



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

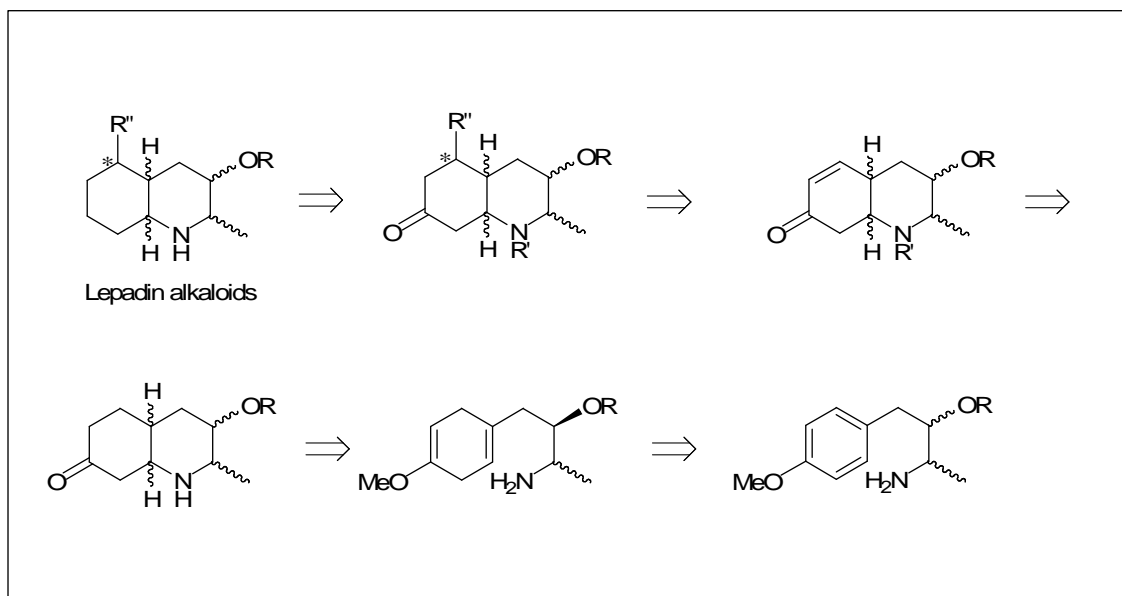
2006

4. AMINOCICLACIONES DE 4-(3-AMINOALQUIL)DIHIDROANISOLES

Tetrahedron **2006**, remitido

4.1 INTRODUCCIÓN

Estrategia sintética:



En las aproximaciones a la síntesis de decahidroquinolinas enantiopuras comentadas en los capítulos anteriores se obtuvieron los productos de tipo 1-azabicyclo[4.4.0]decano con rendimientos y estereoselectividades variables pero en ningún caso con la estereoquímica necesaria para poder ser utilizados de manera directa como intermedios avanzados en la síntesis de lepadinas.

Es por ello que se rediseñó la aproximación a estos productos naturales, basándose la tercera vía de acceso a *cis*-decahidroquinolinas en aminociclaciones de 4-(3-aminoalquil)-dihidroanisoles.

La ciclación de (ω -aminoalquil) dihidroanisoles provenientes de la reducción de Birch de los correspondientes metoxibenceno derivados se encuentra descrita en la literatura para la obtención de octahidroindoles⁶³, azaspiroundecanos⁶⁴, 6-azabicyclo[3.2.1]octanos⁶⁵ y azabicyclo[3.2.1]nonanos⁶⁶. Todos estos precedentes conducen a productos racémicos y sólo los estudios descritos en la introducción que implican el uso de *O*-metiltirosina, realizados

⁶³ (a) Ueda, N.; Tokuyama, T.; Sakan, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1966**, 39, 2012; (b) Bonjoch, J.; Catena, J.; Valls, N. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7106-7115. (c) Bonjoch, J.; Catena, J.; Terricabras, D.; Fernández, J.-C.; López-Canet, M.; Valls, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3143-3151. Ver también las referencias 28-30.

⁶⁴ Venit, J. J.; DiPierro, M.; Magnus, P. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4298-4301.

⁶⁵ (a) Gensler, W. J.; Gatsonis, C. D.; Ahmed, Q. A. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2968-2971. (b) Furstoss, R.; Esposito, G.; Teissier, P.; Waegell, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 2485.

⁶⁶ Adachi, J.; Nomura, K.; Mitsuhashi, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 24, 85.

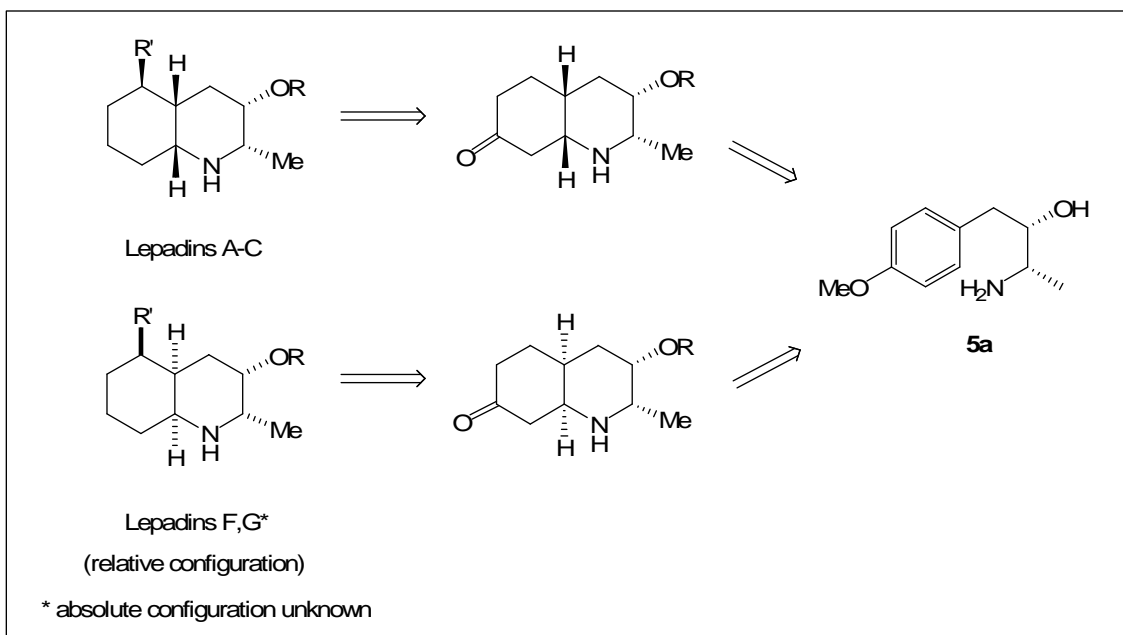
en nuestro grupo han explorado este tipo de proceso tándem en la obtención de productos enantiopuros.

