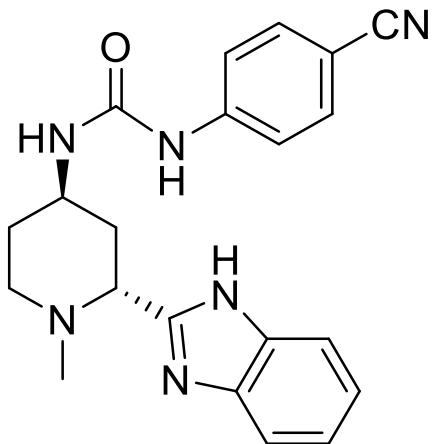




**Diseño y primeros pasos para la síntesis  
estereoselectiva de un fármaco anticancerígeno.  
Uso de gliceraldiminas derivadas de D-manitol  
para la síntesis de compuestos enantiopuros  
biológicamente activos**



**Alejandro del Castillo Buey**

Trabajo de Fin de Grado dirigido por:  
*Dr. José Antonio Gálvez Lafuente*

*Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza*

Curso 2019/2020



# ABREVIATURAS

<b>ABT:</b> 2-amino-1,3,4-butanotriol	<b>GP:</b> grupo protector
<b>Ac:</b> acetilo	<b>GPCRs:</b> receptores acoplados a proteínas G ( <i>G-Protein Coupled Receptors</i> )
<b>ac.:</b> acuoso	
<b>ACN:</b> acetonitrilo	<b>HDA:</b> hetro Diels-Alder
<b>AcOH:</b> ácido acético	<b>HSQC:</b> correlación cuántica simple
<b>APT:</b> $^{13}\text{C}$ -RMN (ensayo de protón unido)	heteronuclear ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ )
<b>Bn:</b> bencilo	<b>HWE:</b> <i>Horner-Wadsworth-Emmons</i>
<b>Boc:</b> <i>terc</i> -butiloxicarbonilo	<b><math>^i\text{Pr}</math>:</b> isopropilo
<b>BOP:</b> hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio	<b>LDA:</b> diisopropil amiduro de litio
<b>Bu:</b> butilo	<b>may.:</b> mayoritario
<b>Calc.:</b> calculado	<b>Me:</b> metilo
<b>cat.:</b> catalizador/catalítico	<b>Moc:</b> metoxicarbonilo
<b>Cbz:</b> carboxibencilo	<b>Ms:</b> mesilo/metanosulfonilo
<b>CC:</b> cromatografía en columna	<b>NaHMDS:</b> bis(trimetilsilil)amida de sodio
<b>CDI:</b> <i>N,N</i> -carbonildiimidazol	<b>NMDA:</b> ácido <i>N</i> -metil-D-aspártico
<b>conc.:</b> concentrado	<b>NMO:</b> <i>N</i> -óxido de 4-metilmorfolina
<b>COSY:</b> espectroscopía de correlación homonuclear ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ )	<b>Ph:</b> fenilo
<b>DBU:</b> 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno	<b>PLP:</b> piridoxal-5'-fosfato (grupo prostético)
<b>DEAD:</b> azodicarboxilato de dietilo	<b>PM:</b> peso molecular
<b>dil.:</b> diluido	<b>Py:</b> piridina
<b>DIPEA:</b> <i>N,N</i> -diisopropiletilamina	<b>RCM:</b> metátesis con cierre de anillo
<b>DKR:</b> resolución cinética dinámica	<b>Rdto.:</b> rendimiento
<b>DMF:</b> <i>N,N</i> -dimetilformamida	<b>RMN:</b> resonancia magnética nuclear
<b>DMSO:</b> dimetil sulfóxido	<b>s-Bu:</b> <i>sec</i> -butilo
<b>dppb:</b> 1,4-Bis(difenilfosfino)butano	<b>SFC:</b> cromatografía de fluidos supercríticos ( <i>Supercritic Fluid Chromatography</i> )
<b>d.r.:</b> diastereoselectividad	<b>TBS:</b> <i>terc</i> -butildimetilsililo
<b>e.e.:</b> exceso enantiomérico	<b><math>^t\text{Bu}</math>:</b> <i>terc</i> -butilo
<b>eluy.:</b> eluyente	<b>Tf:</b> triflato/trifluorometanosulfonato
<b>eq.:</b> equivalente	<b>TFA:</b> ácido trifluoroacético
<b>FDA:</b> administración de medicamentos y alimentos ( <i>Food and Drug Administration</i> )	<b>THF:</b> tetrahidrofurano
	<b>TMS:</b> trimetilsililo
	<b>Ts:</b> tosilo/p-toluenosulfonilo

## Medidas de la hidrofobicidad de un compuesto

$$\text{cLog D} = \log \left( \frac{[\text{sólido}]_{\text{octanol}}}{[\text{sólido}]_{\text{agua}}^{\text{ionizado}} + [\text{sólido}]_{\text{agua}}^{\text{no ionizado}}} \right)$$

$$\text{cLog P} = \log \left( \frac{[\text{sólido}]_{\text{octanol}}}{[\text{sólido}]_{\text{agua}}^{\text{neutra}}} \right)$$

**NOTA:** Ambas expresiones no son empíricas, sino que se calculan de manera teórica utilizando un software de modelado que emplea técnicas de regresión, basándose en datos experimentales recogidos de fragmentos individuales de la molécula.



# RESUMEN

## **Diseño y primeros pasos para la síntesis estereoselectiva de un fármaco anticancerígeno. Uso de gliceraldiminas derivadas de D-manitol para la síntesis de compuestos enantiopuros biológicamente activos.**

En la actualidad, muchos de los fármacos que se emplean para tratar numerosas enfermedades son pequeñas moléculas orgánicas. Este es el caso de Glasdegib, un fármaco inhibidor de la vía de señalización Hedgehog aprobado recientemente por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en adultos. El objetivo principal de este trabajo es plantear una ruta sintética estereoselectiva novedosa y lo más eficiente posible para obtener Glasdegib a partir de un producto natural y accesible, el D-manitol. Para ello, se realizará un estudio inicial de los antecedentes más cercanos en síntesis de Glasdegib, así como de los trabajos previos del grupo de investigación sobre síntesis estereoselectivas de derivados del ácido 4-aminopipecólico. Después, se diseñará un análisis retrosintético justificado de la molécula explicando algunas de las reacciones clave para la formación de los nuevos centros de quiralidad, y se describirán con detalle las primeras etapas de la síntesis propuesta llevadas a cabo en el laboratorio. Por último, se expondrá un estudio bibliográfico sobre el uso de iminas derivadas de D-gliceraldehído para la síntesis estereoselectiva de productos quirales de interés biológico.

# ABSTRACT

## **Design and first steps in the stereoselective synthesis of an anticancer drug. Use of glyceraldimines derived from D-mannitol for the synthesis of biologically active enantiopure compounds.**

Nowadays, many of the drugs used to treat numerous diseases are small organic molecules. This is the case with Glasdegib, a Hedgehog signalling pathway inhibitor drug recently approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of acute myeloid leukemia in adults. The main objective of this work is to propose a novel and efficient stereoselective synthetic route to obtain Glasdegib from a natural and accessible product, D-mannitol. To this end, an initial study will be carried out of the closest antecedents in the synthesis of Glasdegib, as well as of the previous works of the research group on stereoselective synthesis of 4-aminopipecolic acid derivatives. Then, a justified retrosynthetic analysis of the molecule will be designed explaining some of the key reactions for the formation of the new chirality centres, and the first steps of the proposed synthesis carried out in the laboratory will be described in detail. Finally, a bibliographic study on the use of imines derived from D-glyceraldehyde for the stereoselective synthesis of chiral products of biological interest will be presented.



# ÍNDICE

<b>PARTE 1: Síntesis estereoselectiva de Glasdegib .....</b>	<b>1</b>
1.1- Introducción.....	1
1.2- Antecedentes.....	2
1.2.1- <i>Síntesis previas de Glasdegib .....</i>	2
1.2.2- <i>Antecedentes del grupo de investigación .....</i>	4
1.3- Objetivos y planteamiento del trabajo.....	6
1.4- Discusión de resultados .....	7
1.4.1- <i>Diseño de la ruta sintética.....</i>	7
1.4.2- <i>Descripción de los primeros pasos de la síntesis.....</i>	10
<b>PARTE 2: Estudio bibliográfico sobre el uso de iminas derivadas de gliceraldehído para la síntesis estereoselectiva de productos quirales de interés biológico.....</b>	<b>11</b>
2.1- Reacción de hetero Diels-Alder .....	11
2.2- Reacción de Strecker .....	14
2.3- Reacción de Mannich con silil enol éteres .....	15
2.4- Adición de compuestos organometálicos .....	15
2.4.1- <i>Adición directa de reactivos de Grignard.....</i>	15
2.4.2- <i>Adición de compuestos vinílicos y alílicos y RCM.....</i>	18
2.5- Cicloadiciones 1,3-dipolares con iluros de azometino .....	20
2.6- Tándem Aza-Prins y cicloeterificación desbencilativa.....	21
<b>Conclusiones .....</b>	<b>22</b>
<b>Referencias .....</b>	<b>23</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>26</b>
A1- Parte experimental.....	26
A1.1- <i>Síntesis de 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-manitol .....</i>	26
A1.2- <i>Síntesis de 3,4-O-isopropilideno-D-manitol .....</i>	26
A1.3- <i>Síntesis de 1,2,5,6-tetra-O-bencil-3,4-O-isopropilideno-D-manitol .....</i>	27
A1.4- <i>Síntesis de 1,2,5,6-tetra-O-bencil-D-manitol .....</i>	27
A2- Espectros de $^1\text{H}$ -RMN, APT, COSY y HSQC.....	28



## PARTE 1: Síntesis estereoselectiva de Glasdegib

### 1.1- Introducción

Glasdegib, al igual que muchos otros fármacos comunes en la actualidad, es una pequeña molécula orgánica que pertenece al grupo de los benzimidazoles. Los benzimidazoles tienen la ventaja de ser moléculas con potente actividad inhibitoria, de bajo peso molecular y que además no presentan centros reactivos inestables. La elevada hidrofobicidad de estos compuestos puede llegar a ser un impedimento para su correcta absorción y distribución a los tejidos, aunque puede verse modificada con la introducción de diversos grupos funcionales. Por ejemplo, la presencia de una *p*-cianouréa en la molécula demostró buenas propiedades físico-químicas y fármaco-cinéticas, y fue uno de los aspectos clave a considerar a la hora de desarrollar este fármaco.<sup>1</sup>

Glasdegib se comercializó con el nombre de Daurismo™, y fue desarrollado por la farmacéutica Pfizer. Esta farmacéutica, junto con Novartis, es una de las más importantes del mundo y fue fundada en 1849 por Charles Pfizer, un químico alemán. Glasdegib fue aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) el 21 de noviembre de 2018 para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) en adultos mayores de 75 años o en candidatos que no pueden someterse a quimioterapia de inducción estándar, y suele usarse en combinación con citarabina. La leucemia mieloide aguda es un tipo de cáncer que afecta a la médula ósea roja y que genera células mieloides (precursoras de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) anormales. Algunos de los factores que aumentan considerablemente el riesgo de contraer esta enfermedad son el tabaco, haber sido tratado con quimioterapia anteriormente o tener antecedentes sanguíneos como el síndrome mielodisplásico.<sup>2</sup> Otros fármacos aprobados para el tratamiento de esta enfermedad son, entre otros, la ciclofosfamida, el ivosidenib o la rubidomicina.

Concretamente, Glasdegib actúa como inhibidor de un receptor unido a proteínas G (GPCRs) conocido como Smoothened (Smo), que forma parte de la vía de señalización Hedgehog (Hh). El primer inhibidor de esta ruta fue la ciclopamina, descubierta en 1964 por Richard Keeler y colaboradores.<sup>3</sup> Cuando el receptor Smoothened está activado, genera una serie de reacciones en cascada que ponen en marcha tres factores de transcripción, Gli1, Gli2 y Gli3, responsables de la proliferación celular.<sup>1,4</sup> Por tanto, al inhibir este receptor, Glasdegib bloquea el crecimiento descontrolado de las células cancerosas. En cuanto a su metabolismo y excreción tras la absorción oral, este fármaco es degradado, entre otras, por varias enzimas del Citocromo P450, principalmente por la CYP3A4. La vida media de Glasdegib está descrita en unas 17,4 horas.<sup>5</sup>

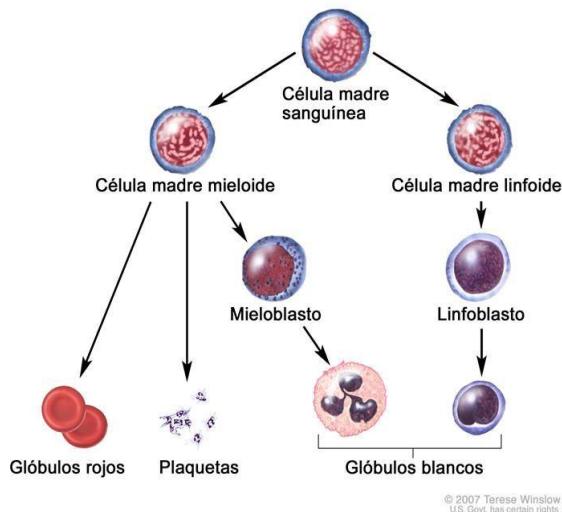


Figura 1. Desarrollo de las células sanguíneas

## 1.2- Antecedentes

### 1.2.1- Síntesis previas de Glasdegib

*Glasdegib* es el nombre INN (*International Nonproprietary Name*) asignado para el compuesto PF-04449913 (código de fabricante), y su nombre IUPAC es 1-[(2*R*,4*R*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea. Glasdegib presenta en su estructura una piperidina quiral (2*R*, 4*R*), y posee un grupo metilo en posición N(1) del heterociclo. En el C(2) presenta un sustituyente de tipo benzimidazol, y en el C(4) un sustituyente de tipo urea. Es una molécula bastante lipófila (*cLog P* = 2,28), lo que explica que presente aproximadamente un 91% de unión a proteínas plasmáticas humanas *in vitro*.<sup>6</sup> Sin embargo, gracias a un estudio donde se llevó a cabo la modificación de otros benzimidazoles iniciales todavía más lipófilos (*cLog D* a pH 6,5 = 4,48),<sup>1</sup> se consiguió aumentar la hidrosolubilidad de estos últimos, consiguiendo que la biodisponibilidad oral de Glasdegib fuese mayor del 50% sin una pérdida significativa de su potencia.

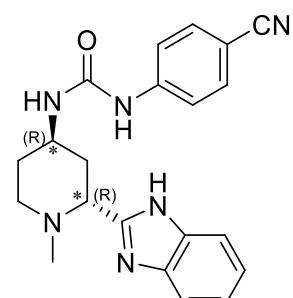
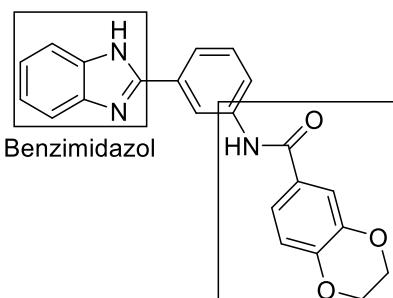
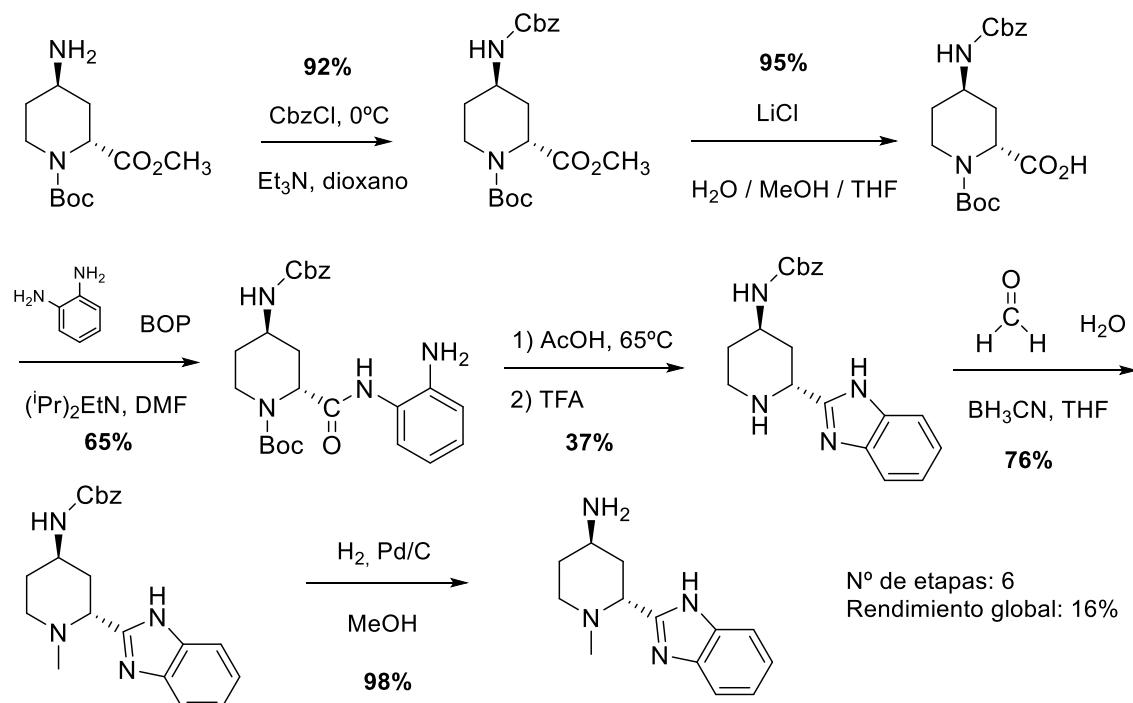


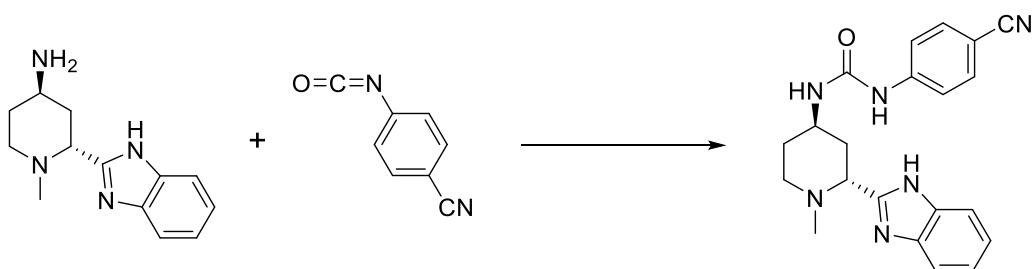
Figura 2. Primer benzimidazol estudiado

Figura 3. Glasdegib (PF-04449913)



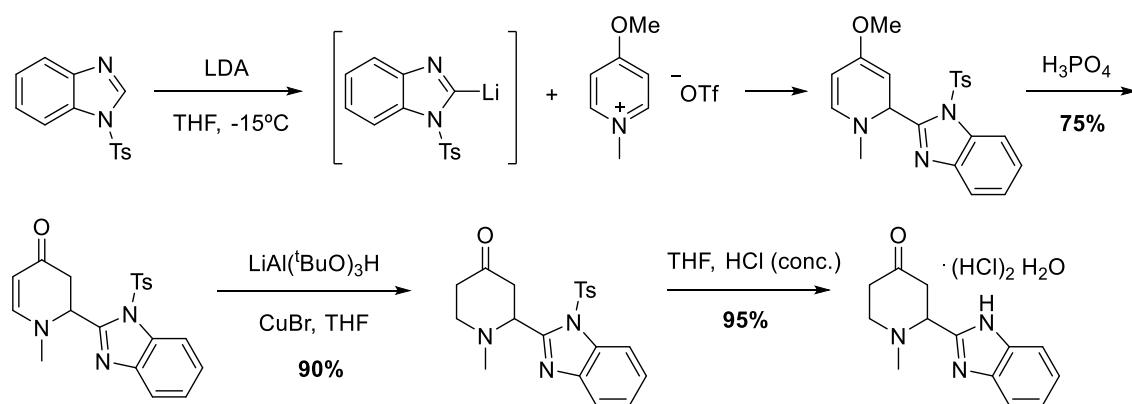
Esquema 1. Síntesis de 4-amino-2-(benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidina a partir de un derivado del ácido 4-aminopipécólico

