

# 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

## 3 REACCIONES DE EXPANSIÓN DE CICLO

J. Org. Chem. 2006, 71, 0000.

## 3.1 INTRODUCCIÓN

## Estrategia sintética:



A la vista de los resultados obtenidos, nos planteamos una nueva vía de obtención de *cis*-decahidroquinolinas. Dicha vía sería estereoespecífica, de manera que la configuración de los estereocentros ya vendría fijada previamente por los precursores de los productos.

Esto seria posible a partir de octahidroindoles enantiopuros mediante una reacción de expansión de ciclo.



La reacción de expansión de ciclo (RER, ring expansion rearrangement) es la extensión en sistemas azacíclicos del reagrupamiento estereoespecífico vía sales de aziridinio intermedias observado por primera vez en  $\beta$ -cloroaminas en 1947<sup>52</sup>.

Dicha reacción se ha aplicado previamente tanto en aminas monocíclicas<sup>53</sup> como bicíclicas<sup>54</sup>, siendo la reacción clave en la síntesis de diversos productos naturales<sup>55</sup>, pero no tiene precedentes en octahidroindoles.

 <sup>&</sup>lt;sup>52</sup> Para una revisión de síntesis de compuestos nitrogenados de seis miembros via intermedios tipo aziridinio, véase: Cossy, J.; Gomez Pardo, D. *Chemtracts* 2002, *15*, 579-605.
 <sup>53</sup> Azetidinas: Couty, F.; Durrat, F.; Prim, D. *Tetrahedron Lett.* 2003, *44*, 5209-5212. Pirrolidinas:

<sup>&</sup>lt;sup>53</sup> Azetidinas: Couty, F.; Durrat, F.; Prim, D. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 5209-5212. Pirrolidinas:
(a) Cossy, J.; Dumas, C.; Michel, P.; Gomez Pardo D. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 549-552. (b)
Hammer, C. F.; Weber, J. D. *Tetrahedron* 1981, 37, 2173-2180. (c) Calvez, O.; Chiaroni, A.; Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 9447-9450. (d) Lee, J.; Hoang, T.; Lewis, S.; Weisman, S. A.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6223-6225. (e) Chang, M.-Y.; Chen, C.-Y.; Tasi, M.-R.; Tseng, T.-W.; Chang, N.-C. *Synthesis* 2004, 840-846. (f) Mino, T.; Saito, A.; Tanaka, Y.; Hasegawa, S.; Sato, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 1937-1940. (g) Cossy, J.; Dumas, C.; Gomez Pardo, D. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 1693-1699. Pirrolinas: Turner, P. G.; Donohoe, T. J.; Cousins, R. P. C. *Chem. Commun.* 2004, 1422-1423. Piperidinas: Chong, H.-S.; Ganguly, B.; Broker, G. A.; Rogers, R. D.; Brechbiel, M. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans* 1 2002, 2080-2086.

<sup>&</sup>lt;sup>54</sup> 2-azabiciclo[3.3.0]octanos: Wilken, J.; Kossenjans, M.; Saak, W.; Haase, D.; Pohl, S.; Martens, J. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 573-579. 1-azabiciclo[2.2.2]octanos: Róper, S.; Frackenpohl, J.; Schrake, O.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1661-1664. Indolicidinas: Verhelst, S. H. L.; Paez Martinez, B.; Timmer, M. S. M.; Lodder, G.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9598-9603. Indolinas: Ori, M.; Toda, N.; Takami, K.; Tago, K.; Kogen, H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2075-2104. Hexahidropirrolo[3.4.-d]isoxazoles: Deyine, A.; Delcroix, J.-M.; Langlois, N. *Heterocycles* **2004**, *64*, 207-214.

