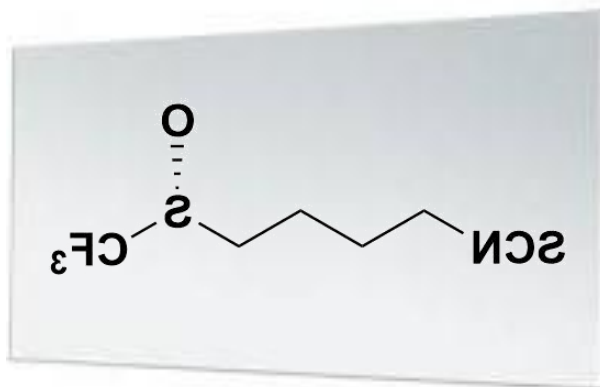
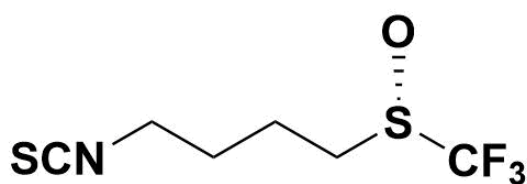


UNIVERSIDAD DE SEVILLA – FACULTAD DE FARMACIA



APLICACIÓN DE LA METODOLOGÍA DE LA DAG PARA LA SÍNTESIS DE TRIFLUOROMETIL SULFINIL DERIVADOS

Lucía García Ruiz



Trabajo de Fin de Grado de tipo experimental

Grado en Farmacia

Sevilla, 17 de junio de 2020



Universidad de Sevilla - Facultad de Farmacia

Trabajo de Fin de Grado. Grado en Farmacia

**APLICACIÓN DE LA METODOLOGÍA DE LA
DAG PARA LA SÍNTESIS DE
TRIFLUOROMETIL SULFINIL DERIVADOS**

Alumna: Lucía García Ruiz

Tutora: Victoria Valdivia Giménez

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica

Área de Química Orgánica

Trabajo de carácter experimental

Sevilla, 17 de junio de 2020

APLICACIÓN DE LA METODOLOGÍA DE LA DAG PARA LA SÍNTESIS DE TRIFLUOROMETIL SULFINIL DERIVADOS

Resumen

La estereoquímica juega un papel crucial en la investigación y desarrollo de fármacos, en tanto que influye de forma muy relevante en la farmacocinética, farmacodinámica y seguridad de estos. Tanto es así que actualmente existe una clara tendencia en la industria farmacéutica hacia la comercialización de fármacos quirales de forma ópticamente pura, frente a los racémicos que gobernaban el mercado décadas atrás.

Es por ello que a lo largo de las últimas décadas la demanda de moléculas quirales de forma enantiopura ha ido aumentando de forma significativa, y en consonancia, las metodologías disponibles para lograrlo son cada vez más numerosas.

Dentro de lo que se conoce como síntesis asimétrica, los auxiliares quirales son un elemento imprescindible. Entre ellos, los sulfóxidos quirales juegan un papel privilegiado. Además de su gran potencial como inductores quirales, éstos poseen el grupo sulfinilo cuyo papel en la potencia de muchos fármacos es crítico.

Paralelamente, otra estrategia con la que se cuenta para hacer frente a la pérdida de eficacia terapéutica o a propiedades farmacocinéticas desfavorables de ciertos fármacos es la búsqueda de análogos, de entre los que destacan los análogos trifluorometilados, cuya ventaja terapéutica frente al fármaco original ha sido demostrada con ejemplos como el calciomimético NPS R-568 o el antigripal rimantadina.

En este trabajo se han obtenido, de forma rápida y sencilla, aplicando la metodología de la DAG, ambos diastereoisómeros de trifluorometil sulfínatos de dos derivados de la glucosa muy asequibles (DAG y DCG) para la síntesis estereoselectiva de trifluorometil sulfóxidos, con el fin de demostrar la generalidad de la metodología. Además, para exhibir su aplicabilidad, partiendo de los sulfínatos ópticamente puros sintetizados, se ha planteado una síntesis enantiodivergente de ambos análogos trifluorometilados del sulforafano, un fármaco de origen natural con importante actividad como agente quimio-preventivo.

Palabras clave: síntesis asimétrica, metodología de la DAG, análogos trifluorometilados, sulfóxidos quirales, sulforafano.

Índice

| | |
|--|----|
| Resumen | 1 |
| 1. Introducción y antecedentes | 3 |
| 1.1. Concepto de quiralidad..... | 3 |
| 1.2. Estereoquímica y actividad biológica..... | 4 |
| 1.3. Metodologías para la síntesis de compuestos enantiopuros..... | 6 |
| 1.3.1. Derivados quirales de azufre | 10 |
| 1.3.2. Metodología de la DAG (Khiar et al., 1994)..... | 12 |
| 1.4. Metodología de la DAG para la síntesis del sulforafano | 13 |
| 1.5. Importancia de los análogos trifluorometilados | 14 |
| 2. Objetivos | 15 |
| 3. Metodología y parte experimental | 15 |
| 3.1. Metodología..... | 15 |
| 3.2. Parte experimental..... | 16 |
| 3.2.1. Disolventes y reactivos | 16 |
| 3.2.2. Técnicas y aparatos..... | 16 |
| 3.2.3. Síntesis y caracterización de los productos | 17 |
| 4. Resultados y discusión | 19 |
| 4.1. Síntesis de los trifluorometil sulfinatos | 19 |
| 4.2. Síntesis de los trifluorometil sulfóxidos | 26 |
| 4.3. Síntesis de los análogos trifluorometilados del sulforafano | 27 |
| 5. Conclusiones | 28 |
| 6. Bibliografía | 30 |

1. Introducción y antecedentes

1.1. Concepto de quiralidad

La palabra quiral procede del griego, y significa mano. La aplicación de éste término a una molécula, hace referencia a que sus imágenes especulares no son superponibles, igual que nuestras manos, ya que no poseen la misma distribución espacial de sus miembros (átomos o sustituyentes, en el caso de las moléculas). Cada imagen especular de una molécula quiral es un estereoisómero que recibe el nombre de enantiómero.

Para que una molécula sea quiral debe presentar centros estereogénicos, es decir, centros que originan quiralidad, esto es, átomos de carbono con hibridación sp^3 unidos a cuatro sustituyentes distintos (también existen otros átomos que pueden ser centros estereogénicos como por ejemplo el átomo de azufre, como es el caso de los compuestos quirales de este trabajo de fin de grado). No obstante, cabe mencionar que, aunque la mayoría de moléculas que presentan centros estereogénicos son quirales, no siempre es así: no son quirales aquellas moléculas con centros estereogénicos pero que presentan un plano de simetría (Cabildo et al., 2008). En la figura 1 (Lin et al., 2011) se ilustran los dos enantiómeros del ácido láctico, en ellos se puede apreciar el centro estereogénico, un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes distintos, así como la diferente disposición espacial de los mismos, haciendo que ambos enantiómeros sean, al igual que las manos, imágenes especulares no superponibles.

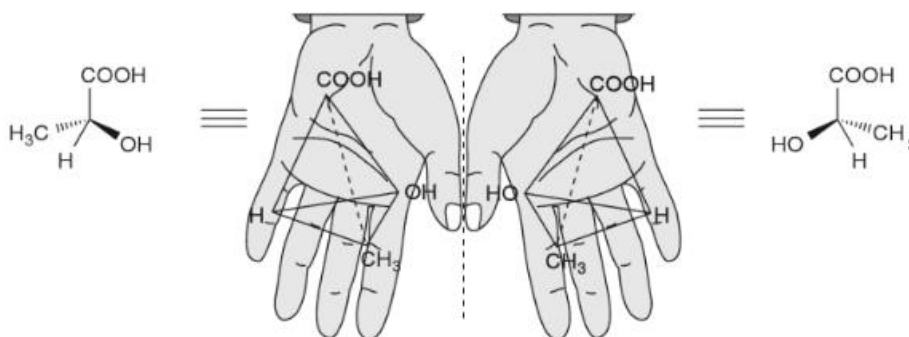


Figura 1: Los dos enantiómeros del ácido láctico (Lin et al., 2011)

La estereoquímica es la parte de la química dedicada al estudio tanto de las propiedades como de la reactividad de las moléculas quirales.

Por otro lado, quiralidad implica actividad óptica, es decir, las moléculas quirales son capaces de hacer girar el plano de la luz polarizada. Esta es una de las dos propiedades particulares que poseen los enantiómeros y que sirve para diferenciarlos, ya que cada enantiómero de una molécula quiral dada hace girar el plano de luz polarizada en el mismo grado pero distinto signo, lo cual es cuantificable con un polarímetro (Cabildo et al., 2008).

La otra propiedad en la que difieren los dos enantiómeros de una molécula quiral, es en su interacción con otras moléculas quirales. Por ejemplo, una pareja de enantiómeros puede presentar distinta solubilidad en un disolvente quiral, mientras que en uno aquiral, ésta es la misma. De igual manera ocurre con su velocidad y extensión de reacción frente a otros reactivos quirales (Alkadi y Jbeily, 2018).

Adicionalmente, cabe mencionar que aquellas parejas de estereoisómeros que ni son imágenes especulares la una de la otra ni son superponibles, se conocen como diastereoisómeros. Éstos, a diferencia de los enantiómeros, no poseen las mismas propiedades físicas y químicas, lo que los hace fácilmente separables por distintos métodos, como pueden ser cromatografía, cristalización, destilación, etc (Cabildo et al., 2008).

La importancia de la quiralidad radica en que se trata de una característica que está íntimamente relacionada con la vida, de hecho, la gran mayoría de los procesos biológicos son estereoespecíficos, lo que significa que sólo uno de los isómeros de todos los estereoisómeros posibles de un compuesto biológicamente activo es el responsable de que el proceso biológico tenga lugar. En efecto, el grado de especialización de los organismos vivos es tal que, las biomoléculas pertenecen exclusivamente a una de las dos series de estereoisómeros: serie D para el caso de los carbohidratos y serie L para el de los aminoácidos. Éstos últimos, constituyen la unidad estructural de las principales dianas farmacológicas, como son receptores, enzimas y canales iónicos, quirales todos ellos y capaces de discernir entre cada uno de los estereoisómeros de sus ligandos, siendo preferentemente uno de ellos el que desencadena la respuesta farmacológica (Andersson, 2004).

1.2. Estereoquímica y actividad biológica

Como consecuencia de la estrecha relación que existe entre la quiralidad y la vida, no es de extrañar que la síntesis de compuestos quirales de forma enantiopura haya adquirido un papel prioritario en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos. De hecho, actualmente, un importante porcentaje de los fármacos comercializados y de aquellos que están en desarrollo, consisten esencialmente en uno de los dos enantiómeros de fármacos quirales, frente a las mezclas racémicas que dominaban el mercado hasta hace 3 décadas (Agranat et al., 2002; Alkadi y Jbeily, 2018; Shafaati, 2010). Además, en este sentido, la legislación favorece este cambio, ya que obliga a preparar por separado los dos enantiómeros de fármacos de naturaleza quiral, para así evaluar su perfil de seguridad, farmacocinético y farmacodinámico de forma independiente (Papaseit et al., 2013).