Por su parte, Momose y col. describieron la obtención de *cis*-octahidro-7-quinolonas racémicas según esta aproximación, vía adición conjugada intramolecular de aminoenonas⁶⁷, y estudiaron su estabilidad termodinámica en función del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno (H, Bn o Bz)⁶⁸.

En nuestra propuesta sintética, los productos de ciclación resultantes podrían dar acceso a las lepadinas siguiendo el mismo protocolo contemplado para los productos de expansión de ciclo (véase el plan retrosintético del capítulo 3), el cual implicaba la introducción de una insaturación en la cetona para poder incorporar el sustituyente en C-5 mediante una adición conjugada y eliminación del carbonilo en la etapa final.

⁶⁷ Momose, T.; Uchida, S.; Kinoshita, S.; Imanishi, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, 25, 179–1802.

⁶⁸ Momose, T.; Uchida, S.; Hosoya, E.; Kinoshita, S.; Imanishi, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 620–626.

4.2 PREPARACIÓN DE LOS α -METIL β -AMINOALCOHOLES

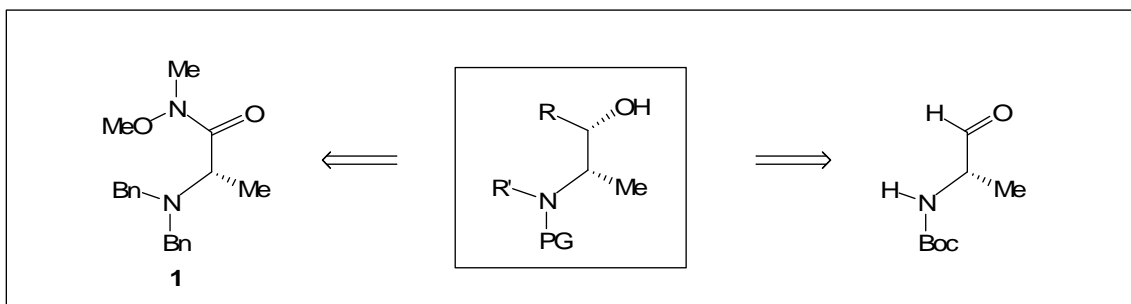
Para ensayar la reacción tándem de reducción de Birch y aminociclación era necesaria la preparación de los aminoalcoholes tipo **5**. Decidimos centrar nuestro estudio en una primera fase en el alcohol **5a**, el cual dependiendo de la estereoselectividad de la ciclación daría una entrada a las lepadinas A-C o a las F-G. Estas últimas no se han sintetizado hasta el momento y su configuración absoluta aún resta por determinar.

En la literatura se hallan descritos gran variedad de métodos para la síntesis de *syn* α -metil β -aminoalcoholes, tanto por los estudios metodológicos llevados a cabo en la reactividad de la alanina como por la abundancia de este motivo estructural en alcaloides piperidínicos⁶⁹, tales como el ácido carpámico, el ácido azímico, la julifloridina y la cassina, entre otros. Los métodos más generalizados son por un lado la adición de organometálicos sobre la amida de Weinreb de la *N,N*-dibencilalanina⁷⁰ con posterior reducción de la cetona resultante y por el otro la adición de organometálicos sobre el *N*-Boc-alaninal⁷¹.

⁶⁹ (a) Sato, S.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3839-3842. (b) Cassidy, M. P.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4029-4031. (c) Tsai, M.-R.; Chen, B.-F.; Cheng, C.-C.; Chang, N.-C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1780-1785. (d) Lemire, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4029-4031.

⁷⁰ Síntesis y reactividad de *N,N*-dibencilaldehídos y compuestos relacionados: Reetz, M. T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121-1162.

⁷¹ (a) Ibuka, T.; Habashita, H.; Otaka, A.; Fujii, N.; Oguchi, Y.; Uyehara, T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4370-4382. (b) Angle, S. R.; Breitenbucher, J. G.; Arnaiz, D. O. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5947-5955. (c) Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1167-1169. (d) Kumar, K. K.; Datta, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13899-13906 y referencias citadas.



