



UNIVERSITAT DE BARCELONA

U
B

FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y QUÍMICA TERAPÉUTICA

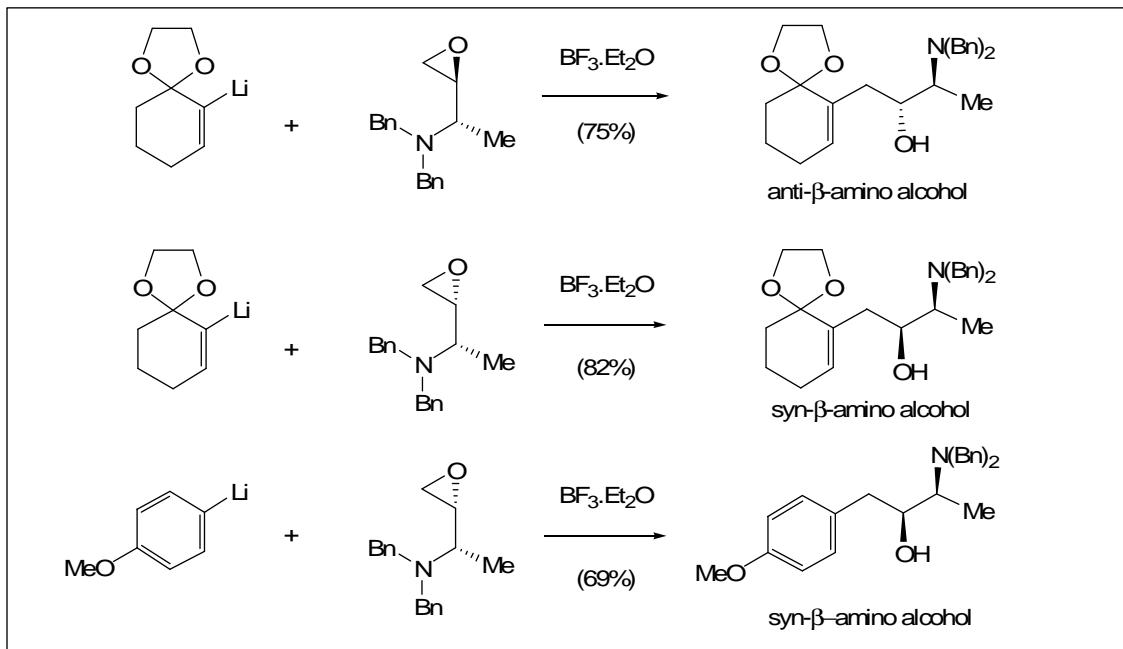
**SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE *cis*-DECAHIDROQUINOLINAS:
INTERMEDIOS AVANZADOS PARA EL ACCESO A LAS LEPADINAS**

MARISA MENA CERVIGÓN
2006

5. RESUMEN Y CONCLUSIONES. SUMMARY AND CONCLUSIONS

1. La reacción de adición de derivados vinil- y arillíticos con α -aminoalquilepóxidos en presencia de trifluoruro de boro eterado constituye un nuevo procedimiento de síntesis para *syn*- y *anti*- β -aminoalcoholes enantiopuros.

La reacción se ha establecido utilizando los isómeros *R* y *S* del (1'S)-(dibencilamino)etiloxirano y como nucleófilos el acetal de la 2-litiociclohexen-2-enona y el 4-metoxifenyllitio. Los rendimientos del acoplamiento están en el rango del 75%.