<sup>&</sup>lt;sup>55</sup> Para aplicaciones en síntesis de productos naturales, véase: (a) Harding, K. E.; Burks, S. R. J. Org. Chem. **1984**, 49, 40-44. (b) Kuehne, M. E.; Podhorez, D. E. J. Org. Chem. **1985**, 50, 924-929. (c) Williams, D. R.; Osterhout, M. H.; McGill, J. M. Tetrahedron Lett. **1989**, 30, 1331-1334. (d) Morimoto, Y.; Shirahama, H. Tetrahedron **1996**, 52, 10631-10652 (e) Cossy, J.; Mirguet, O.; Gomez Pardo, D. Synlett **2001**, 1575-1577. (f) Ori, M.; Toda, N.; Takami, K.; Tago, K.; Kogen, H. Angew. Chem., Int. Ed. **2003**, 42, 2540-2543. Para aplicaciones en síntesis de agentes terapéuticos, véase: (a) Cossy, J.; Mirguet, O.; Gomez Pardo, D. Bioorg. Med. Chem. Lett. **1997**, 7, 1343-1346. (b) Cossy, J.; Mirguet, O.; Gomez Pardo, D.; Desmurs, J.-R. Tetrahedron Lett. **2001**, 42, 5705-5707 (c) Cossy, J.; Mirguet, O.; Gomez Pardo, D.; Desmurs, J.-R. Eur. J. Org. Chem. **2002**, 3543-3551. (d) Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Karoyan, P.; Cossy, J. Synlett. **2005**, 1170-1172.

Nos propusimos ensayar la aplicación de la reacción de expansión de ciclo sobre derivados de los *cis*-octahidroindoles *exo* **1** y *endo* **2**, obtenidos previamente en nuestro laboratorio a partir de la *O*-metiltirosina en tres pasos.



En efecto, la aminociclación en medio ácido (HCI-MeOH) del dihidroanisol resultante de la reducción de Birch de la O-metiltirosina, seguida de *N*-bencilación proporciona una mezcla diastereomérica en proporción 1:1.8 de las octahidroindolonas **1** y **2** respectivamente, que como se ha comentado en la introducción han sido utilizadas para la síntesis total de diversas aeruginosinas.

1 y 2 podrían, mediante una serie de transformaciones funcionales, proporcionar los alcoholes de partida que permitirían obtener a través la reacción de expansión de ciclo las decahidroquinolinas deseadas de forma estereoespecífica, conteniendo ya cuatro de los cinco estereocentros de las lepadinas.

Para alcanzar la síntesis total de las mismas finalmente sería necesaria la introducción regioselectiva de una insaturación en la cetona para poder incorporar el sustituyente en C-5 mediante una adición conjugada y posterior reducción del carbonilo. (Ver estrategia sintética en la pág. 41)

43

La versatibilidad sintética de las octahidroindolonas **1** y **2** facilitaría una entrada general a todas las lepadinas, según el esquema adjunto, en caso de que las reacciones de expansión de ciclo proporcionasen los productos esperados.



## 3.2 REACCIÓN DE EXPANSIÓN DE CICLO. PRECEDENTES

Como se ha comentado anteriormente, la reacción de expansión de ciclo ha sido ampliamente utilizada en la obtención de aminas tanto monocíclicas como bicíclicas, si bien el estudio más exhaustivo ha sido el realizado en la obtención de piperidinas a partir de pirrolidinas mediante dicha reacción.

En la mayoría de los casos el grupo saliente es un cloruro o un trifluoroacetato, y es este mismo grupo el que actua como nucleófilo para abrir nuevamente el aziridinio, por lo que la reacción es reversible y el producto obtenido es el de control termodinámico.



Si por el contrario se introduce un nucleófilo distinto al grupo saliente, se trabaja en unas condiciones que eviten el ataque competitivo de este último y así consecuentemente la equilibración del sistema, la reacción se convierte en irreversible y el/los productos obtenidos son entonces los de control cinético.



Como ejemplos comparativos de ambos casos podemos destacar por un lado la obtención de la piperidina 2-fenil-3-hidroxi-disustituida I por parte de Cossy y col. en condiciones termodinámicas<sup>539</sup>, la cual se obtuvo con un exceso enantiomérico del 95% al tratar la pirrolidina **A** con anhídrido trifluoroacético/trietilamina a reflujo durante 48 h y posterior hidrólisis con hidróxido de sodio, y por el otro la obtención de la piperidina II en condiciones cinéticas<sup>53d</sup> por parte de Lee y col., la cual se obtuvo exclusivamente al tratar la pirrolidina **B** con cloruro de mesilo/trietilamina a -20 °C en primer lugar para formar el aziridinio, y posteriormente con acetato de tetrabutilamonio para abrirlo. El acetato resultante fue hidrolizado finalmente con hidróxido de sodio para proporcionar la piperidina 2-fenil-3-hidroxi-disustituida deseada.