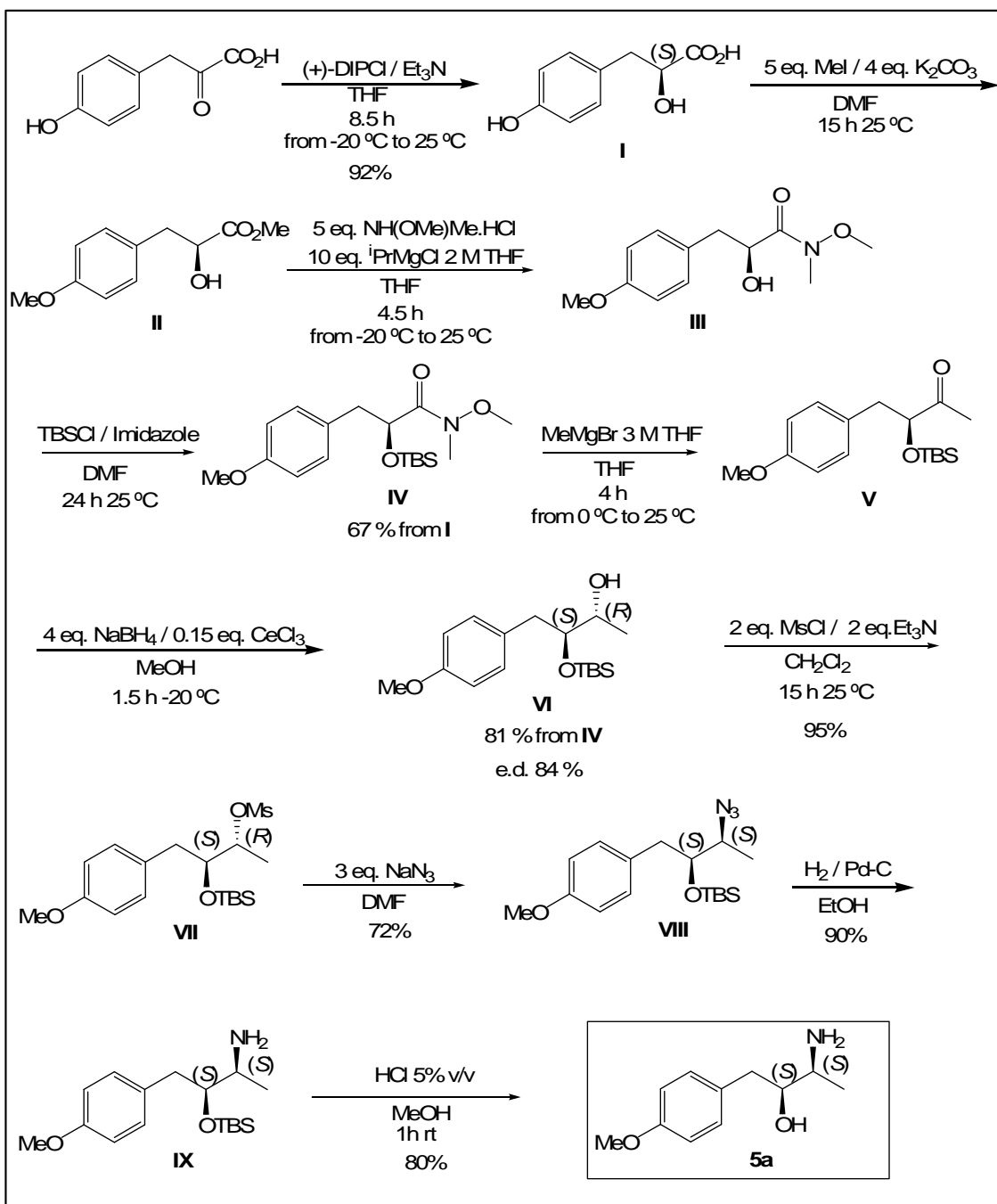
La primera aproximación que nos planteamos para el *syn*- β -aminoalcohol **5a**, inédito en la literatura, no empleaba ninguna de las metodologías establecidas, representadas en la figura adjunta, sino que se diseñó una ruta sintética a partir del ácido pirúvico. En el esquema de la página siguiente se muestra el protocolo experimental seguido y los resultados obtenidos.

La secuencia sintética engloba la reducción enantioselectiva del ácido pirúvico a hidroxifeniláctico (L-Hpla) con (+)-DIPCI^{®72}, conversión de la función ácido carboxílico a metil cetona vía amida de Weinreb, protección del hidroxilo en forma de sililenoéter, reducción estereoselectiva de la cetona **V** con borohidruro sódico en presencia de cantidades catalíticas de tricloruro de cerio, conversión del diol (2*R*,3*S*) **VI** resultante en el aminoalcohol (2*S*,3*S*) **VIII** a través de una secuencia de mesilación, inversión de la configuración con azida sódica, reducción de la función azida a amina primaria por hidrogenación catalítica⁷³ y desprotección final del sililenoéter por tratamiento en medio ácido.

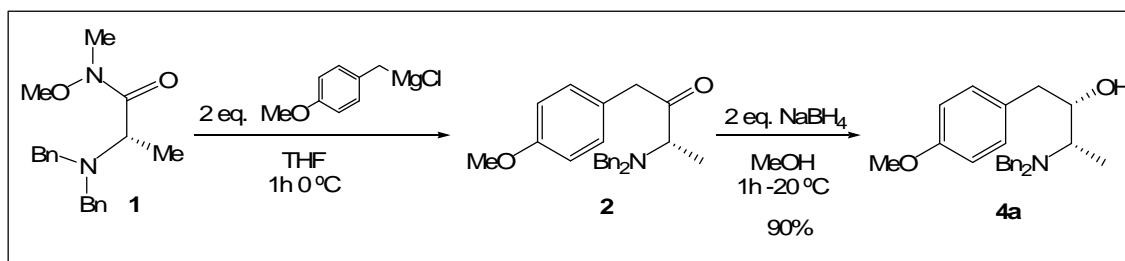
Después de diez etapas se obtuvo el aminoalcohol **5a** con un rendimiento global del 26%. En este punto consideramos de interés ampliar el estudio explorando una vía más eficiente para la obtención de **5a**.

⁷² Wang, Z.; La, B; Fortunak, J. M.; Meng, X.-J ; Kabalka, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5501-5504.

⁷³ Luna, A.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3627-2629.

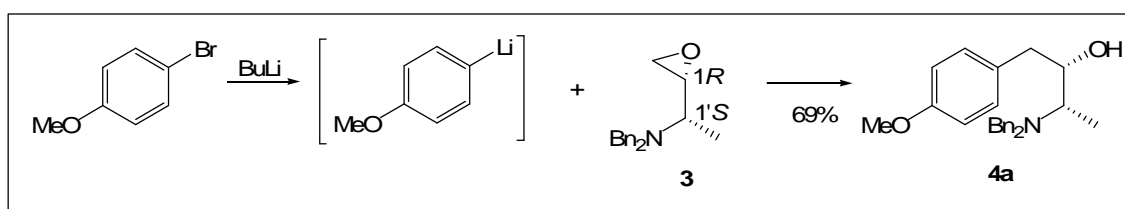


La siguiente aproximación sintética que se estudió para la obtención de **5a** fue a través de la cetona **2**. Ésta se obtuvo a su vez por adición de cloruro de *p*-metoxibencilmagnesio sobre la correspondiente amida de Weinreb **1**⁷⁴. La reducción de **2** con borohidruro sódico proporcionó el *syn*-aminoalcohol **4a** con un 90% (también se aisló un 10% del isómero *anti*). Para la obtención de **5a** solo restaba didesbencilar el grupo amino.



Al determinar el poder rotatorio de **4a** se obtuvo un valor bajo ($[\alpha]_D^{25} - 2.0$ (*c* 0.4, CHCl_3)), lo que nos impulsó a preparar el mismo compuesto por una ruta en la que inequívocamente no pudiera producirse una racemización parcial, por si ésta se hubiese producido en la ruta comentada⁷⁵.

