



Máster en Investigación Química y Química Industrial

Memoria del Trabajo de Fin de Máster

*Aproximación al esqueleto carbonado principal del
compuesto natural telepamida*

*Aproximación ao esqueleto carbonado principal do
composto natural telepamida*

*Approaching to the main carbon skeleton of the natural
compound thelepamide*

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

Ramón Millán Álvarez

Curso: 2015/2016 – Septiembre

Memoria del Trabajo de Fin de Máster del
Máster Universitario en Investigación
Química y Química Industrial presentada
por D. **Ramón Millán Álvarez** en la
Facultad de Ciencias de la Universidade da
Coruña.

Septiembre, 2016

Departamento de Química Fundamental



UNIVERSIDADE DA CORUÑA



Dr. D. JOSÉ PÉREZ SESTELO y **Dr. D. JAIME RODRÍGUEZ GONZÁLEZ**,
Profesores Titulares de Universidad, pertenecientes al Departamento de Química
Fundamental (Área de Química Orgánica) de la Facultad de Ciencias de la Universidade
da Coruña,

CERTIFICAN:

Que el trabajo descrito en la presente memoria, titulado “**Aproximación al esqueleto carbonado principal del compuesto natural telepamida**”, fue realizado bajo su dirección por **D. RAMÓN MILLÁN ÁLVAREZ** en los laboratorios de Química Orgánica del Departamento de Química Fundamental de la Universidade da Coruña y en el laboratorio Quimolmat 3 del Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas.

Considerando que constituye un *Trabajo Fin de Máster*, autorizan su presentación dentro del Máster Universitario en Investigación Química y Química Industrial.

Y para que así conste, y surta los efectos oportunos, firman el presente certificado en

A Coruña a. 15 de Septiembre de 2016.

Dr. D. José Pérez Sestelo



Dr. D. Jaime Rodríguez González



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
dd	Doble doblete
DFT	Teoría de funcionales de densidad
Diast.	Diastereoisómero
DMF	Dimetilformamida
ED ₅₀	Dosis efectiva que provoca el efecto deseado para el 50% de población a la que fue suministrada.
e.d.	Exceso diastereomérico
ESI	Ionización por electrospray
HMQC	Experimento de correlación heteronuclear directo mediante cuanto múltiple
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
Hz	Hercios
IC ₅₀	Concentración de un compuesto necesaria para reducir el crecimiento de la población de organismos en un 50% in vitro.
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
MS	Espectro de masas
NOESY	Experimento bidimensional homonuclear de correlación.
PCWP	Peroxtungstofosfato de cetilpiridino
r.d	Ratio diastereomérico
s	Singlete
SMA	Reacción sulfa-Michael asimétrica.
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente

Índice

Resumen	1
Resumo	2
Summary	3
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 Telepamida: Aislamiento, determinación estructural y propiedades biológicas	5
1.2 Antecedentes sintéticos de telepamida	8
1.3 Ruta biogenética propuesta para telepamida.....	12
2. OBJETIVOS	13
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
3.1 Síntesis del fragmento C ₁ -C ₁₁ mediante SMA.....	16
3.2 Síntesis del fragmento C ₁ -C ₁₁ mediante sustitución nucleófila.....	20
3.2.1 Estudio de la reacción de sustitución nucleófila con derivados de azufre... 27	
4. PARTE EXPERIMENTAL	32
4.1 Condiciones generales	33
4.2 Preparación de (<i>S</i>)- <i>N</i> -[2-(<i>E</i>)-pentenoil]-4-isopropil-1,3-oxazolidinona-2-tiona ..	34
4.3 Preparación del éster metílico de la <i>N</i> - <i>terc</i> -butoxicarbonil- <i>L</i> -cisteína	35
4.4 Preparación de metil- <i>N</i> -(<i>terc</i> -butoxicarbonil)- <i>S</i> -(1-((<i>S</i>)-4-isopropil-2-oxa-oxazolidin-3-il)-1-oxopentan-3-il)- <i>L</i> -cisteína	36
4.5 Preparación de <i>L</i> -valinol	37
4.6 Preparación de 4-(<i>S</i>)-isopropil-1,3-oxazolidinona-2-tiona	38
4.7 Preparación de (<i>S</i>)- <i>N</i> -[2-(<i>E</i>)-pentenoil]-4-isopropil-1,3-oxazolidinona-2-tiona ..	39
4.8 Preparación de (3 <i>S</i>)- <i>N</i> -[3-mercaptopentanoil]-4-isopropiloxazolidin-2-ona.....	40
4.9 Preparación de <i>N</i> - <i>terc</i> -butoxicarbonil- <i>D</i> -serina.....	41
4.10 Preparación de metil <i>N</i> -(<i>terc</i> -butoxicarbonil)- <i>O</i> -(metilsulfonyl)- <i>D</i> -serina	42
4.11 Preparación de metil <i>N</i> -(<i>terc</i> -butoxicarbonil)- <i>O</i> -tosil- <i>D</i> -serina	43
4.12 Preparación de metil (<i>R</i>)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-iodopropanoato	44
4.13 Preparación de metil (<i>R</i>)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-bromopropanoato .	45
4.14 Preparación de metil <i>N</i> -(<i>terc</i> -butoxicarbonil)- <i>S</i> -etil- <i>D</i> -cisteína	46
4.15 Preparación de metil <i>N</i> -(<i>terc</i> -butoxicarbonil)- <i>S</i> -((<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-4-isopropil-2-oxa-oxazolidin-3-il)-1-oxopentan-3-il)- <i>D</i> -cisteína	47

5. CONCLUSIONES	48
Conclusiones	49
Conclusionés.....	50
Conclusions.....	51
6. ESPECTROS	52

Resumen

En el presente trabajo de fin de máster se presentan los estudios realizados para la obtención del fragmento C₁-C₁₁ de telepamida, un producto natural de origen marino aislado del anélido *Thelepus crispus*, que presentó actividad citotóxica *in vitro* frente a células tumorales de la leucemia.

La determinación estructural de telepamida se llevó a cabo en el año 2013 por el grupo de investigación de los profesores Jaime Rodríguez y Carlos Jiménez de la Universidad de A Coruña, lográndose asignar su estereoquímica relativa (Figura 1). Asimismo se realizó la síntesis del esqueleto carbonado C₁-C₁₁ de manera no estereoselectiva para confirmar su estructura plana.

Este trabajo de fin máster se centró en la síntesis estereoselectiva del fragmento C₁-C₁₁ planteándose para ello dos estrategias sintéticas diferenciadas. Una de ellas implicó una reacción de adición conjugada sulfa-Michael asimétrica (SMA) sobre una oxazolidinona enantioméricamente pura obteniéndose el producto de adición conjugada en un ligero exceso diastereomérico. Alternativamente se propuso una ruta sintética que consistió en la formación del enlace carbono-azufre mediante una reacción de sustitución nucleófila entre un tiol enantioméricamente puro y un derivado de la serina. De este modo se consiguió la preparación del estereocentro en la posición C₆ del fragmento C₁-C₁₁ de telepamida.

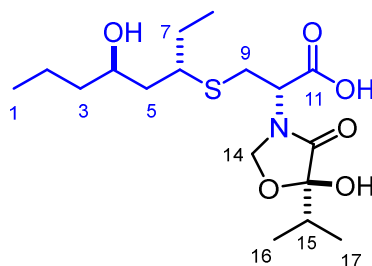


Figura 1. Estereoquímica relativa del producto natural telepamida.

Resumo

No presente traballo de fin de mestrado preséntanse os estudos realizados para a obtención do fragmento C₁-C₁₁ de telepamida, un produto natural de orixe mariño illado do anélido *Thelepus crispus*, que presentou actividade citotóxica fronte a células tumorais da leucemia.

A determinación estrutural de telepamida levouse a cabo no ano 2013 polo grupo de investigación dos profesores Jaime Rodríguez e Carlos Jiménez da Universidade da Coruña, lográndose asinar a súa estereoquímica relativa (Figura 1). Así mesmo realizouse a síntese do esqueleto carbonado C₁-C₁₁ de maneira non estereoselectiva para confirmar o seu esqueleto carbonado.

Este traballo de fin de mestrado centrouse na síntese estereoselectiva do fragmento C₁-C₁₁ planeándose para elo dúas estratexias sintéticas diferenciadas. Una delas implicou unha reacción de adición conxugada sulfa-Michael asimétrica (SMA) sobre unha oxazolidinona enantioméricamente pura obténdose o produto de adición conxugada nun lixeiro exceso diastereomérico. Alternativamente propúxose unha ruta sintética que consistiu na formación do enlace carbono-xofre mediante unha reacción de substitución nucleófila entre un tiol enantioméricamente puro e un derivado da serina. De este xeito conseguiuase a preparación do estereocentro na posición C₆ do fragmento C₁-C₁₁ de telepamida.

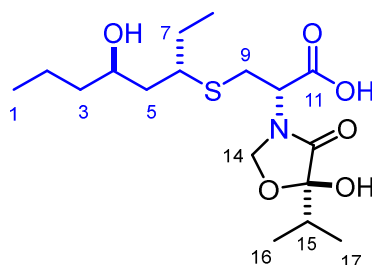


Figura 1. Estereoquímica relativa do produto natural telepamida.

Summary

In the present final project for master are presented the studies for obtaining C₁-C₁₁ fragment of thelepamide, a marine origin natural product isolated from the annelid *Thelepus crispus* which presented *in vitro* cytotoxic activity against leukemia tumor cells.

Thelepamide structural determination was carried out in 2013 by the research group of teachers Jaime Rodriguez and Carlos Jimenez of the University of A Coruña, achieving assign their relative stereochemistry (Figure 1). Furthermore the not stereoselectively synthesis of C₁-C₁₁ carbon skeleton was also performed to confirm its planar structure.

This master work was focused on the stereoselective synthesis of C₁-C₁₁ fragment propousing for it two different synthetic strategies. One involved a sulfa-Michael asymmetric reaction (SMA) with an enantiomerically pure oxazolidinone in order to obtain the conjugate addition product in a slight diastereomeric excess. Alternatively was proposed a synthetic route consisting of the formation of carbon-sulfur bond by a nucleophilic substitution reaction between an enantiomerically pure thiol and a derivative of serine. Thus the stereocenter preparation was achieved at the C₆ position of C₁-C₁₁ thelepamide fragment.

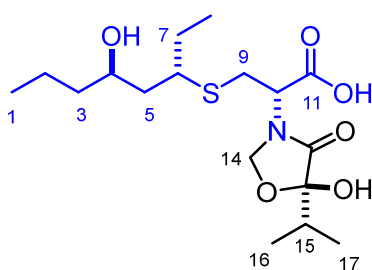


Figure 1. Relative stereochemistry of the natural product thelepamide.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Telepamida: Aislamiento, determinación estructural y propiedades biológicas.

Telepamida es un metabolito de origen marino aislado a partir del anélido poliqueto



Figura 2. Anélido *Thelepus crispus*

Thelepus crispus (Figura 2)¹ recolectado en el año 1992 en el Pacífico Norte, cerca de Friday Harbor (Washington, EEUU) y clasificado por el Doctor Gregg Diezmann del Instituto White Point Biomarine de Washinton.^{1,2}

Este anélido fue seleccionado para su estudio biológico porque una de las fracciones obtenidas del extracto metabólico mostraba actividad citotóxica frente a las células tumorales responsables de la leucemia con una dosis efectiva (ED₅₀) menor a 5 µg/mL. A partir de esta fracción logró aislarse un compuesto amorfo ópticamente activo que resultó ser un nuevo compuesto natural que fue denominado como telepamida.

A lo largo de los años han sido estudiados diferentes tipos de anélidos marinos entre los que los que se lograron aislar como metabolitos secundarios más importantes bromofenoles,³ indoles halogenados,⁴ clorinas,⁵ alcaloides diesteroidales (cefalostatinas),⁶ ortoantraquinonas,⁷ polipéptidos,⁸ pigmentos,⁹ aminoácidos,¹⁰ nucleósidos y derivados de ácidos grasos.¹¹ Estos compuestos presentan una amplia actividad biológica actuando como feromonas sexuales, mientras que otros se cree que actúan como mecanismo de defensa química contra sus depredadores.¹²

¹ Nieto, R. M. *Nuevos compuestos de organismos marinos farmacológicamente activos*, Tesis Doctoral, Departamento de Química Fundamental, Universidad de A 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 Lincoln D. E.; Fielman E.; Marinelli K. T.; Woodin R. L.; Sarah A. *Bioch. Syst. Ecol.*, **2005**, *33*, 559.

⁴ Higa T.; Scheuer *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2246.

⁵ Petter A.; Ballantine J. A.; Ferrito V.; Sccarini V.; Psaila A. F.; Schembri P. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1976**, 999.

⁶ Ganesan A. *Angew. Chem Int. Ed. Eng.* **1996**, *35*, 611.

⁷ Cimino G.; De Rosa S.; Sodano G. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 828.

⁸ Kern W. R. *Handbook of biological peptides* **2006**, 397.

⁹ Pelter A.; Ballantine, J. A.; Murray-Rust P.; Ferrito V.; Psaila A. F. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *21*, 1881.

¹⁰ Zeek E.; Harder, T.; Beckman, M. *Chemoecology* **1998**, *8*, 77.

¹¹ Bartels- Hardege H. D.; Hardege J. D.; Zeeck E.; Muller C.; Wu B. L.; Zhu M. Y. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **1996**, *201*, 275.

¹² Coward J. D.; Fieldman K. T.; Woodin S. A. *Mar. Biol.* **2000**, *136*, 993.

Desde un punto de vista químico las cefaloestatinas son los productos naturales más importantes (Figura 3).¹³ 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.

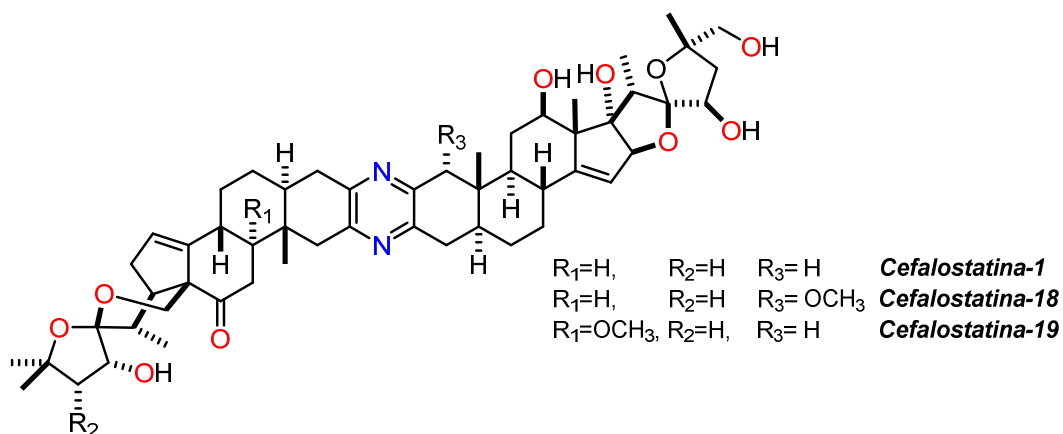


Figura 3. Compuestos más importantes aislados de anélidos marinos.

Telepamida (Figura 4) se trata de 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 un anillo de oxazolidinona singular (C₁₂-C₁₇) cuyos sustituyentes hacen que este anillo no coincida con el de ningún producto natural conocido.

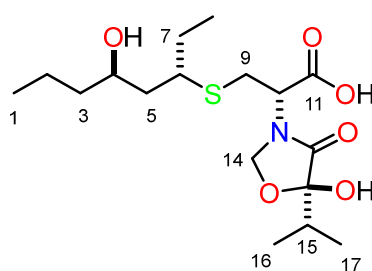


Figura 4. Estereoquímica relativa de telepamida.

La elucidación estructural de telepamida se llevó a cabo mediante estudios de espectroscopia de RMN (experimentos mono y bidimensionales) y espectrometría de masas en el grupo de investigación de los profesores Jaime Rodríguez y Carlos Jiménez

¹³ 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.

de la Universidad de A Coruña (UDC)² y fueron recogidos en la tesis doctoral de la doctora Rosa M. Nieto Prieto.¹

El estudio de los espectros de RMN de ¹³C y DEPT permitió 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 [M-H]⁻ a *m/z* 376.1808, sirvió para concretar la fórmula molecular de telepamida como C₁₇H₃₁NO₆S.

También se caracterizó por espectroscopia de IR lográndose localizar los grupos funcionales hidroxilo (3336 cm⁻¹), ácido carboxílico (1697cm⁻¹) y amida (1613 cm⁻¹).

Mediante los espectros de RMN de ¹H, ¹³C y los experimentos bidimensionales de correlación ¹H-¹H COSY y ¹H-¹³C-HMQC se pudo confirmar su estructura plana. Para ello se compararon los desplazamientos químicos de ¹H y ¹³C del compuesto natural con los de compuestos sintetizados que se correspondían con los fragmentos C₁-C₁₁ y C₁₂-C₁₇ obteniéndose desplazamientos similares. En el caso del anillo de la oxazolidinona (C₁₂-C₁₇) se utilizaron los desplazamientos obtenidos para otros anillos de oxazolidinona similares recogidos en dos publicaciones^{14,15} puesto que no se conocía ningún precedente estructural de dicho anillo con los sustituyentes presentes en telepamida.

Una vez establecida su estructura plana se asignó su estereoquímica relativa realizando para ello estudios conformacionales para los centros quirales C₄ y C₆ en el fragmento C₁-C₈, obteniéndose como resultado la estereoquímica relativa 4*R**,6*S**. 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 DFT¹⁶ y se obtuvo como resultado que telepamida presentó la estereoquímica relativa (4*R**,6*S**,10*S**,13*S**).

¹⁴ Haque, A.; Ishikawa, H.; Nishino, H. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1349.

¹⁵ Wang, R.; Chen, C.; Duesler, E.; Mariano, P. S. *J. Org.Chem.* **2004**, *69*, 1215.

¹⁶ Blanco, M. *Estudio de constantes de acoplamiento en sistemas cíclicos quirales con átomos de N*. Tesis Doctoral, Departamento de Química Fundamental, Universidad de A Coruña, A Coruña, **2015**.

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 una estructura rígida (Figura 5).²

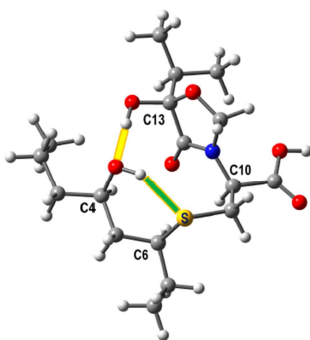


Figura 5. Conformación de menor energía de telepamida.

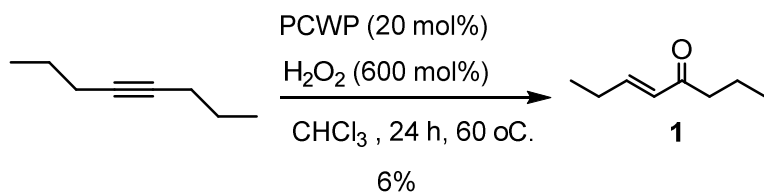
En lo referente a su actividad biológica telepamida es compuesto citotóxicamente activo y selectivo *in vitro* frente a células tumorales de leucemia con un IC₅₀ de 5 µg/mL, mientras que frente a las células tumorales de cáncer de colon y cáncer de mama mostró una baja actividad con valores de IC₅₀ mayores de 5 µg/mL.

1.2 Antecedentes sintéticos de telepamida.

Después de que telepamida fuera aislada e identificada el grupo de investigación de los profesores Jaime Rodríguez y Carlos Jiménez se centró en el estudio de su síntesis con la finalidad de comprobar tanto la estructura plana como la de conocer su estereoquímica absoluta.² El trabajo sintético se inició con la síntesis no estereoselectiva del fragmento C₁-C₁₁ con la finalidad de comparar sus datos espectroscópicos con los del producto natural aislado y así poder confirmar la estructura plana del esqueleto carbonado principal de telepamida. Para ello se comenzó con la preparación de la octenona **1** a partir de una reacción de oxidación del 4-octino utilizando H₂O₂ como agente oxidante y el peroxotungstofosfato de cetilpiridinio (PCWP) como catalizador (Esquema 1).¹⁷

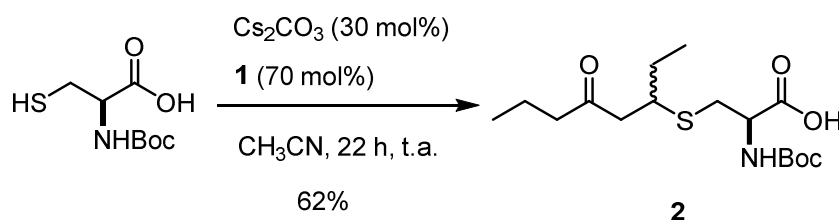
¹⁷ Ishii, Y.; Sakata, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5545.

INTRODUCCIÓN



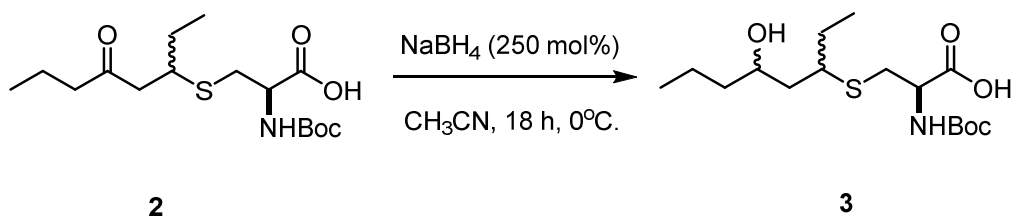
Esquema 1. Preparación de la (*E*)-oct-5-en-4-ona (1).

Una vez preparada la octenona **1** se llevó a cabo una reacción de adición conjugada sulfa-Michael no estereoselectiva entre la enona **1** y la *N*-*tert*-butoxicarbonil-*L*-cisteína para obtener el producto *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*S*-(5-oxooctan-3-il)-*L*-cisteína **2** (Esquema 2).¹⁸



Esquema 2. Preparación del compuesto 2.

Finalmente se realizó una reacción de reducción no estereoselectiva sobre el producto de adición conjugada **2** utilizando NaBH₄ y se obtuvo el compuesto *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*S*-(5-hidroxiocetan-3-il)-*L*-cisteína **3** (Esquema 3).



Esquema 3. Preparación del compuesto 3.

El trabajo sintético del grupo de investigación finalizó con la obtención de la mezcla de los 4 diastereoisómeros del compuesto **3** logrando confirmar la estructura plana del fragmento C₁-C₁₁ del producto natural telepamida por comparación de los datos espectroscópicos.

¹⁸ Starkenmann, C.; Niclass, Y. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 3358.

INTRODUCCIÓN

En el curso 2014/2015 como trabajo de fin de grado¹⁹ realizado por el autor de la presente memoria y tutorizado por los profesores José Pérez y Jaime Rodríguez de la UDC, se estudió la síntesis de telepamida enfocando el trabajo en la síntesis del fragmento C₁-C₁₁ de manera estereoselectiva y en la formación del anillo de oxazolidinona.

En referencia a la síntesis del fragmento C₁-C₁₁ inicialmente se llevó a cabo su preparación de manera no estereoselectiva sintetizándose el compuesto **2** de manera análoga a la ya descrita (Esquemas 1 y 2) y posteriormente se pasó al estudio de su síntesis de manera estereoselectiva mediante la preparación de un catalizador quiral (Figura 6) que en reacciones referenciadas induce la adición sulfa-Michael asimétrica de tioles.²⁰ Sin embargo por falta de tiempo no se concluyó con la preparación de dicho catalizador.

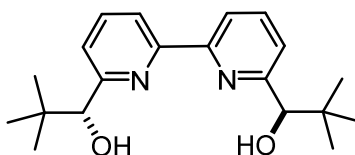


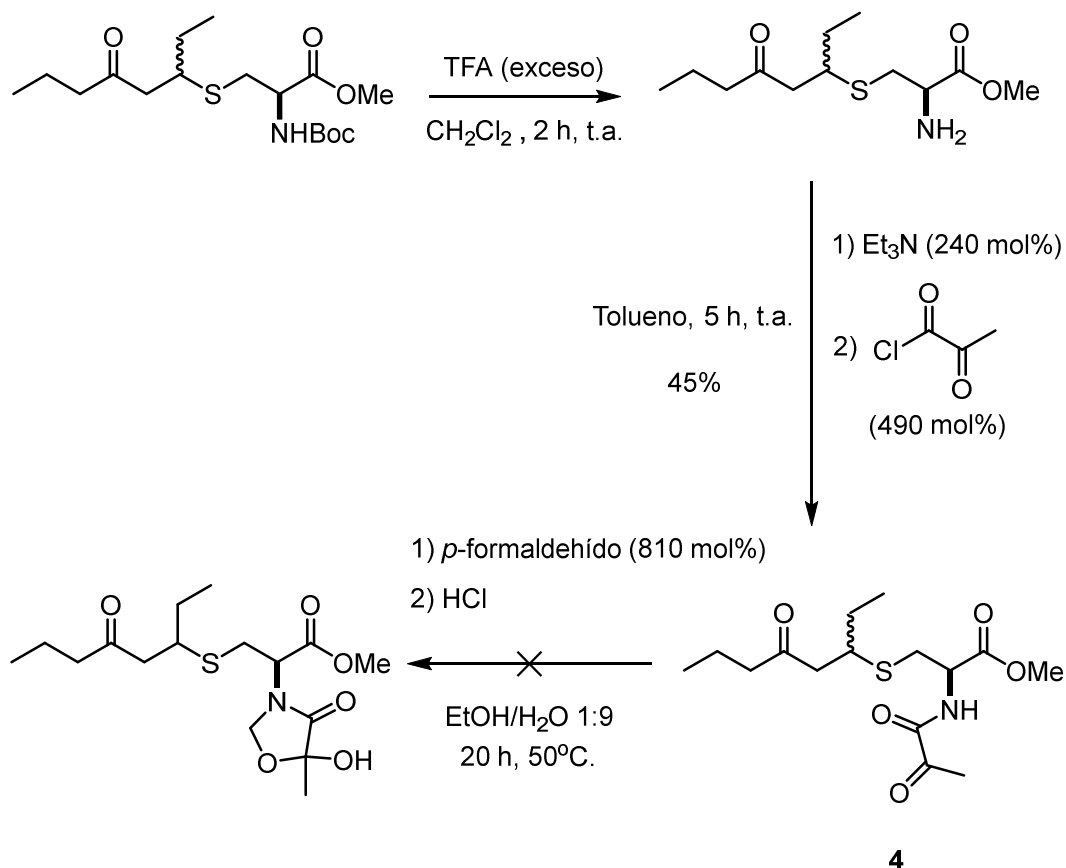
Figura 6. Catalizador quiral necesario para la reacción SMA.

