



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Química

Memoria del Trabajo de Fin de Grado

Estudio para la síntesis de thelepamida

Estudo para a síntese de thelepamida

Synthetic studies on thelepamide

**Directores: José Pérez Sestelo
Jaime Rodríguez González**

Ramón Millán Álvarez

Curso: 2014/2015 – Septiembre

Agradecimientos

A los profesores José Pérez Sestelo y Jaime Rodríguez González por darme la oportunidad de realizar el trabajo de fin de grado en sus grupos de investigación, por guiarme y aconsejarme en el trabajo de laboratorio y en la elaboración de esta memoria, así como por su confianza depositada en mí y por su paciencia.

A los doctorandos Lorena Alonso y Cristina Pérez por su ayuda y consejos y en especial al doctorando Josep María Gil-Negrete por su dedicación incondicional en este trabajo, por estar cada día guiándome y transmitiéndome sus conocimientos que me permitieron mejorar y que este trabajo llegara a buen puerto.

A los profesores Montserrat Martínez, Rosa María Nieto, Ricardo Riveiros, Luis Sarandeses y demás integrantes del laboratorio por aconsejarme y ayudarme en el día a día.

A mis padres porque gracias a ellos este trabajo fue posible.

Gracias a todos.

Acrónimos

| | |
|------------------|---|
| Boc | <i>Terc</i> -butoxicarbonilo |
| COSY | Espectroscopía bidimensional de correlación ^1H - ^1H |
| CPC | Cloruro de cetilpiridinio |
| δ | Desplazamiento químico |
| d | Doblete |
| da | Doblete ancho |
| DCC | Diciclohexilcarbodiimida |
| dd | Doble doblete |
| DFT | Teoría de funcionales de densidad |
| diast. | Diasteroisómero |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| DMF | Dimetilformamida |
| ED ₅₀ | Dosis efectiva que provoca el efecto deseado para el 50% de población a la que fue suministrada. |
| e.e. | Exceso enantiomérico |
| eq. | Equivalente |
| ESI | Ionización por electrospray |
| HMQC | Experimento de correlación heteronuclear directo mediante cuanto múltiple |
| Hz | Hercios |
| IC ₅₀ | Concentración de un compuesto necesaria para reducir el crecimiento de la población de organismos en un 50% <i>in vitro</i> . |
| IR | Infrarrojo |
| <i>J</i> | Constante de acoplamiento |
| JBCA | Análisis configuracional heteronuclear basado en constantes de acoplamiento |
| m | Multiplete |
| <i>m/z</i> | Relación masa/carga |
| mmol | Milimoles |
| MPA | Ácido-2-metoxi-2-fenilacético |
| MS | Espectro de masas |
| NOESY | Experimento bidimensional homonuclear de correlación. |
| PCWP | Peroxotungstofosfato de cetilpiridino |
| ppm | Partes por millón |
| <i>rac</i> | Mezcla racémica |
| s | Singlete |
| t | Triplete |
| t.a. | Temperatura ambiente |
| TFA | Ácido trifluoroacético |
| WPA | Ácido 12-tungstofosfórico |

Índice

| | |
|--|----|
| Resumen | 1 |
| Resumo | 2 |
| Summary | 3 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 4 |
| 1.1 Thelepamida: Aislamiento, determinación estructural y propiedades biológicas .. | 5 |
| 1.2. Planteamiento sintético inicial | 8 |
| 2. OBJETIVOS | 10 |
| 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 12 |
| 3.1 Análisis retrosintético de thelepamida. | 13 |
| 3.2 Síntesis del fragmento C ₁ -C ₁₁ | 14 |
| 3.2.1 Síntesis de la (<i>E</i>)-oct-5-en-ona..... | 14 |
| 3.2.2 Reacción de adición conjugada sulfa-Michael | 17 |
| 3.2.3 Estudio de la reacción de adición conjugada estereoselectiva..... | 19 |
| 3.3 Estudio de la síntesis del anillo de oxazolidinona. | 30 |
| 3.3.1 Síntesis de la amida 1,2 dicarbónica..... | 31 |
| 3.3.2 Estudio de la reacción de ciclación. | 33 |
| 4. PARTE EXPERIMENTAL | 35 |
| 4.1 Condiciones generales. | 36 |
| 4.2 Preparación del peroxotungstofosfato de cetilpiridinio | 37 |
| 4.3 Preparación de la (<i>E</i>)-oct-5-en-4-ona. Ruta A | 38 |
| 4.4 Preparación de la (<i>E</i>)-oct-5-en-4-ona. Ruta B | 39 |
| 4.5 Preparación del éster metílico de la <i>N</i> - <i>terc</i> -butoxicarbonil-L-cisteína | 40 |
| 4.6 Preparación del éster metílico de la <i>N</i> -(<i>terc</i> -butoxicarbonil)- <i>S</i> -(5-oxooctan-3-il)-L-cisteína | 41 |
| 4.7 Preparación del éster metílico de la <i>N</i> -(<i>terc</i> -butoxicarbonil)- <i>S</i> -(5-oxooctan-3-il)-L-cisteína utilizando el reactivo quiral <i>rac</i> -6,6´bis(1-hidroxi-2,2´-dimetilpropil)-2,2´-bipiridina (<i>rac</i> -12)..... | 42 |
| 4.8 Preparación en dos etapas de <i>rac</i> -6,6´bis(1-hidroxi-2,2´-dimetilpropil)-2,2´-bipiridina | 43 |
| 4.8.1 Preparación de <i>rac</i> -(6-bromopiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanol..... | 43 |

| | |
|--|-----------|
| 4.8.2 Preparación de <i>rac</i> -6,6'bis(1-hidroxi-2,2'-dimetilpropil)-2,2'-bipiridina.... | 44 |
| 4.9 Preparación en dos etapas de (<i>R</i>)-1-(6-bromopiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanol .. | 45 |
| 4.9.1 Preparación de 1-(6-bromopiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanona | 45 |
| 4.9.2 Preparación de (<i>R</i>)-1-(6-bromopiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanol..... | 46 |
| 4.9.3 Determinación del e.e de (<i>R</i>)-1-(6-bromopiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanol. | 47 |
| 4.10 Preparación del éster metílico de la <i>S</i> -(5-oxooctan-3-il)- <i>N</i> -(2-oxopropanoil)-L-cisteína | 48 |
| 5. CONCLUSIONES | 50 |
| Conclusiones | 51 |
| Conclusión..... | 52 |
| Conclusions..... | 53 |
| 6. ESPECTROS | 54 |

Resumen

En este trabajo de fin de grado se presentan los estudios para la síntesis de thelepamida, producto natural de origen marino aislado del anélido *Thelepus Crispus* y con actividad citotóxica *in vitro* frente a células tumorales de la leucemia.

La determinación estructural de thelepamida se realizó en el año 2013 determinándose su estereoquímica relativa (Figura 1). Asimismo se realizó la síntesis del esqueleto carbonado C₁-C₁₁ de manera no estereoselectiva. En este trabajo de fin de grado se retomó el trabajo realizado con anterioridad y se continuó con el estudio de su síntesis de manera enantioselectiva.

El trabajo experimental comenzó con la preparación y caracterización del fragmento C₁-C₁₁ mediante una reacción de adición conjugada del tipo sulfa-Michael, preparándose para ello y caracterizándose los intermedios precursores en dicha reacción. También se estudió la obtención estereoselectiva del fragmento C₁-C₁₁ mediante la utilización de un reactivo quiral que fue preparado y caracterizado.

Por último se estudió la formación del anillo de oxazolidinona correspondiente al fragmento C₁₂-C₁₇ mediante la preparación y caracterización de los compuestos que se creyeron necesarios para su obtención.

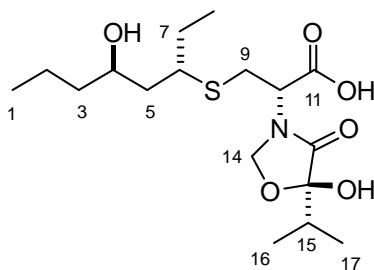


Figura 1. Thelepamida

Resumo

Neste traballo de fin de grado preséntanse os estudos para a síntese de thelepamida, produto natural de orixe mariña aillado do anélido *Thelepus Crispus* e con actividade citotóxica *in vitro* fronte a células tumorales da leucemia.

A determinación estrutural de thelepamida realizouse no ano 2013 determinándose a súa estereoquímica relativa (Figura 1). Así mesmo realizouse a síntese do esqueleto carbonado C₁-C₁₁ de xeito non estereoselectiva. Neste traballo de fin de grado retomouse o traballo feito con anterioridade e continuouse co estudo da súa síntese de xeito enantioselectiva.

O traballo experimental comezou coa preparación e caracterización do fragmento C₁-C₁₁ mediante unha reacción de adición conxugada do tipo sulfa-Michael, preparándose para iso e caracterizándose os intermedios precursores en devandita reacción. Tamén se estudou a obtención estereoselectiva do fragmento C₁-C₁₁ mediante a utilización dun reactivo quiral que foi preparado e caracterizado.

Para rematar estudouse a formación do anel de oxazolidinona correspondente ao fragmento C₁₂-C₁₇ mediante a preparación e caracterización dos compostos que creéronse necesarios para a súa obtención.

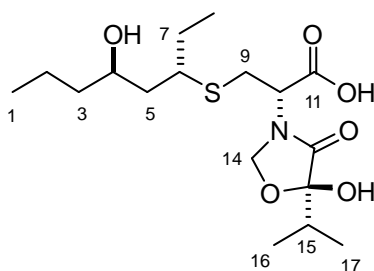


Figura 1. Thelepamida

Summary

In this final project for degree was studied thelepamide synthesis, natural product isolated from the marine annelid *Thelepus Crispus* and with cytotoxic activity *in vitro* against tumor cells of leukemia.

Thelepamide structural determination was performed in 2013 by the determination of its relative stereochemistry (Figure 1). Furthermore the not stereoselectively synthesis of C₁-C₁₁ carbon skeleton was performed. In this paper the work done before its was continued with the study of enantioselective synthesis.

Experimental work began with the preparation and characterization of C₁-C₁₁ fragment by sulfa-Michael addition reaction, preparing for it and characterizing intermediate precursors of this reaction. Also its was studied the stereoselective preparation of C₁-C₁₁ fragment using a chiral reagent that was prepared and characterized.

Finally the formation of the oxazolidinone ring corresponding to the fragment C₁₂-C₁₇ by the preparation and characterization of compounds necessary for their preparation was studied.

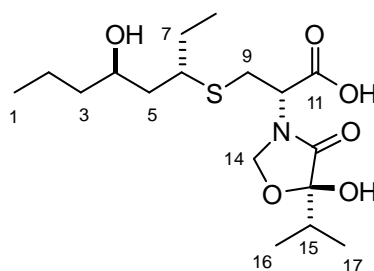


Figure 1. Thelepamide

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Thelepamida: Aislamiento, determinación estructural y propiedades biológicas.

Thelepamida^{1,2} es un metabolito de origen marino aislado a partir del anélido poliqueto



recolectado en el año 1992 en el Pacífico Norte, cerca de Friday Harbor (Washington, EEUU) y clasificado por el Doctor Gregg Dieztnan del Instituto White Point Biomarine de Washinton como *Thelepus Crispus* (Figura 2).¹

Figura 2.¹ Anélido *Thelepus Crispus*.

A lo largo de los años han sido estudiados diferentes tipos de anélidos marinos entre los que los que se lograron aislar productos naturales importantes desde el punto de vista químico siendo los compuestos más interesantes las cefaloestatinas (Figura 3).³ Éstas comprenden una familia de más de treinta piperazinas bis-esteroidales y se caracterizan por presentar una elevada actividad citotóxica, siendo la **cefaloestatina 1** uno de los más potentes inhibidores del crecimiento de células cancerígenas.

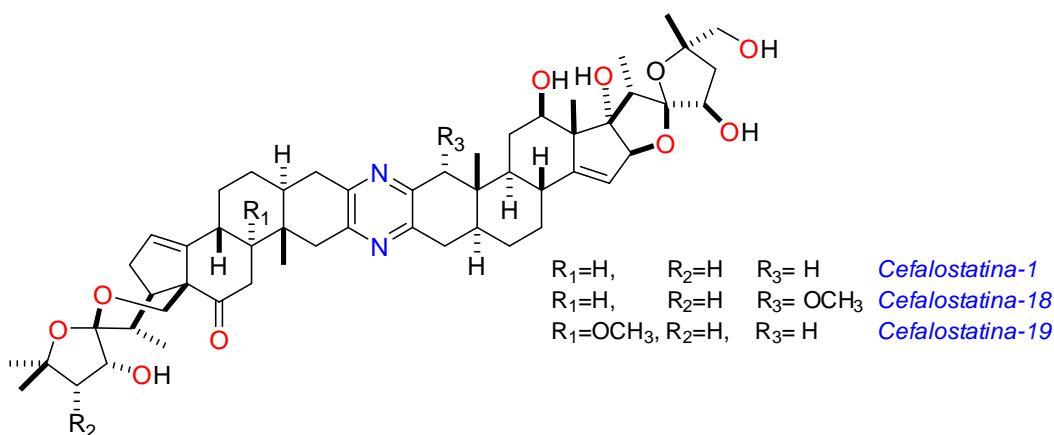


Figura 3. Compuestos más importantes aislados de anélidos marinos.

En lo referente al anélido *Thelepus Crispus* fue seleccionado para su estudio biológico porque una de las fracciones obtenidas del extracto metabólico mostraba actividad

¹ Nieto, R. M. *Nuevos compuestos de organismos marinos farmacológicamente activos*, Tesis Doctoral, Departamento de Química Fundamental, Universidade da Coruña, A Coruña, **2013**.

² Rodríguez, J.; Nieto R. M.; Blanco, M.; Valeriote, F. A.; Jiménez C.; Crews, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 464.

³ Pettit, G. R.; Inoue, M.; Kamano, Y.; Herald, D. L.; Arm, C.; Dufresne, C.; Christie, N. D.; Schmidt, J. M.; Doubek, D. L.; Krupa, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2006.

citotóxica frente a las células tumorales responsables de la leucemia con una dosis efectiva (ED_{50}) menor a 5 $\mu\text{g/mL}$. A partir de esta fracción logró aislarse un compuesto amorfo ópticamente activo que resultó ser un nuevo compuesto natural que fue nombrado como thelepamida.

Atendiendo a su estructura thelepamida (Figura 4) es un compuesto orgánico que posee diversidad atómica con 17 átomos de carbono, 8 heteroátomos (6O, 1N, 1S) y 4 estereocentros. En su estructura cabe destacar la presencia de un anillo de oxazolidinona ($C_{12}-C_{17}$) cuyos singulares sustituyentes hacen que este anillo no coincida con el de ningún compuesto natural conocido.

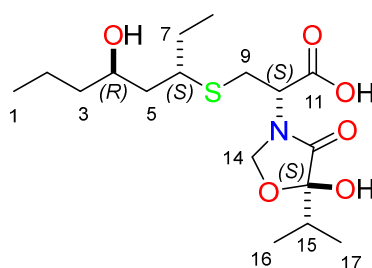


Figura 4. Estereoquímica relativa de thelepamida.

Su elucidación estructural se llevó a cabo mediante estudios de espectroscopía de RMN (experimentos mono y bidimensionales) y espectroscopía de masas, llevados a cabo por el grupo de investigación² de Jaime Rodríguez y Carlos Jiménez y recogidos en la tesis doctoral de Rosa M. Nieto Prieto.¹

El estudio de los espectros de RMN de ^{13}C y DEPT permitieron localizar la presencia de los 17 carbonos correspondientes a 4 grupos metilo, 6 grupos metileno, 4 grupos metino y 3 carbonos no protonados. Esta información junto a la proporcionada por la espectrometría de masas, que mostró el ion molecular $[\text{M}-\text{H}]^-$ a m/z 376.1808, sirvió para concretar la fórmula molecular de thelepamida como $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}$. También se caracterizó por espectroscopía IR lográndose localizar los grupos funcionales hidroxilo (3336 cm^{-1}), ácido carboxílico (1697 cm^{-1}) y amida (1613 cm^{-1}).

Basándose en los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y los experimentos bidimensionales de correlación $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY y $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ -HMQC se pudo confirmar su estructura. Para ello se compararon los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C de la molécula thelepamida con

los de compuestos sintetizados que se correspondían con los fragmentos C₁-C₁₁ y C₁₂-C₁₇ obteniéndose desplazamientos comparables.

En el caso del fragmento C₁₂-C₁₇ correspondiente al anillo de oxazolidinona se utilizaron los desplazamientos obtenidos para otros anillos de oxazolidinona similares recogidos en dos publicaciones^{4,5} puesto que no se conocía ninguna ruta sintética para la preparación de dicho anillo con los sustituyentes propios de thelepamida.

Una vez conocida su estructura fue preciso determinar su estereoquímica realizando para ello estudios conformacionales basados en constantes de acoplamiento (JBCA), para los centros quirales C₄ y C₆ en el fragmento C₁-C₈, obteniéndose como resultado la estereoquímica relativa 4R*,6S*. Una vez establecida la configuración de estos estereocentros se asignó la estereoquímica de los centros quirales C₁₀ y C₁₃ mediante estudios NOESY y cálculos computacionales DFT⁶ y se obtuvo como resultado que thelepamida presentaba la estereoquímica relativa (4R*,6S*,10S*,13S*). Mediante estos estudios no se pudo concretar su estereoquímica absoluta por lo que thelepamida puede corresponderse con el diastereoisómero mencionado con anterioridad o bien con su enantiómero (4S,6R,10R,13R).

Mediante estudios computacionales también se pudo conocer el conformero de menor energía observándose la presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares entre el grupo OH en C₄ y el átomo de S (verde) y por otra parte entre el grupo OH en C₁₃ y el átomo de O en C₄(amarillo), sugiriendo la existencia de un estructura rígida. (Figura 5).²

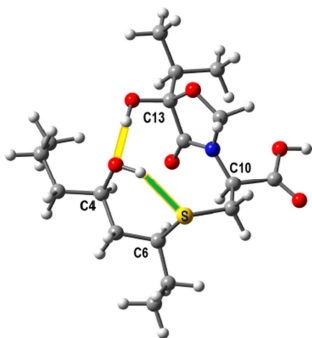


Figura 5. Conformación de menor energía de thelepamida.

⁴ Haque, A.; Ishikawa, H.; Nishino, H. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1349–1351.

⁵ Wang, R.; Chen, C.; Duesler, E.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1215–1220.

⁶ Blanco, M. *Estudio de constantes de acoplamiento en sistemas cíclicos quirales con átomos de N*. Tesis Doctoral, Departamento de Química Fundamental, Universidade da Coruña, A Coruña, **2015**.

En lo referente a sus propiedades biológicas thelepamida se trata de un compuesto interesante ya que estudios de actividad citotóxica frente a células tumorales mostró que es moderadamente activo con un IC_{50} de 5 $\mu\text{g/mL}$ y selectivo in vitro frente a células tumorales de leucemia. Sin embargo no mostró actividad frente a las células tumorales de cáncer de colon y cáncer de mama con un IC_{50} mayor de 5 $\mu\text{g/mL}$.

1.2. Planteamiento sintético inicial.

Desde su aislamiento y elucidación estructural el grupo de investigación² estudió la síntesis de thelepamida. De acuerdo con su estructura caracterizada se propuso el siguiente esquema retrosintético (Figura 6).

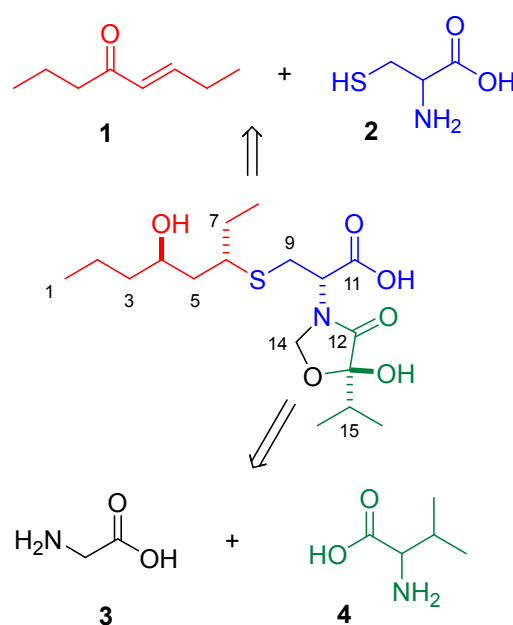
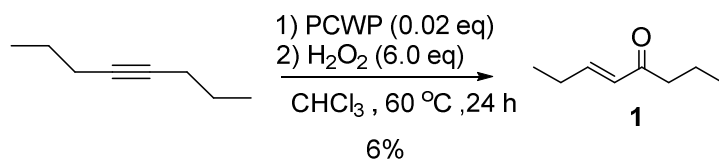


Figura 6. Propuesta retrosintética para Thelepamida.

Según esta propuesta el fragmento C_1-C_{11} se obtendría a partir de una adición conjugada estereoselectiva entre la (*E*)-oct-5-en-4-ona (**1**) y la cisteína (**2**) con el grupo amino protegido y finalmente se llevaría a cabo un reducción estereoselectiva. En lo que que respecta al fragmento $C_{12}-C_{17}$, el anillo de oxazolidinona se obtendría a partir de una reacción de ciclación entre los aminoácidos glicina (**3**) y valina (**4**).