Así, la tercera vía de acceso al β -aminoalcohol *syn* **5a** se planteó a través de la obertura del (1*R*)-[1'(*S*)-(dibenzilamino)etil]oxirano **3** con el derivado lítico del *p*-bromoanisol siguiendo el mismo protocolo descrito en el capítulo segundo.



Así, **3** fue nuevamente preparado según el procedimiento descrito por Barluenga y Concellón y al tratarlo con el derivado lítico del *p*-bromoanisol,

⁷⁴ Si bien la preparación de **1** se encontraba descrita en la literatura, en este trabajo doctoral fue preparada por reacción de la tribencilalanina con *N,O*-dimetilhidroxilamina en presencia de cloruro de isopropilmagnesio según el protocolo descrito por Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461-5464.

⁷⁵ Desafortunadamente, en este momento no disponíamos de la muestra de **5a** obtenido por la ruta del ácido pirúvico, que nos hubiese permitido clarificar la cuestión.

preparado previamente por tratamiento del mismo con butil litio, en presencia de trifluoruro de boro eterado según las condiciones de Ganem³⁷ se obtuvo el aminoalcohol dibencilado **4a** con un 69% de rendimiento y un valor de rotación óptica más elevado que el obtenido a través de la otra vía ($[\alpha]_D^{25} - 5.6$ (c 1.4, CHCl₃)), por lo que no podía descartarse una cierta pérdida de pureza óptica en la ruta precedente. Este problema no centró nuestros intereses en este momento, en el que la prioridad estaba en estudiar el curso de la reacción de aminociclación.

Antes de comentar los estudios encaminados a la obtención de decahidroquinolinas por aminociclación del dihidroanisol resultante de la reducción de Birch de **5a**, se detallan a continuación los resultados que se obtuvieron en la preparación estereoselectiva del isómero *anti* del α -metil β -aminoalcohol reportado hasta ahora, o sea el compuesto *epi-5a*.

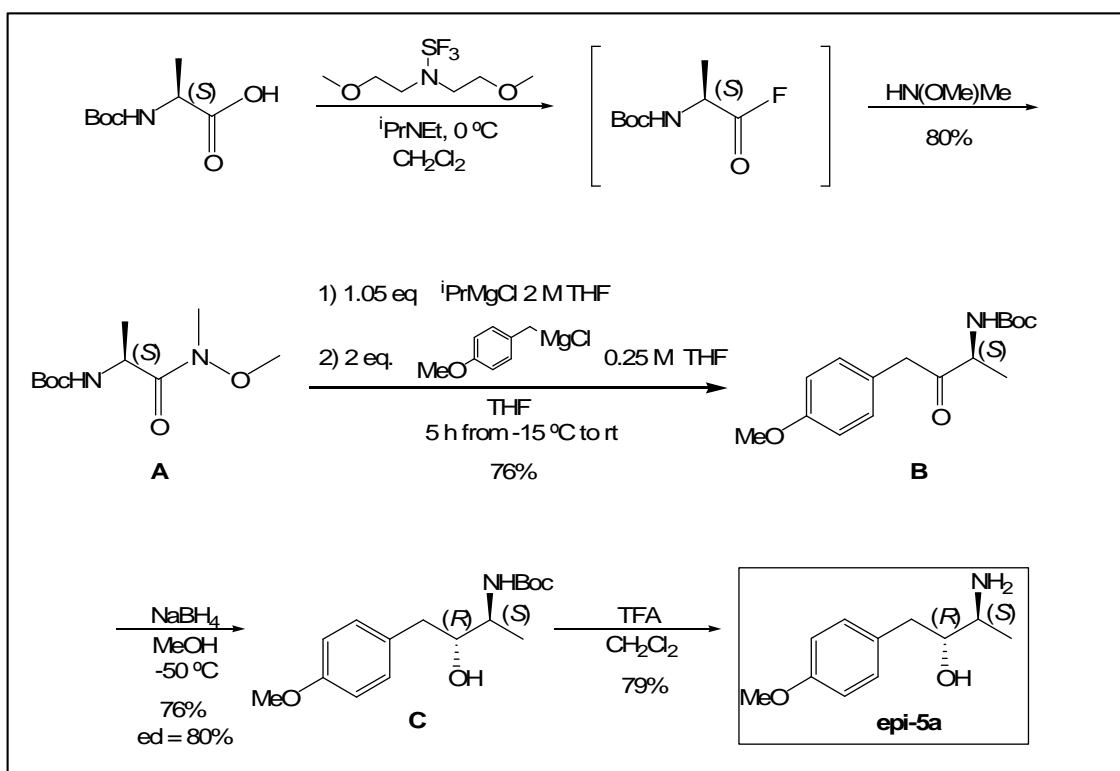
Tal y como se ha comentado en la página 63, en la literatura se hallaba descrito que el grupo *N,N*-dibencilamino orienta la reducción de la cetona resultante de la adición de organometálicos sobre la amida de Weinreb de la *N,N*-dibencilalanina a favor de la obtención del isómero *syn*. Los factores estéricos son los que influyen en el estereocontrol del proceso.

Pero también se encuentra descrito⁷⁶ que por el contrario, si la protección de la amina se efectúa en forma de NHBoc, la estereoselectividad en la reducción de la cetona viene controlada por factores de quelación a favor del isómero *anti*.

Basándonos en esta premisa, diseñamos un protocolo experimental análogo al desarrollado a partir de la amida de Weinreb de la *N,N*-dibencilalanina pero sustituyendo el grupo protector dibencilamino por Boc.

En el esquema de la página siguiente se muestra el protocolo experimental seguido y los resultados obtenidos.

⁷⁶ (a) Sengupta, S.; Mondal, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7983-7986 y referencias citadas.



La obtención de la amida de Weinreb de la *N*-Boc-alanina **A** se efectuó mediante un proceso descrito en la literatura⁷⁷ obteniéndose la misma con rendimientos equivalentes a los reportados. Para la adición de *p*-metoxibencilmagnesio sobre **A** se siguió también una metodología descrita de adición de organometálicos sobre α -Boc-amino amidas de Weinreb donde previamente se desprotona el grupo amino con cloruro de isopropilmagnesio⁷⁸. De esta manera se obtuvo la cetona **B** con buen rendimiento, que fue reducida con borohidruro de sodio en el seno de metanol a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ proporcionando el aminoalcohol *anti* **C** esperado con buen rendimiento y un exceso diastereomérico del 80%. Finalmente se eliminó el Boc por tratamiento con ácido trifluoroacético de manera que se obtuvo el aminoalcohol **epi-5a** en cuatro pasos y con un rendimiento global del 37%.