Cabe comentar que estos ejemplos son de los pocos precedentes que existen para la aplicación de la reacción de expansión de ciclo sobre alcoholes secundarios y éstos son siempre del tipo bencílico.

## 3.3 PREPARACIÓN DE LOS MATERIALES DE PARTIDA



#### 3.3.1 Preparación de los alcoholes primarios

A la vista de los pocos ejemplos existentes de reacciones de expansión de ciclo sobre alcoholes secundarios, y teniendo en cuenta que para biciclos, exceptuando algún caso, básicamente se había ensayado la reacción sobre alcoholes primarios y que no existían precedentes en octahidroindoles, se consideró oportuno ensayar en un primer estadio las reacciones de expansión de ciclo sobre un sistema más sencillo que el requerido para obtener decahidroquinolinas 2-metil-3-hidroxisustituidas, por lo que se prepararon los 2-hidroximetiloctahidroindoles **5** y **6**.

Así, **1** y **2** se trataron con etilenglicol para proteger el carbonilo y la función éster se redujo a alcohol primario con borohidruro de litio, de manera que se obtuvieron **5** y **6** con buenos rendimientos para las dos series.

47



### 3.3.2 Preparación de los alcoholes secundarios

Para la obtención de los alcoholes secundarios, los ésteres **3** y **4** previamente obtenidos tras la protección del grupo carbonilo en **1** y **2**, se transformaron en las cetonas **7** y **8** vía la correspondiente amida de Weinreb<sup>56</sup>. Dichas cetonas fueron reducidas con borohidruro de sodio en el seno de metanol a -20 °C para proporcionar una mezcla de los alcoholes secundarios **9a** y **10a** (1.2:1) para la serie *endo* y **11a** y **12a** (1.7:1) para la serie *exo*. En este punto la optimización de la diastereoselectividad en la reducción no era prioritaria ya que interesaba disponer de todos los isómeros para estudiar la reacción de expansión de ciclo.

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup> Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461-5464.

De todas formas se realizó un pequeño estudio de diferentes condiciones de reducción sobre la serie *endo*. (Ver tabla adjunta)

Ex	Agente reductor	Aditivo	Disolvente	Т	t	Rendimiento	9a : 10a
1	NaBH <sub>4</sub>	-	MeOH	-20 °C	6 h	99 %	1.2:1
2	NaBH <sub>4</sub>	CeCl <sub>3</sub>	MeOH	- 20 °C	2 h	99 %	1:1.3
3	LS-Selectride <sup>®</sup>	-	THF	-78 °C	4 h	60 %	1:19

Así, cuando la reducción de la cetona **7** se realizó con borohidruro de sodio en metanol a -20 °C en presencia de tricloruro de cerio<sup>57</sup> la diastereoselectividad se invirtió ligeramente a favor del isómero **10a**.

Al utilizar LS-Selectride<sup>®</sup> como agente reductor se obtuvo casi exclusivamente el isómero **10a**.

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup> Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4187-4189.

### 3.4 REACCIONES DE EXPANSIÓN DE CICLO



#### 3.4.1 Condiciones termodinámicas

Se ensayaron en primer lugar las reacciones de expansión de ciclo sobre los alcoholes primarios. Las condiciones escogidas fueron las utilizadas por Cossy y col. Así, **5** se trató con anhídrido trifluoroacético a -78 °C en THF seguido de la adición de trietilamina. La reacción se agitó entonces a reflujo durante 20 h. De esta manera, después de hidrolizar con una disolución acuosa de hidróxido de sodio se obtuvo la decahidroquinolina **13** con un 77% de rendimiento.

De la misma manera, al aplicar el protocolo descrito sobre el alcohol 6 se obtuvo la decahidroquinolina 14 con un 82%.

Los datos de RMN de los productos verificaron que la configuración en C-3 en ambos casos era *R*, lo que confirmaba que la reacción se produce según el mecanismo descrito en la pág 42 (se produce inversión de configuración durante el ataque nucleofílico sobre C-2 del aziridinio).

De esta manera se habían obtenido por primera vez decahidroquinolinas a partir de octahidroindoles a través de una reacción de expansión de ciclo en condiciones termodinámicas.



Cuando intentamos aplicar la misma metodología sobre los alcoholes secundarios los resultados fueron infructuosos. En todos los casos se recuperó el material de partida o productos de degradación, incluso al forzar las condiciones aumentando el numero de equivalentes de trifluoroacético y/o trietilamina, los tiempos y la temperatura de reacción<sup>58</sup>.