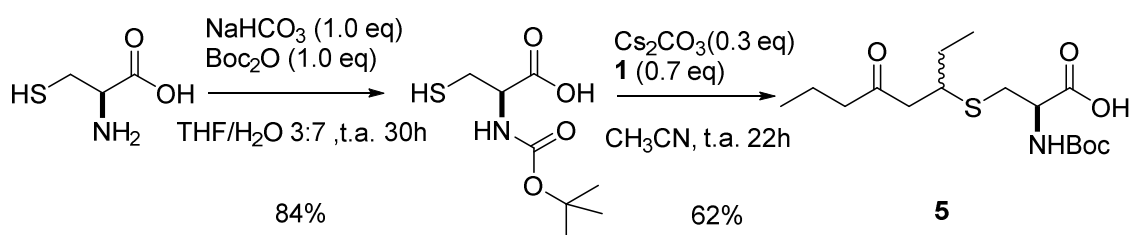
Basándose en el procedimiento retrosintético el grupo de investigación comenzó con la síntesis no enantioselectiva del fragmento C_1-C_{11} preparando para ello la octenona **1** a

partir de una reacción de oxidación del 4-octino utilizando H_2O_2 como agente oxidante y el peroxotungstofosfato de cetilpiridinio (PCWP) como catalizador (Esquema 1).⁷



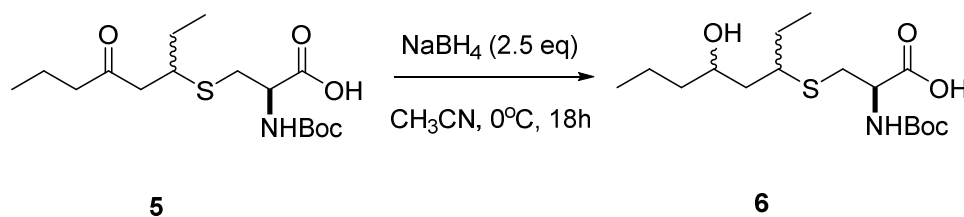
Esquema 1. Preparación de la (*E*)-oct-5-en-4-ona (1)

Una vez preparada la octenona **1** se llevó a cabo una reacción de protección del grupo amino de la L-cisteína con dicarbonato de di-*tert*-butilo obteniéndose la *N*-Boc-L-cisteína que al tratarla con la octenona **1** y carbonato de cesio se obtuvo el *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*S*-(5-oxooctan-3-il)-L-cisteína (**5**) mediante una reacción de adición conjugada sulfa-Michael (Esquema 2).⁸



Esquema 2. Preparación del compuesto 5.

Finalmente el producto de adición conjugada **5** se trató con el reductor NaBH_4 para dar lugar a el *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*S*-(5-hidroxiocetan-3-il)-L-cisteína (**6**) (Esquema 3).



Esquema 3. Preparación del compuesto 6.

Debido a las dificultades encontradas tanto en la consecución de reacciones de adición conjugada como de reducción estereoselectivas, así como la formación del anillo de oxazolidinona el trabajo del grupo de investigación finalizó con la obtención de la mezcla de los 4 diastereoisómeros del compuesto **6**.

⁷ Ishii, Y.; Sakata, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5545-5547.

⁸ Starkenmann, C.; Niclass, Y. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 3358-3365.

2. OBJETIVOS

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo de fin de grado es poner a punto los primeros pasos sintéticos del compuesto de origen natural thelepamida (Figura 7). Este objetivo se enmarca dentro de uno más ambicioso que es la síntesis total del compuesto que permita comprobar tanto la estructura como la estereoquímica absoluta del mismo.

El objetivo general en el presente trabajo de fin de grado se puede desglosar en dos objetivos específicos:

- Síntesis del fragmento C₁-C₁₁ mediante una adición conjugada sulfa-Michael para después estudiar su obtención de manera estereoselectiva.
- Estudio de la formación del fragmento C₁₂-C₁₇ correspondiente al anillo de oxazolidinona.

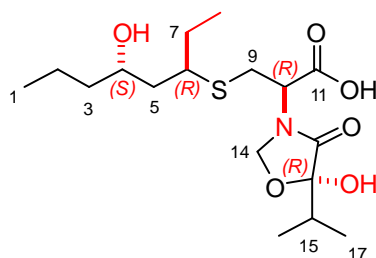
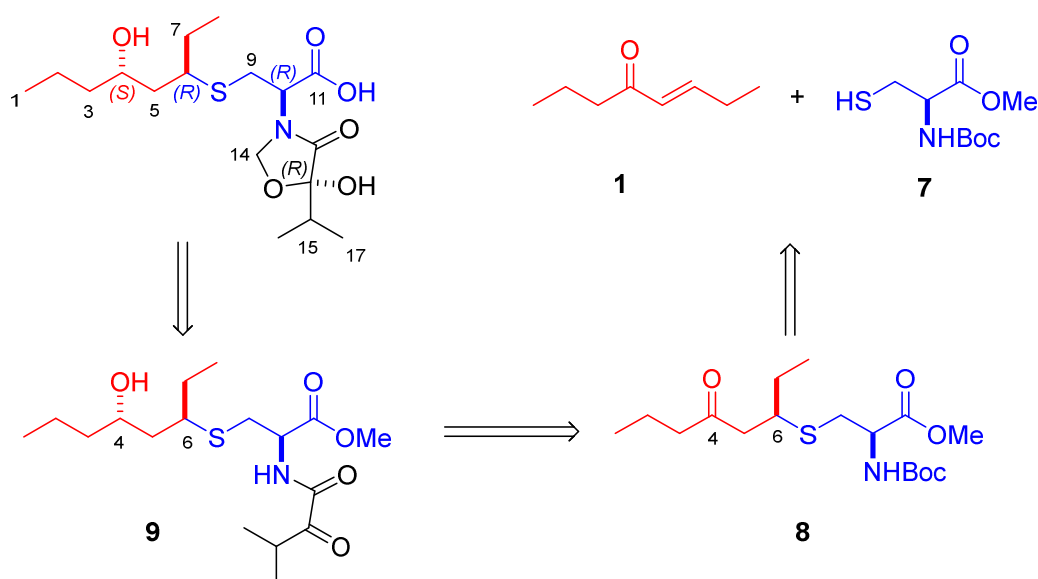


Figura 7. Estereoquímica relativa de thelepamida.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Análisis retrosintético de thelepamida.

Este trabajo se inició con el diseño de un análisis retrosintético de thelepamida que permitiera su obtención de manera enantioselectiva. De este modo se propuso el análisis retrosintético del esquema 4 en el que las etapas clave son la preparación del fragmento C₁-C₁₁ con generación de los estereocentros en C₆ y C₄ así como la formación del anillo de oxazolidinona.



Esquema 4. Análisis retrosintético de Thelepamida.

De acuerdo con el análisis retrosintético se estableció una estrategia de síntesis basada en la preparación del fragmento C₁-C₁₁ (**8**) con generación del estereocentro en C₆, a partir de una reacción de adición conjugada sulfa-Michael estereoselectiva entre la (*E*)-oct-5-en-4-ona (**1**), de síntesis conocida y el éster metílico de la *N*-*tert*-butoxicarbonil-L-cisteína (**7**), para posteriormente conseguir la formación del estereocentro en C₄ mediante una reducción estereoselectiva del grupo carbonilo.

Por otra parte se propuso la formación del anillo de oxazolidinona entre formaldehído y la amida 1,2 dicarbónica **9** obtenida mediante una reacción de adición-eliminación entre el fragmento C₁-C₁₁ con el grupo amino desprotegido y un cloruro de ácido 1,2 dicarbónico.

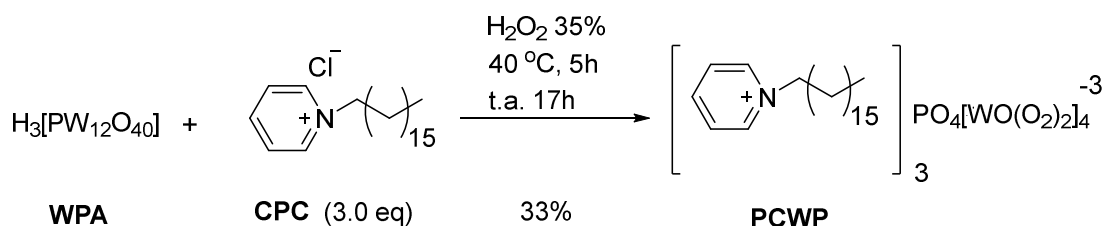
3.2 Síntesis del fragmento C₁-C₁₁ (8)

Para llevar a cabo la síntesis del fragmento C₁-C₁₁ fue necesaria la preparación previa de la (*E*)-oct-5-en-4-ona (1) que se utilizó como precursor en la reacción de adición conjugada con el compuesto éster metílico de L-cisteína con el grupo amino protegido. En este apartado se trató la preparación de dicha enona así como la reacción de adición conjugada sulfa-Michael. También se abordó la preparación de un reactivo quiral que permitiera la obtención estereoselectiva del fragmento C₁-C₁₁ con generación del estereocentro en C₆.

3.2.1 Síntesis de la (*E*)-oct-5-en-4-ona (1)

La preparación de la (*E*)-oct-5-en-4-ona se efectuó siguiendo el procedimiento experimental descrito^{9,10} que se llevó a cabo mediante la oxidación del 4-octino, empleando como agente oxidante una disolución acuosa de H₂O₂ y como catalizador el peroxotungstofosfato de cetilpiridino (PCWP).¹¹ (Esquema 6)

El catalizador PCWP se preparó aparte mediante una reacción entre el ácido 12-tungstofosfórico (WPA) y el cloruro de cetilpiridinio (CPC) disueltos en una disolución acuosa de H₂O₂ (Esquema 5).⁹ Se obtuvo el peroxotungstocompuesto en un rendimiento del 33% y fue caracterizado por espectroscopía IR identificándolo por comparación con el espectro de IR de la bibliografía.¹²



Esquema 5. Síntesis del catalizador PCWP.

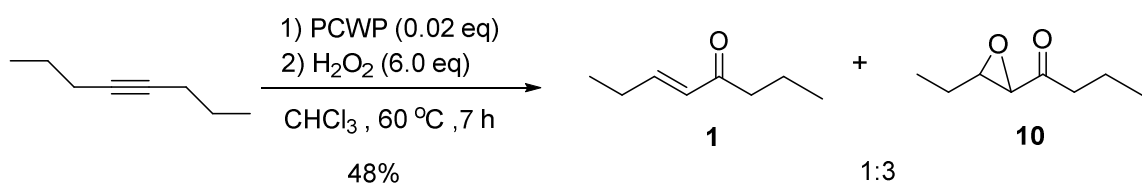
⁹ Ishii, Y.; Sakata, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5545-5547.

¹⁰ Ishii, Y.; Yamawaki, K.; Yoshida, T.; Ura, T.; Ogawa, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1868-1870.

¹¹ Rappoport, Z.; *The chemistry of peroxides*; Wiley; Chichester, **2006**, *2*, 1073-1080.

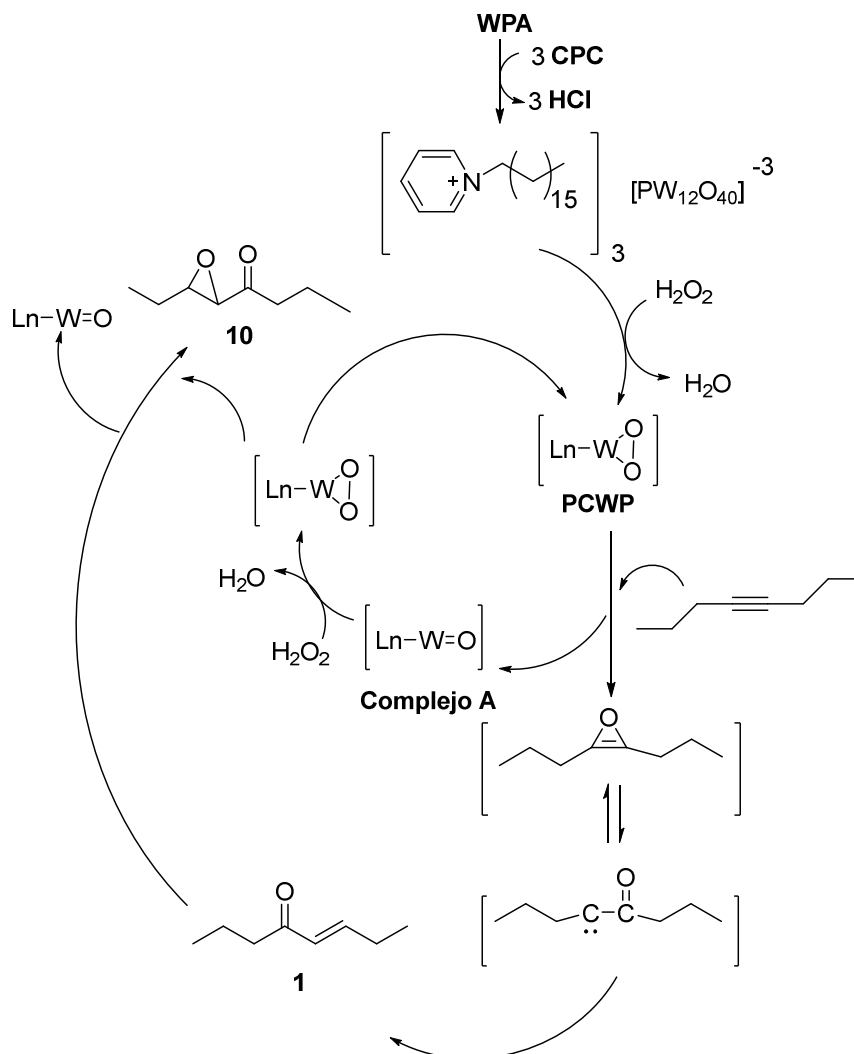
¹² Ishii, Y.; Yamawaki, K.; Ura, T.; Yamada, H.; Yoshida, T.; Ogawa M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3587-3593.

La reacción de oxidación del 4-octino con el catalizador PCWP (Esquema 3) proporcionó tras 7 horas de calentamiento a reflujo la octenona **1** en un rendimiento del 12% y la epoxicetona **10** en una proporción 1:3. Se confirmó la estructura de la octenona **1** mediante espectroscopía RMN-¹H por la presencia de los dos dobles tripletes a δ 6.06-6.11 (J= 15.90; 1.69 Hz) y 6.84-6.90 ppm (J= 15.88; 6.33 Hz) correspondientes a los hidrógenos alquénlicos y por espectroscopía RMN-¹³C por la presencia del carbono carbonílico a δ 200.9 ppm.



Esquema 6. Síntesis de la octenona **1**

En dicha reacción se observó que el tiempo de calentamiento era un factor importante en la obtención de la enona. Reacciones análogas en las que el tiempo de calentamiento fue de 24 horas disminuyó el rendimiento de la octenona **1** al 5% y aumentó la obtención de epoxicetona **10**. Este hecho se puede justificar por la función que ejerce el catalizador PCWP en la oxidación del 4-octino (Esquema 7).



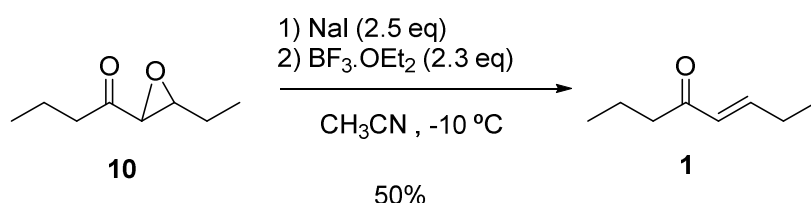
Esquema 7. Mecanismo global de oxidación del 4-octino.

Atendiendo al mecanismo propuesto el ácido WPA y CPC en presencia del oxidante H_2O_2 formaron el peroxotungstocomplejo PCWP¹² el cual reaccionó con el 4-octino mediante una cicloadición 1,3-dipolar en la que le transfirió el oxígeno del peróxido originando el intermedio oxireno¹³ que es altamente inestable y evolucionó a la formación de la octenona **1** y liberó el tungstocomplejo **A**, que en presencia de H_2O_2 volvió a originar el peroxotungstocompuesto PCWP, presentando un comportamiento catalítico.¹⁴ La reacción no finalizó con la consecución de la octenona **1** si no que continuó con la reacción de ésta con el PCWP, de forma análoga a la anterior cicloadición para dar lugar a la epoxicetona **10**, disminuyendo consecuentemente el rendimiento de la octenona **1**.

¹³ Sakaguchi, S.; Watase, S.; Katayama, Y.; Sakata, Y.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5681-5686.

¹⁴ Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1523-1526.

Debido al bajo rendimiento en la preparación de la octenona **1** y la importancia de esta en el procedimiento sintético de thelepamida se buscó una reacción alternativa en la que a partir de la epoxicetona **10** se obtuviera la enona. Así siguiendo el procedimiento experimental descrito¹⁵ se llevó a cabo una reacción de desoxigenación de la epoxicetona **10**, utilizando como reactivo $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ que actuó como ácido de Lewis coordinándose con el oxígeno de la epoxicetona aumentando la electrofilia del carbono enlazado. También se adicionó NaI que permitió la apertura del epóxido, que tras una reacción de reducción liberándose I_2 , dio lugar a la octenona **1** en un rendimiento del 50%, cuya estructura fue confirmada por espectroscopía RMN- ^1H . (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis alternativa de la octenona **1** a partir de la epoxicetona **10**.

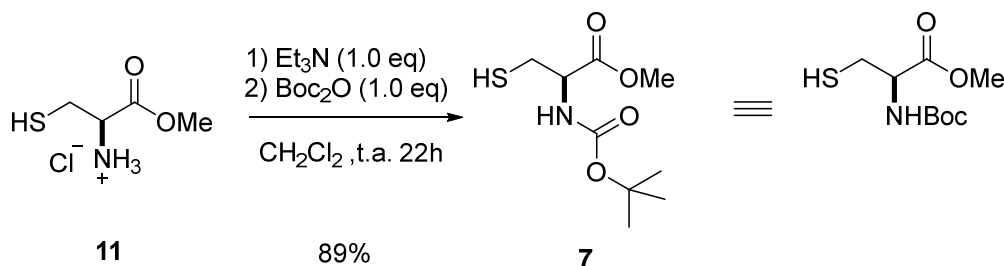
3.2.1 Reacción de adición conjugada sulfa-Michael.

Tras obtener la octenona **1** se procedió a estudiar la reacción de adición conjugada con el clorhidrato de éster metílico de la L-cisteína (**11**). Considerando que la cisteína **11** presenta dos centros nucleófilos fue necesario la protección del grupo amino ya que de lo contrario competiría con el grupo tiol originando una mezcla de subproductos indeseables.

Para ello de acuerdo con los precedentes bibliográficos¹⁶ se llevó a cabo una reacción de adición-eliminación entre la cisteína **11** y el agente protector dicarbonato de di-*terc*-butilo, utilizando Et_3N como base necesaria para desprotonar el grupo amino. Después de 22 horas a temperatura ambiente se obtuvo el carbamato **7** en un rendimiento del 89% (Esquema 9).

¹⁵ Arun, K.; Mahajan, S.W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *44*, 2293-2299.

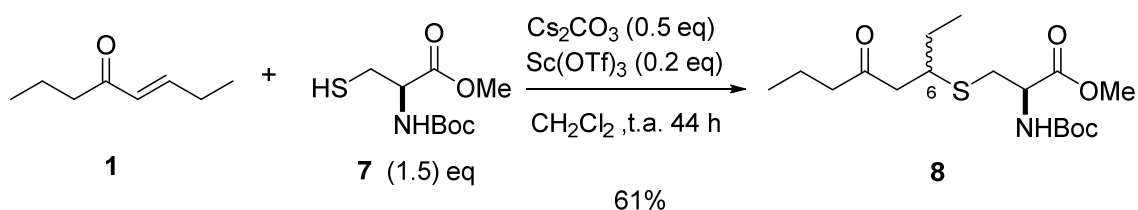
¹⁶ Michael, D.T.; Adrian P.G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2940-2949.



Esquema 9. Protección del grupo amino del compuesto 7

La estructura del compuesto **7** se confirmó mediante espectroscopía RMN-¹H por la presencia del singlete a δ 1.44 ppm correspondiente al grupo *tert*-butilo y por el doblete ancho a δ 5.41 ppm correspondiente al grupo amida. También se identificó por espectroscopía RMN-¹³C por la presencia de los carbonos carbonílicos a δ 155.2 y 170.8 ppm.

Una vez preparados la octenona **1** y el carbamato **7** se llevó a cabo la reacción de adición conjugada entre ambos siguiendo el procedimiento experimental descrito.¹⁷ De esta manera se utilizó carbonato de cesio en cantidades catalíticas, para conseguir un medio básico capaz de desprotonar el hidrógeno del tiol y a mayores del procedimiento bibliográfico se empleó triflato de escandio como ácido de Lewis (Esquema 10). Después de 44 horas a temperatura ambiente se obtuvo el fragmento C₁-C₁₁ (**8**) en un rendimiento del 61%.



Esquema 10. Reacción de adición conjugada sulfa-Michael.

