CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS
DA USC (CIEDUS)

TESE DE DOUTORAMENTO

APORTACIONES A LA QUÍMICA DE LA D-GLUCOSA, EL ÁCIDO (-)-SHIKÍMICO Y LOS FENILISONITRILOS

1. SÍNTESIS Y APLICACIONES DE AMINOÁCIDOS CICLOALCÁNICOS Y AZACICLOALCÁNICOS POLIHIDROXILADOS

2. SÍNTESIS Y ESTUDIO ESTRUCTURAL DE POLIFENILISONITRILOS

Rosalino Balo Becerra

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN CIENCIA E TECNOLOXÍA QUÍMICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2018

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS DA USC (CIEDUS)

DECLARACIÓN DO AUTOR DA TESE

Aportaciones a la química de la D-glucosa, el ácido (-)-shikímico y los fenilisonitrilos

1. **Síntesis y aplicaciones de aminoácidos cicloalcánicos y azacicloalcánicos polihidroxilados**
2. **Síntesis y estudio estructural de polifenilisonitrilos**

D. Rosalino Balo Becerra

Presento a miña tese, seguindo o procedemento adecuado ao Regulamento, e declaro que:

1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
2) No seu caso, na tese se fai referencia as colaboracións que tivo este traballo.
3) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide ca versión enviada en formato electrónico.
4) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio de outros autores nin de traballos presentados por min para a obtención de outros títulos.

En Santiago de Compostela, 18 de Mayo de 2018

Asdo.: Rosalino Balo Becerra

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS DA USC (CIEDUS)

AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE

Aportaciones a la química de la D-glucosa, el ácido (-)-shikímico y los fenilisonitrilos

1. **Síntesis y aplicaciones de aminoácidos cicloalcánicos y azacicloalcánicos polihidroxilados**
2. **Síntesis y estudio estructural de polifenilisonitrilos**

Dr. D. Juan Carlos Estévez Cabanas y Prof. Dr. D. Ramón José Estévez Cabanas

INFORMAN:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por D ***Rosalino Balo Becerra****, baixo a nosa dirección, e autorizamos a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como directores desta, non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.*

En Santiago de Compostela, 18 de Mayo de 2018

Asdo.: Juan Carlos Estévez Cabanas

Asdo.: Ramón José Estévez Cabanas

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

A Rocío

Á miña familia

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Agradecementos

O traballo que se expón na presente memoria levouse a cabo no Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIQUS) da Universidade de Santiago de Compostela, baixo a dirección dos profesores Dr. D. Juan Carlos Estévez Cabanas y Prof. Dr. D. Ramón José Estévez Cabanas, aos que lle quero agradecer por darme a oportunidade de incorporarme ao seu Grupo de Investigación e poder realizar esta tese. Polo seu esforzo e dedicación, a súa paciencia e por haberme ensinado tantas cousas durante todos estes anos.

Ao Prof. Dr. D. Ricardo Riguera Vega e ao Prof. Dr. D. Emilio Quiñoá Cabana, pola oportunidade de introducirme no mundo dos polímeros, pola súa atención e motivación.

Ao profesor Stephen G. Davies, por acollerme no seu grupo durante a miña estancia na Universidade de Oxford no verán do 2016, onde tiven a oportunidade de coñecer e traballar con xente marabillosa (Ai, Paul, Jim, Matt, Ian, David, Solange e Pablo).

Ao Dr. D. Victor Sanchez Pedregal pola súa constante axuda cos experimentos de RMN.

Á Prof. Dra. María José Alonso pola oportunidade de traballar no seu grupo no CIMUS e á Dra. Carmen Teijiero pola súa axuda e ensinanzas.

Aos meus compañeiros e amigos do laboratorio.

- Os primeiros que me encontrei nel cando cheguei e me ensinaron como traballar: Amalia, Raquel, Marcos, Pablo.
- Os que me fun encontrando ao largo dos anos: Jose Otero, Adam, Basa, Antonio, Pepelu, Aja.
- Cos que ainda comparto laboratorio: David, Sou e Pablo. En especial quero agradecer a María e a Alberto, por aguantarme estos anos no laboratorio, por compartir tantas xornadas de traballo e por facerme disfrutar fóra del.

A tódolos membros do CIQUS e aos compañeiros de outros laboratorios pola súa axuda desinteresada.

A miña familia (pais, irmáns e cuñados), polo seu afecto e por estar sempre ahí cando o necesitei.

A Rocío, por estar ao meu lado, por aguantar as miñas fustracións, apoiarme, entenderme e motivarme. A teus pais e irmá, por distraerme.

Finalmente, quería agradecer á Xunta de Galicia e ao Ministerio de Educación, Ciencia e Deportes polas bolsas concedidas.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Abreviaturas y acrónimos

a	Ancho
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AFM	Microscopía de fuerza atómica
ap	Antiperiplanar
Ar	Aromático
BER	Resina de intercambio de borohidruro sódico
Bn	Bencilo
Boc	*terc*-Butoxicarbonilo
Cbz	Benciloxicarbonilo
ccf	Cromatografía en capa fina
CD	Dicroísmo circular
DAB	1,4-Didesoxi-1,4-imino-D-arabinol
DADP	2,5-Didesoxi-2,5-imino-D-alitol
DBU	1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DGDP	2,5-Didesoxi-2,5-imino-D-glucitol
DIC	*N*,*N*-Diisopropilcarbodiimida
DIEA	Diisopropiletilamina
DIM	1,4-Didesoxi-1,4-imino-D-manitol
DLS	Dispersión de luz dinámica
DMDP	2,5-Didesoxi-2,5-imino-D-manitol
DMF	*N*,*N*-Dimetilformamida
DMJ	1-Desoxi-manojirimicina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNJ	1-Desoxinojirimicina
DRB	1,4-Didesoxi-1,4-imino-D-ribitol
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida
ee	Exceso enantiomérico
EM1	Endomorfina-1
EM2	Endomorfina-2
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
ESI^+	Ionización por electroespray

GPC	Cromatografía de permeación en gel
GPCR	Receptores acoplados a proteínas G
Hex	Hexano
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HOPG	Grafito pirolítico altamente orientado
HPLC-UV	Cromatografía líquida de alta resolución con detector de ultravioleta-visible
IQ	Ionización química
IR	Infrarojo
Ka	Constante de disociación ácida
M	Minus
MEM	2-Metoxietoximetil éter
MM	Mecánica molecular
MOR	Receptore μ-opioides
MPA	Ácido α-metoxifenilacético
Ms	Mesilo
MTPA	Ácido α-metoxi-α-trifluorometilfenilacético
ν	Número de onda
NJ	Norijimicina
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
P	Plus
PDI	Índice de polidispersión
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RCM	Cierre de anillo por metátesis
RE	Retículo endoplasmático
R_f	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
SEM	Microscopía electrónica de barrido
sp	Sinperiplanar
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	*terc*-butildimetilsililo
TEMPO	*N*-Óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina
Tf	Trifluorometanosulfonilo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
Ts	Tosilo
UV-Vis	Ultravioleta-visible
XRD	Difracción de rayos X
Z	Benciloxicarbonilo (Cbz)

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Summary

- Part I. Synthesis and applications of cycloalkane and aza cycloalkane polyhydroxylated amino acids

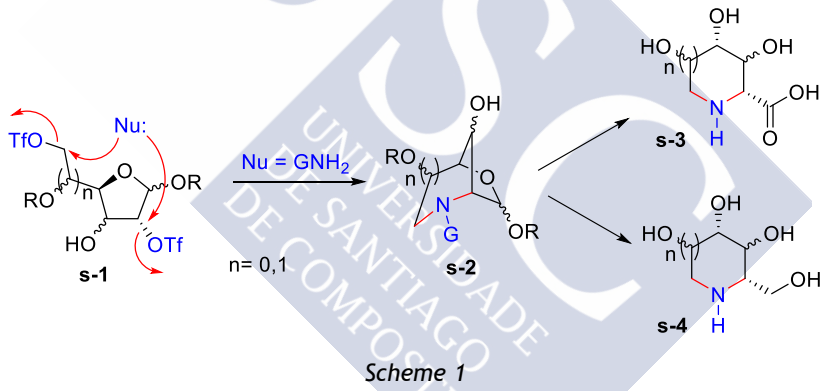
The first part of the doctoral thesis aims to give continuity to the work of our research group aimed at taking advantage of the great synthetic potential of carbohydrates and (-)-shikimic acid, to develop synthetic applications not yet explored, of utility in Biological Chemistry and in the field of Molecular Materials.

This generic objective has been organized in the following specific objectives.

1. New synthetic applications of sugar ditriflates

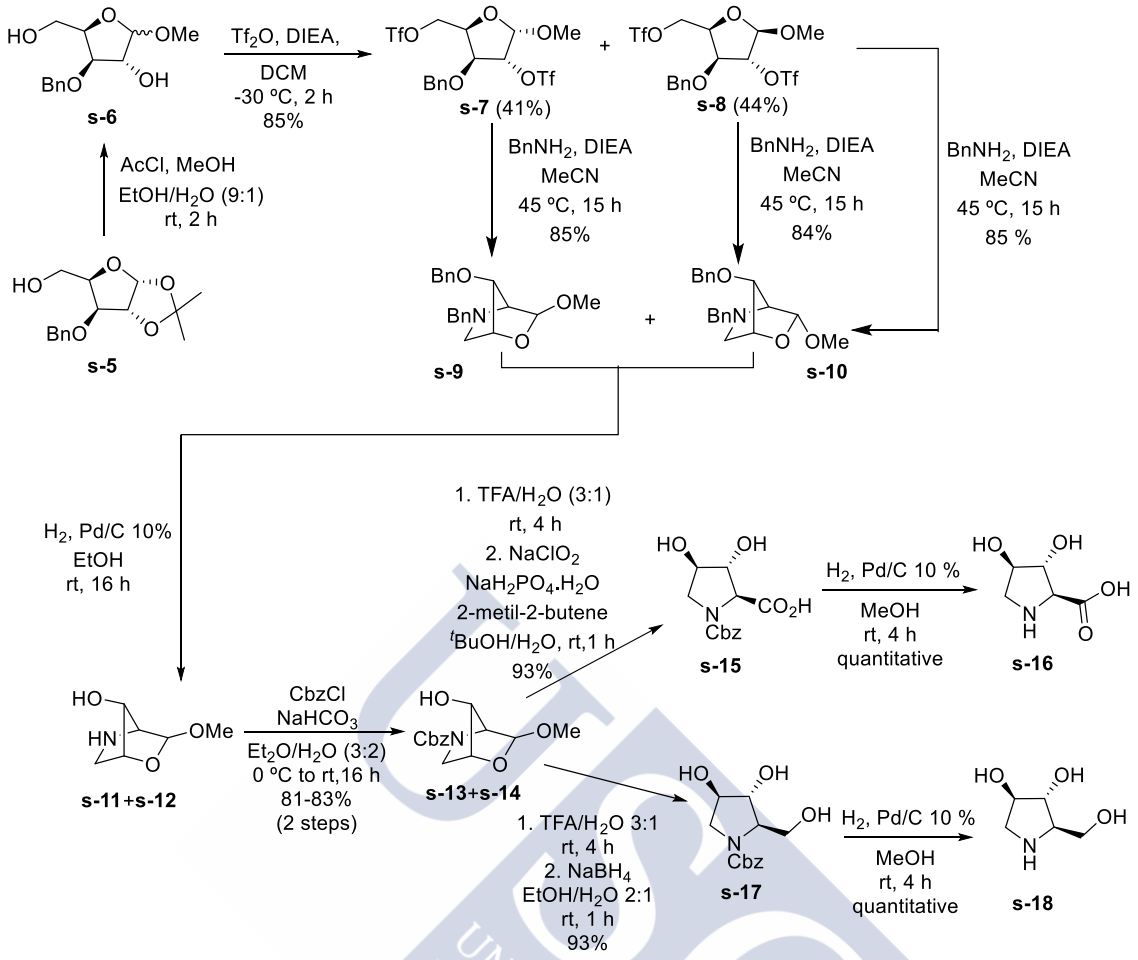
1.1 Synthesis of polyhydroxylated prolines and their respective iminosugars

In connection with precedents on the synthesis of monosaccharide derivatives by double nucleophilic displacement of difunctionalized sugar derivatives, here we include the novel case collected in Scheme 1, which involves a double nucleophilic displacement of 2,6-ditriflylglucofuranosides **s-1** with primary amines GNH_2, which should lead to bicyclic glucofuranosides **s-2**, whose controlled opening should provide a divergent access to dihydroxylated prolines (**s-3**, n=0) and iminosugars (**s-4**, n=0) or to their analogs of 6 links **s-3** and **s-4**, respectively (n=1), starting from appropriate pentoses or hexoses, respectively.



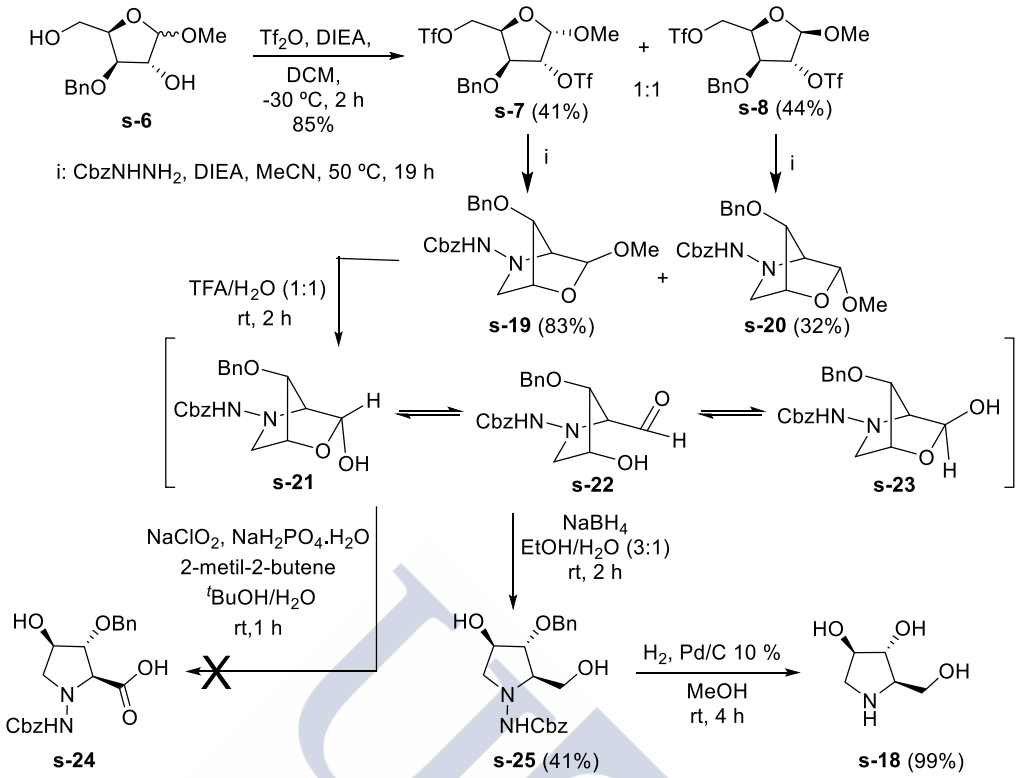
Scheme 1

Accordingly, a new, stereocontrolled, divergent synthesis of 3,4-dihydroxyproline **s-16** and the corresponding iminosugar **s-18** from D-xylose derivative **s-5** was developed, proceeding as stated in Scheme 2.



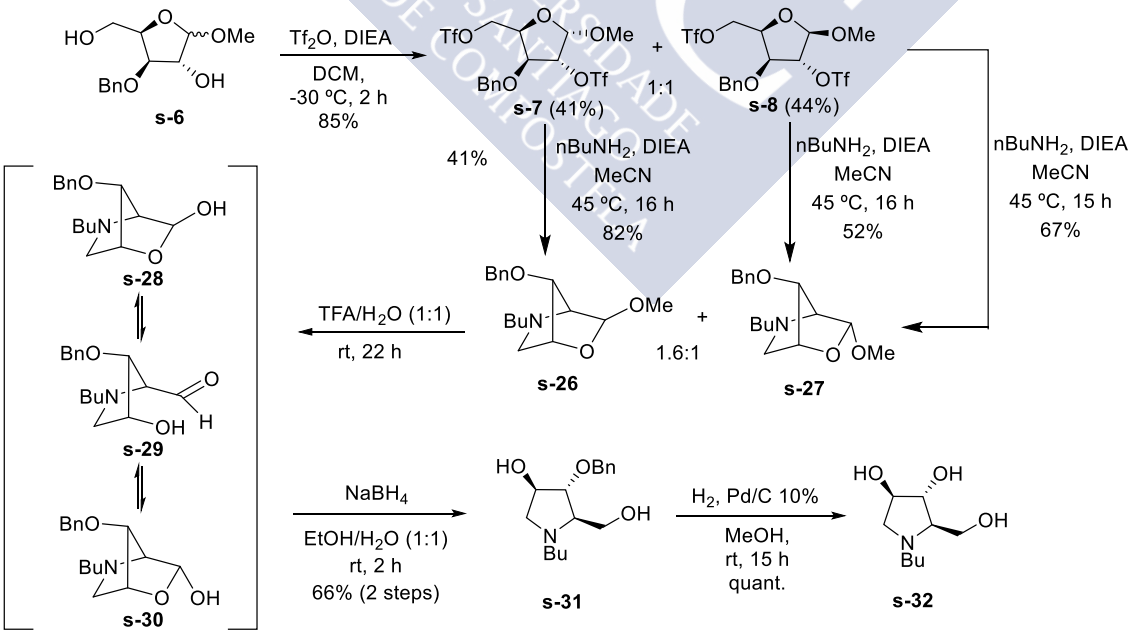
Scheme 2

Iminosugar **s-18** was alternatively obtained in a shorter more efficient way when proceeding as depicted in Scheme 3 where benzylamine was replaced by benzyl carbazate ($CbzNHNH_2$). But, unfortunately, dihydroxyproline **s-16** could not be obtained, because the required oxidation of bicyclic hemiacetal **s-22** to the corresponding carboxylic acid derivative **s-24** failed.



Scheme 3

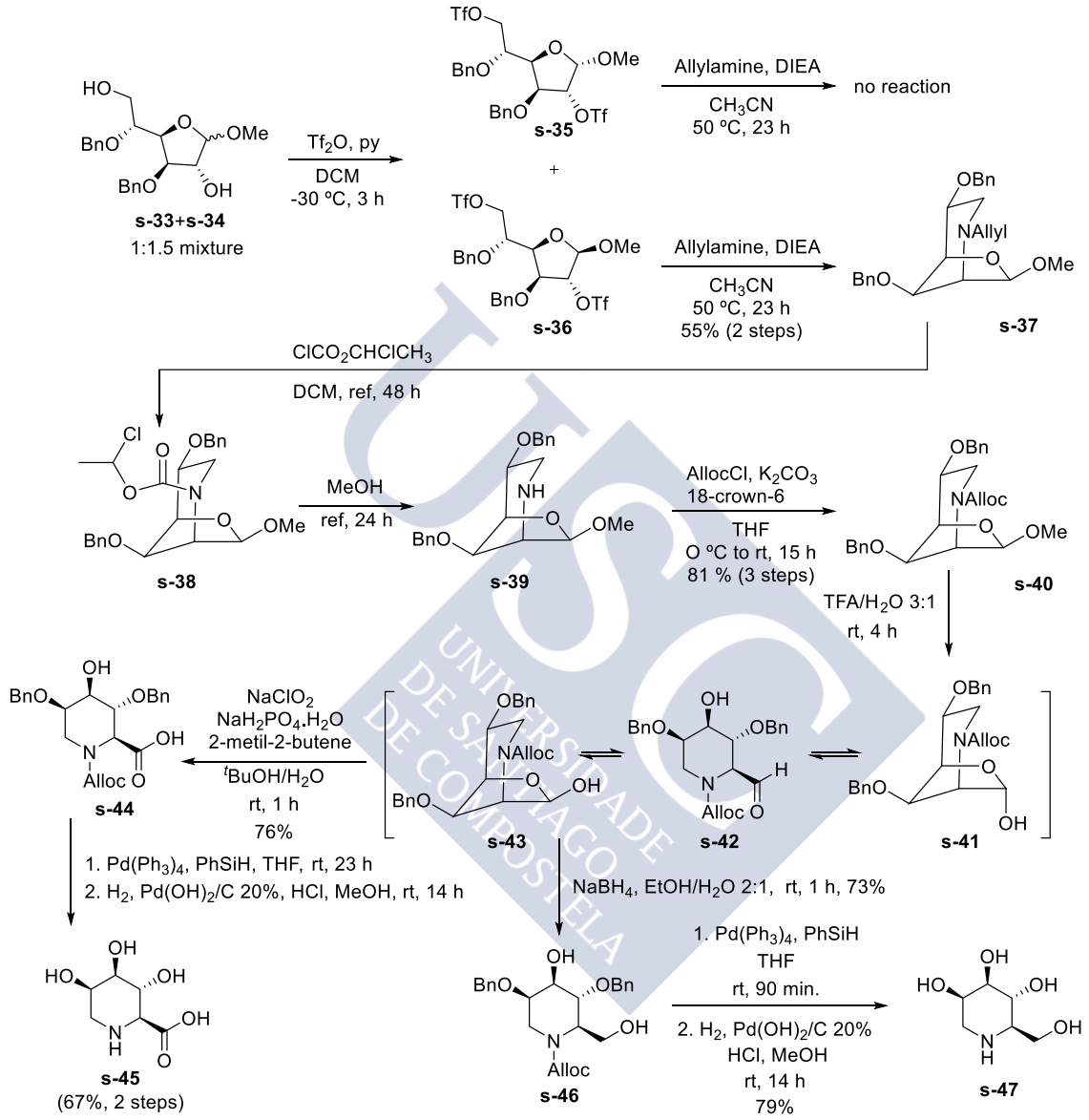
A third amine (*n*-butylamine) was assayed. The results achieved are depicted in Scheme 4. This new access to the known *N*-butyliminocyclopentitol **s-32** constituted a promising route for the preparation of *N*-substituted iminosugars, of well know interest as glycosidase inhibitors.



Scheme 4

1.2 Synthesis of polyhydroxylated pipecolic acids and their respective iminosugars

According to our plan, a similar divergent synthesis of polyhydroxylated pipecolic acids and the corresponding iminosugar was also develop. Proceeding as indicated in Scheme 5, surprisingly no reaction was observed when ditriflate **s-35** was reacted with allylamine, but its anomer **s-36** provided the expected polyhydroxylated pipecolic acid **s-45** and the corresponding iminosugar **s-47**, following the usual protocol.



Scheme 5

1.3 Reaction of amino acids with sugar ditriflates

The reaction of methyl 2,5-*O*-triflylxyloside **s-7**+**s-8** (anomeric mixture) with the following panel of amino acids was assayed.

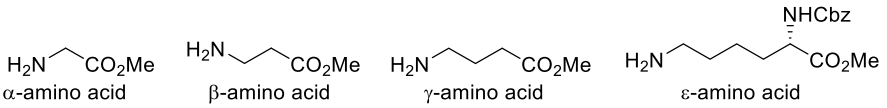
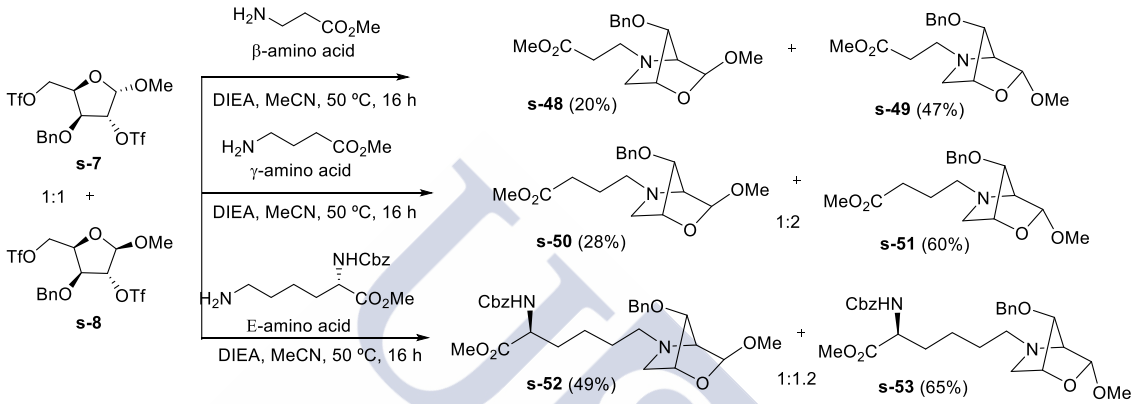


Figure 1

The results achieved are collected in Scheme 6.

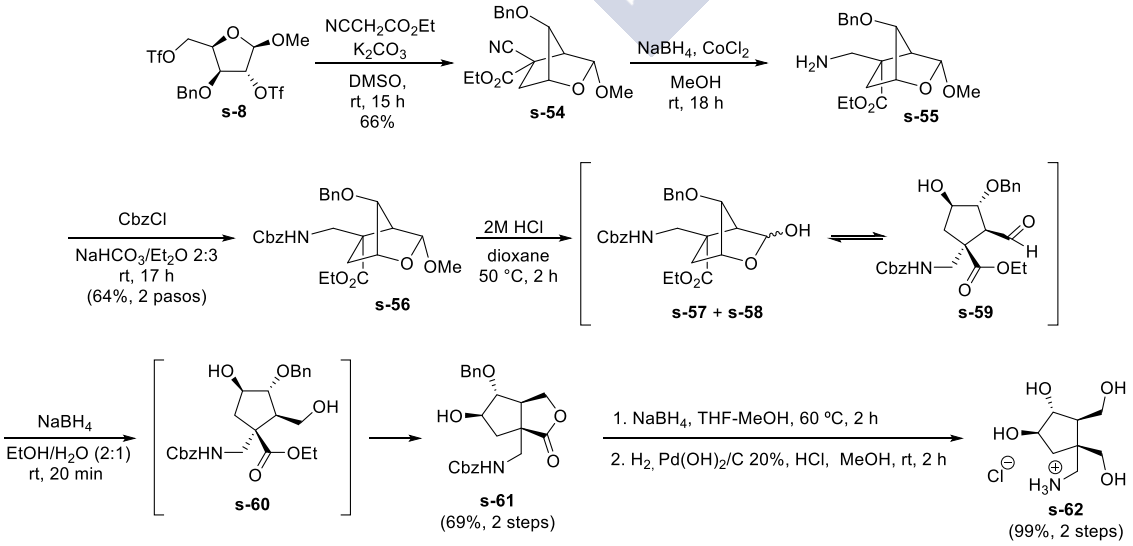


Scheme 6

No reaction with α-amino acid glycine was observed, probably due to the low nucleophilic character of its amino group. This seems to be in accordance with the satisfactory results achieved with β-alanine, the γ-amino acid GABA, and the α,ε-diamino acid lysine.

1.4. Reaction of methyl 2,5-di-O-trifylxyloside with ethyl cyanoacetate

The reaction of methyl 2,5-*O*-triflylxyloside **s-8** with ethyl cyanoacetate was also assayed. Surprisingly, only one of the two possible products was obtained. Accordingly, a new stereocontrolled synthesis of novel carbasugar **s-16**, with potential biological applications, was developed, proceeding as stated in Scheme 7.



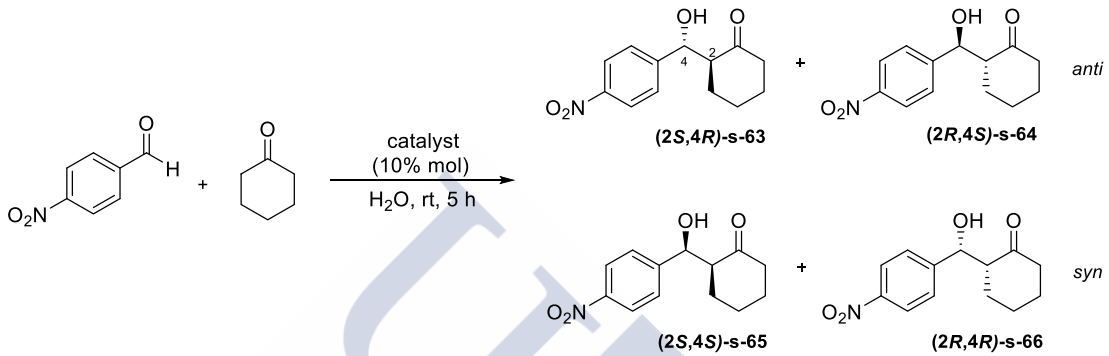
Scheme 7

2. New synthetic applications of polyhydroxylated prolines and prolinols

2.1 Organocatalytic properties of polyhydroxylated prolines and prolinols

The abundant precedents of organocatalysis with prolines have led us to study the catalytic properties of di-*O*-*tert*-butyldimethylsilylproline **s-68**, which has been prepared easily from the dihydroxylated proline **s-15**, previously obtained from *D*-xylose, as indicated in section 1.1.

The model reaction selected was the aldol condensation of *p*-nitrobenzaldehyde with cyclohexanone, which leads to the formation of the four aldols indicated in Scheme 8: the *anti D,L*-pair of enantiomers and the *syn D,L*-pair of enantiomers.



Scheme 8

This reaction was previously studied with catalyst **s-67**. As shown in Table 1, the results achieved were, an 86% yield, a 20:1 anti/syn diastereomeric ratio and an enantiomeric excess greater than 99%. The results provided by our catalyst **s-68** were close similar: an 86% yield, a 25:1 anti/syn diastereomeric ratio and an enantiomeric excess greater than 99%. So, we concluded that the presence of an additional substituent at C-3 and an opposite configuration at C-3 has not a significant influence on the catalytic properties. In fact, only a slight increase of the d.e. resulted.

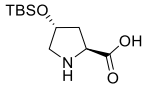
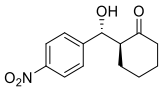
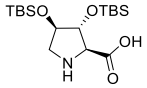
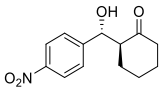
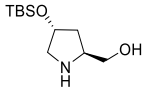
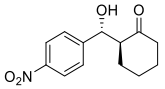
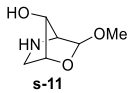
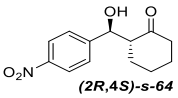
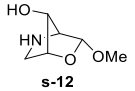
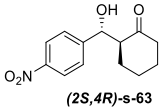
Catalizador	Rendimiento	e.e.	Relación diastereomérica *Anti:syn*	Producto mayoritario
 **s-67**	86%	>99%	20:1	 *(2S,4R)*-s-63
 **s-68**	86%	>99%	25:1	 *(2S,4R)*-s-63
 **s-69**	Tras 23 h 57%	29%	2:1	 *(2S,4R)*-s-63
 **s-11**	86%	9%	4:1	 *(2R,4S)-s-64*
 **s-12**	84%	12%	12:1	 *(2S,4R)*-s-63

Table 1

As an additional contribution to these studies, we decided to check the catalytic properties of aminocyclitols on files 3, 4 and 5 of Table 1. Poor diastereomeric and enantiomeric excesses were achieved in all cases. Curiously, the main stereoisomer for catalyst **s-11** is the enantiomer of those for other cases.

2.2 Morphiceptin peptidomimetics incorporating hydroxy and 1-aminoprolines

As opioid receptors play an important role in the modulation and perception of pain, they continue to be important therapeutic targets for their treatment. They can be divided into three major subtypes (μ, κ, δ), corresponding to receptors coupled to G proteins (GPCR). Among them, the μ receptors are those that have received the most attention in the search for new analgesics.

Numerous endogenous peptides capable of binding to opioid receptors are known, including morficeptin, a tetrapeptide consisting of the peptide sequence Tyr-Pro-Phe-Pro-NH2. It is produced by enzymatic digestion of bovine β-casein, keeping a great structural analogy with other endogenous opioid ligands, such as endomorphine-1 (EM1: Tyr-Pro-Trp-Phe-NH2) and endomorphine-2 (EM2: Tyr -Pro-Phe-Phe-NH2), two tetrapeptides that show a high selectivity for MOR, as well as potential activity as agonists.

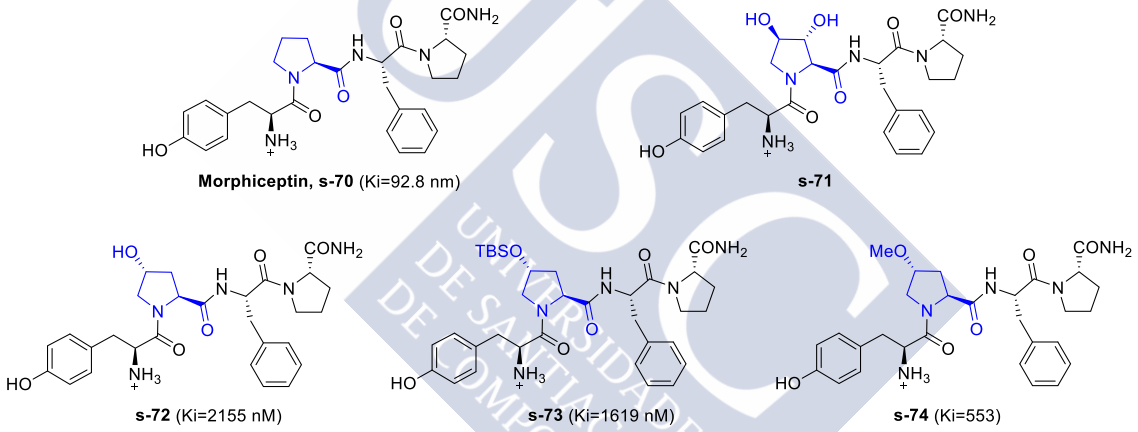
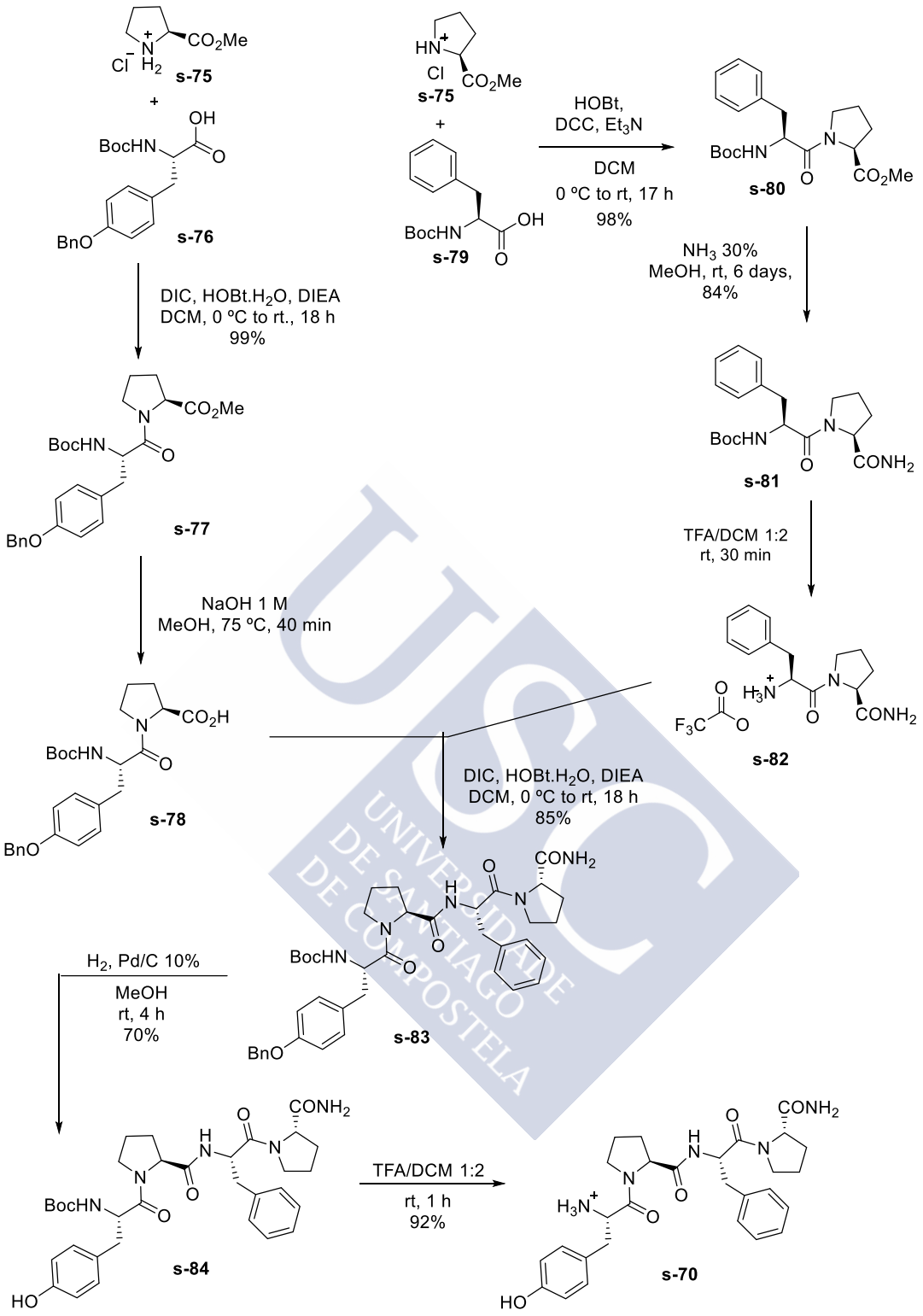


Figure 2

As a contribution for the search of new peptidomimetics that may improve the analgesic properties of morphiceptin and its metabolic stability, we synthesized and studied the pharmacological properties of four new peptidomimetics incorporating incorporating substituted prolines (Figure 2).

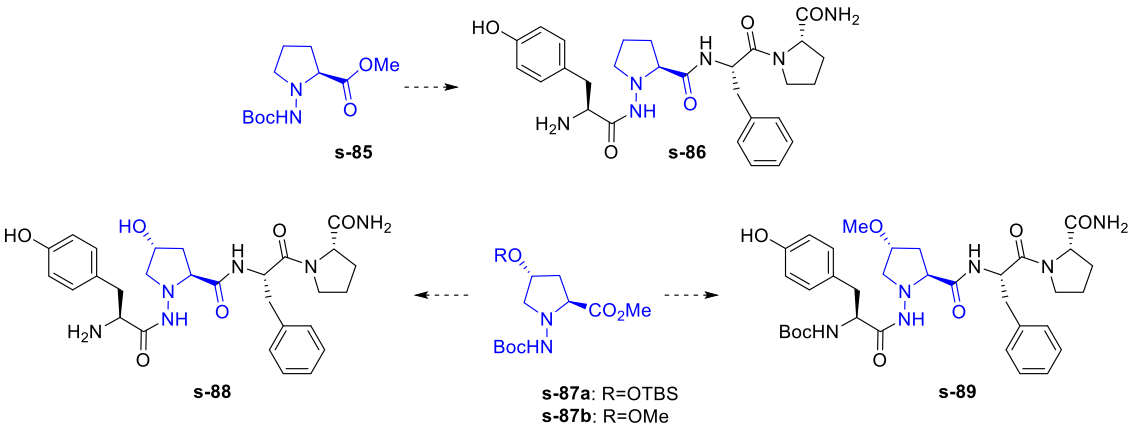
First, we developed the new synthesis of morphiceptin depicted in Scheme 9, in order to have a sample for comparative biological studies.



Scheme 9

After peptidomimetics **s-72**, **s-73**, and **s-74** were similarly obtained from the corresponding substituted prolines, the pharmacological studies provided the results collected in Figure 2. Their Ki values are higher than the Ki value for mophiceptin. Probably the hydroxy substituent at C-4 disadvantaged the interaction substrate-receptor. Protection of the OH group allows a better interaction.

The second panel of morphiceptin peptidomimetics studied consisted of compounds tetrapeptides **s-86**, **s-88** and **s-89** (Scheme 10).



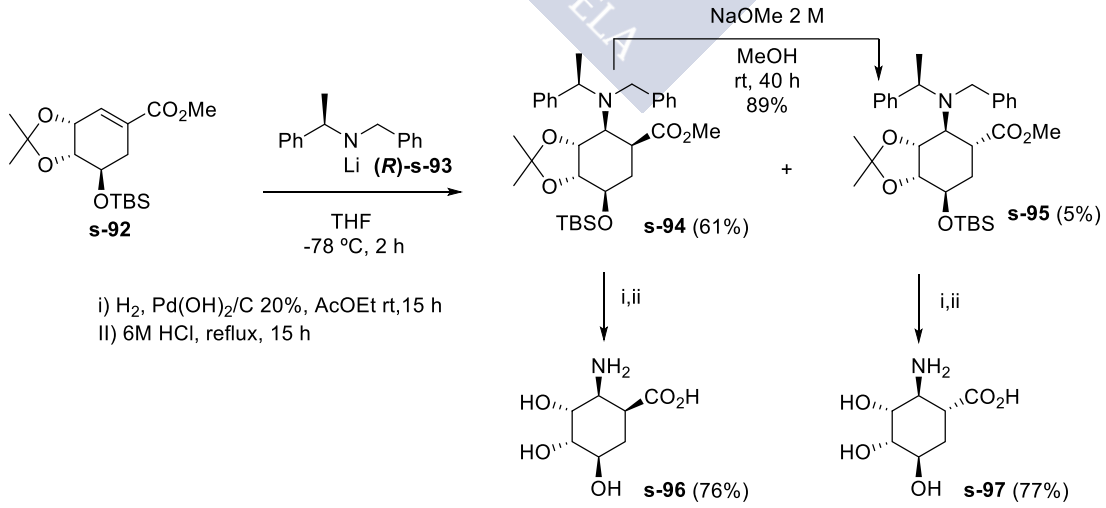
Scheme 10

Peptidomimetic **s-86** was obtained from 1-aminoproline **s-85**, easily prepared from L-proline. Similarly, 4-hydroxy-*L*-proline provided peptidomimetic **s-88** via 1-aminoproline **s-87a** and peptidomimetic **s-89** via 1-aminoproline **s-87b**.

All the three peptidomimetics showed poor inhibition properties (5% to 43%), probably because of the flexibility provided by their central 1-aminoproline subunits.

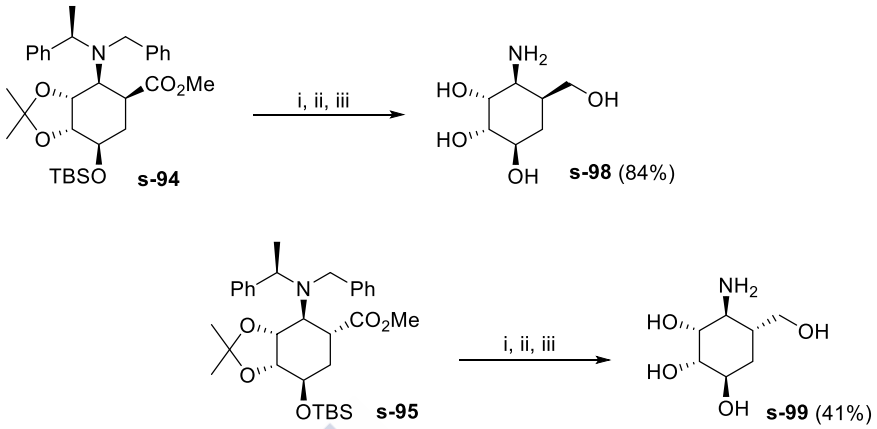
3. New synthetic applications of (-)-shikimic acid: synthesis of polyhydroxylated cyclohexane β-amino acids

As a new synthetic application of (-)-shikimic acid we have carried out the synthesis of the novel polyhydroxylated cyclohexane β-amino acids **s-96** and **s-97**, proceeding as indicated in Scheme 11. As shown, a stereoselective Michael addition of lithium amide **s-93** to the α,β-unsaturated carboxylic acid ester moiety of shikimic acid derivative **s-92** provided the *cis*-β-amino acid **s-94**, which easily isomerized to its *trans* isomer **s-95**. This was followed by the shown functional group transformations.



Scheme 11

As shown in Scheme 12, β-amino acid derivatives gave the corresponding aminohydroxymethyl derivatives **s-98** and **s-99** according to the three-step sequences depicted in Scheme 12.



i) 1. $LiAlH_4$, THF, 78 ºC to rt, 80 min. 2. 2M NaOH, reflux, 30 min.
ii) TFA/MeOH/H_2O (1:1:1), rt, 24 h.
iii) H_2, $Pd(OH)_2/C$, MeOH, rt, 19 h

Scheme 12

- Part II. Synthesis and structural study of poly(phenylisocyanide)s

The second part of the doctoral thesis focuses on the field of Molecular Materials, with a study on the possibility of modulating the helicity of polyisocyanides.

The design, synthesis, and applications of helical polymers with a controlled helix sense have become a field of major interest in recent times.

At present, poly(phenylisocyanide)s were considered as static helical polymers (helical inversion barrier exceeds approximately 85 kJ/mol) whose preferred helical sense can be induced by the polymerization of chiral monomers or by using a chiral catalyst.

In this thesis, we have synthesized eight new poly(phenylisocyanide)s **Poly1-8**, from phenylglycine methyl ester and *p*-nitroaniline using $NiCl_2$ as a catalyst (four with (*R*)-phenylglycine methyl ester, **Poly1-4**, and four with (*S*)-phenylglycine methyl ester as pendants, **Poly5-8**).

Conditions	**(*R*)-phenylglycine**	**(*S*)-phenylglycine**
THF, rt	**Poly1** (98%)	**Poly5** (98%)
Toluene, rt	**Poly2** (82%)	**Poly6** (83%)
CCl_4, rt	**Poly3** (62%)	**Poly7** (65%)
Toluene, 100 °C	**Poly4** (98%)	**Poly8** (97%)

*Table 2. Polymers and yield obtained with (R)-phenylglycine and (S)-phenylglycine as pendants depending on the reaction conditions used (from **Poly1** to **Poly8**)*

The length of the polymers (determined by GPC), showed two types of polymers: short-length polymers, constituted by **Poly1-3** and **Poly5-7**, and long-length polymers, constituted by **Poly4** and **Poly8**.

The helical sense of the polymers (determinate by CD) was modulated by the polymerization reaction conditions: solvent and temperature. The CD spectra shown in Figure 3 suggest an opposite helical sense of the short-chain polymers (**Poly1**, **Poly2** and **Poly3**) and the long-chain polymer (**Poly4**).

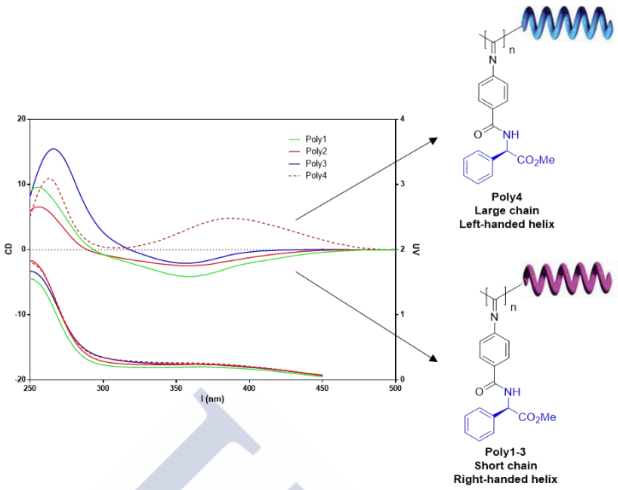


*Figure 3. CD spectra of a solution in $CHCl_3$ of **Poly1** (THF at rt, green line), **Poly2** (toluene at rt, red line), **Poly3** (CCl_4 at rt, blue line) and **Poly4** (toluene at 100 °C, red discontinuous line)*

Symmetric CD spectra were obtained for the enantiomeric polymers **Poly5-8**.

The specific helical secondary structure of the polymers was established by a combination of AFM and MM studies. The experimental data showed that long-chain polymer **Poly8** [with (*S*)-phenylglycine methyl ester as a pendant] adopts a 4_1 helix with a right-handed helical sense for the backbone and a helical pitch of 2.5 nm for the pendant (Figure 4).

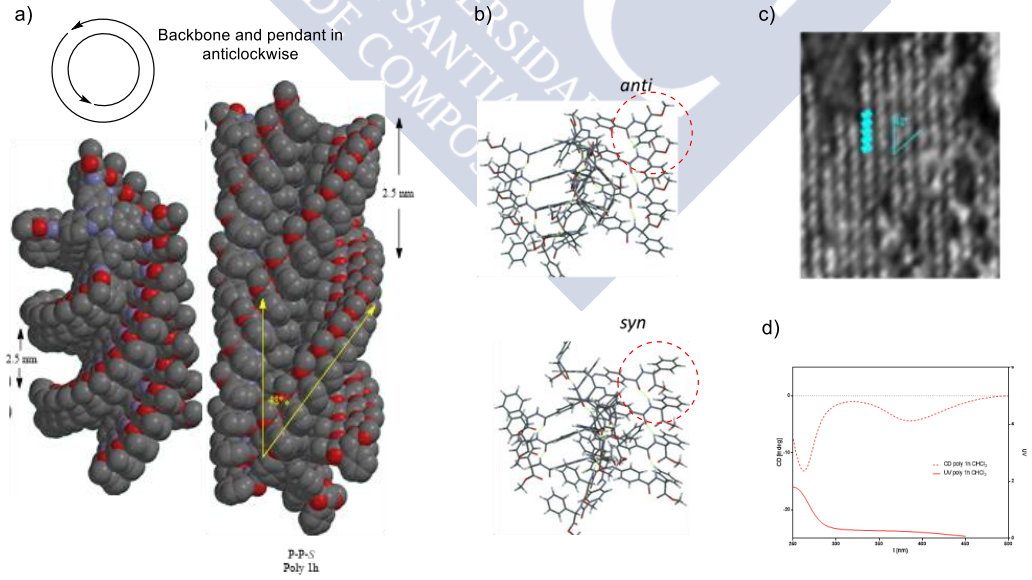


*Figure 4. a) Models obtained by molecular mechanics for a P helix of **Poly8** (30 monomers). b) Models obtained by calculations of molecular mechanics considering the pendant in both anti and syn conformation. c) AFM image of **Poly8**, d) CD and UV-vis spectra of a solution of **Poly8** in $CHCl_3$*

Although until now poly(phenylisocyanides) were considered as static polymers, the backbone helical sense of our polymers (**Poly1-8**) responds to external stimuli (temperature, solvents, metal cations and acids).

a) Temperature:

When heating a solution of the short-chain polymer **Poly2** in toluene (annealing) its helicity was irreversibly inverted (Figure 3a). A similar behavior was observed when a solution of the short-chain polymer **Poly1** in $CHCl_3$ was maintained for three days at room temperature (Figure 3b).

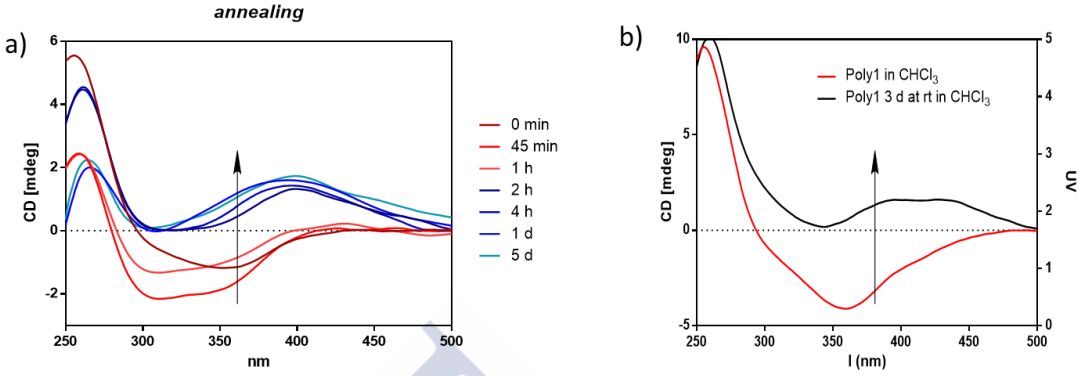


*Figure 5. a) CD spectra of the annealing of **Poly2** (heated at 100 °C). b) CD spectrum of **Poly1** in $CHCl_3$ (red line) and after 3 days at rt in solution (black line)*

b) Solvents:

The helical sense of the short-chain polymers (**Poly1-3**) can be reversibly modulated using different solvents. It was found that solutions of the polymers in THF show an opposite helicity that when solved in DCM, $CHCl_3$, DMF. (Figure 6).

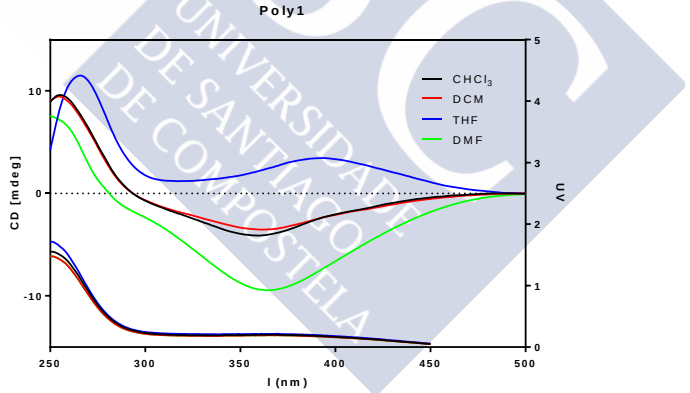


*Figure 6. CD and UV-Vis spectra of **Poly1** in: $CHCl_3$ (black line), DCM (red line), THF (blue line) and DMF (green line)*

However, the helicity of long-chain polymers (**Poly4** and **Poly8**) is not influenced by the solvents. They are static polymers.

c) Metal cations:

The addition of stoichiometric amounts (1, 2 and 10 equivalents) of metallic ions (perchlorates of Li^+, Na^+, Ag^+, Ba^{+2}, Ca^{+2}, Ni^{+2}, Co^{+2}, Zn^{+2}, Mn^{+2}, Mg^{+2}, Hg^{+2}, Pb^{+2}) to solutions of polymers **Poly1-4** in $CHCl_3$ and THF have no effect on their helicity.

But saturation of a solution of **Poly1** in THF with barium perchlorate resulted in an inversion of the helical sense of the polymer (Figure 7).

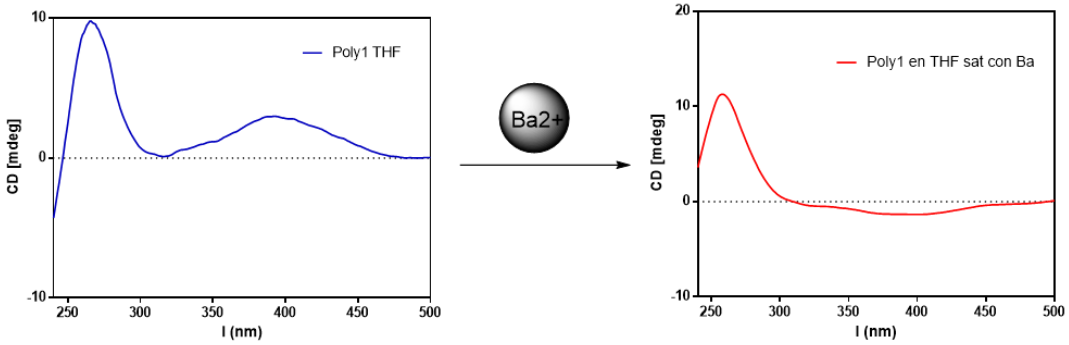


*Figure 7. CD spectra of **Poly1** in THF before saturated with Ba^{+2} (left) and after saturated with Ba^{+2} (right)*

d) Acids:

The addition of $BF_3.OEt_2$ (Lewis acid) increases the helicity for short-chain polymers (**Poly1**-**3**). But, surprisingly, inverts the helicity for the long-chain polymer **Poly4** (a static polymer with respect to solvents and metal ions, Figure 6a). The new behavior showed to be reversible, as established by the neutralization of $BF_3.OEt_2$ with NEt_3 (Figure 8b).

However, it was found that TFA (a protic acid) don't modulate the helicity of any of the polymers.

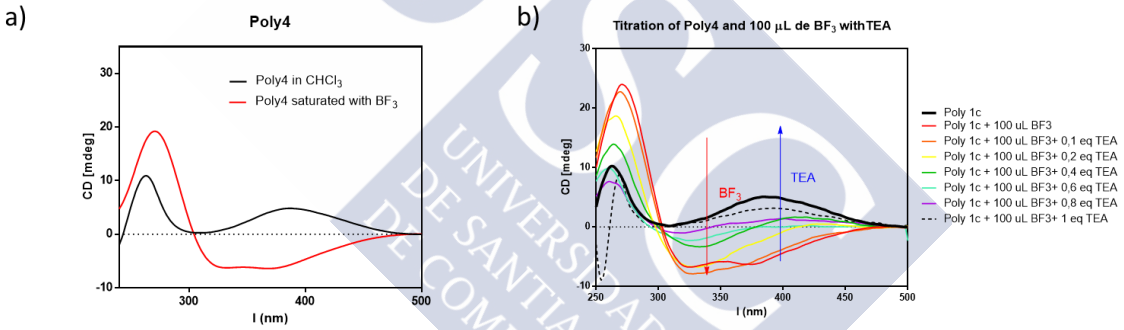


*Figure 8. a) CD spectra of **Poly4** in $CHCl_3$ before saturated with $BF_3.OEt_2$ (black line) and after saturated with $BF_3.OEt_2$ (red line). b) CD spectra of the titration of the **Poly4** saturated with $BF_3.Et_2O$ with Et_3N*

Interestingly, additional experiments, allow us to establish the formation of molecular aggregates. Their morphology and size seem to be dependent on the nature and concentration of both the polymer and metal ion used. In fact, preliminary SEM studies of samples of **Poly4** in $CHCl_3$ (0.02 mg/mL), with an equivalent of Mn^{+2} showed the formation of nanotubes of lengths between 150 and 200 nm (Figure 9).

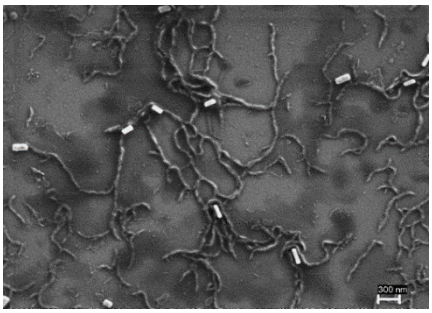


*Figure 9. SEM images for a sample of **Poly4** in $CHCl_3$ (0.01 mg/mL) with 1 equivalent of Mn^{+2}*

To determine the mechanism behind the helical inversion by the solvent, we carried out numerous experiments of CD, RMN, and IR. We propose that it is necessary a conformational change in the pendant to invert the helix.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Índice

Parte I: Síntesis y aplicaciones de aminoácidos cicloalcánicos y azacicloalcánicos polihidroxilados.

1 Introducción 9

1.1 Hidratos de carbono 11

1.2 Miméticos de monosacáridos: iminoazúcares y carbazúcares. Consideraciones generales 12

1.2.1 Iminoazúcares 12

1.2.2 Carbazúcares y aminocarbazúcares 14

1.2.3 Propiedades biológicas de iminoazúcares y carbazúcares 16

1.3 Aminoácidos de azúcares y compuestos relacionados: análogos carbocíclicos y azacarbocíclicos 18

1.3.1 Aminoácidos azacicloalcánicos polihidroxilados 18

1.3.2 Aminoácidos cicloalcánicos polihidroxilados 20

1.4 Síntesis de ácidos cicloalcánicos y azacicloalcánicos polihidroxilados y de sus correspondientes polioles a partir de azúcares: la chiron approach ... 23

1.4.1 Síntesis de iminoazúcares y α-aminoácidos polihidroxilados 26

1.4.2 Síntesis de hidroximetilaminociclitoles y β-aminoácidos cicloalcánicos polihidroxilados 33

2 Objetivos 39

2.1 Nuevas aplicaciones sintéticas de ditriflatos de monosacáridos: aplicación a la síntesis de iminoazúcares y aminoácidos cicloalcánicos polihidroxilados 41

2.1.1 Síntesis de prolinas polihidroxiladas y ácidos pipecólicos polihidroxilados 41

2.1.2 Síntesis de iminociclopentitoles e iminociclohexitoles 42

2.1.3 Estudio de la doble sustitución nucleófila de ditriflatos de la D-xilosa con otros nucleófilos nitrogenados 43

2.1.4 Estudio de la reacción de ditriflatos de D-xilosa con nucleófilos de carbono: ácidos 2-aminociclopentánicos polihidroxilados y de hidroximetilaminociclopentitoles 43

2.1.5 Síntesis de ácidos 1-aminometilcicloalcanocarboxílicos polihidroxilados. 44

2.2 Nuevas aplicaciones de las prolinas y de los prolinoles polihidroxilados 45

2.2.1 Organocatalizadores basados en prolinas e iminociclopentitoles polihidroxilados 45

2.2.2 Peptidomiméticos de morficeptina basados en hidroxiprolinas y 1-aminoprolinas 45

2.2.3 Estudios dirigidos al desarrollo de nuevos materiales de naturaleza peptídica. Giros-β basados en dihidroxiprolinas 46
2.3 Nuevas aplicaciones sintéticas del ácido (-)-shikímico 46
2.3.1 Síntesis de ácidos 2-aminociclohexanocarboxílicos polihidroxilados 46
2.3.2 Síntesis de β-aminohidroximetil ciclohexanos polihidroxilados 47
3 Discusión de resultados 49
3.1 Nuevas aplicaciones sintéticas de ditriflatos de monosacáridos: aplicación a la síntesis de iminoazúcares y aminoácidos cicloalcánicos y azacicloalcánicos polihidroxilados 51
3.1.1 Síntesis de prolinas polihidroxiladas y de iminociclopentitoles 51
3.1.2 Síntesis de ácidos pipecólicos e iminociclohexitoles polihidroxilados a partir de D-glucosa 68
3.1.3 Estudio de la doble sustitución nucleófila de ditriflatos de la D-xilosa con otros nucleófilos nitrogenados 75
3.1.4 Estudio de la reacción de ditriflato de D-xilosa con nucleófilos carbonados (nitrometano y cianoacetato de etilo): ácidos 2-aminociclopentánicos polihidroxilados e hidroximetilaminociclopentitoles 84
3.2 Nuevas aplicaciones de las prolinas y de los prolinoles polihidroxilados 99
3.2.1 Organocatalizadores basados en prolinas e iminociclopentitoles polihidroxilados 99
3.2.2 Peptidomiméticos de morficeptina basados en hidroxiprolinas y 1-aminoprolinas 112
3.2.3 Estudios dirigidos al desarrollo de nuevos materiales de naturaleza peptídica. Giros-β basados en dihidroxiprolinas 131
3.3 Nuevas aplicaciones sintéticas del ácido (-)-shikímico 139
3.3.1 Síntesis de ácidos 2-aminociclohexanocarboxílicos polihidroxilados 139
3.3.2 Síntesis de β-aminohidroximetilciclohexanos polihidroxilados 152
4 Conclusions 157
5 Parte Experimental 163
5.1 Técnicas Experimentales 165
5.2 Síntesis de prolinas polihidroxiladas y de iminociclopentitoles 166
5.3 Síntesis de iminociclohexitoles y ácidos pipecólicos polihidroxilados a partir de D-glucosa 219
5.4 Estudio de la doble sustitución nucleófila de ditriflatos de la D-xilosa con otros nucleófilos nitrogenados 239

5.5 Estudio de la reacción de ditriflato de D-xilosa con nucleófilos carbonados (nitrometano y cianoacetato de etilo): ácidos 2-aminociclopentánicos polihidroxilados e hidroximetilaminociclopentitoles 263

5.6 Organocatalizadores basados en prolinas e iminociclopentitoles polihidroxilados 281

5.7 Peptidomiméticos de morficeptina basados en hidroxiprolinas y 1-aminoprolinas 304

5.8 Estudios dirigidos al desarrollo de nuevos materiales de naturaleza peptídica. Giros-β basados en dihidroxiprolinas 376

5.9 Nuevas aplicaciones sintéticas del ácido (-)-shikímico 382

Parte II: Síntesis y estudio estructural de polifenilisonitrilos

6 Introducción 411

6.1 Poliisonitrilos 414

6.2 Tipos de poliisonitrilos 417

6.2.1 Poliisocianopéptidos 417

6.2.2 Poli(aril)isonitrilos 419

6.3 Características estructurales de los polisonitrilos 420

7 Objetivos 425

8 Discusión de resultados 429

8.1 Antecedentes 431

8.1.1 Polifenilisonitrilos con derivados de alanina 431

8.1.2 Polifenilisonitrilos derivados de 4-carboxifenilo 435

8.1.3 Modulación de la helicidad de los polímeros mediante estímulos externos 437

8.2 Síntesis de los monómeros (*S*)-621 y (*R*)-621 439

8.3 Polimerización 441

8.4 Estudio estructural de los polímeros 442

8.4.1 Estudios por GPC 442

8.4.2 Estudio de RMN 443

8.4.3 Estudios de CD 444

8.4.4 Estudio por IR 446

8.4.5 Estudio por AFM 448

8.4.6 Modelización mediante mecánica molecular 450

8.4.7 Estudio por termografía 451

8.5 Estudio del dinamismo de los polímeros 452

8.5.1 Antecedentes 452

8.5.2 Plan de trabajo 453
8.5.3 Modulación por efecto de los disolventes 454
8.5.4 Modulación por efecto de la temperatura 461
8.5.5 Modulación por adición de iones metálicos 462
8.5.6 Modulación por el efecto de los ácidos 464
8.5.7 Estudio conformacional del monómero de fenilglicina 469
8.5.8 Mecanismo de inversión 472
8.6 Estudios de agregación 480
8.6.1 Estudio por DLS 480
8.6.2 Estudio de los agregados por SEM 485
9 Conclusions 487
10 Parte experimental 491
10.1 Técnicas Experimentales 493
10.2 Síntesis de los monómeros 494
10.3 Síntesis de los polifenilisonitrilos (Poly1-Poly8) 508
10.3.1 Caracterización por RMN 509
10.3.2 Caracterización por GPC 509
10.3.3 Estudios de CD y UV-Vis de los polímeros en $CHCl_3$ 510
10.4 Estudio estructural 511
10.4.1 Estudio estructural mediante microscopía de fuerza atómica (AFM) 511
10.4.2 Modelización mediante mecánica molecular 512
10.4.3 Estudios de DSC 515
10.5 Estudio del dinamismo 515
10.5.1 Modulación por efecto de los disolventes 515
10.5.2 Modulación por efecto de la temperatura 522
10.5.3 Modulación por adición de iones metálicos 522
10.5.4 Modulación por efecto de los ácidos 527
10.5.5 Estudio de la reactividad de los polímeros 530
10.5.6 Estudio conformacional del monómero de fenilglicina 530
10.5.7 Estudio del mecanismo de inversión de la helicidad 533
10.6 Estudios de agregación 537
10.6.1 Estudio por DLS 537
10.6.2 Estudio de los agregados por SEM 538

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Parte I: Síntesis y aplicaciones de aminoácidos cicloalcánicos y azacicloalcánicos polihidroxilados

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1 INTRODUCCIÓN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1.1 Hidratos de carbono

Aunque los azúcares o hidratos de carbono (el grupo más abundante de productos naturales) están constituidos exclusivamente por carbono, hidrógeno y oxígeno, el término hidrato de carbono se ha expandido para incluir una variedad de compuestos relacionados incluidos en la Figura 1. Destacan, en primer lugar, derivados que resultan de la reducción de aldosas, los alditoles. Los ácidos aldáricos y ácidos urónicos pueden considerarse como derivados oxidados. Los iminoazúcares, compuestos resultantes de la sustitución del átomo de oxígeno endocíclico por nitrógeno. Los tioazúcares y los carbazúcares, resultado de sustituir el oxígeno endocíclico por azufre o carbono, respectivamente. Por último, los inositoles pueden ser considerados como un tipo especial de carbazúcares.

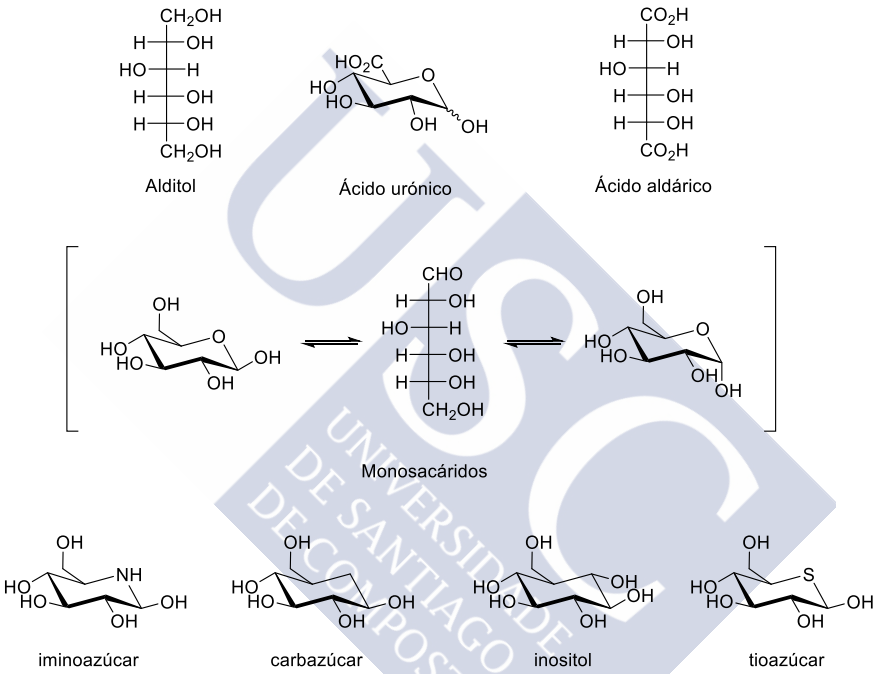


Figura 1. Principales clases de hidratos de carbonos

Los hidratos de carbono desempeñan una gran variedad de funciones biológicas. La más conocida es su función como fuente de energía. El término hidrato de carbono ha sido adoptado por los nutricionistas para indicar un alimento sin ningún otro valor nutriocinal más alla de su aporte de energía. El almidón es un polímero insoluble de glucosa, sintetizado por las plantas, como su principal reserva alimentaria. Sin embargo, los animales almacenan la glucosa en forma de glucógeno. Otros polisacáridos cumplen una variedad de papeles significativos, incluyendo proporcionar soporte estructural dentro de los organismos. Por ejemplo, el polisacárido quitina forma el exoesqueleto de invertebrados, mientras que la celulosa (forma polimérica de glucosa) constituye el tejido de soporte de la pared celular de las plantas. Los polisacáridos dextrano y pectina poseen propiedades gelificantes, mientras que la mureína se encuentra añadiendo rigidez a las paredes celulares bacterianas. Las paredes celulares contienen otros polisacáridos relacionados con la señalización celular. Las lectinas, receptores específicos de hidratos de carbono, están presentes en las superficies de las células y pueden interaccionan con los azúcares de otras células. Esto puede resultar en la adhesión de dos células y es

importante en muchas actividades intercelulares, incluyendo la infección por bacterias y virus o el reconocimiento entre los óvulos y el esperma.

Los encargados de procesar los azúcares en el organismo son fundamentalmente dos tipos de enzimas: las glicosidasas y las glicosiltransferasas. Se trata de enzimas ampliamente distribuidas en los lisosomas de diversos tipos celulares involucradas en la biosíntesis de cadenas de oligosacáridos y en los mecanismos de control metabólico que tienen lugar en las glicoproteínas del retículo endoplasmático (RE).

El RE y el aparato de Golgi son el centro de formación de cadenas complejas de *N*-glicanos, por la acción de α-glicosidasas específicas y glicosiltransferasas. Las estructuras finales de los *N*-glicanos dependen de los péptidos y proteínas expresadas en la célula. Por ejemplo, en células de mamíferos, la eliminación de residuos de manosa enlazados α-1,2 en oligosacáridos precursores es esencial para su maduración a oligosacáridos híbridos o complejos y la eliminación de manosa enlazada α-1,3 o 1,6 es necesaria para sintetizar *N*-glicanos. En el RE las glicosidasas no sólo están implicadas en los procesos de desglicosidación comentados anteriormente, sino que están íntimamente implicadas en sistemas de control de calidad diseñados para promover el plegamiento y la oligomerización de nuevas proteínas maduras. La iniciación de la biosíntesis de las cadenas de oligosacárido de las *N*-glicoproteínas está inducida por la inserción de una unidad oligosacárida común ($Glc_3Man_9GlcNAc_2$) en el centro de glicosilación del polipéptido y la sucesiva eliminación de los residuos de manosa y glucosa por parte de las glicosidasas.

1.2 Miméticos de monosacáridos: iminoazúcares y carbazúcares. Consideraciones generales

Dos grupos de compuestos recogidos en la que Figura 1, presenta una gran similitud con los monosacáridos, son los iminoazúcares y los carbazúcares. Como se ha indicado, los iminoazúcares pueden considerarse miméticos de los azúcares en los que el átomo de oxígeno endocíclico es reemplazado por un átomo de nitrógeno. En los carbazúcares quien sustituye este oxígeno es un átomo de carbono. La relación de los iminoazúcares y carbazúcares con aldosas va más allá de este aspecto estructural formal, toda vez que ambos tipos de miméticos han sido sintetizados a partir de monosacáridos, como se indica en los dos subapartados que siguen.

1.2.1 Iminoazúcares

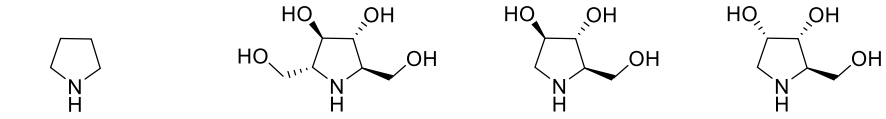
Los iminoazúcares, en cuanto que miméticos de azúcares, pueden interaccionar con las mismas enzimas que los monosacáridos, fundamentalmente las glicosidasas y las glicosiltransferasas, pero con la ventaja de que son metabólicamente inertes.

Las glicosidasas y glicosiltransferasas, como se avanzó en el apartado 1.1, son enzimas encargadas de procesar los hidratos de carbono, siendo responsables de numerosos e importantes procesos celulares en los sistemas biológicos, tales como el reconocimiento célula-célula y virus-célula, la síntesis de hidratos de carbono y glicoproteínas, etc.[1]

[1] a) Gloster, T. M.; Vocadlo, D. J. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 683–694. b) Horne, G.; Wilson, F. X.; Tinsley, J.; Williams, D. H.; Storer, R. *Drug Discovery Today* **2011**, *16*, 107–118. c) Elbein, A. D. *FASEB J.* **1991**, *5*, 3055–3063. d) Bertozzi, C. R.; Kiessling, L. L. *Science* **2001**, *291*, 2357–2364. e) Dwek, R. A.; Butters, T. D.; Platt, F. M.; Zitzmann, N. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 65–75. f) Winchester, B.; Fleet, G. W. J. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**,*19*, 471–483.

Los iminoazúcares se encuentran presentes en la Naturaleza, habiendo sido aislados a partir de un amplio número de plantas y microorganismos. Se clasifican en las cinco grandes familias o clases siguientes:[2]

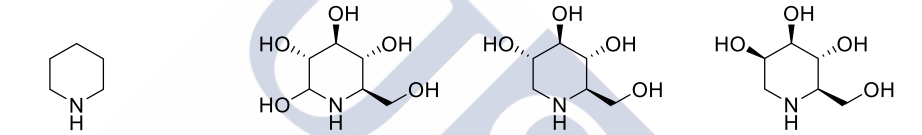
a) **Pirrolidinas**. Son monociclos azaciclopentánicos. Una relación representativa es la siguiente:



(tipo *pirrolidina*) | 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-manitol (**DMDP**) **1** | 1,4-didesoxi-1,4-imino-D-arabinitol (**DAB**) **2** | 1,4-didesoxi-1,4-imino-D-ribitol (**DRB**) **3**

Figura 2

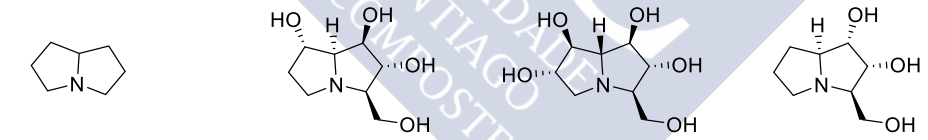
b) **Piperidinas**. Son monociclos azaciclohexánicos. En la siguiente figura aparecen recogidos los más representativos:



(tipo *piperidina)* | nojirimicina (**NJ**) **4** | 1-desoxinojirimicina (**DNJ**) **5** | 1-desoximanojirimicina (**DMJ**) **6**

Figura 3

c) **Pirrolizidinas**. Son azabiciclos [3.3.0]. Se recogen los ejemplos más representativos en la Figura 4:



(tipo *pirrolizidina)* | alexina **7** | casuarina **8** | 7a-*epi*-hiacintacina **9**

Figura 4

[2] Trabajos en los que aparece recogida el aislamiento a partir de fuentes naturales de los iminoazúcares más representativos: a) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T. *J. Antibiot.* **1966**, *19*, 288-292. b) Welter, A.; Jadot, J.; Dardenne, G.; Marlier, M.; Casimir, J. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 747-749. c) Colegate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257-2264. d) Hohenschutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811-814. e) Molyneux, R. J.; Benson, M.; Wong, R. Y.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*,1198-1206. f) Tepfer, D.; Goldmann, A.; Pamboukdjian, N.; Maille, M.; Lepingle, A.; Chevalier, D.; Denarie, J.; Rosenberg, C. *J. Bacteriol.* **1988**, *170*, 1153-1161.

d) **Indolizidinas**. Son azabiciclos [4.3.0]. Una relación representativa se recoge a continuación:

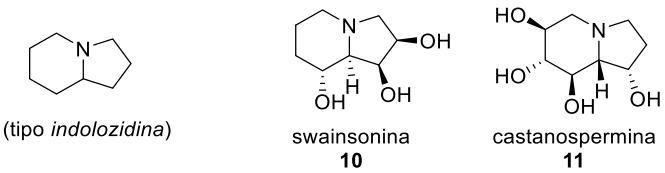


Figura 5

e) **Tipo nortropano**. Son biciclos [3.2.1], cuyos ejemplos más representativos se muestran a continuación.

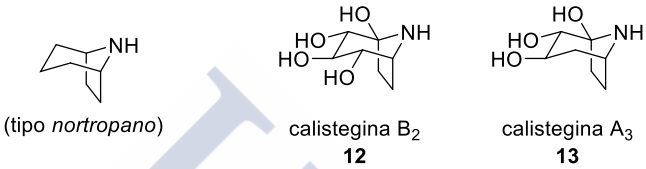


Figura 6

1.2.2 Carbazúcares y aminocarbazúcares

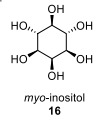
Los carbazúcares, a diferencia de los iminoazúcares, se encuentran escasamente presentes en la Naturaleza. Sin embargo, se encuentran ampliamente distribuídos en la Naturaleza una gran cantidad de ciclohexanos polioxigenados de interés biológico, estructuralmente relacionados con los carbazúcares.[3]

Los carbazúcares se pueden dividir en dos grandes grupos, carbapiranosas y carbafuranosas.

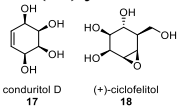
a) **Carbapiranosas**. Son ciclohexanos análogos a las piranosas, donde el oxígeno endocíclico se sustituye por un grupo metileno. Son el grupo más abundante de carbazúcares. Se incluye en la Figura 7 las carbapiranosas **14** y **15** aisladas de fuentes naturales.[4]

[3] Son particularmente importantes:

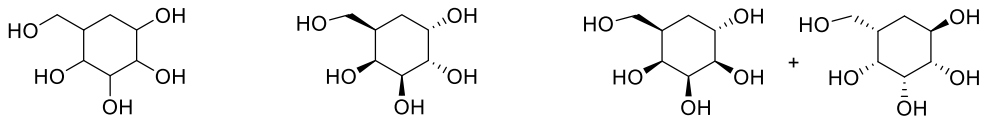
a) Los inositoles, como el compuesto **16**, que son componentes de la membrana celular y segundos mensajeros.



b) Los inhibidores de glicosidasas, como conduritoles (**17**) y ciclofelitol (**18**).



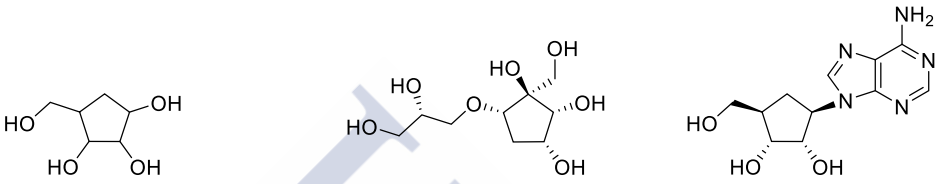
[4] Miller, T. W.; Arison, B. H.; Albers-Schonberg, G. *Biotechnol. Bioeng*. **1973**, *15*, 1075-1080.



Estructura genérica de carbapiranosa | **5*a*-carba-α-D-galactopiranosa 14** | **(±) 5*a*-carba-α-DL-talopiranosa 15**

Figura 7

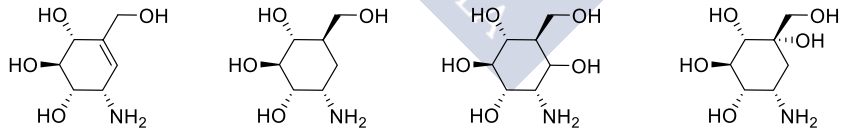
b) **Carbafuranosas**. Son ciclopentanos análogos de las furanosas escasamente presentes en la Naturaleza en su forma libre, pero si como subunidades de productos naturales. Particularmente interesantes son la carbafuranosa **19** y los carbanucleósidos, como la aristeromicina (**20**).



Estructura genérica de carbafuranosa | **carbafuranosa de origen natural 19** | **aristeromicina 20**

Figura 8

Un grupo de carbazúcares, muy importante desde un punto de vista biológico, son los **aminocarbazúcares**, los cuales pueden considerarse como carbazúcares en que un grupo hidroxilo ha sido sustituido por un grupo amino. Su interés reside en sus propiedades farmacológicas. De hecho, algunos se utilizan con éxito para combatir enfermedades en animales y en plantas. Un ejemplo representativo es el caso del antibiótico validamicina A, un miembro representativo de la familia de los antibióticos de origen natural de las validamicinas.[5] El núcleo de estos compuestos incluye el amino pseudo-carbazúcar valienamina (**21**). La pronunciada actividad biológica de la valienamina (**21**), así como de la validamina (**22**) y la de hidroxivalidamina (**23**), inhibidores de las glucosidasas también de origen natural, indujo a sintetizar y evaluar varios de sus derivados.[6]



valienamina **21** | validamina **22** | hidroxivalidamina **23** | valiolamina **24**

Figura 9. Ejemplos representativos de aminocarbazúcares

Ejemplos representativos de aminocarbazúcares de origen sintético son los aminociclopentitoles (**25**-**27**) y los aminociclohexitoles (**28**-**31**), algunos de ellos con una marcada actividad como inhibidor de glicosidasas.

[5] Iwasa, T.; Yamamoto, H.; Kameda, Y. *J. Antibiot.* **1970**, *32*, 595–602.
[6] Berecibar, A.; Grandjean, C.; Siriwardena, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 779–844.

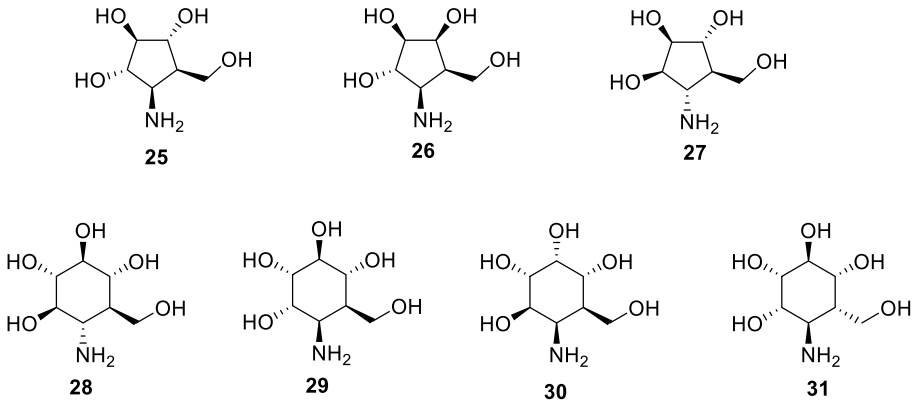


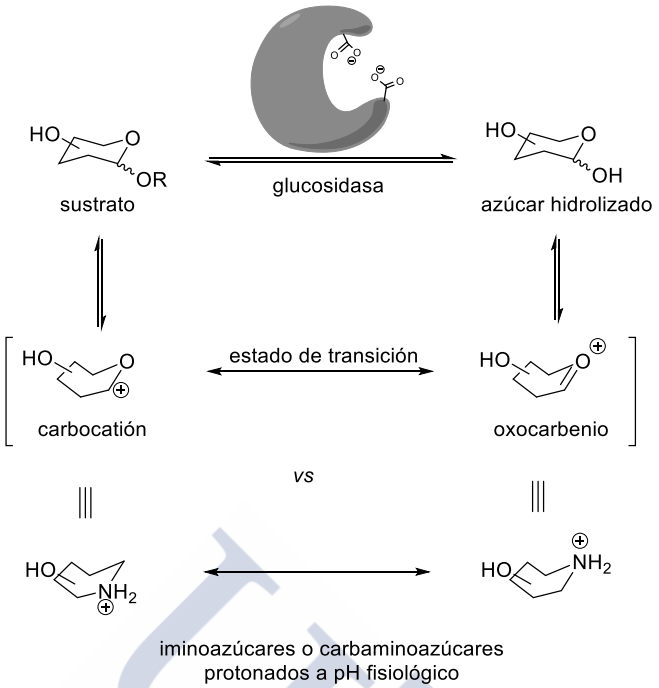
*Figura 10. Relación representativa de aminociclopentitoles (**25**-**27**) y aminociclohexitoles (**28**-**31**)*

1.2.3 Propiedades biológicas de iminoazúcares y carbazúcares

Se encontró que algunos imino y carbazúcares actúan como potentes y selectivos inhibidores de ciertas glicosidasas.[7] La capacidad para bloquear o modificar la función de estas enzimas hace que este tipo de compuestos puedan usarse para tratar diferentes enfermedades, como el cáncer[8], infecciones víricas[9], diabetes[10] y enfermedades genéticas raras, como las enfermedades de almacenamiento lisosómico[11] o fibrosis quística[12].

Se ha propuesto que la inhibición se debe a la capacidad de estas moléculas para mimetizar el estado de transición de los monosacáridos en las enzimas, en términos de carga y estructura molecular.[13] Los iminoazúcares y los aminocarbazúcares presentan, a pH fisiológico, el grupo amino protonado. Este catión amonio mimetiza el intermedio carbocatión/oxocarbenio característico en la hidrólisis glicosídica, compitiendo ventajosamente por el sitio activo de la enzima, como se indica en el Esquema 1.

[7] Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645-1680.
[8] Nishimura, Y. *In Iminosugars, from Synthesis to Therapeutic Applications*; Compain, P., Martin, O. R., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, *2007*; pp 269–294.
[9] (a) Greimel, P.; Spreitz, J.; Stütz, A. E.; Wrodnigg, T. M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 513. (b) Robina, I.; Moreno-Vargas, A. J.; Carmona, A. T.; Vogel, P. *Curr. Drug. Met.* **2004**, *5*, 329. (c) Norton, P. A.; Baohua, G.; Block, T. M. In *Iminosugars, from Synthesis to Therapeutic Applications*; Compain, P., Martin, O. R., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, *2007*; pp 209–224.
[10] Somsak, L.; Nagy, V.; Hadazy, Z.; Docsa, T.; Gergely, P. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 1177-1189.
[11] Butters, T. D.; Dwek, R. A.; Platt, F. M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4683-96.
[12] Norez, C.; Noel, S.; Wilke, M.; Bijvelds, M.; Jorna, H.; Melin, P.; DeJonge, H.; Becq, F. *FEBS Lett.* **2006**, *580*, 2081-2086.
[13] a) Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 340–347. b) Heightman, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 750–770. c) Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515–553.



Esquema 1. Representación esquemática de la similitud entre los iminoazúcares y el estado de transición durante la hidrólisis de azúcares

Algunos inhibidores de glicosidasas se comercializan actualmente como fármacos. Entre ellos se pueden destacar los recogidos en la Figura 11.

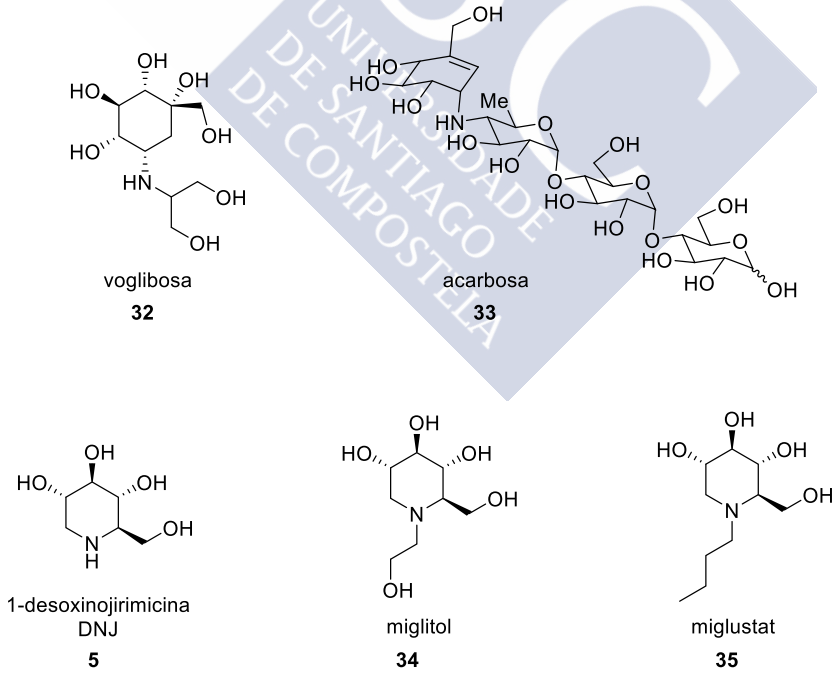


Figura 11. Algunos inhibidores de glicosidasas usados como fármacos.

El carbaminoazúcar voglibosa (**32**), la acarbosa (**33**), un tetrasacárido con una unidad de carbaminoazúcar incorporada, el iminoazúcar piperidínico miglitol o Glysett™ (**34**), un análogo de la 1-desoxinojirimicina (**5**) empleado para el tratamiento de la diabetes tipo II.

Para el tratamiento de enfermedades genéticas raras destaca el caso del miglustat (**35**) o Zavesca™, un iminoazúcar piperidínico efectivo para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher, un tipo grave de almacenamiento lisosómico, actuando como un inhibidor de glicotransferasas, a diferencia de los compuestos de los apartados previos, que actúa como inhibidores de glicosidasas.[14]

Dado el interés de estos inhibidores de la Figura 11, se vienen haciendo grandes esfuerzos sintéticos y médicos en el desarrollo de análogos que permitan mejorar su selectividad y eficiencia, así como minimizar sus efectos secundarios.

1.3 Aminoácidos de azúcares y compuestos relacionados: análogos carbocíclicos y azacarbocíclicos

Los aminoácidos de azúcares son derivados de monosacáridos que presentan tanto una funcionalidad de amina como de ácido carboxílico. Atendiendo a la posición relativa de ambos grupos, se presentan en la Figura 12 las estructuras generales de los tipos más representativos de α y β-aminoácidos de azúcares (**36**, **39**, **40** y **42**). Se incluyen también las estructuras genéricas de los análogos de nitrógeno (pirrolidinas y piperidinas polihidroxiladas **37**), así como los de los carbazúcares correspondientes (**38** y **41**).

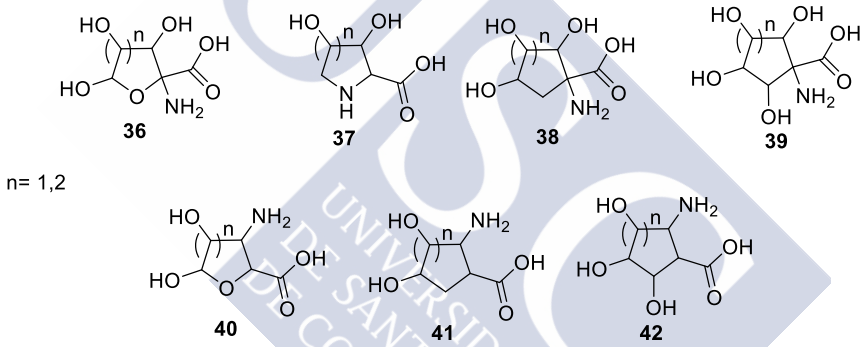


Figura 12. Principales grupos de aminoácidos de azúcares

Sus anillos, de naturaleza oxa, carba o azacíclica, presentan un marcado carácter rígido, lo que los convierte en unidades ideales para incorporar en péptidos, con vistas a generar peptidomiméticos de interés farmacológico.[15] La presencia de varios centros estereogénicos puede ser explotada para la creación de diversidad química, la protección o desprotección de los sustituyentes hidroxilo ofrece la posibilidad de acceso a peptidomiméticos hidrófobos o hidrófilos.[16]

1.3.1 Aminoácidos azacicloalcánicos polihidroxilados

Los α-aminoácidos azacicloalcánicos polihidroxilados presentan una gran similitud estructural con los iminoazúcares, pudiendo considerarse como sus derivados, por oxidación del grupo hidroximetileno de éstos.

[14] a) Winchester, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 645–651. b) Lahiri, R.; Ansariw, A. A.; Vankar, Y. D. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5102-5118.
[15] Gruner, S. A. W; Locardi, E.; Lohof, E.; Kessler, H. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 491-514.
[16] Chakraborty, T. K.; Srinivasu, P.; S. Tapadar, S.; Mohan, B. K. *J. Chem. Sci.* **2004**, *116*, 187-207.



Figura 13. Relación entre iminoazúcares y aminoácidos azacicloalcánicos polihidroxilados

Esta relación no es sólo estructural, sino que es relevante desde el punto de vista químico. De hecho, se ha descrito la síntesis de prolinas polihidroxiladas y de ácidos pipecólicos polihidroxilados por oxidación de los iminoazúcares correspondientes, como en el caso del iminociclopentitol protegido **46**, que ha sido transformado en la prolina dihidroxilada **47**.[17]

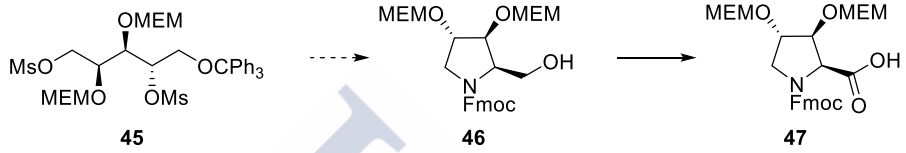


Figura 14. Ejemplo de síntesis de prolinas polihidroxilada por oxidación del aminoazúcar correspondiente

La prolina y el ácido pipecólico, también llamado homoprolina, son dos α-aminoácidos cíclicos biológicamente relevantes. Su presencia en las proteínas mejora la actividad y funciones biológicas de estas, al conferirle rigidez, lo que se traduce generalmente en una influencia en los eventos de reconocimiento celular. Además, la prolina y el ácido pipecólico (homoprolina) son compuestos de interés probado en la síntesis de moléculas bioactivas, así como precursores útiles en síntesis asimétrica, fundamentalmente en su incorporación en medicamentos.[18]

Las notables ventajas de estos dos aminoácidos cíclicos se ven limitadas por su baja hidrosolubilidad y su limitada diversidad estructural, desventajas que podrían corregirse introduciendo sustituyentes en el ciclo.

Un ejemplo de ello lo constituyen los derivados dihidroxilados de la prolina (compuesto **48**, Figura 15). Las dihidroxiprolinas presentan tres estereocentros, una quimioteca de 8 compuestos, de los cuales solo han sido descritos hasta el momento los tres compuestos de origen natural, **49**, **50** y **51**, recogidos en la Figura 15, así como los compuestos de origen sintético **52-57**.[17]

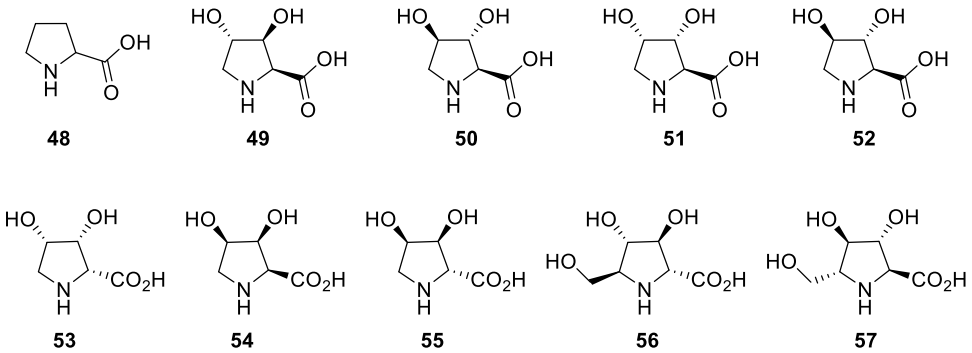


Figura 15. Relación representativa de aminoácidos azaciclopentánicos polihidroxilados

[17] Taylor, C. M.; Chantelle, E. J.; Bopp, K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9611-9617.
[18] Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789-12854.

Un segundo ejemplo es el correspondiente a los derivados trihidroxilados del ácido pipecólico (compuesto **58**), compuestos en los que están presentes cuatro estereocentros, lo que se corresponde con una quimioteca de 16 compuestos. El único compuesto descrito de origen natural es el compuesto **59**, habiéndose descrito los compuestos **60**-**70** (Figura 16), de origen sintético.[19]

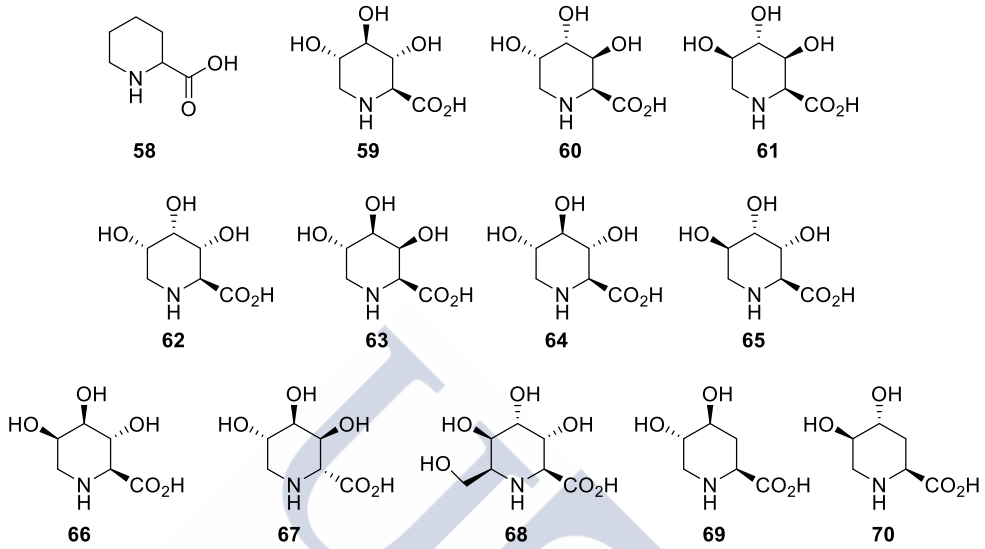


Figura 16. Relación representativa de aminoácidos azaciclohexánicos polihidroxilados

Estos derivados polihidroxilados han sido incorporados en diversos candidatos a fármacos[20], son capaces de inducir la formación de giros β en péptidos[21] e incluso pueden actuar como inhibidores enzimáticos por sí mismos[22].

1.3.2 Aminoácidos cicloalcánicos polihidroxilados

Existe entre los aminocarbazúcares y los aminoácidos cicloalcánicos correspondientes una relación estructural similar a la que existe entre los iminoazúcares y los aminoalcoholes azaciclopentánicos, como se simboliza en la Figura 17. Esta relación está referida únicamente a los β- aminoácidos cicloalcánicos polihidroxilados **72** y a los γ-aminoácidos cicloalcánicos polihidroxilados **74**, que podrían considerarse formalmente como productos de oxidación del grupo hidroximetileno de los aminocarbazúcares **71** y **73**, respectivamente.

[19] Risseeuw, M.; Overhand, M; Fleet, G. W. J.; Simone, M.; I. *Amino Acids* **2013**, *45*, 613-689.
[20] Matsoukas, J. M.; Agelis, G.; Hendrelis, J.; Yamdagni, R.; Wu, Q.; Ganter, R.; Smith, J. R.; Moore, D.; Morre, G. J. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 904–911.
[21] Galeazzi, R.; Mobbili, G.; Orena, M. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1799–1829.
[22] Ohara, C.; Takahashi, R.; Miyagawa, T.; Yoshimura, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Takahata, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1810–1813.

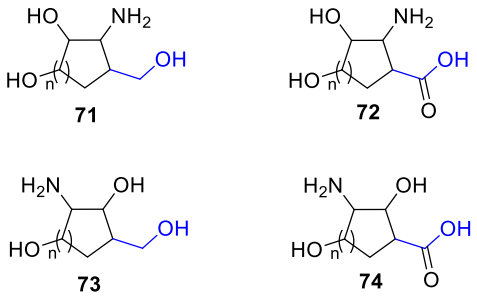


Figura 17. Relación entre aminocarbazúcares y aminoácidos cicloalcánicos polihidroxilados

Esta relación entre iminoazúcares y α-aminoácidos azacicloalcánicos, de una parte, y entre aminocarbazúcares y aminoácidos cicloalcánicos de otra, es especialmente relevante en el caso de esta tesis doctoral, en la que se estudian para ambos tipos de compuesto estrategias de síntesis divergente a este tipo de compuesto, como se verá más adelante.

1.3.2.1 β-aminoácidos cicloalcánicos polihidroxilados

Los β-aminoácidos cicloalcánicos[23] se encuentran presentes en productos naturales y antibióticos. También se consideran precursores importantes para β-lactamas y otros compuestos bioactivos. De hecho, ciertos β-aminoácidos carbocíclicos, por ejemplo, cispentacina (**75**), icofungipen (**76**) y BAY Y9379 (**77**), poseen actividades antifúngicas o antibacterianas notables, mientras que la tilidina (**78**), un éster de ciclohexeno sustituido con fenilo, es un analgésico.

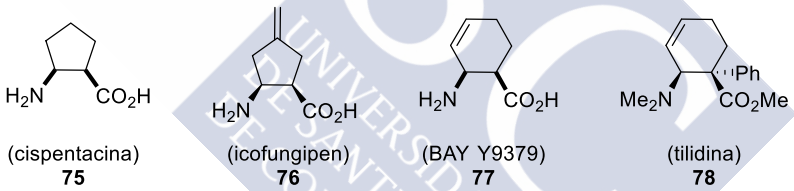


Figura 18. Algunos β-aminoácidos usados como fármacos

Los grupos más importantes de β-aminoácidos cíclicos son los de cinco o seis miembros. Dada su rigidez conformacional, su incorporación en péptidos genera foldámeros con un elevado potencial biológico. Seebach[24] y Gellman[25] en trabajos llevados a cabo en los últimos años, estudiaron sus propiedades estructurales y biológicas, encontrando que se pliegan en hélices muy estables, incluso en secuencias muy cortas, de tan sólo cuatro unidades: una hélice-14 para el caso de los homopolímeros del ácido *trans*-2-aminociclohexánicocarboxílico (**79**) y una hélice-12 para el caso del homopolímero del ácido *trans*-2-aminociclopentánicocarboxílico (**80**), presentando en ambos casos estructuras topológicamente similares a las hélices α de los péptidos naturales. Se han descrito también plegados en forma de láminas y de giros.

[23] Kiss, L.; Füllöp, F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1116-1169.
[24] Seebach, D.; Ciceri, P. E.; Overhand, M.; Jaun, B.; Rigo, D. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 2043-2066.
[25] Apella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13701-13072.

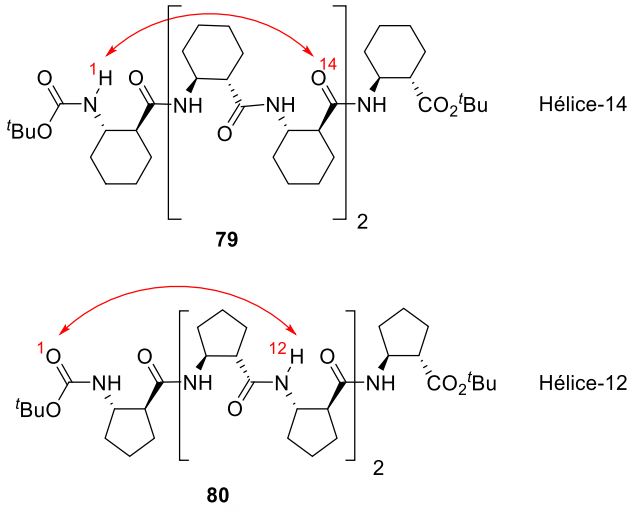


Figura 19. Hexámeros descritos por Gellman y el tipo de hélice adoptada para cada caso

La importancia de los β-aminoácidos cicloalcánicos y sus posibles aplicaciones se han visto limitadas, como consecuencia del número limitado de β-aminoácidos ciclopentánicos y ciclohexánicos descritos, debido a las dificultades que entraña la síntesis estereocontrolada de ejemplos polisustituidos, fundamentalmente de β-aminoácidos cicloalcánicos polihidroxilados. Su interés reside en el hecho de que la presencia de los grupos hidroxilo abre la posibilidad de incrementar significativamente la diversidad, así como la posibilidad de acceder a β-péptidos lipo o hidrosolubles, dependiendo de que los grupos hidroxilo se encuentran protegidos o libres. Hasta la fecha, los únicos β-aminoácidos cicloalcánicos polihidroxilados descritos son los que aparecen recogidos en la Figura 20.[26] Sin embargo, no aparecen recogidos péptidos de estos aminoácidos con una cadena suficientemente grande para presentar estructura.

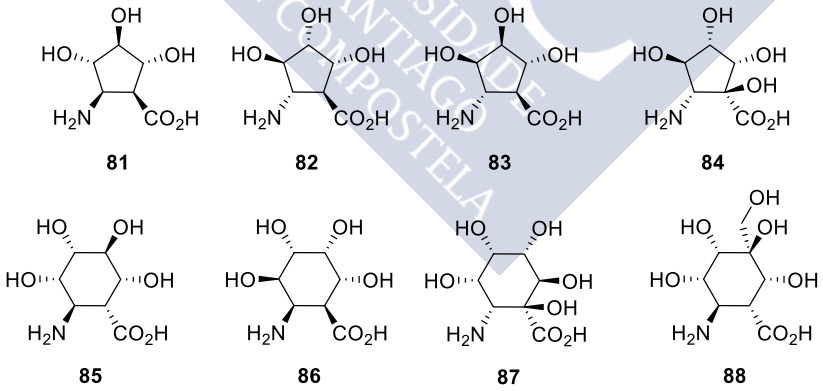


Figura 20. Relación de β-aminoácidos cicloalcánicos polihidroxilados descritos hasta la fecha

[26] a) Soengas, R. G.; Pampim, B. M.; Estevez, J. C.; Estevez, R. J. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 205-211. b) Fernandez, F.; Pampin, B. M.; Gonzalez, M. A.; Estevez, J. C.; Estevez, R. J. *Tetrahedron: Asymm.* **2010**, *21*, 2021-2026. c) Elliot, R. P.; Fairbanks, A. J.; Nash, R. J.; Winchester, B. G.; Way, G.; Smith, C.; Lamont, B.; Storer, R.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7949-7952. d) Otero, J. M.; Fernandez, F.; Estevez, J. C.; Nash, R.; Estevez, R. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 15, 2969-2979. e) Chola, J.; Masesane, I. B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5680-5682. e) Pilgrim, S.; Kociok-Köhn, G.; Lloyd, M. D.; Lewis, S. E. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4799-4801.

1.4 Síntesis de ácidos cicloalcánicos y azacicloalcánicos polihidroxilados y de sus correspondientes polioles a partir de azúcares: la chiron approach

La labor del químico orgánico sintético consiste en desarrollar síntesis de nuevos compuestos y en mejorar y optimizar las ya existentes. Los compuestos a sintetizar presentan en muchas ocasiones un gran reto, debido fundamentalmente a su complejidad estructural, muy especialmente en el campo de los productos naturales. Cuando se plantea desarrollar nuevas síntesis, la quiralidad es algo esencial y la estereoselectividad de las reacciones cobra una gran importancia. Por lo tanto, las reacciones estereocontroladas son un aspecto clave en la síntesis de moléculas complejas, motivo por el cual se ha trabajado intensamente y se continúa trabajando en el desarrollo de reacciones diastereo y enantioselectivas.

Existen dos maneras de enfocar la síntesis de compuestos ópticamente activos: la síntesis asimétrica y la "*chiral pool*". La primera aproximación consiste en la generación de los centros quirales mediante el uso de catalizadores o auxiliares quirales, generándose nuevos centros asimétricos en productos de partida aquirales. La segunda consiste en partir de un producto quiral, sobre el que se realizan las modificaciones necesarias para obtener los productos deseados de manera controlada. En este caso la inducción de quiralidad se produce generalmente por el sustrato.

Los productos de partida más usados como fuente de quiralidad suelen ser productos naturales. Presentan dos grandes ventajas: se suelen encontrar en cantidades abundantes en la Naturaleza, siendo, por lo tanto, muy asequibles económicamente; además, en muchos, casos presentan una gran riqueza estereoquímica.

Una de las fuentes estereoquímicas más amplia y compleja es la de los azúcares o hidratos de carbono.[27] Se trata de compuestos que pueden ser manipulados química o enzimáticamente de muchas maneras, debido a su riqueza funcional. Aunque inicialmente el uso de azúcares como materiales de partida solo estaba enfocado a la síntesis de derivados de hidratos de carbono, como por ejemplo los iminoazúcares, se han desarrollado nuevas aplicaciones sintéticas, especialmente para la preparación de productos naturales con múltiples centros quirales contiguos (preferiblemente grupos hidroxilo). Sin embargo, la utilidad de los azúcares como materiales de partida para la síntesis de compuestos con centros asimétricos aislados es limitado, ya que es necesario eliminar la mayoría de los centros quirales presentes, lo que requiere rutas sintéticas largas, para obtener los productos finales deseados. Otro inconveniente de esta aproximación está relacionado con la presencia de múltiples grupos hidroxilos, lo que requiere alargar las rutas sintéticas, al tener que incluir pasos de protección /desprotección de estos grupos funcionales.

La química de hidratos de carbono continúa produciendo aportaciones de alcance en los campos de la química médica, la farmacología, la química biológica, la glicoquímica y la medicina, gracias a que permite tanto obtener quimiotecas novedosas, como profundizar en la visión mecanística de la ciencia de materiales. Esta aproximación interdisciplinar constituye la fuerza motriz de la química sintética actual de los hidratos de carbono. Además, se trata de compuestos respetuosos con el medio ambiente,

[27] Bols, M. Carbohydrate Building Blocks; Wiley, 1995.

representando ello un aspecto clave en investigaciones actuales en la industria de polímeros y farmacéutica y, particularmente, en el área de los hidratos de carbono.[28]

Dentro de los hidratos de carbono, los monosacáridos son los materiales de partida más usados. Sin embargo, sólo son comercialmente asequibles seis de las veinticuatro hexosas (D-glucosa, D-manosa, D-galactosa, D-fructosa, D-tagatosa y L-sorbosa), y cuatro de las doce pentosas, (D y L-arabinosa, D-ribosa y D-xilosa).[29] Otros azúcares raros se pueden obtener fácilmente a escala de laboratorio, lo que amplía el abanico de posibilidades que ofrece la química de hidratos de carbono. Además, estos azúcares no disponibles en la Naturaleza, pero fácilmente sintetizables, representan una importante clase de productos en la industria alimentaria. Ante el creciente problema de salud que representa la obesidad en la sociedad actual, estos se utilizan como edulcorantes de bajo valor calórico ya que, generalmente, presentan un sabor dulce pero no se metabolizan. Tal es el caso de la D-tagatosa.[30]

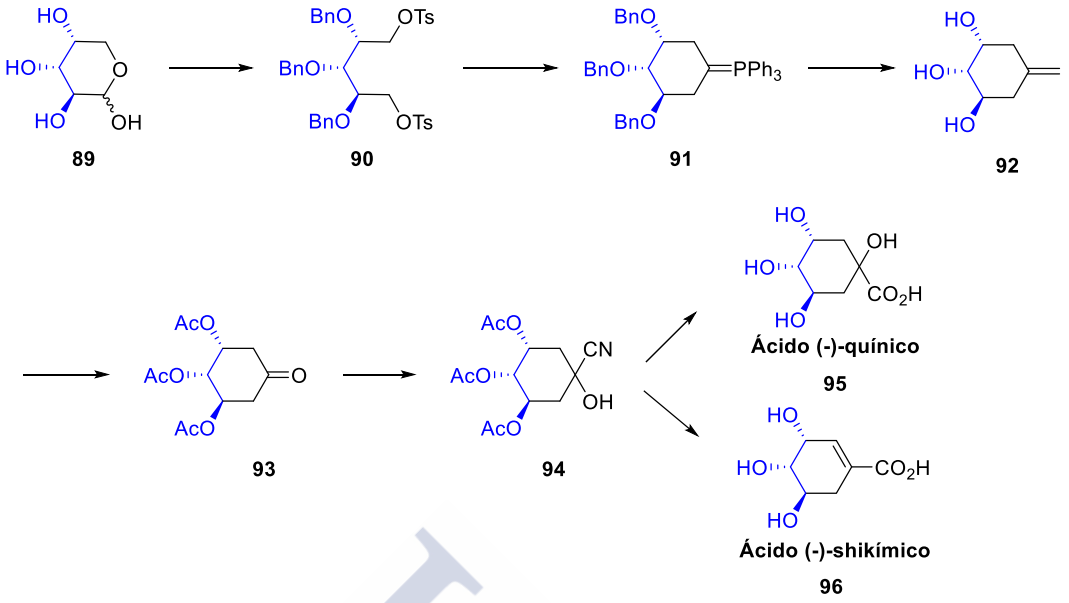
Fue Corey quien, en el año 1969, acuñó el término *sintón* para referirse a las unidades generadas después de la fragmentación retrosintética.[31] Más tarde, Hanessian, ya en el año 1983, introdujo el término *'chiron'*, para referirse a sintones quirales, desarrollando estrategias sintéticas basadas en la 'simetría' de los azúcares.[32] Este término *simetría* se puede entender como los elementos estereoquímicos, funcionales o topológicos del azúcar de partida presentes en la molécula objetivo.

Se recogen en el Esquema 2 y el Esquema 3 dos ejemplos ilustrativos de las dos estrategias de síntesis de compuestos cíclicos basadas en la *chiron approach:*

- *Estrategia a*: apertura del anillo del monosacárido previa a la formación del sistema anular del compuesto a sintetizar.

  Un ejemplo ilustrativo de esta estrategia es el de la síntesis divergente de ácido (-)-quínico y de ácido (-)-shikímico a partir de D-arabinosa, que se presenta en el Esquema 2. Tal como se indica, la D-arabinosa (**89**) presenta una subunidad trihidroxilada con la estereoquímica de los ácidos indicados. Esta pentopiranosa se transformó en el derivado **90**, que, mediante una reacción Wittig, dio lugar al nuevo ciclo metilenciclohexano trihidroxilado **92**, cuya ozonólisis condujo a la ciclohexanona **93**. Su reacción con cianuro permitió obtener la cianhidrina **94**, precursor del ácido (-)-quínico (**95**) y del ácido (-)-shikímico (**96**).[33]

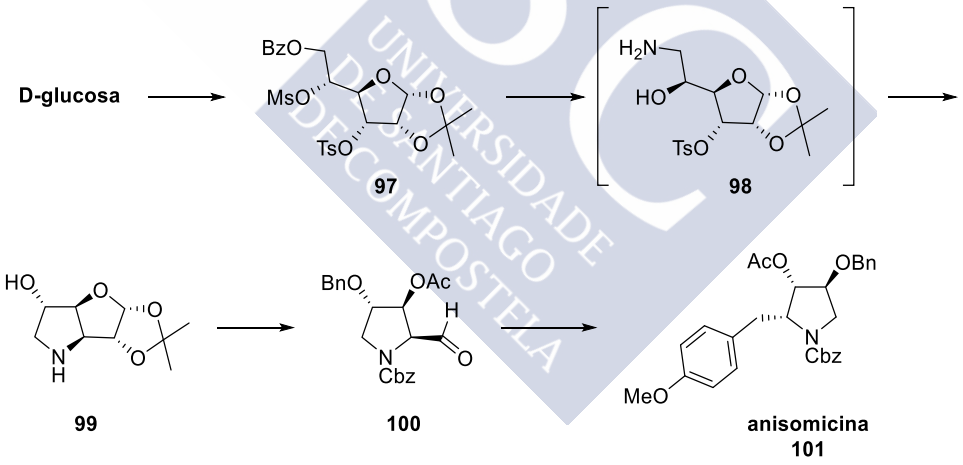
[28] Witczak, Z. J.; Tatsuta, K. *Carbohydrate Synthons in Natural Products Chemistry*; ACS symposium series 841, 2003.
[29] Tesis Doctoral de Booth, K. V.; Oxford, **2009**.
[30] a) McLellan, F. *The Lancet* **2002**, *359*, 1412. b) Sun, Y. X.; Hayakawa, S.; Ogawa, M.; Izumori, K. *Food Control* **2007**, *18*, 220-227. c) Skytte, U. P. *Cereal Foods World* 2002, *47*, 224. d) Lee, T.; Olcese, G.; Bell, Z.; Roy, G.; Mutilangi, W.; Hirs, R.; Given, P. US patent, US 2002/0197371 A1, **2002**. e) O'Brien Nabors, L., *Alternative Sweeteners*, **2001**, CRC Press.
[31] Corey, E. J. *Pure Appl. Chem*. **1969**, *14,* 30.
[32] Hanessian, S. Total Synthesis of Natural Products: The 'Chiron' Approach; Pergamon Press, 1983.
[33] Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 495-511.



Esquema 2

- *Estrategia b*: apertura del anillo de monosacárido posterior a la formación del sistema anular del compuesto a sintetizar.

Se ilustra esta estrategia mediante la síntesis de anisomicina (**101**) a partir de D-glucosa, que se muestra en el Esquema 3.



Esquema 3

La D-glucosa se transformó primero en el derivado **97**, al que se le adicionó amoníaco, conduciendo a la formación del compuesto **98**, a través de un ataque nucleófilo sobre el epóxido generado tras la eliminación del grupo benzoilo con amoníaco. El intermedio **98** es susceptible de ciclar para generar el compuesto **99**. La apertura controlada del anillo del azúcar condujo a la formación del aldehído **100**, el cual se transformó en el producto deseado, la anisomicina (**101**).[34]

Se incluyen a continuación algunos apartados dedicados a exponer los métodos de síntesis de derivados de hidratos de carbono relevantes para la presente tesis doctoral,

[34] Verheyden, J. P. H.; Richardson, A. C.; Bhatt, R. S.; Grant, B. D.; Fitch, W. L.; Moffat, J. G. *Pure Appl. Chem.* **1978**, *51*, 1363-1383.

cuya preparación se ha llevado a cabo haciendo uso de estas alternativas sintéticas de la *chiron approach*.

1.4.1 Síntesis de iminoazúcares y α-aminoácidos polihidroxilados[35]

La preparación de un derivado de un hidrato de carbono adecuado para la síntesis de iminoazúcares requiere numerosas modificaciones para obtener la molécula objetivo. El aspecto clave de la síntesis de estos miméticos de hidratos de carbono es el relativo a la formación de los dos enlaces carbono-nitrógeno en que participa el átomo de nitrógeno que reemplaza al átomo de oxígeno endocíclico. Se han desarrollado diversas estrategias para ello, que pueden agruparse básicamente en dos: a) formación secuencial de los dos enlaces C-N y b) formación simultánea de los dos enlaces C-N.

Se recogen en los dos subapartados que siguen ejemplos representativos de cada una de las dos aproximaciones, que nos han servido de base para la formulación de algunos de los objetivos de esta tesis doctoral.

1.4.1.1 Síntesis basada en la formación secuencial de los dos enlaces C-N endocíclicos

Las dos etapas clave de esta estrategia son las correspondientes la introducción del átomo de nitrógeno en el derivado del azúcar y la ciclación subsiguiente necesaria para obtener el iminociclitol.

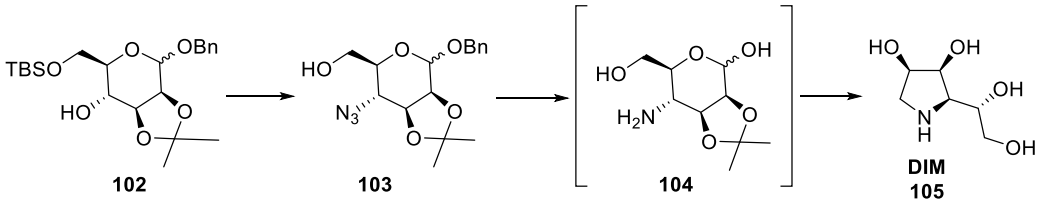
En cuanto a la introducción del átomo de nitrógeno, el método más ampliamente utilizado es la sustitución nucleófila, empleando como nucleófilos especies con algún átomo de nitrógeno, siendo los más habituales las azidas, las aminas (desde amoníaco a aminas secundarias), las hidrazinas o la ftalimida. De todas ellas, las que presentan mayores ventajas son las azidas:

a) No presentan los problemas de sobrealquilación asociados a las aminas e hidrazinas.
b) Son excelente nucleófilos, existiendo ejemplos de sustitución en centros terciarios, siempre que se cuente con el grupo saliente adecuado.[36]
c) Una vez introducidas, son estables en un amplio rango de transformaciones, facilitando la modificación del derivado del azúcar.
d) Se pueden transformar fácilmente en aminas mediante reducción.

Con respecto al otro paso clave de la ruta sintética, la formación del anillo de iminociclitol, la ciclación necesaria se puede llevar a cabo mediante las dos modalidades de la chiron approach: sometiendo a ciclación un derivado de cadena abierta, o bien sometiendo a ciclación directamente un derivado de azúcar convenientemente funcionalizado. La apertura previa y la ciclación sobre un derivado de cadena abierta provocan que el sistema sobre el que se realiza la ciclación presente una pérdida de rigidez estructural, lo que empeora el control estereoquímico de la reacción.

Un ejemplo temprano de esta estrategia lo representa la síntesis de 1,4-didesoxi-1,4-imino-D-manitol (**DIM**, **105**), sintetizado por Fleet en 1984[37] (Esquema 4).

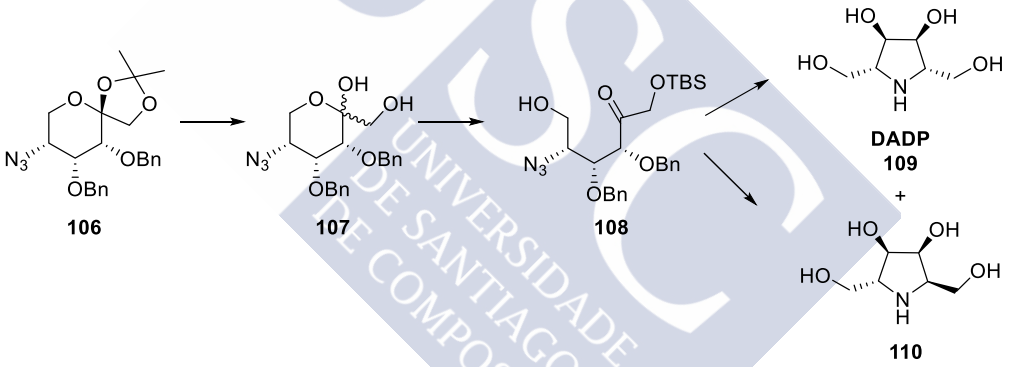
[35] a) Compain, P.; Chagnault, V.; Martin, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 672–711. b) Davis, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 652–671.
[36] da Cruz, F. P.; Horne, G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 6812-6815.
[37] Fleet, G. W. J.; Smith, P. W.; Evans, S. V.; Fellows, L. E. *Chem. Commun.* **1984**, 1240-1241.



Esquema 4. Ejemplo de formación secuencial de los dos enlaces C-N mediante una aminación reductora

La síntesis de DIM (**105**) se consiguió con un rendimiento global del 32% a partir del derivado de la D-manosa **102**, cuyo grupo azida se introdujo con retención de configuración (doble inversión, la primera inversión provocada por la oxidación con PCC y posterior reducción con $NaBH_4$, y la segunda por el desplazamiento de un grupo triflato por la azida). La liberación del grupo OH anomérico y reducción del grupo azida generó el aminoazúcar **104**, cuya forma abierta dio lugar al iminoazúcar **105** mediante un protocolo de aminación reductora.

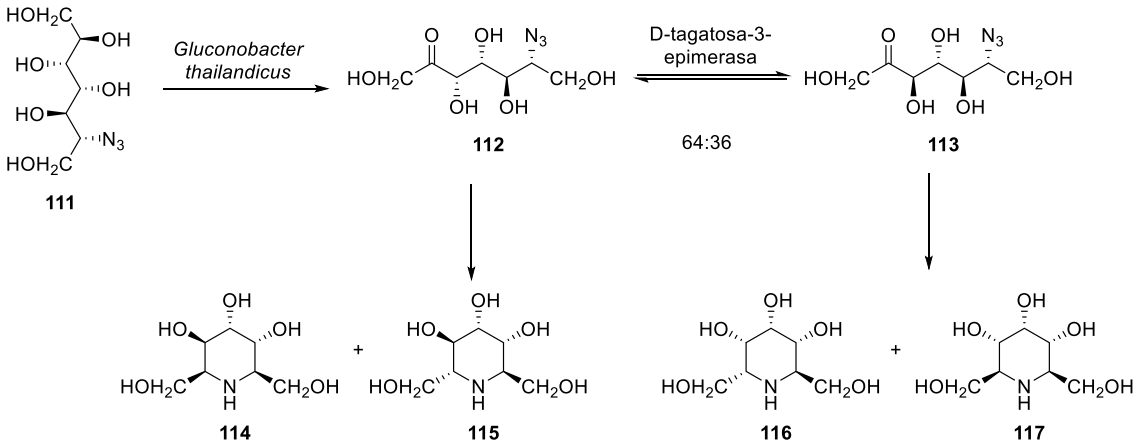
Otro caso similar de aminación reductora es la síntesis del 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-alitol (**DADP**, **109**), desarrollado por Izquierdo y colaboradores (Esquema 5).[38] Incluye la transformación de la azida **106** en la mezcla anomérica **107**. Al someter el derivado **108**, protegido como TBS, a un protocolo de aminación reductora, dio lugar a la formación del iminoazúcar ramificado **DADP** (**109**), acompañado de su epímero **110**.



*Esquema 5. Síntesis de **DADP** por formación secuencial de los enlaces C-N basada en una aminación reductora*

Un tercer ejemplo de aminación reductora, más reciente, se recoge en el Esquema 6.[39]

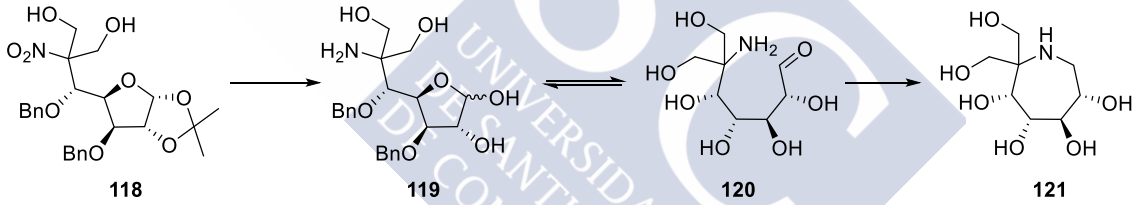
[38] Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Diaz, R.; Montalban, F. *Carbohydr. Res.* **2001**, *330*, 401-408.
[39] Lenagh-Snow, G. M. J.; Jenkinson, S. F.; Newberry, S. J.; Kato, A.; Nakagawa, S.; Adachi, I.; Wormald, M. R.; Yoshihara, A.; Morimoto, K.; Akimitsu, K.; Izumori, K.; Fleet, G. W. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2050-2053.



*Esquema 6. Síntesis biotecnológica de los estereoisómeros de HNJ (**114**-**117**)*

En este caso tras la transformación biotecnológica del azidomanitol **111** permitió obtener selectivamente el azidocetosa **112**, que pudo ser epimerizada a la azidocetosa **113**, por acción de la D-tagatosa-3-epimerasa. La aminación reductora de **112** permitió obtener los iminociclohexitoles **114** y **115**. Además, la aminación reductora de **113** condujo a los iminoazúcares **116** y **117**.

Una variante de aminación reductora basada en el empleo de nitroazúcares en lugar de azidoazúcares, es el caso recogido en el Esquema 7, desarrollado por nuestro grupo de investigación. [40]



Esquema 7. Síntesis de azepanos a partir de nitroazúcares mediante una aminación reductora

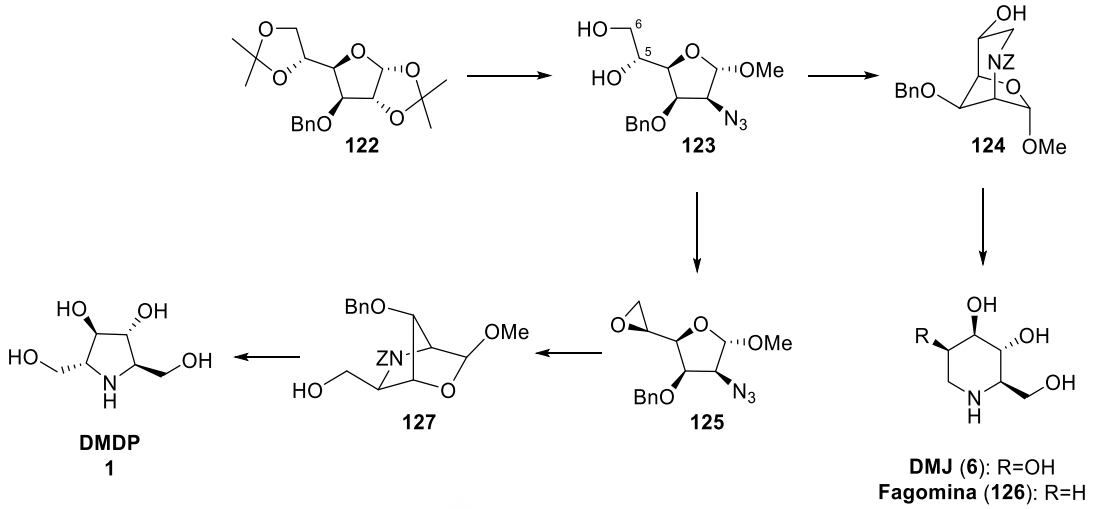
El nitroazúcar **118**, obtenido a partir de la diaceton-D-glucosa, pudo ser transformado en su aminoderivado **119**, que, al ser sometido al protocolo de aminación reductora, condujo al iminoazúcar azepánico ramificado **121**, a través de su forma abierta **120**.

Aunque la aminación reductora ha demostrado ser un protocolo útil de síntesis de iminoazúcares, que todavía se sigue empleando, presenta dos inconvenientes notables: los rendimientos suelen ser moderados o bajos y el control estereoquímico es escaso, obteniéndose con frecuencia mezclas de diastereoisómeros.

Este problema ha sido abordado mediante una estrategia de generación del anillo nitrogenado por desplazamiento intramolecular de grupos OTs, OMs y OTf por grupos NH_2, o bien mediante la apertura controlada de epóxidos de aminoazúcares.

Un ejemplo representativo de esta estrategia es el correspondiente a la síntesis del 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-manitol (**DMDP**, **1**), descrita por Fleet y colaboradores en 1985 (Esquema 8).[41]

[40] Otero, J. M.; Estévez, A. M.; Soengas, R. G.; Estévez, J. C.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J; Estévez R. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2443–2446.
[41] Fleet, G. W. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1469-1472.



Esquema 8. Ejemplos correspondientes al desplazamiento de jun epóxido por una amina obtenida por reducción de azida

El intermedio clave, el 2-azidodiol **123**, obtenido a partir de la diaceton-D-glucosa bencilada **122**, ha permitido acceder divergentemente a la pirrolidina **DMDP** (**1**) y a las piperidinas **DMJ** (**6**) y **fagomicina** (**126**). El elevado estereocontrol con que han sido obtenidos estos compuestos es debido al empleo de la "estrategia b" de la *chiron approach*, que implica en este caso la formación y apertura controlada de los biciclos **124** y **127**.

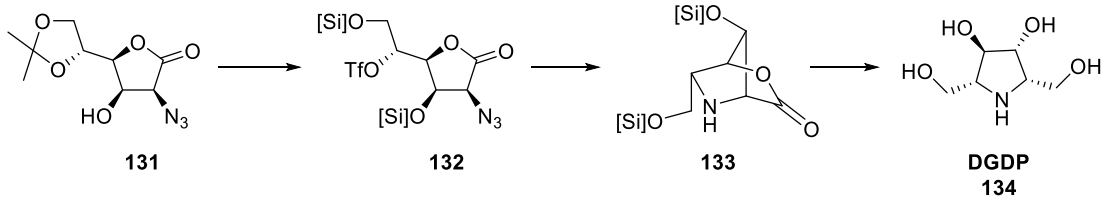
El mayor problema de esta ruta sintética es la dificultad para llevar a cabo la introducción del grupo azida en la posición C-2 del carbohidrato, debido al impedimento estérico. Esto se solucionó modificando la anterior estrategia, como se indica en el Esquema 9, en la que se invierten las posiciones del grupo OTf y del grupo N_3. De hecho, la azida **128**, con el grupo N_3 en la posición en la posición C-5, se transformó fácilmente en su triflilderivado **129**, que dio lugar al iminoazúcar **DAB** (**2**), por apertura controlada del anillo de furanosa del biciclo **130**.[42]



Esquema 9

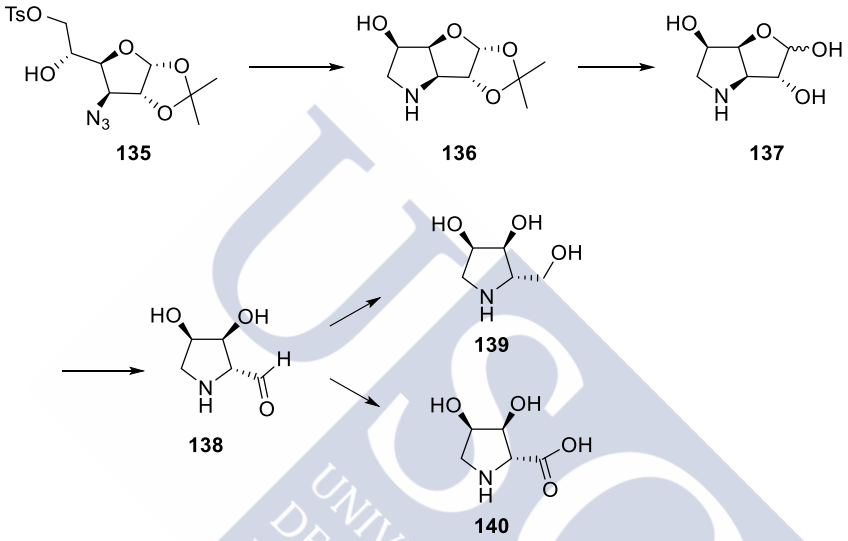
Una alternativa más reciente consistió en la utilización de azidolactonas, fáciles de obtener a partir de las lactonas correspondientes, cuya posición C-2 está menos impedida y más activada para la sustitución nucleófila. De hecho, en el caso presentado en el Esquema 10, la hidrogenación de la 5-*O*-trifil-2-azidolactona **132** dio la amina correspondiente, que experimenta una ciclación espontánea, que condujo al compuesto bicíclico **133**. La subsiguiente apertura de su anillo de lactona permitió obtener selectivamente el iminoazúcar ramificado **DGDP** (**134**).[43]

[42] Fleet, G. W. J.; Witty, D. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 119-136.
[43] Long, D. D.; Frederiksen, S. M.; Marquess, D. G.; Lane, A. L.; Watkin, D. J.; Winkler, D. A.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6091-6094.



Esquema 10

Una modificación previa a las dos anteriores, de especial interés para esta tesis doctoral, es el caso de síntesis del iminoazúcar **139** recogido en el Esquema 11, en que el grupo azido se introduce en la posición C-3, mucho más asequible sintéticamente.[44]



Esquema 11

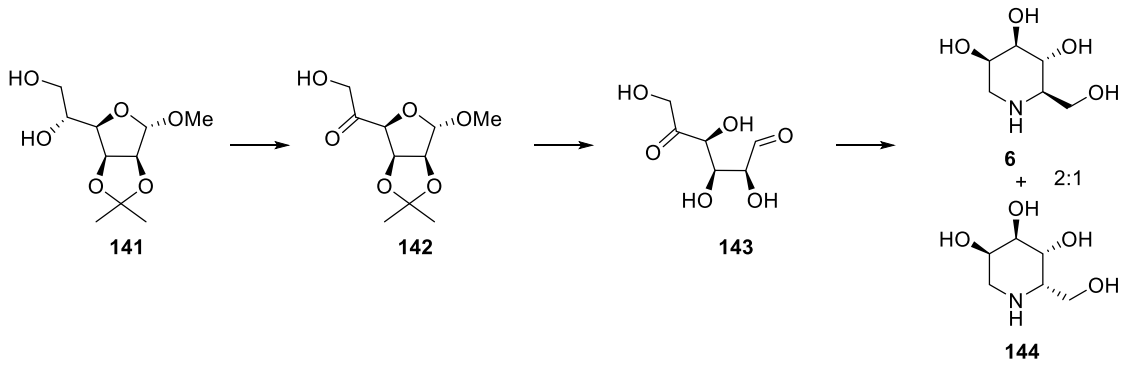
El lactol bicíclico **137**, obtenido por ciclación espontánea de la amina derivada de la azida **135** e hidrólisis de **136**, dio lugar a la pirrolidina **139** o a la prolina **140**, bien por reducción o por oxidación del aldehído **138**, respectivamente. Nuestro interés en este caso reside en el hecho de que es el primer ejemplo descrito de síntesis divergente de iminoazúcares y α-aminoácidos polihidroxilados, aproximación objeto de estudio en esta tesis doctoral.

1.4.1.2 Síntesis basada en la formación simultánea de los dos enlaces C-N endocíclicos

En el apartado previo se ha descrito la síntesis de iminoazúcares y α-aminoácidos polihidroxilados basada en la formación secuencial de los enlaces C-N en que participa el átomo de nitrógeno endocíclico de los iminoazúcares.

Se presenta en este apartado la alternativa de formación simultánea de ambos enlaces C-N, para lo que se ha empleado en primer lugar una estrategia de doble aminación reductora, ilustrada mediante el ejemplo recogido en el Esquema 12.[45]

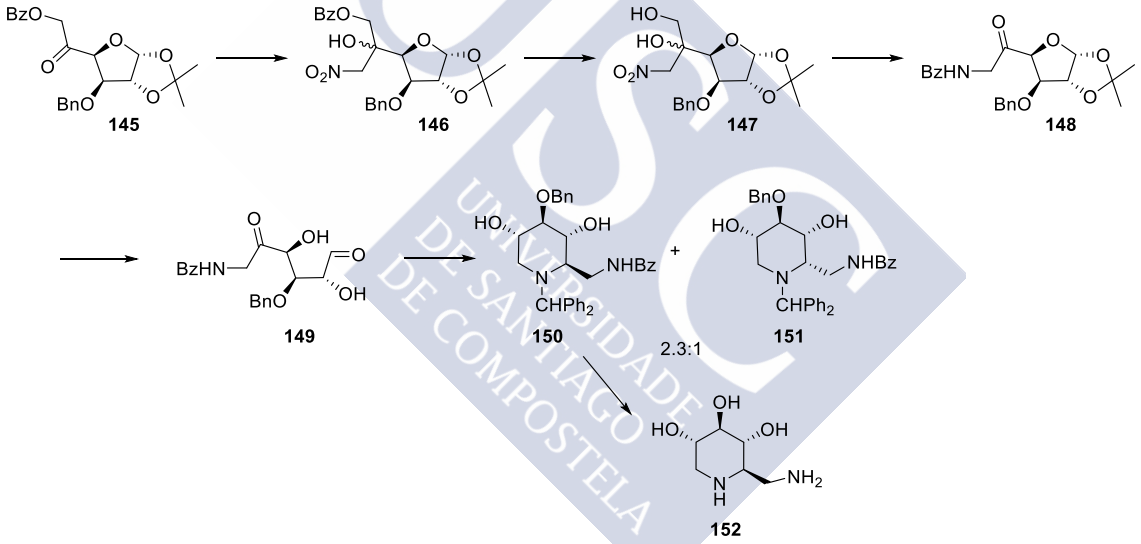
[44] Austin, G. N.; Baird, P. D.; Fleet, G. W. J.; Peach, J. M.; Smith, P. W.; Watkin, D. J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3095-3108.
[45] Baxter, E. W.; Reitz, A. B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1992**, *2*, 1419-1422.



Esquema 12

Partiendo del derivado de la D-manosa **141**, la 1-desoximanojirimicina (**6**) fue obtenida con un rendimiento global del 17%, mediante esta secuencia de cuatro pasos, cuya etapa clave es la doble aminación reductora del compuesto dicarboxílico **143**, que condujo a una mezcla de diastereoisómeros (2:1), de los iminoazúcares **6** y **144**.

En nuestro grupo de investigación se ha descrito un caso similar de doble aminación reductora, que se recoge en el Esquema 13.[46]



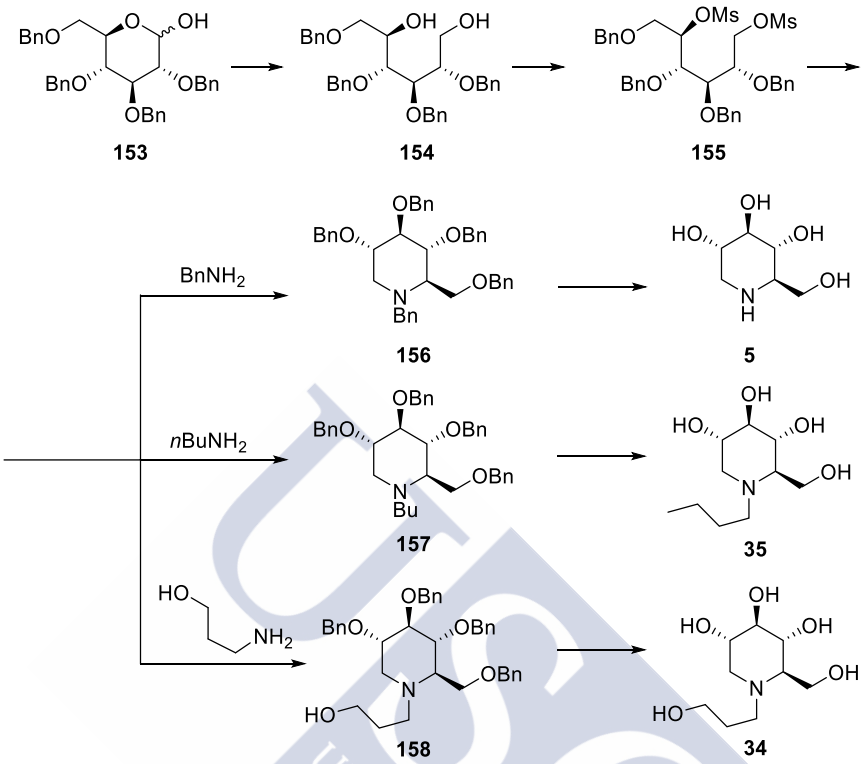
Esquema 13

En este caso se aplicó a la síntesis de 6-amino-1-deoxynojirimcinas (**150**-**152**), representando un método más corto que los previos. El nitroazúcar **146** se transformó en el compuesto dicarbonílico **149**, el cual fue susceptible de experimentar una reacción de doble aminación reductora con difenilmetilamina. Como resultado de la reacción se obtuvo la mezcla de diastereoisómeros **150** y **151** con una relación aproximada de 2:1. La hidrogenación del diastereoisómero mayoritario **150** condujo a la formación de la 6-amino-1 desoxinojirimicina **152**.

Estos dos ejemplos permiten evidenciar, nuevamente, la problemática de la doble aminación reductora, de escaso control estereoquímico, toda vez que generalmentelo conduce a mezclas de diastereoisómeros. Con la intención de solucionar esto se han desarrollado otras metodologías para la ciclación del anillo. Ello ha llevado a desarrollar

[46] Pampín, M. B.; Fernández, F.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 503-507.

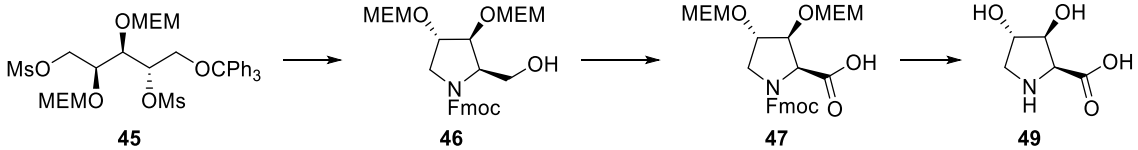
una segunda metodología de formación simultánea de los enlaces C-N, por desplazamiento de dimesilatos de azúcares com aminas primarias. Un primer ejemplo es el recogido en el Esquema 14.[47]



Esquema 14

La D-glucosa tetrabencilada **153** se transformó en los iminoazúcares indicados: la desoxinojirimicina (**5**), el Miglustat (**35**) y el Miglitol (**34**). Su preparación incluye como etapa clave la reacción de doble desplazamiento nucleófilo del dimesilato **155** con las aminas primarias indicadas: bencilamina, *n*-butilamina y 3-aminopropanol. Genéricamente esta síntesis constituye un ejemplo de la "estrategia a" de la *chiron approach*.

Esta misma estrategia ha sido empleada para la conversión de pentosas en prolinas dihidroxiladas, que ha sido llevada a cabo como se indica en el Esquema 15.[17]



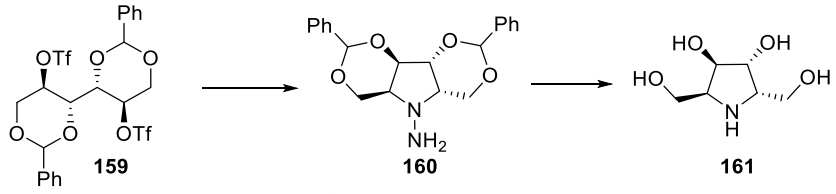
Esquema 15

La doble sustitución nucleófila del dimesilato **45** con bencilamina permitió obtener la pirrolidina hidroximetildihidroxilada **46**, que se oxidó a la prolina dihidroxilada **47**, precursora de la dihidroxiprolina **49**.

[47] Zhang, Z.-X.; Wu, B.; Wang, B.; Li, T.-H.; Zhang, P.-F.; Guo, L.-N.; Wang, W.-J.; Zhao, W.; Wang, P. G. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 3802–3804.

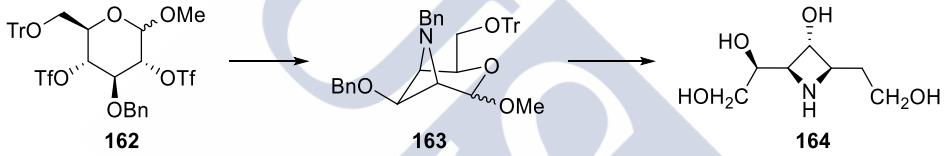
Esta estrategia sintética se ha llevado a cabo también con ditriflatos, que, en aquellos casos en que resultaron ser estables, permitieron lograr resultados altamente satisfactorios y, sobre todo, utilizar nucleófilos moderados, que no reaccionan fácilmente con dimesilatos.

El primer caso descrito es el recogido en el Esquema 16, correspondiente a la reacción del ditriflato **159** con hidracina, que condujo al iminociclopentitol ramificado **161**.[48]



Esquema 16. Doble sustitución sobre un ditriflato de cadena abierta con hidrazina

Un caso reciente, que implica hacer uso de la "estrategia b" de la *chiron approach*, consiste en la síntesis de azetidinas (iminoazúcares de cuatro miembros).[49]



Esquema 17. Doble sustitución sobre un ditriflato con el anillo del azúcar utilizando como nuceófilo una amina

La reacción del ditriflato **162** con bencilamina condujo con buen rendimiento al derivado bicíclico **163**, que condujo a **164** por apertura controlada de la subunidad de piranosa.

1.4.2 Síntesis de hidroximetilaminociclitoles y β-aminoácidos cicloalcánicos polihidroxilados

En el apartado previo se incluye una breve revisión de métodos de síntesis de aminociclopentitoles y de los aminoácidos correspondientes a partir de azúcares, referidos especialmente a aquellos que son de interés para la presente tesis doctoral.

De manera similar, se incluye en este apartado una selección representativa de los métodos de síntesis de los compuestos carbocíclicos correspondientes (hidroximetilaminociclopentanos e hidroximetilaminociclohexanos polihidroxilados, así como los de los β-aminoácidos correspondientes), limitado también a su obtención a partir de azúcares, seleccionando casos representativos o de interés para nuestra tesis doctoral.[50]

[48] Shing, T. K. M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7261-7264.

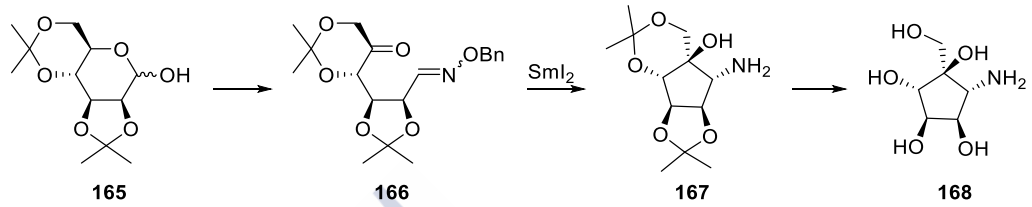
[49] a) Lenagh-Snow, G. M. J.; Araújo, N.; Jenkinson, S. F.; Rutherford, C.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Yu, C-Y; Alexander C. Weymouth-Wilson, A. C.; Fleet, G. W. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5834-5837. b) Lenagh-Snow, G. M. J.; Araújo, N.; F. Jenkinson, S. F.; R. Fernando Martínez, R. F.; Shimada, Y.; Yu, C-Y.; Kato, A.; Fleet, G. W. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2142-2145.

[50] Delgado, A. *Eur. J.* Org. *Chem.* **2008**, 3893–3906.

Revisada la bibliografía, se ha comprobado que se han realizado esfuerzos notables de síntesis de aminociclitoles, que suponen estrategias diferentes de generación del anillo cicloalcánico, haciendo uso de las dos variantes de la *chiron approach*.

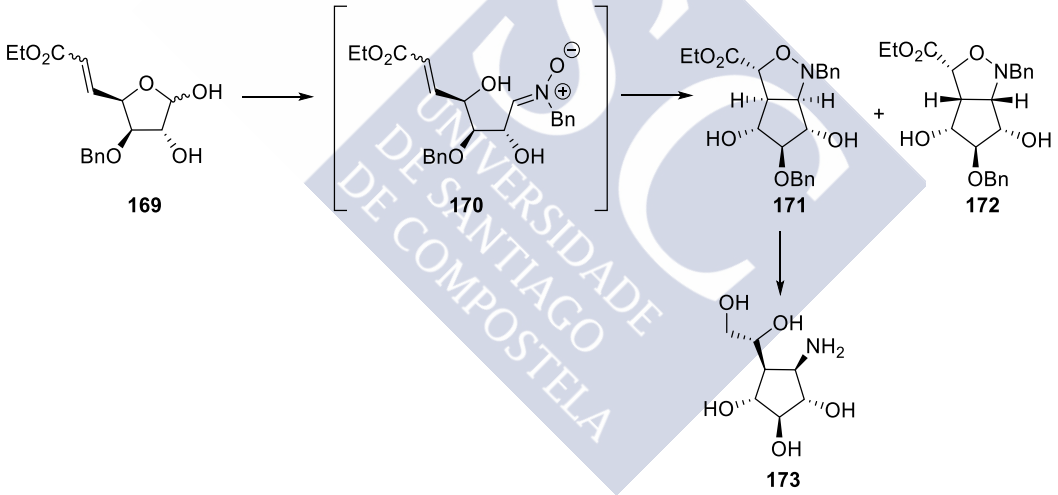
Se han seleccionado los ejemplos representativos que siguen.

En el Esquema 18 aparece recogida la transformación del derivado de la D-manosa (**165**) en el hidroximetilaminociclopentano polihidroxilado **168**, cuya etapa clave corresponde a la generación del anillo de ciclopentano mediante una reacción de ciclación radicalaria de la cetooxima **166**, promovida con diyoduro de samario (SmI_2).[51]



Esquema 18. Síntesis de un aminocarbazúcar mediante una ciclación radicalaria promovida por SmI_2

El siguiente ejemplo se basa en la generación del anillo cicloalcánico mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar, que ha sido aplicada a la síntesis del aminocarbazúcar ramificado **173**, obtenido mediante la secuencia indicada en el Esquema 19.[52]



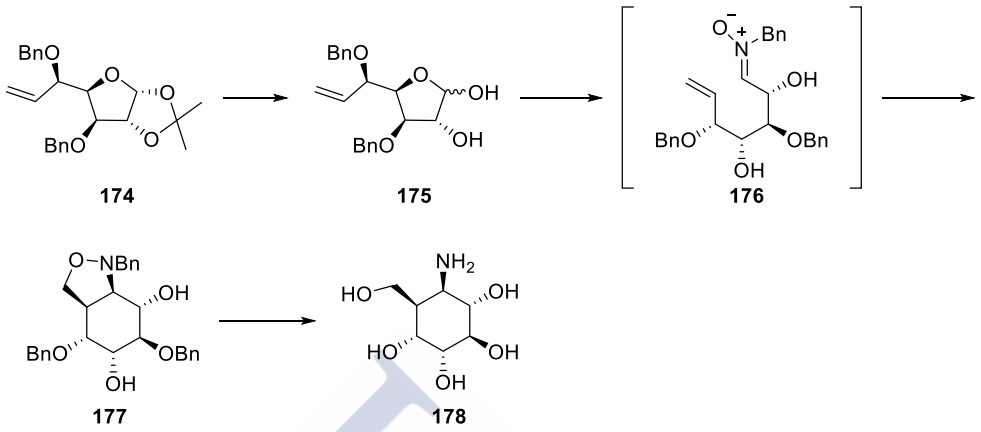
Esquema 19. Formación del anillo de ciclopentano mediante una cicloadición 1,3-dipolar

La condensación del derivado de D-glucosa **169** con bencilhidroxilamina genera en el medio de reacción la oxima **170**, la cual experimenta espontáneamente una cicloadición 1,3-dipolar generándose los biciclos **171** y **172**. La reducción del grupo éster y la hidrogenación de los grupos bencilo del compuesto mayoritario **171** condujo a la formación del iminoazúcar ramificado **173**.

[51] a) Boiron, A.; Zillig, P.; Faber, D.; Giese, B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5877-5882. b) Bobo, S., Storch de Gracia, I.; Chiara, J. L. *Synlett* **1999**, *10*, 1551-1554.

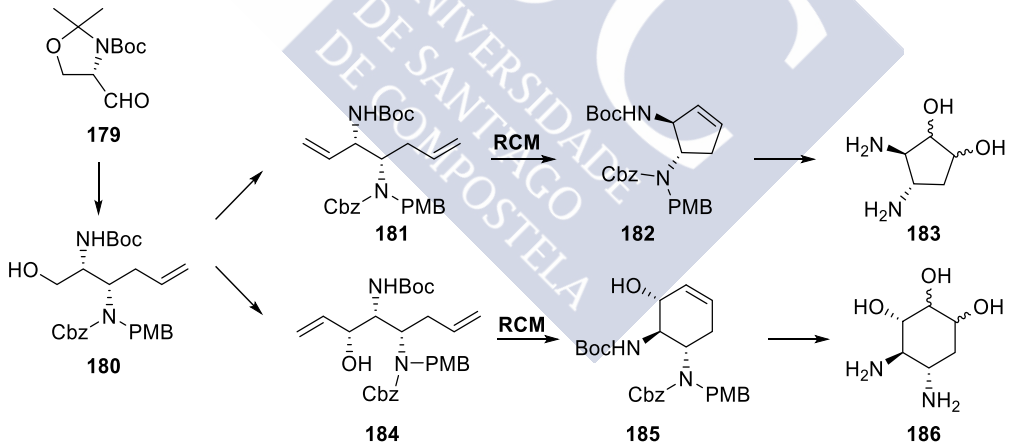
[52] a) Jachak, S. M.; Karche, N. P.; Dhavale, D. D. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 4925–4928. b) Greul, J. N.; Kleban, M.; Schneider, B.; Picasso, S.; Jäger, V. *ChemBioChem* **2001**, *5*, 368-370. c) Sahabuddin, Roy, S. A.; Drew, M. G. B.; Roy, B. G.; Achari, B.; Mandal, S. B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5980-5992. d) Ghosh, R.; Maity, J. K.; Drew, M. G. B.; Achari, B.; B. Mandal, S. B. *Synthesis* **2010**, *8*, 1303–1310.

Esta misma metodología se empleó para la síntesis del iminociclohexitol **178**, recogida en el Esquema 20. La ciclación de la oxima **176**, obtenida por condensación del hemiacetal del compuesto **175** con bencilhidroxilamina, condujo al biciclo **177**, cuya hidrogenación dio lugar al iminoazúcar **178**.[53]



Esquema 20. Formación del anillo de ciclohexano mediante una cicloadición 1,3-dipolar

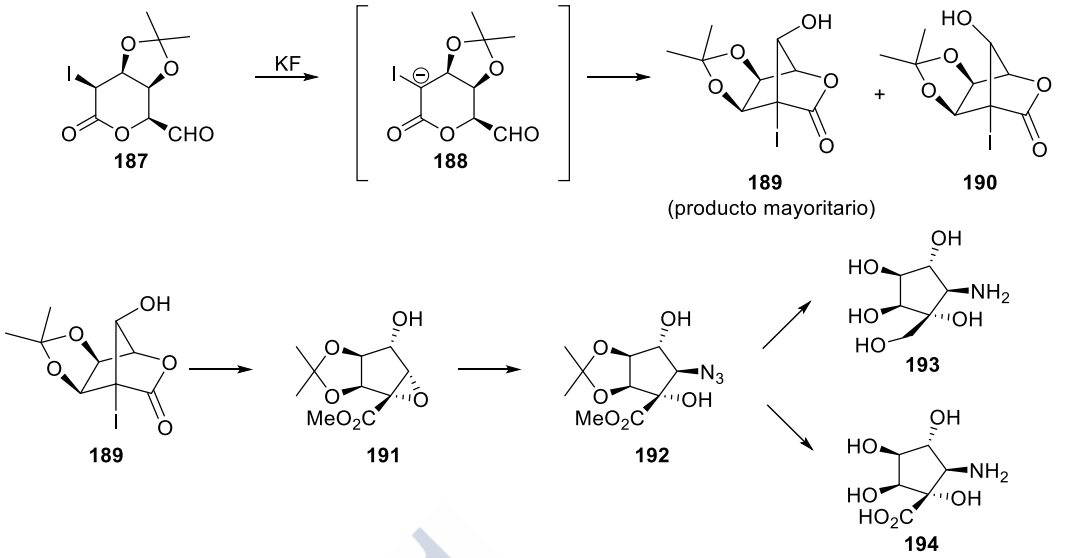
Otra metodologia empleada consiste en la formación del anillo mediante una reacción de RCM.[54] Un ejemplo destacado es la formación del diaminociclopentitol **183** y del diaminociclohexitol **186** a partir de las olefinas **181** y **184**, obtenidas a partir del aldehído de Garner **179**. Los cicloalquenos **182** y **185**, resultantes de las reacciones de RCM, son oxidados para transformarlos en los correspondientes diaminociclitoles **183** y **186** (Esquema 21).[55]



Esquema 21

El siguiente ejemplo relevante para nuestra tesis doctoral corresponde a la síntesis divergente de hidroximetilaminociclopentitoles y de β-aminoácidos ciclopentánicos polihidroxilados, desarrollada por Fleet en 1993 (Esquema 22).[56]

[53] Chakraborty, C.; Vyavahare, V. P.; Dhavale, D. D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11984–11990.
[54] Madsen, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 399–415.
[55] Cong, X.; Liao, Q. J.; Yao, Z. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5314–5321.
[56] Elliott, R. P.; Hui, A.; Fairbanksa, A. J.; Nash, R. J.; Winchester, B. G.; Way, G.; Smith, C.; Lamont, R. B.; Storer, R.; W. J. Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 7949-7952.



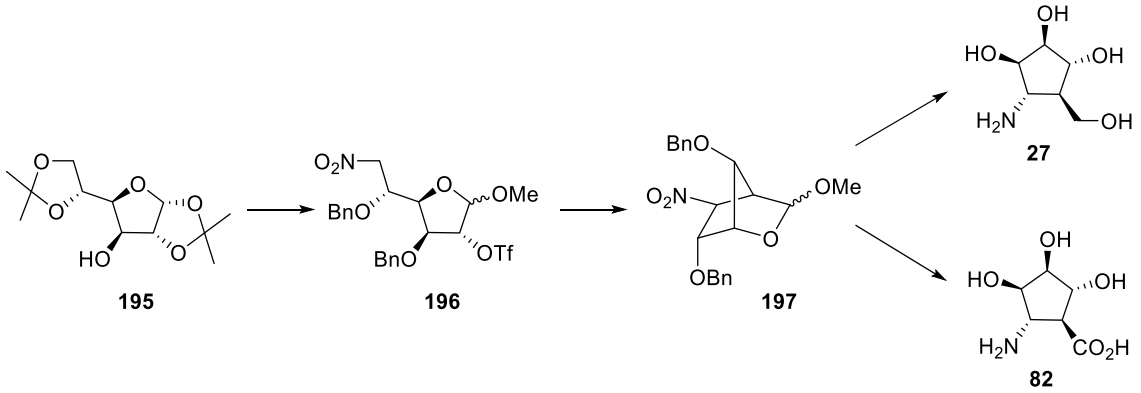
Esquema 22. Síntesis de un carbazúcar y su β-aminoácido correspondiente mediante una ciclación basada en una condensación aldólica

La condensación aldólica intramolecular del aldehido **187**, promovida por KF, genera la mezcla de diastereoisómeros bicíclicos **189** y **190**, conllevando la formación del anillo de ciclopentano. El diastereoisómero mayoritario **189** se transformó a continuación en la azida **192**, a través del epóxido **191**. Finalmente, al someter **192** a las transformaciones apropiadas, se obtuvo el aminociclopentitol **193** o, alternativamente, el β-aminoácido ciclopentánico polihidroxilado **194** (primer β-aminoácido de estas características descrito).

Posteriormente a estos trabajos, nuestro grupo de investigación desarrolló síntesis divergentes de hidroximetilaminociclopentitoles y de β-aminoácidos cicloalcánicos polihidroxilados a partir de nitroazúcares.[57]

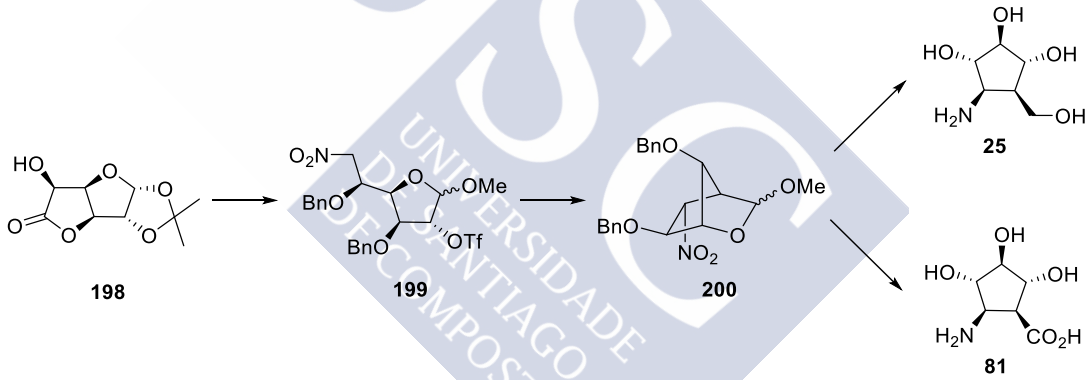
El primer caso estudiado, recogido en el Esquema 23, corresponde a la transformación divergente de la diaceton-D-glucosa en el hidroximetilaminociclopentitol **27** y el β-aminoácido ciclopentánico polihidroxilado correspondiente **82**. La etapa clave corresponde a la alquilación intramolecular estereocontrolada del nitronato del nitroazúcar **196**, que condujo selectivamente a la mezcla de anómeros bicíclicos **197**, a partir del cual se obtuvieron alternativamente el aminociclopentitol **27** y al aminoácido **82**, mediante secuencias apropiadas, que incluyen la reducción del grupo nitro a amino y la apertura controlada de la subunidad glicosídica.

[57] a) Soengas, R. G.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1423-1425. b) Soengas, R. G.; Pampín, M. B.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 205-211.



Esquema 23. Ruta sintética basada en una ciclación mediante una C-alquilación intramolecular de un nitronato

Esta estrategia ha permitido obtener también el β-aminoácido ciclopentánico polihidroxilado **81**, primer β-aminoácido de este tipo con configuración relativa *cis* de su subunidad de aminoácido (Esquema 24). El nitroazúcar necesario hubo de ser obtenido a partir de la lactona bicíclica **198**, con configuración de L-idosa. La aplicación de la estrategia sintética al nitrocompuesto **199** condujo selectivamente a la mezcla de anómeros **200** que se transformó divergentemente al hidroxiaminociclopentitol **25** y el β-aminoácido correspondiente **81**.

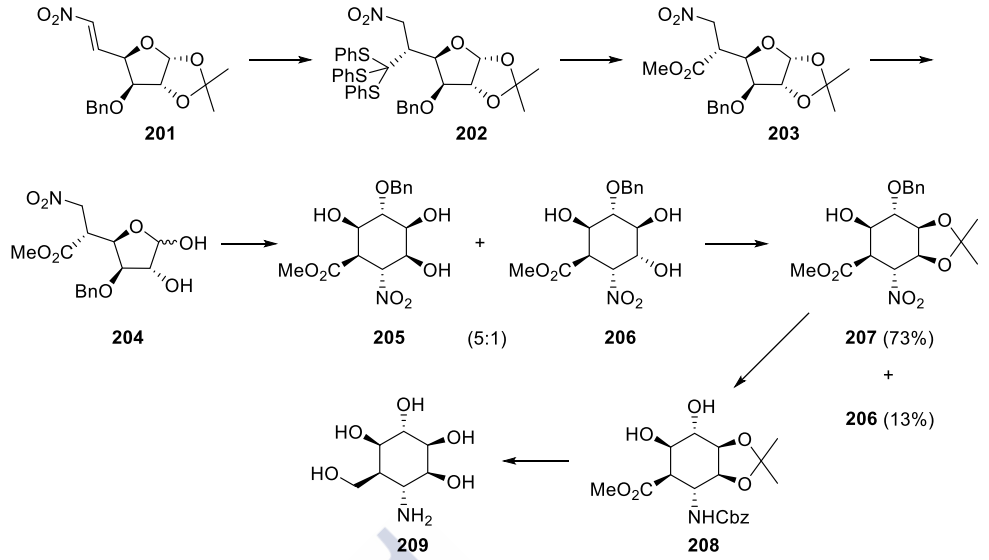


Esquema 24. Obtención de un β-aminoácido ciclopentánico polihidroxilado y de un hidroxiaminociclopentitol mediante una C-alquilación intramolecular de un nitronato

Esta ruta presenta la gran ventaja de que permite mantener un elevado estereocontrol sobre los productos sintetizados. Sin embargo, presenta la limitación de que sólo es aplicable a las hexosas que tienen la configuración apropiada para que pueda tener lugar la etapa clave de ciclación intramolecular de nitronatos (D-glucosa, D-idosa, D-alosa, D-talosa y las correspondientes de la serie L).

Consiguientemente, esta estrategia permitiría acceder sólo a ocho de los 32 β-aminoácidos ciclopentánicos polihidroxilados, no habiendo sido aplicada todavía a la síntesis de β-aminoácidos ciclohexánicos.

Una estrategia alternativa de síntesis de β-aminoácidos cicloalcánicos polihidroxilados a partir de nitroazúcares, también desarrollada en nuestro grupo de investigación, aparece recogida en el Esquema 25.[26d]



Esquema 25

La nitroolefina **201**, obtenida a partir de la diaceton-D-glucosa, se transformó en el nitro éster **203** mediante una reacción de Michael de trifeniltiometano (equivalente sintético de grupos carboxilo), seguida de una hidrólisis del grupo trifeniltio y estereficación del grupo carboxilo resultante. Tras liberar la posición anomérica, el nitroazúcar **204** permitió generar el anillo ciclohexánico mediante una reacción de Henry intramolecular, que condujo a la mezcla de ácidos β-nitrociclohexanocarboxílicos polihidroxilados **205** y **206**, a partir de la cual se aisló el componente mayoritario, mediante su transformación en su derivado **207**. Éste dio lugar fácilmente al β-aminoácido ciclohexánico polihidroxilado **208**, mediante la reducción del grupo nitro a amino, que fue acompañada de la desprotección del grupo OH protegido como OBn. Este β-aminoácido a su vez ha sido transformado en el hidroximetilaminociclohexitol correspondiente (**209**), compuesto novedoso, que ha mostrado poseer una capacidad moderada de inhibición de glicosidasas.



2 OBJETIVOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

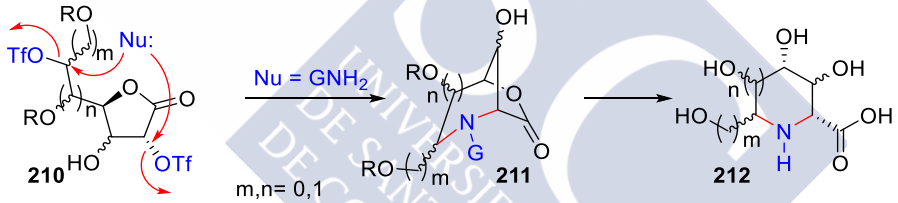
Esta primera parte de la tesis doctoral tiene como objetivo genérico dar continuidad a los trabajos de nuestro grupo de investigación destinados a aprovechar la gran potencialidad sintética de los hidratos de carbono y del ácido (-)-shikímico, para desarrollar aplicaciones sintéticas todavía no exploradas, de utilidad en Química Biológica y en el campo de los Materiales Moleculares.

Este objetivo genérico se ha concretado en esta primera parte de la tesis doctoral en los siguientes objetivos específicos.

2.1 Nuevas aplicaciones sintéticas de ditriflatos de monosacáridos: aplicación a la síntesis de iminoazúcares y aminoácidos cicloalcánicos polihidroxilados

2.1.1 Síntesis de prolinas polihidroxiladas y ácidos pipecólicos polihidroxilados

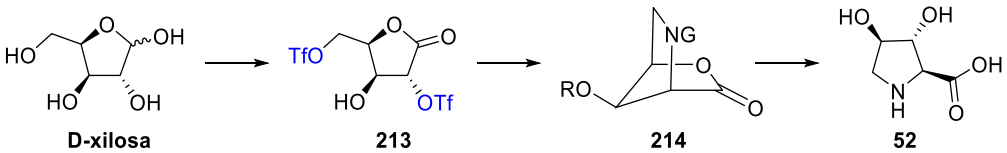
En conexión con precedentes recogidos en la Introducción de esta tesis doctoral sobre síntesis de derivados de monosacáridos por doble desplazamiento nucleófilo de derivados difuncionalizados con nucleófilos, se planteó como primer objetivo de esta tesis doctoral estudiar el caso novedoso recogido en el Esquema 26, que supone ensayar el doble desplazamiento nucleófilo de 2,6-ditriflilaldonolactonas **210** con aminas primarias **G-NH2**, que debería conducir a las biciclolactonas **211** correspondientes, cuya apertura controlada debería permitir acceder a aminoácidos cicloalcánicos polihidroxilados **212**, constituyendo ello una nueva aproximación a la síntesis de estos compuestos más corta y probablemente más eficiente que las numerosas rutas sintéticas previas.



Esquema 26

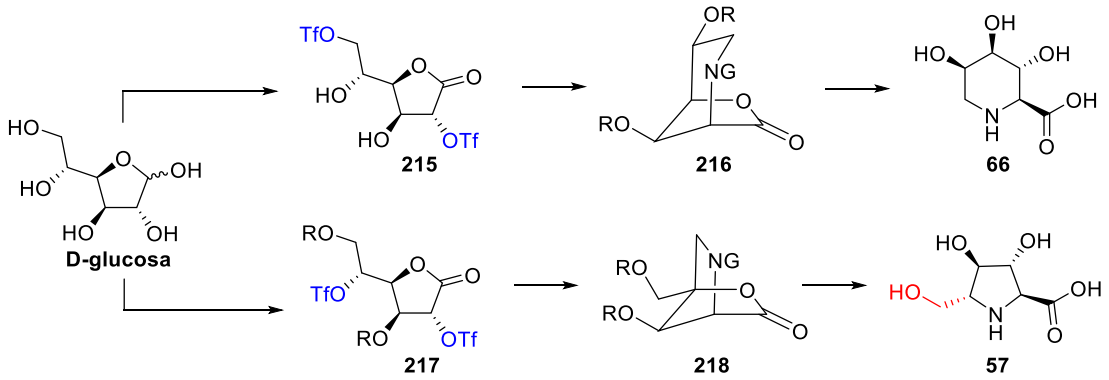
Los estudios preliminares de esta nueva estrategia de síntesis de iminoazúcares polihidroxilados se ceñirán al caso de la D-xilosa (m=n=0) y al de la D-glucosa (m=0, n=1).

La D-xilosa debería conducir a la prolina dihidroxilada **52**, resultante de la ciclación del ditriflato **213**.



Esquema 27

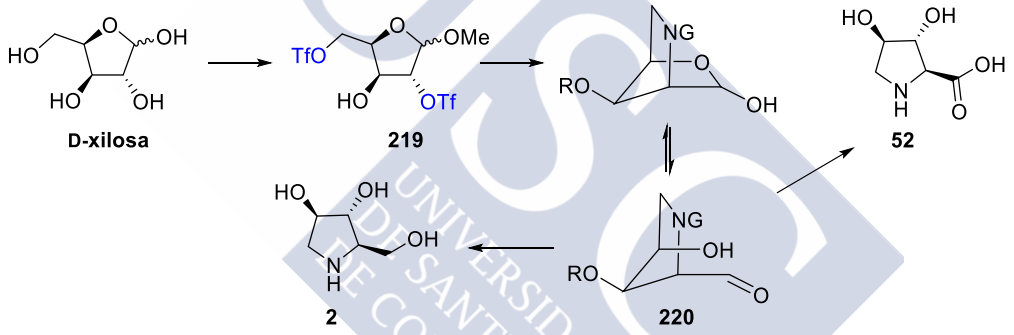
En el caso de la D-glucosa, se plantean los dos posibles triflatos recogidos en el Esquema 28. El 2,6-ditriflato **215** debería conducir al ácido pipecólico trihidroxilado **66**. Por otra parte, el 2,5-ditriflato **217** debería dar lugar a la formación de la prolina dihidroxilada ramificada **57**.



Esquema 28

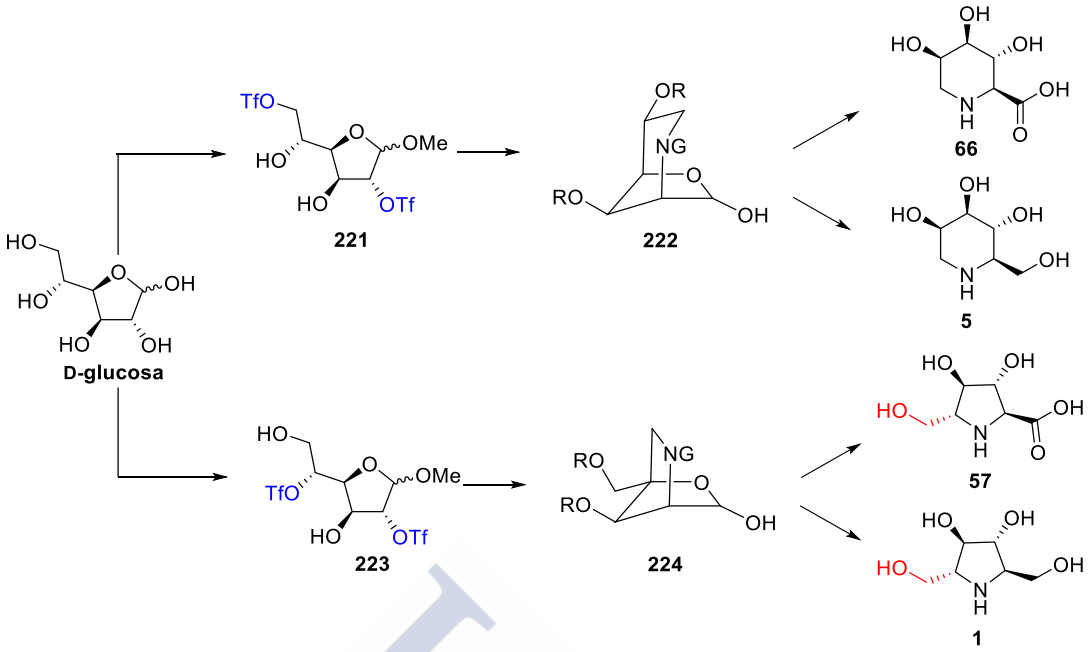
2.1.2 Síntesis de iminociclopentitoles e iminociclohexitoles

Se ha planteado también como objetivo estudiar una modificación de la estrategia del apartado previo, consistente en emplear como compuestos clave ditriflixilofuranósidos en lugar de ditriflilxilonolactonas (Esquema 26). Esta nueva variante debería permitir acceder de manera divergente a la prolina dihidroxilada **52**, por oxidación de la forma abierta del glicósido bicíclico **220**, o bien al iminociclopentitol **2**, por reducción de este precursor común **220**.



Esquema 29

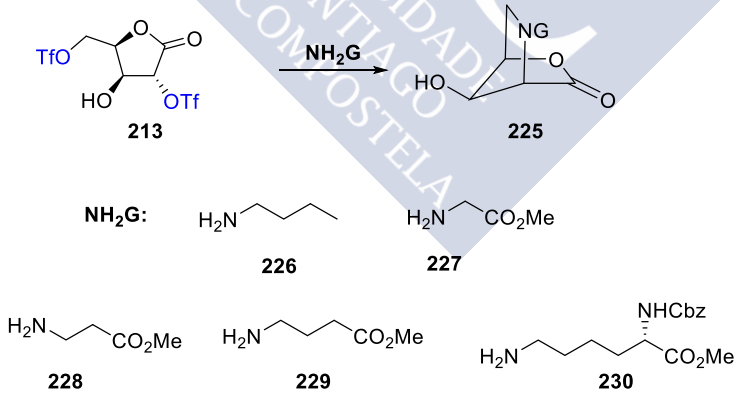
Una modificación similar aplicada al caso del Esquema 28 del apartado previo debería permitir acceder de manera divergente, por una parte, al ácido pipecólico trihidroxilado **66** y al iminociclohexitol **5**, y, por otra, a la prolina ramificada dihidroxilada **57** o al iminociclopentitol ramificado **1** (Esquema 30).



Esquema 30

2.1.3 Estudio de la doble sustitución nucleófila de ditriflatos de la D-xilosa con otros nucleófilos nitrogenados

En este apartado se pretende evaluar diferentes nucleófilos de nitrógeno para la reacción clave de doble sustitución nucleófila, habiéndose seleccionado para ello los aminoácidos **227-230** y la butilamina (**226**). Ello debería permitir el acceso a diferentes pirrolidinas polihidroxiladas. Los primeros ensayos se llevarán a cabo con el ditriflato tipo **213** recogido en el Esquema 31 . Adicionalmente, se ensayarán sobre los otros ditriflatos propuestos en los apartados previos aquellos casos de éxito.



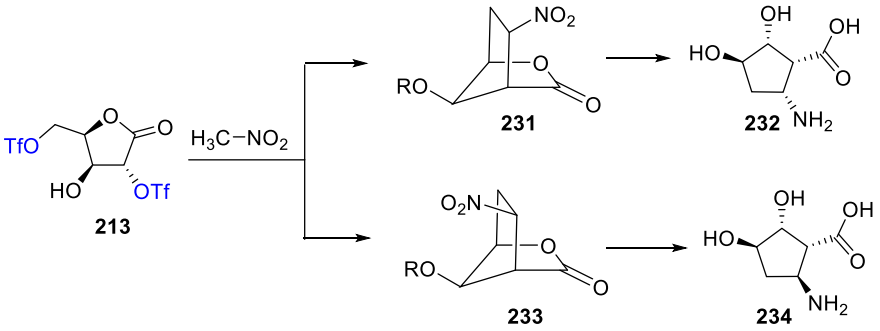
Esquema 31

2.1.4 Estudio de la reacción de ditriflatos de D-xilosa con nucleófilos de carbono: ácidos 2-aminociclopentánicos polihidroxilados y de hidroximetilaminociclopentitoles

En los tres apartados previos aparecen recogidos los estudios planteados en esta tesis doctoral, en cuanto a la reacción de derivados ditriflatos de D-xilosa y de D-glucosa con nucleófilos nitrogenados.

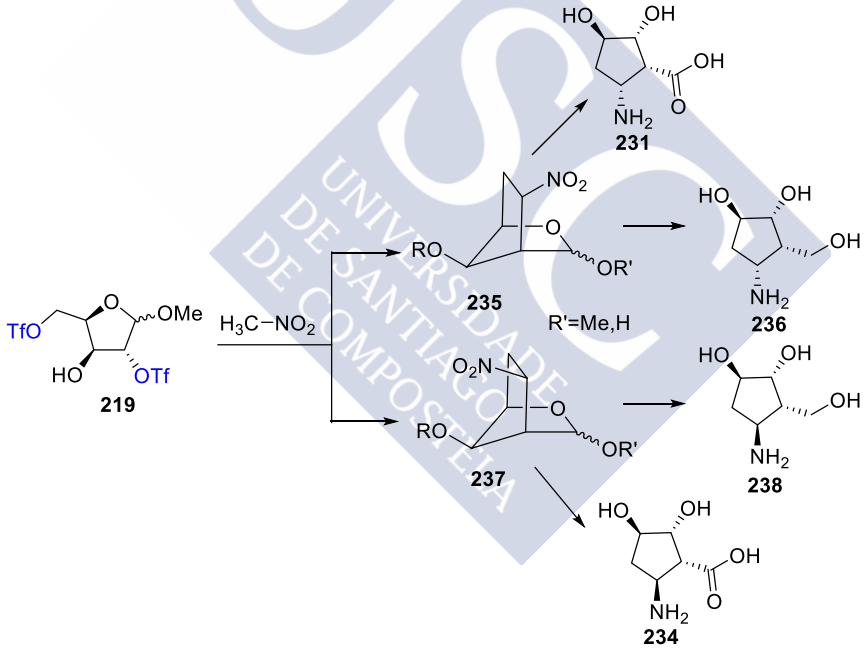
Se plantea, además, como un objetivo adicional, el estudio de reacciones similares de estos ditriflatos con nucleófilos de carbono, empezando por el anión del nitrometano.

Su reacción con la 1,5-ditrifilxilonolactona **213**, debería permitir desarrollar un nuevo método de síntesis de ácidos 2-aminociclopentanocarboxílicos polihidroxilados, más sencillo y probablemente más eficiente que los dos métodos desarrollados previamente por nuestro grupo de investigación.



Esquema 32

Un planteamiento alternativo, similar al indicado en el apartado 2.1.2, consistente en emplear ditrifilxilofuranósidos, debería permitir desarrollar una síntesis divergente de ácidos 2-aminociclopentanocarboxílicos dihidroxilados y de hidroximetilaminociclopentitoles, como se indica en el Esquema 33.



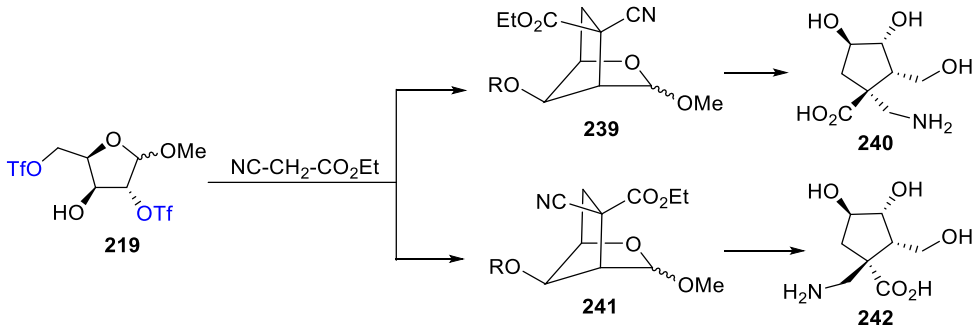
Esquema 33

No nos hemos planteado obtener ácidos 2-aminociclohexanocarboxílicos polihidroxilados mediante esta estrategia, toda vez que nos propusimos obtenerlos a partir del ácido (-)-shikímico, como se indica en el apartado 2.3.

2.1.5 Síntesis de ácidos 1-aminometilcicloalcanocarboxílicos polihidroxilados

La aplicación de esta química de ditriflatos al caso del cianoacetato de etilo, abre la posibilidad de acceder a ácidos 1-aminometilcicloalcanocarboxílicos.

Específicamente, la 2,5-ditriflilxilofuranosa **219** debería permitir acceder a los ácidos 1-aminometilciclopentanocarboxílicos **240** y **242**, a través de los biciclos **239** y **241**, como se indica en el Esquema 34.



Esquema 34

2.2 Nuevas aplicaciones de las prolinas y de los prolinoles polihidroxilados

Como un segundo bloque de objetivos, nos hemos propuesto llevar a cabo estudios sobre aplicaciones de los compuestos recogidos en el apartado 2.1.

Los objetivos concretos a abordar han sido los siguientes.

2.2.1 Organocatalizadores basados en prolinas e iminociclopentitoles polihidroxilados

Tomando como referencia las bien conocidas propiedades catalíticas de la prolina y de los prolinoles, hemos decidido estudiar las propiedades catalíticas de la relación de compuestos estructuralmente relacionados siguientes.

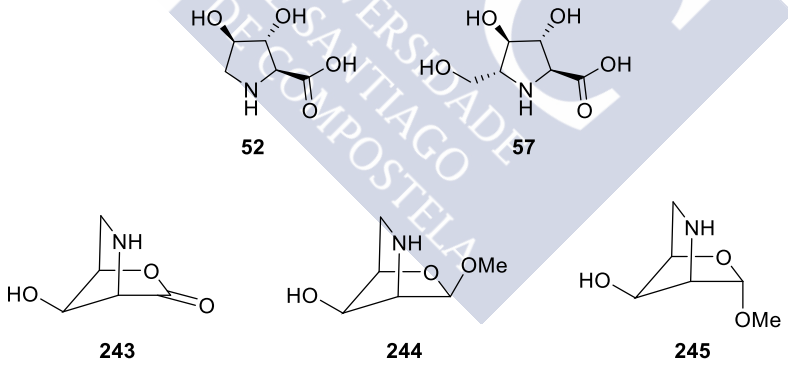


Figura 21

2.2.2 Peptidomiméticos de morficeptina basados en hidroxiprolinas y 1-aminoprolinas

En relación con trabajos llevados a cabo en el grupo de investigación, relativos a miméticos de la morficeptina, nosotros nos hemos planteado como objetivo preparar la pequeña quimioteca de miméticos recogida en la Figura 22, para llevar a cabo luego con ellos estudios de tipo farmacológico, que nos permite conocer que efecto tiene sobre la actividad la sustitución de la prolina por prolinas sustituidas.

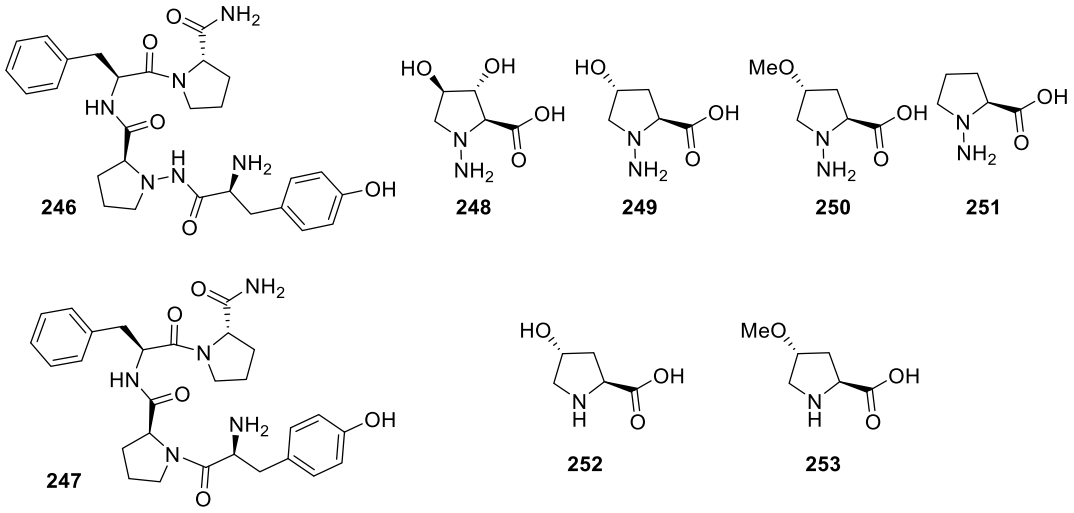


Figura 22

2.2.3 Estudios dirigidos al desarrollo de nuevos materiales de naturaleza peptídica. Giros-β basados en dihidroxiprolinas

En este apartado de la tesis doctoral se pretende evaluar la capacidad del dominio dihidroxiprolina-prolina para inducir la formación de giros β en péptidos sintéticos. Para ello se propone incorporar el dímero constituido por dihidroxiprolina-prolina **52** en el péptido **255**. El péptido propuesto podría formar las uniones establecidas por el dominio serina-prolina (SP) en el péptido sintético **254**, ya conocidas y descritas en la bibliografía.

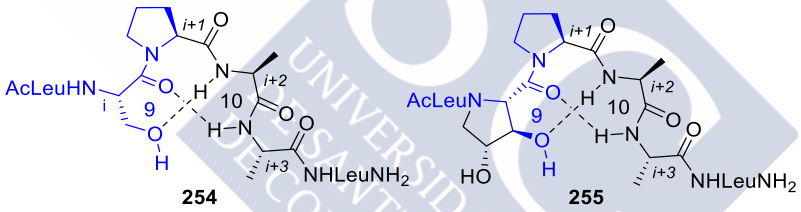


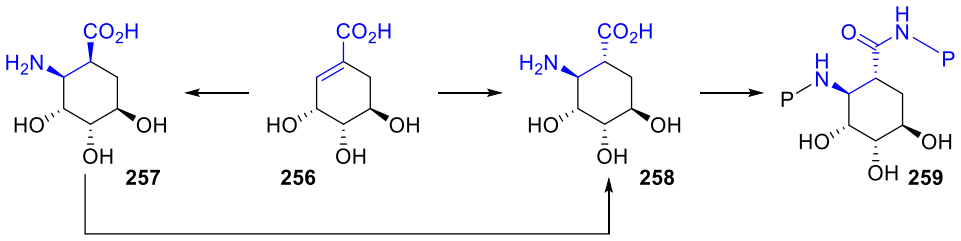
Figura 23

2.3 Nuevas aplicaciones sintéticas del ácido (-)-shikímico

2.3.1 Síntesis de ácidos 2-aminociclohexanocarboxílicos polihidroxilados

El ácido (-)-shikímico **256** posee propiedades estructurales, todavía no suficientemente exploradas sintéticamente, que consisten básicamente en la presencia de un anillo ciclohexánico con tres sustituyentes hidroxilo en disposiciones espaciales definidas, y, sobre todo, la presencia en su estructura de una subunidad de ácido carboxílico α,β-insaturado.

Se trata, por lo tanto, de un compuesto de interés para preparar β-aminoácidos ciclohexánicos polihidroxilados, mediante el plan que aparece enunciado en el Esquema 35.

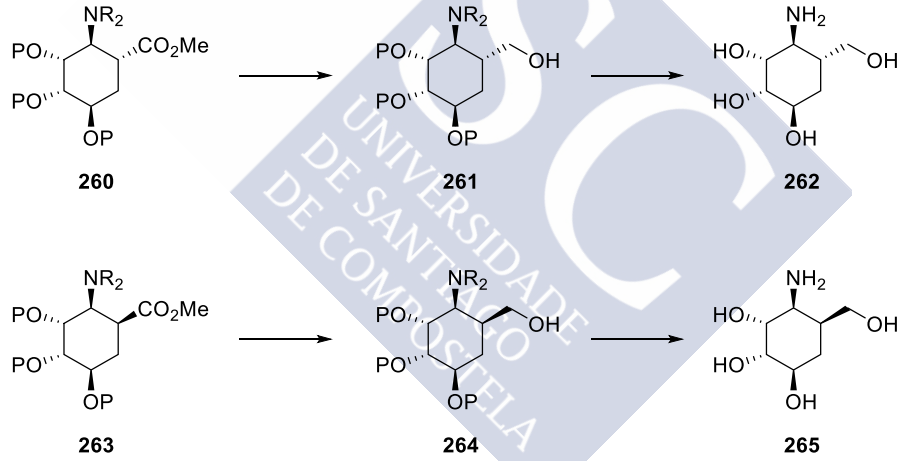


Esquema 35

Nuestro plan supone abordar la preparación selectiva de β-aminoácidos con configuración *cis* **257** y con configuración *trans* **258**. Estudiar la isomerización de los primeros a los segundos y la transformación de estos en péptidos similares a los análogos no sustituidos, cuyas interesantes propiedades de plegado se exponen en la Introducción de esta tesis doctoral (apartado 1.3.2.1). Nuestro objetivo consiste en preparar péptidos hidrosolubles, que mantengan las propiedades de plegado de sus análogos no sustituidos.

2.3.2 Síntesis de β-aminohidroximetil ciclohexanos polihidroxilados

En caso de obtener los β-aminoácidos ciclohexánicos polihidroxilados planteados como objetivo en el apartado anterior, se plantea también su transformación en los β-aminoalcoholes ciclohexánicos polihidroxilados correspondientes, por reducción de su grupo carboxilo (Esquema 36).