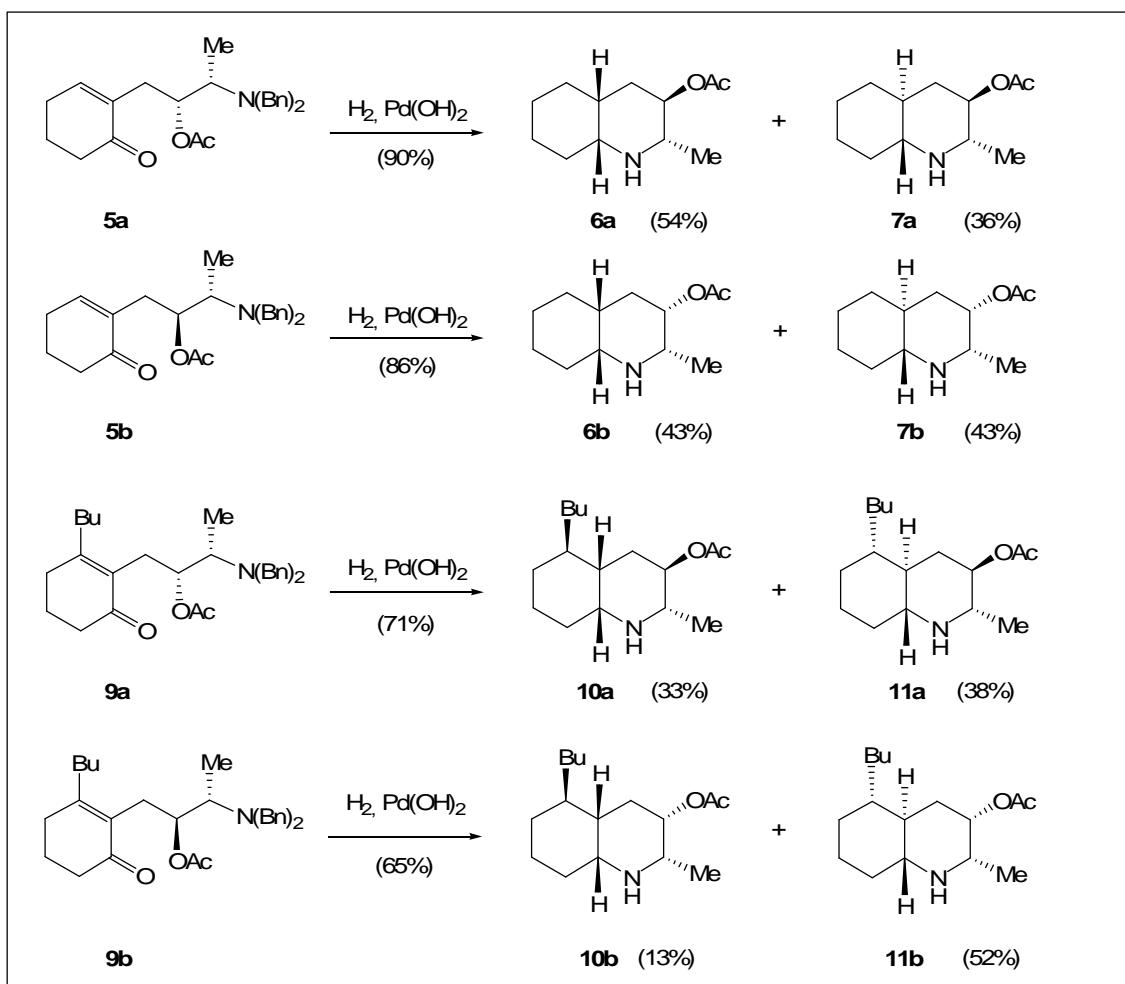


The coupling reaction between vinyl- and aryllithium derivatives and α -aminoalkylepoxides in the presence of boron trifluoride etherate constitutes a new synthetic procedure to achieve enantiopure *syn*- and *anti*- β -aminoalcohols.

The reaction was established using the *R* and *S* isomers of (1'S)-(dibenzylamino)ethyloxirane and, as nucleophiles, the ethylene acetal of 2-lithiumcyclohexen-2-enone and 4-methoxyphenyllithium. The coupling yields were about 75%.

2. La aminociclación reductora de α -(aminoalquil)ciclohexenonas conduce a la formación como productos mayoritarios de *cis*-decahidroquinolinas con los centros estereogénicos en C-2, C-3, C-4a y C-8a acordes con los presentes en las lepadinas. Por contra cuando la reacción se lleva a cabo sobre ciclohexenonas α,β -disustituidas, el curso del proceso proporciona mayoritariamente *trans*-decahidroquinolinas, e incluso en el moderado porcentaje de isómero *cis* aislado, la estereoquímica en C-5 no es adecuada para la síntesis de lepadinas. Este resultado estereoquímico, en el que después de un proceso de hidrogenación hay una relación *trans* entre los hidrógenos en C-4a y C-5 no es fácilmente interpretable, si bien existen algunos precedentes en la bibliografía.