La estructura del producto de adición conjugada **8** se confirmó mediante espectroscopía RMN-¹H por la presencia del singlete a 1.46 ppm correspondiente al grupo *tert*-butilo, así como también por la presencia del multiplete a δ 3.08 ppm correspondiente al hidrógeno del carbono C₆ y por los dos dobletes a δ 5.34 (J= 7.30 Hz) - 5.51 ppm (J= 7.35 Hz) correspondientes cada uno al grupo amida de los dos diastereoisómeros del compuesto **8**. Se identificó también por espectroscopía RMN-¹³C por la presencia de los tres carbonos carbonílicos presentes a δ 155.2, 171.4 y 208.8 ppm.

¹⁷ Starckenmann, C.; Niclass, Y. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 3358-3365.

En esta reacción es preciso destacar la función del triflato de escandio como ácido de Lewis, que se coordinó con el oxígeno del grupo carbonilo de la octenona **1** y permitió aumentar la electrofilia del carbono carbonílico. Este efecto se comprobó porque previamente se habían efectuado reacciones análogas en las que no se empleó el triflato de escandio, obteniéndose rendimientos menores del compuesto **8** (Tabla 1).

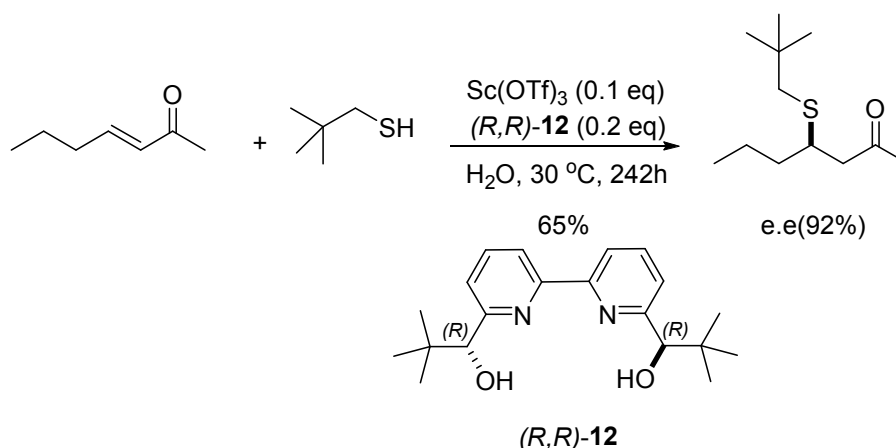
| Reacción | Cs ₂ CO ₃ (eq) | Sc(OTf) ₃ (eq) | Rendimiento (%) |
|----------|---|------------------------------|--------------------|
| 1 | 0.5 | - | 26 |
| 2 | 0.5 | 0.2 | 61 |

Tabla 1. Efecto del triflato de escandio en el rendimiento de la reacción de adición conjugada.

3.2.2 Estudio de la reacción de adición conjugada estereoselectiva.

Con la finalidad de llevar a cabo una síntesis estereoselectiva¹⁸ del fragmento C₁-C₁₁ con generación del estereocentro (*R*) en C₆ se efectuó una búsqueda bibliográfica acerca de los posibles reactivos asimétricos que indujeran dicha estereoselectividad.

En reacciones referenciadas¹⁹ el reactivo quiral (*R,R*)-6,6'-bis(1-hidroxi-2,2'-dimetilpropil)-2,2'-bipiridina [(*R,R*)-**12**] inducía la estereoselectividad buscada en reacciones de adición conjugada sulfa-Michael similares utilizando un sistema catalítico formado por Sc(OTf)₃ y la bipiridina (*R,R*)-**12** (Esquema 11).¹⁹

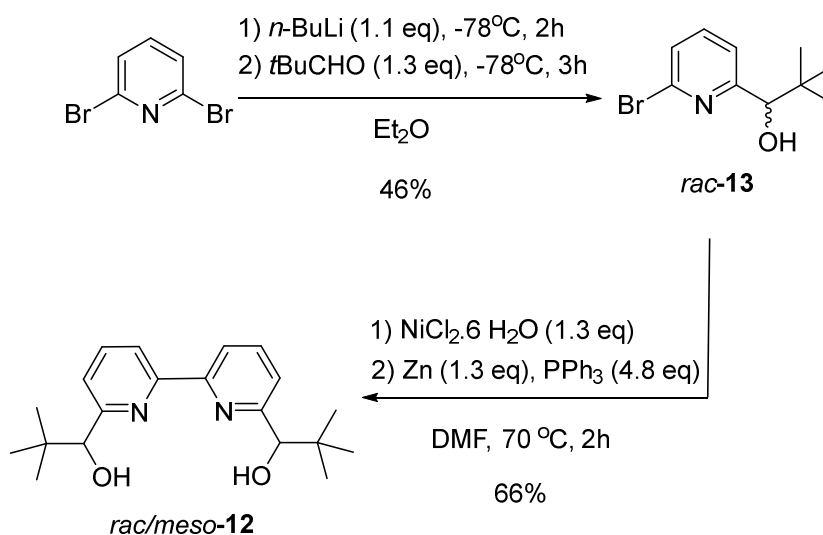


Esquema 11. Referencia bibliográfica de la adición conjugada enantioselectiva.

¹⁸ White, J. D.; Shaw, S. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2200.

¹⁹ Bonollo, S.; Lanari, D.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 150-2152

Inicialmente, con el propósito de comprobar la utilidad del sistema $\text{Sc}(\text{OTf})_3/\text{bipiridina}$ **12** en la propia reacción de adición conjugada, así como para controlar los pasos sintéticos en la síntesis de **12**, no se inició con la preparación de la bipiridina **12** enantioméricamente pura [(*R,R*)-**12**] sino que se optó por comenzar con la síntesis de la mezcla racémica de **12** (*rac*-**12**) (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis de *rac*-**12** en dos etapas.

Siguiendo el procedimiento experimental descrito²⁰ la primera etapa en la preparación de la bipiridina *rac*-**12** comenzó con la síntesis de la piridina **13**, a partir de la 2,6-dibromopiridina a la que se le añadió *n*-BuLi a -78 °C dando lugar a un intercambio halógeno-Litio que permitió el aumento de la nucleofilia de la piridina. Posteriormente se añadió el pivaldehído, el cual actuó como electrófilo dando lugar a una reacción de adición nucleófila, que tras 3 horas a -78°C y después de acidificar el medio de reacción con una disolución acuosa del HCl dio lugar a la piridina **13** en mezcla racémica (*rac*-**13**), en un rendimiento del 46% (Esquema 12).

La estructura de **13** se identificó mediante espectroscopía RMN-¹H, por la presencia del singlete a δ 0.92 ppm correspondiente al grupo *terc*-butilo, por el singlete ancho a δ 4.32 ppm correspondiente al grupo hidroxilo y por los dobletes a 7.17 ($J=7.47$ Hz), 7.38 ($J=7.89$ Hz) y triplete a 7.49 ppm ($J=7.68$ Hz) correspondientes a los hidrógenos aromáticos del anillo de piridina. También se confirmó por espectroscopía RMN-¹³C

²⁰ Bolm, C.; Ewald, M.; Felder, M.; Schlingloff, G. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1169-1190.

por la presencia del carbono primario a δ 80.4 ppm correspondiente al carbono hidrofílico y por los dos carbonos cuaternarios de la piridina a 140.7 y 161.9 ppm.

La siguiente etapa en la preparación del ligando quiral fue la obtención de la biperidina *rac*-**12** mediante la síntesis de la mezcla racémica y forma meso de la biperidina **12** (*rac/meso*-**12**) y posterior aislamiento de *rac*-**12** por purificación cromatográfica.

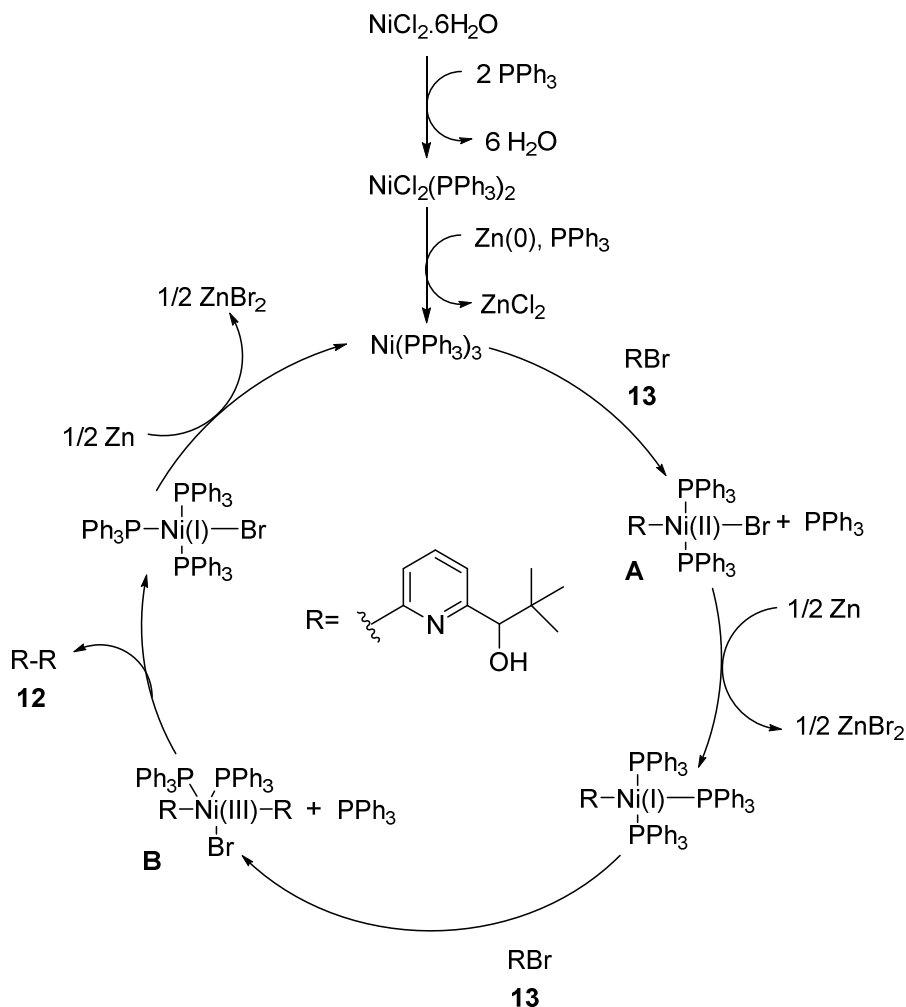
De este modo se comenzó haciendo reaccionar una disolución de NiCl₂·6H₂O en DMF a la que se le añadió PPh₃ y Zn en polvo (Esquema 12). Después de 2 horas de calentamiento a 70 °C se obtuvo la biperidina *rac/meso*-**12** en un rendimiento del 66% cuyo mecanismo de síntesis se describe en el esquema 13.

La estructura de la biperidina **12** se confirmó mediante espectroscopía RMN-¹H por el singlete a 0.97 ppm correspondiente al grupo *terc*-butilo, por el doblete a δ 4.37 ppm ($J= 7.50$ Hz) correspondiente al grupo hidroxilo y por el doblete a δ 7.23 ppm ($J= 7.7$ Hz), el triplete a 7.79 ppm ($J= 7.7$ Hz) y el doblete a 8.30 ppm ($J= 7.83$ Hz) correspondientes los hidrógenos aromáticos. También se identificó por espectroscopía RMN-¹³C por la señal de δ 153.9 ppm que aparece como novedad respecto a la piridina **13**, correspondiéndose con el carbono cuaternario de unión de los dos anillos de piridina.

De acuerdo con la información proporcionada por la bibliografía²⁰ la síntesis de la biperidina **12** transcurre mediante una reacción de homoacoplamiento de la piridina *rac*-**13**. El mecanismo descrito en esquema 13 fue propuesto basándose en las referencias bibliográficas^{21,22}

²¹ Percec, V.; Bae, J.; Zhao, M.; and Hill, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 176-185

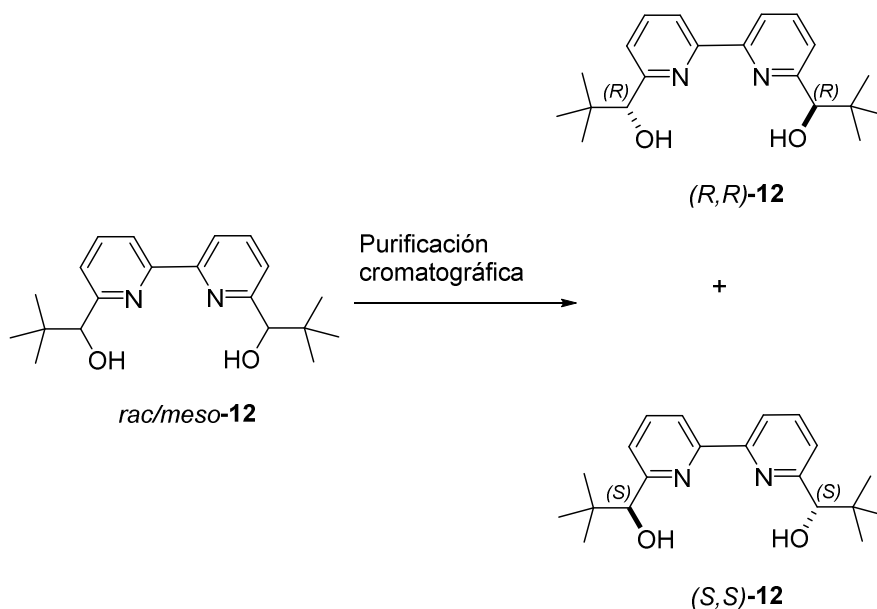
²² Bian, Y.; Yuan, Y. *Appl. Organometal. Chem.* **2008**, *22*, 15-18



Esquema 13. Mecanismo de la formación de la bipiridina 12

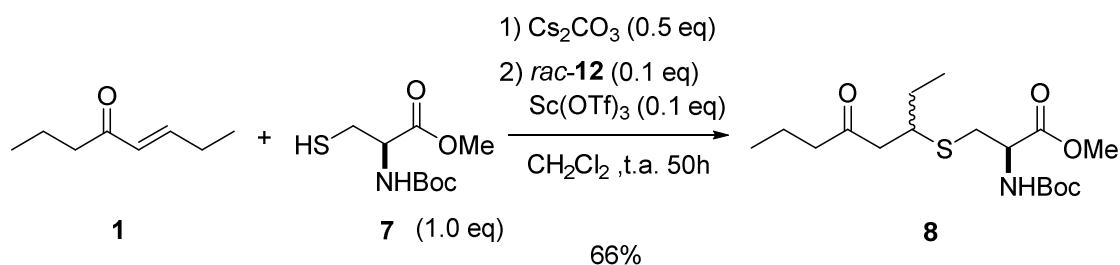
Atendiendo al mecanismo propuesto el $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en presencia de dos equivalentes de PPh_3 dio lugar al complejo plano cuadrado $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ el cual por medio de la acción de otro equivalente de PPh_3 y del reductor Zn metal se redujo a $\text{Ni}(0)$ formando el complejo altamente reactivo $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_3$. Este complejo en presencia de un equivalente de la piridina **13** originó el complejo **A** por medio de una reacción de adición oxidante. A continuación el complejo **A** en presencia de Zn metal se redujo al complejo de $\text{Ni}(\text{I})$ que tras reaccionar con un segundo equivalente de **13** mediante una nueva reacción de adición oxidante formó el complejo **B** el cual sufrió una reacción de eliminación reductora formando el complejo $\text{NiBr}(\text{PPh}_3)_3$ y liberando la bipiridina **12** en su forma racémica y forma meso.

Debido a la inactividad de la forma *meso*-**12** en la reacción de adición conjugada estereoselectiva fue preciso separarla respecto a *rac*-**12** por medio de una cromatografía en columna lográndose aislar una mezcla de los dos enantiómeros (*S,S*)-**12** y (*R,R*)-**12** en un rendimiento del 26% respecto a la reacción general. (Esquema 14).



Esquema 14. Aislamiento de la bipiridina *rac*-**12**

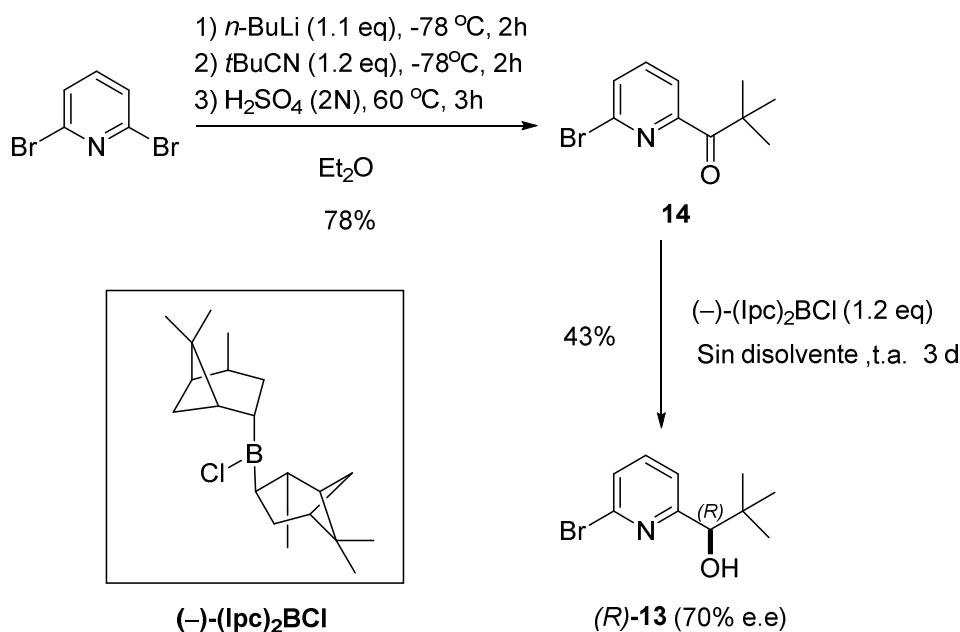
Con la finalidad de conocer la utilidad de la bipiridina **12** así como para comprobar si ésta podría afectar negativamente a la reacción de adición conjugada se probó la reacción entre la octenona **1** y el carbamato **7** en la que se utilizó como base carbonato de cesio en cantidades catalíticas y se empleó el sistema $\text{Sc}(\text{OTf})_3/\text{rac}\text{-12}$ catalítico. Después de 50 horas a temperatura ambiente se obtuvo el compuesto **8** en un rendimiento del 65% (Esquema 15), cuya estructura se confirmó por espectroscopía $\text{RMN-}^1\text{H}$ coincidiendo la señales con las mencionadas con anterioridad.



Esquema 15. Síntesis del compuesto **8** en las que se utiliza el sistema $\text{Sc}(\text{OTf})_3/\text{rac}\text{-12}$

Una vez comprobado que la reacción de adición conjugada se puede realizar en presencia de la biperidina **12** se decidió llevar a cabo la síntesis de la biperidina enantioméricamente pura (*R,R*)-**12**, responsable de inducir la estereoselectividad a la reacción.

Con este propósito la primera etapa en la preparación de la biperidina (*R,R*)-**12** comenzó con la síntesis de la piridina **14** utilizando como reactivo de partida la 2,6-dibromopiridina a la que se le añadió *n*-BuLi a -78 °C originando un intercambio halógeno-Litio incrementando la nucleofilia de la piridina y pivalonitrilo como electrófilo dando lugar a una reacción de adición nucleófila. Después de acidificar el medio de reacción con H₂SO₄ 2N y de calentar a 60 °C durante 3 horas se obtuvo la piridina **14** en un rendimiento del 78% (Esquema 16).



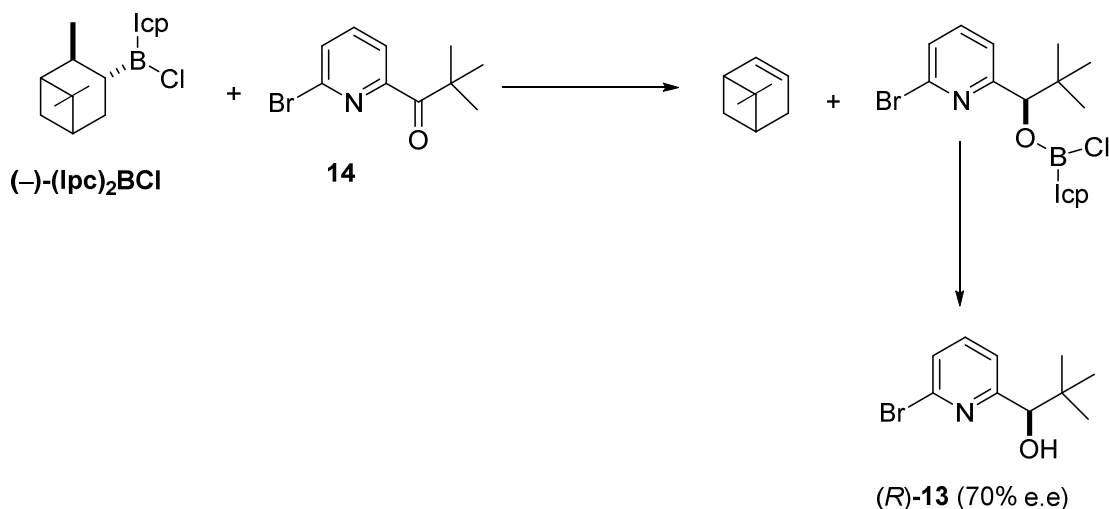
Esquema 16. Síntesis en dos etapas de (*R*)-**13** en un exceso enantiomérico del 70%.