Esquema 36

Este plan contempla la transformación de los β-aminoésteres ciclohexánicos polihidroxilados **260** y **263** en los β-aminoalcoholes correspondientes **261** y **264** y la posterior retirada de los grupos protectores.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

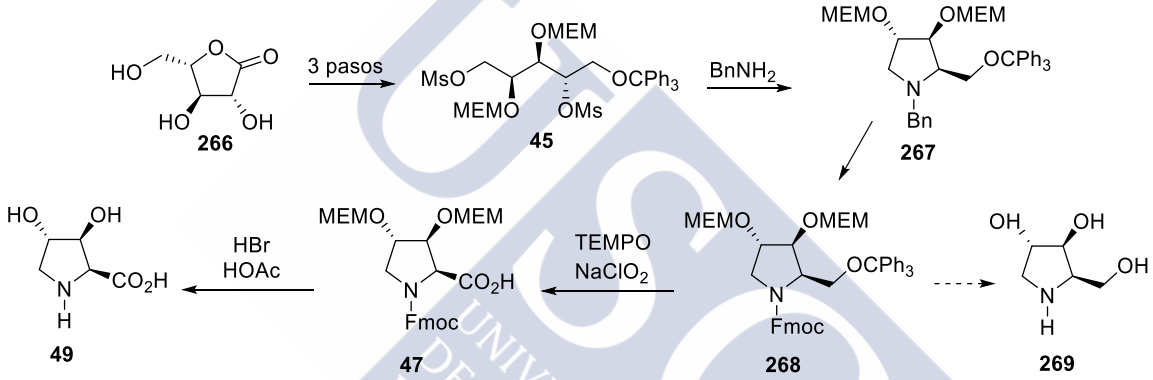
3.1 Nuevas aplicaciones sintéticas de ditriflatos de monosacáridos: aplicación a la síntesis de iminoazúcares y aminoácidos cicloalcánicos y azacicloalcánicos polihidroxilados

3.1.1 Síntesis de prolinas polihidroxiladas y de iminociclopentitoles

3.1.1.1 Antecedentes y plan de trabajo

Como se indica en la introducción de esta tesis doctoral, la síntesis de iminoazúcares ha sido objeto de numerosas investigaciones, debido a su elevado interés farmacológico. La mayoría de ellas parten de hidratos de carbono, siendo las más sencillas y eficientes aquellas en las que se forman simultáneamente los dos enlaces C-N en que participa el átomo de nitrógeno endocíclico, bien por doble aminación reductora o por doble desplazamiento nucleófilo.

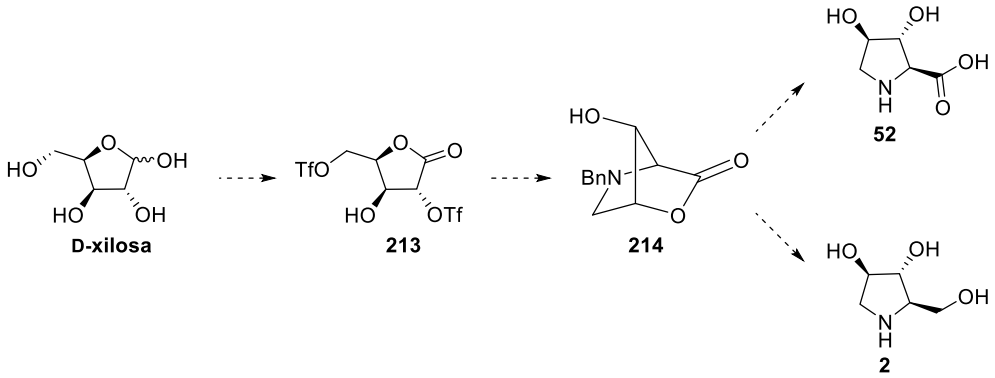
Un ejemplo representativo de doble desplazamiento nucleófilo lo constituye la síntesis de iminoazúcares recogida en el Esquema 37.[17]



Esquema 37.

Se trata de una aproximación basada en una de las modalidades de la *chiron approach*. Consiste en la apertura del anillo de xilonolactona **266**, para generar un intermedio abierto (el dimesilato **45**), que al tratarlo con bencilamina experimenta un doble desplazamiento nucleófilo, que da lugar a la formación simultánea de los dos enlaces C-N del anillo azaciclopentánico del precursor **268** de la dihidroxiprolina **49**. Aunque **268** no ha sido transformado en el iminoazúcar **269**, se trata de una transformación perfectamente factible, por lo que esta secuencia sintética del Esquema 37 constituye formalmente una síntesis divergente de iminoazúcares y α-aminoácidos pentacíclicos polihidroxilados, aspecto que es relevante para nuestra tesis doctoral.

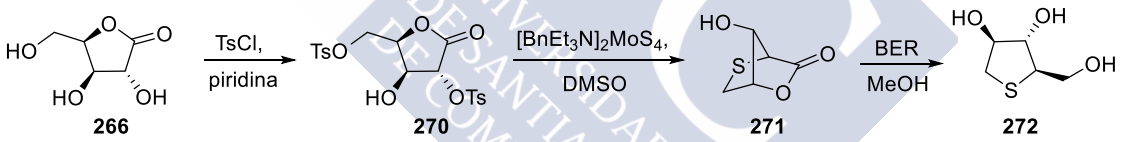
Nosotros razonamos que podría plantearse una síntesis divergente alternativa para los objetivos sintéticos recogida en el Esquema 38, basada en la segunda aproximación de la *chiron approach*. Supondría formar el anillo azaciclopentánico previamente a la apertura del anillo de lactona (Esquema 38).



Esquema 38

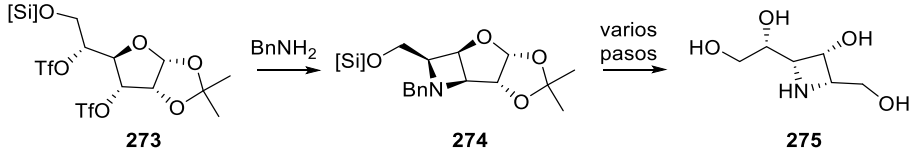
Esta alternativa sintética novedosa presenta, *a priori*, ventajas sobre la del Esquema 37. El paso clave es el correspondiente a la transformación del ditriflato **213** en la azalactona bicíclica **214**, el cual debería permitir un mayor estereocontrol. A su vez, la apertura controlada de esta lactona **214** debería conducir a la prolina dihidroxilada **52**, por hidrólisis del anillo de lactona y eliminación del grupo bencilo, o alternativamente al iminoazúcar **2**, por reducción completa del anillo de lactona y eliminación del grupo bencilo. Esta aproximación supondría por ello una ruta sintética probablemente más eficiente y con mayor estereocontrol.

Existen precedentes similares que sustentan razonablemente esta aproximación sintética. Así ocurre en el caso de la síntesis recogida en el Esquema 39, en la que una doble sustitución nucleófila del ditosilato **270** conduce a la tiolactona bicíclica **271**, cuya reducción con una resina de intercambio de borohidruro sódico (BER) da lugar a la formación del desoxitioazúcar **272**.[58]



Esquema 39. Síntesis de un tioazúcar mediante una reacción de doble desplazamiento nucleófilo de ditosilatos

En nuestro caso hemos elegido un grupo triflato como grupo saliente más prometedor, basándonos en trabajos recientes del profesor Fleet, como el caso de la síntesis de azetidinas recogida en el Esquema 40.[49]



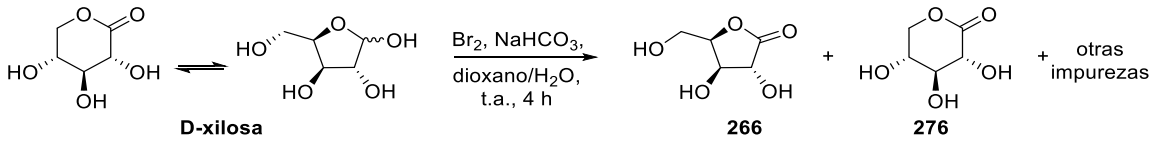
Esquema 40. Síntesis de azetidinas mediante una reacción de doble desplazamiento de ditriflatos

3.1.1.2 Trabajo realizado

De acuerdo con nuestro plan cuando se ensayó la síntesis de la xilonolactona de partida **266**, por oxidación de la D-xilosa con bromo en medio básico, las condiciones de

[58] Gunasundari, T.; Chandrasekaran, S. *Carbohydrate Research* **2013**, *382*, 30-35.

reacción empleadas [59] condujeron a una mezcla de la lactona **266** deseada y de la gluconolactona **276**, formada por oxidación de ambos isómeros en las condiciones de reacción, encontrándose, además, que resulta difícil separarlas mediante cromatografía en columna, debido a que presentan R_f similares.

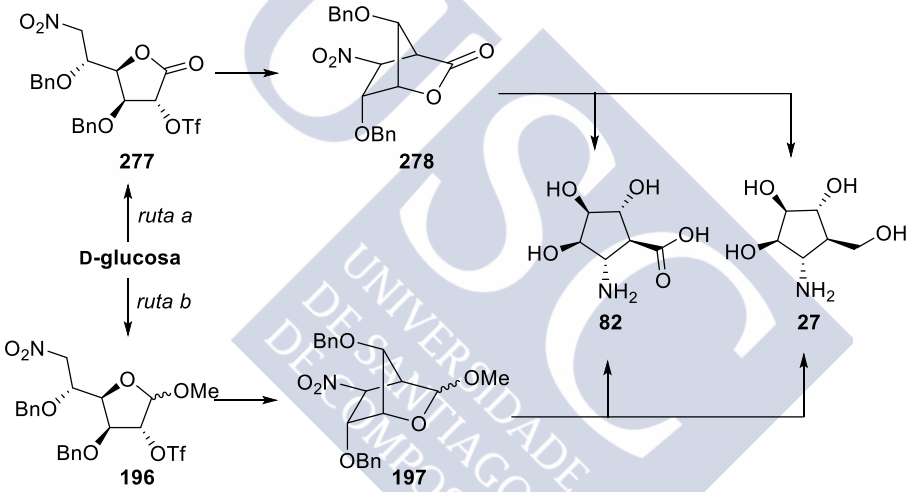


Esquema 41

3.1.1.3 Replanteamiento de la síntesis de prolinas polihidroxiladas y de iminopentitoles

Dado este problema experimental irresoluble, acudimos a trabajos previos del grupo de investigación para reformular el plan inicial de síntesis.

Efectivamente, como se indica en la introducción, nuestro grupo de investigación desarrolló la primera síntesis total de β-aminoácidos ciclopentánicos recogida en el Esquema 42.



Esquema 42

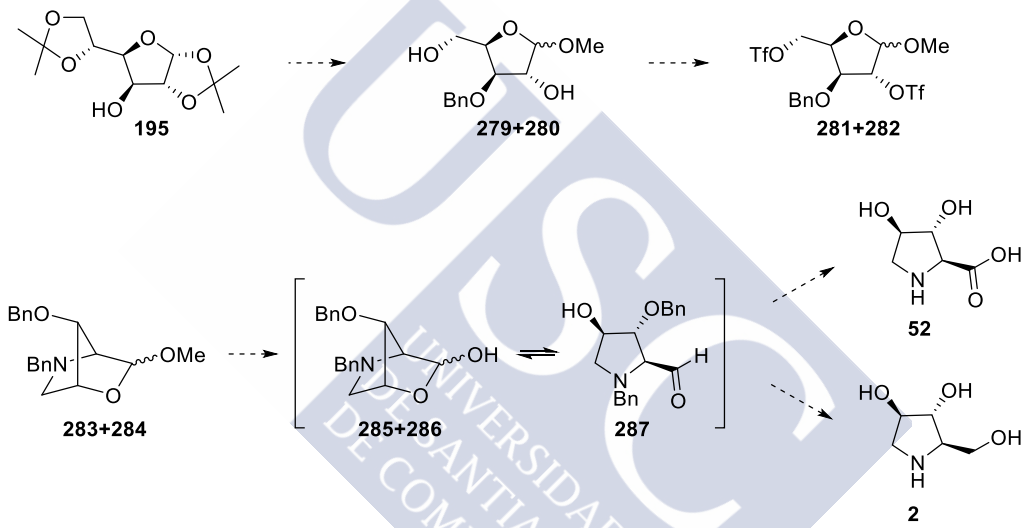
La alquilación intramolecular del nitronato de la 2-*O*-triflil-6-nitrogluconolactona **277**, obtenida a partir de la D-glucosa, dio lugar, con rendimiento moderado, a la nitrolactona bicíclica **278**. La apertura de su subunidad de lactona y la reducción subsiguiente del grupo nitro condujo al primer β-aminoácido ciclopentánico trihidroxilado **82** descrito en la bibliografía[57b]. Alternativamente, la reducción de la subunidad de lactona y del grupo nitro condujo al aminociclopentitol **27**, un conocido inhibidor de glicosidasas.

Es relevante destacar que se obtuvieron mejores rendimientos cuando se ensayó la alternativa de la *ruta b* recogida en el Esquema 42. De hecho, cuando la alquilación intramolecular de nitronatos se llevó a cabo con el nitroglucofuranósido **196**, obtenido también a partir de la D-glucosa, se obtuvo con excelente rendimiento el correspondiente derivado bicíclico **197**, que pudo ser transformado fácilmente en el β-aminoácido ciclopentánico polihidroxilado **82** y el aminociclopentitol **27**, antes obtenidos. Los mejores resultados logrados mediante esta variante han sido atribuidos a la mayor

[59] Falentin, C.; Beaupere, D.; Demailly, G.; Stasik, I. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9989-9991.

flexibilidad del anillo de furanósido con respecto al anillo de gluconolactona **278**, que permite una aproximación más fácil del carbono en alfa al grupo nitro al átomo de carbono portador del grupo OTf.

Los resultados insatisfactorios de oxidación de la D-xilosa a su lactona **266** (Esquema 41), así como este precedente de nuestro grupo de investigación, nos llevaron a reformular para la síntesis de iminoazúcares y de α-aminoácidos polihidroxilados mediante la alternativa recogida en el Esquema 43. Esta alternativa contempla transformar la diaceton-D-glucosa (**195**) en la mezcla de anómeros **279+280**, y esta en sus ditriflatos **281+282**. La doble sustitución nucleófila subsiguiente con bencilamina debería permitir acceder a la mezcla anomérica de glicósidos bicíclicos **283+284**, cuya hidrólisis controlada daría lugar a las azaciclofuranosas **285+286**, en equilibrio con su forma abierta **287**. La oxidación de su grupo aldehído combinada con la eliminación del grupo bencilo debería permitir acceder a la prolina dihidroxilada **52**. A su vez, la reducción de su grupo aldehído acompañado también de la desprotección del grupo bencilo debería conducir al iminoazúcar **2**.

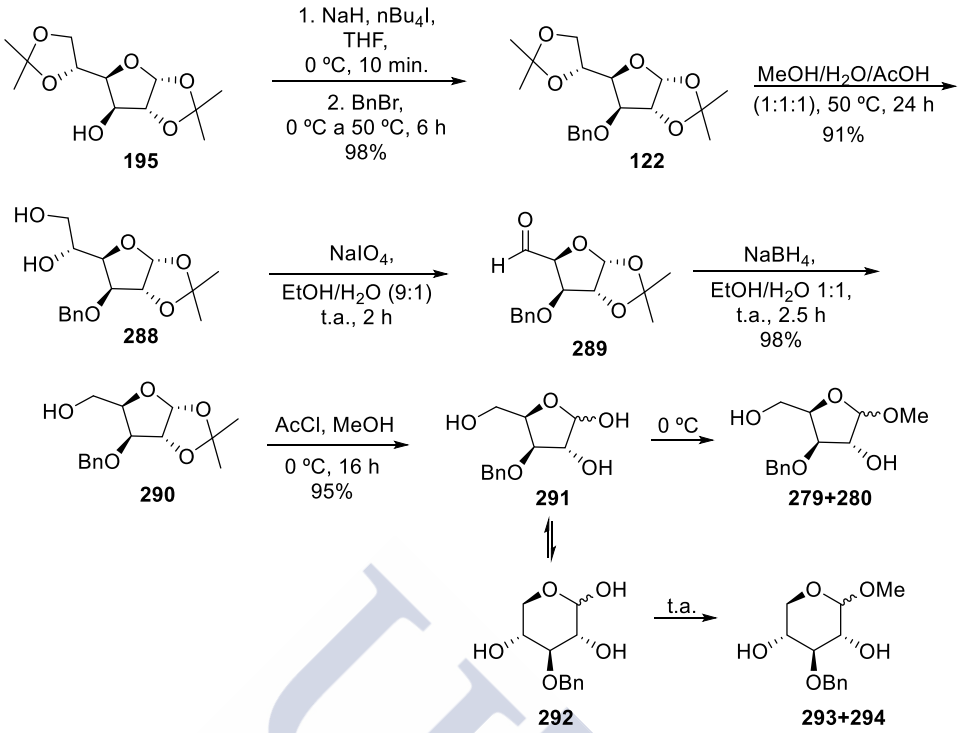


Esquema 43. Alternativa sintética con ditrifilfuranósidos

Se exponen a continuación los resultados logrados durante el estudio de esta estrategia de síntesis de iminoazúcares y aminoácidos pentacíclicos.

3.1.1.4 Estudio de la nueva ruta de síntesis de prolinas polihidroxiladas y de iminopentitoles

La primera parte de esta nueva ruta sintética contempla la transformación de la diaceton-D-glucosa comercial en la mezcla de anómeros **279-280** de la D-xilosa, con los grupos OH de las posiciones estratégicas C-2 y C-5 libres.



Esquema 44

Procediendo como se indica en la bibliografía,[42] la protección del grupo hidroxilo de la posición C-3 de la diaceton-D-glucosa **195** mediante una reacción de *O*-bencilación con NaH y BnBr en THF seco, permitió obtener con un rendimiento del 98% el derivado bencilado **122**. La introducción del grupo bencilo se dedujo fácilmente a partir del espectro de RMN-^{1}H del compuesto, que incluye un multiplete entre 7.31 y 7.36 ppm, debido a los cinco protones aromáticos y un multiplete entre 4.58 y 4.66 ppm, debido a los protones metilénicos del grupo bencilo.

A continuación, se procedió a hidrolizar selectivamente el acetal de las posiciones C-5 y C-6 del compuesto **122**, calentando a 50 °C una disolución del compuesto **122** en una mezcla 1:1:1 de MeOH, H_2O y AcOH. El diol **288,** obtenido con un rendimiento del 91%, se trató con $NaIO_4$, lo que produjo la ruptura oxidativa del sistema diólico, que condujo al aldehído **289,** que se redujo directamente con $NaBH_4$. Se obtuvo de esta manera el derivado **290** de la D-xilosa con un rendimiento del 98%. Su espectro de masas de alta resolución confirmó la fórmula molecular del compuesto $C_{15}H_{20}NaO_5$ (m/z teórico: 303.1203, m/z calculado: 303.1205). Su espectro de RMN-^{13}C incluye únicamente cuatro señales de grupos H-C: 80.2 (CH), 82.1 (2xCH) y 104.8 ppm (CH anomérico).

Finalmente, una disolución metanólica del derivado **290** de la D-xilosa se trató con cloruro de acetilo. Ello condujo directamente a la mezcla de anómeros del glicósido **279+280** deseado, con sus grupos OH de las posiciones estratégicas C-2 y C-5 libres, como resultado de la hidrólisis de su grupo acetónido, provocada por el cloruro de hidrógeno generado *in situ*, por reacción del cloruro de acetilo con metanol. Al llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente se obtuvo inesperadamente la mezcla anomérica de piranósidos **293+294**. Su formación se puede explicar asumiendo que la furanosa **291** inicialmente formada está en equilibrio con la piranosa **292** correspondiente, y que la reacción de glicosidación de ésta está mucho más favorecida que la de la furanosa. Afortunadamente, cuando la reacción se llevó a cabo a 0 °C, la reacción favorecida fue la reacción deseada, de glicosidación de la furanosa **291**, que permitió obtener

selectivamente los furanósidos **279+280**, con un rendimiento del 95%. Esta mezcla presentó una relación anomérica α/β 1.1:1, como se dedujo a partir de su espectro de RMN-^{1}H, mediante la relación de intensidades entre las señales de sus respectivos grupos metilo (Figura 24). Estos datos de RMN coinciden con los indicados en la bibliografía.[60]

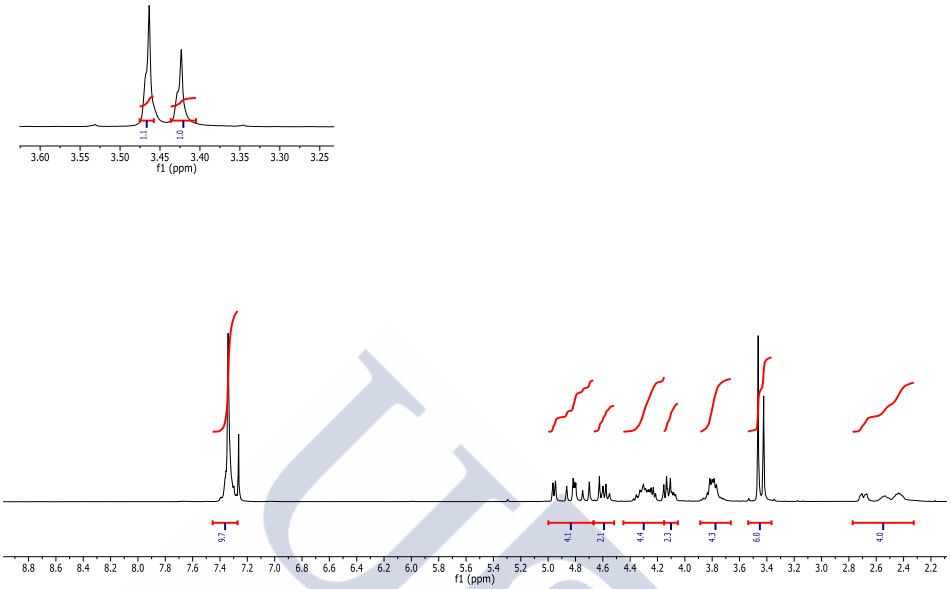
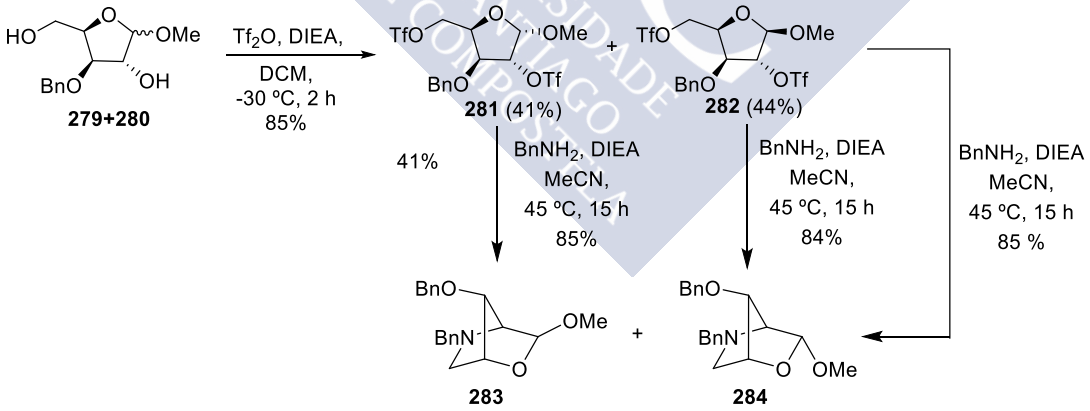


*Figura 24. Detalle del espectro de RMN-^{1}H de la mezcla anomérica **279+280***

Al ser imposible separar mediante cromatografía en columna ambos anómeros, continuando con nuestro plan de trabajo, se procedió a transformar esta mezcla anomérica **279+280**, en la mezcla anomérica correspondiente de los ditrifilderivados **281+282** (Esquema 45).



Esquema 45

Esta transformación se llevó a cabo con anhídrido tríflico (Tf_2O) en DCM seco, empleando DIEA como base. Ello permitió obtener con un 85% de rendimiento la mezcla de ditriflatos **281** y **282**, que pudieron separarse mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:8 a 1:6), aislándose el compuesto **281** con un rendimiento del 41% y el **282** del 44% (**281**: R_f=0.4 y **282**: R_f=0.5 en AcOEt/Hex 1:6). La incorporación de los dos

[60] Muraoka, O.; Yoshikai, K.; Takahashi, H.; Minematsu, T.; Lu, G.; Tanabe, G.; Matsuda, H.; Yoshikawa, M. *Bioorg. & Med. Chem.* **2006**, *14*, 500-509.

grupos triflato se constató mediante sus espectros de RMN-^{13}C, a partir de los cuartetes característicos del grupo CF_3: señales a 112.2, 116.4, 120.6 y 124.9 ppm para el anómero **281**, y señales a 112.1, 116.3, 120.3 y 124.8 ppm para el anómero **282**.

La estereoquímica de la posición anomérica se estableció a partir de la multiplicidad de las señales del protón anomérico en sus respectivos espectros de RMN-^{1}H. El protón del compuesto **281** muestra un doblete a 5.13 ppm, con una constante de acoplamiento H1-H2 de 4.3 Hz, lo que se corresponde con una disposición *cis* entre ambos protones (Figura 25). En cuanto al anómero **282**, el protón anomérico presenta un singlete a 5.21 ppm, lo que indica una disposición *trans* entre los protones H-1 y H-2 (Figura 25).

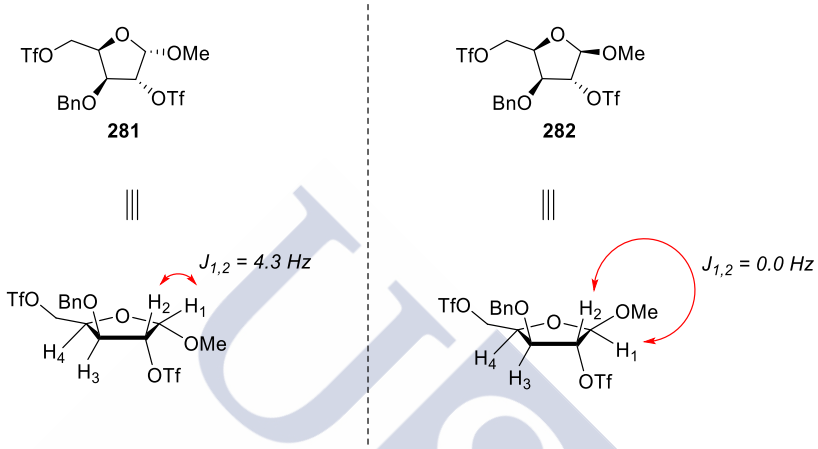


Figura 25

La tercera fase de nuestra ruta sintética corresponde a la reacción programada de doble sustitución nucleófila de estos ditriflatos **281** y **282** con aminas, para generar el anillo pentacíclico nitrogenado de nuestros objetivos sintéticos (Esquema 45).

Se emplearon condiciones descritas para transformaciones similares[49], seleccionando como nucleófilo la bencilamina, con objeto de poder desproteger simultáneamente el grupo amino y el grupo hidroxilo protegidos como bencilo, en etapas posteriores de la síntesis.

Se estudió primero el caso del anómero **281**. Tras calentar a 50 °C durante toda la noche una disolución del compuesto en acetonitrilo, en presencia de 1.1 equivalentes de bencilamina y 2.5 equivalentes de DIEA, se obtuvo en un 85% el biciclo **283** esperado, tras su purificación por columna cromatográfica (AcOEt/Hex 1:4 a 1:3). La formación del biciclo se corroboró mediante su espectro de RMN-^{1}H, en el que aparecen las señales correspondientes a la bencilamina introducida junto a las del grupo benciloxi ya presente en el compuesto de partida: un multiplete de 10 protones aromáticos de los dos grupos bencilos (7.20-7.42 ppm), un cuartete ABq a 4.00 ppm (J=13.5 Hz) debido a los dos protones del metileno del grupo *N*-Bn y otro cuartete ABq a 4.59 ppm (J=11.7 Hz) debido al metileno del grupo *O*-Bn. Adicionalmente, la espectrometría de masas mostró un pico m/z: 326.1744, siendo el valor teórico para $[M+H]^+$ m/z: 326.1751. Ello confirmó la fórmula molecular $C_{20}H_{24}NO_3$ del compuesto.

De manera similar, el anómero **282**, condujo al biciclo **284**, obtenido en un rendimiento del 84%, tras su purificación mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:3). En su espectro de RMN-^{1}H aparecieron también combinadas las señales del grupo *N*-Bn y *O*-Bn: un multiplete de los 10 protones aromáticos de los dos grupos bencilo situado entre 7.20-7.42 ppm, un cuartete ABq a 4.16 ppm (J=14.0 Hz) debido al metileno del grupo *N*-Bn y un cuartete a 4.56 ppm (J=11.7 Hz) correspondiente

al metileno del grupo *O*-Bn. Su espectro de masas de alta resolución indicó un valor m/z: 326.1751, siendo igual al valor m/z teórico, confirmando la condición de isómero de **283** (fórmula molecular $C_{20}H_{24}NO_3$).

La reacción de doble desplazamiento nucleófilo con bencilamina se ensayó también con la mezcla 1:1 de los anómeros **281** y **282** obtenida a partir de **279+280**, se obtuvo una mezcla de los bicicloderivados **283** y **284**, con la misma proporción y el mismo rendimiento que cuando la reacción se llevó a cabo con los dos anómeros **281** y **282** por separado.

En cuanto a la estereoquímica del átomo de carbono de la posición anomérica, la configuración que presentan ambos anómeros pudo establecerse fácilmente a partir de los respectivos espectros de RMN-^{1}H. Dada la rigidez estructural de sus sistemas bicíclicos, tomando como referencia la señal del protón anomérico (H-3), pudo establecerse que el grupo metoxilo se encuentra en disposición *endo* en el anómero **284** y en disposición *exo* en el anómero **283**, como se indica en la Figura 26.

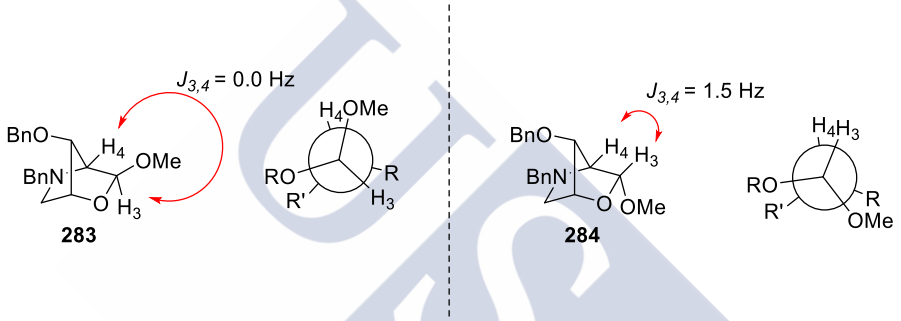
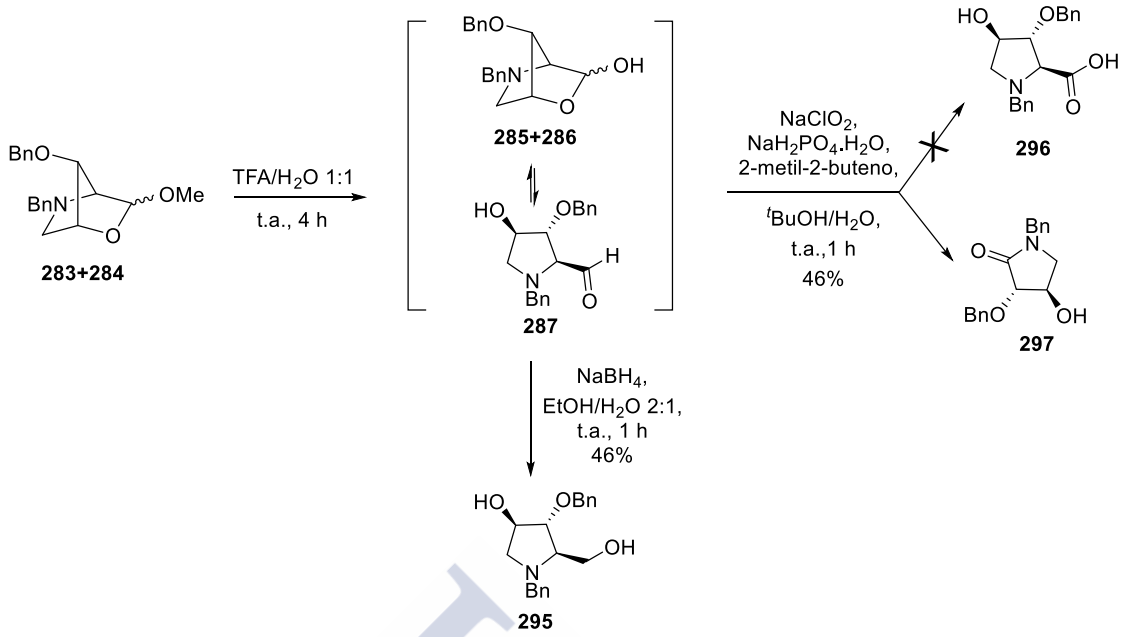


*Figura 26. Asignación de la disposición del grupo metoxilo en los compuestos **283** y **284***

El compuesto **283** muestra en su espectro de RMN-^{1}H un singlete a 4.80 ppm para el protón H-3, lo que indica una disposición *exo* del metoxilo, siendo la constante de acoplamiento entre H-3 y H-4 igual o próxima a 0.0 Hz. Sin embargo, el protón anomérico de **284** resuena como un doblete, con una constante de acoplamiento de 1.5 Hz entre H-3 y H-4, lo que indica una disposición *endo* del grupo metoxilo.

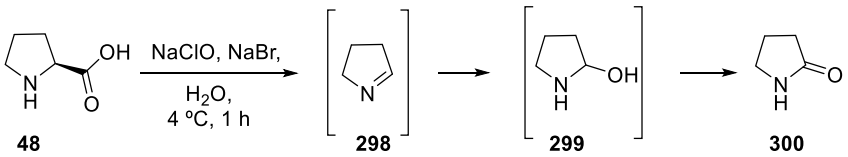
Prosiguiendo con nuestro plan de trabajo, se abordó finalmente la fase destinada a obtener la prolina dihidroxilada **296** y el iminoazúcar **295**, por apertura controlada de la subunidad furanósica de los bicicloderivados **283** y **284** obtenidos (Esquema 46).



Esquema 46

Para ello, la mezcla de anómeros **283+284** se trató con una disolución de TFA en agua (1:1), lo que permitió hidrolizar su subunidad glicosídica, obteniéndose la mezcla en equilibrio del hemiacetal bicíclico **285+286** y su forma abierta **287**, que se trató directamente con $NaClO_2$, con objeto de oxidar el grupo formilo de compuesto **287** al grupo carboxilo de la prolina **296**. Sin embargo, no se obtuvo este compuesto, sino la lactama **297**, como se dedujo a partir de sus propiedades espectroscópicas. Este compuesto presenta solamente dos señales de CH en su espectro de RMN-^{13}C, situadas a 71.7 y 82.9 ppm, incluyendo su espectro de RMN-^{1}H las señales de dos grupos bencilo, fácilmente identificables (10 H aromáticos y 2 grupos CH_2, un sistema ABq a 4.95 ppm y un singlete a 4.40 ppm). En su espectro de IR aparece una banda situada a 1685 cm^{-1} asociada al carbonilo de la lactama. Adicionalmente, su espectro de masas de alta resolución confirmó su fórmula molecular $C_{18}H_{19}NaNO_3$ ($[M+Na]^+$, m/z: 320.1262, m/z (teórico): 320.1257).

La transformación de prolinas en 2-pirrolidonas en medios oxidantes (hipohalitos) está descrita en la bibliografía[61]. Se ha propuesto que implica una descarboxilación oxidativa, seguida de la hidratación del intermedio imínico resultante y la posterior oxidación de su producto de hidratación (Esquema 47).



Esquema 47. Descarboxilación oxidativa de la L-prolina

Se decidió ensayar a continuación la etapa de reducción programada del azaglicósido bicíclico **287** destinada a obtener el iminociclopentitol **295** (Esquema 46). Para ello, la mezcla **285+286+287** recién obtenida se trató directamente con $NaBH_4$, en las

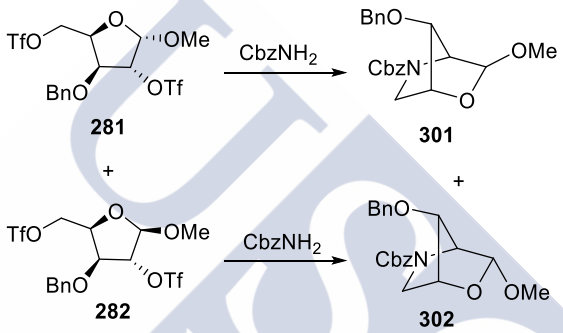
[61] a) Matthessen, R.; Laurens Claes, L.; Fransaer, J.; Binnemans, K.; De Vos, D. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *30*, 6649–6652. b) Le Nôtre, J.; Scott, E. L.; Franssen, M. C. R.; Sanders, P. M. J. *Green Chem.* **2011**, *13*, 807–809. c) Friedman, A. H.; Morgulis, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 99-913.

condiciones indicadas en el Esquema 46. Ello permitió obtener el iminoazúcar **295**, con un rendimiento moderado de tan solo un 46%, tras la purificación por columna (AcOEt/Hex 1:1).

Este bajo rendimiento se atribuyó a una baja eficiencia en la hidrólisis del glicósido bicíclico de partida **283+284**, motivada por la disponibilidad del par electrónico del átomo de nitrógeno. Ello nos llevó a plantear dos alternativas para resolver este problema, consistentes en proteger el átomo de nitrógeno como *N*-Cbz o, alternativamente, con *N*-*N*H-Cbz, dos situaciones estructurales en que la disponibilidad del par de electrones del átomo de nitrógeno es menor.

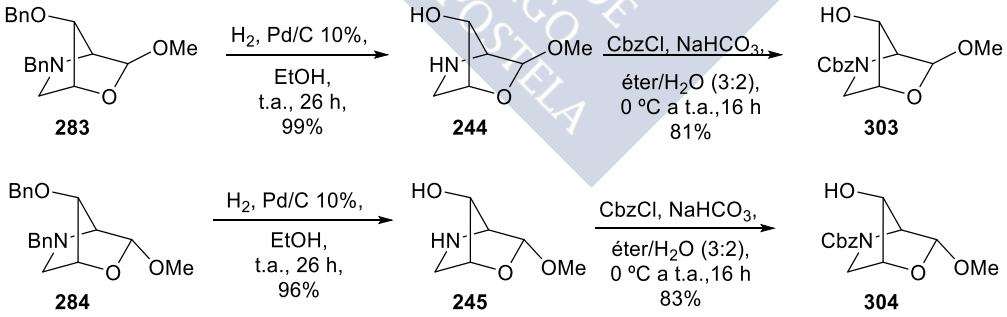
Se abordó en primer lugar el caso de protección del nitrógeno como *N*-Cbz.

Aunque formalmente se podría considerar que la reacción del ditriflato **281** ó **282** con CBz-NH_2 podría conducir a la formación del derivado bicíclico **301** ó **302**, tal probabilidad fue descartada teniendo en cuenta el bajo o nulo carácter nucleófilo de su grupo NH_2.



Esquema 48

Decidimos por ello abordar la preparación de los derivados *N*-Cbz bicíclicos **303**+**304** a partir de sus respectivos análogos *N*-bencilados previamente obtenidos (Esquema 49).



Esquema 49

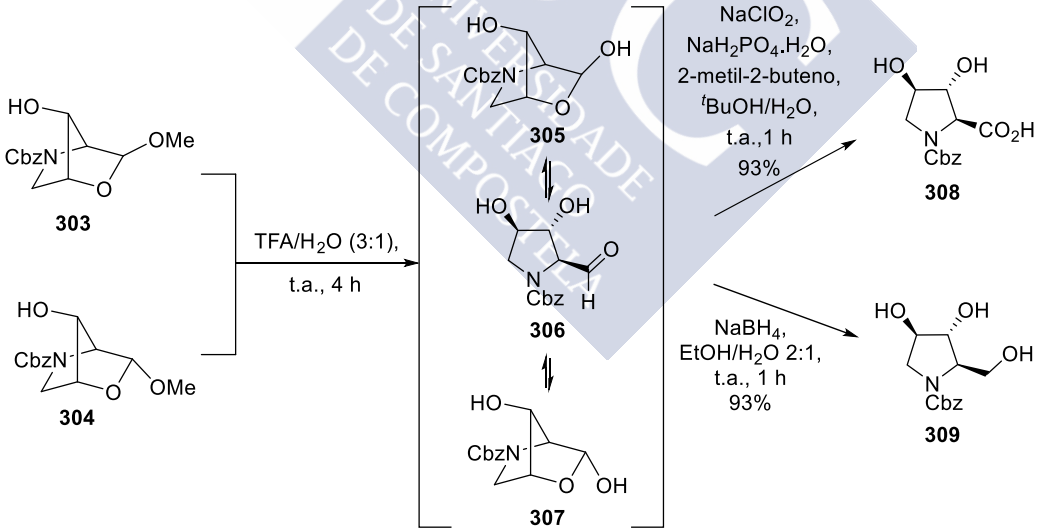
La hidrogenación catalizada por Pd/C al 10% del biciclo **283** antes obtenido condujo de forma prácticamente cuantitativa a la formación del correspondiente azabicicloglicósido **244**, formado por hidrogenólisis del enlace *N*-Bn, que fue acompañada de la hidrogenólisis del enlace *O*-Bn. La ausencia de grupos bencilo pudo constatarse fácilmente a partir de su espectro de RMN-^{1}H, que no incluye señales en la zona de los protones aromáticos. Además, su EMAR (ESI^+) confirmó su fórmula molecular $C_6H_{12}NO_3$, con un valor de m/z: 146.0819, siendo el m/z teórico: 146.0812.

A continuación, a una disolución de **244** en una mezcla de éter/$NaHCO_3$ (3:2) enfriada a 0 °C se le adicionó cloroformiato de bencilo, y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Elaborada la mezcla de reacción, se aisló por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:1) el carbamato **303** deseado con un rendimiento del 81%.

El espectro de RMN-^{1}H puso claramente de manifiesto la presencia del grupo CBz, al que corresponden las señales siguientes: un multiplete de cinco protones entre 7.28 y 7.41 ppm debido al anillo aromático y un multiplete de dos protones entre 5.09 y 5.21 ppm debido al grupo metileno bencílico. Se obtuvo confirmación adicional de la introducción de este grupo a partir de su espectro de RMN-^{13}C, que incluye, entre otras, una señal a 155.8 ppm debida al grupo carbonilo. Además, su espectro de masas confirmó su fórmula molecular $C_{14}H_{17}NNaO_5$, con un valor m/z: 302.0994, siendo el m/z teórico: 302.0999.

El azaglicósido bicíclico **284** se transformó de forma también prácticamente cuantitativa en su *N*-Cbz derivado **304**, a través de **245**, empleando las condiciones usadas en la transformación de su epímero **283**.

Obtenidos estos dos azaglicósidos **303** y **304**, prosiguiendo con nuestro plan, se abordó la fase de apertura controlada de sus respectivas subunidades glicosídicas (Esquema 50). Ambos glicósidos deben conducir a la prolina dihidroxilada **308** o, alternativamente, al prolinol correspondiente **309**. Por ello los estudios conducentes a la obtención de estos dos compuestos se llevaron a cabo directamente con la mezcla anomérica **303+304**, que se obtuvo fácilmente y con buen rendimiento a partir de la mezcla de sus precursores *N*-bencilados **283** y **284**, procediendo de manera similar a la empleada para cada uno de ellos individualmente (Esquema 49).



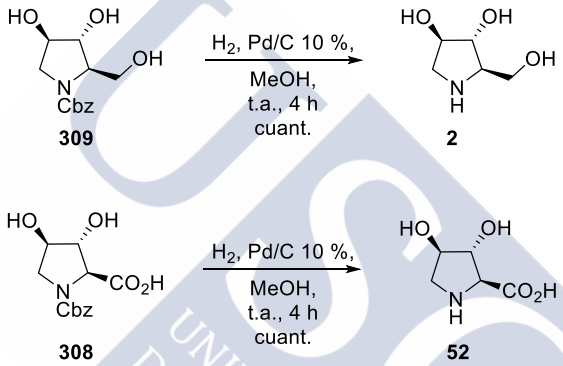
Esquema 50

Al tratar la mezcla **303+304** con una disolución de TFA/H_2O (3:1), se obtuvo de forma prácticamente cuantitativa la mezcla tricomponentes **305**+**306**+**307**, que se sometió directamente a las condiciones indicadas en el Esquema 50. Ello condujo a la prolina **308** esperada (93%), resultante de la oxidación del componente **306** de la mezcla **305**+**306**+**307**. La formación de **308** se estableció fácilmente a partir de sus propiedades espectroscópicas, principalmente, de la ausencia en su espectro de RMN-^{1}H de la señal que presenta el metoxilo anomérico del producto de partida y la aparición en el espectro

de RMN-^{13}C de una señal a 173.1 ppm, debida al carbonilo del grupo carboxilo, adicional a la señal a 156.9 ppm, debida al carbonilo del grupo Cbz. Además, el pico $[M+Na]^+$ (m/z: 304.0796) de su espectro de masas de alta resolución, confirmó la masa molecular del producto obtenido ($C_{13}H_{15}NNaO_6$; m/z: 304.0792).

Alternativamente, según lo programado, cuando la mezcla tricomponente **305**+**306**+**307** se trató con $NaBH_4$, se obtuvo el prolinol **309**, con un rendimiento de un 93%. Su espectro de RMN-^{1}H incluye, entre otras señales, un multiplete entre 3.71 y 3.98 ppm, correspondiente al CH_2 del grupo hidroximetileno resultante de la reducción del grupo formilo del producto de partida. Dicho metileno muestra en su espectro de RMN-^{13}C una señal a 61.7 ppm. Su espectro de masas incluye un pico $[M+Na]^+$ (m/z: 290.0998), correspondiente a la fórmula molecular $C_{13}H_{17}NNaO_5$ (m/z teórico: 290.0999).

Con objeto de completar nuestros trabajos, se procedió finalmente a desproteger el átomo de nitrógeno de la prolina **308** y el prolinol **309**. Ello se consiguió, con rendimientos cuantitativos, cuando ambos compuestos se sometieron a hidrogenación catalítica empleando las condiciones indicadas en el Esquema 51.



Esquema 51

La formación de la prolina deseada **52** se constató fácilmente mediante sus propiedades espectroscópicas, de las que cabe destacar su espectro de RMN-^{13}C, en el que se pudo observar una señal a 53.9 ppm debida al grupo CH_2 del anillo, tres señales a 68.5, 76.2 y 80.4 debidas a grupos CH y una señal a 171.9 ppm debida al grupo carbonilo del ácido carboxílico. Por espectroscopía de masas de alta resolución se obtuvo un valor m/z: 148.0611, coincidiendo con la fórmula molecular esperada $C_5H_{10}NO_4$.

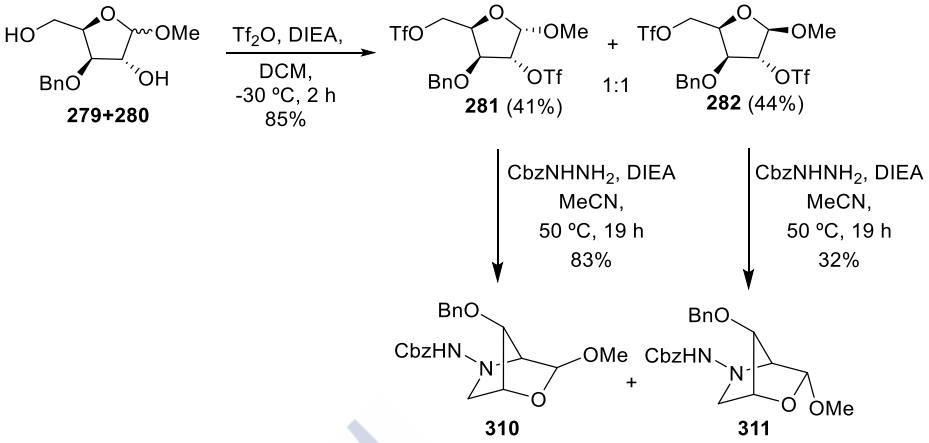
El prolinol **2** presentó en su espectro de RMN-^{13}C dos señales a 50.8 y 59.7 ppm debidas a dos grupos CH_2 y otras tres señales a 67.4, 75.1 y 76.4 ppm debidas a grupos CH. En su espectro de EMAR (ESI^+) se obtuvo un pico $[M+H]^+$ (m/z: 134.0821), siendo el m/z teórico: 134.0812, para una fórmula molecular $C_5H_{12}NO_3$.

Adicionalmente, se observó que los datos espectroscópicos de ambos compuestos coincidían con los recogidos en la bibliografía.[17,62]

La protección del átomo de nitrógeno de nuestros glicósidos azabicíclicos con grupos *N*-*N*H-Cbz se planteó como alternativa a la protección como *N*-Cbz, a la vista de ruta excesivamente larga requerida para esta protección, como acabamos de describir.

[62] Datos para **2** (DAB): Wang, G.-N.; Yang, L.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2001-2009.

Efectivamente, la protección del átomo de nitrógeno como *N*-*N*H-Cbz se abordó como se indica en el Esquema 52, empleando nuestra estrategia de doble desplazamiento de ditriflatos con nucleófilos nitrogenados. Los resultados obtenidos fueron satisfactorios.



Esquema 52

Una vez obtenida la mezcla de ditriflatos **281** y **282** y aislados ambos componentes, procediendo como se indica previamente (Esquema 45, ver página 56), se a estudiar la reacción de cada uno de ellos individualmente, así como de su mezcla.

Cuando se hizo reaccionar el ditriflato **281** con carbazato de bencilo ($CbzNHNH_2$), en las mismas condiciones que las empleadas para la bencilamina, se obtuvo el glicósido azabicíclico **310** esperado, en un rendimiento del 83%.

El éxito de la reacción se estableció fácilmente a partir de su espectro de RMN-^{1}H, mediante las señales asociadas al nucleófilo entrante: un singlete ancho a 6.84 ppm, correspondiente al protón del NH, así como un singlete a 5.11 ppm debido al CH_2 del grupo carbazato. Además, la región aromática incluye entre 7.23 y 7.40 ppm señales correspondientes a los diez protones aromáticos de la molécula. En su espectro de RMN-^{13}C aparece una señal a 155.6 ppm asociada al grupo carbonilo del carbazato introducido.

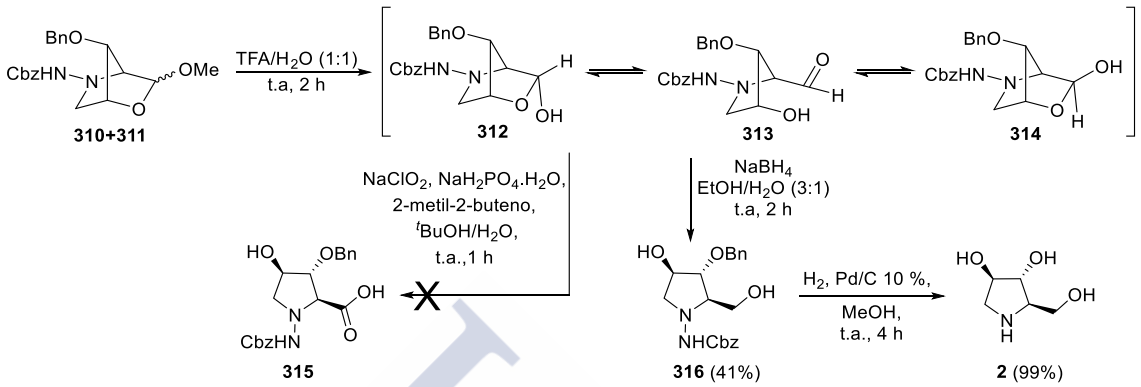
La confirmación del centro anomérico del compuesto resultó ser la predecible, teniendo en cuenta la del centro estereogénico correspondiente del compuesto de partida. De hecho, se comprobó que en su espectro de RMN-^{1}H el protón anomérico aparece como un singlete a 4.79 ppm, indicando ello una disposición α del grupo metoxilo.

Cuando la reacción se llevó a cabo con el anómero beta **282**, el biciclo esperado (**311**) se obtuvo con un rendimiento de tan sólo el 32%, frente al 83% logrado con el otro anómero **310**. Esta diferencia de reactividad entre sus respectivos precursores, el ditriflato **281** y el ditriflato **282**, no se observó en el caso de la bencilamina. Quizás, la menor nucleofilia del carbazato permita una mayor influencia de factores estéricos. Estos factores tienen una mayor influencia en el caso del ditriflato **282**, en el que la disposición del grupo metoxilo anomérico dificulta la aproximación dorsal del nucleófilo al carbono de la posición C-2.

La estructura de **311** se estableció fácilmente a partir de sus propiedades espectroscópicas, especialmente, a partir de su espectro de RMN-^{1}H, que presenta las señales del grupo Cbz-*N*H-*N* similares a las de su anómero **310**: un singlete ancho a 6.14 ppm debido al grupo NH, un singlete a 5.11 ppm debida al grupo CH_2 bencílico, junto con un multiplete en la región aromática entre 7.23 y 7.40 ppm correspondiente a los diez protones aromáticos de la molécula. Presenta también un doblete a 5.01 ppm (J=1.9 Hz)

debido al protón de la posición anomérica (H-3), lo que indica la disposición β de su grupo metoxilo. En su espectro de RMN-^{13}C apareció la señal del grupo carbonilo del carbazato introducido a 156.9 ppm.

Continuando con nuestro plan, se abordó a continuación la apertura controlada de la subunidad glicosídica del glicósido azabicíclico **310+311**, destinada a obtener la prolina **315** y el prolinol **2**.



Esquema 53

El tratamiento de **310+311** con TFA dio lugar a la mezcla tricomponente **312**+**313**+**314**, resultante de la hidrólisis de la subunidad glicosídica, que al ser tratada con $NaBH_4$, permitió obtener el prolinol **316** con un rendimiento de solo un 41%, como resultado de la reducción selectiva del grupo formilo del precursor **313**. Su espectro de RMN-^{1}H incluye, entre otras señales, un doblete (J=12.4 Hz) a 3.58 ppm y un doblete de dobletes a 3.72 (J=12.4 y J'=2.7 Hz) ppm, correspondientes al CH_2 del grupo hidroximetileno, resultante de la reducción del grupo formilo del compuesto de partida. Dicho metileno aparece en el espectro de RMN-^{13}C del compuesto **316** como una señal a 61.7 ppm. Su espectro de masas incluye el pico$[M+H]^+$ (m/z: 373.1758), correspondiente con una fórmula molecular $C_{20}H_{25}N_2O_5$, siendo el m/z teórico: 373.1767.

Se ensayó a continuación la alternativa programada de transformación del biciclo **310+311** en la prolina **315**. Para ello se trató una disolución de la mezcla tricomponente **312**+**313**+**314** en agua/^{t}butanol con clorito sódico, en presencia de Na_2HPO_4 y 2-metil-2-buteno, con objeto de oxidar el grupo formilo de **313** a carboxilo. Desafortunadamente, se obtuvo en las condiciones ensayadas una mezcla de reacción compleja, carente de interés.

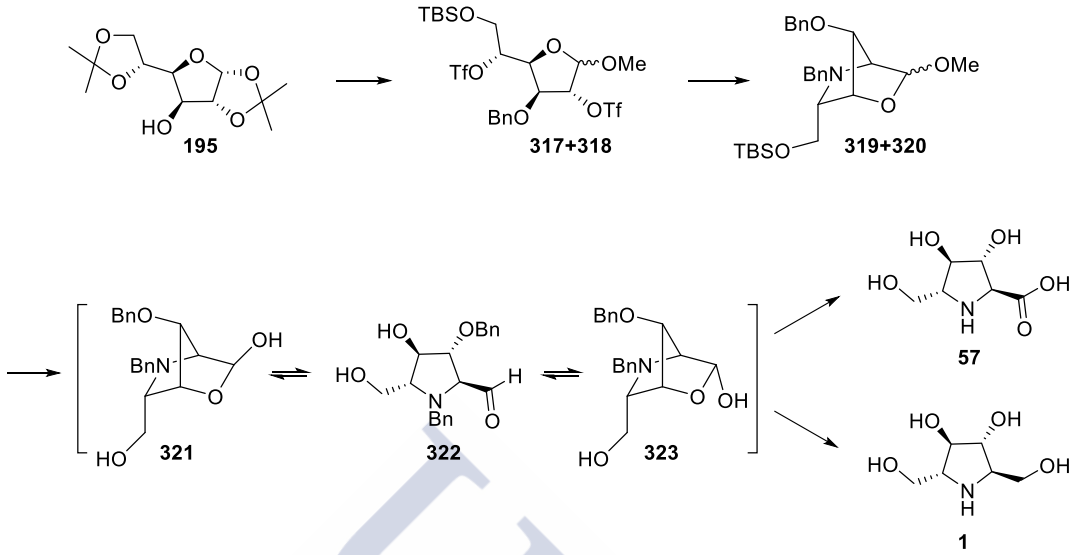
La hidrogenación catalítica del compuesto **316** condujo al iminoazúcar **2** de manera prácticamente cuantitativa. Su espectro de RMN-^{1}H es idéntico al obtenido para el mismo compuesto sintetizado previamente, página 62.

3.1.1.5 Síntesis de prolinas e iminiciclopentitoles ramificados a partir de D-glucosa

Las posibilidades que ofrece nuestra estrategia de reacción de ditriflatos de azúcares no se reducen sólo al caso expuesto de síntesis de prolinas dihidroxiladas y los correspondientes prolinoles. De hecho, un planteamiento similar, recogido en el Esquema 54, permitiría la transformación divergente de la diaceton-D-glucosa en la prolina ramificada **57** y en el correspondiente prolinol, el iminoazúcar **1**, conocido como DMDP (2,5-didesoxi-2,5-imino-D-manitol).

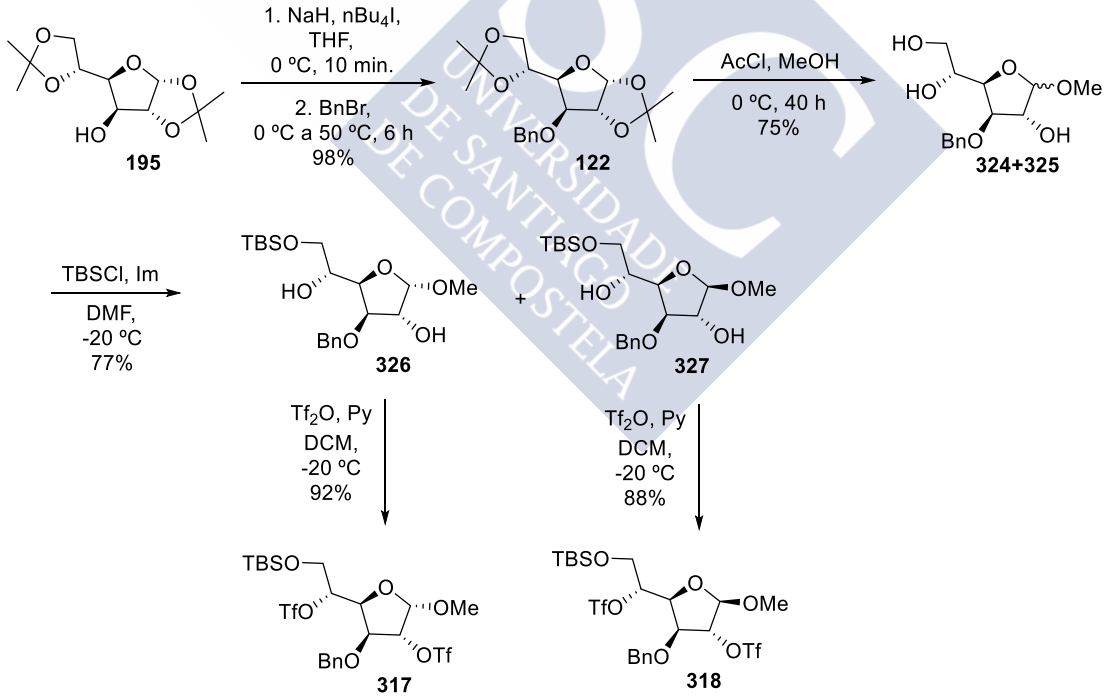
El plan de síntesis, análogo al caso previo, requiere preparar los 2,5-ditriflatos **317+318** (compuesto clave de la síntesis). Su reacción con bencilamina debería conducir

a los glicósidos azabiciclos **319+320** y la subsiguiente apertura controlada de ambos debería permitir acceder a la prolina **57** o al prolinol **1**, por oxidación o reducción del intermedio común, la mezcla tricomponente **321**+**322**+**323**.



Esquema 54

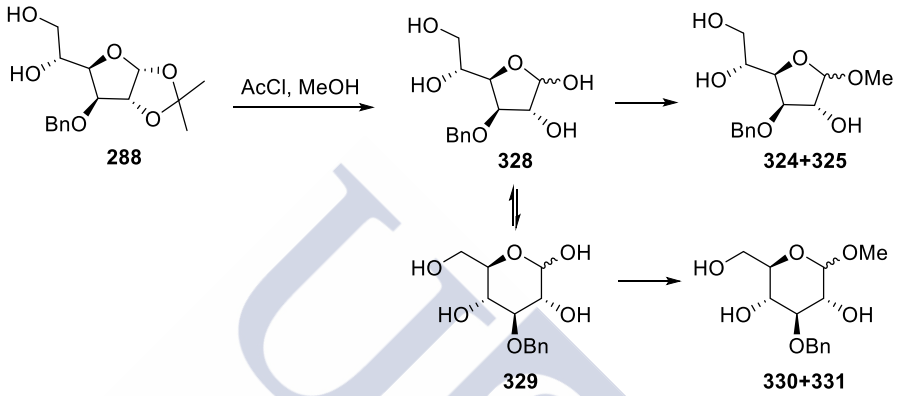
De acuerdo con ello, se procedió en primer lugar a transformar la diaceton-D-glucosa en sus 2,5-di-*O*-trifilderivados **317+318**, procediendo como se indica en el Esquema 55.



Esquema 55

Una vez obtenida la *O*-bencil diaceton-D-glucosa como en el caso anterior (ver página 55), se trató con AcCl en MeOH a 0 °C, lo que permitió retirar los dos grupos protectores acetónido y proteger selectivamente el OH de la posición anomérica como metilglicósido, obteniéndose con un rendimiento de un 75% los trioles **324+325**, como

una mezcla anomérica inseparable, en una proporción 1:1.4 α:β.[63] Al igual que el caso del derivado de D-xilosa (**290**, página 55), en este caso también fue crítico llevar a cabo la reacción a baja temperatura (0 °C), para evitar la formación de piranosas. La constatación de la formación de la mezcla anomérica se estableció en base a sus propiedades espectroscópicas, observándose en su espectro de RMN-^{1}H la ausencia de las señales correspondientes a los grupos CH_3 del grupo acetónido del compuesto de partida, y la aparición de dos singletes, uno a 3.30 ppm y otro a 3.40 ppm, correspondientes a los grupos OMe de cada uno de los dos anómeros **324** y **325** formados, señales cuyas intensidades se utilizaron para establecer la proporción de cada uno de los anómeros en la mezcla.



*Esquema 56. Representación de la posible isomerización furanosa-piranosa del compuesto **328***

El espectro de RMN-^{13}C permitió establecer claramente la ausencia de isomerización furanosa-piranosa, ya que las señales de los carbonos anoméricos de los compuestos **324** y **325** aparecen a 102.0 y 109.7 ppm, respectivamente, ambos por encima de 100.0 ppm. En el caso de haber obtenido la piranosa, una de las señales debería aparecer por encima de 100.0 ppm y la otra por debajo

Seguidamente, se protegió selectivamente el grupo hidroxilo de la posición C-6 de esta mezcla anomérica **324**+**325**, por reacción con TBSCl en presencia de imidazol. Se obtuvieron los dioles **326** y **327** deseados (rendimiento global del 77%), que se separaron por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:2), aislándose el compuesto **326** con un rendimiento del 33% y el compuesto **327** con un rendimiento del 44%. La obtención ambos compuestos pudo constatarse fácilmente mediante su espectro de RMN-^{1}H, en el que aparecen señales idénticas correspondientes al grupo TBS: un singlete de seis protones a 0.08 ppm, debido a los dos grupos CH_3 unidos al silicio, así como un singlete de nueve protones a 0.91 ppm, debido al grupo *terc*-butilo.

La estereoquímica del carbono de la posición anomérica de ambos compuestos se estableció fácilmente a partir de la constante de acoplamiento de las señales de los correspondientes protones anoméricos (H-1) con el protón de la posición vecina (H-2) (Figura 27). El protón anomérico del compuesto **326**, muestra un doblete a 4.99 ppm, con una constante de acoplamiento H1-H2 de 4.6 Hz. Ello indica una disposición *cis* de ambos protones. En cuanto al protón anomérico del compuesto **327**, presenta un doblete a 4.75 ppm, con una constante de acoplamiento de tan solo 0.7 Hz. Ello se corresponde con una disposición *trans* de los protones H-1 y H-2.

[63] Arevalo, J. M.; Simons, C. *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 535-54.

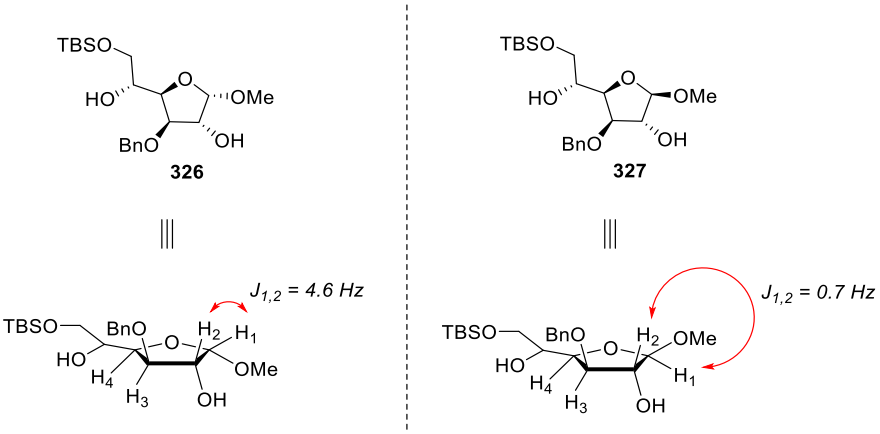
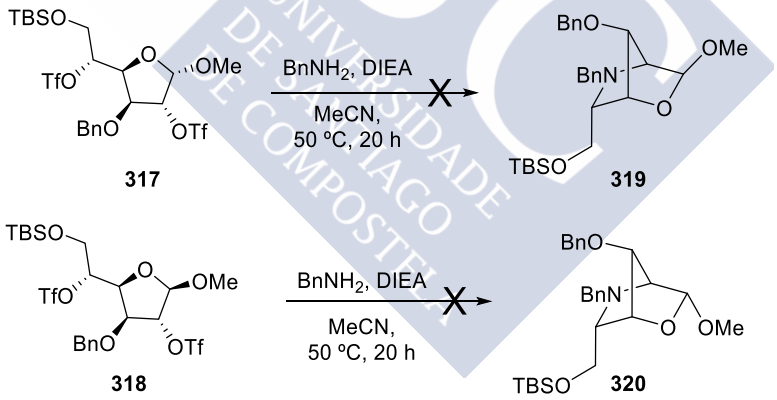


Figura 27

La última parte de esta ruta sintética consistió en la transformación de los dioles **326** y **327** en sus respectivos ditriflatos. Para ello estos dioles se hicieron reaccionar con Tf_2O, utilizando piridina como base. Tras 2 horas a -20 °C se obtuvieron los ditriflatos **317** y **318** deseados con los rendimientos del 92% y del 88%, respectivamente, tras su elaboración. En sus espectros de RMN-^{13}C se pueden ver los cuartetos característicos de los grupos CF_3 de triflato, situados a 118.3 ppm en el caso de **317** y 118.3 y 118.4 ppm en el caso de **318**.

Obtenidos pues estos precursores clave, se pasó a la segunda fase de nuestro plan sintético, abordando la reacción de cada uno de estos dos ditriflatos con $BnNH_2$, lo que se llevó a cabo empleando las condiciones usadas en el caso similar previo (Esquema 45, página 56).



Esquema 57

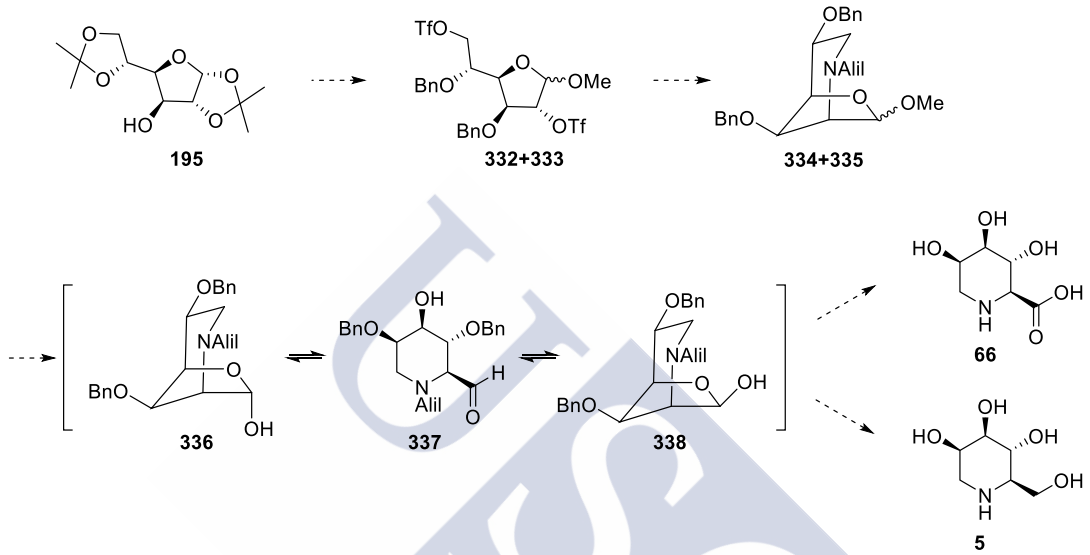
Desafortunadamente, tras calentar a 50 °C durante 20 h las disoluciones de ambos compuestos, bencilamina y DIEA en acetonitrilo, se obtuvieron en ambos casos mezclas complejas, carentes de interés. Cabe destacar que, en este caso, a diferencia del caso previo de la D-xilosa, ambos grupos triflato se encuentran dispuestos en átomos de carbono secundarios, más impedidos estéricamente, lo que podría justificar el resultado insatisfactorio ahora obtenido.

Se decidió por ello ensayar la reacción con una base menos voluminosa (metilamina), con objeto de que la amina pudiese aproximarse más fácilmente a los átomos de carbono portadores de los grupos triflato, pero los resultados obtenidos fueron igualmente insatisfactorios.

Debido a los resultados insatisfactorios obtenidos, se abandonó esta ruta, diseñada para preparar prolinas y prolinoles ramificados.

3.1.2 Síntesis de ácidos pipecólicos e iminociclohexitoles polihidroxilados a partir de D-glucosa

Una tercera posibilidad que ofrece nuestro proyecto de reacción de ditriflatos de azúcares con aminas surge al plantear la alternativa consistente en anclar los dos grupos -OTf en las posiciones C-2 y C-6 de la D-glucosa. Ello supone plantear la ruta recogida en el Esquema 58.

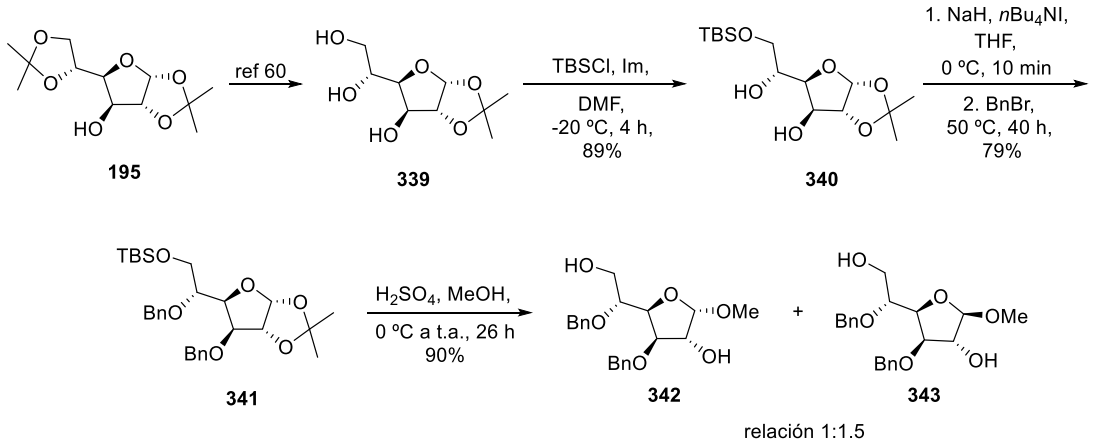


Esquema 58

El interés de esta tercera alternativa es evidente, toda vez que abre la posibilidad de desarrollar una síntesis divergente de ácidos pipecólicos polihidroxilados e iminociclohexitoles.

Específicamente, nos propusimos transformar la diaceton-D-glucosa en la mezcla de anómeros de los 2,6-ditriflatos **332+333**, cuya reacción con alilamina debería conducir a una mezcla anomérica de los glicósidos azabicíclicos **334+335**, a transformar en el ácido pipecólico **66** y en el iminociclohexitol **5**, a través de la mezcla tricomponente **336**+**337**+**338**.

De acuerdo con este plan, se abordó en primer lugar la preparación de los dioles anoméricos **342** y **343**, con grupos OH libres en las posiciones apropiadas para disponer los grupos OTf.



Esquema 59

Para ello, una vez obtenido el derivado trihidroxilado de la D-glucosa **339**,[64] se trató con TBSCl e imidazol en DMF a -20 °C, para proteger selectivamente el grupo hidroxilo de su posición C-6, obteniéndose el diol **340** con un rendimiento del 89%, tras purificación por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:2). Su espectro de RMN-^{1}H muestra las señales del grupo TBS: un singlete de seis protones a 0.07 ppm y otro de nueve protones, a 0.88 ppm. En su espectro de IR se observan dos bandas a 3434 y 3327 cm^{-1}, correspondientes a los grupos hidroxilos libres. Su espectro de masas incluye un pico m/z: 357.1704, siendo idéntico al m/z teórico (fórmula molecular $C_{15}H_{30}NaO_6Si$).

A continuación, este diol **340** se sometió a una reacción de *O*-bencilación de sus dos grupos hidroxilo libres. Para ello, se trató primero con hidruro sódico y se añadió luego bromuro de bencilo. Tras calentar la mezcla a 50 °C durante 40 h, en presencia de cantidades catalíticas de yoduro de tetrabutilamonio (intercambiador de fase para facilitar la solubilidad de la dispersión de hidruro sódico en el THF y como catalizador de la sustitución), se obtuvo el compuesto **341** deseado, con un rendimiento del 79%. Su espectro de RMN-^{1}H puso de manifiesto la presencia de los dos grupos bencilo introducidos, apareciendo en la región aromática señales de diez protones (un multiplete entre 7.27 y 7.40 ppm, correspondiente a los dos anillos bencénicos) y dos ABq a 4.54 y 4.80 ppm, debidos a los cuatro protones de los grupos metileno bencílicos.

Este derivado de la D-glucosa completamente protegido **341** se sometió seguidamente a una retirada conjunta del grupo TBS de la posición C-6 y del acetal anclado en las posiciones C-1 y C-2. Para ello, una disolución del compuesto en MeOH se trató con H_2SO_4 a temperatura ambiente durante 26 h, lo que permitió obtener con un rendimiento del 90% la mezcla anomérica **342**+**343**, en una relación 1:1.5. Aunque se consiguió aislar mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hex 2:1) una pequeña cantidad de ambos anómeros no fue posible una separación completa, por lo que la siguiente reacción se llevó a cabo con la mezcla

[64] Estévez, J. C.; Fleet, G. W. J.; Fairbanks, A. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13591-13620.

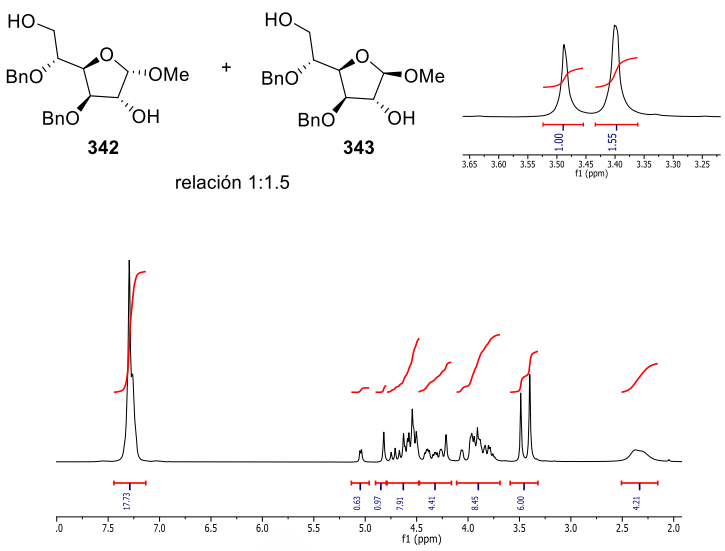


*Figura 28. Espectro de la mezcla **342+343** (imagen inferior) y sección del espectro ampliada (imagen superior) donde se estableció la relación entre los anómeros*

La formación de los compuestos esperados se constató mediante sus propiedades espectroscópicas: ausencia en el espectro de RMN-^{1}H de las señales correspondientes al grupo TBS y acetónido del compuesto de partida, junto con la aparición de dos singletes a 3.39 y 3.49 ppm, asociados a los grupos OMe de los dos anómeros formados. La proporción anomérica 1:1.5 se estableció a partir del RMN-^{1}H de la mezcla, midiendo las intensidades relativas de las señales a 3.40 y 3.50 ppm, debidas a los grupos metoxilo (Figura 28).

La separación indicada de una pequeña cantidad de cada anómero permitió también asignar la estereoquímica de sus respectivos centros anoméricos. Como en los casos previos, se tomó como referencia la constante de acoplamiento entre el protón anomérico (H-1) y el protón H-2 (Figura 29). El protón anomérico del compuesto **342** muestra un doblete a 5.05 ppm, con una constante de acoplamiento H1-H2 de 4.5 Hz, indicando ello una disposición *cis* de ambos protones. Mientras que el protón anomérico del compuesto **343** presenta un doblete a 4.82 ppm, con una constante de acoplamiento de tan solo 1.0 Hz, debido a una disposición *trans* de ambos protones de referencia.

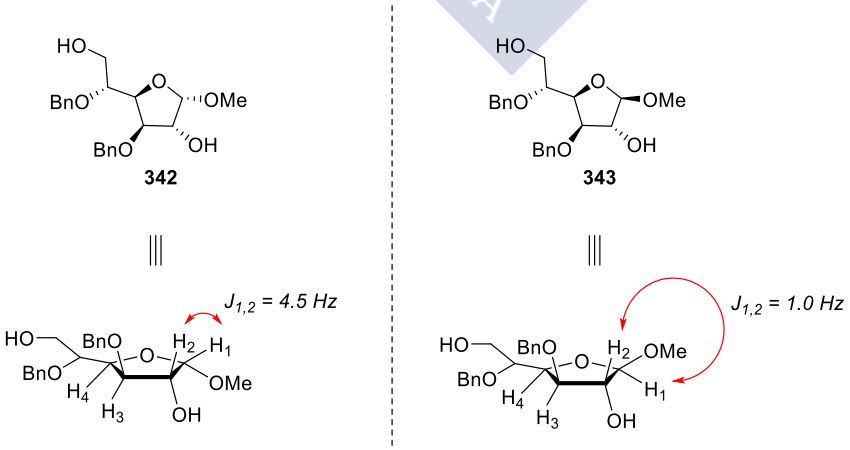
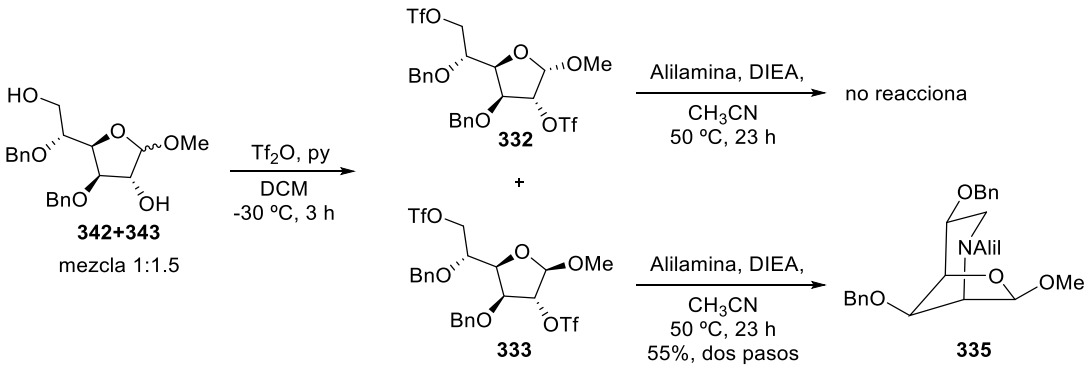


Figura 29

La siguiente fase de nuestro plan de trabajo es la correspondiente a la transformación de la mezcla anomérica **342** y **343** en su correspondiente mezcla de ditriflatos **332** y **333** y la subsiguiente reacción de esta mezcla con alilamina.



Esquema 60

Para la obtención de los ditriflatos en este caso se utilizó nuevamente anhídrido tríflico, con piridina como base (habiéndose obtenido rendimientos menores cuando se empleó DIEA como base). Estas condiciones condujeron, tras 3 horas de reacción, a una mezcla inestable de los dos ditriflatos deseados, de imposible separación cromatográfica. Por ello, la mezcla se sometió directamente a la transformación siguiente, seleccionando como nucleófilo en este caso la alilamina, en lugar de la bencilamina, con objeto de conseguir una protección ortogonal entre el átomo de nitrógeno y los grupos protectores bencilo de los hidroxilos. Esta reacción de doble sustitución nucleófila se llevó a cabo utilizando las condiciones habituales (DIEA y acetonitrilo). Tras calentar a 50 °C durante 23 h, se obtuvo con un rendimiento del 55% únicamente uno de los dos compuestos bicíclicos esperados, el compuesto **335**, correspondiente al anómero **333**, con el grupo metoxilo en disposición beta.

La formación de este compuesto se dedujo a partir de sus propiedades espectroscópicos. La presencia del grupo alilo se observó fácilmente en el espectro de RMN-^{1}H, que muestra las señales características de esta agrupación: un multiplete entre 5.08 y 5.15 ppm, un doblete de tripletes a 5.21 ppm y un dddd a 5.84 ppm. Adicionalmente, su espectro de masas muestra un pico m/z: 396.2167, correspondiente al ion $[M+H]^+$. En cuanto a la estereoquímica de la posición anomérica, la asignación se realizó tomando como referencia el protón de la posición anomérica (H-3), que resuena como un doblete a 5.00 ppm, con una constante de acoplamiento H-3 y H-4 de 2.0 Hz, que se atribuyó a una disposición *endo* de H-3 (Figura 30).

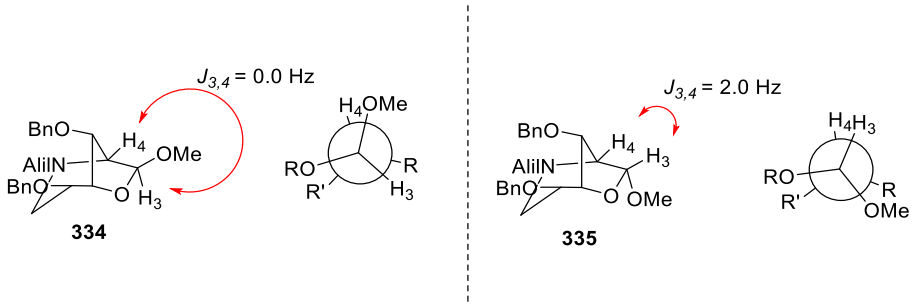
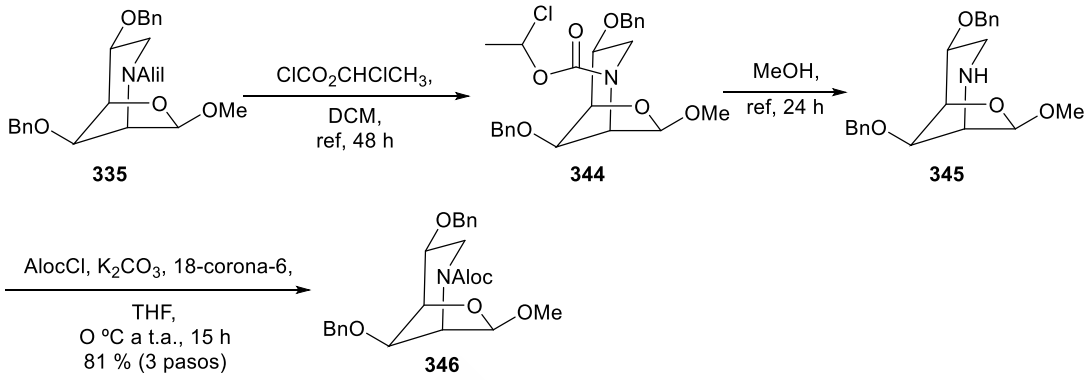


Figura 30

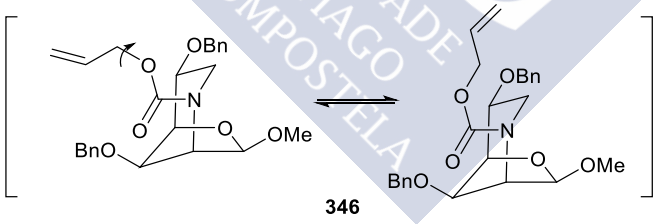
Tras un ensayo de hidrólisis ácida de la subunidad glucosídica de **335**, que transcurrió con muy bajo rendimiento, debido, probablemente, a la disponibilidad del par electrónico

no enlazante del átomo de nitrógeno, se procedió a reemplazar el grupo alilo por un grupo aloc (Esquema 61). Se eligió este grupo alternativo, para seguir asegurando una protección ortogonal del átomo de nitrógeno con los grupos protectores bencilo de los grupos OH.



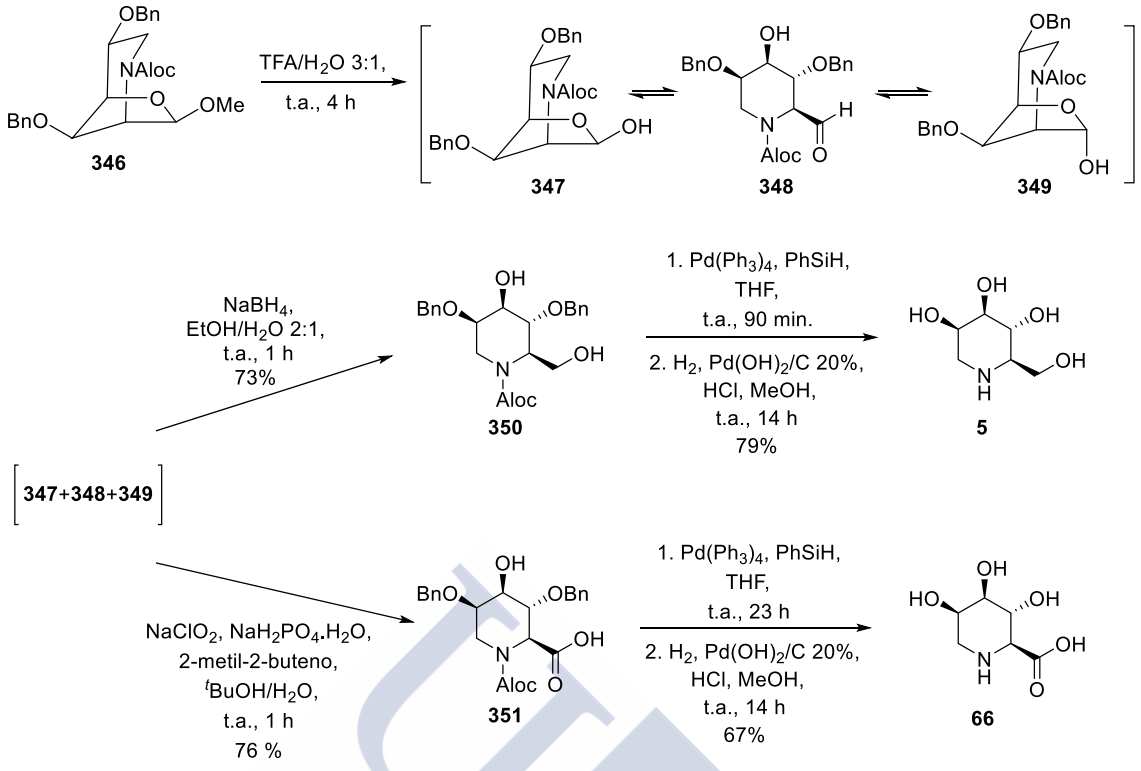
Esquema 61

El reemplazamiento del grupo alilo por el aloc se llevó a cabo de la siguiente manera. En primer lugar, se desprotegió el átomo de nitrógeno de **335**, adicionando $ClCO_2CHClCH_3$, con objeto de generar el carbamato **344** tras la eliminación del grupo alilo. Seguidamente, se realizó la metanólisis de este carbamato, calentando en metanol a reflujo durante 24 h. La amina libre **345** resultante se trató directamente con cloroformiato de alilo en medio básico (K_2CO_3), en presencia de un éter corona, para facilitar la solubilidad de la base en el THF. Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas, se obtuvo el carbamato de alilo **346**, con un rendimiento del 81% para los tres pasos. Los espectros de RMN-^{1}H y RMN-^{13}C de este compuesto indicaron la presencia de dos rotámeros. De hecho, su espectro de RMN-^{13}C muestra a 155.7 ppm y otra 156.3 ppm dos señales, debidas a los grupos carbonilo de los dos posibles confórmeros rotacionales del grupo uretano (Esquema 62).



*Esquema 62. Equilibrio conformacional entre los rotámeros del grupo aloc en **346***

La última fase de la ruta sintética consistió en la apertura controlada del anillo acetálico del compuesto bicíclico **346** obtenido, que condujo, como se esperaba, al ácido pipecólico trihidroxilado **66** y al iminociclohexitol **5** (Esquema 63).



Esquema 63

Se abordó en primer lugar la fase de la apertura controlada de la subunidad glicosídica del biciclo **346** obtenido. Para ello, una disolución de este carbamato **346** en una mezcla TFA/H_2O (3:1), se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, con objeto de hidrolizar su subunidad acetálica. Como en casos anteriores, la mezcla tricomponente **347**+**348**+**349** se trató directamente con borohidruro sódico. Ello permitió obtener el iminiciclohexitol **350** con un rendimiento del 73% tras los dos pasos, tras la purificación por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 2:1). La constatación de la formación del producto **350** se realizó atendiendo a sus propiedades espectroscópicas. Concretamente, en su espectro de RMN-^{13}C pudo observarse una señal a 61.3 ppm, correspondiente al grupo CH_2OH generado por reducción del grupo aldehído del precursor **348**.

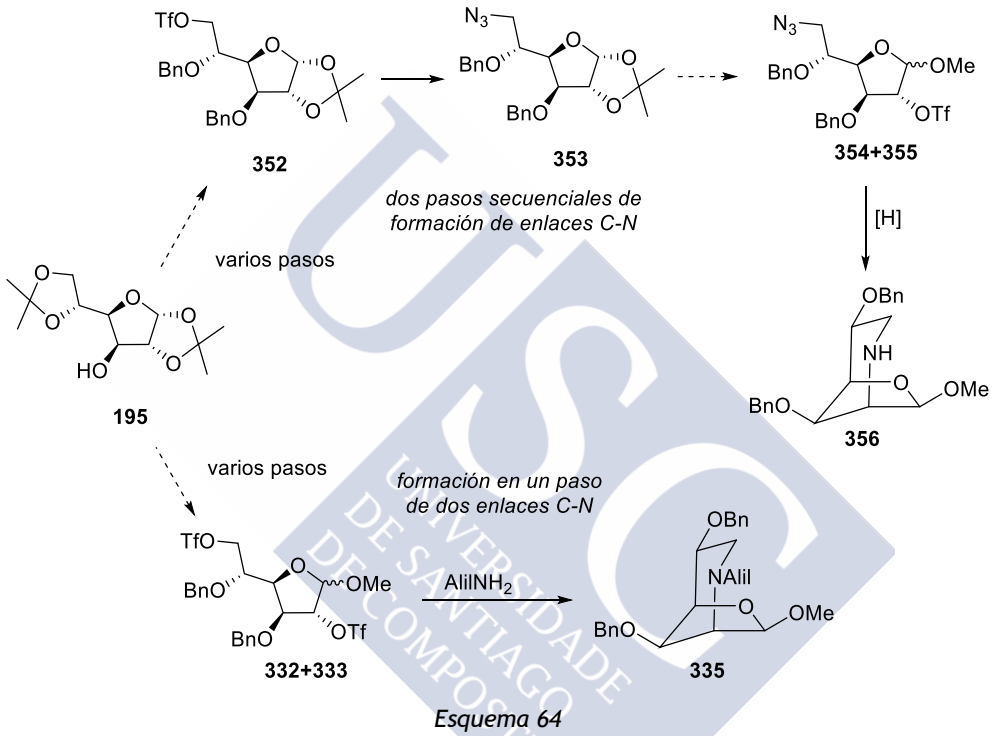
Por otra parte, la oxidación de la mezcla tricomponente **347**+**348**+**349** con la mezcla reactiva habitual ($NaClO_2$, ver página 61) permitió obtener el ácido **351** con un rendimiento del 76%, tras purificación por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 3:1). Este ácido **351** presenta en su espectro de RMN-^{13}C, una señal a 173.9 ppm, asignada al CO del grupo carboxílico. Adicionalmente, la presencia en el espectro de masas de un pico a 442.1866, debido al ion $[M+H]^+$, confirmó la masa molecular del compuesto **351** obtenido (m/z teórico: 442.1860, $C_{24}H_{28}NO_7$).

Como parte final de la síntesis, se llevó a cabo la desprotección completa de los compuestos **350** y **351**, empleando el mismo protocolo en ambos casos. Se desprotegió primero el átomo de nitrógeno, por tratamiento con paladiotetraquistrifenilfosfina, en presencia de fenilsilano. El tiempo de reacción requerido fue de 90 min para el alcohol **350** y de 23 h para el ácido **351**. A continuación, se procedió a retirar los grupos bencilo mediante hidrogenación catalítica con $Pd(OH)_2$/C del 10%, en presencia de cantidades catalíticas de ácido clorhídrico, durante 14 horas a temperatura ambiente. Ello permitió obtener el iminoazúcar **5** con un rendimiento de un 79% y el aminoácido **66** con un rendimiento del 67%, para los dos pasos de reacción. La constatación de la formación de

ambos compuestos se hizo comparando sus propiedades espectroscópicas con las descritas en la bibliografía, al tratarse de dos compuestos conocidos.[65]

Por lo tanto, esta ruta sintética permitió obtener el iminociclohexitol **5** con un rendimiento global del 16%, en una secuencia de nueve pasos. El ácido pipecólico **66** se obtuvo con un rendimiento global del 14%, también mediante una secuencia de nueve pasos.

La ventaja de esta ruta consiste en que se trata de una ruta que permite el acceso divergente a iminociclohexitoles y ácidos pipecólicos polihidroxilados. Presenta la ventaja, con respecto a una similar descrita en la bibliografía,[66] de que es más corta que ésta, que requiere la formación secuencial de los enlaces C-N del átomo de nitrógeno endocíclico (Esquema 64).



Esquema 64

Sin embargo, en nuestro caso el rendimiento global fue menor (16%). Este rendimiento se debe a que el doble desplazamiento de los ditriflatos por alilamina sólo tiene lugar con uno de los dos anómeros sintetizados, así como al hecho de que esta reacción transcurrió con un rendimiento de sólo el 55%, lo que hace que el rendimiento global sea inferior también al caso previo de los derivados de cinco miembros.

Una segunda ventaja de nuestra aproximación reside en la posibilidad del empleo de diferentes nucleófilos nitrogenados, que se expone en el capítulo siguiente.

[65] Datos de **5**: Knight, J. G.; Tchabanenko, K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 281–286; Datos de **66**: Fleet, G. W. J.; Ramsden, N. G.; Witty, D. R. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 327–336.
[66] Fleet, G. W. J.; Fellows, L. E.; Smith, P.W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 979-90.

3.1.3 Estudio de la doble sustitución nucleófila de ditriflatos de la D-xilosa con otros nucleófilos nitrogenados

3.1.3.1 Plan de trabajo

El apartado 3.1.1 de esta tesis doctoral incluye los resultados logrados en el estudio de la reacción de 2,5-*O*-triflilxilofuranosidos de metilo con la bencilamina y con carbazato de bencilo, que permitió desarrollar una nueva síntesis divergente de la prolina dihidroxilada **52** y del prolinol **2**.

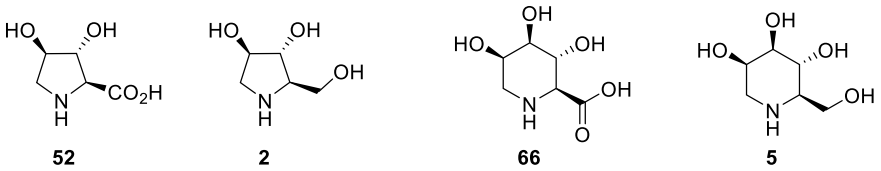
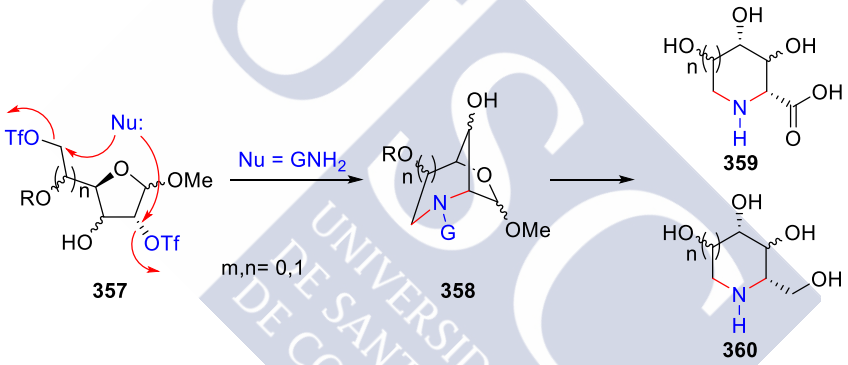


Figura 31

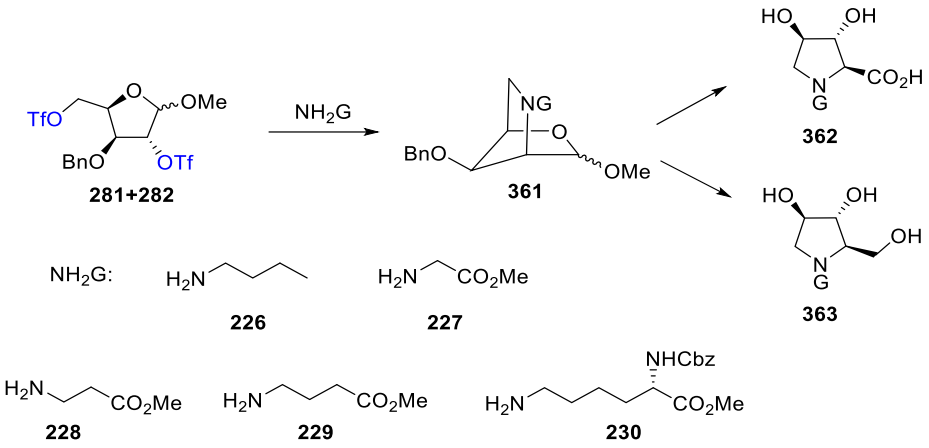
Se describe también en otro apartado previo la síntesis divergente similar del 2,6-di-*O*-triflilglucofuranosidos de metilo con alilamina, que permitió desarrollar una nueva síntesis divergente del ácido pipecólico dihidroxilado **66** y del azaciclohexitol **5**.



Esquema 65

Estas transformaciones recogidas en el Esquema 65 constituyen una aplicación adicional de los escasos ejemplos de transformaciones similares llevadas a cabo previamente a nuestros trabajos, que aparecen recogidas en la introducción de esta tesis doctoral.

Con objeto de explorar posibilidades adicionales de esta reacción de doble desplazamiento nucleófilo de ditriflatos de azúcares, decidimos extender nuestros estudios al caso de la reacción de 2,5-*O*-triflilxilofuranósidos de metilo con los nucleófilos de nitrógeno (**226**-**230**) como se indica en el Esquema 66.



Esquema 66

Los resultados obtenidos se describen a continuación.

3.1.3.2 Trabajo realizado

3.1.3.2.1 Reacción de 2,5-di-O-triflilxilofuranosidos de metilo con n-butilamina

Como una primera aplicación de nuestra estrategia de síntesis de prolinas y prolinoles mediante doble desplazamiento de ditriflatos de pentosas y hexosas con aminas, decidimos extender los estudios al caso de las alquilaminas, que debería conducir a *N*-alquilprolinas y *N*-alquilprolinoles. Nos ha llevado a ello el interés que tienen desde el punto de vista biológico los *N*-alquiliminoazúcares, y muy concretamente el miglustat (Zavesca, *N*-butildesoxinojirimicina, **35**), un fármaco desarrollado por Oxford GlycoSciences, que se usa para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo I.[67] El iminoazúcar **364** ha sido preparado por aminación reductora del correspondiente iminociclopentitol con butiraldehído y ha sido ensayado en estudios destinados a identificar nuevos candidatos para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.[62,68] La *N*-butilprolina dihidroxilada **365** es desconocida, pero si ha sido descrito su análogo **366**, que ha sido sometido a estudios farmacológicos en el marco de ensayos de iminoazúcares como agentes para el tratamiento de infecciones flavivirales y desórdenes de almacenamiento lisosómico.[69].

Por analogía con este iminoazúcar, decidimos ensayar nuestra estrategia con la *n*-butilamina, lo que debería conducir a la *N*-butilprolina **365** y al *N*-butilprolinol **364**.

[67] B.G. Winchester, B. G. Tetrahedron Asymmetry **2009**, *20*, 645-651.
[68] Parmeggiani, C.; Catarzi, S.; Matassini, C.; D'Adamio, G.; Morrone, A.; Goti, A; Paoli, P.; Cardona, F. *ChemBioChem* **2015**, *16*, 2054-2064.
[69] Wilson, F. X.; Nash, R. J.; Horne, G.; Storer, R.; Tinsley, J. M.; Roach, A. G. PCT Int. Appl. (2010), WO 2010049678 A2 20100506; PCT Int. Appl. (2010), WO 2010029313 A1 20100318; PCT Int. Appl. (2010), WO 2010015815 A2 20100211; PCT Int. Appl. (2010), WO 2010015816 A2 20100211.

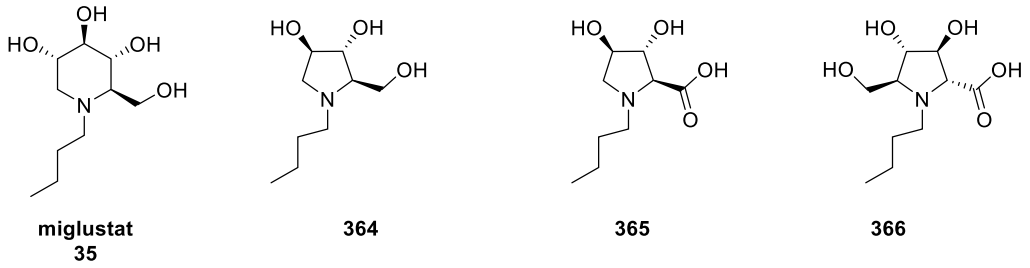
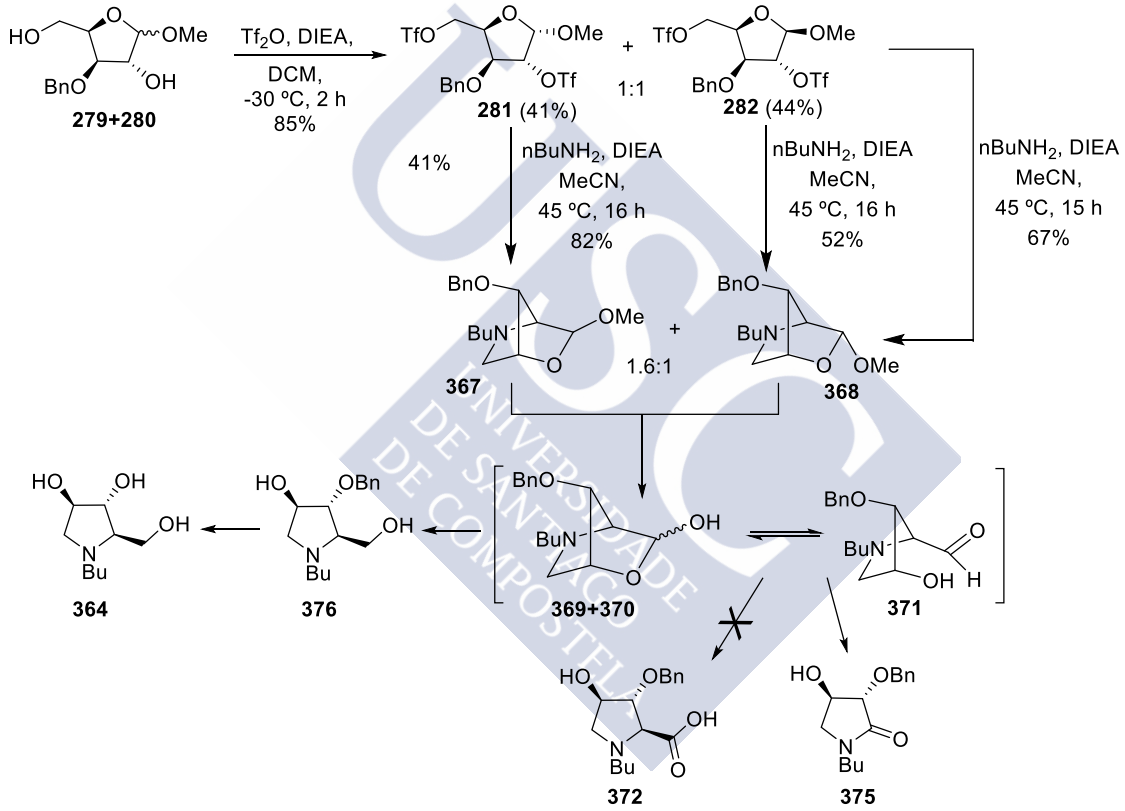


Figura 32

Como se indica en el Esquema 67, la reacción de la *n*-butilamina con los ditriflatos **281** y **282**, obtenidos previamente a partir de la mezcla anomérica de derivados de **279** y **280** (página 55) de la D-xilosa debería conducir a la *N*-butilprolina **365** y al *N*-butilprolinol **364**, derivados *N*-alquilados de la prolina **52** y del prolinol **2**, obtenidos como se indica en el capítulo previo (Esquema 51, página62).



Esquema 67

Las condiciones empleadas ahora fueron las utilizadas en el caso similar previo (página 56). Cada uno de los ditriflatos **281** y **282** se disolvió en acetonitrilo y se le adicionó sucesivamente la base DIEA y el nucleófilo (*n*-$BuNH_2$). Tras 16 horas a 45 °C, se obtuvieron, tras su purificación por columna (AcOEt/Hex 1:2 para **367** y AcOEt/Hex 1:1 para **368**), los glicósidos azabicíclicos **367** y **368**, respectivamente.

La ciclación del anómero **281**, con el grupo OMe en disposición alfa, transcurrió con mayor rendimiento (82%) que en el caso del anómero **282** (52%), cuando en el caso similar previo (página 56), de reacción con bencilamina, la ciclación de ambos anómeros transcurrió con rendimientos similares (85% y 84%, respectivamente). Ello probablemente se deba a que la *n*-butilamina es conformacionalmente más flexible que la

bencilamina, lo que se podría traducirse en una mayor interacción estérica de la primera con el grupo OMe de **282**, en disposición beta.

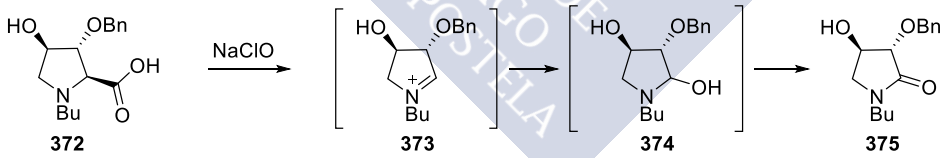
La mayor facilidad de reacción de **281** con $nBuNH_2$ quedó constatada adicionalmente cuando se llevó a cabo la reacción de esta amina con la mezcla anomérica 1:1 de los ditriflatos **281** y **282**, obtenida a partir de su precursor **279**+**280**. Se obtuvo ahora la mezcla **367** y **368** esperada, con un rendimiento del 67% y una proporción 1.6:1.

La identificación de **367** y **368** se realizó fácilmente a partir de sus propiedades espectroscópicas. Sus espectros de RMN-^{1}H muestran en ambos casos las señales correspondientes al sustituyente *N*-butilo introducido: un triplete a 0.90 ppm para el grupo metilo terminal del grupo butilo, un multiplete entre 1.22 y 1.54 para dos grupos CH_2 y un multiplete entre 2.65 y 2.78 ppm en el que se encuentra el grupo CH_2 unido al nitrógeno. La introducción de este grupo se confirmó adicionalmente mediante sus respectivos espectros de RMN-^{13}C. El correspondiente a **367** muestra a 13.9, 20.3, 31.8 y 54.4 ppm señales correspondientes al grupo metilo y a los tres grupos metileno del butilo. En cuanto al anómero **368**, las señales correspondientes al grupo butilo aparecen a 14.2, 20.6, 32.0 y 55.7 ppm. Adicionalmente, sus respectivos espectros de masas de alta resolución indicaron para de **367** un valor m/z: 292.1909 y para **368** un valor m/z: 292.1907, debidos ambos a sus picos $[M+H]^+$ (concordante con su fórmula molecular $C_{17}H_{26}NO_3$, m/z: 292.1907).

Logrados estos resultados, se abordó a continuación la segunda fase del plan de síntesis, que implica la apertura controlada de los glicósidos azabicíclicos obtenidos.

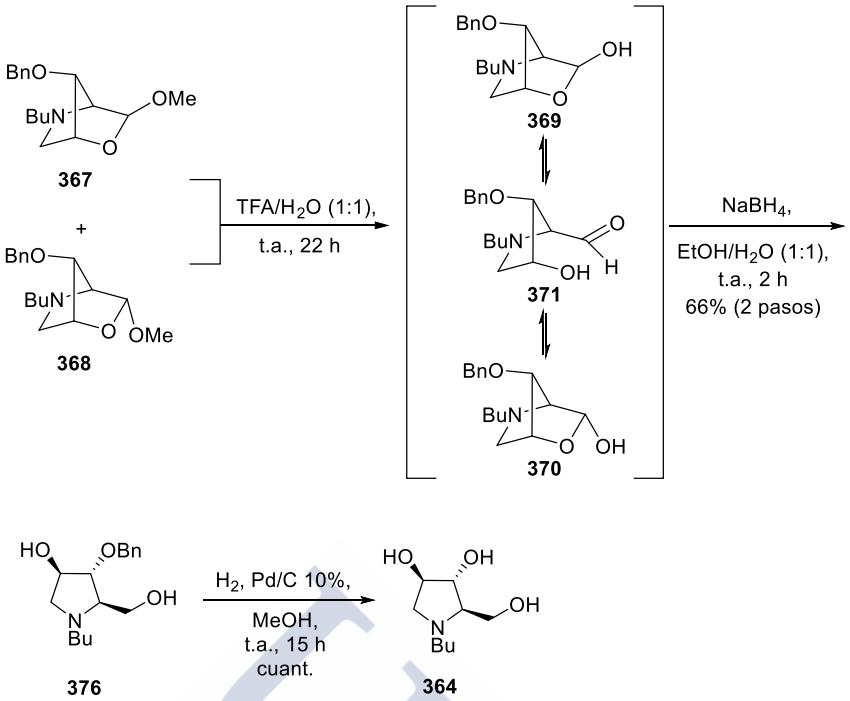
Dada que la apertura de ambos anómeros bicíclicos **367** y **368** debe conducir a la misma prolina y prolinol, por simplicidad, se ensayó la apertura con la mezcla **367**+**368**.

Se descartó ensayar la transformación de la mezcla **369+370+371** en la prolina **372**, dado el resultado similar de la bencilamina (Esquema 47, página 59), en que la prolina dihidroxilada es inestable, descarboxilándose en el medio de reacción. La oxidación directa del derivado **372** de la *n*-butilamina previsiblemente transcurrirá como en el caso similar previo, dando lugar a **375** (Esquema 68).



*Esquema 68. Posible descarboxilación oxidativa de la N-butilprolina dihidroxilada **372***

En cuanto a la transformación de la mezcla **367**+**368** en el prolinol **364**, se procedió como se indica en el Esquema 69.



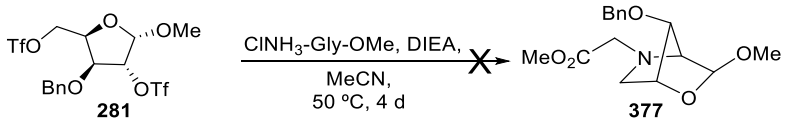
Esquema 69

Primero se hidrolizaron las subunidades glicosídicas de la mezcla **367**+**368**, mediante una hidrólisis ácida. Para ello, una disolución de esta mezcla anomérica en TFA/H_2O 1:1 se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. El crudo obtenido se sometió a continuación a una reacción de reducción con borohidruro sódico. Tras 2 horas de reacción a temperatura ambiente, se aisló por cromatografía en columna (AcOEt/MeOH de 5% a 15% de MeOH), el prolinol **376** esperado, como un aceite amarillento (rendimiento del 66%). Su espectro de RMN-^{13}C muestra cinco señales a 20.7, 30.4, 54.5, 60.4 y 71.5 ppm debidas a sus cinco grupos CH_2. Su espectro de RMN-1H no incluye las señales de los grupos metoxilo presentes en el espectro de la mezcla de partida: un singlete a 3.30 ppm para **367** y a 3.40 ppm para **368**. Adicionalmente, su espectro de masas muestra un pico $[M+H]^+$ m/z: 280.1906, confirmando la fórmula molecular $C_{16}H_{26}NO_3$ (m/z teórico: 280.1907).

Por último, la hidrogenación catalizada por Pd/C (10%) de una disolución metanólica del compuesto **376**, permitió obtener el iminoazúcar **364** resultante de la eliminación del grupo bencilo con un rendimiento cuantitativo, tras 15 horas a temperatura ambiente. El éxito de la reacción se puso de manifiesto claramente al comprobar que su espectro de RMN-^{1}H (idéntico al producto descrito)[68b] no incluye señales de protones aromáticos.

3.1.3.2.2 Reacción de la doble sustitución nucleófila de 2,5-di-O-triflilxilofuranosidos de metilo con glicina

El siguiente caso estudiado fue el de la reacción del ditriflato **281** con α-aminoácidos. Se eligió como modelo el α-aminoácido más sencillo (glicina). Cuando el éster metílico de la glicina se hizo reaccionar con **281** en las mismas condiciones de los casos previos, se observó por cromatografía en capa fina (AcOEt/hexano 1:6) y por RMN-^{1}H que el producto de partida permaneció inalterado, incluso al cabo de cuatro días.

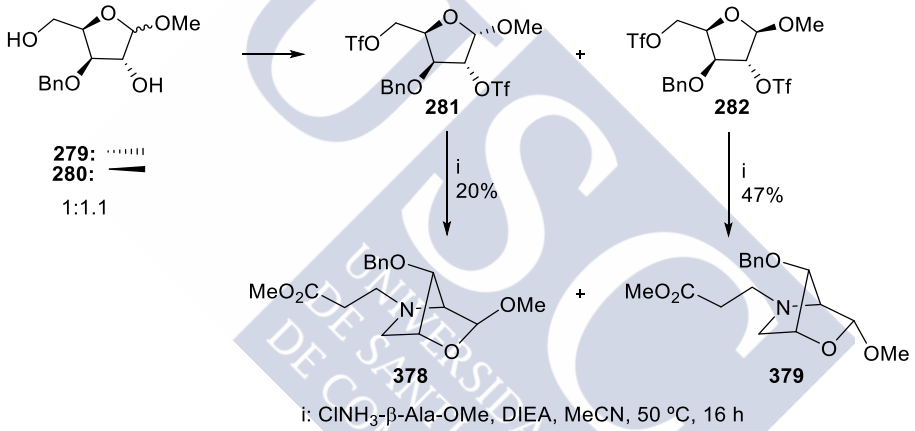


Esquema 70

La menor reactividad observada para la glicina se puede explicar fácilmente teniendo en cuanta el bajo carácter nucleófilo de su átomo de nitrógeno comparado con el de las aminas utilizadas previamente. Ello provoca que la sustitución nucleófila no tenga lugar, incluso tras cuatro días de reacción.

3.1.3.2.3 Reacción de la doble sustitución nucleófila de 2,5-di-O-triflilxilofuranosidos de metilo con β-alanina

Se estudió a continuación el caso de β-aminoácidos, empleando como modelo el éster metílico de la β-alanina, que al reaccionar con el ditriflato **281** (anómero α) en las condiciones de reacción descritas anteriormente condujo al biciclo **378** esperado, obtenido con un rendimiento del 20%. El ditriflato **282** (anómero β), condujo al biciclo **379**, con un rendimiento del 47%.



Esquema 71

La estructura del biciclo **378** obtenido se estableció fácilmente a partir de sus propiedades espectroscópicas. Su espectro de RMN-^{13}C incluye dos señales a 34.4 y 50.9 ppm, debidas a los dos grupos CH_2 de la β-alanina introducida y dos señales a 51.7 y 172.5 ppm, del metilo y del carbonilo de éster. En su espectro de IR aparece una banda a 1736 cm^{-1}, debida al grupo carbonilo del éster metílico. La disposición alfa del grupo metoxilo se estableció por RMN-^{1}H, que incluye un singlete a 4.69 ppm debido al protón de la posición anomérica (H-3).

En cuanto al compuesto **379**, su espectro de RMN-^{13}C contiene también las señales correspondientes a la β-alanina introducida: dos señales a 35.1 y 51.0 ppm correspondientes a los dos grupos metileno y las señales del al grupo éster, una a 51.4 (debida al metilo) y otra a 173.1 ppm (debida al carbonilo). El éster se pudo observar adicionalmente en el espectro de IR, apareciendo una señal asociada al carbonilo 1733 cm^{-1}. La disposición beta del grupo metoxilo se constató mediante su espectro de RMN-^{1}H, que incluye un doblete (J=1.6 Hz) a 4.95 ppm debida al protón de la posición anomérica (H-3).

Adicionalmente, sus respectivos espectros de masas de alta resolución indicaron para de **378** un valor m/z: 322.1653 y para **379** un valor m/z: 322.1651, debidos ambos a sus

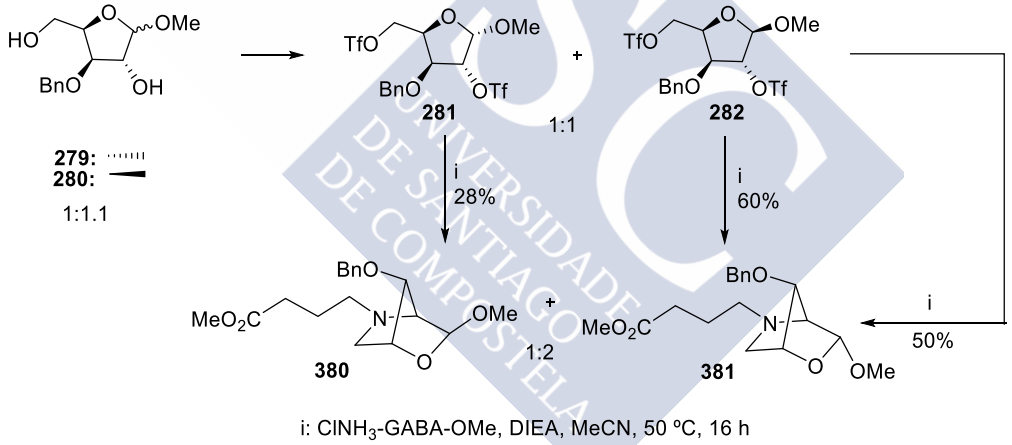
picos $[M+H]^+$, concordantes con su fórmula molecular $C_{17}H_{24}NO_5$ (m/z teórico: 322.1649).

Sorprendentemente, se obtuvo con mayor rendimiento el producto procedente del ditriflato **282**, cuando, por analogía con los casos previos, se esperaba que ciclase más eficientemente el anómero **281**, en el que el impedimento estérico del grupo OMe en el desplazamiento dorsal del grupo OTf de la posición C-2 es sustancialmente menor. Se desconocen momentáneamente las razones a las que pueda deberse este comportamiento aparentemente anómalo.

El éxito de la reacción observada con β-alanina respecto a la nula reactividad obtenida cuando la reacción se ensayó con glicina, pone de manifiesto el mayor carácter nucleófilo del nitrógeno de un β-aminoácido (β-alanina) frente al nitrógeno de un α-aminoácido (glicina).

3.1.3.2.4 Reacción de la doble sustitución nucleófila de 2,5-di-O-triflilxilofuranosidos de metilo con ácido 4-aminobutírico (GABA)

El tercer caso de aminoácidos estudiado fue el del éster metílico del ácido 4-aminobutírico (modelo más sencillo de γ-aminoácido). Su reacción con el ditriflato **281** (anómero α) condujo al biciclo **380** (28%) y el ditriflato **282** (anómero β), al biciclo **381** (60%). En este caso se estudió también la reacción con la mezcla 1:1 de **281** y **282**, lo que condujo a una mezcla 1:2 de **380** y **381** (50%), determinada mediante separación por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:1).



Esquema 72

La estructura de **380** se dedujo fácilmente a partir de sus propiedades espectroscópicas. Su espectro de RMN-^{13}C incluye, entre otras, cuatro señales a 24.9, 31.8, 54.5 y 56.8 ppm debidas a grupos metileno (tres más que el compuesto de partida) a 174.2 ppm la señal del carbonilo del éster metílico. Su espectro de masas de alta resolución confirmó la fórmula molecular $C_{18}H_{26}NO_5$ del compuesto, al presentar un pico a m/z 336.1805, debido al ion $[M+H]^+$. En su espectro de RMN-^{1}H el protón anomérico (H-3) aparece como un singlete a 4.69 ppm, indicando ello una disposición α del grupo metoxilo.

De manera similar, el espectro de RMN-^{13}C del compuesto **381** muestra a 25.4, 32.1, 55.2 y 58.0 ppm señales de cuatro grupos metileno (tres más que el compuesto de partida) y una señal a 174.7 ppm del carbonilo del éster. Adicionalmente, la espectrometría de masas mostró a m/z: 336.1808 el pico debido a $[M+H]^+$ (m/z teórico: 336.1805). Su

espectro de RMN-^{1}H incluye un doblete (J=1.7 Hz) a 4.93 ppm debido al protón anomérico (H-3), indicando ello una disposición β del grupo metoxilo.

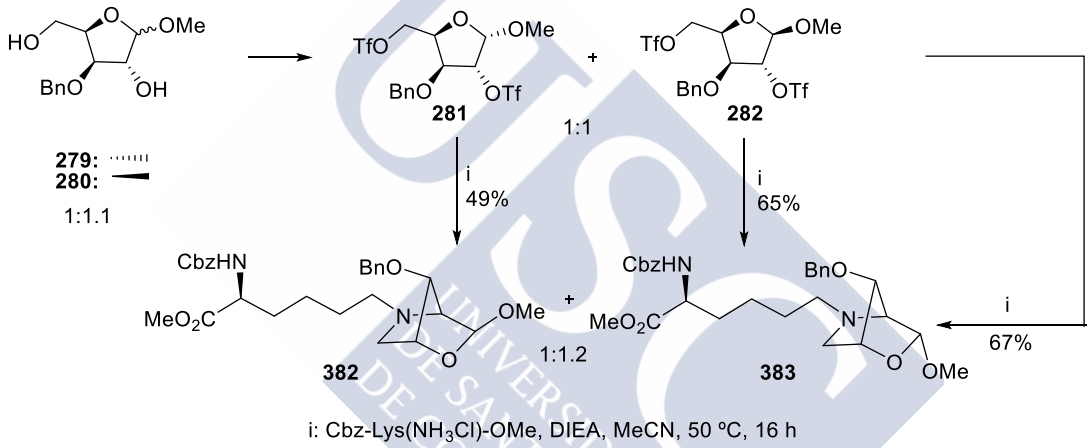
Al igual que el caso anterior, se obtiene un rendimiento mayor en el caso del anómero β que en el caso del anómero α.

El incremento de reactividad del GABA frente a la β-alanina es el esperado, teniendo en cuenta el mayor carácter nucleófilo del nitrógeno en los γ-aminoácidos, más próximo a un nitrógeno de amina.

3.1.3.2.5 Reacción de la doble sustitución nucleófila de 2,5-di-O-triflilxilofuranosidos de metilo con lisina

El cuarto aminoácido ensayado fue el derivado de lisina **230**, un ejemplo representativo de ε-aminoácidos, con su grupo amino de la posición α protegido, a pesar de que probablemente no interfiera con el grupo amino libre de la posición ε, teniendo en cuenta la ausencia de reactividad de los α-aminoácidos (página 80).

Los resultados logrados aparecen recogidos en el Esquema 73.



Esquema 73

Las reacciones ensayadas transcurrieron también de manera satisfactoria en este caso y también en este caso la reacción del anómero **281** transcurrió con menor rendimiento que la del anómero **282**. Los productos de reacción correspondientes, **382** y **383**, se obtuvieron con rendimientos del 49% y del 65%, respectivamente, tras purificación cromatográfica (AcOEt/Hex 2:1).

La reacción con la mezcla 1:1 de los ditriflatos de partida condujo a una mezcla 1:1.2 de los derivados bicíclicos **382** y **383**, con un rendimiento global del 67%. La proporción entre los anómeros en la mezcla se estableció mediante RMN-^{1}H, comparando la integración de las señales debidas a sus grupos metoxilo, que aparecen como un singlete a 3.33 ppm, con una intensidad relativa de 1 debida al grupo metoxilo del anómero alfa (**382**) y como un singlete a 3.41 ppm con una intensidad relativa igual a 1.2 debida al metoxilo del anómero beta (**383**) (Figura 33).

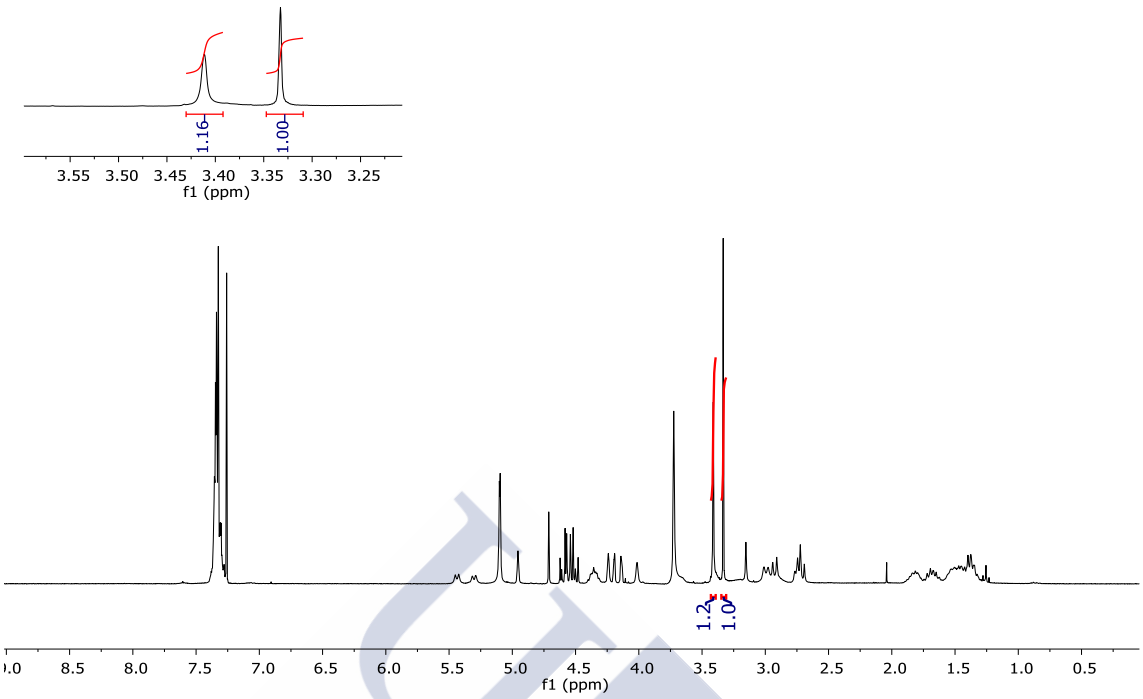


*Figura 33. Cálculo de la proporción de la mezcla **382**+**383** mediante integración de las señales debidas a sus grupos metoxilo en su espectro de RMN-^{1}H en $CHCl_3$*

El mayor rendimiento obtenido con respecto al caso de γ-aminoácidos, así como la menor diferencia entre los anómeros α/β, pone de manifiesto la mayor nucleofilia de los ε-aminoácidos, con unos resultados ya similares a los alcanzados con aminas.

El espectro de RMN-^{13}C del compuesto **382** muestra cuatro señales a 22.8, 29.0, 32.2 y 54.8 ppm, correspondientes a los grupos CH_2, una señal a 72.0 ppm asociada al CH_2 bencílico del Cbz y dos señales de los grupos carbonilo, una del carbamato, a 155.8 ppm, y otra del éster metílico, a 172.9 ppm. En su espectro de IR se observa la aparición de una única banda a 1723 cm^{-1} de los grupos carbonilos. Además, el espectro de masas de alta resolución presentó el pico del ion molecular $[M+H]^+$ a m/z: 513.2721 (idéntico al m/z teórico), confirmando una fórmula molecular $C_{28}H_{37}N_2O_7$. Su espectro de RMN-^{1}H incluye un singlete a 4.74 ppm debido al protón anomérico (H-3), indicando ello una disposición alfa del grupo metoxilo.

El espectro de RMN-^{13}C del compuesto **383** presentó las señales correspondientes a cuatro grupos CH_2 alifáticos, a 22.8, 28.8, 32.0 y 55.1 ppm, una señal a 71.9 ppm debida al grupo metileno del Cbz y dos señales a 156.0 y 173.1 ppm de los dos grupos carbonilos. La presencia de estos grupos carbonilo también se constató mediante su espectro de IR, en el que aparece una banda a 1723 cm^{-1}. Adicionalmente, en el espectro de masas aparece un pico a m/z: 513.2735, debido al ion molecular $[M+H]^+$, siendo el valor teórico m/z: 513.2721. En su espectro de RMN-^{1}H el protón anomérico (H-3) aparece como un doblete (J=1.7 Hz) a 4.91 ppm, indicando ello una disposición beta del grupo metoxilo.

3.1.4 Estudio de la reacción de ditriflato de D-xilosa con nucleófilos carbonados (nitrometano y cianoacetato de etilo): ácidos 2-aminociclopentánicos polihidroxilados e hidroximetilaminociclopentitoles

3.1.4.1 Antecedentes y plan de trabajo

Los apartados previos se refieren al estudio de la reacción de doble desplazamiento nucleófilo de ditriflatos de D-xilosa y D-glucosa con aminas y aminoácidos. El caso de mayor interés, el de la D-xilosa, permitió desarrollar una síntesis divergente del iminociclopentitol **2** y la prolina dihidroxilada **52**, de forma más sencilla y eficiente que las aproximaciones previas.

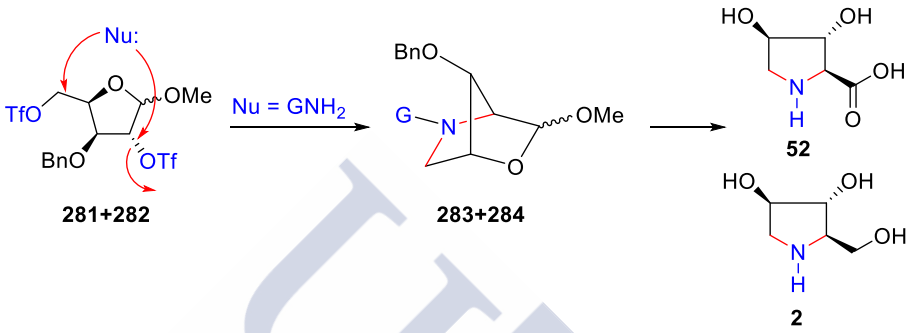
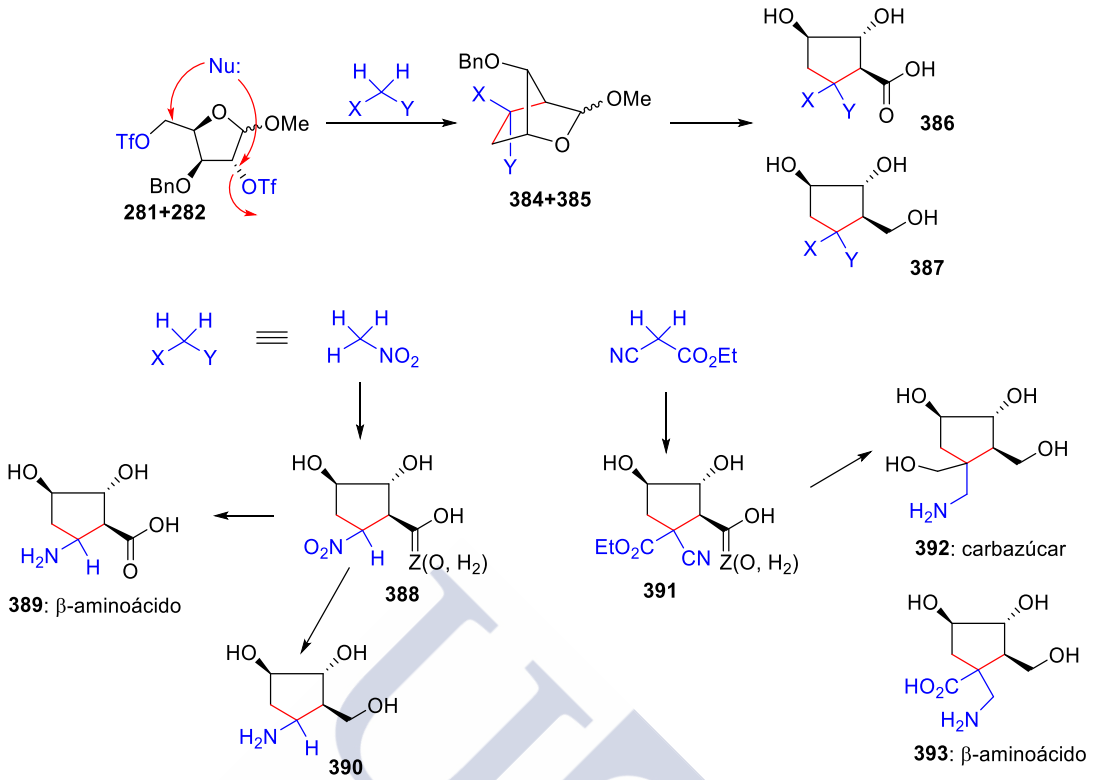


Figura 34

Esta estrategia sintética de doble desplazamiento nucleófilo de ditriflatos de azúcares con aminas se muestra a priori como una estrategia de gran versatilidad, dado el elevado número de compuestos nucleófilos que pueden ser ensayados. Como una contribución al estudio de posibilidades sintéticas adicionales que de ello surgen, decidimos iniciar estudios con compuestos con metilenos activos, abordando los casos del nitrometano y del cianoacetato de etilo aplicado a la D-xilosa (Esquema 74).



Esquema 74

Esta variante novedosa es de extraordinario interés, por las posibilidades que abre en el campo de los β- y los γ-aminoácidos cicloalcánicos, un campo de investigación de gran interés y actualidad, al que nuestro grupo de investigación ha hecho ya un conjunto amplio de aportaciones novedosas.[57]

El nitrometano abriría la posibilidad de desarrollar una nueva síntesis divergente del β-aminoácido ciclopentánico polihidroxilado **389** y/o su epímero y del aminociclopentitol **390** y/o su epímero, de forma a priori más sencilla que la desarrollada previamente por nuestro grupo de investigación, también a partir de azúcares.[57]

Más interesante y novedosa sería la utilización de cianoacetato de etilo, que, como se indica en el Esquema 74, debería permitir acceder por una parte al β-aminoácido ciclopentánico polihidroxilado **393** y/o su epímero y por otra al carbazúcar complejo **392** y/o su epímero, siendo ambos compuestos novedosos.

Los resultados obtenidos durante el estudio de estas reacciones se comentan a continuación.

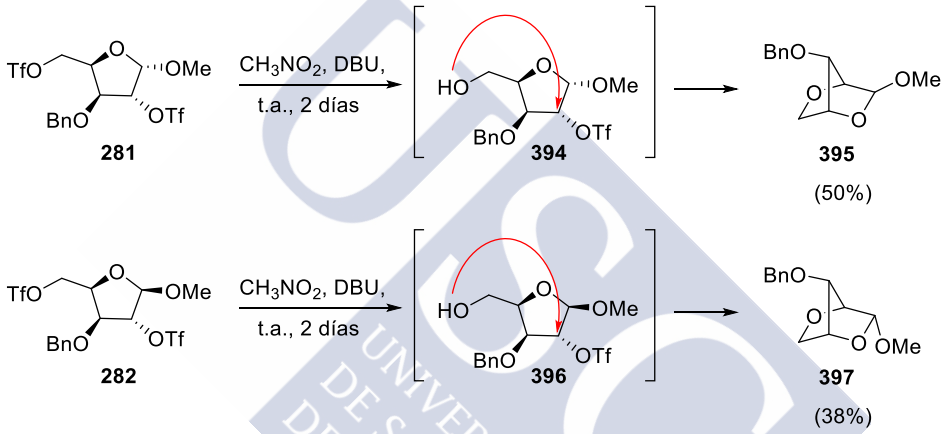
3.1.4.2 Estudios de la doble sustitución nucleófila de ditriflatos de la D-xilosa con nitrometano

De acuerdo con nuestro plan sintético, se estudió en primer lugar la reacción del ditriflato **281** (anómero α) con nitrometano, utilizando DBU como base (Esquema 75). Al cabo de dos días a temperatura ambiente, se aisló por cromatografía de columna (AcOEt/Hex 1:1) el componente mayoritario, identificándose el compuesto dioxabiciclo **395** (50%), a partir de sus propiedades espectroscópicas.

En su espectro de RMN-^{1}H aparece un doblete a 3.70 ppm y un doblete de dobletes a 3.99 ppm, correspondientes al grupo CH_2 endocíclico. El desplazamiento de estas señales concuerda con la presencia en alfa de un átomo de oxígeno. Adicionalmente, en

su espectro de RMN-^{13}C, se obtuvieron dos señales a 71.5 y 72.1 ppm asociadas a CH_2, siendo uno de los grupos metileno del grupo bencilo, así como cuatro señales a 76.6, 78.4, 79.4 y 105.4 ppm debidas a CH. Adicionalmente, en su espectro de RMN-^{1}H el protón anomérico (H-3) aparece como un singlete a 4.96 ppm, indicando ello una disposición alfa (*exo*) del grupo metoxilo. Por último, su espectro de masas de alta reolución muestra el ion molecular $[M+Na]^+$ a m/z: 259.0948, confirmando la fórmula molecular $C_{13}H_{16}NNaO_4$ (m/z teórico: 259.0941).

La formación de **395** puede explicarse admitiendo que, en las condiciones de reacción no anhidras empleadas, el anión del nitrometano no tiene fuerza nucleófila suficiente para provocar la reacción de desplazamiento de los grupos OTf deseada. Quizás ocurra prioritariamente que, el agua presente en el medio de reacción provoca el desplazamiento selectivo del grupo OTf de la posición C-5, más accesible, formándose el compuesto **394** con un hidroxilo en la posición C-5. Este hidroxilo desplazaría intramolecularmente el OTf de la posición C-2, originándose de esta manera el dioxobiciclo **395** obtenido.



Esquema 75

Cuando la reacción se llevó a cabo con el ditriflato **282** (anómero β) se obtuvo el dioxobiciclo **397**, anómero del **395**. En este caso el rendimiento de la ciclación fue menor (38%), debido probablemente al efecto perturbador que ejerce la orientación del grupo OMe anomérico en la reacción de desplazamiento nucleófilo intramolecular.

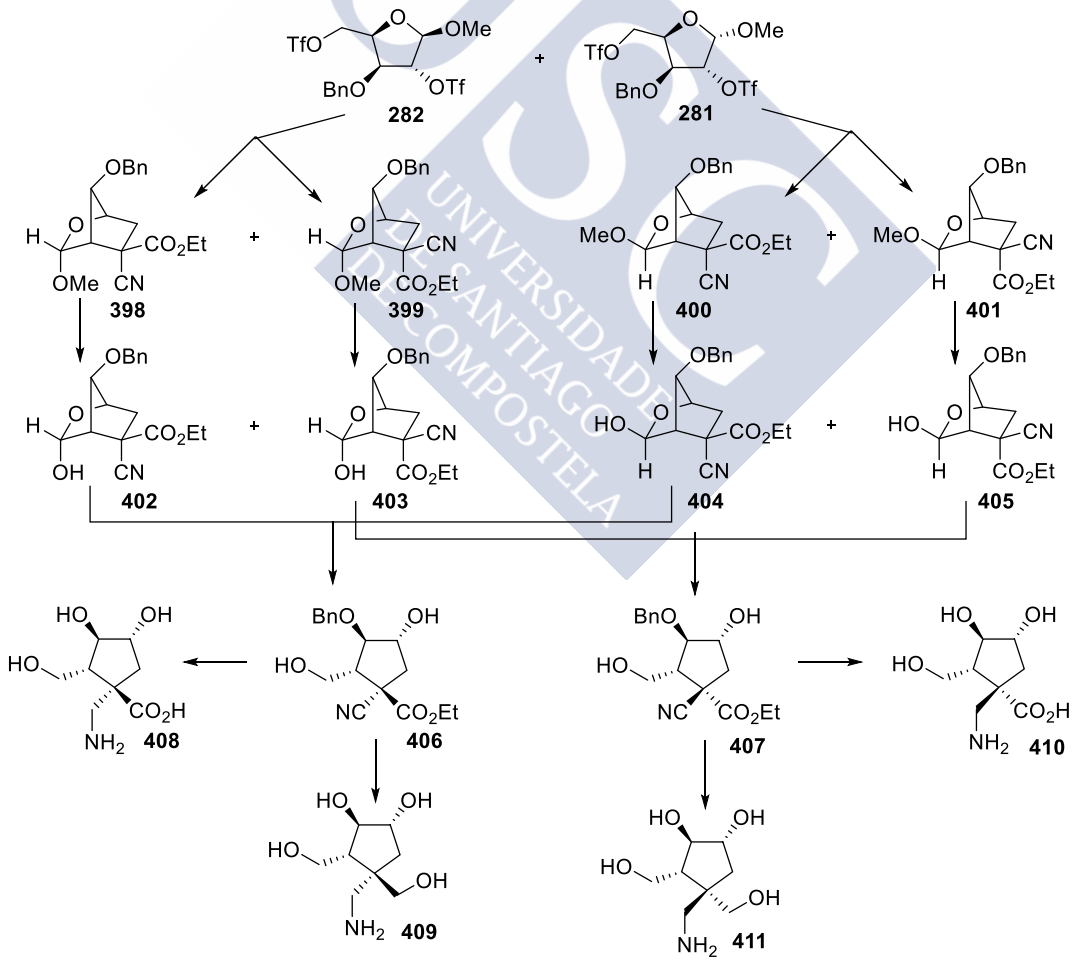
Las propiedades espectroscópicas de **397** resultaron ser similares a las de **395**. Así, en el espectro de RMN-^{1}H aparecen dos dobletes de dobletes a 3.70 y 3.82 ppm, debidos al grupo CH_2 endocíclico. Además, en su espectro de RMN-^{1}H el protón anomérico (H-3) aparece como un doblete (J=4.5 Hz) a 5.09 ppm, indicando ello una disposición beta (*endo*) del grupo metoxilo. El espectro de masas (m/z: 259.0943) también confirmó en este caso la fórmula molecular del compuesto ($C_{13}H_{16}NNaO_4$, m/z teórico: 259.0941).

Este resultado insatisfactorio de intento de doble desplazamiento nucleófilo de los ditriflatos de D-xilosa **281** y **282** con el nitronato del nitrometano (Esquema 75), motivado por la presencia de agua en el medio de reacción, nos llevó a ensayar la reacción en condiciones anhidras. Para ello, una disolución **281**, nitrometano seco y TBAF (base) en THF seco se calentó a 50 °C durante 45 horas. Desafortunadamente se obtuvo una mezcla compleja de reacción, carente de interés, similar a la que se obtuvo cuando el ditriflato anomérico **282** fue tratado en las mismas condiciones de reacción.

A la vista de estos resultados insatisfactorios, decidimos abandonar el estudio de esta estrategia diseñada para obtener β-aminoácidos ciclopentánicos dihidroxilados del tipo **393**, pasando a abordar el estudio programado del caso del cianoacetato de etilo.

3.1.4.3 Estudio de la doble sustitución nucleófila de ditriflatos de D-xilosa con cianoacetato de etilo

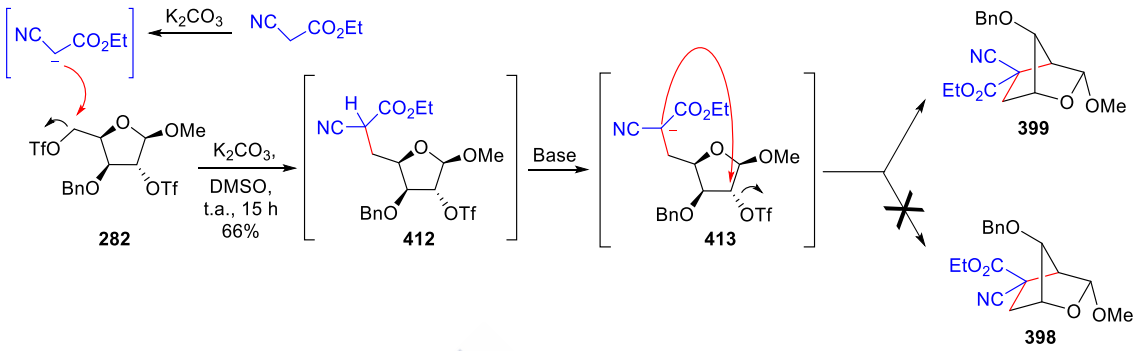
Tras los resultados infructuosos con el nitrometano, indicados en el subapartado previo (página 85), se abordó el estudio de la reacción de doble desplazamiento nucleófilo de nuestros ditriflatos **281** y **282** con cianoacetato de etilo (Esquema 76), que deberían conducir a las mezclas de anómeros bicíclicos **398**+**399** y **400**+**401**. La hidrólisis de su subunidad glucosídica debería permitir acceder a las mezclas **402**+**404** y **403**+**405**, a transformar en sus derivados **406** y **407**, por reducción del grupo carbaldehído de su forma abierta a hidroximetilo. Estos 1-cianociclopentanocarboxilatos de etilo deberían dar lugar por una parte a la formación de los ácidos 2-aminometilciclopentanocarboxílicos polihidroxilados **408** y **410**, por reducción del grupo ciano a aminometilo e hidrólisis del grupo etoxicarbonilo. Por otra parte, la reducción del grupo ciano a aminometilo y del grupo etoxicarbonilo a hidroximetilo nos permitirá acceder a los carbazúcares complejos **409** y **411**.



Esquema 76

Ambas parejas de anómeros **408** y **410** y **409** y **411** son compuestos novedosos, extraordinariamente interesantes.

De acuerdo con nuestro plan, cuando una disolución del ditriflato **282**, cianoacetato de etilo y carbonato potásico en DMSO comercial seco, se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se obtuvo, tras separación mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:4), únicamente uno de los dos oxabiciclos anoméricos esperados el compuesto **399**, con un rendimiento del 66%.



Esquema 77

La reacción probablemente ocurra secuencialmente como se indica en el Esquema 77. Primeramente, el enolato del cianoacetato de etilo, formado al tratar éste con carbonato potásico, provocaría el desplazamiento del grupo OTf de la posición C-5, la menos impedida estéricamente, dando lugar a la formación del monotriflato **412**, cuya desprotonación generaría el anión **413** correspondiente. Este experimentaría espontáneamente un desplazamiento nucleófilo intramolecular del grupo triflato, lo que daría lugar a la formación de los compuestos bicíclicos epiméricos **398** y **399**, de acuerdo con la doble manera de producirse el ataque nucleófilo. Sin embargo, como se ha indicado, sorprendentemente se obtuvo sólo el anómero **399**, con el grupo ciano en disposición *exo* y el grupo etoxicarbonilo en disposición *endo*, debido a que probablemente sea el producto de reacción cinético.

La estructura del compuesto **399** obtenido se estableció a partir de sus propiedades espectroscópicas. Así, en su espectro de RMN-^{1}H aparecieron las señales correspondientes al éster etílico introducido: un triplete a 1.32 ppm para el CH_3, encontrándose las señales del CH_2 incluidas en un multiplete entre 4.18 y 4.32 ppm, debido también a los protones H-1 y H-7. En el espectro de RMN-^{13}C aparece a 150.5 ppm la señal característica del carbono cuaternario del grupo ciano, que en el espectro de IR presenta una banda a 2208 cm^{-1}.

La estereoquímica del centro cuaternario generado en la reacción se estableció de manera inequívoca mediante difracción de Rayos X (Figura 35).

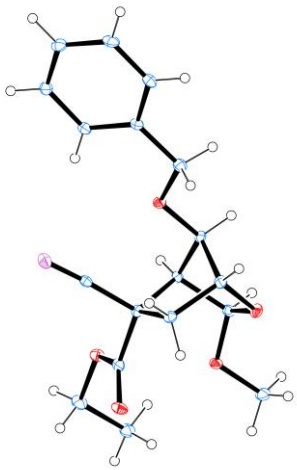
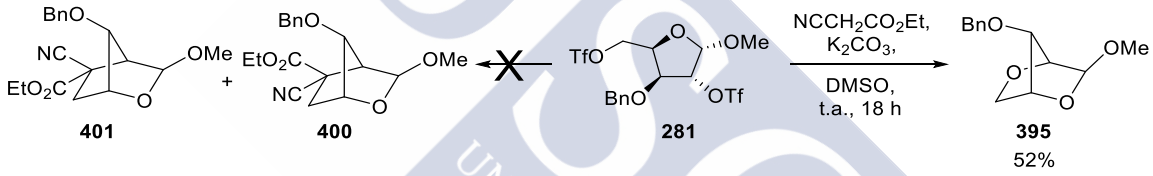


*Figura 35. Diagrama ORTEP del compuesto **399**.*

Sorprendentemente, cuando el ditriflato **281** (anómero α) se sometió a las mismas condiciones de reacción de **282** con cianoacetato de etilo, no se obtuvieron los productos de reacción esperados **400+401**, sino el dioxabiciclo **395**, obtenido anteriormente (Esquema 75, página 86), cuya formación tiene que ser debida indudablemente a la pequeñísima proporción de agua presente en el DMSO seco comercial.

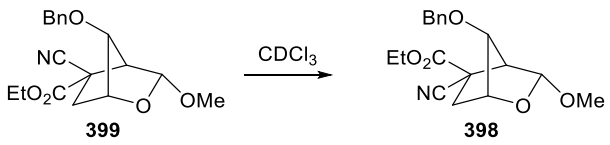


Esquema 78

Resulta sorprendente comprobar que reacciona satisfactoriamente el ditriflato **282**, aparentemente menos reactivo que su anómero alfa **281**, dado el efecto previsiblemente perturbador del grupo OTf de la posición C-2, a lo que ya nos hemos referido previamente (página 81).

Resulta todavía más sorprendente la preferencia del ditriflato **281** por reaccionar con el agua en lugar de hacerlo con el enolato del cianoacetato de etilo.

Una propiedad relevante del compuesto bicíclico **399**, resultante de la reacción del ditriflato **282** con cianoacetato de etilo, es que se descompone en una mezcla compleja de productos al disolverlo en $CHCl_3$, lo que se comprobó al tratar de recuperar las muestras empleadas en la realización de espectros de RMN en este disolvente. Al someter esta mezcla a cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:4), se aisló un producto mayoritario (10%), que se identificó con el compuesto **398**, epímero de **399**, como pudo establecerse fácilmente a partir de sus propiedades espectroscópicas.



Esquema 79

El nuevo compuesto **398** obtenido tiene la misma masa molecular que su precursor **399** (m/z: 354.1320), lo que indica que ha tenido lugar una isomerización. Sus espectros

de IR son idénticos. En cuanto a los datos de RMN, en el espectro de RMN-^{1}H se observan las mismas señales que en el caso del compuesto de partida, pero con el desplazamiento de ciertas señales, como el caso del protón anomérico, el cual se desplazó desde 4.99 ppm a 4.57 ppm. En cuanto a la estereoquímica del centro anomérico, la multiplicidad y la constante de acoplamiento sugieren que el centro presenta la misma estereoquímica, un doblete de tripletes con unas *J* igual a 2.6 y 1.3 Hz. Este desplazamiento de las señales puede estar debido a la diferente posición de los grupos ciano y éster con respecto al producto de partida.

En la Figura 36a se presenta el espectro del compuesto **399** puro, el espectro transcurridas 24 horas (Figura 36b) y el espectro del epímero **398** (Figura 36c). Tras 24 horas en el tubo de RMN en $CDCl_3$ el compuesto de partida desaparece completamente, véase la desaparición de las señales comparando con el espectro de partida (Figura 36a), como por ejemplo el doblete a 5.0 ppm del protón de la posición H-3 (anomérica).

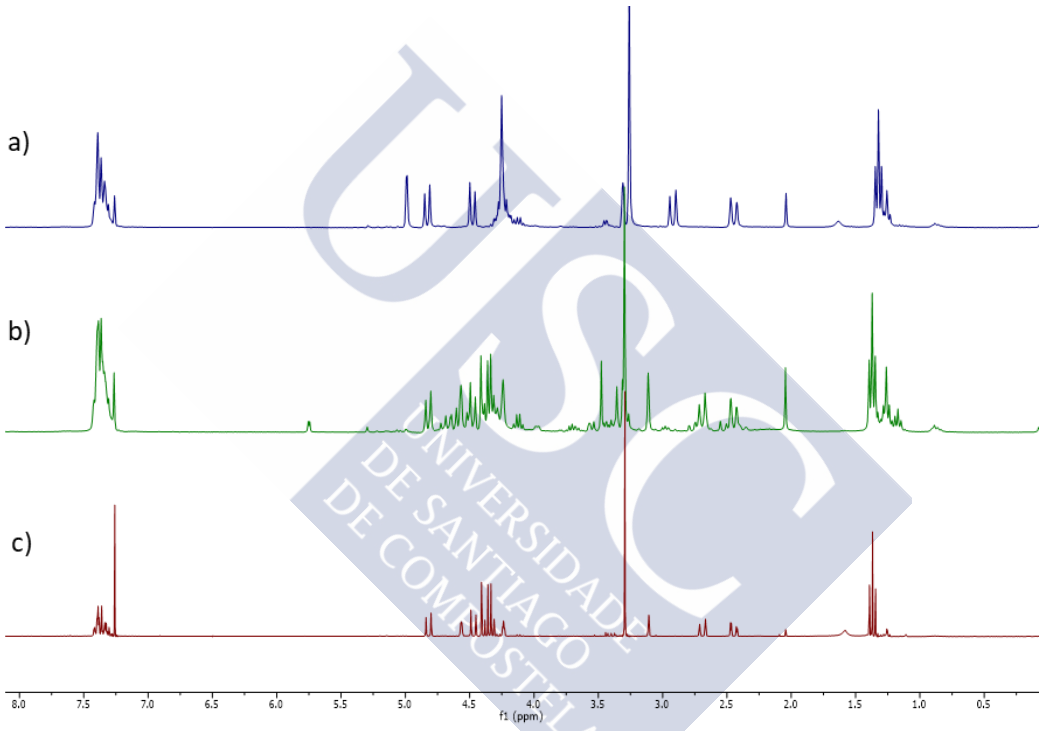


*Figura 36. a) Espectro de RMN-^{1}H del compuesto **399** en $CHCl_3$. b) Espectro de RMN-^{1}H del compuesto **399** tras 24 h en $CHCl_3$. c) Espectro de RMN-^{1}H del compuesto **398** en $CHCl_3$*

Para comprobar si esta descomposición se debía a la influencia de trazas de ácido presentes en el $CDCl_3$, a una disolución del producto en MeOD se le añadieron unas gotas de HCl concentrado. Se registraron espectros de RMN-^{1}H de esta mezcla al cabo de 1 hora, 4 horas y 24 horas, constatándose la estabilidad del compuesto en condiciones ácidas, lo que se visualiza en la Figura 37, que incluye el registro del espectro producto puro y el registro al cabo de 24 horas.

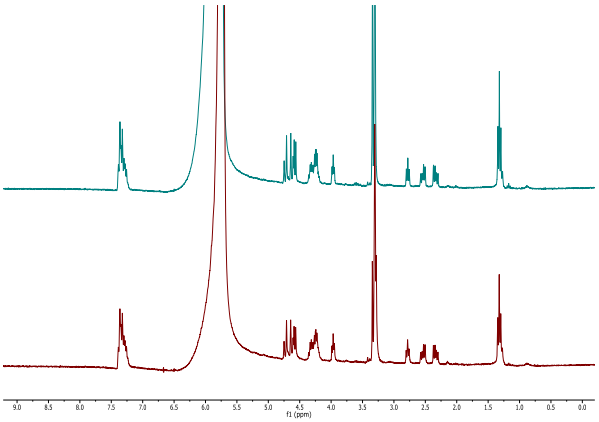
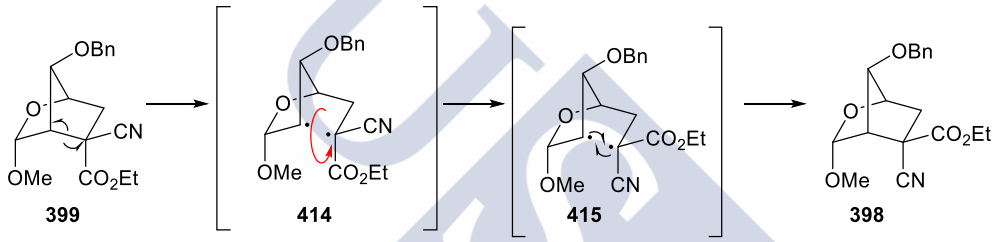


*Figura 37. Espectros de RMN-^{1}H del compuesto **399** con HCl, en el superior (azul) se recoge el espectro tras la adición del HCl y en el inferior (rojo) tras un día en disolución con HCl*

La estabilidad del compuesto **399** en condiciones ácidas (véase Figura 37), nos indujo a pensar que su descomposición podría ser debida a un proceso radicalario inducido por la descomposición del $CDCl_3$ en presencia de la luz, como se indica en el Esquema 80.

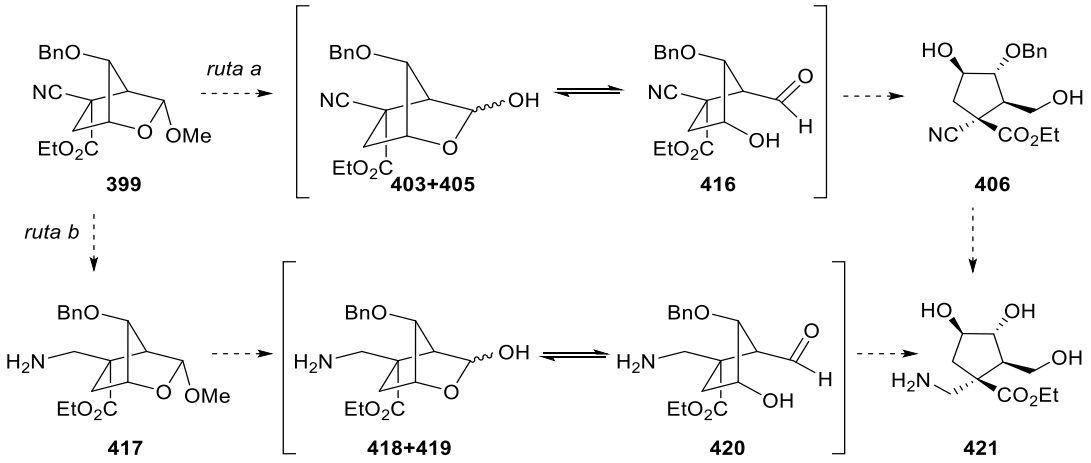


*Esquema 80. Mecanismo hipotético propuesto para la epimerización de **399** en **398***

La ruptura homolítica del enlace C-C generaría el radical **414**, estabilizado por el grupo cianoacetato. probablemente ocurra que el enlace carbono-carbono se reconstruya a partir del confórmero **415**, toda vez que ello permitiría explicar la formación del biciclo **398**, y, consiguientemente, la epimerización observada del centro estereogénico portador de los grupos ciano y etoxicarbonilo. La fuerza impulsora de este proceso debe ser la estabilidad de los radicales en alfa a grupos ciano, un hecho recogido anteriormente en la bibliografía.[70]

Continuando con nuestro plan, nuestra previsión inicial contemplaba hidrolizar la subunidad glucosídica de nuestro derivado bicíclico **399**, para reducir a continuación el hemiacetal resultante, con objeto de obtener el 1-cianociclopentanocarboxilato de etilo **406**, a transformar en el β-aminoácido **421** deseado, por reducción del grupo ciano a aminometilo (Esquema 81).

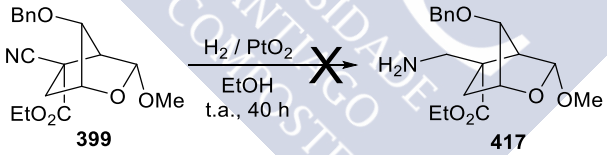
[70]a) Vervisch, K.; D'hooghe, M.; Törnroosb, K. W.; De Kimpe, N. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3308–3314. b) Huang, J.-H.; Wong, Y.-C.; Kao, T.-T.; Tseng, C.-T.; Shia, K.-S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10759−10768.



Esquema 81

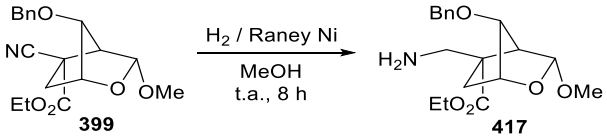
Ahora bien, los indicios de inestabilidad del compuesto **399** nos llevaron a modificar el plan inicial de transformación en el 1-cianociclopentanocarboxilato de etilo **417**, optando por reducir el grupo ciano de **417** de manera inmediata. Se debería obtener así el β-aminoácido bicíclico **417**. A partir de él, la hidrólisis de su subunidad glucosídica debería generar la mezcla tricomponente **418+419+420**, y la reducción de la funcionalidad hemiacetálica de ésta debería permitir acceder, de manera alternativa, al β-aminoácido ciclopentánico **421** deseado. Este nuevo plan tiene el atractivo añadido de dar acceso a un segundo tipo de β-aminoácidos derivados de cianoacetato de etilo, constituidos por el β-aminoácido bicíclico **417**.

De acuerdo con este plan, se ensayó en primer lugar la reducción del grupo ciano de **399** a aminometilo mediante una hidrogenación catalizada por PtO_2,[71] comprobándose al cabo de 40 horas que la reacción había progresado muy poco, permaneciendo inalterado la práctica totalidad del producto de partida.



Esquema 82

En un segundo ensayo, se utilizó como catalizador Ni-Raney. Tras agitar durante 8 horas, bajo una atmósfera de hidrógeno, una disolución de **399** en metanol, con Ni-Raney en suspensión, se comprobó por ccf que se había formado una mezcla compleja de productos, uno de los cuales, de R_f=0,5 (ccf, DCM/MeOH 9:1) pudiera ser el producto de reacción deseado, dado que el revelado con ninhidrina indica la presencia de un grupo amino. Pero la complejidad de la mezcla de productos no permitió aislar este compuesto mediante cromatografía en columna.

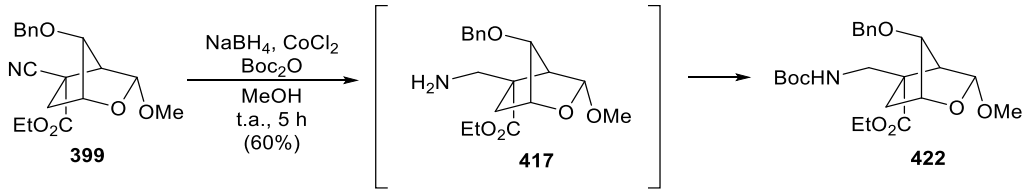


Esquema 83

[71] Snider, B. B.; Gu, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1761-1763.

Los resultados óptimos se obtuvieron cuando la reducción se llevó a cabo con $NaBH_4$ en presencia de $CoCl_2$, que actúa como catalizador. En estas condiciones la reacción transcurre a un producto mayoritario, que revela también con ninhidrina, pero los intentos de purificación fueron infructuosos, seguramente por la retención del producto en el gel de sílice.

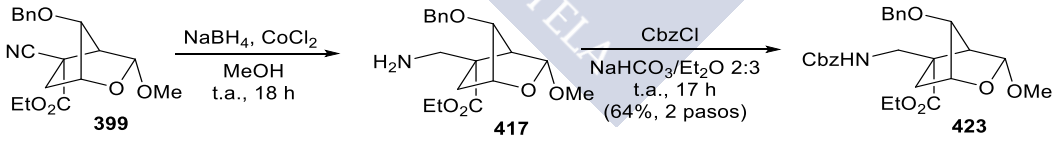
Por ello decidimos llevar a cabo la reacción adicionando Boc_2O en el medio para atrapar de esta forma la amina inicialmente formada a medida que se va generando.[72]



Esquema 84

Este protocolo de reducción y atrapado del grupo amino permitió obtener de manera directa y sencilla el β-aminoéster **422**, que se identificó a partir de sus propiedades espectroscópicas. Así, en su espectro de RMN-^{1}H se observó un singlete a 1.47 ppm debido a los metilos del grupo Boc y en el espectro de RMN-^{13}C una señal a 48.3 ppm, del grupo CH_2 obtenido tras la reducción del grupo ciano, así como una señal a 158.0 ppm, del grupo carbonilo del carbamato de *terc*-butilo. En su espectro de IR apareció una banda a 1714 cm^{-1}, debida a los grupos carbonilos. Adicionalmente, la espectrometría de masas indicó para el ion $[M+Na]^+$ un valor m/z: 458.2152, que permitió confirmar la fórmula molecular $C_{23}H_{33}NNaO_7$ del compuesto.

En experimentos posteriores, esta reducción se llevó a cabo de manera rutinaria mediante la variante recogida en el Esquema 85, que supone dos etapas. La reducción del grupo ciano a aminometilo y la protección del grupo amino como Cbz. Se reemplazó el grupo protector Boc por el Cbz, dada la incompatibilidad del Boc con las condiciones ácidas requeridas para hidrolizar a continuación la subunidad glucosídica de **423**. El grupo Cbz tiene la ventaja añadida de que puede ser eliminado simultáneamente con el grupo protector bencilo, mediante hidrogenación catalítica, en la etapa final de la síntesis.



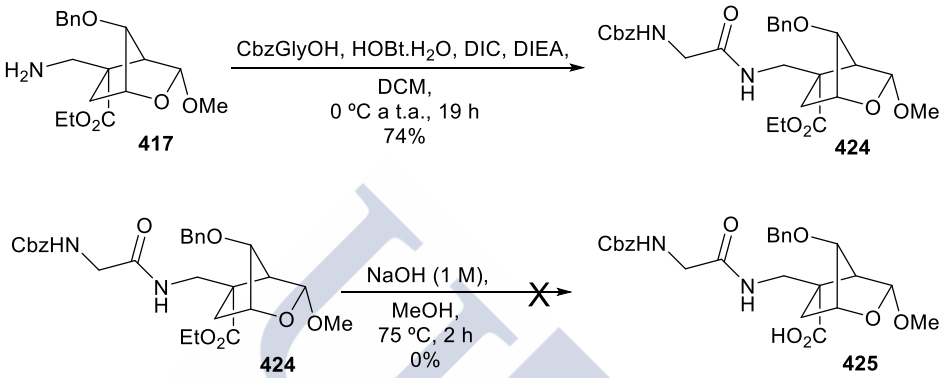
Esquema 85

El tratamiento del nitrilo **399** con $NaBH_4$, en presencia de $CoCl_2$, durante 18 h a temperatura ambiente, dio lugar a la amina **417** correspondiente, un producto mucho más polar (ccf, AcOEt/Hex 1:2, R_f=0), que se trató directamente con cloroformiato de bencilo durante 17 h a temperatura ambiente, en una mezcla heterogénea $NaHCO_3/Et_2O$ (2:3). La purificación de la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:2) permitió aislar el β-aminoéster **423** deseado, con un rendimiento del 64% para las dos transformaciones. Este compuesto **423** se identificó fácilmente en base a sus propiedades espectroscópicas. En su espectro de RMN-^{1}H se observan diez protones aromáticos, cinco más que en el producto de partida. En cuanto a su espectro de RMN-

[72] Vera-Ayoso, Y.; Borrachero, P.; Cabrera-Escribano, F.; Diánez, M. J.; Estrada, M. D.; Gómez-Guillén, M.; López-Castro, A.; Pérez-Garrido, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2031-2041.

^{13}C se constató la ausencia de la señal del grupo ciano presente en el compuesto de partida, situada a 120.5 ppm, así como la presencia de una señal a 48.0 ppm, correspondiente al grupo CH_2 proveniente de la reducción del grupo ciano. Adicionalmente, se pudo constatar mediante su espectro de IR la ausencia de la señal característica del grupo ciano presente en el compuesto de partida a 2208 cm^{-1}, estando presente una banda a 3364 cm^{-1}, debida al NH del carbamato introducido.

Obtenido el β-aminoéster bicíclico **423**, de elevada rigidez conformacional, decidimos incluir en nuestro plan de trabajo el estudio de su incorporación en péptidos, procediendo como se indica en el Esquema 86.



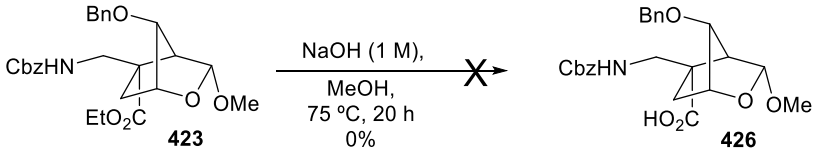
Esquema 86

El compuesto **417**, con un grupo amino libre, se sometió a un acoplamiento peptídico con CbzGlyOH, utilizando el sistema activante DIC/HOBt y DIEA como base. Tras mantener durante 19 horas a t.a. una disolución de esta mezcla en DCM seco, una cromatografía en columna (AcOEt/Hex 2:1) de la mezcla de reacción permitió aislar el compuesto **424** deseado, con un rendimiento del 74%.

El éxito de la reacción se comprobó fácilmente mediante RMN-^1H. En el espectro de **424** se observaron las señales de los dos grupos bencilo, el benciloxi y el del grupo Cbz, como un multiplete de 10 protones en la región aromática. El espectro de RMN-^{13}C incluye a 156.7 ppm la señal del carbonilo del grupo Cbz.

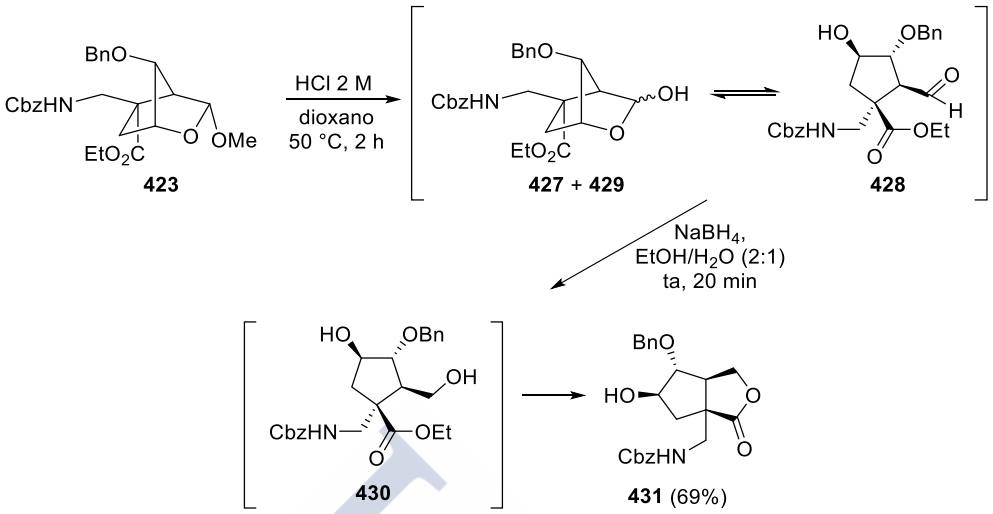
A continuación, se ensayó la hidrólisis del éster del dipéptido **424**. Para ello, una disolución de **424** en una mezcla 1:1 de NaOH 1M/MeOH se calentó a 75 °C durante 2 horas. Por ccf (AcOEt/Hex 2:1) se observó la transformación del producto de partida en una mezcla compleja de productos, carente de interés.

Por ello, se decidió cambiar la estrategia de incorporación de péptidos, procediendo a ensayar la hidrólisis del éster del aminoéster **423**, empleando las mismas condiciones que en el caso previo, del dipéptido **424**, se comprobó que tras 20 horas de reacción el producto de partida permanece prácticamente inalterado.



Esquema 87

Decidimos, por ello posponer para trabajo futuro el estudio de la incorporación de este β-aminoácido bicíclico en péptidos, y recuperar nuestro plan inicial de apertura controlada de su subunidad glicosídica. Ello se abordó como se indica en el Esquema 88.



Esquema 88

Al calentar a 50 °C durante 2 horas una disolución de **423** en una mezcla de HCl 2 M/dioxano (1:1), se observó por ccf (AcOEt/Hex 2:1) la transformación del producto de partida en la mezcla tricomponente **427+428+429**.

A una disolución de este crudo en una mezcla EtOH/agua 2:1, agitada magnéticamente, se le añadió $NaBH_4$ en porciones, comprobándose que al cabo de 20 minutos el producto de partida se había transformado en uno más polar (ccf, AcOEt/Hex 1:1, R_f=0.1), obtenido con un rendimiento del 69%, que se identificó como la lactona **431**, resultante de la lactonización espontánea del β-aminoácido ciclopentánico **430** deseado.

La estructura de esta lactona bicíclica **431** se dedujo a partir de sus propiedades espectroscópicas. Es especialmente relevante la ausencia de la señal que presenta el grupo OMe del compuesto de partida, lo que indica que ha tenido lugar la hidrólisis deseada de la subunidad glucosídica. Además, no aparecen las señales propias del grupo etoxicarbonilo. Ello, unido al desplazamiento de la señal del carbonilo en el espectro de RMN-^{13}C, situada a 181.9 ppm (valor propio de carbonilos de lactona), nos llevó a proponer para el compuesto obtenido la estructura **431**, de lactona bicíclica, formada por lactonización espontánea del γ-aminoéster **430** inicialmente obtenido. Sul espectro de RMN-^{13}C permitió corroborar la reducción del hemiacetal, al aparecer un grupo CH_2 a 70.3 ppm, adicional a los ya presentes en el compuesto de partida. La formación de la lactona se constató también por espectrometría de masas, mediante un pico a m/z: 412.1755, debido al ion molecular $[M+H]^+$, correspondiente a una fórmula molecular $C_{23}H_{26}NO_6$.

El aminoéster **430** resultante de la reducción del hemiacetal **427+428+429** presenta dos grupos OH libres en disposición *sin* con respecto al grupo etoxicarbonilo, por lo que podrían formarse las lactonas isoméricas **431** y **432** (Figura 38).

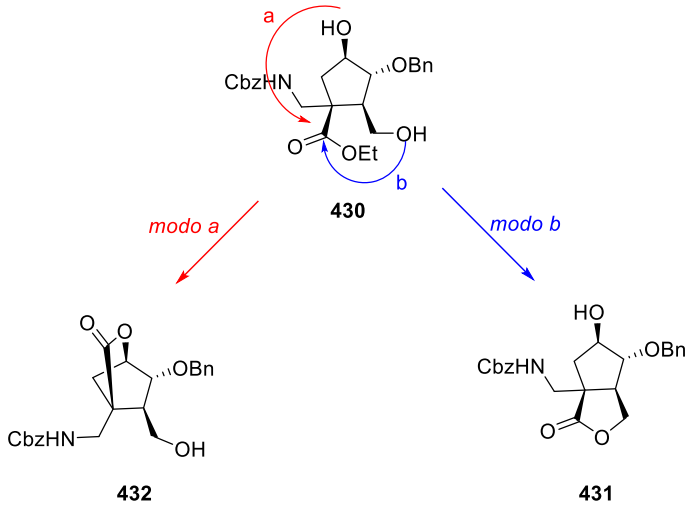


*Figura 38. Posibles lactonas para **430** dependiendo del grupo hidroxilo encargado de la transesterificación*

Si la lactonización se produce por el ataque del hidroxilo secundario sobre el éster (modo a), se obtendría la biciclolactona 2.2.1 **432**, mientras que si quien ataca es el hidroxilo primario (modo b), se forma la lactona **431**.

Para dilucidar cúal de las dos posibles estructuras **431** y **432** era la del compuesto obtenido, se realizó un experimento de RMN-^{1}H en DMSO-d_6, destinado a estudiar la multiplicidad de la señal asociada al protón del grupo OH libre. En el caso de la lactona **432** el hidroxilo libre es un hidroxilo primario, por lo que el protón del OH debería ser un triplete, por acoplamiento con el grupo CH_2. Sin embargo, en la lactona **431**, el hidroxilo libre es secundario, por lo que su protón debería ser un doblete.

Se encontró que esta señal del OH aparece superpuesta con la señal del grupo CH_2 de uno de los bencilos, dentro de un multiplete en torno a 5.0 ppm, tal como se puede ver en la Figura 39a, pues al añadir MeOD, este multiplete se simplifica, transformándose en un ABq de 2 protones (Figura 39b).

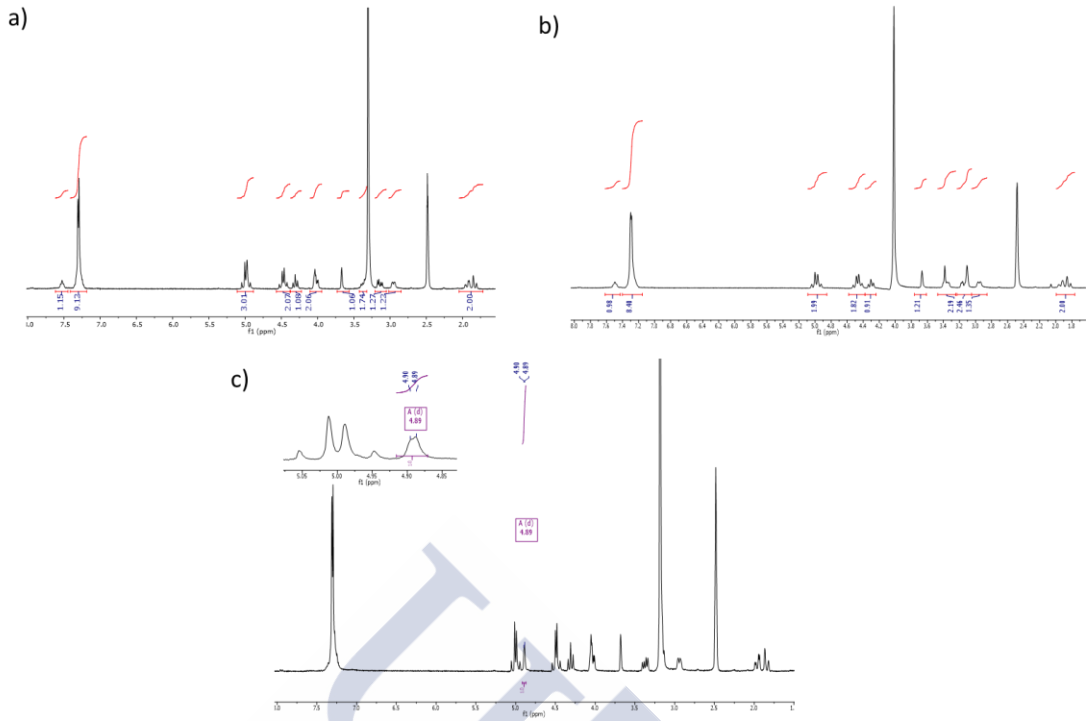
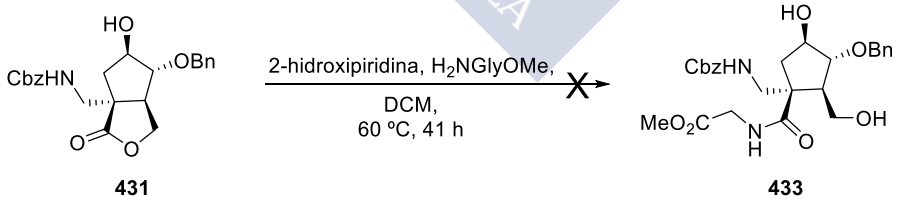


*Figura 39. a) Espectro de RMN-^{1}H del compuesto **431** en DMSO-d_6 a 25 °C. b) Espectro de RMN-^{1}H del compuesto **431** en DMSO-d_6 a 25 °C con unas gotas de MeOD. c) Espectro de RMN-^{1}H del compuesto **431** en DMSO-d_6 a 50 °C*

En un experimento posterior se obtuvo el espectro de RMN-^{1}H en DMSO-d_6 a 50 °C, observándose entorno a 5 ppm la aparición de un ABq y de un doblete (J=2.6 Hz) a 4.89 ppm de un protón correspondiente al hidroxilo libre (Figura 39c). Esta multiplicidad se corresponde con la lactona **431**, ya que en la lactona **432** la señal del OH debería ser un triplete.

Una vez obtenido el β-aminoéster, aunque como la lactona **431**, se decidió estudiar su incorporación en péptidos. Para ello se ensayó el acoplamiento directamente sobre esta lactona utilizando la 2-hidroxipiridina como un agente activante, para acoplar una unidad de glicina como se indica en el Esquema 89.

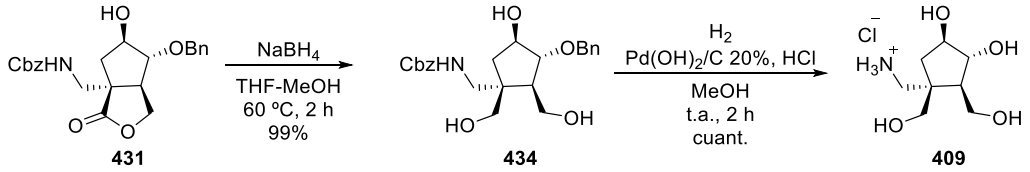


431 **433**

Esquema 89

En un tubo sellado, a una disolución del compuesto **431** en DCM seco se adicionaron 2-hidroxipiridina y el éster metílico de la glicina, con su grupo amino libre. El tubo sellado se calentó a 60 °C durante 41 h. Sin embargo, la lactona de partida permaneció completamente inalterada, recuperándose su práctica totalidad.

Ante la imposibilidad de abrir la lactona, con vistas a incorporarla en un péptido, se propuso estudiar una transformación diferente, consistente en reducir la lactona **431** al carbazúcar **409** correspondiente, de carácter novedoso. Para ello se procedió como se recoge en el Esquema 90.



Esquema 90

Al tratar la lactona **431** con borohidruro sódico en una mezcla THF/MeOH a 60 °C durante 2 h, se obtuvo el aminopoliol **434** con un rendimiento del 99%, tras purificación por cromatografía en columna (AcOEt). Su estructura se determinó en base a sus propiedades espectroscópicas. En el espectro de RMN-^{13}C no se observó la señal del carbonilo de la lactona de partida, situada a 181.9 ppm. Además, un experimento DEPT muestra seis señales asociadas a grupos CH_2, aumentando en una con respecto al producto de partida. Por otra parte, su espectro de masas de alta resolución indicó una señal a m/z: 416.2068, que se corresponde con la calculada para el ion $[M+H]^+$.

Finalmente se retiraron los grupos protectores Bn y Cbz presentes en **434**. La hidrogenación de una disolución de este compuesto en MeOH y unas gotas de HCl concentrado, catalizada con hidróxido de paladio, permitió obtener el aminoalcohol **434** deseado con un rendimiento cuantitativo, no siendo necesario ninguna purificación adicional. La ausencia de las señales de protones aromáticos en el espectro de RMN-^{1}H permitió constatar el éxito de la desprotección. Además, por espectrometría de masas se obtuvo para el compuesto un valor m/z: 192.1226, correspondiente al ion $[M+H]^+$, siendo el valor teórico de m/z: 192.1230.

Por lo tanto, aunque esta ruta no ha permitido momentáneamente obtener el γ-aminoácido deseado **408**, debido a los problemas de lactonización espontánea explicados anteriormente, se ha podido obtener el aminoalcohol **409** correspondiente, un compuesto complejo y novedoso, que está siendo objeto de estudios biológicos.

3.2 Nuevas aplicaciones de las prolinas y de los prolinoles polihidroxilados

3.2.1 Organocatalizadores basados en prolinas e iminociclopentitoles polihidroxilados

3.2.1.1 Antecedentes

La síntesis asimétrica constituye la herramienta más poderosa de que disponen los químicos orgánicos para sintetizar moléculas de elevada complejidad funcional y estereoquímica, al permitir introducir estereoselectivamente centros estereogénicos.

Entre las estrategias disponibles son particularmente atractivas los métodos catalíticos, dado que evitan tener que usar cantidades estequiométricas de reactivos quirales caros. Además de las enzimas y los metales de transición, el uso de organocatalizadores ha demostrado poseer un enorme potencial, habiendo permitido acceder a productos naturales mediante procedimientos eficientes, económicos y ambientalmente benignos. Es particularmente atractiva su tolerancia a la humedad y al oxígeno, así como su compatibilidad con condiciones de reacción suaves y su baja toxicidad.

El uso de moléculas orgánicas pequeñas como organocatalizadores fue descrito por primera vez, de manera independiente, por Eder[73] y por Hajos[74]. Sin embargo, fue en la década pasada cuando, a raíz de las contribuciones de List y Barbas III[75], y el trabajo seminal de McMillan[76], se redescubrió el alto potencial de la organocatálisis, lo que dio lugar a un intenso estudio de sus posibilidades sintéticas, que continúa hoy en día.

La reacción de condensación aldólica asimétrica es un método atractivo de formación de enlaces carbono-carbono mediante la obtención enantioselectiva de aldoles. Se ha desarrollado una gama amplia de organocatalizadores que han permitido lograr excelentes resultados en la versión asimétrica de diversas reacciones orgánicas, entre ellas la reacción de condensación aldólica,[77] habiéndose propuesto dos mecanismos principales de procesos organocatalíticos: la catálisis de enamina[75] y la catálisis de iminio[76]. Mientras que la catálisis de iminio hace uso de sales de imidazolio quirales para activar aldehídos mediante la formación reversible de un ion iminio, la catálisis de enamina usa aminoácidos (o derivados), siendo particularmente interesante la *L*-prolina, cuya rigidez conformacional favorece la selectividad. La *L*-prolina, y catalizadores similares, actúan a través de un intermedio de naturaleza enamínica, desempeñando el catalizador dos funciones específicas: primero activa el nucleófilo mediante la formación de una enamina y segundo, activa el electrófilo con el que se coordina a través de su grupo carboxilo. Todo ello conduce a un estado de transición que explica la elevada selectividad de la reacción (Figura 40).[78]

[73] Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497.
[74] Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
[75] List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
[76] Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
[77] Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600–1632.
[78] Vishumaya, M. R.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4289-4297.

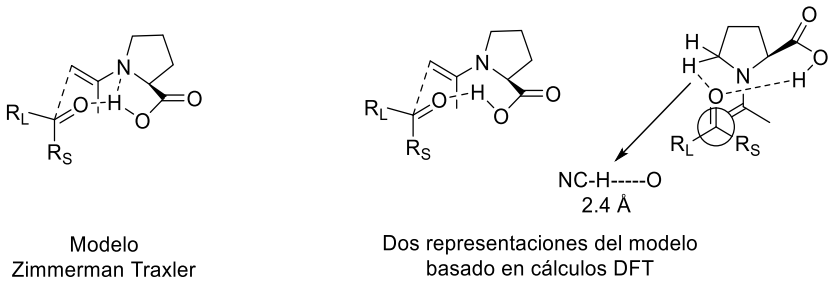


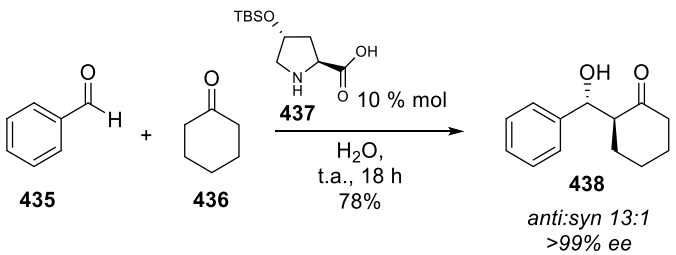
Figura 40

Inicialmente, la enantioselectividad se explicó mediante un modelo Zimmerman-Traxler sin metal, que propone la formación de una silla de seis miembros, con el átomo de hidrógeno carboxílico formando un enlace de hidrógeno con el carbonilo y el átomo de nitrógeno. Posteriormente, se propuso un nuevo modelo basado en cálculos DFT, que supone la formación de un anillo de nueve eslabones, al no proponerse ahora el enlace de hidrógeno entre el átomo de nitrógeno endocíclico y el hidrógeno carboxílico propuesto en el modelo de Zimmerman-Traxler. La disposición *anti* de la enamina con respecto al ácido carboxílico permite formular una asociación entre el oxígeno del grupo carbonilo y un hidrógeno de la posición C-5 de la prolina, que contribuye a estabilizar el estado de transición. El factor estabilizante principal, sin embargo, es la coordinación del hidrógeno del carboxilo con el carbonilo. Debido a ello, pequeños cambios en el pK_a del aminoácido empleado como catalizador pueden provocar grandes cambios en la reactividad y selectividad. El reto consiste en encontrar nuevas sustancias con un valor de pK_a que permita mejorar los resultados actuales.

Aunque los organocatalizadores existentes han permitido lograr excelentes resultados, existen problemas todavía no resueltos satisfactoriamente: se requiere el uso de disolventes orgánicos y, además, normalmente se requiere una carga de catalizador bastante elevada.

Los esfuerzos más recientes en este campo están dirigidos a la utilización del agua como disolvente, por tratarse de un medio seguro y respetuoso con el medio ambiente, evitando los problemas de contaminación inherentes a los disolventes orgánicos.

El primer caso de empleo de prolinas como organocatalizadores en medio acuoso para la reacción aldólica es el recogido en el Esquema 91, correspondiente a la reacción de benzaldehído (**435**) con ciclohexanona (**436**), catalizada por la (4*R*)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-*L*-prolina (**437**), que ha permitido obtener el aducto **438** con una relación diastereoisomérica 13:1 y un exceso enantiomérico del 99%.[79]

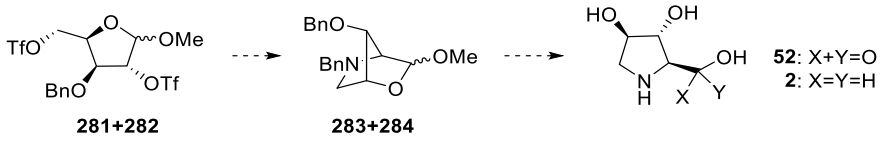


*Esquema 91. Reacción aldólica organocatalizada en medio acuoso por la prolina **437***

[79] Hayashi, Y.; Sumiya, T.; Takahashi, J.; Gotoh, H.; Urushima, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 958 – 961.

3.2.1.2 Plan de trabajo

Nuestros trabajos sintéticos, descritos con anterioridad en esta tesis, nos han permitido desarrollar para la D-xilosa una nueva síntesis divergente de prolinas polihidroxiladas e iminociclopentitoles, que supone someter los ditriflatos **281+282** a una reacción de doble sustitución nucleófila con aminas, para generar glicósidos azabicíclicos **283+284**, y proceder luego a abrir de manera controlada la subunidad glicosídica de estos biciclos (Esquema 92).



Esquema 92

Específicamente, se ha sintetizado la relación siguiente de compuestos: la prolina dihidroxilada **52**, el iminoazúcar **2** y los glicósidos azabicíclicos **244** (anómero α) y **245** (anómero β) (Figura 41).

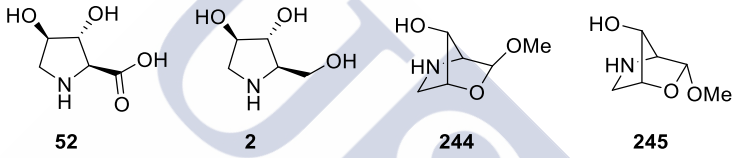
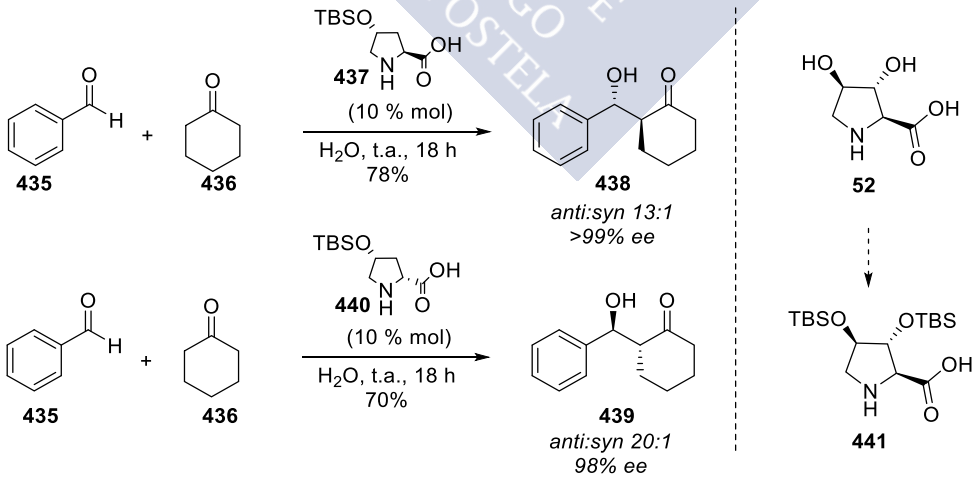


Figura 41. Compuestos obtenidos por doble sustitución nucleófila de ditriflatos de D-xilosa propuestos como candidatos a organocatalizadores

Los precedentes de organocatálisis con prolinas nos llevaron a estudiar las propiedades catalíticas de estos compuestos en medio acuoso.