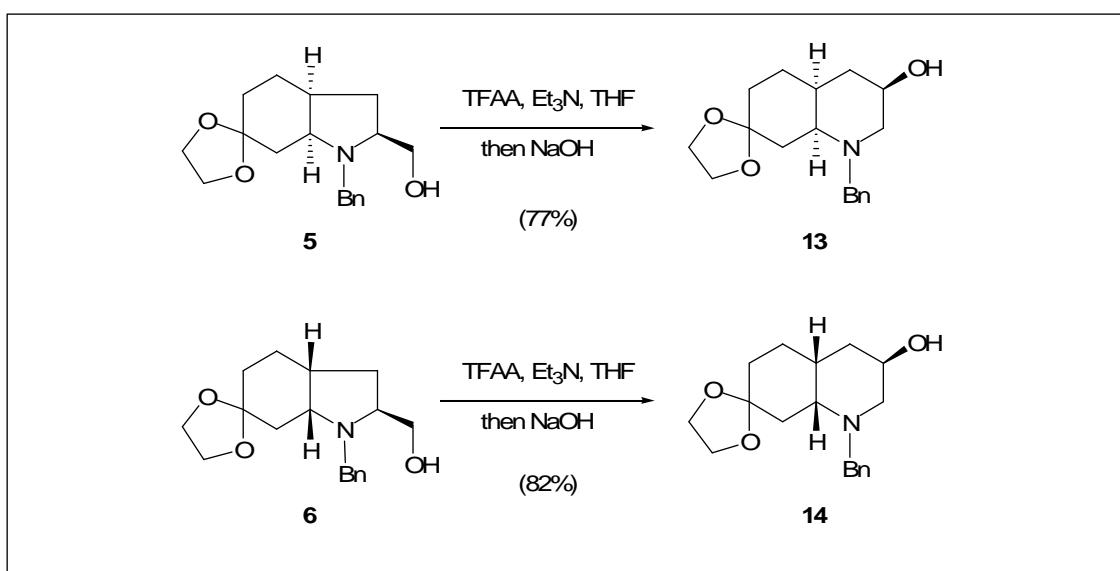
Otra conclusión que se deriva del simple análisis de los resultados es el hecho que en los compuestos en los cuales la relación del β -aminoalcohol (protegido en forma de acetato) es *anti* el porcentaje de isómero *cis* es mayor que cuando la relación es *syn*.



The reductive aminocyclization of α -(aminoalkyl)cyclohexenones gave *cis*-decahydroquinolines as the major products, with stereogenic centers (C-2, C-3, C-4a and C-8a) matching those found in lepadins. However, when the reaction was carried out using α,β -disubstituted cyclohexenones, the process evolved differently, *trans*-decahydroquinolines being the major compounds isolated, and even the few isolated *cis*-isomer showed the wrong configuration at C-5 for lepadin synthesis. This stereochemical result, in which there is a *trans*-relationship between the hydrogen atoms at C-4a and C-5 after a hydrogenation process, is not easy to understand, although there are some precedents in the literature.

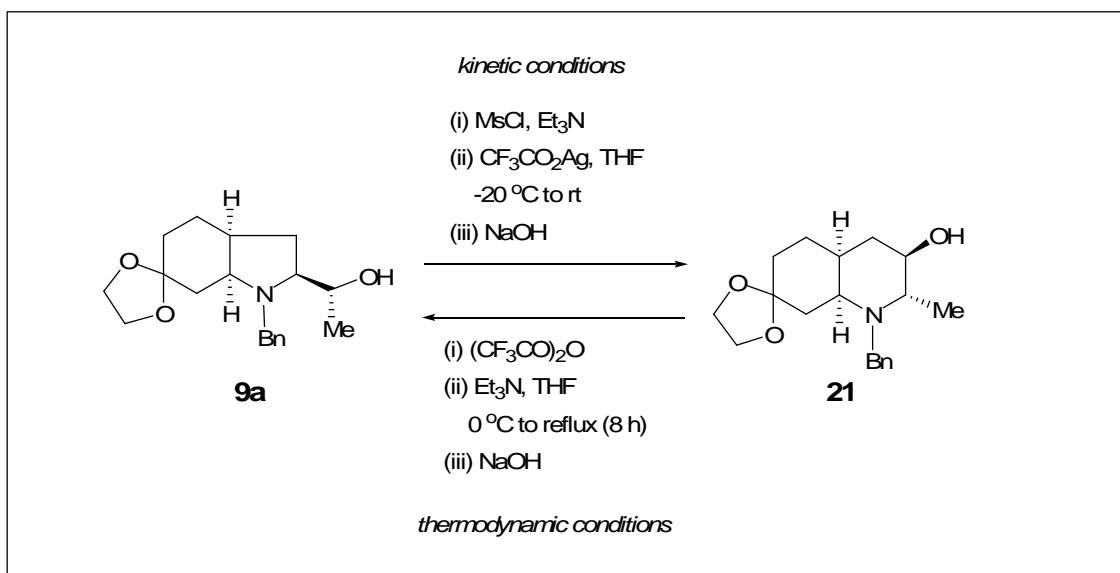
Another conclusion, drawn from a simple analysis of the results, is that the compounds with an *anti* β -aminoalcohol (protected as an acetate) in the side chain gave a higher percentage of *cis* isomers than those with a *syn* relationship.