La estructura de la piridina **14** se confirmó mediante espectroscopía RMN-¹H por la presencia del singlete a δ 1.43 ppm correspondiente al grupo *terc*-butilo, así como por la presencia de los dobles dobles a 7.57 (J= 7.93, 1.12 Hz) y 7.86 ppm (J= 7.49, 1.11 Hz) y por el triplete a 7.65 ppm (J= 7.65 Hz) correspondientes a los hidrógenos aromáticos de la piridina. El espectro de RMN-¹³C permitió confirmar la presencia de cuatro carbonos cuaternarios a δ 44.2, 139.7, 154.8 y 204.9 ppm correspondientes al

carbono del grupo *tert*-butilo, a los dos del anillo de piridina y al carbono carbonílico respectivamente.

El siguiente paso consistió en la reducción enantioselectiva de la piridina **14** al tratarla con el reductor (–)-clordiisopinocanfilborano [(–)-(Ipc)₂BCl]²³ siguiendo el procedimiento experimental descrito¹⁴, para obtener la piridina **13** en un rendimiento del 43%, en proporción (85:15) de la piridina (*R*)-**13**; frente a su enantiómero (*S*)-**13**, siendo el exceso enantiomérico de (*R*)-**13** del 70% (Esquema 16).

El mecanismo de la reacción de reducción enantioselectiva de la piridina **14** está propuesto en el esquema 17. El reductor quiral [(–)-(Ipc)₂BCl] se coordinó con el oxígeno del grupo carbonilo de la piridina **14** y evolucionó a la formación del grupo hidroxilo de la piridina **13** en un exceso enantiomérico del enantiómero (*R*)-**13** de un 70%.

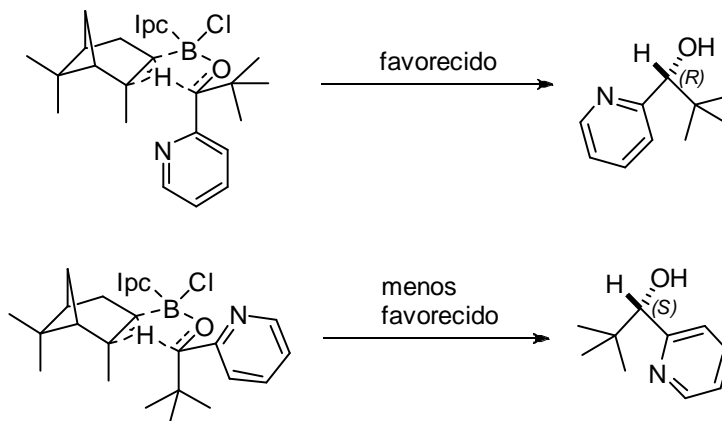


Esquema 17. Mecanismo de reducción estereoespecífica de la piridina **14**.

La razón de porqué se obtuvo un exceso enantiomérico de la piridina (*R*)-**13** respecto a su enantiómero (*S*)-**13** se puede explicar atendiendo al modelo del estado de transición (Esquema 18).²³

²³ Brown, H.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539-1546.

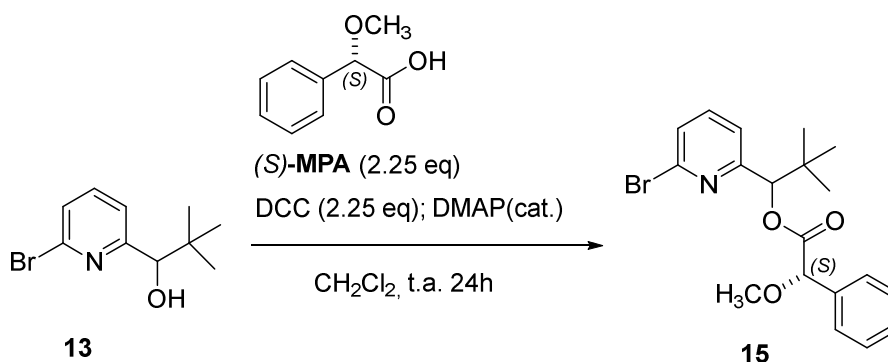
Se puede observar que el modelo más estable es el que se corresponde con el enantiómero (*R*)-**13** debido a que grupo *terc*-butilo por ser un grupo voluminoso se encuentra más estable en posición ecuatorial que en posición axial.



Esquema 18. Estados de transición para la reducción asimétrica con $(-)-(Ipc)_2BCl$.

Para la determinación del exceso enantiomérico del enantiómero (*R*)-**13** se empleó el método de Mosher²⁴ el cual se basa en la formación de derivados del ácido mandélico en los cuales la configuración absoluta es asignada basándose en el uso de RMN para correlacionar la estereoquímica absoluta del centro quiral (de configuración conocida) con la del sustrato (de configuración desconocida y que se pretende determinar).

Para ello el grupo hidroxilo de la piridina **13** se convirtió en un éster mandélico, utilizando como reactivo quiral de configuración conocida el ácido (*S*)-2-metoxi-2-fenilacético [(*S*)-MPA], en presencia de diciclohexilcarbodiimida (DCC) y un cristal de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalizador (Esquema 19).²⁵



Esquema 19. Síntesis del mandelato **14** derivado de la piridina **13**.

²⁴ Dale, J.A.; Mosher, H. S. *J. Am. Soc.* **1973**, *95*, 512.

²⁵ Rodríguez, J. *Nuevos compuestos antitumorales y antivirales de origen marino: estructura y actividad*, Tesis Doctoral, Departamento de Química Orgánica, Universidad de Santiago, Santiago, **1991**.

Tras 24 horas de reacción a temperatura ambiente se obtuvo el mandelato **15** correspondiente a la piridina **13**, el cual fue caracterizado por espectroscopía RMN-¹H sin purificación previa (Figura 8).

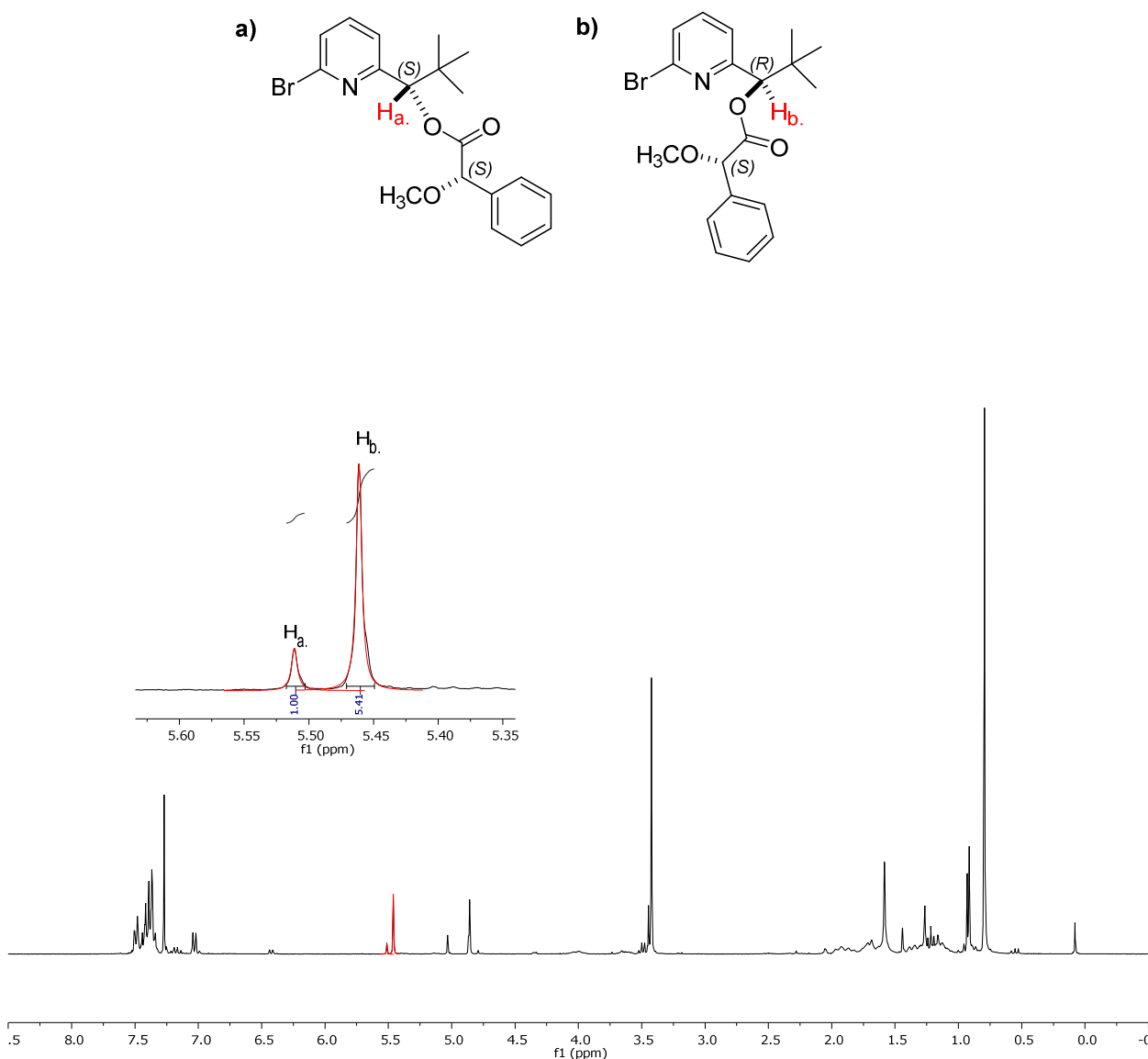
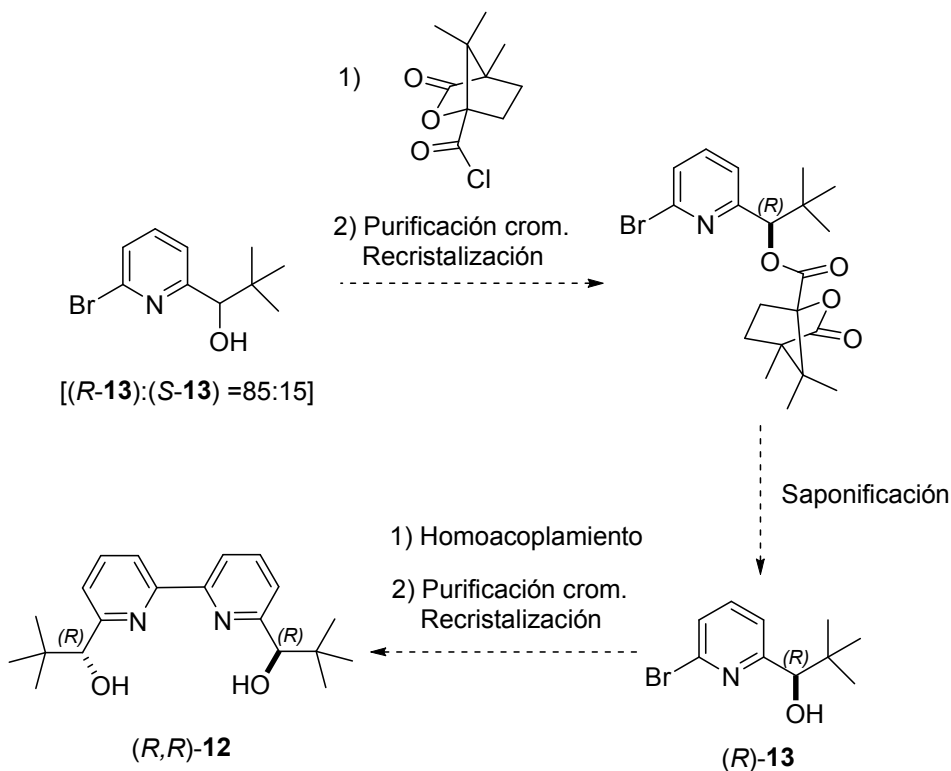


Figura 8. Espectro de RMN-¹H de los dos diastereoisómeros del mandelato **14**.

En el espectro de RMN-¹H del mandelato **15** se puede observar singletes a δ 5.46 y 5.51 ppm que hacen referencia al hidrógeno en posición alfa al grupo éster (H_a y H_b). La presencia de dos singletes se debe a que cada uno se corresponde con el hidrógeno de uno de los diastereoisómeros del mandelato **15**. La señal más intensa de este par de singletes que aparece a δ 5.46 ppm pertenece al hidrógeno del mandelato derivado del enantiómero de piridina (*R*)-**13**, mientras que la otra señal a δ 5.51 ppm se corresponde con el hidrógeno del mandelato derivado del enantiómero (*S*)-**13**. Mediante una

integración de los singletes se determinó la proporción de las intensidades entre estas dos señales obteniéndose una relación de 85:15 del mandelato derivado del enantiómero (*R*)-**13** respecto al mandelato derivado de (*S*)-**13**, por lo que se llegó a la conclusión que el exceso enantiomérico de la piridina (*R*)-**13** es del 70%.

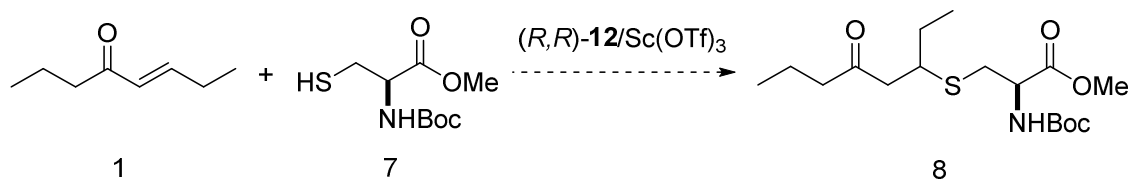
Los siguientes pasos en la preparación del reactivo quiral (*R,R*)-**12** se efectuarían siguiendo el procedimiento experimental descrito²⁰ (Esquema 20). Estos consistirían en la preparación de los canfanatos derivados de la mezcla [(*R*)-**13**: (*S*)-**13** =85:15] a los cuales se les realizaría una purificación por cromatografía en columna y posterior recristalización para lograr el aislamiento del canfanato derivado de (*R*)-**13**. Posteriormente éste se transformaría de nuevo en la piridina (*R*)-**13** mediante una reacción de saponificación y a continuación se realizaría la reacción de homoacoplamiento análoga a la descrita previamente en el esquema 13, que permitiría tras una purificación en columna y recristalización la obtención de la biperidina (*R,R*)-**12** en elevada pureza.



Esquema 20. Procedimiento sintético para la obtención de la biperidina (*R,R*)-**12** en elevada pureza.

Una vez obtenida la biperidina (*R,R*)-**12** enantioméricamente pura, la siguiente reacción sería la adición conjugada estereoselectiva entre la octenona **1** y el carbamato **7** de forma análoga a la reacción descrita en el esquema 10 (Esquema 21).

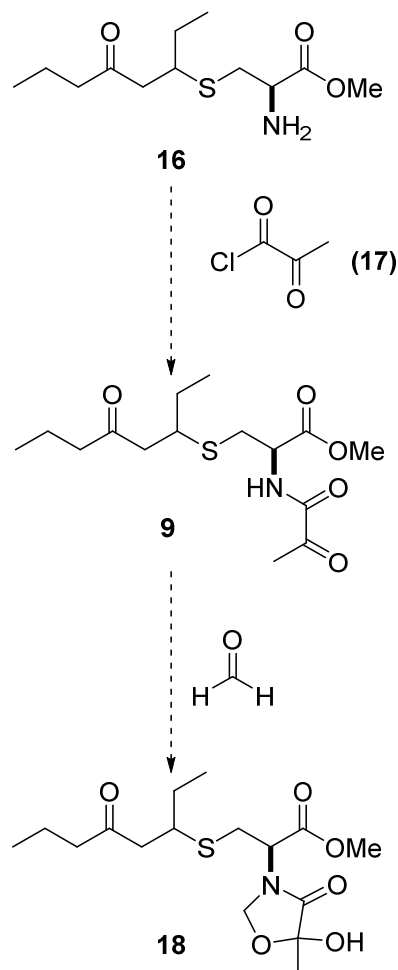
Desafortunadamente tanto la consecución de la biperidina enantioméricamente pura (*R,R*)-**12** descrita en el esquema 20, como por consecuencia la reacción recogida en el esquema 21 no se realizaron quedando ambas como tareas pendientes.



Esquema 21. Reacción de adición conjugada estereoselectiva.

3.3 Estudio de la síntesis del anillo de oxazolidinona.

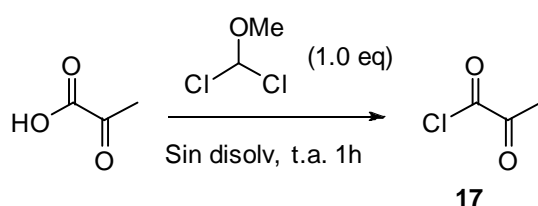
De manera paralela a la síntesis del fragmento C₁-C₁₁ también se planteó la síntesis del anillo de oxazolidinona. Como se mencionó con anterioridad no existen precedentes de ningún producto natural que contenga dicho anillo con los sustituyentes presentes en thelepamida, por lo que basándose en el análisis retrosintético general del esquema 4 se propuso una estrategia de síntesis en la que se pudo plantear dos etapas, consistiendo la primera en la síntesis de la amida 1,2-dicarbonílica (**9**) mediante una reacción de adición-eliminación entre el fragmento C₁-C₁₁ con el grupo amino libre (**16**) y el cloruro de ácido **17** derivado del ácido pirúvico. La segunda etapa se basa en el estudio de la reacción de ciclación mediante una reacción de adición entre formaldehído y la amida 1,2 dicarbonílica (Esquema 22).



Esquema 22. Planteamiento para la síntesis del anillo de oxazolidinona.

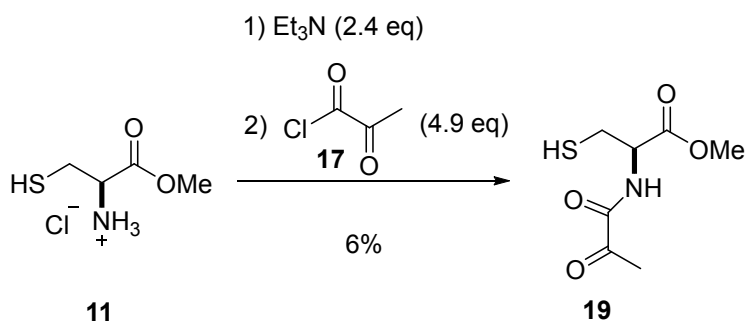
3.3.1 Síntesis de la amida 1,2 dicarbonílica (9)

El primer paso consistió en la preparación del cloruro de ácido necesario para la formación del grupo amida. La utilización del cloruro de ácido se debe a la mayor reactividad que éste ofrece con respecto al ácido carboxílico. Para la síntesis del cloruro de 2-oxapropanoilo (**17**) (Esquema 23)²⁶ se utilizó el ácido pirúvico y se hizo reaccionar con diclorometil metil éter, en ausencia de disolvente, originando una disolución homogénea que fue utilizada posteriormente en la siguiente etapa sin llevar a cabo una purificación previa.



Esquema 23. Síntesis del cloruro de 2-oxapropanoilo

Una vez preparado el cloruro de ácido **17** y con la finalidad de ensayar la reacción de formación del grupo amida se probó con el reactivo comercial clorohidrato del éster metílico de L-cisteína (**11**) dando lugar a su formación en muy bajo rendimiento y una gran cantidad de productos secundarios que dificultaban enormemente la separación cromatográfica (Esquema 24).



Esquema 24. Formación del grupo amida mediante la utilización del cloruro de ácido 17.

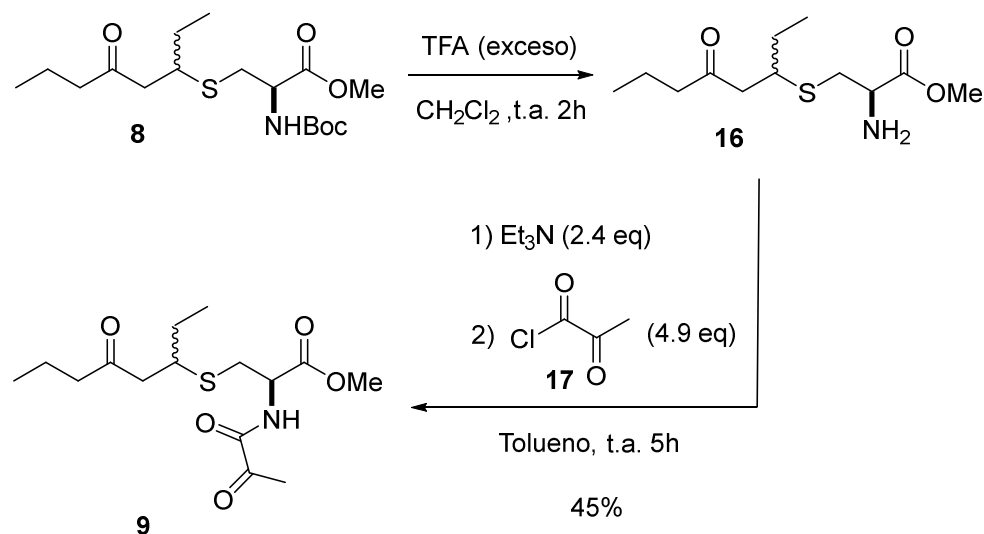
Comprobada la formación del grupo amida se retomó la preparación de la amida 1,2 dicarbonílica **9** y se comenzó con la desprotección del grupo *tert*-butilo del fragmento C₁-C₁₁ (**8**), con la finalidad de aumentar la reactividad del grupo amino y por lo tanto

²⁶ Ottenheijm H.;Tijhuis M. *Organic Syntheses*. **1990**, 7, 467; **1983**, 61, 1.

favorecer la formación del grupo amida (Esquema 25). Para ello siguiendo el procedimiento experimental descrito²⁷ se hizo reaccionar el compuesto **8** con ácido trifluoroacético (TFA), lográndose la desprotección del grupo *tert*-butilo obteniéndose el compuesto con el grupo amino libre **16** el cual fue utilizado sin purificación previa en la siguiente etapa.