A la hora de plantear estos estudios tomamos como referencia el caso de la reacción ya mencionada de condensación aldólica del benzaldehído con ciclohexanona, catalizada por las prolinas **437** y **440**.[80]



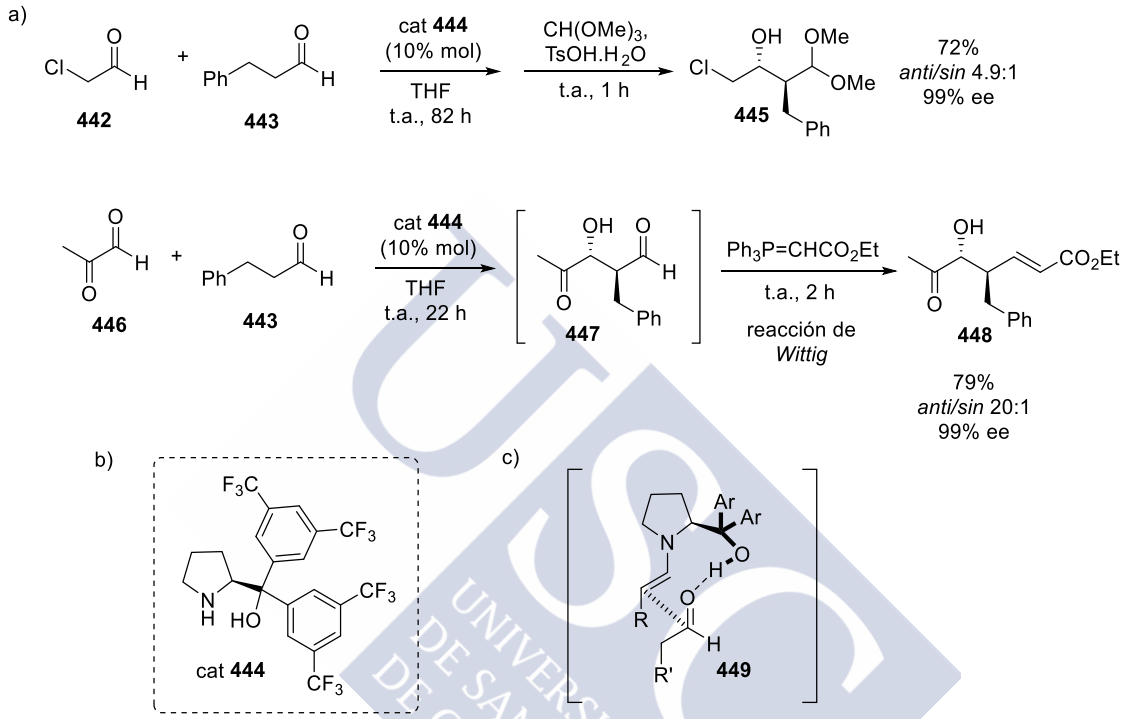
Esquema 93

Teniendo esto en cuenta, decidimos estudiar la catálisis de esta reacción por parte de la prolina novedosa **440**, de previsible fácil preparación a partir de la prolina dihidroxilada

[80] Aratake, S.; Itoh, T.; Okano, T.; Nagae, N; Sumiya, T.; Shoji, M.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 10246-10256.

52 obtenida por nosotros. La analogía estructural entre **437** y **52** induce a presuponer que **441** presentará también buenas propiedades catalíticas. En todo caso, la presencia de un sustituyente adicional en C-3, así como una configuración opuesta en C-4, nos permitirán establecer la influencia que ambos factores tienen en la capacidad catalítica de nuestro catalizador.

Por otra parte, está bien establecido el uso de prolinoles como catalizadores en reacciones de adición de Michael, pero no así en el caso de reacciones de condensación aldólica. Consisten básicamente en los dos ejemplos recogidos en el Esquema 94.[81]



*Esquema 94. a) Ejemplos representativos de reacciones aldólicas catalizados por prolinoles. b) Prolinol con propiedades organocatalíticas para la reacción aldólica desarrollado por Hayashi. c) Representación del estado de transición de enamina propuesto para el cat **444***

El prolinol (cat **444**) (Esquema 94b) es capaz de catalizar de forma enantioselectiva las dos reacciones aldólicas recogidas en el Esquema 94a. La primera consiste en una reacción entre el cloroacetaldehído **442** y el 4-fenilbutanal **443**, obteniéndose el acetal **445**, tras la protección del aldol intermedio resultante. En el segundo caso, la reacción entre el compuesto dicarbonílico **446** y el 4-fenilbutanal **443** conduce a la formación enantioselectiva del aldol **447**, que se somete a una reacción de Wittig para obtener el éster α,β-insaturado **448**. Se ha propuesto para estas reacciones el estado de transición enamínico representado en el Esquema 94c, en el que el hidrógeno del grupo hidroxilo del prolinol coordina al electrófilo, ejerciendo un efecto director.

En conexión con estos estudios sobre propiedades catalíticas de prolinoles, decidimos estudiar el caso de los prolinoles, como una contribución adicional al empleo de estos catalizadores en reacciones de condensación aldólica.

[81] a) Itoh, T.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3854-3857. b) Hayashi, Y.; Yasui, Y.; Kawamura, T.; Kojima, M.; Ishikawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2804-2807. c) Hayashi, Y.; Yasui, Y.; Kojima, M.; Kawamura, T.; Ishikawa, H. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4570-4572.

Se plantea estudiar en primer lugar el caso del prolinol **450**, correspondiente a la prolina **437**, utilizada como catalizador en el caso del ejemplo recogido en el Esquema 93.

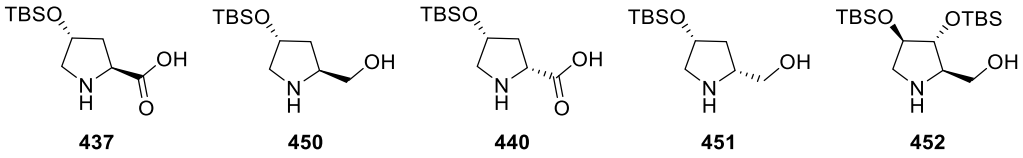


Figura 42

La analogía estructural entre **450** y **437** nos permitirá establecer el efecto que tiene sobre las propiedades catalíticas el reemplazamiento de un grupo carboxilo por un hidroximetilo.

En el supuesto de obtener resultados favorables, extenderemos nuestros estudios a un segundo panel de organocatalizadores, constituido por:

a) El prolinol **451**, relacionado con la prolina **440** (epímero de **437**), empleada como catalizador como se indica previamente (página 101).
b) El prolinol **452**, relacionado estructuralmente con la prolina dihidroxilada **441**, seleccionada para nuestros estudios catalíticos iniciales (Esquema 93).

En relación con estas propiedades catalíticas de prolinoles, nos planteamos también extender estos estudios al caso de los glicósidos azabicíclicos **244** y**245** (Figura 43). Nos ha llevado a ello el hecho de que estos compuestos bicíclicos complejos incluyen en su estructura una subunidad de 2-aminocarbinol, como los prolinoles, en una conformación rígida, siendo esta una propiedad estructural cuyo efecto sobre sus propiedades catalíticas merece ser objeto de estudio.

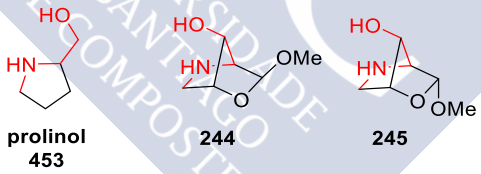
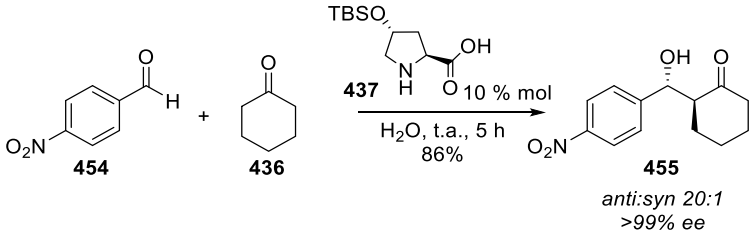


Figura 43

Se empleó como patrón de referencia para estos estudios catalíticos la reacción conocida de condensación aldólica de *p*-nitrobenzaldehido con ciclohexanona, catalizada por la (4*R*)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-*L*-prolina (Esquema 95),[79] que ha permitido obtener el aducto **455** con una relación diastereoisomérica 20:1 y un exceso enantiomérico del 99%.



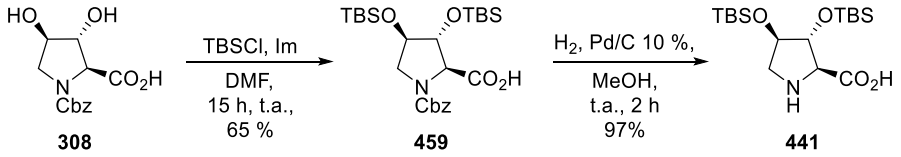
Esquema 95. Reacción patrón

Se describen a continuación los resultados correspondientes a estos estudios.

3.2.1.3 Trabajo realizado

3.2.1.3.1 Síntesis del primer panel de organocatalizadores

Nuestros trabajos se iniciaron abordando la síntesis de la prolina **441**, el primer organocatalizador propuesto en el plan de trabajo.

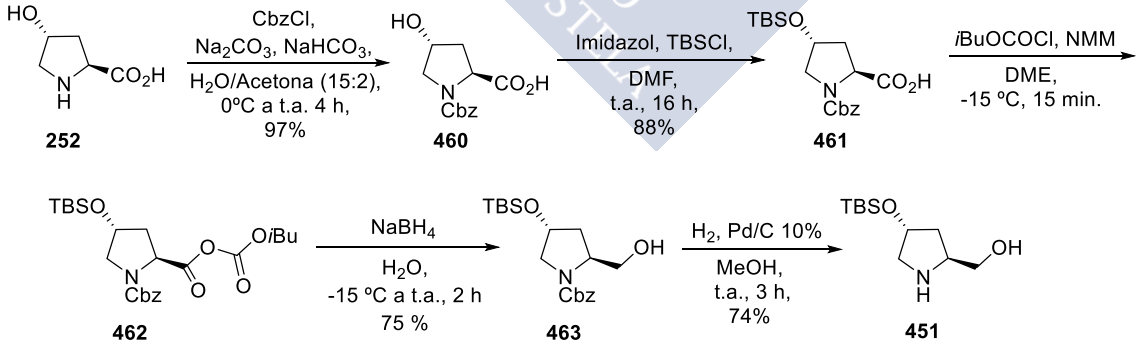


Esquema 96

Procediendo como se indica en el Esquema 96, al tratar con TBSCl e imidazol la prolina dihidroxilada **308** obtenida previamente (página 61), se obtuvo su derivado **459**, ortogonalmente protegido, con un rendimiento del 65%. En su espectro de RMN-^{1}H aparecen dos singletes a 0.04 y 0.11 ppm, debidos a doce protones (4xCH_3) y dos singletes a 0.83 y 0.87 ppm, debidos a dieciocho protones (6xCH_3), correspondientes a los dos grupos TBS introducidos. Adicionalmente, en su espectro de masas se observó un pico asociado al ion $[M+Na]^+$ con un valor m/z: 532.2519, siendo el valor teórico m/z: 532.2521.

La hidrogenación catalítica de **459**, catalizada con Pd/C del 10%, dio lugar de forma prácticamente cuantitativa a la prolina **441** deseada, cuyo espectro de RMN-^{1}H permitió constatar que había tenido lugar la desprotección del átomo de nitrógeno, dada la ausencia de las señales aromáticas presentes en el espectro del producto de partida. Además, se confirmó su fórmula $C_{17}H_{28}NO_4Si_2$ a partir de su espectro de masas de alta resolución, que mostró el pico $[M+H]^+$ a m/z: 376.2344, siendo m/z: 376.2334 el valor teórico correspondiente.

El segundo organocatalizador a estudiar, el prolinol monosustituido **451**, se preparó a partir de la 4-hidroxiprolina comercial **252**, procediendo como se indica en el Esquema 97.



Esquema 97

La reacción de **252** con cloroformiato de bencilo, siguiendo las indicaciones de la bibliografía,[82] dio lugar a la formación de la prolina **460**, con su átomo de nitrógeno protegido como carbamato de bencilo. Este compuesto **460** se trató luego con cloruro de

[82] Jung, J-C; Avery, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2479-86.

terc-butildimetilsililo, para obtener en un buen rendimiento el compuesto **461** deseado, resultante de la protección del grupo OH como OTBS.

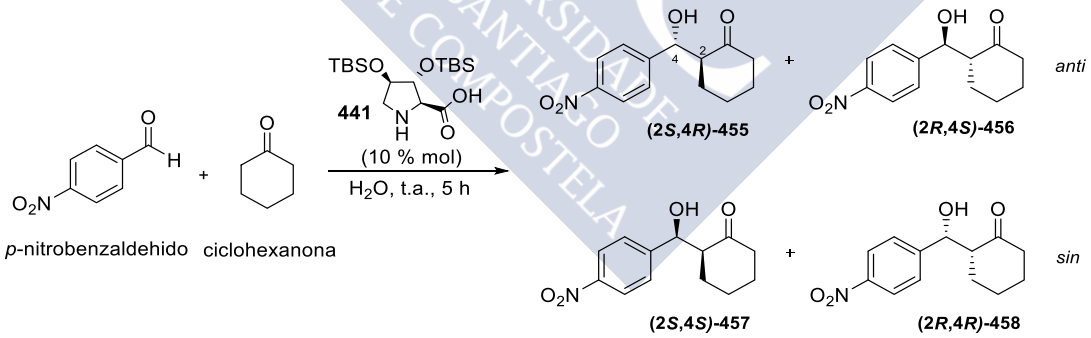
Aunque se intentó reducir la prolina **461** directamente al prolinol **463**, utilizando $LiAlH_4$, ello condujo a una mezcla de reacción carente de interés. Sin embargo, se lograron resultados satisfactorios cuando la prolina **461** se transformó en su anhídrido mixto **462** y se redujo éste con $NaBH_4$, obteniéndose el compuesto deseado **463**, con un rendimiento del 75%, cuyos datos espectroscópicos resultaron ser idénticos a los descritos en la bibliografía.[83]

Finalmente, se realizó la desprotección de la amina mediante hidrogenación, en las condiciones empleadas en los casos similares previos, obteniéndose en un 74% el aminoalcohol pirrolidínico **451** deseado, que se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas. En su espectro de RMN-^{1}H se observó la ausencia de las señales correspondientes al grupo bencilo del producto de partida, corroborando ello el éxito de la reacción. Adicionalmente, en su espectro de masas se observó un pico asociado al ion $[M+H]^+$ con un valor m/z: 232.1730, confirmando la fórmula molecular del compuesto $C_{11}H_{26}NO_2Si$ (valor teórico m/z: 232.1727).

Los glicósidos azabicíclicos **244** y **245** fueron obtenidos como intermedios sintéticos en la síntesis de la prolina dihidroxilada **52** y el iminociclopentitol **2**, tal como aparece descrito previamente (página 61).

3.2.1.3.2 Ensayos catalíticos del primer panel de organocatalizadores

De acuerdo con nuestro plan de trabajo, se procedió a estudiar en primer lugar el primer candidato a organocatalizador, la prolina disustituida **441**. Se utilizó como reacción modelo la ya indica (página 103), de condensación aldólica del *p*-nitrobenzaldehído con ciclohexanona, en la que se crean los dos centros estereogénicos, indicados en los cuatro posibles aldoles recogidos en el Esquema 98.



Esquema 98

Se procedió de la siguiente manera:

A una disolución de *p*-nitrobenzaldehído (1.0 eq) y ciclohexanona (5.0 eq) en agua se le adicionó el catalizador (0.1 eq) y la mezcla se agitó a t.a. durante 5 horas, parando la reacción neutralizando con una disolución tampón de pH 7. La elaboración de la mezcla de reacción fue seguida de purificación mediante cromatografía en columna [AcOEt/Hex 1:4]. Se aisló así la mezcla de aldoles **455-458**, con un rendimiento del 86%.

A partir de su espectro de RMN-^{1}H (Figura 44) pudo establecerse fácilmente la relación diastereoisomérica entre los pares de enantiómeros *anti* y *sin*. Para los

[83] Tanaka, K; Iwabuchi, H.; Sawanishi, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2271-79.

enantiómeros *anti* la señal debida al protón de la posición 4 (en α al grupo hidroxilo) aparece como un doblete de dobletes situado a 4.89 ppm, mientras que en el caso de los enantiómeros *sin* esta señal aparece como un triplete a 5.48 ppm. La integración relativa de ambas señales dio una relación diastereoisomérica aproximada 1 (*sin*):25 (*anti*).

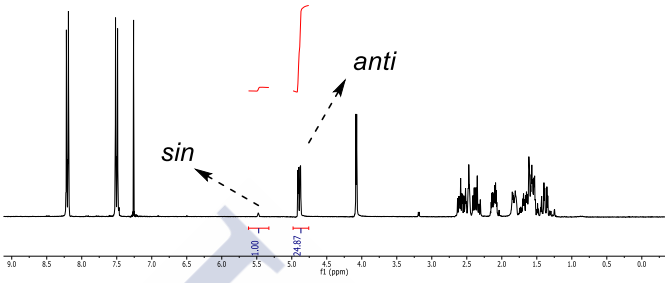
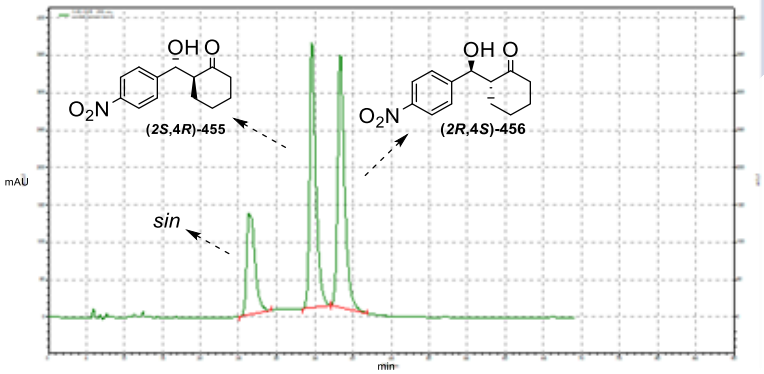


*Figura 44. Espectro de RMN-^{1}H en $CHCl_3$ de la mezcla de los aldoles **455-458** cuando se ensayó la reacción aldólica patrón utilizando la prolina dihidroxilada **441** como catalizador*

El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC-UV. Para establecer las condiciones óptimas de separación de los enantiómeros *anti* se preparó primero una muestra de las mezclas racémicas *sin* y *anti*, obtenida cuando se llevó a cabo la reacción patrón utilizando como catalizador pirrolidina. Las condiciones de separación óptimas se obtuvieron cuando se empleó una columna OD-H, en una mezcla Hexano/isopropanol (8:2) y un flujo 0.5 mL/min, como se indica en el cromatograma recogido en la Figura 45. Incluye un pico a 26.3 min, correspondiente a la mezcla de enantiómeros de los aldoles *sin*, un pico a 34.6 min debido al aldol **(2*S*-4*R*)-455** y un pico a 38.3 min debido al aldol **(2*R*-4*S*)-456**. La asignación de los picos se llevó a cabo mediante comparación con la bibliografía.[84]



DAD-CH2_266nm Results

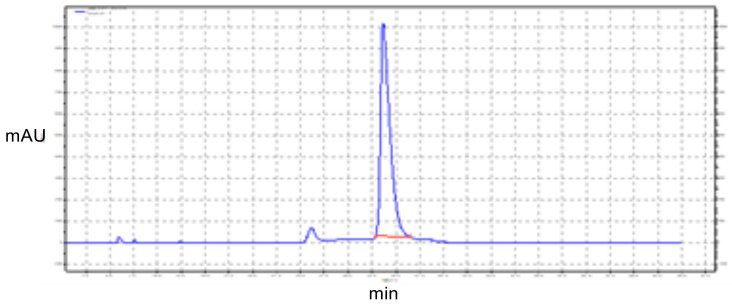
Retention Time	Area	Area %
26,340	41687078	19,97
34,593	81460999	39,02
38,327	85631545	41,02

*Figura 45. Cromatograma de la mezcla racémica de los aldoles **455-458***

Utilizando estas condiciones de separación, el cromatograma obtenido para la mezcla de reacción resultante de llevar a cabo la reacción patrón con el organocatalizador **441**, permitió constatar que el producto mayoritario de la reacción fue el aldol **(2*S*,4*R*)-455**, obtenido con un exceso enantiomérico mayor del 99% (Figura 46). Adicionalmente, el valor de rotación óptica obtenido [+10.4° (*c* 4.95, $CHCl_3$)] para la mezcla permitió

[84] Córdova, A.; Zou, W.; Dziedzic, P.; Ibrahem, I.; Reyes, E.; Xu, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5383-5397.

constatar también que el compuesto mayoritario se correspondía con el aldol dextrógiro **(2*S*,4*R*)-455**.[84]



DAD-CH1 254 nm Results

Retention Time	Area	Area %
33,660	264729032	100,00

*Figura 46. Cromatograma de la mezcla de aldoles de la reacción patrón con el catalizador **441***

Por lo tanto, si comparamos los resultados obtenidos con nuestro catalizador **441** con la prolina **437** recogida en la bibliografía, se puede observar que el rendimiento (86%) y el exceso enantiomérico (>99%) son idénticos, la relación diastereoisomérica (25:1 frente al 20:1) es análoga (Tabla 1). Ello permite establecer que la presencia de un sustituyente adicional en la posición C-3 de la prolina o la configuración opuesta en el C-4 no tienen una gran influencia en esta reacción, más allá de aumentar ligeramente la diastereoselectividad.

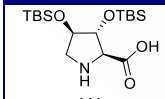
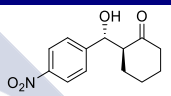
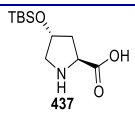
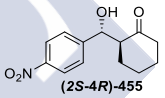
Catalizador	Rendimiento	e.e.	Relación diastereomérica *Anti:syn*	Producto mayoritario
 **441**	86%	>99%	25:1	 (2*S*,4*R*)-455
 **437**	86%	>99%	20:1	 (2*S*-4*R*)-455

Tabla 1

El segundo catalizador a estudiar, el prolinol **451**, programado para comparar sus propiedades catalíticas con la de la prolina disustituida **441**, se preparó siguiendo el procedimiento general, requiriendo un tiempo de reacción de 23 horas.

Los excesos diastero y enantiomérico se establecieron procediendo como en el caso previo. El estudio por RMN-^{1}H de la mezcla de reacción indicó una relación *anti*/*sin* de 2:1. Además, el producto mayoritario fue el mismo que en el caso anterior, el aldol **(2*S*,4*R*)-455**, para el que se estableció por HPLC-UV un exceso enantiomérico de solo el 29% (Tabla 2).

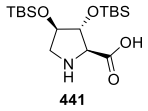
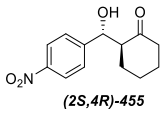
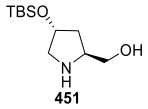
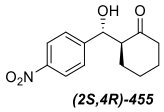
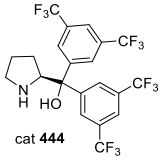
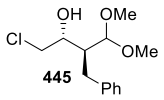
Catalizador	Rendimiento	e.e.	Relación diastereomérica *Anti:syn*	Producto mayoritario
 **441**	86%	>99%	25:1	 ***(2S,4R)-455***
 **451**	Tras 23 h 57%	29%	2:1	 ***(2S,4R)-455***
 cat **444**	(En THF, 82 h) 72%	99%	4.9:1	 **445**

Tabla 2

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto lo siguiente:

a) Una capacidad catalítica del prolinol muy inferior al de la prolina dihidroxilada **441**, puesto de manifiesto mediante los respectivos tiempos de reacción (23 horas frente a 5 horas).

b) Una disminución drástica de la reacción diastereoisomérica *anti*/*sin* (2:1 frente 25:1) en relación con la prolina **441**.

c) Una disminución también drástica de la enantioselectividad (29% frente a >99%).

Ello quizás se deba a que el pKa del prolinol es mucho menor que en el de la prolina **441**, disminuyendo la capacidad coordinante del hidrógeno con el carbonilo del electrófilo, conduciendo a una menor reactividad y una disminución de la selectividad de la reacción.

Si comparamos nuestro prolinol **451** con el prolinol cat **444** recogido en la bibliografía (Esquema 94, página 102), podemos establecer el efecto que tienen los sustituyentes en el carbono en α al grupo OH. Aunque se trate de dos reacciones aldólicas distintas, con sustratos y condiciones (disolventes y tiempos de reacción) diferentes, los buenos resultados obtenidos en el caso del cat **444** sugieren que los sustituyentes en el carbono en alfa al grupo OH contribuyen a estabilizar el estado de transición enamínico, favoreciendo la reactividad y selectividad.

El tercer caso contemplado en nuestro estudio es de los glicósidos bicíclicos **244** y **245**, obteniéndose los resultados recogidos en la Tabla 3. Cuando la reacción patrón se llevó a cabo con el anómero alfa **244**, se obtuvo, en un rendimiento del 86%, la mezcla de aldoles tetracomponente **455-458** con una relación diastereoisomérica *anti*/*sin* de 4:1. A diferencia de los casos previos, el compuesto mayoritario fue el aldol **(2*R*,4*S*)-456**, aunque con un pobre exceso enantiomérico del 9%. Al utilizar el glicósido bicíclico **245** (el isómero endo), se generó una mezcla de aldoles **455-458** (rendimiento del 84%), con una relación diastereoisomérica mucho mayor que en el caso del isómero exo, de 12:1. En este caso, el estereoisómero mayoritario fue el aldol **(2*S*,4*R*)-455**, enantiómero del producto mayoritario obtenido en el caso del anómero alfa. El exceso enantiomérico también fue en este caso muy bajo (12%).

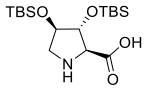
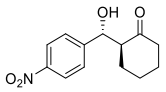
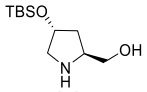
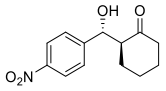
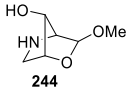
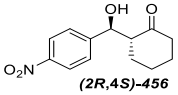
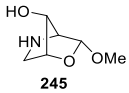
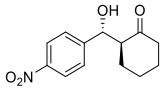
Catalizador	Rendimiento	e.e.	Relación diastereomérica *Anti:syn*	Producto mayoritario
 **441**	86%	>99%	25:1	 *(2S,4R)-455*
 **451**	Tras 23 h 57%	29%	2:1	 *(2S,4R)-455*
 **244**	86%	9%	4:1	 *(2R,4S)-456*
 **245**	84%	12%	12:1	 *(2S,4R)-455*

Tabla 3

La mayor reactividad estos glicósidos bicíclicos **244** y **245** con respecto al prolinol **451** pone de manifiesto que la rigidez conformacional y la presencia de sustituyentes en alfa al grupo hidroxilo (véase precedentes recogidos en el Esquema 94) es crítica en este tipo de organocatalizadores. Aunque la reactividad es pareja a la lograda con las prolinas, la enantioselectividad alcanzada es muy pobre. Esto se puede explicar admitiendo que la geometría de ambas moléculas determina una disposición espacial del grupo OH inapropiada para una coordinación eficaz con el grupo carbonilo.

La obtención de productos de reacción mayoritarios diferentes (enantioselectividad opuesta para cada biciclo) pone de manifiesto que influyen también en la reacción factores estéricos (disposición del grupo OMe), constatando ello una prueba adicional de la debilidad del enlace de hidrógeno entre el OH y el carbonilo del aldehído. El anómero exo **244** permite el ataque por la cara opuesta al grupo OH, debido a que esta cara presenta un menor impedimento estérico (Figura 47). En el caso del anómero endo **245**, el impedimento estérico del aldehído con el grupo OMe provoca el ataque preferentemente por la misma cara que el grupo OH.

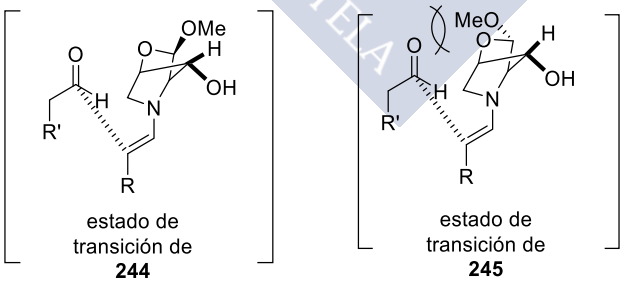


Figura 47

El aumento de la relación diastereoisomérica con respecto al prolinol **451** puede deberse a que, admitiendo un enlace de hidrógeno débil, la acomodación del aldehído depende de factores estéricos, siendo estos mayores en el caso de los biciclos que el caso del prolinol **451**.

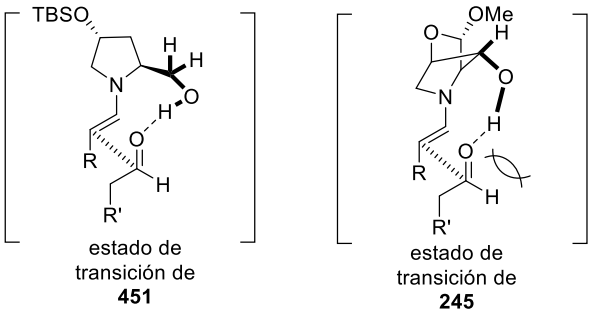
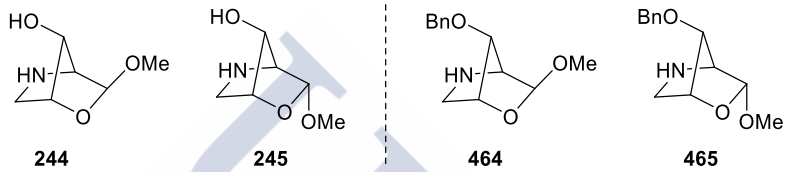


Figura 48

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, decidimos proponer dos nuevos catalizadores basados en los glicósidos biciclos ensayados anteriormente, los biciclos **464** y **465**, recogidos en el Esquema 99.



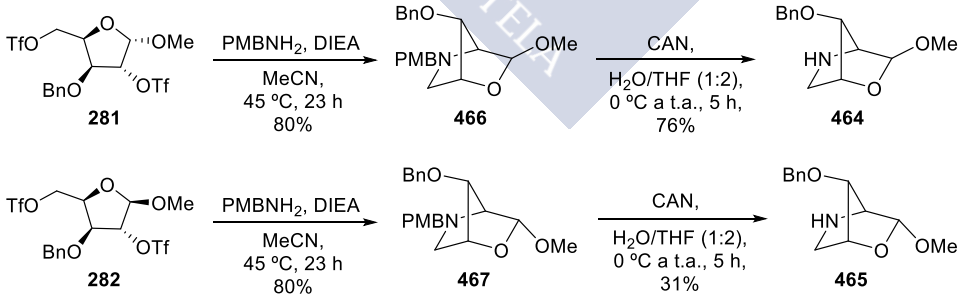
Esquema 99

En el siguiente apartado se comentan los resultados obtenidos en la síntesis y ensayos catalíticos de los dos nuevos catalizadores propuestos.

3.2.1.3.3 Síntesis y ensayos catalíticos de la segunda generación de organocatalizadores bicíclicos

Para confirmar la hipótesis de la débil o nula presencia de coordinación entre el grupo OH de estos catalizadores bicíclicos **244** y **245** con el carbonilo del aldehído, se prepararon sus derivados **464** y **464**, con el grupo OH protegido como OBn.

Ambos compuestos se obtuvieron fácilmente de manera similar a sus análogos previos, procediendo como se indica en el Esquema 100.



Esquema 100

Se seleccionó la parametoxibencilamina como nucleófilo con objeto de obtener productos de reacción protegidos ortogonalmente, que permitan desproteger selectivamente el grupo amino manteniendo protegido el grupo hidroxilo. La reacción del ditriflato **281** con parametoxibencilamina, usando las condiciones habituales, permitió obtener, en un 80%, el bicicloderivado **466** esperado. La constatación de su formación se basó en sus propiedades espectroscópicas. Así, en su espectro de RMN-^{1}H se observaron las señales correspondientes al grupo parametoxibencilo introducido: un singlete de 3

protones a 3.81 ppm, debido al grupo metilo, así como dos multipletes a 6.83-6.92 ppm (2 protones) y a 7.23 y 7.46 ppm (7 protones) correspondientes a sus nueve protones aromáticos.

Para realizar la retirada selectiva del grupo parametoxibencilo, se hizo reaccionar con CAN una disolución de **466** en una mezcla agua/THF (1:2), a temperatura ambiente durante 5 horas, formándose la amina bicíclica **464** en un rendimiento del 76%. En su espectro de RMN-^{1}H no aparecen las señales del grupo parametoxibencilo presentes en el producto de partida y su espectro de IR incluye una banda a 3338 cm^{-1} debida al grupo NH. Adicionalmente, la espectrometría de masas indicó un valor m/z: 236.1277 para el ion $[M+H]^+$, siendo el m/z teórico: 236.1281, confirmando ello la fórmula molecular $C_{13}H_{18}NO_3$.

Procediendo de una manera similar, el anómero **465** se obtuvo a partir del ditriflato **282**, a través del compuesto bicíclico **467**. El rendimiento de obtención de **465** fue del 25%, sensiblemente inferior al logrado en el caso de **464**, transcurriendo la desprotección selectiva del grupo parametoxibencilo con un rendimiento de tan sólo el 31%, frente al 76% obtenido en el caso del anómero **464**.

A continuación, se llevó a cabo el estudio de las propiedades catalíticas de ambos compuestos con respecto a la reacción de condensación aldólica modelo.

El biciclo **464** (anómero alfa), condujo a la mezcla tetracomponente de aldoles **455-458** en un rendimiento del 88% (Tabla 4). La mezcla presentó una relación diastereoisomérica 3:1, obteniéndose mayoritariamente el aldol **(2*S*,4*R*)-455**, con un exceso enantiomérico de sólo un 16%. En el caso del biciclo **465** se obtuvo con un rendimiento del 94% la mezcla de aldoles **455-458**, en una relación diastereoisomérica de sólo 1.1:1 y el aldol mayoritario [**(2*R*,4*S*)-456**] con un exceso enantiomérico solamente del 4%.

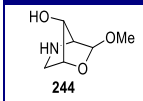
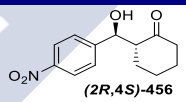
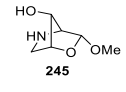
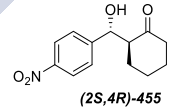
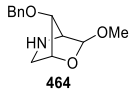
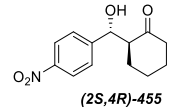
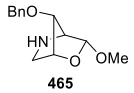
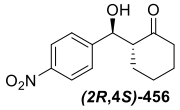
Catalizador	Rendimiento	e.e.	Relación diastereomérica *Anti:syn*	Producto mayoritario
 **244**	86%	9%	4:1	 ***(2R,4S)*-456**
 **245**	84%	12%	12:1	 ***(2S,4R)*-455**
 **464**	88%	16%	3:1	 ***(2S,4R)*-455**
 **465**	94%	4%	1.1:1	 ***(2R,4S)*-456**

Tabla 4

Ambos compuestos **464** y **465** produjeron rendimientos de reacción superiores a los restantes catalizadores ensayados. Los resultados obtenidos en cuanto a selectividad son sensiblemente similares a los de sus análogos con el OH libre, **244** y **245**. Las pequeñas diferencias parecen indicar la presencia en estos de un enlace de hidrógeno OH-carbonilo muy débil.

En definitiva, de todos los catalizadores estudiados, únicamente la prolina dihidroxilada **441** presenta un perfil catalítico ligeramente superior a los catalizadores análogos descritos en la bibliografía. Aunque en esta tesis no se contempla el estudio de este catalizador con otros sustratos, los esfuerzos futuros del grupo de investigación se enfocan hacia esta dirección. Otro aspecto de interés de los catalizadores estudiados es la capacidad de los biciclos **244**, **245**, **464** y **465** para activar los sustratos en presencia de agua, siendo un posible campo de estudio futuro su capacidad para catalizar reacciones aldólicas en medio acuoso con sustratos menos activados.

Estos pobres resultados determinaron que descartásemos estudiar las propiedades catalíticas de los compuestos del segundo panel, recogidos nuevamente en la Figura 49. Previsiblemente ocurrirá que sus propiedades organocatalíticas serán similares a las de los análogos estudiados (Primer panel-Figura 41).

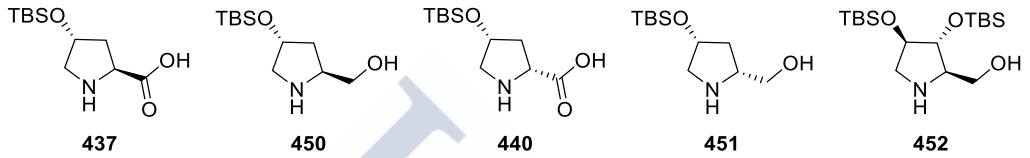


Figura 49

3.2.2 Peptidomiméticos de morficeptina basados en hidroxiprolinas y 1-aminoprolinas

3.2.2.1 Introducción

Los receptores opioides desempeñan un papel importante en la modulación y percepción del dolor, motivo por el cuál continúan siendo importantes dianas terapéuticas para su tratamiento. Se pueden dividir en tres grandes subtipos (μ, κ, δ), correspondientes a receptores acoplados a proteínas G (GPCR). Dentro de ellos, los receptores μ son los que han recibido mayor atención en la búsqueda de nuevos analgésicos.

Se conocen numerosos péptidos endógenos capaces de unirse a los receptores opioides. Muchos de ellos, como las encefalinas, no presentan una actividad agonista selectiva hacia los receptores μ-opioides (MOR). Sin embargo, se conocen otros ligandos selectivos, entre ellos la morficeptina, que es un tetrapéptido constituido por la secuencia peptídica Tyr-Pro-Phe-Pro-NH_2. Se produce por digestión enzimática de la β-caseína bovina,[85] guardando una gran analogía estructural con otros ligandos opioides endógenos, como la endomorfina-1 (EM1: Tyr-Pro-Trp-Phe-NH_2) y la endomorfina-2 (EM2: Tyr-Pro-Phe-Phe-NH_2), dos tetrapéptidos que presentan una alta selectividad por los MOR, así como potencial actividad como agonistas.

[85] Chang, K.-J.; Killian, A.; Hazum, E.; Cuatrecasas, P.; Chang, J.-K. *Science* **1981**, *212*, 75-77.

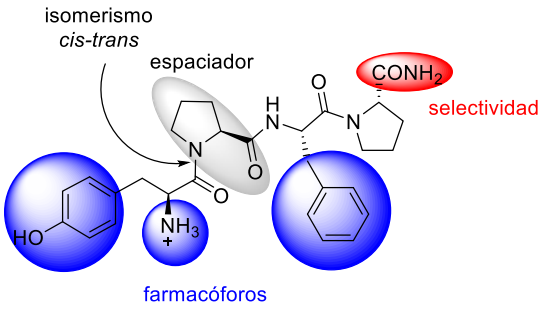


Figura 50. Representación de la morficeptina y sus subunidades estructurales: farmacóforos (azules), mensajero (rojo) y espaciador (gris)

Por consenso general, se considera que los requisitos estructurales necesarios para la unión de la morficeptina a los receptores opioides son:

a) Los farmacóforos, que se corresponden con los grupos resaltados en azul en la Figura 50: el grupo hidroxilo fenólico y el grupo α-amino catiónico de la subunidad de tirosina, así como el residuo aromático de la subunidad de fenilalanina.

b) El mensajero, que se corresponde con el extremo *C*-terminal, con un grupo amida (o similar), portador de protones ácidos.

El residuo de prolina de la posición 2 actúa como un espaciador (Figura 50), siendo responsable de que se adopte la conformación apropiada para una correcta orientación espacial de los grupos farmacóforos, para la unión del sustrato al receptor.

La morficeptina puede adoptar dos conformaciones mayoritarias (Figura 51), en las que el residuo de prolina de la posición 2 adopta una disposición cisoide[86] o una disposición transoide,[87] habiéndose encontrado que ambas confórmeros presentan afinidad por el receptor.

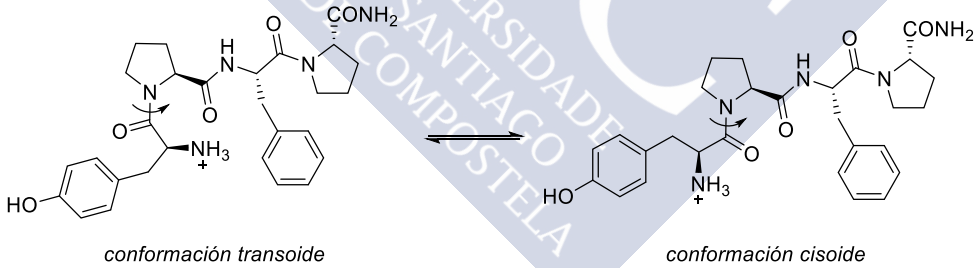


Figura 51. Conformaciones mayoritarias de la morficeptina

La morficeptina, así como otros ligandos naturales selectivos del MOR, como la endomorfina-1 y la endomorfina-2, abrió nuevas oportunidades en el desarrollo de analgésicos, en cuanto que sustituir la morfina (principal fármaco contra el dolor), al permitir minimizar o eliminar los efectos secundarios de esta. Sin embargo, su utilización como analgésicos hubo de descartarse, debido a sus reducidos tiempos de vida media en el organismo.

[86] Keller, M.; Boissard, C.; Patiny, L.; Chung, N. N.; Lemieux, C.; Mutter, M.; Schiller, P. W. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3896-3903.
[87] Keresztes, A.; Szücs, M.; Borics, A.; Kövér, K. E.; Forró, E.; Fülöp, F.; Tömböly, C.; Péter, A.; Páhi, A.; Fábián, G.; Murányi, M.; Tóth, G. *J. Med. Chem*. **2008**, *51*, 4270-4279.

Este problema se afrontó abordando la preparación de peptidomiméticos, que fuesen más resistentes a la proteólisis, con la consiguiente mayor potencialidad como analgésicos.

Se emplearon para ello dos estrategias. Una de ellas consiste en la introducción de aminoácidos no naturales en la cadena peptídica, con objeto de aumentar la estabilidad metabólica. La segunda supuso la introducción de elementos estructurales que otorguen una mayor rigidez conformacional.

Generalmente, estas modificaciones estructurales llevan asociada una pérdida de selectividad en su unión a los MOR. Sin embargo, el estudio de estos nuevos análogos aporta información sobre los requerimientos estructurales necesarios para la unión a estos receptores.

Se incluye a continuación una selección de los peptidomiméticos de la morficeptina más relevantes recogidos en la bibliografía.

El primer ejemplo descrito fue el compuesto **468**, un peptidomimético cíclico de la endomorfina-2, que incorpora una 4-aminoprolina en la posición 2, la cual cicla en forma de lactama con el extremo *C*-terminal. El carácter cíclico debería aportar una gran rigidez conformacional, estabilizando una estructura plegada del péptido. Además, debería dificultar la degradación peptídica, aumentando así su vida media en el organismo. Desafortunadamente, este aumento de rigidez hizo que el compuesto presentase una baja afinidad por el receptor.

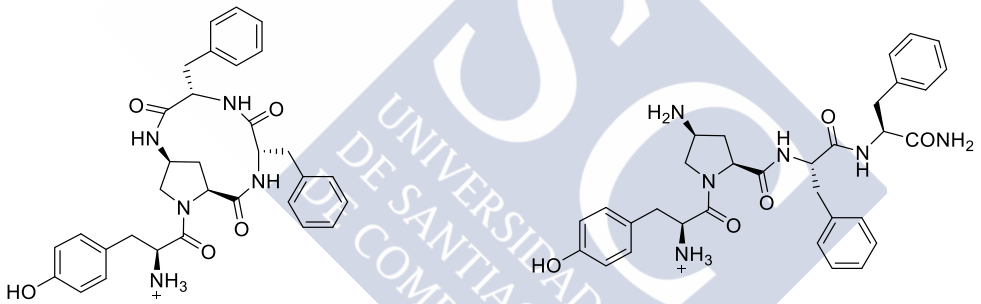
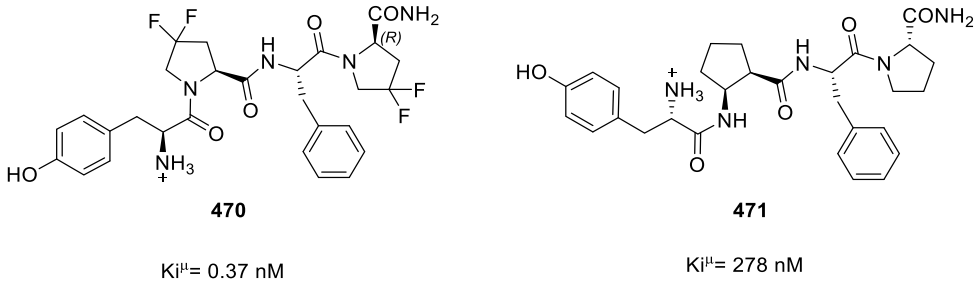


Figura 52

El compuesto **469** es un análogo de este peptidomimético **468**, de cadena abierta, con una unidad de 4-aminoprolina también en la posición 2. En este caso, la presencia de un grupo hidrofílico parece provocar una disminución de la afinidad por el receptor, en todo caso, menor que la del caso de su péptido análogo cíclico **468**.[88]

Un tercer peptidomimético estudiado fue un derivado fluorado de la morficeptina, el compuesto **470**, con un residuo de *L*-prolina difluorada en la posición 2 y otro de *D*-prolina también difluorada, en la posición 4. La introducción de los derivados fluorados favorece la afinidad por el receptor. Además, la introducción de un aminoácido con estereoquímica *R* en la posición 4 fortalece la unión al receptor.[89]

[88] Mollica, A.; Pinnen, F.; Stefanucci, A.; Feliciani, F.; Campestre, C.; Mannina, L.; Sobolev, A. P.; Lucente, G.; Davis, P.; Lai, J.; Ma, S.-W.; Porreca, F.; Hruby, V. F. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3027-3035.
[89] Adamska, A.; Kluczyk, A.; Cerlesi, M. C.; Calo, G.; Janecka, A.; Borics, A. *Bioorg.&Med. Chem* **2016**, *24*, 1582-1588.



Esquema 101

Otro ejemplo significativo es el caso del peptidomimético **471** en el que se incorporó el β-aminoácido cispentacina en sustitución de la unidad de prolina de la posición 2. En este caso, la incorporación del β-aminoácido incrementa tanto la rigidez estructural del péptido (favoreciendo el reconocimiento) como la estabilidad frente a la degradación peptídica.[90]

3.2.2.2 Objetivos e interés

Como una extensión de nuestros estudios de síntesis de prolinas polihidroxiladas, se ha decidido estudiar el caso de un nuevo mimético de morficeptina, el compuesto **472**, que incorpora en la posición 2 un residuo de la prolina dihidroxilada **52** sintetizada por nosotros (página 62). A este primer componente del panel de la Figura 53 se le han añadido los nuevos peptidomiméticos **473**, **474** y **475**, que incorporan en la posición 2 una unidad de la 4-hidroxiprolina comercial, con el grupo hidroxilo libre o protegido.

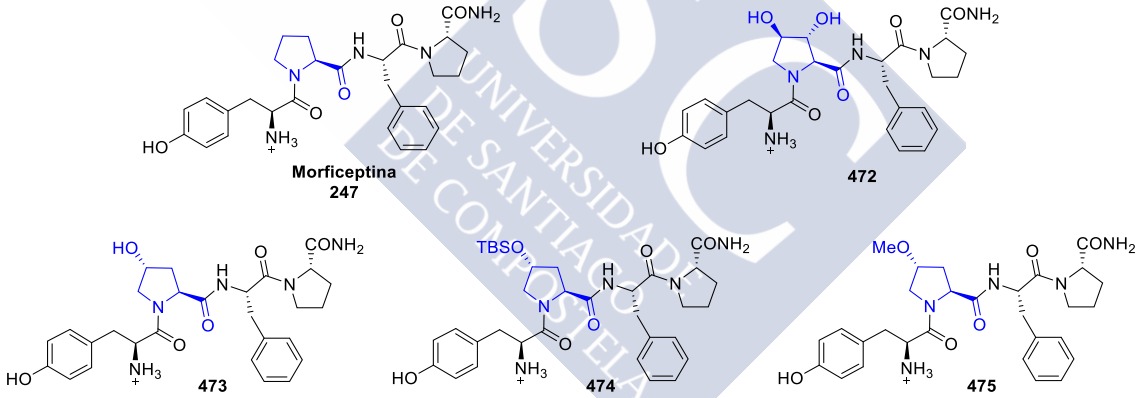


Figura 53. Peptidomiméticos del Tipo I

Con motivo de ello, hemos considerado extender estos estudios al panel de peptidomiméticos de morficeptina de la Figura 54. Se trata de los compuestos **246**, **477** y **478**, que guardan, a su vez, una relación estructural evidente con el peptidomimético de cispentacina **471**, antes mencionado (página 115). Los peptidomiméticos de este segundo panel incorporan en su posición 2 una unidad de 1-aminoprolina (**251**), un mimético de la cispentacina, de menor rigidez conformacional, debido a la mutarrotación del átomo de nitrógeno endocíclico. Consiguientemente, estos nuevos peptidomiméticos **246**, **477** y **478** deberían presentar una menor rigidez conformacional que el peptidomimético **471**. Se trata de establecer que efecto tiene esta menor rigidez conformacional sobre la actividad analgésica.

[90] Mierke, D. F.; Nöbner, G.; Schiller, P. W.; Goodman, M. *Int. J. Peptide Protein Res.* **1990**, *35*, 35-45.

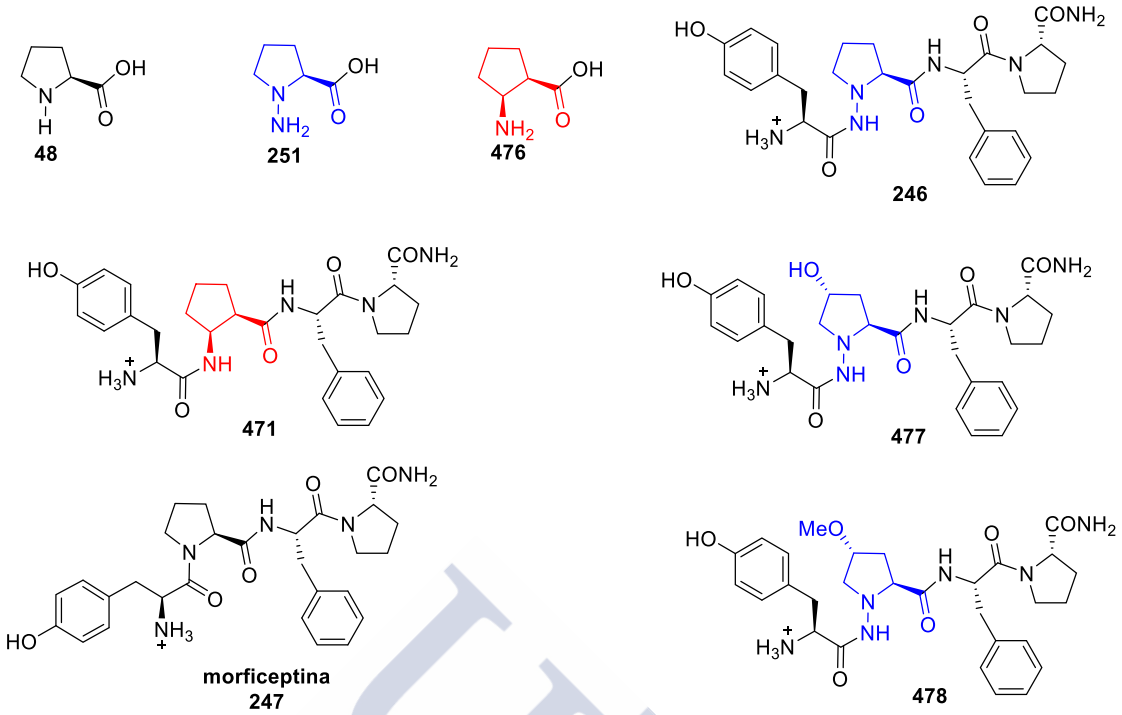


Figura 54. Estructura de los análogos de la morficeptina con la unidad central de prolina sustituida (resaltadas en azul) y el péptido natural (morficeptina). Peptidomiméticos del tipo II.

Se presentan a continuación los resultados logrados, exponiendo en primer lugar los trabajos de síntesis de estos nuevos peptidomiméticos de morficeptina y luego los estudios biológicos.

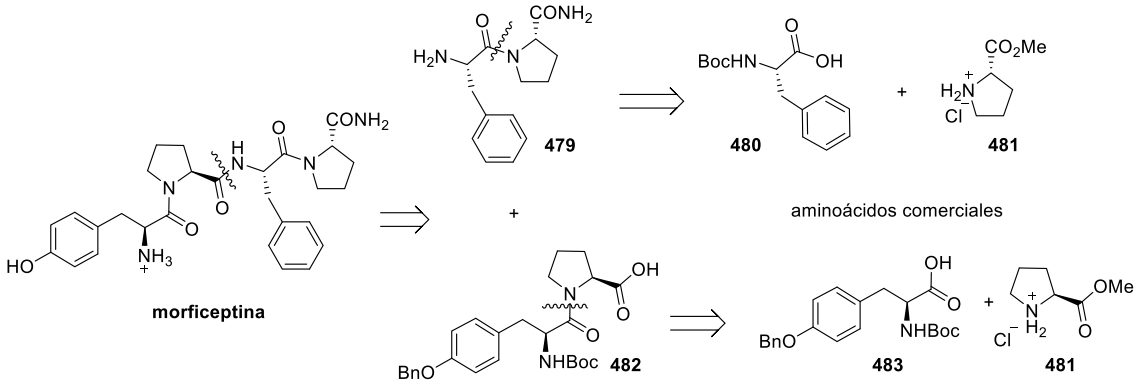
3.2.2.3 Síntesis de la morficeptina

Se abordó en primer lugar la síntesis del tetrapéptido **morficeptina** (**247**), con objeto de disponer de una muestra de este analgésico, para su utilización como patrón de referencia, para los estudios biológicos de nuestros peptidomiméticos (Figura 53 y Figura 54).

Se optó por esta alternativa, dado el precio elevado de la morficeptina comercial, lo que se debe probablemente al método empleado para su preparación.[91]

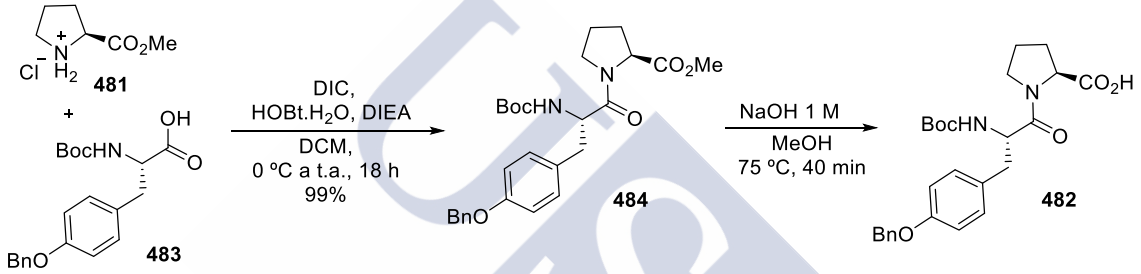
Se diseñó para ello el plan de síntesis recogido en el Esquema 102, que supone generar la morficeptina por acoplamiento de los dipéptidos **479** y **482**, a obtener a partir de los aminoácidos Boc-Phe-Oh (**480**) y Cl_3HN-Pro-OMe (**481**) y de los aminoácidos Cl_3HN-Pro-OMe (**481**) y Boc-Try(OBn)-OH (**483**), respectivamente.

[91] a) Síntesis en fase sólida: Gach, K.; do-Rego, J., C.; Fichna, J.; Storr, M.; Delbro, D.; Toth, G.; Janecka, A. *Peptides* **2010**, *31*, 1617-1624. b) Síntesis enzimática: Ota, T.; Itoh, A.; Tachi, H.; Kudoh, K.; Watanabe, T.; Yamamoto, Y.; Tadokoro, T.; Maekawa, A. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 6112–6116.



Esquema 102. Esquema retrosintético para la síntesis de la morficeptina

Para la síntesis del dipéptido **482**, se preparó primero su éster metílico **484** por acoplamiento de los aminoácidos comerciales **481** y **483,** empleando condiciones estándar indicadas en el Esquema 103.

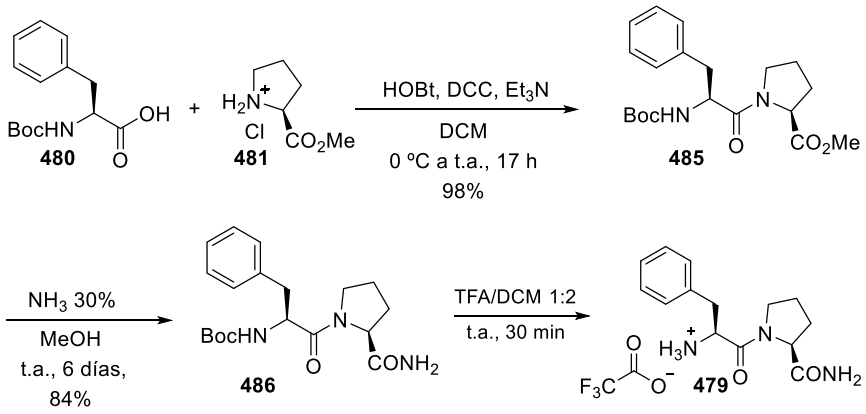


Esquema 103

Se utilizó como agente acoplante de los aminoácidos **481** y **483** de partida el sistema DIC/HOBt y como base DIEA. Tras dejar transcurrir la reacción a temperatura ambiente toda una noche, a partir de la mezcla de reacción se aisló el dipéptido **484** deseado con un rendimiento del 99%, tras purificación mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:2). En su espectro de RMN-^{1}H se pudieron identificar fácilmente las señales de la unidad de tirosina, como un doblete de dos protones a 6.91 ppm y un multiplete entre 7.08 y 7.53 ppm, debido a los siete protones aromáticos restantes. La espectrometría de masas indicó una masa de 505.2306 para el pico $[M+Na]^+$, siendo el valor teórico m/z: 505.2309.

La hidrólisis subsiguiente de la función éster de este dipéptido **484**, llevada a cabo refluyendo una disolución del compuesto y NaOH 1M en metanol durante 40 minutos, nos permitió obtener con el ácido carboxílico **482** (el primer dipéptido requerido para la síntesis de la morficeptina), como un crudo de reacción que se utilizó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

La preparación del segundo dipéptido (**479**) se llevó a cabo como se indica en el Esquema 104.



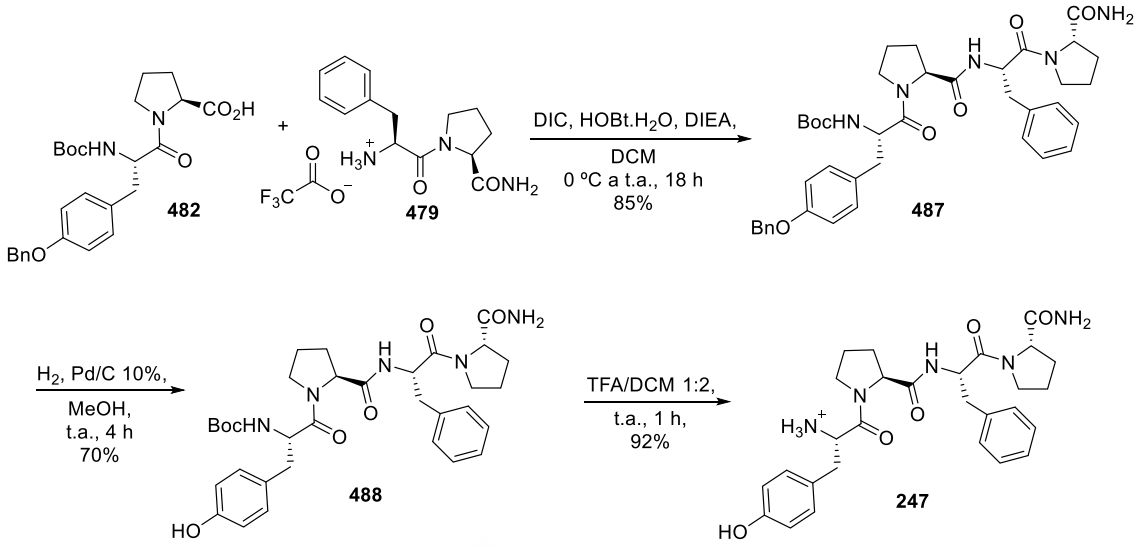
Esquema 104

Para el acoplamiento peptídico entre los aminoácidos comerciales **480** y **481** se utilizó el sistema DCC/HOBt y la trietilamina, siguiendo un procedimiento descrito[92]. El dipéptido **485** se sometió a continuación a una reacción de amidación, con objeto de transformar el éster metílico de la prolina en una amida. Para ello, el dipéptido **485** se trató con una disolución de amoníaco en metanol, obteniéndose al cabo de 6 días a temperatura ambiente, la amida **486** con un rendimiento del 84%, tras su purificación por cromatografía en columna (DCM/MeOH al 5%). En el espectro de RMN-^{1}H de **486** pudo observarse la ausencia de la señal del grupo metoxilo presente en el espectro del producto de partida, así como la presencia de dos singletes anchos a 6.03 y 6.43 ppm, debidos a los dos protones de la amida generada.

A continuación, se procedió a retirar el grupo protector Boc de este dipéptido **486**, agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos una disolución de este compuesto en una mezcla TFA/DCM (1:2). Ello condujo al segundo péptido requerido para la preparación de la morficeptina, el compuesto **479**, obtenido como un crudo de reacción, el cual se utilizó en el siguiente paso de reacción, sin purificación adicional.

Obtenidos, pues, los dipéptidos **479** y **482** requeridos, se procedió a llevar a cabo su acoplamiento, conducente a la morficeptina (**247**) (Esquema 105).

[92] Chen, Z.; Deng, J.; Ye, T. *ARKIVOC*, **2003**, *7*, 268-285.



Esquema 105

Nuevamente se utilizó el sistema acoplante DIC/HOBt y la base DIEA. Primeramente, se disolvió el dipéptido **479** en DCM junto con DIEA. En otro matraz se disolvió el ácido **482** en DCM y se le adicionó sucesivamente DIC y HOBt. Tras activar el ácido durante 10 min a 0 °C, este fue adicionado sobre la disolución del dipéptido **479**, preparada antes. Tras agitar la nueva mezcla toda la noche a temperatura ambiente y proceder luego a su elaboración, se aisló el tetrapéptido **487** (rendimiento del 85%) mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH al 5%). Su estructura se confirmó mediante espectrometría de masas, observándose un pico a m/z: 734.3517, debido al ion $[M+Na]^+$ (masa teórica m/z: 734.3524).

Finalmente, se procedió a retirar los grupos protectores, el grupo bencilo del hidroxilo de la tirosina y el carbamato de la amina de la tirosina.

La hidrogenación del tetrapéptido **487**, catalizada con Pd/C del 10%, condujo a su derivado **488**, con el grupo hidroxilo libre, que se obtuvo con un rendimiento del 70%, tras purificación mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH al 10%). La ausencia en su espectro de RMN-^{1}H de las señales del grupo bencilo presentes en el espectro del compuesto de partida, permitió constatar el éxito de la reacción.

Seguidamente, se abordó la hidrólisis de la subunidad carbamato de *terc*-butilo de este segundo tetrapéptido **488**, lo que se llevó a cabo en medio ácido, utilizando para ello una mezcla TFA/DCM (1:2). Tras 1 h de reacción a temperatura ambiente, se obtuvo la morficeptina (**247**) con un rendimiento del 92%. La ausencia de la señal del grupo *terc*-butilo en el espectro de RMN-^{1}H y la ausencia en el RMN-^{13}H de la señal del carbonilo del carbamato, junto con la presencia en el espectro de masas de un pico a m/z: 522.2713, debido al ion $[M+H]^+$ (m/z teórico: 522.2711), permitieron constatar el éxito de la reacción.

3.2.2.4 Síntesis de peptidomiméticos del tipo I de la morficeptina

La estrategia de síntesis de morficeptina del apartado previo fue empleada para preparar en primer lugar los tres peptidomimético del tipo I, recogidos en la Figura 55, que incorporan una unidad de 4-hidroxiprolina, con el grupo hidroxilo libre (**473**), protegido como OTBS (**474**) o como OMe (**475**).[93]

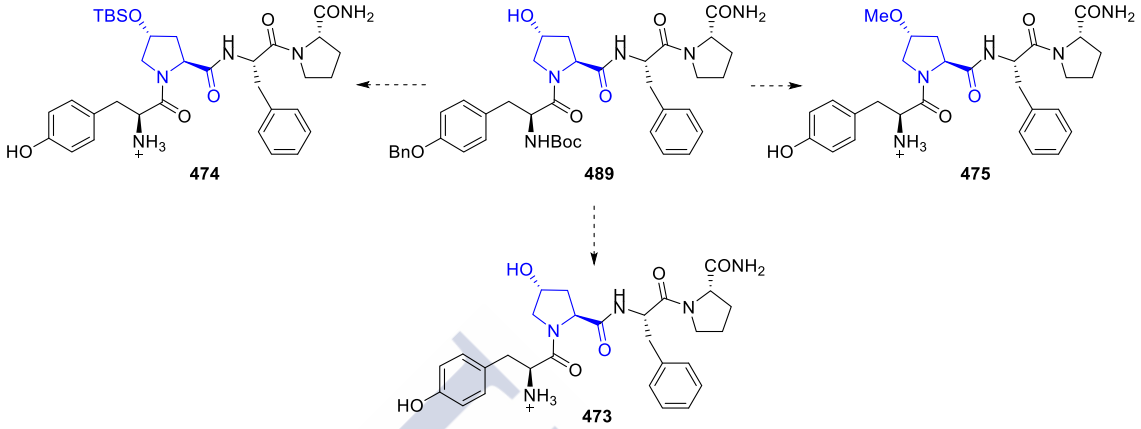
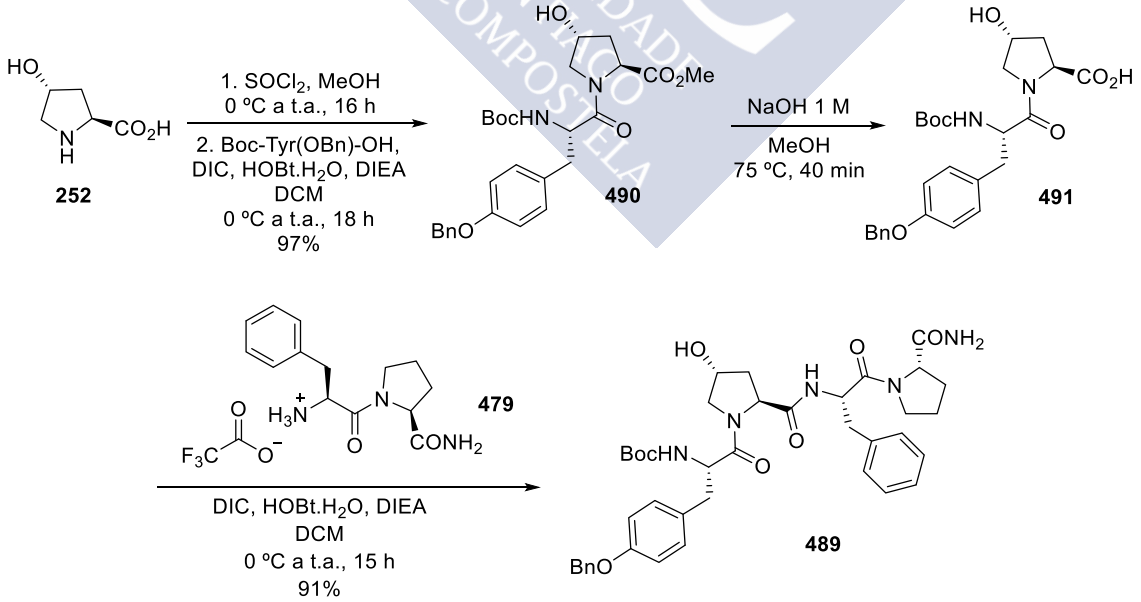


*Figura 55. Intermedio sintético común **482** para la síntesis de los análogos **473**-**475***

Los tres análogos se prepararon a partir de un intermedio común, el tetrámero **489**. Procediendo como se indica en el Esquema 106, la 4-hidroxiprolina comercial **252** se transformó en su éster metílico por tratamiento con cloruro de tionilo y metanol. Este éster se sometió a continuación a un acoplamiento peptídico con Boc-Tyr(OBn)-OH, utilizando el sistema acoplante DIC/HOBt y la base DIEA. Ello permitió obtener el dipéptido **490** con un rendimiento del 97%, tras purificación cromatográfica (AcOEt/Hex 2:1). Su espectro de RMN-^{13}C incluye tres señales a 155.4, 171.0 y 172.4 ppm, debidas a los grupos carbonilos de la molécula. Su espectro de masas de alta resolución presenta un pico a 521.2258, siendo el pico $[M+H]^+$ teórico igual a 521.2255.



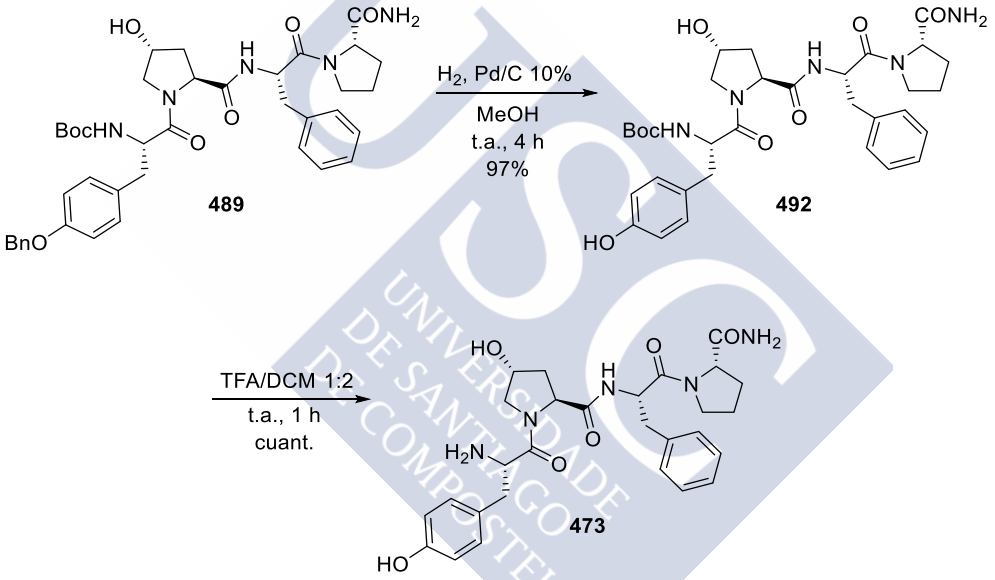
Esquema 106

[93] La síntesis del cuarto peptidomimético (**472**) se condicionó a la obtención de resultados biológicos satisfactorios con estos tres peptidomiméticos.

El dipéptido **490** se sometió seguidamente a una hidrólisis en medio básico, usando las condiciones ya ensayadas en el caso similar previo de la morficeptina (NaOH 1 M en metanol a reflujo durante 40 min). El ácido **491** obtenido se utilizó directamente, acoplándolo con el dipéptido **479**, obtenido anteriormente, para preparar la morficeptina (**247**) (página 118). Para el acoplamiento se emplearon las condiciones habituales (DIC/HOBt y DIEA). Se obtuvo así el tetrámero **489**, con un rendimiento del 91%. En su espectro de RMN-^{1}H se observaron cuatro señales asociadas a sus cuatro grupos NH de amida: un doblete a 5.42 ppm, un singlete ancho a 5.63 ppm, un singlete ancho a 5.84 ppm y un multiplete entre 8.04 y 8.17 ppm. Además, en la región aromática aparecen señales de catorce protones, nueve correspondientes a la tirosina y cinco a la fenilalanina. Además, su espectro de masas de alta resolución presentó un pico a 728.3635, debido al ion $[M+H]^+$ (valor teórico m/z: 728.3654).

Una vez obtenido este tetrámero clave (**489**), según lo programado, se procedió a transformarlo en los tres peptidomiméticos de la morficeptina previstos.

Se procedió en primer lugar a retirar los grupos protectores bencilo y Boc de la subunidad de tirosina, con objeto de obtener el primero de los peptidomiméticos (**473**).

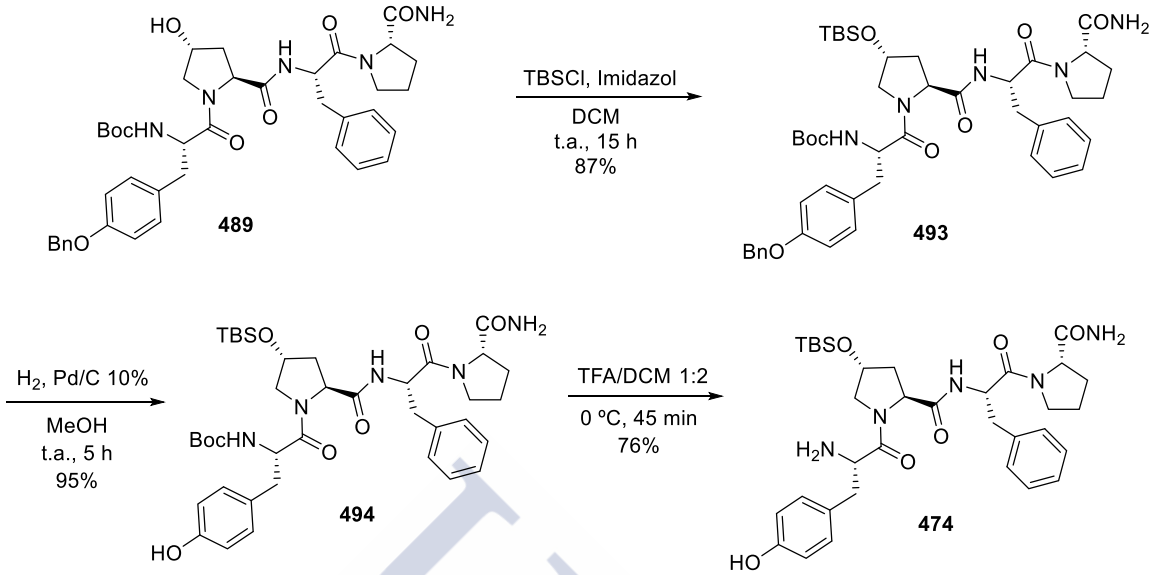


Esquema 107

De acuerdo con lo indicado en el Esquema 107, la hidrogenación catalítica de **489**, en las condiciones ensayadas en el caso similar previo (página 119), condujo al tetrámero **492**, con el hidroxilo fenólico libre, que se obtuvo con un rendimiento del 97%. Al someter este compuesto a continuación a condiciones también ensayadas previamente (página 119), se pudo desproteger cuantitativamente el grupo amino, como se dedujo fácilmente a partir de su espectro de RMN-^{13}C, que no muestra la señal del grupo carbonilo del Boc, presente en el de su compuesto de partida. Además, su espectro de masas confirmó su masa molecular, presentando un pico a m/z: 560.2477, correspondiente al ion $[M+H]^+$.

Para la preparación del segundo peptidomimético **474** se protegió como OTBS al hidroxilo de la subunidad de prolina, tratando su predecesor **489** con TBSCl e imidazol a temperatura ambiente durante una noche (Esquema 108). Su espectro de RMN-^{1}H presentó las señales correspondientes al grupo TBS introducido: un multiplete de seis protones entre -0.11 y 0.08 ppm y un multiplete de nueve protones entre 0.74-0.89 ppm.

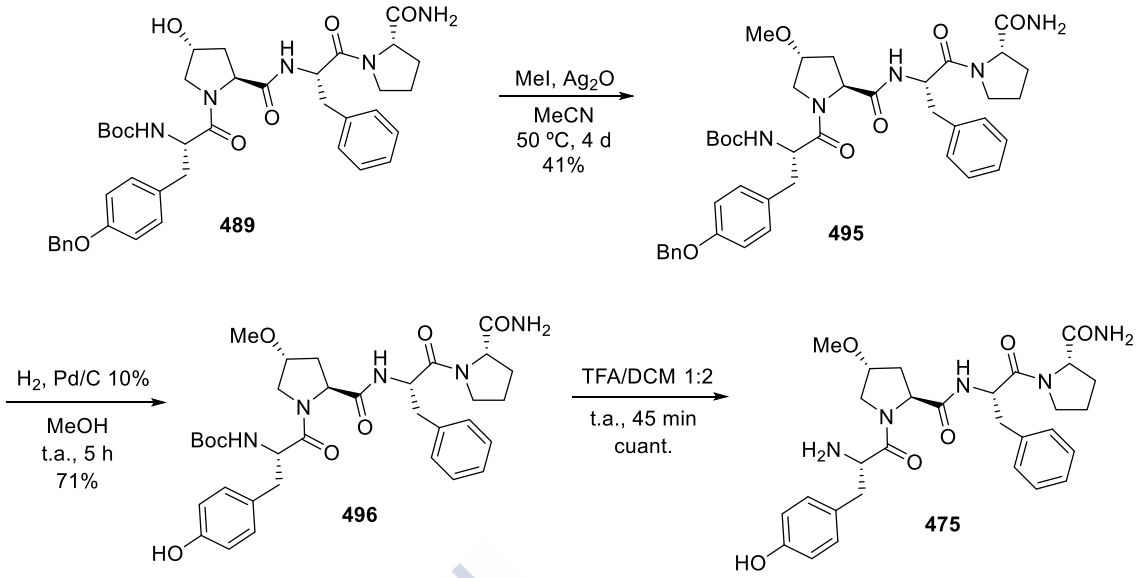
Por espectrometría de masas se obtuvo un pico a m/z: 864.4331, debido al ion $[M+H]^+$, lo que corresponde con la fórmula molecular esperada $C_{46}H_{63}N_5NaO_8Si$.



Esquema 108

Finalmente, este tetrámero **493** se sometió al protocolo de desprotección descrito en los casos previos (página 119): una hidrogenación catalítica, que condujo a **494**, seguida de la hidrólisis de éste en las condiciones ácida indicadas. Se obtuvo así en un 72% este segundo análogo **474** de la morficeptina, cuyo espectro de RMN-^{1}H evidenció la ausencia de las señales correspondientes a los grupos protectores retirados, las cuales aparecían en el espectro de RMN-^{1}H del compuesto de partida como un singlete de nueve protones situado a 1.38 ppm (carbamato de *terc*-butilo) y un multiplete en la región aromática entre 7.01-7.49 ppm (bencilo). Se pudo, además, constatar que permanece el grupo OTBS, al que corresponde un multiplete de seis protones entre -0.02 y 0.13 ppm y un multiplete de nueve protones entre 0.76-0.96 ppm. Su espectro de masas muestra un pico a m/z: 652.3528, debido al ion $[M+H]^+$, que corresponde con la fórmula molecular del compuesto $C_{34}H_{50}N_5O_6Si$.

En cuanto al tercer peptidomimético del tipo I, el tetrapéptido **475**, su síntesis se llevó a cabo según lo indicado en el Esquema 109.



Esquema 109

La metilación del grupo hidroxilo libre del tetrámero **489** se llevó a cabo con yoduro de metilo y Ag_2O en acetonitrilo a 50 °C. La reacción se detuvo al cabo de cuatro días, cuando quedaba todavía producto de partida sin reaccionar. El producto de reacción **495** se obtuvo por ello con un rendimiento de solo un 41%. La presencia del grupo OMe se constató fácilmente mediante su espectro de RMN-^{1}H, que incluye un singlete a 3.21 ppm debido a los tres protones de este grupo.

Seguidamente, el tetrámero **495** obtenido se sometió al protocolo de desprotección del OH fenólico y del grupo amino, ya empleado en los casos previos (página 119) (una hidrogenación catalítica y una hidrólisis ácida), obteniéndose el peptidomimético **475** con un rendimiento del 71% para los dos pasos. La formación del producto se confirmó por espectrometría de masas de alta resolución, que presenta a m/z: 552.2813 el pico del ion $[M+H]^+$ (m/z teórico: 552.2817).

3.2.2.5 Ensayos biológicos de los peptidomiméticos del tipo I de la morficeptina

Habiéndose obtenido los tres primeros peptidomiméticos del tipo I de la morficeptina (**473**+**474**+**475**), se sometieron a ensayos biológicos, para estudiar su unión al receptor μ-opioide, con objeto de evaluar su capacidad farmacológica.

Las pruebas farmacológicas de los derivados de morficeptina, se llevaron a cabo mediante ensayos de unión por desplazamiento de radioligando para el receptor μ-opioide. Se incuban directamente en una placa GF/C pretratada con tampón de incubación (Tris-HCl 50mM, $MgCl_2$ 5mM, pH=7.4) 15μg/punto de membranas CHO-muOR preparadas en el laboratorio, con [^{3}H]-DAMGO 0.75 nM (Perkin Elmer, NET902) y los compuestos a testar, utilizando como unión no específica Naloxona 10 μM. Se incuba la placa 60min a 27°C. Una vez transcurrido el tiempo de incubación se filtra a vacío y las placas se lavan cuatro veces con 250 μL de tampón de lavado (Tris-HCl 50mM, pH=7.4). Se seca la placa en estufa a 60°C, se añade cocktail de centelleo Universol y se lee la placa en un contador Microbeta Trilux.

Los resultados obtenidos se recogen en la Figura 56.

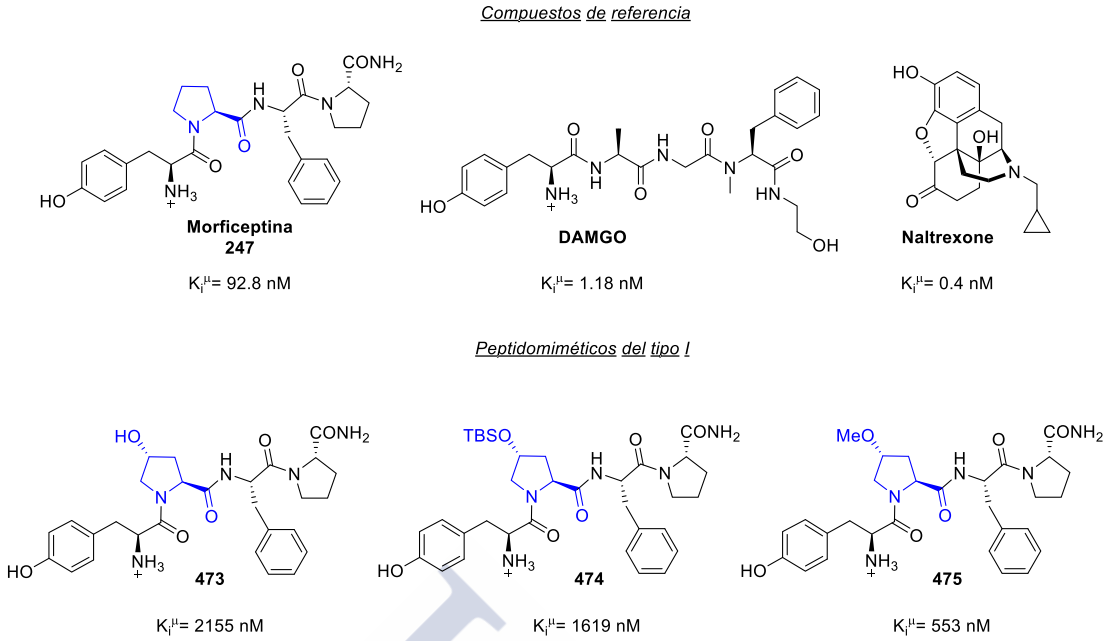


*Figura 56. Estructura de los peptidomiméticos estudiados (**473**-**475**), los compuestos de referencia y constantes de afinidad por el receptor μ-opioide*

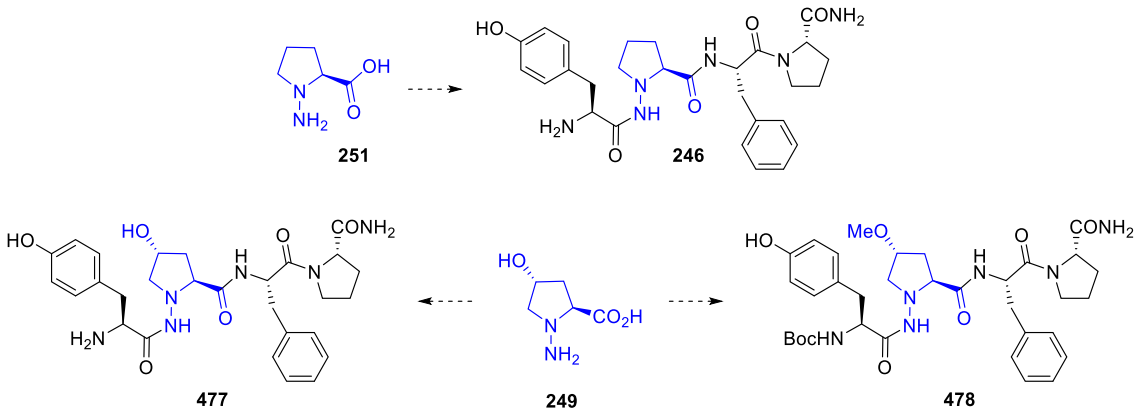
Los peptidomiméticos de la morficeptina del tipo I presentaron buenos resultados de inhibición del receptor μ-opioide, con unos valores muy bajos (rango nanomolar) de sus constantes de inhibición (K_i), desde 2155 nM para **473** hasta 553 nM para **475**.

Estos valores indican que un hidroxilo en la posición C-4 de la prolina de la posición 2 desestabiliza ligeramente el complejo sustrato-receptor, puesto que el peptidomimético **475** presenta valores más elevados que los otros dos peptidomiméticos del tipo I. A su vez, la protección de este grupo OH adicional en la prolina favorece la afinidad por el receptor. Si se comparan los resultados obtenidos en el peptidomimético con el OH protegido como OTBS (K_i^{μ}=1619 nM) con el valor obtenido cuando se protegió como OMe (K_i^{μ}=553 nM), se puede concluir que el tamaño del sustituyente también influye en la afinidad con el receptor, siendo esta mayor para sustituyentes más pequeños.

Debido a los resultados obtenidos con los tres primeros peptidomiméticos del tipo I de la morficeptina, en los que se observó una influencia negativa de la presencia del grupo OH en la prolina de la posición 2, descartamos llevar a cabo la obtención y ensayos biológicos del cuarto peptidomimético inicialmente programado, esperándose resultados inferiores a los obtenidos con los otros peptidomiméticos.

3.2.2.6 Síntesis de peptidomiméticos del tipo II de la morficeptina

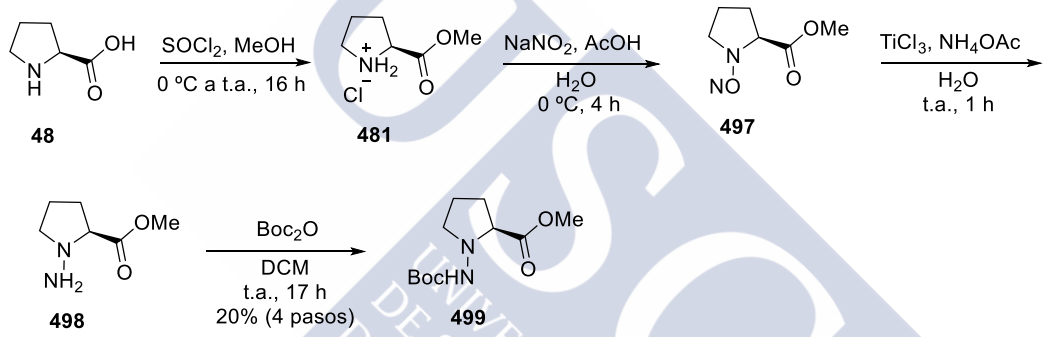
Se diseñó para ello un plan de trabajo basado en obtener el péptido **246** a partir de la 1-aminoprolina **251** y los otros dos peptidomiméticos **477**+**478** a partir de la 4-hidroxi-1-aminoprolina **249** (Esquema 110).



Esquema 110

De acuerdo con ello, hubieron de ser preparados primero estas dos 1-aminoprolinas de partida.

La 1-aminoprolina **251** se obtuvo a partir de la *L*-prolina comercial **48**, procediendo como se indica en el Esquema 111.



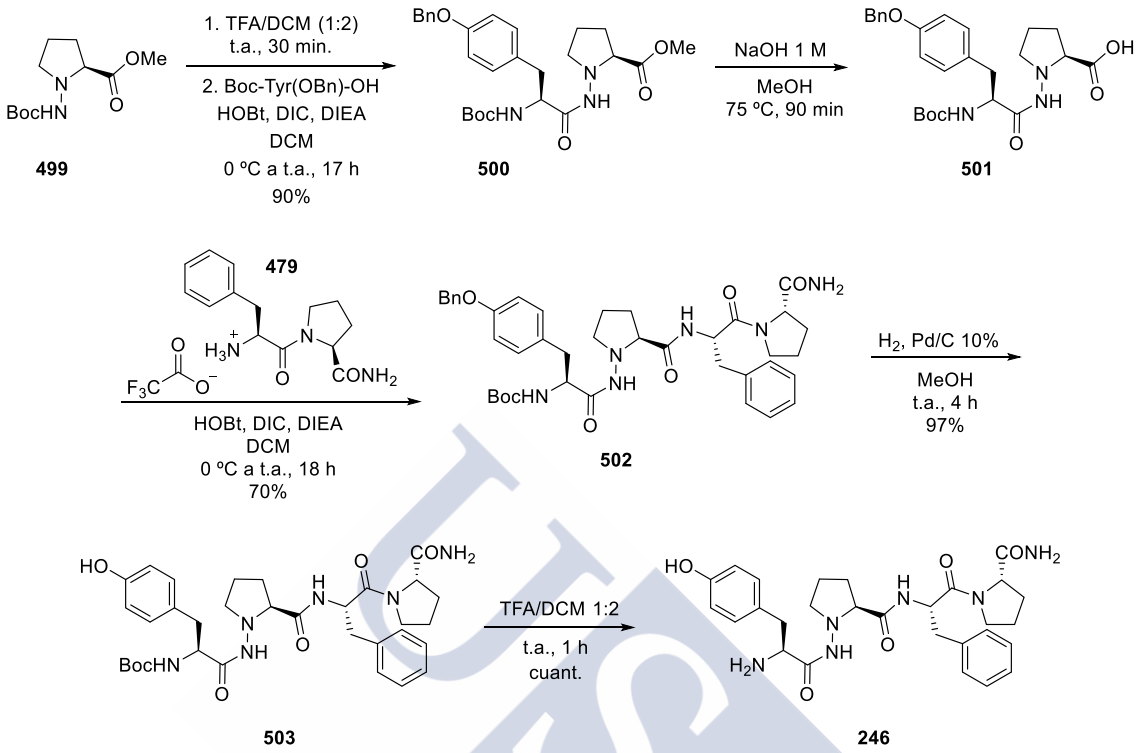
Esquema 111

La reacción de la *L*-prolina **48** con cloruro de tionilo y metanol condujo al éster metílico **481** correspondiente, que, al ser tratado con nitrito sódico en ácido acético a 0 °C durante 4 horas, dio lugar a la formación de su *N*-nitroso derivado **497**.[94] La reducción de este compuesto con tricloruro de titanio (III), en presencia de acetato amónico,[95] condujo a la 1-aminoprolina **498**, un compuesto de difícil purificación, que se transformó en su *N*-Boc derivado **499**, por tratamiento con anhídrido de *terc*-butilo durante una noche a temperatura ambiente. Este compuesto, aislado mediante cromatografía de columna (AcOEt/Hex 1:2) se obtuvo con un rendimiento global de sólo un 20%. Su espectro de RMN-^{1}H incluye a 1.25 ppm un singlete de nueve protones, debido al grupo *terc*-butilo, así como un singlete de tres protones a 3.53 ppm, correspondiente al grupo metilo. En su espectro de IR aparece una banda a 3311 cm^{-1}, debida al NH. Su espectro de masas mostró un pico a m/z: 267.1311, debido al ion $[M+Na]^+$ (m/z teórico: 267.1315).

[94] Ullrich, T.; Sasmal, S.; Boorgu, V.; Pasagadi, S.; Cheera, S.; Rajagopalan, S.; Bhumireddy, A.; Shashikumar, D.; Chelur, S.; Belliappa, C.; Pandit, C.; Krishnamurthy, N.; Mukherjee, S.; Ramanathan, A.; Ghadiyaram, C.; Ramachandra, M.; Paulo G. Santos, P.; Lagu, B.; Bock, M. G.; Perrone, M. H.; Weiler, S.; Keller, H. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 7396-7411.

[95] Pouliquen, M.; Blanchet, J.; De Paolis, M.; B. Devi, R.; Rouden, J.; Lasne, M.-C.; Maddaluno, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 1511-1521.

Preparada la 1-aminoprolina **499**, con sus grupos amino y carboxilo convenientemente protegidos, se procedió a transformarla en el peptidomimético **246**, procediendo como se indica en el Esquema 112.



Esquema 112

Tras retirar el grupo protector Boc de **499**, por tratamiento con una mezcla de TFA/DCM 1:2 a temperatura ambiente, el 1-aminoprolinato de metilo resultante se acopló directamente con Boc-Tyr(OBn)-OH, en las condiciones de acoplamiento habituales. Se obtuvo de esta manera el dipéptido **500** con un rendimiento del 90%, tras purificación mediante cromatografía de columna (AcOEt/Hex 1:1). Su espectro de RMN-^{1}H presentó en la región aromática señales correspondientes a los nueve protones aromáticos de la subunidad de tirosina incorporada. Incluye también un doblete a 5.23 ppm (J=8.2 Hz) y un singlete ancho a 7.66 ppm, debidos a los grupos NH de amida y de carbamato.

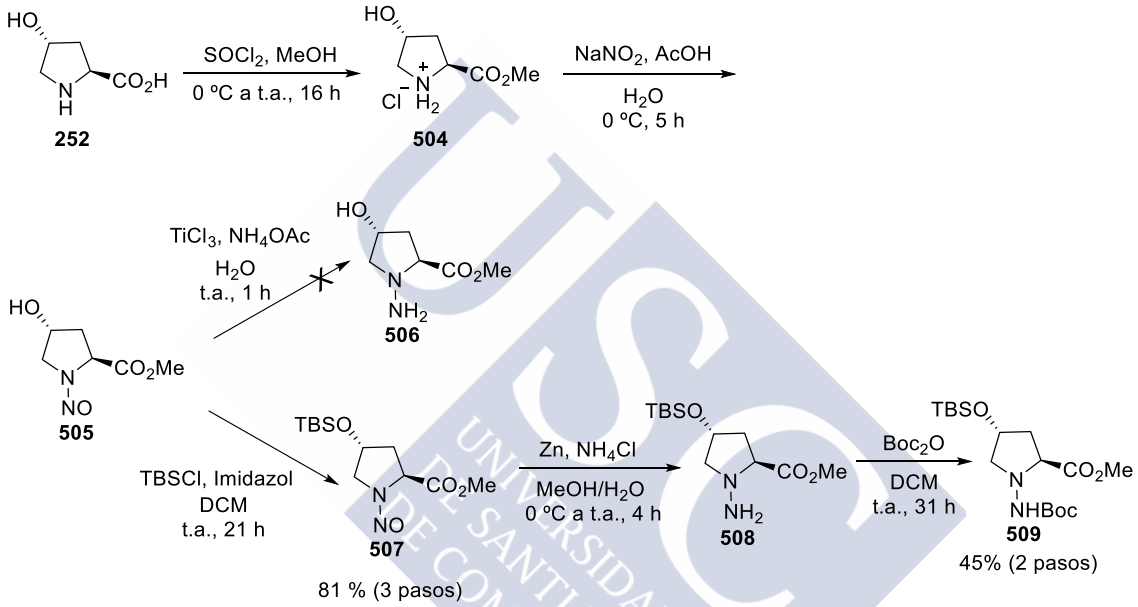
Este dipéptido **500** se trató con una disolución acuosa de NaOH 1M en MeOH a reflujo durante 90 minutos, con objeto de hidrolizar su grupo metoxicarbonilo a carboxilo. El ácido carboxílico **501** así obtenido se acopló directamente con el dipéptido **479** (previamente obtenido, página 118), empleando condiciones establecidas para los peptidomiméticos previos. Se obtuvo de esta manera el tetrapéptido **502** con un rendimiento del 70%, tras purificación mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH al 5%). Su espectro de masas confirmó la masa molecular de este compuesto. Muestra un pico a m/z: 727.3809, correspondiente al ion $[M+H]^+$ (masa molecular calculada m/z: 727.3814).

Este tetrapéptido **502** se sometió a la secuencia de dos reacciones ya comentadas, destinadas a liberar los grupos protectores Boc y Bn. La hidrogenación catalítica de **502** provocó la hidrogenólisis del grupo Bn. Las condiciones empleadas permitieron preservar el grupo hidracida. Se obtuvo así el tetrapéptido **503** esperado, con un rendimiento del

97%. En su espectro de RMN-^{1}H están ausentes las señales que presenta el grupo bencilo en el espectro de su precursor **502**.

El tetrapéptido **503** obtenido se sometió finalmente a las condiciones de hidrólisis ácida indicadas (TFA), lo que permitió retirar el grupo protector Boc, y obtener nuestro primer peptidomimético de morficeptina (tetrapéptido **246**), que incorpora una unidad de 1-aminoprolina. El éxito de la reacción quedó constatado al observar en su espectro de RMN-^{1}H la ausencia de las señales características del grupo *terc*-butilo. Además, su espectro de masas de alta resolución presentó un pico a m/z: 537.2817, debido al ion $[M+H]^+$ (masa teórica m/z: 537.2820).

Para obtener los otros dos peptidomiméticos de morficeptina programados, hubo de prepararse primero la 1-amino-4-hidroxiprolina **509**, que se obtuvo de a partir de la 4-hidroxiprolina comercial **252**, como se indica en el Esquema 113.



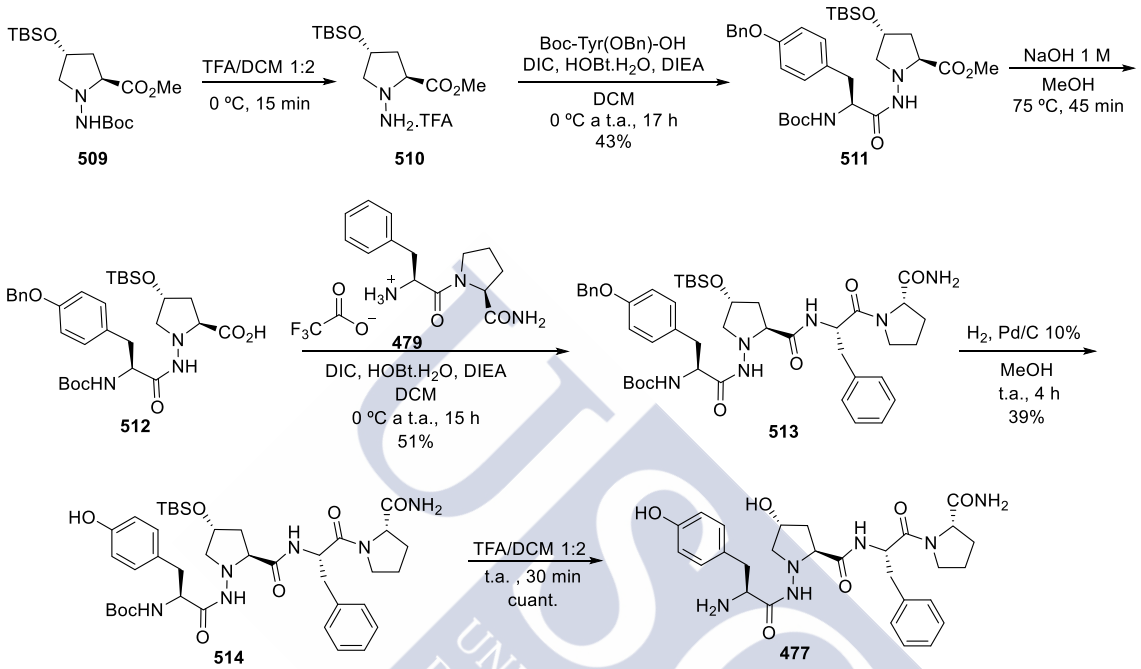
Esquema 113

Se transformó en primer lugar la 4-hidroxiprolina (**252**) en su *N*-nitroso derivado **505** a través del compuesto **504**, procediendo de manera análoga al caso similar previo (página 125). A continuación, la reducción de **505**, utilizando las condiciones descritas en el caso similar previo (página 125) (tricloruro de titanio en presencia de acetato amónico), condujo a la formación del producto esperado, de imposible purificación debido a su solubilidad en agua. Por ello se decidió proteger el grupo OH de **505** previamente a la reducción del grupo NO a NH_2. De acuerdo con ello, al tratar **505** con TBSCl en presencia de imidazol, se obtuvo su sililderivado **507** con un rendimiento del 81%, tras purificación cromatográfica (AcOEt/Hex 1:4 a 1:3). En su espectro de RMN-^{1}H aparecen señales para dos rotámeros, como consecuencia de la presencia del grupo *N*-nitroso. Además, se pudo comprobar la presencia del grupo TBS introducido, mediante sus señales características: un multiplete de seis protones, entre -0.10 y 0.02 ppm, un singlete de nueve protones a 0.73 ppm. Aparece además un singlete de tres protones a 3.59 ppm, correspondiente al metilo del éster. En el espectro de IR se observó la banda característica del grupo *N*-nitroso a 1414 cm^{-1}.

La reducción del *N*-nitroso derivado **507** a la 1-aminoprolina **508** se llevó a cabo con Zn. Hubo de descartarse el empleo de $TiCl_3$, ya que requiere de condiciones ácidas, que provocarían la desprotección del grupo OH. El producto de reducción, la 1-aminoprolina

508, se trató directamente con anhídrido de *terc*-butilo, lo que permitió obtener su *N*-Boc derivado **509** con un rendimiento del 45% para los dos pasos. La presencia del Boc se dedujo a partir de sus propiedades espectroscópicas. Su espectro de RMN-^{13}C incluye a 154.5 ppm una señal asociada al carbonilo del Boc y su espectro de RMN-^{1}H un singlete ancho a 6.24 ppm, debido al grupo NH.

Obtenida la 1-aminoprolina **509**, con el grupo OH protegido como OTBS, se procedió a preparar el segundo peptidomimético **477** programado (Esquema 114).



Esquema 114

Primero se liberó el grupo amino de la 1-aminoprolina **509**, mediante una hidrólisis en medio ácido. La amina **510** resultante se acopló con Boc-Tyr(OBn)-OH, en las condiciones empleadas anteriormente. Tras 17 horas de reacción, se aisló el dipéptido **511** con un rendimiento de tan sólo el 43%. La formación de este compuesto **511** se estableció fácilmente a partir de sus propiedades espectroscópicas. En su espectro de RMN-^{1}H aparecieron las señales correspondientes a la unidad de tirosina introducida, siendo las más representativas un multiplete entre 1.29 y 1.47 ppm, de los nueve protones del grupo *terc*-butilo, así como señales de nueve protones aromáticos. Su espectro de masas de alta resolución presentó un pico a m/z: 650.3228, correspondiente al ion $[M+Na]^+$(m/z teórico: 650.3232).

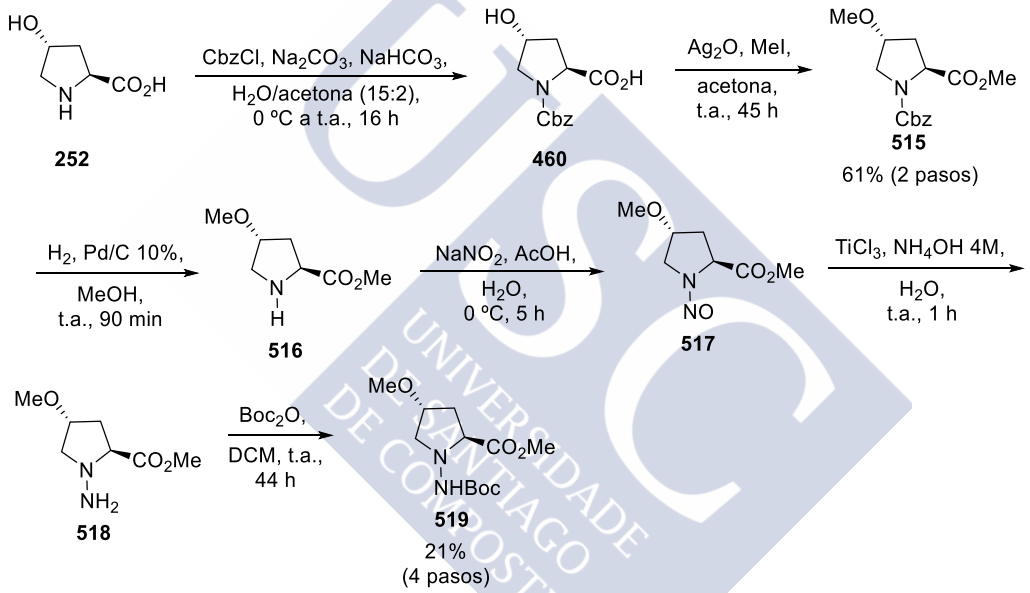
A continuación, se hidrolizó en condiciones básicas el grupo metoxicarbonilo de este dímero **511**, y el ácido carboxílico **512** obtenido se acopló con el dipéptido **479**, en las condiciones habituales. Ello condujo al tetrapéptido **513** esperado, que se obtuvo con un rendimiento moderado del 51%. Su espectro de masas de alta resolución permitió confirmar la formación de un compuesto, con un pico a m/z: 857.4629, debido al ion $[M+H]^+$ (valor teórico m/z: 857.4628).

Prosiguiendo con nuestro plan, la hidrogenación catalítica de **513** permitió retirar el grupo bencilo, aislándose el compuesto **514** con un rendimiento de tan sólo el 39%. La reacción no fue optimizada y el bajo rendimiento se debe a la formación de un producto secundario de R_f menor, que no fue identificado. El éxito de la retirada del grupo bencilo se comprobó con la ausencia de las señales debidas a dicho grupo en el espectro de RMN-

^{1}H de **514**. Adicionalmente, el espectro de masas de alta resolución presentó un pico a m/z: 857.4629, debido al ion $[M+H]^+$ (m/z teórico: 857.4628), confirmando la fórmula molecular del compuesto ($C_{46}H_{65}N_6O_8Si$).

Finalmente, la hidrólisis ácida de este tetrapéptido **514** condujo cuantitativamente al peptidomimético **477** deseado, como resultado de la retirada simultánea de los grupos protectores Boc y TBS. Su espectro de masas de alta resolución presentó un pico a m/z: 553.2729, debido al ion $[M+H]^+$. En su espectro de RMN-^{13}C se observaron siete señales correspondientes a los siete grupos CH_2 presentes en la molécula esperada (24.6, 29.3, 35.9, 36.2, 38.1, 47.3 y 62.6 ppm). Comparando este espectro con el correspondiente de su predecesor **514**, se confirmó la ausencia de los grupos protectores retirados (la señal del carbonilo del Boc situada a 157.8 ppm y las señales del grupo TBS, situadas a -4.8, 17.9 y 25.8 ppm).

En cuanto a la síntesis del tercer peptidomimético propuesto, el compuesto **478**, fue necesario sintetizar primero la 1-aminoprolina **519**, con un grupo metoxilo en la posición 4, que se llevó a cabo como se indica en el Esquema 115.



Esquema 115

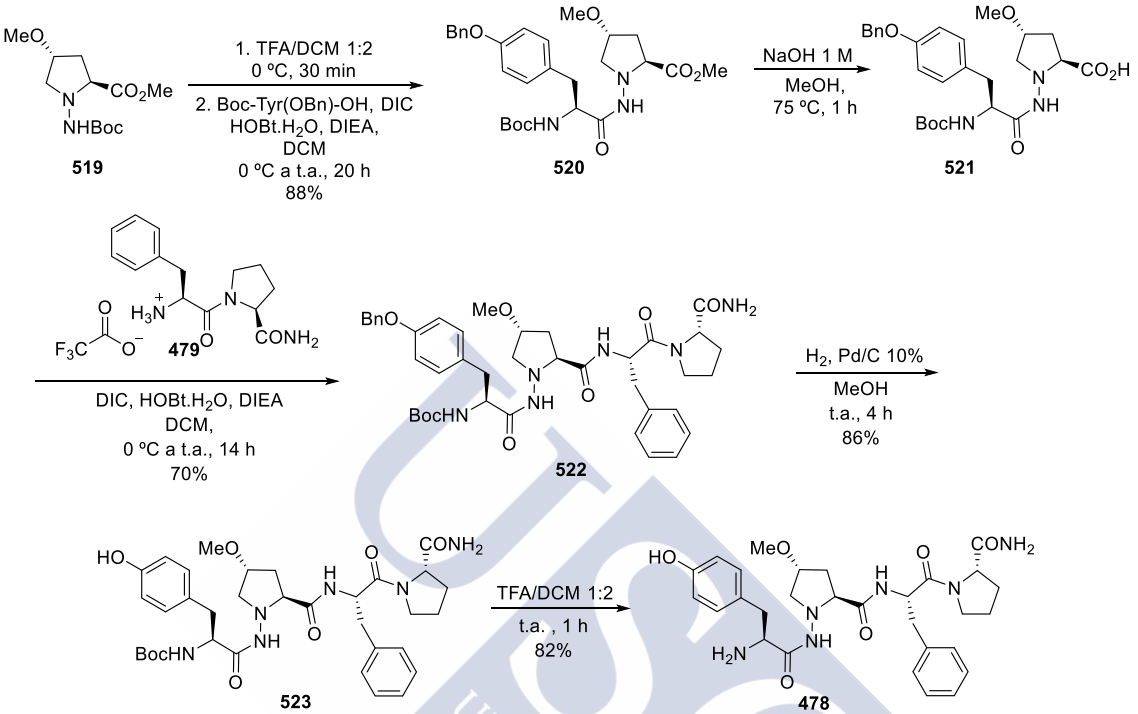
Primero se llevó a cabo la protección del grupo amino de la 4-hidroxiprolina comercial **252**, tratándola con cloroformiato de bencilo, en las condiciones de reacción indicadas. El carbamato **460** obtenido se trató con yoduro de metilo en presencia de óxido de plata (I), lo que permitió transformar el grupo carboxilo en el éster metílico y alquilar el grupo hidroxilo de la posición 4, obteniéndose el compuesto **515** con un rendimiento del 61%. Los datos espectroscópicos del compuesto obtenido coinciden con los descritos en la bibliografía.[96]

El compuesto **515** se hidrogenó catalíticamente, con objeto de desproteger el grupo amino. El compuesto **516** obtenido se sometió a una reacción de *N*-nitrosación, en las condiciones ya utilizadas anteriormente. La reducción de la 1-nitrosoprolina **517** con tricloruro de titanio generó la 1-aminoprolina **518** esperada, que tratada con anhídrido de Boc, dio el compuesto **519**, con un rendimiento del 21% para los cuatro pasos sintéticos. Su espectro de RMN-^{1}H incluye un singlete ancho a 6.16 ppm, asociado al grupo NH. Su

[96] Friedemann, N. M.; Eustergerling, A.; Nubbemeyer, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *4*, 837-843.

espectro de masas de alta resolución presentó un pico a m/z: 297.1419, debido al ion $[M+Na]^+$, siendo la masa teórica calculada m/z: 297.1421.

Obtenida la 1-aminoprolina **519** convenientemente funcionalizada, se procedió a incorporarla en el peptidomimético **478**, siguiendo la secuencia indicada en el Esquema 116, similar a la empleada en los casos previos.



Esquema 116

Tras retirar el grupo protector Boc de **519**, la 1-aminoprolina resultante se acopló con una unidad de tirosina, en las condiciones de acoplamiento habituales. Ello condujo a la formación del dipéptido **520** (rendimiento del 88%). A continuación, la hidrólisis básica de este dipéptido **520** permitió obtener su derivado **521**, con el grupo carboxilo libre, que se acopló con el dipéptido **479**, de manera similar a los casos previos. Se obtuvo así el tetrapéptido **522** (rendimiento del 70%), cuya formación se estableció fácilmente a partir de su espectro de masas de alta resolución, que muestra valor m/z: 757.3917, debido al ion $[M+H]^+$ (masa molecular teórica m/z: 757.3919). Su espectro de RMN-^{13}C incluye cinco señales a 155.7, 171.1, 172.5, 173.2 y 172.3 ppm debidas a los cinco carbonilos.

Finalmente, se llevó a cabo la retirada de los grupos protectores presentes en este tetrapéptido **522**. La hidrogenación catalítica condujo al compuesto **523** con un rendimiento del 86%. Tras ello, la reacción de **523** con ácido trifluoroacético en diclorometano permitió obtener el peptidomimético **478** con un rendimiento del 82%, cuyo espectro de masas de alta resolución presentó a m/z: 567.2928 el pico correspondiente al ion $[M+H]^+$ (masa molecular teórica m/z: 567.2926). Su espectro de RMN-^{13}C incluye cuatro señales a 168.5, 171.4, 173.5 y 175.2 ppm debidas a los carbonilos.

3.2.2.7 Estudios biológicos de los peptidomiméticos del tipo II de la morficeptina

Los tres peptidomiméticos del tipo II de la morficeptina, sintetizados como se indicó en el apartado anterior, se sometieron a ensayos biológicos, con la intención de evaluar el efecto que tiene la introducción de flexibilidad conformacional mediante la incorporación

en el péptido de una subunidad de 1-aminoprolina en la posición 2. Para ello, se emplearon las mismas condiciones que en el caso de los ensayos biológicos de los peptidomiméticos del tipo I (página 123). Los resultados obtenidos se recogen en la Figura 57.

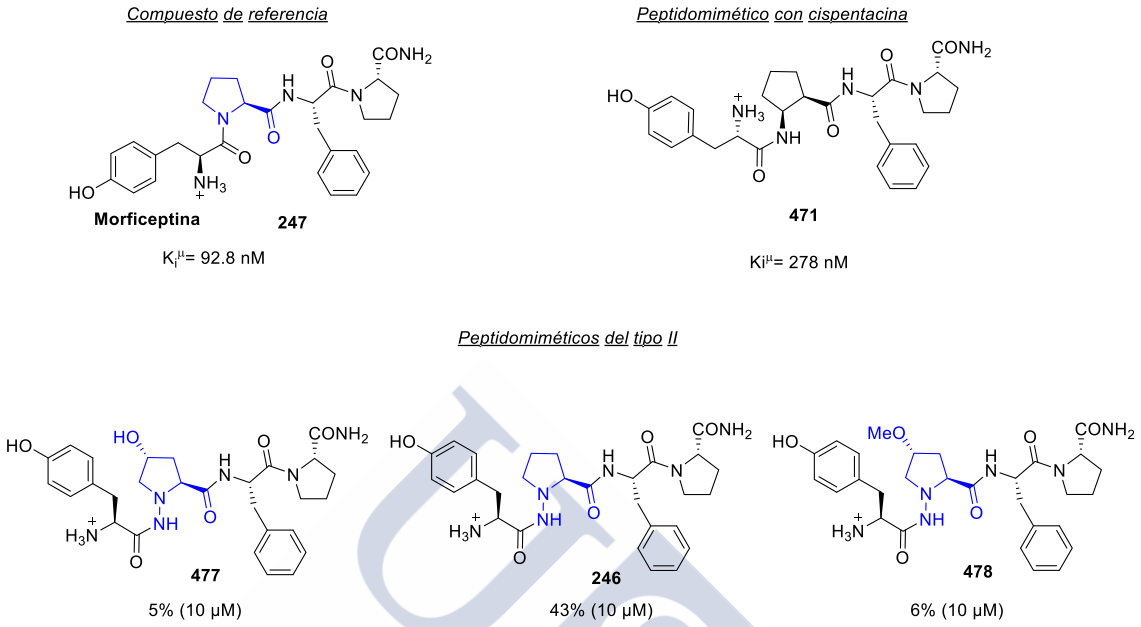


*Figura 57. Estructura de los peptidomiméticos estudiados **246**, **477** y **478**, los compuestos de referencia y constantes de afinidad por el receptor µ-opioide*

Los peptidomiméticos del tipo II presentan en todos los casos malos resultados de inhibición (Figura 57), alcanzándose porcentajes de inhibición bajos (desde 43% hasta un 5%) a una concentración de 10 µM. Esto demuestra que la subunidad de 1-aminoprolina desestabiliza el complejo sustrato-receptor.

Si estos resultados los comparamos con los reflejados en la bibliografía para el peptidomimético **471**, de mayor rigidez conformacional por la presencia de la cispentacina, se puede concluir que la menor rigidez conformacional generada por la subunidad de 1-aminoprolina desfavorece la unión con el receptor.

3.2.3 Estudios dirigidos al desarrollo de nuevos materiales de naturaleza peptídica. Giros-β basados en dihidroxiprolinas

3.2.3.1 Antecedentes

La estructura secundaria de las proteínas es la forma tridimensional que adoptan segmentos locales de las proteínas. Aunque los tipos de estructura más común y estudiados son las hélices y las láminas, también se forman otros tipos de estructuras, como los giros y los lazos[97]. El tipo de estructura depende del plegamiento alcanzado por la proteína como consecuencia de la formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos carbonilo y NH del esqueleto peptídico.

Los giros se pueden definir como las unidades no repetitivas dentro de la estructura secundaria de las proteínas. Dentro de ellos, los giros β y γ son los más estudiados.[98] El

[97] Leszczynski, J. F.; Rose, G. D. *Science* **1986**, *234*, 849-855.
[98] Vass, E.; Hollósi, M.; Besson, F.; Buchet, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1917-1954.

tercer grupo dentro de los giros son los giros α, los cuales fueron caracterizados y clasificados en base al estudio por cristalografía de rayos X de 190 proteínas.

Los giros juegan un papel importante, tanto desde el punto de vista estructural como funcional. Con respecto al aspecto estructural, intervienen en el plegamiento de la cadena peptídica, favoreciendo la formación de una determinada estructura terciaria, globular o fibrosa. En lo referente al aspecto funcional, los giros se ubican fundamentalmente en la región de las proteínas más expuesta al medio, por lo que influyen en diversos procesos, como el reconocimiento molecular y celular, así como interacciones entre estructuras peptídicas y sustratos o receptores no peptídicos. Adicionalmente, los giros sirven como plantillas para el diseño de nuevos medicamentos, antígenos y pesticidas.

De acuerdo con los datos obtenidos del estudio por cristalografía de rayos X de un gran número de proteínas, los giros β son los más frecuentes, representando alrededor del 25-30% de los residuos totales de la molécula. Se trata de giros que están constituidos por secuencias de cuatro aminoácidos (ver Figura 58). La definición y clasificación más temprana de este tipo de giros por Venkatachalam[99] se basó en la presencia de un enlace de hidrógeno entre el grupo NH del residuo 1 y el grupo CO del residuo 4 (n+3), con una distancia de 10 átomos, tal como puede verse en la Figura 58. Sin embargo, Lewis y colaboradores[100] encontraron que alrededor del 25% de los giros β no presentaban la formación de dicho enlace de hidrógeno.

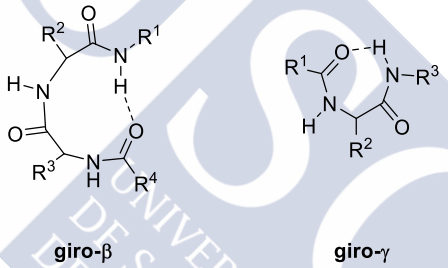
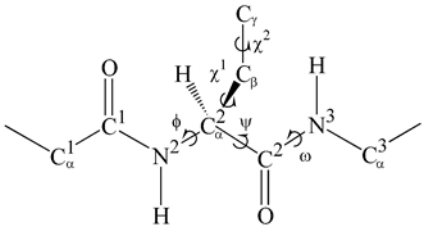


Figura 58. Imágenes de los giros β y γ

El otro tipo de giros, los giros γ, están constituidos únicamente por tres aminoácidos unidos por dos grupos amida (ver Figura 58). El enlace de hidrógeno se forma entre el grupo CO del residuo 1 y el grupo NH del residuo 3 (n+2), estando implicados en ello siete átomos. En cuanto a los giros α, están constituidos por secuencias de cinco aminoácidos. Este tipo de giros recibió menos atención que los otros dos, debido a su baja presencia en las proteínas.

Los giros β suelen dividirse en diferentes tipos, dependiendo de los ángulos de torsión (φ,ψ) de los residuos i+1 y 1+2 (ver Figura 59). Aunque todos ellos están presentes en proteínas, los más comunes son los de tipo I, ya que se parece más a una hélice α, formándose en la parte final de estas. Los tipos I y I' son enantiómeros entre sí, al igual que los tipos II y II'.

[99] Venkatachalam, M. *Biopolymers* **1968**, *6*, 1425-1436.
[100] Lewis, P. N.; Momany, F. A.; Scheraga, H. A. *Biochim. Biophys. Acta* **1973**, *303*, 211-229.



	Φ_{i+1}	Ψ_{i+1}	Φ_{i+2}	Ψ_{i+2}
Tipo I	-60	-30	-90	0
Tipo I'	60	30	90	0
Tipo II	-60	120	80	0
Tipo II'	60	-120	-80	0

Figura 59. Representación de los ángulos de torsión (φ,ψ,ω y x) que definen la conformación en un aminoácido y tabla con los valores medios de los ángulos de torsión de los diferentes tipos de giros β

En esta tesis doctoral se hace referencia al caso de la secuencia serina-prolina, en cuanto a su capacidad de inducir giros β de tipo I. Este dipéptido se encuentra presente en proteínas que regulan la expresión genética y la unión al ADN. Además, dicha secuencia es reconocida como sustrato por numerosas quinasas, representando un punto preferente para la fosforilación de la proteína[101].

Un análisis de los dominios serina-prolina (SP) en las estructuras proteicas indicó un patrón único de enlace de hidrógeno. Dicho dominio presenta un enlace de hidrógeno entre el oxígeno carbonílico del residuo de Ser (i) y el protón de la amida del residuo i+3. Sin embargo, además de este enlace de hidrógeno clásico, la serina puede participar en un enlace de hidrógeno de cadena lateral a cadena principal, para formar dos patrones distintos, denominados giros serina-prolina. En la estructura de 6+10 (ver Figura 60) el grupo hidroxilo de la serina forma un enlace de hidrógeno con el protón de amida de cadena principal del residuo i+3, para crear un anillo de seis miembros unido por enlace de hidrógeno, adyacente al anillo clásico de 10 miembros. En el patrón 9+10 (ver Figura 60) el grupo hidroxilo de la serina forma un enlace de hidrógeno con el protón de la amida del residuo i+2, creando un anillo de nueve miembros unido por enlace de hidrógeno, que interseca el anillo clásico de 10 miembros.

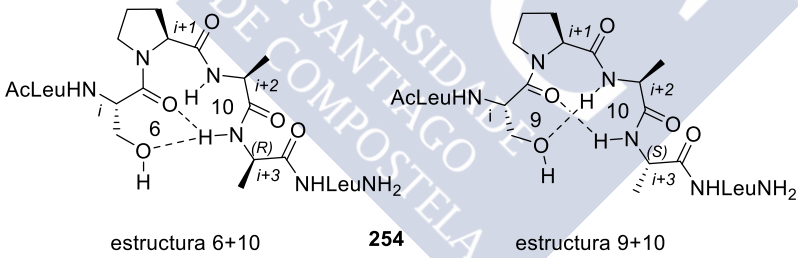


Figura 60. Posibles estructuras para los giros serina-prolina (SP)

Estos giros fueron detectados en péptidos naturales.[102] Además, Galande describió por primera vez su presencia en péptidos sintéticos,[103] pudiendo establecer que son necesarios los siguientes requisitos para que puedan generarse giros β con la subunidad SP:

1) La presencia del dominio dipeptídico serina-prolina (SP).

2) Aminoácidos hidrófobos, tales como leucina, que flanquean el tetrapéptido SPXX.

3) Un residuo diferente a glicina en las posiciones i+2 e i+3.

Con estas condiciones el péptido presenta una estructura tipo 6+10.

[101] Villen, J.; Beausoleil, S. A.; Gerber, S. A.; Gygi, S. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 1488-1493.
[102] Suzuki, M.; Yagi, N. *Proc. Biol. Sci.* **1991**, *246*, 231-235.
[103] Song, B.; Bomar, M. G.; Kibler, P.; Kodukula, K.; Galande, A. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 732-735.

3.2.3.2 Plan de trabajo

Como una aplicación de nuestros trabajos de síntesis de dihidroxiprolinas, en este capítulo de la tesis doctoral se pretende evaluar la capacidad del dominio dihidroxilprolina-prolina para inducir la formación de giros β similares a los inducidos por el par serina-prolina en péptidos sintéticos. Para ello se propone incorporar en el péptido **255** el dímero prolinadihidroxilada-prolina resaltado en azul.

Este péptido novedoso admite la posibilidad de formación de los enlaces de hidrógeno similares a los del péptido **254**, que incorpora la secuencia serina-prolina (en azul). Serían:

1) Enlace de hidrógeno de la cadena principal, entre el oxígeno carbonílico del residuo de Ser (i) y el protón de la amida del residuo i+3.

2) Enlace de hidrógeno de la cadena lateral con la cadena principal, el grupo hidroxilo de la serina y el protón de amida del residuo i+3.

Este podría formar uniones similares a las establecidas por el dominio serina-prolina (Figura 61).

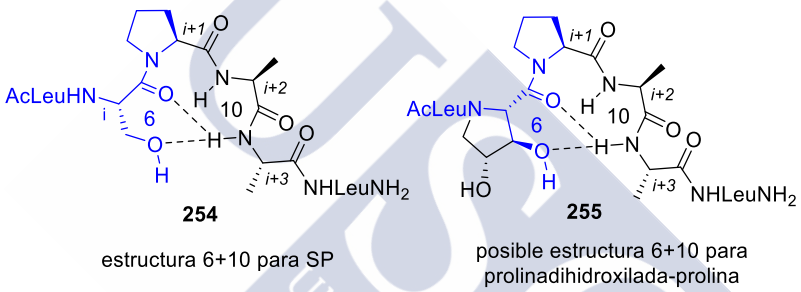
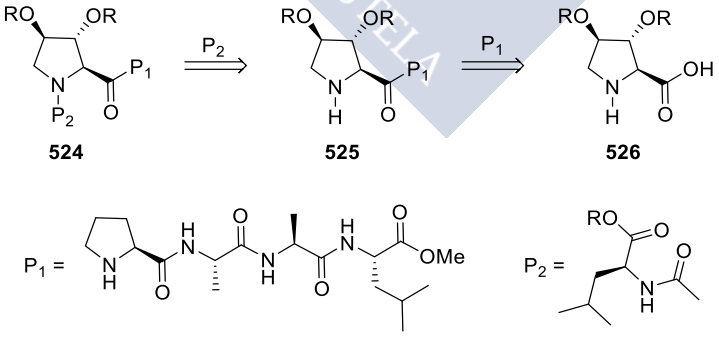


*Figura 61. Comparativa entre las posibles estructuras para un péptido con SP **254** y otro con prolinadihidroxilada-prolina **255***

El plan de síntesis propuesto para preparar el dipéptido **255** contempla someter la prolina dihidroxilada (convenientemente protegida) a los dos acoplamientos peptídicos indicados en el Esquema 117.

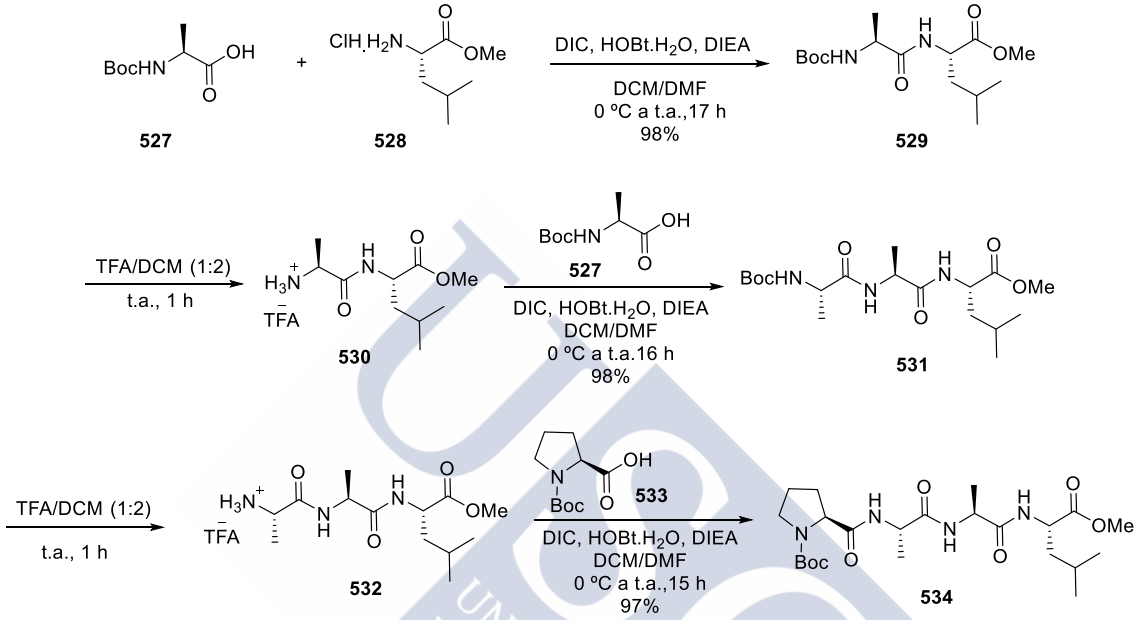


Esquema 117

Se contempla sintetizar primero el tetrapéptido P1 a partir de los aminoácidos comerciales correspondiente. Se abordaría luego el acoplamiento de P1 a la dihidroxilprolina **526**. Finalmente, se acoplaría al pentapéptido **525** la unidad de leucina (P2) con el grupo amino protegido como acilo.

3.2.3.3 Trabajo realizado

De acuerdo con este plan sintético, se llevó a cabo en primer lugar la síntesis del tetrapéptido **534** a partir de los correspondientes aminoácidos comerciales (Esquema 118). El sistema de protección empleado para los aminoácidos fue el sistema Boc/OMe. Para la desprotección de los grupos amino se emplearon mezclas 1:2 de TFA/DCM. Para los acoplamientos peptídicos se empleó como agente activante/acoplante el sistema DIC/HOBt, la base DIEA y los disolventes DCM/DMF. Bajo estas condiciones, se procedió de la manera siguiente.

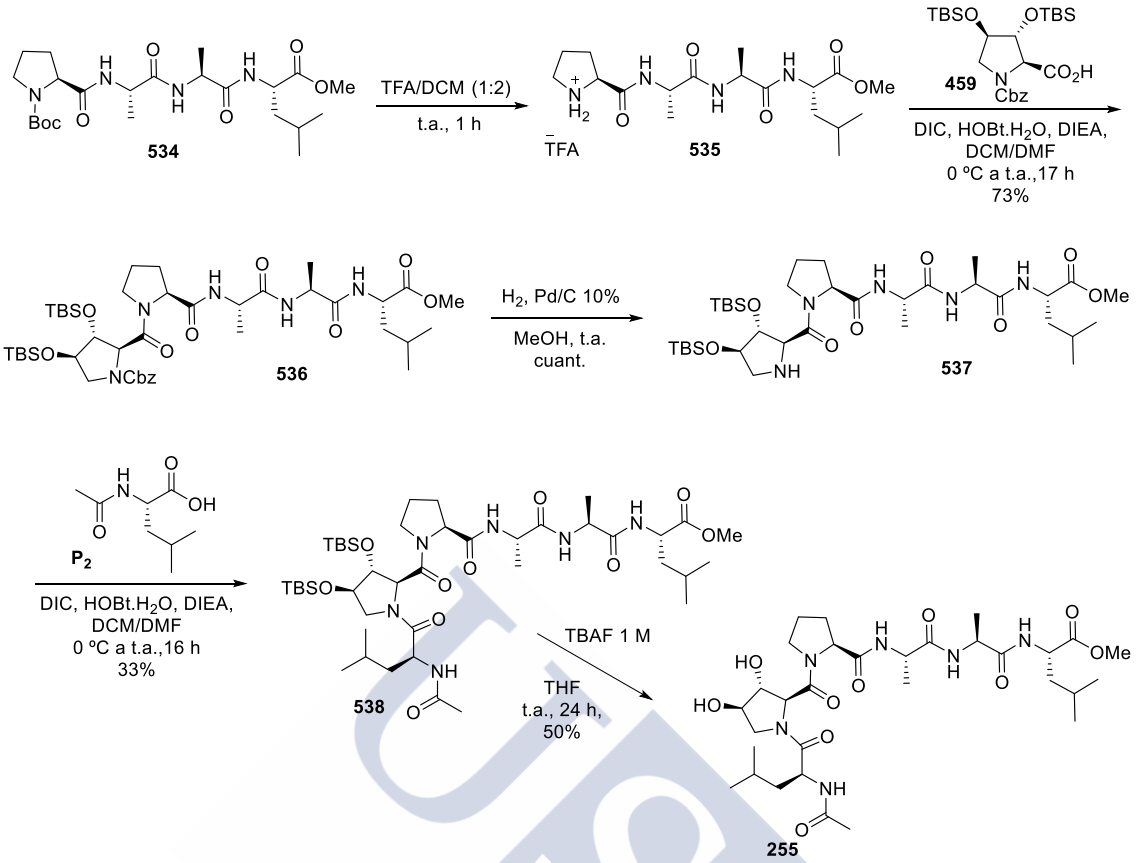


Esquema 118

El primer acoplamiento, de la leucina **528** con la alanina **527**, se llevó a cabo activando la BocAlaOH con HOBt y DIC en DCM. Fue necesario añadir unas gotas de DMF para conseguir una completa solubilización de la mezcla de reacción. A continuación, esta disolución se adicionó una disolución de la leucina **528** y DIEA en DCM, preparada previamente, dejando bajo agitación toda la noche a temperatura ambiente. El dipéptido **529** obtenido se sometió a una reacción de hidrólisis con TFA que condujo al dipéptido **530**, con su grupo amino libre, que se acopló con otra unidad de BocAlaOH **527** en las condiciones de acoplamiento anteriores. Ello condujo al tripéptido **531** y este al correspondiente **532**, con su grupo amino libre, al cual se acopló fácilmente la BocProOH **533**. Ello permitió obtener el tetrapéptido **534** (designado como P_1 en el plan sintético del Esquema 117).

Este tetrapéptido P_1 se identificó fácilmente a partir de sus propiedades espectroscópicas. Es relevante indicar que su espectro de RMN-^{1}H incluye tres dobletes a 6.81, 7.04 y 7.42 ppm, debidos a sus tres grupos NH de amida. Además, en su espectro de RMN-^{13}C se observaron cuatro señales situadas a 172.0, 172.3, 172.8 y 173.0 ppm, correspondientes a sus cuatro grupos carbonilo de amida y éster, así como la señal del carbonilo de carbamato, a 157.4 ppm.

De acuerdo con nuestro plan sintético, se procedió a continuación a acoplar una unidad de la dihidroxiprolina **459** al extremo *N*-terminal del tetrámero **535** (Esquema 119).



Esquema 119

Tras retirar el grupo Boc del tetrámero **534**, el péptido **535** resultante se acopló con la dihidroxiprolina **459**, en las condiciones indicadas. Ello permitió obtener el pentapéptido **536** con un rendimiento del 73%, cuya formación se constató fácilmente a partir de sus propiedades espectroscópicas. En su espectro de RMN-^{1}H se observaron las señales correspondientes a los dos grupos *terc*-butildimetilsililéter de la unidad de prolina introducida: un multiplete de doce protones en torno a 0 ppm y un multiplete de dieciocho protones a 0.95 ppm, así como las señales del grupo Cbz: un multiplete a 7.30 ppm, de los protones aromáticos y un multiplete a 5.15 ppm del CH_2 bencílico. Adicionalmente, las señales correspondientes a los cuatro grupos NH aparecen entre 6.90 y 8.30 ppm, cuya complejidad sugiere una notable diversidad conformacional. Además, en su espectro de RMN-^{13}C aparecen seis señales correspondientes a los grupos CH_2.

El último acoplamiento programado consistió en la incorporación de una unidad de leucina (unidad P_2 en el plan sintético del Esquema 117) al extremo *N*-terminal del pentámero **537**. Dicho acoplamiento se llevó a cabo en las condiciones de acoplamiento peptídico empleadas en este apartado, desprotegiendo previamente el grupo amino terminal de **536**, mediante una hidrogenación catalítica. Ello condujo al hexámero **538**, que se obtuvo con un rendimiento de solo el 33%. Este bajo rendimiento puede ser debido a los problemas de reactividad que presentan los aminoácidos con grupos acilo terminales.

La formación de este hexapéptido se confirmó en base a sus propiedades espectroscópicas. En su espectro de RMN-^{1}H se constató fácilmente la introducción del residuo de leucina, mediante la señal del CH_3 del grupo acilo: un multiplete situado entre 1.47 y 2.12 ppm. La presencia de múltiples conformaciones para el hexámero se observó fácilmente en las señales correspondientes a los grupos NH de amida, presentando para cada señal múltiples dobletes.

Finalmente, se realizó la desprotección de los dos grupos sililoxi de la prolina dihidroxilada, utilizando TBAF como fuente de fluoruro. Ello permitió obtener el hexapéptido **255** deseado, con los hidroxilos libres. En su espectro de RMN-^{1}H se pudo confirmar la ausencia de las señales características de los dos grupos TBS presentes en el compuesto de partida (un multiplete de doce protones en torno a 0 ppm y un multiplete de dieciocho protones a 0.98 ppm). Adicionalmente, su espectro de masas de alta resolución mostró un pico a m/z: 691.3664, debido al ion $[M+Na]^+$, siendo la masa teórica calculada m/z: 691.3637.

Un estudio estructural preliminar basado en el espectro de RMN-^{1}H permitió comprobar que el péptido **255** sintetizado presenta múltiples conformaciones en disolución. En la región aromática, entre 6.0 ppm y 9.0 ppm, aparecen las señales correspondientes, entre otros, a los protones de amida. En la Figura 62 pueden verse múltiples señales para un mismo protón.

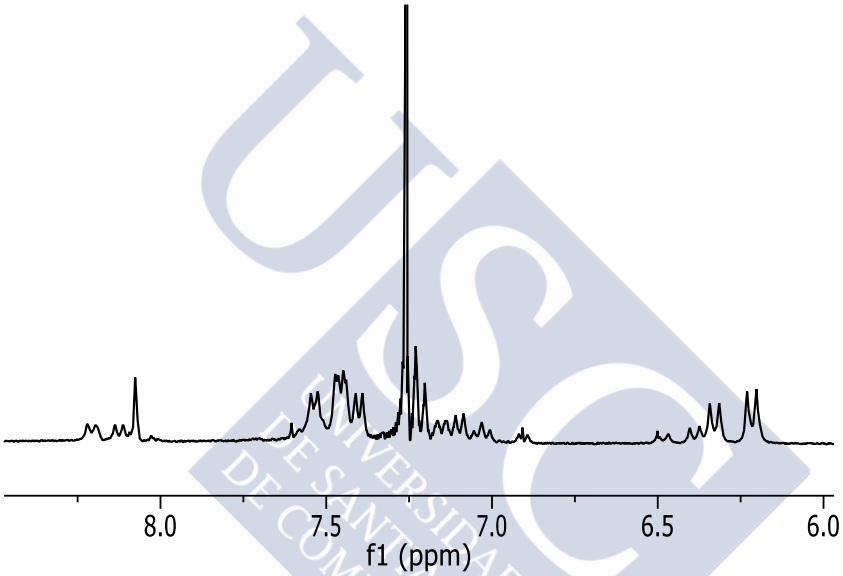


*Figura 62. Espectro de RMN-^{1}H de **255** en $CDCl_3$ con la región aromática ampliada en la que aparecen las señales de los protones de amida*

En DMSO-d_6 se observó una situación análoga (ver Figura 63), varias señales asociadas a múltiples conformaciones. En este caso, por influencia del carácter dador del disolvente utilizado, las señales se desplazan considerablemente, agrupándose en dos regiones, una región situada entre 5.30 y 5.90 ppm y otra comprendida entre 7.70 y 8.30 ppm.

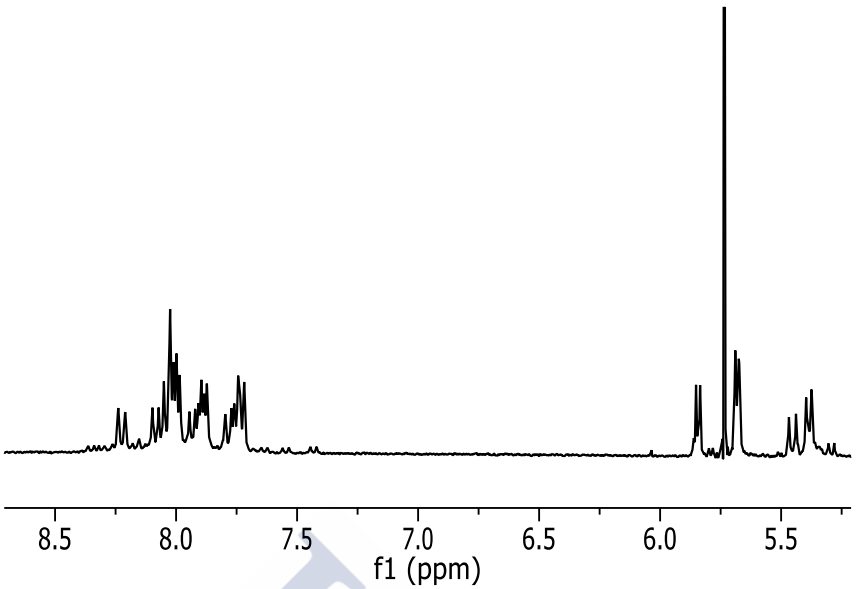


*Figura 63. Espectro de RMN-^{1}H de **255** en DMSO-d_6 con la región aromática ampliada en la que aparecen las señales de los protones de amida*

Dados estos resultados se decidió no profundizar en el estudio estructural del péptido obtenido, pudiendo concluirse que la presencia de la prolina dihidroxilada no es capaz de estabilizar una estructura predominante del péptido.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

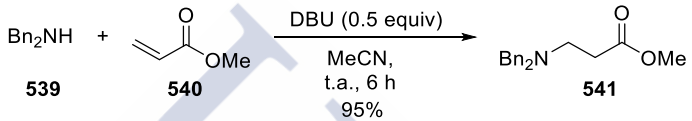
3.3 Nuevas aplicaciones sintéticas del ácido (-)-shikímico

3.3.1 Síntesis de ácidos 2-aminociclohexanocarboxílicos polihidroxilados

3.3.1.1 Antecedentes

El tercer objetivo de esta tesis doctoral consiste en sintetizar β-aminoácidos ciclohexánicos polihidroxilados a partir de ácido (-)-shikímico, empleando la metodología de síntesis de β-aminoácidos basada en la adición de Michael de aminas a derivados de ácidos carboxílicos α,β-insaturados.

La adición conjugada de aminas (*N*-aril, *N*-alquil o *N*-bencil) a ésteres α,β-insaturados generalmente requiere temperaturas o presiones elevadas, catálisis metálica, ácida o básica, irradiación con microondas o combinaciones de estos, para que transcurra completamente.[104] Un ejemplo ilustrativo de empleo de DBU como catalizador se recoge en el Esquema 120.



Esquema 120

La adición de 0.5 equivalentes de DBU permite obtener, en buen rendimiento a temperatura ambiente, el derivado de la β-alanina **541**, resultante de la adición de dibencilamina **539** al metacrilato **540**.

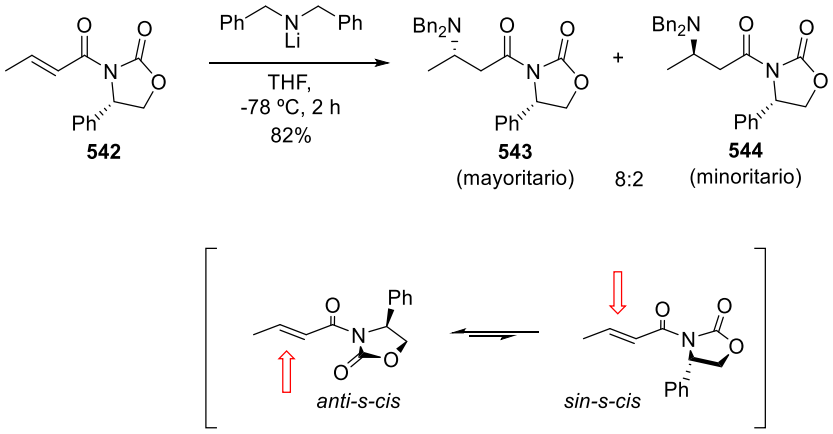
La variedad asimétrica de esta reacción permite generar β-aminoésteres de manera enantioméricamente pura, acudiendo a alguna de las tres estrategias siguientes:

1) Quiralidad inducida por el sustrato.

La estrategia más usada consiste en la introducción de un auxiliar quiral en el compuesto carbonílico α,β-insaturado de partida. Un ejemplo representativo es el empleo de amidas de Weinreb quirales (Esquema 121). La adición de dibencilamiduro de litio a la amida de Weinreb **542**, permitió obtener en un 82% una mezcla 8:2 de los β-aminoamidas **543** y **544**.[105]

[104] a) Kinas, R.; Pankiewicz, K.; Stec, W. J.; Farmer, P. B.; Foster, A. B.; Jarman, M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1650-1652. b) Matsumo, K.; Sera, A.; Uchida, T. *Synthesis* **1985**, *1*, 1-26. c) Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 233-236. d) Romanova, N. N.; Gravis, A. G.; Shaidullina, G. M.; Leshcheva, I. F.; Bundel, Y. G. *Mendeleev Commun.* **1997**, *7*, 235-236. e) Matsubara, S.; Yoshioka, M.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 827-830. f) Loh, T.-P.; Wei, L.-L. *Synlett* **1998**, 975-976.

[105] Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Hermann, G. J.; Poce, G.; Roberts, P. M.; Smith, A. D.; Sweet, M. J.; Thomson, J. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1635-1648.



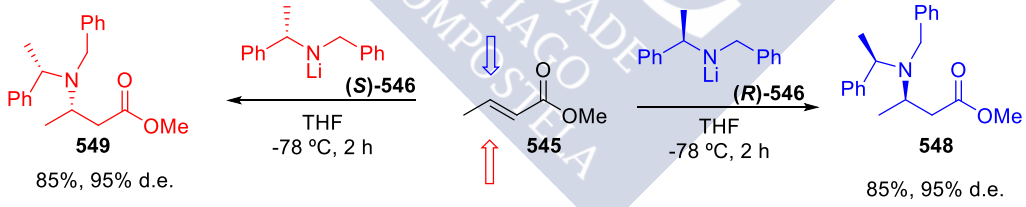
Esquema 121

El ataque del dibencilamiduro de litio se produce mayoritariamente por la cara menos impedida del sustrato **539**, el cual presenta dos conformaciones mayoritarias en equilibrio (*sin-s-cis* y *anti-s-cis*). En el caso del confórmero mayoritario *anti-s-cis*, el ataque se produce por la cara *Re*, conduciendo a la formación del producto mayoritario **540**. Mientras que en el caso del confórmero minoritario *sin-s-cis*, el ataque favorecido (cara *Si*) conduce al producto de reacción minoritario **541**.

El empleo de amiduros de litio presenta la ventaja de que su elevada reactividad permite llevar a cabo las reacciones a baja temperatura, a la que la inducción de asimetría es más efectiva.

2) Quiralidad inducida por aminas quirales.

El empleo de amiduros de litio quirales es la estrategia más ampliamente empleada. Un ejemplo relevante es la adición del amiduro de litio de las *N*-bencil-1-feniletan-1-aminas (**(*R*)-546** ó **(*S*)-546**) al éster α,β-insaturado **545**, recogida en el Esquema 122, que conducen al β-aminoéster **548** o a su enantiómero, respectivamente.[106]



Esquema 122

En la Figura 64 se esquematiza para el caso del amiduro **(*R*)-546** el modelo empleado para justificar la diastereoselectividad observada.

La adición de Michael se desencadena a partir de la quelación de Li^+ con el átomo de oxígeno del éster y el átomo de nitrógeno del amiduro, simbolizados mediante las representaciones **550** y **551**. En la disposición más favorable **550**, con los grupos fenilo alejados entre sí, la distancia entre el átomo de nitrógeno y el carbono olefínico de la posición β oscila entre 3.0-4.5 Å. La disposición más reactiva **551**, la menos favorable, en que los dos grupos fenilo se disponen paralelamente, permite una disposición más próxima entre el átomo de nitrógeno y la olefina (1.7-3.0 Å).[107]

[106] Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *3*, 183-186.
[107] Costello, J. F.; Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1999-2008.

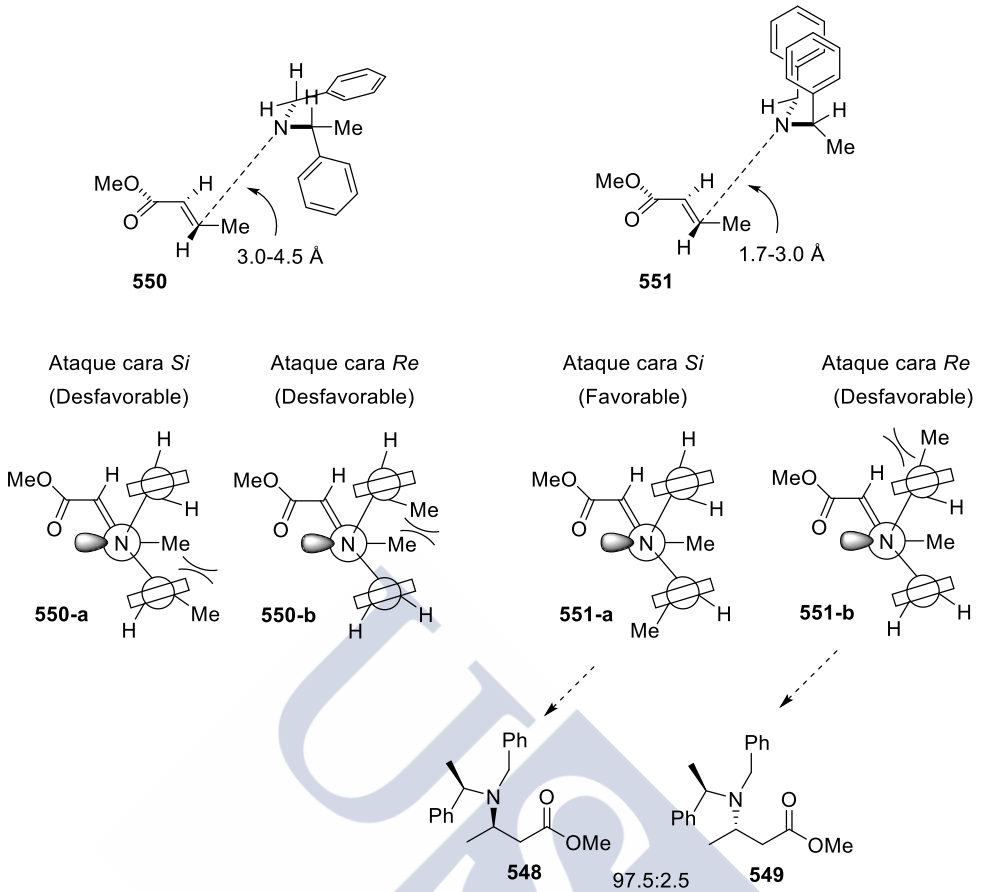


Figura 64. Estados de transición propuestos para la adición de Michael de amiduros (se omite el litio para mayor claridad)

Se incluyen también en la Figura 64 cuatro proyecciones de Newman del estado de transición visto a lo largo del enlace en formación N-C.

Los confórmeros **550-a** y **551-a** corresponden al ataque del amiduro por la cara *Si*. El **551-a**, el más estable, debido a la ausencia de interacción entre el grupo metilo del amiduro y los sustituyentes de la olefina, conduce a la formación del aducto mayoritario **548**.

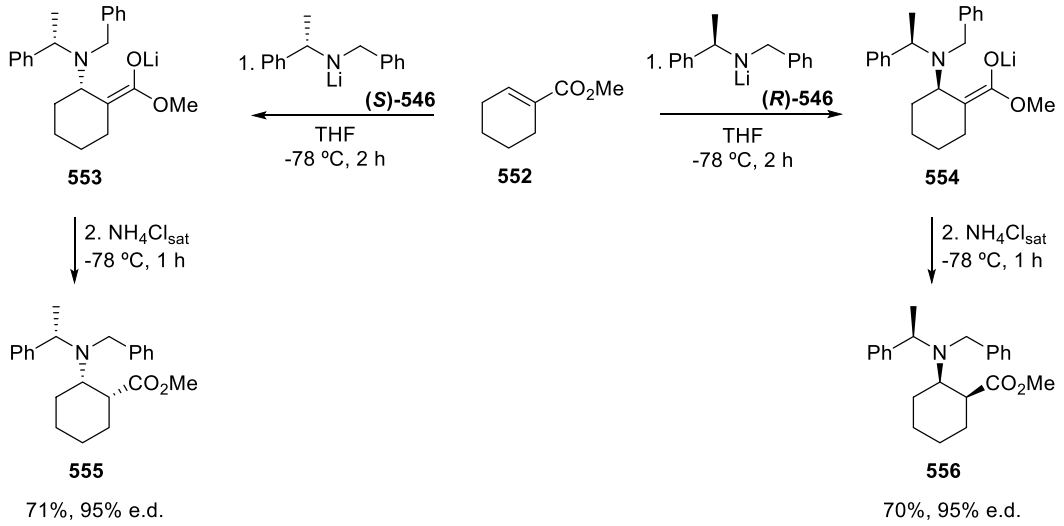
Los confórmeros **550-b** y **551-b** corresponden al ataque del amiduro por la cara *Re*. El de mayor estabilidad relativa (**551-b**) permite justificar la formación del diastereoisómero minoritario **549**. Su proporción de solo un 2.5% se puede atribuir a la menor estabilidad de **551-b** con respecto a **551-a**.

En el caso de la amina **(*S*)-546** está favorecido el ataque por la cara *Re*, dando lugar mayoritariamente al derivado **549**.

Se da una situación más compleja en el caso de compuestos carbonílicos α,β-insaturados con un sustituyente en α, toda vez que se generan dos centros estereogénicos.

Un ejemplo ilustrativo, relevante para nuestros trabajos, es el caso recogido en el Esquema 123,de adición de **(*R*)-546** ó **(*S*)-546** al éster ciclohexanocarboxílico α,β-insaturado **552**.[108]

[108] Davies, S. G.; Ichihara, O.; Lenoir, I.; Walters, I. A. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1994**, *0*, 1411-1415.



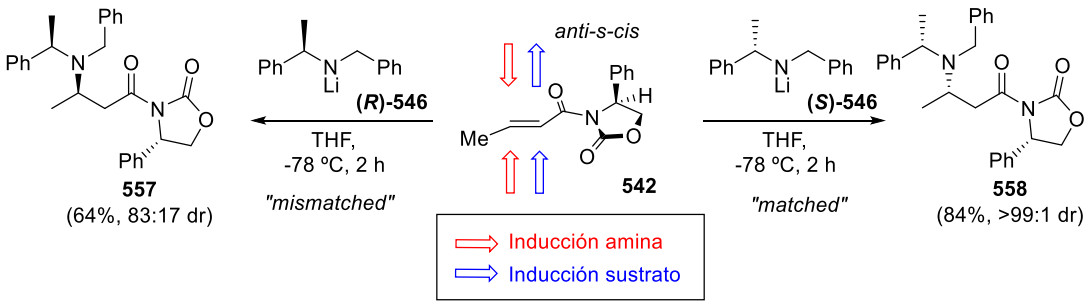
Esquema 123

La adición de **(*S*)-546** conduce mayoritariamente al enolato **553**. La configuración de su centro en β viene determinada por la del amiduro (como se explicó antes). El centro en α se genera en la etapa de protonación del enolato, en la que son críticas las condiciones de reacción utilizadas. El empleo de una disolución acuosa saturada de cloruro amónico adicionada a baja temperatura (-78 °C), permite obtener el producto de reacción cinético **555** (*sin*), resultante del ataque por la cara menos impedida, tomando como referencia el grupo amino. La adición de **(*R*)-546** conduce también mayoritariamente al aducto cinético (*sin*) **556**.

3) Quiralidad inducida por sustrato y aminas quirales (Doble inducción).

El empleo combinado de sustratos y aminas quirales puede dar lugar a dos situaciones ejemplificadas mediante el caso del Esquema 124, en que se combinan el sustrato del apartado 1 (compuesto **542**) con los amiduros quirales **(*R*)-546** y **(*S*)-546** del apartado 2:

- Caso "*matched*": cuando se superponen las diastereoselectividades inducidas por el sustrato y por la amina. Permite obtener, generalmente, elevados grados de diastereoselectividad.
- Caso "*mismatched*": cuando se contraponen ambas inducciones, lo que generalmente implica baja diastereoselectividad.



Esquema 124

La configuración reactiva del sustrato (*anti-s-cis*) favorece el ataque por la cara *Re*, como se indicó previamente (página 140).

Ello se contrapone con la dirección de ataque (cara *Si*) favorecida por el amiduro **(*R*)-546**. Esta combinación es pues la "*mismatched*". El exceso diastereoisomérico es de solo un 66%.

Por el contrario, cuando se emplea **(*S*)-546**, se superponen las direcciones de ataque favorecidas por el sustrato y el amiduro (cara *Re*). Se trata pues del caso "*matched*", que produce un excelente exceso diastereoisomérico (>99%).[105]

- Ventajas y limitaciones del empleo de amiduros de litio.

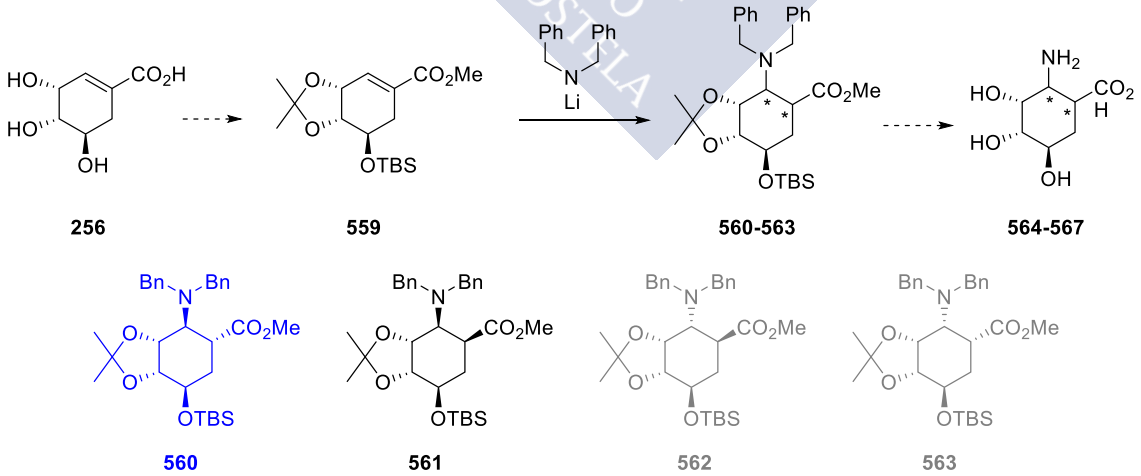
El empleo de amiduros de litio quirales presenta la ventaja de que se pueden obtener los dos enantiómeros fácilmente, y con excelentes excesos diastereoisoméricos, cambiando el amiduro empleado. Además, la retirada del auxiliar quiral del amiduro se puede realizar fácilmente en condiciones de reacción suaves. Esta metodología se extendió al uso de diversos amiduros de litio y ésteres α,β-insaturados, permitiendo sintetizar de manera eficiente y enantioméricamente pura numerosos β-aminoésteres y productos derivados.[109]

Aunque ampliamente versátil, esta metodología no se puede aplicar en todos los casos. Si bien la adición a acrilatos (*E*) β sustituidos presenta niveles elevados de reactividad y diastereoselectividad, con acrilatos (*Z*) β sustituidos se produce predominantemente la desprotonación, ya sea en la posición γ (si es posible) o en la posición α. Además, la presencia de heteroátomos en el sustrato puede interferir en el complejo formado en el estado de transición, mediante la complejación de iones de Litio, lo que provoca reducciones significativas en la reactividad y diastereoselectividad.

3.3.1.2 Plan de trabajo

En esta parte de la tesis doctoral se aborda la utilización del ácido (-)-shikímico como material de partida para la preparación de β-aminoácidos ciclohexánicos polihidroxilados, así como de los correspondientes β-aminoalcoholes.

En cuanto a la preparación de β-aminoácidos, decidimos ensayar primero el caso del dibencilamiduro de litio, con objeto de determinar la quiralidad inducida por el sustrato **559**, de acuerdo con el plan sintético del Esquema 125.



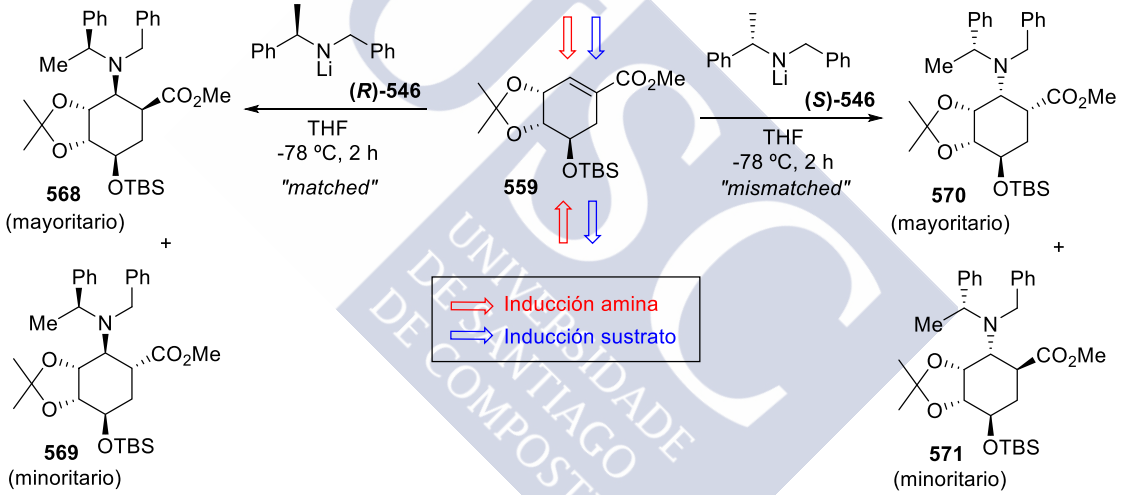
Esquema 125

[109] a) Davies, S. G.; Smith, D. S.; Price, P. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2833–2891. b) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1111-1153.

Utilizando como sustancia de partida el derivado **559** del ácido shikímico, con un sistema de protección ortogonal de sus tres grupos hidroxilo, se trata de aplicar a este caso la estrategia de síntesis de β-aminoácidos basada en la adición de Michael de amiduros de litio a ácidos carboxílicos α,β-insaturados, lo que conlleva en nuestro caso la generación de dos nuevos centros estereogénicos, surgiendo, consiguientemente, la posibilidad de formación de cuatro β-aminoésteres ciclohexánicos polihidroxilados **560**, **561**, **562** y **563**.

Ahora bien, en la sustancia de partida **559** están presentes tres centros estereogénicos. La configuración de uno de ellos, el contiguo al doble enlace carbono-carbono, debería favorecer el ataque del amiduro de la dibencilamina por la cara *Si* de la olefina, conduciendo ello mayoritariamente a la formación del β-aminoácido con disposición relativa *trans* del grupo OR de la posición C-4 y el grupo NBn_2 de la posición C-3, es decir, los compuestos **560** y **561**. El empleo de condiciones apropiadas de protonación del enolato resultante de la adición del amiduro debería permitir obtener selectivamente el β-aminoéster **561** (disposición *trans* de los grupos amino y carboxilo) o el β-aminoéster **560** (disposición *cis* de los grupos amino y carboxilo).

Nos propusimos estudiar también la adición de amiduros de litio quirales al shikimato **559**, en que se da una situación de doble inducción quiral (Esquema 126).



Esquema 126

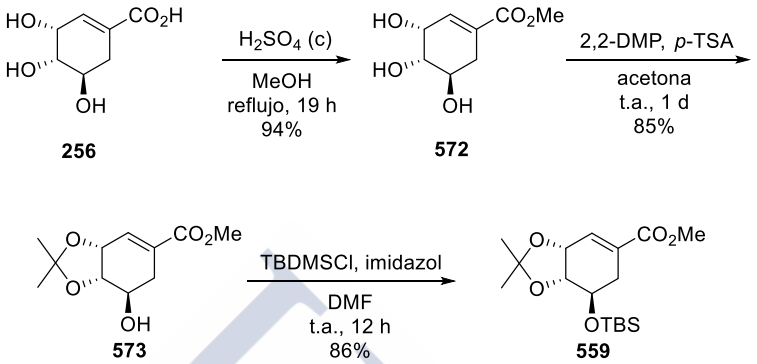
Dependiendo de la amina utilizada, non encontraremos con situaciones "*matched*" o "*mismatched*". Así, en el caso del (*R*)-*N*-bencil-1-feniletil-1-amiduro de litio **(*R*)-546**, la dirección de ataque favorecida (cara *Si*) coincide con la del sustrato. Ello debería conducir a la formación estereoselectiva del aducto **568**, empleando condiciones de protonación apropiadas. El caso "*mismatched*", empleo del (*S*)-*N*-bencil-1-feniletil-1-amiduro de litio **(*S*)-546**, debería conducir al aducto **570**, empleando las condiciones de protonación del caso "*matched*".

Los resultados obtenidos en el desarrollo de este plan de trabajo se exponen en los cuatro subapartados que siguen.

3.3.1.3 Trabajo realizado

*3.3.1.3.1 Síntesis del (3a*R*,7*R*,7a*R*)-7-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetil-3a,6,7,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo **559***

De acuerdo con nuestro plan, se abordó en primer lugar el caso de la adición de Michael de la dibencilamina al derivado del ácido shikímico **559**, que se obtuvo mediante la secuencia de tres pasos recogida en el Esquema 127, ya ensayada previamente por el grupo de investigación.[110]



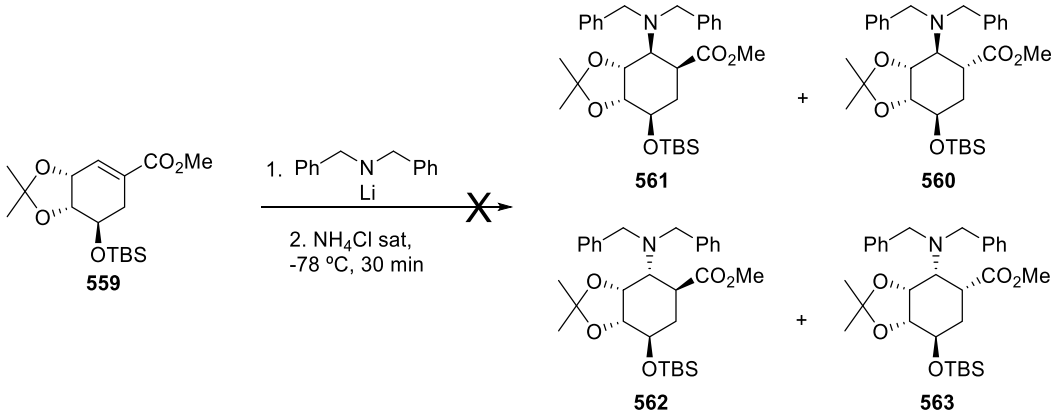
Esquema 127

La esterificación de Fisher del ácido (-)-shikímico comercial **256**, empleando MeOH empleando ácido sulfúrico como catalizador (calentamiento a reflujo durante 19 h) permitió obtener el éster **572** con un rendimiento del 94%, tras aislamiento mediante cromatografía en columna (AcOEt). Este éster **572** se sometió a continuación a una reacción con 2,2-dimetoxipropano en acetona, utilizando como catalizador el ácido paratoluensulfónico (agitación a temperatura ambiente durante 1 día), dando ello lugar en un 85% al compuesto **573**, con su sistema *cis*-dihidroxílico protegido como acetónido. Finalmente, este compuesto monohidroxilado **573** se trató con TBSCl, en las condiciones indicadas en el Esquema 127, con objeto de transformarlo en el derivado de shikímico **559**, con el tercer grupo hidroxilo protegido como sililéter, que se obtuvo con un 86% de rendimiento.

*3.3.1.3.2 Estudios de adición del dibencilamiduro de litio al (3a*R*,7*R*,7a*R*)-7-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetil-3a,6,7,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo **559***

De acuerdo con nuestro plan de trabajo, se abordó en primer lugar el estudio de la adición del amiduro de litio de la dibencilamina al shikimato **559**, completamente protegido, obtenido como acabamos de indicar (Esquema 127).

[110] González, M. A.; Estévez, A. M.; Campos, M.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1543-1550.



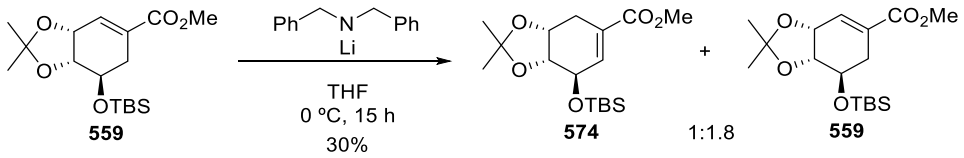
Esquema 128

El primer experimento se llevó a cabo en las condiciones recogidas en la entrada **1** de la Tabla 5. Primero se preparó una disolución del amiduro de litio de dibencilamina (2 equivalentes) en THF, adicionando nBuLi (1.6 M en hexano) a una disolución de dibencilamina en THF, agitada magnéticamente a -78 °C durante 30 minutos. A continuación, se adicionó una disolución del shikimato **559** en THF, enfriado a -78 °C. Pasadas 2 horas, la reacción se detuvo adicionando una disolución acuosa saturada de NH_4Cl, comprobándose que el producto de partida permanecía prácticamente inalterado.

Experimento	eq amiduro	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo Reacción (h)
1	2	THF	-78	2
2	2.4	THF	-78	6
3	2	Et_2O	-20	2
4	2	THF	0	15

*Tabla 5. Tabla resumen de los experimentos y condiciones empleadas en la adición de dibencilamiduro de litio al shikimato **559***

Se llevaron a cabo tres experimentos adicionales, variando la cantidad de amiduro, el disolvente, la temperatura o el tiempo de reacción, en la forma indicada en las filas 2, 3 y 4 de la Tabla 5. En los casos 2 y 3 también permaneció inalterado el producto de partida. En el caso 4, el producto de partida se transformó parcialmente, dando lugar a una mezcla de productos, a partir de la cual se aisló una mezcla por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:10), una mezcla inseparable constituida por el producto de partida **559** y un segundo producto **574** que podría haberse formado por isomerización del primero (Esquema 129).



Esquema 129

Esta hipótesis tiene su fundamento en el espectro de RMN-^{1}H de la mezcla (color rojo), que se presenta en la Figura 65, superpuesto con el espectro de RMN-^{1}H de producto de partida (color azul). Son especialmente significativas la señal a 6.83 ppm, debida al protón olefínico del producto de partida, así como la a 6.70 ppm, debida al protón olefínico del producto de reacción. La comparación de las intensidades relativas de ambas señales indica una proporción 1.80 (**559**):1.00 (**574**).

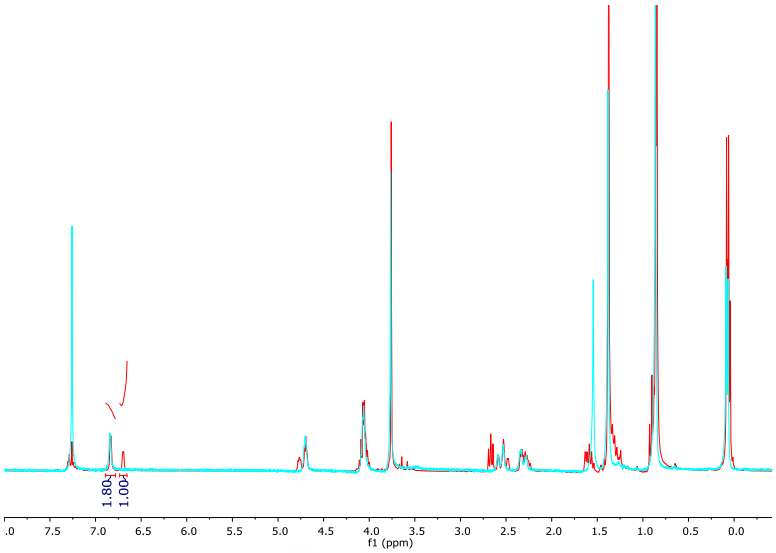
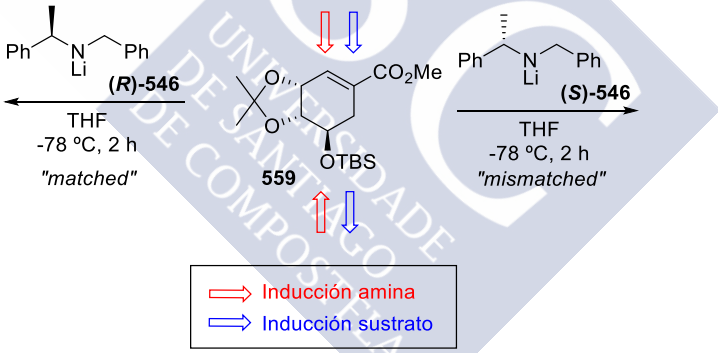


*Figura 65. Espectros superpuestos de RMN-^{1}H en $CDCl_3$ del compuesto **559** (color azul claro) y de la mezcla de reacción de los compuestos **559** y **574** (color rojo)*

3.3.1.3.3 *Estudios de adición de amiduros quirales al (3a*R*,7*R*,7a*R*)-7-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetil-3a,6,7,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo **559** (doble inducción de estereoselectividad)*

De acuerdo con el plan de trabajo se abordó a continuación el estudio de la adición de los amiduros quirales **(*R*)-546** y **(*S*)-546** al shikimato **559**, caso en el que se da una situación de doble inducción quiral, como ya se ha indicado (Esquema 126, página 144).

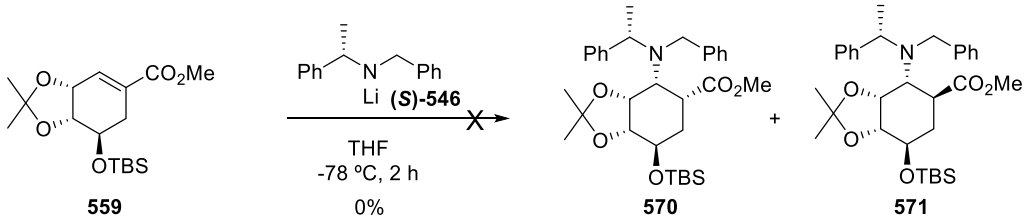


Esquema 130

Los resultados logrados se presentan en los dos subapartados que siguen.

3.3.1.3.3.1 Adición del (S)-N-bencil-1-feniletil-1-amiduro de litio. Caso "mismatched"

La adición del (*S*)-*N*-bencil-1-feniletil-1-amiduro de litio **(*S*)-546** a nuestro shikimato **559**, corresponde a la situación en que se contraponen la estereoquímica inducida por el sustrato y la inducida por el amiduro (caso "*mismatched"*, Esquema 131).

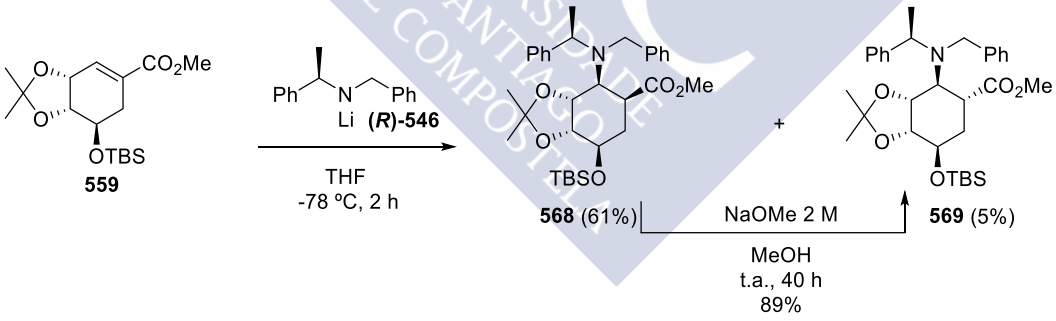


Esquema 131

La reacción se llevó a cabo en las condiciones empleadas en el caso previo, del dibencilamiduro de litio (página 146), formando en primer lugar el amiduro de litio **(S)-546**, mediante la adición de *n*-BuLi a una disolución de la amina en THF a -78 °C. Tras agitar a esta temperatura durante 30 min, se adicionó una disolución del shikimato **559** en THF, enfriada también a -78 °C, dejando que la reacción continuase a esta temperatura durante 2 h. Tras ello, se añadió una disolución saturada de cloruro amónico a esta temperatura, con objeto de protonar el enolato intermedio. Elaborada la mezcla de reacción se recuperó el producto de partida prácticamente inalterado.

3.3.1.3.3.2 Adición del (R)-N-bencil-1-feniletil-1-amiduro de litio. Caso "matched"

De acuerdo con nuestro plan, se procedió a continuación a ensayar la adición del (*R*)-*N*-bencil-1-feniletil-1-amiduro de litio **(*R*)-546** al shikimato **559**, caso en que se complementan la estereoquímica inducida por el sustrato y la inducida por el amiduro (caso "*matched"*, Esquema 131).



Esquema 132

La reacción se llevó a cabo en las condiciones empleadas en el caso anterior, obteniéndose una mezcla diastereoisomérica de los compuestos **568** y **569,** con rendimientos del 61% y del 5%, respectivamente. El compuesto mayoritario fue el derivado de β-aminoácido **568** esperado, con disposición *cis* de sus subunidades amino y carboxilo, justamente el de menor estabilidad termodinámica (ver página 142).

La constatación de la formación de ambos β-aminoésteres se realizó en base a sus propiedades espectroscópicas. Así, en el espectro de RMN-^{1}H de **568** se observó la ausencia de la señal del protón olefínico del producto de partida (un multiplete a 6.81-6.87 ppm), y la presencia a 7.17-7.50 ppm de un multiplete de los diez protones aromáticos de los grupos fenilo de la amina introducida, así como las de los dos grupos CH generados en la adición, un triplete de dobletes (J=8.7, J'=8.2 y J''=6.1 Hz) a 2.52

ppm para el protón en posición α al éster metílico y un doblete de tripletes (*J*=8.7 y *J'*=6.9 Hz) a 3.65 ppm para el protón en α a la amina introducida. Adicionalmente, en su espectro de masas de alta resolución se observó el pico del ion $[M+H]^+$ a m/z: 554.3296, (m/z teórico: 554.3296). Ello permitió confirmar su fórmula molecular $C_{32}H_{48}NO_5Si$.

Afortunadamente, el compuesto **568** pudo ser cristalizado en una mezcla Et_2O/MeOH, y con ello confirmar de manera inequívoca su configuración absoluta (Figura 66), mediante un experimento de difracción de Rayos X.

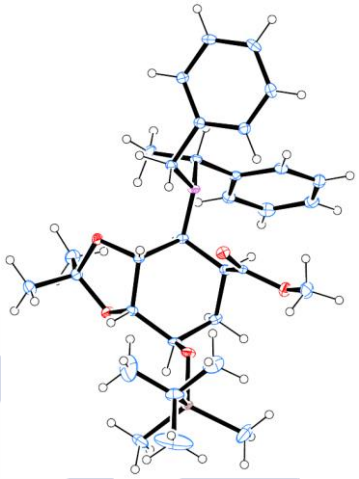


*Figura 66. Diagrama ORTEP de **568***

El compuesto **569** presentó en su espectro RMN-^{1}H un patrón de señales similar al del compuesto **568**: un multiplete de diez protones aromáticos de los dos grupos bencilo introducidos, situados en este caso entre 7.12 y 7.39 ppm. La señal del protón en alfa al carboxilo aparece ahora a 3.00 ppm (ddd, *J*=11.6, *J'*=11.4 y *J''*=3.7 Hz) y la del protón en alfa a la amina a 3.65 ppm (dd, *J*=11.4 y *J'*=7.1 Hz). Por espectrometría de masas se obtuvo un pico a m/z: 554.3295, debido al ion $[M+H]^+$, siendo el m/z teórico: 554.3296, datos concordantes con la fórmula molecular $C_{32}H_{48}NO_5Si$.

En cuanto a la asignación de la estereoquímica de las posiciones C-4 y C-5 (en alfa al éster metílico y en alfa a la amina) del compuesto **569**, se realizó en base a la comparación de las constantes de acoplamiento de los protones de dichas posiciones con las correspondientes del compuesto **568**, cuya estereoquímica se estableció mediante difracción de Rayos X.

Respecto a la estereoquímica de la posición C-4, el compuesto **569** presenta una constante de acoplamiento de 7.1 Hz entre el protón de la posición C-4 y el protón de la posición C-3. Este valor, similar al obtenido en el caso del compuesto **568** ($J_{3,4}$=6.9 Hz), indica que la configuración de C-4 es idéntica en ambos compuestos.

Además, el compuesto **569** presenta una constante de acoplamiento de 11.4 Hz entre el protón de la posición C-5 y el protón de la posición C-4, mayor que para el compuesto **568**, que presenta una constante igual a 8.7 Hz. Ello indica una interacción diaxial entre los protones H-4 y H-5 en el caso del compuesto **569**, lo que se corresponde con una disposición diecuatorial de los grupos amino y carbonilo (disposición relativa *trans*, Figura 67).

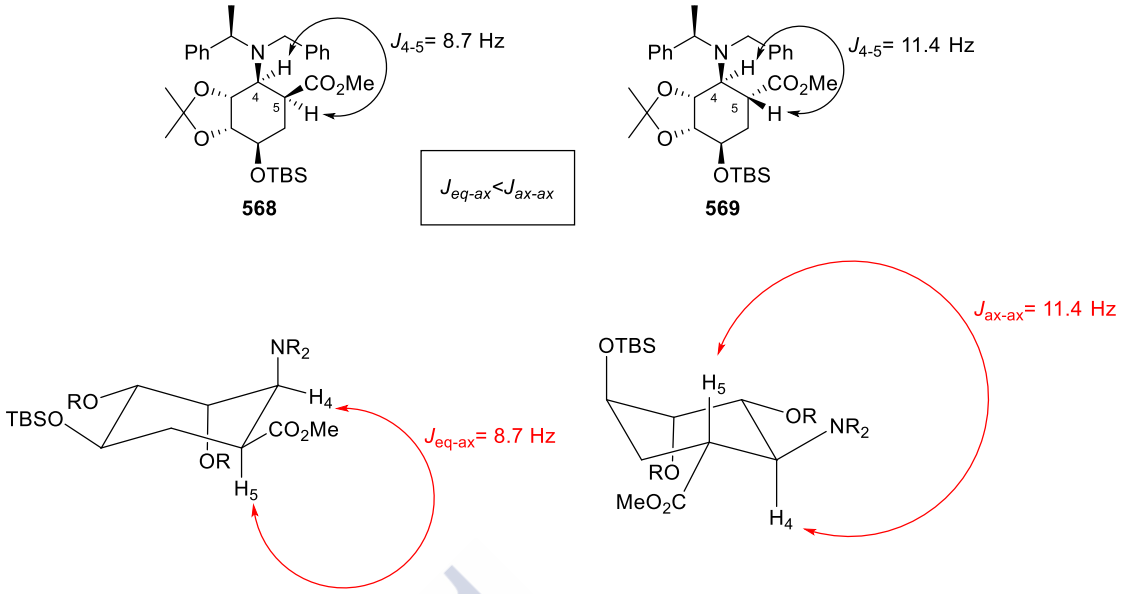


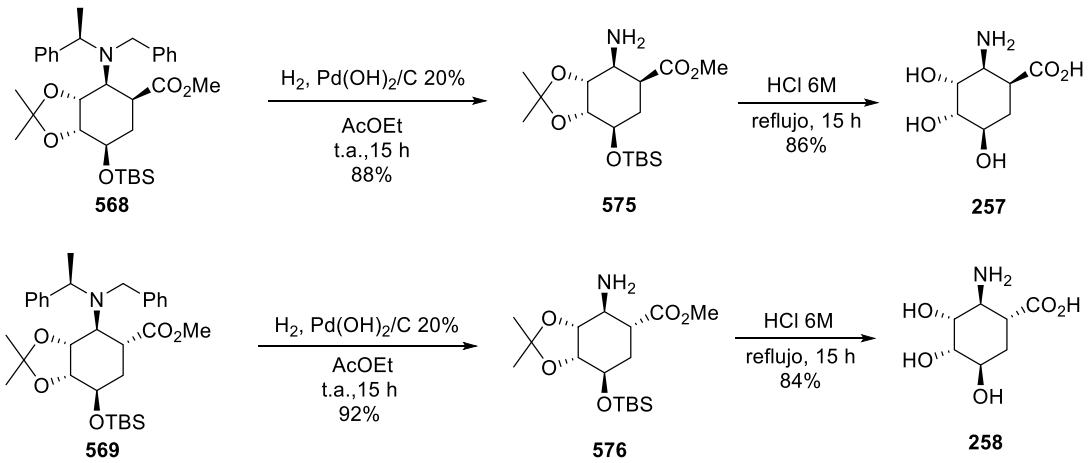
Figura 67

Aunque el isómero **569**, con disposición relativa *trans* de la subunidad de β-aminoácido, se obtiene en una proporción muy minoritaria, se pudo preparar con excelente rendimiento mediante la epimerización del isómero mayoritario *cis* **568**. Efectivamente, cuando se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas una disolución del compuesto **568** en una disolución 2 M recién preparada de NaOMe en MeOH, se obtuvo, tras elaboración y purificación mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:20), el β-aminoácido **569** con un rendimiento del 89%.

En definitiva, hemos podido acceder a los β-aminoésteres **568** y **569** de manera selectiva: el isómero **568** (con disposición relativa de los grupos amino y carboxilo *cis*) como compuesto mayoritario de la reacción de adición del (*R*)-*N*-bencil-1-feniletil-1-amiduro de litio **(*R*)-546** al shikimato **559** y el isómero **569** (con disposición relativa de los grupos amino y carboxilo *trans*) mediante la epimerización del isómero **568** en medio básico.

3.3.1.3.4 Síntesis de β-aminoácidos ciclohexánicos polihidroxilados

Prosiguiendo con nuestros trabajos, se procedió a continuación a transformar los β-aminoésters **568** y **569** en sus correspondientes β-aminoácidos ciclohexánicos polihidroxilados **257** y **258**, respectivamente (Esquema 133).



Esquema 133

La hidrogenación catalítica de **568**, utilizando $Pd(OH)_2$ como catalizador, dio lugar al β-aminoéster **575**, con su grupo NH_2 libre, obtenido en un 88% tras la purificación mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hex 3:1). Su espectro de IR presenta una banda a 3388 cm^{-1}, debida al grupo amino y en su espectro de RMN-^{1}H no se observa ninguna señal en la región aromática, lo que indica la ausencia de los grupos bencilo presentes en el producto de partida. Por espectrometria de masas de alta resolución se obtuvo un pico a m/z: 360.2200, del ion $[M+H]^+$ (m/z teórico: 360.2201), concordante con la fórmula molecular $C_{17}H_{34}NO_5Si$ del compuesto.

Al tratar a continuación el compuesto **575** con ácido clorhídrico a reflujo, se obtuvo el correspondiente ácido 2-aminociclohexanocarboxílico trihidroxilado **257** con un rendimiento del 86%, tras purificación mediante cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50WX4-50).

La constatación de la formación de **257** se realizó en base a sus propiedades espectroscópicas. Su espectro de RMN-^{1}H, incluye un doblete de dobletes de un protón a 2.01 ppm, y un doblete de un protón a 2.24 ppm, debidos al grupo CH_2 (constante de acoplamiento vecinal de 15.9 Hz). Aparecen también las señales debidas a los cinco protones restantes del anillo: tres dobletes de dobletes, de un protón cada uno, a 2.80, 3.49 y 4.06 ppm y un multiplete de dos protones entre 3.77 y 3.91 ppm. Su espectro de RMN-^{13}C incluye a 179.7 ppm la señal del grupo carboxilo. Su espectro de masas de alta resolución confirmó la fórmula molecular esperada ($C_7H_{14}NO$), con un valor m/z: 192.0866, del ion $[M+H]^+$, idéntico al valor teórico.

Un análisis de las constantes de acoplamiento entre los protones H-1, H-2 y H-3 del compuesto **257** permitió establecer que las configuraciones de sus centros estereogénicos C-1 y C-2 no se vieron alteradas en el proceso de su obtención a partir de **568**. El compuesto **257** presenta una $J_{1,2}$=5.0 Hz, lo que se corresponde con una interacción ecuatorial-axial de los protones H-1 y H-2, y la consiguiente disposición relativa *cis* de los grupos amino y carboxilo. Además, la constante de acoplamiento entre los protones H-2 y H-3 ($J_{2,3}$=10.1 Hz) indica una disposición diaxial de ambos protones. La combinación de ambos datos indica que la conformación silla adoptada por **257** es la recogida en la Figura 68, con el grupo carboxilo en disposición axial y el grupo amino en disposición ecuatorial.

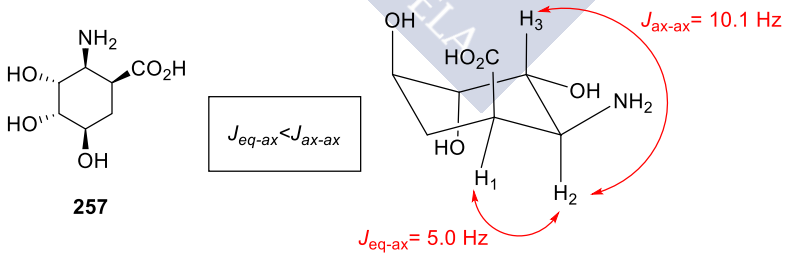


Figura 68

Procediendo de manera similar al caso de su epímero **568**, el compuesto **569** se transformó en el ácido 2-aminociclohexanocarboxílico trihidroxilado **258** (92%), a través del compuesto **576** (84%). La formación del β-aminoácido **258** se estableció también a partir de sus propiedades espectroscópicas. Su espectro de RMN-^{1}H muestra señales de siete protones: un multiplete entre 1.78 y 2.06 ppm, del grupo CH_2; un triplete de dobletes a 2.68 ppm (H-1); un triplete a 3.45 ppm (H-2); un doblete a 4.10 ppm (CH) y dos protones como un multiplete entre 3.88 y 4.03 ppm (2xCH). Además, por espectrometria

de masas se confirmó su fórmula molecular $C_7H_{14}NO_5$, con un valor m/z: 192.0866, del ion $[M+H]^+$, idéntico al valor teórico.

Tampoco en este caso se vio afectada la estereoquímica de los cinco centros estereogénicos en la transformación de **569** en **258**, como se dedujo de un análisis de las constantes de acoplamiento de los protones de las posiciones C-1, C-2 y C-3 del compuesto **258**. El elevado valor de $J_{1,2}$=10.5 Hz indica una disposición diaxial de los protones de las posiciones H-1 y H-2 y la consiguiente disposición relativa *trans*-diecuatorial de los grupos amino y carboxilo (Figura 69). Esta disposición fue confirmada a partir del valor de $J_{2,3}$=10.5 Hz, correspondiente a una disposición diaxial entre los protones H-2 y H-3.

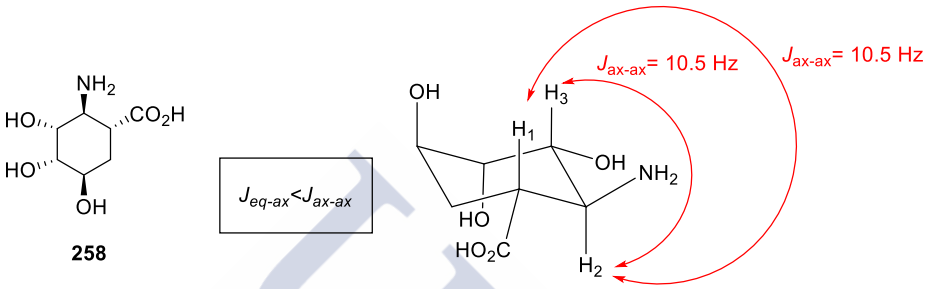


Figura 69

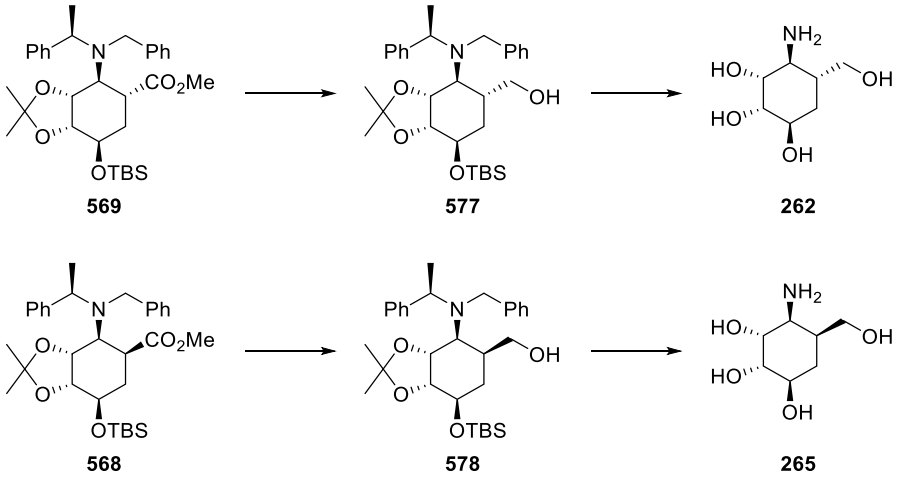
Ambos compuestos **257** y **258** representan dos β-aminoácidos ciclohexánicos polihidroxilados novedosos, los cuales se obtuvieron mediante esta ruta sintética con rendimientos globales del 46% para **257** y del 45% para **258**, a partir del shikimato **559**.

3.3.2 Síntesis de β-aminohidroximetilciclohexanos polihidroxilados

3.3.2.1 Plan de trabajo

Para abordar el subobjetivo de preparación de β-aminoalcoholes ciclohexánicos polihidroxilados, se tuvieron en cuenta los trabajos previos del grupo de investigación, en que estos compuestos se obtuvieron por reducción de los correspondientes β-aminoácidos, sintetizados a su vez a partir de nitroazúcares, con objeto de evaluar su actividad como inhibidores de glicosidasas.[26d]

Decidimos por ello extender estos estudios al caso de los β-aminoácidos ciclohexánicos derivados del ácido(-)-shikímico. Ello requerirá reducir la subunidad metoxicarbonilo a hidroximetilo, retirar los grupos bencilo de la subunidad amino y desproteger los grupos OH, como se indica en el Esquema 134. Esto abre, a priori, la posibilidad de sintetizar los β-aminoalcoholes **262** y **265**.

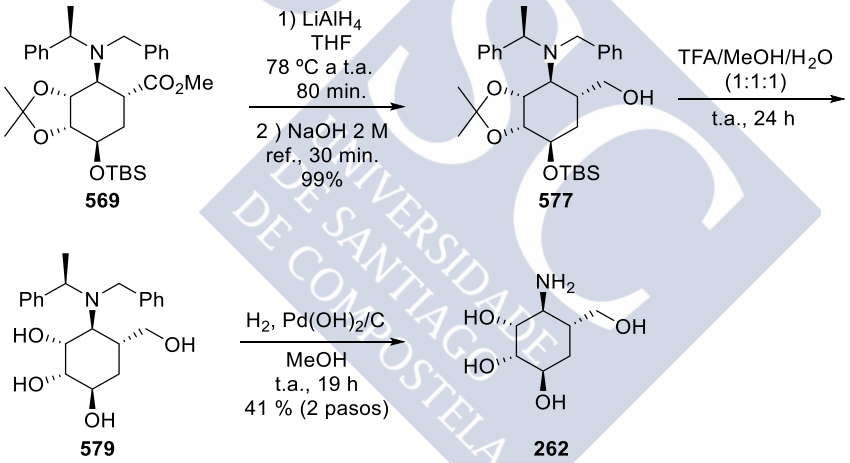


Esquema 134

Los resultados obtenidos en el desarrollo de este plan de trabajo se exponen en el siguiente apartado.

