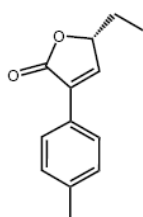


**Curso de doctorado: Fármacos quirales.**  
**Métodos de síntesis de compuestos enantioméricamente puros.**

1. Introducción. Generalidades.
2. Síntesis EPC usando aminoácidos.
3. Péptidos. Inhibidores de proteasas. Híbridos péptido-molde.
4. Síntesis EPC usando hidroxiácidos.
5. Lactonas quirales como intermedios sintéticos.
6. Síntesis EPC usando terpenos.
7. Síntesis asimétrica con formación de enlace C-C. Introducción.
8. Síntesis asimétrica. Adición nucleófila.
9. Síntesis asimétrica. Enolatos.
10. Síntesis asimétrica. Reacción aldólica.
11. Síntesis asimétrica. Nucleófilos quirales.
12. Transposiciones sigmatrópicas.
13. Síntesis asimétrica. Reacciones diversas de olefinas: isomerización de olefinas, hidroformilación/acilación, adición conjugada
14. Síntesis asimétrica. Formación de compuestos cíclicos: Diels-Alder, ciclopropanación, Staudinger.
15. Biocatálisis.

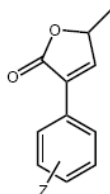
**Lactonas. Actividad biológica.**



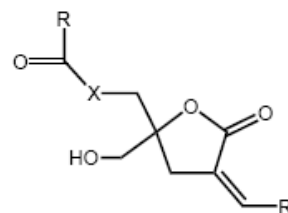
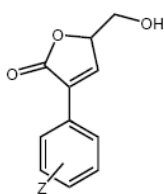
(-)-incrustoporina

Actividad antifúngica (anti-*Aspergillus*): similar a amphotericin B

M. Pour *et al. J. Med. Chem.* 2001, 44, 2701

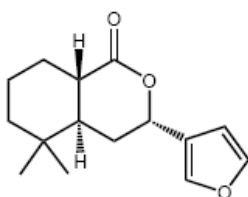


Z = 4-OCH<sub>3</sub>, 3,4-(Cl)<sub>2</sub>, 3-Cl, 4-Br

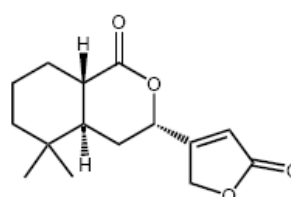


Inhibidores de proteína quinasa C

J. Lee *et al. J. Med. Chem.* 2001, 44, 4309



ricciolepin A

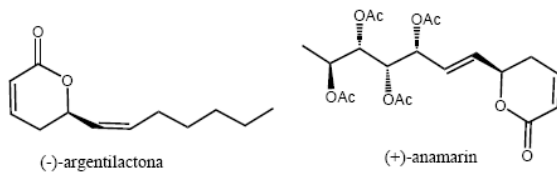


ricciolepin B

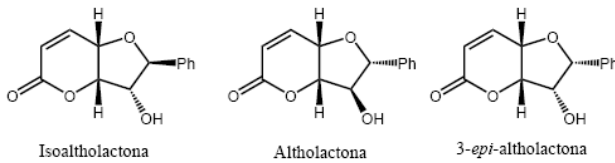
Actividad moluscicidal

Síntesis: P. Metz y col. *Adv. Synth. Catal.* 2002, 344, 720

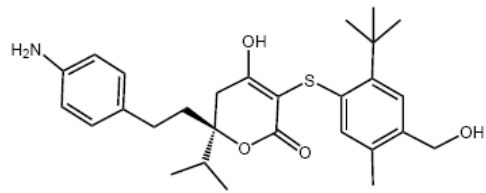
## Lactonas. Actividad biológica.



