



**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**PREPARACIÓN, APLICACIONES Y REACTIVIDAD  
DE NUEVOS DERIVADOS DE IMINOAZÚCARES.  
SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DEL FK866 CON  
PROPIEDADES ANTICÁNCER**

**María del Pilar Elías Rodríguez**

**Sevilla, 2017**





**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**PREPARACIÓN, APLICACIONES Y REACTIVIDAD  
DE NUEVOS DERIVADOS DE IMINOAZÚCARES.  
SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DEL FK866 CON  
PROPIEDADES ANTICÁNCER**

Memoria presentada por la Licenciada  
María del Pilar Elías Rodríguez para  
optar al grado de Doctora en Química.

Sevilla, 2017





**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**  
**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**PREPARACIÓN, APLICACIONES Y REACTIVIDAD  
DE NUEVOS DERIVADOS DE IMINOAZÚCARES.  
SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DEL FK866 CON  
PROPIEDADES ANTICÁNCER**

Vº Bº de los Directores de la Tesis

Fdo. Dra. Inmaculada Robina Ramírez.  
Catedrática de Química Orgánica  
de la Universidad de Sevilla.

Fdo. Dra. Ana T. Carmona Asenjo.  
Profesora Titular de Química Orgánica  
de la Universidad de Sevilla.

Fdo. Dr. Antonio J. Moreno Vargas.  
Profesor Titular de Química Orgánica  
de la Universidad de Sevilla



*“Soñar no es de locos”*

Dani Martín

*“Demos más sonrisas, demos más abrazos, demos más  
paz, demos la mejor versión de nosotros mismos”*

Pablo Ráez



## AGRADECIMIENTOS PERSONALES

*Todo pasa y todo llega...* es la frase que más he escuchado en los últimos años, y sí, al final todo acaba por llegar...y aquí estoy, a punto de cerrar esta etapa. Una etapa llena de sacrificios, de esfuerzo, de trabajo, de constancia, de dedicación...que no hubiese sido lo mismo si no hubiese estado rodeada de toda esa gente que me ha apoyado y animado durante todos estos años, por lo que deseo expresar mi agradecimiento a todas las personas que han estado presentes en esta etapa. Como dice la canción *Crio de Lagarto Amarillo*, “mírate cómo has crecido, en qué te has convertido y quién creció contigo...”

A mis directores de Tesis: la Prof. Inmaculada Robina Ramírez por darme la oportunidad de entrar a formar parte del grupo de investigación, por tu comprensión tanto a nivel personal como a nivel profesional y por tus consejos y apoyo tanto en los buenos como en los malos momentos, siempre motivándome para ir creciendo. A la Prof. Ana T. Carmona Asenjo por tu inestimable ayuda durante todos estos años. Gracias por tus consejos, sobre todo por aquellas palabras de ánimo cuando las cosas no iban bien, has sabido sacar lo mejor de mí incluso en los momentos de máximo agobio. Al Prof. Antonio J. Moreno Vargas por estar siempre dispuesto a escucharme y aconsejarme, encontrando soluciones a los problemas que iban surgiendo e ideando nuevas opciones. He aprendido mucho de tu forma de ver las cosas, sabiendo dar un toque divertido a cualquier situación y haciéndome ver que todo tiene solución. Es fácil hacer las cosas cuando, y valga la redundancia, te lo ponen fácil, te valoran y te lo hacen saber, y vosotros tres lo habéis sabido hacer.

Al Ministerio de Economía y Competitividad (Proyectos CTQ2016-77270-R y CTQ2012-31247), a la Junta de Andalucía (FQM-345 y P12-FQM-1105) y al 7º Programa Marco de la Unión Europea (Proyecto 256986) por la ayuda económica prestada.

Al Ministerio de Educación por la concesión de una Beca de Formación de Profesorado Universitario (FPU) para la realización de esta Tesis.

A la Universidad de Sevilla por la concesión de dos ayudas de movilidad dentro del V Plan Propio de Investigación para la realización de dos estancias predoctorales.

Al Servicio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad de Sevilla, especialmente a Belén, Encarna, Manolo y Miguel Ángel por ayudarme siempre que lo he necesitado con una sonrisa en la cara. Al Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Sevilla por estar dispuestos siempre a ayudar.

Al Dr. Eleuterio Álvarez del CSIC por la realización de la difracción de Rayos X.

Al Dr Alessio Nencioni de la Universidad de Génova, al Dr Faustino Mollinedo del CSIC de Salamanca y al Dr Aimable Nahimana del Hospital Universitario de Lausanne por la realización de parte de los ensayos biológicos realizados durante el desarrollo de esta Tesis.

A la Prof. Montserrat Diéguez de la Universidad Rovira i Virgili de Tarragona por su colaboración en el desarrollo del segundo capítulo de esta Tesis Doctoral.

Al Prof. Andrew D. Smith de la Universidad de St Andrews por darme la oportunidad de realizar dos estancias predoctorales en su grupo de investigación. A todos los compañeros del *ADS group* y de la *School of Chemistry*, especialmente a la Dra. Aileen Frost por ser mi guía durante mi primera estancia, aconsejándome, conociendo mis limitaciones y valorando mi esfuerzo.

A todos mis maestros/as y profesores/as, especialmente a Inés Díez, mi profesora de Física y Química en el instituto, por motivarme a estudiar Química gracias a su forma de dar las clases.

A Elena Moreno por su inestimable ayuda durante todos estos años. Gracias por estar ahí, siempre disponible, buscando soluciones cuando parecía que ya no había nada que hacer, por enseñarme tanto y por estar siempre escuchando mis dudas, mis agobios y preocupaciones.

*A mis españoles en St Andrews:* Fran, Juanma, Paula, Ricardo, Rodrigo y Rosa, sin olvidar al pequeño Tomás. Gracias por acogerme desde el primer día haciéndome sentir como en casa. Mi paso por Escocia no hubiese sido lo mismo sin estar rodeada de gente tan extraordinaria como vosotros.

A Diego y Susana, que aunque formáis parte del mismo grupo, os merecéis una mención especial. Diego, no hay palabras para agradecerte todo lo que has hecho por mí. ¡Qué bonito ha sido encontrarte! Tan diferentes pero tan iguales. Tú fuiste mi guía en St Andrews desde mucho antes de que comenzase mi aventura. Gracias por tu ayuda tanto dentro del laboratorio como fuera, por tus consejos, por ser mi compañía cada vez que ideaba algún plan...por tu amistad. No importa los kilómetros que nos separen, nuestras llamadas cada domingo nos hace estar cerca. Susana, si mi segunda estancia mereció la pena fue por conocerte. He aprendido muchísimo de ti y de tu forma especial de vivir la vida. Me has enseñado que cuando una puerta se cierra, se abren muchas más y aún más grandes, que estamos aquí para vivir.

Lo nuestro es un claro ejemplo de que la distancia no siempre significa olvido.

A Ana, Isa, Marta, Pili, Rocío, Samuel y Sheila, *mis niños de Química*, porque sois el claro ejemplo de que la Universidad es una de las mejores épocas de la vida. No importa el tiempo que estemos sin vernos, cuando estamos juntos parece que el tiempo no ha pasado. Gracias por vuestra amistad y comprensión. Aún queda mucho que disfrutar...

A Alejandro, Eugenio, Mari, Marín y Tete, *mis pollitos de Morón*, por apoyarme en todo momento. Cada uno diferente, pero todos especiales.

A Isabel y Alberto por estar ahí en todo momento, entendiendo mis horarios y adaptándoos a ellos. Sé que disfrutáis con todo lo bueno que me pasa.

A Miriam e Isi por todos los años que hemos pasado juntos. Con vosotros las palabras sobran. Gracias por apoyarme y tenderme vuestra mano, entenderme incluso en los momentos en los que ni yo misma lo hacía, disfrutar de mis éxitos y vivir conmigo los malos momentos. Sois el ejemplo de que la familia no tiene que ser siempre de sangre. El futuro nos depara muchos más momentos juntos.

A todos mis compañeros del departamento, presentes y pasados: Graci, Cristina, Alberto, Javi Iglesias, Inma, Aurora, Bea, Yolanda, Tere, Rocío López, Lidia, Clara, Rocío Contreras, Alejandro, Paloma, Jesús, Silvia, Antonio Acosta, Miguel Ángel, Gonzalo, David, Elena Matilde, Elena Díez, Óscar, Maribel...y especialmente a Paqui, por ayudarme siempre que lo he necesitado y hacer más llevaderas las horas infinitas en el laboratorio. Vuestra compañía ha sido una de las mejores cosas de esta Tesis.

A Esteban, porque pienso que las mejores amistades nacen así. No has dejado ni un solo día de preocuparte por mí. Gracias por tus valiosos consejos. Eres grande y me lo demuestras día tras día.

A Antonio Franconetti, además de compañero, eres amigo. Gracias por tu ayuda, por escucharme, por darme tu opinión y hacerme ver las cosas de otra manera. Te mereces todo lo mejor y sin duda, me queda mucho por aprender de ti.

A Juan Estepa y Reme, por estar siempre dispuestos a ayudar cuando más se les necesita, ofreciendo vuestra ayuda en cualquier momento.

A Ana, gracias por ayudarme siempre que lo he necesitado. Las mañanas y los madrugones no hubiesen sido lo mismo sin ti.

A Alejandro Valiente, porque como tú dices, lo nuestro fue "*causalidad*". Gracias por todos los momentos que has querido compartir conmigo, has sido un pilar fundamental durante toda la Tesis. Te has alegrado de mis éxitos como si fueran tuyos, demostrándome que puedo confiar en ti, incluso te has enfrentado al mundo por mí incluso cuando ni yo misma lo hacía. Nunca olvides lo grande que eres.

A Nazaret, por haber querido formar parte de la recta final de esta Tesis, aguantando mis agobios y cuidándome. Compañera de confianzas y aventuras. Con formas de ver la vida

muy distintas pero al mismo tiempo tan iguales. Dicen que nuestra amistad es lo más sorprendente que han visto en mucho tiempo...

A todas mis compañeras de piso durante todos estos años: a Rosana, por contagiarme tu locura, siempre nos quedará nuestro inolvidable viaje a Canadá. A Sara, tú trajiste la tranquilidad a casa, gracias por compartir conmigo tu final de Tesis, tu experiencia y tus consejos. A Iris, la nueva incorporación. Y especialmente, a Ana Mari. Tú ya no eres compañera de piso, tú ya eres familia. Gracias por todos estos magníficos años, compartiendo momentos similares pero a la vez vividos de forma tan diferente. Has sido un gran apoyo durante la Tesis, ¡creo que hacemos un gran equipo!

A todos mis compañeros de la Facultad, especialmente a José María, Carlos y Julia, siempre dispuestos a prestar su ayuda en cualquier momento.

A todos los que han sido o son compañeros de grupo: a Macarena, tú has sido compañera de grupo, piso, amiga...no he podido tener una mejor compañera que tú. Gracias por escucharme en todo momento, por tus consejos, por acompañarme en todas mis aventuras. Cuántos momentos vividos dentro y fuera del laboratorio, cuántos bailes, cuántos planes, como nos entendemos con solo una mirada...esto es sólo el principio. A Enrique, porque poco a poco me has ido ganando. Tú inocencia y tu gran corazón te ha hecho ser especial. Gracias por estar siempre al lado mío dispuesto a ayudar, dándome tus consejos y compartiendo confidencias conmigo. Me da igual la edad que tengas, ¡para mí siempre serás *muy chico!* A Valeria, la italiana con más arte que he conocido nunca. Gracias por tu inestimable apoyo en el último año, ayudándome siempre que te lo he pedido. A Victoria, por tu ayuda sobre todo en mis inicios en el laboratorio y por supuesto, gracias por darle ese toque dulce a esta Tesis con tus dotes para la repostería. A Sebas por su ayuda durante el desarrollo de esta Tesis. A M<sup>a</sup> José, M<sup>a</sup> Ángeles y Miguel Ángel por su ayuda en la síntesis de algunas de las materias primas. A todos los alumnos que han pasado por nuestro grupo de investigación a lo largo de todos estos años, contribuyendo de una forma u otra al desarrollo de esta Tesis. Y especialmente, a Javi Ramos. Gracias por estar siempre ahí dispuesto a ayudar, más que como compañero, como amigo. He tenido suerte de haber contado contigo en mis inicios en el laboratorio, sin duda, he aprendido al lado del mejor.

A Cristina, Eli, Inma, Leti, Lucía, Mari, Marta Gil, Marta Gómez, Nati y Rocío, *mis niñas de Morón*, mis amigas de toda la vida. Gracias por apoyarme en todo momento, entender mis ausencias, mis "*no puedo*" que se convertirán en "*¿a qué hora quedamos?*". Sé que siempre habéis estado orgullosas de mí, valorando mi esfuerzo y mi constancia, habéis presumido de amiga, habéis disfrutado viendo como conseguía cada uno de mis objetivos, me habéis aconsejado ante cualquier situación y os habéis alegrado viéndome feliz. En este momento, la que tengo que presumir de amigas soy yo.

A todos los amigos que he podido hacer a lo largo de todos estos años y que no tendría espacio para mencionarlos, especialmente a Juan y Víctor por apoyarme y alegraros de todo lo bueno que me ha pasado, a Sebas porque siempre has creído en mí. Aún recuerdo tu mensaje que me enviaste el día que conseguí la beca FPU (*Quien siembra recoge, y tú llevas sembrando mucho tiempo*), y a Sergio por tus valiosos consejos y por tu amistad, aún nos queda esa carrera pendiente...

A Emilio, por estar ahí en la recta final de esta Tesis, haciéndolo todo mucho más fácil, apoyándome, entendiéndome, creyendo en mí y haciéndome creer que puedo conseguir todo lo que me proponga. El destino, una vez más, ha hecho de las suyas...esto es sólo el comienzo.

A toda mi familia por estar orgullosos de todo lo que hago.

Y especialmente, a mis padres, Ana y Juan Antonio, por el esfuerzo realizado durante toda la vida para que no me faltase nada, lo que ha hecho que hoy esté donde estoy. Porque sé que estáis orgullosos de todo lo que he sido capaz de conseguir, de lo que soy, de los valores que tengo y confiáis en que seguiré consiguiendo mucho más. Este trabajo es gracias a vosotros. A mi hermana Verónica por estar ahí siempre, ayudándome siempre que lo he necesitado, orgullosa de cada paso que doy, haciendo que las cosas sean más fáciles y presumiendo de hermana donde quiera que vaya. A mi sobrina Verónica, que aunque aún es muy pequeña y no entiende que es lo que hace su *tata*, el brillo de sus ojazos y su sonrisa al verme hace que se me olvide todo lo demás.

*A mi pequeña Verónica*



**ÍNDICE GENERAL**

<b>ABREVIATURAS</b>	5
<b>RELACIÓN DE COMPUESTOS</b>	13
<b>RESUMEN/SUMMARY</b>	21
<b>INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS</b>	27
<b>CAPÍTULO 1: Reacciones de tipo “click” en la búsqueda de iminoazúcares como inhibidores de glicosidasas</b>	35
1.1. Introducción	37
1.1.1. Consideraciones generales sobre glicosidasas	37
1.1.2. Iminoazúcares como inhibidores de glicosidasas	42
1.2. Antecedentes sobre inhibidores de glicosidasas	49
1.2.1. Iminoazúcares con estructura pirrolidínica como inhibidores de $\alpha$ -fucosidasas	49
1.2.2. Iminoazúcares con estructura pirrolizidínica como inhibidores de glicosidasas	55
1.2.3. Evaluación biológica <i>in situ</i> en la búsqueda de inhibidores de glicosidasas	58
1.3. Objetivos	66
1.4. Resultados y discusión	67
1.4.1. Química “click” y evaluación <i>in situ</i> como método eficaz para el descubrimiento de nuevos inhibidores de glicosidasas	67
1.4.2. Síntesis y evaluación biológica de nuevos inhibidores de glicosidasas con estructura pirrolizidínica	81
<b>CAPÍTULO 2: Preparación y aplicaciones de fosfinas y fosfitos derivados de iminoazúcares en síntesis asimétrica</b>	93
Parte I: Fosfinas quirales derivadas de iminoazúcares como catalizadores nucleofílicos	
2.I.1. Introducción	99

---

2.I.2. Antecedentes de cicloadiciones [3+2] entre alenoatos e iminas deficientes en electrones catalizadas por fosfinas	103
2.I.3. Objetivos	112
2.I.4. Resultados y discusión	113
2.I.4.1. Síntesis de organocatalizadores pirrolidín-fosfina	113
2.I.4.2. Aplicación de los nuevos organocatalizadores en reacciones de cicloadición [3+2] entre alenoatos e iminas deficientes en electrones	121
2.I.4.2.1. Estudio inicial de catalizadores	122
2.I.4.2.2. Optimización de las condiciones de reacción	124
2.I.4.2.3. Extensión del estudio a nuevos sustratos	129
Parte II: Aplicación de ligandos hemilábiles P,N y P,O en reacciones de sustitución alílica catalizada por Paladio e hidrogenación asimétrica catalizada por Iridio	133
2.II.1. Sustitución alílica catalizada por Pd. Consideraciones generales	135
2.II.2. Hidrogenación de olefinas mínimamente funcionalizadas catalizada por Iridio. Consideraciones generales	135
2.II.3. Objetivos	135
2.II.4. Resultados y discusión	136
2.II.4.1. Sustitución alílica catalizada por Pd usando ligandos P,N	136
2.II.4.1.1. Síntesis de los ligandos <b>192a-b</b> y <b>193a-b</b>	136
2.II.4.1.2. Estudio preliminar de catálisis con los ligandos <b>148</b> , <b>149</b> , <b>192a-b</b> y <b>193a-b</b>	137
2.II.4.1.3. Estudio de la sustitución alílica catalizada por Pd utilizando el ligando <b>192a</b>	140
2.II.4.2. Hidrogenación de olefinas mínimamente funcionalizadas catalizada por Iridio usando ligandos P,O/S	142
2.II.4.2.1. Síntesis del ligando <b>195</b>	143
2.II.4.2.2. Estudio preliminar de catálisis con los ligandos <b>155</b> , <b>157</b> y <b>195</b>	144

<b>CAPÍTULO 3: Isotioureas quirales en reacciones en cascada</b>	147
3.1. Introducción y antecedentes	149
3.2. Objetivos	154
3.3. Resultados y discusión	155
3.3.1. Síntesis de los sustratos: enona-malonato <b>214</b> y cloruros de ácido <b>215a-f</b>	159
3.3.2. Extensión de la reacción Michael-Michael-Lactonización en cascada a nuevos sustratos	161
<b>CAPÍTULO 4: Síntesis y evaluación biológica de nuevos análogos del antitumoral FK866</b>	167
4.1. Introducción	169
4.1.1. Consideraciones generales sobre el cáncer	169
4.1.2. Mecanismos de desarrollo, invasión y metástasis de tumores	170
4.1.3. Nicotinamida fosforiltransferasa (NAMPT) y cáncer	171
4.1.4. Inhibidores de NAMPT como terapia contra el cáncer	173
4.2. Antecedentes	177
4.3. Objetivos	183
4.4. Resultados y discusión	184
4.4.1. Síntesis de análogos del FK866: Estrategia A	185
4.4.1.1. Preparación de 4-aminobutil- <i>N</i> -acilpiperidinas <b>237a-e</b>	185
4.4.1.2. Preparación de ácidos halopiridin-3-il acrílicos	187
4.4.1.3. Síntesis de los análogos del FK866 <b>256-259</b>	189
4.4.2. Síntesis de análogos del FK866: Estrategia B	190
4.4.2.1. Preparación de ( <i>E</i> )-3-(2-fluoropiridin-3-il)- <i>N</i> -(4-(piperidin-4-il)butil)acrilamida ( <b>242</b> )	190
4.4.2.2. Preparación de los ácidos carboxílicos <b>40</b> y <b>41</b>	191
4.4.2.3. Síntesis de los análogos del FK866 <b>265</b>	192
4.4.3. Evaluación biológica	193

<b>CONCLUSIONES/CONCLUSIONS</b>	199
<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	205
1. Métodos experimentales generales	207
2. Reacciones de tipo “click” en la búsqueda de iminoazúcares como inhibidores de glicosidasas	212
3. Preparación y aplicaciones de fosfinas y fosfitos derivados de iminoazúcares en síntesis asimétrica	252
4. Isotioureas quirales en reacciones en cascada	304
5. Síntesis y evaluación biológica de nuevos análogos del antitumoral FK866	319
<b>ANEXO I: Conceptos básicos sobre la inhibición enzimática</b>	363
<b>ANEXO II: Consideraciones generales sobre química “click”</b>	371

**ABREVIATURAS**



**ABREVIATURAS**

a	Ancho
abs	Absoluto
Ac	Acetilo
AcO	Acetoxi
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADP	Adenosín difosfato
Ar	Aromático
arom.	Aromático
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
BSA	Bis(trimetilsilil)acetamida
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -Butilo
Bu	n-Butilo
Bz	Benzoílo
c	Cuartete
calc.	Calculado
cat.	Catalítico
Cbz	Benciloxicarbonilo
CIMS	Espectrometría de masas de ionización química
cols.	Colaboradores
COSY	<i>Correlated spectroscopy</i>
c-pent	Ciclopentilo
CuAAC	Cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino catalizada por Cu(I)
cuant.	Cuantitativo
Cy	Ciclohexilo

---

d	Doblete
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DIA	1,4-Didesoxi-1,4-imino-L-alitol
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DGJ	Desoxigalactonojirimicina
DMAP	4-( <i>N,N</i> -Dimetilamino)piridina
DMDP	2,5-Didesoxi-2,5-imino-D-manitol
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMP	Dimetoxipropano
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppe	1,2-Bis(difenilfosfino)etano
EAL	Enfermedades de almacenamiento lisosomal
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ESIMS	Espectrometría de masas de ionización por electroespray
e.e.	Exceso enantiomérico
ent	Enantiómero
eq.	Equivalente
ER	Retículo endoplasmático
ESIHRMS	ESIMS de alta resolución
Et	Etilo
FABMS	Espectrometría de masas de bombardeo con átomos rápidos
FC	Ferroceno
Fmoc	9-Fluorenilmetoxicarbonilo
FNJ	<i>Fucono</i> jirimicina
GC	Cromatografía de gases
h	Hora

---

HBTU	Hexafluorofosfato de <i>N,N',N'</i> -Tetrametil- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)uronio
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HMBC	<i>Heteronuclear multiple bond correlation</i>
HRCIMS	CIMS de alta resolución
HRFABMS	FABMS de alta resolución
HRLSIMS	High Resolution Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry
HSQC	<i>Heteronuclear single quantum correlation</i>
IR	Infrarrojo
$K_i$	constante de inhibición
LAB	1,4-Didesoxi-1,4-imino-L-arabinitol
LDA	Diisopropilamiduro de litio
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro de litio
LSIMS	Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry
m	Multiplete
MAL	Michael-Aldólica-Lactonización
mayor.	mayoritario
Me	Metilo
Mes	Mesitileno
min	Minuto
minor.	Minoritario
MML	Michael-Michael-Lactonización
MS	Espectrometría de masas
Ms	Mesilo
MTT	Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio
NA	Ácido nicotínico
NAD	Nicotinamida adenina dinucleótido
NAM	Nicotinamida

---

NAMPT	Nicotinamida fosforiltransferasa
NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida
n.d.	no determinado
Nf	Nonafluorobutanosulfonilo
NHC	Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos
n.i.	no inhibe
NMN	Nicotinamida mononucleótido
NMNAT	Nicotinamida mononucleótido adeniltransferasa
NNDNJ	<i>N</i> -Nonildesoxinojirimicina
NOE	<i>Nuclear Overhauser Enhancement</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>
NR	Nicotinamida ribósido
Ns	Nosilo
obsd.	Observado
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
Pr	n-Propilo
<sup>i</sup> Pr	Isopropilo
PRPP	Fosforilpirofosfato
PTA	1,3,5-Triaza-7-fosfaadamantano
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
PyAOP	Hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidínfosfonio
PyBOP	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidínfosfonio
Py	Piridina
q	Quintete
r.d.	Relación diastereoisomérica
RMN	Resonancia magnética nuclear

---

r.r.	Relación regioisomérica
Rto.	Rendimiento
s	Singulete
SES	$\beta$ -Trimetilsililetanosulfonilo
S <sub>N</sub> 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
T	Temperatura
t	Triplete
t <sub>R</sub>	Tiempo de retención
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsililo
Tf	Triflato (trifluorometanosulfonato)
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
Ts	Tosil

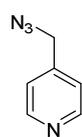


**RELACIÓN DE COMPUESTOS**

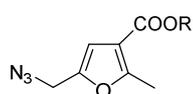
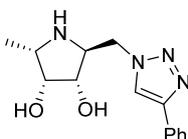


RELACIÓN DE COMPUESTOS<sup>1</sup>

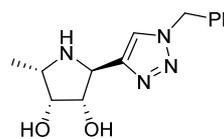
## Capítulo 1



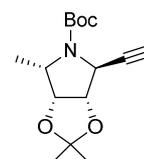
A4 (229)

A15 R = Et (230)  
A16 R = Bn (230)

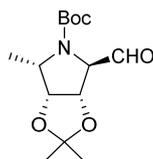
76 (224)



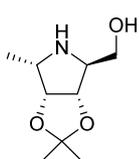
77 (223)



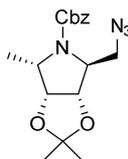
78 (218)



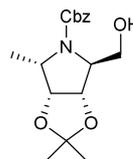
79 (217)



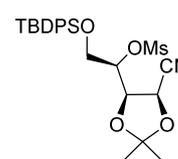
80 (215)



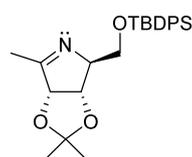
81 (222)



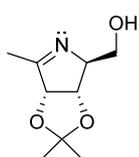
82 (221)



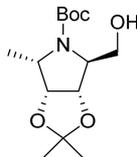
85 (212)



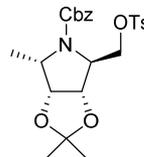
86 (214)



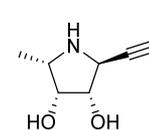
87 (215)



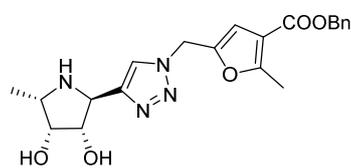
88 (216)



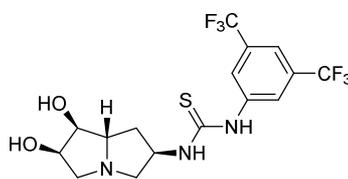
90 (220)



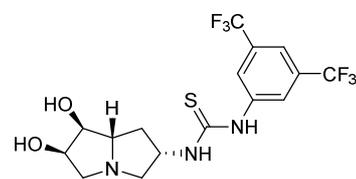
93 (219)



93p (226)



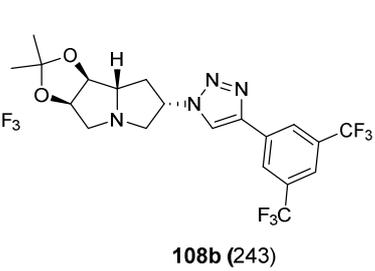
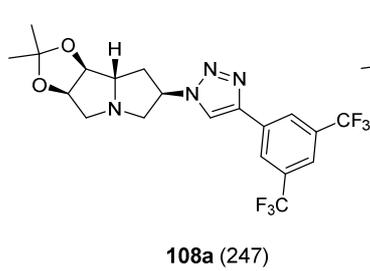
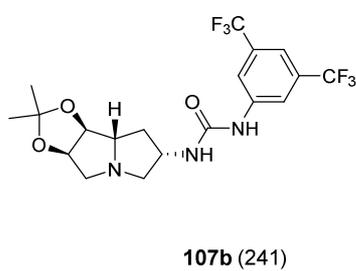
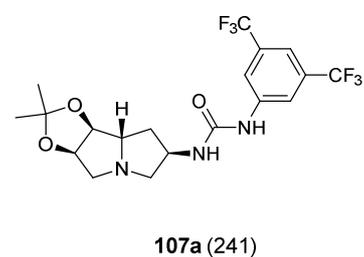
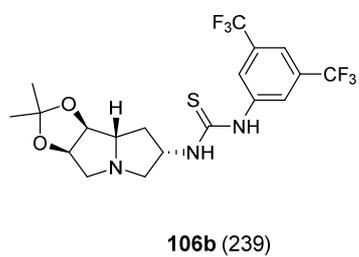
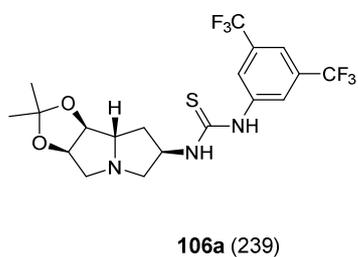
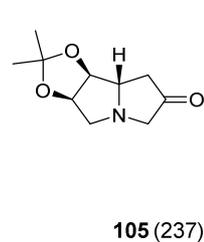
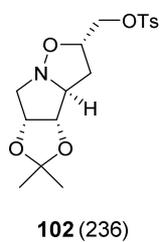
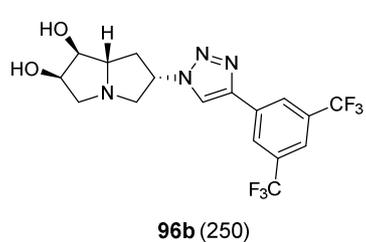
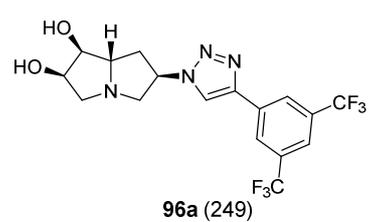
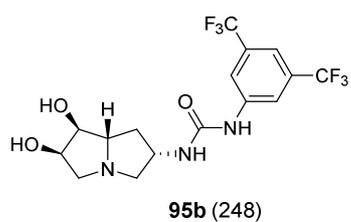
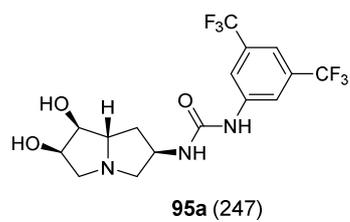
94a (245)



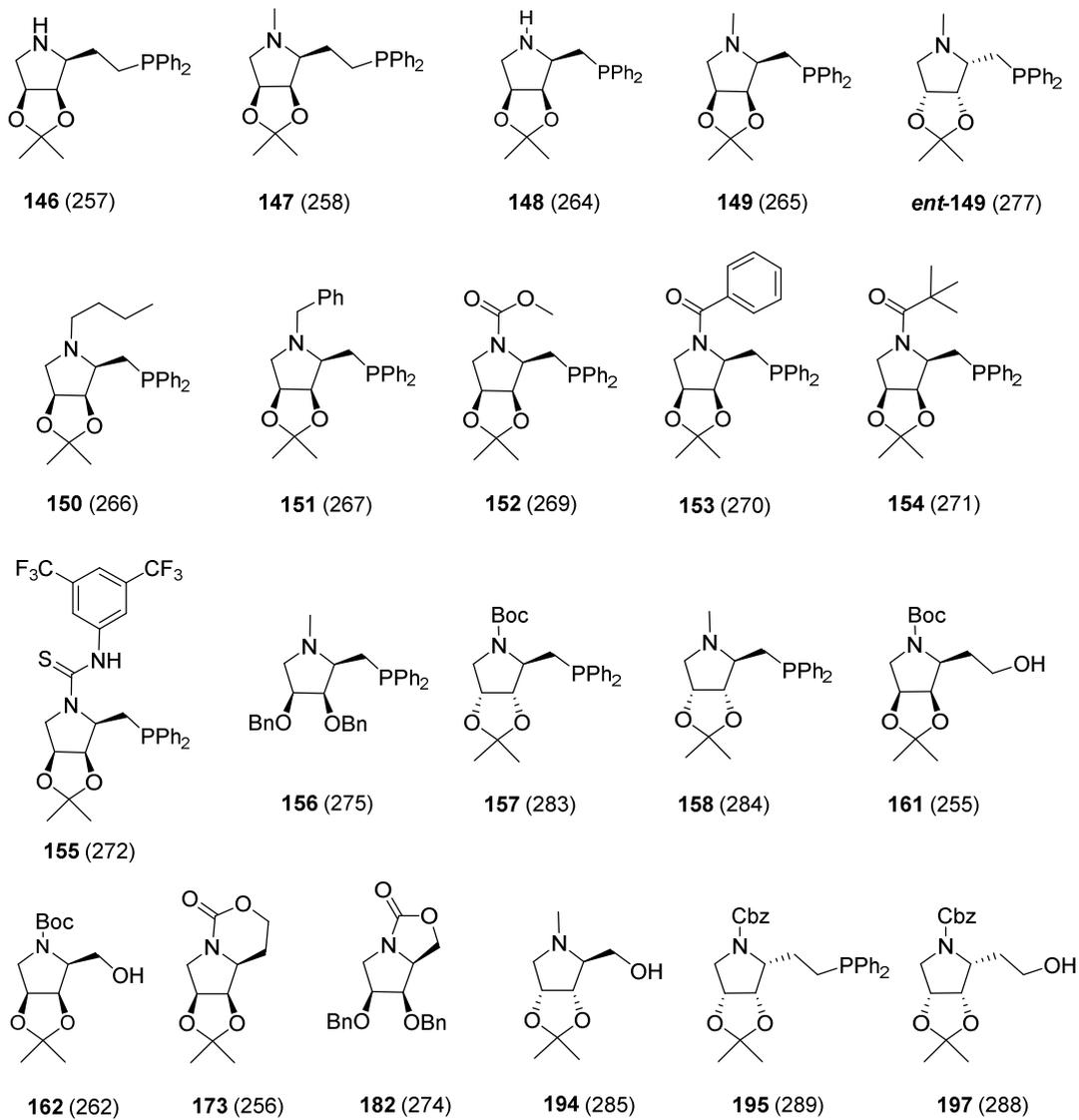
94b (246)

<sup>1</sup> En este índice se muestran todos los compuestos caracterizados en esta Tesis. El número entre paréntesis indica la página donde podemos encontrar la descripción del compuesto.

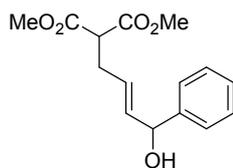
## Capítulo 1 (continuación)



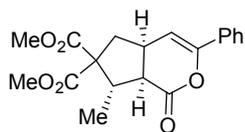
## Capítulo 2



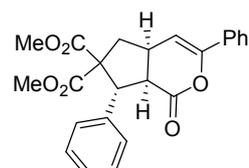
## Capítulo 3



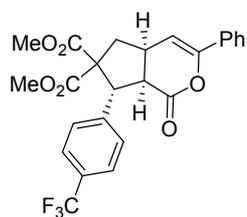
219 (305)



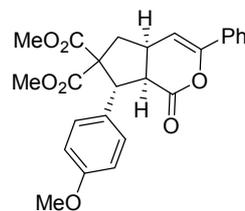
220a (309)



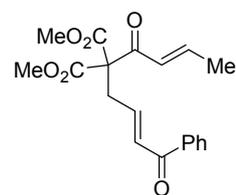
220b (311)



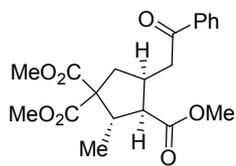
220c (312)



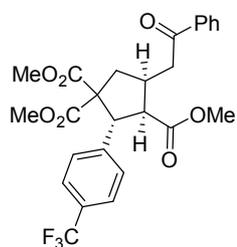
220d (313)



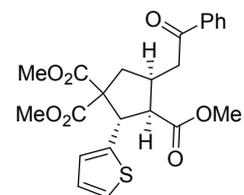
221a (309)



223 (315)

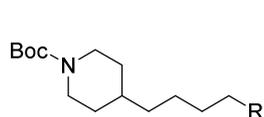


224 (316)

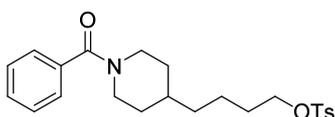


225 (317)

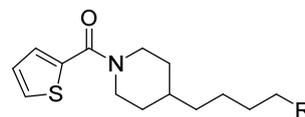
## Capítulo 4



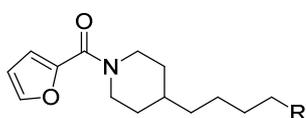
**243** R = OH (319)  
**244** R = OTs (320)



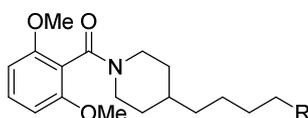
**245a** (330)



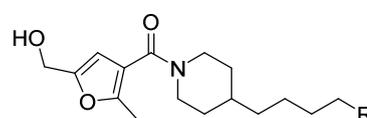
**237b** R = NH<sub>2</sub> (337)  
**245b** R = OTs (330)  
**247b** R = N<sub>3</sub> (334)



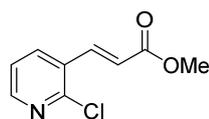
**237c** R = NH<sub>2</sub> (338)  
**245c** R = OTs (331)  
**247c** R = N<sub>3</sub> (335)



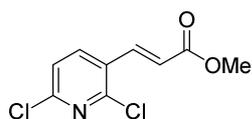
**237d** R = NH<sub>2</sub> (349)  
**245d** R = OTs (332)  
**247d** R = N<sub>3</sub> (336)



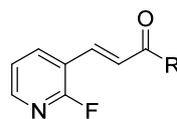
**237e** R = NH<sub>2</sub> (339)  
**245e** R = OTs (333)  
**247e** R = N<sub>3</sub> (336)



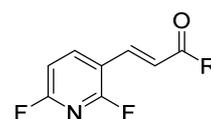
**248** (325)



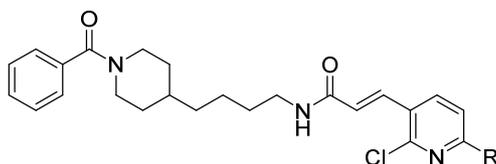
**249** (325)



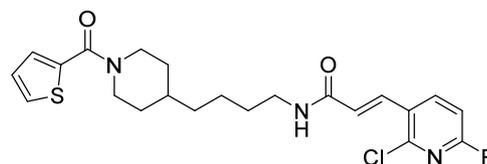
**252** R = <sup>t</sup>Bu (327)  
**254** R = OH (328)



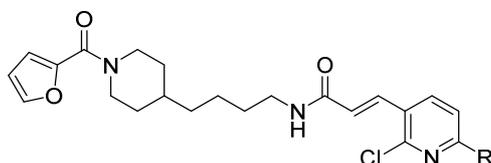
**253** R = <sup>t</sup>Bu (327)  
**255** R = OH (329)



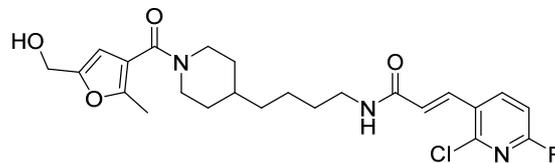
**256a** R = H (341)  
**257a** R = Cl (345)



**256b** R = H (342)  
**257b** R = Cl (346)

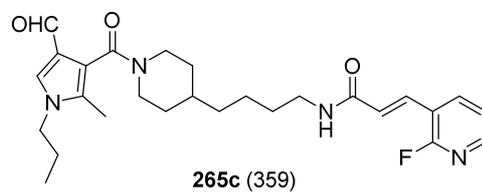
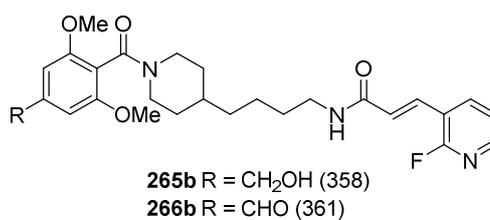
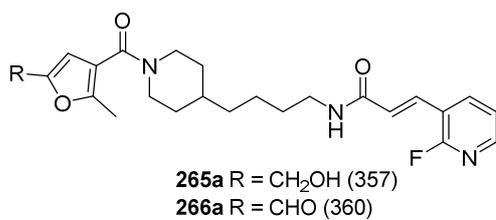
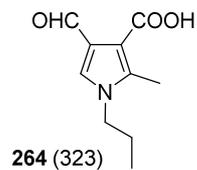
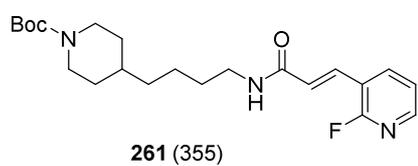
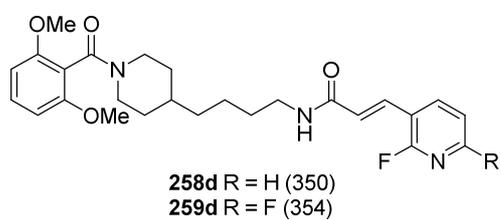
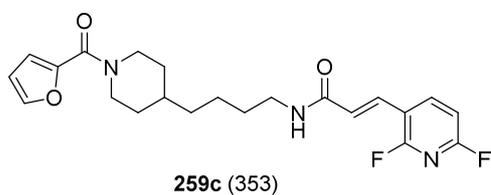
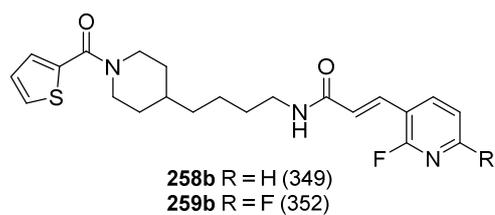
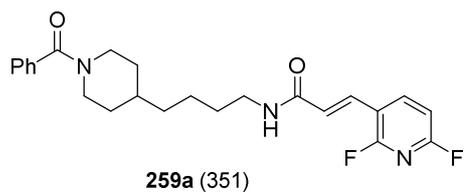


**256c** R = H (343)  
**257c** R = Cl (347)



**256e** R = H (344)  
**256e** R = Cl (348)

## Capítulo 4 (continuación)



**RESUMEN/SUMMARY**



## RESUMEN/SUMMARY

En esta Tesis Doctoral se ha desarrollado la síntesis de nuevos (pirrolidín-2-il)-C-triazoles con configuración *L-fuco* mediante reacciones tipo “click” de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen catalizadas por Cu(I) (CuAAC) entre un alquil-iminoazúcar y una colección de azidas comerciales/sintéticas. Los derivados obtenidos por síntesis paralela se han analizado como inhibidores de  $\alpha$ -fucosidasas mediante análisis *in situ* de las reacciones “click”, evitando la preparación y purificación a escala de laboratorio de cada uno de los compuestos. Los nuevos derivados resultaron ser inhibidores selectivos de  $\alpha$ -fucosidasas en el rango nanomolar, destacando aquellos que incorporan el anillo de triazol unido directamente al C-2 del anillo de pirrolidina y que además, presentan un resto de furano contiguo al anillo de triazol.

Adicionalmente, se ha descrito la síntesis de nuevos derivados de pirrolizidinas polihidroxiladas mediante reacciones tipo “click” y su evaluación biológica como inhibidores de glicosidasas, poniendo de manifiesto la influencia de la configuración y del tipo de sustitución en C-6 del iminoazúcar en las propiedades como inhibidores enzimáticos. Esta aproximación ha permitido identificar un cabeza de serie con interesantes propiedades como inhibidor de  $\alpha$ -galactosidasas.

Por otra parte, se ha preparado una librería de catalizadores amino-fosfina con estructura de 1,4-iminociclitol a partir de azúcares comerciales. Se ha estudiado su aplicación en cicloadiciones [3+2] entre alenoatos de alquilo e iminas deficientes en electrones, obteniéndose de forma eficiente 3-pirrolinas-2,5-disustituidas con una enantioselectividad moderada. La posibilidad de preparar los correspondientes organocatalizadores enantioméricos ha permitido obtener 3-pirrolinas enantioméricas de forma eficiente con resultados semejantes a nivel de rendimiento, diastereo- y enantioselectividad en cada uno de los sustratos estudiados.

De forma adicional, se ha llevado a cabo un estudio preliminar de la aplicación de las fosfinas sintetizadas y de sus fosfitos análogos como ligandos hemilábiles de tipo P,N en reacciones de sustitución alílica catalizada por Pd y de tipo P,O en hidrogenaciones de

olefinas catalizadas por Ir. Los resultados obtenidos son prometedores, alcanzándose excelentes enantioselectividades para la mayoría de sustratos estudiados.

Asimismo, se ha llevado a cabo la síntesis enantioselectiva de  $\delta$ -lactonas bicíclicas mediante una reacción en cascada Michael-Michael-Lactonización (MML) entre enonas-malonatos y cloruros de ácido catalizada por una isotiourea quiral. La apertura *in situ* de las lactonas obtenidas ha originado ciclopentanos 1,2,3,4-tetrasustituídos estables manteniendo la integridad de los nuevos centros estereogénicos formados.

Finalmente, se ha llevado a cabo la síntesis de nuevos análogos del compuesto antitumoral FK866. Estos derivados incorporan uno o dos átomos de flúor o cloro en el anillo de piridina con el objetivo de minimizar la *N*-oxidación *in vivo* del compuesto de referencia (FK866), mejorando su biodisponibilidad. Adicionalmente, incorporan distintos grupos acilo funcionalizados unidos al átomo de nitrógeno del anillo de piperidina con el objetivo de aumentar la diversidad y establecer relaciones estructura-actividad. Se ha evaluado la actividad anticáncer de los derivados preparados frente a diversas líneas celulares de cáncer de páncreas, observándose en algunos de los derivados fluorados obtenidos una mayor capacidad antiproliferativa y menor citotoxicidad que las del compuesto modelo FK866.

In this PhD Thesis, novel *L-fuco*-configured (pyrrolidin-2-yl)-*C*-triazoles have been synthesized using the Cu(I)-catalyzed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition (CuAAC) between an alkynyl-iminocyclitol and a set of commercial and synthetic azides. The derivatives obtained through parallel synthesis have been *in situ* assayed for their inhibitory activity towards  $\alpha$ -fucosidases, avoiding the tedious isolation/purification steps of the individual compounds. The new derivatives were selective inhibitors of  $\alpha$ -fucosidases in the nanomolar range, being the compounds containing the triazole moiety directly linked to C-2 of the pyrrolidine skeleton and incorporating an aromatic moiety in the triazole ring, the best of the serie.

In addition, novel polyhydroxylated pyrrolizidine derivatives have been synthesized using “click” reactions. Their inhibitory activities towards glycosidases have been studied, showing the effect of the configuration and type of substitution at C-6 on glycosidase inhibition. This approach has allowed the identification of a lead compound with interesting properties as  $\alpha$ -galactosidase inhibitor.

A library of 1,4-iminocyclitol derivatives containing the amine-phosphine function has been prepared starting from commercial carbohydrates. These compounds have been used as catalysts in the [3+2] cycloaddition between alkyl allenates and electron-deficient imines, affording 2,5-substituted-3-pyrrolines with a moderate enantioselectivity. The possibility of using the phosphine catalyst in both enantiomeric forms has allowed to obtain the corresponding enantiomeric 3-pyrrolines with similar yields, diastereo- and enantioselectivities.

Furthermore, a preliminary study concerning the application of phosphine and phosphite derived iminosugars as P,N ligands in Pd-allylic substitution reactions and P,O ligands in asymmetric Ir-hydrogenation of minimally functionalized olefins has been performed. The results obtained are promising, achieving excellent enantioselectivities for most of the substrates used.

Additionally, the asymmetric synthesis of bicyclic  $\delta$ -lactones has been achieved through a chiral isothioureia-catalyzed Michael-Michael-Lactonisation (MML) cascade reaction,

using enone-malonates and  $\alpha,\beta$ -unsaturated acid chlorides as substrates. The *in situ* ring-opening of the lactones thus obtained has afforded the corresponding stable 1,2,3,4-substituted cyclopentanes with complete stereointegrity.

Finally, novel anticancer FK866 analogues have been synthesized. These compounds incorporate one or two fluorine or chlorine atoms at the pyridine moiety in order to minimize the *in vivo* N-oxidation of the pyridine ring present in FK866 and improve its bioavailability. In addition, differently functionalized acyl groups have been attached to the piperidine nitrogen in order to increase the diversity and establish structure-activity relationships. The anticancer activity of the new compounds has been evaluated towards several pancreas cancer cell lines. Some fluorinated derivatives have showed higher antiproliferative activity and lower cytotoxicity than FK866.

**INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS**



## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Las glicosidasas son enzimas que catalizan la hidrólisis del enlace glicosídico de oligosacáridos y glicoconjugados, estando implicadas en una gran variedad de procesos biológicos vitales.<sup>2</sup> El estudio de estos procesos bioquímicos ha conducido a una comprensión más profunda del papel que juegan las glicosidasas en los organismos vivos,<sup>3</sup> y es la base para el descubrimiento de potenciales agentes terapéuticos.

Los inhibidores de glicosidasas, tanto naturales como sintéticos, han captado considerablemente la atención de la comunidad científica debido al papel que ejercen en el procesado de *N*-glicoproteínas, es decir, en su maduración, transporte y secreción, influyendo decisivamente en el reconocimiento célula-célula y virus-célula.<sup>4</sup> En base a este principio, los inhibidores de glicosidasas son fármacos potenciales contra enfermedades que afectan a la proliferación y diferenciación celular, como el cáncer, las infecciones virales, la diabetes o trastornos genéticos.<sup>5</sup> La mayoría de los inhibidores de glicosidasas derivan de carbohidratos donde el oxígeno endocíclico se ha sustituido por un grupo metileno o por diversos heteroátomos, siendo los iminoazúcares,<sup>6</sup> con nitrógeno endocíclico, el grupo más numeroso e importante a nivel biológico y terapéutico.

Dentro de esta temática, nuestro grupo de investigación ha desarrollado varias metodologías sintéticas encaminadas a la obtención de iminoazúcares de diferente configuración, que han mostrado actividad como inhibidores frente a diversas enzimas ( $\alpha$ -manosidasas,  $\beta$ -glucosidasas,  $\alpha$ -galactosidasas, y especialmente  $\alpha$ -fucosidasas).<sup>7</sup>

<sup>2</sup> Davies, G. J.; Gloster, T. M.; Henrissat, B. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2005**, *15*, 637.

<sup>3</sup> Rempel, B. P.; Withers, S. G. *Glycobiology* **2008**, *18*, 570.

<sup>4</sup> a) Asano, N. *Cell. Mol. Life Sci.* **2009**, *66*, 1479. b) Asano, N. *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R.

<sup>5</sup> a) Liang, P.-H.; Cheng, W.-C.; Lee, Y.-H.; Yu, H.-P.; Wu, Y.-T.; Lin, Y.-L.; Wong, C.-H. *ChemBiochem* **2006**, *7*, 165. b) Compain, P.; Martin, O. R.; Boucheron, C.; Godin, G.; Yu, L.; Ikeda, K.; Asano, N. *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1356.

<sup>6</sup> Revisiones y libros: a) Wardrop, D. J.; Waidyarachchi, S. L. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1431. b) Cardona, F.; Goti, A.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *10*, 1551. c) Compain, P.; Chagnault, V.; Martin, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 672. d) *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Compain, P., Martin, O. R., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**.

<sup>7</sup> Ejemplos representativos: a) Carmona, A. T.; Fuentes, J.; Robina, I.; Rodríguez-García, E.; Demange, R.; Vogel, P.; Winters, A. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3874. b) Moreno-Vargas, A. J.; Robina, I.; Demange, R.;

No obstante, dado que la mayoría de las enzimas presentan varias zonas de interacción con el sustrato y considerando que interacciones adicionales de tipo alostérico aumentan no sólo la actividad sino también la selectividad de los inhibidores, en esta Tesis Doctoral nos hemos planteado el desarrollo de un método rápido y eficaz para la búsqueda de nuevos inhibidores enzimáticos mediante la combinación de un iminoazúcar de configuración establecida (mimético del catión oxocarbenio) con diferentes grupos que favorezcan la interacción enzima-inhibidor mediante síntesis paralela y su evaluación *in situ*.

En esta Tesis Doctoral, la estrategia orientada a generar diversidad estructural (DOS, *Diversity Oriented Synthesis*), la hemos enfocado en primer lugar hacia la búsqueda de inhibidores de  $\alpha$ -fucosidasas, dada la importancia biológica de dicha enzima (ver capítulo 1), partiendo de pirrolidinas convenientemente funcionalizadas de configuración *L-fuco*. Asimismo, hemos extendido la búsqueda a otras enzimas utilizando esqueletos pirrolizidínicos funcionalizados.

Por otra parte, la experiencia del grupo en la química de los hidratos de carbono y, por tanto, en la preparación de compuestos enantioméricamente puros y altamente funcionalizados, ha motivado explorar una nueva aplicación de los iminoazúcares, que convenientemente derivatizados, han servido de base para generar una nueva familia de compuestos polifuncionales que pueden utilizarse como organocatalizadores o como ligandos para la síntesis de complejos organometálicos.

Adicionalmente, esta Tesis Doctoral incluye los resultados obtenidos durante la estancia predoctoral de la doctoranda en el grupo del Prof. Smith (Universidad de St. Andrews) en relación al estudio de reacciones enantioselectivas en cascada empleando isotiureas quirales.

---

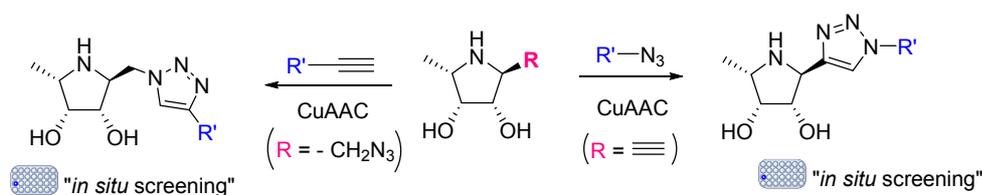
Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 1894. c) Moreno-Vargas, A. J.; Carmona, A. T.; Mora, F.; Vogel, P.; Robina, I. *Chem. Commun.* **2005**, 4949. d) Moreno-Clavijo, E.; Carmona, A. T.; Vera-Ayoso, Y.; Moreno-Vargas, A. J.; Bello, C.; Vogel, P.; Robina, I. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1192. e) Moreno-Clavijo, E.; Carmona, A. T.; Moreno-Vargas, A. J.; Molina, L.; Wright, D. W.; Davies, G. J.; Robina, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 7328.

Por último, dada la participación del grupo en un proyecto europeo dentro del 7º Programa Marco relacionado con el cáncer de páncreas, se incluyen los resultados obtenidos en relación a la búsqueda de nuevos compuestos con actividad antitumoral, que se han preparado durante el transcurso de la Tesis Doctoral.

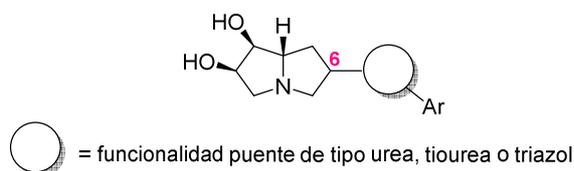
Los resultados obtenidos, donde se han abordado los **objetivos** anteriormente expuestos, se recogen en los siguientes capítulos:

1. Reacciones de tipo “click” en la búsqueda de iminoazúcares como inhibidores de glicosidasas.
2. Preparación y aplicaciones de fosfinas y fosfitos derivados de iminoazúcares en síntesis asimétrica.
3. Isotioureas quirales en reacciones en cascada.
4. Síntesis y evaluación biológica de nuevos análogos del antitumoral FK866.

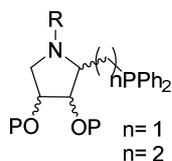
♦ En el primero de estos capítulos se abordará en primer lugar la síntesis de nuevos inhibidores de  $\alpha$ -fucosidasas. Se desarrollará una metodología para la evaluación biológica *in situ* de un conjunto de (pirrolidín-2-il)-triazoles preparados por síntesis paralela mediante reacciones tipo “click” (CuAAC) entre una alquínil/azidometil-pirrolidina de configuración *L-fuco* y una batería de azidas/alquinos comerciales y sintéticos. Esta metodología acelera el proceso de búsqueda de nuevos compuestos con propiedades inhibitoras significativas, evitando los procesos tediosos de aislamiento y purificación de cada compuesto individualmente. Asimismo se estudiará la selectividad de los mismos frente a diferentes glicosidasas comerciales.



En la segunda parte de este capítulo se describirá la preparación de nuevos derivados de pirrolizidinas hidroxiladas con diferente configuración en C-6 y diferentes tipos de funcionalidad puente (urea, tiourea, triazol) entre el anillo de pirrolizidina y el resto aromático presente en la molécula. Se llevará a cabo el estudio de la influencia de la configuración en C-6 así como del tipo de funcionalidad puente en la selectividad y en los valores de inhibición de glicosidasas. Esos estudios se encaminan hacia la elección del mejor cabeza de serie para su posterior diversificación mediante síntesis paralela y evaluación *in situ* (objetivo no abarcado en esta Tesis).



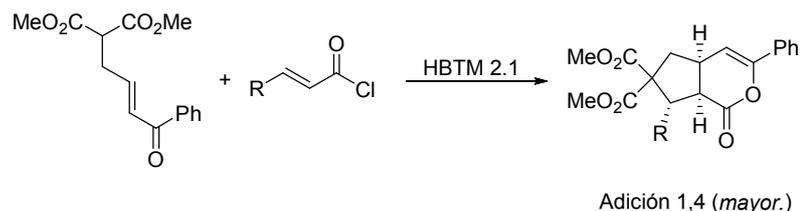
♦ En el segundo capítulo se abordará la preparación de una librería química de catalizadores pirrolidín-fosfina diferentemente sustituidos, con distintos espaciadores P/anillo pirrolidínico y distintas relaciones estereoisoméricas entre ellos, empleando azúcares como material de partida. La versatilidad de los carbohidratos permitirá preparar los correspondientes organocatalizadores enantioméricos.



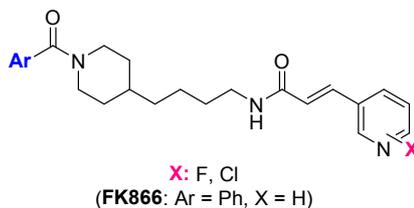
Adicionalmente, se estudiará la aplicación de estos nuevos compuestos como organocatalizadores nucleófilos en reacciones de cicloadición [3+2] entre alenoatos de alquilo e iminas deficientes en electrones.

Asimismo, algunas de las amino-fosfinas preparadas y sus fosfitos análogos estudiarán como ligandos hemilábiles en reacciones de sustitución alílica catalizada por Pd y de hidrogenación enantioselectiva de olefinas catalizada por Ir (colaboración Dra. Diéguez, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona).

◆ En el tercer capítulo, se estudiará una reacción en cascada Michael-Michael-Lactonización (MML) catalizada por isotioureas quirales, utilizando iones acilamonio  $\alpha,\beta$ -insaturados como intermedios y enona-malonatos como aceptores de Michael. Se evaluará la influencia de utilizar distintos cloruros de ácidos en el rendimiento, enantio-, regio- y diastereoselectividad de la reacción, así como en la estabilidad de la  $\delta$ -lactona formada.



◆ Finalmente, en el cuarto y último capítulo se llevará a cabo la preparación de una nueva familia de derivados del compuesto FK866, el cual presenta importantes propiedades antiproliferativas en varias líneas celulares cancerosas, incorporando en el anillo de piridina grupos atrectores de electrones (átomos de flúor y de cloro) y distintos grupos acilo en el átomo de nitrógeno piperidínico. Es de esperar que la presencia de grupos atrectores de electrones en el anillo de piridina minimice la oxidación *in vivo* del anillo piridínico, mejorando la biodisponibilidad de estos derivados en relación al compuesto FK866.



Adicionalmente, se evaluará la capacidad antiproliferativa de los nuevos derivados sintetizados en diversas líneas celulares de cáncer de páncreas mediante colaboraciones establecidas.

**CAPÍTULO 1**  
**REACCIONES DE TIPO “CLICK” EN LA BÚSQUEDA**  
**DE IMINOAZÚCARES COMO INHIBIDORES DE GLICOSIDASAS**



## **CAPÍTULO 1: Reacciones de tipo “click” en la búsqueda de iminoazúcares como inhibidores de glicosidasas**

### **1.1. INTRODUCCIÓN**

Los carbohidratos son moléculas polifuncionales que están presentes en todos los seres vivos y cuyas funciones biológicas presentan una gran importancia. Pueden adoptar estructuras complejas, desde monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos a polisacáridos, y diversidad de funciones, desde almacenamiento de energía hasta la función estructural de ciertos polisacáridos. Además, forman parte de los glicoconjugados, compuestos que están formados por un resto de oligosacárido unido a una proteína (glicoproteínas) o a un fragmento lipídico (glicolípidos). Los glicoconjugados presentes en la superficie celular y los ácidos nucleicos son los principales responsables de la transferencia de información entre las células. Actualmente es bien conocido que oligosacáridos complejos en forma de glicolípidos y glicoproteínas presentes en las membranas de las células, pueden mediar un gran número de diversas e importantes funciones biológicas, desempeñando un papel clave en la inflamación, respuesta inmunitaria, la metástasis y la fecundación, entre otros.

Este conocimiento surgió en la década de los 80, lo que dio lugar a la aparición de una nueva rama dentro de la ciencia denominada glicobiología. El término glicobiología se aplica al estudio de la estructura, síntesis, biosíntesis y función de los carbohidratos que forman parte de los seres vivos, y constituye una de las áreas científicas de más rápido desarrollo debido al papel fundamental que juegan estos derivados en la regulación de muchas funciones biológicas de gran trascendencia.

#### **1.1.1. Consideraciones generales sobre glicosidasas**

Las glicosidasas son enzimas que catalizan la hidrólisis del enlace *O*-glicosídico de oligosacáridos y glicoconjugados. Por ejemplo, enzimas como la amilasa, la maltasa y la

lactasa son las responsables, durante la digestión, de la degradación de polisacáridos y oligosacáridos a monosacáridos que pueden ser absorbidos por la sangre. Adicionalmente, desempeñan un papel fundamental en un gran número de procesos anabólicos y catabólicos, como la degradación de glicolípidos y la biosíntesis y procesamiento de las cadenas de oligosacáridos de las *N*-glicoproteínas.<sup>8</sup> En este contexto, las glicosidasas intervienen en los procesos de eliminación (“trimming”) de las unidades de azúcar. Además, junto con las glicosil transferasas y chaperonas,<sup>9</sup> participan en los procesos que controlan la conformación correcta de las glicoproteínas (procesos de “control de calidad”), de modo que solamente aquellas glicoproteínas que tengan una conformación adecuada serán secretadas al retículo endoplasmático y pasarán a formar parte de las paredes celulares.<sup>10</sup>

Estas enzimas, por tanto, se encuentran involucradas en un gran número de procesos biológicos vitales,<sup>11</sup> regulando los procesos de reconocimiento molecular entre los glicoconjugados de las superficies celulares e interviniendo de manera específica en la biosíntesis de los mismos y controlando.<sup>12</sup>

Dado que las glicosidasas catalizan el procesamiento y biosíntesis de las glicoproteínas, la inhibición de dichas enzimas puede tener un efecto importante en la conformación final de las mismas y, en consecuencia, en su maduración, transporte y secreción, alterando los procesos de reconocimiento célula-célula y virus-célula.<sup>13</sup> En base a este principio, los inhibidores de glicosidasas pueden ser fármacos potenciales frente a enfermedades que conllevan proliferación y diferenciación celular como el cáncer, infecciones virales, infecciones por hongos, diabetes o desórdenes genéticos.<sup>14</sup> Estas propiedades justifican que

---

<sup>8</sup> Wong, C.-H.; Ritter, K. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3508.

<sup>9</sup> Las chaperonas son un conjunto de proteínas que se encuentran en todas las células, cuya función consiste en ayudar al plegamiento correcto de las nuevas proteínas que se están biosintetizando. Las chaperonas no forman parte de la proteína funcional, sino que se unen a ella en los procesos de “control de calidad” de la misma.

<sup>10</sup> a) Roth, J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 285. b) Dwek, R. A.; Branza-Nichita, N.; Petrescu, A. J.; Negroiu, G.; Petrescu, S. M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4697.

<sup>11</sup> Davies, G. J.; Gloster, T. M.; Henrissat, B. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2005**, *15*, 637.

<sup>12</sup> a) Molnar, E. Prechl, J.; Isaak, A.; Erdei, A. *J. Mol. Recogn.* **2003**, *16*, 318. b) Bertozzi, C. R.; Dube, D. H. *Curr. Op. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 616.

<sup>13</sup> Asano, N. *Cell. Mol. Life Sci.* **2009**, *66*, 1479.

<sup>14</sup> a) Asano, N. *Glycobiology* **2003**, *102*, 93R. b) Liang, P. H.; Cheng, W. C.; Lee, Y. L.; Yu, H. P.; Wu, H. T.; Lin, Y. L.; Wong, C. H. *ChemBioChem* **2006**, *7*, 165. c) Compain, P.; Martin, O. R.; Boucheron, C.; Godin, G.;

el desarrollo y descubrimiento de nuevos inhibidores de glicosidasas haya experimentado un gran crecimiento en los últimos años.

Estas enzimas se pueden clasificar en dos grupos en base a su modo de acción. Por un lado, las *exoglicosidasas* atacan al extremo no reductor de un oligo- o polisacárido. Por otro lado, las *endoglicosidasas* actúan en una zona intermedia de la cadena sacarídica.

La hidrólisis enzimática del enlace glicosídico puede transcurrir según dos posibles mecanismos propuestos por Koshland<sup>15</sup> en 1953:

1. Hidrólisis con retención de la configuración en el carbono anomérico, llevada a cabo por las *enzimas de retención* (Esquema 1).
2. Hidrólisis del enlace glicosídico con inversión neta de la configuración, llevada a cabo por las denominadas *enzimas de inversión* (Esquema 2).

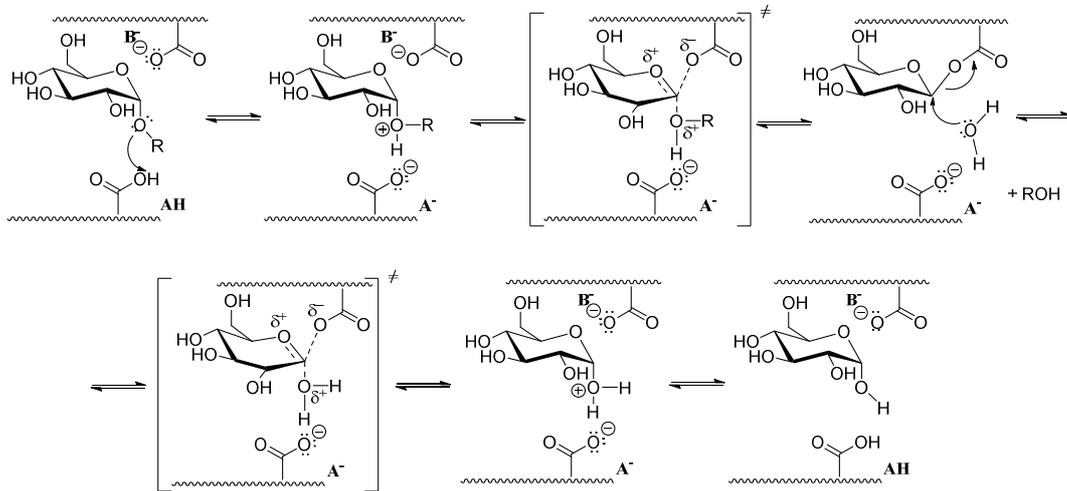
En ambos casos actúan en el sitio activo de la enzima dos grupos carboxílicos pertenecientes a determinados aminoácidos (glutámico o aspártico) de la secuencia proteica.

En el caso de las enzimas de retención (Esquema 1) se observa que un ácido carboxílico del sitio activo de la enzima (AH) protona al glicósido. A continuación, un grupo carboxilato (B') de dicha enzima ataca por la parte opuesta del anillo del azúcar, a través de un estado de transición de tipo oxocarbenio. De este modo se forma un intermedio donde el resto glicosídico queda unido covalentemente a la enzima, invirtiendo la configuración en el centro anomérico. Posteriormente, en el paso de hidrólisis, el ataque del agua por la cara opuesta rompe la unión covalente. La doble inversión conduce a una retención neta de la configuración.

---

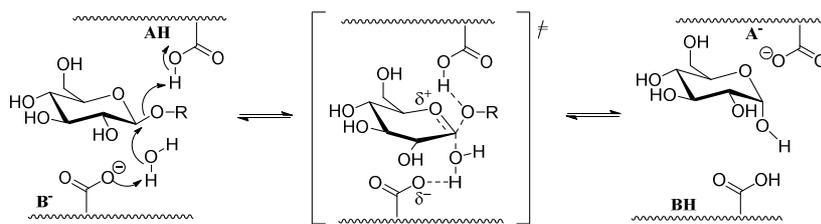
Yu, L.; Ikeda, K.; Asano, N. *ChemBioChem* **2006**, 7, 1356. d) Greimel, P.; Spreitz, J.; Stütz, A. E.; Wrodnigg, T. M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, 3, 513. e) Robina, I.; Moreno-Vargas, A. J.; Carmona, A. T.; Vogel, P. *Curr. Drug Metabol.* **2004**, 5, 329. f) Chapel, C.; Garcia, C.; Bartosch, B.; Roingard, P.; Zitzmann, N.; Cosset, F.-L.; Dubuisson, J.; Dwek, R. A.; Trepo, C.; Zoulim, F.; Durantel, D. *J. Gen. Virol.* **2007**, 88, 1133 (HCV). g) Norton, P. A.; Gu, P.; Block, T. M. *Iminosugars from Synthesis to Therapeutic Applications*; Compain, P.; Martin, O. R.; Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, **2007**; pp 209.

<sup>15</sup> Koshland, D. E. *Biol. Rev.* **1953**, 28, 416.



Esquema 1

En el caso de las enzimas de inversión se cree que el mecanismo procede mediante un solo proceso de inversión (Esquema 2) en el que una molécula de agua efectúa el desplazamiento directo en el centro anomérico.



Esquema 2

En ambas clases de enzimas, la hidrólisis transcurre a través de un estado de transición con un marcado carácter de ion oxocarbenio (Figura 1) y la máxima actividad enzimática

ocurre en una región de pH donde un grupo carboxilato está protonado, mientras que el otro está ionizado.<sup>16</sup>

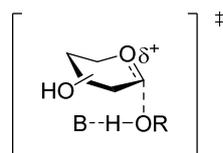


Figura 1

En el diseño de inhibidores de glicosidasas se consideran dos directrices generales: analogía estructural con el sustrato y/o semejanza con el ion oxocarbenio que se desarrolla en el estado de transición correspondiente al mecanismo de hidrólisis de un enlace glicosídico.<sup>17</sup> Intervienen en este segundo punto de manera decisiva la forma y la carga del inhibidor y la presencia de otros grupos que puedan favorecer interacciones adicionales entre la enzima y el inhibidor. Hay diversas interacciones estabilizantes entre una enzima y su correspondiente sustrato: interacciones electrostáticas, puentes de hidrógeno, interacciones de van der Waals y, dentro de estas últimas, las interacciones entre anillos aromáticos. La inhibición de glicosidasas mediante miméticos del estado de transición es una importante prueba mecánica de la hidrólisis enzimática y se utiliza para mejorar la búsqueda y optimización de nuevos inhibidores.

La mayor parte de los inhibidores de glicosidasas derivan de carbohidratos en los que el oxígeno piranósico o furanósico ha sido sustituido por un átomo de azufre (tioazúcares),<sup>18</sup> por un grupo metileno (carbazúcares)<sup>19</sup> o por un nitrógeno (iminoazúcares).<sup>20</sup> Este último

<sup>16</sup> Withers, S. G. *Pure Appl. Chem.* **1995**, 67, 1673.

<sup>17</sup> Heightman, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 750 y referencias incluidas.

<sup>18</sup> a) Bhat, R. G.; Kumar, N. S.; Pinto, B. M. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 1934. b) Mohan, S.; Pinto, B. M.; *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 1551. c) Robina, I.; Witzcak, W.; Vogel, P. *Curr. Org. Chem.* **2001**, 5, 1177. d) Robina, I.; Witzcak, W.; Vogel, P. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 471.

<sup>19</sup> Arjona, O.; Gómez, A. M.; López, J. C.; Plumet, J. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1919.

<sup>20</sup> a) *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Compain, P., Martin, O. R., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**. b) Stocker, B. L.; Dangerfield, E. M.; Win-Mason, A. L.; Haslett, G. W.; Timmer, M. S. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1615.

grupo es el más numeroso e importante y presenta un gran potencial tanto terapéutico como biológico.

### 1.1.2. Iminoazúcares como inhibidores de glicosidasas

Los iminoazúcares son análogos de monosacáridos en los que el oxígeno piranósico o furanósico ha sido sustituido por un átomo de nitrógeno. Este tipo de compuestos presentan un gran interés como inhibidores de glicosidasas<sup>21</sup> debido a que a pH fisiológico se encuentran *N*-protonados y, por tanto, imitan la configuración, forma y distribución de carga del catión oxocarbenio o del correspondiente estado de transición correspondiente a la hidrólisis enzimática del enlace *O*-glicosídico (Figura 2).<sup>22</sup> Este hecho hace que presenten gran afinidad por las glicosidasas, la cual aumenta al incrementarse la semejanza del iminoazúcar con el ion oxocarbenio o al estado de transición de la hidrólisis enzimática. Esta afinidad se determina en base a los valores de la constante de inhibición ( $K_i$ ), cuanto menor sea  $K_i$  mejor será el inhibidor (veéase Anexo I: Conceptos básicos de inhibición enzimática).

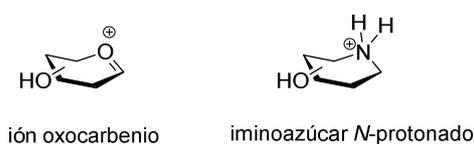


Figura 2

Dentro de los iminoazúcares, existe un gran número de compuestos que han presentado propiedades muy interesantes como inhibidores de glicosidasas. A ellos pertenecen, entre otros, las piperidinas (nojirimicina **1**, desoxinojirimicina **2**, isofagomina **3**), las pirrolidinas (DMDP **4**, LAB **5**), azepinas ( $\beta$ -D-homonojirimicina **6**), las indolizidinas (swansonina **7**,

<sup>21</sup> Arora, I.; Sharma, S. K.; Shaw, A. K. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 13014.

<sup>22</sup> a) Vasella, A.; Davies, G. J.; Bohm, M. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 619. b) Berti, P. J.; Tanaka, K. S. *Adv. Phys. Org. Chem.* **2002**, *37*, 239.

castanospermina **8**), las pirrolizidinas polihidroxiladas (casuarina **9**, australina **10**), las amidinas (**11**), los imidazoles (*gluco*-imidazol **12**) y las guanidinas (**13**) (Figura 3).<sup>23</sup>

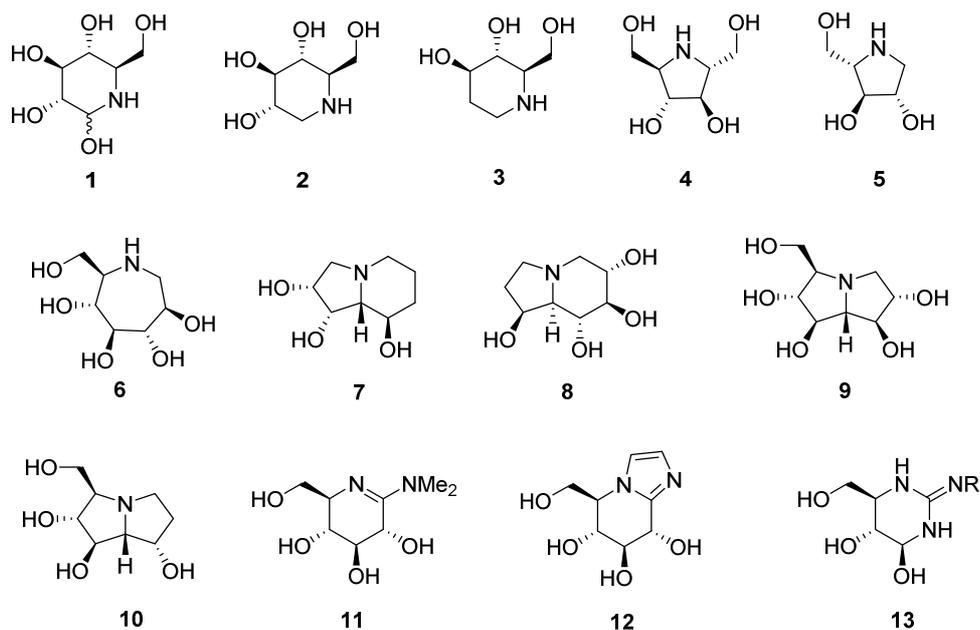


Figura 3

En 1996 se comercializó el primer medicamento basado en un iminoazúcar, denominado Glyset™ (Figura 4). Desde entonces, el desarrollo de nuevos miméticos en los que el oxígeno endocíclico se ha sustituido por un nitrógeno ha aumentado de forma considerable.<sup>24</sup> Muchos iminoazúcares han estado implicados en ensayos clínicos para el tratamiento de diabetes, cáncer, infecciones virales o enfermedades genéticas minoritarias, como pueden ser desórdenes de almacenamiento lisosomal (enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry,

<sup>23</sup> a) Stütz, A. E. *Iminosugars as Glycosidase inhibitors, Nojirimycin and Beyond*; Wiley-VCH: Weinheim, **1999**.

b) Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515 y referencias incluidas.

<sup>24</sup> *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Compain, P., Martin, O. R., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007.

etc...) o fibrosis quística.<sup>25</sup> Actualmente, existen diferentes medicamentos en el mercado que son inhibidores de diferentes glicosidasas y glicosiltransferasas. Por ejemplo, el **MIGLITOL** (conocido como Glyset® o Diastabol® o *N*-(2-hidroxiethyl)desoxinojirimicina) es un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasas intestinales que reduce los niveles de azúcar en la sangre en pacientes que padecen diabetes no insulino dependiente (Figura 4). Por otro lado, el **MIGLUSTAT** (conocido como Zavesca®, 1,5-butylimino-1,5-didesoxi-D-glucitol o *N*-butildesoxinojirimicina) es un inhibidor de la enzima glucosilceramida sintetasa, siendo ésta la enzima responsable de las primeras etapas de la síntesis de la mayoría de los glicoesfingolípidos. Este fármaco está indicado en el tratamiento oral de la enfermedad de Gaucher tipo 1 leve o moderada.

En 2016, se ha aprobado en Europa la comercialización del iminoazúcar **MIGALASTAT** (conocido como Galafold® o 1-desoxigalactonojirimicina) como fármaco en el tratamiento de la enfermedad de Fabry (Figura 4). Se trata de un inhibidor de  $\alpha$ -galactosidasas y se caracteriza por ser el primer fármaco que actúa como chaperona farmacológica de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A, defectuosa en esta enfermedad minoritaria. Paradójicamente, un inhibidor competitivo reversible de esta enzima, a concentraciones sub-inhedoras, mejora la actividad de la misma, actuando como moldes para su plegamiento y logrando que la enzima adopte la estructura terciaria adecuada para una correcta función, es decir, reparando la enzima. En estos casos, se dice que el inhibidor actuó como una *chaperona farmacológica*. Tras su reparación, el complejo enzima-inhibidor viaja hasta el lisosoma, donde se produce el intercambio en el sitio activo del inhibidor por el sustrato a hidrolizar, el glicoesfingolípido, llevando a cabo dicha hidrólisis y evitando su almacenamiento.

---

<sup>25</sup> Lysek, R.; Schütz, C.; Favre, S.; O'Sullivan, A. C.; Pillonel, C.; Krülle, T.; Jung, P. M. J.; Clotet-Codina, I.; Esté, J. A.; Vogel, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6255 y referencias contenidas.



Figura 4

Existen una gran cantidad de glicosidasas que pueden clasificarse atendiendo al tipo de enlace que hidrolizan ( $\alpha$  o  $\beta$ ) y del sustrato por el cual muestran afinidad. De entre todas las glicosidasas, se prestará una atención especial a tres grupos:  $\alpha$ -fucosidasas,  $\alpha$ -galactosidasas y  $\alpha$ -manosidasas.

Las  $\alpha$ -fucosidasas son exo-glicosidasas que catalizan la hidrólisis de las unidades terminales de  $\alpha$ -fucosa presentes en los oligosacáridos de la superficie celular, participando en una gran variedad de procesos biológicos. Al igual que otras glicosidasas, son capaces de catalizar las reacciones de glicosidación, por lo que pueden emplearse en la síntesis de glicanas fucosiladas.<sup>26</sup> La actividad anormal de estas enzimas está relacionada con el desarrollo de diversas enfermedades como la inflamación, el cáncer, la fibrosis quística y la fucosidosis.

$\alpha$ -Fucosidasas y cáncer: La actividad de las  $\alpha$ -fucosidasas puede ser un indicador de varios carcinomas. Se conoce que en ciertos tipos de cáncer, como el de mama, se produce una distribución aberrante de glicoproteínas *O*-fucosiladas, y que las mismas son responsables del crecimiento tumoral así como de la metástasis.<sup>27</sup> Por tanto, se puede afirmar que las  $\alpha$ -fucosidasas y las fucosiltransferasas son enzimas que tienen una relación directa con el cáncer. No obstante, la comprensión de estos procesos de crecimiento tumoral y metástasis mediados por estas enzimas aún requiere un estudio en mayor profundidad.

Estudios recientes también muestran una estrecha relación entre la actividad de esta enzima con la adhesión, crecimiento y patogenicidad de la bacteria *Helicobacter pylori*. Esta

<sup>26</sup> Osanjo, G.; Dion, M.; Drone, J.; Solleux, C.; Tran, V.; Rabiller, C.; Tellier, C. *Biochemistry* **2007**, *46*, 1022.

<sup>27</sup> a) Listinsky, J. J.; Siegal, G. P.; Listinsky, C. M. *Am. J. Transl. Res.* **2011**, *3*, 292. b) Listinsky, J. J., Siegal, G. P.; Listinsky, C. M. *Am. J. Clin. Pathol.* **1998**, *110*, 425.

bacteria utiliza el producto obtenido de la hidrólisis de los fucopiranosidos como fuente de energía y carbono,<sup>28</sup> por lo que inhibidores de  $\alpha$ -fucosidasas pueden ser fármacos potenciales en la prevención y tratamiento terapéutico de enfermedades relacionadas con el *H. pylori*, como el cáncer gástrico, la gastritis o úlceras duodenales.<sup>29</sup>

$\alpha$ -Fucosidasas y reproducción: Se ha demostrado que las  $\alpha$ -fucosidasas se encuentran presentes en las membranas de las células del espermatozoide de los mamíferos, facilitando el transporte del espermatozoide y las interacciones espermatozoide-óvulo, jugando un papel muy importante en los procesos de fecundación y reproducción.<sup>30</sup> Este hecho sugiere que sus inhibidores pueden presentar propiedades anticonceptivas<sup>31</sup> y mostrarse como herramientas importantes para el estudio del complejo proceso de fecundación, así como en el estudio de los mecanismos de esterilidad.

$\alpha$ -Fucosidasas y enfermedades de almacenamiento lisosomal (EAL): La fucosidosis es una enfermedad de almacenamiento lisosomal debido a la falta de actividad de la enzima  $\alpha$ -fucosidasa. En esta enfermedad, la acumulación anormal de glicoesfingolípidos que contienen *O*-fucósidos en diferentes órganos y tejidos provoca un deterioro progresivo del sistema psicomotor acompañado de angioqueratoma y un retraso en el crecimiento.<sup>32</sup> Debido a su escasa incidencia se encuentra dentro del grupo de “enfermedades raras”. A pesar del interés que ha despertado el uso de inhibidores como chaperonas farmacológicas, esta estrategia aún no ha sido abordada para el tratamiento de la fucosidosis.

Las  $\alpha$ -galactosidasas son exo-glicosidasas que se biosintetizan en el retículo endoplasmático (ER) y que catalizan la hidrólisis de las unidades terminales de galactosa en

<sup>28</sup> Nandakumar, M.; Hsu, Y.-L.; Lin, J. C.-Y.; Lo, C.; Lo, L.-C.; Lin, C.-H. *ChemBioChem* **2015**, *16*, 1555.

<sup>29</sup> a) Kato, A.; Okaki, T.; Ifuku, S.; Kasumi, S.; Hirokami, Y.; Iwaki, R.; Kamori, A.; Nakagawa, S.; Adachi, I.; Kiria, P. G.; Onomura, O.; Minato, D.; Sugimoto, K.; Matsuya, Y.; Toyooka, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6565. b) Liu, T. W.; Ho, C. W.; Huang, H. H.; Chang, S. M.; Papat, S. D.; Wang, Y. T.; Wu, M. S.; Chen, Y. J.; Lin, C. H.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 14581.

<sup>30</sup> Phopin, K.; Ninlamool, W.; Lowe-Krentz, L. J.; Douglass, E. W.; Taroni, J. N.; Bean, B. S. *Mol. Reprod. Dev.* **2013**, *80*, 273.

<sup>31</sup> a) Khunnsook, S.; Bean, B.; McGowan, S. R.; Alhadeff, J. A. *Biol. Reprod.* **2003**, *68*, 709. b) Khunnsook, S.; Alhadeff, J. A.; Bean, B. *Mol. Hum. Reprod.* **2002**, *8*, 221.

<sup>32</sup> Tu, Z.; Lin, Y. N.; Lin, C. H.; *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4459.

los polisacáridos, glicolípidos y glicoproteínas.<sup>33</sup> La falta de actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa lisosomal provoca la acumulación de globotriaosilceramida, glicosfingolípido que contiene un  $\alpha$ -galactopiranosido terminal, en diferentes órganos y tejidos,<sup>34</sup> fundamentalmente en las neuronas de los ganglios raquídeos. La acumulación anormal de este glicosfingolípido en el lisosoma celular provoca la enfermedad de Fabry. Este trastorno se encuentra dentro del grupo de las llamadas “enfermedades raras” y puede ocasionar insuficiencia renal, problemas cardíacos y cerebrovasculares y alteraciones en el sistema nervioso.<sup>35</sup>

El uso de inhibidores de  $\alpha$ -galactosidasas como chaperonas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad de Fabry se describió por primera vez en 1999 utilizando 1-desoxigalactonojirimicina (DGJ).<sup>36</sup> Como se ha comentado anteriormente, recientemente se ha aprobado la comercialización de este compuesto (Galafold®), siendo el primer fármaco para el tratamiento de la enfermedad de Fabry que actúa como chaperona farmacológica.

Las  $\alpha$ -manosidasas son enzimas que catalizan la hidrólisis de las unidades terminales de manosa en los glicoconjugados. Se pueden clasificar en dos grupos:  $\alpha$ -manosidasas I, son aquellas que se encuentran en el retículo endoplasmático y son las responsables del “trimming” inicial de las *N*-glicanas. Las  $\alpha$ -manosidasas II son aquellas que se encuentran en el aparato de Golgi y están involucradas en la biosíntesis de las *O*-glicoproteínas membranales.<sup>37</sup> Dado que las  $\alpha$ -manosidasas II son enzimas claves en los primeros estadios de la biosíntesis anómala de las *O*-glicoproteínas membranales en células tumorales,<sup>38</sup> la

---

<sup>33</sup> Guce, A. I.; Clark, N. E.; Salgado, E. N.; Ivanen, D. R.; Kulmiskaya, A. A.; Brumer, H.; Garman, S. C. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 3625.

<sup>34</sup> Motabar, O.; Sidransky, E.; Goldin, E.; Zheng, W. *Curr. Chem. Genom.* **2010**, *4*, 50.

<sup>35</sup> Cigna, D.; D’Anna, C.; Zizzo, C.; Francofonte, D.; Sorrentino, I.; Colomba, P.; Albeggiani, G.; Armini, A.; Bianchi, L.; Bini, L.; Duro, G. *Mol. BioSystems* **2013**, *9*, 1162.

<sup>36</sup> Fan, J.-Q.; Ishii, S.; Asano, N.; Suzuki, Y. *Nat. Med.* **1999**, *5*, 112.

<sup>37</sup> a) Poláková, M.; Stanton, R.; Wilson, I.B.H.; Holková, I.; Sesták, S.; Machová, E.; Jandová, Z.; Kóna, J. *Carbohydr. Res.* **2015**, *406*, 34. b) Zhong, W.; Kuntz, D. A.; Ember, B.; Singh, H.; Moremen, K. W.; Rose, D. R.; Boons, G.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8975.

<sup>38</sup> a) Goss, P. E.; Baker, M. A.; Carver, J. P.; Dennis, J. W. *Clin. Cancer Res.* **1995**, *1*, 935. b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 191.

inhibición específica de las mismas constituye una estrategia interesante para combatir los procesos cancerosos.<sup>39</sup>

---

<sup>39</sup> a) Poláková, M.; Stanton, R.; Wilson, I.B.H.; Holková, I.; Sesták, S.; Machová, E.; Jandová, Z.; Kóna, J. *Carbohydr. Res.* **2015**, *406*, 34. b) Zhong, W.; Kuntz, D. A.; Ember, B.; Singh, H.; Moremen, K. W.; Rose, D. R.; Boons, G.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8975.

## 1.2. ANTECEDENTES SOBRE INHIBIDORES DE GLICOSIDASAS

Muchos iminoazúcares son potentes inhibidores de glicosidasas y, por lo tanto, podrían usarse para combatir un gran número de enfermedades. Sin embargo, a menudo carecen de especificidad, ya que son activos frente a más de una enzima y poseen limitada permeabilidad celular, dos propiedades esenciales a la hora de postular a uno de estos inhibidores como un posible fármaco. Esto conlleva que el desarrollo de nuevos fármacos basados en iminoazúcares sea una tarea ardua.

En los últimos años se han realizado numerosos estudios encaminados a obtener inhibidores enzimáticos no sólo eficaces sino también selectivos.

### 1.2.1. Iminoazúcares con estructura pirrolidínica como inhibidores de $\alpha$ -fucosidasas

Dentro de la familia de los iminoazúcares, los derivados de pirrolidinas polihidroxiadas han mostrado importantes propiedades inhibitorias frente a  $\alpha$ -fucosidasas.

Las pirrolidinas **14-16** descritas por Defoin y cols.<sup>40</sup> que contienen un grupo metilo en C-5 con configuración *S* han presentado capacidad de inhibición frente a  $\alpha$ -fucosidasas en el rango nanomolar. En relación a estos derivados, Clapés y cols.<sup>41</sup> han publicado la evaluación biológica como inhibidores enzimáticos de las pirrolidinas **17** y **18**, que presentan una estructura similar a las anteriores, presentando valores de  $K_i$  en el mismo rango (Figura 5).

---

<sup>40</sup> (a) Chevrier, C.; Le Nouën, D.; Neuburger, M.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5363. (b) Defoin, A.; Tarnus, C.; Streith, J. *Synlett* **2000**, 1366.

<sup>41</sup> Calveras, J.; Egido-Gabás, M.; Gómez, L.; Casas, J.; Parella, T.; Joglar, J.; Bujons, J.; Clapés, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7310.

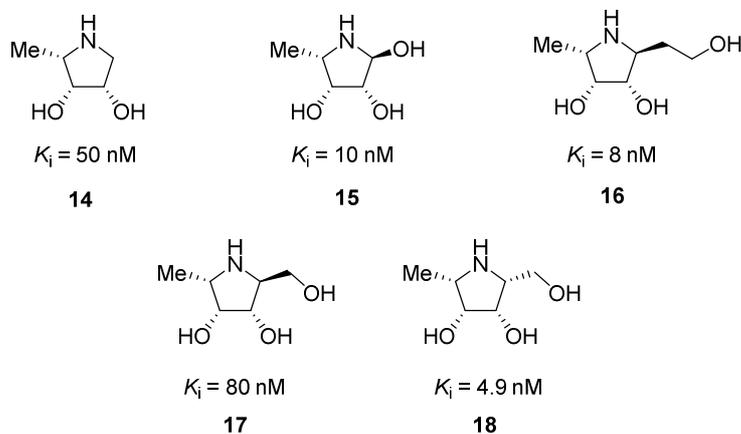


Figura 5

Se ha observado que modificaciones en la naturaleza o configuración del sustituyente en C-5 (compuestos **19-24**, Figura 6) originan una disminución en la inhibición de  $\alpha$ -fucosidasas, con valores de  $K_i$  en el rango micromolar.<sup>42</sup>

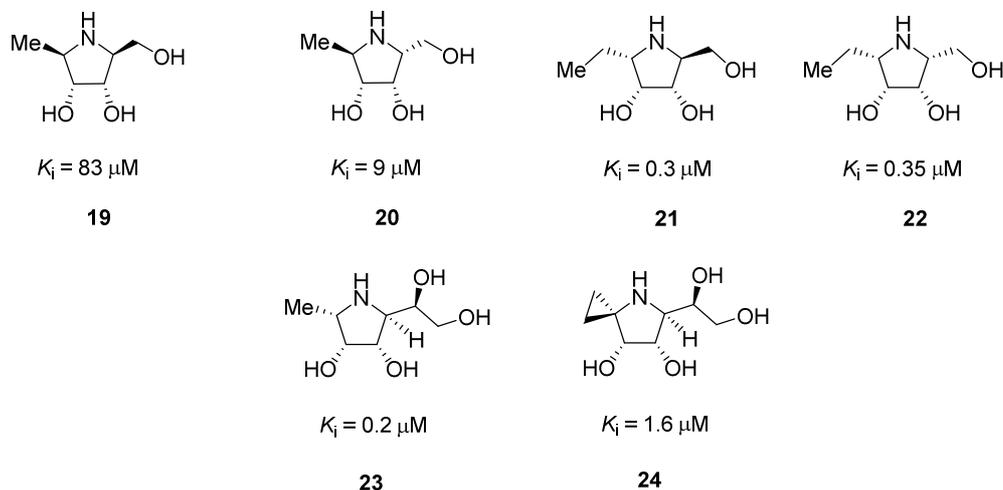


Figura 6

<sup>42</sup> (a) Wang, Y. F.; Dumas, D. P.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 403. (b) Palmer, A. M.; Jäger, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2547. (c) Sifferlen, T.; Defoin, A.; Streith, J.; LeNouen, D.; Tarnus, C.; Dosbaa, I.; Foglietti, M.-J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 971. (d) Behr, J.-B.; Pearson, M. S. M.; Bello, C.; Vogel, P.; Plantier-Royo, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1829.

Defoin y cols.<sup>43</sup> han descrito la preparación de una serie de pirrolidinas (**26-29**) que poseen un resto fosfonato en C-2 del anillo con configuración *S*. Estos nuevos derivados se prepararon a partir de la pirrolina **25**, la cual es un potente inhibidor de  $\alpha$ -fucosidasas (Figura 7).

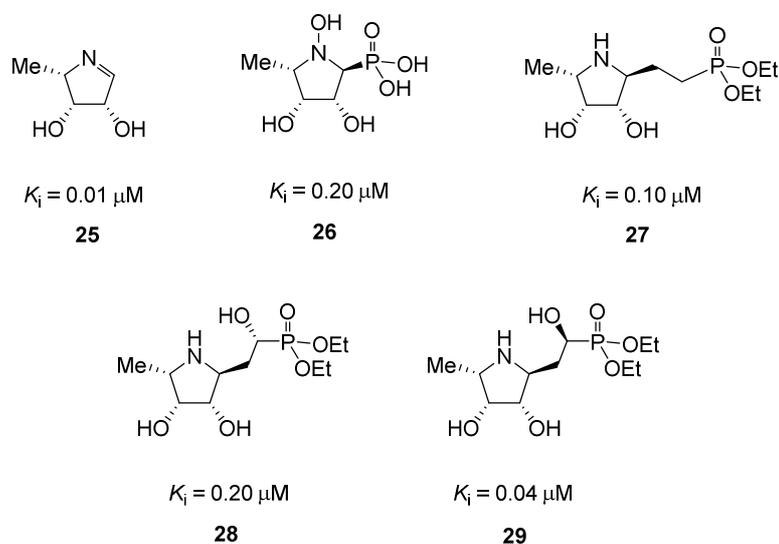


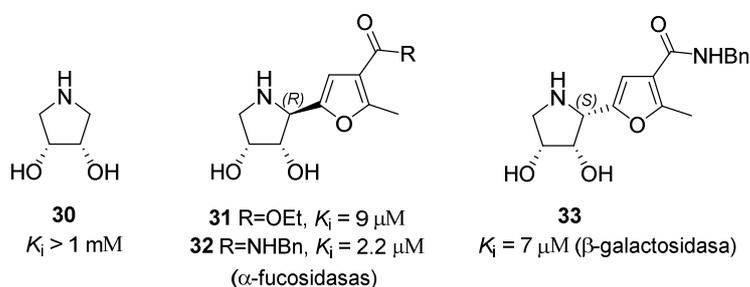
Figura 7

Estudios estructura-actividad han mostrado que la inserción de restos aromáticos y alifáticos en el iminoazúcar mejoran sus propiedades como inhibidores de glicosidasas debido a interacciones alostéricas/secundarias con la enzima. Los resultados obtenidos en nuestro grupo de investigación en relación con la búsqueda de inhibidores selectivos de  $\alpha$ -fucosidasas y  $\beta$ -galactosidasas apoyan esta observación.<sup>44</sup> Así, se ha observado<sup>44a</sup> que la incorporación de un anillo de furano en C-2 de la *meso*-pirrolidina **30** (inhibidor débil y no

<sup>43</sup> (a) Chevrier, C.; Le Nouën, D.; Neuburger, M.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5363. (b) Defoin, A.; Tarnus, C.; Streith, J. *Synlett* **2000**, 1366. c) Chevrier, C.; Le Nouën, D.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2384.

<sup>44</sup> a) Moreno-Vargas, A. J.; Robina, I.; Demange, R.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 1894. b) Robina, I.; Moreno-Vargas, A. J.; Fernández-Bolaños, J. G.; Fuentes, J.; Demange, R.; Vogel, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2555. c) Moreno-Vargas, A. J.; Demange, R.; Fuentes, J.; Robina, I.; Vogel, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2335.

selectivo) mejora notablemente las propiedades inhibitoras de este compuesto, dependiendo de la selectividad de la configuración del centro pseudo-anomérico C-2. Así, una configuración *R* en C-2 proporciona una inhibición específica frente a  $\alpha$ -fucosidasas de placenta humana (compuestos **31** y **32**) mientras que los epímeros en C-2 presentaron inhibición específica frente a diferentes  $\beta$ -galactosidasas (**33**) (Figura 8).



**Figura 8**

En nuestro grupo<sup>45</sup> se ha descrito también la síntesis de derivados que incorporan una cadena lateral amino(alquil)arilo (**35** y **36**) y que resultaron ser inhibidores selectivos de  $\alpha$ -fucosidasas en el rango submicromolar y nanomolar, respectivamente, mejorando los resultados obtenidos por la amina de partida **34**. Por otro lado, se observó que la incorporación de un resto bencimidazol contiguo al anillo pirrolidínico aumentaba también los valores de inhibición hasta el rango nanomolar (**37**) (Figura 9).

<sup>45</sup> a) Moreno-Vargas, A. J.; Carmona, A. T.; Mora, F.; Vogel, P.; Robina, I. *Chem. Commun.* **2005**, 4949. b) Moreno-Clavijo, E.; Carmona, A. T.; Vera-Ayoso, Y.; Moreno-Vargas, A. J.; Bello, C.; Vogel, P.; Robina, I. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1192.