3. La reacción de expansión de anillo descrita para sistemas nitrogenados cíclicos que incorporan un sustituyente hidroximetilo en la posición adyacente del átomo de nitrógeno permite la obtención de *cis*-decahidroquinolinas a partir de *cis*-octahidroindoles. La reacción es excelente para alcoholes primarios, pero en la serie de alcoholes secundarios estudiados sólo en un caso la reacción podría tener un interés sintético.



The ring enlargement reported for nitrogen-containing heterocycles incorporating a hydroxymethyl substituent in the position adjacent to the nitrogen atom has been used in the synthesis of *cis*-decahydroquinolines starting from octahydroindoles. Although very successful with primary alcohols, in the secondary alcohol series this reaction proved to be synthetically interesting in only one example.

En todo caso es de remarcar el estudio llevado a cabo en condiciones de control termodinámico y cinético de la reacción de expansión sobre α -hidroxietiloctahidroindoles que conduce a una conclusión sorprendente a priori: la mayor estabilidad de los sistemas de octahidroindol que los de decahidroquinolina cuando el patrón de sustituyentes es el explorado en esta Tesis.

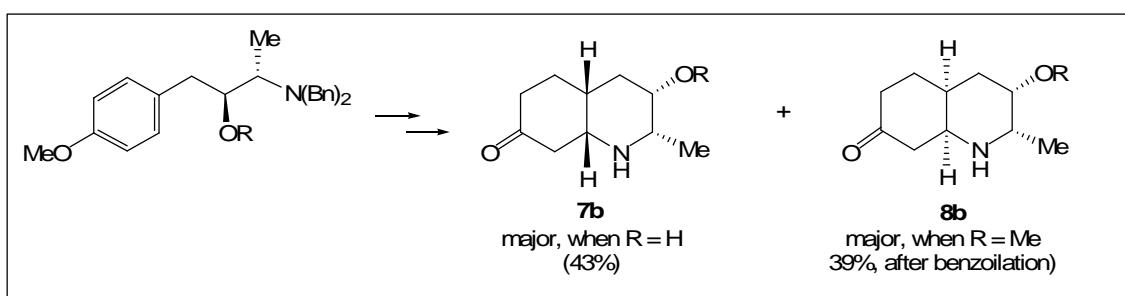


Nevertheless, the systematic study carried out under thermodynamic and kinetic conditions in this field is worth mentioning, since it led to a surprising conclusion: The stability of octahydroindoles was higher than that of decahydroquinolines when bearing the substitution pattern explored in this thesis.

4. La reacción de Birch de homotiraminas adecuadamente sustituidas proporciona dihidroanisoles en los que el grupo carbonilo latente del éter de enol permite no sólo la activación de su posición β que permitirá el cierre del sistema de decahidroquinolina sino que también a partir del mismo podrá intentarse la activación de la posición β' para ensayar la introducción de la cadena lateral en C-8 característica de las lepadinas.