La influencia de la estereoquímica sobre la actividad biológica de los fármacos es actualmente un tema indiscutible, en tanto que es bien sabido que los organismos vivos son esencialmente quirales (Alkadi y Jbeily, 2018). Aunque ignorada durante muchos años, la

primera evidencia de la enantioselectividad en los procesos bioquímicos se remonta al año 1848 y es atribuida al francés Louis Pasteur, con el descubrimiento del metabolismo enantioselectivo del ácido tartárico (Gal, 2008). Como conclusión de tal observación, Pasteur declaró que : “La mayoría de los productos orgánicos naturales, los productos esenciales de la vida, son asimétricos y poseen tal asimetría que sus imágenes especulares no se pueden superponer” (Shafaati, 2010), declaración con que afirmaba la existencia del ahora conocido concepto de quiralidad como característica de los compuestos orgánicos constituyentes de la vida. No obstante, no sería hasta la década de los 80 del pasado siglo veinte cuando verdaderamente se le diera importancia a la estereoquímica en el desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos, gracias a la publicación en 1984 del manuscrito “Stereochemistry, a Basis for Sophisticated Nonsense in Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology” por el farmacólogo alemán E.J. Ariëns (Ariëns, 1984; Gross, 1990), donde se preguntaba “¿Por qué en algunos casos tenemos que administrar dosis al paciente donde la mitad del contenido no tiene efecto o tiene justo el efecto contrario? (Shafaati, 2010). Con sus investigaciones puso de manifiesto la existencia de diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas entre los dos enantiómeros de fármacos quirales.

Actualmente existen numerosos ejemplos que apoyan y demuestran éstas diferencias, y que justificarían en muchos casos las ventajas que supone la administración de fármacos enantioméricamente puros frente a racémicos. A continuación, se enumeran algunas de esas importantes diferencias:

1. Uno de los enantiómeros es responsable de efectos adversos importantes, mientras que el otro proporciona la respuesta farmacológica buscada (Andersson, 2004). Cabe mencionar el sonado caso de la talidomida en la década de los años 60, que se comercializó como racémico para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos en embarazadas. El enantiómero *S* resultó ser teratógeno (Fernández et al., 2004), causando miles de malformaciones congénitas en las extremidades de los recién nacidos. Esta trágica situación daría lugar a la implantación de rigurosos sistemas de farmacovigilancia a nivel internacional (Gross, 1990; Papaseit et al., 2013) (Figura 2).
2. Efectos antagónicos: uno de los enantiómeros se comporta como agonista de un determinado receptor, mientras que el otro lo hace como antagonista. Es el caso del salbutamol, fármaco ampliamente usado como broncodilatador, el enantiómero *R* es un agonista β 2-adrenérgico, mientras que el *S* antagoniza tal efecto (Andersson, 2004) (Figura 2).
3. Sólo uno de los enantiómeros muestra el efecto deseado. A diferencia del primer

supuesto, el otro enantiómero no presenta necesariamente problemas de toxicidad. Un ejemplo sería el antihipertensivo α -metildopa, en cuyo caso el enantiómero L es el activo (Andersson, 2004) (Figura 2).

- Mejores propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas de un enantiómero sobre el otro. Es el caso del conocido inhibidor de la bomba de protones responsable de la inhibición de la secreción ácido-gástrica, el esomeprazol. Se trata del enantiómero S del aún más conocido omeprazol, la mezcla racémica. El desarrollo de una alternativa con mayor tasa de curación frente a ciertas enfermedades gastroesofágicas severas se hizo necesario por algunas carencias mostradas por el omeprazol frente a las mismas, tales como un tiempo de inhibición insuficiente, o variaciones interindividuales farmacocinéticas y farmacodinámicas relevantes. Tras un gran número de moléculas sintetizadas y posteriormente sometidas a screening, el esomeprazol resultó suplir todas las carencias mencionadas, sin afectar al perfil de seguridad favorable del omeprazol. (Andersson, 2004) (Figura 2).

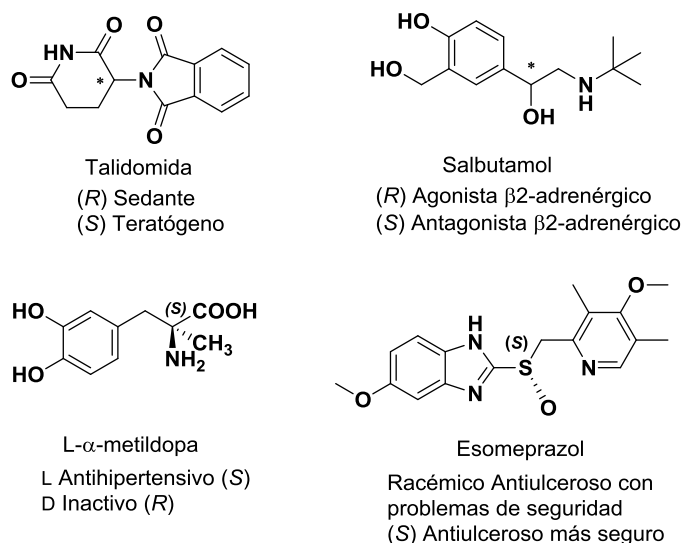


Figura 2: Ejemplos de fármacos quirales con diferencias farmacocinéticas y/o farmacodinámicas entre enantiómeros

1.3. Metodologías para la síntesis de compuestos enantiopuros

Por todo lo expuesto anteriormente, queda patente, pues, la importancia de contar con aproximaciones sintéticas que permitan obtener fármacos de forma enantiopura. Actualmente las principales metodologías son las que se describen a continuación (Arroniz y Mirón, 2012):

- Resolución de racémicos:** consiste en la separación de los enantiómeros presentes en una mezcla racémica. A pesar del gran desarrollo experimentado en síntesis asimétrica

propriadamente dicha, la resolución de racémicos sigue siendo una de las metodologías más usadas para la preparación de compuestos enantiopuros. Esto se debe, entre otras razones, al interés que presenta la obtención de ambos enantiómeros para evaluar la actividad y propiedades de cada isómero por separado. Sin embargo, en ocasiones solo interesa obtener un isómero, debido fundamentalmente al problema, tanto económico como ecológico, que supone la pérdida del 50% de materia prima. De forma general, los métodos de resolución de racémicos se pueden clasificar en los siguientes:

- **Cristalización diferencial:** sólo se puede llevar a cabo para los llamados racematos conglomerados (aquellos en cuya forma cristalina cada cristal contiene moléculas de un sólo enantiómero), que aunque suponen únicamente un 20% del total de racematos, es una técnica que se emplea actualmente para producir industrialmente algunos fármacos como el antibiótico cloranfenicol (García et al., 2017) (Figura 3). La cristalización diferencial fue la técnica empleada por Louis Pasteur en 1948 para separar los dos enantiómeros del ácido tartárico a partir de sus formas cristalinas, que habían quedado depositadas en barriles de vino, y en las que observó una relación de imagen especular de unas con otras. Como ya se ha mencionado anteriormente, esto supuso el inicio del desarrollo de la stereoquímica (Alkadi y Jbeily, 2018; Castillo, 2001; García et al., 2017) (Figura 3).

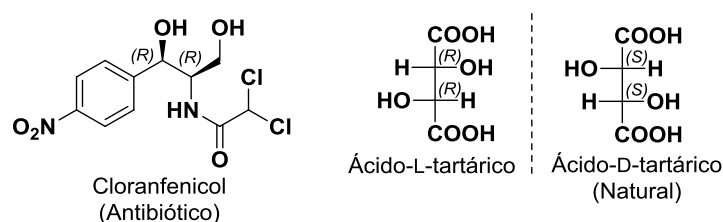


Figura 3: Cloranfenicol ópticamente puro y Ácido L y D-tartárico

- **Cristalización de derivados diastereoisoméricos:** consiste en la conversión de los enantiómeros en sales diastereoisoméricas, fácilmente separables por cristalización, ya que éstas poseen diferentes propiedades físicas, como es la solubilidad. Para la conversión, se emplean en general reacciones ácido-base sencillas y un agente de resolución enantiopuro. Adicionalmente, es necesaria una nueva reacción química para regenerar los enantiómeros iniciales. En la figura 4 se muestra la resolución de la mezcla racémica de la (R) y (S)-feniletilamina mediante la cristalización de las correspondientes sales diastereoisoméricas.

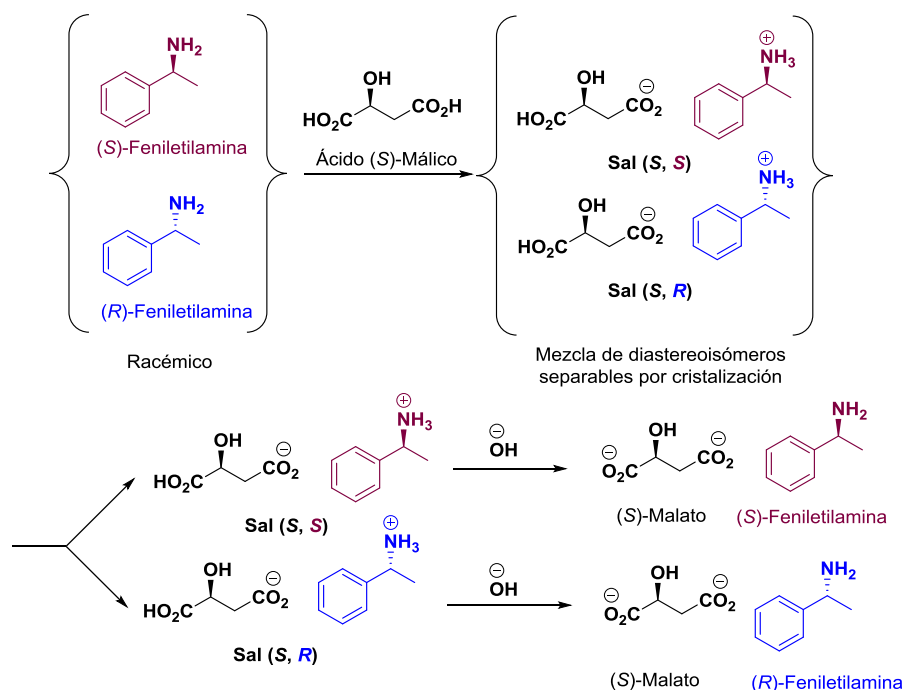


Figura 4: Resolución de la mezcla racémica de la (R) y (S)-feniletilamina mediante la cristalización de las correspondientes sales diastereoisoméricas

- Resolución cinética: se basa en las diferentes velocidades de reacción de cada enantiómero con un reactivo quiral dado. Puede llevarse a cabo empleando enzimas (Resolución cinética enzimática), o compuestos enantiopuros o enantioenriquecidos (Resolución cinética química).