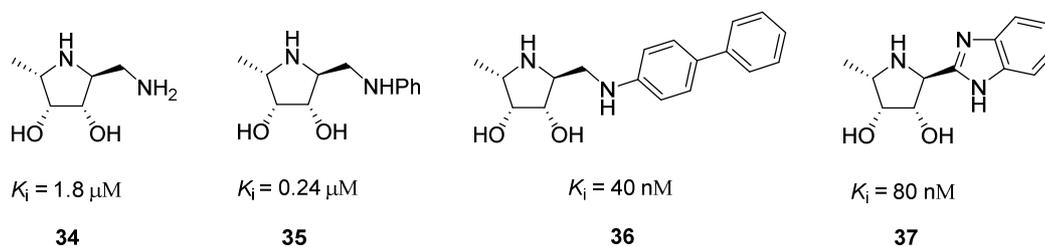


Figura 9

De manera similar, Behr y cols.<sup>46</sup> han publicado la síntesis de varias pirrolidinas polihidroxiladas que incorporan un grupo fenilo unido directamente (**38** y **39**) o a través de un espaciador (**40** y **41**) al iminoazúcar. Estos nuevos derivados presentaron una buena actividad inhibitora frente a  $\alpha$ -fucosidasas con valores de  $K_i$  en el rango nanomolar (Figura 10).

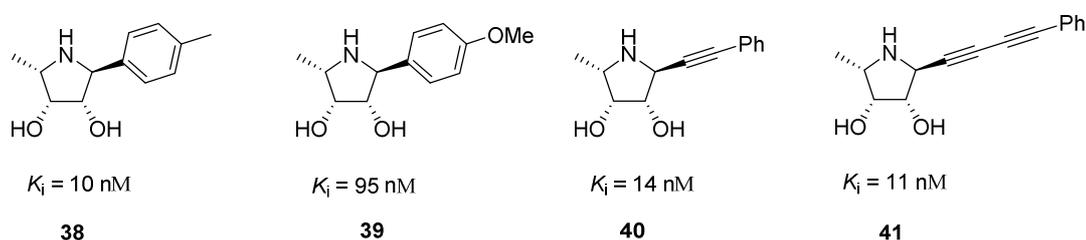


Figura 10

Los resultados obtenidos indican que la introducción de grupos aromáticos unidos al iminoazúcar potencia la afinidad del inhibidor por la enzima gracias al establecimiento de interacciones hidrofóbicas en el sitio activo de la misma y corroboran los resultados publicados hasta el momento. Además, el carácter lipofílico aportado por estos restos aromáticos podría facilitar la permeabilidad de estos inhibidores a través de las membranas, propiedad necesaria para llegar a ser un fármaco útil.

<sup>46</sup> a) Kotland, A.; Accadbeid, F.; Robeyns, K.; Behr, J.-B. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4049. b) Hottin, A.; Wright, D. W.; Davies, G. J.; Behr, J.-B. *ChemBioChem* **2015**, 16, 277.

Recientemente, estos autores<sup>47</sup> han descrito la síntesis de nuevos iminoazúcares que incorporan en su estructura una molécula de ferroceno. Estos nuevos derivados presentan una capacidad de inhibición frente a  $\alpha$ -fucosidasas en el rango submicromolar (**42-44**), mejorando considerablemente con la introducción de un anillo de triazol (**45**) (Figura 11). Algunos de estos compuestos también han sido estudiados como potenciales agentes anticáncer.

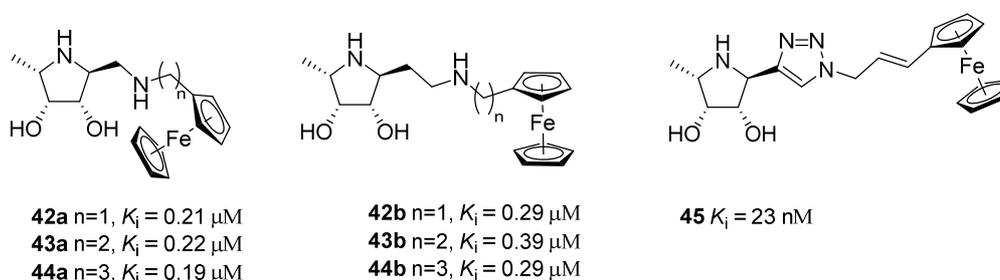


Figura 11

En relación a la capacidad de algunos inhibidores de  $\alpha$ -fucosidasa de actuar como agentes anticáncer, Clapés y cols.<sup>48</sup> han publicado la síntesis de la pirrolidina **46**, inhibidor de  $\alpha$ -fucosidasa ( $\text{IC}_{50} = 9 \text{ nM}$ ), que incorpora un grupo dodecilo en el átomo de nitrógeno pirrolidínico. A su vez, presenta propiedades antiproliferativas en varias líneas celulares de cáncer de estómago, colón, páncreas y mama (Figura 12).

<sup>47</sup> a) Hottin, A.; Dubar, F.; Steenackers, A.; Delannoy, P.; Biot, C.; Behr, J.-B. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5592. b) Hottin, A.; Wright, D. W.; Steenackers, A.; Delannoy, P.; Dubar, F.; Biot, C.; Davies, G. J.; Behr, J.-B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9526. c) Hottin, A.; Scandolera, A.; Duca, L.; Wright, D. W.; Davies, G. J.; Behr, J.-B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1546.

<sup>48</sup> Padró, M.; Castillo, J. A.; Gómez, L.; Joglar, J.; Clapés, P.; Bolós, C. *Glycoconj. J.* **2010**, *27*, 277.

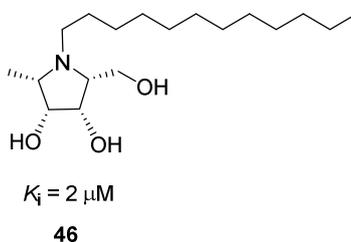


Figura 12

### 1.2.2. Iminoazúcares con estructura pirrolizidínica como inhibidores de glicosidasas

Las pirrolizidinas polihidroxiladas son iminoazúcares bicíclicos que han presentado un gran interés biológico como inhibidores de glicosidasas. Existe una gran variedad de pirrolizidinas de origen natural, entre las que destacamos la casuarina **9**, la australina **10**, la uniflorina **47** y las hiacintacinas  $A_1$  y  $A_2$  (**48** y **49**, respectivamente), que han sido objeto de estudio debido a las propiedades biológicas que presentan (Figura 13).

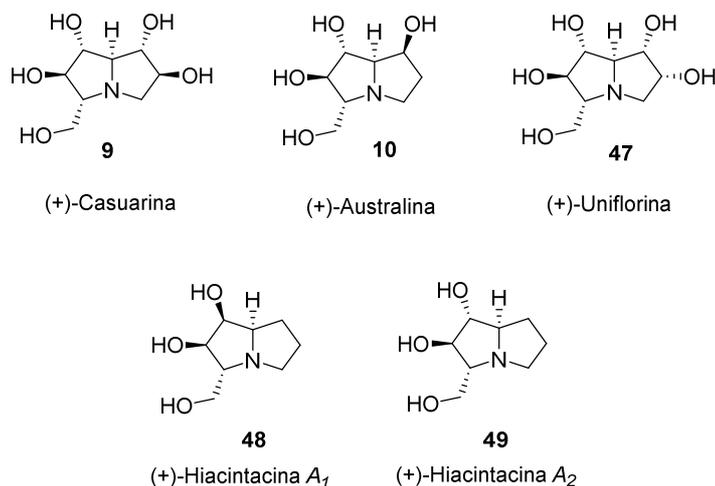


Figura 13

La casuarina **9** es un potente inhibidor de la enzima amiloglucosidasa de *Aspergillus niger* ( $IC_{50} = 0.7 \mu M$ <sup>49</sup>) pero no específico, presentando además, actividad inhibidora frente a  $\alpha$ - y  $\beta$ -glucosidasas.<sup>50</sup> La australina **10** se caracteriza por ser un potente inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa (*Aspergillus niger*,  $IC_{50} = 6 \mu M$ ) y de la amiloglucosidasa ( $IC_{50} = 37 \mu M$ ).<sup>51</sup> Por otro lado, la uniflorina **47** ha resultado ser inhibidor de maltasa de intestino de rata ( $IC_{50} = 120 \mu M$ ) y sucrosa ( $IC_{50} = 3.1 \mu M$ ).<sup>52</sup> La hiacintacina  $A_1$  **48** ha presentado propiedades inhibidoras frente a  $\alpha$ -fucosidasa de epidídimo de ratón ( $IC_{50} = 46 \mu M$ ), amiloglucosidasa de *A. niger* ( $IC_{50} = 25 \mu M$ ) y  $\beta$ -galactosidasa de intestino de rata ( $IC_{50} = 4.4 \mu M$ ). La inversión de la configuración de C-1 aumenta la selectividad de la hiacintacina  $A_2$  **49** con respecto a su análogo **48**, mejorando sus propiedades como inhibidor de la enzima amiloglucosidasa de *A. niger* ( $IC_{50} = 8.6 \mu M$ ).<sup>53</sup>

Aunque muchas de estas pirrolizidinas son potentes inhibidores de glicosidasas y algunas incluso han alcanzado la fase clínica, actualmente no hay ningún fármaco aprobado basado en ellas. Este hecho se debe entre otros factores a la falta de selectividad que presentan este tipo de iminoazúcares.<sup>54</sup> Por esta razón, muchos grupos de investigación<sup>55</sup> han descrito numerosas estrategias sintéticas para la preparación de pirrolizidinas polihidroxiladas

<sup>49</sup>  $IC_{50}$  es la concentración de un compuesto necesaria para reducir al 50% la actividad de una enzima.

<sup>50</sup> Carmona, A. T.; Whigtman, R. H.; Robina, I.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3066.

<sup>51</sup> Li, Y.-X.; Shimada, Y.; Sato, K.; Kato, A.; Zhang, W.; Jia, Y.-M.; Fleet, G. W. J.; Xiao, M.; Yu, C.-Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 716.

<sup>52</sup> Palanivel, A.; Dharuman, S.; Vankar, Y. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 1088.

<sup>53</sup> Asano, N.; Kuroi, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1.

<sup>54</sup> Lahiri, R.; Ansari, A. A.; Vankar, Y. D. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5102.

<sup>55</sup> a) Collin, W. F.; Fleet, G. W. J.; Haraldsoon, M. *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 105. b) Fairbanks, A. J.; Fleet, G. W. J.; Jones, A. H.; Bruce, I.; Al Daher, S.; Cenci di Bello, I.; Winchester, B. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 131. c) Ayad, T.; Génisson, Y.; Baltas, M.; Gorrichon, L. *Chem. Commun.* **2003**, 582. d) Carmona, A. T.; Whigtman, R. H.; Robina, I.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3066. e) Carmona, A. T.; Fuentes, J.; Vogel, P.; Robina, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 323. e) Cicchi, S.; Marradi, M.; Vogel, P.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *71*, 1614. f) Calveras, J.; Casas, J.; Parella, T.; Joglar, J.; Clapés, P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1661. g) Asano, N.; Kuroi, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1. h) Lahiri, R.; Reddy, Y. S.; Kulkarni, S. A.; Vankar, Y. D. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 23242. i) Zhang, W.; Sato, K.; Kato, A.; Jia, Y.-M.; Hu, X.-G.; Wilson, F. X.; Van Well, R.; Horne, G.; Fleet, G. W. J.; Nash, R. J.; Yu, C.-Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4414. j) Palanivel, A.; Dharuman, S.; Vankar, Y. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 1088.

relacionadas estructuralmente con las aisladas de fuentes naturales, modificando la configuración y número de los centros estereogénicos presentes en el anillo de pirrolizidina. A pesar del elevado número de trabajos publicados en este sentido, los estudios dirigidos a la incorporación de sustituyentes de distinta naturaleza en el anillo pirrolizidínico son más escasos.

Recientemente, Toyooka y cols.<sup>56</sup> han descrito la preparación de varias pirrolizidinas derivatizadas con cadenas alifáticas de distinta longitud en C-3 del anillo de pirrolizidina (**50-53**). El derivado **50** resultó ser un inhibidor selectivo frente a  $\alpha$ -fucosidasa ( $IC_{50}$ = 34  $\mu$ M), mientras que el resto de derivados sólo presentaron una débil inhibición frente a  $\beta$ -galactosidasa (49% - 50%) (Figura 14).

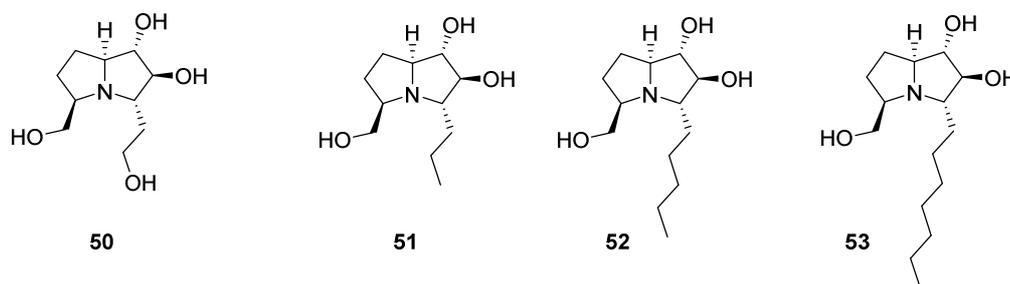


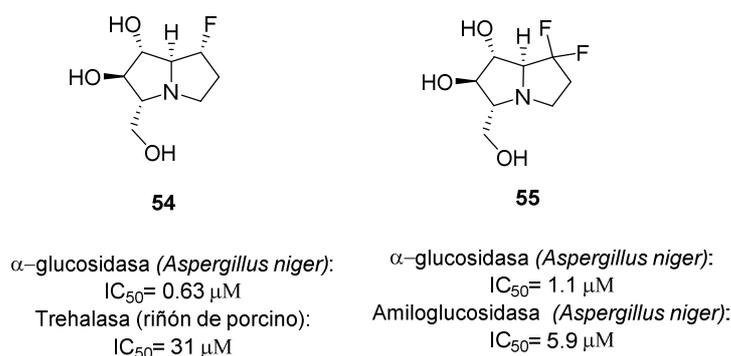
Figura 14

Simultáneamente, Fleet y cols.<sup>57</sup> han publicado la síntesis de las pirrolizidinas fluoradas **54** y **55** derivadas de la australina. El derivado monofluorado **54** resultó ser un inhibidor más potente de la enzima  $\alpha$ -glucosidasa de *A. niger* que la australina, mostrando un valor de  $IC_{50}$  de 0.63  $\mu$ M. También presentó una inhibición moderada frente a la enzima trehalasa ( $IC_{50}$  = 31  $\mu$ M). El derivado difluorado **55** resultó ser no sólo un potente inhibidor de la  $\alpha$ -

<sup>56</sup> Minehira, D.; Okada, T.; Iwaki, R.; Kato, A.; Adachi, I.; Toyooka, N. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 331.

<sup>57</sup> Li, Y.-X.; Shimada, Y.; Sato, K.; Kato, A.; Zhang, W.; Jia, Y.-M.; Fleet, G. W. J.; Xiao, M.; Yu, C.-Y. *Org.Lett.* **2015**, *17*, 716

glucosidasa de *A. niger* ( $IC_{50}$  = 1.1  $\mu$ M), sino también un buen inhibidor de la amilogucosidasa de *A. niger* ( $IC_{50}$  = 5.9  $\mu$ M) (Figura 15).



**Figura 15**

Por otro lado, los compuestos *ent*-**54** y *ent*-**55** no mostraron inhibición frente a ninguna de las enzimas ensayadas.

### 1.2.3. Evaluación biológica *in situ* en la búsqueda de inhibidores de glicosidasas

La importancia biológica y farmacológica que presentan los inhibidores de glicosidasas como posibles fármacos en el tratamiento de un amplio número de enfermedades ha impulsado la síntesis de un gran número de compuestos de interés en las últimas décadas. Sin embargo, la baja selectividad observada en ocasiones hace necesario identificar y sintetizar nuevos derivados aún más potentes y más específicos.

La síntesis de un gran número de compuestos necesaria para encontrar un “cabeza de serie” valioso es un proceso largo, costoso y tedioso debido al gran número de purificaciones que es necesario realizar. Es por ello, que en la actualidad, se tiende a desarrollar métodos de “*screening*” rápidos y altamente efectivos. Los procedimientos de evaluación biológica *in situ* se basan en la preparación de una librería química de nuevos derivados en una escala

pequeña que son directamente evaluados sin previa purificación. Generalmente, los nuevos derivados se preparan utilizando reacciones orgánicas eficaces que puedan llevarse a cabo en agua o en disolventes orgánicos miscibles con el agua.<sup>58</sup>

Actualmente, el uso de esta metodología en el descubrimiento de nuevos inhibidores de glicosidasas es relativamente reducido. Nuestro grupo de investigación ha descrito la formación de iminas derivadas de pirrolidinas hidroxiladas y su posterior evaluación biológica *in situ* como inhibidores de  $\alpha$ -manosidasas.<sup>59</sup> Se postuló que estas iminas podrían ser modelos de las correspondientes aminoalquilpirrolidinas, identificadas previamente como inhibidores selectivos de  $\alpha$ -manosidasas.<sup>60</sup> Así, el derivado **56** resultó ser un potente inhibidor de  $\alpha$ -manosidasa de guisantes de Jack y de almendra con valores de  $K_i$  de 7.4  $\mu$ M y 71  $\mu$ M, respectivamente (Figura 16).

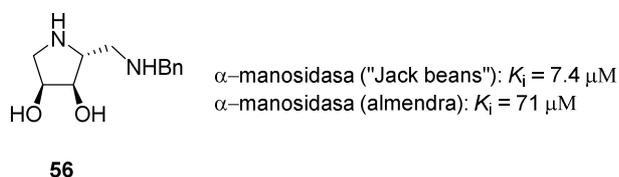


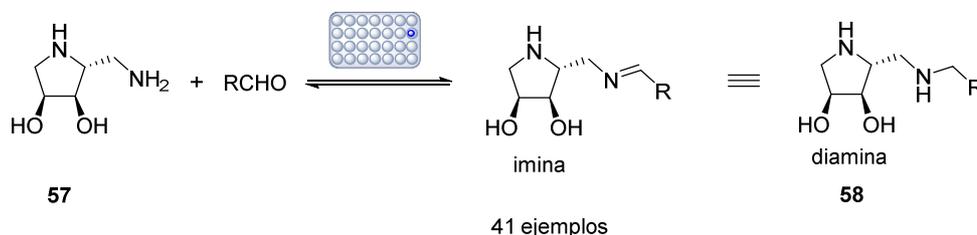
Figura 16

Basándose en los resultados obtenidos, se propuso la preparación de una librería química de iminas (análogas a la amina **56**) formadas por reacción de la diamina **57** con un banco de aldehídos comerciales y la posterior evaluación biológica *in situ* (Esquema 3). Este procedimiento permitió identificar de forma rápida y sencilla los mejores inhibidores de  $\alpha$ -manosidasas con estructura de imina, comprobándose que la capacidad inhibidora de éstas se correspondía con la de las correspondientes diaminas **58**.

<sup>58</sup> Brik, A.; Wu, C. Y.; Wong, C. H. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1446.

<sup>59</sup> Gerber-Lemaire, S.; Popowycz, F.; Rodríguez-García, E.; Carmona Asenjo, A. T.; Robina, I.; Vogel, P. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 466.

<sup>60</sup> Popowycz, F.; Gerber-Lemaire, S.; Demange, R.; Rodríguez-García, E.; Asenjo, A. T.; Robina, I.; Vogel, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2489.



Esquema 3

La mayoría de iminas preparadas resultaron ser mejores inhibidores de  $\alpha$ -manosidasas que la diamina de partida **57**. Los mejores resultados se obtuvieron para aquellas iminas preparadas a partir de aldehídos aromáticos derivados del benzaldehído. La imina **59** resultó ser el inhibidor más potente frente a  $\alpha$ -manosidasas de guisantes de Jack, presentando un valor de  $IC_{50}$  de 130  $\mu$ M y un  $K_i$  de 29.1  $\mu$ M. Una vez identificado el resto aromático que originaba los mejores valores de inhibición, se preparó la correspondiente diamina **60** que resultó ser un inhibidor más potente ( $K_i = 3.0 \mu$ M) que la imina precursora **59** (Figura 17).

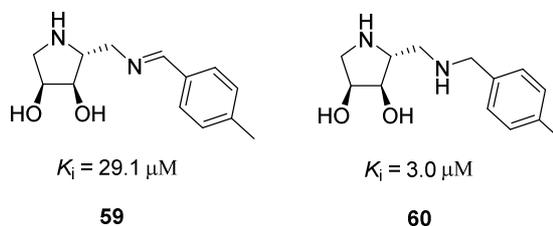
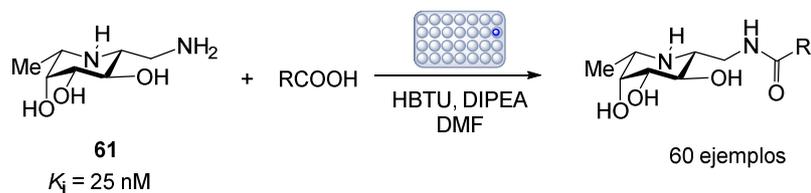


Figura 17

Wong y cols.<sup>61</sup> han descrito la preparación de una librería química de amidas derivadas de la fuconojimircina (FNJ) seguido de evaluación *in situ* frente a  $\alpha$ -fucosidasas. En este caso, el derivado **61** se hizo reaccionar con una batería de 60 ácidos carboxílicos en presencia de HBTU y DIPEA seguido de dilución y “screening” biológico sin purificación previa (Esquema 4).

<sup>61</sup> Wu, C.-Y.; Chang, C.-F.; Chen, J. S.-Y.; Wong, C.-H.; Lin, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4661.



Esquema 4

Analizando los resultados obtenidos en la evaluación biológica *in situ*, los autores concluyen que la enzima presenta una mayor afinidad por aquellos derivados que contienen un aglicón de tipo hidrofóbico. Además, la interacción es mayor con aquellos derivados que presentan un aglicón aromático en vez de uno de tipo alquílico o parcialmente alquílico. De este modo, los compuestos **62** y **63** fueron los más potentes y selectivos de la serie, presentando valores de inhibición en el rango nanomolar (Figura 18).

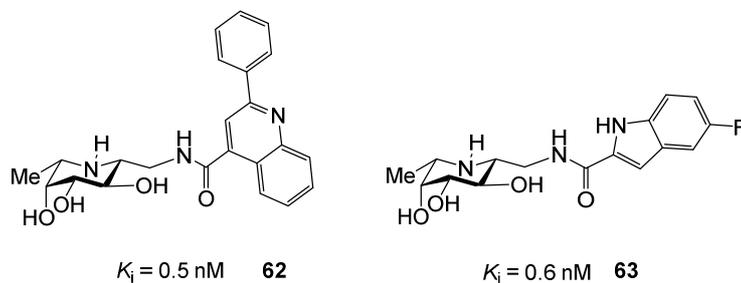
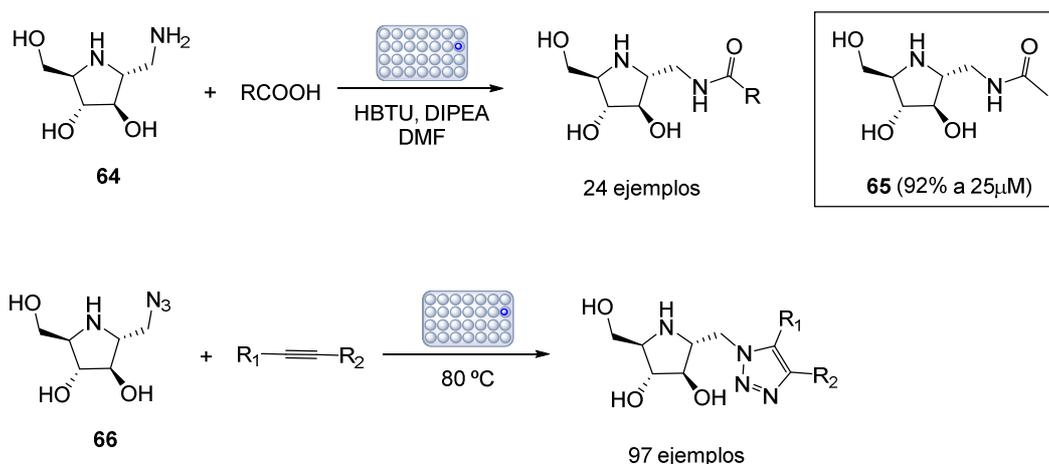


Figura 18

De manera similar, estos autores<sup>62</sup> publicaron la preparación de una librería química de iminociclitolos con estructura de pirrolidina seguida de evaluación biológica *in situ* como inhibidores de la enzima *N*-acetil- $\beta$ -hexosaminidasa, la cual juega un papel importante en el

<sup>62</sup> Liu, J.; Numa, M. M. D.; Liu, H.; Huang, S.-J.; Sears, P.; Shikhman, A. R.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6273.

desarrollo de la osteoartritis. Con el objetivo de estudiar el efecto de distintos sustituyentes en C-1 del anillo de pirrolidina, los autores describieron la preparación de dos librerías químicas de derivados tipo amida y triazol. Por un lado, la amina **64** se hizo reaccionar con una batería de 24 ácidos carboxílicos en condiciones acoplantes, mediante el uso de HBTU y DIPEA, seguido de dilución y “screening” biológico sin purificación. El compuesto **65** resultó ser el mejor inhibidor frente a *N*-acetil- $\beta$ -hexosaminidasa humana, presentando un porcentaje de inhibición del 92% a 25 $\mu$ M. Por otro lado, se hizo reaccionar la azida **66** con una batería de 97 alquinos calentando a 80 °C, obteniéndose mezclas de triazoles regioisómeros 1,4- y 1,5-, no obteniéndose ningún resultado que mejorara el obtenido para el compuesto **65** (Esquema 5).

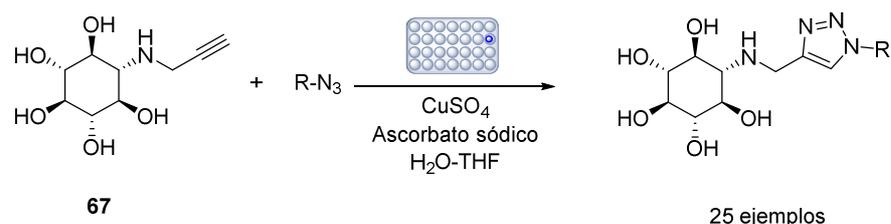


Esquema 5

Más recientemente, Díaz y cols.<sup>63</sup> han utilizado el procedimiento de evaluación *in situ* de una librería de nuevos aminociclitolos que incorporan un grupo triazol para identificar de forma rápida y sencilla potentes inhibidores de la enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasa. En este caso, el *N*-(2-propinil)aminociclitol **67** se hizo reaccionar con una batería de 25 azidas mediante

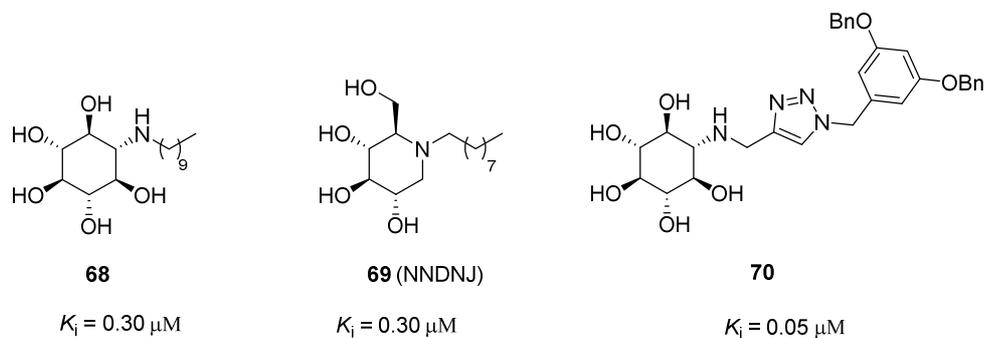
<sup>63</sup> Díaz, L.; Casas, J.; Bujons, J.; Llebaria, A.; Delgado, A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2069.

reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen catalizadas por Cu(I) (CuAAC) en una mezcla H<sub>2</sub>O-THF como disolvente (Esquema 6).



**Esquema 6**

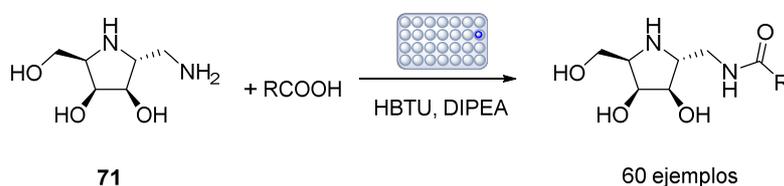
Aquellos derivados que presentaron un IC<sub>50</sub> menor a 3.5 μM fueron preparados a mayor escala y evaluados biológicamente de forma individual. El derivado que resultó ser mejor inhibidor de la β-glucocerebrosidasa fue el compuesto **70** (*K<sub>i</sub>* de 0.05 μM, Figura 19). Estos resultados muestran que el compuesto **70** es un inhibidor más potente de dicha enzima que los compuestos usados de referencia (**68**, **69**), postulándose como chaperona farmacológica en la enfermedad de Gaucher.<sup>64</sup>



**Figura 19**

<sup>64</sup> La enfermedad de Gaucher es un trastorno de almacenamiento lisosomal debido a la falta de actividad de la enzima glucocerebrosidasa, lo que provoca la acumulación anormal del esfingolípido glucosilceramida en los lisosomas, afectando al correcto funcionamiento de determinados órganos (por ejemplo, bazo e hígado), acompañado de lesiones óseas.

Recientemente, Cheng y cols.<sup>65</sup> han publicado la preparación y posterior evaluación biológica *in situ* frente a  $\alpha$ -galactosidasa de una librería química de pirrolidin-amidas con el objetivo de encontrar potentes inhibidores que puedan actuar como chaperonas farmacológicas para la enfermedad de Fabry. En este caso, la aminometil pirrolidina **71** se hizo reaccionar con una batería de 60 ácidos carboxílicos en condiciones acoplantes (Esquema 7).



**Esquema 7**

Los resultados obtenidos en la evaluación biológica muestran la existencia de cinco derivados cuyo porcentaje de inhibición frente a  $\alpha$ -galactosidasa supera el 60% a 20  $\mu\text{M}$ . Estos cinco derivados fueron preparados a mayor escala y evaluados biológicamente de forma individual a diferentes pH (4.6 y 7.0). Los derivados que resultaron ser mejores inhibidores de  $\alpha$ -galactosidasa fueron los compuestos **74** y **75** (Figura 20).

Aunque los resultados obtenidos en términos de  $\text{IC}_{50}$  para estos compuestos no mejoraron los obtenidos para los compuestos de referencia **72**<sup>66</sup> (desoxigalactonojirimicina, DGJ) y **73**<sup>67</sup> (1,4-didesoxi-1,4-imino-L-alitol, DIA), se estudió la actividad como chaperonas farmacológicas en linfocitos de pacientes con enfermedad de Fabry. El compuesto **74** resultó ser un buen candidato a chaperona farmacológica frente a linfocitos N215S, siendo cuatro

<sup>65</sup> Cheng, W.-C.; Wang, J.-H.; Yun, W.-Y.; Li, H.-Y.; Hu, J.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 126, 1.

<sup>66</sup> a) Yu, Y.; Mena-Barragan, T.; Higaki, K.; Johnson, J. L.; Drury, J. E.; Lieberman, R. L.; Nakasone, N.; Ninomiya, H.; Tsukimura, T.; Sakuraba, H.; Suzuki, Y.; Nanba, E.; Mellet, C. O.; García Fernández, J. M.; Ohno, K. *ACS Chem. Biol.* **2014**, 9, 1460. b) Asano, N.; Ishii, S.; Kizu, H.; Ikeda, K.; Yasuda, K.; Kato, A.; Martín, O. R.; Fan, J.-Q. *Eur. J. Biochem.* **2000**, 267, 4179.

<sup>67</sup> Kato, A.; Yamashita, Y.; Nakagawa, S.; Koike, Y.; Adachi, I.; Hollinshead, J.; Nash, R. J.; Ikeda, K.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 3790.

veces más potente que el compuesto de referencia **72** y trece veces más potente que el compuesto **73**.

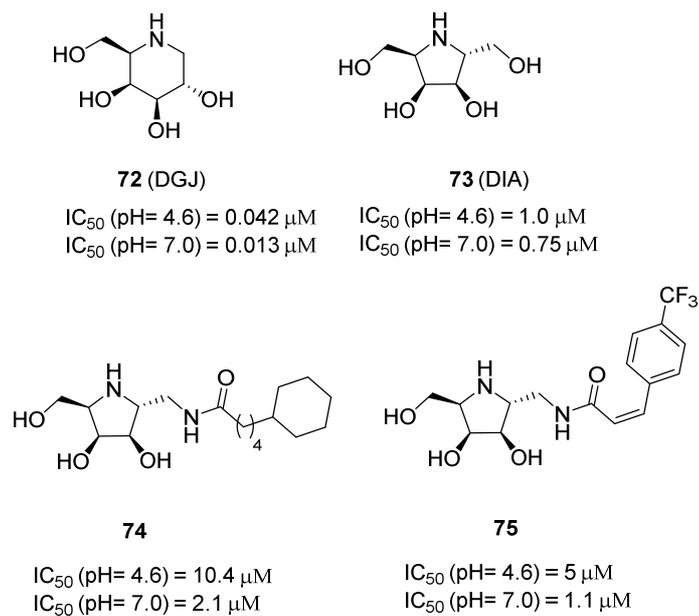


Figura 20

### 1.3. OBJETIVOS

El trabajo desarrollado en este capítulo ha tenido como objetivos principales:

- Síntesis de una librería química de nuevos (pirrolidín-2-il)-triazoles mediante reacción CuAAC, entre una *L-fuco*-alquínil o azidometilpirrolidina y una batería de azidas/alquinos seguido de evaluación biológica *in situ* como inhibidores de  $\alpha$ -fucosidasas. El objetivo de esta aproximación es identificar de manera rápida los mejores inhibidores entre los preparados, sin aislar ni purificar cada compuesto individualmente.
- Síntesis de una familia de nuevos derivados de pirrolizidinas hidroxiladas que incorporan un resto aromático unido al anillo del iminoazúcar mediante un enlace de tipo urea, tiourea o triazol y evaluación biológica de sus propiedades como inhibidores de glicosidasas. Este estudio preliminar tiene como objetivo identificar cabezas de serie adecuados para la búsqueda de nuevos inhibidores selectivos de glicosidasas.

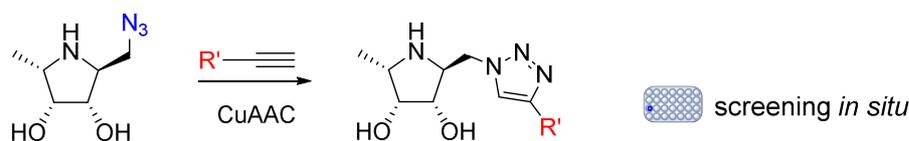
## 1.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1.4.1. Química “click” y evaluación *in situ* como método eficaz para el descubrimiento de nuevos inhibidores de glicosidasas<sup>68</sup>

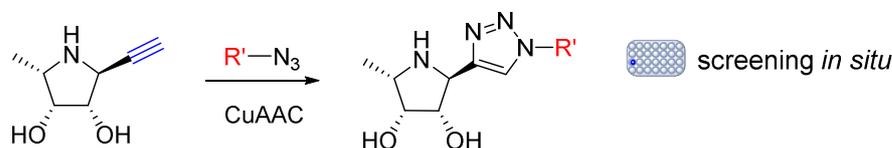
En este apartado se expone la síntesis de nuevos (pirrolidín-2-il)triazoles y la evaluación biológica *in situ* de sus propiedades como inhibidores de  $\alpha$ -fucosidasas. Estos compuestos se prepararán usando la CuAAC como reacción “click” (véase Anexo II: Consideraciones generales sobre química “click”), la cual resulta ser una herramienta eficiente en la rápida generación de librerías químicas de conjugados, lo que es de gran interés para el establecimiento de relaciones estructura-actividad (SAR).

Para la síntesis de estos compuestos se han planteado dos estrategias (Esquema 8): (1) CuAAC entre un azidometil-iminoazúcar y alquinos terminales y (2) CuAAC entre un alquínil-iminoazúcar y azidas comerciales o sintéticas. Ambas estrategias conducen a dos (pirrolidín-2-il)triazoles distintos, que presentan una distancia diferente entre el anillo de pirrolidina y el anillo de triazol. La posterior evaluación biológica permitirá estudiar la influencia de esta modificación estructural sobre los valores de inhibición enzimática.

#### Estrategia (1):



#### Estrategia (2):



Esquema 8

<sup>68</sup> Elías-Rodríguez, P.; Moreno-Clavijo, E.; Carmona, A. T.; Moreno-Vargas, A. J.; Robina, I. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5898.

Con el objetivo de elegir la estrategia sintética más adecuada se ha realizado un análisis preliminar de las propiedades inhibitoras frente a  $\alpha$ -fucosidasa de riñón de bovino de dos compuestos modelos preparados de manera convencional (**76** y **77**) (Figura 21).

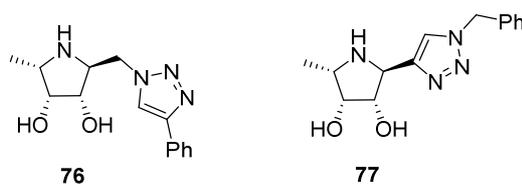
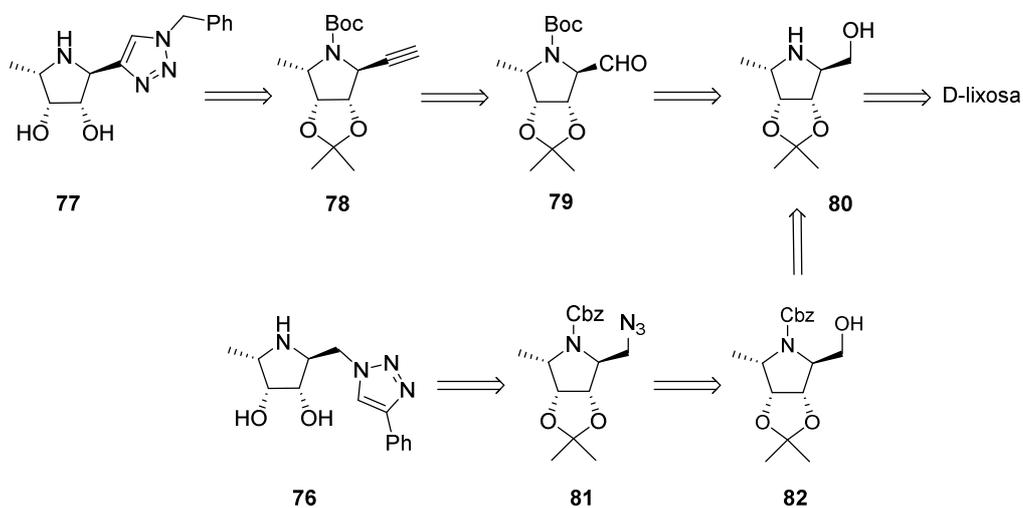


Figura 21

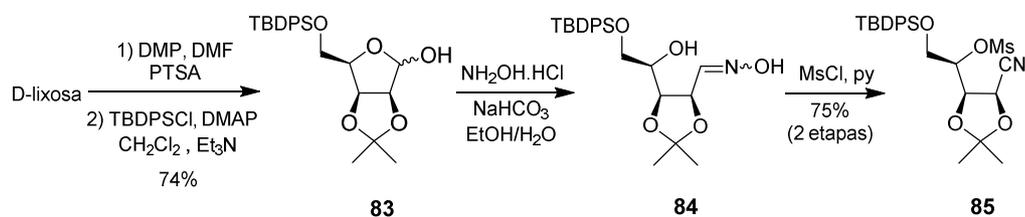
La síntesis de los nuevos derivados de pirrolidina se ha llevado a cabo partiendo de D-lixosa como material de partida y fuente de quiralidad. De manera genérica, el análisis retrosintético correspondiente se ilustra en el Esquema 9.



Esquema 9

Por un lado, el imino-*C*-triazol **77** se ha preparado a partir del alquino **78**, mientras que el derivado **76** se ha sintetizado a partir de la azidometil-pirrolidina **81**. Ambos compuestos

tienen como precursor el alcohol **80** cuya síntesis se llevó a cabo a partir de D-lixosa siguiendo un procedimiento descrito por Behr y cols.<sup>69</sup> Así, la acetonación de D-lixosa con 2,2-dimetoxipropano y una cantidad catalítica de PTSA, seguido de tratamiento con cloruro de *tert*-butildifenilsililo originó el lactol protegido **83**.<sup>70</sup> La posterior reacción con hidrocloreuro de hidroxilamina en medio básico originó la mezcla de oximas **84**, las cuales se someten a un proceso de deshidratación/mesilación para originar el 4-*O*-metanosulfonilnitrilo **85** con un rendimiento del 75% en dos etapas (Esquema 10).

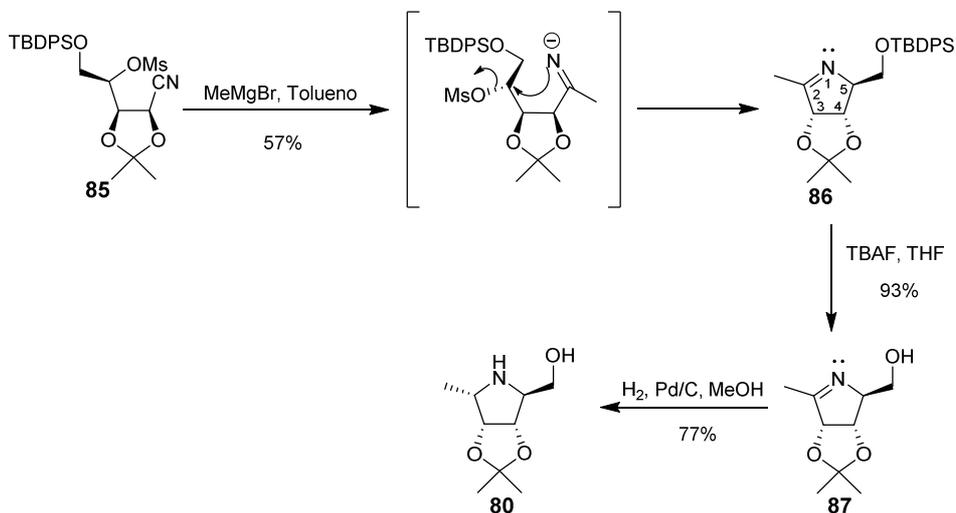


Esquema 10

La adición nucleófila del reactivo organometálico MeMgBr sobre el compuesto **85** seguida de ciclación por desplazamiento nucleofílico intramolecular  $S_N2$  del grupo mesilato, con la correspondiente inversión de la configuración de C-5, origina la pirrolina **86**. La estructura de **86** quedó confirmada mediante  $^1\text{H}$  RMN ( $\delta$  2.15,  $\text{CH}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\delta$  174.9, C-2 y  $\delta$  17.0,  $\text{CH}_3$ ), IR ( $\nu$  1650, C=N) y HRMS. El tratamiento de la pirrolina **86** con TBAF/THF originó el derivado 5-hidroximetílico **87**, que tras hidrogenación (200 psi) en presencia de Pd-C (10%) originó el alcohol **80** como único producto con un rendimiento del 77%. La hidrogenación a alta presión mejora el rendimiento y disminuye el tiempo de reacción con respecto a una hidrogenación convencional a presión atmosférica (Esquema 11).

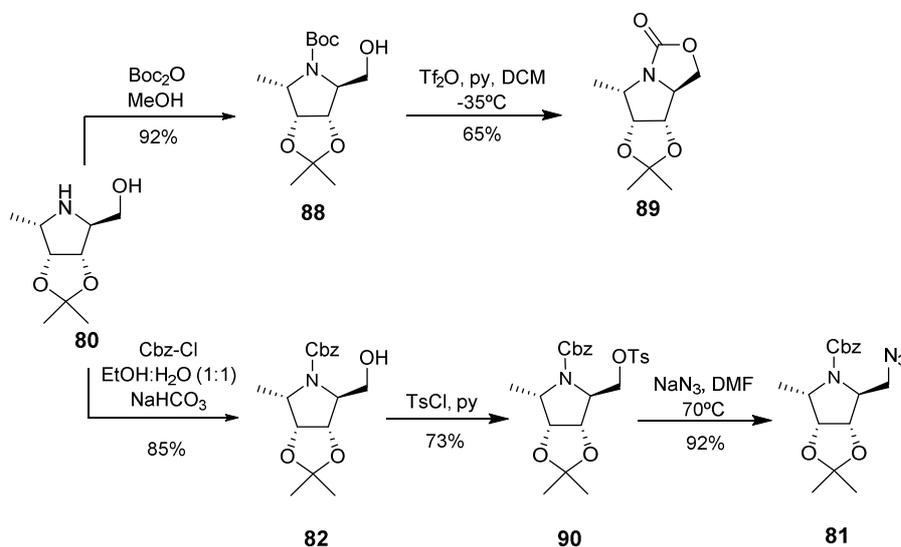
<sup>69</sup> Behr, J. B.; Kalla, A.; Harakat, D.; Plantier-Royon, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3612.

<sup>70</sup> Cheng, X.; Khan, N.; Mooto, D. R.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2544.



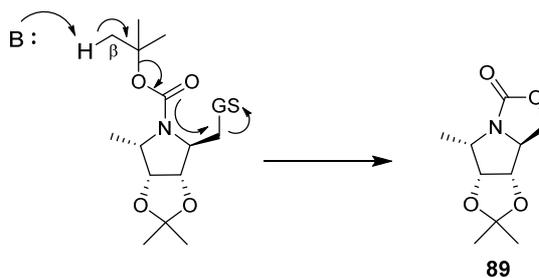
Esquema 11

Con el objetivo de introducir el grupo azido en C-1' de la pirrolidina **80**, se realizaron varios ensayos. En primer lugar, se llevó a cabo la *N*-protección de **80** con Boc<sub>2</sub>O obteniéndose **88**. La tosilación y mesilación del derivado **88** originó mezclas complejas, mientras que el tratamiento con anhídrido trifílico originó el carbamato cíclico **89**. La estructura de **89** se confirmó en el espectro de <sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-RMN por la desaparición de las señales correspondientes al grupo <sup>t</sup>Bu y en su espectro HRMS. Finalmente, la *N*-protección del compuesto **80** con cloruro de benciloxycarbonilo, seguida de tosilación y posterior desplazamiento con azida sódica originó la correspondiente azidometil-pirrolidina **81** con un rendimiento excelente (Esquema 12).



Esquema 12

La obtención del carbamato cíclico **89** puede explicarse teniendo en cuenta que en medio ligeramente básico se produce la abstracción de un  $H_{\beta}$  con respecto al átomo de oxígeno del grupo protector y posterior desplazamiento del grupo saliente en C-1', según se propone en la bibliografía<sup>71</sup> (Esquema 13).

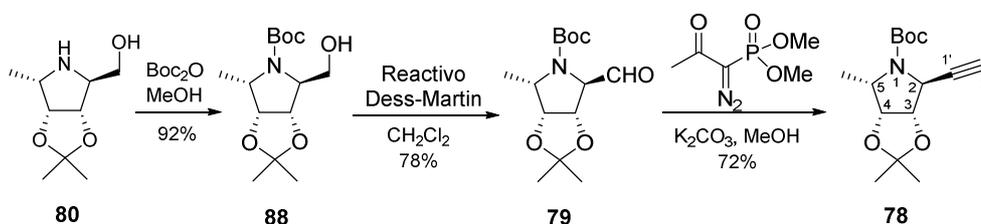


Esquema 13

La *N*-protección del alcohol **80** con  $\text{Boc}_2\text{O}$  seguida de oxidación de Dess-Martin originó el carbaldehído **79** con buen rendimiento (78%). La 2-etinil-pirrolidina protegida **78** se

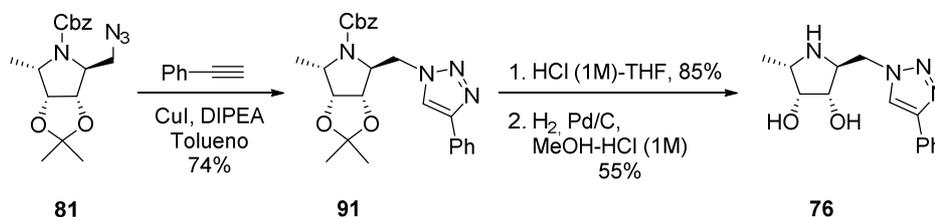
<sup>71</sup> Agami, C.; Couty, F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2701.

obtuvo mediante reacción del aldehído **79** con el reactivo de Bestmann-Ohira (1-(dialzo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo) y  $K_2CO_3$  en MeOH, con un rendimiento del 72%. La estructura del compuesto **78** quedó confirmada mediante  $^1H$ -RMN por la desaparición de la señal a 9.58 ppm correspondiente al grupo CHO y por la aparición de la señal a 2.28 ppm correspondiente al protón acetilénico. De igual forma, en el espectro de  $^{13}C$ -RMN se observa la desaparición de la señal a 198.0 ppm correspondiente al grupo CHO y la aparición de las señales a 80.6 (C-1') y 72.5 (C-2') ppm (Esquema 14).



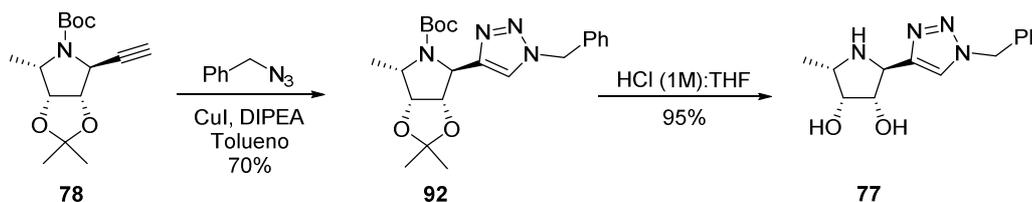
Esquema 14

La reacción de la pirrolidín-azida **81** con fenilacetileno y del alquino **78** con bencilazida en tolueno, utilizando CuI y DIPEA como base, originó los triazoles isoméricos **91** y **92** respectivamente. La desprotección ácida del grupo isopropilideno de **91** con HCl (1M):THF seguida de *N*-desprotección del grupo amino de la pirrolidina mediante hidrogenación a presión atmosférica en presencia de Pd/C (10%) condujo a la obtención del imino-triazol **76** (Esquema 15).



Esquema 15

La desprotección ácida de los grupos *tert*-butoxicarbonilo e isopropilideno en el derivado **92** originó el imino-*C*-triazol **77** con buen rendimiento (Esquema 16).



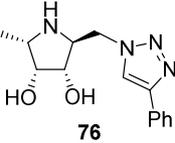
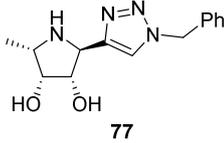
Esquema 16

### Evaluación biológica

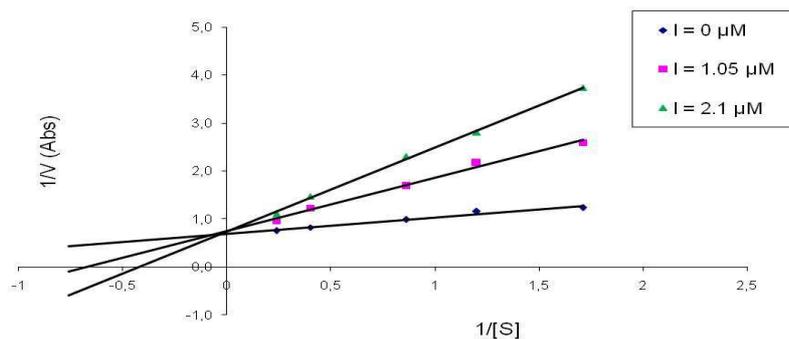
Se ha realizado un estudio de la capacidad inhibidora de los (pirrolidín-2-il)triazoles isoméricos **76** y **77** frente a once glicosidasas comerciales. Las medidas de inhibición enzimática fueron realizadas con las siguientes enzimas comerciales (Sigma-Aldrich):  $\alpha$ -fucosidasa de riñón de bovino (EC 3.2.1.51),  $\alpha$ -galactosidasa (EC 3.2.1.22) de granos de café,  $\beta$ -galactosidasa (EC 3.2.2.23) de *Escherichia coli* y *Aspergillus oryzae*,  $\alpha$ -glucosidasa (maltasas) de levadura de pan y de arroz,  $\alpha$ -amiloglucosidasa (EC 3.2.1.3) de *Aspergillus niger*,  $\beta$ -glucosidasa (EC 3.2.1.21) de almendras,  $\alpha$ -manosidasa (EC 3.2.1.24) de guisantes de Jack,  $\beta$ -manosidasa (EC 3.2.1.25) de caracol y  $\beta$ -*N*-acetilglucosaminidasa (EC 3.2.1.23) de guisantes de Jack.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1, presentándose el porcentaje de inhibición a una concentración 1 mM de inhibidor. Los compuestos inhibieron selectivamente a  $\alpha$ -fucosidasas, si que ninguna de las otras enzimas se vieron afectadas.

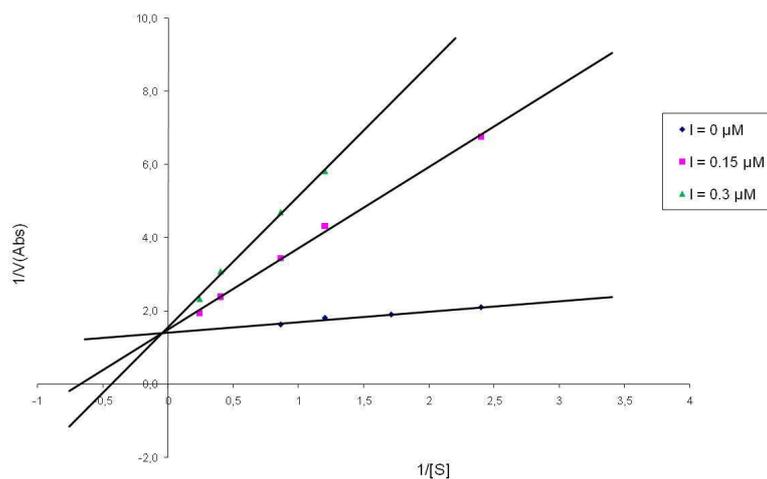
**Tabla 1.** % Inhibición a concentración 1mM,  $IC_{50}$  y  $K_i$  para los derivados **76** y **77** (C = inhibición competitiva)

Enzima		
	99%	99%
$\alpha$ -fucosidasa (riñón de bovino)	$IC_{50}$ = 2.1 $\mu$ M $K_i$ = 500 nM (C)	$IC_{50}$ = 0.3 $\mu$ M $K_i$ = 24 nM (C)

En base a los resultados obtenidos en las pruebas preliminares de inhibición, se puede destacar que, aunque ambos compuestos han resultado ser inhibidores selectivos, el imino-C-triazol **77** es veinte veces mejor inhibidor de  $\alpha$ -fucosidasa que su isómero **76**. La presencia de un grupo metileno entre el anillo de pirrolidina y el triazol provoca una pérdida de actividad inhibidora. Cabe destacar que ambos compuestos muestran una inhibición de tipo competitiva. En las Figuras 22a y 22b se muestra la representación de Lineweaver-Burk frente a  $\alpha$ -fucosidasa de ambos derivados.



**Figura 22a:** Efecto de la concentración de *p*-nitrofenil  $\alpha$ -fucopiranosido [S] (en mM en la velocidad de reacción enzimática (V, relacionada directamente con la absorbancia, Abs) de  $\alpha$ -fucosidasa de riñón de bovino a distintas concentraciones de **76**.

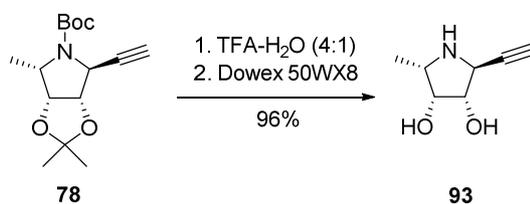


**Figura 22b:** Efecto de la concentración de *p*-nitrofenil  $\alpha$ -fucopiranosido [S] (en mM) en la velocidad de reacción enzimática (V, relacionada directamente con la absorbancia, Abs) de  $\alpha$ -fucosidasa de riñón de bovino a distintas concentraciones de **77**.

Estos resultados nos indican que la mejor estrategia sintética para la generación de la librería de (pirrolidín-2-il)triazoles, sería la reacción de CuAAC entre un alquinil-1,4-iminociclitol y una batería de azidas (Estrategia 2, Esquema 8, pág. 67). Dicha librería química se someterá a evaluación biológica *in situ*.

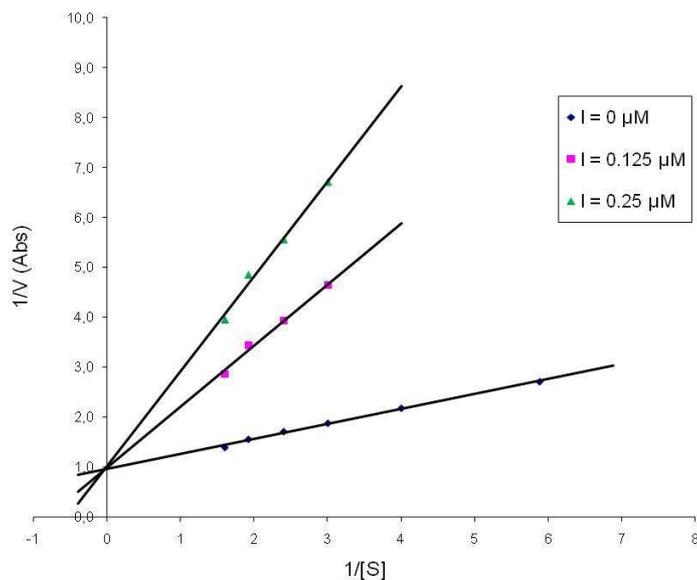
#### Metodología “click” seguido de evaluación biológica *in situ*

La Estrategia 2 elegida para la generación de la librería química implica el uso de la alquinil-pirrolidina **93**, la cual se obtiene tras desprotección ácida de los grupos *terc*-butoxicarbonilo e isopropilideno del compuesto **78** (Esquema 17).



Esquema 17

El compuesto **93** resultó ser un inhibidor selectivo de  $\alpha$ -fucosidasa a una concentración de 1mM de inhibidor ( $IC_{50}=0.5 \mu\text{M}$ ,  $K_i=44 \text{ nM}$ ), mostrando inhibición de tipo competitivo, tal y como se muestra en la representación de Lineweaver-Burk (Figura 23).



**Figura 23:** Efecto de la concentración de *p*-nitrofenil  $\alpha$ -fucopiranosido [S] (en mM) en la velocidad de reacción enzimática (V, relacionada directamente con la absorbancia, Abs) de  $\alpha$ -fucosidasa de riñón de bovino a distintas concentraciones de **93**.

La preparación de la librería de (pirrolidín-2-il)triazoles se llevó a cabo mediante reacciones paralelas CuAAC entre el alquino **93** y un conjunto de azidas comerciales o sintéticas, utilizando  $\text{CuSO}_4$  y ascorbato sódico, así como una mezcla  ${}^t\text{BuOH:H}_2\text{O}$  (2:1) como disolvente (Figura 24). Los crudos de reacción resultantes fueron evaluados *in situ* frente a  $\alpha$ -fucosidasa de riñón de bovino en una placa multipocillos sin ningún tipo de purificación previa. Los resultados obtenidos se muestran en la Gráfica 1, presentándose el porcentaje de inhibición a una concentración  $0.5 \mu\text{M}$  de inhibidor en pocillo.

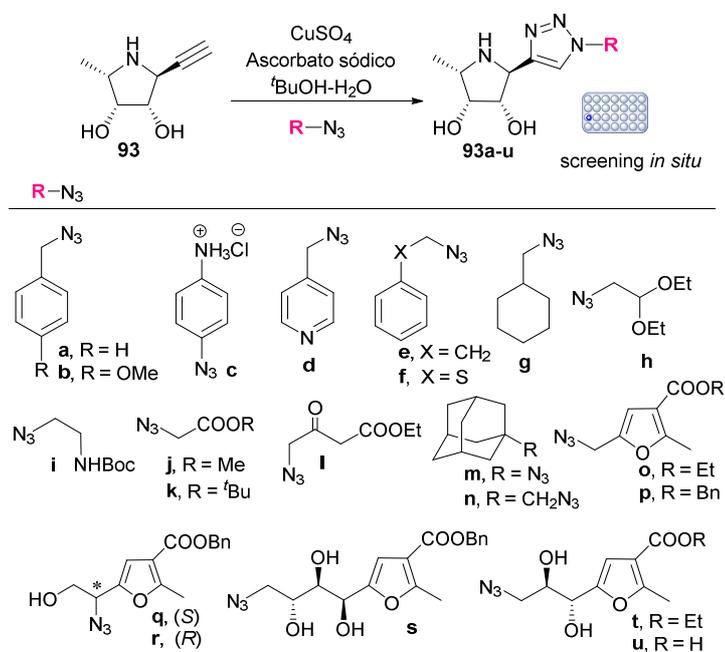
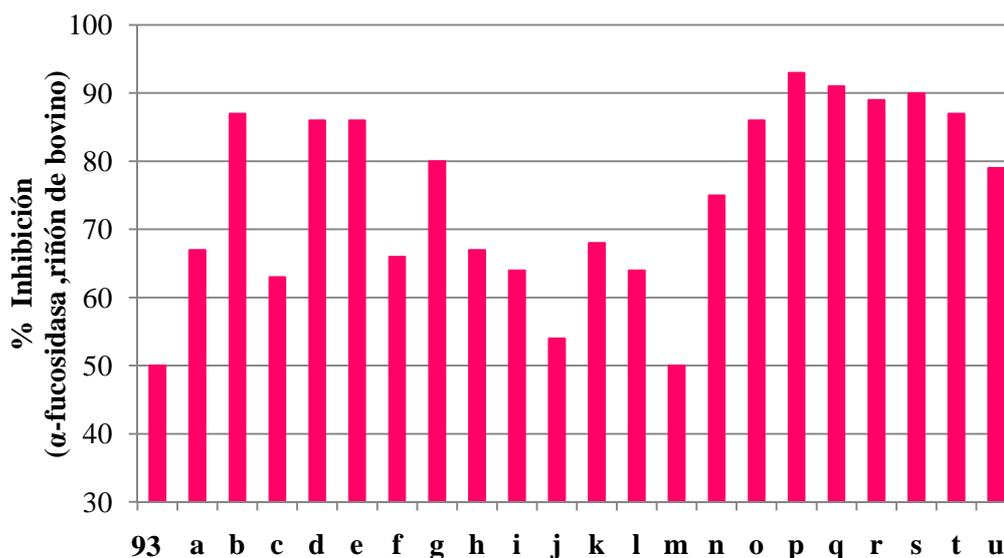


Figura 24

**Gráfica 1.** % Inhibición frente a  $\alpha$ -fucosidasa a concentración 0.5  $\mu$ M de **93a-u** (pH 6, 37 °C)



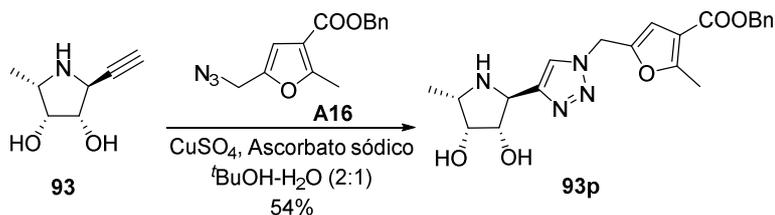
En base a los resultados obtenidos, se puede destacar que todos los derivados **93a-u** han mostrado una mayor actividad inhibidora frente a  $\alpha$ -fucosidasa que el alquino precursor **93**. Por otro lado, se observa que la presencia de restos aromáticos unidos al anillo de triazol conduce a compuestos (**93b, d, e, o-t**) con actividades inhibidoras considerablemente mejores (% inhibición > 85) que aquellos derivados que presentan restos no aromáticos (**93h-l**, % inhibición < 68). Estas observaciones están de acuerdo con resultados de nuestro grupo de investigación y de otros autores donde se pone de manifiesto que interacciones estabilizantes entre anillos aromáticos del inhibidor y de las enzimas favorecen la actividad inhibidora (ver apartado de antecedentes).<sup>72</sup>

<sup>72</sup> a) Poveda, A.; Jiménez-Barbero, J. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 133. b) Chung, S. J.; Takayama, S.; Wong, C.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3359. d) Wu, C.-Y.; Chang, C.-F.; Chen, J. S.-Y.; Wong, C.-H.; Lin, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4661. e) Moreno-Clavijo, E.; Carmona, A. T.; Vera-Ayoso, Y.; Moreno-Vargas, A. J.; Bello, C.; Vogel, P.; Robina, I. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1192.

Finalmente, los derivados que incorporan un anillo de furano en su estructura (**93o-u**) son aquellos que muestran un mayor porcentaje de inhibición, siendo el triazol **93p** el derivado que presenta mayor actividad inhibidora (93% a 0.5  $\mu$ M de inhibidor).

Los resultados obtenidos de esta evaluación biológica *in situ* preliminar han servido como criterio para identificar de una manera fácil y rápida el derivado (pirrolidín-2-il)triazol con mayor capacidad de inhibición frente a  $\alpha$ -fucosidasas, evitando la preparación y purificación a escala de laboratorio de cada uno de los compuestos, lo cual supondría un proceso demasiado tedioso y costoso.

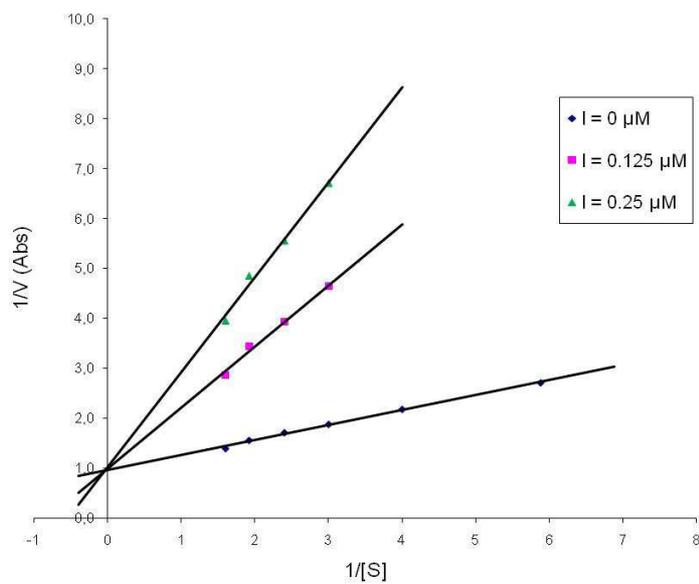
Con el objetivo de completar el estudio de inhibición enzimática realizado y profundizar en el mismo, el compuesto que resultó más activo frente a  $\alpha$ -fucosidasa (**93p**) fue preparado a mayor escala incluyendo una etapa de purificación cromatográfica final (Esquema 18).



Esquema 18

La capacidad inhibidora del triazol **93p** también fue evaluada frente a las once enzimas comerciales mencionadas con anterioridad a una concentración 1 mM. El compuesto **93p** sólo ha mostrado actividad frente a  $\alpha$ -fucosidasa ( $\text{IC}_{50} = 17$  nM,  $K_i = 4$  nM) de entre todas las enzimas ensayadas, por lo que podemos concluir que se trata de un inhibidor selectivo de esta enzima. Por otro lado, se observa que presenta un  $K_i$  10 veces inferior que el alquino de partida **93** ( $K_i = 44$  nM) lo que indica que la presencia de un anillo de triazol acompañado de un resto aromático en la molécula mejora la capacidad de inhibición. El valor obtenido de  $K_i$  pone de manifiesto la alta actividad inhibidora del compuesto sintetizado, situándolo entre los inhibidores de  $\alpha$ -fucosidasas con estructura de 1,4-iminociclitol más potente descrito hasta el momento en la bibliografía.

En la Figura 25 se muestra la representación de Lineweaver-Burk frente a  $\alpha$ -fucosidasa del compuesto **93p**, siendo la inhibición presentada de tipo competitivo.



**Figura 25:** Efecto de la concentración de *p*-nitrofenil  $\alpha$ -fucopiranosido [S] (en mM) en la velocidad de reacción enzimática ( $V$ , relacionada directamente con la absorbancia, Abs) de  $\alpha$ -fucosidasa de riñón de bovino a distintas concentraciones de **93p**.

### 1.4.2. Síntesis y evaluación biológica de nuevos inhibidores de glicosidasas con estructura pirrolizidínica

En este apartado se expone la síntesis de nuevos derivados de pirrolizidinas hidroxiladas (**94-96**) y la evaluación de sus propiedades como inhibidores de glicosidasas. Se ha efectuado un estudio de la influencia de diversas modificaciones estructurales en el derivado pirrolizidínico (configuración de C-6 y tipo de funcionalidad puente entre el anillo de pirrolizidina y el resto aromático presente en la molécula) sobre los valores de inhibición enzimática (Figura 26).

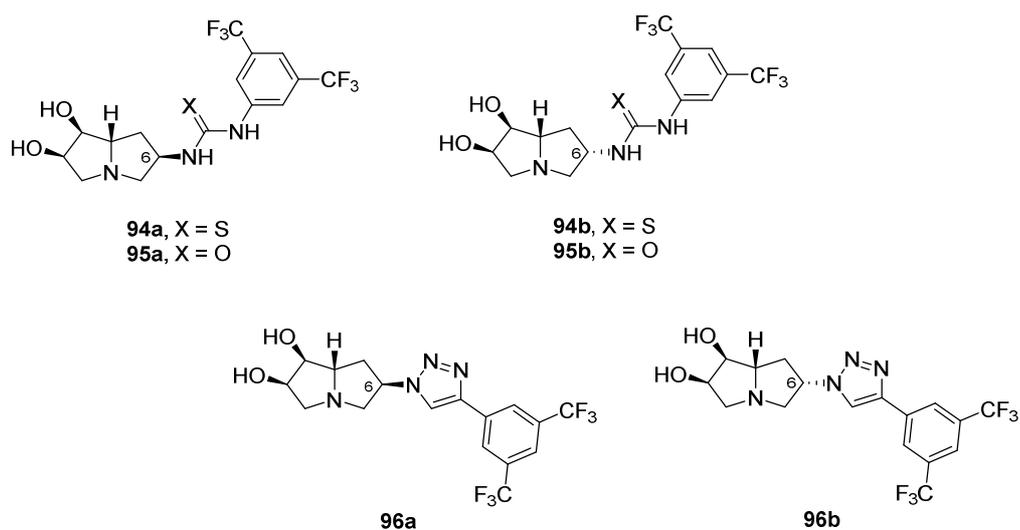
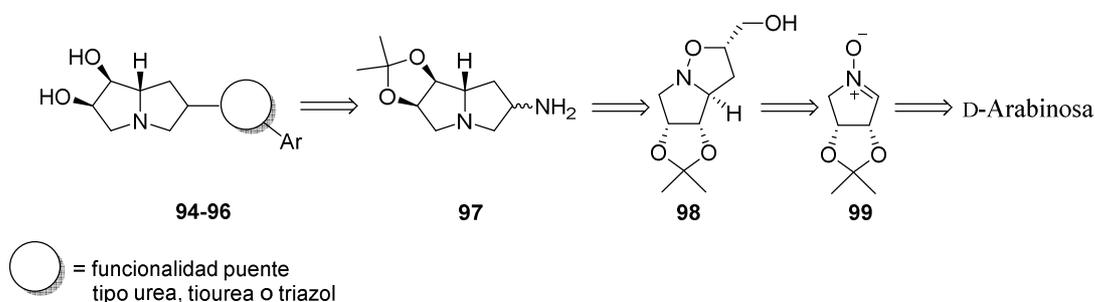


Figura 26

Los compuestos **94-96**, que presentan una unión urea, tiourea o triazol entre el iminoazúcar y un resto aromático, se han preparado tras reacciones “click” sobre las amino-pirrolizidinas **97**, obtenidas a partir de D-arabinosa según se muestra en el correspondiente esquema retrosintético (Esquema 19)



Esquema 19

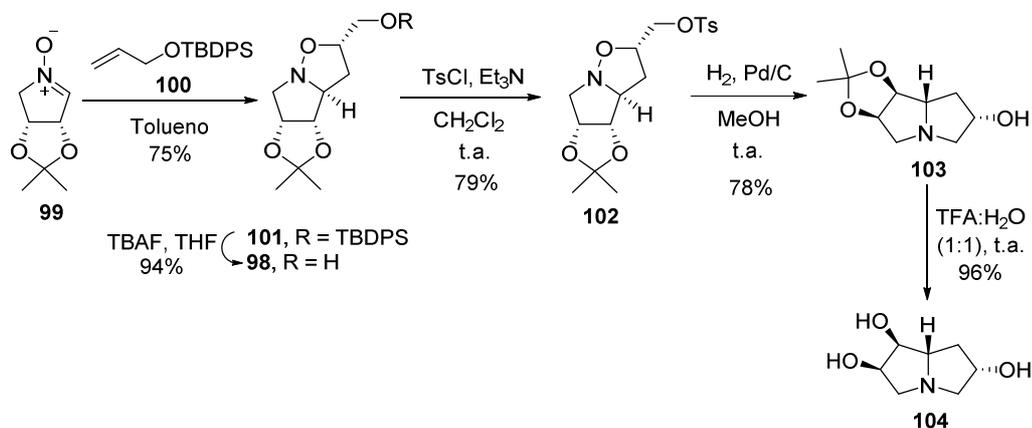
La ruta sintética se inicia con la preparación de la nitrona **99** siguiendo la metodología descrita previamente por Goti y cols.<sup>73</sup> a partir de la 2,3-*O*-isopropilidén-D-eritrosa.<sup>74</sup> Posteriormente, se llevó a cabo una reacción de cicloadición 1,3-dipolar de **99** con el alcohol alílico protegido **100**<sup>75</sup> en tolueno a reflujo siguiendo el procedimiento descrito por Wightman y cols.<sup>76</sup> que originó el derivado **102** como único diastereoisómero con un 75% de rendimiento. La configuración de cada uno de los nuevos centros estereogénicos formados se ha asignado de acuerdo con los datos descritos en la bibliografía.<sup>76</sup> El tratamiento de la isoxazolidina **101** con TBAF/THF originó el derivado 2-hidroximetílico **98** con un excelente rendimiento (94%). La posterior tosilación del grupo hidroxilo libre originó el compuesto **102** que fue sometido a hidrogenación en presencia de Pd/C (10%), obteniéndose la pirrolizidina **103** con un rendimiento del 78%, tras rotura del enlace N-O y posterior ciclación. Adicionalmente, se llevó a cabo la desprotección en medio ácido del grupo isopropilideno de **103**, obteniéndose **104** con un excelente rendimiento (Esquema 20).

<sup>73</sup> Cicchi, S.; Marradi, M.; Vogel, P.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1614.

<sup>74</sup> Thompson, D. K.; Hubert, C. N.; Wightman, R. H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3827.

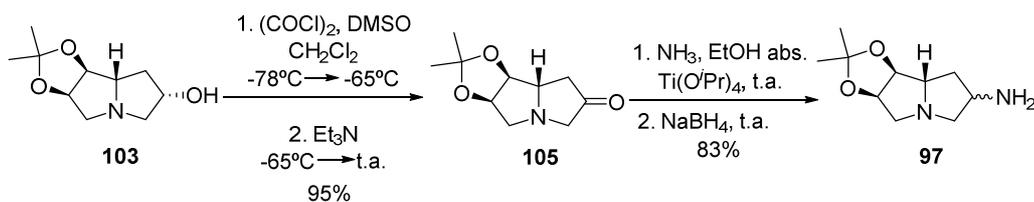
<sup>75</sup> Waser, J.; Gaspar, B.; Nambu, H.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693.

<sup>76</sup> McCaig, A. E.; Meldrum, K. P.; Wightman, R. H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9429.



Esquema 20

La síntesis de las aminas precursoras **97** se llevó a cabo en dos pasos (Esquema 21). En primer lugar, la oxidación de Swern del alcohol **103** originó la cetona **105** con un excelente rendimiento (95%). Cabe resaltar en el espectro de IR la banda intensa a  $1739\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de tensión del enlace C=O, además de la señal en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN a  $217.7\text{ ppm}$  correspondiente a C-6. Posteriormente, la reacción de aminación reductiva sobre la cetona **105** siguiendo un procedimiento similar al desarrollado por Miriyala y cols.<sup>77</sup> originó la mezcla de amino-pirrolizidinas **97**.

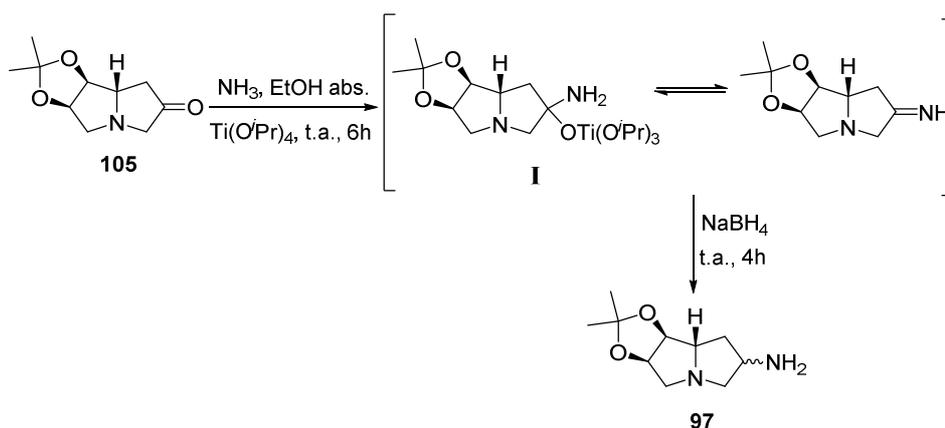


Esquema 21

La reacción consiste en una aminación del compuesto carbonílico, por tratamiento de la cetona con  $\text{NH}_3$  en presencia de  $\text{Ti(O}^i\text{Pr)}_4$ , seguida de una reducción *in situ* hasta la amina

<sup>77</sup> Miriyala, B.; Bhattacharyya, S.; Williamson, J. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1463.

primaria usando como reductor  $\text{NaBH}_4$ . La reacción podría proceder a través del complejo de Ti (IV) **I**, el cual se reduce directamente o a través de una imina transitoria en equilibrio con dicho complejo (Esquema 22).<sup>78</sup>

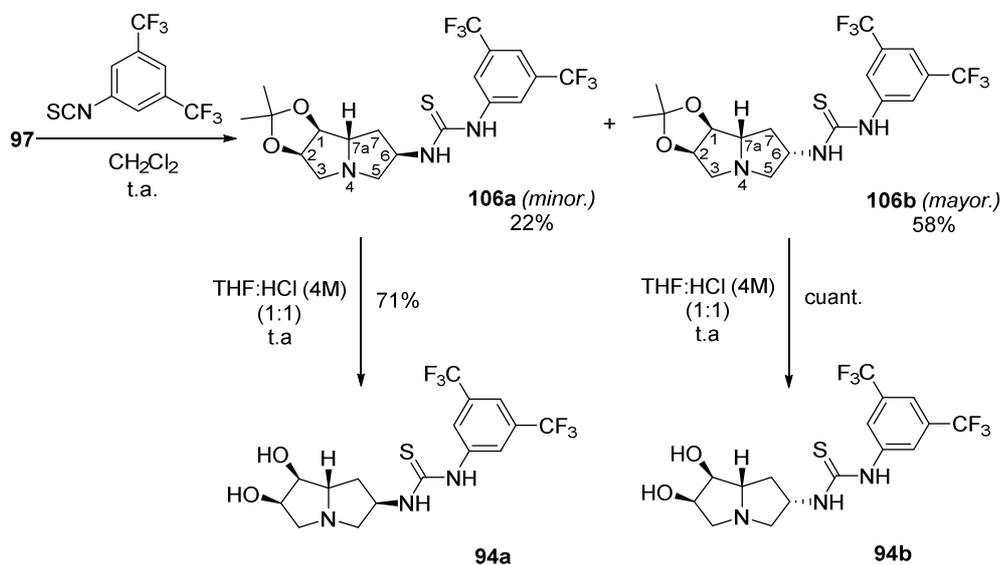


Esquema 22

El procedimiento conduce exclusivamente a los amino-derivados **97** en un proceso que transcurre con baja diastereoselectividad, ya que la amina **97** se obtiene como una mezcla de diastereoisómeros en una proporción aproximada de 2:1 que no se pudieron separar mediante columna cromatográfica.

El tratamiento de las amino-pirrolizidinas **97** con el bis(trifluorometil)fenilisotiocianato originó las correspondientes amino-tioureas **106a** y **106b** que se pudieron separar por columna cromatográfica con un rendimiento del 22% y del 58%, respectivamente. La desprotección en medio ácido del grupo isopropilideno en ambos compuestos originó los derivados desprotegidos **94a** y **94b** (Esquema 23).

<sup>78</sup> a) Battacharyya, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2401. b) Battacharyya, S. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4928. c) Neidigh, K. A.; Avery, M. A.; Williamson, J. S.; Battacharyya, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2527.



Esquema 23

La configuración de C-6 de cada uno de los diastereoisómeros obtenidos fue difícil de establecer en base a los datos espectroscópicos de  $^1\text{H}$ -RMN, NOESY y HSQC-NOESY de los compuestos **94a,b** y **106a,b**. Afortunadamente, la asignación de la configuración  $6R$  en la tiourea minoritaria protegida **106a** se pudo llevar a cabo mediante análisis por difracción de Rayos-X del producto cristalino<sup>79</sup> (Figura 27).

<sup>79</sup> Realizado por el Dr. Eleuterio Álvarez en el Instituto de Investigaciones Químicas-CSIC (Isla de la Cartuja, Sevilla).

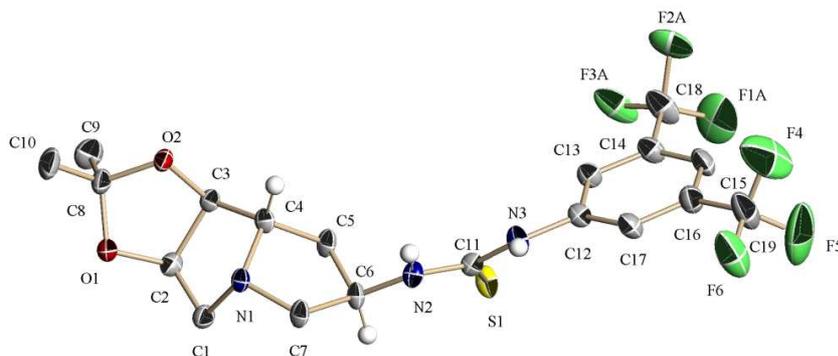


Figura 27

La baja diastereoselectividad observada en este caso puede explicarse en base al intermedio formado durante la reacción de aminación reductiva (Figura 28). Debido a que el fragmento de imina intermedia formada presenta una estructura plana, el reductor ataca preferentemente por la cara menos impedida estéricamente, que en este caso, es la cara *re*, obteniéndose mayoritariamente el diastereoisómero (*S*)-6. Parte del ataque del reductor también se produce por la cara *si*, obteniéndose minoritariamente el diastereoisómero (*R*)-6. La baja diastereoselectividad se debe posiblemente a que la estructura de la pirrolizidina presenta cierta flexibilidad conformacional.

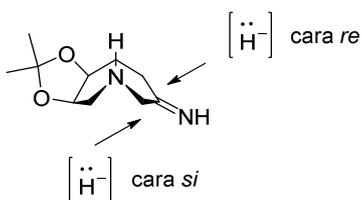
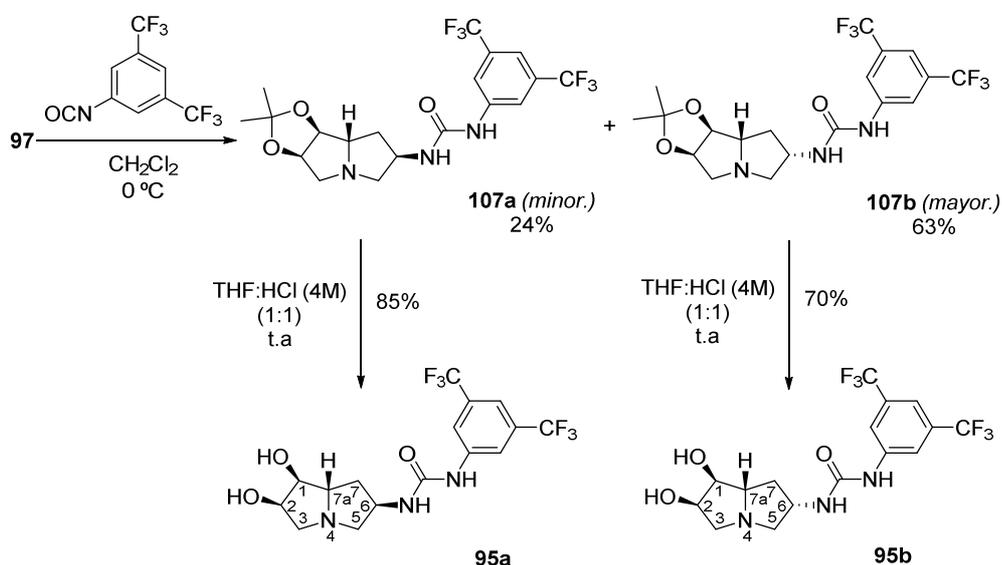


Figura 28

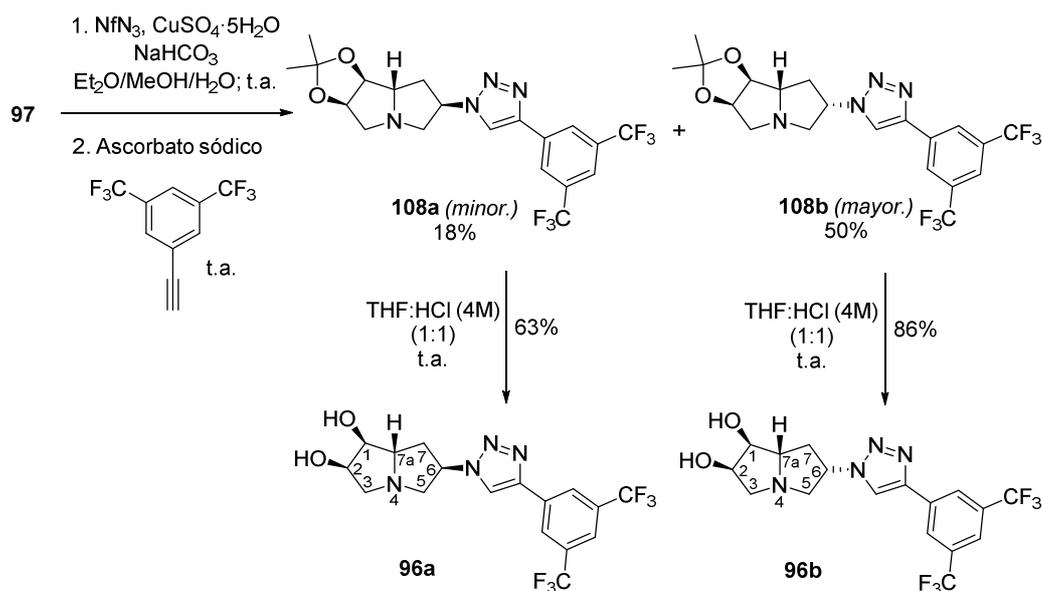
Por otro lado, de manera análoga, el tratamiento de la mezcla de diastereoisómeros **97** con el bis(trifluorometil)fenilisocianato originó las correspondientes amino-ureas **107a** y **107b** que se separaron por columna cromatográfica con un rendimiento del 24% y del 63% respectivamente. La posterior desprotección ácida del grupo isopropilideno en ambos compuestos originó las correspondientes amino-ureas desprotegidas **95a** y **95b** con buenos rendimientos (Esquema 24).



Esquema 24

En este caso, la configuración *R* de C-6 en el diastereoisómero minoritario **95a** se pudo establecer en base a sus datos espectroscópicos. El espectro NOESY mostró un NOE concluyente entre las señales de protón H6 ( $\delta = 4.32$  ppm)/H1 ( $\delta = 3.86$  ppm) indicando una relación *cis* entre ambos protones. Esta relación diastereoisomérica concuerda con la obtenida en los tio-análogos descritos anteriormente.

Por último, la síntesis de los derivados **96a** y **96b** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento *one-pot* descrito recientemente por Chiara y cols.<sup>80</sup> Así, la reacción de las 6-aminopirrolizidinas diastereoisoméricas **97** con el reactivo de transferencia de grupo diazo  $\text{NfN}_3$ , seguido de una reacción CuAAC con 1-etinil-3,5-bis(trifluorometil)benceno originó los correspondientes pirrolizidil-triazoles **108a** y **108b** que se pudieron separar por columna cromatográfica con un rendimiento del 18% y del 50%, respectivamente. La posterior desprotección ácida del grupo isopropilideno en ambos compuestos originó los correspondientes pirrolizidil-triazoles desprotegidos **96a** y **96b** con buenos rendimientos (Esquema 25).



Esquema 25

Al igual que en el caso anterior, la configuración *R* de C-6 en el diastereoisómero minoritario **96a** se pudo establecer en base a sus datos espectroscópicos. El espectro NOESY

<sup>80</sup> Suárez, J. R.; Trastoy, B.; Pérez-Ojeda, M. E.; Marín-Barrios, R.; Chiara, J. L. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2515.

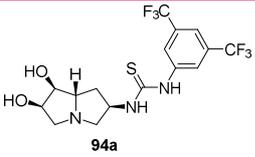
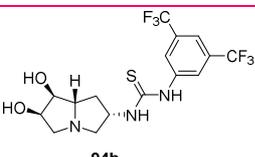
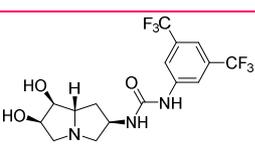
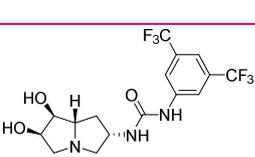
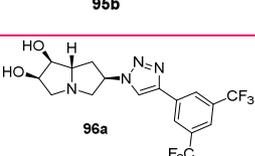
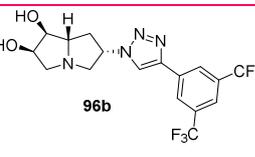
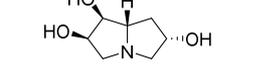
del compuesto **96a** mostró un NOE concluyente entre las señales de protón H6 ( $\delta= 5.40$  ppm)/H1 ( $\delta= 3.96$  ppm) indicando una relación *cis* entre ambos protones.

#### Evaluación biológica

Se ha realizado un estudio de la capacidad inhibidora de los derivados de pirrolizidina sintetizados frente a once glicosidasas comerciales (especificadas en la página 73).

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2, presentándose el porcentaje de inhibición a una concentración 0.1 mM de inhibidor.

**Tabla 2.** % Inhibición a 0.1 mM de inhibidor e IC<sub>50</sub> para los derivados **94a-b**, **95a-b**, **96a-b** y **104** (n.i. = no inhibe)

<b>E</b>	<b>Compuesto</b>	<b><math>\alpha</math>-Fuc-asa</b>	<b><math>\alpha</math>-Gal-asa</b>	<b><math>\alpha</math>-Man-asa</b>
<b>1</b>	 <b>94a</b>	n.i.	n.i.	n.i.
<b>2</b>	 <b>94b</b>	n.i.	88% (IC <sub>50</sub> =8.3 $\mu$ M)	71% (IC <sub>50</sub> =38 $\mu$ M)
<b>3</b>	 <b>95a</b>	23%	24%	18%
<b>4</b>	 <b>95b</b>	n.i.	82% (IC <sub>50</sub> =9.2 $\mu$ M)	26%
<b>5</b>	 <b>96a</b>	65% (IC <sub>50</sub> =46 $\mu$ M)	56% (IC <sub>50</sub> =53 $\mu$ M)	86% (IC <sub>50</sub> =9.1 $\mu$ M)
<b>6</b>	 <b>96b</b>	19%	58% (IC <sub>50</sub> =57 $\mu$ M)	25%
<b>7</b>	 <b>104</b>	17%	27%	48%

Ninguno de los derivados mostró actividad frente a las otras ocho enzimas ensayadas.

Los mejores inhibidores fueron las pirrolizidinas **94b**, **95b** y **96a**. El derivado tiourea **94b** presentó buenos valores de inhibición frente a  $\alpha$ -galactosidasa (88%,  $IC_{50} = 8.3 \mu M$ ) y  $\alpha$ -manosidasa (71%,  $IC_{50} = 38 \mu M$ ) (Tabla 2, entrada 2). El cambio del grupo tiourea por el grupo urea mejora notablemente la selectividad. Este hecho se observa en el derivado urea **95b** que ha mostrado una alta actividad inhibitora y especificidad hacia  $\alpha$ -galactosidasa (82%,  $IC_{50} = 9.2 \mu M$ ), presentando solamente una actividad muy débil hacia  $\alpha$ -manosidasa (26%) (Tabla 2, entrada 4). El derivado triazol **96a** ha resultado ser poco selectivo, presentado una actividad moderada frente a  $\alpha$ -fucosidasa (65%,  $IC_{50} = 46 \mu M$ ) y  $\alpha$ -galactosidasa (56%,  $IC_{50} = 53 \mu M$ ), y alta actividad inhibitora frente a  $\alpha$ -manosidasa (86%,  $IC_{50} = 9.6 \mu M$ ) (Tabla 2, entrada 5).

Se puede destacar que los diastereoisómeros minoritarios tipo tiourea y urea (**94a** y **95a** respectivamente) presentan una débil actividad inhibitora frente a  $\alpha$ -fucosidasa,  $\alpha$ -galactosidasa y  $\alpha$ -manosidasa, no mostrando actividad frente al resto de enzimas utilizadas en el estudio (Tabla 2, entradas 1 y 3, respectivamente). En cambio, el triazol minoritario **96a** presentó mayor actividad inhibitora que el triazol diastereoisomérico mayoritario **96b** (Tabla 2, entrada 5 y 6). Este hecho indica que la actividad enzimática de estos compuestos parece no sólo estar influenciada por la configuración absoluta de C-6, sino por el tipo de espaciador entre el anillo de pirrolizidina y el resto aromático presente en la molécula.

Si se comparan los resultados obtenidos por el alcohol precursor **104** con los alcanzados por los compuestos **94b** y **96b** con la misma configuración en C-6, se observa que la incorporación de un resto aromático a través de un enlace urea o tiourea mejora considerablemente la potencia de inhibición.

De los resultados preliminares obtenidos, se puede concluir que el compuesto **95b**, que presenta un grupo urea en su estructura y la configuración *S* en C6, es el compuesto preparado de mayor interés, presentando una alta selectividad y actividad como inhibidor enzimático frente a  $\alpha$ -galactosidasas.



**CAPÍTULO 2**  
***PREPARACIÓN Y APLICACIONES DE FOSFINAS Y  
FOSFITOS DERIVADOS DE IMINOAZÚCARES EN SÍNTESIS ASIMÉTRICA***



## **CAPÍTULO 2: Preparación y aplicaciones de fosfinas y fosfitos derivados de iminoazúcares en síntesis asimétrica**

La quiralidad es una propiedad que presenta un compuesto cuando no es superponible con su imagen especular. En un entorno aquiral, los enantiómeros poseen las mismas propiedades tanto físicas como químicas, variando únicamente la dirección en la que desvían el plano de la luz polarizada. Sin embargo, sus actividades biológicas pueden ser diferentes.

El hecho de que muchos principios activos de fármacos, productos agroquímicos, fungicidas, feromonas, piensos, esencias, aditivos, colorantes, etc. sean quirales, ha incrementado la demanda de compuestos enantiopuros. Este hecho hace que la química orgánica en general se tenga que enfrentar al reto del desarrollo de nuevas metodologías eficaces, económicas y sostenibles para la obtención de compuestos quirales con la configuración deseada.

Los compuestos enantioméricamente puros pueden obtenerse mediante tres estrategias sintéticas diferentes:

1. Resolución de racémicos mediante cristalización directa, cristalización diastereoisomérica, resolución cinética o resolución cromatográfica.
2. A partir de sustratos naturales quirales (“*Chiral pool*”).
3. Síntesis asimétrica mediante el uso de reactivo quiral, auxiliar quiral, biocatalizador o catalizador quiral.

Entre las distintas estrategias sintéticas empleadas, algunos métodos clásicos están siendo sustituidos por procesos catalíticos por ser económicamente más ventajosos. Estos procedimientos se basan en la utilización de un catalizador quiral que induce la formación de uno de los dos enantiómeros preferentemente. Esto es lo que se conoce como catálisis asimétrica. Este tipo de estrategia atiende a la actual preocupación mundial con respecto a los procesos medioambientales y sostenibles, de modo que el descubrimiento de nuevas reacciones que se engloben dentro de la llamada “Química verde” es un objetivo cada vez

más necesario. Dentro de esta química están englobados los procesos catalíticos que minimizan los residuos tóxicos y subproductos, y que además, implican economía atómica.

Dentro de la síntesis asimétrica utilizando un catalizador quirral podemos diferenciar dos grandes grupos: la catálisis mediante complejos organometálicos y la organocatálisis.

- **Catálisis mediante complejos organometálicos**

Un catalizador organometálico es aquel que incorpora en su estructura un metal de transición unido mediante un enlace covalente a un átomo de carbono de un compuesto orgánico quirral.

El uso de metales presenta ciertas ventajas en síntesis asimétrica con respecto al uso de sustancias puramente orgánicas, por ejemplo, la variación en la reactividad que puede presentar dependiendo del tipo de ligando al que esté coordinado. A pesar de todos los beneficios que aporta el uso de derivados metálicos, también presentan una serie de inconvenientes debido al coste que presentan, la toxicidad de alguno de ellos, así como el tratamiento de los residuos generados tras su uso, sin olvidar la baja estabilidad de los mismos,<sup>81</sup> lo que obliga a trabajar en condiciones inertes.

- **Organocatálisis**

Un organocatalizador se puede definir como una pequeña molécula orgánica que no incorpora ningún metal en su estructura y como cualquier catalizador, acelera una reacción orgánica cuando se usa en cantidades sub-estequiométricas. La mayoría de organocatalizadores no son tóxicos e incluso son inertes al oxígeno y al agua, por lo que no presentan las limitaciones de la catálisis metálica.<sup>82</sup> Además, presentan una eficiencia

---

<sup>81</sup> Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726.

<sup>82</sup> Mishra, A.; Mishra, N.; Tiwari, V. K. *Curr. Org. Synth.* **2016**, *13*, 176.

catalítica similar a la de las enzimas como biocatalizadores, siendo más estables que éstas o que otros catalizadores bioorgánicos.<sup>83</sup> Estas características hacen que la organocatálisis presente una indudable utilidad en síntesis asimétrica y que su uso se haya extendido en los últimos años.<sup>84</sup>

---

<sup>83</sup> Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726.

<sup>84</sup> a) Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703. b) Sun, Y.-L.; Wei, Y.; Shi, M. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 718.



