



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

TRABAJO FIN DE ESTUDIOS

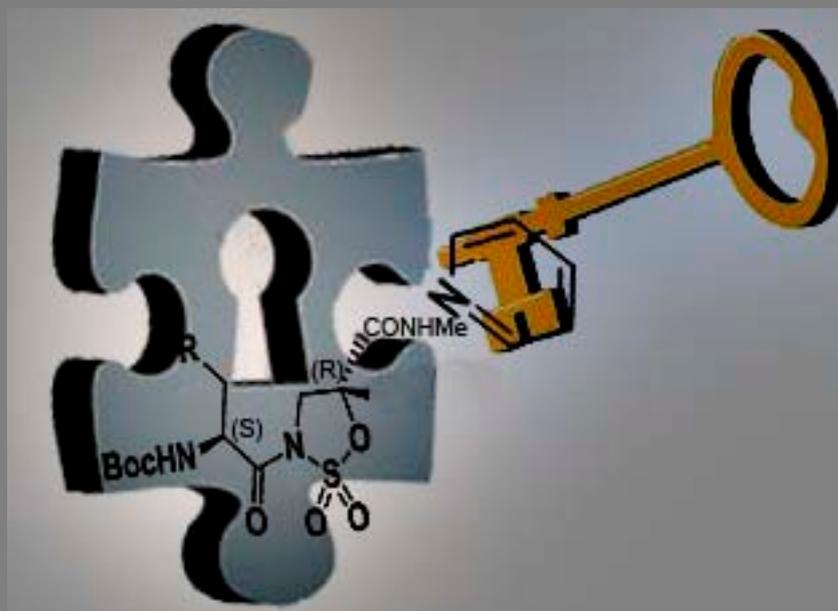
| |
|---|
| Título |
| Apertura de sulfamidatos con piridina para la obtención de péptidos mixtos |
| Autor/es |
| Nuria Mazo Arribas |
| Director/es |
| Jesús Manuel Peregrina García |
| Facultad |
| Facultad de Ciencias, Estudios Agroalimentarios e Informática |
| Titulación |
| Máster en Química Avanzada |
| Departamento |
| |
| Curso Académico |
| 2012-2013 |



Apertura de sulfamidatos con piridina para la obtención de péptidos mixtos,
trabajo fin de estudios

de Nuria Mazo Arribas, dirigido por Jesús Manuel Peregrina García (publicado por la Universidad de La Rioja), se difunde bajo una Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported. Permisos que vayan más allá de lo cubierto por esta licencia pueden solicitarse a los titulares del copyright.

UNIVERSIDAD DE LA RIOJA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
ÁREA DE QUÍMICA ORGÁNICA
Grupo de Síntesis Química de La Rioja
U.A. – C.S.I.C.



APERTURA DE SULFAMIDATOS CON PIRIDINA PARA LA OBTENCIÓN DE PÉPTIDOS MIXTOS

Trabajo de investigación
Proyecto Fin de Máster

Nuria Mazo Arribas

Junio 2013



**UNIVERSIDAD
DE LA RIOJA**

JESÚS MANUEL PEREGRINA, Catedrático de Química Orgánica del
Departamento de Química de la Universidad de La Rioja

HACE CONSTAR:

Que la memoria "**Apertura de sulfamidatos con piridina para la obtención de péptidos mixtos**" ha sido realizada por la Licenciada **NURIA MAZO ARRIBAS** en el Departamento de Química de la Universidad de La Rioja, bajo su inmediata dirección y reúne las condiciones exigidas para conseguir los 30 créditos ECTS correspondientes al período de investigación del Trabajo fin de Máster.

Logroño, Junio 2013

Fdo.: Jesús Manuel Peregrina

A mis padres, mi hermano, mis abuelos, mi novio, demás familiares y mis amigos, con los que sin su apoyo, su comprensión y su cariño, hoy no estaría donde estoy.

Tras casi dos años en este grupo de investigación he aprendido muchas cosas tanto a nivel profesional como personal. Es por todo ello que debo agradecer la elaboración de este proyecto a varias personas más a parte de las ya mencionadas anteriormente.

En primer lugar a *Alberto, Pere, Héctor, Marimar y Paco* por todo lo que me han enseñado en estos dos años y a lo largo de mi carrera, y sobre todo por dejarme formar parte de este grupo de investigación.

También he de agradecer a todos mis compañeros de laboratorio, en especial a mi compañero de sulfamidatos, *Iván*, que me ha tenido que aguantar y enseñar todo lo que sé de estos. A *Lara*, que aunque no estuve mucho con ella siempre estuvo dispuesta a ayudarme. A *Victor R., Victor S., Nuria* y *Charlie* por echarnos a todos una mano y sin los cuales el laboratorio sería un caos. A *Claudio, David, Laura* e *Ismael* por su gran compañerismo. A *Fer* que nos sugiere ideas y nos ayuda siempre a todos desde los sótanos.

Tampoco me puedo olvidar de los nuevos, *Marta* y *Diego*, de los vecinos fotoquímicos, *Pedro, Miguel Ángel, Diego, Marina* y *Héctor Felipe*, y de mis compañeros de Máster, *Diego, Elena, Víctor, Iris, Alejandro, David, Kevin, Nora, Miriam, Alfonso* y *Josue*.

Por último, me gustaría agradecer a las siguientes instituciones la ayuda económica aportada para la realización de este proyecto:

- Ministerio de Educación, Cultura y Deporte por la beca de colaboración de estudiantes en Departamentos Universitarios para el curso 2012-2013.
- Ministerio de Economía y Competitividad, por la aportación económica al proyecto CTQ2012-36365.
- Universidad de La Rioja, por conformar el marco humano y científico idóneo para el desarrollo de este trabajo, en especial a la facultad de Ciencias, estudios Agroalimentarios e Informática.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| Abreviaturas | I |
| 1. Introducción | 1 |
| 1.1 Introducción | 3 |
| 1.2 α -aminoácidos | 6 |
| 1.3 β -aminoácidos | 8 |
| 2. Antecedentes y objetivos | 15 |
| 2.1 Sulfamidatos cíclicos | 17 |
| 2.2 Síntesis de sulfamidatos | 22 |
| 2.3 Reactividad de sulfamidatos | 26 |
| 2.4 Objetivos | 45 |
| 3. Discusión de resultados | 47 |
| 3.1 Introducción | 49 |
| 3.2 Síntesis del sulfamidato cíclico de partida | 53 |
| 3.3 Acoplamiento del aminoácido al sulfamidato | 55 |
| 3.4 Apertura de estos sulfamidatos con piridina | 58 |
| 4. Conclusiones | 63 |
| 5. Experimental | 67 |
| 6. Anexo: Espectros de Resonancia Magnética Nuclear | 81 |

Abreviaturas

| | |
|---------------------|---|
| $[\alpha]_D^x$ | rotación óptica específica |
| δ | desplazamiento químico |
| $^{\circ}\text{C}$ | grado Celsius |
| $^1\text{H RMN}$ | resonancia magnética nuclear de protón |
| $^{13}\text{C RMN}$ | resonancia magnética nuclear de carbono-13 |
| Ac | acetilo |
| AcCl | cloruro de acetilo |
| AcOEt | acetato de etilo |
| Bn | bencil |
| Boc | <i>tert</i> -butoxicarbonilo |
| BOP | hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-N-oxil-tris (dimetilamino) fosfonio |
| COSY | CORrelatedSpectroscopY |
| d | doblete |
| DBU | 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno |
| DCC | N,N'-diciclohexilcarbodiimida |
| DCM | diclorometano |
| dd | doblete de dobletes |
| ddd | doblete de dobletes de dobletes |
| DIEA | N,N-diisopropiletilamina |
| DIPCDI | N,N'-Diisopropilcarbodiimina |
| DME | 1,2-dimetoxietano |
| DMF | dimetilformamida |
| ESI | ionización por electrospray |
| Et | etilo |
| EtOH | etanol |
| Et ₂ O | éter dietílico |
| eq. | equivalente/s |
| h | hora |
| HBTU | hexafluorofosfonato de N-óxido de N-[(1H-benzotriazol-1-il)-dimetilaminometilen]-N-metilmetanaminio |
| HRMS | High Resolution Mass Spectroscopy |
| HSQC | Heteronuclear Single Quantum Correlation |

| | |
|-------------------------|--|
| Hz | hertz |
| J | constante de acoplamiento |
| LHMDS | hexametildisililamiduro de litio |
| m | multiplete |
| mg | miligramo |
| mL | mililitro |
| mm | milimetro |
| mmol | milimol |
| m/z | relación masa/carga |
| mCPBA | ácido metacloroperbenzoico |
| M | molaridad, metal |
| Me | metilo |
| MeOH | metanol |
| N | normalidad |
| NEt₃ | trietilamina |
| NOESY | Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy |
| OMe | metoxi |
| OAc | acetil |
| PyBOP | hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-N-oxil-tris(pirrolidin) fosfonio |
| PMB | p-metoxibencilo |
| ⁱPrOH | isopropanol |
| q | cuatriplete |
| R | alquilo |
| ref. | referencia |
| RMN | resonancia magnética nuclear |
| s | singlete |
| t | pseudotriplete, triplete, tiempo |
| TBTU | tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'- tetrametiluronio |
| td | triplete de dobletes |
| TFA | ácido trifluoroacético |
| TfO | triflato |
| THF | tetrahidrofurano |
| TMS | tetrametilsilano |
| <i>p</i>-TsOH | ácido <i>p</i> -toluensulfónico |

1. Introducción

1.1 Introducción

Existe un gran número de proteínas en la naturaleza, las cuales desempeñan un papel fundamental para la vida y son las biomoléculas más versátiles y diversas, ya que realizan una enorme cantidad de funciones diferentes. Por ejemplo, destacan la función estructural, la inmunológica, la enzimática, la contráctil...

Las proteínas están formadas por largas cadenas de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos entre el grupo carboxilo (-COOH) y el grupo amino (-NH₂) de aminoácidos adyacentes. Se trata de una reacción de condensación, en la que se libera una molécula de agua y se forma un enlace de tipo amida y por tanto, un dipéptido. Este proceso se repite sucesivamente hasta formar un polipéptido o una proteína (*Figura 1.1.1*).

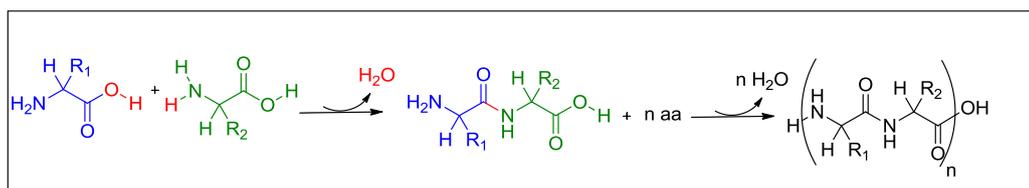


Figura 1.1.1 Reacción de condensación de aminoácidos

Los aminoácidos proteicos, canónicos o naturales son aquellos que están codificados por el genoma; para la mayoría de los seres vivos son veinte: alanina, arginina, asparagina, aspartato, cisteína, fenilalanina, glicina, glutamato, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionanina, prolina, serina, tirosina, treonina, triptófano y valina. También se pueden encontrar la selenocisteína y la pirrolisina.

Los aminoácidos se pueden clasificar según la ubicación del grupo amino en α -, β - o γ -aminoácidos (*Figura 1.1.2*):

- ✚ α -aminoácidos: El grupo amino está ubicado en el carbono número dos de la cadena. Es decir, el primer carbono a continuación del grupo carboxilo (históricamente este carbono se denomina carbono alfa). La mayoría de las proteínas están compuestas por residuos de α -aminoácidos enlazados mediante enlaces peptídicos.
- ✚ β -aminoácidos: El grupo amino está ubicado en el carbono número tres de la cadena. Es decir, en el segundo carbono a continuación del grupo carboxilo. Los β -aminoácidos pueden tener sustituyentes en el carbono alfa ($C\alpha$), en el carbono beta ($C\beta$) o en ambos, lo que da una mayor riqueza de derivados que los α -aminoácidos.
- ✚ γ -aminoácidos: El grupo amino está ubicado en el carbono número cuatro de la cadena. Es decir, en el tercer carbono a continuación del grupo carboxilo. Estos aminoácidos son menos comunes en la naturaleza, y por ello, no tienen la importancia de los anteriores.

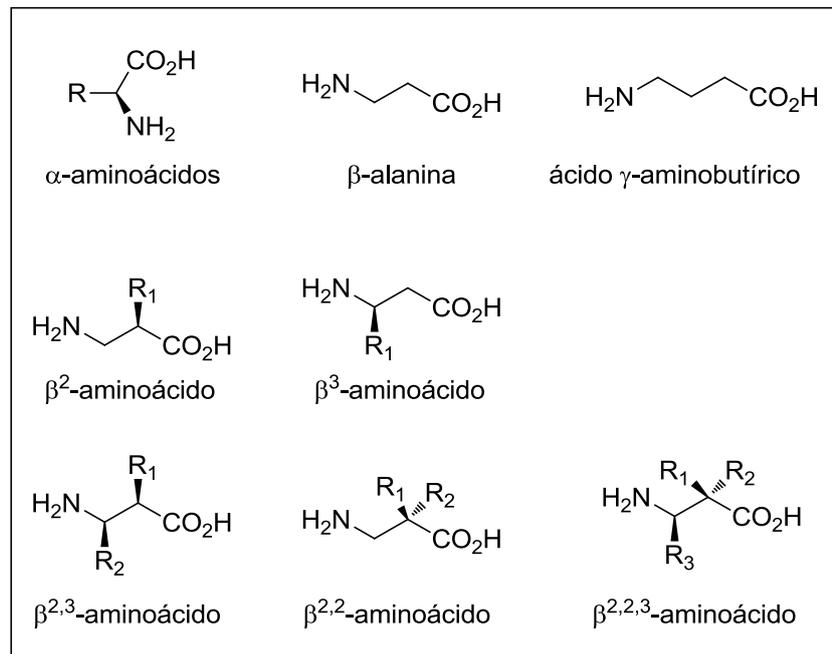


Figura 1.1.2 Estructuras generales de los aminoácidos

1.2 α -aminoácidos

La principal función de los α -aminoácidos es formar la estructura primaria de las proteínas, que es la secuencia de aminoácidos en la proteína desde el extremo terminal N al terminal C. El orden de los aminoácidos es un factor importante, ya que afecta a la estructura tridimensional de la proteína y por tanto, a su función. De hecho, si se cambia un aminoácido por otro la función de la proteína sería diferente. Por ejemplo, en la anemia falciforme, la molécula de hemoglobina forma un agregado y el glóbulo rojo adquiere una forma de hoz. La causa de este cambio estructural es un intercambio en la secuencia primaria de una de las cadenas beta de la hemoglobina (el ácido glutámico es sustituido por el aminoácido valina).

Un ejemplo de α -aminoácidos importantes lo constituyen los radiohalogenados.¹ Éstos representan una alternativa a los fármacos utilizados para escaneos de imágenes tumorales por tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT). Estos trazadores se aprovechan de las elevadas relaciones de intercambio en el transporte de aminoácidos que presentan las células tumorales. El principal uso clínico de estos aminoácidos radiomarcados es el escaneo de imágenes de gliomas recurrentes. Además, hay evidencias cada vez mayores de que también pueden ser útiles para otras aplicaciones oncológicas, incluyendo tumores neuroendocrinos y cáncer de próstata (*Figura 1.2.1*).

¹ McConathy, J.; Weiping, Y.; Jarkas, N.; Wonewoo S.; Schuster, D. M.; Goodman, M. M.; *Med. Res. Rev.*, **2012**, 32, 868.

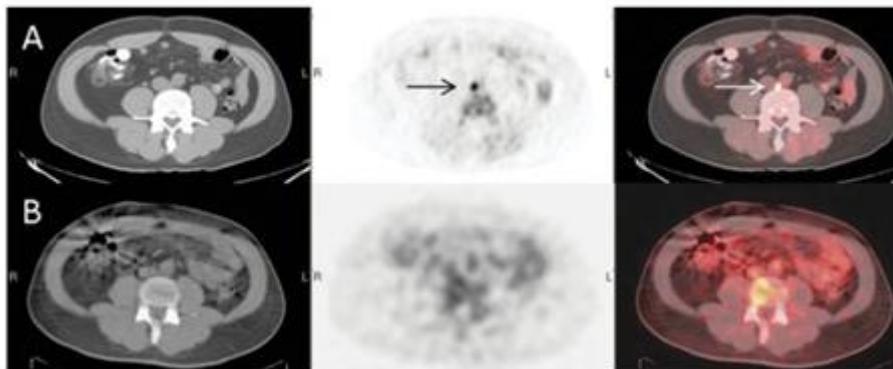
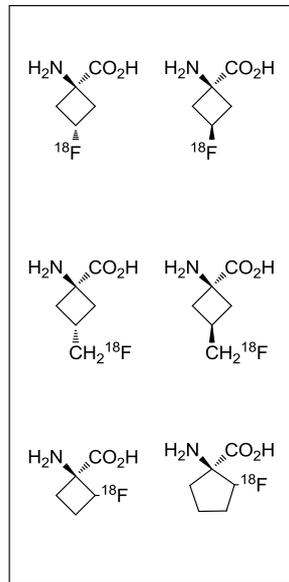


Figura 1.2.1 Ejemplos de aminoácidos radiomarcados y aplicación de uno de ellos en la determinación del cáncer de próstata

Jaspakinolida, las Dolastatinas y Paclitaxel (*Taxol*).⁵ También tienen gran importancia como componentes claves en la síntesis de algunos productos farmacéuticos tales como Sitagliptina (*Januvia*, *Merck*),⁶ y Otamixaban (*Sanofi-Aventis*).⁷

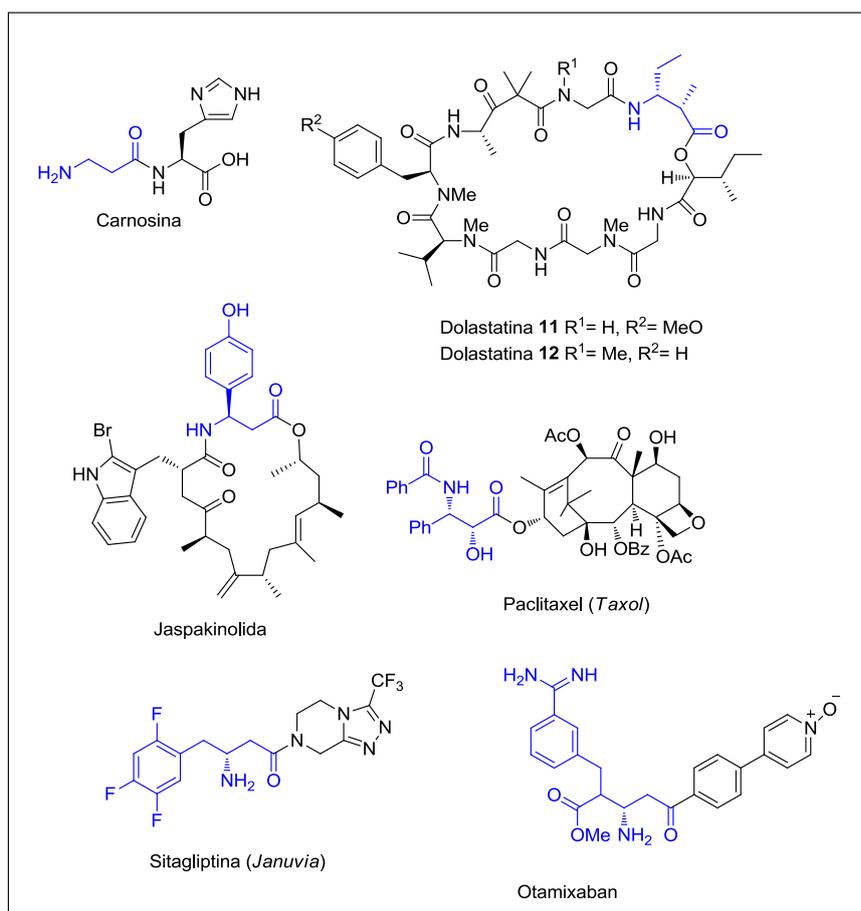


Figura 1.3.1 Estructuras de β -aminoácidos

⁵ Lelais, G.; Seebach, D.; *Biopolymers (Pept. Sci.)*, **2004**, 76, 206.

⁶ Hansen, K. B.; Balsells, J.; Dreher, S.; Hsiao, Y.; Kubryk, M.; Palucki, M.; Rivera, N.; Steinhuebel, D.; Armstrong, J. D.; Askin, D.; Grabowski, E. J.; *J. Org. Process Res. Dev.*, **2005**, 9, 634.

⁷ Sakai, T.; Kawamoto, Y.; Tomioka, K.; *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 4706.

En 1996 Seebach, Gellman y colaboradores^{8,9} descubrieron que los péptidos compuestos de β -aminoácidos, es decir β -péptidos, podrían adoptar estructuras secundarias estables similares a las observadas en péptidos formados por α -aminoácidos, llegando así a la evolución de una nueva clase de oligómeros peptídicos con unas sorprendentes propiedades químicas y biológicas.^{10,11,12} Los β -péptidos forman hélices, láminas y horquillas estables similares a los α -péptidos, pero con menos residuos. Una diferencia entre los α - y β -péptidos es que los β -péptidos son estables frente a las enzimas proteolíticas, hidrolíticas y enzimas metabólicas de los animales,^{13,14} insectos, plantas¹⁵ y algunos microorganismos.¹⁶ Además, los β -péptidos pueden unirse al ADN, interactuar con él y penetrar en las membranas de lípidos.^{17,18,19} También pueden imitar a α -péptidos en una amplia variedad de procesos biológicos actuando como peptidomiméticos con actividad terapéutica.¹⁰ Éste es el caso de α,β -péptidos o péptidos

⁸ Seebach, D.; Overhand, M.; Kühnle, F. N. M.; Martinoni, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H.; *Helv. Chim. Acta*, **1996**, *79*, 913.

⁹ Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman, S. H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 13071.

¹⁰ Seebach, D.; Gardiner, J.; *Acc. Chem.*, **2008**, *41*, 1366.

¹¹ Seebach, D.; Beck, A. K.; Bierbaum, D. J.; *Chem. Biodivers.*, **2004**, *1*, 1111.

¹² Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado, W. F.; *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3219.

¹³ Weiss, H. M.; Wirz, B.; Schweitzer, A.; Amstutz, R.; Rodriguez-Perez, M. I.; Andres, H.; Metz, Y.; Gardiner, J.; Seebach, D.; *Chem. Biodivers.*, **2007**, *4*, 1413.

¹⁴ Stoeckli, M.; Staab, D.; Schweitzer, A.; Gardiner, J.; Seebach, D.; *J. Am. Mass Spectrom.*, **2007**, *18*, 1921.

¹⁵ Lind, R.; Greenhow, D.; Perry, S.; Kimmerlin, T.; Seebach, D.; *Chem. Biodivers.*, **2004**, *1*, 1391.

¹⁶ Seebach, D.; Namoto, K.; Mahajan, Y. R.; Bindschädler, P.; Sustmann, R.; Kirsch, M.; Ryder, N. S.; Weiss, M.; Sauer, M.; Roth, C.; Werner, S.; Beer, H. D.; Mundling, C.; Walde, P.; Voser, M.; *Chem. Biodivers.*, **2004**, *1*, 65.

¹⁷ Namoto, K.; Gardiner, J.; Kimmerlin, T.; Seebach, D.; *Helv. Chim. Acta*, **2006**, *89*, 3087.

¹⁸ Shimanouchi, T.; Walde, P.; Gardiner, J.; Capone, S.; Seebach, D.; Kuboi, R.; *ChemBioChem*, **2009**, *10*, 1978.

¹⁹ Hitz, T.; Iten, R.; Gardiner, J.; Namoto, K.; Walde, P.; Seebach, D.; *Biochemistry*, **2006**, *45*, 5817.

mixtos,²⁰ donde los péptidos se componen de ambos tipos de residuos α - y β -aminoácidos, como por ejemplo los que aparecen en la *Figura 1.3.1*.

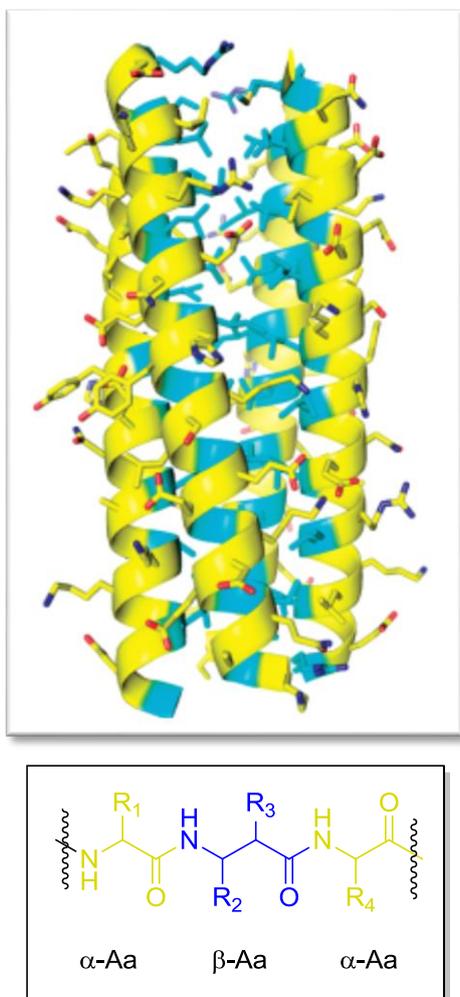


Figura 1.3.1 Ejemplo de péptido mixto

²⁰ a) Giuliano, M. W.; Seth-Horne, W.; Gellman, S. H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 9860. b) Horne, W. S.; Price, J. L.; Gellman, S. H.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2008**, *108*, 9151.