Para ello, inicialmente se sustituyó el benceno central por un ciclohexano, pero después se optó por formar una piperidina 1,2,4 trisustituida, ya que la absorción oral todavía era muy baja y no se conseguía aumentar la polaridad sin disminuir la potencia del fármaco mediante la modificación de los otros grupos funcionales. A partir de derivados del ácido 4-aminopípecólico, se estudiaron varias opciones para mejorar todavía más la potencia y las propiedades farmacocinéticas de esas moléculas. Optimizar el sustituyente en el N(1) de la piperidina o tratar de introducir sustituyentes en el anillo de benzimidazol no dieron buenos resultados. Por tanto, se optó por cambiar el sustituyente del C(4) del heterociclo por uno de tipo amida o urea. Esto se realizó mediante el acoplamiento de ácidos carboxílicos y de isocianatos, respectivamente, al compuesto 4-amino-2-(benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidina, cuya síntesis se muestra en el **Esquema 1**. Las ureas proporcionaban más potencia al fármaco que las amidas, y la formación de la *p*-cianofenilurea descrita en el **Esquema 2** es lo que finalmente dio lugar a la molécula de Glasdegib y a sus excepcionales propiedades<sup>1</sup> que la llevaron al éxito en las fases clínicas.<sup>7</sup>



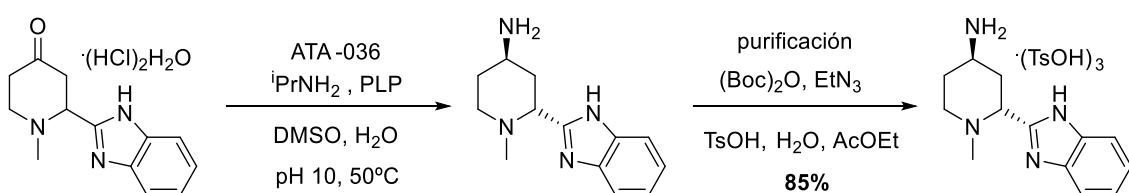
**Esquema 2.** Síntesis final de Glasdegib a partir del acoplamiento de un isocianato a la correspondiente 4-aminopiperidina

Actualmente, el aumento de la disponibilidad de transaminasas y el avance en la ingeniería enzimática ha permitido desarrollar otras estrategias enfocadas en la síntesis a gran escala de Glasdegib.<sup>8</sup> Por ejemplo, una transaminación enzimática de la 2-(benzimidazol-2-il)-1-metil-4-piperidona sintetizada en forma de racemato tal y como se indica en el **Esquema 3** no solo sería capaz de generar el nuevo grupo amino quiral en el C(4), sino que también establecería simultáneamente la configuración *anti* con el C(2) a través de un proceso de resolución cinética dinámica (DKR), ahorrando bastantes etapas y aumentando significativamente el rendimiento global en la síntesis.



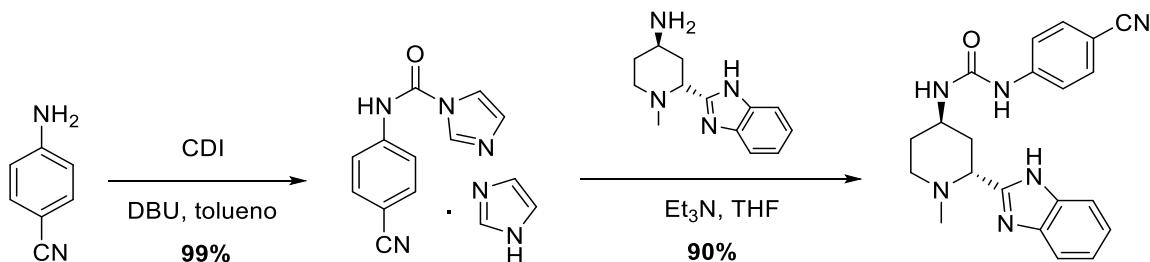
**Esquema 3.** Síntesis racémica de 2-(benzimidazol-2-il)-1-metil-4-piperidona di-HCl hidrato

El proceso de resolución cinética dinámica se basa en el equilibrio de racemización de la correspondiente 4-piperidona, que se comprobó al aislar un único enantiómero mediante SFC quiral y producirse su racemización total en menos de 8 horas utilizando DMSO/H<sub>2</sub>O 1:4 a 40°C y pH 10. Aunque no hubo evidencias del correspondiente intermedio, el mecanismo de racemización consistía supuestamente en un proceso de tipo retro-aza-Michael/aza-Michael. La reacción clave de la síntesis se presenta en el **Esquema 4**. La enzima ATA-036 demostró gran eficiencia para la transaminación con DKR y buena estabilidad térmica, aunque la 4-piperidona de partida era bastante inestable a temperaturas elevadas. Por tanto, la reacción se llevó a cabo a 50°C durante 50-60 horas y se obtuvo la 4-amino-2-(benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidina en forma de sal derivada del ácido *p*-toluensulfónico con un rendimiento del 85%, una relación *trans/cis* mayor de 10/1 y un e.e. mayor del 99% tras un proceso de protección/desprotección utilizando el *N*-Boc derivado como intermedio.



**Esquema 4.** Resolución cinética dinámica de 2-(benzimidazol-2-il)-1-metil-4-piperidona

Finalmente, la introducción del grupo urea en el C(4) no se realizó mediante la reacción con un isocianato debido a la baja estabilidad y el alto coste que supone realizarla a gran escala. Como alternativa, se propuso la reacción recogida en el **Esquema 5** con el correspondiente *N*-carbamoolimidazol. Esta reacción, que también puede realizarse a partir del crudo obtenido en la resolución enzimática, permite obtener Glasdegib con altos rendimientos.



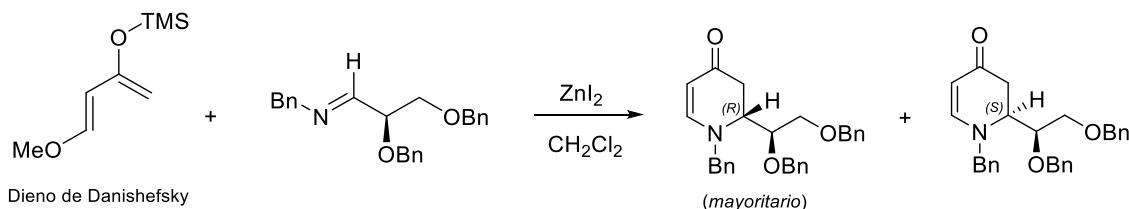
**Esquema 5.** Síntesis del Glasdegib mediante la introducción en el C(4) del sustituyente de tipo urea

En resumen, la síntesis global mediante este método solo consta de cinco etapas y tiene un rendimiento global del 40%, adecuado para sintetizar Glasdegib a nivel industrial.<sup>8</sup>

### 1.2.2- Antecedentes del grupo de investigación

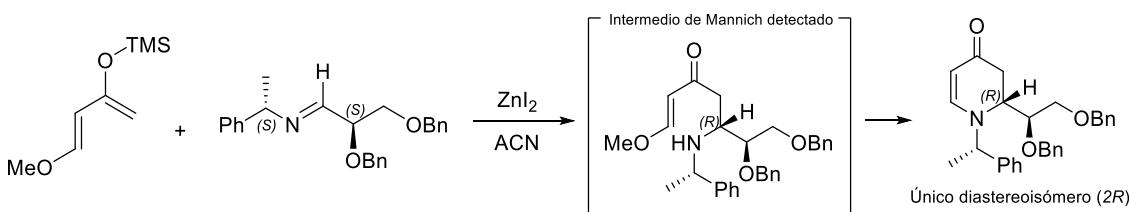
El anillo de piperidina es uno de los fragmentos moleculares más abundantes tanto en la naturaleza como en compuestos sintéticos que poseen actividad biológica.<sup>9</sup> Por tanto, el desarrollo de métodos generales de obtención estereoselectiva de estos compuestos a partir de productos naturales como el D-manoítol ha sido uno de los objetivos principales del grupo de

investigación de Procesos Estereoselectivos de la Universidad de Zaragoza. La síntesis de piperidinas quirales sustituidas mediante la reacción de hetero Diels-Alder (HDA) con dienos conjugados e iminas como filodienos es probablemente una de las estrategias más eficientes hasta el momento para obtener este tipo de productos.<sup>10</sup> Distintos estudios describen este mecanismo como una reacción concertada de cicloadición o como una reacción por etapas Mannich-Michael.<sup>11</sup> En cuanto a los numerosos estudios realizados por parte del grupo de investigación, se ensayó la hetero Diels-Alder asimétrica con el Díeno de Danishefsky y la (R)-2,3-di-O-bencigliceraldehído-N-bencilimina para la posterior síntesis del ácido (2R)-4-oxopipecólico y derivados. Las condiciones óptimas de esta reacción fueron el uso de diclorometano como disolvente y ZnI<sub>2</sub> como ácido de Lewis a una temperatura de -40°C, lo que proporcionaba un rendimiento del 67% y una diastereoselectividad de 91/9.



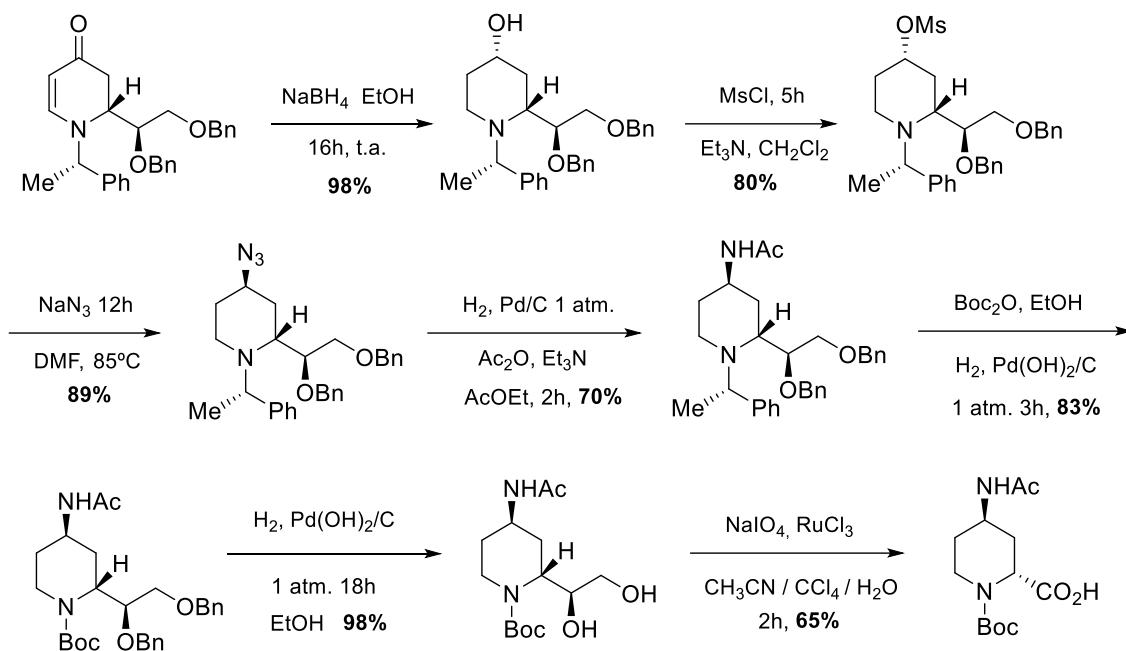
Esquema 6. Hetero Diels-Alder (diastereoisómero R mayoritario)

El principal problema era la dificultad de eliminar el diastereoisómero indeseado (S). Por tanto, se estudió la HDA con iminas derivadas de (R)-2,3-O-isopropilidengliceraldehído y el Díeno de Danishefsky en las mismas condiciones. Sin embargo, la diastereoselectividad fue muy baja (69/31) y cesaron los estudios que utilizaban estos compuestos de partida. Con el objetivo de mejorar todavía más la diastereoselectividad del proceso, se ensayó la metodología de doble inducción asimétrica utilizando las iminas derivadas de las aminas quirales (S)-y (R)- $\alpha$ -metilbenzilamina, formando la primera de ellas el par *matched* con el derivado de (R)-gliceraldehído. Además, se ensayó el uso de disolventes polares apróticos como el ACN y, de esta forma, se consiguió llevar a cabo la reacción de hetero Diels-Alder con total diastereoselectividad.<sup>10</sup>



Esquema 7. Doble inducción asimétrica (par matched)

Este tipo de enaminonas son compuestos muy versátiles a la hora de sintetizar otros productos que contienen el anillo de piperidina 2,4 sustituida, entre ellos distintos derivados de 4-aminopiperidinas sustituidas en posición 2, como el ácido (2R, 4R)-4-aminopipecólico.<sup>12</sup> En el Esquema 8 se detallan algunas de estas transformaciones que habrá que tener en cuenta para plantear la síntesis de Glasdegib.

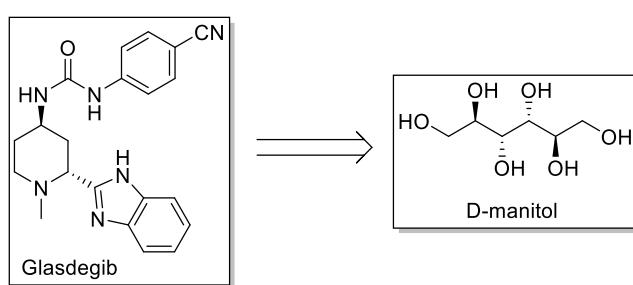


Esquema 8. Síntesis del ácido (2R, 4R)-4-aminopipecólico convenientemente protegido

### 1.3- Objetivos y planteamiento del trabajo

En base a estos antecedentes sobre síntesis previas de Glasdegib y las distintas síntesis estereoselectivas mencionadas por parte del grupo de investigación, se plantea a continuación un nuevo estudio cuyo objetivo principal es diseñar una nueva ruta sintética estereoselectiva lo más eficiente posible para obtener Glasdegib a partir de D-manitol, un compuesto barato procedente de fuentes renovables. El D-manitol es una sustancia que se obtiene industrialmente a partir del hidrolizado de la sacarosa, pero que se encuentra de manera abundante en la naturaleza en distintos hongos, el maná (*fraxinus ornus*), las algas marrones marinas y en exudados de plantas en general.

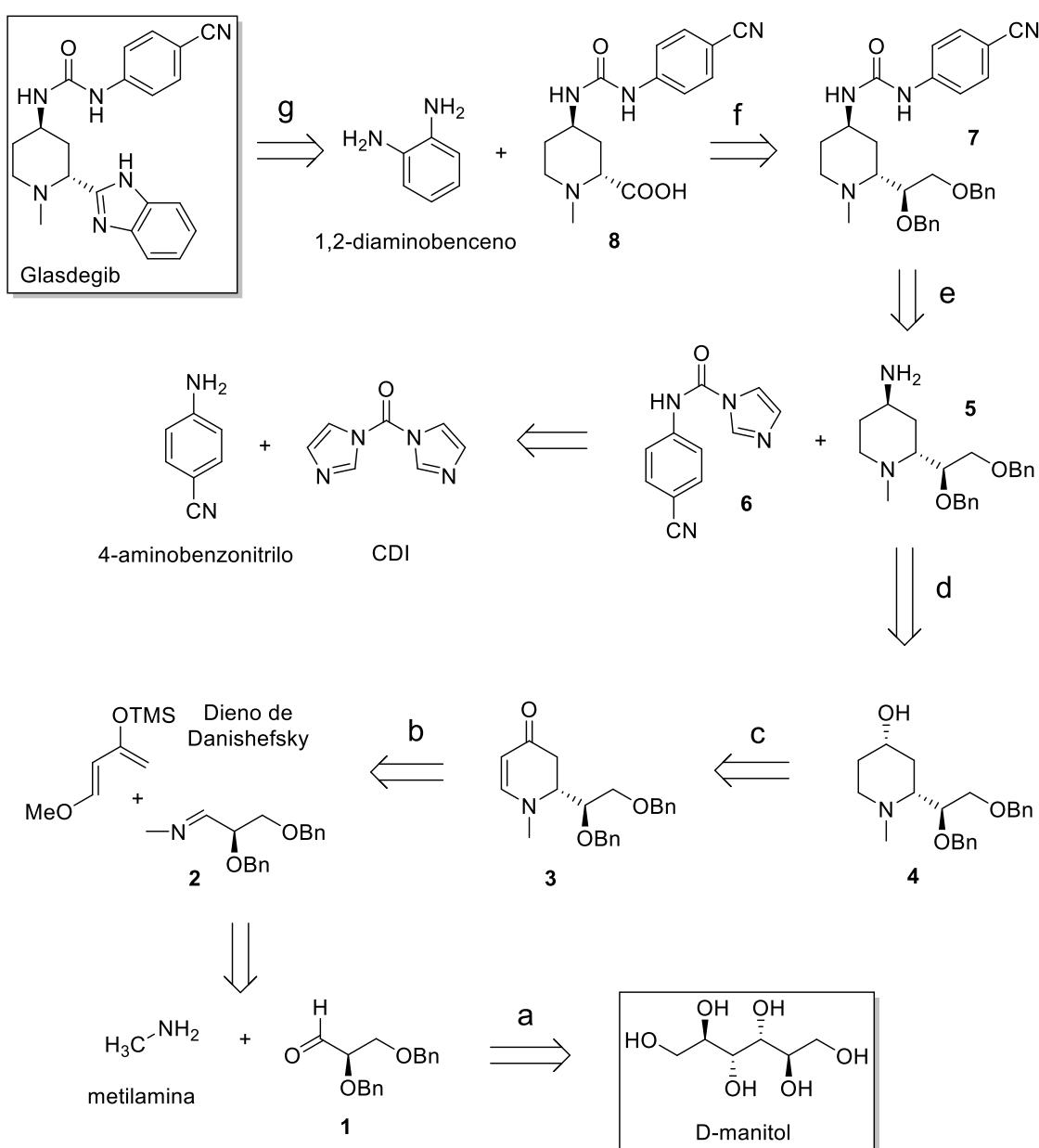
El diseño de la ruta se centrará en la optimización de las condiciones de reacción (disolventes, ácidos de Lewis, tiempos de reacción, temperatura, etc.) de los procesos estereoselectivos para obtener el máximo rendimiento y diastereoselectividad en los productos, ya que al tratarse de una síntesis que conlleva bastantes etapas consecutivas, el rendimiento del proceso global podría ser excesivamente bajo. Por el mismo motivo, también se tratará de evitar en la medida de lo posible las etapas de protección y desprotección de los distintos grupos funcionales. En el laboratorio se comenzará a ensayar la viabilidad de la síntesis propuesta llevando a la práctica las reacciones de las primeras etapas.