Todos ellos pueden acompañarse de un método de racemización *in situ* para lograr un rendimiento de obtención del enantiómero buscado del 100%, este es el caso de la resolución cinética dinámica.

- Mediante transformaciones de compuestos quirales de origen natural fácilmente accesibles, es el llamado “*chiral pool*”.
- Catálisis asimétrica**: consiste en el empleo de un catalizador quiral enantiopuro en cantidades subestequiométricas (catalíticas), de forma que éste activa reversiblemente al sustrato, acelerando la reacción. Esto implica que el catalizador no se consume durante la reacción, por lo que es recuperable y puede incorporarse a un nuevo ciclo, con el consiguiente e importante ahorro en el gasto global. Según la naturaleza del catalizador, existen 3 áreas principales en la catálisis asimétrica: biocatálisis, en la que el catalizador es una enzima; catálisis organometálica, donde se forman complejos entre moléculas orgánicas quirales (ligandos) y metales de transición, actuando como catalizadores; y la

organocatálisis, donde los catalizadores son pequeñas moléculas orgánicas sin incluir metales (Arroniz y Mirón, 2012). En el campo concreto de la catálisis organometálica cabe destacar el reconocimiento a los químicos W.S. Knowles, R. Noyori y K.B. Sharpless, galardonados con el premio nobel de química en 2001, por sus aportaciones a la catálisis enantioselectiva de reacciones de hidrogenación (Knowles y Noyori) y de oxidación (Sharpless) desde la década de los 90 (Castillo, 2001). En la figura 5 vemos algunas de éstas reacciones y los catalizadores empleados, entre las reacciones destaca el paso clave en la obtención del antiparkinsoniano L-DOPA.

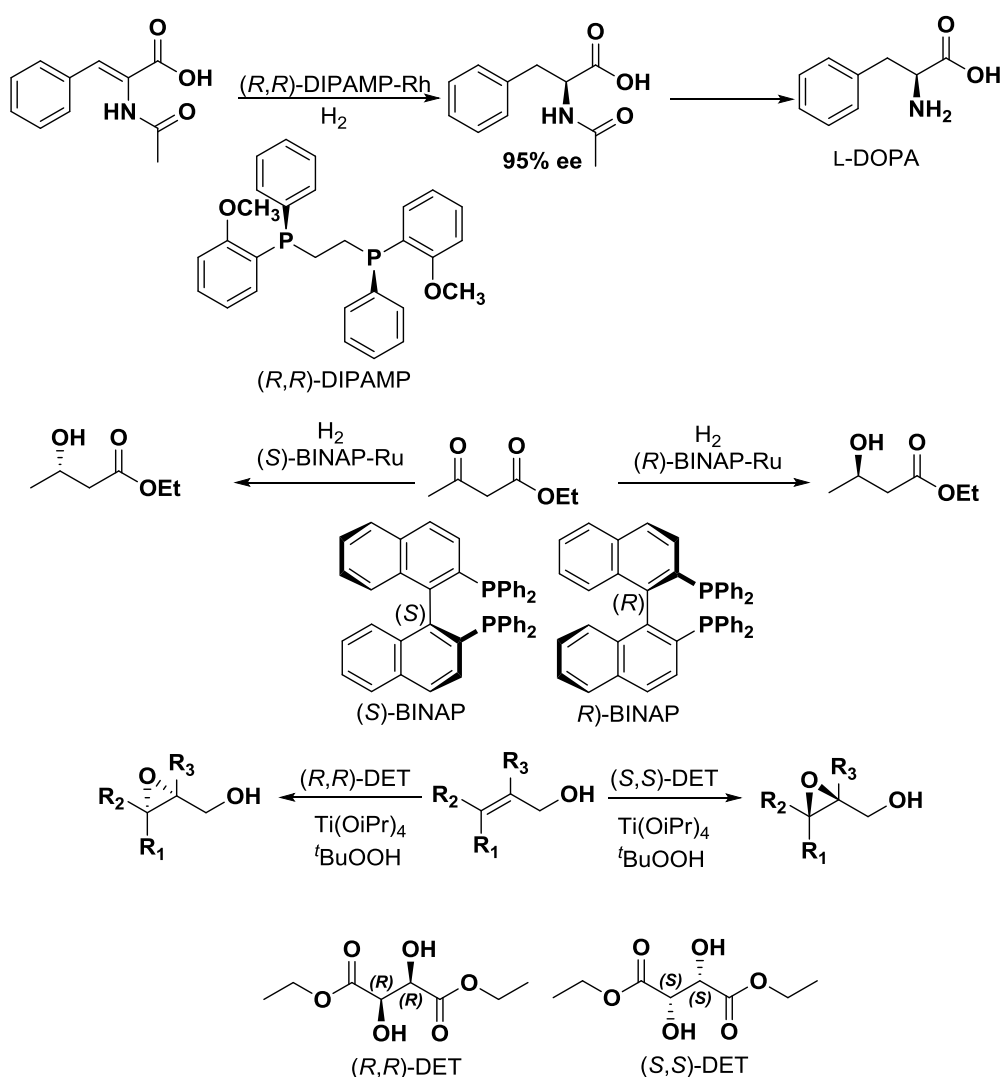


Figura 5: Catalizadores (R, R) -DIPAMP-Ru de Knowles y (R) y (S) -BINAP-Ru de Noyori y reacciones de hidrogenación catalizadas por ellos. Catalizador (R, R) y (S, S) -DET y reacción de epoxidación de Sharpless

d. Síntesis asimétrica: supone el empleo de un inductor o auxiliar quiral en cantidades estequiométricas. Una síntesis asimétrica ideal debe permitir obtener con alto

rendimiento y en las cantidades deseadas los dos posibles enantiómeros de un determinado producto de forma ópticamente pura y, a ser posible, sin modificar la naturaleza del inductor quiral (síntesis enantiodivergente) (Hudlicky, 1993).

El trabajo que se presenta en esta memoria se encuentra dentro del campo de la síntesis asimétrica, área en la que el grupo de investigación en el que se ha realizado ha contribuido de forma significativa utilizando derivados quirales de azufre.

1.3.1. Derivados quirales de azufre

Los derivados quirales de azufre, y en concreto los sulfóxidos ópticamente puros han sido muy utilizados, y con gran éxito, en síntesis asimétrica (Khiar et al., 2000) debido fundamentalmente a las características intrínsecas del grupo sulfinilo (Eliel, 1983): (i) su alta estabilidad óptica, (ii) su gran capacidad para inducir quiralidad y (iii) la posibilidad de obtener ambos epímeros en el azufre. La suma de estas características, hace que el grupo sulfinilo pueda considerarse como un auxiliar quiral privilegiado. Además, una vez cumplida su función, el grupo sulfinilo puede o bien ser eliminado o bien transformado en otras funciones añadiendo diversidad molecular al proceso (Figura 6).

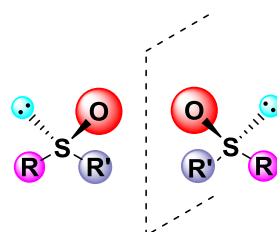


Figura 6: Sulfóxidos quirales enantiómeros

La utilidad sintética del grupo sulfinilo ha quedado patente en su aplicación en la síntesis asimétrica de productos naturales de alta complejidad. Algunos de los ejemplos más representativos son la Aspíclina (Solladie et al., 1991a), (Solladie et al., 1991b) y el Estradiol (Posner y Switzer, 1986) (Figura 7).

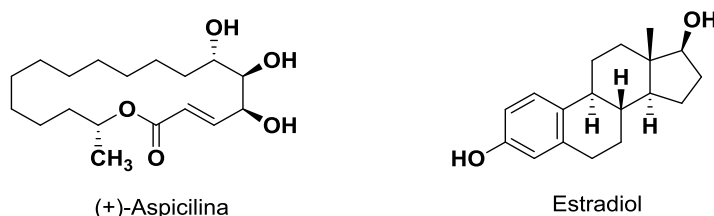


Figura 7: Algunos de los productos naturales sintetizados mediante el uso de sulfóxidos en una de las etapas clave de la síntesis

Por otra parte, el interés hacia los sulfóxidos no radica únicamente en su uso como herramienta sintética, sino también por su significado biológico. Algunos sulfóxidos

biológicamente activos son por ejemplo el esomeprazol cuya importancia como antiulceroso ya fue comentada anteriormente, el sulindac que es un fármaco antiinflamatorio y el anticanceroso sulforafano. Precisamente, la síntesis enantioselectiva del análogo trifluorometilado de éste último ejemplo es uno de los principales objetos de investigación de este trabajo de fin de grado como veremos más adelante (Figura 8).

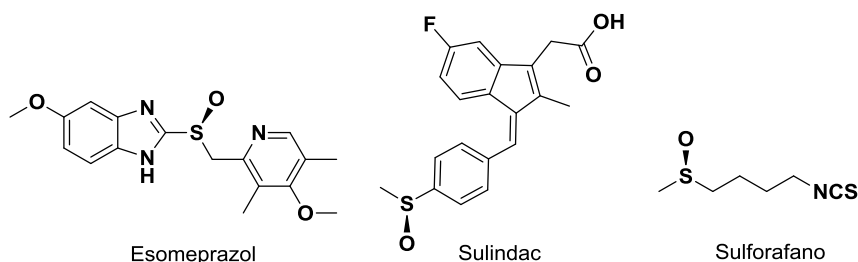


Figura 8: Algunos sulfóxidos biológicamente activos

La importancia de los derivados quirales de azufre pone de manifiesto la necesidad de disponer de una metodología general capaz de permitir la síntesis de cualquier tipo de sulfínil derivado sin ningún tipo de restricciones estructurales. En las tres últimas décadas se ha llevado a cabo un esfuerzo sintético enorme por parte de varios grupos de investigación encaminado a alcanzar este objetivo. A continuación, se presentan de manera resumida, las aproximaciones más significativas en la síntesis de sulfóxidos ópticamente puros:

- a. **Oxidación asimétrica de sulfuros:** en lo que se refiere a las oxidaciones con agentes químicos se han empleado estrategias que utilizan catalizadores con metales como el titanio (Johnson y Sharpless, 2005), vanadio (Bolm, 2003) y el magnesio (Brinksmá et al., 2001). Paralelamente, el grupo de Davis ha aplicado las *N*-sulfoniloxaziridinas derivadas del alcanfor, ya empleadas con éxito en otras oxidaciones, a la transformación enantioselectiva de sulfuros en sulfóxidos (Davis et al., 1997).
- b. **Sustitución nucleófila sobre derivados quirales de azufre:** la reacción de derivados organometálicos con especies electrófilas de azufre es, sin lugar a dudas, el método más empleado en la preparación de sulfóxidos enantioméricamente enriquecidos, obteniéndose, por tanto, sulfóxidos con una pureza enantiomérica igual a la del sulfinato de partida. El trabajo de Solladié (Mioskowski y Solladie, 1980) sobre la síntesis asimétrica mediada por recristalización del (*S*)-*p*-tolilsulfinato de mentilo, supuso un importante avance en este sentido. Sin embargo, la aproximación presenta la desventaja de su poca generalidad, ya que los sulfinatos alquílicos son aceites que no se pueden recristalizar, limitando la metodología a la síntesis de aril aril ó aril alquil sulfóxidos. Con el fin de superar esta limitación, a partir de principios de los 90 se han desarrollado

varias aproximaciones de entre las que destaca el método desarrollado a finales de los 90 por Ellman (Weix y Ellman, 2003). El agente sulfinilante es en este caso el *tert*-butiltiosulfinato de *tert*-butilo, obtenido por oxidación asimétrica de un sustrato de bajo coste, el disulfuro de di-*tert*-butilo, con un catalizador de vanadio. A parte de los métodos de Solladié, Ellman (Figura 9) y otros métodos menos generales, cabe destacar la metodología de la DAG desarrollada por el grupo de investigación en el que se ha llevado a cabo este trabajo de fin de grado y que ha sido la metodología sintética utilizada para alcanzar los objetivos propuestos al inicio de este trabajo de investigación.