La aminociclación 6-exo promovida por un medio ácido acuoso de 1-metil-2-hidroxi-3-(dihidrofenil)propanaminas ha permitido el desarrollo de un nuevo procedimiento de síntesis de *cis*-decahidroquinolinas enantiopuras en el que se genera el anillo nitrogenado de la decahidroquinolina mediante formación del enlace N(1)-C(8a). La aminociclación es estereoselectiva en tanto que sólo se aislan isómeros con fusión *cis*, fruto del ataque *anti* del grupo amino sobre la función enona. Por contra el grado de diastereoselección en cuanto al ataque por la cara *re* o *si* es moderado, si bien debe resaltarse que el grupo oxigenado de la cadena de la homotiramina juega un papel importante en la diastereoselección. Así en el compuesto con el grupo hidroxilo libre, el producto de tipo *N*-endo es el mayoritario, mientras que en el derivado metoxilado el isómero *N*-exo es el mayoritario en el proceso de ciclación.

Los productos que se obtienen en estos procesos presentan la funcionalización requerida para acceder a las lepadinas A-C en el caso de los isómeros *N*-endo (p.ej. **7a**), mientras que los isómeros *N*-exo (p.ej. **8b**) muestran una estereoquímica todo *cis* para los cuatro centros estereogénicos tal como sucede en las lepadinas F y G.