Actividad citotóxica frente a células de leucemia



Actividad antibiótica, antitumoral, antifúngico



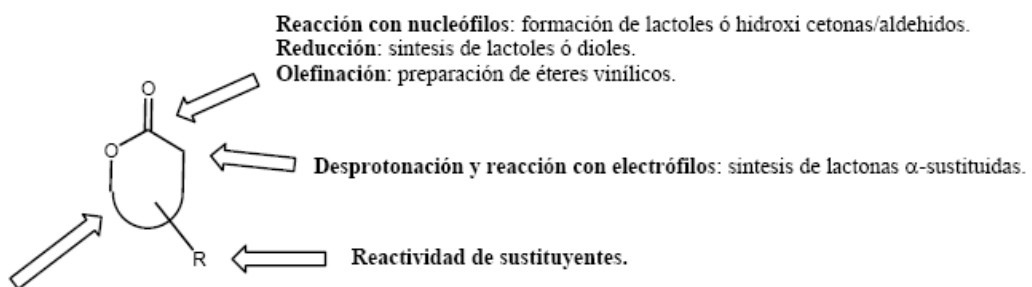
CI-1029 (Pfizer)

Inhibidor de la proteasa del HIV ( $K_i$  0.11 nM)

S. E. Hagen *et al. J. Med. Chem.* 2001, 44, 2319

3

### REACTIVIDAD DE LACTONAS



Reacción con nucleófilos: síntesis de ácidos  $\omega$ -sustituidos.

Se pueden obtener con alta pureza enantiomérica por procesos sencillos y materiales asequibles.

Protección simultánea de grupo carboxilo e hidroxilo.

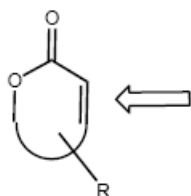
Alto control sintético, especialmente en el aspecto de la estereoselectividad, que es influida por:

- Disposición conformacional (sistema cíclico, influencia de los sustituyentes).
- Efectos estereoelectrónicos.

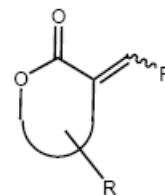
4

## REACTIVIDAD DE LACTONAS- $\alpha,\beta$ -INSATURADAS

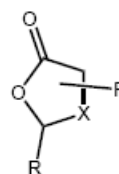
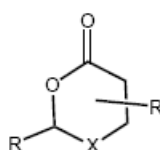
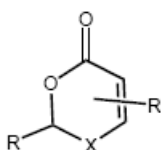
Como antes, y además:



**Hidrogenación, epoxidación, bis-hidroxilación, etc.**  
**Diels-Alder, cicloadición dipolar, [2+2].**  
**Adición conjugada (tandem adición conjugada/reacción con electrófilo).**

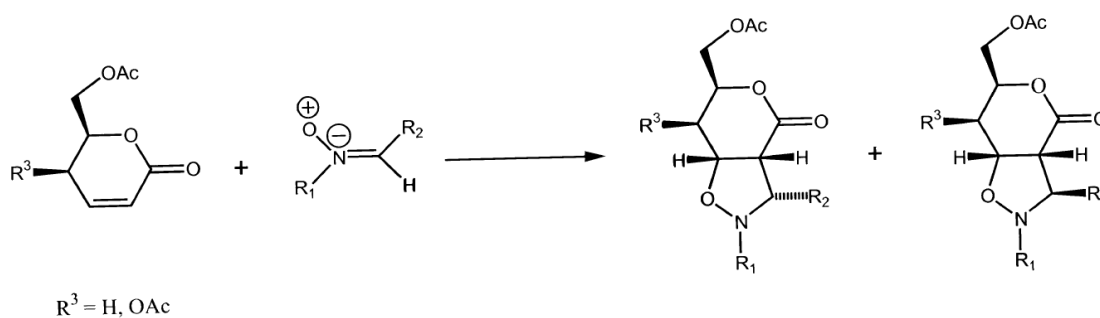


Compuestos relacionados:



5

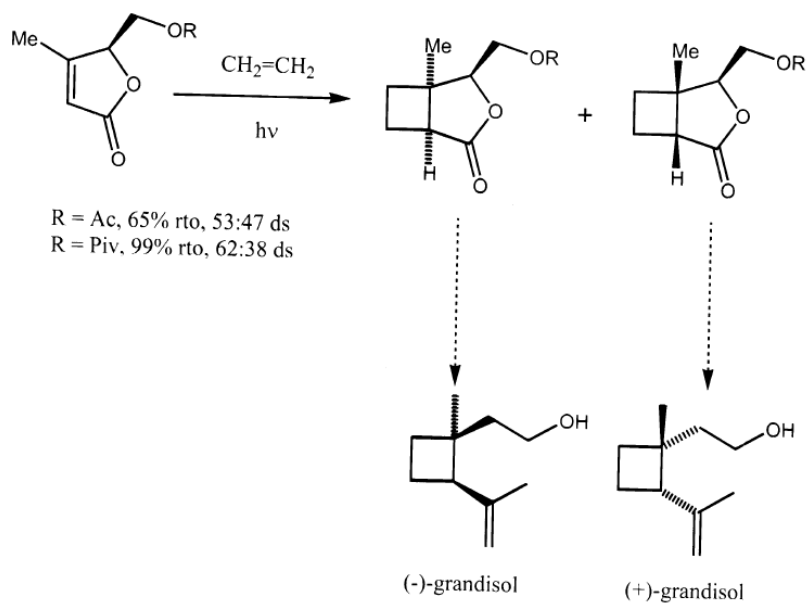
## REACTIVIDAD DE LACTONAS $\alpha,\beta$ -INSATURADAS. CICLOADICIÓN DIPOLAR.