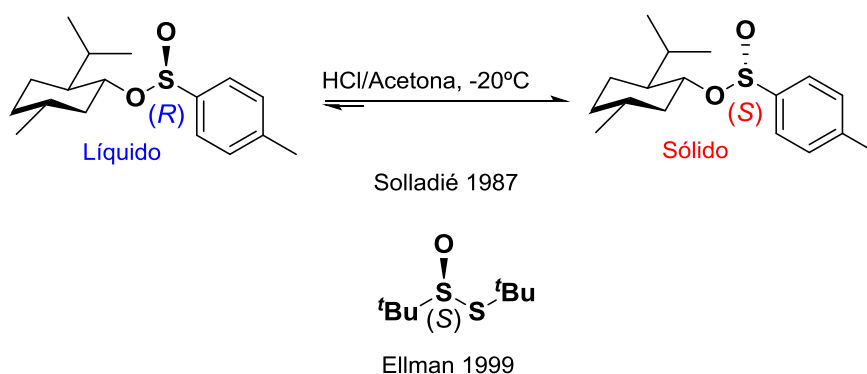
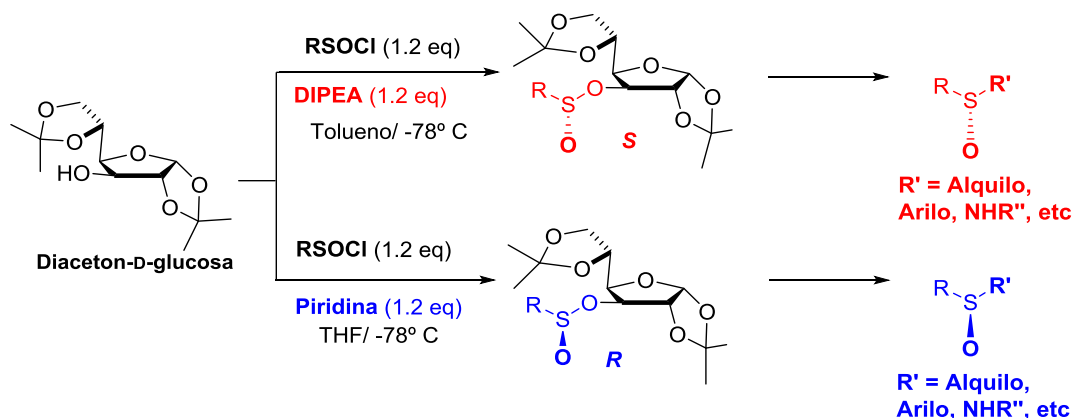


Figura 9: (*R*) y (*S*) *p*-tolilsulfinato de mentilo de Solladié y (*S*)-*tert*-butil tiosulfinato de *tert*-butilo de Ellman

1.3.2. Metodología de la DAG (Khiar et al., 1994)

Se trata de una metodología desarrollada por el grupo de investigación Estereoquímica y Síntesis Asimétrica del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla en la década de los 90, y constituye uno de los métodos más generales y eficientes para la obtención de ambos enantiómeros de una amplia gama de sulfóxidos quirales de forma enantiopura. Concretamente, en ésta metodología un derivado de la D-glucosa (actualmente el azúcar más barato del mercado) la diacetón-D-glucosa (DAG) con varios cloruros de sulfinilo en THF a -78°C , utilizando piridina como base, da lugar a los correspondientes sulfonatos de DAG, con altos rendimientos químicos y diastereoselectividades a favor del isómero R_S (el rango de diastereoselectividad oscila entre 86:14 y $\geq 98:\leq 2$). Cuando se utiliza como base *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) en lugar de piridina, la diastereoselectividad de la reacción es aún mejor, obteniéndose un único isómero en la mayoría de los casos. Sorprendentemente, este isómero presenta la configuración contraria S_S en el azufre sulfinílico a la que se obtiene utilizando piridina como base. Además de la alta diastereoselectividad de la reacción, los sulfonatos de DAG diastereoisómeros se pueden separar fácilmente por cromatografía en columna de gel de sílice o por cristalización. Los sulfonatos de

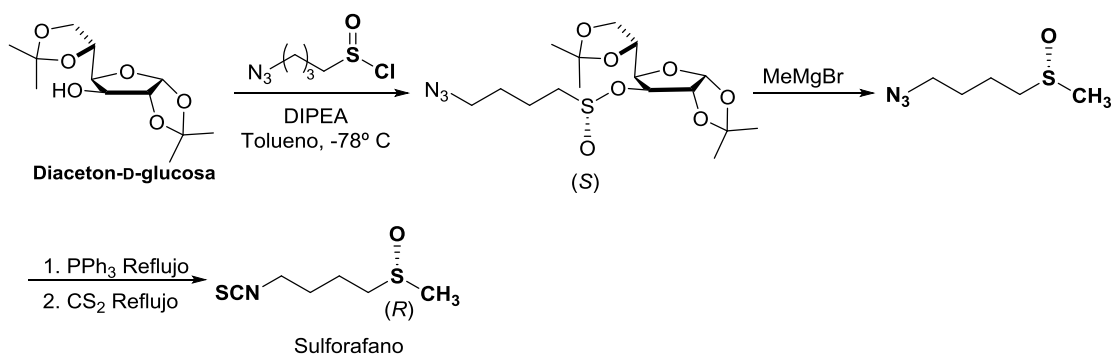
DAG obtenidos son excelentes agentes sulfinilantes ya que su reacción con derivados organometálicos como los derivados de Grignard conduce a los correspondientes sulfóxidos con rendimientos y selectividades elevados (Esquema 1). Muchos de estos sulfóxidos se han utilizado con gran éxito para la síntesis de compuestos de interés tanto biológico como sintético. (Khiar et al., 2013; Moreno et al., 2019; Valdivia, 2010).



Esquema 1: Metodología de la DAG para la síntesis enantioselectiva de derivados quirales de azufre como sulfóxidos quirales

1.4. Metodología de la DAG para la síntesis del sulforafano

Como se ha indicado anteriormente, la metodología de la DAG permite llevar a cabo la síntesis enantioselectiva de los dos enantiómeros de un gran número de sulfóxidos quirales. Muchos de estos sulfóxidos presentan actividad biológica, entre ellos el sulforafano (Khiar et al., 2013). El sulforafano es un producto natural aislado por primera vez en 1992 a partir de extractos de brócoli y su importante actividad como agente quimio-preventivo se encuentra ampliamente documentada (Kallifatidis et al., 2011). Se ha demostrado que también contribuye al buen funcionamiento del sistema inmune, protege frente a determinadas dolencias cardíacas, ayuda a eliminar la bacteria *Helicobacter pylori* y tiene propiedades diuréticas, antianémicas y laxantes, entre otras. Recientemente se ha demostrado la actividad neuroprotectora del sulforafano y análogos en la enfermedad del Parkinson. Como el sulforafano es un sulfóxido, el grupo de investigación en el que se ha realizado este trabajo, ha desarrollado su síntesis enantioselectiva mediante la utilización de la metodología de la DAG como se refleja en el esquema 2.



Esquema 2: Metodología de la DAG para la síntesis del Sulforafano

1.5. Importancia de los análogos trifluorometilados

En la última década, los fármacos fluorados han aumentado su importancia en aplicaciones médicas, incluido su uso a nivel del sistema nervioso central por su elevada lipofilia, también como anticancerosos, antibacterianos, fármacos de uso a nivel cardiovascular, así como en terapias antivirales (Purser et al., 2008). Desde el primer fármaco fluorado, el 5-fluorouracilo, sintetizado en 1957 como un potente agente antineoplásico que inhibe la enzima timidilato sintetasa, se han lanzado al mercado varios fármacos fluorados clave con gran diversidad estructural. De hecho, actualmente casi el 25% de los fármacos en desarrollo farmacéutico son fármacos fluorados. Es evidente, por tanto, que los compuestos fluorados tienen un papel crítico en la potencia de los fármacos, ya que la presencia del flúor afecta a las propiedades farmacológicas. En consecuencia, la preparación de compuestos quirales trifluorometilados es actualmente un área de creciente interés. Por este motivo, recientemente, en el grupo de investigación en el que se ha realizado este trabajo, se ha desarrollado un método para la síntesis de aminas quirales trifluorometiladas a partir de la metodología de la DAG, dicho método ha permitido la síntesis de análogos trifluorometilados de calciomiméticos (Fernández et al., 2010) y del antigripal rimantadina, (Moreno et al., 2019) (Figura 10).