## 1.4- Discusión de resultados

### 1.4.1- Diseño de la ruta sintética

El fenómeno de doble inducción asimétrica utilizado en la hetero Diels-Alder permite obtener diastereoselectividades completas, pero posteriormente habría que realizar varias etapas para introducir el grupo metilo en lugar del  $\alpha$ -metilbencílo. Con el objetivo de ahorrar pasos en la síntesis, se ha propuesto un esquema retrosintético que pretende realizar la hetero Diels-Alder (etapa b) usando la (S)-2,3-di-O-bencíl-N-metilgliceraldimina **2** derivada de la reacción de metilamina con el D-gliceraldehído convenientemente protegido **1**.



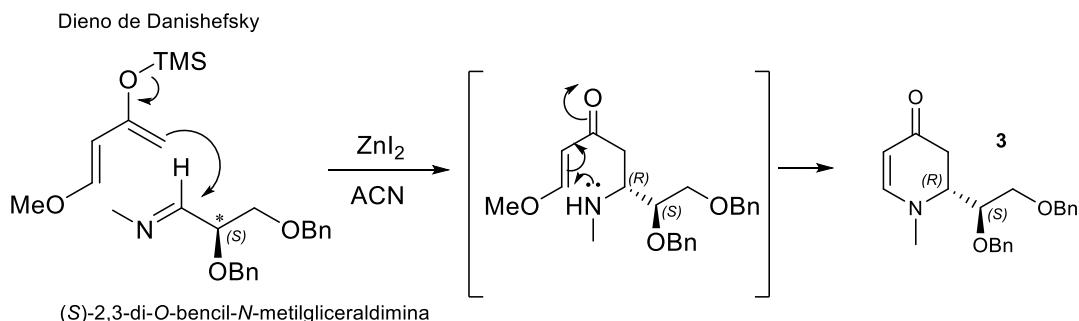
Esquema 9. Retrosíntesis de Glasdegib a partir de D-manitol

La síntesis podría resumirse en las siguientes etapas:

- a) Obtención del (*R*)-2,3-di-*O*-bencilgliceraldehído **1** a partir de D-manitol.
- b) Hetero Diels-Alder para formar la enaminona **3** a partir del Dieno de Danishefsky y la (*S*)-2,3-di-*O*-bencil-*N*-metilgliceraldimina **2** derivada de la reacción de **1** con metilamina.
- c) Reducción selectiva de la enaminona **3** con NaBH<sub>4</sub> para obtener la piperidina **4** de configuración *cis*, con dos carbonos quirales (*2R, 4S*).
- d) Reacción de S<sub>N</sub>2 con una azida y posterior reducción para obtener la amina **5** con la configuración deseada (*2R, 4R*).
- e) Formación del compuesto **7** por reacción de la amina **5** con el *N*-carbamoolimidazol **6**. El compuesto **6** puede obtenerse por la reacción de 4-aminobenzonitrilo con *N,N*-carbonil-diimidazol (CDI).
- f) Hidrogenación de los grupos bencilo y posterior rotura oxidativa del diol para formar el ácido carboxílico **8**.
- g) Reacción del compuesto **8** con 1,2-diamino benceno para formar el sustituyente benzimidazol y obtener finalmente Glasdegib.

En primer lugar, para obtener el (*R*)-2,3-di-*O*-bencilgliceraldehído **1**, se llevan a cabo una serie de etapas selectivas de protección y desprotección de los grupos alcohol del D-manitol, que se describirán posteriormente, hasta obtener el diol 1,2,5,6-tetra-*O*-bencil-D-manitol, cuya rotura oxidativa con NaIO<sub>4</sub> en THF permite obtener dos moléculas del compuesto **1**.

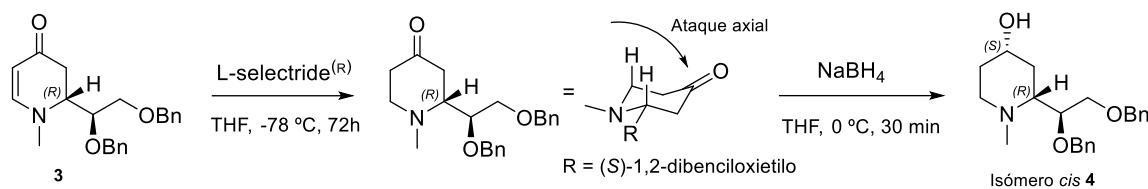
La siguiente etapa es crítica en la síntesis, ya que se propone el uso de metilamina para formar la imina que se usará en la hetero Diels-Alder, donde se genera un nuevo centro de quiralidad en el C(2) del heterociclo. Según los antecedentes, podría usarse ZnI<sub>2</sub> en ACN, pero la idea sería hacer un estudio más exhaustivo para optimizar las condiciones de reacción y obtener el máximo rendimiento y diastereoselectividad en la obtención del compuesto **3**.



**Esquema 10.** Hetero Diels-Alder propuesta utilizando (*S*)-2,3-di-*O*-bencil-*N*-metilgliceraldimina

Como puede observarse en la etapa c del esquema retrosintético, para obtener exclusivamente la piperidina **4** (isómero *cis*) a partir de la enaminona **3**, es necesaria una reducción diastereoselectiva que permita obtener la configuración *S* en el nuevo centro de quiralidad formado en el C(4). El origen de la diastereoselectividad se encuentra en el C(2) del heterociclo,

que presenta una configuración *R*, y va a favorecer el ataque axial cuando se utiliza un hidruro poco voluminoso. Esta reducción descrita en el **Esquema 11** también podría llevarse a cabo en una sola etapa ( $\text{NaBH}_4$ , EtOH, 16h), tal y como se comprobó en un trabajo previo en el que se estudió la reducción diastereoselectiva con derivados similares de L-gliceraldehído.<sup>13</sup>



**Esquema 11.** Reducción selectiva utilizando  $\text{NaBH}_4$ , un hidruro no voluminoso

Para la obtención del compuesto **5** a partir de la piperidina **4**, se lleva a cabo una sustitución nucleófila bimolecular, de modo que la inversión de configuración permite obtener la 4-amino piperidina de configuración *trans* (*2R, 4R*) **5**.<sup>12</sup> Para ello, el alcohol se transforma en un buen grupo saliente con  $\text{MsCl}$  en  $\text{Et}_3\text{N}$ , y tras la adición de  $\text{NaN}_3$  en DMF y posterior reducción con  $\text{H}_2$   $\text{Pd/C}$  controlando las condiciones (1 atm,  $\text{Et}_3\text{N}$ ) para no hidrogenar los grupos bencilo, se obtendría el compuesto **5**.

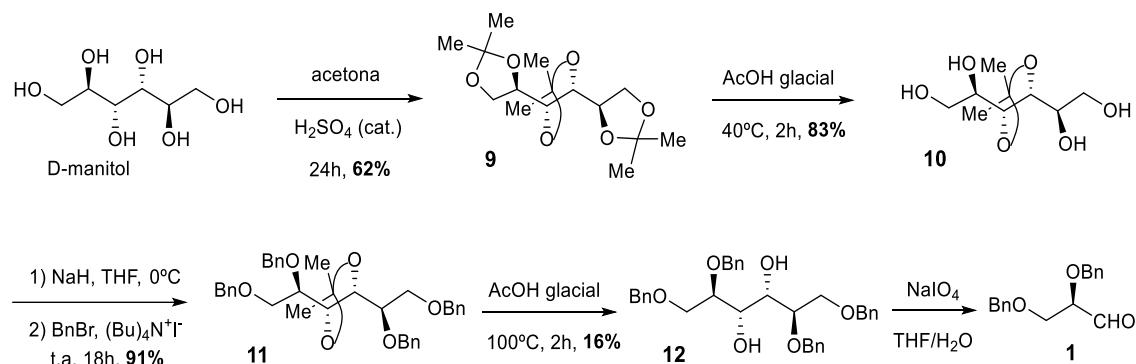
Con el objetivo de evitar etapas de protección y desprotección de la amina primaria recién formada, se ha decidido que una buena opción sería incorporar inmediatamente el sustituyente de tipo urea por reacción de **5** con *N*-(4-cianofenil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida **6** en THF y  $\text{Et}_3\text{N}$ . Este compuesto **6** se sintetizaría a partir de la reacción de 4-aminobenzonitrilo con *N,N*-carbonildiimidazol.<sup>8</sup> De esta manera, se obtendría el compuesto **7**. En otras síntesis, el sustituyente urea se formaba haciendo reaccionar la amina con *p*-cianofenil isocianato, pero estudios más recientes, mencionados en los antecedentes, han demostrado que el uso de este isocianato para la producción en grandes cantidades no era rentable.<sup>8</sup> Por tanto, se utiliza el compuesto **6** como una alternativa más eficiente que el isocianato.

Por hidrogenación de los grupos bencilo y posterior rotura del diol con  $\text{NaIO}_4$  en presencia de  $\text{RuCl}_3$ , se llegaría al ácido carboxílico **8**.<sup>13</sup> A continuación, este ácido reaccionaría con 1,2-diaminobenceno en dos etapas i)  $\text{Et}_3\text{N}$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y ii) Ácido acético glacial a 100°C para formar el sustituyente de tipo benzimidazol, lo que finalmente daría lugar a Glasdegib.<sup>1</sup> Controlando las condiciones de hidrogenación y ciclación, el nitrilo no tendría por qué verse afectado. Además, la urea es tan resistente o más al medio ácido o básico como un carbamato (Boc, Cbz, etc.), no tiene OH ni NH vecinales, no debería ser sensible a la hidrogenación ni reaccionar con  $\text{NaIO}_4$ , y como es similar a una amida, la sustitución nucleófila en el acilo solo la daría en condiciones extremas.

Una alternativa a esta síntesis sería invertir el orden de introducción de los sustituyentes, incorporando en primer lugar el grupo benzimidazol y finalmente la urea. Seguir este orden ha demostrado buenos rendimientos en cada etapa,<sup>8</sup> pero el inconveniente de este planteamiento sería que habría que proteger la amina **5**, por ejemplo, con un carbamato, introducir el benzimidazol, y luego realizar otra etapa de desprotección para acoplar la urea. Estas etapas de protección y desprotección implicarían una pérdida de rendimiento global, que es lo que se intenta evitar.

#### 1.4.2- Descripción de los primeros pasos de la síntesis

Con la declaración del Estado de Alarma de 14 de marzo de 2020 como consecuencia de la crisis sanitaria provocada por el COVID-19, las actividades de trabajo experimental en el laboratorio fueron suspendidas, por lo que solo pudieron llevarse a cabo las cuatro primeras etapas de la síntesis planteada, que se describen a continuación en el **Esquema 12**.



Esquema 12. Primeras etapas de la síntesis de Glasdegib llevadas a cabo en el laboratorio

En primer lugar, se procedió a la protección de los grupos OH del D-manitol en forma de acetal, haciendo reaccionar una disolución de este producto comercial en gran cantidad (40 g) con acetona en medio ácido catalítico ( $H_2SO_4$ ). Tras 24 horas de reacción a temperatura ambiente, se obtuvo el triacetónido **9** con un rendimiento del 62%.

A continuación, se aprovechó la mayor fortaleza del acetal central para desproteger los acetales de los extremos usando ácido acético glacial al 70%. La reacción se mantuvo en agitación durante 2 horas a  $40^\circ C$  obteniéndose el monoacetónido **10** con un rendimiento del 83%.

Con el objetivo de proteger los OH del compuesto **10** en forma de grupos *O*-bencilo, se añadió hidruro de sodio ( $NaH$ ) a una disolución de este tetraol en THF anhídrico, atmósfera de argón y baño de hielo. El  $NaH$  es una base relativamente fuerte que desprotona los grupos OH para formar el correspondiente alcóxido. Después, se añadió yoduro de tetra-*n*-butilamonio como fuente de I<sup>-</sup> y bromuro de bencilo ( $BnBr$ ), un compuesto altamente lacrimógeno, para realizar la reacción de Williamson. Los yoduros se añaden catalíticamente para hacer mejor grupo saliente al bromuro del  $BnBr$ . El mecanismo es de tipo  $S_N2$ , por lo que disolventes polares apróticos como el THF favorecen la reacción. Tras 18 horas agitando a temperatura ambiente se obtiene el monoacetónido **11** con un rendimiento del 91%.

La última etapa que pudo realizarse en el laboratorio fue la desprotección del grupo acetal del compuesto **11**, nuevamente con ácido acético glacial al 70% durante 2 horas, pero esta vez a una temperatura de  $100^\circ C$ . Este tiempo no debió de ser suficiente, ya que se obtuvo el diol **12** solamente con un 16% de rendimiento, por lo que la reacción tendría que haberse repetido tras aislar nuevamente el abundante producto de partida que había quedado sin reaccionar. Posteriormente, una rotura oxidativa del diol **12** con  $NaIO_4$  en THF añadiendo una pequeña cantidad de agua habría dado el (*R*)-2,3-di-*O*-bencilgliceraldehído **1**, que sin purificación previa se emplearía para formar la imina necesaria para la reacción de hetero Diels-Alder.

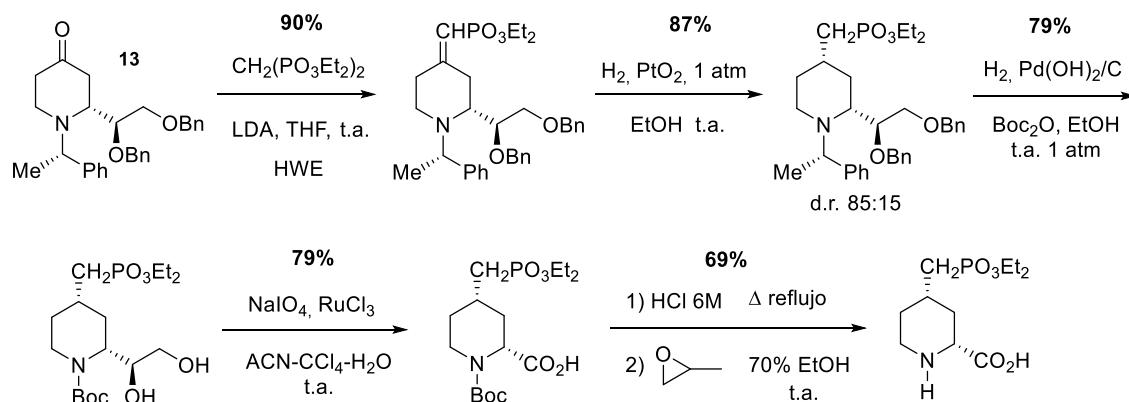
**PARTE 2: Estudio bibliográfico sobre el uso de iminas derivadas de gliceraldehído para la síntesis estereoselectiva de productos quirales de interés biológico**

Los derivados de gliceraldehído quirales mono-*O* y di-*O* sustituidos se han usado como sintones quirales en la síntesis de una gran variedad de compuestos biológicamente activos desde hace varias décadas. La síntesis enantioselectiva del D-gliceraldehído-3-fosfato se realizó por primera vez en 1955, aunque en 10 etapas y con un rendimiento global tan solo del 2%. Este tipo de especies tenía gran tendencia a dimerizar y oligomerizar, pero se observó que se mantenían enantioméricamente puras durante varias semanas a temperatura ambiente.<sup>14</sup>

A partir de estos derivados de gliceraldehído, pueden obtenerse las correspondientes iminas. La rica reactividad mostrada por el doble enlace C=N frente a especies nucleófilas, la buena inducción asimétrica 1,2 que suele observarse y la gran versatilidad sintética de la unidad 1,2- etanodiol incentiva su uso como producto de partida en la síntesis de compuestos enantiopuros de diferente naturaleza. Este estudio bibliográfico, basado en las contribuciones y la amplia experiencia del grupo de investigación, se centra en la reacción de estas iminas para formar intermedios en los que se generan uno o varios nuevos centros de quiralidad, y explica algunas de las posteriores reacciones para obtener finalmente los productos con la actividad biológica deseada. Estas últimas reacciones consisten, en la mayoría de los casos, en la simple modificación de los grupos funcionales presentes en los intermedios.

## 2.1- Reacción de hetero Diels-Alder

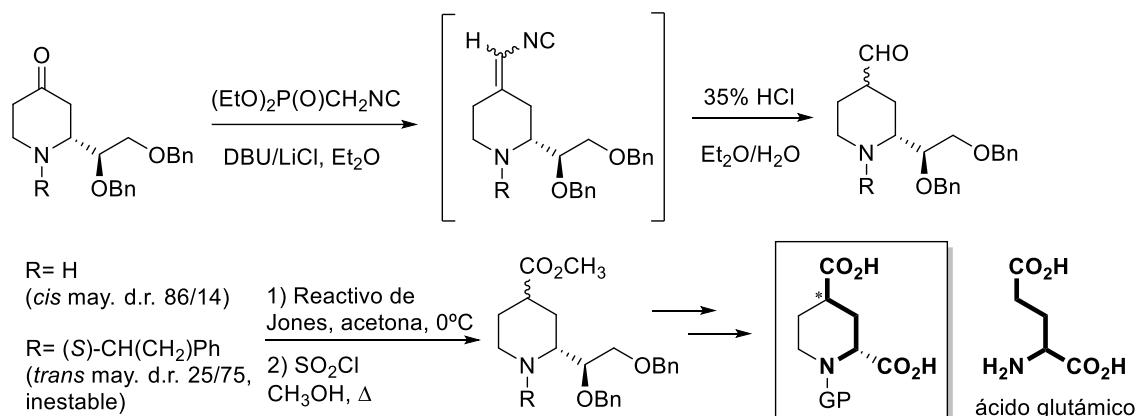
Anteriormente en este trabajo, se ha visto como la reacción diastereoselectiva de hetero Diels-Alder, también llamada aza Diels-Alder, entre una imina quiral derivada de gliceraldehído y el dieno de Danishefsky puede dar lugar a piperidinas 1,2,4 trisustituidas, derivados del ácido 4-oxopipecólico y 4-aminopipecólico, entre otros. Este tipo de heterociclos son estructuras que comparten muchos compuestos con actividad biológica, como es el caso de Selfotel®, un potente inhibidor antagonista no competitivo del receptor NMDA con actividad anticonvulsiva y antiisquémica, cuya síntesis a partir de la piperidona **13** se describe en el **Esquema 13**.<sup>15</sup>



**Esquema 13.** Síntesis del ácido (2R,4S)-4-fosfonometil-2-piperidincarboxílico (Selfotel®)

La etapa clave de esta reacción es la reducción estereoselectiva con  $H_2/PtO_2$  del doble enlace exocíclico del intermedio obtenido mediante la reacción de *Horner-Wadsworth-Emmons* (HWE) de la piperidona **13** utilizando  $CH_2(PO_3Et_2)_2$  y LDA. Esta piperidona resulta de la hidrogenación con L-Selectride® del doble enlace de la enaminona formada en la hetero Diels-Alder a partir de la *N*-[(*S*)-1-feniletil]-(*S*)-2,3-di-*O*-bencilgliceraldimina y el dieno de Danishefsky. Además, el diastereoisómero (*2R,4R*) también pudo obtenerse mediante una primera etapa de reducción selectiva del intermedio HWE con L-Selectride® a -20°C (Rdto.: 70%) y sucesivas etapas similares a las descritas anteriormente de protección y desprotección de los distintos grupos funcionales.

Muchos de los trabajos del grupo de investigación se han basado en optimizar las condiciones (disolventes, catalizadores de hidrogenación, tipos de reductores y oxidantes, ácidos de Lewis, etc.) tanto de la HDA como de reacciones posteriores que introducen nuevos sustituyentes para completar una gran variedad de recursos sintéticos destinados a la obtención de ácidos pipecólicos, piperidinas y 4-piridonas polisustituidas y derivados de 4-aminopiperidinas. Por ejemplo, a partir de la 4-piperidona **13** o reactivos similares, también pueden sintetizarse derivados del ácido glutámico con movilidad espacial restringida, como los distintos diastereoisómeros del ácido piperidin-2,4-dicarboxílico, mediante una reacción de homologación asimétrica de cetonas.<sup>16</sup> Este proceso consiste en una primera etapa de HWE con  $(EtO)_2P(O)CH_2NC$ , la posterior hidrólisis ácida del isocianuro para dar el aldehído como una mezcla de isómeros *cis/trans*, su inmediata oxidación con el reactivo de Jones y el tratamiento con MeOH para dar el correspondiente éster, tal y como refleja el **Esquema 14**.