## PARTE I: FOSFINAS QUIRALES DERIVADAS DE IMINOAZÚCARES COMO CATALIZADORES NUCLEOFÍLICOS

### 2.I.1. Introducción

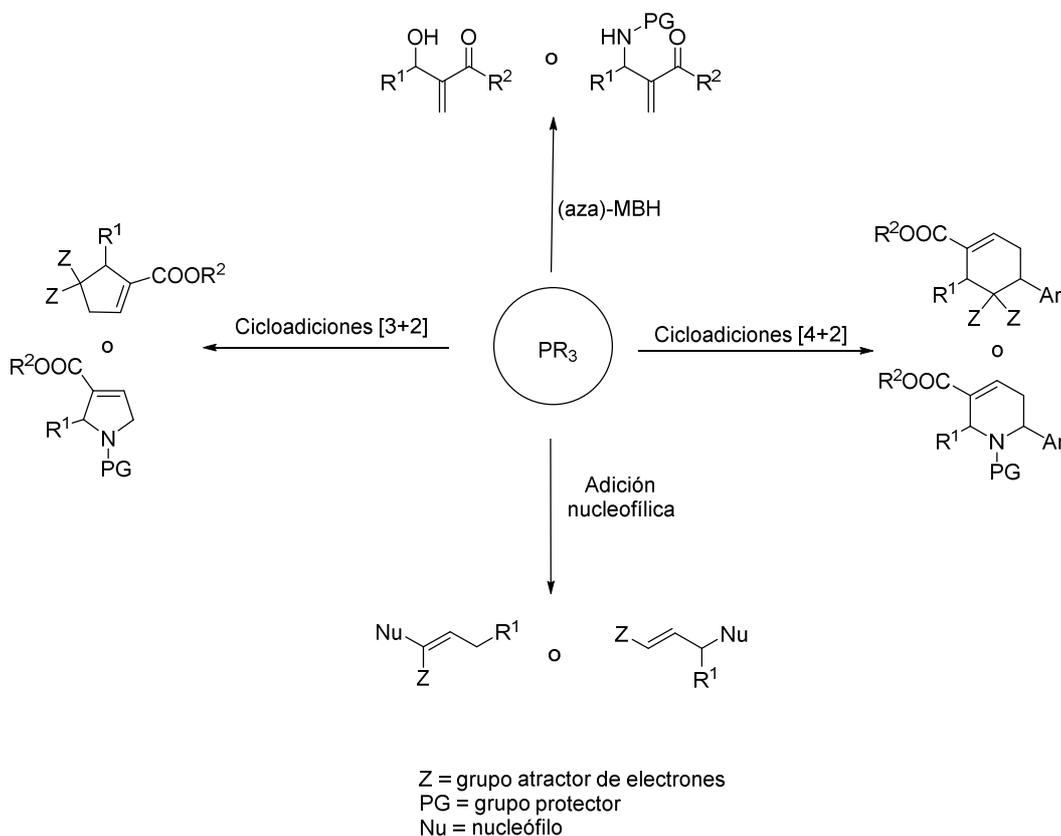
Las fosfinas trisustituidas y sus derivados se han utilizado ampliamente en síntesis orgánica.<sup>85</sup> Además de su uso como reactivos estequiométricos en reacciones tales como Wittig, Staudinger y Mitsunobu, ha destacado su utilidad como ligandos quirales en procesos catalizados por metales de transición.<sup>86</sup>

Durante las últimas dos décadas, se ha desarrollado el uso de las fosfinas terciarias como catalizadores nucleofílicos versátiles en un amplio rango de reacciones. El uso de las fosfinas como bases de Lewis en organocatálisis representa un complemento perfecto a las aplicaciones convencionales de los compuestos de fósforo en procesos promovidos por metales. Así, entre las reacciones catalizadas por fosfinas podemos destacar (a) isomerización de alquinos a alenos, (b) reacción de Rauhut–Currier, (c) reacción Morita–Baylis–Hillman y relacionadas, (d) reacciones de cicloadición de alenoatos y (e) reacciones de adición nucleofílica (Esquema 26).

---

<sup>85</sup> Wang, Z.; Xu, X.; Kwon, O. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2927.

<sup>86</sup> *A Guide to Organophosphorus Chemistry*, ed. L. D. Quin, Wiley, New York, 2000.

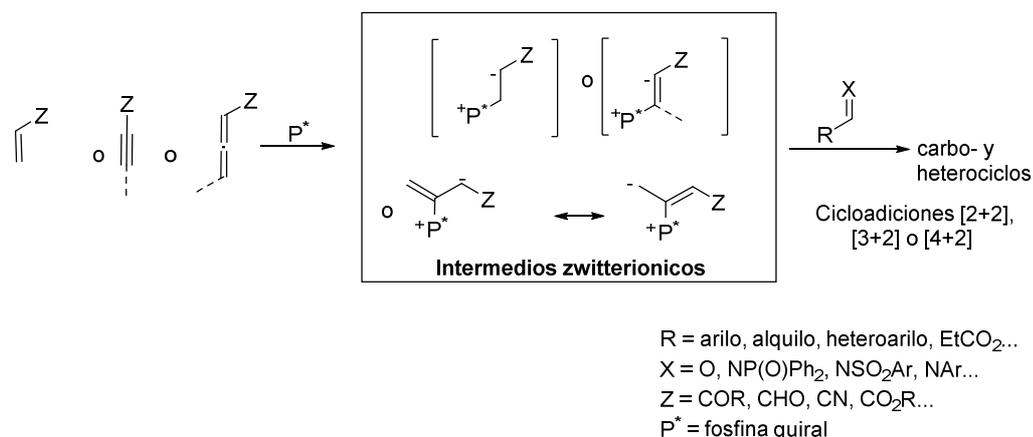


Esquema 26

La capacidad catalítica de las fosfinas trisustituidas se debe a la disponibilidad del par de electrones no enlazante sobre el átomo de fósforo, que les confiere mayor nucleofilia que las correspondientes aminas análogas. En el modo general de activación, la fosfina reacciona con un electrófilo activado (dobles o triples enlaces deficientes en electrones) originando un intermedio zwitteriónico que puede posteriormente reaccionar con una gran variedad de electrófilos (iminas, olefinas, aldehídos...) para dar lugar a entidades moleculares presentes en una gran variedad de compuestos de interés biológico.<sup>87</sup> Es de destacar, que la naturaleza

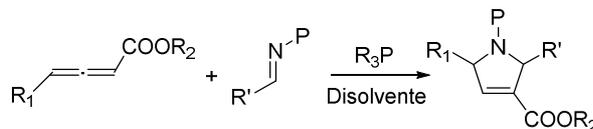
<sup>87</sup> Marinetti, A.; Voituriez, A. *Synlett* **2010**, 2, 174.

1,3-dipolar del intermedio zwitteriónico derivado de alenos y alquinos en combinación con 1,3-dipolarófilos ha permitido el desarrollo de reacciones de cicloadición [2+2], [3+2] o [4+2] entre otras, de gran interés sintético (Esquema 27).



**Esquema 27**

En particular, la reacción de cicloadición [3+2] entre alenoatos e iminas deficientes en electrones catalizada por fosfinas fue introducida por Lu y cols.<sup>88</sup> en 1998 y se ha convertido en una de las metodologías más eficaces y versátiles para la síntesis de heterociclos nitrogenados de cinco eslabones a partir de sustancias de partida sencillas (Esquema 28), siendo posteriormente estudiada por varios grupos de investigación (ver apartado 2.I.3).



**Esquema 28**

A pesar del papel relevante que desempeñan las fosfinas como catalizadores, no ha sido hasta la última década cuando el desarrollo de fosfinas quirales para su uso en catálisis asimétrica ha aumentado considerablemente, convirtiéndose en una poderosa herramienta

<sup>88</sup> Xu, Z.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5031.

para la formación enantioselectiva de enlaces C-C, C-N, C-O y C-S así como para la síntesis enantioselectiva de carbo- y heterociclos funcionalizados de gran importancia biológica.<sup>89</sup>

Las fosfinas quirales más comúnmente utilizadas presentan quiralidad central, axial o planar (Figura 29) habiéndose llevado a cabo una gran variedad de modificaciones estructurales en los últimos años. Dentro de estas modificaciones, son destacables las amino-fosfinas por su capacidad dual de actuar como organocatalizadores o como ligandos P,N, lo que ha motivado un gran desarrollo recientemente.<sup>90</sup> Sin embargo, el número de transformaciones sintéticas llevadas a cabo con altos valores de enantioselectividad es aún limitado, lo que ha impulsado el diseño y síntesis de nuevas amino-fosfinas quirales por parte de un gran número de grupos de investigación.

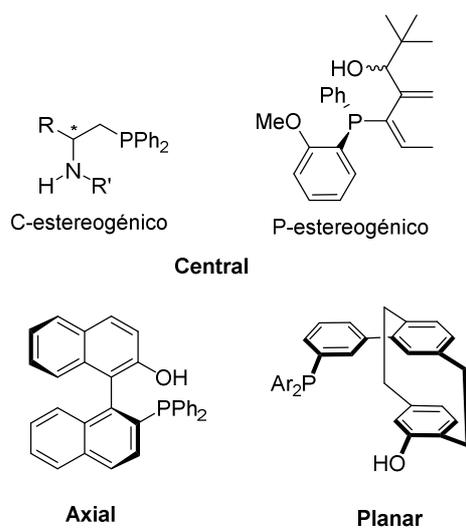


Figura 29

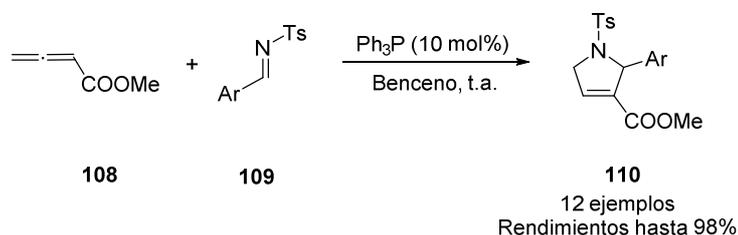
<sup>89</sup> a) Xiao, Y.; Sun, Z.; Guo, H.; Kwon, O. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2089. b) Marinetti, A.; Voituriez, A. *Synlett* **2010**, 174. c) Wang, S.-H.; Han, X.; Zhong, F.; Wang, Y.; Lu, Y. *Synlett* **2011**, 2766. c) Zhao, Q.-Y.; Lian, Z.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1724.

<sup>90</sup> Li, W., Zhang, J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1657

### 2.1.2. Antecedentes de cicloadiciones [3+2] entre alenoatos e iminas deficientes en electrones catalizadas por fosfinas

Como se ha comentado en el apartado de introducción, las cicloadiciones [3+2] catalizadas por fosfinas entre alenoatos e iminas deficientes en electrones suponen una importante herramienta para la síntesis de pirrolinas funcionalizadas, a partir de las cuales se pueden obtener compuestos bioactivos.<sup>90a</sup>

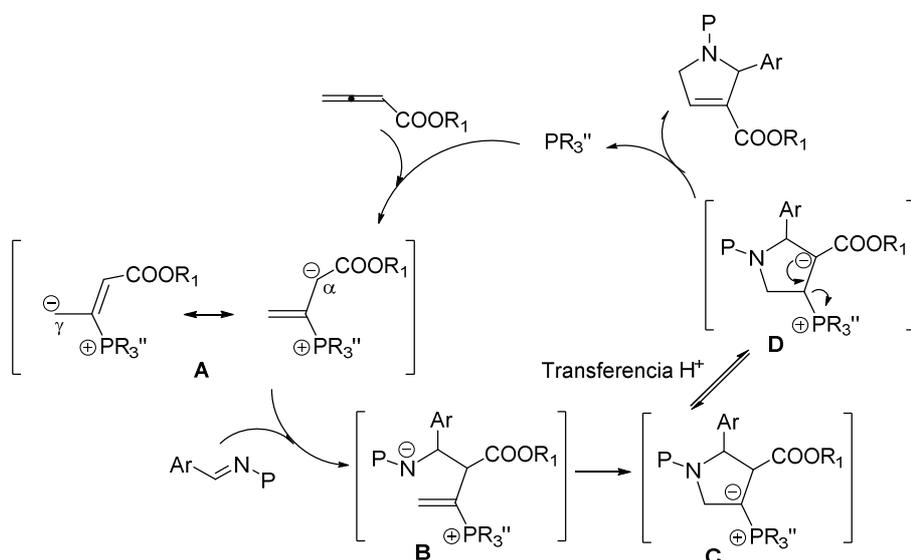
A finales de los 90, Lu y cols.<sup>91</sup> describieron por primera vez la reacción de cicloadición [3+2] entre el 2,3-butadienoato de metilo **108** y *N*-tosiliminas **109** en presencia de una cantidad catalítica de Ph<sub>3</sub>P (10 mol%) (Esquema 29). En el caso de utilizar iminas aromáticas se alcanzó un rendimiento casi cuantitativo en la mayoría de los casos, mientras que con las iminas alifáticas sólo se obtuvieron trazas del producto final **110**.



**Esquema 29**

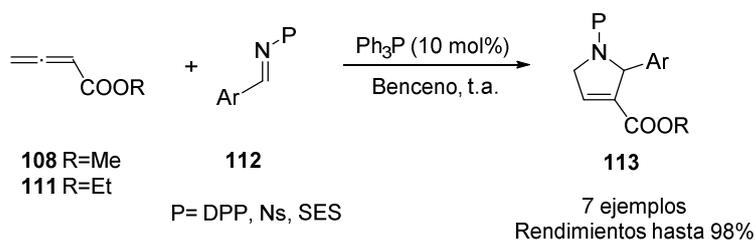
El mecanismo propuesto por estos autores implica la adición de la fosfina al carbono central del alenoato con formación de un aducto “zwitteriónico” **A**, que por reacción con la imina seguido de adición conjugada intramolecular origina el intermedio **C**. La pirrolina final se obtiene tras transferencia protónica seguida de eliminación de la fosfina. La formación del regioisómero mayoritario se debe al ataque del “zwitterión” **A** a la imina a través del carbanión en posición  $\alpha$  (Esquema 30).

<sup>91</sup> Xu, Z.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5031.



Esquema 30

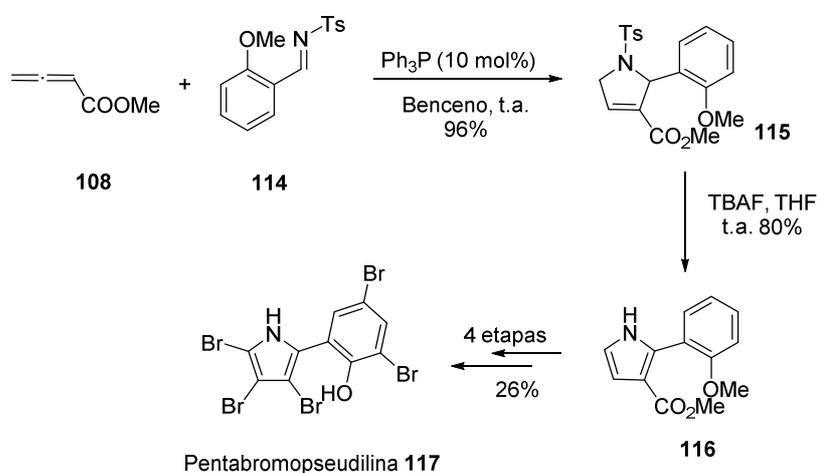
La reacción de cicloadición de los alenoatos de alquilo **108** y **111** con iminas diferentemente sustituidas en el átomo de nitrógeno **112** (DPP, Ns y SES) originó igualmente los correspondientes productos **113** con excelentes rendimientos en la mayoría de los casos (Esquema 31).



Esquema 31

Adicionalmente, estos autores describieron la aplicación de esta reacción partiendo de 2,3-butanodienoato de metilo **108** y *N*-tosil-2-metoxibenzaldimina **114** en la síntesis de la

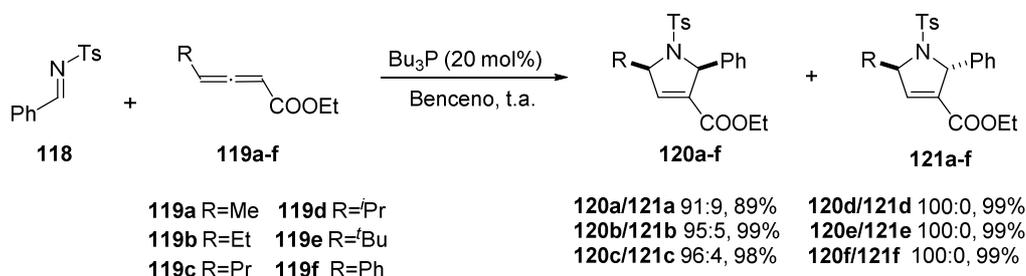
pentabromopseudilina **117**, un potente antibiótico de origen marino. El tratamiento de la 3-pirrolina **115** obtenida con TBAF provoca una reacción tándem de desulfonilación-deshidrogenación, obteniéndose el derivado pirrólico **116** (80%). Posteriormente, tras una secuencia de cuatro reacciones se obtiene la pentabromopseudilina **117** con un rendimiento del 26% (Esquema 32).



Esquema 32

Posteriormente, Kwon y cols.<sup>92</sup> describieron la versión racémica de la reacción de cicloadición [3+2] con alenoatos sustituidos en posición  $\gamma$ . Así, la reacción de la *N*-tosilimina **118** con los alenos **119a-f** originó las correspondientes 3-pirrolinas-2,5-disustituidas (**120a-f** y **121a-f**). Los resultados más satisfactorios en términos de rendimiento y diastereoselectividad se consiguieron al utilizar benceno como disolvente a temperatura ambiente y tributilfosfina como catalizador (Esquema 33). La configuración *cis* del diastereoisómero mayoritario **120a-f** se asignó mediante difracción de rayos X.

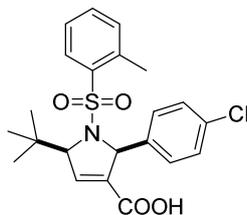
<sup>92</sup> Zhu, X.-F.; Henry, C. E.; Kwon, O. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6276.



Esquema 33

Adicionalmente, la reacción de cicloadición entre iminas diferentemente sustituidas en el átomo de nitrógeno (*N*-Ns y *N*-SES) y los alenoatos **119d-f** originó exclusivamente las correspondientes *cis*-pirrolinas con excelentes rendimientos.

Posteriormente, estos autores han publicado la síntesis de compuestos con importantes propiedades biológicas utilizando como etapa clave cicloadiciones [3+2] entre alenoatos e iminas deficiente en electrones, entre las que destacan la síntesis de inhibidores de la enzima geranilgeraniltransferasa tipo I (GGTasa I) con propiedades anticáncer (Figura 30).<sup>93</sup>



Inhibidor de GGTasa-I:  
IC<sub>50</sub> = 0.5 μM

Figura 30

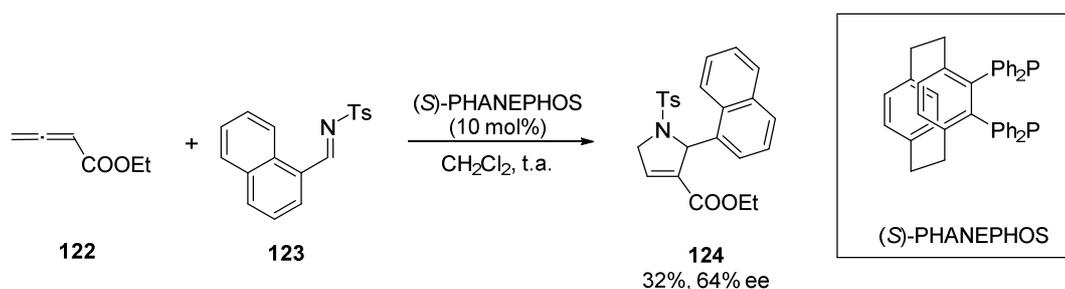
En 2008, He y cols.<sup>94</sup> publicaron la versión racémica de la cicloadición [3+2] utilizando *N*-(tio)fosforiliminas aromáticas y alenoatos sustituidos y sin sustituir en posición  $\gamma$ , en

<sup>93</sup> Castellano, S.; Fiji, H. D. G.; Kinderman, S. S.; Watanabe, M.; León, P.; Tamanoi, F.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5843.

<sup>94</sup> Zhang, B.; He, Z.; Xu, S.; Wu, G.; He, Z. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9471.

presencia de PTA o trifenilfosfina, respectivamente, obteniéndose como productos de cicloadición las correspondientes *N*-(tio)fosforil-3-pirrolinas.

Marinetti y cols.<sup>95</sup> publicaron la primera versión enantioselectiva de la cicloadición [3+2] entre alenoatos de alquilo y arilo y *N*-tosiliminas catalizada por fosfinas y fosfolanos quirales comerciales. Los mejores resultados obtenidos en términos de enantioselectividad se alcanzaron en la reacción entre el alenoato **122** y la *N*-tosilimina **123** al utilizar una cantidad catalítica de la fosfina comercial (*S*)-PHANEPHOS (64% ee, 32% rto.) (Esquema 34).

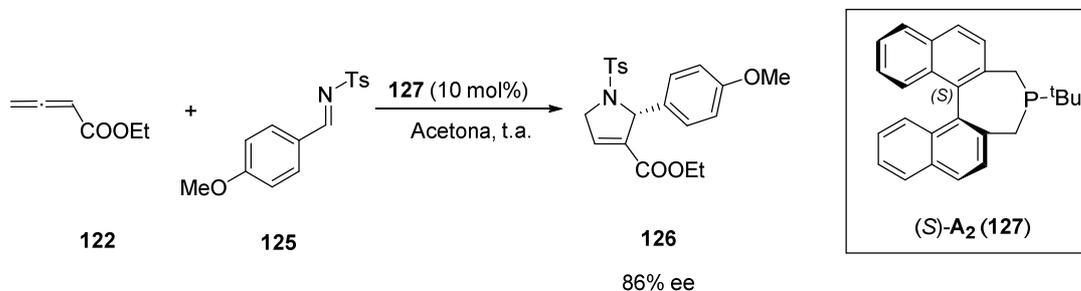


Esquema 34

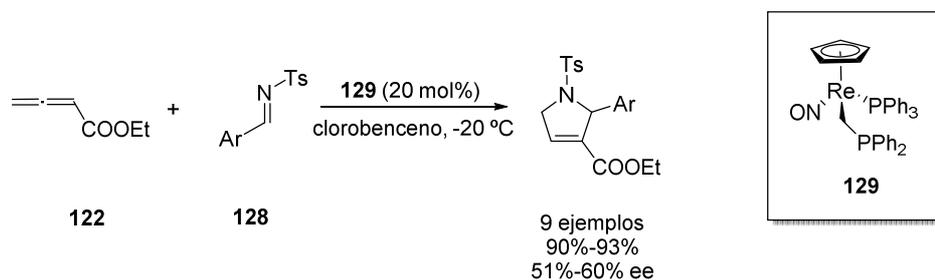
En 2007, estos mismos autores<sup>96</sup> ampliaron el estudio de la versión enantioselectiva de la cicloadición [3+2]. Los mejores resultados se consiguieron en la reacción entre el alenoato **122** y la *N*-tosilimina **125** en acetona, catalizada por la fosfina **127**, alcanzando un exceso enantiomérico del 86% y un rendimiento del 60% (Esquema 35).

<sup>95</sup> Jean, L.; Marinetti, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2141.

<sup>96</sup> Fleury-Brégeot, N.; Jean, L.; Retailleau, P.; Marinetti, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11920.



Simultáneamente, Gladysz y cols.<sup>97</sup> llevaron a cabo la reacción de cicloadición [3+2] entre el alenoato **122** y un amplio rango de *N*-tosiliminas aromáticas **128** utilizando la fosfina **129** como catalizador. Los mejores resultados se obtuvieron utilizando clorobenceno a  $-20^{\circ}\text{C}$ , originándose las correspondientes 3-pirrolinas con excelentes rendimientos ( $>90\%$ ) pero con moderados excesos enantioméricos (51-60% ee) (Esquema 36).

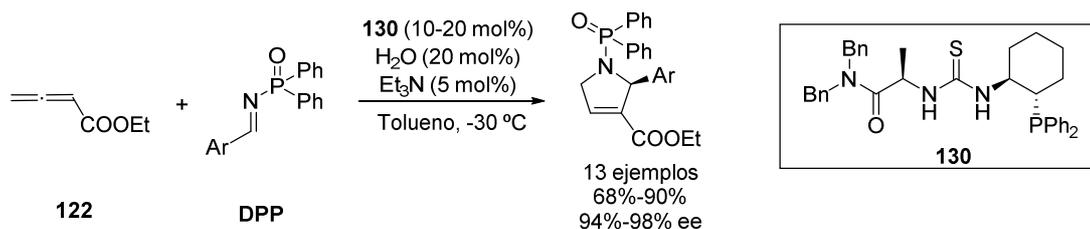


En 2008, Jacobsen y cols.<sup>98</sup> publicaron la primera versión enantioselectiva de la cicloadición [3+2] entre alenoatos y *N*-difenilfosfinoiliminas (DPP) catalizada por fosfinotioureas derivadas de *trans*-2-amino-1-(difenilfosfina)ciclohexano. Las reacciones se llevaron a cabo utilizando tolueno como disolvente a  $-30^{\circ}\text{C}$  y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5 mol%) y  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mol%) como aditivos (Esquema 37). El catalizador **130**, derivado del aminoácido D-Alanina,

<sup>97</sup> Scherer, A.; Gladysz, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6335.

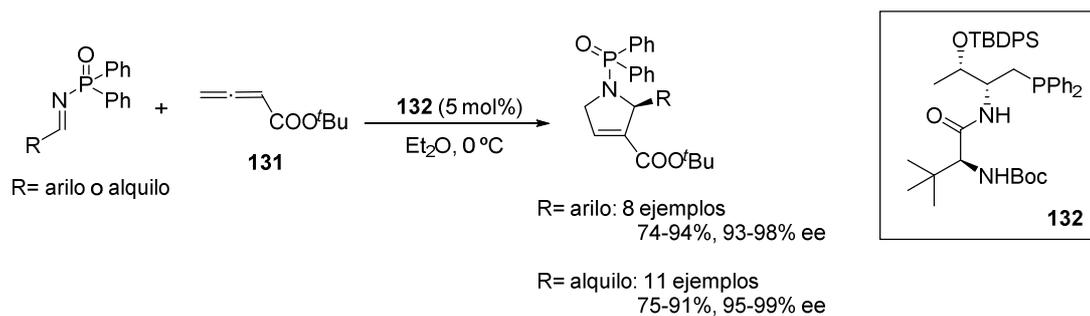
<sup>98</sup> Fang, Y.-Q.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5660.

originó las correspondientes 3-pirrolinas con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (ee 94-98%).



Esquema 37

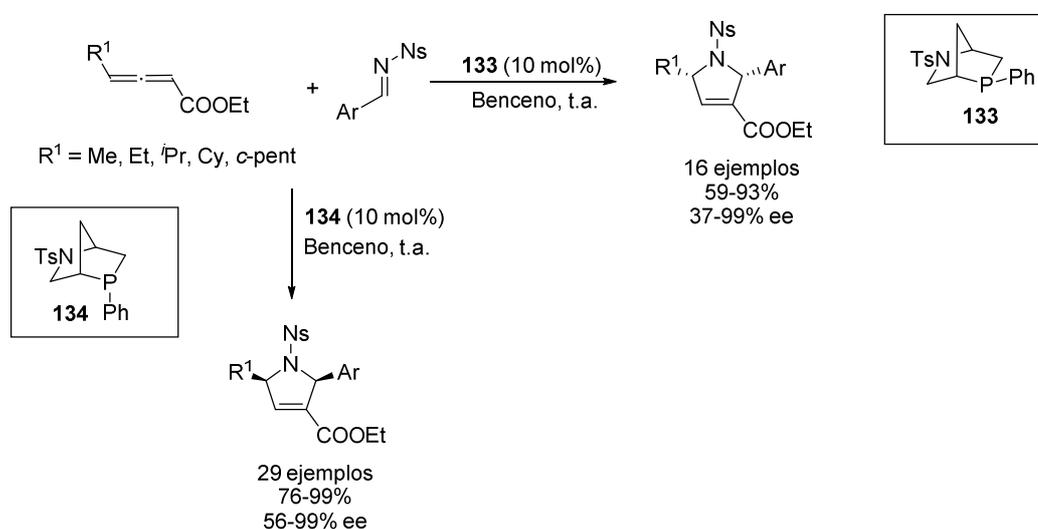
Hasta la fecha, no se habían publicado resultados favorables al usar iminas alifáticas en cicloadiciones [3+2] con alenoatos, debido a la baja estabilidad de estas iminas y la tendencia que tienen a isomerizar de forma natural. En 2012, Lu y cols.<sup>99</sup> publicaron la primera versión enantioselectiva de cicloadición [3+2] entre iminas *N*-DPP alifáticas y alenoatos catalizada por fosfinas bifuncionales derivadas de dipéptidos. Los resultados más satisfactorios se consiguieron utilizando la fosfina **132** en Et<sub>2</sub>O a 0 °C, obteniéndose excelentes excesos enantioméricos en todos los casos (Esquema 38).



Esquema 38

<sup>99</sup> Han, X.; Zhong, F.; Wang, Y.; Lu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 767.

En 2014, Kwon y cols.<sup>100</sup> han publicado la versión enantioselectiva de la reacción de cicloadición [3+2] entre iminas aromáticas y alenoatos de alquilo  $\gamma$ -sustituidos, catalizada por fosfinas bicíclicas diastereoisoméricas (**133** y **134**), obteniéndose las correspondientes 3-pirrolinas-2,5-disustituidas enantioméricas con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos en la mayoría de los casos (Esquema 39).



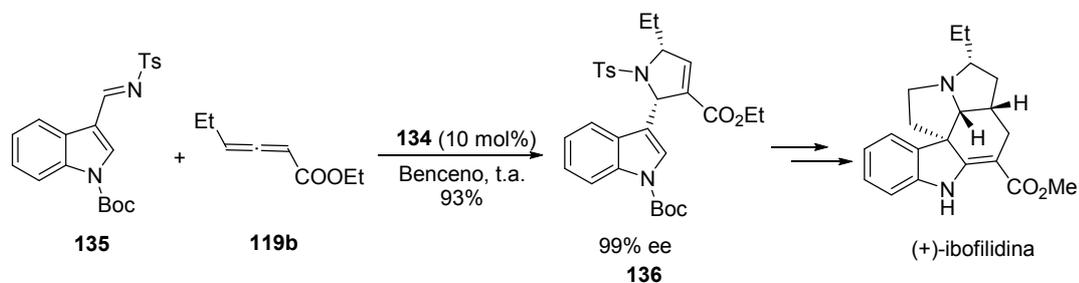
Esquema 39

Los catalizadores diastereoisoméricos **133** y **134** actúan como pseudoenantiómeros, originando las correspondientes 3-pirrolinas enantioméricas en todos los casos, a excepción de la reacción con el 2,3-butanodienoato de etilo **122** donde ambos catalizadores originan la pirrolina 2(S).

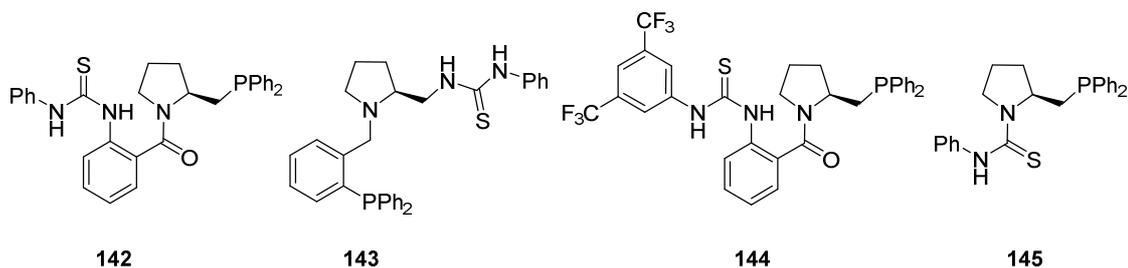
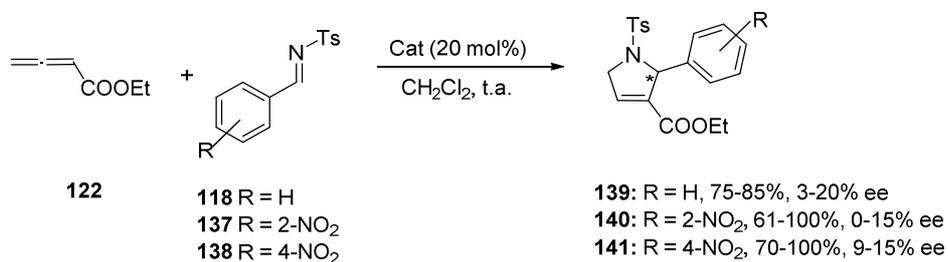
Adicionalmente, estos autores han utilizado el catalizador **134** en la preparación del alcaloide (+)-ibofilidina en una síntesis de 15 etapas con un rendimiento global del 13%, cuya etapa clave es una cicloadición [3+2] entre **135** y **119b** (Esquema 40).<sup>101</sup>

<sup>100</sup> Henry, C. E.; Xu, Q.; Fan, Y. C.; Martin, T. J.; Belding, L.; Dudding, T.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11890.

<sup>101</sup> Andrews, I. P.; Kwon, O. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2510.



Recientemente, Vo-Thang y cols.<sup>102</sup> han descrito la reacción de cicloadición entre el alenoato **122** e iminas aromáticas utilizando fosfino-tioureas (**142-145**) derivadas del L-prolinol como catalizadores. La reacción transcurre con buenos rendimientos pero con pobres excesos enantioméricos (Esquema 41).



<sup>102</sup> Nguyen, T.-H.; Toffano, M.; Bournaud, C.; Vo-Thang, G. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6377.

Los antecedentes presentados en relación a la reacción de cicloadición [3+2] entre alenoatos de alquilo/arilo e iminas deficientes en electrones indican que se han obtenido excelentes resultados en términos de eficiencia y enantioselectividad en la mayor parte de los casos. No obstante, aún no se han descrito organocatalizadores privilegiados que sean capaces de tolerar un amplio rango de modificaciones estructurales en los sustratos. Por ello, la búsqueda de nuevos catalizadores enantioméricamente puros obtenidos de fuentes naturales, como son los carbohidratos, puede ampliar el alcance de este tipo de reacciones y de otras relacionadas, permitiendo además obtener fácilmente los correspondientes productos de reacción en ambas formas enantioméricas. En este contexto, en esta Tesis se ha acometido el diseño y síntesis de nuevas amino-fosfinas quirales a partir de azúcares, como se detalla a continuación.

### 2.1.3. Objetivos

El objetivo de este apartado ha sido la síntesis de una nueva familia de organocatalizadores pirrolidín-fosfina, conteniendo una unidad de 1,4-iminociclitol y el estudio de su aplicación como organocatalizadores en reacciones de cicloadición [3+2] entre alenoatos de etilo e iminas deficientes en electrones (Figura 31).

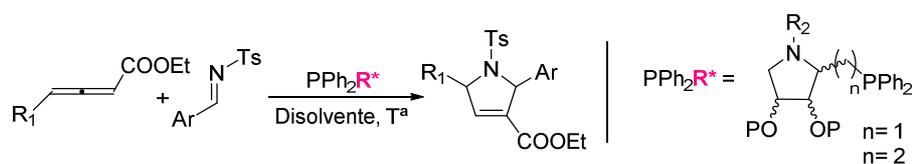


Figura 31

## 2.1.4. Resultados y Discusión

### 2.1.4.1. Síntesis de organocatalizadores pirrolidín-fosfina

A partir de pirrolidinas hidroxiladas enantiopuras se han obtenido de manera sencilla una librería de catalizadores amino-fosfina diferentemente sustituidos y con distintos espaciadores P/anillo pirrolidínico ( $n=1,2$ ) y diferentes relaciones diastereoisoméricas entre ellos (compuestos **146-158**) (Figura 32).

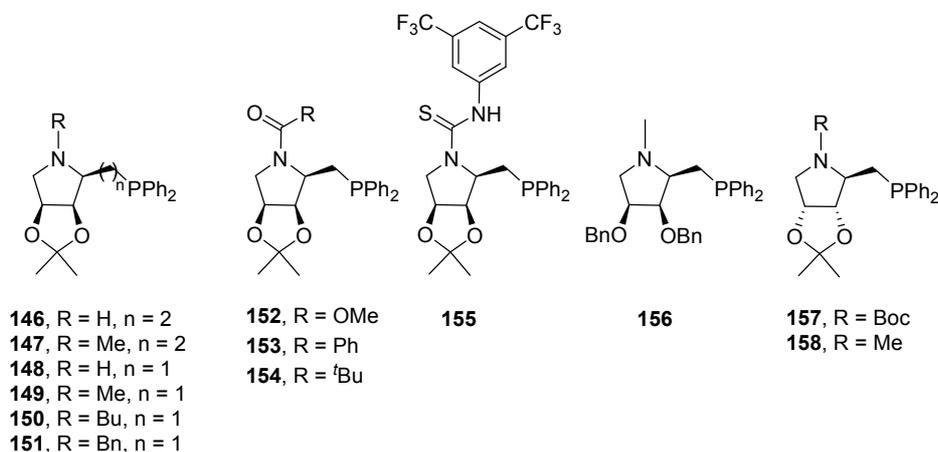
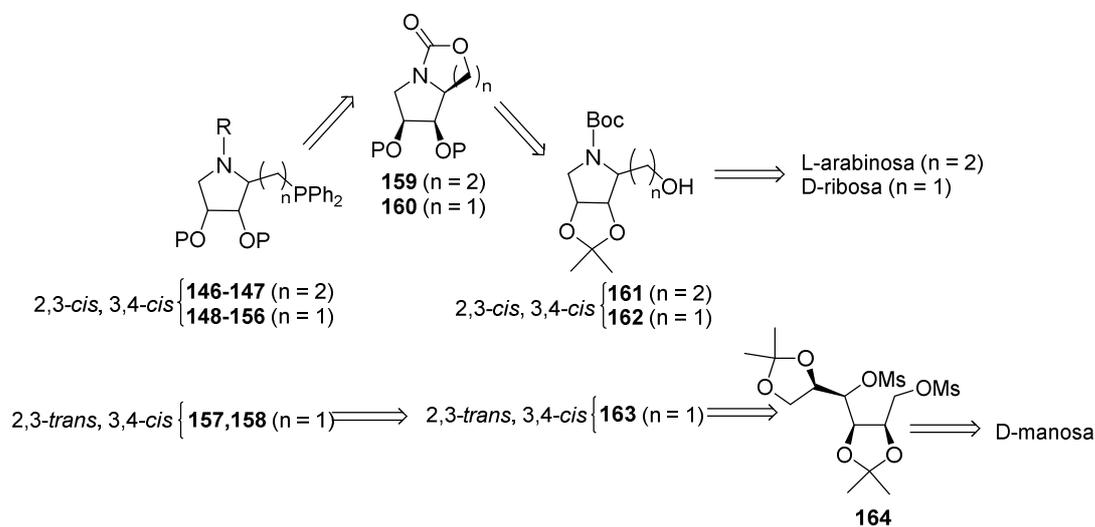


Figura 32

La síntesis de los nuevos organocatalizadores se ha llevado a cabo partiendo de diferentes azúcares (L-arabinosa, D-ribosa y D-manosa) como material de partida y fuente de quiralidad. De manera genérica, el análisis retrosintético de cada uno de ellos se ilustra en el Esquema 42. Así, los derivados **146-156** se han preparado a partir de los carbamatos cíclicos **159** y **160**, los cuales se ha obtenido a partir de L-arabinosa y D-ribosa, respectivamente. Por otra parte, los derivados **157** y **158** se han sintetizado a partir del alcohol **163** que se ha obtenido a partir de D-manosa.

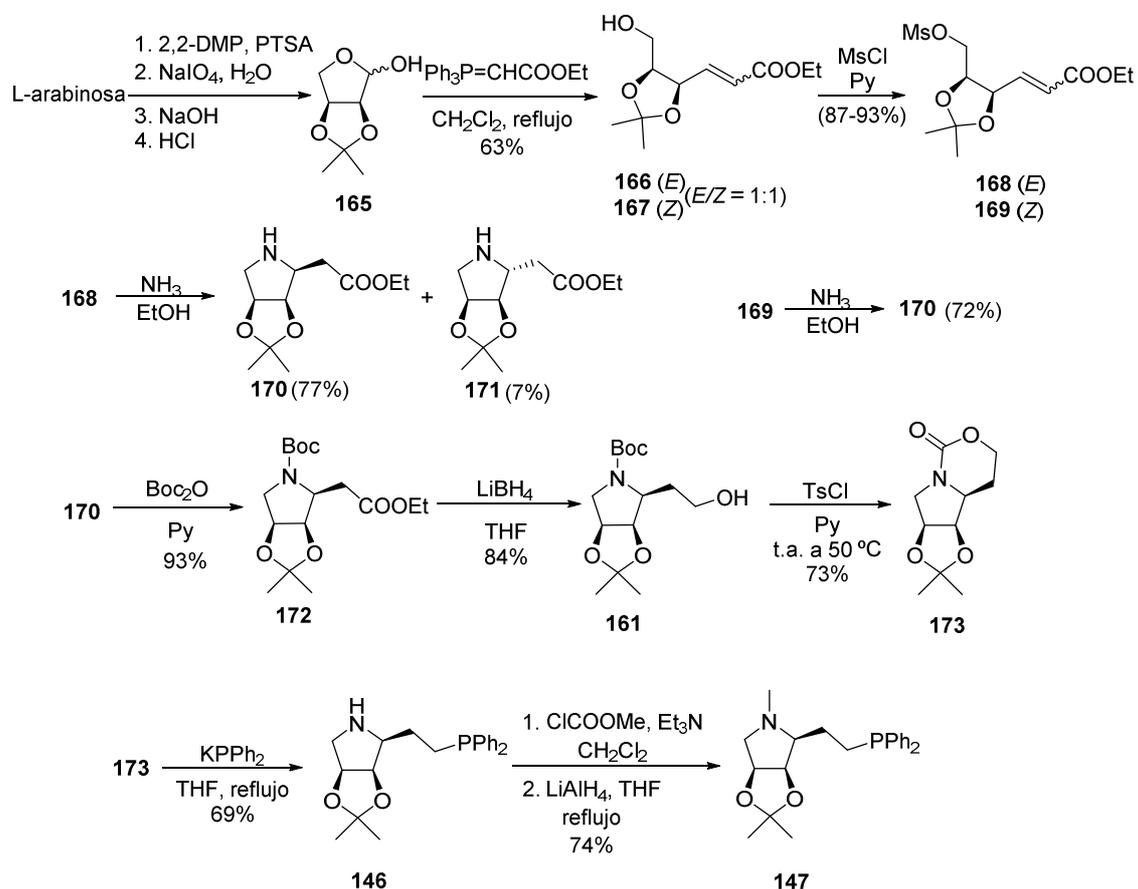


Esquema 42

Las distintas síntesis llevadas a cabo se ilustran en los siguientes esquemas. Así, en el Esquema 43 se detalla la preparación de las pirrolidín-fosfinas **146** y **147** a partir de la pirrolidina **170** como intermedio clave. La síntesis de la pirrolidina **170** se ha llevado a cabo partiendo de L-arabinosa siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>103</sup> La reacción de **165** con etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a reflujo dio lugar a la mezcla de alquenos **166** y **167** que pudieron separarse cromatográficamente con un rendimiento del 63%. La posterior mesilación del grupo hidroxilo libre seguido de tratamiento con  $\text{NH}_3$  en etanol originó las pirrolidinas **170** y **171** tras adición conjugada al doble enlace y desplazamiento  $\text{S}_{\text{N}}2$  intramolecular, que pudieron separarse cromatográficamente. Posteriormente, la *N*-protección de **170** con  $\text{Boc}_2\text{O}$  seguido de reducción con  $\text{LiBH}_4$  y posterior tratamiento con  $\text{TsCl}$  no originó el derivado tosilado esperado, sino el carbamato cíclico **173** (ver pág. 71 para mecanismo de formación) cuya estructura quedó confirmada mediante espectroscopía de RMN (desaparición de las señales

<sup>103</sup> a) Robina, I.; Gearing, R. P.; Buchanan, J. G.; Wightman, R. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2622. b) Thompson, D. K.; Hubert, C. N.; Wightman, R. H. *Tetrahedron* **1993**, 49, 3827. c) Buchanan, J. G.; Edgar, A. R.; Hewit, B. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2371.

correspondientes al grupo <sup>t</sup>Bu y presencia de un grupo C=O) así como por espectrometría de masas. Finalmente, la apertura nucleofílica de **173** utilizando KPPH<sub>2</sub> en THF a reflujo dio lugar a la correspondiente amino-fosfina **146** con buen rendimiento. En el espectro de <sup>31</sup>P-RMN se observa la señal correspondiente al átomo de fósforo a -15.8 ppm, lo que nos indica que no se encuentra oxidado al presentar un desplazamiento químico negativo, característico de los átomos de fósforo sin oxidar. El tratamiento de la fosfina **146** con cloroformiato de metilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seguido de reducción con LiAlH<sub>4</sub> en THF a reflujo originó el derivado *N*-metilado **147** con un rendimiento del 74% en dos etapas, cuya estructura quedó confirmada mediante <sup>1</sup>H-RMN (δ 2.15 ppm, N-CH<sub>3</sub>) y <sup>31</sup>P-RMN (δ -15.0 ppm, PPh<sub>2</sub>).

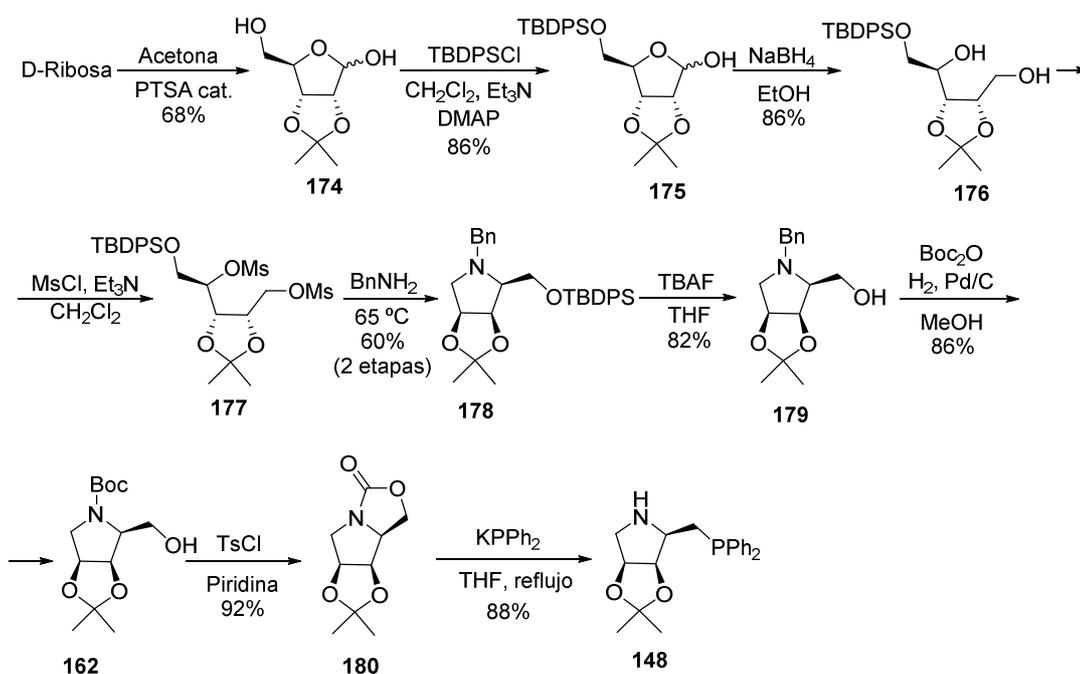


Esquema 43

Por otro lado, los compuestos **148-156** se han obtenido a partir de la pirrolidina **178** como intermedio clave cuya síntesis se ha llevado a cabo partiendo de D-ribosa siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>104</sup> La protección del grupo hidroxilo primario de **174** seguido de reducción con NaBH<sub>4</sub> originó el diol **176** con un rendimiento del 86%. La mesilación de **176** originó el derivado dimesilado **177** que tras tratamiento con bencilamina, dio lugar a la pirrolidina **178** con un rendimiento del 60% en 2 etapas. El posterior

<sup>104</sup> Dae-Kee, K.; Ganghyeok, K.; Young-Woo, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 8, 803.

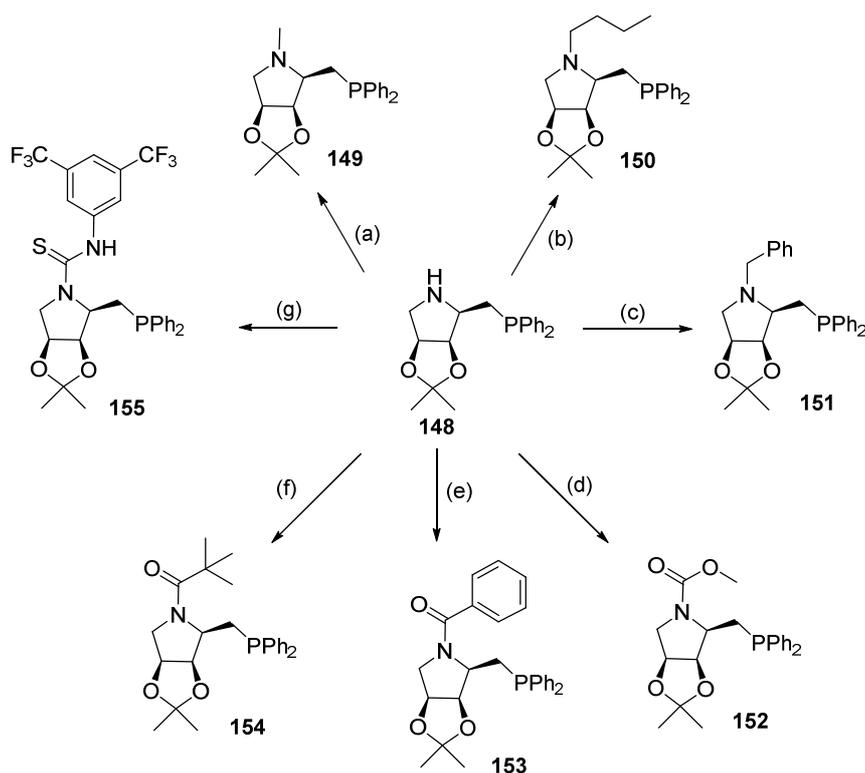
tratamiento de **178** con TBAF/THF originó el derivado 2-hidroximetílico **179** cuya reacción de hidrogenación en presencia de  $\text{Boc}_2\text{O}$  origina la pirrolidina *N*-Boc protegida **162**. La tosilación del alcohol **162** no originó el derivado tosilado esperado, sino el carbamato cíclico **180** (ver pág. 71 para mecanismo de formación). Finalmente, la apertura nucleofílica de **180** utilizando  $\text{KPPH}_2$  en THF a reflujo dio lugar a la correspondiente amino-fosfina **148** con buen rendimiento. Su estructura se ha confirmado mediante espectroscopia de RMN así como por espectrometría de masas. En el espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN se observa la señal correspondiente al átomo de fósforo a -20.9 ppm (Esquema 44).



Esquema 44

La preparación de los derivados **149-155** se ha llevado a cabo a partir de la fosfina **148** mediante la introducción de distintos sustituyentes en el átomo de nitrógeno del anillo de pirrolidina (Esquema 45). El derivado *N*-metilado **149** se ha preparado mediante el

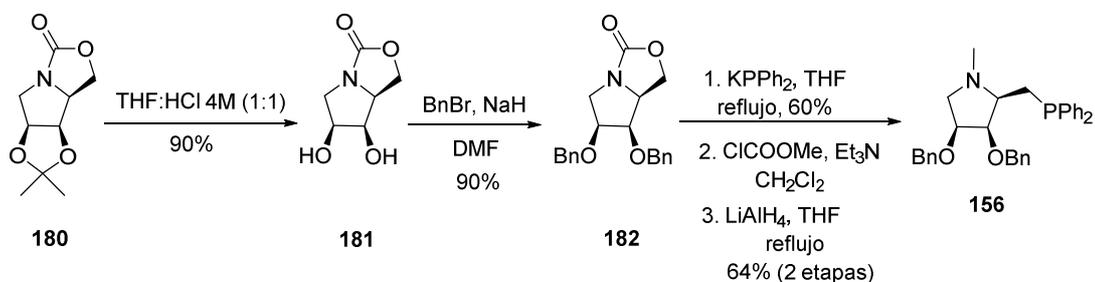
tratamiento de **148** con cloroformiato de metilo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seguido de reducción con  $\text{LiAlH}_4$  en THF a reflujo (82% rto., 2 etapas). El derivado *N*-butilado **150** y el compuesto *N*-bencilado **151** se obtuvieron por reacción de aminación reductiva de **148** con butanal y benzaldehído, respectivamente. La reacción de **148** con cloroformiato de metilo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$  originó el carbamato **152** con un rendimiento del 70%. La acilación de la fosfina **148** con cloruro de benzoilo y cloruro de pivaloilo originó los derivados **153** y **154**, respectivamente, con excelentes rendimientos. Por último, el tratamiento de **148** con el bis(trifluorometil)fenilisotiocianato en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  originó la tiourea **155** con buen rendimiento.



Condiciones de reacción: (a) (i)  $\text{ClCOOMe}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (ii)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, reflujo, 82% (2 etapas); (b)  $\text{BuCHO}$ ,  $\text{NaBH}_4$ , TFE,  $35^\circ\text{C}$ , 66%; (c)  $\text{PhCHO}$ ,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , 1,2-dicloroetano, 57%; (d)  $\text{ClCOOMe}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 70%; (e)  $\text{PhCOCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 98%; (f)  $^t\text{BuCOCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 94%; (g)  $\text{Ar-NCS}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 66%.

Esquema 45

Finalmente, el derivado **156** se ha sintetizado a partir del carbamato cíclico **180**, cuya desprotección en medio ácido del grupo isopropilideno seguido de tratamiento con BnBr en DMF en presencia de NaH originó el carbamato bencilado **182**. La apertura nucleofílica de **182** utilizando KPPH<sub>2</sub> en THF a reflujo, seguida de *N*-metilación por tratamiento con cloroformiato de metilo y reducción con LiAlH<sub>4</sub>, originó el derivado **156** con un rendimiento del 64% en dos etapas. La estructura de **156** quedó confirmada mediante <sup>1</sup>H-RMN ( $\delta$  2.21 ppm, N-CH<sub>3</sub>) y <sup>31</sup>P-RMN ( $\delta$  -20.4 ppm, PPh<sub>2</sub>) (Esquema 46).



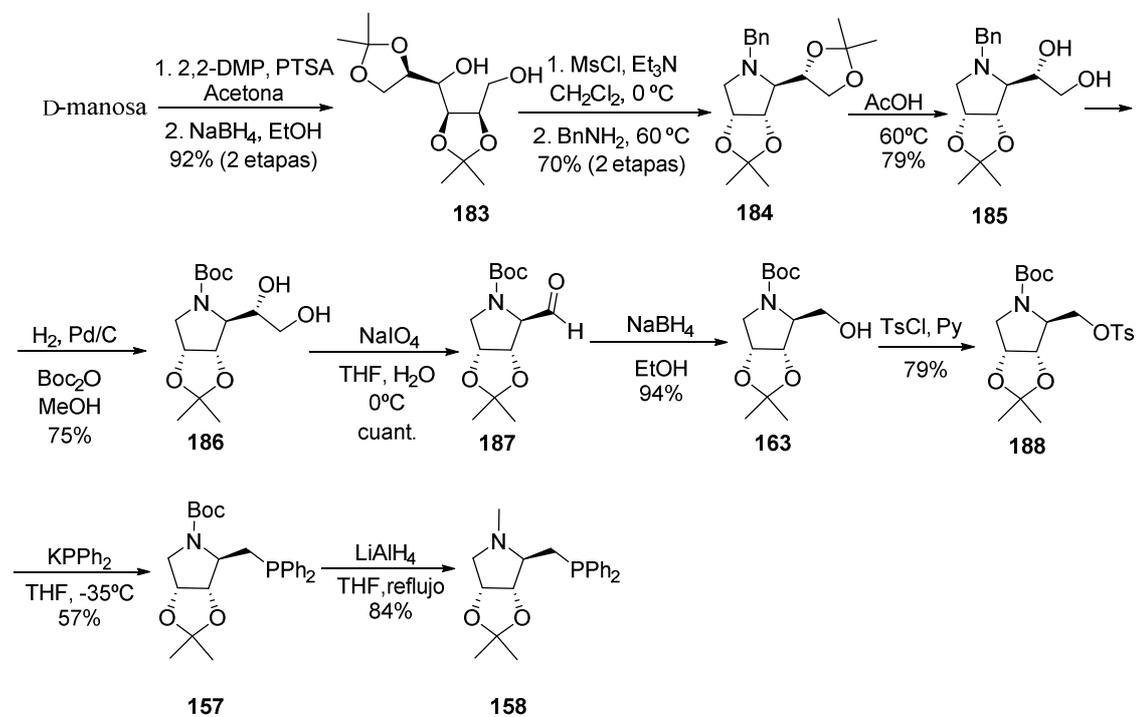
Esquema 46

Por último, la síntesis de los derivados **157** y **158** se ha llevado a cabo a partir de la pirrolidina **185**, la cual ha sido preparada a partir de D-manosa siguiendo un procedimiento descrito por Fleet y cols.<sup>105</sup> Así, la acetona de D-manosa seguido de reducción con NaBH<sub>4</sub> en EtOH originó el diol **183** con un rendimiento del 92% en 2 etapas. La mesilación del diol **183** seguido de tratamiento con bencilamina dio lugar a la pirrolidina **184**. A continuación, la hidrólisis ácida selectiva del acetal entre las posiciones 5 y 6 por tratamiento con AcOH a 60 °C originó la dihidroxipirrolidina **185** con buen rendimiento (79%). La posterior hidrogenación de **185** en presencia de Boc<sub>2</sub>O utilizando Pd/C como catalizador dio lugar a la pirrolidina *N*-Boc protegida **186**. La oxidación del glicol **186** con NaIO<sub>4</sub> originó el aldehído **187** que tras reducción con NaBH<sub>4</sub> y posterior tratamiento con cloruro de tosilo en piridina originó el producto tosiloado **188**. Se ha comprobado que la configuración de la

<sup>105</sup> Fleet, G. W. J.; Son, J. C.; Green, D. St. C.; Cenci di Bello, I.; Winchester, B. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2649.

hidroxialquil-pirrolidina juega un papel fundamental en la reacción de tosilación. La reacción sobre **163**, de configuración relativa 2,3-*trans*, origina el correspondiente derivado tosilado **188** mientras que la tosilación de **161** y **162** (configuración relativa 2,3-*cis*), en las mismas condiciones, origina los carbamatos cíclicos **173** y **180**, respectivamente (Esquemas 43 y 44, pág. 119 y 120). Es probable que este hecho se deba a la distinta conformación que adopten este tipo de compuestos según la configuración relativa que presenten, de modo que la formación de un carbamato cíclico esté más favorecida en el caso de que presenten una configuración relativa 2,3-*cis*.

La síntesis de la fosfina **157** se ha llevado a cabo mediante reacción del derivado tosilado **188** con  $\text{KPh}_2$  en THF a  $-35\text{ }^\circ\text{C}$ . La estructura de **157** ha quedado confirmada mediante  $^1\text{H}$ -RMN por la desaparición de las señales correspondientes al grupo tosilato y la aparición de un multiplete ( $\delta = 7.55\text{-}7.33\text{ ppm}$ ) para 10H correspondiente al grupo  $-\text{PPh}_2$ . Asimismo, en el espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN se observa la señal correspondiente al átomo de fósforo a  $-23.2\text{ ppm}$ . Por último, la reducción del compuesto **157** con  $\text{LiAlH}_4$  en THF a reflujo originó el derivado *N*-metilado **158** con buen rendimiento (84%) cuya estructura quedó confirmada mediante  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta\ 2.24\text{ ppm}$ ,  $\text{N-CH}_3$ ) y  $^{31}\text{P}$ -RMN ( $\delta\ -24.3\text{ ppm}$ ,  $\text{PPh}_2$ ) (Esquema 47).

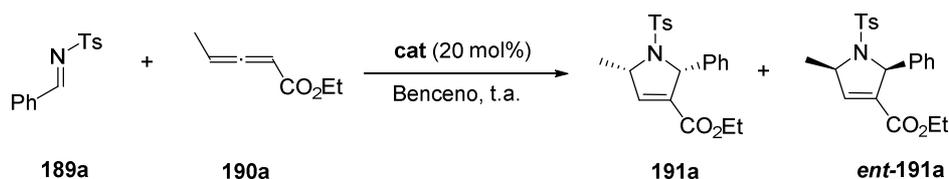


Esquema 47

### 2.I.4.2. Aplicación de los nuevos organocatalizadores en reacciones de cicloadición [3+2] entre alenoatos e iminas deficientes en electrones

Se ha realizado un estudio de aplicación de los organocatalizadores amino-fosfina **146-158** sintetizados en reacciones de cicloadición [3+2] entre alenoatos e iminas deficientes en electrones. Como reacción modelo se ha elegido la cicloadición [3+2] entre el alenoato **190a** y la *N*-tosilimina **189a**, obteniéndose las 3-pirrolina-2,5-disustituidas **191a** y *ent*-**191a** con configuración 2,5-*cis* como productos mayoritarios. En los ensayos iniciales, se ha utilizado

benceno como disolvente a temperatura ambiente y un 20 mol% de catalizador, de acuerdo con Kwon y cols.<sup>106</sup> (Esquema 48).



Esquema 48

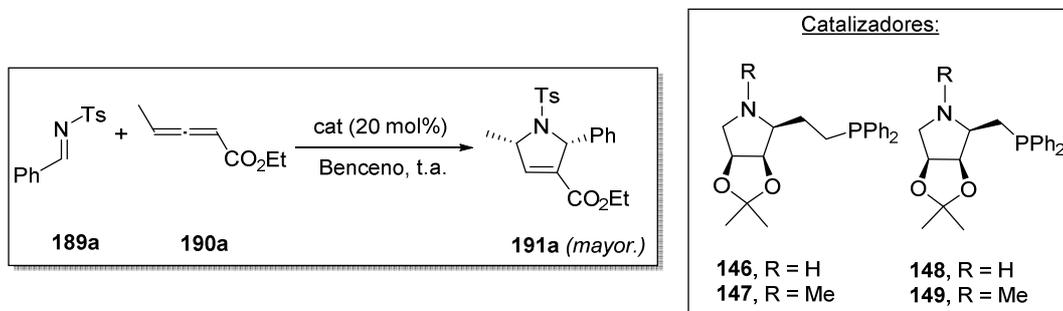
La síntesis de la tosilmina **189a** y del alenoato **190a** se llevó a cabo mediante procedimientos descritos en la bibliografía (ver parte experimental).<sup>107</sup>

#### 2.I.4.2.1. Estudio inicial de catalizadores

El estudio inicial se ha llevado a cabo sobre el sistema modelo descrito anteriormente utilizando los catalizadores **146-149**. El objetivo de este estudio ha sido determinar el espaciador óptimo entre el grupo  $-PPh_2$  y el anillo de pirrolidina (1 ó 2 grupos metilenos) y la necesidad o no de disponer del átomo de nitrógeno pirrolidínico libre (Esquema 49, Tabla 3).

<sup>106</sup> Henry, C. E.; Xu, Q.; Fan, Y. C.; Martin, T. J.; Belding, L.; Dudding, T.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11890.

<sup>107</sup> a) Makoto, H.; Rie, S.; Satoru, O.; Akira, H. *Chem. Commun.* **2001**, *4*, 357. b) Sivakumar, A. V.; Babu, G. S.; Bath, S. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1095. c) Wang, K.; Xing, Z.; Ma, Y.; Wang, Q. *Catal. Lett.* **2008**, *123*, 129. d) Li, J.; Wang, N.; Chunju, L.; Jia, X. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9645. e) Castellano, S.; Fiji, H. D. G.; Kiderman, S. S.; Watanabe, M.; León, P.; Tamanoi, F.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5843. f) Lang, R. W.; Hansen, H. J. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 438.



**Tabla 3:** Resultados obtenidos empleando los catalizadores **146-149**.

Entrada	cat	Rto(%)	ee(%) <sup>a</sup>	Cis/trans <sup>b</sup>
1	146	77	rac.	92:8
2	147	84	27	95:5
3	148	62	rac.	92:8
4	149	80	50	94:6

<sup>a</sup> Determinado por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

<sup>b</sup> Determinado por análisis del crudo de reacción mediante <sup>1</sup>H-RMN.

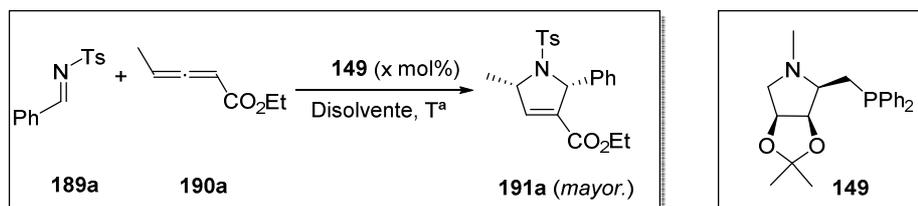
En base a los resultados obtenidos, se puede observar que la ausencia de sustituyentes en el átomo de nitrógeno del anillo de pirrolidina conduce a una mezcla racémica del producto de reacción (Tabla 3, entradas 1 y 3). En cambio, la presencia de un sustituyente, en este caso un grupo metilo, provoca un aumento considerable en la enantioselectividad de la misma (Tabla 3, entradas 2 y 4). Una mayor distancia entre el resto quiral del catalizador y el grupo  $-PPh_2$ , implica una menor inducción asimétrica durante la reacción, lo que se traduce en un menor exceso enantiomérico (Tabla 3, entradas 2 y 4).

El catalizador más interesante resultó ser **149** (50% ee), aunque la diastereoselectividad *cis/trans* fue alta en todos los casos, independientemente del catalizador usado. El rendimiento de la reacción fue moderado-alto en los cuatro ensayos. Los ensayos catalizados con **147** y **149** originaron la pirrolina **191a** (configuración *2R,5S*) como producto

mayoritario, asignándose la configuración absoluta por comparación con lo descrito en la bibliografía.<sup>108</sup>

#### 2.I.4.2.2. Optimización de las condiciones de reacción

Dado que los resultados obtenidos no fueron satisfactorios, posteriormente se procedió a la optimización de las condiciones de reacción estudiando el efecto que provoca en el rendimiento y en la enantioselectividad, un cambio de disolvente, de la proporción de catalizador, así como el uso o no de aditivos y la temperatura. Se estudió la misma reacción modelo entre la *N*-tosilimina **189a** y el alenoato **190a** utilizando el catalizador **149** (Esquema 50, Tabla 4).



Esquema 50

<sup>108</sup> Henry, C. E.; Xu, Q.; Fan, Y. C.; Martin, T. J.; Belding, L.; Dudding, T.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11890.

**Tabla 4:** Resultados obtenidos en la optimización de las condiciones de reacción

Entrada	X mol%	Disolvente	T <sup>a</sup>	t (h)	Rto (%)	ee(%) <sup>a,b</sup>	Cis/trans <sup>c</sup>
<b>1</b>	20	Benceno	t.a.	7	80	50	94:6
<b>2</b>	20	Tolueno	t.a.	7	88	55	94:6
<b>3<sup>d</sup></b>	20	Tolueno	t.a.	7	67	53	93:7
<b>4</b>	20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	7	47	45	81:19
<b>5</b>	20	MeCN	t.a.	7	46	27	77:23
<b>6</b>	20	1,2-DCB	t.a.	7	51	46	87:13
<b>7</b>	20	THF	t.a.	7	80	50	93:7
<b>8</b>	20	THF:EtOH 10:1	t.a.	7	85	53	89:11
<b>9</b>	20	THF:EtOH 5:1	t.a.	7	72	53	87:13
<b>10</b>	20	Et <sub>2</sub> O	t.a.	7	84	59	93:7
<b>11</b>	10	Et <sub>2</sub> O	t.a.	24	63	59	95:5
<b>12</b>	40	Et <sub>2</sub> O	t.a.	2	95	58	95:5
<b>13</b>	20	Et <sub>2</sub> O	0 °C	30	89	<b>64</b>	96:4
<b>14</b>	20	Et <sub>2</sub> O	-30 °C	160	63	<b>67</b>	91:9

<sup>a</sup> Determinado por HPLC usando una fase estacionaria quiral. <sup>b</sup> El producto mayoritario es **191a** (2R,5S). La configuración absoluta se ha asignado por comparación con lo descrito en la bibliografía.<sup>109</sup> <sup>c</sup> Determinado por análisis del crudo de reacción mediante <sup>1</sup>H-RMN. <sup>d</sup> Uso de 20 mol% de H<sub>2</sub>O y 5 mol% de Et<sub>3</sub>N como aditivos. 1,2-DCB = 1,2-diclorobenceno.

Los resultados obtenidos muestran que los disolventes etéreos (Et<sub>2</sub>O y THF) junto con tolueno y benceno son los más adecuados. En cambio, el uso de disolventes como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeCN y 1,2-DCB provocan una disminución tanto del rendimiento como de la diastereo- y enantioselectividad (Tabla 4, entradas 4, 5 y 6)

Por otro lado, el uso de H<sub>2</sub>O y Et<sub>3</sub>N como aditivos (Tabla 4, entrada 3) implica una disminución en el rendimiento así como una pequeña disminución en el exceso enantiomérico. Los mejores resultados obtenidos entre todos los ensayos llevados a cabo a t.a. se han alcanzado al utilizar un 20 mol% de catalizador en Et<sub>2</sub>O (rto. 84%, 59% ee y 93:7 rd) (Tabla 4, entrada 10). Un descenso de la proporción de catalizador en el medio (10

<sup>109</sup> Henry, C. E.; Xu, Q.; Fan, Y. C.; Martin, T. J.; Belding, L.; Dudding, T.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11890.

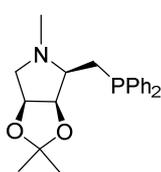
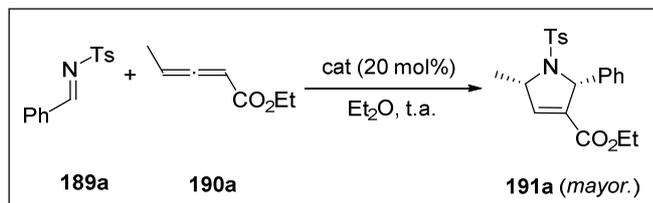
mol%) hace que la velocidad de reacción disminuya y el rendimiento obtenido sea menor, no implicando una mejora en el exceso enantiomérico (Tabla 4, entrada 11). Por el contrario, un aumento de la cantidad de catalizador (40 mol%) provoca un ligero aumento de la velocidad y rendimiento de la reacción pero no implica ningún incremento en la enantioselectividad (Tabla 4, entrada 12). Teniendo en cuenta estos resultados, los siguientes ensayos de optimización se llevaron a cabo en Et<sub>2</sub>O utilizando un 20 mol% de catalizador.

En el proceso de optimización se abordó adicionalmente el estudio de la influencia de la temperatura. Una disminución de temperatura supuso un considerable aumento del tiempo de reacción, pasando de 6 h (t.a.) a 160 h (-30 °C), observándose adicionalmente una disminución del rendimiento cuando la reacción se lleva a cabo a -30 °C (Tabla 4, entrada 14). En este caso se observa además un ligero incremento del exceso enantiomérico pero una disminución de la diastereoselectividad. Los mejores resultados globales en términos de rendimiento, diastereo- y enantioselectividad se obtienen llevando a cabo la reacción a 0 °C (Tabla 4, entrada 13), no siendo significativa la diferencia con respecto al exceso enantiomérico obtenido a -30 °C (64% y 67%, respectivamente).

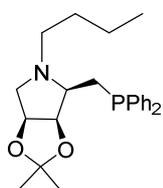
#### ***Estudio de la influencia del catalizador***

A pesar de que los mejores resultados se han obtenido a 0 °C, los ensayos con otros catalizadores se han realizado a t.a. para estudiar su influencia en procesos más rápidos, efectuando a esta temperatura el estudio comparativo con el catalizador modelo.

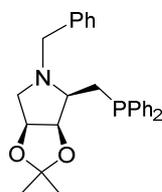
Los resultados preliminares obtenidos pusieron de manifiesto la importancia de tener un sustituyente en el átomo de nitrógeno pirrolidínico del catalizador, por lo que se procedió a estudiar la influencia de sustituyentes de distinta naturaleza sobre dicho átomo de nitrógeno. De forma adicional, se ha estudiado el efecto que presenta un cambio en la configuración relativa del catalizador en el exceso enantiomérico de la reacción (Esquema 51). Las rd han sido determinadas por análisis del crudo de reacción mediante <sup>1</sup>H-RMN mientras que los ee(%) han sido determinado por HPLC usando una fase estacionaria quiral.



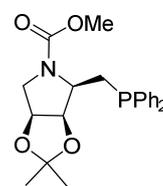
**149**  
Rto= 84%  
93:7 rd  
ee(%)= 59



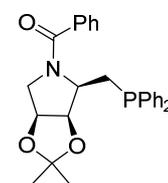
**150**  
Rto= 74%  
95:5 rd  
ee(%)= 56



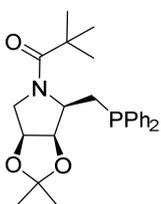
**151**  
Rto= 88%  
94:6 rd  
ee(%)= 55



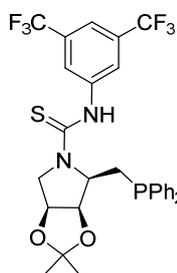
**152**  
Rto= 90%  
93:7 rd  
ee(%)= 52



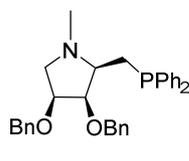
**153**  
Rto= 82%  
95:5 rd  
ee(%)= 31



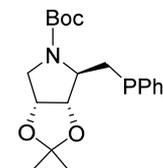
**154**  
Rto= 58%  
90:10 rd  
ee(%)= 33



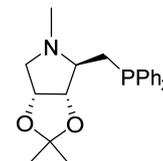
**155**  
Rto= 74%  
95:5 rd  
ee(%)= rac.



**156**  
Rto= cuant.  
97:3 rd  
ee(%)= - 30



**157**  
Rto= 96%  
94:6 rd  
ee(%)= 12



**158**  
Rto= 80%  
97:3 rd  
ee(%)= -11

**Esquema 51**

La presencia de diferentes sustituyentes de tipo alquílico en el átomo de nitrógeno pirrolidínico (catalizadores **149-151**) influye de manera similar en la enantioselectividad, diastereoselectividad y rendimiento de la reacción estudiada, alcanzándose los mejores resultados para R=Me (**149**) (rto. 84%, 93:7 rd y 59% ee).

Asimismo, la presencia de un sustituyente de tipo alcoxicarbonilo en el nitrógeno pirrolidínico del catalizador **152** no influye de manera significativa en el transcurso de la reacción, observándose un rendimiento y diastereoselectividad excelentes (90% y 93:7, respectivamente) y un moderado exceso enantiomérico (52%).

Por otro lado, la presencia de sustituyentes acilo en el átomo de nitrógeno (catalizadores **153** y **154**) provoca una disminución drástica del exceso enantiomérico (31% y 33%, respectivamente). Comparando la reactividad de **153** y **154**, se deduce que el mayor impedimento estérico producido por la presencia de un grupo <sup>t</sup>Bu (catalizador **154**) da lugar a una disminución en la reactividad del sistema, afectando significativamente al rendimiento de la reacción (58%).

La reacción en presencia del catalizador **155**, con un sustituyente tipo tiourea, originó la correspondiente 3-pirrolina con un buen rendimiento y diastereoselectividad (74% y 95:5, respectivamente) aunque como mezcla racémica.

Los valores de enantioselectividad obtenidos con los catalizadores diastereoisoméricos **157** y **158**, que difieren en la configuración de C-3 y C-4 con respecto al resto de catalizadores ensayados previamente, fueron considerablemente inferiores a los obtenidos hasta el momento en términos de enantioselectividad (12%-11% ee, respectivamente).

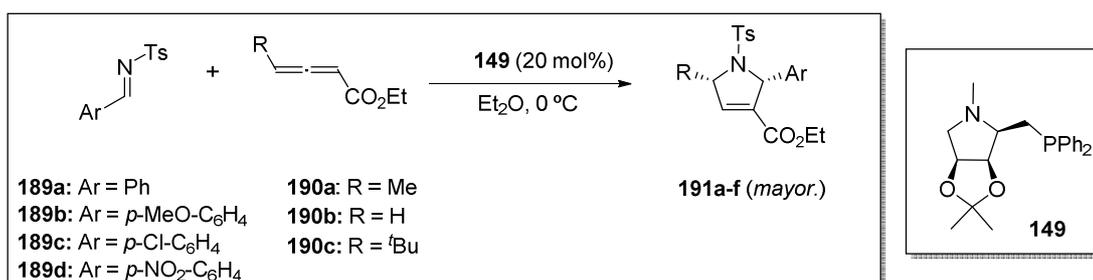
Se observa que un cambio en el sustituyente del átomo de nitrógeno del anillo de pirrolidina en estos catalizadores implica la obtención de uno u otro de los enantiómeros de la 3-pirrolina final de forma mayoritaria. Este hecho no había sido observado hasta el momento en la librería química de catalizadores de configuración (2*R*,3*R*,4*S*) (**149-155**), y puede ser justificado en base a un posible cambio en la conformación del catalizador provocado por el tipo de sustituyente en el nitrógeno pirrolidínico.

Por último, y con el objetivo de estudiar cómo influye en la enantioselectividad de la reacción una modificación en el grupo protector de los hidroxilos, se sustituyó el grupo isopropilideno por grupos bencilos (catalizador **156**). La reacción originó como producto mayoritario la 3-pirrolina *ent*-**191a** con excelente rendimiento y diastereoselectividad pero con bajo exceso enantiomérico (30%). Es de destacar que la presencia de grupos bencilo en lugar del grupo isopropilideno en el catalizador origina un cambio en la configuración de la 3-pirrolina obtenida lo que puede ser debido a un cambio conformacional del catalizador ya que se pasa de un compuesto bicíclico (**149**) con rigidez conformacional a un derivado pirrolidínico monocíclico conformacionalmente más flexible (**156**).

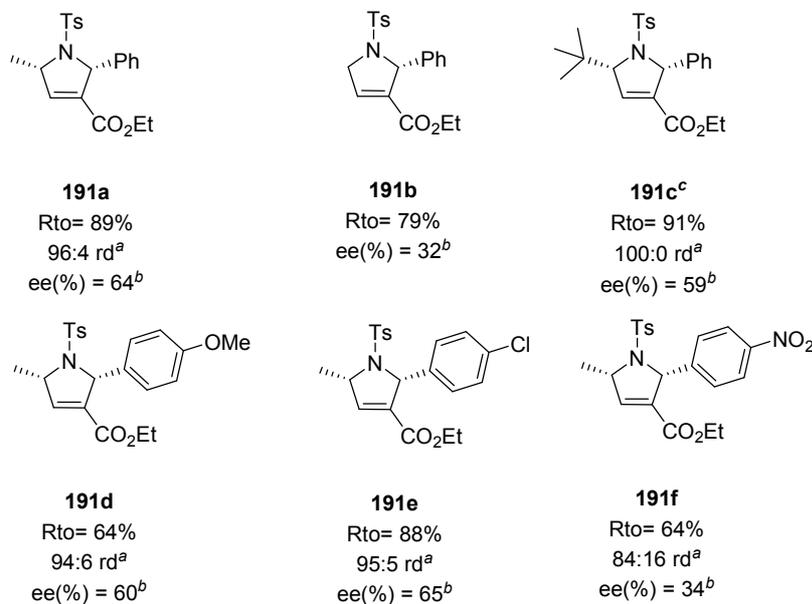
De entre todos los catalizadores empleados (**149-158**), los mejores resultados se han obtenido para el catalizador **149**.

### 2.I.4.2.3. Extensión del estudio a nuevos sustratos

Tras esta optimización de las condiciones de reacción, se abordó el estudio de la reacción de cicloadición [3+2] con otros alenoatos y *N*-tosiliminas utilizando los catalizadores **149** y *ent*-**149**<sup>110</sup> (Esquema 52).



<sup>110</sup> Ver parte experimental para su preparación.



#### Esquema 52

<sup>a</sup> Determinado por análisis del crudo de reacción mediante <sup>1</sup>H-RMN. <sup>b</sup> Determinado por HPLC usando una fase estacionaria quiral. <sup>c</sup> Este ensayo se ha realizado a t.a.

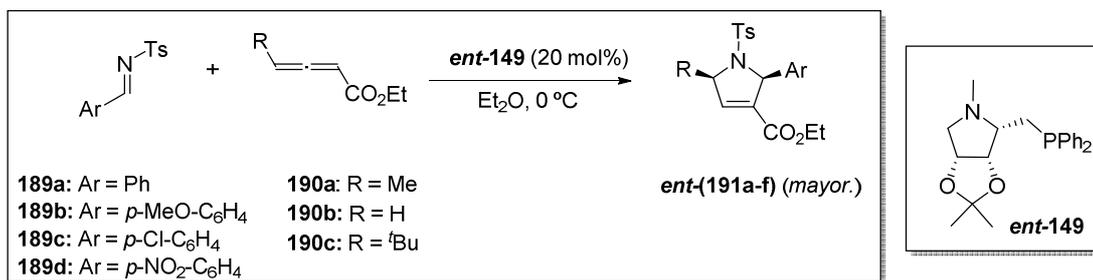
La reacción entre los alenos **190a-c** con la *N*-tosilimina **189a** originó las correspondientes 3-pirrolinas con buenos rendimientos. La baja solubilidad del aleno **190c** en Et<sub>2</sub>O a 0 °C, obligó a realizar este ensayo a t.a. De los resultados obtenidos se observa que la reacción con el alenoato **190b**, que no presenta sustituyente en C-4, transcurre con menor enantioselectividad (R=H, 32% ee **191b**) que las reacciones con los alenoatos **190a** y **190c** (R=Me, 64% ee **191a** y R=<sup>t</sup>Bu, 59% ee **191c**). Los mejores resultados se obtuvieron con el alenoato **190a**, por lo que el estudio utilizando diferentes iminas se ha llevado a cabo con este alenoato.

La presencia de grupos donadores o atractores de electrones en el resto aromático de la *N*-tosilimina (OMe, **189b** y Cl, **189c**) permite obtener de forma eficiente las correspondientes 3-pirrolinas-2,5-disustituidas (**191d** y **191e**, respectivamente), no observándose diferencias significativas en términos de reactividad, diastereo- y

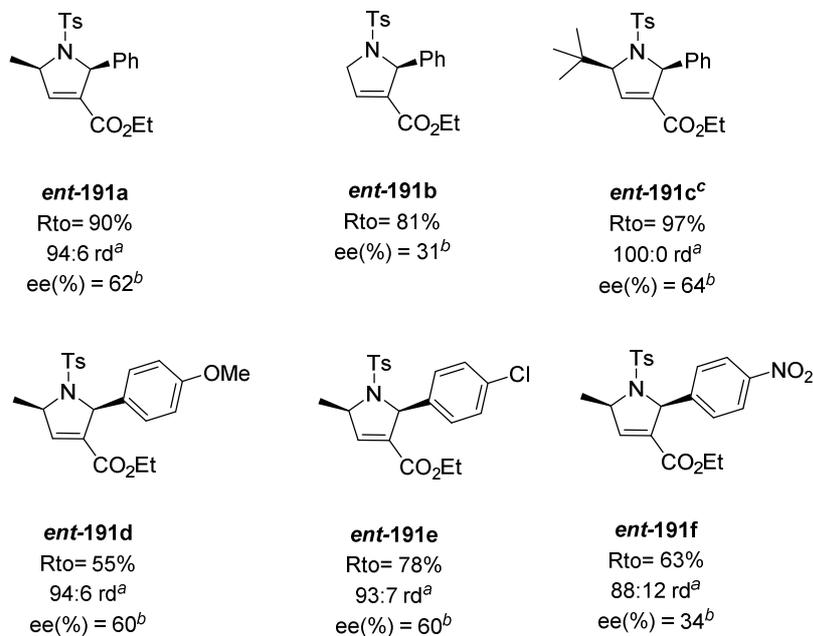
enantioselectividad con respecto a los resultados obtenidos para la imina **189a**. En cambio, la presencia de un grupo  $-\text{NO}_2$  (**189c**) provoca una disminución considerable de la enantioselectividad de la reacción (34% ee).

La configuración absoluta de las pirrolinas **191a-c** fue asignada por comparación con lo descrito en la bibliografía.<sup>111</sup> Por otro lado, la configuración absoluta de los derivados **191d-e** fue asignada por semejanza al resto de los análogos preparados.

Los resultados obtenidos utilizando el catalizador *ent*-**149** se asemejan a los obtenidos para su enantiómero **149** tanto a nivel de rendimiento como a nivel de enantio- y diastereoselectividad con cada uno de los sustratos estudiados, originándose las 3-pirrolinas enantioméricas *ent*-(**191a-f**) de manera mayoritaria en todos los casos (Esquema 53).



<sup>111</sup> Henry, C. E.; Xu, Q.; Fan, Y. C.; Martin, T. J.; Belding, L.; Dudding, T.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11890.



Esquema 53

<sup>a</sup> Determinado por análisis del crudo de reacción mediante <sup>1</sup>H-RMN. <sup>b</sup> Determinado por HPLC usando una fase estacionaria quiral. <sup>c</sup> Este ensayo se ha realizado a t.a.

La ventaja de utilizar carbohidratos como material de partida en la síntesis de estos nuevos catalizadores es que se pueden preparar en ambas formas enantioméricas (**149** y **ent-149**). Esto nos ha permitido obtener las correspondientes 3-pirrolinas enantioméricas con semejante rendimiento, diastereoselectividad y enantioselectividad, lo que supone una indudable ventaja, no alcanzada por la mayoría de los sistemas catalíticos descritos en la bibliografía hasta el momento.

## PARTE II: APLICACIÓN DE LIGANDOS HEMILÁBILES P,N Y P,O EN REACCIONES DE SUSTITUCIÓN ALÍLICA CATALIZADA POR PALADIO E HIDROGENACIÓN ASIMÉTRICA CATALIZADA POR IRIDIO

En este apartado se exponen los resultados preliminares de la aplicación de los compuestos preparados en el apartado anterior y derivados como ligandos de metales en catálisis asimétrica. Estos resultados son fruto de una colaboración con el grupo de investigación de la Profesora Montserrat Diéguez en la Universitat Rovira i Virgili (Tarragona). Estos resultados preliminares no forman parte del proyecto realizado durante la Tesis Doctoral por lo que no se expondrán de forma detallada aspectos relevantes y antecedentes relacionados con los mismos, incluyéndose únicamente las características generales de cada una de las reacciones estudiadas de manera resumida para resaltar el alcance y potencialidad de los ligandos preparados en esta Tesis.<sup>112</sup>

### 2.II.1. Sustitución alílica catalizada por Paladio. Consideraciones generales

La sustitución alílica asimétrica catalizada por Pd permite la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo y se ha convertido en una herramienta útil para la preparación de compuestos enantiopuros dentro del campo de la catálisis metálica.

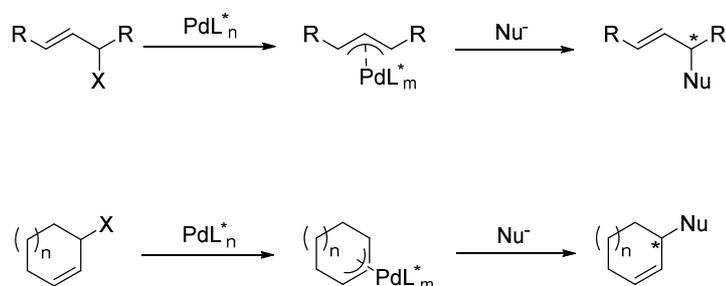
Estas reacciones se clasifican en dos grandes grupos:<sup>113</sup>

- Reacciones Tipo A: se parte de un sustrato racémico (lineal o cíclico) y procede *via* sistemas alílicos simétricos (Esquema 54).

---

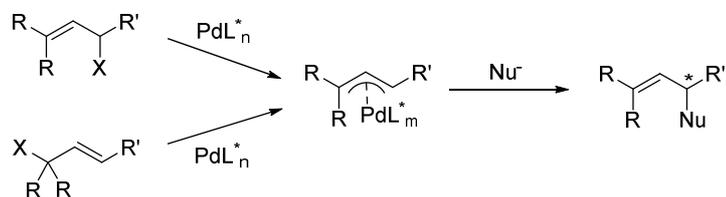
<sup>112</sup> Ver revisiones: a) Diéguez, M.; Claver, C.; Pàmies, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4621. b) Woodward, S.; Diéguez, M.; Pàmies, O. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254, 2007. c) Van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Claver, C.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2077. d) Pàmies, O.; Magre, M.; Diéguez, M. *Chem. Rec.* **2016**, 16, 1578. e) Pàmies, O.; Diéguez, M. *Chem. Rec.* **2016**, 16, 2460. f) Margarita, C.; Andersson, P. G. *J. Am. Soc. Chem.* **2017**, 139, 1346.

<sup>113</sup> Van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Claver, C.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2077.



Esquema 54

- Reacciones Tipo B: se parte de un sustrato racémico o proquiral que presenta dos sustituyentes geminales idénticos. La enantioselección puede ocurrir en la etapa de ionización o de adición nucleofílica. La reacción puede originar regioisómeros, dependiendo del centro de ataque del nucleófilo (Esquema 55).



Esquema 55

Los ligandos heterodonadores, entre los que destacan los ligandos P,N han sido muy utilizados en reacciones de sustitución alílica, obteniéndose buenas enantioselectividades para un amplio rango de sustratos<sup>114</sup>

<sup>114</sup> Diéguez, M.; Pàmies, O. *Acc.Chem. Res.* **2010**, *43*, 312.

## 2.II.2. Hidrogenación de olefinas mínimamente funcionalizadas catalizada por Iridio.

### Consideraciones generales

La hidrogenación asimétrica de olefinas es uno de los objetivos más atractivos en síntesis asimétrica.<sup>115</sup> Los sistemas catalíticos de Rh(I) y Ru(II) han sido ampliamente utilizados en una gran variedad de hidrogenaciones de olefinas funcionalizadas, mostrando una alta eficiencia y estereocontrol en aquellos casos donde el sustrato presentaba grupos coordinantes cercanos al enlace C=C. En cambio, salvo algunas excepciones, presentan una baja reactividad y enantioselectividad en hidrogenaciones asimétricas de olefinas mínimamente funcionalizadas, las cuales se pueden definir como aquellas que no contienen ningún grupo funcional coordinante unido directamente al doble enlace.<sup>116</sup> Para este tipo de sustratos, los complejos de Ir han presentado gran utilidad.<sup>117</sup>

### 2.II.3. Objetivos

El objetivo de este apartado ha sido el estudio de la aplicación de algunas de las pirrolidín-fosfinas sintetizadas y de sus fosfitos análogos como ligandos hemilábiles en reacciones de sustitución alílica catalizada por Pd y de hidrogenación de olefinas mínimamente funcionalizadas catalizadas por Ir.

---

<sup>115</sup> Pàmies, O.; Magre, M.; Diéguez, M. *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 1578.

<sup>116</sup> Margarita, C.; Andersson, P. G. *J. Am. Soc. Chem.* **2017**, *139*, 1346.

<sup>117</sup> Woodward, S.; Diéguez, M.; Pàmies, O. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 2007.

## 2.II.4. Resultados y discusión

### 2.II.4.1. Sustitución alílica catalizada por Pd usando ligandos P,N

Se ha realizado un estudio de aplicación de las pirrolidín-fosfinas **148** y **149** sintetizadas en el apartado anterior y de fosfitos derivados de pirrolidinas y pirrolizidinas (**192a-b** y **193a-b**) como ligandos hemilábiles de tipo P,N en reacciones de sustitución alílica catalizada por Pd (Figura 33).

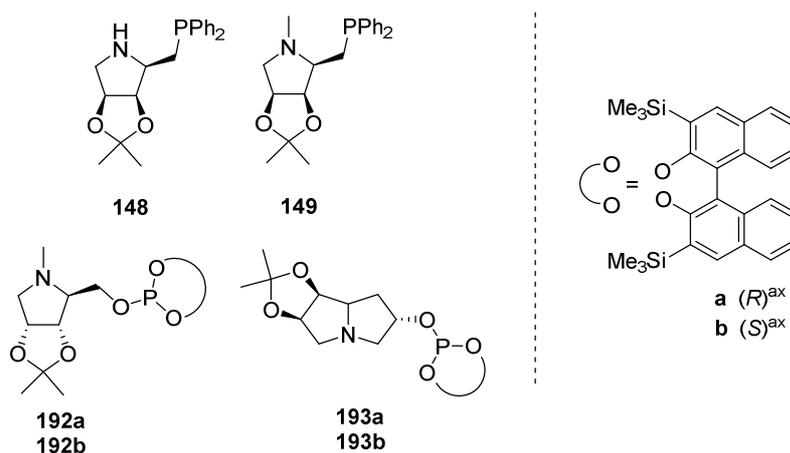
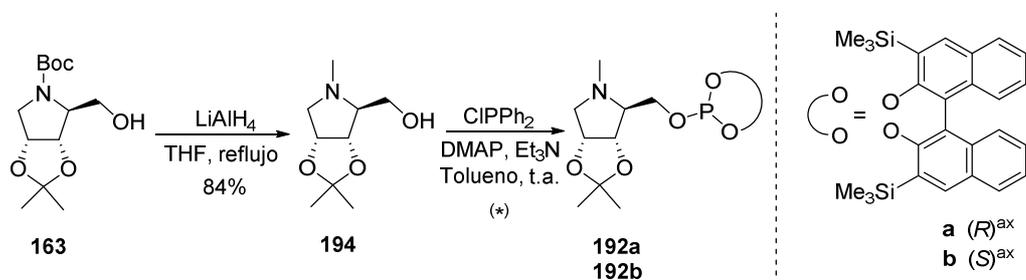


Figura 33

#### 2.II.4.1.1. Síntesis de los ligandos 192a-b y 193a-b

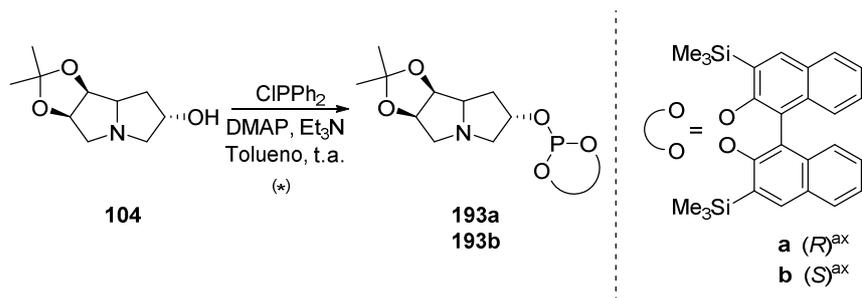
La síntesis de los fosfitos **192a-b** se ha realizado a partir del correspondiente alcohol *N*-metilado **194** que se ha preparado mediante reducción con  $\text{LiAlH}_4$  en THF a reflujo de la pirrolidina *N*-Boc protegida **163**, cuya síntesis se ha comentado en el Apartado 2.I.4.1 (pág. 121) (Esquema 56).



(\*) La síntesis de los fosfitos **192a-b** se ha realizado en el grupo de la Prof. Diéguez.

Esquema 56

La preparación de los fosfitos **193a-b** se ha llevado a cabo a partir de la correspondiente pirrolizidina **104**, cuya síntesis se ha expuesto en el capítulo 1 (Apartado 1.4.2, pág. 83) (Esquema 57).

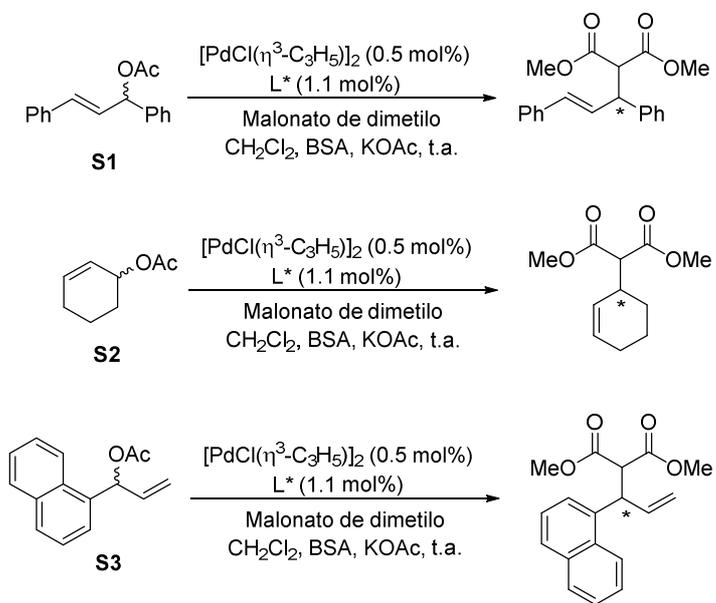


(\*) La síntesis de los fosfitos **193a-b** se ha realizado en el grupo de la Prof. Diéguez.

Esquema 57

### 2.II.4.1.2. Estudio preliminar de catálisis con los ligandos **148**, **149**, **192a-b** y **193a-b**

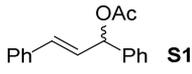
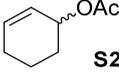
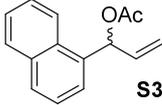
Se ha llevado a cabo un estudio preliminar de la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd sobre los sustratos **S1-S3** utilizando malonato de dimetilo como nucleófilo y los ligandos **148**, **149**, **192a-b** y **193a-b** (Esquema 58).



Esquema 58

El objetivo de este estudio ha sido determinar cómo influye cada uno de los ligandos ensayados en la enantioselectividad de la reacción, además de determinar el tipo de sustrato (**S1-S3**) más adecuado para ampliar posteriormente el estudio realizado (Tabla 5).

**Tabla 5.** Sustitución alílica catalizada por Pd de los sustratos modelos **S1-S3** usando malonato de dimetilo como nucleófilo y ligandos P,N **148**, **149**, **192a-b** y **193a-b**<sup>a</sup>

Entrada	L							
		% Conv (h) <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>	% Conv (h) <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>	% Conv (h) <sup>b</sup>	r/l	% ee <sup>c</sup>
<b>1</b>	<b>148</b>	100 (24)	15 ( <i>S</i> )	55 (24)	6 ( <i>S</i> )	100 (24)	20/80	24 ( <i>S</i> )
<b>2</b>	<b>149</b>	100 (24)	3 ( <i>S</i> )	60 (24)	35 ( <i>S</i> )	100 (24)	35/65	33 ( <i>R</i> )
<b>3</b>	<b>192a</b>	100 (6)	80 ( <i>R</i> )	100 (12)	75 ( <i>R</i> )	100 (6)	85/15	40 ( <i>R</i> )
<b>4</b>	<b>192b</b>	100 (6)	71 ( <i>S</i> )	100 (12)	72 ( <i>S</i> )	100 (6)	80/20	29 ( <i>S</i> )
<b>5</b>	<b>193a</b>	80 (6)	20 ( <i>R</i> )	100 (12)	70 ( <i>R</i> )	100 (6)	65/35	8 ( <i>R</i> )
<b>6</b>	<b>193b</b>	100 (6)	9 ( <i>S</i> )	100 (12)	71 ( <i>S</i> )	100 (6)	60/40	6 ( <i>R</i> )

<sup>a</sup> 0.5 mol% [PdCl(η<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>], ligando (0.011 mmol), **S1-S3** (1 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), BSA (3 eq), malonato de dimetilo (3 eq), KOAc. <sup>b</sup> Conversión determinada por análisis del crudo de reacción mediante <sup>1</sup>H-RMN (para **S1** y **S3**) y GC (para **S2**). <sup>c</sup> Excesos enantioméricos determinados por HPLC (para **S1** y **S3**) y GC (para **S2**). Configuración absoluta indicada entre paréntesis. r/l = ramificada/lineal.