3.3.2.2 Síntesis de 4-amino-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-trioles

De acuerdo con lo previsto en el plan de trabajo, se estudió en primer lugar el caso del β-aminoéster **569**, procediendo como se indica en el Esquema 135.



Esquema 135

El tratamiento del β-aminoéster **569** (con configuración relativa *trans* de la subunidad aminoácido) con hidruro de litio aluminio permitió obtener el β-aminoalcohol **577** con un rendimiento del 99%, tras su purificación por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:10). Su espectro de RMN-^{1}H no incluye la señal debida al éster metílico, observada en el espectro de RMN-^{1}H del producto de partida (un singlete de tres protones a 3.57 ppm). Además, su espectro de RMN-^{13}C incluye una señal a 51.8 ppm, debida al grupo hidroximetilo generado por reducción del éster metílico. En su espectro de masas de alta resolución se observó un pico a m/z: 526.3345, debido al ion $[M+H]^+$ (m/z teórico: 526.3347), constatando su fórmula molecular $C_{25}H_{34}NO_4$.

A continuación, se procedió a retirar los grupos protectores de los hidroxilos del compuesto **577**. Se llevó a cabo, agitando a temperatura ambiente una disolución de **577** en una mezcla TFA/MeOH/H_2O (1:1:1), durante 24 horas. Se obtuvo, como se esperaba, el compuesto **579**, resultante de la hidrólisis conjunta del grupo acetónido y del grupo

sililo. El éxito de la reacción se confirmó mediante el espectro de RMN-^{1}H del crudo de reacción, en el que se constató la ausencia de las señales de los grupos protectores retirados, presentes en el espectro de RMN-^{1}H del producto de partida.

Seguidamente, se realizó la hidrogenólisis de los grupos bencilo del compuesto **579**, mediante una hidrogenación. Para ello, una disolución de **579** en MeOH, a la que se añadió $Pd(OH)_2/C$ como catalizador, se agitó magnéticamente una noche a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. Tras la elaboración de la mezcla de reacción, el crudo obtenido se purificó mediante una columna de intercambio iónico (resina Dowex 50WX4-50, agua/dioxano para lavar y NH_3 2M como eluyente), obteniéndose el producto **262** con un rendimiento del 41%, tras los dos pasos. Su espectro de RMN-^{1}H no incluye señales en la región aromática, lo que confirmó la retirada de los grupos bencilo. Indica además la presencia de dos confórmeros a 25 °C, que convergen a uno solo al calentar a 80 °C. Su espectro de RMN-^{13}C (80 °C) presentó las señales de sus grupos CH_2 a 28.9 y 64.4 ppm, así como cinco las señales de sus cinco grupos CH a 37.5, 53.2, 69.5, 71.8 y 72.4 ppm. Su espectro de masas de alta resolución confirmó la fórmula molecular $C_7H_{16}NO_4$, con un valor m/z: 178.1073.

La estereoquímica de este confórmero, establecida a partir de las constantes de acoplamiento de los protones H-3, H-4 y H-5, aparece recogida en la Figura 70. El valor $J_{4,5}$=10.7 Hz indica una disposición diaxial de los protones H-4 y H-5. El valor $J_{3,4}$=10.3 Hz confirma la disposición axial del protón H-4 e indica una disposición también axial de H-3. Todo ello permite establecer la disposición ecuatorial esperada de los grupos hidroximetilo y del grupo amino.

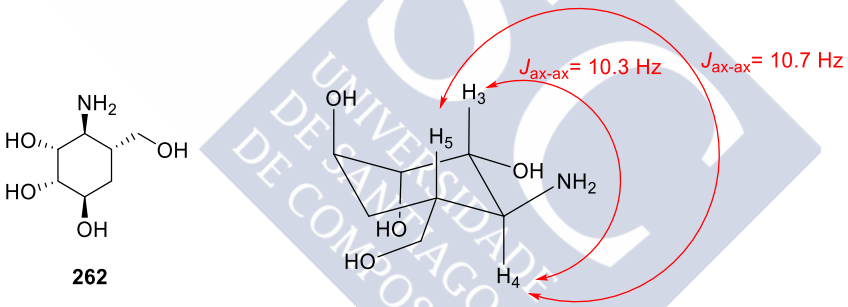
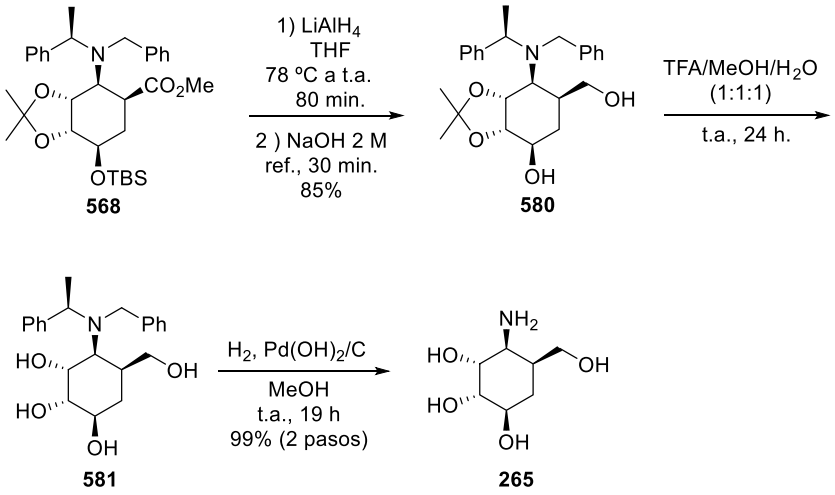


Figura 70

De acuerdo con lo previsto en el plan de trabajo, se preparó a continuación el β-aminohidroximetilciclohexano **265**, empleando las condiciones de obtención de su epímero **262** (Esquema 135).



Esquema 136

La reducción del compuesto **568** con hidruro de litio aluminio provocó la reducción esperada de grupo metoxicarbonilo a hidroximetilo, encontrándose que en las condiciones de reacción se produjo adicionalmente la hidrólisis del grupo *terc*-butildimetilsililo, obteniéndose el compuesto **580**, con el hidroxilo de la posición C-7 libre, cuyo espectro de RMN-^{1}H no incluye las señales del grupo *terc*-butildimetilsililo y del éster metílico presentes en el producto de partida. Entre las señales presentes en su espectro de RMN-^{13}C es relevante la señal a 54.2 ppm, debida al CH_2 del grupo hidroximetilo. Su espectro de masas de alta resolución presentó un pico a m/z: 412.2493 debido al ion $[M+H]^+$ (valor teórico m/z: 412.2482), confirmando ello la fórmula molecular del compuesto ($C_{25}H_{34}NO_4$).

A continuación, la hidrólisis ácida del compuesto **580** en una mezcla TFA/MeOH/H_2O (1:1:1), condujo al compuesto **581**, que se usó directamente en la transformación siguiente. Su espectro de RMN-^{1}H puso de manifiesto la retirada del grupo protector acetónido, dada la usencia de las señales que muestra este grupo en el espectro de RMN-^{1}H de su producto de partida.

Finalmente, la hidrogenación del compuesto **581** permitió llevar a cabo la desprotección de los grupos bencilo, obteniéndose el β-aminoalcohol **265**, con un rendimiento prácticamente cuantitativo para los dos pasos de reacción. Su espectro de RMN-^{1}H confirmó la ausencia de los dos grupos bencilo, al no incluir señales en la región aromática. Su espectro de RMN-^{13}C incluye dos señales a 28.9 y 62.4 ppm, debidas a los dos grupos CH_2 y cinco señales a 35.3, 52.2, 62.5, 69.0 y 72.0 ppm, de los grupos cinco CH. El espectro de masas de alta resolución muestra un pico a m/z: 178.1076, debido al ion $M+H]^+$ (valor teórico m/z: 178.1074), indicando una fórmula molecular $C_7H_{16}NO_4$.

La estereoquímica y la conformación del compuesto **265** se determinó de manera similar a la de su análogo **262**, mediante un análisis de las constantes de acoplamiento de los protones H-3, H-4 y H-5. El valor de la $J_{4,5}$=4.5 Hz indica una disposición axial de uno de los protones y una disposición ecuatorial del otro. Por otra parte, el valor $J_{3,4}$=7.9 Hz indica una disposición diaxial de los protones H-3 y H-4. Ello determina que el protón H-5 tiene que estar dispuesto ecuatorialmente y que, consiguientemente, tanto el grupo hidroximetilo adopta una disposición axial y el grupo amino una disposición ecuatorial (Figura 71).

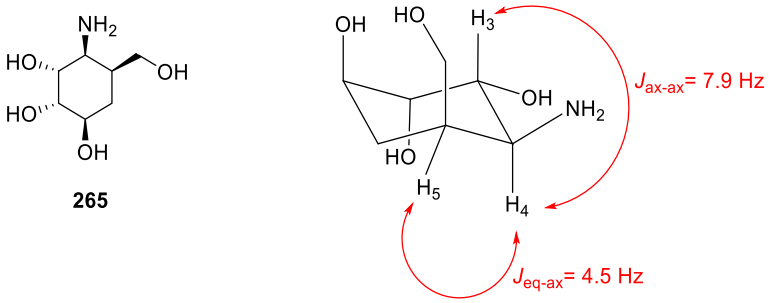


Figura 71

Los dos compuestos **262** y **265** son novedosos y han sido obtenidos a partir del shikimato de partida **559** con rendimientos globales del 24% y del 56%, respectivamente. Ambos compuestos están siendo objeto de estudios biológicos, con intención de determinar su comportamiento como inhibidores de glicosidasas.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



4 CONCLUSIONS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1) Recent contributions to carbohydrate chemistry include the double displacement reaction of difunctionalized derivatives by nucleophiles. A controlled opening of the sugar moieties of the resulting bicyclic derivatives has allowed the development of efficient synthesis of compounds of interest.

   As a contribution to this topic, we have carried out studies on the reaction of ditriflates of pentoses and hexoses with nitrogen and carbon nucleophiles, the result being the following contributions:

   a) The double displacement reaction of methyl 2,5-di-*O*-trifylxylosides (individual anomers and anomeric mixture) with benzylamine led to bicyclic derivatives [(1*R*,3*S*,4*S*,7*R*)-5-benzyl-7-(benzyloxy)-3-methoxy-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptane, (1*R*,3*R*,4*S*,7*R*)-5-benzyl-7-(benzyloxy)-3-methoxy-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptane and their anomeric mixture], whose controlled opening allowed to develop a divergent synthesis of the corresponding iminosugar [(2*R*,3*R*,4*R*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-3,4-diol] and of the corresponding proline [(2*S*,3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid], which were obtained in a 45% global yield, by nine steps synthetic sequences.

   b) The extension of this reaction to the case of *n*-butylamine allowed to obtain the expected *N*-substituted iminosugar [(2*R*,3*R*,4*R*)-1-butyl-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-3,4-diol] in a 44% overall yield. The synthetic sequence required in this case was similar to those of the iminosugar stated in the previous section, although now the opening of the bicyclic compound requires only three steps.

   c) The reaction of the methyl 2,5-di-*O*-trifylxyloside with ethyl cyanoacetate, (an unexplored variant of the cyanoacetic synthesis) allowed to develop the first reported synthesis of polyhydroxylated 2-aminomethylcyclopentanecarboxylic acids. Indeed, the preliminary results achieved showed that the reaction works satisfactorily with the beta anomer of methyl 2,5-di-*O*-triflylxyloside, which gave selectively one of the two possible cyclization products [ethyl (1*R*,3*R*,4*S*,5*R*,7*R*)-7-(benzyloxy)-5-cyano-3-methoxy-2-oxabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate]. Reduction of the cyano group of this bicyclic ethyl cyanoacetate, followed by the trapping of the amino group with CBzCl, allowed to obtain the first component of a new family of conformationally rigidified bicyclic β-amino acids. In addition, the controlled opening of the furanoside subunit of this β-amino acid led to [benzyl (((3a*S*,5*R*,6*R*,6a*R*)-6-(benzyloxy)-5-hydroxy-3-oxotetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-3a(3*H*)-yl)methyl)carbamate], the lactone of the polyhydroxylated 2-aminomethylcyclopentanecarboxylic acid. This lactone was easily transformed into the novel carbasugar [(1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-4-(aminomethyl)-3,4-bis(hydroxymethyl)cyclopentane-1,2-diol], a potential glycosidase inhibitor.

   d) The extension of this synthetic strategy to methyl 2,6-di-*O*-triflylglucofuranosides led to similar results, allowing to develop a divergent synthesis of polyhydroxylated piperidines and polyhydroxylated pipecolic acids. The results were less satisfactory. In fact, the reaction with allylamine only worked satisfactorily in the case of the beta anomer, which led to the expected bicyclic compound [(1*S*,4*R*,5*R*,7*R*,8*R*)-2-allyl-4,8-bis(benzyloxy)-7-methoxy-6-oxa-2-azabicyclo[3.2.1]octane], which, when subjected to a

complex sequence of opening of its glycoside subunit, allowed a divergent access to a known iminosugar [(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol, 16% overall yield] and to a known trihydroxylated pipecolic acid [(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-trihydroxypiperidine-2-carboxylic acid, 14% overall yield].

2) Studies were carried out on the catalytic properties of commercial and synthetic hydroxylated prolines and prolinols, and on their bicyclic glycoside precursors. The aldol condensation reaction of cyclohexanone with *p*-nitrobenzaldehyde, catalyzed by proline, was used as a reference reaction. This allowed us to conclude that:

   a) [(2*S*,3*R*,4*R*)-3,4-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pyrrolidine-2-carboxylic acid], prepared by us from the corresponding dihydroxyproline, has excellent catalytic properties, which improve the properties of *L*-proline. The yield (80%) and the enantiomeric excess (>99%) is identical for both prolines, but the diastereoisomeric *anti/syn* ratio is better for our polysubstituted proline (25:1 versus 20:1).

   b) The only prolinol tested, [(2*S*,4*R*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-yl)methanol], prepared from (2*S*,4*R*)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid (commercial compound), showed a catalytic capacity much lower than that shown by our proline (reaction times: 23 hours versus 5 hours), as well as a drastic decrease in diastereoselectivity (2:1 versus 25:1) and enantioselectivity (29% vs >99%).

   c) Regarding the studies on bicyclic glycosides, they showed greater reactivity than the prolinol of section 2b, although worse enantiomeric excesses, so these bicyclic analogs of prolinols, as well as the prolinols themselves, lack interest in terms of their organocatalytic properties.

3) Several peptidomimetics of morphiceptin have been prepared, which incorporate monosubstituted prolines instead of the central proline unit [H_2N-Tyr-Pro(4-(*R*)-OH)-Phe-Pro-NH_2, H_2N-Tyr-Pro(4-(*R*)-OMe)-Phe-Pro-NH_2 and H_2N-Tyr-Pro(4-(*R*)-OTBS)-Phe-Pro-NH_2) and also 1-aminoprolines (H_2N-Tyr-HN-Pro-Phe-Pro-NH_2, H_2N-Tyr-HN-Pro(4-(*R*)-OH)-Phe-Pro-NH_2 and H_2N-Tyr-HN-Pro(4-(*R*)-OMe)-Phe-Pro-NH_2]. It has been found that only the peptidomimetic incorporating 4-methoxyproline has a good affinity for the μ-opioid receptor and, thence, have interest as an analgesic.

4) Appropriate conditions have been developed for the Michael addition of amines to (-)-shikimic acid, with the aim to obtaining polyhydroxylated cyclohexane-β-amino acids, for future work on peptides based on these amino acids. Positive results were achieved only when using lithium (*R*)-benzyl(1-phenylethyl)amide, a compound that has provided excellent diastereomeric excesses and requires mild conditions for releasing a free amino group. Thus:

   a) The addition of lithium (*R*)-benzyl(1-phenylethyl)amide to [(3a*R*,7*R*,7a*R*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2-dimethyl-3a,6,7,7a-tetrahydrobenzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxylate] allowed to obtain mainly the adduct *cis* [methyl (3a*R*,4*S*,5*S*,7*R*,7a*R*)-4-(benzyl((*R*)-1-phenylethyl)amino)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2-dimethylhexahydrobenzo[*d*][1,3] dioxole-5-carboxylate, 61%], which was easily transformed into the corresponding polyhydroxylated cyclohexane β-amino acid [(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-amino-3,4,5-trihydroxycyclohexane-1-carboxylic acid,

76%] by catalytic hydrogenation, followed by treatment with concentrated hydrochloric acid at reflux.

b) The *trans* adduct [methyl (3a*R*,4*S*,5*R*,7*R*,7a*R*)-4-(benzyl((*R*)-1-phenylethyl)amino)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2-dimethylhexahydrobenzo[*d*][1,3] dioxole-5-carboxylate] was obtained by epimerization of the *cis* adduct under basic conditions (NaOMe in MeOH) and thence transformed into the corresponding β-amino acid [(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-amino-3,4,5-trihydroxycyclohexane-1-carboxylic acid, 78%], proceeding as for the *cis* adduct.

5) The *cis*-adduct [methyl (3a*R*,4*S*,5*S*,7*R*,7a*R*)-4-(benzyl((*R*)-1-phenylethyl)amino)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2-dimethylhexahydrobenzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxylate] and *trans*-adduct [methyl (3a*R*,4*S*,5*R*,7*R*,7a*R*)-4-(benzyl((*R*)-1-phenylethyl)amino)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2-dimethylhexahydrobenzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxylate] referred to referred in sections 4a and 4b, were easily and efficiently transformed into their respective amino alcohols [(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-amino-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol (84%) and (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-amino-5-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol (41%)], two novel compounds with potential activity as glycosidase inhibitors.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA



5 PARTE EXPERIMENTAL

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

5.1 Técnicas Experimentales

Las reacciones que se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte de argón fueron realizadas en matraces previamente flameados y purgados repetidas veces bajo atmósfera de argón, utilizándose disolventes secos y reactivos comerciales. Aquellos casos en los que fue necesario algún tipo de purificación adicional se llevaron a cabo mediante los procesos estándares descritos en la bibliografía[111] y especificado en cada caso.

Los espectros de RMN se realizaron en un espectrómetro Bruker DPX-250 y en un espectrómetro Varian Mercury 300. Los desplazamientos químicos (ppm) de ^1H se tomaron como referencia a la señal del TMS (0 ppm) en $CDCl_3$. En D_2O, MeOD y CD_3CN no se utilizó referencia interna, a no ser que se especifique lo contrario, tomándose la señal del disolvente como referencia. Los espectros que se incluyen en la parte experimental fueron procesados con el software MestRe Nova 8.1.4.

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Jasco P2000 usando una lámpara de Na (589 nm) y una cubeta de 1 cm. Los valores de concentración de la muestra se dan en g/100 mL.

Los espectros de masa de baja resolución se realizaron en un espectrómetro cuadrupolar Hewlett Packard 5988 mediante inserción directa, usando la técnica de ionización química y electrospray positivo. Los espectros de masa de alta resolución se realizaron en un espectrómetro VG Autospect 20-250 mediante inserción directa, usando la técnica de electrospray positivo.

Los experimentos de IR se realizaron en un espectrofotómetro MIDAC Prospect-IR con software Grams/386 cuando la muestra se midió en forma de pastilla de KBr y en un FT-IR PerkinElmer Spectrum Two cuando la muestra se depositó sobre un accesorio ATR de diamante.

Los puntos de fusión se determinaron en un bloque Köfler-Thermogerate y están sin corregir.

Los experimentos de HPLC se llevaron a cabo en un cromatógrafo Hitachi LaChrom Elite con detector UV-Vis.

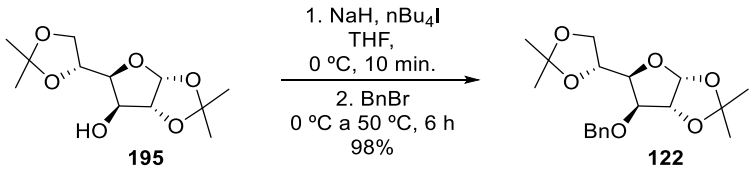
Las cromatografías en columna se hicieron sobre gel de sílice 60 Merck 230-400 mesh (flash, 0.04-0.063) y las ccf se realizaron sobre gel de sílice 60 GF_{254} Merck. Como reveladores se utilizaron una lámpara de UV-Vis (254 nm) y las mezclas Hanessian, ninhidrina (5% en MeOH) y permanganato.

Los filtrados sobre celita se llevaron a cabo utilizando Celita 545 Coarse de Fluka.

[111] Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; "Purification of laboratory chemicals" 1988, Pergamon Press, Oxford.

5.2 Síntesis de prolinas polihidroxiladas y de iminociclopentitoles

5.2.1 Síntesis del 3-*O*-bencil-1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-α-D-glucofuranosa (122)



195 **122**

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, previamente purgado bajo atmósfera de argón, se disolvieron 11.250 g (43.22 mmol) del compuesto **195** en 60 mL de THF seco. En un balón de tres bocas se disolvió primero 4.322 g (108.06 mmol, 2.5 eq) de una dispersión al 60 % de NaH, seguido de 1.597 g (4.32 mmol, 0.1 eq) de NBu_4I en 45 mL de THF seco. Se enfrió la segunda disolución a 0 °C, con un baño de agua/hielo, y se le añadió, gota a gota, la disolución inicial de **195**. Tras 10 min. a 0 °C se adicionaron 5.65 mL (47.55 mmol, 1.1 eq) de BnBr y se calentó a 50 °C durante 6 h, observándose por ccf (AcOEt/Hex 1:3) la completa desaparición del producto de partida (R_f=0.2) y la formación de un producto mayoritario (R_f=0.8). La reacción se paró añadiéndole 16 mL de MeOH, tras lo que se filtró sobre Celita y concentró a sequedad. Se redisolvió en CH_2Cl_2, se lavó con H_2O (3x100 mL), se secó con $MgSO_4$, filtró y concentró a sequedad. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:5, obteniéndose 14.842 g del producto **122** en un rendimiento del 98 % como un aceite amarillo.

Los siguientes datos coinciden con los recogidos en la bibliografía.[42]

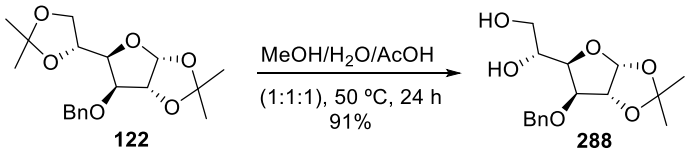
$[\alpha]_D^{20}$: -29.8° (*c* 1.1, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm): 1.31 (s, 3H, CH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3), 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.50 (s, 3H, CH_3), 4.00-4.03 (m, 2H, H-6, H-6'), 4.09-4.17 (m, 2H, H-3, H-4), 4.33-4.41 (m, 1H, H-5), 4.58-4.66 (m, 2H, -CH_2Ph), 4.59 (d, 1H, *J*=3.7 Hz, H-2), 5.90 (d, 1H, *J*=3.7 Hz, H-1), 7.31-7.36 (m, 5H, 5xAr-H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz, ppm): 25.3 (CH_3), 26.1 (CH_3), 26.6 (CH_3), 26.7 (CH_3), 67.2 (CH_2), 72.2 (CH_2), 72.3 (CH), 81.1 (CH), 81.5 (CH), 82.4 (CH), 105.1 (CH), 108.8 (C), 111.6 (C), 127.5 (2xCH), 127.7 (CH), 128.2 (2xCH), 137.5 (C).

EM-IQ (m/z, %): 335 (4, $[M\text{-}CH_3]^+$), 91 (100, $[PhCH_2]^+$).

5.2.2 Síntesis del 3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden-α-D-glucofuranosa (288)



122 288

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, con un refrigerante de incorporado, se disolvieron 13.800 g (39.38 mmol) del compuesto **122** en 180 mL de una mezcla de metanol, ácido acético y agua (1:1:1) y la disolución resultante se calentó a 50 °C durante 24 horas. Al cabo de este tiempo se observó por cromatografía en capa fina (AcOEt/Hexano 1:3) la desaparición del producto de partida (R_f=0.8) y la formación de un producto más polar (R_f=0.1). La mezcla fue concentrada a sequedad en el rotavapor de alto vacío, coevaporando con tolueno (3x30 mL). El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 3:2) para obtener el compuesto **288** con un rendimiento del 91% (11.170 g, 35.99 mmol) como un aceite amarillo denso.

Los siguientes datos coinciden con los recogidos en la bibliografía.[42]

$[\alpha]_D^{20}$: -49.9° (*c* 1.1, $CHCl_3$).

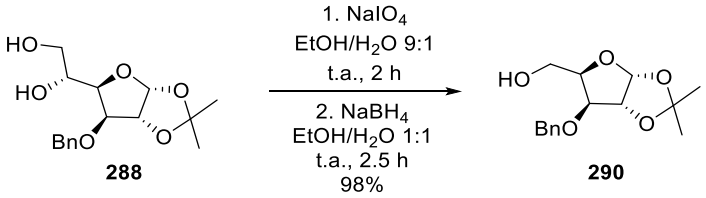
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm): 1.30 (s, 3H, CH_3), 1.47 (s, 3H, CH_3), 3.15 (bs, 2H, 2x-OH), 3.63 - 3.71 (m, 1H, H-6), 3.76-3.83 (m, 1H, H-6'), 3.99-4.06 (m, 1H, H-5), 4.10-4.15 (m, 2H, H-3, H-4), 4.55-4.60 (m, 2H, -C$\underline{H_2}$Ph, H-2), 4.69 (d, *J*=11.7 Hz ,1H, -C$\underline{H_2}$Ph), 5.90 (d, *J*=3.7 Hz, 1H, H-1), 7.28-7.38 (m, 5H, 5xAr-H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz, ppm): 25.9 (CH_3), 26.4 (CH_3), 64.0 (CH_2), 68.9 (CH), 71.9 (CH_2), 79.6 (CH), 81.6 (CH), 81.9 (CH), 104.8 (CH), 111.4 (C), 127.4 (2xCH), 127.7 (CH), 128.2 (2xCH), 137.3 (C).

EM-IQ (%, m/z): 310 (10, M^+), 91 (100, $PhCH_2^+$).

IR (ν, cm^{-1}): 3451 (OH).

5.2.3 Síntesis de la 3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden-α-D-xilofuranosa (290)



En un matraz de fondo redondo de 1 L se disolvieron 9.000 g (29.00 mmol) del compuesto **288** en 275 mL de una mezcla EtOH/H_2O 9:1 y se añadieron a t.a. 18.605 g (87.00 mmol, 3.0 eq) de $NaIO_4$ en cuatro porciones que se adicionaron cada 20 min. Tras una hora desde la última adición, se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 1:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la aparición de dos productos (R_f=0.7). Se adicionaron 185 mL de CH_2Cl_2 y se filtró la disolución sobre Celita lavando con más CH_2Cl_2. Tras concentrar el disolvente a sequedad se obtuvo un crudo que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional dada su inestabilidad. El crudo obtenido se disolvió en 230 mL de una mezcla EtOH/H_2O 1:1 sobre la que se adicionaron, en porciones, 2.194 g (58.00 mmol, 2.0 eq) de $NaBH_4$. Tras 2,5 h se observó la desaparición del aldehído intermedio por ccf (AcOEt/Hex 1:1, R_f=0.5). Se concentró el EtOH en el rotavapor y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x100 mL), se secó con $MgSO_4$, filtró y concentró a sequedad. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:3) aislándose, con un rendimiento del 98%, 7.970 g (28.43 mmol) el producto **290** como un aceite denso e incoloro.

Los siguientes datos coinciden con los recogidos en la bibliografía.[42,112]

$[\alpha]_D^{23}$: -54.9° (*c* 4.6, $CHCl_3$).

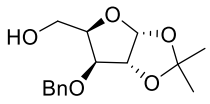
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm): 1.32 (s, 3H, CH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3), 2.20-2.71 (bs, 1H, -OH), 3.84 (dd, *J*=11.9, 4.8 Hz, 1H, H-5), 3.94 (dd, *J*=11.9, 5.3 Hz, 1H, H-5'), 4.01 (d, *J*=3.5 Hz, 1H, H-3), 4.28 (ddd, *J*=5.3, 4.8, *3*.5 Hz, 1H, H-4), 4.42-4.76 (ABq, *J*=12.0 Hz, 2H, -CH_2Ph), 4.64 (d, *J*=3.9 Hz, 1H, H-2), 5.98 (d, *J*=3.9 Hz, 1H, H-1), 7.20-7.41 (m, 5H, 5xAr-H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz, ppm): 26.0 (CH_3), 26.5 (CH_3), 60.4 (CH_2), 71.6 (CH_2), 80.2 (CH), 82.1 (2xCH), 104.8 (CH), 111.4 (C), 127.4 (2xCH), 127.8 (CH), 128.3 (2xCH), 137.0 (C).

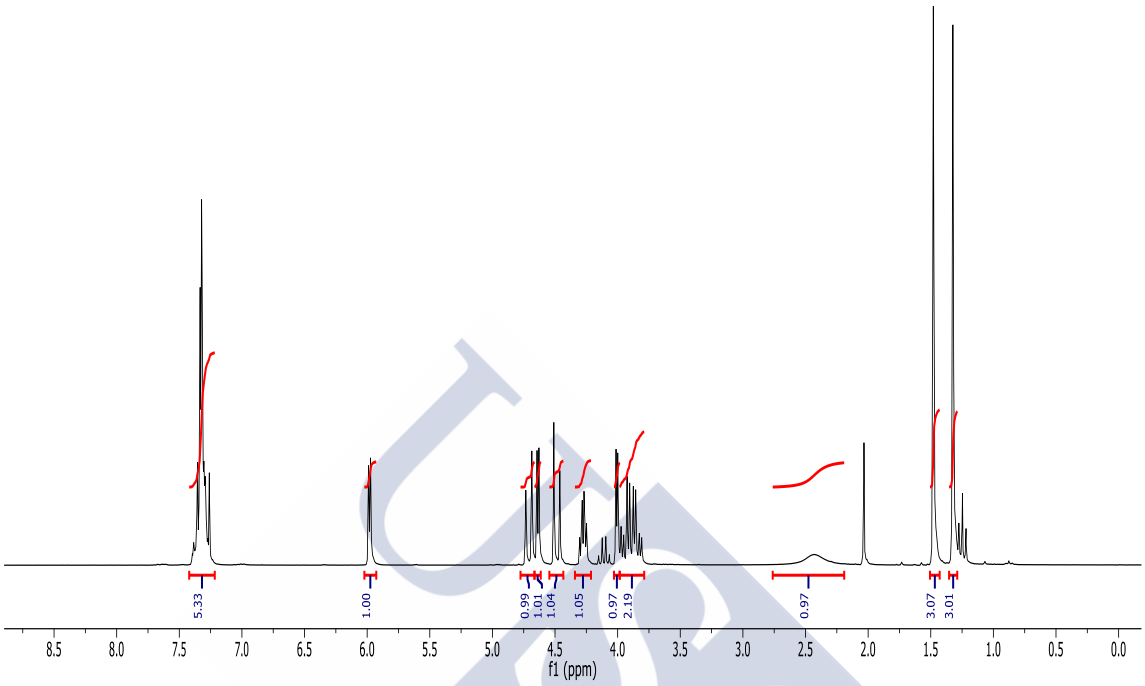
EMAR (ESI+): calculado para $C_{15}H_{20}NaO_5$, 303.1203; encontrado, 303.1205.

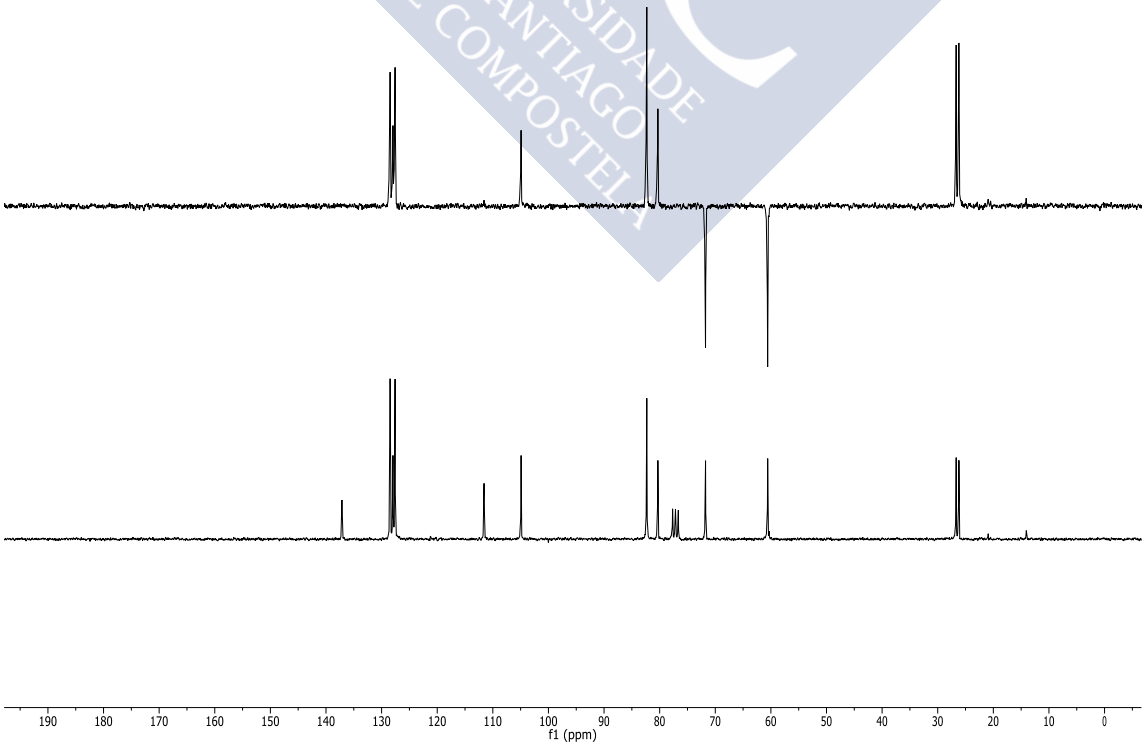
IR (ν, cm^{-1}): 3480 (OH).

[112] Mandal, S.; Sharma, N.; Mukhopadhyay, B. *Tetrahedron:Asymmetry*, **2010**, *21*, 2172-2176.

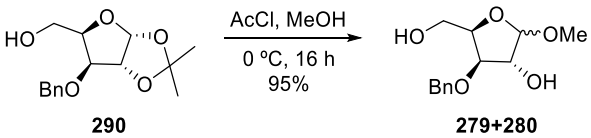

HO
O
O
BnO
O

290


5.33
1.00
0.99
1.01
1.04
1.05
0.97
2.19
0.97
3.07
3.01
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)


190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

5.2.4 Síntesis del 3-*O*-bencil-α-D-xilofuranósido de metilo (279) 3-*O*-bencil-β-D-xilofuranósido de metilo (280)



290 **279+280**

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, previamente secado y purgado bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de 7.950 g (28.36 mmol) del compuesto **290** en 150 mL de MeOH seco. La disolución se enfrió a 0 °C, se le añadieron 12.09 ml (170.16 mmol, 6.0 eq) de AcCl y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 16 h. Al cabo de este tiempo, se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 1:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.8) y la formación de una mezcla de dos productos más polares (R_f=0.1), la reacción se basificó con Na_2CO_3 sólido, se filtró y concentró a sequedad en el rotavapor. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 3:1) obteniéndose así 6.850 g (26.94 mmol) de la mezcla epimérica **279+280** con un rendimiento del 95%, en una relación 1.1:1, como un aceite incoloro.

A continuación, se muestran los datos de la mezcla **279+280** (en la bibliografía aparecen recogidos los datos espectroscópicos para cada uno de los anómeros por separado).[60]

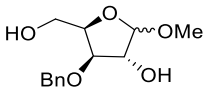
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm): 2.35-2.75 (m, 4H), 3.42,3.46 (s, 6H), 3.70-3.89 (m, 4H), 4.05-4.17 (m, 2H), 4.19-4.39 (m, 4H), 4.52-4.76 (m, 3H), 4.77-4.88 (m, 2H), 4.95 (d, 1H, *J*=4.7 Hz), 7.27-7.41 (m, 10H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz, ppm): 55.7 (CH_3), 55.97 (CH_3), 62.2 (CH_2), 62.4 (CH_2), 72.1 (CH_2), 72.7 (CH_2), 77.4 (CH), 78.1 (CH), 80.1 (CH), 84.5 (CH), 101.6 (CH), 109.4 (CH), 127.8 (2xCH), 127.9 (2xCH), 128.1 (2xCH), 128.2 (2xCH), 128.7 (2xCH), 137.6 (2xC).

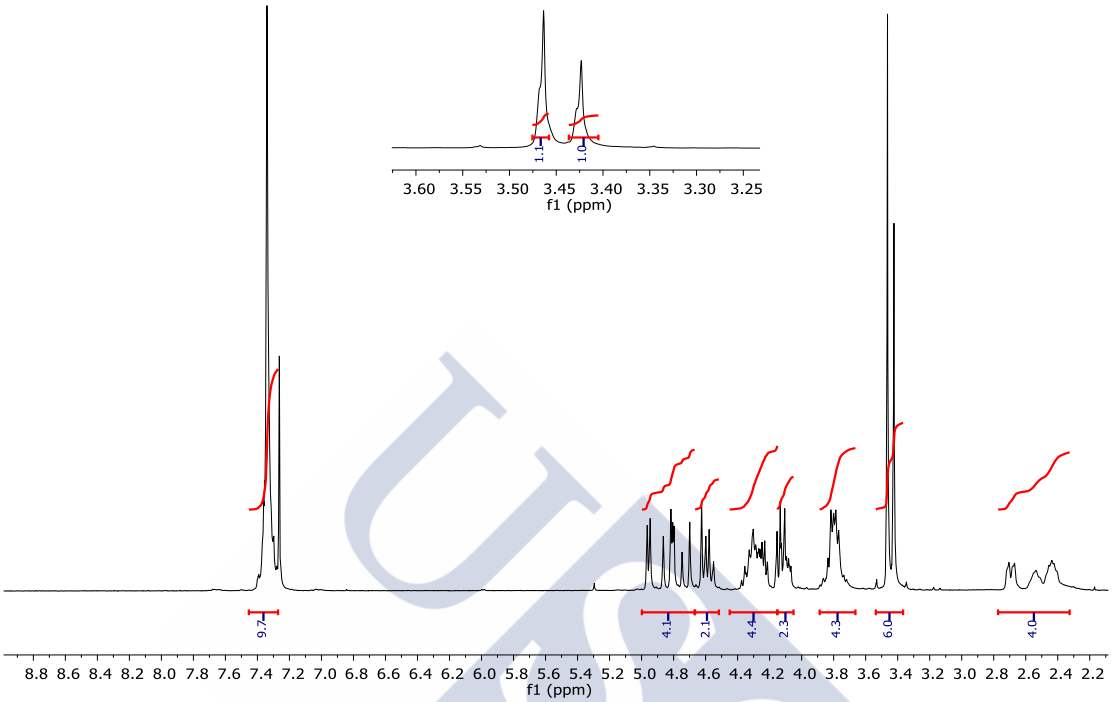
EM-ESI (%, m/z): 277(100, $[M+Na]^+$), 91 (13, $PhCH_2^+$).

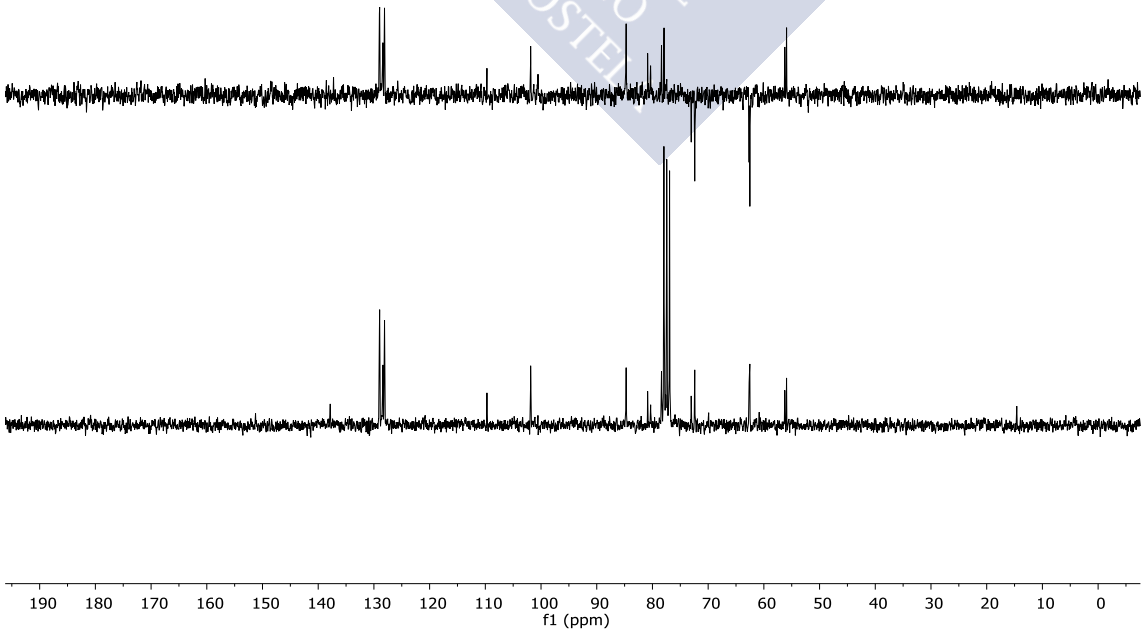
EMAR (ESI+): calculado para $C_{13}H_{18}NaO_5$, 277.1046; encontrado, 277.1040.

IR (ν, cm^{-1}): 3412 (OH).

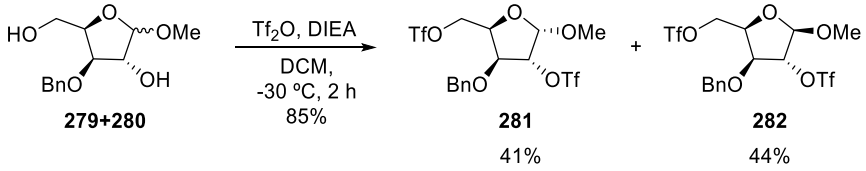

HO
O
OMe
BnO
OH

279+280


1.1
1.0
3.60 3.55 3.50 3.45 3.40 3.35 3.30 3.25
f1 (ppm)
9.7
4.1
2.1
4.4
2.3
4.3
6.0
4.0
8.8 8.6 8.4 8.2 8.0 7.8 7.6 7.4 7.2 7.0 6.8 6.6 6.4 6.2 6.0 5.8 5.6 5.4 5.2 5.0 4.8 4.6 4.4 4.2 4.0 3.8 3.6 3.4 3.2 3.0 2.8 2.6 2.4 2.2
f1 (ppm)


190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

5.2.5 Síntesis del 3-*O*-bencil-2,5-di-((trifluorometil)sulfonil)-α-D-xilofuranósido de metilo (281) y 3-*O*-bencil-2,5-di-((trifluorometil)sulfonil)-β-D-xilofuranósido de metilo (282)



En un matraz de fondo redondo de 50 mL previamente secado y purgado bajo atmósfera de argón, se disolvieron 0.610 g (2.40 mmol) de la mezcla epimérica **279+280** en 18 mL de CH_2Cl_2 seco y se añadió 1.13 mL (6.48 mmol, 2.70 eq) de DIEA. Esta disolución se enfrió a -30 °C, se añadieron 1.15 mL (6.84 mmol, 2.85 eq) de Tf_2O y se dejó agitando a -30 °C durante 2 h, observándose por ccf (AcOEt/Hex 3:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la aparición de dos nuevos productos a R_f superior (R_f=0.8). Tras este tiempo se dejó a la reacción alcanzar la temperatura ambiente y se lavó con H_2O (2x30 mL) y con $NaHCO_3$ (sat) (1x30 mL). La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad en el rotavapor. El crudo obtenido se sometió a una purificación mediante una columna cromatográfica (AcOEt/Hex 1:8 a 1:6) obteniéndose 0.552 g (1.07 mmol) de **282** (R_f=0.4) y 0.503 g (0.97 mmol) de **281** (R_f=0.3) en un rendimiento del 44% y 41 %, respectivamente. Ambos compuestos presentan un aspecto de aceite amarillento.

Datos espectroscópicos del compuesto **281**:

$[\alpha]_D^{21}$: +71° (*c* 1.2, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm): 3.47 (s, 3H, -OCH_3), 4.42 (dt, *J*=6.8, 4.4 Hz, 1H), 4.49-4.64 (m, 4H), 4.76 (d, *J*=11.7 Hz, 1H, -C$\underline{H}_2$Ph), 5.06 (t, *J*=5.0 Hz, 1H), 5.13 (d, *J*=4.3 Hz, 1H, H-1), 7.27-7.45 (m, 5H, 5xAr-H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz, ppm): 56.0 (CH_3), 73.2 (CH_2), 73.5 (CH), 73.7 (CH_2), 78.6 (CH), 87.1 (CH), 99.8 (CH), 112.2, 116.4, 120.6, 124.9 (CF_3), 128.1 (2xCH), 128.6 (CH), 128.8 (2xCH), 135.9 (C).

EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{15}H_{16}F_6NaO_9S$, 541.0032; encontrado, 541.0032.

IR (ν, cm^{-1}): 1418 (SO_2).

Datos espectroscópicos del compuesto **282**:

$[\alpha]_D^{21}$: -39.6° (*c* 0.9, $CHCl_3$).

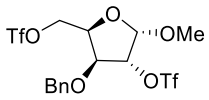
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm): 3.46 (s, 3H, -OCH_3), 4.29-4.42 (m, 1H), 4.53 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, -C$\underline{H}_2$Ph), 4.58-4.70 (m, 3H), 4.77 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, -C$\underline{H}_2$Ph), 5.11 (s, 1H), 5.21 (s, 1H, H-1), 7.27-7.50 (m, 5H, 5xAr-H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz, ppm): 55.9 (CH_3), 73.1 (CH_2), 75.2 (CH_2), 78.5 (CH), 80.5 (CH), 90.1 (CH), 106.6 (CH), 112.1, 116.3, 120.3, 124.8 (CF_3), 128.1 (2xCH), 128.7 (CH), 128.8 (2xCH), 135.7 (C).

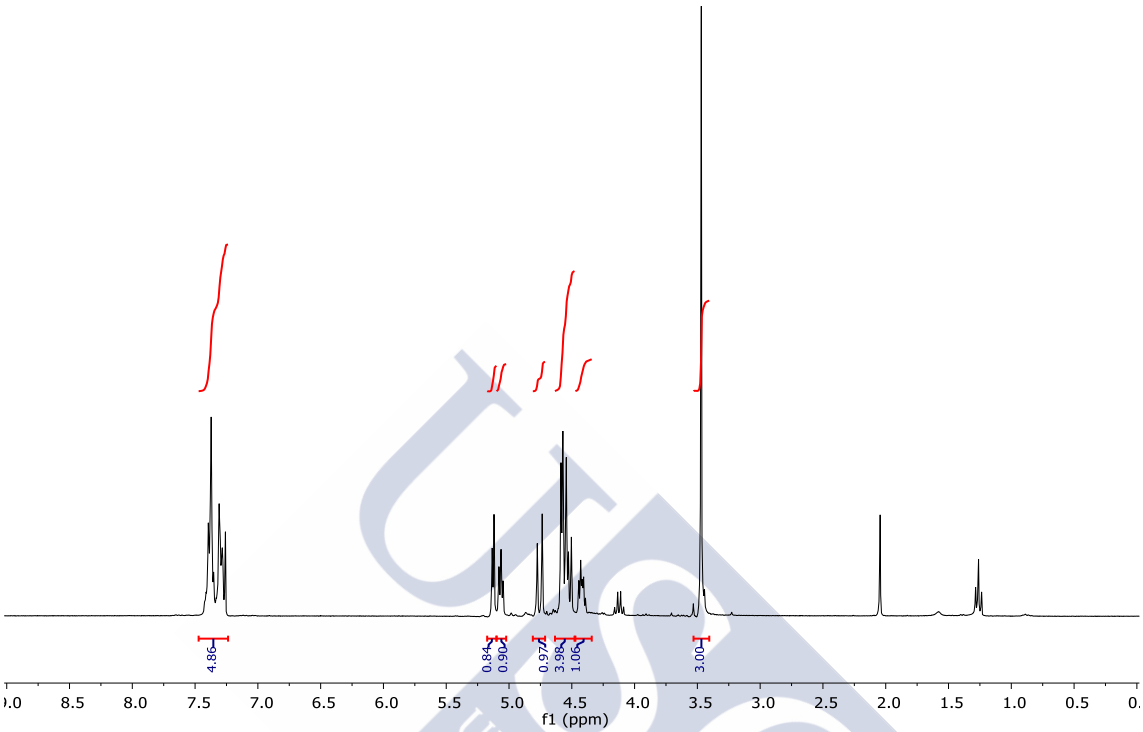
EMAR (ESI^+): calculado para $C_{15}H_{16}F_6NaO_9S$, 541.0032; encontrado, 541.0032.

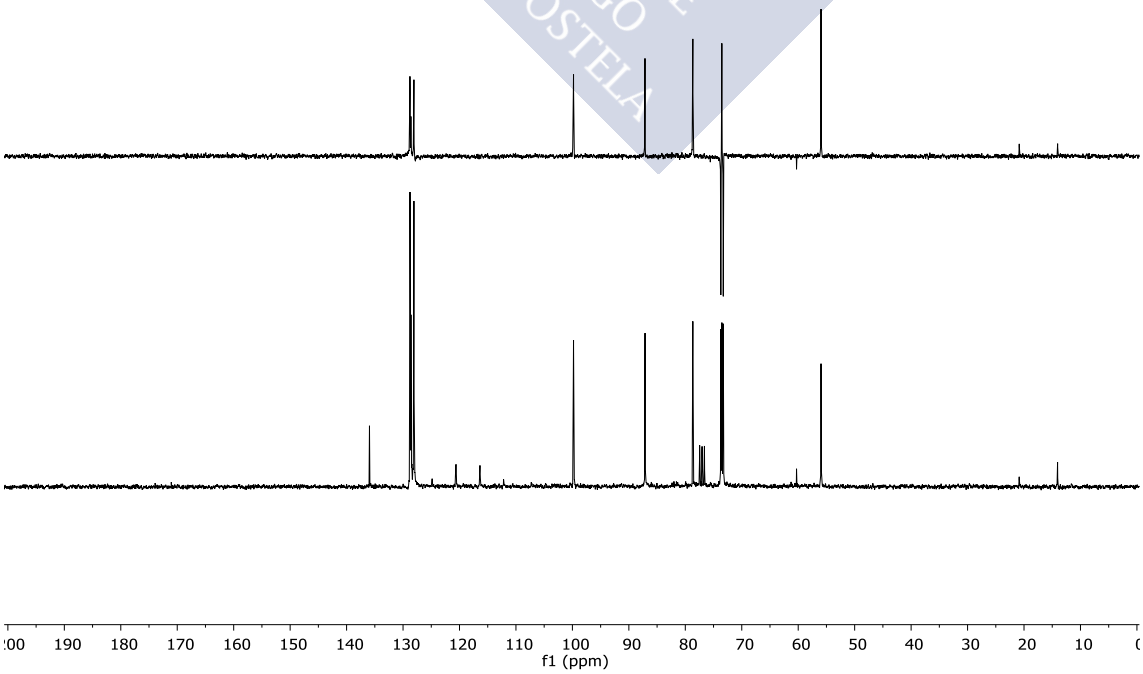
IR (ν, cm^{-1}): 1418 (SO_2).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

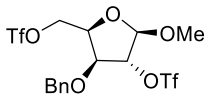


281

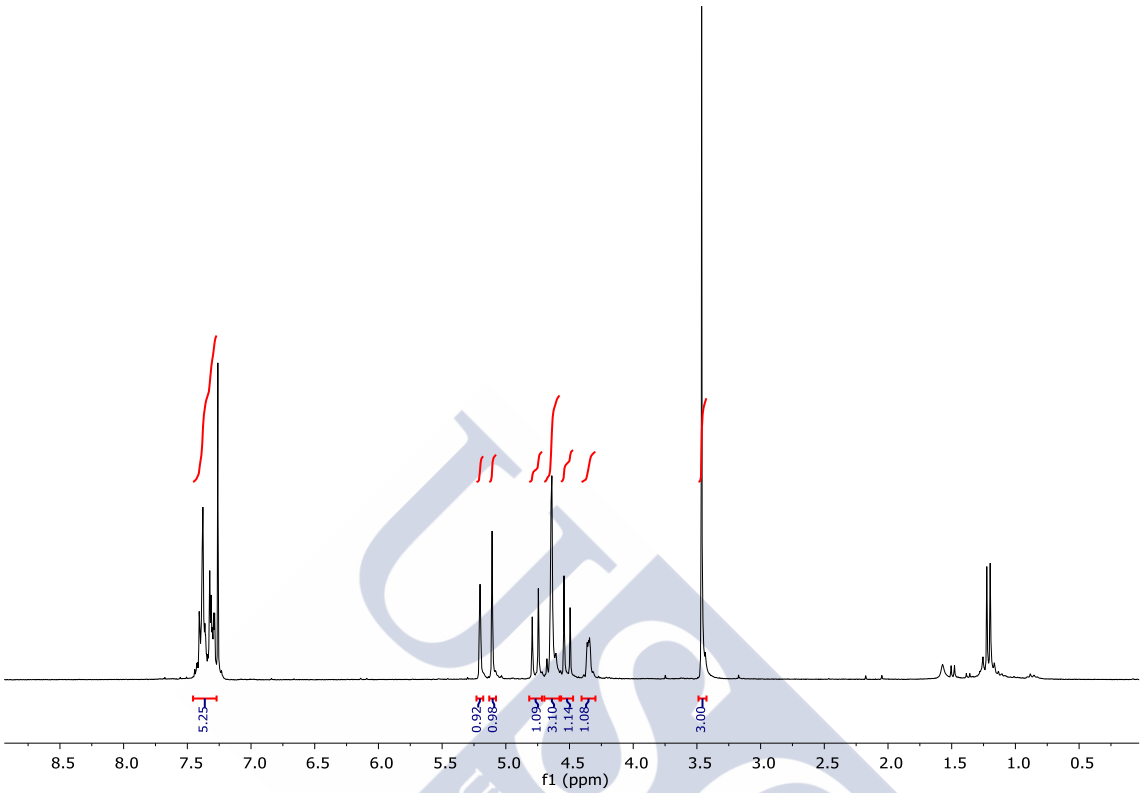


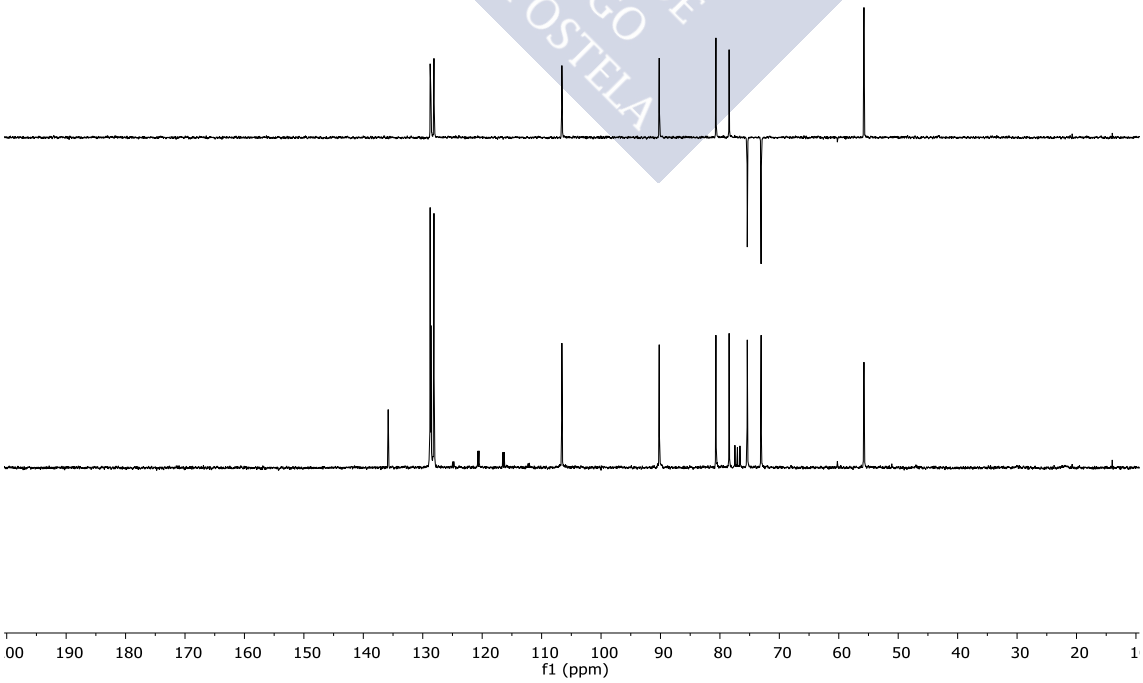


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



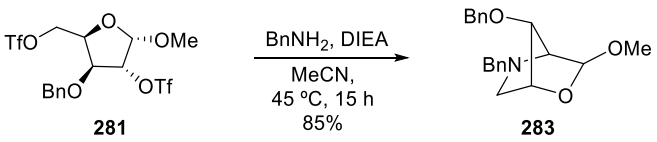
282





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.2.6 Síntesis del (1*R*,3*S*,4*S*,7*R*)-5-bencil-7-(benciloxi)-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo [2.2.1] heptano (283)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.292 g (0.56 mmol) de **281** en 4.5 mL de CH_3CN y se añadió, sucesivamente, 0.25 mL (1.41 mmol, 2.50 eq) de DIEA y 0.07 mL (0.62 mmol, 1.10 eq) de $BnNH_2$. La disolución se calentó a 45 °C durante 15 h, observando por ccf, AcOEt/Hex 1:6, la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la aparición de un producto de reacción (R_f=0.2). La disolución se concentró a sequedad en el rotavapor y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:4 a 1:3), obteniéndose 0.155 g (0.48 mmol) del compuesto **283** como un aceite amarillo con un rendimiento del 85%.

$[\alpha]_D^{20}$: +63.8° (*c* 2.5, $CHCl_3$).

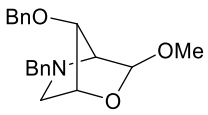
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm): 2.83 (d, *J*=9.8 Hz, 1H, H-6), 2.96 (dd, *J*=9.8, 1.3 Hz, 1H, H-6'), 3.21 (s, 1H, H-4), 3.34 (s, 3H, -OCH_3), 4.00 (ABq, *J*=13.5 Hz, 2H, -N-$C\underline{H}_2$Ph), 4.20-4.27 (m, 2H, H-1, H-7), 4.59 (ABq, *J*=11.7 Hz, 2H, -O-$C\underline{H}_2$Ph), 4.80 (s, 1H, H-3), 7.20-7.42 (m, 10H, 10xAr-H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz, ppm): 55.0 (CH_3), 56.9 (CH_2), 59.1 (CH_2), 63.6 (CH), 72.2 (CH_2), 76.1 (CH), 80.0 (CH), 106.3 (CH), 126.8 (CH), 127.6 (2xCH), 127.8 (CH), 128.3 (4xCH), 128.5 (2xCH), 137.9 (C), 140.1 (C).

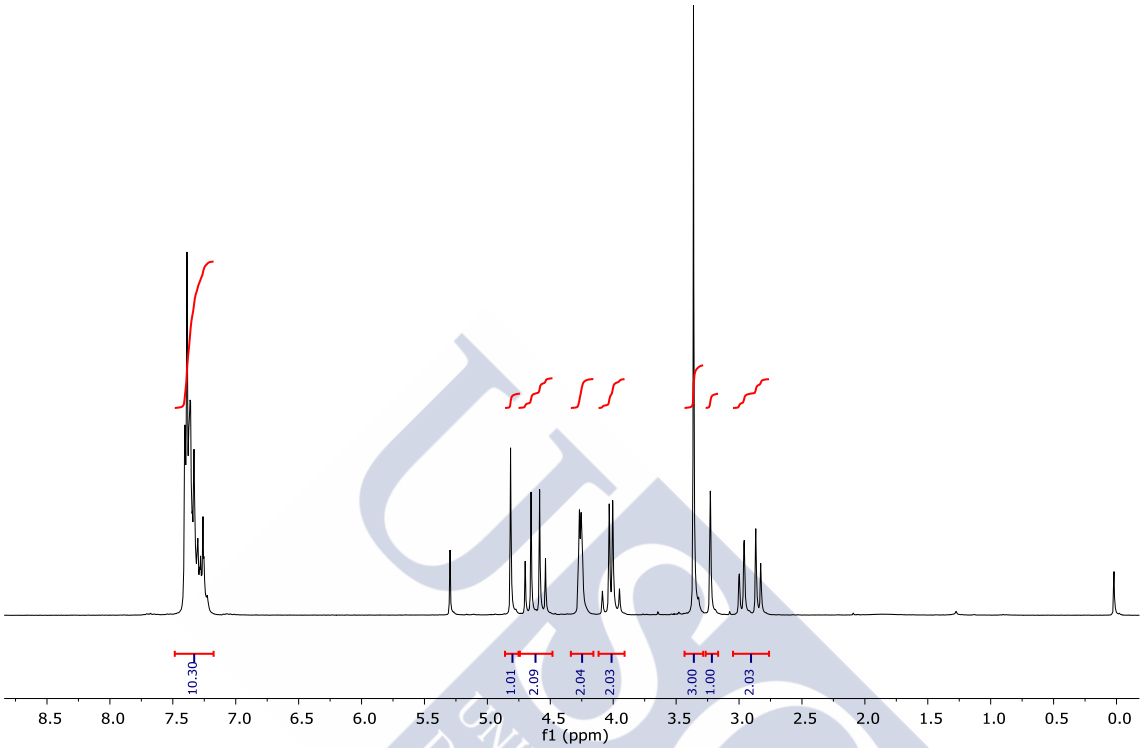
EM-ESI (%, m/z): 326 (30, $[M]^+$), 294 (45, $[M\text{-}OMe]^+$), 203 (100, $[M\text{-}OMe\text{-}PhCH_2]^+$), 91 (93, $[PhCH_2]^+$).

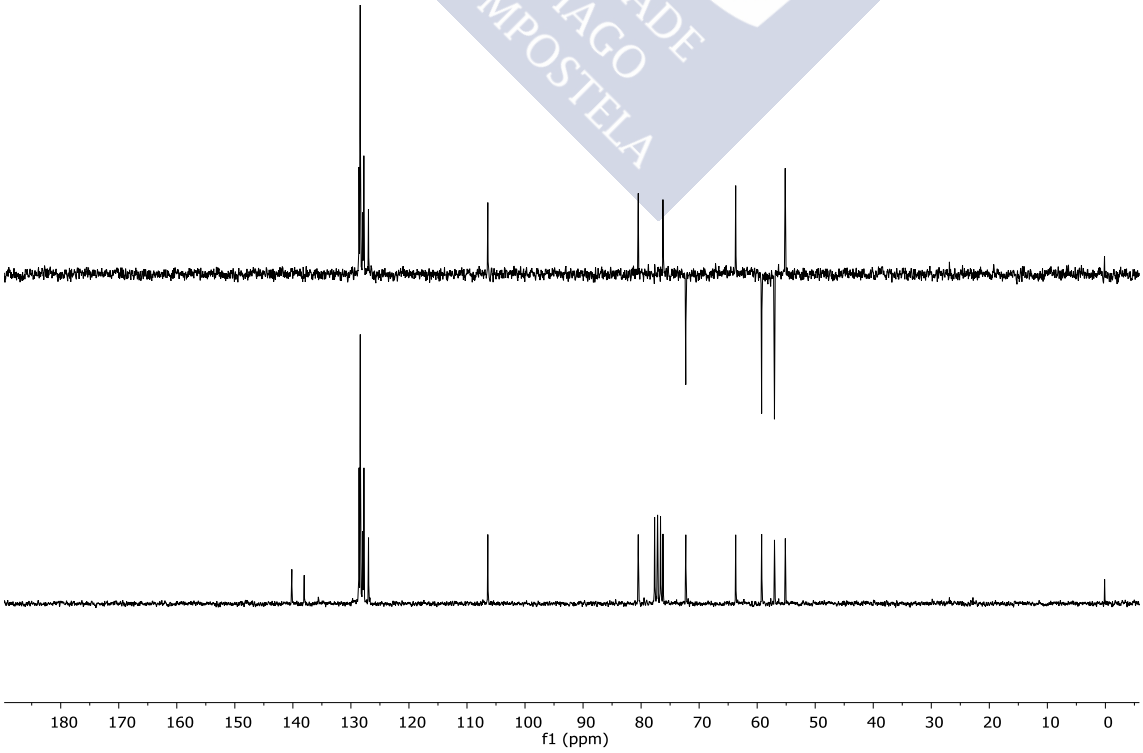
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{20}H_{24}NO_3$, 326.1751; encontrado, 326.1744.

IR (ν, cm^{-1}): 3086, 3063, 3028, 2999, 2930, 2861, 2836 (CH).

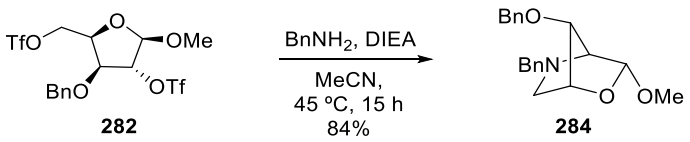

BnO
OMe
BnN
O

283


10.30
1.01
2.09
2.04
2.03
3.00
1.00
2.03
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)


180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

5.2.7 Síntesis del (1*R*,3*R*,4*S*,7*R*)-5-bencil-7-(benciloxi)-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo [2.2.1]heptano (284)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.550 g (1.06 mmol) de **282** en 10 mL de CH_3CN y se añadió, sucesivamente, 0.46 mL (2.65 mmol, 2.50 eq) de DIEA y 0.13 mL (1.17 mmol, 1.10 eq) de $BnNH_2$. La disolución se calentó a 45 °C durante 15 h., observando por ccf AcOEt/Hex 1:6 la desaparición del producto de partida (R_f=0.6) y la aparición de un producto de reacción (R_f=0.1). La disolución se concentró a sequedad en el rotavapor y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:3, obteniéndose 0.290 g (0.89 mmol) del compuesto **284** como un aceite amarillo con un rendimiento del 84%.

$[\alpha]_D^{20}$: -10.3° (c 10.0, $CHCl_3$).

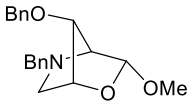
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm): 3.05-3.17 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.25-3.36 (m, 1H, H-4), 3.43 (s, 3H, -OCH_3), 4.01 (d, *J*=2.3 Hz, 1H, H-7), 4.08-4.25 (ABq, *J*=14.0 Hz, 2H, -N-C$\underline{H}_2$Ph), 4.27-4.33 (m, 1H, H-1), 4.46-4.66 (ABq, *J*=11.7 Hz, 2H, -O-C$\underline{H}_2$Ph), 4.95 (d, *J*=1.5 Hz, 1H, H-3), 7.20-7.42 (m, 10H, 10xAr-H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz, ppm): 56.1 (CH_3), 57.5 (CH_2), 59.0 (CH_2), 62.1 (CH), 71.7 (CH_2), 79.3 (CH), 80.9 (CH), 107.1 (CH), 126.6 (CH), 127.6 (2xCH), 127.8 (CH), 128.1 (4xCH), 128.5 (2xCH), 137.7 (C), 140.5 (C).

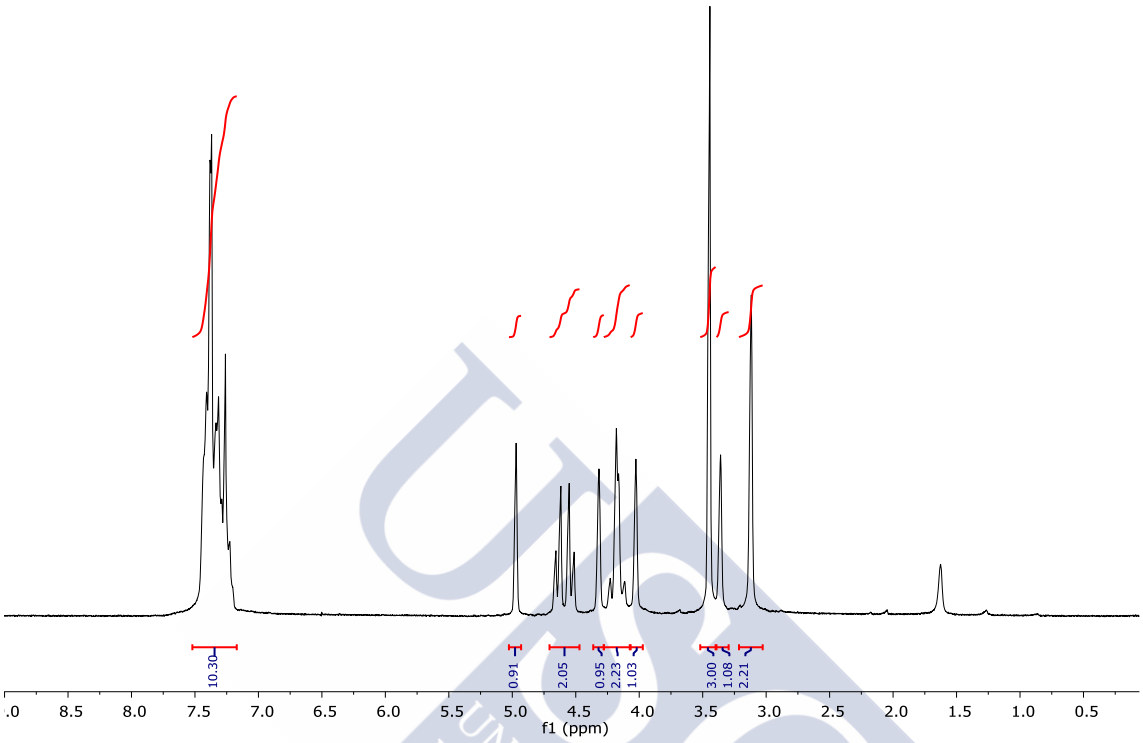
EM-ESI (%, m/z): 326 (100, $[M+H]^+$), 91 (52, $[PhCH_2]^+$).

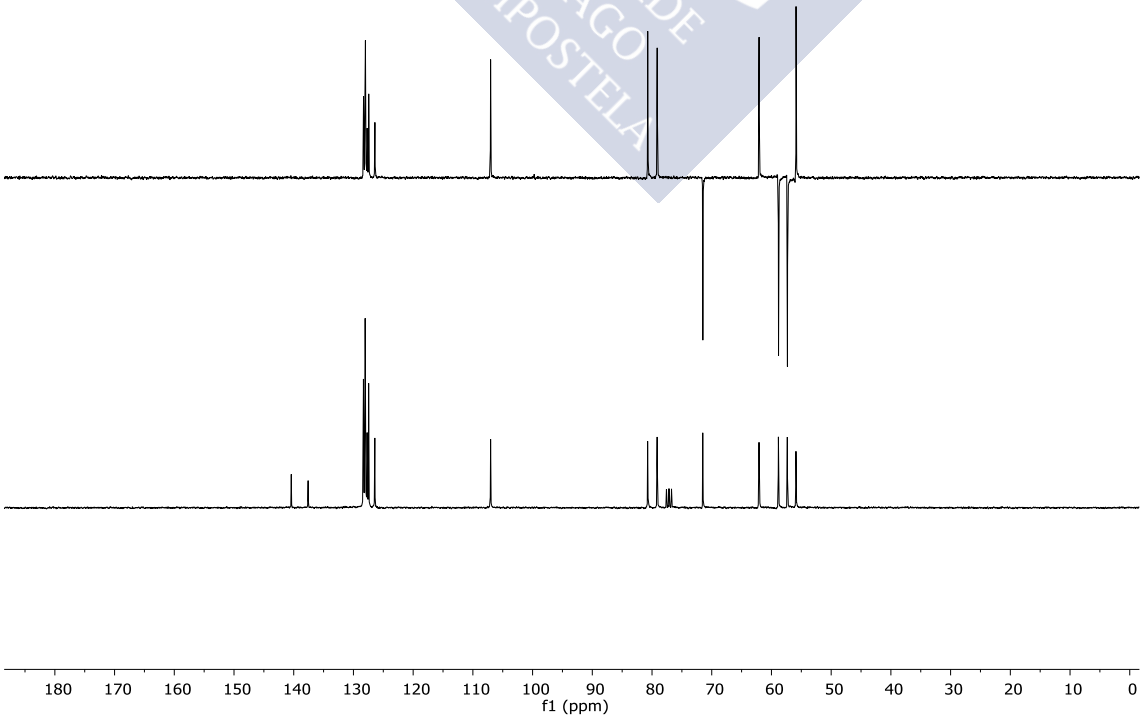
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{20}H_{24}NO_3$, 326.1751; encontrado, 326.1751.

IR (ν, cm^{-1}): 3085, 3062, 3028, 2992, 2910, 2848 (CH).

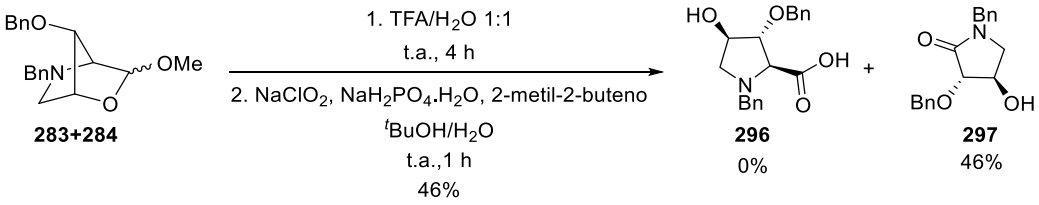


284





5.2.8 Intento de síntesis del ácido (2*S*,3*R*,4*R*)-1-bencil-3-(benciloxi)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (296) y obtención de la (3*S*,4*R*)-1-bencil-3-(benciloxi)-4-hidroxipirrolidin-2-ona (297)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.110 g (0.34 mmol) de la mezcla de compuestos **283+284** en 4 mL de una mezcla TFA/H_2O (1:1). Tras agitar a t.a. durante 4 h, se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 1:3) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la aparición de un producto de reacción (R_f=0.1). La mezcla de reacción se concentró entonces a sequedad, obteniéndose un crudo que se utilizó en la siguiente reacción sin purificar. El crudo obtenido se disolvió en 5 mL de una mezcla ^{t}BuOH/H_2O (1:1) sobre la que se añadieron primero 1.65 mL (15.55 mmol, 46 eq) de 2-metil-2-buteno, 0.380 g (2.43 mmol, 7.2 eq) de $NaH_2PO_4.H_2O$ y 0.440 g (4.87 mmol, 14.4 eq) de $NaClO_2$. Tras agitar durante 1 h a t.a. se observó por ccf (AcOEt/Hex 1:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la formación de un producto de reacción (R_f=0.4). La reacción se concentró a sequedad y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:1, obteniéndose 0.046 g (0.16 mmol), como un aceite incoloro, que resultó ser el compuesto **297**, obtenido con un rendimiento del 46%.

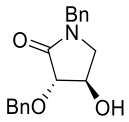
$[\alpha]_D^{20}$: -110.2° (c 2.4, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm): 2.98 (dd, *J*=10.0, 6.2 Hz, 1H, H-5), 3.38 (dd, *J*=10.0, 7.5 Hz, 1H, H-5'), 4.07 (d, *J*=6.2 Hz, 1H, H-3), 4.30 (dt, *J*=7.5, 6.2 Hz, 1H, H-4), 4.38-4.46 (m, 2H, CH_2-Ph), 4.95 (ABq, *J*=11.7 Hz, 2H, CH_2-Ph), 7.15-7.46 (m, 10H, 10x Ar-H).

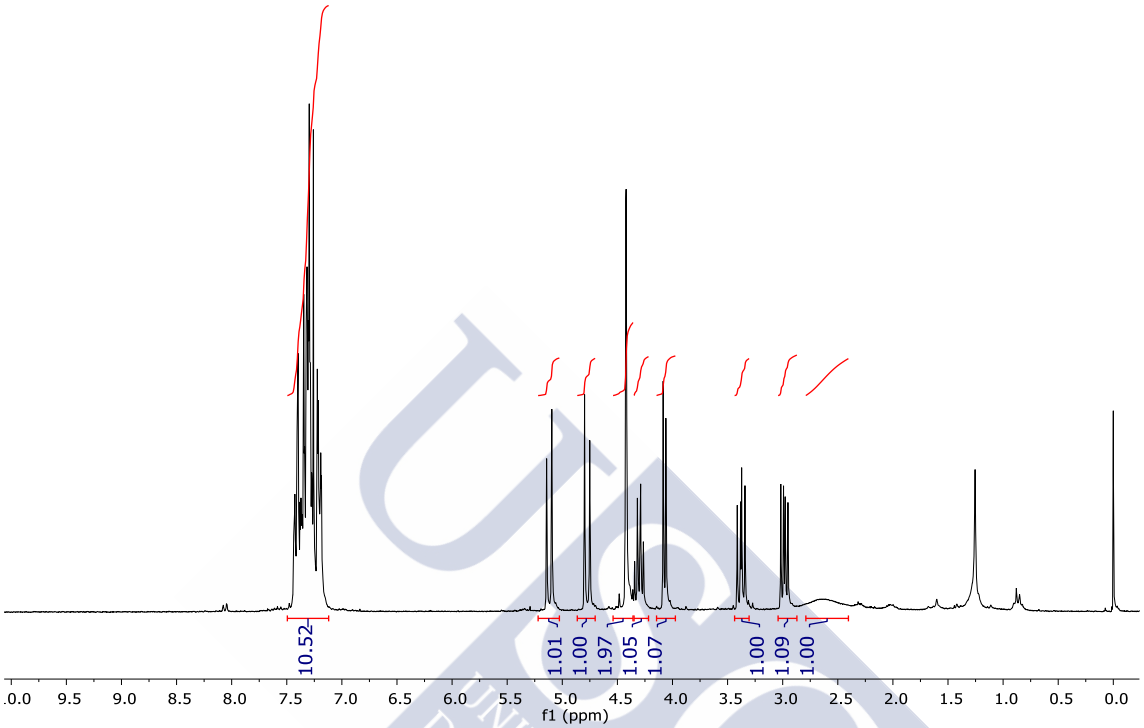
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz, ppm): 46.5 (CH_2), 50.0 (CH_2), 71.4 (CH), 72.9 (CH_2), 82.6 (CH), 127.9, 128.1, 128.3, 128.3, 128.7, 128.9 (8xCH), 135.6 (C), 137.8 (C), 170.9 (CO).

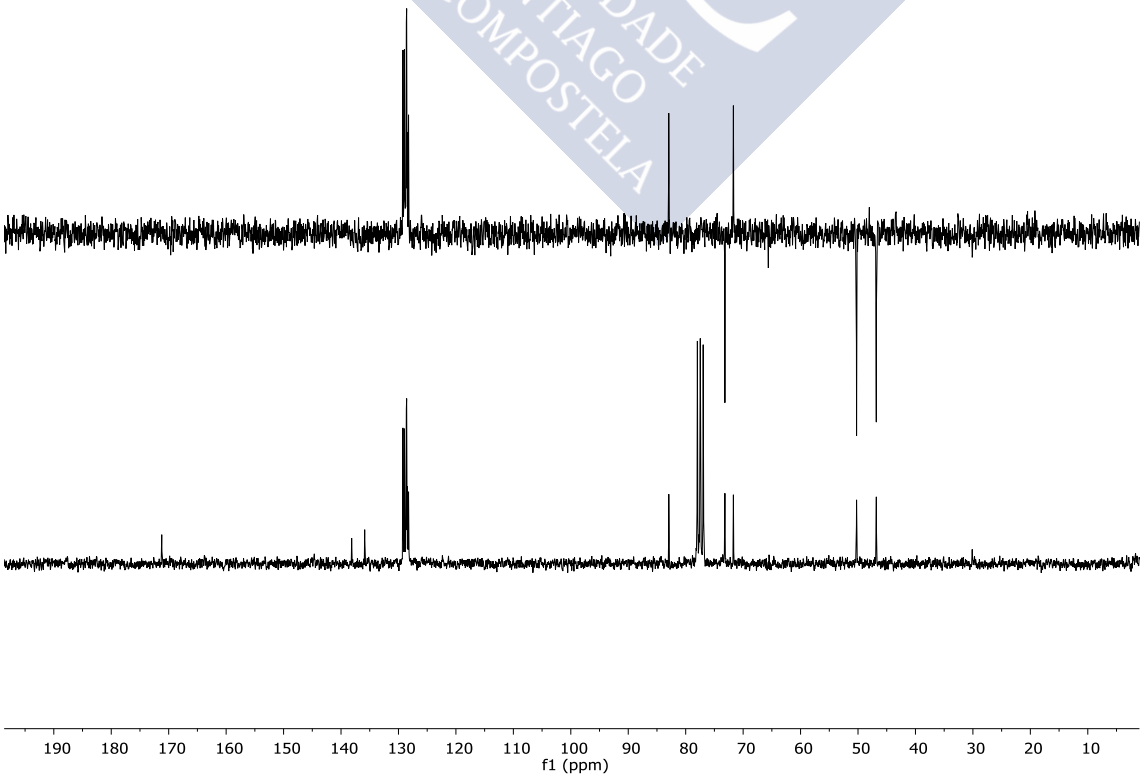
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{18}H_{19}NNaO_3$, 320.1257; encontrado, 320.1262.

IR (ν, cm^{-1}): 3383 (OH), 1686 (CO).

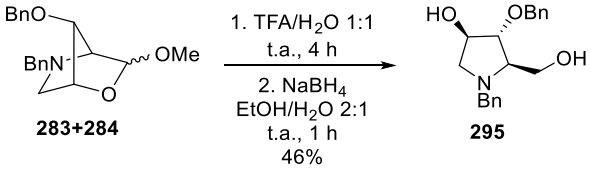


297





5.2.9 Síntesis de (3*R*,4*R*,5*R*)-1-bencil-4-(benciloxi)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol (295)



Una disolución de **283+284** (0.090 g, 0.28 mmol) en una mezcla TFA/H_2O 1:1 (4 mL) fue agitada a t.a. durante 4 h. Tras comprobar la desaparición del producto de partida por ccf (AcOEt/Hex 1:3) (R_f=0.3) y la formación de un producto mayoritario (R_f=0.1), la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El crudo obtenido se disolvió en una mezcla EtOH/H_2O 2:1 (4 mL) y sobre esta disolución se adicionaron 0.021 g (0.55 mmol, 2.0 eq) de $NaBH_4$. Tras 1 h a t.a. se comprobó la desaparición del producto de partida por ccf (AcOEt/Hex 1:1) (R_f=0.4) y la formación de un producto más polar (R_f=0.3). La mezcla se neutralizó con una disolución tampón de fosfato a pH 7 y se concentró a sequedad. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:1), obteniéndose 0.040 g (0.13 mmol, 46% de rendimiento) del producto **295** como un sólido amorfo de color blanco.

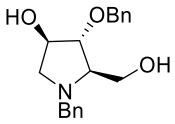
$[\alpha]_D^{20}$: -6.8° (c 3.6, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm): 2.73 (dd, *J*=10.4, 4.2 Hz, 1H, H-5), 2.78 (dd, *J*=3.2, 2.9 Hz, 1H, H-2), 2.87-3.03 (m, 3H, H-5'+2xOH), 3.74 (ABq, *J*=13.0 Hz, 2H, CH_2-Ph), 3.57-3.63 (m, 2H, CH_2-OH), 3.88 (d, *J*=3.2 Hz, 1H, H-3), 4.09 (d, *J*=4.2 Hz, 1H, H-4), 4.60 (ABq, *J*=11.7 Hz, 2H, CH_2-Ph), 7.03-7.57 (m, 10H, 10xAr-H).

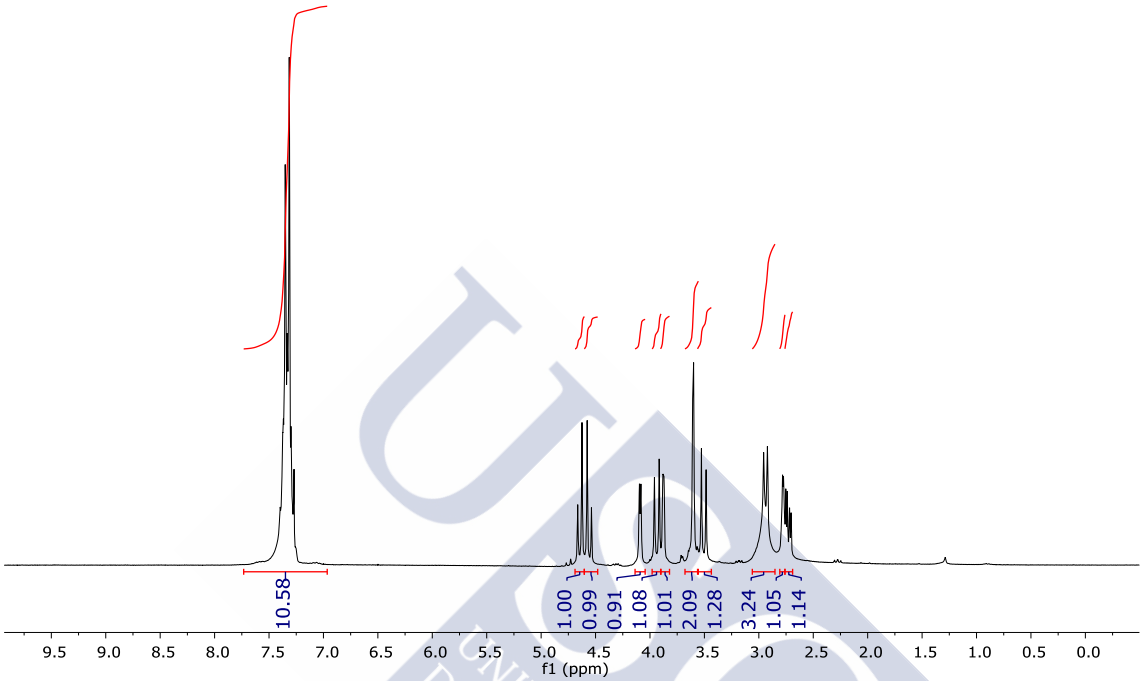
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz, ppm): 58.3 (CH_2), 60.3 (CH_2), 60.5 (CH_2), 70.7 (CH), 71.8 (CH_2), 73.3 (CH), 88.3 (CH), 127.3, 127.7, 127.7, 127.8, 128.5, 128.6, 128.8 (8xCH), 138.0 (C), 138.4 (C).

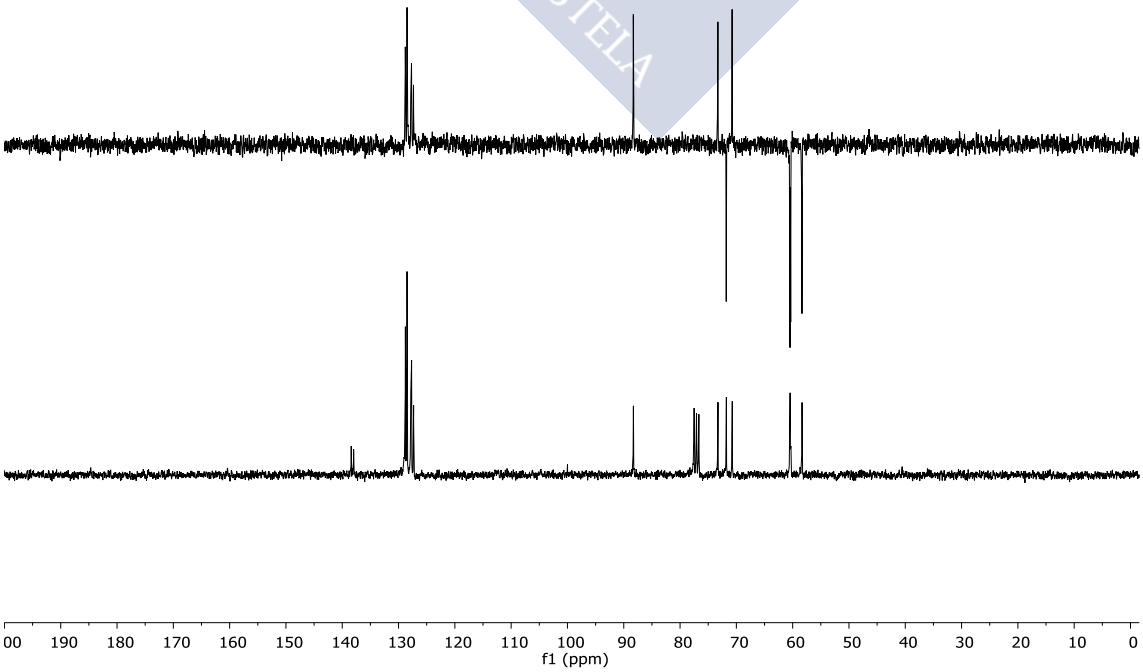
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{19}H_{24}NO_3$, 314.1751; encontrado, 314.1753.

IR (ν, cm^{-1}): 3364 (OH).



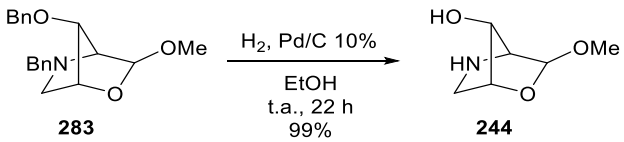
295





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.2.10 Síntesis del (1*R*,3*S*,4*S*,7*R*)-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-ol (244)



Sobre una disolución desoxigenada de 0.203 g (0.62 mmol) de **283** en 10 mL de EtOH, se adicionaron 0.203 g (10% en peso) de Pd/C 10% y la suspensión resultante se agitó 23 h a t.a., bajo atmósfera de H_2. Se observó entonces por ccf (AcOEt/Hex 1:3) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la formación de un producto más polar (R_f=0.0). La suspensión se filtró sobre Celita lavando con MeOH y el filtrado se concentró a sequedad. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna DCM/MeOH (15%), obteniéndose 0.089 g (0.61 mmol, 99 % de rendimiento) del compuesto **244** como un sólido blanco amorfo.

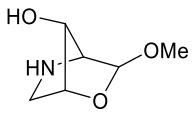
$[\alpha]_D^{20}$: +112.9 ° (*c* 1.5, MeOH).

RMN-^{1}H (CD_3OD, 250 MHz, ppm): 2.68 (d, *J*=10.5 Hz, 1H, H-6), 3.08 (dd, *J*=10.5, 1.5 Hz, 1H, H-6'), 3.13-3.19 (d, *J*=1.2 Hz, 1H, H-4), 3.27 (s, 3H, -OCH_3), 4.07 (dd, *J*=2.6, 1.5 Hz, 1H, H-1), 4.29 (dd, *J*=2.6, 1.2 Hz, 1H, H-7), 4.60 (s, 1H, H-3).

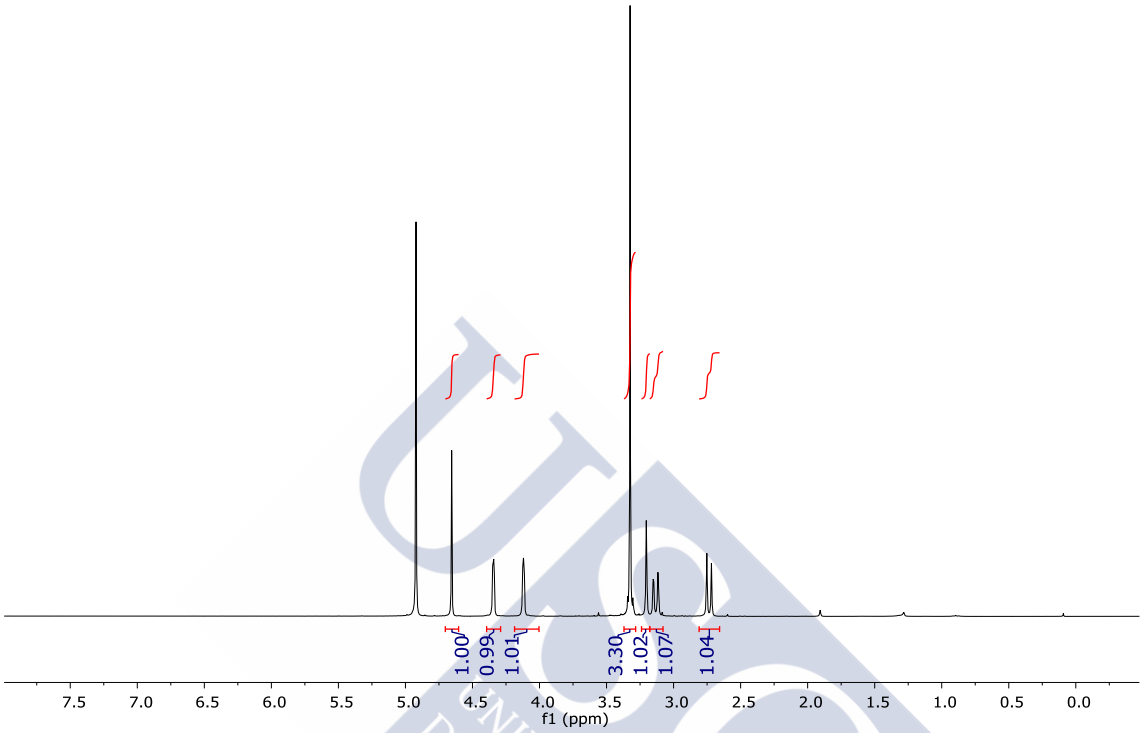
RMN-^{13}C (CD_3OD, 62.5 MHz, ppm): 49.4 (CH_2), 55.3 (CH_3), 62.6 (CH), 72.5 (CH), 77.6 (CH), 107.5 (CH).

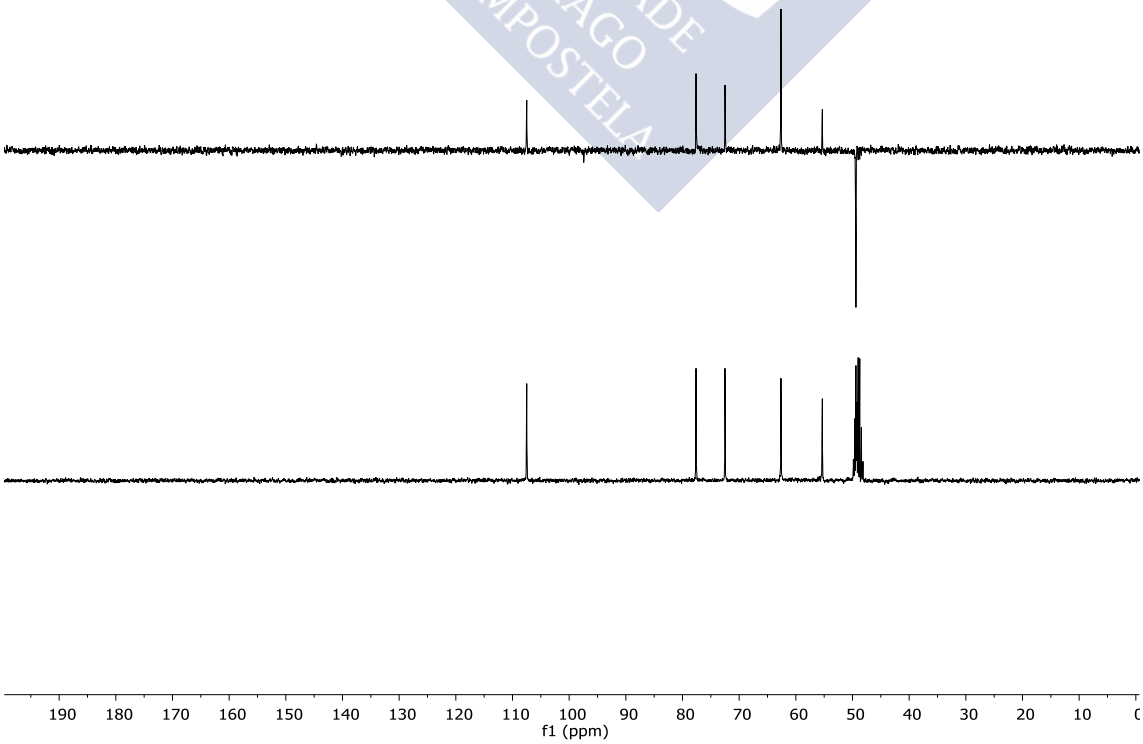
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_6H_{12}NO_3$, 146.0812; encontrado, 146.0819.

IR (ν, cm^{-1}): 3414 (OH y NH).

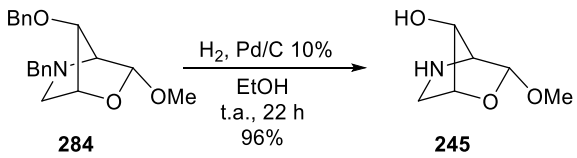

HO
OMe
HN
O

244


1.00
0.99
1.01
3.30
1.02
1.07
1.04
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)


190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
f1 (ppm)

5.2.11 Síntesis del (1*R*,3*R*,4*S*,7*R*)-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-ol (245)



Sobre una disolución desoxigenada de 0.203 g (0.62 mmol) de **284** en 10 mL de EtOH, se adicionaron 0.203 g (10% en peso) de Pd/C 10% y la suspensión resultante se agitó durante 23 h a t.a., bajo atmósfera de H_2. Se observó entonces por ccf AcOEt/Hex 1:3 la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la formación de un producto más polar (R_f=0.0). La suspensión se filtró sobre Celita lavando con MeOH y el filtrado se concentró a sequedad. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna DCM/MeOH (15%), obteniéndose 0.086 g (0.59 mmol, 96 % de rendimiento) del compuesto **245**, como un sólido blanco amorfo.

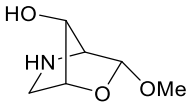
$[\alpha]_D^{20}$: -38.8° (*c* 1.5, MeOH).

RMN-^{1}H (CD_3OD, 250 MHz, ppm): 3.07 (d, *J*=10.7 Hz, 1H, H-6), 3.20 (dd, *J*=10.6, 1.9 Hz, 1H, H-6'), 3.46 (s, 1H, H-4), 3.53 (s, 3H, -OCH_3), 4.25 (t, *J*=2.0 Hz, 1H, H-1), 4.35 (dd, *J*=2.3, 1.3 Hz, 1H, H-7), 5.13 (d, *J*=1.6 Hz, 1H, H-3).

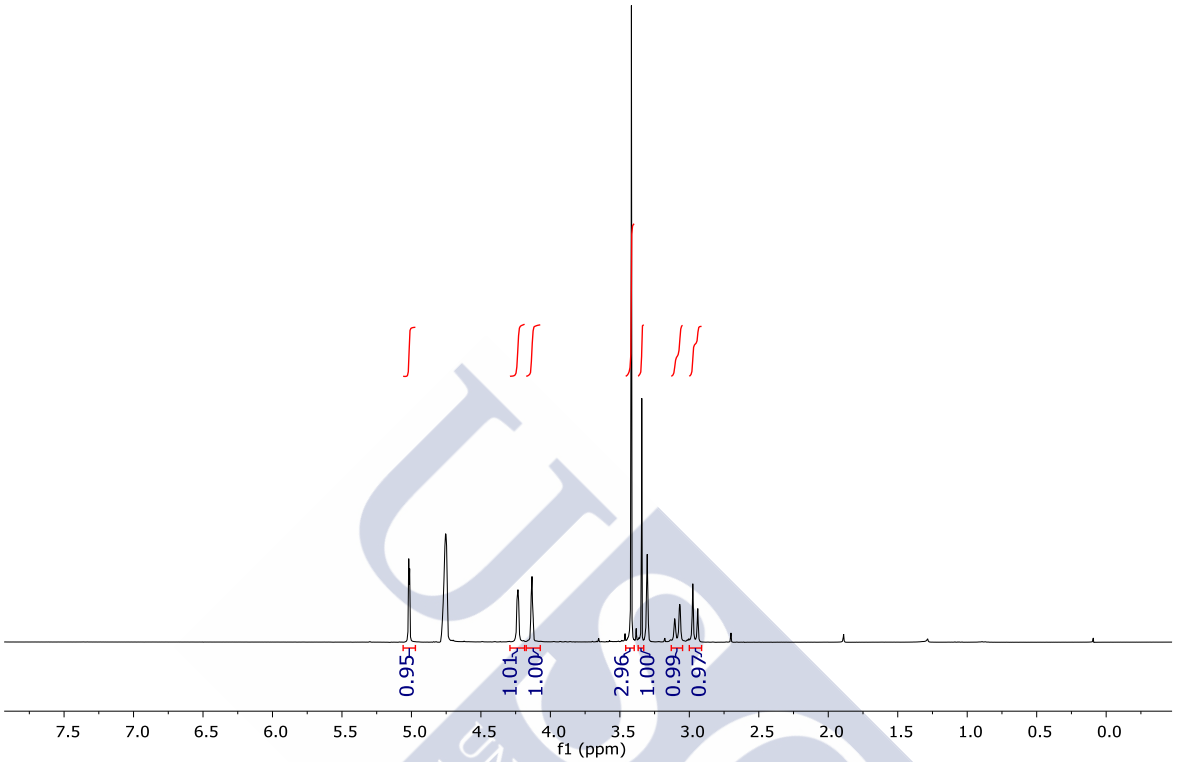
RMN-^{13}C (CD_3OD, 62.5 MHz, ppm): 49.7 (CH_2), 55.9 (CH_3), 62.3 (CH), 74.1 (CH), 80.4 (CH), 105.8 (CH).

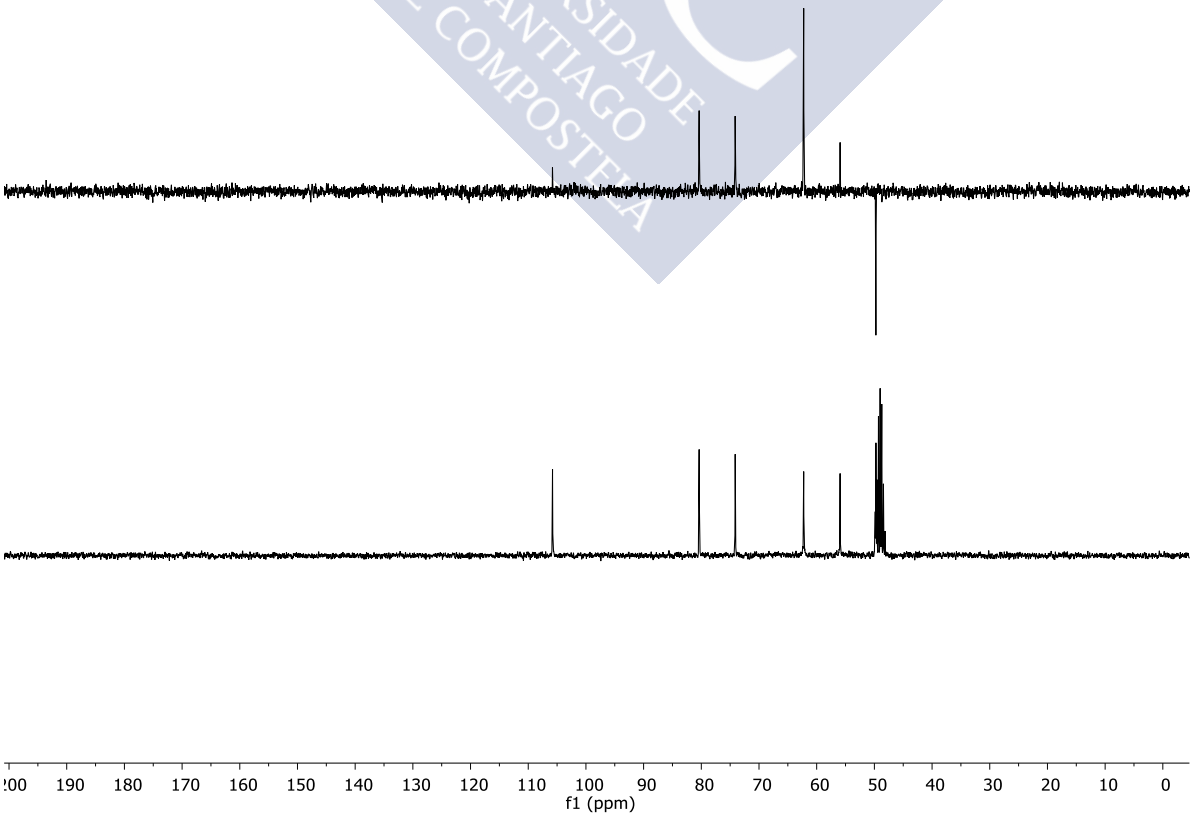
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_6H_{12}NO_3$, 146.0812; encontrado, 146.0819.

IR (ν, cm^{-1}): 3427 (OH y NH).



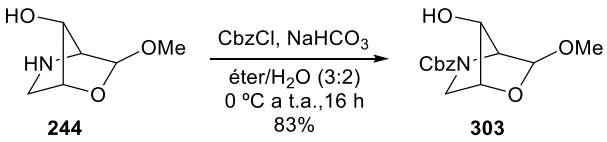
245





UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.2.12 Síntesis del (1*R*,3*S*,4*S*,7*R*)-7-hidroxi-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de bencilo (303)



0.311 g (2.58 mmol) del compuesto **244** se disolvieron en 22 mL de éter dietílico y 15 mL de una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Sobre esta disolución enfriada a 0 °C, se añadieron 1.09 mL de CbzCl (7.74 mmol, 3.0 eq) y tras 16 h agitando a t.a. se observó por ccf (CH_2Cl_2/MeOH 5:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la aparición de un producto menos polar (R_f=0.9). La mezcla de reacción se extrajo entonces con éter dietílico (4x20 mL) y los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y concentraron a sequedad. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:1, obteniéndose 0.599 g (2.14 mmol) del compuesto **303**, como un aceite incoloro, con un rendimiento del 83%.

$[\alpha]_D^{22}$: +13.2° (c 1.2, $CHCl_3$).

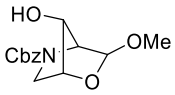
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm): 2.45 (s, 0.5H, -OH), 2.73 (s, 0.5H, -OH), 3.29 (s, 1H, H-6), 3.36 (s, 3H, -OCH_3), 3.59 (m, 1H, H-6'), 4.04-4.22 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.09-5.21 (m, 2H, -CH_2Ph), 7.28-7.41 (m, 5H, 5xAr-H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz, ppm): 50.2 (CH_2), 55.0 y 55.2 (CH_3), 62.0 y 62.2 (CH), 67.1 (CH_2), 70.9 y 71.5 (CH), 76.0 y 76.3 (CH), 105.4 y 105.7 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (2xCH), 136.1 (C), 155.8 (CO). Dos rotámeros.

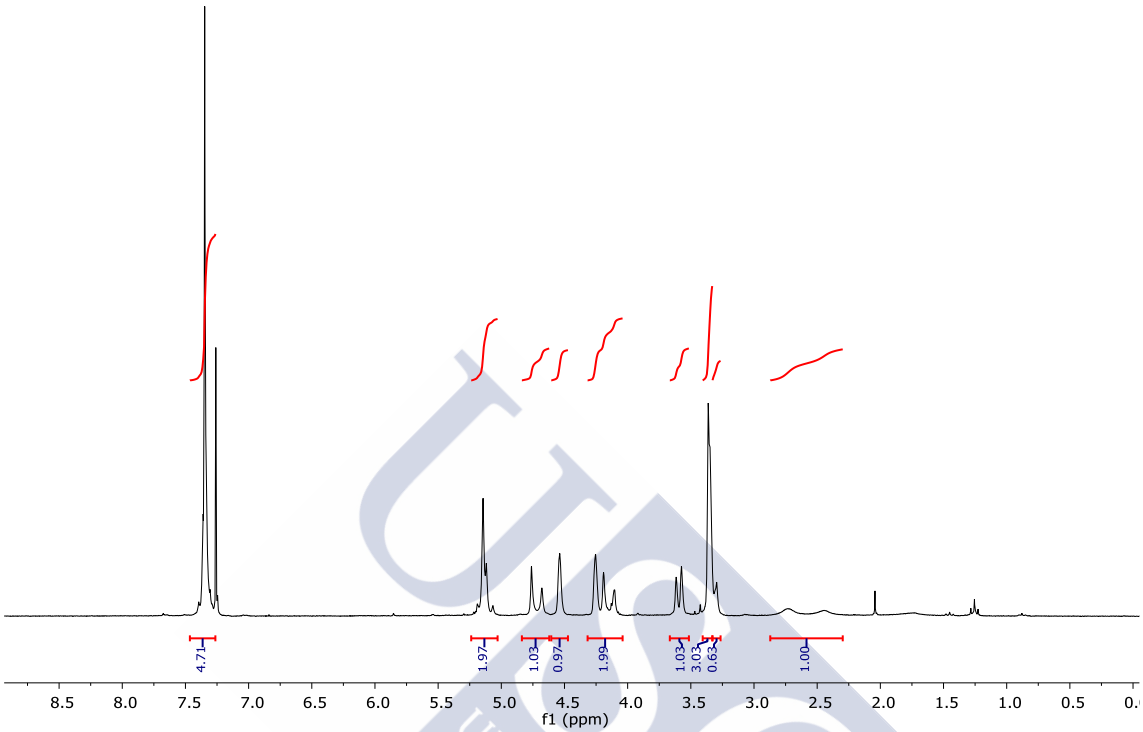
EM-ESI (%, m/z): 302 (68, $[M+Na]^+$), 91 (100, $[PhCH_2]^+$).

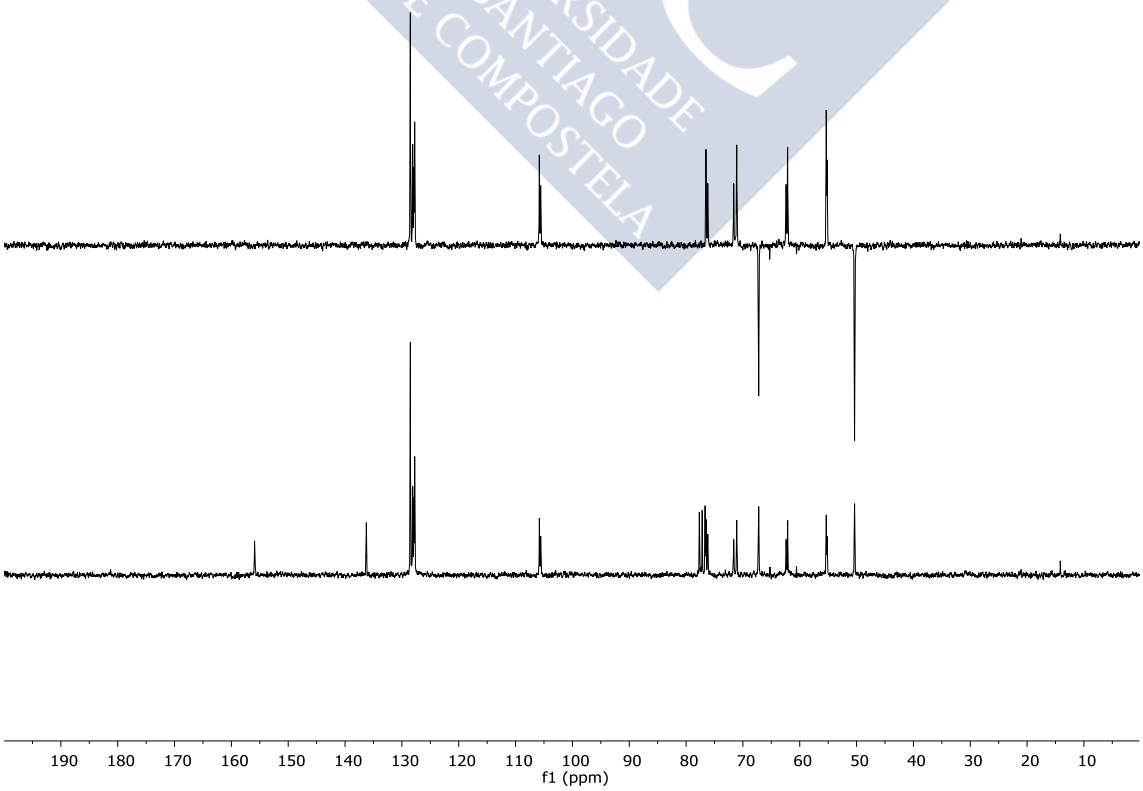
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{14}H_{17}NNaO_5$, 302.0999; encontrado, 302.0994.

IR (ν, cm^{-1}): 3416 (OH), 1706, 1687 (CO).



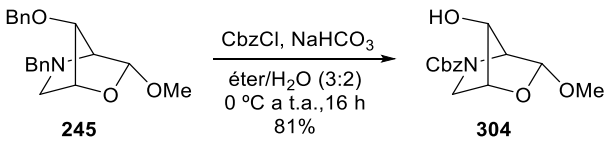
303





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.2.13 Síntesis del (1*R*,3*R*,4*S*,7*R*)-7-hidroxi-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de bencilo (304)



0.120 g (0.83 mmol) de **245** fueron disueltos en 7.2 mL de éter dietílico y 4.8 mL de una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Sobre esta disolución enfriada a 0 °C, se añadieron 0.35 mL de CbzCl (2.49 mmol, 3.0 eq) y tras 20 h de reacción se observó por ccf (CH_2Cl_2/MeOH 5:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la formación de un producto menos polar (R_f=0.8). La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico (4x10 mL) y las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y concentraron a sequedad. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 3:1, obteniéndose 0.188 g (0.67 mmol) del compuesto **304**, como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 81%.

$[\alpha]_D^{22}$: -79.9° (c 1.2, $CHCl_3$).

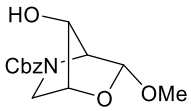
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm): 3.35 (s, 3H, -OCH_3), 3.39 (s, 3H, -OCH_3), 3.48-3.56 (m, 4H), 4.21-4.36 (m, 6H), 5.02-5.26 (m, 6H), 7.28-7.40 (m, 10H, 10xAr-H). Dos rotámeros.

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz, ppm): 50.7 y 50.8 (CH_2), 55.7 y 55.9 (CH_3), 62.2 y 62.5 (CH), 67.0 y 67.1 (CH_2), 72.4 y 73.1 (CH), 78.6 y 79.1 (CH), 104.5 y 104.9 (CH), 127.5 (2xCH), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 136.6 y 136.8(C), 156.7 y 157.0 (CO). Dos rotámeros.

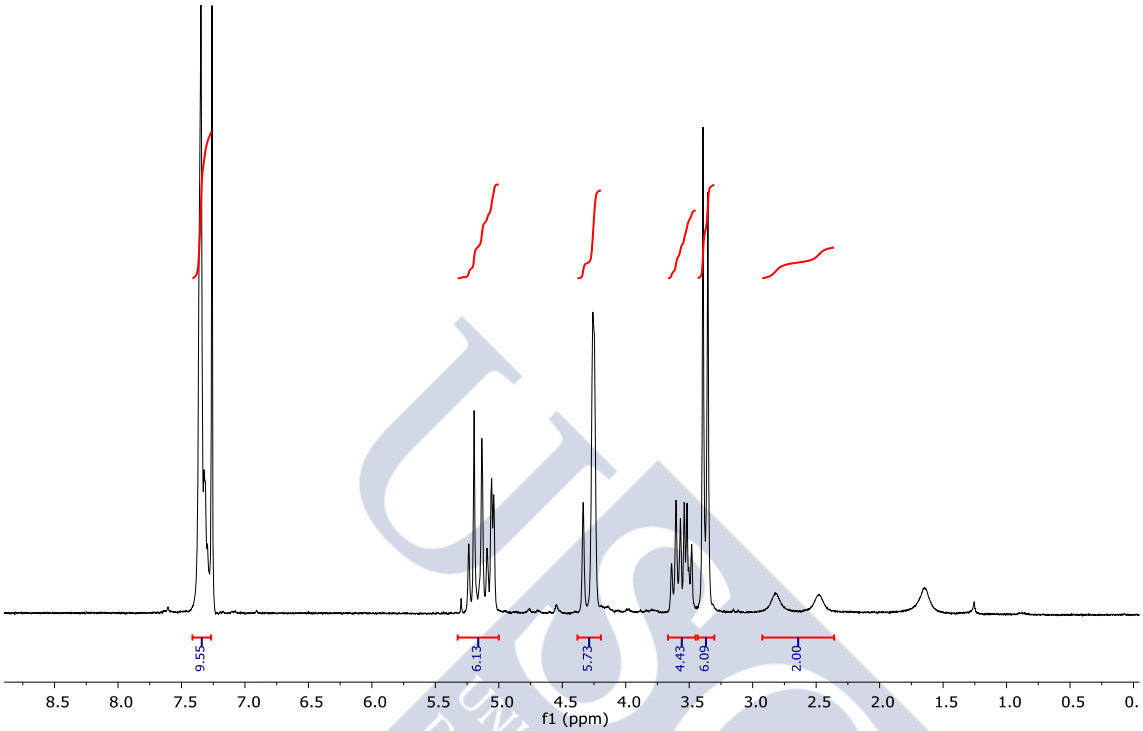
EM-ESI (%, m/z): 302 (21, $[M+Na]^+$), 280 (7, $[M+H]^+$), 91 (100, $[PhCH_2]^+$).

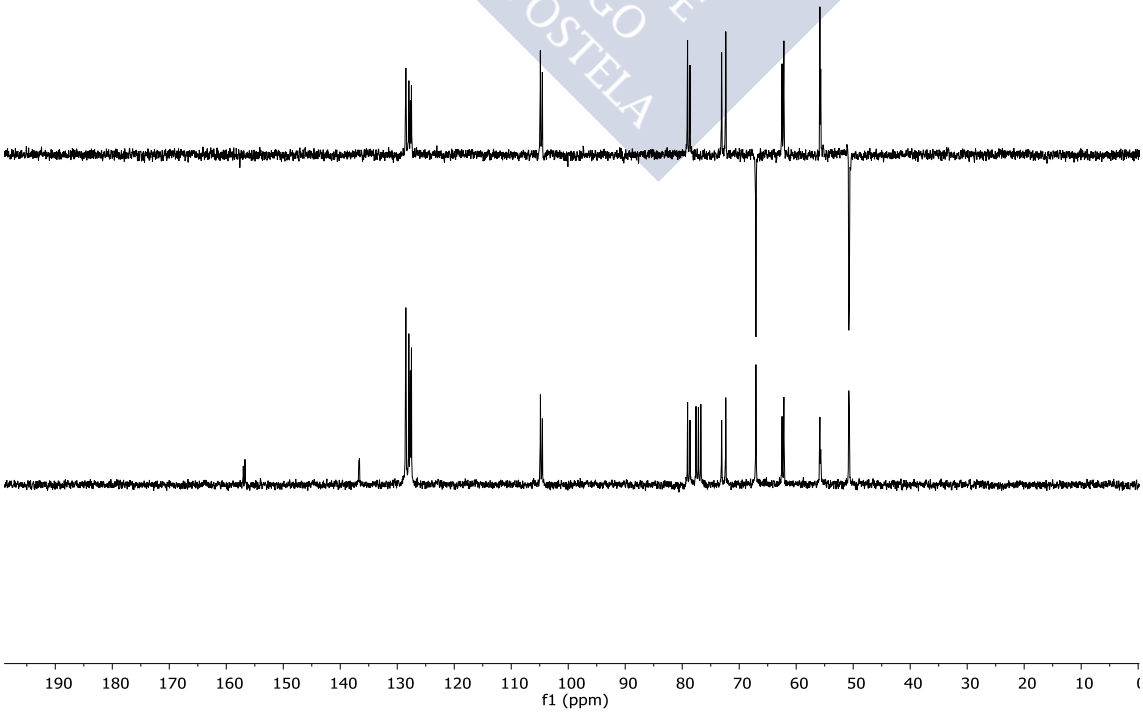
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{14}H_{18}NO_5$, 280.1179; encontrado, 280.1180.

IR (ν, cm^{-1}): 3406 (OH), 1694, 1675 (CO).

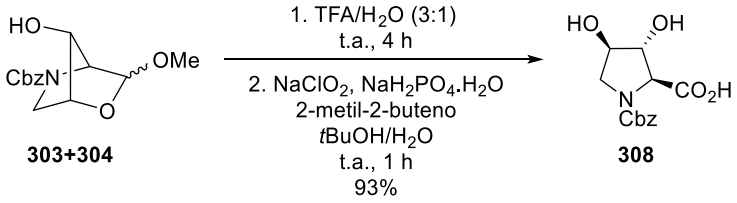

HO
CbzN
O
OMe

304


9.55
6.13
5.73
4.43
6.09
2.00
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.
f1 (ppm)


190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
f1 (ppm)

5.2.14 Síntesis del ácido (2*S*,3*R*,4*R*)-1-((benciloxi)carbonil)-3,4-dihidroxipirrolidina-2-carboxílico (308)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.162 g (0.58 mmol) de la mezcla de compuestos **303+304** en 6 mL de una mezcla TFA/H_2O (3:1). Tras 4 h de agitación se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 2:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la aparición de un producto de reacción (R_f=0.1). La reacción se concentró entonces a sequedad, obteniéndose un crudo que se utilizó en la siguiente reacción sin purificar. El crudo anterior se disolvió en 9 mL de una mezcla ^{t}BuOH/H_2O (1:1) sobre la que se añadieron primero 0.62 mL (5.80 mmol, 10 eq) de 2-metil-2-buteno, 0.136 g (0.87 mmol, 1.5 eq) de $NaH_2PO_4.H_2O$ y 0.079 g (0.87 mmol, 1.5 eq) de $NaClO_2$. Tras agitar durante 1 h a t.a. se observó por ccf (AcOEt) la desaparición del producto de partida (R_f=0.7) y la aparición de un producto de reacción (R_f=0.1). La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna CH_2Cl_2/MeOH (15%), obteniéndose 0.151 g (0.54 mmol) del compuesto **308**, como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 93%.

$[\alpha]_D^{22}$: -2.8° (*c* 3.8, CH_3OH).

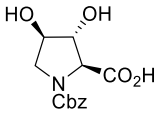
RMN-^{1}H (CD_3OD, 250 MHz, ppm): 3.36 (dt, *J*=11.6, 2.6 Hz, 1H, H-5), 3.66 (ddd, *J*=11.6, 5.0, 1.7 Hz, 1H, H-5'), 3.93-4.01 (m, 1H, H-2), 4.15 (d, *J*=1.7 Hz, 1H, H-4), 4.19 (d, *J*=2.1 Hz, 1H, H-3), 4.95-5.08 (m, 2H, -CH_2Ph), 7.12-7.33 (m, 5H, 5xAr-H).

RMN-^{13}C (CD_3OD, 62.5 MHz, ppm): 53.4 y 53.6 (CH_2), 67.3 y 67.6 (CH), 68.3 (CH_2), 75.2 y 75.9 (CH), 80.0 y 80.9 (CH), 128.6, 128.8, 128.9, 129.1, 129.4 y 129.5 (5xCH), 137.9 (C), 156.9 y 157.2 (CO), 173.1 y 173.4 (CO). Dos rotámeros.

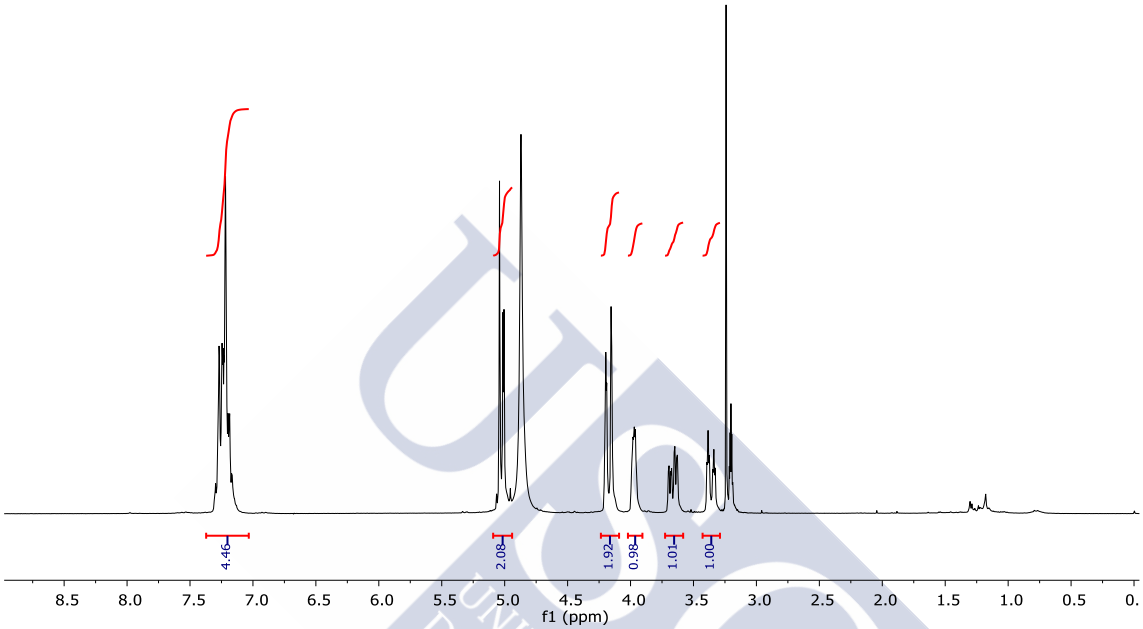
EM-ESI (%, m/z): 304 (66, $[M+Na]^+$), 91 (100, $[PhCH_2]^+$).

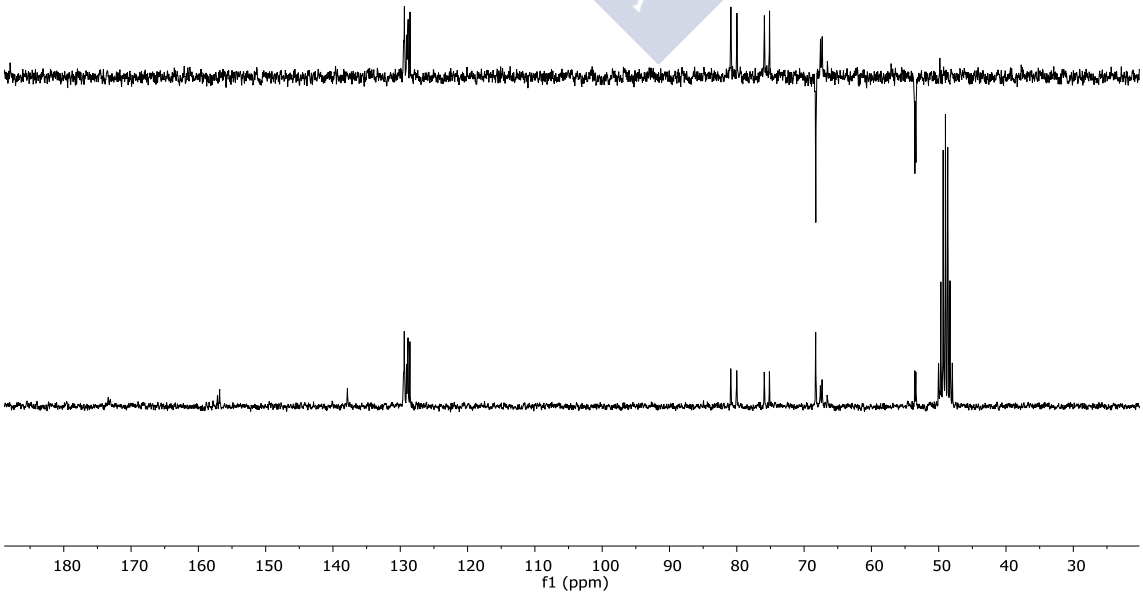
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{13}H_{15}NNaO_6$, 304.0792; encontrado, 304.0796.

IR (ν, cm^{-1}): 3391 (OH), 1684 (CO).



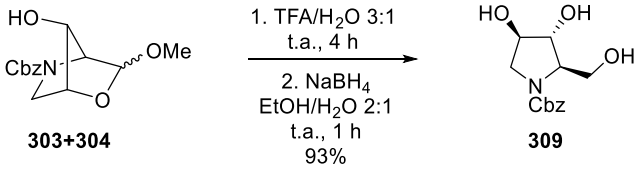
308





UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.2.15 Síntesis del (2*R*,3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (309)



Una disolución de la mezcla de compuestos **303+304** (0.170 g, 0.61 mmol) en una mezcla TFA/H_2O 3:1 (6 mL) fue agitada a t.a. durante 4 h. Tras comprobar la desaparición del producto de partida por ccf (AcOEt/Hex 2:1) (R_f=0.8) y la formación de un producto mayoritario (R_f=0.3), la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El crudo obtenido se disolvió en una mezcla EtOH/H_2O 2:1 (6 mL) y sobre la disolución se adicionaron 0.046 g (1.22 mmol, 2 eq) de $NaBH_4$. Tras 1 h a t.a. se comprobó la desaparición del producto de partida por ccf (AcOEt/Hex 2:1) (R_f=0.3) y la formación de un producto más polar. La mezcla se neutralizó con una disolución al 10% de ácido acético y se concentró a sequedad. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt), obteniéndose 0.151 g (0.56 mmol, 93% de rendimiento) del producto **309** como un sólido blanco amorfo.

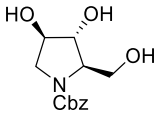
$[\alpha]_D^{22}$: -23.4° (*c* 1.5, CH_3OH).

RMN-^{1}H (CD_3OD, 300 MHz, ppm): 3.35-3.45 (m, 2H, H-5, H-5'), 3.71-3.98 (m, 3H, H-2, H-6, H-6'), 4.02-4.11 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 5.0.8-5.25 (m, 2H, -CH_2Ph), 7.28-7.46 (m, 5H, 5xAr-H).

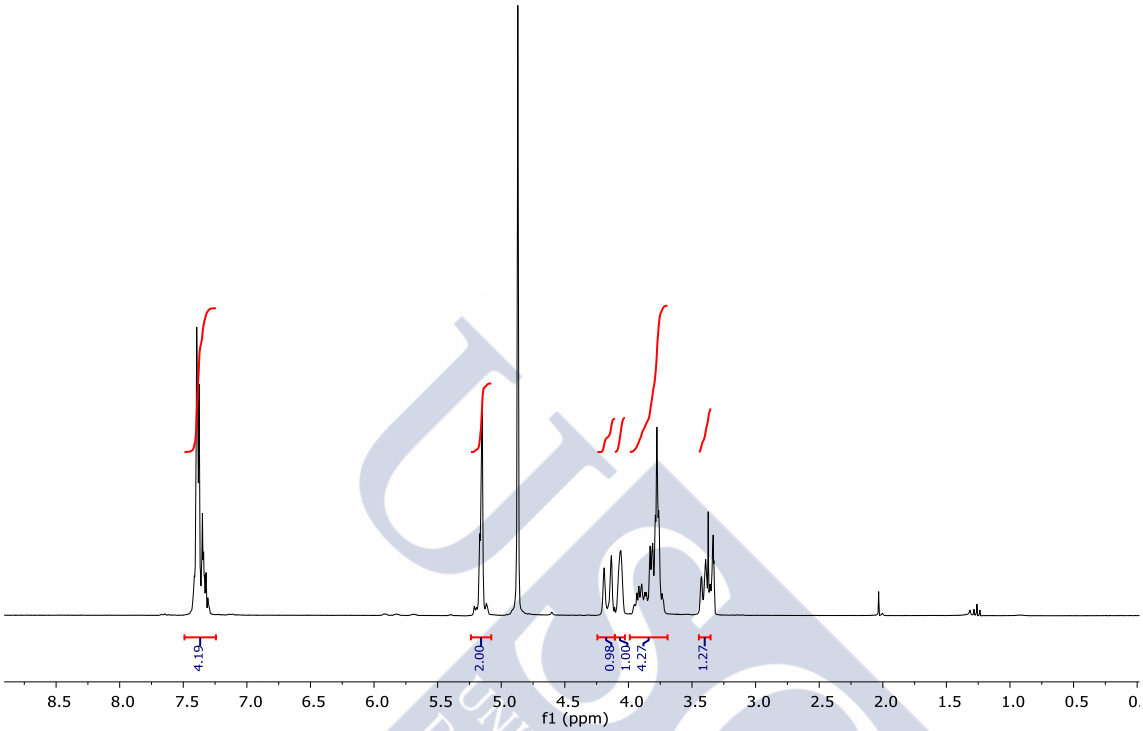
RMN-^{13}C (CD_3OD, 75 MHz, ppm): 54.3 y 54.7 (CH_2), 61.6 y 61.7 (CH_2), 67.9 y 68.0 (CH), 68.2 y 68.4 (CH_2), 75.5 y 76.0 (CH), 78.6 y 79.3 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.5 (CH), 137.8 y 137.9 (C), 157.1 y 157.2 (CO).

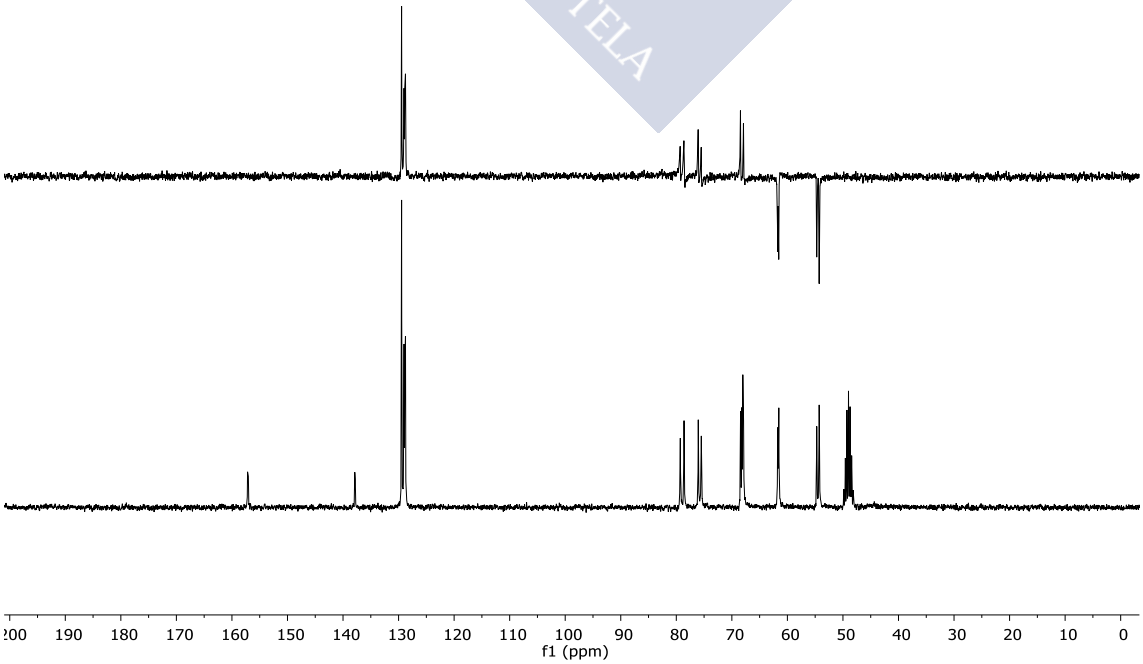
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{13}H_{17}NNaO_5$, 290.0999; encontrado: 290.0998.

IR (ν, cm^{-1}): 3381, 3320 (OH), 1672 (CO).



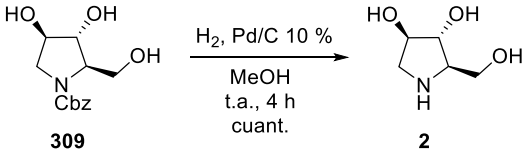
309





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.2.16 Síntesis del (2*R*,3*R*,4*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidina-3,4-diol (2)



Pd/C 10% p/p (0.009 g, 1% p/p) fue adicionado a Sobre una disolución de **309** (0.089 g, 0.33 mmol) en MeOH (6 mL), desoxigenada, se añadieron 0.009 g de Pd/C (10%). La suspensión resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 4 h a t.a., observándose por ccf (AcOEt) la desaparición del producto de partida (R_f=0.2) y la formación del producto de reacción (R_f=0.0). La suspensión se filtró entonces a través de Celita, lavando con MeOH, y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo obtenido se redisolvió en HCl 1M (1 mL), se precipitó con Et_2O y se trituró, obteniéndose el producto deseado **2** (0.056 g, 0.333mmol) como hidrocloruro, con un aspecto de sólido blanco higroscópico. (Los datos espectroscópicos coinciden con los publicados en la bibliografía.[62])

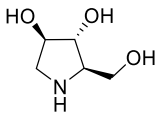
$[\alpha]_D^{22}$: +35.4° (*c* 1.1, H_2O).

RMN-^{1}H (D_2O, 300 MHz, ppm): 3.33-3.46 (m, 1H), 3.55-3.71 (m, 2H), 3.86 (dd, *J*=12.2, 8.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J*=12.2, 4.8 Hz, 1H), 4.13 (t, *J*=3.5 Hz, 1H), 4.37 (dt, *J*=5.1, 2.8 Hz, 1H).

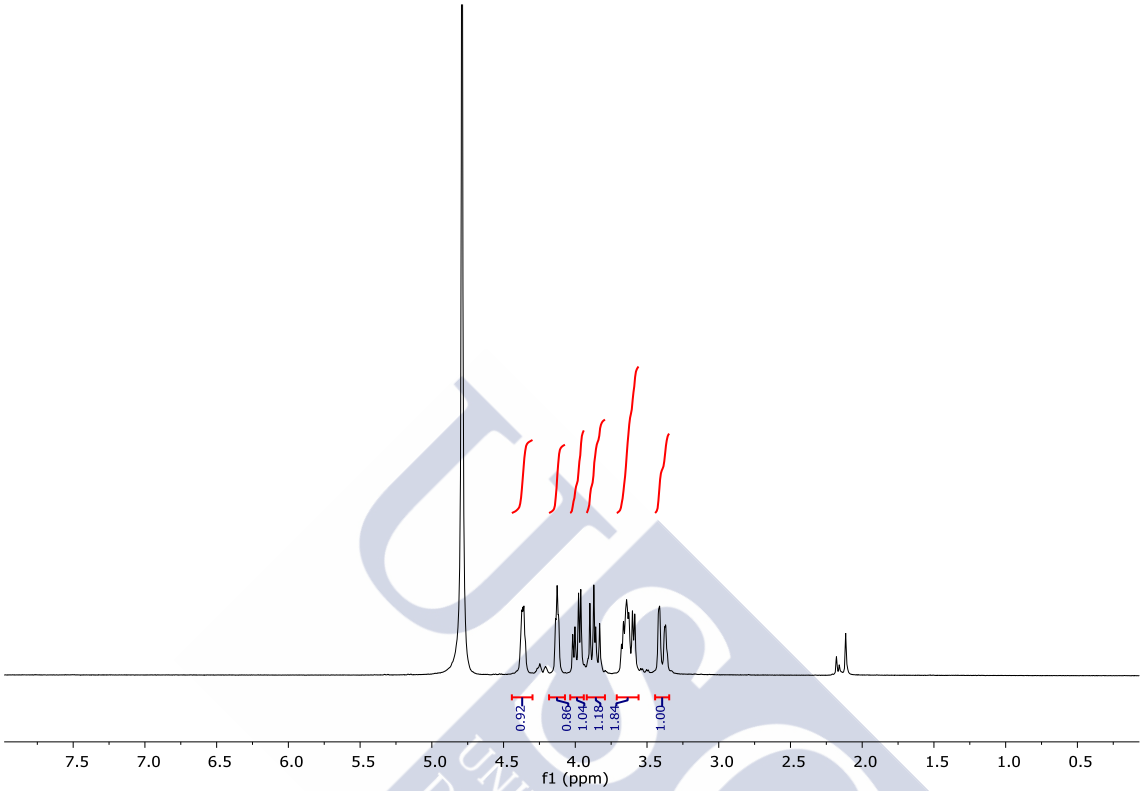
RMN-^{13}C (D_2O, 75 MHz, ppm): 50.8 (CH_2), 59.7 (CH_2), 67.4 (CH), 75.1 (CH), 76.4 (CH).

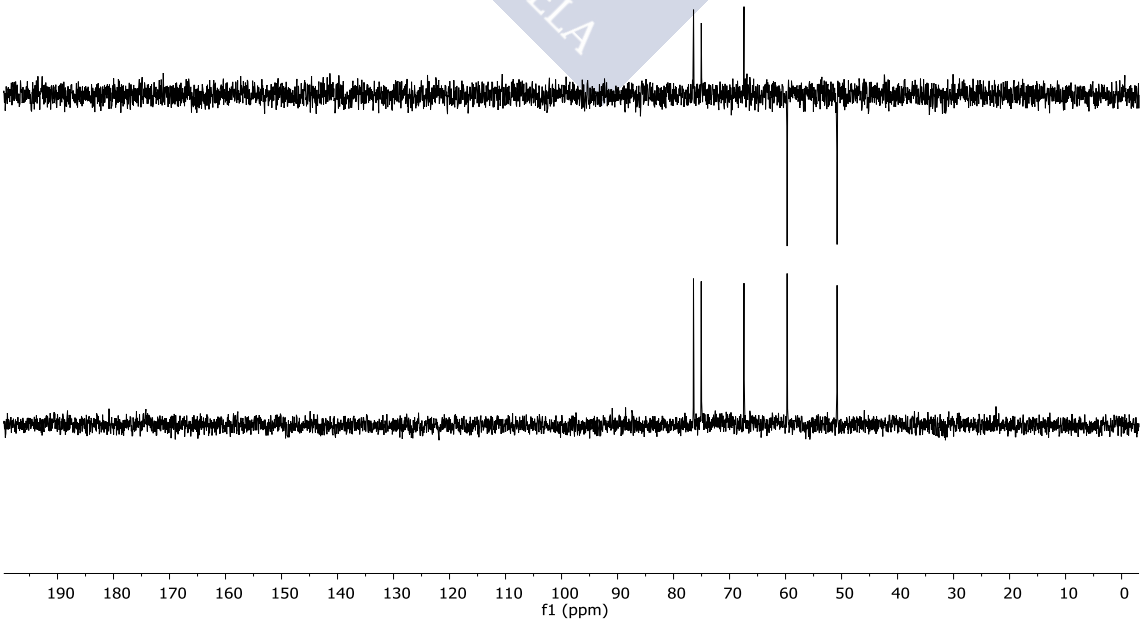
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_5H_{12}NO_3$, 134.0812; encontrado, 134.0821.

IR (ν, cm^{-1}): 3402 (OH).



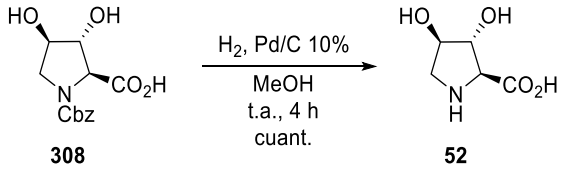
2





UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.2.17 Síntesis del ácido (2*S*,3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxipirrolidina-2-carboxílico (52)



308 **52**

A una disolución desoxigenada de **308** (0.050 g, 0.18 mmol) en MeOH (4 mL) se adicionaron 0.005 g de Pd/C (10%) y la suspensión resultante se dejó agitando a t.a. bajo atmósfera de hidrógeno. Tras 4 h de reacción se comprobó por ccf (DCM/MeOH 5:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.2) y la aparición de un producto de reacción (R_f=0.1). La mezcla de reacción se filtró sobre Celita, lavando con MeOH, y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en HCl 1M (1 mL) y se precipó y trituró con Et_2O, obteniéndose 0.032 g (rendimiento cuantitativo) de **52** como hidrocloruro, con un aspecto de sólido blanco altamente higroscópico. (Los datos espectroscópicos coinciden con la bibliografía.[17])

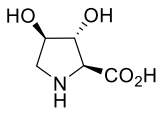
$[\alpha]_D^{22}$: +1.6° (*c* 1.05, H_2O).

RMN-^{1}H (D_2O, 300 MHz, ppm): 3.57 (d, *J*=12.7 Hz, 1H, H-5), 3.67-3.76 (m, 1H, H-5'), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.69 (s, 1H).

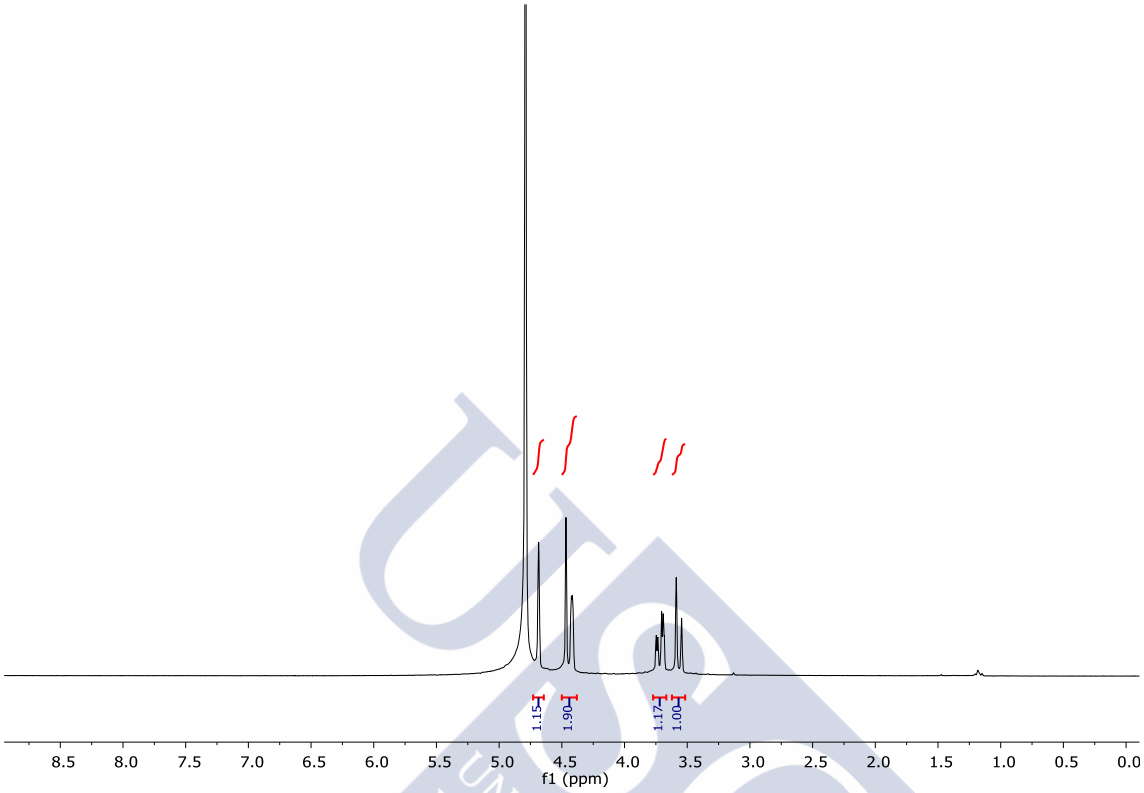
RMN-^{13}C (D_2O, 75 MHz, ppm): 53.9 (CH_2), 68.5 (CH), 76.2 (CH), 80.4 (CH), 171.9 (CO).

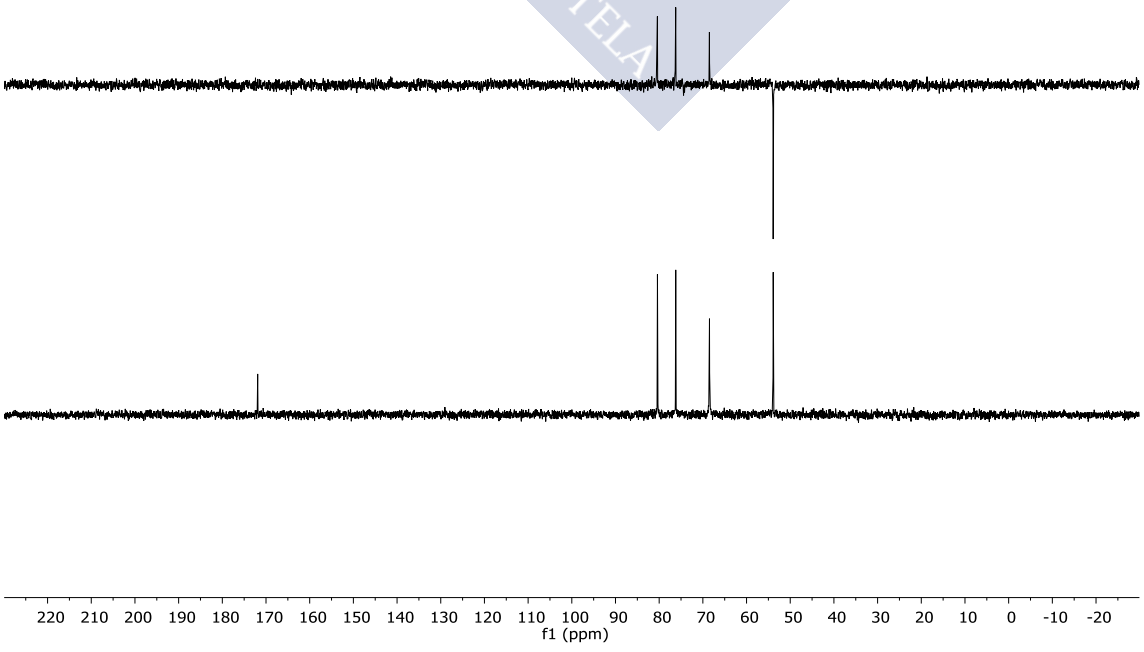
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_5H_{10}NO_4$, 148.0605; encontrado, 148.0611.

IR (ν, cm^{-1}): 3402 (OH), 1733 (CO).



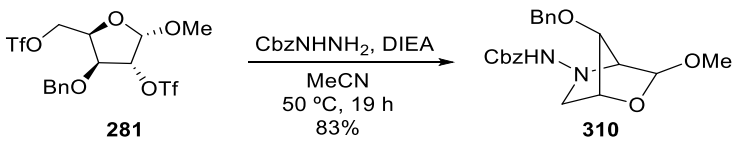
52





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.2.18 Síntesis del ((1*R*,3*S*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-3-metoxi-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)carbamato de bencilo (310)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.340 g (0.66 mmol) de **281** en 13 mL de MeCN y se le adicionaron 0.37 mL (2.12 mmol, 2.5 eq) de DIEA y 0.120 g (0.72 mmol, 1.1 eq) de $CbzNHNH_2$. La disolución resultante se agitó toda la noche a 50 °C y se concentró a sequedad tras comprobar por ccf (AcOEt/Hex 1:6) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la aparición de un producto de reacción (R_f=0.1). El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:1, obteniéndose 0.208 g del compuesto **310** (0.541 mmol, rendimiento del 83%), como un aceite incoloro.

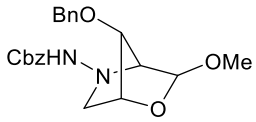
$[\alpha]_D^{22}$: +59.3° (*c* 3.8, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 2.88 (d, *J*=11.3 Hz, 1H, H-6), 3.31 (s, 4H, CH_3+ H-4), 3.50 (d, *J*=11.3 Hz, 1H, H-6'), 4.21 (s, 1H, H-7), 4.27 (d, *J*=1.3 Hz, 1H, H-1), 4.56 (ABq, *J*=11.6 Hz, 2H, CH_2-OBn), 4.79 (s, 1H, H-3), 5.11 (s, 2H, CH_2-OBn), 6.84 (sa, 1H, NH), 7.23-7.40 (m, 10H, 10xAr-H).

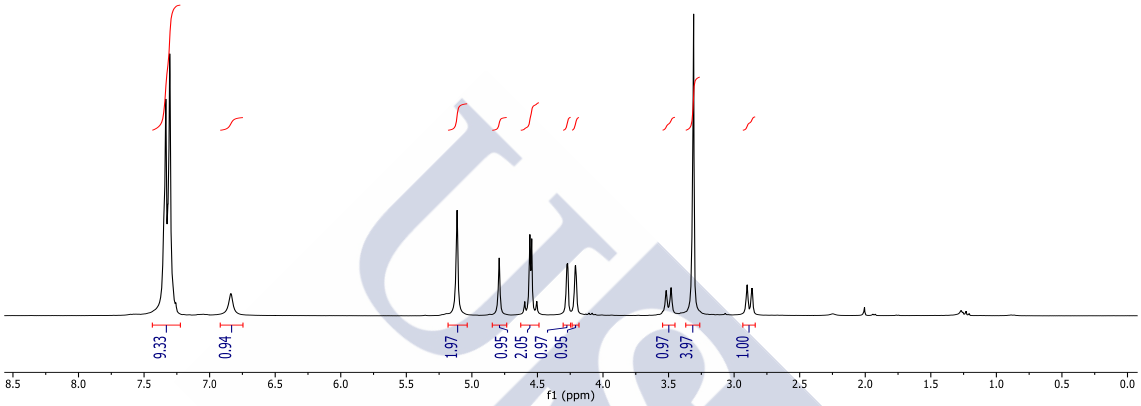
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 55.2 (CH_3), 62.1 (CH_2), 66.6 (CH_2), 68.4 (CH), 72.7 (CH_2), 75.2 (CH), 80.7 (CH), 104.9 (CH), 127.9, 128.0, 128.2, 128.4, 128.4, 128.6 (8xCH), 136.2 (C), 136.8 (C), 155.6 (CO).

EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{21}H_{25}N_2O_5$, 385.1758; encontrado, 385.1759.

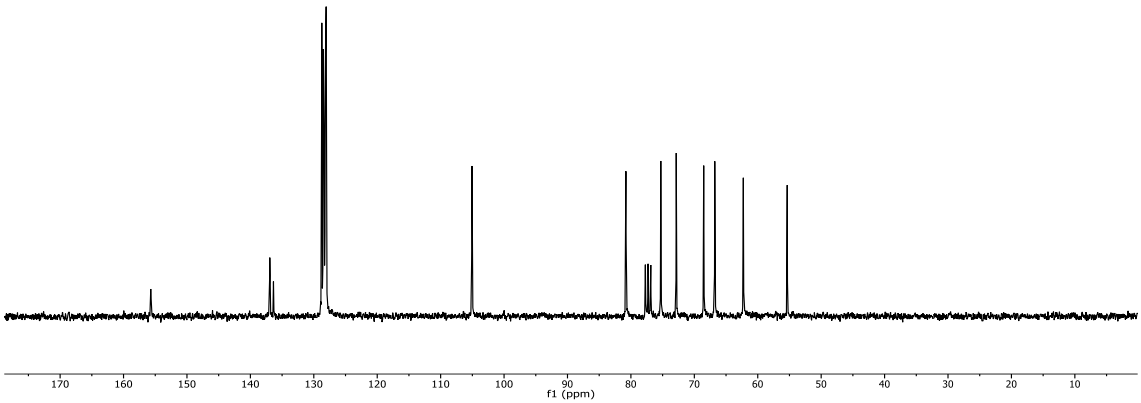
IR (ν, cm^{-1}): 3335 (NH), 1728 (CO).


BnO
CbzHN
N
OMe
O

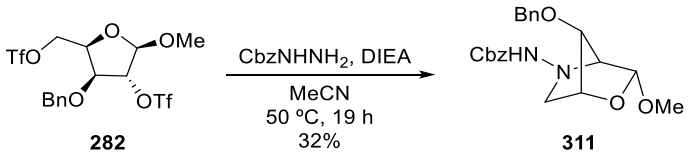
310


9.33
0.94
1.97
0.95
2.05
0.97
0.95
0.97
3.97
1.00
f1 (ppm)




f1 (ppm)

5.2.19 Síntesis del ((1*R*,3*R*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-3-metoxi-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)carbamato de bencilo (311)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.150 g (0.29 mmol) de **282** en 5.8 mL de MeCN y se le adicionaron 0.13 mL (0.72 mmol, 2.5 eq) de DIEA y 0.053 g (0.32 mmol, 1.1 eq) de $CbzNHNH_2$. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a 50 °C y se concentró a sequedad tras comprobar por ccf (AcOEt/Hex 1:6) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la aparición del producto de reacción (R_f=0.1). El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:1, obteniéndose 0.035 g (0.09 mmol, rendimiento del 32%) del compuesto **311**, como un aceite incoloro.

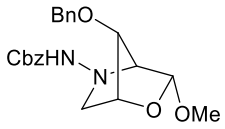
$[\alpha]_D^{22}$: -15.9° (*c* 3.0, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 3.23-3.41 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.43 (s, 3H, CH_3), 3.53 (s, 1H, H-4), 4.02 (dd, *J*=2.5, 1.1 Hz, 1H, H-7), 4.18-4.27 (s, 1H, H-1), 4.60 (ABq, *J*=11.7 Hz, 2H, CH_2Bn), 5.01 (d, *J*=1.9 Hz, 1H, H-3), 5.14 (s, 2H, CH_2Bn), 6.20 (sa, 1H, NH), 7.18-7.44 (m, 10H, 10xAr-H).

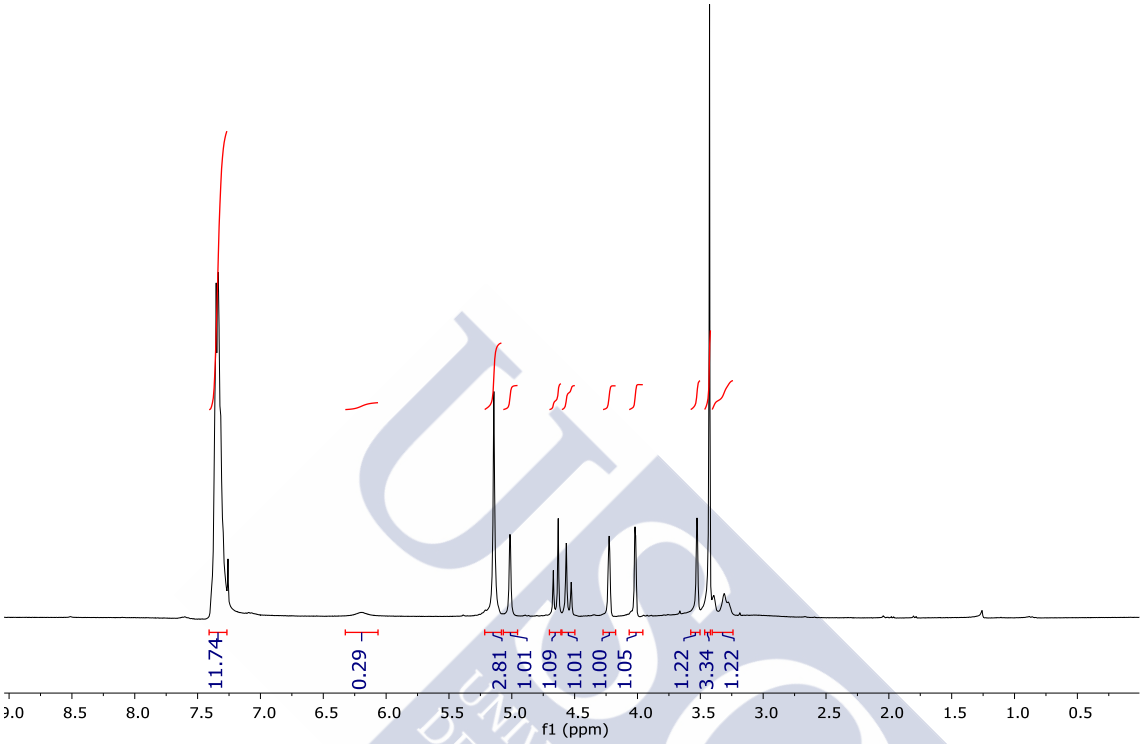
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 56.3 (CH_3), 60.9 (CH_2), 65.4 (CH_2), 66.7 y 67.3 (CH), 72.1 (CH_2), 78.5 (CH), 80.5 (CH), 106.1 (CH), 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.6, 128.6 (8xCH), 136.0 y 136.5 (C), 137.0 (C), 156.1 (CO).

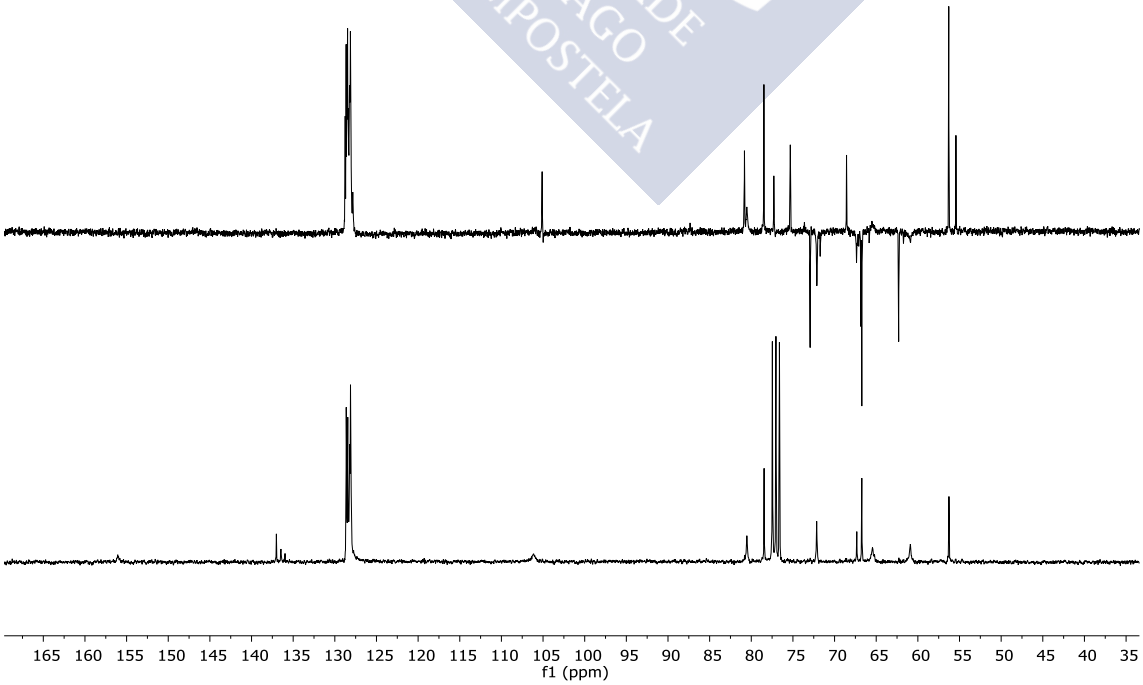
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{21}H_{25}N_2O_5$, 385.1758; encontrado, 385.1758.

IR (ν, cm^{-1}): 3355 (NH), 1725 (CO).



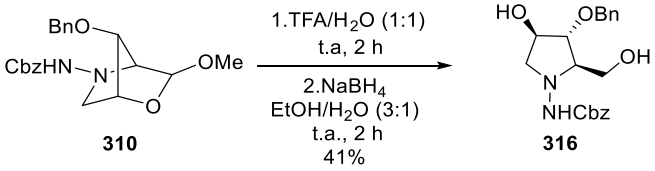
311





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.2.20 Síntesis del ((2*R*,3*R*,4*R*)-3-(benciloxi)-4-hidroxi-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il) carbamato de bencilo (316)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.100 g (0.26 mmol) de **310** en una mezcla H_2O/TFA 1:1 (6 mL) y la disolución resultante se agitó a t.a. durante 2 h, comprobándose por ccf (AcOEt/Hex 2:1) la desaparición del compuesto de partida (R_f=0.7) y la aparición de un nuevo producto (R_f=0.2). A continuación, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, el crudo obtenido se redisolvió en 4 mL de una mezcla EtOH/H_2O 3:1 y se le adicionaron 0.020 g (0.52 mmol, 2.0 eq) de $NaBH_4$ y se dejó agitando a t.a. durante 2 h. Al cabo de este tiempo se observó por ccf (AcOEt/Hex 2:1) la desaparición del producto intermedio (R_f=0.2) y la aparición de un producto menos polar (R_f=0.3). La mezcla de reacción se concentró entonces a sequedad y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 3:1, obteniéndose 0.040 g (0.11 mmol, 41%) del compuesto esperado **316**, como un aceite amarillento.

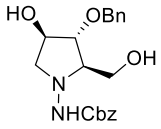
$[\alpha]_D^{22}$: +27.2° (*c* 3.5, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 2.82 (dd, *J*=4.3, 2.3 Hz, 1 H, H-2), 3.10-3.30 (m, 2H, H-5,H-5'), 3.58 (d, *J*=12.4 Hz, 1H, C<u>H</u>$_2$-OH), 3.72 (dd, *J*=12.4, 2.7 Hz, 1H, C<u>H</u>$_2$-OH), 3.91 (d, *J*=4.5 Hz, 1H, H-4), 3.99-4.24 (m, 3H, 2xOH+H-3), 4.59 (d, *J*=11.7 Hz, 2H, CH_2OBn), 5.11 (s, 2H, CH_2OBn), 6.14 (sa, 1H, NH), 7.15-7.51 (m, 10H, 10xAr-H).

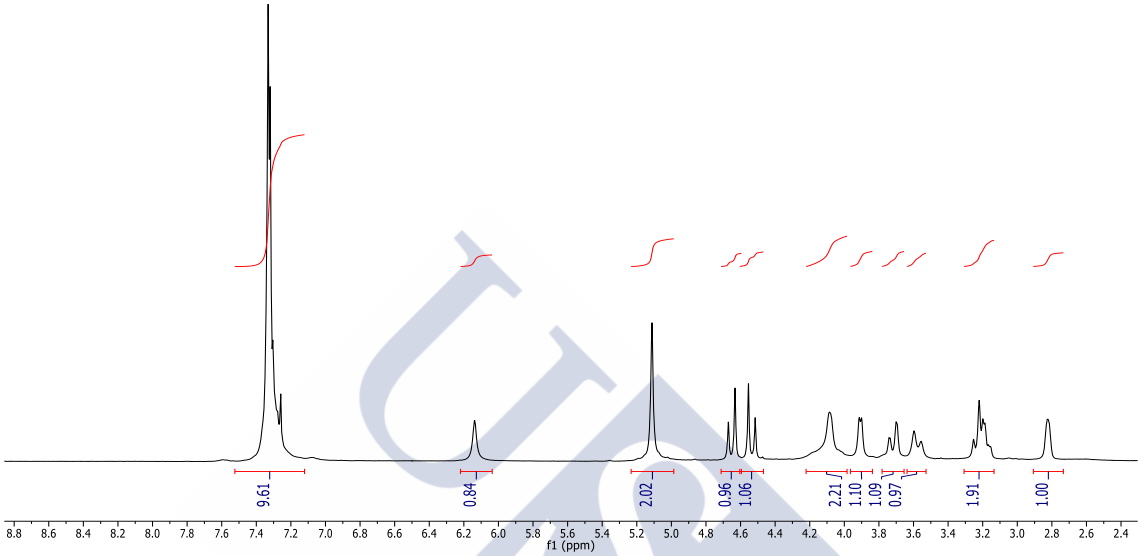
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 59.1 (CH_2), 61.7 (CH_2), 67.5 (CH_2), 72.3 (CH_2), 72.4 (CH), 85.7 (2xCH), 127.7, 127.9, 128.2, 128.4, 128.4, 128.5, 128.6 (8xCH), 135.7, 137.8 (2xC), 156.9 (CO).

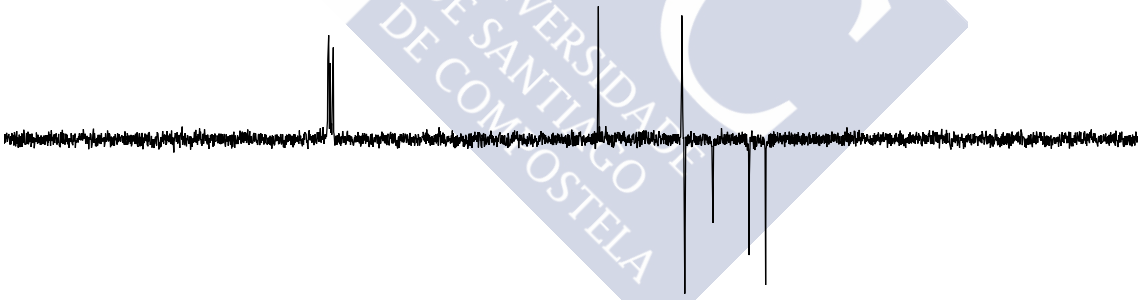
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{20}H_{25}N_2O_5$, 373.1767; encontrado, 373.1758.

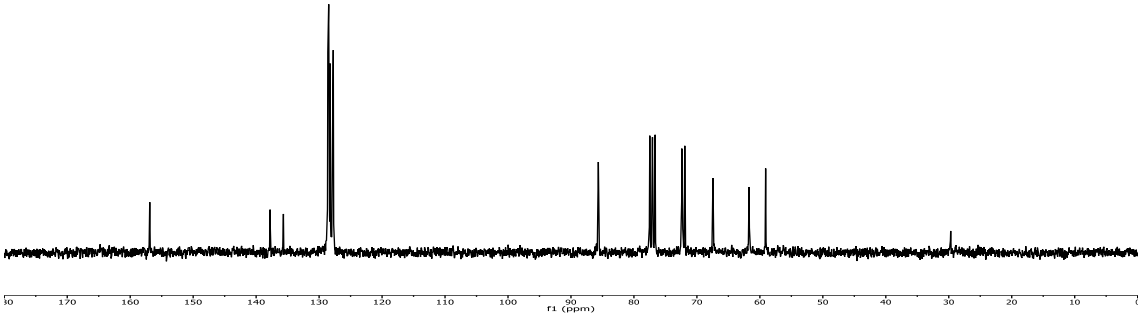
IR (ν, cm^{-1}): 3340 (NH), 1710 (CO).


HO
OBn
OH
N
NHCbz

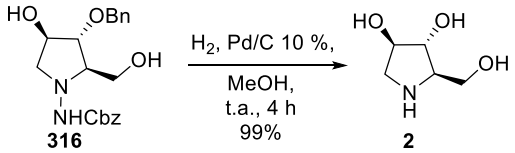
316


9.61
0.84
2.02
0.96
1.06
2.21
1.10
1.09
0.97
1.91
1.00
f1 (ppm)




f1 (ppm)

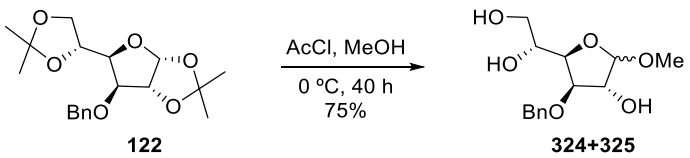
5.2.21 Síntesis del (2*R*,3*R*,4*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidina-3,4-diol (2)



Sobre una disolución de **316** (0.089 g, 0.239 mmol) en MeOH (6 mL), desoxigenada, se adicionaron 0.089 g de Pd/C (10%) y la suspensión resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 4 h a t.a., observándose por ccf (AcOEt) la desaparición del producto de partida (R_f=0.2) y la aparición de un producto de reacción (R_f=0.0). La suspensión se filtró a través de Celita, lavando con MeOH, y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo obtenido se redisolvió en HCl 1M (1 mL), se precipitó con Et_2O y se trituró, obteniéndose el producto deseado **2** (0.035 g, 0.24 mmol) como hidrocloruro, con un aspecto de sólido blanco higroscópico. Los datos espectroscópicos coinciden con los obtenidos para el mismo compuesto sintetizado en el apartado 5.2.16.

RMN-^{1}H (D_2O, 300 MHz, ppm): 3.33-3.46 (m, 1H,), 3.55-3.71 (m, 2H), 3.86 (dd, *J*=12.2, 8.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J*=12.2, 4.8 Hz, 1H), 4.13 (t, *J*=3.5 Hz, 1H), 4.37 (dt, *J*=5.1, 2.8 Hz, 1H).

5.2.22 Síntesis del 3-*O*-bencil-α-D-glucofuranósido de metilo (324) y del 3-*O*-bencil-β-D-glucofuranósido de metilo (325)



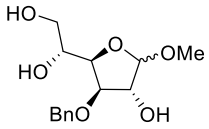
122 **324+325**

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, purgado bajo atmósfera de argon, se disolvió 1.000 g (2.90 mmol) del compuesto **122** en 19 mL de MeOH seco. La disolución se enfrió a 0 °C, se añadieron luego 1.20 mL de AcCl (17.50 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, observándose al cabo de 39 horas, por ccf (AcOEt/hexano 1:5), la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la presencia de un producto más polar en la base de la placa cromatográfica. La mezcla de reacción se neutralizó con $Na_2CO_{3\ (s)}$, se filtró y el filtrado se concentró a sequedad, bajo presión reducida, en el rotavapor. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna, usando como eluyente AcOEt, lo que permitió obtener 0.626 g (2.20 mmol, 75%) de la mezcla epimérica del triol **324+325,** como un aceite incoloro.

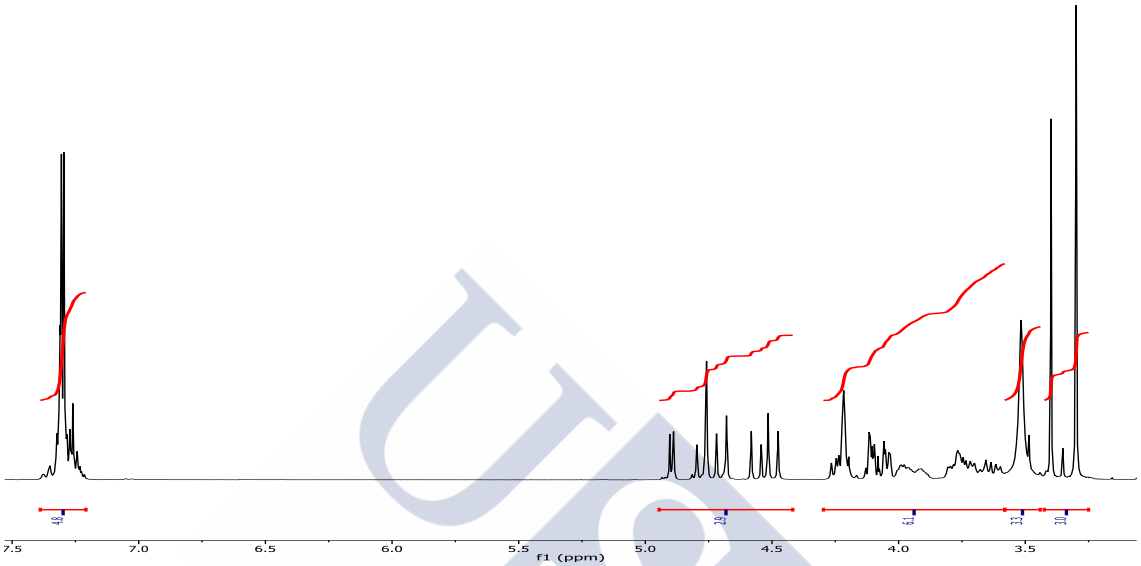
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 3.25-3.43 (m, 3H, CH_3), 3.50 (s, 3H, -OH), 3.57-4.33 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6'), 4.41-4.96 (m, 3H, H-1+C$\underline{H}_2$Ph), 7.14-7.46 (m, 5H, 5xAr-H).

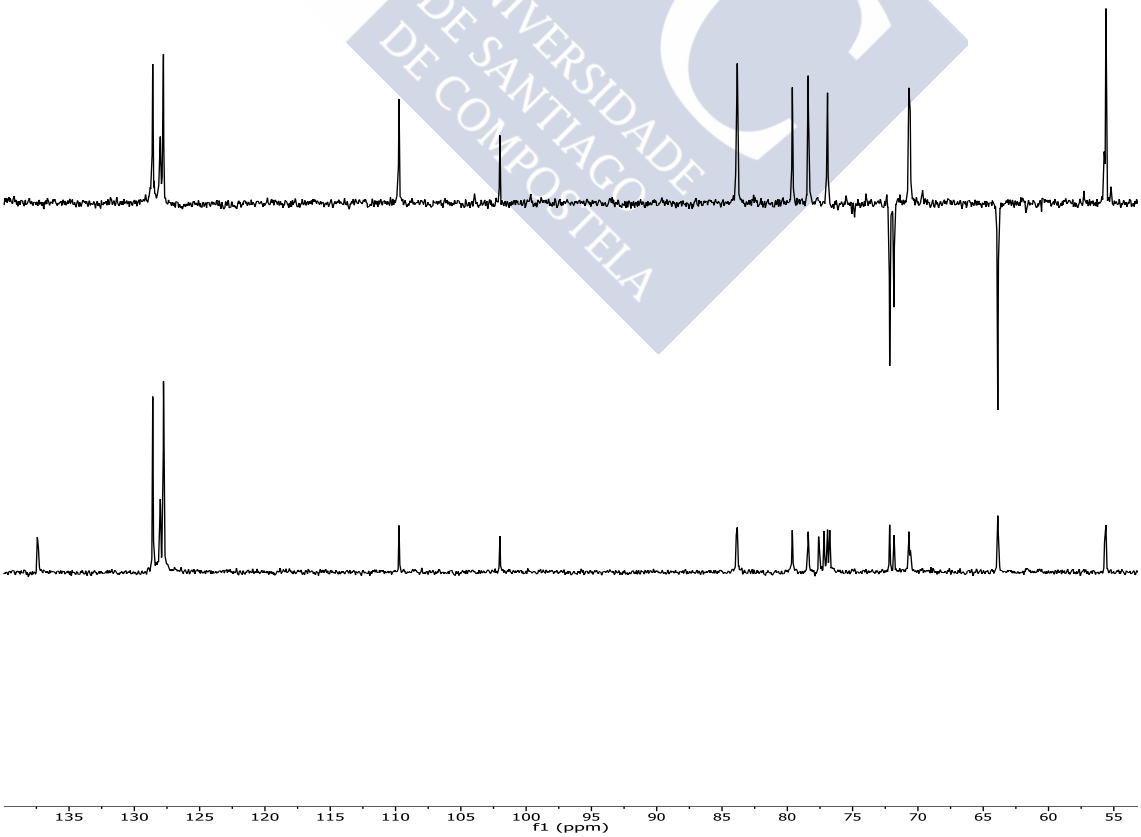
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 55.6 (CH_3), 55.7 (CH_3), 63.9 (2xCH_2), 70.6 (CH), 70.7 (CH), 71.8 (CH_2), 72.2 (CH_2), 76.8 (CH), 76.9 (CH), 77.0 (CH), 77.2 (CH), 77.6 (CH), 78.4 (CH), 79.6 (CH), 83.8 (CH), 83.9 (CH), 102.0 (CH), 109.7 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH,) 128.6 (CH), 137.4 (2xC).

EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{14}H_{20}NaO_6$, 307.1152; encontrado, 307.1152.

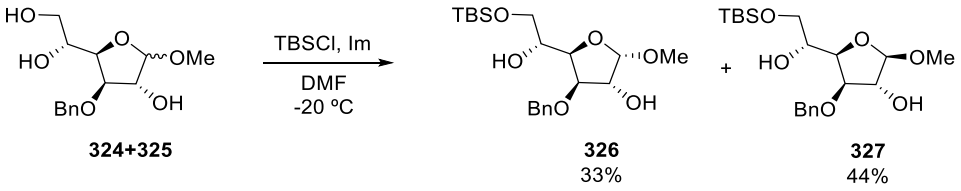

HO
O
OMe
HO
BnO
OH

324+325


7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
f1 (ppm)


135
130
125
120
115
110
105
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
f1 (ppm)

5.2.23 Síntesis del 3-*O*-bencil-6-*O*-*terc*-butildimetilsilil-α-D-glucofuranósido de metilo (326) y del 3-*O*-bencil-6-*O*-*terc*-butildimetilsilil-β-D-glucofuranósido de metilo (327)



324+325 **326** 33% **327** 44%

En un matraz de fondo redondo de 25 mL purgado bajo atmósfera de argon, se disolvieron 0.160 g (0.55 mmol) de la mezcla epimérica **324**+**325** en 2 mL de DMF seca. A esta mezcla enfriada a -20 °C se le añadieron 0.091 g (0.60 mmol) de TBSCl y 0.056 g (0.82 mmol) de imidazol. La nueva mezcla se agitó durante 5 h a dicha temperatura, momento en que se observó por ccf (AcOEt) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la formación de dos productos de mayor movilidad (R_f=0.8 y Rf=0.9). La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó con disolución acuosa saturada en NaCl (3x20 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad, a presión reducida, en el rotavapor. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna AcOEt/hexano 1:2, lo que permitió aislar 0.073 g (0.18 mmol, 33%) del compuesto **326** y 0.097 g (0.24 mmol, 44%) del **327**, ambos como aceites incoloros.

Datos espectroscópicos del compuesto **326**:

[α]$_D^{22}$: +33.9° (*c* 7.2, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0.08 (s, 6H, 2xCH_3-Si), 0.91 (s, 9H ,*t*-Bu-Si), 2.75 (sa, 2 H,2xOH), 3.46 (s, 3H, CH_3), 3.71-3.84 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.85-3.98 (m, 1H, H-5), 4.10 (dd, *J*=5.1, 2.7 Hz, 1H, H-3), 4.18 (dd, *J*=7.7, 5.1 Hz, 1H, H-4), 4.24 (dd, *J*=4.6, 2.7 Hz, 1H, H-2), 4.70 (ABq, *J*=11.7 Hz, 2H, -OCH_2Ph), 4.99 (d, *J*=4.6 Hz, 1H, H-1), 7.22-7.46 (m, 5H, 5xAr-H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): -5.4 (CH_3), -5.4 (CH_3), 18.4 (C), 25.8 (CH_3), 25.9 (CH_3), 55.7 (CH_3), 64.3 (CH_2), 70.1 (CH), 72.0 (CH_2), 76.9 (CH), 77.2 (CH), 84.3 (CH), 102.0 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 137.6 (C).

EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{20}H_{34}NaO_6Si$, 421.2017; encontrado, 421.2018.

IR (ν, cm^{-1}): 3411 (OH).

Datos espectroscópicos del compuesto **327**:

$[\alpha]_D^{22}$: -49.4° (*c* 9.6, $CHCl_3$).

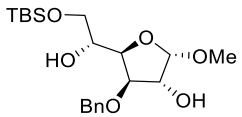
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0.08 (s, 6H, 2xCH_3-Si), 0.91 (s, 9H ,*t*-Bu-Si), 2.88 (s, 2H,-OH), 3.36 (s, 3H, CH_3), 3.75 (dd, *J*=10.5, 5.5 Hz, 1H, H-6), 3.86 (dd, *J*=10.5, 3.6 Hz, 1H, H-6'), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.18-4.24 (m, 2H), 4.60 (ABq, *J*=11.9 Hz, 2H, -O-CH_2Ph), 4.75 (d, *J*=0.7 Hz, 1H, H-1),7.20-7.42 (m, 5H, 5xAr-H)

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): -5.3 (CH_3), 18.4 (C), 26.0 (CH_3), 55.7 (CH_3), 64.6 (CH_2), 70.6 (CH), 72.4 (CH_2), 78.9 (CH), 79.8 (CH), 83.7 (CH), 109.7 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 137.6 (C).

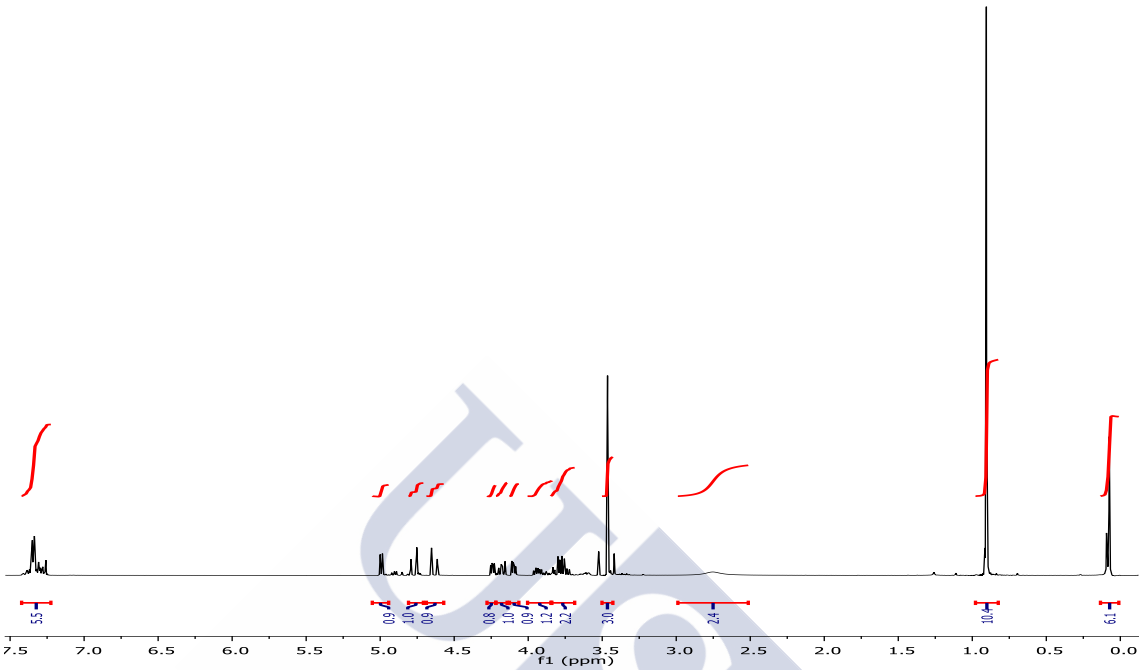
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{20}H_{34}NaO_6Si$, 421.2017; encontrado, 421.2015.

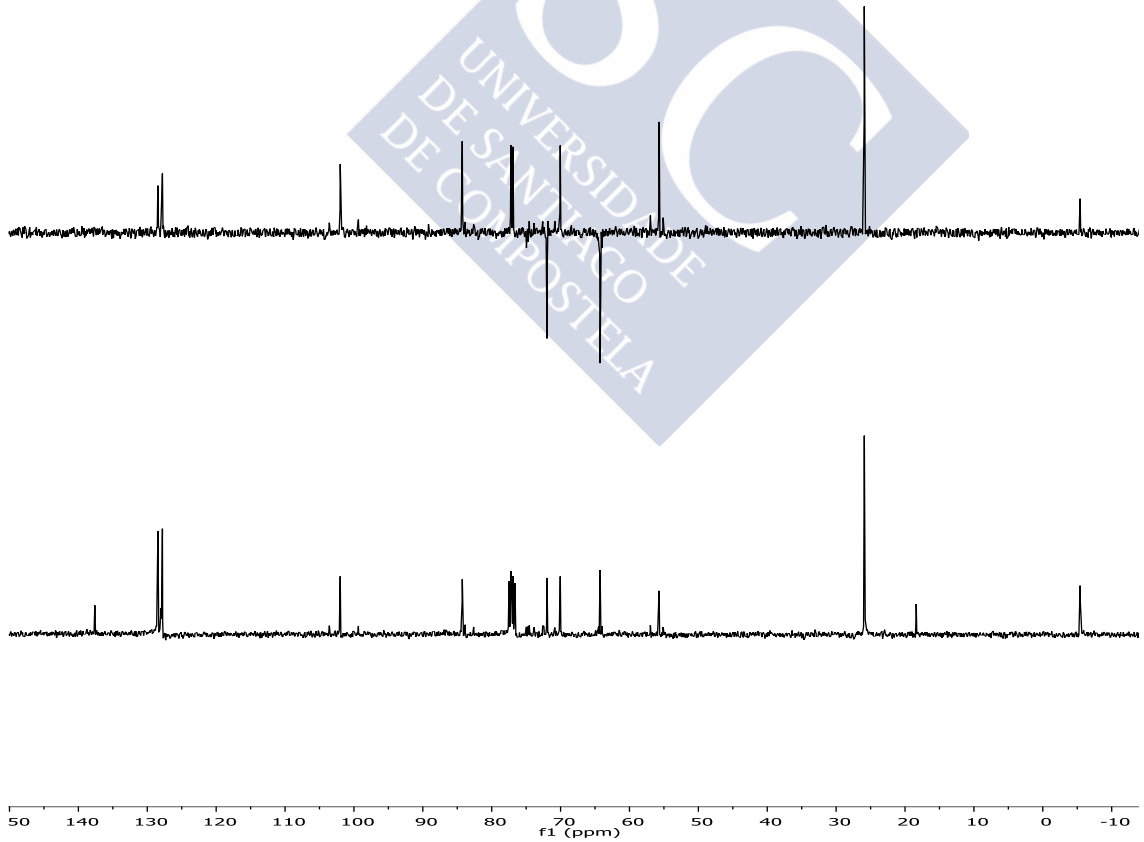
IR (ν, cm^{-1}): 3489 (OH).

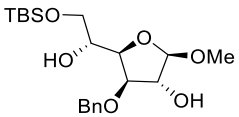
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


TBSO
HO
O
OMe
BnO
OH

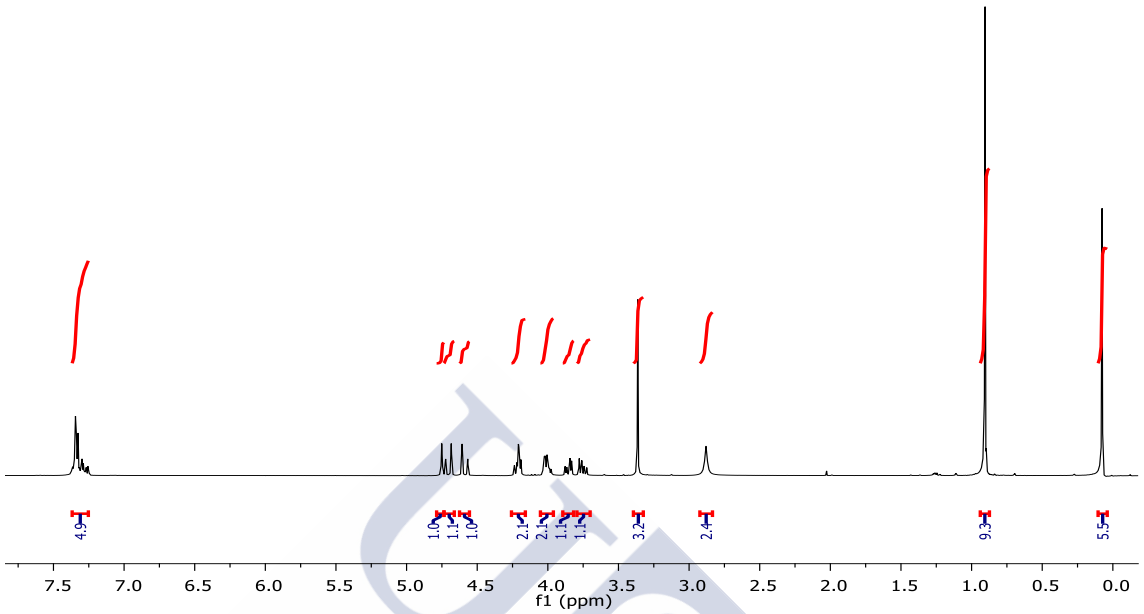
326

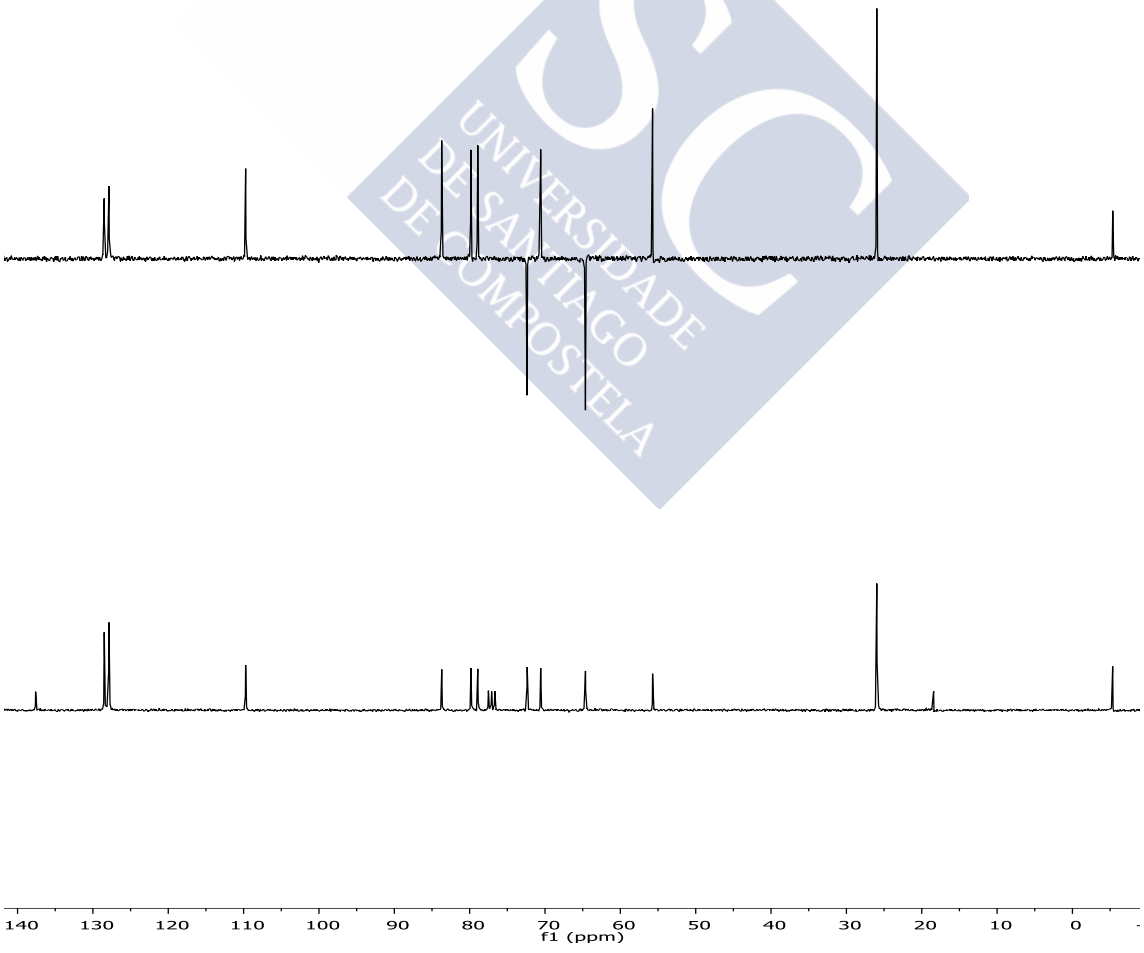

5.5
0.9
1.0
0.9
0.8
1.0
0.9
1.2
2.2
3.0
2.4
10.4
6.1
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)


50 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
f1 (ppm)



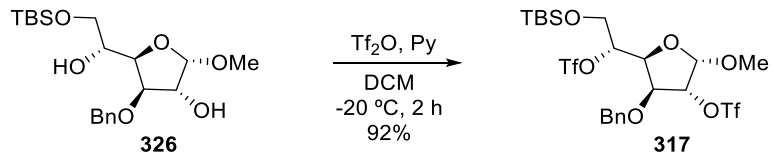
327





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.2.24 Síntesis del 3-*O*-bencil-6-*O*-*terc*-butildimetilsilil-2,5-di-*O*-(trifluorometil)sulfonil-α-D-glucofuranósido de metilo (317)

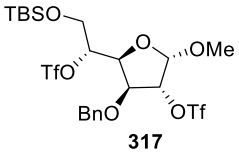


En un matraz de fondo redondo de 10 mL, purgado bajo atmósfera de argon, se disolvieron 0.050 g (0.12 mmol) del compuesto **326** en 2 mL de DCM seco y se añadieron 0.07 mL (0.88 mmol) de piridina seca. A esta mezcla, enfriada a -20 °C, se añadieron 0.06 mL (0.38 mmol) de Tf_2O y la nueva mezcla se agitó a -10 °C durante 2 horas, momento en el que se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:6) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la aparición del producto de reacción de menos polar (R_f=0.8). La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1M (2x5 mL). Los líquidos orgánicos se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor, obteniéndose 0.076 g (92%) de **317**, como aceite incoloro.