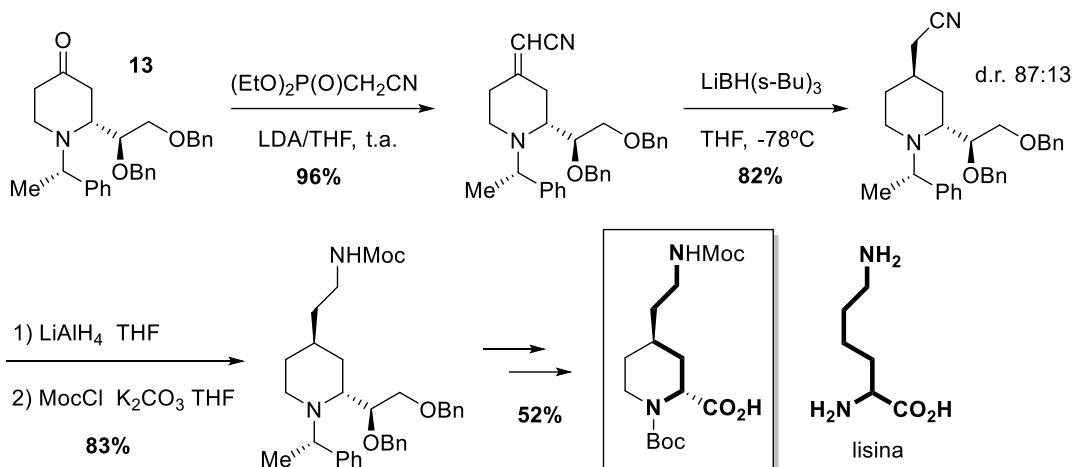


**Esquema 14.** Síntesis de los ácidos (2*R*,4*R*)- y (2*R*,4*S*)-piperidin-2,4-dicarboxílicos

A partir del éster, mediante distintas etapas de protección y desprotección se llega al ácido dicarboxílico. La diastereoselectividad, en este caso, viene determinada por el tamaño del sustituyente del N del heterociclo. El isómero *trans*, que actúa como agonista del receptor NMDA, se obtiene preferentemente cuando el sustituyente del N es voluminoso ((*S*)- $CH(CH_3)Ph$ ), mientras que el isómero *cis* se obtiene mayoritariamente con sustituyentes poco voluminosos (Me o H). Este último es inhibidor del receptor NMDA y es importante, por ejemplo, para el tratamiento del asma, aterosclerosis, enfermedades inflamatorias y Alzheimer.

De forma similar también pueden obtenerse distintos derivados de lisina, un aminoácido proteínogénico que estabiliza fuertemente la hélice- $\alpha$  de los péptidos, como el ácido (2*R,4R*)-1-(terc-

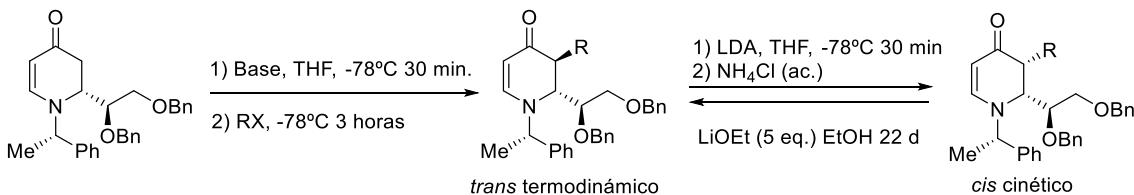
butoxicarbonil)-4-[2-(metoxicarbonilamino)ethyl]pipecólico, que se obtuvo a partir de la 4-piperidona **13** con un rendimiento global en torno al 33% tal y como se describe en el **Esquema 15**.



**Esquema 15.** Síntesis del ácido (2*R*,4*R*)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-[2-(metoxicarbonilamino)ethyl]pipecólico

La síntesis de este tipo de derivados de aminoácidos conformacionalmente restringidos resulta muy útil debido a que normalmente los péptidos con actividad biológica que los contienen suelen ser más eficientes y selectivos a los distintos receptores que los péptidos de origen natural. Además, suelen tener menos efectos secundarios y muestran una mayor biodisponibilidad oral debido a que sufren menor degradación enzimática.<sup>17</sup>

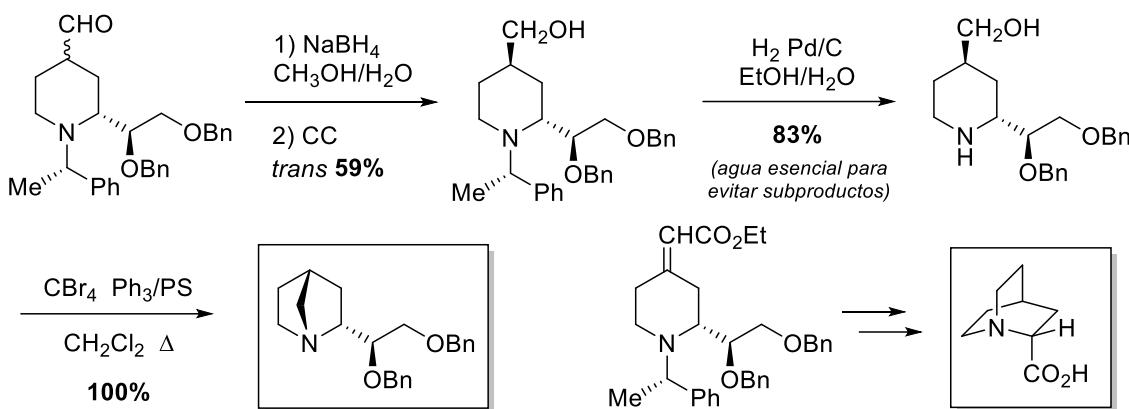
Otros trabajos estudiaron la posibilidad de funcionalizar el C(3) de distintas 2,3-dihidro-4-(1*H*)-piridonas mediante la alquilación estereoselectiva del correspondiente enolato. El **Esquema 16** describe este proceso con la (*R*)-2-[*(S*)-1,2-bis(benciloxi)ethyl]-1-[*(S*)-1-feniletil]-2,3-dihidro-4(1*H*)-piridona.<sup>18</sup> Para todas las bases y haloalcanos estudiados, la d.r. era siempre > 98:2 hacia el isómero *trans*. El mejor resultado se obtuvo usando como base NaHMDS (2,2 eq.) y MeI (4,8 eq.) con un rendimiento del 74%. Además, el tratamiento del producto *trans* con LDA a  $-78^{\circ}C$  durante 30 minutos y posterior protonación en medio ácido suave permitía obtener con total diastereoselectividad el isómero *cis*, pero si este último se dejaba durante 22 días con LiOEt (5 eq.) en EtOH a temperatura ambiente, se recuperaba el isómero *trans* también con total diastereoselectividad, lo que indica que es el isómero termodinámicamente más estable.



**Esquema 16.** Alquilación en el C(3) de la correspondiente 2,3-dihidro-4-(1*H*)-piridona

Por último, cabe destacar la síntesis asimétrica de azabiciclos<sup>19</sup> y aminoácidos con esqueleto de quinuclidina.<sup>20</sup> Estos compuestos tienen una configuración definida en el nitrógeno. El ácido (*R*)-quinuclidin-2-carboxílico, por ejemplo, puede prepararse en 7 etapas y con un rendimiento global en torno al 16%. Estas ciclaciones intramoleculares de tipo  $S_N2$  requieren generar un alcohol primario en el C(4) del heterociclo mediante la reducción de intermedios que derivan de

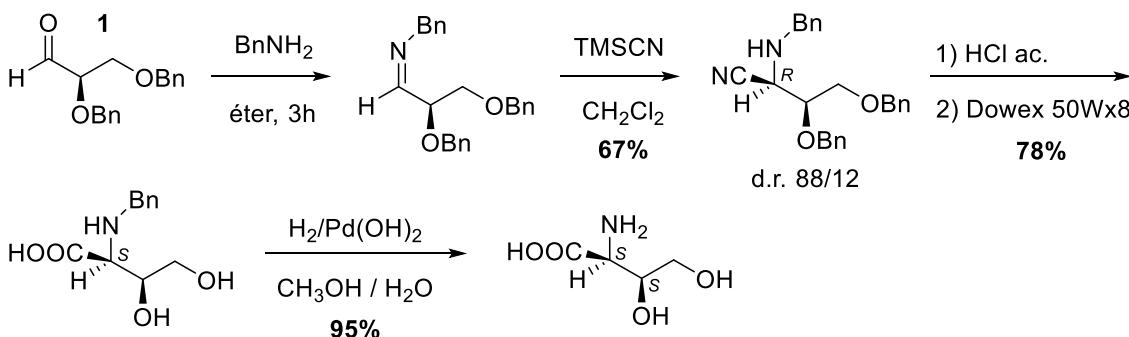
las anteriores mencionadas reacciones de HWE. Posteriormente, se sustituye el grupo OH por Br mediante la adición de  $\text{CBr}_4$  y  $\text{PPh}_3/\text{PS}$ . El **Esquema 17** describe con detalle el proceso de síntesis de un diastereoisómero del 1-azabaciclo[2.2.1]heptano sustituido en la posición 2 a partir de un aldehído. El otro diastereoisómero también puede obtenerse aislando el alcohol *cis* mediante un procedimiento similar. Este tipo de estructuras pueden usarse en catálisis asimétrica, y además muestran afinidad por los receptores colinérgicos de histidina, opiáceos, muscarínicos y nicotínicos. Muchos de estos derivados se utilizan para tratar patologías del sistema nervioso central, depresión, alergias, adicción de drogas y dolor crónico.



Esquema 17. Síntesis de distintos azabaciclos

## 2.2- Reacción de Strecker

La reacción de Strecker consiste en la adición nucleófila de iones  $\text{CN}^-$  a una imina, y su posterior hidrólisis para la obtención de  $\alpha$ -aminoácidos. La síntesis de  $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -aminoácidos ha sido de gran interés debido a que son intermedios a partir de los cuales se puede obtener una gran cantidad de compuestos con actividad biológica, como péptidos, peptidasas, polioxinas (inhiben la síntesis de quitina) e inhibidores de enzimas. En concreto, el ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3,4-dihidroxibutanoico y el ácido (2*R*,3*S*)-2-amino-3,4-dihidroxibutanoico son intermedios útiles en síntesis de antibióticos  $\beta$ -lactámicos y fitosideróforos (compuestos quelantes de Fe y Zn en plantas). Para la síntesis del diastereoisómero (2*S*,3*S*), el material quiral de partida fue el (R)-2,3-di-*O*-bencil-D-gliceraldehído **1**, y se llevó a cabo una reacción de Strecker diastereoselectiva<sup>21</sup> como se muestra en el **Esquema 18**.

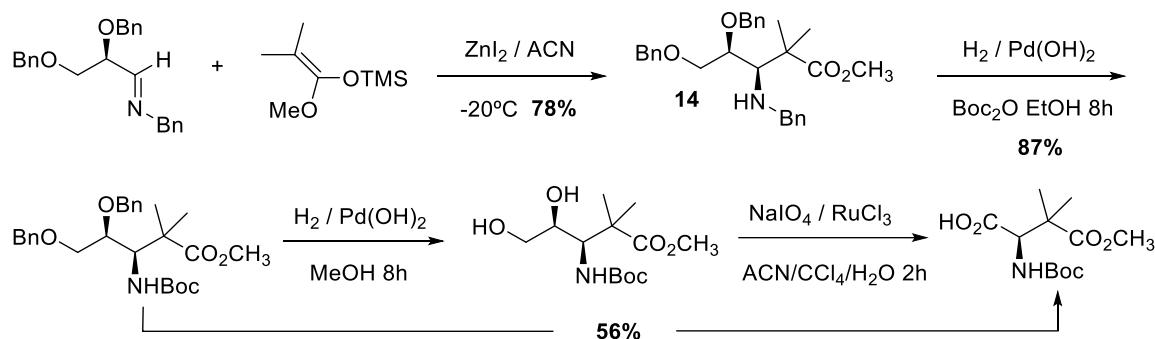


Esquema 18. Síntesis del ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3,4-dihidroxibutanoico

También se ensayó la doble inducción asimétrica con aminas quirales, pero aunque los rendimientos fueron buenos, no se obtuvo ninguna mejora en la diastereoselectividad ni se consiguió invertir la configuración del nuevo centro de quiralidad formado. Por tanto, para la obtención del diastereoisómero (2*R*,3*S*), se llevó a cabo la síntesis de la (2*R*)-cianohidrina con TMSCN en diclorometano, a partir de la cual se pudo invertir la configuración del C( $\alpha$ ) mediante la adición de (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)O/Py y una S<sub>N</sub>2 usando azida de sodio. La hidrogenación catalítica de la azida y la posterior hidrólisis en medio ácido permitieron obtener el ácido (2*R*,3*S*)-2-amino-3,4-dihidroxibutanoico con una diastereoselectividad de 83/17.

## 2.3- Reacción de Mannich con silyl enol éteres

La reacción de adición nucleófila de *O*-metil-*O*-trimetilsililacetala de dimetilcetena a la *N*-bencilimina quiral derivada del (*R*)-2,3-di-*O*-bencil-D-gliceraldehído **1** en presencia de ZnI<sub>2</sub> permitió la obtención de intermedios de tipo Mannich precursores de  $\beta$ -lactamas y  $\beta$ -aminoácidos, como el ácido  $\beta,\beta$ -dimetil aspártico adecuadamente protegido (ver **Esquema 19**).<sup>22</sup>



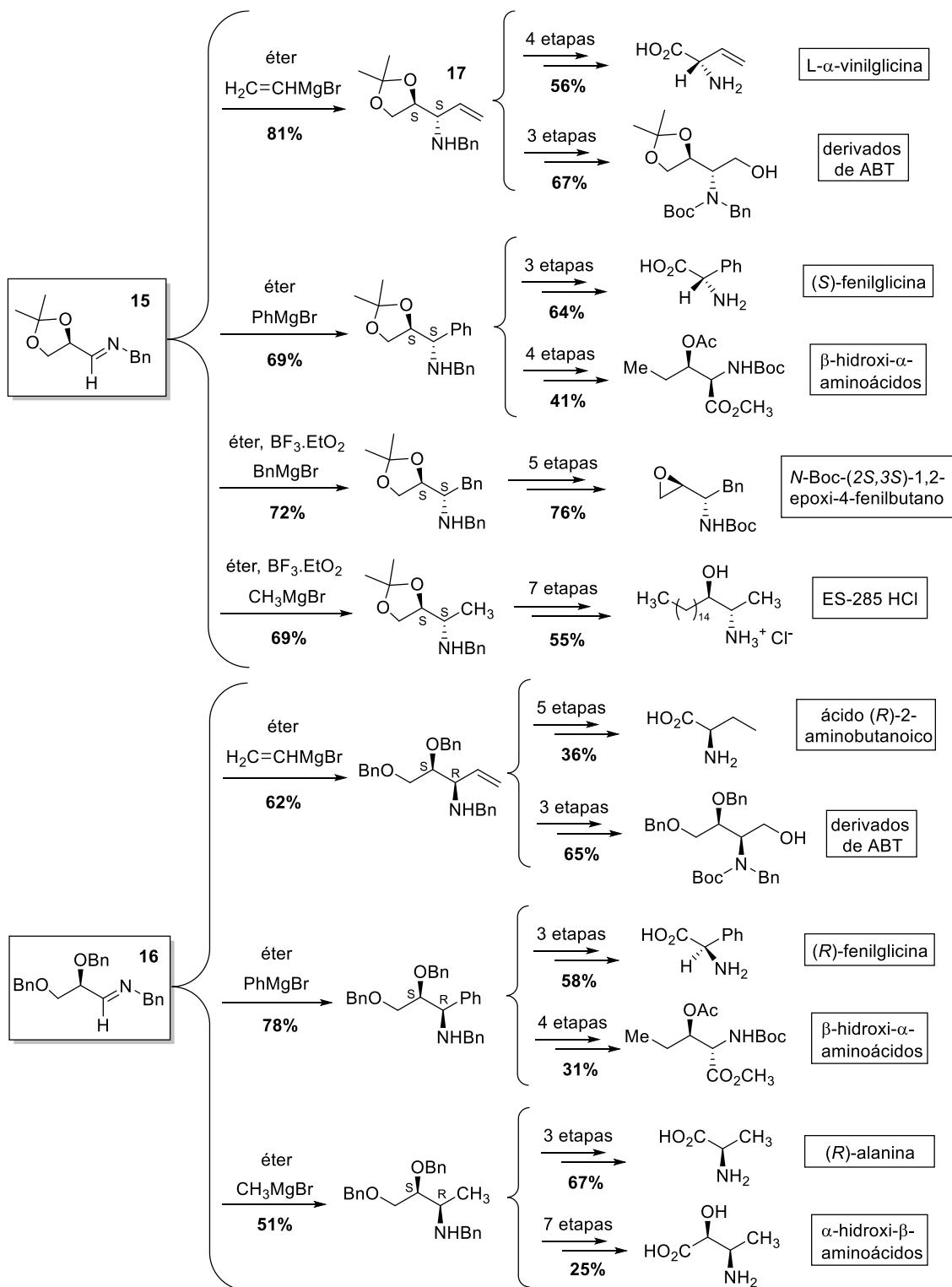
**Esquema 19.** Síntesis del ácido  $\beta,\beta$ -dimetil aspártico convenientemente protegido

En la primera etapa de esta reacción, según las condiciones que se utilicen, el grupo -OBn primario podría convertirse en buen grupo saliente y podría formarse un subproducto de eliminación, pero con las condiciones descritas se obtiene únicamente el compuesto **14** como un solo diastereoisómero, y con un rendimiento del 78%. Después, los grupos bencilo no se pudieron eliminar en una única etapa usando H<sub>2</sub>/Pd(OH)<sub>2</sub> en MeOH/HCl debido a que se formaba la correspondiente lactona. La primera etapa también se probó con la *N*-bencilimina derivada del (*R*)-2,3-*O*-isopropilidengliceraldehído en las mismas condiciones, y pudo aislarse el diastereoisómero deseado puro con un rendimiento del 58%.

## 2.4- Adición de compuestos organometálicos

### 2.4.1- Adición directa de reactivos de Grignard

La adición de compuestos organometálicos a iminas derivadas del D-gliceraldehído es muy útil en la síntesis enantiopura de distintos compuestos biológicamente activos. En el **Esquema 20** puede verse un resumen de la obtención de algunos de estos productos a partir de las iminas **15** y **16**, derivadas de la reacción del correspondiente D-gliceraldehído con bencilamina. La diastereoselectividad del nuevo centro estereogénico formado depende casi exclusivamente del grupo *O*-protector, y en todos los casos era >98:2 hacia el diastereoisómero mayoritario.

