapantallado ya que se encuentra en disposición ecuatorial, y los desplazamientos químicos de C-3 y de C-4, que resuenan en campos más bajos debido a la disposición axial del grupo acetoxi.

En la *cis*-decahidroquinolina trisustituida **10a** el sustituyente butil controla la conformación preferida del azabicyclo, tal y como sucede en las lepadinas en las que el sustituyente en C-5 se encuentra siempre dispuesto en ecuatorial.

La estereoquímica en C-5 para las decahidroquinolinas trisustituidas **10** y **11** se constató considerando el impedimento estérico que ejerce el sustituyente butilo en H-4_{eq} debido a su relación 1,3-sinperiplanar, lo cual queda reflejado tanto en los espectros de ¹³C y de ¹H, donde se observa un desapantallamiento para H-4_{eq} y un apantallamiento para C-4 respecto a los valores de los compuestos desalquilados **6** y **7**.

⁴⁹ Las *cis*-decahidroquinolinas pueden presentar 2 conformaciones: Del tipo “*N*-endo” o del tipo “*N*-exo”.



Para estudios de RMN de decahidroquinolinas véase: (a) Eliel, E. L.; Vierhapper, F. W. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 199-208. (b) Vierhapper, F. W.; Eliel, E. L. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 51-62. (c) Spande, T. F.; Jain, P.; Garraffo, H. M.; Pannell, L. K.; Yeh, H. J. C.; Daly, J. W.; Fukumoto, S.; Imamura, K.; Torres, J. A.; Snelling, R. R.; Jones, T. H. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 5-21. (d) Phuan, P.- W.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6339-6346.

2.9 CONCLUSIONES

Se han sintetizado decahidroquinolinas 2-metil-3-acetoxi-5-butil trisustituidas enantiopuras mediante una aminociclación reductiva intramolecular.

Las ciclohexenonas precursoras de la reacción han sido obtenidas mediante obertura de los epóxidos **2** con el derivado lítico **1**. Este tipo de reacciones no se hallaban descritas hasta el presente.

Si bien la aminociclación es bastante estereoselectiva en algunos casos, la stereoquímica obtenida no es en ninguno de los productos la deseada para la síntesis de ninguna lepadina, lo cual hizo necesario el planteamiento de una nueva estrategia sintética.

Finalmente, es digno de mención el hecho de que la metodología descrita en este capítulo podría ser de aplicación para la síntesis de otro tipo de decahidroquinolinas naturales tales como *trans*-195A⁵⁰, 5-*epi-trans*-243A⁵¹, y alcaloides relacionados aislados de ranas dendrobates^{49c}, los cuales muestran la misma configuración relativa que los compuestos **11a** y **11b** en sus cuatro estereocentros.

⁵⁰ Holub, N.; Neidhöfer, J.; Blechert, S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1227-1229.

⁵¹ Tokumana, T.; Tsujita, T.; Shimada, A. Garrafo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *Tetrahedron* **1991**, 47, 5401-5414.