Para el sustrato **S1** se han alcanzado excelentes conversiones con todos los ligandos ensayados. Los mejores resultados en términos de enantioselectividad se han conseguido utilizando como ligandos los fosfitos **192a** y **192b** (80% ee y 71% ee, respectivamente, Tabla 5, entradas 3 y 4). Se observa la influencia de la configuración del resto biarilo en la configuración del enantiómero mayoritario, obteniéndose el enantiómero *R* cuando se utiliza el ligando **192a** (con configuración *R* en el resto biarilo) y el enantiómero *S* cuando se utiliza el ligando **192b** (con configuración *S* en el resto biarilo).

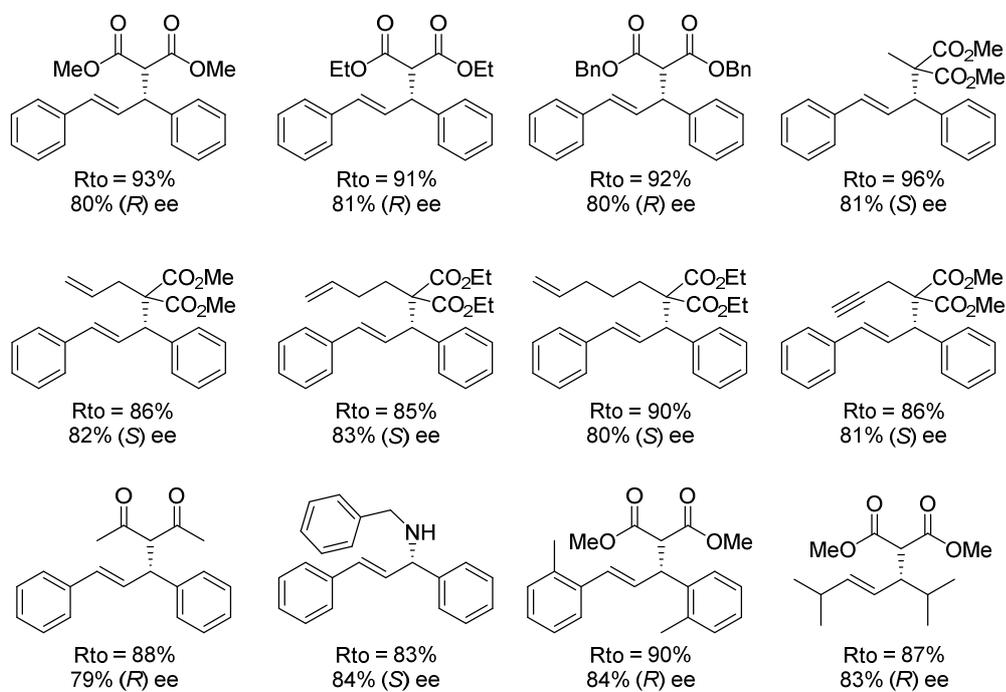
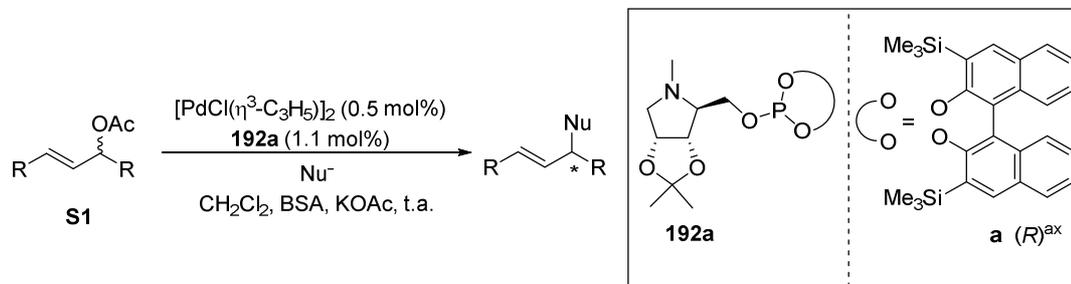
En el caso del sustrato **S2** se han obtenido los mejores resultados en términos de conversión y enantioselectividad utilizando los ligandos **192a-b** y **193a-b** (Tabla 5, entradas 3-6). No se observa una variación significativa en el exceso enantiomérico conseguido en función del ligando utilizado (70-75% ee). Al igual que en el caso anterior, se obtiene de forma mayoritaria el enantiómero *R* o *S* dependiendo de la configuración que presente el resto biarilo del fosfito.

Finalmente, para el sustrato **S3** se han obtenido excelentes conversiones pero enantioselectividades bajas en todos los casos, no superando el 40% ee (ligando **192a**, Tabla 5, entrada 3). En este caso, la obtención de un determinado enantiómero de forma mayoritaria utilizando los ligandos **148** y **149** no sigue la misma tendencia que en el caso de los sustratos **S1** y **S2**. Al utilizar el ligando **148** se obtiene el enantiómero *S* mayoritariamente, mientras que el ligando **149**, cuya configuración absoluta coincide con **148**, favorece preferentemente la formación del enantiómero *R*. En el caso de los fosfitos **192a-b** se obtiene de forma mayoritaria el enantiómero *R* o *S* dependiendo de la configuración que presente el resto biarilo del fosfito (Tabla 5, entradas 3 y 4). Sin embargo, con los fosfitos **193a-b**, los excesos enantioméricos obtenidos son muy pobres (Tabla 5, entradas 5 y 6). Con respecto a la regioselectividad, el mejor resultado se alcanzó con el ligando **192a** (*r/l*= 85:15, Tabla 5, entrada 3), obteniéndose mayoritariamente el regioisómero formado tras el ataque del nucleófilo en la posición pseudobencílica, es decir, en la posición “ramificada”.

#### **2.II.4.1.3. Estudio de la sustitución alílica catalizada por Pd utilizando el ligando 192a**

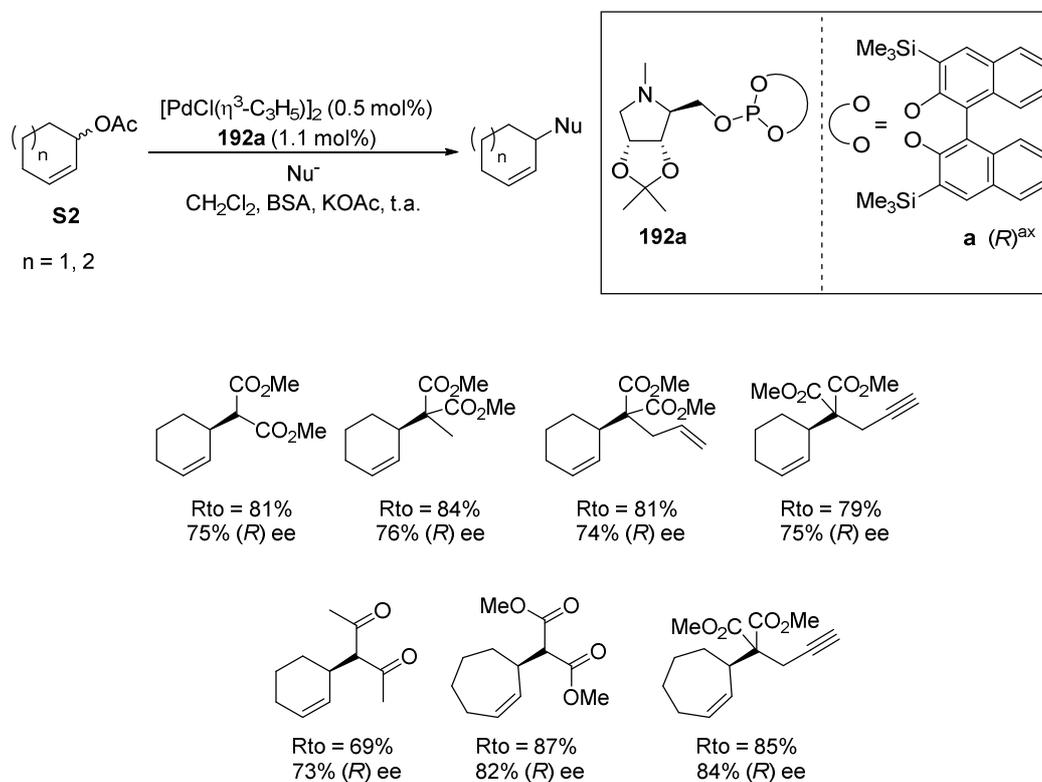
Tras los resultados preliminares obtenidos, se procedió a la extensión del estudio de la reacción sobre los sustratos **S1**, **S2** y análogos utilizando el ligando **192a** a una amplia variedad de nucleófilos (Esquemas 59a y 59b).

En la reacción de sustitución alílica sobre los sustratos **S1** y análogos se han alcanzado conversiones del 100% en todos los casos tras 6 h de reacción, siendo los rendimientos obtenidos, utilizando distintos nucleófilos, excelentes en todos los casos (83%-96%). En términos de enantioselectividad, se han conseguido excesos enantioméricos altos en todos los casos (79%-84% ee), no observándose diferencias significativas según la naturaleza del nucleófilo y de la olefina **S1** utilizados (Esquema 59a).



Esquema 59a

En las reacciones sobre los sustratos **S2** y análogos se han alcanzado conversiones del 100% en todos los casos, obteniéndose los correspondientes productos de reacción con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (rto. 69-79% y 73%-84% ee) (Esquema 59b).



Esquema 59b

#### 2.II.4.2. Hidrogenación de olefinas mínimamente funcionalizadas catalizada por Iridio usando ligandos P,O/S

Se ha realizado un estudio de aplicación de los derivados pirrolidín-fosfina **155**, **157** (ver apartado 2.I.4.1, pág. 118 y 121) y **195** como ligandos hemilábiles de tipo P,O/S en reacciones de hidrogenación asimétrica catalizadas por Ir de una amplia variedad de olefinas mínimamente funcionalizadas (Figura 34).

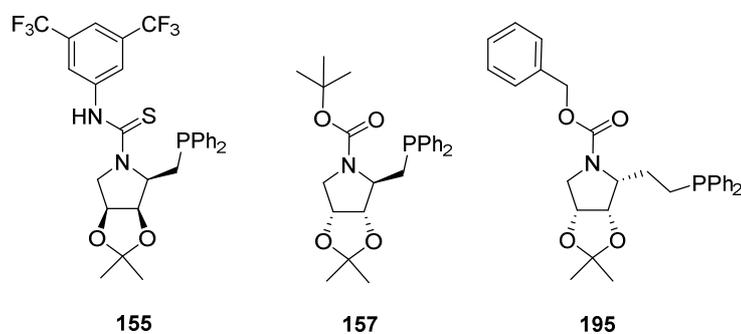
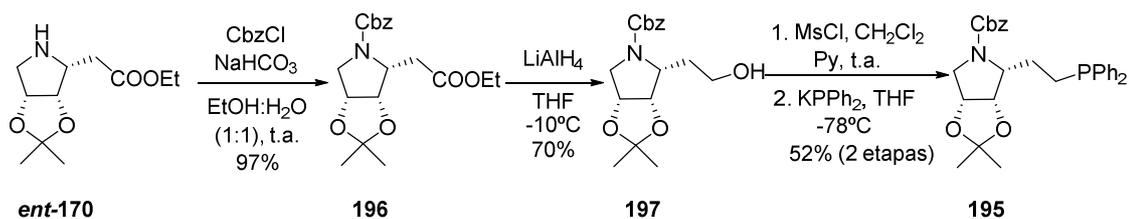


Figura 34

### 2.II.4.2.1. Síntesis del ligando 195

El ligando **195** se ha preparado a partir de la pirrolidina *ent*-**170** cuya síntesis se ha llevado a cabo partiendo de D-arabinosa siguiendo el procedimiento descrito para su enantiómero.<sup>118</sup> La *N*-protección de *ent*-**170** con CbzCl seguido de reducción con LiAlH<sub>4</sub> a -10 °C originó el alcohol protegido **197** con buen rendimiento. La posterior mesilación de **197** con MsCl seguido de desplazamiento con KPh<sub>2</sub> en THF a -78 °C dio lugar a la fosfina *N*-protegida **195** con un rendimiento del 52% en dos etapas (Esquema 60).



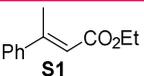
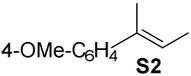
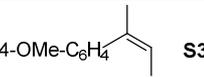
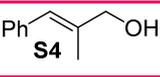
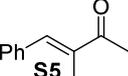
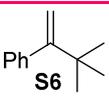
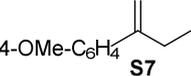
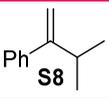
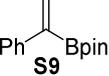
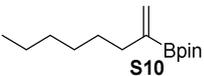
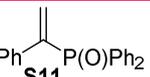
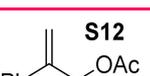
Esquema 60

<sup>118</sup> a) Robina, I.; Gearing, R. P.; Buchanan, J. G.; Wightman, R. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2622. b) Thompson, D. K.; Hubert, C. N.; Wightman, R. H. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 3827. c) Buchanan, J. G.; Edgar, A. R.; Hewit, B. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2371.

#### **2.II.4.2.2. Estudio preliminar de catálisis con los ligandos 155, 157 y 195**

Se ha llevado a cabo un estudio preliminar de la reacción de hidrogenación catalizada por Ir sobre doce sustratos diferentes (**S1-S12**) utilizando los ligandos **155**, **157** y **195** (Tabla 6). Las reacciones llevadas a cabo con el ligando **155** no mostraron conversión con ninguno de los sustratos ensayados.

**Tabla 6.** Hidrogenación catalizada por Ir de los sustratos **S1-S12** usando  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BAR}_F$ /**157/195** como catalizador<sup>a</sup>

Entrada	Sustrato	$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BAR}_F$ / <b>157</b>		$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BAR}_F$ / <b>195</b>	
		% Conv <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>	% Conv <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
<b>1</b>		80	97 (R)	100	30 (S)
<b>2</b>		100	10 (S)	100	10 (R)
<b>3</b>		45	7 (R)	90	4 (S)
<b>4</b>		25	11 (S)	100	2 (S)
<b>5</b>		20	15 (R)	100	8 (R)
<b>6<sup>d</sup></b>		80	74 (R)	100	9 (S)
<b>7<sup>d</sup></b>		91	7 (R)	100	10 (R)
<b>8<sup>d</sup></b>		100	9 (R)	100	7 (S)
<b>9<sup>d</sup></b>		100	4 (S)	100	4 (S)
<b>10<sup>d</sup></b>		100	4 (S)	100	16 (S)
<b>11</b>		80	6 (R)	100	4 (S)
<b>12<sup>d</sup></b>		19	96 (S)	95	77 (R)

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo utilizando 0.5 mmol de sustrato, 2 mol% de Ir-catalizador a 50 bar H<sub>2</sub> durante 12h. <sup>b</sup> Conversión determinada por GC o <sup>1</sup>H-RMN. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico determinado por GC o HPLC. <sup>d</sup> Reacciones llevadas a cabo a 1 bar H<sub>2</sub>.

Las conversiones alcanzadas en la mayoría de los sustratos al utilizar el ligando **157** fueron excelentes (Tabla 6, entradas 1, 2, 6-11). Cabe destacar las reacciones sobre los sustratos **S1** y **S6** donde se obtuvieron enantioselectividades de buenas a excelentes (97% y 74%, Tabla 6, entradas 1 y 6 respectivamente). A pesar de la excelente enantioselectividad conseguida al utilizar el sustrato **S12**, la conversión en este caso es muy baja, no superando el 20%.

En el caso de utilizar el ligando **195** se observa que las conversiones alcanzadas para los doce sustratos ensayados son excelentes (90%-100%). Sin embargo, las reacciones transcurren con baja enantioselectividad excepto para el sustrato **S12**, donde se observa un exceso enantiomérico del 77%.

**CAPÍTULO 3**

***ISOTIOUREAS QUIRALES EN REACCIONES EN CASCADA***



### CAPÍTULO 3: Isotioureas quirales en reacciones en cascada

La investigación desarrollada en este apartado se llevó a cabo durante una estancia predoctoral realizada en el grupo del Profesor Andrew D. Smith de la *School of Chemistry* de la Universidad de St Andrews (Escocia), bajo su supervisión y la de la Dra. Aileen B. Frost.

#### 3.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las reacciones en cascada se definen como una secuencia consecutiva de reacciones que generan compuestos intermedios reactivos, cada uno más estable termodinámicamente que el anterior, hasta la formación final del producto.<sup>119</sup> El uso de reacciones en cascada para la síntesis de productos naturales se ha convertido en una herramienta útil, de modo que se pueden preparar productos con una estructura compleja de forma eficiente. Por esta razón, en los últimos años, se ha incrementado el desarrollo de reacciones en cascada dentro del campo de la organocatálisis.<sup>120</sup> Así, se han descrito en la bibliografía ejemplos representativos de reacciones en cascada catalizadas por bases de Lewis *via* intermedios enamina, iones iminio y acilamonio  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>121</sup>

Uno de los ejemplos más representativos ha sido publicado por Romo y cols.<sup>122</sup> Estos autores han preparado  $\beta$ -lactonas bicíclicas con buenos rendimientos y altas diastereo- y enantioselectividades. El proceso transcurre a través de una reacción en cascada Michael-Aldol-Lactonización (MAL) entre  $\beta$ -cetomalonatos e iones acilamonio  $\alpha,\beta$ -insaturados

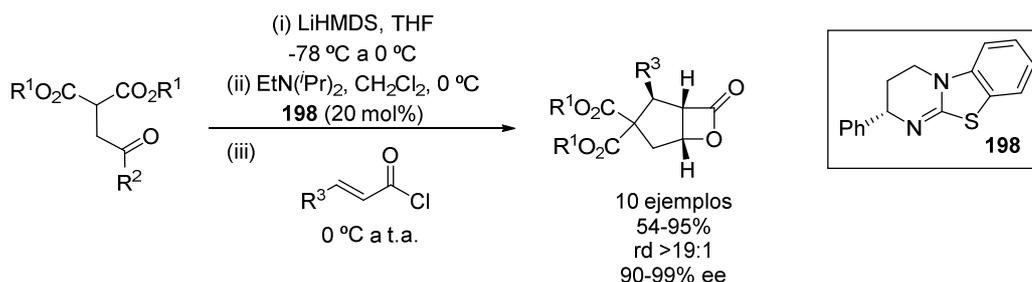
<sup>119</sup> Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Snyder, S. A. *Chem. Commun.* **2003**, 551.

<sup>120</sup> Nicolaou, K. C.; Chen, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2993.

<sup>121</sup> a) Jones, S. B.; Simmons, B.; Mastracchio, A.; MacMillan, D. W. *Nature* **2011**, 475, 183. b) Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15051. c) McGarraugh, P. G.; Brenner, S. E. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5654. d) McGarraugh, P. G.; Jones, J. H.; Brenner-Moyer, S. E. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6309. e) Enders, D.; Hüttl, M. R. M.; Grondal, C.; Raabe, G. *Nature* **2006**, 441, 861. f) Bencivenni, G.; Wu, L. Y.; Mazzanti, A.; Giannichi, B.; Pesciaioli, F.; Song, M. P.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7200. g) Chatterjee, I.; Bastida, D.; Melchiorre, P. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 3124. h) Biswas, A.; De Sarkar, S.; Fröhlich, R.; Studer, A. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 4966.

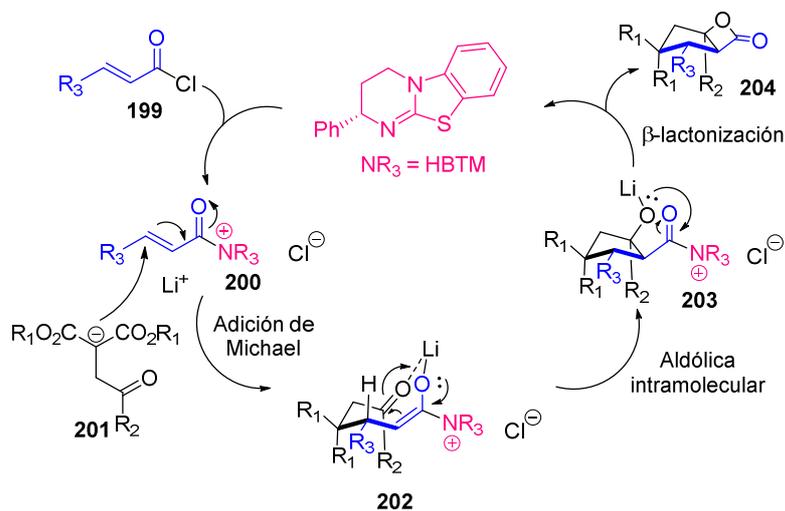
<sup>122</sup> Liu, G.; Shirley, M. E.; Van, K. N.; McFarlin, R. L.; Romo, D. *Nature Chem.* **2013**, 5, 1049.

quirales como intermedios, los cuales se obtienen por reacción de cloruros de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados con una isotiourea quiral (**198**) (Esquema 61).



Esquema 61

La formación de estas  $\beta$ -lactonas bicíclicas puede explicarse en base al mecanismo mostrado en el Esquema 62. Así, la adición de Michael del enolato **201** al intermedio acilamonio  $\alpha,\beta$ -insaturado **200** origina el intermedio **202**, que tras sufrir una reacción aldólica intramolecular seguida de lactonización, da lugar al producto principal de la reacción en cascada **204**.



Esquema 62

La utilidad de los iones acilamonio  $\alpha,\beta$ -insaturados como intermedios en reacciones en cascada no ha sido muy explorada hasta el momento. Teniendo en cuenta el precedente de Romo y cols. y la experiencia del grupo del Prof. Smith en la química de isotioureas, este grupo se propuso llevar a cabo reacciones en cascada Michael-Michael-Lactonización (MML) catalizadas por isotioureas para la obtención de  $\delta$ -lactonas bicíclicas enantiopuras. La importancia de estas lactonas es que pueden ser precursores de iridoideas, que son un tipo de monoterpenos naturales de relevancia desde el punto de vista farmacológico por sus propiedades antiinflamatorias, antibacterianas y anticancerígenas (Figura 35).<sup>123</sup>



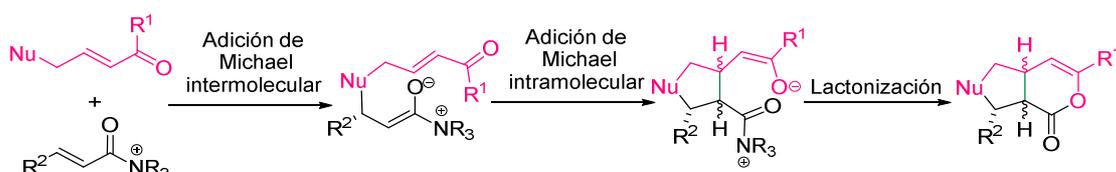
Figura 35

La mayoría de los métodos de síntesis descritos hasta la fecha para la síntesis de  $\delta$ -lactonas bicíclicas requerían largas rutas sintéticas, obteniéndose generalmente dichos productos en forma racémica.<sup>124</sup> Las reacciones MML asimétricas se postulan por tanto como una estrategia adecuada para la obtención de estos compuestos en forma enantiopura. Así, la aproximación propuesta por Smith y cols. implica la reacción entre un sustrato con un doble carácter donador-aceptor de Michael y un ion acilamonio  $\alpha,\beta$ -insaturado (generado *in situ* por adición de una isotiourea,  $\text{NR}_3$ , a un cloruro de ácido), con formación de un ion enolato intermedio que experimenta una segunda adición de Michael para formar un anillo

<sup>123</sup> Bera, S.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4940.

<sup>124</sup> a) Lim, S. H.; Curtis, M. D.; Beak, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 711. b) Srikrishna, A.; Rao, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 151. c) Richardson, T. I.; Dodge, J. A.; Durst, G. L.; Pfeifer, L. A.; Shah, J.; Wang, Y.; Durbin, J. D.; Krishnan, V.; Norman, B. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4824. d) Joo, J. H.; Youn, S. W. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 559. e) Zhou, B.; Luo, Z.; Li, Y. C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4428. f) Fanand, X. W.; Cheng, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 123.

de cinco miembros. Finalmente, tras una reacción de lactonización se forma la lactona bicíclica final (Esquema 63).



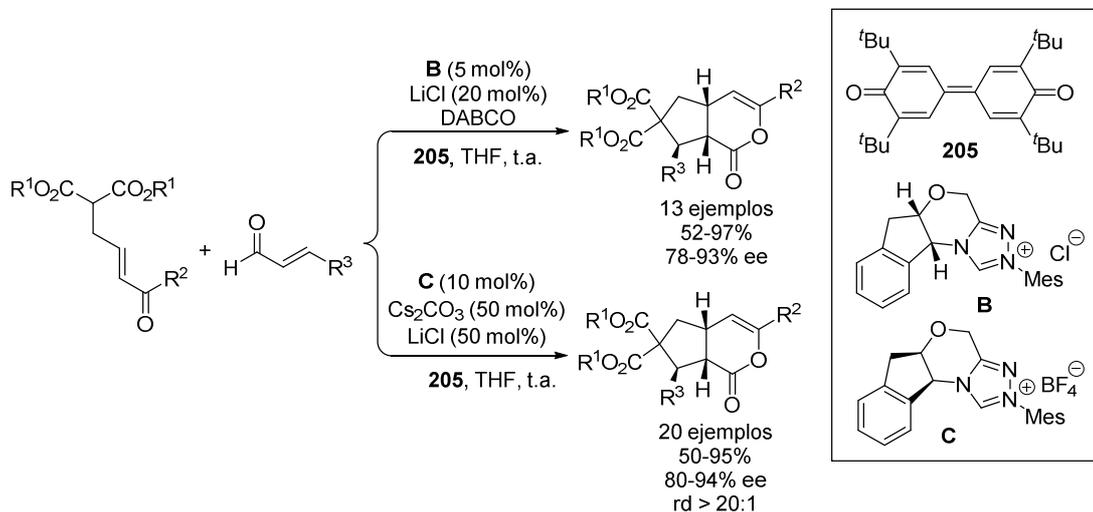
Esquema 63

Simultáneamente al desarrollo experimental de la aproximación planteada por el grupo de Smith, aparecieron en la bibliografía ejemplos de reacciones en cascada MML para la síntesis de  $\delta$ -lactonas bicíclicas.

Studer y cols.<sup>125</sup> describieron la síntesis enantioselectiva de estos compuestos mediante reacciones en cascada MML a partir de enona-malonatos y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados utilizando carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) como catalizadores. La reacción procede con excelente diastereo- (>99:1) y enantioselectividad (hasta 99% ee). Simultáneamente, Ye y cols.<sup>126</sup> publicaron la síntesis enantioselectiva de  $\delta$ -lactonas bicíclicas utilizando un procedimiento análogo al de Studer y cols, obteniéndose los correspondientes compuestos con buenos excesos enantioméricos y altos valores de diastereoselectividad (rd > 20:1) (Esquema 64).

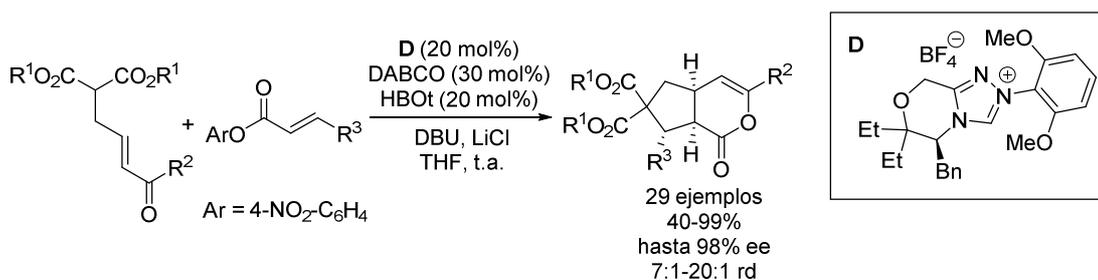
<sup>125</sup> Bera, S.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4940.

<sup>126</sup> Liang, Z.-Q.; Wang, D.-L.; Zhang, H.-M.; Ye, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5140.



Esquema 64

Recientemente, Chi y cols.<sup>127</sup> han descrito reacciones en cascada MML a partir de enona-malonatos y ésteres aromáticos  $\alpha,\beta$ -insaturados utilizando carbenos *N*-heterocíclicos como catalizadores (Esquema 65).



Esquema 65

<sup>127</sup> Fu, Z.; Wu, X.; Chi, Y. R. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 145.

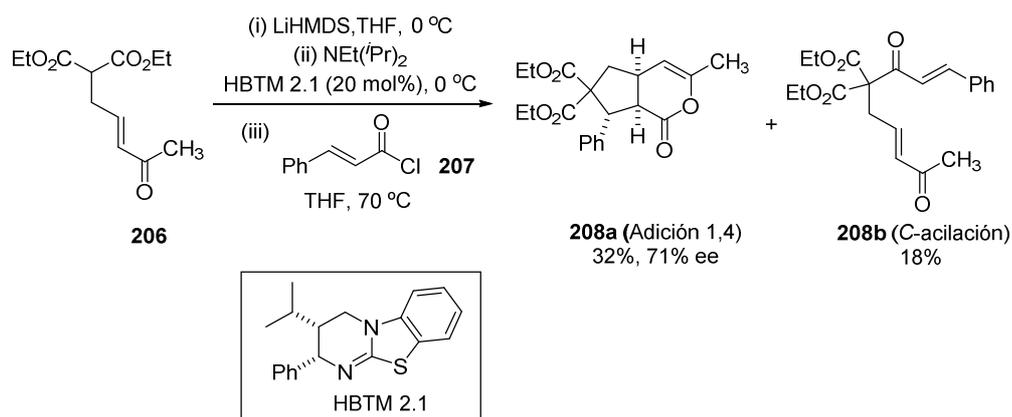
### 3.2. OBJETIVOS

El trabajo desarrollado en este capítulo ha tenido como objetivos principales:

- Estudio de una reacción en cascada Michael-Michael-Lactonización (MML) catalizada por isotioureas, utilizando iones acilamonio  $\alpha,\beta$ -insaturados como intermedios y enona-malonatos como aceptores de Michael.
- Evaluación de la influencia del uso de distintos cloruros de ácidos en el rendimiento, enantio-, regio- y diastereoselectividad de la reacción, así como en la estabilidad de la  $\delta$ -lactona bicíclica formada.

### 3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN<sup>128</sup>

El estudio preliminar de la reacción MML fue realizado por la Dra. Emily Robinson, perteneciente al grupo del Prof. Smith, durante el desarrollo de su Tesis Doctoral. Como sistema modelo, se eligió la reacción entre la enona-malonato **206**, que actúa como donador-aceptor de Michael, y el cloruro de cinamoílo **207**, como precursor del intermedio acilamonio  $\alpha,\beta$ -insaturado. La reacción llevada a cabo en las condiciones optimizadas utilizando la isotiourea HBTM 2.1 como catalizador originó los derivados **208a** y **208b** (Esquema 66).

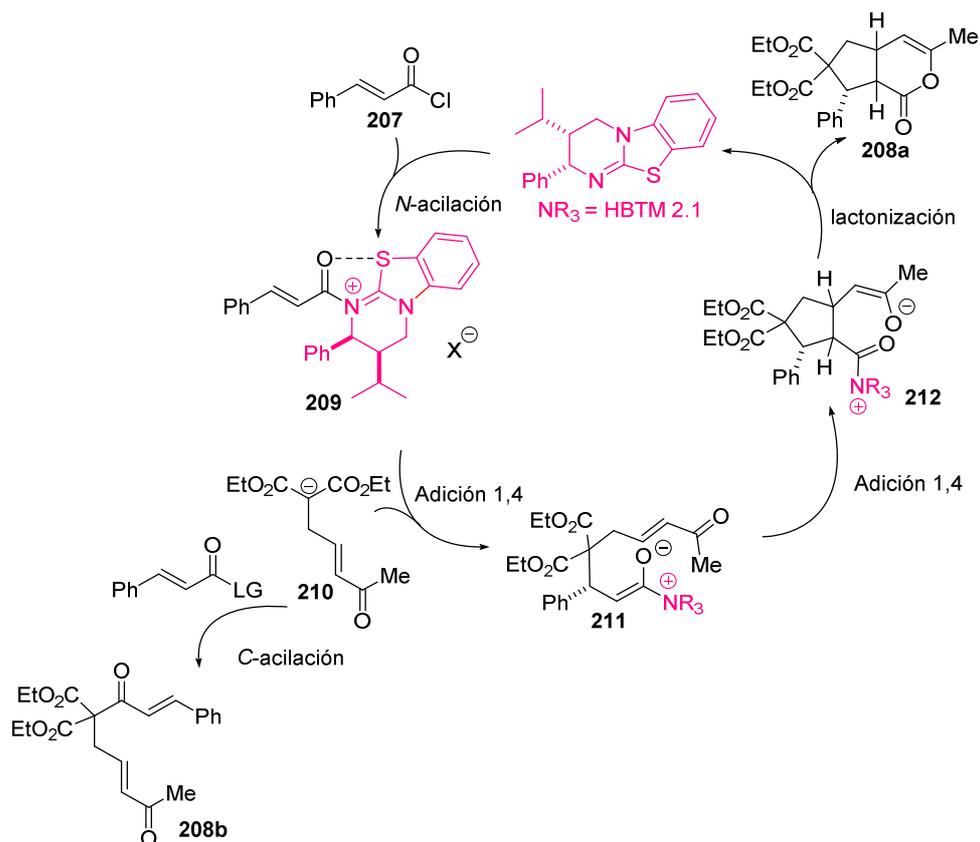


Esquema 66

La formación de estos dos compuestos puede explicarse en base al mecanismo mostrado en el Esquema 67. Así, la adición 1,4 del enolato **210** al intermedio acilamonio  $\alpha,\beta$ -insaturado **209** origina el intermedio **211**, que tras sufrir una segunda adición de Michael intramolecular seguida de lactonización, da lugar al producto principal de la reacción en cascada **208a**. Por otra parte, la C-acilación del enolato **210** tras reacción con el cloruro de

<sup>128</sup> Robinson, E. R. T.; Frost, A. B.; Elías-Rodríguez, P.; Smith, A. D. *Synthesis* **2017**, 49, 409.

ácido **207** o con el intermedio acilamonio  $\alpha,\beta$ -insaturado **209** origina el producto minoritario **208b**.



Esquema 67

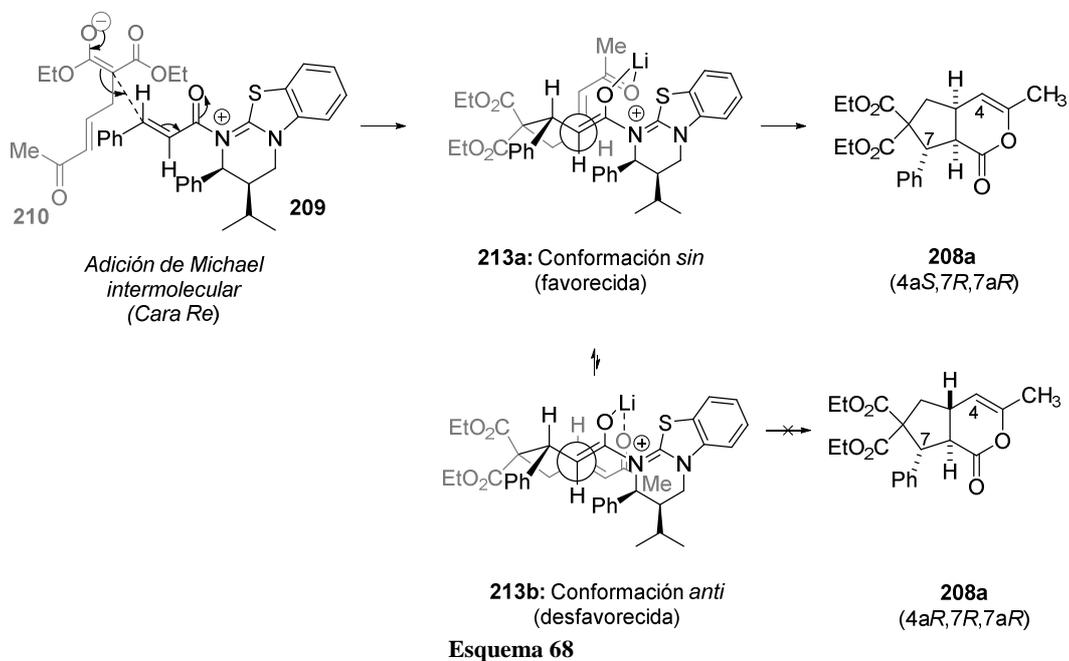
El producto principal de la reacción (compuesto **208a**) se obtuvo como un único diastereoisómero y su configuración relativa pudo ser determinada en base a sus datos espectroscópicos (NOEs). La configuración absoluta fue confirmada por comparación con

los datos descritos en la bibliografía y publicados de forma simultánea al desarrollo de este proyecto.<sup>129</sup>

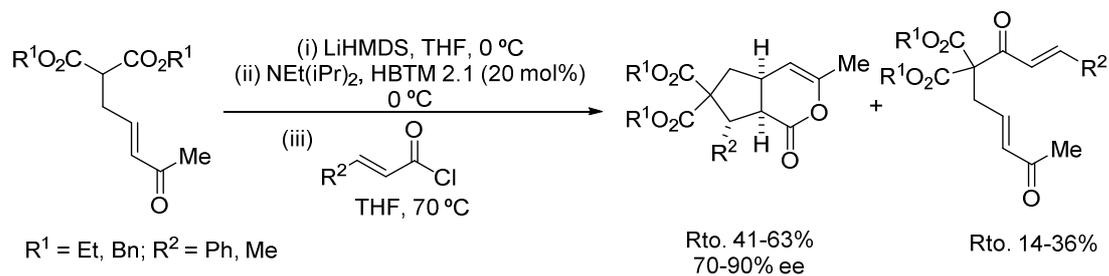
Una vez comprobada experimentalmente la configuración absoluta de las  $\delta$ -lactonas obtenidas, se abordó la elaboración de una propuesta mecanística para explicar este hecho (Esquema 68). En esta propuesta mecanística, la primera adición de Michael intermolecular del enolato **210** al intermedio acilamonio  $\alpha,\beta$ -insaturado **209** tendría lugar por la cara *Re* de este último, minimizando el efecto estérico de los grupos estereodirigentes del catalizador. La segunda adición intermolecular de Michael también ocurriría por la cara *Re* de la enona, debido a que el impedimento estérico en esta cara es menor, con formación del intermedio **214a**. En base a los dos posibles estados de transición que se pueden formar durante el transcurso de la reacción, el estado de transición **213a** es el más favorecido debido a que existe un menor impedimento estérico entre la enona y el catalizador. En base a que en la adición de Michael inicial, la configuración de C-7 es *R*, el producto final presentará una configuración relativa (4a*S*, 7*R*, 7a*R*) que concuerda con los datos experimentales obtenidos.

---

<sup>129</sup> Bera, S.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4940.

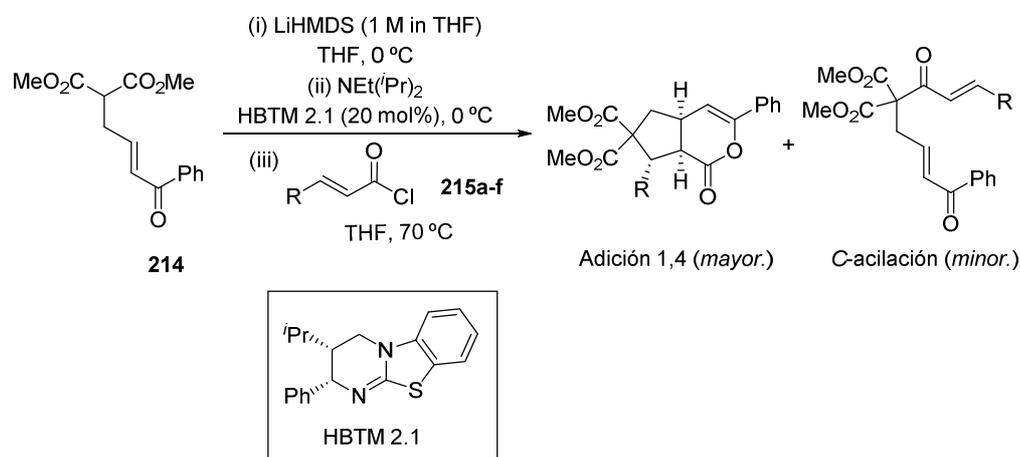


La reacción con diversas enona-malonatos y cloruros de ácido originó los productos MML como un único diastereoisómero con enantioselectividades de buenas (en el caso de utilizar cloruro de crotonoílo) a excelentes (al utilizar cloruro de cinamoílo) y rendimientos moderados. Los correspondientes productos de *C*-acilación se aislaron con rendimientos del 14-36% (Esquema 69).



**Esquema 69**

Con el objetivo de ampliar el estudio de la reacción a otras enona-malonatos y cloruros de ácido, durante la estancia predoctoral realizada en el grupo del Prof. Smith se llevó a cabo la optimización de la reacción entre la enona-malonato **214** (con un resto 4-oxo-4-fenil en lugar del resto 4-oxo-4-metil de la enona **206**) y una colección de cloruros de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados (**215a-f**), catalizada por la isotiourea HBTM 2.1<sup>130</sup> (Esquema 70).



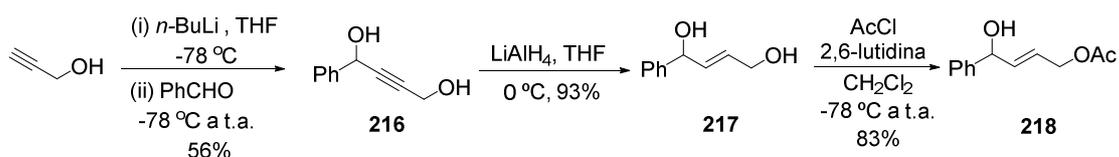
Esquema 70

### 3.3.1. Síntesis de los sustratos: enona-malonato **214** y cloruros de ácido **215c-f**

El tratamiento del alcohol propargílico comercial con *n*-BuLi en THF seguido de adición de benzaldehído a baja temperatura originó el alquino-1,4-diol **216** con un rendimiento moderado. La posterior reducción de **216** con LiAlH<sub>4</sub> en THF a 0 °C dio lugar al alqueno **217** con un excelente rendimiento (93%) y con total estereoselectividad, formándose únicamente el alqueno *E*. La acetilación selectiva del grupo hidroxilo primario usando AcCl y 2,6-

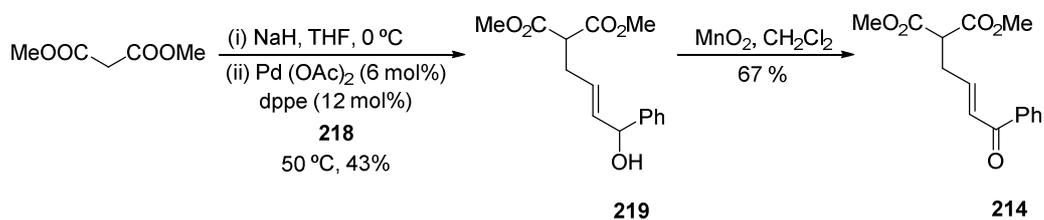
<sup>130</sup> Para la síntesis de la isotiourea HBTM 2.1 ver: Joannesse, C.; Johnston, C. P.; Concellón, C.; Simal, C.; Philps, D.; Smith, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8914.

lutidina en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  originó exclusivamente el acetato de alilo **218** con un rendimiento del 83% (Esquema 71).



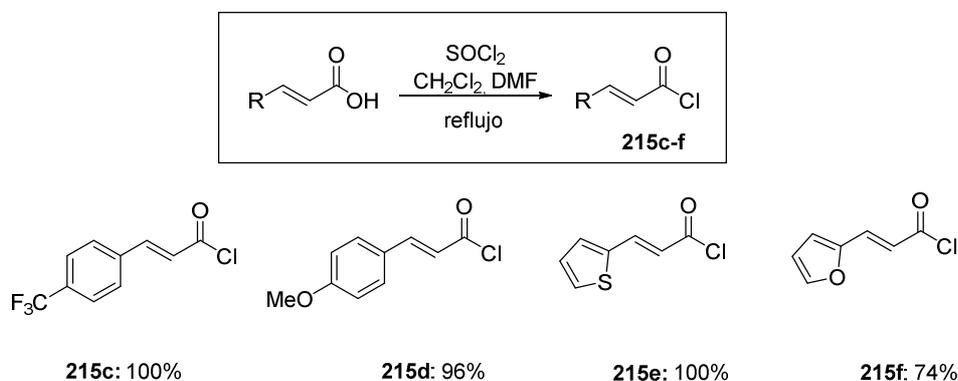
Esquema 71

La enona-malonato **214** se preparó por acoplamiento Tsuji-Trost del malonato de dimetilo con el acetato de alilo **218**, seguido de oxidación del alcohol alílico con  $\text{MnO}_2$  activado (Esquema 72).



Esquema 72

En el estudio de catálisis se han utilizado dos cloruros de ácido comerciales **215a** ( $\text{R} = \text{Me}$ ) y **215b** ( $\text{R} = \text{Ph}$ ). Adicionalmente, se han preparado los cloruros de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados **215c-f** a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos comerciales por tratamiento con  $\text{SOCl}_2$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a reflujo (Esquema 73).



Esquema 73

### 3.3.2. Extensión de la Michael-Michael-Lactonización en cascada a nuevos sustratos

Se ha abordado el estudio de la reacción en cascada MML entre la enona-malonato **214** y los cloruros de ácido **215a-f** (Esquema 74). El uso del cloruro de crotonoilo comercial originó los compuestos **220a** y **221a** en una relación 72:28. La  $\delta$ -lactona **220a** se aisló con un rendimiento del 32%, diastereoselectividad 85:15 y exceso enantiomérico del 88%. El uso del cloruro de cinamoilo provoca un aumento del rendimiento de la reacción, obteniéndose exclusivamente la  $\delta$ -lactona **220b** con un 66% ee y diastereoselectividad 88:12.

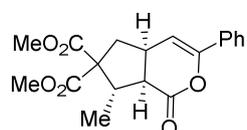
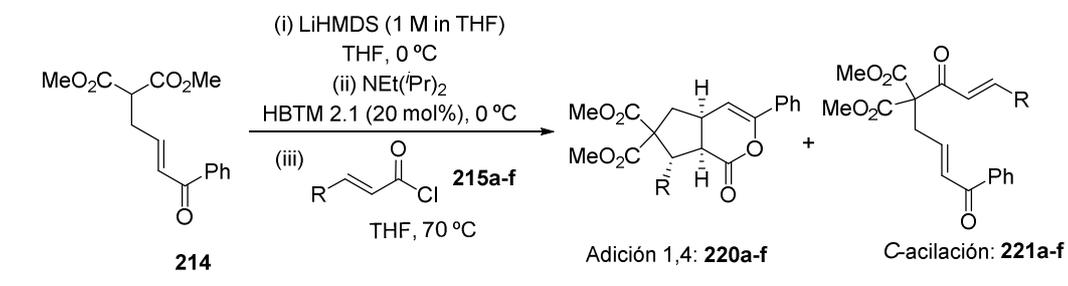
La presencia de grupos atractores de electrones en el anillo aromático ( $\text{CF}_3$ ) del cloruro de ácido disminuye considerablemente el rendimiento de la reacción, obteniéndose la  $\delta$ -lactona **220c** como único producto con un rendimiento del 20%, un ee del 67% y rd de 81:19.

La presencia de grupos donadores de electrones en el resto aromático provoca una reducción considerable del exceso enantiomérico, como se ha comprobado en la preparación de **220d**, que se obtiene con un exceso enantiomérico del 45% y una rd de 92:8.

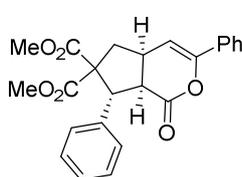
La utilización de cloruros de ácido que incorporan restos heteroaromáticos en su estructura origina exclusivamente las correspondientes  $\delta$ -lactonas (**220e** y **220f**) que

resultaron ser inestables a la purificación cromatográfica, aislándose únicamente el correspondiente producto de apertura del anillo de lactona **222** (11% rto) en el caso de la purificación de **220e** (Figura 37).

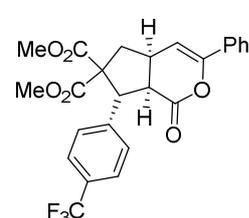
En general las  $\delta$ -lactonas sintetizadas se obtienen con buenos rendimientos (determinados por  $^1\text{H}$ -RMN de los crudos de reacción) pero su apertura o degradación parcial en contacto con la gel de sílice hace que se aíslen con bajos o nulos rendimientos en la mayor parte de los casos.



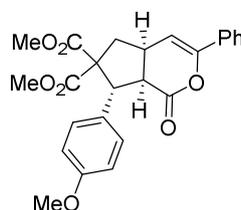
73:27 rr, 85:15 rd<sup>a</sup>  
**220a**: 32%<sup>b</sup> (33% RMN)<sup>c</sup>,  
88% ee<sup>d</sup>  
**221b**: 12%<sup>b</sup> (13% RMN)<sup>c</sup>



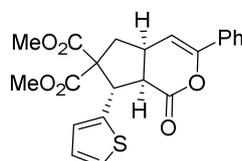
100:0 rr, 88:12 rd<sup>a</sup>  
**220b**: 64%<sup>b</sup> (68% RMN)<sup>c</sup>,  
66% ee<sup>d</sup>



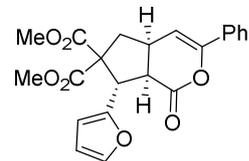
100:0 rr, 81:19 rd<sup>a</sup>  
**220c**: 20%<sup>b</sup> (47% RMN)<sup>c</sup>,  
67% ee<sup>d</sup>



100:0 rr, 92:8 rd<sup>a</sup>  
**220d**: 37%<sup>b</sup> (46% RMN)<sup>c</sup>,  
45% ee<sup>d</sup>



100:0 rr, 91:9 rd<sup>a</sup>  
**220e**: no aislado  
(85% RMN)<sup>c</sup>



100:0 rr, 88:12 rd<sup>a</sup>  
**220f**: no aislado  
(70% RMN)<sup>c</sup>

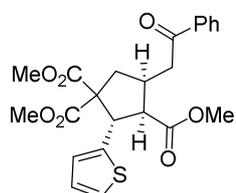
<sup>a</sup> rr y rd han sido determinados mediante análisis del crudo de reacción por <sup>1</sup>H-RMN.

<sup>b</sup> Rendimiento tras purificación cromatográfica.

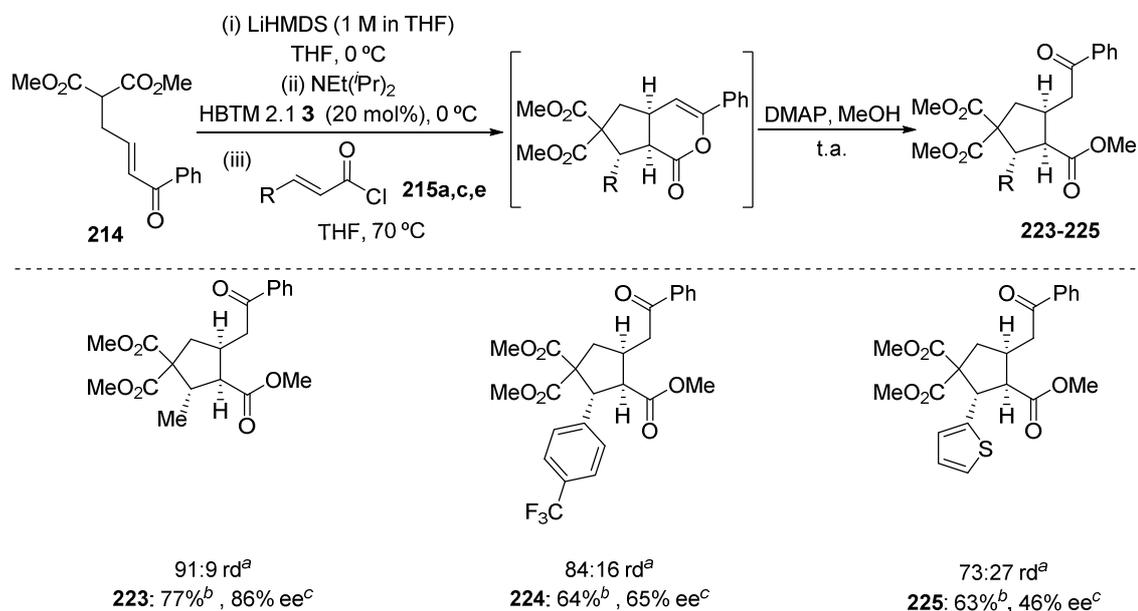
<sup>c</sup> Determinado mediante análisis del crudo de reacción por <sup>1</sup>H-RMN utilizando 1,4-DNB como patrón interno.

<sup>d</sup> Determinado por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

#### Esquema 74

**222****Figura 37**

Con el objetivo de solventar este problema, se ha utilizado una segunda estrategia que combina la reacción en cascada MML con la apertura del anillo de lactona resultante. Así, el tratamiento del crudo de reacción MML con MeOH y DMAP, originó los derivados de ciclopentano-1,2,3,4-tetrasustituídos **223-225** con rendimientos aceptables tras apertura de los correspondientes anillos de  $\delta$ -lactona (Esquema 75).



<sup>a</sup> Determinado mediante análisis del crudo de reacción por <sup>1</sup>H-RMN.

<sup>b</sup> Rendimiento tras purificación cromatográfica.

<sup>c</sup> Determinado por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

#### Esquema 75

La reacción de la enona-malonato **214** con el cloruro de crotonoílido seguido de metanólisis origina el producto de apertura **223** con un rendimiento del 70% y valores similares de diastereo- y enantioselectividad (91:9 rd, 86% ee) a los obtenidos para la lactona **220a**. De forma similar, el derivado **224** se ha obtenido con una diastereo- y enantioselectividad semejantes a las de la lactona precursora **220c** (84:16 rd, 65% ee) pero con un rendimiento tres veces superior. Finalmente, el derivado de tiofeno **225** se ha obtenido con un rendimiento del 63%, un exceso enantiomérico del 46% y una diastereoselectividad de 73:27.

Con respecto a los resultados obtenidos para los derivados **223** y **224** se puede confirmar que en ambos casos se mantiene la integridad de los centros estereogénicos, y por consiguiente no se produce variación considerable en el valor del exceso enantiomérico en comparación con los obtenidos para las lactonas **220a** y **220c**, respectivamente.

Por último, los resultados obtenidos indican la dependencia de la regio- y diastereoselectividad de la reacción con la enona-malonato utilizada. Así, la utilización de la enona-malonato **214** evita la formación de los correspondientes productos de C-acilación en la mayoría de los casos estudiados. Por el contrario, las correspondientes  $\delta$ -lactonas se obtienen como mezclas de diastereoisómeros, a diferencia de lo observado inicialmente con otras enona-malonatos (Esquema 69) donde las  $\delta$ -lactonas se obtuvieron como un único diastereoisómero

**CAPÍTULO 4**

***SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA  
DE NUEVOS ANÁLOGOS DEL ANTITUMORAL FK866***



## **CAPÍTULO 4: Síntesis y evaluación biológica de nuevos análogos del antitumoral FK866**

### **4.1. INTRODUCCIÓN**

#### **4.1.1. Consideraciones generales sobre el cáncer**

Los tumores son alteraciones de los tejidos como consecuencia de la acumulación de células cuyo crecimiento y características morfológicas son diferentes al resto de células normales del organismo. Se pueden clasificar en tres grupos principalmente:<sup>131</sup>

1. Tumores benignos: Pueden aparecer en cualquier tejido, crecen localizadamente y causan daño por presión local o bien por obstrucción. La principal característica de este tipo de tumores es que no pueden expandirse a otros lugares del organismo.
2. Tumores *in situ*: Suelen desarrollarse en el epitelio. Están en la fase más precoz del cáncer, generalmente son pequeños y no tienen capacidad para diseminarse por el organismo.
3. Cancerosos: El 86% de los tipos de cáncer son originados en el epitelio (carcinomas). Se desarrollan como tumores malignos y presentan una capacidad específica para invadir y destruir el tejido adyacente. Las células cancerosas necesitan nutrientes que los obtienen a través del torrente sanguíneo de los tejidos normales. Algunas células cancerosas producen una serie de proteínas que estimulan el crecimiento de vasos sanguíneos en el tumor, lo que permite un continuo crecimiento del mismo y su expansión hasta ganglios linfáticos locales u otros órganos, originándose tumores secundarios (metástasis).

De manera general, el desarrollo de tumores se debe a cambios genéticos sucesivos que dan lugar a una conversión progresiva de células normales a células cancerosas y una

---

<sup>131</sup> Steward, B. W.; Kleihues, P. (Eds) *World Cancer Report*. IARC Press. Lyon **2003**.

migración de células malignas a otros órganos.<sup>132,133</sup> Se sabe que en organismos multicelulares, el número total de células es un equilibrio entre la generación de células por mitosis y la disminución de las mismas por muerte celular. Un trastorno de este delicado equilibrio como consecuencia de una mutación de los genes cruciales implicados en la reparación del ADN puede conducir a la desestabilización del genoma, con la activación de la oncogénesis, interrupción de la señal de apoptosis y finalmente conducir al desarrollo del cáncer.

#### **4.1.2. Mecanismos de desarrollo, invasión y metástasis de tumores**

La evolución de lesiones benignas hasta tumores malignos es un proceso de varias etapas que se produce por una acumulación de alteraciones genéticas responsables del control de la proliferación celular, muerte celular y mantenimiento de la integridad genética. Este proceso de varias etapas no implica una transición brusca de un crecimiento normal a maligno sino que puede tener lugar durante años. Los tumores crecen porque las células cancerosas pierden la capacidad de regular el equilibrio entre la división (mitosis) y muerte celular, y comienzan a desarrollar su propio sistema vascular (angiogénesis). Las células cancerosas presentan un crecimiento descontrolado, invaden tejidos u órganos cercanos y a veces se extienden por la corriente sanguínea o el sistema linfático hacia otros órganos. Esta expansión de las células cancerosas es el origen del crecimiento metastático y la principal causa del fracaso del tratamiento y la muerte por cáncer del paciente.

Los procesos que llevan a la metástasis cancerosa incluyen cambios en la adhesión célula-célula y célula-matriz, alteraciones en las formas celulares, deformación y motilidad, invasión de los tejidos normales adyacentes, acceso a los canales vasculares y linfáticos y colonización de lugares secundarios.<sup>134</sup>

---

<sup>132</sup> Foulds, L. *The experimental Study of Tumor Progression Volumes I-III*. 1954. (London: Academic Press).

<sup>133</sup> Nowell, P. C.; *Science* **1976**, *194*, 23.

<sup>134</sup> Weinberg, R. A. *Carcinogenesis* **2008**, *29*, 1092.

Los métodos existentes para la detección precoz del proceso de metástasis, así como las terapias utilizadas aún resultan insuficientes. Es por ello que, entre una de las terapias que actualmente existen para la lucha contra el cáncer, la búsqueda de fármacos eficaces y selectivos frente al desarrollo de los procesos de metástasis es un tema de gran interés.

#### 4.1.3. Nicotinamida fosforiltransferasa (NAMPT) y cáncer

La nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) es una biomolécula implicada en múltiples procesos biológicos como el metabolismo celular,<sup>135</sup> reparación de ADN, modificación post-translacional de proteínas y transducción de señales.<sup>136</sup> Adicionalmente, actúa como sustrato para las enzimas deshidrogenasas, sirtuinas, poli(ADP-ribosa) polimerasas, ADP-ribosil ciclasas y mono ADP-ribosiltransferasas.<sup>137</sup>

El NAD puede ser sintetizado a partir de varios precursores, como son el ácido nicotínico (NA), la nicotinamida (NAM), la nicotinamida ribósido (NR) y el triptófano. En los mamíferos, el NAD se obtiene principalmente a través de una ruta que implica dos etapas.<sup>138</sup> En la primera de ellas, la enzima nicotinamida fosforiltransferasa (NAMPT) cataliza la reacción entre el NAM y el fosforilpirofosfato (PRPP) para originar nicotinamida mononucleótido (NMN), que es transformado en una segunda etapa en NAD gracias a la acción de la enzima nicotinamida mononucleótido adeniltransferasa (NMNAT) (Figura 38).<sup>135</sup>

---

<sup>135</sup> Zak, M.; Yuen, P.-W.; Liu, X.; Patel, S.; Sampath, D.; Oeh, J.; Liederer, B. M.; Wang, W.; O'Brien, T.; Xiao, Y.; Skelton, N.; Hua, R.; Sodhi, J.; Wang, Y.; Zhang, L.; Zhao, G.; Zheng, X.; Ho, Y.-C.; Bair, K. W.; Dragovich, P. S. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8345.

<sup>136</sup> You, H.; Ypun, H.-S.; Im, I.; Bae, M.-H.; Lee, S.-K.; Ko, H.; Eom, S. H.; Kim, Y.-C. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1153.

<sup>137</sup> Tan, B.; Young, D. A.; Lu, Z.-H.; Wang, T.; Meier, T. I.; Shepard, R. L.; Roth, K.; Zhai, Y.; Huss, K.; Kuo, M.-S.; Gillig, J.; Parthasarathy, S.; Burkholder, T. P.; Smith, M. C.; Geeganage, S.; Zhao, G. *J. Biol. Chem.* **2013**, *280*, 3500.

<sup>138</sup> Galli, U.; Travelli, C.; Massarotti, A.; Fakhfouri, G.; Rahimian, R.; Tron G. C.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6279.

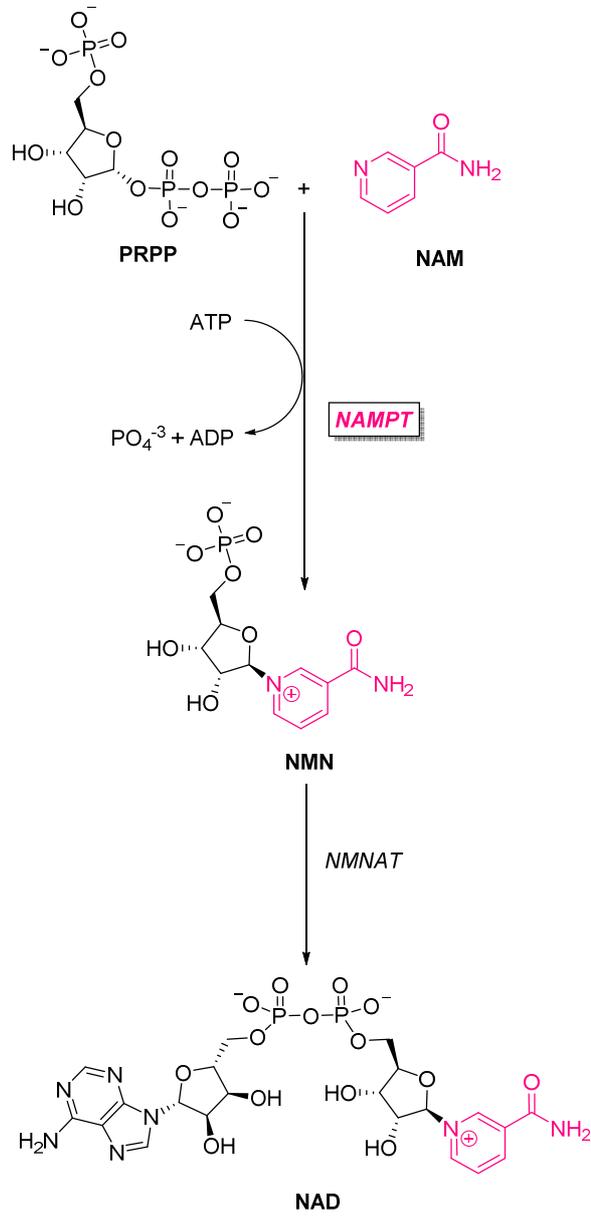


Figura 38

La enzima clave en este proceso, NAMPT, está formada por 491 aminoácidos, presenta un peso molecular de aproximadamente 55 kDa y pertenece al grupo de

fosforibosiltransferasas de tipo II. Los datos de Rayos X obtenidos a través de su estructura cristalizada indican que se encuentra formando un homodímero.<sup>139</sup>

Recientemente, se ha demostrado que la síntesis de NAD mediada por la enzima NAMPT en células juega un papel clave en muchos procesos fisiológicos, como el metabolismo celular, la generación de energía, apoptosis, reparación de ADN e inflamación. Esta enzima se encuentra sobre-expresada en células tumorales, y esta sobreexpresión está asociada con el desarrollo del tumor. La inhibición de esta enzima permite disminuir el crecimiento tumoral e induce la apoptosis en células cancerosas debido a un bloqueo de la síntesis de NAD en las mismas.<sup>140</sup>

#### 4.1.4. Inhibidores de NAMPT como terapia contra el cáncer

La inhibición de la enzima NAMPT ha surgido como una estrategia prometedora para la terapia contra el cáncer,<sup>141</sup> por lo que el diseño y la preparación de inhibidores ha despertado un gran interés en la comunidad científica.

Los primeros inhibidores de esta enzima fueron identificados a principio de los años 70<sup>142</sup> y se caracterizaban por ser análogos de la nicotinamida. Aunque estos estudios no proporcionaron información relevante sobre el mecanismo de la reacción catalizada por NAMPT, pusieron de manifiesto que esta enzima podía ser inhibida por análogos de NAM aunque a altas concentraciones.

En 1997, se publicó la capacidad del compuesto denominado FK866 (**226**, (*E*)-*N*-(4-(1-benzoilpiperidin-4-il)butil)-3-(piperidin-3-il)acrilamida), también conocido como WK175 o

---

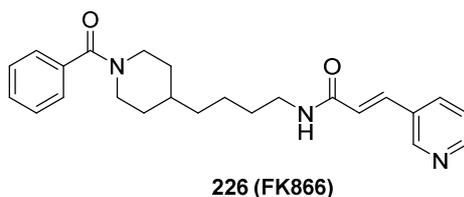
<sup>139</sup> Galli, U.; Travelli, C.; Massarotti, A.; Fakhfouri, G.; Rahimian, R.; Tron G. C.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6279.

<sup>140</sup> Tan, B.; Dong, S.; Shepard, R. L.; Kays, L.; Roth, K. D.; Geeganage, S.; Kuo, M.-S.; Zhao, G. *J. Biol. Chem.* **2015**, *290*, 15812.

<sup>141</sup> Bai, J.; Liao, C.; Liu, Y.; Qin, X.; Chen, J.; Qiu, Y.; Qin, D.; Li, Z.; Tu, Z.-C.; Jiang, S. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 5766.

<sup>142</sup> Dietrich, L. S.; Muniz, O. *Biochemistry* **1972**, *11*, 1691.

APO866 (Figura 39),<sup>143</sup> de inhibir a la enzima NAMPT, provocando una disminución en los niveles de NAD en las células cancerosas demostrando actividad antiproliferativa en la línea celular HepG2 de cáncer de hígado.



**Figura 39**

En 2006, Tong y cols.<sup>144</sup> publicaron los datos de Rayos X obtenidos tras cristalizar el complejo formado por la enzima NAMPT humana junto con el inhibidor FK866 (Figura 40).<sup>145</sup>

<sup>143</sup> a) Biedermann, E.; Hasmann, M.; Loser, R.; Rattel, B.; Reiter, F.; Schein, B.; Seibel, K.; Vogt, K. WO9748397A1, 1997. b) Wosikowski, K.; Mattern, K.; Schemainda, I.; Hasmann, M.; Rattel, B.; Loser, R. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 1057. c) Hasmann, M.; Schemainda, I. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 7436.

<sup>144</sup> Khan, J. A.; Tao, X.; Tong, L. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2006**, *13*, 582.

<sup>145</sup> Gillig, A.; Majjigapu, S. M.; Sordat, B.; Vogel, P. *Helv. Chim. Act.* **2012**, *95*, 2012.

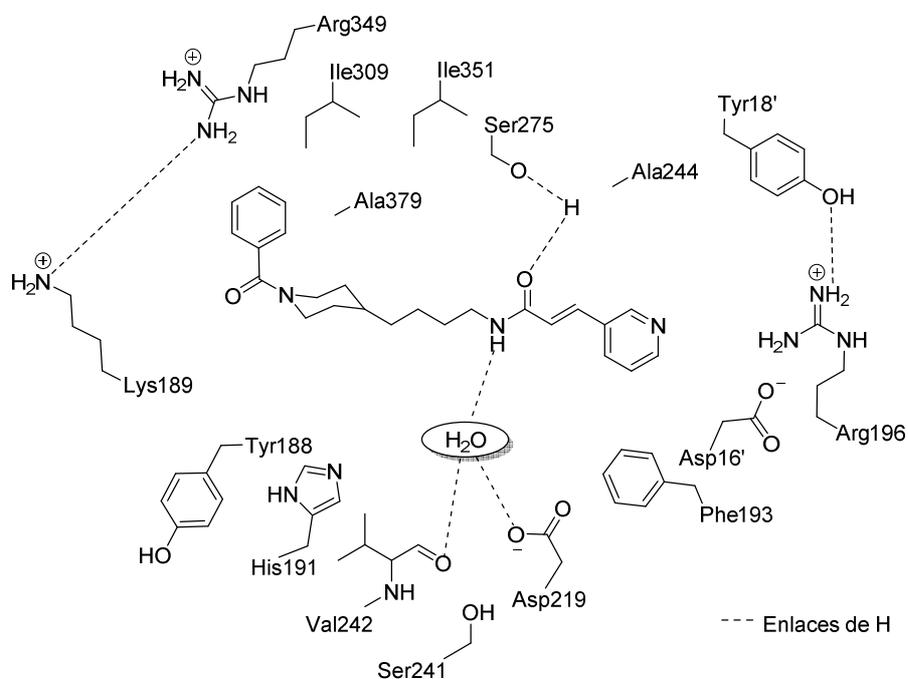


Figura 40

El compuesto se aloja en el centro de una cavidad alargada y estrecha a modo de túnel que forman las dos subunidades de la enzima. El anillo de piridina del FK866 se encuentra dispuesto entre la cadena de Ph193 de un monómero y la cadena de Tyr18' del otro monómero (numeración asignada a los aminoácidos de la enzima NAMPT humana). El grupo amida interactúa mediante puentes de hidrógeno de manera simultánea con el grupo hidroxilo de la Ser275 y con una molécula de agua retenida en la estructura, formando puentes de hidrógeno con los residuos de Asp219, Ser241 y Val242. El grupo fenilo se encuentra unido mediante interacciones hidrofóbicas en una cavidad formada por los residuos de Ile309, Pro307, Val350, Ile378 y Ala379. Adicionalmente, se observan interacciones de Van der Waals entre el grupo benzoilpiperidina y los residuos de Tyr188, Lys189, Ala379, Ile378, Asn377, Glu376, Val350, Arg349 y Pro307. Aunque se observan ciertas interacciones de Van der Waals entre la cadena alquílica y los restos hidrofóbicos de

los aminoácidos, parece improbable que influya en la afinidad del compuesto por la enzima, sirviendo principalmente como espaciador entre el anillo de piridina de un extremo y el grupo benzoilpiperidina de otro.

Los datos obtenidos indican que la posición que ocupa el anillo de piridina del FK866 en el proceso de inhibición es la misma que la que ocupa el anillo de nicotinamida en el proceso de biosíntesis de NAD. Los autores proponen una inhibición de tipo competitiva para el FK866. A pesar de estas observaciones, existen discrepancias en el modo de inhibición de este compuesto. Schemainda y cols.<sup>146</sup> publicaron en base a estudios cinéticos que el FK866 actuaba mediante un mecanismo de inhibición no-competitivo.

El compuesto FK866 ha superado satisfactoriamente la fase clínica I y actualmente se encuentra en la fase II para el tratamiento de varios tipos de cánceres (melanoma, linfoma cutáneo de células T y leucemia linfocítica). Sin embargo, se han observado una serie de limitaciones en los ensayos clínicos realizados:<sup>147</sup>

- Baja biodisponibilidad debido a la oxidación *in vivo* del nitrógeno piridínico originando el correspondiente *N*-óxido, lo que induce una disminución de su vida media en el organismo. Esta baja biodisponibilidad implica la necesidad de una dosificación prolongada en el tiempo.
- Dosis limitadas debido a su toxicidad. Dosis elevadas provocan trombocitopenia (disminución en la cantidad de plaquetas en el organismo).

---

<sup>146</sup> Hasmann, M.; Schemainda, I. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 7436.

<sup>147</sup> a) Moore, Z.; Chakrabarti, G.; Luo, X.; Ali, A.; Hu, Z.; Fattah, F. J.; Vemireddy, R.; DeBerardinis, R. J.; Brekken, R. A.; Boothman, D. A. *Cell Death and Disease* **2015**, *6*, 1599. b) Galli, U.; Travelli, C.; Massarotti, A.; Fakhfour, G.; Rahimian, R.; Tron G. C.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6279.

## 4.2. ANTECEDENTES

En los últimos años, muchos grupos de investigación han publicado numerosos trabajos y patentes en relación a la síntesis y evaluación biológica de nuevos inhibidores de la enzima NAMPT como agentes anticáncer. Una gran parte de los nuevos inhibidores publicados hasta la fecha se basan en modificaciones estructurales del FK866, con el objetivo de mejorar su actividad y disminuir las limitaciones encontradas durante su estudio en fase clínica.

De forma general, las modificaciones que más interés han suscitado se pueden clasificar en cuatro grupos:<sup>148</sup> A) Modificación del anillo de piridina mimético del NAM; B) Modificación del grupo amida central; C) Modificación de la cadena alquílica y del anillo de piperidina y D) Modificación del grupo benzoílo expuesto al exterior de la cavidad alargada de manera que pueda influir en la solubilidad en medios acuosos (Figura 41).

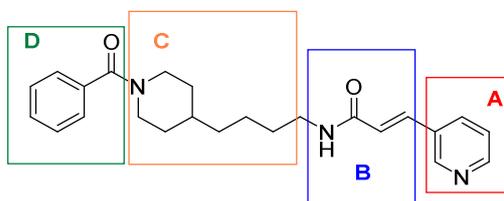


Figura 41

### A) Modificación del anillo de piridina mimético del NAM.

La baja biodisponibilidad en el organismo que presenta el FK866, debido a la *N*-oxidación *in vivo* del anillo de piridina, ha promovido la síntesis de nuevos análogos reemplazando dicho anillo por otros heterociclos (Figura 42).<sup>149</sup>

<sup>148</sup> Galli, U.; Travelli, C.; Massarotti, A.; Fakhfour, G.; Rahimian, R.; Tron G. C.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6279.

<sup>149</sup> a) You, H.; Ypun, H.-S.; Im, I.; Bae, M.-H.; Lee, S.-K.; Ko, H.; Eom, S. H.; Kim, Y.-C. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1153. b) Bair, K. W.; Baumeister, T.; Buckmelter, A. J.; Clodfelter, K. H.; Dragovich, P.; Gosselin, F.; Han, B.; Lin, J.; Reynolds, D. J.; Roth, B.; Smith, C. C.; Wang, Z.; Yuen, P.-W.; Zheng, X. WO2012031197A1,

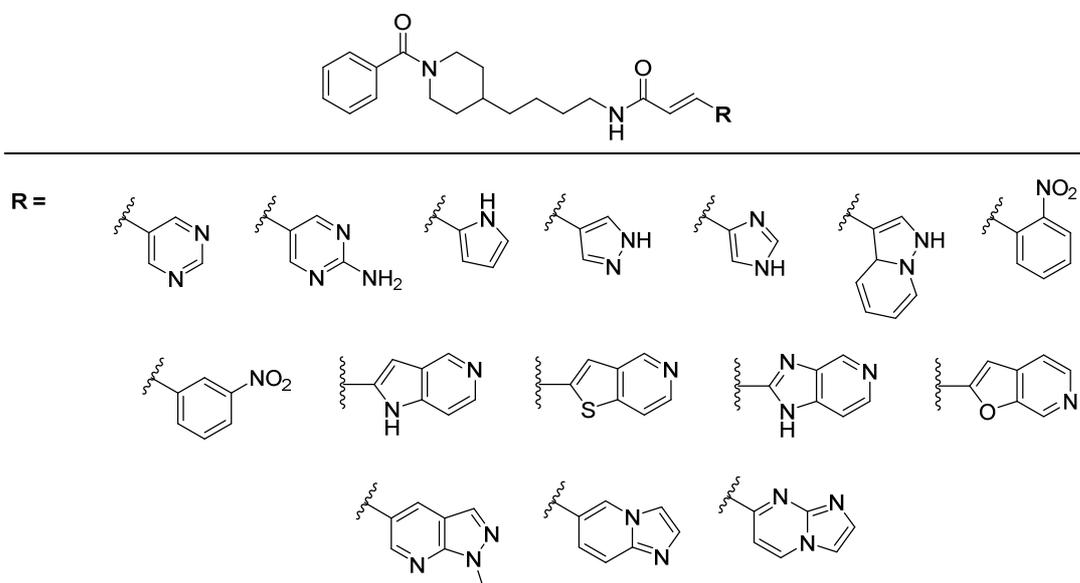


Figura 42

La mayoría de los nuevos análogos preparados no mejoraron la actividad mostrada por el FK866 en ninguna de las líneas celulares ensayadas, incluso algunos de ellos fueron completamente inactivos. De entre todos los derivados sintetizados se puede destacar el derivado pirrólico **227** que ha presentado una buena actividad antiproliferativa frente a las líneas celulares MCF7 de cáncer de mama y HCT116 de cáncer de colon, obteniéndose un valor de IC<sub>50</sub> de 1.26 μM y 0.30 μM, respectivamente, cercanos a los obtenidos para el FK866 en las mismas líneas celulares (IC<sub>50</sub> = 0.68 μM y 0.16 μM, respectivamente). Los autores destacan que aunque el compuesto **227** no mejora la actividad mostrada por el FK866 en las líneas celulares de cáncer de estómago, mama, pulmón, colon y sarcoma, es más activo frente a la línea celular K562 de leucemia (IC<sub>50</sub> = 1.40 μM, frente a IC<sub>50</sub> = 20 μM para el FK866).

El derivado **228** que presenta un grupo tienopiridina en su estructura ha resultado ser activo frente a la línea celular A2780 de cáncer de ovario, presentando un valor de  $IC_{50}$  de 1.2 nM (Figura 43).

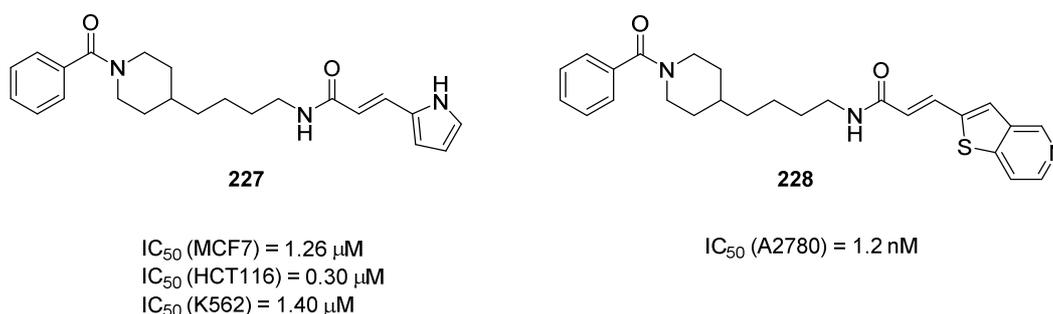


Figura 43

B) *Modificación del grupo amida central.*

Recientemente, varios autores<sup>150</sup> han publicado la síntesis de nuevos análogos del FK866 modificando el grupo amida central. En estos casos, se ha llevado a cabo la sustitución del grupo amida por un anillo de triazol, mediante reacciones de tipo “click” entre azidas y alquinos terminales catalizadas por Cu(I). En algunos de los antecedentes publicados se combinan la introducción de un anillo de triazol con modificaciones en el espaciador entre este anillo y el de piridina. Los ejemplos más representativos son los derivados **229** y **230** (Figura 44). El derivado **229** ha resultado ser activo frente a la línea celular SH-SY5Y de neuroblastoma ( $IC_{50}$  = 3.0  $\mu$ M). La unión directa del anillo de piridina y el de triazol (derivado **230**) aumenta casi 30 veces la actividad frente a dicha línea celular, alcanzando un valor de  $IC_{50}$  de 92.9 nM. No obstante, a pesar de ser más activo que **229**, sigue siendo menos activo que el FK866 ( $IC_{50}$  = 1.1 nM).

<sup>150</sup> a) Galli, U.; Ercolano, E.; Carraro, L.; Blasi Roman, C. R.; Sorba, G.; Canonico, P. L.; Genazzani, A. A.; Tron, G. C.; Billington, R. A. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 771. b) Colombano, G.; Travelli, C.; Galli, U.; Caldarelli, A.; Chini, M. G.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Bifulco, G.; Tron, G. C.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 613.

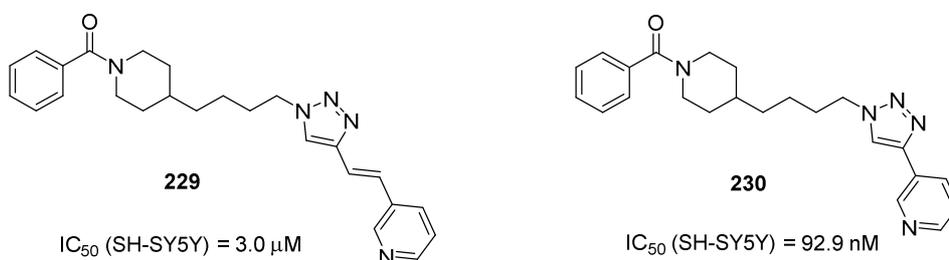


Figura 44

C) y D) *Modificación de la cadena alquílica y del grupo benzoilpiperidina.*

La modificación del grupo benzoilpiperidina y de la cadena alquílica del FK866 también ha sido objeto de varias patentes y publicaciones.<sup>151</sup> El compuesto **231** incorpora una cadena alquílica de seis átomos de carbono y sustituye el grupo benzoilpiperidina por un grupo de tipo sulfamoilo. Presenta actividad antiproliferativa frente a la línea celular A2780 de cáncer de ovario, presentando un valor de IC<sub>50</sub> de 0.16 nM, muy cercano al valor obtenido por el compuesto modelo FK866 (IC<sub>50</sub> = 0.06 nM). La sustitución del grupo benzoilpiperidina por un grupo carborano mejora la actividad antiproliferativa del compuesto **232**, obteniéndose valores de IC<sub>50</sub> de 0.41 nM (línea celular A549 de cáncer de pulmón), 0.31 nM (línea celular DLDI de cáncer de colon) y 0.32 nM (línea celular T47D de cáncer de mama) con respecto al FK866 (IC<sub>50</sub> = 1.62, 3.14 y 3.20 nM, respectivamente). Por último, en el compuesto **233** se ha sustituido el grupo benzoilpiperidina por el grupo 1-bifenil-1,2,3-triazol y se ha aumentado ligeramente la longitud de la cadena alquílica. Este compuesto presenta propiedades antiproliferativas frente a la línea celular SH-SY5Y de neuroblastoma (IC<sub>50</sub> = 20 nM) pero es siete veces menos activo que el FK866 en esta línea celular (IC<sub>50</sub> = 3.2 nM) (Figura 45).

<sup>151</sup> a) Bjoerkling, F.; Christensen, M. K. WO2010066709A1, **2010**. b) Lee, M. W., Jr.; Sevryugina, Y. V.; Khan, A.; Ye, S. Q. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7290. c) Theeramunkong, S.; Galli, U.; Grolla, A. A.; Caldarelli, A.; Travelli, C.; Massarotti, A.; Troiani, M. P.; Alisi, M. A.; Orsomando, G.; Genazzani, A. A.; Tron, G. C. *Med. Chem. Med.* **2015**, *6*, 1891.

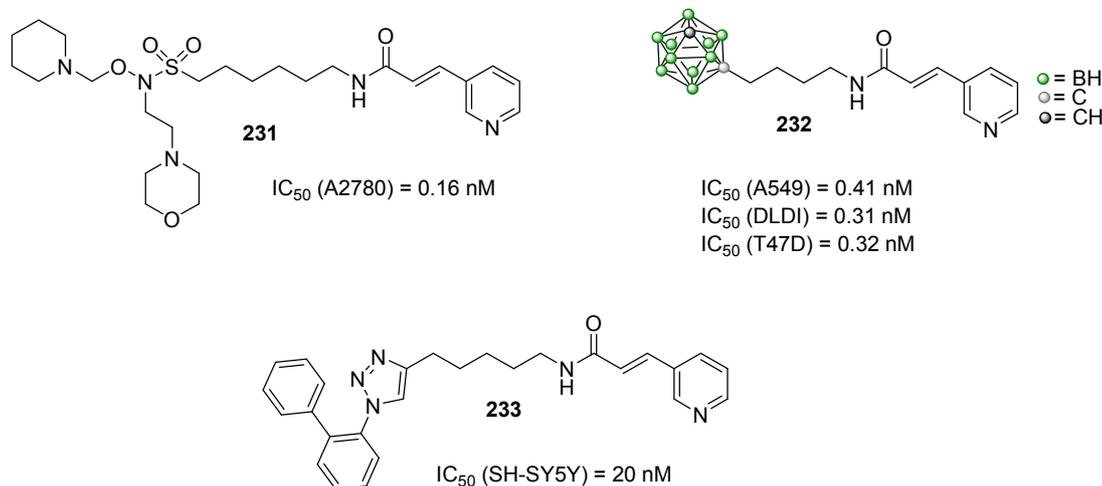


Figura 45

Recientemente, Jiang y cols.<sup>152</sup> han publicado la síntesis de compuestos análogos al FK866 donde el grupo benzoilpiperidina se sustituye por un resto indólico unido a cadenas alquílicas de distinta longitud mediante un anillo aromático. Entre todos los derivados sintetizados, el compuesto **234** ha resultado ser más activo que FK866 en líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-231 y MCF7), cérvico-uterino (HeLa), pulmón (H1975) y leucemia (U937) (Figura 46).

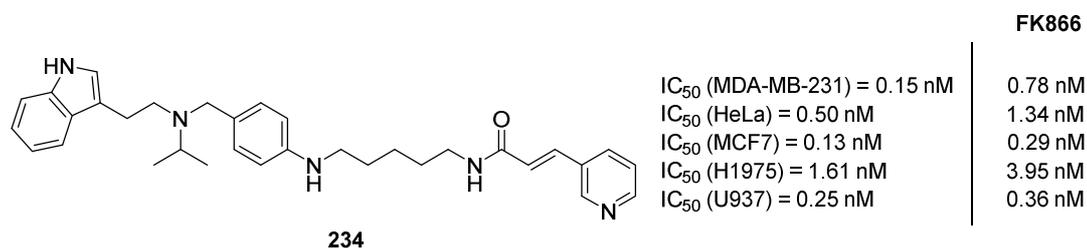
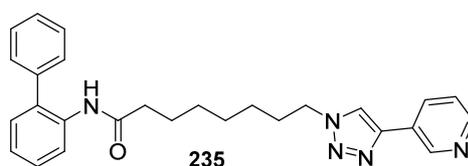


Figura 46

<sup>152</sup> Bai, J.; Liao, C.; Liu, Y.; Qin, X.; Chen, J.; Qiu, Y.; Qin, D.; Li, Z.; Tu, Z.-C.; Jiang, S. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 5766.

Adicionalmente, existen varios ejemplos en la bibliografía que combinan más de una modificación con respecto a la estructura del compuesto modelo. Genazzani y cols.<sup>153</sup> han publicado la síntesis del compuesto **235** en el que han sustituido el grupo amida por un anillo de triazol unido directamente al anillo de piridina. Además, han introducido un grupo 1,1'-bifenilamida en lugar del grupo benzoilpiperidina original. El nuevo análogo presenta actividad citotóxica frente a la línea celular SH-SY5Y de neuroblastoma ( $IC_{50} = 3.8$  nM) cercana a la del FK866 ( $IC_{50} = 1.7$  nM) (Figura 47).



$EC_{50}$  (SH-SY5Y) = 3.8 nM

**Figura 47**

<sup>153</sup> Colombano, G.; Travelli, C.; Galli, U.; Caldarelli, A.; Chini, M. G.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Bifulco, G.; Tron, G. C.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 613.

### 4.3. OBJETIVOS

El trabajo expuesto en este capítulo se enmarca dentro de un proyecto europeo del 7º PM titulado “*Integrating Chemical Approaches to treat Pancreatic Cancer: making new leads for a cure. PANACREAS*” y ha tenido como objetivos principales:

- Preparación de una nueva familia de derivados del compuesto FK866 que puedan minimizar su baja biodisponibilidad y alta toxicidad.
- Evaluación biológica de los nuevos derivados como agentes antiproliferativos frente a cuatro líneas celulares de cáncer de páncreas.

#### 4.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con el objetivo de minimizar la oxidación *in vivo* del anillo piridínico y mejorar la biodisponibilidad con respecto al compuesto modelo (FK866), los derivados preparados en este capítulo incorporan en el anillo de piridina grupos atractores de electrones (átomos de flúor o cloro). Adicionalmente, se han preparado varios derivados acilados en el nitrógeno del anillo de piperidina incorporando diferentes restos aromáticos, algunos de ellos funcionalizados con restos hidroxílicos y éteres como donadores de puentes de hidrógeno. Esta parte de la molécula ocupará la porción del derivado de FK866 expuesta al disolvente. El objetivo de incluir estos fragmentos aromáticos funcionalizados en los correspondientes derivados es aumentar la solubilidad de los mismos en medios acuosos. La estructura general de los nuevos análogos se muestra en la Figura 48.

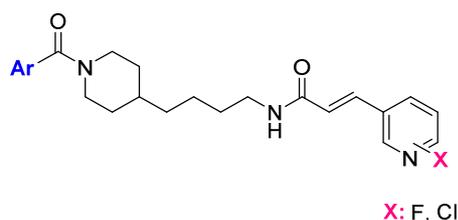
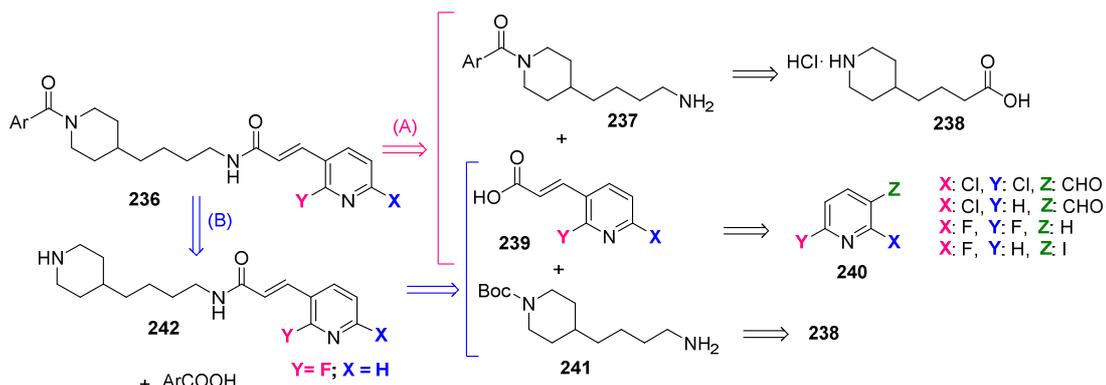


Figura 48

De manera genérica, la síntesis de los nuevos compuestos (**236**) se ha llevado a cabo siguiendo dos estrategias sintéticas similares como se indica en el Esquema 76.

En la estrategia (A), los derivados **236** se obtuvieron por acoplamiento de las aminopiperidinas **237** y los ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados **239**. Las aminas **237** se han preparado a partir del hidrocloreuro del ácido 4-(piperidin-4-il)butanoico comercial **238**, mientras que los ácidos **239** se han obtenido a partir de las fluoro- y cloropiridinas **240**.

La segunda estrategia (B) se ha utilizado para el caso de acilaciones con algunos ácidos carboxílicos no comerciales en donde el acoplamiento de los mismos con el compuesto modelo **242** se ha llevado a cabo en la etapa final de la síntesis. Los compuestos **242** se obtienen a su vez mediante acoplamiento entre **239** y **241** (Esquema 1).

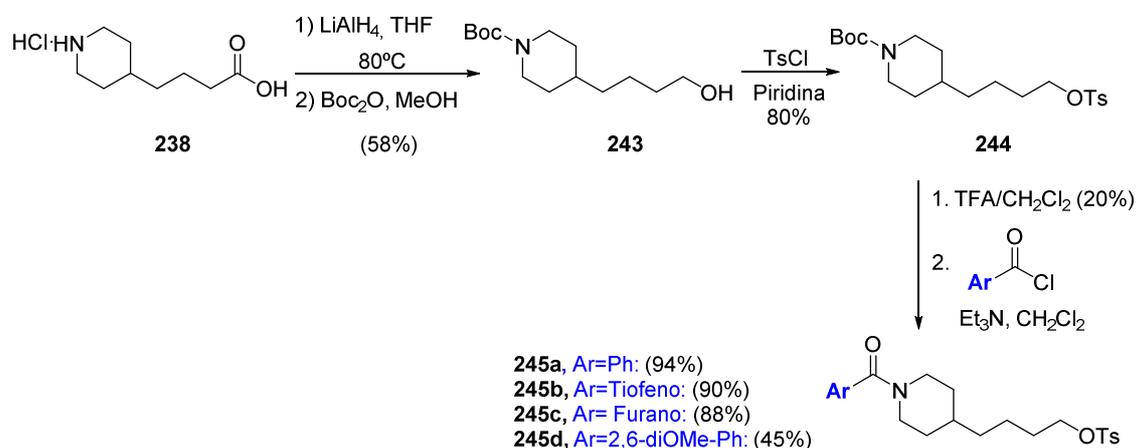


Esquema 76

#### 4.4.1. Síntesis de análogos del FK866: ESTRATEGIA A

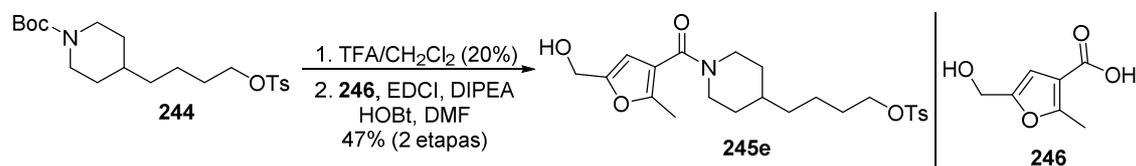
##### 4.4.1.1. Preparación de 4-aminobutil-*N*-acilpiperidinas 237a-e

La reducción del ácido **238** con  $LiAlH_4$  en THF a reflujo seguido de *N*-protección con  $Boc_2O$  originó el alcohol **243** con un rendimiento del 58% en dos etapas. La posterior tosilación de **243** dio lugar al compuesto **244** con buen rendimiento (80%). Los derivados acilados **245a-d** se obtuvieron con rendimientos de moderados a excelentes (45-94%) tras desprotección ácida de **244** seguido de *N*-acilación con cloruro de benzoílo, tenoílo, furoílo y 2,6-dimetoxibenzoílo (Esquema 77)



Esquema 77

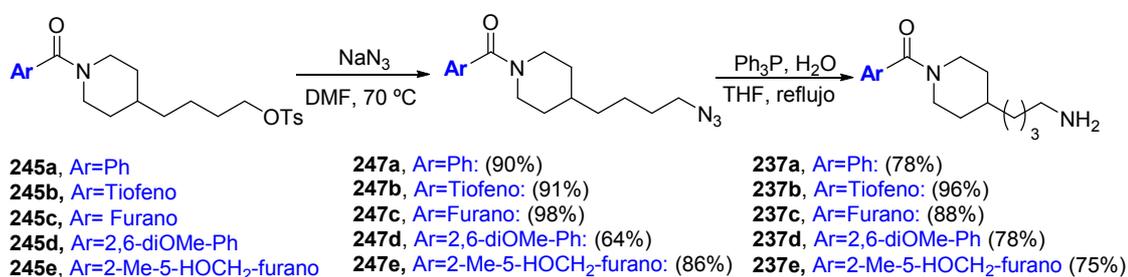
La síntesis del derivado *N*-acilado **245e** se ha realizado siguiendo un procedimiento distinto al descrito anteriormente para sus análogos **245a-d**. En este caso, a la desprotección ácida de **244** le siguió el acoplamiento con el derivado de ácido furanoico **246** en presencia de EDCI/HOBt/DIPEA como agentes acoplantes, obteniéndose el derivado **245e** con un rendimiento moderado (47%) debido a problemas en la purificación (Esquema 78). El ácido carboxílico **246** se obtuvo a partir del 2-metil-5-(*D*-arabino-tetrahidroxibutil)-3-furoato de etilo<sup>154</sup> por oxidación con NaIO<sub>4</sub> seguido de reducción del grupo aldehído con NaBH<sub>4</sub> e hidrólisis del grupo éster.



Esquema 78

<sup>154</sup> a) Robina, I.; Moreno-Vargas, A. J.; Fernandez-Bolanos, J. G.; F., Jose; Demange, R.; Vogel, P. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2555. b) Bartoli, G.; Fernandez-Bolanos, J. G.; Di Antonio, G.; Foglia, G.; Giuli, S.; Gunnella, R.; Mancinelli, M.; Marcantoni, E.; Paoletti, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6029.

Finalmente, el desplazamiento del grupo tosilo de **245a-e** con azida sódica seguido de reducción de Staudinger originó las correspondientes aminas **237a-e** con buenos rendimientos (75%-96%), constituyendo el primer bloque de síntesis de la estrategia A (Esquema 79).



Esquema 79

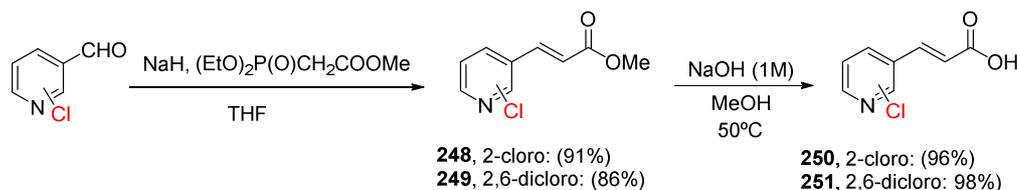
#### 4.4.1.2. Preparación de ácidos halopiridin-3-il acrílicos

- Preparación de los ácidos (*E*)-3-(2-cloro- y 2,6-dicloropiridin-3-il) acrílicos (**250** y **251**)

Los derivados **250** y **251** han sido sintetizados a partir de los correspondientes aldehídos comerciales siguiendo un procedimiento similar al descrito por Mase y cols. (Esquema 80).<sup>155</sup> Así, la reacción de Horner Emmons sobre la 2-cloro- y 2,6-dicloro-3-formilpiridina comerciales originó los correspondientes alquenos **248** y **249** con excelentes rendimientos (91% y 86%, respectivamente). Las estructuras de estos compuestos han sido confirmadas por <sup>1</sup>H-RMN por la desaparición de la señal del protón aldehídico y la aparición de las señales de los correspondientes protones olefínicos (7.98 ppm y 6.44 ppm, *J* = 16.2 Hz,

<sup>155</sup> Kato, Y.; Niiyama, K.; Jona, H.; Okada, S.; Akao, A.; Hiraga, S.; Tsuchiya, Y.; Tomimoto, K.; Mase, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1066.

(**248**), 7.92 ppm y 6.44 ppm,  $J = 16.2$  Hz, (**249**)). La posterior reacción de saponificación originó los correspondientes ácidos carboxílicos **250** y **251** con excelentes rendimientos.