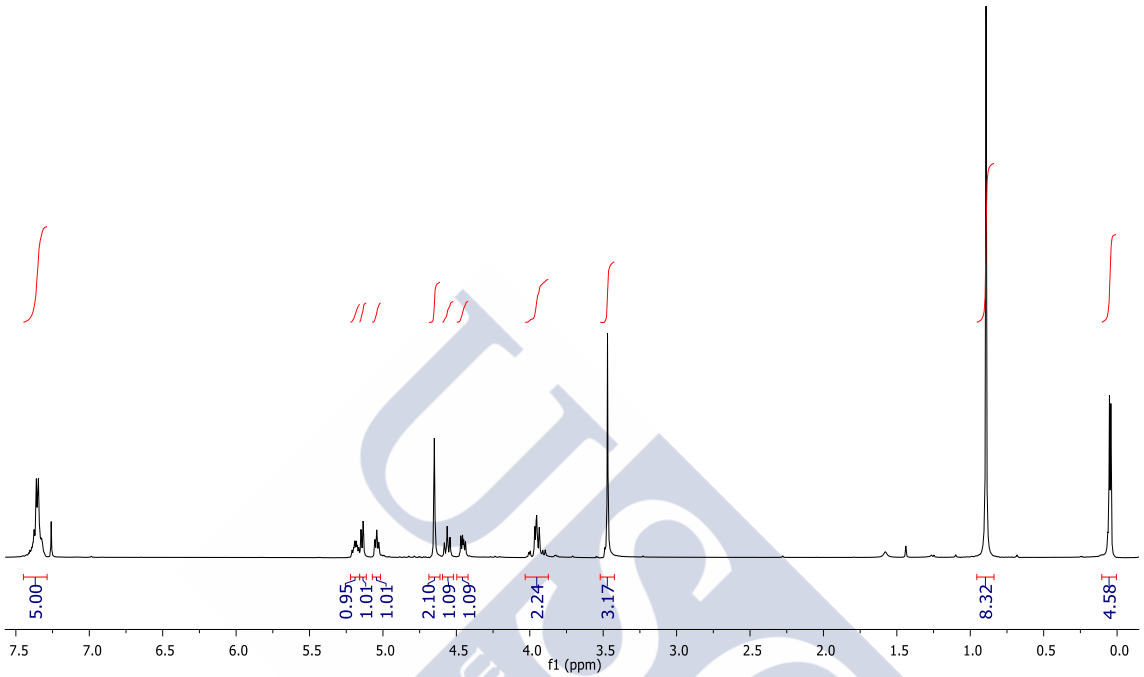
$[\alpha]_D^{21}$: +63.0° (*c* 1.0, $CHCl_3$)

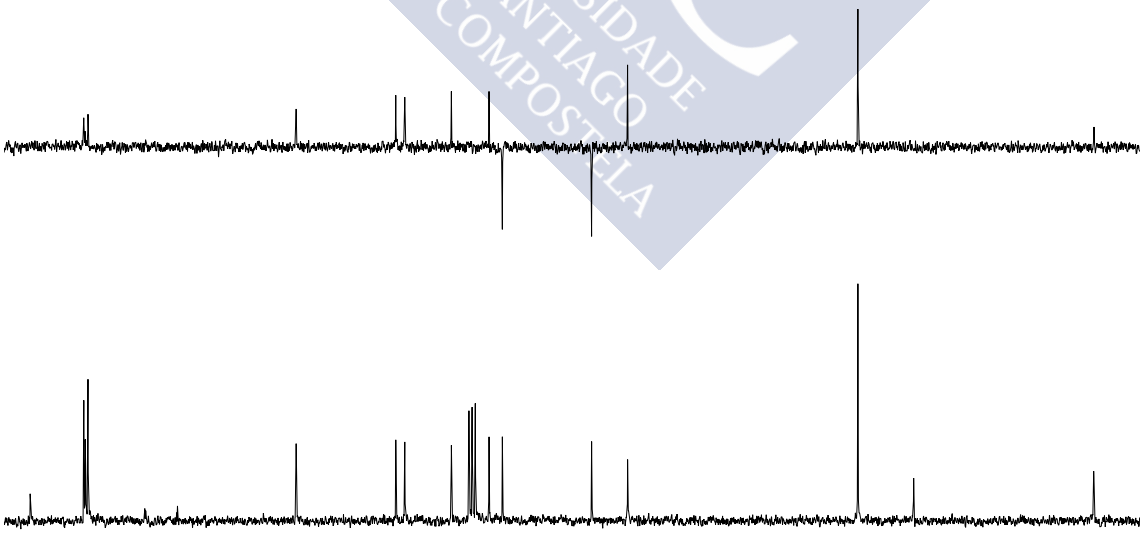
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0.04 (s, 3H, CH_3-Si), 0.05 (s, 3H, CH_3-Si), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu-Si), 3.47 (s, 3H, CH_3), 3.85-4.04 (m, 2H, H-6, H-6'), 4.45 (dd, *J*=6.0, 3.5 Hz, 1H), 4.56 (t, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H,-CH_2OPh), 5.04 (t, *J*=4.0 Hz, 1H) 5.14 (d, *J*=4.4 Hz, 1H, H-1), 5.19 (td, *J*=5.3, 3.0 Hz, 1H), 7.29-7.45 (m, 5H, 5xAr-H).

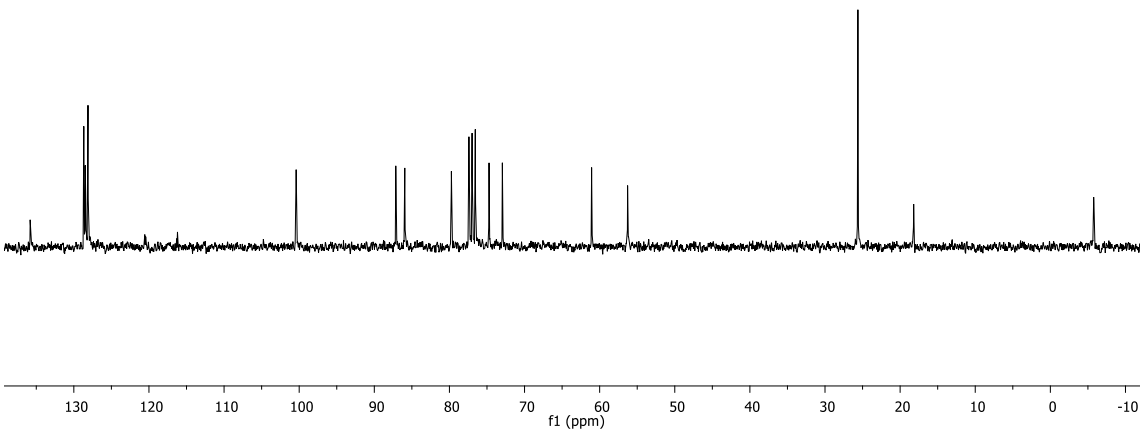
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): -5.8 (2xCH_3), 18.2 (C), 25.6 (3xCH_3), 56.3 (CH_3), 61.1 (CH_2), 73.0 (CH_2), 74.7 (CH), 79.7 (CH), 85.9 (CH), 87.1 (CH), 100.4 (CH), 118.3 (CF_3), 118,4 (CF_3), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 135.8 (C).


TBSO
O
OMe
TfO
BnO
OTf

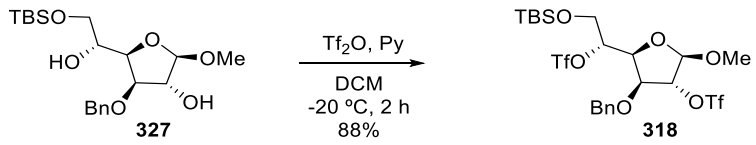
317


5.00
0.95
1.01
1.01
2.10
1.09
1.09
2.24
3.17
8.32
4.58
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
f1 (ppm)




130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
f1 (ppm)

5.2.25 Síntesis de del 3-*O*-bencil-6-*O*-*terc*-butildimetilsilil-2,5-di-*O*-(trifluorometil)sulfonil-β-D-glucofuranósido de metilo (318)

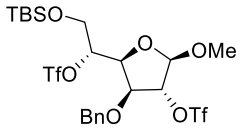


En un matraz de fondo redondo de 10 mL, purgado bajo atmósfera de argón, se disolvieron 0.051 g (0.13 mmol) del compuesto **327** en 2 mL de DCM seco y se añadieron 0.07 mL (0.90 mmol) de piridina seca. A esta mezcla enfriada a -20 °C se añadieron 0.07 mL (0.38 mmol) de Tf_2O y se dejó reaccionar a -10 °C. Al cabo de 2 horas se observó por ccf (AcOEt/hexano 1:6) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la aparición del producto de reacción de mayor movilidad (R_f=0.8). La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1M (2x5 mL). Los líquidos orgánicos se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor, obteniéndose 0.074 mg (88%) de **318**, como aceite amarillento.

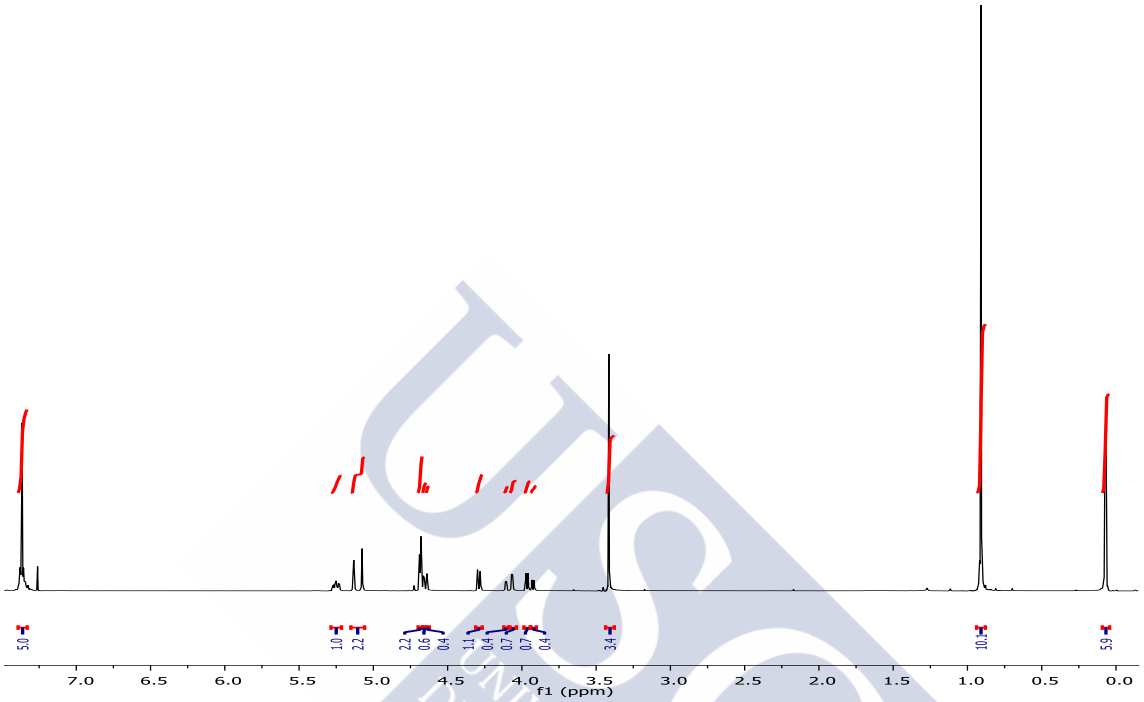
$[\alpha]_D^{21}$: -31.8° (*c* 7.9, $CHCl_3$)

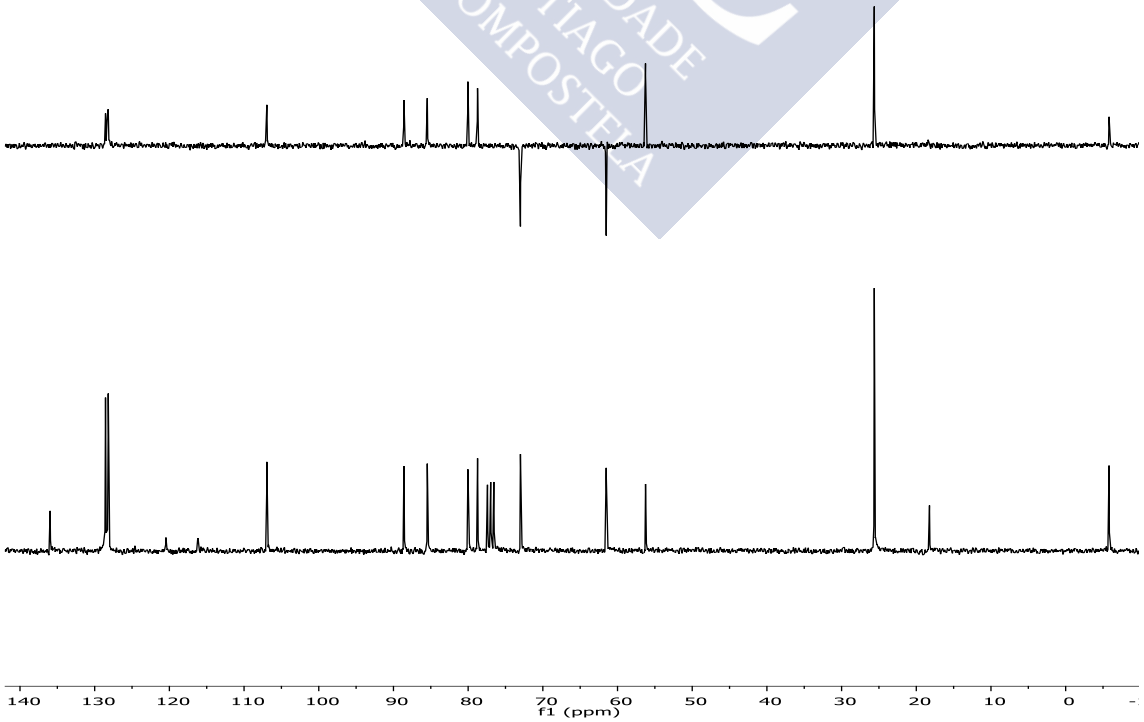
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0.07 (s, 3H, CH_3-Si), 0.07 (s, 3H, CH_3-Si), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu-Si), 3.41 (s, 3H, CH_3), 3.94 (dd, *J*=12.4, 4.4 Hz,1H ,H-6), 4.09 (dd, *J*=12.4, 2.2 Hz, 1H, H-6'), 4.29 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.62-4.67 (m, 2H,-CH_2OPh), 4.68 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.20-5.28 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 5H, 5xAr-H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): -5.8 (2xCH_3), 18.2 (C), 25.6 (3xCH_3), 56.2 (CH_3), 61.5 (CH_2), 73.0 (CH_2), 78.7 (CH), 80.0 (CH), 85.5 (CH), 88.6 (CH), 107.0 (CH), 118.3 (CF_3),118.3 (CF_3), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 136.0 (C).

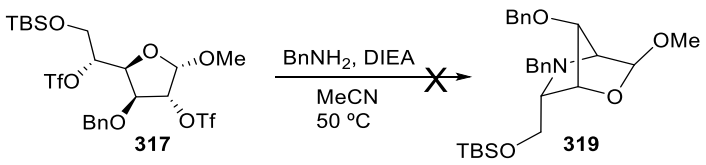

TBSO
O
OMe
TfO
BnO
OTf

318


5.0
1.0
2.2
2.2
0.6
0.4
1.1
0.4
0.7
0.7
0.4
3.4
10.4
5.9
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
f1 (ppm)

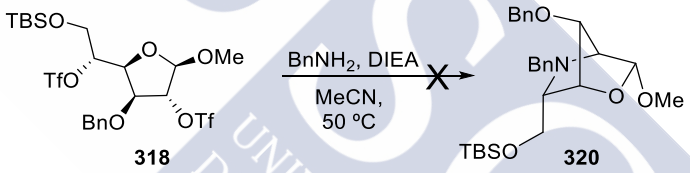

140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)

5.2.26 Intento de síntesis de (1*R*,3*S*,4*S*,6*S*,7*R*)-5-bencil-7-(benciloxi)-6-(((*terc*-butildimetilsilil) oxi) metil)-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo [2.2.1]heptano (319)



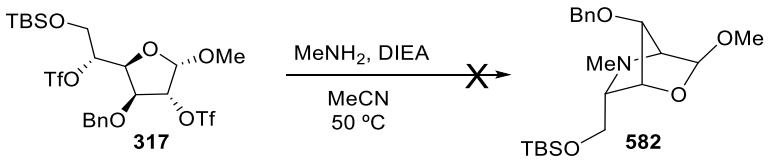
En un balón de fondo redondo de 10 ml se disolvieron 0.088 g (0.13 mmol) del ditriflafo **317** en 3 mL de MeCN y sobre esta disolución se añadieron 0.06 mL (0.33 mmol) de DIEA y 0.02 mL (0.15 mmol) de $BnNH_2$. La mezcla de reacción se dejó agitando a 50 °C, siguiendo el avance de la reacción por ccf (AcOEt/Hexano 1:6). Tras 20 h de reacción se obtuvo una mezcla compleja carente de interés preparativo.

5.2.27 Intento de síntesis de (1*R*,3*R*,4*S*,6*S*,7*R*)-5-bencil-7-(benciloxi)-6-(((*terc*-butildimetilsilil) oxi) metil)-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo [2.2.1] heptano (320)



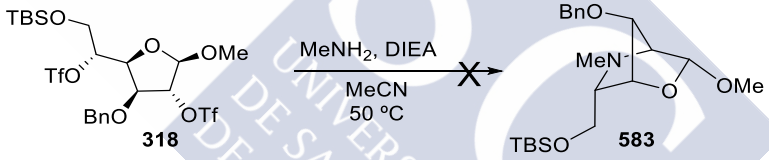
En un balón de fondo redondo de 25 ml se disolvieron 0.158 g (0.24 mmol) del ditriflafo **318** en 5 mL de MeCN y sobre esta disolución se añadieron 0.10 mL (0.60 mmol) de DIEA y 0.03 mL (0.26 mmol) de $BnNH_2$. La mezcla de reacción se dejó agitando a 50 °C, siguiendo el avance de la reacción por ccf (AcOEt/Hexano 1:6). Tras 20 h de reacción se obtuvo una mezcla compleja carente de interés preparativo.

5.2.28 Intento de síntesis de (1*R*,3*S*,4*S*,6*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-6-(((*terc*-butildimetilsilil) oxi) metil)-3-metoxi-5-metil-2-oxa-5-azabiciclo [2.2.1]heptano (582)



En un balón de fondo redondo de 10 ml se disolvieron 0.106 g (0.16 mmol) del ditriflafo **317** en 3 mL de MeCN y sobre esta disolución se añadieron 0.07 mL (0.41 mmol) de DIEA y 0.09 mL (0.18 mmol) de $MeNH_2$ 2 M (en THF). La mezcla de reacción se dejó agitando a 50 °C, siguiendo el avance de la reacción por ccf (AcOEt/Hexano 1:6). Tras 20 h de reacción se obtuvo una mezcla compleja carente de interés preparativo.

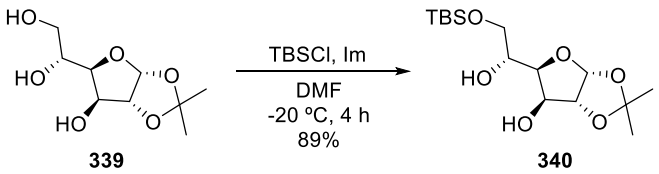
5.2.29 Intento de síntesis de (1*R*,3*R*,4*S*,6*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-6-(((*terc*-butildimetilsilil) oxi) metil)-3-metoxi-5-metil-2-oxa-5-azabiciclo [2.2.1]heptano (583)



En un balón de fondo redondo de 10 ml se disolvieron 0.106 g (0.16 mmol) del ditriflafo **318** en 3 mL de MeCN y sobre esta disolución se añadieron 0.07 mL (0.41 mmol) de DIEA y 0.09 mL (0.18 mmol) de $MeNH_2$ 2 M (en THF). La mezcla de reacción se dejó agitando a 50 °C, siguiendo el avance de la reacción por ccf (AcOEt/Hexano 1:6). Tras 20 h de reacción se obtuvo una mezcla compleja carente de interés preparativo.

5.3 Síntesis de iminociclohexitoles y ácidos pipecólicos polihidroxilados a partir de D-glucosa

5.3.1 Síntesis de la 6-*O*-*terc*-butildimetilsilil-1,2-*O*-isopropilen-α-D-glucofuranosa (339)



339 **340**

Sobre una disolución de **339** (5.50 g, 24.98 mmol) en DMF (50 mL) a -20 °C se le adicionaron sucesivamente imidazol (2.55 g, 37.46 mmol) y TBSCl (4.141 g, 27.47 mmol). Tras agitar 4 h a -20 °C, se comprobó por ccf (AcOEt) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la aparición de un nuevo producto (R_f=0.9). La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (250 mL) y se lavó con NaCl (3x100 mL), la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:2), obteniéndose 7.428 g del producto deseado **340** (22.21 mmol, 89%) como un sólido blanco amorfo.

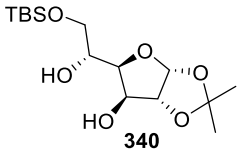
$[\alpha]_D^{22}$: -14.0° (*c* 0.8, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0.07 (s, 6H, 2x CH_3), 0.88 (s, 9H, 2x CH_3), 1.28 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3), 3.12 (s, 1H, -OH), 3.60 (s, 1 H, -OH), 3.67-3.91 (m, 2 H, H-6, H-6'), 3.93-4.08 (m, 2H), 4.31 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.50 (d, *J*=3.7 Hz, 1H, H-2), 5.91 (d, *J*=3.7 Hz, 1H, H-1)

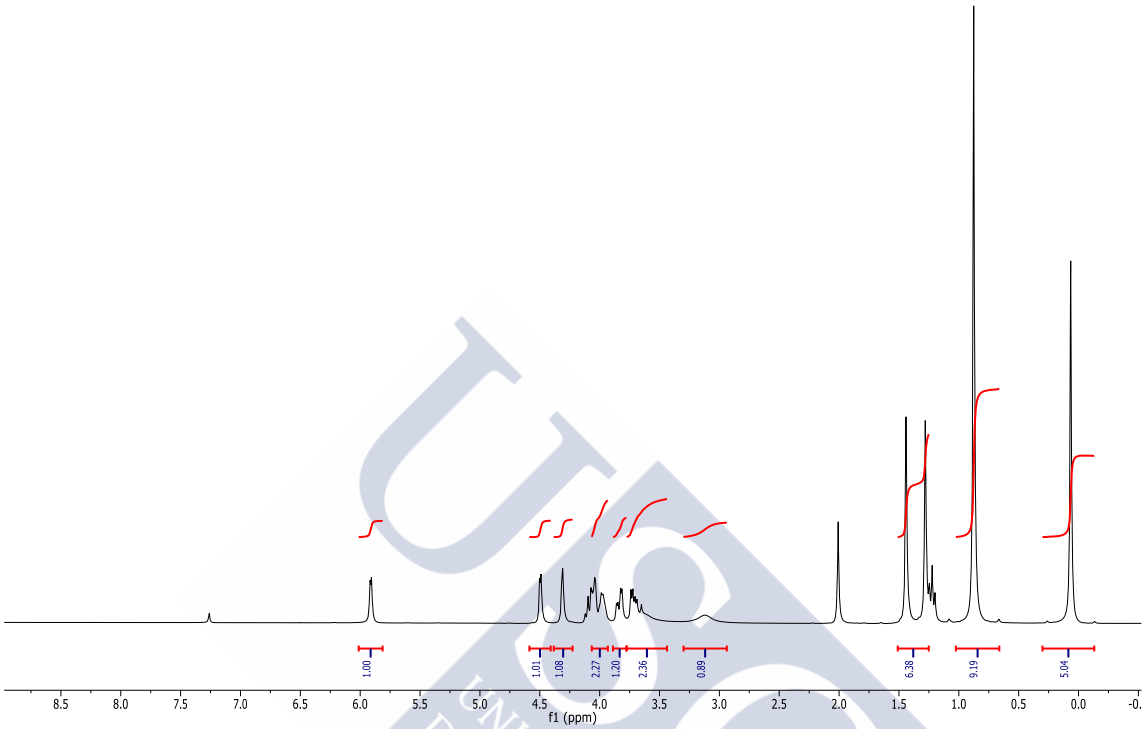
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): -5.3 (2xCH_3), 18.4 (C), 25.9 (3x CH_3), 26.3 (CH_3), 26.9 (CH_3), 64.3 (CH_2), 70.3 (CH), 75.7 (CH), 79.7 (CH), 85.2 (CH), 105.1 (CH), 111.7 (C).

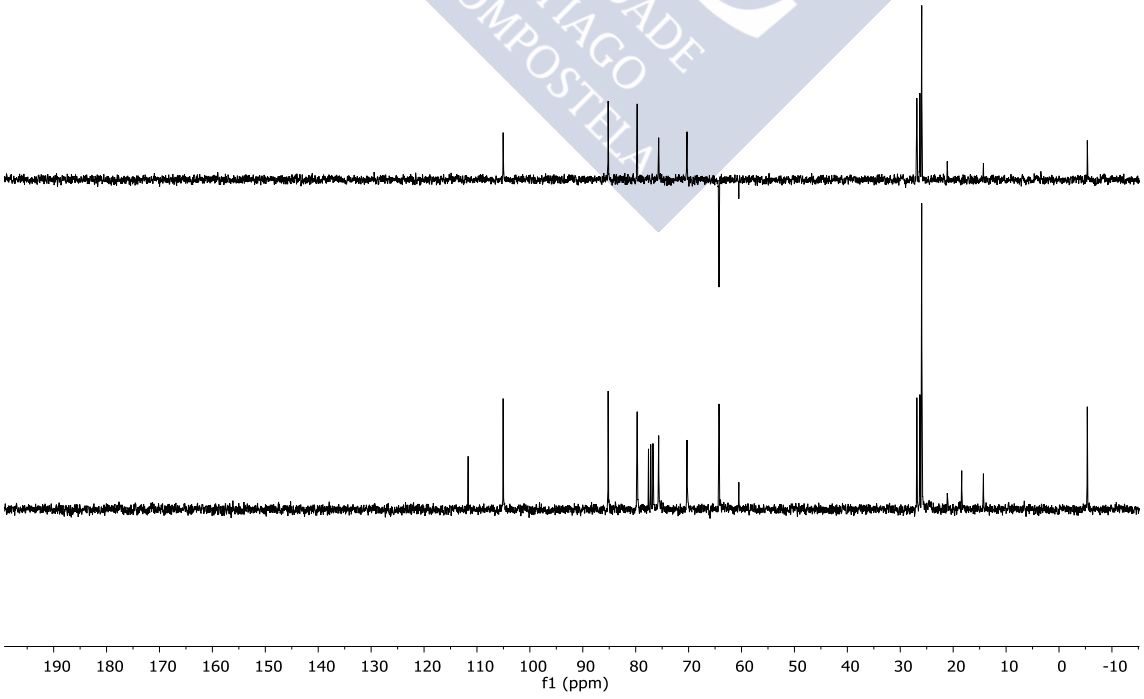
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{15}H_{30}NaO_6Si$, 357.1704; encontrado, 357.1704.

IR (ν, cm^{-1}): 3434, 3327 (OH).



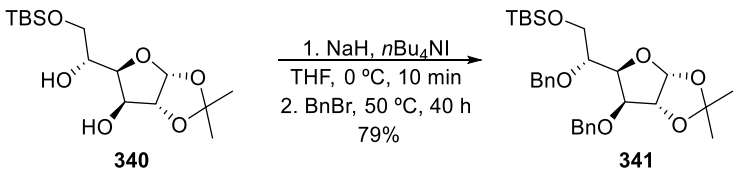
340





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.3.2 Síntesis de la 3,5-di-*O*-bencil-6-*O*-*terc*-butildimetilsilil-1,2-*O*-isopropilen-α-D-glucofuranosa (341)



Una disolución del compuesto **340** (3.995 g, 11.94 mmol) in THF seco (40 mL) fue adicionada sobre una suspensión previamente preparada de NaH (1.195 g, 29.86 mmol, 60% en aceite mineral, 2.5 eq) y NBu_4I (0.221 g, 0.60 mmol, 0.05 eq) en THF seco (80 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 10 min y sobre ella se adicionó BnBr (4.26 mL, 35.83 mmol, 3.0 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó entonces a 50 °C durante 40 h, al cabo de las cuales se observó por ccf (AcOEt/Hex 1:2) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la formación de un producto mayoritario (AcOEt/Hex 1:8; R_f=0.4). La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo obtenido se redisolvió en AcOEt (150 mL) y se lavó con H_2O (3x100 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:9) para obtener 4.835 g del producto **341** deseado (9.39 mmol, 79 %) como un aceite incoloro.

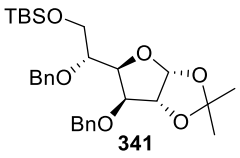
$[\alpha]_D^{22}$: -34.2° (*c* 2.2, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm): 0.13 (s, 6H, 2xCH_3), 0.97 (s, 9H, 3xCH_3), 1.35 (s, 3 H, CH_3), 1.53 (s, 3H, CH_3), 3.85 (dd, *J*=11.0, 5.8 Hz, 1H, H-6), 3.99 (ddd, *J*=9.3, 5.8, 1.9 Hz, 1H, H-5), 4.10 (dd, *J*=11.0, 1.9 Hz, 1H, H-6), 4.16 (d, *J*=3.1 Hz, 1H, H-3), 4.30 (dd, *J*=9.3, 3.0 Hz, 1H, H-4), 4.54 (ABq, *J*=4.4 Hz, 2H, -CH_2Ph), 4.63 (d, *J*=3.8 Hz, 1H, H-2), 4.80 (ABq, *J*=11.5 Hz, 2H, -CH_2Ph), 5.96 (d, *J*=3.8 Hz, 1H, H-1), 7.27-7.40 (m, 10H, 10xAr-H).

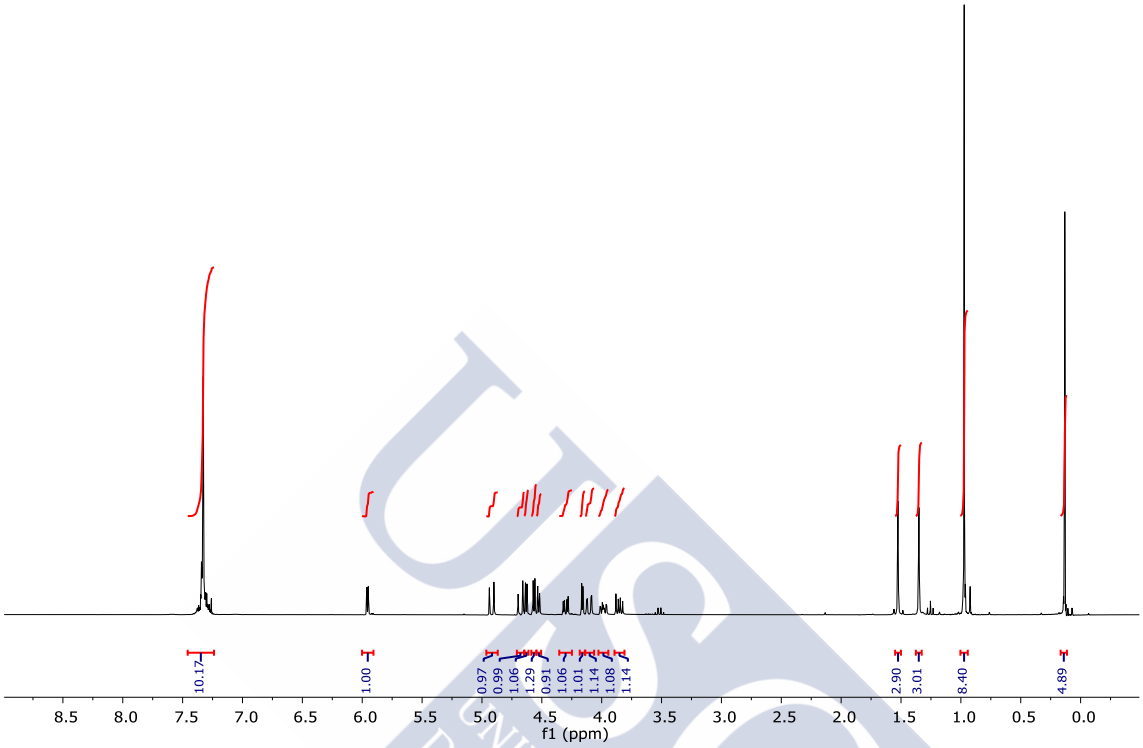
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz, ppm): -5.5 (CH_3), -5.4 (CH_3), 18.2 (C), 26.0 (3xCH_3), 26.3 (CH_3), 26.7 (CH_3), 63.8 (CH_2), 71.7 (CH_2), 72.5 (CH_2), 76.9 (CH), 78.6 (CH), 81.7 (CH), 81.8 (CH), 105.3 (CH), 111.4(C), 127.5, 127.6, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.6, 128.9 (10xCH), 137.6 (C), 138.9 (C).

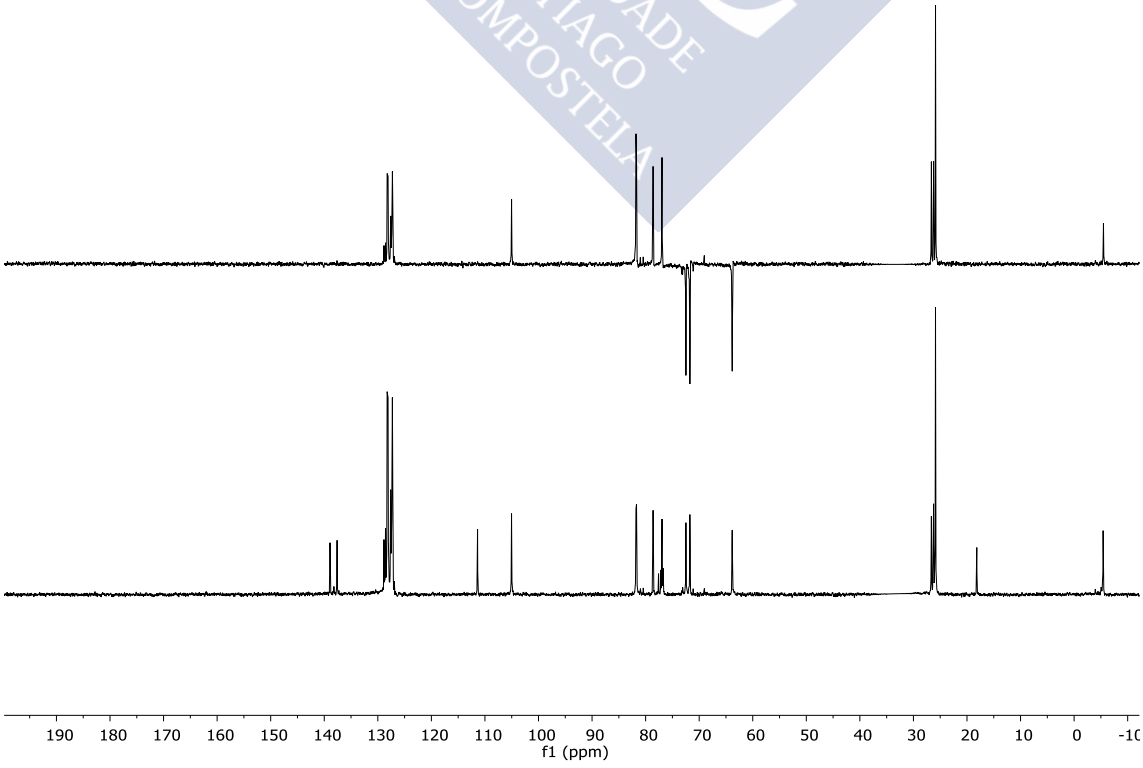
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{29}H_{42}NaO_6Si_2$, 537.4623; encontrado, 537.4643.

IR (ν, cm^{-1}): 2954, 2930, 2885, 2878 (CH).

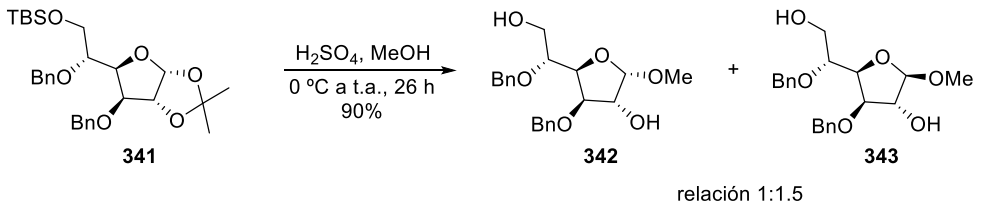

TBSO
BnO
BnO
O
O
O

341


10.17
1.00
0.97
0.99
1.06
1.29
0.91
1.06
1.01
1.14
1.08
1.14
2.90
3.01
8.40
4.89
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)


190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
f1 (ppm)

5.3.3 Síntesis del 3,5-di-*O*-bencil-α-D-glucofuranósido de metilo (342) y del 3,5-di-*O*-bencil-β-D-glucofuranósido de metilo (343)



Sobre una disolución del compuesto **341** (4.800 g, 9.33 mL) en MeOH (150 mL), enfriada a 0 °C, se adicionó H_2SO_4 (1.57 mL, 27.98 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 26 h a t.a., al cabo de las cuales se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 1:9) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la formación de una mezcla de productos (R_f=0.3 en AcOEt/Hex 1:1). La suspensión se neutralizó entonces con Na_2CO_3, se filtró sobre Celita y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 2:1 para obtener 3.163 g (8.45 mmol, 90%) de una mezcla (1:1.5) de **342** y **343** como un aceite incoloro.

Datos espectroscópicos de **342:**

$[\alpha]_D^{22}$: +13.4° (*c* 1.3, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm): 2.20 (s, 1H, -OH), 2.90 (d, *J*=5.6 Hz, 1H, -OH), 3.49 (s, 3H, CH_3), 3.77 (dt, *J*=14.1, 6.5 Hz, 1H, H-6), 3.85-3.96 (m, 2H), 4.06 (dd, *J*=4.5, 2.2 Hz, 1H, H-2), 4.27 (td, *J*=5.5, 2.2 Hz, 1H, H-3), 4.32 (dd, *J*=7.4, 4.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H, -CH_2Ph), 4.67 (ABq, *J*=11.5 Hz, 2H, -CH_2Ph), 5.05 (d, *J*=4.5 Hz, 1H, H-1), 7.17-7.48 (m, 10H, 10xAr-H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz, ppm): 56.0 (CH_3), 62.2 (CH_2), 71.7 (CH_2), 72.3 (CH_2), 76.1 (CH), 76.6 (CH), 78.5 (CH), 83.8 (CH), 102.3 (CH), 127.7 (2xC), 127.8 (4xC), 127.9 (2xC), 128.5 (2xC), 137.8 (C), 138.4 (C).

EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{21}H_{26}NaO_6$, 397.1622; encontrado, 397.1607.

IR (ν, cm^{-1}): 3462 (OH).

Datos espectroscópicos de **343:**

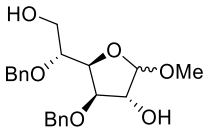
$[\alpha]_D^{22}$: -89° (*c* 1.4, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm): 2.38 (s, 1H, -OH), 2.63 (s, 1H, -OH), 3.39 (s, 3H, CH_3), 3.75-4.00 (m, 4H), 4.18-4.24 (m, 1H), 4.40 (dd, *J*=8.5, 4.9 Hz, 1H), 4.47-4.68 (m, 4H), 4.82 (d, *J*=1.0 Hz, 1H, H-1), 7.21-7.35 (m, 10H, 10xAr-H).

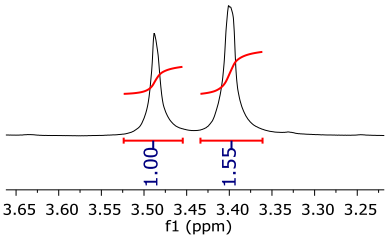
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz, ppm): 56.2 (CH_3), 61.8 (CH_2), 72.1 (2xCH_2), 77.1 (CH), 78.2 (CH), 80.4 (CH), 82.8 (CH), 110.1 (CH), 127.8, 127.8, 127.9, 127.9, 128.5 (10xCH), 137.9 (C), 138.4(C).

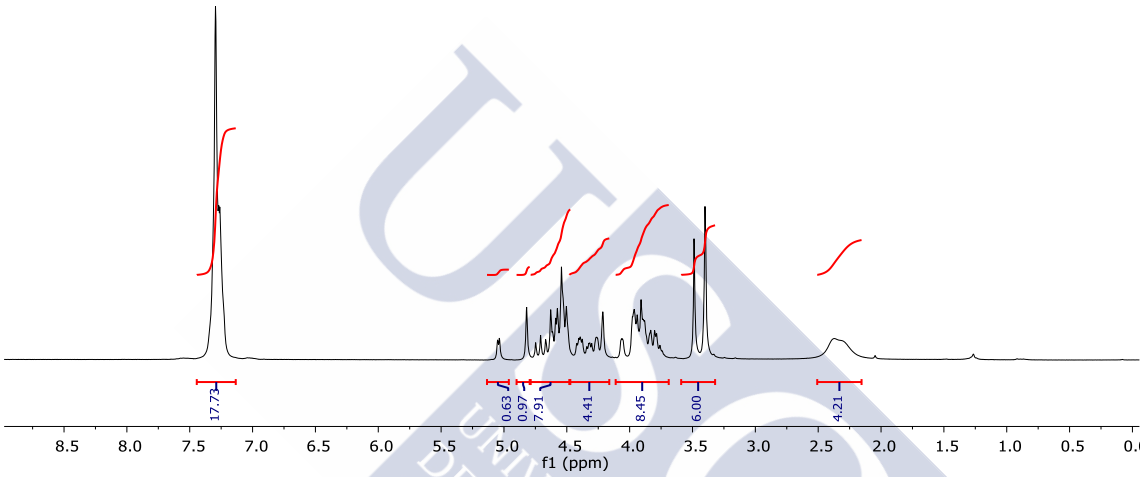
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{21}H_{26}NaO_6$, 397.1622; encontrado, 397.1626.

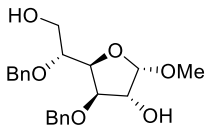
IR (ν, cm^{-1}): 3415 (OH).


HO
O
BnO
OMe
BnO
OH

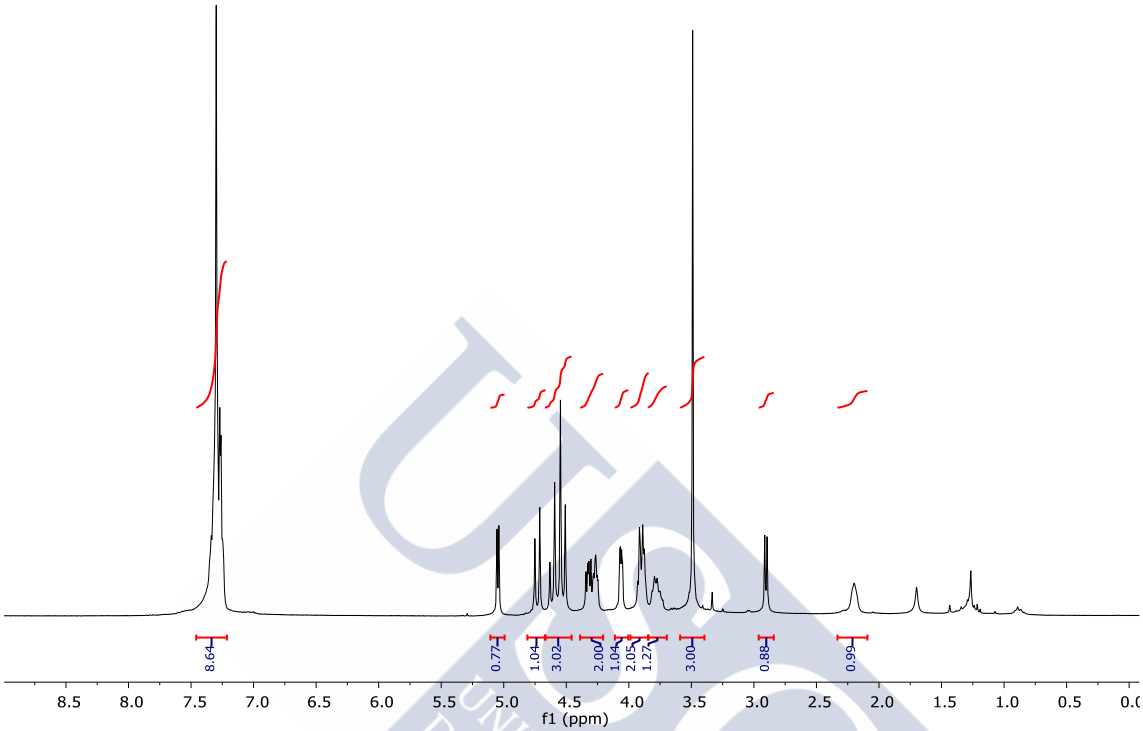
342+343

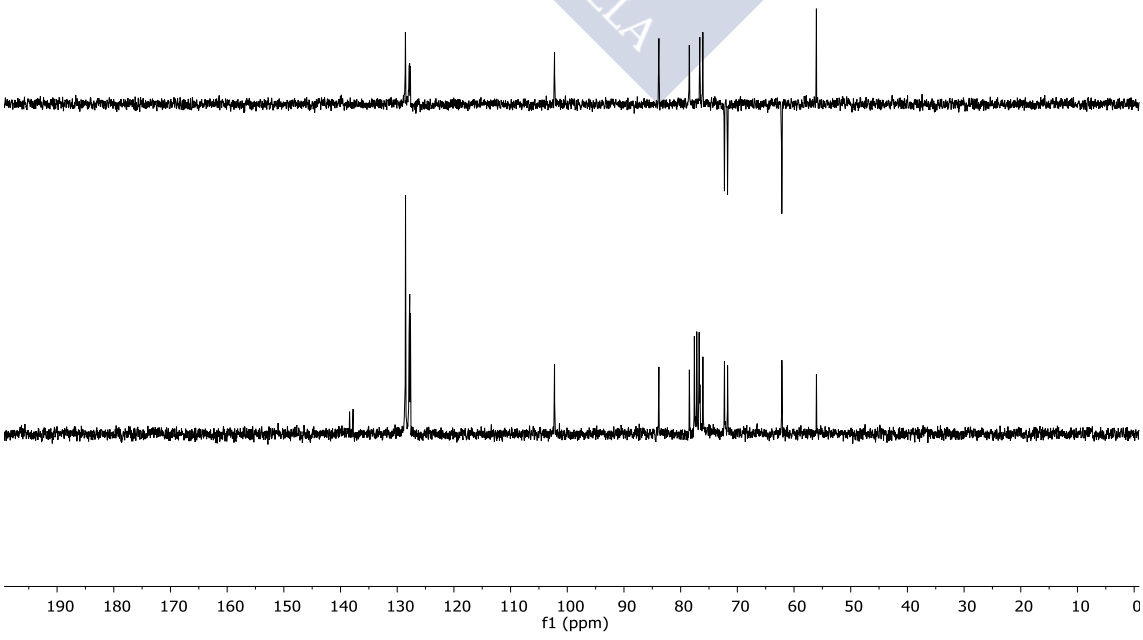

1.00
1.55
3.65 3.60 3.55 3.50 3.45 3.40 3.35 3.30 3.25
f1 (ppm)

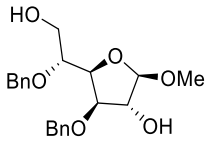

17.73
0.63
0.97
7.91
4.41
8.45
6.00
4.21
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5
f1 (ppm)


HO
BnO
O
OMe
BnO
OH

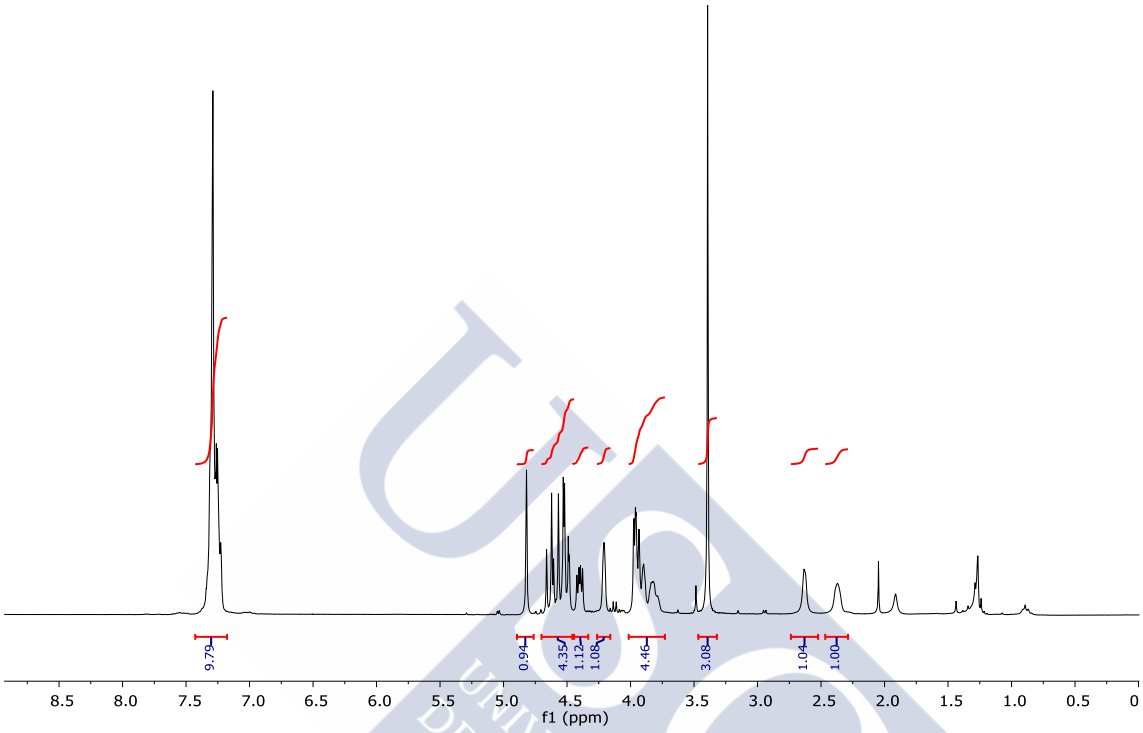
342

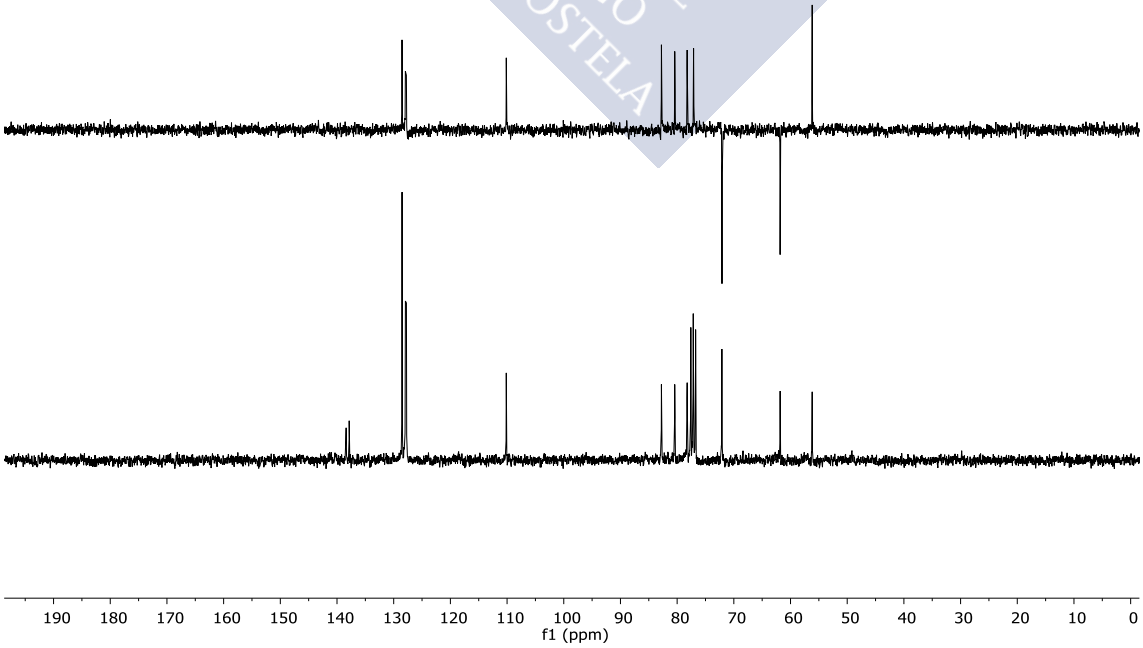

8.64
0.77
1.04
3.02
2.00
1.04
2.05
1.27
3.00
0.88
0.99
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5
f1 (ppm)


190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
f1 (ppm)



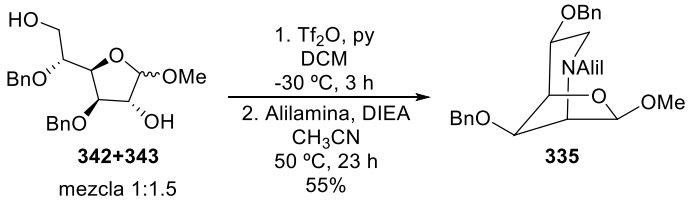
343





UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.3.4 Síntesis del (1*S*,4*R*,5*R*,7*R*,8*R*)-2-alil-4,8-bis(benciloxi)-7-metoxi-6-oxa-2-azabiciclo[3.2.1] octano (335)



Sobre una disolución de la mezcla de compuestos **342**+**343** (1:1.5) (2.000 g, 5.34 mmol) en DCM seco (50 mL) se adicionó piridina (2.59 mL, 32.05 mmol, 6.0 eq) y se enfrió a -30 °C. A continuación, se adicionaron, gota a gota, Tf_2O (2.70 mL, 16.03 mmol, 3.0 eq) y la reacción se agitó durante 2 h a -30 °C. Tras comprobar por ccf (AcOEt/Hex 1:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la formación de una mezcla más apolar (R_f=0.9), la mezcla fue lavada con HCl 1M (2x50 mL), la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad.

El crudo de reacción obtenido anteriormente se disolvió en CH_3CN (50 mL), se añadieron sucesivamente DIEA (2.32 mL, 13.36 mmol, 2.5 eq) y alilamina (0.44 mL, 5.88 mmol, 1.1 eq) y se calentó durante 23 h a 50 °C. Tras comprobar por ccf (AcOEt/1:6) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la formación de un producto mayoritario más polar (R_f=0.3), se concentró a sequedad y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:6), obteniéndose 1.160 g (2.93 mmol, 55%) del producto **335**, como un aceite incoloro.

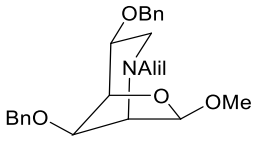
$[\alpha]_D^{22}$: -49.6° (*c* 2.4, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm): 3.05-3.19 (m, 2H, CH_2=CH-$\underline{CH_2}$), 3.22 (dt, *J*=5.6, 2.6 Hz, 1H, H-1), 3.37 (ddt, *J*=13.9, 5.8, 1.6 Hz, 1H, H-3), 3.46 (s, 3H, CH_3), 3.60 (ddt, *J*=13.8, 7.2, 1.3 Hz, 1H, H-3'), 3.84 (dd, *J*=5.8, 4.0 Hz, 1H,), 3.92 (ddd, *J*=9.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H,), 4.30 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.50 (d, *J*=12.1 Hz, 2H, -CH_2Ph), 4.54 (s, 2H, -CH_2Ph), 5.00 (d, *J*=2.6 Hz, 1H, H-7), 5.08-5.15 (m, 1H, C$\underline{H_2}$=CH-CH_2), 5.21 (dt, *J*=17.1, 1.7 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$=CH-CH_2), 5.84 (dddd, *J*=17.4, 10.1, 7.2, 5.7 Hz, 1H, CH_2=C$\underline{H}$-CH_2), 7.23-7.44 (m, 10H, 10xAr-H).

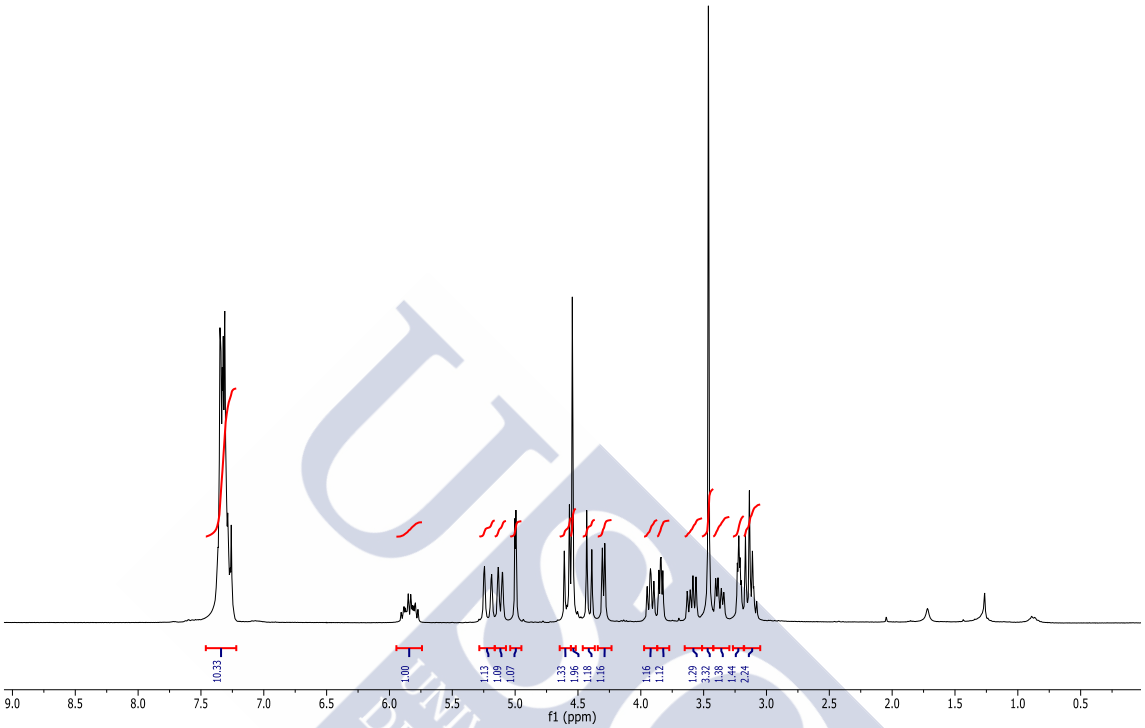
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz, ppm): 50.9 (CH_2), 56.7 (CH_3), 57.3 (CH), 58.4 (CH_2), 71.0 (CH_2), 71.4 (CH_2), 71.9 (CH), 75.3 (CH), 77.6 (CH), 106.8 (CH), 117.1 (CH_2), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 136.8 (CH), 137.7 (C), 138.7 (C).

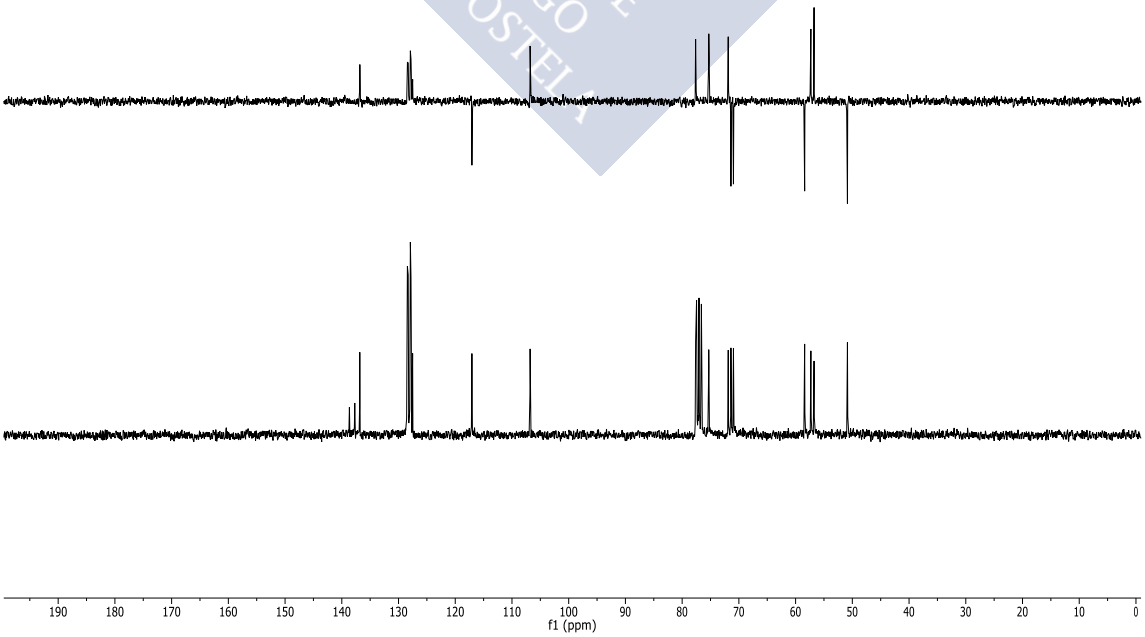
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{24}H_{30}NO_4$, 396.2169; encontrado, 396.2167.

IR (ν, cm^{-1}): 2957, 2910, 2837 (CH).



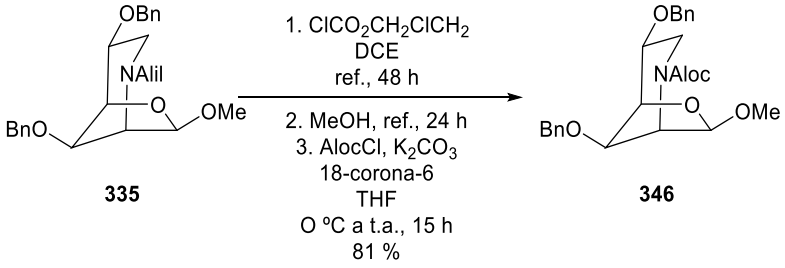
335





UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.3.5 Síntesis de (1*S*,4*R*,5*R*,7*R*,8*R*)-4,8-bis(benciloxi)-7-metoxi-6-oxa-2-azabiciclo [3.2.1]octano-2-carboxilato de alilo (346)



1-Cloroetilcloroformiato (0.36 mL, 3.34 mmol, 4.0 eq) se adicionó sobre una disolución del compuesto **335** (0.330 g, 0.83 mmol) en dicloroetano (4.2 mL) y la disolución resultante se agitó a reflujo durante 48 h. El disolvente se evaporó y el crudo obtenido se redisolvió en MeOH (4.2 mL) y la disolución resultante se calentó nuevamente a reflujo durante 24 h y se concentró de nuevo a sequedad. El residuo así obtenido se redisolvió en THF (1.5 mL) y se enfrió a 0 °C. Sobre esta disolución se adicionaron cloroformiato de alilo (0.27 mL, 2.50 mmol, 3.0 eq), K_2CO_3 (0.692 g, 5.01 mmol, 6.0 eq) y 18-corona-6 éter (0.044 g, 0.17 mmol, 0.2 eq) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 h y toda la noche a t.a. Entonces la reacción se neutralizó con una disolución saturada de cloruro amónico, se extrajo con Et_2O (4x10 mL) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaCl (3x25 mL), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:2) para obtener 0.297 g (0.68 mmol, 81%) del producto **346** esperado, como un aceite amarillento.

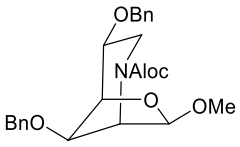
$[\alpha]_D^{22}$: -37.2° (*c* 2.6, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm): 3.02 (ddd, *J*=22.1, 13.2, 11.3 Hz, 1H, H-3), 3.33-3.44 (m, 5H), 3.78 (dddd, *J*=13.3, 11.1, 5.2, 2.9 Hz, 1H, H-3'), 3.94 (ddd, *J*=12.5, 3.4, 1.6 Hz, 1H), 4.26-4.50 (m, 2H), 4.51-4.71 (m, 5H), 4.95 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H, H-7), 5.08-5.22 (m, 1H, CH=C$\underline{H}_2$), 5.23-5.36 (m, 1H, CH=C$\underline{H}_2$), 5.73-6.04 (m, 1H, C$\underline{H}$=CH_2), 7.12-7.42 (m, 10H, Ar-H).

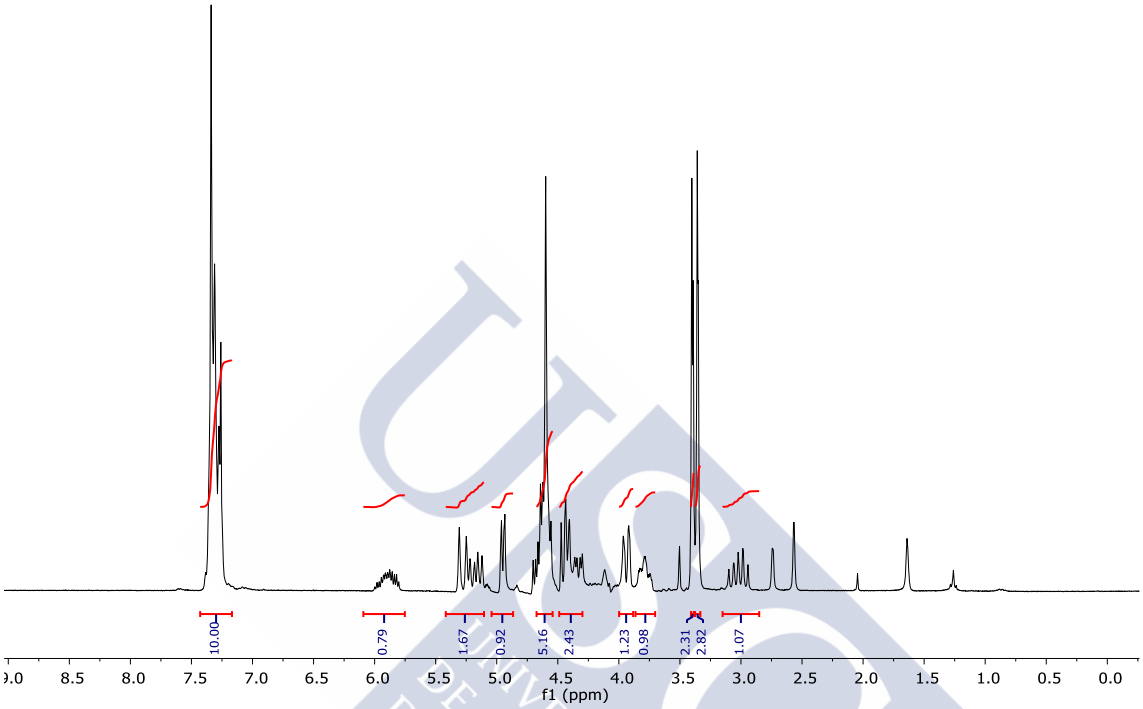
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz, ppm): 38.1, 38.6 (CH_2), 52.0, 53.2 (CH), 53.5, 54.6 (CH_3), 55.1, 55.5 (CH), 66.2, 66.3 (CH_2), 68.2, 68.3 (CH), 71.2, 71.3, 71.4 (2xCH_2), 72.3, 72.3 (CH), 75.2, 75.3 (CH), 100.3, 101.0 (CH), 117.1, 117.3 (CH_2), 127.5, 127.7, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 128.4, 128.5 (10xCH), 132.8, 133.0 (CH), 137.8, 138.0 (2xC), 155.7, 156.3 (CO).

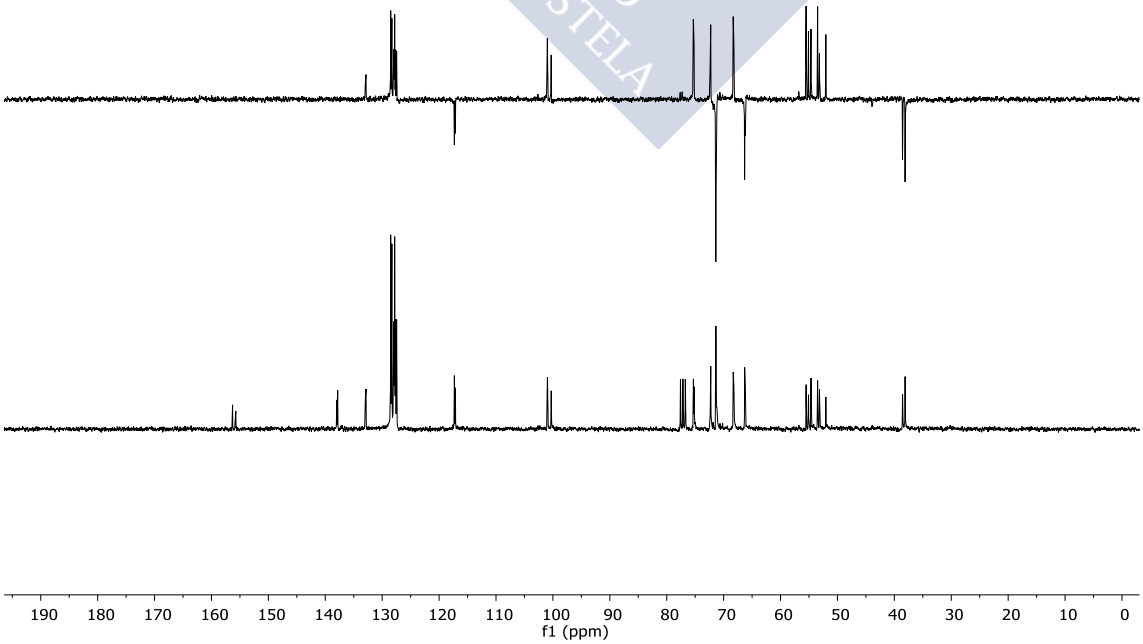
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{25}H_{30}NO_6$, 440.2068; encontrado, 440.2069.

IR (ν, cm^{-1}): 1700 (CO).


OBn
NAloc
O
OMe
BnO

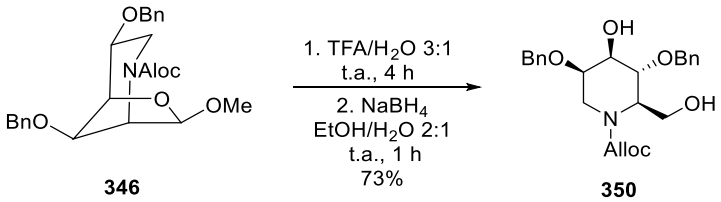
346


10.00
0.79
1.67
0.92
5.16
2.43
1.23
0.98
2.31
2.82
1.07
f1 (ppm)



f1 (ppm)

5.3.6 Síntesis del (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,5-bis(benciloxi)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de alilo (350)



Una disolución del biciclo **346** (0.148 g, 0.34 mmol) en una mezcla TFA/H_2O 3:1 (2 mL) se agitó a t.a. durante 4 h. Tras comprobar por ccf (AcOEt/Hex 1:2) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la aparición de un producto más polar (R_f=0.3), la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El crudo resultante se disolvió en una mezcla EtOH/H_2O 2:1 (3 mL) y sobre esta se adicionaron 0.026 g de $NaBH_4$ (0.67 mmol, 2.0 eq). Tras 1 h a t.a. la mezcla de reacción se neutralizó con una disolución acuosa de ácido acético al 10% y se concentró a sequedad. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 2:1) para obtener el producto deseado **350** (0.105 g, 0.25 mmol, 73 %) como un aceite incoloro.

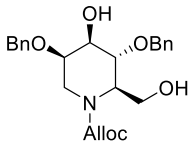
$[\alpha]_D^{22}$: -22.2° (*c* 3.8, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 3.12-3.30 (m, 2H, 2x-OH), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.77-3.93 (m, 4H), 4.06-4.11 (m, 1H), 4.42-4.51 (m, 2H), 4.56-4.67 (m, 6H), 5.19 (d, *J*=10.5 Hz, 1H, CH=C$\underline{H}_2$), 5.28 (d, *J*=17.2 Hz, 1H, CH=C$\underline{H}_2$), 5.91 (m, 1H, C$\underline{H}$=CH_2), 7.23-7.43 (m, 10H, 10xAr-H).

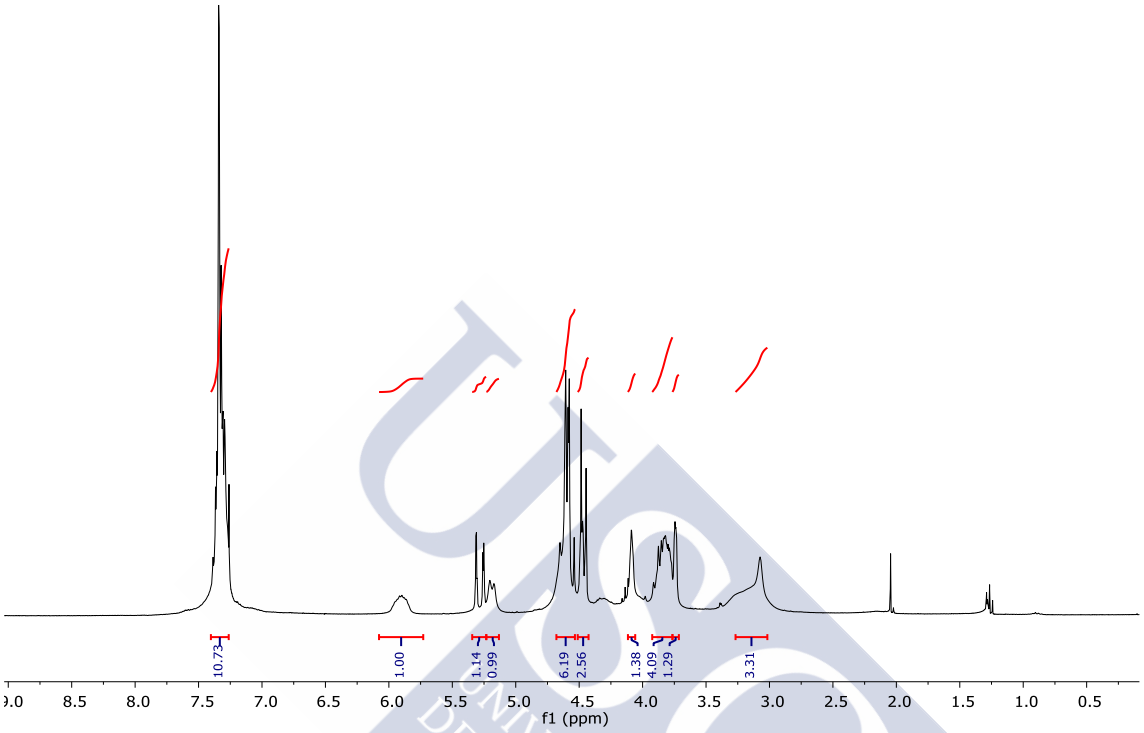
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 38.0 y 39.0 (CH_2), 55.1 (CH), 61.3 (CH_2), 66.4 (CH_2), 68.1 (CH), 71.4 (CH_2), 71.7 (CH_2), 72.5 (CH), 76.3 (CH), 117.6 (CH_2), 127.9 (3xCH), 128.1 (CH), 128.4 (3xCH), 128.5 (3xCH), 132.9 (CH), 137.7 (C), 137.8 (C), 156.3 (CO).

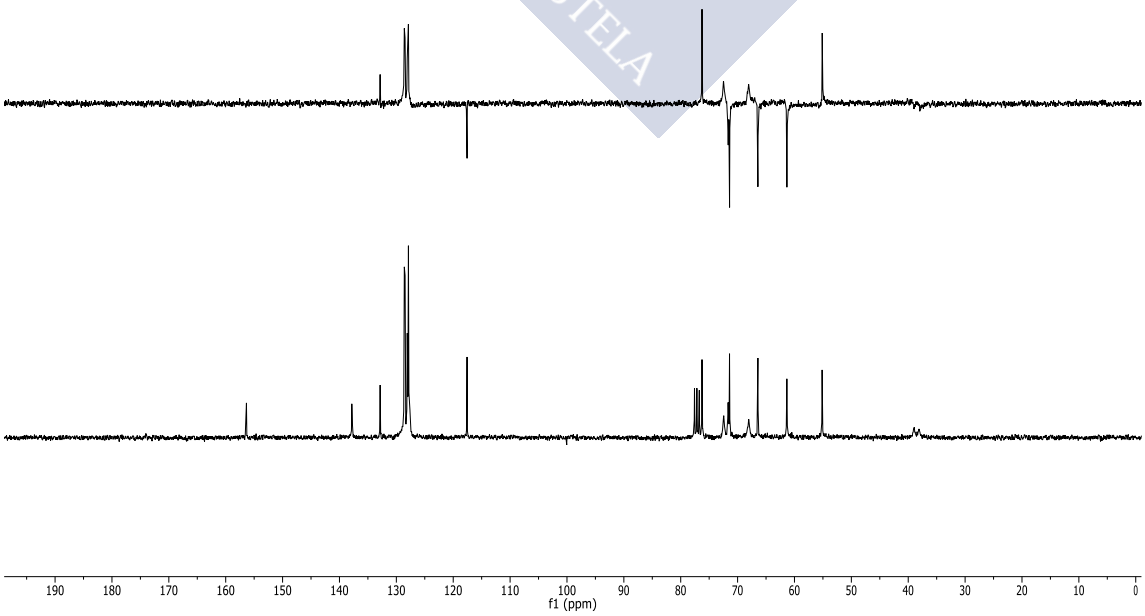
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{24}H_{29}NNaO_6$, 450.1887; encontrado, 450.1883.

IR (ν, cm^{-1}): 1694, 1649 (CO).

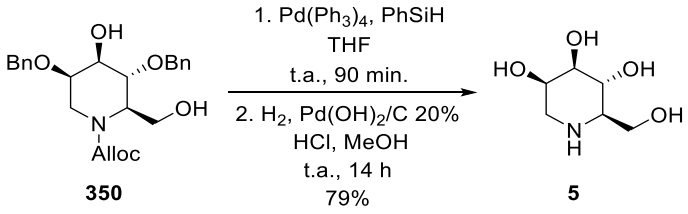

OH
BnO
OBn
OH
N
Alloc

350


10.73
1.00
1.14
0.99
6.19
2.56
1.38
4.09
1.29
3.31
f1 (ppm)


f1 (ppm)

5.3.7 Síntesis del (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(hidroximetil)piperidin-3,4,5-triol (5)



Sobre una disolución del compuesto **350** (0.068 g, 0.16 mmol) en THF seco (5.6 mL) se le adicionó PHSiH (0.04 mL, 0.32 mmol, 2.0 eq) y $Pd(Ph_3)_4$ (0.018 g, 0.02 mmol, 0.1 eq) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 90 min. Al cabo de este tiempo se observó por ccf (AcOEt/Hex 2:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la formación de uno más polar (R_f=0.0). La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el crudo obtenido se pasó a través de una columna cromatográfica corta (DCM/MeOH 15:1 a 9:1). El producto obtenido se disolvió en MeOH (3.6 mL) y sobre esta disolución desoxigenada se adicionaron 0.110 g de $Pd(OH)_2$/C al 20% y dos gotas de HCl concentrado. La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a t.a. toda la noche. La reacción se filtró sobre Celita, lavando con MeOH, y el filtrado se concentró a sequedad para obtener 0.025 g del compuesto **5** (0.13 mmol, 79%) como su hidrocloruro, con un aspecto de sólido blanco altamente higroscópico. Los datos coinciden con los descritos en la bibliografía[65a].

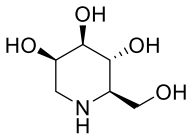
$[\alpha]_D^{22}$: -10.1° (*c* 0.5, H_2O).

RMN-^{1}H (D_2O, 300 MHz, ppm): 3.18-3.27 (m, 1H), 3.27-3.39 (m, 1H), 3.42-3.54 (m, 1H), 3.76 (dt, *J*=9.6, 2.9, Hz, 1H), 3.83-4.18 (m, 3H), 4.27-4.34 (m, 1H).

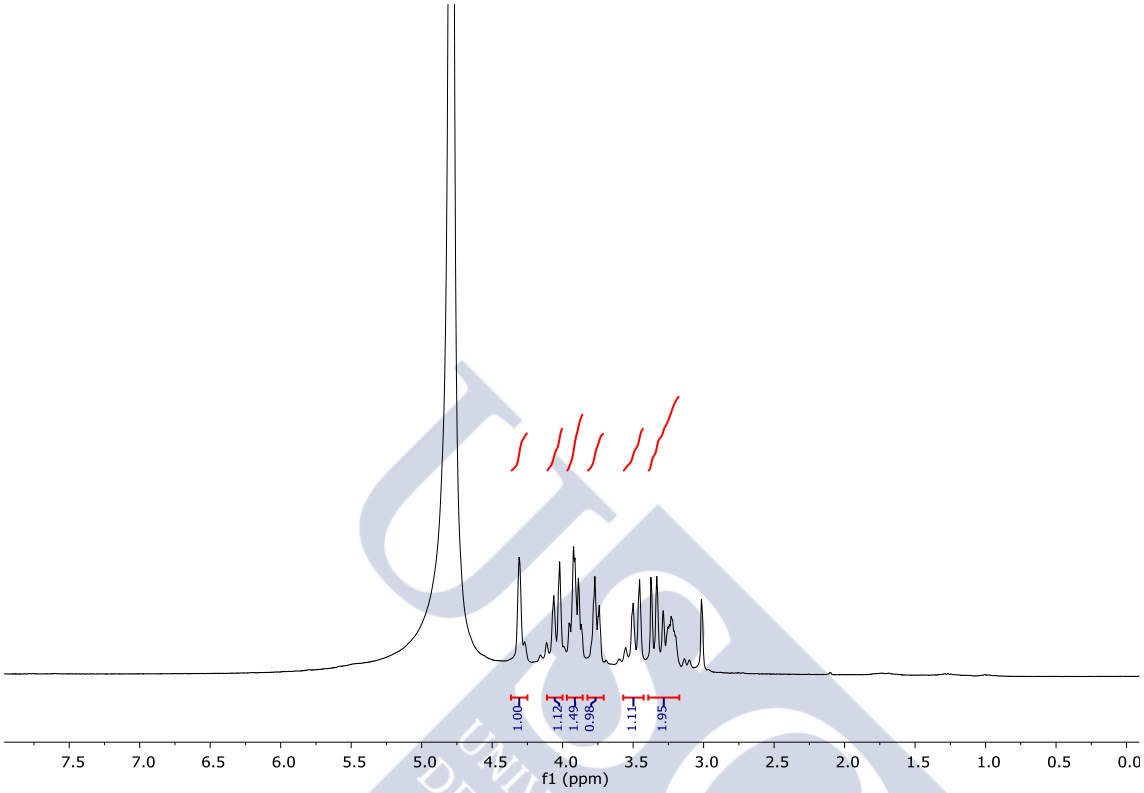
RMN-^{13}C (D_2O, 75 MHz, ppm): 50.4 (CH_2), 60.9 (CH_2), 63.2 (CH), 68.6 (CH), 68.7 (CH), 75.1 (CH).

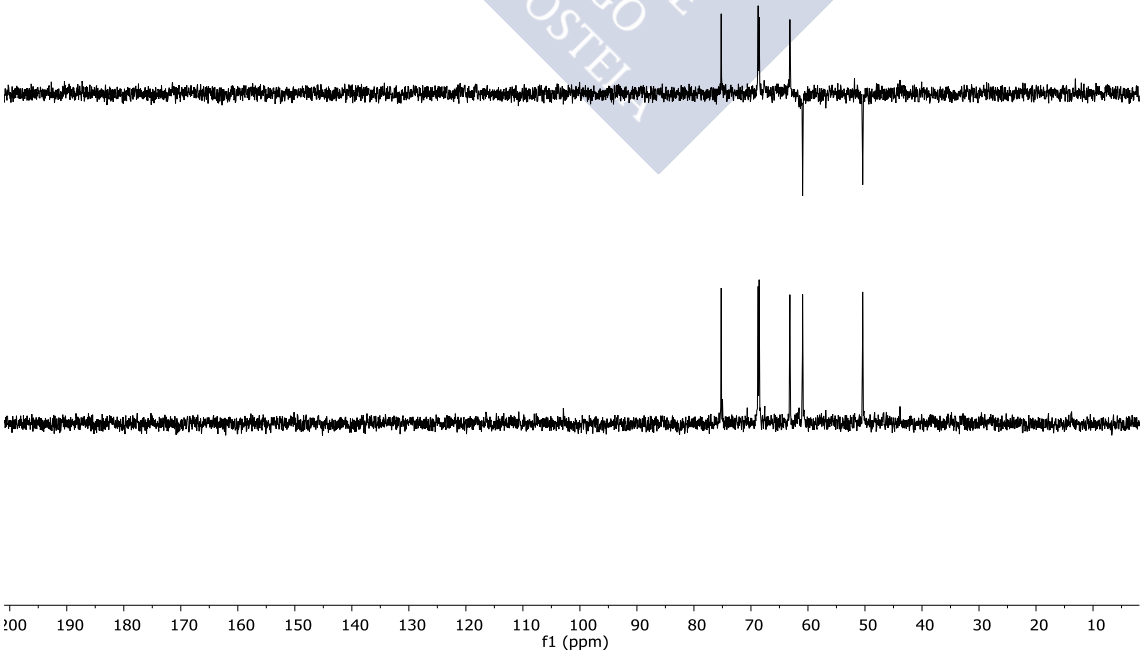
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_6H_{14}NO_4$, 164.0917, encontrado, 164.0912.

IR (ν, cm^{-1}): 3404 (OH y NH).



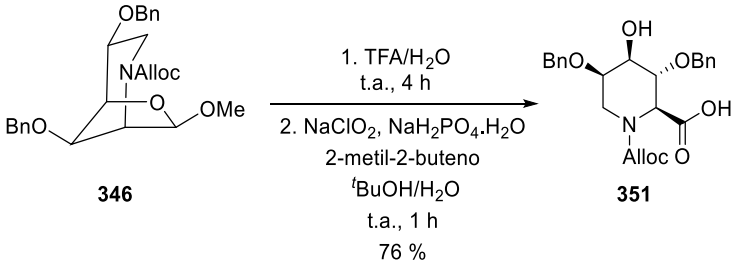
5





UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.3.8 Síntesis del ácido (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-1-((aliloxi)carbonil)-3,5-bis(benciloxi)-4-hidroxipiperidin-2-carboxílico (351)



Una disolución del biciclo **346** (0.258 g, 0.59 mmol) en una mezcla de TFA/H_2O 3:1 (4 mL) se agitó a t.a. durante 4 h, comprobándose al cabo de este tiempo por ccf (AcOEt/Hex 1:2; R_f=0.5) la desaparición del producto de partida y la formación de un producto más polar (R_f=0.3). La disolución se concentró a sequedad y el crudo obtenido se redisolvió en una mezcla ^{t}BuOH/H_2O 1:1 (8.8 mL) y se adicionaron sucesivamente 2-metil-2-buteno (0.62 mL, 5.87 mmol, 10.0 eq), $NaH_2PO_4.2H_2O$ (0.137 g, 0.88 mmol, 1.5 eq) y $NaClO_2$ (0.080 g, 0.88 mmol, 1.5 eq). Después de 1 h a t.a y tras observar por ccf (AcOEt/Hex 1:2) la desaparición del producto de reacción y la formación de uno más polar (R_f=0.1), la reacción se acidificó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% y se extrajo con AcOEt (3x 15 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 3:1) para obtener el producto deseado **351** (0.203 g, 0.46 mmol, 78%) como un sólido blanco amorfo.

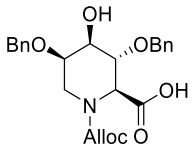
$[\alpha]_D^{22}$: -9.0° (*c* 3.8, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 3.21-3.45 (m, 1H), 3.73-3.88 (m, 1H), 3.98-4.18 (m, 2H), 4.20-4.40 (m, 2H), 4.39-4.75 (m, 6H), 5.05-5.36 (m, 2H, CH=C$\underline{H}_2$), 5.86 (m, 1H, C$\underline{H}$=CH_2), 7.19-7.41 (m, 10H, 10x Ar-H).

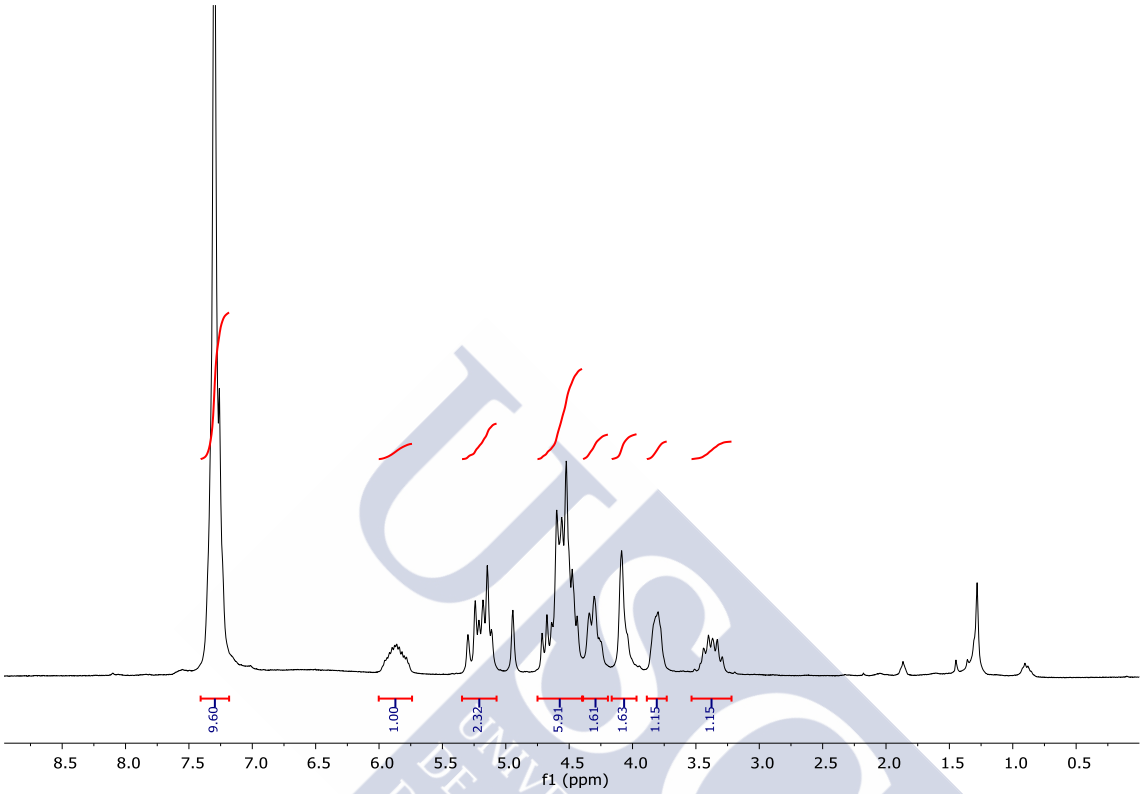
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 38.8 y 39.2 (CH_2), 53.8 y 54.4 (CH), 66.7 y 66.8 (CH_2), 67.7 y 67.7 (CH), 71.2 y 71.8 (CH_2), 71.9 (CH), 76.8 y 77.4 (CH), 117.6 y 117.8 (CH), 127.6, 127.8, 127.9, 128.0, 128.0, 128.5, 128.6 (10xCH), 132.7 (CH), 137.5, 137.6, 137.7 (C), 156.1 y 156.5 (CO), 173.9 y 173.9 (CO).

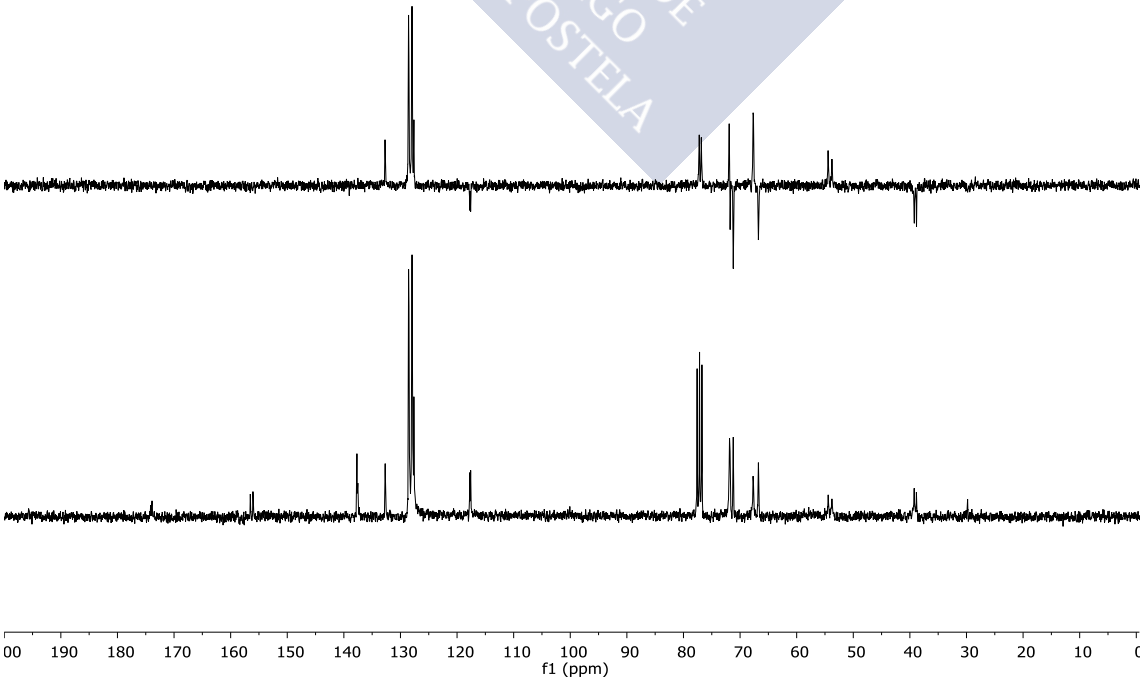
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{24}H_{28}NO_7$, 442.1860; encontrado, 442.1866.

IR (ν, cm^{-1}): 3440 (OH), 1705 (CO).

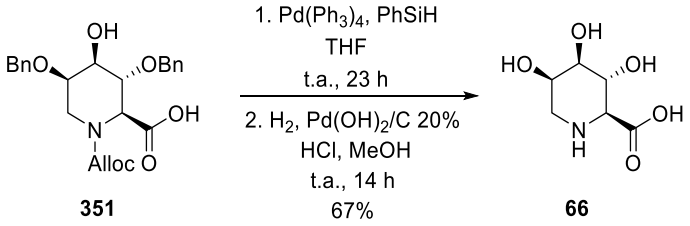

OH
BnO
OBn
OH
N
Alloc O

351


9.60
1.00
2.32
5.91
1.61
1.63
1.15
1.15
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5
f1 (ppm)


00 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
f1 (ppm)

5.3.9 Síntesis del ácido (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-trihidroxipiperidin-2-carboxílico (66)



351 **66**

Sobre una disolución del compuesto **351** (0.074 g, 0.17 mmol) en THF seco (5.9 mL) se añadieron PHSiH (0.04 mL, 0.34 mL, 2.0 eq) y $Pd(Ph_3)_4$ (0.019 g, 0.02 mmol, 0.1 eq) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 23 h. Al cabo de este tiempo se observó por ccf (DCM/MeOH 5:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.9) y la aparición de un producto más polar (R_f=0.3). La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se pasó por una columna cromatográfica corta (DCM/MeOH 15%). El crudo obtenido se redisolvió en MeOH (3.8 mL), sobre esta disolución desoxigenada se añadieron 0.120 g de $Pd(OH)_2/C$ (20%) y dos gotas de HCl concentrado y la mezcla se agitó toda la noche bajo atmósfera de hidrógeno. La suspensión se filtró entonces a través de Celita, lavando con MeOH, y el filtrado se concentró a sequedad para obtener 0.026 g (0.12 mmol, 73%) de **66** como su hidrocloruro, con un aspecto de sólido blanco.

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.[65b]

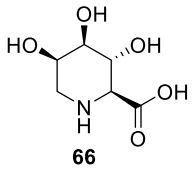
$[\alpha]_D^{22}$: -3.6° (*c* 0.5, H_2O).

RMN-^{1}H (D_2O, 300 MHz, ppm): 3.29-3.42 (m, 1H), 3.41-3.57 (m, 1H), 3.82-3.97 (m, 2H), 4.20-4.36 (m, 2H).

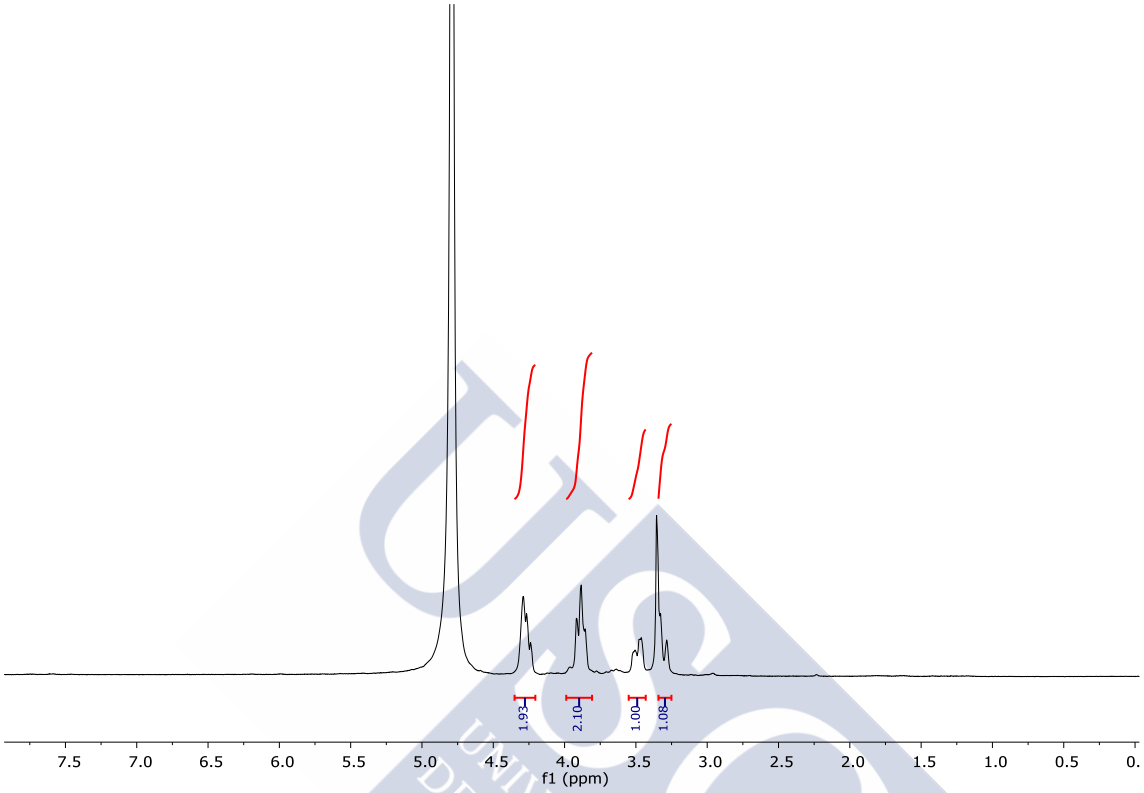
RMN-^{13}C (D_2O, 75 MHz, ppm): 46.6 (CH_2), 60.7 (CH), 66.0 (CH), 69.0 (CH), 72.6 (CH), 171.2 (CO).

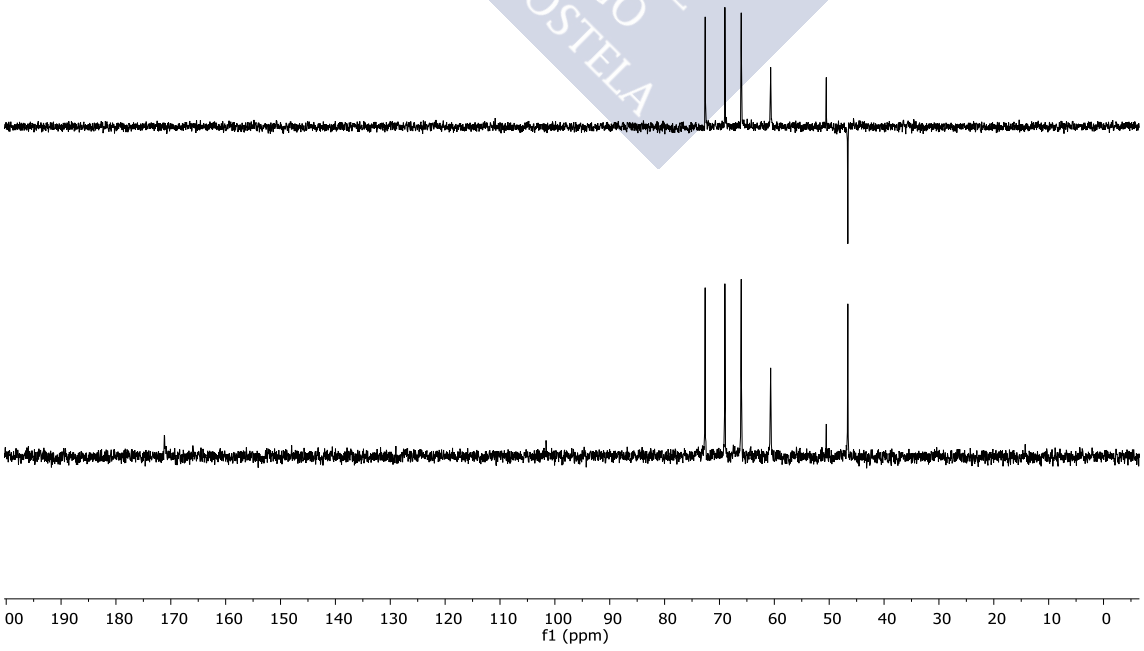
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_6H_{12}NO_5$, 178.0710, encontrado, 178.0705.

IR (ν, cm^{-1}): 3407 (OH y NH), 1631 (CO).



66

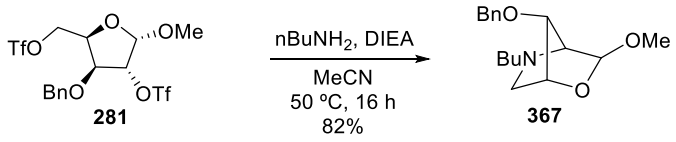




USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.4 Estudio de la doble sustitución nucleófila de ditriflatos de la D-xilosa con otros nucleófilos nitrogenados

5.4.1 Síntesis del (1*R*,3*S*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-5-butil-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano (367)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.760 g (1.47 mmol) del ditriflato **281** en 12 mL de MeCN y sobre esta disolución se adicionaron 0.64 mL (3.66 mmol, 2.5 eq) de DIEA y 0.16 mL (1.61 mmol, 1.1 eq) de $nBuNH_2$. La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 16 h y se concentró a sequedad tras comprobar por ccf (AcOEt/Hex 1:6) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la aparición de un producto de reacción (R_f=0.1). El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:2, obteniéndose 0.348 g del compuesto **367** deseado (82%), como un aceite incoloro.

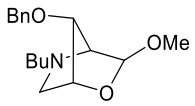
$[\alpha]_D^{23}$: +50.4° (*c* 1.9, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0.90 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH_3), 1.22-1.54 (m, 4H, 2XCH_2), 2.65-2.78 (m, 3H, N-CH_2, H-6), 2.95 (dd, *J*=9.8, 1.2 Hz, 1H, H-6'), 3.16 (s, 1H, H-4), 3.30 (s, 3H, CH_3), 4.11 (dd, *J*=1.5, 0.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J*=2.6, 1.1 Hz, 1H), 4.53 (ABq, *J*=11.8 Hz, 2H, CH_2Ph), 4.72 (s, 1H, H-3), 7.20-7.35 (m, 5H, 5xAr-H).

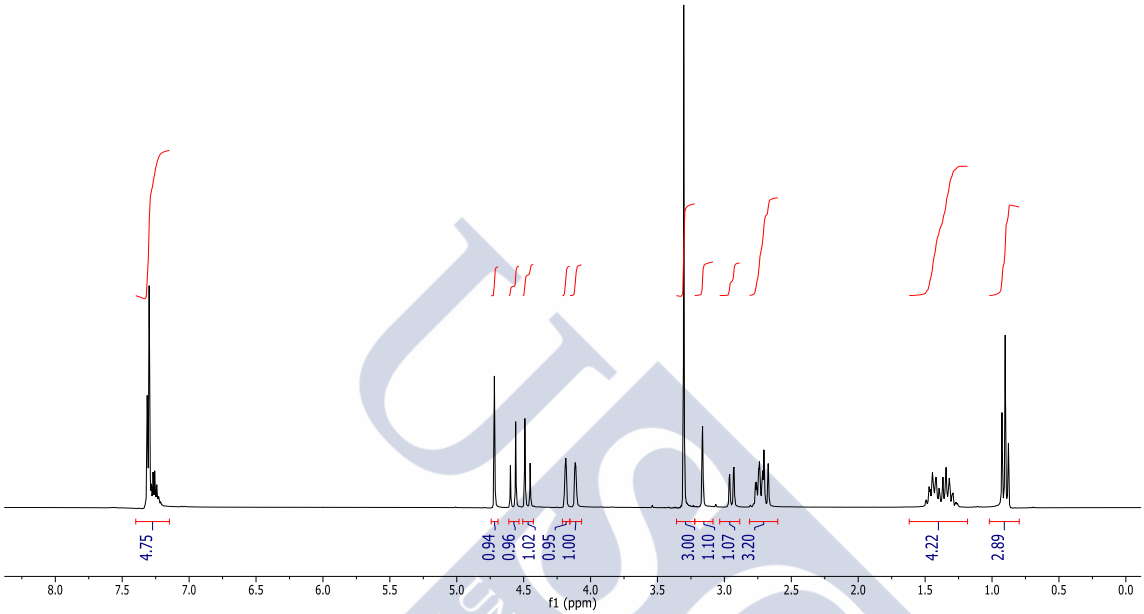
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 13.9 (CH_3), 20.3 (CH_2), 31.8 (CH_2), 54.4 (CH_2), 54.7 (CH_3), 56.7 (CH_2), 64.0 (CH), 72.0 (CH_2), 75.7 (CH), 80.0 (CH), 105.2 (CH), 127.6 (2xCH), 127.6 (CH), 128.2 (2xCH), 137.9 (C).

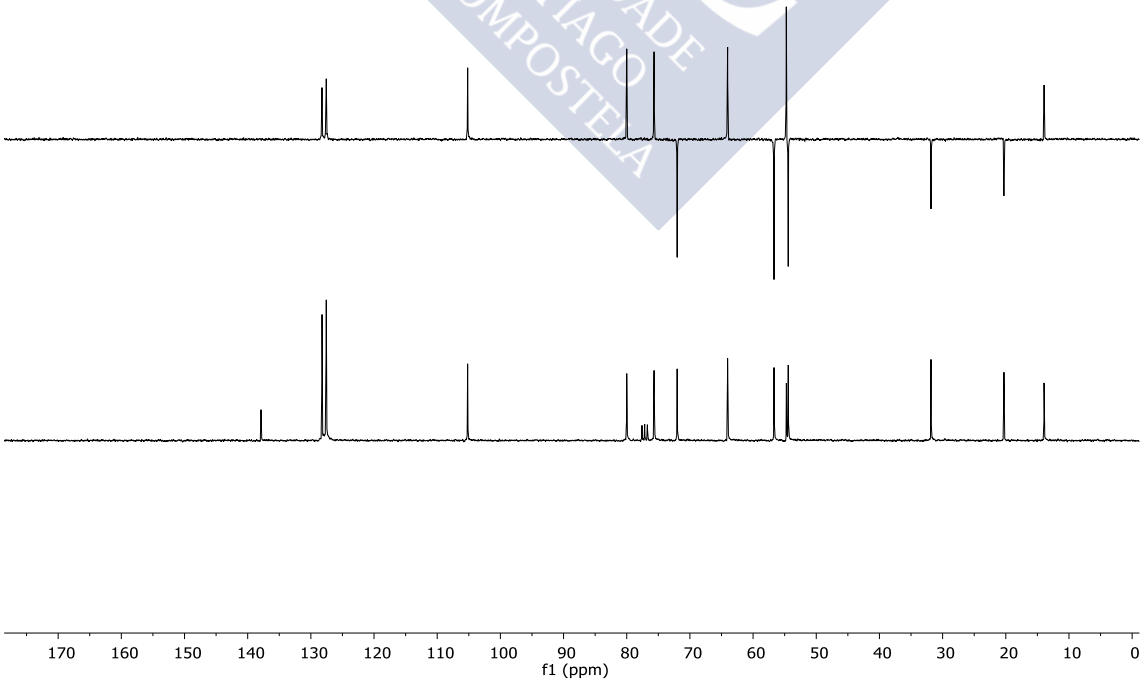
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{17}H_{26}NO_3$, 292.1907; encontrado, 292.1909.

IR (ν, cm^{-1}): 2929 (CH).



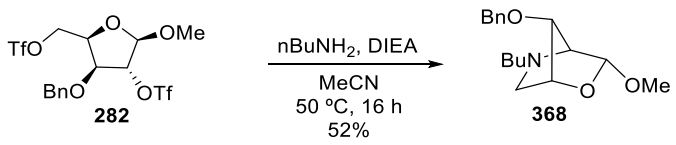
367





UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.4.2 Síntesis del (1*R*,3*R*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-5-butil-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano (368)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.310 g (0.60 mmol) del ditriflato **282** en 5 mL de MeCN y sobre esta disolución se adicionaron 0.26 mL (1.50 mmol, 2.5 eq) de DIEA y 0.07 mL (0.66 mmol, 1.1 eq) de $nBuNH_2$. La mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 16 h y se concentró a sequedad tras comprobar por ccf (AcOEt/Hex 1:6) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la aparición de un producto de reacción más polar (R_f=0.1). El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:1, obteniéndose 0.092 g del compuesto **368** deseado (52%), como un aceite incoloro.

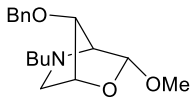
$[\alpha]_D^{23}$: -36.2° (*c* 1.2, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0.89 (td, *J*=7.3 Hz, 3H, CH_3), 1.31 (dq, *J*=14.5, 7.3 Hz, 2H, CH_2), 1.41-1.55 (m, 2H, CH_2), 2.82 (dt, *J*=11.9, 8.1 Hz, 1H, C$\underline{H}_2$-N), 2.89-3.02 (m, 2H, C$\underline{H}_2$-N, H-6), 3.09 (d, *J*=10.1 Hz, 1H, H-6'), 3.34 (d, *J*=1.5 Hz, 1H, H-4), 3.40 (s, 3H, CH_3), 3.98 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 4.23 (td, *J*=1.9, 0.9 Hz, 1H), 4.55 (ABq, *J*=11.9 Hz, 2H, C$\underline{H}_2$Ph), 4.93 (d, *J*=1.5 Hz, 1H, H-3), 7.24-7.40 (m, 5H, 5xAr-H).

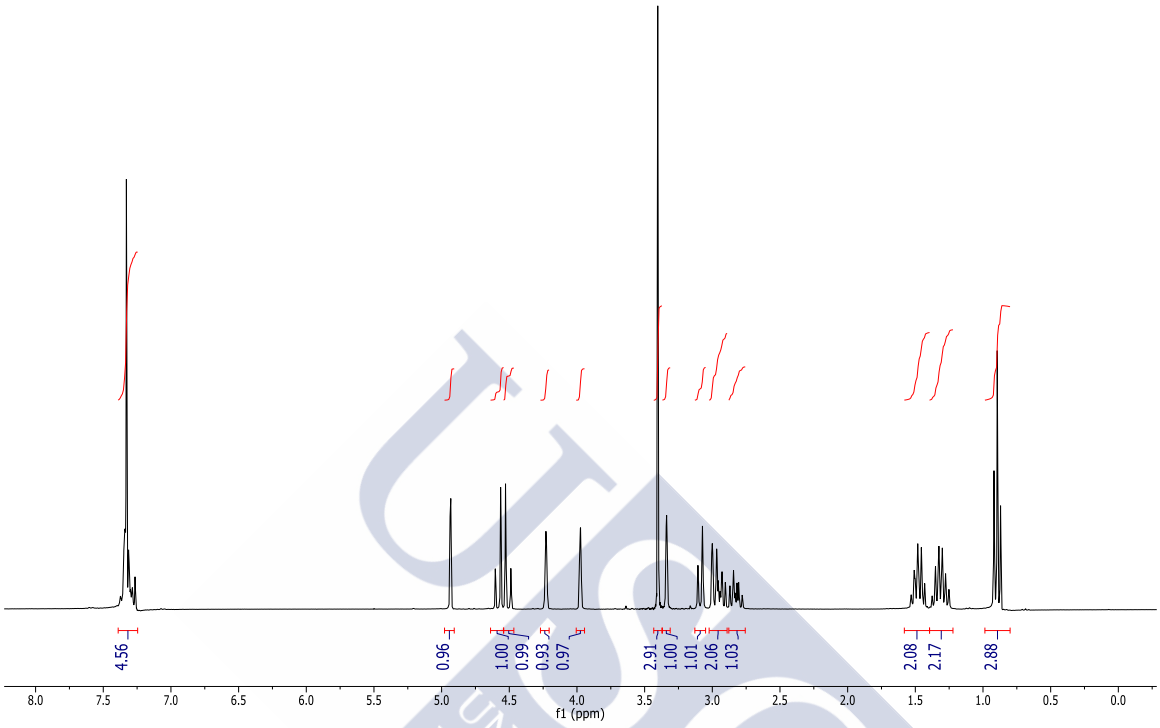
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 14.2 (CH_3), 20.6 (CH_2), 32.0 (CH_2), 55.7 (CH_2), 56.3 (CH_3), 57.9 (CH_2), 62.9 (CH), 71.9 (CH_2), 79.2 (CH), 81.0 (CH), 106.9 (CH), 127.8 (2xCH), 127.9 (CH), 128.5 (2xCH), 137.7 (C).

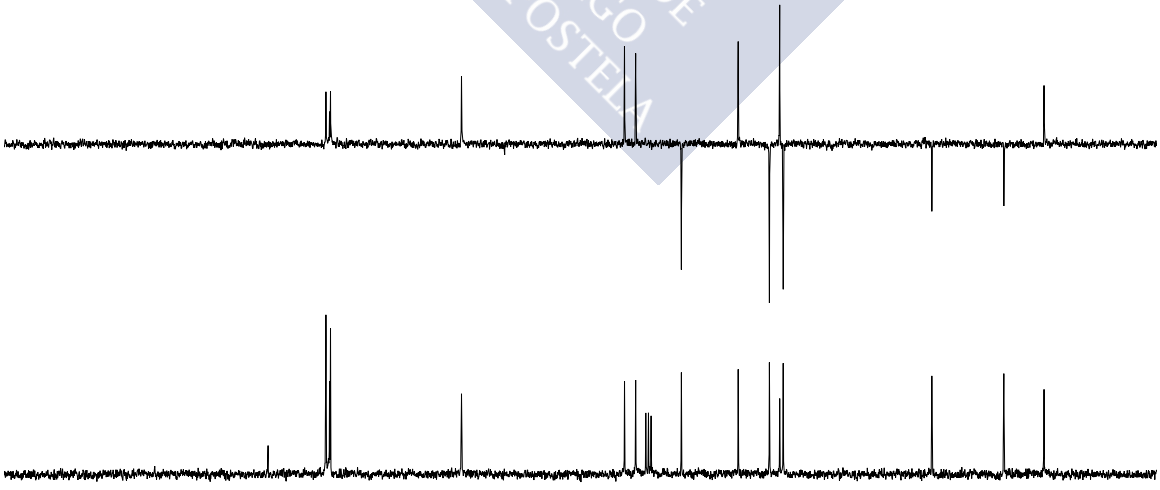
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{17}H_{26}NO_3$, 292.1907; encontrado, 292.1907.

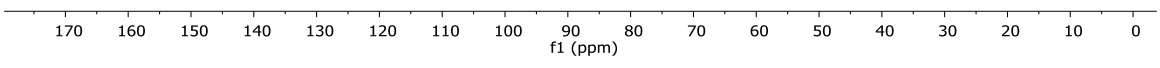
IR (ν, cm^{-1}): 2929 (CH).


BnO
BuN
O
OMe

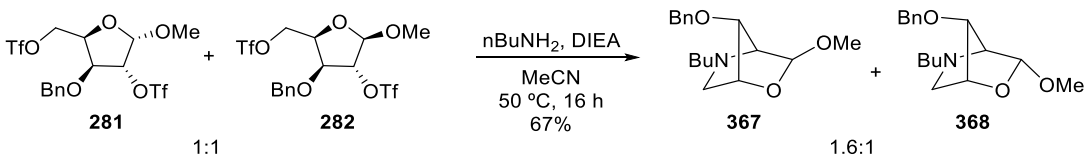
368


4.56
0.96
1.00
0.99
0.93
0.97
2.91
1.00
1.01
2.06
1.03
2.08
2.17
2.88
f1 (ppm)




f1 (ppm)

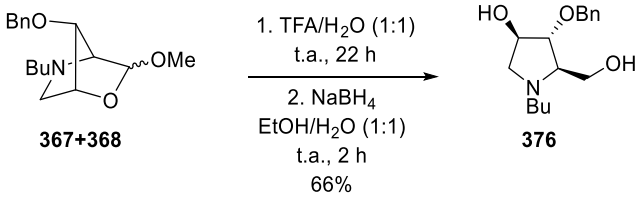
5.4.3 Síntesis de (1*R*,3*S*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-5-butil-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano (367) y (1*R*,3*R*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-5-butil-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano (368)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.830 g (1.60 mmol) de una mezcla 1:1 de los ditriflatos **281** y **282** en 12.8 mL de MeCN y sobre ella se adicionaron 0.70 mL (4.00 mmol, 2.5 eq) de DIEA y 0.18 mL (1.76 mmol, 1.1 eq) de $nBuNH_2$. La mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 16 h y se concentró a sequedad tras comprobar por ccf (AcOEt/Hex 1:6) la desaparición de los productos de partida (**281**: R_f=0.4; **282**: R_f=0.5) y la aparición de dos productos de reacción más polares (R_f=0.1). El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:2 a 2:1, separándose 0.191 g (41%) del compuesto **367** y 0.121 g (26%) del compuesto **368**, ambos como aceites incoloros.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.4.4 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*R*)-4-(benciloxi)-1-butil-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol (376)



Una disolución de la mezcla de los biciclos **367**+**368** (0.300 g, 1.03 mmol) en una mezcla 1:1 de TFA/H_2O (18 mL) se agitó durante 22 h a t.a., al cabo de este tiempo se observó por ccf (AcOEt) la completa transformación de los compuestos de partida (R_f=0.8) en su hemiacetal intermedio (R_f=0.6). La mezcla de reacción se concentró a sequedad, obteniéndose un crudo de reacción que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El crudo de reacción obtenido anteriormente se redisolvió en 18 mL de una mezcla 1:1 de EtOH/H_2O, se le adicionaron 0.078 g (2.06 mmol, 2.0 eq) de $NaBH_4$ y se agitó 2 h a t.a., al cabo de las cuales se observó por ccf (AcOEt) la desaparición del producto intermedio (R_f=0.6) y la aparición de un nuevo producto mucho más polar (R_f=0.1). El EtOH de la mezcla de reacción se eliminó mediante evaporación y la suspensión acuosa resultante se extrajo con AcOEt (3x10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna (AcOEt/MeOH 5% a 15%), obteniéndose 0.190 g (0.68 mmol, 66%) del compuesto **376**, como un aceite amarillento.

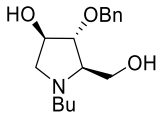
$[\alpha]_D^{22}$: +3.8° (*c* 2.4, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0.91 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH_3), 1.22-1.38 (m, 2H, CH_2), 1.38-1.53 (m, 2H, CH_2), 2.27-2.42 (m, 1H, N-CH), 2.60-2.80 (m, 3H, 3xN-CH), 3.14 (d, *J*=10.4 Hz, 1H, N-CH), 3.37 (s, 2H, 2x-OH), 3.60 (dd, *J*=11.4, 2.1 Hz, 1H, H-6), 3.69 (dd, *J*=11.4, 3.2 Hz, 1H, H-6'), 3.84 (d, *J*=3.1 Hz, 1H, H-4), 4.12 (d, *J*=4.7 Hz, 1H, H-3), 4.59 (ABq, *J*=11.8 Hz, 2H, CH_2Ph), 7.19-7.45 (m, 5H, 5xAr-H).

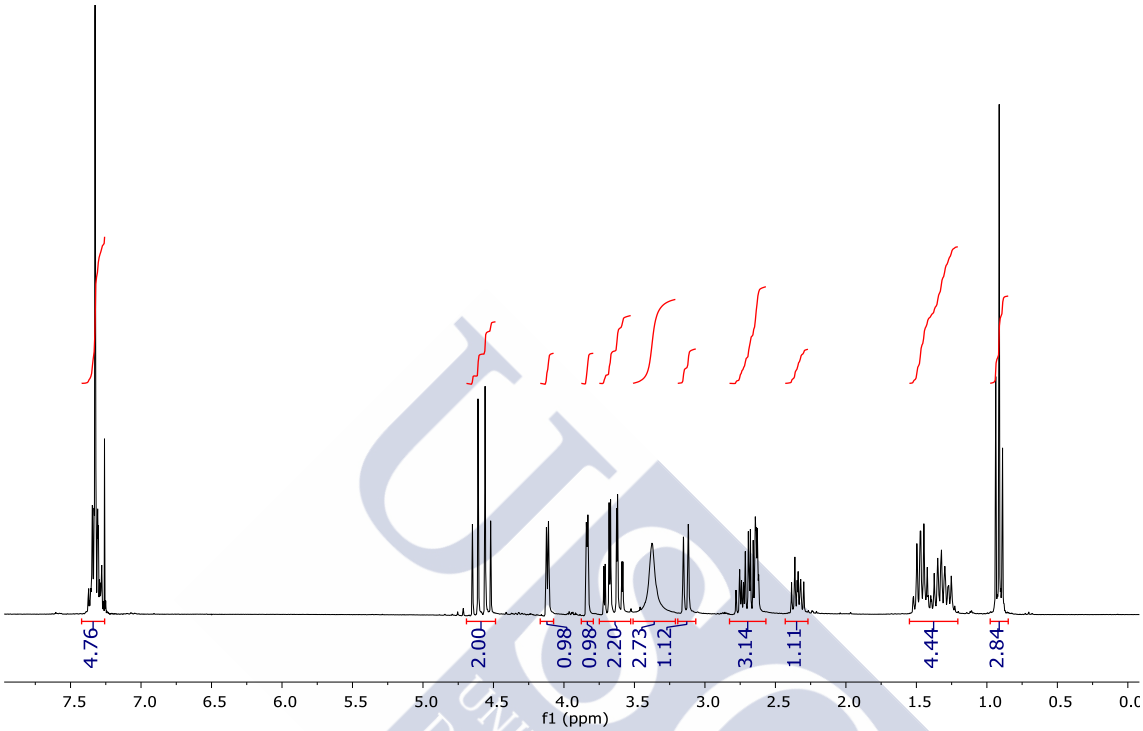
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 14.1 (CH_3), 20.7 (CH_2), 30.4 (CH_2), 54.5 (CH_2), 60.4 (CH_2), 71.5 (CH_2), 71.9 (CH), 73.5 (CH), 87.9 (CH), 127.8 (2xCH), 127.9 (CH), 128.6 (2xCH), 138.1 (C).

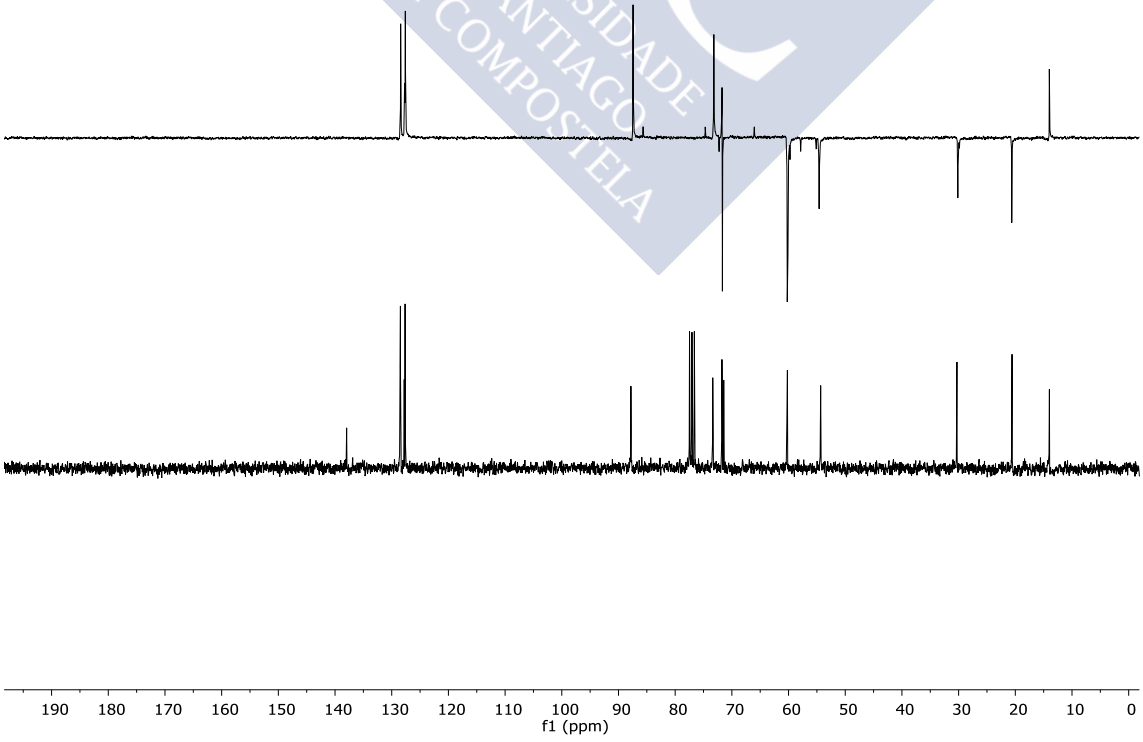
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{16}H_{26}NO_3$, 280.1907; encontrado, 280.1906.

IR (ν, cm^{-1}): 3365 (OH).



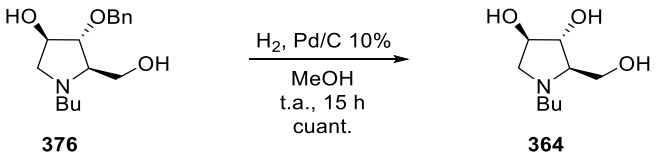
376





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.4.5 Síntesis del (2*R*,3*R*,4*R*)-1-butil-2-(hidroximetil)pirrolidin-3,4-diol (364)



376 **364**

Sobre una disolución desoxigenada del compuesto **376** (0.165 g, 0.59 mmol) en 10 mL de MeOH se añadieron 0.165 g de Pd/C (10%) y la suspensión resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a t.a. durante 15 h. Al cabo de este tiempo se comprobó por ccf (AcOEt/MeOH 5%) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la aparición de un producto más polar (R_f=0.1). La mezcla de reacción se filtró a través de Celita lavando con MeOH. Los líquidos de filtrado se concentraron a sequedad, obteniéndose 0.110 g (0.5812 mmol, rendimiento cuantitativo) del compuesto **364** como un aceite amarillento.

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.[62]

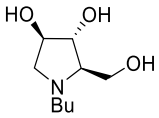
$[\alpha]_D^{22}$: -35.2° (*c* 1.7, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0.89 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH_3), 1.28 (m, 2H, CH_2), 1.34-1.52 (m, 2H, CH_2), 2.17-2.29 (m, 1H, N-CH), 2.34 (q, *J*=4.3 Hz, 1H, N-CH), 2.56 (dd, *J*=10.4, 4.9 Hz, 1H, N-CH), 2.77 (dt, *J*=11.8, 8.0 Hz, 1H, N-CH), 2.97 (d, *J*=10.4 Hz, 1H, N-CH), 3.62 (t, *J*=4.0 Hz, 2H, 2x O-CH), 3.84-3.92 (m, 2H, 2x O-CH).

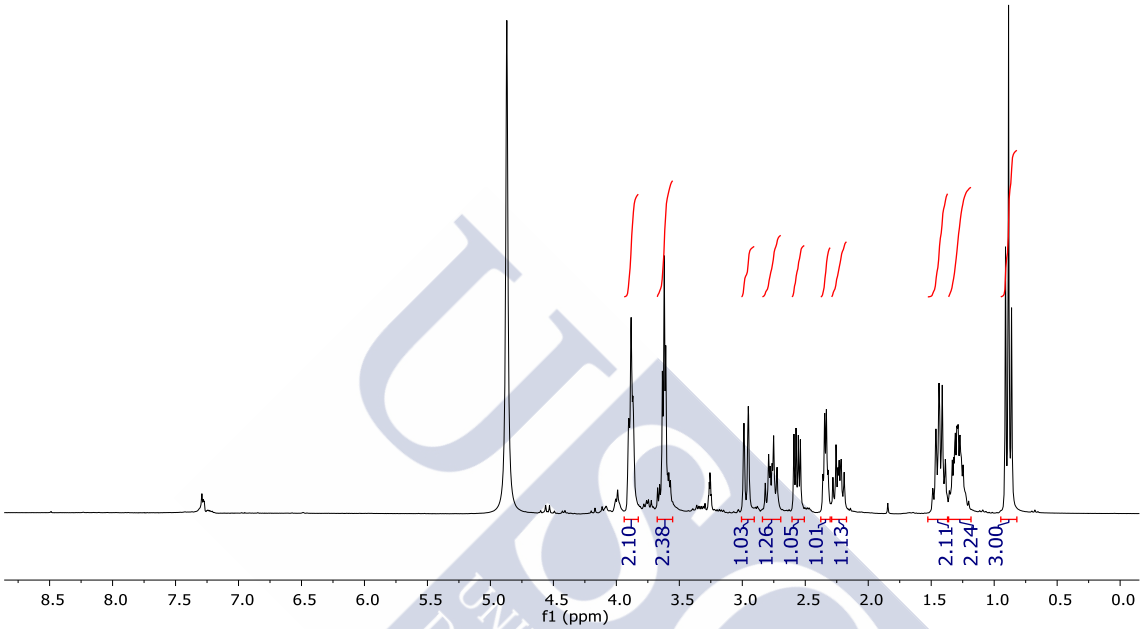
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 14.4 (CH_3), 21.7 (CH_2), 31.3 (CH_2), 56.3 (CH_2), 60.4 (CH_2), 62.1 (CH_2), 74.5 (CH), 77.2 (CH), 80.7 (CH).

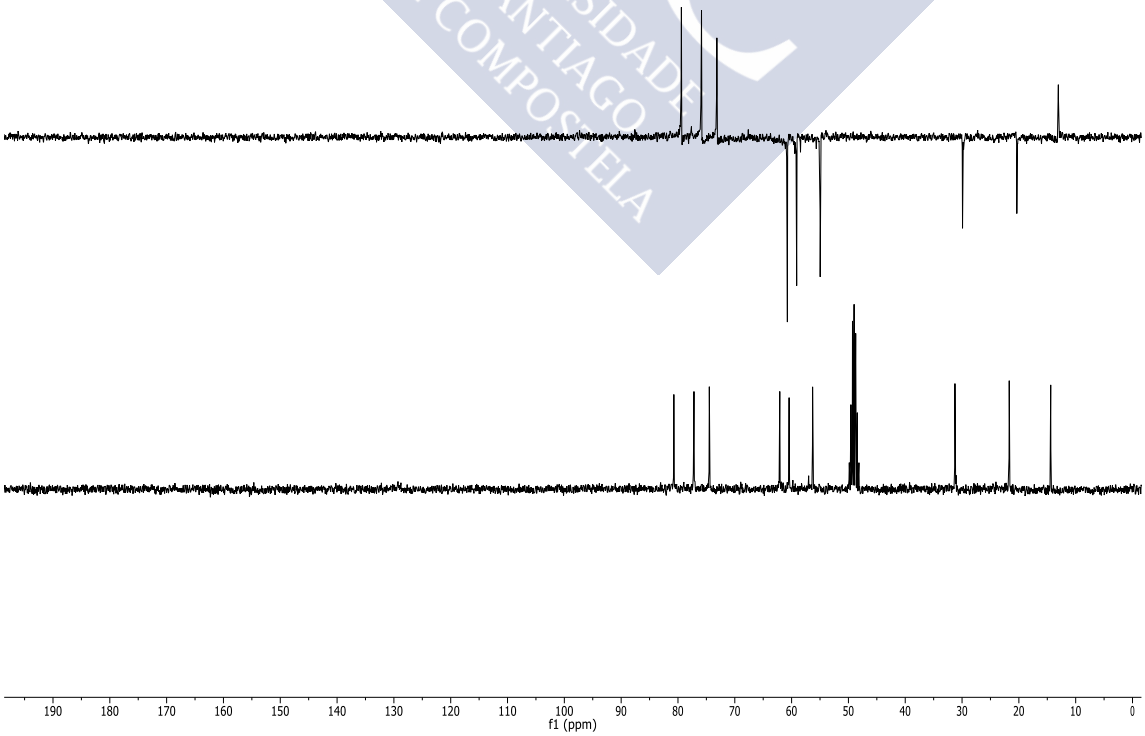
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_9H_{20}NO_3$, 190.1438; encontrado, 190.1437.

IR (ν, cm^{-1}):3335 (OH).



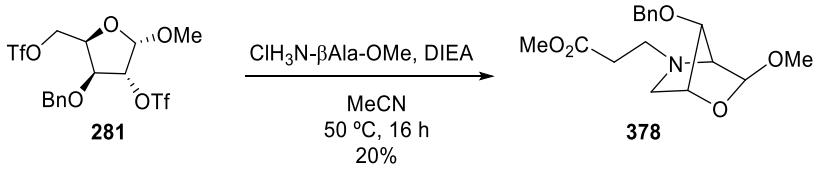
364





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.4.6 Síntesis del 3-((1*R*,3*S*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)propanoato de metilo (378)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.240 g (0.46 mmol) del compuesto **281** en 4 mL de MeCN y sobre esta disolución se añadieron 0.078 g (0.51 mmol, 1.1 eq) de ClH_3N-βAla-OMe y 0.282 mL (1.6205 mmol, 3.5 eq) de DIEA. La mezcla se calentó toda la noche a 50 °C y se concentró a sequedad tras comprobar por ccf (AcOEt/Hex 1:6) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la aparición de un producto más polar (R_f=0.1). El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:1, obteniéndose 0.044 g (28%) del producto **378** deseado, como un aceite incoloro.

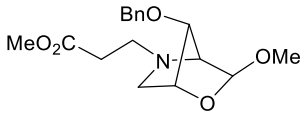
$[\alpha]_D^{23}$: +49.2° (*c* 0.6, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 2.47 (t, *J*=7.2 Hz, 2H, CH_2-CO_2Me), 2.77 (d, *J*=9.6 Hz, 1H, C<u>H</u>$_2$-N), 2.94 (dd, *J*=9.6, 1.6 Hz, 1H, C<u>H</u>$_2$-N), 3.01-3.16 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.18 (s, 1H, H-4), 3.33 (s, 3H, CH_3), 3.66 (s, 3H, CH_3), 4.16 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.55 (ABq, *J*=11.8 Hz, 2H, CH_2-Bn), 4.69 (s, 1H, H-1), 7.28-7.39 (m, 5H, 5xAr-H).

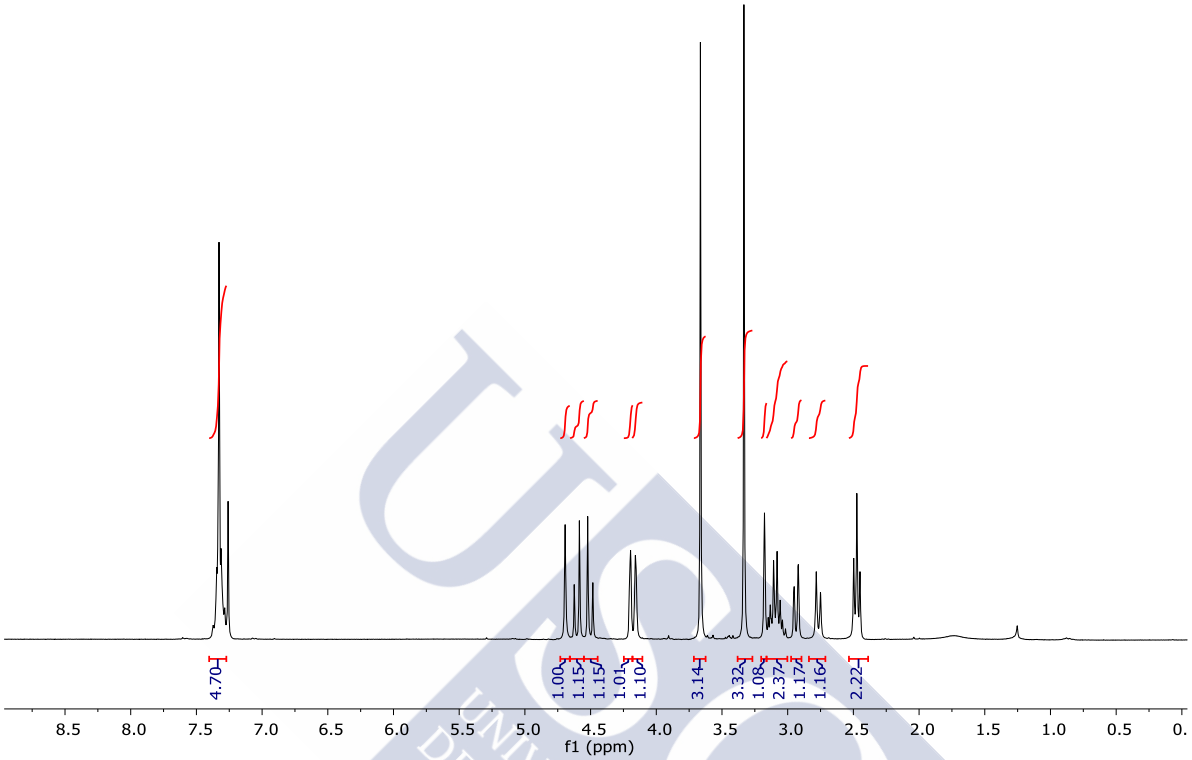
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 34.4 (CH_2), 50.9 (CH_2), 51.7 (CH_3), 55.2 (CH_3), 57.1 (CH_2), 64.9 (CH), 72.5 (CH_2), 75.5 (CH), 80.0 (CH), 105.0 (CH), 127.8 (2xCH), 128.0 (CH), 128.5 (2xCH), 137.5 (C), 172.5 (CO).

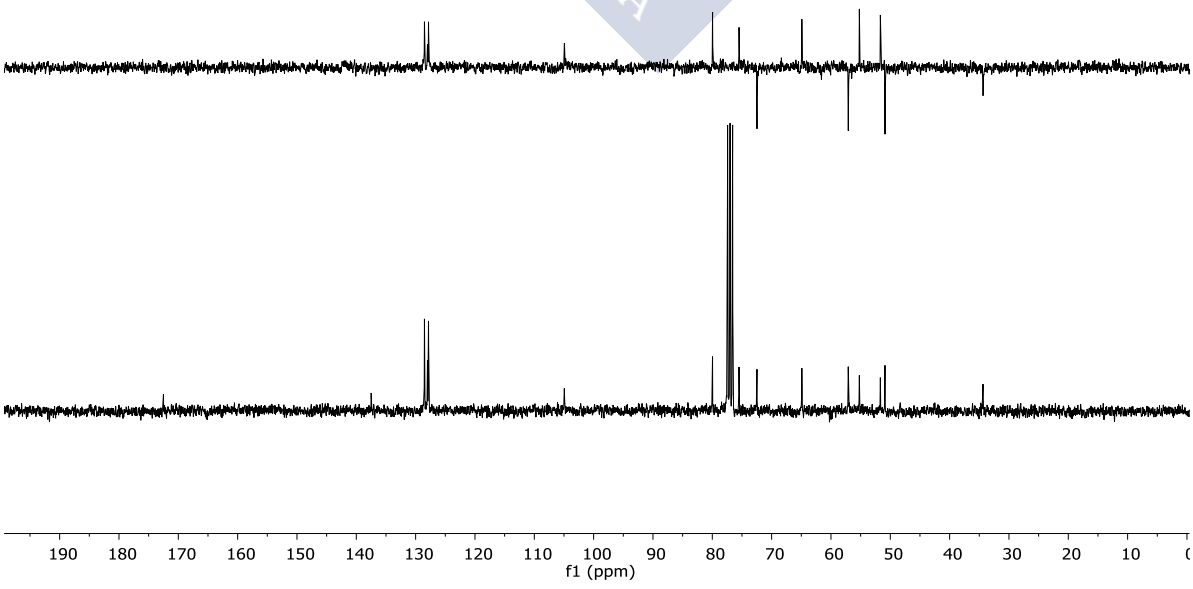
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{17}H_{24}NO_5$, 322.1649; encontrado, 322.1653.

IR (cm^{-1}): 1736 (CO).



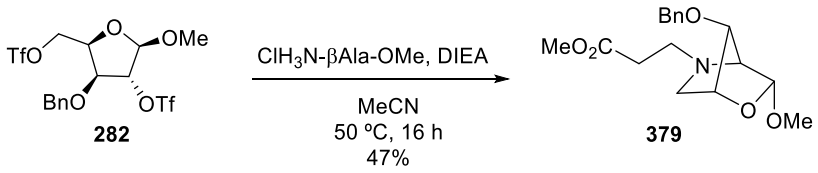
378





UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.4.7 Síntesis de methyl 3-((1*R*,3*R*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)propanoato de metilo (379)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.250 g (0.48 mmol) del compuesto **282** en 4 mL de MeCN y sobre esta disolución se añadieron 0.082 g (0.53 mmol, 1.1 eq) de ClH_3N-βAla-OMe y 0.29 mL (1.69 mmol, 3.5 eq) de DIEA. La mezcla de reacción se calentó toda la noche a 50 °C y se concentró a sequedad tras comprobar por ccf (AcOEt/Hex 1:6) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la aparición de un producto más polar (R_f=0.1). El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:1, obteniéndose 0.097 g (60%) del producto **379** deseado, como un aceite incoloro.

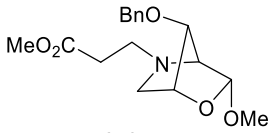
$[\alpha]_D^{23}$: +49.5° (*c* 0.6, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 2.50 (t, *J*=7.4 Hz, 2H, $\underline{CH_2}$-CO_2Me), 2.99 (d, *J*=9.9 Hz, 1H, $C\underline{H_2}$-N), 3.08 (dd, *J*=9.9, 1.8 Hz, 1H, $C\underline{H_2}$-N), 3.14-3.32 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.34 (s, 1H, H-4), 3.38 (s, 3H, CH_3), 3.62 (s, 3H, CH_3), 3.96 (dd, *J*=2.3, 1.1 Hz, 1H, H-7), 4.17-4.24 (m, 1H, H-3), 4.54 (ABq, *J*=11.8 Hz, 2H, CH_2-Bn), 4.95 (d, *J*=1.6 Hz, 1H, H-1), 7.28-7.38 (m, 5H, 5xAr-H).

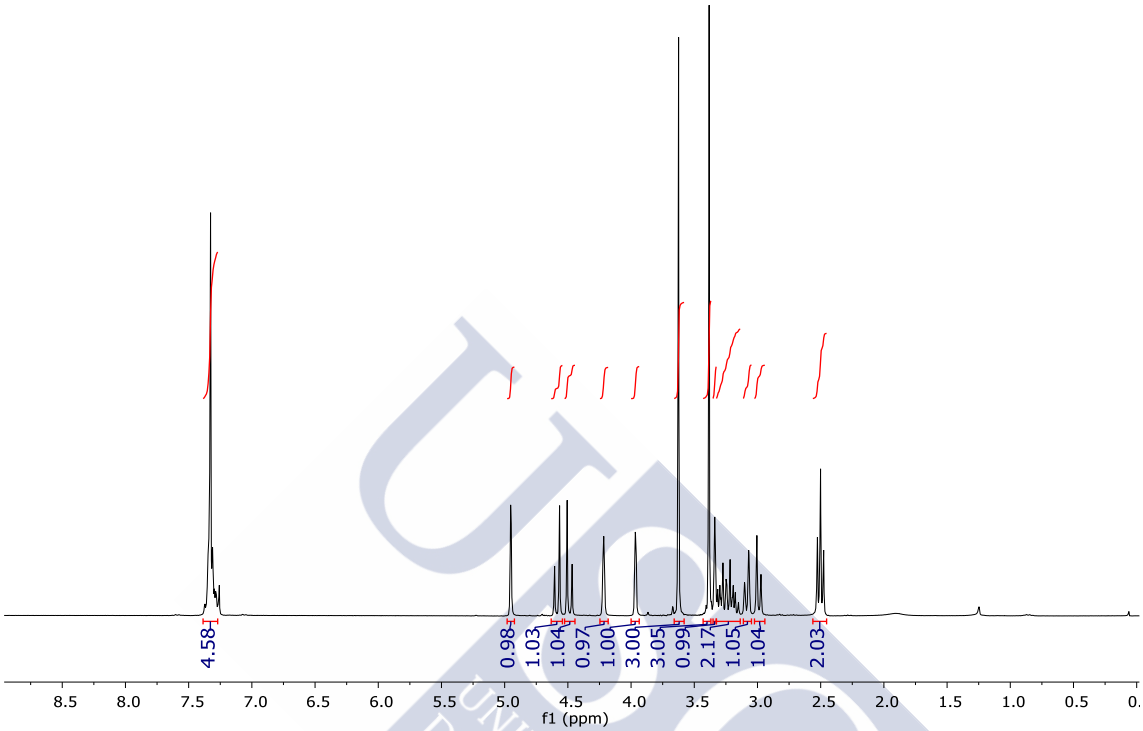
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 35.1 (CH_2), 51.1 (CH_3), 51.4 (CH_2), 56.1 (CH_3), 57.4 (CH_2), 63.6 (CH), 71.7 (CH_2), 79.1 (CH), 80.5 (CH), 107.2 (CH), 127.8 (2xCH), 127.9 (CH), 128.5 (2xCH), 137.6 (C), 173.1 (CO).

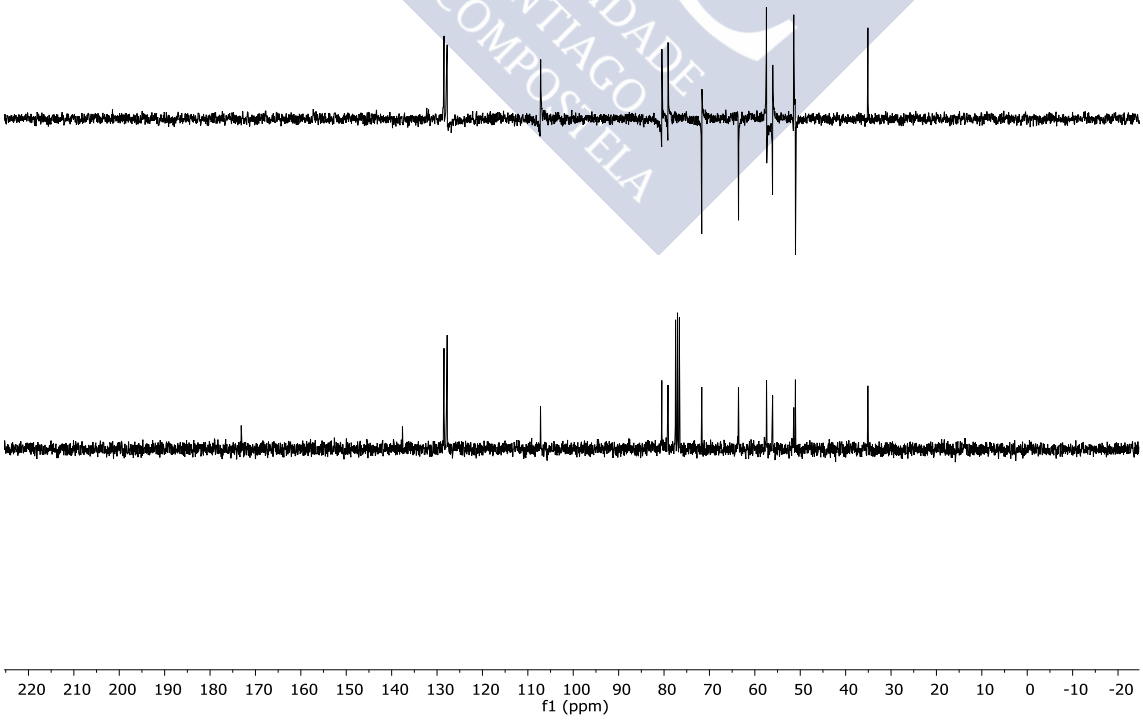
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{17}H_{24}NO_5$, 322.1649; encontrado, 322.1651.

IR (cm^{-1}): 1733 (CO).

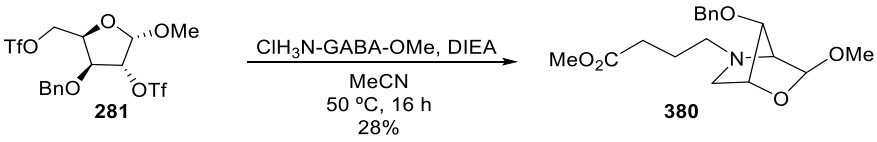

BnO
MeO2C
N
O
OMe

379


4.58
0.98
1.03
1.04
0.97
1.00
3.00
3.05
0.99
2.17
1.05
1.04
2.03
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5
f1 (ppm)


220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10 -20
f1 (ppm)

5.4.8 Síntesis del 4-((1*R*,3*S*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)butanoato de metilo (380)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.240 g (0.46 mmol) del compuesto **281** en 4 mL de MeCN y sobre esta disolución se añadieron 0.078 g (0.51 mmol, 1.1 eq) de ClH_3N-GABA-OMe y 0.28 mL (1.62 mmol, 3.5 eq) de DIEA. La mezcla de reacción se calentó toda la noche a 50 °C y se concentró a sequedad tras comprobar por ccf (AcOEt/Hex 1:6) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la aparición de un producto más polar (R_f=0.1). El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:1, obteniéndose 0.044 g (28%) del producto **380** deseado, como un aceite incoloro.

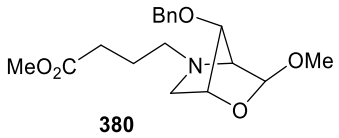
$[\alpha]_D^{23}$: +36.8° (*c* 1.1, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.76 (p, *J*=7.2 Hz, 2H, CH_2), 2.37 (t, *J*=7.2 Hz, 2H, CH_2), 2.73 (d, *J*=9.8 Hz, 1H, H-6), 2.79 (m, 2H, N-CH_2), 2.90 (dd, *J*=9.8, 1.3 Hz, 1H, H-6'), 3.14 (s, 1H, H-4), 3.33 (s, 3H, CH_3), 3.64 (s, 3H, CH_3), 4.11-4.26 (m, 2H, H-1, H-7), 4.54 (ABq, 2H, CH_2-Ph), 4.69 (s, 1H, H-3), 7.26-7.38 (m, 5H, 5xAr-H).

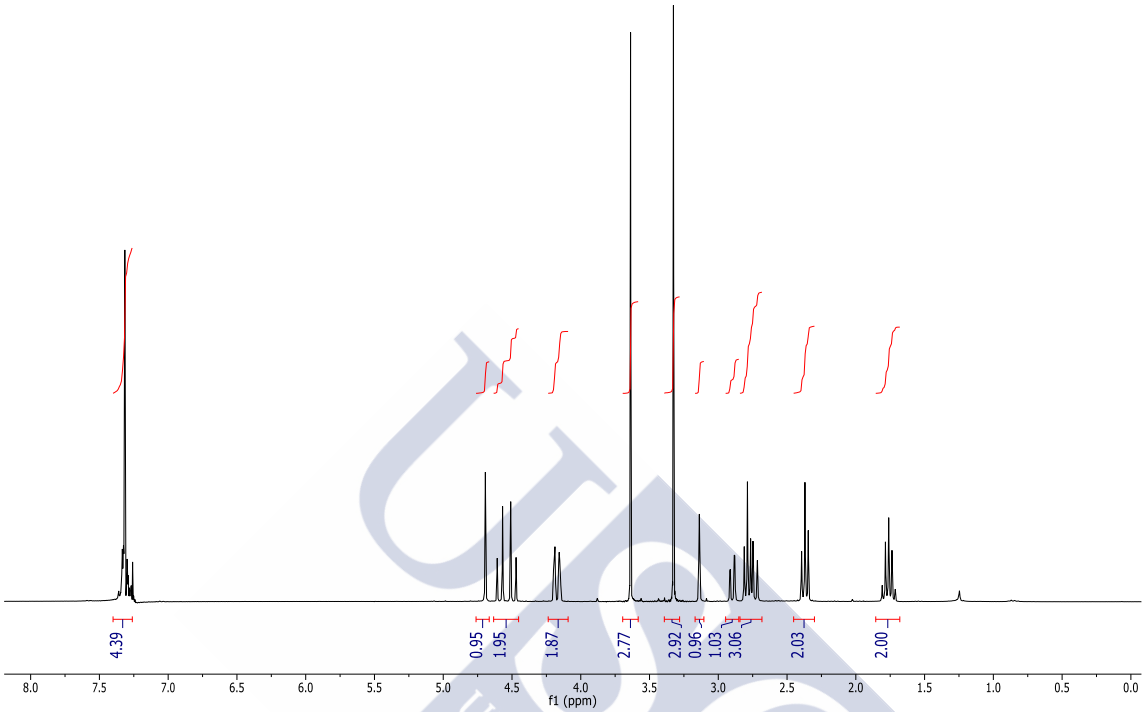
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 24.9 (CH_2), 31.8 (CH_2), 51.5 (CH_3), 54.5 (CH_2), 55.1 (CH_3), 56.8 (CH_2), 64.6 (CH), 72.3 (CH_2), 75.9 (CH), 80.2 (CH), 105.8 (CH), 127.8 (2xCH), 127.9 (CH), 128.5 (2xCH), 138.0 (C), 174.2 (CO).

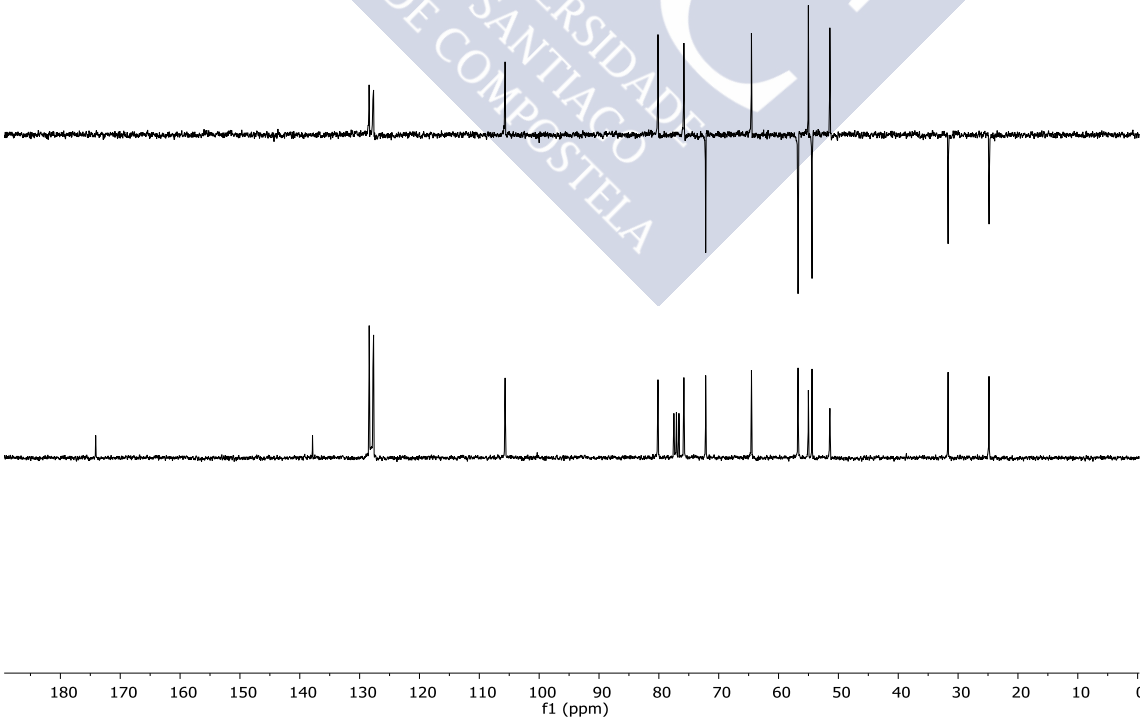
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{18}H_{26}NO_5$, 336.1805; encontrado, 336.1805.

IR (cm^{-1}): 1735 (CO).


BnO
MeO2C
N
OMe
O

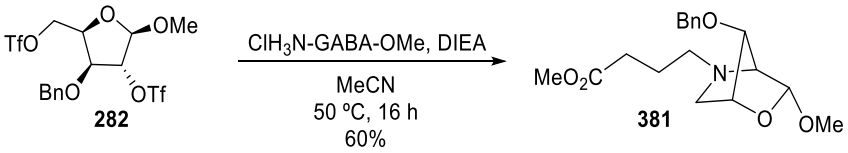
380


4.39
0.95
1.95
1.87
2.77
2.92
0.96
1.03
3.06
2.03
2.00
f1 (ppm)



f1 (ppm)

5.4.9 Síntesis del 4-((1*R*,3*R*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)butanoato de metilo (381)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.250 g (0.48 mmol) del compuesto **282** en 4 mL de MeCN y sobre esta disolución se añadieron 0.082 g (0.53 mmol, 1.1 eq) de ClH_3N-GABA-OMe y 0.29 mL (1.69 mmol, 3.5 eq) de DIEA. La mezcla de reacción se calentó toda la noche a 50 °C y se concentró a sequedad, tras comprobar por ccf (AcOEt/Hex 1:6) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la aparición de un producto más polar (R_f=0.1). El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:1, obteniéndose 0.097 g (60%) del producto **381** deseado, como un aceite incoloro.

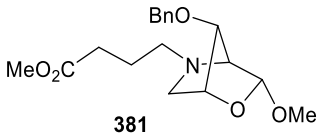
$[\alpha]_D^{23}$: -29.6° (*c* 1.8, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.72-1.84 (m, 2H, CH_2), 2.32-2.42 (m, 2H, CH_2), 2.84 (dt, *J*=12.0, 7.4 Hz, 1H, H-6), 2.93-3.05 (m, 3H, N-CH_2, H-6'), 3.31 (d, *J*=1.7 Hz, 1H, H-4), 3.38 (s, 3H, CH_3), 3.61 (s, 3H, CH_3), 3.96 (d, *J*=2.2 Hz, 1H, H-1), 4.22 (s, 1H, H-7), 4.52 (ABq, *J*=11.8 Hz, 2H, CH_2-Ph), 4.93 (d, *J*=1.7 Hz, 1H, H-3), 7.24-7.37 (m, 5H, 5xAr-H).

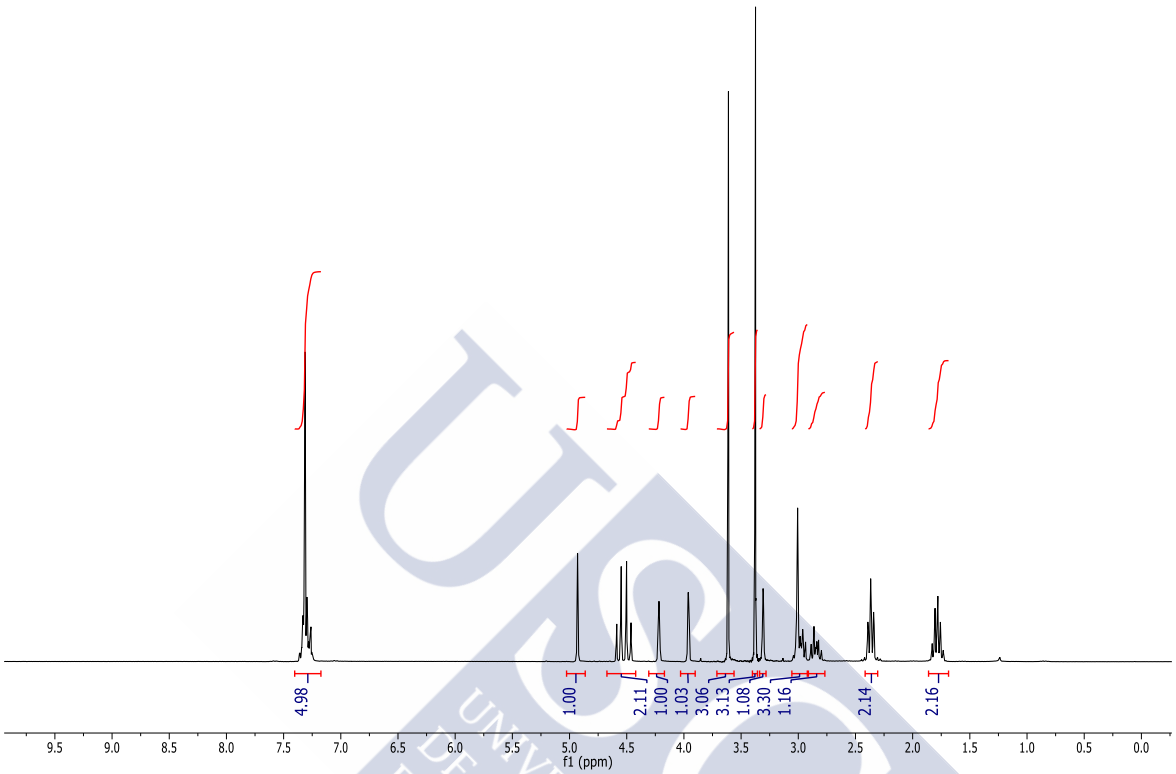
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 25.4 (CH_2), 32.1 (CH_2), 51.8 (CH_3), 55.2 (CH_2), 56.6 (CH_3), 58.0 (CH_2), 63.6 (CH), 72.2 (CH_2), 79.6 (CH), 81.2 (CH), 107.5 (CH), 128.2 (2xCH), 128.3 (CH), 128.9 (2xCH), 138.1 (C), 174.7 (CO).

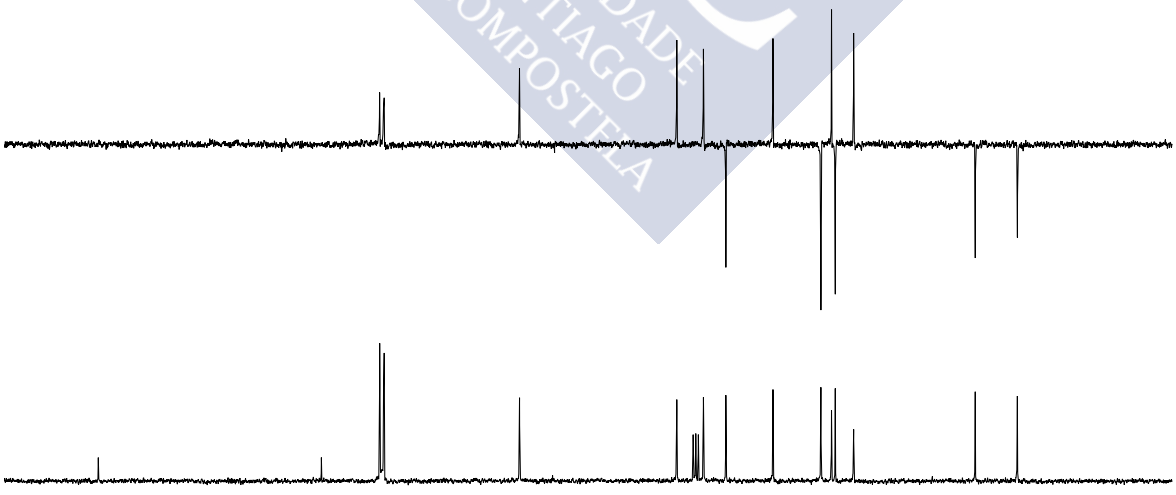
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{18}H_{26}NO_5$, 336.1805; encontrado, 336.1808.

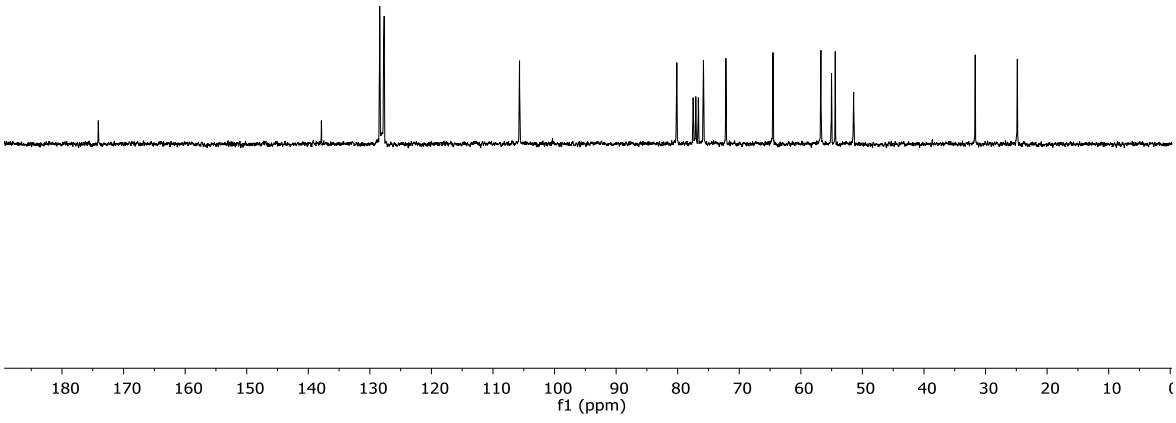
IR (cm^{-1}): 1734 (CO).


BnO
MeO2C
N
O
OMe

381

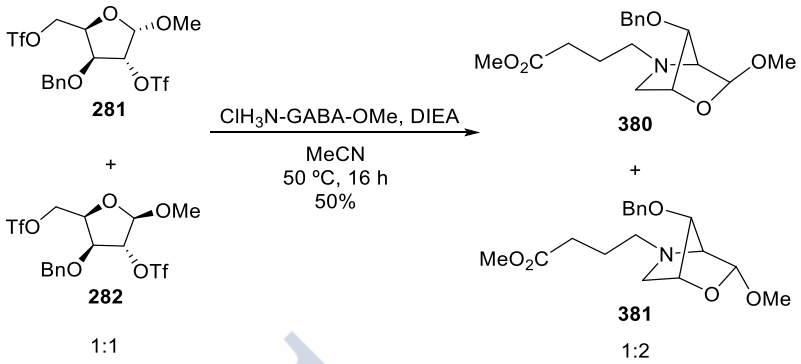

4.98
1.00
2.11
1.00
1.03
3.06
3.13
1.08
3.30
1.16
2.14
2.16
f1 (ppm)



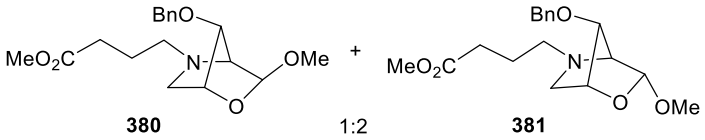


f1 (ppm)

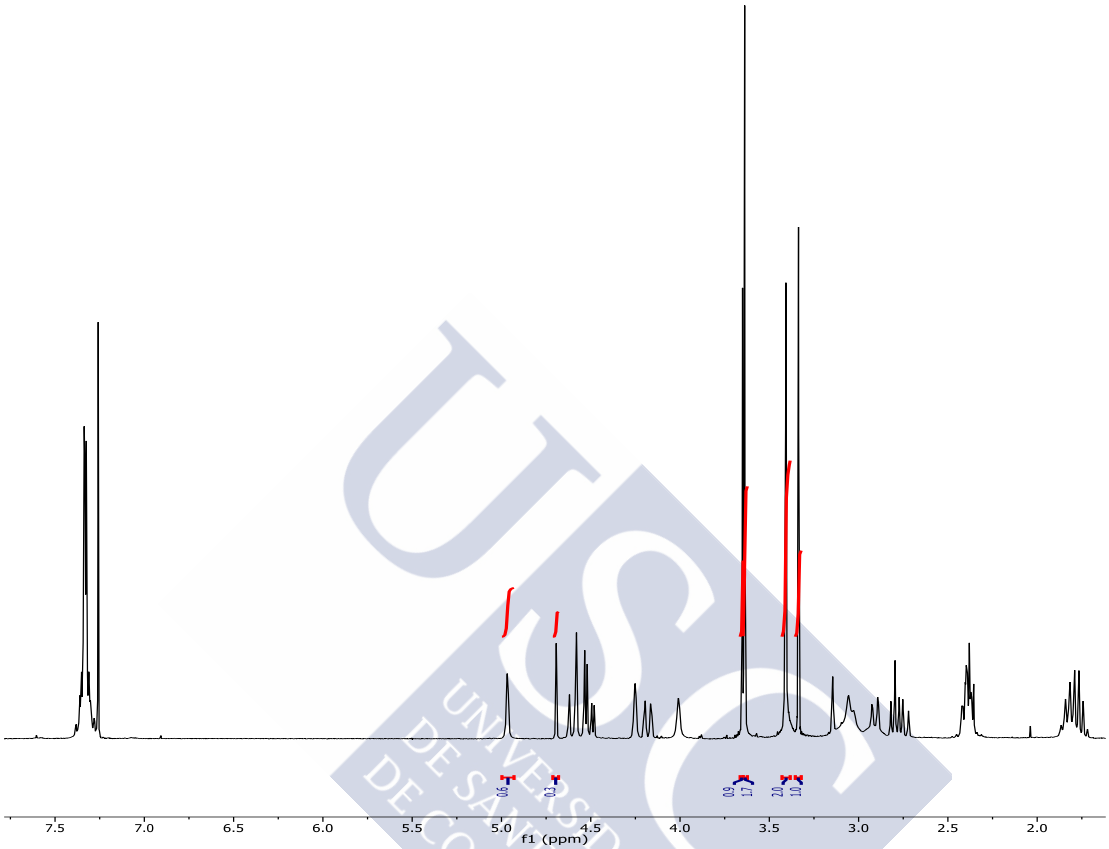
5.4.10 Síntesis del 4-((1*R*,3*S*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)butanoato de metilo (380) y del 4-((1*R*,3*R*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)butanoato de metilo (381)



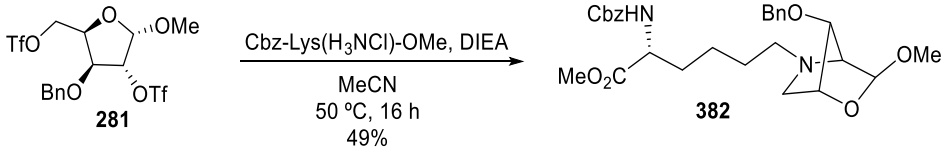
En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.500 g (0.96 mmol) de una mezcla 1:1 de los compuestos **281** y **282** en 8 mL de MeCN y sobre esta disolución se añadieron 0.163 g (1.06 mmol, 1.1 eq) de ClH_3N-GABA-OMe y 0.59 mL (3.38 mmol, 3.5 eq) de DIEA. La mezcla de reacción se calentó toda la noche a 50 °C y se concentró a sequedad, tras comprobar por ccf (AcOEt/Hex 1:6) la desaparición de los producto de partida (**281**: R_f=0.4; **282**: R_f=0.5) y la aparición de una mezcla de productos más polar (R_f=0.1). El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:1, obteniéndose 0.163 g (50%) de la mezcla de productos **381** y **380** en una relación aproximada 2:1, como un aceite incoloro.


BnO
MeO2C
N
OMe
O
+
BnO
MeO2C
N
O
OMe

380 1:2 **381**


7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
f1 (ppm)

5.4.11 Síntesis del (*R*)-6-((1*R*,3*S*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)hexanoato de metilo (382)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.550 g (1.06 mmol) del compuesto **281** en 8.5 mL de MeCN y sobre esta disolución se añadieron 0.386 g (1.17 mmol, 1.1 eq) de Cbz-Lys(H_3NCl)-OMe y 0.65 mL (3.71 mmol, 3.5 eq) de DIEA. La mezcla de reacción se calentó toda la noche a 50 °C y se concentró a sequedad tras comprobar por ccf (AcOEt/Hex 1:6) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la aparición de un producto más polar (R_f=0.1). El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 2:1, obteniéndose 0.265 g (49%) del producto **382** deseado, como un aceite incoloro.

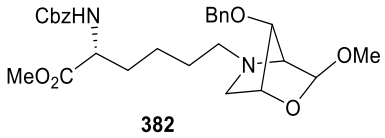
$[\alpha]_D^{23}$: +29.2° (*c* 4.2, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.29-1.59 (m, 4H, 2xCH_2), 1.59-1.75 (m, 1H, C$\underline{H}_2$), 1.82 (m, 1H, C$\underline{H}_2$), 2.76 (m, 3H, N-CH_2, H-6), 2.85-3.03 (d, *J*=10.5, 1H, H-6'), 3.14 (s, 1H, H-4), 3.34 (s, 3H, CH_3), 3.73 (s, 3H, CH_3), 4.12–4.28 (m, 2H, H-1, H-7), 4.37 (ddd, *J*=7.8, 7.3, 7.3 Hz, 1H, CH), 4.56 (ABq, *J*=11.8 Hz, 2H, CH_2Ph), 4.74 (s, 1H, H-3), 5.10 (s, 2H, CH_2Ph), 5.30 (d, *J*=8.3 Hz, 1H, NH), 7.28-7.41 (m, 10H, 10xAr-H).

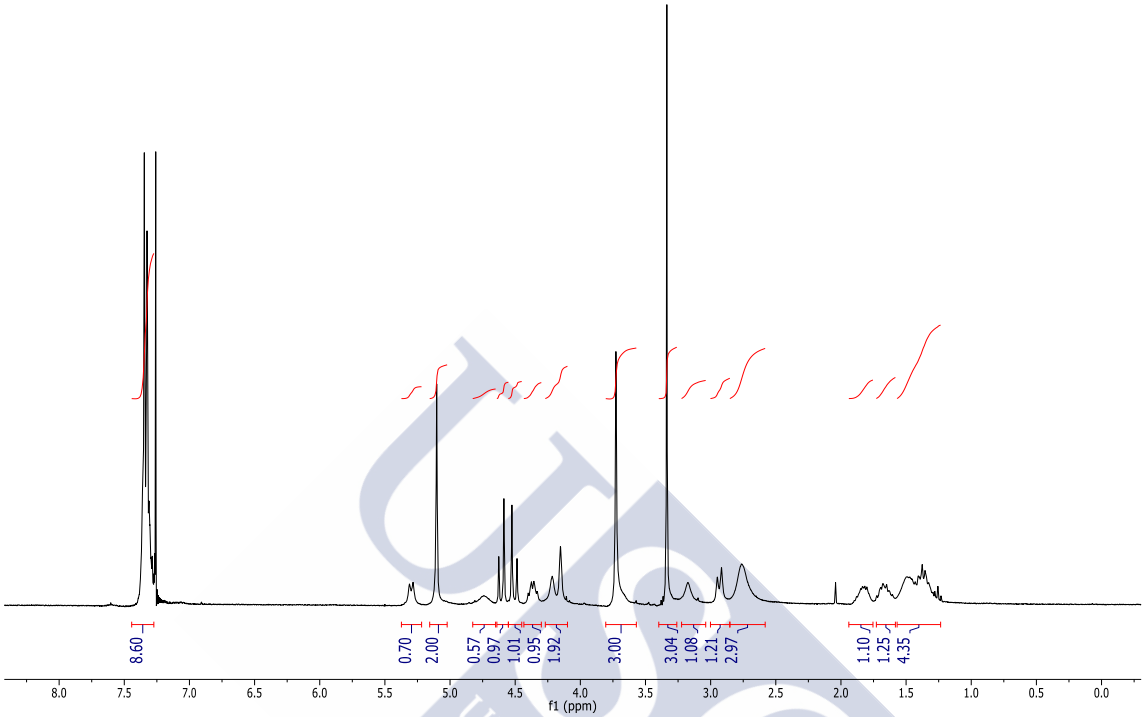
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 22.8 (CH_2), 29.0 (CH_2), 32.2 (CH_2), 52.1 (CH_3), 53.8 (CH), 54.4 (CH_2), 54.8 (CH_3), 56.6 (CH_2), 64.2 (CH), 66.8 (CH_2), 72.0 (CH_2), 75.6 (CH), 80.0 (CH), 105.3 (CH), 127.6, 127.7, 127.8, 128.0, 128.3, 128.4 (10xCH), 136.2 (C), 137.8 (C), 155.8 (CO), 172.9 (CO).

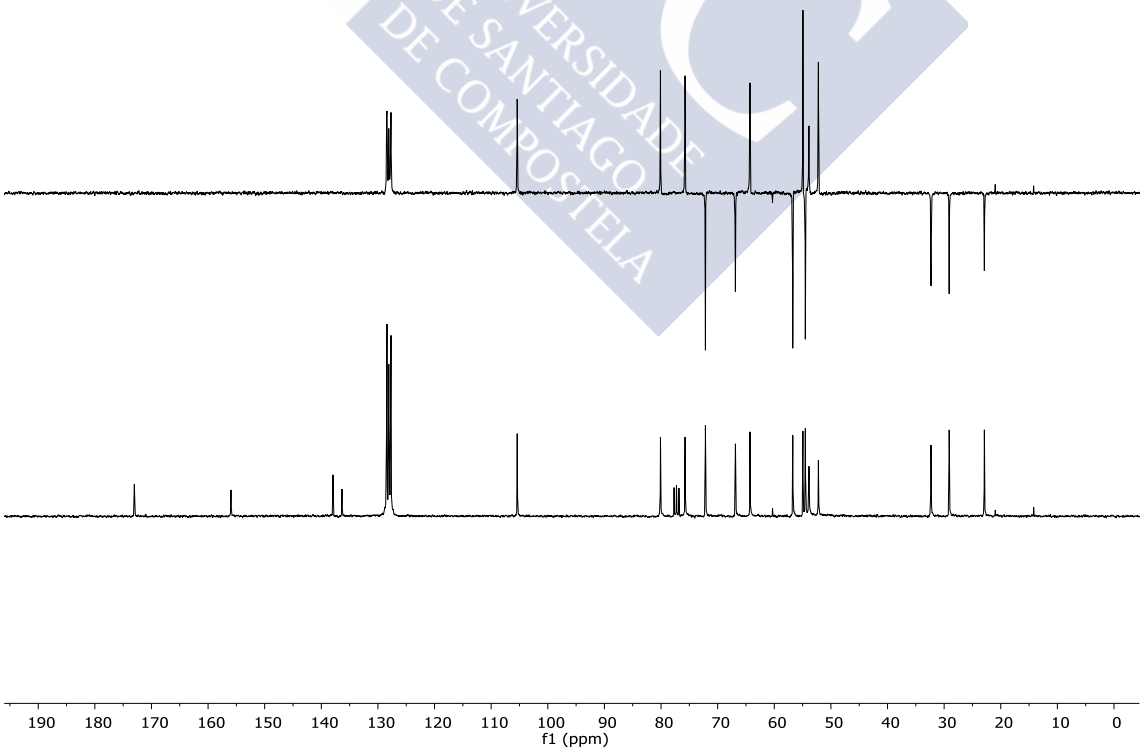
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{28}H_{37}N_2O_7$, 513.2721; encontrado, 513.2725.

IR (cm^{-1}): 3332 (NH), 1723 (CO).

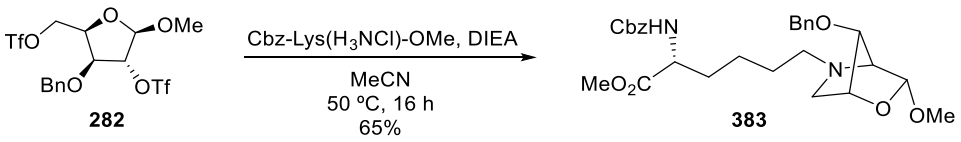

CbzHN
BnO
MeO2C
N
OMe
O

382


8.60
0.70
2.00
0.57
0.97
1.01
0.95
1.92
3.00
3.04
1.08
1.21
2.97
1.10
1.25
4.35
f1 (ppm)


f1 (ppm)

5.4.12 Síntesis del (*R*)-6-((1*R*,3*R*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)hexanoato de metilo (383)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.250 g (0.482 mmol) de **282** en 4 mL de MeCN y sobre esta disolución se añadieron 0.176 g (0.53 mmol, 1.1 eq) de Cbz-Lys(H_3NCl)-OMe y 0.29 mL (1.69 mmol, 3.5 eq) de DIEA. La reacción se calentó toda la noche a 50 ºC y se concentró a sequedad tras comprobar por ccf (AcOEt/Hex 1:6) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la aparición de un producto más polar (R_f=0.1). El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 2:1, obteniéndose 0.160 g (65%) del producto **383** deseado, como un aceite incoloro.

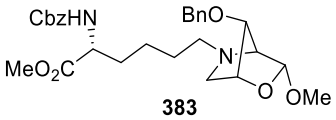
$[\alpha]_D^{23}$: -15.4° (*c* 1.7, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.29-1.58 (m, 4H, 2xCH_2), 1.73 (m, 2H, CH_2), 2.81 (ddd, *J*=11.8, 8.0, 6.3 Hz, 1H, N-C$\underline{H}_2$), 2.86-2.98 (m, 2H, N-C$\underline{H}_2$, H-6), 3.06 (d, *J*=10.0 Hz, 1H, H-6'), 3.28 (s, 1H, H-4), 3.38 (s, 3H, CH_3), 3.69 (s, 3H, CH_3), 3.95 (dd, *J*=2.3, 0.9 Hz, 1H), 4.21 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.34 (td, *J*=8.1, 4.9 Hz, 1H, CH-Lys), 4.53 (ABq, *J*=11.9 Hz, 2H, C$\underline{H}_2$Ph), 4.91 (d, *J*=1.7 Hz, 1H, H-3), 5.08 (s, 2H, CH_2Ph), 5.54 (d, *J*=8.3 Hz, 1H, NH), 7.24-7.37 (m, 10H, 10xAr-H).

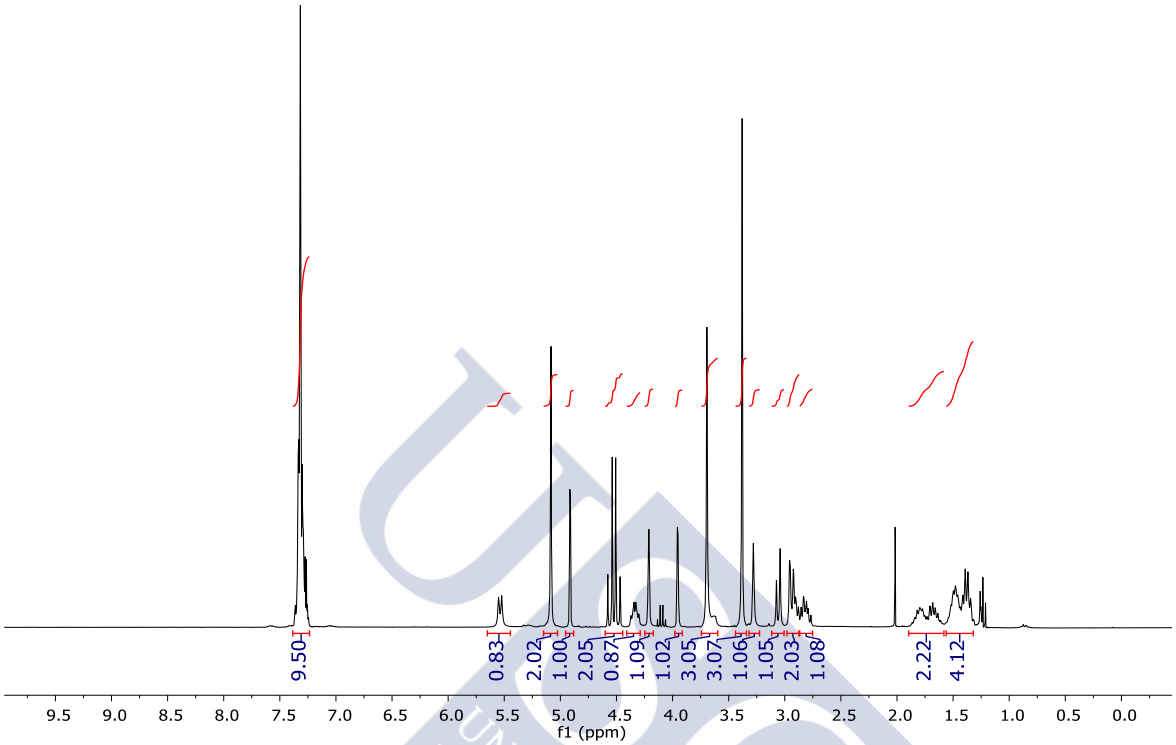
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 22.8 (CH_2), 28.8 (CH_2), 32.0 (CH_2), 52.2 (CH_3), 54.0 (CH), 55.1 (CH_2), 56.2 (CH_3), 57.7 (CH_2), 63.1 (CH), 66.8 (CH_2), 71.9 (CH_2), 79.1 (CH), 80.9 (CH), 106.8 (CH), 127.7, 127.9, 128.1, 128.4, 128.5, 128.5 (10xCH), 136.4 (C), 137.6 (C), 156.0 (CO), 173.1 (CO).

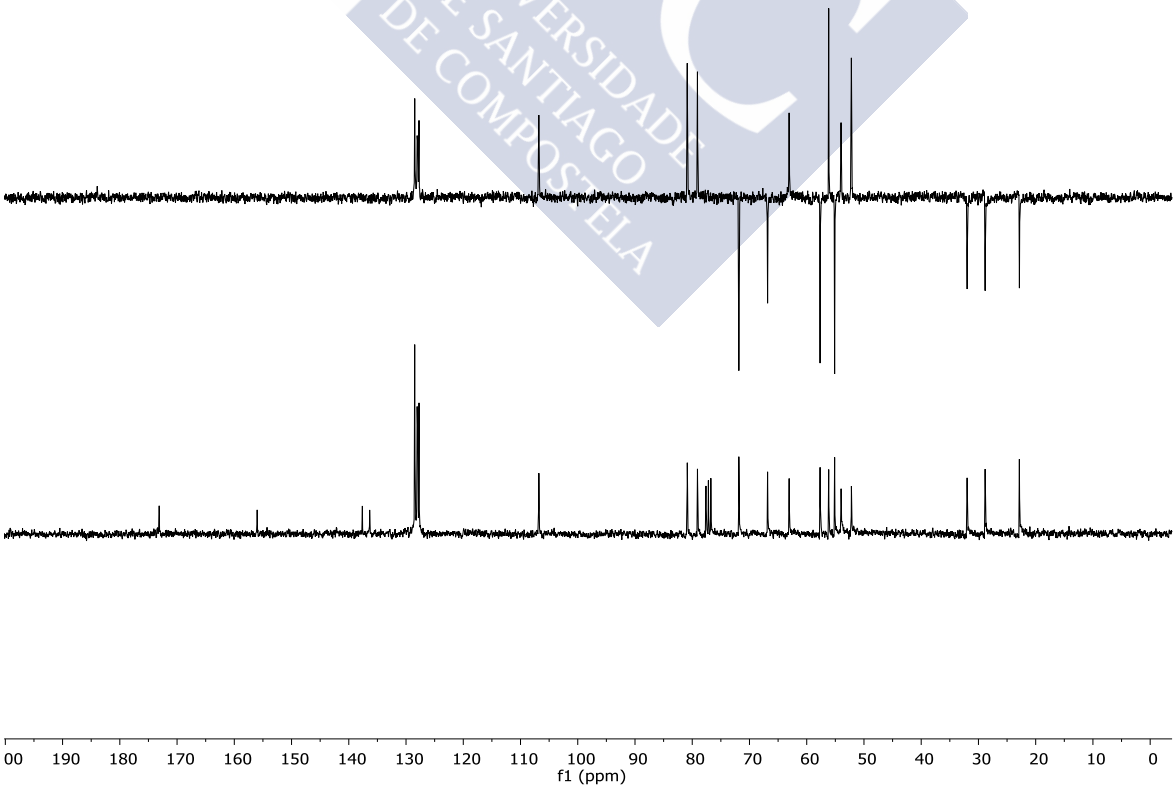
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{28}H_{37}N_2O_7$, 513.2721; encontrado, 513.2735.

IR (ν, cm^{-1}): 3326 (NH), 1723 (CO).


CbzHN
BnO
MeO2C
N
O
OMe

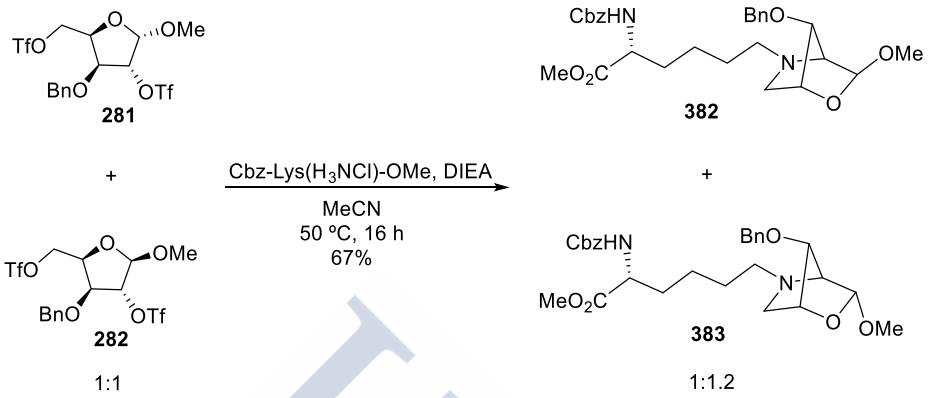
383


9.50
0.83
2.02
1.00
2.05
0.87
1.09
1.02
3.05
3.07
1.06
1.05
2.03
1.08
2.22
4.12
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)

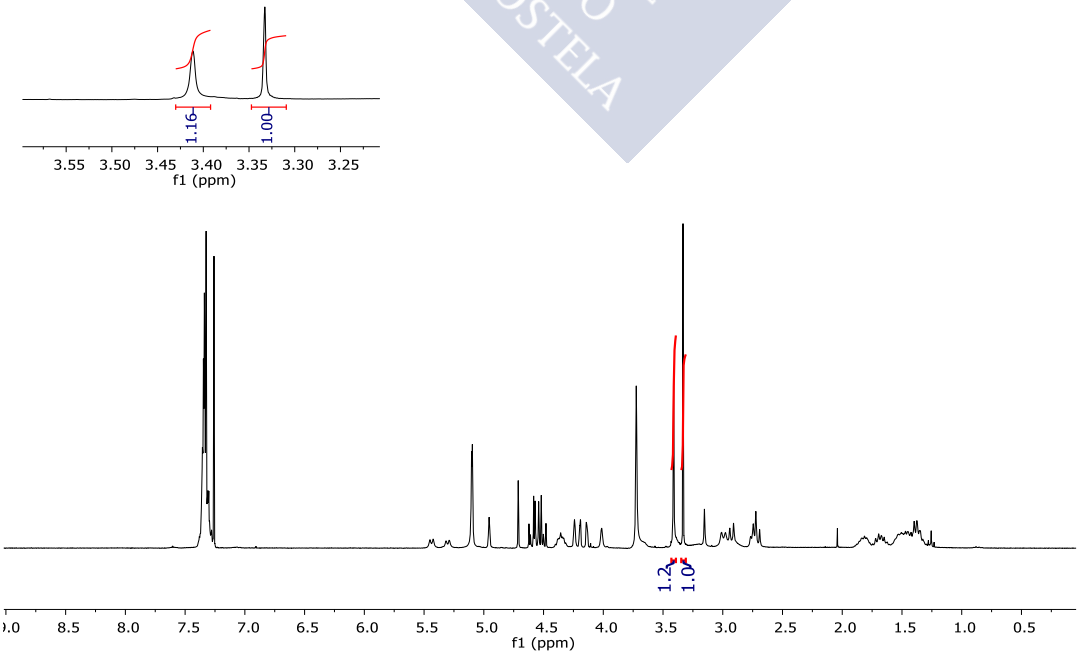


00 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

5.4.13 Síntesis del (*R*)-6-((1*R*,3*S*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1] heptan-5-il)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)hexanoato de metilo (382) y del (*R*)-6-((1*R*,3*R*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)hexanoato de metilo (383)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.300 g (0.58 mmol) de una mezcla 1:1 de los compuestos **281** y **282** en 8 mL de MeCN y sobre esta disolución se añadieron 0.210 g (0.63 mmol, 1.1 eq) de Cbz-Lys(H_3NCl)-OMe y 0.35mL (2.02 mmol, 3.5 eq) de DIEA. La reacción se calentó toda la noche a 50 °C y se concentró a sequedad, tras comprobar por ccf (AcOEt/Hex 1:6) la desaparición de los productos de partida (**281**: R_f=0.4; **282**: R_f=0.5) y la aparición de una mezcla de productos más polar (R_f=0.1). El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:1 a 2:1, obteniéndose 0.198 g (67%) de una mezcla 1:1.2 de los productos **382** y **383**, como un aceite incoloro.



5.5 Estudio de la reacción de ditriflato de D-xilosa con nucleófilos carbonados (nitrometano y cianoacetato de etilo): ácidos 2-aminociclopentánicos polihidroxilados e hidroximetilaminociclopentitoles

5.5.1 Síntesis del (1*R*,3*S*,4*S*,7*S*)-7-(benciloxi)-3-metoxi-2,5-dioxabiciclo[2.2.1]heptano (395)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.300 g (0.58 mmol) del compuesto **281** en 9.2 mL de CH_3NO_2, se le adicionaron 0.13 mL (0.87 mmol, 1.5 eq) de DBU y tras 2 días agitando a t.a. se concentró a sequedad, tras comprobar por ccf (AcOEt/Hex 1:6) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la aparición de un producto de reacción más polar (R_f=0.1). El crudo así obtenido se redisolvió en AcOEt y se lavó tres veces con agua (15 mL), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:2, obteniéndose 0.068 g (0.29 mmol, 50%) de **395**, como un aceite incoloro.

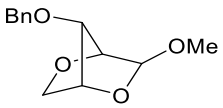
$[\alpha]_D^{23}$: +60.5° (*c* 3.8, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 3.36 (s, 3H, CH_3), 3.70 (d, *J*=7.9 Hz, 1H, H-6), 4.00 (d, *J*=7.9 Hz, 1H, H-6'), 4.11 (s, 1H), 4.20-4.29 (m, 2H), 4.61 (ABq, *J*=11.7 Hz, 2H, CH_2-Ph), 4.75 (s, 1H, H-3), 7.27-7.41 (m, 5H, 5xAr-H).