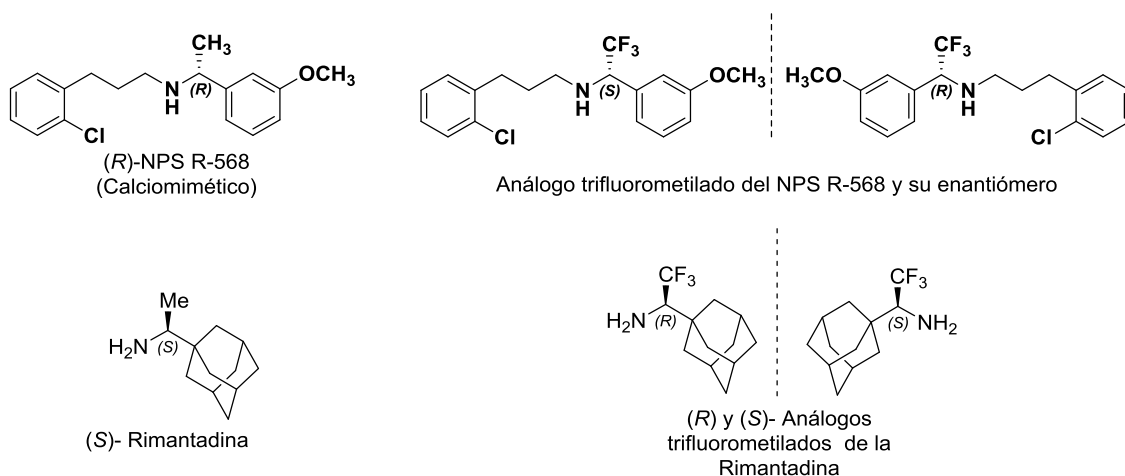


Figura 10: Análogos trifluorometilados del calciomimético NPS R-568 y de la rimantadina sintetizados utilizando la metodología de la DAG

2. Objetivos

En consonancia con lo anteriormente expuesto, el presente trabajo tiene un triple objetivo. En primer lugar, la aplicación de la metodología de la DAG para la obtención de los correspondientes trifluorometil sulfinatos diastereoisoméricos (síntesis diastereodivergente). Posteriormente, a partir de éstos, el segundo objetivo es la obtención de una colección de trifluorometil sulfóxidos enantiopuros empleando distintos reactivos de Grignard, con el fin de demostrar la puesta a punto y la generalidad de esta nueva metodología de obtención de derivados quirales de azufre trifluorometilados. Por último, tras la puesta a punto de la metodología, se utilizará en la síntesis enantioselectiva de ambos análogos trifluorometilados del ya mencionado sulforafano, **AR** y **AS** (Figura 11), cuyo interés ha sido expuesto anteriormente.

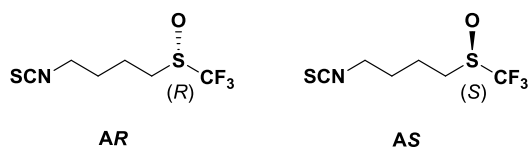
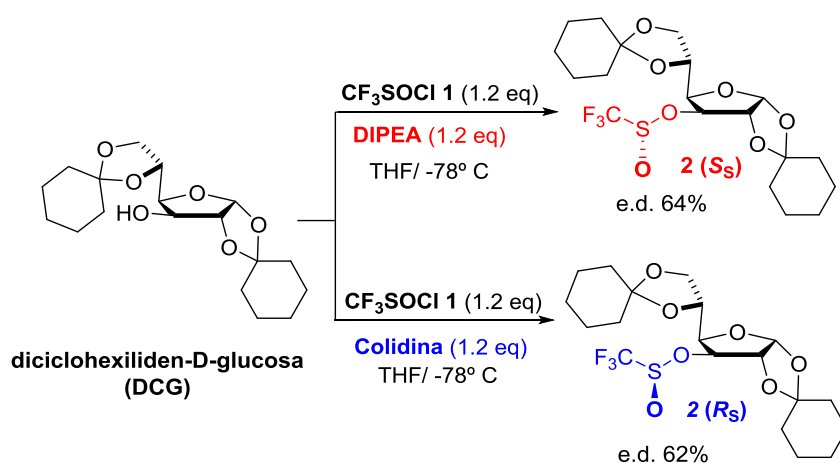


Figura 11: análogos trifluorometilados del sulforafano cuya síntesis es objetivo en este trabajo

3. Metodología y parte experimental

3.1. Metodología

Como se ha comentado en los apartados anteriores, se ha utilizado el método de la DAG para acometer la síntesis estereoselectiva de los trifluorometilsulfinil derivados. En este caso, como se verá en el apartado de resultados y discusión, se comprobó que la dicitohexiliden-D-glucosa (DCG), un análogo de la DAG, proporciona mejores resultados en la síntesis de los correspondientes ésteres sulfínicos, obteniéndose diastereoselectivamente ambos trifluorometilsulfinatos de DCG, **2(R_S)** y **2(S_S)**, utilizando las siguientes condiciones: en presencia de DIPEA se obtiene mayoritariamente el (*S*)- trifluorometilsulfinato de DCG, **2(S_S)**, con un exceso diastereomérico del 64%. Al utilizar colidina como base en lugar de DIPEA, se invierte el curso estereoquímico de la reacción y se obtiene, de forma mayoritaria el (*R*)-trifluorometilsulfinato de DCG **2(R_S)** con un exceso diastereomérico del 62%. Ambos sulfinatos de DCG resultaron ser lo suficientemente estables como para poder ser purificados mediante cromatografía en columna de gel de sílice y almacenados a baja temperatura (4°C) sin descomposición (Esquema 3).



Esquema 3: Metodología de la DAG aplicada a la síntesis de trifluorometil sulfonatos de DCG

El cloruro de trifluorometil sulfinilo **1** es un reactivo comercial adquirido de la empresa Ambinter y utilizado sin purificación previa para la síntesis de los correspondientes sulfonatos diastereoisoméricos.

Como segundo objetivo de este trabajo de fin de grado, una vez obtenidos y purificados los sulfonatos, éstos se utilizarán en la síntesis enantioselectiva de diversos trifluorometil sulfóxidos y, por último, con el fin de demostrar la aplicabilidad y generalidad de la metodología, se llevará a cabo la síntesis de ambos enantiómeros del análogo trifluorometilado del sulforafano.

3.2. Parte experimental

3.2.1. Disolventes y reactivos

Los disolventes anhidros empleados se adquirieron de la empresa *Sharlau*, seguidamente fueron secados en tamiz molecular activado, disponiendo de este modo de THF, Et₂O, CH₂Cl₂ y tolueno anhidros. En los casos de no necesitar disolventes anhidros, se emplearon en grado de pureza analítica.

Los reactivos se obtuvieron comercialmente y se utilizaron sin ninguna purificación adicional.

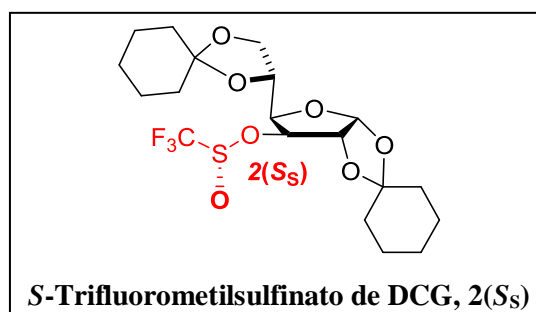
3.2.2. Técnicas y aparatos

La **cromatografía en capa fina (c.c.f.)**, se ha realizado empleando cromatoplasacas de gel de sílice soportada sobre aluminio *Alufam®Sil.G/V245 Merck* de 0.25 mm, y el revelado las placas eluidas y secas se ha llevado a cabo con ácido fosfomolibdico o ácido sulfúrico. Para la purificación llevada a cabo, generalmente en columna cromatográfica bajo presión, se utilizó como fase estacionaria gel de sílice Merck 60 A (tamaño de poro 40-63 µm). La composición del eluyente empleado se detalla para cada compuesto.

Los **espectros de Resonancia Magnética Nuclear** (^1H -RMN, ^{13}C -RMN) se han registrado con espectrómetros *Bruker AMX-500* y *Bruker Advance DRX-500* (500 MHz) del Centro de Investigación, Tecnología e Innovación de la Universidad de Sevilla, CITIUS. Los espectros se han registrado a partir de muestras en disolución en el disolvente deuterado que se indica entre paréntesis. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm (δ), usando como referencia la señal residual del disolvente no deuterado.

Los **espectros de masas de alta resolución (EMAR)** fueron realizados por el Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Sevilla en un espectrómetro *Kratos MS-80-RFA* y en un espectrómetro de masas *Micromass* modelo *AutoSpec*.

3.2.3. Síntesis y caracterización de los productos



Sobre una disolución de DCG (200 mg, 0.59 mmol, 1 eq.) y DIPEA (0,12 mL, 0,71 mmol, 1,2 eq.) en THF (3,9 mL) a -78°C y bajo atmósfera de argón, se añade **1** (0,06 mL; 0.71 mmol; 1.2 eq.) y la mezcla se deja agitando a -78°C . Una vez completada la reacción (20 min) se hidroliza con HCl 10% y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). El conjunto de las fases orgánicas reunidas, se lavan sucesivamente con disolución saturada de NaHCO_3 y disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el correspondiente trifluorometilsulfinato de DCG como una mezcla de dos diastereoisómeros **2(S_S)** y **2(R_S)** con un exceso diastereomérico del diastereoisómero de configuración *S* en el azufre del **64%**. Posteriormente, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (compactada con hexano y eluida con éter/hexano 1:20), se obtiene **2(S_S)** como un sólido blanco (177,7 mg, Rendimiento (%Rdto): 66%).

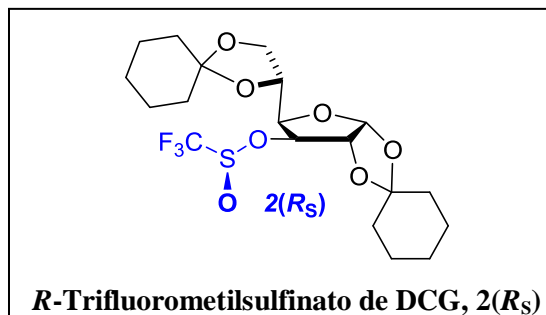
Factor de retención (R_f): 0.15 (éter/hexano 1:9)

Rotación óptica específica ($[\alpha]_D^{20}$): -8,8 (c.1, CHCl_3)

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 5,889 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1), 4,882 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, H-3), 4,529 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-2), 4,181-4,143 (m, 1H, H-5), 4,106-4,060 (m, 2H, H-6), 3,912-3,885 (m, 1H, H-4), 1,643-1,450 (m, 17H, ciclohexilos), 1,357-1,316 (m, 3H, ciclohexilos).

^{13}C RMN (125MHz, CDCl_3): δ 122, 84 (c, $J = 335$ Hz, $\underline{\text{CF}}_3$), 113,60, 110,41, 104,94, 84,27, 82,90, 80,68, 71,75, 67,29, 36,60, 36,34, 35,74, 34,31, 25,14, 24,76, 24,25, 23,83, 23,63, 23,51.

EMAR: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{SF}_3\text{Na}$ 479,1314 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, encontrado 479,1324.



Sobre una disolución de DCG (200 mg, 0.59 mmol, 1 eq.) y colidina (0,15 mL, 0,71 mmol, 1,2 eq.) en THF (3,9 mL) a -78°C y bajo atmósfera de argón, se añade **1** (0,06 mL, 0.71 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se deja agitando a -78°C . Una vez completada la reacción (20 min) se hidroliza con HCl 10% y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). El conjunto de las fases orgánicas reunidas se lava sucesivamente con disolución saturada de NaHCO_3 y disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose el correspondiente trifluorometilsulfinato de DCG como una mezcla de dos diastereoisómeros **2(S_s)** y **2(R_s)** con un exceso diastereomérico del diastereoisómero de configuración *R* en el azufre del **62%**. Posteriormente, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (compactada con hexano y eluida con éter/hexano 1:20), se obtiene **2(R_s)** como un sólido blanco (161,6 mg, %Rdto: 60%).