Por otro lado, ha habido un interés considerable en el uso de β -aminoácidos fluorados en química biológica, que ha conducido al descubrimiento de ciertos fármacos, debido a que poseen características útiles de ambos, β -aminoácidos y compuestos fluorados. Algunas de las actividades biológicas de este tipo de compuestos son:

- ✚ Actividad anticáncer²¹
- ✚ Actividad antifúngica²²
- ✚ Antagonismo del receptor 5-HT_{2A}²³
- ✚ Inhibición de proteasas^{24,25}
- ✚ Inhibición de la 2,3-aminomutasas²⁶

También se han observado efectos biológicos en los β -aminoácidos alicíclicos.²⁷ En el caso de los β -aminoácidos cíclicos de cinco y seis miembros se ha observado actividad antifúngica, y los β -aminoácidos cíclicos de siete miembros se han investigado para trastornos neurológicos.

Los β -aminoácidos alicíclicos de cinco y seis miembros no tuvieron un interés médico hasta la década de los ochenta, cuando Hashimoto aisló un

²¹ Uoto, K.; Takenoshita, H.; Yoshino, T.; Hirota, Y.; Ando, S.; Mitsui, I.; Terasawa, H.; Soga, T.; *Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, *46*, 770.

²² Nakayama, K.; Kawato, H. C.; Inagaki, H.; Nakajima, R.; Kitamura, A.; Someya, K.; Ohta, T.; *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 977.

²³ Gianotti, M.; Botta, M.; Brough, S.; Carletti, R.; Castiglioni, E.; Corti, C.; Dal-Cin, M.; Delle Fratte, S.; Korajac, D.; Lovric, M.; Merlo, G.; Mesic, M.; Pavone, F.; Piccoli, L.; Rast, S.; Roscic, M.; Sava, V.; Smehil, M.; Stasi, L.; Togninelli, A.; Wigglesworth, M. J.; *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 7778.

²⁴ Peddie, V.; Pietsch, M.; Bromfield, K. M.; Pike, R. N.; Duggan, P. J.; Abell, A. D.; *Synthesis*, **2010**, 1845.

²⁵ Ohba, T.; Ikeda, E.; Takei, H.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, 1875.

²⁶ Montavon, T. J.; Christianson, C. V.; Festin, G. M.; Shen, B.; Bruner, S. D.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 3099.

²⁷ Kuhl, A.; Hahn, M. G.; Dumic, M.; Mittendorf, J.; *Amino Acids*, **2004**, *29*, 89.

potente antifúngico a partir del caldo de células de *Bacillus cereus* o *Streptomyces setonii*, denominado FR-109615 o Cispentacin.

El Cispentacín exhibe una fuerte actividad antifúngica *in vitro* contra diversas cepas de cándida, por ejemplo *Candida albicans*, *Candida krusei* y *Candida utilis*. Mostró una débil actividad *in vitro* contra *Trichophyton mentagrophytes*, mientras que no se observó actividad *in vitro* contra las especies *Cryptococcus* y *Aspergillus*. Además, el Cispentacín muestra una eficacia terapéutica potente contra una letal infección de pulmón, *Candida albicans*, en ratones inmuno-comprometidos.

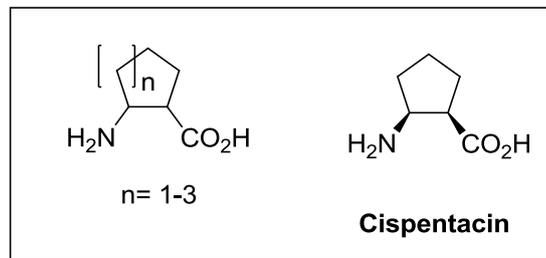


Figura 1.3.2 Fórmula general de β -aminoácidos alicíclicos y estructura del Cispentacin

2. Antecedentes y objetivos

Una vez vista la importancia de los β -aminoácidos, β -péptidos y péptidos mixtos en el capítulo anterior, en el presente capítulo se describe uno de los procedimientos sintéticos más habituales para este tipo de β -aminoácidos, consistente en la apertura nucleófila de sulfamidatos cíclicos. Para ello, este capítulo se ha estructurado en cuatro apartados. El primero introduce este tipo de sistemas, el segundo explica las formas de obtención y en el tercero se comentan sus principales reacciones. Por último, basándonos en todo lo anterior, se explicarán los objetivos de esta memoria.

2.1 Sulfamidatos cíclicos

Los sulfamidatos cíclicos son una clase de electrófilos heterocíclicos que resultan muy atractivos en síntesis orgánica debido a su versatilidad y a la posibilidad de obtenerlos enantioméricamente puros de forma sencilla.

Existen distintos tipos de sulfamidatos cíclicos^{1,2}(Figura 2.1.1), aunque este trabajo está centrado en la síntesis y apertura de anillos de cinco miembros o 1,2-cíclicos, que son los que tienen estructura de 2,2-dioxo-1,2,3-oxatiazolidina.

¹ (a) Meléndez, R. E.; Lubell, W. D.; *Tetrahedron*, **2003**, 59, 2581. (b) Bower, J. F.; Rujirawanicha, J.; Gallagher, T.; *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 1505.

² Lorpitthaya, R.; Suryawanshi, S. B.; Wang, S.; Pasunooti, K. K.; Cai, S.; Ma, J.; Liu, X. W.; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, 50, 12054.

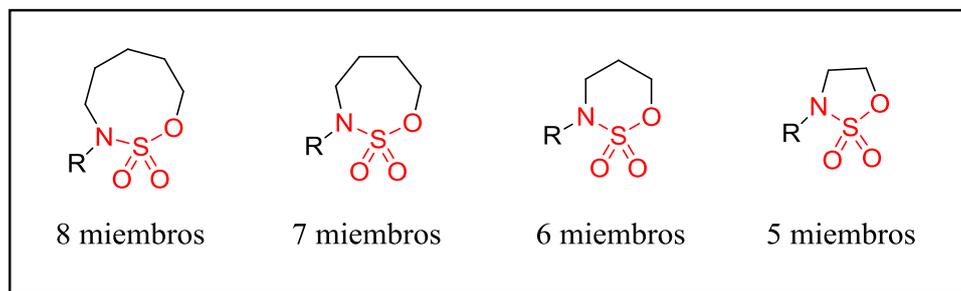


Figura 2.1.1 Representación de distintos tipos de sulfamidatos cíclicos

Estos sulfamidatos 1,2-cíclicos han adquirido gran importancia sintética fundamentada en la alta estereoespecificidad de sus reacciones de apertura nucleófila. Esta circunstancia ha sido aprovechada para la síntesis estereoselectiva de productos naturales o de diversas moléculas con actividad biológica empleadas en la industria farmacéutica para el tratamiento de diferentes enfermedades (obesidad, cáncer, diabetes, etc).

Una de las aplicaciones de estos sulfamidatos es la síntesis de lactamas funcionalizadas, que son precursoras de por ejemplo (-)-afanorfina^{3,4,5} (+)-laccarina^{6,7} y (-)-paroxetina^{8,9} (Figura 2.1.2).

³ (a) Culkinand, D. A.; Hartwig, J. F.; *Acc. Chem. Res.*, **2003**, *36*, 234; (b) Burtoloso, A. C. B.; *Synlett*, **2009**, 320.

⁴ (a) Ichikawa, M.; Takahashi, M.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 16553; (b) Trost, B.M.; Thiel, O. R.; Tsui, H. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 13155.

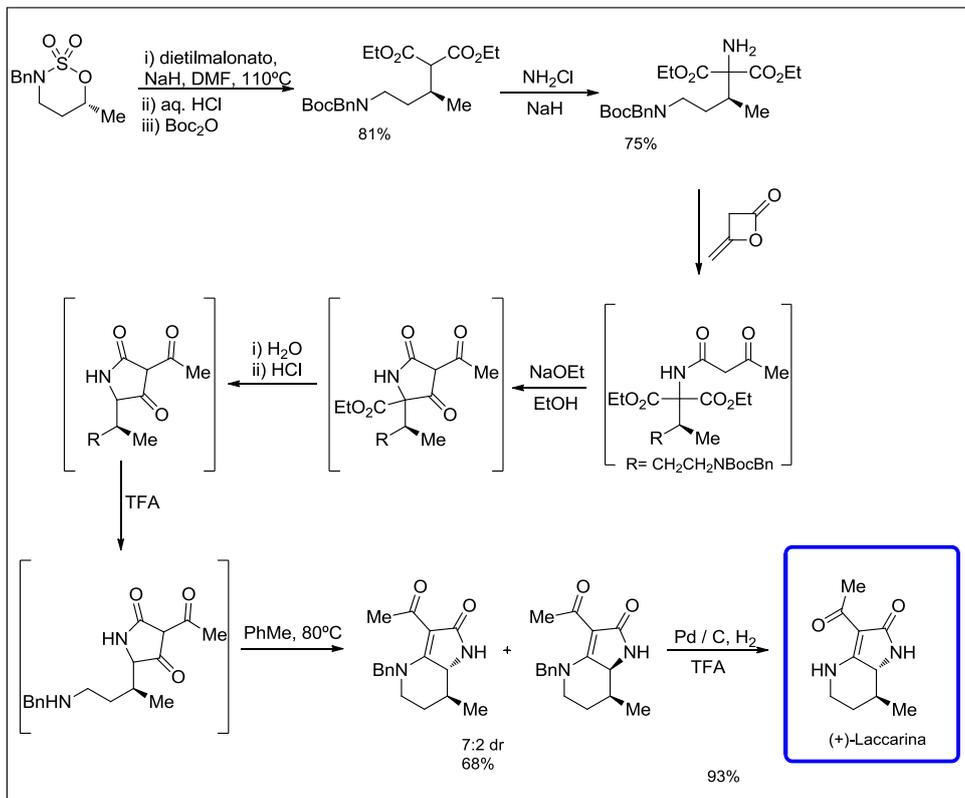
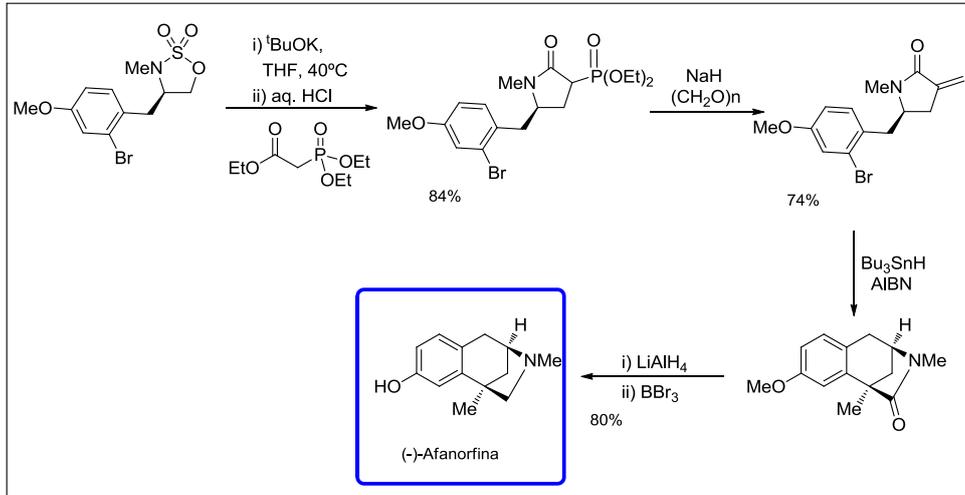
⁵ (a) Takano, S.; Inomata, K.; Sato, T.; Takahashi, M.; Ogasawara, K.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 290; (b) Hulme, A. N.; Henry, S. S.; Meyers, A. I.; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1265; (c) Hallinan, K. O.; Honda, T.; *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 12211.

⁶ (a) Matsuda, M.; Kobayashi, T.; Nagao, S.; Ohta, T.; Nozoe, S.; *Heterocycles*, **1996**, *43*, 685; (b) Wang, Y.; Yang, S. P.; Wu, Y.; Yue, J. M.; *Nat. Prod. Res.*, **2004**, *18*, 159.

⁷ Dowd, P.; Kaufman, C.; *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3956.

⁸ De Risi, C.; Fanton, G.; Pollini, G. P.; Trapella, C.; Valente, F.; Zanirato, V.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 131.

⁹ Ratovelomanana-Vidal, V.; Girard, C.; Touati, R.; Tranchier, J. P.; Ben Hassine, B.; Genet, J. P.; *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, *345*, 261.



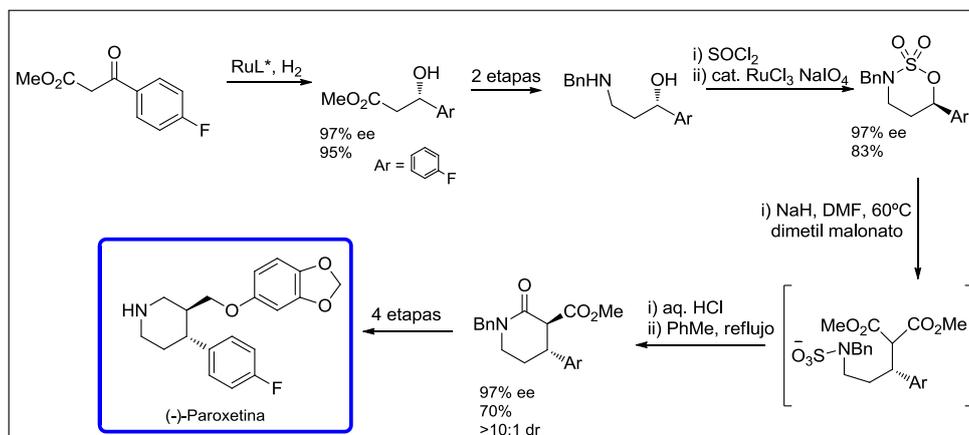


Figura 2.1.2 Síntesis de (-)-afanorfinina (+)-laccarina y (-)-paroxetina

Los nucleófilos, tales como tiol, aminoésteres y fenoles bromados, proporcionan acceso a un amplio rango de heterociclos como tiomorfolina, piperazina y otros benzocondensados, todos ellos enantioméricamente puros. Esta última metodología permite una fácil síntesis del agente antibacteriocida levofloxacin. Este agente es un fármaco antibiótico importante, comercializado en Europa por Sanofi-Aventis, es activo frente a bacterias gram-positivas y gram-negativas y se prescribe para una amplia gama de importantes infecciones¹⁰ (Figura 2.1.3).

¹⁰ Hayakawa, I.; Atarashi, S.; Imamura, M.; Yokohama, S.; Higashihashi, N.; Sakano, K.; Ohshima, M.; *US Patent*, **1991**, 5053407.

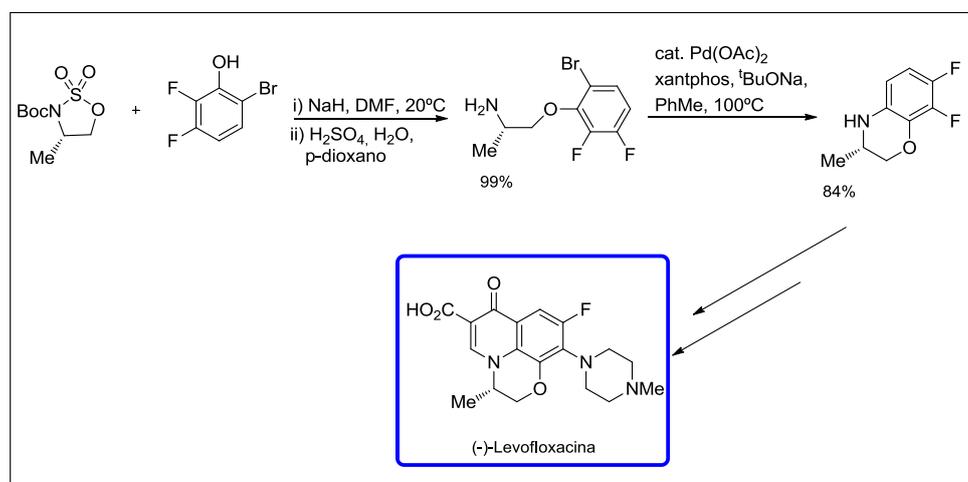


Figura 2.1.3 Síntesis del Levofloxacin¹¹

¹¹ Mitscher, L. A.; Sharma, P. N.; Chu, D. T. W.; Shen, L. L.; Pernet, A. G.; *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 2283.

2.2 Síntesis de sulfamidatos cíclicos

Una de las rutas más directas para sintetizar sulfamidatos cíclicos de cinco miembros ha sido el tratamiento de β -aminoalcoholes con cloruro de sulfurilo.

Este método ha sido muy eficaz también para aminoalcoholes conformacionalmente restringidos (*Figura 2.2.1*).

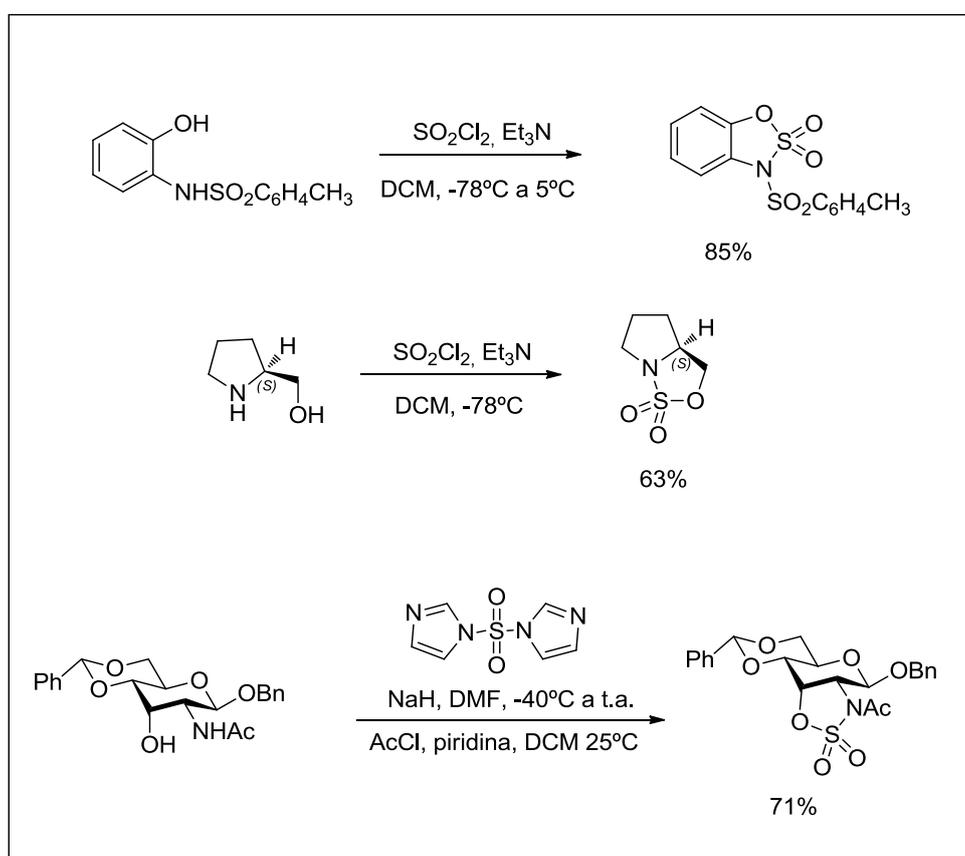


Figura 2.2.1 Ejemplos con β -aminoalcoholes^{12,13,14,15}

¹² Aguilera, B.; Fernández-Mayoralas, A.; *Chem. Commun.*, **1996**, 2, 127.

¹³ Aguilera, B.; Fernández-Mayoralas, A.; Jaramillo, C.; *Tetrahedron*, **1997**, 53, 5863.

¹⁴ Andersen, K. K.; Bray, D. D.; Chumpradit, S.; Clark, M. E.; Habgood, G. J.; Hubbard, C. D.; Young, K. M.; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 6508.

También se pueden obtener sulfamidatos 1,2-cíclicos a partir de 1,2-aminoalcoholes vía sulfamidito. El empleo de cloruro de tionilo en presencia de base sobre el 1,2-aminoalcohol conlleva la síntesis del correspondiente sulfamidito que, al tratarlo con un oxidante, generalmente conduce de forma cuantitativa al sulfamidato. Como oxidantes se han utilizado el ácido 3-cloroperbenzóico (mCPBA) y el permanganato potásico, aunque los mejores resultados se han obtenido utilizando como oxidante tetraóxido de rutenio generado *in situ* a partir de tricloruro de rutenio y peryodato sódico (Figura 2.2.2).

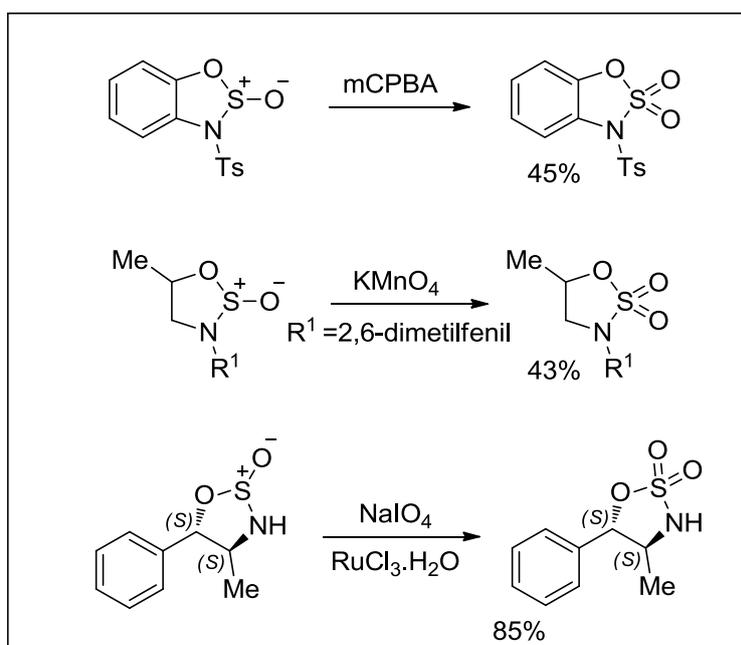


Figura 2.2.2 Ejemplos de oxidación de sulfamidito a sulfamidatos^{14,16,17}

¹⁵ Alker, D.; Doyle, K. J.; Harwood, L. M.; McGregor, A.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, *1*, 877.

¹⁶ Zubovics, Z.; Toldy, L.; Varró, A.; Rablóczy, G.; Kürthy, M.; Dvortsák, P.; Jerkovich, G.; Tomori, E.; *Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther.*, **1986**, *21*, 370.

¹⁷ Gao, Y.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7538.

También se pueden formar los sulfamidatos por ataque del azufre de manera intramolecular (*Figura 2.2.3*).

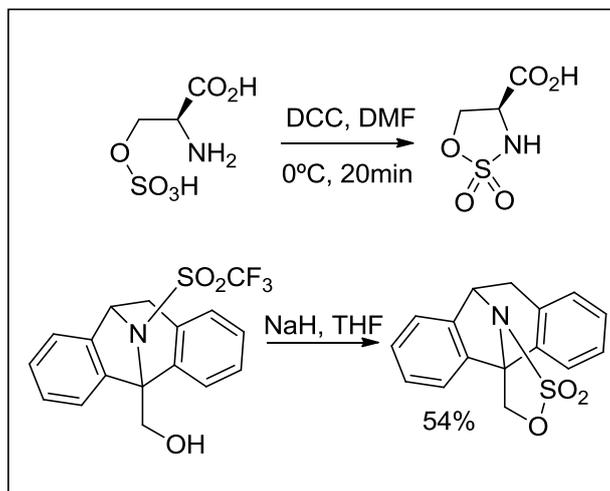
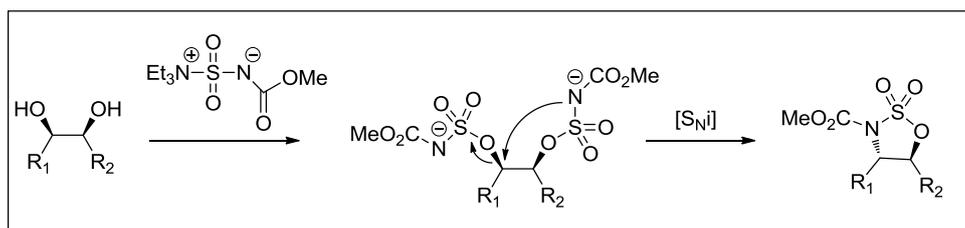


Figura 2.2.3 Ejemplos con ataque intramolecular^{18,19}

Uno de los métodos más comunes para la formación de sulfamidatos de cinco miembros a partir de 1,2-dioles es por medio del reactivo de Burgess ($\text{Et}_3\text{N}^+\text{SO}_2\text{N}^-\text{CO}_2\text{R}$) en THF. El mecanismo de reacción implica la doble sulfonilación de los grupos hidroxilo, convirtiendo el diol en un bis-sulfamidato, que tras una sustitución nucleófila intramolecular ($\text{S}_{\text{N}}\text{i}$) deriva en el sulfamidato 1,2-cíclico (*Figura 2.2.4*).