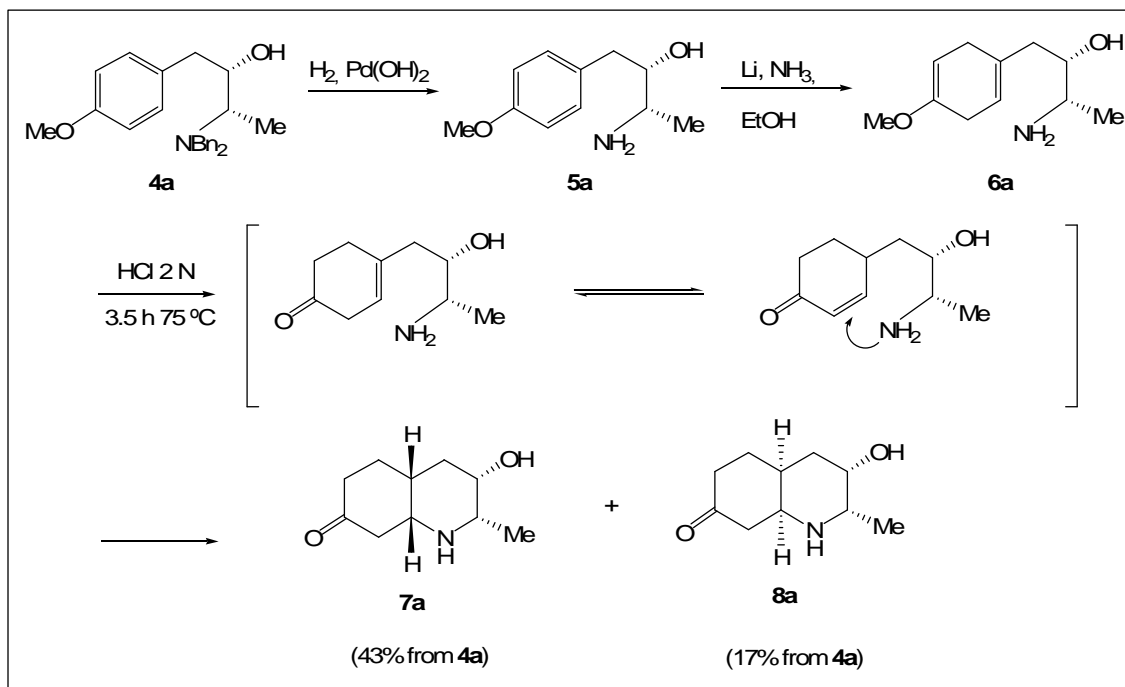
⁷⁷ Tunoori, A. R.; White, J. M.; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4091-4093.

⁷⁸ Liu, J.; Ikemoto, N.; Petrillo, D.; Armstrong, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8223-8226.

4.3 ENSAYOS DE CICLACIÓN

Se iniciaron los ensayos de obtención de decahidroquinolonas a partir del aminoalcohol dibencilado *syn* **4a**.

4.3.1 Ciclación a partir de un aminoalcohol

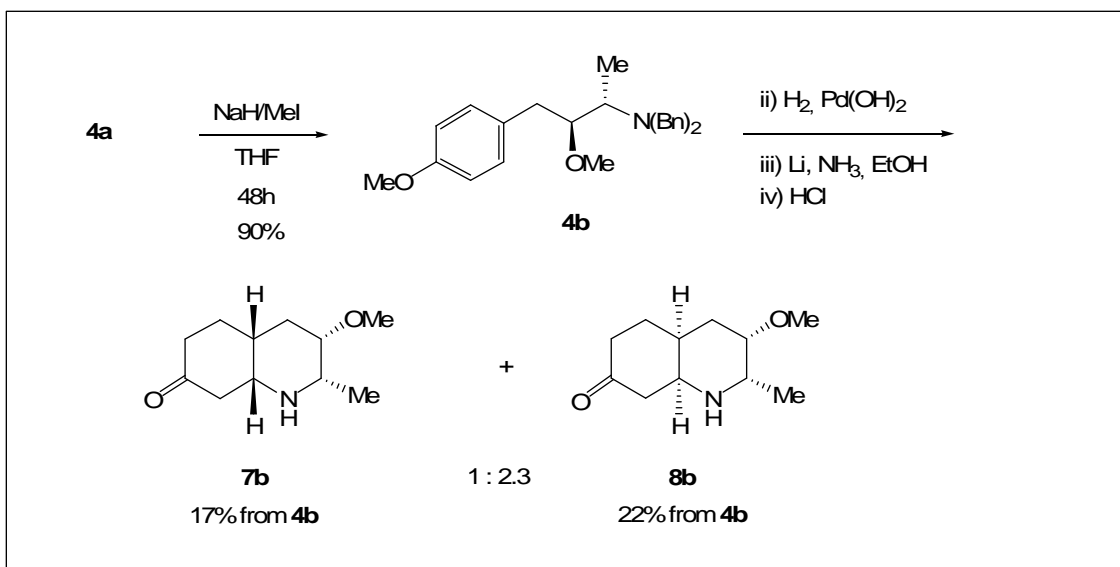


El alcohol **4a** fue desbencilado por hidrogenación en presencia de cantidades catalíticas de hidróxido de paladio con lo que se obtuvo la amina primaria **5a**, la cual se sometió a la reducción de Birch para proporcionar el dihidroanisol **6a**, precursor de la reacción clave de ciclación.

El β -aminoalcohol **6a** se trató con ácido clorhídrico acuoso 2 N a diferentes temperaturas y tiempos de reacción. Los mejores resultados se obtuvieron cuando la mezcla de reacción se mantuvo a $70^\circ C$ durante 3.5 h. Así, después de un proceso que engloba la hidrólisis del éter de enol, la isomerización del doble enlace y adición de Michael se obtuvieron las decahidroquinolonas *cis* **7a** y **8a** en una proporción 2.5:1 y un rendimiento del 60% desde **4a**. El proceso es estereoselectivo ya que no se observó presencia de los isómeros *trans*.

Los datos espectroscópicos de los compuestos nos permitieron determinar sus configuraciones y conformaciones. En el apartado 4.5 se comentarán con detalle los estudios de RMN llevados a cabo.