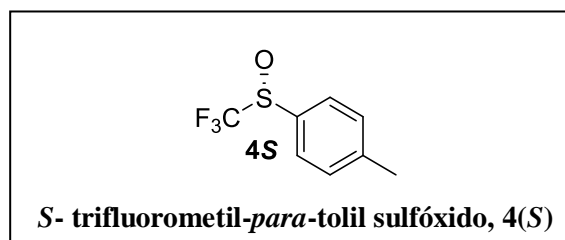
Rf: 0.19 (éter/hexano 1:9)

$[\alpha]_D^{20}$: +6,1 (c.1, CHCl_3)

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 5,997 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1), 4,954 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, H-3), 4,736 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-2), 4,186-4,151 (m, 3H, H-5 y H-6), 3,987-3,979 (m, 1H, H-4), 1,737-531 (m, 17H, ciclohexilos), 1,432-1,413 (m, 3H, ciclohexilos).

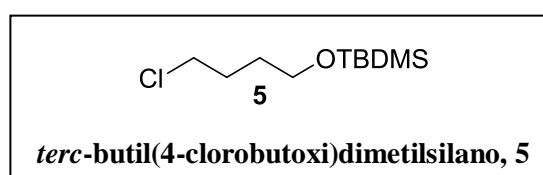
^{13}C RMN (125MHz, CDCl_3): δ 121,62 (c, $J = 335$ Hz, $\underline{\text{CF}}_3$), 112,55, 109,23, 104,05, 82,70, 82,15, 79,78, 70,57, 66,40, 35,61, 35,32, 34,66, 33,41, 24,10, 23,77, 23,07, 22,84, 22,66, 22,50.

EMAR: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{SF}_3\text{Na}$ 479,1314 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, encontrado 479,1322.



Sobre una disolución del *S*-trifluorometilsulfinato de DCG **2(S)** (100 mg, 0,23 mmol, 1 eq.) en 4.6 mL de tolueno a 0°C y bajo atmósfera de argón, se adiciona el cloruro de *para*-tolil magnesio (0,4 mL de una disolución 0.5 M, 1,7 eq). Tras agitar durante 2 horas, se adiciona disolución saturada de NH₄Cl y se extrae la fase acuosa con AcOEt (4 x 20 mL). El conjunto de las fases orgánicas reunidas se lava con disolución saturada de NaCl (10 mL). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/Hexano 1:9. Así, se obtiene **4S** (29,7 mg, % Rdto: 62%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,539 (d, 2H, *J* = 4,8 Hz, Ar), 7,279 (d, 2H, *J* = 4,8 Hz, Ar), 2,392 (s, 3H, CH₃).



Sobre una disolución de 4-clorobutan-1-ol (100 mg, 0,92 mmol, 1 eq) e imidazol (138,20 mg, 2,03 mmol, 2,2 eq) en 1 mL de diclorometano a 0° C, se adiciona el cloruro de *tert*-bitildimetilsilano (TBDMS) (152,7 mg, 1,013 mmol, 1,1 eq). Tras agitar durante 15 minutos se adiciona una disolución de HCl 0,1 N (1 x 1 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose **5** (204 mg, % Rdto: cuantitativo) sin necesidad de purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

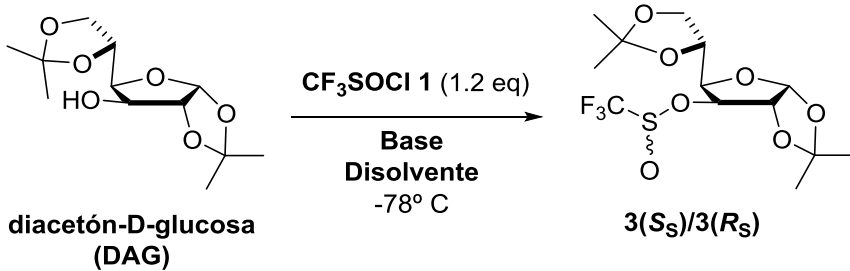
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,739-3,567 (m, 4H, -CH₂O y -CH₂Cl), 1,971-1,624 (m, 4H, -CH₂CH₂-), 0,910 (s, 9H, ^tBu), 0,076 (s, 3H, Me).

4. Resultados y discusión

4.1. Síntesis de los trifluorometil sulfinatos

La investigación reflejada en esta memoria, como se viene mencionando en apartados anteriores, se ha basado en utilizar la metodología de la DAG para la síntesis enantioselectiva de trifluorometil sulfinil derivados. Para ello, se decidió comenzar aplicando las condiciones

estándar de la metodología, es decir, aquellas en las que se han obtenido mayores diastereoselectividades, a la síntesis de trifluorometil sulfinatos de DAG. Estas condiciones estándar consisten en utilizar la DIPEA como base y el tolueno como disolvente, a una temperatura de -78°C . Así, se obtuvo una mezcla de los diastereoisómeros **3(S_S)** y **3(R_S)** en una proporción de 81% y 19% respectivamente, estos porcentajes fueron calculados a partir de la señal del espectro de RMN de protón que corresponde al H-3 del anillo de furanosa de la DAG (Tabla 1, entrada 1). En base a la bibliografía y a la experiencia acumulada de los años de trabajo dedicados a la optimización y generalización de la metodología de la DAG por el grupo de investigación en el que se ha desarrollado este trabajo de fin de grado, con el fin de mejorar la diastereoselectividad, se probaron otras condiciones de reacción, todas ellas reflejadas en la tabla 1.

|  | | | |
|---|---------------------------------|-----------------|--|
| Entrada | Disolvente | Base | Relación de diastereoisómeros ¹ <i>S_S/R_S</i> |
| 1 | Tolueno | DIPEA | 81%/19% |
| 2 | THF | Piridina | 42%/58% |
| 3 | Tolueno | Trietilamina | 61%/39% |
| 4 | CH ₂ Cl ₂ | DIPEA | 78%/22% |
| 5 | Tolueno | Piridina | 43%/57% |
| 6 | -- | DIPEA | 70,5%/29,5% |
| 7 | -- | Piridina | 47%/53% |
| 8 | THF | DIPEA | 87%/13% |
| 9 | Éter | DIPEA | 82%/18% |
| 10 | TBME | DIPEA | 80%/20% |
| 11 | THF | Colidina | 21%/79% |

¹Determinada por ¹H-RMN

Tabla 1: Condiciones de reacción para la síntesis de los trifluorometil sulfinatos de DAG

Como se puede observar en la tabla, se probaron diversas bases aquirales y disolventes además de la DIPEA y el tolueno, así, en primer lugar, se probó a utilizar la piridina como base y el THF como disolvente (Tabla 1, entrada 2), ya que, con estas condiciones, para la gran mayoría de los alquil y aril sulfinatos de DAG, se obtienen con elevada diastereoselectividad los

de configuración contraria en el azufre a los que se obtienen utilizando DIPEA como base y tolueno como disolvente. Como se observa en la tabla 1, entrada 2, los resultados obtenidos con estas condiciones, mostraron una baja diastereoselectividad a favor del diastereoisómero de configuración *R* en el azufre (42% **3(S_S)**/58% **3(R_S)**). A pesar de esta baja diastereoselectividad, se sigue manteniendo la tendencia observada en la bibliografía que muestra un mayor porcentaje de diastereoisómero de configuración *S* utilizando DIPEA como base y un mayor porcentaje de diastereoisómero de configuración *R* utilizando piridina como base.

En vista de los resultados, que muestran diastereoselectividades de moderadas a bajas, se decidió seguir realizando pruebas de bases y disolventes. Así, con tolueno y trietilamina (Tabla 1, entrada 3), se obtuvo una relación de diastereoisómeros de 61% **3(S_S)**/39% **3(R_S)**, con CH₂Cl₂ y DIPEA (Tabla 1, entrada 4), la relación observada fue algo inferior que en el caso del tolueno (78% **3(S_S)**/22% **3(R_S)**). Después se probó con tolueno y piridina (Tabla 1, entrada 5) y en este caso, prácticamente se mantuvo la misma diastereoselectividad (43% **3(S_S)**/57% **3(R_S)**) que con THF. En los dos ensayos siguientes se probaron respectivamente la DIPEA y la piridina en ausencia de disolventes (Tabla 1, entradas 6 y 7) y los resultados no condujeron a mejores diastereoselectividades en ninguno de los casos, obteniéndose una relación de 70,5% **3(S_S)**/29,5% **3(R_S)** en el caso de la DIPEA y de 47% **3(S_S)**/53% **3(R_S)** en el de la piridina.

El siguiente ensayo (Tabla 1, entrada 8), consistió en usar DIPEA, pero THF como disolvente, obteniéndose la mejor relación de diastereoisómeros hasta el momento con un valor de 87% **3(S_S)**/13% **3(R_S)** (Figura 12). Los ensayos realizados con DIPEA y éter y *terc*butilmetil éter (TBME) (Tabla 1, entradas 9 y 10), no consiguieron mejorar la diastereoselectividad obtenida en el ensayo 8, ya que dieron lugar a relaciones de 82% **3(S_S)**/18% **3(R_S)** y 80% **3(S_S)**/20% **3(R_S)** respectivamente.

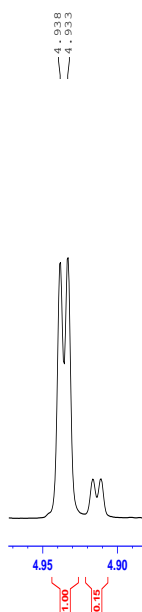


Figura 12: ¹H-RMN de la mezcla de diastereoisómeros obtenida en la **entrada 8** de la tabla 1. Se muestran sólo las señales correspondientes al protón H-3 del anillo de furanosa de la DAG

Finalmente, se llevó a cabo un último ensayo con colidina como base y THF como disolvente (Tabla 1, entrada 11) obteniéndose la mejor relación de diastereoisómeros obtenida hasta el momento en favor del diastereoisómero **3(R_S)**, con un valor de 21% **3(S_S)**/79% **3(R_S)**. (Figura 13).