A continuación se hizo reaccionar la amina **16** con el cloruro de ácido **17** adicionándolo lentamente y se utilizó como base Et₃N para para captar el exceso de cloruro de hidrógeno que se formaba en el medio de reacción y de esta forma mantener el medio básico.²⁸ Después de 5 horas a temperatura ambiente se obtuvo la amida 1,2 dicarbonílica **9** en un rendimiento del 45% (Esquema 25).

El mejor rendimiento alcanzado en la obtención de la amida **9** con respecto al conseguido con la utilización de la cisteína **11** se puede explicar debido a que el grupo tiol libre de esta última es nucleófilo y por lo tanto interfiere negativamente en la formación de la amida originando una gran cantidad de productos secundarios.



Esquema 25. Formación del grupo amida del compuesto **9**.

La estructura de la amida 1,2 dicarbonílica **9** se confirmó mediante espectroscopía RMN-¹H por la presencia del singlete a δ 2,48 ppm correspondiente al grupo metilo de la estructura 1,2-dicarbonílica, por la presencia del multiplete a δ 3.04 ppm

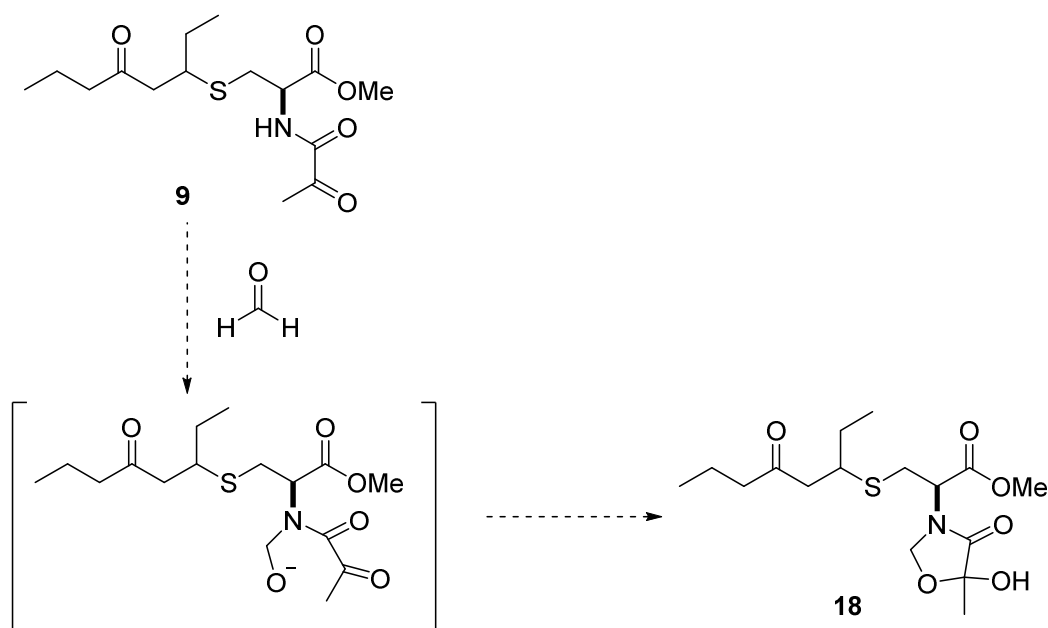
²⁷ Gunic, E.; Chow, S.; Rong, F.; Ramasamy, K.; Raney, A.; Yunzhi, D.; Huang, J.; Hamatake, R.; Hong, Z. Girardet, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2456–2458.

²⁸ Grzywacz, P.; Sicsinski, R.; DeLuca, H. F. *Heterocycles.* **2003**, *60*, 1219 – 1224.

correspondiente al hidrógeno del carbono C₆ y por los dos dobletes a δ 7.61 (J= 7.41 Hz) - 7.73 ppm (J= 6.93 Hz) correspondientes cada uno al grupo amida de los dos diastereoisómeros del compuesto **9**. También se confirmó su estructura por espectroscopía RMN-¹³C por la presencia de la señal a δ 52,2 ppm que hace referencia al carbono primario de la estructura 1,2- dicarbonílica y por la presencia de las señales a 159.1, 170.1, 195.8 y 208.7 ppm correspondientes a los cuatro carbonos carbonílicos.

3.3.2 Estudio de la reacción de ciclación.

De acuerdo con el planteamiento sintético propuesto en el esquema 22 se estudió la reacción de ciclación de la amida 1,2 dicarbonílica **9** con formaldehído buscándose que se produjera una reacción de adición nucleófila en dos pasos, la cual permitiera la formación del anillo de oxazolidinona (Esquema 26).

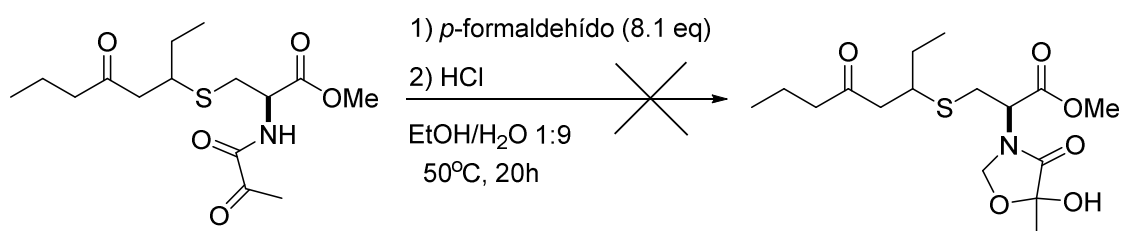


Esquema 26. Propuesta de ciclación del anillo de oxazolidinona.

Para ello se hizo reaccionar la amida **9** con *p*-formaldehído, disuelto en una mezcla EtOH/H₂O.²⁹ Tras controlar el seguimiento de la reacción por cromatografía en capa fina no se observó cambios apreciables respecto a las condiciones iniciales. Se acidificó el medio mediante una disolución acuosa de HCl diluido y se obtuvo un producto con diferente tiempo de retención que el inicial, pero no se trató del compuesto deseado,

²⁹ Schomaker, J.M. *B.Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 621.

sino que se produjo una reacción de esterificación debido al medio ácido y al exceso de EtOH (Esquema 27).



Esquema 27. Estudio de la formación del anillo de oxazolidinona.

Se pudo concluir que el formaldehído no se trató de un reactivo adecuado en la ciclación del anillo de oxazolidinona, o por lo menos en las condiciones descritas con anterioridad.

Al no existir precedentes sintéticos en la formación del anillo de oxazolidinona característico de thelepamida, es necesario dedicar más tiempo de estudio en la búsqueda de rutas sintéticas que posibiliten su obtención .

Dado que no se dispuso del tiempo suficiente para una síntesis de este calibre el trabajo referente al estudio de síntesis de thelepamida realizado en este proyecto finalizó en este punto a expensas de poder ser retomado en un futuro.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Condiciones generales.

Las reacciones en disolventes apróticos se realizaron bajo atmósfera de argón seco. Los disolventes utilizados se purificaron y secaron según los procedimientos descritos³⁰, y se destilaron inmediatamente antes de su uso por calentamiento a reflujo en atmósfera de argón.

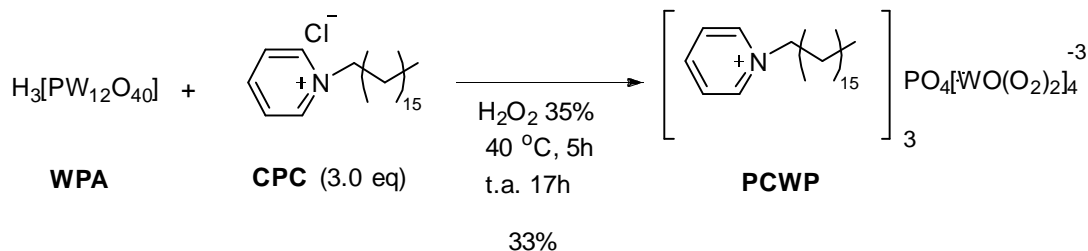
Las reacciones a baja temperatura se hicieron empleando una sonda de refrigeración Cryocool-immersion Cooler CC-100 II de Neslab. Las purificaciones por cromatografía en columna se realizaron según las indicaciones de Still³¹ utilizando gel de sílice Merck 60 (230-400 mesh). Las operaciones de destilación se efectuaron con el destilador automático Büchi Glass Oven B-585. Para las cromatografías en capa fina (ccf) se utilizó gel de sílice Merck 60 F₂₅₄, visualizando las manchas bajo luz UV (254 nm), o por revelado al calor tras la inmersión de la capa fina en una disolución de ácido fosfomolibdico.

Los espectros de RMN se realizaron en los Servicios de Apoyo á Investigación (SAI) de la Universidade da Coruña y se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 300 (300 MHz para ¹H y 75 MHz para ¹³C) o en un Bruker Avance 500 (500 MHz para ¹H y 125 MHz para ¹³C). Se empleó CDCl₃ como disolvente. Los espectros de masas, tanto de baja como de alta resolución, se hicieron en los SAI en un espectrómetro de sector magnético Thermo MAT95XP y en un espectrómetro de analizador cuadrupolar Thermo TraceMS.

³⁰ *Purification of Laboratory Chemicals*; Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F.; Eds.; Oxford: Butterworth-Heinemann, **1997**

³¹ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923

4.2 Preparación del peroxotungstofosfato de cetilpiridinio (PCWP)

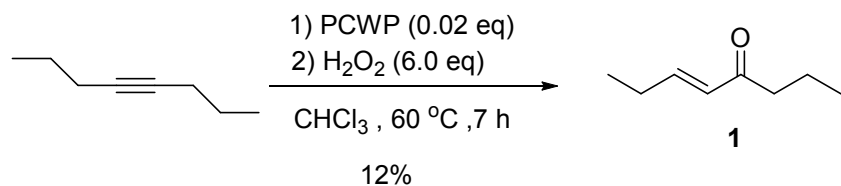


En un matraz de fondo redondo de 500 mL se preparó una mezcla de cloruro de cetilpiridinio (CPC) (1.14 g, 3.19 mmol) utilizando como disolvente una disolución acuosa de H₂O₂ al 35 % (v/v) (120 mL) y se le añadió otra de ácido 12-tungstofosfórico (WPA) (6.04 g, 0.90 mmol) en H₂O₂ al 35 % (v/v) (60 mL). Se calentó la mezcla a 40 °C con agitación vigorosa durante 5 horas y a temperatura ambiente durante 17 horas, obteniéndose un precipitado que se filtró y se secó a vacío dando lugar a un sólido blanco (2.09 g, 33%) que fue caracterizado por espectroscopía IR. El **PCWP** se identificó por comparación con el espectro de IR de la bibliografía³².

IR 2918, 2860, 1710, 1634, 1486, 1371, 1173, 1130, 1087, 1055, 978, 842, 771, 681, 648, 572, 548, 523 cm⁻¹.

³² Ishii, Y.; Yamawaki, K.; Ura, T.; Yamada, H.; Yoshida, T.; Ogawa M. *J. Org.Chem.* **1988**, *53*, 3587-3593.

4.3 Preparación de la (*E*)-oct-5-en-4-ona (**1**). Ruta A



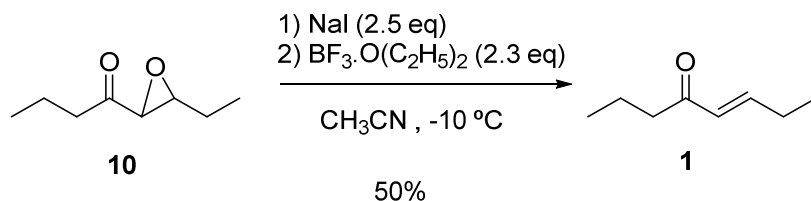
En un matraz de fondo redondo de 250 mL se preparó una disolución de 4-octino (5.04 g, 45.8 mmol) y peroxotungstofosfato de cetilpiridinio (PCWP) (1.5 g, 0.76 mmol) en CHCl₃ (75 mL), sobre la que se vertió una disolución acuosa de H₂O₂ al 30% (v/v) (28 mL, 279.2 mmol) y se agitó vigorosamente a 60 °C durante 7 horas. A continuación se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente y se neutralizó el medio ácido con una disolución de NaHSO₃ al 10% (25 mL) y con otra de NaOH al 10% (20 mL), decantándose posteriormente la fase orgánica, que se lavó con una disolución saturada de NaCl (20 mL) y se secó con sulfato magnésico anhidro. El filtrado se concentró, obteniéndose un crudo de reacción que fue destilado, separándose dos fracciones, una que corresponde a la octenona **1** pura y otra que corresponde a la mezcla de la octenona **1** y 1-(3-etiloxiran-2-il)1-butanona (**10**), la cual se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 85:15) obteniéndose en total, con la suma de las dos fracciones, 713 mg (12%) de un aceite amarillo que se identificó como la octenona **1**.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0.93 (t, J=7.40 Hz; 3H); 1.07 (t, J=7.44 Hz; 3H); 1.64 (m, 2H); 2.23 (m, 2H); 2.51 (t, J=7.35 Hz; 2H); 6.06-6.11 (dt, J= 15.90; 1.69 Hz; 1H); 6.84-6.90 (dt, J= 15.88; 6.33 Hz; 1H) ppm.

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 12.3 (CH₃); 13.8 (CH₃); 17.7 (CH₂); 25.5 (CH₂); 41.9 (CH₂); 129.4 (CH); 148.5 (CH); 200.9 (C) ppm.

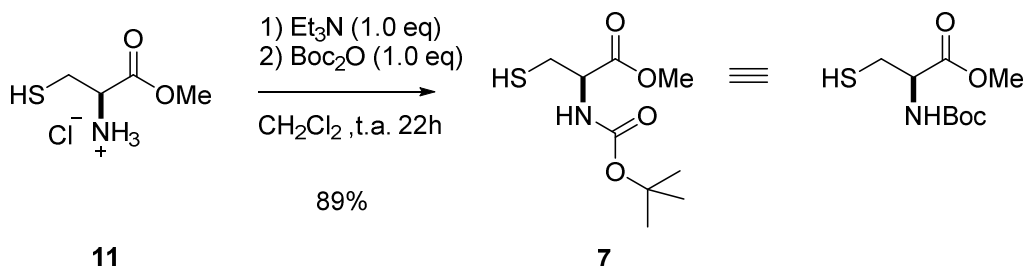
(+)-**HRESIMS** *m/z*: 127.1118 (calculado para C₈H₁₅O⁺: 127.1117, Δ= 0.1 mmu).

4.4 Preparación de la (*E*)-oct-5-en-4-ona (1). Ruta B



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se preparó una disolución de la epoxicetona **10** (323 mg, 2.30 mmol) y NaI (0.9 g, 5.75 mmol), en CH₃CN (10 mL) y se dejó enfriar a -10°C. A continuación se añadió BF₃·O(Et)₂ (0.7 mL, 5.3 mmol) y después de 1 minuto de reacción se neutralizó el medio ácido con una disolución acuosa de NaHSO₃ al 10% (v/v). Una vez que la mezcla alcanzó la temperatura ambiente, se decantó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x10 mL). Se juntaron las fases orgánicas y la resultante se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró, dando lugar a una mezcla de dos fases, tratándose una de ellas de fase acuosa. Sobre esta mezcla se añadió Et₂O (30 mL), se decantó la fase orgánica, se lavó con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 85:15), obteniéndose un líquido amarillo (144 mg, 50%), que se caracterizó correspondiéndose su estructura con la de la octenona **1**.

4.5 Preparación del éster metílico de la *N-terc*-butoxicarbonil-L-cisteína (**7**)



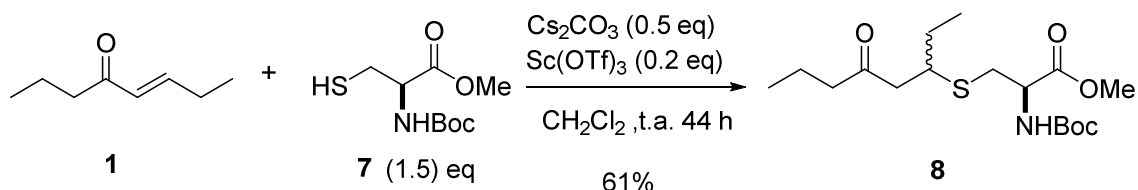
En un matraz de fondo redondo de 25 mL se preparó una disolución de clorhidrato de éster metílico de la L-cisteína (**11**) (1.72 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) y se adicionó en agitación continua Et₃N anhidra (1.4 ml, 10 mmol). En un matraz aparte se preparó una disolución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (2.23 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL), transvasándose ésta a la mezcla de partida vía cánula y se agitó la mezcla de reacción vigorosamente durante 22 horas a temperatura ambiente. A continuación se lavó la fase orgánica con H₂O (2x20mL) y con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. Se obtuvo un líquido altamente viscoso incoloro (2.15 g, 89%) que se identificó como el carbamato **7**.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1.40 (t, J=8.80 Hz; SH); 1.44 (s, 9H); 2.96 (m, 2H); 3.77 (s, 3H); 4.59 (m, 1H); 5.41 (da, NH) ppm.

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 27.3 (CH₂); 28.3 (CH₃); 52.6 (CH₃); 54.7 (CH); 80.3 (C); 155.2 (C); 170.8 (C) ppm.

(+)-**HRESIMS** *m/z*: 258.0766 (calculado para C₉H₁₇NO₄NaS⁺: 258.0770, Δ= 0.4 mmu).

4.6 Preparación del éster metílico de la *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*S*-(5-oxooctan-3-il)-*L*-cisteína (**8**)



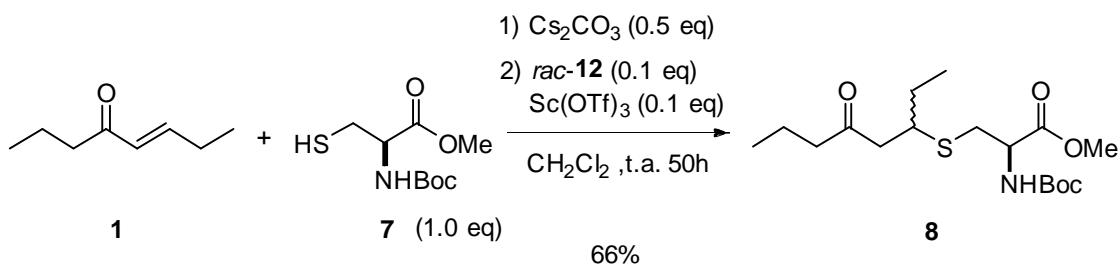
En un matraz de fondo redondo de 50 mL se preparó una disolución de la octenona **1** (50 mg, 0.40 mmol) y el carbamato **7** (141 mg, 0.6 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL); se adicionó Cs_2CO_3 (47 mg, 0.20 mmol), $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (40 mg, 0.08 mmol) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 44 horas. Posteriormente se decantó la fase orgánica y se lavó con H_2O (2x20 mL) y con una disolución saturada de NaCl (20 mL). A continuación se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró obteniéndose un crudo de reacción que fue purificado por cromatografía en columna (hexano/ AcOEt 90:10), obteniéndose un líquido altamente viscoso amarillento (87.3 mg, 61%), que se identificó como el compuesto **8**.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (t, J = 7.41 Hz; 3H); 0.97 (td, J = 7.33; 1.45 Hz; 3H); 1.46 (s, 9H); 1.53 (m, 2H); 1.60 (m, 2H); 2.40 (t, J = 7.14 Hz; 2H); 2.63 (d, J =7.21 Hz; 2H) 2.98 (dd, J = 13.35; 4.50 Hz; 2H); 3.08 (m, 1H); 3.75 (s, 3H); 4.55 (m, 1H); 5.34 (diast.1, d, J = 7.30 Hz; NH) - 5.51 (diast.2, d, J = 7.35 Hz; NH) ppm.

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl_3): δ 11.1 (CH_3); 13.7 (CH_3); 17.1 (CH_2); 27.4 (CH_2); 28.3 (CH_3); 33.6 (CH_2); 43.1 (CH); 45.5 (CH_2); 48.1 (CH_2); 52.5 (CH_3); 53.6 (CH); 80.3 (C); 155.2 (C); 171.4 (C); 208.8 (C) ppm.

(+)-**HRESIMS** m/z : 362.1998 (calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{S}^+$: 362.2001, Δ = 0.3 mmu).