Chmielewski y col. *Heterocycles* **1986**, 24, 1609

6

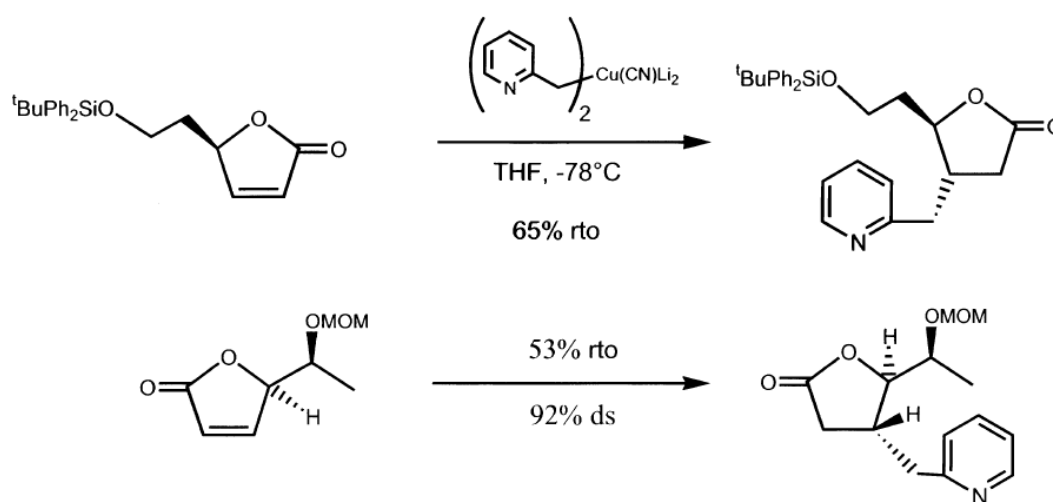
**REACTIVIDAD DE LACTONAS  $\alpha,\beta$ -INSATURADAS.  
CICLOADICIÓN [2+2].**



Font y col *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 7455

7

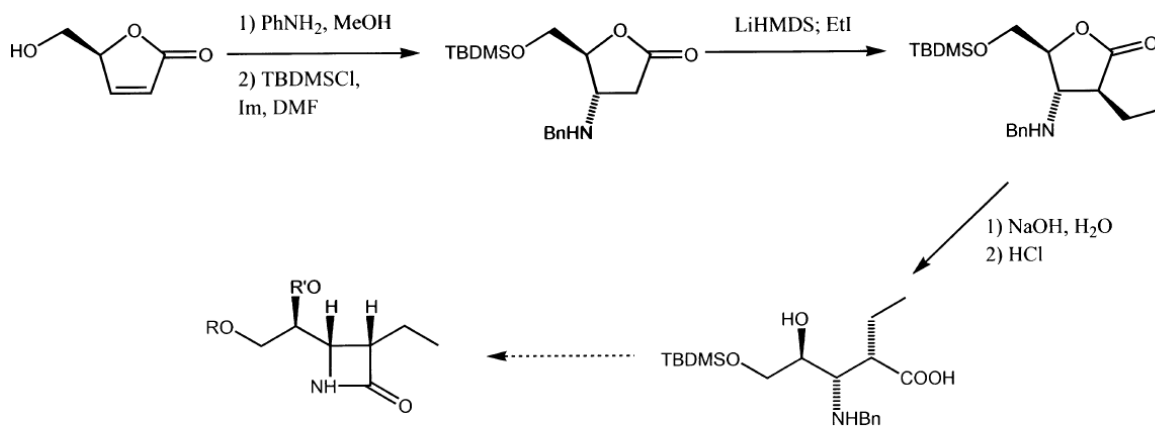
**REACTIVIDAD DE LACTONAS  $\alpha,\beta$ -INSATURADAS.  
ADICIÓN CONJUGADA.**