4.3.2 Ciclación a partir de un aminoéter



Para ampliar el estudio y observar el efecto del hidroxilo en la estereoselectividad de la reacción se pensó en realizar la misma secuencia sintética pero habiendo previamente protegido el hidroxilo en **4a**.

El grupo protector habría de ser resistente a las condiciones fuertemente básicas de la reducción de Birch y también a las ácidas de la ciclación. El grupo protector escogido fue el éter metílico.

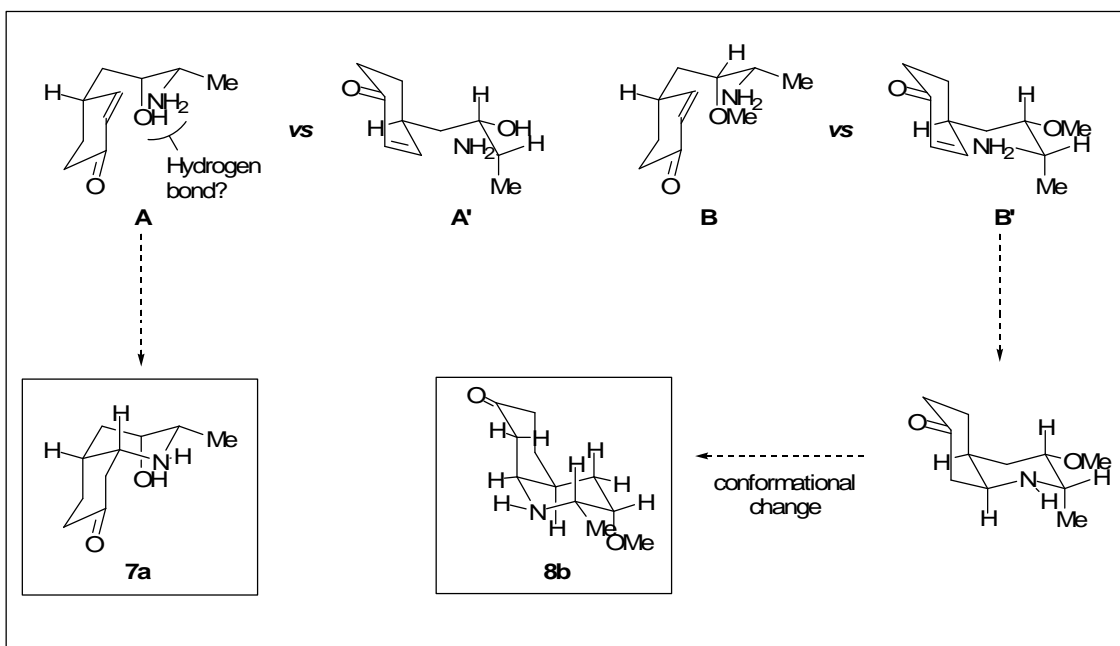
Así, **4a** se desprotonó con hidruro sódico y trató con yoduro de metilo en THF en un tubo cerrado durante 48 h, de manera que se obtuvo **4b** con 90% de rendimiento.

El anisol **4b** se sometió al mismo protocolo realizado sobre **4a**. Tras el triple proceso de la desbencilación, reducción de Birch y aminociclación, en esta serie se obtuvo una mezcla 1:2.3 de las decahidroquinolonas *cis* **7b** y **8b**, las cuales solo se pudieron separar parcialmente por cromatografía en columna. Tampoco en esta serie se observó la presencia de isómeros *trans*.

Los datos espectroscópicos de los compuestos nos permitieron determinar sus configuraciones y conformaciones.

El hecho de proteger el hidroxilo en forma de éter metílico había hecho, pues, invertir la diastereoselectividad del proceso.

4.4 INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

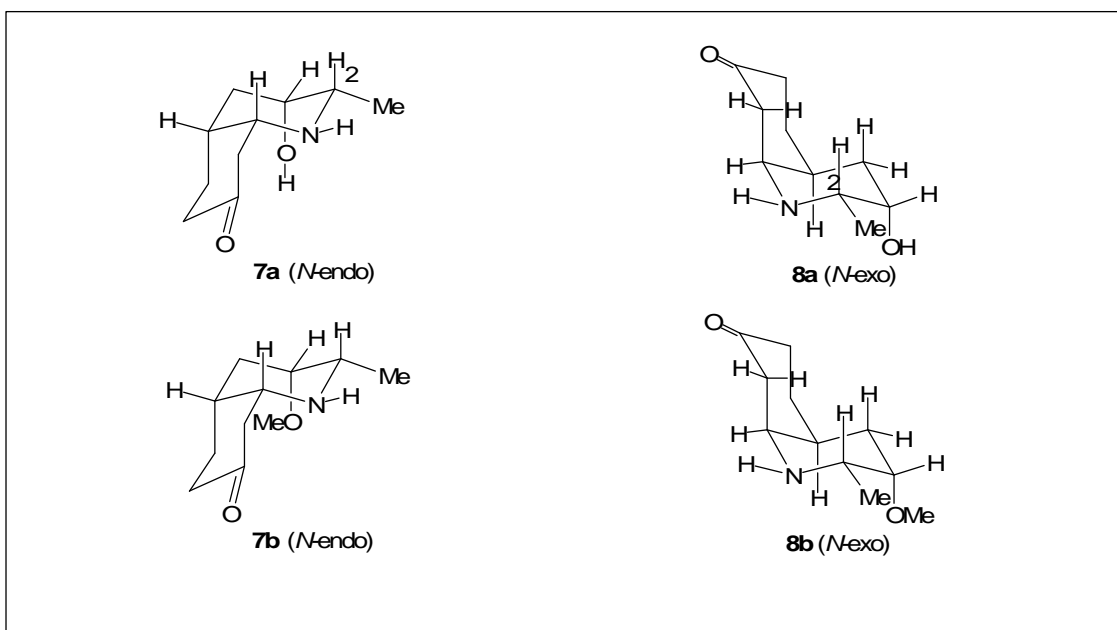


La estereoselectividad *cis* en ambos procesos de ciclación es un resultado consistente con el obtenido por Momose y col. en las series racemicas, donde en un proceso 6-exo hay preferencia tanto estéricas como electrónicas por el ataque nucleófilo pseudoaxial sobre la ciclohexenona.