¹⁹ Millán, R. *Estudio para la síntesis de thelepamida*, Trabajo de Fin de Grado, Departamento de Química Fundamental, Universidad de A Coruña, A Coruña, **2015**.

²⁰ Bonollo, S.; Lanari, D.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2150.

INTRODUCCIÓN

Como parte del trabajo de fin de grado también se trabajó en la obtención del anillo de oxazolidinona estudiando su formación mediante la preparación del compuesto 1,2-dicarbonílico **4** y su posterior tratamiento con paraformaldehído, lo cual no fue suficiente para inducir la reacción de ciclación buscada (Esquema 4).

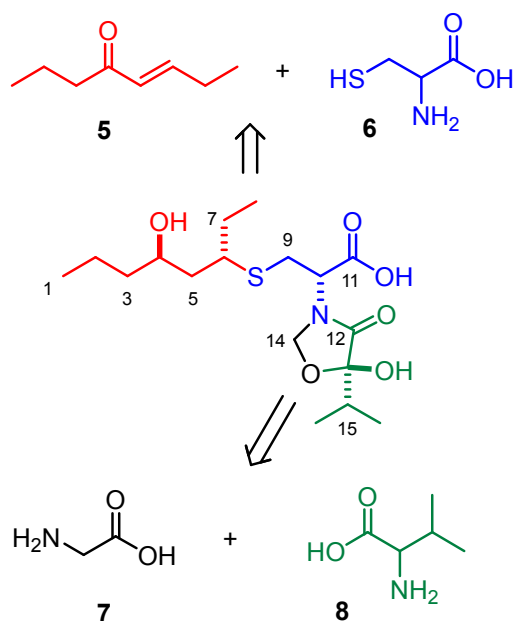


Esquema 4. Preparación del compuesto **8** y posterior estudio de ciclación.

El trabajo de fin de grado¹⁹ nos permitió conocer mejor una primera aproximación de la síntesis de telepamida logrando enfocar su síntesis en torno a dos fases: la síntesis estereoselectiva del fragmento $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ y la síntesis del singular anillo de oxazolidinona. En el presente trabajo de fin de máster se continuó con los esfuerzos sintéticos realizados prestando especial interés en lograr la obtención del fragmento $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ de manera estereoselectiva.

1.3 Ruta biogénica propuesta para telepamida.

Teniendo en cuenta la estructura de telepamida el grupo de investigación de los profesores Jaime Rodríguez y Carlos Jiménez propuso como posibles precursores de su biosíntesis un policétido (una cetona α,β -insaturada) y los aminoácidos cisteína, valina y glicina tal como se muestra en el esquema 5.



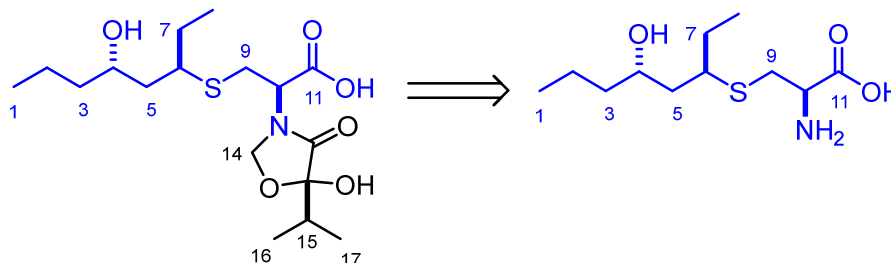
Esquema 5. Propuesta de la biosíntesis de telepamida.

Según esta propuesta el fragmento C₁-C₁₁ se obtendría a partir de una reacción de adición conjugada estereoselectiva entre la (*E*)-oct-5-en-4-ona (5) y la cisteína (6) y finalmente se daría una reducción estereoselectiva. En lo que respecta al fragmento C₁₂-C₁₇, el anillo de oxazolidinona se obtendría a partir de una reacción de ciclación entre los aminoácidos glicina (7) y valina (8).

2. OBJETIVOS

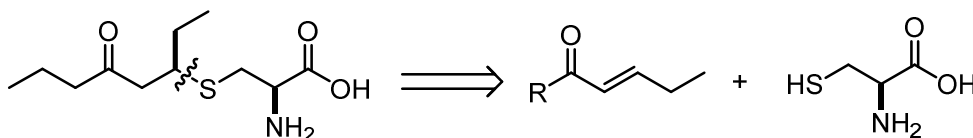
OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo de fin de máster es avanzar en la síntesis de telepamida. Como objetivo concreto se planteó la síntesis estereoselectiva del fragmento C₁-C₁₁ del producto natural.



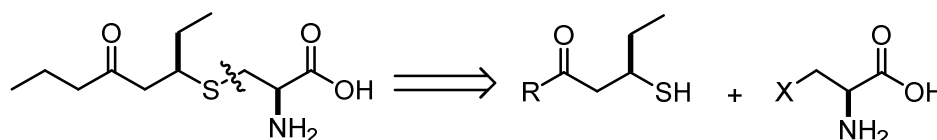
Para lograr la síntesis de este fragmento se planificó el trabajo en torno a dos desconexiones sintéticas, tratándose de dos objetivos específicos a conseguir:

1. La primera desconexión sintética dio lugar a dos fragmentos carbonados que se podrían conectar a partir de una reacción de adición sulfa-Michael asimétrica (SMA) entre la cisteína convenientemente modificada y un sistema carbonílico α,β -insaturado (Esquema 6).



Esquema 6. Primera desconexión del fragmento C₁-C₁₁ planteada.

2. La segunda desconexión se basó en la formación del enlace carbono-azufre del fragmento mediante una reacción de sustitución nucleófila entre un tiol enantiopuro y un derivado del aminoácido serina con un buen grupo saliente (Esquema 7).

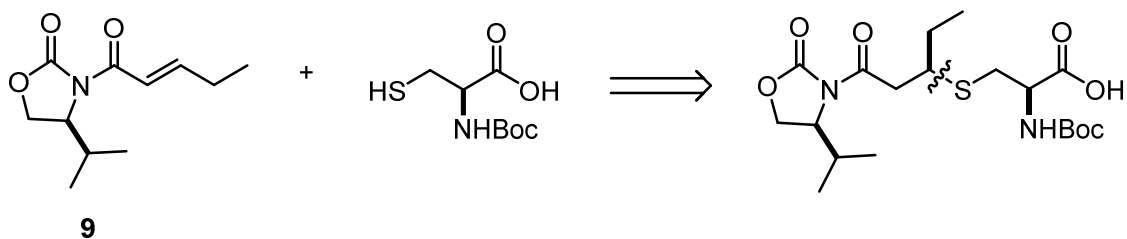


Esquema 7. Segunda desconexión del fragmento C₁-C₁₁ planteada.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

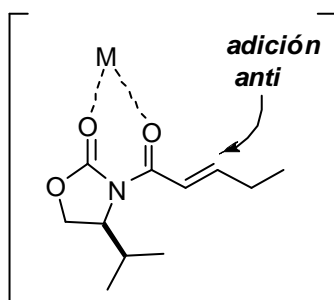
3.1 Síntesis del fragmento C₁-C₁₁ mediante reacción sulfa-Michael asimétrica (SMA).

El primer enfoque para la síntesis estereoselectiva del fragmento C₁-C₁₁ está basado en una reacción SMA en la que se optó por la utilización como nucleófilo la *N*-terc-butoxicarbonil-*L*-cisteína y como electrófilo el sistema carbonílico α,β -insaturado **9** (Esquema 8).



Esquema 8. Primera aproximación para la síntesis del fragmento C₁-C₁₁

Se eligió como electrófilo un aceptor quiral del tipo Michael conocido comúnmente como oxazolidinona de Evans²¹ el cual se caracteriza por presentar un anillo de oxazolidinona con un grupo isopropilo en el centro quiral. La razón de su elección es que se buscaba que la presencia del grupo voluminoso isopropilo pudiera inducir el ataque de adición conjugada de la cisteína preferentemente por la cara opuesta debido al impedimento estérico, dando lugar a un producto de adición conjugada con exceso diastereomérico (Esquema 9).²²

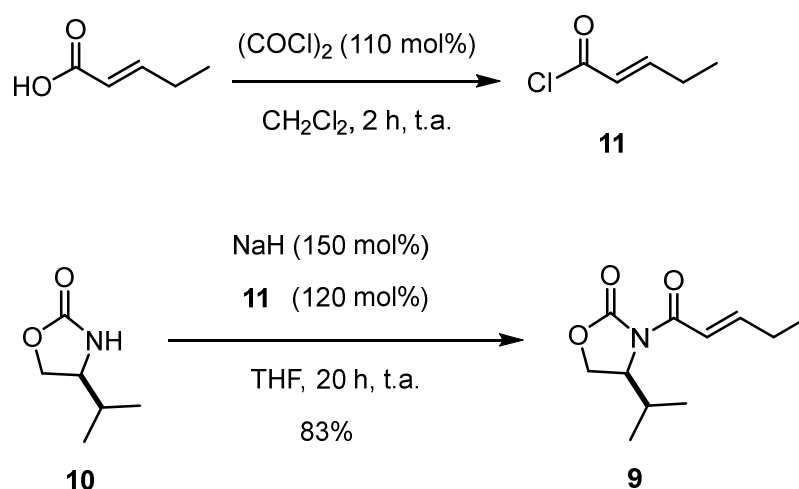


Esquema 9. Adición conjugada esperada por la cara opuesta al grupo *i*-Pr.

²¹ Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737.

²² Nicolas, E.; Russell, K. C.; Knollenberg, J.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7565.

La síntesis de compuesto α,β -insaturado **9** se realizó siguiendo el procedimiento experimental descrito,²³ utilizándose para ello la oxazolidinona **10** enantioméricamente pura que se hizo reaccionar con NaH y el cloruro de ácido **11** preparado *in situ* a partir del ácido carboxílico correspondiente y cloruro de oxalilo. Tras 20 horas a temperatura ambiente se obtuvo el compuesto **9** en un rendimiento del 83% (Esquema 10).



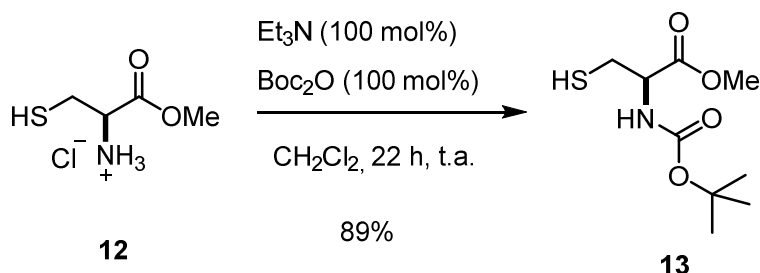
Esquema 10. Síntesis de la enona alfa-beta insaturada **9**.

La estructura del compuesto **9** se confirmó mediante espectroscopia de RMN-¹H por la presencia de los dos dobletes a δ_{H} 0.90 ($J= 6.9$ Hz) y 0.95 ($J= 6.9$ Hz) correspondientes a los dos grupos metilo del grupo isopropilo, así como por la presencia de los dos dobles tripletes a δ_{H} 7.20 ($J= 15.3; 5.8$ Hz) y 7.28 ($J= 15.3; 1.3$ Hz) correspondientes a los hidrógenos alquénlicos. También se confirmó su estructura mediante espectroscopia de RMN-¹³C por la presencia de los dos carbonos carbonílicos a δ_{C} 165.2 y 154.1.

El siguiente paso consistió en la protección del grupo amino del reactivo comercial clorhidrato de éster metílico de la *L*-cisteína **12** utilizando como agente protector dicarbonato de *tert*-butilo (Boc_2O) y Et_3N . De esta manera después de 22 horas de reacción a temperatura ambiente se obtuvo el tiol **13** en un rendimiento del 89 %. Se confirmó su estructura mediante espectroscopia de RMN-¹H por la presencia del singulete a δ_{H} 1.44 correspondiente al grupo *tert*-butilo y por el doblete ancho a δ_{H} 5.41

²³ Mukund,P.; Levi ,M.; Craig, P. J. *Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8276.

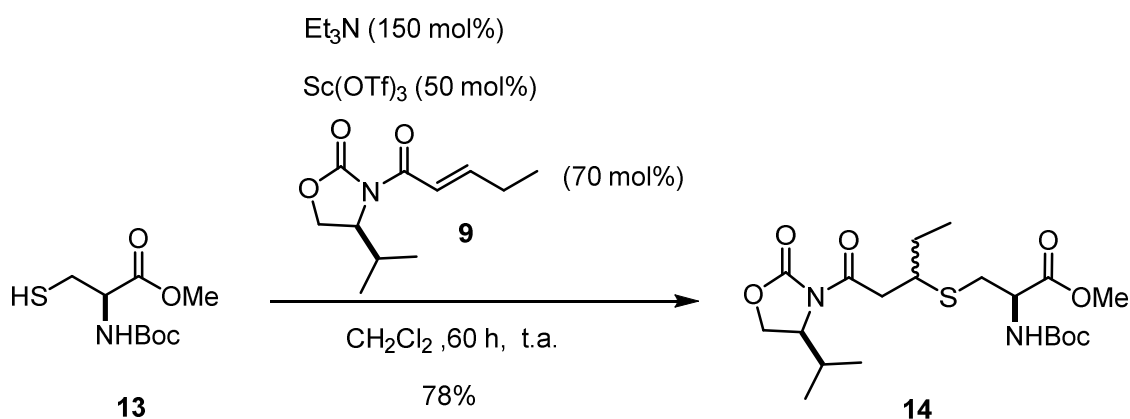
correspondiente al grupo amida. También se identificó por espectroscopia de RMN-¹³C por la presencia de los carbonos carbonílicos a δ_C 155.2 y 170.8 (Esquema 11).²⁴



Esquema 11. Protección del grupo amino de la cisteína 12.

Una vez sintetizados el compuesto **9** y el tiol **13** se estudió la reacción de adición conjugada entre ambos utilizando para ello Et_3N y $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. Con la utilización de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ se buscaba que el átomo de escandio se coordinara con los oxígenos de los dos grupos carbonílicos del compuesto **9** generando un intermedio plano estabilizado necesario para que se pudiera dar el ataque de adición conjugada de manera estereoselectiva.

Después de 60 horas de reacción a temperatura ambiente se obtuvo el producto de adición conjugada **14** en un rendimiento del 78% (Esquema 12). Desafortunadamente la presencia del centro quiral con el grupo voluminoso isopropilo así como las condiciones de reacción no dieron lugar a la obtención del compuesto **14** con un buen exceso diastereomérico, sino que se obtuvo una mezcla de los dos diastereoisómeros en proporción similar.

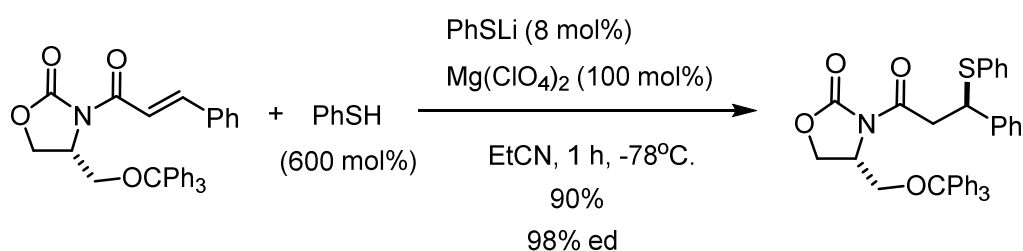


Esquema 12. Síntesis no estereoselectiva del compuesto 14.

²⁴ Michael, D.T.; Adrian P.G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2940.

La estructura del producto de adición conjugada **14** se confirmó mediante espectroscopia de RMN-¹H por la presencia de cuatro dobletes en proporción similar, con un ligero exceso diastereomérico respecto a uno de los diastereoisómeros, en torno a δ_H 0.87 ($J= 6.9$ Hz) correspondientes a los dos grupos metilo del grupo isopropilo de ambos diastereoisómeros, así como por la presencia de los dos dobletes a δ_H 5.35 ($J= 7.4$ Hz) y 5.55 ($J= 7.7$ Hz) correspondientes cada uno al grupo amida de los dos diastereoisómeros. También se identificó por espectroscopia de RMN-¹³C por la presencia de los cuatro carbonos carbonílicos a δ_C 171.3; 171.0; 155.1 y 153.9.

Una mejora en esta ruta implicaría el empleo de diferentes tipos de metales coordinantes con la finalidad de generar un intermedio plano estabilizado necesario para que tenga lugar la adición estereoselectiva del tiol. Existen referencias en las que la utilización de un metal coordinante como el magnesio permite que tenga lugar la adición estereoselectiva empleando como electrófilos oxazolidinonas de Evans (Esquema 13).²⁵



Esquema 13. Reacción SMA que utiliza un aceptor quiral tipo Michael.

Otros de los puntos importantes a tratar en un futuro es la utilización de catalizadores asimétricos puesto que es el campo que mejores resultados origina en las reacciones SMA.²⁶ Existe una gran variedad de catalizadores que intervienen en la formación de complejos metálicos quirales así como también participan en procesos de organocatálisis,²⁷ como son los derivados de alcaloides de tipo cinchona, derivados de prolinoles, derivados de la quinina, los cuales son ampliamente utilizados en reacciones SMA.

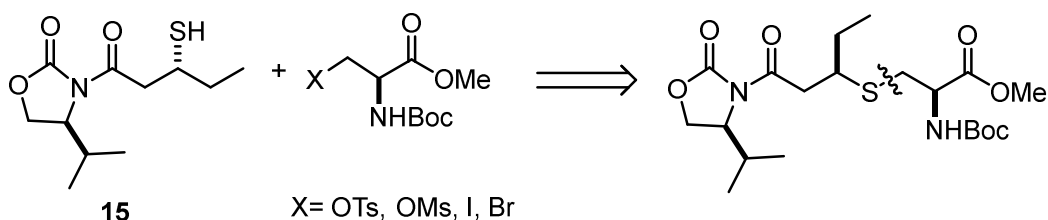
²⁵ Tomioka, K.; Muraoka, A.; Kanai, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6188.

²⁶ Sauerland, S. J. K.; Kiljunen, E.; Koskinen, A. M. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1291.

²⁷ Pracejus, H.; Wilke, F.-W.; Hanemann, K. *J. Prakt. Chem.* **1977**, *319*, 219.

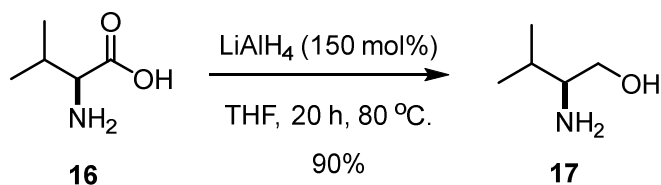
3.2 Síntesis del fragmento C₁-C₁₁ mediante sustitución nucleófila.

Como alternativa para la síntesis estereoselectiva del fragmento C₁-C₁₁ se propuso la formación del enlace carbono-azufre mediante una reacción de sustitución nucleófila entre el tiol enantioméricamente puro **15** y derivados de la serina con buenos grupos salientes (Esquema 14).



Esquema 14. Segunda aproximación para la síntesis del fragmento C₁-C₁₁

La síntesis del tiol **15** se realizó siguiendo el procedimiento experimental descrito.²⁸ Para ello el primer paso sintético consistió en una reducción del aminoácido natural *L*-valina **16** utilizando como reductor LiAlH₄ para obtener tras 20 horas a reflujo el aminoalcohol **17** en un rendimiento del 90% (Esquema 15).

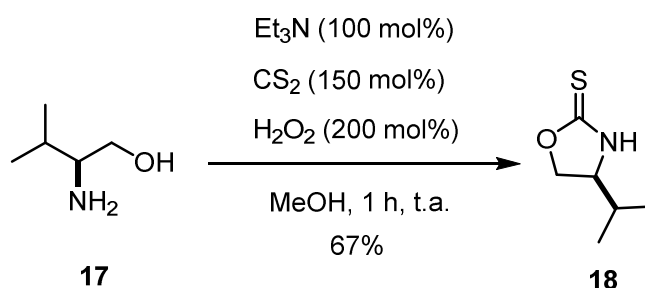


Esquema 15. Síntesis del aminoalcohol **17**.

La estructura del compuesto **17** se confirmó mediante espectroscopia de RMN-¹H por la presencia de dos dobletes a δ_{H} 0.90 ($J= 6.8$ Hz) y 0.92 ($J= 6.8$ Hz) correspondientes a los dos grupos metilo terminales, así como por el singulete ancho a δ_{H} 1.84 característico de los hidrógenos del grupo hidroxilo y amina. Se identificó también mediante espectroscopia de RMN-¹³C por la presencia de los dos carbonos primarios a δ_{C} 18.4 y 19.3 correspondientes a los dos grupos metilo, así como por el carbono secundario unido al grupo hidroxilo a δ_{C} 64.8.

²⁸ Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R.; González, P.; Gómez-Bengoa, E.; Saá, J.M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15236.

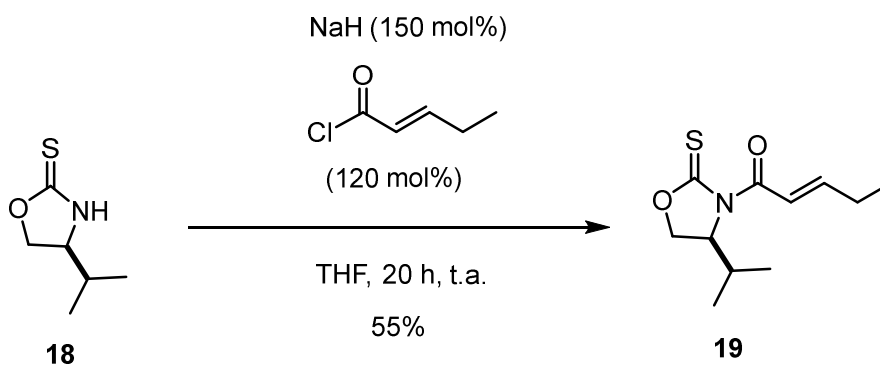
El siguiente paso consistió en la reacción de ciclación del aminoalcohol **17** utilizando primero Et₃N para generar el medio básico necesario para la desprotonación y a continuación se adicionó CS₂ y H₂O₂. Tras 1 hora de reacción a temperatura ambiente se obtuvo la tioxazolidinona **18** en un rendimiento del 67% (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis de la oxazolidinona-2-tiona **18**.

La estructura de la tioxazolidinona **18** se confirmó mediante espectroscopia de RMN-¹H por la presencia de los dos dobletes a δ_H 0.92 ($J= 6.8$ Hz) y 0.97 ($J= 6.8$ Hz) correspondientes a los dos grupos metilo del grupo isopropilo, así como por el singulete ancho a δ_H 8.57 correspondiente al hidrógeno del grupo NH. También se corroboró su estructura mediante espectroscopia de RMN-¹³C por la presencia del único carbono cuaternario característico del compuesto a δ_C 189.6.

A continuación, a partir de la tioxazolidinona **18** se formó el sistema carbonílico α,β -insaturado **19** utilizando NaH y el cloruro de ácido **11** que fue preparado partiendo del ácido carboxílico correspondiente y cloruro de oxalilo. Después de 20 horas de reacción a temperatura ambiente se obtuvo el compuesto **19** en un rendimiento del 55% (Esquema 17).

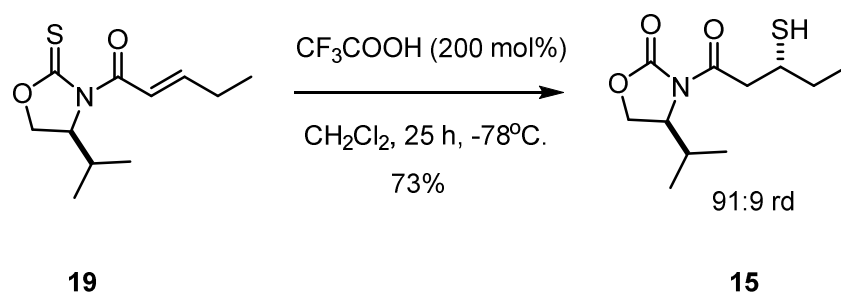


Esquema 17. Síntesis de la enona alfa-beta insaturada **19**.