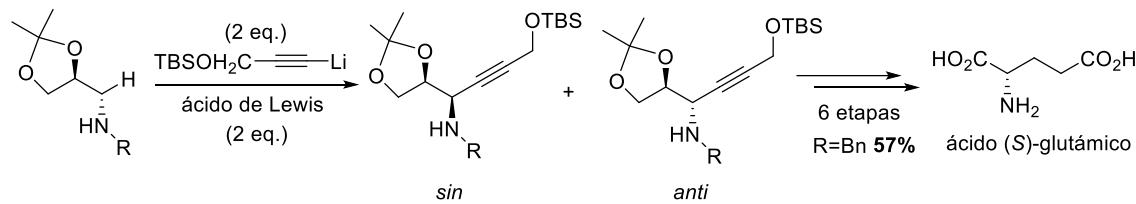


Esquema 20. Adición de compuestos organometálicos y etapas sucesivas detallando los rendimientos

La L- $\alpha$ -vinilglicina es un aminoácido inhibidor de muchas enzimas y un intermedio sintético muy versátil.<sup>23</sup> En cuanto a los derivados del 2-amino-1,3,4-butanotriol (ABT), también son importantes intermedios para la síntesis de varios tipos de antibióticos, aminoácidos hidroxilados inusuales, análogos de carbohidratos o inhibidores de proteasas del VIH, como el Nelfinavir. La protección de la amina con Boc, la dihidroxilación *sin* vecinal con  $\text{OsO}_4$ , la posterior rotura

oxidativa del diol con  $\text{NaIO}_4$  y la reducción con  $\text{NaBH}_4$  permiten llegar a estos compuestos.<sup>24</sup> Otros productos son las arilglicinas, como los dos enantiómeros de la fenilglicina, que son constituyentes de antibióticos glucopeptídicos y  $\beta$ -lactámicos. Son difíciles de sintetizar de forma enantiopura porque racemizan con facilidad en medio básico.<sup>25</sup> Por otra parte, los  $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -aminoácidos son importantes componentes de péptidos activos como la vancomicina, peptidasas, polioxinas e inhibidores de enzimas. También son intermedios útiles en la síntesis de  $\beta$ -fluoroaminoácidos, antibióticos  $\beta$ -lactámicos y aminoazúcares. Una metodología general para su síntesis es descrita tomando como modelo la síntesis de los 4 isómeros del ácido 2-amino-3-hidroxipentanoico. En el esquema anterior solo se expone brevemente la síntesis de los diastereoisómeros (2*R*,3*R*) y (2*S*,3*R*), ambos a través de un intermedio de tipo epóxido obtenido mediante el tratamiento del diol con DEAD y  $\text{PPh}_3$ . Para sintetizar los otros dos isómeros (2*R*,3*S*) y (2*S*,3*S*), basta con desproteger el diol, proteger selectivamente el OH primario con TBS, convertir del OH secundario en buen grupo saliente con  $\text{MsCl}$  y desproteger de nuevo el OH primario para que se produzca el epóxido con inversión de configuración. Las últimas etapas consisten en la adición de  $\text{MeLi}$  al epóxido y la esterificación con  $\text{CH}_2\text{N}_2$ .<sup>26</sup>

Otro intermedio que es precursor de compuestos con interesantes propiedades biológicas es el *N*-Boc-(2*S*,3*S*)-1,2-epoxi-4-fenilbutano, en la que la adición de  $\text{BnMgBr}$  se produjo en presencia de  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ . La formación del epóxido se llevó a cabo en dos etapas, por tosilación del OH primario y posterior ciclación promovida por  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Este compuesto es clave, por ejemplo, en la síntesis de Saquinavir y Amprenavir, inhibidores de proteasas del VIH, y derivados de hidroxietilpiperazinas que presentan actividad contra la malaria.<sup>27</sup> Una síntesis similar se desarrolló para el anticancerígeno ES-285, cuya adición de  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  también se hizo en presencia de  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ . La apertura regioselectiva del intermedio epóxido fue lo que permitió introducir la larga cadena hidrocarbonada en el C(4). El clorhidrato de este compuesto de origen marino tiene actividad antiproliferativa y es un importante agente antitumoral.<sup>28</sup> Por último, también se desarrolló una metodología para la síntesis de  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoácidos, como el ácido 3-amino-2-hidroxibutanoico, presentes en el taxol (antitumoral), la bestatina (inhibidor de aminopeptidasas), el pentapéptido microginina y otros compuestos de interés.<sup>29</sup>



Esquema 21. Síntesis de los diastereoisómeros *sin* y *anti* de distintas propargilaminas polihidroxiladas

Tabla 1. Condiciones de reacción

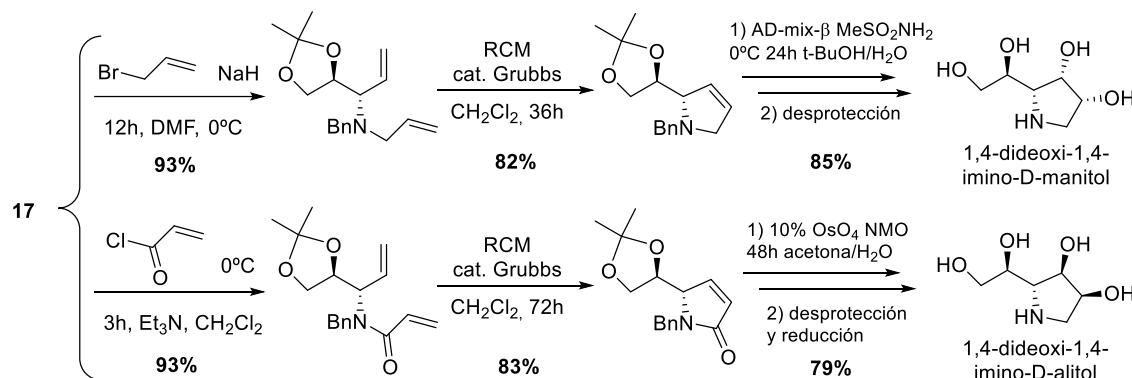
Entrada	R	Ácido de Lewis	T (°C)	Disolvente	Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>
1	Bn	$\text{BF}_3\text{OEt}_2$ <sup>[a]</sup>	-30	$\text{Et}_2\text{O}$	55	12:88
2	Bn	- <sup>[b]</sup>	-30	$\text{Et}_2\text{O}$	50	91:9
3	(S)-CH(CH <sub>3</sub> )Ph	$\text{BF}_3\text{OEt}_2$ <sup>[a]</sup>	-30	$\text{Et}_2\text{O}$	80	< 2:98
4	(R)-CH(CH <sub>3</sub> )Ph	$\text{BF}_3\text{OEt}_2$ <sup>[a]</sup>	-30	$\text{Et}_2\text{O}$	65	15:85

[a] Adición del organometálico sobre la imina previamente acomplejada. [b] Adición de la imina sobre el compuesto organometálico

Por otra parte, el **Esquema 21** muestra de forma general la adición del derivado litiado de *tert*-butildimetilsilil propargil éter a distintas iminas derivadas de (*R*)-2,3-*O*-isopropilidengliceraldehído para la obtención de propargilaminas  $\alpha$ -sustituidas. Estas unidades son intermedios muy versátiles en la obtención de compuestos con actividad biológica, como el ácido (*S*)-glutámico. En la **Tabla 1** se detallan las condiciones de reacción que dieron los mejores rendimientos y diastereoselectividades. Para obtener el isómero *anti* es necesario añadir el compuesto organometálico a la imina previamente acomplejada con  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ . También se ensayó el fenómeno de doble inducción (entradas 3 y 4), obteniendo este isómero con total diastereoselectividad.<sup>30</sup>

#### 2.4.2- Adición de compuestos vinílicos y alílicos y RCM

A partir de la adición de  $\text{CH}=\text{CHMgBr}$  a este tipo de iminas, también se pueden sintetizar distintos 1,4-dideoxi-1,4-iminohexitoles, que pertenecen a la familia de las pirrolidinas polihidroxiladas. Estos compuestos son capaces de inhibir selectivamente enzimas glucosidasas, y son agentes prometedores contra la diabetes, algunos cánceres, malaria y SIDA. En el **Esquema 22** se resumen las síntesis de 1,4-dideoxi-1,4-imino-D-maniol y 1,4-dideoxi-1,4-imino-D-alitol, que consisten en la *N*-alilación y *N*-acriloilación de la (*3S,4S*)-*N*-bencil-4,5-*O*-isopropiliden-4,5-dihidroxipent-1-en-3-amina **17** respectivamente, una metátesis con cierre de anillo (RCM) y una dihidroxilación asimétrica del intermedio dehidropirrolidina como etapas clave.<sup>31</sup>



Esquema 22. Síntesis de dos 1,4-dideoxi-1,4-iminohexitoles

Mediante procedimientos similares, esta vez a partir de la adición de  $\text{CH}_2=\text{CH-MgBr}$  a la (*S*)-2,3-di-*O*-bencil-*N*-bencilmaliceraldimina **16**, también se desarrolló la síntesis estereoselectiva de 1,4-dideoxi-1,4-imino-D-talitol, con un rendimiento global del 24%. Este compuesto demostró ser un inhibidor específico de la  $\alpha$ -manosidasa del hígado humano *in vitro*, y además bloquea el catabolismo lisosomal de glucanos presentes en glucoproteínas asociadas a asparagina *in vivo*.<sup>32</sup>

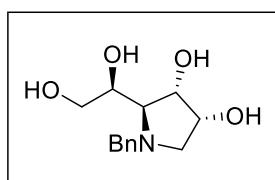
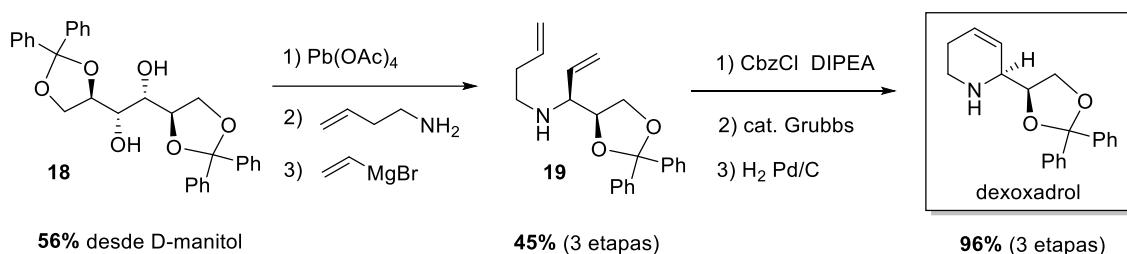


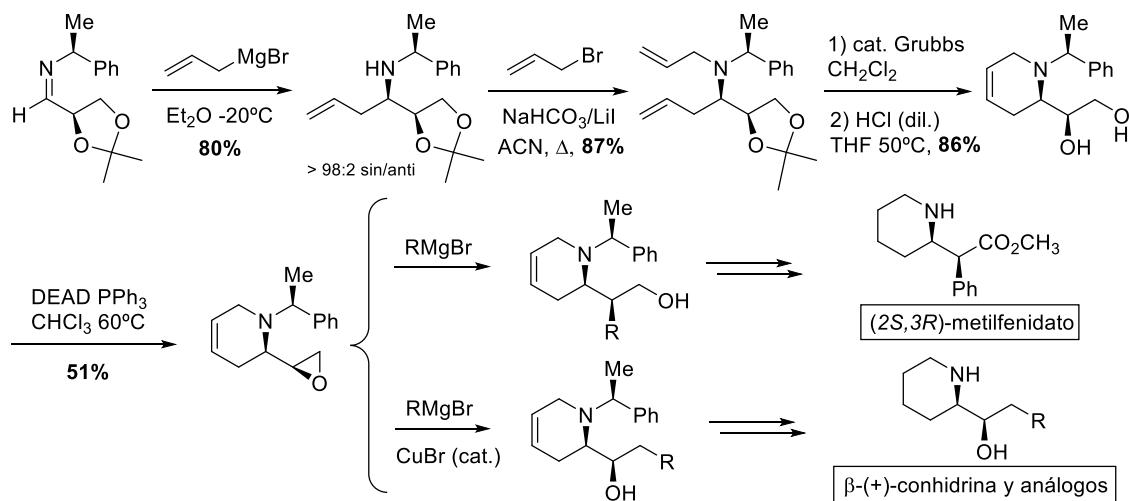
Figura 4. 1,4-dideoxi-1,4-imino-D-talitol

La estrategia de utilizar una reacción de RCM también se llevó a cabo en la síntesis de 2-(1,3-dioxolan-4-il)piperidinas, compuestos que muestran actividad analgésica y anestésica, afectando al sistema nervioso central. Para comprobar esta metodología, se ensayó la síntesis asimétrica de dexoxadrol, un antagonista del receptor NMDA que posee gran afinidad por el sitio de unión de la fenciclidina. La síntesis, resumida en el **Esquema 23**, parte del diol **18** obtenido a partir del D-manitol con un rendimiento del 56%. La rotura oxidativa del diol con  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  formó el aldehído que por reacción con 3-buten-1-amina dio lugar a la correspondiente imina. Después, la adición de  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$  permitió obtener el compuesto **19** con una d.r. 83/17 *anti/sin*. Tras proteger el grupo amino con Cbz, la RCM se llevó a cabo con un rendimiento casi cuantitativo, y la posterior hidrogenación del carbamato fue lo que dio lugar al dexoxadrol.<sup>33</sup>



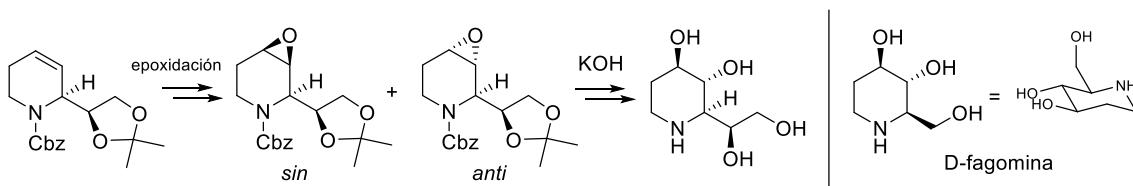
**Esquema 23.** Síntesis asimétrica de dexoxadrol, un antagonista del receptor NMDA

Si en lugar de adicionar un magnesiano de tipo vinílico a una gliceraldimina se adiciona uno alílico, seguido de una N-alilación, RCM, desprotección del diol y tratamiento de este último con DEAD y  $\text{PPh}_3$  en diclorometano, se obtiene un intermedio de tipo epóxido. La adición de nucleófilos fuertes (magnesianos) a este epóxido se produce con total regioselectividad hacia el carbono más sustituido y con retención de configuración, algo bastante inusual. Por el contrario, cuando se añade una cantidad catalítica de  $\text{CuBr}$ , la adición se produce en el carbono menos sustituido y también con total regioselectividad (ver **Esquema 24**). Estos intermedios son precursores de conhidrinas, unos alcaloides venenosos que se extraen de las hojas y semillas de la cicuta, y del (2*S*,3*R*)-metilfenidato, que puede epimerizarse para dar el Ritalin®, un fármaco psicoestimulante aprobado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad.<sup>34</sup>



**Esquema 24.** Síntesis de metilfenidato y de conhidrina por apertura regioselectiva de un epóxido

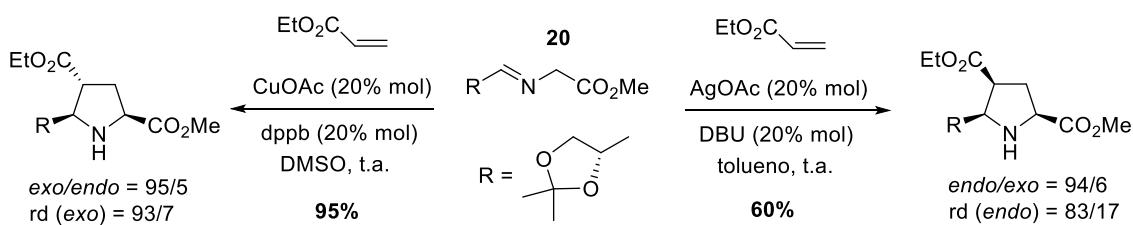
Por último, siguiendo esta estrategia también se han conseguido sintetizar distintos derivados análogos de D-fagominas. Este tipo de piperidinas polihidroxiladas tiene gran similitud con los azúcares, y por ello se les conoce como iminoazúcares. Las fagominas tienen un sustituyente de tipo hidroximetilo en el C(2) del heterociclo. Tienen capacidad de inhibir enzimas glucosidasas, y son un suplemento alimenticio en personas con un alto consumo de carbohidratos de digestión rápida. Los análogos sintetizados tienen en el C(2) un sustituyente de tipo 1,2-dihidroxietilo, y la baja capacidad de inhibición que demostraron permitió su uso terapéutico como chaperonas. La síntesis del análogo de D-fagomina, simplificada en el **Esquema 25**, tiene como etapas clave la epoxidación diastereoselectiva *anti* con (trifluorometil)metildioxirano del intermedio formado en la RCM y la apertura totalmente regioselectiva con KOH del epóxido *anti* obtenido.<sup>35</sup>



Esquema 25. Síntesis esquemática de un análogo de D-fagomina

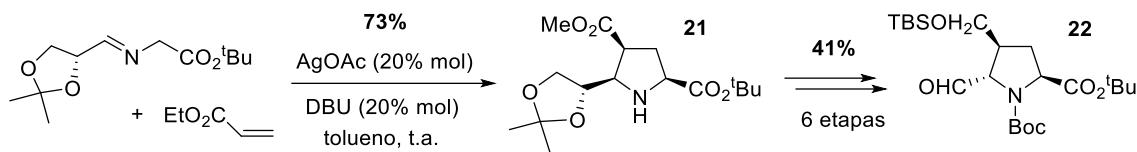
## 2.5- Cicloadiciones 1,3-dipolares con iluros de azometino

El anillo de pirrolidina está presente en muchos compuestos con actividad antitumoral, antibactericida, analgésica y antitrombótica, y también es de gran utilidad en organocatálisis. La síntesis de estas pirrolidinas polifuncionalizadas puede realizarse mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino, preparados por *N*-metalación de iminoésteres quirales derivados de gliceraldiminas en presencia de una base, y alquenos deficientes en electrones como dipolarófilos. La diastereoselectividad del proceso depende del tipo de metal empleado como cocatalizador. Con el uso de plata, se produce mayoritariamente una cicloadición [3+2] *endo*, mientras que con cobre se forma el cicloaducto *exo* con total diastereoselectividad. Este tipo de reacciones se llevaron a cabo con distintos iminoésteres, dipolarófilos y variando las condiciones de reacción. En el **Esquema 26**, se recoge un ejemplo que utiliza acrilato de etilo como dipolarófilo y el iminoéster **20** como 1,3-dieno, comparando el uso de AgOAc y CuOAc en condiciones de reacción óptimas.