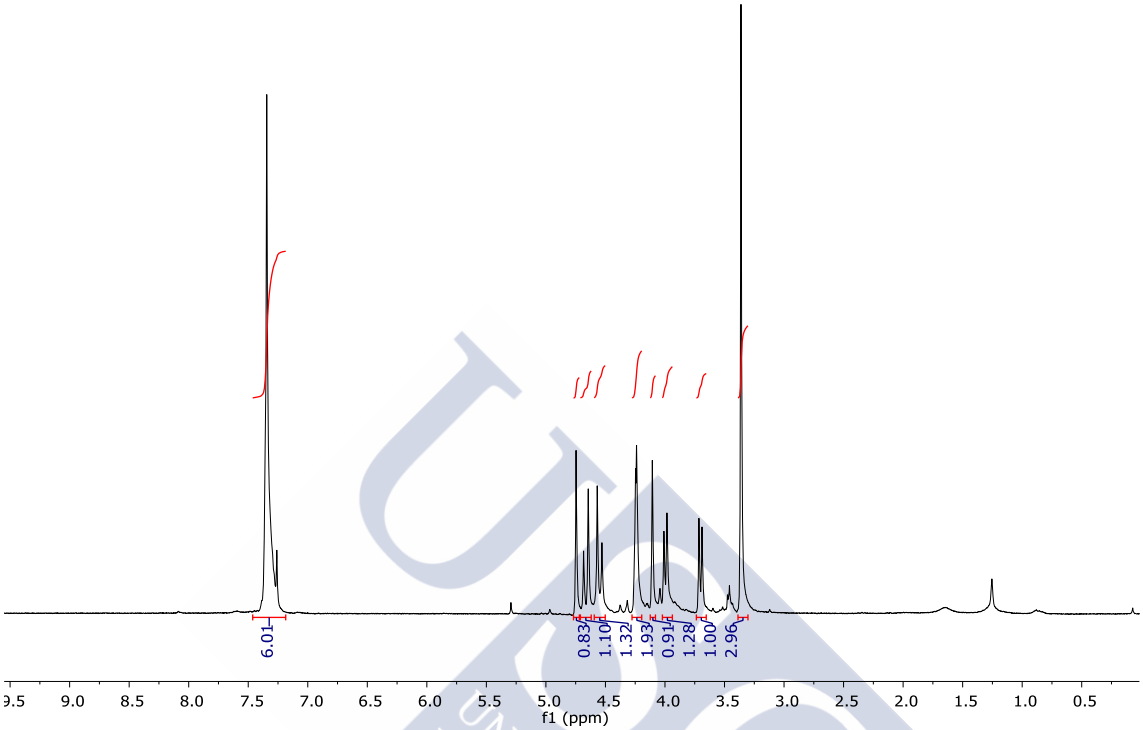
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 55.4 (CH_3), 70.8 (CH_2), 72.4 (CH_2), 74.9 (CH), 76.7 (CH), 78.5 (CH), 106.1 (CH), 127.8, 128.0, 128.5 (5xCH), 137.6 (C).

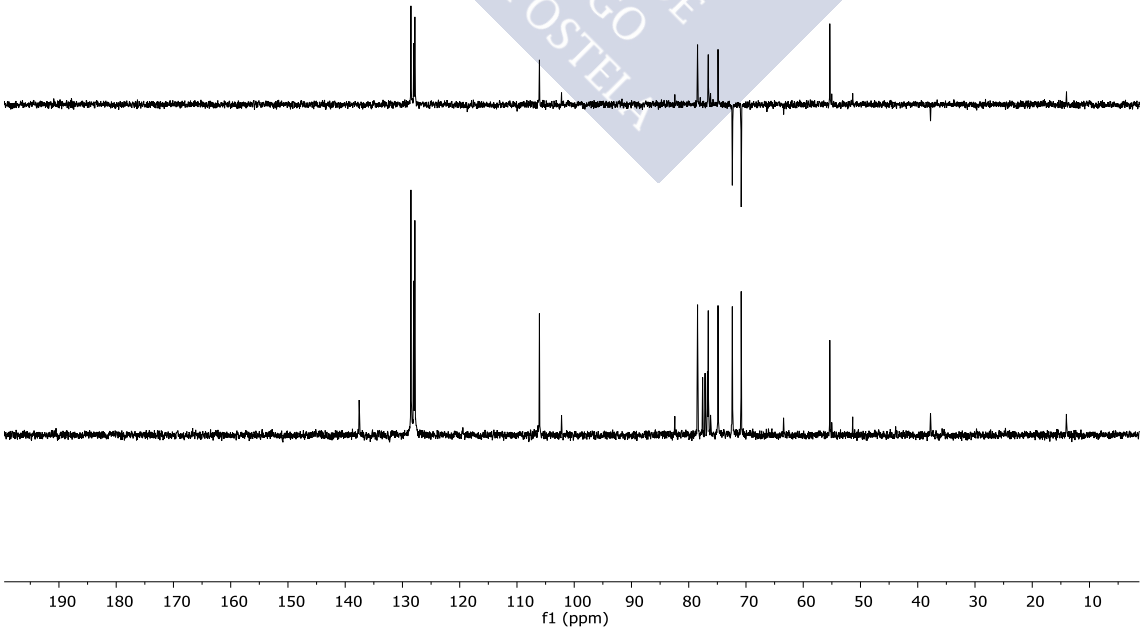
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{13}H_{16}NaO_4$, 259.0941; encontrado, 259.0948.

IR (ν, cm^{-1}): 3007, 2938, 2889 (CH), 1051 (OMe).

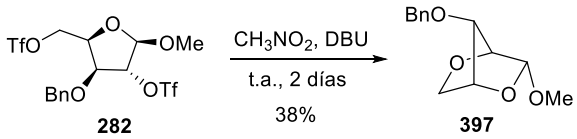

BnO
OMe
O
O

395


6.01
0.83
1.10
1.32
1.93
0.91
1.28
1.00
2.96
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5
f1 (ppm)


190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
f1 (ppm)

5.5.2 Síntesis del (1*R*,3*R*,4*S*,7*S*)-7-(benciloxi)-3-metoxi-2,5-dioxabiciclo[2.2.1]heptano (397)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.075 g (0.14 mmol) del compuesto **282** en 2.5 mL de CH_3NO_2, se le adicionaron 0.03 mL (0.22 mmol, 1.5 eq) de DBU y tras 2 días agitando a t.a. se concentró a sequedad, tras comprobar por ccf (AcOEt/Hex 1:6) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la aparición de un producto de reacción más polar (R_f=0.1). El crudo así obtenido se redisolvió en AcOEt y se lavó tres veces con agua (5 mL), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:2, obteniéndose 0.013 g (0.05 mmol, 38%) de **397**, como un aceite incoloro.

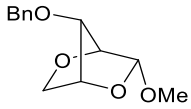
$[\alpha]_D^{23}$: +8.2° (*c* 1.5, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 3.45 (s, 3H, CH_3), 4.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H-6), 4.00-4.08 (m, 2H, H-6'+CH-O), 4.20 (sa, 1H, CH-O), 4.26 (sa, 1H, CH-O), 4.61 (ABq, *J*=11.9 Hz, 2H, CH_2-Ph), 4.96 (s, 1H, H-3), 7.27-7.42 (m, 5H, 5xAr-H).

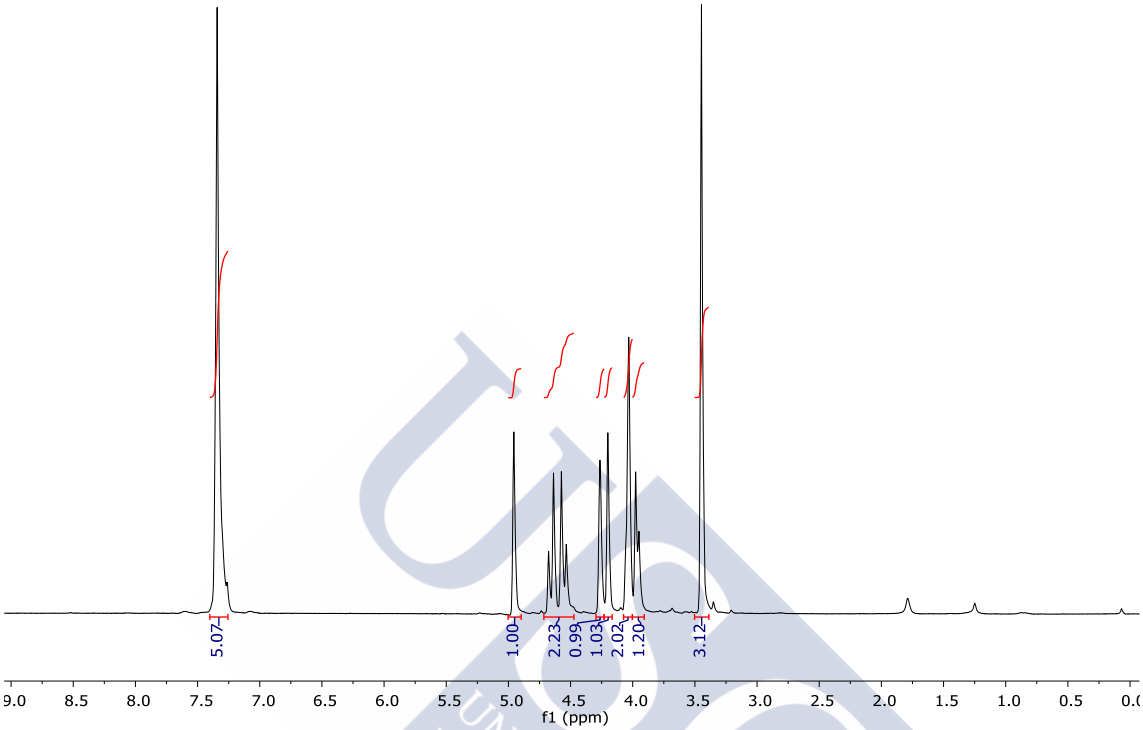
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 56.1 (CH_3), 71.6 (CH_2), 72.2 (CH_2), 76.7 (CH), 78.5 (CH), 79.5 (CH), 105.5 (CH), 128.0, 128.2, 128.7 (5xCH), 137.4 (C).

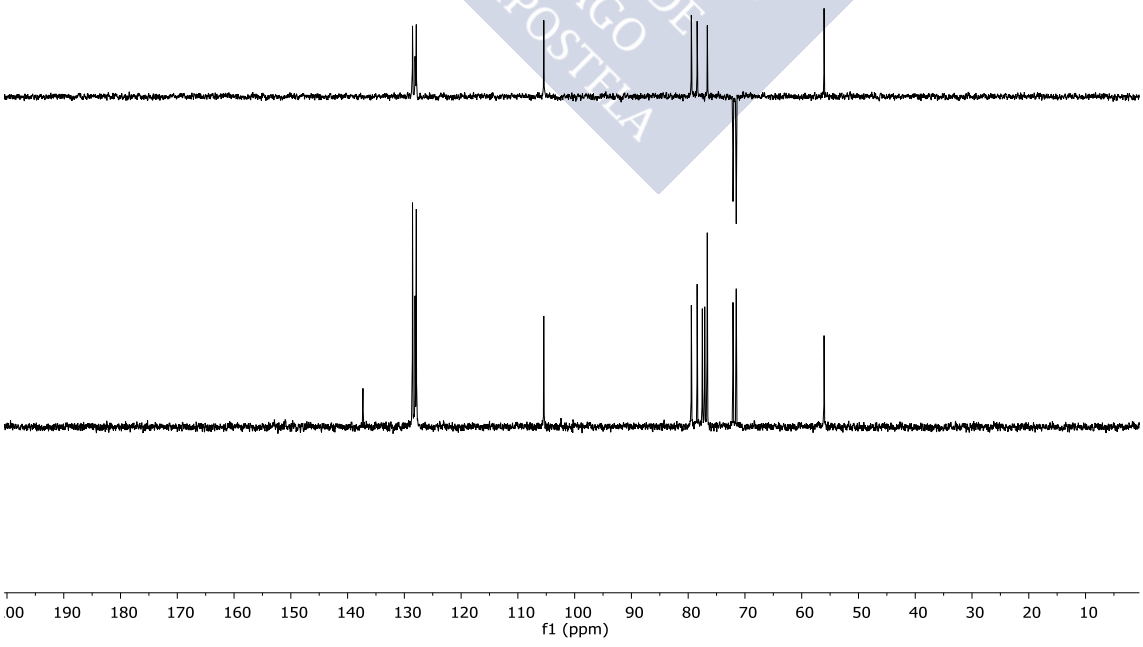
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{13}H_{16}NaO_4$, 259.0941; encontrado, 259.0943.

IR (ν, cm^{-1}): 3004, 2936, 2880 (CH), 1055 (OMe).



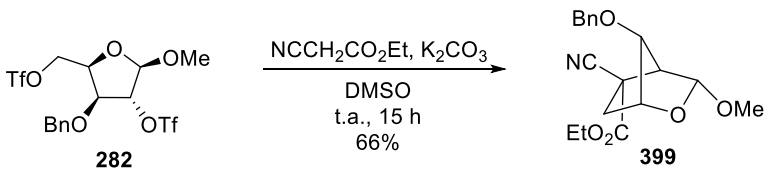
397





UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.5.3 Síntesis del (1*R*,3*R*,4*S*,5*R*,7*R*)-7-(benciloxi)-5-ciano-3-metoxi-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-5-carboxilato de etilo (399)



Sobre una disolución de 0.497 g (0.96 mmol) del ditriflato **282** en 2.5 mL de DMSO seco, se adicionaron, sucesivamente, 0.11 mL (1.05 mmol, 1.10 eq) de cianomalonato de etilo y 0.530 g (3.83 mmol, 4.0 eq) de K_2CO_3. La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a t.a., al cabo de las cuales se comprobó por ccf (AcOEt/hexano, 1:2) la desaparición del producto de partida (R_f=0.8) y la aparición de dos nuevos productos (R_f=0.5 y 0.3). La mezcla de reacción se disolvió en éter (25 mL) y se lavó con agua (2x 10 mL) y NaCl (2x 15 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:4, obteniéndose 0.208 g (0.63 mmol, 66%) de **399** como un aceite amarillento. (Tras el almacenamiento en congelador, temperaturas inferiores a -20 °C, se obtuvieron unos cristales incoloros).

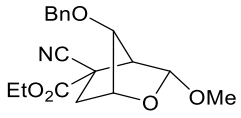
$[\alpha]_D^{24}$: -64.9° (*c* 1.0, MeCN).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.32 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH_2-$\underline{CH_3}$), 2.44 (d, *J*=14.1 Hz, 1H, H-6), 2.92 (d, *J*=14.1 Hz, 1H, H-6'), 3.26 (s, 3H, CH_3), 3.28-3.36 (m, 1H, H-4), 4.18-4.32 (m, 4H, $\underline{CH_2}$-CH_3, H-1, H-7), 4.66 (ABq, *J*=11.8 Hz, 2H, CH_2-Ph), 4.99 (d, *J*=2.5 Hz, 1H, H-3), 7.28-7.47 (m, 5H, Ar-H).

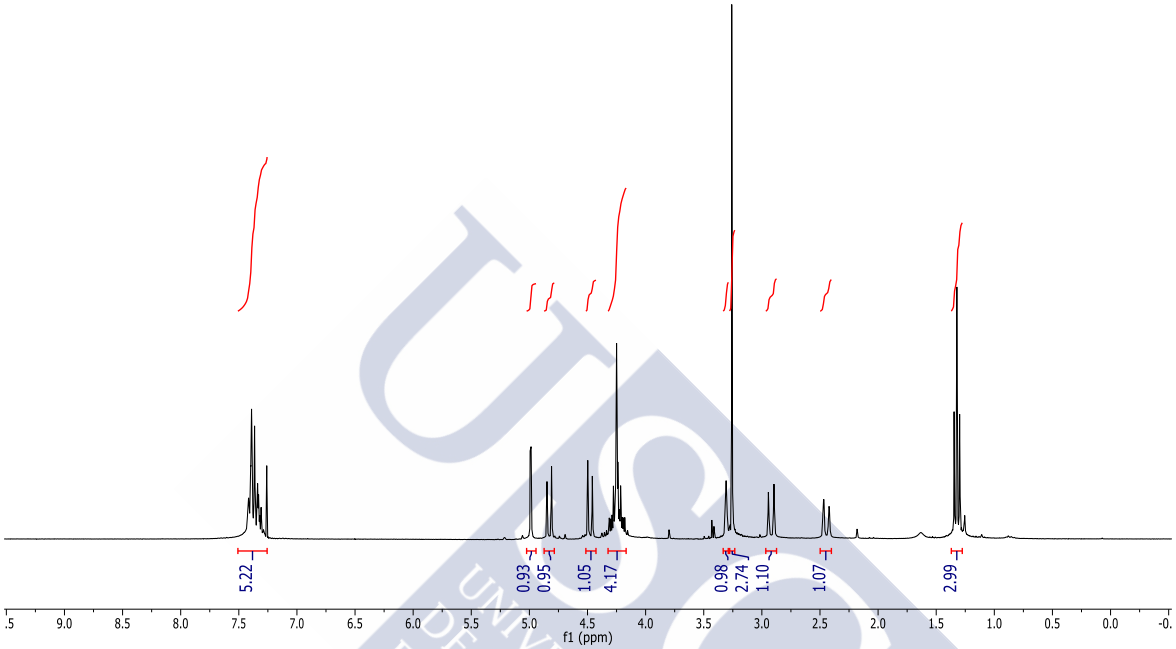
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 14.0 (CH_3), 37.4 (CH_2), 43.5 (C), 50.7 (CH), 55.7 (CH_3), 62.7 (CH_2), 72.1 (CH_2), 77.7 (CH), 83.0 (CH), 102.6 (CH), 120.5 (CN), 128.2 (2xCH), 128.2 (CH), 128.7 (2xCH), 136.9 (C), 166.9 (CO).

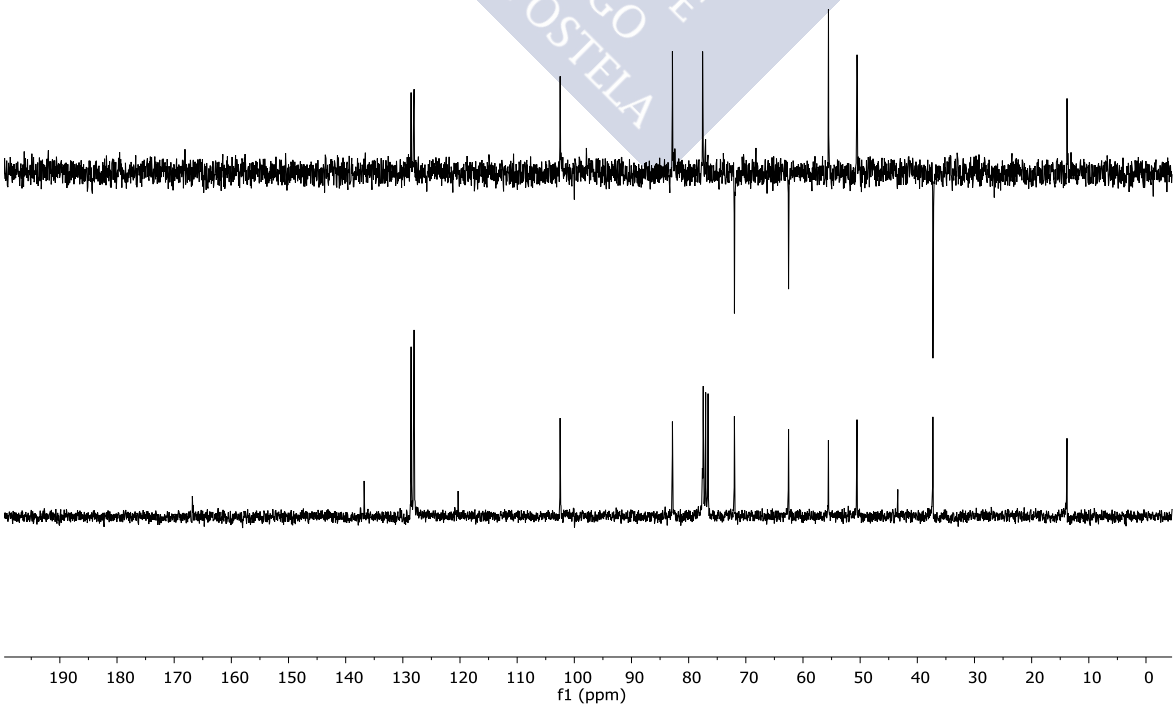
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{18}H_{21}NNaO_5$, 354.1312; encontrado, 354.1320

IR (ν, cm^{-1}): 2240 (CN), 1748 (CO).

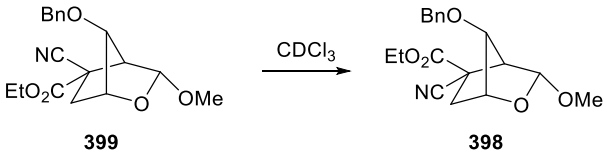

BnO
NC
EtO2C
O
OMe

399


5.22
0.93
0.95
1.05
4.17
0.98
2.74
1.10
1.07
2.99
f1 (ppm)


f1 (ppm)

5.5.4 Síntesis del (1*R*,3*R*,4*S*,5*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-5-ciano-3-metoxi-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-5-carboxilato de etilo (398)



399 **398**

La muestra utilizada para realizar el análisis por RMN del compuesto **399** se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:4, obteniéndose el compuesto **398** con un rendimiento del 20%, como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{24}$: -32.4° (*c* 0.7, MeCN).

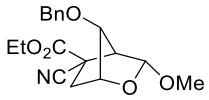
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.37 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH_2-$\underline{CH_3}$), 2.45 (dd, *J*=13.6, 2.0 Hz, 1H, H-6), 2.69 (dt, *J*=13.6, 1.0 Hz, 1H, H-6'), 3.07-3.15 (m, 1H, H-4), 3.29 (s, 3H, CH_3), 4.24 (tt, *J*=2.0, 0.9 Hz, 1H, H-1), 4.35 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H, H-3), 4.57 (dt, *J*=2.6, 1.3 Hz, 1H, H-7), 4.65 (ABq, *J*=11.6 Hz, 2H, CH_2-Ph), 7.29-7.45 (m, 5H, 5x Ar-H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 14.1 (CH_3), 37.9 (CH_2), 44.0 (C), 51.5 (CH), 55.1 (CH_3), 63.5 (CH_2), 72.4 (CH_2), 76.3 (CH), 82.5 (CH), 102.3 (CH), 119.5 (CN), 128.1 (2xCH), 128.3 (CH), 128.6 (2xCH), 137.1 (C), 166.7 (CO).

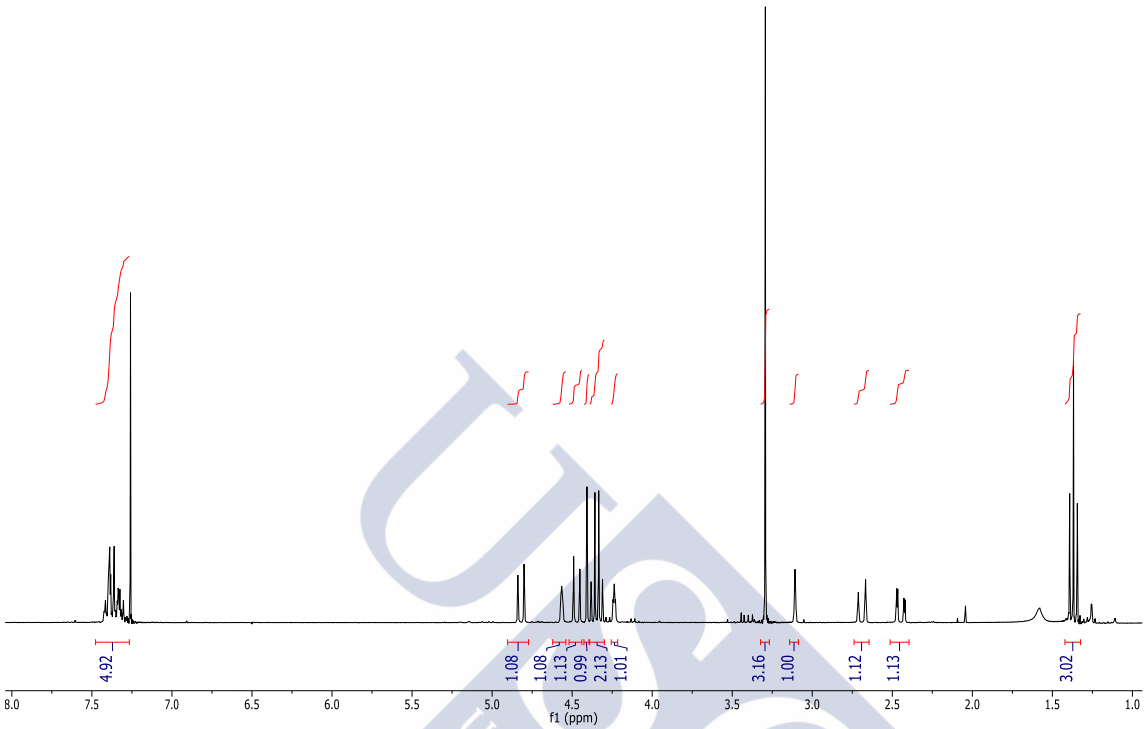
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{18}H_{21}NNaO_5$, 354.1312; encontrado, 354.1327

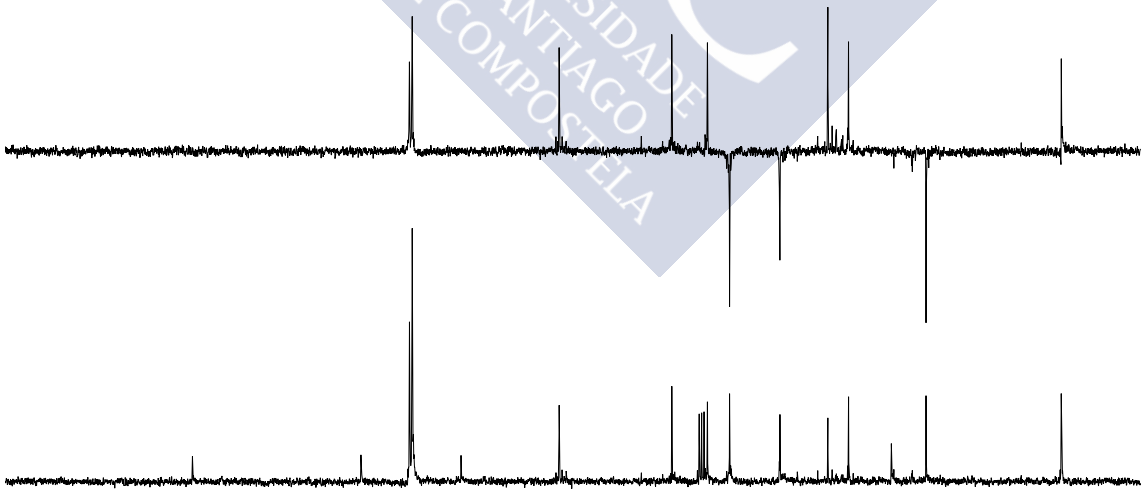
IR (ν, cm^{-1}): 2239 (CN), 1749 (CO).

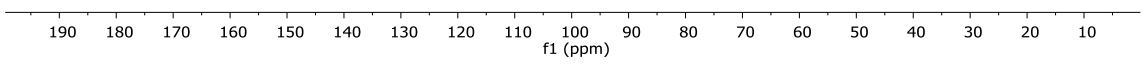
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


BnO
EtO2C
NC
O
OMe

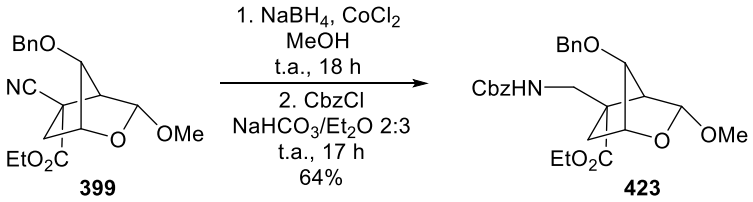
398


4.92
1.08
1.08
1.13
0.99
2.13
1.01
3.16
1.00
1.12
1.13
3.02
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
f1 (ppm)




190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
f1 (ppm)

5.5.5 Síntesis del (1*R*,3*R*,4*S*,5*R*,7*R*)-7-(benciloxi)-5-((((benciloxi)carbonil)amino)metil)-3-metoxi-2-oxabiciclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de etilo (423)



Sobre una disolución del compuesto **399** de 0.275 g (0.83 mmol) en 51 mL de MeOH se adicionaron primero 0.367 g (2.8 mmol, 3.4 eq) de $CoCl_2$ y a continuación, en porciones, 0.675 g (17.86 mmol, 21.5 eq) de $NaBH_4$. Después de 18 h agitando a t.a., se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 1:2) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la formación de un producto más polar (R_f=0). La mezcla de reacción se filtró sobre Celita lavando con MeOH, los líquidos filtrados se concentraron a sequedad, se redisolvieron en agua y se extrajeron con AcOEt (4x25 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaCl (sat), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para obtener un crudo de reacción que se utilizó en la siguiente reacción, sin purificación adicional.

El crudo de reacción, anteriormente obtenido, se disolvió en 11.6 mL de una mezcla 2:3 de $NaHCO_3$ (sat)/Et_2O y sobre esta disolución se adicionaron 0.35 mL (2.49 mmol, 3.0 eq) de CbzCl. Tras agitar a t.a. durante 17 h se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 1:2) la desaparición de la amina intermedia (R_f=0.0) y la aparición de un nuevo producto (R_f=0.3). Se adicionaron entonces 10 mL de $NaHCO_3$ (sat) y la mezcla se extrajo con Et_2O (4x10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:2, obteniéndose 0.249 g (0.530 mmol, 64%) del producto **423** esperado, como un aceite incoloro.

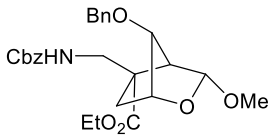
$[\alpha]_D^{24}$: +11.6° (*c* 2.2, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.25 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH_2-$\underline{CH_3}$), 1.79-2.13 (m, 2H, H-6, H-6'), 2.59-2.85 (m, 2H, CH_2-N), 3.24 (s, 3H, CH_3), 3.72 (dd, *J*=13.3, 6.6 Hz, 1H, H-4), 3.90-4.24 (m, 4H, $\underline{CH_2}$-CH_3, H-1, H-7), 4.40-4.67 (m, 2H, CH_2-Ph), 4.94 (d, *J*=2.3 Hz, 1H, H-3), 4.99-5.18 (m, 2H, CH_2-Ph), 7.26-7.48 (m, 10H, 10xAr-H).

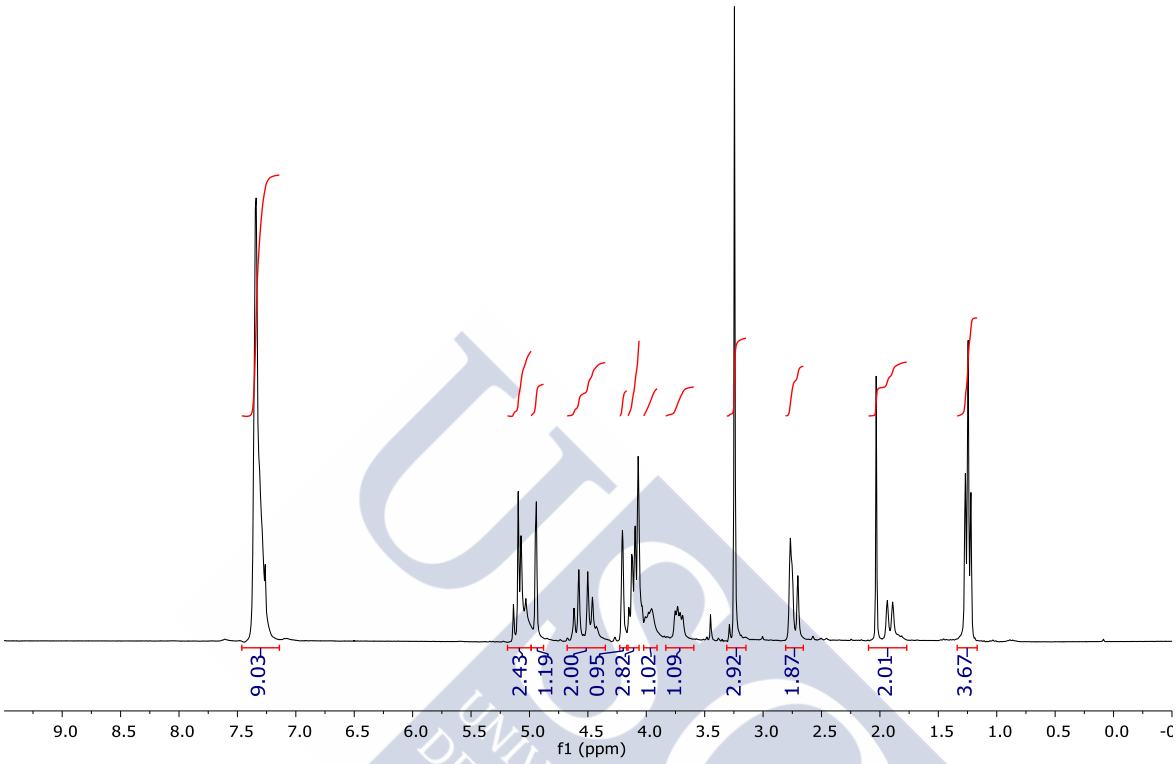
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 14.1 (CH_3), 36.0 (CH_2), 48.0 (CH_2), 49.0 (CH), 50.4 (C), 55.5 (CH_3), 60.8 (CH_2), 66.6 (CH_2), 72.4 (CH_2), 78.2 (CH), 83.8 (CH), 103.6 (CH), 127.9, 128.0, 128.5, 128.6 (10xCH), 136.7 (C), 137.2 (C), 156.4 (CO), 174.4 (CO).

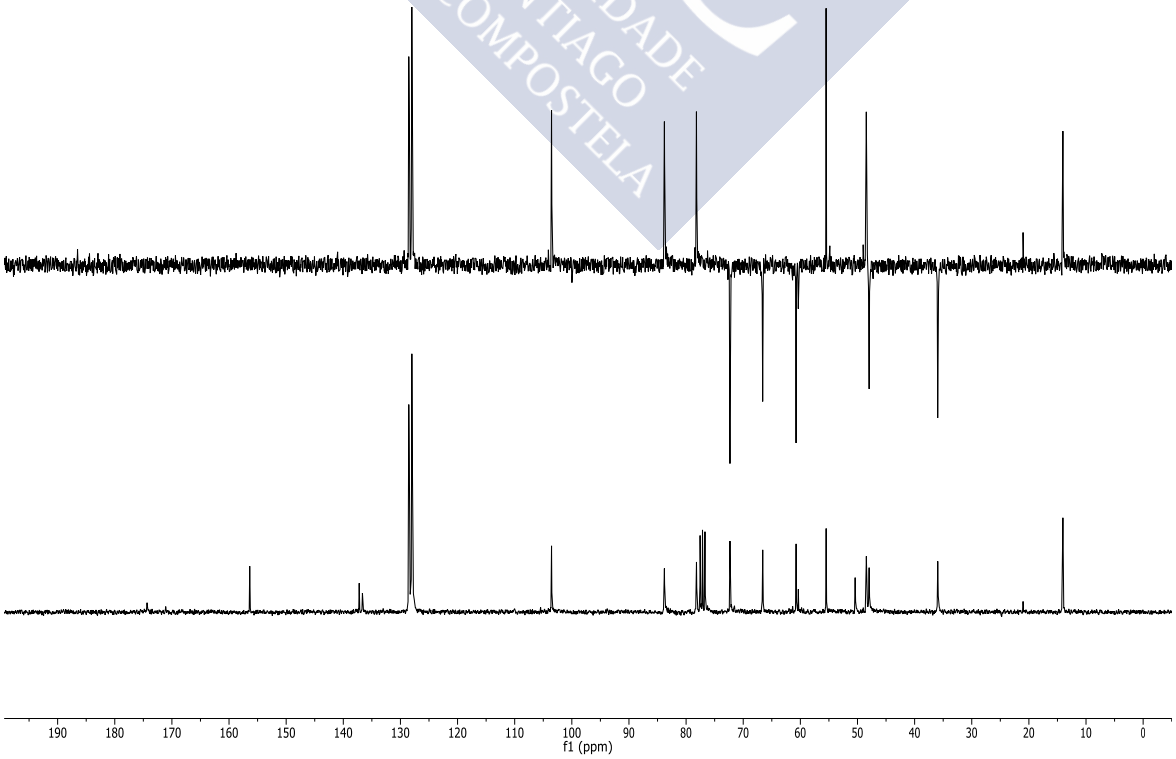
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{26}H_{31}NNaO_7$, 492.1993; encontrado, 492.1992.

IR (ν, cm^{-1}): 3364 (NH), 1714 (CO).

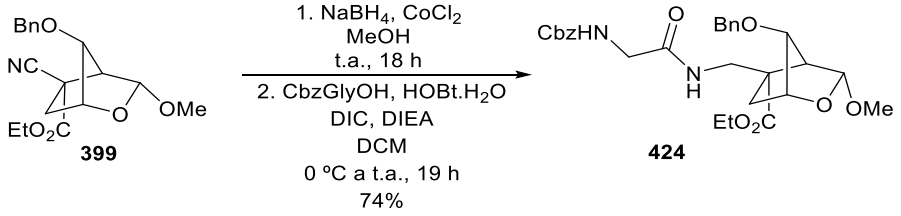

BnO
CbzHN
OMe
O
EtO2C

423


9.03
2.43
1.19
2.00
0.95
2.82
1.02
1.09
2.92
1.87
2.01
3.67
f1 (ppm)


f1 (ppm)

5.5.6 Síntesis del (1*R*,3*R*,4*S*,5*R*,7*R*)-7-(benciloxi)-5-((2-(((benciloxi)carbonil)amino)acetamido)metil)-3-metoxi-2-oxabiciclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de etilo (424)



Sobre una disolución del compuesto **399** de 0.242 g (0.73 mmol) en 44 mL de MeOH se adicionaron primero 0.323 g (2.48 mmol, 3.4 eq) de $CoCl_2$ y a continuación, en porciones, 0.595 g (15.7 mmol, 21.5 eq) de $NaBH_4$. Tras agitar durante 18 h a t.a. se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 1:2) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la formación de un producto más polar (R_f=0.0). La mezcla se filtró a través de Celita, lavando con MeOH, y los filtrados se concentraron a sequedad, se redisolvieron en agua y se extrajeron con AcOEt (4x25 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaCl (sat), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para obtener un crudo que se utilizó en la siguiente reacción sin purificar.

El crudo de reacción anteriormente obtenido se disolvió en 3 mL de DCM seco, se enfrió a 0 °C y sobre el se adicionaron 0.51 mL (2.9 mmol, 4.0 eq) de DIEA. Sobre esta disolución se adicionó una disolución de 0.184 g (0.88 mmol, 1.20 eq) de CbzGlyOH, 0.134 g (0.88 mmol, 1.20 eq) de $HOBt.H_2O$ y 0.14 mL (0.88 mmol, 1.20 eq) de DIC en 3 mL de DCM seco. Tras agitar la mezcla de reacción durante 19 h a temperatura ambiente, ésta se diluyó con 20 mL de DCM y se lavó secuencialmente con HCl 1M (25 mL), H_2O (25 mL), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (25 mL) y H_2O (25 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hex 2:1) que permitió obtener el compuesto **424** (0.282 g, 0.54 mmol, 74%), como un sólido blanco amorfo.

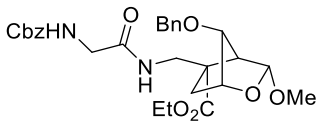
$[\alpha]_D^{24}$: +26.8° (*c* 1.0, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.19 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH_3), 1.84 (d, *J*=13.9 Hz, 1H, H-6), 2.66 (d, *J*=13.9 Hz, 1H, H-6'), 2.74 (s, 1H, H-4), 3.19 (s, 3H, CH_3), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.95-4.11 (m, 3H), 4.14 (s, 1H), 4.47 (d, *J*=12.0 Hz, 2H, CH_2-Ph), 4.88 (s, 1H, H-3), 5.07 (s, 2H, CH_2-Ph), 5.97 (t, *J*=5.7 Hz, 1H, NH), 6.65 (sa, 1H, NH), 7.14-7.44 (m, 10H, 10xAr-H).

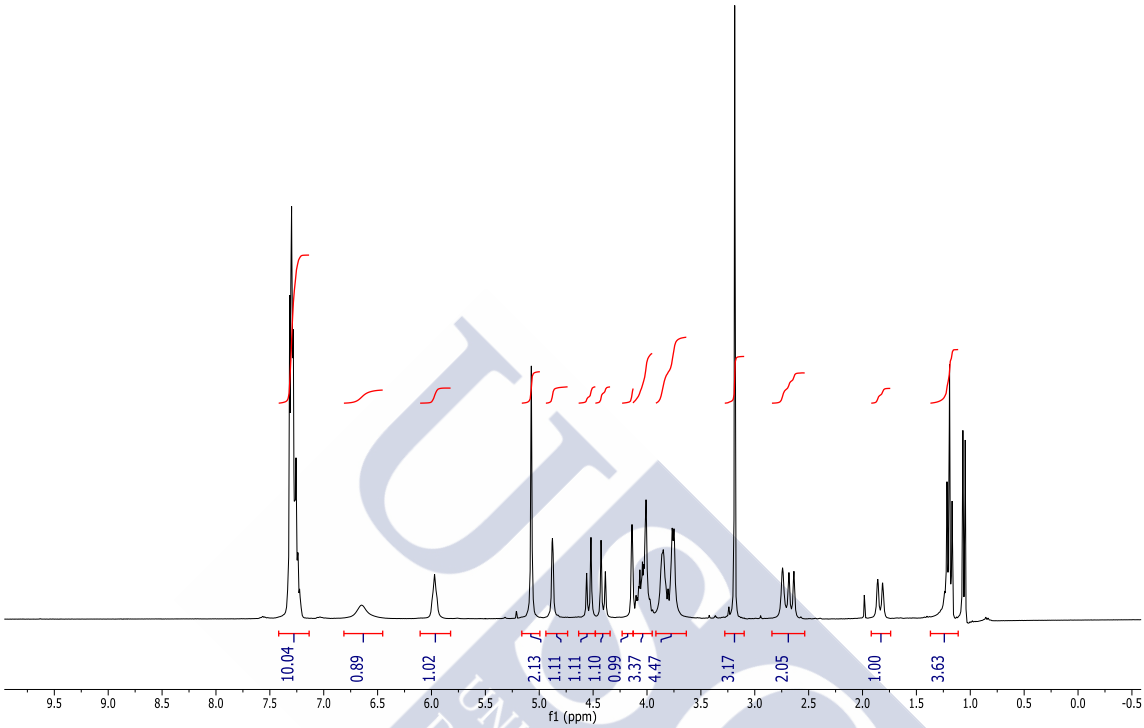
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 14.0 (CH_3), 36.1 (CH_2), 41.8 (CH), 44.6 (CH_2), 46.0 (CH_2), 50.0 (C), 55.4 (CH_3), 60.8 (CH_2), 67.0 (CH_2), 72.2 (CH_2), 78.1 (CH), 83.8 (CH), 103.5 (CH), 127.8, 128.0, 128.0, 128.1, 128.3, 128.5, 128.5 (10xCH), 136.3 (C), 137.2 (C), 156.7 (CO), 169.2 (CO), 174.4 (CO).

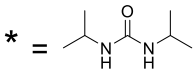
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{28}H_{35}N_2O_8$, 527.2393; encontrado, 527.2376.

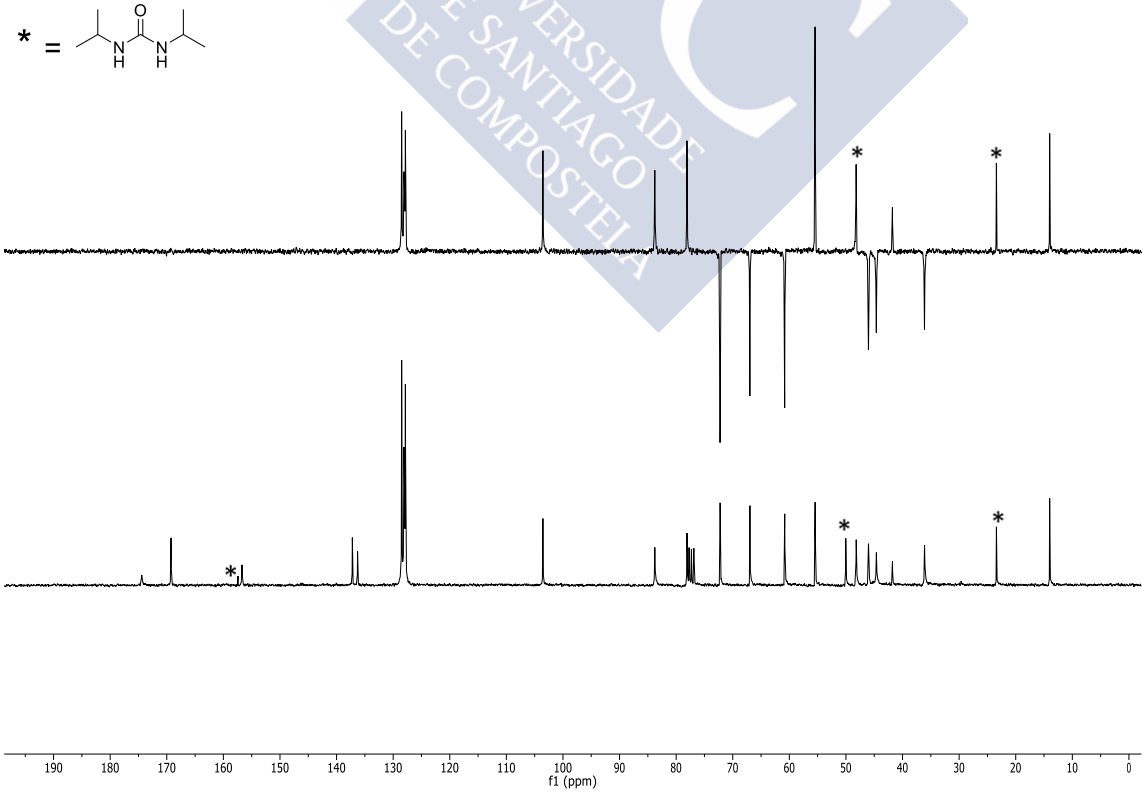
IR (ν, cm^{-1}): 3343 (NH), 1719, 1679 (CO).


CbzHN
O
BnO
N
H
O
OMe
EtO2C

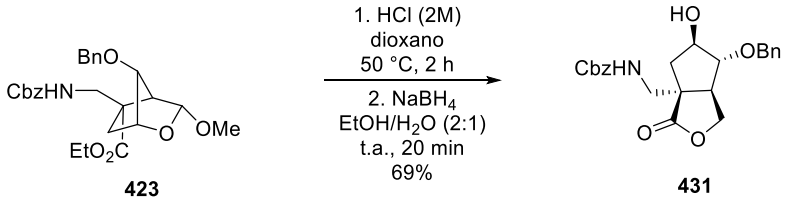
424


10.04
0.89
1.02
2.13
1.11
1.11
1.10
0.99
3.37
4.47
3.17
2.05
1.00
3.63
f1 (ppm)


* =
O
N
H
N
H


*
*
*
*
*
f1 (ppm)

5.5.7 Síntesis del (((3a*S*,5*R*,6*R*,6a*R*)-6-(benciloxi)-5-hidroxi-3-oxotetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furan-3a(3*H*)-il)metil)carbamato de bencilo (431)



Sobre una disolución del compuesto **423** (0.213 g, 0.47 mmol) en 4 mL de dioxano y 4 mL de HCl 2M se calentó a 50 °C durante 2 h, cuando se observó por ccf (AcOEt/hexane 1:2), la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la aparición de una mezcla de productos más polar (R_f=0.2). La mezcla se dejó enfriar, se concentró a sequedad y el residuo obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El crudo de reacción anteriormente obtenido se disolvió en 6 mL de una mezcla EtOH/H_2O (2:1) y sobre esta disolución se adicionaron 0.040 g (0.94 mmol, 2.0 eq) de $NaBH_4$. Tras 20 min de agitación a t.a. se observó por ccf (AcOEt/hexane 1:2) un único producto (R_f=0.1). La reacción se neutralizó con HCl 1M y el EtOH se eliminó a vacío. La fase acuosa obtenida se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con AcOEt (3x5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 2:1 para obtener 0.133 g (0.32 mmol, 69%) del compuesto **431**, como un aceite incoloro.

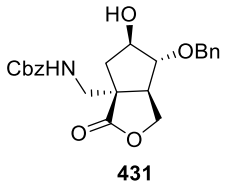
$[\alpha]_D^{22}$: +16.0° (*c* 3.5, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.99-2.20 (m, 2H, H-4, H-4'), 2.42 (s, 1H, -OH), 2.95 (dd, *J*=9.8, 3.9 Hz, 1H, H-6a), 3.47 (dd, *J*=6.4, 2.4 Hz, 2H, N-CH_2), 3.75 (s, 1H, H-5), 4.14 (dd, *J*=9.4, 3.9 Hz, 1H, H-6), 4.23-4.40 (m, 2H, CH_2-O), 4.43-4.61 (m, 2H, CH_2-Ph), 5.10 (m, 2H, CH_2-Ph), 5.42 (t, *J*=6.4 Hz, 1H, NH), 7.27-7.44 (m, 10H, 10xAr-H).

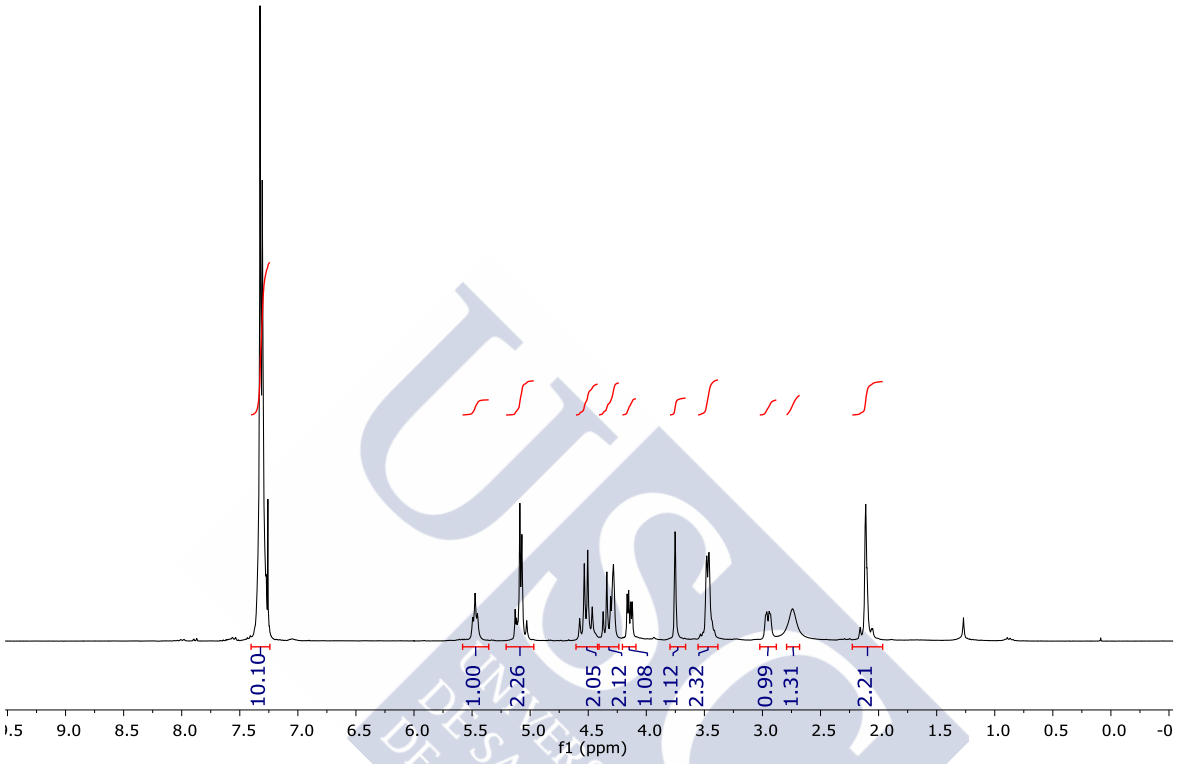
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 41.6 (CH_2), 46.2 (CH_2), 47.5 (CH), 54.9 (C), 67.1 (CH_2), 70.3 (CH_2), 71.4 (CH_2), 75.8 (CH), 90.3 (CH), 127.7, 128.0, 128.0, 128.1, 128.3, 128.6 (10xCH), 136.4 (C), 137.7 (C), 157.0 (CO), 181.9 (CO).

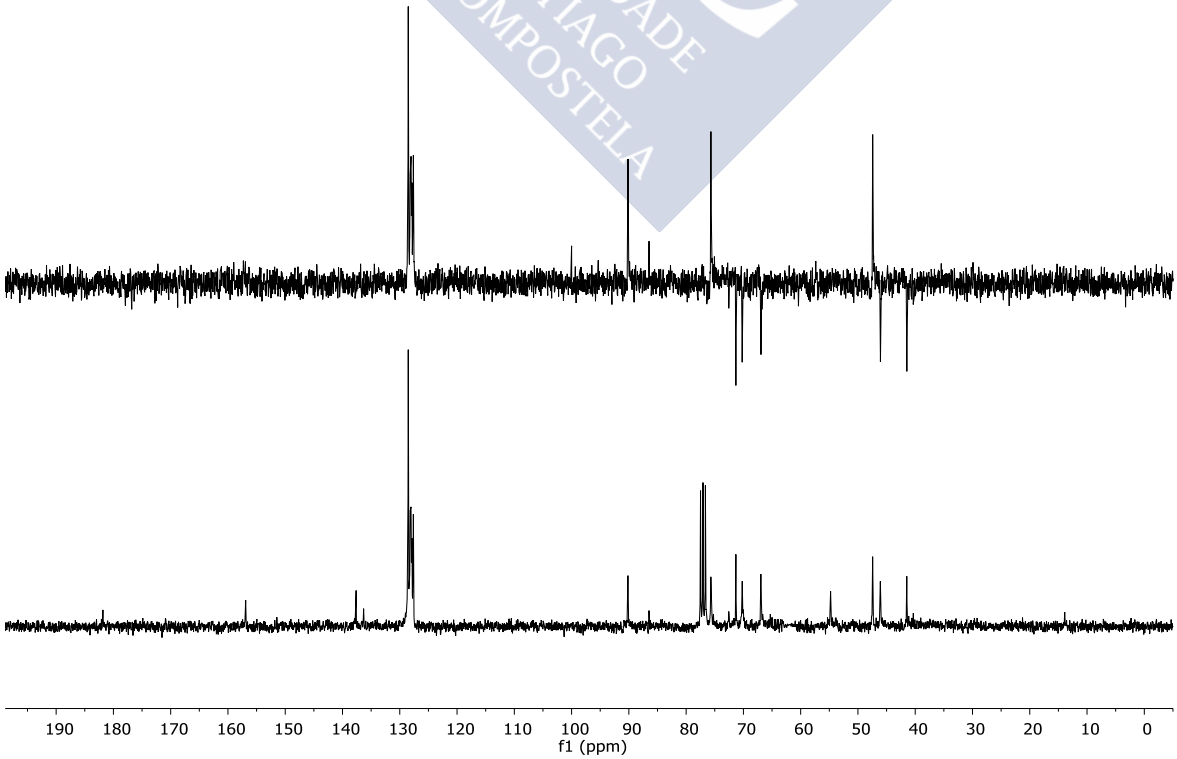
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{23}H_{26}NO_6$, 412.1755; encontrado, 412.1756.

IR (ν, cm^{-1}): 3350 (NH y OH), 1709 (CO).

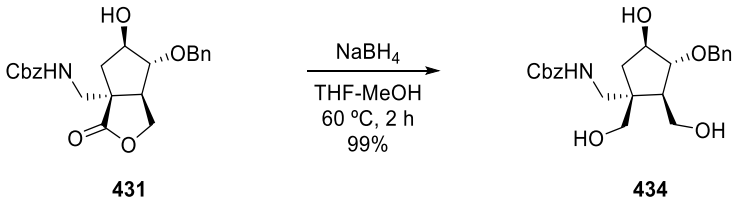

HO
OBn
CbzHN
O
O

431


10.10
1.00
2.26
2.05
2.12
1.08
1.12
2.32
0.99
1.31
2.21
f1 (ppm)


f1 (ppm)

5.5.8 Síntesis del (((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-(beciloxi)-4-hidroxi-1,2-bis(hidroximetil)ciclopentil)-metil)carbamato de bencilo (434)



431 **434**

Sobre una disolución del compuesto **431** (0.070 g, 0.17 mmol) en 1.7 mL de THF seco se adicionaron 0.013 g (0.34 mmol, 2.0 eq) de $NaBH_4$ y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 15 min. A continuación, se adicionaron 0.34 mL de MeOH y 0.004 g (0.09 mmol, 0.5 eq) de $NaBH_4$ y la reacción se dejó agitando a esa temperatura durante otras 2 h. Tras comprobar por ccf (AcOEt/Hex 2:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la formación de uno mucho más polar (R_f=0.1), la mezcla de reacción se neutralizó con NH_4Cl (sat) y se extrajo con AcOEt (3x10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna AcOEt, obteniéndose 0.070 g (0.17 mmol, 99%) del compuesto **434**, como un aceite incoloro.

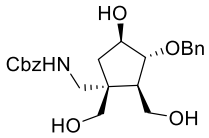
$[\alpha]_D^{22}$: +0.6° (*c* 6.7, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.12-1.36 (m, 1H, H-5), 1.69-1.94 (m, 2H, H-2, H-5'), 3.01 (d, *J*=14.2 Hz, 1H, C$\underline{H}_2$-N), 3.29 (d, *J*=14.2 Hz, 1H, C$\underline{H}_2$-N), 3.42 (d, *J*=12.1 Hz, 1H, C$\underline{H}_2$-O), 3.53 (d, *J*=12.1 Hz, 1H, C$\underline{H}_2$-O), 3.60 (dd, *J*=8.8, 5.0 Hz, 1H, H-3), 3.73-3.81 (m, 2H, CH_2-O), 3.94-4.17 (m, 4H, H-4, 3xOH), 4.64 (ABq, *J*=11.6 Hz, 2H, CH_2-Ph), 5.06 (s, 2H, CH_2-Ph), 5.74 (sa, 1H, NH), 7.23-7.38 (m, 10H, 10xAr-H).

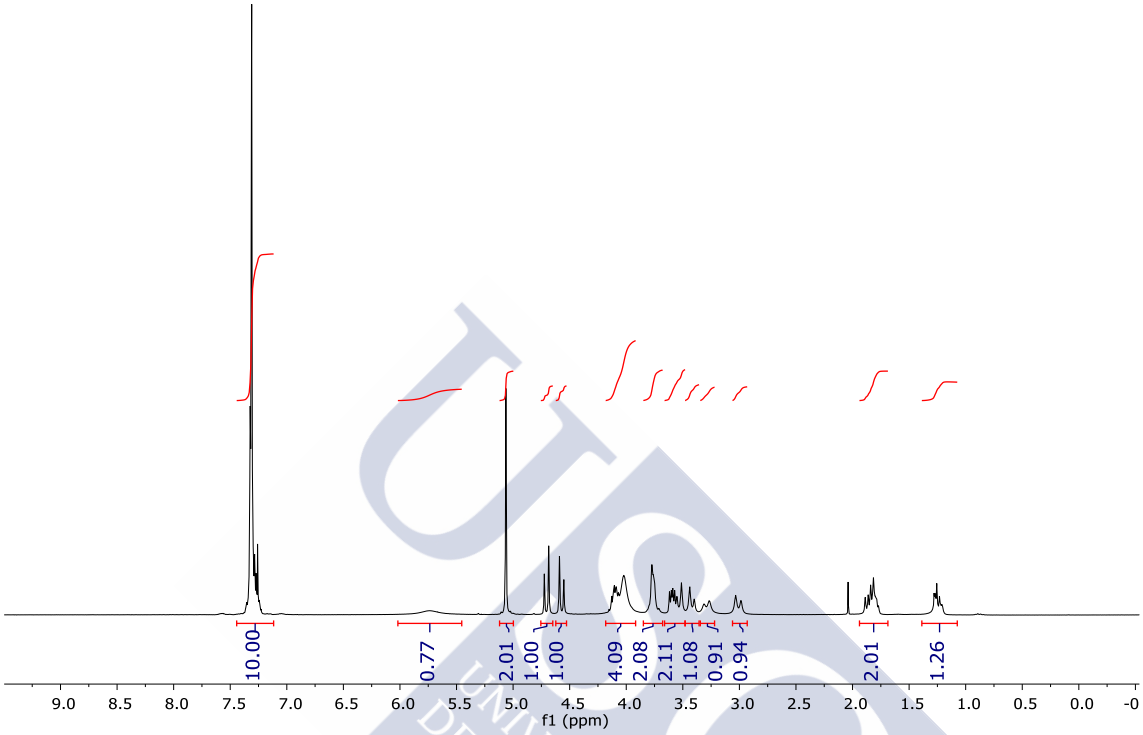
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 39.3 (CH_2), 46.8 (C), 47.3 (CH_2), 51.5 (CH), 60.5 (CH_2), 64.2 (CH_2), 67.2 (CH_2), 72.5 (CH_2), 75.2 (CH), 87.8 (CH), 127.8, 128.1, 128.3, 128.5, 128.6 (10xCH), 136.1 (C), 138.3 (C), 158.1 (CO).

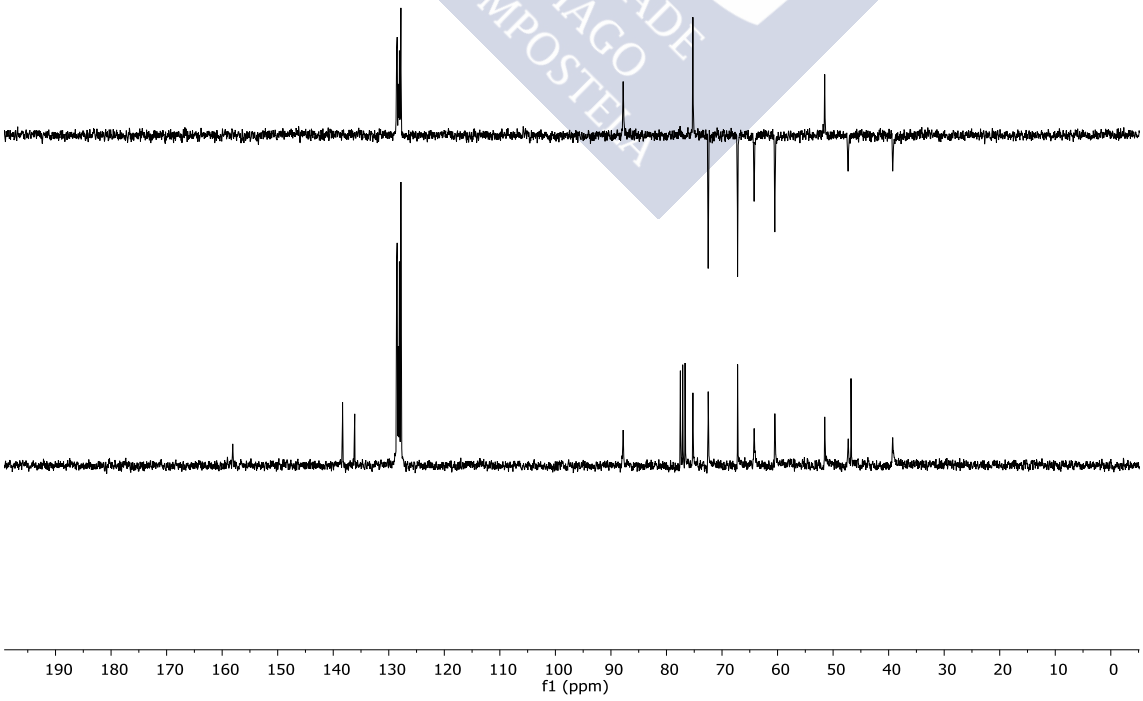
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{23}H_{30}NO_6$, 416.2068; encontrado, 416.2068.

IR (ν, cm^{-1}): 3316 (NH y OH), 1696 (CO).

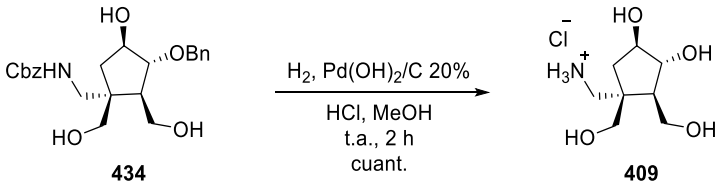

HO
OBn
CbzHN
HO
OH

434


10.00
0.77
2.01
1.00
1.00
4.09
2.08
2.11
1.08
0.91
0.94
2.01
1.26
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0
f1 (ppm)


190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

5.5.9 Síntesis del hidrocloruro del (1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-4-(aminometil)-3,4-bis(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (409)



Sobre una disolución del compuesto **434** (0.065 g, 0.16 mmol) en 6 mL de MeOH, previamente desoxigenada, se adicionaron 0.130 g (40% en peso) de $Pd(OH)_2/C$ (20%) y 2 gotas de HCl (c). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h bajo atmósfera de hidrógeno, al cabo de la cuales se comprobó por ccf (AcOEt) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la formación de un nuevo producto (AcOEt/MeOH 1:1, R_f=0.2). La reacción se filtró entonces sobre Celita, lavando con MeOH, y los líwuidos filtrados se concentraron a sequedad. El producto obtenido se redisolvió en 5 gotas de MeOH y se trituró con Et_2O, obteniéndose 0.036 g (rendimiento cuantitativo) de **409** como su hidrocloruro (sólido blanco altamente higroscópico).

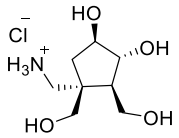
$[\alpha]_D^{22}$: +4.4° (*c* 1.3, MeOH).

RMN-^{1}H (MeOD, 300 MHz, ppm): 1.58 (dd, *J*=13.7, 7.2 Hz, 1H, H-5), 1.68-1.89 (m, 2H, H-3, H-5'), 2.82 (d, *J*=11.8Hz, 1H, C$\underline{H}_2$-N), 3.00 (d, *J*=11.8 Hz, 1H, C$\underline{H}_2$-N), 3.24 (d, *J*=11.3 Hz, 1H, C$\underline{H}_2$-O), 3.44-3.80 (m, 4H, C$\underline{H}_2$-O, CH_2-O, C$\underline{H}$-OH), 3.86 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, C$\underline{H}$-OH).

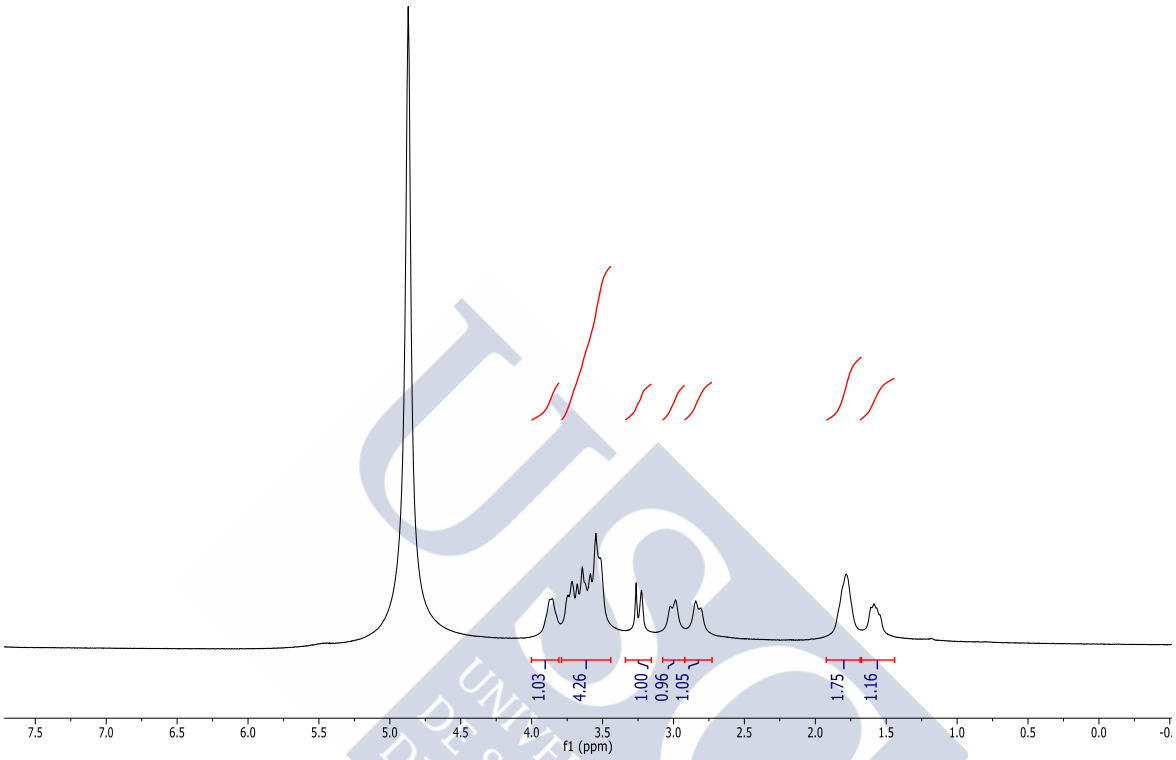
RMN-^{13}C (MeOD, 75 MHz, ppm): 37.8 (CH_2), 43.1 (C), 46.7 (CH_2), 52.9 (CH), 58.5 (CH_2), 63.4 (CH_2), 75.4 (CH), 78.7 (CH).

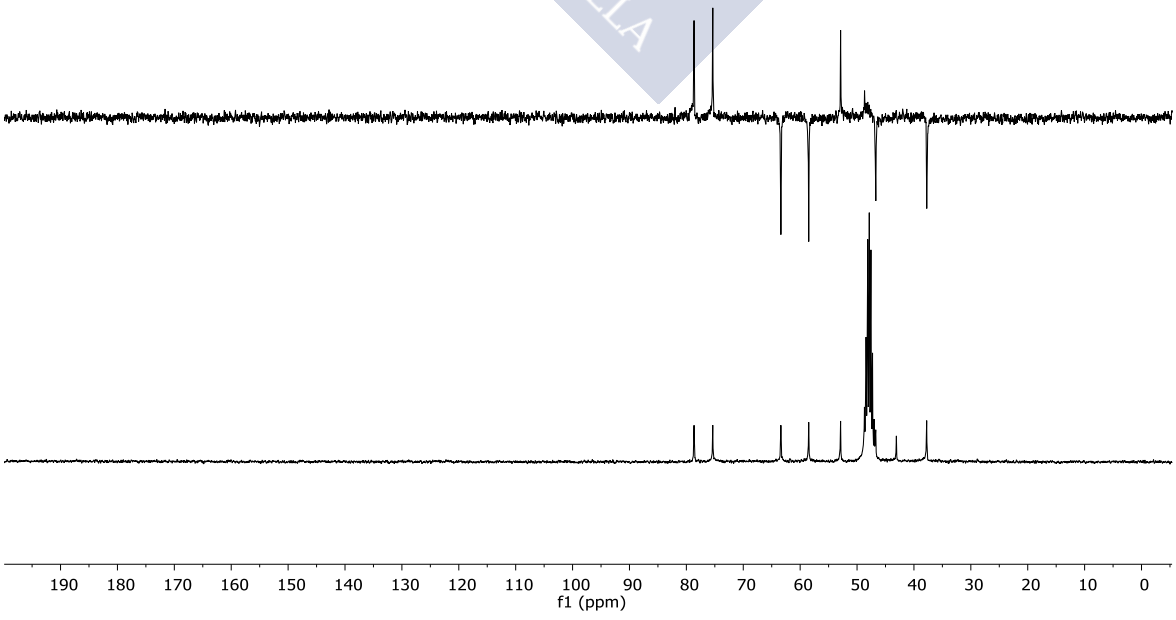
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_8H_{18}NO_4$, 192.1230, encontrado, 192.1226.

IR (ν, cm^{-1}): 3390 (NH y OH).



409

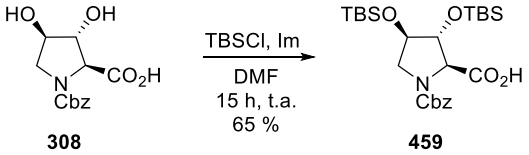




USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.6 Organocatalizadores basados en prolinas e iminociclopentitoles polihidroxilados

5.6.1 Síntesis del ácido (2*S*,3*R*,4*R*)-1-((benciloxi)carbonil)-3,4-bis((*terc*-butildimetil silil)oxi)pirrolidina-2-carboxílico (459)



308 **459**

A una disolución del compuesto **308** (0.270 g, 0.96 mmol) en DMF seca (6 mL) se le adicionó imidazol (0.575 g, 8.45 mmol, 8.80 eq) y TBSCl (0.637 g, 4.22 mmol, 4.40 eq). Tras agitar la mezcla de reacción durante 19 h a t.a., se comprobó la desaparición del producto de partida por ccf (DCM/MeOH 5:1, R_f=0.2) y la formación de un producto de reacción mucho menos polar (R_f=0.9). La mezcla de reacción se enfrió entonces a 0 °C, se le adicionó 10 mL de agua y se acidificó con una resina de intercambio iónico Dowex® 50WX4-50 hasta pH 4, se filtró y el filtrado se extrajo con AcOEt (5x20 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:3 a 1:1), obteniéndose 0.318 g (0.62 mmol, 65%) del producto **459** deseado, como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{22}$: -11.3° (*c* 1.5, CH_3Cl).

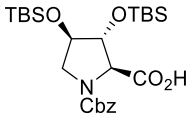
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz, ppm): 0.04 (s, 6 H, 2xCH_3), 0.11 (s, 6 H, 2xCH_3), 0.83 (s, 9 H, 3xCH_3), 0.87 (s, 9 H, 3xCH_3), 3.35-3.55 (m, 1 H, H-5), 3.62-3.81 (m, 1 H, H-5'), 3.93-4.02 (m, 1 H, H-2), 4.20-4.42 (m, 2 H, H-3, H-4), 5.03-5.30 (m, 2 H, -CH_2Ph), 7.20-7.41 (m, 5 H, 5xAr-H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 62.5 MHz, ppm): -4.8 y -4.7 (CH_3), 17.9 y 18.0 (C), 25.6 y 25.8 (CH_3), 53.6 y 53.8 (CH_2), 66.9 y 67.1 (CH), 67.3 y 67.5 (CH_2), 75.6 y 76.3 (CH), 79.9 y 81.0 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.6 (2xCH), 136.7 (C), 155.4 y 156.1 (CO), 173.6 y 174.4 (CO). Dos rotámeros.

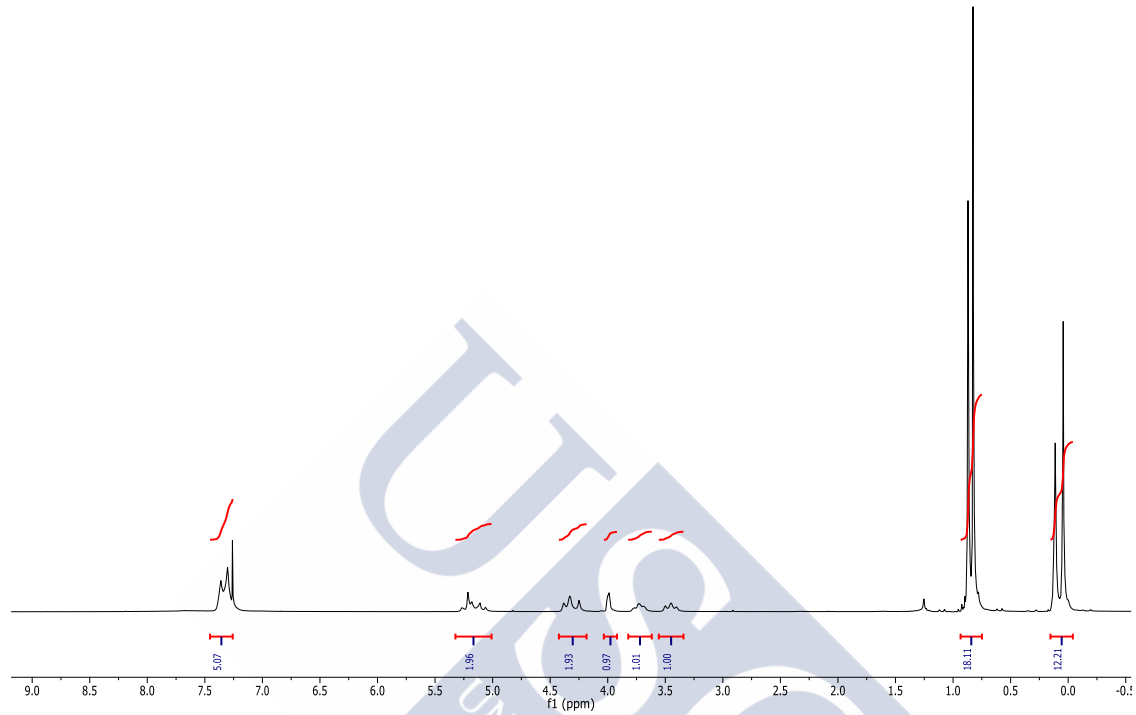
EM-ESI (%, m/z): 1041 (20, $[2xM+Na]^+$), 532 (61, $[M+Na]^+$), 466 (100, $[M+Na-Ph]^+$).

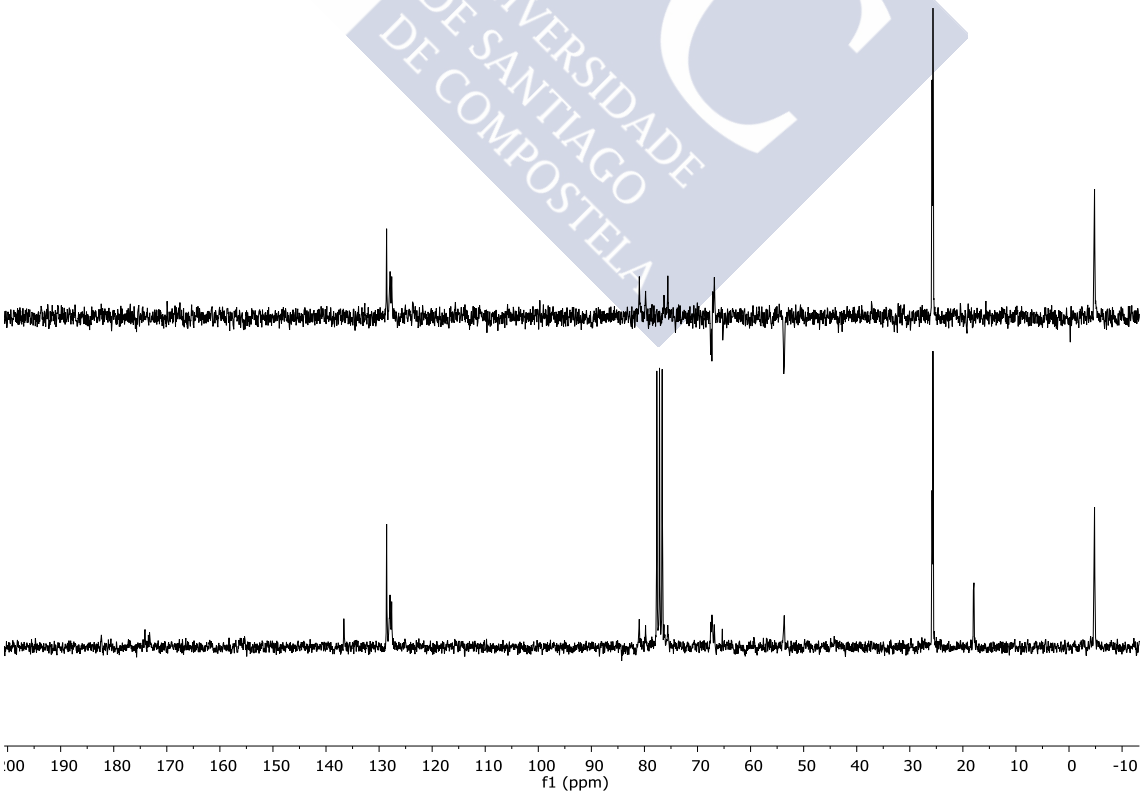
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{25}H_{43}NNaO_6Si_2$, 532.2521; encontrado, 532.2519.

IR (ν, cm^{-1}): 3092 (OH), 1773, 1718 (CO).



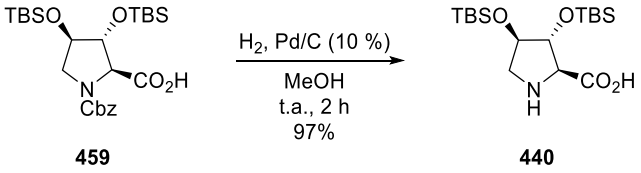
459





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.6.2 Síntesis del ácido (2*S*,3*R*,4*R*)-3,4-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-carboxílico (440)



459 **440**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.051 g (0.10 mmol) del compuesto **459** en 6 mL de MeOH y sobre esta disolución, desoxigenada, se añadieron 0.005 g (1% en peso) de Pd/C (10%). La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 2 h bajo atmósfera de hidrógeno, al cabo de las cuales se observó por ccf (AcOEt/Hex 2:1) la desaparición de producto de partida (R_f=0.3) y la formación de un producto de reacción de mayor polaridad (R_f=0.0). La reacción se filtró entonces sobre Celita, lavando con MeOH, y los filtrados se concentró a sequedad, obteniéndose 0.037 g (0.10 mmol, 97%) del compuesto **440** esperado como un sólido blanco amorfo.

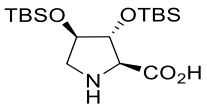
$[\alpha]_D^{20}$: +8.3° (*c* 0.4, MeOH).

RMN-^{1}H (MeOD, 300 MHz, ppm): 0.06-0.31 (m, 12H, 4xCH_3), 0.80-1.07 (m, 18H, 6xCH_3), 3.36-3.55 (m, 2H, CH_2), 3.79 (s, 1H, H-2), 4.09-4.22 (m, 1H), 4.59 (s, 1H).

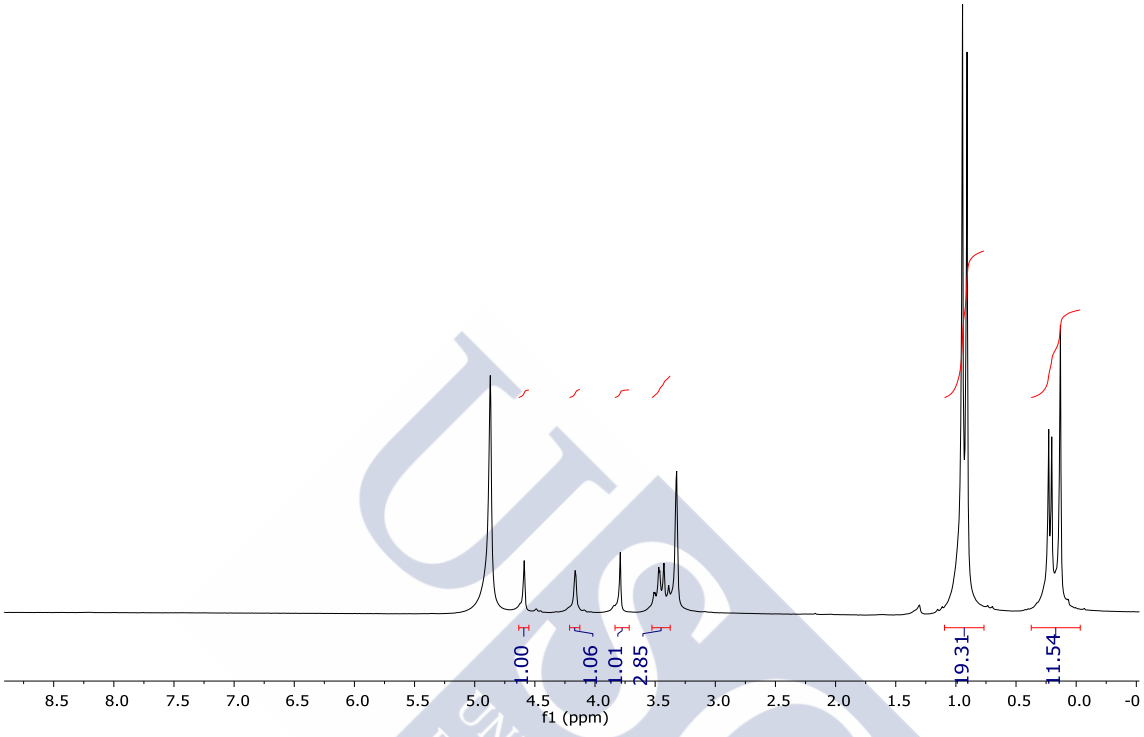
RMN-^{13}C (MeOD, 75 MHz, ppm): -4.9 (CH_3), -4.8 (CH_3), -4.6 (2xCH_3), 18.7 (2xC), 26.1 (3xCH_3), 26.2 (3xCH_3), 53.5 (CH_2), 70.6 (CH), 77.4 (CH), 81.4 (CH), 170.0 (CO).

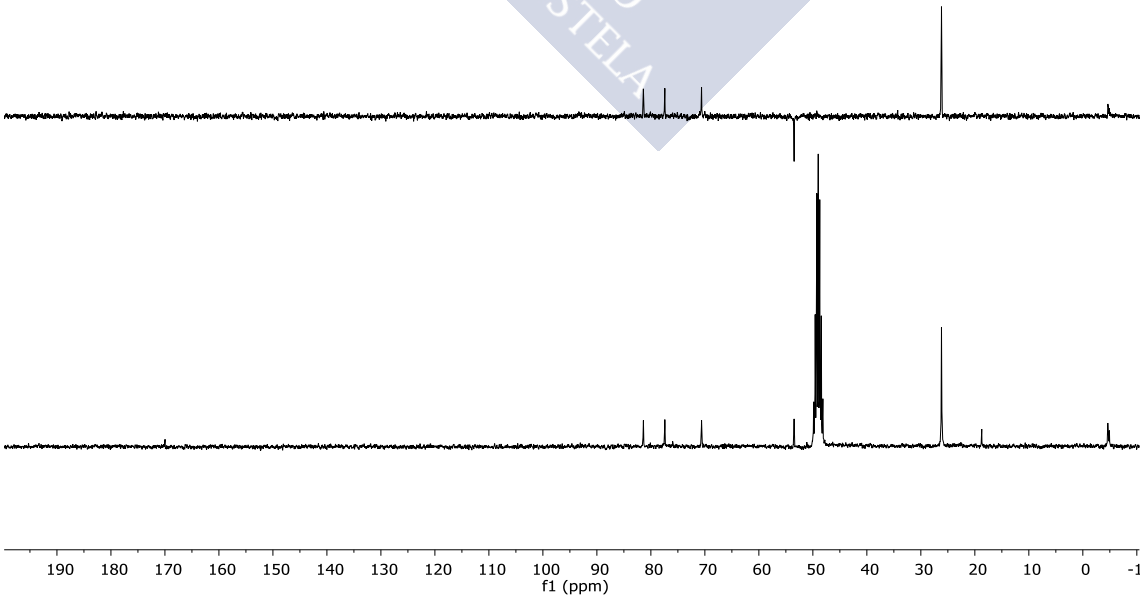
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{17}H_{38}NO_4Si_2$, 376.2334; encontrado, 376.2344.

IR (ν, cm^{-1}): 3423 (NH y OH), 1632 (CO).



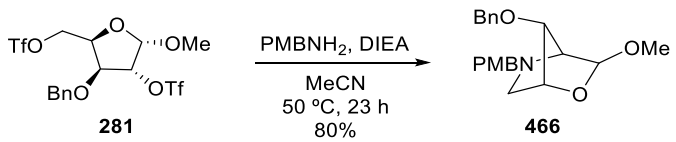
440





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.6.3 Síntesis del (1*R*,3*S*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano (466)



Sobre una disolución del compuesto **281** (1.645 g, 3.17 mmol) en 25 mL de MeCN se adicionaron 1.38 mL (7.93 mmol, 2.5 eq) de DIEA y 0.45 mL (3.49 mmol, 1.1 eq) de $PMBNH_2$. Después de agitar la disolución durante 23 h a 50 °C, se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 1:6) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la formación de un producto más polar (R_f=0.2). La disolución resultante se concentró entonces a sequedad y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex1:3), obteniéndose 0.903 g (2.54 mmol, 80%) del compuesto **466**, como un aceite amarillento.

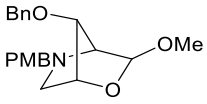
$[\alpha]_D^{20}$: +52.4° (*c* 1.3, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 2.82 (dd, *J*=9.9, 0.7 Hz, 1H, H-6), 2.97 (dd, *J*=9.9, 1.4 Hz, 1H, H-6'), 3.21 (s, 1H, H-4), 3.35 (s, 3H, CH_3), 3.81 (s, 3H, CH_3), 3.94 (ABq, *J*=13.1 Hz, 2H, CH_2-Ph), 4.22-4.29 (m, 2H, H-1, H-7), 4.61 (ABq, *J*=11.7 Hz, 2H, CH_2-Ph), 4.79 (s, 1H, H-3), 6.83-6.92 (m, 2H, 2xAr-H), 7.23-7.46 (m, 7H, 7xAr-H).

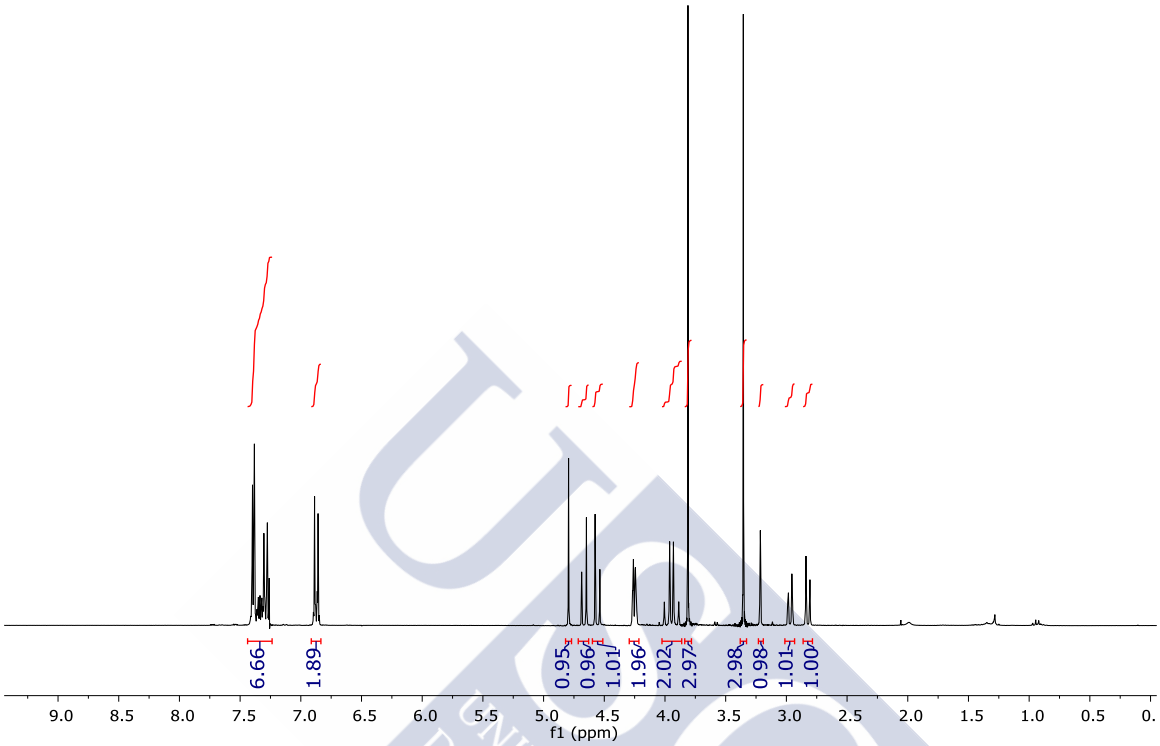
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 55.0 (CH_3), 55.2(CH_3), 56.8 (CH_2), 58.4 (CH_2), 63.3 (CH), 72.2 (CH_2), 76.1 (CH), 80.4 (CH), 106.3 (CH), 113.7, 127.6, 127.8, 128.5, 129.4 (9xCH), 132.1 (2xC), 138.0 (C), 158.6 (CO).

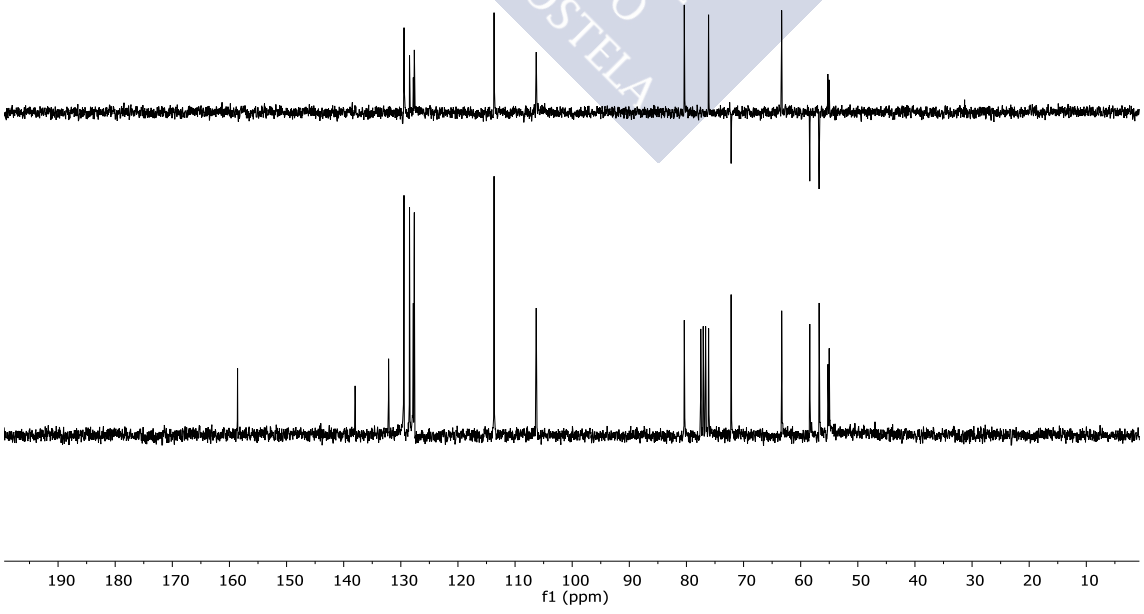
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{21}H_{26}NO_4$, 356.1856; encontrado, 356.1861.

IR (ν, cm^{-1}): 2931, 2834 (CH).



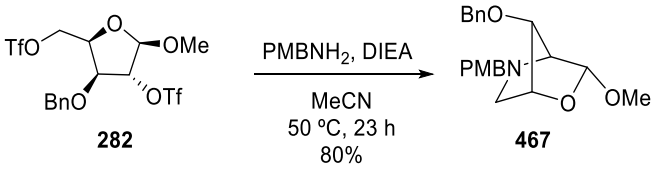
466





UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.6.4 Síntesis del (1*R*,3*R*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1] heptano (467)



Sobre una disolución del compuesto **282** (1.645 g, 3.17 mmol) en 25 mL de MeCN se adicionaron 1.38 mL (7.93 mmol, 2.5 eq) de DIEA y 0.45 mL (3.49 mmol, 1.1 eq) de $PMBNH_2$. Después de agitar la reacción durante 23 h a 50 °C, se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 1:6) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la formación de un producto más polar (R_f=0.1). La disolución resultante se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex1:1), obteniéndose el compuesto **467** (0.907 g, 2.55 mmol, 80%), como un aceite amarillento.

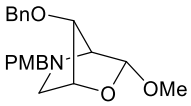
$[\alpha]_D^{20}$: -9.3° (*c* 0.9, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 3.05-3.16 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.34 (p, *J*=0.8 Hz, 1H, H-4), 3.43 (s, 3H, CH_3), 3.80 (s, 3H, CH_3), 4.01 (dd, *J*=2.3, 1.0 Hz, 1H, H-7), 4.07-4.13 (m, 2H, CH_2-Ph), 4.31 (td, *J*=1.5, 0.8 Hz, 1H, H-1), 4.57 (ABq, *J*=11.7 Hz, 2H, C$\underline{H}_2$-Ph), 4.95 (d, *J*=1.7 Hz, 1H, H-3), 6.81-6.90 (m, 2H, 2xAr-H), 7.28-7.41 (m, 7H, 7xAr-H).

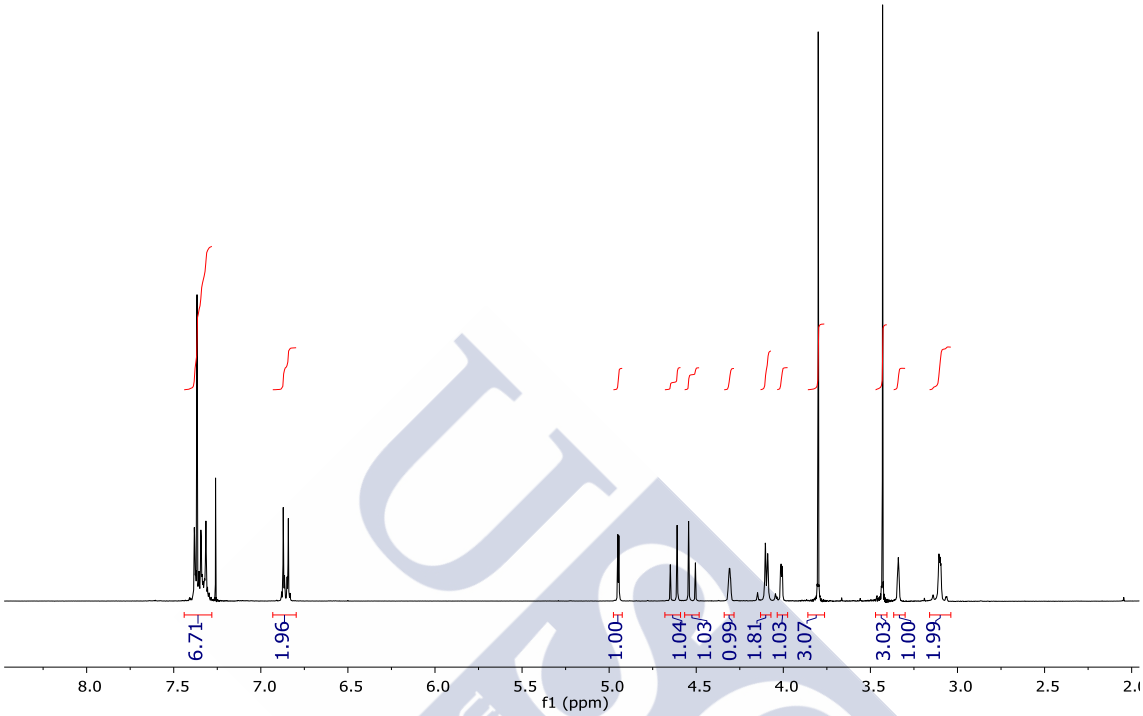
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 55.2 (CH_3), 56.1 (CH_3), 57.5 (CH_2), 58.4 (CH_2), 61.8 (CH), 71.8 (CH_2), 79.4 (CH), 80.9 (CH), 107.1 (CH), 113.6, 127.6, 127.9, 128.5, 129.4 (9xCH), 132.5 (2xC), 137.7 (C), 158.4 (CO).

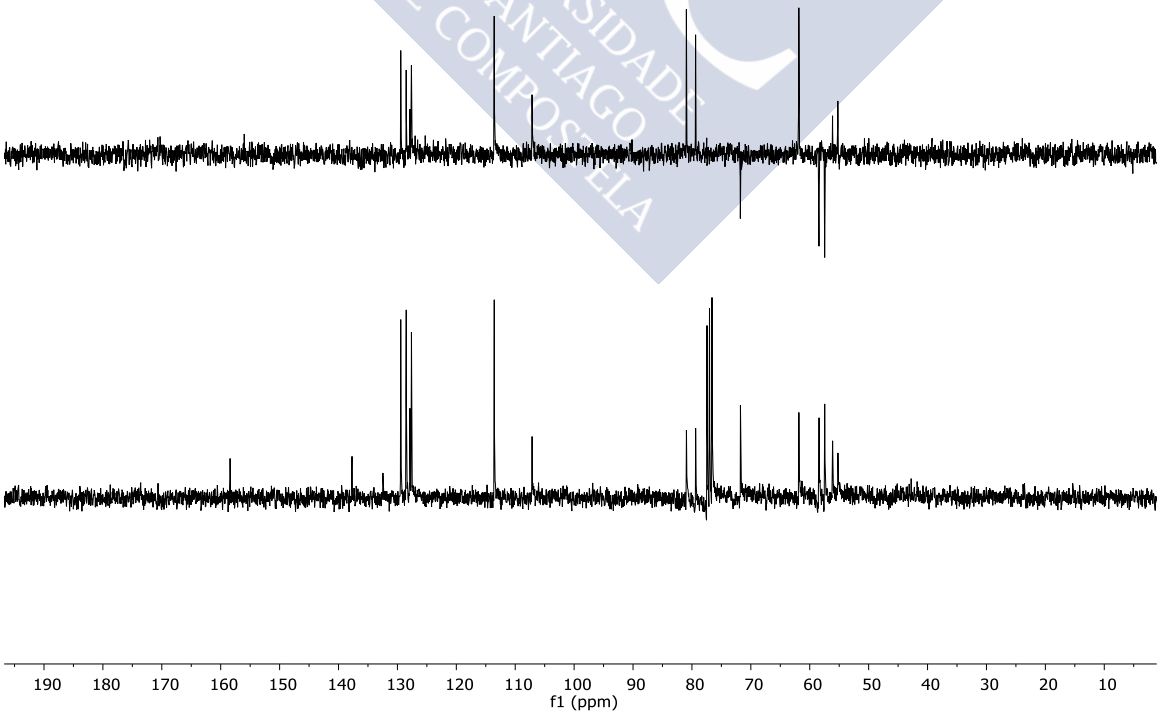
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{21}H_{26}NO_4$, 356.1856; encontrado, 356.1850.

IR (ν, cm^{-1}): 2929, 2909, 2838 (CH).

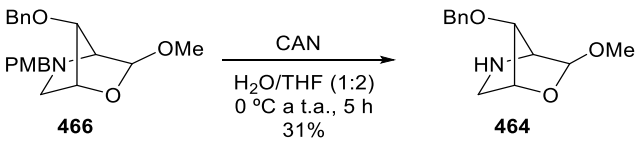

BnO
PMBN
O
OMe

467


6.71
1.96
1.00
1.04
1.03
0.99
1.81
1.03
3.07
3.03
1.00
1.99
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
f1 (ppm)


190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
f1 (ppm)

5.6.5 Síntesis del (1*R*,3*S*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano (464)



Sobre una suspensión de 0.087 g (0.24 mmol) del compuesto **466** en 3 mL de una mezcla H_2O/THF 1:2 enfriada a 0 °C, se adicionaron 0.671 g (1.22 mmol, 5.0 eq) de CAN y la suspensión resultante se agitó 1 h a 0 ºC y luego se dejó alcanzar t.a.. Tras 4 h agitando t.a., se comprobó por ccf (AcEt/Hex 1:3) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la formación de un producto de reacción más polar (R_f=0.0). La reacción se basificó con una disolución acuosa de NH_3 comercial (30%), se filtró sobre Celita y los líquidos filtrados se extrajeron con AcOEt(3x). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH 15:1), obteniéndose 0.018 g del compuesto **464** (0.08 mmol, 31%), como un aceite amarillento.

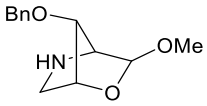
$[\alpha]_D^{20}$: +52.7° (*c* 1.4, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 2.29 (sa, 1H, NH), 2.78 (d, *J*=10.5 Hz, 1H, H-6), 3.12 (d, *J*=10.5 Hz, 1H, H-6'), 3.29 (s, 1H, H-4), 3.35 (s, 3H, CH_3), 4.19 (m, 2H, H-1, H-7), 4.56 (ABq, *J*=11.8 Hz, 1H, CH_2-Ph), 4.65 (s, 1H, H-3), 7.28-7.41 (m, 5H, 5xAr-H).

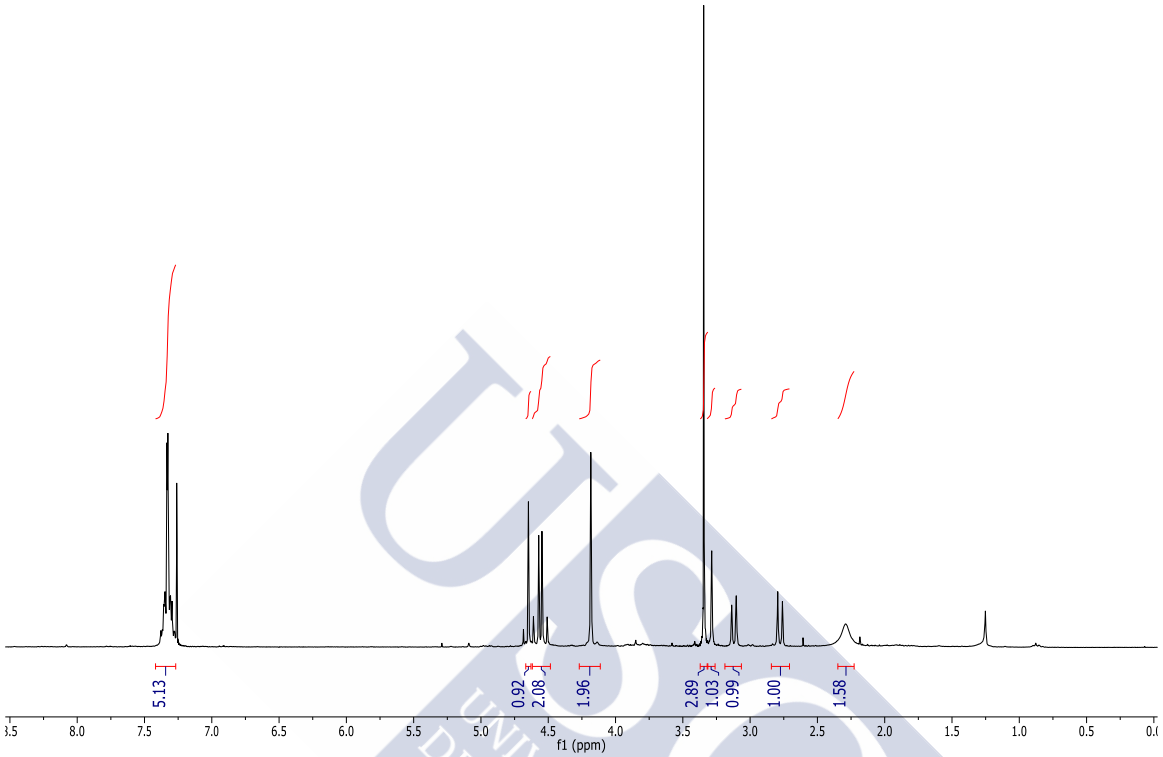
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 49.1 (CH_2), 55.1 (CH_3), 60.1 (CH), 72.3 (CH_2), 75.2 (CH), 79.1 (CH), 107.3 (CH), 127.7, 128.0, 128.5 (5xCH), 137.7 (C).

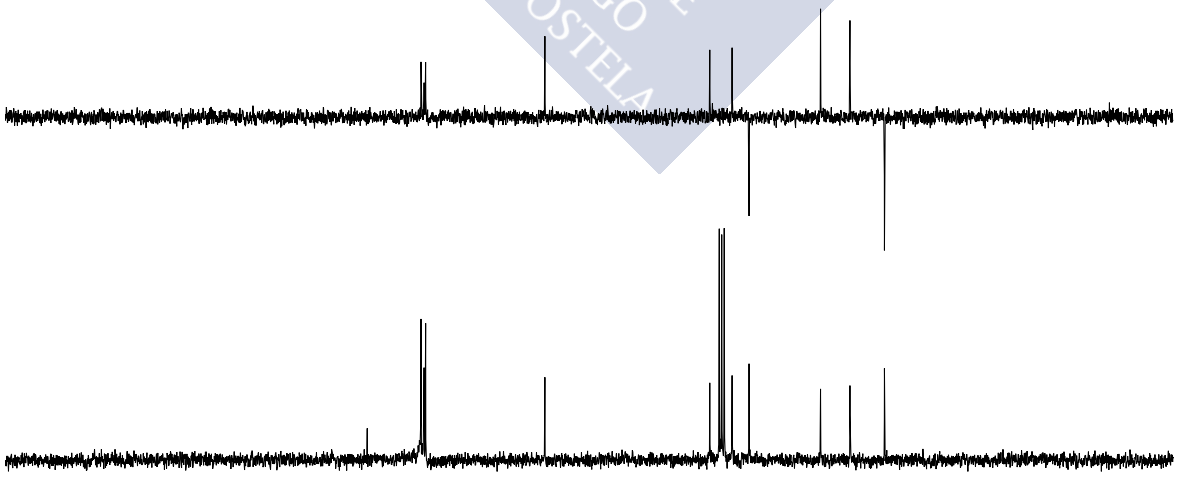
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{13}H_{18}NO_3$, 236.1281; encontrado, 236.1277.

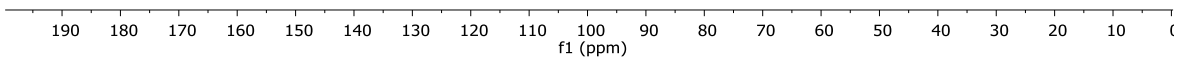
IR (ν, cm^{-1}): 3338 (NH).



464

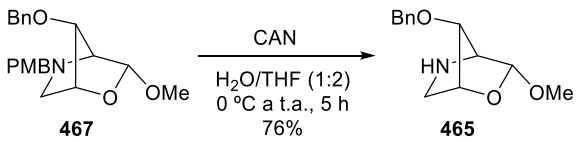






USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.6.6 Síntesis del (1*R*,3*R*,4*S*,7*R*)-7-(benciloxi)-3-metoxi-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano (465)



Sobre una suspensión de 0.093 g (0.26 mmol) del compuesto **467** en 3 mL de una mezcla H_2O/THF 1:2 enfriada a 0 °C, se adicionaron 0.717 g (1.31 mmol, 5.0 eq) de CAN y la suspensión resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y luego se dejó alcanzar t.a.. Tras 4 h a t.a., se comprobó por ccf (AcEt/Hex 1:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la formación de un producto más polar (R_f=0.0). La reacción se basificó con una disolución acuosa de NH_3 comercial (30%), se filtró sobre Celita y los líquidos filtrados se extrajeron con AcOEt(3x). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH 15:1), obteniéndose 0.047 g del compuesto **465** (0.20 mmol, 76%), como un aceite amarillento.

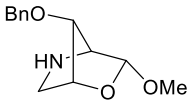
$[\alpha]_D^{20}$: -32.7° (*c* 3.0, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 2.98 (d, *J*=10.7 Hz, 1H, H-6), 3.03-3.10 (m, 2H, H-6', NH), 3.36-3.40 (m, 4H, H-4, CH_3), 3.95 (dd, *J*=2.4, 1.1 Hz, 1H,), 4.15 (t, *J*=1.9 Hz, 1H), 4.56 (ABq, *J*=11.9 Hz, 2H, CH_2-Ph), 4.90 (d, *J*=1.5 Hz, 1H, H-3), 7.23-7.36 (m, 5H, 5xAr-H).

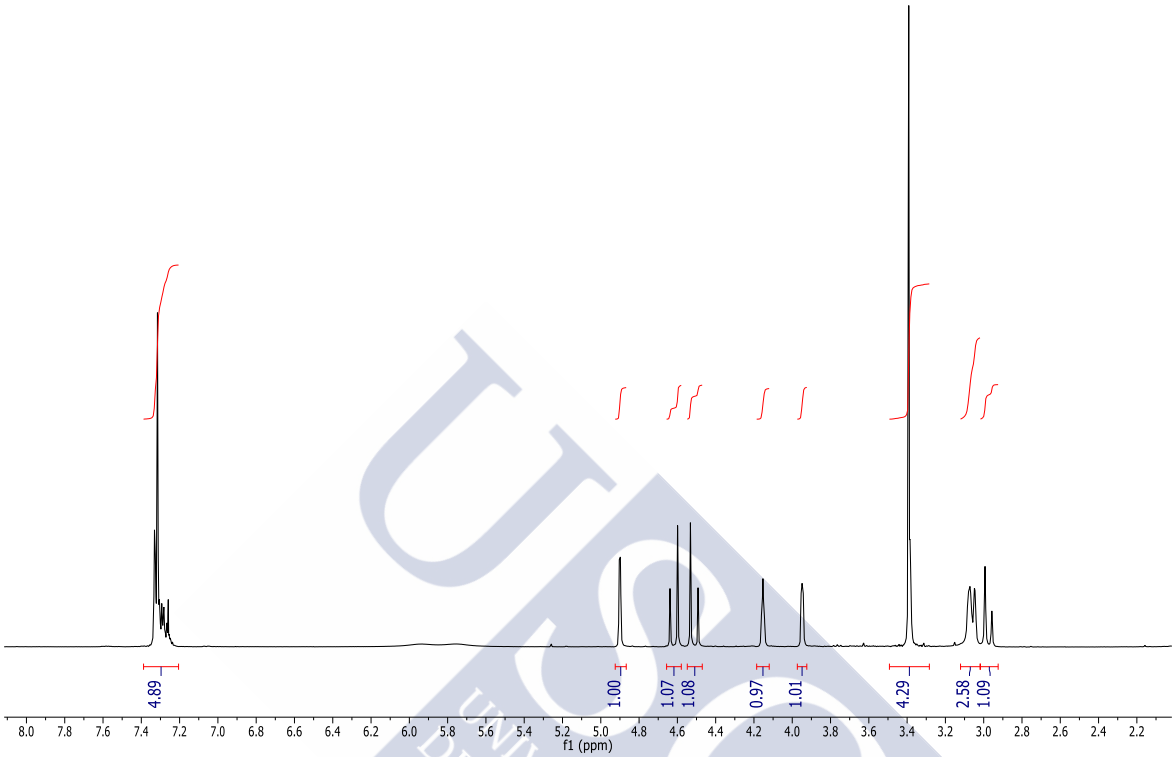
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 49.3 (CH_2), 55.6 (CH_3), 59.3 (CH), 72.0 (CH_2), 77.9 (CH), 79.6 (CH), 104.8 (CH), 127.9, 128.0, 128.5 (5xCH), 137.5 (C).

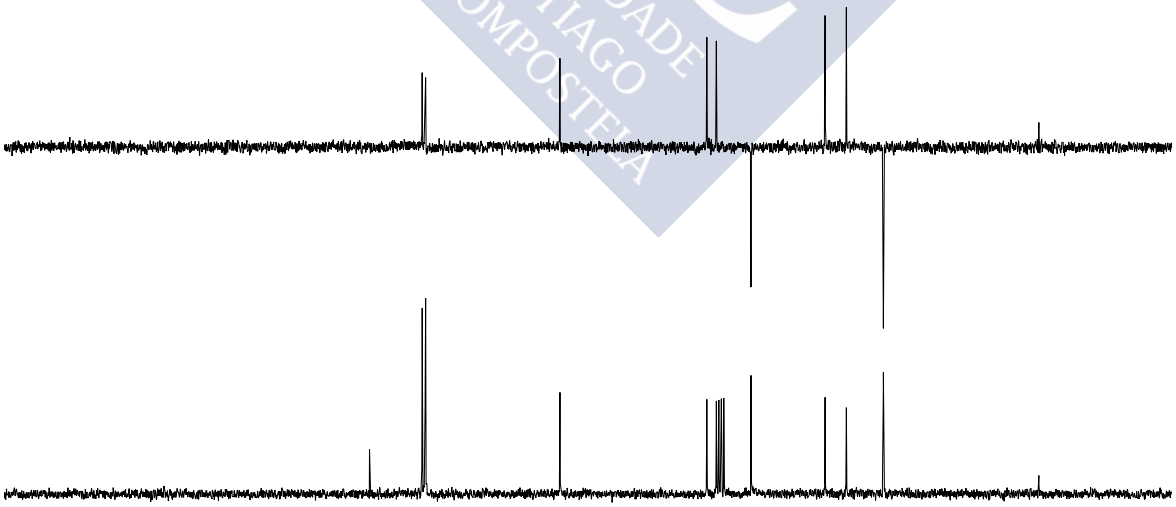
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{13}H_{18}NO_3$, 236.1281; encontrado, 236.1271.

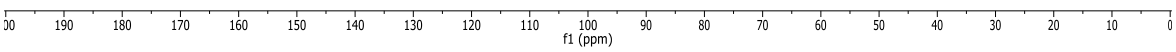
IR (ν, cm^{-1}): 3347 (NH).



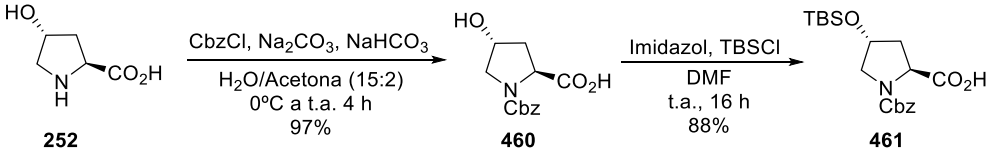
465





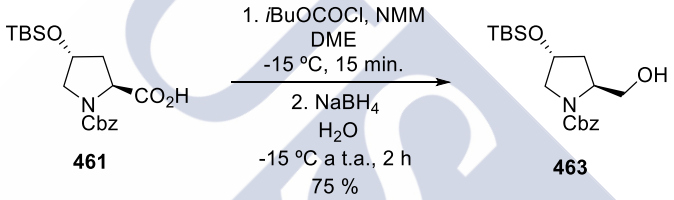


5.6.7 Síntesis del ácido (2*S*,4*R*)-1-((benciloxi)carbonil)-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-carboxílico (461)



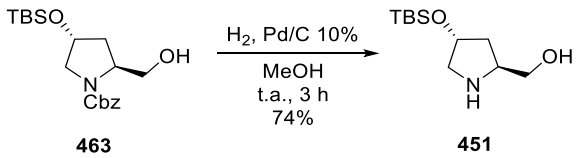
El compuesto **461** se obtuvo a partir de la 4-hidroxi-*L*-prolina comercial **252** en las condiciones descritas en la bibliografía.[82]

5.6.8 Síntesis del (2*S*,4*R*) 4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (463)



Sobre una disolución del compuesto **461** (0.660 g, 1.74 mmol) en 1.75 mL de DME y enfriada a -15 ºC, se añadieron 0.21 mL (1.91 mmol, 1.1 eq) de NMM y 0.25 mL (1.91 mmol, 1.1 eq) de *i*BuOCOCl. La reacción se agitó 15 min a -15 °C, se adicionaron entonces 0.132 g (3.48 mmol, 2.0 eq) de $NaBH_4$ disueltos en 3.5 mL de H_2O y se continuó agitando durante 2 h a t.a.. A continuación, se añadieron 10 mL de una disolución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con AcOEt (3x 15 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NH_4Cl (30 mL), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:3 a 1:2, obteniéndose 0.476 g del compuesto **463** (1.30 mmol, 75%), como un aceite incoloro. (Los datos espectroscópicos coinciden con el compuesto descrito en la bibliografía.[83])

5.6.9 Síntesis del ((2*S*,4*R*)-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-il)metanol (451)



Sobre una disolución desoxigenada de 0.097 g (0.265 mmol) del compuesto **463** en 5 mL de MeOH, se añadieron 0.010 g (10 % en peso) de Pd/C (10%). La suspensión resultante se agitó durante 3 h a t.a. bajo atmósfera de H_2, cuando se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 1:2) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la aparición de un producto de reacción (R_f=0.0). La suspensión resultante se filtró sobre Celita lavando con MeOH y los filtrados se concentraron a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna DCM/MeOH (10%), obteniéndose 0.046 g del compuesto **451** (0.20 mmol, 75%), como un aceite amarillento.

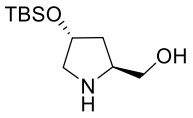
$[\alpha]_D^{20}$: +17.5° (*c* 5.6, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): -0.02-0.02(m, 6H, 2xCH_3), 0.81 (s, 9H, 3xCH_3), 1.52 (ddd, *J*=13.3, 8.0, 4.7 Hz, 1H, H-3), 1.71 (dd, *J*=13.3, 7.5 Hz, 1H, H-3'), 2.77 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, H-5), 2.86 (dd, *J*=12.0, 3.7 Hz, 1H, H-5'), 3.32 (dt, *J*=10.6, 5.2 Hz, 1H, C$\underline{H}_2$-OH), 3.41-3.58 (m, 2H, C$\underline{H}_2$-OH, H-4), 4.24-4.45 (m, 2H, NH, OH).

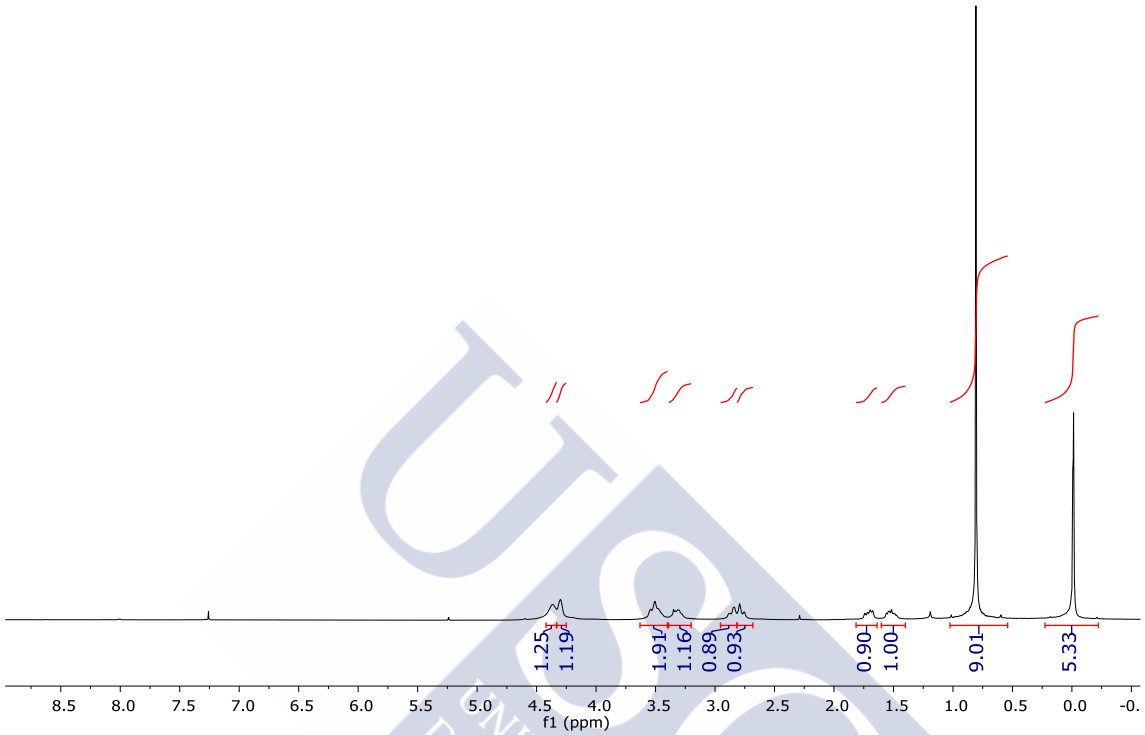
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): -4.8 (CH_3), -4.8 (CH_3), 18.0 (C), 25.7 (3xCH_3), 37.5 (CH_2), 54.9 (CH_2), 58.6 (CH), 64.0 (CH_2), 73.2 (CH).

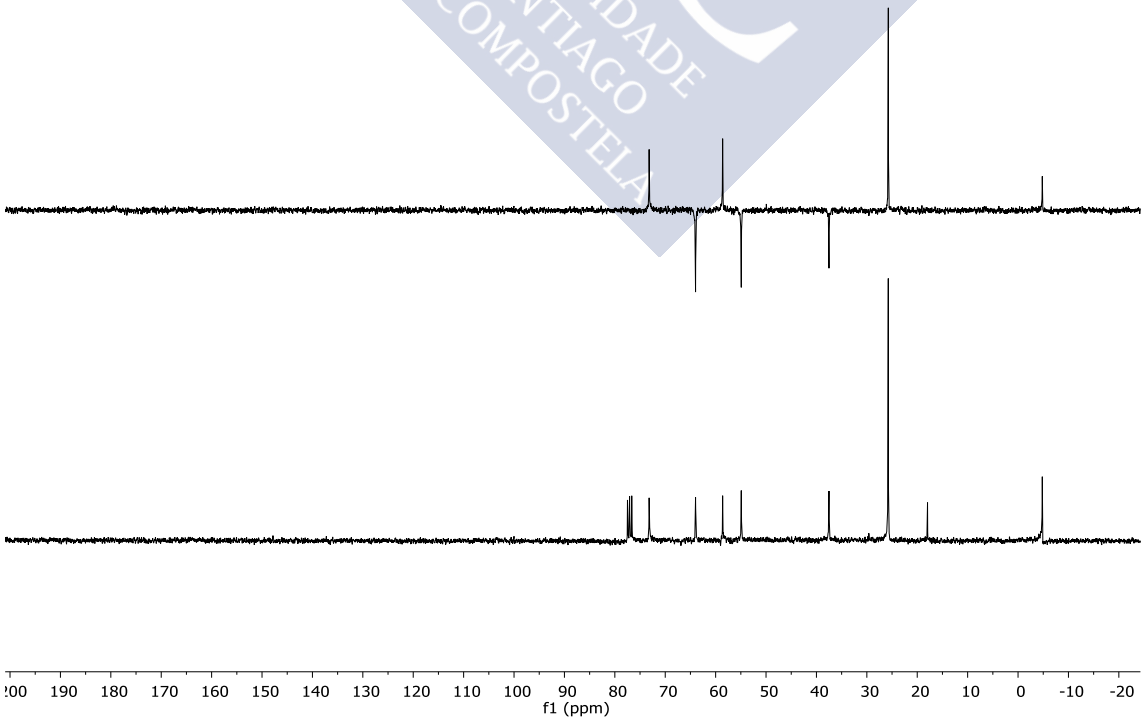
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{11}H_{26}NO_2Si$, 232.1727; encontrado, 232.1730.

IR (ν, cm^{-1}): 3445 (NH y OH).



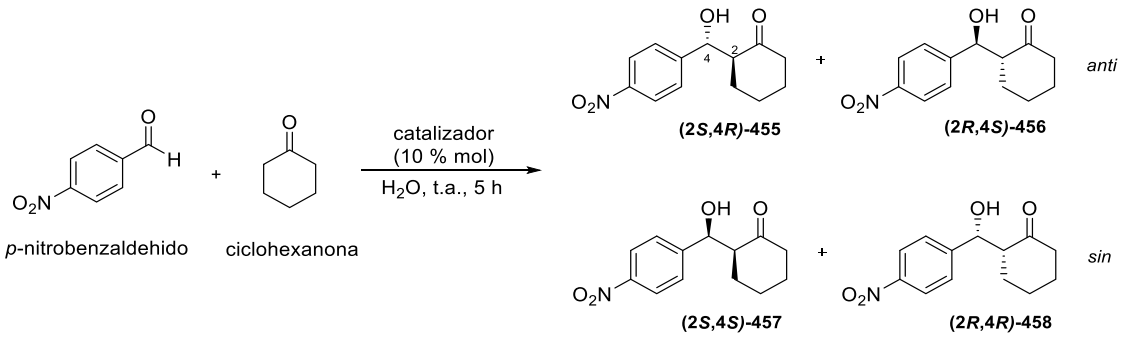
451





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.6.10 Pruebas de organocatálisis. Procedimiento general para la reacción aldólica.

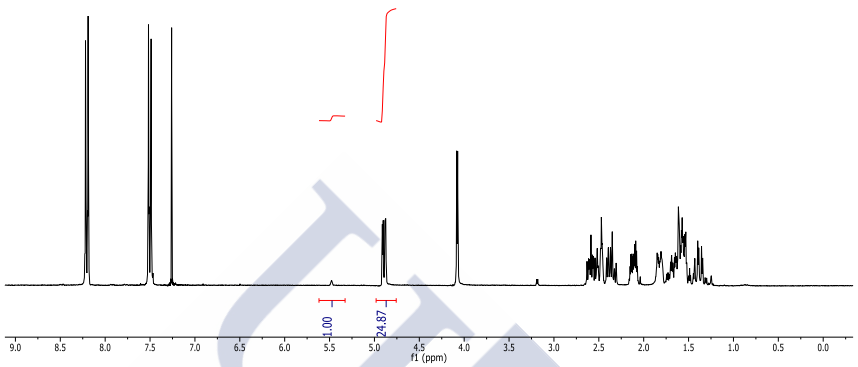


Sobre una mezcla de 0.061 g (0.40 mmol, 1.0 eq) de *p*-nitrobenzaldehido, 0.21 mL (2.00 mmol, 5.0 eq) de ciclohexanona y 0.13 mL de H_2O se adicionaron 0.1 eq de catalizador (si es líquido se adiciona disuelto en los 0.13 mL de agua). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 5 h, al cabo de este tiempo se le adicionó 1 mL de una disolución tampón de fosfato de pH 7 y se extrajo con AcOEt (3x5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:1, obteniéndose la mezcla aldólica correspondiente a cada caso.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.6.11 Datos de las reacciones de condensación aldólica

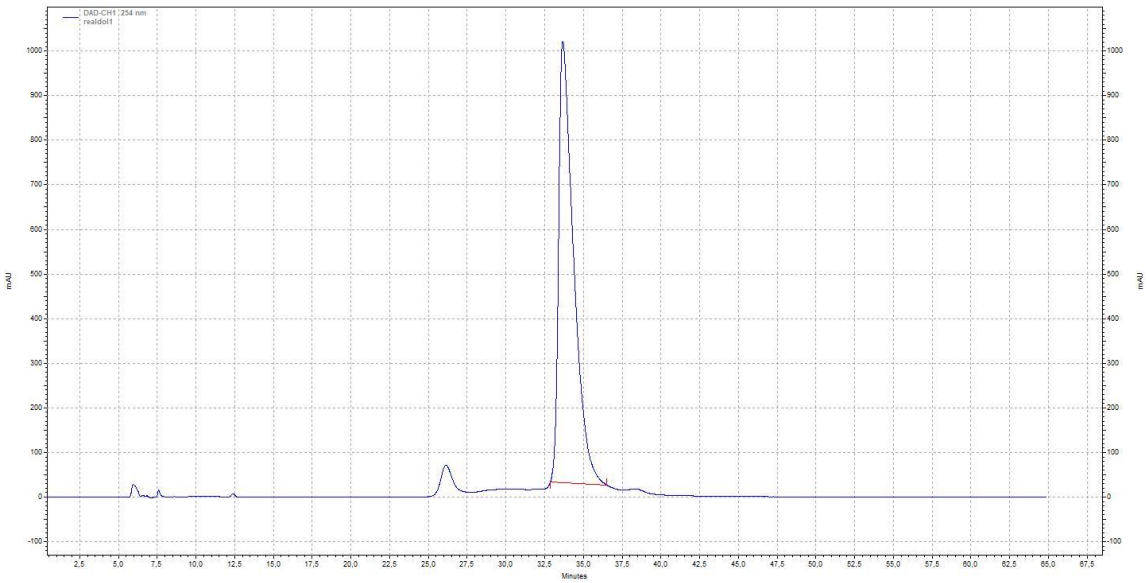
Mezcla aldólica 1 (Uso del compuesto **441** como catalizador)
0.015 g (0.1 eq) del compuesto **441**



Relación diastereomérica 1:25

HPLC

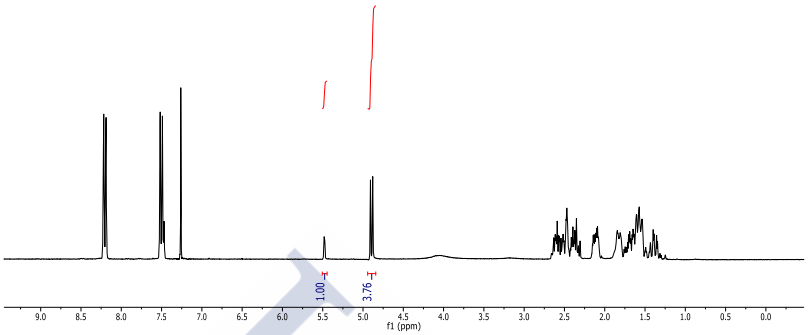
Hex/*i*PrOH 8:2 0.5 mL/min columna Amyloxe 2 (muestra disuelta en DCM)



DAD-CH1 254 nm Results

Retention Time	Area	Area %
33,660	264729032	100,00

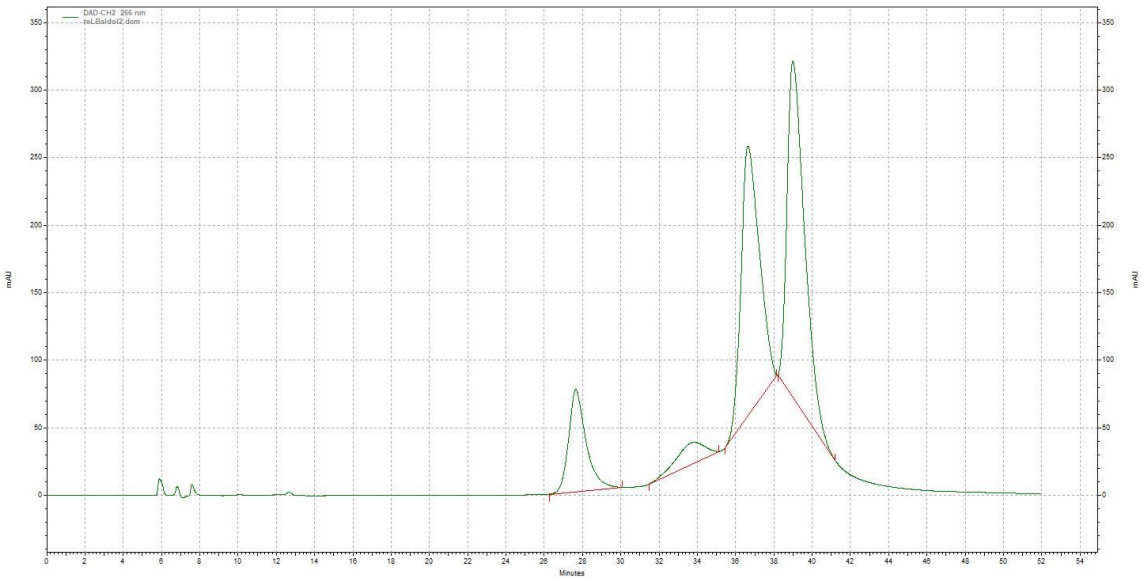
Mezcla aldólica 2 (Uso del compuesto **244** como catalizador)
0.006 g (0.1 eq) del compuesto **244**



4:1

HPLC

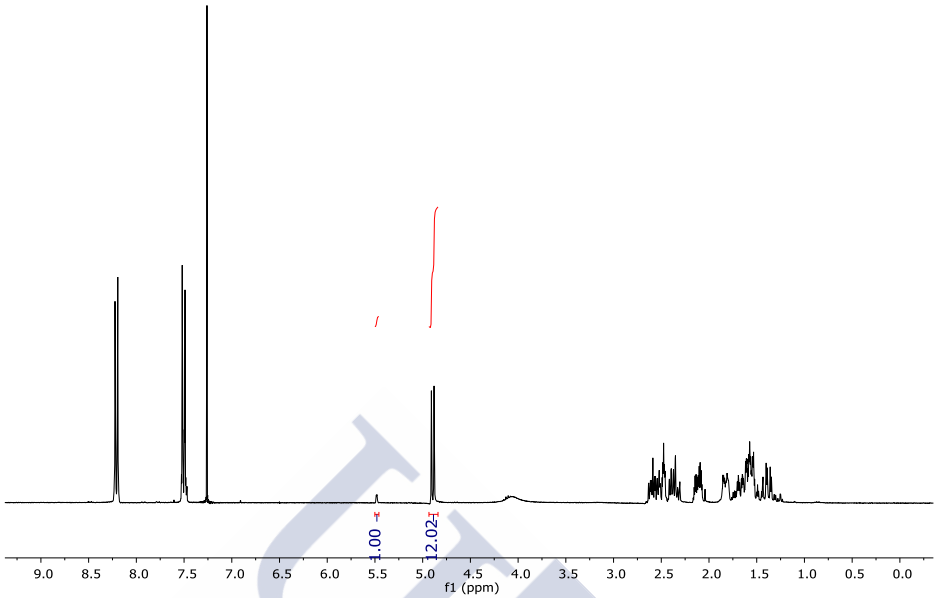
Hex/*i*PrOH 8:2 0.5 mL/min columna Amyloxe 2 (muestra disuelta en DCM)



DAD-CH2 266nm results

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
27,653	19161568	13,45	302386	14,01
33,840	6483027	4,55	60667	2,81
36,647	53084533	37,26	799437	37,04
39,000	63732851	44,74	995712	46,14
Totals	142461979	100,00	2158202	100,00

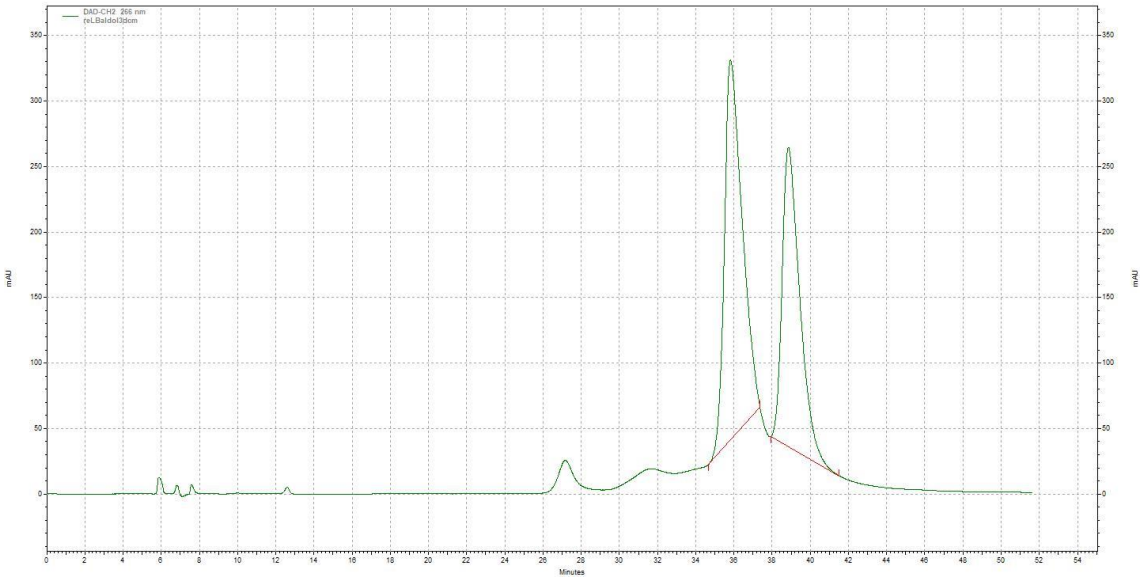
Mezcla aldólica 3 (Uso del compuesto **245** como catalizador)
0.006 g (0.1 eq) del compuesto **245**



1:12

HPLC

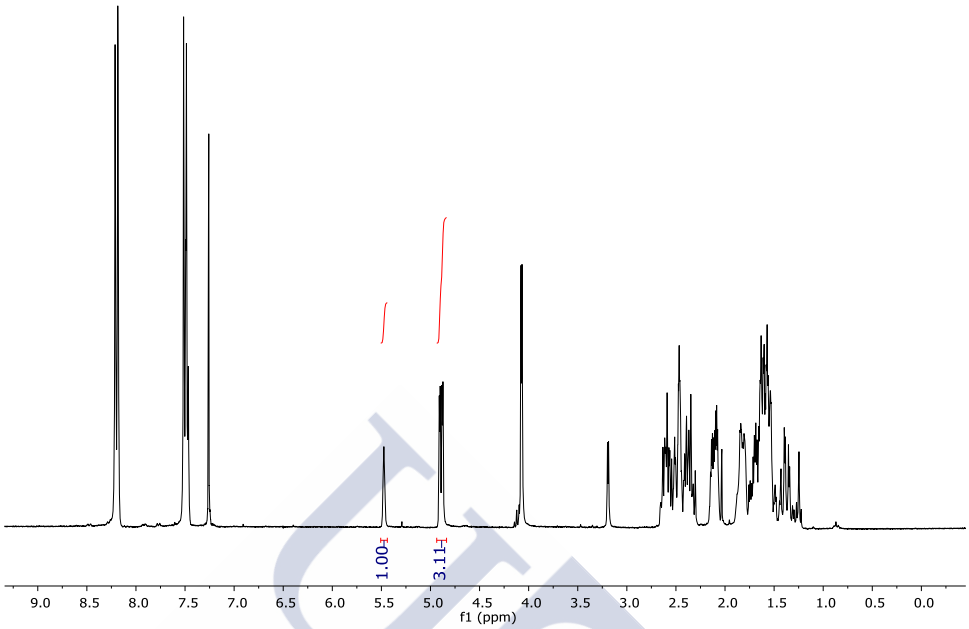
Hex/*i*PrOH 8:2 0.5 mL/min columna Amyloxe 2 (muestra disuelta en DCM)



DAD-CH2 266 nm Results

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
35,827	74656769	55,98	1159884	55,95
38,853	58701668	44,02	913259	44,05
Totals	133358437	100,00	2073143	100,00

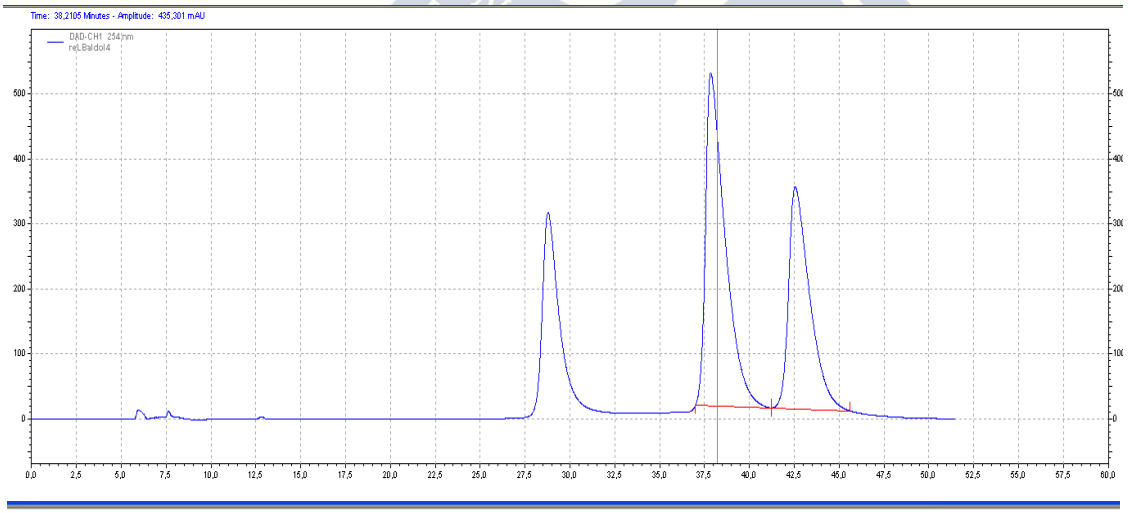
Mezcla aldólica 4 (Uso del compuesto **464** como catalizador)
0.010 g (0.1 eq) del compuesto **464**



1:3

HPLC

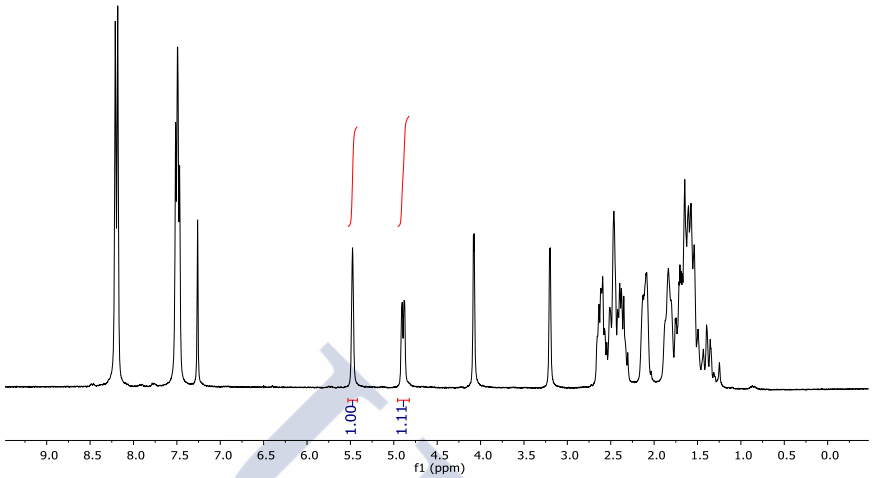
Hex/*i*PrOH 8:2 0.5 mL/min columna Amyloxe 2 (muestra disuelta en DCM)



DAD-CH1 254
nm Results

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
37,853	154470938	58,09	2050103	59,99
42,553	111452837	41,91	1367214	40,01
Totals	265923775	100,00	3417317	100,00

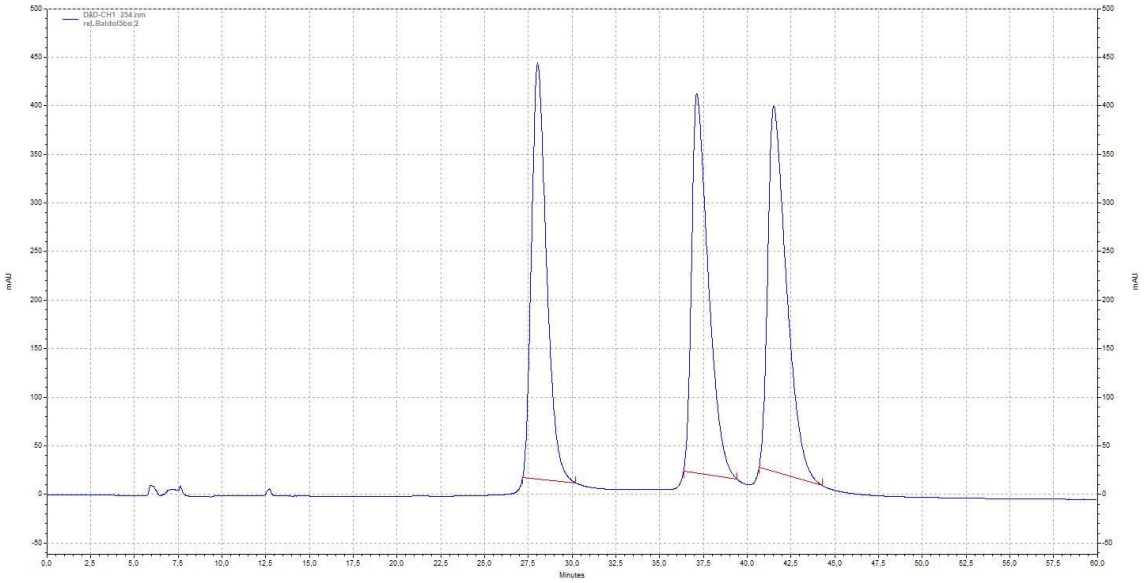
Mezcla aldólica 5 (Uso del compuesto **465** como catalizador)
0.010 g (0.1 eq) del compuesto **465**



1:1.1

HPLC

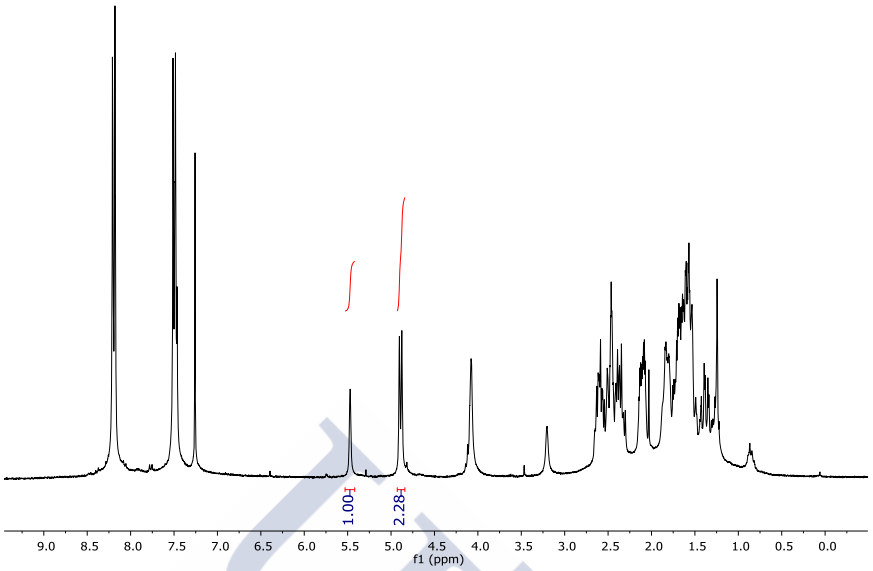
Hex/*i*PrOH 8:2 0.5 mL/min columna Amyloxe 2 (muestra disuelta en DCM)



Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
28,040	101663585	32,14	1710871	35,83
37,133	102910971	32,53	1560175	32,67
41,527	111743625	35,33	1504546	31,50
Totals	316318181	100,00	4775592	100,00

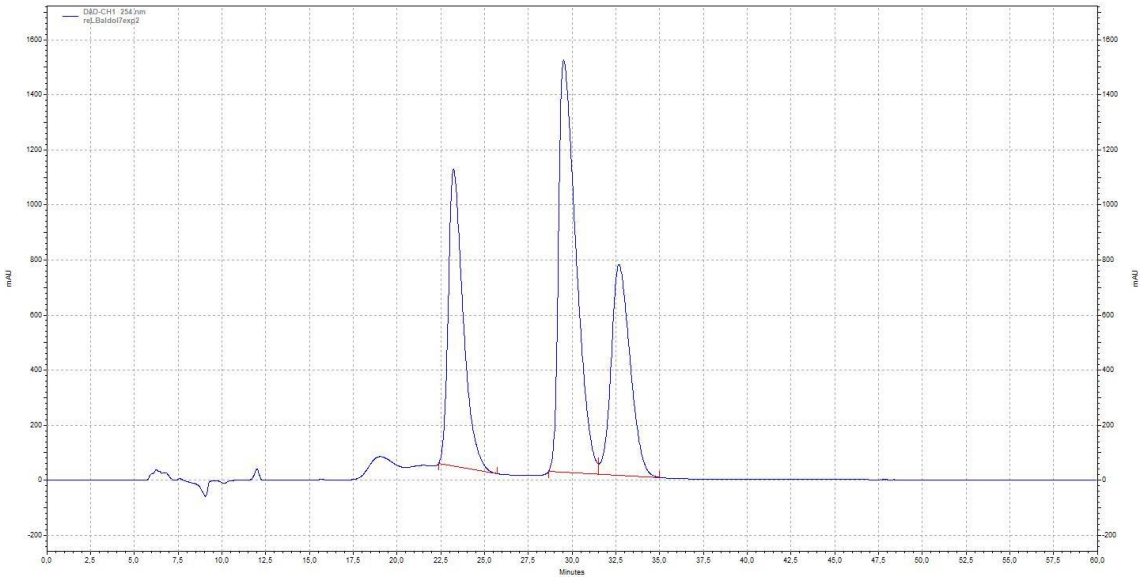
Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
37,133	113081953	47,70	1621002	50,84
41,527	123985565	52,30	1567749	49,16
Totals	237067518	100,00	3188751	100,00

Mezcla aldólica 6 (Uso del compuesto **451** como catalizador)
0.009 g (0.1 eq) del compuesto **451**



1:2.3

HPLC



Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
23,233	255035917	28,41	4308191	32,26
29,520	413260314	46,04	5984399	44,81
32,687	229411268	25,56	3061235	22,92
Totals	897707499	100,00	13353825	100,00

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
29,520	533043677	64,00	7481008	65,49
32,687	299866949	36,00	3941383	34,51
Totals	832910626	100,00	11422391	100,00

5.6.12 Tabla resumen de los resultados de la reacción de condensación aldólica.

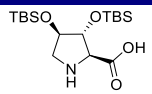
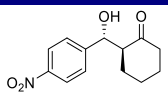
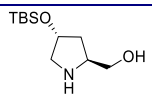
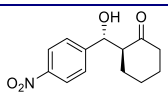
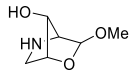
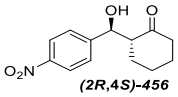
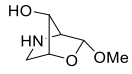
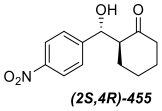
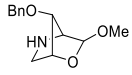
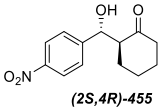
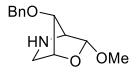
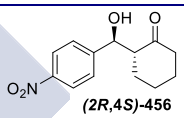
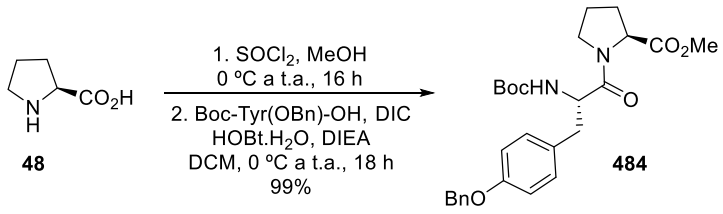
Catalizador	Rendimiento	e.e.	Relación diastereomérica *Anti:syn*	Producto mayoritario
 440	86%	>99%	25:1	 *(2S,4R)-455*
 451	Tras 23 h 57%	29%	2:1	 *(2S,4R)-455*
 244	86%	9%	4:1	 *(2R,4S)-456*
 245	84%	12%	12:1	 *(2S,4R)-455*
 464	88%	16%	3:1	 *(2S,4R)-455*
 465	94%	4%	1.1:1	 *(2R,4S)-456*

Tabla 6

5.7 Peptidomiméticos de morficeptina basados en hidroxiprolinas y 1-aminoprolinas

5.7.1 Síntesis del ((*S*)-3-(4-(benciloxi)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoil)-*L*-prolinato de metilo (484)



Sobre una disolución del compuesto **48** (0.500 g, 4.34 mmol) en 9 mL de MeOH, enfriada a 0 °C, se adicionaron, gota a gota, 0.47 mL (6.51 mmol, 1.5 eq) de $SOCl_2$ y la reacción se dejó toda la noche a t.a.. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo obtenido se trituró con Et_2O para obtener el éster esperado como hidrocloruro, en forma de sólido blanco higroscópico.

El sólido obtenido anteriormente se añadió sobre 14 mL de DCM seco y sobre la suspensión esultante enfriada a 0 °C, se añadieron 3.03 mL (17.37 mmol, 4 eq) de DIEA. En otro balón de fondo redondo se disolvieron 1.94 g (5.21 mmol, 1.2 eq) de Boc-Tyr(OBn)-OH, 0.798 g (5.21 mmol, 1.2 eq) de $HOBt.H_2O$ y 0.81 mL (5.21 mmol, 1.2 eq) de DIC. Tras 10 min agitando, esta segunda disolución se adicionó sobre la primera y la mezcla resultante se dejó agitando toda la noche a t.a.. La reacción se lavó con HCl 1M (20 mL), H_2O (20 mL), $NaHCO_3$ (sat) (20 mL) y H_2O (20 mL), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:2, para obtener el compuesto esperado **484** (2.085 g, 4.32 mmol, 99%), como un sólido amorfo de color blanco.

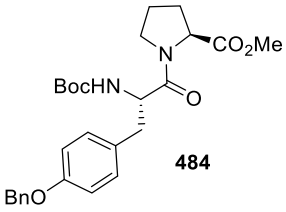
$[\alpha]_D^{20}$: -20.5 ° (*c* 4.3, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.21-1.50 (m, 9H, 3xCH_3), 1.60-2.26 (m, 4H, 2xCH_2), 2.71-3.29 (m, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.64-3.79 (m, 3H, CH_3), 4.34-4.65 (m, 2H), 5.04 (s, 2H, CH_2-O), 5.16-5.43 (m, 1H, NH), 6.91 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, 2xAr-H), 7.08-7.53 (m, 7H, 7x Ar-H).

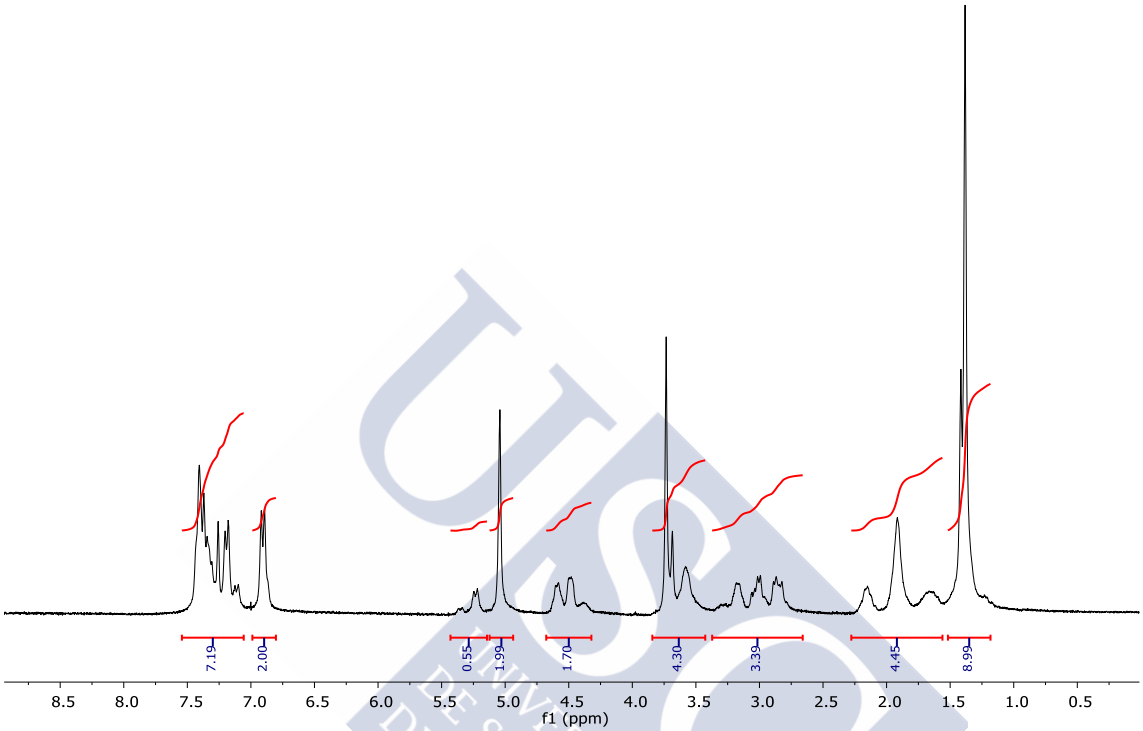
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 24.9 (CH_2), 28.3 (3xCH_3), 29.0 (CH_2), 38.3 (CH_2), 46.8 (CH_2), 52.2 (CH), 53.3 (CH_3), 58.9 (CH), 69.9 (CH_2), 79.6 (C), 114.7 (CH), 127.4 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (C), 130.4 (CH), 130.8 (CH), 137.1 (C), 155.2 (C), 157.7 (CO), 170.7 (CO), 172.3 (CO).

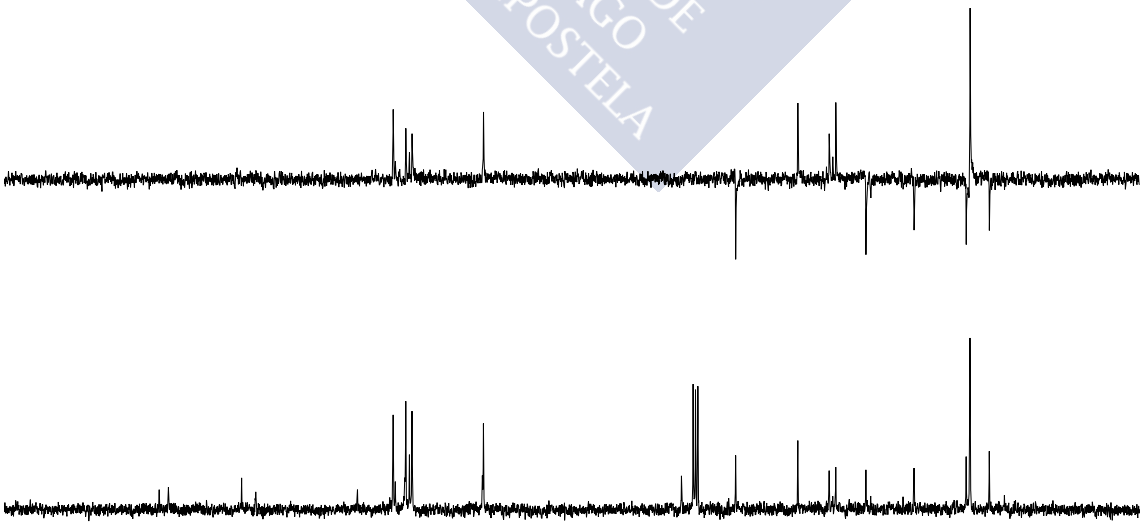
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{27}H_{34}N_2NaO_6$, 505.2309; encontrado, 505.2306.

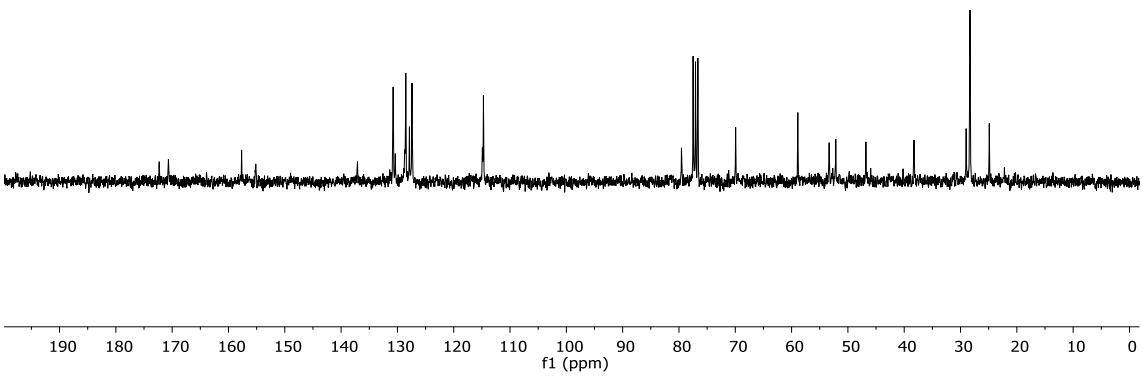
IR (ν, cm^{-1}): 3301 (NH), 1745, 1707, 1645 (CO).


CO2Me
N
BocHN
O
BnO

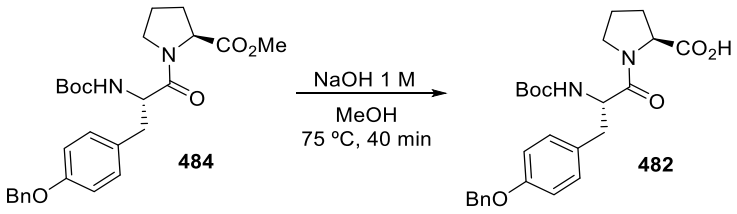
484


7.19
2.00
0.55
1.99
1.70
4.30
3.39
4.45
8.99
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5
f1 (ppm)



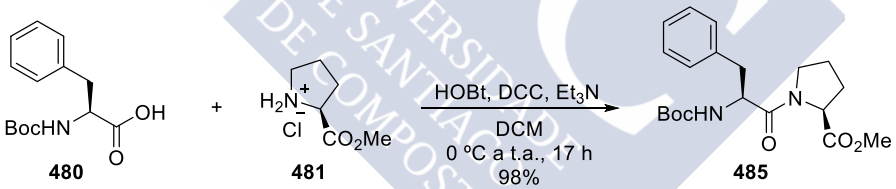

190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

5.7.2 Síntesis del ácido (*S*)-1-((*S*)-3-(4-(benciloxi)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoil)pirrolidin-2-carboxílico (482)



En un balón de fondo redondo de 100 mL se disolvieron 0.400 g (0.83 mmol) del compuesto **484** en 36 mL de MeOH y 15 mL de NaOH 1M. La disolución resultante se calentó a reflujo durante 40 min, observándose al cabo de este tiempo por ccf (AcOEt/Hex 1:2) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la aparición de un producto mucho más polar (R_f=0.0). La mezcla se acidificó entonces a pH=5 con HCl 1M, se concentró a sequedad y el residuo obtenido se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM (5x15 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar lugar a un crudo de reacción que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

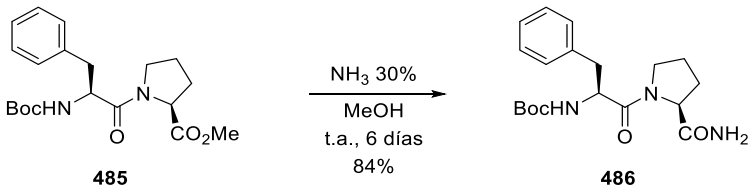
5.7.3 Síntesis del (*S*)-1-((*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (485)



En un balón de fondo redondo de 100 mL se disolvieron 1.000 g (6.04 mmol, 1.0 eq) del compuesto **481**, 1.602 g (6.04 mmol, 1.0 eq) del compuesto **480** y 0.970 g (6.34 mmol, 1.05 eq) de HOBt.H_2O en 35 mL de DCM seco. Sobre la disolución resultante, enfriada a 0 °C, se adicionaron 1.37 g (6.64 mmol, 1.1 eq) de DCC y 1.40 mL (13.89 mmol, 2.3 eq) de Et_3N y la mezcla resultante se dejó agitando durante 1 h a esa temperatura y toda la noche a t.a.. La de reacción se filtró entonces a través de Celita, lavando con DCM, y los líquidos de filtrado se lavaron sucesivamente con $NaHCO_3$ (sat) (50 mL), NH_4Cl (sat) (50 mL) y NaCl (sat) (50 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:1) para obtener 2.25 g (5.961 mmol, 98%) del producto deseado **485**, como un sólido blanco. (Los datos espectroscópicos coinciden con la bibliografía[113]).

[113] Chen, Z.; Deng, J.; Ye, T. *ARKIVOC*, **2003**, *7*, 268-285.

5.7.4 Síntesis del ((*S*)-1-((*S*)-2-carbamoilpirrolidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (486)



485 486

Una disolución del compuesto **485** (2.563 g, 6.79 mmol) en 10 mL de MeOH y 10 mL de disolución comercial de NH_3 (30%), se agitó durante 6 días a t.a.. Tras comprobar por ccf (AcOEt/Hex 1:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.6) y la formación de un producto de reacción más polar (R_f=0.1), la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna DCM/MeOH (5%) para obtener 2.064 g (5.71 mmol, 84%) del compuesto **486**, como un sólido amorfo de color blanco.

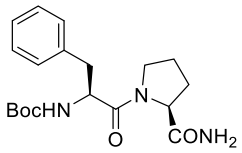
$[\alpha]_D^{22}$: -62.7° (*c* 1.0, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.37 (s, 9H, 3xCH_3), 1.75-1.97 (m, 2H, CH_2-Pro), 2.11-2.22 (m, 1H, C<u>H</u>$_2$-Pro), 2.49 (s, 1H, C<u>H</u>$_2$-Pro), 2.85-3.18 (m, 3H), 3.52-3.67 (m, 1H), 4.45-4.56 (m, 1H, CH-Pro), 4.65 (q, *J*=7.7 Hz, 1H, CH-Phe), 5.56 (d, *J*=8.6 Hz, 1H, NH), 6.03 (sa, 1H, NH), 6.43 (sa, 1H, NH), 7.12-7.31 (m, 5H, 5xAr-H).

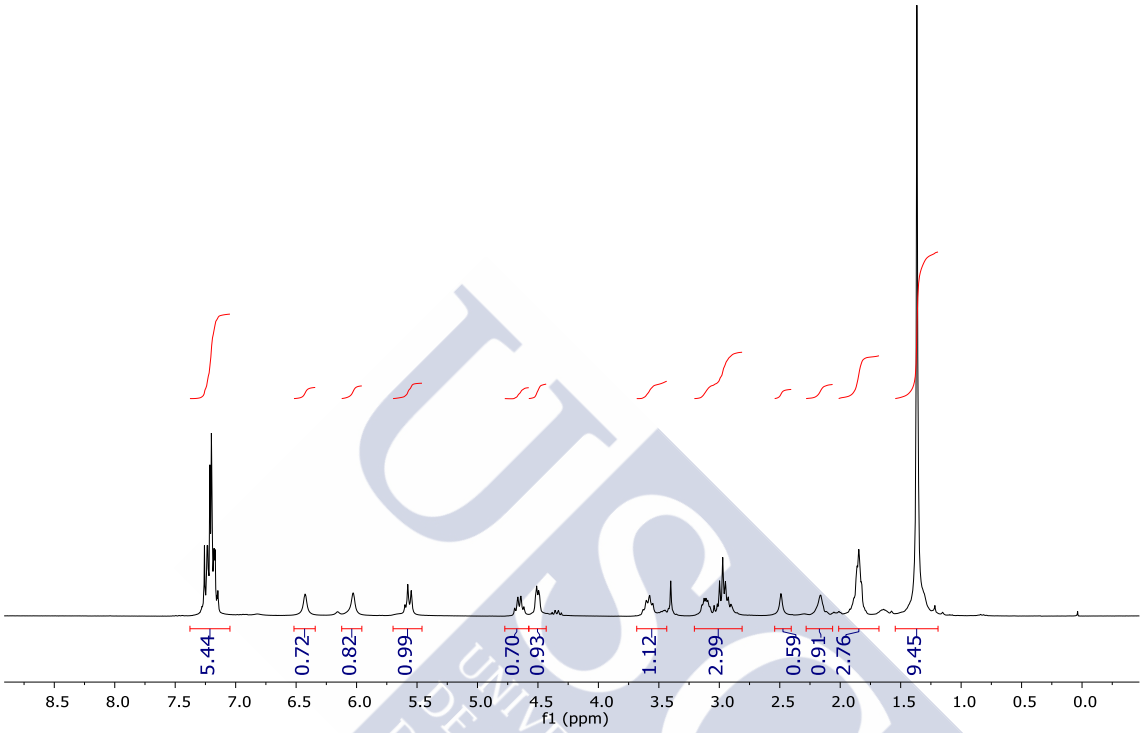
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 24.9 (CH_2), 27.7 (CH_2), 28.3 (3xCH_3), 39.2 (CH_2), 47.3 (CH_2), 53.3 (CH), 59.7 (CH), 79.8 (C), 127.0 (CH), 128.6(CH), 128.8(CH), 129.4(CH), 129.5(CH), 136.2 (C), 155.2 (CO), 171.8 (CO), 173.5 (CO).

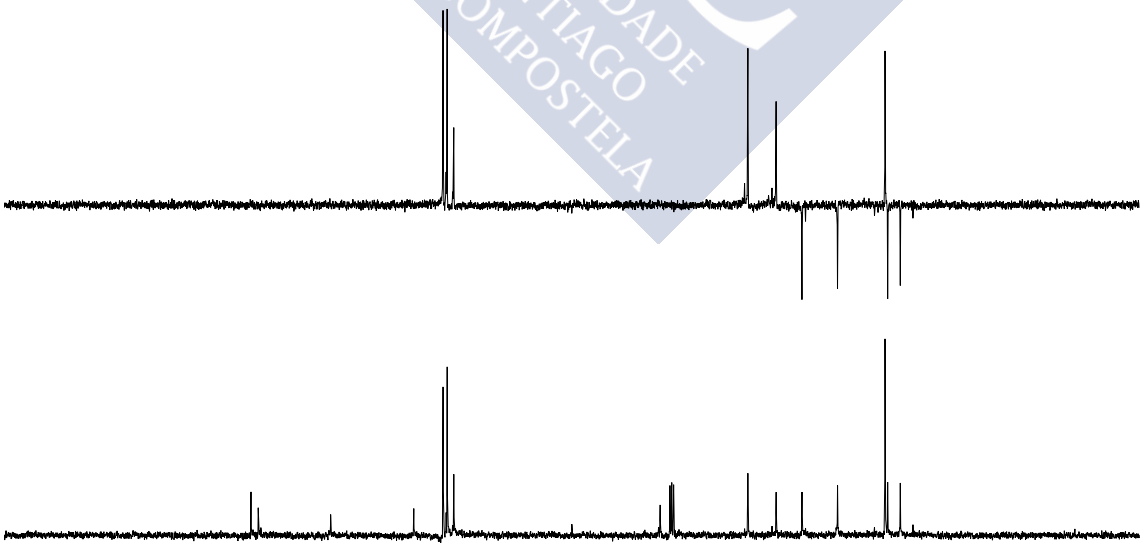
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{19}H_{27}N_3NaO_4$, 384.1894, encontrado, 384.1893.

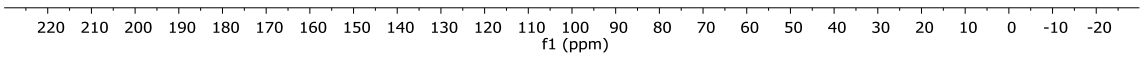
IR (ν, cm^{-1}): 3325 (NH), 1690, 1640 (CO).


BocHN
O
N
CONH2

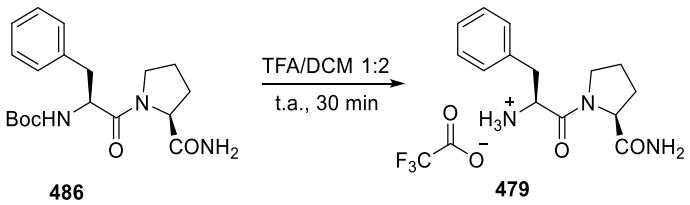
486


5.44
0.72
0.82
0.99
0.70
0.93
1.12
2.99
0.59
0.91
2.76
9.45
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)



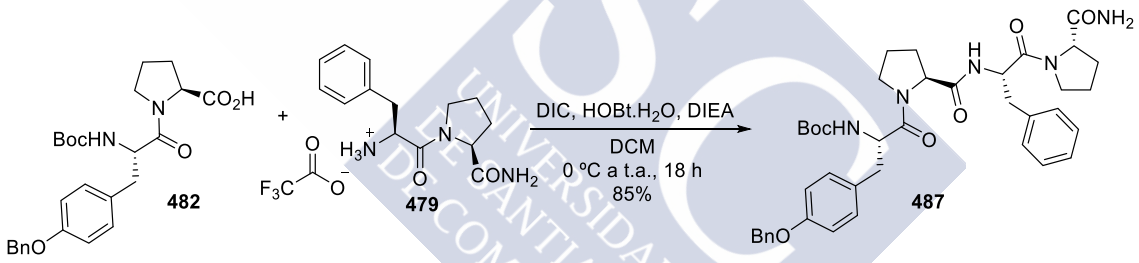

220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10 -20
f1 (ppm)

5.7.5 Síntesis del trifluoroacetato de (*S*)-1-((*S*)-2-carbamoilpirrolidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-amonio (479)



En un balón de fondo redondo de 50 mL se disolvieron 0.240 g (0.66 mmol) del compuesto **486** en 9 mL de una mezcla TFA/DCM 1:2. Después de 30 min agitando a t.a. durante, se comprobó por ccf (DCM/MeOH 10%) la desaparición del producto de partida (R_f=0.8) y la formación de un producto mucho más polar (R_f=0.2). La mezcla de reacción se concentró entonces a sequedad para dar lugar al producto **479** deseado, como un crudo que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

5.7.6 Síntesis del Boc-Tyr(OBn)-Pro-Phe-Pro-NH_2 (487)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.388 g (0.83 mmol, 1.2 eq) del compuesto **479** en 4 mL de DCM seco y sobre esta disolución enfriada a 0 °C, se añadieron 0.48 mL (2.76 mmol, 4.0 eq) de DIEA. En otro matraz se disolvieron 0.259 g (0.69 mmol) del compuesto **482**, 0.127 g (0.83 mmol, 1.2 eq) de HOBt.H_2O, 0.13 mL (0.83 mmol, 1.2 eq) de DIC en 4 mL de DCM seco. Después de 10 min de agitación a t.a., se adicionó sobre la primera a 0 °C. La mezcla resultante se dejó reaccionar durante 15 h a t.a., se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con HCl 1M (25 mL), $NaHCO_3$ (sat) (25 mL) y NaCl (sat) (25 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH al 5%), obteniéndose 0.481 g del compuesto **487** (0.59 mmol, 85%), como un sólido amorfo de color blanco.

$[\alpha]_D^{20}$: -78.1° (*c* 0.4, $CHCl_3$).

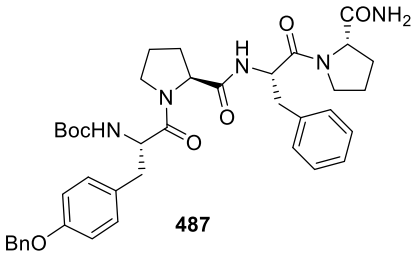
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.25-1.44 (m, 9H, 3xCH_3), 1.54-1.96 (m, 6H, 3xCH_2), 2.02-2.32 (m, 2H, CH_2), 2.68-3.24 (m, 6H, 3xCH_2), 3.47-3.66 (m, 2H, CH_2), 4.23-4.65 (m, 3H), 4.81-5.09 (m, 3H), 5.34-5.61 (m, 1H, NH), 5.75-6.03 (m, 1H, NH), 6.43-6.62 (m, 1H, NH), 6.75-6.92 (m, 2H, 2xAr-H), 6.99-7.42 (m, 12H, 12xAr-H), 7.58-7.77 (m, 1H, NH).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 24.8 (CH_2), 25.0 (CH_2), 27.4 (CH_2), 27.7 (CH_2), 28.3 (CH_3), 38.1 (CH_2), 39.0 (CH_2), 47.3 (2xCH_2), 52.5 (CH), 53.4 (CH), 59.7 (CH), 60.0 (CH), 69.9 (CH_2), 79.7 (C), 114.8 (2xCH), 127.1, 127.4, 127.9, 128.5, 128.5, 128.6, 128.9, 129.4, 129.5, 130.6 (12xCH), 136.1 (C), 136.9 (C), 155.3 (C), 157.3 (C), 157.7 (CO), 170.8 (CO), 171.2 (CO), 171.9 (CO), 173.2 (CO). (Datos del rotámero mayoritario).

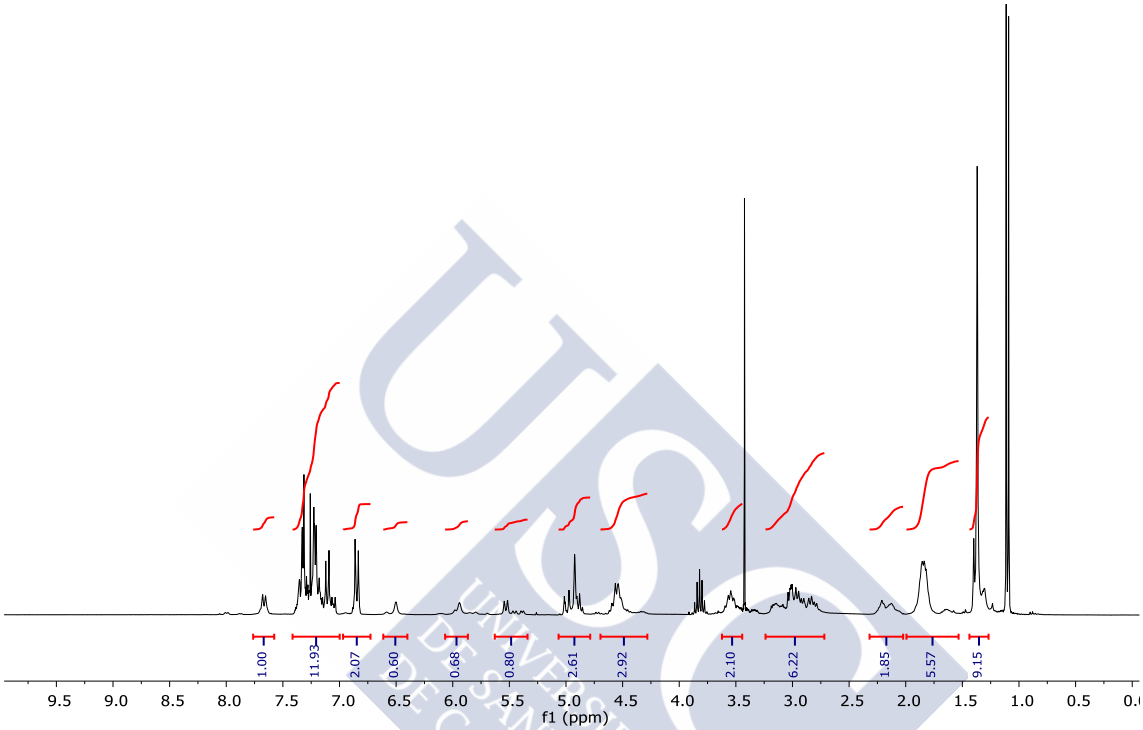
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{40}H_{49}N_5NaO_7$, 734.3524; encontrado, 734.3517.

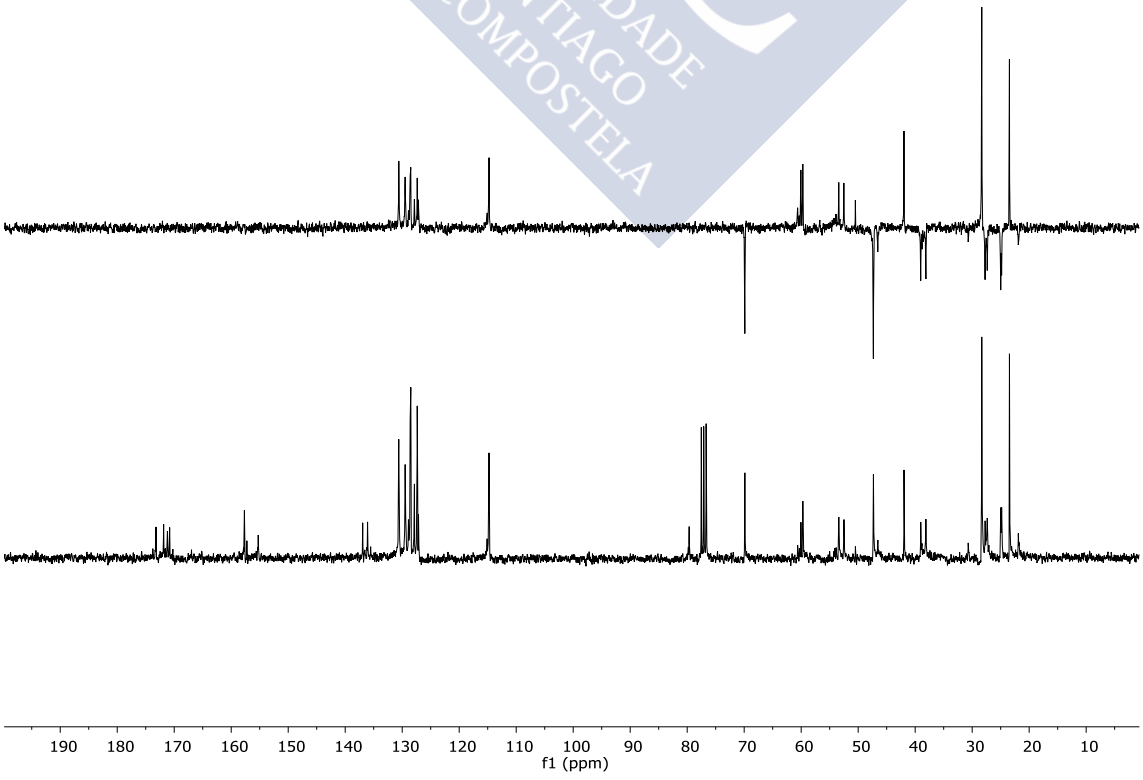
IR (ν, cm^{-1}): 3310 (NH), 1680, 1637 (CO).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

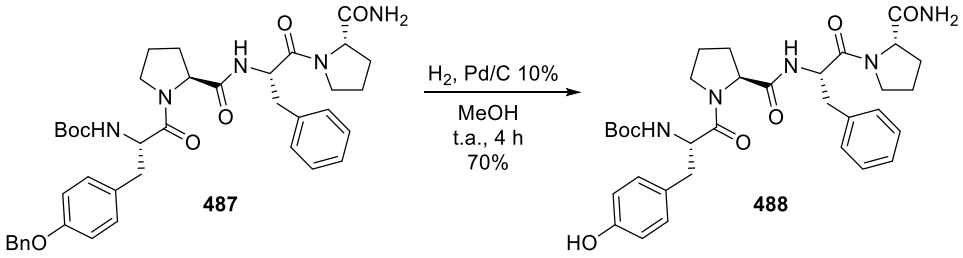

CONH2
O
H
N
N
N
O
O
BocHN
BnO

487


1.00
11.93
2.07
0.60
0.68
0.80
2.61
2.92
2.10
6.22
1.85
5.57
9.15
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5
f1 (ppm)


190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
f1 (ppm)

5.7.7 Síntesis del Boc-Tyr-Pro-Phe-Pro-NH_2 (488)



Sobre una disolución desoxigenada del compuesto **487** (0.300 g, 0.42 mmol) en 40 mL de MeOH se adicionaron 0.300 g de Pd/C (10%). La suspensión resultante se agitó a t.a. bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 4 h, cuando se comprobó por ccf (DCM/MeOH al 5%) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la formación de un producto más polar (R_f=0.3). La reacción se filtró a través de Celita lavando con MeOH y los líquidos filtrados se concentraron a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna DCM/MeOH (10%), obteniéndose 0.182 g del compuesto **488** (0.29 mmol, 70%), como un sólido blanco amorfo.

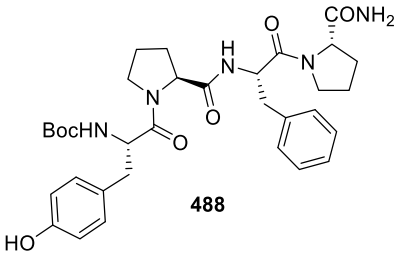
$[\alpha]_D^{20}$: -35.3° (*c* 1.0, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H (MeOD, 300 MHz, ppm): 1.24-1.48 (m, 9H), 1.55-2.18 (m, 7H), 2.62-3.04 (m, 3H), 3.10-3.21 (m, 1H), 3.22-3.45 (m, 3H), 3.54-3.86 (m, 2H), 4.27-4.56 (m, 3H), 4.82-4.89 (m, 1H), 6.73 (dt, *J*=8.2, 6.3 Hz, 2H), 6.92-7.41 (m, 7H).

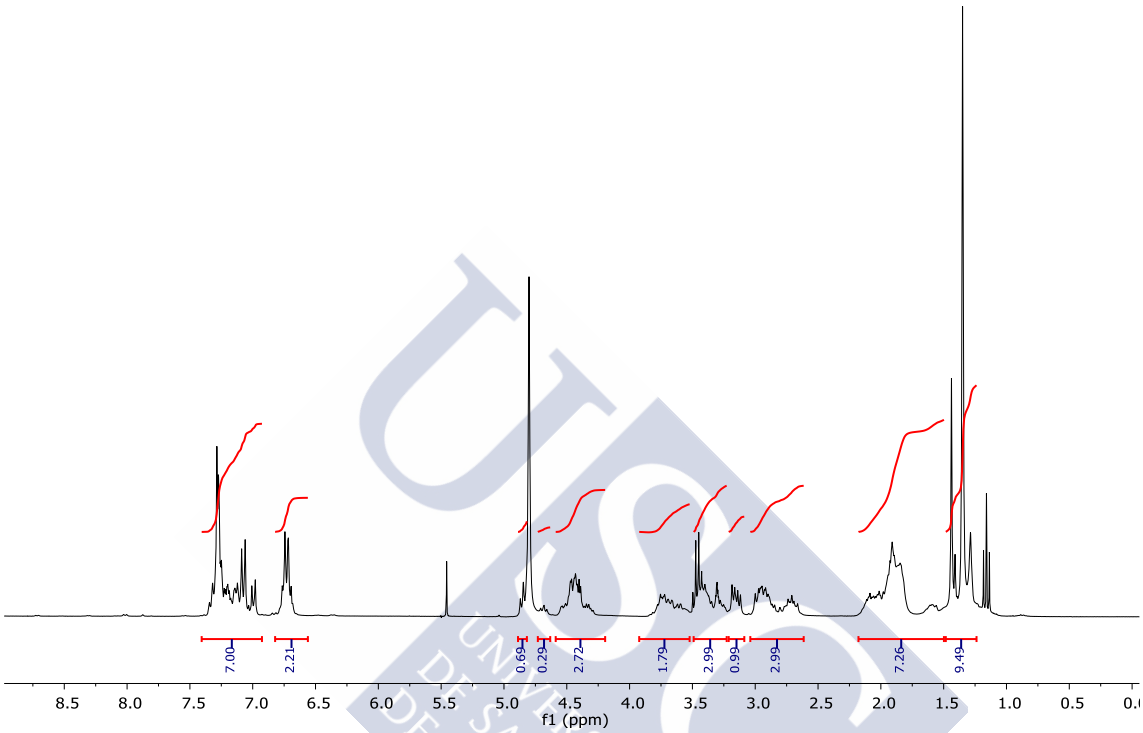
RMN-^{13}C (MeOD 75 MHz, ppm): 24.4 (2xCH_2), 27.4 (3xCH_3), 28.7 (CH_2), 29.1 (CH_2), 36.6 (CH_2), 37.0 (CH_2), 47.2 (2xCH_2), 52.6 (CH), 54.1 (CH), 60.0 (2xCH), 79.2 (C), 114.9 (2xCH), 126.6 (CH), 127.9 (C), 128.2, 128.5, 129.1, 129.2, 129.3, 130.2 (6xCH), 136.7 (C), 155.9 (CO), 156.3 (C), 170.9 (CO), 172.1 (CO), 172.4 (CO), 175.3 (CO).

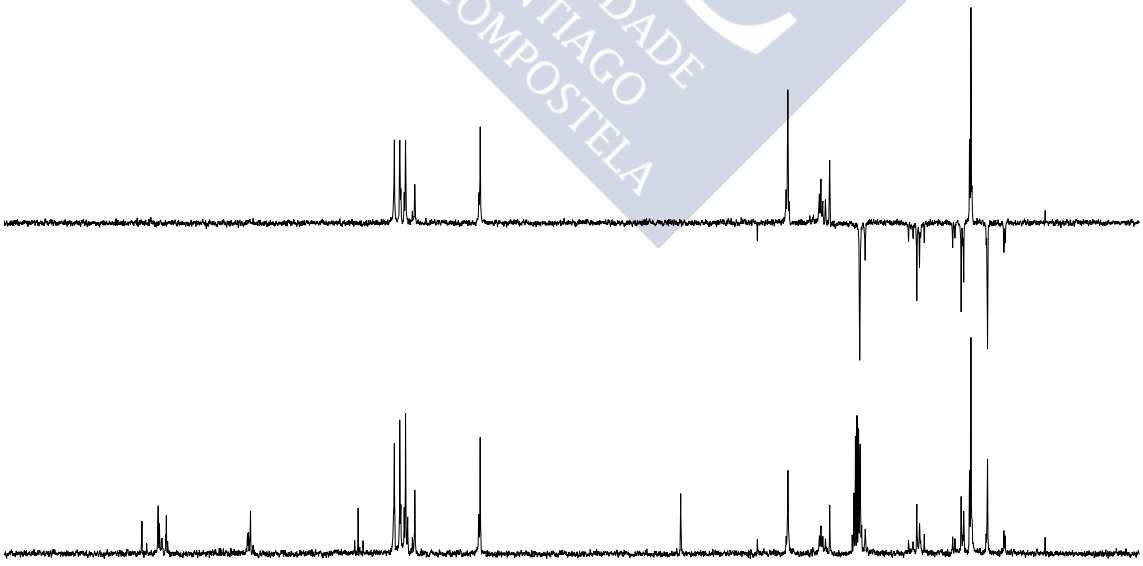
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{33}H_{44}N_5O_7$, 622.3235; encontrado, 622.3235.

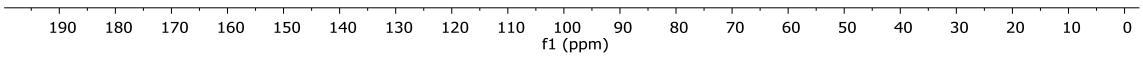
IR (ν, cm^{-1}): 3298 (NH y OH), 1671, 1637 (CO).


CONH2
O
H
N
N
N
O
O
BocHN
O
HO

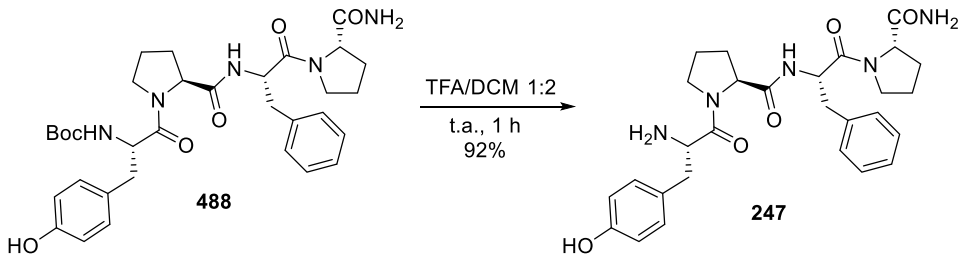
488


7.00
2.21
0.69
0.29
2.72
1.79
2.99
0.99
2.99
7.26
9.49
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5
f1 (ppm)




190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

5.7.8 Síntesis del H_2N-Tyr-Pro-Phe-Pro-NH_2 (247)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.150 g (0.24 mmol) del compuesto **488** en 6 mL de una mezcla TFA/DCM 1:2 y la disolución resultante se agitó a t.a. durante 60 min. Tras comprobar por ccf DCM/MeOH (10%) la desaparición del producto de partida (R_f=0.6) y la aparición de un producto más polar (R_f=0.1), la reacción se concentró a sequedad, obteniéndose 0.141 g (0.22 mmol, 92%) de la amina deseada **247**, como trifluoroacetato (sólido blanco amorfo).

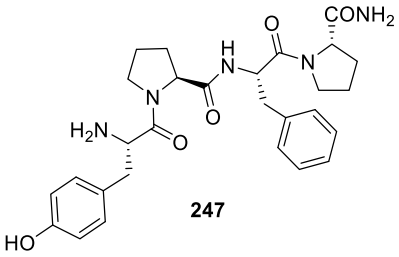
$[\alpha]_D^{20}$: -35.4° (*c* 1.0, MeOH).

RMN-^{1}H (MeOD, 300 MHz, ppm): 1.25-2.28 (m, 8H), 2.83-3.27 (m, 5H), 3.34-4.01 (m, 4H), 4.22-4.59 (m, 2H), 4.71-4.98 (m, 1H), 6.71-6.86 (m, 2H, 2xAr-H), 6.93-7.37 (m, 7H, 7xAr-H).