Esquema 80

- **Preparación de los ácidos (*E*)-3-(2-fluoro- y 2,6-difluoropiridin-3-il) acrílicos (**254** y **255**)**

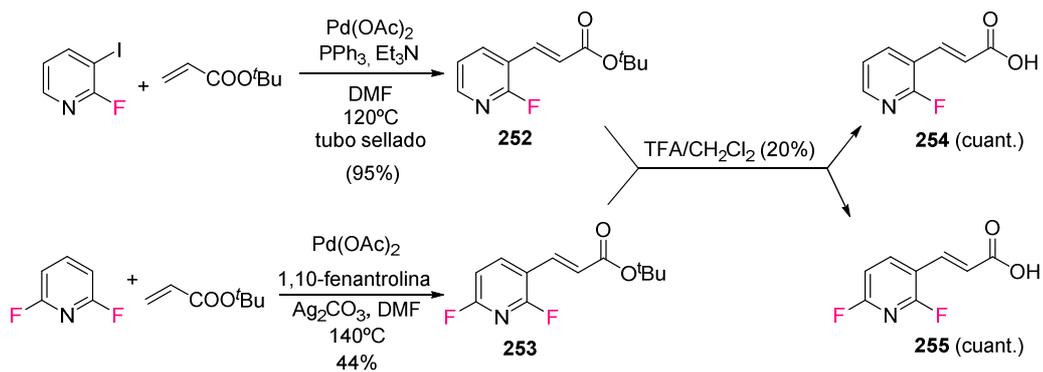
El compuesto monofluorado **254** se ha preparado a partir del reactivo comercial 2-fluoro-3-yodopiridina siguiendo un procedimiento similar al descrito por Langer y cols.<sup>156</sup> seguido de hidrólisis en medio ácido (Esquema 81). En primer lugar, la reacción de *Heck* con acrilato de *tert*-butilo en DMF a 120 °C, catalizada por Pd(OAc)<sub>2</sub> y PPh<sub>3</sub>, originó exclusivamente el alqueno **252**. La estructura de **252** ha sido confirmada por <sup>1</sup>H-RMN mediante la aparición de las señales 7.60 ppm y 6.51 ppm que corresponden a los protones olefínicos ( $J = 16.2$  Hz) y la señal para 9H a 1.53 ppm correspondiente al grupo <sup>t</sup>Bu. La posterior hidrólisis ácida dio lugar al ácido carboxílico **254** con rendimiento cuantitativo.

El compuesto difluorado **255** se ha obtenido a partir del reactivo comercial 2,6-difluoropiridina siguiendo un procedimiento similar al descrito por Yu y cols.<sup>157</sup> seguido de hidrólisis en medio ácido (Esquema 81). En primer lugar, se llevó a cabo una reacción de C-H olefinación selectiva de piridina con acrilato de *tert*-butilo en DMF a 120 °C, catalizada por Pd(OAc)<sub>3</sub>, obteniéndose el derivado **253** con un rendimiento moderado. La estructura de **253** ha sido confirmada por <sup>1</sup>H-RMN mediante la aparición de las señales 7.57 ppm y 6.44 ppm que corresponden a los protones del doble enlace ( $J = 16.2$  Hz). La hidrólisis ácida de

<sup>156</sup> Ali, A.; Hussain, M.; Malik, I.; Villinger, A.; Fischer, C.; Langer, P. *Helv. Chim. Act.* **2010**, *93*, 1764.

<sup>157</sup> Ye, M.; Gao, G.-L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6964.

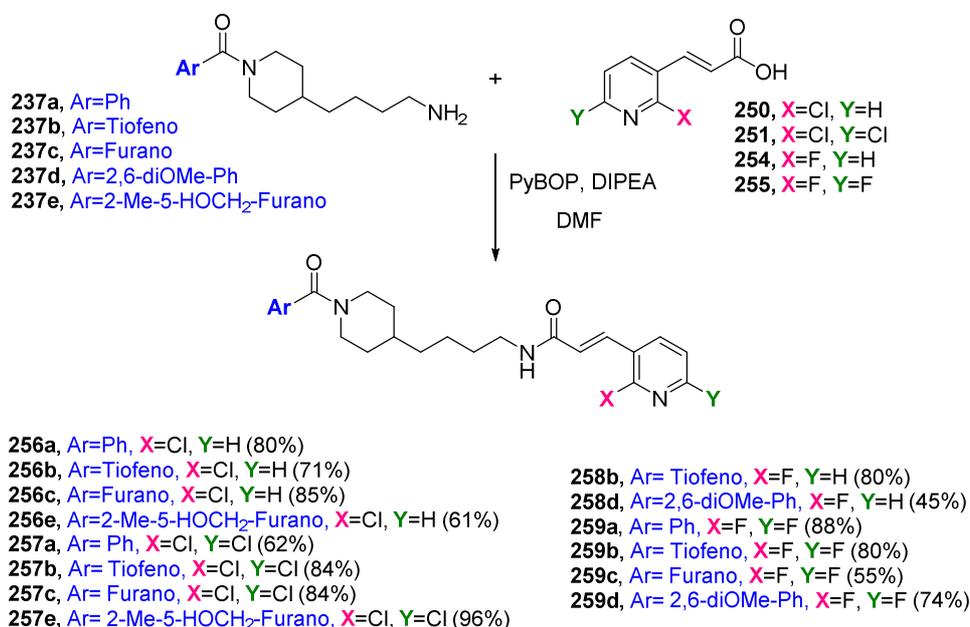
**253** por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  originó el ácido carboxílico **255** con un rendimiento cuantitativo.



Esquema 81

#### 4.4.1.3. Síntesis de los análogos del FK866 256-259

Los acoplamientos tipo amida entre las aminas **237a-e** y los ácidos **250**, **251**, **254** y **255** se han realizado en condiciones estándar empleando PyBOP y DIPEA como agentes acoplantes obteniéndose los derivados **256-259** con buenos rendimientos (Esquema 82).

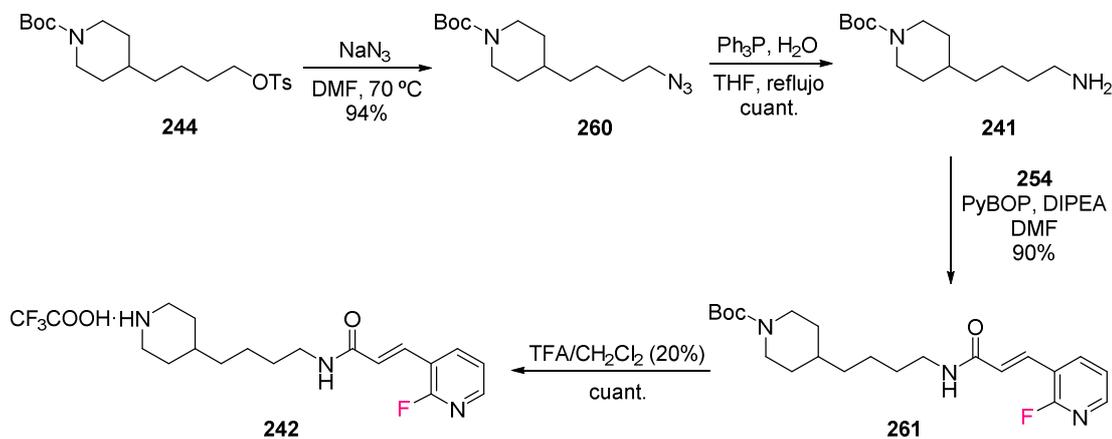


Esquema 82

#### 4.4.2. Síntesis de análogos del FK866: ESTRATEGIA B

##### 4.4.2.1. Preparación de (*E*)-3-(2-fluoropiridin-3-il)-*N*-(4-(piperidin-4-il)butil)acrilamida (242)

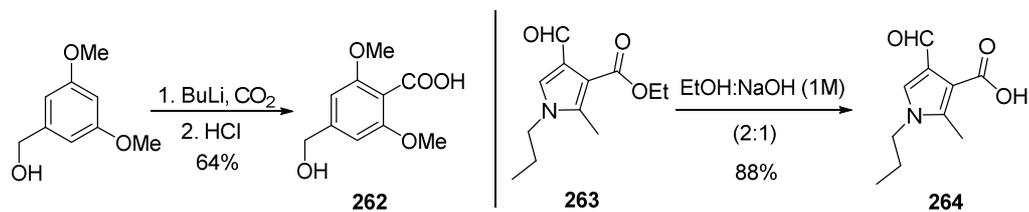
La preparación de este bloque de síntesis comenzó por el desplazamiento del grupo tosilo del compuesto **244** con azida sódica seguido de reducción de Staudinger que originó la correspondiente amina **241** con buen rendimiento. El posterior acoplamiento entre la amina **241** y el ácido carboxílico monofluorado **254** utilizando PyBOP como agente acoplante dio lugar al derivado *N*-Boc protegido **261** con un excelente rendimiento (90%). La *N*-desprotección ácida de **261** originó el derivado **242** con un rendimiento cuantitativo (Esquema 83).



Esquema 83

#### 4.4.2.2. Preparación de los ácidos carboxílicos 40 y 41

El ácido hidroximetilbenzoico **262** se ha preparado por reacción de carboxilación del (3,5-dimetoxifenil)metanol comercial siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>158</sup> Por otro lado, la reacción de saponificación del 3-etoxicarbonil-4-formil-2-metil-1-propilpirrol<sup>159</sup> **263** originó el ácido carboxílico de estructura pirrólica **264** (Esquema 84).



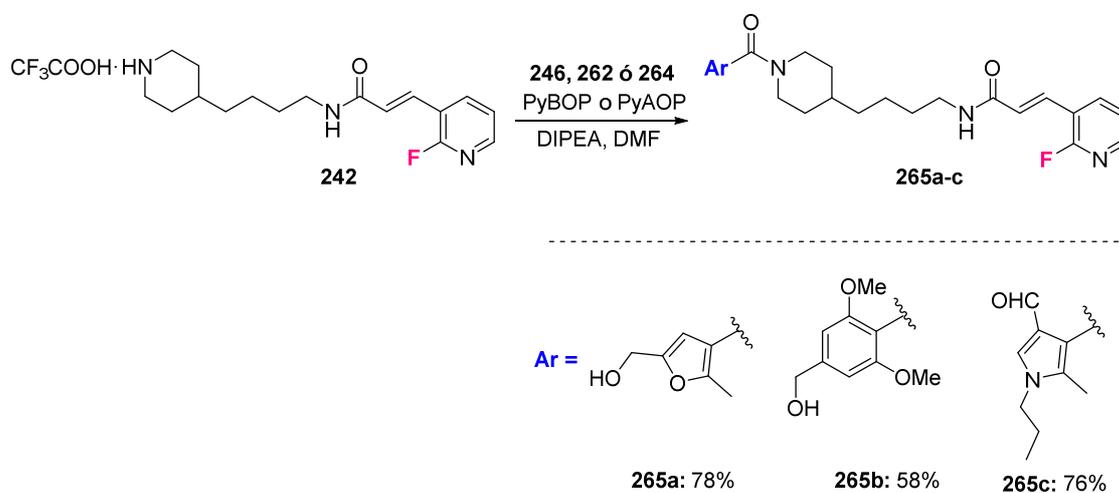
Esquema 84

<sup>158</sup> Ishii, H.; Sugiura, T.; Akiyama, Y.; Ichikawa, Y.; Watanabe, T.; Murakami, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2118.

<sup>159</sup> García Gonzalez, F.; Fernández-Bolaños, J.; Martín Jiménez de la Plata, G.; López Partida, N.; Robina Ramírez, I. *An. Quim.* **1978**, *74*, 1281.

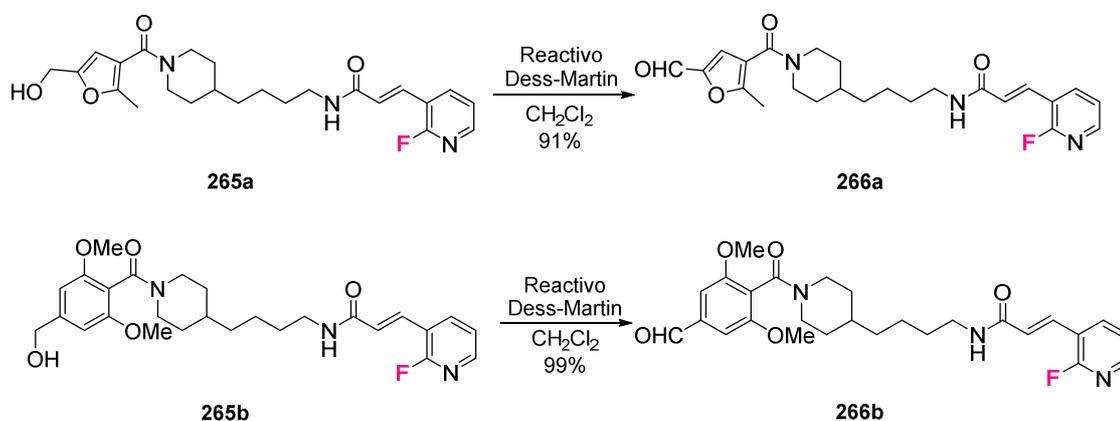
#### 4.4.2.3. Síntesis de los análogos del FK866 265

Los compuestos **265a-c** se han preparado con rendimientos aceptables por acoplamiento de la amina **242** con los ácidos carboxílicos **246**, **262** y **264**, utilizando PyBOP (**246**) o PyAOP (**262** y **264**) como agentes acoplantes (Esquema 85).



Esquema 85

Posteriormente, con objeto de tener una mayor diversidad estructural se procedió a la oxidación del grupo hidroximetilo en los derivados **265a,b** hasta aldehído. Así, la oxidación de Dess-Martin de los compuestos **265a,b** originó los correspondientes carbaldehídos **266a,b** con excelentes rendimientos (Esquema 86).



Esquema 86

#### 4.4.3. Evaluación biológica

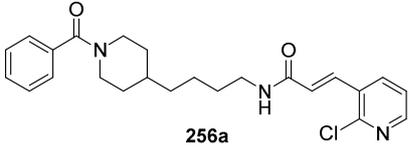
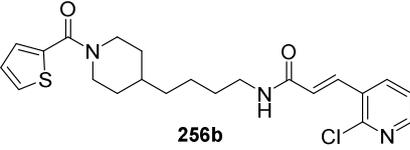
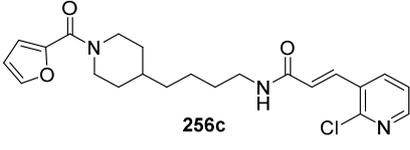
Dentro del proyecto europeo PANACREAS (PM7), se ha evaluado la capacidad antiproliferativa de los nuevos análogos de FK866 sintetizados, en diversas líneas celulares del cáncer de páncreas, uno de los tipos de cáncer más agresivo en la actualidad y con menor porcentaje de curación. Los ensayos biológicos se han realizado en el Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Génova por el grupo del Dr. Alessio Nencioni, en el Centro de Investigación del Cáncer del CSIC de Salamanca por el grupo del Dr. Faustino Mollinedo y en el Hospital Universitario de Lausanne (CHUV) por el grupo del Dr. Aimable Nahimana.

Las células tumorales humanas fueron tratadas a varias concentraciones diferentes de FK866 o de cada uno de los compuestos preparados. La disponibilidad celular se ha determinado usando el ensayo MTT o sulforodiamina. Para confirmar si la citotoxicidad mostrada por los compuestos está relacionada con la muerte celular programa (apoptosis), se han incubado las células tumorales humanas con concentraciones variables de FK866 o de

cada uno de los derivados y a continuación, se han marcado doblemente con anexina V/7AAD para evaluar la apoptosis o la muerte celular por autofagia usando citometría de flujo.

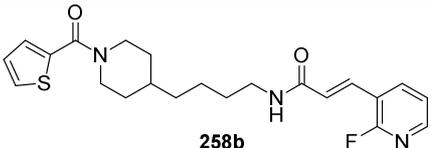
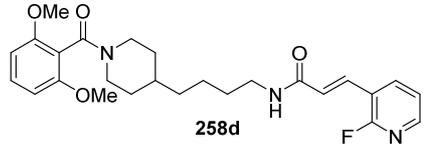
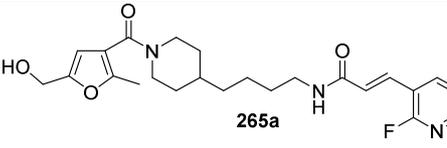
Los valores obtenidos de  $IC_{50}$  frente a las líneas celulares de cáncer de páncreas (Jurkat, MIAPaCa, PANC-1 y PK9) se recogen en las Tablas 7 y 8.

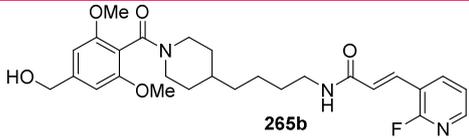
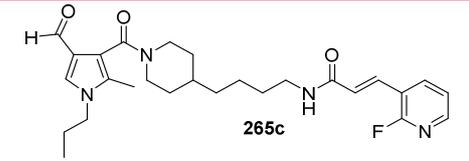
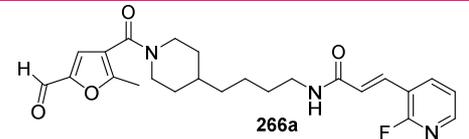
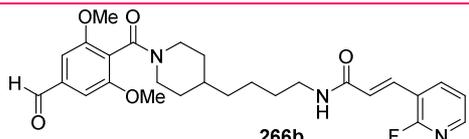
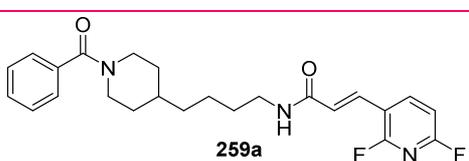
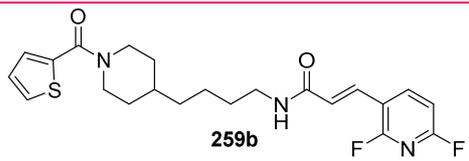
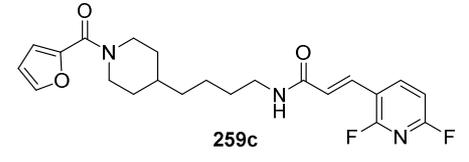
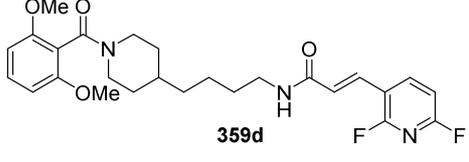
**Tabla 7.**  $IC_{50}$  para los derivados **256a-c** frente a dos líneas celulares de cáncer de páncreas (Jurkat y MIAPaCa)

Compuesto	$IC_{50}$	
	Jurkat	MIAPaCa
<b>FK866</b>	0.6 nM	1.25 nM
 256a	2501 nM	1249 nM
 256b	1011 nM	1215 nM
 256c	947 nM	1060 nM

Ninguno de los derivados diclorados **257a-c**, **257e** ni el derivado monoclorado **256e** han mostrado actividad antiproliferativa frente a ninguna de las líneas celulares estudiadas. Por otro lado, los derivados monoclorados **256a-c** han presentado una actividad prácticamente despreciable frente a las líneas celulares Jurkat y MIAPaCa, obteniéndose valores de  $IC_{50}$  mil veces mayor del obtenido en el caso al compuesto modelo FK866. La introducción de uno o dos átomos de cloro en el anillo de piridina de estos compuestos no sólo no mejora la actividad como agente anticancerígeno con respecto a la alcanzada por el compuesto de referencia FK866, sino que provoca una disminución considerable de la actividad, llegando a ser incluso inactivos.

**Tabla 8.**  $IC_{50}$  para los derivados **258b**, **258d**, **259a-d**, **265a-c** y **266a-b** frente a cuatro líneas celulares de cáncer de páncreas (Jurkat cells, MIAPaCa, PANC-1, PK-9) (n.d. = inhibición no detectada).

Compuesto	$IC_{50}$				
	Jurkat	MIAPaCa	PANC-1	PK-9	HPNE
<b>FK866</b>	0.6 nM	1.25 nM	1.76 nM	3.57 nM	85.2 nM
 <b>258b</b>	3.6 nM	19.32 nM	<b>1.46 nM</b>	5.01 nM	3.0 nM
 <b>258d</b>	6.4 nM	21.83 nM	5.72 nM	12.5 nM	6.0 nM
 <b>265a</b>	6.4 nM	1112 nM	9360 nM	20.0 nM	30.4 nM

 <p><b>265b</b></p>	3.5 nM	24.27 nM	25.1 nM	20.4 nM	50.0 nM
 <p><b>265c</b></p>	<b>0.3 nM</b>	15.95 nM	7.54 nM	18.9 nM	6.64 nM
 <p><b>266a</b></p>	190.8 nM	n.d.	19300 nM	13.4 nM	119 nM
 <p><b>266b</b></p>	<b>0.8 nM</b>	28.8 nM	15.5 nM	67.8 nM	25.4 nM
 <p><b>259a</b></p>	6.7 nM	25.87 nM	14.2 nM	25.3 nM	<b>700 nM</b>
 <p><b>259b</b></p>	5.0 nM	10.28 nM	4.90 nM	12.0 nM	<b>100 nM</b>
 <p><b>259c</b></p>	5.0 nM	21.9 nM	21.9 nM	27.8 nM	<b>160 nM</b>
 <p><b>359d</b></p>	33.1 nM	72.7 nM	19.6 nM	29.1 nM	<b>101 nM</b>

HPNE: Línea celular inmortalizada no tumorigénica. Esta línea puede usarse como modelo de células sanas.

En base a los resultados obtenidos se observa que la mayoría de los derivados fluorados preparados han mostrado actividad antiproliferativa importante frente a todas las líneas celulares estudiadas.

En líneas generales, se pone de manifiesto que la introducción de uno o dos átomos de flúor en el anillo de piridina no provoca una inactivación de estos derivados como agentes antiproliferativos como en el caso de los análogos clorados. En base a que la actividad antiproliferativa puede estar relacionada directamente con la inhibición de la enzima NAMPT, la falta de actividad de los análogos clorados puede deberse a que el anillo de cloropiridina no es capaz de acoplarse de forma efectiva al sitio activo de la enzima. En cambio, el anillo de fluoropiridina de los derivados fluorados sintetizados puede mimetizar al anillo de piridina de la nicotinamida, acoplándose al sitio activo de la enzima y desencadenando la respuesta antiproliferativa. Este hecho puede deberse a que el tamaño de los átomos de Cl sea mayor que el de los átomos de F, lo que puede provocar un mayor impedimento a la hora de acoplarse con el sitio activo de la enzima.

Si se compara la serie de los análogos monofluorados (**258b**, **258d**, **265a-c** y **266a-b**) con los análogos difluorados (**259a-d**), no se observa una diferencia significativa en la actividad mostrada por cada uno de ellos en las distintas líneas celulares analizadas. Las modificaciones en el resto aromático unido al anillo de piperidina son aceptables en función de la actividad antiproliferativa mostrada, excepto para los derivados **265a** y **266a** que incorporan un resto de 5-hidroximetil- y 5-formil-2-metil-3-furoilo-, respectivamente, cuya actividad disminuye drásticamente en todas las líneas celulares, exceptuando las líneas celulares Jurkat y PK-9.

De entre todos los compuestos fluorados, los que han presentado mayor actividad frente a alguna de las líneas celulares ensayadas han sido los compuestos **258b**, **265c** y **266b**. El derivado monofluorado **258b** incorpora un resto de tiofeno en el anillo de piperidina y ha mejorado la actividad del FK866 en la línea celular PANC-1. El derivado monofluorado **265c** incorpora un resto aromático de tipo *N*-alquilpirrol y ha mejorado la actividad del

FK866 en la línea celular Jurkat. Por último, el derivado monofluorado **266b** también ha presentado mayor actividad frente a la línea celular Jurkat que el compuesto FK866. En este caso, el anillo de piperidina incorpora un resto aromático derivado de benzaldehído. La importancia del resto aromático sobre el anillo de piperidina en la actividad mostrada es evidente.

El resto de compuestos, a pesar de haber presentado actividad antiproliferativa frente a las cuatro líneas celulares analizadas, no mejoraron los resultados alcanzados por el compuesto FK866.

Otro requisito importante de los compuestos con propiedades anticáncer es que no deben presentar citotoxicidad en células sanas del organismo, evitando así efectos no deseados durante el tratamiento quimioterapéutico.

Dado que la línea celular hTERT-HPNE se utiliza como modelo de las células sanas, es conveniente que los compuestos analizados frente a la misma presenten valores altos de  $IC_{50}$ , lo que sería un indicio de una menor toxicidad. A este respecto, los compuestos **266a** y **259a-d** han presentado menor citotoxicidad ( $IC_{50} = 119, 700, 100, 160$  y  $101$  nM, respectivamente) que el FK866 ( $IC_{50} = 85.2$  nM).

**CONCLUSIONES/CONCLUSIONS**



## CONCLUSIONES/CONCLUSIONS

- Se ha puesto a punto un método basado en el uso de la reacción “click” CuAAC seguido de evaluación biológica *in situ* para la identificación rápida de inhibidores potentes de  $\alpha$ -fucosidasas con estructura híbrida pirrolidina-triazol, evitando la preparación y purificación a escala de laboratorio de cada uno de los compuestos preparados. Los inhibidores más potentes resultaron ser aquellos que incorporaban un anillo de triazol unido directamente al C-2 de la pirrolidina. Con el uso de esta estrategia, se ha identificado uno de los inhibidores con estructura pirrolidínica más potente descrito hasta el momento en la bibliografía (compuesto **93p**).

- La síntesis de nuevos derivados de pirrolizidinas hidroxiladas mediante reacciones “click” y su posterior evaluación como inhibidores de glicosidasas ha puesto de manifiesto la influencia de la configuración y el tipo de sustitución en C-6 en las propiedades como inhibidores enzimáticos. El compuesto **95b** fue el que presentó mejores valores de inhibición, resultando ser un inhibidor potente y selectivo de  $\alpha$ -galactosidasas.

- Se ha preparado una familia de iminoazúcares que contienen la funcionalidad pirrolidín-fosfina y se ha estudiado su aplicación como organocatalizadores en reacciones de cicloadición [3+2] entre alenoatos de alquilo e iminas deficientes en electrones.

El transcurso estereoquímico de la reacción depende de la naturaleza de los sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno y grupos hidroxilo, de la configuración de los centros estereogénicos, así como de la distancia entre el grupo difenilfosfina y el esqueleto pirrolidínico del catalizador. Aunque los resultados obtenidos en términos de enantioselectividad no han sido totalmente satisfactorios, la posibilidad de obtener las correspondientes 3-pirrolinas enantioméricas utilizando catalizadores enantioméricos supone una indudable ventaja, no alcanzada por la mayoría de los sistemas catalíticos descritos en la bibliografía hasta el momento.

- Se han obtenido resultados preliminares prometedores en relación a la aplicación de las fosfinas y fosfitos derivados de iminoazúcares como ligandos de tipo P,O y P,N en reacciones de hidrogenación asimétrica de olefinas catalizada por Ir y de sustitución alílica catalizada por Pd.
- La reacción en cascada Michael-Michael-Lactonización (MML) entre enonamalonatos y cloruros de ácido catalizada por una isotiourea quiral ha permitido la obtención de  $\delta$ -lactonas bicíclicas con diastereoselectividades y excesos enantioméricos de moderados a buenos. La posterior apertura *in situ* de dichas lactonas ha generado los correspondientes derivados de ciclopentano-1,2,3,4-tetrasustituídos, manteniéndose la integridad de los centros estereogénicos.
- Se han llevado a cabo diversas modificaciones estructurales sobre el compuesto antitumoral FK866 orientadas a la mejora de su bioactividad y estabilidad *in vivo*. Es de destacar que la introducción de uno o dos átomos de fluor en el anillo piridínico mantiene o incluso mejora la actividad antiproliferativa frente a las líneas celulares estudiadas del cáncer de páncreas, mientras que la introducción de uno o dos átomos de cloro anula completamente dicha actividad.

- The combination of CuAAC click reactions and *in situ* screening has been used for the rapid discovery of pyrrolidine-triazol derivatives as potent  $\alpha$ -fucosidase inhibitors, avoiding the tedious isolation/purification steps. Compounds containing the triazole moiety directly linked to C-2 of the pyrrolidine skeleton showed the best inhibition results. This strategy has allowed identifying one of the best  $\alpha$ -fucosidase inhibitors reported so far belonging to the pyrrolidine-iminosugar family (compound **93p**).

- Novel polyhydroxylated pyrrolizidine derivatives have been synthesized using click reactions. It has been demonstrated that their inhibition towards glycosidases depends on the configuration and type of substitution at C-6. Compound **95b** has been the best inhibitor, showing a strong and selective inhibition of  $\alpha$ -galactosidases.

- Iminosugar derivatives containing a pyrrolidine-phosphine moiety have been prepared and used as catalysts in the [3+2] cycloaddition reaction between alkyl allenates and electron-deficient imines.

It has been observed that the stereochemical outcome of the reaction depends on the substituent at the nitrogen atom and hydroxyl groups, the configuration of the stereogenic centers and the distance between the diphenylphosphine group and the pyrrolidine skeleton of the catalyst. Although moderate enantioselectivities were observed, the possibility of using both enantiomeric forms of the catalyst to afford the corresponding enantiomeric 3-pyrrolines is an undoubted advantage, not achieved by most of the catalytic systems reported so far.

- Promising preliminary results have been achieved in the application of phosphine- and phosphite derived iminosugars as P,O and P,N ligands in asymmetric Ir hydrogenation of minimally functionalized olefins and Pd-allylic substitution reactions.

- A chiral isothioureia-catalyzed Michael-Michael-Lactonisation (MML) process, employing enone-malonates and  $\alpha,\beta$ -unsaturated acid chlorides, has allowed to obtain bicyclic  $\delta$ -lactones in moderate-to-good diastereo- and enantioselectivities. The *in situ* ring-opening of the lactones thus obtained has afforded the corresponding 1,2,3,4-substituted cyclopentanes with complete stereointegrity.
- Several structural modifications of the antitumoral compound FK866 have been performed in order to improve its activity and bioavailability. It is important to point out that the derivatives bearing one or two fluorine atoms at the pyridine ring retain or even improve the antiproliferative activity whereas the presence of one or two chlorine atoms makes these compounds completely inactive towards the pancreas cancer cell lines used.

**PARTE EXPERIMENTAL**



## PARTE EXPERIMENTAL

### 1. Métodos experimentales generales

Las *evaporaciones de disolventes* se han realizado a presión reducida y a temperaturas inferiores a 50 °C.

Los *puntos de fusión* se han medido en un aparato Stuart SMP11 y no están corregidos.

Para las reacciones llevadas a cabo en **atmósfera inerte** se ha utilizado N<sub>2</sub> comercial calidad "U" y Ar comercial calidad "N-48".

La  *cromatografía analítica en capa fina (c.c.f.)* se ha realizado con fines cualitativos utilizando placas cromatográficas de aluminio prefabricadas de gel de sílice (*Merck Kiesekger 60 F<sub>254</sub>* o *Kieselgel 60 F<sub>254</sub>*) de 0.2 mm de espesor. La detección de las sustancias se realizó por exposición de las placas cromatográficas a una fuente de luz UV ( $\lambda = 254$  nm) y mediante empleo de distintos reveladores (revelador de Monstain, revelador de *p*-anisaldehído, revelador de ninhidrina, revelador de fosfomolibdico, revelador de vainillina, revelador de KMnO<sub>4</sub> y revelador H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> etanólico al 10%).

Las *purificaciones* de los compuestos obtenidos se han llevado a cabo mediante las siguientes técnicas:

- *Cromatografía en columna* empleando como fase estacionaria gel de sílice 60 (*E. Merck*, tamaño de partícula 0.043-0.063 y 0.063-0.200 mm), eluyendo por gravedad o por presión de aire comprimido, siempre inferior a 0.5 bar. Como eluyentes se han empleado los que se indican en cada caso.
- *Cristalizaciones*, a partir de los disolventes adecuados.

La **rotación óptica** ( $[\alpha]_D$ ) se ha medido en el espectropolarímetro *Jasco P-2000* y *Perkin Elmer Precisely/Model-341*, empleando la línea de emisión del sodio ( $\lambda$  589 nm) en celdas de 1 cm ó 1 dm de longitud, a la temperatura y en los disolventes que se indican en cada caso.

Los espectros de **absorción de infrarrojo** se han realizado en un espectrofotómetro *Jasco FTIR-410* y se procesaron mediante el programa *Jasco Spectra Manager<sup>TM</sup>* o en un espectrofotómetro *Shimadzu IRAffinity-1 Fourier* procesados mediante el programa *Shimadzu IRsolution v1.50*. Se han registrado tanto en sólido como en aceite espeso usando un *ATR MIRacle<sup>TM</sup>*, presentándose los datos indicando los números de onda correspondientes a los máximos de absorción.

Los espectros de **<sup>1</sup>H-RMN**, **<sup>13</sup>C-RMN** y **<sup>31</sup>P-RMN** se han registrado en espectrómetros Bruker AMX 300 o AMX 500, o bien en espectrómetros Avance AV-300, AV-400 o AV-500 de los Servicios Generales de la Universidad de Sevilla (CITIUS) y de la School of Chemistry de la Universidad de St Andrews. Se han empleado como disolventes CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, DMSO-*d*<sub>6</sub> y C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> a temperatura ambiente excepto en los casos indicados. Los valores de desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm, tomando como referencia el tetrametilsilano ( $\delta = 0$ ) o calibrando respecto a las señales del disolvente, y los valores de constantes de acoplamiento (*J*) se dan en Hz. La asignación de las señales de <sup>1</sup>H-RMN se ha facilitado mediante experimentos de correlación homonuclear 2D COSY. La asignación de las señales de <sup>13</sup>C-RMN se completó mediante empleo de técnicas de correlación 2D HSQC. También se realizaron experimentos de HMBC, NOE y NOESY cuando fue necesario.

Los experimentos de **difracción de Rayos-X** de monocristal se han realizado en el Servicio de Difracción de Rayos-X del Instituto de Investigaciones Químicas Isla de la Cartuja (Sevilla) por el Dr. Eleuterio Álvarez, usando un difractor Bruker Nonius X8 APEX – II.

La **determinación de las relaciones enantioméricas** se ha llevado a cabo mediante separación cromatográfica por HPLC (Equipo Waters 2695 con detector Waters 2996 (*Photodiode Array*) y Equipo Shimadzu con detector SPDM20A (*Photodiode Array*)), empleando columnas con fase estacionaria quiral (*Daicel Chiralpak IA, IB, IC, ID, IF, AD-H y AS-H*) adecuada en cada caso y mezclas *n*-hexano y propan-2-ol con calidad HPLC como fase móvil.

Los espectros de **masa (EM)** se han realizado en espectrómetros *Micromass AutoSpeQ, QTRAP (Applied Biosystems)* y *Orbitrap Elite* de los Servicios Generales de la Universidad de Sevilla (CITIUS) y *Micromass LCT* de la School of Chemistry de la Universidad de St Andrews. Los diferentes experimentos realizados en cada uno de estos aparatos fueron: FAB-LSIMS (“FAB-Liquid Secondary Ion Mass Spectroscopy”), Ionización química (CI, “Chemical Ionization”) y ESI (“Electrospray Ionization”). En los datos de los espectros de baja resolución, se indican los valores de la relación masa/carga ( $m/z$ ) de los picos más representativos, juntos con su intensidad relativa referida al pico más intenso. En los espectros de alta resolución se compara el valor de  $m/z$  encontrado hasta la cuarta o quinta cifra decimal para el ión molecular, con el calculado a partir de los isótopos más abundantes.

El procedimiento general de los **ensayos enzimáticos** es el siguiente:

Las enzimas fueron tratadas siguiendo el método descrito por Saul y cols.<sup>160</sup> con el *p*-nitrofenilglicósido comercial apropiado (sustrato de la reacción enzimática suministrado por Aldrich o Megazyme). Se llevó a cabo la calibración de las enzimas para conocer la cantidad óptima de las mismas a utilizar U/mL (1U = unidad de enzima libera 1  $\mu$ mol de glicósido por minuto del *p*-nitrofenilglicósido). El ensayo típico enzimático (volumen final

---

<sup>160</sup> a) Saul, R.; Chambers, J. P.; Molyneaux, R. J.; Elbein, A. D. *Arch. Biochem. Biophys.* **1983**, *221*, 593. b) Brandi, A.; Cichi, S.; Cordero, F. M.; Frignoli, B.; Goti, A.; Picasso, S.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6806.

0.12 mL) contiene entre 0.01 y 0.05 U/mL de la enzima y una disolución acuosa 10 mM del correspondiente sustrato tamponado al pH óptimo de la enzima correspondiente.

La enzima y el inhibidor fueron preincubados durante 5 minutos a temperatura ambiente en el pocillo de una placa multipocillos y la reacción empezó tras la adición del sustrato. Después de 20 minutos de incubación a 37 °C, la reacción se detuvo por adición de una disolución de borato sódico de pH 9.8. La cantidad de *p*-nitrofenolato formado se puede comparar con la de un experimento control similar pero sin inhibidor mediante espectroscopia de absorción visible a 405 nM. Bajo estas condiciones, el *p*-nitrofenolato liberado conduce a valores de absorbancia que varían linealmente con el tiempo de reacción y la concentración de la enzima. De la comparación de estos valores en ambos experimentos se puede obtener el porcentaje de inhibición. Estos experimentos se realizan siempre por duplicado, y se expresan como el valor medio de ambas medidas (siempre que la diferencia entre ambas no supere el 10%).

Para determinar el valor de  $IC_{50}$ , se mide la actividad de la enzima a distintas concentraciones de inhibidor. El valor de  $IC_{50}$  (concentración de inhibidor necesaria para obtener un 50 % de inhibición de la actividad enzimática) se determinó mediante la representación del porcentaje de inhibición frente a la concentración de inhibidor (Figura 49).

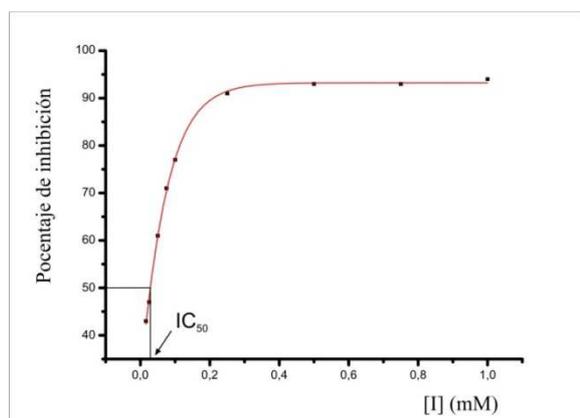
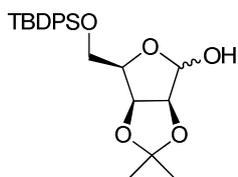


Figura 49

Para determinar el valor de la constante de inhibición ( $K_i$ ), se mide la actividad enzimática a diferentes concentraciones de sustrato (en un típico experimento se usaron concentraciones de 0.42 nM, 0.58 nM, 0.83 nM, 1.16 nM, 2.5 nM y 4.16 nM) manteniendo constante la concentración de inhibidor, lo que permite hacer una representación lineal de  $1/V$  vs  $1/[S]$  (representación de Lineweaver-Burk), siendo  $V$  la velocidad de la reacción enzimática que está directamente relacionada con la absorbancia ( $1/Abs$  vs  $1/[S]$  genera una gráfica similar). Dicha representación se realiza a dos concentraciones distintas de inhibidor ( $IC_{50}$  y  $IC_{50}/2$ ) y también en ausencia de inhibidor ( $I_0$ ). Los puntos de esta gráfica se ajustan a tres rectas, de cuyas pendientes y punto de corte (si lo hay) se obtiene el tipo de inhibición y la constante de inhibición (véase Anexo I: Conceptos básicos sobre inhibición enzimática).

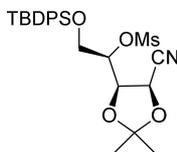
## 2. Reacciones de tipo “click” en la búsqueda de iminoazúcares como inhibidores de glicosidasas

### 5-*O*-*tert*-Butildifenilsilil-2,3-*O*-isopropilidén-D-lixofuranosa (**83**)<sup>161</sup>



A una disolución de D-lixosa (5.07 g, 33.4 mmoles) en DMF (120 mL) se añade DMP (8.5 mL, 71 mmoles) y PTSA (152 mg, 0.89 mmol). La mezcla se deja evolucionar a t.a. durante 22 h y posteriormente se adiciona  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (283 mg, 2.67 mmoles), se filtra y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (140 mL), se enfría a 0 °C y se adiciona  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.2 mL, 37 mmoles), TBDPSCl (9.5 mL, 37 mmoles) y DMAP (401 mg, 3.28 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar a esta temperatura durante 16 h y a continuación, se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  y disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:Ciclohexano, 1:8→AcOEt), obteniéndose el compuesto **83** (10.58 g, 24.78 mmoles, 74%, 2 etapas) en forma de aceite.

### 5-*O*-*tert*-Butildifenilsilil-2,3-*O*-isopropilidén-4-*O*-metanosulfonil-D-ribonitrilo (**85**)



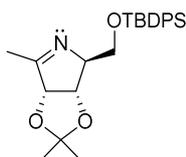
A una disolución de  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (7.8 g, 112 mmoles) en EtOH:H<sub>2</sub>O 1:1 (175 mL) se adiciona  $\text{NaHCO}_3$  (9.6 g, 112 mmoles) lentamente y se agita a t.a. durante 15 min. A

<sup>161</sup> Cheng, X.; Khan, N.; Mooto, D. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2544.

continuación, se adiciona el compuesto **83** (10.58 g, 24.78 mmoles) disuelto en EtOH (85 mL) y la mezcla se deja evolucionar a t.a. durante 72 h. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se extrae varias veces con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. La correspondiente oxima obtenida se disuelve en piridina seca (200 mL) y se enfría a 0 °C. Se adiciona lentamente y con agitación MsCl (16.1 mL, 208 mmoles) y la mezcla se deja evolucionar a t.a. durante 7 h. A continuación, se enfría a 0 °C, se añade gota a gota H<sub>2</sub>O para destruir el exceso de MsCl, y se agita durante unos minutos a t.a. Seguidamente, se concentra a sequedad y el residuo resultante se diluye con AcOEt y se lava con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:Ciclohexano, 1:6), obteniéndose el compuesto **85** (8.9 g, 17.8 mmoles, 75%, 2 etapas) como un aceite amarillo.

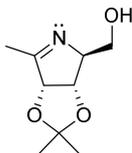
$[\alpha]_D^{27}$	+ 1.8 (c 1.03, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 2933, 2855, 2387(CN), 1362, 1177, 702 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 7.68-7.63 (m, 4H, H-arom.), 7.48-7.39 (m, 6H, H-arom.), 4.94 (ddd, 1H, <i>J</i> <sub>4,3</sub> = 8.7, <i>J</i> <sub>4,5b</sub> = 5.0, <i>J</i> <sub>4,5a</sub> = 4.0, H-4), 4.73 (d, 1H, <i>J</i> <sub>2,3</sub> = 5.1, H-2), 4.46 (dd, 1H, H-3), 4.01 (dd, 1H, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>5a,5b</sub> = 11.7, H-5a), 3.93 (dd, 1H, H-5b), 3.08 (s, 3H, Me de Ms), 1.60 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.42 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.09 (s, 9H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ 135.7, 135.6, 132.1, 132.0, 130.4, 130.3, 128.3, 125.2 (C-arom.), 116.3 (CN), 112.7 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 80.4 (C-4), 77.0 (C-3), 65.6 (C-2), 63.9 (C-5), 38.6 (Me de Ms), 27.1 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 27.0 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 26.1 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 19.3 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
LSIMS	<i>m/z</i> 527 [21%, (M+Na+H) <sup>+</sup> ], 526 [60%, (M+Na) <sup>+</sup> ].
HRLSIMS	<i>m/z</i> obsd. 526.1711, calc. para C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>6</sub> SNaSi: 526.1696.

**(3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(*O*-*terc*-Butildifenilsilil)hidroximetil]-3,4-*O*-isopropilidén-2-metil-1-pirrolina-3,4-diol (86)**



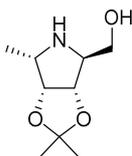
A una disolución del compuesto **85** (5.71 g, 11.4 mmoles) en tolueno seco (100 mL) se le añade lentamente y con agitación MeMgBr (3.6 mL, 26.3 mmoles) y se calienta a 70 °C durante 8 h. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se enfría a 0 °C, se diluye con éter y se añade disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase acuosa se extrae varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (Tolueno:Acetona, 30:1), obteniéndose el compuesto **86** (2.74 g, 6.47 mmoles, 57%) como un aceite amarillo.

$[\alpha]_D^{23}$	-46.4 ( <i>c</i> 1.03, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 2930, 2857, 1107, 1075, 687 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 7.64-7.58 (m, 4H, H-arom.), 7.44-7.36 (m, 6H, H-arom.), 4.97 (d.a., 1H, $J_{4,3} = 5.1$ , H-4), 4.63 (d, 1H, H-3), 4.20 (m, 1H, H-5), 3.92 (dd, 1H, $^2J_{1'a,1'b} = 10.2$ , $J_{1'a,5} = 2.7$ , H-1'a), 3.86 (dd, 1H, $J_{1'b,5} = 3.0$ , H-1'b), 2.15 (s, 3H, Me), 1.37 (s, 6H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.01 (s, 9H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ 174.9 (C-2), 135.8, 135.6, 133.4, 132.9, 130.0, 129.9, 127.9, 127.9 (C-arom.), 111.6 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 87.8 (C-4), 81.1 (C-3), 77.0 (C-5), 63.9 (C-1'), 27.1 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 26.9 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 26.1 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 19.3 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 17.0 (Me).
LSIMS	<i>m/z</i> 424 [34%, (M+H) <sup>+</sup> ], 346 [75%, (M-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sup>+</sup> ].
HRLSIMS	<i>m/z</i> obsd. 424.2309, calc. para C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> NO <sub>3</sub> Si: 424.2308.

**(3R,4S,5S)- 5-Hidroximetil -3,4-O- isopropilidén-2-metilpirrolina-3,4-diol (87)**

El compuesto **86** (556 mg, 1.31 mmoles) se disuelve en THF (9 mL) y se añade TBAF (1M en THF) (1.4 mL, 1.3 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 2.5 h. A continuación, se evapora a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 15:1), obteniéndose el compuesto **87** (225.1 mg, 1.22 mmoles, 93%) como un aceite incoloro.

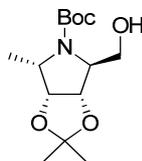
$[\alpha]_D^{27}$	-78.2 ( <i>c</i> 0.96, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 3181 (OH), 2983, 2826, 1648, 1207, 1069, 868 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 4.88 (d, 1H, <i>J</i> <sub>3,4</sub> = 5.6, H-3), 4.58 (d, 1H, H-4), 4.16 (s.a., 1H, H-5), 3.87 (dd, 1H, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>1'a,1'b</sub> = 11.6, <i>J</i> <sub>1'a,5</sub> = 3.3, H-1'a), 3.76 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>1'b,5</sub> = 3.5, H-1'b), 2.76 (s.a., 1H, OH), 2.09 (d, 3H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 1.1, Me), 1.35 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.34 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ 176.1 (C-2), 111.9 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 87.4 (C-3), 80.8 (C-4), 78.1 (C-5), 62.6 (C-1'), 27.0 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 25.8 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 17.1 (Me).
LSIMS	<i>m/z</i> 186 [33%, (M+H) <sup>+</sup> ].
HRLSIMS	<i>m/z</i> obsd. 186.1134, calc. para C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> : 186.1130.

**(2S,3S,4R,5S)- 2- Hidroximetil- 3,4-O-isopropilidén-5-metilpirrolidina-3,4-diol (80)**

El compuesto **87** (899 mg, 4.86 mmoles) se disuelve en MeOH (40 mL) y se añade Pd/C (10%). La mezcla se hidrogena a una presión de 200 psi y a t.a. durante 24 h. Pasado este tiempo, se filtra el catalizador sobre celita y se lava varias veces con MeOH. El filtrado se evapora a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 15:1, 1% Et<sub>3</sub>N), obteniéndose el compuesto **80** (700 mg, 3.75 mmoles, 77%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{27}$	-13.3 ( <i>c</i> 0.89, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 3239 (OH, NH), 2977, 2874, 1369, 841 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 4.48 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>4,3</sub> = 5.4, <i>J</i> <sub>4,5</sub> = 3.9, H-4), 4.40 (d, 1H, H-3), 3.50 (dd, 1 H, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>1'a,1'b</sub> = 15.3, <i>J</i> <sub>1'a,2</sub> = 10.2, H-1'a), 3.32-3.24 (m, 2H, H-1'b, H-2), 3.09 (cd, 1 H, <i>J</i> <sub>5,Me</sub> = 6.6, H-5), 2.93 (s, 2 H, NH, OH), 1.47, 1.29 (2s, 3H cada uno, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.21 (d, 3 H, Me).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ 111.2 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 84.1 (C-3), 83.3 (C-4), 66.0 (C-2), 60.1 (C-1'), 56.0 (C-5), 26.3 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 24.1 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 13.4 (Me).
LSIMS	<i>m/z</i> 188 [13%, (M+H) <sup>+</sup> ].
HRLSIMS	<i>m/z</i> obsd. 188.1285, calc. para C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> : 188.1287.

**(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-2-hidroximetil-3,4-*O*-isopropilidén-5-metilpirrolidina-3,4-diol (**88**)**



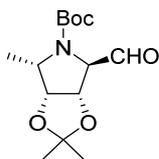
A una disolución del compuesto **80** (199 mg, 1.06 mmoles) en MeOH (8 mL), se añade Boc<sub>2</sub>O (302 mg, 1.38 mmoles) y se deja evolucionar a t.a. durante 6 h. A continuación, se evapora a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel

de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 40:1 → 5:1), obteniéndose el compuesto **88** (281 mg, 0.98 mmol, 92%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{23}$	+59.1 ( <i>c</i> 1.01, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 3433 (OH), 2986, 2938, 1665 (C=O), 1367, 1165, 1024, 857, 774 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 363 K, $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 4.64 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>3,4</sub> = 6.2, <i>J</i> <sub>3,2</sub> = 0.75, H-3), 4.59 (t, 1H, <i>J</i> <sub>4,5</sub> = 6.2, H-4), 3.82-3.77 (m, 2H, H-2, H-5), 3.57-3.51 (m, 2H, H-1'a, H-1'b), 1.42 (s, 9H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.41 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.30 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.25 (d, 3H, <i>J</i> <sub>5,Me</sub> = 6.5, Me).
<sup>13</sup> C-RMN	(125.7 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 363 K, $\delta$ ppm) $\delta$ 153.4 (C=O), 109.7 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 80.3 (C-3), 79.7 (C-4), 78.1 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 63.9 (C-2)*, 59.9 (C-1'), 56.4 (C-5)*, 27.7 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 25.4 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 24.5 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 14.9 (Me).
CIMS	<i>m/z</i> 288 [63%, (M+H) <sup>+</sup> ], 256 [56%, (M-CH <sub>2</sub> OH) <sup>+</sup> ], 188 [100%, (M+H-Boc) <sup>+</sup> ].
HRCIMS	<i>m/z</i> obsd. 288.1806, calc. para C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> : 288.1811.

\* Estos carbonos podrían estar intercambiados.

**(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-*N*-terc-Butoxicarbonil-2-formil-3,4-*O*-isopropilidén-5-metilpirrolidina-3,4-diol (**79**)**

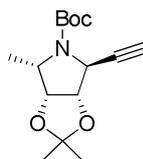


El compuesto **88** (68 mg, 0.24 mmol) se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.5 mL) y se le añade el reactivo de Dess-Martin (151 mg, 0.35 mmol). La mezcla se deja evolucionar a t.a. durante 2 h, tras lo cual se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), se añade una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O (336 mg, 1.30 mmoles), y se deja agitando durante 5 min. Se separan ambas fases y la fase orgánica se lava con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y

disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:Ciclohexano, 1:1), obteniéndose el compuesto **79** (53 mg, 0.19 mmol, 78%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{25}$	+68.9 ( <i>c</i> 0.95, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 2986, 1737 (C=O), 1684 (C=O), 1367, 1211, 1024, 865, 736 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 9.58 (s.a., 1H, CHO), 4.62 (s, 2H, H-4, H-3), 4.38 (d.a., 1H, H-2), 3.99-3.91 (m, 1H, H-5), 1.52 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.47-1.38 (m, 12H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , Me), 1.33 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ 198.0 (CHO), 159.8 (C=O), 112.7 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 81.1 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 80.6, 78.2 (C-3, C-4), 71.6 (C-2), 57.6 (C-5), 28.3 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 26.3 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 25.2 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 14.6 (Me).
CIMS	<i>m/z</i> 286 [10%, (M+H) <sup>+</sup> ], 256 [49%, (M-CHO) <sup>+</sup> ], 186 [100%, (M+H-Boc) <sup>+</sup> ].
HRCIMS	<i>m/z</i> obsd. 286.1652, calc. para C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> : 286.1654.

**(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-2-etinil-3,4-*O*-isopropilidén-5-metilpirrolidina-3,4-diol (**78**)**

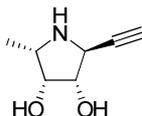


El compuesto **79** (688 mg, 2.41 mmoles) se disuelve en MeOH seco (14 mL) enfriado a 0 °C y se le añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (670 mg, 4.82 mmoles) y el reactivo de Bestmann-Ohira (0.55 mL, 3.7 mmoles). La mezcla se deja evolucionar a t.a. durante 10 h. A continuación, la mezcla se diluye con éter dietílico (30 mL) y se lava con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. El

crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica del gel de sílice (AcOEt:Ciclohexano, 1:7), obteniéndose el compuesto **78** (487 mg, 1.73 mmoles, 72%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$	+145.6 ( <i>c</i> 0.41, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\text{max}}$ 2986, 2933, 1706 (C=O), 1366, 1163, 1024, 859 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 4.66-4.64 (m, 2H, H-4, H-3), 4.58 (sa, 1H, H-2), 3.79-3.71 (m, 1H, H-5), 2.28 (d, 1H, <i>J</i> <sub>2',2</sub> = 2.4, H-2'), 1.46 (s, 12H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.42 (d, 3H, <i>J</i> <sub>Me,5</sub> = 6.3, Me), 1.31 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ 155.7 (C=O), 111.8 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 82.9, 81.6 (C-4, C-3), 80.8 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 80.6 (C-1'), 72.5 (C-2'), 56.5 (C-2), 55.6 (C-5), 28.5 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 26.2 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 25.2 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 14.8 (Me).
CIMS	<i>m/z</i> 282 [8%, (M+H) <sup>+</sup> ], 226 [100%, (M-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> +2H) <sup>+</sup> ].
HRCIMS	<i>m/z</i> obsd. 282.1707, calc. para C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> : 282.1705.

**(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-Etínil-5-metilpirrolidina-3,4-diol (93)**

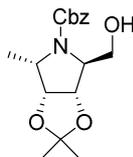


Una disolución de **78** (211 mg, 0.75 mmol) en TFA:H<sub>2</sub>O (4:1) (10 mL) se deja evolucionar a t.a. durante 2.5 h. A continuación, se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna de resina Dowex 50WX8 eluyendo con MeOH (50 mL), H<sub>2</sub>O (50 mL) e NH<sub>4</sub>OH 25% (70 mL), obteniéndose **93** (102 mg, 0.72 mmol, 96%) como un sólido amarillo pálido.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$	-10.6 ( <i>c</i> 0.83, MeOH).
----------------------------	-------------------------------

IR	$\nu_{\max}$ 3306 (OH), 1662 (C=O), 1190, 1134, 844, 799, 724 $\text{cm}^{-1}$ .
$^1\text{H-RMN}$	(300 MHz, MeOD, $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 4.17 (dd, 1H, $J_{3,2} = 6.8$ , $J_{3,4} = 4.4$ , H-3), 3.91 (t, 1H, $J_{4,5} = 4.4$ , H-4), 3.77 (dd, 1H, $J_{2,2'} = 2.3$ , H-2), 3.37-3.28 (m, 1H, H-5), 3.73 (d, 1H, H-2'), 1.16 (d, 3H, $J_{\text{Me},5} = 6.7$ , Me).
$^{13}\text{C-RMN}$	(75.4 MHz, MeOD, $\delta$ ppm) $\delta$ 85.3 (C-1'), 81 (C-3), 74.5 (C-4), 73.2 (C-2'), 56.6 (C-5), 54.3 (C-2), 14.6 (Me).
CIMS	$m/z$ 143 [52%, (M+2H) $^+$ ], 142 [86%, (M+H) $^+$ ].
HRCIMS	$m/z$ obsd. 142.0866, calc. para $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_2$ : 142.0868.

**(2S,3S,4R,5S)-N-Benciloxycarbonil-2-hidroximetil-3,4-O-isopropilidén-5-metilpirrolidina-3,4-diol (82)**

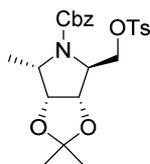


A una disolución del compuesto **80** (266 mg, 1.42 mmoles) en EtOH:H<sub>2</sub>O (1:1, 20 mL), se añade NaHCO<sub>3</sub> (120 mg, 1.42 mmol) y CbzCl (224  $\mu\text{L}$ , 1.56 mmoles) y se deja evolucionar a t.a durante 2 h. La mezcla se vierte sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con AcOEt varias veces. Las fases orgánicas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:Ciclohexano, 1:2), obteniéndose el compuesto **82** (385 mg, 1.20 mmoles, 85%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$	+ 93.1 ( $c$ 0.53, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 3447 (OH), 2986, 2938, 1681 (C=O), 1410, 1210, 1026, 697 $\text{cm}^{-1}$ .
$^1\text{H-RMN}$	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 363 K, $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 7.37-7.31 (m, 5H, H-arom.), 5.10 (d, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 12.6$ , CH <sub>2</sub> de Cbz), 5.05 (d, 1H, CH <sub>2</sub> de Cbz), 4.67-4.62 (m, 3H, H-3, H-4, OH), 3.91-3.86 (m, 2H, H-2, H-5), 3.56-3.53 (m, 2H,

	H-1'a, H-1'b), 1.39, 1.29 (2s, 3H cada uno, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.27 (d, 3H, $J_{\text{Me},5} = 6.6$ , Me).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 363 K, δ ppm) δ 154.1 (C=O de Cbz), 136.6, 127.9, 127.4, 127.2 (C-arom.), 109.9 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 80.5, 79.8 (C-3, C-4), 65.5 (CH <sub>2</sub> de Cbz), 64.3, 56.9 (C-2, C-5), 60.0 (C-1'), 25.5 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 24.6 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 14.9 (Me).
CIMS	<i>m/z</i> 322 [2%, (M+H) <sup>+</sup> ], 290 [22%, (M-CH <sub>2</sub> OH) <sup>+</sup> ].
HRCIMS	<i>m/z</i> obsd. 322.1647, calc. para C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> [M+H] <sup>+</sup> : 322.1654.

**(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-*N*-Benciloxycarbonil-2-tosiloximetil-3,4-*O*-isopropilidén-5-metilpirrolidina-3,4- diol (**90**)**



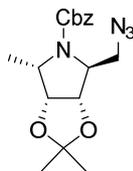
A una disolución de **82** (383 mg, 1.19 mmoles) en piridina seca (10 mL) enfriada a 0 °C se adiciona TsCl (0.69 g, 3.6 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a durante 4.5 h. A continuación, se enfría a 0 °C, se añade H<sub>2</sub>O lentamente para destruir el exceso de TsCl, y se agita 10 min a t.a. Seguidamente, se evapora a sequedad. El crudo de la reacción se disuelve en AcOEt y se lava con HCl (1M), con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:Ciclohexano, 1:4), obteniéndose el compuesto **90** (414 mg, 0.87 mmol, 73%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} + 18.2$  (*c* 0.51, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR  $\nu_{\text{max}}$  2986, 2938, 1698 (C=O), 1356 (S=O), 1175, 814 cm<sup>-1</sup>.

- <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 363 K, δ ppm) δ 7.78-7.73 (m, 2H, H-arom. de Ts), 7.47-7.44 (m, 2H, H-arom. de Ts), 7.39-7.28 (m, 5H, H-arom.), 5.09 (d, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 12.7, CH<sub>2</sub> de Cbz), 5.04 (d, 1H, CH<sub>2</sub> de Cbz), 4.60 (dd, 1H, *J*<sub>3,4</sub> = 5.7, *J*<sub>3,2</sub> = 1.5, H-3), 4.38 (dd, 1H, *J*<sub>4,5</sub> = 1.4, H-4), 4.19 (dd, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>1'a,1'b</sub> = 9.8, *J*<sub>1'a,2</sub> = 3.7, H-1'a), 4.09 (dd, 1H, *J*<sub>1'b,2</sub> = 5.9, H-1'b), 4.08-4.03 (m, 1H, H-2), 3.98 (cd, 1H, *J*<sub>5,Me</sub> = 6.9, H-5), 2.42 (s, 3H, Me de Ts), 1.33, 1.25 (2s, 3H cada uno, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.13 (d, 3H, Me).
- <sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 363 K, δ ppm) δ 153.3 (C=O de Cbz), 144.6, 136.2, 132.1, 129.6, 127.8, 127.3, 127.0, 126.7, 125.1 (C-arom.), 110.8 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 84.2 (C-4), 80.5 (C-3), 68.4 (C-1'), 65.9 (CH<sub>2</sub> de Cbz), 62.8 (C-2), 59.6 (C-5), 26.6 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.6 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.5 (Me de Ts), 18.2 (Me).
- CIMS *m/z* 476 [1%, (M+H)<sup>+</sup>], 340 [10%, (M+H-Cbz)<sup>+</sup>].
- HRCIMS *m/z* obsd. 476.1736, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>7</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 476.1743.

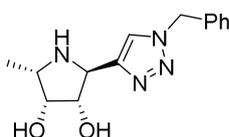
**(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-*N*-Benciloxycarbonil-2-azidometil-3,4-*O*-isopropilidén-5-metilpirrolidina-3,4-diol (**81**)**



A una disolución de **90** (414 mg, 0.87 mmol) en DMF (7.5 mL), se adiciona NaN<sub>3</sub> (137 mg, 2.18 mmoles) y la mezcla de reacción se agita durante 3 h a 70 °C. Seguidamente, se concentra a sequedad y el residuo resultante se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con H<sub>2</sub>O y disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:Ciclohexano, 1:6), obteniéndose **81** (276 mg, 0.80 mmol, 92%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{28}$	+ 60.4 ( <i>c</i> 0.55, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 2986, 2938, 2103 (N <sub>3</sub> ), 1693 (C=O), 1403, 1210, 1026, 697 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 363 K, $\delta$ ppm) $\delta$ 7.39-7.28 (m, 5H, H-arom.), 5.14 (d, 1H, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 12.5, CH <sub>2</sub> de Cbz), 5.08 (d, 1H, CH <sub>2</sub> de Cbz), 4.68 (t, 1H, <i>J</i> <sub>4,3</sub> = <i>J</i> <sub>4,5</sub> = 6.2, H-4), 4.56 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>3,2</sub> = 1.0, H-3), 4.01-3.98 (m, 1H, H-2), 3.90 (q, 1H, <i>J</i> <sub>5,Me</sub> = 6.4, H-5), 3.66 (dd, 1H, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>1'a,1'b</sub> = 12.8, <i>J</i> <sub>1'a,2</sub> = 6.0, H-1'a), 3.53 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>1'b,2</sub> = 3.5, H-1'b), 1.40, 1.30 (2s, 3H cada uno, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.29 (d, 3H, Me).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 363 K, $\delta$ ppm) $\delta$ 153.6 (C=O de Cbz), 136.2, 127.8, 127.4, 127.2 (C-arom.), 110.4 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 80.7 (C-3), 79.4 (C-4), 65.8 (CH <sub>2</sub> de Cbz), 61.8 (C-2), 56.6 (C-5), 50.5 (C-1'), 25.4 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 24.4 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 14.6 (Me).
CIMS	<i>m/z</i> 347 [2%, (M+H) <sup>+</sup> ], 290 [26%, (M-CH <sub>2</sub> N <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> ].
HRCIMS	<i>m/z</i> obsd. 347.1727, calc. para C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> [M+H] <sup>+</sup> : 347.1719.

**(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-(1-Bencil-1*H*-1, 2, 3-triazol-4-il)-5-metilpirrolidina-3,4-diol (76)**

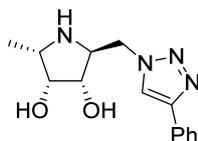


A una disolución de **78** (47 mg, 0.17 mmol) y de la azida **A1** (30 mg, 0.22 mmol) en tolueno (1.5 mL) se le adiciona DIPEA (115  $\mu$ L, 0.66 mmol) y CuI (10 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 6 h. A continuación, se añade disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae tres veces con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:Ciclohexano, 1:3), obteniéndose el correspondiente imino-C-triazol protegido (48 mg, 0.12 mmol, 70%) como un sólido blanco. El producto obtenido se disuelve en una mezcla HCl (4 M):THF 1:1 (3 mL). La

mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 20 h. A continuación, se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 9:1:0.1), obteniéndose el compuesto **77** (30 mg, 0.11 mmol, 95%) como un sólido amarillo pálido.

$[\alpha]_D^{26}$	-34.0 ( <i>c</i> 0.85, MeOH).
IR	$\nu_{\max}$ 3259 (OH, NH), 2919, 2360, 1453, 1051, 727, 611 cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-RMN	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 363K, $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 8.00 (s, 1H, H-5'), 7.38-7.32 (m, 5H, H-arom.), 5.57 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> Ph), 4.24-4.20 (m, 2H, H-2, H-3), 3.89 (t, 1H, <i>J</i> <sub>4,3</sub> = <i>J</i> <sub>4,5</sub> = 7.5, H-4), 3.47-3.42 (m, 1H, H-5), 1.13 (d, 3H, <i>J</i> <sub>Me,5</sub> = 6.5, Me).
<sup>13</sup> C-RMN	(125.7 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 363K, $\delta$ ppm) 147.2 (C-4'), 135.5, 128.2, 127.6, 127.5 (C-arom.), 122.1 (C-5'), 77.5 (C-3), 72.3 (C-4), 57.1 (C-2), 55.1 (C-5), 52.5 (-CH <sub>2</sub> Ph), 13.8 (Me).
HRCIMS	<i>m/z</i> obsd. 275.1506, calc. para C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> : 275.1508.

**(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-Metil-2-[(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil]-pirrolidina-3,4-diol (76)**

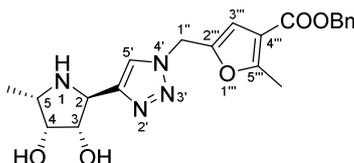


A una disolución de **81** (50 mg, 0.15 mmol) en tolueno (3 mL) se le adiciona fenilacetileno (19  $\mu$ L, 0.17 mmol), DIPEA (97  $\mu$ L, 0.56 mmol) y CuI (7 mg, 0.04 mmol). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 18 h. A continuación, se diluye con AcOEt y se lava con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (Tolueno:Acetona, 10:1), obteniéndose el correspondiente imino-*C*-triazol protegido (48 mg, 0.11 mmol, 74%). Un disolución de este compuesto (41 mg, 0.09 mmol)

en una mezcla HCl(1M):THF (1:1, 3 mL) se deja evolucionar a t.a. durante 24 h. A continuación, se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:Ciclohexano, 1:1), obteniéndose el correspondiente diol (32 mg, 0.08 mmol, 85%). El producto 3,4-*O*-desprotegido obtenido (28 mg, 0.07 mmol) se disuelve en MeOH (1.5 mL), se añade Pd/C (10%) y HCl (1M) (1.5 mL), y se hidrogena a presión atmosférica durante 2 h. Seguidamente, se filtra el catalizador sobre celita y el filtrado se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 5:1:0.05), obteniéndose el compuesto **76** (11 mg, 0.04 mmol, 55%) como un aceite incoloro.

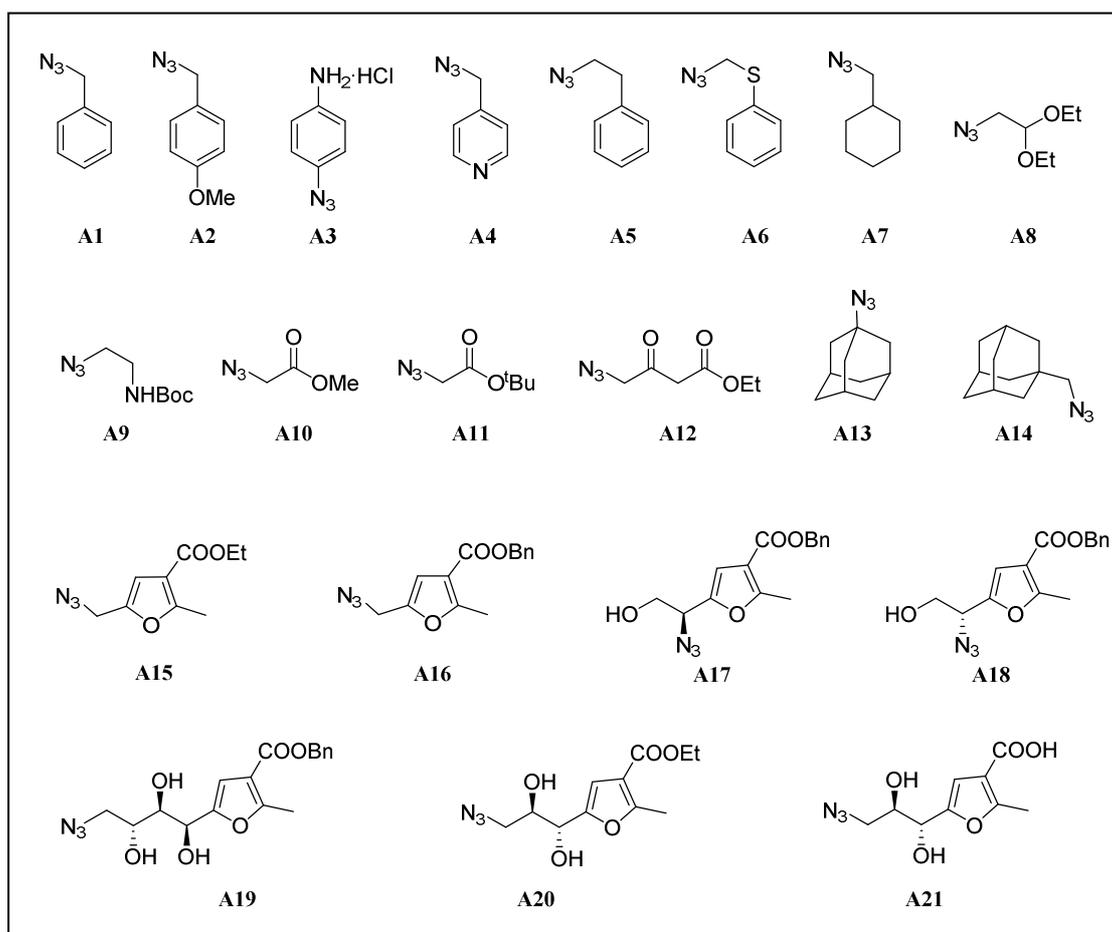
$[\alpha]_D^{28}$	-24.2 ( <i>c</i> 0.72, MeOH).
IR	$\nu_{\max}$ 3300 (OH), 1452, 1237, 1119, 764, 692 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(500 MHz, MeOD, $\delta$ ppm, J Hz) $\delta$ 8.37 (s, 1H, H-5''), 7.82–7.80 (m, 2H, H-arom.), 7.45–7.41 (m, 2H, H-arom.), 7.36–7.32 (m, 1H, H-arom.), 4.63 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J_{1'a,1'b}$ = 13.9, $J_{1'a,2}$ = 4.3, H-1'a), 4.48 (dd, 1H, $J_{1'b,2}$ = 8.1, H-1'b), 3.99 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 8.1, $J_{4,3}$ = 4.1, H-4), 3.81 (dd. a., 1H, $J_{3,2}$ = 3.0, H-3), 3.64 (td, 1H, H-2), 3.18 (cd, 1H, $J_{Me,5}$ = 6.7, H-5), 1.16 (d, 1H, Me).
<sup>13</sup> C-RMN	(125.7 MHz, MeOD, $\delta$ ppm) $\delta$ 148.8 (C-4''), 131.8, 130.0, 129.3, 126.7 (C-arom.), 123.0 (C-5''), 77.6 (C-3), 75.1 (C-4), 62.8 (C-2), 56.7 (C-5), 54.6 (C-1'), 14.4 (Me).
HRCIMS	<i>m/z</i> obsd. 275.1508, calc. para C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> : 275.1508.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-[1-((4-Benciloxycarbonil-5-metilfuran-2-il)-metil)-1*H*-(1, 2, 3-triazol-4-il)]-5-metilpirrolidina-3,4-diol (**93p**)



A una disolución del alquino **93** (14 mg, 0.10 mmol) y de la azida **A16** (32 mg, 0.12 mmol) en una mezcla <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O 2:1 (3.3 mL) se adiciona 55 μL de una disolución acuosa de CuSO<sub>4</sub> (62 mM) seguido de 109 μL de una disolución acuosa de ascorbato sódico (101 mM). La mezcla de reacción se deja evolucionar durante 24 h a t.a. A continuación, se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 8:1), obteniéndose el compuesto **93p** (22 mg, 0.05 mmol, 54%) como un sólido amarillo pálido.

[α] <sub>D</sub> <sup>22</sup>	-33.2 ( <i>c</i> 0.52, MeOH).
IR	$\nu_{\max}$ 3346 (OH, NH), 2912, 1711, 1218, 1076, 770, 623 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 363K, δ ppm, <i>J</i> Hz) δ 7.90 (s, 1H, H-5'), 7.41-6.76 (m, 5H, H-arom.), 6.75 (s, 1H, H-3'''), 5.56 (s, 2H, H-1''), 5.28 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> Ph), 4.13-4.12 (m, 2H, H-2, H-3), 3.83 (t, 1H, <i>J</i> <sub>4,5</sub> = <i>J</i> <sub>4,3</sub> = 4.0, H-4), 3.33-3.31 (m, 1H, H-5), 2.52 (s, 3H, Me), 1.07 (d, 3H, <i>J</i> <sub>Me,5</sub> = 6.5, Me).
<sup>13</sup> C-RMN	(125.7 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 363K, δ ppm) 162.1 (C=O), 158.8, 149.3, 146.8, 135.9, 127.9, 127.5, 127.3, 113.4 (C-arom.), 121.3 (C-5'), 109.8 (C-3'''), 78.1 (C-3), 72.8 (C-4), 65.0 (-CH <sub>2</sub> Ph), 57.7 (C-2), 54.7 (C-5), 45.0 (C-1''), 14.7 (Me), 12.9 (Me).
HRCIMS	<i>m/z</i> obsd. 413.1822, calc. para C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> : 413.1825.

**Azidas utilizadas (A1-A21)**

- Las azidas **A3**, **A6**, **A10** y **A13** son comerciales (Sigma Aldrich).
- Las azidas **A17**, **A18**, **A19**, **A20** y **A21** han sido preparadas con anterioridad en nuestro grupo de investigación.<sup>162</sup>

<sup>162</sup> a) Para las azidas **A17** y **A18**, ver: (i) Molina, L.; Moreno-Vargas, A. J.; Carmona, A. T.; Robina, I. *Synlett* **2006**, 1327. (ii) Molina, L.; Moreno-Clavijo, E.; Moreno-Vargas, A. J.; Carmona, A. T.; Robina, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3110. b) Para las azidas **A19**, **A20** y **A21**, ver: Ramos-Soriano, J.; Niss, U.; Angulo, J.; Angulo, M.; Moreno-Vargas, A. J.; Carmona, A. T.; Ohlson, S.; Robina, I. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17989.

- Las azidas **A1**, **A2**, **A5**, **A7-A9**, **A11**, **A12** y **A14** fueron preparadas a partir de sus correspondientes haluros comerciales siguiendo los procedimientos descritos en bibliografía.<sup>163</sup>
- La azida **A4**, a pesar de ser comercial, ha sido preparada siguiendo el mismo procedimiento que para la preparación de la azida **A7**<sup>161b</sup> y caracterizada por primera vez.
- Las azidas **A15** y **A16** han sido preparadas por primera vez.

#### **Procedimiento general 1: Síntesis de las azidas A4, A7, A8 y A11**

A una disolución del correspondiente bromuro (1 eq) en DMSO se adiciona  $\text{NaN}_3$  (1.1-3.0 eq.) y se deja evolucionar a t.a. o a 70 °C. Una vez finalizada la reacción se adiciona  $\text{H}_2\text{O}$  y la fase acuosa se extrae 4 veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran a sequedad.

---

<sup>163</sup> a) Para la azida **A1**, ver: Lamani, M.; Devadig, P.; Prabhu, K. R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2753. b) Para las azidas **A2**, **A5** y **A7**, ver: Suzuki, T.; Ota, Y.; Ri, M.; Bando, M.; Gotoh, A.; Itoh, Y.; Tsumoto, H.; Tatum, P. R.; Mizukami, T.; Nakagawa, H.; Iida, S.; Ueda, R.; Shirahige, K.; Miyata, N. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9562. c) Para la azida **A8**, ver: Bellur, E.; Yawer, M. A.; Hussain, I.; Riahi, A.; Fatunsin, O.; Fischer, C.; Langer, P. *Synthesis* **2009**, 227. d) Para la azida **A9**, ver: Kee, J.-M.; Oslund, R. C.; Perlman, D. H.; Muir, T. W. *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 416. e) Para la azida **A11**, ver: Stanley, N. J.; Pedersen, D. Sejer; Nielsen, B.; Kvist, T.; Mathiesen, J. M.; Braeuner-Osborne, H.; Taylor, D. K.; Abell, A. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *20*, 7512. f) Para la azida **A12**, ver: Chen, J.; Fu, X-G.; Zhou, L.; Zhang, J-T.; Qi, X-L.; Cao, X-P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4149. g) Para la azida **A14**, ver: Díaz, L.; Casas, J.; Bujons, J.; Llebaria, A.; Delgado, A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2069.

Azida	Condiciones	t	T <sup>a</sup>	Rendimiento
<b>A4</b>	2.5 eq NaN <sub>3</sub>	8 h	t.a.	41% <sup>a</sup>
<b>A7</b> <sup>163b</sup>	1.25 eq NaN <sub>3</sub>	24 h	t.a.	40% <sup>a</sup>
<b>A8</b> <sup>163c</sup>	3 eq NaN <sub>3</sub>	7 h	70 °C	43% <sup>b</sup>
<b>A11</b> <sup>163e</sup>	1.1 eq NaN <sub>3</sub>	24 h	t.a.	82% <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Sin purificación cromatográfica.

<sup>b</sup> Con purificación cromatográfica (**A8**: AcOEt:ciclohexano, 1:10).

Datos de 4-(2-Azidoetil)piridina (**A4**):

IR  $v_{\max}$  2096 (N<sub>3</sub>), 1603, 1413, 1268, 794 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)  $\delta$  8.63-8.61 (m, 2H, H-arom.), 7.26-7.23 (m, 2H, H-arom.), 4.41 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)  $\delta$  150.4, 144.5, 122.5 (C-arom.), 53.4 (-CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>).

HRCIMS *m/z* obsd. 134.0592, calc. para C<sub>6</sub>N<sub>4</sub>H<sub>6</sub>: 134.0592.

### **Procedimiento general 2: Síntesis de las azidas A1, A2, A5, A9 y A14**

A una disolución del correspondiente bromuro o cloruro (1 eq) en DMF se adiciona NaN<sub>3</sub> (2.0-5.0 eq). Una vez finalizada la reacción se adiciona H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrae 4 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, éter dietílico o AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad.

Azida	Condiciones	t	T <sup>a</sup>	Rendimiento
<b>A1</b> <sup>163a</sup>	2.2 eq NaN <sub>3</sub>	24 h	t.a.	55% <sup>b</sup>
<b>A2</b> <sup>163b</sup>	2.0 eq NaN <sub>3</sub>	24 h	t.a.	60% <sup>b</sup>
<b>A5</b> <sup>163b</sup>	2.5 eq NaN <sub>3</sub>	21 h	80 °C	89% <sup>a</sup>
<b>A9</b> <sup>163d</sup>	3.0 eq NaN <sub>3</sub>	15 h	t.a.	41% <sup>a</sup>
<b>A14</b> <sup>163g</sup>	5.0 eq NaN <sub>3</sub>	80 h	85 °C	74% <sup>a</sup>

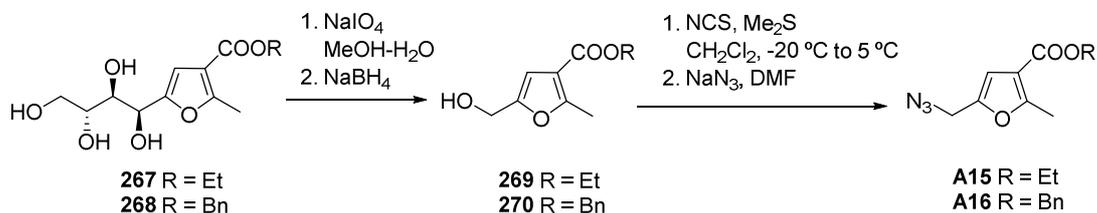
<sup>a</sup> Sin purificación cromatográfica.

<sup>b</sup> Con purificación cromatográfica (**A1**: Ciclohexano→Et<sub>2</sub>O:ciclohexano, 1:4. **A2**: AcOEt:ciclohexano, 1:8).

### Síntesis de la azida **A12**<sup>163f</sup>

A una disolución de 4-cloro-3-oxo-butanoato de etilo (1.0 g, 4.8 mmol) en acetona (7 mL) y H<sub>2</sub>O (2 mL) se adiciona NaN<sub>3</sub> (0.43 g, 6.6 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar a reflujo durante 5 h. A continuación, se evapora la acetona y la fase acuosa se extrae con AcOEt varias veces. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:Ciclohexano, 1:10), obteniéndose **A12** (708 mg, 4.14 mmoles, 86%) como un aceite amarillo.

### Síntesis de las azidas **A15** y **A16**



**5-Azidometil-2-metilfuroato de etilo (A15)**

A una disolución de 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(D-*arabino*-tetritol-1-il)furano<sup>164</sup> **267** (2.91 g, 10.6 mmoles) en MeOH (40 mL) enfriada a 0 °C se adiciona NaIO<sub>4</sub> (5.22 g, 24.4 mmoles) en H<sub>2</sub>O (30 mL). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 1 h. Pasado este tiempo, se filtra y se adiciona NaBH<sub>4</sub> (804 mg, 21.2 mmoles) al filtrado. Tras 30 minutos de reacción, la disolución se neutraliza con ácido cítrico hasta pH 7 y se concentra a sequedad. El crudo se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad obteniéndose el alcohol **269**.

A una disolución de *N*-clorosuccinimida (345 mg, 2.53 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (8 mL) enfriada a 0 °C, se le adiciona Me<sub>2</sub>S (200 µL, 2.53 mmoles) bajo atmósfera de Ar. Tras 5 minutos, una disolución del alcohol **269** obtenido anteriormente (358 mg, 1.94 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (8 mL) enfriado a -20 °C se adiciona bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se deja alcanzar los 5 °C y tras 1 h, se concentra a sequedad. El crudo resultante se disuelve en DMF (3 mL) y se adiciona NaN<sub>3</sub> (253 mg, 3.88 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar durante 10 min a t.a. y se concentra a sequedad. El residuo resultante se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:Ciclohexano, 1:8), obteniéndose **A15** (342 mg, 1.63 mmoles, 84%) como un aceite incoloro.

IR  $\nu_{\max}$  2981, 2932, 2094 (N<sub>3</sub>), 1711 (C=O), 1222, 1079, 776 cm<sup>-1</sup>.  
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)  $\delta$  6.60 (s, 1H, H-4), 4.28 (c, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.2, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.23 (s, 2H, H-1'), 2.57 (s, 3H, Me), 1.34 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>164</sup> a) García-González, F. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1956**, *11*, 97. b) Bartoli, G.; Fernández-Bolaños, J. G.; Di Antonio, G.; Foglia, G.; Giuli, S.; Gunnella, R.; Mancinelli, M.; Marcantoni, E.; Paoletti, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6029.

$^{13}\text{C}$ -RMN	(75.4 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm) $\delta$ 163.8 (C=O), 160.1, 146.9, 114.5 (C-1Ar, C-2Ar, C-3Ar), 114.5 (C-4Ar), 60.4 (- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 46.9 (- $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 14.5 (- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.0 (Me).
HRCIMS	$m/z$ obsd. 210.0874, calc. para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$ : 210.0879.

### 5-Azidometil-2-metilfuroato de bencilo (A16)

La azida **A16** se ha sintetizado siguiendo el mismo procedimiento descrito para la preparación de la azida **A15**, utilizando como material de partida 3-benciloxycarbonil-2-metil-5-(*D*-arabino-tetritol-1-il)furano **268**.<sup>165</sup> Se ha obtenido con un 90% de rendimiento como un aceite coloreado.

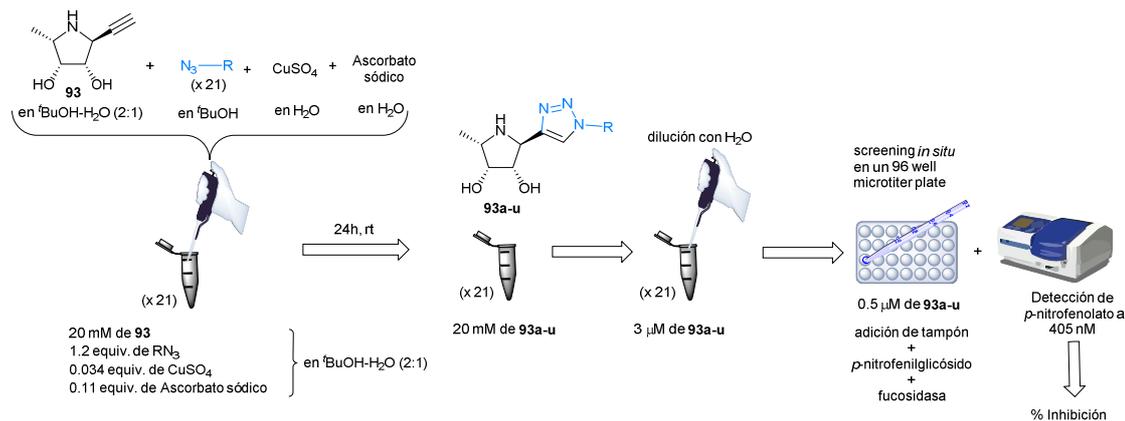
IR	$\nu_{\text{max}}$ 2952, 2095 ( $\text{N}_3$ ), 1713 (C=O), 1214, 1072, 697 $\text{cm}^{-1}$ .
$^1\text{H}$ -RMN	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 7.39-6.63 (m, 5H, H-arom.), 6.63 (s, 1H, H-4), 5.28 (s, 2H, - $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.23 (s, 2H, H-1'), 2.59 (s, 3H, Me).
$^{13}\text{C}$ -RMN	(75.4 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm) $\delta$ 163.7 (C=O), 160.5, 147.1 (C-arom. Furano), 136.2, 128.7, 128.4, 128.3 (C-arom. Bn), 114.3 (C-arom. Furano), 110.5 (C-4 Furano), 66.2 (- $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 46.9 (- $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 14.1 (Me).
HRCIMS	$m/z$ obsd. 271.0947, calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ : 271.0957.

### Ensayos de evaluación biológica *in situ*

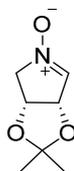
A una disolución del alquino **93** (0.3 mL, 30 mM en  $t\text{BuOH-H}_2\text{O}$  (2:1)) en un eppendorf, se le adiciona una disolución de la correspondiente azida (**A1-A21**) (0.1 mL, 108 mM en  $t\text{BuOH}$ ) seguido de 25  $\mu\text{L}$  de una disolución acuosa de ascorbato sódico (40 mM) y 25  $\mu\text{L}$  de una disolución acuosa de  $\text{CuSO}_4$  (12 mM), siendo la concentración final de alquino en cada

<sup>165</sup> Coste, G, Horlacher, T.; Molina, L.; Moreno-Vargas, A. J.; Carmona, A. T.; Robina, I.; Seeberger, P. H.; Gerber-Lemaire, S. *Synthesis* **2011**, *11*, 1759.

epENDORF de 20 mM. Cada reacción se deja evolucionar a t.a. durante 24 h. Pasado este tiempo, se diluyen con H<sub>2</sub>O hasta una concentración final del supuesto triazol de 3 μM con objeto de ser utilizadas en los posteriores ensayos biológicos de inhibición enzimática.



### 1-Óxido de (2S,3R)-2,3-O-isopropilidendioxi-1-pirrolina (99)<sup>166</sup>

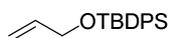


A una disolución de D-arabinosa (19.91 g, 132.6 mmoles) en DMF (280 mL) enfriada a 0 °C se añaden DMP (68 mL, 531 mmoles) y PTSA (516 mg, 2.65 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 4 h y posteriormente se adiciona Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta pH neutro, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo obtenido se disuelve en H<sub>2</sub>O y se lava varias veces con ciclohexano. A continuación, se añade NaIO<sub>4</sub> (34 g, 159 mmoles) a la fase acuosa y se deja evolucionar a t.a. durante 2.5 h. Seguidamente, se adiciona NaOH 1M (160 mL) hasta pH básico y se deja evolucionar durante 1 h a t.a. Finalmente, se añade HCl 1M hasta pH neutro. La fase acuosa se extrae varias veces con AcOEt y las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se

<sup>166</sup> Cicchi, S.; Marradi, M.; Vogel, P.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1614.

purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O:Ciclohexano, 1:2→1:1→2:1), obteniéndose el compuesto **100** (12.19 g, 72.12 mmoles, 58%) como un sólido blanco. A una disolución 0.50 M de 2,3-*O*-isopropilidén-D-eritrosa (2.18 g, 13.6 mmoles) en piridina seca (27 mL) se adiciona tamiz molecular de 3Å (10 g) y NH<sub>2</sub>OH·HCl (1.15 g, 16.4 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 17 h bajo atmósfera inerte. Pasado ese tiempo, se enfría a 0 °C y se adiciona una disolución 0.6 M de MsCl (1.27 mL, 16.4 mmoles) en piridina seca (27 mL) y se deja evolucionar durante 27 h a t.a. bajo atmósfera inerte. A continuación, se filtra sobre celita y se lava varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOEt. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:MeOH, 10:1), obteniéndose el compuesto **99** (1.18 g, 7.54 mmoles, 55%) como un sólido amarillo pálido.

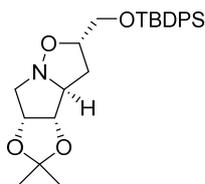
#### Prop-2-eniloxi-*terc*-butil-difenilsilano (**100**)<sup>167</sup>



A una disolución de alcohol alílico (2.0 g, 35 mmoles) e imidazol (2.8 g, 42 mmoles) en DMF seca (45 mL) enfriada a 0 °C se le adiciona TBDPSCl (10.1 ml, 37.9 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar durante 8 h a t.a. bajo atmósfera inerte. A continuación, se enfría a 0 °C y se le adiciona 50 mL de H<sub>2</sub>O lentamente. Pasado unos minutos, se separan ambas fases y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas reunidas se lavan 3 veces con H<sub>2</sub>O y 1 vez con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:Ciclohexano, 1:50), obteniéndose **100** (10.97 g, 34.43 mmoles, rto. cuantitativo) en forma de aceite incoloro.

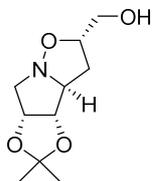
<sup>167</sup> Waser, J.; Gaspar, B.; Nambu, H.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693.

**(2*S*,3*aS*,4*S*,5*R*)-Hexahidro-2-*tert*-butildifenilsiloximetil-4,5-*O*-isopropilidendioxi-pirrolo[1,2-*b*] isoxazol (**101**)<sup>168</sup>**



Una disolución de **99** (3.13 g, 19.9 mmoles) y **100** (11.8 g, 39.8 mmoles) en tolueno (240 mL) se calienta a reflujo durante 7 h. Pasado este tiempo, se deja alcanzar temperatura ambiente y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:Ciclohexano, 1:5), obteniéndose **101** (6.8 g, 15 mmoles, 75%) como un aceite incoloro.

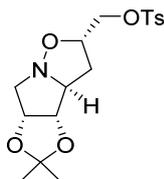
**(2*S*,3*aS*,4*S*,5*R*)-Hexahidro-2-hidroximetil-4,5-*O*-isopropilidendioxi-pirrolo[1,2-*b*] isoxazol (**98**)<sup>168</sup>**



A una disolución de **102** (10.82 g, 23.85 mmoles) en THF (200 mL) se adiciona TBAF 1M en THF (27 mL, 27 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar 1.5 h a t.a. y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O→Et<sub>2</sub>O:MeOH, 9:1), obteniéndose **98** (4.81 g, 22.4 mmoles, 94%) en forma de un sólido blanco.

<sup>168</sup> McCaig, A. E.; Meldrum, K. P.; Wightman, R. H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9429.

**(2*S*,3*aS*,4*S*,5*R*)-Hexahidro-4,5-*O*-isopropilidendioxi-2-tosiloximetil-pirrol[1,2-*b*]isoxazol (**102**)**

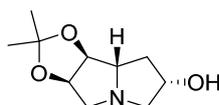


A una disolución de **98** (4.81 g, 22.4 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (180 mL) enfriada a 0 °C se adiciona Et<sub>3</sub>N (16 mL, 112 mmoles) y TsCl (13 g, 67 mmoles) lentamente. La mezcla de reacción se deja evolucionar durante 3.5 h a t.a. bajo atmósfera inerte. A continuación, se enfría a 0 °C y se adiciona 50 mL de H<sub>2</sub>O gota a gota, dejando agitar unos minutos a t.a. Pasado este tiempo, se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O y disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:Ciclohexano, 1:2→2:1), obteniéndose **102** (6.48 g, 17.6 mmoles, 79%) en forma de sólido blanco.

$[\alpha]_D^{25}$	+ 41.7 ( <i>c</i> 0.75, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 2987, 2940, 1357 (S=O), 1168, 968, 845, 687 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 7.78 (d, 2H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 8.4, H-arom. Ts), 7.33 (d, 2H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 8.4, H-arom. Ts), 4.89 (dt, 1H, <i>J</i> <sub>5,4</sub> = 6.3, <i>J</i> <sub>5,6a</sub> = <i>J</i> <sub>5,6b</sub> = 4.5, H-5), 4.54 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>4,3a</sub> = 2.4, H-4), 4.41-4.33 (m, 1H, H-2), 4.03 (dd, 1H, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>1'a,1'b</sub> = 10.2, <i>J</i> <sub>1'a,2</sub> = 6.3, H-1'a), 3.90 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>1'b,2</sub> = 5.1, H-1'b), 3.69-3.63 (m, 1H, H-3a), 3.26 (d, 2H, H-6), 2.44 (s, 3H, CH <sub>3</sub> de Ts), 2.27-2.22 (m, 2H, H-3), 1.48, 1.29 (2s, 3H cada uno, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ 145.1, 132.8, 130.0, 128.1 (C-arom.), 113.2 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 84.8 (C-4), 80.6 (C-5), 74.6 (C-2), 71.0 (C-3a), 70.1 (C-1'), 60.5 (C-6), 35.4 (C-3), 27.0 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 25.0 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 21.8 (CH <sub>3</sub> de Ts).

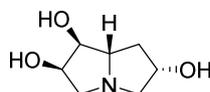
ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 370.1313, calc. para  $C_{17}H_{24}NO_6S$   $[M+H]^+$ : 370.1319.

**(1S,2R,6S,7aS)-6-Hidroxi-1,2-O-isopropilidendioxi-pirrolizidina (103)<sup>169</sup>**



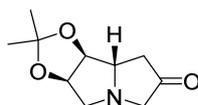
El compuesto **102** (1.32 g, 3.57 mmoles) se disuelve en MeOH (60 mL) y se añade Pd/C (10%). La mezcla se hidrogena a presión atmosférica durante 4 h. Pasado este tiempo, se filtra el catalizador sobre celita y se lava varias veces con MeOH. El filtrado se evapora a sequedad y el crudo resultante se purifica por columna cromatográfica de gel de sílice ( $CH_2Cl_2$ :MeOH: $NH_4OH$ , 8:1:0.05), obteniéndose el compuesto **103** (554 mg, 2.78 mmoles, 78%) como un sólido blanco.

**(1S,2R,6S,7aS)-1,2,6-Trihidroxipirrolizidina (104)<sup>169</sup>**



Una disolución de **103** (64.3 mg, 0.323 mmol) en TFA:H<sub>2</sub>O (1:1) (2 mL) se deja evolucionar a t.a. durante toda la noche. A continuación, se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna de resina Dowex 50WX8 eluyendo con MeOH (50 mL), H<sub>2</sub>O (50 mL) e  $NH_4OH$  25% (70 mL), obteniéndose **104** (49.2 mg, 0.309 mmol, 96%) como un sólido blanco.

**(1S,2R,7aS)-1,2-O-Isopropilidendioxi-pirrolizidin-6-ona (105)**

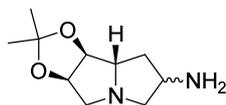


<sup>169</sup> McCaig, A. E.; Meldrum, K. P.; Wightman, R. H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9429.

A una disolución de cloruro de oxalilo (1.1 mL, 13 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (15 mL) enfriada a -78 °C se añade lentamente DMSO seco (1.9 mL, 26 mmoles). Una vez alcanzado los -65 °C, se adiciona una disolución del compuesto **104** (1.28 g, 6.44 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (20 mL). La mezcla de reacción se deja evolucionar durante 5.5 h a esa temperatura. Pasado este tiempo, se adiciona gota a gota Et<sub>3</sub>N (4.5 mL, 32 mmoles) y se deja alcanzar t.a. A continuación, se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica por columna cromatográfica de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O:Acetona, 3:1), obteniéndose **105** (1.2 g, 6.1 mmoles, 95%) como un sólido naranja.

$[\alpha]_D^{27}$	-215.6 ( <i>c</i> 0.70, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 2985, 2938, 1739 (C=O), 1151, 864, 621 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 4.86 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>2,1</sub> = 6.0, <i>J</i> <sub>2,3b</sub> = 4.7, H-2), 4.68 (d, 1H, H-1), 3.86 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>7a,7'</sub> = 11.1, <i>J</i> <sub>7a,7</sub> = 7.5, H-7a), 3.78-3.31 (m, 2H, H-3a, H-5a), 3.12 (d, 1H, <i>J</i> <sub>5b,5a</sub> = 18.9, H-5b), 2.67 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>3b,3a</sub> = 11.7, H-3b), 2.39 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>7,7'</sub> = 18.6, H-7), 2.03 (ddd, 1H, <i>J</i> <sub>7',5b</sub> = 0.9, H-7'), 1.57, 1.34 (2s, 3H cada uno, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ 217.7 (C=O), 111.9 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 83.9 (C-1), 80.7 (C-2), 68.0 (C-7a), 61.5 (C-3), 59.2 (C-5), 37.2 (C-7), 26.5 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 24.7 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
ESI-HRMS	<i>m/z</i> obsd. 198.1120, calc. para C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> : 198.1125.