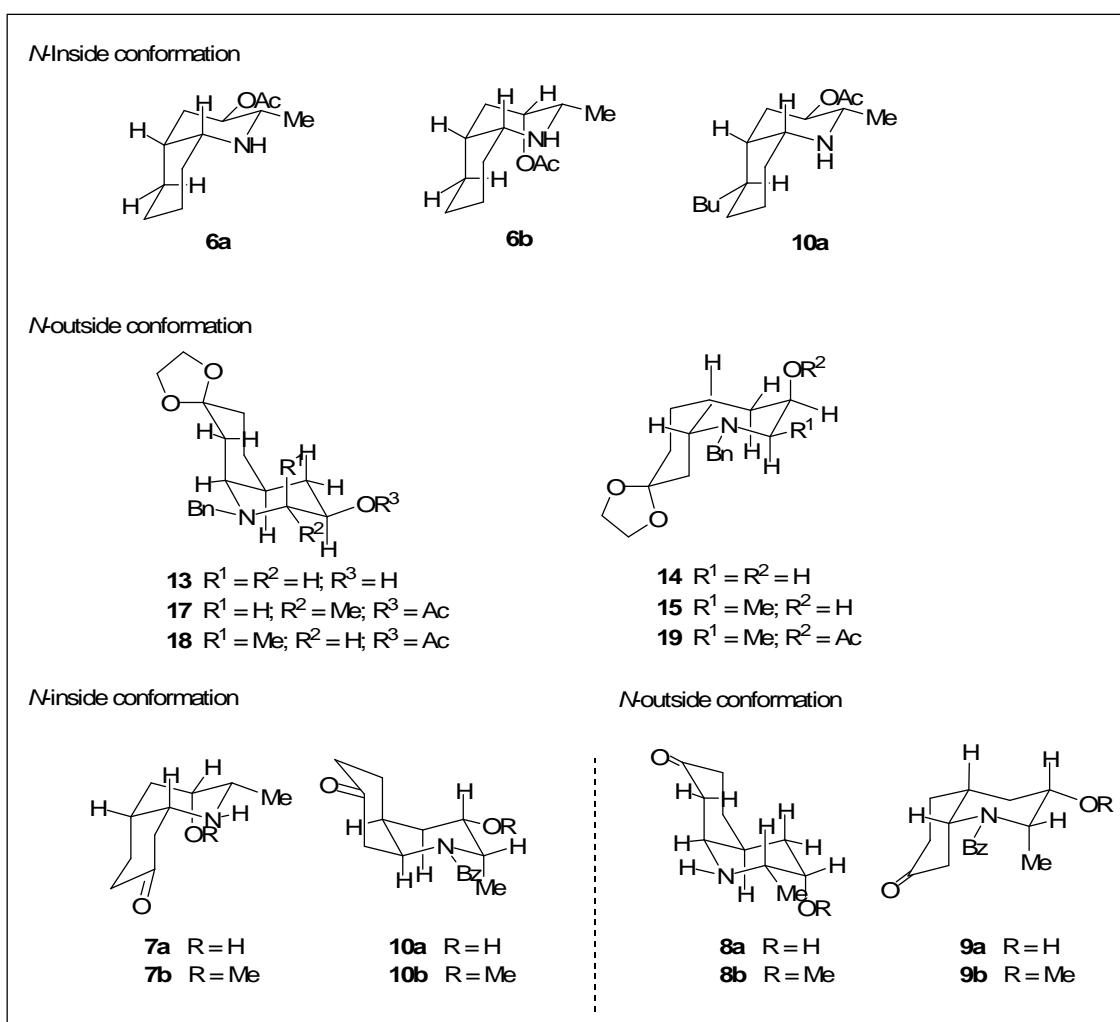


The Birch reaction of properly substituted homotyramines gives dihydroanisole derivatives in which the latent carbonyl of the enol ether allows the activation of its β position, permitting the ring closure of the decahydroquinoline system. Furthermore, after cyclisation, activating the β' position might enable the characteristic side chain of lepadines to be introduced at C-8.

The 6-exo aminocyclization, promoted by an aqueous acid medium, of 1-methyl-2-hydroxy-3-(dihydrophenyl)propanamines has allowed a new procedure for the synthesis of enantiopure *cis*-decahydroquinolines to be developed, in which the nitrogen-containing ring of decahydroquinoline is achieved by formation of the N(1)-C(8a) bond. This aminocyclization is stereoselective since only *cis* isomers were isolated. Their formation is in accordance with the stereochemical outcome observed in related cyclizations through a 6-exo process and with both the steric and electronic preference for a pseudo axial addition of the nucleophile species to the cyclohexenone moiety. In contrast, the diastereoselection in the generation of the stereogenic center at C(4a) is relatively low, although it is worth mentioning that the oxygenated function at the side chain of the homotyramine derivative is influential in the observed diastereoselection. Thus, when the hydroxyl is free, the *N*-endo compound is the major isomer formed, whereas when a methoxy group is present, the *N*-exo derivative becomes the major derivative in the cyclization process.

The compounds obtained in these processes have the required functionalization and stereochemistry to be considered as advanced building blocks for the synthesis of lepadins A-C starting from *N*-endo isomers (**7a**), whereas the *N*-exo isomers (p.ej. **8b**) show the same all-*cis* stereochemistry as lepadins F and G and could be considered as their precursors.

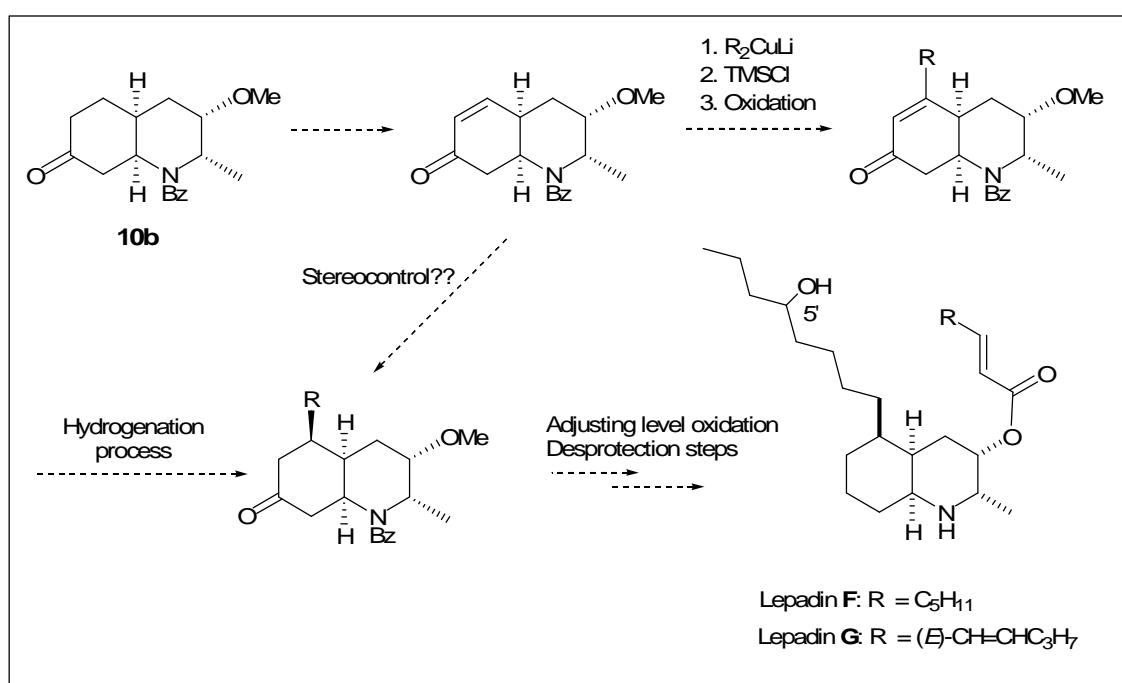
5. Se ha establecido la configuración absoluta y la conformación preferida para las dieciocho *cis*-decahidroquinolinas sintetizadas en este trabajo. La conformación preferida de la *cis*-decahidroquinolina es la “*N*-inside”. En los productos sintetizados se observa que la presencia de una agrupación acetálica en C-7 en sistemas *N*-bencílicos modifica esta preferencia conformacional, siendo en este caso la conformación “*N*-outside” la preferida. En los compuestos que incorporan el grupo cetónico libre en C-7 hay un delicado juego conformacional que en función de la configuración de los carbonos C4a y C8a, así como de la funcionalización del nitrógeno, decanta la preferencia conformacional hacia una u otra de las dos posibles conformaciones silla-silla.