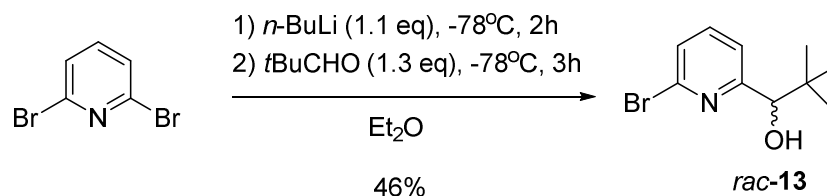
4.7 Preparación del éster metílico de la *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*S*-(5-oxooctan-3-il)-*L*-cisteína (8**) utilizando el reactivo quiral *rac*-6,6'-bis(1-hidroxi-2,2'-dimetilpropil)-2,2'-bipiridina (*rac*-**12**)**



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se preparó una disolución de octenona **1** (150 mg, 1.19 mmol) y el carbamato **7** (280 mg, 1.19 mmol) en CH₂Cl₂ (45 mL). Posteriormente se adicionó secuencialmente Cs₂CO₃ (193mg, 0.60 mmol), Sc(OTf)₃ (60 mg, 0.12 mmol), la biperidina *rac*-**12** (39 mg, 0.12 mmol) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 50 h. A continuación se decantó la fase orgánica, se lavó con H₂O (2x30 mL) y con una disolución saturada de NaCl (30 mL) y se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró obteniéndose un crudo de reacción que fue purificado por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 90:10), obteniéndose un líquido altamente viscoso amarillento (280 mg, 66%), que se caracterizó correspondiéndose su estructura con la del compuesto **8**.

4.8 Preparación en dos etapas de *rac*-6,6'-bis(1-hidroxi-2,2'-dimetilpropil)-2,2'-bipiridina (*rac*-12)

4.8.1 Preparación de *rac*-(6-bromopiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanol (*rac*-13)

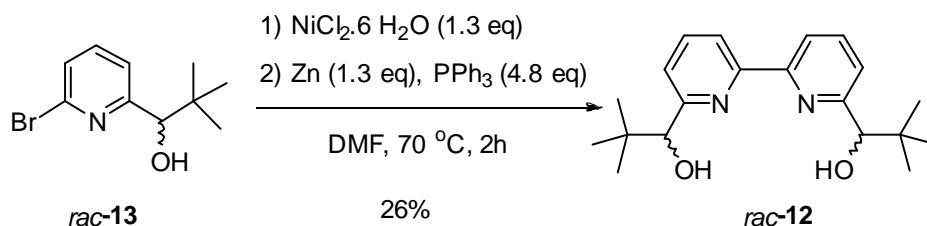


En un matraz de fondo redondo de 250 mL se preparó una disolución de 2,6-dibromopiridina (1.03 g, 4.35 mmol) en Et₂O (80 mL) y se enfrió a -78 °C, para añadir a continuación *n*-BuLi (1.9 mL, 4.7 mmol) gota a gota. Se dejó agitar a -78 °C durante 2 horas, se añadió el pivalaldehído (0.4 mL, 5.82 mmol) lentamente y se dejó agitar a -78 °C durante 3 horas, añadiéndose posteriormente HCl al 10% (v/v) (10 mL). Se dejó que la disolución alcanzara la temperatura ambiente, se decantó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con Et₂O (3x20 mL). La fase orgánica resultante se lavó con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró, obteniéndose un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 80:20) dando lugar a un sólido blanco (460 mg, 46%), que se identificó como la piridina **13**.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0.92 (s, 9H); 3.59 (sa, OH); 4.32 (sa, 1H); 7.17 (d, J=7.47 Hz; 1H); 7.38 (d, J= 7.89 Hz; 1H); 7.49 (t, J=7.68 Hz; 1H) ppm.

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 25.8 (CH₃); 36.3 (C); 80.4 (CH); 121.5 (CH); 126.6 (CH); 137.9 (CH); 140.7 (C); 161.9 (C) ppm.

4.8.2 Preparación de *rac*-6,6'-bis(1-hidroxi-2,2'-dimetilpropil)-2,2'-bipiridina (*rac*-12)



En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 mL se preparó una disolución de NiCl₂·6H₂O (310 mg, 1.3 mmol) en DMF (30 mL), se calentó a 70 °C, se añadió secuencialmente PPh₃ (1.3 g, 4.93 mmol), Zn en polvo (90 mg, 1.34 mmol) y se mantuvo el calentamiento a 70 °C durante 1 hora. Por otra parte en un matraz de fondo redondo de 50 mL se preparó una disolución de la piridina *rac*-13 (250 mg, 1.02 mmol) en DMF (10 mL) y se transvasó a la preparada inicialmente vía cánula, dejándose agitar la disolución resultante a 70 °C durante 2 horas. Se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se adicionó HCl 10% (v/v) (20 mL), se decantó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 mL). La fase orgánica resultante se lavó con una disolución saturada de NaCl (15 mL), se secó con sulfato magnésico anhidro, se concentró y se obtuvo un crudo de reacción, que se purificó mediante dos cromatografías en columna lográndose separar la forma *rac/meso*-12 en la primera (hexano/AcOEt 80:20) (110 mg, 66%) y pudiéndose aislar *rac*-12 en la segunda (hexano/AcOEt 85:15) dando lugar a un sólido blanco (44 mg, 26%), que se identificó como la biperidina 12.

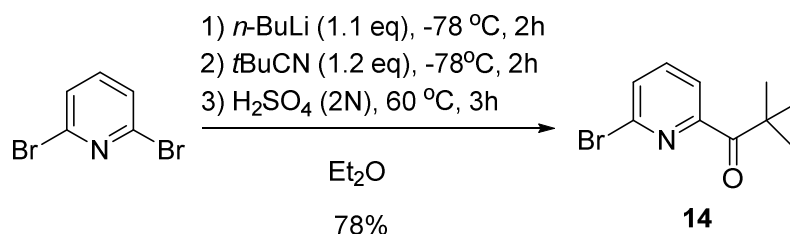
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (s, 18H); 4.37 (d, J= 7.50 Hz; OH); 4.44 (d, J= 7.50 Hz; 2H); 7.23 (d, J= 7.70 Hz; 2H); 7.79 (t, J= 7.70 Hz; 2H); 8.30 (d, J= 7.83 Hz; 2H) ppm.

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 25.9 (CH₃); 36.3 (C); 80.2 (CH); 119.6 (CH); 123.0 (CH); 136.6 (CH); 153.9 (C); 159.3 (C) ppm.

(+)-**HRESIMS** *m/z*: 329.2235 (calculado para C₂₀H₂₉N₂O₂⁺: 329.2229, Δ = 0.6 mmu).

4.9 Preparación en dos etapas de (R)-1-(6-bromopiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanol [(R)-13]

4.9.1 Preparación de 1-(6-bromopiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanona (14)



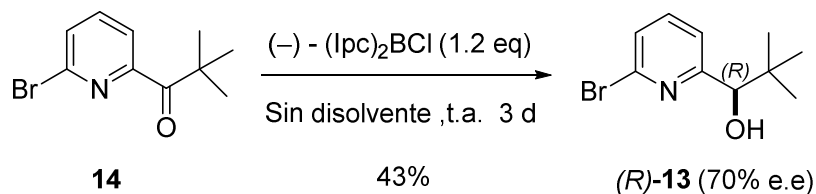
En un matraz de fondo redondo de 250 mL se preparó una disolución de 2,6-dibromopiridina (2.02 g, 8.45 mmol) en Et₂O (100 mL), se enfrió la disolución a -78 °C y se goteó lentamente *n*-BuLi (3.75 mL, 9.3 mmol), dejándose agitar la disolución a -78 °C durante 2 horas. A continuación se añadió pivalonitrilo (1.11 mL, 10.14 mmol) lentamente y se dejó agitar la disolución a -78 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 15 horas. Posteriormente se adicionó H₂SO₄ 2N (30 mL), se calentó a 60 °C durante 3 horas y una vez que la disolución alcanzó la temperatura ambiente se neutralizó el medio ácido con una disolución concentrada de NaHCO₃ (80 mL). Se decantó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3x50 mL). Se juntaron las fases orgánicas y la resultante se lavó con una disolución saturada de NaCl (50 mL), se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró, obteniéndose un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 80:20) dando lugar a un líquido amarillo claro (1.59 g, 78%), que se identificó como la piridina **14**.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (s, 9H); 7.57 (dd, J= 7.93; 1.12 Hz; 1H); 7.65 (t, J= 7.65 Hz; 1H); 7.86 (dd, J= 7.49; 1.11 Hz; 1H) ppm.

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 27.4 (CH₃); 44.2 (C); 122.5 (CH); 130.5 (CH); 139.0 (CH); 139.7 (C); 154.8 (C); 204.9 (C) ppm.

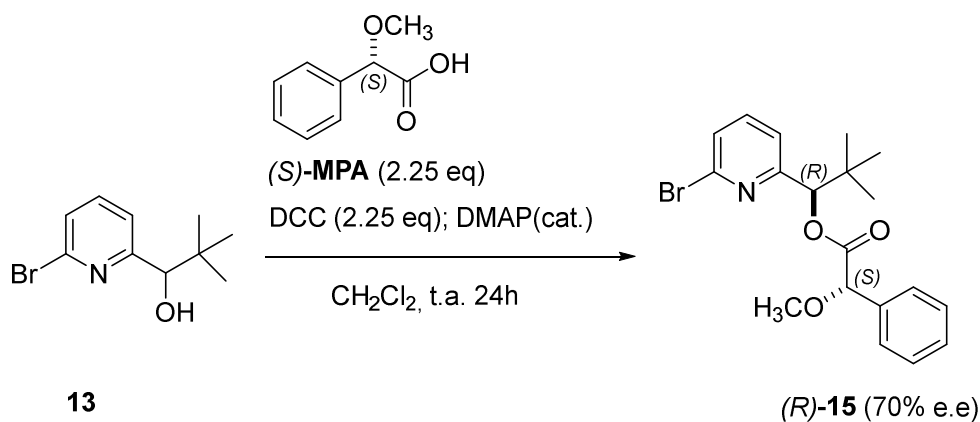
HREI *m/z*: 241.0093 (calculado para C₁₀H₁₂BrNO: 241.0102, Δ = 0.9 mmu).

4.9.2 Preparación de (R)-1-(6-bromopiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanol [(R)-13]



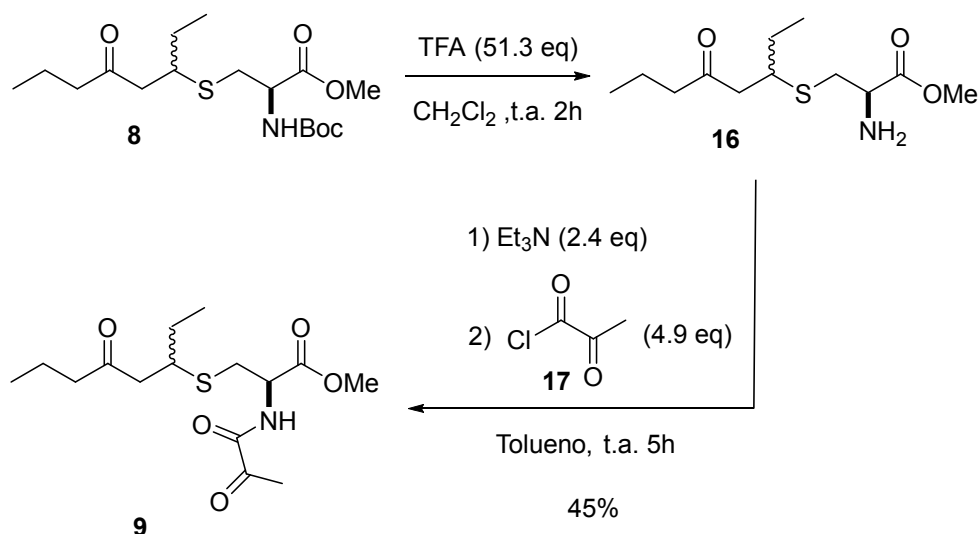
En un matraz de fondo redondo de 100 mL se añadió (-)-clorodiisopinocanfilborano [(-)-(Ipc)₂BCl] (2.5 g, 7.79 mmol) y la piridina **14** (1.59 g, 6.57 mmol), dejándose agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se obtuvo un sólido viscoso el cual fue disuelto en Et₂O (70 mL), se extrajo con H₂O (2x70 mL) y se lavó la fase orgánica con una disolución concentrada de NaCl (50 mL). La fase orgánica se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. Se secó en la bomba de vacío y se adicionó dietanolamina (2.2 g, 7.29 mmol), dejándose agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró el filtrado obteniéndose un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 80:20) dando lugar a un sólido blanco (680 mg, 43%), que se caracterizó, correspondiéndose su estructura con la de la piridina **13**.

4.9.3 Determinación del exceso enantiomérico de (*R*)-1-(6-bromopiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanol [(*R*)-**13**]



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se preparó una disolución de la piridina **13** (10.4 mg, 0.04 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) y se adicionó secuencialmente dicitclohexilcarbodiimida (DCC) (18.5 mg, 0.09 mmol), el ácido (*S*)-2-metoxi-2-fenilacético [(*S*)-MPA] (14.9 mg, 0.09 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en cantidad catalítica. Se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se filtró a gravedad y el filtrado se concentró. Se añadió Et_2O (5 mL), se filtró a vacío lavándose el sólido con Et_2O (2x5 mL) y se lavó la fase orgánica con HCl 1N frío (3x5 mL), con una disolución saturada de NaHCO_3 (2x3 mL) y por último con una disolución saturada de NaCl (1x5mL). Se secó la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró obteniéndose una muy pequeña cantidad de un sólido blanco que no se cuantificó y se caracterizó correspondiéndose su estructura a la del mandelato **15**.

4.10 Preparación del éster metílico de la *S*-(5-oxooctan-3-il)-*N*-(2-oxopropanoil)-*L*-cisteína (**10**)



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se preparó una disolución del compuesto **8** (0.140 g, 0.38 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) y se goteó lentamente ácido trifluoroacético (TFA) (1.5 mL, 19.5 mmol), agitándose a temperatura ambiente durante 2 horas. Se neutralizó el medio ácido con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 mL), se decantó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x30 mL). A continuación se mezclaron las fases orgánicas y la resultante se lavó con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró, obteniéndose un crudo que se purificó por cromatografía en columna dando lugar a un líquido transparente viscoso **16** (97 mg) que fue utilizado directamente en la siguiente etapa.

Por otra parte en un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 mL se adicionó ácido pirúvico (3.61 g, 41.0 mmol), se goteó lentamente diclorometil metil éter (3,7 mL, 41.0 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora obteniéndose el cloruro de ácido **17** que se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación.

Los 97 mg de **16** (0.37 mmol) que se obtuvieron previamente se adicionaron a un matraz de fondo redondo de 50 mL y se disolvieron en tolueno (15 mL), adicionándose posteriormente Et_3N (0,13 mL, 0,9 mmol) y el cloruro de ácido **17** (0,30 mL, 1.8 mmol) y se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas.

Posteriormente se neutralizó el medio ácido con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (30 mL), se añadió H_2O (20 mL), se decantó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x25 mL). A continuación se juntaron las fases orgánicas y la resultante se lavó con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró obteniéndose un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (hexano/ AcOEt 70:30), obteniéndose un líquido viscoso amarillento (55.1 mg, 45%), que se identificó como la amida 1,2 dicarbonílica **9**.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (t, $J=7.41$ Hz; 3H); 0.96 (t, $J=7.26$ Hz; 3H); 1.56 (m, 2H); 1.58 (m, 2H); 2.38 (t, $J=7.34$ Hz, 2H); 2.48 (s, 3H); 2.63 (m, 2H); 2.98 (dd, $J=5.58$; 2.01 Hz; 2H); 3.04 (m, 1H); 3.78 (s, 3H); 4.74 (m, 1H); 7.61 (diast.1, d, $J=7.41$ Hz, NH) - 7.73 (diast.2, d, $J=6.93$ Hz, NH) ppm.

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 11.1 (CH_3); 13.7 (CH_3); 17.1 (CH_2); 24.3 (CH_3); 28.3 (CH_2); 33.1 (CH_2); 43.1 (CH); 45.6 (CH_2); 48.2 (CH_2); 52.2 (CH_3); 52.8 (CH); 159.1 (C); 170.1 (C); 195.8 (C); 208.7 (C) ppm.

(+)-**HRESIMS** m/z : 332.1526 (calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}^+$: 332.1532, $\Delta = 0.6$ mmu).

5. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

En el presente trabajo de fin de grado se ha conseguido enfocar la síntesis del compuesto de origen natural thelepamida de cara a su obtención en un futuro.

Como logros más reseñables se han conseguido:

- La obtención y caracterización de los precursores del fragmento C₁-C₁₁ de thelepamida, la (*E*)-oct-5-en-4-ona (**1**) y el éster metílico de la *N*-terc-butoxicarbonil-L-cisteína (**7**).
- La obtención y caracterización del fragmento C₁-C₁₁ (**8**) mediante una reacción de adición conjugada sulfa-Michael.
- La preparación del reactivo quiral 6,6´bis(1-hidroxi-2,2´-dimetilpropil)-2,2´-bipiridina (**12**) que en un futuro será utilizado enantioméricamente puro en la síntesis estereoselectiva del fragmento C₁-C₁₁.
- Se inició el estudio de la formación del anillo de oxazolidinona correspondiente al fragmento C₁₂-C₁₇ mediante la comprobación de la reactividad del éster metílico de la *S*-(5-oxooctan-3-il)-*N*-(2-oxopropanoil)-L-cisteína (**9**) que fue preparado y caracterizado.

No presente traballo de fin de grado conseguíuse enfocar a síntese do composto de orixe natural thelepamida respecto á súa obtención nun futuro.

Como logros máis reseñables conseguéronse:

- A obtención e caracterización dos precursores do fragmento C₁-C₁₁ de thelepamida, a (*E*)-oct-5-en-4-ona (**1**) e o éster metílico da *N*-terc-butoxicarbonil-L-cisteína (**7**).
- A obtención e caracterización do fragmento C₁-C₁₁ (**8**) mediante unha reacción de adición conxugada sulfa-Michael.
- A preparación do reactivo quiral 6,6'-bis(1-hidroxi-2,2'-dimetilpropil)-2,2'-bipiridina (**12**) que nun futuro será empregado enantioméricamente puro na síntese estereoselectiva do fragmento C₁-C₁₁.
- Iniciouse o estudo da formación do anel de oxazolidinona correspondente ao fragmento C₁₂-C₁₇ mediante a comprobación da reactividade do éster metílico da *S*-(5-oxooctan-3-il)-*N*-(2-oxopropanoil)-L-cisteína (**9**) que foi preparado e caracterizado.