Se creyó oportuno entonces ensayar la reacción de expansión de ciclo sobre los cloruros secundarios **9b-12b**, siguiendo nuevamente la metodología descrita por Cossy y col. de expansión de ciclo para cloruros<sup>53g</sup>, por lo que los alcoholes **9a-12a** fueron convertidos en sus correspondientes cloruros por tratamiento con cloruro de mesilo/trietilamina en THF y calentados a reflujo durante 4 h. Tampoco en estos casos se observó la formación de productos expansionados<sup>59</sup> sino que se recuperaba el cloruro de partida.

Por último se repitieron las reacciones en un reactor de microondas pero tampoco entonces se obtuvieron los productos expansionados deseados.

<sup>&</sup>lt;sup>58</sup> En una ocasión se obtuvo el producto de expansión de **11a**, la decahidroquinolina **15**, pero solo con un 5% de rendimiento y no fue posible reproducir el resultado.



<sup>&</sup>lt;sup>59</sup> Sólo para el cloruro **9b** se observaron en los espectros de RMN las señales correspondientes al producto expansionado **16** conjuntamente con las del material de partida.





#### 3.4.2 Condiciones cinéticas

No había sido posible, pues, obtener decahidroquinolinas 2,3-disustituidas a partir de octahidroindoles en condiciones termodinámicas, lo cual podía ser debido a dos razones; a) que para este tipo de compuestos no fuese posible la formación del aziridinio<sup>60</sup>, o b) que sí se diese la reacción según el mecanismo descrito pero los productos termodinámicamente más estables fuesen, contrariamente a lo sucedido en los precedentes y en los alcoholes primarios **5** y **6**, los octahidroindoles no expansionados. El hecho de haber obtenido puntualmente algún producto expansionado apoyaba la segunda hipótesis, por lo que se decidió entonces ensayar la reacción en condiciones cinéticas.

Los cloruros **9b-12b** se calentaron a reflujo durante 4 h en presencia de acetato de plata. De esta manera la plata captaría el cloruro y sería el acetato el único nucleofilo presente en el medio, convirtiendo así la reacción en irreversible.

<sup>&</sup>lt;sup>60</sup> No se hallaba descrito ningún caso de expansión de ciclo para alcoholes secundarios metil sustituidos.

Se obtuvieron entonces los productos expansionados **17-20** en proporciones variables en forma de mezclas con los acetatos no expansionados **9c-12c**. Cabe comentar que **20** solo se observó en el espectro de GC/MS. El mejor resultado fue para el cloruro **9b**, el único en el cual el producto expansionado **17** era el mayoritario (46%).

En este punto hay que hacer constar que la configuración en C-1' de los alcoholes 9a-12a previamente sintetizados no fue inequívocamente asignada hasta entonces elucidación de la estereoquímica por de las decahidroquinolinas obtenidas. Para comprobar que la configuración en C-1' de los acetatos no expansionados obtenidos conjuntamente con los productos de expansión era idéntica a la de los alcoholes de partida se trató un diastereoisómero de cada serie (**10a** y **11a**) con anhídrido acético en presencia de cantidades catalíticas de DMAP en el seno de piridina de manera que se obtuvieron los acetatos 10c y 11c esperados, idénticos a los obtenidos en las condiciones cinéticas de expansión de ciclo comentadas.



Procedimos a intentar optimizar la reacción en condiciones cinéticas. Así, se partió de los alcoholes **9a-12a**, los cuales se trataron con cloruro de mesilo/trietilamina a –20 °C durante 1 h para formar el aziridinio. Estaba descrito<sup>53d</sup> que a esta temperatura no se produce la obertura del mismo por parte del cloruro. Se adicionó entonces acetato de plata y se dejó evolucionar la reacción hasta temperatura ambiente durante 1 h más. Al trabajar a

temperaturas más bajas se pretendía aumentar la proporción de los productos expansionados, termodinámicamente desfavorecidos.

En estas condiciones la decahidroquinolina **17** aumentó su rendimiento a un 54%. También se observó un aumento de proporción considerable para **18** (31%). Para la serie *exo* (**19-20**) no se observó mejoría en los resultados.