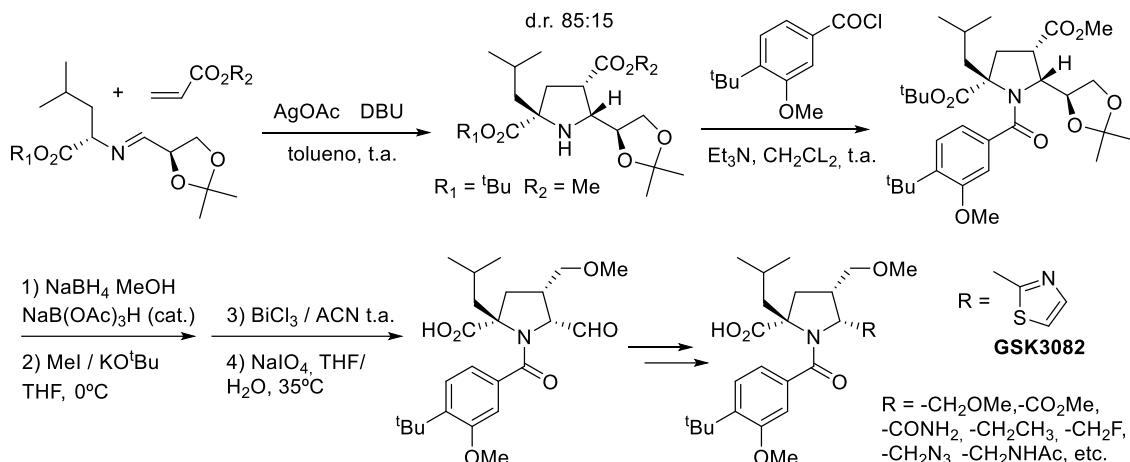
Esquema 26. Cicloadición 1,3-dipolar diastereoselectiva con distintos metales

Por otra parte, la cicloadición 1,3-dipolar del **Esquema 27** permite llegar a la pirrolidina **21**, a partir de la cual se puede obtener el compuesto **22** en 6 etapas y con un rendimiento del 41%. Este último es un intermedio clave para la síntesis de inhibidores de neuraminidasa, una enzima presente en la envoltura de la cápside del virus de la gripe.<sup>36</sup>



Esquema 27. Síntesis de un intermediario de tipo pirrolidina precursor de inhibidores de neuraminidasa

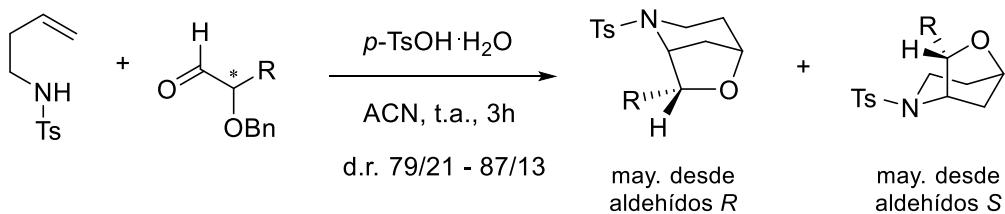
Siguiendo esta misma dinámica, también pueden obtenerse distintos inhibidores de la ARN polimerasa NS5B del virus de la Hepatitis C, una enfermedad que puede causar cáncer hepático e infección de hígado aguda o crónica.<sup>37</sup>



Esquema 28. Síntesis del inhibidor GSK3082 y análogos

## 2.6- Tándem Aza-Prins y cicloeterificación desbencilativa

Con el objetivo de preparar nuevas piperidinas 2,4 disustituidas, se ensayó la reacción de aza-Prins con la *N*-tosil homoalilamina y el derivado de D-gliceraldehído **1**, en presencia de un ácido de Lewis. Pero en lugar de obtenerse las piperidinas esperadas, se produjo un ataque nucleofílico intramolecular por parte de un grupo OBN que dio lugar a esqueletos de tipo 6-oxa-2-azabiciclo[3.2.1]octano. Esta estructura está presente en moléculas naturales como alcaloides de la planta *Stemona Japonica*, y sirve como intermediario para la síntesis de aza-azúcares. La síntesis asimétrica de este biciclo se estudió en detalle variando tanto los reactivos de partida como las condiciones de reacción. El Esquema 29 resume la síntesis de estos compuestos en las condiciones de reacción óptimas, que además tiene lugar en una sola etapa. La obtención de un producto u otro depende de la configuración absoluta del C(2) aldehído inicial.<sup>38</sup>



Esquema 29. Síntesis en una sola etapa de estructuras de tipo 6-oxa-2-azabiciclo[3.2.1]octano

## Conclusiones

Muchos de los fármacos que se consumen en la actualidad se comercializan en forma racémica, pese a que solo uno de los enantiómeros presenta la actividad deseada o es mucho más potente que el otro. Esto se debe a que el coste de producción o separación del compuesto enantiopuro es demasiado elevado. Por lo tanto, un mejor desarrollo de nuevas síntesis estereoselectivas eficientes y económicas permitiría que muchos compuestos que no pueden salir al mercado tuvieran éxito a la hora de producirse a gran escala. Además, en la rama de investigación de la química médica no solo interesa mejorar la síntesis de una sustancia activa en concreto, sino también disponer de suficientes recursos sintéticos para poder obtener análogos de compuestos conocidos con el objetivo de descubrir nuevos fármacos con propiedades mejoradas.

En este trabajo se ha diseñado una posible síntesis asimétrica para intentar obtener el fármaco anticancerígeno Glasdegib, indicado para tratar la leucemia mieloide aguda en adultos, de una manera eficiente y a partir de recursos renovables, accesibles y baratos. El diseño se ha basado en los antecedentes de las síntesis previas del fármaco y en la amplia experiencia del grupo de investigación en síntesis estereoselectiva de productos con actividad biológica a partir de derivados de D-manitol. Las cuatro primeras etapas, que el grupo ya había estudiado, se han ensayado en el laboratorio con unos resultados aceptables.

Por otra parte, se ha realizado un estudio bibliográfico de los principales trabajos del grupo de investigación a lo largo de estas dos últimas décadas en el que se describen algunas de las reacciones de iminas derivadas de D-gliceraldehído para obtener productos quirales con propiedades biológicas de interés. La reacción de aza Diels-Alder con el Dieno de Danishefsky proporciona piperidinas 1,2,4 trisustituidas, una estructura heterocíclica que comparten compuestos como Glasdegib, Selfotel® o derivados conformacionalmente restringidos de distintos aminoácidos, entre otros. Además, a partir de este tipo de intermedios pueden sintetizarse 2,3-dihidro-4-(1*H*)-piridonas, azabiciclos y aminoácidos con esqueleto de quinuclidina. La reacción de Strecker de adición nucleófila de iones CN<sup>-</sup> es útil en la obtención de  $\alpha$ -aminoácidos, y la reacción de Mannich con silil enol éteres permite obtener precursores de  $\beta$ -lactamas y  $\beta$ -aminoácidos. La adición diastereoselectiva y directa de reactivos de Grignard proporciona intermedios para la síntesis de distintos tipos de aminoácidos, derivados de ABT, *N*-Boc-(2*S*,3*S*)-1,2-epoxi-4-fenilbutano, el anticancerígeno ES-285 y propargilaminas polihidroxiladas. Además, con compuestos organometálicos de tipo vinílico o alílico pueden prepararse dienaminas que, por reacción de metátesis con cierre de anillo, se han transformado en 1,4-dideoxi-1,4-imino-hexitoles, (+)- $\beta$ -conhidrina y análogos, (2*S*,3*R*)-metilfenidato y derivados de fagominas.

En los últimos años, se ha descrito el uso de iluros de azometino procedentes de gliceraldiminas en cicloadiciones 1,3-dipolares con alquenos electrónicamente deficientes para sintetizar pirrolidinas quirales altamente funcionalizadas. Estas son útiles en la síntesis de un intermedio clave para la preparación de inhibidores de neuraminidasa y de inhibidores de la polimerasa del ARN del virus de la Hepatitis C. Por último, también se ha descrito un novedoso proceso tándem que combina las reacciones aza-Prins y cicloeterificación desbencilativa a partir de sales de iminio derivadas de D-gliceraldehído y otros  $\alpha$ -hidroxialdehídos quirales, accediendo así a interesantes compuestos con estructura central de tipo 6-oxa-2-azabiciclo[3.2.1]octano.

## Referencias

- [1] Munchhof, M. J.; Li, Q.; Shavnya, A.; Borzillo, G. V.; Boyden, T. L.; Jones, C. S.; Lagreca, S. D.; Martinez-Alsina, L.; Patel, N.; Pelletier, K.; Reiter, L. A.; Robbins, M. D.; Tkalcevic, G. T. Discovery of PF-04449913, a Potent and Orally Bioavailable Inhibitor of Smoothened. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3 (2), 106–111.
- [2] Adult Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®): Patient Version. En *PDQ Cancer Information Summaries* [online]; Ed.; Boards: Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), 2002; Accesible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65939/> (visitado 10 de septiembre de 2020)
- [3] Keeler, R. F.; Binns, W. Chemical Compounds of Veratrum Calif Ornicum Related to Congenital Ovine Cyclopian Malformations: Extraction of Active Material. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1964**, 116 (1), 123–127.
- [4] Irvine, D. A.; Copland, M. Targeting Hedgehog in Hematologic Malignancy. *Blood*. March 8, 2012, pp 2196–2204.
- [5] Lam, J. L.; Vaz, A.; Hee, B.; Liang, Y.; Yang, X.; Shaik, M. N. Metabolism, Excretion and Pharmacokinetics of [14C]Glasdegib (PF-04449913) in Healthy Volunteers Following Oral Administration. *Xenobiotica* **2017**, 47 (12), 1064–1076.
- [6] European Medicines Agency. Science Medicines Health. *Ficha técnica del producto*. Accesible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-pegylated-liposomal-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-pegylated-liposomal-epar-product-information_es.pdf) (visitado 10 de septiembre de 2020)
- [7] Minami, Y.; Minami, H.; Miyamoto, T.; Yoshimoto, G.; Kobayashi, Y.; Munakata, W.; Onishi, Y.; Kobayashi, M.; Ikuta, M.; Chan, G.; Woolfson, A.; Ono, C.; Shaik, M. N.; Fujii, Y.; Zheng, X.; Naoe, T. Phase I Study of Glasdegib (PF-04449913), an Oral Smoothened Inhibitor, in Japanese Patients with Select Hematologic Malignancies. *Cancer Sci.* **2017**, 108 (8), 1628–1633.
- [8] Peng, Z.; Wong, J. W.; Hansen, E. C.; Puchlopek-Dermenci, A. L. A.; Clarke, H. J. Development of a Concise, Asymmetric Synthesis of a Smoothened Receptor (Smo) Inhibitor: Enzymatic Transamination of a 4-Piperidinone with Dynamic Kinetic Resolution. *Org. Lett.* **2014**, 16 (3), 860–863.
- [9] Badorre, R.; Cativiela, C.; Diaz-de-viilegas, M. D.; Gálvez, J. A. Asymmetric Hetero Diels-Alder Reaction of N-Benzylimines Derived from R- Glyceraldehyde: A New Approach to Homochiral Piperidine Building Blocks and Its Application to the Synthesis of (2R)-4-Oxopipeolic Acid. *Tetrahedron* **1997**, 38 (14), 2547–2550.
- [10] Badorre, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. Study of the Reaction of Imines Derived from (R)-Glyceraldehyde with Danishefsky's Diene. *Tetrahedron* **1999**, 55 (24), 7601–7612.
- [11] Girling, P. R.; Kiyoi, T.; Whiting, A. Mannich-Michael versus Formal Aza-Diels-Alder Approaches to Piperidine Derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9 (9), 3105–3121.
- [12] Badorre, R.; Portaña, E.; Díaz-De-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. Stereocontrolled Synthesis of Orthogonally Protected 2-Substituted 4-Aminopiperidines. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7 (14), 2912–2918.

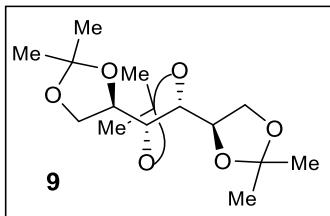
- [13] Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-De-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. Highly Convergent Stereoselective Synthesis of Chiral Key Intermediates in the Synthesis of Palinavir from Imines Derived from L-Glyceraldehyde. *Tetrahedron* **2002**, *58* (2), 341–354.
- [14] Dibello, E.; Gamenara, D.; Seoane, G. Preparation of O-Protected Glyceraldehydes as Building Blocks in Organic Synthesis. *Org. Prep. Proced. Int.* **2015**, *47* (6), 415–442.
- [15] Etayo, P.; Badorrey, R.; Díaz-de-Villegas, M.; Gálvez, J. Efficient Stereodivergent Synthesis of Cis -(2R,4S)- and Trans -(2R,4R)-4-Phosphonomethyl-2-Piperidinecarboxylic Acids from the Same Chiral Imine Derived from (R)-Glyceraldehyde. *Synlett* **2006**, *2006* (17), 2799–2803.
- [16] Etayo, P.; Badorrey, R.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. Asymmetric Homologation of Ketones. A New Entry to Orthogonally Protected (2R,4R)-Piperidine-2,4-Dicarboxylic Acid. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (21), 8594–8597.
- [17] Etayo, P.; Badorrey, R.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. Asymmetric Synthesis of a Novel Conformationally Constrained D-Lysine Analogue with a Piperidine Skeleton. *European J. Org. Chem.* **2008**, N° 20, 3474–3478.
- [18] Etayo, P.; Badorrey, R.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. Stereoselective Synthesis of Chiral 2,3-Disubstituted 2,3-Dihydro-4(1H)- Pyridones. *European J. Org. Chem.* **2008**, N° 35, 6008–6014.
- [19] Etayo, P.; Badorrey, R.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. First Stereoselective Synthesis of (1R,2R,4R)- and (1S,2R,4S)-2- Substituted-1-Azabicyclo [2.2.1] Heptanes. *European J. Org. Chem.* **2009**, N° 9, 1372–1376.
- [20] Etayo, P.; Badorrey, R.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. Synthesis of (R)-Quinuclidine-2-Carboxylic Acid in Enantiomerically Pure Form. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (14), 2251–2253.
- [21] Cativiela, C.; Díaz-De-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A.; García, J. I. Diastereoselective Strecker Reaction of D-Glyceraldehyde Derivatives. A Novel Route to (2S,3S)- and (2R,3S)-2-Amino-3,4-Dihydroxybutyric Acid. *Tetrahedron* **1996**, *52* (28), 9563–9574.
- [22] Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-De-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. Study of the Lewis Acid-Promoted Addition of Silylenol Ethers to Imines Derived from Glyceraldehyde. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (51), 9189–9192.
- [23] Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. A Convenient Synthesis of L- $\alpha$ -Vinylglycine from D-Mannitol. *Synthesis* **1997**, *1997* (7), 747–749.
- [24] Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Díez, R.; Gálvez, J. A. Study of the Reactions between Vinylmagnesium Bromide and Imines Derived from (R)-Glyceraldehyde - The Key Step in the Stereodivergent Synthesis of Conveniently Protected, Enantiopure Syn- and Anti-2-Amino-1,3,4-Butanetriol Derivatives. *European J. Org. Chem.* **2003**, N° 12, 2268–2275.
- [25] Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-De-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. Reversal of the Stereochemical Course of the Addition of Phenylmagnesium Bromide to N-Benzylimines Derived from R-Glyceraldehyde Depending on the O-Protecting Group and Its Application to the Synthesis of Both Enantiomers of Phenylglycine. *Tetrahedron* **1997**, *53* (4), 1411–1416.

- [26] Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. Stereocontrolled Synthesis of All Four Stereoisomers of Fully Protected 2-Amino-3-Hydroxypentanoic Acid from Imines Derived from D-Glyceraldehyde. *Tetrahedron* **1999**, *55* (49), 14145–14160.
- [27] Badorrey, R.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. Expedient Asymmetric Synthesis of (2S,3S)-Boc-Phenylalanine Epoxide, a Key Intermediate for the Synthesis of Biologically Active Compounds. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20* (19), 2226–2229.
- [28] Allepuz, A. C.; Badorrey, R.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. Asymmetric Synthesis of ES-285, an Anticancer Agent Isolated from Marine Sources. *European J. Org. Chem.* **2009**, N° 35, 6172–6178.
- [29] Cativiela, C.; Diaz-De-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. Stereoselective Synthesis of  $\alpha$ -Hydroxy- $\beta$ -Amino Acids Using D-Glyceraldehyde as the Homochiral Source. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7* (2), 529–536.
- [30] Díez, R.; Badorrey, R.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. Highly Stereoselective Synthesis of Stereochemically Defined Polyhydroxylated Propargylamines by Alkylation of N-Benzylimines Derived from (R)-Glyceraldehyde. *European J. Org. Chem.* **2007**, N° 13, 2114–2120.
- [31] Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-De-Villegas, M. D.; Díez, R.; Gálvez, J. A. Efficient Stereodivergent Synthesis of 1,4-Dideoxy-1,4-Iminohexitols from an (S)-Glyceraldimine. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (4), 719–722.
- [32] Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Díez, R.; Gálvez, J. A. The First Asymmetric Synthesis of 1,4-Dideoxy-1,4-Imino-D-Talitol. *Synlett* **2005**, N° 11, 1734–1736.
- [33] Etayo, P.; Badorrey, R.; Díaz-de-Villegas, M.; Gálvez, J.; López-Ram-de-Víu, P. An Expedited Method for the First Asymmetric Synthesis of Dexoxadrol from the Chiral Pool. *Synlett* **2010**, *2010* (12), 1775–1778.
- [34] Gálvez, J. A.; Díaz De Villegas, M. D.; Badorrey, R.; López-Ram-De-Víu, P. Switch in Regioselectivity of Epoxide Ring-Opening by Changing the Organometallic Reagent. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (23), 8155–8162.
- [35] Díez, J. A.; Gálvez, J. A.; Díaz-De-Villegas, M. D.; Badorrey, R.; Bartholomew, B.; Nash, R. J. Stereoselective Synthesis and Biological Evaluation of D-Fagomine, d-3-Epi-Fagomine and d-3,4-Epi-Fagomine Analogs from d-Glyceraldehyde Acetonide as a Common Building Block. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (46), 9278–9286.
- [36] Gálvez, J. A.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Alías, M.; Badorrey, R. Chiral Iminoesters Derived from D-Glyceraldehyde in [3 + 2] Cycloaddition Reactions. Asymmetric Synthesis of a Key Intermediate in the Synthesis of Neuramidinase Inhibitors. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (22), 11404–11413.
- [37] Gálvez, J. A.; Clavería-Gimeno, R.; Galano-Frutos, J. J.; Sancho, J.; Velázquez-Campoy, A.; Abian, O.; Díaz-de-Villegas, M. D. Stereoselective Synthesis and Biological Evaluation as Inhibitors of Hepatitis C Virus RNA Polymerase of GSK3082 Analogues with Structural Diversity at the 5-Position. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *171*, 401–419.
- [38] Mahía, A.; Badorrey, R.; Gálvez, J. A.; Díaz-de-Villegas, M. D. Diastereoselective Construction of the 6-Oxa-2-Azabicyclo[3.2.1]Octane Scaffold from Chiral  $\alpha$ -Hydroxyaldehyde Derivatives by the Aza-Prins Reaction. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (15), 8048–8057.

## Anexos

## A1- Parte experimental

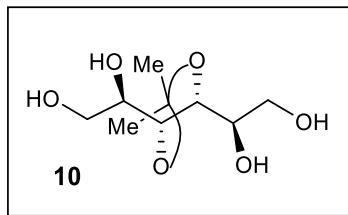
## A1.1- Síntesis de 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-manitol



Una disolución de D-manitol comercial (40,0 g, 220 mmol) en acetona (500 mL) se trata con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (4 mL) a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtra a presión reducida. Después, el filtrado se neutraliza con bicarbonato de sodio, se filtra de nuevo a vacío y tras evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que se purifica por filtración a través de un lecho de gel de sílice disolviendo previamente el crudo en la mínima cantidad posible de diclorometano (eluy.: dietil éter/hexano 2/3,  $R_f=0,65$ ) dando lugar a 41,0 g del triacetónido **9** en forma de sólido blanco (Rdto: 62%, PM: 302 g/mol).

**P. fusión (°C):** 69.  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +13,5$  ( $c=1,00, \text{CHCl}_3$ ). **IR (cm<sup>-1</sup>, nujol):** 1066. **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm), J (Hz)):** 1,34 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 3,93 (dd, 1H,  $J=4,4, J=1,6$ ), 3,96 (dd, 1H,  $J=8,4, J=6,0$ ), 4,06 (dd, 1H,  $J=8,4, J=6,4$ ), 4,14-4,20 (m, 1H). **APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)):** 25,4, 26,5, 27,5, 66,3, 76,4, 79,5, 109,6, 110,2. **HRMS (ESI<sup>+</sup>):** m/z 325,1606 [M+Na]<sup>+</sup> (Calc.: 325,1622).