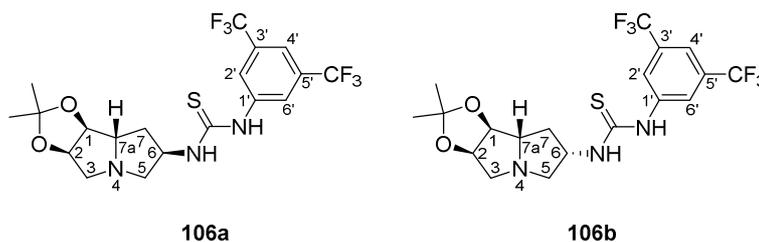
### 6-Amino-1,2-*O*-isopropilidendioxi-pirrolizidina (**97**)



Una disolución de la cetona **105** (239 mg, 1.21 mmoles) e isopropóxido de titanio (IV) (0.71 mL, 2.4 mmoles) en EtOH absoluto (8 mL) se satura de NH<sub>3</sub> y se agita durante 6 h a t.a.

Pasado este tiempo, se añade  $\text{NaBH}_4$  (72 mg, 1.8 mmoles) a la disolución y se deja evolucionar a t.a. durante 4 h adicionales. Seguidamente, se añade  $\text{NH}_4\text{OH}$  (2M) gota a gota (6 mL). El precipitado blanco formado se filtra sobre celita y se lava con EtOH y AcOEt. El filtrado se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ , 7:1:0.05 $\rightarrow$ 5:1:0.05), obteniéndose **97** como una mezcla de diastereoisómeros (199 mg, 1.01 mmoles, 83%) en forma de aceite amarillo pálido.

***N*-[(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)]-*N'*-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*aS*)-1,2-*O*-isopropilidendioxi-pirrolizidin-6-il]tiourea (106a) y *N*-[(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)]-*N'*-[(1*S*,2*R*,6*S*,7*aS*)-1,2-*O*-isopropilidendioxi-pirrolizidin-6-il]tiourea (106b)**



La mezcla de diastereoisómeros **97** (196 mg, 0.99 mmol) se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) y se adiciona 3,5-bis(trifluorometil)fenilisotiocianato (0.46 mL, 2.5 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar 2.5 h a t.a. Pasado este tiempo, se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ , 40:1 $\rightarrow$ 20:1), obteniéndose **106a** (102 mg, 0.22 mmol, 22%) y **106b** (270 mg, 0.58 mmol, 58%) ambos en forma de sólidos blancos. La difusión lenta de *n*-hexano sobre una disolución del compuesto **106a** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  permitió obtener cristales para su estudio mediante difracción de Rayos X.

Datos del compuesto 106a:

p.f.	148-150 °C.
$[\alpha]_D^{26}$	-36.5 ( <i>c</i> 0.54, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 3273 (NH), 2990, 1275 (C=S), 1128, 677 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 9.07 (s, 1H, NH), 7.98 (s, 2H, H-2', H-6'), 7.64 (s, 2H, H-4', NH), 5.17 (s, 1H, H-6), 4.92-4.89 (m, 1H, H-2), 4.58 (d, 1H, <i>J</i> <sub>1,2</sub> = 6.0, H-1), 3.79-3.73 (m, 1H, H-7a), 3.32 (d, 1H, <i>J</i> <sub>3a,3b</sub> = 11.7, H-3a), 3.16-3.06 (m, 2H, H-5a, H-5b), 2.85 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>3b,2</sub> = 4.8, H-3b), 2.13 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>7,7'</sub> = 13.5, <i>J</i> <sub>7,7a</sub> = 6.9, H-7), 2.01-1.90 (m, 1H, H-7'), 1.53 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.35 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 181.0 (C=S), 140.6 (C-1'), 132.2 ( <i>c</i> , <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 33.5, C-3', C-5'), 123.7-123.3 (m, C-2', C-6'), 123.2 ( <i>c</i> , <sup>1</sup> <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 272.4, CF <sub>3</sub> ), 118.5-118.1 (m, C-4'), 112.1 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 83.3 (C-1), 81.1 (C-2), 70.9 (C-7a), 60.0 (C-5), 59.5 (C-3), 55.9 (C-6), 34.9 (C-7), 26.4 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 24.4 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
ESI-HRMS	<i>m/z</i> obsd. 470.1314, calc. para C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S [M+H] <sup>+</sup> : 470.1331.

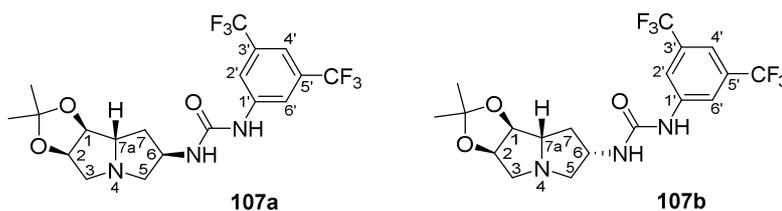
Datos del compuesto 106b:

$[\alpha]_D^{27}$	-25.2 ( <i>c</i> 0.50, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 3283 (NH), 2985, 2937, 1275 (C=S), 1125, 681 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 8.75 (s, 1H, NH), 7.88 (s, 2H, H-2', H-6'), 7.66 (s, 1H, H-4'), 6.87 (s, 1H, NH), 4.86-4.83 (m, 2H, H-2, H-6), 4.58 (d, 1H, <i>J</i> <sub>1,2</sub> = 5.1, H-1), 3.57-3.50 (m, 2H, H-5a, H-7a), 3.31 (d, 1H, <i>J</i> <sub>3a,3b</sub> = 11.7, H-3a), 2.89 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>3b,2</sub> = 4.8, H-3b), 2.69 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>5b,5a</sub> = 12.0, <i>J</i> <sub>5b,6</sub> = 5.7, H-5b), 2.60-2.51 (m, 1H, H-7), 1.51 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.46-1.36 (m, 1H, H-7'), 1.31 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  181.3 (C=S), 140.2 (C-1'), 132.3 (c,  $^2J_{\text{C,F}}$  = 33.6, C-3', C-5'), 123.5-123.1 (m, C-2', C-6'), 123.1 (c,  $^1J_{\text{C,F}}$  = 272.4,  $\text{CF}_3$ ), 118.8-118.4 (m, C-4'), 112.3 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 82.7 (C-1), 80.6 (C-2), 71.4 (C-7a), 59.6 (C-3), 58.8 (C-5), 55.6 (C-6), 33.5 (C-7), 26.3 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.2 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 470.1316, calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 470.1331.

***N*-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-*N'*-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*aS*)-1,2-*O*-isopropilidendioxi-pirrolizidin-6-il]urea (107a) y *N*-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-*N'*-[(1*S*,2*R*,6*S*,7*aS*)-1,2-*O*-isopropilidendioxi-pirrolizidin-6-il]urea (107b)**



La mezcla de diastereoisómeros **97** (49 mg, 0.25 mmol) se disuelven en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL) y se adiciona 3,5-bis(trifluorometil)fenilisocianato (48  $\mu\text{L}$ , 0.27 mmol). La mezcla de reacción se deja evolucionar 1 h a t.a. Pasado este tiempo, se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH, 30:1 $\rightarrow$ 20:1), obteniéndose **107a** (28 mg, 0.06 mmol, 24%) y **107b** (71 mg, 0.16 mmol, 63%) ambos en forma de sólidos blancos.

**Datos de 107a:**

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  -37.5 (c 1.1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR  $\nu_{\text{max}}$  3316 (NH), 2927, 2862, 1692 (C=O), 1124, 704  $\text{cm}^{-1}$ .

- <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 8.32 (s, 1H, NH), 7.94 (s, 2H, H-2', H-6'), 7.43 (s, 1H, H-4'), 6.91 (d, 1H, *J*<sub>NH,6</sub> = 7.8, NH), 4.97 (dd, 1H, *J*<sub>2,1</sub> = 6.0, *J*<sub>2,3b</sub> = 4.5, H-2), 4.79-4.74 (m, 1H, H-6), 4.66 (ap.d, 1H, *J*<sub>1,7a</sub> = 6.0, H-1), 3.73-3.66 (m, 1H, H-7a), 3.42 (d, 1H, *J*<sub>3a,3b</sub> = 12.3, H-3a), 3.08 (dd, 1H, *J*<sub>5a,5b</sub> = 12.9, *J*<sub>5a,6</sub> = 6.6, H-5a), 2.97 (dd, 1H, *J*<sub>5b,6</sub> = 2.1, H-5b), 1.87 (dd, 1H, *J*<sub>7,7'</sub> = 13.5, *J*<sub>7,7a</sub> = 6.6, H-7), 1.81-1.70 (m, 1H, H-7'), 1.53, 1.38 (2s, 3H cada uno, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).
- <sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 154.7 (C=O), 141.5 (C-1'), 132.2 (c, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 33.0, C-3', C-5'), 123.5 (c, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 272.3, CF<sub>3</sub>), 118.2-118.0 (m, C-2', C-6'), 115.4-115.3 (m, C-4'), 111.8 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 82.5 (C-1), 81.4 (C-2), 71.2 (C-7a), 60.6 (C-5), 60.3 (C-3), 51.4 (C-6), 35.6 (C-7), 26.1 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.2 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).
- ESI-HRMS *m/z* obsd. 454.1560, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 454.1560.

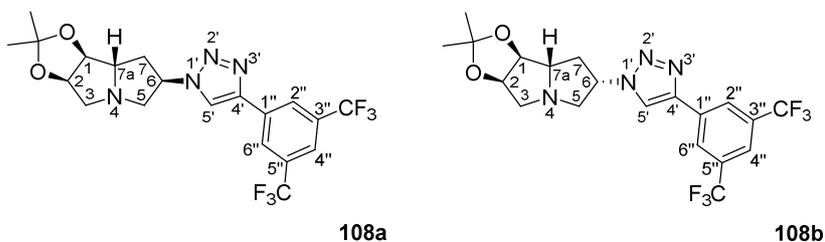
**Datos de 107b:**

- [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -22.1 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).
- IR ν<sub>max</sub> 3313 (NH), 2982, 2932, 1698 (C=O), 1123, 681 cm<sup>-1</sup>.
- <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 8.32 (s, 1H, NH), 7.94 (s, 2H, H-2', H-6'), 7.43 (s, 1H, H-4'), 6.91 (d, 1H, *J*<sub>NH,6</sub> = 7.8, NH), 4.97 (dd, 1H, *J*<sub>2,1</sub> = 6.0, *J*<sub>2,3b</sub> = 4.5, H-2), 4.79-4.74 (m, 1H, H-6), 4.66 (ap.d, 1H, *J*<sub>1,7a</sub> = 6.0, H-1), 3.73-3.66 (m, 1H, H-7a), 3.42 (d, 1H, *J*<sub>3a,3b</sub> = 12.3, H-3a), 3.08 (dd, 1H, *J*<sub>5a,5b</sub> = 12.9, *J*<sub>5a,6</sub> = 6.6, H-5a), 2.97 (dd, 1H, *J*<sub>5b,6</sub> = 2.1, H-5b), 1.87 (dd, 1H, *J*<sub>7,7'</sub> = 13.5, *J*<sub>7,7a</sub> = 6.6, H-7), 1.81-1.70 (m, 1H, H-7'), 1.53, 1.38 (2s, 3H cada uno, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).
- <sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 154.7 (C=O), 141.5 (C-1'), 132.2 (c, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 33.0, C-3', C-5'), 123.5 (c, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 272.3, CF<sub>3</sub>), 118.2-118.0 (m, C-2', C-6'), 115.4-115.3 (m, C-4'), 111.8 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 82.5 (C-1), 81.4 (C-2), 71.2

(C-7a), 60.6 (C-5), 60.3 (C-3), 51.4 (C-6), 35.6 (C-7), 26.1 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.2 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 454.1560, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 454.1560.

**(1*S*,2*R*,6*R*,7*aS*)-1,2-*O*-Isopropilidendioxi-6-[(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil))-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)]pirrolizidina (108a)** y **(1*S*,2*R*,6*S*,7*aS*)-1,2-*O*-isopropilidendioxi-6-[(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil))-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)]pirrolizidina (108b)**



A una disolución de la mezcla de diastereoisómeros **97** (100 mg, 0.50 mmol) en agua (0.7 mL) se adiciona MeOH (1.8 mL), NaHCO<sub>3</sub> (189 mg, 2.00 mmoles), una disolución de NfN<sub>3</sub> (326 mg, 1.00 mmol) en Et<sub>2</sub>O (1.4 mL) y CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (13 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 6 h. Pasado este tiempo, se adiciona 1-etinil-3,5-bis(trifluorometil)benzoceno (120 μL, 0.55 mmol) y ascorbato sódico (150 mg, 0.75 mmol). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante toda la noche. A continuación, se concentra a sequedad. El residuo obtenido se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava varias veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O:acetona, 15:1→10:1→6:1), obteniéndose **108a** (41 mg, 0.09 mmol, 18%) y **108b** (115 mg, 0.25 mmol, 50%) ambos en forma de aceites amarillentos.

#### Datos de 108a:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -14.6 ( $c$  0.87, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR  $\nu_{\max}$  2927, 1277, 1126, 682  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  8.28 (s, 2H, H-2'', H-6''), 8.11 (s, 1H, H-5'), 7.82 (s, 1H, H-4''), 5.47-5.40 (m, 1H, H-6), 4.92 (td, 1H,  $J_{2,3a} = J_{2,3b} = 6.0$ ,  $J_{2,1} = 2.1$ , H-2), 4.60 (dd, 1H,  $J_{1,7a} = 6.0$ , H-1), 3.92-3.86 (m, 1H, H-7a), 3.42-3.37 (m, 3H, H-5a, H-5b, H-3a), 2.92 (dd, 1H,  $J_{3a,3b} = 12.0$ , H-3b), 2.46 (ddd, 1H,  $J_{7,7'} = 14.4$ ,  $J_{7,7a} = 7.5$ ,  $J_{7,6} = 2.4$ , H-7), 2.30-2.19 (m, 1H, H-7'), 1.56, 1.35 (2s, 3H cada uno,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  145.7 (C-4'), 133.0 (C-1''), 132.5 (c,  $^2J_{\text{C,F}} = 33.4$ , C-3'', C-5''), 126.0-125.7 (m, C-6'', C-2''), 123.5 (c,  $^1J_{\text{C,F}} = 272.4$ ,  $\text{CF}_3$ ), 121.9-121.7 (m, C-4''), 119.5 (C-5'), 112.6 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 84.8 (C-1), 81.4 (C-2), 70.5 (C-7a), 61.4 (C-6), 60.5 (C-5), 59.2 (C-3), 36.2 (C-7), 27.1 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.1 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 463.1559, calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 463.1563.

**Datos de 108b:**

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -37.5 (c 0.57,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR  $\nu_{\max}$  2925, 1277, 1127, 682  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  8.26 (s, 2H, H-2'', H-6''), 7.94 (s, 1H, H-5'), 7.83 (s, 1H, H-4''), 5.19-5.09 (m, 1H, H-6), 4.94-4.91 (m, 1H, H-2), 4.71-4.68 (m, 1H, H-1), 3.76-3.69 (m, 2H, H-5a, H-7a), 3.40-3.21 (m, 3H, H-5b, H-3a, H-3b), 2.70-2.61 (m, 1H, H-7), 2.36-2.25 (m, 1H, H-7'), 1.56, 1.34 (2s, 3H cada uno,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

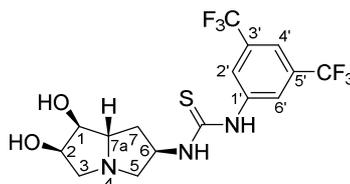
$^{13}\text{C-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  145.4 (C-4'), 132.7 (C-1''), 132.5 (c,  $^2J_{\text{C,F}} = 33.6$ , C-3'', C-5''), 125.9-125.6 (m, C-6'', C-2''), 123.5 (c,  $^1J_{\text{C,F}} = 272.5$ ,  $\text{CF}_3$ ), 122.0-121.7 (m, C-4''), 120.9-120.7 (C-5'), 112.0 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 83.7 (C-1), 81.3 (C-2), 70.4 (C-7a), 62.6 (C-6), 59.2 (C-5), 59.1 (C-3), 35.3 (C-7), 26.8 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.9 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 463.1574, calc. para  $C_{20}H_{21}F_6N_4O_2$   $[M+H]^+$ : 463.1563.

**Procedimiento general 3: Desprotección ácida**

Una disolución de la pirrolizidina protegida (0.5 mmol) en una mezcla HCl (4M):THF (1:1) (12.5 mL) se deja evolucionar a t.a. durante 3.5 h. A continuación, se concentra a sequedad. El residuo obtenido se disuelve en THF (9 mL), se neutraliza con  $NH_4OH$  (25%) (7 mL) y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice.

***N*-[(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)]-*N'*-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*aS*)-1,2-dihidroxi-pirrolizidin-6-il]tiourea (94a)**



Siguiendo el *procedimiento general 3*, a partir de **106a** (52 mg, 0.11 mmol) y purificación cromatográfica ( $CH_2Cl_2$ :MeOH: $NH_4OH$ , 5:1:0.01), se obtiene **94a** (33 mg, 0.08 mmol, 71%) en forma de sólido blanco.

$[\alpha]_D^{25}$  + 9.0 ( $c$  1.1, MeOH).

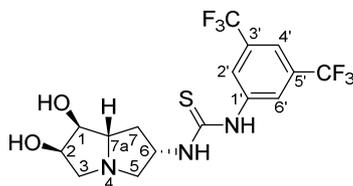
IR  $\nu_{max}$  3248 (OH, NH), 1275 (C=S), 1120, 680  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -RMN (300 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  8.27 (s, 2H, H-2', H-6'), 7.65 (s, 1H, H-4'), 5.08 (ap.q, 1H,  $J_{6,7} = J_{6,7'} = J_{6,5a} = J_{6,5b} = 5.7$ , H-6), 4.38 (ap.c, 1H,  $J_{2,1} = J_{2,3a} = J_{2,3b} = 3.3$ , H-2), 4.25-4.15 (m, 2H, H-1, H-7a), 3.71-3.62 (m, 2H, H-3a, H-5a), 3.53 (dd, 1H,  $J_{5b,5a} = 12.0$ , H-5b), 3.33-3.28 (m, 1H, H-3b solapada con MeOD), 2.43-2.39 (m, 2H, H-7).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75.4 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  183.4 (C=S), 142.9 (C-1'), 132.7 (c,  $^2J_{\text{C,F}}$  = 33.2, C-3', C-5'), 124.7 (c,  $^1J_{\text{C,F}}$  = 271.4, CF<sub>3</sub>), 123.8-123.7 (m, C-2', C-6'), 118.3-118.0 (m, C-4'), 77.4 (C-1), 72.8 (C-2), 70.3 (C-7a), 60.0 (C-3), 59.3 (C-5), 55.5 (C-6), 34.2 (C-7).

ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 430.10114, calc. para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 430.10184.

***N*}-[(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)]-*N'*}-[(1*S*,2*R*,6*S*,7*aS*)-1,2-dihidroxi-pirrolizidin-6-il]tiourea (**94b**)**



Siguiendo el *procedimiento general 3*, a partir de **106b** (52 mg, 0.11 mmol) y purificación cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 5:1:0.01), se obtiene **94b** (47 mg, 0.11 mmol, cuant.) en forma de sólido blanco.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$  -38.6 (c 0.75, MeOH).

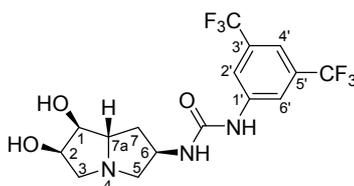
IR  $\nu_{\text{max}}$  3133 (OH, NH), 1275 (C=S), 1121, 681 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  8.29 (s, 2H, H-2', H-6'), 7.65 (s, 1H, H-4'), 5.14-5.04 (m, 1H, H-6), 4.74 (ap.c, 1H,  $J_{2,1} = J_{2,3a} = J_{2,3b} = 3.6$ , H-2), 4.36 (dd, 1H,  $J_{1,7a} = 6.0$ , H-1), 4.14-4.06 (m, 2H, H-7a, H-5a), 3.67 (dd, 1H,  $J_{3a,3b} = 12.3$ , H-3a), 3.46 (dd, 1H, H-3b), 3.20 (dd, 1H,  $J_{5b,5a} = 11.7$ ,  $J_{5b,6} = 8.7$ , H-5b), 2.82-2.73 (m, 1H, H-7), 2.21-2.10 (m, 1H, H-7').

$^{13}\text{C}$ -RMN (75.4 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  183.5 (C=S), 143.0 (C-1'), 132.7 (c,  $^2J_{\text{C,F}}$  = 33.3, C-3', C-5'), 124.7 (c,  $^1J_{\text{C,F}}$  = 273.2, CF<sub>3</sub>), 122.4-122.1 (m, C-2', C-6'), 118.0-117.8 (m, C-4'), 77.3 (C-1), 73.3 (C-2), 70.4 (C-7a), 60.1 (C-3), 58.0 (C-5), 55.7 (C-6), 33.9 (C-7).

ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 430.10614, calc. para  $C_{16}H_{18}F_6N_3O_2S$   $[M+H]^+$ : 430.10184.

***N*-[(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)]-*N'*-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*aS*)-1,2-dihidroxi-pirrolizidin-6-il]urea (95a)**



Siguiendo el *procedimiento general 3*, a partir de **107a** (32 mg, 0.07 mmol) y purificación cromatográfica ( $CH_2Cl_2$ :MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 5:1:0.2), se obtiene **95a** (25 mg, 0.06 mmol, 85%) en forma de sólido blanco.

$[\alpha]_D^{26}$  -15.6 (*c* 0.78, MeOH).

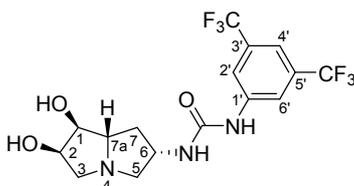
IR  $\nu_{max}$  3303 (OH, NH), 2937, 1675 (HN-CO), 1274, 1119, 681  $cm^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm, *J* Hz)  $\delta$  8.00 (s, 2H, H-2', H-6'), 7.48 (s, 1H, H-4'), 4.32 (ap.c, 1H,  $J_{6,5a} = J_{6,5b} = J_{6,7'} = J_{6,7} = 5.7$ , H-6), 4.22 (ap.c, 1H,  $J_{2,1} = J_{2,3a} = J_{2,3b} = 4.2$ , H-2), 3.86 (dd, 1H,  $J_{1,7a} = 6.3$ , H-1), 3.57 (ap.c, 1H,  $J_{7a,7} = J_{7a,7'} = 6.3$ , H-7a), 3.19 (dd, 1H,  $J_{3a,3b} = 11.4$ , H-3a), 2.91-2.89 (m, 2H, H-5), 2.85 (dd, 1H, H-3b), 2.11-1.99 (m, 2H, H-7).

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm, *J* Hz)  $\delta$  157.0 (C=O), 143.3 (C-1'), 133.1 (c, <sup>2</sup> $J_{C,F} = 32.9$ , C-3', C-5'), 124.8 (c, <sup>1</sup> $J_{C,F} = 271.5$ , CF<sub>3</sub>), 119.4-118.9 (m, C-2', C-6'), 115.7-115.4 (m, C-4'), 78.8-78.6 (m, C-1), 73.7-73.6 (m, C-2), 68.2-68.0 (m, C-7a), 61.2 (C-5), 60.4 (C-3), 51.9-51.8 (m, C-6), 36.8 (C-7).

ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 414.1242, calc. para  $C_{16}H_{18}F_6N_3O_3$   $[M+H]^+$ : 414.1247.

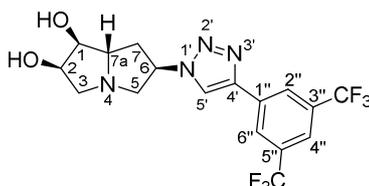
***N*}-[(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)]-*N'*}-[(1*S*,2*R*,6*S*,7*aS*)-1,2-dihidroxi-pirrolizidin-6-il]urea (95b)**



Seguendo el *procedimiento general 3*, a partir de **107b** (38 mg, 0.08 mmol) y purificación cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 4:1:0.2), se obtiene **95b** (24 mg, 0.06 mmol, 70%) en forma de sólido blanco.

$[\alpha]_D^{26}$	-15.6 ( <i>c</i> 0.77, MeOH).
IR	$\nu_{\max}$ 3290 (OH, NH), 2924, 1674 (HN-CO), 1276, 1121, 681 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, MeOD, $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 8.00 (s, 2H, H-2', H-6'), 7.48 (s, 1H, H-4'), 4.35-4.26 (m, 2H, H-6, H-2), 3.95 (dd, 1H, $J_{1,7a} = 5.7$ , $J_{1,2} = 4.5$ , H-1), 3.57-3.49 (m, 1H, H-7a), 3.38 (dd, 1H, $J_{5a,5b} = 9.3$ , $J_{5a,6} = 6.3$ , H-5a), 3.15 (dd, 1H, $J_{3a,3b} = 11.4$ , $J_{3a,2} = 4.2$ , H-3a), 2.91 (dd, 1H, $J_{3b,2} = 4.8$ , H-3b), 2.53-2.44 (m, 2H, H-7, H-5b), 1.67-1.61 (m, 1H, H-7').
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, MeOD, $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 156.9 (C=O), 143.2 (C-1'), 133.1 ( <i>c</i> , <sup>2</sup> $J_{C,F} = 33.0$ , C-3', C-5'), 124.8 ( <i>c</i> , <sup>1</sup> $J_{C,F} = 271.4$ , CF <sub>3</sub> ), 119.4-119.1 (m, C-2', C-6'), 115.7-115.6 (m, C-4'), 78.9 (C-1), 73.8 (C-2), 68.5 (C-7a), 60.7 (C-5), 59.9 (C-3), 52.8 (C-6), 36.9 (C-7).
ESI-HRMS	<i>m/z</i> obsd. 414.1241, calc. para C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> : 414.1247.

**(1*S*,2*R*,6*R*,7*aS*)-1,2-Dihidroxi-6-[(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil))-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)]pirrolizidina (**96a**)**



Siguiendo el *procedimiento general 3*, a partir de **108a** (28.3 mg, 0.06 mmol) y purificación cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 8:1:0.01), se obtiene **96a** (16.3 mg, 0.04 mmol, 63%) en forma de sólido blanco.

$[\alpha]_D^{26}$  +0.5 (*c* 1.17, MeOH).

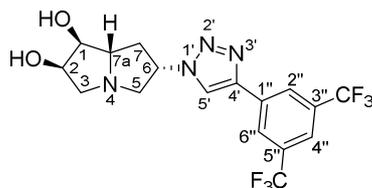
IR  $\nu_{\max}$  3324 (OH), 2935, 2851, 1277, 1123, 702 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm, *J* Hz)  $\delta$  8.74 (s, 1H, H-5'), 8.44 (s, 2H, H-2'', H-6''), 7.93 (s, 1H, H-4''), 5.42-5.35 (m, 1H, H-6), 4.29 (ap.c, 1H,  $J_{2,1} = J_{2,3a} = J_{2,3b} = 4.2$ , H-2), 3.96 (dd, 1H,  $J_{1,7a} = 6.3$ , H-1), 3.74 (ap.c, 1H,  $J_{7a,7} = J_{7a,7'} = 6.9$ , H-7a), 3.44 (dd, 1H,  $J_{5a,5b} = 11.7$ ,  $J_{5a,6} = 4.2$ , H-5a), 3.27-3.19 (m, 2H, H-3a, H-5b), 2.92 (dd, 1H,  $J_{3b,3a} = 11.7$ , H-3b), 2.69-2.60 (m, 1H, H-7), 2.43-2.34 (m, 1H, H-7').

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm, *J* Hz)  $\delta$  146.0 (C-4'), 134.7 (C-1''), 133.5 (c,  $^2J_{C,F} = 33.4$ , C-3'', C-5''), 126.7-126.6 (m, C-2'', C-6''), 124.8 (c,  $^1J_{C,F} = 271.7$ , CF<sub>3</sub>), 122.8 (C-5'), 122.4-122.3 (m, C-4'), 78.8 (C-1), 74.2 (C-2), 68.5 (C-7a), 63.1 (C-6), 61.2 (C-5), 60.3 (C-3), 36.8 (C-7).

ESI-HRMS *m/z* obsd. 423.1244, calc. para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 423.1250.

**(1*S*,2*R*,6*S*,7*aS*)-1,2-Dihidroxi-6-[(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil))-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]pirrolizidina (**96b**)**



Seguendo el *procedimiento general 3*, a partir de **108b** (83 mg, 0.18 mmol) y purificación cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 5:1:0.02), se obtiene **96b** (65 mg, 0.16 mmol, 86%) en forma de sólido blanco.

$[\alpha]_D^{26}$	-25.6 ( <i>c</i> 0.98, MeOH).
IR	$\nu_{\max}$ 3319 (OH), 2925, 1277, 1121, 682 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, MeOD, $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 8.77 (s, 1H, H-5'), 8.44 (s, 2H, H-2'', H-6''), 7.94 (s, 1H, H-4''), 5.31-5.21 (m, 1H, H-6), 4.34 (ap.c, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3a} = J_{2,3b} = 4.2$ , H-2), 4.05 (dd, 1H, $J_{1,7a} = 5.7$ , H-1), 3.75-3.67 (m, 2H, H-5a, H-7a), 3.25-3.20 (m, 2H, H-3b, H-5b), 3.05 (dd, 1H, $J_{3a,3b} = 11.4$ , H-3a), 2.88-2.79 (m, 1H, H-7), 2.43-2.32 (m, 1H, H-7').
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, MeOD, $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 146.0 (C-4'), 134.5 (C-1''), 133.7 (c, $^2J_{C,F} = 33.4$ , C-3'', C-5''), 126.8-126.6 (m, C-2'', C-6''), 124.7 (c, $^1J_{C,F} = 271.6$ , CF <sub>3</sub> ), 123.4 (C-5'), 122.6-122.3 (m, C-4''), 78.6 (C-1), 74.0 (C-2), 68.7 (C-7a), 62.4 (C-6), 60.3 (C-5), 60.0 (C-3), 36.8 (C-7).
ESI-HRMS	<i>m/z</i> obsd. 423.1239, calc. para C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> : 423.1250.

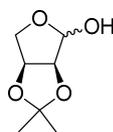
**Datos de Rayos-X para el compuesto 106a**

$C_{20}H_{23}Cl_2F_6N_3O_2S$ ,  $Pm = 554.39$ , cristal en forma de aguja incoloro, tamaño:  $0.50 \times 0.40 \times 0.40 \text{ mm}^3$ , monoclinico, grupo espacial  $P2_1$ ,  $a = 9.9180(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 9.8167(4) \text{ \AA}$ ,  $c = 12.7446 \text{ \AA}$ ,  $V = 1225.49(9) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 193(2) \text{ K}$ ,  $Z = 2$ ,  $D = 1.502 \text{ Mg/m}^3$ ,  $\rho = 0.419 \text{ mm}^{-1}$ ,  $F(000) = 568$ ; 18120 reflexiones medidas, de las cuales 4446 fueron únicas ( $R_{\text{int}} = 0.0289$ ). La unidad asimétrica de la estructura está formada por una tiourea-pirrolizidina **106a**. 342 parámetros refinados, final  $R_1 = 0.0514$  para reflexiones con  $I > 2\sigma(I)$ ,  $wR_2 = 0.1489$  (todos los datos),  $GOF = 1.079$ . La quiralidad en C1 es *S*, en C2 es *R*, en C6 es *R* y en C7a es *S*. Parámetro de estructura absoluta (Flack parameter) =  $0.01(9)$ . Picos de densidad electrónica residual:  $0.759$  y  $-0.686 \text{ e.\AA}^{-3}$ .

### 3. Preparación y aplicaciones de fosfinas y fosfitos derivados de iminoazúcares en síntesis asimétrica

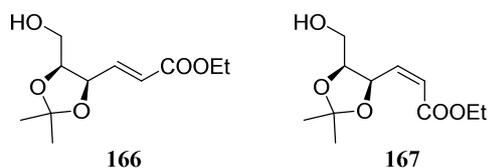
#### Síntesis de fosfinas y de precursores de los fosfitos

##### 2,3-*O*-Isopropilidén-L-eritrosa (**165**)<sup>170</sup>



A una disolución de L-arabinosa (5.3 g, 35 mmoles) en DMF (75 mL) se añaden DMP (18.0 mL, 142.6 mmoles) y PTSA (140 mg, 0.710 mmol). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 5 h y posteriormente se adiciona Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta pH neutro, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo obtenido se disuelve en H<sub>2</sub>O y se lava varias veces con ciclohexano. A continuación, se añade NaIO<sub>4</sub> (8.9 g, 42 mmoles) a la fase acuosa y se deja evolucionar a t.a. durante 1 h. Seguidamente, se adiciona NaOH 1M hasta pH básico y se deja evolucionar durante 1 h a t.a. Finalmente, se añade HCl 1M hasta pH neutro. La fase acuosa se extrae varias veces con AcOEt y las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. El crudo obtenido se utiliza sin purificar en la siguiente reacción.

##### (*E*) y (*Z*)-2,3-Didesoxi-4,5-*O*-isopropilidén-L-eritro-hex-2-enoato de etilo (**166** y **167**)<sup>171</sup>



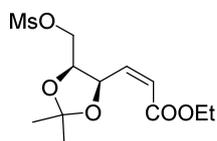
Una disolución de 2,3-*O*-Isopropilidén-L-eritrosa **165** (2.55 g, 15.9 mmoles) y etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano (13.33 g, 38.26 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (120 mL) se

<sup>170</sup> Buchanan, J. G.; Edgar, A. R.; Hewit, B. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2371.

<sup>171</sup> Robina, I.; Gearing, R. P.; Buchanan, J. G.; Wightman, R. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2622.

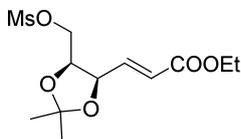
calienta a reflujo durante 7 h. Seguidamente, se deja enfriar, se añade Et<sub>2</sub>O (125 mL) y se mantiene a 4 °C durante 2 h. El óxido de trifenilfosfina cristalizado se filtra y el filtrado se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O:ciclohexano, 1:3→1:1), obteniéndose **167 Z** (1.24 g, 5.39 mmoles, 34%) y **166 E** (1.22 g, 5.31 mmoles, 33%) ambos en forma de aceite amarillo.

**(Z)-2,3-Didesoxi-4,5-O-isopropilidén-6-O-metanosulfonil-L-eritro-hex-2-enoato de etilo (169)**<sup>172</sup>



A una disolución de MsCl (1.2 mL, 15 mmoles) en piridina seca (5.5 mL) enfriada a 0 °C, se añade gota a gota una disolución de **167** (1.17 g, 5.09 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (10 mL) y se deja evolucionar a t.a. durante 16 h. Seguidamente, se adiciona agua (3 mL), se agita durante unos minutos y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava dos veces con agua y con disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O:ciclohexano, 1:2→2:1), obteniéndose **169** (1.36 g, 4.41 mmoles, 87%) en forma de aceite amarillo.

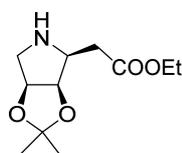
**(E)-2,3-Dideoxy-4,5-O-isopropilidén-6-O-metanosulfonil-L-eritro-hex-2-enoato de etilo (168)**<sup>172</sup>



<sup>172</sup> Robina, I.; Gearing, R. P.; Buchanan, J. G.; Wightman, R. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2622.

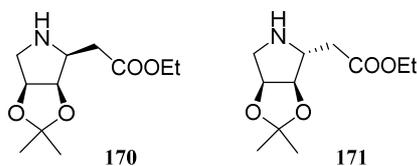
El compuesto **168** se ha preparado siguiendo el mismo procedimiento descrito para **169**, a partir de **166** (1.1 g, 4.8 mmoles), obteniéndose **168** (1.36 g, 4.41 mmoles, 93%) en forma de aceite amarillento.

**(2S,3R,4S)-2-Etoxicarbonilmetil-3,4-O-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (170)**<sup>172</sup>



Una disolución de **169** (1.36 g, 4.42 mmoles) en etanol absoluto (30 mL) se enfría a 0 °C y se burbujea NH<sub>3</sub> hasta saturación. Tras 5 días a t.a., se concentra a sequedad. El residuo obtenido se disuelve en NH<sub>4</sub>OH 25% (40 mL) y se extrae cinco veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y varias veces con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O:acetona, 1:0→10:1), obteniéndose **170** (0.72 g, 3.1 mmoles, 72%) en forma de aceite amarillo.

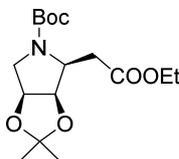
**(2S,3R,4S)- y (2R,3R,4S)-2-Etoxicarbonilmetil-3,4-O-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (170 y 171)**<sup>172</sup>



Una disolución de **168** (1.36 g, 4.42 mmoles) en etanol absoluto (30 mL) se enfría a 0 °C y se burbujea NH<sub>3</sub> hasta saturación. Tras 5 días a t.a., se concentra a sequedad. El residuo obtenido se disuelve en NH<sub>4</sub>OH 25% (40 mL) y se extrae cinco veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y varias veces con

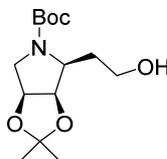
agua hasta pH neutro. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice ( $\text{Et}_2\text{O}$ :acetona, 1:0→10:1), obteniéndose **170** (0.78 g, 3.4 mmoles, 77%) y **171** (68 mg, 0.30 mmoles, 7%) ambos en forma de aceite amarillo.

**(2*S*,3*R*,4*S*)-*N*-*tert*-Butiloxicarbonil-2-etoxicarbonilmetil-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (**172**)<sup>173</sup>**



A una disolución de **170** (903 mg, 3.94 mmoles) en piridina seca (20 mL), se adiciona  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2.32 g, 10.6 mmoles) y se deja evolucionar a t.a. durante 26 h bajo atmósfera inerte. Pasado este tiempo, se concentra a sequedad y el residuo obtenido se disuelve en AcOEt y se lava con agua y con disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:ciclohexano, 1:4), obteniéndose **172** (1.21g, 3.67 mmoles, 93%) en forma de aceite amarillo.

**(2*S*,3*R*,4*S*)-*N*-*tert*-Butiloxicarbonil-2-hidroxietyl-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (**161**)**



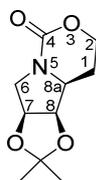
A una disolución de **172** (1.74 g, 5.27 mmoles) en THF seco (22 mL) enfriada a 0 °C, se le adiciona  $\text{LiBH}_4$  (9.3 mL, 2 M en THF, 18.5 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se

<sup>173</sup> Cardona, F.; Robina, I.; Vogel, P. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 555.

deja evolucionar a t.a. durante 4 días bajo atmósfera inerte. A continuación, se enfría a 0 °C y se adiciona lentamente 30 mL de disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrae tres veces con AcOEt y las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O:ciclohexano, 1:2→2:1), obteniéndose **161** (1.28 g, 4.44 mmoles, 84%) en forma de sólido blanco.

$[\alpha]_D^{20}$	+ 33.9 ( <i>c</i> 0.80, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 3431 (OH), 2981, 2935, 1662 (C=O), 1403, 1242, 1160, 859 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 363 K, $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 4.73-4.66 (m, 2H, H-3, H-4), 3.98 (t, 1H, $J_{\text{OH},2'}$ = 5.4, OH), 3.88-3.81 (m, 1H, H-2), 3.72-3.62 (m, 1H, H-5a), 3.55-3.45 (m, 2H, H-2'), 3.18-3.13 (m, 1H, H-5b), 2.03-1.92 (m, 1H, H-1'a), 1.87-1.78 (m, 1H, H-1'b), 1.44 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.42 (s, 9H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.30 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 363 K, $\delta$ ppm) $\delta$ 153.4 (C=O), 111.2 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 79.3 (C-3 o C-4), 78.4 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 76.6 (C-3 o C-4), 58.1 (C-2'), 56.4 (C-2), 50.1 (C-5), 32.1 (C-1'), 27.7 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 26.0 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 24.7 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
ESI-HRMS	<i>m/z</i> obsd. 310.1621, calc. para C <sub>14</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> Na [M+Na] <sup>+</sup> : 310.1625.

**(7*S*,8*R*,8a*S*)-7,8-*O*-Isopropilidén-pentahidropirrol[1,2-*c*]-oxazol-4-ona-7,8-diol (173)**

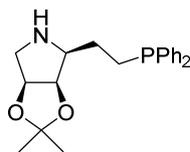


A una disolución de **161** (816 mg, 2.84 mmoles) en piridina seca (15 mL) enfriada a 0 °C, se adiciona TsCl (1.4 g, 7.1 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. bajo atmósfera inerte durante 4 h. A continuación, la reacción se calienta a 50 °C durante 4.5 h. Pasado este tiempo, se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante

columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt), obteniéndose **173** (441 mg, 2.07 mmoles, 73%) en forma de sólido blanco.

$[\alpha]_D^{20}$	-48.0 ( <i>c</i> 0.72, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 2982, 2937, 1664 (C=O), 1399, 1160, 1091, 858 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 4.74-4.70 (m, 1H, H-7), 4.62 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.0, <i>J</i> = 4.5, H-8), 4.35 (ddd, 1H, <i>J</i> <sub>2a,2b</sub> = 10.8, <i>J</i> = 4.2, <i>J</i> = 2.7, H-2a), 4.22-4.15 (m, 1H, H-2b), 4.14 (d, 1H, <i>J</i> <sub>6a,6b</sub> = 13.2, H-6a), 3.57-3.51 (m, 1H, H-8a), 3.21 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>6b,7</sub> = 4.8, H-6b), 2.31-2.17 (m, 1H, H-1a), 2.03-1.94 (m, 1H, H-1b), 1.42 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.30 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ 153.1 (C=O), 112.4 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 80.8 (C-8), 78.6 (C-7), 65.8 (C-2), 58.8 (C-8a), 52.2 (C-6), 26.5 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 24.8 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 22.0 (C-1).
ESI-HRMS	<i>m/z</i> obsd. 236.0894, calc. para C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> Na [M+Na] <sup>+</sup> : 236.0893.

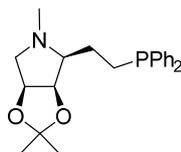
**(2*S*,3*R*,4*S*)-2-Difenilfosfinoetil-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (146)**



A una disolución de **173** (192 mg, 0.90 mmol) en THF seco (9.5 mL) enfriada a 0 °C, se adiciona KPh<sub>2</sub> (2.2 mL, 0.5 M en THF, 1.1 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo atmósfera de Ar durante 1.5 h. Pasado este tiempo, se deja alcanzar t.a. y se adiciona resina IRA-120H<sup>+</sup>, dejando agitar unos minutos. A continuación, se filtra sobre celita y se lava varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:acetona, 5:1, 1% Et<sub>3</sub>N), obteniéndose **146** (221 mg, 0.623 mmol, 69%) en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{23}$	+ 66.2 ( <i>c</i> 1.0, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 3320 (NH), 2982, 2924, 1662, 1276, 1042, 695 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 7.49-7.45 (m, 2H, H-arom.), 7.43-7.39 (m, 2H, H-arom.), 7.34-7.29 (m, 6H, H-arom.), 4.65 (dd, 1H, $J_{4,3} = 5.5$ , $J_{4,5b} = 4.0$ , H-4), 4.51 (dd, 1H, $J_{3,2} = 4.0$ , H-3), 3.04 (d, 1H, $J_{5a,5b} = 13.5$ , H-5a), 2.72-2.69 (m, 1H, H-2), 2.57 (dd, 1H, H-5b), 2.29-2.23 (m, 1H, H-2'a), 2.19-2.13 (m, 1H, H-2'b), 1.79-1.72 (m, 3H, H-1', OH), 1.40 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.30 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(125 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 139.1 (d, $J_{C,P} = 12.6$ , C <sub>arom</sub> -P), 138.3 (d, $J_{C,P} = 12.6$ , C <sub>arom</sub> -P), 133.1 (d, $J_{C,P} = 18.5$ , C-arom.), 132.7 (d, $J_{C,P} = 18.1$ , C-arom.), 128.7 (C-arom.), 128.6-128.5 (m, C-arom.), 110.5 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 82.3 (C-4), 81.6 (C-3), 65.1 (d, $J_{C,P} = 13.4$ , C-2), 53.1 (C-5), 25.9 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 25.6 (d, $J_{C,P} = 11.4$ , C-2'), 25.2 (d, $J_{C,P} = 16.8$ , C-1'), 24.1 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>31</sup> P-RMN	(121.5 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ -15.8 (s).
ESI HRMS	<i>m/z</i> obsd. 356.1762, calc. para C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> P [M+H] <sup>+</sup> : 356.1774.

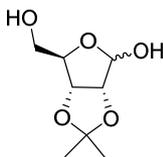
**(2S,3R,4S)-N-Metil-2-difenilfosfinoetil-3,4-O-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (147)**



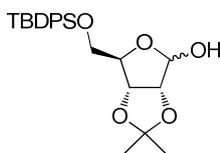
A una disolución de **146** (80 mg, 0.23 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (1.0 mL) enfriada a 0 °C, se adiciona Et<sub>3</sub>N (34  $\mu$ L, 0.25 mmol) seguido de ClCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (20  $\mu$ L, 0.25 mmol). La mezcla de reacción se deja evolucionar a 0 °C bajo atmósfera de Ar durante 2 h. A continuación, se adiciona HCl 0.1 M (5 mL) y la fase acuosa se extrae tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. A continuación, el crudo obtenido disuelto en THF seco (1.5 mL) se adiciona a una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (25 mg, 0.66 mmol) en THF seco (0.5 mL) enfriada a 0 °C. La mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo atmósfera de

Ar durante 2 h. Pasado este tiempo, se enfría a 0 °C, se diluye con Et<sub>2</sub>O, se adiciona una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra sobre celita y se lava varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:ciclohexano, 1:2), obteniéndose **147** (60 mg, 0.16 mmol, 74%, 2 etapas) en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{21}$	+ 154.5 (c 0.56, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 2935, 2774, 1432, 1150, 1077, 695 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 7.55-7.50 (m, 2H, H-arom.), 7.43-7.38 (m, 2H, H-arom.), 7.34-7.29 (m, 6H, H-arom.), 4.63-4.56 (m, 2H, H-4, H-3), 3.15 (d, 1H, <i>J</i> <sub>5a,5b</sub> = 11.1, H-5a), 2.42-2.37 (m, 1H, H-1a'), 2.15 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 2.04 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>5b,4</sub> = 3.9, H-5b), 2.00-1.90 (m, 2H, H-2, H-1'b), 1.87-1.63 (m, 2H, H-2'a, H-2'b), 1.45 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.32 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 139.7 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 12.7, C <sub>arom</sub> -P), 137.9 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 12.7, C <sub>arom</sub> -P), 133.3 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 18.7, C-arom.), 132.5 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 17.8, C-arom.), 128.8 (C-arom.), 128.5-128.4 (m, C-arom.), 110.8 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 80.6 (C-3 o C-4), 78.0 (C-3 o C-4), 71.2 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 14.3, C-2), 62.2 (C-5), 40.5 (N-CH <sub>3</sub> ), 26.1 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 24.9 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 24.3 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 10.9, C-1'), 24.0 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 16.0, C-2').
<sup>31</sup> P-RMN	(121.5 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ -15.0 (s).
ESI-HRMS	<i>m/z</i> obsd. 370.1932, calc. para C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>2</sub> P [M+H] <sup>+</sup> : 370.1930.

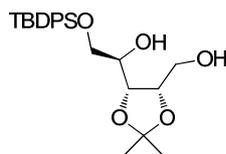
**2,3-*O*-Isopropilidén-D-ribofuranosa (174)**<sup>174</sup>

A una suspensión de D-ribosa (7.0 g, 47 mmoles) en acetona seca (200 mL) se le añade PTSA (catalítico). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 7 h. A continuación, se neutraliza con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:ciclohexano, 1:1), obteniéndose **174** (6.04 g, 31.8 mmoles, 68%) en forma de aceite incoloro.

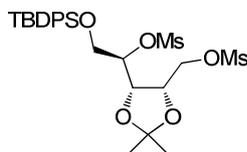
**5-*O*-*tert*-Butildifenilsilil-2,3-*O*-isopropilidén-D-ribofuranosa (175)**<sup>174</sup>

A una disolución del compuesto **174** (6.04 g, 31.8 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (125 mL) enfriada a 0 °C, se le añade TBDPSCl (8.3 mL, 32 mmoles), Et<sub>3</sub>N (4.5 mL, 32 mmoles) y DMAP (350 mg, 2.96 mmoles). La reacción se deja evolucionar durante 2.5 horas a t.a. bajo atmósfera inerte. Una vez transcurrido este tiempo, se lava dos veces con agua y disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:ciclohexano, 1:10), obteniéndose **175** (11.8 g, 27.5 mmoles, 86%) en forma de aceite incoloro.

<sup>174</sup> Dae-Kee, K.; Ganghyeok, K.; Young-Woo, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 8, 803.

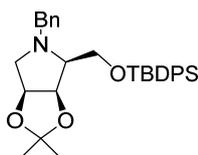
**5-*O*-*tert*-Butildifenilsilil-2,3-*O*-isopropilidén-D-ribitol (176)**<sup>174</sup>

A una suspensión de  $\text{NaBH}_4$  (1.34 g, 34.0 mmoles) en EtOH (50 mL) se le añade una disolución del compuesto **175** (13.1 g, 30.5 mmoles) en EtOH (30 mL). La mezcla de reacción se deja evolucionar durante 1.5 h a t.a. A continuación, se le añade disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  para eliminar el exceso de  $\text{NaBH}_4$  y la fase acuosa se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose **176** (11.4 g) en forma de aceite incoloro que se utiliza directamente sin purificar en la siguiente etapa de reacción.

**1,4-Bis(*O*-metanosulfonil)-5-*O*-*tert*-butildifenilsilil-2,3-*O*-isopropilidén-D-ribitol (177)**<sup>174</sup>

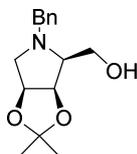
A una disolución del compuesto **176** (11.4 g, 26.2 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (150 mL), se le adiciona  $\text{Et}_3\text{N}$  (13 mL, 93 mmoles) y se enfría a 0 °C. A continuación, se adiciona  $\text{MsCl}$  (6.1 mL, 79 mmoles) lentamente. La mezcla de reacción se deja evolucionar a dicha temperatura durante 3 h bajo atmósfera inerte. Tras este tiempo, se lava con agua, HCl (1M), disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose **177** (14.7 g) en forma de aceite anaranjado que se utiliza directamente sin purificar en la siguiente etapa de reacción.

**(2*S*,3*R*,4*S*)-*N*-Bencil-2-(*terc*-butildifenilsiloximetil)-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (178)<sup>174</sup>**



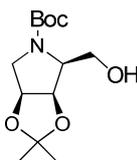
El derivado dimesilado **177** obtenido en la reacción anterior (14.7 g, 24.9 mmoles) se disuelve en BnNH<sub>2</sub> (18 mL, 165 mmoles) y tolueno seco (30 mL). La mezcla de reacción se calienta durante 5 días a 70 °C bajo atmósfera inerte. A continuación, se evapora el tolueno y se coevapora la BnNH<sub>2</sub> con *p*-xileno. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O:ciclohexano, 1:9), obteniéndose **178** (10.2 g, 20.3 mmoles, 60%, 3 etapas) en forma de aceite amarillento.

**(2*S*,3*R*,4*S*)-*N*-Bencil-2-hidroximetil-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (179)<sup>174</sup>**



A una disolución del compuesto **178** (2.0 g, 4.0 mmoles) en THF (25 mL), se adiciona TBAF (4.0 mL, 1M en THF, 4.0 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar durante 3 h a t.a. A continuación, se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O:ciclohexano, 2:1→1:0), obteniéndose **179** (864 mg, 3.31 mmoles, 83%) en forma de aceite incoloro.

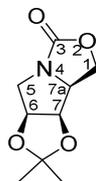
**(2*S*,3*R*,4*S*)-*N*-*terc*-Butoxicarbonil-2-hidroximetil-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (162)**



A una disolución del compuesto **179** (2.44 g, 9.28 mmoles) en MeOH (70 mL), se adiciona  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2.02 g, 18.6 mmoles) y Pd/C 10% (0.63 g). La mezcla de reacción se hidrogena a presión atmosférica durante 3 h. A continuación, se filtra sobre celita y se lava varias veces con MeOH. El filtrado se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:ciclohexano, 1:2), obteniéndose **162** (2.18 g, 7.99 mmoles, 86%) en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{24}$	+41.8 ( <i>c</i> 1.00, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).
IR	$\nu_{\text{max}}$ 3419 (OH), 2979, 2935, 1675 (C=O), 1366, 1161, 856 $\text{cm}^{-1}$ .
$^1\text{H-RMN}$	(500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ , 363 K, $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 4.80-4.76 (m, 1H, H-3), 4.70 (td, 1H, $J_{4,5a} = J_{4,3} = 6.5$ , $J_{4,5b} = 3.5$ , H-4), 4.06-4.04 (m, 1H, OH), 3.79-3.74 (m, 2H, H-2, H-1'a), 3.69-3.64 (m, 1H, H-1'b), 3.60 (dd, 1H, $J_{5a,5b} = 12.0$ , H-5a), 3.23 (dd, 1H, H-5b), 1.43 (s, 3H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.42 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.30 (s, 3H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).
$^{13}\text{C-RMN}$	(125.7 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ , 363 K, $\delta$ ppm) $\delta$ 154.1 (C=O), 110.9 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 79.3 (C-3), 78.8 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 76.5 (C-4), 61.1 (C-2), 59.3 (C-1'), 51.2 (C-5), 27.6 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.0 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.6 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).
ESI-HRMS	<i>m/z</i> obsd. 296.1465, calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 296.1468.

**(6*S*,7*R*,7*aS*)-6,7-*O*-Isopropilidén-tetrahidropirroló [1,2-*c*]-oxazol-3-ona-6,7-diol (180)**



A una disolución del compuesto **162** (1.06 g, 3.89 mmoles) en piridina seca (15mL) enfriada a 0 °C, se adiciona TsCl (1.89 g, 9.74 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar durante 14 h bajo atmósfera inerte a t.a. A continuación, se concentra a sequedad. El crudo

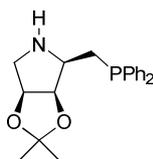
resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:Ciclohexano, 1:1→2:1), obteniéndose **180** (713 mg, 3.58 mmoles, 92%) en forma de sólido blanco.

$$[\alpha]_D^{22} \quad +25.6 \text{ (} c \text{ 0.82, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 222.0735, calc. para  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 222.0737.

Los datos de RMN e IR coinciden con los de su enantiómero.<sup>175</sup>

**(2*S*,3*R*,4*S*)-2-Difenilfosfinometil-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (**148**)**



A una disolución de **180** (147 mg, 0.74 mmol) en THF seco (5.7 mL) enfriada a 0 °C, se adiciona  $\text{KPPH}_2$  (1.8 mL, 0.89 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo atmósfera inerte durante 2 h. Pasado este tiempo, se deja alcanzar t.a. y se adiciona resina IRA-120H<sup>+</sup>, dejando agitar unos minutos. A continuación, se filtra sobre celita y se lava varias veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El filtrado se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice ( $\text{Et}_2\text{O}$ :Acetona, 10:1, 1%  $\text{Et}_3\text{N}$ ), obteniéndose **148** (226 mg, 0.66 mmol, 89%) en forma de aceite incoloro.

$$[\alpha]_D^{22} \quad +63.2 \text{ (} c \text{ 0.57, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

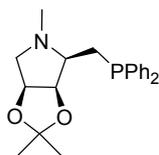
IR  $\nu_{\text{max}}$  3296 (NH), 2970, 2927, 1431, 1075, 977, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  7.53-7.42 (m, 4H, H-arom.), 7.35-7.29 (m, 6H, H-arom.), 4.64-4.61 (m, 1H, H-4), 4.57 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 5.7$ ,  $J_{3,2} = 3.9$ , H-3), 3.02 (d, 1H,  $J_{5a,5b} = 13.5$ , H-5a), 2.62-2.50 (m, 2H, H-2, H-5b), 2.43

<sup>175</sup> Murray, A.J; Parsons, P. J; Hitchcock, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6485.

	(dd, 1H, $J_{1a,1b} = 13.2$ , $J_{1a,2} = 6.3$ , H-1'a), 2.37 (dd, 1H, $J_{1b,2} = 8.1$ , H-1'b), 1.95 (s.a, 1H, NH), 1.46 (s, 3H, $-C(CH_3)_2$ ), 1.31 (s, 3H, $-C(CH_3)_2$ ).
$^{13}\text{C}$ -RMN	(75.4 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 138.9 (d, $J_{\text{C,P}} = 13.0$ , $\text{C}_{\text{arom-P}}$ ), 138.6 (d, $J_{\text{C,P}} = 13.0$ , $\text{C}_{\text{arom-P}}$ ), 133.1 (d, $J_{\text{C,P}} = 19.3$ , C-arom.), 132.8 (d, $J_{\text{C,P}} = 19.1$ , C-arom.), 128.9 (C-arom.), 128.6 (d, $J_{\text{C,P}} = 6.7$ , C-arom.), 128.5 (d, $J_{\text{C,P}} = 8.4$ , C-arom.), 128.4 (C-arom.), 110.6 ( $-C(CH_3)_2$ ), 82.2 (C-4), 81.8 (d, $J_{\text{C,P}} = 4.5$ , C-3), 61.5 (d, $J_{\text{C,P}} = 16.3$ , C-2), 53.2 (C-5), 27.3 (d, $J_{\text{C,P}} = 13.2$ , C-1'), 26.0 ( $-C(CH_3)_2$ ), 24.1 ( $-C(CH_3)_2$ ).
$^{31}\text{P}$ -RMN	(121.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm) $\delta$ -20.9 (s).
ESI-HRMS	$m/z$ obsd. 342.1609, calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 342.1617.

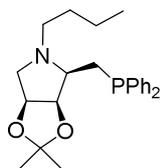
**(2S,3R,4S)-N-Metil-2-difenilfosfinometil-3,4-O-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (149)**



A una disolución de **148** (94 mg, 0.28 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (1.3 mL) enfriada a 0 °C, se adiciona  $\text{Et}_3\text{N}$  (43  $\mu\text{L}$ , 0.30 mmoles) seguido de  $\text{ClCO}_2\text{CH}_3$  (24  $\mu\text{L}$ , 0.30 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar a 0 °C bajo atmósfera de Ar durante 3 h. A continuación, se adiciona HCl 0.1 M (6 mL) y la fase acuosa se extrae tres veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran a sequedad. A continuación, el crudo obtenido disuelto en THF seco (1.9 mL) se adiciona a una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (32 mg, 0.83 mmol) en THF seco (0.7 mL) enfriada a 0 °C. La mezcla de reacción se deja evolucionar a reflujo bajo atmósfera de Ar durante 2 h. Pasado este tiempo, se enfría a 0 °C, se diluye con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se adiciona una disolución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra sobre celita y se lava varias veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El filtrado se concentra a sequedad y el crudo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice ( $\text{AcOEt}$ :Ciclohexano, 1:2), obteniéndose **149** (81 mg, 0.23 mmoles, 82%) en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{24}$	+167.5 (c 0.58, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 2935, 2777, 1432, 1076, 695 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(500 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 7.57-7.54 (m, 2H, H-arom.), 7.52-7.49 (m, 2H, H-arom.), 7.13-7.01 (m, 6H, H-arom.), 4.51 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>3,4</sub> = 6.0, <i>J</i> <sub>3,2</sub> = 4.5, H-3), 4.18 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>4,5b</sub> = 5.0, H-4), 3.03 (d, 1H, <i>J</i> <sub>5a,5b</sub> = 10.5, H-5a), 2.77-2.72 (m, 1H, H-1a'), 2.44 (dt, 1H, <i>J</i> <sub>1b',1a'</sub> = 13.5, <i>J</i> <sub>1'b,2</sub> = <i>J</i> <sub>1'b,P</sub> = 2.5, H-1b'), 1.76-1.71 (m, 1H, H-2), 1.54 (dd, 1H, H-5b), 2.02 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 1.59 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.27 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(125.7 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 140.4 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 13.4, C <sub>arom</sub> -P), 139.7 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 15.0, C <sub>arom</sub> -P), 133.6 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 19.8, C-arom.), 132.9 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 18.1, C-arom.), 129.0 (C-arom.), 128.8 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 6.8, C-arom.), 128.6 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 6.2, C-arom.), 128.4 (C-arom.), 111.2 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 81.5 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 3.6, C-3), 78.3 (C-4), 68.1 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 20.6, C-2), 62.7 (C-5), 39.6 (N-CH <sub>3</sub> ), 26.7 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 13.9, C-1'), 26.6 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 25.7(-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>31</sup> P-RMN	(202 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ -21.1 (s).
ESI-HRMS	<i>m/z</i> obsd. 356.1768, calc. para C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> P [M+H] <sup>+</sup> : 356.1774.

**(2*S*,3*R*,4*S*)-*N*-Butil-2-difenilfosfinometil-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (150)**

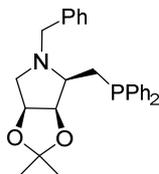


Una disolución de butanal (35  $\mu$ L, 0.38 mmol) en trifluoroetanol (0.8 mL) es calentada a 35 °C durante 5 min. Pasado este tiempo, el compuesto **148** (64 mg, 0.19 mmol) se disuelve en la disolución anterior y la mezcla de reacción se calienta a 35 °C durante 1 h. A continuación, se adiciona NaBH<sub>4</sub> (15 mg, 0.38 mmol), se deja agitar durante 1 h, se filtra sobre celita y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna

cromatográfica de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O:ciclohexano, 1:5), obteniéndose **150** (49 mg, 0.12 mmol, 66%) en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22}$	+152.2 ( <i>c</i> 0.65, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 2952, 2930, 1028, 694 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 7.55-7.49 (m, 2H, H-arom.), 7.47-7.40 (m, 2H, H-arom.), 7.37-7.28 (m, 6H, H-arom.), 4.62 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>3,4</sub> = 6.3, <i>J</i> <sub>3,2</sub> = 4.5, H-3), 4.56 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>4,5b</sub> = 4.5, H-4), 3.19 (d, 1H, <i>J</i> <sub>5a,5b</sub> = 11.1, H-5a), 2.86-2.77 (m, 1H, N-CH <sub>2</sub> ), 2.51-2.43 (m, 1H, H-1'a), 2.38 (dt, 1H, <i>J</i> <sub>1'b,1'a</sub> = 13.3, <i>J</i> <sub>1'b,2</sub> = <i>J</i> <sub>1'b,P</sub> = 3.3, H-1'b), 1.98-1.86 (m, 2H, H-5b, H-2), 1.81-1.73 (m, 1H, N-CH <sub>2</sub> ), 1.52 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.44-1.24 (m, 7H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 0.89 (t, 3H, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 7.0, -CH <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 139.6 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 12.2, C <sub>arom</sub> -P), 138.7 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 13.6, C <sub>arom</sub> -P), 133.4 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 19.8, C-arom.), 132.4 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 17.7, C-arom.), 129.0 (C-arom.), 128.6 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 7.1, C-arom.), 128.3 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 8.3, C-arom.), 128.3 (C-arom.), 111.1 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 80.8 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 3.8, C-3), 78.0 (C-4), 66.0 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 19.8, C-2), 59.4 (C-5), 52.8 (-NCH <sub>2</sub> ), 29.9 (-NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 26.4 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 26.0 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 12.4, C-1'), 25.6 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 20.8 (-NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 14.1 (-CH <sub>3</sub> ).
<sup>31</sup> P-RMN	(121.5 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ -21.4 (s).
ESI-HRMS	<i>m/z</i> obsd. 398.2243, calc. para C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>2</sub> P [M+H] <sup>+</sup> : 398.2243.

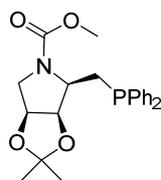
**(2*S*,3*R*,4*S*)-*N*-Bencil-2-difenilfosfinometil-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (**151**)**



A una disolución de **148** (66 mg, 0.19 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL) se le adiciona benzaldehído (40  $\mu$ L, 0.39 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (87 mg, 0.41 mmol). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 3 h bajo atmósfera inerte. Pasado este tiempo, se adiciona una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) y se extrae varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica del gel de sílice (Et<sub>2</sub>O:ciclohexano, 1:5), obteniéndose **151** (48 mg, 0.11 mmol, 57%) en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22}$	+115.2 ( <i>c</i> 1.0, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 2985, 1433, 1028, 695 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 7.45-7.32 (m, 4H, H-arom.), 7.29-7.19 (m, 6H, H-arom.), 7.18-7.10 (m, 5H, H-arom.), 4.59 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>3,4</sub> = 6.3, <i>J</i> <sub>3,2</sub> = 4.8, H-3), 4.43 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>4,5b</sub> = 4.5, H-4), 3.96 (d, 1H, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 13.8, -CH <sub>2</sub> Ph), 2.96-2.88 (m, 2H, H-5a, -CH <sub>2</sub> Ph), 2.48-2.32 (m, 2H, H-1'a, H-1'b), 2.04-1.96 (m, 1H, H-2), 1.82 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>5b,5a</sub> = 11.1, H-5b), 1.47 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.23 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 139.3 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 12.0, C <sub>arom</sub> -P), 138.8 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 13.8, C <sub>arom</sub> -P), 133.6 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 20.1, C-arom.), 132.4 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 17.8, C-arom.), 129.2 (C-arom.), 128.7-128.3 (m, C-arom.), 126.9 (C-arom.), 111.3 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 80.9(d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 3.7, C-3), 77.9 (C-4), 65.2 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 22.4, C-2), 59.3 (C-5), 56.6 (-CH <sub>2</sub> Ph), 26.6 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 26.4 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 12.4, C-1'), 25.8 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>31</sup> P-RMN	(121.5 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ -21.7 (s).
ESI-HRMS	<i>m/z</i> obsd. 432.2092, calc. para C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub> P [M+H] <sup>+</sup> : 432.2087.

**(2*S*,3*R*,4*S*)-*N*-Metoxicarbonil-2-difenilfosfinometil-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (**152**)**



A una disolución de **148** (330 mg, 0.970 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5.0 mL) enfriada a 0 °C, se adiciona Et<sub>3</sub>N (0.15 mL, 1.1 mmoles) seguido de ClCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (84 μL, 1.1 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar a 0 °C bajo atmósfera inerte durante 2.5 h. A continuación, se adiciona HCl (0.1 M) y la fase acuosa se extrae tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:ciclohexano, 1:4), obteniéndose **152** (273 mg, 0.680 mmol, 70%) en forma de aceite incoloro.

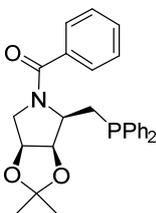
$[\alpha]_D^{25}$	+77.6 ( <i>c</i> 0.71, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 2988, 2940, 1699 (C=O), 1446, 1081, 695 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 7.63-7.58 (m, 2H, H-arom), 7.46-7.28 (m, 8H, H-arom.), 4.79 (ap.t, 1H, $J_{3,4}=J_{3,2}=6.0$ , H-3), 4.72-4.67 (m, 1H, H-4), 4.00-3.91 (m, 1H, H-2), 3.80-3.74 (m, 1H, H-5a), 3.61 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.40 (dd, 1H, $J_{5b,5a}=12.3$ , $J_{5b,4}=4.5$ , H-5b), 2.99-2.91 (m, 1H, H-1a'), 2.45-2.37 (m, 1H, H-1b'), 1.49 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.35 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 155.7 (C=O), 139.5 (d, $J_{C,P}=12.6$ , C <sub>arom-P</sub> ), 138.2 (d, $J_{C,P}=13.3$ , C <sub>arom-P</sub> ), 133.3 (d, $J_{C,P}=19.7$ , C-arom.), 132.7 (d, $J_{C,P}=18.6$ , C-arom.), 128.9 (C-arom.), 128.6 (d, $J_{C,P}=6.8$ , C-arom.), 128.5 (C-arom.), 128.4 (d, $J_{C,P}=6.9$ , C-arom.), 113.0 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 80.1 (d, $J_{C,P}=2.3$ , C-3), 77.8 (C-4), 58.3 (d, $J_{C,P}=23.4$ , C-2), 52.4 (-OCH <sub>3</sub> ), 51.1 (C-5), 28.6 (d, $J_{C,P}=11.4$ , C-1'), 26.9 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 25.4(-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).

$^{31}\text{P}$ -RMN (121.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ppm)  $\delta$  -20.7 (s).

ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 400.1662, calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 400.1672.

**(2*S*,3*R*,4*S*)-*N*-Benzoil-2-difenilfosfinometil-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol**

**(153)**



A una disolución de **148** (88 mg, 0.26 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (2 mL) enfriada a 0 °C, se adiciona  $\text{Et}_3\text{N}$  (72  $\mu\text{L}$ , 0.52 mmol) seguido de cloruro de benzoilo (40  $\mu\text{L}$ , 0.34 mmol). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 2.5 h bajo atmósfera inerte. Pasado este tiempo, se adiciona una disolución acuosa saturada  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se separan las fases y la fase acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice ( $\text{AcOEt}$ :ciclohexano, 1:4→1:2), obteniéndose **153** (113 mg, 0.250 mmol, 98%) en forma de aceite incoloro.

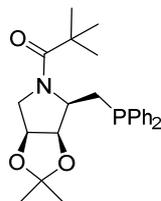
$[\alpha]_D^{26}$  +75.1 ( $c$  0.77,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR  $\nu_{\text{max}}$  2993, 2927, 1631 (C=O), 1078, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  7.67-7.63 (m, 2H, H-arom), 7.52-7.26 (m, 13H, H-arom.), 4.83 (ap.t, 1H,  $J_{3,4}=J_{3,2}=6.0$ , H-3), 4.62 (c, 1H,  $J_{4,5b}=J_{4,5a}=6.3$ , H-4), 4.57-4.48 (m, 1H, H-2), 3.70 (dd, 1H,  $J_{5a,5b}=11.7$ , H-5a), 3.57 (dd, 1H, H-5b), 3.03-2.91 (m, 1H, H-1a'), 2.51 (dd, 1H,  $J_{1b',1a'}=13.2$ ,  $J_{1b',2}=10.2$ , H-1b'), 1.55 (s, 3H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.35 (s, 3H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

- $^{13}\text{C}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  170.1 (C=O), 139.5 (d,  $J_{\text{C,P}} = 12.4$ ,  $\text{C}_{\text{arom-P}}$ ), 137.8 (d,  $J_{\text{C,P}} = 11.6$ ,  $\text{C}_{\text{arom-P}}$ ), 136.2 (C-arom.), 133.2 (d,  $J_{\text{C,P}} = 19.5$ , C-arom.), 132.8 (d,  $J_{\text{C,P}} = 18.9$ , C-arom.), 130.6 (C-arom.), 128.9-128.4 (m, C-arom.), 128.4 (C-arom.), 127.8 (C-arom.), 113.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 79.6 (d,  $J_{\text{C,P}} = 2.8$ , C-3), 78.0 (C-4), 57.7 (d,  $J_{\text{C,P}} = 22.0$ , C-2), 54.1 (C-5), 28.1 (d,  $J_{\text{C,P}} = 14.3$ , C-1'), 27.4 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.6 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).
- $^{31}\text{P}$ -RMN (121.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)  $\delta$  -20.8 (s).
- ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 446.1867, calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 446.1880.

**(2*S*,3*R*,4*S*)-*N*-Pivaloil-2-difenilfosfinometil-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol**  
**(154)**



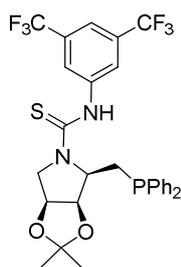
A una disolución de **148** (104 mg, 0.300 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (2.5mL) enfriada a  $0^\circ\text{C}$ , se adiciona  $\text{Et}_3\text{N}$  (85  $\mu\text{L}$ , 0.61 mmol) seguido de cloruro de pivaloilo (50  $\mu\text{L}$ , 0.39 mmol). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 2 h bajo atmósfera inerte. Pasado este tiempo, se adiciona una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La fase acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice ( $\text{AcOEt}$ :ciclohexano, 1:5), obteniéndose **154** (121 mg, 0.290 mmol, 94%) en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$  +50.1 ( $c$  0.79,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR  $\nu_{\text{max}}$  2988, 2929, 1625 (C=O), 1079, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm, <i>J</i> Hz) δ 7.69-7.63 (m, 2H, H-arom), 7.46-7.27 (m, 8H, H-arom.), 4.72 (ap.t, 1H, <i>J</i> <sub>3,4</sub> = <i>J</i> <sub>3,2</sub> =6.0, H-3), 4.63 (c, 1H, <i>J</i> <sub>4,5b</sub> = <i>J</i> <sub>4,5a</sub> =6.6, H-4), 4.48-4.39 (m, 1H, H-2), 4.05 (ddd, 1H, <i>J</i> <sub>5a,5b</sub> = 11.1, <i>J</i> = 0.9, H-5a), 3.45 (dd, 1H, H-5b), 2.89 (dt, 1H, <i>J</i> <sub>1a',1b'</sub> = 13.5, <i>J</i> <sub>1a',2</sub> = <i>J</i> <sub>1a',P</sub> = 4.5, H-1a'), 2.37 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>1b',2</sub> = 10.2, H-1b'), 1.49 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.34 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.18 (s, 9H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm, <i>J</i> Hz) δ 177.0 (C=O), 140.0 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 12.4, C <sub>arom</sub> -P), 138.3 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 13.9, C <sub>arom</sub> -P), 133.1 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 19.1, C-arom.), 132.9 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 19.0, C-arom.), 128.7 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 6.6, C-arom.), 128.6 (C-arom.), 128.4 (C-arom.), 128.3 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 6.9, C-arom.), 113.2 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 78.5 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 2.3, C-3), 78.3 (C-4), 58.7 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 21.9, C-2), 52.3 (C-5), 39.2 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 27.8 (C-1', -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 27.4 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 25.7 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>31</sup> P-RMN	(121.5 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm) δ -19.3 (s).
ESI-HRMS	<i>m/z</i> obsd. 426.2181, calc. para C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>3</sub> P [M+H] <sup>+</sup> : 426.2193.

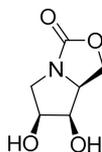
**(2*S*,3*R*,4*S*)-*N*-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-difenilfosfinometil-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-1-carbotioamida-3,4-diol (**155**)**



A una disolución de **148** (195 mg, 0.570 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (6 mL) se adiciona 3,5-bis(trifluorometil)fenilisotiocianato (0.26 mL, 1.5 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar 3.5 h a t.a. Pasado este tiempo, se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:ciclohexano, 1:5), obteniéndose **155** (230 mg, 0.370 mmol, 66%) en forma de espuma blanca.

$[\alpha]_D^{25}$	+42.4 ( <i>c</i> 0.58, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 3238 (NH), 2993, 2927, 1371, 1275 (C=S), 1126 (C-F), 695 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 7.64-7.63 (m, 3H, H-arom), 7.51-7.46 (m, 4H, H-arom.), 7.36-7.35 (m, 3H, H-arom.), 7.29-7.27 (m, 3H, H-arom.), 6.93 (d.a., 1H, <i>J</i> = 2.5, NH), 4.94 (t.a., 1H, <i>J</i> <sub>3,4</sub> = <i>J</i> <sub>3,2</sub> = 6.5, H-3), 4.86-4.82 (m, 1H, H-4), 4.55 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>5a,5b</sub> = 13.0, <i>J</i> <sub>5a,4</sub> = 7.5, H-5a), 4.43-4.38 (m, 1H, H-2), 3.65 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>5b,4</sub> = 4.5, H-5b), 2.79 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>1a',1'b</sub> = 14.0, <i>J</i> <sub>1a',2</sub> = 9.0, H-1a'), 2.60 (ddd, 1H, <i>J</i> = 4.5, <i>J</i> = 2.5, H-1b'), 1.55 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.40 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(125.7 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 179.3 (C=S), 140.5 (C-arom.), 137.8 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 12.8, C <sub>arom</sub> -P), 137.2 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 11.1, C <sub>arom</sub> -P), 133.4 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 19.7, C-arom), 132.6 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 18.4, C-arom.), 131.8 (c, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 33.7, C <sub>arom</sub> -CF <sub>3</sub> ), 129.5 (C-arom.), 129.2-129.1 (m, C-arom.), 128.8 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 6.5, C-arom.), 125.0-124.9 (m, C-arom.), 123.2 (c, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 272.6, CF <sub>3</sub> ), 118.9 (c, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 3.8, C-arom.), 114.0 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 79.9 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 3.0, C-3), 77.1 (C-4), 60.2 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 23.1, C-2), 54.9 (C-5), 28.8 (d, <i>J</i> <sub>C,P</sub> = 13.9, C-1'), 26.6 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 25.3 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>31</sup> P-RMN	(121.5 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ -20.6 (s).
ESI-HRMS	<i>m/z</i> obsd. 613.1497, calc. para C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> PS [M+H] <sup>+</sup> : 613.1508.

**(6*S*,7*R*,7*aS*)-6,7-Dihidroxi-tetrahidropirroló [1,2-*c*]-oxazol-3-ona (181)**



A una disolución del compuesto **180** (170 mg, 0.850 mmol) en THF (8 mL) enfriada a 0 °C, se le adiciona gota a gota una disolución de HCl 4M (8 mL). La mezcla de reacción se deja

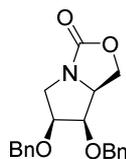
evolucionar a t.a. durante 3 h. Pasado este tiempo, se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 20:1→10:1), obteniéndose **181** (122 mg, 0.770 mmol, 90%) en forma de sólido blanco.

$[\alpha]_D^{25}$  +28.4 (*c* 0.49, MeOH).

ESI-HRMS *m/z* obsd. 182.0420, calc. para C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 182.0424.

Los datos de RMN e IR coinciden con los de su enantiómero.<sup>176</sup>

**(6*S*,7*R*,7*aS*)-6,7-*O*-Bis(benciloxi)-tetrahidropirrolol[1,2-*c*]-oxazol-3-ona (**182**)**



A una disolución de **181** (36 mg, 0.23 mmol) y NaH (35 mg, 1.4 mmoles) en DMF seca (1.8 mL) a 0 °C, se adiciona BnBr (163 μL, 1.37 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. bajo atmósfera inerte durante 5.5 h. Pasado este tiempo, se enfría de nuevo a 0 °C y se añade Et<sub>3</sub>N (2 mL) y MeOH (2 mL). A continuación, la mezcla de reacción se concentra a sequedad, el residuo obtenido se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con H<sub>2</sub>O y disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:ciclohexano, 1:2→1:1), obteniéndose **182** (70 mg, 0.21 mmol, 90%) en forma de sólido blanco.

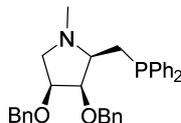
$[\alpha]_D^{25}$  +36.9 (*c* 0.78, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR  $\nu_{\max}$  2922, 2894, 1749 (C=O), 1244, 766, 697 cm<sup>-1</sup>.

<sup>176</sup> Murray, A. J.; Parsons, P. J.; Hitchcock, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6485.

- <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 7.36-7.26 (m, 10H, H-arom.), 4.87 (d, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 12.0, -CH<sub>2</sub>Ph(a)), 4.65 (d, 1H, -CH<sub>2</sub>Ph(b)), 4.57-4.48 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>Ph(a), -CH<sub>2</sub>Ph(b), H-1a), 4.31 (ap.t., 1H, *J*<sub>1b,1a</sub> = *J*<sub>1b,7a</sub> = 8.4, H-1b), 4.14 (td, 1H, *J*<sub>6,5a</sub> = *J*<sub>6,5b</sub> = 5.7, *J*<sub>6,7</sub> = 3.3, H-6), 3.99-3.91 (m, 2H, H-7, H-7a), 3.74 (dd, 1H, *J*<sub>5a,5b</sub> = 11.4, H-5a), 3.27 (dd, 1H, H-5b).
- <sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) δ 162.8 (C=O), 137.9 (C-arom.), 137.5 (C-arom.), 128.7 (C-arom.), 128.6 (C-arom.), 128.1 (C-arom.), 128.0 (C-arom.), 127.9 (C-arom.), 80.2 (C-6), 77.4 (C-7), 73.2 (-CH<sub>2</sub>Ph), 72.2 (-CH<sub>2</sub>Ph), 63.9 (C-1), 59.2 (C-7a), 49.0 (C-5).
- ESI-HRMS *m/z* obsd. 362.1353, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 362.1363.

**(2*S*,3*R*,4*S*)-*N*-Metil-3,4-bis(benciloxi)-2-difenilfosfinometil-pirrolidina-3,4-diol (156)**

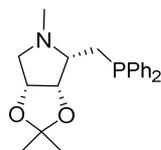


A una disolución de **182** (58 mg, 0.17 mmol) en THF seco (1.5 mL) enfriada a 0 °C, se adiciona KPPH<sub>2</sub> (0.52 mL, 0.26 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo atmósfera inerte durante 2 h. Pasado este tiempo, se deja alcanzar t.a. y se adiciona resina IRA-120H<sup>+</sup>, dejando agitar unos minutos. A continuación, se filtra sobre celita y se lava varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentra a sequedad y el crudo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1% Et<sub>3</sub>N) obteniéndose la correspondiente difenilfosfino pirrolidina (49 mg, 0.10 mmol, 60%). A una disolución del producto obtenido (49 mg, 0.10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (0.5mL) enfriada a 0 °C, se adiciona Et<sub>3</sub>N (16 μL, 0.11 mmol) seguido de ClCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (9.0 μL, 0.11 mmol). La mezcla de reacción se deja evolucionar a 0 °C bajo atmósfera inerte durante 4.5 h. Pasado este tiempo, se adiciona HCl (0.1 M) y la fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. A continuación, el crudo obtenido disuelto en

THF seco (1.0 mL) se adiciona a una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (12 mg, 0.29 mmol) en THF seco (0.5 mL) enfriada a 0 °C. La mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo atmósfera inerte durante 2 h. Pasado este tiempo, se enfría a 0 °C, se diluye con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se adiciona una disolución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra sobre celita y lava varias veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El filtrado se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice ( $\text{AcOEt}$ :ciclohexano, 1:2), obteniéndose **156** (33 mg, 0.070 mmol, 64%, 2 etapas) en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{26}$	+86.5 ( <i>c</i> 0.73, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).
IR	$\nu_{\text{max}}$ 2916, 2851, 1026, 736, 688 $\text{cm}^{-1}$ .
$^1\text{H}$ -RMN	(500 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 7.59-7.56 (m, 2H, H-arom.), 7.46-7.43 (m, 4H, H-arom.), 7.32-7.31 (m, 2H, H-arom.), 7.18-7.00 (m, 12H, H-arom.), 4.86 (d, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 11.5$ , $-\text{CH}_2\text{Ph(a)}$ ), 4.56 (d, 1H, $-\text{CH}_2\text{Ph(a)}$ ), 4.39 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{Ph(b)}$ ), 3.98 (t.a, 1H, $J_{3,4} = J_{3,2} = 5.0$ , H-3), 3.74-3.71 (m, 1H, H-4), 3.26 (dd, 1H, $J_{5a,5b} = 10.0$ , $J_{5a,4} = 4.5$ , H-5a), 2.85-2.81 (m, 1H, H-1'a), 2.63-2.56 (m, 2H, H-2, H-1'b), 2.23 (dd, 1H, $J_{5b,4} = 6.5$ , H-5b), 2.21 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ).
$^{13}\text{C}$ -RMN	(125.7 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 140.8 (d, $J_{\text{C,P}} = 14.0$ , $\text{C}_{\text{arom-P}}$ ), 140.2 (d, $J_{\text{C,P}} = 14.8$ , $\text{C}_{\text{arom-P}}$ ), 139.7 (C-arom.), 139.5 (C-arom.), 133.6 (d, $J_{\text{C,P}} = 19.4$ , C-arom.), 133.1 (d, $J_{\text{C,P}} = 18.0$ , C-arom.), 128.7-127.6 (m, C-arom.), 80.3 (d, $J_{\text{C,P}} = 5.6$ , C-3), 78.8 (C-4), 73.6 ( $-\text{CH}_2\text{Ph(a)}$ ), 71.9 ( $-\text{CH}_2\text{Ph(b)}$ ), 65.5 (d, $J_{\text{C,P}} = 19.3$ , C-2), 58.4 (C-5), 42.0 (N- $\text{CH}_3$ ), 28.9 (d, $J_{\text{C,P}} = 12.9$ , C-1').
$^{31}\text{P}$ -RMN	(121.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm) $\delta$ -20.4 (s).
ESI-HRMS	<i>m/z</i> obsd. 496.2384, calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 496.2400.

(2*R*, 3*S*, 4*R*)-*N*-Metil-2-difenilfosfinometil-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (*ent*-149)



Siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **148** a partir de *ent*-**180**<sup>177</sup> (223 mg, 1.12 mmoles) y tras purificación cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ciclohexano, 5:1→CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:acetona, 5:1 (0.5% Et<sub>3</sub>N)), se obtiene *ent*-**148**. A una disolución del producto *ent*-**148** (391 mg, 1.15 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5.5 mL) enfriada a 0 °C, se adiciona Et<sub>3</sub>N (175 μL, 1.26 mmoles) seguido de ClCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (100 μL, 1.26 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar a 0 °C bajo atmósfera inerte durante 4.5 h. Pasado este tiempo, se adiciona HCl (0.1 M) y la fase acuosa se extrae varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:ciclohexano, 1:4), obteniéndose la correspondiente *N*-metoxicarbonil pirrolidina (326 mg, 0.820 mmol, 74% (2 etapas)). El producto así obtenido (311 mg, 0.790 mmol) se disuelve en THF seco (5.7 mL) y se adiciona a una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (90 mg, 2.4 mmoles) en THF seco (2.1 mL) enfriada a 0 °C. La mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo atmósfera inerte durante 1 h. Pasado este tiempo, se enfría a 0 °C, se diluye con Et<sub>2</sub>O, se adiciona una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra sobre celita y se lava varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:ciclohexano, 1:2→1:1), obteniéndose *ent*-**10** (257 mg, 0.720 mmol, 92%) en forma de aceite incoloro.

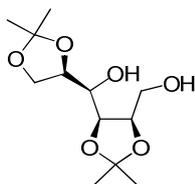
$$[\alpha]_{\text{D}}^{27} \quad -163.3 \text{ (} c \text{ 1.23, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

<sup>177</sup> El compuesto *ent*-**180** ha sido preparado siguiendo un procedimiento análogo al de la síntesis de **180** y forma parte de la tesis doctoral de Macarena Martínez Bailén (Universidad de Sevilla).

ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 356.1759, calc. para  $C_{21}H_{27}NO_2P$   $[M+H]^+$ : 356.1774.

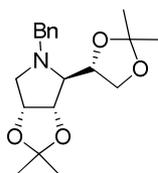
Los datos de RMN e IR coinciden con los de su enantiómero **149** (pág. 265).

### 2,3:5,6-Di-*O*-isopropilidén-D-manitol (**183**)<sup>178</sup>

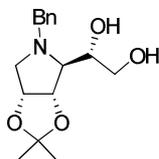


A una suspensión de D-manosa (8.24 g, 45.7 mmoles) en acetona (140 mL) se le añade 2,2-dimetoxipropano (46 mL). A continuación, se adiciona ácido *p*-toluensulfónico (cat.) y la mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 3 h. Pasado este tiempo, se neutraliza con  $Na_2CO_3$ , se filtra y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se disuelve en AcOEt y se lava dos veces con una disolución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . La fase orgánica se seca sobre  $Na_2SO_4$ , se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante (12.42 g) se utiliza directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación previa. A continuación, a una suspensión de  $NaBH_4$  (1.81 g, 45.7 mmoles) en etanol (25 mL) a 0 °C, se añade lentamente el crudo obtenido en la reacción anterior (12.42 g) disuelto en etanol (45 mL). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 1 h. A continuación, se enfría a 0 °C, se adiciona disolución acuosa saturada de  $NH_4Cl$  y se agita durante unos minutos. La mezcla se extrae varias veces con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre  $Na_2SO_4$ , se filtran y se concentran a sequedad. El crudo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:ciclohexano, 1:1→ 2:1), obteniéndose **183** (11.06 g, 42.21 mmol, 92%, 2 etapas) en forma de aceite amarillo pálido.

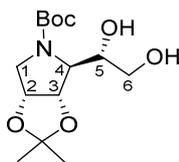
<sup>178</sup> Fleet, G. W. J.; Son, J. C.; Green, D. St. C.; Cenci di Bello, I.; Winchester, B. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2649.

***N*-Bencil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3:5,6-di-*O*-isopropilidén-D-talitol (**184**)<sup>178</sup>**

El compuesto **183** (9.88 g, 37.7 mmoles) se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (150 mL). Se enfría a 0 °C y a continuación, se adiciona Et<sub>3</sub>N (19.9 mL, 140 mmoles) y MsCl (8.80 mL, 113 mmoles) lentamente. La mezcla de reacción se deja evolucionar a 0 °C durante 2 h bajo atmósfera inerte. Pasado este tiempo, se adiciona agua (75 mL) y se agita durante unos minutos. Posteriormente, se lava con HCl (1M), con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose el correspondiente derivado dimesilado. El producto dimesilado obtenido se disuelve en BnNH<sub>2</sub> (33 mL) y la mezcla de reacción se deja evolucionar a 70 °C durante 3 días. Transcurrido este tiempo, se deja alcanzar t.a. y se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con HCl 1M, con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O:ciclohexano, 1:2), obteniéndose **184** (8.61 g, 25.8 mmoles, 69%, 2 etapas) en forma de aceite amarillento.

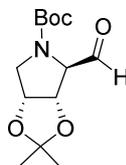
***N*-Bencil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilidén-D-talitol (**185**)<sup>178</sup>**

Una disolución de **184** (8.61 g, 25.8 mmoles) en AcOH (142 mL, disolución 80% v/v) se calienta a 60 °C durante 24 h. Pasado este tiempo, se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt), obteniéndose **185** (6.34 g, 21.6 mmoles, 84%) en forma de aceite amarillento.

***N-tert*-Butoxicarbonil-1,4-didesoxi-1,4-imino-2,3-*O*-isopropilidén-D-talitol (186)**<sup>179</sup>

A una disolución de **185** (789 mg, 2.69 mmoles) en MeOH (20 mL) se adiciona Boc<sub>2</sub>O (1.2 g, 5.4 mmoles) y Pd/C (10%, cat.). La mezcla se hidrogena a presión atmosférica durante 2.5 h. A continuación, se filtra sobre celita y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O:ciclohexano, 5:1), obteniéndose **186** (611 mg, 2.02 mmoles, 75%) en forma de sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> a 363 K, δ ppm, *J* Hz) δ 4.73-4.66 (m, 2H, H-2, H-3), 4.52 (d, 1H, *J*<sub>OH,5</sub> = 4.8, OH-5), 4.11 (t, 1H, *J*<sub>OH,6a</sub> = *J*<sub>OH,6b</sub> = 5.9, OH-6), 4.03 (m, 1H, H-4), 3.73-3.63 (m, 2H, H-5, H-6a), 3.44-3.25 (m, 3H, H-6b, H-1a, H-1b), 1.42 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.26 (s, 3H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

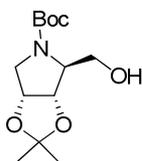
**(2*R*,3*S*,4*R*)-*N-tert*-Butoxicarbonil-2-formil-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (187)**

A una disolución de **186** (7.9 g, 26 mmoles) en THF (100 mL) a 0 °C se adiciona una disolución de NaIO<sub>4</sub> (11.2 g, 52.0 mmoles) en agua (140 mL). La mezcla de reacción se deja

<sup>179</sup> Trabajo Fin de Máster “Síntesis de derivados de 1,4-imino-*C*-triazoles como inhibidores de glicosidasas. Análisis de estrategias para la evaluación biológica *in situ*” (Macarena Martínez Bailén, Universidad de Sevilla, 2014).

evolucionar a t.a. durante 2 h. A continuación, se evapora el THF y la fase acuosa se extrae dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad, obteniéndose **187** (7.1 g, 26 mmoles, cuant.) en forma de aceite amarillento que se utiliza directamente sin purificar en la siguiente etapa de reacción.

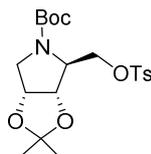
**(2*S*,3*S*,4*R*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-2-hidroximetil-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (**163**)**<sup>180</sup>



A una suspensión de NaBH<sub>4</sub> (1.1 g, 26 mmoles) en EtOH (15 mL) se adiciona una disolución del compuesto **187** (7.1 g, 26 mmoles) en EtOH (65 mL). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 1 h. Pasado este tiempo, se añade una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la disolución resultante se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose **163** (6.65 g, 24.3 mmoles, 94%) en forma de aceite incoloro que se utiliza directamente sin purificar en la siguiente etapa de reacción.

<sup>180</sup> Wang, X. L.; Huang, W. F.; Lei, X. S.; Wei, B. G.; Lin, G. Q. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4919.

**(2*S*,3*S*,4*R*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-3,4-*O*-isopropilidén-2-tosiloximetil-pirrolidina-3,4-diol** (**188**)<sup>181</sup>

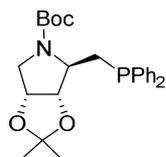


El compuesto **163** (3.22 g, 11.8 mmoles) se disuelve en piridina seca (48 mL) bajo atmósfera de argón. La disolución resultante se enfría a 0 °C y se añade TsCl (11.4 g, 58.9 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante toda la noche. Pasado este tiempo, se adiciona agua (40 mL) en frío, se deja agitar unos minutos y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava sucesivamente con HCl 1M, disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O:ciclohexano, 1:1), obteniéndose **188** (3.98 g, 9.31 mmoles, 79%) en forma de aceite incoloro.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 7.74 (d, 2H, *J*<sub>H,H</sub> = 8.4, H-arom.Ts), 7.34 (ap. d, 2H, H-arom. Ts), 4.75-4.68 (m, 1H, H-4), 4.63-4.61 (m, 1H, H-3), 4.29 (dd, 1H, *J*<sub>1'a,1'b</sub> = 9.9, *J*<sub>1'a,2</sub> = 3.0, H-1'a), 4.16-4.04 (m, 2H, H-1'b, H-2), 3.77-3.63 (m, 1H, H-5a), 3.49-3.33 (m, 1H, H-5b), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub> de Ts), 1.40 (s, 12H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>181</sup> Trabajo Fin de Máster “Síntesis de derivados de 1,4-imino-*C*-triazoles como inhibidores de glicosidasas. Análisis de estrategias para la evaluación biológica *in situ*” (Macarena Martínez Bailén, Universidad de Sevilla, 2014).

**(2*S*,3*S*,4*R*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-2-difenilfosfinometil-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (**157**)**



El compuesto **188** (300 mg, 0.700 mmol) se disuelve en THF seco (9 mL) bajo atmósfera inerte y se enfría a -35 °C. A continuación, se adiciona lentamente  $\text{KPPH}_2$  (1.7 mL, 0.9 mmol, 0.5 M en THF). La mezcla de reacción se deja evolucionar a esa temperatura durante 50 min. Transcurrido ese tiempo, se adiciona resina IRA-120H<sup>+</sup>, dejando agitar unos minutos. A continuación, se filtra sobre celita, se lava varias veces con AcOEt y se concentra a sequedad. El crudo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (Ciclohexano→AcOEt:ciclohexano, 1:5), obteniéndose **157** (176 mg, 0.400 mmoles, 57%) en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$  + 48.4 (*c* 0.56,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR  $\nu_{\text{max}}$  2980, 2927, 1691 (C=O), 1162, 1055, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

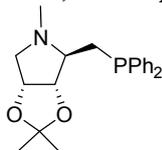
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 343 K,  $\delta$  ppm, *J* Hz)  $\delta$  7.55-7.33 (m, 10H, H-arom.), 4.76-4.71 (m, 2H, H-3, H-4), 4.00-3.94 (m, 1H, H-2), 3.69-3.63 (m, 1H, H-5a), 3.34 (dd, 1H,  $J_{5b,5a} = 12.9$ ,  $J_{5b,4} = 4.5$ , H-5b), 2.28-2.25 (m, 2H, H-1'), 1.29 (s, 12H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.22 (s, 3H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 343 K,  $\delta$  ppm, *J* Hz)  $\delta$  153.2 (C=O), 139.0-137.0 (m, C-arom.), 132.3 (d,  $J_{\text{C,P}} = 19.6$ , C-arom.), 131.9 (d,  $J_{\text{C,P}} = 18.2$ , C-arom.), 128.5 (C-arom.), 128.3 (C-arom.), 128.2 (d,  $J_{\text{C,P}} = 7.0$ , C-arom.), 128.1 (d,  $J_{\text{C,P}} = 6.6$ , C-arom.), 110.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 83.7 (C-3 o C-4), 78.4 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , C-3 o C-4), 60.9 (C-2), 50.2 (C-5), 29.1 (C-1'), 27.1 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.4 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.5 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

<sup>31</sup>P-RMN (121.5 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$  a 343 K,  $\delta$  ppm)  $\delta$  -23.2 (s).

ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 442.2135, calc. para  $C_{25}H_{33}NO_4P$   $[M+H]^+$ : 442.2142.

**(2*S*,3*S*,4*R*)-*N*-Metil-2-difenilfosfinometil-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (**158**)**



A una suspensión de  $LiAlH_4$  (30 mg, 0.79 mmol) en THF seco (1.6 mL) enfriada a 0 °C, se le adiciona una disolución del compuesto **157** (70 mg, 0.16 mmol) en THF seco (1.6 mL). La mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo atmósfera inerte durante 2.5 h. Pasado este tiempo, se enfría a 0 °C, se diluye con  $Et_2O$ , se adiciona una disolución acuosa saturada de  $Na_2SO_4$ , se filtra sobre celita y se lava varias veces con  $CH_2Cl_2$ . El filtrado se concentra a sequedad y el crudo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice ( $AcOEt$ :Ciclohexano, 1:3), obteniéndose **158** (47 mg, 0.13 mmol, 84%) en forma de aceite amarillo pálido.

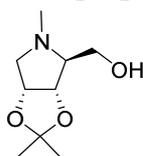
$[\alpha]_D^{27}$	+ 56.8 ( $c$ 1.32, $CH_2Cl_2$ ).
IR	$\nu_{max}$ 2985, 2932, 1206, 1055, 694 $cm^{-1}$ .
$^1H$ -RMN	(300 MHz, $CDCl_3$ , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 7.52-7.43 (m, 4H, H-arom.), 7.34-7.30 (m, 6H, H-arom.), 4.64-4.60 (m, 1H, H-4), 4.49 (dd, 1H, $J = 6.9$ , $J = 4.2$ , H-3), 3.22 (dd, 1H, $J_{5a,5b} = 10.2$ , $J_{5a,4} = 6.3$ , H-5a), 2.58-2.44 (m, 3H, H-1'a, H-2, H-5b), 2.24 (s, 3H, N- $CH_3$ ), 2.07-1.99 (m, 1H, H-1'b), 1.44 (s, 3H, - $C(CH_3)_2$ ), 1.28 (s, 3H, - $C(CH_3)_2$ ).
$^{13}C$ -RMN	(75.4 MHz, $CDCl_3$ , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 139.1-137.7 (m, C-arom.), 133.3 (d, $J_{C,P} = 19.4$ , C-arom.), 132.9 (d, $J_{C,P} = 18.9$ , C-arom.), 129.0 (C-arom.), 128.8 (C-arom.), 128.6 (d, $J_{C,P} = 7.0$ , C-arom.), 128.5 (d, $J_{C,P} = 6.7$ , C-arom.), 113.3 (- $C(CH_3)_2$ ), 85.4 (d, $J_{C,P} = 6.5$ , C-3), 77.9 (C-4), 68.6-68.4 (m, C-2),

61.2 (C-5), 40.0 (N-CH<sub>3</sub>), 29.4 (d,  $J_{C,P} = 14.8$ , C-1'), 27.2 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.1 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>31</sup>P-RMN (121.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) δ -24.3 (s).

ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 356.1756, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>P [M+H]<sup>+</sup>: 356.1774.

**(2S,3S,4R)-N-Metil-2-hidroximetil-3,4-O-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (194)**



A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (420 mg, 10.9 mmol) en THF seco (22 mL) enfriada a 0 °C, se le adiciona una disolución del compuesto **163** (600 mg, 2.19 mmol) en THF seco (22 mL). La mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo atmósfera inerte durante 2.5 h. Pasado este tiempo, se enfría a 0 °C, se diluye con Et<sub>2</sub>O, se adiciona disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra sobre celita y se lava varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentra a sequedad y el crudo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:Ciclohexano, 1:3), obteniéndose **194** (345 mg, 1.84 mmoles, 84%) en forma de aceite amarillento.

$[\alpha]_D^{24}$  - 19.9 (*c* 1.08, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

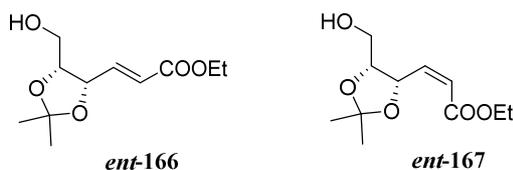
IR  $\nu_{\max}$  3417 (OH), 2937, 2843, 1158, 1071, 863 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 4.63-4.56 (m, 2H, H-3, H-4), 3.72 (dd, 1H,  $J_{1'a,1'b} = 11.4$ ,  $J_{1'a,2} = 3.6$ , H-1'a), 3.63 (dd, 1H,  $J_{1'b,2} = 2.7$ , H-1'b), 3.39-3.33 (m, 1H, H-5a), 2.61 (s.a., 1H, OH), 2.57-2.51 (m, 2H, H-2, H-5b), 2.36 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 1.51 (s, 3H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.11 (s, 3H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 113.1 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 82.2 (C-3 o C-4), 77.8 (C-3 o C-4), 71.6 (C-2), 62.0 (C-5), 59.3 (C-1'), 40.0 (N-CH<sub>3</sub>), 27.3 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.0 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

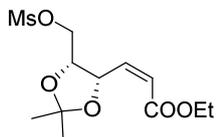
ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 188.1276, calc. para C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 188.1281.

(*E*) y (*Z*)-2,3-Didesoxi-4,5-*O*-isopropilidén-D-eritro-hex-2-enoato de etilo (*ent*-166 y *ent*-167)<sup>182</sup>



El procedimiento experimental descrito para la preparación de los alquenos **166** y **167** se utilizó, partiendo de 2,3-*O*-Isopropilidén-D-eritrosa<sup>182</sup> (3.91 g, 24.4 mmoles), para la obtención de los alquenos *ent*-**166** (982 mg, 4.27 mmoles, 18%, 2 etapas) y *ent*-**167** (4.33 g, 18.8 mmoles, 77%, 2 etapas) ambos en forma de aceite amarillo.

(*Z*)-2,3-Didesoxi-4,5-*O*-isopropilidén-6-*O*-metanosulfonil-D-eritro-hex-2-enoato de etilo (*ent*-169)<sup>183</sup>

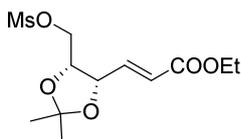


El procedimiento experimental descrito para la preparación de **169** se utilizó, partiendo de *ent*-**167** (4.33 g, 18.8 mmoles), para la obtención de *ent*-**169** que se utiliza sin purificar en la siguiente reacción.

<sup>182</sup> Buchanan, J. G.; Edgar, A. R.; Hewit, B. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2371.

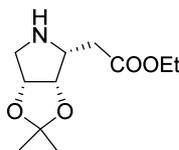
<sup>183</sup> Robina, I.; Gearing, R. P.; Buchanan, J. G.; Wightman, R. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2622.

**(E)-2,3-Didesoxi-4,5-O-isopropilidén-6-O-metanosulfonil-D-eritro-hex-2-enoato de etilo (ent-168)**<sup>183</sup>



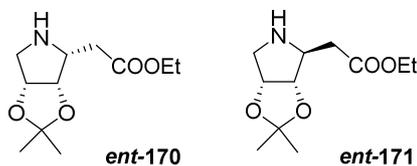
El procedimiento experimental descrito para la preparación de **168** se utilizó, partiendo de **ent-166** (0.982 mg, 4.27 mmoles), para la obtención de **ent-168** que se utiliza sin purificar en la siguiente reacción.

**(2R,3S,4R)-2-Etoxicarbonilmetil-3,4-O-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (ent-170)**<sup>183</sup>



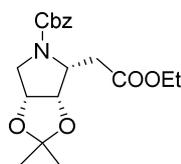
El procedimiento experimental descrito para la preparación de **170** se utilizó, partiendo de **ent-169** (4.34 g, 14.1 mmoles), para la obtención de **ent-170** (2.63 g, 11.5 mmoles, 81%) en forma de aceite coloreado.

**(2R,3S,4R)- y (2S,3S,4R)-2-Etoxicarbonilmetil-3,4-O-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (ent-170) y (ent-171)**<sup>183</sup>



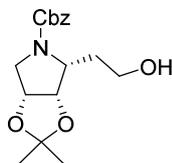
El procedimiento experimental descrito para la preparación de **170** y **171** se utilizó, partiendo de **ent-168** (1.31 g, 4.26 mmoles), para la obtención de **ent-170** (659 mg, 2.87 mmoles, 68%) y **ent-171** (69 mg, 0.29 mmoles, 7%) ambos en forma de aceite amarillo.

**(2*R*,3*S*,4*R*)-*N*-Benciloxycarbonil-2-etoximetil-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol**  
**(196)<sup>184</sup>**



A una disolución de **ent-170** (751 mg, 3.28 mmoles) en una mezcla de EtOH:H<sub>2</sub>O (1:1) se adiciona NaHCO<sub>3</sub> (276 mg, 3.28 mmoles) y CbzCl (0.55 mL, 3.6 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 3 h. Pasado este tiempo, se adiciona una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 mL) y la fase acuosa se extrae varias veces con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice (AcOEt:ciclohexano, 1:3), obteniéndose **196** (1.15 g, 3.16 mmoles, 97%) en forma de aceite incoloro.

**(2*R*,3*S*,4*R*)-*N*-Benciloxycarbonil-2-hidroxietyl-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol**  
**(197)**



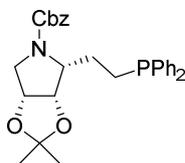
A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (35 mg, 0.91 mmol) en Et<sub>2</sub>O seco (3 mL) enfriada a -10 °C se adiciona una disolución de **196** (275 mg, 0.756 mmol) en Et<sub>2</sub>O seco (5 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se deja evolucionar a dicha temperatura bajo atmósfera inerte durante 10 min. A continuación, se adiciona una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 mL) y se

<sup>184</sup> Cardona, F.; Robina, I.; Vogel, P. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 555.

deja agitar unos minutos. Se diluye con H<sub>2</sub>O (150 mL) y la fase acuosa se extrae varias veces con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (Tolueno:acetona, 5:1), obteniéndose **197** (171 mg, 0.532 mmol, 70%) en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{23}$	- 25.6 ( <i>c</i> 0.78, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
IR	$\nu_{\max}$ 3472 (OH), 2948, 1677 (C=O), 1422, 1079, 696 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 7.37-7.31 (m, 5H, H-arom.), 5.12 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph), 4.79-4.70 (m, 2H, H-3, H-4), 4.27-4.20 (m, 1H, H-2), 3.97 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>5a,5b</sub> = 12.3, <i>J</i> <sub>5a,4</sub> = 6.9, H-5a), 3.68-3.57 (m, 2H, H-2'), 3.31 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>5b,4</sub> = 4.2, H-5b), 2.03-1.92 (m, 1H, H-1'a), 1.84-1.72 (m, 1H, H-1'b), 1.50 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.34 (s, 3H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ 155.4 (C=O), 136.4 (C-arom.), 128.7 (C-arom.), 128.4 (C-arom.), 128.5 (C-arom.), 113.5 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 79.7 (C-3 o C-4), 78.3 (C-3 o C-4), 67.5 (CH <sub>2</sub> Ph), 59.3 (C-2'), 57.0 (C-2), 49.7 (C-5), 32.4 (C-1'), 26.4 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 25.2 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
ESI-HRMS	<i>m/z</i> obsd. 344.1466, calc. para C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> Na [M+Na] <sup>+</sup> : 344.1468.

**(2*R*,3*S*,4*R*)-*N*-Benciloxycarbonil-2-difenilfosfinoetil-3,4-*O*-isopropilidén-pirrolidina-3,4-diol (**195**)**



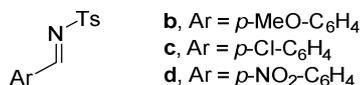
A una disolución de **197** (257 mg, 0.799 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5 mL) enfriada a 0 °C se le adiciona una disolución de MsCl (187  $\mu$ L, 2.39 mmoles) en piridina seca (2.5 mL). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. bajo atmósfera inerte durante 2 h. Pasado este tiempo, se enfría a 0 °C y se adiciona H<sub>2</sub>O (3 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se deja

evolucionar durante 15 min y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava con  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra a sequedad. A continuación, el crudo resultante se disuelve en THF seco (5.8 mL), se enfría a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se adiciona  $\text{KPPH}_2$  (4.46 mL, 0.5 M en THF, 2.23 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se deja evolucionar a esa temperatura durante 15 min bajo atmósfera inerte. Pasado este tiempo, se adiciona una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 mL) y se deja que la disolución alcance t.a. La fase acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y las fases orgánicas reunidas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:ciclohexano, 1:5), obteniéndose **195** (201 mg, 0.415 mmol, 52%, 2 etapas) en forma de aceite incoloro.

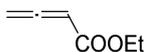
$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$	- 57.6 ( <i>c</i> 0.85, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).
IR	$\nu_{\text{max}}$ 2985, 2929, 1698 (C=O), 1408, 1209, 695 $\text{cm}^{-1}$ .
$^1\text{H}$ -RMN	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 7.49-7.36 (m, 4H, H-arom.), 7.32-7.29 (m, 11H, H-arom.), 5.11 (d, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 12.3$ , $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ ), 5.06 (d, 1H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.76-4.68 (m, 2H, H-3, H-4), 4.10-4.03 (m, 1H, H-2), 3.90 (dd, 1H, $J_{5\text{a},5\text{b}} = 12.6$ , $J_{5\text{a},4} = 6.9$ , H-5a), 3.29 (dd, 1H, $J_{5\text{b},4} = 4.2$ , H-5b), 2.29-2.19 (m, 1H, H-2'a), 2.09-1.99 (m, 2H, H-2'b, H-1'a), 1.93-1.78 (m, 1H, H'1b), 1.42 (s, 3H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.33 (s, 3H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).
$^{13}\text{C}$ -RMN	(75.4 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 154.8 (C=O), 139.2 (d, $J_{\text{C,P}} = 13.2$ , $\text{C}_{\text{arom-P}}$ ), 138.5 (d, $J_{\text{C,P}} = 13.3$ , $\text{C}_{\text{arom-P}}$ ), 136.7 (C-arom.), 133.0 (d, $J_{\text{C,P}} = 18.5$ , C-arom.), 132.6 (d, $J_{\text{C,P}} = 18.2$ , C-arom.), 128.6-128.4 (m, C-arom.), 128.2-128.0 (C-arom.), 113.1 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 80.0 (C-3 o C-4), 77.9 (C-3 o C-4), 67.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 60.9 (d, $J_{\text{C,P}} = 14.9$ , C-2), 50.5 (C-5), 26.6 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.2 (d, $J_{\text{C,P}} = 18.0$ , C-1'), 25.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.6 (d, $J_{\text{C,P}} = 11.5$ , C-2').
$^{31}\text{P}$ -RMN	(121.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm) $\delta$ -15.0 (s).
ESI-HRMS	<i>m/z</i> obsd. 490.2134, calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 490.2142.

**Síntesis de sustratos para la reacción de cicloadición [3+2]*****N*-Tosilfenilimina (189a)<sup>185</sup>**

Una mezcla de *p*-toluensulfonamida (3.68 g, 21.3 mmoles) y benzaldehído dimetilacetal (4.85 mL, 31.9 mmoles) bajo argón, se calienta a 170 °C en un sistema de destilación. Una vez terminada la destilación del metanol generado, se lleva a cabo una destilación a presión reducida a la misma temperatura. El residuo sólido obtenido se recristaliza (AcOEt/ciclohexano), obteniéndose **189a** (4.14 g, 15.9 mmoles, 75%) en forma de sólido blanco cristalino.

***Síntesis de las iminas 189b-d*<sup>186</sup>**

A una disolución del aldehído correspondiente (1 eq) y *p*-toluensulfonamida (1.1 eq) en tolueno seco (0.25 M) se adiciona resina Amberlita IR-120H<sup>+</sup> y tamiz molecular (4 Å). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 12 h empleando un sistema Dean-Stark. Seguidamente, se deja alcanzar t.a., se filtra y se concentra a sequedad. Las correspondientes iminas así obtenidas se recristalizan en mezclas AcOEt/ciclohexano.

**2,3-Butadienoato de etilo (190b)<sup>187</sup>**

A una disolución de PPh<sub>3</sub> (23.2 g, 88.4 mmoles) en tolueno (90 mL) se adiciona bromoacetato de etilo (10 mL, 88 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar

<sup>185</sup> Makoto, H.; Rie, S.; Satoru, O.; Akira, H. *Chem. Commun.* **2001**, 4, 357.

<sup>186</sup> a) Sivakumar, A. V.; Babu, G. S.; Bath, S. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1095. b) Wang, K.; Xing, Z.; Ma, Y.; Wang, Q. *Catal. Lett.* **2008**, 123, 129.

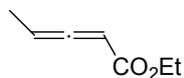
<sup>187</sup> Li, J.; Wang, N.; Chunju, L.; Jia, X. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9645.

durante toda la noche a t.a. Pasado este tiempo, el precipitado blanco formado se filtra y se seca. A continuación, se disuelve en una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :*n*-hexano (2:1) (240 mL), se enfría a 0 °C y se añade  $\text{Et}_3\text{N}$  (13.0 mL, 92.5 mmoles). La mezcla se deja evolucionar durante 2.5 h a esa temperatura. Pasado este tiempo, se vuelve a adicionar  $\text{Et}_3\text{N}$  (13 mL, 92 mmoles) y cloruro de acetilo (6.6 mL, 92 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar durante 1.5 h a 0 °C y durante 1 h a t.a. El precipitado formado se filtra y se lava con una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :*n*-hexano (3:1) (80 mL). La disolución resultante se concentra hasta un volumen de aproximadamente 60 mL, se adiciona 60 mL de *n*-hexano y se filtra. El filtrado se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (Hexano→ $\text{Et}_2\text{O}$ :hexano 1:5), obteniéndose **190** (3.97 g, 35.5 mmoles, 40%) en forma de aceite amarillo pálido.

### **Procedimiento general 1: Síntesis de alenos 190a,c.**

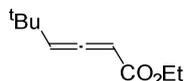
A una disolución de etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano (1 eq) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (0.3 M) enfriada a 0 °C, se adiciona  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.1 eq) dejándose agitar durante 10 min a t.a. Pasado este tiempo, se adiciona el cloruro de ácido correspondiente (1 eq) y se deja evolucionar a t.a. durante toda una noche. A continuación, se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice.

### **2,3-Pentadienoato de etilo (190a)<sup>188</sup>**



Siguiendo el *procedimiento general 1*, a partir de etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano (2.0 g, 5.7 mmoles) y cloruro de propionilo (0.52 mL, 5.7 mmoles), tras purificación cromatográfica ( $\text{Et}_2\text{O}$ :pentano, 1:20), se obtiene el compuesto **190a** (668 mg, 5.30 mmoles, 92%) en forma de aceite incoloro.

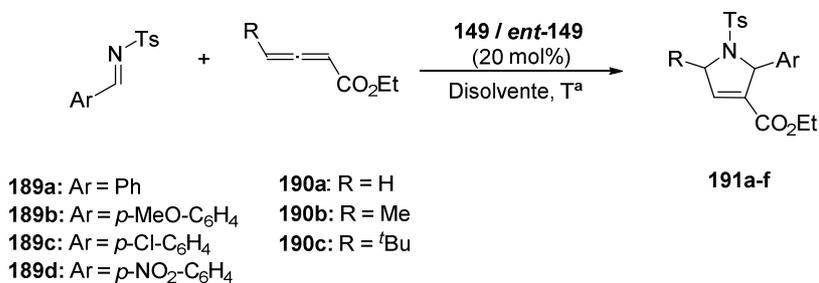
<sup>188</sup> a) Castellano, S.; Fiji, H.D.G.; Kiderman, S.S.; Watanabe, M.; León, P.; Tamanoi, F.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5843. b) Lang, R.W.; Hansen, H.J. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 438.

**5,5-Dimetilhexa-2,3-dienoato de etilo (190c)**<sup>188</sup>

Siguiendo el *procedimiento general 1*, a partir de etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano (1.5 g, 4.3 mmoles) y *terc*-butilacetilo (0.6 mL, 4.3 mmoles), tras purificación cromatográfica (AcOEt:ciclohexano, 1:20), se obtiene el compuesto **190c** (543 mg, 3.23 mmoles, 75%) en forma de aceite incoloro.

**Cicloadiciones [3+2] entre alenos e iminas deficiente en electrones catalizadas por fosfinas**

**Procedimiento general 2: Cicloadiciones [3+2] entre alenos e iminas deficiente en electrones catalizadas por fosfinas**

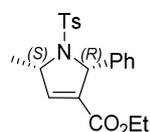


A una disolución de la imina (0.154 mmol) y la fosfina **149** o *ent*-**149** (0.2 eq, 0.030 mmol, 11 mg) en Et<sub>2</sub>O (0.6 mL) enfriada a 0 °C (R = H, Me) o en tolueno (0.6 mL) a t.a. (R = *t*Bu), se adiciona gota a gota una disolución del correspondiente aleno (0.185 mmol) en Et<sub>2</sub>O (R = H, Me) (0.6 mL) o en tolueno (R = *t*Bu) (0.6 mL). La mezcla de reacción se deja evolucionar a dicha temperatura durante el tiempo que se indica en cada caso. A continuación, se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de

gel de sílice. El exceso enantiomérico (ee) se determina mediante análisis por HPLC empleando una columna quiral.

Los productos racémicos se sintetizan de manera análoga utilizando PPh<sub>3</sub> o PBu<sub>3</sub> (20 mol%) en tolueno a t.a.

### 2-Fenil-5-metil-1-tosil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (**191a**)



Siguiendo el *procedimiento general 2*, a partir de **189a** (40.0 mg, 0.154 mmol), **149** (11 mg, 0.030 mmol), aleno **190a** (24.0 mg, 0.185 mmol) en Et<sub>2</sub>O (1.2 mL) tras 30 h a 0 °C y purificación cromatográfica (Tolueno:acetona, 60:1), se obtiene **191a** (53.0 mg, 0.137 mmol, 89%, rd 96:4 *cis/trans*, 64% ee (*2R,5S*)) como un aceite amarillo pálido. Los datos espectroscópicos de **191a** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>189</sup>

$[\alpha]_D^{24}$  -110.8 [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 64% ee (*2R,5S*)]. Lit.<sup>189</sup>  $[\alpha]_D^{20}$  = -18.0 [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 4% ee (*2R,5S*)].

#### Diastereoisómero *cis* (mayoritario):

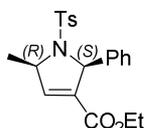
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 7.57 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.4, H-arom. de Ts), 7.36-7.25 (m, 5H, H-arom.), 7.20 (d, 2H, H-arom. de Ts), 6.67-6.65 (m, 1H, H-4), 5.70-5.69 (m, 1H, H-2), 4.85-4.76 (m, 1H, H-5), 4.11-4.00 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub> de Ts), 1.56 (d, 1H, *J*<sub>Me,5</sub> = 6.6, CH<sub>3</sub>), 1.10 (t, 3H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.2, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

HPLC Columna Chiralpak ID, *i*-PrOH:Hexano 30:70, flujo 1.0 mL/ min, λ = 210 nm, T= 30 °C; *t<sub>R</sub>* ((*2S,5R*), minoritario) = 15.3 min, *t<sub>R</sub>* ((*2R,5S*), mayoritario) = 24.0 min.

<sup>189</sup> Zhu, X.F.; Henry, C.E.; Kwon, O. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6276.

Diastereoisómero *trans* (minoritario):

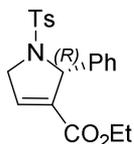
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 7.56 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.4, H-arom. de Ts), 7.11-6.96 (m, 7H, H-arom.), 6.72-6.71 (m, 1H, H-4), 5.82-5.80 (m, 1H, H-2), 4.86-4.76 (m, 1H, H-5), 4.11-4.00 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub> de Ts), 1.69 (d, 1H, *J*<sub>Me,5</sub> = 6.6, CH<sub>3</sub>), 1.05 (t, 3H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.2, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**2-Fenil-5-metil-1-tosil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (*ent*-191a)**

Seguendo el *procedimiento general 2*, a partir de **189a** (40.0 mg, 0.154 mmol), **ent-149** (11 mg, 0.030 mmol), aleno **190a** (24.0 mg, 0.185 mmol) en Et<sub>2</sub>O (1.2 mL) tras 30 h a 0 °C y purificación cromatográfica (Tolueno:acetona, 60:1), se obtiene **ent-191a** (53.3 mg, 0.138 mmol, 90%, rd 94:6 *cis/trans*, 62% ee (2*S*,5*R*)) como un aceite amarillo pálido. Los datos espectroscópicos de **ent-191a** coinciden con los de su enantiómero **191a**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  +94.5 [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 62% ee, (2*S*,5*R*)]. Lit.<sup>189</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = +159.7 [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 97% ee (2*S*,5*R*)].

HPLC Columna Chiralpak ID, *i*-PrOH:Hexano 30:70, flujo 1.0 mL/ min, λ = 210 nm, T= 30 °C; *t*<sub>R</sub> ((2*S*,5*R*), mayoritario) = 15.7 min, *t*<sub>R</sub> ((2*R*,5*S*), minoritario) = 24.7 min.

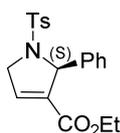
**2-Fenil-1-tosil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (191b)**

Seguendo el *procedimiento general 2*, a partir de **189a** (40.0 mg, 0.154 mmol), **149** (11 mg, 0.030 mmol), aleno **190b** (21.0 mg, 0.185 mmol) en Et<sub>2</sub>O (1.2 mL) tras 38 h a 0 °C y

purificación cromatográfica (AcOEt:ciclohexano, 1:5), se obtiene **191b** (45.1 mg, 0.121 mmol, 79%, 32% ee (2*R*)) como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos de **191b** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>189</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$	-63.0 [c 1.0, CHCl <sub>3</sub> , 32% ee (2 <i>R</i> )]. Lit. <sup>189</sup> $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +147.4$ [c 1.0, CHCl <sub>3</sub> , 72% ee (2 <i>S</i> )].
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm, <i>J</i> Hz) δ 7.43-7.39 (m, 2H, H-arom. de Ts), 7.24-7.20 (m, 5H, H-arom.), 7.15-7.12 (m, 2H, H-arom. de Ts), 6.78 (c, 1H, <i>J</i> <sub>4,5a</sub> = <i>J</i> <sub>4,5b</sub> = <i>J</i> <sub>4,2</sub> = 1.8, H-4), 5.74 (dt, 1H, <i>J</i> <sub>2,5b</sub> = 4.8, H-2), 4.51 (dt, 1H, <i>J</i> <sub>5a,5b</sub> = 17.1, H-5a), 4.37 (ddd, 1H, H-5b), 4.11-3.94 (m, 2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.37 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.10 (t, 3H, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 7.2, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ).
HPLC	Columna Chiralpak IC, <i>i</i> -PrOH:Hexano 50:50, flujo 1.0 mL/ min, λ = 210 nm, T= 30 °C; <i>t</i> <sub>R</sub> (2 <i>S</i> , minoritario) = 15.2 min, <i>t</i> <sub>R</sub> (2 <i>R</i> , mayoritario) = 22.1 min.

## 2-Fenil-1-tosil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (*ent*-**191b**)

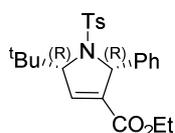


Siguiendo el *procedimiento general 2*, a partir de **189a** (40.0 mg, 0.154 mmol), *ent*-**149** (11 mg, 0.030 mmol), aleno **190b** (21.0 mg, 0.185 mmol) en Et<sub>2</sub>O (1.2 mL) tras 38 h a 0 °C y purificación cromatográfica (AcOEt:ciclohexano, 1:5), se obtiene *ent*-**191b** (46.6 mg, 0.125 mmol, 81%, 31% ee (2*S*)) como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos de *ent*-**191b** coinciden con los descritos de su enantiómero **191b**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$	+49.1 [c 1.0, CHCl <sub>3</sub> , 31% ee (2 <i>S</i> )]. Lit. <sup>189</sup> $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +147.4$ [c 1.0, CHCl <sub>3</sub> , 72% ee (2 <i>S</i> )].
----------------------------	---

HPLC Columna Chiralpak IC, *i*-PrOH:Hexano 50:50, flujo 1.0 mL/ min,  $\lambda = 210$  nm, T= 30 °C;  $t_R$  (2*S*, mayoritario) = 15.2 min,  $t_R$  (2*R*, minoritario) = 22.3 min.

**5-(*terc*-Butil)-2-fenil-1-tosil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (191c)**



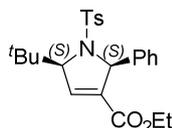
Siguiendo el *procedimiento general 2*, a partir de **189a** (40.0 mg, 0.154 mmol), **149** (11 mg, 0.030 mmol), aleno **190c** (31.0 mg, 0.185 mmol) en tolueno (1.2 mL) tras 48 h a t.a. y purificación cromatográfica (AcOEt:ciclohexano, 1:8), se obtiene **191c** (66.0 mg, 0.154 mmol, cuant., rd 100:0 *cis/trans*, 56% ee (2*R*,5*R*)) como un aceite amarillo pálido. Los datos espectroscópicos de **191c** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>189</sup>

$[\alpha]_D^{23}$  -70.8 [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 56% ee (2*R*,5*R*)]. Lit.<sup>189</sup>  $[\alpha]_D^{20} = -84.5$  [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 73% ee (2*R*,5*R*)].

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)  $\delta$  7.71 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.4, H-arom. de Ts), 7.43 (d, 2H, H-arom. de Ts), 7.32-7.24 (m, 6H, H.arom.), 6.74 (m, 1H, H-4), 5.90 (s.a., 1H, H-2), 4.37-4.36 (m, 1H, H-5), 4.11 (c, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.2, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub> de Ts), 1.13 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.80 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

HPLC Columna Chiralpak IA, *i*-PrOH:Hexano 20:80, flujo 1.0 mL/ min,  $\lambda = 240$  nm, T= 30 °C;  $t_R$  ((2*S*,5*S*), minoritario) = 5.0 min,  $t_R$  ((2*R*,5*R*), mayoritario) = 6.1 min.

### 5-(*tert*-Butil)-2-fenil-1-tosil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (*ent*-**191c**)

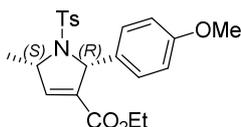


Siguiendo el *procedimiento general 2*, a partir de **189a** (40.0 mg, 0.154 mmol), *ent*-**149** (11 mg, 0.030 mmol), aleno **190c** (31.0 mg, 0.185 mmol) en tolueno (1.2 mL) tras 48 h a t.a. y purificación cromatográfica (AcOEt:ciclohexano, 1:8), se obtiene *ent*-**191c** (59 mg, 0.14 mmol, 90%, rd 100:0 *cis/trans*, 56% ee (2*S*,5*S*)) como un aceite amarillo pálido. Los datos espectroscópicos de *ent*-**191c** coinciden con los de su enantiómero **191c**.

$[\alpha]_D^{23}$  +68.2 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 56% ee (2*S*,5*S*)). Lit.<sup>189</sup>  $[\alpha]_D^{20}$  = +109.8 [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 99% ee (2*S*,5*S*)].

HPLC Columna Chiralpak IA, *i*-PrOH:Hexano 20:80, flujo 1.0 mL/ min,  $\lambda$  = 240 nm, T= 30 °C;  $t_R$  ((2*S*,5*S*), mayoritario) = 5.0 min,  $t_R$  ((2*R*,5*R*), minoritario) = 6.1 min.

### 5-Metil-2-(4-metoxifenil)-1-tosil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (**191d**)



Siguiendo el *procedimiento general 2*, a partir de **189b** (45.0 mg, 0.154 mmol), **149** (11 mg, 0.030 mmol), aleno **190a** (24.0 mg, 0.185 mmol) en Et<sub>2</sub>O (1.2 mL) tras 44 h a 0 °C y purificación cromatográfica (Tolueno:acetona, 50:1), se obtiene **191d** (39.8 mg, 0.0960 mmol, 62%, rd 94:6 *cis/trans*, 60% ee (2*R*,5*S*)) como un aceite amarillo pálido. Los datos espectroscópicos de **191d** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>190</sup>

$[\alpha]_D^{23}$  -116.1 [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 60% ee (2*R*,5*S*)].

<sup>190</sup> Zhao, G.L.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9975.

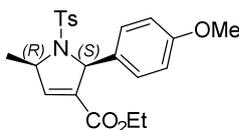
Diastereoisómero *cis* (mayoritario):

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 7.56 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.4, H-arom. de Ts), 7.26-7.18 (m, 4H, H-arom.), 6.81 (d, 2H, H-arom. de Ts), 6.62-6.58 (m, 1H, H-4), 5.64-5.63 (m, 1H, H-2), 4.79-4.72 (m, 1H, H-5), 4.10-3.93 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub> de Ts), 1.53 (d, 1H, *J*<sub>Me,5</sub> = 6.6, CH<sub>3</sub>), 1.10 (t, 3H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.2, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

HPLC Columna Chiralpak IF, *i*-PrOH:Hexano 30:70, flujo 1.0 mL/ min, λ = 210 nm, T= 30 °C; *t*<sub>R</sub> ((2*S*,5*R*), minoritario) = 16.4 min, *t*<sub>R</sub> ((2*R*,5*S*), mayoritario) = 20.8 min.

Diastereoisómero *trans* (minoritario):

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 7.09-7.06 (m, 2H, H-arom.), 6.98-6.90 (m, 6H, H-arom.), 6.67-6.66 (m, 1H, H-4), 5.77-5.75 (m, 1H, H-2), 4.79-4.72 (m, 1H, H-5), 4.23-4.20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub> de Ts), 1.66 (d, 1H, *J*<sub>Me,5</sub> = 6.6, CH<sub>3</sub>), 1.06 (t, 3H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 6.0, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

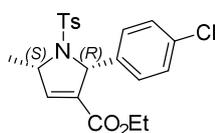
**5-Metil-2-(4-metoxifenil)-1-tosil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (*ent*-191*d*)**

Seguendo el *procedimiento general* 2, a partir de **189b** (45.0 mg, 0.154 mmol), **ent-149** (11 mg, 0.030 mmol), aleno **190a** (24.0 mg, 0.185 mmol) en Et<sub>2</sub>O (1.2 mL) tras 46 h a 0 °C y purificación cromatográfica (Tolueno:acetona, 50:1), se obtiene **ent-191d** (35 mg, 0.084 mmol, 55%, rd 94:6 *cis/trans*, 60% ee (2*S*,5*R*)) como un aceite amarillo pálido. Los datos espectroscópicos de **ent-191d** coinciden con los de su enantiómero **191d**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$  +101.1 [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 60% ee (2*S*,5*R*)].

HPLC Columna Chiralpak IF, *i*-PrOH:Hexano 30:70, flujo 1.0 mL/ min,  $\lambda = 210$  nm, T= 30 °C;  $t_R$  ((2*S*,5*R*), mayoritario) = 17.0 min,  $t_R$  ((2*R*,5*S*), minoritario) = 21.3 min.

### 2-(4-Clorofenil)-5-metil-1-tosil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (**191e**)



Siguiendo el *procedimiento general 2*, a partir de **189c** (46.0 mg, 0.154 mmol), **149** (11 mg, 0.030 mmol), aleno **190a** (24.0 mg, 0.185 mmol) en Et<sub>2</sub>O (1.2 mL) tras 38 h a 0 °C y purificación cromatográfica (Tolueno:acetona, 50:1), se obtiene **191e** (56.6 mg, 0.135 mmol, 88%, rd 95:5 *cis/trans*, 62% ee (2*R*,5*S*)) como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos de **191e** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>190</sup>

$[\alpha]_D^{23}$  -124.0 [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 62% ee (2*R*,5*S*)].

#### Diastereoisómero *cis* (mayoritario):

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)  $\delta$  7.57 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.1, H-arom. de Ts), 7.25 (s.a., 4H, H-arom.), 7.21 (d, 2H, H-arom. de Ts), 6.64-6.63 (m, 1H, H-4), 5.63-5.61 (m, 1H, H-2), 4.81-4.72 (m, 1H, H-5), 4.22-3.93 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub> de Ts), 1.55 (d, 1H, *J*<sub>Me,5</sub> = 6.9, CH<sub>3</sub>), 1.10 (t, 3H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.1, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

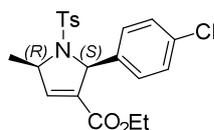
HPLC Columna Chiralpak IC, *i*-PrOH:Hexano 10:90, flujo 1.0 mL/ min,  $\lambda = 230$  nm, T= 30 °C;  $t_R$  ((2*S*,5*R*), minoritario) = 30.3 min,  $t_R$  ((2*R*,5*S*), mayoritario) = 41.5 min.

#### Diastereoisómero *trans* (minoritario):

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)  $\delta$  7.12-7.09 (m, 2H, H-arom.), 7.04-6.99 (m, 4H, H-arom.), 6.95-6.92 (m, 4H, H-arom.), 6.71-6.70 (m, 1H, H-4), 5.75-5.73 (m, 1H, H-2), 4.89-4.84 (m, 1H, H-5), 4.22-4.15 (m, 2H,

$-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  de Ts), 1.55 (d, 1H,  $J_{\text{Me},5} = 6.9$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.09 (t, 3H,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

### 2-(4-Clorofenil)-5-metil-1-tosil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (*ent*-191e)

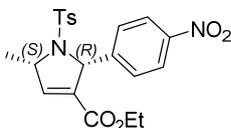


Siguiendo el *procedimiento general 2*, a partir de **189c** (36.0 mg, 0.123 mmol), *ent*-**149** (9 mg, 0.02 mmol), aleno **190a** (20.0 mg, 0.148 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (1.0 mL) tras 40 h a 0 °C y purificación cromatográfica (Tolueno:acetona, 50:1), se obtiene *ent*-**191e** (40.1 mg, 0.0100 mmol, 78%, rd 93:7 *cis/trans*, 60% ee (*2S,5R*)) como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos de *ent*-**191e** coinciden con los de su enantiómero **191e**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$  +113.0 [*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ , 60% ee (*2S,5R*)].

HPLC Columna Chiralpak IC, *i*-PrOH:Hexano 10:90, flujo 1.0 mL/ min,  $\lambda = 230$  nm, T= 30 °C;  $t_{\text{R}}$  ((*2S,5R*), mayoritario) = 30.2 min,  $t_{\text{R}}$  ((*2R,5S*), minoritario) = 41.8 min.

### 5-Metil-2-(4-nitrofenil)-1-tosil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**191f**)



Siguiendo el *procedimiento general 2*, a partir de **189d** (47.0 mg, 0.154 mmol), **149** (11 mg, 0.030 mmol), aleno **190a** (24.0 mg, 0.185 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (1.2 mL) tras 16 h a 0 °C y purificación cromatográfica (Tolueno:acetona, 50:1), se obtiene **191f** (42.4 mg, 0.0980 mmol, 64%, rd 84:16 *cis/trans*, 34% ee (*2R,5S*)) como un aceite amarillo pálido. Los datos espectroscópicos de **191f** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>190</sup>

$[\alpha]_D^{23}$  -82.5 [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 34% ee (*2R,5S*)].

Diastereoisómero *cis* (mayoritario):

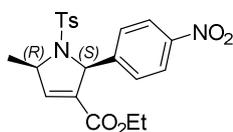
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 8.15 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.7, H-arom. de Ts), 7.71 (d, 2H, H-arom. de Ts), 7.63-7.59 (m, 2H, H-arom.), 7.26-7.22 (d, 2H, H-arom.), 6.69-6.67 (m, 1H, H-4), 5.70-5.69 (m, 1H, H-2), 4.82-4.73 (m, 1H, H-5), 4.10-3.94 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub> de Ts), 1.61 (d, 1H, *J*<sub>Me,5</sub> = 6.9, CH<sub>3</sub>), 1.12 (t, 3H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.2, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

HPLC Columna Chiralpak IC, *i*-PrOH:Hexano 30:70, flujo 1.0 mL/ min, λ = 210 nm, T= 30 °C; *t*<sub>R</sub> ((*2S,5R*), minoritario) = 25.3 min, *t*<sub>R</sub> ((*2R,5S*), mayoritario) = 31.5 min.

Diastereoisómero *trans* (minoritario):

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 7.95 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 9.0, H-arom. de Ts), 7.63-7.59 (m, 2H, H-arom. de Ts), 7.55-7.50 (m, 2H, H-arom.), 7.02 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 9.0, H-arom.), 6.77-6.76 (m, 1H, H-4), 5.84-5.82 (m, 1H, H-2), 5.02-4.97 (m, 1H, H-5), 4.10-3.94 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub> de Ts), 1.65 (d, 1H, *J*<sub>Me,5</sub> = 6.3, CH<sub>3</sub>), 1.10 (t, 3H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.2, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**5-Metil-2-(4-nitrofenil)-1-tosil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (*ent*-191f)**



Siguiendo el *procedimiento general 2*, a partir de **189d** (47.0 mg, 0.154 mmol), **ent-149** (11 mg, 0.030 mmol), aleno **190a** (24.0 mg, 0.185 mmol) en Et<sub>2</sub>O (1.2 mL) tras 20 h a 0 °C y purificación cromatográfica (Tolueno:acetona, 50:1), se obtiene **ent-191f** (41.9 mg, 0.0970 mmol, 63%, rd 88:12 *cis/trans*, 34% ee (*2S,5R*)) como un aceite amarillo pálido. Los datos espectroscópicos de **ent-191f** coinciden con los de su enantiómero **191f**.

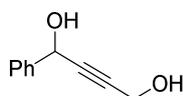
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  +68.6 [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 34% ee (2*S*,5*R*)].

HPLC Columna Chiralpak IC, *i*-PrOH:Hexano 30:70, flujo 1.0 mL/ min,  $\lambda = 210$  nm, T= 30 °C;  $t_{\text{R}}$  ((2*S*,5*R*), mayoritario) = 25.5 min,  $t_{\text{R}}$  ((2*R*,5*S*), minoritario) = 32.0 min.

#### 4. Isotioureas quirales en reacciones en cascada

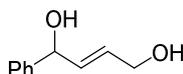
##### Síntesis de sustratos para la reacción en cascada Michael-Michael-Lactonización (MML)

##### 1-Fenilbut-2-ino-1,4-diol (**216**)<sup>191</sup>



A una disolución de alcohol propargílico (5.8 mL, 0.10 mol) en THF seco (100 mL) enfriada a -78 °C se adiciona una disolución de *n*-BuLi (88 mL, 2.5 M en hexano, 0.22 moles). La mezcla de reacción se deja alcanzar t.a. durante 10 min, se vuelve a enfriar a -78 °C y se adiciona benzaldehído (10.2 mL, 0.100 mol). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 16 h. Pasado este tiempo, se adiciona una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la fase acuosa se extrae varias veces con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad. El crudo resultante solidifica y se purifica mediante trituración con Et<sub>2</sub>O, obteniéndose **216** (9.15 g, 56.4 mmoles, 56%) en forma de sólido blanco.

##### (*E*)-1-Fenilbut-2-eno-1,4-diol (**217**)<sup>192</sup>



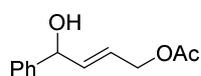
A una disolución de LiAlH<sub>4</sub> (43 mL, 2 M en THF, 86 mmoles) en THF seco a 0 °C se adiciona una disolución de **216** (7.77 g, 48.0 mmoles) en THF seco (50 mL). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 1 h. Pasado este tiempo, se adiciona H<sub>2</sub>O a 0 °C y una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se deja agitar durante 30 min. Se filtra sobre

<sup>191</sup> Princival, I. M. R. G., Ferreira, J. G.; Silva, T. G.; Aguiar, J. S.; Princival, J. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 2839.

<sup>192</sup> Hazra, C. K.; Irran, E.; Oestreich, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4903.

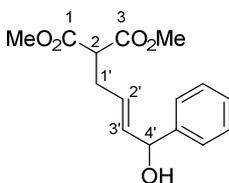
celita y se lava con AcOEt. Se separan las fases del filtrado y la fase orgánica se lava con disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad, obteniéndose **217** (7.28 g, 44.3 mmoles, 92%) en forma de sólido blanco.

**Acetato de (*E*)-4-fenil-4-hidroxi-but-2-en-1-ilo (**218**)**<sup>193</sup>



A una disolución de **217** (1.0 g, 6.1 mmoles) y 2,6-lutidina (1.42 mL, 12.2 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (15 mL) a -78 °C se le adiciona una disolución de cloruro de acetilo (0.48 mL, 6.7 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (15 mL). La mezcla de reacción se deja evolucionar a -78 °C durante 3 h y a t.a. durante 1 h adicional. Pasado este tiempo, se adiciona HCl (1M) y la fase acuosa se extrae tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:acetona, 40:1), obteniéndose **218** (1.04 g, 5.05 mmoles, 83%) en forma de aceite incoloro.

**(*E*)-2-(4-Fenil-4-hidroxibut-2-en-1-il)malonato de dimetilo (**219**)**



A una suspensión de NaH (1.03 g, 60% en aceite mineral, 25.8 mmoles) en THF seco y degasificado (70 mL) a 0 °C se le adiciona malonato de dimetilo (3.00 mL, 25.8 mmoles). Se deja evolucionar durante 15 min y a continuación, se adiciona Pd(OAc)<sub>2</sub> (116 mg, 0.520 mmol), dppe (410 mg, 1.03 mmoles) y una disolución de **218** (1.77 g, 8.58 mmoles) en THF

<sup>193</sup> Thiery, E.; Aouf, C.; Belloy, J.; Harkat, D.; Le Bras, J.; Muzart, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1771.

seco y degasificado (18 mL). La mezcla de reacción se calienta a 50 °C durante 16 h. Pasado este tiempo, se deja alcanzar t.a., se adiciona HCl (1M) y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:hexano, 1:4), obteniéndose **219** (1.02 g, 3.68 mmoles, 43%) en forma de aceite coloreado.

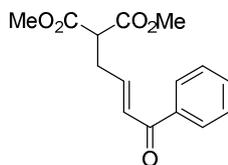
IR  $\nu_{\max}$  3503 (O-H), 2955, 2847, 1728 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)  $\delta$  7.40-7.33 (m, 4H, H-arom.), 7.32-7.26 (m, 1H, H-arom.), 5.83-5.71 (m, 2H, CH=CH), 5.17 (d, 1H, *J*<sub>4',3'</sub> =4.7, H-4'), 3.72 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.48 (t, 1H, *J*<sub>2,1'</sub> =7.5, H-2), 2.74-2.61 (m, 2H, H-1'), 2.02 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)  $\delta$  169.2 (2 ×CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 142.8 (C-arom.), 135.7 (CH=CH), 128.5 (C-arom.), 127.2 (C-arom.), 126.8 (CH=CH), 126.2 (C-arom.), 74.7 (C-4'), 52.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.5 (C-2), 31.4 (C-1').

ESI-HRMS *m/z* obsd. 301.1040, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 301.1046.

**(E)-2-(4-Oxo-4-fenilbut-2-en-1-il)malonato de dimetilo (214)**<sup>194</sup>

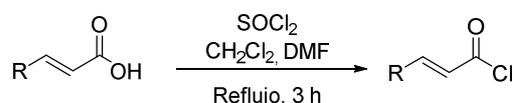


A una disolución de **219** (1.02 g, 3.68 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27 mL) se adiciona MnO<sub>2</sub> activado (6.4 g, 74 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 16 h. Pasado ese tiempo, se filtra sobre celita y se concentra a sequedad. El crudo resultante se

<sup>194</sup> Liang, Z.-Q.; Wang, D.-L.; Zhang, H.-M.; Ye, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5140.

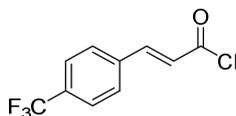
purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:50), obteniéndose **214** (686 mg, 2.48 mmoles, 67%) en forma de aceite coloreado.

**Procedimiento general 1: Síntesis de cloruros de ácidos (215c-f)**



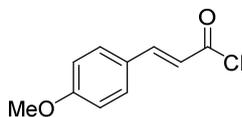
A una disolución del correspondiente ácido carboxílico (1 eq) en una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (1.1 M) y DMF seca (cat.) se adiciona cloruro de tionilo (2 eq). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 h. Pasado ese tiempo, se deja alcanzar t.a. y se concentra a sequedad, obteniéndose el correspondiente cloruro de ácido que se utiliza en la siguiente reacción sin purificación cromatográfica.

**Cloruro de (E)-3-(4-trifluorometilfenil)acrilato (215c)**

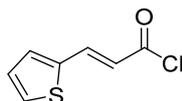


Siguiendo el *procedimiento general 1*, a partir de ácido 4-trifluorometilcinámico (500 mg, 2.32 mmoles), se obtiene **215c** (552 mg, 2.32 mmoles, cuant.) como un sólido coloreado.

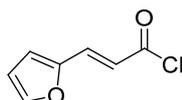
**Cloruro de (E)-4-metoxiacrilato (215d)**



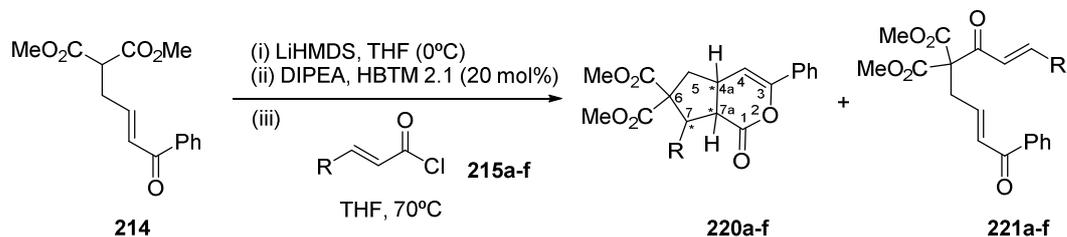
Siguiendo el *procedimiento general 1*, a partir de ácido 4-metoxicinámico (500 mg, 2.81 mmoles), se obtiene **215d** (527 mg, 2.68 mmoles, 96%) como un sólido coloreado.

**Cloruro de (*E*)-3-(2-tienil)acrilóilo (215e)**

Seguendo el *procedimiento general 1*, a partir de ácido 3-(2-tienil)acrílico (500 mg, 3.18 mmoles), se obtiene **215e** (552 mg, 3.18 mmoles, cuant.) como un sólido coloreado.

**Cloruro de (*E*)-3-(2-furil)acrilóilo (215f)**

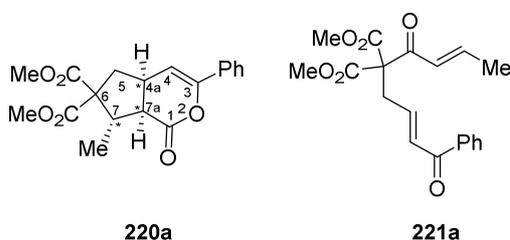
Seguendo el *procedimiento general 1*, a partir de ácido 3-(2-furil)acrílico (500 mg, 3.62 mmoles), se obtiene **215f** (416 mg, 2.66 mmoles, 77%) como un sólido coloreado.

**Reacción en cascada Michael-Michael-Lactonización (MML)****Procedimiento general 2: Reacción en cascada Michael-Michael-Lactonización (MML)**

A una disolución de **214** (1 eq) en THF seco (0.05 M) a 0 °C se le adiciona LiHMDS (1.1 eq, 1 M en THF). Tras 5 min, se añade DIPEA (1.4 eq) y HBTM 2.1<sup>195</sup> (20 mol%). La mezcla de reacción se calienta a 70 °C y seguidamente se adiciona una disolución del correspondiente cloruro de ácido (1.4 eq) en THF seco (1 M). La mezcla de reacción se deja evolucionar a 70 °C durante 2 h. Pasado este tiempo, se deja alcanzar t.a., se diluye con AcOEt y se lava con HCl (1 M), disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice. El exceso enantiomérico (ee) se determina mediante análisis por HPLC empleando una columna quiral.

Los productos racémicos se sintetizan de manera análoga utilizando HBTM 2.1 racémica (20 mol%).

**3-Fenil-7-metil-1-oxo-4a,5,7,7a-tetrahidrociclopenta[c]pian-6,6(1H)-dicarboxilato de dimetilo (220a) y 2-((E)-But-2-enoil)-2-((E)-4-fenil-4-oxobut-2-en-1-il) malonato de dimetilo (221a)**



Siguiente el *procedimiento general 2*, a partir de **214** (41 mg, 0.15 mmol) y cloruro de crotonoilo (20 µL, 0.21 mmol), tras purificación cromatográfica (AcOEt:Hexano, 1:4), se obtienen los compuestos **220a** (15.9 mg, 0.05 mmol, 32%, rd 85:15 cis/trans, 88% ee (4aS,7S,7aR)) y **221a** (10.2 mg, 0.30 mmol, 20%), ambos en forma de aceites amarillo pálido.

<sup>195</sup> Para la síntesis de la isotioureas HBTM 2.1 ver: Joannesse, C.; Johnston, C. P.; Concellón, C.; Simal, C.; Philips, D.; Smith, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8914.

**Datos de 220a:**

$[\alpha]_D^{20}$  +11.4 [*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>, 88% ee (4a*S*,7*S*,7a*R*)].  
 IR  $\nu_{\max}$  2953, 1728 (C=O), 1435, 1273, 766 cm<sup>-1</sup>.  
 ESI-HRMS *m/z* obsd. 367.1152, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 367.1152.

**Diastereoisómero *cis* (mayoritario):**

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)  $\delta$  7.62-7.58 (m, 2H, H-arom.), 7.41-7.35 (m, 3H, H-arom.), 5.50 (d, 1H,  $J_{4,4a} = 2.1$ , H-4), 3.78 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.44-3.37 (m, 1H, H-4a), 3.12 (dc, 1H,  $J_{7,7a} = 11.0$ ,  $J_{7,Me} = 6.9$ , H-7), 2.96-2.89 (m, 2H, H-5, H-7a), 2.22 (dd, 1H,  $J_{5,5'} = 14.1$ ,  $J_{5,4a} = 4.4$ , H-5'), 1.25 (d, 3H, CH<sub>3</sub>).  
<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)  $\delta$  171.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 171.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 169.0 (C=O), 147.8 (C-3), 132.2 (C-arom.), 129.1 (C-arom.), 128.5 (C-arom.), 124.7 (C-arom.), 103.1 (C-4), 62.2 (C-6), 52.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 48.4 (C-7a), 44.2 (C-7), 41.1 (C-5), 35.2 (C-4a), 14.3 (CH<sub>3</sub>).  
 HPLC Columna Chiralpak AD-H, *i*-PrOH:Hexano 5:95, flujo 1.0 mL/ min,  $\lambda = 200$  nm, T= 30 °C;  $t_R$  ((4a*S*,7*S*,7a*R*), mayoritario) = 21.9 min,  $t_R$  ((4a*R*,7*R*,7a*S*), minoritario) = 40.5 min.

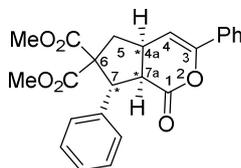
**Datos de 221a:**

IR  $\nu_{\max}$  2953, 2922, 1732 (C=O), 1624 (C=C) cm<sup>-1</sup>.  
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)  $\delta$  7.94-7.87 (m, 2H, H-arom.), 7.62-7.54 (m, 1H, H-arom.), 7.53-7.45 (m, 2H, H-arom.), 7.08 (dc, 1H,  $J_{H,H} = 15.2$ ,  $J_{H,Me} = 7.0$ , CH=CHCH<sub>3</sub>), 7.02-6.87 (m, 2H, CH=CHCOPh), 6.45 (dc, 1H,  $J_{H,Me} = 1.7$ , CH=CHCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 6H, 2 × CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.14 (d, 2H,  $J_{2,H} = 6.5$ , CH<sub>2</sub>), 1.94 (dd, 3H, CH<sub>3</sub>).  
<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)  $\delta$  190.6 (C=O), 188.7 (C=O), 167.5 (2 × CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 145.6 (C-arom.), 142.9 (CH=CHCOPh), 132.8 (C-arom.), 130.0

(CH=CHCOPh), 128.7 (C-arom.), 128.6 (C-arom.), 127.3 (CH=CHCH<sub>3</sub>), 53.3 (2 × CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>).

ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 367.1152, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 367.1146.

**3,7-Difenil-1-oxo-4a,5,7,7a-tetrahidrociclopenta[c]piran-6,6(1H)-dicarboxilato de dimetilo (220b)**



Seguendo el *procedimiento general 2*, a partir de **214** (70 mg, 0.25 mmol) y cloruro de cinamoilo (70 mg, 0.35 mmol), tras purificación cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:5), se obtiene el compuesto **220b** (64.7 mg, 0.16 mmol, 64%, rd 84:16 *cis/trans*, 64% ee (4a*S*,7*S*,7a*R*)) en forma de aceite amarillo pálido.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -17.0 [ $c$  1.1, CHCl<sub>3</sub>, 64% ee (4a*S*,7*S*,7a*S*)]. Lit.<sup>196</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = -2.9 [ $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>, 86% ee (4a*S*,7*S*,7a*S*)].

IR  $\nu_{\text{max}}$  2951, 2849, 1759 (C=O), 1748 (C=O), 1724 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

Diastereoisómero *cis* (mayoritario):

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  7.66-7.60 (m, 2H, H-arom.), 7.43-7.37 (m, 3H, H-arom.), 7.35-7.30 (m, 4H, H-arom.), 7.30-7.25 (m, 1H, H-arom.), 5.60 (d, 1H,  $J_{4,4a}$  = 2.5, H-4), 4.73 (d, 1H,  $J_{7,7a}$  = 8.9, H-7), 3.74 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.65-3.60 (m, 1H, H-4a), 3.60-3.55 (m, 1H, H-7a), 3.18-3.12 (m, 4H, H-5, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.30 (dd, 1H,  $J_{5',5}$  = 14.0,  $J_{5',4a}$  = 4.4, H-5').

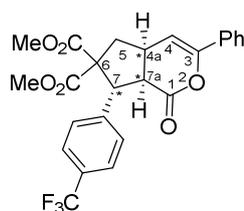
<sup>13</sup>C-RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)  $\delta$  171.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 170.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 168.4 (C=O), 149.2 (C-3), 137.3 (C-arom.), 132.1 (C-arom.), 129.2 (C-arom.),

<sup>196</sup> Liang, Z.-Q.; Wang, D.-L.; Zhang, H.-M.; Ye, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5140.

128.7 (C-arom.), 128.6 (C-arom.), 128.3 (C-arom.), 127.8 (C-arom.), 124.8 (C-arom.), 102.2 (C-4), 65.0 (C-6), 53.6 (C-7), 53.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.6 (C-7a), 41.2 (C-5), 36.7 (C-4a).

HPLC Columna Chiralpak IA, *i*-PrOH:Hexano 2:98, flujo 1.0 mL/ min,  $\lambda = 211$  nm, T= 30 °C;  $t_R$  ((4a*S*,7*S*,7a*R*), mayoritario) = 23.5 min,  $t_R$  ((4a*R*,7*R*,7a*S*), minoritario) = 32.9 min.

**3-Fenil-1-oxo-7-(4-(trifluorometil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidrociclopenta[*c*]piran-6,6(1*H*)-dicarboxilato de dimetilo (220c)**



Seguendo el *procedimiento general* 2, a partir de **214** (60 mg, 0.22 mmol) y **215c** (72 mg, 0.30 mmol), tras purificación cromatográfica (Tolueno:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:5), se obtiene el compuesto **220c** (20 mg, 0.04 mmol, 20%, rd 81:19 *cis/trans*, 65% ee (4a*S*,7*S*,7a*R*)) en forma de aceite amarillo pálido.

$[\alpha]_D^{20}$  -16.8 [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 65% ee (4a*S*,7*S*,7a*R*)].

IR  $\nu_{\max}$  2954, 1726 (C=O), 1111 (C-F) cm<sup>-1</sup>.

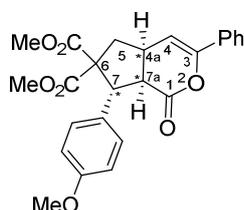
ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 497.1182, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>FNa [M+Na]<sup>+</sup>: 497.1182.

Diastereoisómero *cis* (mayoritario):

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)  $\delta$  7.64-7.55 (m, 4H, H-arom.), 7.52-7.46 (m, 2H, H-arom.), 7.44-7.38 (m, 3H, H-arom.), 5.61 (d, 1H,  $J_{4,4a} = 3.2$ , H-4), 4.74 (d, 1H,  $J_{7,7a} = 9.7$ , H-7), 3.76 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.69-3.63 (m, 1H, H-4a), 3.62-3.56 (m, 1H, H-7a), 3.18 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.16-3.13 (m, 1H, H-5), 2.31 (dd, 1H,  $J_{5',5} = 14.0$ ,  $J_{5',4a} = 4.6$ , H-5').

$^{13}\text{C}$ -RMN	(125.7 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 171.3 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 170.0 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 168.0 (C=O), 149.2 (C-3), 141.2 (C-arom.), 131.9 (C-arom.), 130.0 (c, $^2J_{\text{C,F}}$ = 32.6, C-arom.), 129.9 (C-arom.), 129.4 (C-arom.), 128.6 (C-arom.), 125.2 (c, $^3J_{\text{C,F}}$ = 3.9, C-arom.), 124.8 (C-arom.), 124.1 (c, $^1J_{\text{C,F}}$ = 272.9, $\text{CF}_3$ ), 102.1 (C-4), 64.9 (C-6), 53.2 ( $2 \times \text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 52.4 (C-7), 47.2 (C-7a), 41.3 (C-5), 36.5 (C-4a).
HPLC	Columna Chiralpak AS-H, <i>i</i> -PrOH:Hexano 5:95, flujo 1.0 mL/ min, $\lambda$ = 211 nm, T= 30 °C; $t_R$ ((4a <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,7a <i>R</i> ), mayoritario) = 12.6 min, $t_R$ ((4a <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7a <i>S</i> ), minoritario) = 43.1 min.

**3-Fenil-7-(4-metoxifenil)-1-oxo-4a,5,7,7a-tetrahidrociclopenta[*c*]piran-6,6(1*H*)-dicarboxilato de dimetilo (220d)**



Seguendo el *procedimiento general 2*, a partir de **214** (70 mg, 0.25 mmol) y **215d** (70 mg, 0.35 mmol), tras purificación cromatográfica (Tolueno: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:5 $\rightarrow$  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), se obtiene el compuesto **220d** (40 mg, 0.09 mmol, 37%, rd 95:5 *cis/trans*, 44% ee (4a*S*,7*S*,7a*R*)) en forma de aceite amarillo pálido.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -21.7 [*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ , 44% ee (4a*S*,7*S*,7a*R*)]. Lit.<sup>197</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = -24.1 [*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ , 86% ee (4a*S*,7*S*,7a*R*)].

IR  $\nu_{\text{max}}$  2951, 2839, 1724 (C=O), 1748 (C=O), 1610 (C=C), 1250 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 459.1401, calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 459.1400.

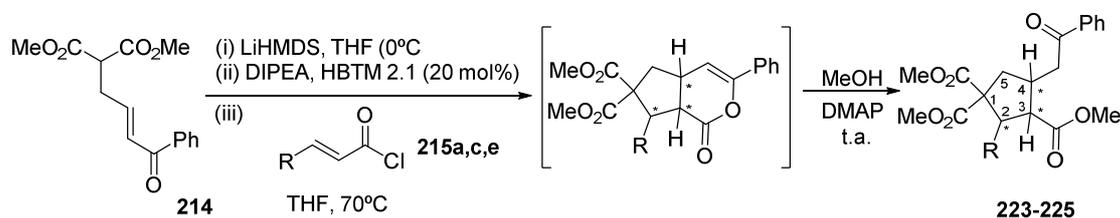
<sup>197</sup> Liang, Z.-Q.; Wang, D.-L.; Zhang, H.-M.; Ye, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5140.

Diastereoisómero *cis* (mayoritario):

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 7.64-7.60 (m, 2H, H-arom.), 7.43-7.36 (m, 3H, H-arom.), 7.30-7.25 (m, 2H, H-arom.), 6.88-6.83 (m, 2H, H-arom.), 5.57 (d, 1H, *J*<sub>4,4a</sub> = 3.2, H-4), 4.63 (d, 1H, *J*<sub>7,7a</sub> = 9.6, H-7), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.62-3.56 (m, 1H, H-4a), 3.57-3.52 (m, 1H, H-7a), 3.23 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.16-3.13 (m, 1H, H-5), 2.30 (dd, 1H, *J*<sub>5',5</sub> = 14.0, *J*<sub>5',4a</sub> = 3.9, H-5').

<sup>13</sup>C-RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) δ 171.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 170.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 168.4 (C=O), 159.0 (C-arom.), 149.0 (C-3), 132.2 (C-arom.), 129.9 (C-arom.), 129.2 (C-arom.), 128.9 (C-arom.), 128.5 (C-arom.), 124.8 (C-arom.), 113.6 (C-arom.), 102.4 (C-4), 64.8 (C-6), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 53.0, 53.1 (C-7, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.6 (C-7a), 41.1 (C-5), 36.4 (C-4a).

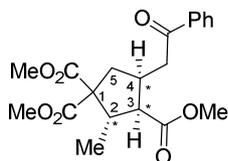
HPLC Columna Chiralpak AS-H, *i*-PrOH:Hexano 5:95, flujo 1.0 mL/ min, λ = 211 nm, T= 30 °C; *t*<sub>R</sub> ((4a*S*,7*S*,7a*R*), mayoritario) = 32.2 min, *t*<sub>R</sub> ((4a*R*,7*R*,7a*S*), minoritario) = 48.2 min.

Apertura de δ-lactonasProcedimiento general 3: Apertura de δ-lactonas

A una disolución de **214** (1 eq) en THF seco (0.05 M) a 0 °C se le adiciona LiHMDS (1.1 eq, 1 M en THF). Tras 5 min, se añade DIPEA (1.4 eq) y HBTM 2.1 (20 mol%). La mezcla de reacción se calienta a 70 °C y seguidamente se adiciona una disolución del correspondiente cloruro de ácido (1.4 eq) en THF seco (1 M). La mezcla de reacción se deja evolucionar a 70 °C durante 2 h. Pasado este tiempo, se deja alcanzar t.a., se diluye con AcOEt y se lava con HCl (1 M), disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo resultante se disuelve en MeOH y se adiciona DMAP (20 mol%). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 2 h y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice. El exceso enantiomérico (ee) se determina mediante análisis por HPLC empleando una columna quiral.

Los productos racémicos se sintetizan de manera análoga utilizando HBTM 2.1 racémica (20 mol%).

### 2-Metil-4-(2-oxo-2-feniletil)ciclopentano-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo (**223**)



Siguiendo el *procedimiento general 3*, a partir de **214** (70 mg, 0.25 mmol), cloruro de crotonoilo (34  $\mu$ L, 0.35 mmol) y MeOH (2.3 mL), tras purificación cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:5), se obtiene el compuesto **223** (66 mg, 0.17 mmol, 64%, rd 91:1 *cis/trans*, 86% ee (2*S*,3*R*,4*S*)) en forma de aceite amarillo pálido.

$[\alpha]_D^{20}$  +11.8 [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 86% ee (2*S*,3*R*,4*S*)].

IR  $\nu_{\max}$  2953, 2849, 1724 (C=O), 1684 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

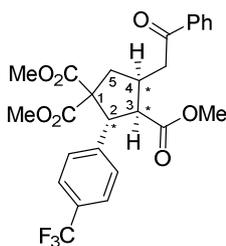
ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 399.1412, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 399.1412.

Diastereoisómero *cis* (mayoritario):

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 7.94-7.88 (m, 2H, H-arom.), 7.60-7.53 (m, 1H, H-arom.), 7.50-7.44 (m, 2H, H-arom.), 3.75 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.60 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.34-3.22 (m, 1H, H-4), 3.19-3.05 (m, 2H, H-2, CHCOPh), 3.01-2.86 (m, 2H, H-3, CHCOPh), 2.79 (dd, 1H, *J*<sub>5,5'</sub> = 13.9, *J*<sub>5,4</sub> = 7.7, H-5), 1.91 (dd, 1H, *J*<sub>5',4</sub> = 7.4, H-5), 1.10 (d, 3H, *J*<sub>Me,2</sub> = 6.8, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) δ 198.5 (C=O), 174.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 172.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 171.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 136.8 (C-arom.), 133.1 (C-arom.), 128.6 (C-arom.), 127.9 (C-arom.), 53.0 (C-3), 52.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 43.0 (C-2), 40.9 (CH<sub>2</sub>COPh), 40.8 (C-5), 34.7 (C-4), 15.1 (CH<sub>3</sub>).

HPLC Columna Chiralpak IC, *i*-PrOH:Hexano 10:90, flujo 1.0 mL/ min, λ = 254 nm, T= 30 °C; *t*<sub>R</sub> ((2*S*,3*R*,4*S*), mayoritario) = 28.7 min, *t*<sub>R</sub> ((2*R*,3*S*,4*R*),minoritario) = 36.2 min.

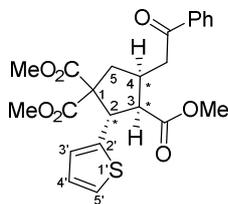
**4-(2-Oxo-2-feniletíl)-2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopentano-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo (224)**

Siguiendo el *procedimiento general 3*, a partir de **214** (60 mg, 0.22 mmol), **215c** (72 mg, 0.30 mmol) y MeOH (2.0 mL), tras purificación cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:5), se obtiene el compuesto **224** (70 mg, 0.14 mmol, 64%, rd 84:16 *cis/trans*, 65% ee (2*S*,3*R*,4*S*)) en forma de aceite amarillo pálido.

$[\alpha]_D^{20}$	-6.7 [c 1.1, CHCl <sub>3</sub> , 65% ee (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )].
IR	$\nu_{\max}$ 2953, 2849, 1726 (C=O), 1686 (C=O), 1114 (C-F) cm <sup>-1</sup> .
ESI-HRMS	$m/z$ obsd. 529.1443, calc. para C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> O <sub>7</sub> Na [M+Na] <sup>+</sup> : 529.1445.

Diastereoisómero *cis* (mayoritario):

<sup>1</sup> H-RMN	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 7.98-7.92 (m, 2H, H-arom.), 7.64-7.53 (m, 3H, H-arom.), 7.53-7.44 (m, 4H, H-arom.), 4.67 (d, 1H, $J_{2,3} = 4.7$ , H-2), 3.65-3.78 (m, 4H, CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , H-3), 3.58-3.48 (m, 4H, CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , H-4), 3.22-3.14 (m, 4H, CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , CHCOPh), 3.10-2.97 (m, 2H, H-5a, CHCOPh), 2.07 (dd, 1H, $J_{5b,5a} = 14.1$ , $J_{5b,4} = 5.8$ , H-5b).
<sup>13</sup> C-RMN	(101 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 198.1 (C=O), 172.9 (CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 172.2 (CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 170.6 (CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 142.3 (C-arom.), 136.8 (C-arom.), 133.3 (C-arom.), 129.6 (c, $^2J_{C,F} = 32.4$ , C-arom.), 129.0 (C-arom.), 128.7 (C-arom.), 128.0 (C-arom.), 125.0 (c, $^3J_{C,F} = 3.6$ , C-arom.), 124.1 (c, $^1J_{C,F} = 272.0$ , CF <sub>3</sub> ), 52.9 (CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 52.1 (CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 51.9 (CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 51.8 (C-2), 51.5 (C-3), 40.7 (C-5), 40.1 (CH <sub>2</sub> COPh), 36.1 (C-4).
HPLC	Columna Chiralpak AD-H, <i>i</i> -PrOH:Hexano 5:95, flujo 1.0 mL/ min, $\lambda = 211$ nm, T= 30 °C; $t_R$ ((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ), mayoritario) = 25.8 min, $t_R$ ((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ), minoritario) = 33.3 min.

**4-(2-Oxo-2-feniletíl)-2-(tiofen-2-il)ciclopentano-1,1,3-tricarboxilato de trietilo (225)**

Siguiendo el *procedimiento general 3*, a partir de **214** (91 mg, 0.33 mmol), **215e** (80 mg, 0.46 mmol) y MeOH (3.0 mL), tras purificación cromatográfica (AcOEt:hexano, 1:5), se

obtiene el compuesto **225** (92.3 mg, 0.21 mmol, 63%, rd 91:9 *cis/trans*, 46% ee (2*S*,3*R*,4*S*)) en forma de aceite amarillo pálido.

$[\alpha]_D^{20}$  -1.1 [*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 46% ee (2*S*,3*R*,4*S*)].

IR  $\nu_{\max}$  2951, 2846, 1724 (C=O), 1684 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

ESI-HRMS  $m/z$  obsd. 467.1125, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 467.1135.

Diastereoisómero *cis* (mayoritario):

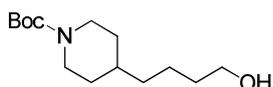
<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)  $\delta$  7.96-7.91 (m, 2H, H-arom.), 7.62-7.56 (m, 1H, H-arom.), 7.52-7.46 (m, 2H, H-arom.), 7.17 (dd, 1H,  $J_{4',3'} = 5.1$ ,  $J_{4',5'} = 1.1$ , H-4'), 7.00-6.96 (m, 1H, H-5'), 6.92 (dd, 1H,  $J_{3',5'} = 3.5$ , H-3'), 4.78 (d, 1H,  $J_{2,3} = 11.4$ , H-2), 3.75 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.69 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 8.5$ , H-3), 3.55 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.52-3.46 (m, 1H, H-4), 3.36 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.18 (dd, 1H,  $^2J_{H,H} = 17.5$ ,  $J_{H,4} = 6.6$ , CHCOPh), 3.06 (dd, 1H,  $J_{5a,5b} = 14.2$ ,  $J_{5a,4} = 7.6$ , H-5a), 2.97 (dd, 1H,  $J_{H,4} = 7.9$ , CHCOPh), 2.00 (dd, 1H,  $J_{5b,4} = 5.8$ , H-5b).

<sup>13</sup>C-RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)  $\delta$  198.1 (C=O), 172.8 (COOMe), 172.0 (COOMe), 170.7 (COOMe), 140.6 (C-2'), 136.7 (C-arom.), 133.3 (C-arom.), 128.7 (C-arom.), 128.0 (C-arom.), 126.5 (C-3'), 125.8 (C-4'), 124.6 (C-5'), 64.5 (C-1), 52.9 (C-3), 52.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.7 (C-2), 40.6 (C-5), 40.5 (CH<sub>2</sub>COPh), 35.2 (C-4).

HPLC Columna Chiralpak IB, *i*-PrOH:Hexano 2.5:97.5, flujo 1.5 mL/ min,  $\lambda = 211$  nm, T= 30 °C;  $t_R$  ((2*S*,3*R*,4*S*), mayoritario) = 11.6 min,  $t_R$  ((2*R*,3*S*,4*R*), minoritario) = 15.4 min.

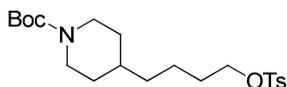
## 5. Síntesis y evaluación biológica de nuevos análogos del antitumoral FK866

### *N*-*tert*-Butiloxicarbonil-4-(4-hidroxiutil)piperidina (**243**)



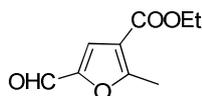
A una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (3.65 g, 96.3 mmoles) en THF seco (70 mL) enfriada a 0 °C, se adiciona el hidrocloreuro del ácido 4-piperidinbutírico (5.0 g, 24 mmoles) lentamente. La mezcla de reacción se deja evolucionar durante 10 min a t.a. y a continuación, a reflujo durante 6 h. Pasado este tiempo, se enfría a 0 °C y se adiciona una disolución de KOH (20 mL, 40%), dejando agitar durante una hora a t.a. A continuación, se filtra sobre celita lavando con THF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y MeOH. El crudo resultante se filtra por columna cromatográfica de gel de sílice (MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$ , 95:5). El residuo obtenido se disuelve en MeOH (40 mL) y se adiciona  $\text{Boc}_2\text{O}$  (6.84 g, 31.3 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 10 h. A continuación, se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:ciclohexano, 1:2), obteniéndose el compuesto **243** (5.08 g, 19.8 mmoles, 82%) en forma aceite amarillento.

IR	$\nu_{\text{max}}$ 3413 (OH), 2928, 2850, 1670 (C=O), 1423, 1159, 732 $\text{cm}^{-1}$ .
$^1\text{H}$ -RMN	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 4.07- 4.02 (m, 2H, H-6a, H-2a), 3.62 (t, 2H, $J_{4',3'} = 6.6$ , H-4'), 2.65 (td, 2H, $J_{6b,6a} = J_{2b,2a} = 12.9$ , $J_{6b,5} = J_{2b,3} = 2.7$ , H-6b, H-2b), 1.70-1.50 (m, 5H, OH, H-5a, H-3a, H-3'), 1.44 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.39-1.20 (m, 5H, H-4, H-2', H-1'), 1.12-0.98 (m, 2H, H-5b, H-3b).
$^{13}\text{C}$ -RMN	(75.4 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm) $\delta$ 155.1 (C=O), 79.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 62.9 (C-4'), 44.2 (C-6, C-2), 36.4, 36.1, 33.0, 32.3, 22.9 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5), 28.6 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).
HRCIMS	$m/z$ obsd. 258.2076, calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ : 258.2069.

***N*-*tert*-Butiloxicarbonil-4-(4-tosiloxibutil)-piperidina (244)**

A una disolución de **243** (2.25 g, 8.73 mmoles) en piridina seca (20 mL) enfriada a 0 °C se adiciona TsCl (6.73 g, 34.9 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a durante 3 h. A continuación, se enfría a 0 °C, se añade H<sub>2</sub>O lentamente y se agita 10 min a t.a. Seguidamente, se evapora a sequedad y el residuo obtenido se disuelve en AcOEt y se lava con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:ciclohexano, 1:4), obteniéndose el compuesto **244** (2.75 g, 6.69 mmoles, 77%) en forma de aceite incoloro.

IR	$\nu_{\max}$ 2928, 2855, 1685 (C=O), 1363, 1173, 922, 729, 663 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 7.80-7.77 (m, 2H, H-arom.), 7.35-7.32 (m, 2H, H-arom.), 4.06-4.04 (m, 2H, H-6a, H-2a), 4.02 (t, 1H, <i>J</i> <sub>4',3'</sub> = 6.6, H-4'), 2.63 (td, 2H, <i>J</i> <sub>6b,6a</sub> = <i>J</i> <sub>2b,2a</sub> = 13.2, <i>J</i> <sub>6b,5</sub> = <i>J</i> <sub>2b,3</sub> = 3.0, H-6b, H-2b), 2.44 (s, 3H, Me), 1.67-1.56 (m, 4H, H-5a, H-3a, H-3'), 1.45 (s, 9H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.37-1.12 (m, 5H, H-4, H-2', H-1'), 1.08-0.94 (m, 2H, H-5b, H-3b).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ 155.0 (C=O), 144.8, 133.4, 129.9, 128.0 (C-arom.), 79.3 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 70.6 (C-4'), 44.0 (C-6, C-2), 35.9, 35.8, 32.1, 29.1, 22.6 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5), 28.6 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 21.8 (Me).
HRCIMS	<i>m/z</i> obsd. 412.2155, calc. para C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> NO <sub>5</sub> S: 412.2158.

**3-Etoxicarbonil-5-formil-2-metilfurano (271)**

A una disolución de 2-metil-5-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-3-furoato de etilo<sup>198</sup> (2.91 g, 10.6 mmoles) en MeOH (40 ml) enfriada a 0 °C se le añade lentamente una disolución de NaIO<sub>4</sub> (5.22 g, 24.4 mmoles) en H<sub>2</sub>O (30 ml). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 40 min. A continuación, se evapora a sequedad y el crudo obtenido se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con H<sub>2</sub>O y disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:ciclohexano, 1:3), obteniéndose **271** (1.66 g, 9.14 mmoles, 86%) como un sólido blanco.

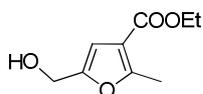
IR  $v_{\max}$  2986, 2904, 1710 (C=O), 1684 (C=O), 1590, 1537, 1236, 681 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)  $\delta$  9.54 (s, 1H, CHO), 7.46 (s, 1H, H-4), 4.31 (c, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.2, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.67 (s, 3H, Me), 1.35 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)  $\delta$  177.2 (CHO), 164.8 (COOEt), 162.7 (C-2), 150.4 (C-5), 122.6 (C-4), 116.6 (C-3), 61.0 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.4 (Me), 14.4 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

HRCIMS *m/z* obsd. 183.0653, calc. para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>: 183.0657.

### 3-Etoxicarbonil-5-hidroximetil-2-metilfurano (**272**)



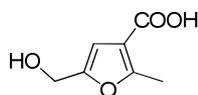
A una disolución de **271** (1.64 g, 9.01 mmoles) en MeOH (20 mL) se adiciona NaBH<sub>4</sub> (682 mg, 18.0 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 30 min. Pasado este tiempo, se neutraliza con una disolución acuosa saturada de ácido cítrico y se concentra

<sup>198</sup> a) Robina, I.; Moreno-Vargas, A. J.; Fernández-Bolaños, J. G.; F., Jose; Demange, R.; Vogel, P. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2555. b) Bartoli, G.; Fernández-Bolaños, J. G.; Di Antonio, G.; Foglia, G.; Giuli, S.; Gunnella, R.; Mancinelli, M.; Marcantoni, E.; Paoletti, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6029.

a sequedad. El residuo resultante se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava con  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose **272** (1.39 g, 7.54 mmoles, 84%) como un sólido blanco.

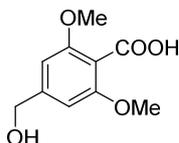
IR	$\nu_{\text{max}}$ 3423 (OH), 2981, 2928, 1710 (C=O), 1408, 1220, 1080, 777 $\text{cm}^{-1}$ .
$^1\text{H}$ -RMN	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 6.52 (s, 1H, H-4), 4.53 (s, 2H, H-1'), 4.26 (c, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.55 (s, 3H, Me), 1.33 (t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).
$^{13}\text{C}$ -RMN	(75.4 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm) $\delta$ 177.2 (CHO), 164.8 (COOEt), 162.7 (C-2), 150.4 (C-5), 122.6 (C-4), 116.6 (C-3), 61.0 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.4 (Me), 14.4 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).
HRCIMS	$m/z$ obsd. 184.0732, calc. para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$ : 184.0736.

#### Ácido 5-hidroximetil-2-metilfuran-3-oico (**246**)

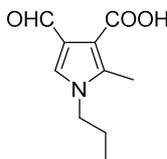


El compuesto **272** (1.36 g, 7.41 mmoles) se disuelve en una mezcla EtOH:NaOH (1M) 2:1 (30 mL) y se calienta a 60 °C durante 5.5 h. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se enfría a t.a. y se neutraliza con resina ácida IR-120 ( $\text{H}^+$ ). A continuación, se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose **246** (1.09 g, 7.04 mmoles, 95 %) como un sólido blanco.

IR	$\nu_{\text{max}}$ 3330 (OH), 2928, 2869, 2491, 2229, 1665 (C=O), 1422, 679 $\text{cm}^{-1}$ .
$^1\text{H}$ -RMN	(300 MHz, MeOD, $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 6.50 (s, 1H, H-4), 4.45 (s, 2H, H-1'), 2.54 (s, 3H, Me).
$^{13}\text{C}$ -RMN	(75.4 MHz, MeOD, $\delta$ ppm) $\delta$ 167.3 ( $-\text{COOH}$ ), 160.4 (C-3), 154.1 (C-2), 115.4 (C-5), 109.4 (C-4), 57.1 (C-1'), 13.7 (Me).
HRCIMS	$m/z$ obsd. 157.0501, calc. para $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_4$ : 157.0501.

**Ácido 2,6-dimetoxi-4-hidroximetilbenzoico (262)**<sup>199</sup>

A una disolución de (3,5-dimetoxifenil)metanol (500 mg, 3.00 mmoles) en THF seco (25 mL) enfriada a 0 °C se adiciona *n*-BuLi (4.8 mL, 12 mmoles, 2.5 M en hexano). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a durante 1 h bajo atmósfera inerte. A continuación, se adiciona hielo seco (2.5 g) y se deja evolucionar a t.a. durante 5 h. Pasado este tiempo, se concentra a sequedad y el residuo obtenido se disuelve en H<sub>2</sub>O y se extrae con Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se acidifica con HCl (1M) hasta pH 5 y los cristales obtenidos se filtran y se lavan con H<sub>2</sub>O fría, obteniéndose **262** (409 mg, 1.93 mmoles, 64%) en forma de cristales amarillentos.

**Ácido 4-formil-2-metil-1-propil-1H-pirrol-3-carboxílico (264)**

Una disolución de 4-formil-2-metil-1-propil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo **263**<sup>200</sup> (256 mg, 1.22 mmoles) en una mezcla EtOH:NaOH (1M) (2:1) se deja evolucionar a t.a. durante 1 h. Pasado este tiempo, se neutraliza con resina ácida IR120(H<sup>+</sup>) hasta pH 5, se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose **264** (238 mg, 1.22 mmoles, cuant.) en forma de sólido blanco.

IR  $\nu_{\max}$  3022 (OH), 2662, 1708 (C=O), 1599 (C=O), 1372, 772 cm<sup>-1</sup>.

<sup>199</sup> Ishii, H.; Sugiura, T.; Akiyama, Y.; Ichikawa, Y.; Watanabe, T.; Murakami, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *32*, 2118.

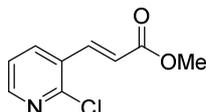
<sup>200</sup> García González, F.; Fernández-Bolanos, J.; Martín Jiménez de la Plata, G.; López Partida, N.; Robina Ramírez, I. *An. Quim.* **1978**, *74*, 1281.

$^1\text{H-RMN}$	(300 MHz, MeOD, $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 9.64 (CHO), 7.74 (s, 1H, H-5), 3.99 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.58 (s, 3H, Me), 1.86-1.68 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.95 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).
$^{13}\text{C-RMN}$	(75.4 MHz, MeOD, $\delta$ ppm) $\delta$ 189.8 (CHO), 167.1 (COOH), 144.0 (C-arom.), 136.4 (C-5), 122.2 (C-arom.), 111.9 (C-arom.), 50.1 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 24.6 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 11.1 (Me), 11.0 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).
HRESIMS	$m/z$ obsd. 218.0786, calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ : 218.0788.

**Procedimiento general 1:** A una suspensión de NaH (1.5 eq) en THF seco se adiciona  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$  (1.5 eq) y se enfría a 0 °C durante 1.5 h. A continuación, se adiciona el correspondiente aldehído (1.5 eq) disuelto en THF seco. La mezcla de reacción se deja evolucionar a esta temperatura durante 1 h. Pasado este tiempo, se adiciona disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice.

**Procedimiento general 2:** El correspondiente éster de metilo (1 eq) se disuelve en una mezcla MeOH:NaOH (1 M) (2:1). La mezcla de reacción se calienta a 50 °C durante 45 min. Pasado este tiempo, se enfría en baño de hielo, se neutraliza con resina ácida IR-120 ( $\text{H}^+$ ), se filtra y se concentra a sequedad.

**Procedimiento general 3:** A una disolución del correspondiente éster de *terc*-butilo (1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (7.3 mL) se adiciona ácido trifluoroacético (1.8 mL). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 3 h bajo atmósfera inerte. Pasado este tiempo, se concentra a sequedad.

**(E)-3-(2-Cloropiridin-3-il)acrilato de metilo (248)**

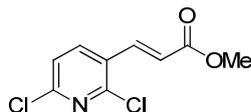
Siguiendo el *procedimiento general 1*, a partir de NaH (78 mg, 3.08 mmoles) y  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$  (600  $\mu\text{L}$ , 3.08 mmoles) en THF seco (3 mL) y 2-cloro-3-formilpiridina (300 mg, 2.06 mmoles) en THF seco (1.5 mL), tras purificación cromatográfica (AcOEt:ciclohexano, 1:3), se obtiene **248** (368 mg, 1.87 mmoles, 91%) como un sólido blanco.

IR  $\nu_{\text{max}}$  2948, 1712 (C=O), 1403, 1324, 1176, 802, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  8.39 (dd, 1H,  $J_{6',5'} = 4.8$ ,  $J_{6',4'} = 2.1$ , H-6'), 7.98 (d, 1H,  $J_{3,2} = 16.2$ , H-3), 7.91 (ddd, 1H,  $J_{4',5'} = 7.8$ ,  $J_{4',3} = 0.6$ , H-4'), 7.29 (ddd, 1H,  $J_{5',3} = 0.6$ , H-5'), 6.44 (d, 1H, H-2), 3.83 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)  $\delta$  166.4 (C=O), 151.5 (C-6'), 150.7 (C-2'), 139.2 (C-3), 136.1 (C-4'), 129.7 (C-3'), 123.0 (C-5'), 122.7 (C-2), 52.2 (Me).

HRCIMS  $m/z$  obsd. 198.0323, calc. para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2\text{Cl}$ : 198.0322.

**(E)-3-(2,6-Dicloropiridin-3-il)acrilato de metilo (249)**

Siguiendo el *procedimiento general 1*, a partir de NaH (42 mg, 1.7 mmoles) y  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$  (320  $\mu\text{L}$ , 1.65 mmoles) en THF seco (3 mL) y 2,6-dicloro-3-formilpiridina (200 mg, 1.10 mmoles) en THF seco (0.5 mL), tras purificación cromatográfica (AcOEt:ciclohexano, 1:3), se obtiene **249** (218 mg, 0.943 mmol, 86%) como un sólido blanco.

IR  $\nu_{\text{max}}$  2948, 1712 (C=O), 1403, 1324, 1176, 802, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

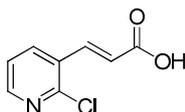
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 7.92 (d, 1H, *J*<sub>3,2</sub> = 16.2, H-3), 7.86 (dd, 1H, *J*<sub>5',4'</sub> = 8.1, *J*<sub>5',3</sub> = 0.6, H-5')\*, 7.31 (dd, 1H, *J*<sub>4',3</sub> = 0.6, H-4')\*, 6.44 (d, 1H, H-2), 3.83 (s, 3H, Me).

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) δ 166.2 (C=O), 151.3 (C-arom.), 150.4 (C-arom.), 138.0 (C-arom.), 137.9 (C-3), 128.4 (C-arom.), 123.7 (C-arom.), 123.0 (C-2), 52.2 (Me).

HRCIMS *m/z* obsd. 231.9940, calc. para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 231.9932.

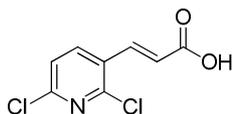
\*Estos protones pueden estar intercambiados.

#### Ácido (*E*)-3-(2-cloro-3-piridin-3-il)-(E)-2-propenoico (**250**)<sup>201</sup>



Seguendo el *procedimiento general 2*, a partir de **248** (345 mg, 1.75 mmol) en MeOH:NaOH (1M) (2:1) (7.5 mL), se obtiene **250** (307 mg, 1.68 mmoles, 96%) como un sólido blanco.

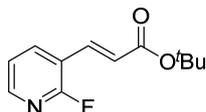
#### Ácido 3-(2,4-dicloro-3-piridinil)-(E)-2-propenoico (**251**)<sup>202</sup>



Seguendo el *procedimiento general 2*, a partir de **249** (199 mg, 0.861 mmol) en MeOH:NaOH (1M) (2:1) (6 mL), se obtiene **251** (183 mg, 0.843 mmol, 98%) como un sólido blanco.

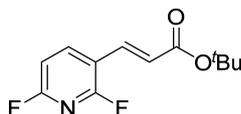
<sup>201</sup> Kato, Y.; Niiyama, K.; Jona, H.; Okada, S.; Akao, A.; Hiraga, S.; Tsuchiya, Y.; Tomimoto, K.; Mase, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1066.

<sup>202</sup> Horn, U.; Mutterer, F.; Weis, C. D. *Helv. Chim. Acta*, **1976**, *59*, 211.

**(E)-3-(2-Fluoropiridin-3-il)acrilato de *tert*-butilo (252)**

A un tubo sellado de 20 mL se adiciona Pd(OAc)<sub>2</sub> (20 mg, 0.09 mmol), Ph<sub>3</sub>P (46 mg, 0.17 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.62 mL, 4.35 mmoles), acrilato de *tert*-butilo (1.3 mL, 8.7 mmoles) y una disolución de 2-fluoro-3-yodo-piridina (200 mg, 0.87 mmol) en DMF seca (2.2 mL). La mezcla de reacción se calienta a 120 °C durante 18 h. Pasado este tiempo, se deja alcanzar t.a., se adiciona H<sub>2</sub>O (20 mL) y la fase acuosa se extrae tres veces con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:ciclohexano, 1:8), obteniéndose **252** (184 mg, 0.83 mmol, 95%) en forma de sólido blanco.

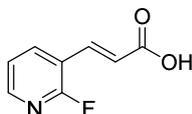
IR	$\nu_{\max}$ 2988, 1707 (C=O), 1445, 1143, 764 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 8.19 (d.a., 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 4.8, H-arom.), 7.94-7.88 (m, 1H, H-arom.), 7.60 (d, 1H, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 16.2, CH=CHCO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu), 7.26-7.20 (m, 1H, H-arom.), 6.51 (d, 1H, CH=CHCO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu), 1.53 (s, 9H, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 165.5 (C=O), 161.2 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 244.5, C-F.), 148.2 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 15.2, C-arom.), 139.2 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 3.9, C-arom.), 134.5 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 2.9, CH=CH), 125.0 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 5.9, CH=CH), 121.8 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 4.4, C-arom.), 117.9 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 26.8, C-arom.), 81.1 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 28.1 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
HRESIMS	<i>m/z</i> obsd. 224.1077, calc. para C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> F: 224.1081.

**(E)- 3-(2,6-Difluoropiridin-3-il)acrilato de *tert*-butilo (253)**

A un tubo sellado de 20 mL se adiciona Pd(OAc)<sub>2</sub> (12 mg, 0.05 mmol), 1,10-fenantrolina (12 mg, 0.07 mmol), Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 mg, 0.25 mmol), acrilato de *tert*-butilo (75 μL, 0.5 mmol), 2,6-difluoropiridina (0.73 mL, 8 mmoles) y DMF seca (1 mL). La mezcla de reacción se calienta a 140 °C durante 12 h. Pasado este tiempo, se deja alcanzar t.a., se diluye con AcOEt, se filtra a través de celita, lavando con AcOEt, y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:ciclohexano, 1:10), obteniéndose **253** (53 mg, 0.22 mmol, 44%) en forma de sólido amarillento.

IR	$\nu_{\max}$ 2972, 2937, 1698 (C=O), 1470, 1150, 828 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm, <i>J</i> Hz) δ 8.01-7.98 (m, 1H, H-arom.), 7.57 (d, 1H, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 16.2, CH=CHCO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu), 6.87 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 8.4, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 3.3, H-arom.), 6.44 (d, 1H, CH=CHCO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm, <i>J</i> Hz) δ 165.5 (C=O), 161.7 (dd, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 250.1, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 14.4, C-F), 159.3 (dd, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 252.5, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 14.4, C-F), 143.5 (dd, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 8.1, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 3.9, C-arom.), 133.3 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 2.5, CH=CH), 124.6 (dd, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 5.7, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 2.3, CH=CH), 114.9 (dd, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 24.3, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 6.1, C-arom.), 107.1 (dd, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 34.8, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 5.7, C-arom.), 81.4 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 28.2 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
HRCIMS	<i>m/z</i> obsd. 242.0988, calc. para C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>2</sub> F <sub>2</sub> : 242.0993.

#### Ácido (*E*)-3-(2-fluoropiridin-3-il)-2-propenoico (**254**)

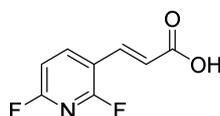


Siguiendo el *procedimiento general 3*, a partir de **252** (384 mg, 1.72 mmoles), se obtiene **254** (287 mg, 1.72 mmoles, cuant.) en forma de sólido blanco.

IR	$\nu_{\max}$ 2925 (OH), 1690 (C=O), 1464, 1294, 805 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, MeOD, δ ppm, <i>J</i> Hz) δ 8.26-8.20 (m, 2H, H-arom.), 7.67 (d, 1H, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 16.2, CH=CH), 7.39-7.35 (m, 1H, H-arom.), 6.65 (d, 1H, CH=CH).

$^{13}\text{C}$ -RMN	(75.4 MHz, MeOD, $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 169.2 (C=O), 162.4 (d, $J_{\text{C,F}} = 243.1$ , C-F), 149.6 (d, $J_{\text{C,F}} = 14.9$ , C-arom.), 141.3 (d, $J_{\text{C,F}} = 3.7$ , C-arom.), 136.6 (d, $J_{\text{C,F}} = 2.3$ , CH=CH), 124.5 (d, $J_{\text{C,F}} = 5.4$ , CH=CH), 123.6 (d, $J_{\text{C,F}} = 4.4$ , C-arom.), 119.0 (d, $J_{\text{C,F}} = 26.1$ , C-arom.).
HRESIMS	$m/z$ obsd. 168.0453, calc. para $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2\text{F}$ : 168.0455.

**Ácido (*E*)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)-2-propenoico (255)**



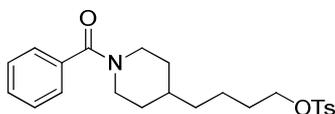
Siguiendo el *procedimiento general 3*, a partir de **253** (264 mg, 1.09 mmoles), se obtiene **255** (206 mg, 1.09 mmoles, cuant.) en forma de sólido amarillento.

IR	$\nu_{\text{max}}$ 2927 (OH), 1682 (C=O), 1464, 1218, 996, 732 $\text{cm}^{-1}$ .
$^1\text{H}$ -RMN	(300 MHz, MeOD, $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 8.41-8.33 (m, 1H, H-arom.), 7.67 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 15.9$ , CH=CH), 7.05 (dd, 1H, $J_{\text{H,H}} = 8.4$ , $J_{\text{H,H}} = 2.7$ , H-arom.), 6.60 (d, 1H, CH=CH).
$^{13}\text{C}$ -RMN	(75.4 MHz, MeOD, $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 164.9 (C=O), 163.1 (dd, $J_{\text{C,F}} = 248.5$ , $J_{\text{C,F}} = 14.6$ , C-F), 160.4 (dd, $J_{\text{C,F}} = 250.1$ , $J_{\text{C,F}} = 14.5$ , C-F), 145.7 (dd, $J_{\text{C,F}} = 8.4$ , $J_{\text{C,F}} = 3.7$ , C-arom.), 135.5 (d, $J_{\text{C,F}} = 1.7$ , CH=CH), 123.8 (dd, $J_{\text{C,F}} = 5.1$ , $J_{\text{C,F}} = 2.1$ , CH=CH), 115.9 (dd, $J_{\text{C,F}} = 24.1$ , $J_{\text{C,F}} = 6.0$ , C-arom.), 108.3 (dd, $J_{\text{C,F}} = 35.2$ , $J_{\text{C,F}} = 5.7$ , C-arom.).
HRCIMS	$m/z$ obsd. 186.0367, calc. para $\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2\text{F}_2$ : 186.0367.

**Procedimiento general 4:** El compuesto **244** (1 mmol) se disuelve en una mezcla TFA/DCM (20%) (8 mL), se deja agitar a t.a. durante 2.5 h y se concentra a sequedad. El crudo resultante se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (5 mL), se enfría a 0 °C y se adiciona  $\text{Et}_3\text{N}$  (5 mmoles) y el correspondiente cloruro de ácido (1.3-1.8 mmoles). La mezcla de reacción se

agita a t.a. durante 3 h. Pasado este tiempo, se adiciona disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae varias veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice.

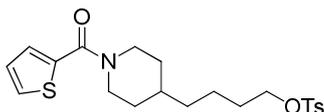
#### ***N*-Benzoil-4-(4-tosiloxibutil)-piperidina (245a)**



Siguiendo el *procedimiento general 4*, a partir de **244** (877 mg, 2.13 mmoles), y cloruro de benzoílo (0.33 mL, 2.8 mmoles), tras purificación cromatográfica (AcOEt:ciclohexano, 1:2), se obtiene **245a** (854 mg, 2.01 mmoles, 94%) en forma de aceite incoloro.

IR	$\nu_{\text{max}}$ 2928, 2855, 1625 (C=O), 1355, 1174, 924, 729, 708 $\text{cm}^{-1}$ .
$^1\text{H}$ -RMN	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 7.79-7.77 (m, 2H, H-arom. Ts), 7.38 (sa, 5H, H-arom. Ph), 7.35-7.32 (m, 2H, H-arom. Ts), 4.66 (s.a., 1H, H-2a o H-6a), 4.02 (t, 2H, $J_{4',3'} = 6.6$ , H-4'), 3.75 (s.a., 1H, H-2a o H-6a), 2.85 (s.a., 2H, H-6b, H-2b), 2.45 (s, 3H, Me), 1.74-1.10 (m, 11H, H-3', H-3, H-5, H-2', H-1').
$^{13}\text{C}$ -RMN	(75.4 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm) $\delta$ 170.4 (C=O), 144.8, 136.5, 133.3, 130.0, 129.6, 128.5, 128.0, 126.9 (C-arom), 70.5 (C-4'), 48.1, 42.6 (C-2, C-6), 36.1, 35.8, 32.9, 32.0, 29.1, 22.6 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5), 21.8 (Me).
HRCIMS	$m/z$ obsd. 416.1887, calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{S}$ : 416.1896.

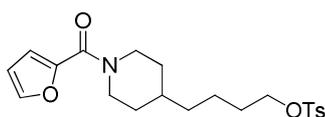
#### ***N*-Tiofen-2-carbonil-4-(4-tosiloxibutil)-piperidina (245b)**



Siguiendo el *procedimiento general 4*, a partir de **244** (554 mg, 1.35 mmoles), y cloruro de 2-tiofenilo (193  $\mu$ L, 1.75 mmoles), tras purificación cromatográfica (AcOEt:ciclohexano, 1:2), se obtiene **245b** (482 mg, 1.14 mmoles, 85%) en forma de aceite amarillento.