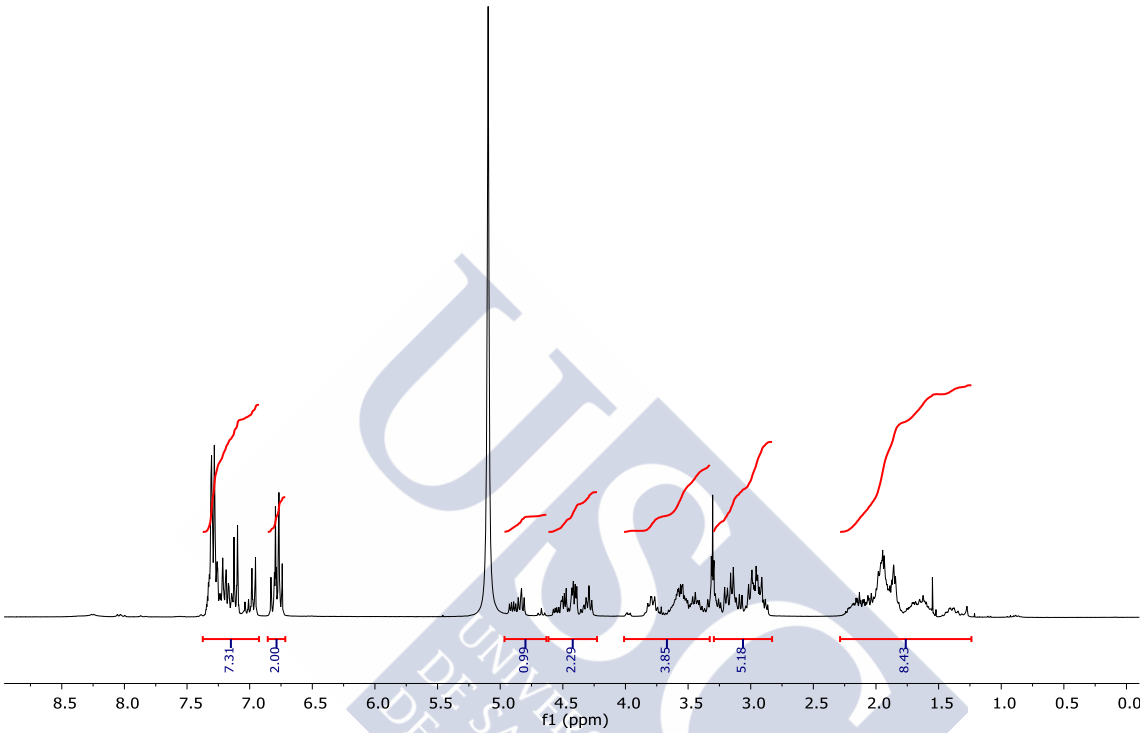
RMN-^{13}C (MeOD, 75 MHz, ppm): 21.6 (CH_2), 24.4 (CH_2), 29.2 (CH_2), 31.1 (CH_2), 35.6 (CH_2), 36.9 (CH_2), 47.1 (CH_2), 47.3 (CH_2), 52.8 (CH), 53.2 (CH), 60.0 (CH), 60.1 (CH), 115.5 (2xCH), 124.4 (C), 126.6, 128.3, 128.5, 128.9, 129.1, 129.2, 130.1, 130.6, 130.7 (7xCH), 136.6 (C), 156.9 (C), 159.9 (CF_3), 167.7 (CO), 171.0 (CO), 171.8 (CO), 175.3 (CO).

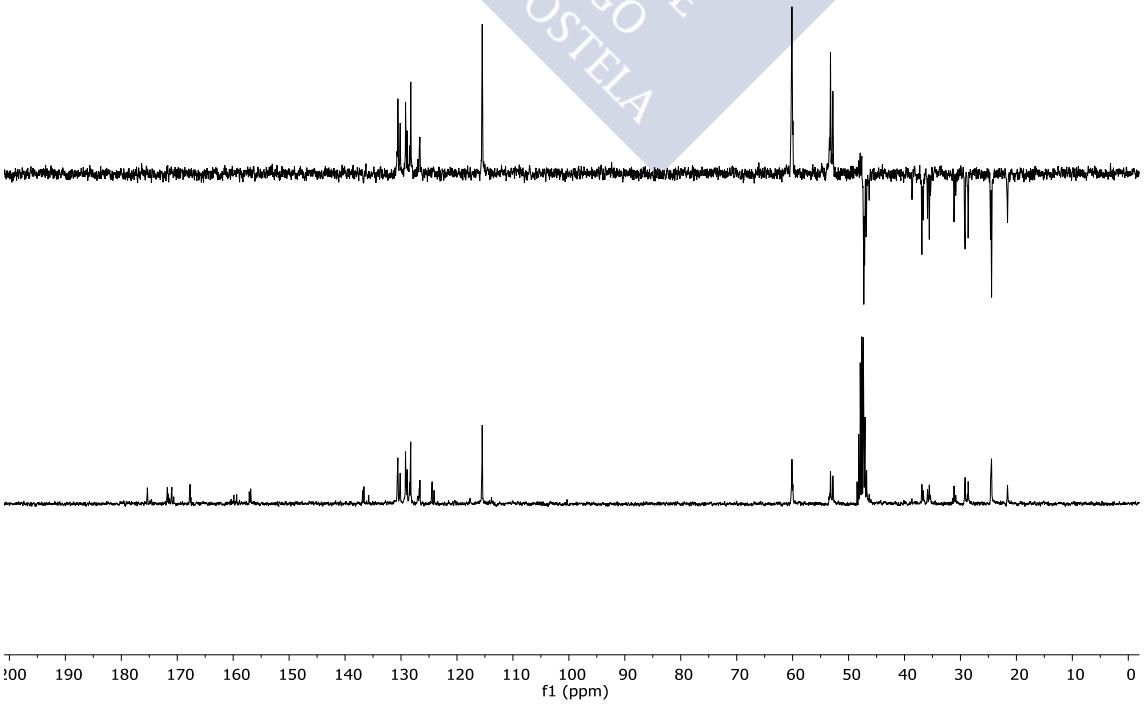
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{28}H_{36}N_5O_5$, 522.2711; encontrado, 522.2713.

IR (ν, cm^{-1}): 3284 (NH y OH), 1735, 1671 (CO).

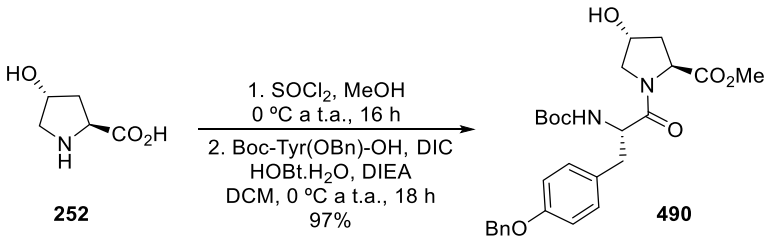

CONH2
O
H
N
N
N
O
O
H2N
HO

247


7.31
2.00
0.99
2.29
3.85
5.18
8.43
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)


200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

5.7.9 Síntesis del (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-3-(4-(benciloxi)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de metilo (490)



Sobre una disolución del compuesto **252** (0.144 g, 1.10 mmol) en 2 mL de MeOH, enfriada a 0 °C, se adicionaron, gota a gota, 0.12 mL (1.65 mmol, 1.5 eq) de $SOCl_2$ y la reacción se dejó toda la noche a t.a.. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo obtenido se trituró con Et_2O para obtener el éster esperado como hidrocloruro, en forma de sólido blanco higroscópico.

El sólido obtenido anteriormente se añadió sobre 4 mL de DCM seco y sobre la suspensión esultante enfriada a 0 °C, se añadieron 0.77 mL (4.40 mmol, 4 eq) de DIEA. En otro balón de fondo redondo se disolvieron 0.491 g (1.32 mmol, 1.2 eq) de Boc-Tyr(OBn)-OH, 0.202 g (1.32 mmol, 1.2 eq) de $HOBt.H_2O$ y 0.21 mL (1.32 mmol, 1.2 eq) de DIC. Tras 10 min agitando, esta segunda disolución se adicionó sobre la primera y la mezcla resultante se dejó agitando toda la noche a t.a.. La reacción se lavó con HCl 1M (20 mL), H_2O (20 mL), $NaHCO_3$ (sat) (20 mL) y H_2O (20 mL), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna AcOEt/Hex 2:1, para obtener el compuesto esperado **490** (0.531 g, 1.07 mmol, 99%), como un sólido amorfo de color blanco.

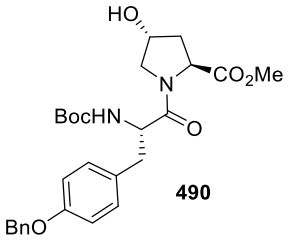
$[\alpha]_D^{20}$: -15.2° (*c* 2.8, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.37 (s, 9H, 3xCH_3), 1.91 (ddt, *J*=12.0, 8.9, 4.3 Hz, 1H, C$\underline{H}_2$-Pro), 2.20-2.32 (m, 1H, C$\underline{H}_2$-Pro), 2.85 (dt, *J*=11.3, 3.8 Hz, 1H, C$\underline{H}_2$-Tyr), 2.94-3.04 (m, 1H, C$\underline{H}_2$-Tyr), 3.14 (dd, *J*=11.1, 3.9 Hz, 1H, N-C$\underline{H}_2$-Pro), 3.64-3.73 (m, 4H, CH_3, N-C$\underline{H}_2$-Pro), 4.37 (s, 1H, CH), 4.47-4.64 (m, 2H, 2xCH), 5.02 (s, 2H, CH_2-O), 5.35 (d, *J*=8.3 Hz, 1H, NH), 6.89 (dd, *J*=8.6, 1.6 Hz, 2H, 2x Ar-H), 7.13-7.20 (m, 2H, 2x Ar-H), 7.27-7.44 (m, 5H, 5x Ar-H).

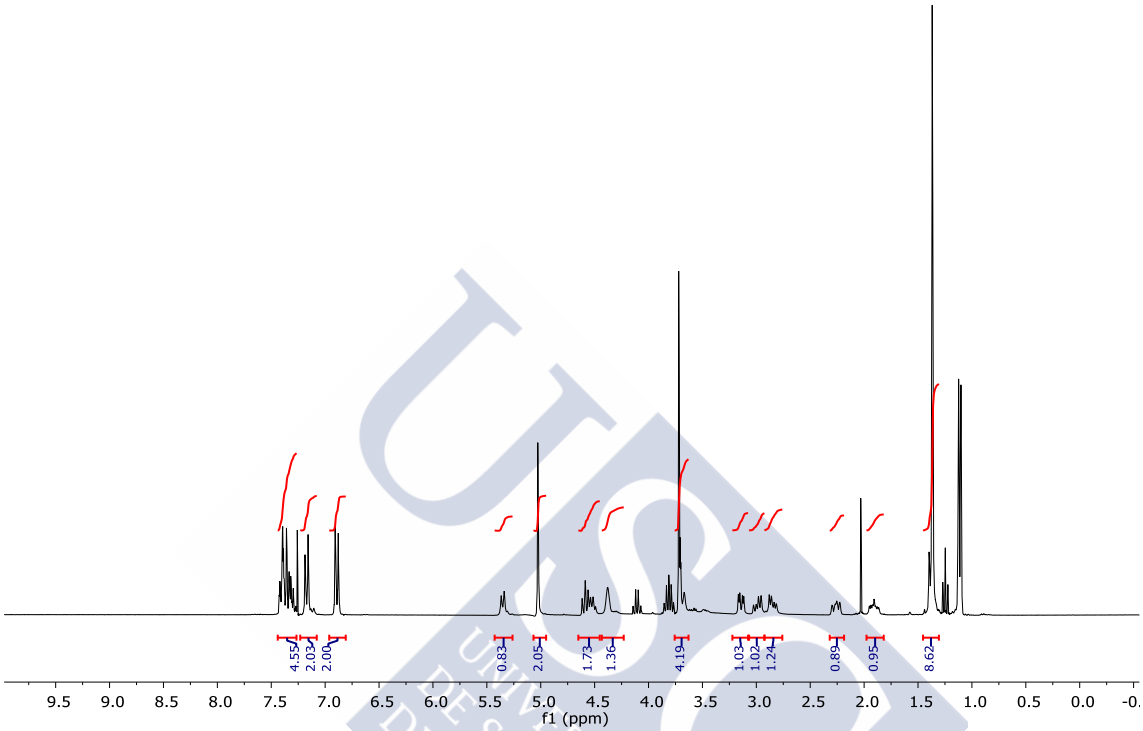
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 28.3 (3xCH_3), 37.5 (CH_2), 38.0 (CH_2), 52.2 (CH_3), 53.5 (CH), 55.1 (CH_2), 58.0 (CH), 69. (CH), 69.9 (CH_2), 79.8 (C), 114.7 (2xCH), 127.4, 127.9, 128.5, 130.8 (7xCH), 137.0 (C), 155.4 (CO), 157.7 (C), 171.0 (CO), 172.4 (CO).

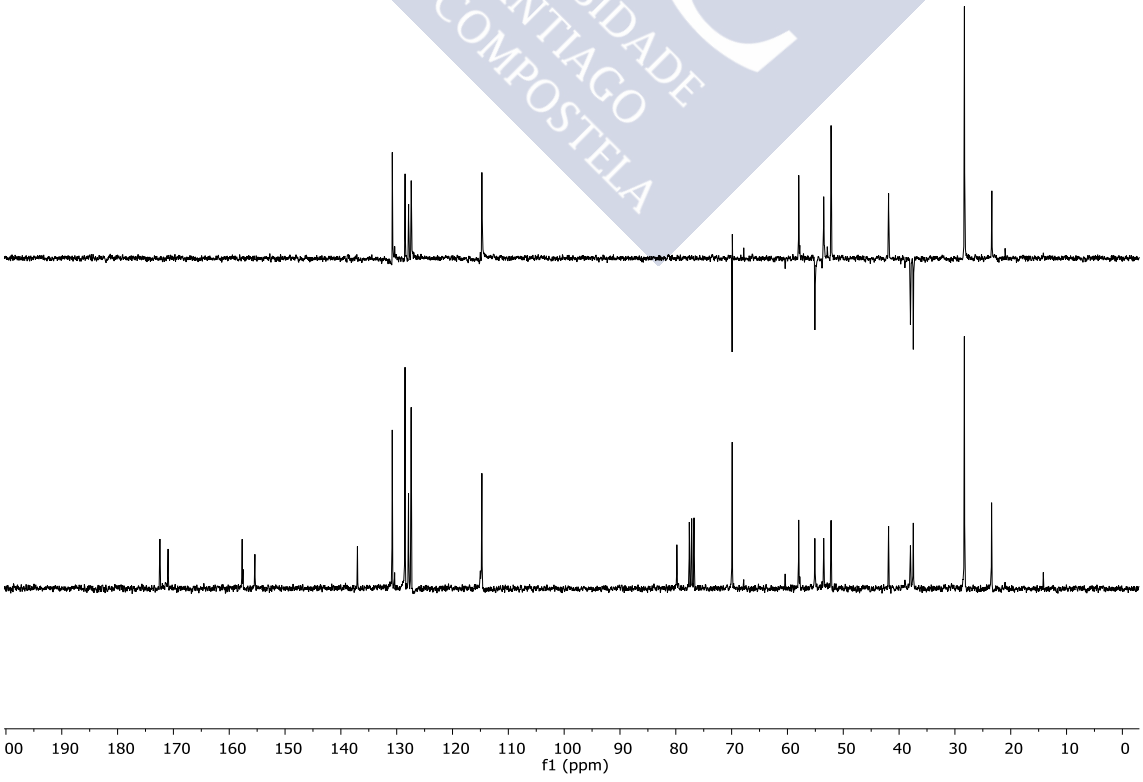
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{27}H_{34}N_2NaO_7$, 521.2255; encontrado, 521.2258.

IR (ν, cm^{-1}): 3338 (NH y OH), 1746, 1708, 1640 (CO).



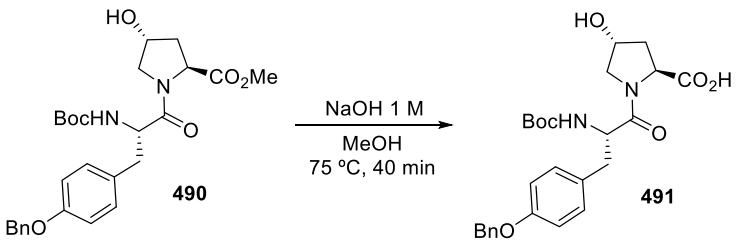
490





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

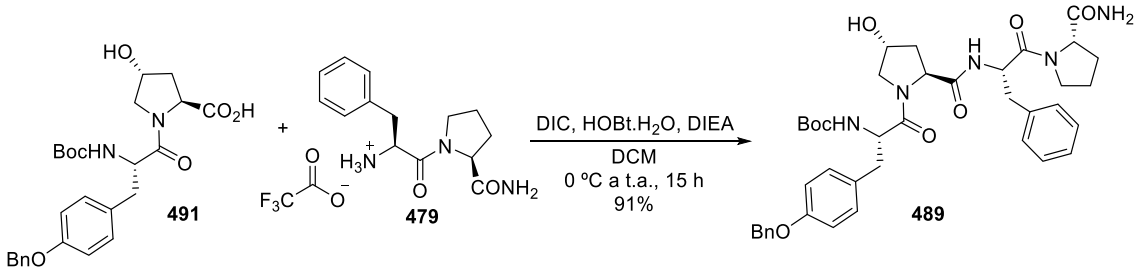
5.7.10 Síntesis del ácido (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-3-(4-(benciloxi)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (491)



En un balón de fondo redondo de 100 mL se disolvieron 0.157 g (0.32 mmol) del compuesto **490** en 13.9 mL de MeOH y 5.7 mL de NaOH 1M. La disolución resultante se calentó a reflujo durante 40 min, observándose al cabo de este tiempo por ccf (AcOEt/Hex 1:2) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la aparición de un producto mucho más polar (R_f=0.0). La mezcla se acidificó entonces a pH=5 con HCl 1M, se concentró a sequedad y el residuo obtenido se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM (5x15mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar lugar a un crudo de reacción que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.7.11 Síntesis del Boc-Tyr(OBn)-Pro(4-(*R*)-OH)-Phe-Pro-NH_2 (489)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.141 g (0.38 mmol, 1.2 eq) del compuesto **479** en 1 mL de DCM seco y sobre esta disolución enfriada a 0 °C, se añadieron 0.22 mL (1.26 mmol, 4.0 eq) de DIEA. En otro matraz se disolvieron 0.153 g (0.32 mmol) del compuesto **491**, 0.058 g (0.38 mmol, 1.2 eq) de $HOBt.H_2O$, 0.06 mL (0.38 mmol, 1.2 eq) de DIC en 3 mL de DCM seco. Después de 10 min de agitación a t.a., se adicionó sobre la primera a 0 °C. La mezcla resultante se dejó reaccionar durante 15 h a t.a., se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con HCl 1M (20 mL), $NaHCO_3$ (sat) (20 mL) y NaCl (sat) (20 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH al 7%), obteniéndose 0.249 g del compuesto **489** (0.34 mmol, 91%), como un sólido amorfo de color blanco.

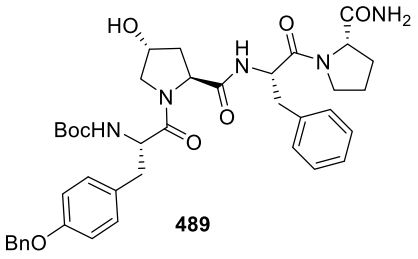
$[\alpha]_D^{20}$: -33.7° (*c* 1.3, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.37 (s, 9H, 3xCH_3), 1.54-2.28 (m, 6H, 3xCH_2), 2.69 (s, 1H, OH), 2.82-3.22 (m, 5H), 3.32 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J*=8.3, 8.1 Hz, 1H), 3.72-3.90 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.54-4.74 (m, 2H), 4.85-5.10 (m, 3H), 5.42 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, NH), 5.63 (sa, 1H, NH), 5.84 (sa, 1H, NH), 6.87 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, 2xAr-H), 7.03-7.43 (m, 12H, 12xAr-H), 8.04-8.17 (m, 1H, NH).

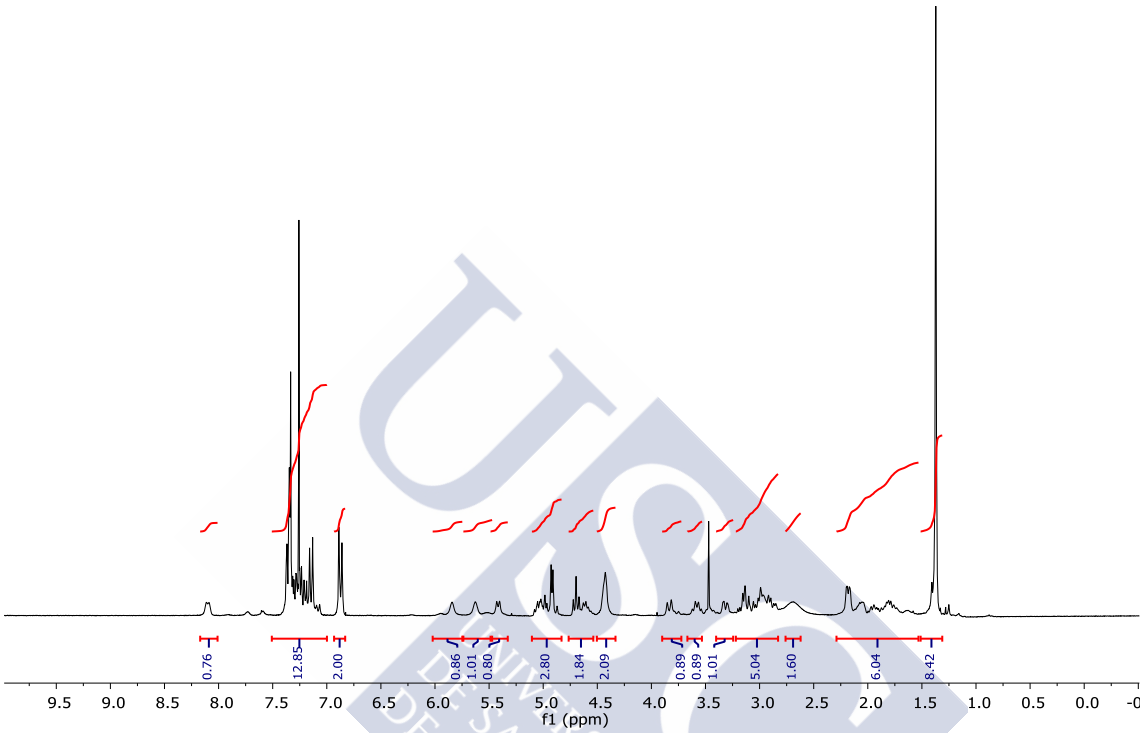
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 24.8 (2xCH_2), 28.3 (3xCH_3), 37.2 (CH_2), 37.3 (CH_2), 39.3 (CH_2), 47.6 (CH_2), 52.6 (CH), 53.4 (CH), 55.6 (CH_2), 58.9 (CH), 60.3 (CH), 69.9 (CH_2), 70.2 (CH), 79.8 (C), 114.7 (2xCH), 115.0 (C), 127.2, 127.4, 127.8, 128.5, 128.7, 129.6, 130.8 (12xCH), 136.3 (C), 137.0 (C), 155.5 (CO), 157.7 (C), 171.2 (CO), 171.4 (CO), 171.5 (CO), 173.9 (CO).

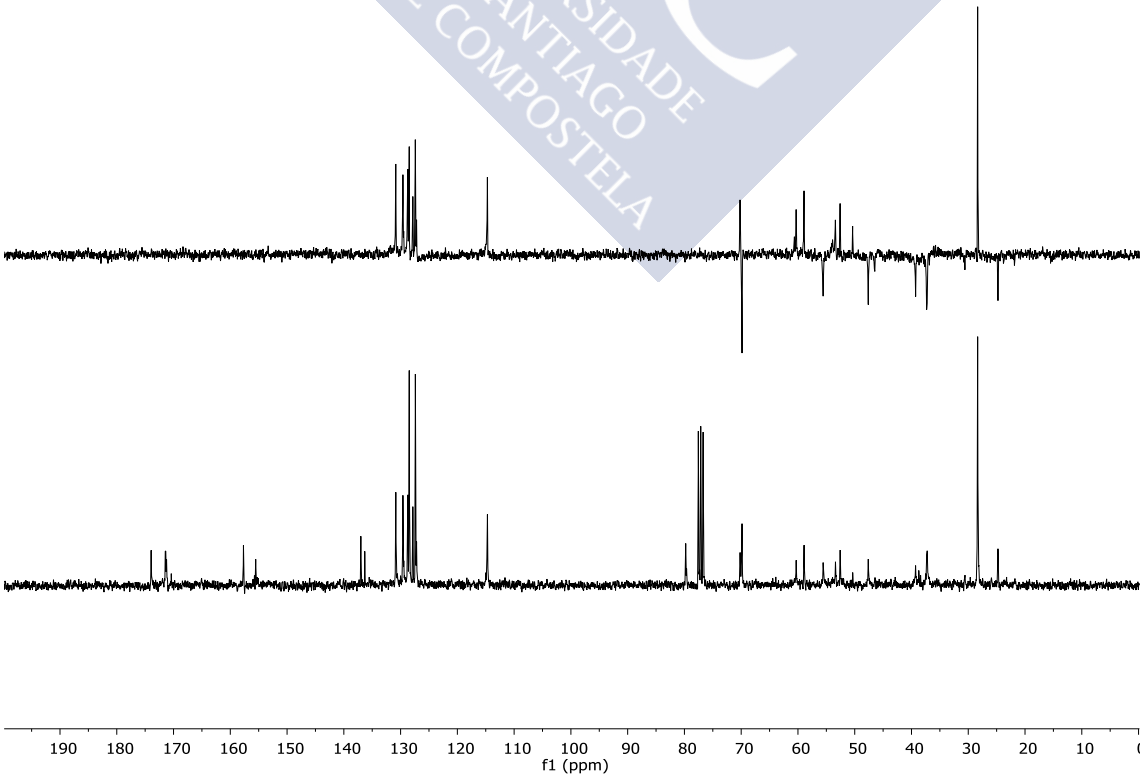
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{40}H_{50}N_5O_8$, 728.3654; encontrado, 728.3635.

IR (ν, cm^{-1}): 3300 (NH y OH), 1681, 1634 (CO).

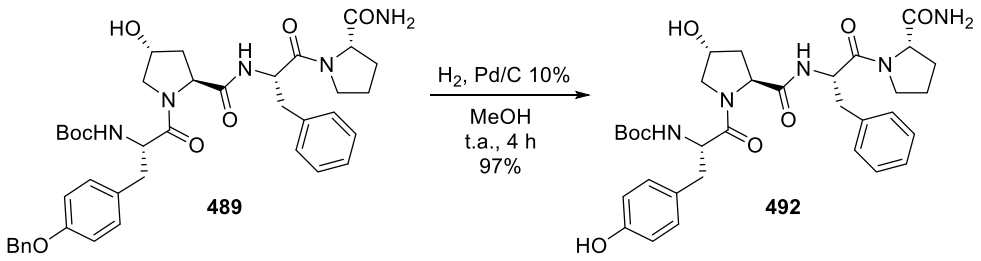

HO
CONH2
O
H
N
N
N
O
O
BocHN
O
BnO

489


0.76
12.85
2.00
0.86
1.01
0.80
2.80
1.84
2.09
0.89
0.89
1.01
5.04
1.60
6.04
8.42
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)


190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
f1 (ppm)

5.7.12 Síntesis del Boc-Tyr-Pro(4-(*R*)-OH)-Phe-Pro-NH_2 (492)



Sobre una disolución desoxigenada del compuesto **489** (0.175 g, 0.24 mmol) en 25 mL de MeOH se adicionaron 0.175 g de Pd/C (10%). La suspensión resultante se agitó a t.a. bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 4 h, cuando se comprobó por ccf (DCM/MeOH al 10%) la desaparición del producto de partida (R_f=0.8) y la formación de un producto más polar (R_f=0.6). La reacción se filtró a través de Celita lavando con MeOH y los líquidos filtrados se concentraron a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna DCM/MeOH (10%), obteniéndose 0.149 g del compuesto **488** (0.23 mmol, 97%), como un sólido blanco amorfo.

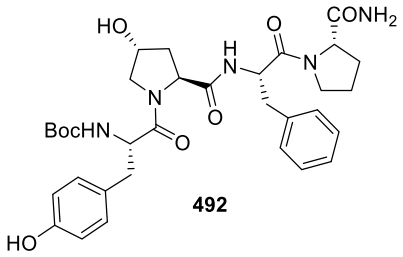
$[\alpha]_D^{20}$: -33.7° (*c* 1.2, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H (MeOD, 300 MHz, ppm): 1.23-1.49 (m, 9H, 3xCH_3), 1.50-1.68 (m, 1H), 2.01 (m, 5H), 2.60-3.21 (m, 4H), 3.31-3.97 (m, 4H), 4.28-4.85 (m, 5H), 6.58-6.84 (m, 2H, 2xAr-H), 6.98-7.12 (m, 2H, 2xAr-H), 7.12-7.39 (m, 5H, 5xAr-H).

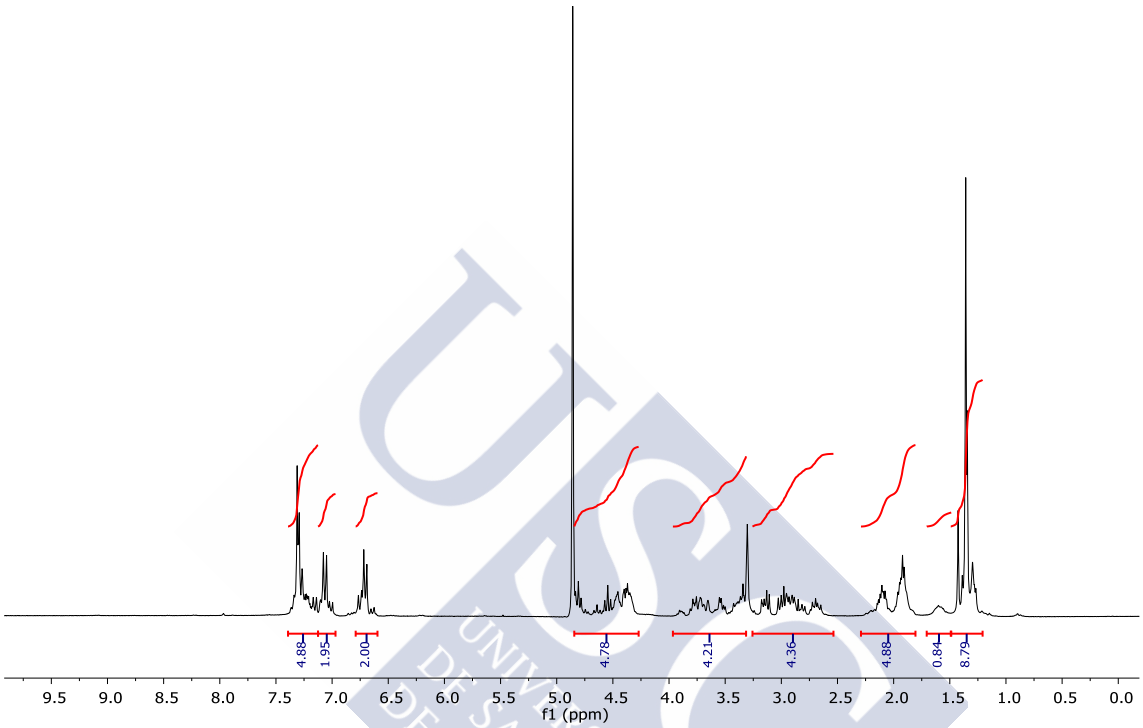
RMN-^{13}C (MeOD, 75 MHz, ppm): 28.3 (CH_2), 31.3 (3xCH_3), 33.0 (CH_2), 41.0 (2xCH_2), 50.8 (CH_2), 51.2 (CH_2), 56.7 (CH), 57.4 (CH), 58.9 (CH_2), 62.8 (CH), 64.0 (CH), 73.4 (CH), 83.2 (C), 118.9 (2xCH), 130.6 (CH), 131.7 (C), 132.2, 132.4, 133.2, 134.2 (6xCH), 140.6 (C), 159.8 (CO), 160.1 (C), 175.0 (CO), 176.1 (CO), 176.2 (CO), 179.2 (CO).

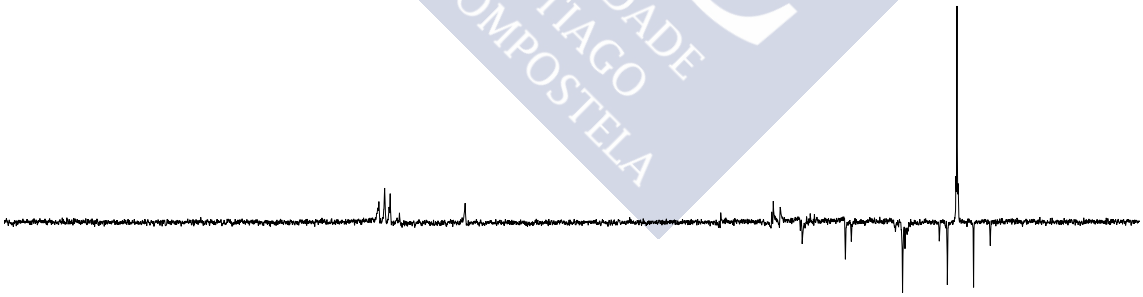
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{33}H_{44}N_5O_8$, 638.3184; encontrado, 638.3183.

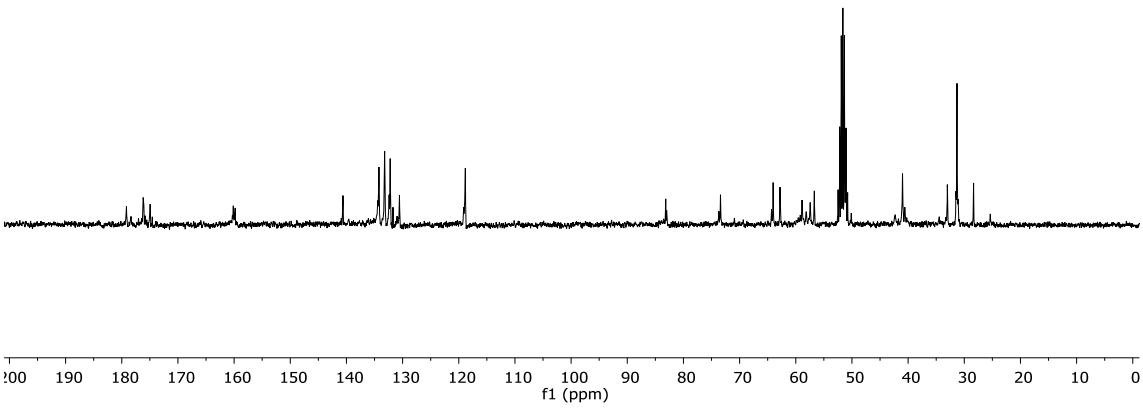
IR (ν, cm^{-1}): 3288 (NH y OH), 1666, 1634 (CO).


HO
CONH2
O
H
N
N
N
O
O
BocHN
O
HO

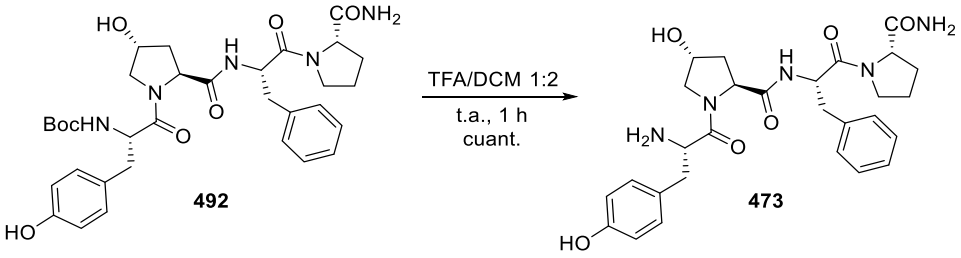
492


4.88
1.95
2.00
4.78
4.21
4.36
4.88
0.84
8.79
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)




200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

5.7.13 Síntesis del H_2N-Tyr-Pro(4-(*R*)-OH)-Phe-Pro-NH_2 (473)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.133 g (0.21 mmol) del compuesto **492** en 6 mL de una mezcla TFA/DCM 1:2 y la disolución resultante se agitó a t.a. durante 60 min. Tras comprobar por ccf DCM/MeOH (10%) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la aparición de un producto más polar (R_f=0.1), la reacción se concentró a sequedad, obteniéndose 0.136 g (0.21 mmol, cuantitativo) de la amina deseada **473**, como trifluoroacetato (sólido blanco amorfo).

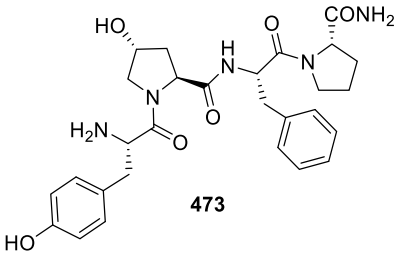
$[\alpha]_D^{20}$: -48.0° (*c* 1.2, MeOH).

RMN-^{1}H (D_2O, 300 MHz, ppm): 1.44-2.40 (m, 6H, 3xCH_2), 2.73-3.16 (m, 4H), 3.19-3.30 (m, 1H), 3.31-3.43 (m, 1H), 3.43-3.54 (m, 1H), 3.56-3.67 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 4.09-4.65 (m, 4H), 6.76-6.95 (m, 2H, 2xAr-H), 7.05-7.47 (m, 7H, 7xAr-H).

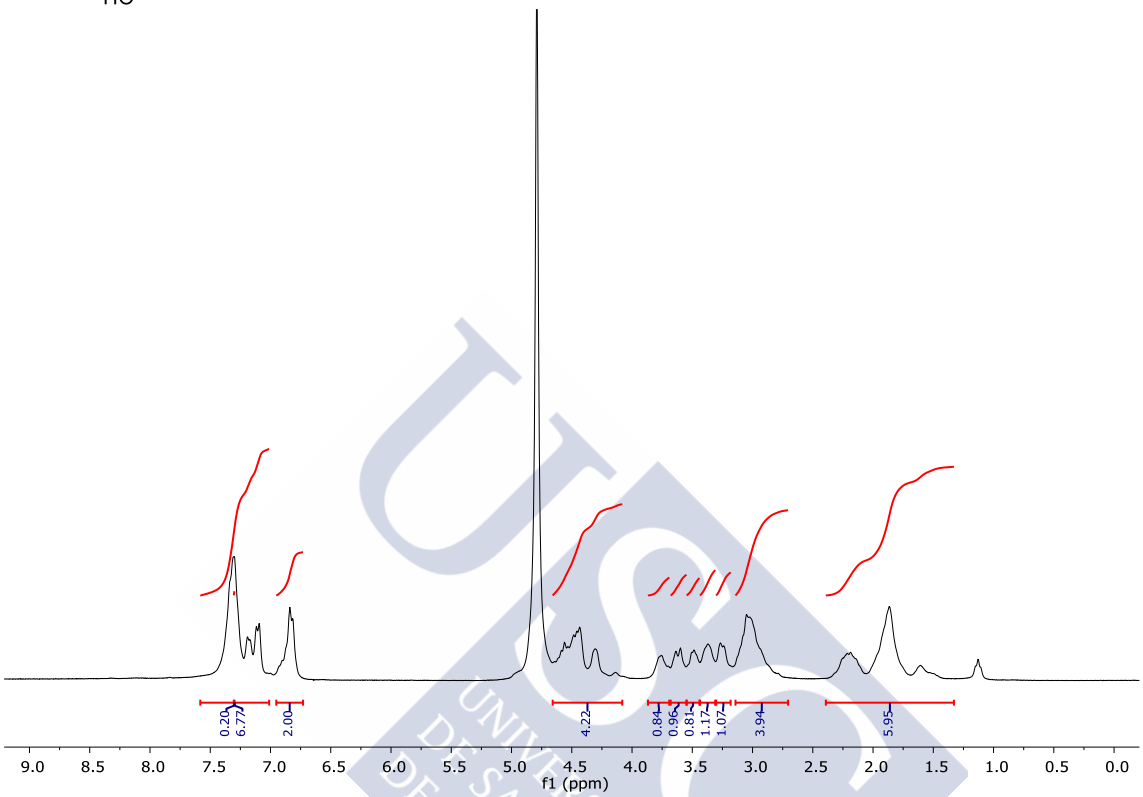
RMN-^{13}C (D_2O, 75 MHz, ppm): 26.9 (CH_2), 31.8 (CH_2), 37.4 (CH_2), 38.9 (CH_2), 39.3 (CH_2), 50.5 (CH_2), 55.4 (CH), 55.6 (CH), 57.6 (CH_2), 61.4 (CH), 62.9 (CH), 72.1 (CH), 118.3 (2xCH), 127.3, 129.8 (2xCH), 130.1 (C), 131.3, 131.5, 131.8, 133.1, 133.7 (5xCH+C), 138.4 (C), 157.8 (C), 170.8 (CO), 174.1 (CO), 174.7 (CO), 178.9 (CO).

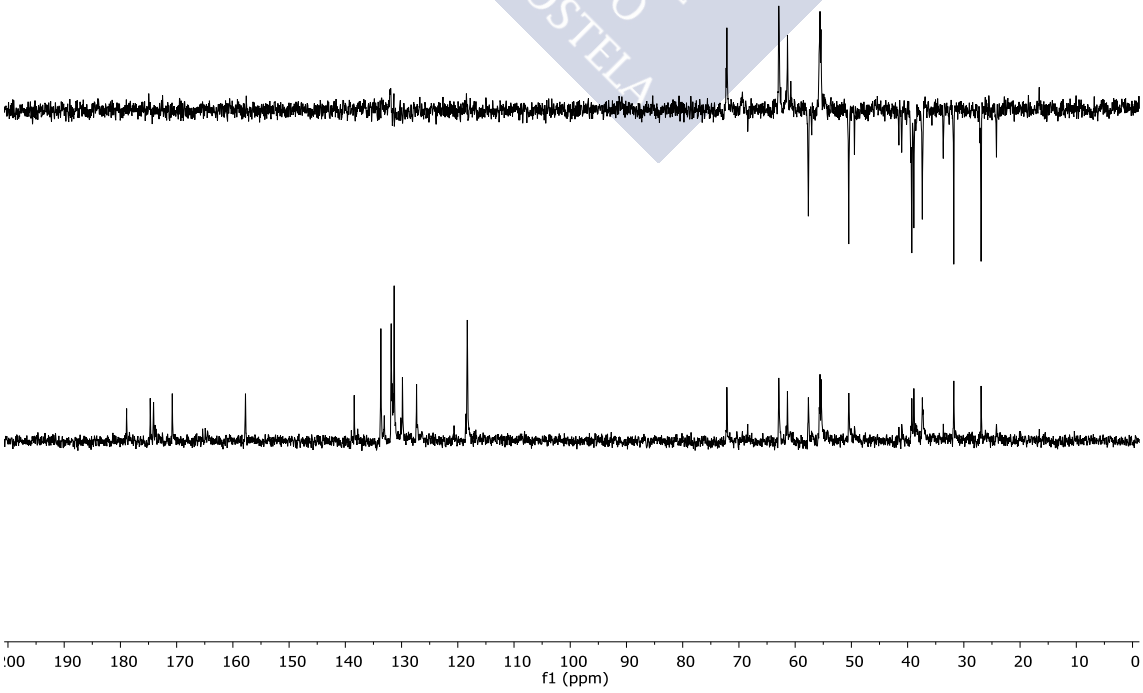
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{28}H_{35}N_5NaO_6$, 560.2480; encontrado, 560.2477.

IR (ν, cm^{-1}): 3318 (NH y OH), 1735, 1672, 1643 (CO).


HO
CONH2
O
H
N
N
N
O
O
H2N
O
HO

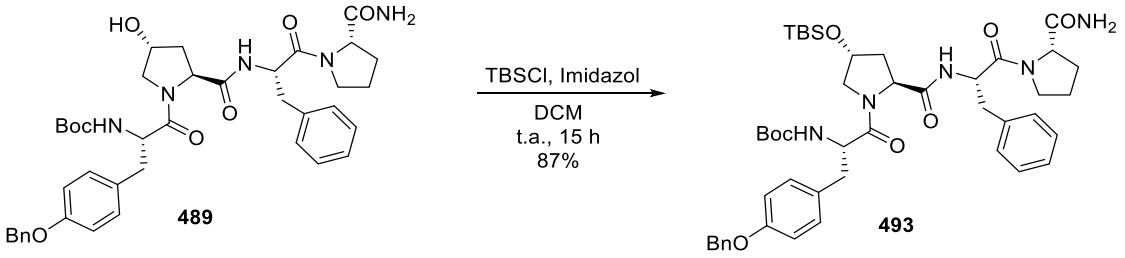
473


0.20
6.77
2.00
4.22
0.84
0.96
0.81
1.17
1.07
3.94
5.95
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)



190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

5.7.14 Síntesis del Boc-Tyr(OBn)-Pro(4-(*R*)-OTBS)-Phe-Pro-NH_2 (493)



En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disolvió el compuesto **489** (0.154 g (0.21 mmol, 1.0 eq) en 2 mL de DCM seco y se adicionaron 0.043 g (0.63 mmol, 3.0 eq) de imidazol y 0.064 g (0.42 mmol, 2.0 eq) de TBSCl. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, cuando se comprobó por ccf DCM/MeOH (5%) la completa desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la formación de un producto menos polar (R_f=0.5). La mezcla de reacción se diluyó con 8 mL de DCM y se lavó sucesivamente con salmuera (10 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se secó son sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna (AcOEt) para obtener 0.154 g del compuesto esperado **493** (0.18 mmol, 87%), como un sólido blanco amorfo.

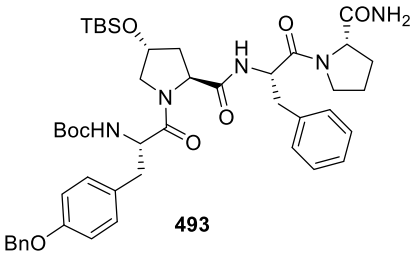
$[\alpha]_D^{20}$: -38° (*c* 1.3, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H (MeOD, 300 MHz, ppm): -0.11-0.08 (m, 6H, 2xCH_3), 0.74-0.89 (m, 9H, 3xCH_3), 1.38 (s, 9H, 3xCH_3), 1.56-2.37 (m, 6H, 3xCH_2), 2.74-3.20 (m, 6H, 3xCH_2), 3.45 (m, 2H), 4.27-4.69 (m, 4H), 4.78-5.06 (m, 3H), 5.57 (m, 1H, NH), 6.01 (sa, 1H, NH), 6.50 (sa, 1H, NH), 6.86 (td, *J*=6.6, 3.3 Hz, 2H, 2xAr-H), 7.01-7.49 (m, 12H, 12xAr-H), 7.57-7.79 (m, 1H, NH).

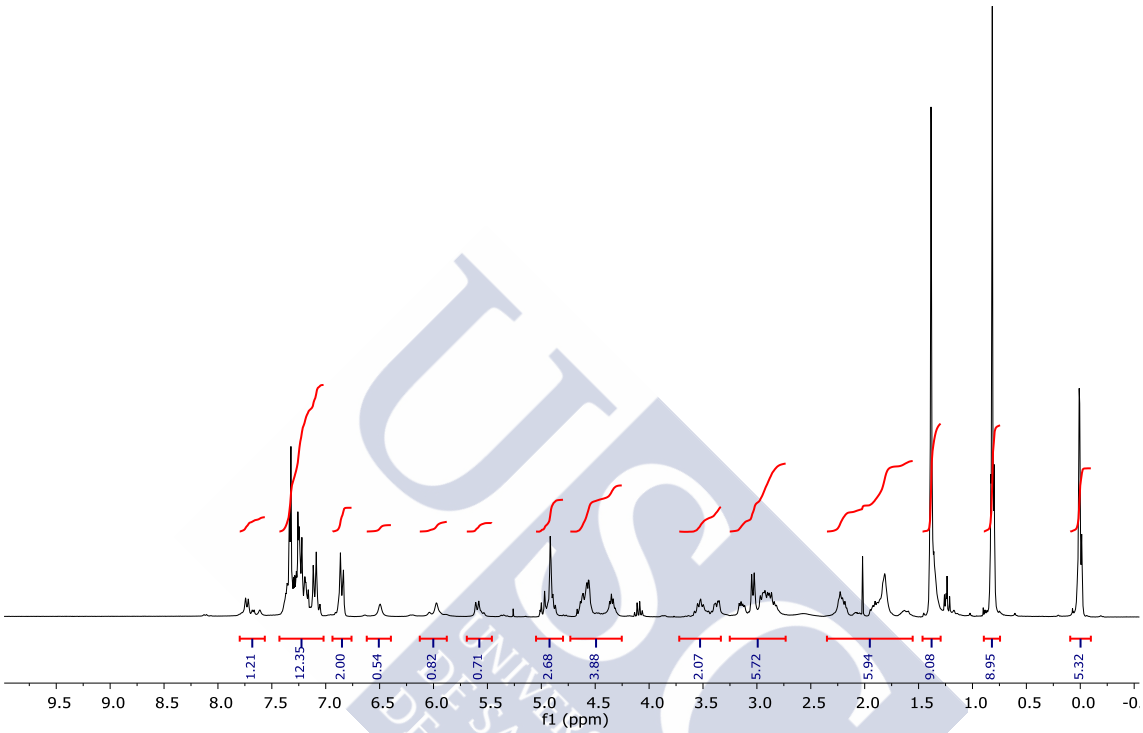
RMN-^{13}C (MeOD, 75 MHz, ppm): -4.9 (2xCH_3), 17.9 (C), 24.8 (CH_2), 25.7 (3xCH_3), 27.3 (CH_2), 28.3 (xCH_3), 36.7 (CH_2), 38.4 (CH_2), 39.1 (CH_2), 47.3 (CH_2), 52.6 (CH), 53.5 (CH), 54.9 (CH_2), 58.9 (CH), 59.7 (CH), 69.8 (CH_2), 70.5 (CH), 79.6 (C), 114.7 (2xCH), 115.0 (C), 127.2, 127.4, 127.9, 128.5, 128.5, 128.6, 128.9, 129.4, 129.5, 130.8 (12xCH), 136.1 (C), 137.0 (C), 155.1 (CO), 157.7 (C), 170.5 (CO), 171.2 (CO), 171.8 (CO), 173.1 (CO).

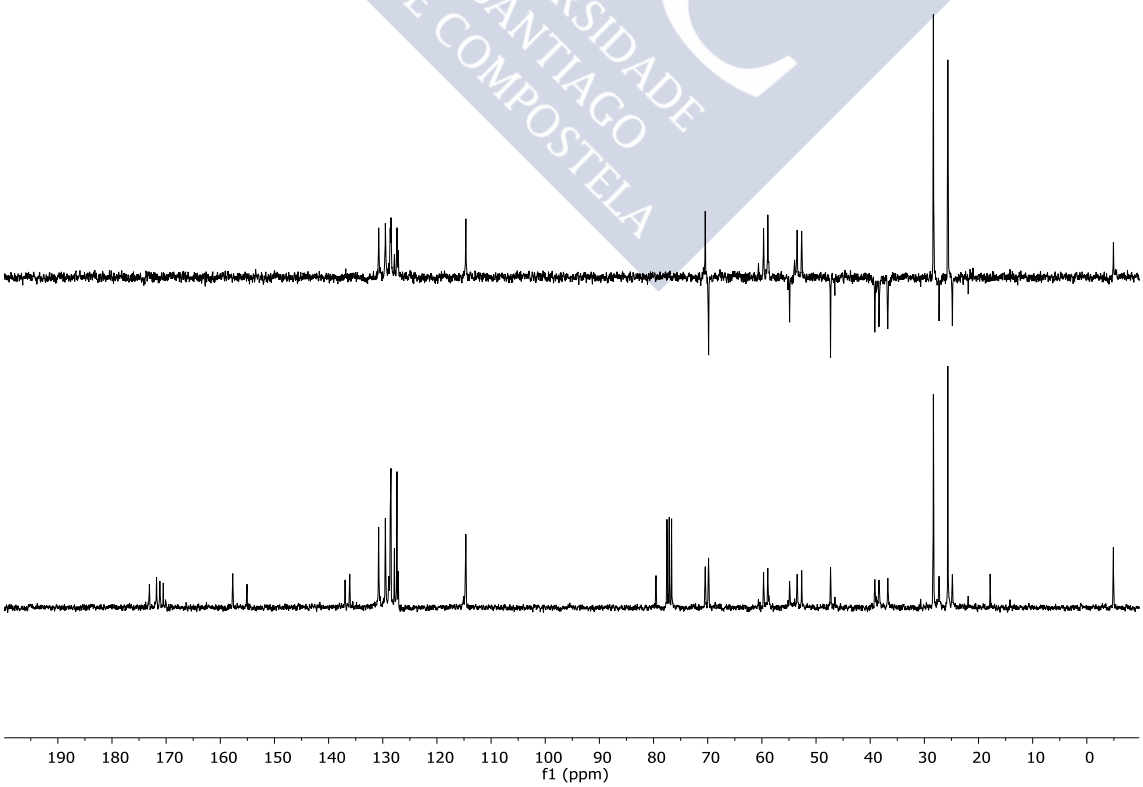
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{46}H_{63}N_5NaO_8Si$, 864.4338; encontrado, 864.4331.

IR (ν, cm^{-1}): 3300 (NH), 1682, 1636, 1511 (CO).

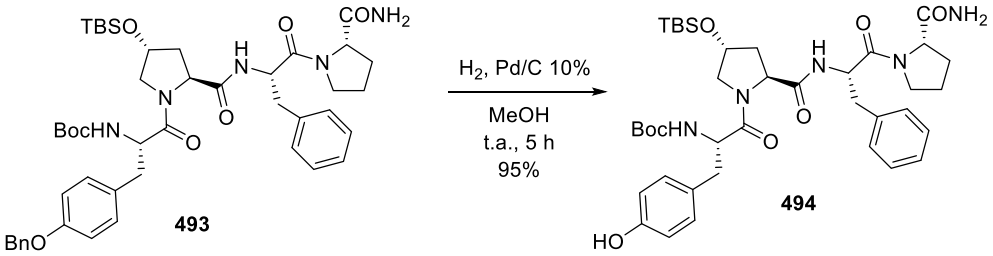

TBSO
CONH2
O
H
N
N
N
O
O
BocHN
O
BnO

493


1.21
12.35
2.00
0.54
0.82
0.71
2.68
3.88
2.07
5.72
5.94
9.08
8.95
5.32
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)


190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

5.7.15 Síntesis del Boc-Tyr-Pro(4-(*R*)-OTBS)-Phe-Pro-NH_2 (494)



Sobre una disolución desoxigenada del compuesto **493** (0.135 g, 0.16 mmol) en 20 mL de MeOH se adicionaron 0.135 g de Pd/C (10%). La suspensión resultante se agitó a t.a. bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 5 h, cuando se comprobó por ccf (AcOEt) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la formación de un producto más polar (R_f=0.2). La reacción se filtró a través de Celita lavando con MeOH y los líquidos filtrados se concentraron a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna DCM/MeOH (5%), obteniéndose 0.114 g del compuesto **494** (0.15 mmol, 95%), como un sólido blanco amorfo.

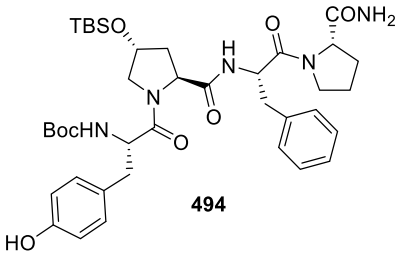
$[\alpha]_D^{20}$: -14° (*c* 1.3, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H (MeOD, 300 MHz, ppm): -0.15-0.07 (m, 6H, 2xCH_3), 0.68-0.87 (m, 9H, 3xCH_3), 1.25-1.48 (m, 9H, 3xCH_3), 1.52-2.31 (m, 6H, 3xCH_2), 2.45-3.21 (m, 6H, 3xCH_2), 3.26-3.74 (m, 3H), 3.89-4.96 (m, 4H), 5.35-5.56 (m, 1H, NH), 6.08-6.56 (m, 1H, NH), 6.61 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.65-6.78 (m, 2H, 2xAr-H), 7.00 (d, *J*=7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.11-7.24 (m, 5H, 5xAr-H), 7.52 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, NH), 7.77-8.18 (m, 1H, NH).

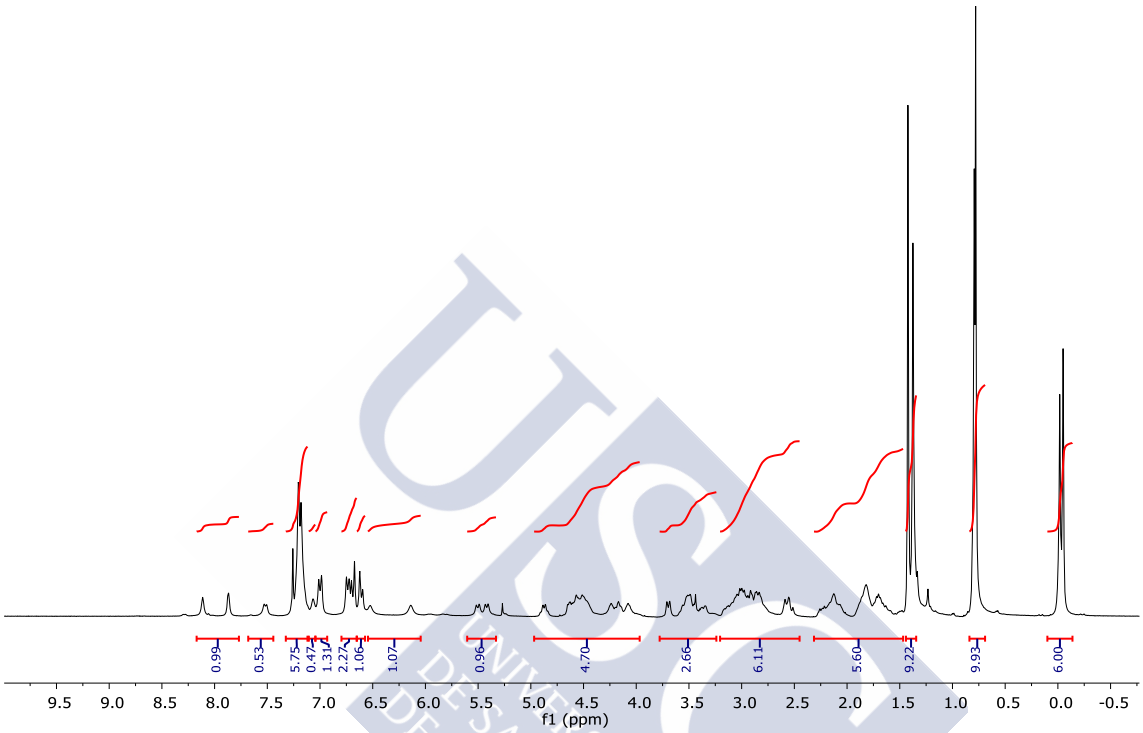
RMN-^{13}C (MeOD, 75 MHz, ppm): -4.9 (2xCH_3), 17.9 (C), 22.0 (CH_2), 25.7 (3xCH_3), 28.3 (3xCH_3), 31.3 (CH_2), 36.8 (CH_2), 38.5 (CH_2), 39.3 (CH_2), 47.3 (CH_2), 53.5 (CH), 55.0 (CH_2), 55.1 (CH), 58.9 (CH), 60.6 (CH), 70.3 (CH), 79.9 (C), 115.0 (2xCH), 126.5 (C), 127.1, 128.6, 129.1, 129.4, 129.5, 130.5, 130.7 (7xCH), 136.0 (C), 155.1 (CO), 155.8 (C), 170.1 (CO), 170.2 (CO), 171.0 (CO), 172.0 (CO). (Datos para el rotámero mayoritario).

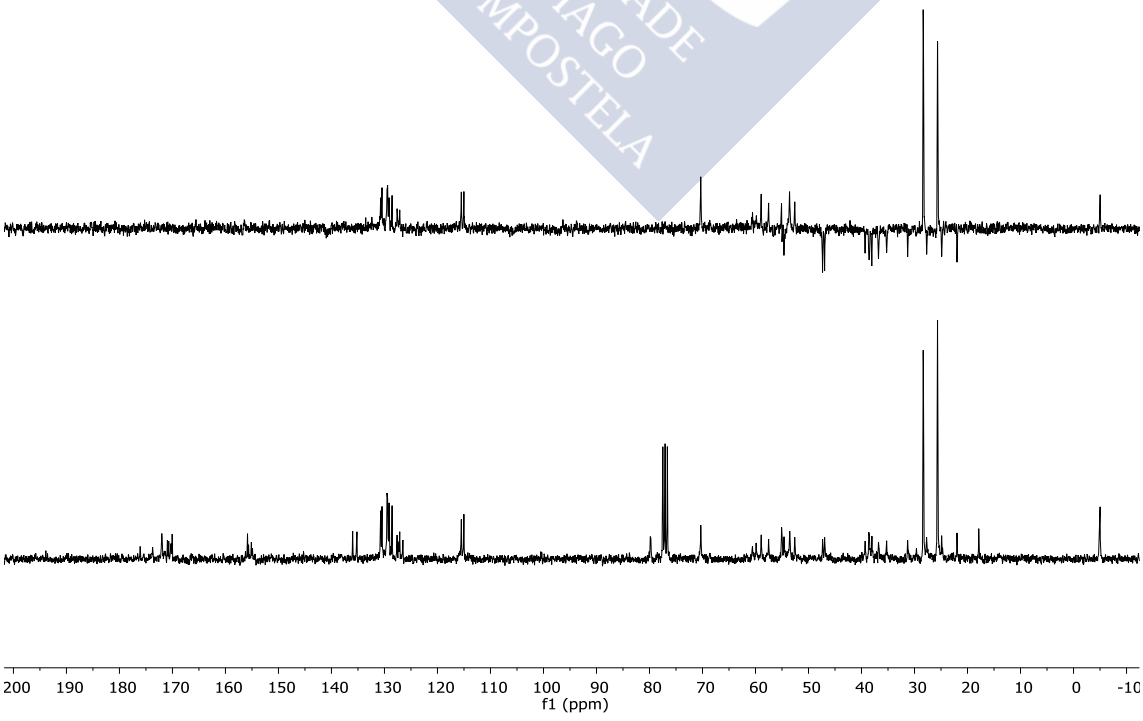
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{39}H_{58}N_5O_8Si$, 752.4049; encontrado, 752.4038.

IR (ν, cm^{-1}): 3290 (NH y OH), 1680, 1635, 1516 (CO).



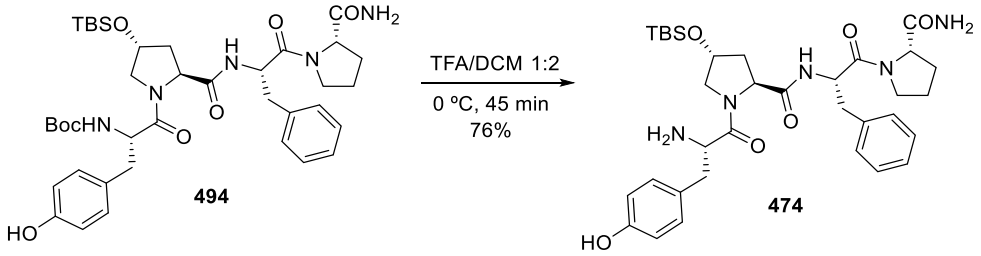
494





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.7.16 Síntesis del H_2N-Tyr-Pro(4-(*R*)-OTBS)-Phe-Pro-NH_2 (474)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.099 g (0.13 mmol) del compuesto **494** en 3 mL de una mezcla TFA/DCM 1:2 y la disolución resultante se agitó a t.a. durante 45 min. Tras comprobar por ccf DCM/MeOH (5%) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la aparición de un producto más polar (R_f=0.1), la reacción se concentró a sequedad, obteniéndose 0.076 g (0.10 mmol, 76%) de la amina deseada **474**, como trifluoroacetato (sólido blanco amorfo).

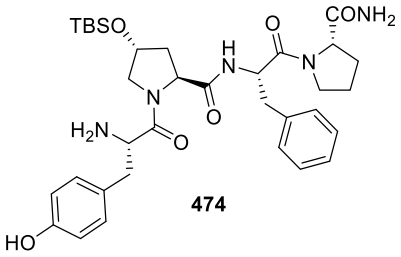
$[\alpha]_D^{20}$: -36.9° (*c* 1.0, MeOH).

RMN-^{1}H (MeOD, 300 MHz, ppm): -0.02-0.13 (m, 6H, 2xCH_3), 0.76-0.96 (m, 9H, 3xCH_3), 1.80-2.28 (m, 6H, 3xCH_2), 2.85-3.25 (m, 5H), 3.33-3.47 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.20-4.52 (m, 3H), 4.55-4.86 (m, 2H), 6.68-6.86 (m, 2H, 2xH-Ar), 6.90-7.43 (m, 7H, 7xH-Ar).

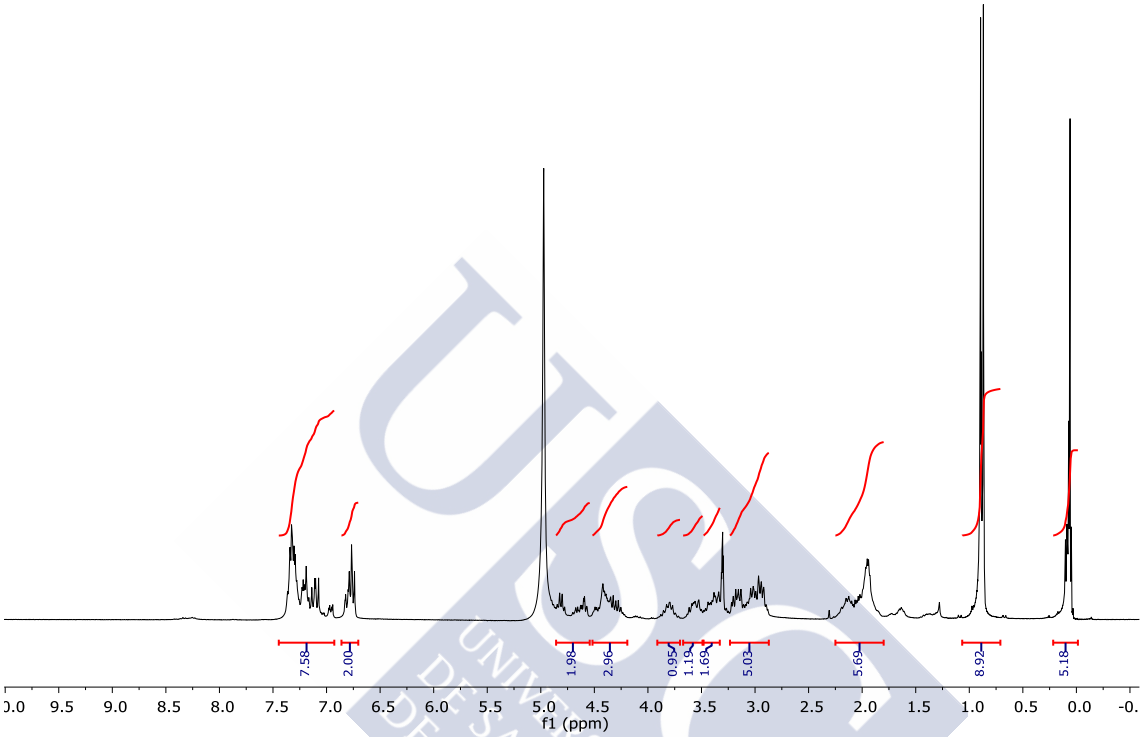
RMN-^{13}C (MeOD, 75 MHz, ppm): -6.2 (2xCH_3), 17.4 (C), 24.4 (CH_2), 24.8 (3xCH_3), 29.1 (CH_2), 35.5 (CH_2), 36.8 (CH_2), 37.2 (CH_2), 47.3 (CH_2), 52.9 (CH), 53.2 (CH), 54.9 (CH_2), 59.0 (CH), 60.1 (CH), 70.7 (CH), 115.4 (2xCH), 124.3 (C), 126.6, 128.3, 128.5, 129.1, 129.2, 129.2, 130.7 (7xCH), 136.7 (C), 156.9 (C), 167.7 (CO), 171.1 (CO), 171.5 (CO), 175.3 (CO).

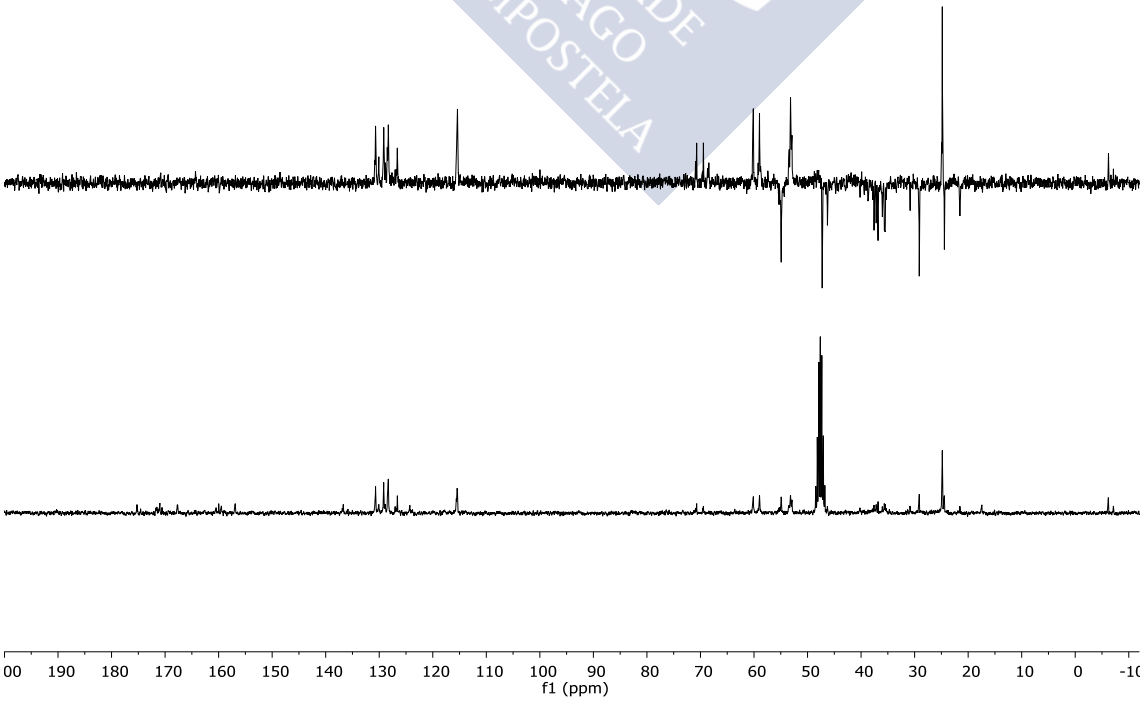
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{34}H_{50}N_5O_6Si$, 652.3525; encontrado, 652.3528.

IR (ν, cm^{-1}): 3300 (NH y OH), 1671, 1643 (CO).

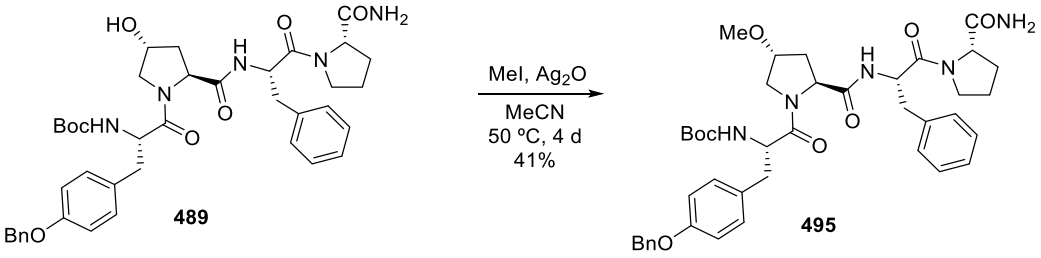

TBSO
CONH2
O
H
N
N
N
O
O
H2N
O
HO

474


7.58
2.00
1.98
2.96
0.95
1.19
1.69
5.03
5.69
8.92
5.18
f1 (ppm)


f1 (ppm)

5.7.17 Síntesis del Boc-Tyr(OBn)-Pro(4-(*R*)-OMe)-Phe-Pro-NH_2 (495)



En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disolvieron 0.095 g (0.13 mmol) del compuesto **489** en 3.5 mL de MeCN y sobre esta disolución se adicionaron sucesivamente 0.100 g (0.43 mmol, 3.30 eq) de Ag_2O y 0.03 mL (0.46 mmol, 3.50 eq) de MeI. La mezcla de reacción se calentó entonces durante 4 días a 50 °C y al cabo de este tiempo se observó por ccf DCM/MeOH (7%) todavía la presencia del producto de partida (R_f=0.4) y un nuevo producto, menos polar (R_f=0.6). La reacción se filtró sobre Celita, lavando con AcOEt, y los líquidos filtrados se concentraron a sequedad. El residuo obtenido se disolvió nuevamente en AcOEt (15 mL) y se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x15 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna DCM/MeOH (del 5% al 10%) para obtener 0.040 g del compuesto esperado **495** (0.05 mmol, 41%), como un sólido amorfo de color blanco y 0.047 g (0.07 mmol, 49%) del producto de partida **489**.

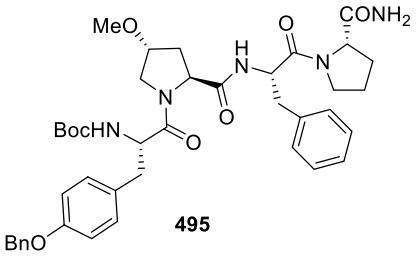
$[\alpha]_D^{20}$: -36.7° (*c* 3.9, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.39 (s, 9H, 3xCH_3), 1.56-2.38 (m, 8H, 4xCH_2), 2.80-3.08 (m, 5H, 2xCH_2+ C$\underline{H}_2$), 3.21 (m, 4H, CH_3+C$\underline{H}_2$), 3.51-3.75 (m, 2H), 3.85-3.99 (m, 1H), 4.50-4.70 (m, 2H), 4.84-5.06 (m, 2H, CH_2-O), 5.50 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, NH), 5.96 (sa, 1H, NH), 6.44 (sa, 1H, NH), 6.86 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, 2xAr-H), 7.01-7.46 (m, 12H, 12xAr-H), 7.51-7.68 (m, 1H, NH).

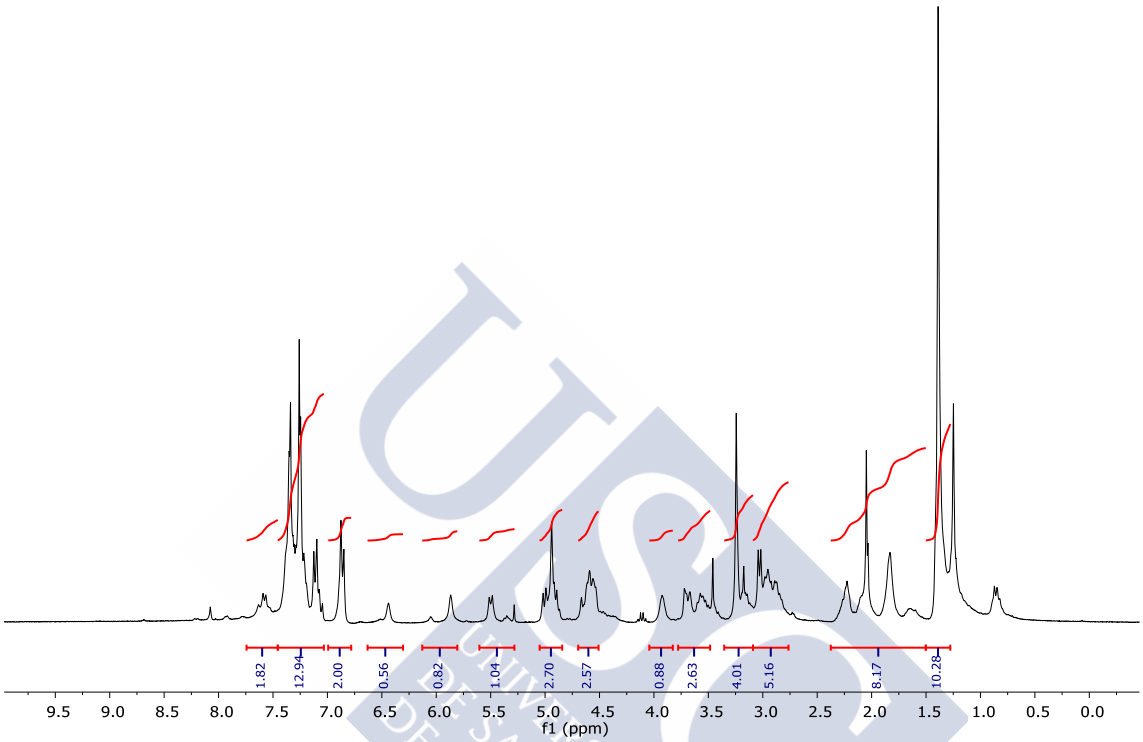
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 24.8 (CH_2), 27.3 (CH_2), 28.3 (3xCH_3), 29.7 (CH_2), 33.5 (CH_2), 39.0 (CH_2), 47.4 (CH_2), 51.7 (CH_2), 52.5 (CH), 53.4 (CH), 56.7 (CH_3), 58.9 (CH), 59.7 (CH), 69.9 (CH_2), 78.8 (CH), 79.7 (C), 114.7 (2xCH), 115.2 (C), 127.4, 127.9, 128.5, 128.6, 129.5, 130.7 (12xCH), 135.9 (C), 137.0 (C), 155.1 (CO), 157.7 (C), 170.4 (CO), 171.2 (CO), 171.6 (CO), 173.3 (CO).

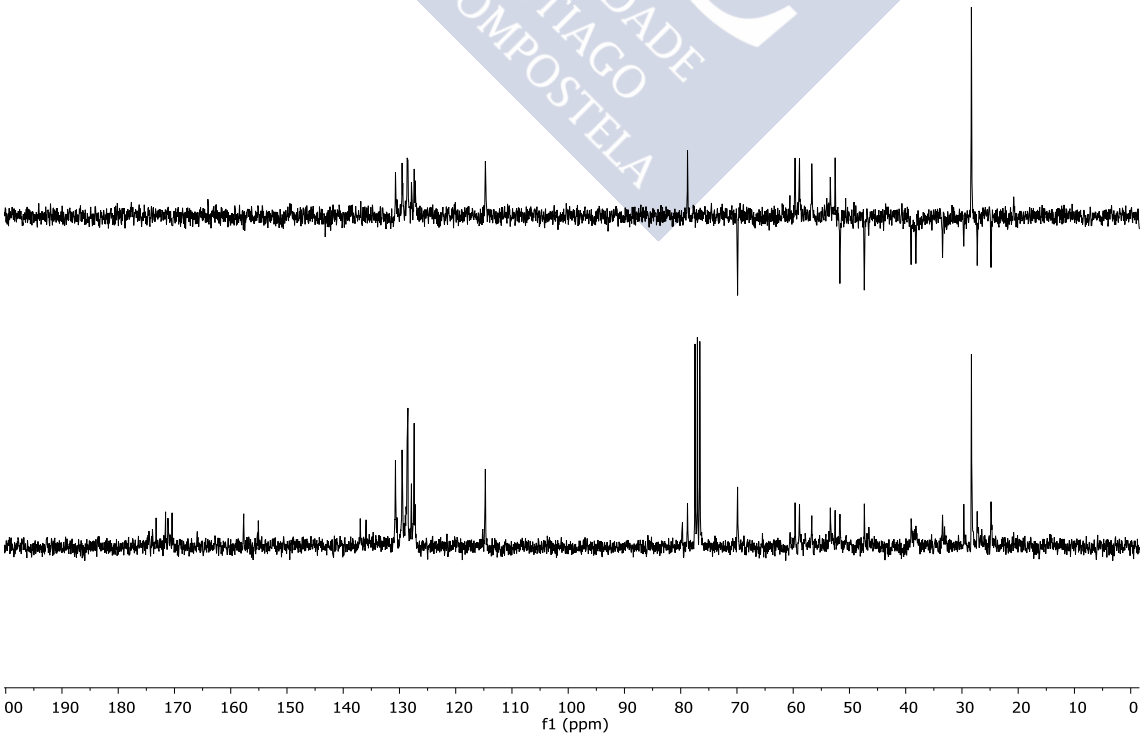
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{41}H_{52}N_5O_8$, 742.3810; encontrado, 742.3809.

IR (ν, cm^{-1}):3304 (NH), 1639 (CO).

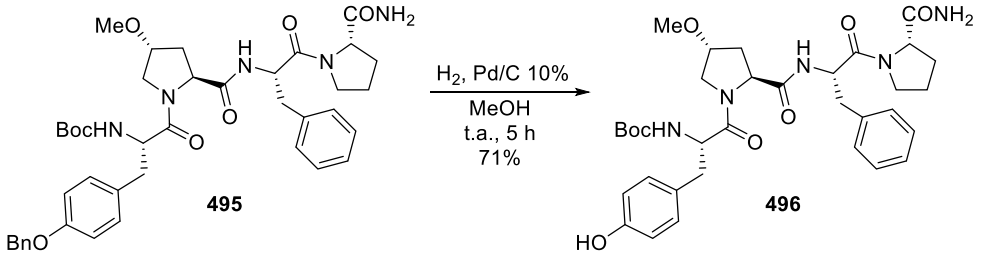

MeO
CONH2
O
H
N
N
N
O
O
BocHN
O
BnO

495


1.82
12.94
2.00
0.56
0.82
1.04
2.70
2.57
0.88
2.63
4.01
5.16
8.17
10.28
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)


00 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

5.7.18 Síntesis del Boc-Tyr-Pro(4-(*R*)-OMe)-Phe-Pro-NH_2 (496)



Sobre una disolución desoxigenada del compuesto **495** (0.039 g, 0.05 mmol) en 6 mL de MeOH se adicionaron 0.039 g de Pd/C (10%). La suspensión resultante se agitó a t.a. bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 5 h, cuando se comprobó por ccf (DCM/MeOH al 5%) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la formación de un producto más polar (R_f=0.2). La reacción se filtró a través de Celita lavando con MeOH y los líquidos filtrados se concentraron a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna DCM/MeOH (del 5% al 10%), obteniéndose 0.024 g del compuesto **496** (0.04 mmol, 71%), como un sólido blanco amorfo.

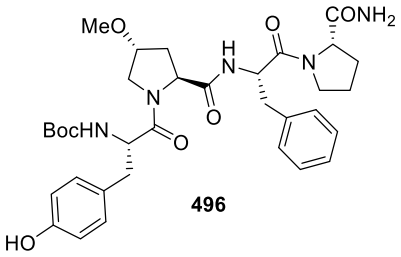
$[\alpha]_D^{20}$: -21.7° (*c* 2.3, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.29-1.52 (m, 9H, 3xCH_3), 1.61-2.39 (m, 6H, 3xCH_2), 2.62-3.13 (m, 6H, 3xCH_2), 3.16-3.25 (m, 3H, CH_3), 3.34-3.83 (m, 4H), 4.05-4.94 (m, 3H, CH_2-O, CH-OMe), 5.39-5.56 (m, 1H, NH), 5.93 (sa, 1H, NH), 6.42-6.55 (m, 1H, NH), 6.64 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.71-6.84 (m, 2H, 2xAr-H), 7.03 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.13-7.45 (m, 5H, 5xAr-H), 7.70-8.00 (m, 1H, NH). (Varios rotámeros).

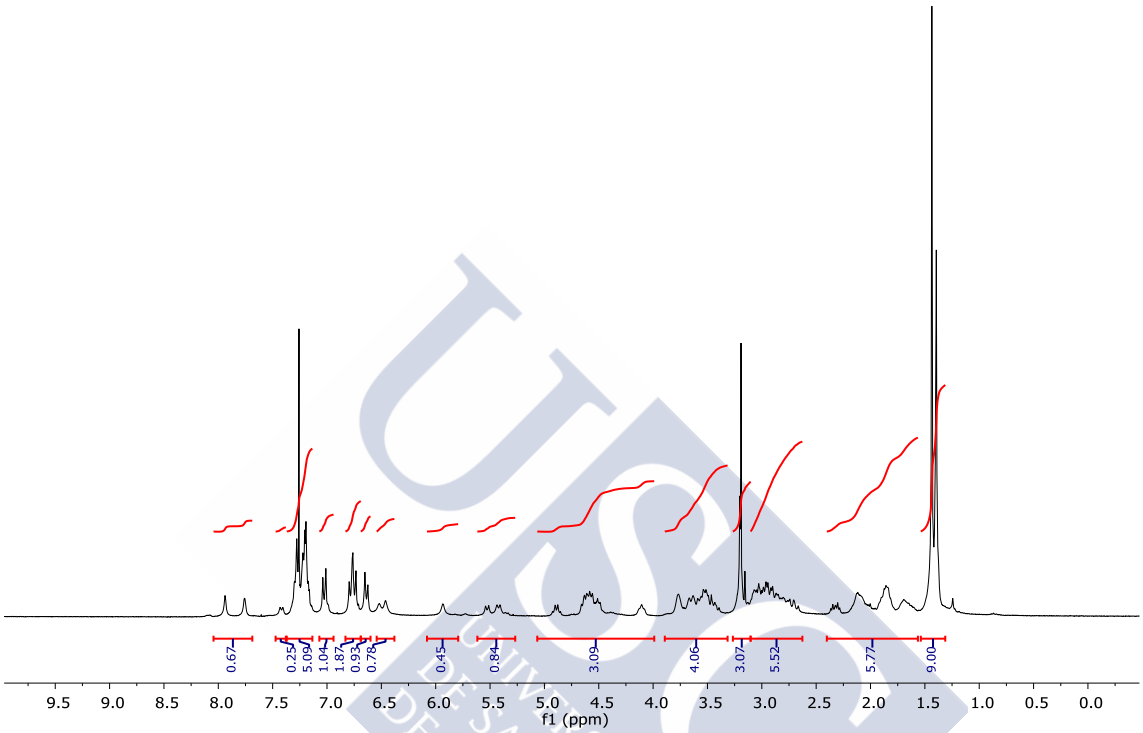
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 22.0 (CH_2), 28.3 (3xCH_3), 31.4 (CH_2), 33.5 (CH_2), 38.4 (CH_2), 39.0 (CH_2), 47.0 (CH_2), 51.6 (CH_2), 53.2 (CH), 54.9 (CH), 56.6 (CH_3), 58.9 (CH), 60.6 (CH), 78.6 (CH), 79.9 (C), 115.1 (2xCH), 126.7 (C), 127.1, 127.4, 127.7, 128.6, 129.2, 129.4, 129.5, 130.3, 130.7 (7xCH), 135.1 (C), 155.0 (CO), 155.7 (C), 169.9 (CO), 170.6 (CO), 171.8 (CO), 176.0 (CO). (Datos del rotámero mayoritario).

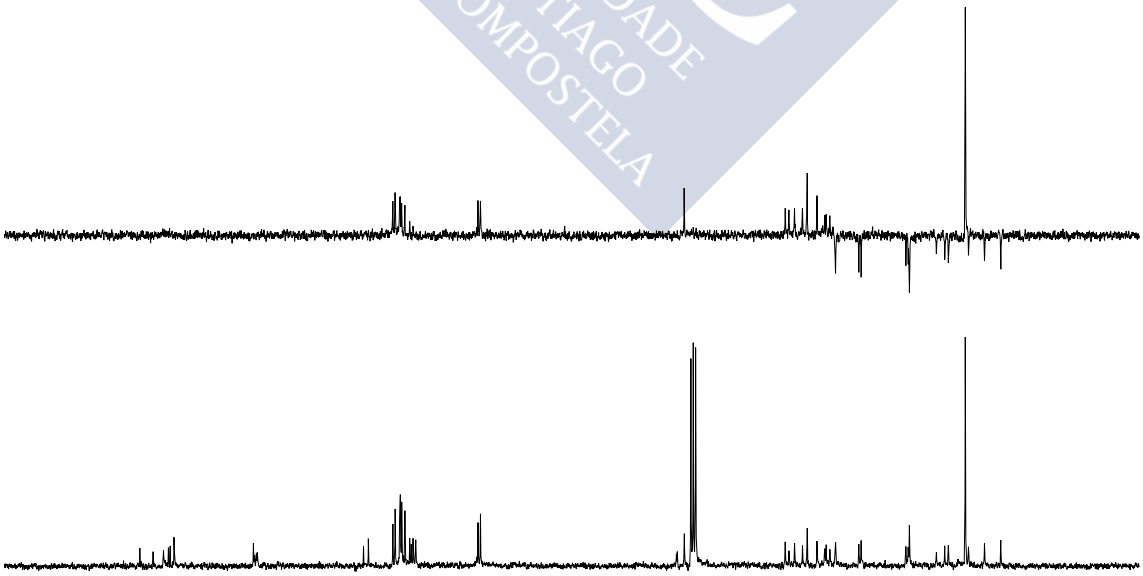
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{34}H_{46}N_5O_8$, 652.3341; encontrado, 652.3343.

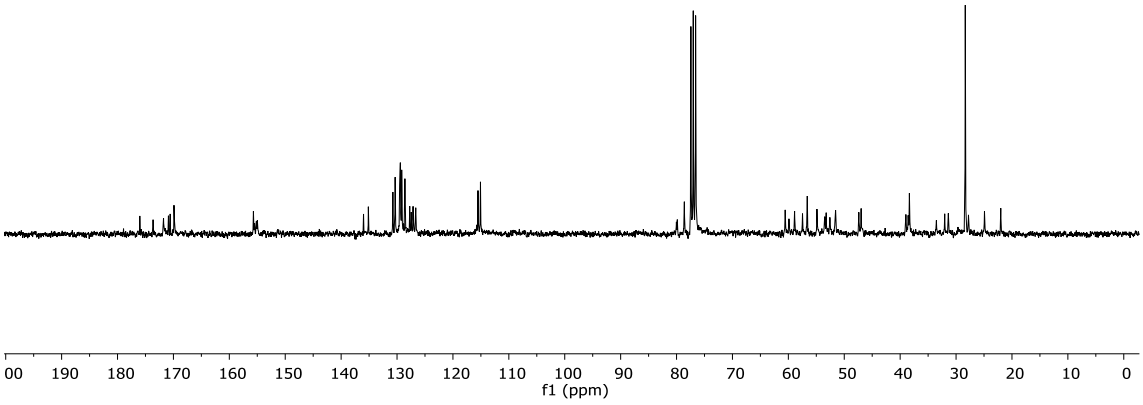
IR (ν, cm^{-1}): 3298 (NH y OH), 1641.


MeO
CONH2
O
H
N
N
N
O
O
BocHN
O
HO

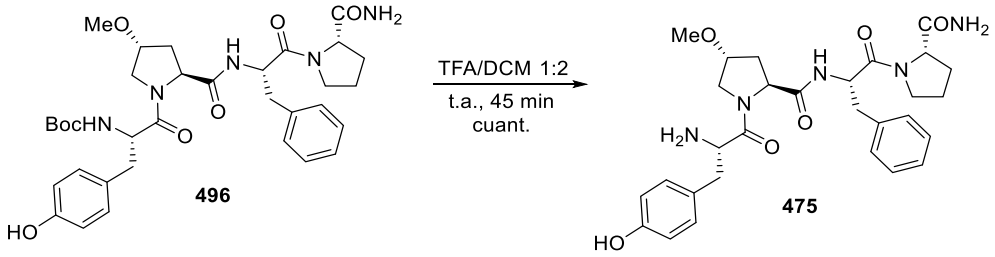
496


0.67
0.25
5.09
1.04
1.87
0.93
0.78
0.45
0.84
3.09
4.06
3.07
5.52
5.77
9.00
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)




00 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

5.7.19 Síntesis del H_2N-Tyr-Pro(4-(*R*)-OMe)-Phe-Pro-NH_2 (475)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.023 g (0.04 mmol) del compuesto **496** en 3 mL de una mezcla TFA/DCM 1:2 y la disolución resultante se agitó a t.a. durante 45 min. Tras comprobar por ccf DCM/MeOH (10%) la desaparición del producto de partida (R_f=0.7) y la aparición de un producto más polar (R_f=0.1), la reacción se concentró a sequedad, obteniéndose 0.023 g (0.04 mmol, cuantitativo) de la amina deseada **475**, como trifluoroacetato (sólido blanco amorfo).

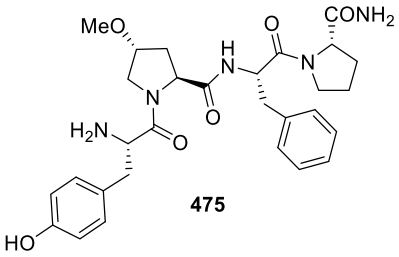
$[\alpha]_D^{20}$: -22° (*c* 1.0, MeOH).

RMN-^{1}H (MeOD, 300 MHz, ppm): 1.57-2.43 (m, 6H, 3xCH_2), 2.85-3.24 (m, 6H, 3xCH_2), 3.27-3.33 (m, 3H, CH_3), 3.44-4.03 (m, 4H), 4.31-4.66 (m, 3H), 6.69-6.84 (m, 2H, 2xAr-H), 6.88-7.41 (m, 7H, 7xAr-H).

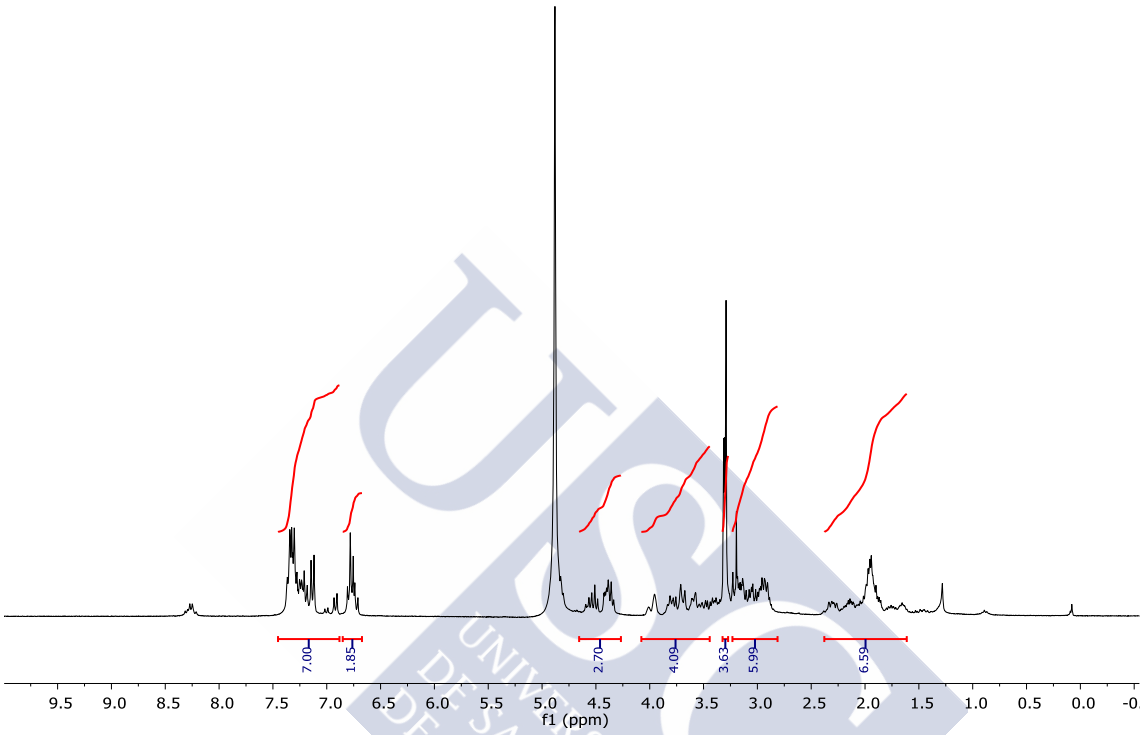
RMN-^{13}C (MeOD, 75 MHz, ppm): 24.4 (CH_2), 29.1 (CH_2), 33.9 (CH_2), 35.6 (CH_2), 36.9 (CH_2), 47.3 (CH_2), 52.1 (CH_2), 52.9 (CH), 53.2 (CH), 55.4 (CH_3), 58.9 (CH), 60.2 (CH), 78.9 (CH), 115.4 (2xCH), 124.2 (C), 126.6, 127.0, 128.3, 128.5, 128.9, 129.2, 130.0, 130.7 (7xCH), 136.7 (C), 156.9 (C), 167.6 (CO), 170.9 (CO), 171.6 (CO), 175.2 (CO). (Datos del rotámero mayoritario).

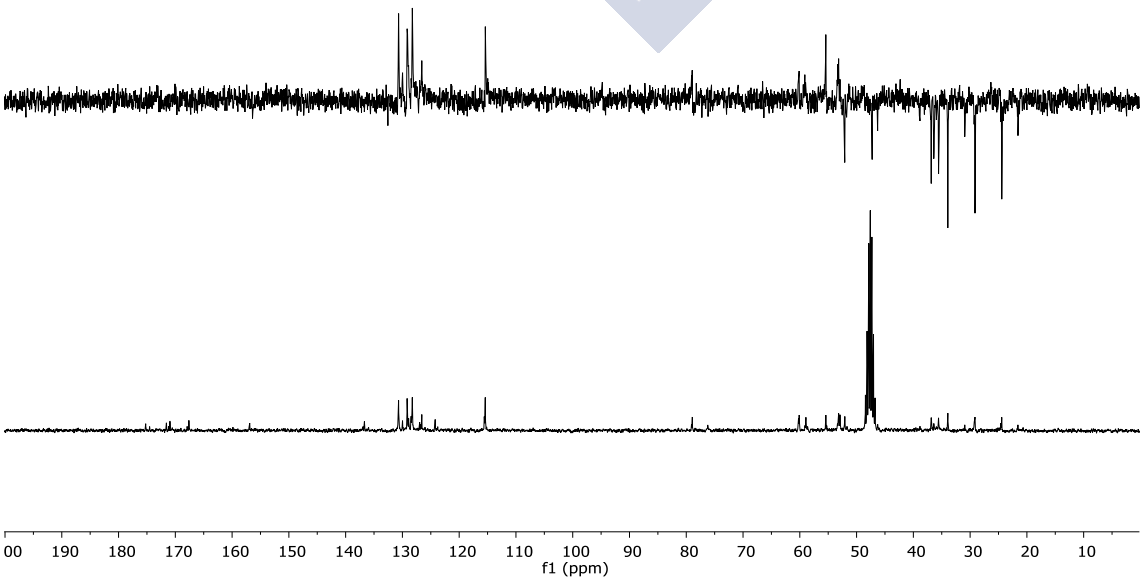
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{29}H_{38}N_5O_6$, 552.2817; encontrado, 552.2813.

IR (ν, cm^{-1}): 3305 (NH y OH), 1674, 1637, 1518 (CO).

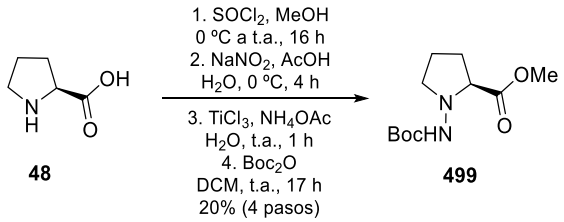

MeO
O
CONH2
H
N
N
N
O
O
H2N
O
HO

475


7.00
1.85
2.70
4.09
3.63
5.99
6.59
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)


00 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
f1 (ppm)

5.7.20 Síntesis del (*S*)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (499)



Sobre una disolución de *L*-prolina comerial **48** (1.395 g, 12.11 mmol) en 25 mL de MeOH, enfriada a 0 °C, se adicionaron, gota a gota, 1.32 mL (18.16 mmol, 1.5 eq) de $SOCl_2$ y la reacción se agitó toda la noche a t.a.. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el crudo obtenido se trituró con Et_2O para obtener un sólido blanco higroscópico.

El sólido anteriormente obtenido se disolvió en 8.4 mL de agua, se enfrió a 0 °C y sobre esta disolución se añadieron 2.072 g (24.22 mmol, 2.0 eq) de $NaNO_2$ disueltos en 4 mL de agua y 1.04 mL (18.16 mmol, 1.5 eq) de AcOH. Después de agitar 5 h a 0 ºC, se observó por ccf (AcOEt) la desaparición del producto de partida (R_f=0) y la formación de un compuesto mucho menos polar (R_f=0.9). Se añadieron entonces 15 mL de AcOEt, se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con NaCl (2x10 mL), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. Se obtuvo un aceite amarillo que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Sobre el crudo de reacción anteriomente obtenido, se añadieron 72.6 mL de agua, 36 mL de una disolución 4 M de NH_4OAc y 36 mL de una disolución comercial de $TiCl_3$ (15% p/p en HCl al 10% en agua). La reacción se agitó 1 h a t.a., observándose entonces la pérdida del color violáceo de la disolución y por ccf (AcOEt/Hex 1:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.6) y la formación de un producto más polar (R_f=0.1). La mezcla se basificó con NH_3 acuoso comercial (30%) hasta la completa formación de una emulsión blanca. Se añadieron entonces 100 mL de DCM y la mezcla se filtró a través de Celita, lavando con abundante DCM. Los líquidos filtrados se decantaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x100 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución saturada de NaCl (300 mL), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad.

El crudo de reacción obtenido anteriormente se disolvió en 250 mL de DCM, sobre esta disolución se añadieron 6.605 g (30.27 mmol, 2.5 eq) de Boc_2O y la disolución resultante se agitó toda la noche a t.a., cuando se observó por ccf (AcOEt/Hex 1:2) la aparición de un producto mayoritario (R_f=0.4). La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:2, obteniéndose el compuesto **499** (0.591 g, 2.42 mmol, 20% en 4 pasos), como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20}$: +52.4° (*c* 1.3, $CHCl_3$).

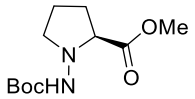
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.25 (s, 9H, 3x CH_3), 1.55-1.82 (m, 3H), 1.93-2.17 (m, 1H), 2.88-3.16 (m, 2H, H-3, H-3'), 3.53 (s, 3H, CH_3), 3.80 (dd, *J*=9.2, 4.5 Hz, 1H, H-1), 6.34 (sa, 1H, NH).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 21.9 (CH_2), 27.8 (CH_2), 28.1 (3xCH_3), 51.5 (CH_3), 52.8 (CH_2), 63.7 (CH), 79.8 (C), 154.6 (CO), 173.8 (CO).

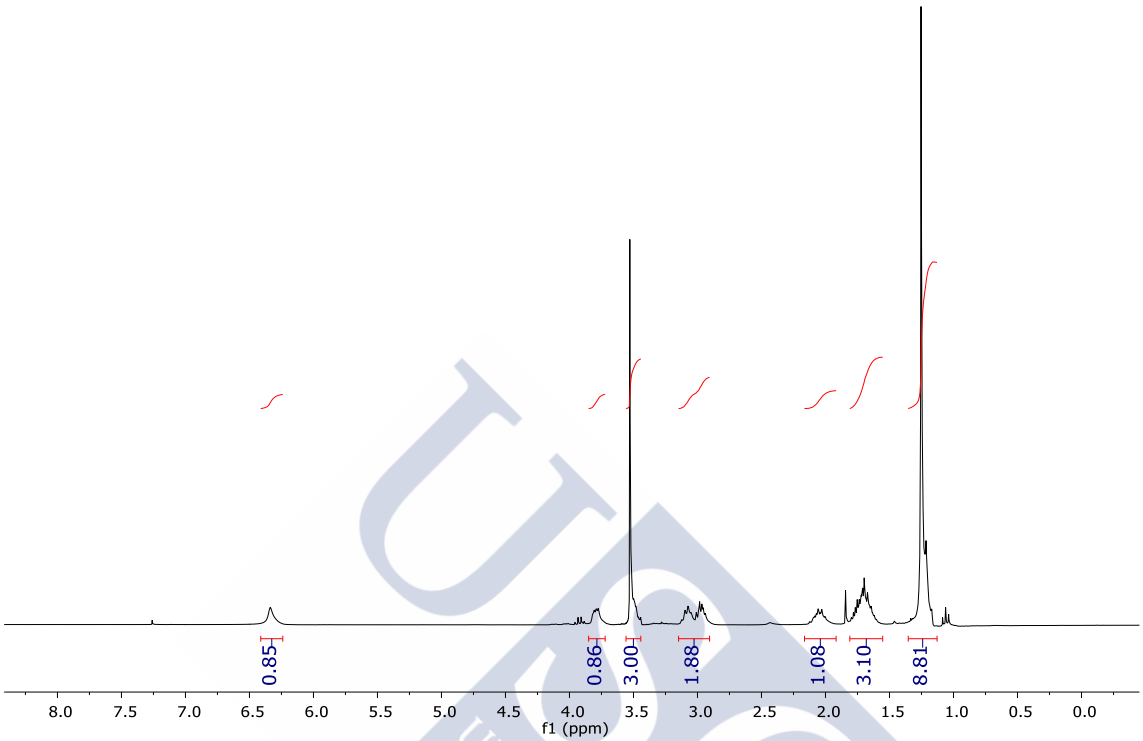
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{11}H_{20}N_2NaO_4$, 267.1315; encontrado, 267.1311.

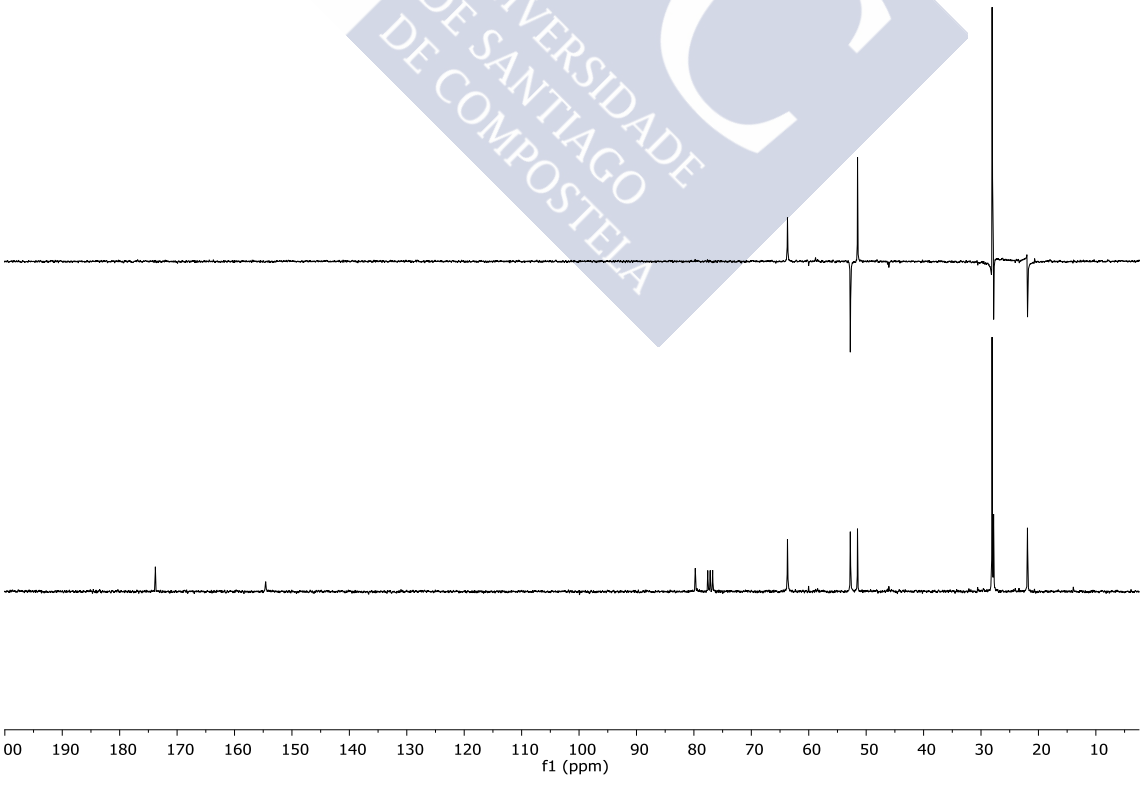
IR (ν, cm^{-1}): 3311 (NH), 1722 (CO)**.**

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



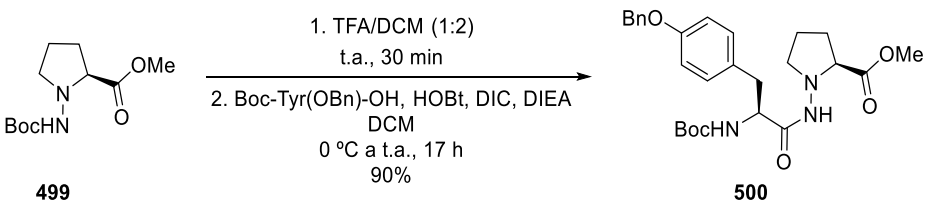
499





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.7.21 Síntesis del (*S*)-1-((*S*)-3-(4-(benciloxi)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)propanamido)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (500)



499 **500**

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvieron 0.160 g (0.66 mmol) del compuesto **499** en 12 mL de una mezcla de TFA/DCM (1:2), la reacción se agitó durante 30 min. a t.a. y se concentró a sequedad coevaporando con tolueno (3x4 mL). El crudo obtenido se disolvió en DCM seco (4 mL), se enfrió a 0 °C y se le añadieron 0.46 mL (2.62 mmol, 4.0 eq) de DIEA. En otro matraz, previamente purgado, se disolvieron 0.255 g (0.69 mmol, 1.05 eq) de Boc-Tyr(OBn)-OH, 0.120 g (0.79 mmol, 1.2 eq) de HOBt.H_2O y 0.12 mL (0.79 mmol, 1.2 eq) de DIC en 4 mL de DCM seco. Después de agitar durante 10 min, esta disolución se añadió sobre la primera a 0 °C y la disolución resultante se agitó toda la noche a t.a., la mezcla de reacción se lavó con HCl 1M (10 mL), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) y disolución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:1, obteniéndose el compuesto **500** (0.294 g, 0.59 mmol, 90%), como un sólido amorfo de color blanco.

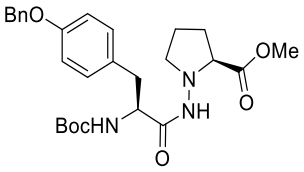
$[\alpha]_D^{20}$: -27.5° (*c* 1.0, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.29-1.44 (m, 9H, 3xCH_3), 1.67-1.96 (m, 3H), 2.23 (ddt, *J*=15.2, 10.1, 4.7 Hz, 1H), 2.76-3.09 (m, 3H), 3.08-3.25 (m, 1H), 3.51-3.69 (m, 3H, CH_3), 3.71-3.91 (m, 1H), 3.91-4.26 (m, 1H), 4.91-5.04 (m, 2H, CH_2-Ph), 5.23 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, NH), 6.78-6.90 (m, 2H, 2xAr-H), 7.01-7.13 (m, 2H, 2xAr-H), 7.22-7.43 (m, 5H, 5xAr-H), 7.66 (sa, 1H, NH).

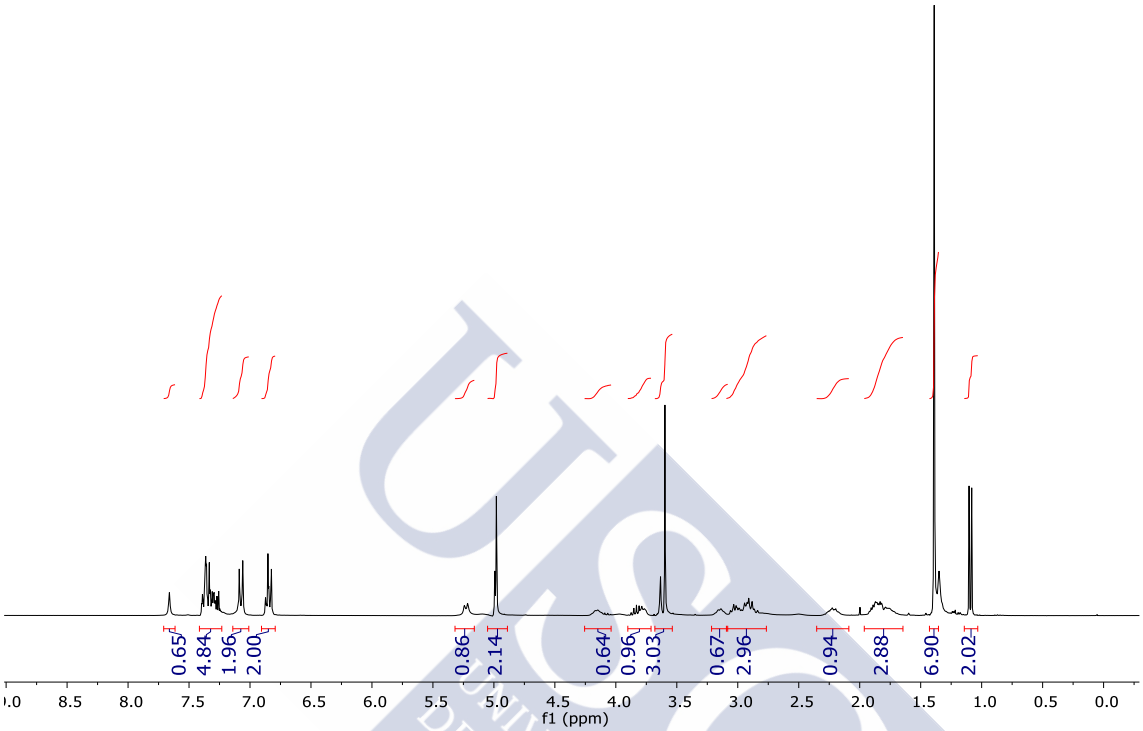
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm):21.8 (CH_2), 23.5 (CH_3), 28.0 (CH_2), 28.3 (CH_3), 38.1 (CH_2), 41.9 (CH), 51.8 (CH_3), 52.9 (CH_2), 63.7 (CH), 69.9 (CH_2), 79.9 (C), 114.8 (CH), 127.3 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (C), 130.3 (CH), 130.5 (CH), 136.9 (C), 155.1 (C), 157.7 (CO), 170.0 (CO), 173.6 (CO).

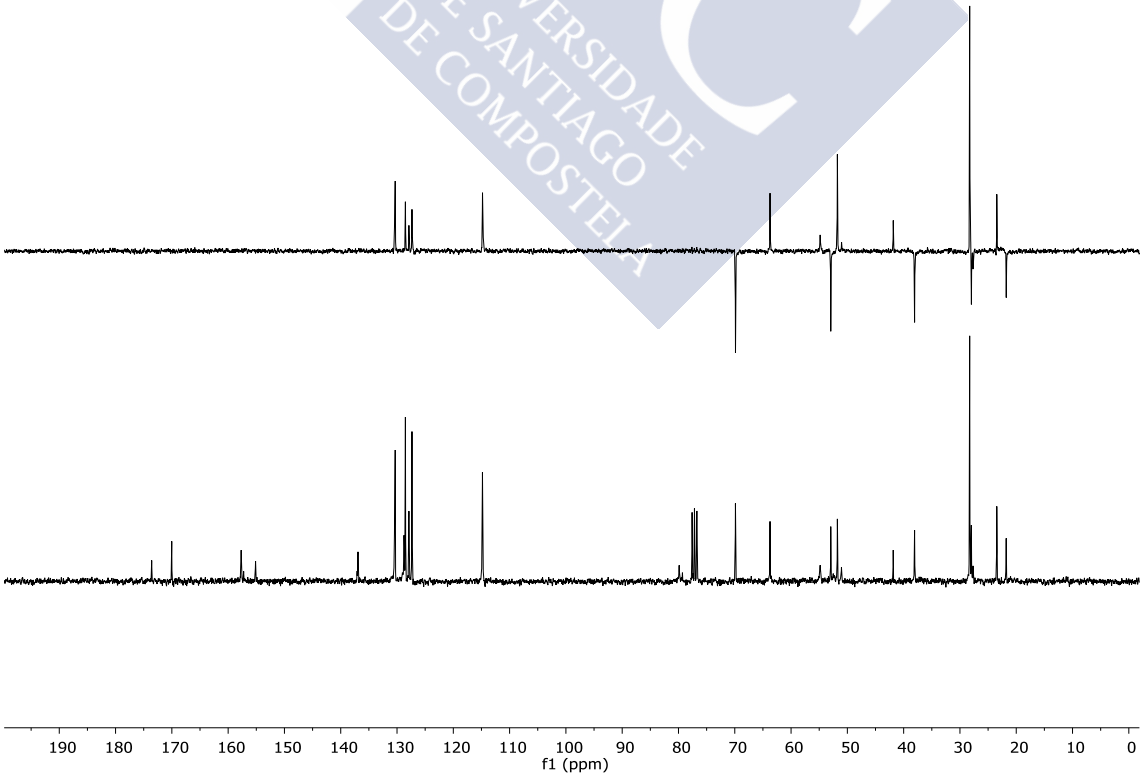
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{27}H_{36}N_3O_6$, 498.2599; encontrado, 498.2595

IR (ν, cm^{-1}): 3330 (NH), 1682 (CO).



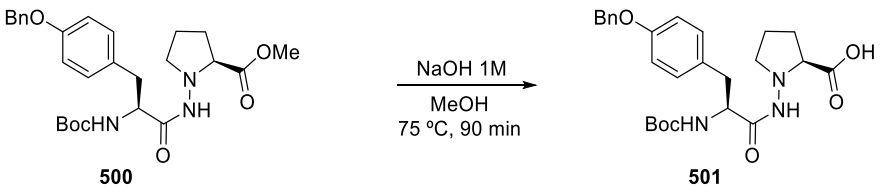
500





UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

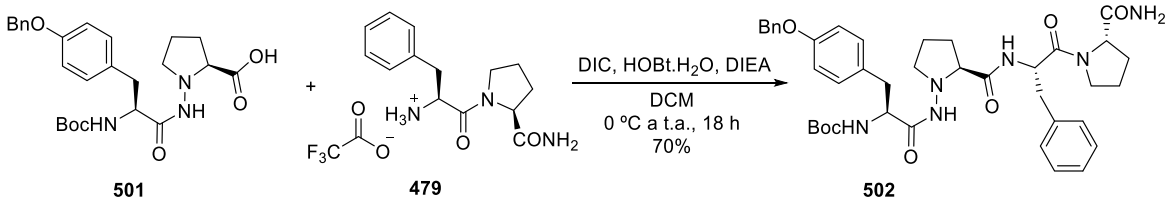
5.7.22 Síntesis del ácido (*S*)-1-((*S*)-3-(4-(benciloxi)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanamido)pirrolidin-2-carboxílico (501)



En un balón de fondo redondo de 100 mL se disolvieron 0.274 g (0.55 mmol) del compuesto **500** en 24 mL de MeOH y 10 mL de NaOH 1M. La disolución resultante se calentó a reflujo durante 90 min, observándose al cabo de este tiempo por ccf (AcOEt/Hex 1:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la aparición de un producto mucho más polar (R_f=0.0). La mezcla se acidificó entonces a pH=5 con HCl 1M, se concentró a sequedad y el residuo obtenido se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM (5x10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar lugar a un crudo de reacción que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.7.23 Síntesis del Boc-Tyr(OBn)-HN-Pro-Phe-Pro-NH_2 (502)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.249 g (0.66 mmol, 1.2 eq) del compuesto **479** en 4 mL de DCM seco y sobre esta disolución enfriada a 0 °C, se añadieron 0.38 mL (2.20 mmol, 4.0 eq) de DIEA. En otro matraz se disolvieron 0.266 g (0.55 mmol) del compuesto **501**, 0.102 g (0.66 mmol, 1.2 eq) de HOBt.H_2O, 0.10 mL (0.66 mmol, 1.2 eq) de DIC en 4 mL de DCM seco. Después de 10 min de agitación a t.a., se adicionó sobre la primera a 0 °C. La mezcla resultante se dejó reaccionar durante 18 h a t.a., se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con HCl 1M (25 mL), disolución saturada de $NaHCO_3$ (25 mL) y disolución saturada de NaCl (sat) (25 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH al 5%), obteniéndose 0.278 g del compuesto **502** (0.38 mmol, 70%), como un sólido amorfo de color blanco.

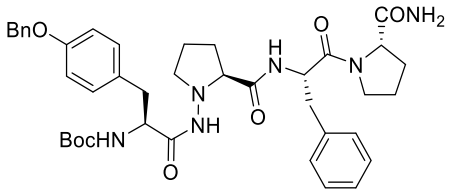
$[\alpha]_D^{20}$: -84° (*c* 1.4, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.39 (s, 9H, 3xCH_3), 1.52-1.96 (m, 5H), 2.03-2.31 (m, 2H), 2.49 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.92-3.32 (m, 7H), 3.35-3.52 (m, 1H), 3.64-3.88 (m, 1 H), 4.06-4.43 (m,2 H), 4.46-4.86 (m, 1 H), 5.02 (s, 2H, CH_2Ph), 5.37 (sa, 0.5H, NH), 5.69 (d, *J*=2.5 Hz, 0.5H, NH), 5.93 (t, *J*=9.5 Hz, 1H, NH), 6.46 (sa, 0.5H, NH), 6.80-6.96 (m, 2H, 2xAr-H), 7.04-7.44 (m, 12H, 12xAr-H), 8.05-8.26 (m, 0.3H, NH), 8.64 (d, *J*=53.7 Hz, 0.7H, NH). (Varios rotámeros).

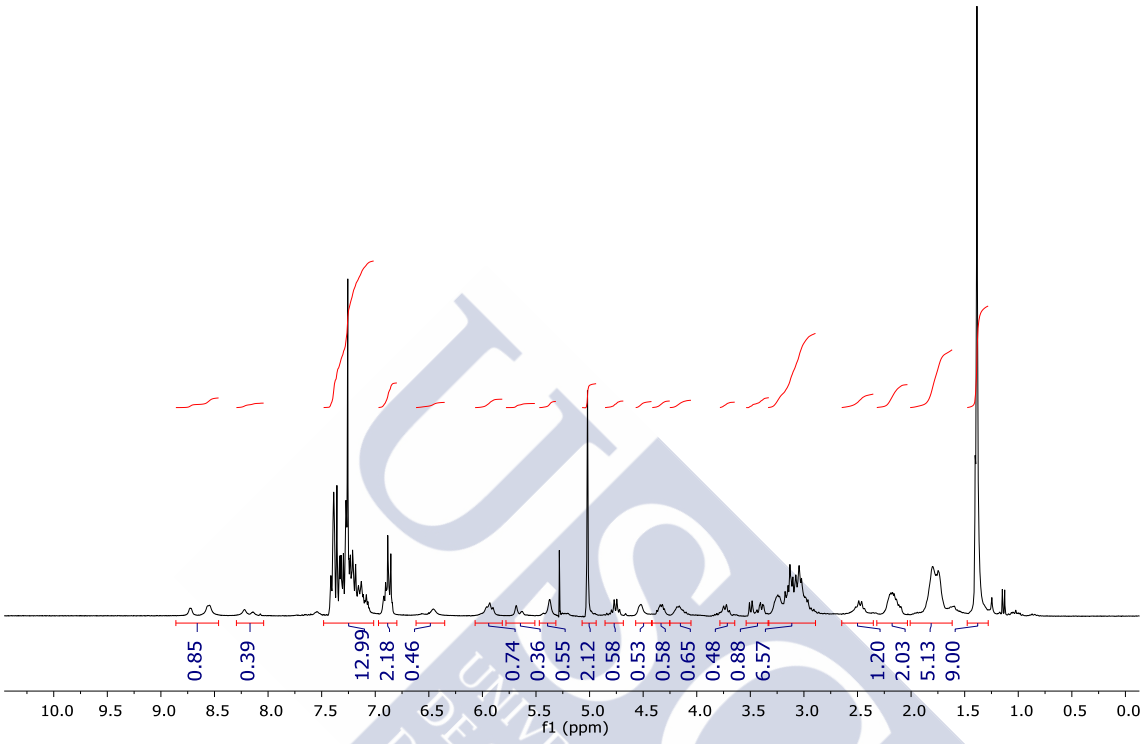
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 22.2 (CH_2), 24.8 (CH_2), 28.2 (CH_2), 28.2(3xCH_3), 28.6 (CH_2), 30.2 (CH_2), 37.9 (CH_2), 46.3 (CH_2), 47.2 (CH_2), 52.1 (CH), 53.9 (CH), 54.6 (CH), 55.0 (CH_2), 55.3 (CH_2), 59.6 (CH), 60.4 (CH), 68.0 (CH), 69.7 (CH_2), 79.7 (C), 114.7 (CH), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 130.2 (CH), 130.4 (CH), 130.6 (CH), 135.9 (C), 136.5 (C), 136.9 (C), 157.4 (CO), 170.8 (CO), 170.9 (CO), 172.8 (CO), 173.2 (CO), 173.6 (CO). (Varios rotámeros).

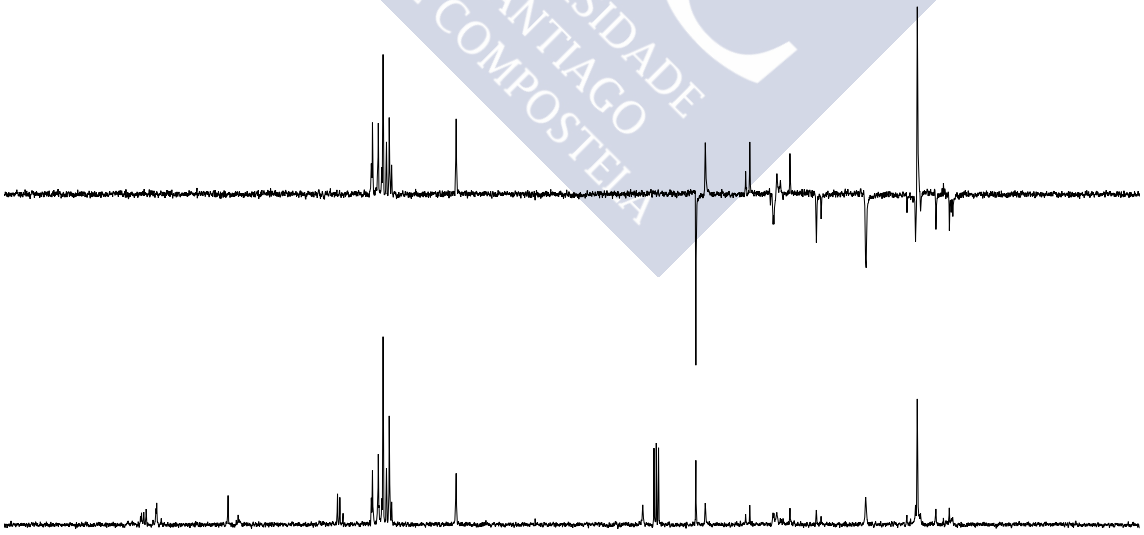
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{40}H_{51}N_6O_7$, 727.3814; encontrado, 727.3809

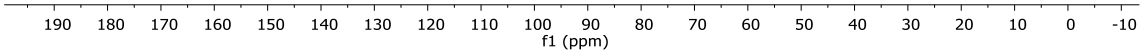
IR (ν, cm^{-1}): 3252 (NH), 1676 (CO).


BnO
BocHN
NH
N
H
N
O
O
O
O
CONH2
N

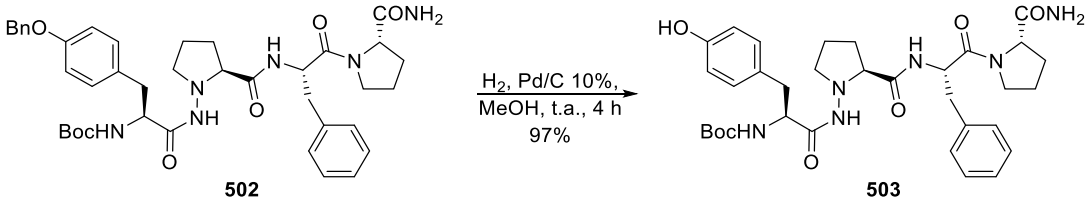
502


0.85
0.39
12.99
2.18
0.46
0.74
0.36
0.55
2.12
0.58
0.53
0.58
0.65
0.48
0.88
6.57
1.20
2.03
5.13
9.00
10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)




190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
f1 (ppm)

5.7.24 Síntesis del Boc-Tyr-HN-Pro-Phe-Pro-NH_2 (503)



Sobre una disolución desoxigenada del compuesto **502** (0.125 g, 0.17 mmol) en 20 mL de MeOH se adicionaron 0.125 g de Pd/C (10%). La suspensión resultante se agitó a t.a. bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 4 h, cuando se comprobó por ccf (DCM/MeOH al 5%) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la formación de un producto más polar (R_f=0.3). La reacción se filtró a través de Celita lavando con MeOH y los líquidos filtrados se concentraron a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna DCM/MeOH (7%), obteniéndose 0.106 g del compuesto **503** (0.17 mmol, 97%), como un sólido blanco amorfo.

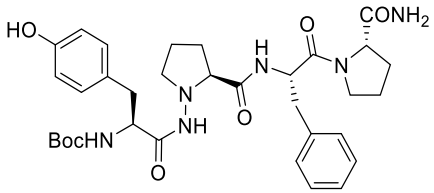
$[\alpha]_D^{20}$: -63.3° (*c* 1.0, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.05-1.53 (m, 9H, 3xCH_3), 1.51-2.33 (m, 7H, 3xCH_2+C$\underline{H}_2$), 2.47-3.60 (m, 9H, 4xCH_2+C$\underline{H}_2$), 3.66-3.86 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.32-4.54 (m, 1H), 4.61-4.85 (m, 1H), 5.63-6.13 (m, 2H, 2xNH), 6.42 (sa, 1H, NH), 6.60-6.81 (m, 2H, 2xAr-H), 6.85-7.07 (m, 2H, 2xAr-H), 7.12-7.32 (m, 5H, 5xAr-H), 7.88 (s, 2H, 2xNH), 8.47-8.83 (m, 1H, NH). (Varios rotámeros).

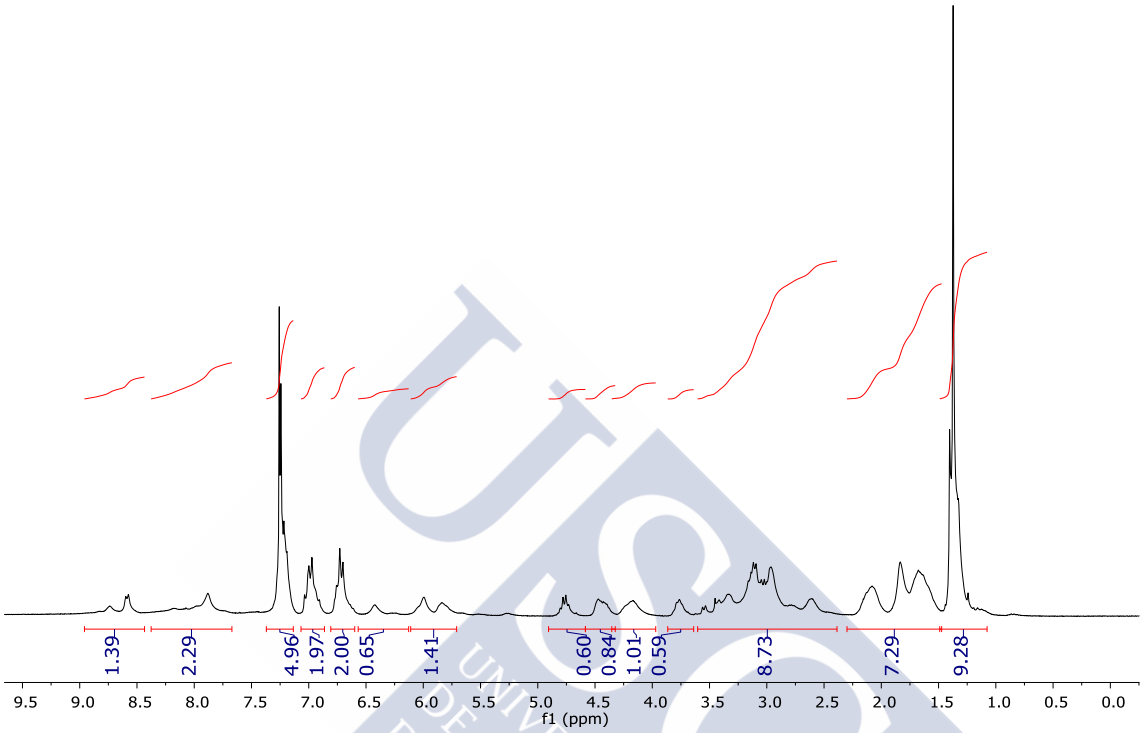
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 21.8 (CH_2), 22.5 (CH_2), 24.9 (CH_2), 28.3 (3xCH_3), 28.8 (CH_2), 37.7 (CH_2), 37.9 (CH_2), 38.3 (CH_2), 46.6 (CH_2), 47.4 (CH_2), 52.5(CH), 53.8 (CH), 55.2 (CH), 55.4 (CH_2), 60.0 (CH), 60.6 (CH), 67.7 (CH), 115.6 (CH), 127.1 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 129.4 (CH), 130.5 (CH), 135.7 (C), 136.3 (C), 155.6 (CO), 171.2 (CO), 173.6 (CO), 173.9 (CO). (Varios rotámeros).

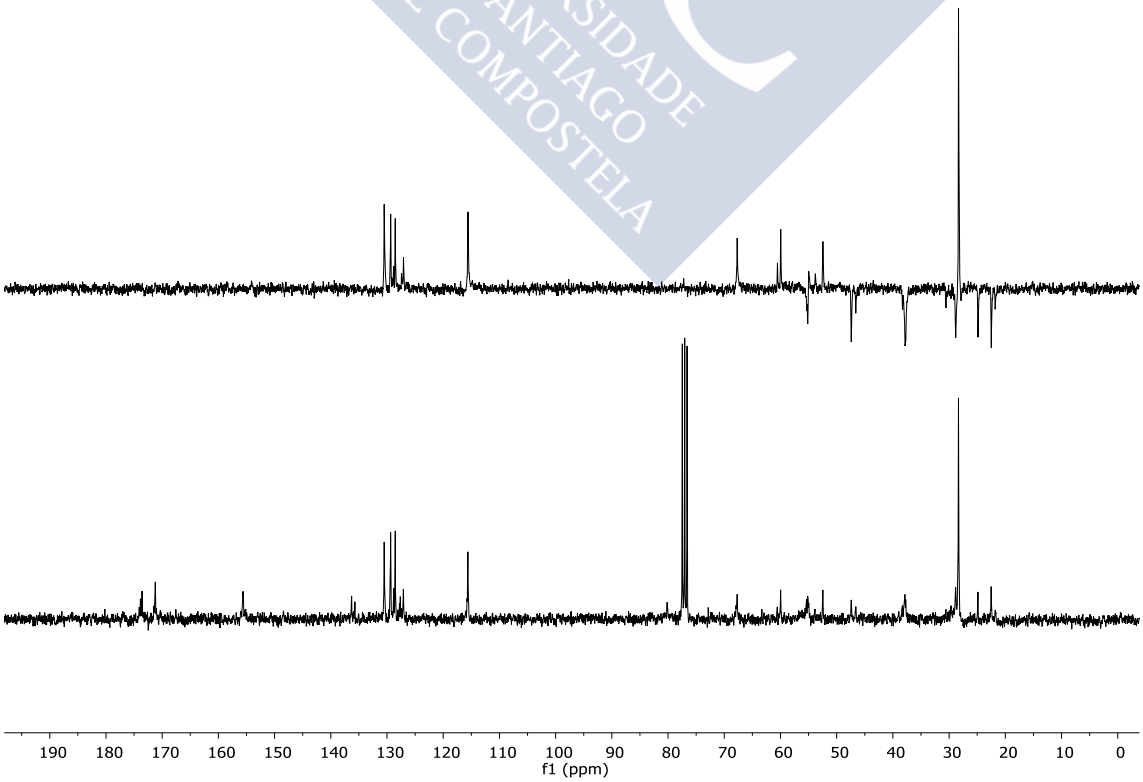
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{33}H_{45}N_6O_7$, 637.3344; encontrado, 637.3338.

IR (ν, cm^{-1}): 3259 (NH y OH), 1673, 1624 (CO).



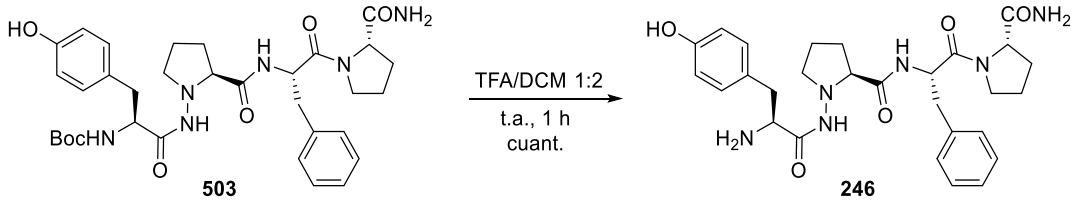
503





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.7.25 Síntesis del H_2N-Tyr-HN-Pro-Phe-Pro-NH_2 (246)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.087 g (0.14 mmol) del compuesto **503** en 3 mL de una mezcla TFA/DCM 1:2 y la disolución resultante se agitó a t.a. durante 60 min. Tras comprobar por ccf DCM/MeOH (10%) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la aparición de un producto más polar (R_f=0.1), la reacción se concentró a sequedad, obteniéndose 0.089 g (0.14 mmol, cuantitativo) de la amina deseada **246**, como trifluoroacetato (sólido blanco amorfo).

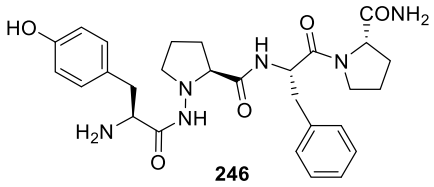
$[\alpha]_D^{20}$: -14.8° (*c* 1.1, MeOH).

RMN-^{1}H (CD_3OD, 300 MHz, ppm): 1.42-1.83 (m, 3H), 1.86-2.27 (m, 4H), 2.33-2.47 (m, 1H), 2.87-3.13 (m, 4H), 3.14-3.37 (m, 3H), 3.52-4.03 (m, 3H), 4.29-4.47 (m, 1H), 4.62 (dt, *J*=11.2, 5.6 Hz, 1H), 6.61-6.90 (m, 2H, 2xAr-H), 6.93-7.53 (m, 7H, 7xAr-H). (Datos del rotámero mayoritario).

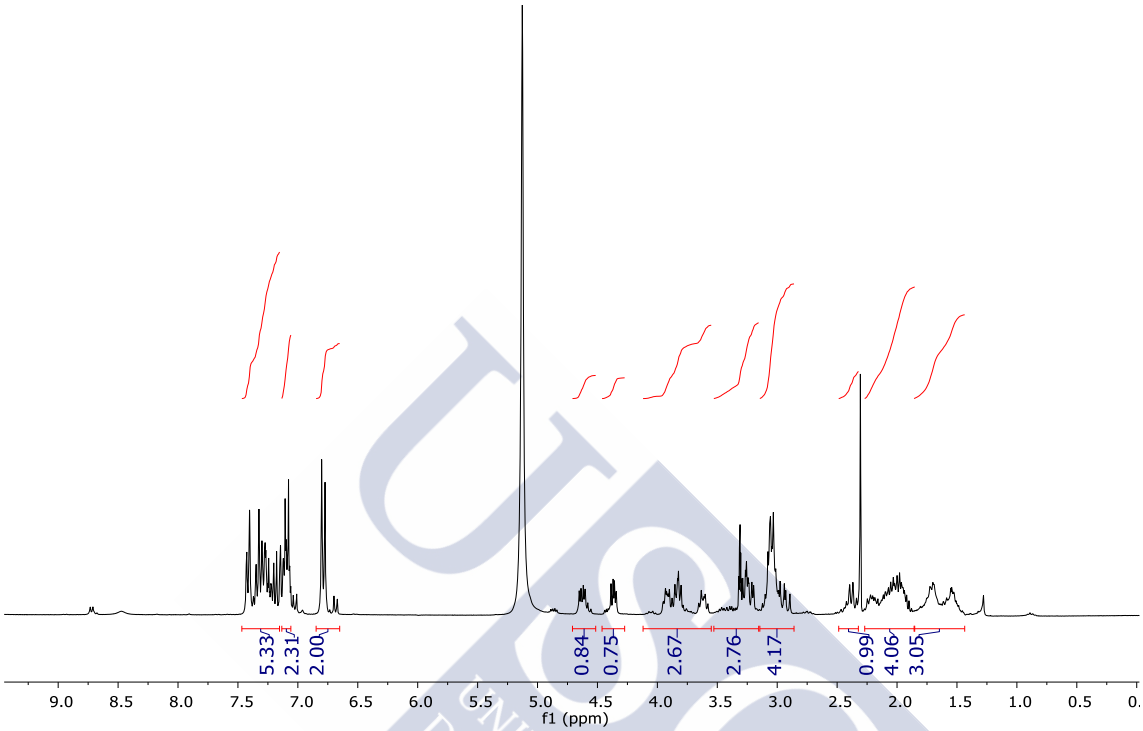
RMN-^{13}C (CD_3OD, 75 MHz, ppm): 25.4 (CH_2), 28.6 (CH_2), 31.8 (CH_2), 33.2 (CH_2), 39.9 (CH_2), 40.1 (CH_2), 50.5 (CH_2), 57.3 (CH), 57.7 (CH), 58.4 (CH_2), 64.3 (CH), 71.6 (CH), 119.3 (CH), 119.7 (CF_3), 128.5 (C), 128.8 (C), 130.6 (CH), 131.7 (CH), 132.2 (CH), 132.5 (CH), 132.9 (CH), 133.1 (CH), 134.2 (CH), 134.4(2xCH), 140.8 (C), 160.8 (CO), 163.5 (CF_3) *J*, 172.4, 175.4, 178.1, 179.2 (CO). (Datos del rotámero mayoritario).

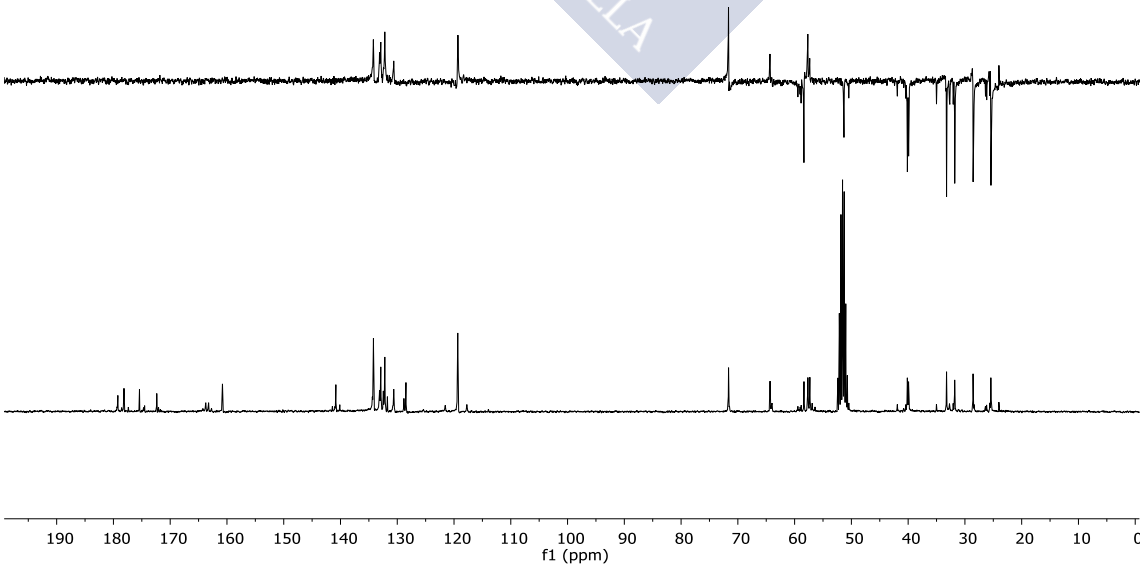
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{28}H_{37}N_6O_5$, 537.2820; encontrado, 537.2817.

IR (ν, cm^{-1}): 3219, 3063 (NH y OH), 1672, 1636 (CO).



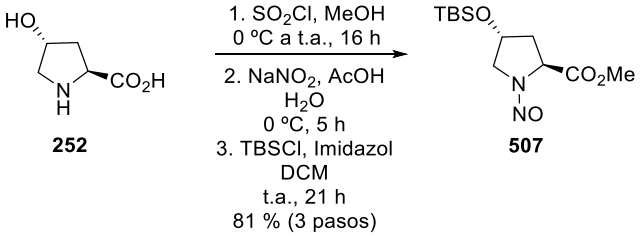
246





UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.7.26 Síntesis del (2*S*,4*R*)-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-nitrosopirrolidin-2-carboxilato de metilo (507)



Sobre una disolución del compuesto **252** (1.00 g, 7.63 mmol) en 15 mL de MeOH, enfriada a 0 °C, se le añadieron 0.83 mL (11.44 mmol, 1.5 eq) de SO_2Cl. L amezcla de reacción se agitó durante toda la noche y al cabo de este tiempo se concentró a sequedad.

El crudo de reacción obtenido anteriormente se disolvió en 4.2 mL de H_2O, se enfrió a 0 °C y sobre la reacción se añadieron 1.052 g (15.25 mmol, 2.0 eq) de $NaNO_2$ disueltos en 2.1 mL de H_2O y 0.66 mL (11.44 mmol, 1.5 eq) de AcOH. Después de agitar esta reacción durante 4 h a 0 °C, se comprobó por ccf (AcOEt) la desaparición del producto de partida (R_f=0) y la formación de un producto mucho menos polar (R_f=0.5). La mezcla de reacción se diluyó entonces con H_2O (20 mL), se extrajo con AcOEt (2x25 mL) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (50 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo obtenido se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

El crudoanterior, bien seco, se disolvió en 15 mL de DMF seca, se le adicionaron sucesivamente 2.299 g (15.25 mmol, 2.0 eq) de TBSCl y 1.558 g (22.88 mmol, 3.0 eq) de imidazol y se agitó a t.a. durante 21 h. Al cabo de este tiempo se comprobó por ccf (AcOEt /Hex 2:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.2) y la aparición de un producto menos polar (R_f=0.9). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con H_2O (100 mL) y disolución saturada de NaCl (100 mL), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:4 a 1:3), obteniéndose 1.780 g (6.18 mmol, 81%) del producto deseado **507**, como un sólido blanco amarillento.

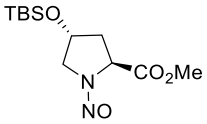
$[\alpha]_D^{20}$: -63.7° (*c* 1.0, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): -0.10-0.02 (m, 6H, 2xCH_3), 0.73 (s, 9H, 3xCH_3), 1.94-2.09 (m, 1H, H-3), 2.11-2.37 (m, 1H, H-3'), 3.59 (s, 3H, CH_3), 4.19 (dd, *J*=12.2, 3.7 Hz, 1H, H-5), 4.28-4.37 (m, 1H, H-5'), 4.39-4.54 (m, 2H, H-2, H-4).

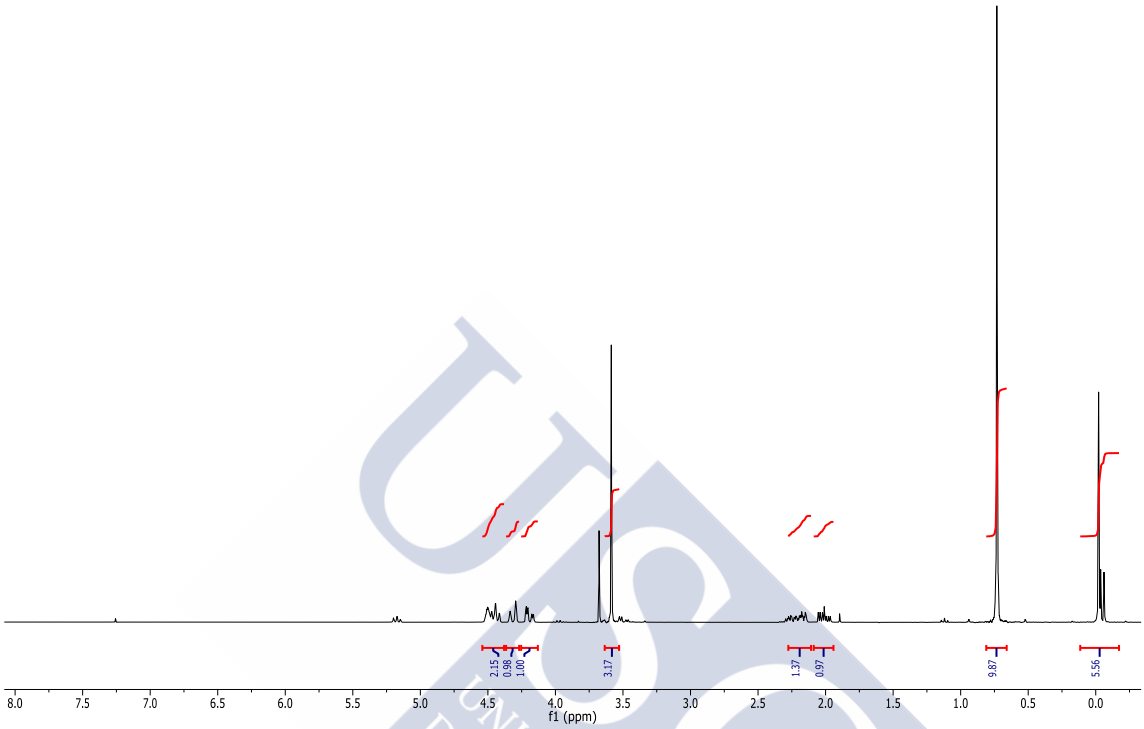
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): -5.1 (CH_3), -5.0 (CH_3), 17.7 (C), 25.4 (3xCH_3), 37.1 (CH_2), 52.2 (CH_3), 56.8 (CH), 58.2 (CH_2), 68.7 (CH), 169.1 (CO).

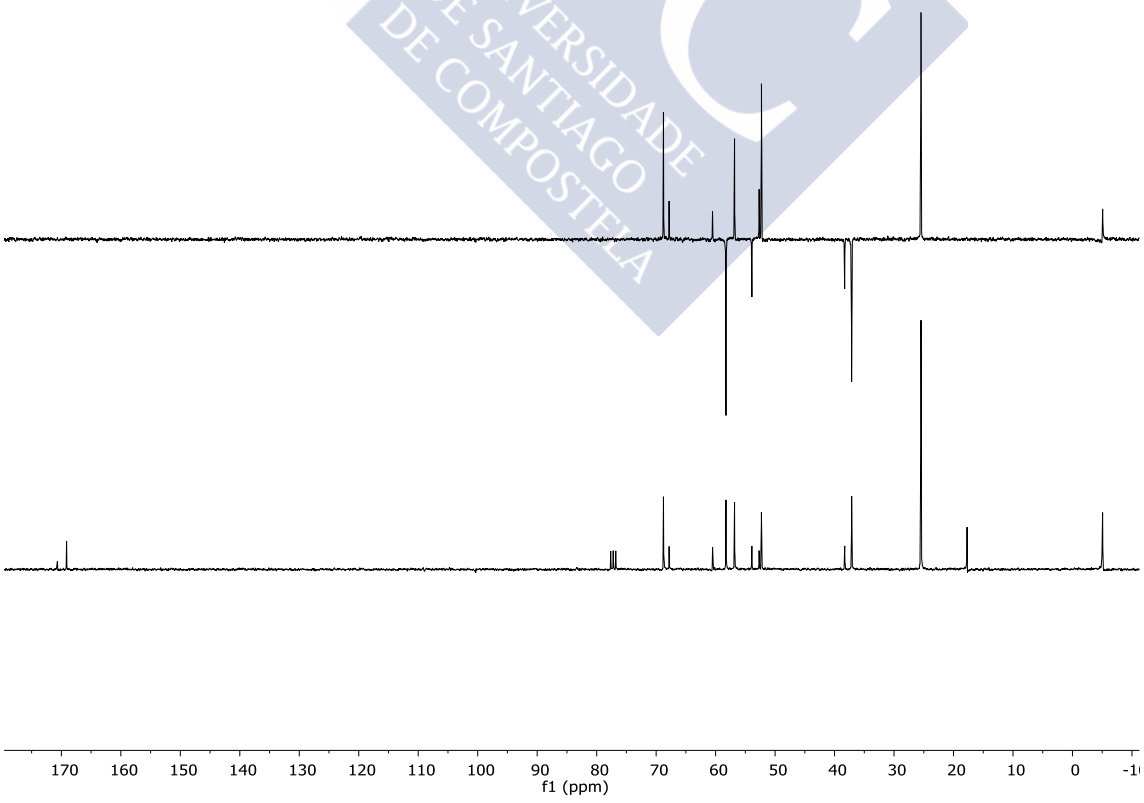
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{12}H_{25}N_2O_4Si$, 289.1578; encontrado, 289.1580.

IR (ν, cm^{-1}): 1743 (CO).



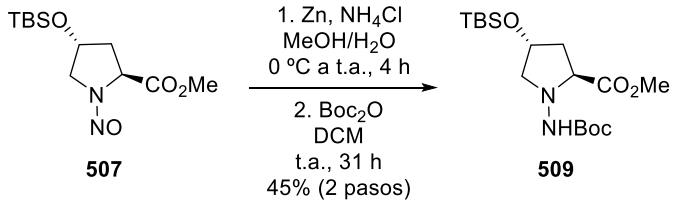
507





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.7.27 Síntesis del (2*S*,4*R*)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (509)



En un balón de fondo redondo de 50 mL se disolvieron 0.570 g (1.98 mmol) del compuesto **507** en 8 mL de MeOH y sobre esta disolución se adicionaron sucesivamente 1.343 g (20.55 mmol, 10.4 eq) de Zn y 1.649 g (30.82 mmol, 15.6 eq) de NH_4Cl y se enfrió a 0 °C. A continuación, se le adicionó a esa temperatura 4 mL de H_2O. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a t.a. y después durante 4 h a 50 °C. Tras dejar enfriar la reacción a t.a. se le adicionaron 20 mL de AcOEt, formándose una pasta blanca que se filtró sobre celita lavando con MeOH. El filtrado se concentró a sequedad en el rotavapor, el residuo se diluyó con AcOEt (50 mL) y se lavó con H_2O (50 mL) y disolución saturada de NaCl (50 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad, obteniéndose un crudo que se utilizó en la siguiente reacción sin purificar.

El crudo de reacción anteriormente obtenido se disolvió en 41 mL de DCM y sobre esta disolución se adicionaron 1.078 g (4.94 mmol, 2.5 eq) de Boc_2O y se agitó a t.a. durante 31 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a sequedad y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:3) para dar lugar a 0.334 g (0.89 mmol, 45% en 2 pasos) del compuesto **509**, como un aceite incoloro.

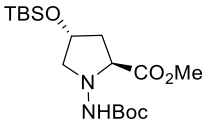
$[\alpha]_D^{21}$: -26.8° (*c* 1.9, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): -0.10 (s, 6H, 2xCH_3), 0.72 (s, 9H, 3xCH_3), 1.29 (s, 9H, 3xCH_3), 1.91-2.15 (m, 2H, H-3, H-3'), 2.97 (dd, *J*=9.3, 5.0 Hz, 1H, H-5,), 3.22 (dd, *J*=9.3, 6.0 Hz, 1H, H-5'), 3.56 (s, 3H), 3.89 (dd, *J*=8.9, 6.0 Hz, 1H, H-4), 4.23 (dt, *J*=11.2, 5.5 Hz, 1H, H-2), 6.24 (sa, 1H, NH).

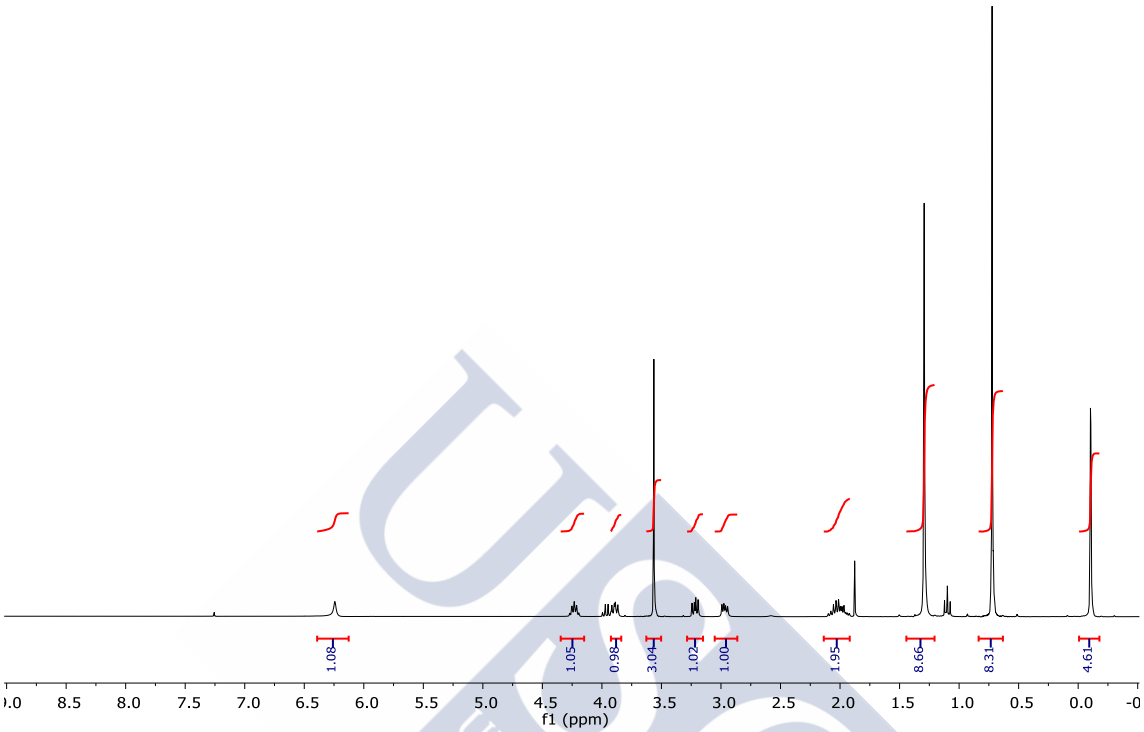
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): -5.0 (2xCH_3), 17.7 (C), 25.6 (3xCH_3), 28.2 (3xCH_3), 37.8 (CH_2), 51.8 (CH_3), 61.8 (CH_2), 64.8 (CH), 69.3 (CH), 79.9 (C), 154.5 (CO), 173.1 (CO).

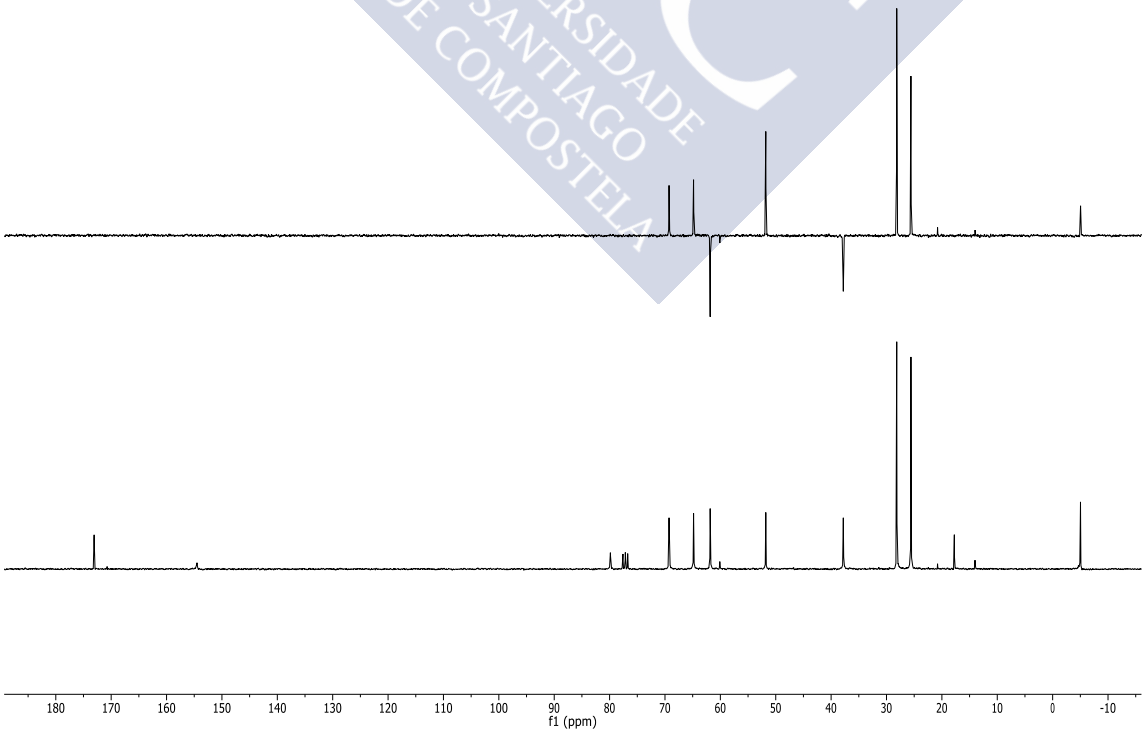
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{17}H_{34}N_2NaO_5Si$, 397.2129; encontrado, 397.2134.

IR (ν, cm^{-1}): 3320 (NH), 1722 (CO).



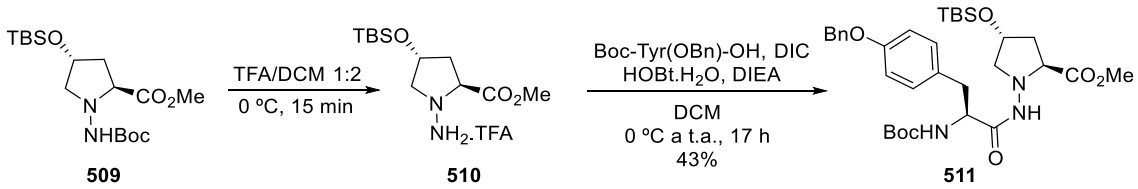
509





UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.7.28 Síntesis del (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-3-(4-(benciloxi)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanamido)-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (511)



En un balón de fondo redondo de 50 mL se disolvieron 0.300 g (0.80 mmol) del compuesto **509** en 12 mL de una mezcla TFA/DCM 1:2. Después de 30 min agitando a t.a. durante, se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 1:3) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la formación de un producto mucho más polar (R_f=0.1). La mezcla de reacción se concentró entonces a sequedad para dar lugar al producto **510** deseado, como un crudo que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

El crudo obtenido en la reacción anterior se disolvió en 3 mL de DCM seco y sobre esta disolución enfriada a 0 °C, se añadieron 0.56 mL (2.76 mmol, 4.0 eq) de DIEA. En otro matraz se disolvieron 0.357 g (0.96 mmol, 1.2 eq) de Boc-Tyr(OBn)-OH, 0.147 g (0.96 mmol, 1.2 eq) de HOBt.H_2O y 0.15 mL (0.96 mmol, 1.2 eq) de DIC en 3 mL de DCM seco. Después de 10 min de agitación a t.a., se adicionó sobre la primera a 0 °C. La mezcla resultante se dejó reaccionar durante 17 h a t.a., se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con HCl 1M (25 mL), $NaHCO_3$ (sat) (25 mL) y NaCl (sat) (25 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:2), obteniéndose 0.214 g del compuesto **511** (0.34 mmol, 43%), como un sólido amorfo de color blanco.

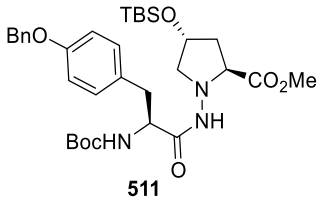
$[\alpha]_D^{20}$: -16.1° (*c* 1.7, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): -0.09-0.13 (m, 6H, 2xCH_3), 0.80-0.91 (m, 9H, 3xCH_3), 1.29-1.47 (m, 9H, 3xCH_3), 2.06-2.35 (m, 2H, CH_2-Pro), 2.73-3.09 (m, 3H, CH_2-Tyr, H-3-Pro), 3.27 (dd, *J*=9.9, 5.8 Hz, 1H, H-3'), 3.64 (s, 3H, CH_3), 3.80-3.93 (m, 1H), 4.01-4.20 (m, 1H), 4.28-4.47 (m, 1H), 4.99 (d, *J*=3.7 Hz, 2H, CH_2-O), 5.05-5.34 (m, 1H, NH), 6.81-6.90 (m, 2H, 2xAr-H), 6.98-7.22 (m, 3H, 2xAr-H, NH), 7.20-7.48 (m, 5H, 5xAr-H).

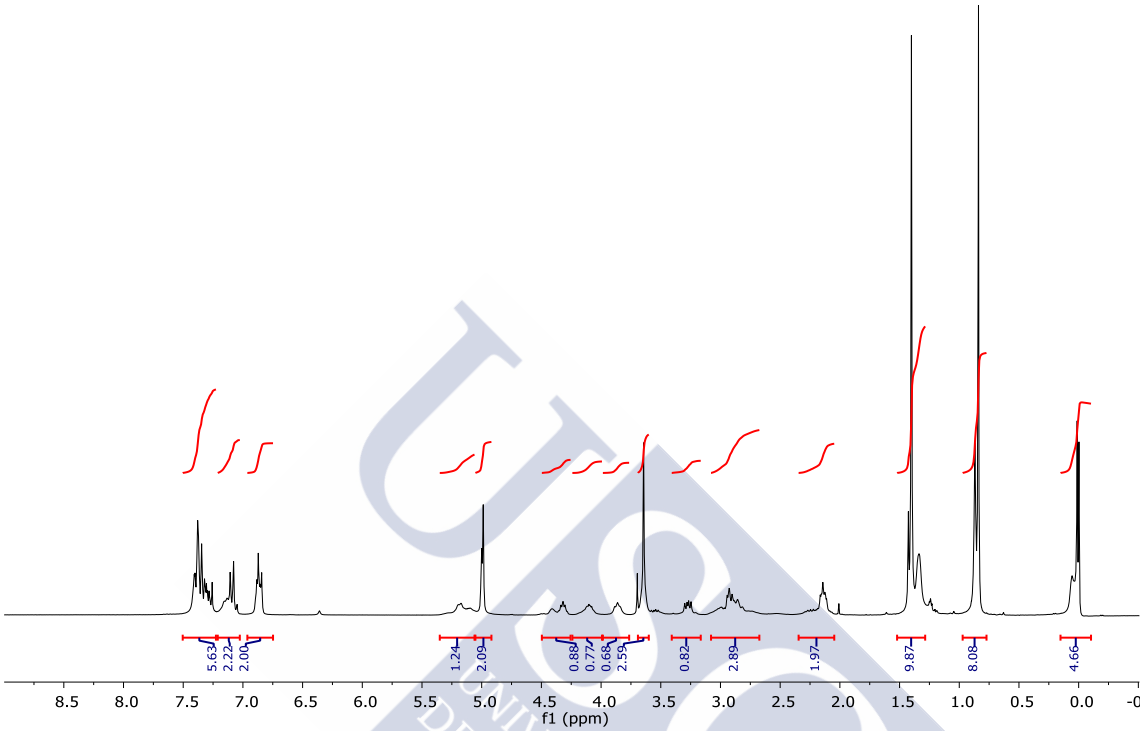
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): -4.9 (CH_3), -4.8 (CH_3), 17.9 (C), 25.8 (3xCH_3), 28.3 (3xCH_3), 38.0 (CH_2), 38.9 (CH_2), 52.1 (CH_3), 54.9 (CH), 62.4 (CH_2), 65.5 (CH), 69.6 (CH), 69.9 (CH_2), 80.0 (C), 114.7 (CH), 114.9 (CH), 127.4 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (2xCH), 128.8 (C), 130.4 (CH), 130.54 (CH), 137.0 (C), 155.2 (C), 157.8 (CO), 169.7 (CO), 172.8 (CO). (Datos para el rotámero mayoritario).

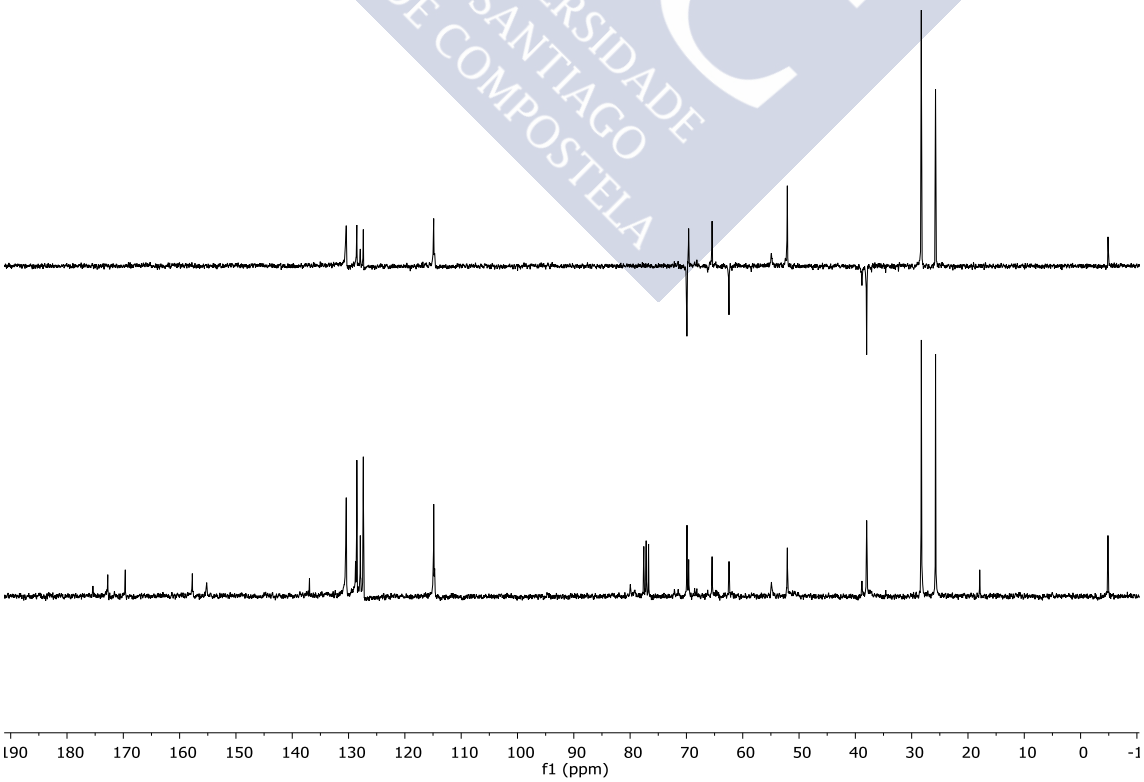
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{33}H_{49}N_3NaO_7Si$, 650.3232; encontrado, 650.3228.

IR (ν, cm^{-1}): 3305 (NH), 1737, 1682, 1654 (CO).

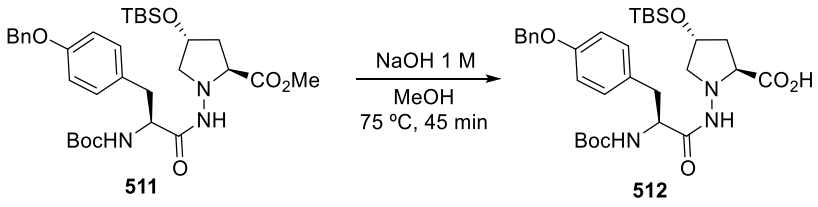

TBSO
BnO
CO2Me
N
NH
BocHN
O

511


5.69
2.22
2.00
1.24
2.09
0.89
0.77
0.68
2.59
0.82
2.89
1.97
9.87
8.08
4.66
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)


190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

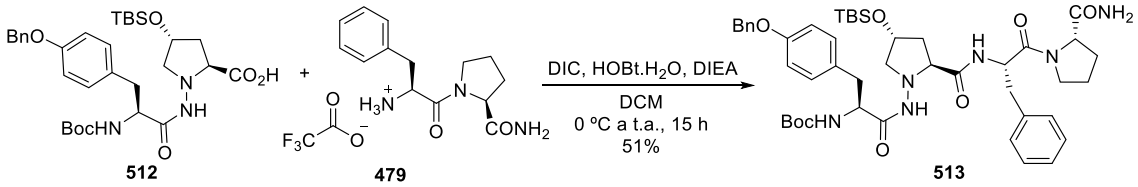
5.7.29 Síntesis del ácido (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-3-(4-(benciloxi)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanamido)-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-carboxílico (512)



En un balón de fondo redondo de 50 mL se disolvieron 0.195 g (0.31 mmol) del compuesto **511** en 13.7 mL de MeOH y 5.6 mL de NaOH 1M. La disolución resultante se calentó a reflujo durante 45 min, observándose al cabo de este tiempo por ccf (AcOEt/Hex 1:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.8) y la aparición de un producto mucho más polar (R_f=0.1). La mezcla se acidificó entonces a pH=5 con HCl 1M, se concentró a sequedad y el residuo obtenido se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM (5x10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar lugar a un crudo de reacción que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.7.30 Síntesis del Boc-Tyr(OBn)-HN-Pro(4-(*R*)-OTBS)-Phe-Pro-NH_2 (513)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.140 g (0.37 mmol, 1.2 eq) del compuesto **479** en 3 mL de DCM seco y sobre esta disolución enfriada a 0 °C, se añadieron 0.22 mL (1.24 mmol, 4.0 eq) de DIEA. En otro matraz se disolvieron 0.190 g (0.31 mmol) del compuesto **512**, 0.057 g (0.37 mmol, 1.2 eq) de $HOBt.H_2O$ y 0.06 mL (0.37 mmol, 1.2 eq) de DIC en 3 mL de DCM seco. Después de 10 min de agitación a t.a., se adicionó sobre la primera a 0 °C. La mezcla resultante se dejó reaccionar durante 15 h a t.a., se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con HCl 1M (15 mL), $NaHCO_3$ (sat) (15 mL) y NaCl (sat) (15 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt), obteniéndose 0.135 g del compuesto **513** (0.16 mmol, 51%), como un sólido amorfo de color blanco.

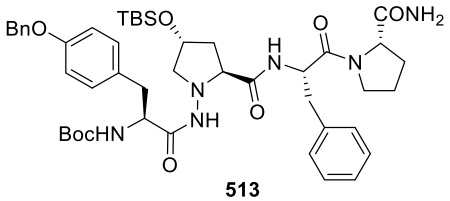
$[\alpha]_D^{20}$: -72.3° (*c* 1.8, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): -0.05-0.10 (m, 6H, 2xCH_3), 0.71-0.94 (m, 9H, 3xCH_3), 1.33-1.46 (m, 9H, 3xCH_3), 1.52-2.59 (m, 6H, 3xCH_2), 2.93-3.21 (m, 4H, 2xCH_2), 3.24-3.82 (m, 4H, 2xCH_2), 3.98-4.37 (m, 3H), 4.45-4.61 (m, 1H), 4.69-4.95 (m, 1H), 5.02 (s, 2H, CH_2), 5.26 (sa, 1H, NH), 5.50-5.75 (m, 1H, NH), 6.28-6.59 (m, 1H, NH), 6.77-6.99 (m, 2H, 2xAr-H), 7.04-7.46 (m, 12H, 12xAr-H), 8.28 (sa, 1H, NH), 8.81-9.10 (m, 1H, NH). (Varios rotámeros).

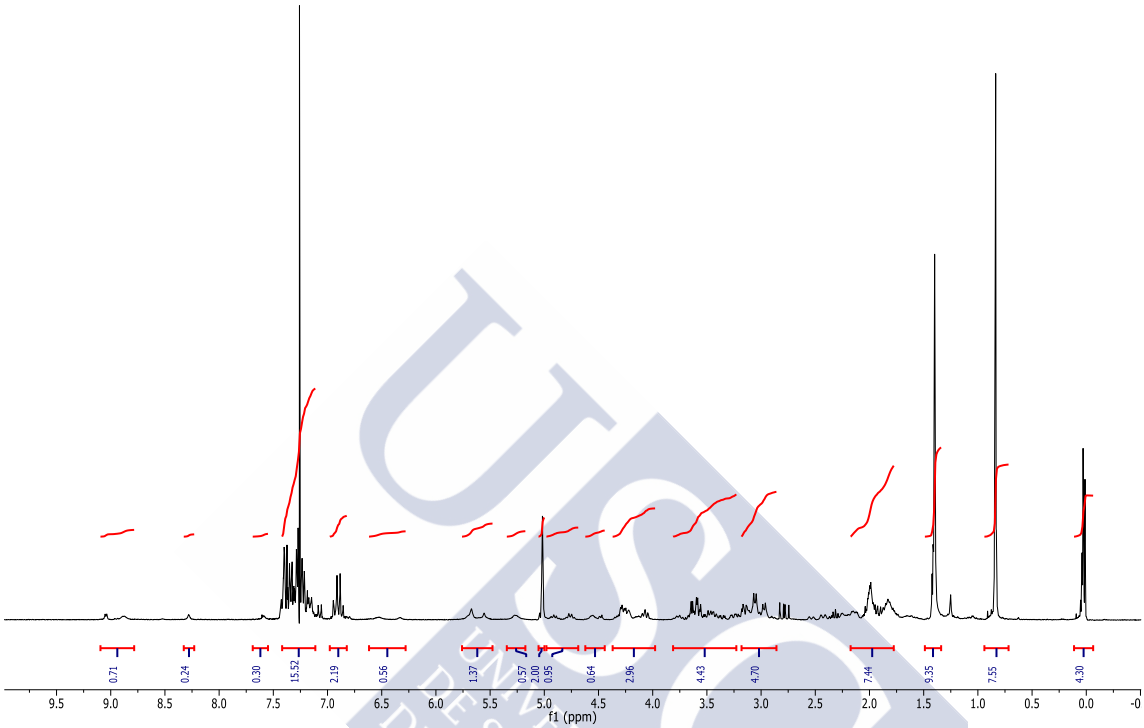
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): -4.8 (2xCH_3), 17.9 (C), 21.8 y 22.5 (CH_2), 25.0 (CH_2), 25.8 (3xCH_3), 28.3 y 28.4 (3xCH_3), 36.9 (CH_2), 38.2 y 38.8 (CH_2), 45.4 y 47.4 (CH_2), 52.6 (CH), 56.3 (CH), 59.2 y 59.7 (CH), 60.6 (CH), 64.5 (2xCH_2), 69.5 y 71.1 (CH), 70.0 (CH_2), 80.2 (C), 115.0 (CH), 127.1, 127.2, 127.5, 128.0, 128.6, 128.6, 128.9, 128.9, 128.9, 129.2 (9xCH), 129.3 (C), 129.5, 130.4, 130.6 (3xCH), 136.0 y 136.1 (C), 136.6 (C), 137.0 y 137.1 (C), 157.8 y 157.8 (CO), 165.1 y 169.5 (CO), 170.1 y 171.0 (CO), 171.4 y 172.4 (CO), 173.0 y 173.4 (CO). (Varios rotámeros).

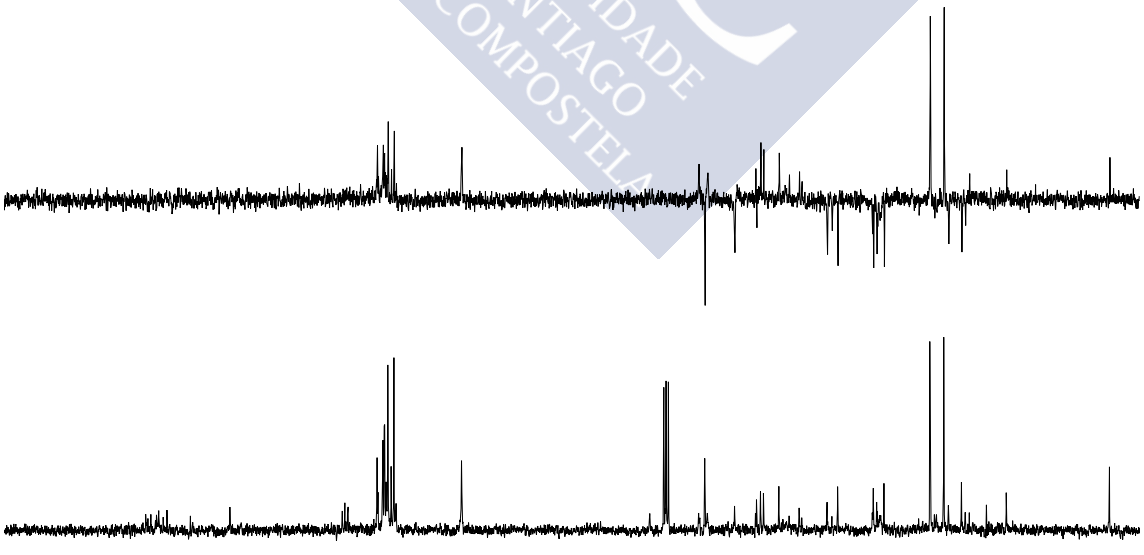
EMAR (ESI^+): calculado para $C_{46}H_{65}N_6O_8Si$, 857.4628; encontrado, 857.4629.

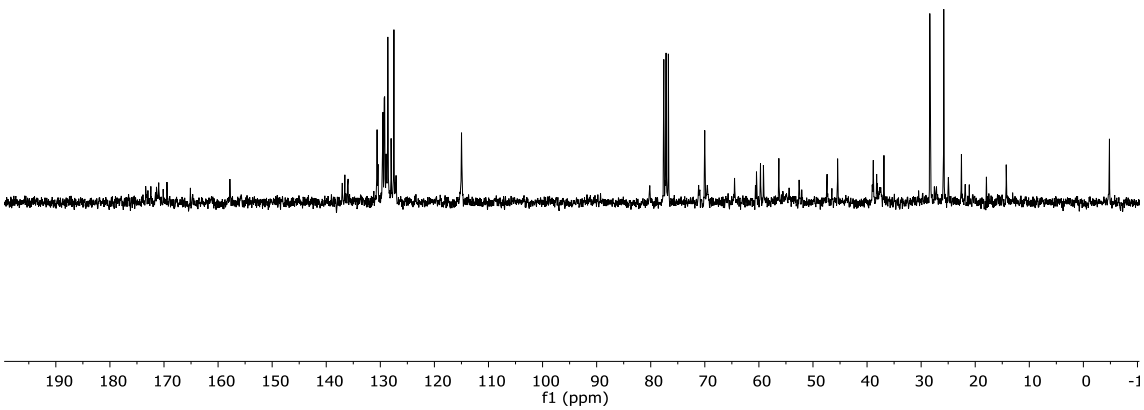
IR (ν, cm^{-1}): 3259 (NH), 1673 (CO).



513

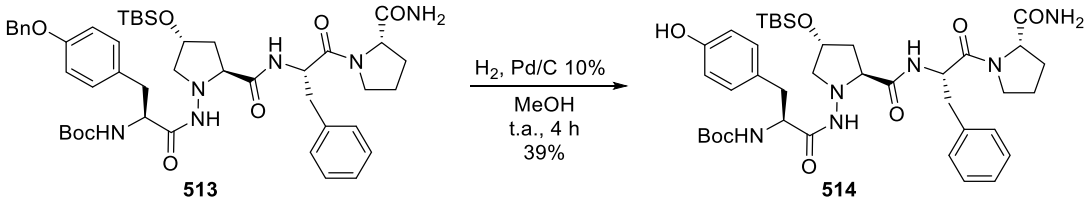






USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.7.31 Síntesis del Boc-Tyr-HN-Pro(4-(*R*)-OTBS)-Phe-Pro-NH_2 (514)



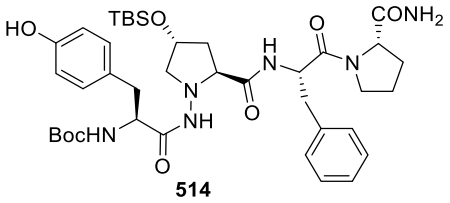
Sobre una disolución desoxigenada del compuesto **513** (0.100 g, 0.12 mmol) en 15 mL de MeOH se adicionaron 0.100 g de Pd/C (10%). La suspensión resultante se agitó a t.a. bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 4 h, cuando se comprobó por ccf (AcOEt) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la formación de un producto más polar (R_f=0.2). La reacción se filtró a través de Celita lavando con MeOH y los líquidos filtrados se concentraron a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna DCM/MeOH (7%), obteniéndose 0.035 g del compuesto **488** (0.05 mmol, 39%), como un sólido blanco amorfo.

$[\alpha]_D^{20}$: -69.8° (*c* 0.6, $CHCl_3$).

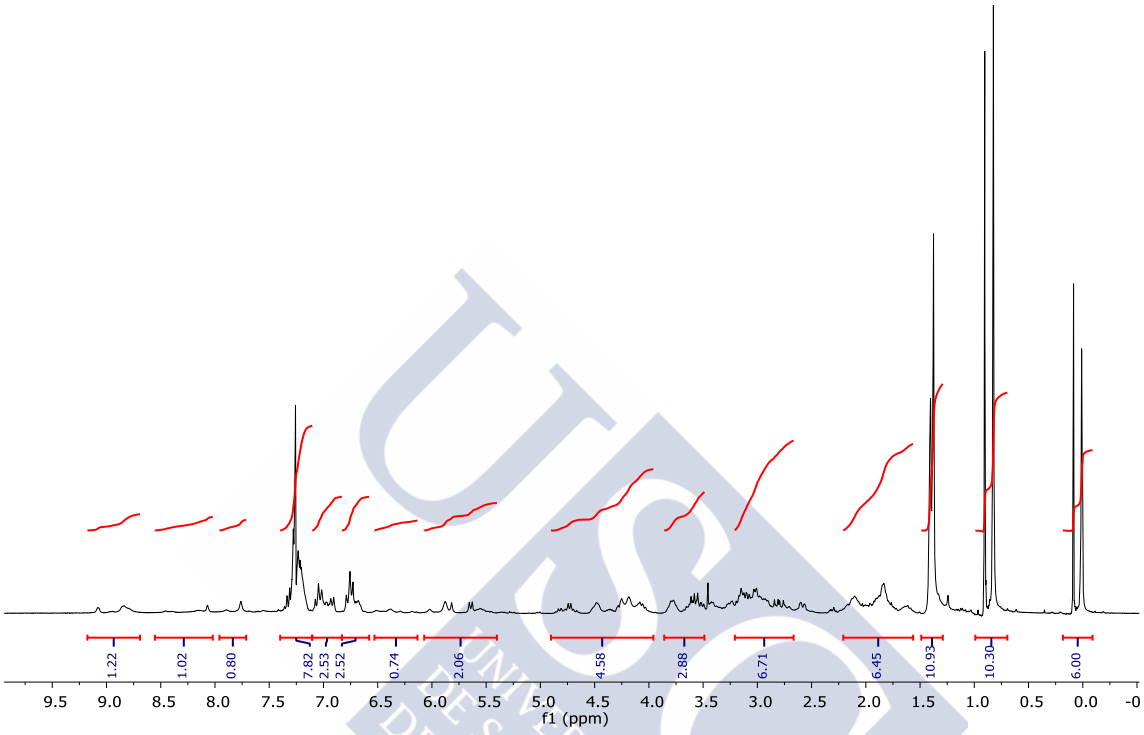
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): -0.04-0.15 (m, 6H, 2xCH_3), 0.71-0.97 (m, 9H, 3 xCH_3), 1.29-1.49 (m, 9H, 3 xCH_3), 1.57-2.25 (m, 6H, 3xCH_2), 2.51-3.33 (m, 6H, 3xCH_2), 3.36-3.83 (m, 2H, CH_2), 4.00-4.93 (m, 5H, 5xCH), 5.45-5.70 (m, 1H, NH), 5.78-5.96 (m, 1H, NH), 6.61-6.82 (m, 2H, 2xAr-H), 6.86-7.12 (m, 2H, 2xAr-H), 7.12-7.37 (m, 5H, 5xAr-H), 7.68-7.93 (m, 1H, NH), 8.01-8.50 (m, 1H, NH), 8.71-9.10 (m, 1H, NH) (Varios rotámeros).

EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{39}H_{59}N_6O_8Si$, 767.4158; encontrado, 767.4159.

IR (ν, cm^{-1}): 3278 (NH y OH), 1672, 1653 (CO).



514



USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.7.32 Síntesis del H_2N-Tyr-HN-Pro(4-(*R*)-OH)-Phe-Pro-NH_2 (477)



En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disolvieron 0.027 g (0.04 mmol) del compuesto **514** en 3 mL de una mezcla TFA/DCM 1:2 y la disolución resultante se agitó a t.a. durante 30 min. Tras comprobar por ccf DCM/MeOH (5%) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la aparición de un producto más polar (R_f=0.0), la reacción se concentró a sequedad, obteniéndose 0.023 g (0.04 mmol, cuantitativo) de la amina deseada **477**, como trifluoroacetato (sólido blanco amorfo).

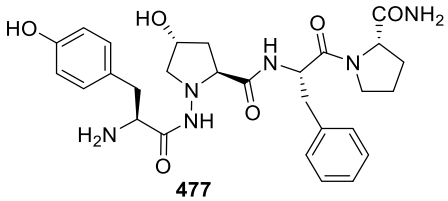
$[\alpha]_D^{20}$: -31.5° (*c* 0.8, MeOH).

RMN-^{1}H (CD_3OD, 300 MHz, ppm): 1.54-1.84 (m, 2H, CH_2), 1.87-2.13 (m, 4H, 2xCH_2), 2.14-2.36 (m, 2H, CH_2), 2.84-2.98 (m, 1H), 2.98-3.09 (m, 2H), 3.13-3.27 (m, 1H), 3.39 (dt, *J*=12.9, 5.3 Hz, 1H), 3.50-3.97 (m, 3H), 4.00-4.22 (m, 1H), 4.29-4.48 (m, 1H), 4.61 (ddt, *J*=11.8, 8.8, 4.4 Hz, 1H), 6.65-7.51 (m, 9H, Ar-H), 8.62 (d, *J*=6.7 Hz, 0.5H, NH). (Datos del rotámero mayoritario).

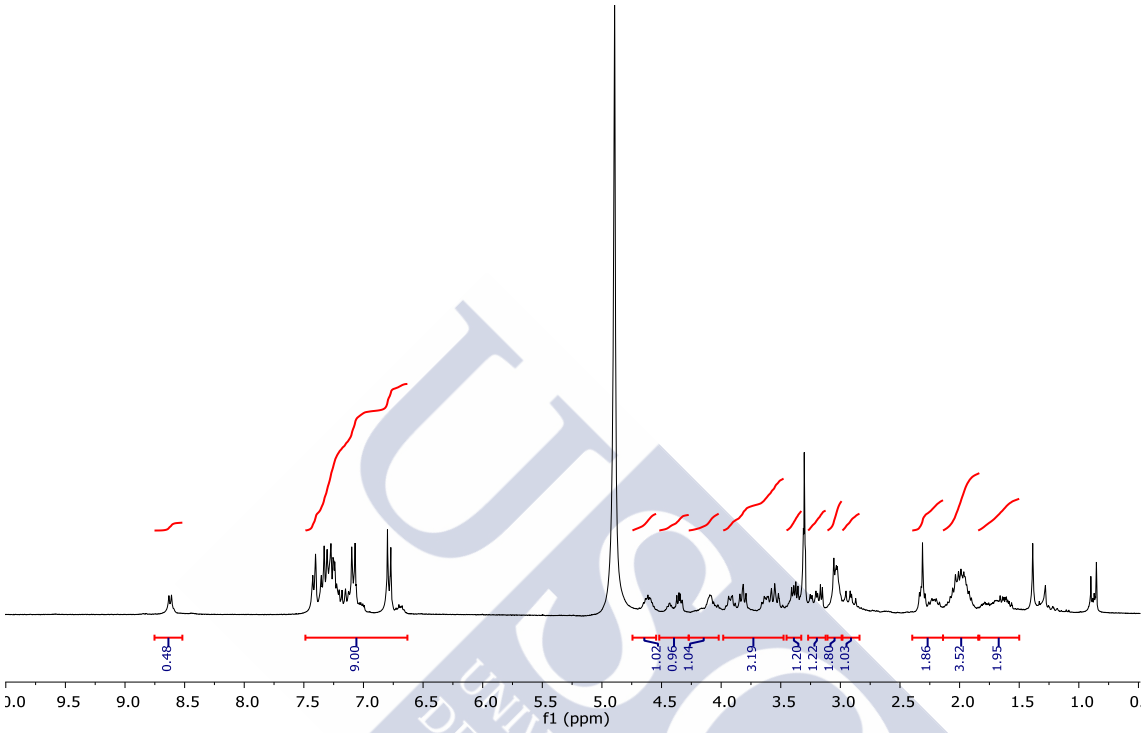
RMN-^{13}C (CD_3OD, 75 MHz, ppm): 24.6 (CH_2), 29.3 (CH_2), 35.9 (CH_2), 36.2 (CH_2), 38.1 (CH_2), 47.3 (CH_2), 53.5 (CH), 53.6 (CH), 60.4 (CH), 62.6 (CH_2), 67.1 (CH), 67.7 (CH), 115.4 (2xCH), 124.4 (C), 126.7 (CH), 128.3 (2xCH), 129.0 (2xCH), 130.2 (2xCH), 136.9 (C), 156.9 (C), 168.6 (CO), 171.5 (CO), 172.7 (CO), 173.8 (CO). (Datos del rotámero mayoritario).

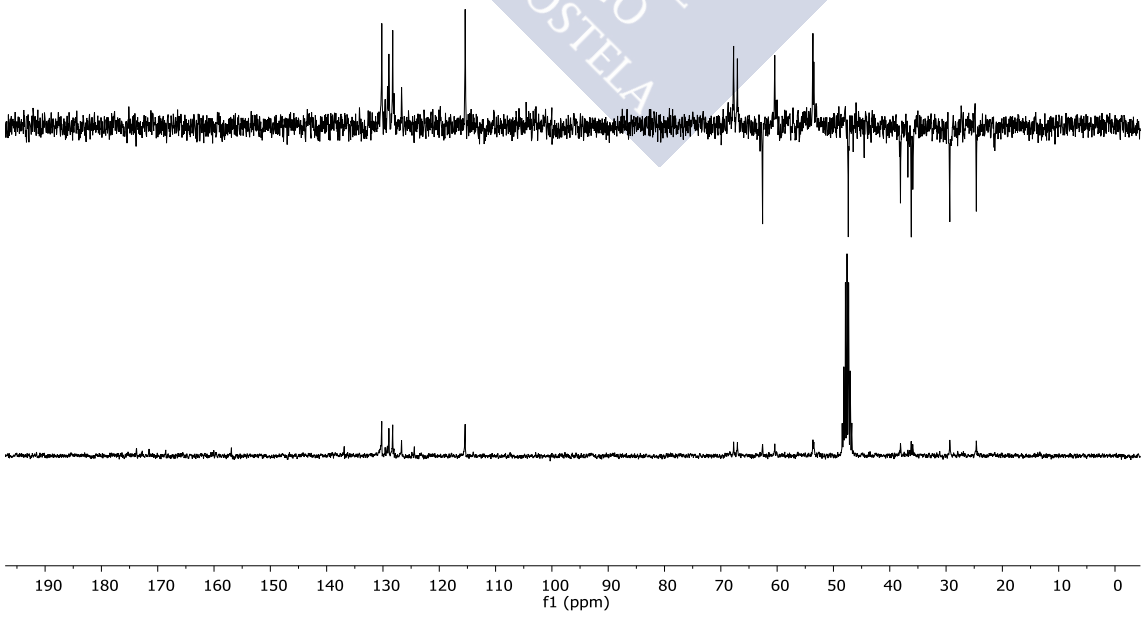
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{28}H_{37}N_6O_6$, 553.2729; encontrado, 553.2729.

IR (ν, cm^{-1}): 3287 (NH y OH), 1736, 1673 (CO).