La estructura del compuesto **19** se confirmó mediante espectroscopia de RMN-¹H por la presencia de los dos dobletes a δ_{H} 0.89 ($J= 6.8$ Hz) y 0.93 ($J= 6.8$ Hz) correspondientes a los dos grupos metilo del grupo isopropilo así como por la presencia de los dos dobles tripletes a δ_{H} 7.13 ($J= 15.3$ y 6.2 Hz) y 7.74 ($J= 15.3$ y 1.7 Hz) correspondientes a los hidrógenos alquenílicos. También se identificó su estructura mediante espectroscopia de RMN-¹³C por la presencia de los dos carbonos carbonílicos a δ_{C} 166.5 y 186.4.

El último paso en la síntesis diastereoselectiva del tiol **15** se llevó a cabo mediante una reacción SMA desarrollada por el grupo de investigación dirigido por el profesor Claudio Palomo de la Universidad del País Vasco en el año 2001 y conocida como adición sulfa-Michael formal por transferencia intramolecular de azufre.²⁹

Para ello el compuesto **19** se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético a la temperatura de -78 °C. Después de 25 horas de reacción se obtuvo como resultado el tiol **15** en un rendimiento del 73% y con un exceso diastereomérico de 91:9 (Esquema 18). Su estructura se confirmó mediante espectroscopia de RMN-¹H por la presencia del triplete a δ_{H} 1.02 ($J= 7.3$ Hz) correspondiente al grupo metilo en posición beta al tiol, así como doblete a δ_{H} 1.69 ($J= 7.5$ Hz) correspondiente al hidrógeno del grupo tiol. También se identificó por su estructura mediante espectroscopia de RMN-¹³C por la presencia de los dos únicos carbonos carbonílicos a δ_{C} 154.0 y 171.1. El exceso diastereomérico se comprobó mediante HPLC (Anexo pag. 68)

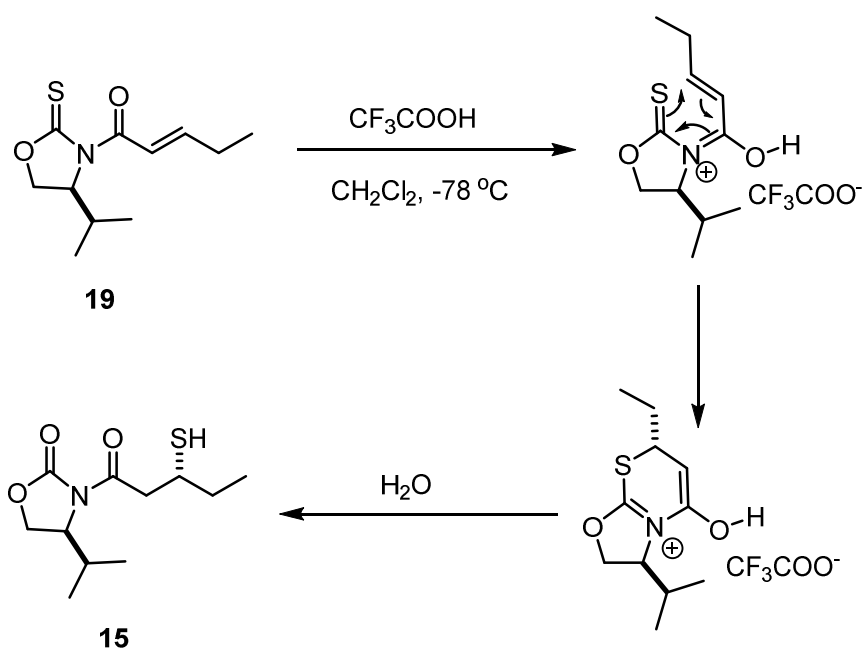


Esquema 18. Síntesis del tiol 15.

Desde un punto de vista mecanístico esta reacción resulta interesante y de especial importancia, ya que conceptualmente la transferencia de azufre se basa en un

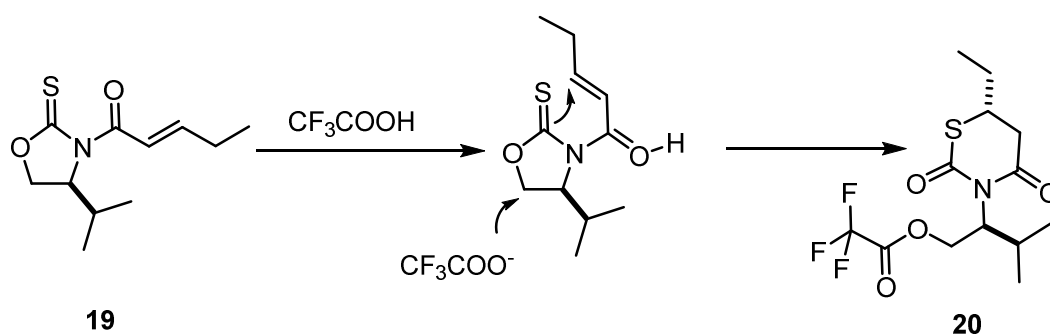
²⁹ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Dias, F.; Ortiz, A.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5602.

reordenamiento electrocíclico [3,3] para formar el intermedio que evoluciona en la presencia de agua para originar el compuesto **15** (Esquema 19).²⁸



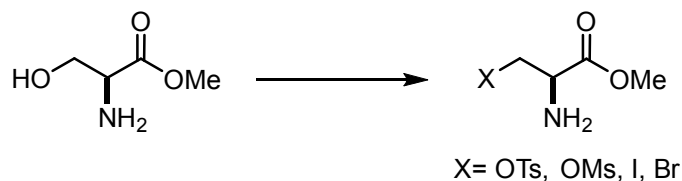
Esquema 19. Mecanismo propuesto de formación del compuesto **15**.

En esta reacción también cabe destacar que a temperaturas superiores a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ se obtiene como producto mayoritario el subproducto **20**, cuya formación se explica mediante una apertura del anillo de oxazolidinona (Esquema 20).²⁸



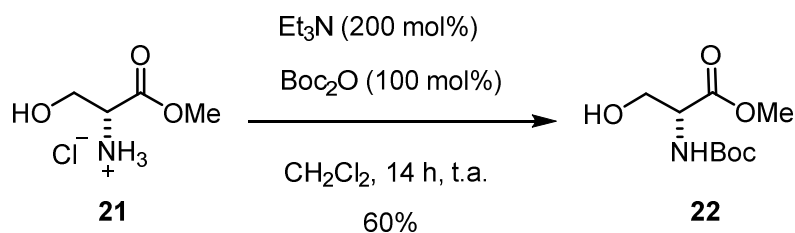
Esquema 20. Formación del producto mayoritario **20**.

Una vez obtenida el tiorbuto **15** de manera diastereoselectiva, el siguiente paso consistió en la preparación de los derivados de serina con buenos grupos salientes para su utilización como electrófilos en la reacción de sustitución nucleófila (Esquema 21).



Esquema 21. Electr6filos seleccionados para la reacci6n de sustituci6n nucle6fila.

Se comenz6 con la preparaci6n del derivado mesilado y tosilado de la serina. Para ello previamente se protegi6 el grupo amino del reactivo comercial clorhidrato de 6ster met6lico de la *D*-serina **21** utilizando como agente protector dicarbonato de *tert*-butilo (Boc_2O), Et_3N y despu6s de 14 horas a temperatura ambiente se obtuvo el compuesto **22** en un rendimiento del 60% (Esquema 22).³⁰ Su estructura se confirm6 mediante espectroscopia de RMN-¹H por la presencia del singulete a δ_{H} 1.45 correspondiente al grupo *tert*-butilo y por el singulete ancho a δ_{H} 5.46 correspondiente al hidr6geno del grupo amida. Tambi6n se identific6 mediante espectroscopia de RMN-¹³C por la presencia de los carbonos carbon6licos a δ_{C} 155.7 y 171.2.

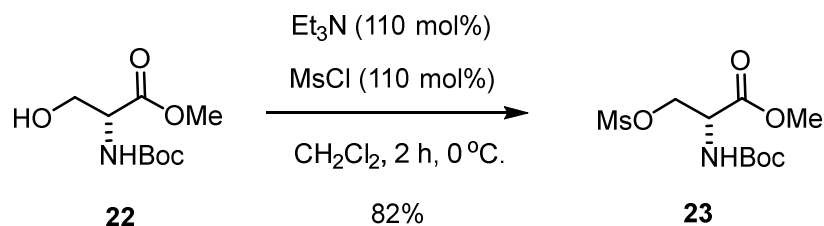


Esquema 22. S6ntesis del carbamato **22**.

A continuaci6n se llev6 a cabo la mesilaci6n y tosilaci6n del compuesto **22**. Para la obtenci6n del derivado mesilado se llev6 a cabo una reacci6n de sustituci6n nucle6fila empleando el carbamato **22**, cloruro de mesilo y Et_3N . Despu6s de 2 horas de reacci6n a 0 °C se obtuvo como resultado el derivado **23** en un rendimiento del 82% (Esquema 23).³¹

³⁰ Kose, A.; Akta, D.; Fistikci, M.; Altunda, R.; Seaen, H.; Kara, Y. *Helv. Chim. Acta.* **2015**, *98*, 260.

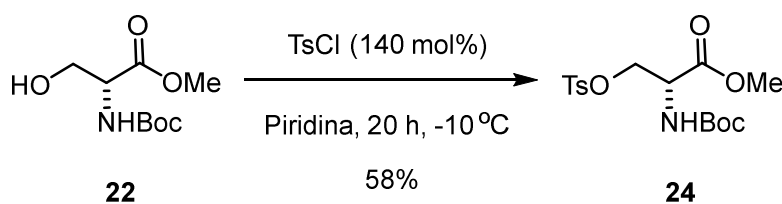
³¹ Shetty, D.; Jeong, J.; Ju, C.; Lee, K.; Lee, Y.; Lee, D.; Chung, J.; Lee, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7338.



Esquema 23. Síntesis del derivado mesilado 23.

La estructura del compuesto **23** fue confirmada mediante espectroscopia de RMN-¹H por la presencia del singulete a δ_{H} 1.44 correspondiente al grupo *tert*-butilo y por otro el singulete a δ_{H} 3.01 correspondiente al metilo del grupo mesilato. También se identificó por su estructura mediante espectroscopia de RMN-¹³C por la presencia de un grupo metilo del mesilato a δ_{C} 37.4 y por los dos carbonos carbonílicos a δ_{C} 155.0 y 169.1.

Para la obtención del derivado tosilado se partió del compuesto **22** y se realizó una reacción de sustitución nucleófila con cloruro de tosilo que tras 20 horas de reacción desde -10 °C hasta temperatura ambiente dio lugar al compuesto **24** en un rendimiento del 58 % (Esquema 24).³² Se confirmó su estructura mediante espectroscopia de RMN-¹H por la presencia del singulete a δ_{H} 1.41 correspondiente al grupo *tert*-butilo y por los dos dobletes a δ_{H} 7.35 ($J= 8.4$ Hz); 7.76 ($J= 8.4$ Hz) correspondientes a los protones aromáticos. La presencia de las señales a δ_{C} 128.0 y 129.9 en su espectro de RMN-¹³C fueron asignadas a los carbonos aromáticos, mientras que los carbonos carbonílicos se observaron a δ_{C} 154.9 y 168.9.

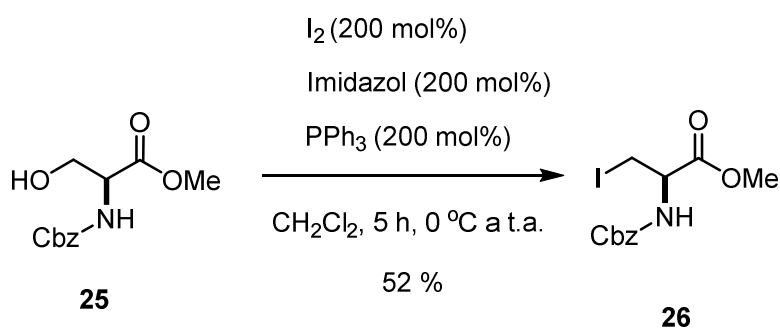


Esquema 24. Síntesis del derivado tosilado 24.

³² Brock, N.; Nikolay A.; Dickschat, J. Biosynthesis of the Antibiotic Tropodithietic Acid by the Marine Bacterium *Phaeobacter inhibens*, Tesis doctoral, Institute of Organic Chemistry, TU Braunschweig, Alemania, 2014.

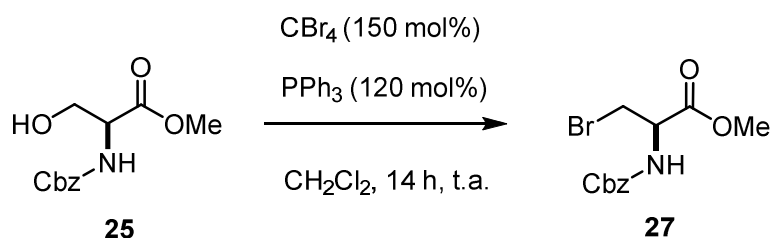
Se prosiguió con la preparación del derivado iodado (**26**) y bromado (**27**) de la serina. Para ello se utilizó como compuesto de partida el reactivo comercial éster metílico de la *N*-Cbz-*L*-serina **25**.

Para la preparación del derivado iodado se partió de **25** y se hizo reaccionar con I₂, PPh₃ e imidazol. Tras 5 horas de agitación de 0 °C hasta temperatura ambiente se obtuvo el derivado **26** con un rendimiento del 52 % (Esquema 25).³³ Su estructura se confirmó mediante espectroscopia de RMN-¹H por la presencia del singulete ancho a δ_H 3.59 que hace referencia a los dos hidrógenos en posición alfa al átomo de iodo, por el singulete a δ_H 3.79 correspondiente al metilo del grupo éster, así como por el singulete a δ_H 7.36 correspondiente a los hidrógenos aromáticos. Como en otros casos se utilizó la espectroscopia de RMN-¹³C para confirmar la estructura del compuesto **26** por la presencia de las señales a δ_C 155.4 y 169.7 correspondientes a los carbonos carbonílicos.



Esquema 25. Síntesis del derivado iodado 26.

En cuanto a la preparación del derivado bromado se partió del reactivo comercial **25** y se adicionó CBr₄ y PPh₃. Tras 14 horas de reacción se obtuvo el compuesto **27** en un rendimiento del (Esquema 26).³⁴



Esquema 26. Síntesis del derivado bromado 27.

³³ Hattori, Y.; Asano, T.; Kirihata, M.; Yamaguchi, Y.; Wakamiya, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4977.

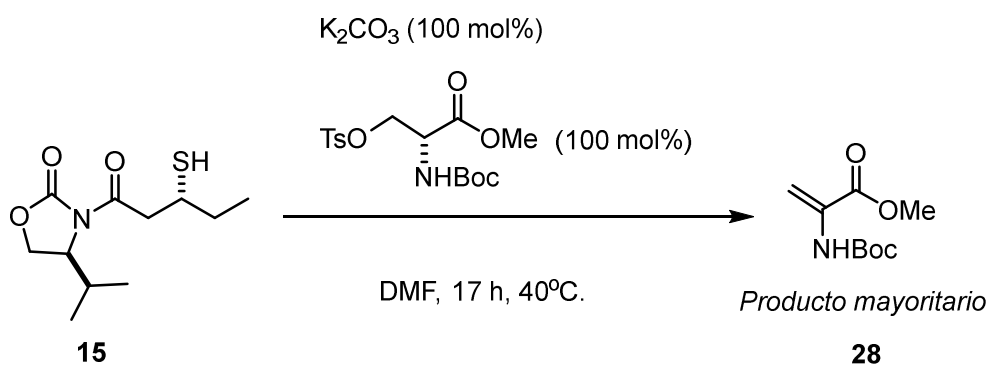
³⁴ Sinha, S.; Ilankumaran, P.; Chandrasekaran S. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 14769.

La estructura del compuesto **27** se confirmó mediante espectroscopia de RMN-¹H por la presencia del singulete ancho a δ_H 3.75 que hace referencia a los dos hidrógenos en posición alfa al átomo de bromo, por el singulete a δ_H 3.81 correspondiente al metilo del grupo éster, así como por el singulete a δ_H 7.37 correspondiente a los protones aromáticos. También se identificó por su estructura mediante espectroscopia de RMN-¹³C por la presencia de las señales a δ_C 155.5 y 169.3 correspondientes a los carbonos carbonílicos.

3.3.1 Estudio de la reacción de sustitución nucleófila con derivados de azufre.

Atendiendo a la bibliografía la única referencia de sustitución nucleófila encontrada utilizando como electrófilos derivados de la serina con buenos grupos salientes (sin la necesidad de utilización de enzimas) utiliza mercaptotiofenos como nucleófilos.³⁵ Como consecuencia se decidió mantener las condiciones experimentales de dicho procedimiento variando únicamente el nucleófilo empleado.

De esta forma se partió del tiol **15**, se utilizó K₂CO₃ y como electrófilo el derivado de la serina tosilado **24**. Sin embargo tras 17 horas de reacción a 40 °C no se obtuvo el producto de sustitución nucleófila esperado, si no que el compuesto mayoritario fue el producto resultante de la eliminación del grupo saliente tosilato **28** (Esquema 27).



Esquema 27. Formación del compuesto **28** como producto mayoritario.

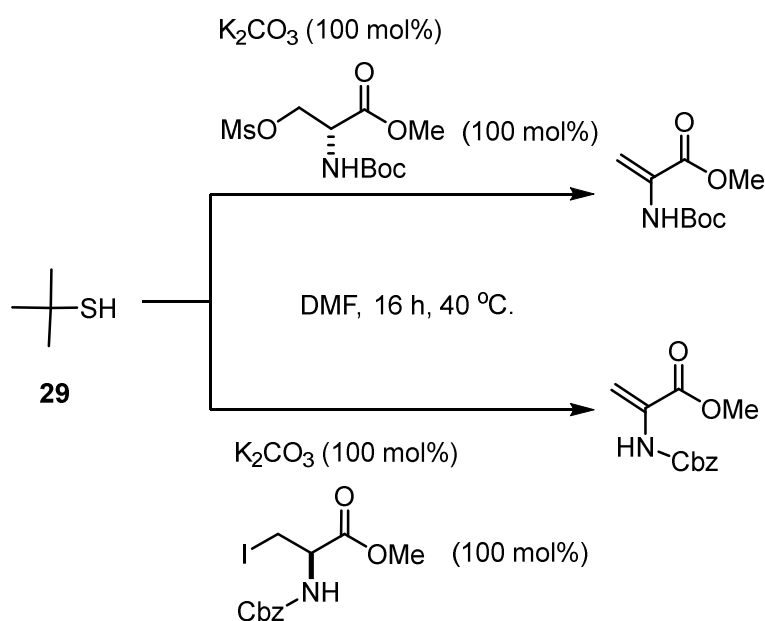
La formación del producto de eliminación **28** se confirmó mediante espectroscopia de RMN-¹H por la presencia de los dos singuletes a δ_H 5.72 y 6.16 característicos de los

³⁵ Cagnoli, R.; Lanzi, M.; Mucci, A.; Parenti, F.; Schenettia L. *Synthesis* **2005**, 2, 267.

dos hidrógenos vinílicos, así como por el singlete ancho a δ_H 7.01 propio del protón del grupo amida (Anexo pag. 65).

La primera sospecha de la formación del producto de eliminación se basó en que el grupo tiol desprotonado del compuesto **15** en vez de actuar como nucleófilo originando el producto de sustitución nucleófila esperado, pudo haber captado el protón en alfa al grupo amida originando la reacción de eliminación.

Se decidió probar la reacción de sustitución nucleófila variando el nucleófilo y los electrófilos utilizados. Para ello se eligió como nucleófilo el *tert*-butiltiol **29** y como electrófilos se emplearon el derivado mesilado **23** y el iodado **26** de la serina. En ambas reacciones se mantuvieron las condiciones utilizadas con anterioridad, utilizándose como base K_2CO_3 . Tras 16 horas de reacción a 40 °C se volvió a obtener el compuesto resultante de la eliminación del grupo saliente (Esquema 28).



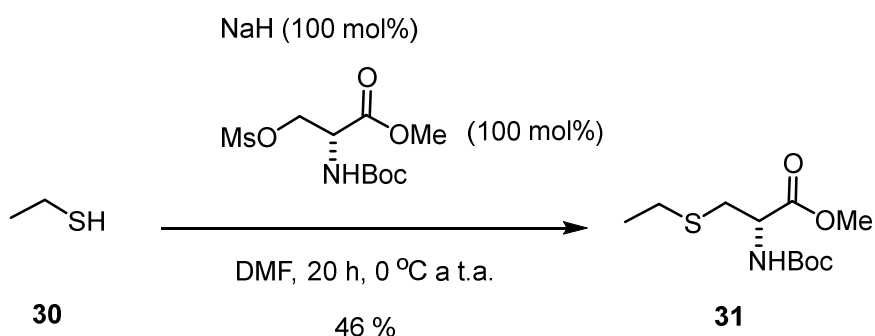
Esquema 28. Formación del compuesto de eliminación como producto mayoritario.

En este caso la formación del producto de eliminación seguramente se vio favorecido ya que la presencia del grupo voluminoso *tert*-butilo pudo dar lugar a un impedimento estérico que impidió la formación del producto de sustitución nucleófila.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De esta manera a continuación se decidió variar el nucleófilo utilizándose el tiol primario **30**, como electrófilo el derivado mesilado **23** y como base se decidió utilizar en este caso una base más fuerte como el NaH. Además la reacción se llevó a cabo a 0 °C con el objetivo de minimizar la obtención del producto de eliminación.

Después de 16 horas de reacción a 0 °C hasta temperatura ambiente, se obtuvo el producto de sustitución nucleófila **31** buscado como compuesto mayoritario en un rendimiento del 46% (Esquema 29).



Esquema 29. Síntesis del compuesto **31**.

La estructura del compuesto **31** se confirmó por mediante espectroscopia de RMN-¹H por la presencia del triplete a δ_{H} 1.22 ($J= 7.5$ Hz) característico del metilo en posición beta al átomo de azufre, así como por el cuartete a δ_{H} 2.54 ($J= 7.5$ Hz) propio de los dos hidrógenos adyacentes a dicho grupo metilo. También se identificó por su estructura mediante espectroscopia RMN-¹³C por la presencia de las señales a δ_{C} 14.6 característica del carbono primario en beta al átomo de azufre y a δ_{C} 26.5 propio del carbono secundario adyacente.

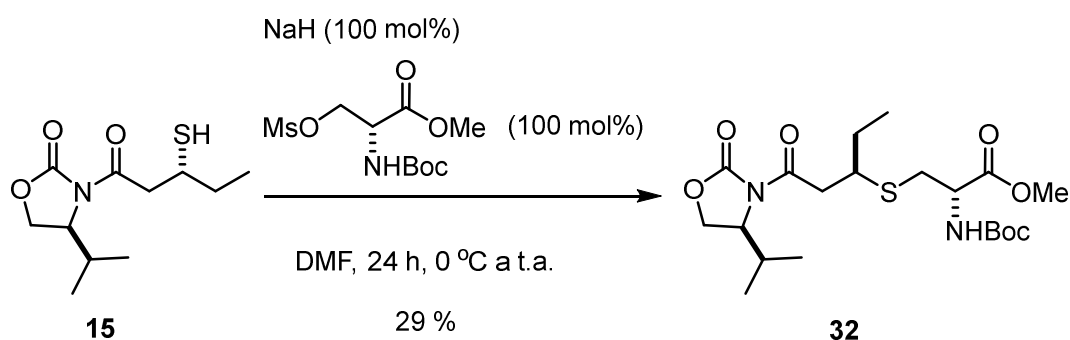
Las referencias bibliográficas respecto a la preparación del compuesto **31** utilizan enzimas como catalizadores de la reacción de sustitución nucleófila,³⁶ o bien emplean como nucleófilo un derivado de la cisteína,³⁷ por lo que este resultado goza de especial importancia.

³⁶ Nobuyoshi, E.; Hidehiko, T.; Wilson, E.; Kenji, S. *Agric Biol Chem*, **1983**, *47*, 2861.

³⁷ Armstrong, D.; Lewis, D. *J Org Chem*. **1951**, *16*, 749.

Una vez comprobada la efectividad de la reacción de sustitución nucleófila utilizando el etanotiol se decidió probar con el tiol **15** bajo las mismas condiciones utilizadas para la obtención del compuesto **31**.

De esta forma se partió del tiol **15**, el cual se hizo reaccionar con el derivado mesilado **23** utilizándose NaH como base. Tras 24 horas de reacción desde los 0 °C hasta temperatura ambiente se obtuvo el producto de sustitución **32** buscado en un rendimiento del 29 % (Esquema 30).

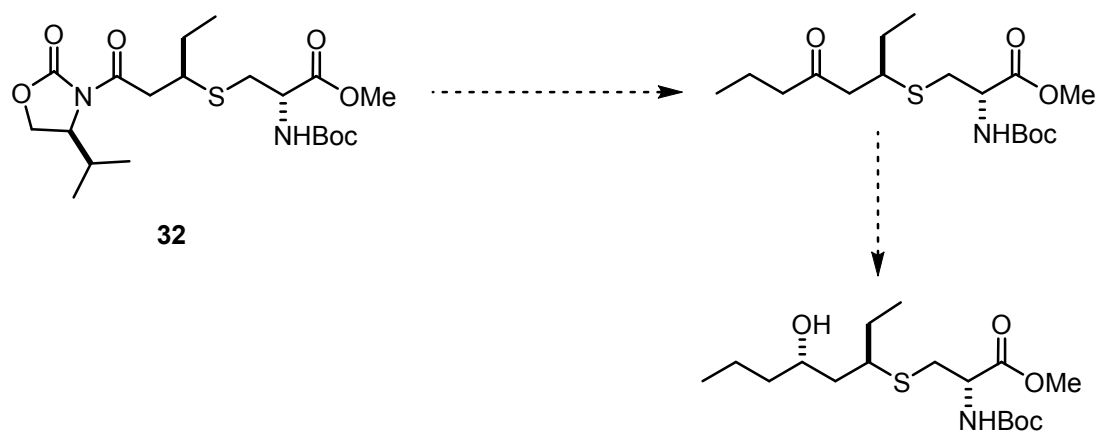


Esquema 30. Síntesis del producto de sustitución nucleófila **32**.