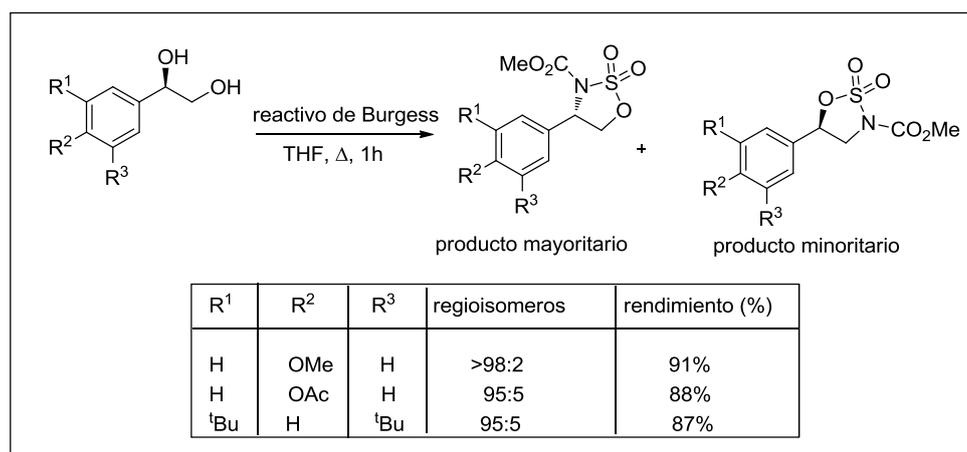


*Figura 2.2.4 Mecanismo de formación del sulfamidato con el reactivo de Burgess*²⁰

¹⁸ Lyle, T. A.; Magill, C. A.; Pitzenger, S. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7890.

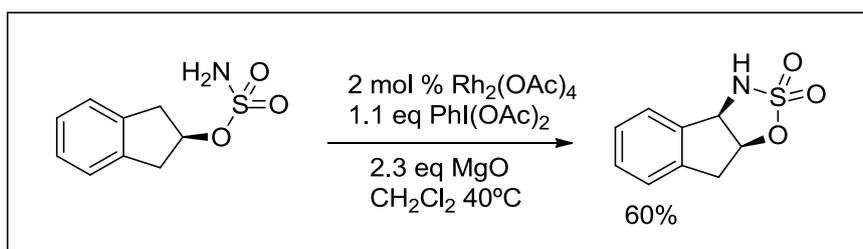
¹⁹ Noda, Y.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, *40*, 1554.

La limitación de este método es la regioselectividad del proceso, que viene determinada por una combinación de factores estéricos y electrónicos, aunque en bastantes casos se han logrado excelentes rendimientos y selectividades (*Figura 2.2.5*).



*Figura 2.2.5 Ejemplos de regioselectividad*²⁰

Finalmente, se pueden formar sulfamidatos cíclicos de cinco miembros por inserción del rodio en un enlace C-H y posterior formación del sulfamidato cíclico de manera intramolecular (*Figura 2.2.6*).



*Figura 2.2.6 Ejemplo con Rodio*²¹

²⁰ Nicolaou, K. C.; Huang, X.; Snyder, S. A.; Rao, P. B.; Bella, M.; Reddy, M. V.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 834.

²¹ Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 6935.

2.3 Reactividad de sulfamidatos

La reactividad que caracteriza a los sulfamidatos 1,2-cíclicos es la apertura nucleófila de tipo S_N2 . El ataque nucleofílico se produce únicamente sobre el carbono unido al oxígeno de forma regioespecífica, debido a que el ataque al carbono unido al nitrógeno se ve desfavorecido al ser peor grupo saliente el $-NSO_2O$ respecto al $-OSO_2N$ (Figura 2.3.1).

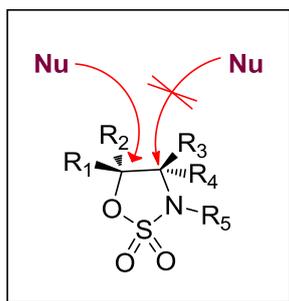


Figura 2.3.1

En la apertura de este tipo de sulfamidatos podemos distinguir dos clases, aquellos que nos permiten obtener α -aminoácidos y los que dan acceso a β -aminoácidos (Figura 2.3.2).

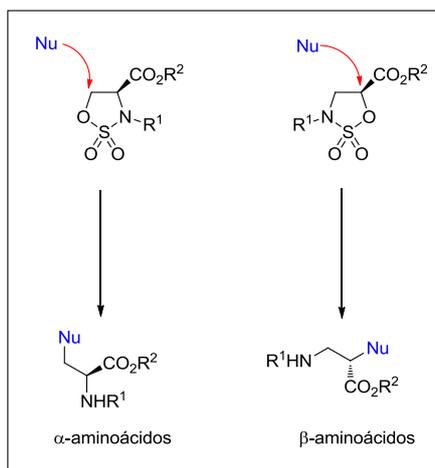


Figura 2.3.2

Sobre los primeros se han realizado diversas reacciones de apertura de anillo para obtener compuestos de interés biológico. Así, se ha promovido el desarrollo de radiotrazadores para el diagnóstico por imagen de tumores,²² se ha llevado a cabo la síntesis estereoselectiva de bis-aminoácidos, ortogonalmente protegidos, como la lantionina, la β -metillantionina²³ y la histidialanina.²⁴ Además, mediante la apertura de sulfamidatos incorporados en péptidos se han sintetizado tioglicopéptidos,²⁵ cisteínas²⁶ y selenocisteínas.²⁷

De forma competitiva a la reacción de apertura nucleófila, cuando el nucleófilo tiene una marcada basicidad, puede darse la reacción de eliminación.^{13,28,29} Esta reacción conlleva la pérdida de quiralidad, como es el caso del sulfamidato derivado de *L*-serina de Wei y Lubell²⁹ que, con nucleófilos como la azida de sodio, conducen al producto de apertura nucleófila y con alcóxidos, como el metóxido sódico, conducen únicamente a un único producto de eliminación (*Figura 2.3.3*).

²² Yu, W.; McConathy, J.; Williams, L.; Camp, V. M.; Malveaux, E. J.; Zhang, Z.; Olson, J. J.; Goodman, M. M.; *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 876.

²³ Cobb, S. L.; Vederas, J. C.; *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1031.

²⁴ Taylor, C. M.; De Silva, S. T.; *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 5703.

²⁵ Cohen, S. B.; Halcomb, R. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2534.

²⁶ NasirBaig, R. B.; Kanimozhi, C. K.; Sudhir, V. S.; Chandrasekaran, S.; *Synlett*, **2009**, *8*, 1227.

²⁷ NasirBaig, R. B.; Chandrakala, R. N.; Sudhir, V. S.; Chandrasekaran, S.; *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 2910.

²⁸ Posakony, J. J.; Tewson, T. J.; *Synthesis*, **2002**, 859.

²⁹ Wei, L.; Lubell, W. D.; *Can. J. Chem.*, **2001**, *79*, 94.

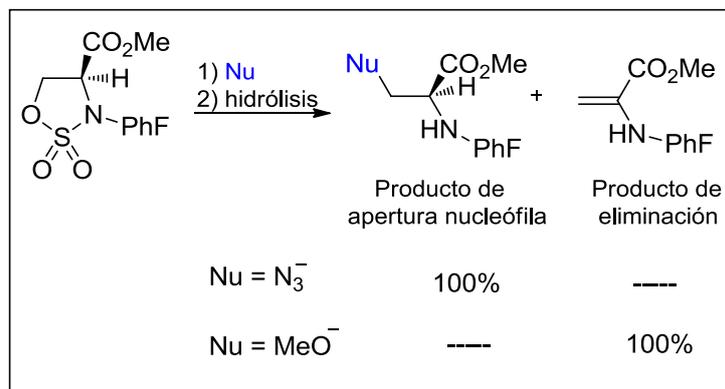


Figura 2.3.3

La reacción de apertura de sulfamidatos cíclicos de cinco miembros se puede llevar a cabo con distintos tipos de nucleófilos:

🧪 Nucleófilos de azufre

Sulfamidatos derivados de serina reaccionan con el ión tiocianato en DMF a temperatura ambiente dando unos rendimientos del 68-91% de *S*-cianocisteínas. En el caso del éster metílico de la (2*S*)-*N*-PhF-*S*-cianocisteína converge a la *N*-PhF-*L*-alanina con un 72% al ponerlo a reflujo durante 6 horas con Niquel Raney en acetato de etilo, seguido de una hidrólisis del éster metílico con NaOH 1N en etanol durante 1 hora. Además, el sulfamidato derivado de la *D*-alosamina reacciona con el ión tioacetato en DMF a temperatura ambiente para dar el tioéster con un rendimiento del 82% (Figura 2.3.4).

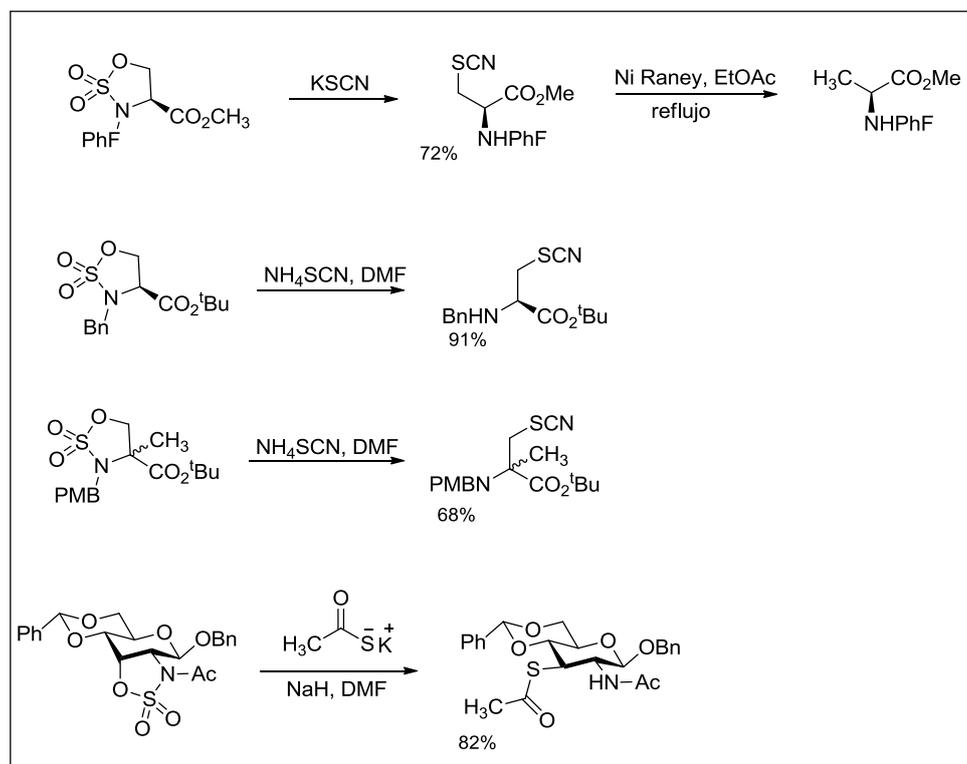


Figura 2.3.4 Ejemplos con nucleófilos azufrados^{12,13,29,30,31}

También se pueden abrir con alquiltioles. Por ejemplo, el sulfamidato derivado de *N*-(PhF)serina reacciona con tiopropanol y DMF a temperatura ambiente dando parcialmente un 10% de eliminación para formar el éster metílico de la *N*-PhF-dehidrolanina cuando el NaH es añadido a la mezcla de reacción. El sulfamidato derivado α -metilserina es convertido a *S*-(*p*-metoxibencil)cisteína con un 94-100% de rendimiento al tratarlo con *p*-metoxibenciltiol en DMF con Cs_2CO_3 o con 1,1,3,3-tetrametilguanidina a temperatura ambiente, así como con *p*-metoxibenciltiolato de litio en THF a -78°C . Similarmente este sulfamidato

³⁰ Baldwin, J. E.; Spivey, A. C.; Schofield, C. J.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, *1*, 881.

³¹ Boulton, L. T.; Stock, H. T.; Raphy, J.; Horwell, D. C.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1999**, *1*, 1421.

reacciona con *iso*-feniltiol y Cs_2CO_3 en DMF para formar *S*-(isopentil)cisteína en un 95% de rendimiento (*Figura 2.3.5*).

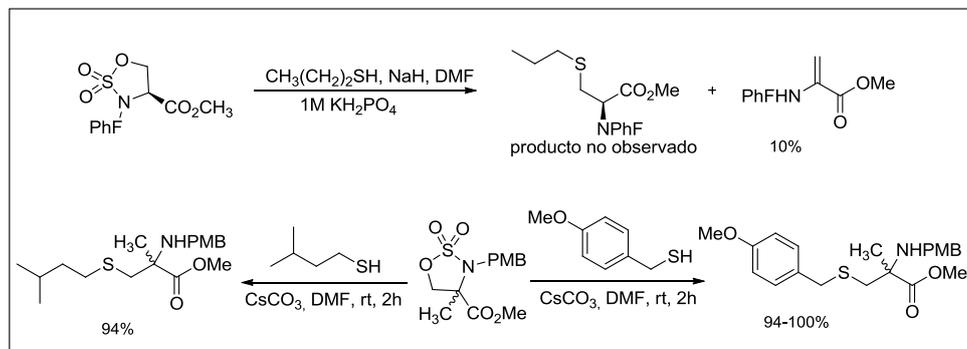


Figura 2.3.5 Ejemplos con alquiltioles^{16,19}

Otro tipo de apertura con azufre es la realizada con tioazúcares para generar *S*-glicosilserina y treonina. Para ello, el sulfamidato se disuelve en H_2O con bicarbonato de sodio y se pone a reaccionar con la sal de sodio de 1-tio- β -D-glucosa. Tras dos o tres horas se obtiene el glicoconjugado *N*-protegido con un rendimiento del 95%. Tras su posterior hidrólisis ácida se obtiene el compuesto glicoconjugado con un rendimiento del 90%. El mismo tratamiento es usado para la reacción del sulfamidato con 1-tio-*N*-acetil- β -D-glucosamina o con 1-tio- α -D-glucosa para obtener los compuestos glicoconjugados con un 90% y 85% de rendimiento, respectivamente (*Figura 2.3.6*).

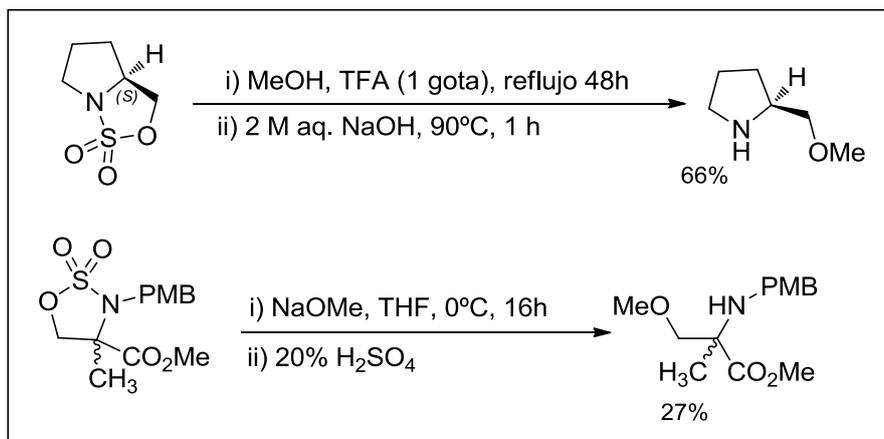


Figura 2.3.7 Ejemplos con NaOH^{19,15}

Otras aperturas de sulfamidatos son las obtenidas con nucleófilos de oxígeno débilmente básicos. Por ejemplo, los sulfamidatos derivados de D-alosamina reaccionan con NaOAc en DMF a 40°C durante 48 horas para obtener el correspondiente acetato con un 47% de rendimiento. El sulfamidato derivado del alaninol es abierto con (Et₄N)₂CO₃ y tras una hidrólisis ácida se obtiene el alcohol correspondiente en un 93% de rendimiento. El *o*-metoxifenolato de sodio reacciona en DMF con una serie de sulfamidatos y una posterior hidrólisis ácida permite obtener los correspondientes éteres arílicos con un 47-82% de rendimientos (Figura 2.3.8).

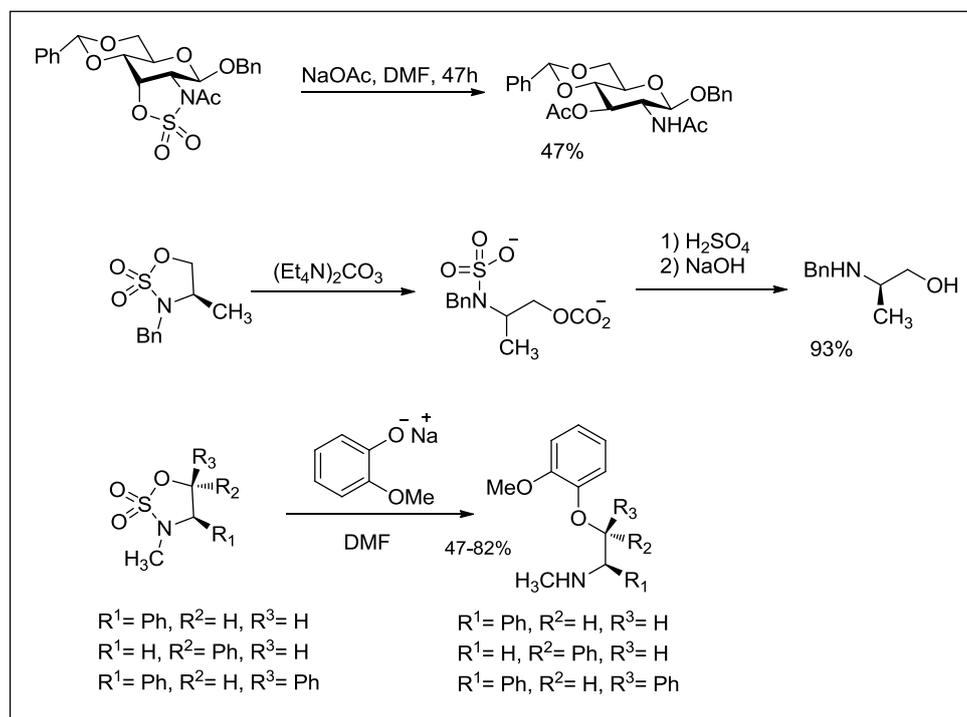


Figura 2.3.8 Ejemplos con nucleófilos de oxígeno débilmente básicos^{18,32,33,34}

🧪 Nucleófilos de carbono

El ión cianuro (NaCN) reacciona efectivamente con sulfamatos derivados de serina y fenilalaninol, en DMF a temperatura ambiente, para obtener los correspondientes compuestos con un 82-100% de rendimiento. Los sulfamatos estéricamente voluminosos, 4,4-dimetil y 4,4,5-trimetil sustituidos reaccionan en las mismas condiciones descritas anteriormente para obtener tras una hidrólisis con HCl el correspondiente producto de

³² Posakony, J. J.; Tewson, T. J.; *Synthesis*, **2002**, 6, 766.

³³ Khanjin, N. A.; Hesse, M.; *Helv. Chem. Acta*, **2003**, 86, 2028.

³⁴ Okuda, M.; Tomioka, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 4585.

apertura que incorpora al grupo nitrilo, con un 59 y 22% de rendimiento, respectivamente (Figura 2.3.9).

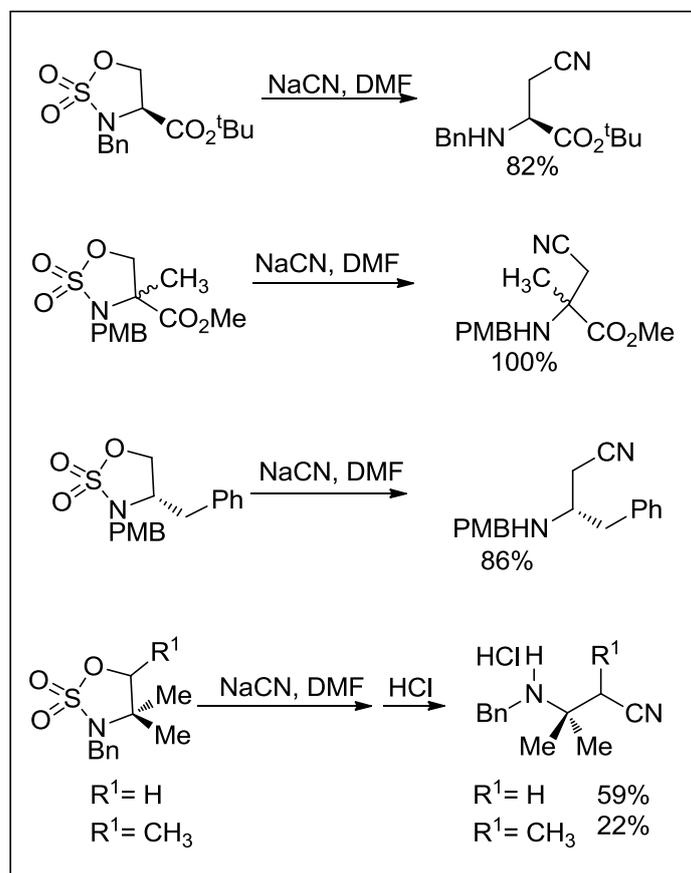


Figura 2.3.9 Ejemplos con ión cianuro^{15,19,28,35}

³⁵ White, G. J.; Garst, M. E.; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3178.

🌈 Nucleófilos de halógeno

Se han publicado diversos ejemplos de apertura de sulfamidatos cíclicos de cinco miembros con ión fluoruro para obtener una gran variedad de β-amino fluoruros. En particular, los sulfamidatos se han utilizado para hacer compuestos marcados isotópicamente con ^{18}F como herramientas biológicas para la obtención de imágenes con uso de la tomografía por emisión de positrones (PET), tal y como se vio en el capítulo de *Introducción*. En esta aplicación se trataran sulfamidatos, 4*S*,5*R* y 4*S*,5*S* con una mezcla 1:4 de KF/CaF_2 en acetonitrilo en presencia de Kryptofix[2.2.2] a 80°C y posteriormente un work-up con H_2SO_4 acuoso para obtener los correspondientes compuestos 1*R*,2*S* y 1*S*,2*S* con rendimientos del 54 y 63% respectivamente (*Figura 2.3.10*).

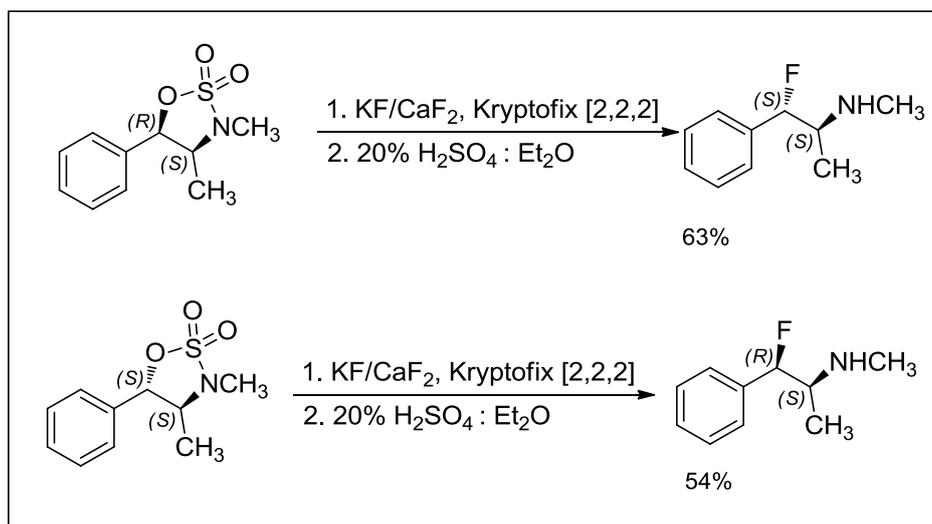


Figura 2.3.10 Ejemplos con ión fluoruro ³⁶

³⁶ VanDort, M. E.; Jung, Y.-W.; Sherman, P. S.; Kilbourn, M. R.; Wieland, D. M.; *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 810.

🌈 Nucleófilos de nitrógeno

Los sulfamidatos cíclicos reaccionan efectivamente con el ión azida para obtener β -amino azidas con altos rendimientos. Por ejemplo, las β -azidoalaninas fueron aisladas con un rendimiento del 90% por el tratamiento de sulfamidatos derivados de serina con NaN_3 en un disolvente polar (DMF ó 1:1 acetona/agua) a temperatura ambiente. Bajo las mismas condiciones (NaN_3 , DMF), sulfamidatos derivados de D-alosamina y fenilalaninol dan los correspondientes productos azido azúcar y β -amino azida en un 79 y 92% de rendimiento (*Figura 2.3.11*).