El hecho de que la configuración de C-4a y de C-8a venga controlada por la función hidroxilo se puede justificar en base a la presencia de un puente de hidrógeno que favoreciese, en el caso del hidroxilo libre, la formación de la enona **A** vs **A'**, las cuales pueden equilibrarse por un proceso de tautomería a través del correspondiente dienol éter. En cambio, para la serie con el hidroxilo protegido, donde no es posible la formación de puentes de hidrogeno, los factores estéricos cobran más peso (interacción 1,3 diaxial entre los enlaces C3-OMe y C4a-C5) para favorecer la formación de **B'** vs **B**.

De esta manera la adición conjugada intramolecular sobre **A** proporciona mayoritariamente la decahidroquinolina **7a** y sobre **B'** la decahidroquinolina **8b**.

4.5 ESTUDIOS DE RMN DE LAS DECAHIDROQUINOLONAS 7 Y 8



Las decahidroquinolonas mostraron la conformación preferida del tipo *N*-endo para **7a** y **7b** y del tipo *N*-exo para **8a** y **8b** de acuerdo con la elucidación llevada a cabo mediante el estudio de sus espectros de RMN bidimensionales (COSY y HSQC). Las decahidroquinolonas **7** (**a** y **b**) y **8** (**a** y **b**) se diferencian claramente por dos características de sus espectros de RMN⁷⁹: a) el desplazamiento químico del protón H-2, que aparece más desapantallado en los compuestos *N*-exo (δ 3.1) que en los *N*-endo (δ 2.8) debido a la compresión que ejerce sobre este protón el enlace C8-C8a, el cual mantiene una relación 1,3-diaxial en los isómeros con conformación *N*-exo; b) El desplazamiento químico de ¹³C de C-2 aparece más apantallado (aprox. 10 ppm) en los compuestos *N*-exo, al igual que sucede con los desplazamientos de C-4, C-6 y C-8 que también aparecen a campos más altos para la misma serie.

La conformación de **7a** se determinó en base a las señales de RMN de protón correspondientes a C-8, que aparecen para H-8ax como dd ($J = 14.6, 5.6$ Hz), lo cual implica que H-8a se encuentra en una disposición ecuatorial. Para el metoxi derivado **7b** se observa el mismo patrón de señales.

La configuración absoluta de **7a** se determinó en base a: a) Las constantes de acoplamiento de H-2 (qd, $J = 6.6$ Hz y 5.6 Hz) y de H-3 (q, $J = 2.4$ Hz), que

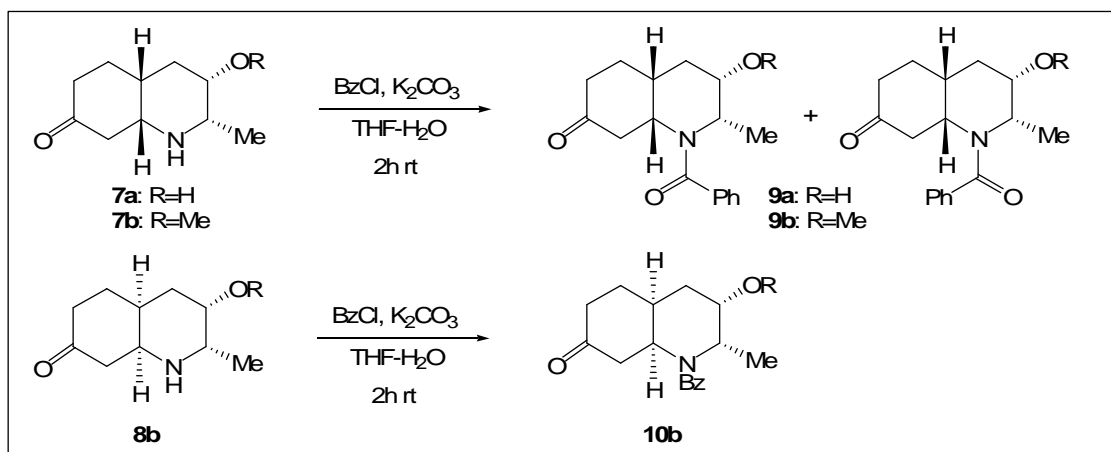
⁷⁹ Para estudios de RMN en *cis*-decahidroquinolonas, véase ref. 49.

fijan el metilo en C-2 y el hidroxilo en C-3 en una disposición ecuatorial y axial respectivamente; b) La multiplicidad de H-8a (singulete ancho) implica una disposición ecuatorial, lo cual descarta no sólo una fusión *trans* sino que también, teniendo en cuenta la conformación preferida, implica que la configuración de C-8a es *R*.

Para el compuesto mayoritario en la serie metoxi, **8b**, el protón H-8a se encuentra en disposición axial por lo que se acopla fuertemente con el protón axial adyacente H-8ax, y por lo tanto aparece como doblete ($J = 10.4$ Hz) de tripletes ($J = 4.8$ Hz) centrado en δ 3.43.

Así, la conformación silla-silla con el nitrógeno sustituyendo en disposición axial el anillo carbocíclico es la de menor energía para **7a**, mientras que para **8b** la conformación de menor energía es la de tipo silla-silla con el nitrógeno sustituyendo el anillo carbocíclico en disposición ecuatorial.

4.6 PROTECCIÓN DEL GRUPO AMINO

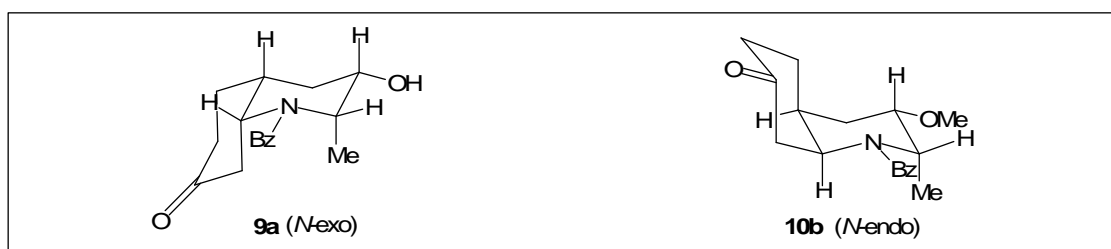


En el estadio final del trabajo experimental de esta Tesis se decidió llevar a cabo la benzoilación de las decahidroquinolonas, ya que tanto **7a** como **8b** pueden considerarse como intermedios avanzados para la síntesis de lepadinas, y para cuyo fin la siguiente etapa sintética debería ser la oxidación de la cetona en C-7 a la correspondiente enona, lo que requiere forzosamente la protección del grupo amino.