Los resultados obtenidos en la serie *endo* son consistentes con el hecho de que para la obtención de la decahidroquinolina **17**, el aziridinio se forma y se abre sin ningun impedimento estérico gracias a la relación antiperiplanar entre el metilo y el enlace C(2)-C(3).



En cambio, para la serie *exo* no acaba de quedar claro porque se obtienen tan bajos rendimientos de producto expansionado, si bien el estado de transición entre **12a** y **20** es el de mayor impedimento estérico de los cuatro.

### 3.5 ESTUDIOS DE RMN DE LAS DECAHIDROQUINOLINAS 13-19



Los datos de RMN de los productos de expansión permitieron asignar su conformación y estereoquímica. Todas las decahidroquinolinas obtenidas mostraron la misma conformación preferida, la del tipo *N*-exo<sup>61</sup>. En todos los productos las señales correspondientes a H-4a y H-8a muestran una disposición axial y ecuatorial respectivamente, con respecto al anillo nitrogenado. Los espectros verificaron también la estereoquímica en C-2 y C-3 consistente con el mecanismo de expansión anteriormente descrito.

Se había accedido así por primera vez a decahidroquinolinas 2,3 disustituidas mediante una reacción estereoespecífica de expansión de ciclo trabajando en condiciones cinéticas.

<sup>&</sup>lt;sup>61</sup> Para estudios de RMN de decahidroquinolinas veáse ref. 49.

# 3.6 PRUEBA PARA COMPROBAR LA MAYOR ESTABILIDAD TERMODINÁMICA DE 9-12 FRENTE A 17-20



Para demostrar la hipótesis de que los octahidroindoles **9-12** son más estables termodinámicamente que las decahidroquinolinas **17-20** se realizó la siguiente prueba: Se preparó la decahidroquinolina **21** a partir de **9a** siguiendo el mismo protocolo de obtención de **17** pero utilizando como nucleófilo trifluoroacetato de plata<sup>62</sup>. Se obtuvo así **21** con un 58% después de saponificar el trifluoroacetato resultante.

A su vez, la decahidroquinolina **21** se sometió a las condiciones de reacción de control termodinámico y al cabo de 8 h a reflujo e hidrólisis básica se obtuvo el octahidroindol **9a** como único producto.

Se había demostrado así que los octahidroindoles estudiados son más estables termodinámicamente que las correspondientes decahidroquinolinas.

<sup>&</sup>lt;sup>62</sup> Se ensayó la reacción en las condiciones establecidas con trifluoroacetato de plata sobre los cuatro octahidroindoles **9a-12a**, pero solo para **9a** se obtuvo una mayor proporción del producto expansionado respecto al utilizar acetato de plata.

Asimismo, también se ensayó la reacción utilizando como nucleófilo acetato de tetrabutilamonio pero los resultados fueron más insatisfactorios todavía, obteniendo mezclas más complejas en las que las decahidroquinolinas **17-19** se observaban en una proporción baja.

### 3.7 CONCLUSIONES

Se ha accedido por primera vez a decahidroquinolinas a partir de octahidroindoles enantiopuros mediante una reacción de expansión de ciclo.

Las 3-hidroxidecahidroquinolinas **13** y **14** se han obtenido al tratar los octahidroindoles **5** y **6** con anhídrido trifluoroacético/trietilamina en condiciones de control termodinámico.

Las 2-metil-3-acetoxidecahidroquinolinas **17–20** se han obtenido por tratamiento de los alcoholes **9a-12a** con cloruro de mesilo/trietilamina-acetato de plata en condiciones de control cinético.

Se ha realizado un estudio para determinar la estabilidad termodinámica de los productos obtenidos.

Los mejores resultados desde el punto de vista sintético se han obtenido para la decahidroquinolina **17**, que lamentablemente es la única que no da acceso de manera directa a ninguna lepadina, si bien podría mediante una oxidación-reducción en C-3 convertirse en su estereisómero **19**, el cual sí contiene la estereoquímica adecuada para proporcionar las lepadinas F y G siguiendo la estrategia sintética comentada en la pág. 41.



También es digno de reseñar que las decahidroquinolinas **13** y **14** podrían ser de interés para la síntesis de otros tipos de alcaloides que contienen el núcleo de decahidroquinolina, tales como los reflejados en la página inicial de esta memoria. A título de ejemplo en la figura adjunta se muestra una posible aproximación sintética al alcaloide monoterpenoide pandolina.