In this work, the absolute configuration as well as the preferred conformation of all eighteen synthesized *cis*-decahydroquinolines has been established. The preferred conformation for the *cis*-decahydroquinoline itself is the “N-inside”. In the compounds synthesized here, it has been observed that the presence of an acetal group at C-7 in systems containing an N-benzyl substituent changed this conformational preference to “N-outside”. In compounds with a ketone group at C-7 the conformational behaviour corresponded to the configuration at C4a and C8a as well as the functionalization at the nitrogen atom, which shifted the preference to one or other of the two possible chair-chair conformations, as depicted in the figure.

6. Como conclusión final de este trabajo se propone una nueva vía para afrontar estereoselectivamente la síntesis total de las lepadinas F y G, que permitiera a su vez el establecimiento de su configuración absoluta.

En la figura adjunta se detalla la propuesta que parte de la *N*-benzoyldecahidroquinolina **10b** sintetizada mediante la reacción secuencial de reducción de Birch de una homotiramina enantiopura y la posterior aminociclación en medio ácido. La secuencia a desarrollar implicaría la oxidación regioselectiva del grupo carbonilo para generar la enona indicada. Posteriormente debería procederse a la adición conjugada con un cuprato que incorporase la cadena característica de las lepadinas F y G. Teniendo en cuenta que la adición se produciría probablemente por la misma cara en la que se encuentra el H-4a la estereoquímica resultante no sería la adecuada para los intereses sintéticos, consecuentemente la alternativa sería el atrapado del enolato resultante de la adición conjugada en forma de sililenoletéter que debería reoxidarse para obtener de nuevo la enona, que ahora estaría sustituida en su posición β (o sea en C-5). La hidrogenación de la misma generaría la estereoquímica adecuada por el mismo efecto de control estérico que tendría el carbono estereogénico en C-4a. El resto del proceso sería un ajuste en el grado de oxidación del compuesto y una serie de desprotecciones.



In conclusion, the result of this work is to propose a new synthetic pathway to stereoselectively achieve lepadins F and G, and thus clarify their absolute configuration.

As depicted in the adjoining figure, the proposed synthesis starts from *N*-benzoyldecahydroquinoline, prepared by a Birch reduction of an enantiopure homotyramine followed by an acid-promoted aminocyclization. The synthetic sequence would involve the regioselective oxidation of the ketone to give the depicted enone. A conjugate addition would then incorporate the characteristic side chain of lepadines F and G. Considering that the nucleophilic attack would take place on the face where H-4a is found, the resulting stereochemistry would not be suitable for our synthetic purposes. An alternative would be to trap the enolate as a silylenol ether after the conjugate addition. It would then have to be oxidized to recover the enone functionality, but it would now be substituted at the β position (i.e. C-5). A hydrogenation process could generate the adequate stereochemistry by the steric control exerted by the stereogenecity at C-4a. The remaining steps would involve an adjustment of the oxidation level of the compound and some deprotection processes.