**F. Sánchez-Sancho, Tesis Doctoral**

8

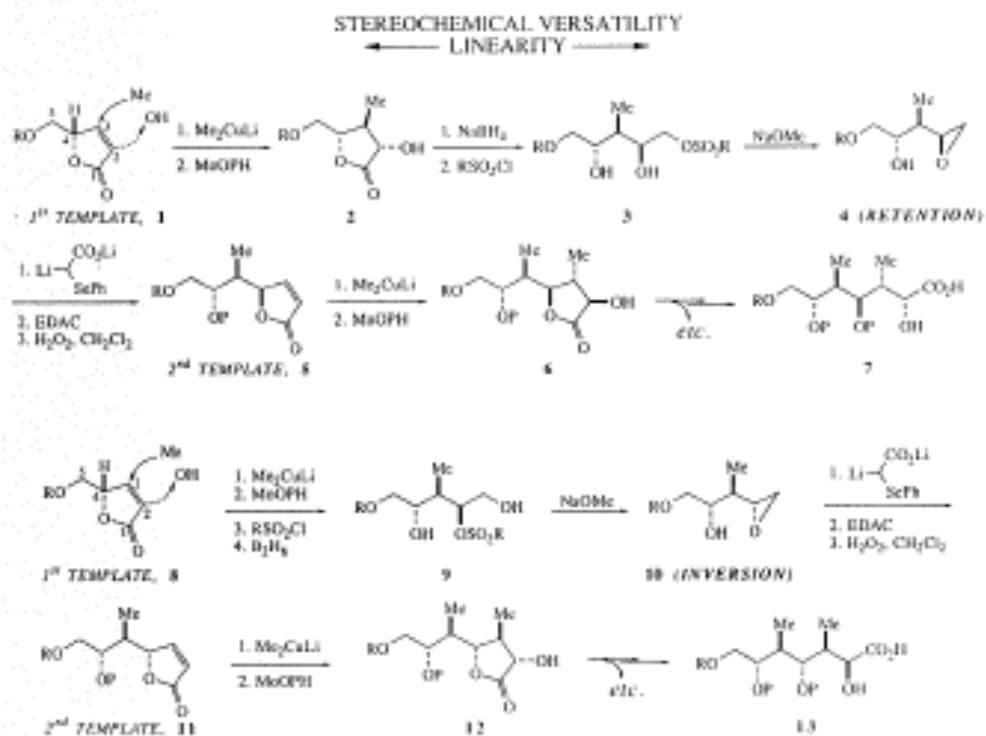
**REACTIVIDAD DE LACTONAS  $\alpha,\beta$ -INSATURADAS.  
ADICIÓN CONJUGADA. ALQUILACIÓN DE ENOLATOS.**