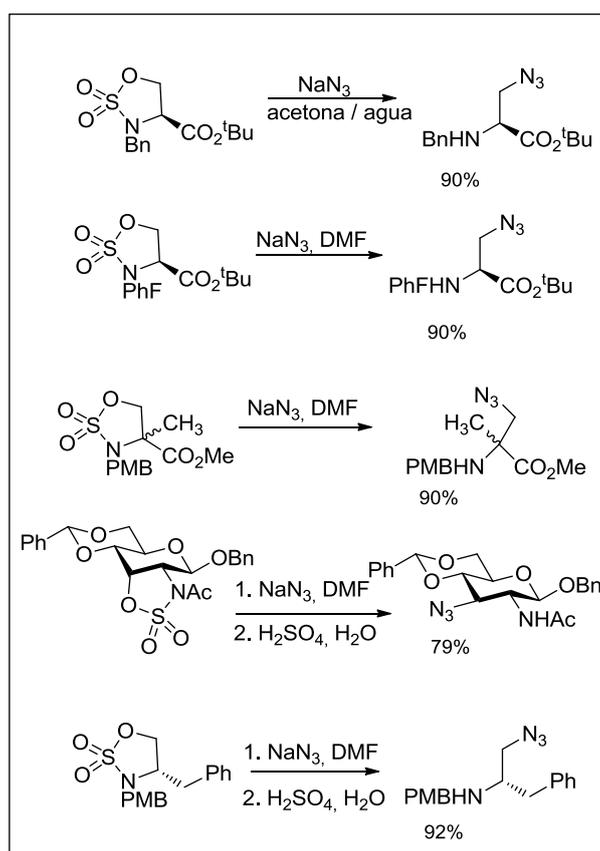


Figura 2.3.11 Ejemplos con ión azida^{15,16,17,18,19,24,25}

Las azolalaninas se producen en un 55-85% de rendimiento con la reacción de pirazol e imidazol con sulfamidatos derivados de serina sin la adición de base en disolventes polares (CH_3CN , DME, DMF) a 60-80°C. El sulfamidato derivado de serina y 4,4-dimetilsulfamidato reaccionan con Cs_2CO_3 en DMF, pirazol e imidazol a temperatura ambiente y 100°C, dando azoles con rendimientos del 74% y 72%, respectivamente (Figura 2.3.12).

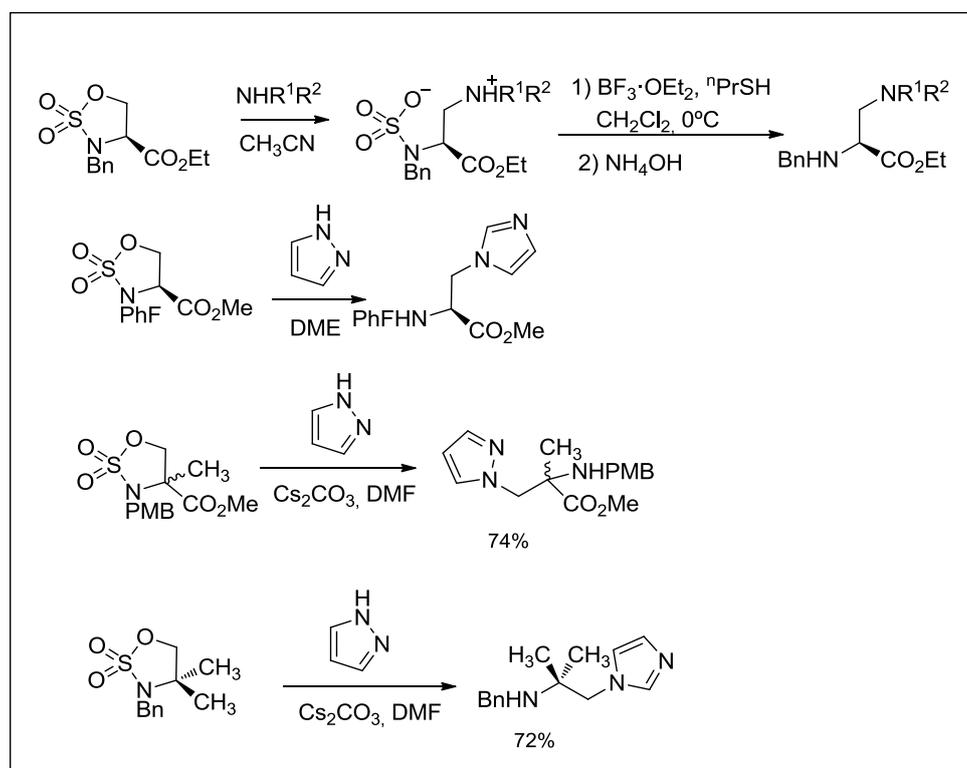


Figura 2.3.12 Ejemplos con pirazoles e imidazoles^{15,16,19,25,37}

Las metil y *terc*-butil aminas abren el anillo de 3-*N*-toluensulfonil-1,2,3-benzoxatiazol-2,2-dioxido para suministrar sulfamidatosulfamidatos con

³⁷ Kim, B. M.; So, S. M.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5381.

un 89% y 44% de rendimiento, respectivamente. Sin embargo, compuestos análogos con el grupo nitro fueron *N*-desprotegidos por bencil y *tert*-butil aminas proporcionando sulfamidatos cíclicos en un 86 y 53% de rendimientos, respectivamente (*Figura 2.3.13*).

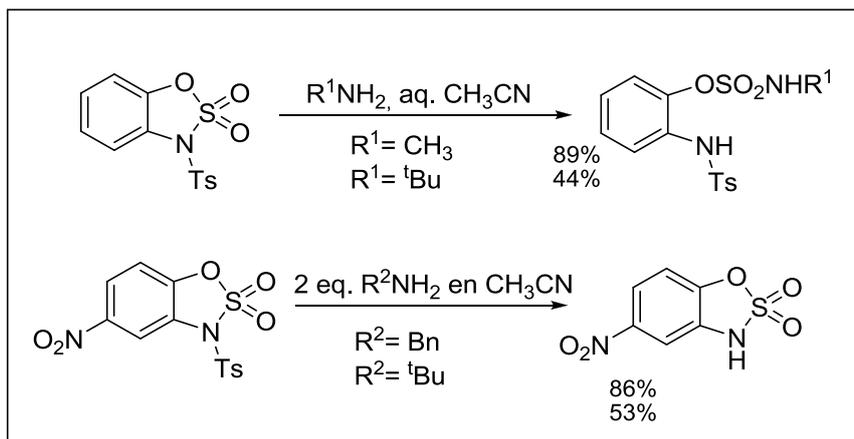


Figura 2.3.13 Ejemplos con metil y *tert*-butil aminas^{38,39}

³⁸ Andersen, K. K.; Bray, D. D.; Chumpradit, S.; Clark, M. E.; Habgood, G. J.; Hubbard, C. D.; Young, K. M.; *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6508.

³⁹ Andersen, K. K.; Kociolek, M. G.; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2003.

Hasta ahora se ha hablado de apertura de sulfamidatos 1,2-cíclicos, que en muchos casos conducen a la obtención de α -aminoácidos. A continuación, se verá la síntesis de β -aminoácidos a partir de sulfamidatos 1,2-cíclicos cuaternarios.

Cabe destacar la escasez de ejemplos que se encuentran en la bibliografía de reacciones de sustitución nucleófila de tipo S_N2 sobre centros cuaternarios, siendo el más conocido el trabajo del profesor Mascal⁴⁰ (Figura 2.3.14).

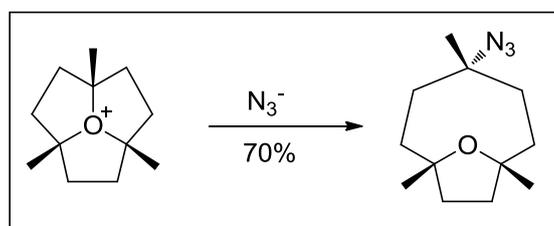


Figura 2.3.14

En nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo la síntesis de β -aminoácidos α,α -disustituidos ($\beta^{2,2}$ -aminoácidos) a partir de sulfamidatos 1,2-cíclicos cuaternarios, con distintos patrones de sustitución y de forma enantioméricamente pura mediante reacciones de apertura nucleófila que transcurren con inversión total de configuración del centro cuaternario con nucleófilos azufrados⁴¹ y oxigenados⁴² (Figura 2.3.15).

⁴⁰ (a) Mascal, M.; Hafezi, N.; Toney, M. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 10662. (b) Martin, C. D.; Ragona, P. J.; *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. A*, **2011**, *107*, 110.

⁴¹ (a) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Chem. Commun.*, **2004**, 980-981. (b) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M.; *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 1692. (c) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M.; *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2855. (d) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M.; *Synthesis*, **2006**, *4*, 641.

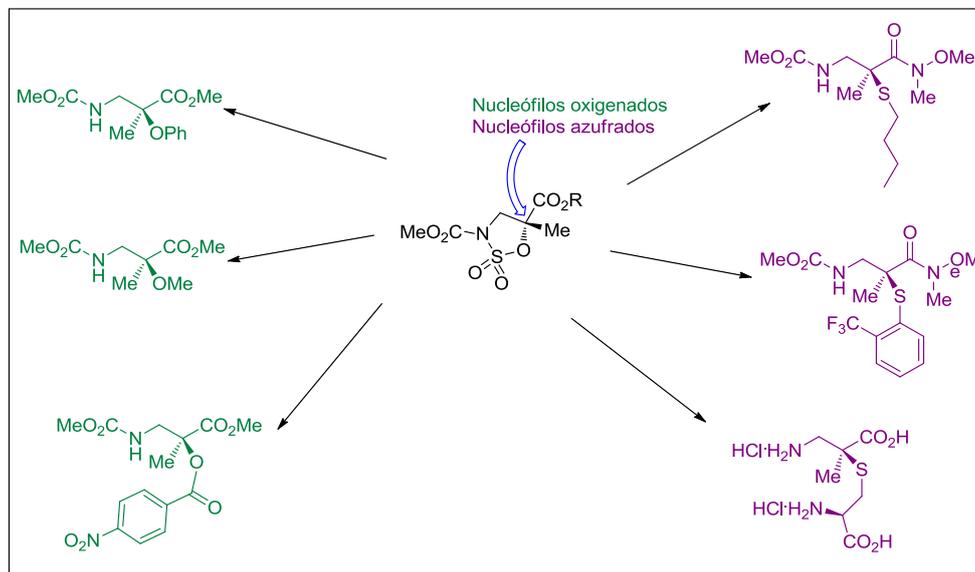


Figura 2.3.15 Ejemplos de reacciones de apertura tras la posterior hidrólisis del resto sulfámico ⁴³

Por medio de esta técnica de apertura de sulfamidatos cíclicos se han obtenido diferentes compuestos. En el caso de que se usen nucleófilos azufrados se puede obtener la síntesis de la α -metilisocisteína (Figura 2.3.16).

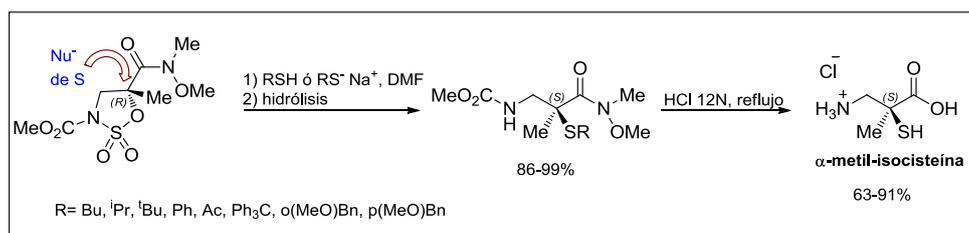


Figura 2.3.16 Síntesis de la α -metilisocisteína

⁴² (a) Jiménez-Osés, G.; Avenoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 443. (b) Jiménez-Osés, G.; Avenoza, A.; Busto, J. H.; Rodríguez, F.; Peregrina, J. M.; *Chem.-Eur. J.*, **2009**, *15*, 9810.

⁴³ Tesis doctoral de G. Jiménez Osés; **2007**, Universidad de La Rioja.

También se realizó la apertura con diversos tiocarbohidratos, mono y disacáridos, obteniendo un nuevo tipo de compuestos gliconjugados, α/β -tioglicosil- $\beta^{2,2}$ -aminoácidos (Figura 2.3.17).

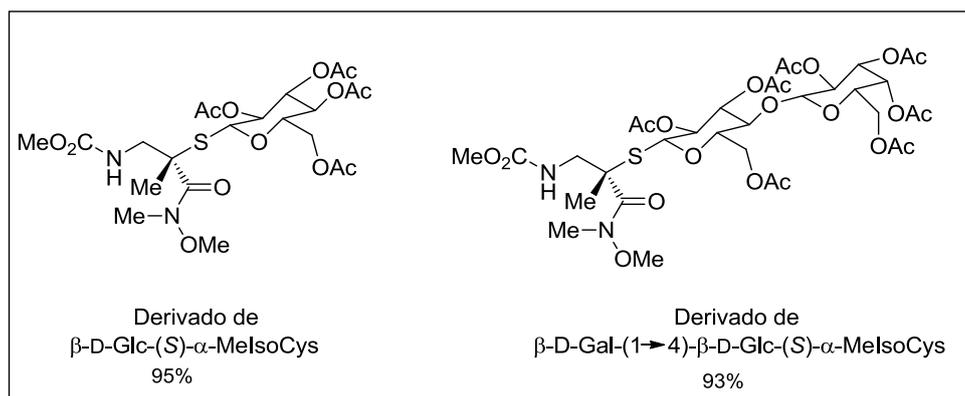


Figura 2.3.17

En el caso de que sean abiertos con nucleófilos oxigenados, dependiendo de las condiciones de reacción, obtenemos nuevos compuestos con buenos rendimientos. Si las condiciones son ácidas o neutras se obtiene la apertura de los compuestos que se muestran en la Figura 2.3.18. Sin embargo, si las condiciones de reacción son básicas, se pueden obtener productos de apertura, de eliminación o de desprotección del sulfamidato (Figura 2.3.19).

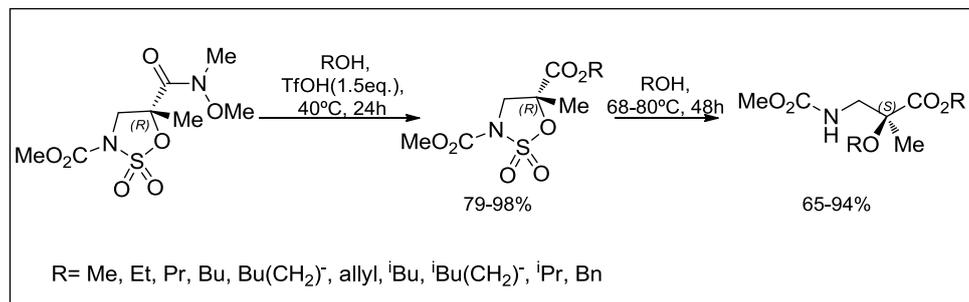


Figura 2.3.18

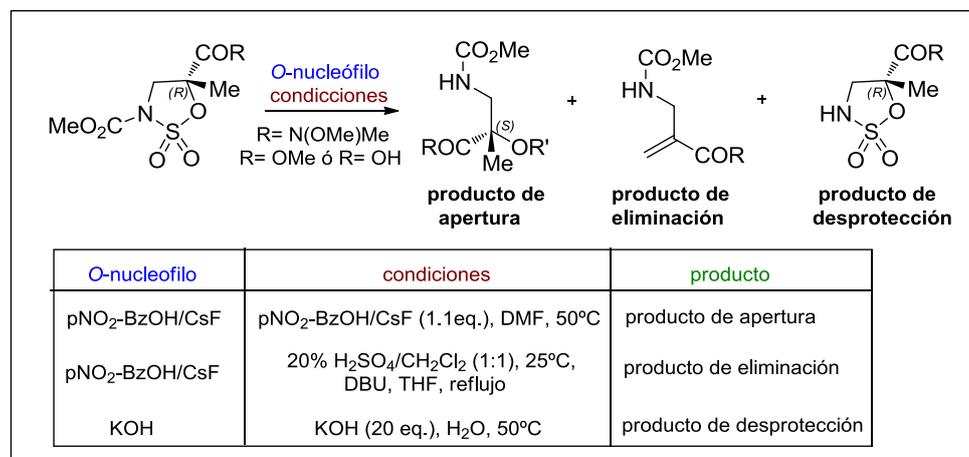
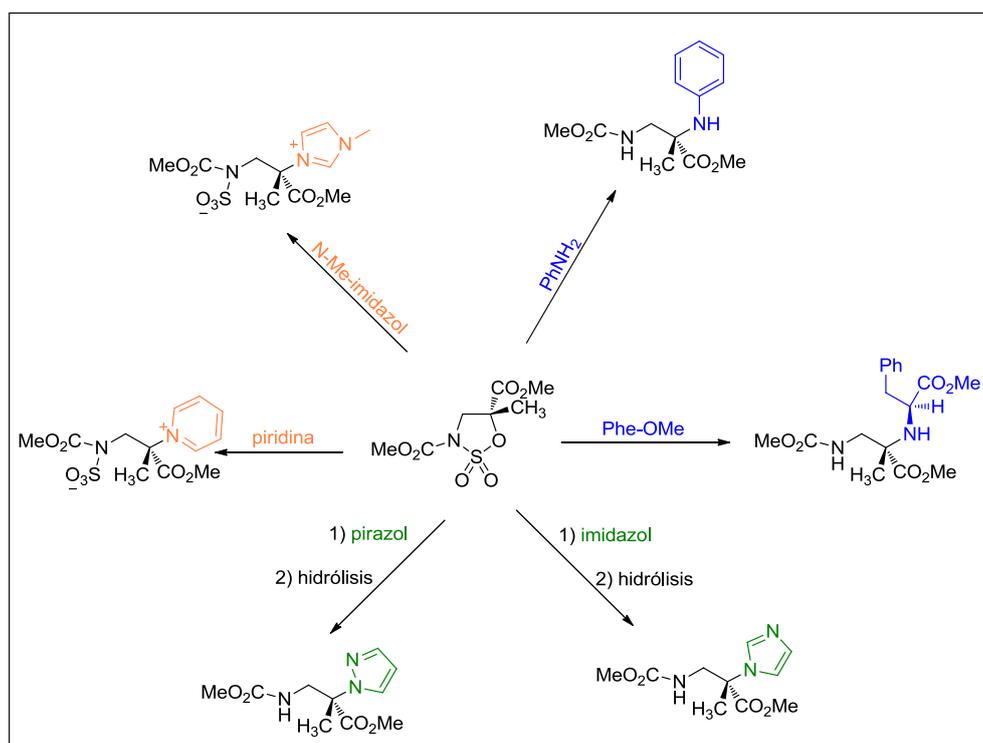


Figura 2.3.19

También se ha llevado a cabo recientemente la apertura con nucleófilos nitrogenados,^{44,45} como pueden ser arilaminas y α -aminoésteres, pirazol e imidazoles, y piridinas y *N*-alquilimidazoles. En las arilaminas y α -aminoésteres la aminólisis del resto sulfámico se produce en el propio medio de reacción, por lo que no es necesaria una etapa de hidrólisis posterior. En cambio, en el caso del pirazol e imidazoles sí es necesaria una hidrólisis ácida para eliminar el resto sulfámico. En las reacciones con piridinas y *N*-alquilimidazoles se aíslan los correspondientes zwitteriones,

⁴⁴ Mata, L.; Jiménez-Osés, G.; Avenoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M.; *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 4034.

sin necesidad de la etapa de hidrólisis. Lo más importante de estos compuestos es que forman nuevos **aminoácidos cargados positivamente** tras sucesivas etapas de reacción (*Figura 2.3.20*).



*Figura 2.3.20*⁴⁵

Esta estrategia ha permitido la obtención de nuevos compuestos $\beta^{2,2}$ -aminoácidos, derivados bis-aminoácidos con puente imidazol análogos a la histidinoalanina y síntesis de carbenos de plata a partir de las sales de imidazolio (*Figura 2.3.21*).

⁴⁵ Tesis doctoral de L. Mata Martínez; 2012, Universidad de La Rioja.

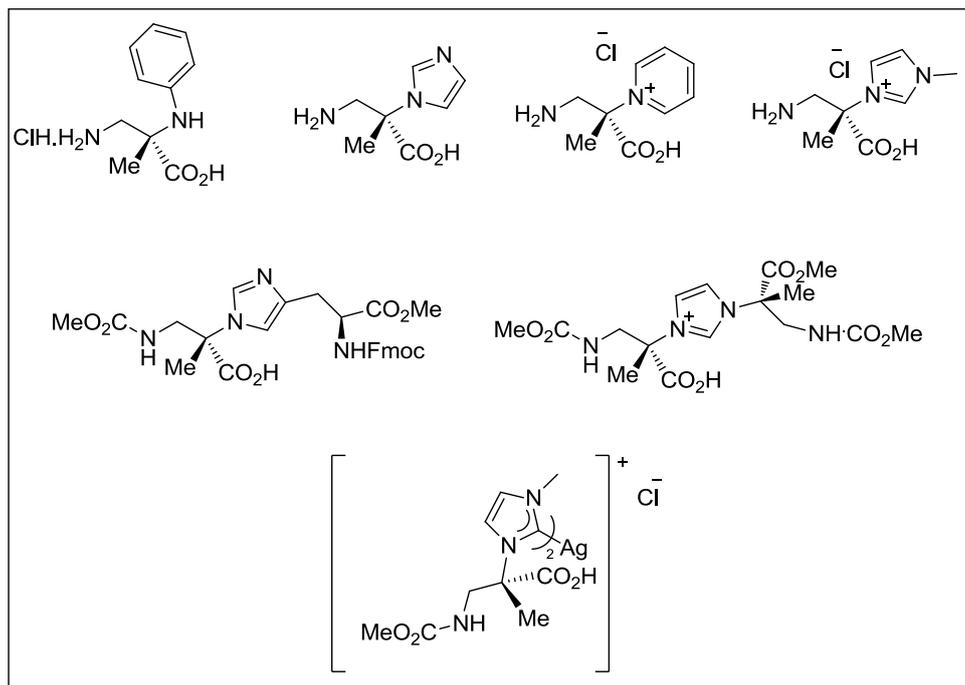


Figura 2.3.21 Arriba: β^2 -aminoácidos; centro: derivados bis-aminoácidos; abajo: carbenos de plata

2.4 OBJETIVOS

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto y en una clara continuación lógica del trabajo iniciado en nuestro grupo de investigación, en esta memoria se pretende utilizar piridina como nucleófilo en las reacciones de apertura de sulfamidatos cuaternarios.

Pero en este caso y a diferencia de los anteriores, se pretende incorporar la subestructura de sulfamidato en una secuencia de aminoácidos, con el objetivo de, una vez llevado a cabo la reacción de apertura nucleófila, obtener péptidos mixtos (combinaciones de α - y β -aminoácidos).

En principio, se ha decidido comenzar por el caso más sencillo de péptido mixto, se trata de un dipéptido, esto es, solo contiene una unidad de β -aminoácido y otra de α -aminoácido. Y para simular un péptido de mayor tamaño, los extremos amino y ácido carboxílico serán transformados en amidas. Estas estructuras se pueden observar en la *Figura 2.4.1*.

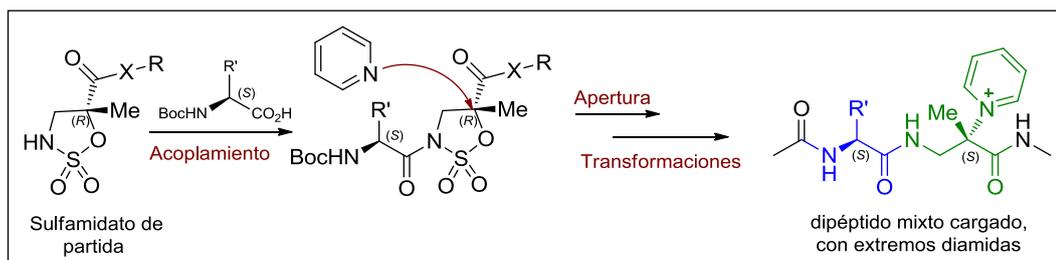


Figura 2.4.1 Péptidos mixtos

La parte del β -aminoácido (verde) proviene del sulfamidato cíclico y la parte del α -aminoácido (azul) proviene del correspondiente aminoácido libre que será acoplado al sulfamidato.

El hecho de seleccionar la piridina como nucleófilo obedece fundamentalmente a que los péptidos mixtos obtenidos así, no solo incorporarán una unidad de $\beta^{2,2}$ -aminoácido, sino que éste estará cargado positivamente, favoreciendo o desfavoreciendo distintos tipos de interacciones inter o intramoleculares.

Esto es fundamental, ya que en última instancia y por supuesto fuera del ámbito de esta memoria, lo que se persigue es realizar un profundo análisis conformacional de estos sistemas, buscando nuevas estructuras o bien interacciones diferentes que permiten estabilizar estructuras ya conocidas. Es decir, con esta metodología se podría disponer de miméticos de sistemas naturales.