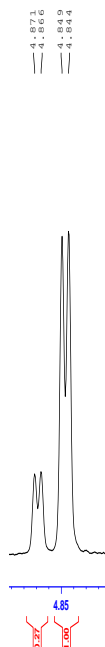


Figura 13: ¹H-RMN de la mezcla de diastereoisómeros obtenida en la **entrada 11** de la tabla 1. Se muestran solo las señales correspondientes al protón H-3 del anillo de furanosa de la DAG

En vista de los resultados, en los que queda patente que la síntesis de los trifluorometilsulfonatos de DAG no es totalmente diastereoselectiva sino que se obtienen mezclas de diastereoisómeros a favor de uno u otro dependiendo de las condiciones de reacción, el siguiente paso clave de la investigación fue la separación de los diastereoisómeros mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Por tanto, para la separación cromatográfica se buscó una mezcla de eluyentes capaz de permitir la separación de los diastereoisómeros. Así, con una mezcla de acetato de etilo:hexano 1:30, se pudieron separar dos fracciones, una primera fracción de mezcla de ambos diastereoisómeros y una segunda fracción en la que aparentemente se encontraba el diastereoisómero mayoritario puro. El espectro de RMN de protón de esta segunda fracción mostró que, además de que aún se podía apreciar un 6,5% del diastereoisómero minoritario (**3(R_S)**), aparecía una nueva señal que no estaba presente en el espectro del crudo y que correspondía a un producto de hidrólisis de la DAG, como consecuencia de su inestabilidad frente a la acidez de la sílica gel (Figura 14).

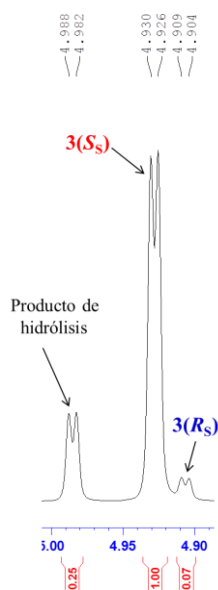


Figura 14: ^1H -RMN de la segunda fracción. Se muestran solo las señales correspondientes al protón H-3 del anillo de furanosa de la DAG

Como consecuencia de estos resultados, que muestran la dificultad de purificación de los derivados de DAG, se decidió utilizar como inductor quiral otro derivado de la glucosa, la dicitclohexiliden-D-glucosa (DCG), que en otros casos ha demostrado ser más estable que la DAG, dando lugar a sulfinatos que se pueden purificar por cromatografía de gel de sílice sin sufrir procesos hidrolíticos como consecuencia de la acidez de la sílice.

Así, se realizó un primer ensayo utilizando las condiciones estándar (tolueno y DIPEA) pero sustituyendo la DAG por la DCG, obteniéndose una mezcla de diastereoisómeros de 79% $2(S_S)$ /21% $2(R_S)$ (Tabla 2, entrada 1). Estos porcentajes fueron calculados de nuevo a partir de la señal del espectro de RMN de protón que corresponde al H-3 del anillo de furanosa de la DCG.

| Entrada | Disolvente | Base | Relación de diastereoisómeros ¹ S_S/R_S |
|---------|------------|-----------------|--|
| 1 | Tolueno | DIPEA | 79%/21% |
| 2 | THF | DIPEA | 82%/18% |
| 3 | THF | Colidina | 19%/81% |

¹Determinada por ^1H -RMN

Tabla 2: Condiciones de reacción para la síntesis de los trifluorometil sulfinatos de DCG

Con el fin de conseguir una mejora en la diastereoselectividad del proceso, se llevó a cabo un segundo ensayo con DIPEA, pero usando THF como disolvente (Tabla 2, entrada 2), ya que con estas condiciones se habían obtenido los mejores resultados con la DAG y efectivamente, de nuevo, se obtuvo un ligero incremento de la diastereoselectividad, hasta alcanzar una relación de 82% **2(S_S)**/18% **2(R_S)** (Figura 15).

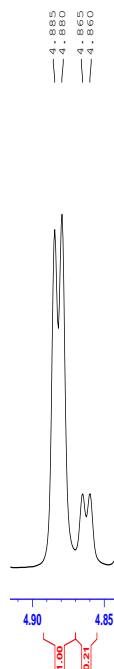


Figura 15: ¹H-RMN de la mezcla de diastereoisómeros obtenida en la entrada 2 de la tabla 2. Se muestran solo las señales correspondientes al protón H-3 del anillo de furanosa de la DCG

Finalmente, se realizó un ensayo con THF y colidina, donde se volvió a obtener una mezcla con una relación de diastereoisómeros de 19% **2(S_S)**/81% **2(R_S)**, a favor del diastereoisómero de configuración *R* en el azufre (Figura 16).

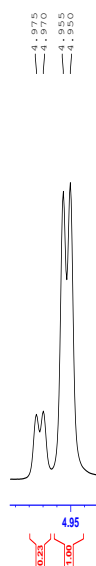


Figura 16: ¹H-RMN de la mezcla de diastereoisómeros obtenida en la entrada 3 de la tabla 2. Se muestran solo las señales correspondientes al protón H-3 del anillo de furanosa de la DCG

Una vez obtenidos los trifluorometil sulfonatos de DCG con una diastereoselectividad aceptable, el siguiente paso clave de la investigación debía ser de nuevo su separación, para ello, se buscó una mezcla de eluyentes capaz de permitir la separación de los diastereoisómeros. Así, con una mezcla de éter:hexano 1:20, a partir del crudo del ensayo recogido en la entrada 2 de la tabla 2, se pudieron separar dos fracciones, una primera fracción de mezcla de ambos diastereoisómeros y una segunda fracción en la que aparentemente se encontraba el diastereoisómero mayoritario puro. El espectro de RMN de protón de esta segunda fracción mostró que, en esta ocasión, afortunadamente, el diastereoisómero mayoritario sí se encontraba puro (Figura 17).

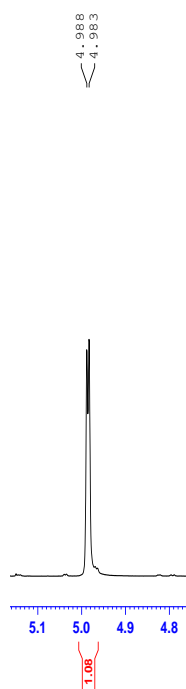


Figura 17: ^1H -RMN del diastereoisómero $2(S_8)$. Se muestran solo las señales correspondientes al protón H-3 del anillo de furanosa de la DCG

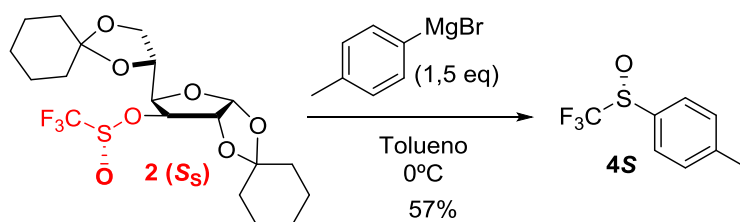
Del mismo modo, con éter:hexano 1:20, a partir del crudo del ensayo recogido en la entrada 3 de la tabla 2, se pudieron separar de nuevo dos fracciones, una primera fracción en la que aparentemente se encontraba el diastereoisómero mayoritario puro y una segunda fracción de mezcla de ambos diastereoisómeros. El espectro de RMN de protón de la primera fracción mostró que, en esta ocasión, afortunadamente, el diastereoisómero mayoritario sí se encontraba puro (Figura 18).



Figura 18: ^1H -RMN del diastereoisómero **2**(R_S). Se muestran solo las señales correspondientes al protón H-3 del anillo de furanosa de la DCG

4.2. Síntesis de los trifluorometil sulfóxidos

El segundo objetivo de este trabajo de fin de grado era la obtención de una colección de trifluorometil sulfóxidos enantiopuros empleando distintos reactivos de Grignard, con el fin de demostrar la puesta a punto y la generalidad de esta nueva metodología de obtención de derivados quirales de azufre trifluorometilados. Así, el tratamiento del (S)-trifluorometilsulfinato de DCG **2**(S_S) con bromuro de *para*-tolil magnesio en tolueno a 0° , condujo al trifluorometil-*para*-tolil sulfóxido **4**(S) con inversión de la configuración en el azufre (Esquema 4).



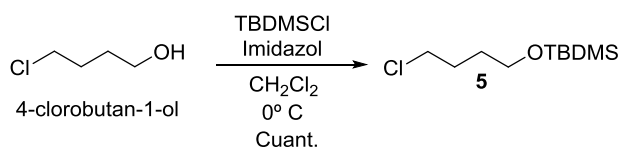
Esquema 4: Síntesis del trifluorometil-*para*-tolil sulfóxido **4**(S)

Siguiendo este mismo procedimiento pero utilizando diferentes derivados de Grignard tanto comerciales como sintetizados a partir de los correspondientes haluros de alquilo o arilo, se podría obtener una colección de trifluorometil sulfóxidos enantiopuros que permitiría demostrar la utilidad y la generalidad de esta nueva metodología, sin embargo, por falta de

tiempo, debido a que el trabajo desarrollado en el laboratorio se vio interrumpido el día 13 de Marzo de 2020 a causa de la pandemia del SARS-CoV-2, no fue posible continuar con el procedimiento sintético.

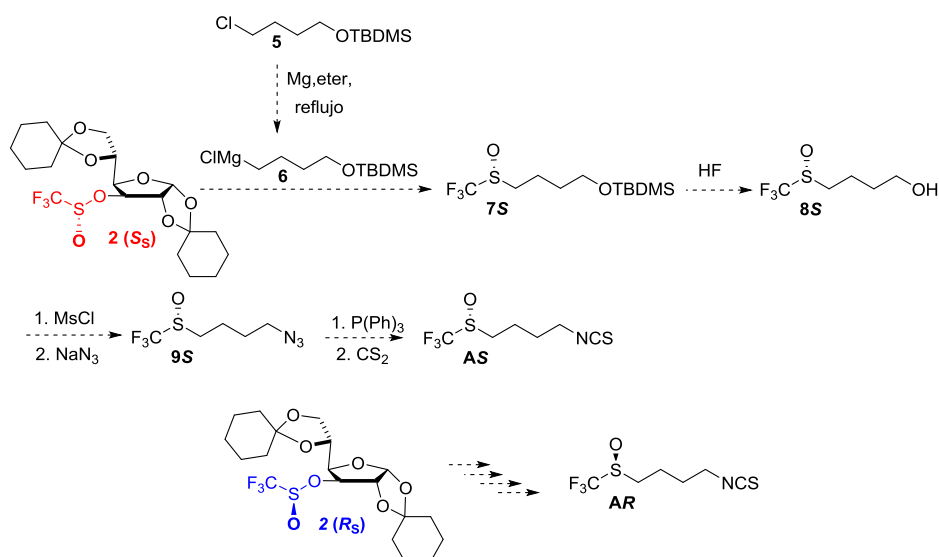
4.3. Síntesis de los análogos trifluorometilados del sulforafano

El tercer y último objetivo de este TFG ha sido la síntesis enantioselectiva de ambos análogos trifluorometilados del sulforafano, **A(S)** y **A(R)** partiendo de los correspondientes trifluorometil sulfínatos de DCG. Para ello, el primer paso consistió en sintetizar el precursor del derivado de Grignard que deberá reaccionar con el correspondiente trifluorometil sulfínato de DCG (**2(S_S)** o **2(R_S)**). Para sintetizar dicho precursor, se partió del reactivo comercial 4-clorobutan-1-ol que se trató con cloruro de *tert*-butildimetil silano en diclorometano a 0° C y en presencia de imidazol como base (Esquema 5). De este modo se obtuvo el compuesto deseado **5** que tiene la función alcohol protegida con el grupo TBDMS y que es el precursor del magnesiano **6**.