La estructura del compuesto **32** se confirmó mediante espectroscopia de RMN-¹H por la presencia de dos dobletes a δ_{H} 0.88-0.90 ($J= 6.5$ Hz) correspondientes a los dos grupos metilo del grupo isopropilo, así como por la presencia del singulete ancho a δ_{H} 5.36 correspondiente al hidrógeno del grupo amida. También se identificó por espectroscopia RMN-¹³C por la presencia de los cuatro carbonos carbonílicos a δ_{C} 153.9; 155.1; 171.2 y 171.5.

La obtención del compuesto **32** supone un resultado esperanzador puesto que significa un avance importante en la síntesis de telapamida y a mayores por la novedad que implica la formación del enlace carbono azufre a partir de una reacción de sustitución nucleófila empleando como electrófilo un derivado del aminoácido serina y sin necesidad de la utilización de enzimas.

Como trabajo a realizar en un futuro respecto a la síntesis del fragmento C₁-C₁₁ es eliminar el anillo de oxazolidinona, incorporar un fragmento carbonado propilo y finalmente llevar a cabo una reducción estereoselectiva del grupo carbonilo (Esquema 31).



Esquema 31. Trabajo a realizar en un futuro para la síntesis del fragmento C₁-C₁₁ de telepamida.

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 descritos³⁸, y se destilaron inmediatamente antes de su uso por calentamiento a reflujo en atmósfera de argón.

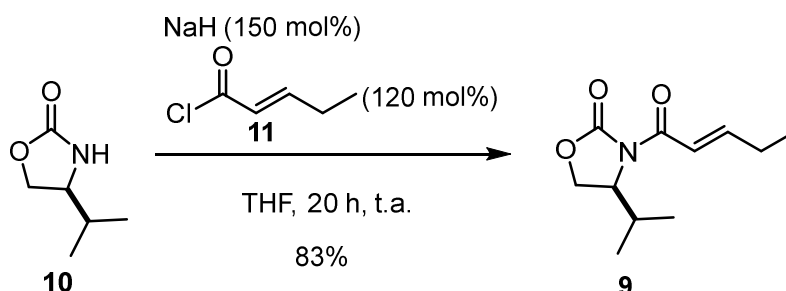
Las reacciones a baja temperatura se hicieron empleando una sonda de refrigeración Cryocool-immersion Cooler CC-100 II de Neslab. Las purificaciones por cromatografía en columna se realizaron según las indicaciones de Still³⁹ utilizando gel de sílice Merck 60 (230-400 mesh). Las operaciones de destilación 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 Universidad de A 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.

³⁸ *Purification of Laboratory Chemicals*; Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F.; Eds.; Oxford: Butterworth-Heinemann, **1997**.

³⁹ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

4.2 Preparación de (S)-N-[2-(E)-pentenoil]-4-isopropil-1,3-oxazolidinona-2-tiona (9)



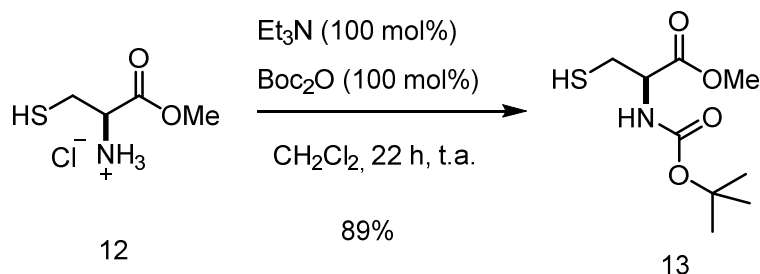
Se comenzó con la preparación del cloruro de ácido y para ello en un matraz de fondo redondo se preparó una disolución del ácido trans-pentenoico (1.68 g, 16.8 mmol) en 15 mL de CH_2Cl_2 y se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ adicionándose posteriormente gota a gota $(\text{COCl})_2$ (2.34 g, 18.5 mmol) y una gota de DMF anhidra. La disolución resultante se dejó agitar a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 10 min, a temperatura ambiente durante 4 horas y se destiló para obtener una fracción pura del cloruro de ácido. Por otra parte en un matraz de fondo redondo se preparó una mezcla de NaH (60.0 mg, 2.3 mmol) en 10 mL de THF, se adicionó gota a gota una disolución de la oxazolidinona **10** (200.0 mg, 1.6 mmol) en 5 mL de THF y se dejó agitar la mezcla resultante a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. A continuación sobre dicha mezcla se adicionó gota a gota a $0\text{ }^\circ\text{C}$ la fracción de cloruro de ácido **11** destilado previamente (232.0 mg, 1.9 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 horas. Posteriormente se quencheó la reacción con una disolución saturada de NH_4Cl (10 mL), se eliminó el THF a vacío y la mezcla resultante se redisolvió en CH_2Cl_2 , la cual se lavó a continuación con NaHCO_3 (sat.) (2 x 30 mL), NaCl (sat.) (60 mL), se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío en el rotavapor para obtener un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 95:5), obteniéndose un aceite amarillento (271.3 mg, 83%) que se identificó como el compuesto **9**.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 0.90 (d, $J=6.9$ Hz; 3H); 0.95 (d, $J=6.9$ Hz; 3H); 1.12 (t, $J=7.4$ Hz; 1H); 2.32 (m, 1H); 2.43 (m, 2H); 4.27 (m, 2H); 4.51 (m, 1H); 7.20 (dt, $J=15.3$; 5.8 Hz; 1H); 7.28 (dt, $J=15.3$; 1.3 Hz; 1H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} 12.3 (CH_3); 14.7 (CH_3); 18.0 (CH_3); 25.9 (CH_2); 28.5 (CH); 58.5 (CH); 63.3 (CH_2); 119.6 (CH); 152.8 (CH); 154.1 (C); 165.2 (C).

(+)-HRESIMS m/z : 212.0390 (calculado para $C_{11}H_{18}NO_3^+$: 212.0396, $\Delta = 0.6$ mmu).

4.3 Preparación de éster metílico de la *N-terc-butoxicarbonil-L-cisteína* (**13**)



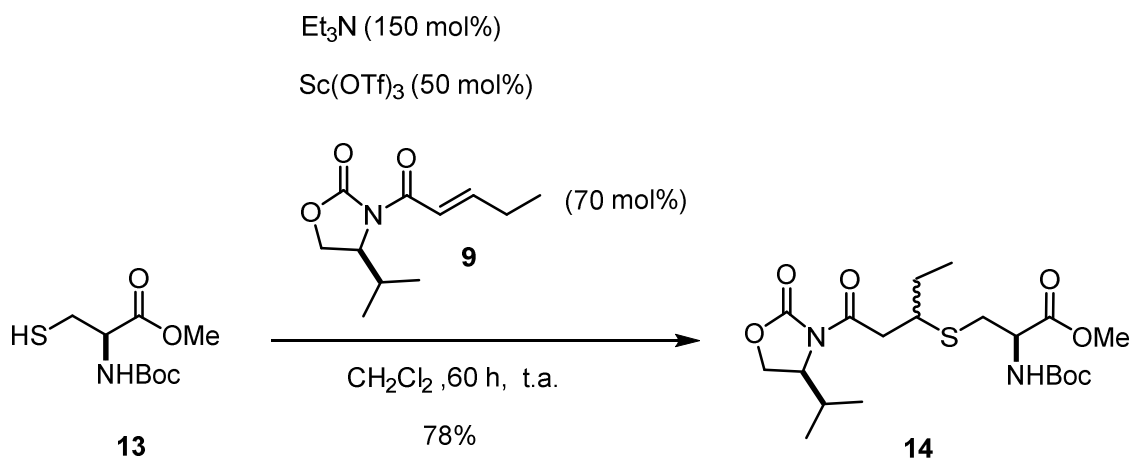
En un matraz de fondo redondo se preparó una disolución de clorhidrato de éster metílico de la *L*-cisteína **12** (1.72 g, 10.0 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) y se adicionó en agitación continua Et_3N (1.4 mL, 10.0 mmol). En un matraz aparte se preparó una disolución de dicarbonato de *terc*-butilo (2.23 g, 10.0 mmol) en CH_2Cl_2 (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 H_2O (2 x 20 mL) 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 (2.21 g, 89%) que se identificó como el carbamato **13**.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.40 (t, $J=8.80$ Hz; 1H); 1.44 (s, 9H); 2.96 (m, 2H); 3.77 (s, 3H); 4.59 (m, 1H); 5.41 (da, 1H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} 27.3 (CH_2); 28.3 (CH_3); 52.6 (CH_3); 54.7 (CH); 80.3 (C); 155.2 (C); 170.8 (C).

(+)-HRESIMS m/z : 258.0766 (calculado para $C_9H_{17}NO_4\text{NaS}^+$: 258.0770, $\Delta = 0.4$ mmu).

4.4 Preparación de metil-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*S*-(1-((*S*)-4-isopropil-2-oxaoxazolidin-3-il)-1-oxopentan-3-il)-*L*-cisteína (**14**)



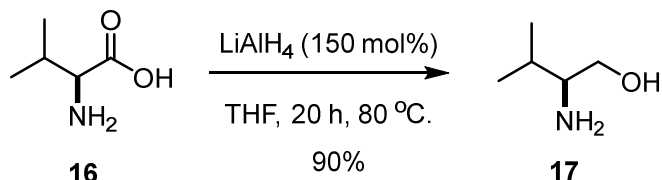
En un matraz de fondo redondo se preparó una disolución del carbamato **13** (142.0 mg, 0.60 mmol) en 3 mL de CH₂Cl₂ y se adicionó gota a gota Et₃N (0.1 mL, 0.60 mmol) y Sc(OTf)₃ (50.0 mg, 0.10 mmol). A continuación se adicionó gota a gota una disolución del compuesto α,β -insaturado **9** (85.0 mg, 0.40 mmol) en 2 mL de CH₂Cl₂ y se dejó agitar la disolución resultante durante 60 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se quencheó la reacción con 15 mL de H₂O, se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL), se juntaron las fases orgánicas y la resultante se lavó con una disolución de NaCl (sat.) (30 mL), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío en el rotavapor para obtener un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 80:20), obteniéndose un aceite incoloro (179.2 mg, 78 %) que se identificó como el compuesto **14**.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ_{H} 0.85 (d, J = 6.9 Hz; 3H); 0.88 (d, J = 6.9 Hz; 3H); 0.97 (t, J = 7.3 Hz; 3H); 1.41 (s, 9H); 1.61 (m, 2H); 2.36 (m, 1H); 2.94 (m, 2H); 2.97 (dd, J = 16.3; 4.9 Hz; 1H); 3.10 (m, 1H); 3.31 (dd, J = 16.3; 8.3 Hz; 1H); 3.70 (s, 3H); 4.17 (dd, J = 9.0; 3.1 Hz; 1H); 4.25 (t, J = 9.0 Hz; 1H); 4.42 (m, 1H); 4.49 (m, 1H); 5.35-5.55 (d, J = 7.7 Hz; 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ_{C} 11.3 (CH₃); 14.7 (CH₃); 17.9 (CH₃); 28.3 (CH₃); 28.3 (CH₂); 28.4 (CH); 33.2 (CH₂); 41.0 (CH₂); 43.9 (CH); 52.3 (CH₃); 53.7 (CH); 58.5 (CH); 63.5 (CH₂); 79.8 (C); 153.9 (C); 155.1 (C); 171.0 (C); 171.3 (C).

(+)-**HRESIMS** m/z : 469.1975 (calculado para $C_{20}H_{34}N_2O_7NaS^+$: 469.1978, $\Delta = 0.3$ mmu).

4.5 Preparación de *L*-valinol (**17**)



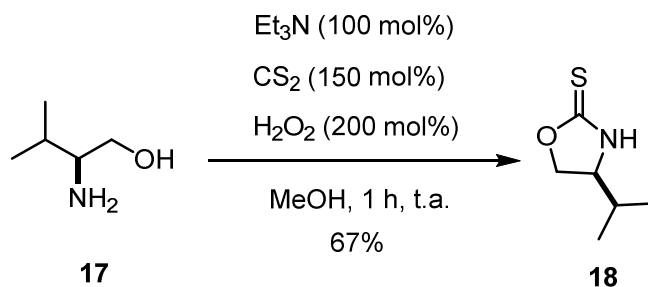
En un matraz de fondo redondo se preparó una mezcla del reactivo comercial $LiAlH_4$ (1.00 g, 25.6 mmol) en 40 mL de THF y posteriormente se adicionó sobre esta a 0 °C el reactivo *L*-valina **16** (2.00 g, 17.1 mmol) en cinco porciones. A continuación se agitó a 0 °C durante 1 hora, a temperatura ambiente durante 1 hora y a reflujo (80 °C) durante 15 horas. Pasado este tiempo se enfrió la disolución a 0 °C, se adicionaron de forma consecutiva 40 mL de Et_2O , 2.5 mL de H_2O , 2.5 mL de NaOH al 15% y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado blanco formado se filtró a vacío utilizando celita y se lavó con Et_2O (3 x 20 mL). Por último se concentró la fase orgánica a vacío para obtener un aceite amarillento (1.72 g, 90%), que se identificó como el compuesto **17**.

RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz; 3H); 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz; 3H); 1.56 (m, 1H); 1.84 (sa, 3H); 2.54 (ddd, $J = 8.8$; 6.4; 4.0 Hz; 1H); 3.27 (dd, $J = 10.5$; 8.6 Hz; 1H); 3.63 (dd, $J = 10.5$; 4.0 Hz; 1H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C 18.4 (CH_3); 19.3 (CH_3); 31.6 (CH); 58.5 (CH); 64.8 (CH_2).

(+)-**HRESIMS** m/z : 104.1073 (calculado para $C_5H_{14}NO^+$: 104.1069, $\Delta = 0.3$ mmu).

4.6 Preparación de 4-(S)-isopropil-1,3-oxazolidinona-2-tiona (18)



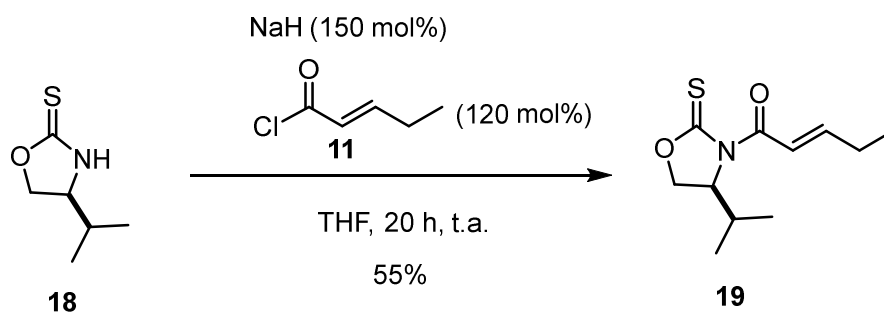
En un matraz de fondo redondo se preparó una disolución del compuesto **17** (1.09 g, 10.6 mmol) en 15 mL de MeOH anhidro y se enfrió la disolución a 0 °C para posteriormente adicionar gota a gota de forma consecutiva Et_3N (1.5 mL, 10.6 mmol) y CS_2 (1.0 mL, 15.9 mmol). La disolución resultante se dejó agitar a 0 °C durante 10 min, a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se adicionó H_2O_2 al 30% (3.3 mL) hasta que dejó de aparecer turbidez en la fase superior para posteriormente agitar la mezcla resultante hasta que adquirió la temperatura ambiente. Posteriormente se filtró dicha mezcla de reacción a vacío, se concentró el filtrado en el rotavapor a presión reducida y se adicionó una disolución acuosa de NaOH 1M (15 mL) concentrándose a continuación a vacío la mezcla resultante y se repitió dicho procedimiento dos veces más. A continuación se neutralizó el medio empleando una disolución acuosa de HCl 6M y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución saturada de NaCl (50 mL), se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró en el rotavapor para obtener un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 85:15), obteniéndose un líquido amarillento (1.02 g, 67%) que se identificó como el compuesto **18**.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 0.92 (d, J = 6.8 Hz; 3H); 0.97 (d, J = 6.8 Hz; 3H); 1.81 (m, 1H); 3.84 (ddd, J = 9.1; 6.7; 6.6 Hz; 1H); 4.36 (dd, J = 9.1; 6.7 Hz; 1H); 4.67 (t, J = 9.1 Hz; 1H); 8.57 (sa, 1H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} 17.9 (CH_3); 18.0 (CH_3); 32.2 (CH); 62.5 (CH); 73.5 (CH_2); 189.6 (C).

HREI m/z : 145.0559 (calculado para $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{ONS}$: 145.0556, Δ = 0.3 mmu).

4.7 Preparación de (*S*)-*N*-[2-(*E*)-pentenoil]-4-isopropil-1,3-oxazolidinona-2-tiona (**19**)



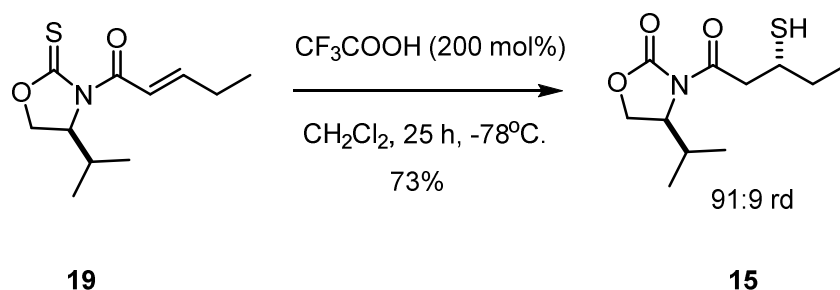
Se comenzó con la preparación del cloruro de ácido **11** y para ello en un matraz de fondo redondo se preparó una disolución del ácido trans-pentenoico (2.11 g, 21.1 mmol) en 13 mL de CH₂Cl₂ y se enfrió a 0 °C adicionándose posteriormente gota a gota (COCl)₂ (3.00 g, 23.6 mmol) y una gota de DMF anhidra. La disolución resultante se dejó agitar a 0 °C durante 10 min, a temperatura ambiente durante 3 horas y se destiló para obtener una fracción pura del cloruro de ácido. Por otra parte en un matraz de fondo redondo se preparó una mezcla de NaH (160.0 mg, 6.24 mmol) en 10 mL de THF, se adicionó gota a gota una disolución del compuesto **18** (600.0 mg, 4.16 mmol) en 5 mL de THF y se dejó agitar la mezcla resultante a 0 °C durante 2 horas. A continuación sobre dicha mezcla se adicionó gota a gota a 0 °C la fracción de cloruro de ácido **11** destilado previamente (591.0 mg, 5.0 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 21 horas. Posteriormente se quencheó la reacción con una disolución saturada de NH₄Cl (30 mL), se eliminó el THF a vacío y la mezcla resultante se redisolvió en CH₂Cl₂, la cual se lavó a continuación con NaHCO₃ (sat.) (2 x 100 mL), NaCl (sat.) (100 mL), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío en el rotavapor para obtener un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 95:5), obteniéndose un aceite amarillento (490.3 mg, 55%) que se identificó como el compuesto **19**.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ_H 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz; 3H); 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz; 3H); 1.13 (t, *J* = 7.4 Hz; 3H); 2.32 (m, 1H); 2.41 (m, 2H); 4.40 (m, 2H); 4.71 (m, 1H); 7.13 (dt, *J* = 15.3; 6.2 Hz; 1H); 7.74 (dt, *J* = 15.3; 1.7 Hz; 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ_C 12.0 (CH₃); 15.0 (CH₃); 18.2 (CH₃); 25.8 (CH₂); 29.0 (CH); 63.4 (CH); 67.8 (CH₂); 121.2 (CH); 152.3 (CH); 166.5 (C); 186.4 (C).

(+)-HRESIMS m/z : 228.1045 (calculado para $C_{11}H_{18}NO_2S^+$: 228.1052, $\Delta = 0.7$ mmu).

4.8 Preparación de (3S)-N-[3-mercaptopentanoil]-4-isopropiloxazolidin-2-ona (15)



En un matraz de fondo redondo se preparó una disolución del compuesto **19** (113.7 mg, 0.5 mmol) en 10 mL de CH_2Cl_2 , se enfrió a $-78^\circ C$, se adicionó gota a gota una disolución de TFA (0.074 mL, 1.0 mmol) en CH_2Cl_2 y se dejó agitar la disolución resultante a $-78^\circ C$ durante 24 horas. A continuación se quencheó la reacción con una disolución de $NaHCO_3$ (sat.) (20 mL), se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Por último se juntaron las fases orgánicas en una, se lavó con $NaCl$ (sat.) (50 mL), se secó con $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a vacío en el rotavapor para obtener un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 90:10), obteniéndose un aceite incoloro (90.2 mg, 73%) que se identificó como el compuesto **15**.

RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ_H 0.89 (t, $J = 7.5$ Hz; 6H); 1.02 (t, $J = 7.3$ Hz; 3H); 1.57 (m, 2H); 1.69 (d, $J = 7.5$ Hz; 1H); 2.39 (m, 1H); 3.09 (dd, $J = 16.2$; 4.4 Hz; 1H); 3.20 (m, 1H); 3.37 (dd, $J = 16.2$; 8.7 Hz; 1H); 4.19 (dd, $J = 9.0$; 3.3 Hz; 1H); 4.26 (t, $J = 9.0$ Hz; 1H); 4.44 (m, 1H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ_C 11.6 (CH_3); 14.7 (CH_3); 17.9 (CH_3); 28.4 (CH); 31.4 (CH_2); 37.8 (CH); 44.4 (CH_2); 58.5 (CH); 63.4 (CH_2); 154.0 (C); 171.1 (C).

(+)-HRESIMS m/z : 246.1152 (calculado para $C_{11}H_{20}NO_3S^+$: 246.1158, $\Delta = 0.6$ mmu).

Determinación del ratio diastereomérico de 15 por HPLC.

Columna cromatográfica: X-Terra Waters 3.0 x 100 mm, 5 μ m.

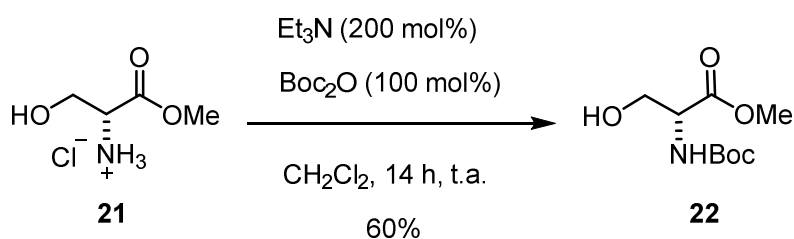
Fase móvil: Et₂O : MeCN (9:1).

Concentración de muestra: 200 mg/mL.

Tiempos de retención: Diast.1= 3.007 min; Diast.2= 8.807 min.

Cromatograma (Anexo pag. 68).

4.9 Preparación de *N*-terc-butoxicarbonil-*D*-serina (22**)**



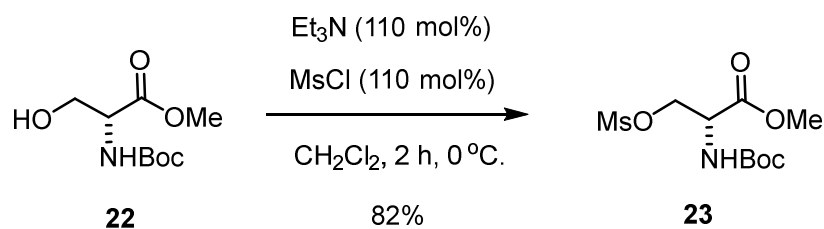
En un matraz de fondo redondo se preparó una disolución del reactivo comercial *D*-serina **21** (1.00 g, 6.4 mmol) en 15 mL de CH₂Cl₂, se adicionó gota a gota a 0 °C Et₃N (1.8 mL, 12.9 mmol) y una disolución de Boc₂O (1.40 g, 6.43 mmol) en 5 mL de CH₂Cl₂, agitándose la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación se quencheó la reacción con H₂O (15 mL), se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) y la fase orgánica resultante se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró a vacío en el rotavapor para obtener un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 80:20), obteniéndose un aceite amarillento (1.40 g, 60%) que se identificó como el compuesto **22**.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ_{H} 1.45 (s, 9H); 2.67 (m, 1H); 3.78 (s, 3H); 4.37 (sa, 1H); 3.92 (dd, $J= 11.0; 5.0$ Hz; 2H); 5.46 (sa, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ_{C} 28.3 (CH₃); 52.6 (CH₃); 55.7 (CH); 63.6 (CH₂); 80.3 (C); 155.7 (C); 171.2 (C).

(+)-**HRESIMS** m/z : 220.1180 (calculado para C₉H₁₈NO₅⁺: 220.1185, $\Delta= 0.5$ mmu).