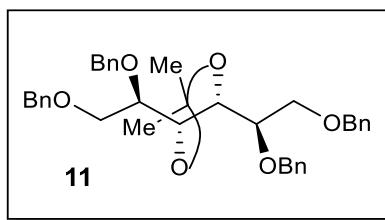
## A1.2- Síntesis de 3,4-O-isopropilideno-D-manitol



Sobre el triacetónido **9** (41,0 g, 136 mmol) se añade una disolución acuosa de ácido acético glacial al 70% (556 mL) y la mezcla de reacción resultante se mantiene en agitación a 40 °C durante 2 horas. A continuación, el disolvente se elimina por evaporación a presión reducida sin que la temperatura del baño sobrepase los 40 °C y el residuo obtenido, una vez adsorbido en sílice y etanol absoluto, se purifica mediante filtración en columna de silicagel (eluy. 1: dietil éter,  $R_f=0,30$ , eluy. 2: etanol absoluto,  $R_f=0,62$ ), obteniéndose 25,0 g del monoacetónido **10** en forma de sólido blanco (Rdto: 83%, PM: 222 g/mol).

**P. fusión (°C):** 81.  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +28,5$  ( $c=1,00, \text{CH}_3\text{OH}$ ). **IR (cm<sup>-1</sup>, nujol):** 3335, 1070. **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ (ppm), J (Hz)):** 1,28 (s, 3H), 3,32-3,40 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,83-3,89 (m, 1H), 4,42-4,52 (m, 1H), 5,02-5,14 (m, 1H). **APT (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ (ppm)):** 27,3, 63,0, 72,9, 79,1, 108,4. **HRMS (ESI<sup>+</sup>):** m/z [M+Na]<sup>+</sup> 245,0986 (Calc.: 245,0996).

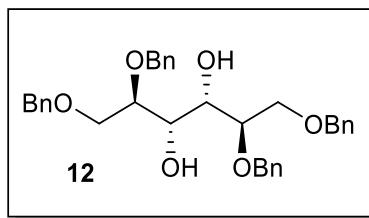
## A1.3- Síntesis de 1,2,5,6-tetra-O-bencil-3,4-O-isopropilideno-D-manitol



Sobre una disolución del tetraol **10** (15,7 g, 70,7 mmol) en THF anhídrico (160 mL) bajo atmósfera de argón y en baño de hielo se añade lentamente una suspensión de hidruro de sodio en parafina (22,4 g, 560 mmol) durante 45 minutos. A continuación, se adicionan sucesivamente yoduro de tetra-n-butilamonio (12,6 g, 35 mmol) y bromuro de bencilo (41,5 mL, 350 mmol). Después, se deja la mezcla de reacción a temperatura ambiente con agitación durante 18 horas. Transcurrido ese tiempo, se adiciona cuidadosamente agua (60 mL) sobre la mezcla de reacción en baño de hielo, y se extrae con dietil éter (3x18 mL). Tras secar con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico, filtrar por gravedad y evaporar el disolvente, el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de silicagel (eluy. 1: hexano, eluy. 2: dietil éter/hexano 1/4,  $R_f=0,33$ ), lo que proporciona 37,5 g del compuesto **11** en forma de aceite incoloro (Rdto: 91%, PM: 582 g/mol).

**P. fusión (°C):** aceite.  $[\alpha]^{25}_D = +12,5$  ( $c=0,95$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR (cm<sup>-1</sup>, puro):** 1083. **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm), J (Hz)):** 1,31 (s, 3H), 3,58 (dd, 1H,  $J=10,4, J=6,0$ ), 3,68-3,76 (m, 2H), 4,12-4,16 (m, 1H), 4,41 (d, 1H,  $J=12,2$ ), 4,45 (d, 1H,  $J=12,2$ ), 4,54 (d, 1H,  $J=11,6$ ), 4,69 (d, 1H,  $J=11,6$ ), 7,17-7,31 (m, 10H). **APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)):** 27,2, 70,6, 72,8, 73,3, 78,5, 79,3, 109,7, 127,5, 127,5, 127,6, 127,9, 128,3, 128,3, 138,4, 138,5. **HRMS (FAB<sup>+</sup>):** m/z [M+H]<sup>+</sup> 583,3063 (Calc.: 583,3059).

## A1.4- Síntesis de 1,2,5,6-tetra-O-bencil-D-manitol



Sobre el compuesto **11** (34,9 g, 60 mmol) se añade una disolución acuosa de  $\text{AcOH}$  glacial al 70% (175 mL) y se agita a 100 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo resultante se redissuelve en dietil éter (120 mL) y se lava con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (75 mL). Una vez separadas las fases, la fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo generado se purifica por filtración en columna de silicagel (eluy. 1: dietil éter/hexano 1/4,  $R_f=0$ , eluy. 2: dietil éter/hexano 1/,  $R_f=0$ ) obteniéndose 5,3 g del diol **4** en forma de sólido blanco (Rdto: 16%, PM: 542 g/mol).

**P. fusión (°C):** 41-42.  $[\alpha]^{25}_D = -12,9$  ( $c=1,00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR (cm<sup>-1</sup>, puro):** 3453, 1093. **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm), J (Hz)):** 2,73 (da, 1H,  $J=4,2$ ), 3,58-3,66 (m, 1H), 3,66-3,75 (m, 2H), 3,89-3,95 (m, 1H), 4,49 (sa, 2H), 4,53 (d, 1H,  $J=11,6$ ), 4,67 (d, 1H,  $J=11,6$ ), 7,18-7,32 (m, 10H). **APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)):** 70,0, 70,3, 73,1, 73,5, 79,2, 127,7, 127,7, 127,8, 128,0, 128,4, 138,1, 138,2. **HRMS (FAB<sup>+</sup>):** m/z [M+H]<sup>+</sup> 543,2745 (Calc.: 543,2746).

## A2- Espectros de $^1\text{H}$ -RMN, APT, COSY y HSQC

### A2.1- 1,2:3,4:5,6-tri-*O*-isopropilideno-*D*-manitol

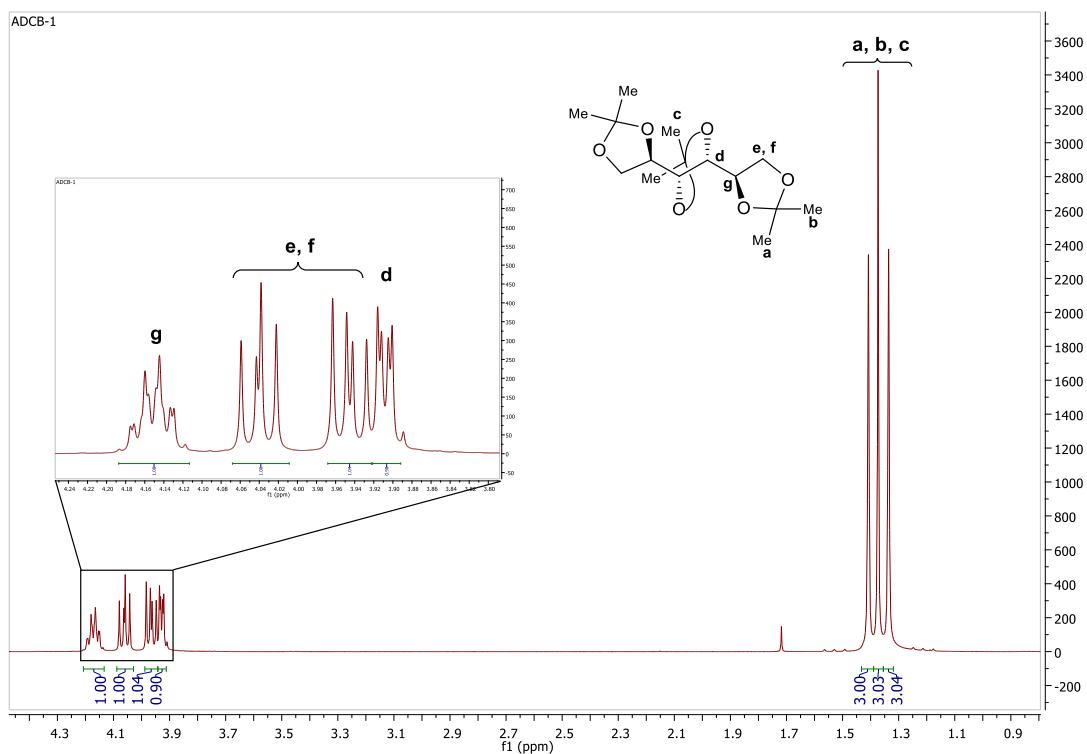


Figura 5. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)) del compuesto 9

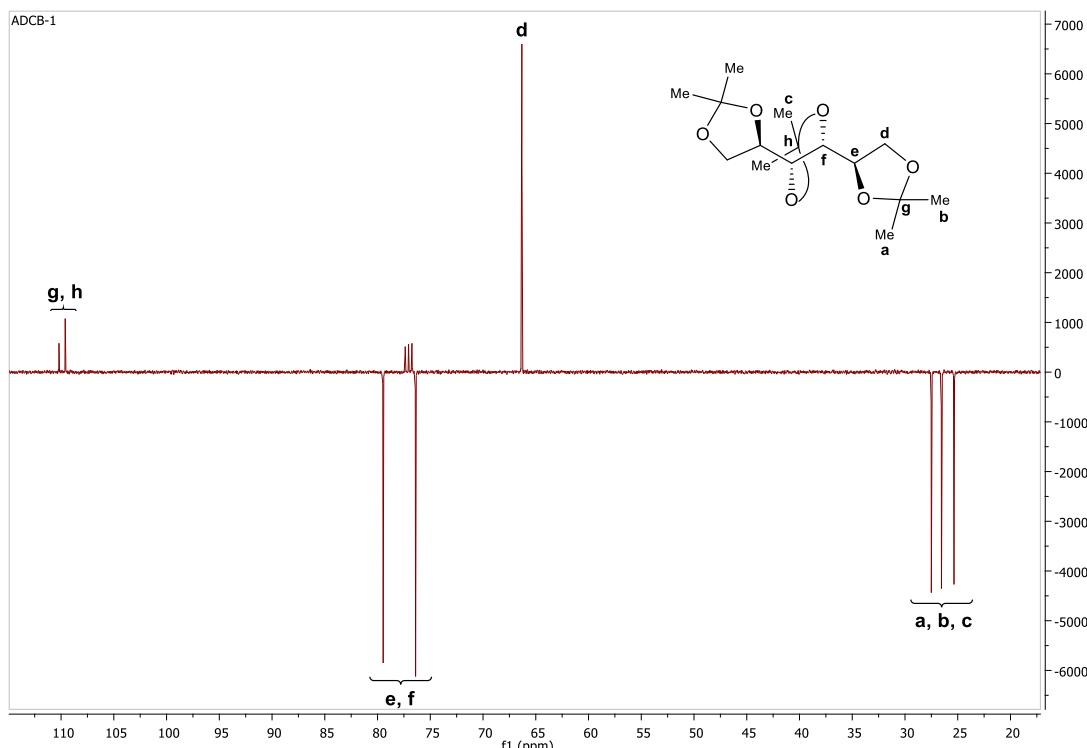


Figura 6. Espectro APT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)) del compuesto 9

A2.2- 3,4-O-isopropilideno-D-manitol

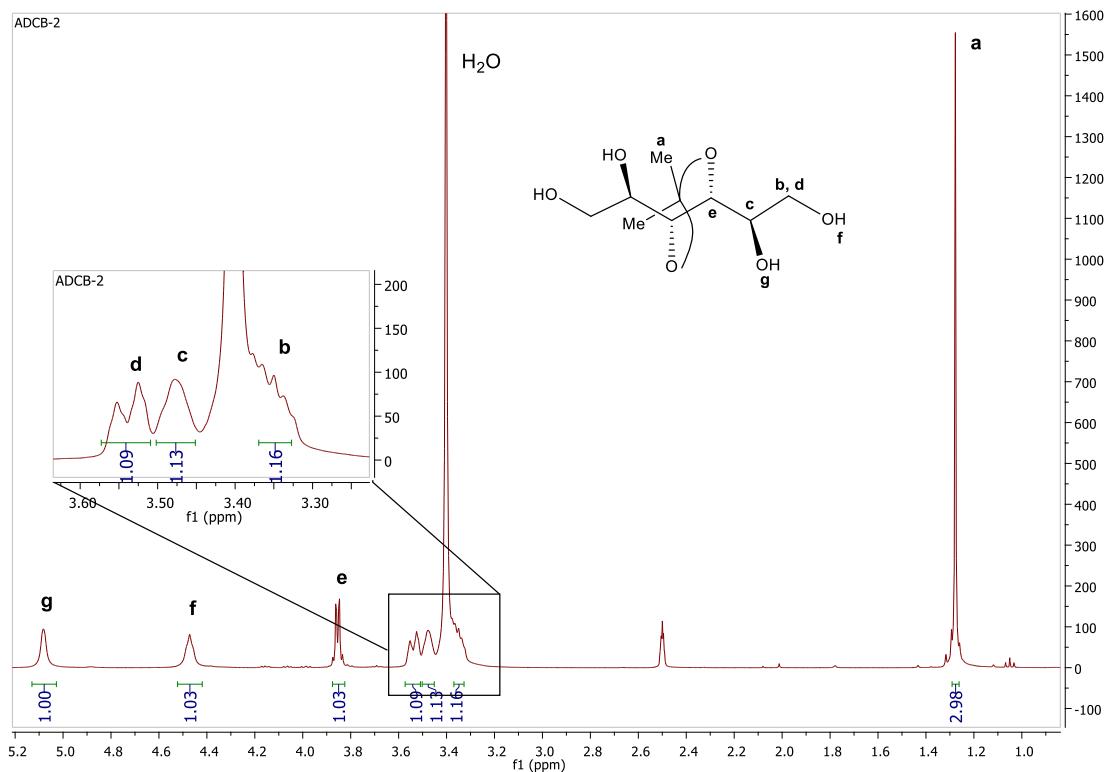


Figura 7. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  (ppm)) del compuesto 10

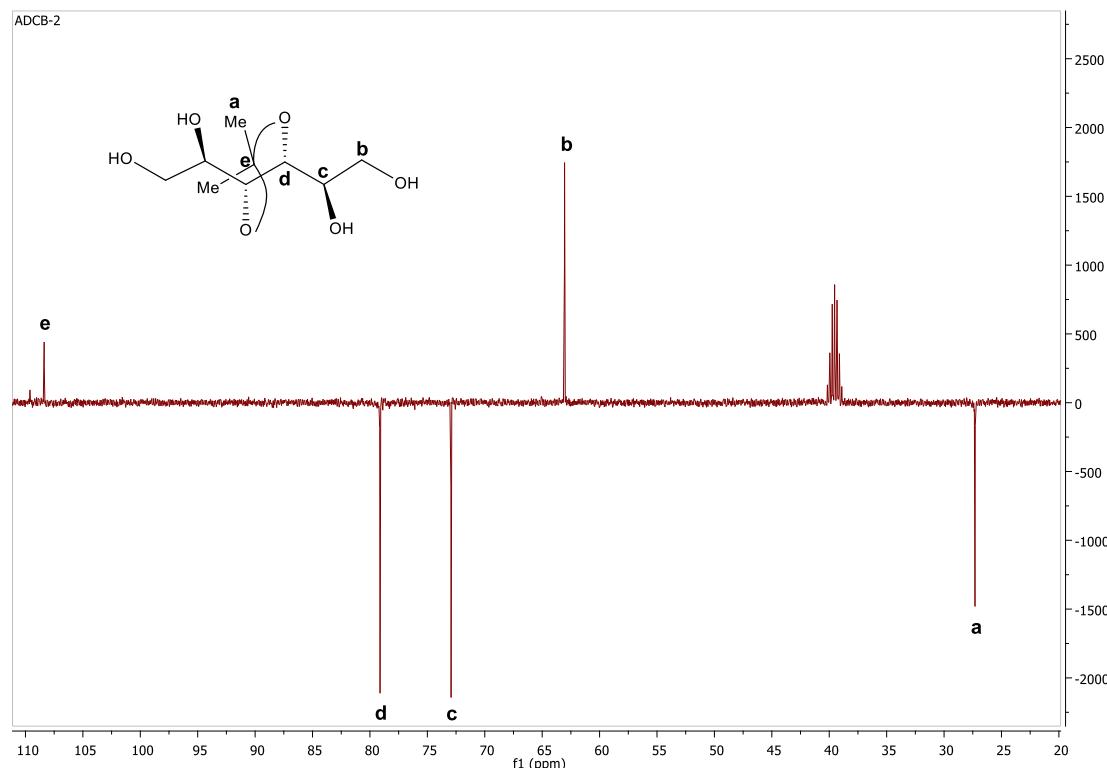
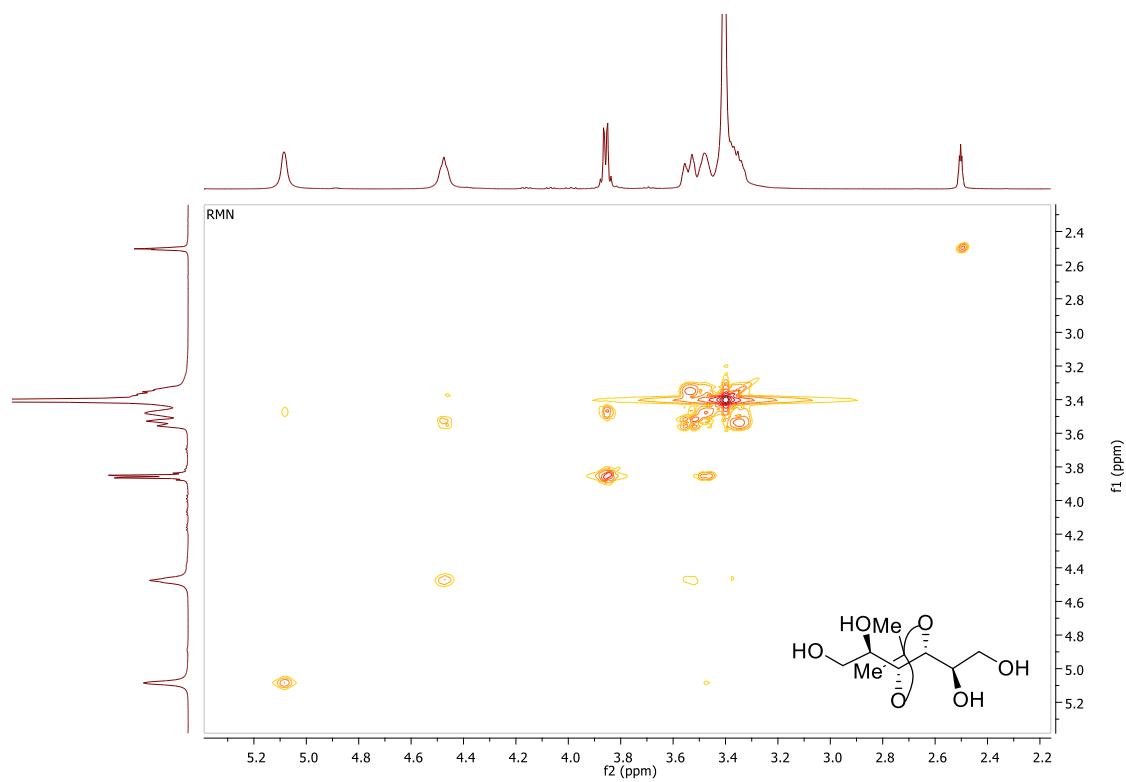
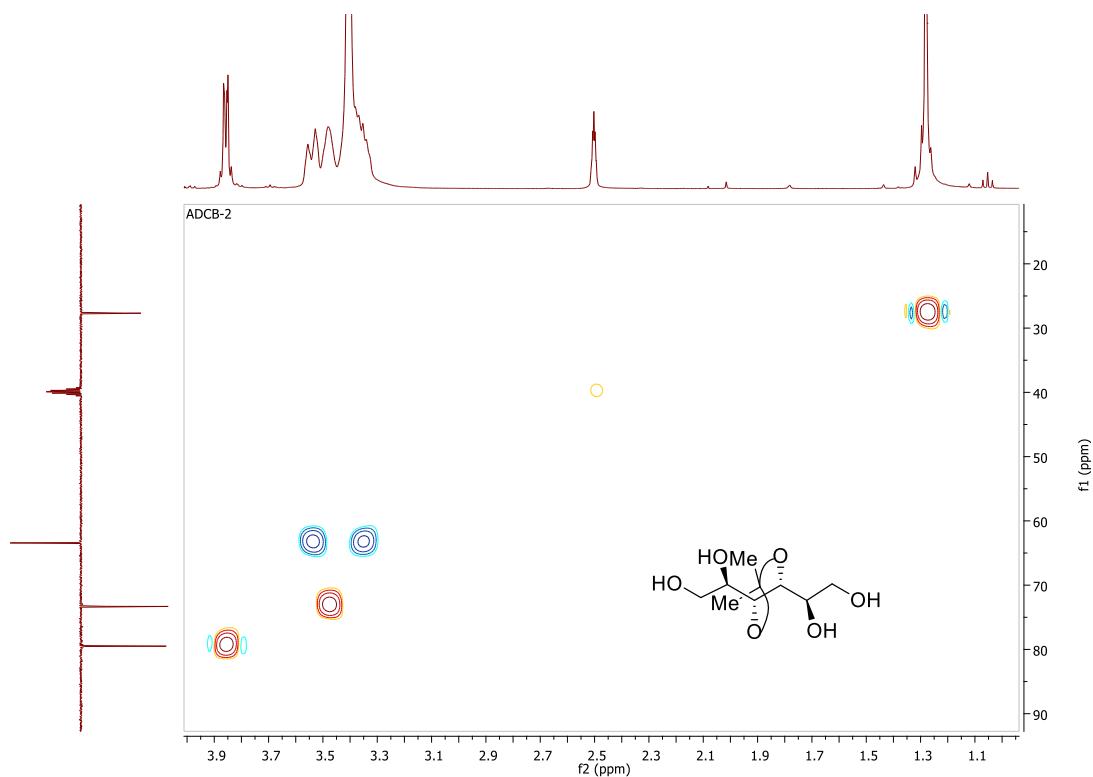