Se pueden establecer, por tanto, cuatro fases de trabajo:

- 1- Síntesis del sulfamidato de partida.
- 2- Acoplamiento de α -aminoácidos a dicho sulfamidato.
- 3- Apertura nucleófila con piridina.
- 4- Transformación de los extremos en amidas.

3. Discusión de los resultados

3.1 Introducción

La piridina fue descubierta por el científico escocés Thomas Anderson,^{1,2} en 1849, al examinar el aceite obtenido al calentar los huesos de animales a altas temperaturas. Sin embargo, hasta unas décadas más tarde, gracias a Wilhelm Körner³ (1869) y James Dewar⁴ (1871), no se descubrió su estructura.

La piridina es uno de los compuestos heterocíclicos más importantes, el cual posee un sistema conjugado de seis electrones π deslocalizados sobre el anillo. La molécula es plana y sigue la regla de Hückel para los sistemas aromáticos. Su estructura es análoga a la del benceno, reemplazando un grupo CH por un átomo de nitrógeno. Además, a diferencia del benceno, la densidad electrónica no se encuentra distribuida uniformemente en el anillo, esto explica su efecto inductivo en el átomo de nitrógeno, lo cual le permite comportarse como las aminas terciarias en procesos de cuaternización.⁵ Así, cuando la piridina reacciona como nucleófilo forma el catión piridinio, manteniéndose la aromaticidad del anillo y adquiriéndose una carga formal positiva en el nitrógeno.⁶

¹ Anderson, T.; *T. Roy. Soc. Edin.*, **1849**, *16*, 123

² Anderson, T.; *Ann. Chem. Pharm.*, **1849**, *70*, 32.

³ Körner, W.; *Giorn. academ. Palermo*, **1869**, *5*.

⁴ Dewar, J.; *Chem. News*, **1871**, *23*, 38.

⁵ (a) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, Wiley-Blackwell, UK, 5th ed.; **2010**, pp. 125. (b) Schlosser, M.; Mongin, F.; *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 1161. (c) Henry, G. D.; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6043.

⁶ Sliwa, W.; *Curr. Org. Chem.*, **2003**, *7*, 995.

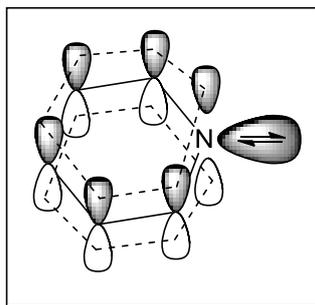


Figura 3.1.1 Estructura de la piridina

La piridina se encuentra en la naturaleza formando parte de moléculas con actividades biológicas, como en la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD^+ en su forma oxidada y NADH en su forma reducida) que participa en reacciones de oxidación-reducción en células vivas,⁷ en la nicotina⁸ y en las vitaminas B3 y B6. En la vida diaria también se encuentran trazas de piridina como componentes volátiles de compuestos orgánicos que se generan en los procesos de tostación y enlatado, como en el caso de la panceta frita,⁹ en el aroma del café,¹⁰ en el té negro,¹¹ en el humo del tabaco¹² y en la marihuana.¹³

⁷ Lin, H.; *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 2541.

⁸ Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, Wiley-Blackwell, UK, 5th ed.; **2010**, pp. 630.

⁹ Ho, C.T.; Lee, K. N.; Ji, Q. Z.; *J. Agr. Food Chem.*, **1983**, *31*, 336.

¹⁰ Aeschbacher, HU; Wolleb, U.; Löliger, J.; Spadone, J. C.; Liardon, R.; *Food Chem. Toxicol.*, **1989**, *27*, 32.

¹¹ Otto, G. Vitzthum; Werkhoff, P.; Hubert, P.; *J. Agr. Food Chem.*, **1975**, *23*, 999.

¹² Curvall, M.; Enzell, CR.; Pettersson, B.; *Cell Biol. Toxicol.*, **1984**, *1*, 93.

¹³ Schmeltz, I.; Hoffmann, D.; *Chem. Rev.*, **1977**, *77*, 295.

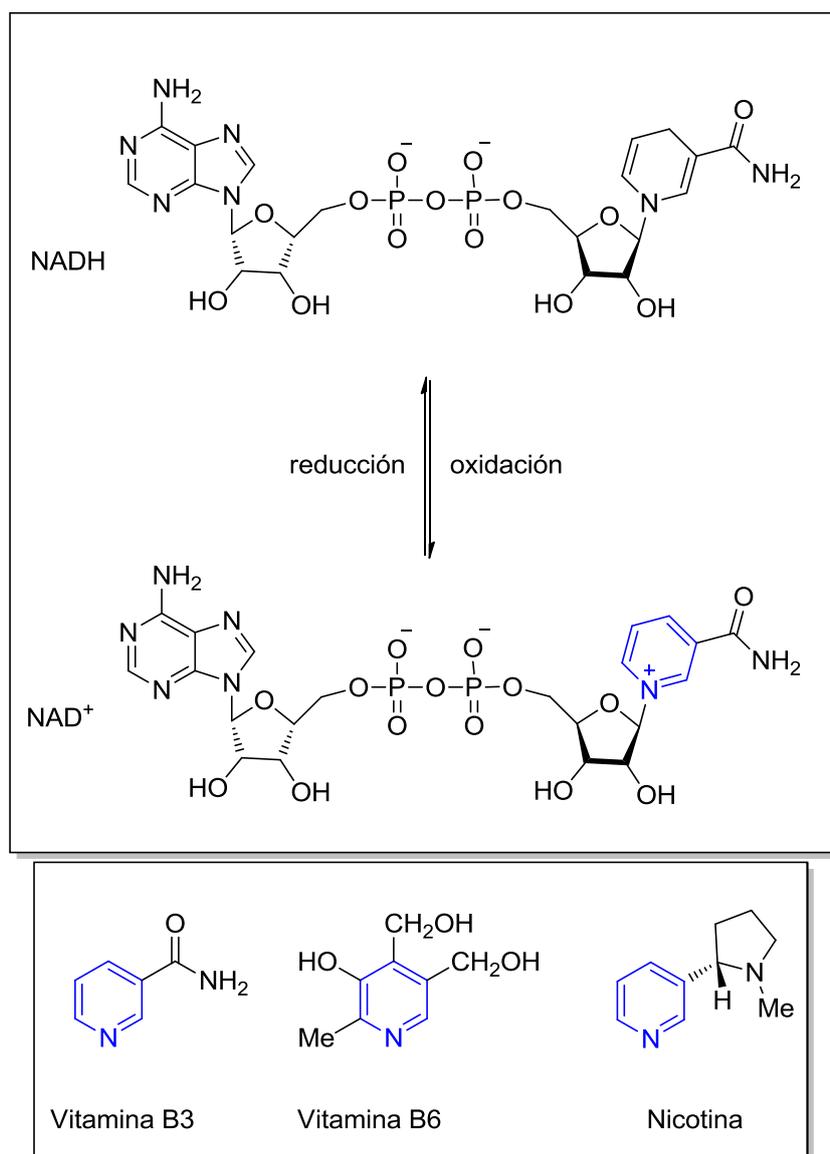


Figura 3.1.2 Estructuras de NAD⁺/NADH, vitaminas B3 y B6 y de la nicotina

La piridina y sus compuestos derivados son de gran utilidad para análisis químicos, como disolventes y como reactivos para la síntesis de

fármacos, insecticidas y herbicidas, como por ejemplo la isoniacida,¹⁴ que es un medicamento eficaz contra la tuberculosis o el picloram,¹⁵ que es un potente herbicida. También son usados como colorantes, adhesivos, pinturas y desinfectantes.

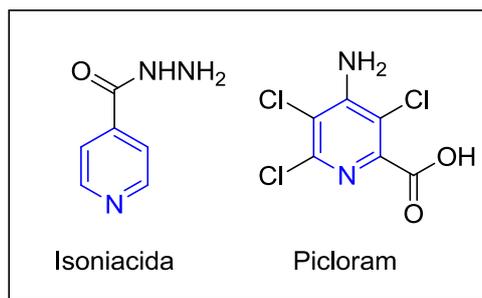


Figura 3.1.3 Estructuras de la isoniacida y del picloram

Atendiendo a los objetivos planteados, el presente capítulo de resultados se va a estructurar en tres partes que veremos a continuación:

- ✚ Síntesis del sulfamidato cíclico de partida
- ✚ Acoplamiento del aminoácido al sulfamidato
- ✚ Apertura con piridina de estos sulfamidatos

¹⁴ Vinsova, J.; Imramovsky, A.; Jampilek, J.; Monreal, J. F.; Dolezal, M.; *Anti-Infect. Agents Med. Chem.*, **2008**, 7, 12.

¹⁵ De Rybel, B.; Audenaert, D.; Beeckman, T.; Kepinski, S.; *ACS Chem. Biol.*, **2009**, 4, 987.

3.2 Síntesis del sulfamidato cíclico de partida

La síntesis del producto de partida se llevó a cabo siguiendo la metodología que ya se había empleado anteriormente en nuestro grupo de investigación. La olefina **B** presenta en su estructura la amida de Weinreb,¹⁶ la cual se sintetiza a partir del cloruro del ácido metacrílico (**A**) comercial por tratamiento con metoximetilamina y trietilamina en diclorometano a temperatura ambiente durante 24 horas (*Figura 3.2.1*).

La etapa clave para la introducción de quiralidad al sulfamidato derivado de la α -metilisoserina, es la dihidroxilación asimétrica de Sharpless.¹⁷ Para ello, se emplea como catalizador un complejo de osmio (VIII) con ligandos quirales naturales de tipo alcaloide derivados de la quinina, comercializado con el nombre de AD-mix α ó AD-mix β . Según de qué complejo se parta se puede obtener un enantiómero u otro. En este caso se usó AD-mix α y tras reaccionar con la olefina **B**, se obtuvo el enantiómero *R*, con un 93% de ee (*Figura 3.2.1*).

La reacción de este diol con el reactivo de Burgess,¹⁸ en THF a temperatura ambiente durante 24 horas, permitió obtener el correspondiente sulfamidato quiral, obteniéndose en este caso el regioisómero (**R**)-**D** (*Figura 3.2.1*).

¹⁶ (a) Nahm, S.; Weinreb, S. M.; *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 3815. (b) Balasubramaniam, S.; Aidhen, I. S.; *Synthesis*, **2008**, 3707.

¹⁷ (a) Zaitsev, A. B.; Adolfsson, H.; *Synthesis*, **2006**, 1725. (b) Bennani, Y. L.; Sharpless, K. B.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 2079. (c) Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B.; *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 2483.

¹⁸ (a) Nicolaou, K. C.; Huang, X. H.; Snyder, S. A.; Rao, P. B.; Bella, M.; Reddy, M. V.; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, 41, 834. (b) Avenoza, A.; Busto, J. H.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 980-981.

A continuación se transformó la amida de Weinreb en éster metílico, mediante el empleo de ácido tríflico en metanol a temperatura ambiente durante 24 horas (*Figura 3.2.1*).

Por último, siguiendo un procedimiento desarrollado en nuestro grupo de investigación y recientemente publicado,¹⁹ se desprotegió el metilcarbamato y se formó la metilamida, añadiendo al compuesto **(R)-F**, cuatro equivalentes de metilamina en tetrahidrofurano durante 24 horas a temperatura ambiente (*Figura 3.2.1*).

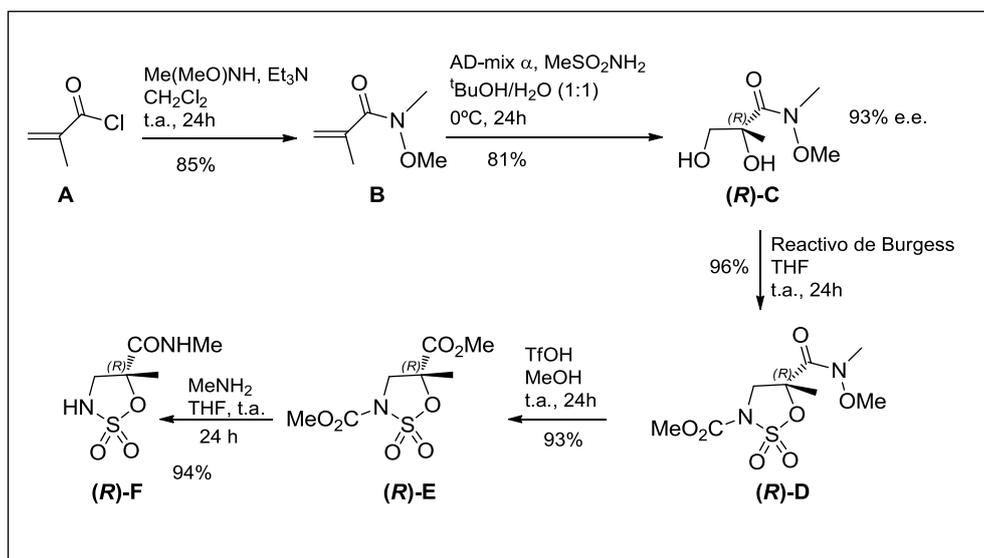


Figura 3.2.1 Esquema de síntesis del sulfamidato de partida **(R)-F**

¹⁹ Mata, L.; Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M.; *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 6831

3.3 Acoplamiento del aminoácido al sulfamidato

Para la formación del enlace peptídico se utilizó un agente de acoplamiento. Existen muchos tipos de agentes de acoplamiento, como las carbodiiminas (DCC, DIPCDI), las sales de fosfonio (BOP, PyBOP²⁰) y las sales de uronio (HBTU,²¹ TBTU²²). El agente de acoplamiento que se usó en este caso fue el TBTU, especialmente indicado para acoplamientos estéricamente impedidos.

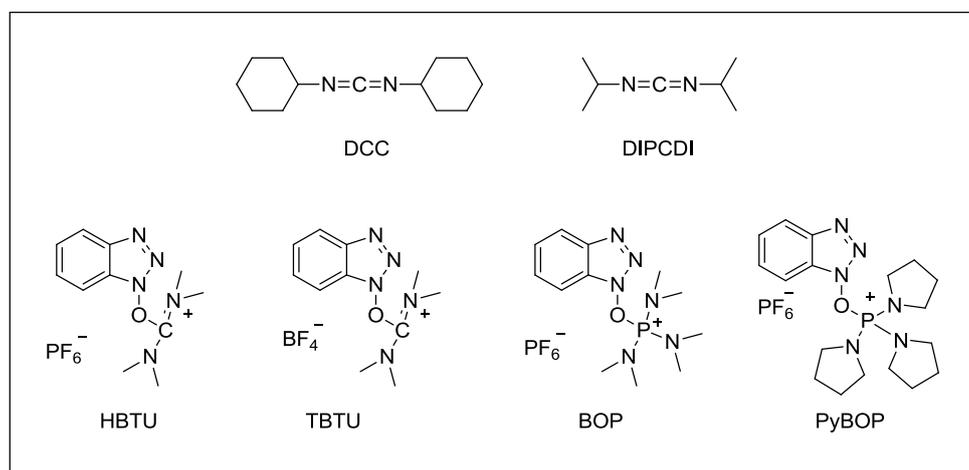


Figura 3.3.1 Estructuras de algunos agentes de acoplamiento

²⁰ Martínez, J.; Bali, J. P.; Rodríguez, M.; Castro, B.; Magous, R.; Laur, J.; Lignon, M. F.; *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 1874.

²¹ Knorr, R.; Trzeciak, A.; Bannwarth, W.; Gillessen, D.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1927.

²² Poulain, R. F.; Tartar, A. L.; Deprez, B. P.; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1495.

Para poder acoplar los aminoácidos al sulfamidato se siguió el siguiente procedimiento general.

Primero se introdujo el aminoácido, bien sea fenilalanina, serina o triptófano adecuadamente protegido, en un schlenk bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente. Se disolvió en diclorometano seco. A éste se le añadió la DIEA, la cual actúa como base y arranca un protón al ácido carboxílico del aminoácido, y el TBTU, el cual reacciona con el aminoácido previamente desprotonado. Finalmente, se bajó la temperatura hasta -20°C y se le añadió el sulfamidato para que el grupo ácido del aminoácido pueda acoplarse por el grupo amino del sulfamidato (*Figura 3.3.2*).

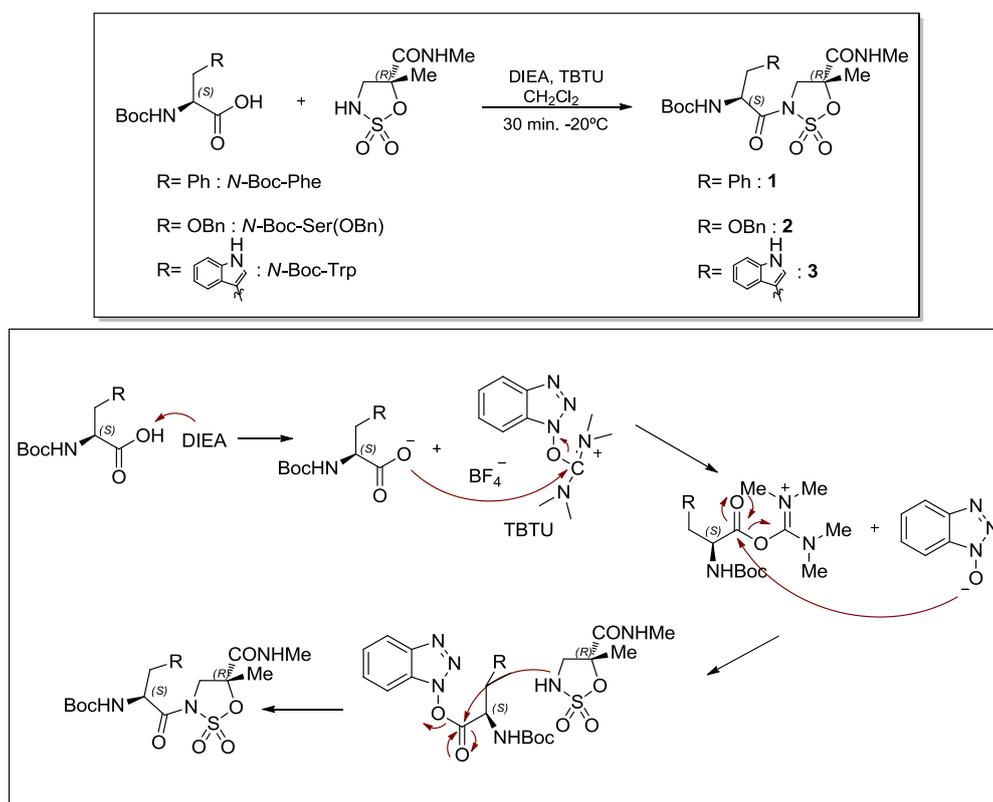


Figura 3.3.2 Esquema general y mecanismo de reacción de acoplamiento de aminoácidos al sulfamidato

Para purificarlos se realizaron diferentes extracciones (descritas en la parte experimental) y se hizo una cromatografía de columna sobre gel de sílice. Los rendimientos obtenidos están comprendidos entre el 50-70%.

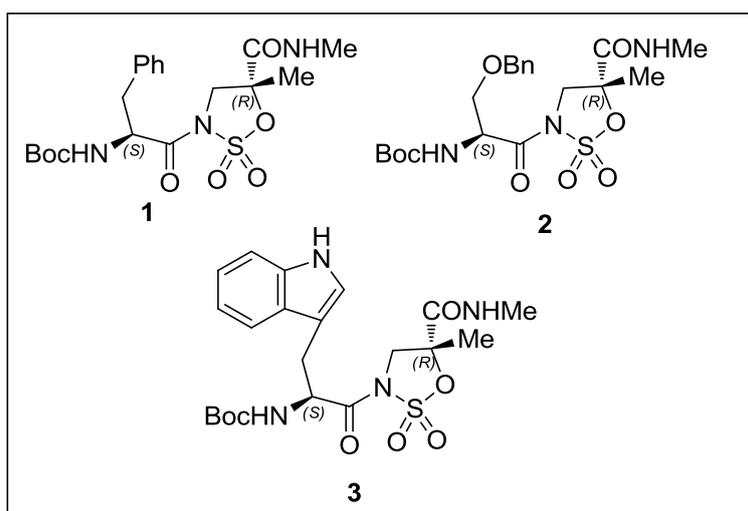


Figura 3.3.3 Sulfamidatos obtenidos

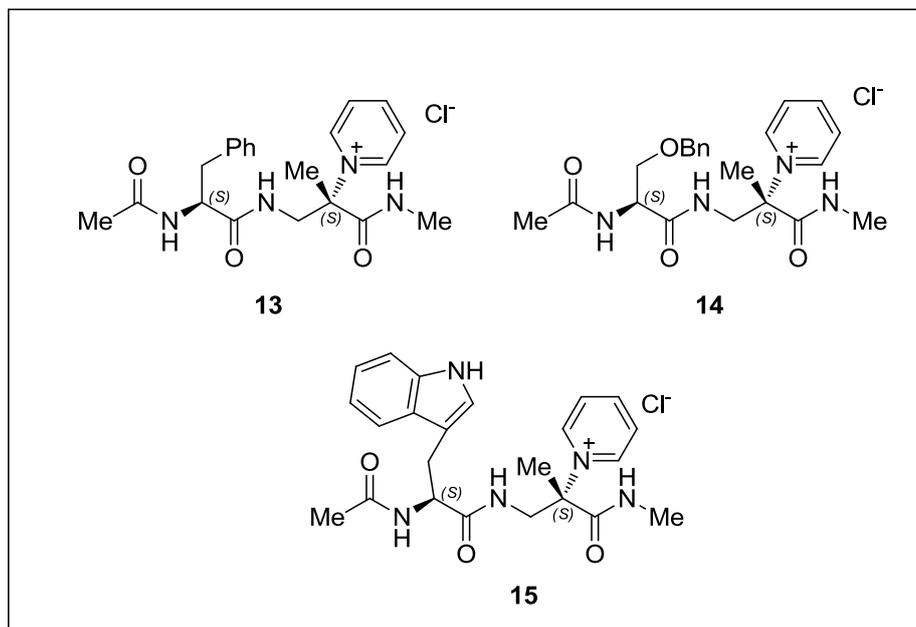


Figura 3.4.4 Péptidos mixtos obtenidos

Hay que destacar que en la síntesis del compuesto **2** apareció también como subproducto el compuesto de eliminación en la fase orgánica. En los otros dos péptidos-sulfamidatos, en la reacción de apertura con piridina no se detectaron por Resonancia Magnética Nuclear de protón los compuestos de eliminación. Es posible que se formaran en un menor rendimiento y no fueran detectados.

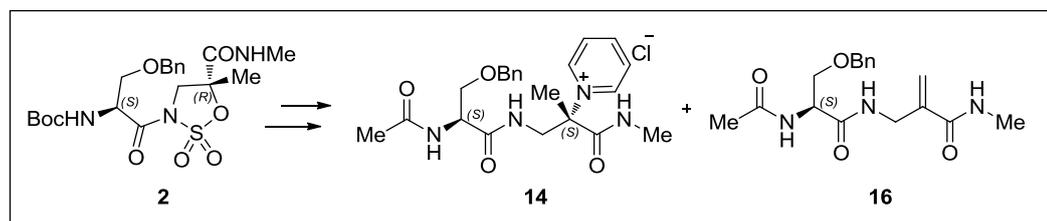


Figura 3.4.5 Producto de eliminación del sulfamidato **2**

4. Conclusiones

Se ha logrado el acoplamiento de los aminoácidos fenilalanina, serina y triptófano, en los sulfamidatos 1,2-cíclicos. Se siguió el mismo procedimiento para todos, utilizando DIEA como base para desprotonar el ácido del aminoácido y TBTU como agente de acoplamiento.

Con todo esto se consiguió la formación de tres nuevos compuestos, **1**, **2** y el **3**, con unos rendimientos aceptables entre el 50-70%.

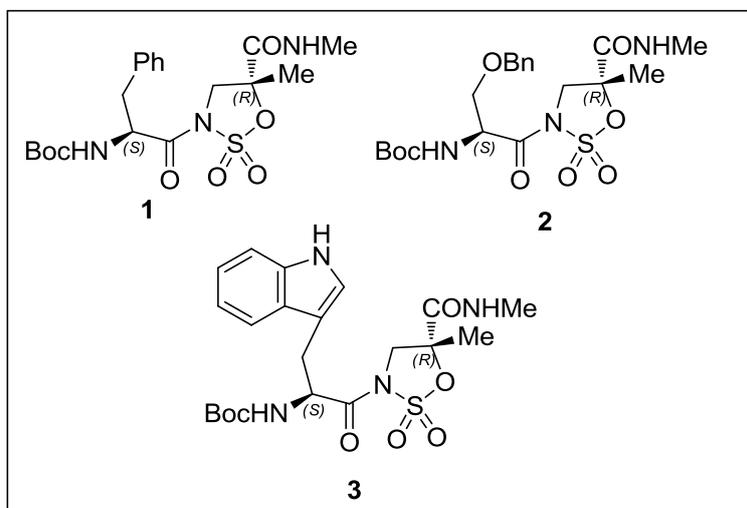


Figura 4.1 Sulfamidatos obtenidos

Se ha conseguido la apertura de estos tres nuevos sulfamidatos con piridina, para crear tres nuevos péptidos mixtos, **13**, **14** y **15**. Esta reacción se da con un control total de la estereoselectividad, puesto que se trata de un ejemplo claro de reacción de sustitución nucleófila bimolecular (S_N2), cambiando su configuración *R* por *S*. Tras sucesivas transformaciones de grupos funcionales se consiguió aislar los compuestos requeridos con unos rendimientos entre el 45-70%.