4.10 Preparación de metil *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*O*-(metilsulfonil)-*D*-serina (23)



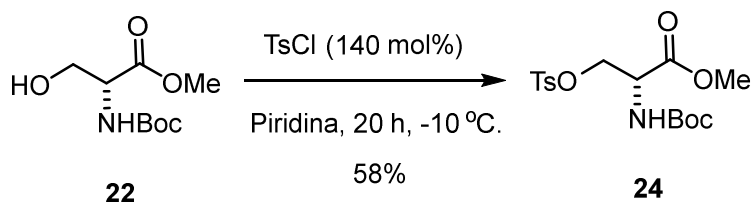
En un matraz de fondo redondo se preparó una disolución del compuesto **22** (962.0 mg, 4.39 mmol) en 25 mL de CH_2Cl_2 y se adicionó gota a gota Et_3N (0.7 mL, 4.83 mmol), agitando la disolución resultante durante 15 min. A continuación se enfrió dicha disolución a 0°C y se adicionó gota a gota el reactivo comercial MsCl (0.4 mL, 4.83 mmol) agitando la mezcla resultante a 0°C durante 2 horas. Posteriormente se quencheó la reacción con H_2O (15 mL), se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 15 mL), se juntaron las fases orgánicas y la resultante se lavó con una disolución de NaCl (sat.) (30 mL), se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío en el rotavapor para obtener un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/ AcOEt 60:40), obteniéndose un sólido blanco (1.10 g, 82 %) que se identificó como el compuesto **23**.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.44 (s, 9H); 3.01 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 4.53 (dd, $J=9.6; 3.9$ Hz; 2H); 5.40 (sa, 1H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} 28.2 (CH_3); 37.4 (CH_3); 53.0 (CH_3); 53.1 (CH); 68.9 (CH_2); 80.7 (C); 155.0 (C); 169.1 (C).

(+)-**HRESIMS** m/z : 298.0959 (calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_7\text{S}^+$: 298.0955, $\Delta=0.4$ mmu).

4.11 Preparación de metil *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*O*-tosil-*D*-serina (**24**)



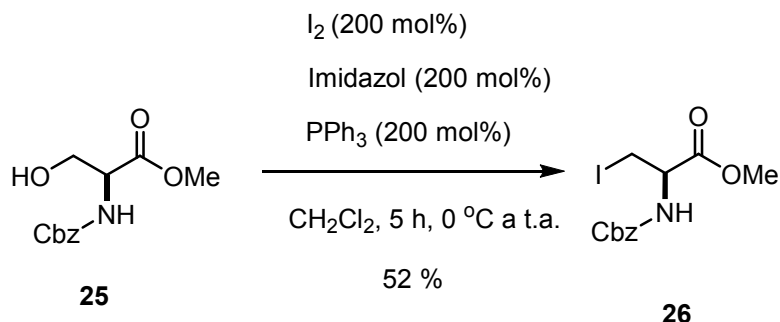
En un matraz de fondo redondo se preparó una disolución del compuesto **22** (400.0 mg, 1.8 mmol) en 3 mL de piridina y se enfrió a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. A continuación se transvasó gota a gota sobre ésta una disolución del reactivo comercial TsCl (490.0 mg, 2.5 mmol) en 3 mL de piridina y se dejó agitar durante 20 horas desde los $-10\text{ }^\circ\text{C}$ hasta temperatura ambiente. A continuación se quencheó la reacción con 15 mL de H_2O , se adicionó 30 mL de AcOEt y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3 x 30 mL). Posteriormente se juntaron las fases orgánicas y se lavó la resultante con una disolución de NaCl (sat.) (30 mL), se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío en el rotavapor para obtener un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 90:10), obteniéndose un sólido blanco (396.1 mg, 58%) que se identificó como el compuesto **24**.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.41 (s, 9H); 2.44 (s, 3H); 3.69 (s, 3H); 4.28 (dd, $J=10.2$; 3.0 Hz; 1H); 4.39 (dd, $J=10.2$; 3.0 Hz; 1H); 4.50 (m, 1H); 5.29 (d, $J=7.3$ Hz; 1H); 7.35 (d, $J=8.4$ Hz; 2H); 7.76 (d, $J=8.4$ Hz; 2H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} 21.6 (CH_3); 28.2 (CH_3); 52.8 (CH_3); 53.0 (CH); 69.4 (CH_2); 80.5 (C); 128.0 (CH); 129.9 (CH); 132.4 (C); 145.1 (C); 154.9 (C); 168.9 (C).

(+)-**HRESIMS** m/z : 396.1094 (calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{NaS}^+$: 396.1087, $\Delta=0.7$ mmu).

4.12 Preparación de metil (*R*)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-iodopropanoato (**26**)



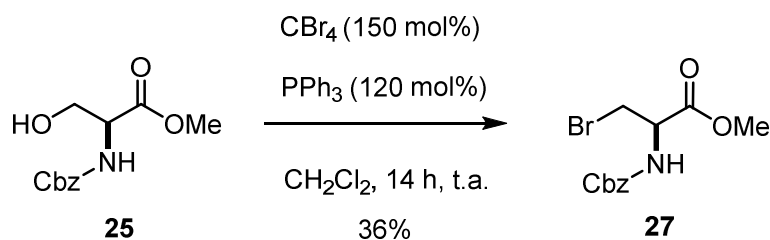
En un matraz de fondo redondo se preparó una mezcla de I_2 (1.01 g, 4.0 mmol) e imidazol (269.0 mg, 4.0 mmol) en 5 mL de CH_2Cl_2 y sobre esta se adicionó a 0 °C gota a gota una disolución de PPh_3 (1.04 g, 4.0 mmol) en 5 mL de CH_2Cl_2 , agitándose la mezcla resultante a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se adicionó gota a gota una disolución del reactivo comercial *N*-Cbz-*L*-serina **25** (500.0 mg, 2.0 mmol) en 5 mL de CH_2Cl_2 y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 horas. Posteriormente se filtró la mezcla de reacción a vacío utilizando celita, se lavó la fase orgánica con H_2O (3 x 20 mL), una disolución de NaCl (sat.) (3 x 20 mL), se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío en el rotavapor para obtener un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 90:10), obteniéndose un sólido blanco (375.1 mg, 52 %) que se identificó como el compuesto **26**.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 3.59 (sa, 2H); 3.79 (s, 3H); 4.58 (m, 1H); 5.13 (s, 2H); 5.66 (sa, 1H); 7.36 (s, 5H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} 7.3 (CH_2); 53.1 (CH_3); 54.1 (CH); 67.3 (CH_2); 128.1 (CH); 128.3 (CH); 128.6 (CH); 135.9 (C); 155.4 (C); 169.7 (C).

(+)-**HRESIMS** m/z : 364.0058 (calculado $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{I}^+$: 364.0040, $\Delta = 1.8$ mmu).

4.13 Preparación de metil (*R*)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-bromopropanoato (**27**)



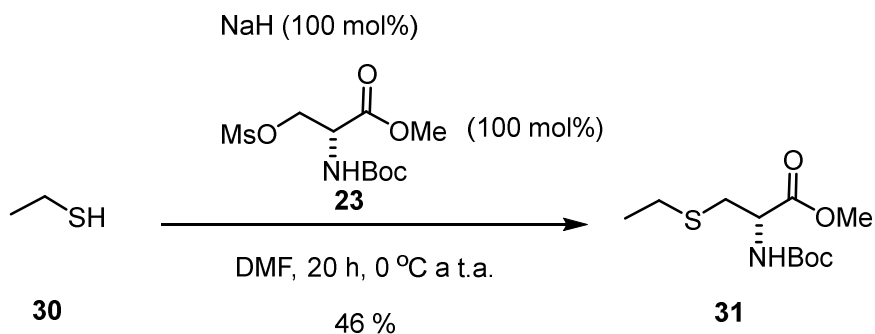
En un matraz de fondo redondo se preparó una disolución del reactivo comercial **25** (454.0 mg, 1.8 mmol) en 13 mL de CH_2Cl_2 , se le adicionó CBr_4 (891.0 mg, 2.7 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado este tiempo se enfrió la disolución a 0 °C y se adicionó gota a gota una disolución de PPh_3 (564.0 mg, 2.2 mmol) en 5 mL de CH_2Cl_2 , dejando agitar la disolución resultante a temperatura ambiente durante 14 horas. Posteriormente se quencheó la reacción con *n*-pentano (75 mL) y se filtró el precipitado resultante a vacío empleando celita. A continuación se lavó la fase orgánica progresivamente con una disolución de NaHCO_3 (sat.) (2 x 50 mL), H_2O (50 mL), NaCl (sat.) (50 mL), se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío en el rotavapor para obtener un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/ AcOEt 80:20), obteniéndose un sólido blanco (206.0 mg, 36 %) que se identificó como el compuesto **27**.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 3.75 (sa, 2H); 3.81 (s, 3H); 4.81 (m, 1H); 5.14 (s, 2H); 5.68 (sa, 1H); 7.37 (s, 5H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} 33.7 (CH_2); 53.1 (CH_3); 54.3 (CH); 67.3 (CH_2); 128.1 (CH); 128.3 (CH); 128.6 (CH); 135.9 (C); 155.5 (C); 169.3 (C).

(+)-**HRESIMS** m/z : 316.0177 (calculado $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Br}^+$: 316.0184, $\Delta = 0.7$ mmu).

4.14 Preparación de metil *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*S*-etil-*D*-cisteína (**31**)



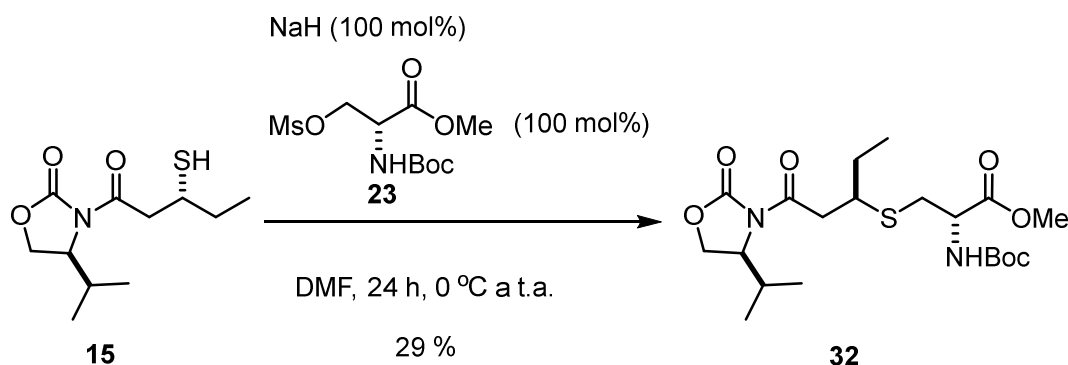
En un matraz de fondo redondo se preparó una mezcla de NaH 95 % (8.6 mg, 0,3 mmol) en 3 mL de DMF anhidra y tras 20 minutos de agitación a temperatura ambiente se adicionó a 0 °C gota a gota el reactivo comercial etanotiol **30** (21.1 mg, 0.3 mmol) para posteriormente agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se adicionó a 0 °C el compuesto **23** (100.0 mg, 0.3 mmol) y se agitó la mezcla durante 20 horas dejando que alcanzara poco a poco la temperatura ambiente. Posteriormente se quencheó la reacción con H₂O (20 mL) y Et₂O (20 mL), se lavó la fase orgánica con H₂O (3 x 20 mL), con una disolución saturada de NaCl (30 mL), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío en el rotavapor para obtener un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 95:5), obteniéndose un aceite incoloro (41.0 mg, 46%) que se identificó como el compuesto **31**.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ_H 1.22 (t, *J*= 7.5 Hz; 3H); 1.43 (s, 9H); 2.54 (c, *J*= 7.5 Hz; 2H); 2.95 (d, *J*= 4.4 Hz; 2H); 3.75 (s, 3H); 4.51 (m, 1H); 5.34 (sa, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ_C 14.6 (CH₃); 26.5 (CH₂); 28.3 (CH₃); 34.0 (CH₂); 52.4 (CH₃); 53.2 (CH); 80.1 (C); 155.1 (C); 171.6 (C).

(+)-**HRESIMS** *m/z*: 264.1271 (calculado para C₁₁H₂₂NO₄S⁺: 264.1264, Δ= 0.7 mmu).

4.15 Preparación de metil *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*S*-((*R*)-1-((*S*)-4-isopropil-2-oxaazolidin-3-il)-1-oxopentan-3-il)-*D*-cisteína (**32**)



En un matraz de fondo redondo se preparó una mezcla de NaH 95 % (8.6 mg, 0.3 mmol) en 3 mL de DMF anhidra y tras 20 minutos de agitación a temperatura ambiente se adicionó a 0 °C gota a gota una disolución del tiol **15** en 1 mL de DMF y se dejó agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se adicionó a 0 °C el compuesto **23** (100.0 mg, 0.3 mmol) y se agitó la mezcla durante 24 horas dejando que alcanzara poco a poco la temperatura ambiente. Posteriormente se quencheó la reacción con H₂O (20 mL) y Et₂O (25 mL), se lavó la fase orgánica con H₂O (3 x 20 mL), con una disolución saturada de NaCl (30 mL), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío en el rotavapor para obtener un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 80:20), obteniéndose un aceite incoloro (44.1 mg, 29%) que se identificó como el compuesto **32**.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ_H 0.88 (d, *J*= 6.8 Hz; 3H); 0.90 (d, *J*= 6.8 Hz; 3H); 0.99 (t, *J*= 7.4 Hz; 3H); 1.44 (s, 9H); 1.65 (m, 2H); 2.38 (m, 1H); 2.97 (m, 2H); 3.02 (dd, *J*= 16.3; 4.9 Hz; 1H); 3.17 (m, 1H); 3.37 (dd, *J*= 16.3; 8.3 Hz; 1H); 3.75 (s, 3H); 4.18 (dd, *J*= 9.0; 3.1 Hz; 1H); 4.26 (t, *J*= 9.0 Hz; 1H); 4.43 (m, 1H); 4.50 (m, 1H); 5.36 (sa; 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ_C 11.3 (CH₃); 14.6 (CH₃); 17.9 (CH₃); 28.3 (CH₃); 28.4 (CH₂); 28.5 (CH); 29.7 (CH₂); 41.5 (CH₂); 42.5 (CH); 52.6 (CH₃); 53.3 (CH); 58.5 (CH); 63.3 (CH₂); 80.2 (C); 153.9 (C); 155.1 (C) 171.2 (C); 171.5 (C).

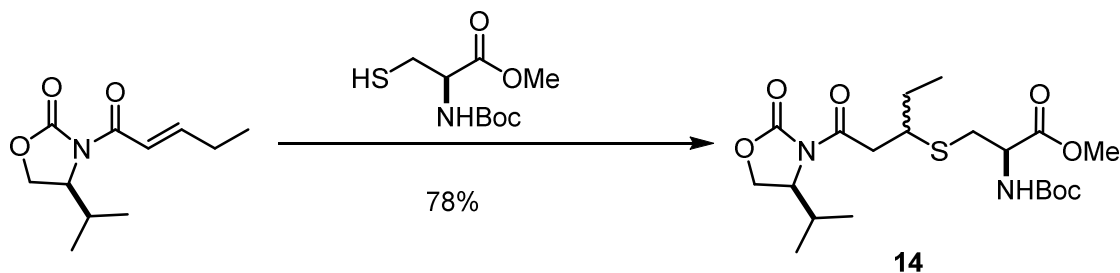
5. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

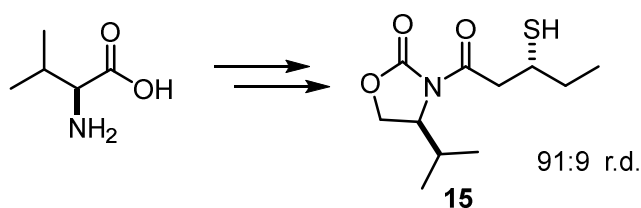
En el presente trabajo de fin de máster se ha conseguido avanzar en la síntesis del compuesto de origen natural telepamida de cara a su obtención en un futuro.

Mediante el trabajo realizado se ha conseguido:

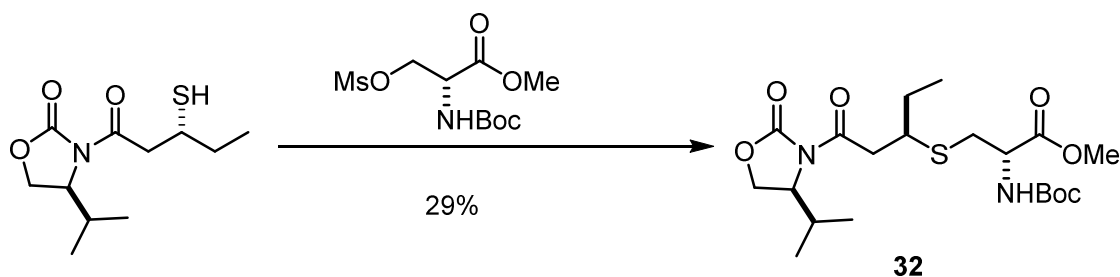
- 1) Síntesis del compuesto **14** a través de una reacción de adición conjugada sulfa-Michael lográndose un ligero exceso diastereomérico.



- 2) Síntesis diastereoselectiva del tiol **15** utilizando como reactivo de partida *L*-valina.



- 3) Síntesis del compuesto **32** mediante una reacción de sustitución nucleófila de especial importancia por la escasez de material bibliográfico sobre este tipo de reacciones empleando como electrófilos derivados de aminoácidos, sin la presencia de enzimas que catalicen la reacción.

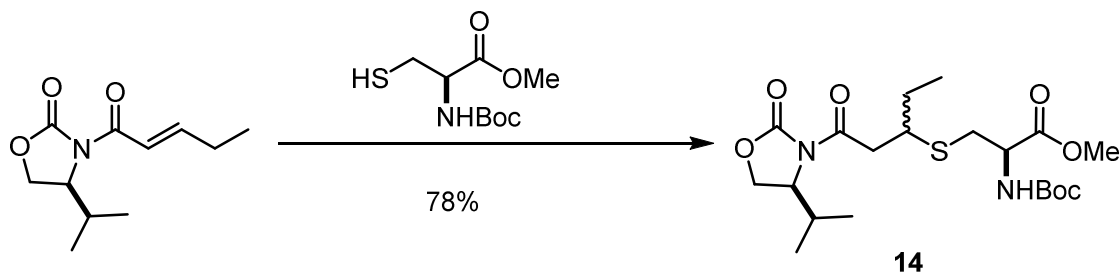


CONCLUSIÓNS

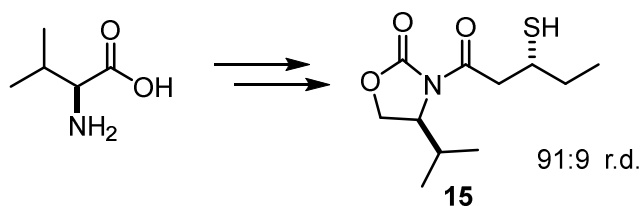
No presente traballo de fin de mestrado conseguiuase avanzar na síntese do composto de orixe natural telepamida cara a súa obtención nun futuro.

Mediante o traballo feito conseguiuase:

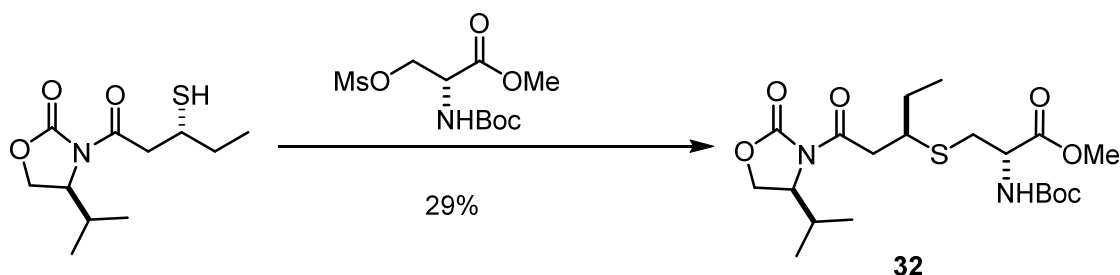
- 1) Síntese do composto **14** a través dunha reacción de adición conxugada sulfa-Michael lográndose un lixeiro exceso diastereomérico.



- 2) Síntese diastereoselectiva do tiol **15** empregando como reactivo de partida *L*-valina.



- 3) Síntese do composto **32** mediante una reacción de substitución nucleófila de especial importancia pola falta de material bibliográfico sobre este tipo de reaccións empregando como electrófilos derivados de aminoácidos, sin a presenza de enzimas que catalicen a reacción.

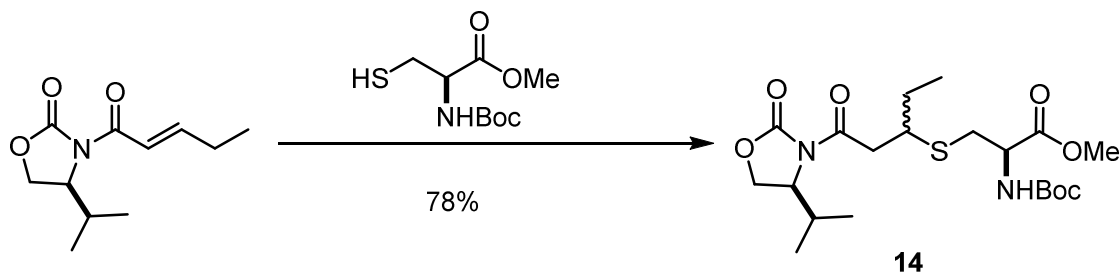


CONCLUSIONS

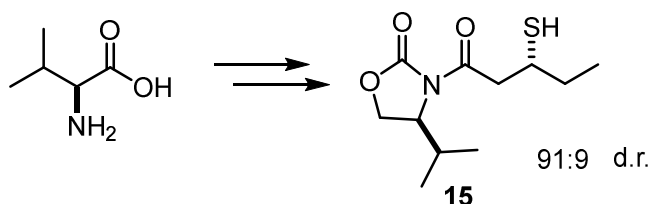
In the present final project for master it has made progress in the synthesis of natural origin compound telepamida facing its obtention in a future.

Through the work it has been achieved:

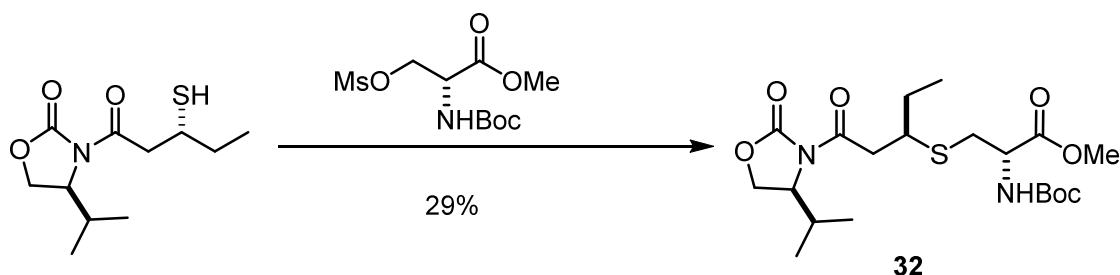
- 1) Synthesis of compound **14** via a sulfa-Michael asymmetric reaction achieving a slight diastereomeric excess.



- 2) Diastereoselective synthesis of thiol **15** using *L*-valine as starting reagent.