CONCLUSIONS

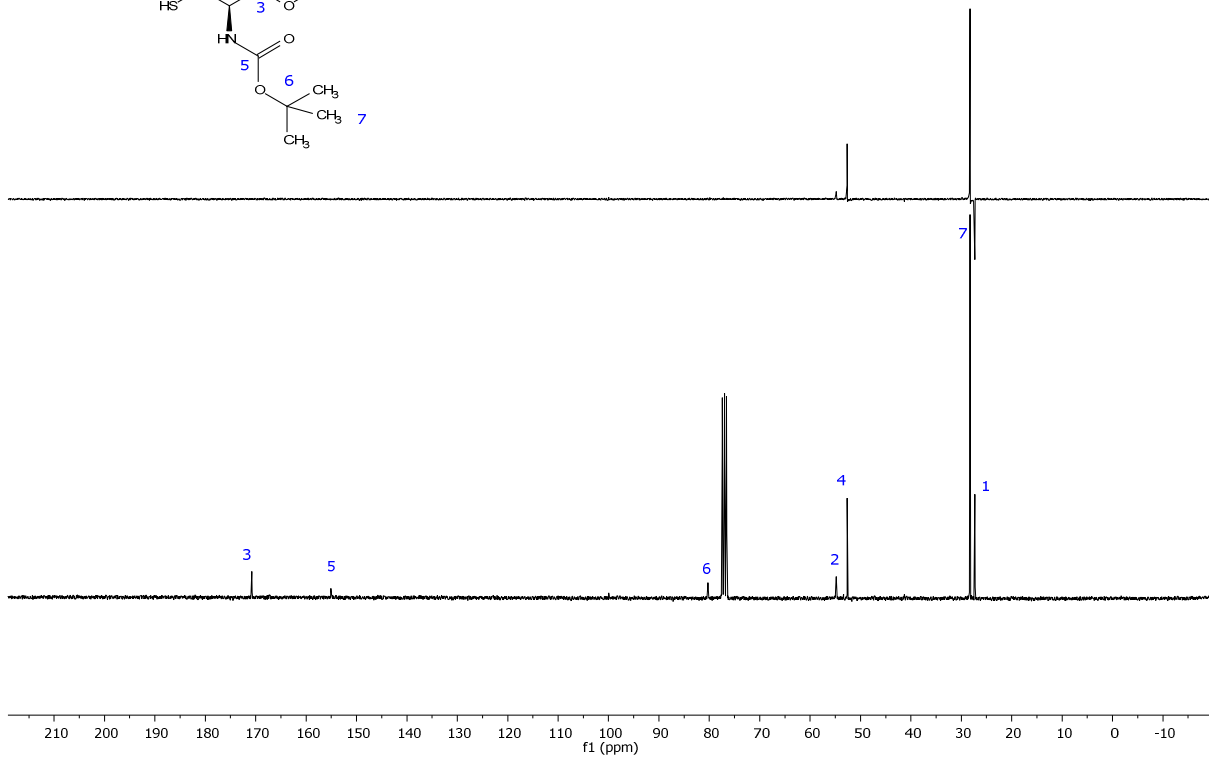
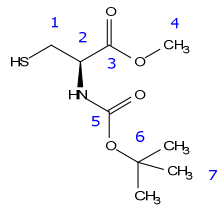
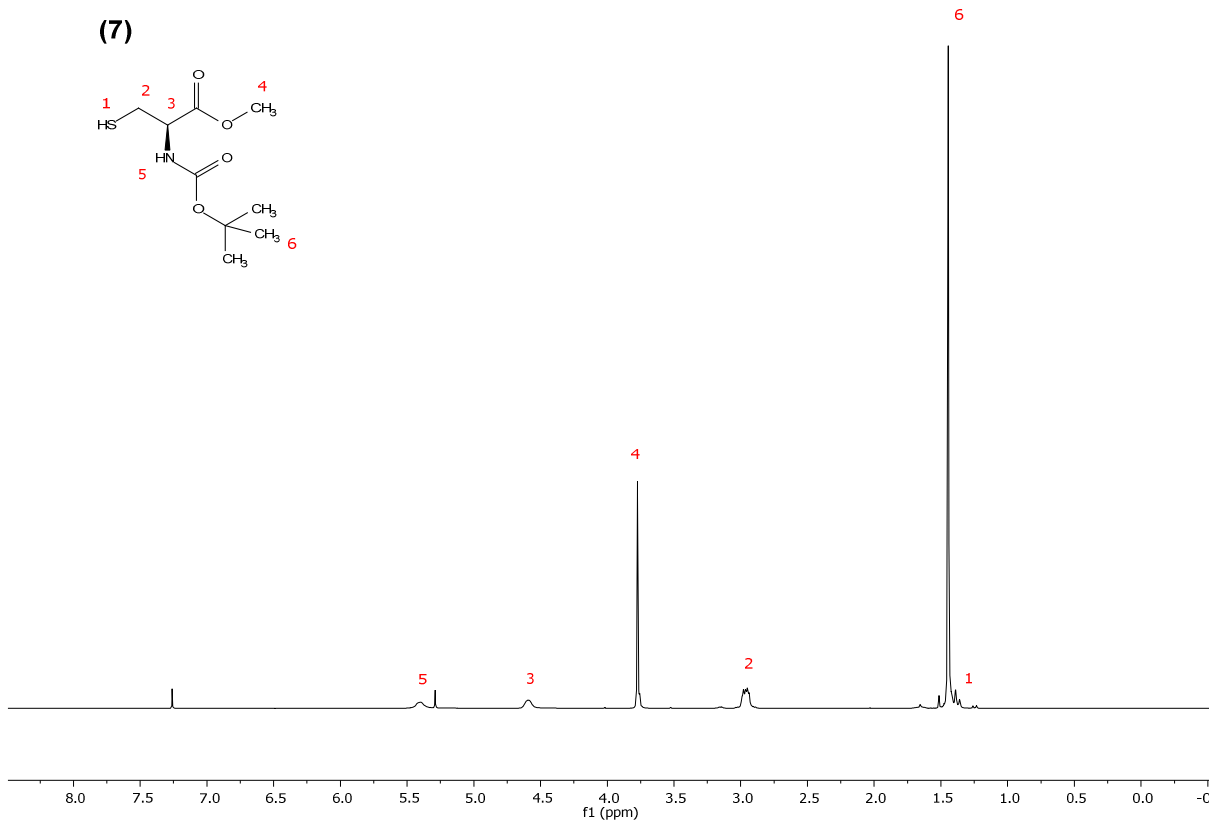
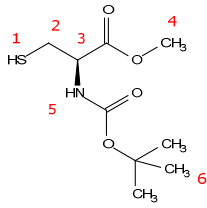
In this final project for degree has been achieved to focus the synthesis of natural origin compound thelepamide in order to obtain it in the future.

The most outstanding achievements has been:

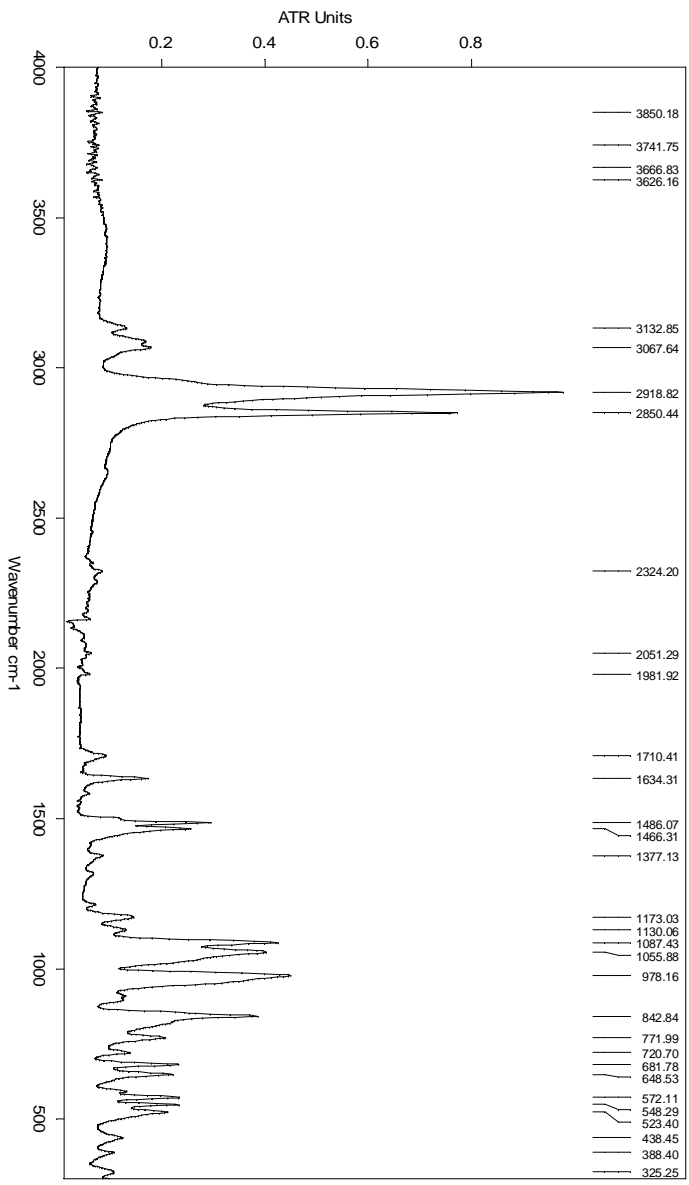
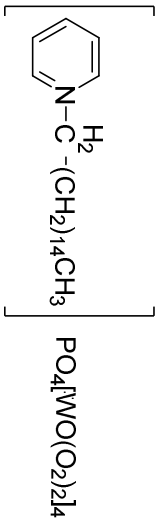
- Preparation and characterization of precursors of thelepamide C₁-C₁₁ fragment, (*E*)-oct-5-en-4-one (**1**) and methyl (*N*-*tert*-butoxycarbonyl)-L-cysteinate (**7**)
- Preparation and characterization of C₁-C₁₁ (**8**) fragment by sulfa-Michael conjugate addition.
- Preparation of chiral reagent 6,6'-bis(1-hidroxy-2,2-dimethylpropyl)-2,2'-bypiridine (**12**) that in the future it will be used enantiopure in the stereoselective synthesis of C₁-C₁₁ fragment.
- Study of the formation of the oxazolidinone ring corresponding to the C₁₂-C₁₇ fragment its been initiated by testing the reactivity of methyl *S*-(5-oxooctan-3-yl)-*N*-(2-oxopropanoyl)-L-cysteinate (**9**) which it was prepared and characterized.

6. ESPECTROS

(7)

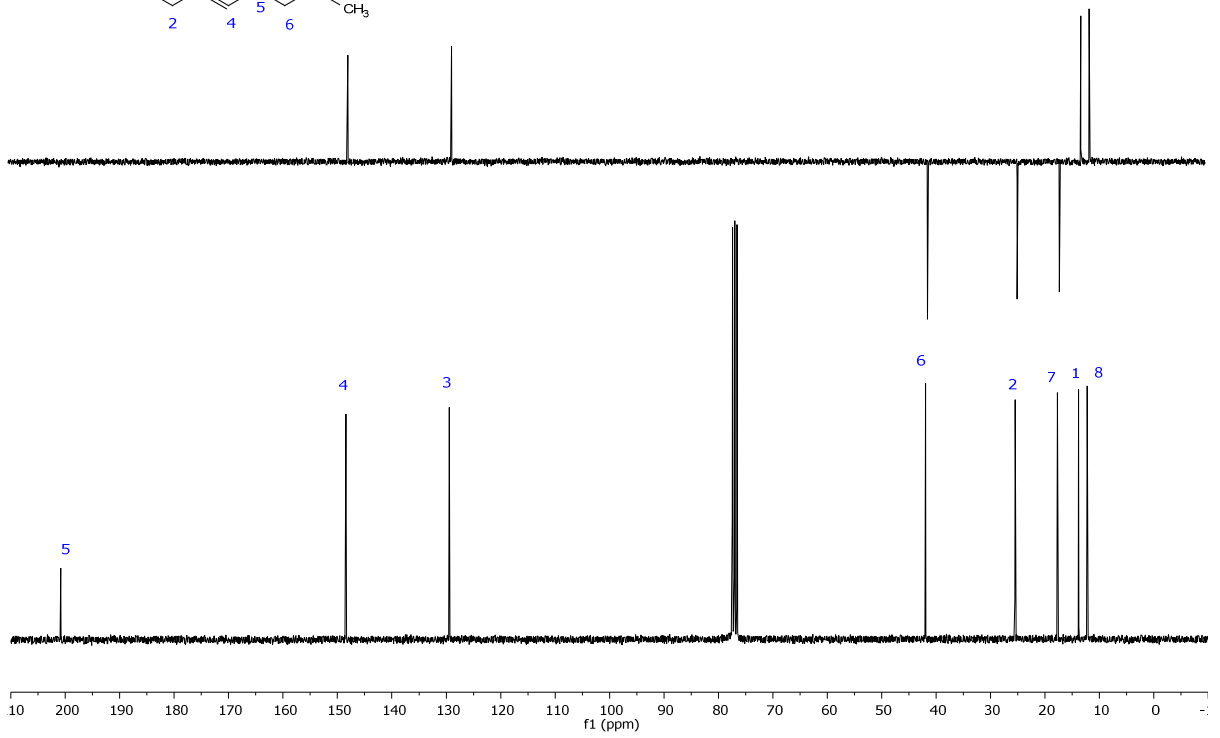
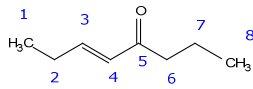
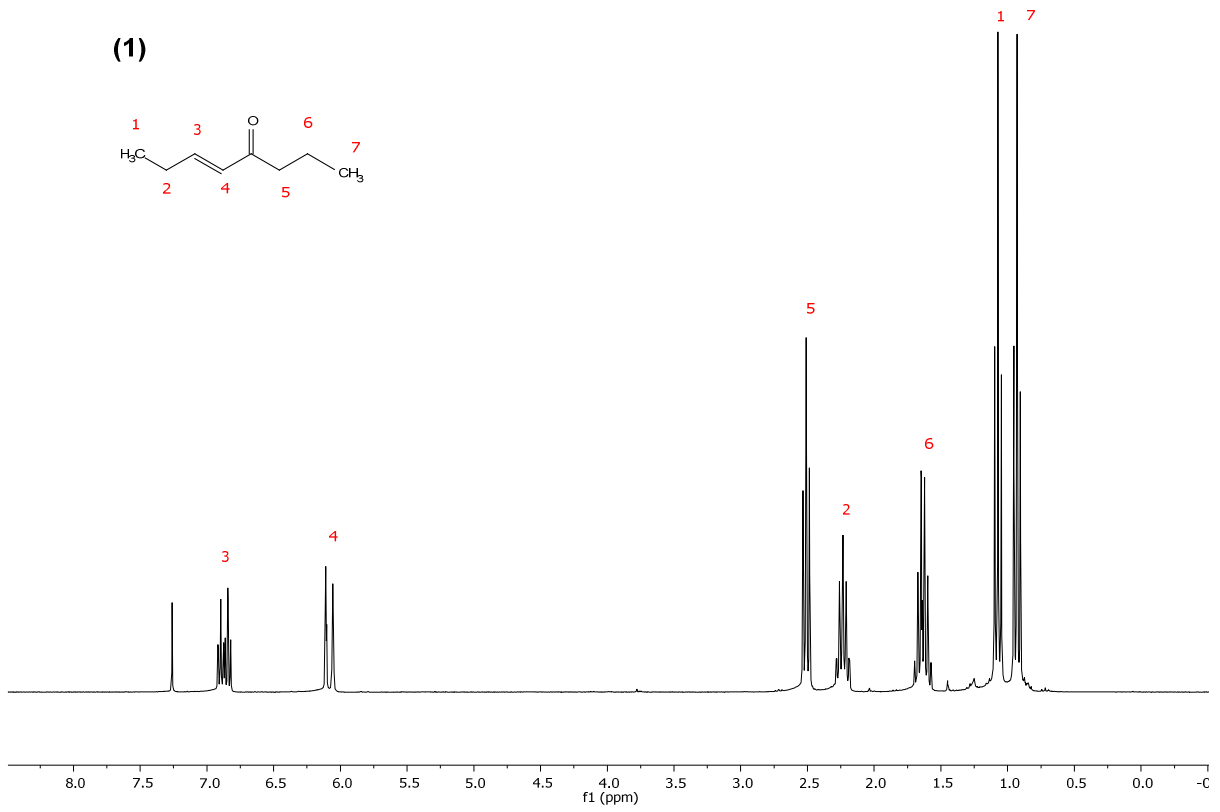
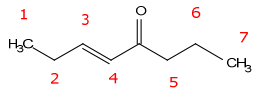


ESPECTROS

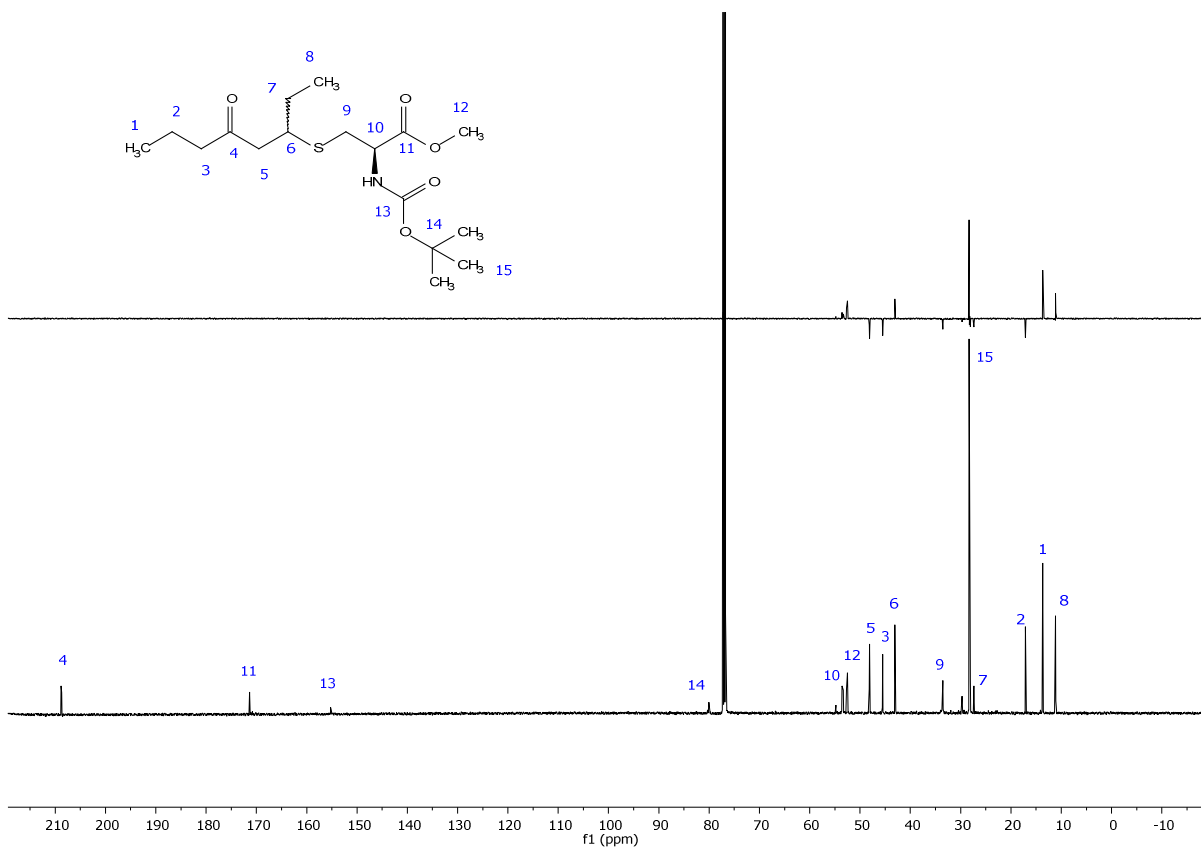
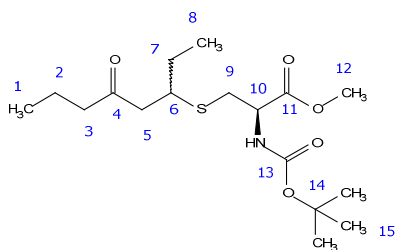
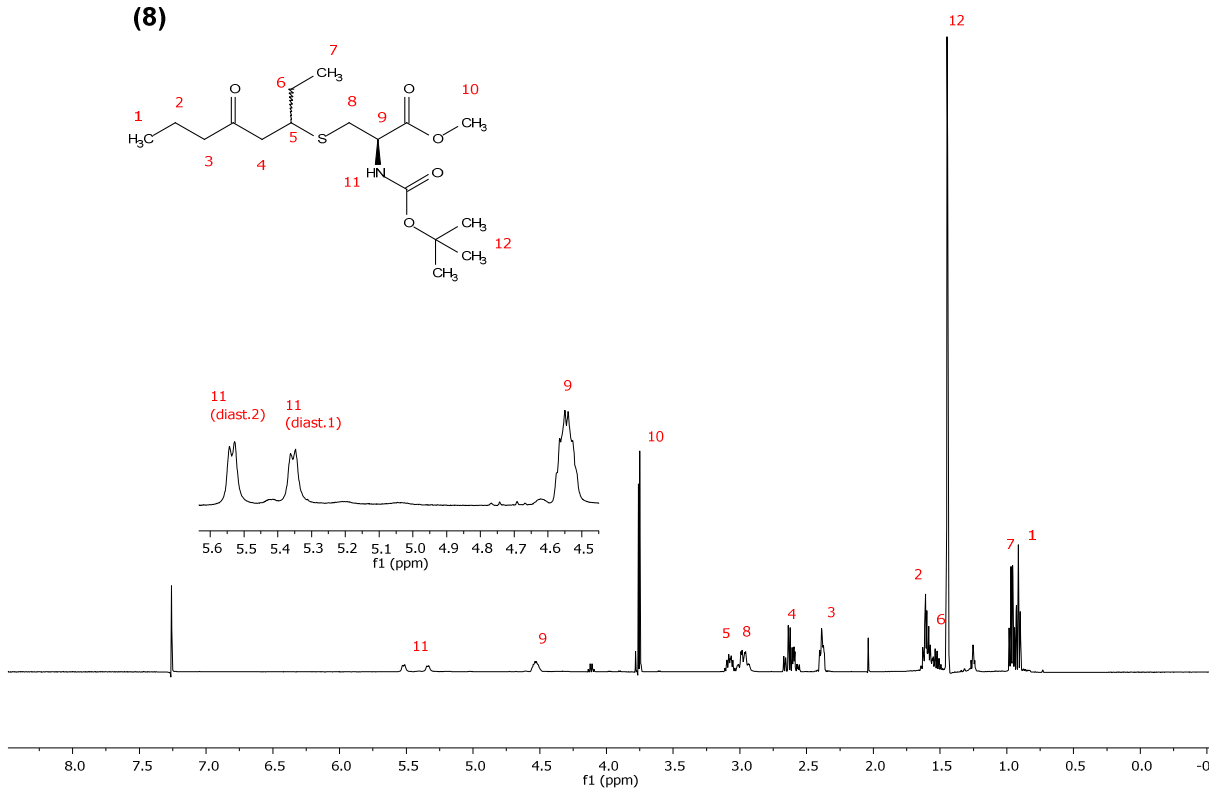
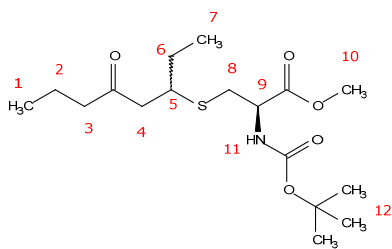


I:\FTIR\2015\02\2015_06092_JNGR2_atr_01.0 2015_06092_JNGR2_atr_01 ATR KRS-5 2015/02/18