5. Experimental

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se realizaron en un espectrómetro Bruker ARX-300 y/o Bruker Avance-400. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm en la escala δ y las constantes de acoplamiento (J) en hercios (Hz). Se utilizó como disolvente agua deuterada o cloroformo deuterado.

Los análisis de electrospray-espectrometría de masas (ESI-MS) se realizaron en un equipo microTOF-Q-BRUKER con fuente MultiMode, ionización ESI+APCI y se registraron en modo de ión positivo.

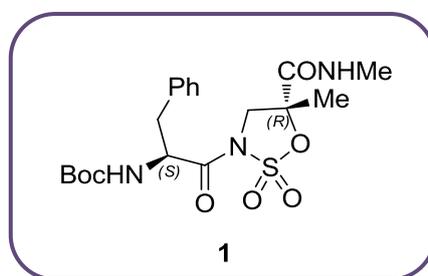
Los ángulos de rotación óptica se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 341, utilizando celdas de 1.0 dm de longitud y de 1.0 ml de capacidad.

La cromatografía de capa fina se llevó a cabo en placas de silicagel (Polichrom SI F₂₅₄) sobre soporte de poliéster o aluminio y para su visualización se utilizó luz ultravioleta y revelador de ácido fosfomolibdico en etanol.

La cromatografía de columna se realizó utilizando silicagel de 0.04-0.06 mm (230-400 mesh). También se usaron cartuchos de fase reversa Sep-pack C₁₈ para purificación.

Todos los disolventes utilizados se purificaron utilizando técnicas estándar.

(R)-3-((S)-(N-Boc)fenilalaninil)-N-metil-5-metil-2,2-dioxo-2λ⁶-[1,2,3]oxatiazolidina-5-carboxamida



En un schlenk bajo atmosfera de argón y a temperatura ambiente se disuelve (*N*-Boc)-*L*-fenilalanina (341 mg, 1.29 mmol) en CH₂Cl₂ seco (24 mL). Luego se añade DIEA (0.81 mL, 4.29 mmol) y TBTU (413 mg, 1.29 mmol) y se deja reaccionar 5 minutos. Se lleva a -20°C y se añade el sulfamidato (208 mg, 1.07 mmol). Se deja reaccionar 30 minutos a esa temperatura y se extrae con una disolución acuosa saturada de NaCl, posteriormente con una de HCl 0.1 N y finalmente con NaHCO₃ 5%. Se seca el conjunto de las fases orgánicas con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra. Finalmente, se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hexano, 8:2) para obtener el compuesto **1** (299 mg, 0.678 mmol, 63%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{20} = -0.43$ (*c* 1.00 en CHCl₃).

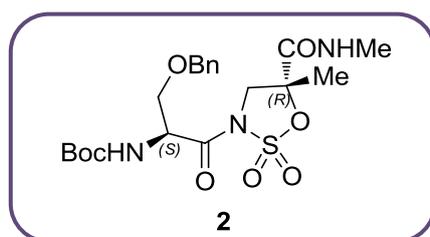
Mp= 80-93°C

HRMS (ESI) $m/z = 464.1473$, calculado para C₁₉H₂₇N₃O₇SNa⁺ (MNa⁺) = 464.1467.

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.39 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.66 (s, 3H, CH_3), 2.92 (m, 4H, NHCH_3 , CH_2Ph), 3.18 (dd, 1H, $J = 13.6$, 6.1 Hz, CH_2Ph), 3.67 (br s, 1H, CH_2N), 4.53(d, 1H, $J = 10.7\text{Hz}$, CH_2N), 4.80 (br s, 1H, COCH), 5.10 (br s, 1H, NH), 6.52 (br s, 1H, NH), 7.27 (m, 5H, arom).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 23.8 (CH_3), 26.7 (NHCH_3), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.8 (CH_2Ph), 52.8 (CH_2N), 54.9 (COCH), 80.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 86.3 (CCH_3), 127.4, 128.9, 129.5, 135.3 (arom), 154.8, 168.6, 169.6 (CO).

(*R*)-3-((*S*)-(N-Boc)(*O*-bencil)serinil)-*N*-metil-5-metil-2,2-dioxo-2 λ ⁶-[1,2,3]oxatiazolidina-5-carboxamida



En un schlenk bajo atmosfera de argón y a temperatura ambiente se disuelve (*N*-Boc)(*o*-bencil)-*L*-serina (76 mg, 0.26 mmol) en CH_2Cl_2 seco (20 mL). Luego se añade DIEA (0.20 mL, 1.03 mmol) y TBTU (83 mg, 0.26 mmol) y se deja reaccionar 5 minutos. Se lleva a -20°C y se añade el sulfamidato (50 mg, 0.26 mmol). Se deja reaccionar 30 minutos a esa temperatura y se extrae con una disolución acuosa saturada de NaCl , posteriormente con una de HCl 0.1 N y finalmente con NaHCO_3 5%. Se seca el conjunto de las fases orgánicas con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra. Finalmente, se purifica por cromatografía de columna sobre gel

de sílice (AcOEt/Hexano, 8:2) para obtener el compuesto **2** (61 mg, 50%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{20} = -13.9$ (c 1.00 en CHCl_3).

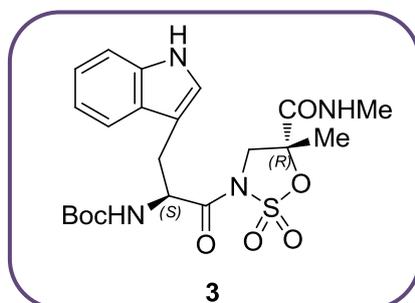
Mp= 54.3°C

HRMS (ESI) $m/z = 494.1582$, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_8\text{SNa}^+$ (MNa^+) = 494.1568.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.68 (s, 3H, CH_3), 2.87 (s, 3H, CONHCH_3), 3.70 (dd, 1H, $J = 9.5$ Hz, OCH_2CH), 3.83 (m, 1H, OCH_2CH), 4.16 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz, NCH_2), 4.48 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz, NCH_2), 4.52 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.85 (s, 1H, CH), 5.37 (s, 1H, NH $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 6.44 (s, 1H, CONHMe), 7.31 (m, 5H, Ph).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23.7 (CH_3), 26.6 (CONHCH_3), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 52.8 (NCH_2), 53.4 (CH), 69.7 (OCH_2CH), 73.5 (OCH_2Ph), 80.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 86.3 (NCH_2C), 127.9, 128.1, 128.6, 137.1 (Ph), 154.9 (CO del Boc), 168.5 (CONCH_2), 168.4 (CONH).

**(R)-3-((S)-(N-Boc)triptofanil)-N-metil-5-metil-2,2-dioxo-2λ⁶-
[1,2,3]oxatiazolidina-5-carboxamida**



En un schlenk bajo atmosfera de argón y a temperatura ambiente se disuelve (*N*-Boc)-*L*-triptófano (76 mg, 0.31 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 mL). Luego se añade DIEA (0.23 mL, 1.24 mmol) y TBTU (99 mg, 0.31 mmol) y se deja reaccionar 5 minutos. Se lleva a -20°C y se añade el sulfamidato (60 mg, 0.31 mmol). Se deja reaccionar 30 minutos a esa temperatura y se extrae con una disolución acuosa saturada de NaCl, posteriormente con una de HCl 0.1 N y finalmente con NaHCO₃ 5%. Se seca el conjunto de las fases orgánicas con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra. Finalmente, se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hexano, 8:2) para obtener el compuesto **3** (104 mg, 70%) como un sólido blanco.

Mp= 85°C

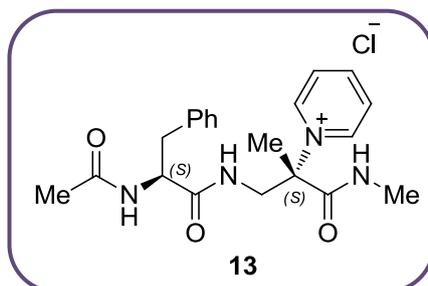
$[\alpha]_D^{20} = +10.7$ (*c* 1.00 en CHCl₃).

HRMS (ESI) *m/z* = 503.1570, calculado para C₂₁H₂₈N₄O₇SN⁺ (MNa⁺) = 503.1571.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.41 (m, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CH_3), 2.87 (s, 3H, CONHCH_3), 3.29 (m, 2H, CH_2CH), 3.59 (s, 1H, NCH_2), 4.43 (s, 1H, NCH_2), 4.88 (s, 1H, CH), 5.16 (s, 1H, NHCH), 6.44 (s, 1H, CONHCH_3), 7.07 (s, 1H, CHC), 7.30 (m, 4H, arom.), 8.21 (s, 1H, NH arom.).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23.4 (CH_3), 26.7 (CONHCH_3), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.7 (CH_2CH), 53.0 (NCH_2), 54.1 (CH), 80.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 85.9 (NCH_2C), 109.1 (CHC), 123.7 (CHC), 115.5, 118.6, 120.3, 122.7, 127.4, 136.3 (arom), 155.1 (CO del Boc), 168.6 (CONCH_2), 170.3 (CONH).

Cloruro de 1-((*S*)-3-((*S*)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-metil-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-1-ilo



El compuesto **1** (40 mg, 0.09 mmol) se disuelve en piridina (2 mL) y se deja agitando a 60°C durante 12 horas. A continuación se concentra y el crudo resultante se disuelve en una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{HCl}$ 2N, 1:1 (2,5 mL), dejándose reaccionar durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se concentra y el crudo se disuelve en una mezcla de TFA/ CH_2Cl_2 , 1:2 (3 mL). Se deja reaccionar la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente y se concentra. Finalmente, se disuelve el crudo anteriormente obtenido en piridina (2 mL) y se añade anhídrido acético (1

mL). Se deja reaccionar la mezcla durante una hora a temperatura ambiente y se concentra. Se hacen extracciones con $\text{CHCl}_3/i\text{PrOH}$ (3:1) y agua, y se concentra la fase acuosa. Tras la purificación a través de un cartucho de fase reversa Sep-pack C_{18} se obtiene el compuesto **13** (23 mg, 62%) como un aceite viscoso incoloro.

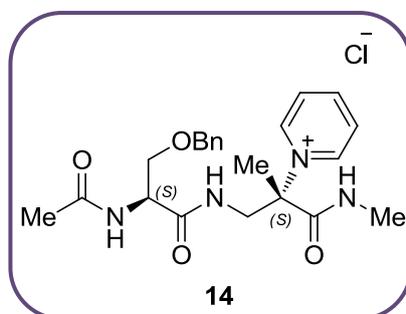
$$[\alpha]_D^{20} = -2.4 \text{ (c 1.00 en H}_2\text{O)}.$$

HRMS (ESI) m/z = 383.2087, calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3^+$ (M^+) = 383.2078.

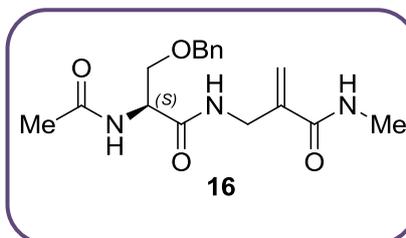
^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 1.92 (s, 3H, CH_3), 1.95 (s, 3H, NHCOCH_3), 2.80 (s, 3H, CONHCH_3), 2.90 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, PhCH_2CH), 3.81 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, NHCH_2C), 4.12 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, NHCH_2C), 4.35 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, PhCH_2CH), 7.33 (m, 5H, Ph), 8.47 (m, 5H, Py).

^{13}C RMN (100 MHz, D_2O) δ (ppm): 21.4 (CH_3), 20.5 (NHCOCH_3), 26.5 (CONHCH_3), 36.6 (PhCH_2), 45.8 (NHCH_2C), 55.3 (PhCH_2CH), 76.5 (NHCH_2C), 127.3, 128.8, 129.0, 136.1 (Ph), 128.0, 143.4, 147.2 (Py), 169.9 (NHCOCH_3), 173.8 (NHCOCH), 174.3 (CONHCH_3).

Cloruro de 1-((S)-3-((S)-2-acetamido-3-(benciloxi)propanamido)-2-metil-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-1-ilo



(S)-2-((2-Acetamido-3-(benciloxi)propanamido)metil)-N-metilacrilamida



El compuesto **2** (60 mg, 0.11 mmol) se disuelve en piridina (2 mL) y se deja agitando a 60°C durante 12 horas. A continuación se concentra y el crudo resultante se disuelve en una mezcla CH₂Cl₂/HCl 2N, 1:1 (2,5 mL), dejándose reaccionar durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se concentra y el crudo se disuelve en una mezcla de TFA/CH₂Cl₂, 1:2 (3 mL). Se deja reaccionar la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente y se concentra. Finalmente, se disuelve el crudo anteriormente obtenido en piridina (2 mL) y se añade anhídrido acético (1 mL). Se deja reaccionar la mezcla durante una hora a temperatura ambiente y se concentra. Se hacen extracciones con CHCl₃/ⁱPrOH (3:1) y agua, y se concentra la fase acuosa. Tras la purificación a través de un cartucho de fase

reversa Sep-pack C₁₈ se obtiene el compuesto **14** (21 mg, 45%) como un aceite viscoso incoloro.

En la fase orgánica se encuentra el producto de eliminación, que tras concentrar se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) para obtener el compuesto **16** (6 mg, 16%) como un aceite incoloro viscoso.

$$[\alpha]_D^{20} = -8.3 \text{ (c 1.00 en H}_2\text{O)}.$$

HRMS (ESI) $m/z = 413.2191$, calculado para C₂₂H₂₉N₄O₄⁺ (M⁺) = 413.2183.

¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 2.00 (s, 6H, CH₃, NHCOCH₃), 2.81 (s, 3H, CONHCH₃), 3.66 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz, CHCH₂OBn), 3.91 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, NHCH₂C), 4.16 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, NHCH₂C), 4.29 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz, CHCH₂OBn), 4.53 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, OCH₂Ph), 4.58 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, OCH₂Ph), 7.44 (m, 5H, Ph), 8.43 (m, 5H, Py).

¹³C RMN (100 MHz, D₂O) δ (ppm): 23.2 (CH₃), 23.8 (NHCOCH₃), 28.8 (CONHCH₃), 48.2 (NHCH₂C), 56.3 (CHCH₂OBn), 70.7 (CHCH₂OBn), 75.4 (OCH₂Ph), 79.0 (NHCH₂C), 130.4, 130.6, 131.2, 139.4 (Ph), 130.3, 145.7, 149.5 (Py), 172.3, 175.1, 176.6 (NHCOCH₃, NHCOCH, CONHCH₃).

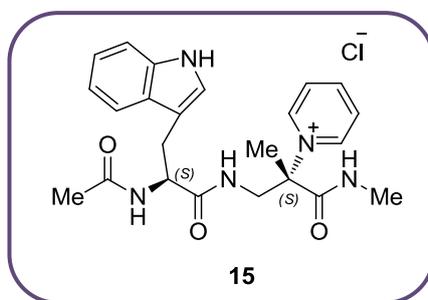
$$[\alpha]_D^{20} = -5.4 \text{ (c 1.00 en H}_2\text{O)}.$$

HRMS (ESI) $m/z = 334.1765$, calculado para $C_{17}H_{24}N_3O_4^+$ $(M+H)^+ = 334.1761$.

1H RMN (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 2.05 (s, 3H, $NHCOCH_3$), 2.76 (s, 3H, $CONHCH_3$), 3.82 (m, 2H, $CHCH_2OBn$), 4.03 (s, 2H, $NHCH_2C$), 4.49 (t, 1H, $J= 4.9$ Hz, $CHCH_2OBn$), 4.57 (d, 1H, $J= 11.8$ Hz, OCH_2Ph), 4.61 (d, 1H, $J= 11.8$ Hz, OCH_2Ph), 5.49 (s, 1H, CH_2C), 5.73 (s, 1H, CH_2C), 7.42 (m, 5H, Ph).

^{13}C RMN (100 MHz, D_2O) δ (ppm): 21.7 ($NHCOCH_3$), 25.9 ($CONHCH_3$), 40.3 ($NHCH_2C$), 54.1 ($CHCH_2OBn$), 68.7 ($CHCH_2OBn$), 73.0 ($CHCH_2OCH_2Ph$), 120.4 (CCH_2), 128.3, 128.3, 128.7, 137.0 (Ph), 139.3 (CCH_2), 170.4, 171.8, 174.4 ($NHCOCH_3$, $NHCOCH$, $CONHCH_3$).

Cloruro de 1-((S)-3-((S)-2-acetamido-3-(1H-indol-3-il)propanamido)-2-metil-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-1-ilo



El compuesto **3** (76 mg, 0.16 mmol) se disuelve en piridina (3 mL) y se deja agitando a 60°C durante 12 horas. A continuación se concentra y el crudo resultante se disuelve en una mezcla CH_2Cl_2/HCl 2N, 1:1 (3.80 mL), dejándose reaccionar durante 30 minutos a temperatura ambiente.

Posteriormente, se concentra y el crudo se disuelve en una mezcla de TFA/CH₂Cl₂, 1:2 (4.5 mL). Se deja reaccionar la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente y se concentra. Finalmente, se disuelve el crudo anteriormente obtenido en piridina (3 mL) y se añade anhídrido acético (1.5 mL). Se deja reaccionar la mezcla durante una hora a temperatura ambiente y se concentra. Se hacen extracciones con CHCl₃/ⁱPrOH (3:1) y agua, y se concentra la fase acuosa. Tras la purificación a través de un cartucho de fase reversa Sep-pack C₁₈ se obtiene el compuesto **15** (34 mg, 51%) como un aceite viscoso amarillo.

$[\alpha]_D^{20} = +8.3$ (c 1.00 en H₂O).

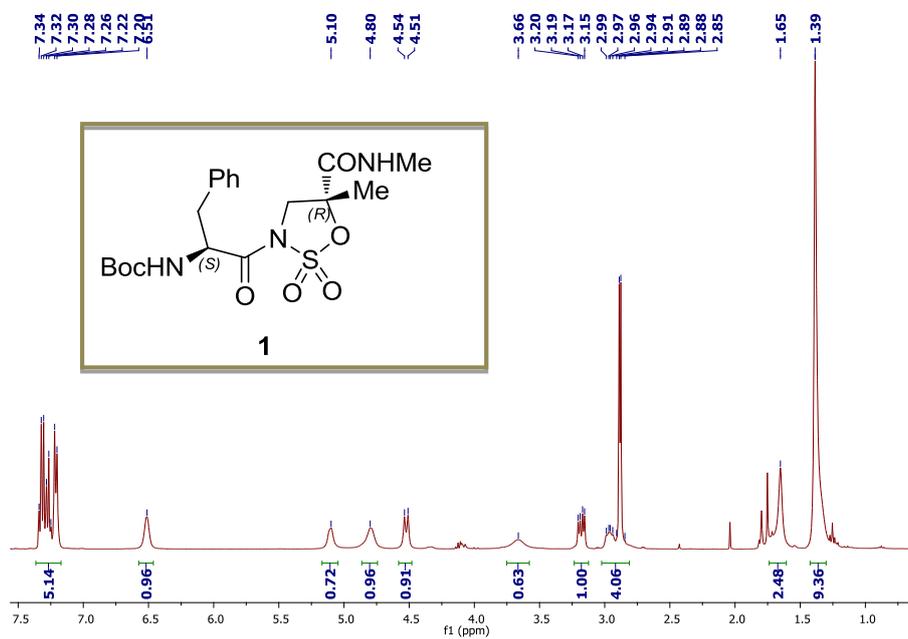
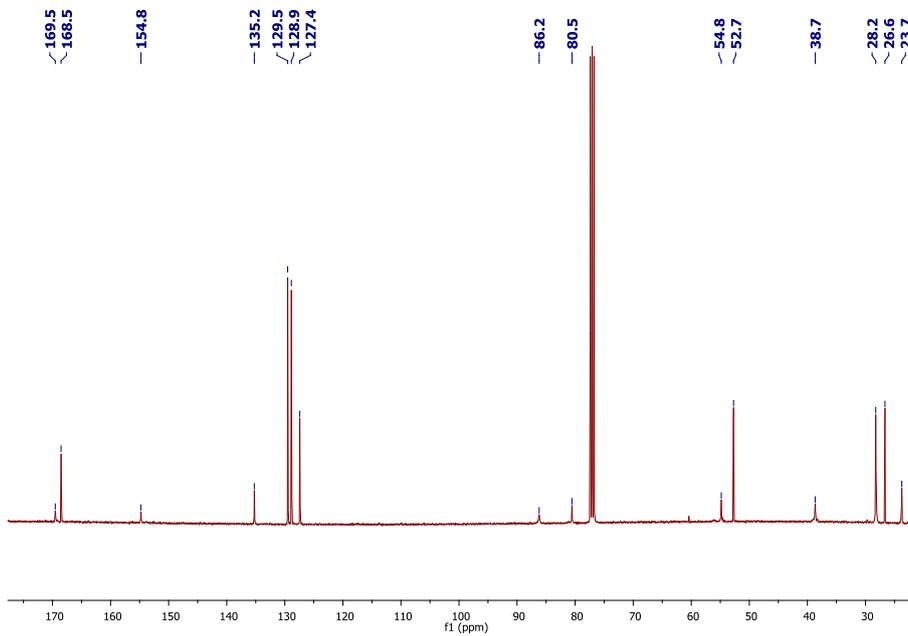
HRMS (ESI) $m/z = 422.2189$, calculado para C₂₃H₂₈N₅O₃⁺ (M⁺) = 422.2187.

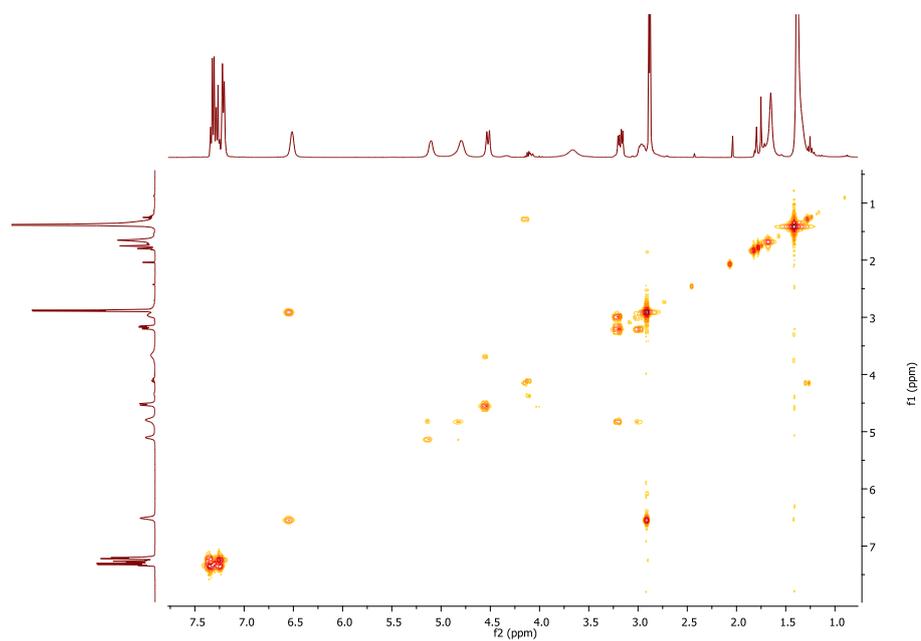
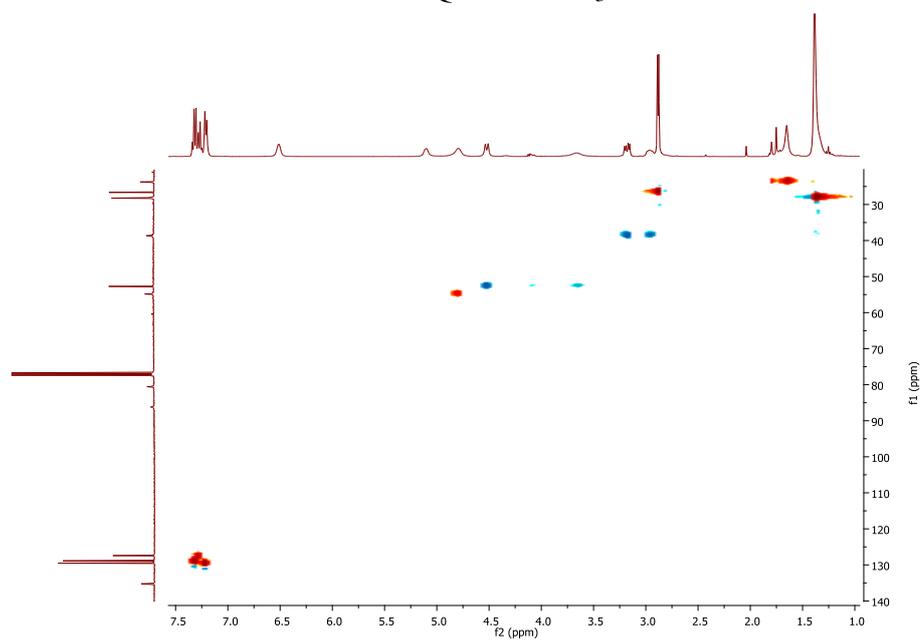
¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 1.73 (s, 3H, CH₃), 1.96 (s, 3H, NHCOCH₃), 2.77 (s, 3H, CONHCH₃), 3.11 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, CH₂CH), 3.90 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, NHCH₂C), 3.84 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, NHCH₂C), 4.43 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, CH), 7.25 (m, 4H, Ph), 7.22 (s, 1H, CHC) 8.07 (m, 5H, Py).