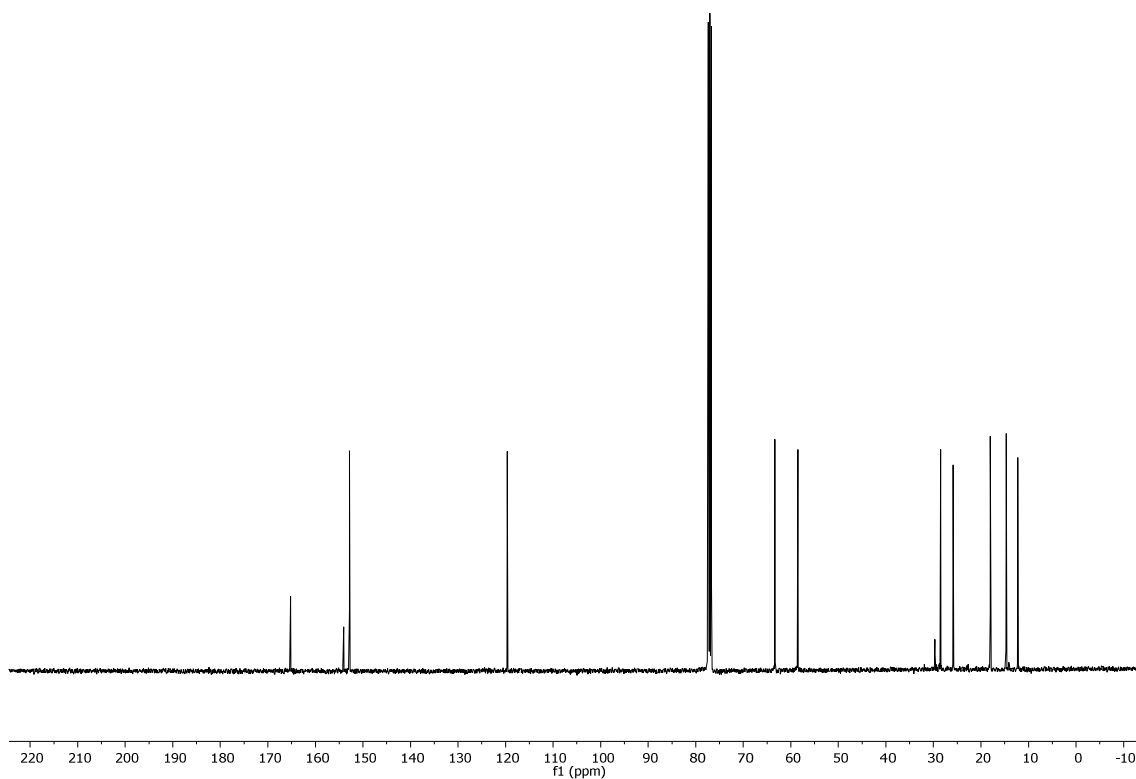
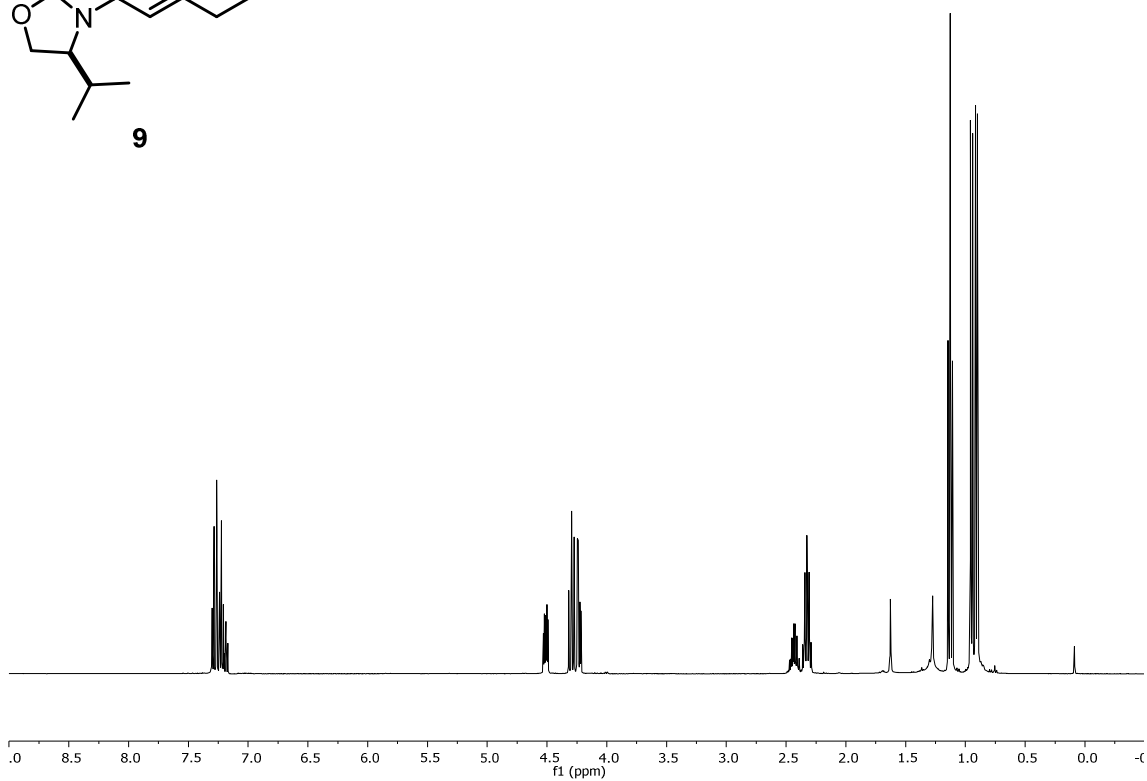
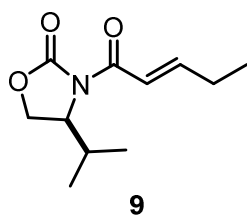


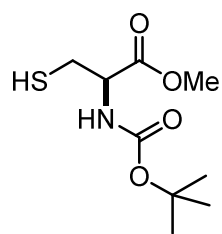
- 3) Synthesis of compound **32** by a nucleophilic substitution reaction of particular importance due to the shortage of literature on this type of reactions using amino acid derivatives as electrophiles without the presence of enzymes that catalyze the reaction.



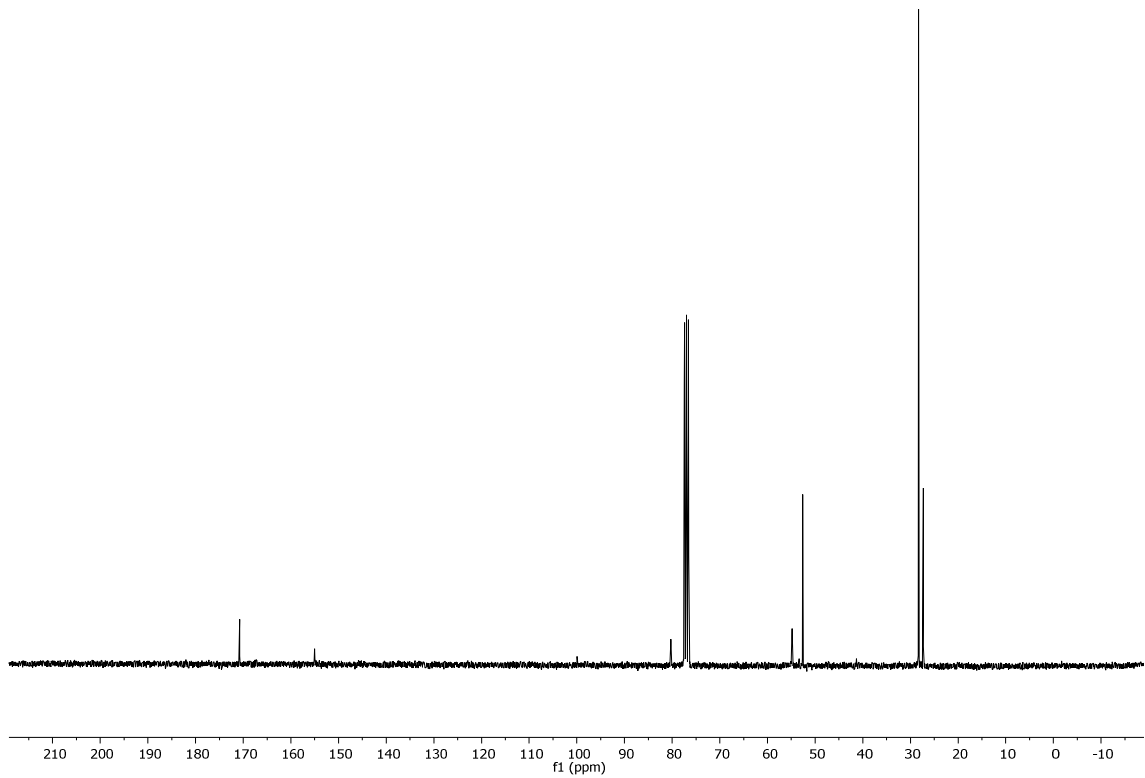
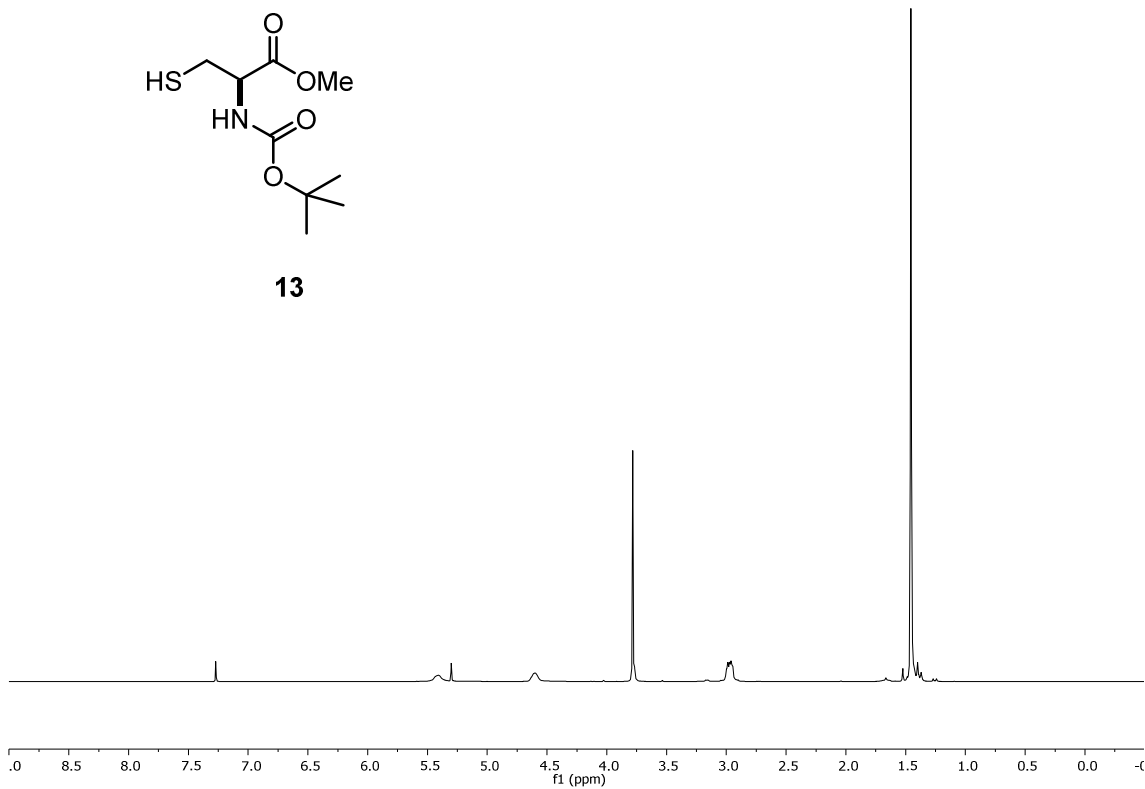
6. ESPECTROS

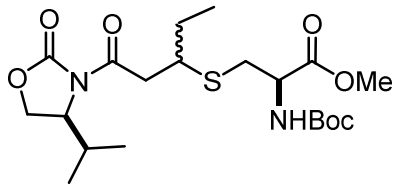
ESPECTROS



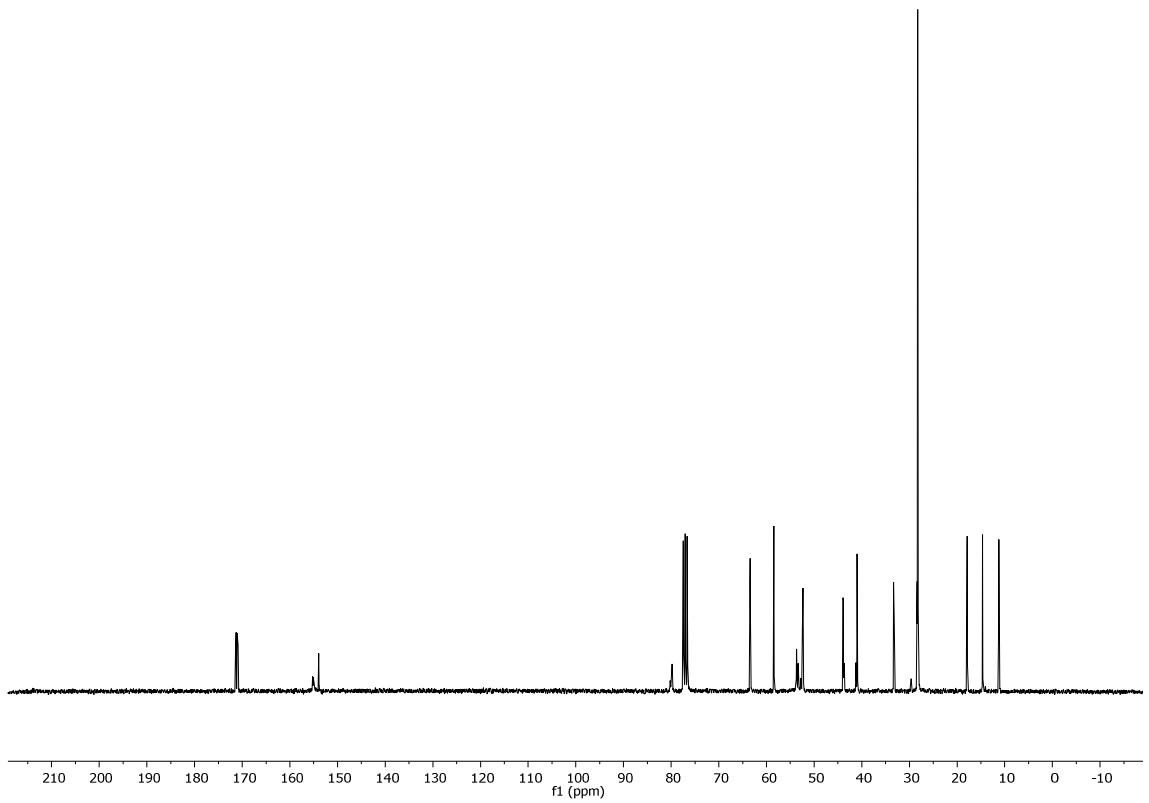
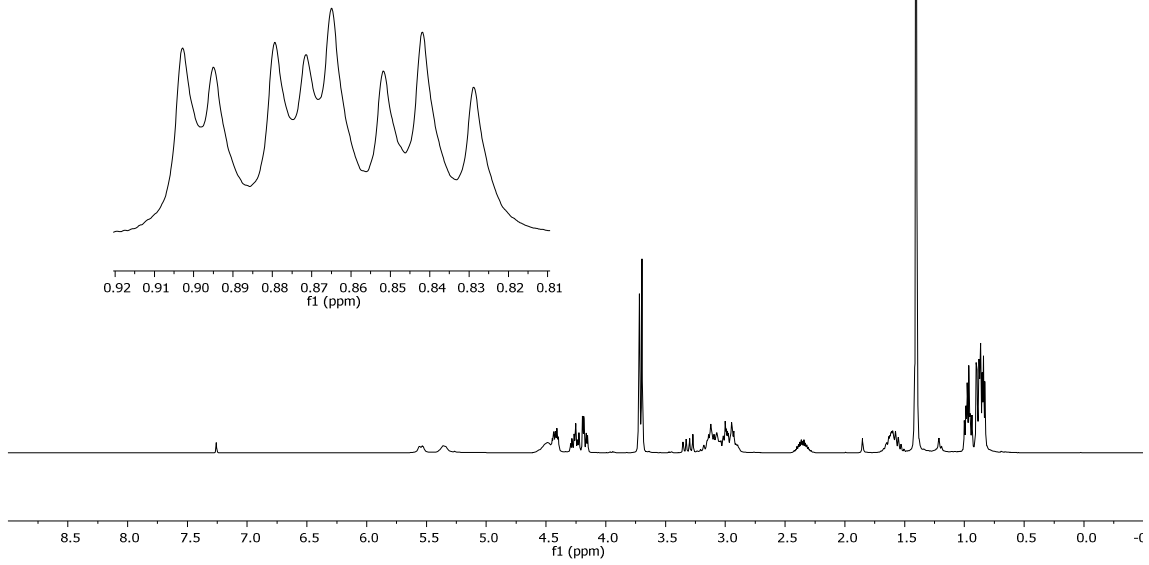


13

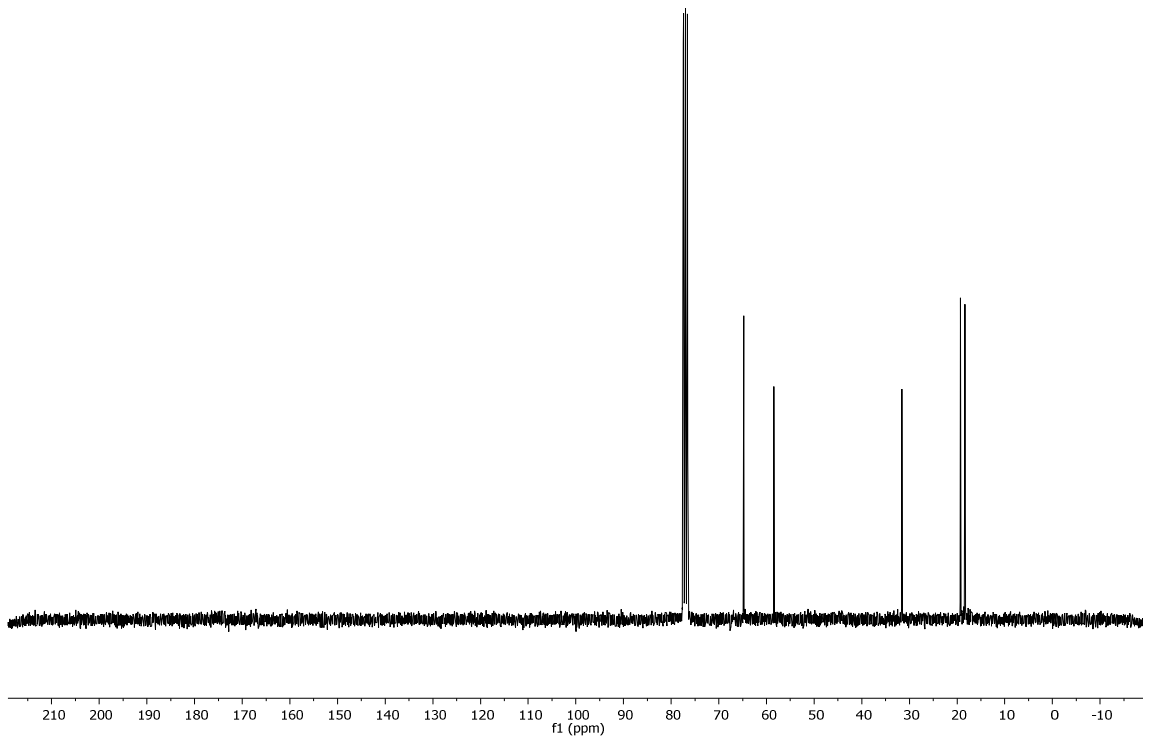
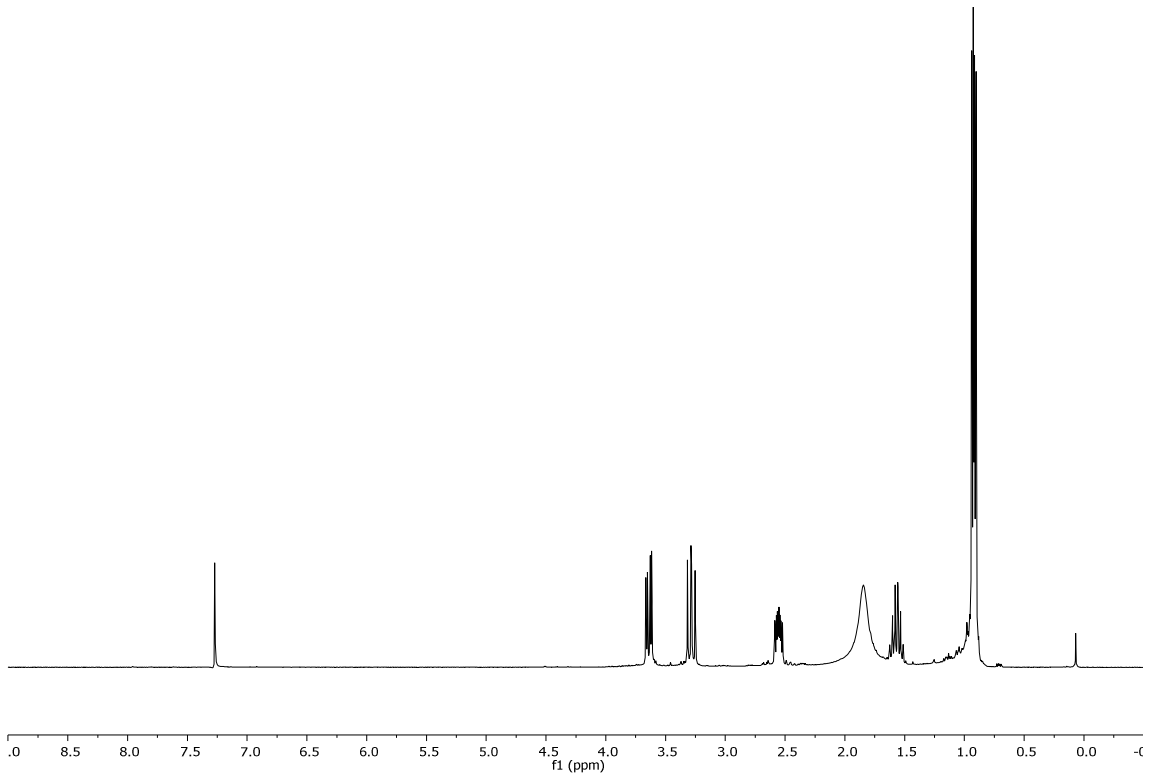
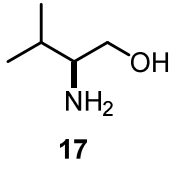




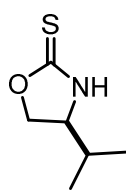
14



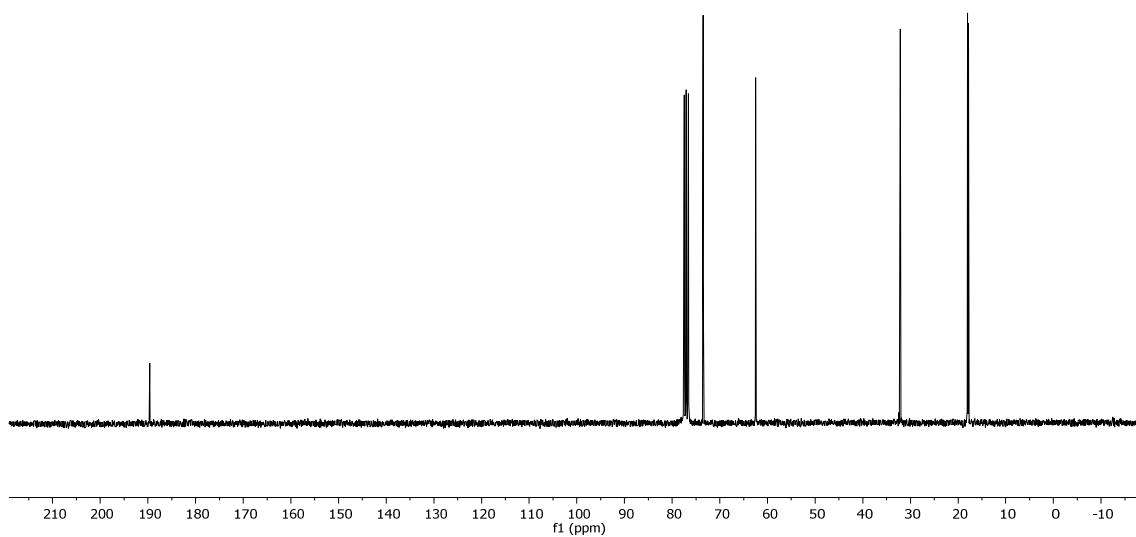
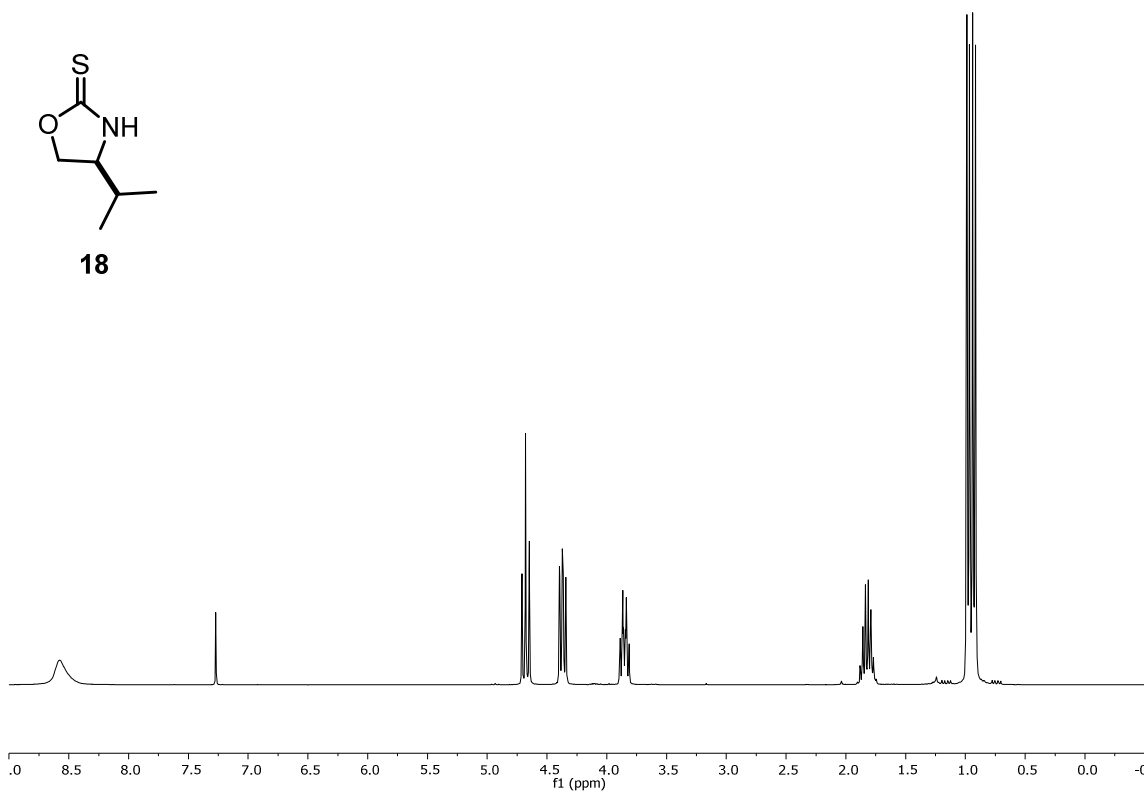
ESPECTROS