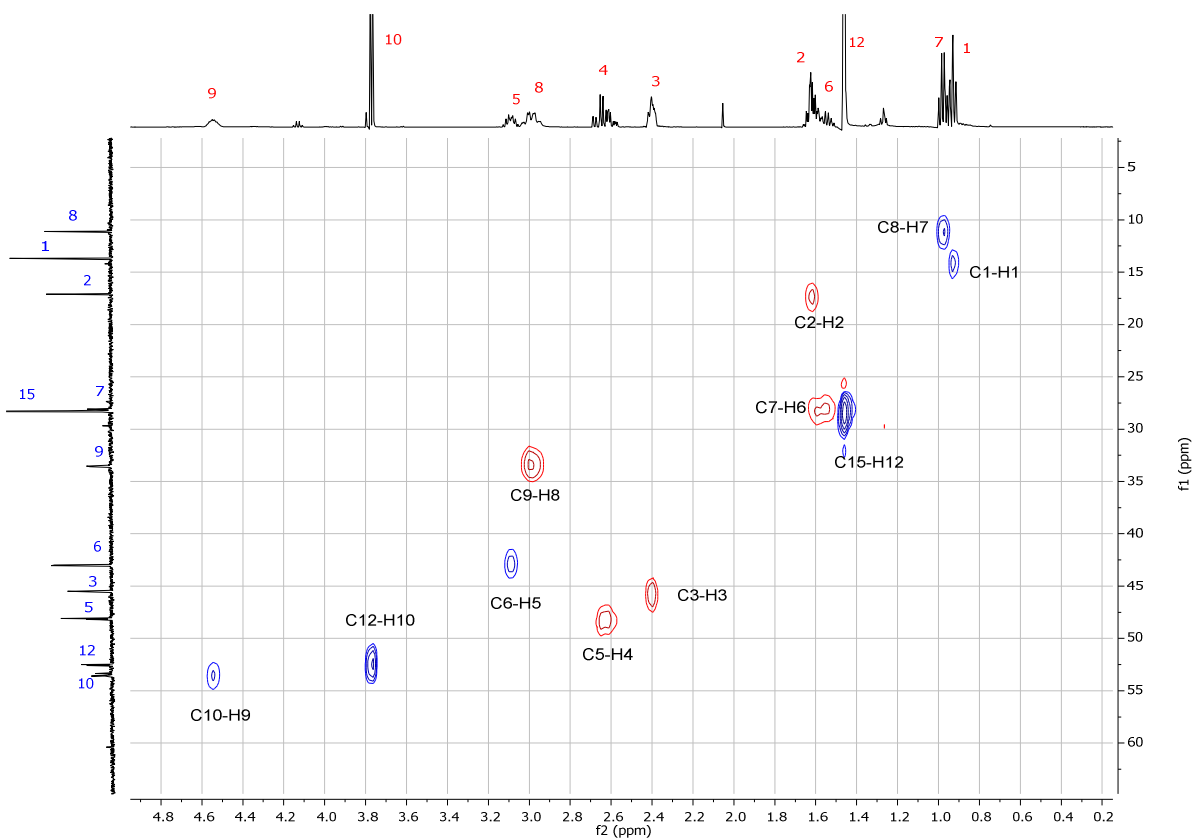
(1)

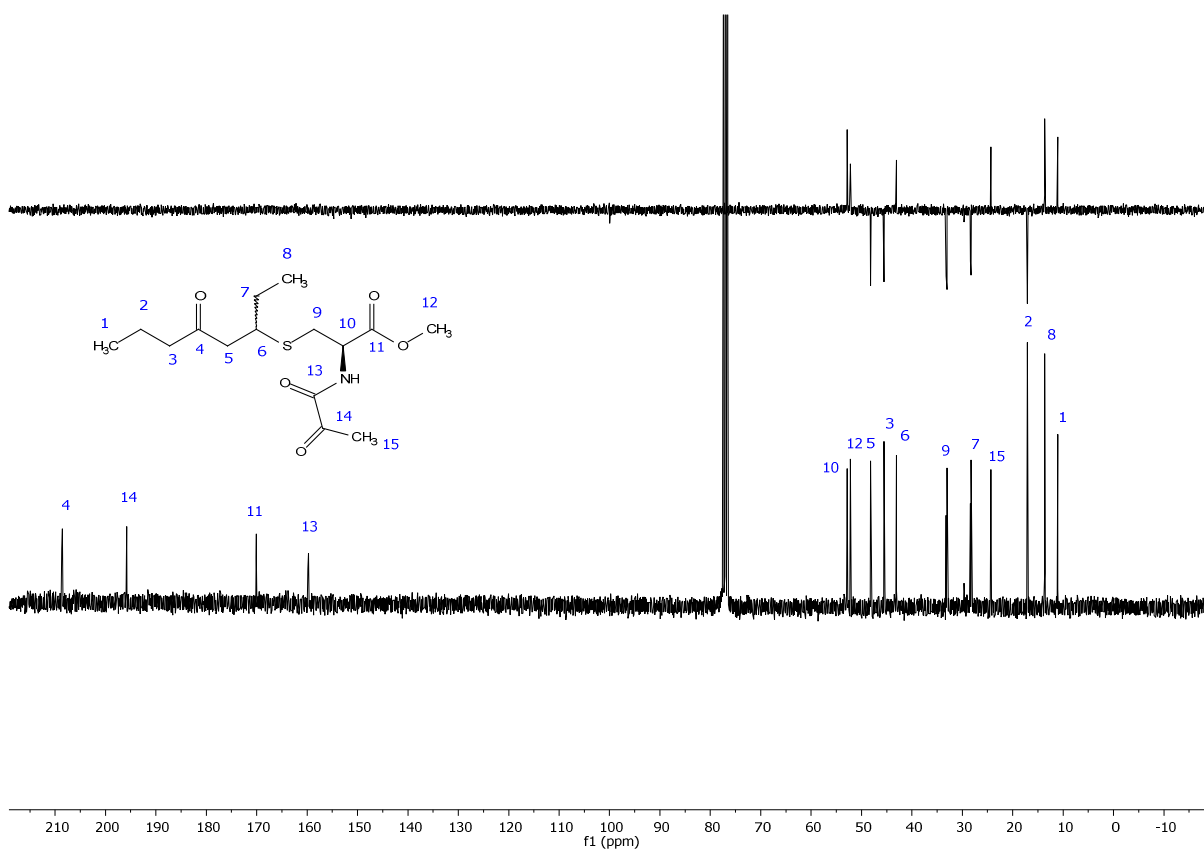
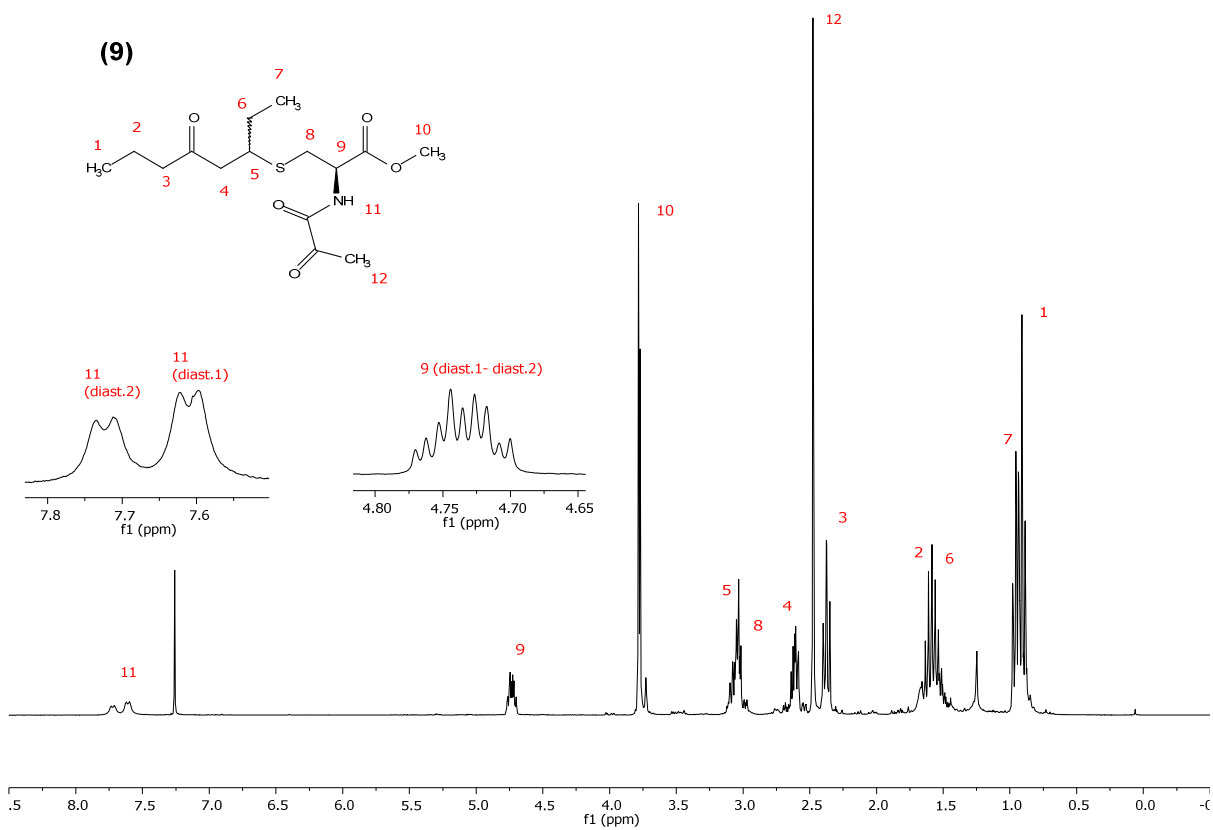


(8)

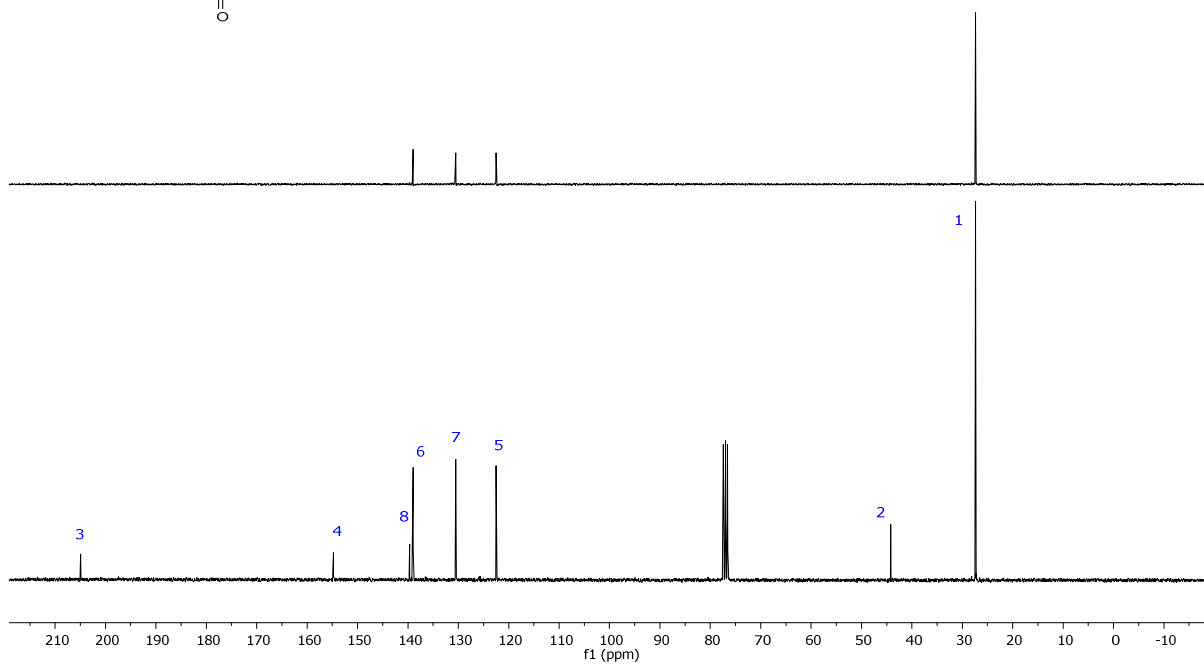
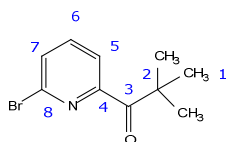
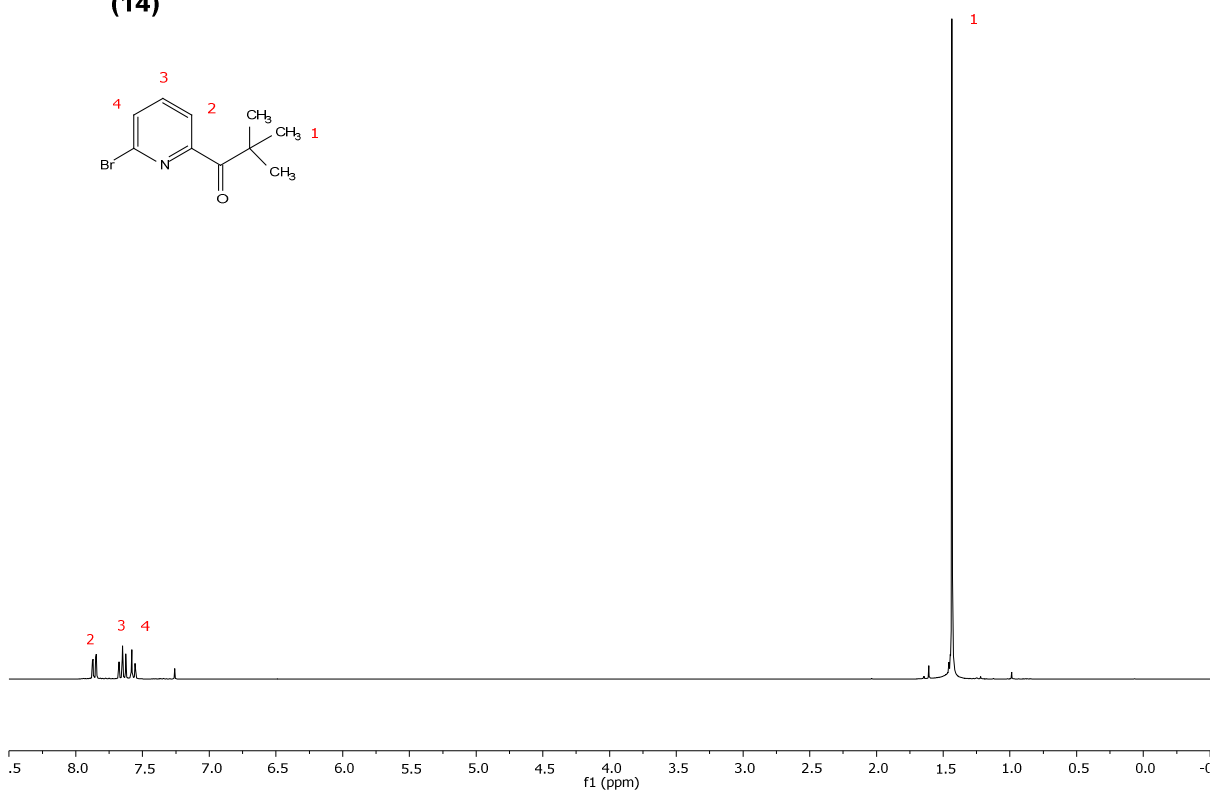
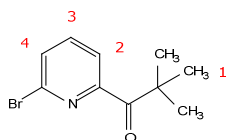


ESPECTROS

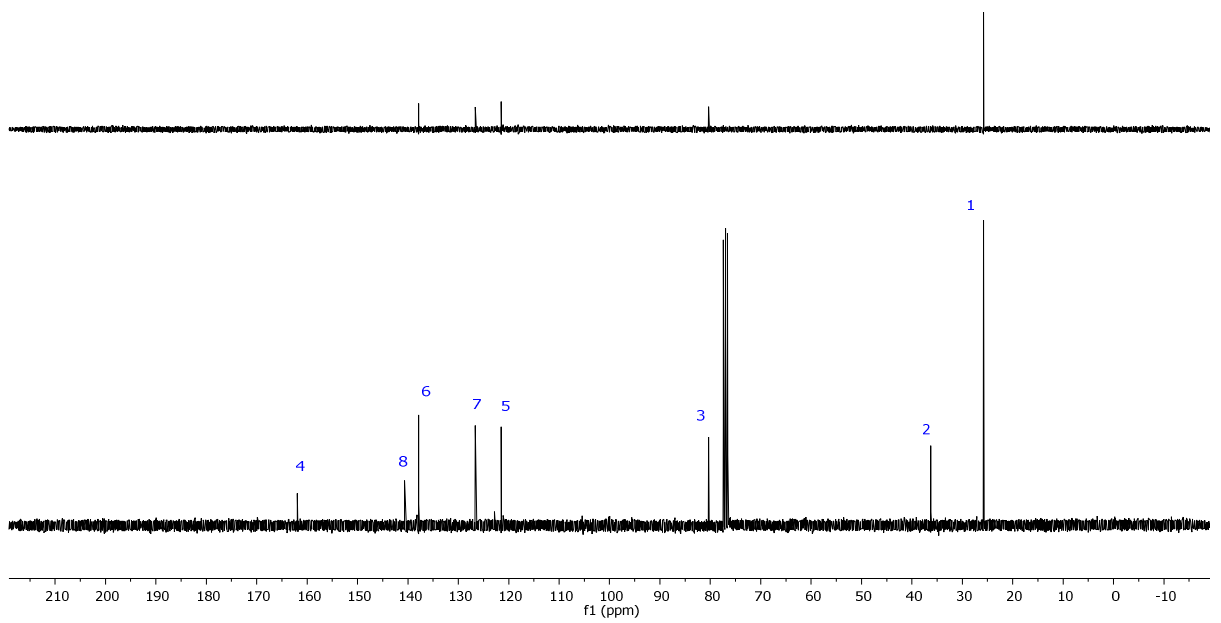
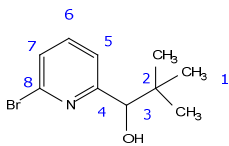
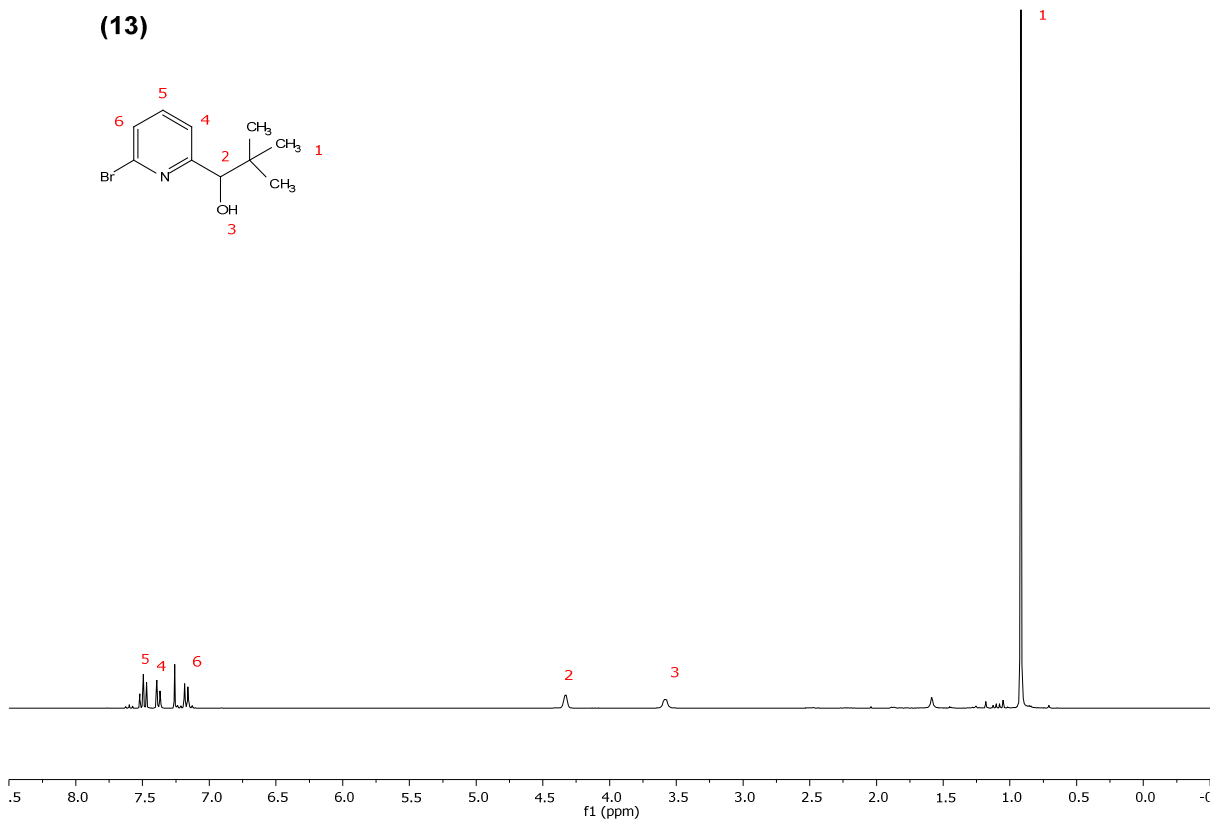
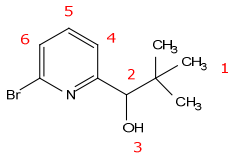




(14)



(13)



(12)