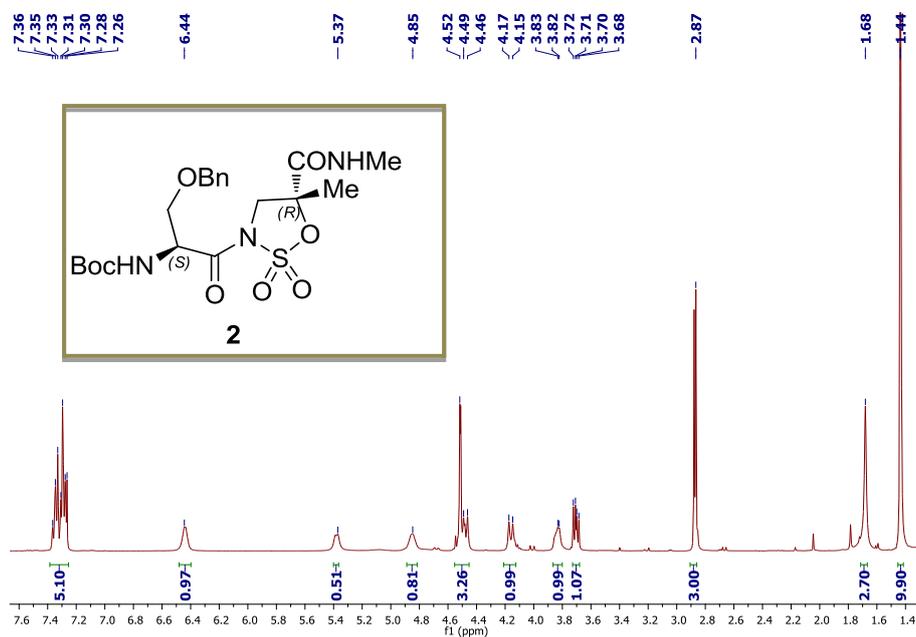
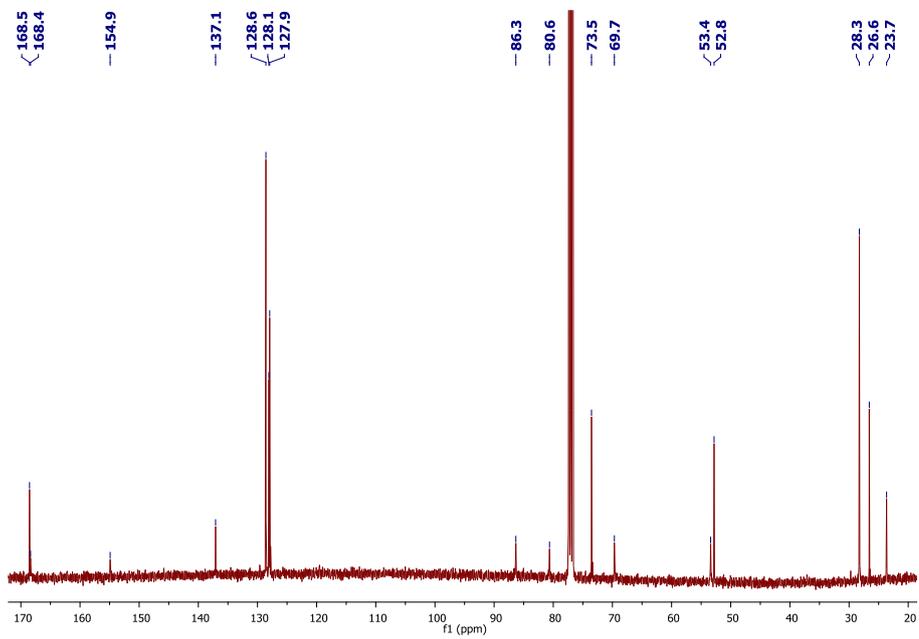
¹³C RMN (100 MHz, D₂O) δ (ppm): 22.4 (CH₃), 24.0 (NHCOCH₃), 29.1 (CONHCH₃), 29.3 (CH₂CH), 48.0 (NHCH₂C), 57.2 (CH), 78.8 (NHCH₂C), 111.1 (CH₂C), 115.5, 120.6, 122.0, 124.6, 129.0, 138.4 (arom.), 127.0 (CHC), 130.3, 145.3, 149.4 (Py), 172.3 (NHCOCH₃), 176.2 (NHCOCH), 177.1 (CONHCH₃).

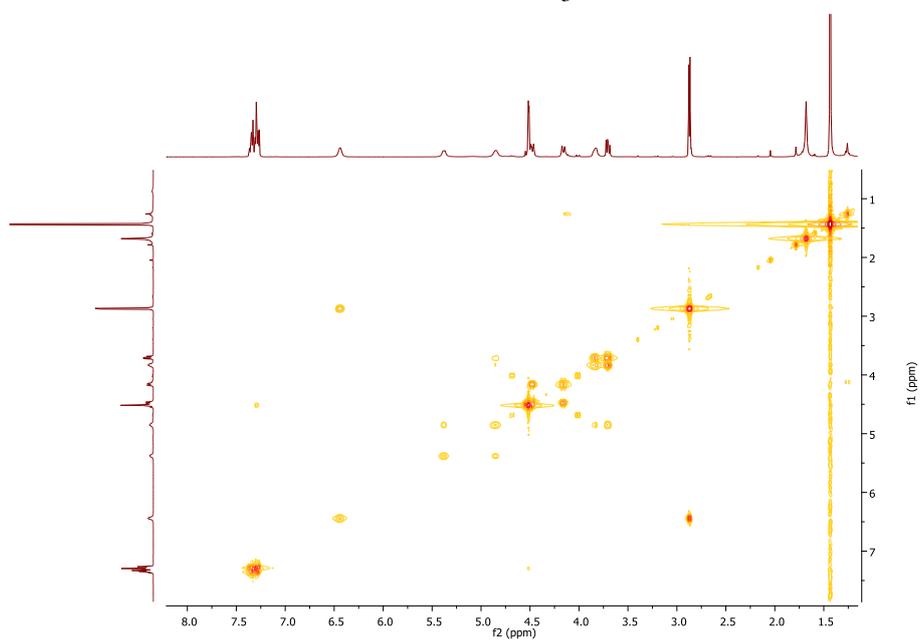
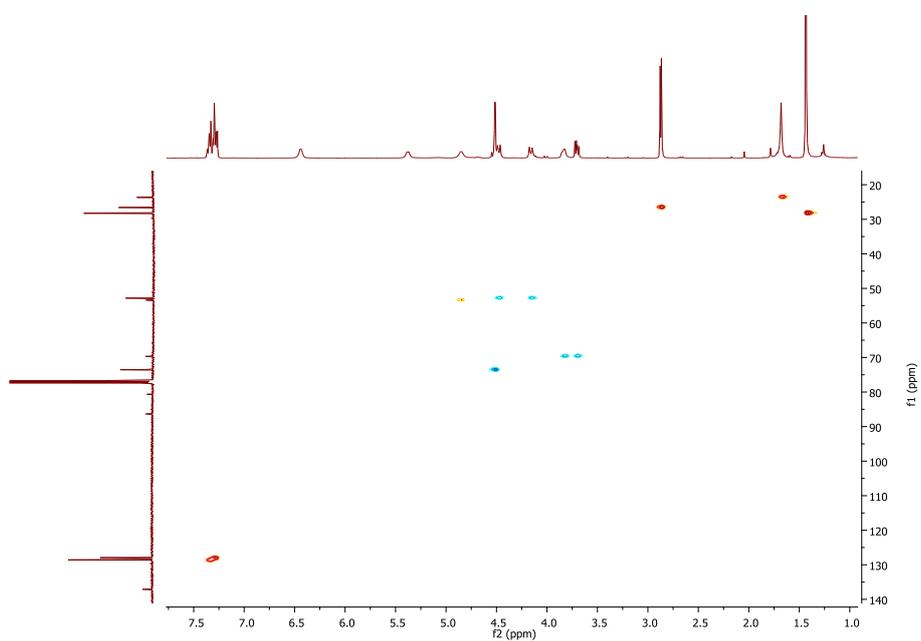
Anexo. Espectros de RMN

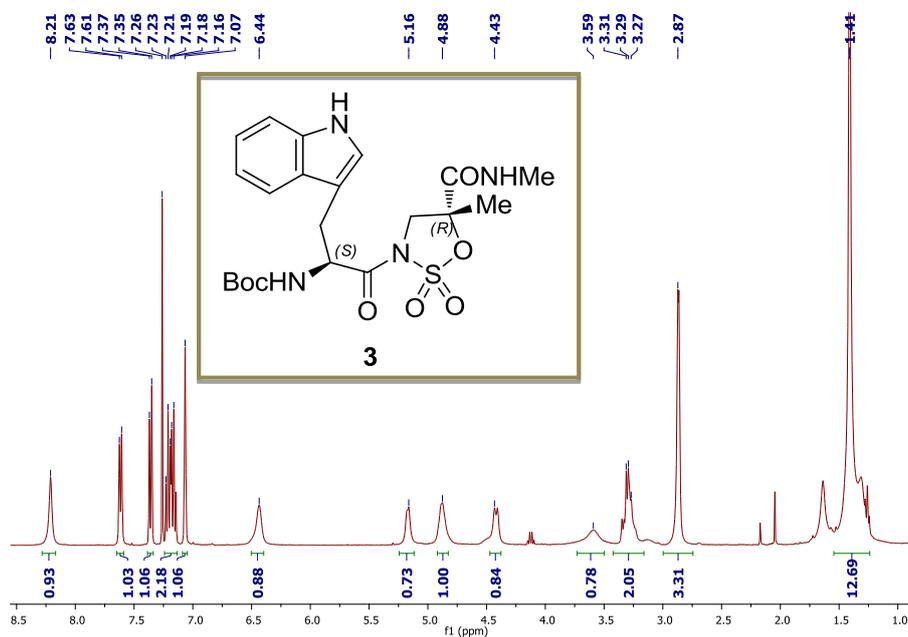
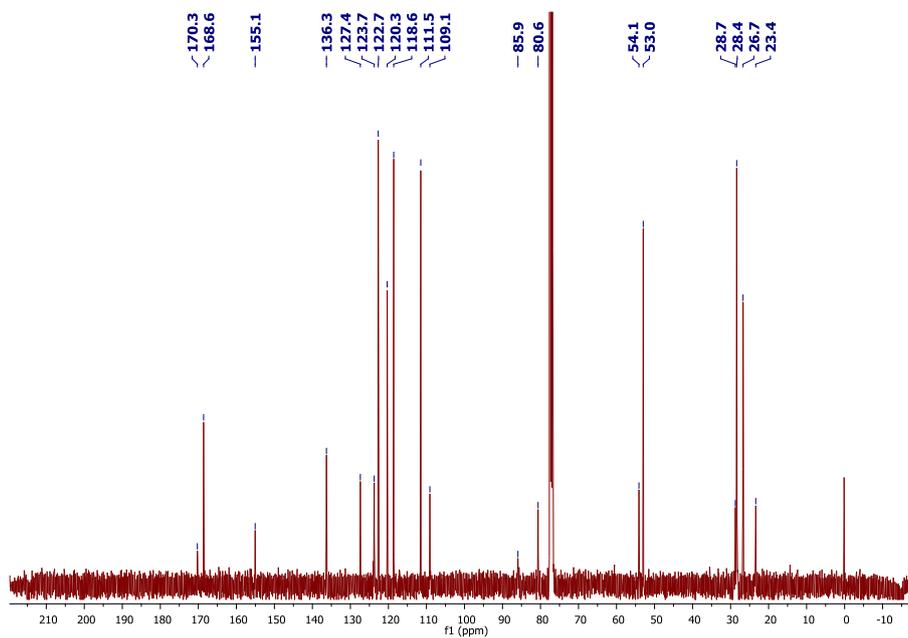
En este anexo se presentan los espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN y las correspondientes correlaciones $^1\text{H} - ^1\text{H}$ (COSY) y $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ (HSQC) de todos los compuestos cuya nueva preparación ha sido expuesta en la *Parte Experimental* de esta memoria.

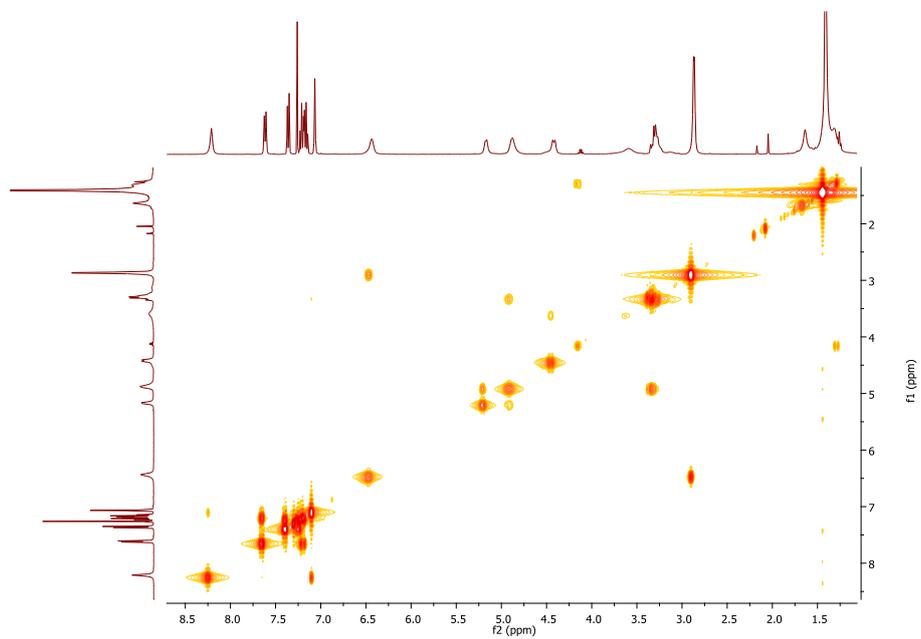
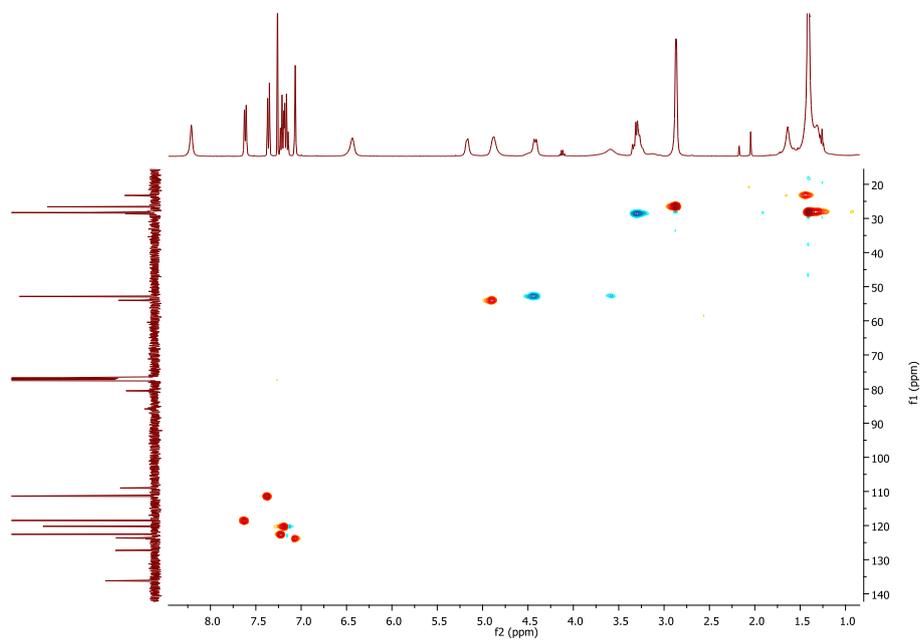
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

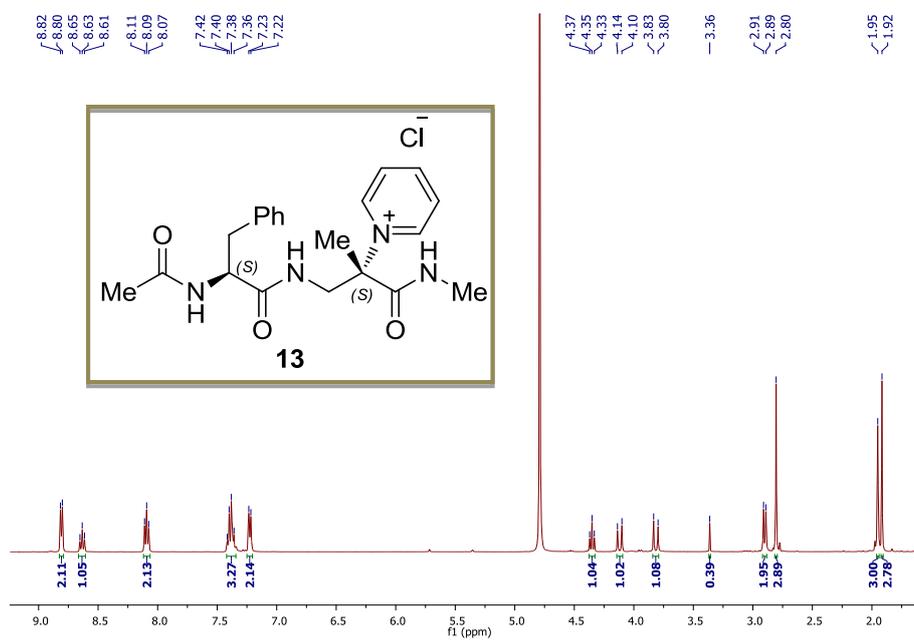
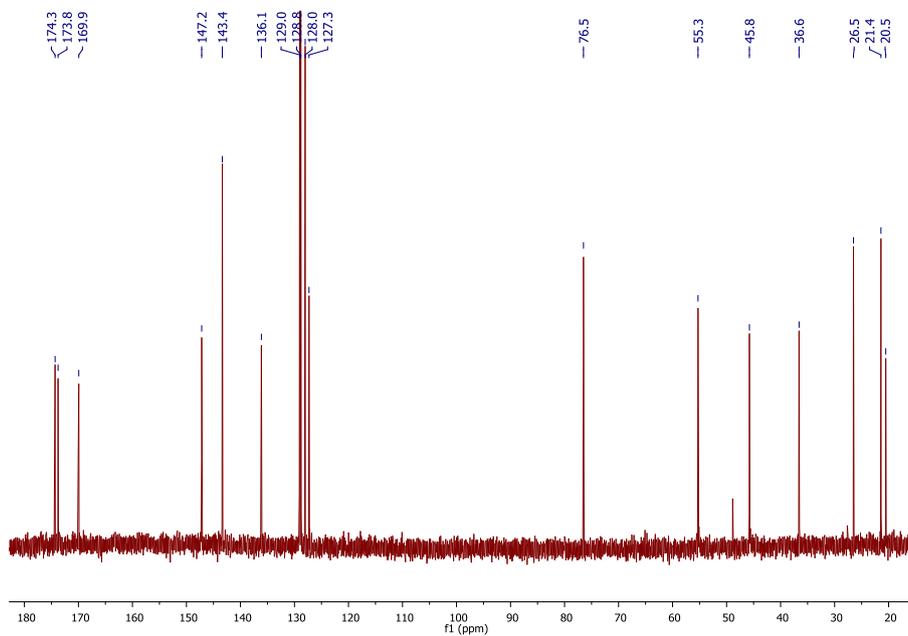
COSY en CDCl_3 HSQC en CDCl_3 

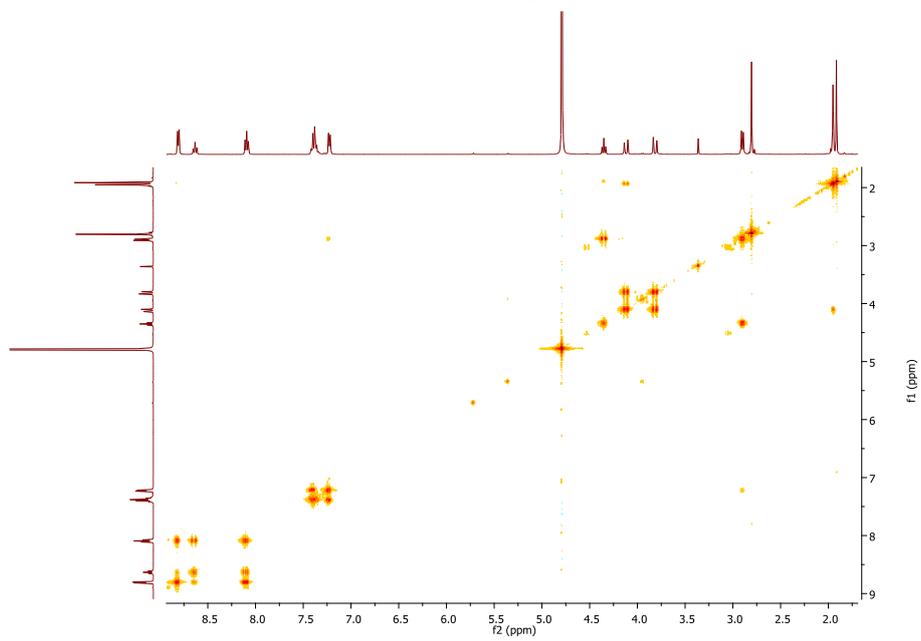
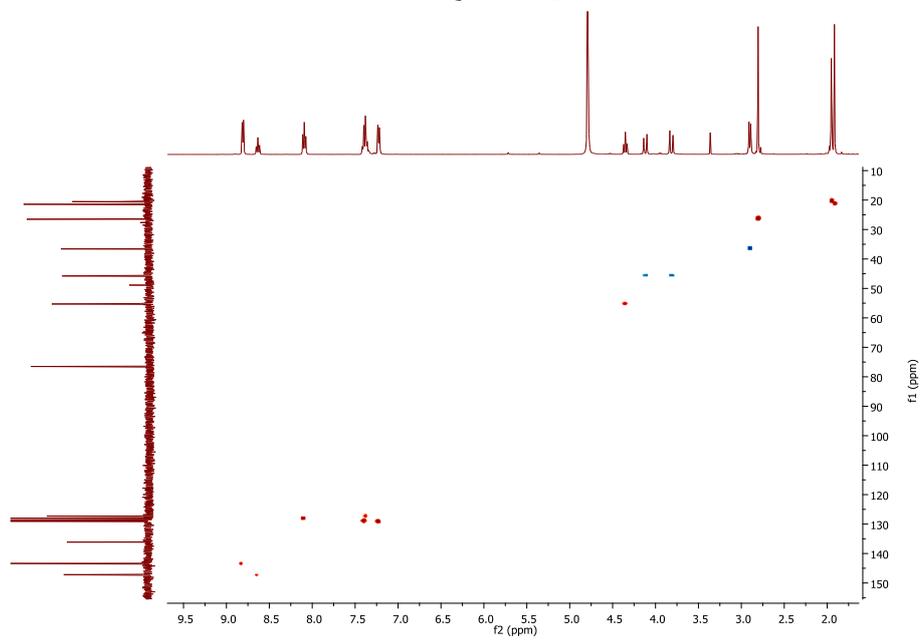
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3 HSQC en CDCl_3 

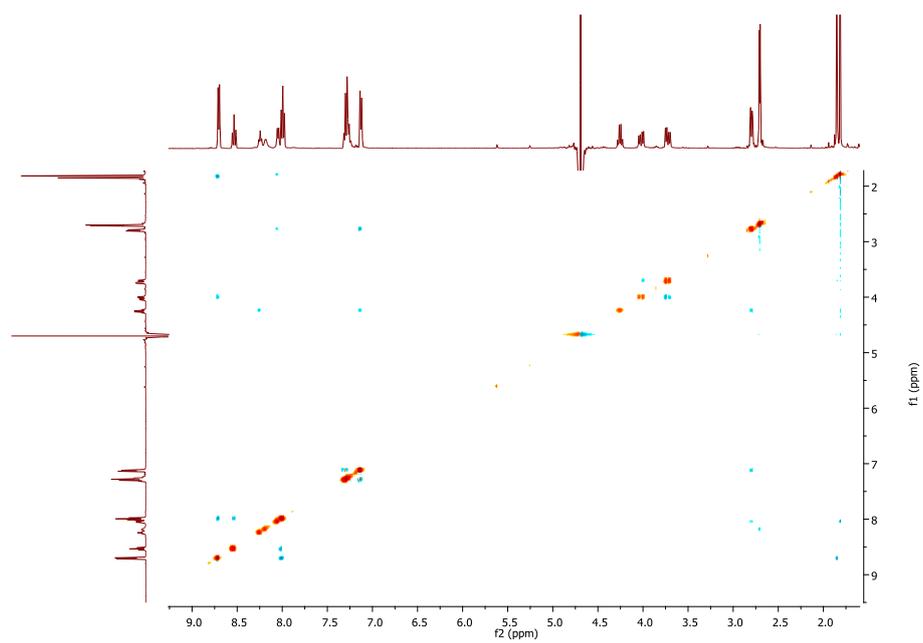
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