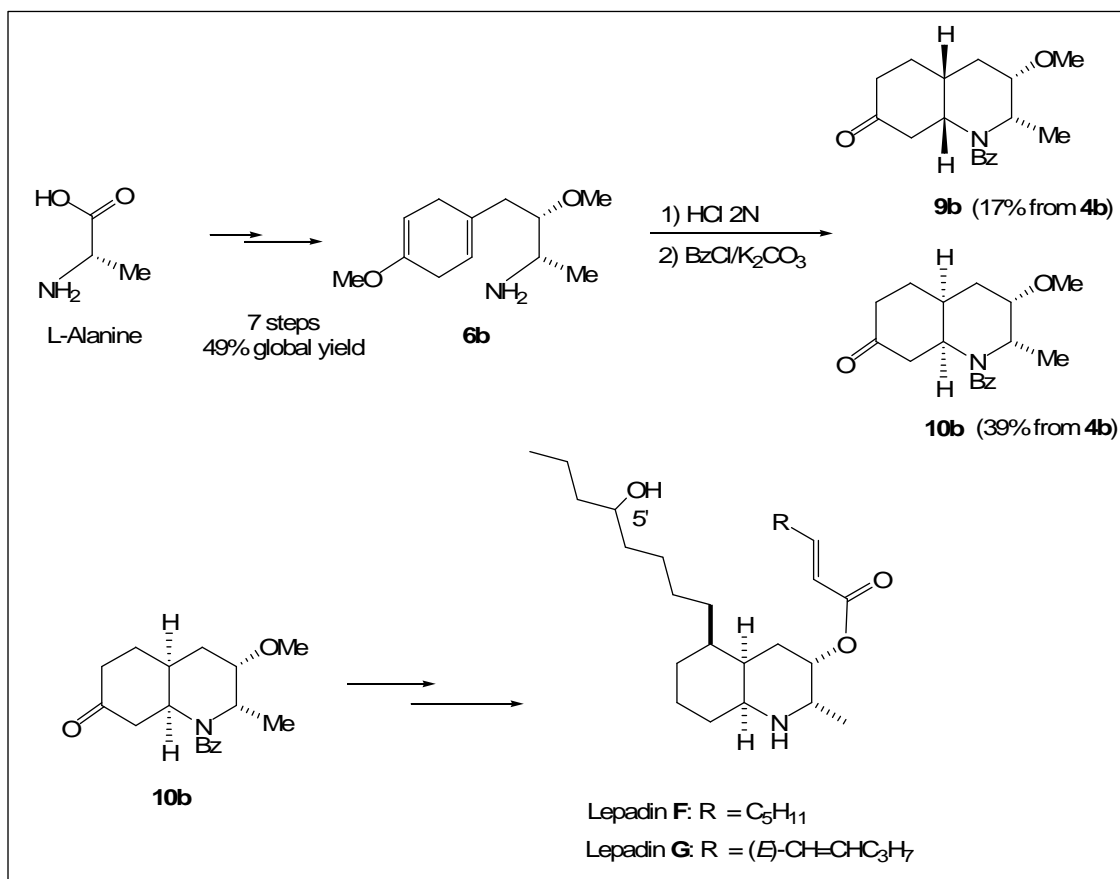
Al tratar las decahidroquinolonas **7a**, **7b** y **8b** con cloruro de benzoilo y carbonato potásico en medio THF- H_2O (condiciones de Schotten-Baumann) durante 2 h a temperatura ambiente se obtuvieron las correspondientes amidas **9a**, **9b** y **10b** con rendimientos cuantitativos en todos los casos.

Curiosamente, los *N*-benzoil derivados **9a** y **10b** muestran una conformación preferida diferente a sus precursores **7a** y **8b**, respectivamente, como ya se había observado en intermedios sintéticos en la síntesis de lepadinas⁹⁻¹¹ cuando el grupo amino es transformado en carbamato o amida.

Los espectros de los compuestos **9** son de gran complejidad debido a la presencia de los dos rotámeros, consecuencia de la rotación restringida del enlace amido, en una relación 1:1. Por el contrario el compuesto **10b** muestra una única conformación preferida.



4.7 CICLACIÓN-BENZOILACION “ONE-POT”



Por último, se optimizó la síntesis del compuesto **10b**, sin duda el de mayor proyección sintética de los preparados en esta Tesis, al menos en el campo de la síntesis de lepadinas. A fin de obviar la etapa de purificación de la amina secundaria, se llevó a cabo el proceso de aminociclación y subsiguiente protección en un proceso “one-pot”.

Así, el dihidroanisol **6b** se trató con ácido clorhídrico 2N a 75 °C durante 3 h y pasado este tiempo el medio de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se basificó con carbonato potásico. Entonces se añadió cloruro de benzoilo en THF y la mezcla se agitó durante 2 h. De esta manera se obtuvieron **9b** y **10b** con rendimientos del 17% y del 39% respectivamente desde **4b**.

El producto mayoritario en esta serie, **10b**, se obtiene con un buen rendimiento global (19% en 9 pasos desde la L-alanina) y ya contiene 4 de los 5 estereocentros presentes en las Lepadinas F y G, únicas de su familia que no han sido sintetizadas todavía.

4.8 CONCLUSIONES

Se ha establecido la primera síntesis de *cis*-decahidroquinolonas enantiopuras mediante un proceso de adición intramolecular de un grupo amino sobre una ciclohexenona.

Dependiendo de si la función hidroxilo está libre o protegida se accede selectivamente a las decahidroquinolinas *cis* 2*S*,3*S*,4*aR*,8*aR* o 2*S*,3*S*,4*aS*,8*aS*, respectivamente, las cuales podrían permitir en un futuro el acceso a las lepadinas A, B y C o F y G, respectivamente, siendo estas últimas las de mayor interés al ser las únicas que no han sido sintetizadas hasta el momento.

Se ha optimizado la preparación de la decahidroquinolina protegida **10b**, con estereoquímica *S* en todos sus estereocentros, mediante un proceso one-pot de aminociclación y benzoilación.