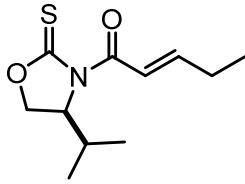


ESPECTROS

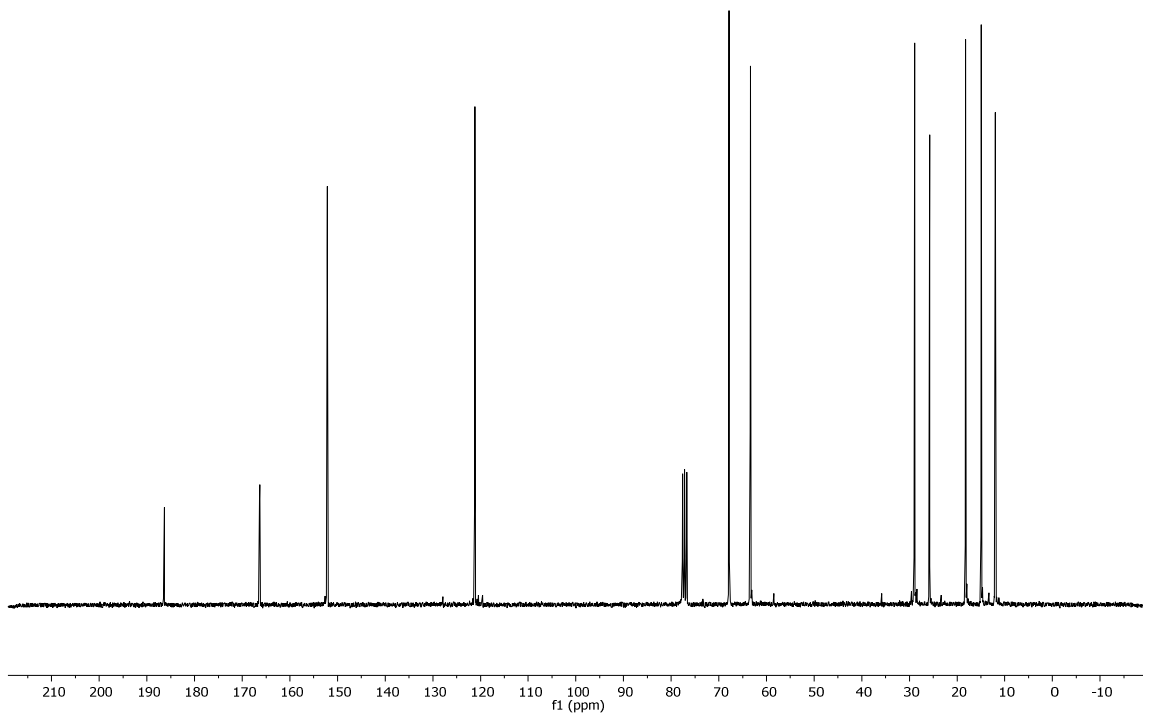
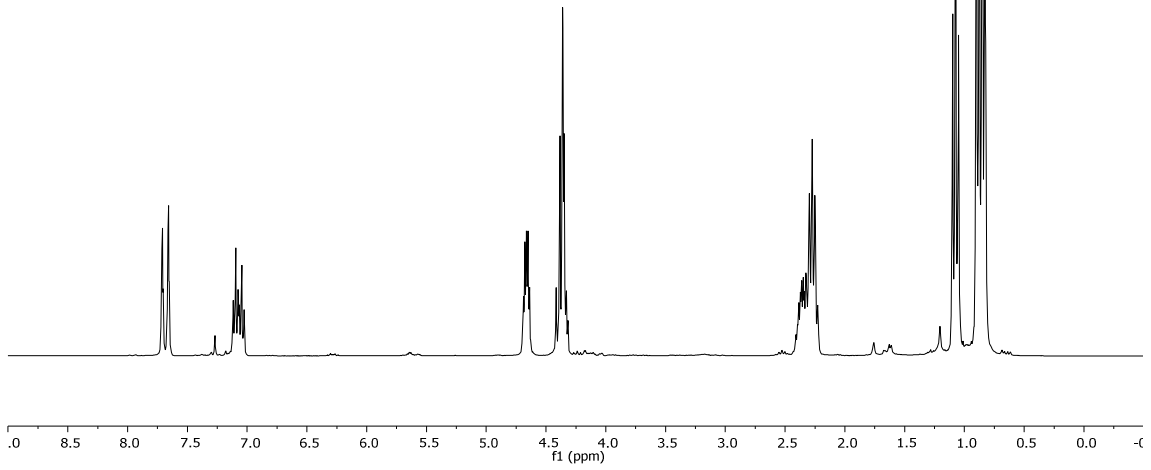


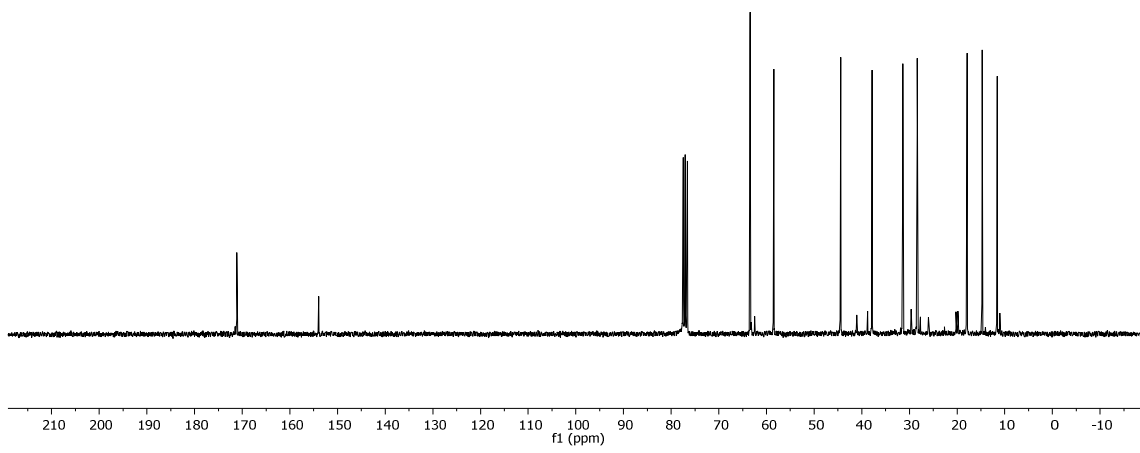
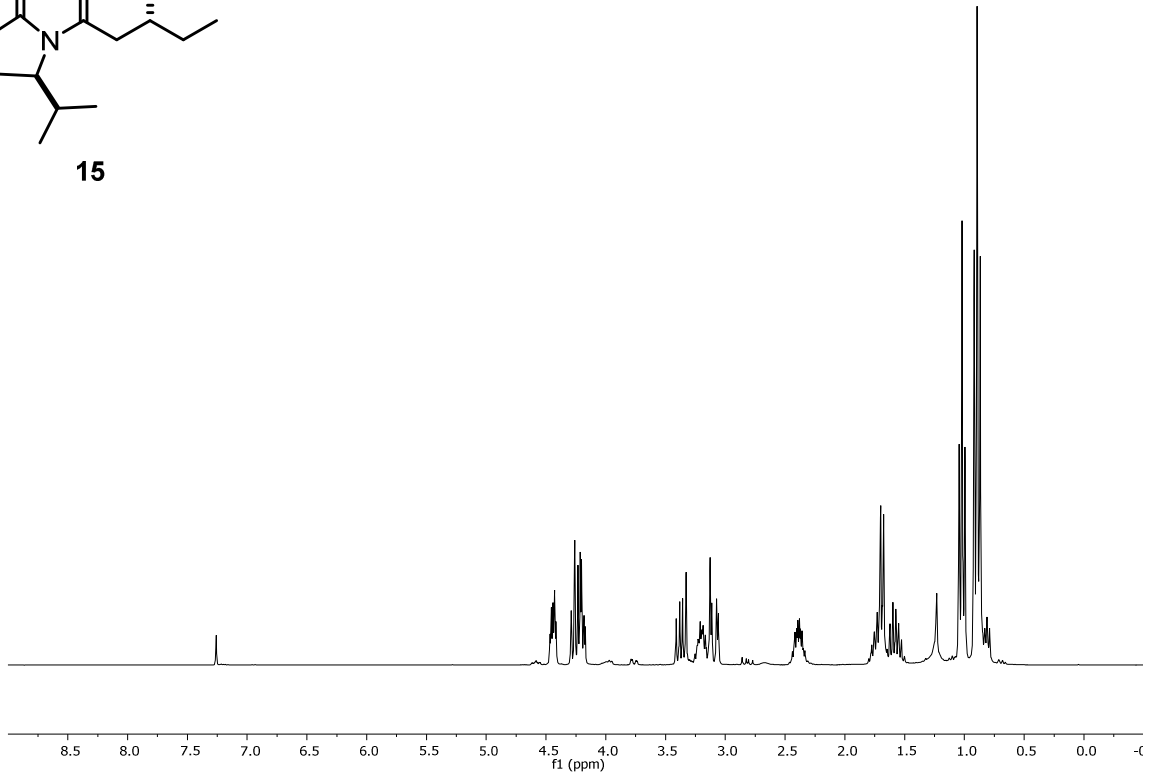
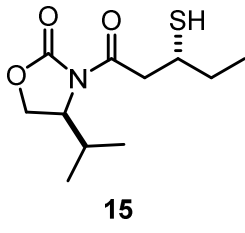
18



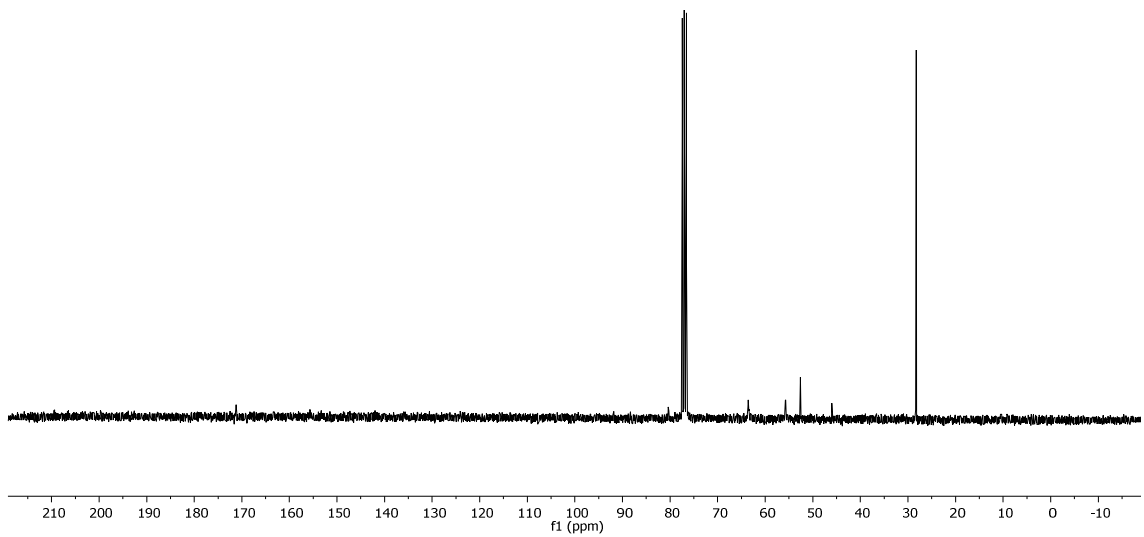
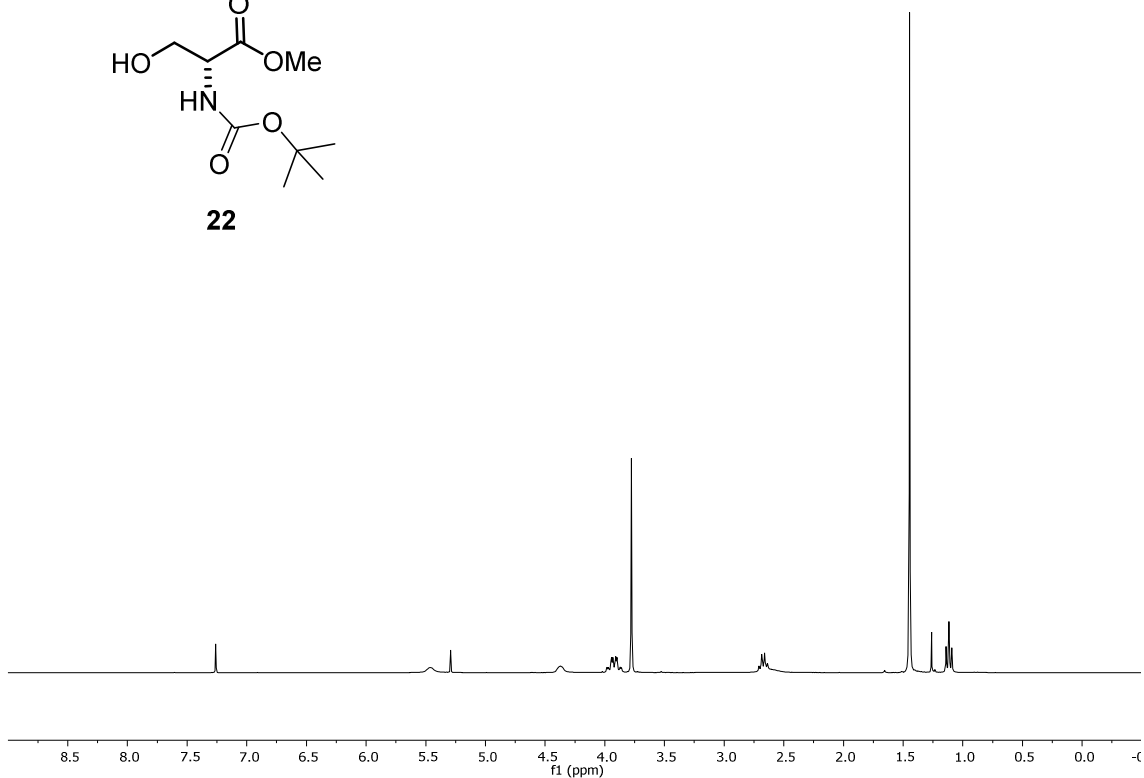
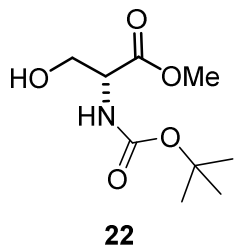


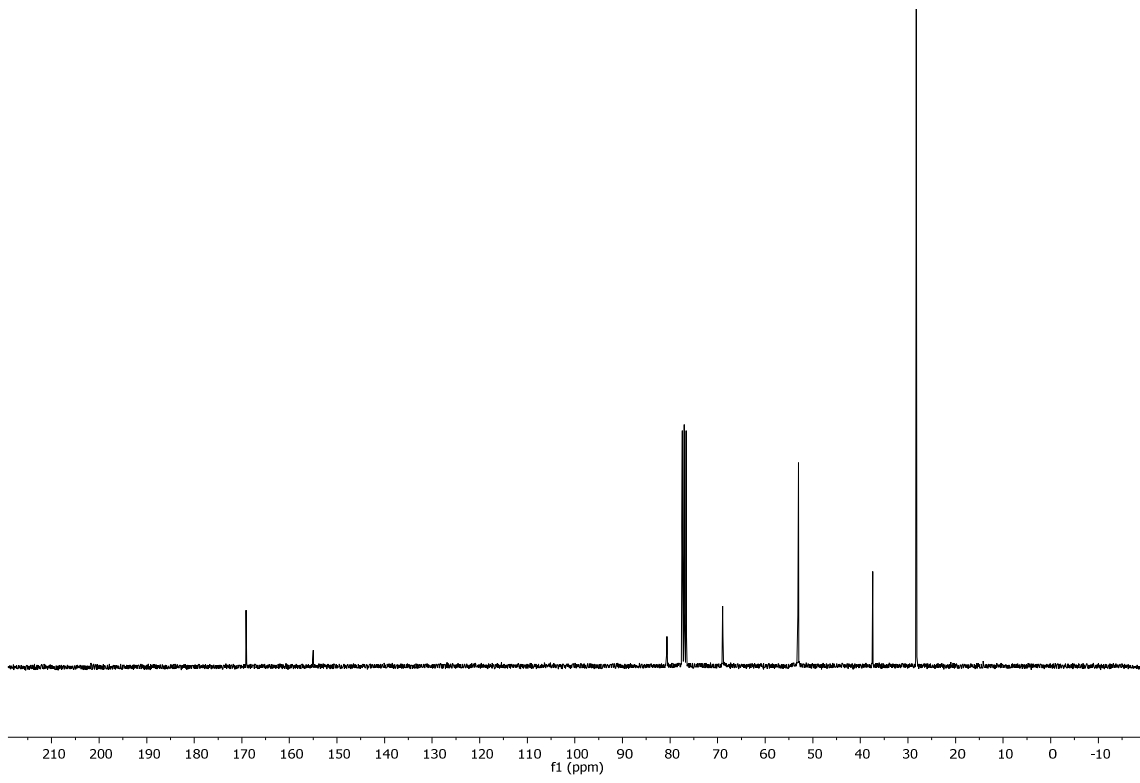
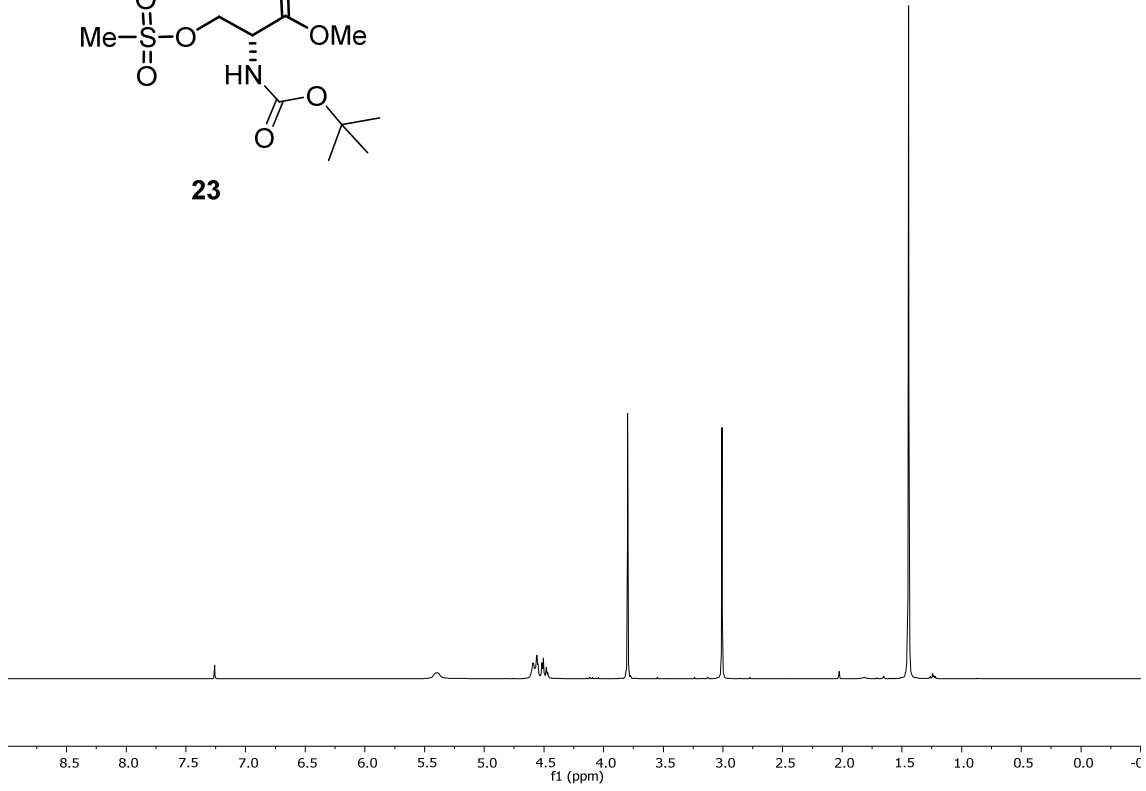
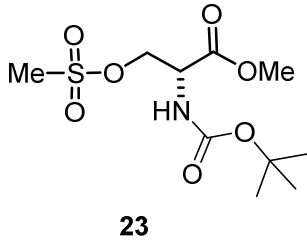
19

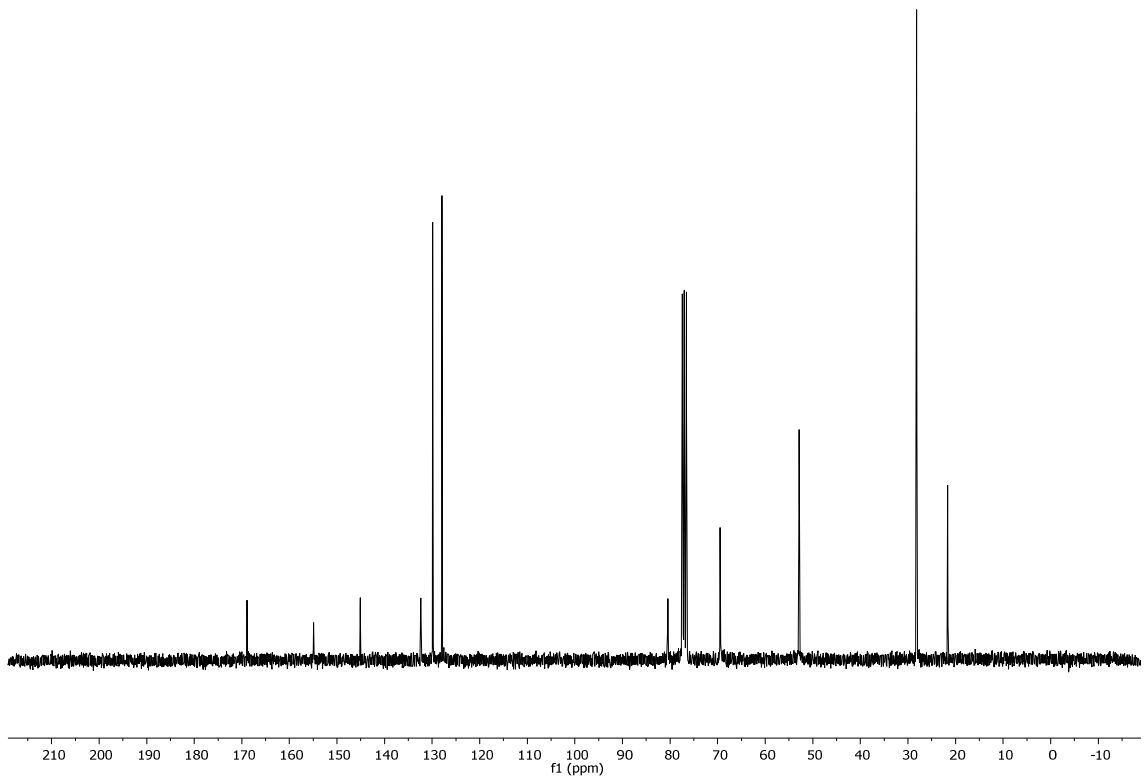
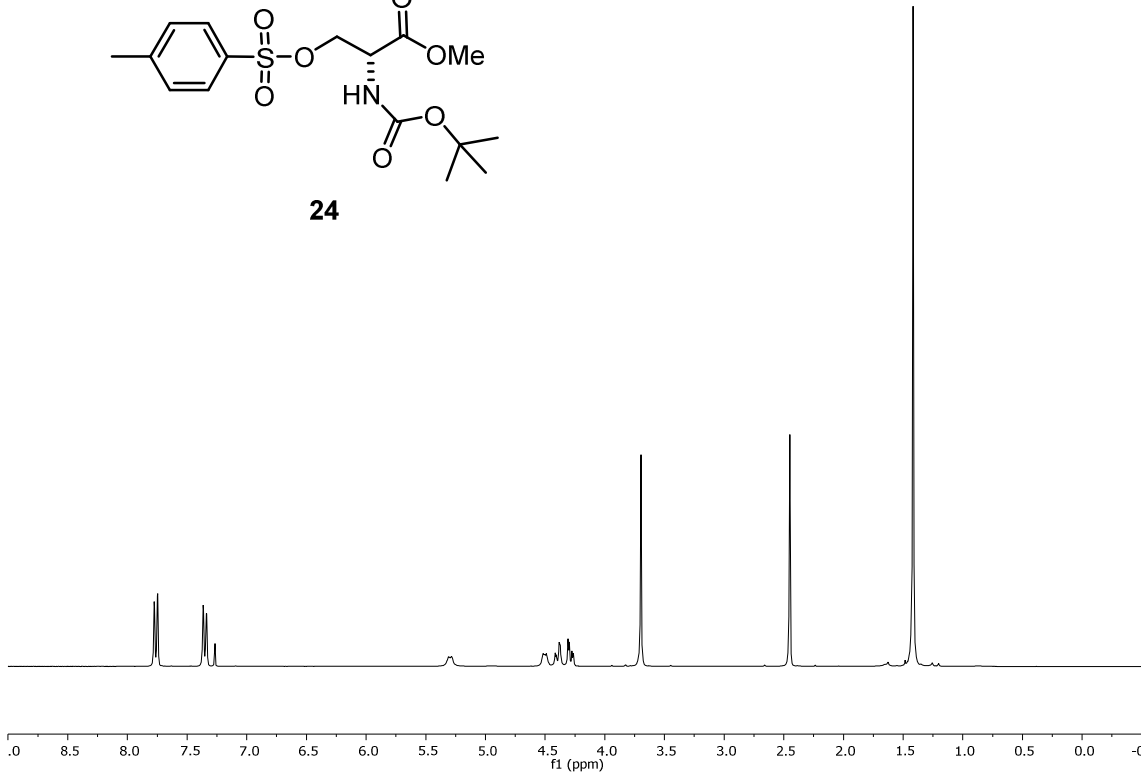
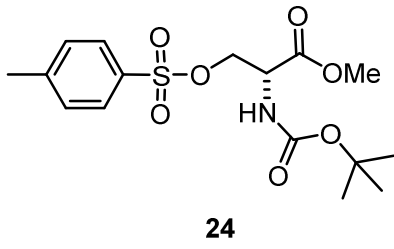