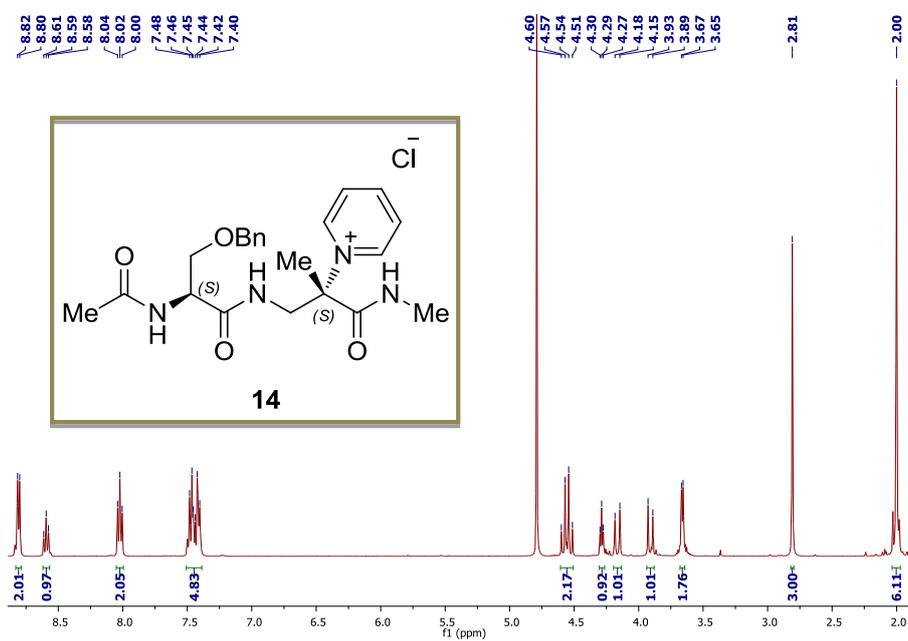
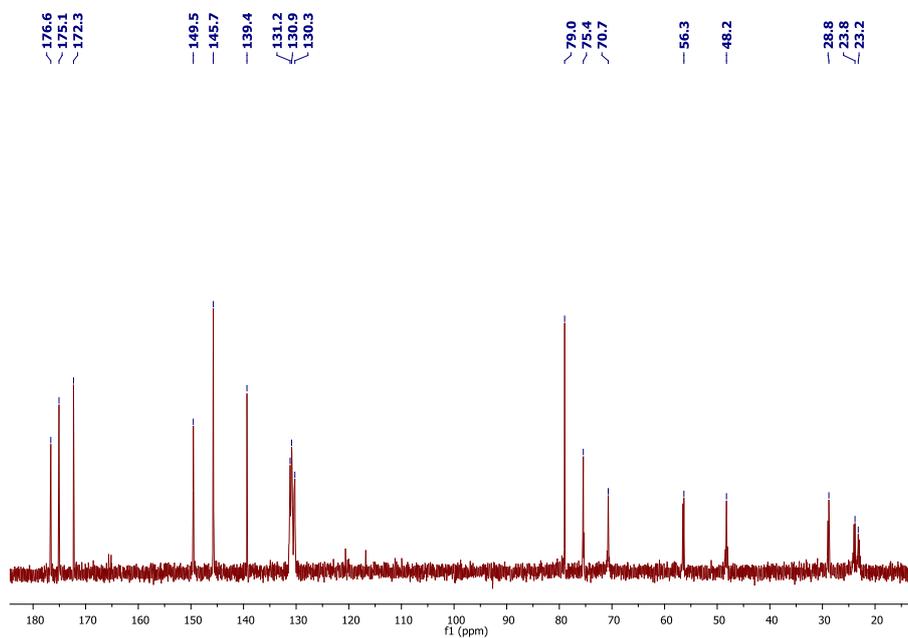
COSY en CDCl_3 HSQC en CDCl_3 

^1H RMN 400 MHz en D_2O  ^{13}C RMN 100 MHz en D_2O 

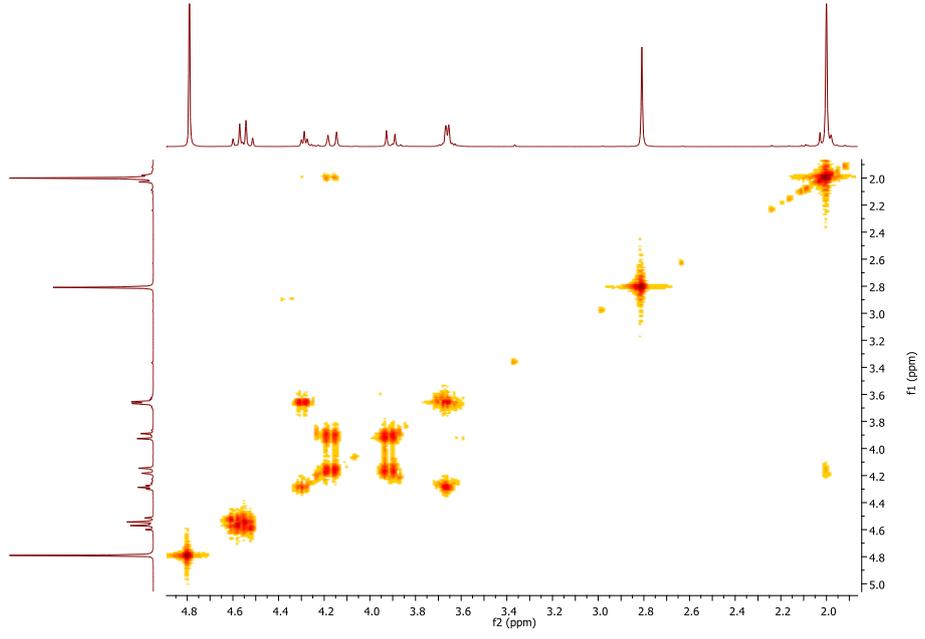
COSY en D₂OHSQC en D₂O

NOESY en D₂O

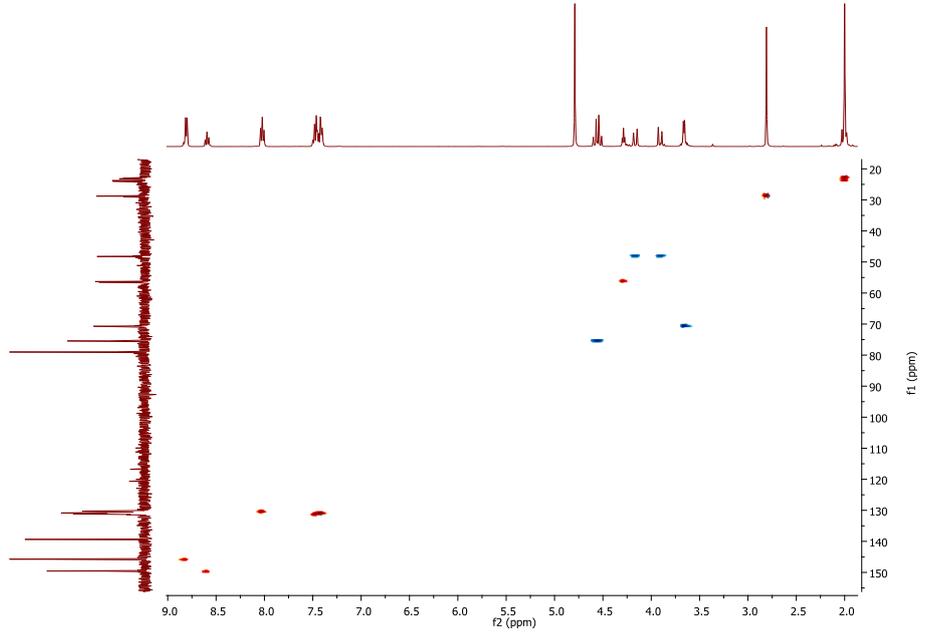


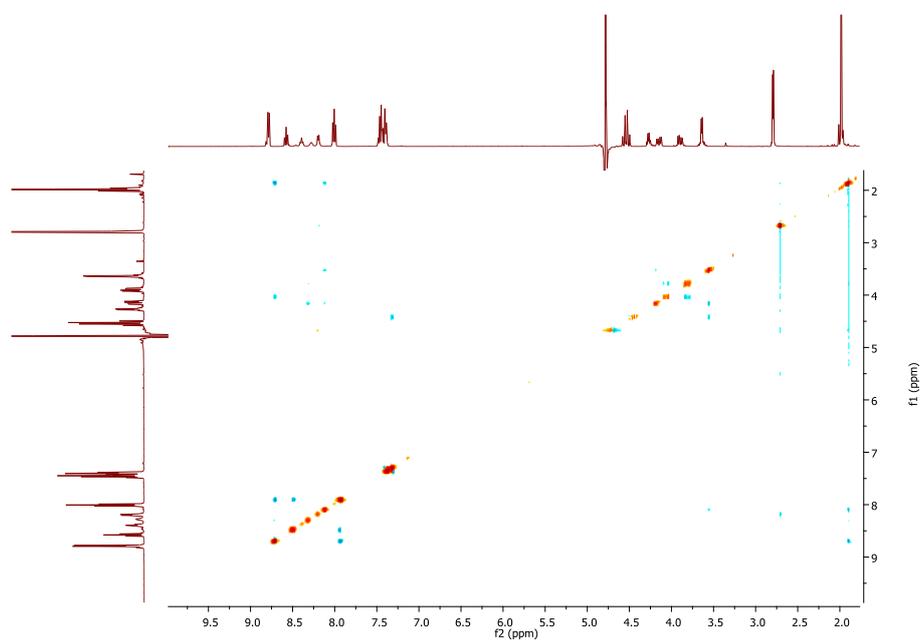
^1H RMN 400 MHz en D_2O  ^{13}C RMN 100 MHz en D_2O 

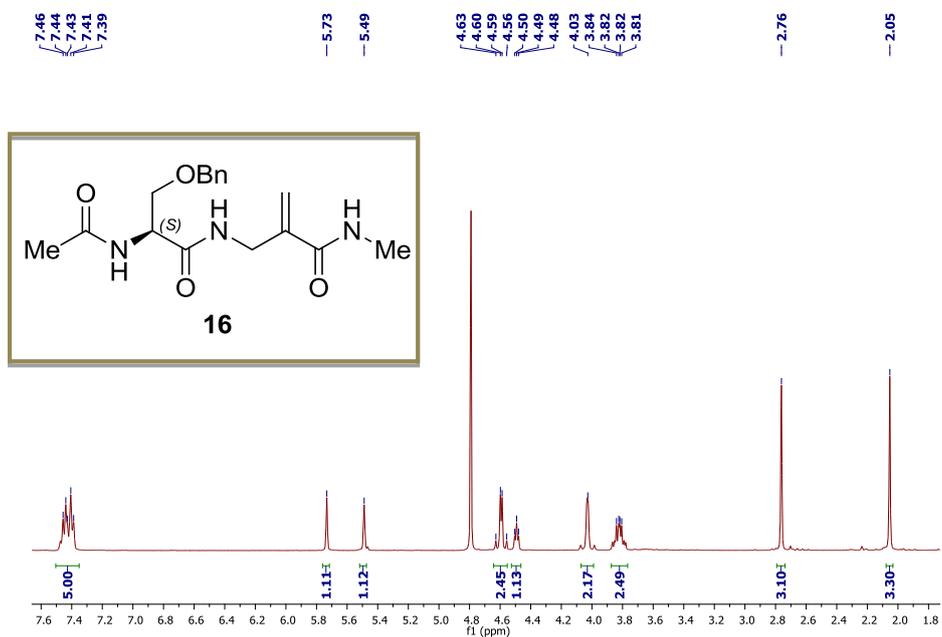
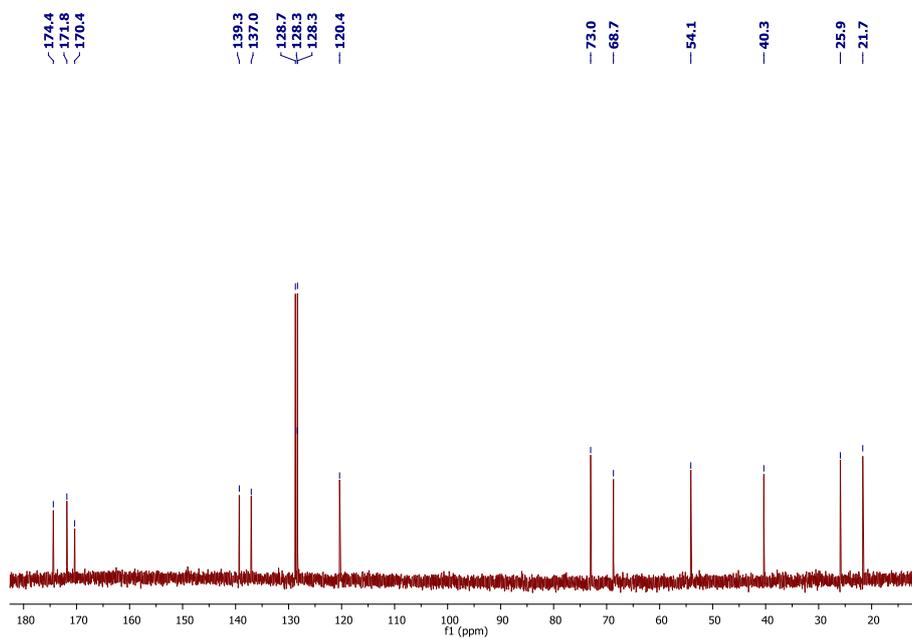
COSY en D₂O

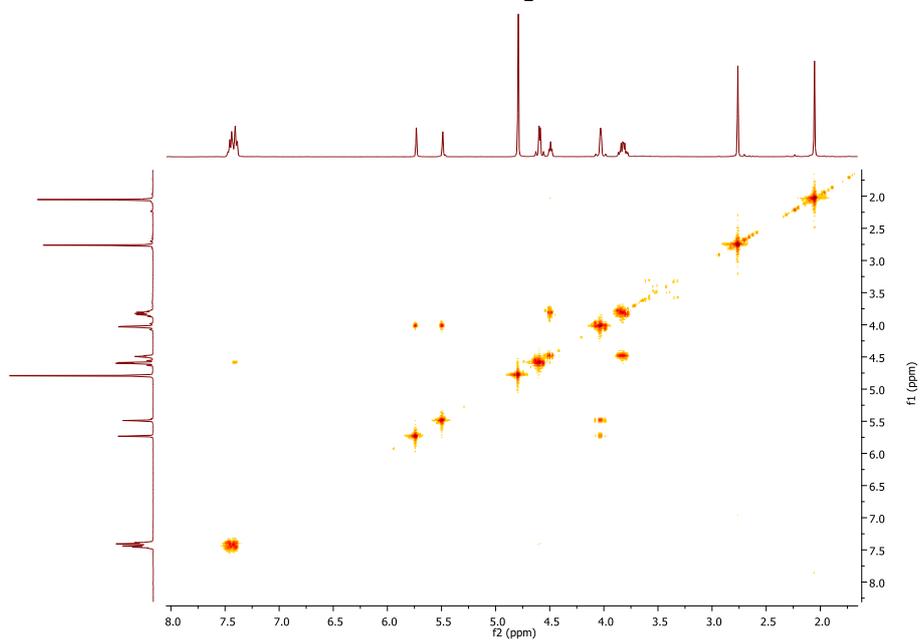
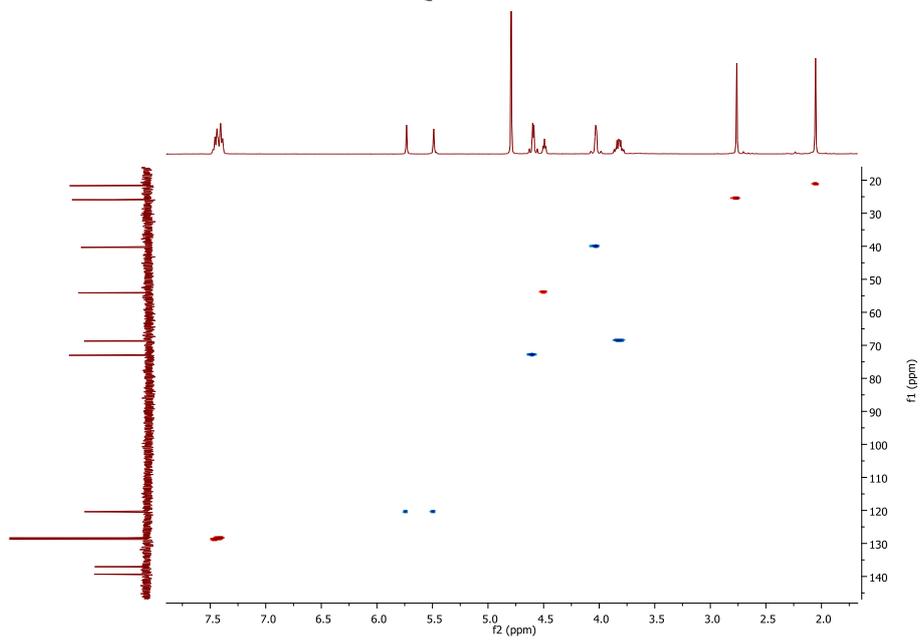


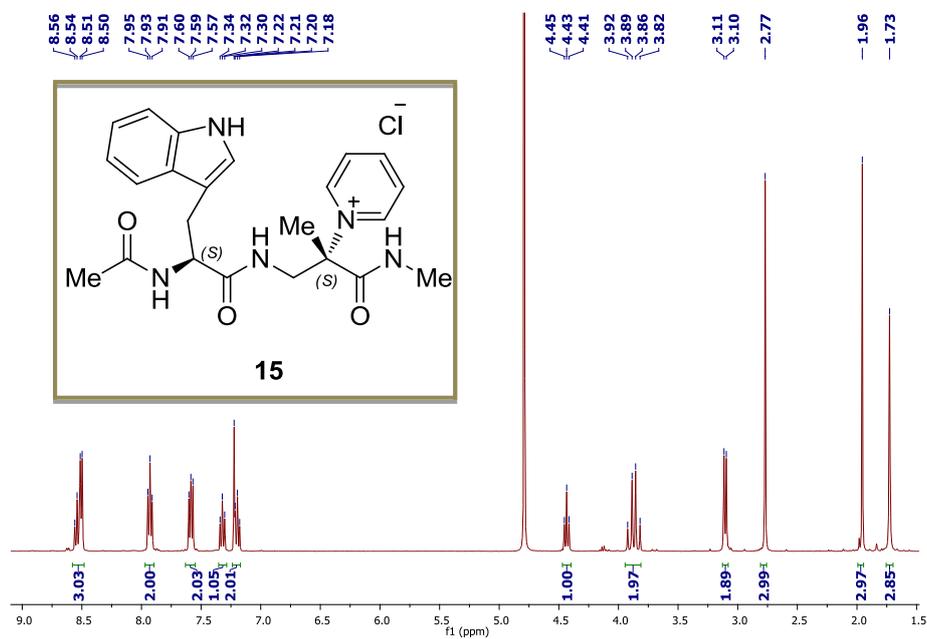
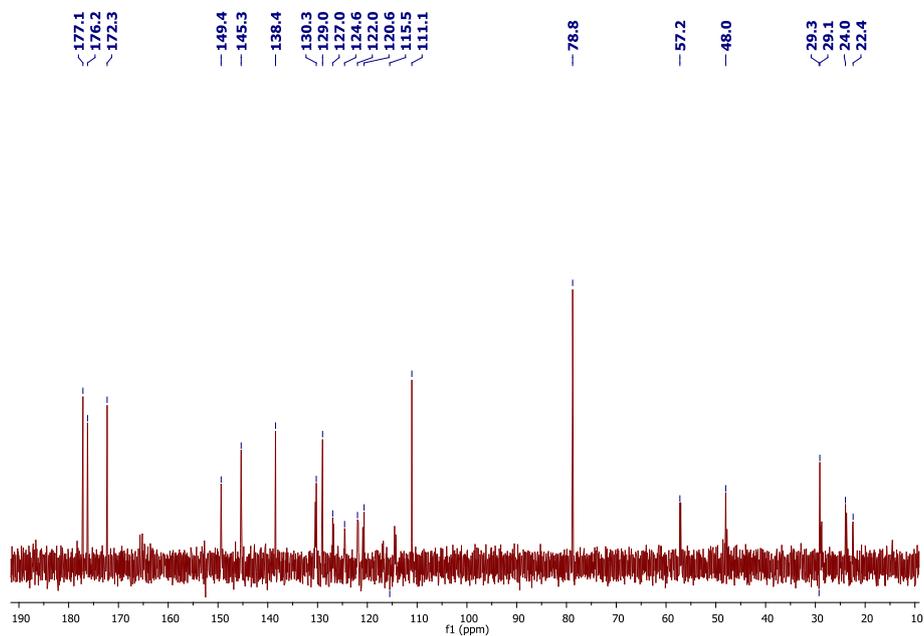
HSQC en D₂O

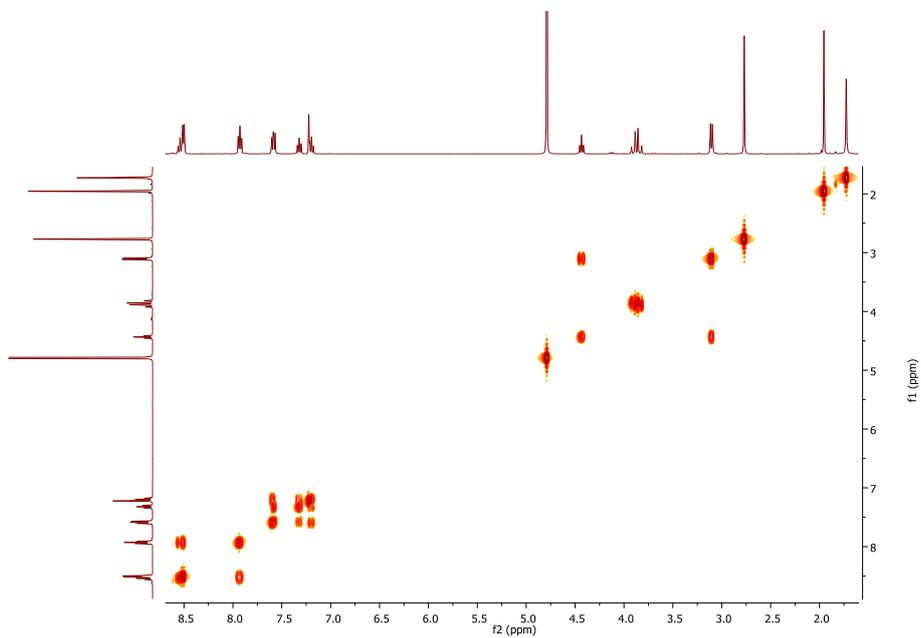
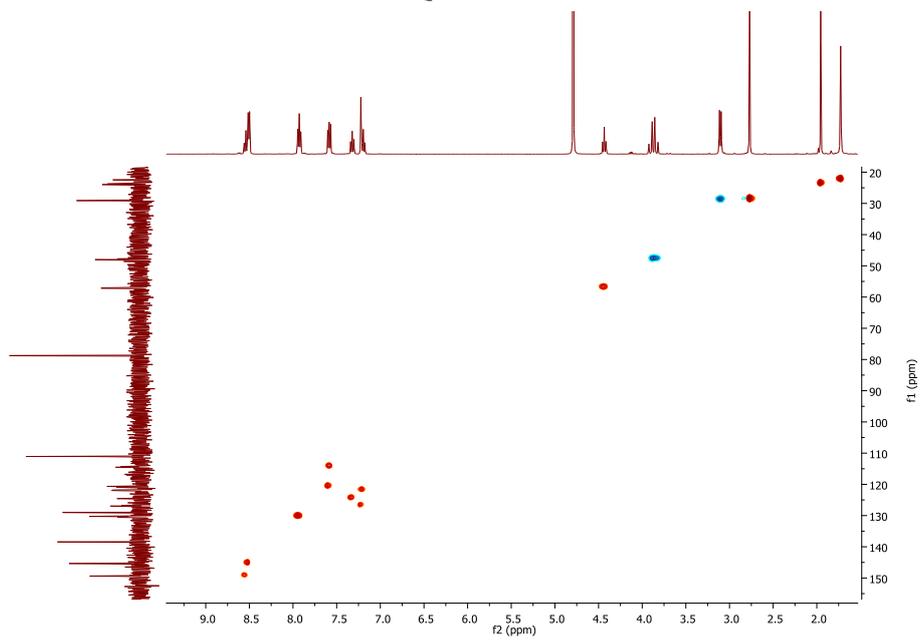


NOESY en D₂O

^1H RMN 400 MHz en D_2O  ^{13}C RMN 100 MHz en D_2O 

COSY en D₂OHSQC en D₂O

^1H RMN 400 MHz en D_2O  ^{13}C RMN 100 MHz en D_2O 

COSY en D₂OHSQC en D₂O

NOESY en D₂O