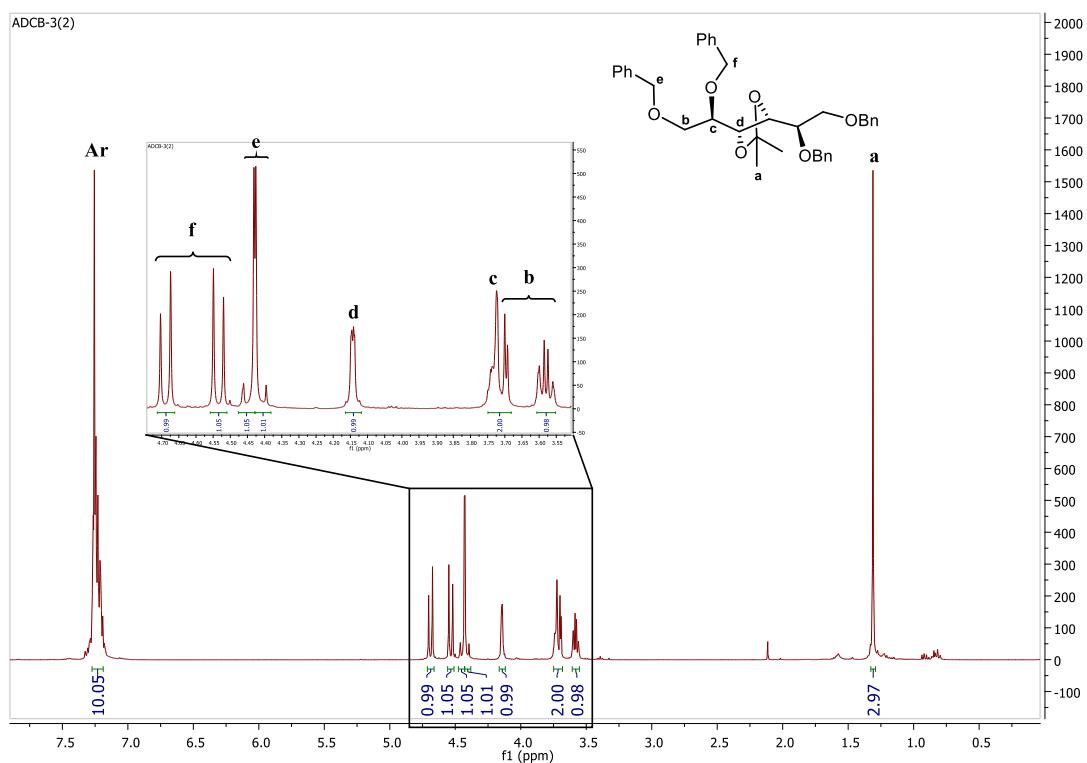
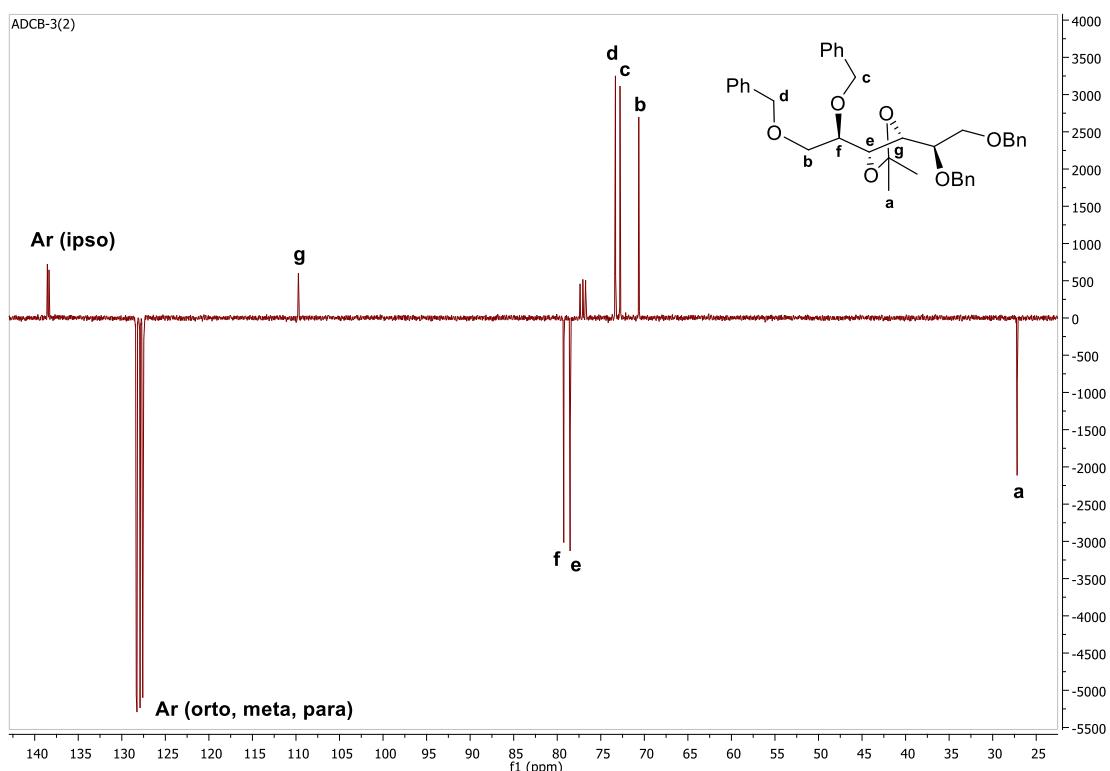
Figura 8. Espectro APT (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  (ppm)) del compuesto 10



**Figura 9.** Espectro COSY del compuesto **10**



**Figura 10.** Espectro HSQC del compuesto **10**

A2.3- 1,2,5,6-tetra-*O*-bencil-3,4-*O*-isopropilideno-*D*-manitolFigura 11. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)) del compuesto 11Figura 12. Espectro APT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)) del compuesto 11

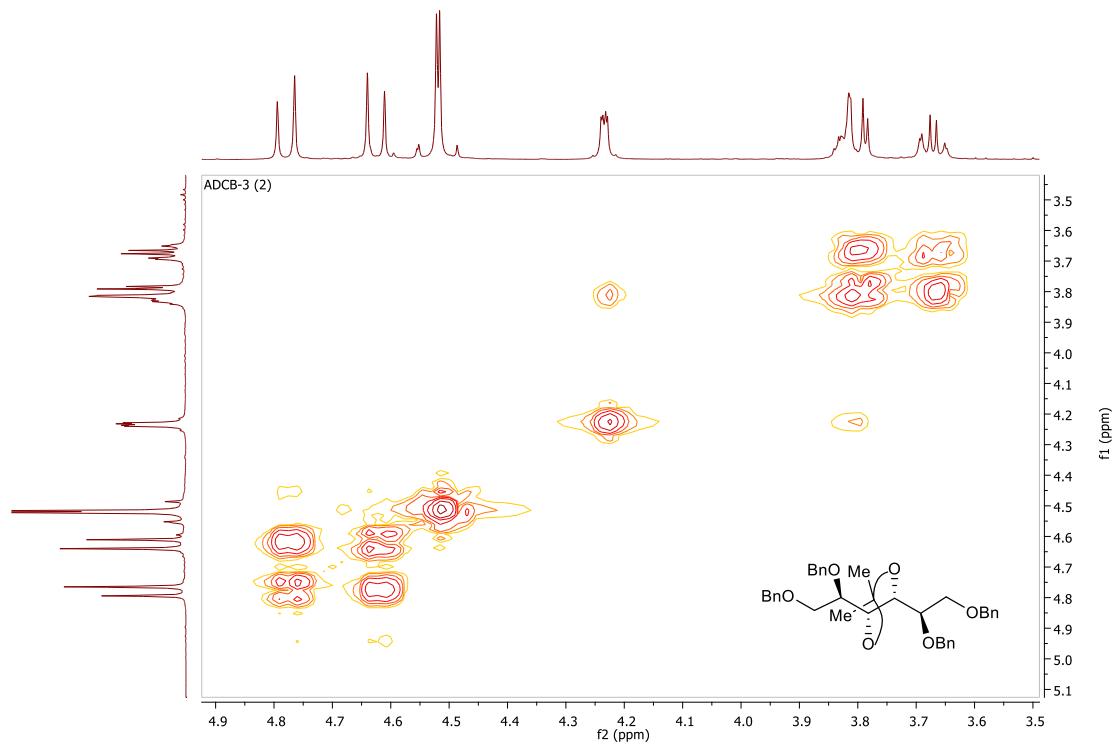


Figura 13. Espectro COSY del compuesto 11

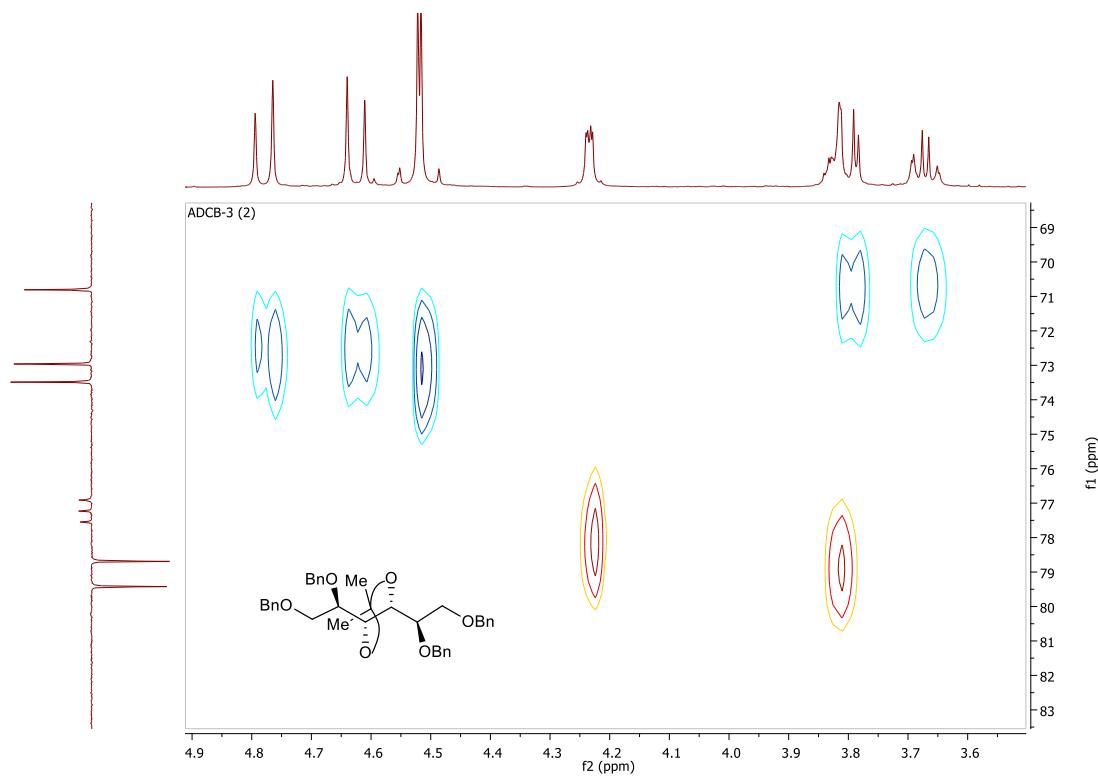
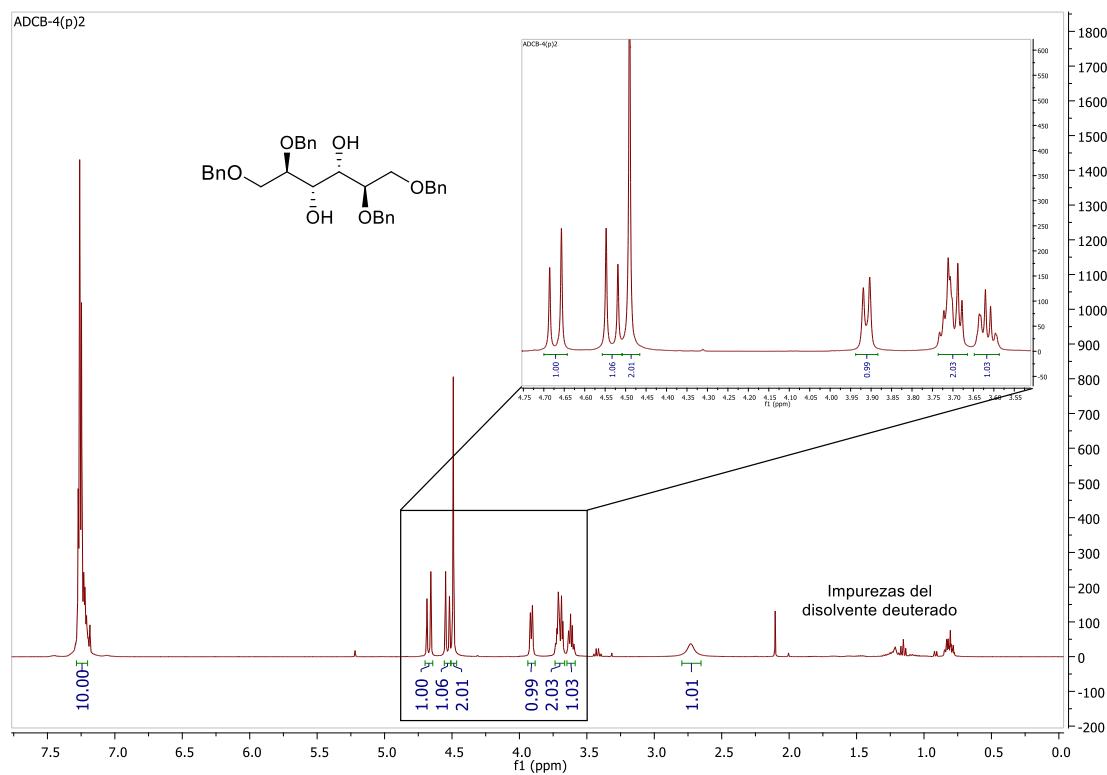
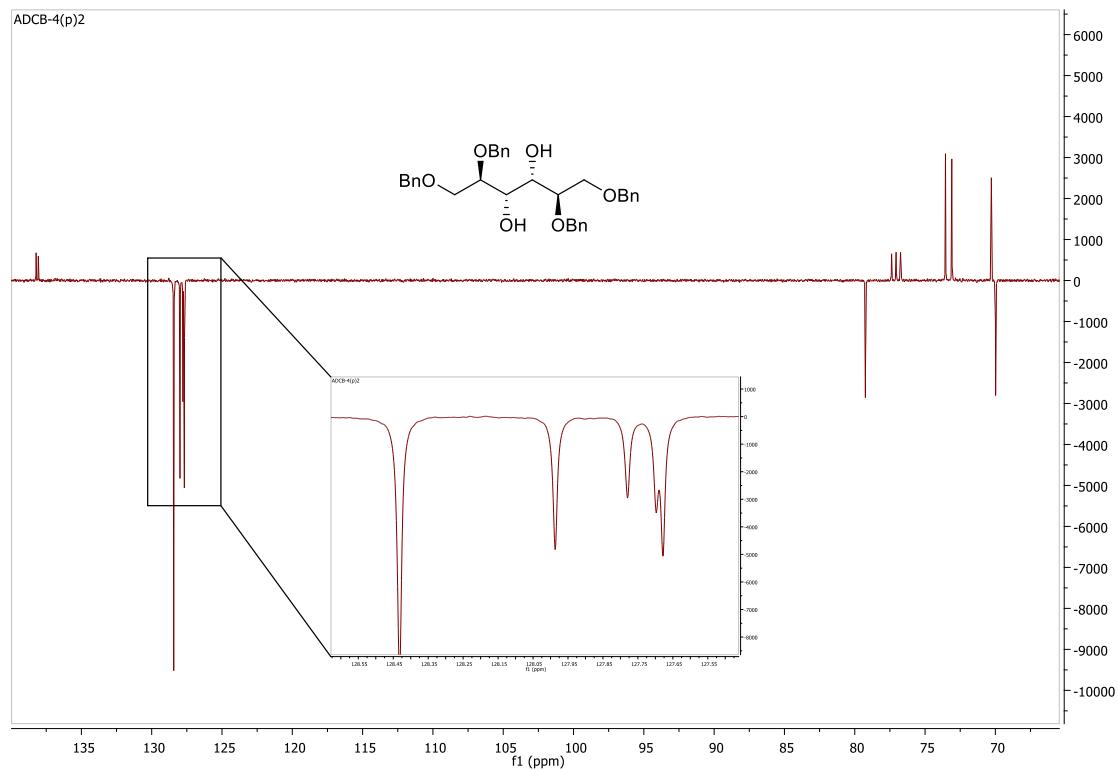


Figura 14. Espectro HSQC del compuesto 11

A2.4- 1,2,5,6-tetra-*O*-bencil-D-manitolFigura 15. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)) del compuesto 12Figura 16. Espectro APT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)) del compuesto 12