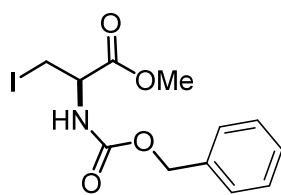


ESPECTROS

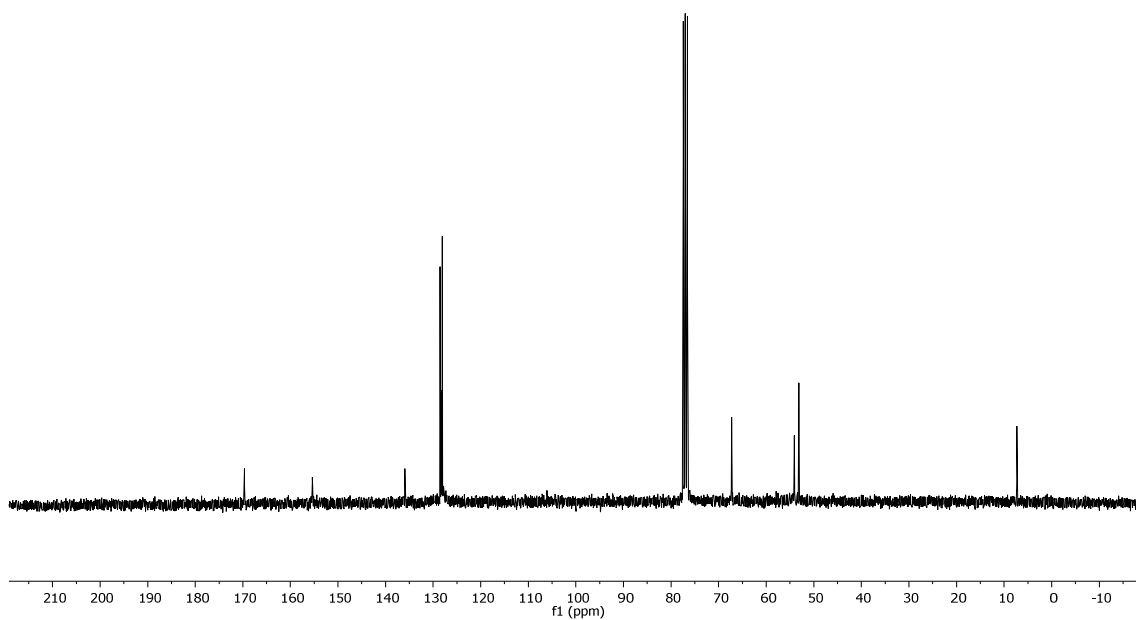
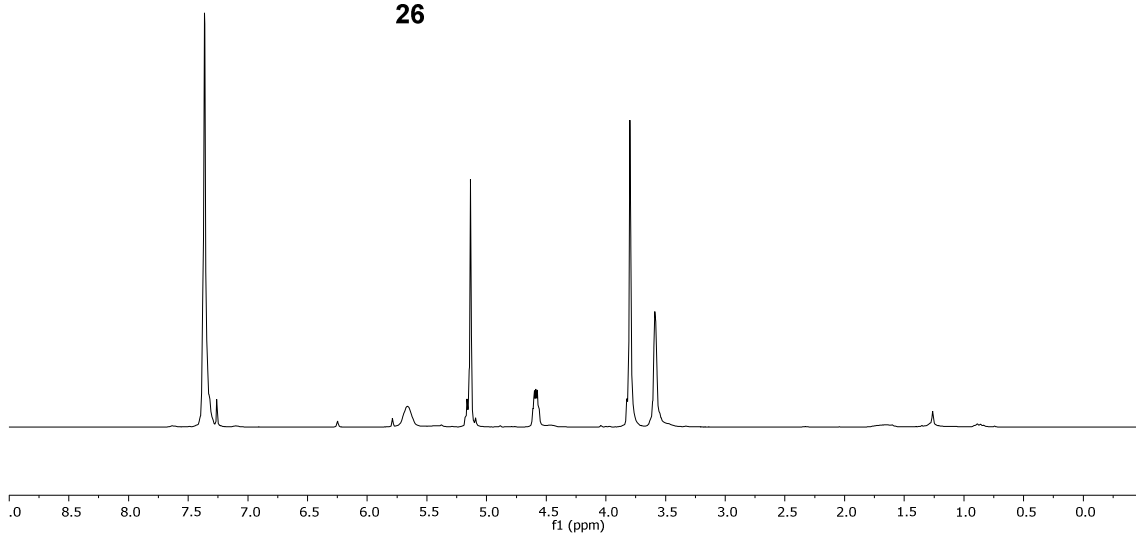


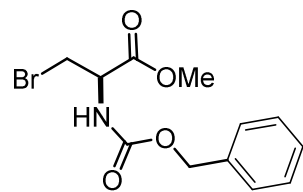




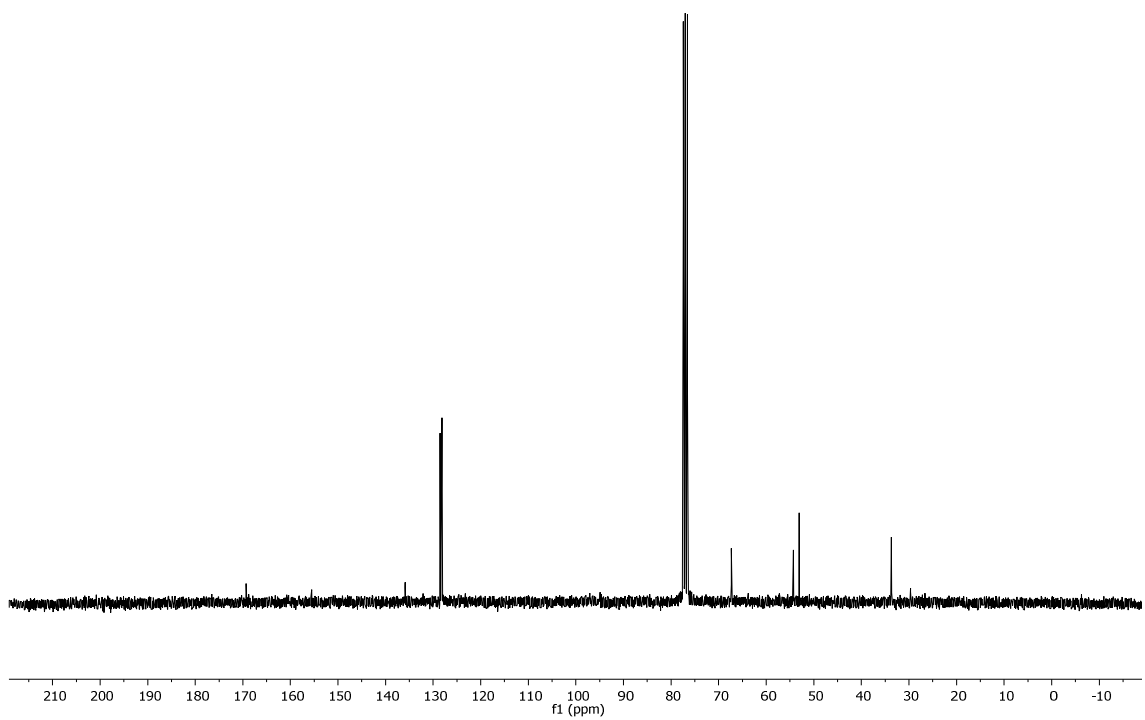
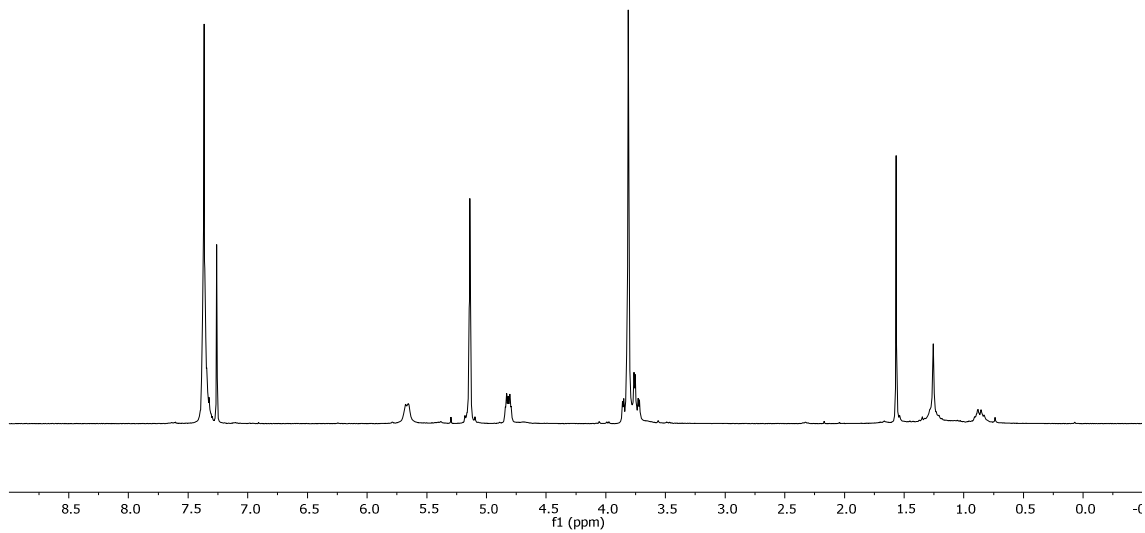


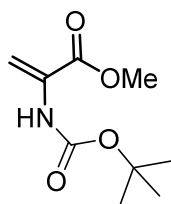
26



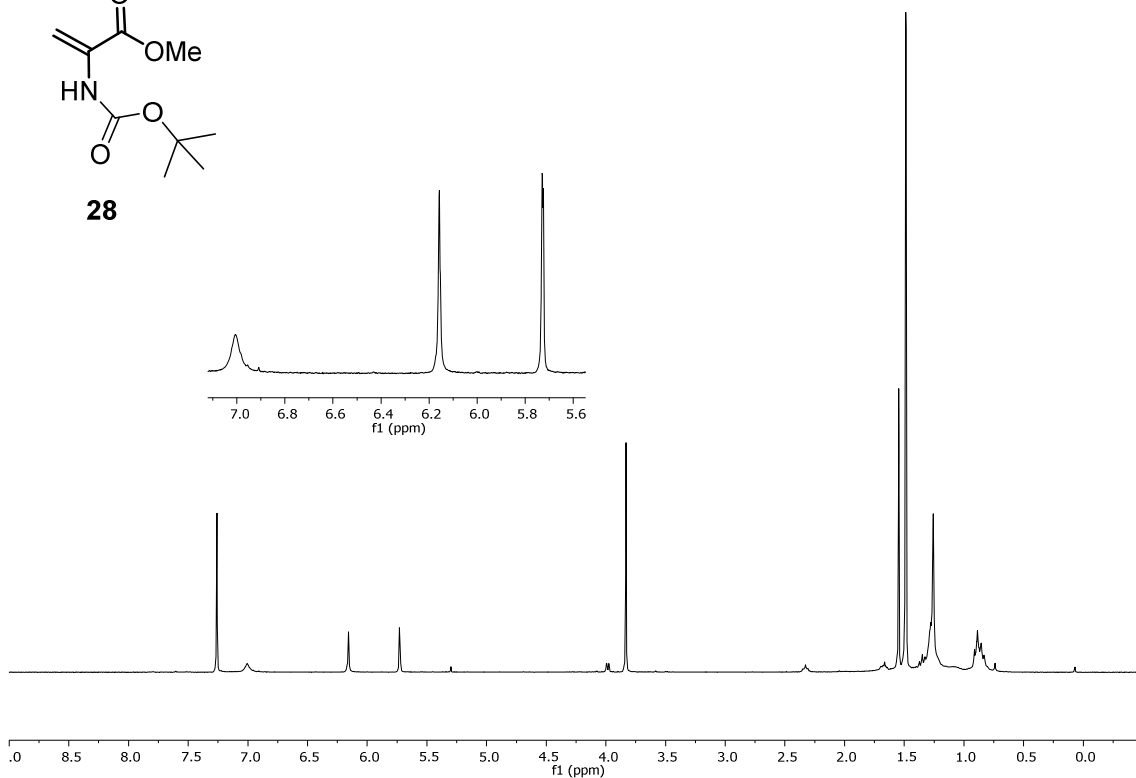


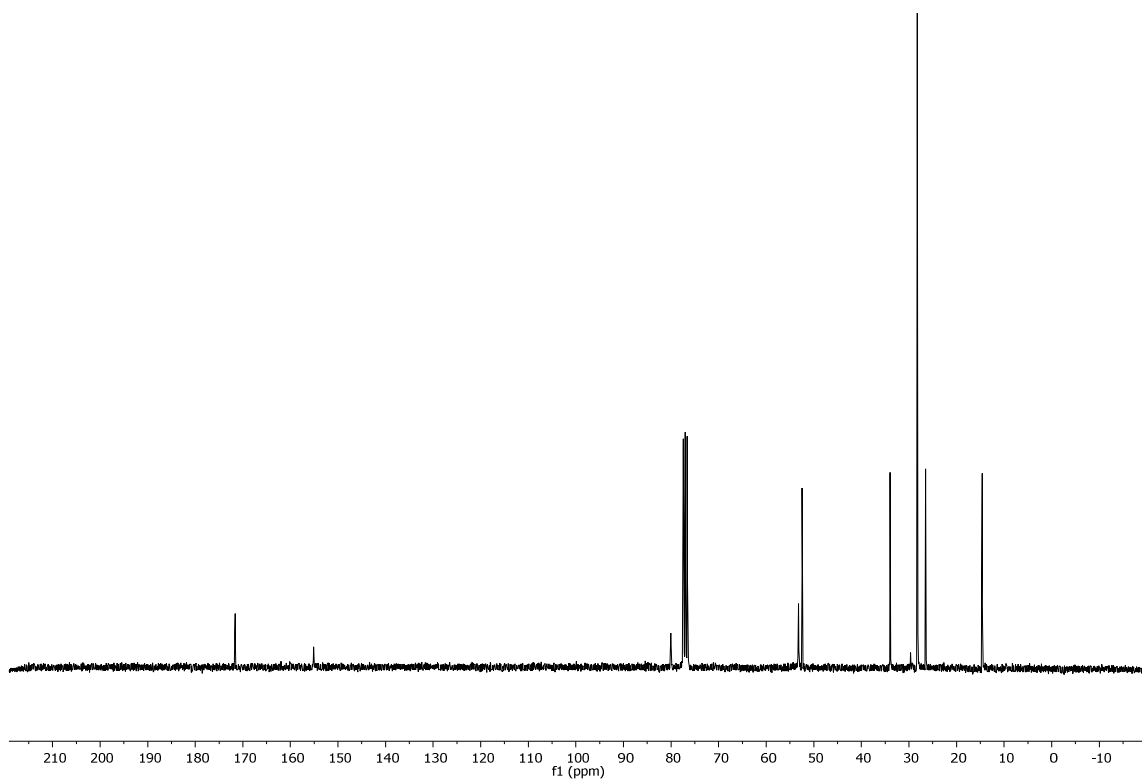
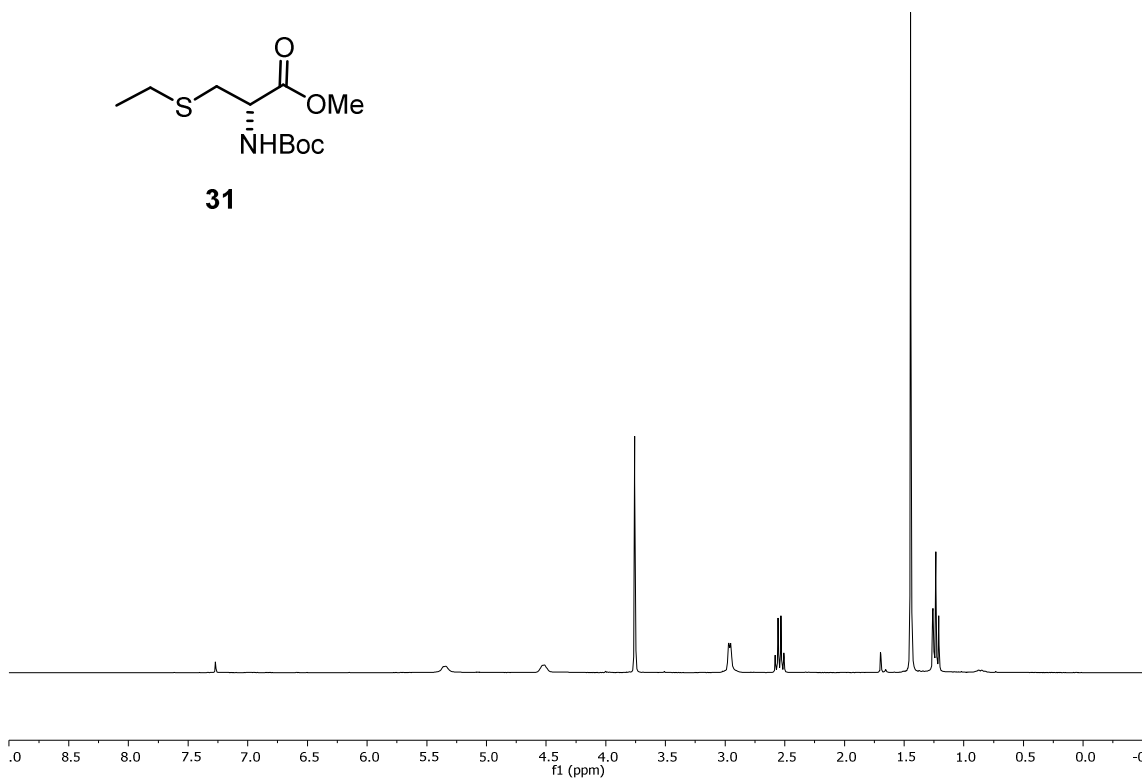
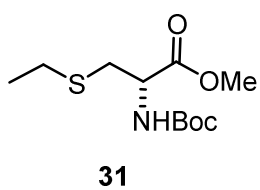
27



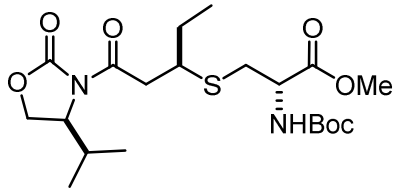


28

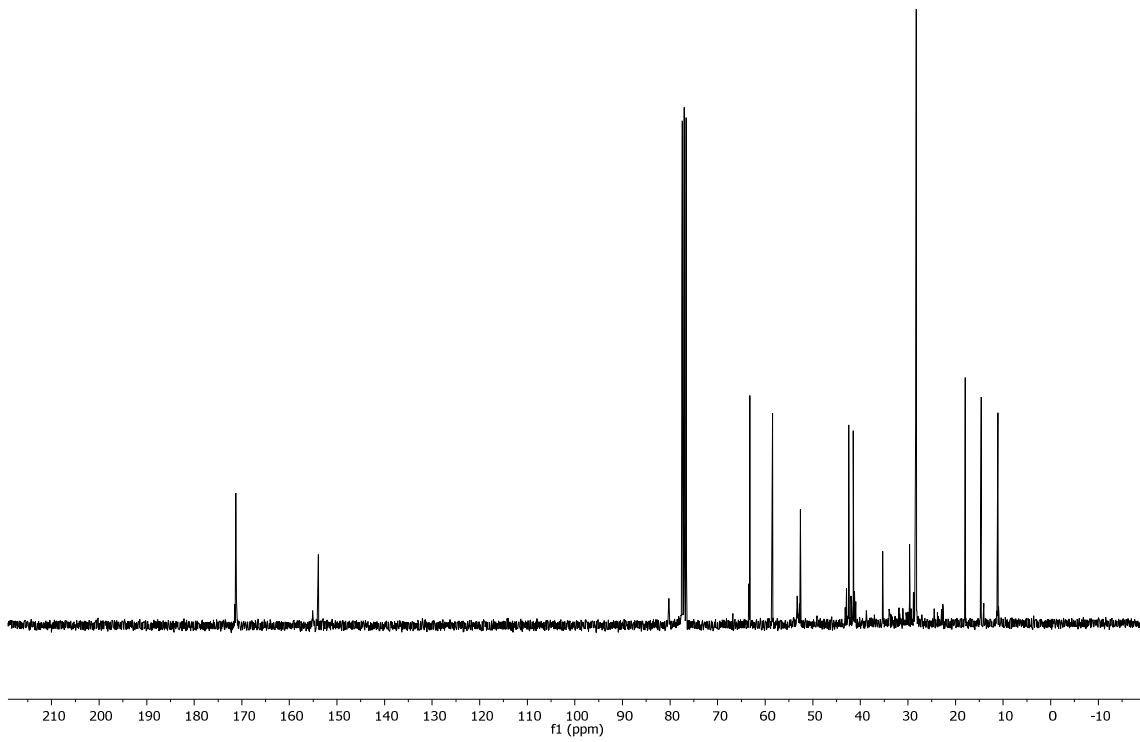
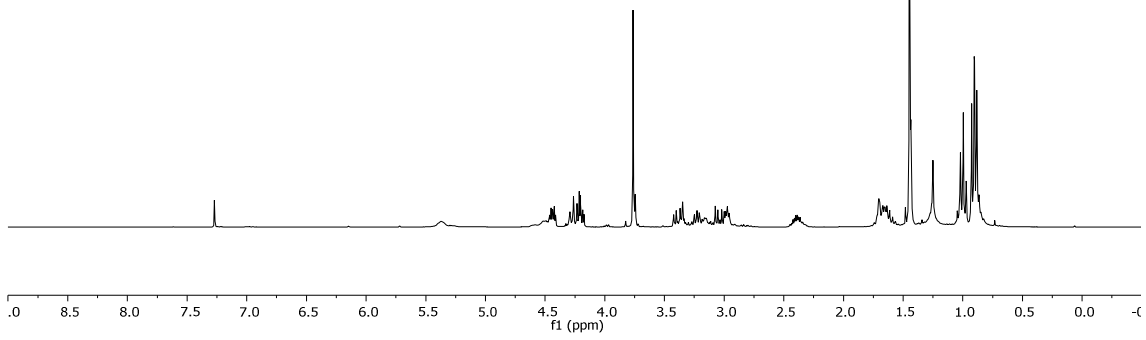




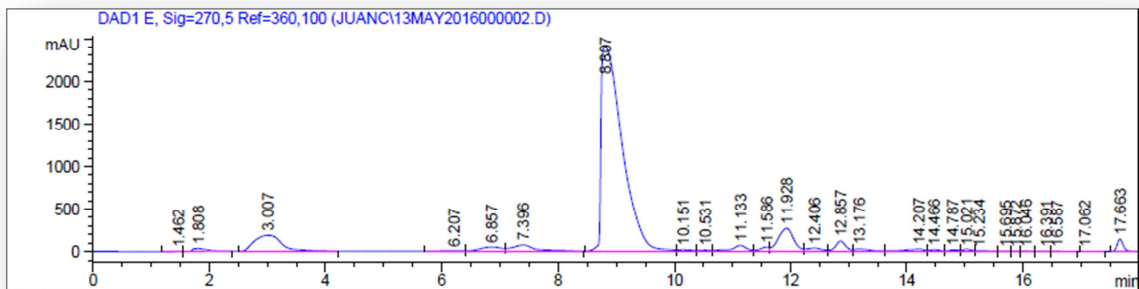
ESPECTROS



32



Separación por HPLC del compuesto 15



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	1.462	BV	0.1130	11.11633	1.28394	0.0133
2	1.808	VB	0.2465	678.12549	35.23983	0.8132
3	3.007	BB	0.5319	6106.94727	187.55481	7.3230
4	6.207	BV	0.2971	154.45380	6.19088	0.1852
5	6.857	VV	0.3357	1244.50049	50.46626	1.4923
6	7.396	VB	0.3998	2066.96680	73.12762	2.4786
7	8.807	BB	0.3179	6.04789e4	2409.28809	72.5219
8	10.151	BV	0.2063	282.23831	16.19700	0.3384
9	10.531	VV	0.1894	188.15327	12.44177	0.2256
10	11.133	VV	0.2615	1270.66772	69.75268	1.5237
11	11.586	VV	0.1654	558.01630	49.93838	0.6691
12	11.928	VV	0.2896	4923.47119	270.15015	5.9039
13	12.406	VV	0.2601	677.86914	37.63433	0.8129
14	12.857	VV	0.1832	1462.39673	119.94793	1.7536
15	13.176	VV	0.2619	539.07867	27.47641	0.6464
16	14.207	VV	0.2994	623.95123	27.53609	0.7482
17	14.466	VV	0.1727	249.44774	20.82793	0.2991
18	14.787	VV	0.1721	205.08723	16.05266	0.2459
19	15.021	VV	0.1381	258.39951	25.96675	0.3099
20	15.234	VV	0.1994	147.03091	9.35352	0.1763
21	15.695	VV	0.1602	37.70350	3.27854	0.0452
22	15.872	VV	0.1013	28.41886	4.07785	0.0341
23	16.046	VV	0.1320	58.48720	6.04052	0.0701
24	16.391	VV	0.1635	41.75016	3.32545	0.0501