Esquema 5: Síntesis del precursor 5

A partir de este primer paso de la síntesis, debido al cese de actividades no esenciales provocado por el estado de alarma decretado como consecuencia de la pandemia del SARS-CoV-2, no fue posible continuar con la ruta, sin embargo, resulta interesante mostrar, de manera resumida, los pasos sintéticos que se han diseñado para llevar a cabo la síntesis enantioselectiva de los derivados trifluorometilados del sulforafano (Esquema 6) (Whitessell y Wong, 1994).



Esquema 6: Ruta propuesta para la síntesis enantioselectiva de los análogos trifluorometilados del sulforafano **AR** y **AS**

Como se observa en el esquema 6, el tratamiento del (*S*)-trifluorometilsulfinato **2(S_s)** con el magnesiano **6** conduciría al compuesto **7**, la desprotección de **7** por tratamiento con HF, daría lugar al correspondiente alcohol **8**, el tratamiento sucesivo de **8** con cloruro de mesilo y azida sódica conduciría a la conversión del alcohol **8** en azida **9**. Por último, la reducción de la azida **9** con trifenilfosfina y posterior tratamiento con disulfuro de carbono, conduciría al análogo **AS**.

La síntesis del análogo **AR** se realizaría siguiendo la misma ruta sintética anterior, pero partiendo en esta ocasión del sulfinato **2(R_s)**.

5. Conclusiones

Por un lado, se han sintetizado de forma estereoselectiva ambos diastereoisómeros, **3(S_s)** y **3(R_s)**, del trifluorometil sulfinato de DAG, mediante la aplicación de la metodología de la DAG, en tan sólo un paso y partiendo de reactivos sencillos y asequibles. Aunque los excesos diastereoméricos obtenidos con las condiciones estándar no han resultado lo suficientemente elevados, con el ensayo de otras posibilidades de disolventes y bases se han conseguido incrementar, determinándose colidina y DIPEA como las mejores bases para este fin.

Debido a la limitación de la inestabilidad de la DAG durante la purificación en la columna cromatográfica de sílica gel, se ha cambiado por la DCG, otro inductor quiral igualmente asequible y que ha demostrado ser más estable que la DAG.

De igual manera, se han sintetizado y purificado exitosamente los trifluorometil sulfonatos de la DCG, **2(Ss)** y **2(Rs)**, empleando como bases colidina para la mezcla enriquecida en **2(Rs)** y DIPEA para la que da lugar a un exceso en **2(Ss)**.

Con ello, se demuestra el interés de la metodología de la DAG para obtener uno u otro trifluorometil sulfonato de la DCG o de la DAG como precursores de trifluorometil sulfonil derivados ópticamente puros.

Con respecto a la colección de trifluorometilsulfóxidos, sólo ha sido posible la síntesis del compuesto **4S** debido a la interrupción del trabajo en el laboratorio. Sin embargo, cabe esperar que empleando otros reactivos de Grignard puedan sintetizarse otros trifluorometil sulfóxidos de forma tan sencilla como se ha realizado con el compuesto **4S**. Con ello quedaría demostrada la versatilidad y utilidad de los trifluorometil sulfonatos de la DCG en la obtención de una colección dichos sulfóxidos estructuralmente diversos.

La síntesis de los análogos trifluorometilados del sulforafano ha tenido que ser interrumpida tras la obtención del compuesto **5**, que corresponde al primero de los seis pasos que conforman la síntesis completa que se plantea. Con la realización de la misma, quedaría constancia, además, de una aplicación de gran interés farmacológico de la metodología de la DAG al ser empleada en el paso clave que genera la quiralidad de la molécula objetivo de forma estereoselectiva.

6. Bibliografía

- Agranat I, Caner H, Caldwell J. Putting chirality to work: The strategy of chiral switches. *Nat Rev Drug Discov.* **2002**; 1(10): 753–768.
- Alkadi H, Jbeily R. Role of chirality in drugs: An overview. *Infect Disord - Drug Targets.* **2018**; 18(2): 88–95.
- Andersson T. Single-isomer drugs: True therapeutic advances. *Clin Pharmacokinet.* **2004**; 43(5): 279–285.
- Ariëns EJ. Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol.* Springer-Verlag; **1984**; 26(6): 663–668.
- Arroniz C, Mirón CE. Strategies for the synthesis of enantiopure compounds focused on organocatalysis. *Recent Adv Pharm Sci II.* **2012**; 661(2): 115–134.
- Bolm C. Vanadium-catalyzed asymmetric oxidations. *Coord Chem Rev.* **2003**; 237(1-2) : 245–256.
- Brinksma J, La Crois R, Feringa BL, Donnoli MI, Rosini C. New ligands for manganese catalysed selective oxidation of sulfides to sulfoxides with hydrogen peroxide. *Tetrahedron Lett.* **2001**; 42(24): 4049–4052.
- Cabildo M del P, García A, López C, Santa María MD. *Química orgánica.* Madrid: Universidad Nacional de Educación a Distancia; **2008**.
- Castillo M. Los Premios Nobel 2001 de química (Knowles, Noyori y Sharpless) y física (Cornel, Ketterle y Wierman). *Llull Rev la Soc Española Hist las Ciencias y las Técnicas.* **2001**; 24(51): 809–814.
- Davis FA, Reddy RE, Kasu PVN, Portonovo PS, Carroll PJ. Synthesis and reactions of exo-camphorylsulfonyloxaziridine. *J Org Chem.* **1997**; 62(11): 3625–3630.
- Eliel EL. Application of Cram's Rule: Addition of Achiral Nucleophiles to Chiral Substrates. En: Morrison JD, editor. *Asymmetric Synthesis, Volume 2.* United Kingdom Edition. London: Academic Press Inc; **1983**. p.125-152.
- Fernández I, Valdivia V, Alcudia A, Chelouan A, Khiar N. Enantiodivergent Approach to Trifluoromethylated Amines: A Concise Route to Both Enantiomeric Analogues of Calcimimetic NPS R-568. *European J Org Chem.* **2010**; 2010(8): 1502–1509.

Fernández M. Talidomida: una visión nueva de un tóxico antiguo. *Anal. Real Acad. Nac. Farm.* **2004**; 4(4): 885-904.

Gal J. The discovery of biological enantioselectivity: Louis Pasteur and the fermentation of tartaric acid, 1857 - A review and analysis 150 yr later. *Chirality.* **2008**; 20(1): 5–19.

García P, Cruz S, Mirón C. *Fundamentos de química farmacéutica I.* Barcelona: Edicions de la Universitat de Barcelona; **2017**.

Gross M. Significance of Drug Stereochemistry in Modern Pharmaceutical Research and Development. *Annu Rep Med Chem. Academic Press;* **1990**; 25(C): 323–331.

Hudlicky T. *Organic Synthesis: Theory and Applications, Volume 2.* 1^o ed. Londres: JAIPress; **1993**.

Johnson RA, Sharpless KB. Asymmetric Oxidations and Related Reactions: Catalytic Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols. En: Ojima I, editor. *Catal Asymmetric Synthesis.* 2^a ed. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; **2005**. p.229–280.

Kallifatidis G, Labsch S, Rausch V, Mattern J, Gladkich J, Moldenhauer G et al. Sulforaphane increases drug-mediated cytotoxicity toward cancer stem-like cells of pancreas and prostate. *Mol Ther.* **2011**; 19(1): 188–195.

Khlar, N, Fernández, I, Alcudia, A, Alcudia, F. Synthesis of Chiral Sulfoxides (cap.3). En: Rayner CM, editor. *Advances in Sulfur Chemistry, Volume 2.* 2^a ed. Stamford: JAI Press Inc; **2000**. p.57-115.

Khlar N, Fernández I, Alcudia F. Asymmetric synthesis of optically pure tert-butyl sulfoxides using the “DAG methodology.” *Tetrahedron Lett.* **1994**; 35(31): 5719–5722.

Lin G-Q, Zhang J-G, Cheng J-F. Overview of Chirality and Chiral Drugs. *Chiral Drugs.* 2^a Ed. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; **2011**. p. 3–28.

Mioskowski C, Solladie G. Syntheses asymétriques de β -hydroxyacides par condensation d'anions enolates d'esters α -sulfinyle chiraux sur des composés carbonyles. *Tetrahedron.* **1980**; 36(2): 227–236.

Moreno N, Recio R, Valdivia V, Khlar N, Fernández I. N-Isopropylsulfinylimines vs. N-tert-butylsulfinylimines in the stereoselective synthesis of sterically hindered amines: An improved synthesis of enantiopure (R)- And (S)-rimantadine and the trifluoromethylated analogues. *Org Biomol Chem.* **2019**; 17(46): 9854–9858.

Papaseit E, García-Algar O, Farré M. Talidomida: una historia inacabada. *An Pediatría*. **2013**; 78(5): 283–287.

Posner GH, Switzer C. Total Synthesis of Natural Estrone and Estradiol Methyl Ethers in Extremely High Enantiomeric Purity via an Asymmetric Michael Addition to an Unsaturated Sulfoxide. *J Am Chem Soc*. **1986**; 108(6): 1239–1244.

Purser S, Moore PR, Swallow S, Gouverneur V. Fluorine in medicinal chemistry. *Chem Soc Rev*. **2008**; 37(2): 320–330.

Shafaati A. Chiral Drugs: Current Status of the Industry and the Market. *Iran J Pharm Res IJPR*. **2010**; 6(2): 73–74.

Solladie G, Fernandez I, Maestro C. Asymmetric synthesis of the C-3/C-9 fragment of (-) aspicilin. *Tetrahedron Lett*. **1991a**; 32(4): 509–512.

Solladie G, Fernandez I, Maestro C. Asymmetric synthesis of the macrolide (-)-aspicilin. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1991b**; 2(8): 801–819.

Valdivia V. Nuevas aplicaciones de los derivados quirales de Azufre: Organocatálisis, síntesis enantioselectiva de calciomiméticos y acoplamiento de Suzuki-Miyaura. [Tesis]. Sevilla: Universidad de Sevilla; **2010**.

Weix DJ, Ellman JA. Improved synthesis of tert-butanesulfinamide suitable for large-scale production. *Org Lett*. **2003**; 5(8): 1317–1320.

Whitessel JK, Wong M-S. Asymmetric Synthesis of Chiral Sulfinates Esters and Sulfoxides. Synthesis of Sulforaphane. *J Org Chem*. **1994**; 59(3), 597-601.