Collis, Perlmutter, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2117

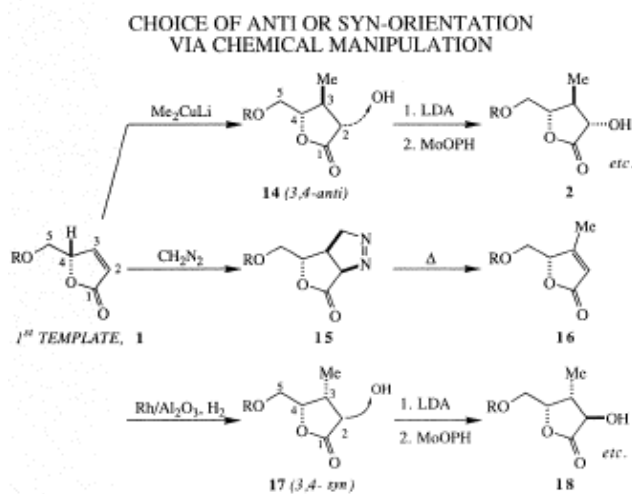
9

**Estrategia: Quirón replicante**



10

## Estrategia: Quirón replicante

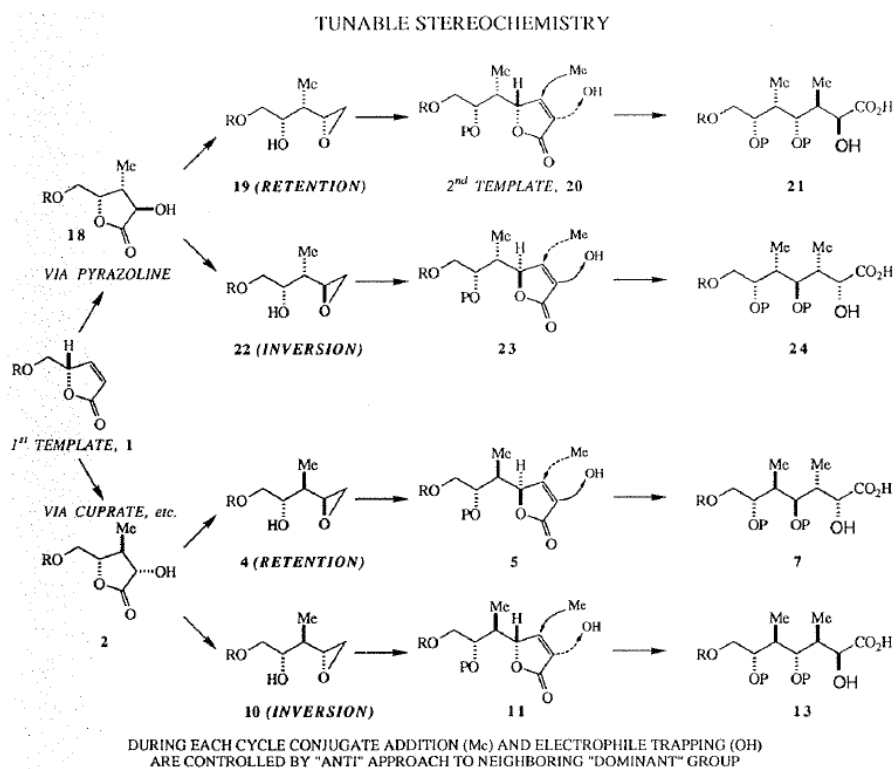


Hanessian, *Aldrichimica Acta* **1989**, *22*, 3

Relacionado: Stork, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 345