IR	$\nu_{\max}$ 2924, 2850, 1608 (C=O), 1443, 1186, 921, 7327, 665 $\text{cm}^{-1}$ .
$^1\text{H-RMN}$	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 7.79-7.76 (m, 2H, H-arom. Ts), 7.41 (dd, 1H, $J_{5'',4''} = 5.1$ , $J_{5'',3''} = 1.2$ , H-5''), 7.35-7.32 (m, 2H, H-arom. Ts), 7.25 (dd, 1H, $J_{3'',4''} = 3.6$ , H-3''), 7.02 (dd, 1H, H-4''), 4.40 (s.a., 2H, H-6a, H-2a), 4.02 (t, 2H, $J_{4',3'} = 6.3$ , H-4'), 2.93-2.85 (m, 2H, H-6b, H-2b), 2.44 (s, 3H, Me), 1.75-1.59 (m, 4H, H-3', H-3a, H-5a), 1.51-1.28 (m, 3H, H-4, H-2'), 1.24-1.06 (m, 4H, H-1', H-3b, H-5b).
$^{13}\text{C-RMN}$	(75.4 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm) $\delta$ 163.6 (C=O), 144.8, 137.6, 133.3 (C-arom.), 129.9 (C-3''), 128.5 (C-5''), 128.3, 128.0, 126.7 (C-arom), 70.5 (C-4''), 45.8, 36.1, 35.7, 32.5, 29.1, 22.6 (C-1', C-2', C-3', C-2, C-3, C-4, C-5, C-6), 21.7 (Me).
HRCIMS	$m/z$ obsd. 422.1456, calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{S}_2$ : 422.1460.

#### ***N*-Furan-2-carbonil-4-(4-tosiloxibutil)-piperidina (245c)**



Siguiendo el *procedimiento general 4*, a partir de **244** (591 mg, 1.44 mmoles) y cloruro de 2-furoilo (194  $\mu$ L, 1.87 mmoles), tras purificación cromatográfica (AcOEt:ciclohexano, 1:2), se obtiene **245c** (509 mg, 1.26 mmoles, 88%) en forma de aceite blanquecino.

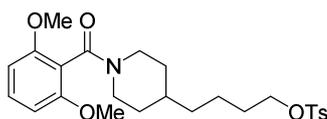
IR	$\nu_{\max}$ 2924, 1616 (C=O), 1336, 1174, 919, 664 $\text{cm}^{-1}$ .
$^1\text{H-RMN}$	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 7.78 (d, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ , H-arom. Ts), 7.56 (d, 1H, $J_{5'',4''} = 0.9$ , H-5''), 7.33 (d, 2H, H-arom. Ts), 6.91 (d, 1H, $J_{3'',4''} =$

3.3, H-3''), 6.45 (dd, 1H, H-4''), 4.48 (s.a., 2H, H-6a, H-2a), 4.02 (t, 2H,  $J_{4',3'} = 6.3$ , H-4'), 2.87 (s.a., 2H, H-6b, H-2b), 2.43 (s, 3H, Me), 1.73-1.59 (m, 4H, H-3', H-3a, H-5a), 1.51-1.27 (m, 3H, H-4, H-2'), 1.24-1.1 (m, 4H, H-1', H-3b, H-5b).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)  $\delta$  159.3 (C=O), 148.2, 144.8, 143.5, 133.3, 129.9, 127.9, 115.7, 111.2 (C-arom), 70.5 (C-4'), 49.5, 36.1, 35.7, 32.5, 29.1, 22.6 (C-1', C-2', C-3', C-2, C-3, C-4, C-5, C-6), 21.7 (Me).

HRCIMS  $m/z$  obsd. 406.1678, calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}$ : 406.1688.

#### ***N*-(2,6-Dimetoxibenzoil)-4-(4-tosiloxibutil)-piperidina (245d)**



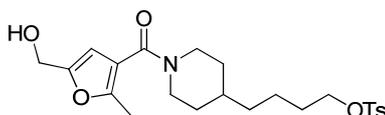
Seguendo el *procedimiento general 4*, a partir de **244** (500 mg, 1.22 mmoles) y cloruro de 2,6-dimetoxibenzoílo (440 mg, 2.19 mmoles), tras purificación cromatográfica (AcOEt:ciclohexano, 1:1→2:1→1:0), se obtiene **245d** (248 mg, 0.52 mmol, 43%) en forma de sólido amarillento.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  7.83 (d, 2H,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ , H-arom. Ts), 7.39 (d, 2H, H-arom. Ts), 7.29 (t, 1H,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ , H-arom.), 6.61 (d, 1H, H-arom.), 6.58 (d, 1H, H-arom.), 4.86-4.77 (m, 1H, H-6a o H-2a), 4.07 (t, 2H,  $J_{4',3'} = 6.4$ , H-4'), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52-3.46 (m, 1H, H-6a o H-2a), 2.94 (td, 1H,  $J_{\text{H,H}} = 13.2$ ,  $J_{\text{H,H}} = 3.2$ , H-6b o H-2b), 2.76 (td, 1H,  $J_{\text{H,H}} = 12.7$ ,  $J_{\text{H,H}} = 2.9$ , H-6b o H-2b), 2.49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.68-0.90 (m, 11H, H-3, H-4, H-5, H-1', H-2', H-3').

$^{13}\text{C}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)  $\delta$  165.3 (C=O), 156.8, 156.7, 144.9, 133.3, 130.1, 130.0, 128.0, 115.2, 104.1 (C-arom.), 70.6 (C-4'), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.9

(OCH<sub>3</sub>), 47.0, 41.7 (C-2, C-6), 36.2, 35.6, 32.8, 32.0, 29.1, 22.7 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5), 21.8 (CH<sub>3</sub>).

***N*-(5-Hidroximetil-2-metilfuran-3-carbonil)- 4-(4-tosiloxibutil)-piperidina (245e)**



El compuesto **244** (453 mg, 1.10 mmoles) se disuelve en una mezcla de TFA/DCM (20%) (8 mL), se deja agitando a t.a. durante 2 h y se concentra a sequedad. El crudo obtenido se disuelve en DMF (10 mL), se le añade DIPEA (1.4 mL, 7.7 mmoles), el compuesto **246** (172 mg, 1.10 mmoles), EDCI (254 mg, 1.32 mmoles) y HOBt (179 mg, 1.32 mmoles). La mezcla se agita durante toda la noche a t.a. A continuación, se concentra a sequedad y el residuo obtenido se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con HCl 1M, disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O:acetona, 10:1), obteniéndose el compuesto **245e** (235 mg, 0.522 mmol, 47%) como un aceite amarillento.

IR  $\nu_{\max}$  3330 (OH), 2924, 2850, 1596 (C=O), 1353, 1173, 816, 663 cm<sup>-1</sup>.

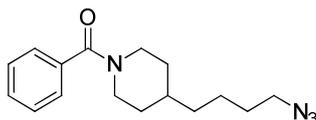
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)  $\delta$  7.78 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.4, H-arom. Ts), 7.34 (d, 2H, H-arom. Ts), 6.21 (s, 1H, H-4''), 4.54-4.09 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>OH, H-6a, H-2a), 4.02 (t, 2H, *J*<sub>4',3'</sub> = 6.3, H-4'), 2.82 (s.a., 2H, H-6b, H-2b), 2.45 (s, 3H, Me), 2.35 (s, 3H, Me), 1.90 (s.a., 1H, OH), 1.70-1.59 (m, 4H, H-3', H-3a, H-5a), 1.49-1.0 (m, 7H, H-4, H-2', H-1', H-3b, H-5b).

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)  $\delta$  165.0 (C=O), 153.1, 151.9, 144.9, 133.3, 130.0, 128.0, 120.4, 116.8, 108.4 (C-arom), 70.5 (C-4''), 57.4 (-CH<sub>2</sub>OH), 45.2 (C-2, C-6), 36.1, 35.8, 32.5, 29.1, 22.6 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 13.1 (CH<sub>3</sub>).

HRLSIMS  $m/z$  obsd. 472.1765, calc. para  $C_{23}H_{31}NO_6SNa$ : 472.1770.

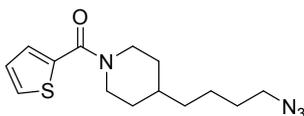
**Procedimiento general 5:** A una disolución del correspondiente derivado tosilado (1 mmol) en DMF (5 mL), se adiciona  $NaN_3$  (3 mmoles) y la mezcla de reacción se calienta a 70 °C durante 3.5 h. Pasado este tiempo, se concentra a sequedad y el residuo obtenido se disuelve en  $CH_2Cl_2$  y se lava con  $H_2O$  y disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre  $Na_2SO_4$ , se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice.

#### 4-(4-Azidobutil)-*N*-benzoil-piperidina (**247a**)<sup>203</sup>



Seguendo el *procedimiento general 5*, a partir de **245a** (836 mg, 2.01 mmoles), tras purificación cromatográfica (AcOEt:ciclohexano, 1:2), se obtiene **247a** (504 mg, 1.76 mmoles, 87%) en forma de aceite amarillento.

#### 4-(4-Azidobutil)-*N*-tiofen-2-carbonil-piperidina (**247b**)



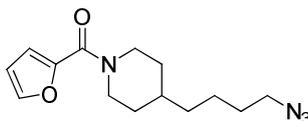
Seguendo el *procedimiento general 5*, a partir de **245b** (208 mg, 0.493 mmol), tras purificación cromatográfica (AcOEt:ciclohexano, 1:3), se obtiene **247b** (113 mg, 0.385 mmol, 91%) en forma de aceite amarillento.

IR  $\nu_{max}$  2933, 2855, 2090 ( $N_3$ ), 1610 (C=O), 1436, 1270, 734  $cm^{-1}$ .

<sup>203</sup> Galli, U.; Ercolano, E.; Carraro, L.; Roman, C. R. B.; Sorba, G.; Canonino, P. L.; Genazzani, A. A.; Tron, G. C.; Billington, R. A. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 771.

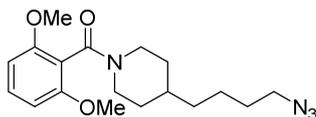
$^1\text{H-RMN}$	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 7.41 (dd, 1H, $J_{5'',4''} = 4.8$ , $J_{5'',3''} = 1.2$ , H-5''), 7.26 (dd, 1H, $J_{3'',4''} = 3.3$ , H-3''), 7.02 (dd, 1H, H-4''), 4.41 (s.a., 2H, H-2a, H-6a), 3.27 (t, 2H, $J_{4',3'} = 6.6$ , H-4'), 2.96-2.88 (m, 2H, H-2b, H-6b), 1.76 (d.a., 2H, H-3a, H-5a), 1.64-1.50 (m, 3H, H-4, H-3'), 1.46-1.13 (m, 6H, H-2', H-1', H-3b, H-5b).
$^{13}\text{C-RMN}$	(75.4 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm) $\delta$ 163.6 (C=O), 137.7 (C-2''), 128.5 (C-5''), 128.3 (C-3''), 126.7 (C-4''), 51.5 (C-4'), 46.7 (C-6, C-2), 36.2, 36.0, 32.6, 29.1 23.9 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).
HRCIMS	$m/z$ obsd. 293.1431, calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{OS}$ : 293.1436.

#### 4-(4-Azidobutil)-N-furan-2-carbonil-piperidina (247c)



Seguendo el *procedimiento general 5*, a partir de **245c** (121 mg, 0.3 mmol), tras purificación cromatográfica (AcOEt:ciclohexano, 1:2), se obtiene **247c** (53 mg, 0.19 mmol, 98%) en forma de aceite incoloro.

IR	$\nu_{\text{max}}$ 2928, 2855, 2091 ( $\text{N}_3$ ), 1618 (C=O), 1433, 1280, 752 $\text{cm}^{-1}$ .
$^1\text{H-RMN}$	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 7.45 (dd, 1H, $J_{5'',4''} = 1.5$ , $J_{5'',3''} = 0.6$ , H-5''), 6.91 (dd, 1H, $J_{3'',4''} = 3.3$ , H-3''), 6.44 (dd, 1H, H-4''), 4.49 (s.a., 2H, H-2a, H-6a), 3.26 (t, 2H, $J_{4',3'} = 6.9$ , H-4'), 2.89 (s.a., 2H, H-2b, H-6b), 1.79-1.74 (m, 2H, H-3a, H-5a), 1.63-1.13 (m, 9H, H-1', H-2', H-3', H-3b, H-4, H-5b).
$^{13}\text{C-RMN}$	(75.4 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm) $\delta$ 159.3 (C=O), 148.3 (C-2''), 143.5 (C-5''), 115.7 (C-3''), 111.2 (C-4''), 51.5 (C-4'), 44.9 (C-6, C-2), 36.2, 36.0, 32.6, 29.1, 23.9 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).
HRCIMS	$m/z$ obsd. 277.1670, calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ : 277.1665.

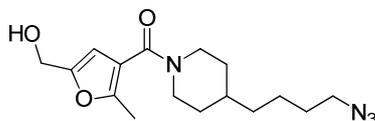
**4-(4-Azidobutil)-N-(2,6-dimetoxibenzoil)-piperidina (247d)**

Siguiendo el *procedimiento general 5*, a partir de **245d** (227 mg, 0.48 mmol), tras purificación cromatográfica (AcOEt:ciclohexano, 1:3), se obtiene **247d** (106 mg, 0.31 mmol, 64%) en forma de aceite amarillento.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 7.29 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.3, H-arom.), 6.60 (d, 1H, H-arom.), 6.59 (d, 1H, H-arom.), 4.88-4.80 (m, 1H, H-6a o H-2a), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.55-3.46 (m, 1H, H-6a o H-2a), 3.31 (t, 2H, *J*<sub>4',3'</sub> = 6.8, H-4'), 2.96 (td, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 12.8, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.6, H-6b o H-2b), 2.78 (td, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 12.8, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.9, H-6b or H-2b), 1.84-1.08 (m, 11H, H-1', H-2', H-3', H-3, H-4, H-5).

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) δ 165.2 (C=O), 156.8, 156.7, 130.0, 115.2, 104.1 (C-arom.), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 51.5 (C-4'), 47.0, 41.8 (C-2, C-6), 36.3, 36.1, 32.9, 32.1, 29.2, 24.0 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).

HRESIMS *m/z* obsd. 347.2073 calc. para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 347.2078.

**4-(4-Azidobutil)-N-(5-hidroximetil-2-metilfuran-3-carbonil)-piperidina (247e)**

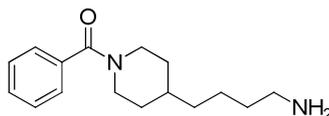
Siguiendo el *procedimiento general 5*, a partir de **245e** (235 mg, 0.52 mmol), tras purificación cromatográfica (Et<sub>2</sub>O:acetona, 10:1), se obtiene **247e** (186 mg, 0.58 mmol, cuant.) en forma de aceite amarillento.

IR  $\nu_{\max}$  3369 (OH), 2923, 2855, 2091 (N<sub>3</sub>), 1600 (C=O), 1441, 1223, 973 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H-RMN}$	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 6.20 (s, 1H, H-4''), 4.74- 3.73 (m, 3H, $-\text{CH}_2\text{OH}$ , H-2a o H-6a), 3.93 (s.a., 1H, H-2a o H-6a), 4.02 (t, 2H, $J_{4',3'} = 6.9$ , H-4'), 2.80 (s.a., 2H, H-2b, H-6b), 2.34 (s, 3H, Me), 1.74-1.70 (m, 2H, H-3a, H-5a), 1.63-1.54 (m, 2H, H-3'), 1.54-1.24 (m, 5H, H-1', H-2', H-4), 1.13-1.09 (m, 2H, H-3b, H-5b).
$^{13}\text{C-RMN}$	(75.4 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm) $\delta$ 165.1 (C=O), 153.0, 152.0, 116.7 (C-2'', C-3'', C-5''), 108.3 (C-4''), 57.3 ( $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 51.4 (C-4'), 42.7 (C-2, C-6), 36.2, 35.9, 32.6, 29.1, 23.9 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5), 13.1 ( $\text{CH}_3$ ).
HRCIMS	$m/z$ obsd. 321.1931, calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$ : 321.1927.

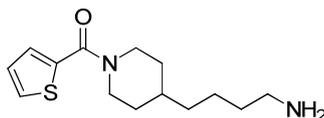
**Procedimiento general 6:** A una disolución de la correspondiente azida (1 mmol) en THF o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) se adiciona  $\text{H}_2\text{O}$  (6 mmoles) y  $\text{Ph}_3\text{P}$  (1.5 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 6.5 h. A continuación, se concentra a sequedad y el residuo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$ , 10:1:0.1).

#### 4-(4-Aminobutil)-N-benzoil-piperidina (237a)<sup>204</sup>



Siguiendo el *procedimiento general 6*, a partir de **247a** (497 mg, 1.74 mmoles) en THF (5 mL), se obtiene **237a** (436 mg, 1.68 mmoles, 97%) en forma de aceite amarillento.

#### 4-(4-Aminobutil)-N-(tiofen-2-carbonil)-piperidina (237b)

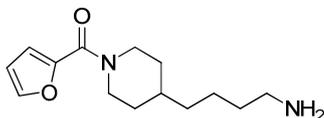


<sup>204</sup> Galli, U.; Ercolano, E.; Carraro, L.; Roman, C. R. B.; Sorba, G.; Canonino, P. L.; Genazzani, A. A.; Tron, G. C.; Billington, R. A. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 771.

Siguiendo el *procedimiento general 6*, a partir de **247b** (113 mg, 0.39 mmol) en THF (1.5 mL), se obtiene **237b** (83 mg, 0.31 mmol, 96%) en forma de aceite amarillento.

IR	( $\nu$ $\text{cm}^{-1}$ ) 3364 (NH), 2925, 2848, 1604 (C=O), 1438, 1270, 734.
$^1\text{H-RMN}$	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 7.40 (dd, 1H, $J_{5'',4''} = 4.8$ , $J_{5'',3''} = 0.9$ , H-5''), 7.25 (dd, 1H, $J_{3'',4''} = 3.6$ , H-3''), 7.01 (dd, 1H, H-4''), 4.40 (s.a., 2H, H-2a, H-6a), 2.93-2.89 (m, 2H, H-2b, H-6b), 2.69 (t, 2H, $J_{4',3'} = 5.7$ , H-4'), 1.77-1.73 (m, 2H, H-3a, H-5a), 1.56-1.10 (m, 11H, H-1', H-2', H-3', H-3b, H-4, H-5b, $\text{NH}_2$ ).
$^{13}\text{C-RMN}$	(75.4 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm) $\delta$ 163.5 (C=O), 137.7 (C-2''), 128.5 (C-3''), 128.2 (C-5''), 126.7 (C-4''), 46.5 (C-6, C-2), 42.2 (C-4'), 36.3, 36.2, 33.9, 32.6, 24.0 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).
HRCIMS	$m/z$ obsd. 267.1539, calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OS}$ : 267.1531.

#### 4-(4-Aminobutil)-N-(furan-2-carbonil)-piperidina (**247c**)

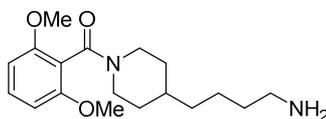


Siguiendo el *procedimiento general 6*, a partir de **237c** (313 mg, 1.13 mmoles) en THF (3 mL), se obtiene **247c** (286 mg, 1.13 mmoles, cuant.) en forma de aceite amarillento.

IR	$\nu_{\text{max}}$ 3359 (NH), 2927, 2850, 1612 (C=O), 1433, 1280, 1010, 751 $\text{cm}^{-1}$ .
$^1\text{H-RMN}$	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 7.43 (dd, 1H, $J_{5'',4''} = 1.8$ , $J_{5'',3''} = 0.9$ , H-5''), 6.88 (dd, 1H, $J_{3'',4''} = 3.3$ , H-3''), 6.42 (dd, 1H, H-4''), 4.45 (s.a., 2H, H-2a, H-6a), 3.01-2.90 (m, 4H, H-2b, H-6b, $\text{NH}_2$ ), 2.66 (t, 2H, $J_{4',3'} = 6.6$ , H-4'), 1.73-1.09 (m, 11H, H-1', H-2', H-3', H-3, H-4, H-5).

- <sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) δ 159.2 (C=O), 148.2 (C-2''), 143.5 (C-5''), 115.6 (C-3''), 111.1 (C-4''), 46.5 (C-6, C-2), 41.9 (C-4'), 36.3, 36.2, 33.5, 32.6, 23.9 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).
- HRCIMS *m/z* obsd. 251.1764, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 251.1760.

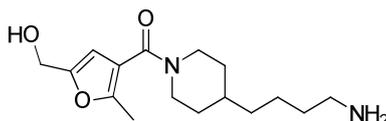
#### 4-(4-Aminobutil)-N-(2,6-dimetoxibenzoil)-piperidina (247d)



Seguendo el *procedimiento general 6*, a partir de **237d** (89 mg, 0.26 mmol) en THF (0.8 mL), se obtiene **247d** (64 mg, 0.20 mmol, 78%) en forma de aceite amarillento.

- <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 7.23 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.3, H-arom.), 6.54 (d, 1H, H-arom.), 6.53 (d, 1H, H-arom.), 4.80-4.74 (m, 1H, H-6a o H-2a), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.46-3.41 (m, 1H, H-6a o H-2a), 2.96 (td, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 12.9, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 2.6, H-6b o H-2b), 2.83-2.72 (m, 3H, H-6b o H-2b, H-4'), 1.89-1.03 (m, 13H, H-1', H-2', H-3', H-3, H-4, H-5, NH<sub>2</sub>).
- <sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) δ 165.2 (C=O), 156.8, 156.7, 130.0, 115.2, 104.0 (C-arom.), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 47.1 (C-2 o C-6), 42.2 (C-4'), 41.8 (C-2 o C-6), 36.4, 36.3, 33.8, 32.0, 32.1, 24.0 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).
- HRESIMS *m/z* obsd. 321.2168 calc. para C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 321.2173.

#### 4-(4-Aminobutil)-N-(5-hidroximetil-2-metilfuran-3-carbonil)-piperidina (247e)

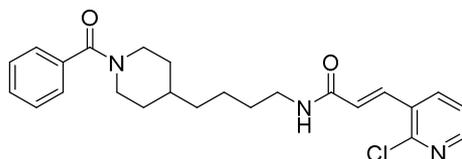


Siguiendo el *procedimiento general 6*, a partir de **237e** (153 mg, 0.48 mmol) en THF (2 mL), se obtiene **247e** (105 mg, 0.36 mmol, 75%) en forma de aceite incoloro.

IR	$\nu_{\max}$ 3359 (OH, NH), 2922, 2852, 1600 (C=O), 1446, 728 $\text{cm}^{-1}$ .
$^1\text{H-RMN}$	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 6.18 (s, 1H, H-4''), 4.52 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.97 (s.a., 2H, H-2a o H-6a), 2.90 (s.a., 2H, H-2a o H-6a), 2.67 (t, 2H, $J_{4,3'} = 6.9$ , H-4'), 2.33 (s, 3H, Me), 2.23 (s.a., 4H, $\text{NH}_2$ , H-2b, H-6b), 1.72-1.69 (m, 2H, H-3a, H-5a), 1.50-1.24 (m, 7H, H-1', H-2', H-3', H-4), 1.11-1.07 (m, 2H, H-3b, H-5b).
$^{13}\text{C-RMN}$	(75.4 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm) $\delta$ 165.1 (C=O), 152.8, 152.4, 116.7 (C-2'', C-3'', C-5''), 108.1 (C-4''), 57.0 ( $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 47.7 (C-2, C-6), 42.0 (C-4'), 36.3, 36.2, 33.5, 32.0, 24.0 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5), 13.1 ( $\text{CH}_3$ ).
HRCIMS	$m/z$ obsd. 295.2024, calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ : 295.2022.

**Procedimiento general 7:** A una disolución de la correspondiente amina (**237a-e**) (1 eq) en DMF, se le adiciona DIPEA (4 eq), el ácido carboxílico correspondiente (**250**, **251**, **254**, **255**) (1.1-1.5 eq) y PyBOP (1.1-1.5 eq). La mezcla de reacción se deja evolucionar toda la noche a t.a. A continuación, se evapora el disolvente, el crudo se disuelve en AcOEt y se lava con HCl 1M, disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra a sequedad. El residuo resultante se purifica por columna cromatográfica de gel de sílice.<sup>205</sup>

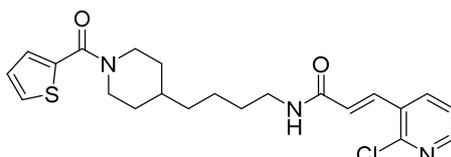
<sup>205</sup> La asignación espectroscópica de los compuestos **256a-c**, **256e**, **257a-c**, **257e**, **258b**, **258d** y **259a-d** se ha realizado utilizando como fragmento principal el anillo de piperidina por analogía con la asignación realizada en los bloques de síntesis.

**(E)-N-(4-(1-Benzoilpiperidin-4-il)butil)-3-(2-cloropiridin-3-il)acrilamida (256a)**

Siguiendo el *procedimiento general* 7, a partir de **237a** (51 mg, 0.20 mmol), DMF (1 mL), DIPEA (0.14 mL, 0.79 mmol), **250** (40 mg, 0.22 mmol) y PyBOP (115 mg, 0.220 mmol), tras purificación cromatográfica (Et<sub>2</sub>O:acetona, 3:1), se obtiene compuesto **256a** (67 mg, 0.16 mmol, 80%) en forma de sólido blanco.

IR	$\nu_{\max}$ 3282 (NH), 2919, 2860, 1608 (C=O), 1398, 971, 709 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 8.33 (dd, 1H, $J_{\text{H,H}} = 4.8$ , $J_{\text{H,H}} = 1.8$ , H-arom.), 7.83 (d, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 15.6$ , CH=CH), 7.80 (dd, 1H, $J_{\text{H,H}} = 7.8$ , $J_{\text{H,H}} = 2.1$ , H-arom.), 7.40-7.32 (m, 5H, H-arom.), 7.22 (dd, 1H, $J_{\text{H,H}} = 7.8$ , $J_{\text{H,H}} = 4.8$ , H-arom.), 6.45 (d, 1H, CH=CH), 6.30 (t.a, 1H, $J_{\text{NH,4}'} = 5.4$ , NH), 4.65 (s.a, 1H, H-2a o H-6a), 3.70 (s.a, 1H, H-2a o H-6a), 3.35 (ap. c, 1H, $J_{\text{H,H}} = 6.6$ , H-4'), 2.94-2.73 (m, 2H, H-2b, H-6b), 1.76-1.63 (m, 2H, H-3a, H-5a), 1.63-1.46 (m, 3H, H-3', H-4), 1.39-1.01 (m, 6H, H-1', H-2', H-3b, H-5b).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ 170.5 (C=O), 165.0 (C=O), 151.2 (C-arom.), 149.9 (C-arom.), 136.4 (C-arom.), 136.1 (C-arom.), 135.1 (CH=CH), 130.3 (C-arom.), 129.6 (C-arom.), 128.6 (C-arom.), 126.9 (C-arom.), 126.1 (CH=CH), 122.8 (C-arom.), 48.1, 42.7 (C-2, C-6), 39.9 (C-4'), 36.2, 36.1, 33.0, 32.0, 29.9, 24.1 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).
HRCIMS	$m/z$ obsd. 426.1951, calc. para C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl: 426.1948.

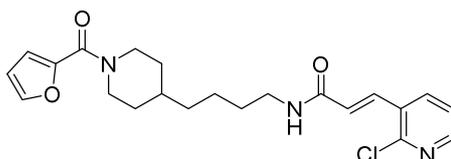
**(E)-3-(2-Cloropiridin-3-il)-N-(4-(1-(tiofen-2-carbonil)piperidin-4-il)butil)acrilamida (256b)**



Siguiendo el *procedimiento general* 7, a partir de **237b** (44 mg, 0.17 mmol), DMF (1 mL), DIPEA (0.12 mL, 0.67 mmol), **250** (34 mg, 0.18 mmol) y PyBOP (98 mg, 0.18 mmol), tras purificación cromatográfica (Et<sub>2</sub>O:acetona, 2:1), se obtiene el compuesto **256b** (56 mg, 0.12 mmol, 71%) en forma de aceite amarillento.

IR	$\nu_{\max}$ 3277 (NH), 2928, 2850, 1601 (C=O), 1398, 972, 722 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 8.33 (dd, 1H, $J_{\text{H,H}} = 4.5$ , $J_{\text{H,H}} = 1.5$ , H-arom.), 7.87-7.81 (m, 2H, H-arom., CH=CH), 7.41 (dd, 1H, $J_{\text{H,H}} = 5.1$ , $J_{\text{H,H}} = 1.2$ , H-arom.), 7.25-7.21 (m, 2H, H-arom.), 7.01 (dd, 1H, $J_{\text{H,H}} = 5.1$ , $J_{\text{H,H}} = 3.9$ , H-arom.), 6.48 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 15.9$ , CH=CH), 6.35 (t.a, 1H, $J_{\text{NH,4'}} = 5.7$ , NH), 4.39 (s.a, 2H, H-2a, H-6a), 3.36 (ap. c, 1H, $J_{\text{H,H}} = 6.6$ , H-4'), 2.91 (s.a, 2H, H-2b, H-6b), 1.75-1.71 (m, 2H, H-3a, H-5a), 1.58-1.49 (m, 3H, H-3', H-4), 1.40-1.10 (m, 6H, H-1', H-2', H-3b, H-5b).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ 165.1 (C=O), 163.6 (C=O), 151.1 (C-arom.), 149.8 (C-arom.), 137.4 (C-arom.), 136.1, 135.0 (CH=CH, C-arom.), 130.3 (C-arom.), 128.5 (C-arom.), 128.4 (C-arom.), 126.8 (C-arom.), 126.2 (CH=CH), 122.8 (C-arom.), 46.3 (C-2, C-6), 39.9 (C-4'), 36.1, 36.0, 32.5, 29.8, 24.0 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).
HRCIMS	$m/z$ obsd. 432.1518, calc. para C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ClS: 432.1513.

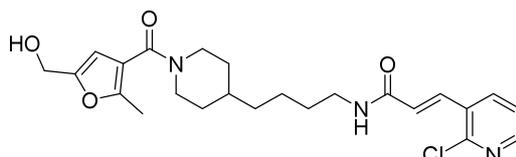
**(E)-3-(2-Cloropiridin-3-il)-N-(4-(1-(furan-2-carbonil)piperidin-4-il)butil)acrilamida (256c)**



Seguendo el *procedimiento general 7*, a partir de **237c** (42 mg, 0.17 mmol), DMF (1 mL), DIPEA (0.12 mL, 0.67 mmol), **250** (36 mg, 0.18 mmol) y PyBOP (98 mg, 0.18 mmol), tras purificación cromatográfica (Et<sub>2</sub>O:acetona, 2:1), se obtiene el compuesto **256c** (58 mg, 0.14 mmol, 85%) en forma de aceite amarillento.

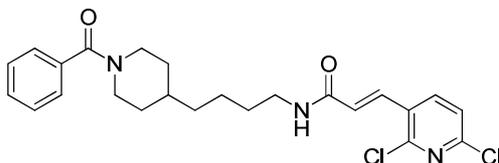
IR	$\nu_{\max}$ 3282 (NH), 2928, 2850, 1611 (C=O), 1399, 974, 752 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 8.33 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 4.5, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 1.8, H-arom.), 7.87-7.82 (m, 2H, H-arom., CH=CH), 7.45 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 1.8, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 0.9, H-arom.), 7.22 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 7.5, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 4.8, H-arom.), 6.90 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 3.6, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 0.9, H-arom.), 6.49 (d, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 15.6, CH=CH), 6.44 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 3.3, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 1.8, H-arom.), 6.36 (t.a, 1H, <i>J</i> <sub>NH,4'</sub> = 5.1, NH), 4.48 (s.a, 2H, H-2a, H-6a), 3.37 (ap. c, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 6.6, H-4'), 2.89 (s.a, 2H, H-2b, H-6b), 1.76-1.72 (m, 2H, H-3a, H-5a), 1.60-1.48 (m, 3H, H-3', H-4), 1.39-1.10 (m, 6H, H-1', H-2', H-3b, H-5b).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ 165.0 (C=O), 159.3 (C=O), 151.2 (C-arom.), 149.9 (C-arom.), 148.1 (C-arom.), 143.6 (C-arom.), 136.1, 135.0 (CH=CH, C-arom.), 130.3 (C-arom.), 126.2 (CH=CH), 122.8 (C-arom.), 115.7 (C-arom.), 111.2 (C-arom.), 46.7, 43.3 (C-2, C-6), 39.9 (C-4'), 36.2, 36.1, 32.0, 29.9, 24.1 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).
HRCIMS	<i>m/z</i> obsd. 416.1731, calc. para C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> Cl: 416.1741.

**(E)-3-(2-Cloropiridin-3-il)-N-(4-1-(5-(hidroximetil-2-metilfuran-3-carbonil)piperidin-4-il)butil)acrilamida (256e)**



Siguiendo el *procedimiento general 7*, a partir de **237e** (50 mg, 0.17 mmol), DMF (1 mL), DIPEA (0.12 mL, 0.67 mmol), **250** (35 mg, 0.19 mmol) y PyBOP (100 mg, 0.190 mmol), tras purificación cromatográfica (Et<sub>2</sub>O:acetona, 2:1), se obtiene el compuesto **256e** (47 mg, 0.10 mmol, 61%) en forma de sólido blanco.

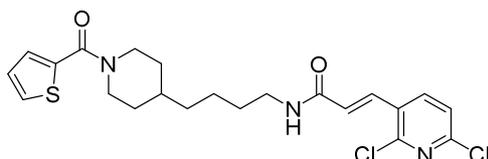
IR	$\nu_{\max}$ 3302 (NH, OH), 2924, 2850, 1598 (C=O), 1446, 973, 680 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 8.34-8.33 (m, 1H, H-arom.), 7.86-7.81 (m, 2H, H-arom., CH=CH), 7.26-7.22 (m, 1H, H-arom.), 6.47 (d, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 15.6, CH=CH), 6.23-6.19 (m, 2H, H-arom., NH), 4.25 (s, 2H, CH <sub>2</sub> OH), 3.95 (s.a, 1H, H-2a o H-6a), 3.36 (ap. c, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 6.6, H-4'), 2.86 (s.a, 2H, H-2b, H-6b), 2.32 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.25 (s.a, 1H, H-2a o H-6a), 1.72-1.68 (m, 2H, H-3a, H-5a), 1.62-1.49 (m, 3H, H-3', H-4), 1.39-1.24 (m, 4H, H-1', H-2'), 1.1-1.06 (m, 2H, H-3b, H-5b).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ 165.1 (C=O), 165.0 (C=O), 153.0 (C-arom.), 152.2 (C-arom.), 151.2 (C-arom.), 149.9 (C-arom.), 136.1, 135.2 (C-arom., CH=CH), 130.3 (C-arom.), 126.1 (CH=CH), 122.9 (C-arom.), 116.7 (C-arom.), 108.2 (C-arom.), 57.3 (CH <sub>2</sub> OH), 47.4, 45.5 (C-2, C-6), 39.9 (C-4'), 36.2, 36.1, 33.3, 29.9, 24.1 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5), 13.1 (CH <sub>3</sub> ).
HRCIMS	<i>m/z</i> obsd. 458.1838, calc. para C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl: 458.1847.

**(E)-N-(4-(1-Benzoilpiperidin-4-il)butil)-3-(2,6-dicloropiridin-3-il)acrilamida (257a)**

Siguiendo el *procedimiento general 7*, a partir de **237a** (51 mg, 0.19 mmol), DMF (1 mL), DIPEA (0.15 mL, 0.78 mmol), **251** (47 mg, 0.21 mmol) y PyBOP (114 mg, 0.21 mmol), tras purificación cromatográfica (Et<sub>2</sub>O:acetona, 5:1), se obtiene el compuesto **257a** (55 mg, 0.12 mmol, 62%) en forma de sólido blanco.

IR	$\nu_{\max}$ 3287 (NH), 2919, 2860, 1613 (C=O), 1424, 839, 627 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 7.80-7.71 (m, 2H, H-arom., CH=CH), 7.39-7.34 (m, 5H, H-arom.), 7.23 (d, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 8.1, H-arom.), 6.44 (d, 1H, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 15.9, CH=CH), 6.33 (t.a, 1H, <i>J</i> <sub>NH,4'</sub> = 4.8, NH), 4.66 (s.a, 1H, H-2a o H-6a), 3.70 (s.a, 1H, H-2a o H-6a), 3.33 (ap. c, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 6.9, H-4'), 2.95-2.73 (m, 2H, H-2b, H-6b), 1.88-1.71 (m, 2H, H-3a, H-5a), 1.58-1.46 (m, 3H, H-3', H-4), 1.39-1.11 (m, 6H, H-1', H-2', H-3b, H-5b).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ 170.4 (C=O), 164.7 (C=O), 150.4 (C-arom.), 150.1 (C-arom.), 138.0 (C-arom.), 136.4 (C-arom.), 133.8 (CH=CH), 129.6 (C-arom.), 129.1 (C-arom.), 128.6 (C-arom.), 126.9 (C-arom.), 126.5 (CH=CH), 123.4 (C-arom.), 48.2, 42.6 (C-2, C-6), 39.9 (C-4'), 36.2, 36.1, 33.0, 32.0, 29.9, 24.1 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).
HRLSIMS	<i>m/z</i> obsd. 482.1378, calc. para C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Na: 482.1378.

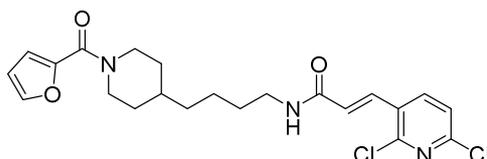
**(E)-3-(2,6-Dicloropiridin-3-il)-N-(4-(1-(tiofen-2-carbonil)piperidin-4-il)butil)acrilamida (257b)**



Siguiendo el *procedimiento general* 7, a partir de **237b** (42 mg, 0.16 mmol), DMF (1 mL), DIPEA (0.11 mL, 0.63 mmol), **251** (38 mg, 0.17 mmol) y PyBOP (92 mg, 0.17 mmol), tras purificación cromatográfica (Et<sub>2</sub>O:acetona, 5:1), se obtiene el compuesto **257b** (61 mg, 0.13 mmol, 84%) en forma de aceite amarillento.

IR	$\nu_{\max}$ 3282 (NH), 2923, 2855, 1598 (C=O), 1425, 976, 735 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, $J$ Hz) $\delta$ 7.81-7.75 (m, 2H, H-arom., CH=CH), 7.41 (dd, 1H, $J_{\text{H,H}} = 5.1$ , $J_{\text{H,H}} = 0.9$ , H-arom.), 7.25-7.23 (m, 2H, H-arom.), 7.02 (dd, 1H, $J_{\text{H,H}} = 5.1$ , $J_{\text{H,H}} = 3.6$ , H-arom.), 6.47 (d, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 15.6$ , CH=CH), 6.33 (t.a, 1H, $J_{\text{NH,4'}} = 5.1$ , NH), 4.39 (s.a., 2H, H-2a, H-6a), 3.36 (ap. c, 1H, $J_{\text{H,H}} = 6.6$ , H-4'), 2.91 (t.a, 2H, H-2b, H-6b), 1.76-1.72 (m, 2H, H-3a, H-5a), 1.60-1.48 (m, 3H, H-3', H-4), 1.42-1.10 (m, 6H, H-1', H-2', H-3b, H-5b).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ 164.7 (C=O), 163.6 (C=O), 150.5 (C-arom.), 150.1 (C-arom.), 138.0 (C-arom.), 137.6 (C-arom.), 134.0 (CH=CH), 129.1 (C-arom.), 128.6 (C-arom.), 128.5 (C-arom.), 126.7 (C-arom.), 126.5 (CH=CH), 123.5 (C-arom.), 45.7 (C-2, C-6), 39.9 (C-4'), 36.2, 36.1, 32.6, 29.9, 24.1 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).
HRCIMS	$m/z$ obsd. 466.1118, calc. para C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> S: 466.1123.

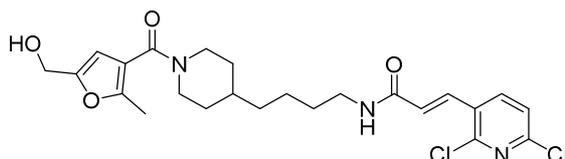
**(E)-3-(2,6-Dicloropiridin-3-il)-N-(4-(1-(furan-2-carbonil)piperidin-4-il)butil)acrilamida (257c)**



Siguiendo el *procedimiento general 7*, a partir de **237c** (50 mg, 0.20 mmol), DMF (1 mL), DIPEA (0.14 mL, 0.80 mmol), **251** (48 mg, 0.20 mmol) y PyBOP (117 mg, 0.22 mmol), tras purificación cromatográfica (Et<sub>2</sub>O:acetona, 5:1), se obtiene el compuesto **257c** (77 mg, 0.13 mmol, 84%) en forma de sólido blanco.

IR	$\nu_{\max}$ 3292 (NH), 2928, 2850, 1614 (C=O), 1425, 977, 752 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 7.77 (d, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 15.6, CH=CH), 7.76 (d, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 8.1, H-arom.), 7.44 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 1.8, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 0.6, H-arom.), 7.23 (d, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 8.1, H-arom.), 6.88 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 3.3, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 0.6, H-arom.), 6.55 (t.a, 1H, <i>J</i> <sub>NH,4'</sub> = 5.4, NH), 6.51 (d, 1H, CH=CH), 6.44 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 3.6, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 1.8, H-arom.), 4.45 (s.a, 2H, H-2a, H-6a), 3.35 (ap. c, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 6.6, H-4'), 2.86 (s.a, 2H, H-2b, H-6b), 1.75-1.71 (m, 2H, H-3a, H-5a), 1.58-1.49 (m, 3H, H-3', H-4), 1.38-1.10 (m, 6H, H-1', H-2', H-3b, H-5b).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ 164.8 (C=O), 159.4 (C=O), 150.5 (C-arom.), 150.0 (C-arom.), 148.2 (C-arom.), 143.6 (C-arom.), 138.1 (C-arom.), 134.0 (CH=CH), 129.1 (C-arom.), 126.5 (CH=CH), 123.5 (C-arom.), 115.7 (C-arom.), 111.3 (C-arom.), 47.0, 43.9 (C-2, C-6), 39.9 (C-4'), 36.2, 36.1, 32.7, 29.9, 24.0 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).
HRCIMS	<i>m/z</i> obsd. 450.1358, calc. para C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> : 450.1352.

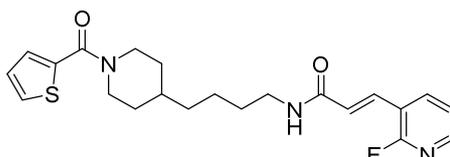
**(E)-3-(2,6-Dicloropiridin-3-il)-N-(4-1-(5-(hidroximetil-2-metilfuran-3-carbonil)piperidin-4-il)butil)acrilamida (257e)**



Siguiendo el *procedimiento general 7*, a partir de **237e** (36 mg, 0.12 mmol), DMF (1 mL), DIPEA (0.090 mL, 0.48 mmol), **251** (18 mg, 0.082 mmol) y PyBOP (71 mg, 0.13 mmol), tras purificación cromatográfica (Et<sub>2</sub>O:acetona, 2:1), se obtiene el compuesto **257e** (39 mg, 0.08 mmol, 96%) en forma de sólido blanco.

IR	$\nu_{\max}$ 3272 (NH, OH), 2918, 2855, 1598 (C=O), 1424, 974, 827 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 7.80 (d, 1H, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 15.6, CH=CH), 7.79 (d, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 8.1, H-arom.), 7.28 (d, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 8.4, H-arom.), 6.44 (d, 1H, CH=CH), 6.21 (s, 1H, H-arom.), 6.06 (t.a, 1H, <i>J</i> <sub>NH,4'</sub> = 5.1, NH), 4.69-4.33 (m, 3H, CH <sub>2</sub> OH, H-2a o H-6a), 3.95 (s.a, 1H, H-2a o H-6a), 3.37 (ap. c, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 6.6, H-4'), 3.95 (s.a, 2H, H-2b, H-6b), 2.33 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.74-1.70 (m, 2H, H-3a, H-5a), 1.58-1.48 (m, 3H, H-3', H-4), 1.40-1.25 (m, 4H, H-1', H-2'), 1.12-1.08 (m, 2H, H-3b, H-5b).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm) $\delta$ 165.1 (C=O), 164.7 (C=O), 153.1 (C-arom.), 152.1 (C-arom.), 150.6 (C-arom.), 150.1 (C-arom.), 138.1 (C-arom.), 134.2 (CH=CH), 129.0 (C-arom.), 126.3 (CH=CH), 123.5 (C-arom.), 116.7 (C-arom.), 108.3 (C-arom.), 57.4 (CH <sub>2</sub> OH), 47.2 (C-2, C-6), 40.0 (C-4'), 36.2, 36.1, 33.1, 29.9, 24.1 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5), 13.2 (CH <sub>3</sub> ).
HRLSIMS	<i>m/z</i> obsd. 516.1433, calc. para C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> Na: 516.1433.

**(E)-3-(2-Fluoropiridin-3-il)-N-(4-(1-(tiofen-2-carbonil)piperidin-4-il)butil)acrilamida (258b)**



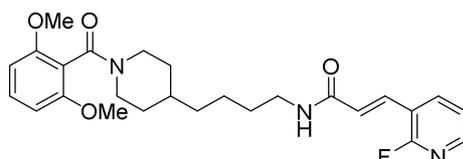
Seguendo el *procedimiento general* 7, a partir de **237b** (40 mg, 0.15 mmol), DMF (0.8 mL), DIPEA (0.10 mL, 0.59 mmol), **254** (38 mg, 0.22 mmol) y PyBOP (120 mg, 0.22 mmol), tras purificación cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:acetona, 5:1), se obtiene el compuesto **258b** (49 mg, 0.12 mmol, 79%) en forma de aceite amarillento.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 8.16-8.14 (m, 1H, H-arom.), 7.86-7.82 (m, 1H, H-arom.), 7.57 (d, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 15.8, CH=CH), 7.41 (dd, 1H, *J*<sub>H,H</sub> = 5.0, *J*<sub>H,H</sub> = 1.0, H-arom.), 7.26-7.19 (m, 2H, H-arom.), 7.02 (dd, 1H, *J*<sub>H,H</sub> = 5.0, *J*<sub>H,H</sub> = 3.7, H-arom.), 6.62 (d, 1H, CH=CH), 6.08 (t.a, 1H, *J*<sub>NH,4'</sub> = 5.5, NH), 4.40 (s.a, 2H, H-2a, H-6a), 3.38 (ap. c, 1H, *J*<sub>H,H</sub> = 6.8, H-4'), 3.01-2.79 (m, 2H, H-2b, H-6b), 1.76-1.73 (m, 2H, H-3a, H-5a), 1.61-1.52 (m, 3H, H-3', H-4), 1.43-1.11 (m, 6H, H-1', H-2', H-3b, H-5b).

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 165.2 (C=O), 163.5 (C=O), 161.3 (dd, *J*<sub>C,F</sub> = 229.0, C-F), 147.5 (dd, *J*<sub>C,F</sub> = 15.3, C-arom.), 140.4 (dd, *J*<sub>C,F</sub> = 4.3, C-arom.), 137.5 (C-arom.), 132.5 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 4.5, CH=CH), 128.4 (C-arom.), 128.2 (C-arom.), 126.6 (C-arom.), 126.0 (dd, *J*<sub>C,F</sub> = 8.4, CH=CH), 121.8 (dd, *J*<sub>C,F</sub> = 4.4, C-arom.), 118.2 (dd, *J*<sub>C,F</sub> = 26.5, C-arom.), 45.6 (C-2, C-6), 39.8 (C-4'), 36.1, 36.0, 32.5, 30.3, 30.0, 23.9 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).

HRESIMS *m/z* obsd. 438.1617, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na: 438.1622.

**(E)-N-(4-1-(2,6-Dimetoxibenzoil)piperidin-4-il)butil)-3-(2-fluoropiridin-3-il)acrilamida (258d)**

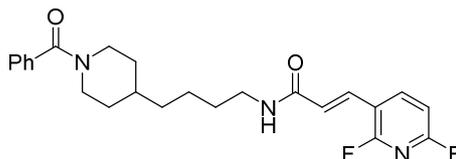


Siguiendo el *procedimiento general 7*, a partir de **237d** (26 mg, 0.08 mmol), DMF (0.5 mL), DIPEA (57  $\mu$ L, 0.33 mmol), **254** (21 mg, 0.12 mmol) y PyBOP (65 mg, 0.12 mmol), tras purificación cromatográfica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :acetona, 5:1), se obtiene el compuesto **258d** (17 mg, 0.04 mmol, 45%) en forma de aceite amarillento.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  8.16-8.14 (m, 1H, H-arom.), 7.89-7.81 (m, 1H, H-arom.), 7.56 (d, 1H,  $^2J_{\text{H,H}} = 15.8$ , CH=CH), 7.25-7.18 (m, 2H, H-arom.), 6.60 (d, 1H, CH=CH), 6.54 (d, 1H,  $J_{\text{H,H}} = 8.4$ , H-arom.), 6.53 (d, 1H,  $J_{\text{H,H}} = 8.4$ , H-arom.), 6.02 (t.a, 1H,  $J_{\text{NH,4}'} = 5.6$ , NH), 4.81-4.73 (m, 1H, H-2a o H-6a), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.48-3.40 (m, 1H, H-2a o H-6a), 3.36 (ap. c, 1H,  $J_{\text{H,H}} = 6.9$ , H-4'), 2.90 (td, 1H,  $J_{\text{H,H}} = 13.1$ ,  $J_{\text{H,H}} = 2.6$ , H-6b o H-2b), 2.73 (td, 1H,  $J_{\text{H,H}} = 12.8$ ,  $J_{\text{H,H}} = 2.9$ , H-6b o H-2b), 1.78-1.57 (m, 2H, H-3a, H-5a), 1.55-1.45 (m, 3H, H-3', H-4), 1.38-1.03 (m, 6H, H-1', H-2', H-3b, H-5b).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  165.2 (C=O), 161.2 (d,  $J_{\text{C,F}} = 244.3$ , C-F), 156.6 (C=O), 156.5 (C-arom.), 147.5 (d,  $J_{\text{C,F}} = 15.4$ , C-arom.), 140.3 (dd,  $J_{\text{C,F}} = 4.1$ , C-arom.), 132.3 (d,  $J_{\text{C,F}} = 4.1$ , CH=CH), 130.0 (C-arom.), 126.1 (d,  $J_{\text{C,F}} = 8.0$ , C-arom.), 121.8 (d,  $J_{\text{C,F}} = 4.4$ , C-arom.), 118.2 (d,  $J_{\text{C,F}} = 26.4$ , C-arom.), 115.0 (C-arom.), 103.9 (CH=CH), 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 46.9, 41.7 (C-2, C-6), 39.8 (C-4'), 36.2, 36.1, 32.8, 31.9, 29.8, 24.0 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).

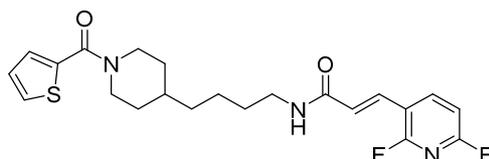
HRESIMS  $m/z$  obsd. 470.2442, calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$ : 470.2450.

**(E)-N-(4-(1-Benzoilpiperidin-4-il)butil)-3-(2,6-difluoropiridin-3-il)acrilamida (259a)**

Siguiendo el *procedimiento general* 7, a partir de **237a** (49 mg, 0.19 mmol), DMF (1 mL), DIPEA (0.13 mL, 0.76 mmol), **255** (53 mg, 0.28 mmol) y PyBOP (151 mg, 0.280 mmol), tras purificación cromatográfica (Et<sub>2</sub>O:acetona, 6:1), se obtiene el compuesto **259a** (71 mg, 0.17 mmol, 88%) en forma de aceite amarillento.

IR	$\nu_{\max}$ 3276 (NH), 2932, 2859, 1605 (C=O), 1444, 993, 708 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 7.98-7.90 (m, 1H, H-arom.), 7.54 (d, 1H, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 15.9, CH=CH), 7.37 (s.a, 5H, H-arom.), 6.85 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 8.1, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 2.7, H-arom.), 6.55 (d, 1H, CH=CH), 6.11 (s.a, 1H, NH), 4.68 (s.a, 1H, H-2a o H-6a), 3.73 (s.a, 1H, H-2a o H-6a), 3.39-3.32 (m, 1H, H-4'), 2.99-2.74 (m, 2H, H-2b, H-6b), 1.96-1.78 (m, 2H, H-3a, H-5a), 1.63-1.47 (m, 3H, H-3', H-4), 1.40-1.25 (m, 4H, H-1', H-2'), 1.21-1.15 (m, 2H, H-3b, H-5b).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 170.5 (C=O), 165.2 (C=O), 161.2 (dd, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 250.2, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 15.0, C-F), 159.2 (dd, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 252.4, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 14.6, C-F), 144.6-144.4 (m, C-arom.), 136.4 (C-arom.), 131.1 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 3.5, C-arom.), 129.6 (CH=CH), 128.6 (C-arom.), 126.9 (C-arom.), 125.6 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 7.6, CH=CH), 115.2 (dd, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 23.4, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 6.6, C-arom.), 106.7 (dd, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 34.3, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 6.2, C-arom.), 48.2, 42.8 (C-2, C-6), 39.9 (C-4'), 36.2, 36.1, 33.0, 32.0, 29.9, 24.0 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).
HRLSIMS	<i>m/z</i> obsd. 450.1971, calc. para C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> F <sub>2</sub> Na: 450.1969.

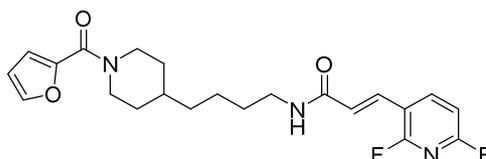
**(E)-3-(2,6-Difluoropiridin-3-il)-N-(4-(1-(tiofen-2-carbonil)piperidin-4-il)butil)acrilamida (259b)**



Seguendo el *procedimiento general* 7, a partir de **237b** (51 mg, 0.19 mmol), DMF (1 mL), DIPEA (0.14 mL, 0.77 mmol), **255** (54 mg, 0.29 mmol) y PyBOP (153 mg, 0.29 mmol), tras purificación cromatográfica (Et<sub>2</sub>O:acetona, 6:1), se obtiene el compuesto **259b** (66 mg, 0.15 mmol, 80%) en forma de aceite amarillento.

IR	$\nu_{\max}$ 3276 (NH), 2927, 2853, 1602 (C=O), 1410, 993, 733 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 8.00-7.91 (m, 1H, H-arom.), 7.55 (d, 1H, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 15.6, CH=CH), 7.41 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 5.1, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 1.2, H-arom.), 7.25 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 4.2, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 1.8, H-arom.), 7.02 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 5.0, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 3.7, H-arom.), 6.85 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 8.1, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 3.0, H-arom.), 6.60 (d, 1H, CH=CH), 6.22 (t.a, 1H, <i>J</i> <sub>NH,4'</sub> = 5.90, NH), 4.40 (s.a, 2H, H-2a, H-6a), 3.41-3.34 (m, 1H, H-4'), 2.91 (s.a, 2H, H-2b, H-6b), 1.77-1.73 (m, 2H, H-3a, H-5a), 1.59-1.52 (m, 3H, H-3', H-4), 1.38-1.29 (m, 4H, H-1', H-2'), 1.19-1.11 (m, 2H, H-3b, H-5b).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 165.2 (C=O), 163.6 (C=O), 161.2 (dd, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 251.2, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 16.0, C-F), 159.2 (dd, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 251.3, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 14.9, C-F), 144.5 (dd, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 8.1, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 4.4, C-arom.), 137.6 (C-arom.), 131.3 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 3.9, CH=CH), 128.5 (C-arom.), 128.3 (C-arom.), 126.7 (C-arom.), 125.6 (dd, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 8.0, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 2.2, CH=CH), 115.2 (dd, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 24.0, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 6.2, C-arom.), 107.0 (dd, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 34.6, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 5.8, C-arom.), 46.5 (C-2, C-6), 39.9 (C-4'), 36.2, 36.1, 32.6, 29.9, 24.1 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).
HRLSIMS	<i>m/z</i> obsd. 456.1538, calc. para C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NaS: 456.1533.

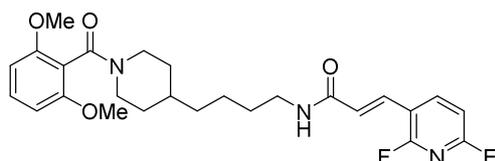
**(E)-3-(2,6-Difluoropiridin-3-il)-N-(4-(1-(furan-2-carbonil)piperidin-4-il)butil)acrilamida (259c)**



Seguendo el *procedimiento general 7*, a partir de **237c** (46 mg, 0.18 mmol), DMF (1 mL), DIPEA (0.13 mL, 0.73 mmol), **255** (51 mg, 0.27 mmol) y PyBOP (145 mg, 0.27 mmol), tras purificación cromatográfica (Et<sub>2</sub>O:acetona, 6:1), se obtiene el compuesto **259c** (42 mg, 0.10 mmol, 55%) en forma de aceite amarillento.

IR	$\nu_{\max}$ 3272 (NH), 2932, 2848, 1605 (C=O), 1410, 993, 737 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 8.02-7.93 (m, 1H, H-arom.), 7.56 (d, 1H, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 15.9, CH=CH), 7.46 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 1.8, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 0.9, H-arom.), 6.92 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 3.3, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 0.6, H-arom.), 6.86 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 10.2, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 2.1, H-arom.), 6.58 (d, 1H, CH=CH), 6.45 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 3.3, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 1.8, H-arom.), 6.23 (t.a, 1H, <i>J</i> <sub>NH,4'</sub> = 1.6, NH), 4.48 (s.a, 2H, H-2a, H-6a), 3.42-3.35 (m, 1H, H-4'), 2.91 (s.a, 2H, H-2b, H-6b), 1.78-1.74 (m, 2H, H-3a, H-5a), 1.59-1.50 (m, 3H, H-3', H-4), 1.39-1.12 (m, 6H, H-1', H-2', H-3b, H-5b).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz) $\delta$ 165.4 (C=O), 161.2 (dd, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 249.9, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 15.2, C-F), 159.3 (dd, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 253.0, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 15.2, C-F), 159.4 (C=O), 144.6-144.4 (m, C-arom.), 143.7 (C-arom.), 132.5-132.1 (m, C-arom.), 131.4 (s.a, CH=CH), 128.9 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 12.4, C-arom.), 125.4-125.3 (m, CH=CH), 115.9 (C-arom.), 111.3 (C-arom.), 107.0 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 40.6, C-arom.), 46.6 (C-2, C-6), 40.0 (C-4'), 36.2, 36.1, 32.6, 29.9, 24.1 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).
HRLSIMS	<i>m/z</i> obsd. 440.1749, calc. para C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> F <sub>2</sub> Na: 440.1762.

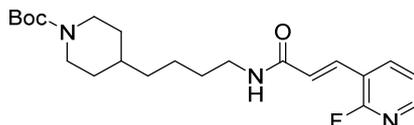
**(E)-3-(2,6-Difluoropiridin-3-il)-N-(4-1-(2,6-dimetoxibenzoil)piperidin-4-il)butil)acrilamida (259d)**



Seguendo el *procedimiento general 7*, a partir de **237d** (24 mg, 0.07 mmol), DMF (0.4 mL), DIPEA (52  $\mu$ L, 0.30 mmol), **255** (21 mg, 0.12 mmol) y PyBOP (60 mg, 0.11 mmol), tras purificación cromatográfica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :acetona, 5:1), se obtiene el compuesto **259d** (27 mg, 0.05 mmol, 74%) en forma de sólido amarillento.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  7.94 (ap.c, 1H,  $J_{\text{H,H}} = 7.8$ , H-arom.), 7.54 (d, 1H,  $^2J_{\text{H,H}} = 15.8$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7.22 (t, 1H,  $J_{\text{H,H}} = 8.4$ , H-arom.), 6.84 (dd, 1H,  $J_{\text{H,H}} = 8.1$ ,  $J_{\text{H,H}} = 2.9$ , H-arom.), 6.56-6.51 (m, 3H,  $\text{CH}=\text{CH}$ , H-arom.), 6.08 (t.a, 1H,  $J_{\text{NH,4'}} = 5.0$ , NH), 4.79-4.74 (m, 1H, H-2a o H-6a), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.46-3.41 (m, 1H, H-2a o H-6a), 3.35 (ap. c, 1H,  $J_{\text{H,H}} = 6.8$ , H-4'), 2.90 (td, 1H,  $J_{\text{H,H}} = 13.0$ ,  $J_{\text{H,H}} = 2.5$ , H-6b o H-2b), 2.70 (td, 1H,  $J_{\text{H,H}} = 13.0$ ,  $J_{\text{H,H}} = 3.1$ , H-6b o H-2b), 1.78-1.68 (m, 2H, H-3a, H-5a), 1.56-1.48 (m, 3H, H-3', H-4), 1.40-1.01 (m, 6H, H-1', H-2', H-3b, H-5b).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  165.3 (C=O), 165.2 (C=O), 161.2 (dd,  $J_{\text{C,F}} = 245.8$ ,  $J_{\text{C,F}} = 13.5$ , C-F), 159.3 (dd,  $J_{\text{C,F}} = 249.1$ ,  $J_{\text{C,F}} = 13.5$ , C-F), 156.8 (C-arom.), 156.7 (C-arom.), 144.5-144.3 (m, C-arom.), 131.1 (d,  $J_{\text{C,F}} = 3.7$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 130.1 (C-arom.), 125.6 (d,  $J_{\text{C,F}} = 7.5$ ,  $J_{\text{C,F}} = 2.3$ , C-arom.), 115.1 (C-arom.), 107.2 (d,  $J_{\text{C,F}} = 6.1$ , C-arom.), 106.7 (d,  $J_{\text{C,F}} = 6.0$ , C-arom.), 104.1 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 47.1, 41.8 (C-2, C-6), 39.9 (C-4'), 36.3, 36.2, 32.9, 32.1, 29.9, 24.1 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).

**(E)-3-(2-Fluoropiridin-3-il)-N-(*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)butil)acrilamida (261)**

A una disolución del compuesto **244** (500 mg, 1.21 mmoles) en DMF (8.0 mL) se adiciona  $\text{NaN}_3$  (238 mg, 3.65 mmoles) y la mezcla de reacción se calienta a 70 °C durante 3 h. Pasado ese tiempo, se concentra a sequedad y el residuo obtenido se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  y disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice (AcOEt:ciclohexano, 1:8), obteniéndose 4-(4-Azidobutil)-*N*-*tert*-butiloxicarbonil-piperidina (321 mg, 1.14 mmoles, 94%). El producto así obtenido (495 mg, 1.75 mmoles) se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) y se adiciona  $\text{H}_2\text{O}$  (300  $\mu\text{L}$ , 15.8 mmoles) y  $\text{Ph}_3\text{P}$  (690 mg, 2.63 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 8.5 h. A continuación, se concentra a sequedad y el residuo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$ , 15:1:0.05), obteniéndose 4-(4-Aminobutil)-*N*-*tert*-butiloxicarbonil-piperidina (446 mg, 1.74 mmoles, cuant.). Finalmente, a una disolución de la correspondiente amina (288 mg, 1.12 mmoles) en DMF (1.5 mL) se le adiciona DIPEA (0.8 mL, 4.5 mmoles), el compuesto **254** (225 mg, 1.35 mmoles) y PyBOP (716 mg, 1.35 mmoles). La mezcla de reacción se deja evolucionar toda la noche a t.a. A continuación, se evapora el disolvente, el crudo se disuelve en AcOEt y se lava con HCl 1M, disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica por columna cromatográfica de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :acetona, 5:1), obteniéndose el compuesto **261** (408 mg, 1.00 mmol, 90%) en forma de aceite incoloro.

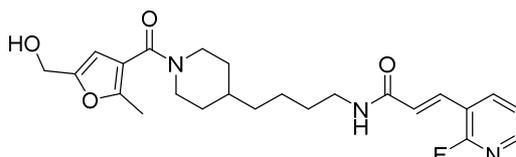
IR  $\nu_{\text{max}}$  3336 (NH), 2937, 2857, 1658 (C=O), 1634 (C=O), 1243, 970, 763  $\text{cm}^{-1}$ .

- <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 8.12-8.10 (m, 1H, H-arom.), 7.86-7.80 (m, 1H, H-arom.), 7.54 (d, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 15.8, CH=CH), 7.20-7.15 (m, 1H, H-arom.), 6.64 (d, 1H, CH=CH), 6.46 (t.a, 1H, *J*<sub>NH,4'</sub> = 5.9, NH), 4.10-3.99 (m, 2H, H-2a, H-6a), 3.34 (ap. c, 1H, *J*<sub>H,H</sub> = 6.8, H-4'), 2.65 (t.a, 2H, *J*<sub>H,H</sub> = 13.1, *J*<sub>H,H</sub> = 2.5, H-2b, H-6b), 1.60-1.48 (m, 4H, H-3a, H-5a, H-3'), 1.41 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.35-1.18 (m, 5H, H-1', H-2', H-4), 1.07-0.93 (m, 2H, H-3b, H-5b).
- <sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz) δ 165.3 (C=O), 161.3 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 244.3, C-F), 155.0 (C=O), 147.6 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 15.2, C-arom.), 140.3 (dd, *J*<sub>C,F</sub> = 4.1, C-arom.), 132.3 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 4.1, CH=CH), 126.3 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 8.0, CH=CH), 121.9 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 4.4, C-arom.), 118.3 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 26.4, C-arom.), 79.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44.1 (C-2, C-6), 39.8 (C-4'), 36.2, 36.0, 32.2, 29.9, 24.0 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5), 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).
- HRESIMS *m/z* obsd. 428.2315, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>FNa: 428.2320.

**Procedimiento general 8:** El compuesto **261** (1 eq) se disuelve en una mezcla de TFA/DCM (20%) a 0 °C y se deja evolucionar a esa temperatura durante 1 h. A continuación, se concentra a sequedad. El crudo resultante se disuelve en DMF seca y se le añade DIPEA (6 eq), dejando agitar la mezcla durante 5 min. A continuación, se adiciona el correspondiente ácido carboxílico (1.3 eq) y PyAOP o PyBOP (1.7 eq) La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. toda la noche bajo atmósfera inerte. Pasado este tiempo, se concentra a sequedad. El residuo obtenido se disuelve en AcOEt y se lava tres veces con HCl (1M), disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica de gel de sílice.<sup>206</sup>

<sup>206</sup> La asignación espectroscópica de los compuestos **265a-c** se ha realizado utilizando como fragmento principal el anillo de piperidina por analogía con la asignación realizada en los bloques de síntesis.

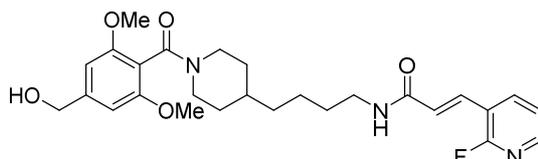
**(E)-3-(2-Fluoropiridin-3-il)-N-(4-1-(5-(hidroximetil-2-metilfuran-3-carbonil)piperidin-4-il)butil)acrilamida (265a)**



Seguendo el *procedimiento general 8*, a partir de **261** (265 mg, 0.654 mmol), TFA (1.2 mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (4.8 mL), **246** (133 mg, 0.850 mmol), DMF (7 mL), DIPEA (685 μL, 3.92 mmoles) y PyBOP (590 mg, 1.11 mmoles), tras purificación cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 30:1→20:1→10:1), se obtiene el compuesto **265a** (226 mg, 0.511 mmol, 78%) en forma de sólido blanco.

IR	$\nu_{\max}$ 3280 (NH, OH), 2926, 2856, 1597 (C=O), 1433, 975, 764 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm, <i>J</i> Hz) δ 8.16-8.14 (m, 1H, H-arom.), 7.89-7.83 (m, 1H, H-arom.), 7.56 (d, 1H, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 15.8, CH=CH), 7.24-7.19 (m, 1H, H-arom.), 6.62 (d, 1H, CH=CH), 6.20 (s, 1H, H-arom.), 6.11 (t.a, 1H, <i>J</i> <sub>NH,4'</sub> = 5.6, NH), 4.66-4.41 (m, 3H, -CH <sub>2</sub> OH, H-2a o H-6a), 3.92 (s.a, 1H, H-2a o H-6a), 3.24 (ap.c, <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 6.8, H-4'), 2.84, (s.a, 2H, H-2b, H-6b), 1.83-1.09 (m, 11H, H-1', H-2', H-3', H-3, H-5, H-4).
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm, <i>J</i> Hz) δ 165.4 (C=O), 165.1 (C=O), 161.4 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 243.0, C-F), 153.0 (C-arom.), 152.1 (C-arom.), 147.7 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 15.3, C-arom.), 140.6 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 4.3, C-arom.), 132.6 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 5.1, CH=CH), 126.2 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 8.3, CH=CH), 122.0 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 4.3, C-arom.), 118.3 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 26.8, C-arom.), 116.8 (C-arom.), 108.3 (C-arom.), 57.3 (CH <sub>2</sub> OH), 48.0, 42.3 (C-2, C-6), 39.9 (C-4'), 36.2, 36.1, 32.9, 29.9, 24.1 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5), 13.1 (CH <sub>3</sub> ).
HRESIMS	<i>m/z</i> obsd. 466.2114, calc. para C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> FNa: 466.2113.

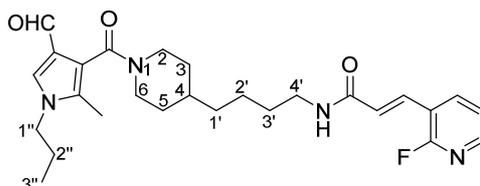
**(E)-3-(2-Fluoropiridin-3-il)-N-(4-(1-(4-(hidroximetil)-2,6-dimetoxibenzoil))piperidin-4-il)butil)acrilamida (265b)**



Siguiendo el *procedimiento general* 8, a partir de **261** (32 mg, 0.08 mmol), TFA (120  $\mu$ L),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (0.5 mL), **262** (22 mg, 0.10 mmol), DMF (1.5 mL), DIPEA (83  $\mu$ L, 0.47 mmol) y PyAOP (73 mg, 0.13 mmol), tras purificación cromatográfica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH, 30:1 $\rightarrow$ 20:1 $\rightarrow$ 10:1), se obtiene el compuesto **265b** (21 mg, 0.05 mmol, 57%) en forma de sólido blanco.

- IR  $\nu_{\text{max}}$  3278 (NH, OH), 2935, 2854, 1603 (C=O), 1417, 11243, 978, 765  $\text{cm}^{-1}$ .
- $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  8.14-8.12 (m, 1H, H-arom.), 7.86-7.80 (m, 1H, H-arom.), 7.54 (d, 1H,  $^2J_{\text{H,H}} = 15.8$ , CH=CH), 7.21-7.17 (m, 1H, H-arom.), 6.62 (d, 1H, CH=CH), 6.51-6.44 (m, 3H, NH, H-arom.), 4.74-4.70 (m, 1H, H-2a o H-6a), 4.61 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.43-3.29 (m, 3H, H-4', H-2a o H-6a), 2.91-2.83 (m, 1H, H-2b o H-6b), 2.74-2.65 (m, 1H, H-2b o H-6b), 1.75-0.98 (m, 11H, H-1', H-2', H-3', H-3, H-5, H-4).
- $^{13}\text{C}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  165.5 (C=O), 165.4 (C=O), 161.3 (d,  $J_{\text{C,F}} = 249.0$ , C-F), 156.6 (C-arom.), 156.5 (C-arom.), 147.6 (d,  $J_{\text{C,F}} = 15.2$ , C-arom.), 144.5 (C-arom.), 140.3 (d,  $J_{\text{C,F}} = 4.0$ , C-arom.), 132.1 (d,  $J_{\text{C,F}} = 4.0$ , CH=CH), 126.3 (d,  $J_{\text{C,F}} = 7.4$ , CH=CH), 122.0 (d,  $J_{\text{C,F}} = 4.3$ , C-arom.), 118.4 (d,  $J_{\text{C,F}} = 26.4$ , C-arom.), 113.5 (C-arom.), 102.0 (C-arom.), 64.9 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 47.1, 41.9 (C-2, C-6), 39.9 (C-4'), 36.2, 32.9, 32.0, 29.8, 24.1 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).
- HRESIMS  $m/z$  obsd. 522.2369, calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{FNa}$ : 522.2375.

**(E)-3-(2-Fluoropiridin-3-il)-N-(4-(1-(4-formil-2-metil-1-propil-1H-pirrol-3-carbonil)piperidin-4-il)butil)acrilamida (265c)**



Si siguiendo el *procedimiento general* 8, a partir de **261** (72 mg, 0.18 mmol), TFA (0.4 mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (1.6 mL), **264** (45 mg, 0.23 mmol), DMF (2.5 mL), DIPEA (186 μL, 1.06 mmoles) y PyAOP (164 mg, 0.302 mmol), tras purificación cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:acetona, 1:1), se obtiene el compuesto **265c** (65 mg, 0.14 mmol, 75%) en forma de sólido blanco.

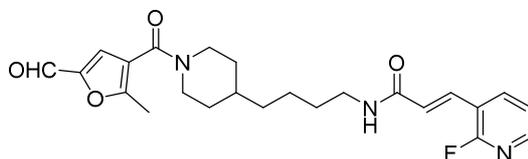
IR	$\nu_{\max}$ 3283 (NH), 2928, 2853, 1674 (C=O), 1662 (C=O), 1599 (C=O), 1431, 978, 765 cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-RMN	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz, <i>mezcla de rotámeros</i> ) $\delta$ 9.67, 9.61 (2s, 1H, CHO), 8.15-8.13 (m, 1H, H-arom.), 7.90-7.84 (m, 1H, H-arom.), 7.57, 7.56 (d, 1H, <sup>2</sup> J <sub>H,H</sub> = 15.8, CH=CH), 7.23-7.17 (m, 2H, H-arom.), 6.64, 6.63 (2d, 1H, CH=CH), 6.35, 6.28 (2 t.a, 1H, <i>J</i> <sub>NH,4'</sub> = 5.6, NH), 4.70 (s.a, 1H, H-2a o H-6a), 3.76 (t, 1H, <i>J</i> <sub>1'',2''</sub> = 6.7, H-1''), 3.61 (s.a, 1H, H-2a o H-6a), 3.35 (ap.c., <i>J</i> <sub>H,H</sub> = 6.8, H-4'), 2.98-2.74, (s.a, 2H, H-2b, H-6b), 2.20, 2.14 (2s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.85-1.24 (m, 13H, H-1', H-2', H-3', H-2'', H-3, H-4, H-5), 0.95 (t, 3H, H-3'').
<sup>13</sup> C-RMN	(75.4 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ ppm, <i>J</i> Hz, <i>mezcla de rotámeros</i> ) $\delta$ 184.4, 184.2 (CHO), 165.8 (C=O), 165.3 (C=O), 161.3 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 244.0, C-F), 147.7 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 15.5, C-arom.), 140.4-140.2 (m, C-arom.), 132.4-132.2 (m, CH=CH), 130.3 (C-arom.), 128.2 (C-arom.), 128.6 (C-arom.), 126.3-126.2 (m, C-arom.), 122.7 (C-arom.), 122.0 (d, <i>J</i> <sub>C,F</sub> = 4.3, CH=CH), 118.2 (C-arom.), 49.2 (C-1''), 47.3, 42.2 (C-2, C-6), 39.8 (C-4'), 36.1, 35.9, 32.2, 29.9, 29.4,

24.1, 24.0, 24.1 (C-1', C-2', C-3', C-2'', C-3, C-4, C-5), 11.2 (C-3''), 10.4 (CH<sub>3</sub>).

HRESIMS  $m/z$  obsd. 505.2576, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>FNa: 505.2585.

**Procedimiento general 9:** El alcohol de partida (1 eq) se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se le adiciona el reactivo de Dess-Martin (1.6 eq). La mezcla de reacción se deja evolucionar a t.a. durante 2 h. Pasado este tiempo, se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se adiciona una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O (5.5 eq) y se deja agitando 5 min. Se separan ambas fases y la fase orgánica se lava con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatográfica.<sup>207</sup>

**(E)-3-(2-Fluoropiridin-3-il)-N-(4-(1-(5-formil--2-metilfuran-3-carbonil)piperidin-4-il)butil)acrilamida (266a)**



Siguiendo el *procedimiento general 9*, a partir de **265a** (71 mg, 0.16 mmol), tras purificación cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 30:1), se obtiene el compuesto **266a** (64 mg, 0.14 mmoles, 91%) en forma de sólido blanco.

IR  $\nu_{\max}$  3286 (NH), 2927, 2855, 1674 (C=O), 1615 (C=O), 1433, 978 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  9.55 (s, 1H, CHO), 8.17-8.15 (m, 1H, H-arom.), 7.89-7.83 (m, 1H, H-arom.), 7.57 (d, 1H, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 15.8, CH=CH), 7.24-7.20 (m, 1H, H-arom.), 7.15 (s, 1H, H-arom.), 6.61 (d, 1H, CH=CH), 5.86 (t.a, 1H,  $J_{\text{NH},4'} = 5.6$ , NH), 4.54 (s.a, 1H, H-2a o H-6a), 3.80 (s.a, 1H,

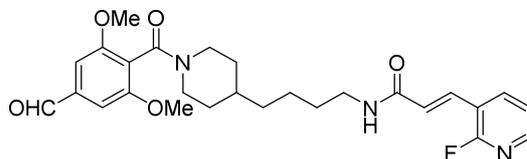
<sup>207</sup> La asignación espectroscópica de los compuestos **266a-b** se ha realizado utilizando como fragmento principal el anillo de piperidina por analogía con la asignación realizada en los bloques de síntesis.

H-2a o H-6a), 3.49 (ap.c,  $J_{H,H} = 6.8$ , H-4'), 2.97 (s.a, 1H, H-2b o H-6b), 2.70, (s.a, 1H, H-2b o H-6b), 2.48 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.78-1.11 (m, 11H, H-1', H-2', H-3', H-3, H-5, H-4).

$^{13}C$ -RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  177.3 (CHO), 165.3 (C=O), 163.1 (C=O), 161.3 (c,  $J_{C,F} = 253.6$ , C-F), 159.7 (C-arom.), 150.7 (C-arom.), 147.7 (d,  $J_{C,F} = 15.3$ , C-arom.), 140.6 (d,  $J_{C,F} = 4.2$ , C-arom.), 132.8 (d,  $J_{C,F} = 4.6$ , CH=CH), 126.0 (d,  $J_{C,F} = 8.7$ , CH=CH), 122.0 (d,  $J_{C,F} = 4.5$ , C-arom.), 121.3 (C-arom.), 119.5 (C-arom.), 118.2 (d,  $J_{C,F} = 26.3$ , C-arom.), 47.7, 42.8 (C-2, C-6), 39.9 (C-4'), 36.1, 36.0, 32.0, 30.0, 24.1 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5), 13.7 ( $CH_3$ ).

HRESIMS  $m/z$  obsd. 464.1958, calc. para  $C_{24}H_{28}N_3O_4FNa$ : 464.1956.

**(E)-3-(2-Fluoropiridin-3-il)-N-(4-(1-(4-formil-2,6-dimetoxibenzoil))piperidin-4-il)butil) acrilamida (266b)**



Siguiendo el *procedimiento general 9*, a partir de **265b** (51 mg, 0.10 mmol), tras purificación cromatográfica ( $CH_2Cl_2$ :MeOH, 30:1), se obtiene el compuesto **266b** (40 mg, 0.08 mmol, 79%) en forma de sólido blanco.

IR  $\nu_{max}$  3291 (NH), 2928, 2857, 1617 (C=O), 1600 (C=O), 1419, 978, 765  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  9.93 (s, 1H, CHO), 8.17-8.15 (m, 1H, H-arom.), 7.89-7.82 (m, 1H, H-arom.), 7.57 (d, 1H,  $^2J_{H,H} = 15.8$ , CH=CH), 7.24-7.19 (m, 1H, H-arom.), 7.08 (s, 1H, H-arom.), 7.07 (s, 1H, H-arom.), 6.60 (d, 1H, CH=CH), 5.89 (t.a, 1H,  $J_{NH,4'} = 5.6$ , NH), 4.78-4.74 (m, 1H, H-2a o H-6a), 3.88 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.41-3.34 (m, 3H, H-4', H-2a o H-6a), 2.94 (td, 1H,  $J_{H,H} = 12.8$ ,  $J_{H,H} = 2.7$ , H-2b o H-6b), 2.75

(td, 1H,  $J_{H,H} = 12.9$ ,  $J_{H,H} = 3.0$ , H-2b o H-6b), 1.81-1.06 (m, 11H, H-1', H-2', H-3', H-3, H-5, H-4).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)  $\delta$  191.5 (CHO), 165.3 (C=O), 163.9 (C=O), 161.4 (d,  $J_{C,F} = 244.0$ , C-F), 157.3 (C-arom.), 157.2 (C-arom.), 147.8 (d,  $J_{C,F} = 15.2$ , C-arom.), 140.6 (d,  $J_{C,F} = 4.2$ , C-arom.), 138.0 (C-arom.), 132.7 (d,  $J_{C,F} = 4.2$ , CH=CH), 126.1 (d,  $J_{C,F} = 8.2$ , CH=CH), 122.0 (d,  $J_{C,F} = 4.4$ , C-arom.), 121.0 (C-arom.), 118.4 (d,  $J_{C,F} = 27.0$ , C-arom.), 105.4 (C-arom.), 105.3 (C-arom.), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 47.0, 41.8 (C-2, C-6), 39.9 (C-4'), 36.3, 36.2, 32.9, 32.0, 30.0, 24.1 (C-1', C-2', C-3', C-3, C-4, C-5).

HRESIMS  $m/z$  obsd. 520.2215, calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{FNa}$ : 520.2218.

**ANEXO I**

***Conceptos básicos sobre la inhibición enzimática***



## ANEXO I: Conceptos básicos sobre la inhibición enzimática

La actividad catalítica de una enzima se obtiene midiendo la velocidad de la reacción que cataliza. La inhibición enzimática puede definirse como la disminución de la actividad catalítica de la enzima como resultado de una modificación de las condiciones de reacción (pH, temperatura o concentración del sustrato) o de la presencia de sustancias químicas que interfieren en el proceso (inhibidores).

En una reacción enzimática simple en la que un sustrato  $S$  se transforma en un producto  $P$ , la velocidad inicial es directamente proporcional a la cantidad de enzima  $E$  presente en el medio. Para un gran número de enzimas existe un fenómeno de saturación, es decir, para altas concentraciones de sustrato existe un valor límite de velocidad que se denomina velocidad máxima  $V_{max}$ . La concentración de sustrato que corresponde a  $V_{max}/2$  se denomina  $K_m$ , constante de Michaelis. Las enzimas que muestran este tipo de comportamiento siguen una cinética clásica de Michaelis-Menten y se ajustan por lo general al siguiente esquema:



La ecuación de velocidad de la reacción es:

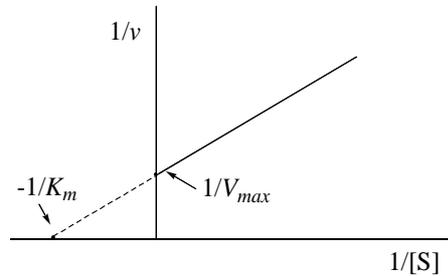
$$v = V_{max} \cdot \frac{[S]}{[S] + K_m}$$

siendo  $[S]$  la concentración de sustrato.

Si se reordenan los términos en la ecuación anterior se obtiene:

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{max}} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{max}}$$

En la representación de  $1/v$  frente a  $1/[S]$  se obtiene una recta de pendiente  $K_m/V_{max}$  que corta al eje de ordenadas en  $1/V_{max}$  y extrapolando, al eje de abscisas en  $-1/K_m$ . Ésta es la representación denominada de los dobles inversos o de Lineweaver-Burk.



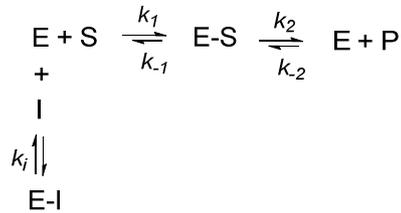
Existen dos tipos de fenómenos de inhibición:

- *Inhibición irreversible*: el inhibidor se combina de forma covalente con un grupo funcional de la enzima modificando la estructura química necesaria para la actividad enzimática.
- *Inhibición reversible*: el inhibidor se une a la enzima de forma no covalente originando un equilibrio químico y modificando alguno de los parámetros cinéticos como  $K_m$  o  $V_{max}$ .

Los distintos tipos de inhibición reversible implican la unión no covalente de un inhibidor a la enzima, pero difieren en los mecanismos por medio de los cuales lo hacen, dependiendo de si el inhibidor se une a la enzima, al complejo enzima-sustrato o a ambos.

En base a esta idea, se pueden distinguir tres modos generales de inhibición reversible: inhibición competitiva, no competitiva y acompetitiva, que pueden ser fácilmente identificadas a partir de sus correspondientes representaciones de Lineweaver-Burk. Además, existe un cuarto modo de inhibición reversible denominada inhibición mixta.

1. *Inhibición competitiva*: se caracteriza porque el inhibidor compite con el sustrato por el sitio activo de la enzima, impidiendo la unión de éste y disminuyendo por tanto la velocidad de la reacción. Se establecen en el proceso los siguientes equilibrios:



siendo  $K_i = \frac{[E][I]}{[EI]}$ , donde  $[E]$ ,  $[I]$  y  $[EI]$  son las concentraciones de enzima libre, de inhibidor y de complejo enzima-inhibidor respectivamente.  $K_i$  se conoce como constante de inhibición y es indicativo de la afinidad de la enzima por el inhibidor. Cuanto menor sea  $K_i$ , mejor es el inhibidor. En este tipo de inhibición, las representaciones Lineweaver-Burk para distintas concentraciones de inhibidor se cortan en el eje de ordenadas (Figura 50).

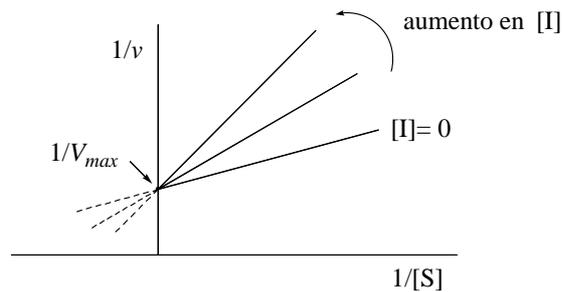


Figura 50

2. *Inhibición no competitiva*: el inhibidor se une tanto a la enzima como al complejo enzima-sustrato. El inhibidor se une a la enzima en una zona distinta a la del sitio activo por lo que no compite con el sustrato por dicho lugar de unión, aunque sí modifica la actividad catalítica de la enzima. En un proceso de este tipo, las diferentes rectas de una representación Lineweaver-Burk se cortan en la zona negativa del eje de abscisas (Figura 51).

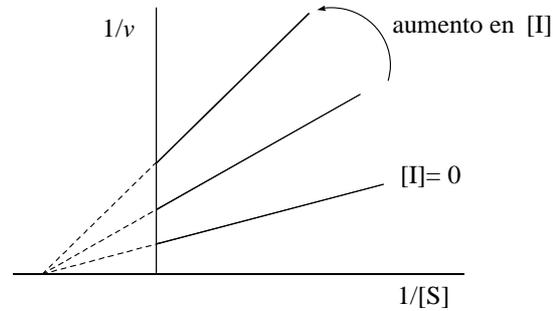


Figura 51

A diferencia del inhibidor competitivo, que tiene especificidad por la enzima por mimetizar adecuadamente al sustrato o al estado de transición de la hidrólisis del glicósido, el inhibidor no competitivo carece de dicha especificidad, por lo que puede actuar sobre varias enzimas.

3. *Inhibición acompetitiva*: se caracteriza porque el inhibidor se une al complejo enzima-sustrato pero no a la enzima libre. Este tipo de inhibición se caracteriza porque en una representación Lineweaver-Burk, las diferentes rectas son paralelas entre sí y cortan al eje de abscisas en su zona negativa (Figura 52).

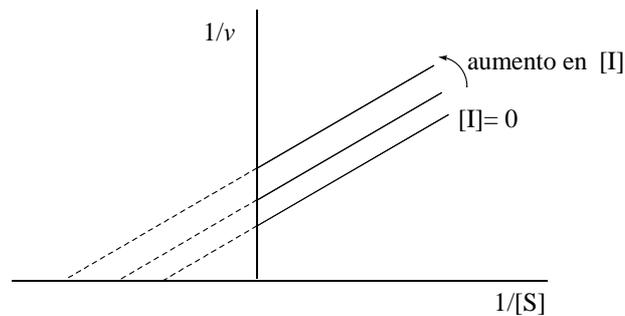


Figura 52

4. *Inhibición mixta*: consiste en la combinación de la inhibición competitiva y la no competitiva. El inhibidor puede unirse tanto al sitio activo de la enzima libre como al

complejo enzima-sustrato, pero la afinidad por cada una de estas formas es distinta. El patrón de representación de Lineweaver-Burk está representado en la Figura 53.

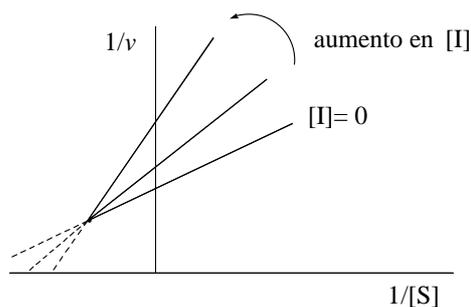


Figura 53

La importancia de un inhibidor enzimático como fármaco potencial viene determinada tanto por su especificidad como por su potencia (constante de inhibición). Una alta especificidad y potencia disminuyen el riesgo de toxicidad y de posibles efectos secundarios.

El estudio de la inhibición suministra información acerca de la estructura y/o grupos funcionales presentes en el sitio activo de la enzima, así como del mecanismo de la reacción enzimática.

A pesar de que se ha descrito una amplia variedad de compuestos que se caracterizan por ser potentes inhibidores de glicosidasas, en ocasiones presentan una baja especificidad.<sup>208</sup> El porcentaje de inhibición puede incrementarse si el mimético del catión glicosilo presenta grupos funcionales adicionales favoreciendo nuevas interacciones electrostáticas en el sitio activo de la enzima, por ejemplo, puentes de hidrógeno o interacciones lipofílicas.<sup>209</sup>

<sup>208</sup> Zeng, Y.; Pan, Y. T.; Asano, N.; Nash, R. J.; Elbein, A. D. *Glycobiology* **1997**, *119*, 4856.

<sup>209</sup> Sears, P.; Wong, C.-H. *Angew, Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2300.



**ANEXO II**

*Consideraciones generales sobre química “click”*



**ANEXO II: Consideraciones generales sobre química "click"**

El concepto de la química "click" fue introducido por el Prof. Sharpless y colaboradores en el año 2001<sup>210</sup> para definir una nueva metodología sintética que utiliza exclusivamente las transformaciones químicas más prácticas y fiables.

Una reacción se considera estrictamente de tipo "click" si reúne las siguientes características:

- a) Es fácil de llevar a cabo desde el punto de vista experimental y mediante el uso de reactivos rápidamente disponibles.
- b) Es tolerante a una amplia variedad de grupos funcionales y condiciones de reacción en varios tipos de interfases.
- c) Es altamente selectiva y regioespecífica.
- d) Da lugar a la formación del producto de reacción de forma cuantitativa.
- e) Es insensible al oxígeno o al agua.
- f) La etapa de aislamiento del producto final es sencilla sin necesidad de una purificación cromatográfica.

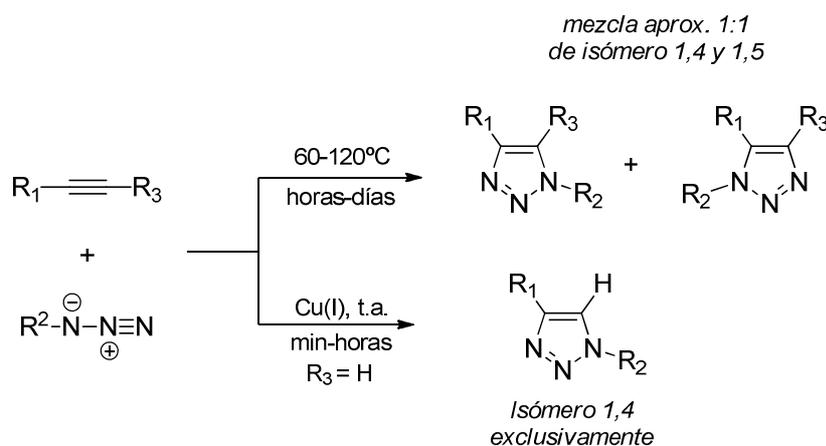
Existen una gran cantidad de reacciones que cumplen con las características necesarias para ser clasificadas dentro de este grupo y que en los últimos años se están utilizando cada vez más en la síntesis de librerías químicas. De este modo, las reacciones "click" se pueden clasificar en cuatro categorías principales:<sup>211</sup>

1. Cicloadiciones de especies insaturadas, por ejemplo, cicloadición 1,3-dipolar o cicloadición de Huisgen y cicloadiciones de tipo Diels-Alder.
2. Adiciones a enlaces múltiples C-C, por ejemplo, epoxidación, aziridinación, dihidroxilación, adición de Michael, etc.
3. Sustituciones nucleofílicas, por ejemplo, apertura nucleofílica de anillos.
4. Transformaciones del grupo carbonilo de tipo no-aldólica, por ejemplo, formación de oximas, hidrazonas, amidas, isoureas, tioureas, ureas, etc.

<sup>210</sup> Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

<sup>211</sup> Tiwari, V. K.; Mishra, B. B.; Mishra, K. B.; Mishra, N.; Singh, A. S.; Chen, X. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3086.

De entre todas ellas, la cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos de Huisgen<sup>212</sup> que conduce a 1,2,3-triazoles disustituidos se ha establecido como la reacción prototipo dentro de la clasificación como “click”. Es una de las reacciones químicas más usadas en química biológica y química médica.<sup>213</sup> En un principio, la reacción se llevaba a cabo calentando pero era muy lenta, durando incluso días, y se originaba una mezcla de los isómeros 1,4 y 1,5-disustituidos. El gran impacto de las reacciones “click” tuvo lugar en 2002 cuando se descubrió simultáneamente y de forma independiente por los grupos del Prof. Sharpless<sup>214</sup> y del Prof. Mendal<sup>215</sup> que el proceso de cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos terminales catalizado por Cu (I) aumentaba la velocidad de reacción hasta  $10^7$  veces y daba lugar a una absoluta regioselectividad con la formación exclusiva del isómero 1,4 (Esquema 87).<sup>216</sup>



Esquema 87

<sup>212</sup> a) Huisgen, R.; Szeimies, G.; Moebius, L. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494. b) Huisgen, R. En *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley, **1984**; Vol. 1, pp 1-176.

<sup>213</sup> Wang, X.; Huang, B.; Liu, X.; Zhan, P. *Drug Discovery Today* **2016**, *21*, 118.

<sup>214</sup> Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

<sup>215</sup> Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

<sup>216</sup> Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128.

Existen tres estrategias generales para asegurar la presencia de iones Cu(I) en el medio de reacción. La elección de una u otra dependerá de las condiciones experimentales de la reacción.

- a) *Reducción de sales de Cu(II)*: la reducción *in situ* de las sales de Cu(II) posee la ventaja de no requerir atmósferas inertes a pesar de la inestabilidad del estado de oxidación +1 del cobre en presencia de oxígeno. En disolución se utiliza tradicionalmente el sulfato de cobre pentahidratado como fuente de cobre y ascorbato sódico como agente reductor.
- b) *Oxidación de cobre metálico*: La oxidación de cobre metálico en presencia de sales de Cu(II) proporciona otro método efectivo para la generación de una cantidad suficiente de iones Cu(I) como para activar la cicloadición entre alquinos y azidas. Sin embargo, este método requiere en general tiempos de reacción mayores que otros métodos, así como una mayor cantidad de Cu(II).
- c) *Adición de sales de Cu(I)*: La adición directa de sales solubles de Cu(I) es también un método muy extendido para llevar a cabo la reacción en disolventes orgánicos tanto polares como apolares. En la práctica, el empleo de un exceso molar de ciertas bases nitrogenadas como DIPEA favorecen la reacción de cicloadición, estabilizando el estado de oxidación +1 del Cu.

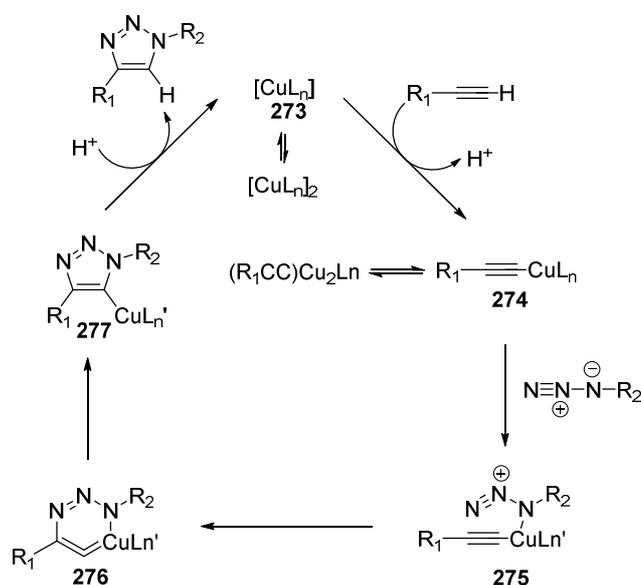
El ciclo catalítico que se propone para esta reacción se basa en los precedentes sobre la inserción de Cu(I) en alquinos terminales<sup>217</sup> y la falta de reactividad de los alquinos internos en esta reacción.<sup>218</sup> De este modo, se ha propuesto la formación del complejo acetiluro de cobre **274** como inicio del proceso catalítico. A continuación, el desplazamiento de un ligando por parte de la azida genera un complejo acetiluro de cobre-azida (**276**). La complejación de la azida activa promueve el ataque nucleofílico del nitrógeno N-3 sobre el

---

<sup>217</sup> a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. b) Appkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; van der Eycken, E.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223. c) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

<sup>218</sup> Mykhalichko, B. M.; Temkin, O. N.; Mys'kiv, M. G.; *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 957.

carbono sustituido del acetiluro generando así el metalociclo **276**. De esta forma la azida queda posicionada favorablemente para la contracción transanular subsiguiente, generando el intermedio **277**, el cual evoluciona por un proceso ácido-base con moléculas de disolvente liberando el producto **271** y el catalizador para iniciar un nuevo ciclo (Esquema 88).



Esquema 88

Esta metodología resulta ser una aproximación sintética eficiente para la unión de dos bloques de síntesis y es muy adecuada para la rápida generación de librerías químicas de conjugados, lo que es de gran interés para el establecimiento de relaciones estructura-actividad (SAR).<sup>219</sup> Además, la importancia medicinal de estos triazoles se debe a que son excelentes miméticos del enlace peptídico<sup>220</sup> el cual ha sido un grupo funcional muy utilizado en el diseño de fármacos. En contraste con las amidas, el grupo triazol no puede

<sup>219</sup> Wang, X.; Huang, B.; Liu, X.; Zhan, P. *Drug Discovery Today* **2016**, *21*, 118.

<sup>220</sup> a) Bock, V. D.; Speijer, D.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 971. b) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128.

hidrolizarse, oxidarse o reducirse,<sup>221</sup> por lo que su utilidad en el diseño de nuevos fármacos se ha visto incrementada en los últimos años.<sup>222</sup>

---

<sup>221</sup> a) Dalvie, D. K.; Kalgutkar, A. S.; Khojasteh-Bakht, S. C.; Obach, R. S.; O'Donnell, J. P. *Chem. Res. Toxicol.* **2002**, *15*, 269. b) Horne, W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15366.

<sup>222</sup> Ver revisiones: a) Thirumurugan, P.; Matosiuk, D.; Jozwiak, K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4905. b) Tiwari, V. K.; Mishra, B. B.; Mishra, K. B.; Mishra, N.; Singh, A. S.; Chen, X. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3086.