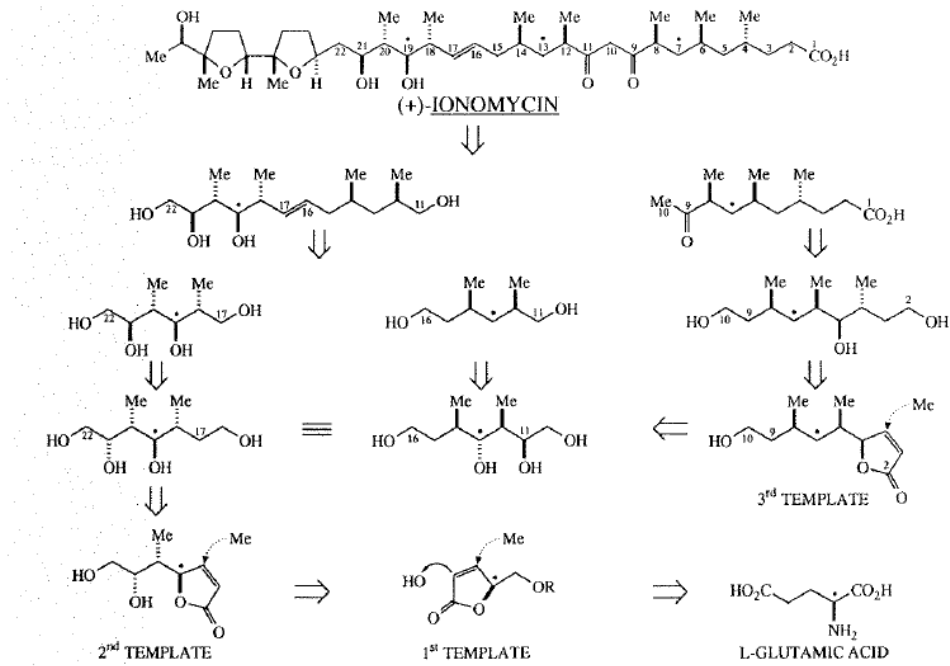
11

## Estrategia: Quirón replicante. Síntesis de fragmentos de polipropionato.



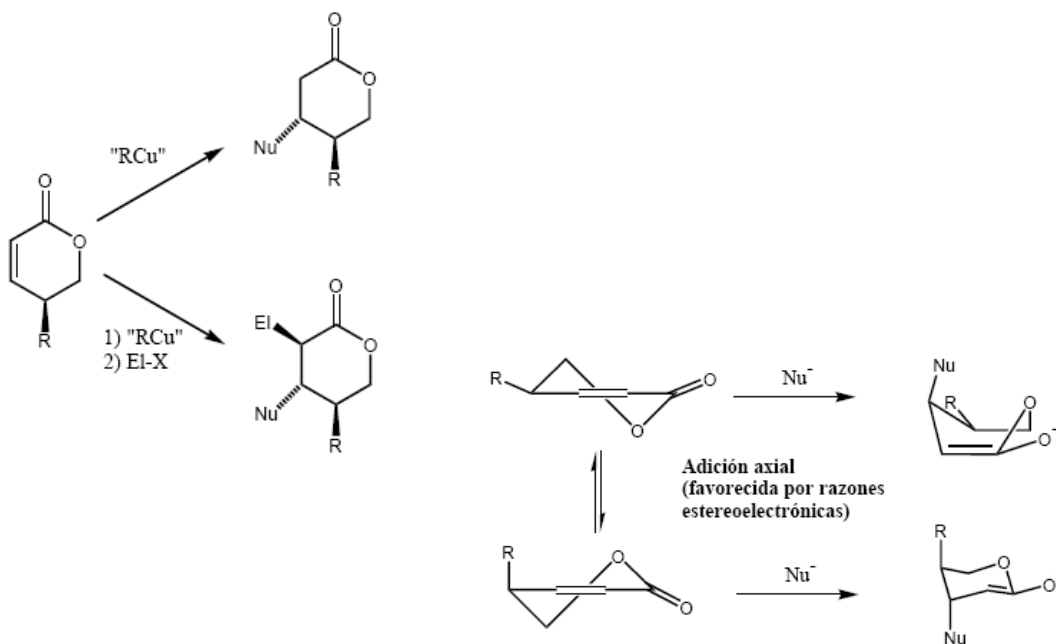
12

**Estrategia: Quirón replicante. Síntesis de ionomicin.**

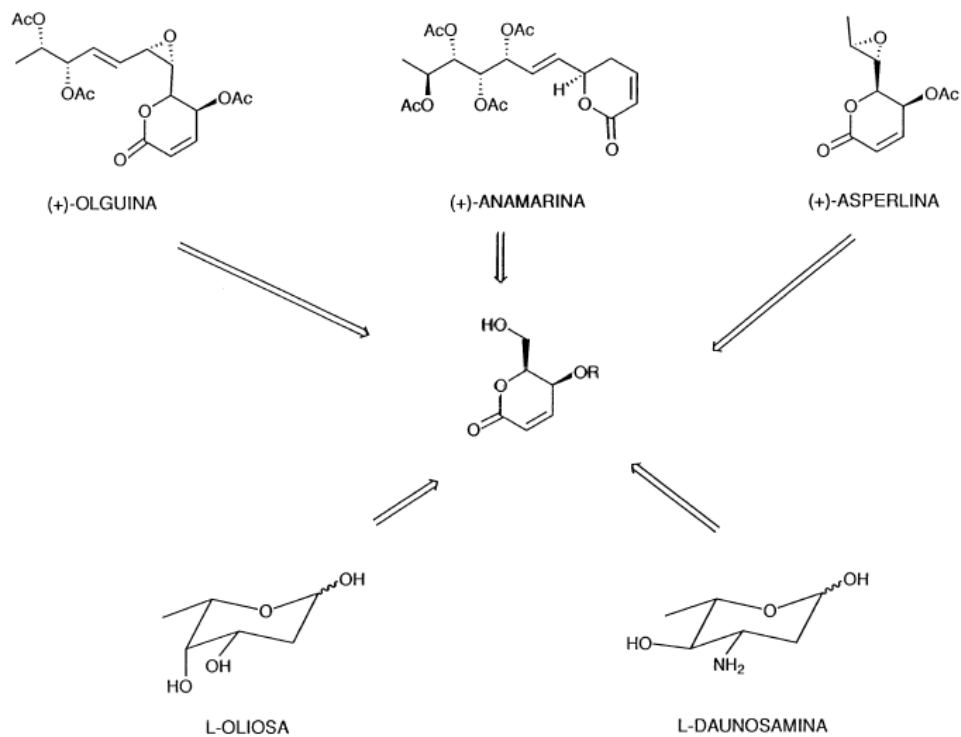


13

**LACTONAS  $\alpha,\beta$ -INSATURADAS.  
ADICIÓN CONJUGADA.  
RESULTADO ESTEREOQUÍMICO.**

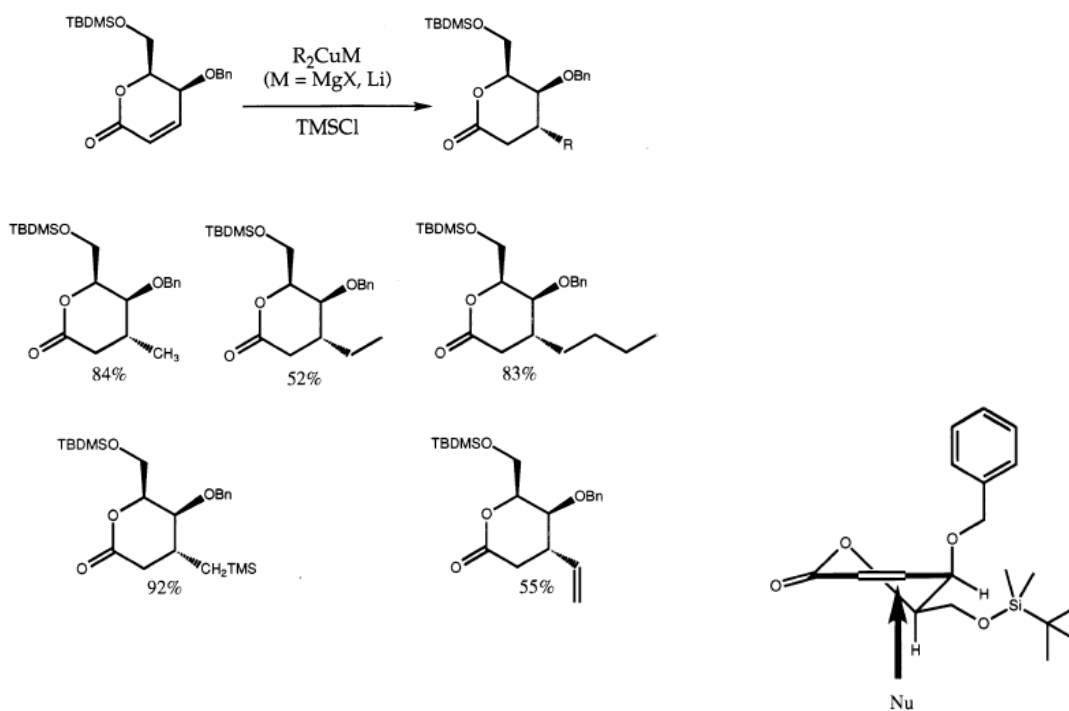


14



15

**ADICION DE MICHAEL DE DIALQUILCUPRATOS**

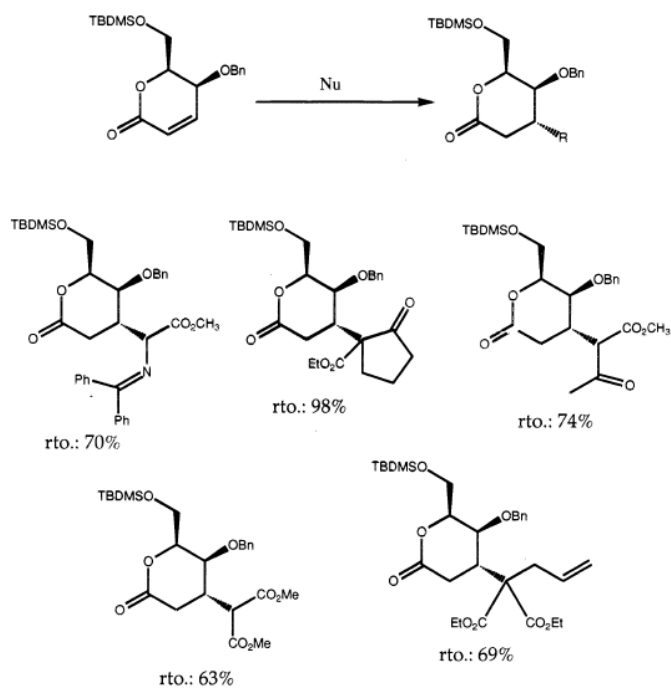


B. Herradón, E. Fenude, R. Bao, S. Valverde *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1143

16

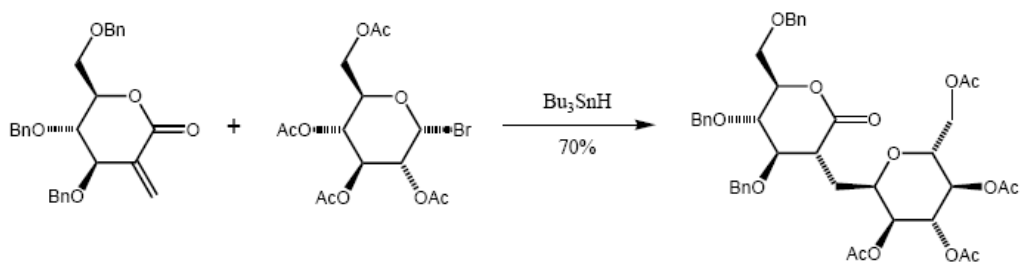


**ADICION DE MICHAEL DE NUCLEOFILOS CARBONADOS**



17

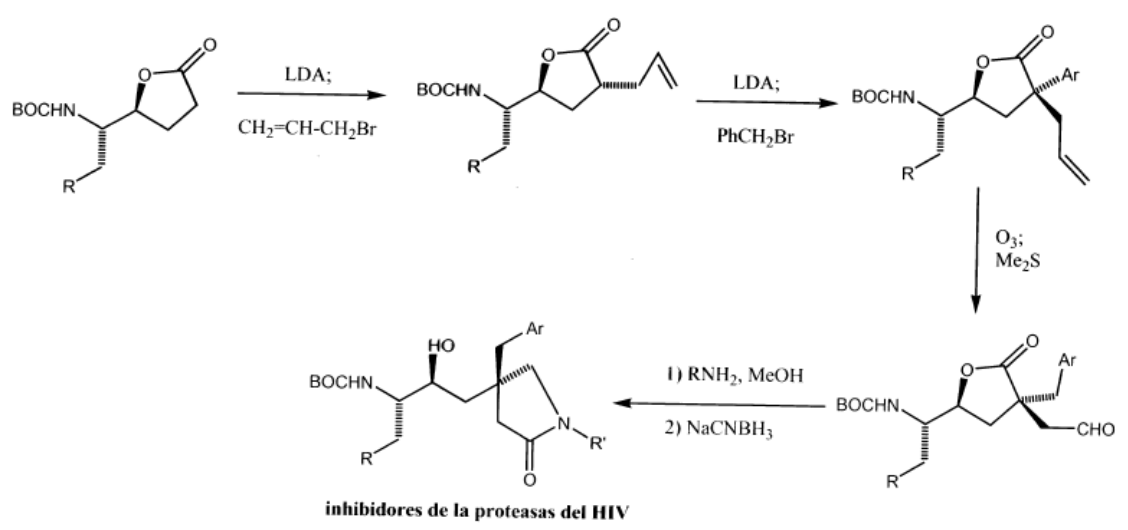
**REACTIVIDAD DE LACTONAS  $\alpha,\beta$ -INSATURADAS.  
ADICIÓN CONJUGADA RADICÁLICA.  
SÍNTESIS DE C-GLICÓSIDOS (C-DISACÁRIDOS).**



B. Giese *et al. Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 7053

18

**LACTONAS QUIRALES COMO INTERMEDIOS SINTÉTICOS.  
PIRROLIDINAS. INHIBIDORES DE PROTEASAS.**



**Alquilación de enolatos.  
Amino lactonas a hidroxí amidas.**

Hungate *et al. Biorg. Med. Chem.* **1994**, 2, 859