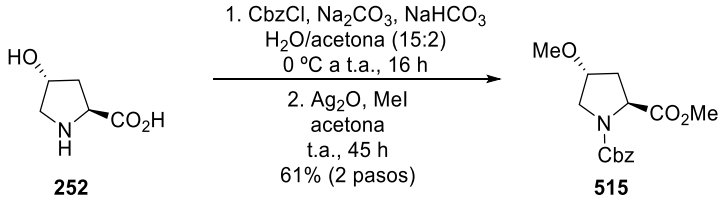
477





UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.7.33 Síntesis del (2*S*,4*R*)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil 2-metilo (515)

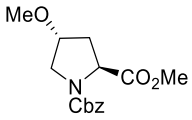


252 **515**

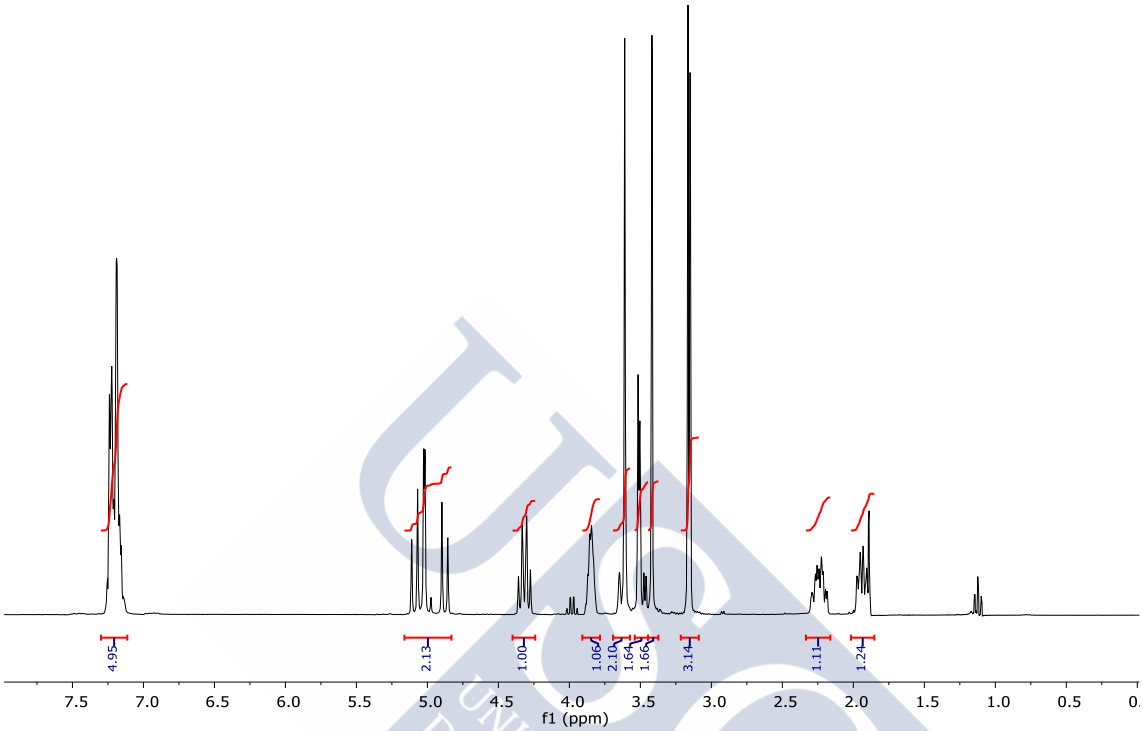
En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvieron 0.600 g (4.58 mmol) del compuesto **252** en 18 mL de H_2O y 2.4 mL de acetona y sobre esta disolución se adicionaron sucesivamente 1.007 g (9.15 mmol, 2 eq) de Na_2CO_3 y 0.398 g (4.58 mmol, 1 eq) de $NaHCO_3$. Despues de enfriar la mezcla a 0 °C, se adicionaron 0.81 mL (5.72 mmol, 1.25 eq) de CbzCl y se dejó agitando a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó entonces con Et_2O (2x50 mL), se acidificó a pH=2 con HCl 1M y se extrajo con AcOEt (3x25 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2x50 mL), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad.

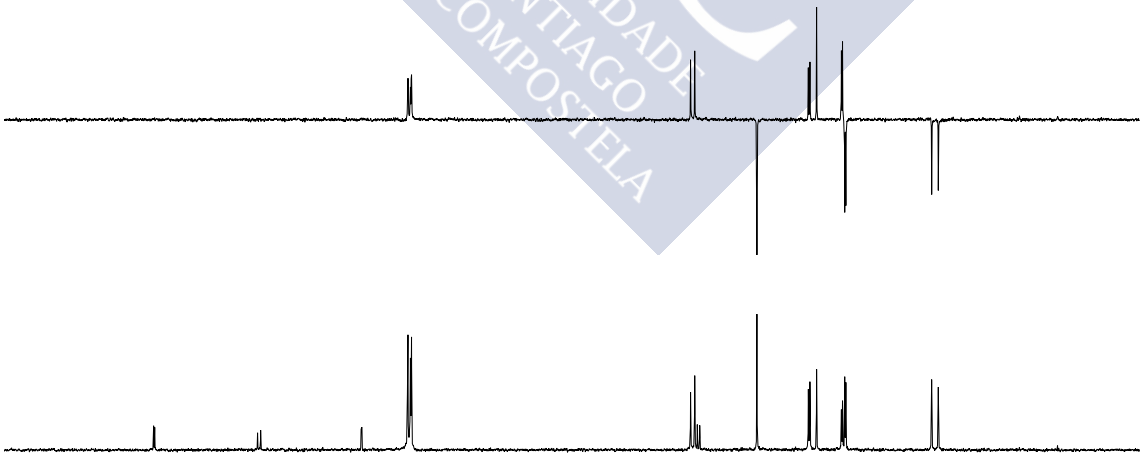
Sobre una disolución del crudo de reacción anterior en 10 mL de acetona, enfriado a 0 °C, se adicionaron sucesivamente 3.500 g (15.10 mmol, 3.3 eq) de Ag_2O y 1.00 mL (16.01 mmol, 3.5 eq) de MeI y la disolución resultante se agitó a t.a. durante 45 h, al cabo de las cuales se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 1:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.0) y la aparición de dos nuevas manchas, un producto más polar (R_f=0.2) correspondiente al éster metílico con el grupo hidroxilo libre y un producto mayoritario menos polar (R_f=0.6) correspondiente al producto deseado. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de Celita lavando con AcOEt y los filtrados se concentraron a sequedad. El crudo se redisolvió en AcOEt y se lavó con salmuera (3x50 mL), la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para obtener un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna AcOEt/Hex 2:3, obteniéndose 0.819 g (2.79 mmol, 61%) del compuesto **515**, como un aceite ligeramente amarillento.

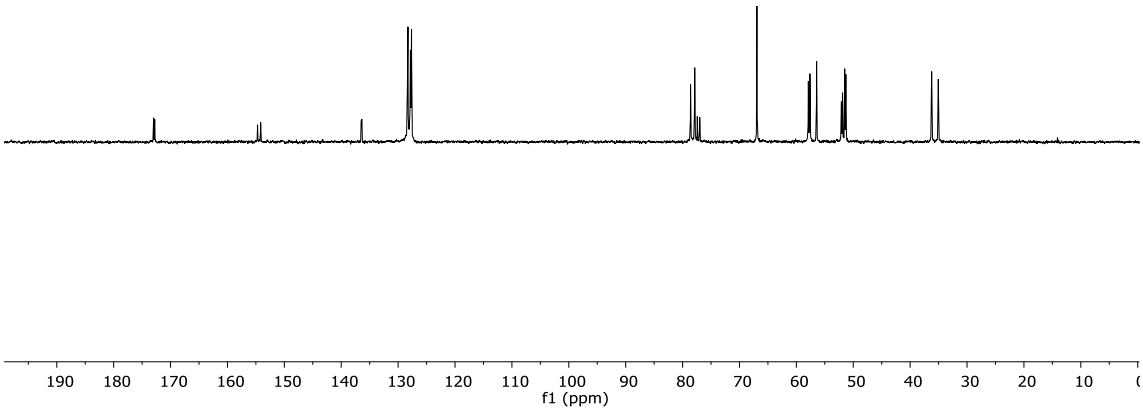
Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.[96]


MeO
CO2Me
N
Cbz

515

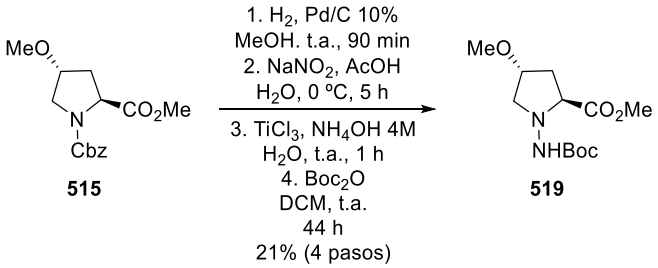

4.95
2.13
1.00
1.06
2.10
1.64
1.66
3.14
1.11
1.24
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5
f1 (ppm)





190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
f1 (ppm)

5.7.34 Síntesis del (2*S*,4*R*)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de metilo (519)



Sobre una disolución desoxigenada del compuesto **515** (0.760 g, 2.59 mmol) en 25 mL de MeOH se adicionaron 0.076 g de Pd/C (10%). La suspensión resultante se agitó a t.a. bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 90 min, cuando se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 1:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.6) y la formación de un producto más polar (R_f=0.1). La reacción se filtró a través de Celita lavando con MeOH y los líquidos filtrados se concentraron a sequedad. El crudo obtenido se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

El crudo anteriormente obtenido se disolvió en 1.5 mL de agua, se enfrió a 0 °C y sobre esta disolución se añadieron 0.358 g (5.18 mmol, 2.0 eq) de $NaNO_2$ disueltos en 0.70 mL de agua y 0.22 mL (3.89 mmol, 1.5 eq) de AcOH. Después de agitar 5 h a 0 ºC, se observó por ccf (AcOEt) la desaparición del producto de partida (R_f=0) y la formación de un compuesto mucho menos polar (R_f=0.8). Se añadieron entonces 10 mL de AcOEt, se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con NaCl (2x5 mL), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. Se obtuvo un aceite amarillo que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Sobre el crudo de reacción anteriomente obtenido, se añadieron 8 mL de agua, 16 mL de una disolución 4 M de NH_4OAc y 8 mL de una disolución comercial de $TiCl_3$ (15% p/p en HCl al 10% en agua). La reacción se agitó durante 45 min a t.a., al cabo de este tiempo se adicionaron nuevamente 2 mL más de una disolución comercial de $TiCl_3$ (15% p/p en HCl al 10% en agua). La reaccón se agitó durante 15 min a t.a., observándose entonces la pérdida del color violáceo de la disolución y por ccf (AcOEt/Hex 1:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.6) y la formación de un producto más polar (R_f=0.1). La mezcla se basificó con NH_3 acuoso comercial (30%) hasta la completa formación de una emulsión blanca. Se añadieron entonces 50 mL de DCM y la mezcla se filtró a través de Celita, lavando con abundante DCM. Los líquidos filtrados se decantaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x50 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución saturada de NaCl (200 mL), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad.

El crudo de reacción obtenido anteriormente se disolvió en 16 mL de DCM, sobre esta disolución se añadieron 0.423 g (1.94 mmol, 2.5 eq) de Boc_2O y la disolución resultante se agitó toda la noche a t.a., cuando se observó por ccf (AcOEt/Hex 1:1) la aparición de un producto mayoritario (R_f=0.4). La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:1, obteniéndose el compuesto **519** (0.149 g, 054 mmol, 21% en 4 pasos), como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20}$: -44.3° (*c* 2.8, $CHCl_3$).

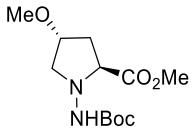
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.42 (s, 9H, 3xCH_3), 2.08-2.28 (m, 2H, H-3,H-3'), 3.14-3.26 (m, 1H, H-5), 3.27 (s, 3H, CH_3), 3.43 (dd, *J*=9.9, 6.0 Hz, 1H, H-5'), 3.71 (s, 3H, CH_3), 3.86-3.95 (m, 1H, H-4), 3.97-4.09 (m, 1H, H-2), 6.16 (sa, 1H, NH).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 28.3 (3xCH_3), 34.4 (CH_2), 52.0 (CH_3), 56.6 (CH_3), 58.9 (CH_2), 64.2 (CH), 77.6 (CH), 80.3 (C), 154.6 (CO), 173.2 (CO).

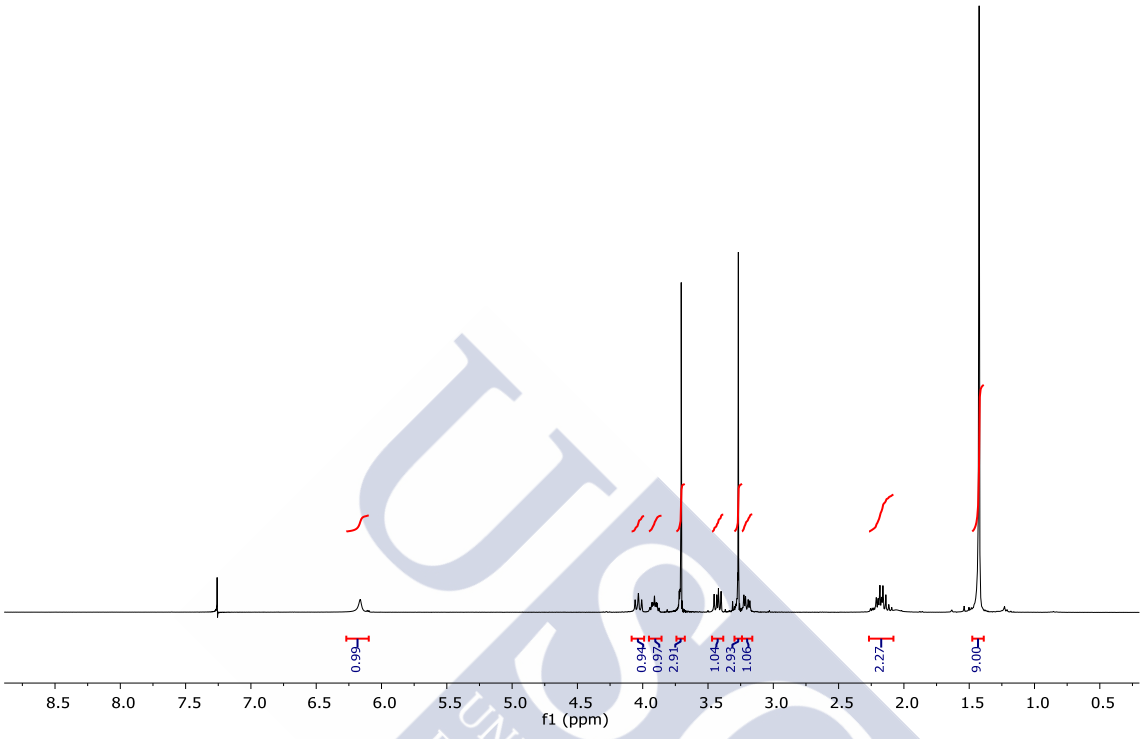
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{12}H_{22}N_2NaO_5$, 297.1421; encontrado, 297.1419.

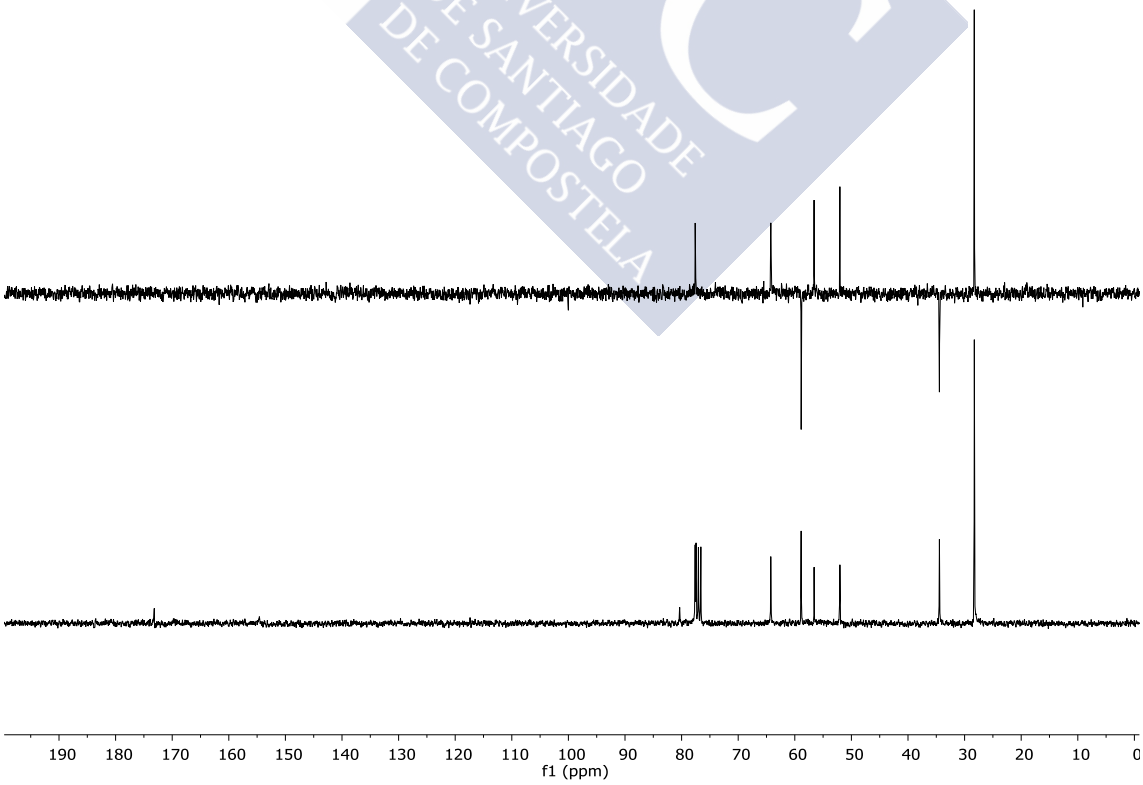
IR (ν, cm^{-1}): 3308 (NH), 1722 (CO).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



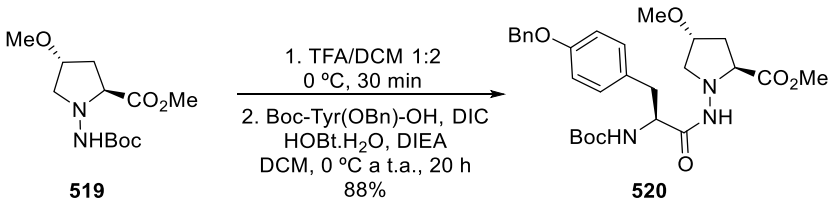
519





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.7.35 Síntesis del (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-3-(4-(benciloxi)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanamido)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de metilo (520)



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvieron 0.125 g (0.46 mmol) del compuesto **519** en 9 mL de una mezcla de TFA/DCM (1:2), la reacción se agitó durante 30 min. a t.a. y se concentró a sequedad coevaporando con tolueno (3x4 mL). El crudo obtenido se disolvió en DCM seco (2 mL), se enfrió a 0 °C y se le añadieron 0.32 mL (1.82 mmol, 4.0 eq) de DIEA. En otro matraz, previamente purgado, se disolvieron 0.203 g (0.55 mmol, 1.20 eq) de Boc-Tyr(OBn)-OH, 0.084 g (0.55 mmol, 1.2 eq) de $HOBt.H_2O$ y 0.08 mL (0.55 mmol, 1.2 eq) de DIC en 2 mL de DCM seco. Después de agitar durante 10 min, esta disolución se añadió sobre la primera a 0 °C y la disolución resultante se agitó toda la noche a t.a., la mezcla de reacción se lavó con HCl 1M (10 mL), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) y disolución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 2:1, obteniéndose el compuesto **520** (0.210 g, 0.40 mmol, 88%), como un sólido amorfo de color blanco.

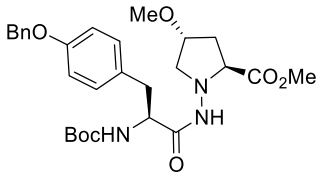
$[\alpha]_D^{20}$: -23.1° (*c* 5.5, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.41 (s, 9H, 3xCH_3), 1.96-2.33 (m, 2H, CH_2), 2.66-3.05 (m, 3H), 3.21 (s, 3H, CH_3), 3.27 (td, *J*=6.8, 6.3, 2.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H, CH_3), 3.84 (tt, *J*=6.5, 4.2 Hz, 2H), 3.94-4.21 (m, 1H), 5.01 (d, *J*=2.5 Hz, 2H, CH_2-OBn), 5.15 (sa, 1H, NH), 6.78-6.95 (m, 2H, 2xAr-H), 7.12 (dd, *J*=13.0, 8.7 Hz, 2H, 2xAr-H), 7.29-7.44 (m, 5H, 5xAr-H).

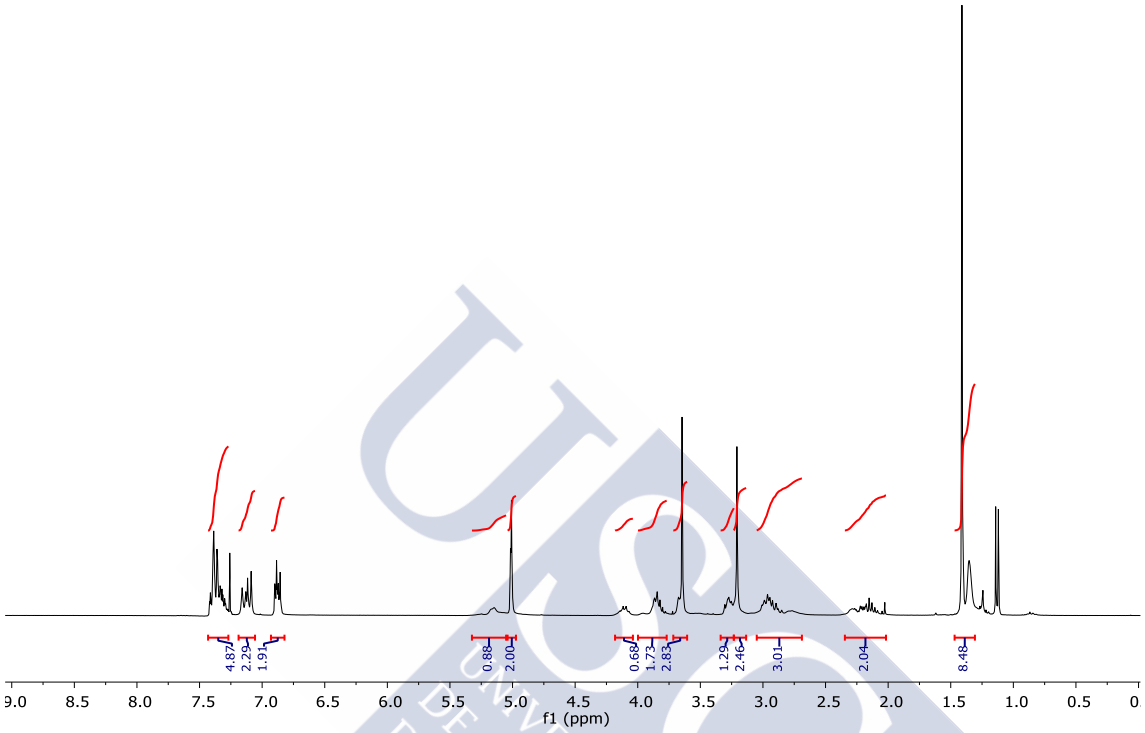
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 23.4 y 28.3 (3xCH_3), 34.4 (CH_2), 38.0 (CH_2), 52.1 (CH_3), 54.9 (CH), 56.6 (CH_3), 59.2 (CH_2), 64.9 (CH), 69.9 (CH_2), 78.0 (CH), 80.0 (C), 114.9, 127.4, 127.9, 127.9, 128.5, 128.6 (6xCH), 128.8 (C), 130.4, 130.5 (2xCH), 136.9 (C), 155.2 (C), 157.8 (CO), 169.6 (CO), 172.6 (CO). (Datos para el rotámero mayoritario).

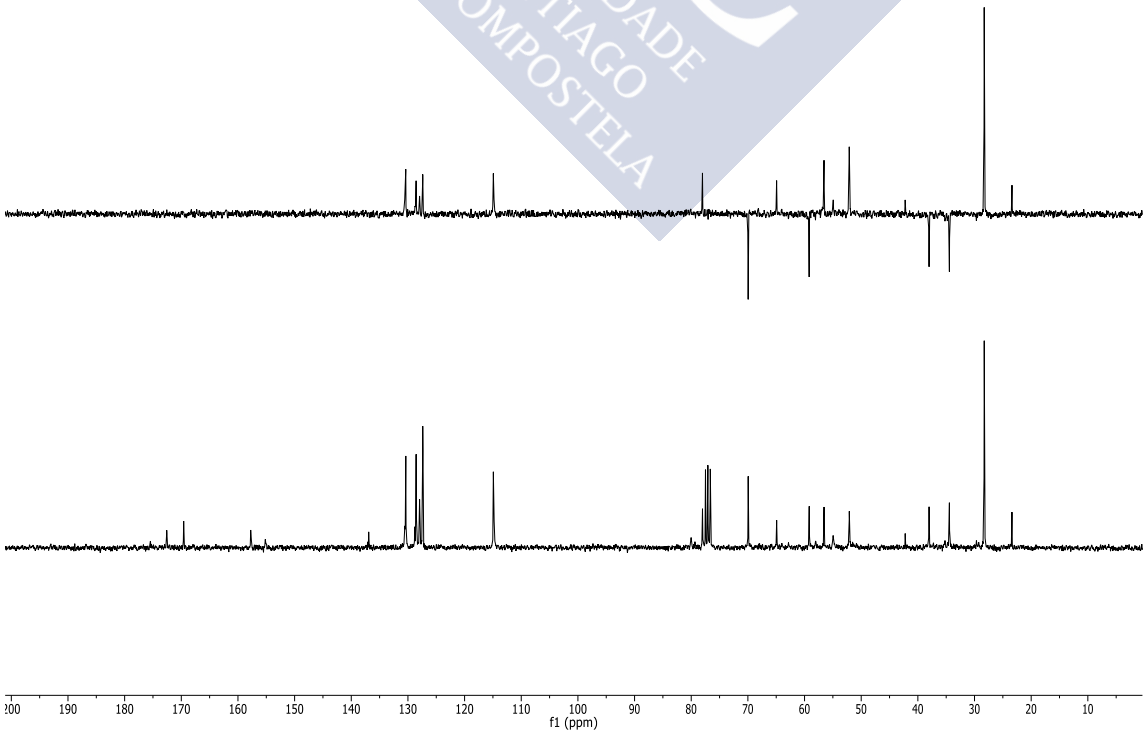
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{28}H_{38}N_3O_7$, 528.2704; encontrado, 528.2704.

IR (ν, cm^{-1}): 3310 (NH), 1680 (CO).

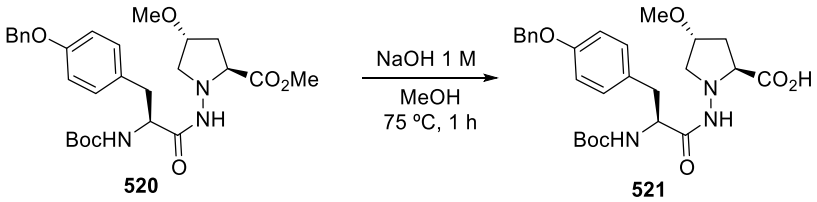

MeO
BnO
CO2Me
N
NH
BocHN
O

520


4.87
2.29
1.91
0.88
2.00
0.68
1.73
2.83
1.29
2.46
3.01
2.04
8.48
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0
f1 (ppm)


200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
f1 (ppm)

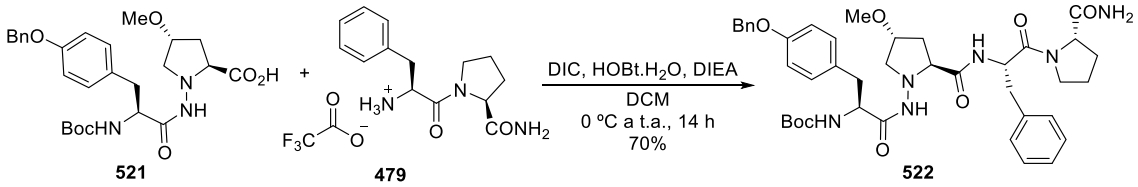
5.7.36 Síntesis del ácido (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-3-(4-(benciloxi)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanamido)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (521)



En un balón de fondo redondo de 50 mL se disolvieron 0.205 g (0.39 mmol) del compuesto **520** en 17 mL de MeOH y 7 mL de NaOH 1M. La disolución resultante se calentó a reflujo durante 60 min, observándose al cabo de este tiempo por ccf (AcOEt/Hex 2:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.2) y la aparición de un producto mucho más polar (R_f=0.0). La mezcla se acidificó entonces a pH=5 con HCl 1M, se concentró a sequedad y el residuo obtenido se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM (5x15 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar lugar a un crudo de reacción que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.7.37 Síntesis del Boc-Tyr(OBn)-HN-Pro(4-(*R*)-OMe)-Phe-Pro-NH_2 (522)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.175 g (0.47 mmol, 1.2 eq) del compuesto **479** en 2 mL de DCM seco y sobre esta disolución enfriada a 0 °C, se añadieron 0.27 mL (1.55 mmol, 4.0 eq) de DIEA. En otro matraz se disolvieron 0.199 g (0.39 mmol) del compuesto **521**, 0.072 g (0.47 mmol, 1.2 eq) de $HOBt.H_2O$, 0.07 mL (0.47 mmol, 1.2 eq) de DIC en 2 mL de DCM seco. Después de 10 min de agitación a t.a., se adicionó sobre la primera a 0 °C. La mezcla resultante se dejó reaccionar durante 15 h a t.a., se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con HCl 1M (25 mL), $NaHCO_3$ (sat) (25 mL) y NaCl (sat) (25 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH al 5%), obteniéndose 0.205 g del compuesto **522** (0.27 mmol, 70%), como un sólido amorfo de color blanco.

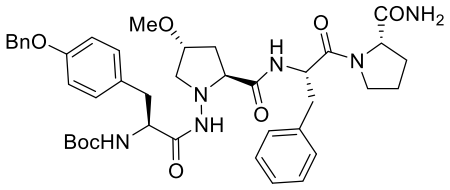
$[\alpha]_D^{20}$: -87.1° (*c* 2.1, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.33-1.51 (m, 9H, 3xCH_3), 1.58-2.70 (m, 8H, 4xCH_2), 2.96-3.30 (m, 8H), 3.34-3.61 (m, 2H), 3.68-3.89 (m, 2H), 4.03-4.40 (m, 1H), 4.47-4.85 (m, 1H), 5.03 (s, 2H, CH_2), 5.29 (d, *J*=2.2 Hz, 1H, NH), 5.44-5.89 (m, 1H, NH), 6.54 (sa, 1H, NH), 6.77-7.01 (m, 2H, 2xAr-H), 7.03-7.48 (m, 12H, 12xAr-H), 8.18 (sa, 1H, NH), 8.67-8.91 (m, 1H, NH). (Varios rotámeros).

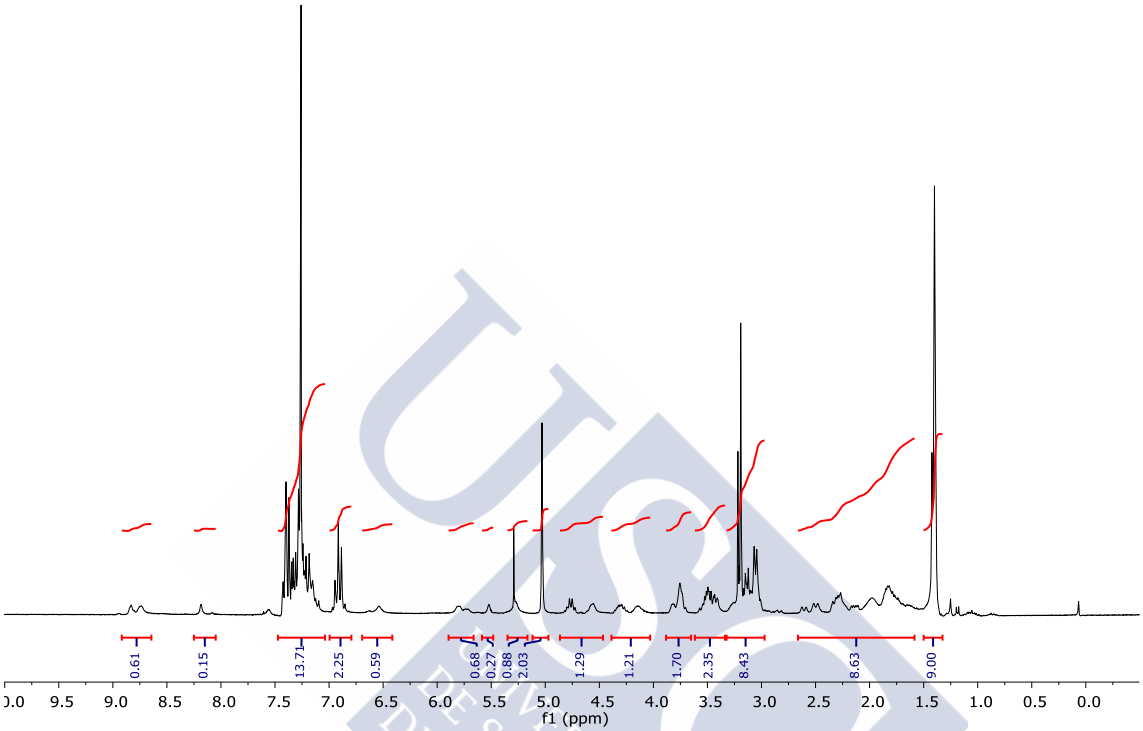
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 21.8 (CH_2), 24.9 (CH_2), 27.1 (CH_2), 28.3 (CH_3), 34.7 (CH_2), 38.2 (CH_2), 47.3 (CH_2), 52.4 (CH), 54.9 (CH), 56.3 (CH_3), 59.6 (CH), 61.1 (CH_2), 68.8 (CH), 69.9 (CH_2), 79.1 (CH), 80.0 (C), 114.9 (CH), 127.0, 127.4, 127.9, 128.5, 128.5, 128.8, 129.3 (C), 129.4, 129.5, 130.5, 130.6 (13xCH), 136.5 (C), 137.0 (C), 155.7 (C), 157.6 (CO), 170.8 (CO), 172.0 (CO), 173.1 (CO), 173.7 (CO). (Datos del confórmero mayoritario).

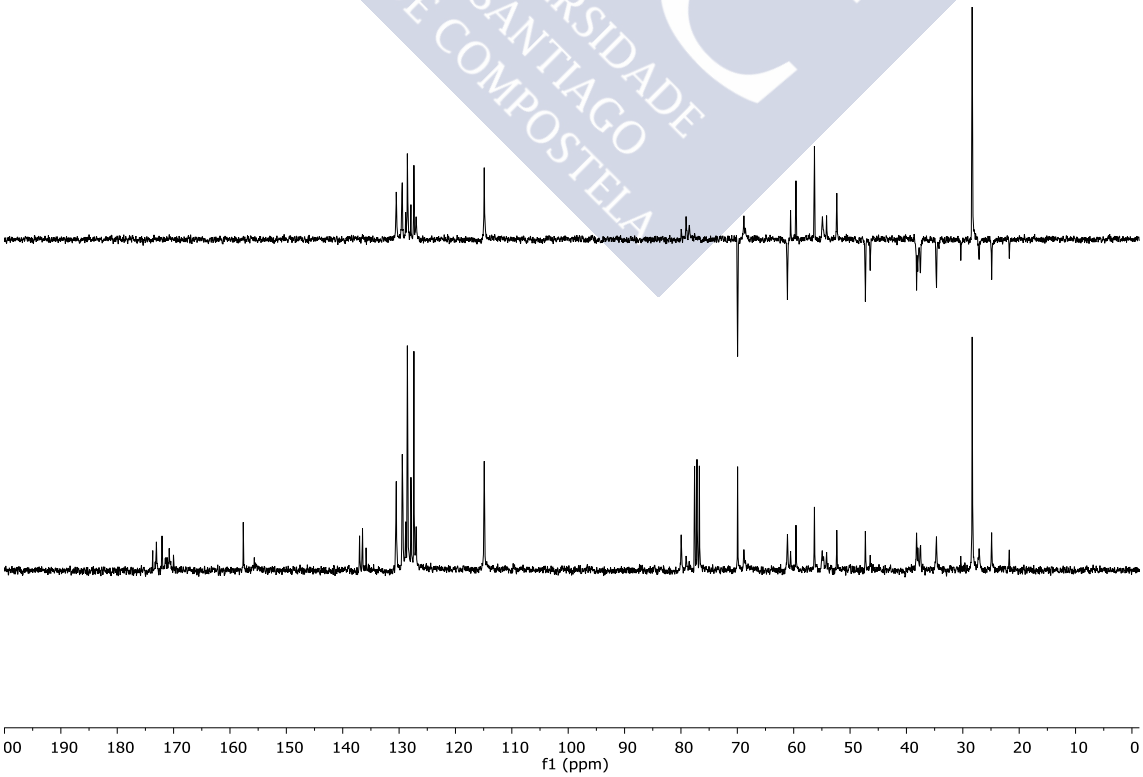
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{41}H_{53}N_6O_8$, 757.3919; encontrado, 757.3917.

IR (ν, cm^{-1}): 3259 (NH), 1674, 1642 (CO).

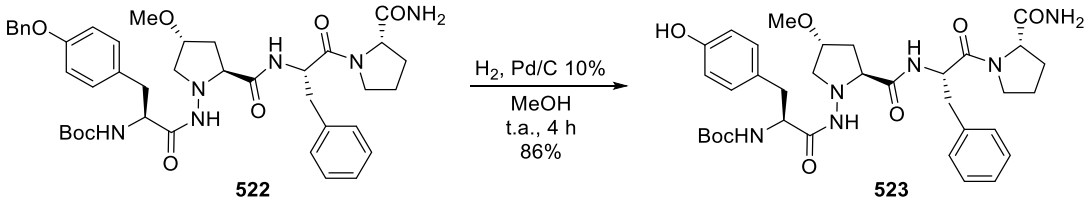

BnO
MeO
N
NH
BocHN
O
H
N
O
O
N
CONH2

522


0.61
0.15
13.71
2.25
0.59
0.68
0.27
0.88
2.03
1.29
1.21
1.70
2.35
8.43
8.63
9.00
9.5
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
f1 (ppm)


190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)

5.7.38 Síntesis del Boc-Tyr-HN-Pro(4-(*R*)-OMe)-Phe-Pro-NH_2 (523)



Sobre una disolución desoxigenada del compuesto **522** (0.192 g, 0.26 mmol) en 30 mL de MeOH se adicionaron 0.192 g de Pd/C (10%). La suspensión resultante se agitó a t.a. bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 4 h, cuando se comprobó por ccf (DCM/MeOH al 5%) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la formación de un producto más polar (R_f=0.1). La reacción se filtró a través de Celita lavando con MeOH y los líquidos filtrados se concentraron a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna DCM/MeOH (10%), obteniéndose 0.152 g del compuesto **523** (0.23 mmol, 86%), como un sólido blanco amorfo.

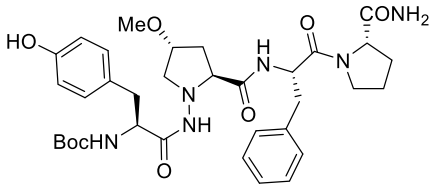
$[\alpha]_D^{20}$: -81.5 ° (*c* 2.6, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.36 (s, 9H, 3xCH_3), 1.48-2.28 (m, 6H, 3xCH_2), 2.45-2.92 (m, 2H, CH_2), 2.92-3.23 (m, 7H), 3.30-3.79 (m, 5H), 3.91-4.89 (m, 2H), 5.64-6.19 (m, 2H, 2xNH), 6.43-6.68 (m, 1H, NH), 6.67-6.81 (m, 2H, 2xAr-H), 6.89-7.07 (m, 2H, 2xAr-H), 7.11-7.33 (m, 5H, 5xAr-H), 7.81-8.18 (m, 1H, NH), 8.60-9.02 (m, 1H, NH). (Varios rotámeros).

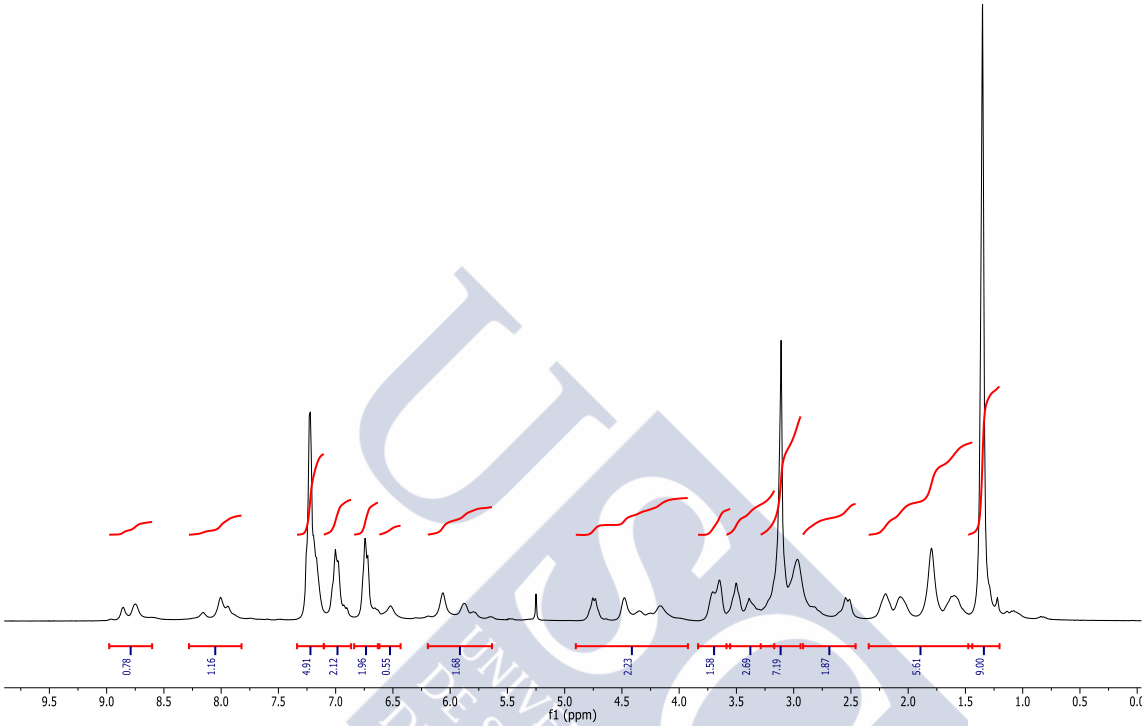
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 24.9 (CH_2), 27.7 (CH_2), 28.3 (CH_3), 34.8 (CH_2), 37.5 (CH_2), 37.9 (CH_2), 47.3 (CH_2), 52.5 (CH), 55.0 (CH), 56.4 (CH_3), 59.8 (CH), 60.9 (CH_2), 68.3 (CH), 78.7 (CH), 80.1 (C), 115.6 (CH), 127.0, 127.6 (C), 128.5, 128.8, 129.4, 129.5, 130.5 (8xCH), 136.4 (C), 155.7 (CO), 155.8 (C), 171.1 (CO), 172.5 (CO), 173.2 (CO), 173.7 (CO). (Datos del confórmero mayoritario).

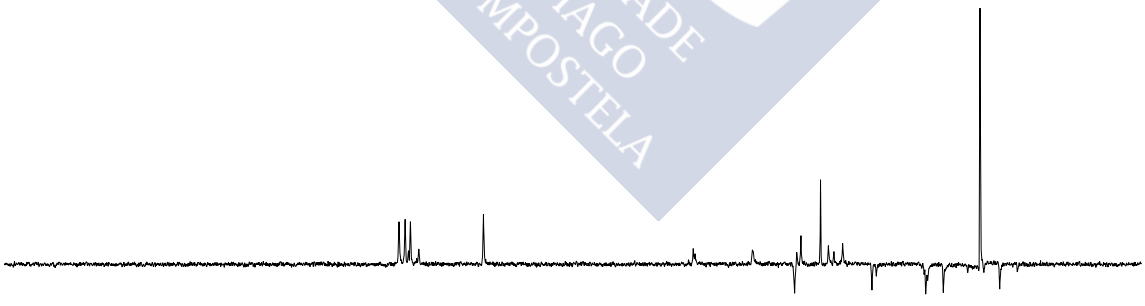
EMAR (ESI^+): calculado para $C_{34}H_{47}N_6O_8$, 667.3450; encontrado, 667.3443.

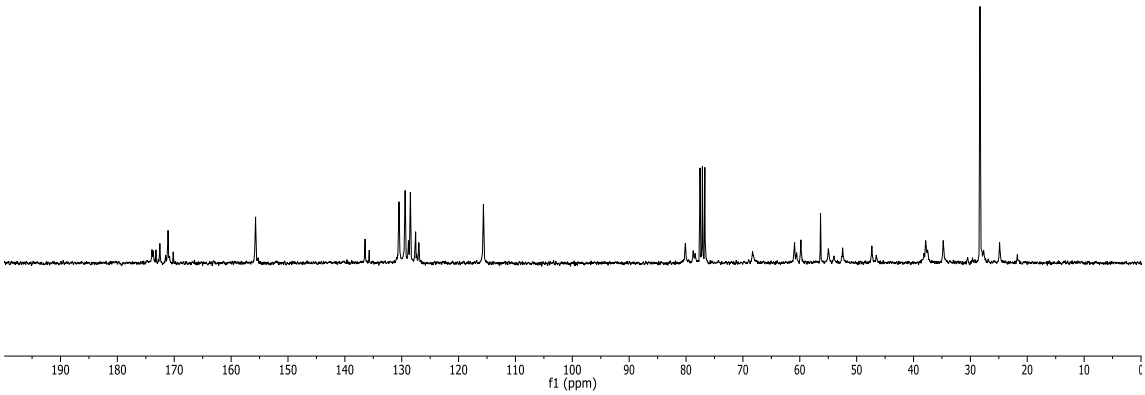
IR (ν, cm^{-1}): 3266 (NH y OH), 1744, 1643 (CO).


HO
MeO
H
N
O
CONH2
N
N
NH
O
BocHN
O

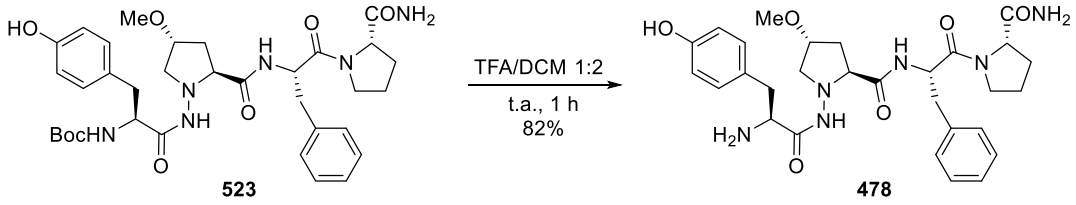
523


0.78
1.16
4.91
2.12
1.96
0.55
1.68
2.23
1.58
2.69
7.19
1.87
5.61
9.00
f1 (ppm)




f1 (ppm)

5.7.39 Síntesis del H_2N-Tyr-HN-Pro(4-(*R*)-OMe)-Phe-Pro-NH_2 (478)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.130 g (0.20 mmol) del compuesto **523** en 6 mL de una mezcla TFA/DCM 1:2 y la disolución resultante se agitó a t.a. durante 60 min. Tras comprobar por ccf DCM/MeOH (10%) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la aparición de un producto más polar (R_f=0.1), la reacción se concentró a sequedad, obteniéndose 0.109 g (0.16 mmol, 82%) de la amina deseada **478**, como trifluoroacetato (sólido blanco amorfo).

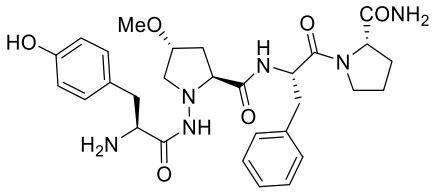
$[\alpha]_D^{20}$: -22.7° (*c* 1.0, MeOH).

RMN-^{1}H (CD_3OD, 300 MHz, ppm): 1.30-1.65 (m, 2H, CH_2), 1.73-2.23 (m, 6H, 3xCH_2), 2.72-2.98 (m, 3H), 3.01-3.10 (m, 3H), 3.17-3.27 (m, 1H), 3.34 (dd, *J*=10.1, 7.3 Hz, 1H), 3.42-3.61 (m, 2H), 3.66-3.84 (m, 2H), 4.14-4.34 (m, 1H), 4.36-4.58 (m, 1H), 6.52-6.77 (m, 2H, Ar-H), 6.84-7.35 (m, 7H, 7xAr-H). (Datos del rotámero mayoritario).

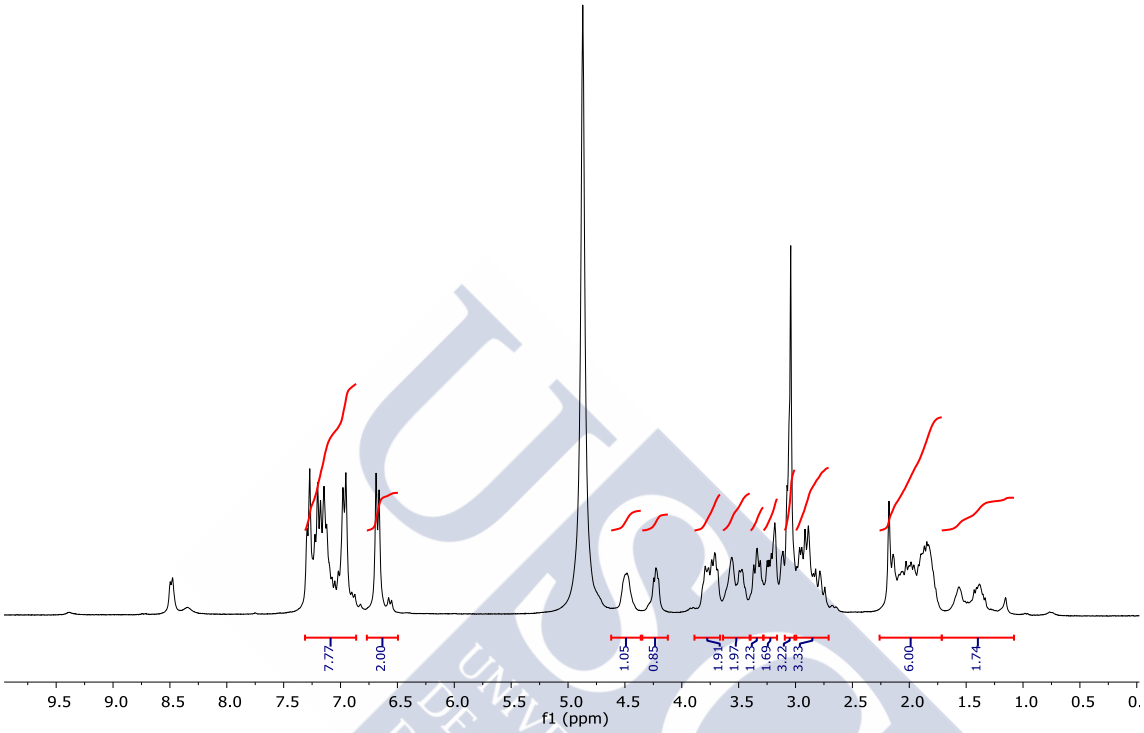
RMN-^{13}C (CD_3OD, 75 MHz, ppm): 24.7 (CH_2), 29.3 (CH_2), 34.8 (CH_2), 35.9 (CH_2), 36.2 (CH_2), 47.3 (CH_2), 53.4 (CH), 53.6 (CH), 55.2 (CH_3), 60.2 (CH_2), 60.4 (CH), 67.1 (CH), 77.4 (CH), 115.4 (CH), 124.5 (C), 126.7, 128.3, 128.9, 129.2, 130.3 (8xCH), 136.9 (C), 156.9 (C), 168.6 (CO), 171.4 (CO), 173.5 (CO), 175.2 (CO). (Datos del rotámero mayoritario).

EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{29}H_{39}N_6O_6$, 567.2926; encontrado, 567.2928.

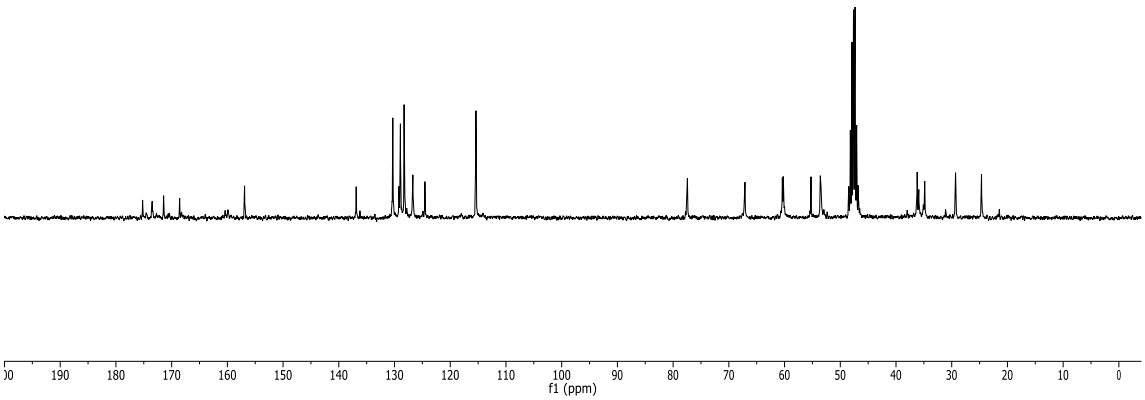
IR (ν, cm^{-1}): 3298, 3207 (NH y OH), 1673, 1637 (CO).


HO
MeO
O
H
N
CONH2
N
N
NH
O
H2N
O

478

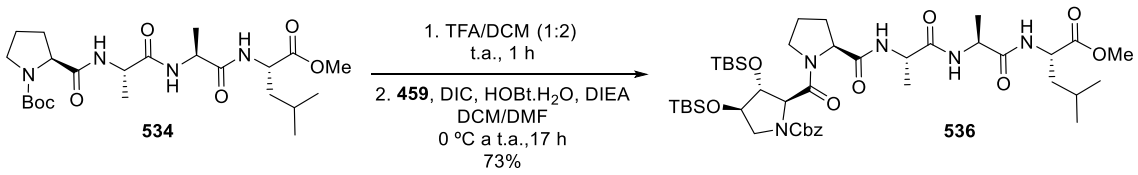

7.77
2.00
1.05
0.85
1.91
1.97
1.23
1.69
3.22
3.33
6.00
1.74
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5
f1 (ppm)




190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

5.8 Estudios dirigidos al desarrollo de nuevos materiales de naturaleza peptídica. Giros beta basados en dihidroxiprolinas

5.8.1 Síntesis del Cbz-Pro(3*R*,4*R*-di-*O*-TBS)-Pro-Ala-Ala-Leu-OMe (536)



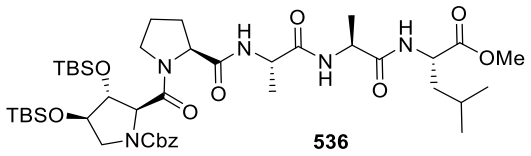
En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disolvieron 0.102 g (0.21 mmol) del compuesto **534**[114] en 3 mL de una mezcla TFA/DCM 1:2 y la disolución resultante se agitó a t.a. durante 60 min. Tras comprobar por ccf AcOEt la desaparición del producto de partida (R_f=0.1) y la aparición de un producto más polar (R_f=0.0), la reacción se concentró a sequedad.

El crudo anteriormente obtenido se disolvió en 1 mL de DCM seco, la disolución se enfrió a 0 °C y sobre esta disolución se añadieron 0.15 mL (0.84 mmol, 4.0 eq) de DIEA. En otro matraz se disolvieron 0.107 g (0.21 mmol) del compuesto **459**, 0.039 g (0.25 mmol, 1.2 eq) de HOBt.H_2O y 0.04 mL (0.25 mmol, 1.2 eq) de DIC en 1 mL de DCM seco y unas gotas de DMF seca. Después de 10 min de agitación a t.a., se adicionó sobre la primera a 0 °C. La mezcla resultante se dejó reaccionar durante 17 h a t.a., se diluyó con DCM (25 mL) y se lavó sucesivamente con HCl 1M (25 mL), $NaHCO_3$ (sat) (25 mL) y NaCl (sat) (25 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna DCM/MeOH (5%), obteniéndose 0.134 g del compuesto **536** (0.15 mmol, 73%), como un aceite incoloro.

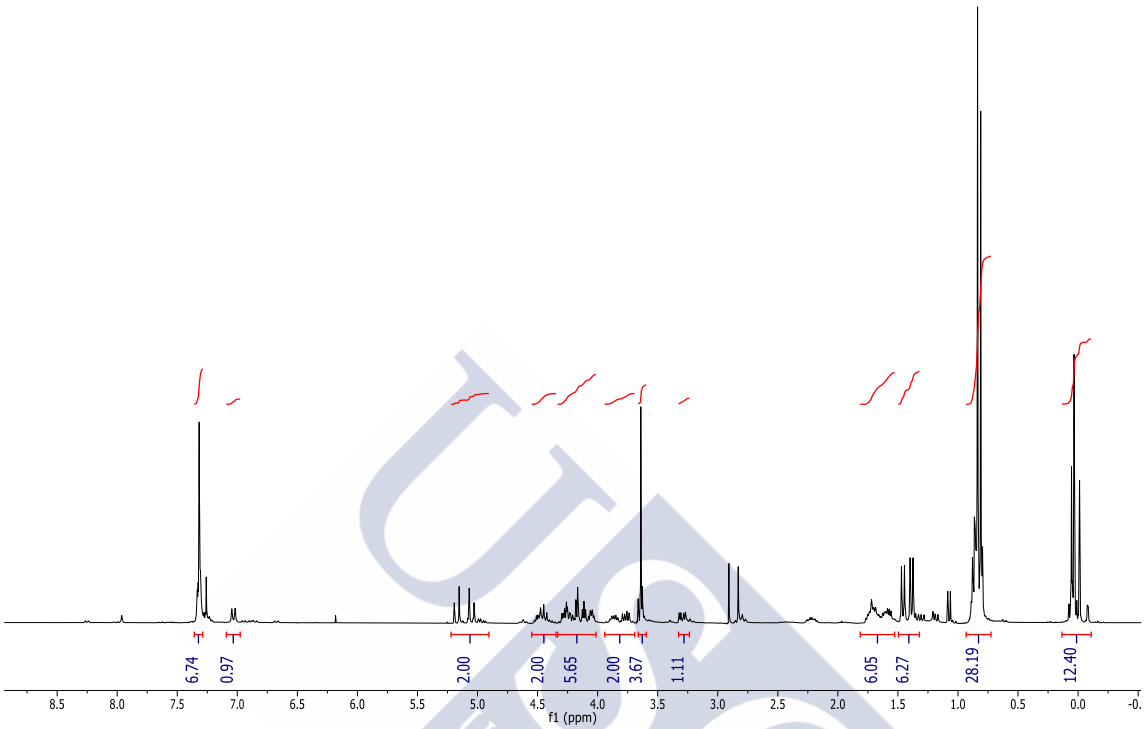
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): -0.09-0.15 (m, 12H, 4xCH_3), 0.72-0.92 (m, 25H, 8xCH_3, CH), 1.30-1.50 (m, 6H, 2xCH_3), 1.51-1.83 (m, 6H, 3xCH_2), 3.30 (dd, *J*=11.4, 4.4 Hz, 1H, CH), 3.55-3.71 (m, 3H, CH_3), 3.68-3.93 (m, 2H, CH_2-N), 4.00-4.33 (m, 5H, 5xCH), 4.35-4.56 (m, 2H, 2xCH-N), 4.90-5.22 (m, 2H, CH_2-OBn), 7.03 (d, *J*=8.3 Hz, 1H, NH), 7.22-7.37 (m, 7H, 5xAr-H, 2xNH).

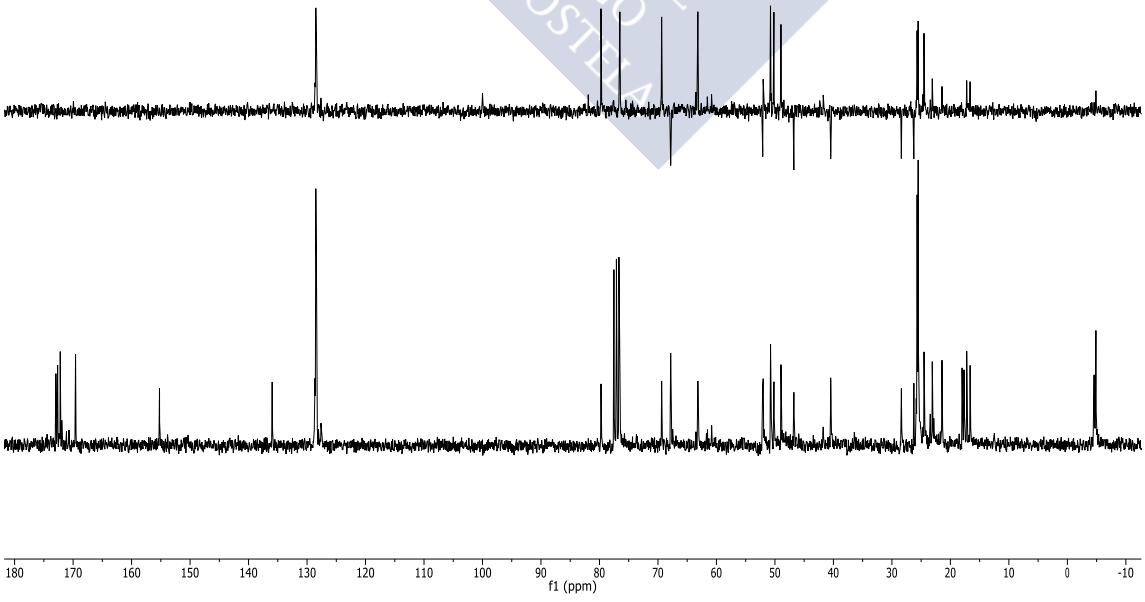
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): -4.9, -4.7, -4.6 (4xCH_3), 16.6, 17.2 (CH_3), 17.7, 18.0 (2xC), 21.4, 23.1, 24.5, 25.5, 25.6, 25.7, 25.8, 26.2 (8xCH_3), 28.4 (2xCH_2), 40.5 (CH_2), 46.8 (CH_2), 49.0 (CH_3), 50.2 (CH), 50.7 (CH), 52.0 (CH), 52.1 (CH_2), 63.2 (CH), 67.8 (CH_2), 69.4 (CH), 76.5 (CH), 79.7 (CH), 128.4 (2xCH), 128.5 (2xCH), 128.6 (CH), 136.0 (C), 155.2 (CO), 169.6 (CO), 172.2 (CO), 172.3 (CO), 172.6 (CO), 173.0 (CO).

[114] La síntesis de **534** se llevó a cabo empleando aminoácidos comerciales (Boc-Leu-OH, 2x Boc-Ala-OH y Boc-Pro-OH) mediante el protocolo de acoplamiento habitual (HOBt.H_2O, DIC, DIEA) y TFA/DCM (1:2) para la hidrólisis del grupo Boc, descrito en la presente referencia.

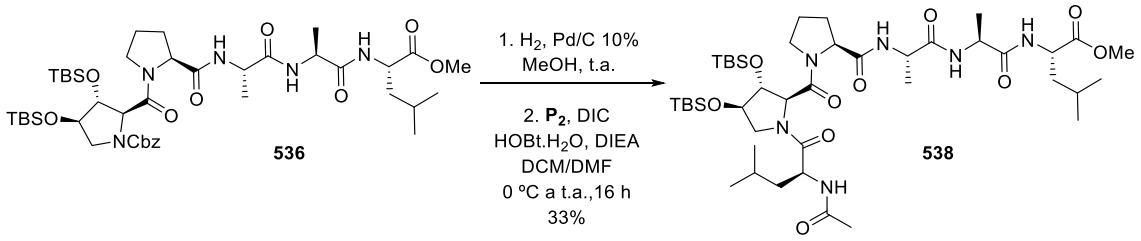

TBSO
TBSO
N
NCbz
O
H
N
O
N
H
O
H
N
O
OMe

536


6.74
0.97
2.00
2.00
5.65
2.00
3.67
1.11
6.05
6.27
28.19
12.40
f1 (ppm)


f1 (ppm)

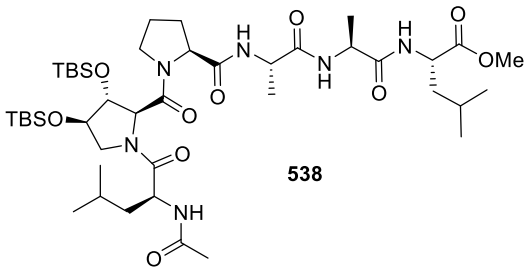
5.8.2 Síntesis del Ac-Leu-Pro(3*R*,4*R*-di-*O*-TBS)-Pro-Ala-Ala-Leu-OMe (538)



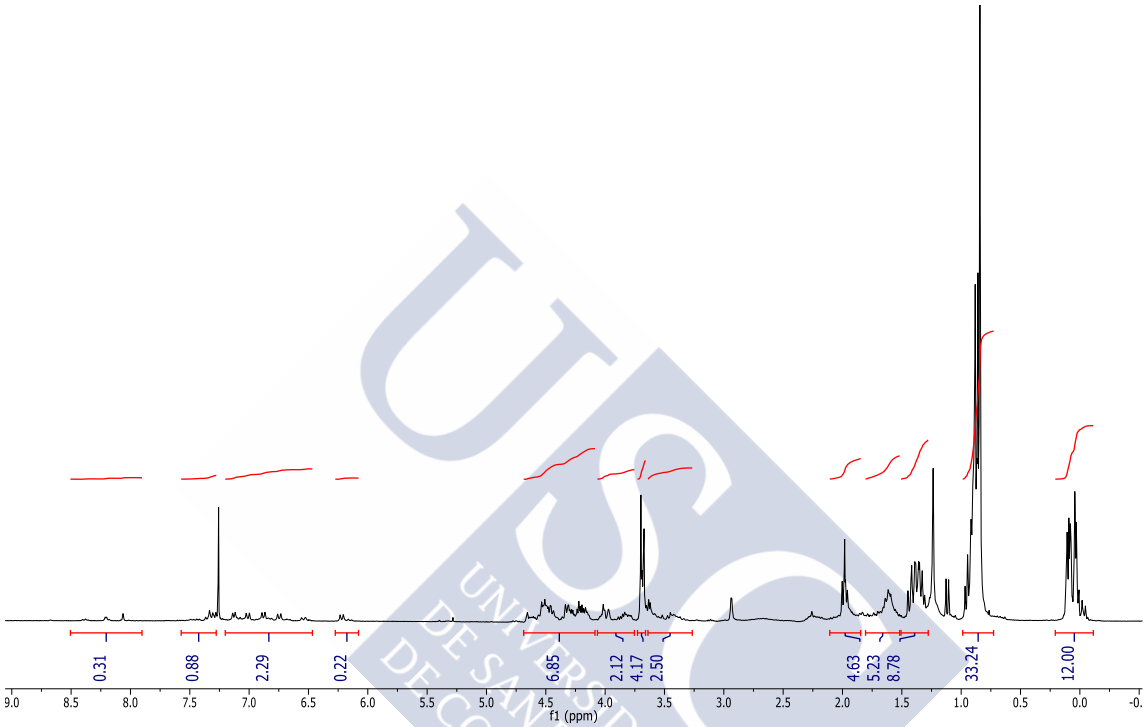
Sobre una disolución desoxigenada del compuesto **536** (0.100 g, 0.11 mmol) en 5 mL de MeOH se adicionaron 0.100 g de Pd/C (10%). La suspensión resultante se agitó a t.a. bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 1 h, cuando se comprobó por ccf (DCM/MeOH 5%) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la formación de un producto más polar (R_f=0.2). La reacción se filtró a través de Celita lavando con MeOH y los líquidos filtrados se concentraron a sequedad. El crudo obtenido se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

El crudo anteriormente obtenido se disolvió en 1 mL de DCM seco, la disolución se enfrió a 0 °C y sobre esta disolución se añadieron 0.08 mL (0.84 mmol, 4.0 eq) de DIEA. En otro matraz se disolvieron 0.022 g (0.14 mmol, 1.2 eq) de Ac-Leu-OH (**P_2**), 0.021 g (0.14 mmol, 1.2 eq) de HOBt.H_2O y 0.02 mL (0.14 mmol, 1.2 eq) de DIC en 1 mL de DMF seca. Después de 10 min de agitación a t.a., se adicionó sobre la primera a 0 °C. La mezcla resultante se dejó reaccionar durante 16 h a t.a., se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó sucesivamente con HCl 1M (10 mL), $NaHCO_3$ (sat) (10 mL) y NaCl (sat) (10 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna DCM/MeOH (7%), obteniéndose 0.033 g del compuesto **538** (0.04 mmol, 33%), como un aceite incoloro.

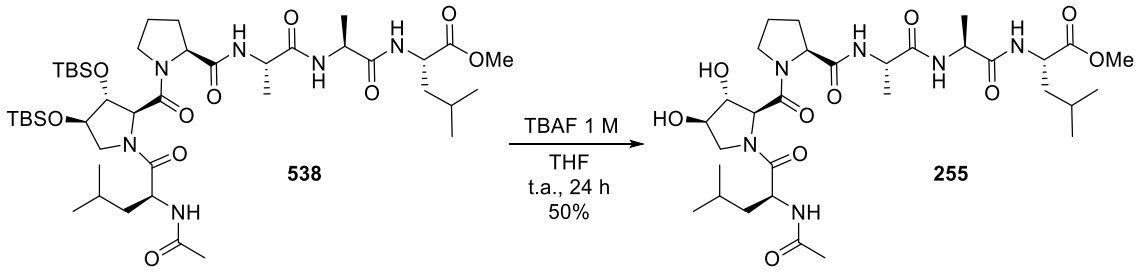
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): -0.12-0.19 (m, 12H, 4xCH_3), 0.72-1.04 (m, 32H, 10xCH_3, 2xCH)1.25-1.49 (m, 8H, 2xCH_3, CH_2), 1.47-2.12 (m, 9H, 3xCH_2, CH_3(Ac)), 3.28-3.62 (m, 2H, CH_2-N), 3.65-3.73 (m, 4H, CH_3, CH), 3.76-4.06 (m, 2H, CH_2), 4.12-4.38 (m, 3H, 3xCH), 4.39-4.68 (m, 4H, 4xCH), 6.11-7.18 (m, 3H, 3xNH), 7.27-8.45 (m, 1H, NH).


TBSO
TBSO
N
O
H
N
O
N
H
O
H
N
O
OMe
N
O
NH
O

538


0.31
0.88
2.29
0.22
6.85
2.12
4.17
2.50
4.63
5.23
8.78
33.24
12.00
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
f1 (ppm)

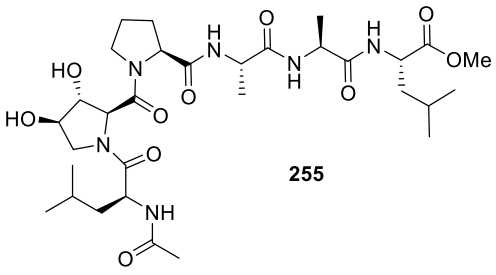
5.8.3 Síntesis del Ac-Leu-Pro(3*R*,4*R*-di-OH)-Pro-Ala-Ala-Leu-OMe (255)



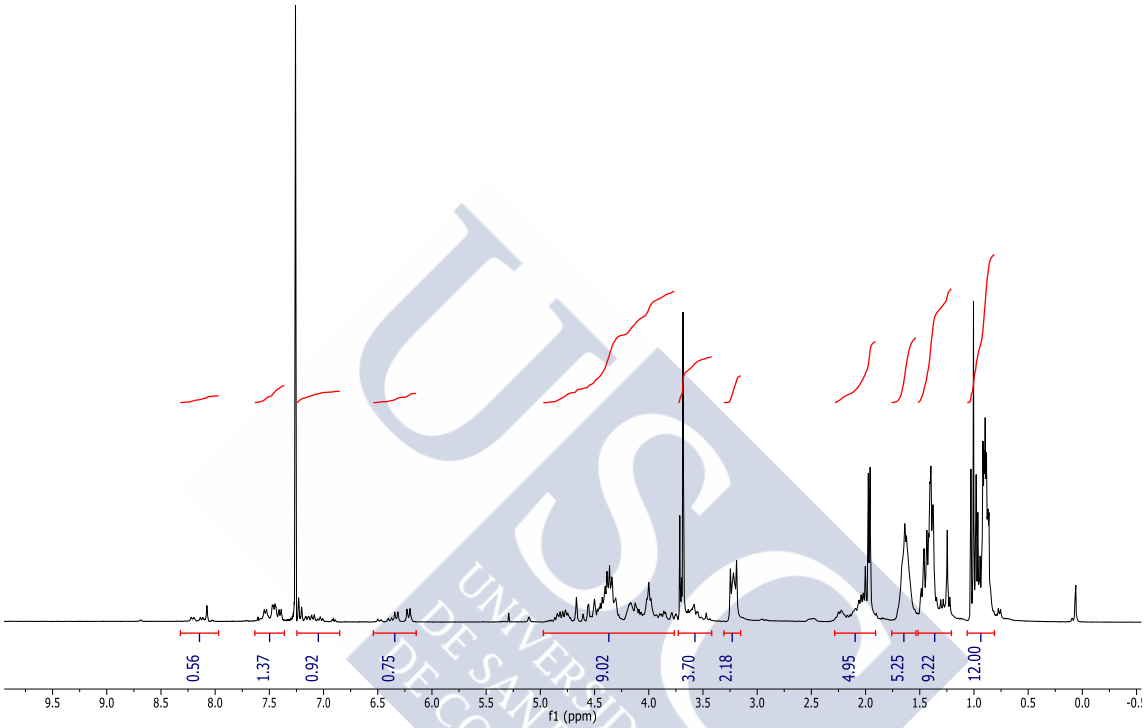
En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disolvieron 0.033 g (0.04 mmol) del compuesto **538** en 1 mL de THF y sobre esta disolución se adicionaron 0.09 mL (0.09 mmol, 2.5 eq) de una disolución de TBAF en THF 1 M. Después de agitar la mezcla durante 24 horas a t.a., se comprobó por ccf (DCM/MeOH 10%) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la aparición de un producto de reacción (R_f=0.3). La reacción se concentró entonces a sequedad y el residuo obtenido purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 10%) para dar lugar a 12 mg (0.02 mmol, 50%) del hexapéptido **255**, como un sólido blanco amorfo.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0.80-1.12 (m, 12H, 4xCH_3), 1.19-1.52 (m, 9H, CH_3, 2xCH_2, 2xCH), 1.52-1.77 (m, 5H, CH_3, CH_2), 1.84-2.34 (m, 5H, CH_3, CH_2), 3.11-3.30 (m, 2H, CH_2-N), 3.41-3.72 (m, 4H, CH_3, C<u>H</u>$_2$-N), 3.76-4.93 (m, 9H, C<u>H</u>$_2$-N, 6xCH, 2xCH-OH), 6.12-6.56 (m, 1H, NH), 6.86-7.22 (m, 1H, NH), 7.35-7.62 (m, 1.5H, NH), 8.02-8.25 (m, 0.5H, NH).

EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{31}H_{52}N_6NaO_{10}$, 691.3637; encontrado, 691.3664.

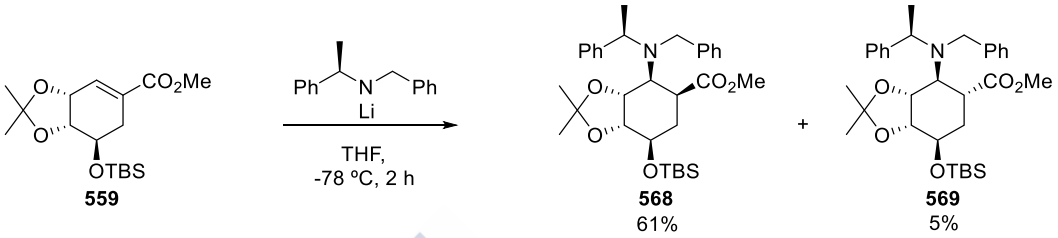


255



5.9 Nuevas aplicaciones sintéticas del ácido (-)-shikímico

5.9.1 Síntesis del (3a*R*,4*S*,5*S*,7*R*,7a*R*)-4-(bencil((*R*)-1-feniletil)amino)-7-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo (568) y del (3a*R*,4*S*,5*R*,7*R*,7a*R*)-4)-4-(bencil((*R*)-1-feniletil)amino)-7-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo (569)



Sobre una disolución de 1.57 mL (7.36 mmol, 2.0 eq) de (*R*)-*N*-bencil-1-feniletil-1-amina en 46 mL de DCM seco, enfriada a -78 °C, se adicionaron, gota a gota, 4.60 mL de una disolución comercial 1.6 M de *n*BuLi en hexano (2.0 eq). Después de agitar 30 min. a -78 °C, se adicionó a través de cánula, gota a gota, una disolución de 1.260 g (3.68 mmol) del compuesto **559** en 12.5 mL de DCM seco y enfriada también a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h, tras las cuales se paró la reacción añadiendo 27 mL de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl. Tras alcanzar la t.a., se concentró el DCM a sequedad, se redisolvió en H_2O (75 mL) y se extrajo con éter (3x75 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa al 10% de ácido cítrico (75 mL), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (75 mL) y salmuera (75 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna éter/hexano 1:20, obteniéndose 1.243 g (2.24 mmol, 61%) del compuesto **568** (sólido blanco cristalizado en una mezcla éter/MeOH) y 0.102 g (0.18 mmol, 5%) del compuesto **569** (aceite incoloro).

Datos de (3a*R*,4*S*,5*S*,7*R*,7a*R*)-4-(bencil((*R*)-1-feniletil)amino)-7-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo (**568**).

p.f.: 82.5-85.9 °C (Et_2O/MeOH).

$[\alpha]_D^{23}$: -29.1° (*c* 2.8, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0.02 (s, 3H, CH_3), 0.06 (s, 3H, CH_3), 0.85 (s, 9H, -3xCH_3), 1.33 (d, *J*=7.1 Hz, 3H, N-CH-CH_3), 1.36 (s, 3H, CH_3), 1.52 (s, 3H, CH_3), 1.70-1.85 (m, 2H, CH_2), 2.52 (td, *J*=8.7, 8.2, 6.1 Hz, 1H, CH-CO_2Me), 3.40-3.50 (m, 4H, -OCH_3, CH-O), 3.65 (dt, *J*=8.7, 6.9 Hz, 1H, CH-N), 3.87 (d, *J*=13.8 Hz, 1H, H-CH-N), 3.95-4.05 (m, 2H, 2x CH-O), 4.09 (d, *J*=13.8 Hz, 1H, CH_3-CH-N), 4.58 (t, *J*=5.9 Hz, 1H, CH_3-CH-N), 7.17-7.50 (m, 10H, 10xH-Ph).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): -4.8 (CH_3), -4.4 (CH_3), 18.2 (C), 25.7 (2xCH_3), 25.9 (3xCH_3), 28.1 (CH_3), 31.9 (CH_2), 43.6 (CH), 51.5 (CH_3), 52.9 (CH_2), 56.1 (CH), 57.8 (CH), 71.3 (CH), 75.1 (CH), 80.9 (CH), 107.4 (C), 126.8 (CH), 126.9 (CH), 128.0 (2xCH), 128.3 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.8 (2xCH), 141.2 (C), 143.2 (C), 174.3 (CO).

EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{32}H_{48}NO_5Si$, 554.3296; encontrado, 554.3296.

IR (ν, cm^{-1}): 1738 (CO).

Datos de (3a*R*,4*S*,5*R*,7*R*,7a*R*)-4)-4-(bencil((*R*)-1-feniletil)amino)-7-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo (**569**).

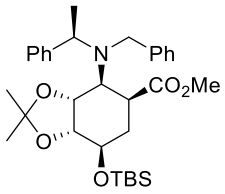
$[\alpha]_D^{23}$: +29.6° (*c* 7.1, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0.06 (s, 3H, CH_3), 0.08 (s, 3H, CH_3), 0.87 (s, 9H, 3xCH_3), 1.32 (s, 3H, CH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3), 1.44 (d, *J*=6.8 Hz, 3H, CH_3), 1.67 (dtd, *J*=13.8, 3.9, 1.4 Hz, 1H, H-6), 1.92 (ddd, *J*=13.8, 11.6, 2.3 Hz, 1H, H-6'), 3.00 (ddd, *J*=11.6, 11.4, 3.7 Hz, 1H, H-5), 3.35 (dd, *J*=11.4, 7.1 Hz, 1H, H-4), 3.57 (s, 3H, -OCH_3), 3.94 (s, 2H, 2x CH-O), 4.02-4.14 (m, 3H, CH-O + 2x H-CH-N), 4.44 (dd, *J*=7.1, 5.8 Hz, 1H, CH_3-CH-N), 7.12-7.39 (m, 10H, 10xAr-H).

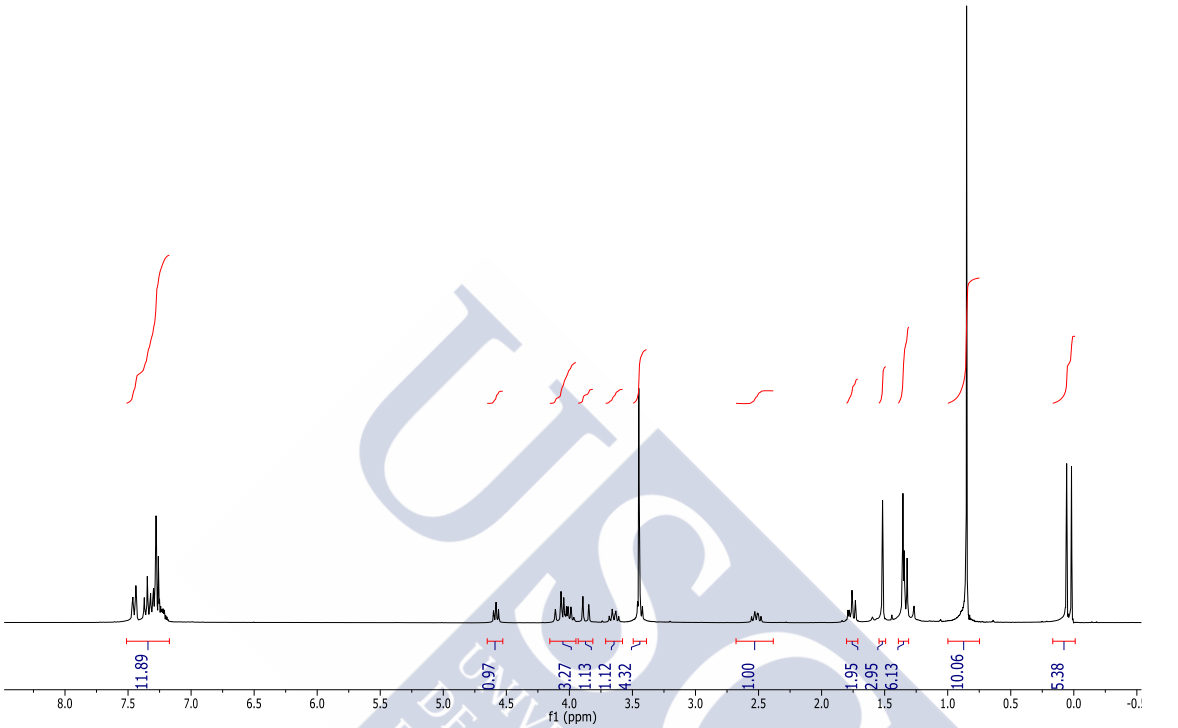
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): -4.9 (CH_3), -4.8 (CH_3), 18.1 (C), 18.7 (CH_3), 25.8 (3xCH_3), 26.3 (CH_3), 27.9 (CH_3), 31.6 (CH_2), 40.1 (CH), 51.1(CH_2), 51.7 (CH_3), 58.4 (CH), 60.7 (CH), 67.4 (CH), 75.6 (CH), 78.4 (CH), 108.6 (C), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 127.8 (2xCH), 128.0 (2xCH), 128.3 (2xCH), 128.5 (2xCH), 141.8 (C), 145.1 (C), 175.5 (CO).

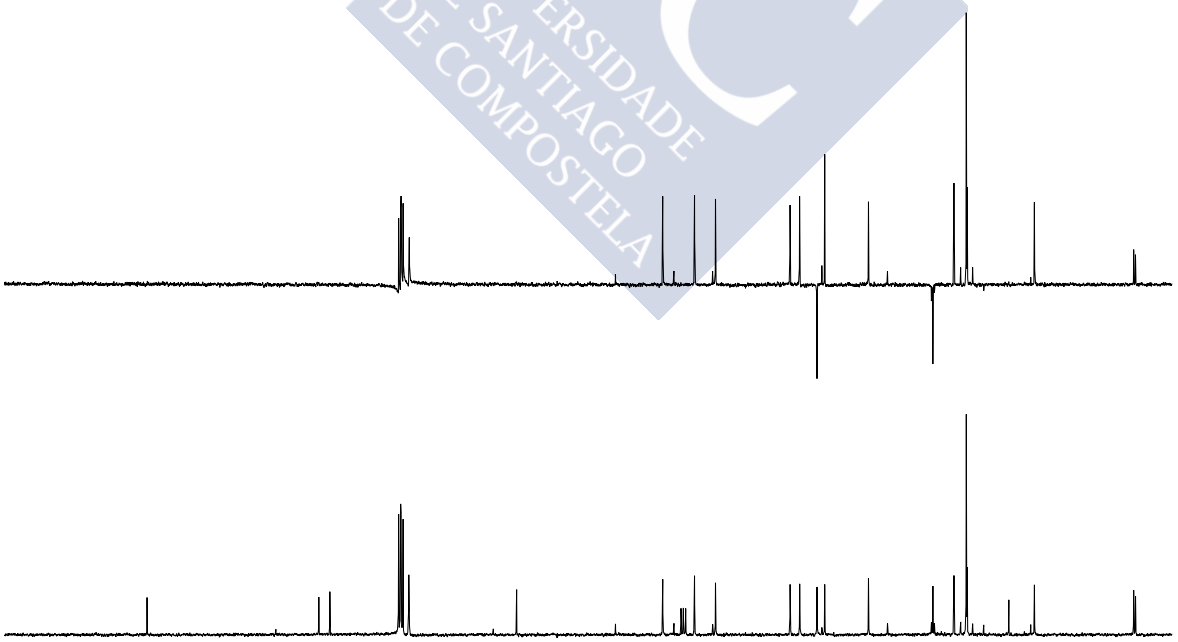
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{32}H_{48}NO_5Si$, 554.3296; encontrado, 554.3295.

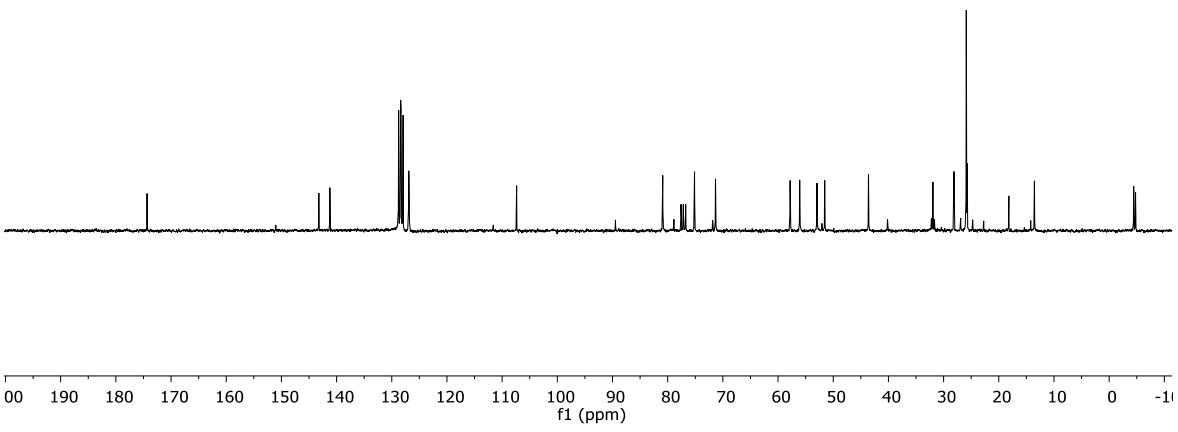
IR (ν, cm^{-1}): 1738 (CO).



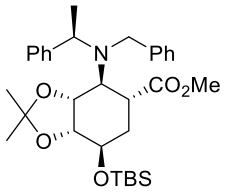
568



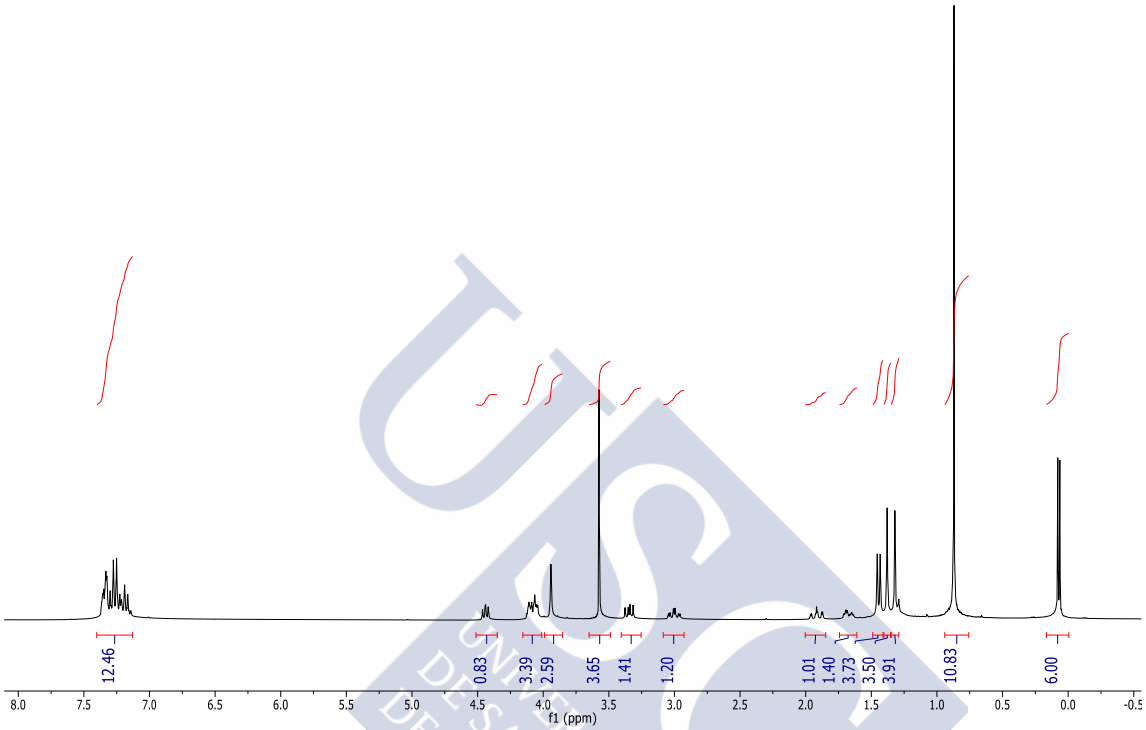


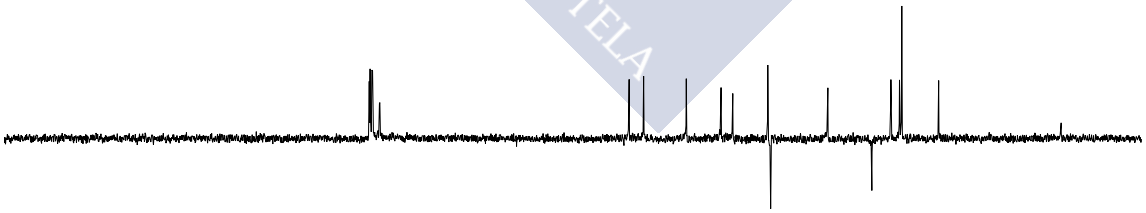


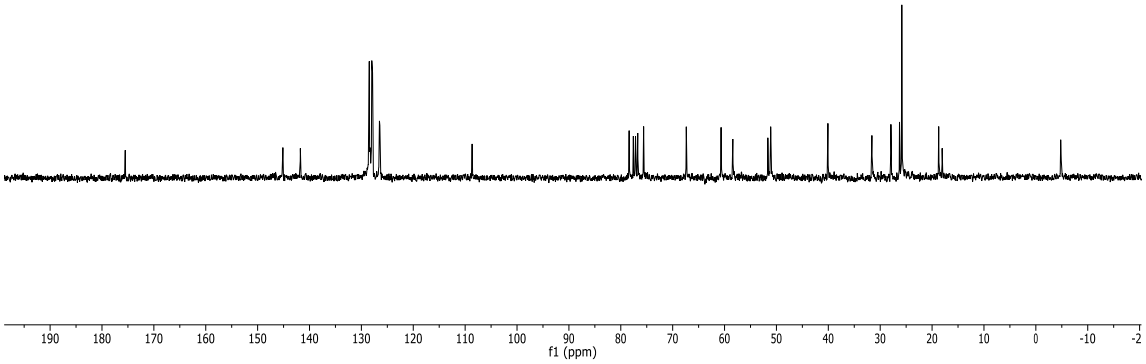
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA


Ph
N
Ph
CO2Me
O
O
OTBS

569

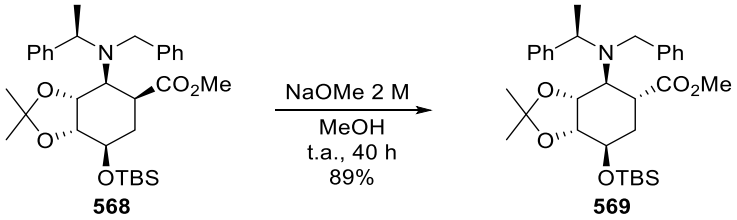

12.46
0.83
3.39
2.59
3.65
1.41
1.20
1.01
1.40
3.73
3.50
3.91
10.83
6.00
f1 (ppm)





f1 (ppm)

5.9.2 Síntesis del (3a*R*,4*S*,5*R*,7*R*,7a*R*)-4)-4-(bencil((*R*)-1-feniletil)amino)-7-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo (569)

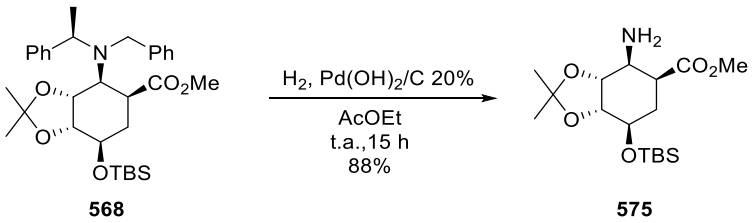


568 **569**

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvieron 0.960 g (1.73 mmol) del compuesto **568** en 48 mL de una disolución 2 M de NaOMe en MeOH, recién preparada (2.55 g de Na en 54 mL de MeOH seco) y enfriada a 0 ^{o}C. Después de agitar la disolución durante 40 h a t.a., se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 1:20) la desaparición del producto de partida (R_f=0.5) y la formación del producto de reacción (R_f=0.4). La mezcla de reacción se concentró entonces a sequedad, el crudo obtenido se redisolvió en DCM (50 mL) y se lavó con salmuera (2x50 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad, para dar lugar a un residuo que se purificó por cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:20, obteniéndose 0.85 g (1.54 mmol, 89%) del compuesto **569**, como un aceite incoloro.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.9.3 Síntesis del (3a*R*,4*S*,5*S*,7*R*,7a*R*)-4-amino-7-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo (575)



568 **575**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.150 g (0.27 mmol) del compuesto **568** en 6 mL de AcOEt y sobre esta disolución desoxigenada se añadieron 0.075 g (50% en peso) de $Pd(OH)_2/C$ (20%). La suspensión resultante se dejó agitando bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) a t.a. hasta que, al cabo de 15 h, se observó por ccf (AcOEt/Hex 1:10) la desaparición del producto de partida (R_f=0.4) y la formación de uno más polar (R_f=0). La mezcla de reacción se filtró entonces a través de Celita, lavando con MeOH, los líquidos filtrados se concentraron a sequedad y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna AcOEt/Hex 3:1 para obtener 0.086 g (0.24 mmol, 88%) del compuesto **575**, como un aceite incoloro.

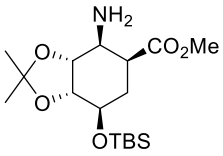
$[\alpha]_D^{23}$: -34.9° (*c* 0.4,$CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0.06 (m, 6H, 2xCH_3), 0.87 (s, 9H, 2xCH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.45 (s, 3H, CH_3), 1.86-2.02 (m, 2H, H-6, H-6'), 2.84 (ddd, *J*=9.2, 6.0, 4.0 Hz, 1H, H-5), 3.36 (t, *J*=4.2 Hz, 1H, H-4), 3.68 (s, 3H, CH_3), 3.86 (dt, *J*=7.6, 5.5 Hz, 1H, H-7), 3.99 (t, *J*=5.5 Hz, 1H, H-1), 4.19 (dd, *J*=5.6, 4.3 Hz, 1H, H-3).

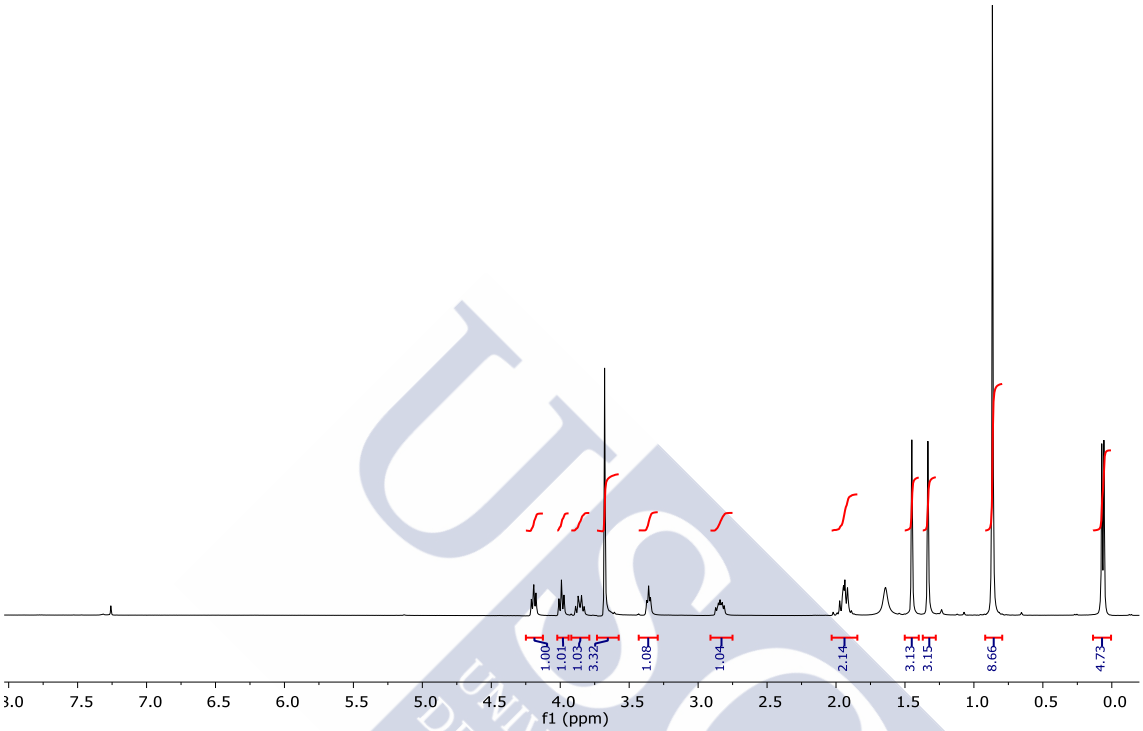
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): -4.9 (CH_3), -4.7 (CH_3), 18.1 (C), 25.8 (3xCH_3), 26.0 (CH_3), 28.1 (CH_3), 29.2 (CH_2), 41.4 (CH), 50.2 (CH), 51.7 (CH_3), 70.9 (CH), 79.1 (CH), 79.3 (CH), 108.4 (C), 174.0 (CO).

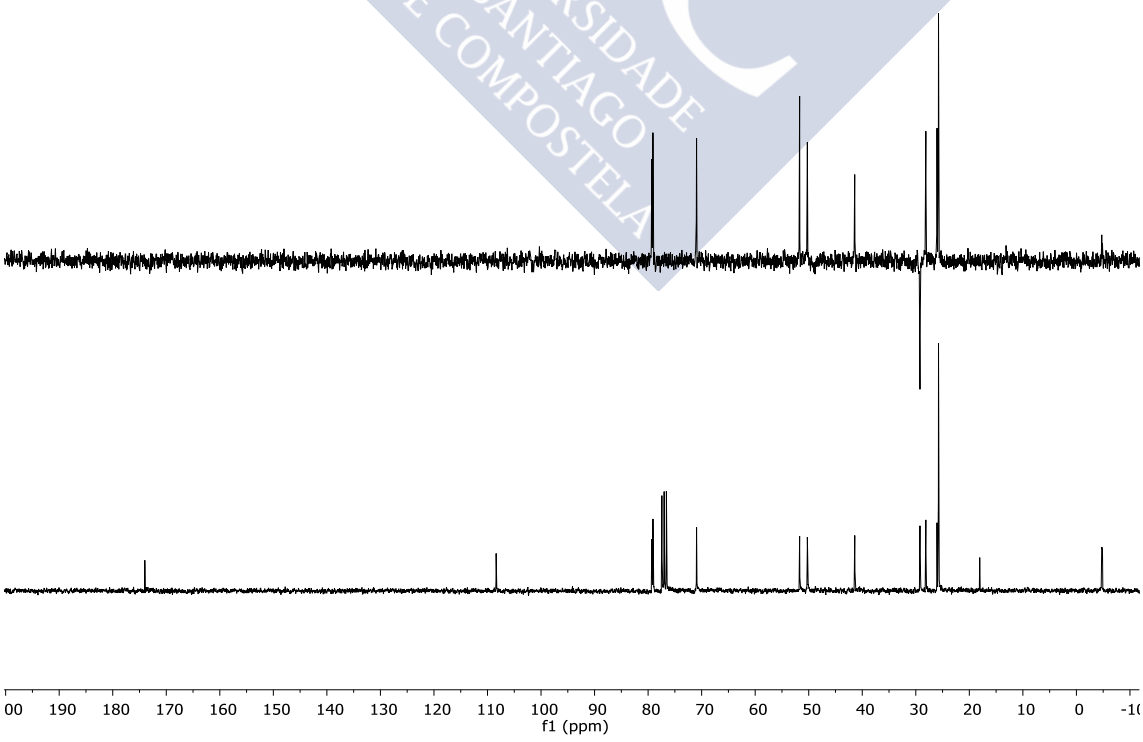
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{17}H_{34}NO_5Si$, 360.2201; encontrado, 360.2200.

IR (ν, cm^{-1}): 3388 (NH), 1735 (CO).



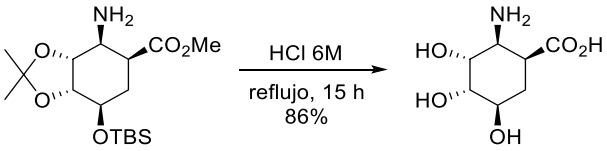
575





UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.9.4 Síntesis del ácido (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-amino-3,4,5-trihidroxiciclohexanocarboxílico (257)



575 **257**

En un balón de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.039 g (0.11 mmol) del compuesto **575** en 5 mL de una disolución de HCl 6 M y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 15 h. Al cabo de este tiempo se comprobó por ccf la desaparición del producto de partida (R_f=0.4 en AcOEt/Hex 3:1) y se observó la formación de un nuevo producto (R_f=0.2 en DCM/MeOH 4:1). La reacción se concentró a sequedad, se redisolvió en 1 mL de H_2O, se le adicionó resina Dowex 50WX4-50 previamente lavada y activada, se agitó durante 1 h y la mezcla se pasó a una columna. La resina se lavó entonces con ciclos de agua y MeOH y el producto deseado se liberó de la resina tras varias adiciones de una disolución acuosa de NH_3 (10%). Las fases acuosas reunidas se concentraron a sequedad para obtener 0.018 g (0.09 mmol, 86%) del compuesto **257** como su carboxilato, con aspecto de aceite ligeramente amarillento.

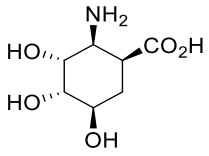
$[\alpha]_D^{23}$: +33.7° (*c* 1.5, H_2O).

RMN-^{1}H (MeOD, 300 MHz, ppm): 2.01 (dd, *J*=15.9, 5.1 Hz, 1H, H-6), 2.24 (d, *J*=15.9 Hz, 1H, H-6'), 2.80 (dd, *J*=5.1, 5.0 Hz, 1H, H-1), 3.49 (dd, *J*=10.1, 5.0 Hz, 1H, H-2), 3.77-3.91 (m, 2H, H-4, H-5), 4.06 (dd, *J*=10.1, 2.3 Hz, 1H, H-3).

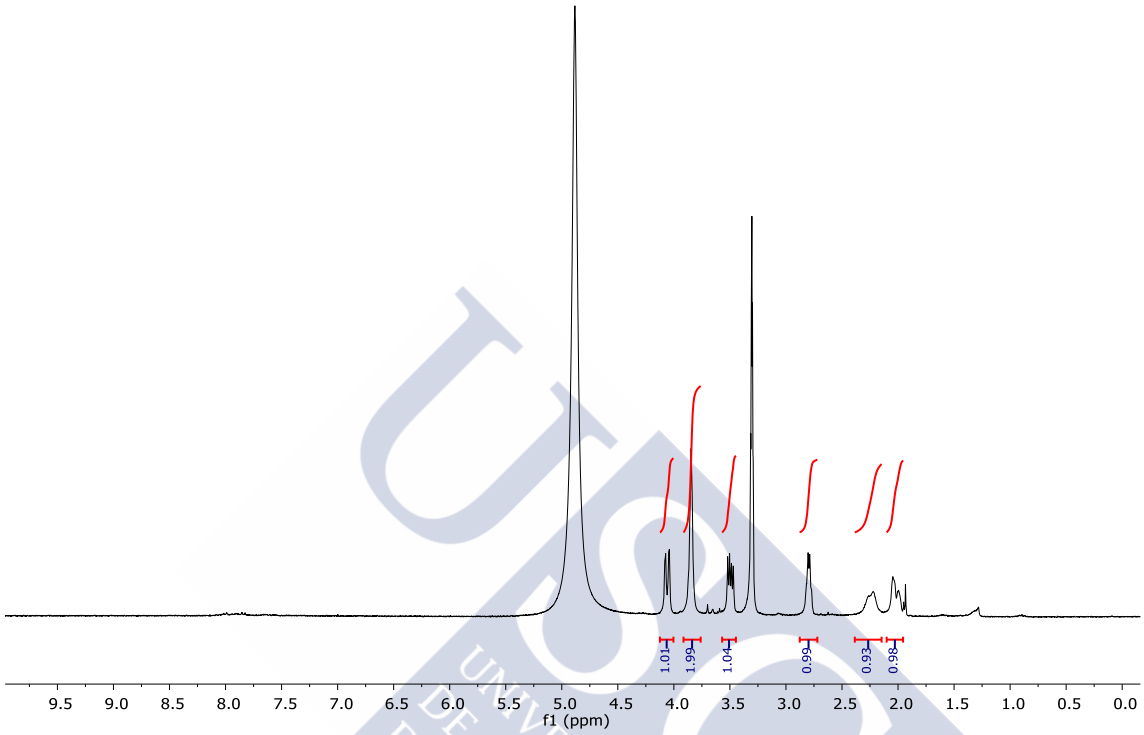
RMN-^{13}C (D_2O, 75 MHz, ppm): 29.4 (CH_2), 40.0 (CH), 49.5 (CH), 51.8 (CH), 69.7 (CH), 72.3 (CH), 179.7 (CO).

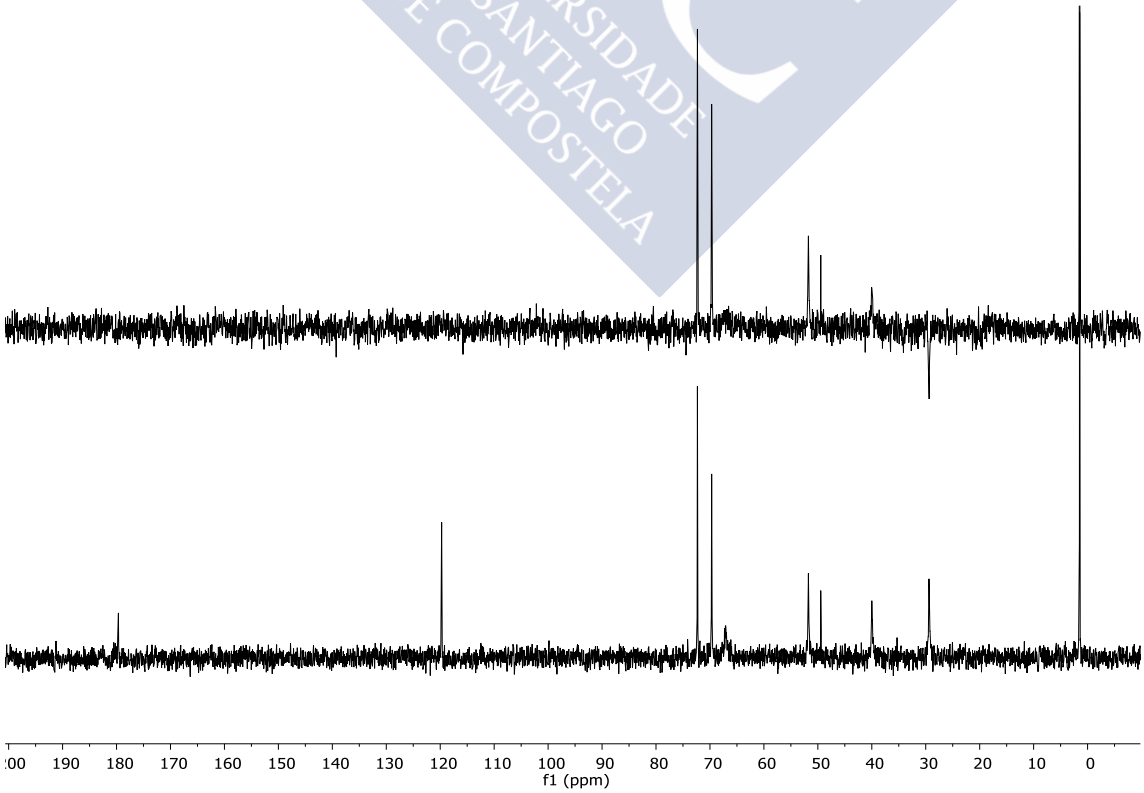
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_7H_{14}NO_5$, 192.0866; encontrado, 192.0866.

IR (ν, cm^{-1}):3340 (NH y OH), 1565 y 1437 (COO-).

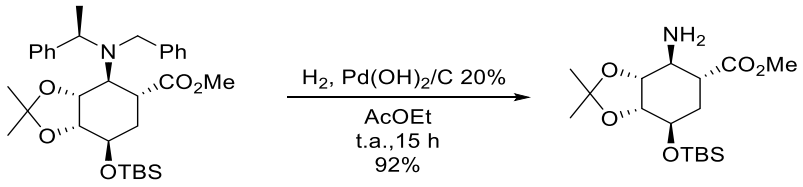

NH2
CO2H
HO
HO
OH

257


1.01
1.99
1.04
0.99
0.93
0.98
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)


190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
f1 (ppm)

5.9.5 Síntesis del (3a*R*,4*S*,5*R*,7*R*,7a*R*)-4-amino-7-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo (576)



569 **576**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.150 g (0.27 mmol) del compuesto **569** en 6 mL de AcOEt y sobre esta disolución desoxigenada se añadieron 0.075 g (50% en peso) de $Pd(OH)_2/C$ (20%). La suspensión resultante se dejó agitando bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) a t.a.. hasta que, al cabo de 15 h, se observó por ccf (AcOEt/Hex 1:10) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la formación de uno más polar (R_f=0). La mezcla de reacción se filtró entonces a través de Celita, lavando con MeOH, los líquidos filtrados se concentraron a sequedad y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna AcOEt/Hex 3:1 para obtener 0.089 g (0.24 mmol, 92%) del compuesto **576**, como un aceite incoloro.

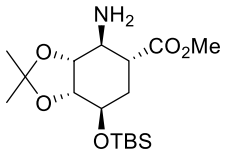
$[\alpha]_D^{23}$: +66.9° (*c* 0.5, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0.06 (s, 6H, 2xCH_3), 0.86 (s, 9H, 3xCH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.77 (dtd, *J*=13.8, 3.6, 1.1 Hz, 1H, H-6), 1.88 (ddd, *J*=13.8, 11.3, 2.7 Hz, 1H, H-6'), 2.60 (td, *J*=11.2, 3.6 Hz, 1H, H-5), 3.01 (dd, *J*=11.2, 8.4 Hz, 1H, H-4), 3.68 (s, 3H, CH_3), 3.82 (dd, *J*=8.4, 5.1 Hz, 1H, H-3), 3.91-4.00 (m, 1H), 4.19 (d, *J*=3.0 Hz, 1H).

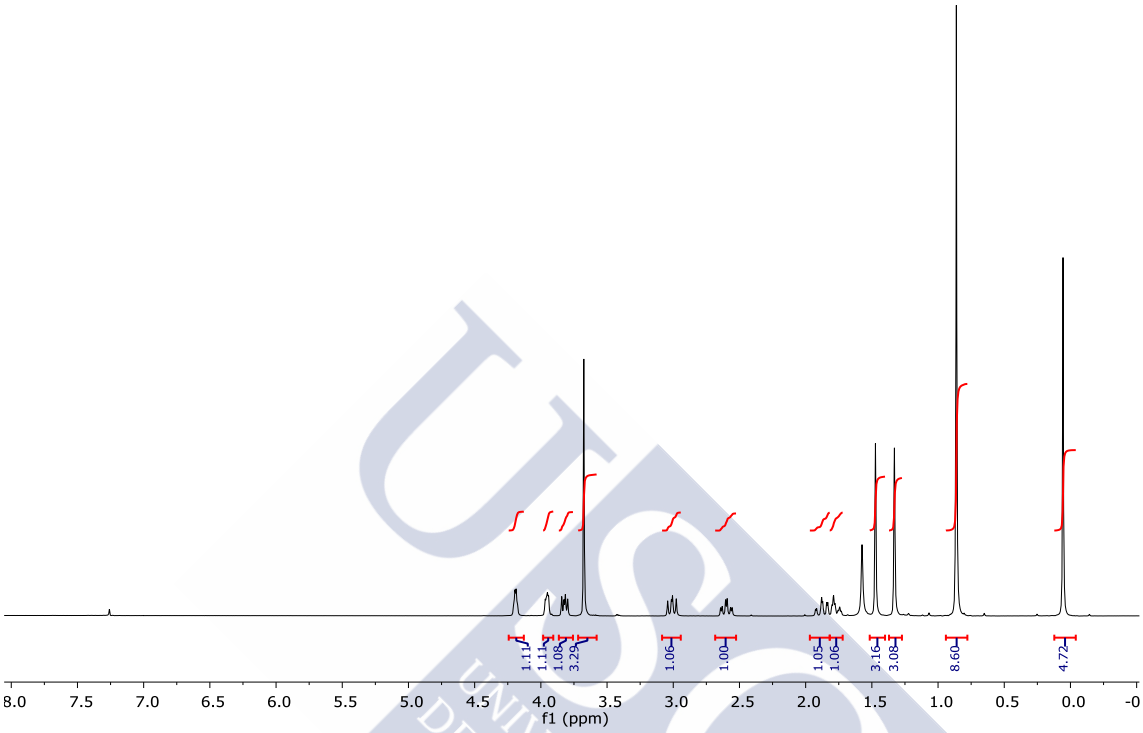
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): -5.1 (CH_3), -5.0 (CH_3), 17.9 (C), 25.6 (3xCH_3), 26.4 (CH_3), 28.3 (CH_3), 32.0 (CH_2), 42.3 (CH), 51.7 (CH), 54.1 (CH_3), 67.2 (CH), 77.8 (CH), 80.4 (CH), 109.1 (C), 175.0 (CO).

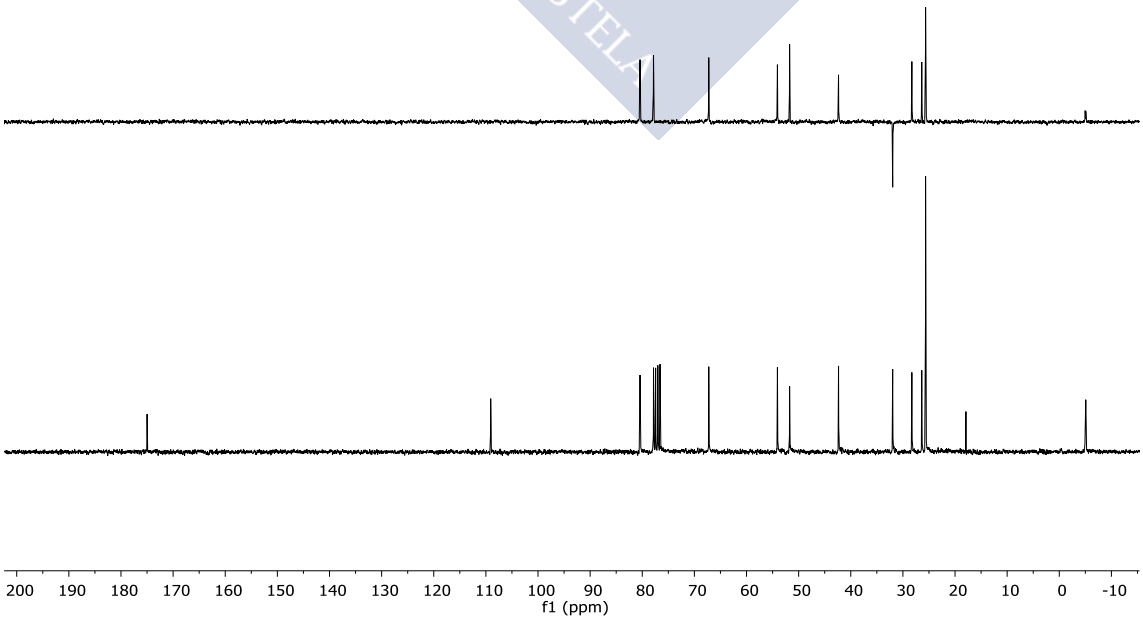
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{17}H_{34}NO_5Si$, 360.2201; encontrado, 360.2200.

IR (ν, cm^{-1}): 3382 (NH), 1737 (CO).



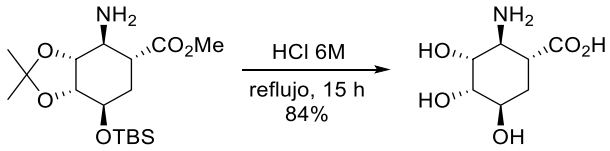
576





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.9.6 Síntesis del ácido (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-amino-3,4,5-trihidroxiciclohexanocarboxílico (258)



576 **258**

En un balón de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.070 g (0.19 mmol) del compuesto **576** en 8 mL de una disolución de HCl 6 M y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 15 h. Al cabo de este tiempo se comprobó por ccf la desaparición del producto de partida (R_f=0.3 en AcOEt/Hex 3:1) y se observó la formación de un nuevo producto (R_f=0.3 en DCM/MeOH 4:1). La reacción se concentró a sequedad, se redisolvió en 1 mL de H_2O, se le adicionó resina Dowex 50WX4-50 previamente lavada y activada, se agitó durante 1 h y la mezcla se pasó a una columna. La resina se lavó entonces con ciclos de agua y MeOH y el producto deseado se liberó de la resina tras varias adiciones de una disolución acuosa de NH_3 (10%). Las fases acuosas reunidas se concentraron a sequedad para obtener 0.031 g (0.16 mmol, 84%) del compuesto **258** como su carboxilato, con aspecto de aceite ligeramente amarillento.

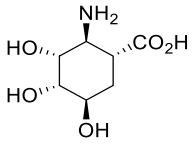
$[\alpha]_D^{23}$: -26.9° (*c* 2.0, H_2O).

RMN-^{1}H (D_2O, 300 MHz, ppm): 1.78-2.06 (m, 2H, H-6, H-6'), 2.68 (td, *J*=12.5, 3.9 Hz, 1H, H-1), 3.45 (t, *J*=10.9 Hz, 1H, H-2), 3.88-4.03 (m, 2H), 4.10 (d, *J*=3.4 Hz, 1H).

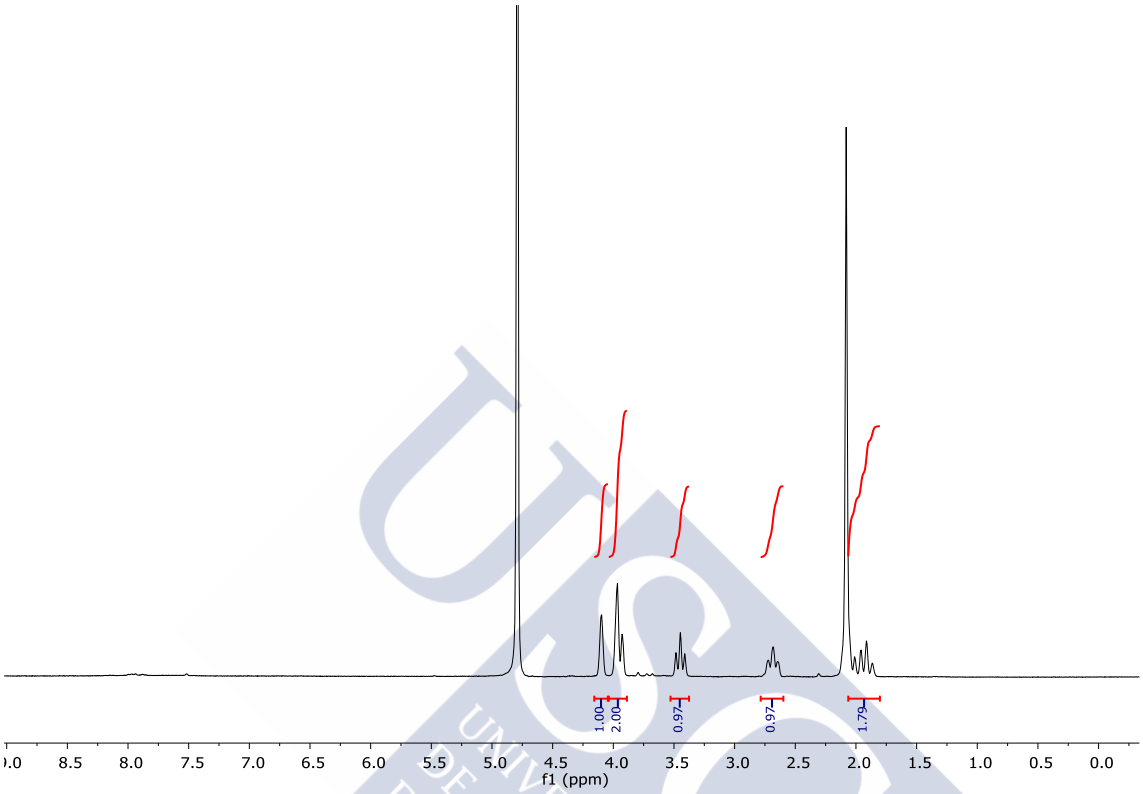
RMN-^{13}C (D_2O, 75 MHz, ppm): 30.2 (CH_2), 41.7 (CH), 53.3 (CH), 68.8 (CH), 69.2 (CH), 71.9 (CH), 179.9 (CO).

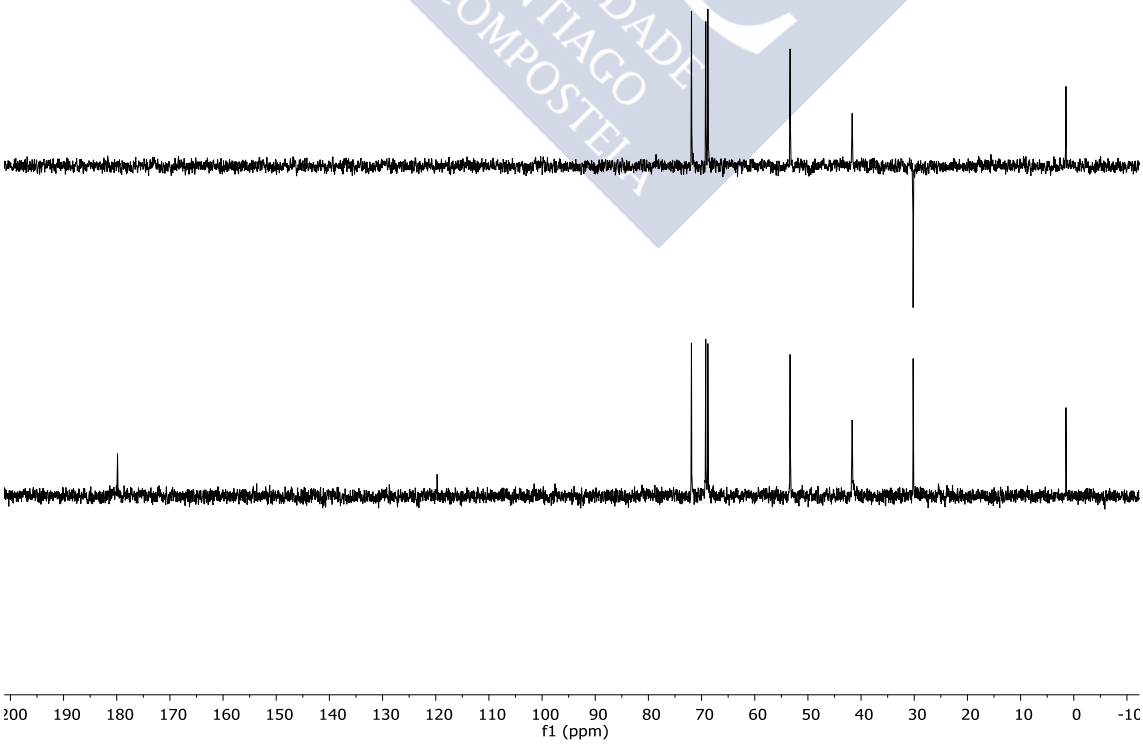
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_7H_{14}NO_5$, 192.0866, encontrado, 192.0866.

IR (ν, cm^{-1}): 3246 (NH y OH), 1571 y 1400 (COO-).

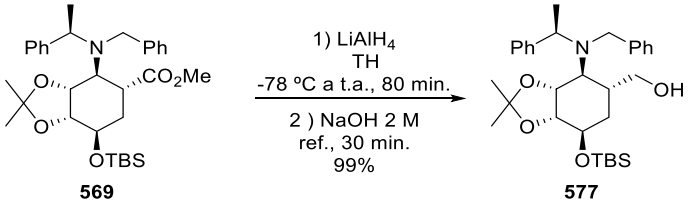


258





5.9.7 Síntesis del ((3a*R*,4*S*,5*R*,7*R*,7a*R*)-4-(bencil((*R*)-1-feniletil)amino)-7-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)metanol (577)



569 **577**

Sobre una disolución del compuesto **569** (0.105 g, 0.19 mmol) en 4 mL de THF seco, enfriada a -78 °C, se adicionaron 0.20 mL de $LiAlH_4$ 1 M en THF (1.05 eq) y la suspensión resultante se agitó a t.a. durante 1 h. Al cabo de este tiempo se comprobó por ccf AcOEt/Hex 1:10 la desaparición del producto de partida (R_f=0.6) y la aparición de un producto más polar (R_f=0.4). Sobre la reacción se añadieron entonces 4 mL de una disolución de NaOH (2M) y la reacción se calentó a reflujo durante 30 min. La suspensión obtenida se filtró a través de Celita, lavando con Et_2O, y sobre el filtrado se añadieron 10 mL de agua y se extrajo con Et_2O (3x15 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:10, obteniéndose 0.099 g del copuesto **577** (0.19 mmol, 99%), como un aceite incoloro.

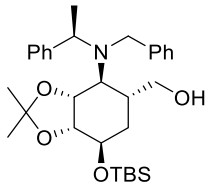
$[\alpha]_D^{23}$: +9.7° (*c* 4.2, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 0.05 (s, 3H, CH_3), 0.08 (s, 3H, CH_3), 0.85 (s, 9H, 3xCH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.50 (s, 3H, CH_3), 1.59 (d, *J*=6.9 Hz, 3H, CH_3), 2.06 (dq, *J*=11.1, 6.3, 5.7 Hz, 1H, H-6), 2.58 (s, 1H, H-6'), 2.87 (dd, *J*=11.1, 6.6 Hz, 1H, H-5), 3.19 (dd, *J*=10.6, 6.0 Hz, 1H, H-4), 3.49 (d, *J*=10.6 Hz, 1H, H-3a), 3.88-4.18 (m, 6H, -$\underline{CH_2}$Ph, -$\underline{CH_2}$OH, H-7, H-7a), 4.57 (t, *J*=6.3 Hz, 1H, -C$\underline{H}$MePh), 7.15-7.41 (m, 10H, 10xAr-H).

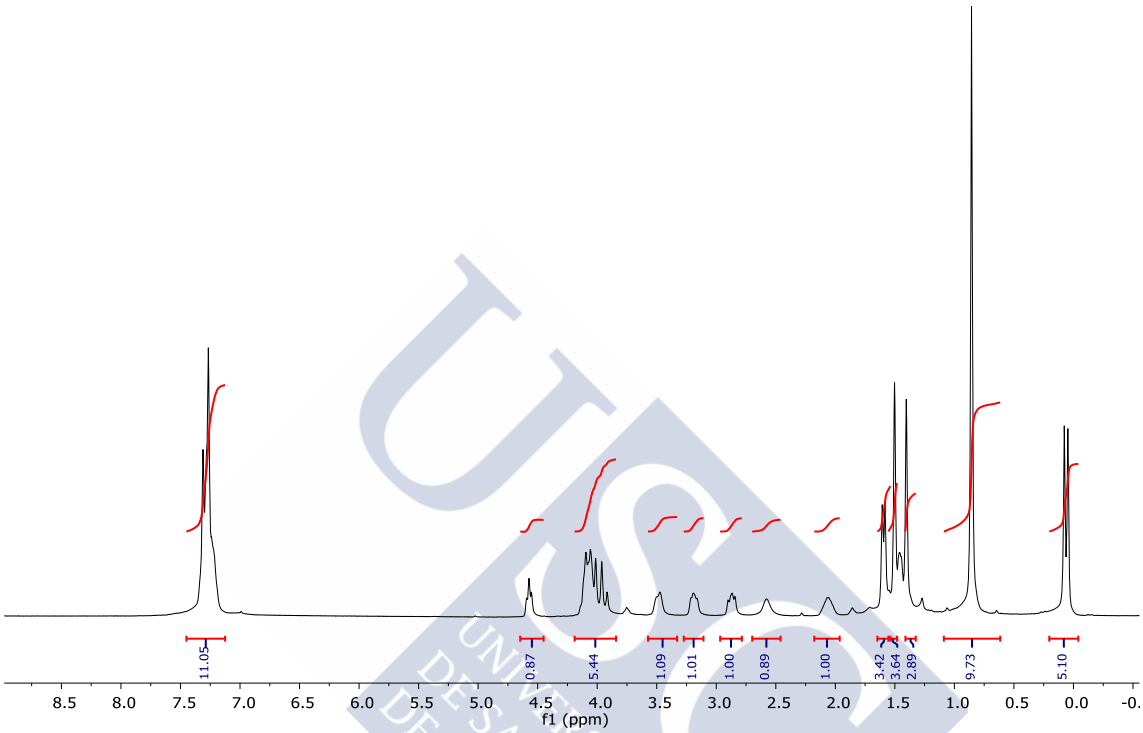
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): -4.8 (CH_3), -4.7 (CH_3), 16.6 (CH_3), 18.1 (C), 25.9 (3xCH_3), 26.0 (CH_3), 28.3 (CH_3), 30.4 (CH_2), 34.1 (CH), 51.8 (CH_2), 57.2 (CH), 61.1 (CH), 67.0 (CH_2), 67.9 (CH), 75.0 (CH), 78.8 (CH), 108.4 (C), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 128.2 (2xCH), 128.3 (2xCH), 128.4 (2xCH), 129.1 (2xCH), 140.5 (C), 144.4 (C).

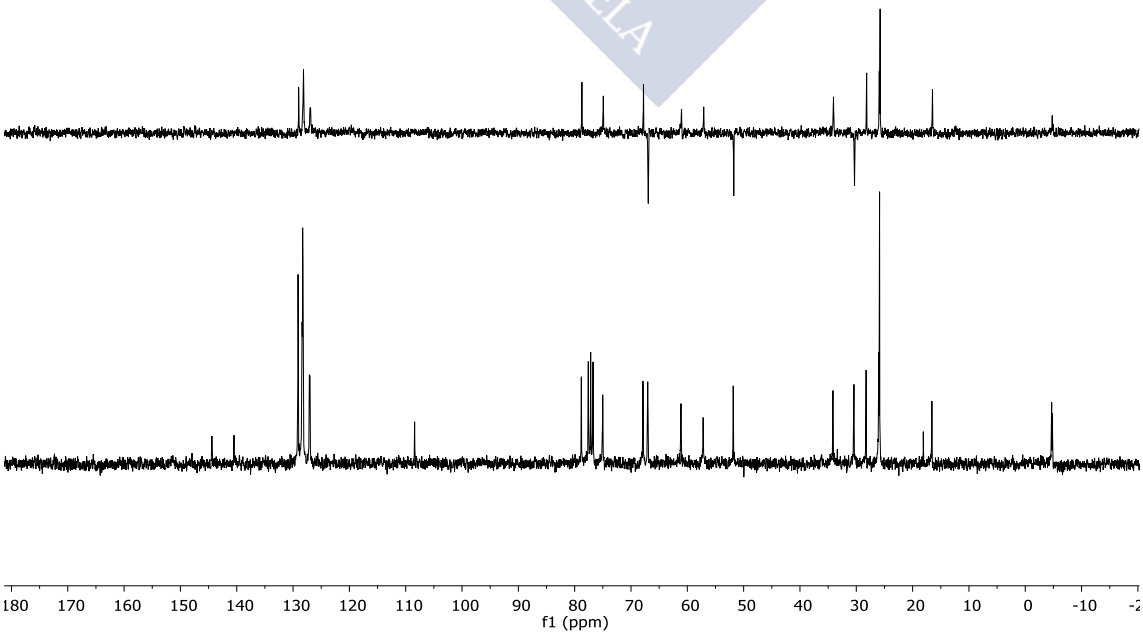
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{31}H_{48}NO_4Si$, 526.3347; encontrado, 526.3345.

IR (ν, cm^{-1}): 3500 (OH).

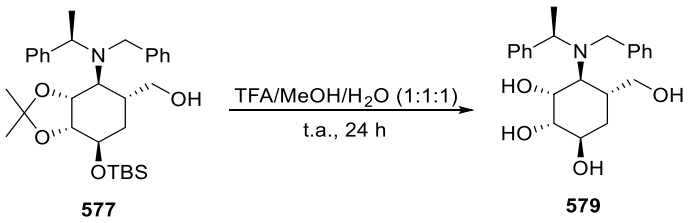

Ph
N
Ph
O
O
OH
OTBS

577


11.05
0.87
5.44
1.09
1.01
1.00
0.89
1.00
3.42
3.64
2.89
9.73
5.10
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)


180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
f1 (ppm)

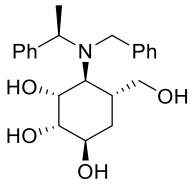
5.9.8 Síntesis del (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-(bencil((*R*)-1-feniletil)amino)-5-(hidroximetil) ciclohexano-1,2,3-triol (579)



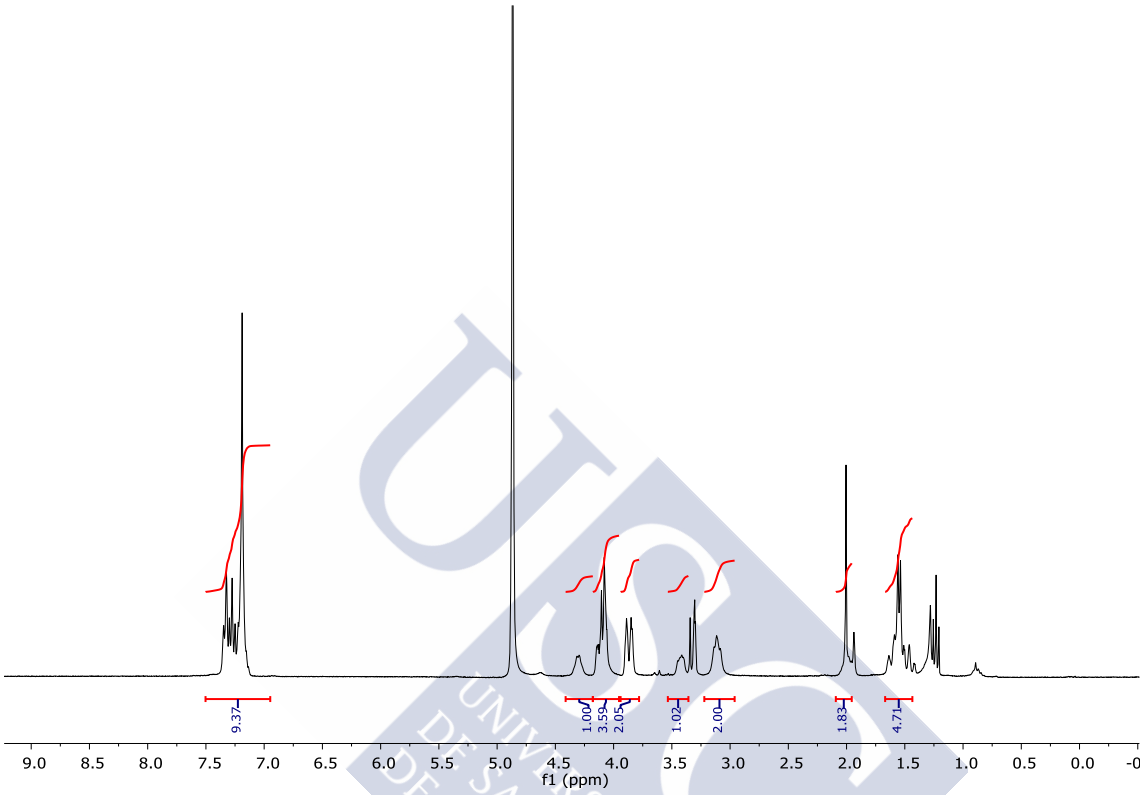
577 **579**

Sobre una disolución del compuesto **577** (0.099 g, 0.19 mmol) en 1 mL de MeOH, se añadieron 2 mL de una mezcla H_2O/TFA (1:1) y la reacción se agitó a t.a. durante 24 h, tras las cuales se concentró a sequedad. El crudo obtenido se redisolvió en 2 mL de una disolución comercial de NH_3 (30%), se concentró a sequedad y el residuo obtenido se pasó por una columna cromatográfica corta (AcOEt/MeoH 5%), obteniéndose 0.075 g del compuesto **579** (impuro, >100 % de la masa teórica), como un crudo que se utilizó en la siguiente reacción.

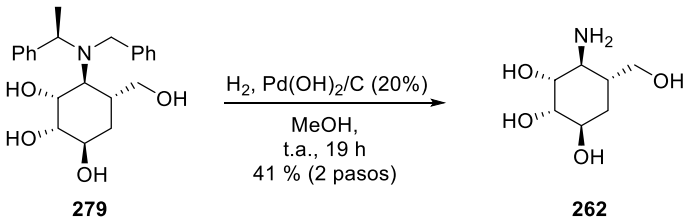
RMN-^{1}H (MeOD, 300 MHz, ppm): 1.48-1.70 (m, 4H, -CH_3, H-5), 2.01 (s, 2H, -CH_2), 3.11 (m, 2H), 3.43 (dd, *J*=10.9, 5.4 Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 4.11 (m, 3H), 4.31 (d, *J*=7.4 Hz, 1H, -C<u>H</u>MePh), 7.11-7.38 (m, 10H, 10xAr-H).


Ph
N
Ph
HO
OH
HO
OH

579


9.37
1.00
3.59
2.05
1.02
2.00
1.83
4.71
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
f1 (ppm)

5.9.9 Síntesis del (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-amino-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol (262)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.070 g (0.19 mmol) del compuesto **279** en 4 mL de MeOH y sobre esta disolución desoxigenada se añadieron 0.035 g (50% en peso) de $Pd(OH)_2/C$ (20%). La suspensión resultante se dejó agitando bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) a t.a. hasta que, al cabo de 19 h, se observó por ccf (AcOEt/MeoH 5%) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la formación de uno más polar (R_f=0.1). La reacción se concentró a sequedad, se redisolvió en 1 mL de H_2O, se le adicionó resina Dowex 50WX4-50 previamente lavada y activada, se agitó durante 1 h y la mezcla se pasó a una columna. La resina se lavó entonces con ciclos de agua y MeOH y el producto deseado se liberó de la resina tras varias adiciones de una disolución acuosa de NH_3 (10%). Las fases acuosas reunidas se concentraron a sequedad para obtener 0.013 g (0.08 mmol, 41%) del compuesto **262**, como un aceite ligeramente amarillento.

$[\alpha]_D^{23}$: 18.5° (*c* 1.0, MeOH).

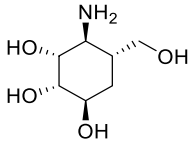
RMN-^{1}H (D_2O, 300 MHz, 353 K, ppm): 2.04-2.20 (m, 2H, H-6, H-6'), 2.30 (dq, *J*=10.7, 5.9 Hz, 1H, H-5), 3.41 (t, *J*=10.3 Hz, 1H, H-4), 4.01-4.24 (m, 3H), 4.31-4.43 (m, 1H), 4.42-4.56 (m, 1H).

RMN-^{13}C (D_2O, 75 MHz, 353 K, ppm): 28.9 (CH_2), 37.5 (CH), 53.2 (CH), 64.4 (CH_2), 69.5 (CH), 71.8 (CH), 72.4 (CH).

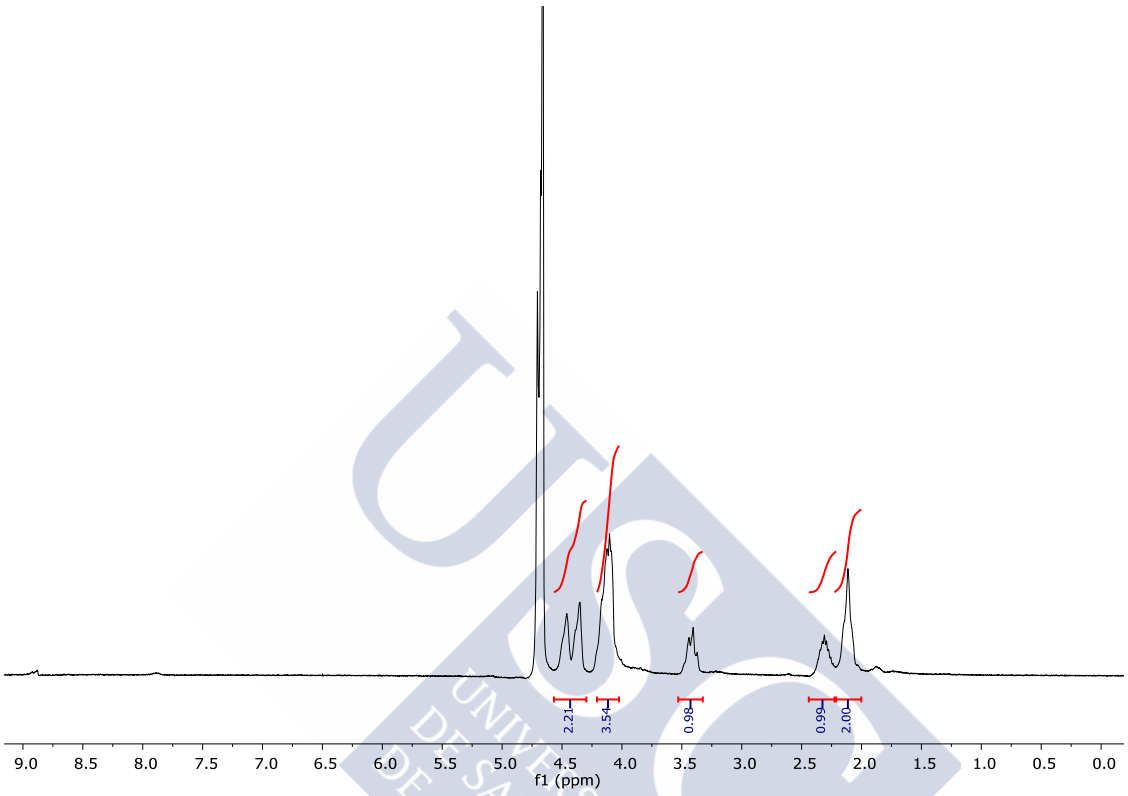
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_7H_{16}NO_4$, 178.1074; encontrado, 178.1073.

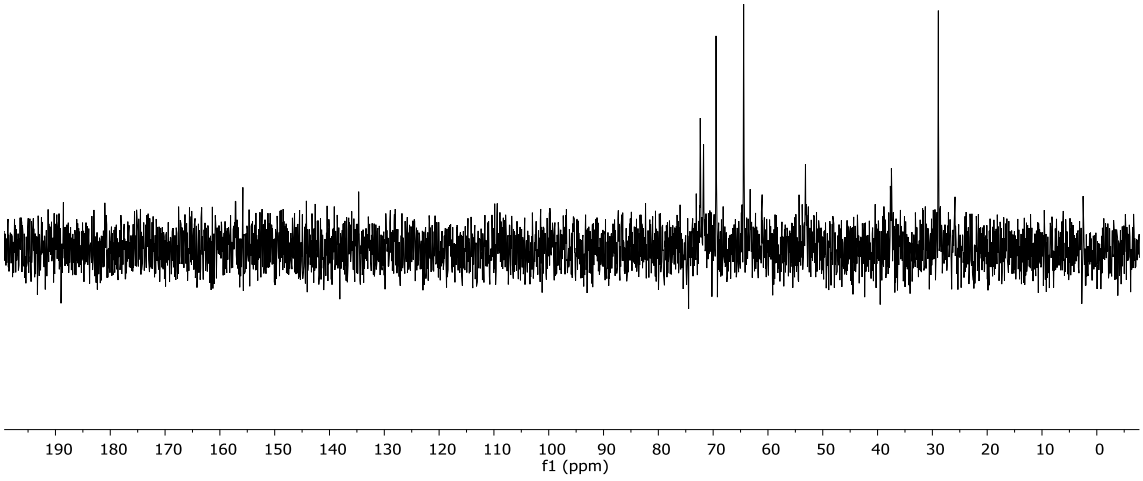
IR (ν, cm^{-1}): 3339 (NH y OH).

RMN realizado a 383 K (80 °C).

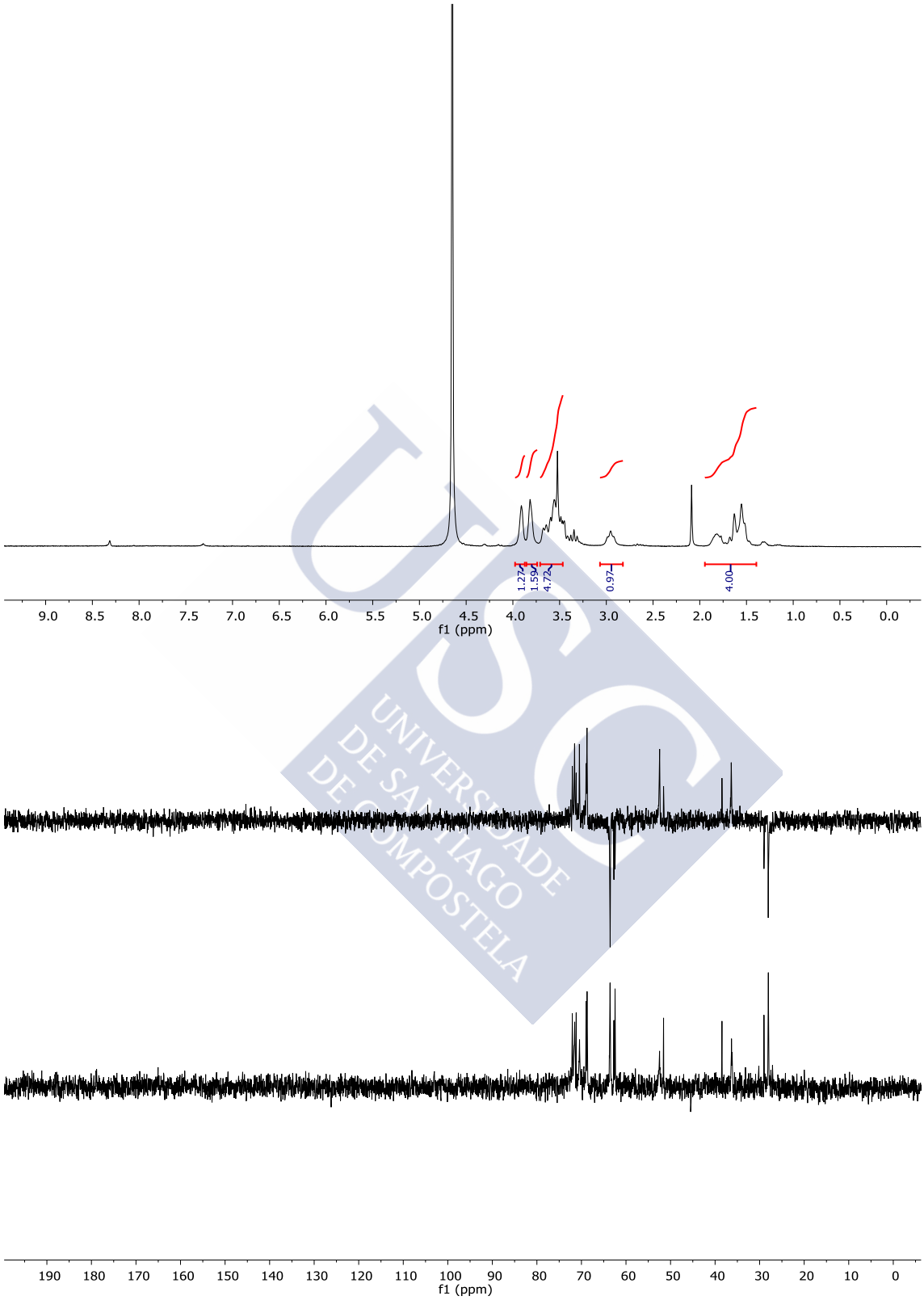


262

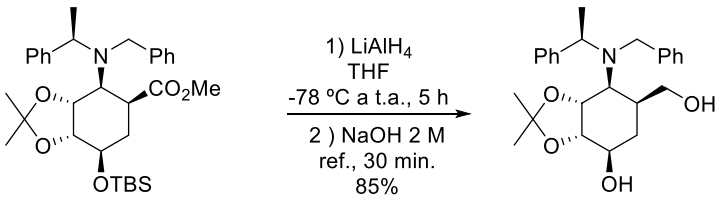




RMN realizado a 298 K (25 °C).



5.9.10 Síntesis del (3a*S*,4*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)-7-(bencil((*R*)-1-feniletil)amino)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*][1,3]dioxol-4-ol (580)



568 **580**

Sobre una disolución del compuesto **568** (0.108 g, 0.20 mmol) en 4 mL de THF seco, enfriada a -78 °C, se adicionaron 0.21 mL de $LiAlH_4$ 1 M en THF (1.05 eq) y la suspensión resultante se agitó a t.a. durante 5 h. Al cabo de este tiempo se comprobó por ccf AcOEt/Hex 1:10 la desaparición del producto de partida (R_f=0.7) y la aparición de un producto más polar (R_f=0.1). Sobre la reacción se añadieron entonces 4 mL de una disolución de NaOH (2M) y la reacción se calentó a reflujo durante 30 min. La suspensión obtenida se filtró a través de Celita, lavando con Et_2O, y sobre el filtrado se añadieron 10 mL de agua y se extrajo con Et_2O (3x15 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna AcOEt/Hex 1:3 a AcOEt, obteniéndose 0.068 g del compuesto **580** (0.17 mmol, 85%), como un aceite incoloro.

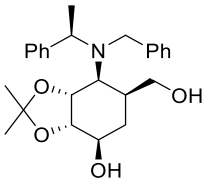
$[\alpha]_D^{23}$: +45.2° (*c* 6.5, $CHCl_3$).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 1.42 (s, 3H, CH_3), 1.47 (d, *J*=6.9 Hz, 3H, CH_3), 1.50 (s, 3H, CH_3), 1.71 (m, 3H, H-5, H-5', H-6), 3.10-3.26 (m, 1H, H-7), 3.32-3.46 (m, 2H,), 3.78 (dd, *J*=7.1, 5.8 Hz, 1H), 3.94-4.22 (m, 4H), 4.56 (dd, *J*=5.7, 3.9 Hz, 1H, -CHMePh), 7.17-7.56 (m, 10H, 10xAr-H).

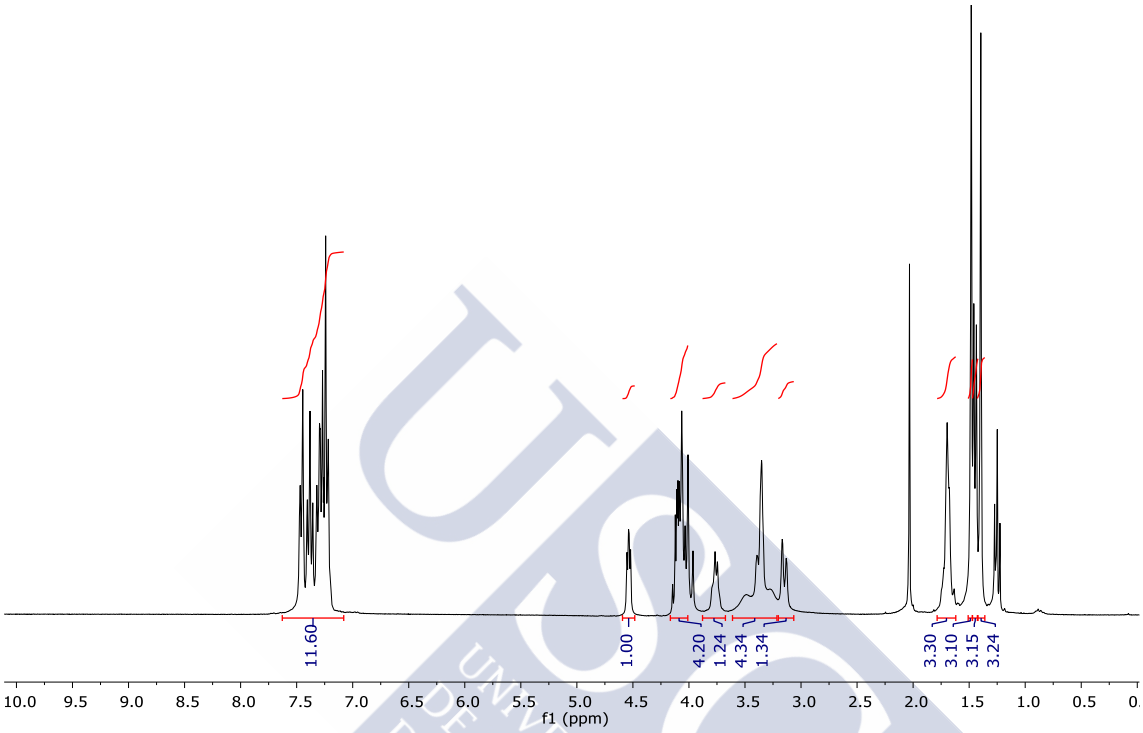
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 11.9 (CH_3), 26.2 (CH_3), 28.3 (CH_3), 31.7 (CH_2), 38.1 (CH), 54.2 (CH_2), 55.5 (CH), 56.6 (CH), 64.4 (CH_2), 71.4 (CH), 75.9 (CH), 81.0 (CH), 107.7 (C), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.3 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.8 (2xCH), 129.1 (2xCH), 139.8 (C), 142.9 (C).

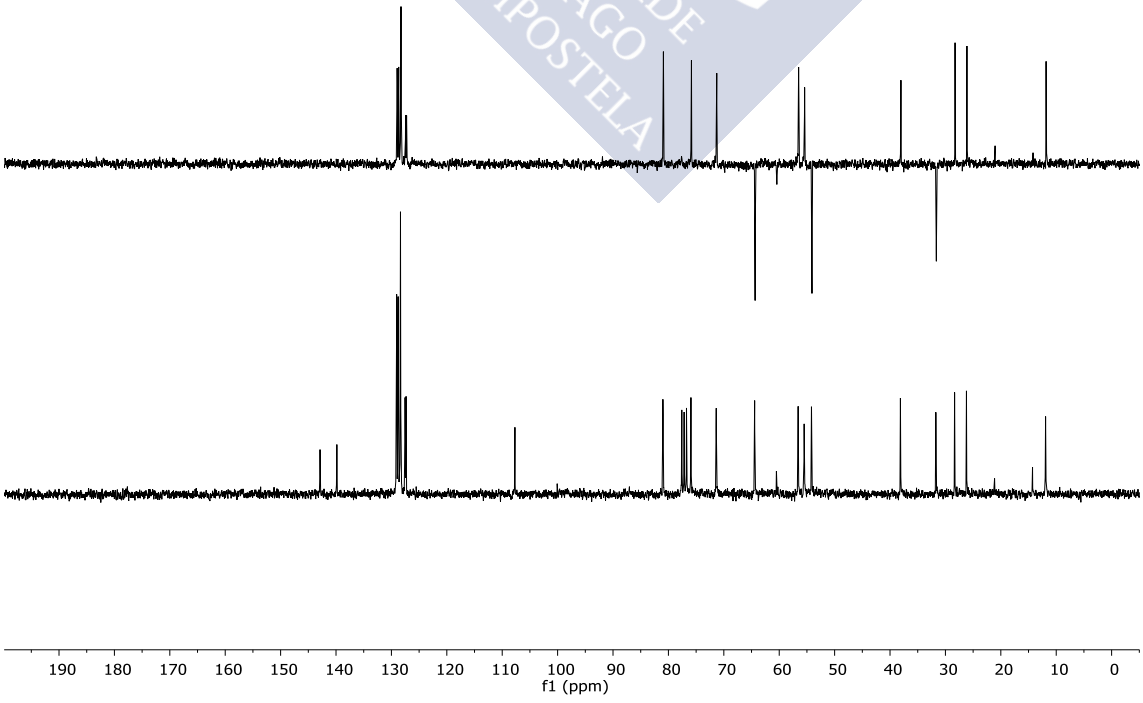
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{25}H_{34}NO_4$, 412.2482; encontrado, 412.2493.

IR (ν, cm^{-1}): 3480 (OH).



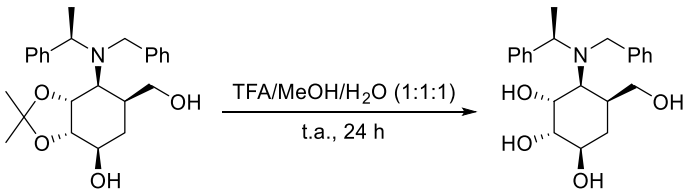
580





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

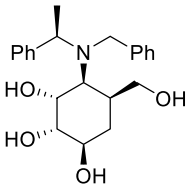
5.9.11 Síntesis del (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-(bencil((*R*)-1-feniletil)amino)-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol (581)



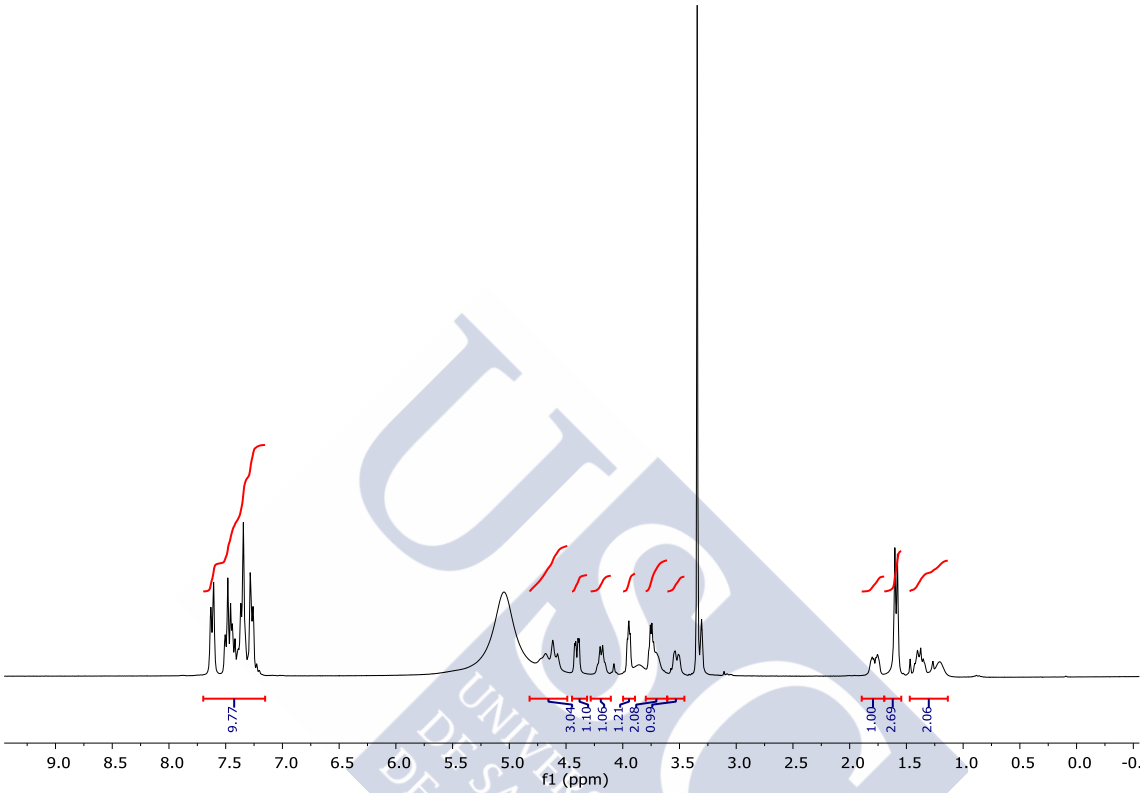
580 **581**

Sobre una disolución del compuesto **580** (0.062 g, 0.15 mmol) en 1 mL de MeOH, se añadieron 2 mL de una mezcla H_2O/TFA (1:1) y la reacción se agitó a t.a. durante 24 h, tras las cuales se concentró a sequedad. El crudo obtenido se redisolvió en 2 mL de una disolución comercial de NH_3 (30%), se concentró a sequedad y el residuo obtenido se pasó por una columna cromatográfica corta (DCM/MeOH 15%), obteniéndose 0.058 g del compuesto **581** (impuro, >100 % de la masa teórica), como un crudo que se utilizó en la siguiente reacción.

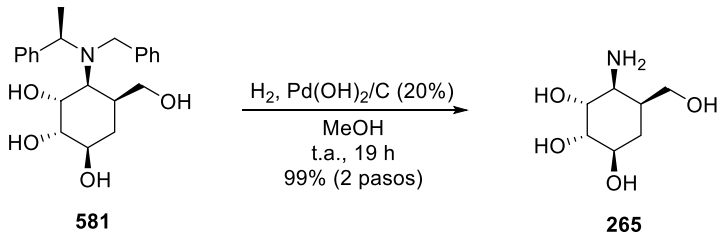
RMN-^{1}H (MeOD, 300 MHz, ppm): 1.07-1.42 (m, 2H, -CH_2), 1.56 (d, *J*=6.9 Hz, 3H, CH_3), 1.75 (dq, *J*=14.1, 4.3, 3.6 Hz, 1H, H-5), 3.49 (dd, *J*=11.5, 4.0 Hz, 1H, H-4), 3.60-3.76 (m, 2H), 3.91 (t, *J*=4.2 Hz, 1H), 4.16 (q, *J*=7.0 Hz, 1H, -CHMePh), 4.37 (dd, *J*=9.0, 3.2 Hz, 1H), 4.52-4.71 (m, 3H), 7.15-7.63 (m, 10H, 10xAr-H).


Ph
N
Ph
HO
OH
HO
OH

581


9.77
3.04
1.10
1.06
1.21
2.08
0.99
1.00
2.69
2.06
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)

5.9.12 Síntesis del (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-amino-5-(hidroximetil)ciclohexano-1,2,3-triol (265)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.056 g (0.15 mmol) del compuesto **581** en 4 mL de MeOH y sobre esta disolución desoxigenada se añadieron 0.028 g (50% en peso) de $Pd(OH)_2/C$ (20%). La suspensión resultante se dejó agitando bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) a t.a. hasta que, al cabo de 19 h, se observó por ccf (AcOEt/MeoH 5%) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la formación de uno más polar (R_f=0.1). La reacción se concentró a sequedad, se redisolvió en 1 mL de H_2O, se le adicionó resina Dowex 50WX4-50 previamente lavada y activada, se agitó durante 1 h y la mezcla se pasó a una columna. La resina se lavó entonces con ciclos de agua y MeOH y el producto deseado se liberó de la resina tras varias adiciones de una disolución acuosa de NH_3 (2M). Las fases acuosas reunidas se concentraron a sequedad para obtener 0.025 g (0.15 mmol, 99%) del compuesto **265**, como un aceite incoloro tras liofilizar.

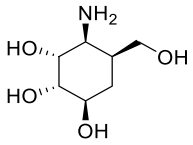
$[\alpha]_D^{23}$: -30.0° (*c* 2.4, MeOH).

RMN-^{1}H (MeOD, 300 MHz, ppm): 1.58 (dt, *J*=13.6, 6.4 Hz, 1H), 1.95 (dt, *J*=14.6, 4.6 Hz, 1H), 2.32 (q, *J*=5.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J*=7.9, 4.5 Hz, 1H), 3.62-3.75 (m, 2H), 3.75-3.90 (m, 2H), 4.09 (dd, *J*=8.0, 3.0 Hz, 1H).

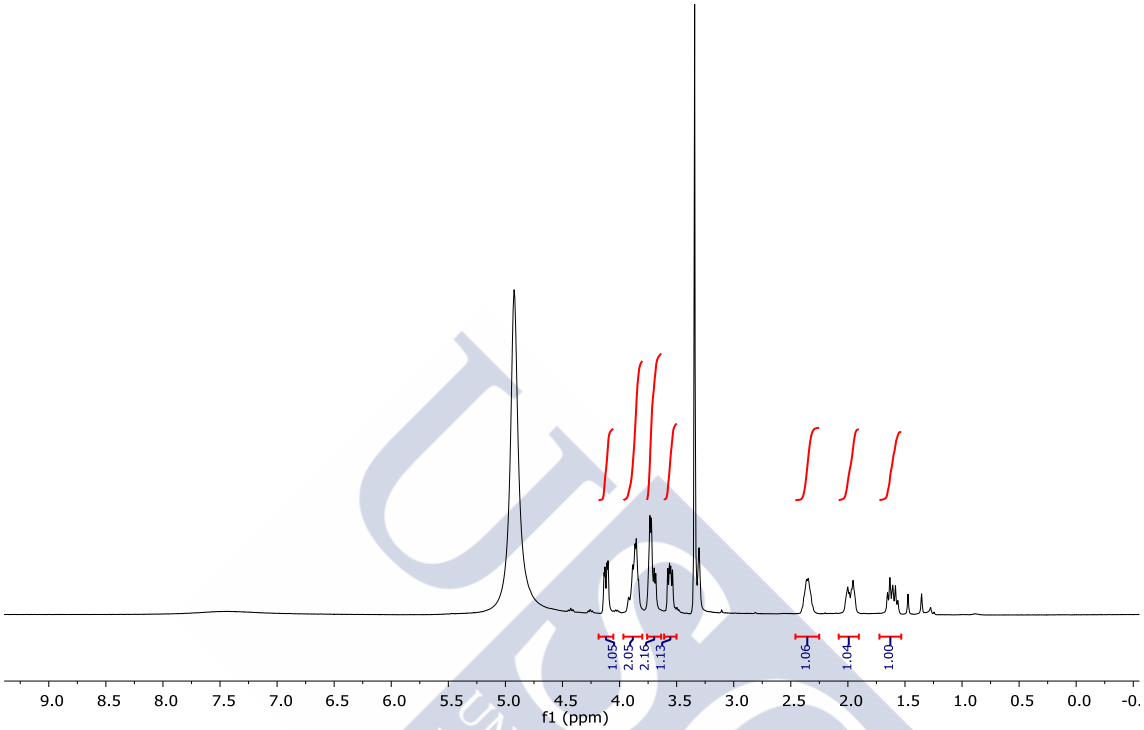
RMN-^{13}C (D_2O, 75 MHz, ppm): 28.9 (CH_2), 35.3 (CH), 52.2 (CH), 62.4 (CH_2), 62.5 (CH), 69.0 (CH), 72.0 (CH).

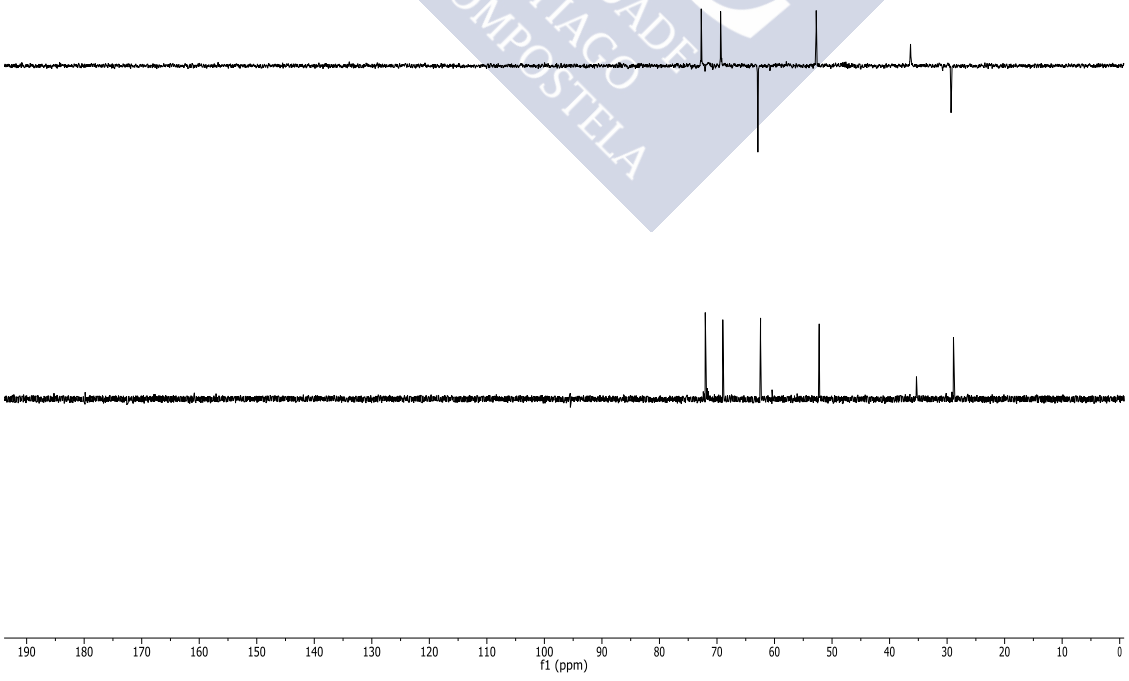
EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_7H_{16}NO_4$, 178.1074; encontrado, 178.1076.

IR (ν, cm^{-1}): 3291 (NH y OH).



265





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Parte II: Estudio de la helicidad y agregación de polifenilisonitrilos

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

6 INTRODUCCIÓN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Los polímeros sintéticos que poseen las propiedades estructurales y la funcionalidad de los compuestos naturales presentan un gran potencial en la búsqueda de nuevos materiales en campos como la medicina, la electrónica, los biosensores y la catálisis.

En la Naturaleza, la formación de estructuras poliméricas bien definidas suele ir acompañada de una pérdida de entropía, que debe ser compensada aumentando las interacciones entálpicas favorables o bien la entropía del entorno. Esto se consiguió mediante la evolución hacia estructuras específicas comunes en todo el mundo biológico, las biomacromoléculas. Los principales componentes estructurales de éstas se basan principalmente en cuatro arquitecturas: la hélice alfa, la lámina beta y las hélices sencilla y doble del material genético. En estas estructuras biológicas, la pérdida entrópica provocada tras el plegado de los segmentos es compensada por interacciones hidrofóbicas, electrostáticas, de enlace de hidrógeno y estéricas favorables dentro de la estructura global. Como consecuencia, la Naturaleza ha desarrollado el conjunto de las biomacromoléculas, las cuales llevan a cabo tareas complejas como, por ejemplo, el almacenamiento de información, el soporte de tejidos, el transporte de energía y la realización de transformaciones químicas localizadas.[115]

La hélice alfa y la lámina beta de las proteínas tienen a menudo una profunda influencia en la actividad biológica de las moléculas en las que están presentes. Esto, junto con el descubrimiento de la naturaleza helicoidal del ADN por Pauling, Watson, Crick y Franklin en 1953, ha hecho que los esfuerzos de la comunidad científica en las últimas décadas se centren en diseñar y sintetizar estructuras helicoidales a partir de diferentes unidades estructurales. Un ejemplo representativo es el trabajo pionero de Natta[116], quien descubrió en los años cincuenta de la pasada centuria que el polipropileno altamente isotático adopta una conformación helicoidal en el estado cristalino. Después de esto, muchos químicos trabajaron con el desafío de desarrollar polímeros helicoidales estables, con una preferencia de helicidad en disolución, para estudiar sus propiedades únicas y su potencial en el campo de las ciencias de materiales. Sin embargo, los ácidos nucleicos y las proteínas continúan superando a los materiales artificiales en términos de funcionalidad.

En la ciencia de los polímeros, las arquitecturas helicoidales fueron estudiadas por primera vez por Pino y Lorenzi en el año 1960.[117] Estos primeros ejemplos de polímeros helicoidales, principalmente polímeros isotácticos, presentaban una helicidad parcial y de naturaleza dinámica. Actualmente, la investigación en polímeros helicoidales se centra principalmente en polímeros que mantienen su helicidad en disolución, al igual que las biomacromoléculas (ácidos nucleicos y proteínas), que resultan ser de un enorme interés, debido a que pueden presentar actividad óptica, basándose únicamente en la conformación de su cadena principal.

Los polímeros helicoidales se pueden dividir en dos grandes clases. La primera clase se denomina **polímeros dinámicos**, como los poliisocianatos[118] o los poliacetilenos[119], los cuales presentan una barrera energética de inversión helicoidal baja, pudiendo modularse su helicidad por medio de estímulos externos, como se comentará más adelante. La segunda clase, denominada **polímeros estáticos**, son aquellos que presentan

[115] Tsai, C. S. *Biomacromolecules: Introduction to Structure, Function and Informatics*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 94-322.
[116] Natta, G.; Pino, P.; Corradini, P.; Danusso, F.; Mantica, E.; Mazzanti, G.; Moraglio, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1708–1710.
[117] Pino, P.; Lorenzi, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4745-4747.
[118] Green, M. M.; Andreola, C.; Munoz, B.; Reidy, M. P.; Zero, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4063-4065.
[119] Maeda, K.; Yashima, E. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *265*, 47-88.

una barrera de inversión helicoidal elevada, como los poliisonitrilos[123], los poliésteres de metacrilato estéricamente restringidos[120], los policlorales[121] y las poligüanidinas[122]. El sentido de giro preferente en los polímeros de esta segunda clase puede modularse mediante la polimerización de monómeros quirales o bien usando catalizadores quirales.

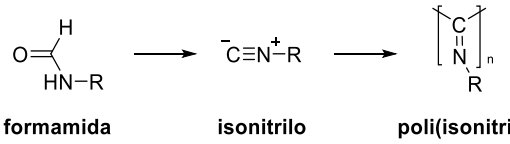
6.1 Poliisonitrilos[123]

Los poliisonitrilos, también conocidos como poliiminometilenos, son polímeros que presentan como unidad monomérica isonitrilos (R-N≡C). La polimerización se basa en la reactividad de este grupo funcional y su capacidad para reaccionar con el mismo grupo funcional de otros monómeros. Dependiendo del sustituyente R, podemos tener diferentes tipos de poliisonitrilos, de los cuales se hablará más adelante. Dicho sustituyente se encuentra localizado alrededor de la cadena polimérica (de naturaleza imínica, R-N=C), lo que influye notablemente en las propiedades de estos polímeros. La característica más importante de los poliisonitrilos es su capacidad para adoptar una estructura helicoidal, la cual puede presentar un sentido de giro a derechas (*P*, plus) o a izquierdas (*M, minus*). Ésta se debe a la rotación restringida alrededor de los enlaces sencillos que conectan los átomos de carbono de la cadena principal, denominado atropoisomerismo o quiralidad axial.

Los poliisonitrilos son el primer ejemplo de polímeros sintéticos con una conformación helicoidal estable (energía de inversión helicoidal superior a 85 $kJ.mol^{-1}$) recogido en la bibliografía. Esto se demostró con el empleo de los primeros sistemas catalíticos desarrollados por Millich y Nolte que publicaron 1974 que el poli(*terc*-butilisonitrilo) puede ser resuelto en dos hélices enantioméricas (P y M), las cuales, una vez separadas, no sufren racemización, incluso a altas temperaturas.[124] Tras este primer ejemplo, se sintetizó un elevado número de poliisonitrilos con un sentido de giro preferente.

Los poliisonitrilos se obtienen mediante la polimerización de isonitrilos. Los primeros métodos de síntesis de isonitrilos recogidos en la bibliografía datan de la década de 1860[125], pero no eran aplicables a la preparación de grandes cantidades. Se trata de métodos basados en la reacción del cianuro de plata con el yoduro de alquilo correspondiente (Gautier) o la reacción de CCl_2 con una amina (Hofmann). Pero no es hasta la década de 1960 cuando Hagedorn[126] y Ugi[127] desarrollan síntesis eficientes de isonitrilos mediante la deshidratación de formamidas (fácilmente obtenidas a partir de las aminas correspondientes), siendo los agentes deshidratantes más usados di- o trifosgeno.

[120] Okamoto, Y.; Yashima, E. *Prog. Polym. Sci.* **1990**, *15*, 263-298.
[121] Ute, U.; Hirose, H.; Kashimoto, H.; Hatada, K.; Vogl, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6305-6306.
[122] Tang, H. Z.; Novak, B. M.; He, J. T; Polavarapu, P. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7298-7301.
[123] Para más información sobre poliisonitrilos: a) Millich, F. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 101-113. b) Nolte, R. J. *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 11-19. c) Yashima, E.; Maeda, K.; Iida, H.; Furusho, Y.; Nagai, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6102-6211. d) Schwartz, E.; Koepf, M.; Kitto, H.; Nolte, R. J. M.; Rowan, E. *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 33-47.
[124] Nolte, R. J.; Van Beijnen, A. J. M.; Drenth, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5932-5933.
[125] a) Gautier, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1867**, *142*, 289-294. b) Hofmann, A. W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, *3*, 63. c) Lieke, W. *Ann. Chem. Pharm.* **1859**, *112*, 316-321.
[126] Hagedorn, U.; Eholzer, U.; Lüttringhaus, A. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 1584-1590.
[127] Ugi, I.; Fetzer, U. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2239-2243.



Esquema 137. Reacciones de deshidratación de formamidas para la obtención de isonitrilos y de polimerización de éstos para dar lugar a sus polímeros, los poliisonitrilos

Poco después del descubrimiento de los isonitrilos, se observó que estos tienen la capacidad de polimerizar fácilmente, un hecho sorprendente, dado el impedimento estérico que ejercen los sustituyentes en la cadena polimérica. La fuerza impulsora de la polimerización es la conversión de un átomo de carbono formalmente divalente (monómero) en un carbono tetravalente (polímero), lo que libera una energía de polimerización de alrededor de 81 kJ/mol^{-1}. Una propiedad característica de los poliisonitrilos reside en el hecho de que cada átomo de carbono del esqueleto polimérico presenta un sustituyente y, como consecuencia, la interacción estérica de las cadenas laterales provoca que el polímero adopte una conformación no planar.

El primer catalizador empleado en la polimerización de isonitrilos fue desarrollado por Millich. Se utilizó un ácido con un iniciador de radicales, o bien expuesto al aire, para obtener los poliisonitrilos.[123a] Sin embargo, en la actualidad los métodos más utilizados son los que se basan en sales de Ni (II) (acetilacetonato **582**, cloruro **583**, perclorato **584**), o bien en complejos de los metales de transición, fundamentalmente Rh (III) **586**, Pd (II) **587** y complejos heteronucleares de Pd(II)-Pt(II) **585**. (Figura 72).

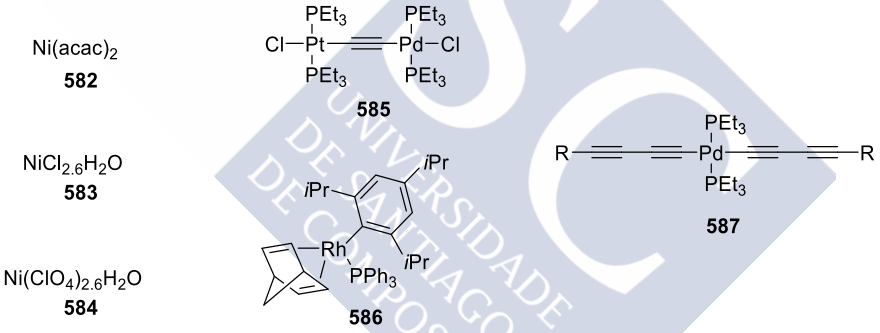


Figura 72. Algunos catalizadores utilizados para la polimerización de isonitrilos

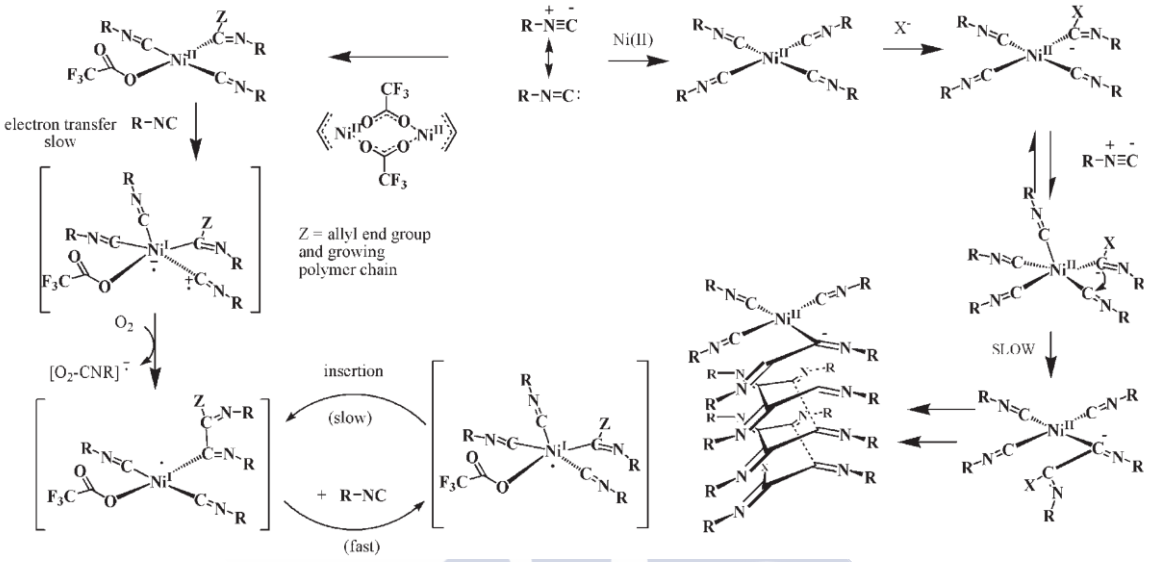
Las sales de Ni (II) **582**-**584** son las que presentan un mayor rango de uso y en la mayoría de los casos las que conducen a mejores resultados. El complejo heteronuclear de Pd-Pt **585**, inicialmente desarrollado por Takahashi, [128] fue usado para la polimerización de arilisonitrilos, con buenos resultados, excepto cuando el monómero presenta sustitución en la posición *orto*, situación en la que resultó ser más efectivo utilizar el catalizador de Rh **586**. La ventaja del catalizador dinuclear **585** es que se obtiene un polímero con la cadena viva, pudiendo generarse de esta forma polímeros de bloque de manera controlada. Sin embargo, este catalizador, aunque es estable en presencia de oxígeno, es necesario sintetizarlo, ya que no es comercial. Por último, Wu y colaboradores desarrollaron en 2014 un catalizador de Pd (**587**) capaz de polimerizar polifenilisonitrilos sustituidos en cualquier posición de un anillo aromático, generando

[128] a) Onitsuka, K.; Joh, T.; Takahashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *104*, 851-852. b) Onitsuka, K.; Yanai, K.; Takei, F.; Joh, T.; Takahashi, S. *Organometallics* **1994**, *13*, 3862-3867.

polímeros de cadena viva, lo que permite controlar el tamaño del polímero y la obtención de polímeros de bloque.[129]

La ventaja de los catalizadores de Ni (II), con respecto a los demás catalizadores publicados, es que son asequibles comercialmente y muy estables.

En cuanto al mecanismo de polimerización con Ni (II), la propuesta ampliamente aceptada se denomina de "*merry-go-round*" o de "*tiovivo*" y se puede resumir en la forma indicada en el Esquema 138.



Esquema 138. Representación del mecanismo "merry-go-round" de polimerización de isonitrilos catalizada por sales de Ni (II). Esquema tomado de Amabilino, D. B. et al. J. Pol. Sci: Part A: Pol. Chem. **2006**, *44*, 3161-3174

La polimerización se inicia por ataque de un nucleófilo (amina o alcohol presentes en el medio de reacción, ejemplificados como $\mathbf{X}^-$) al átomo de carbono del isonitrilo coordinado al centro metálico. A continuación, los otros monómeros coordinados al Ni se incorporan a la cadena mediante reacciones de α-inserción. El resultado es un esqueleto polimérico en forma de hélice, en la que la quinta cadena lateral se sitúa sobre la primera, la novena encima de la quinta y así sucesivamente. En el caso de utilizar isonitrilos aquirales, el intermedio formado tras el ataque de $\mathbf{X}^-$ a uno de los isonitrilos coordinados al centro metálico no tiene preferencia en atacar a un isonitrilo vecino. Por lo tanto, un isonitrilo y un iniciador aquiral dan lugar a cantidades idénticas de hélice a derechas (*P*) y a izquierdas (*M*). En el caso de emplear iniciadores o monómeros quirales, tras el ataque de $\mathbf{X}^-$ al intermedio formado, éste tiene una dirección preferente de ataque al monómero vecino, bien hacia la izquierda o bien hacia la derecha, dependiendo de las quiralidades del catalizador o de los monómeros, generándose así una proporción mayoritaria de hélices con un determinado sentido de giro.

Estudios más detallados sugieren un mecanismo más complejo, donde, tanto especies intermedias de Ni(I) como la presencia de oxígeno son críticas en la reacción.[130]

[129] Xue, Y.-X.; Zhu, Y.-Y.; Gao, L.-M.; He, X.-Y.; Liu, N.; Zhang, W.-Y.; Yin, J.; Ding, Y.; Zhou, H.; Wu, Z.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4706−4713.

[130] a) Deming, T. J.; Novak, B. M. *Macromolecules* **1991**, *24*, 326-328. b) Deming, T. J.; Novak, B. M. *Macromolecules* **1991**, *24*, 6043-6045. c) Deming, T. J.; Novak, B. M. *Macromolecules* **1993**, *26*, 7092-7094. d) Deming, T. J.; Novak, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9101-9111.

6.2 Tipos de poliisonitrilos

Los poliisonitrilos se clasifican atendiendo a la naturaleza de la cadena lateral de la unidad monomérica de isonitrilo. Fundamentalmente, existen dos grandes grupos: los **poliisocianopéptidos** y los **poli(aril)isonitrilos**.

6.2.1 Poliisocianopéptidos

Los poliisocianopéptidos son poliisonitrilos cuya cadena lateral está constituida por uno o más aminoácidos, existiendo un amplio rango de poliisonitrilos con un residuo quiral de naturaleza peptídica, desde el primer ejemplo, descrito en la década de los ochenta.[131]

El caso más destacado es el de los poliisocianopéptidos derivados de α-aminoácidos, obtenidos por polimerización de isocianopéptidos, utilizando Ni(II) como catalizador. Para este tipo de polímeros se encontró que presentan una estructura helicoidal altamente definida, una hélice beta estabilizada por la formación de enlaces de hidrógeno entre los residuos laterales *n* y *n*+4, tal como puede observarse en la Figura 73.

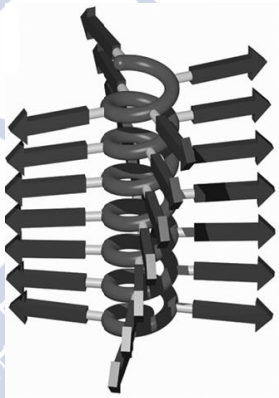


Figura 73. Representación esquemática de una hélice beta de un poliisocianopéptido en la que se puede observar la disposición de las cadenas laterales de naturaleza peptídica (representadas por las flechas) de tal manera que se sitúan una encima de la otra en las posiciones n y n+4

Aunque la polimerización transcurre bajo condiciones cinéticas, las hélices obtenidas son muy estables y rígidas. La estructura de estos polímeros no se ve afectada por los disolventes, siendo estables incluso en agua. De hecho, sólo utilizando ácidos fuertes (TFA) para romper los enlaces de hidrógeno puede forzarse la pérdida de la estructura helicoidal. La rigidez presente en estos polímeros se refleja en su longitud de persistencia[132], siendo esta mayor que la de la doble hélice del ADN.

Se han descrito también poliisonitrilos derivados de β-aminoácidos que presentan una estructura bien definida, con la misma preferencia helicoidal que los derivados de α-aminoácidos (hélice beta).[133] La presencia de un átomo de carbono adicional en la cadena provoca una menor rigidez estructural que la presente en los derivados de α-aminoácidos,

[131] Vandereijk, J. M.; Nolte, R. J. M.; Drenth, W.; Hezemans, A. M. F. *Macromolecules* **1980**, *13*, 1391-1397.
[132] La longitud de persistencia (*q*) es una propiedad mecánica básica que permite cuantificar la rigidez de un polímero y que se define como: "Una medida de la distancia mínima entre dos segmentos mientras que las correlaciones entre ellos son insignificantes". Girifalco, L. A. *Statistical mechanics of solids*, Oxford University Press, New York, **2000**, pág. 376.
[133] Wesenberg, S. J.; Metselaar, G. A.; Rowan, A. E.; Cornelissen, J. J. L. M.; Seebach, D.; Nolte, R. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2778-2786.

exhibiendo una estructura más dinámica. La hélice 4_1 inicialmente obtenida bajo condiciones cinéticas es inestable y se transforma con el tiempo, en disolución, en una hélice termodinámicamente más estable (Figura 74). Estudios de dicroísmo circular (CD) a temperatura variable y de IR muestran que esta nueva estructura termodinámica presenta un patrón de enlaces de hidrógeno más definido que el polímero obtenido inicialmente. El paso de una hélice inestable a otra más ordenada se traduce en un ligero cambio en el paso de hélice.

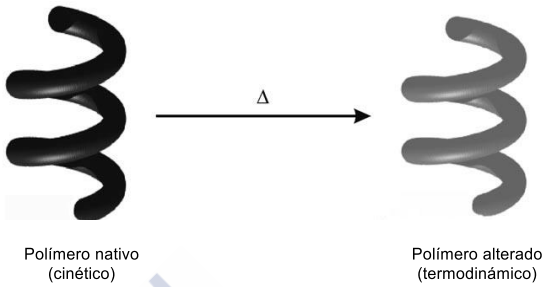


Figura 74. Representación esquemática de las diferentes helicidades de los poliisociano-β-péptidos

En general, podemos decir que los poliisocianopéptidos se caracterizan por presentar estructuras helicoidales tipo hélices beta, con un patrón de enlaces de hidrógeno muy definido, lo que se traduce en una rigidez estructural muy elevada. Ejemplos significativos del empleo de estos polímeros son los dos casos siguientes:

El primer caso consiste en el desarrollo de poliisocianopéptidos decorados con grupos cromóforos **588** (porfirinas, tiofenos, perileno o rodamina) (Figura 75), que permitió obtener polímeros altamente estables con un amplio espectro de propiedades ópticas.[134]

El segundo caso corresponde al desarrollo de geles **589**, empleando isocianopéptidos con una cadena de glicol, que permitió obtener hidrogeles con una estructura helicoidal altamente rígida.[135]

[134] a) Palermo, V.; Otten, M. B. J.; Liscio, A.; Schwartz, E.; de Witte, P. A. J.; Castriciano, M. A.; Janssen, R. A. J.; Mullen, K.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M.; Samori, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14605-14614. b) Finlayson, C. E.; Friend, R. H.; Otten, M. B. J.; Schwartz, E.; Cornelissen, J.; Nolte, R. J. M.; Rowan, A. E.; Samori, P.; Palermo, V.; Liscio, A.; Peneva, K.; Mullen, K.; Trapani, S.; Beljonne, D. *Adv. Funct. Mater.* **2008**, *18*, 3947-3955. c) Dabirian, R.; Palermo, V.; Liscio, A.; Schwartz, E.; Otten, M. B. J.; Finlayson, C. E.; Treossi, E.; Friend, R. H.; Calestani, G.; Mullen, K.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M.; Samori, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7055-7063. d) Schwartz, E.; Koepf, M.; Kitto, H. J.; Espelt, M.; Nebot-Carda, V. J.; De Gelder, R.; Nolte, R. J. M.; Cornelissen, J.; Rowan, A. E. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2009**, *47*, 4150-4164.

[135] Kouwer, P. H. J.; Koepf, M.; Le Sage, V. A. A.; Jaspers, J.; van Buul, A. M.; Eksteen-Akeroyd, Z. H.; Woltinge, T.; Schwartz, E.; Kitto, H. J.; Hoogenboom, R.; Picken, S. J.; Nolte, R. J. M.; Mendes, E.; Rowan, A. E. *Nature* **2013**, *493*, 651-655.

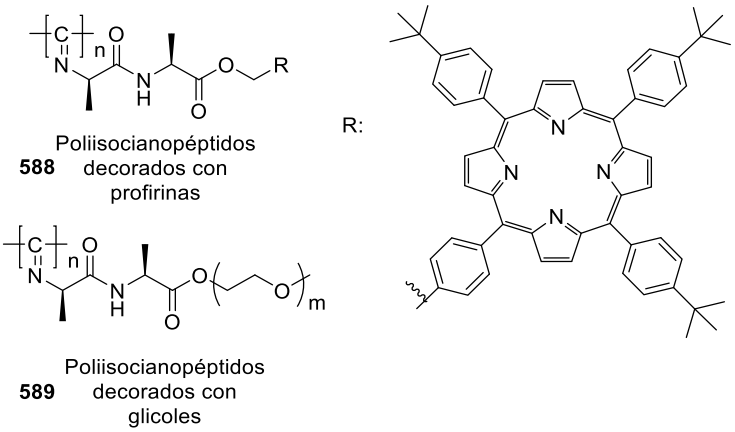


*Figura 75. Ejemplos de polisiocianopéptidos decorados con cromóforos **588** y con glicoles **589***

6.2.2 Poli(aril)isonitrilos

Los poli(aril)isonitrilos son poliisonitrilos en los que la cadena lateral está formada por al menos un grupo arilo directamente unido al grupo isonitrilo. Las propiedades de estos polímeros vienen determinadas por la sustitución que presenten los grupos aromáticos.

El caso más estudiado es el de los poli(fenil)isonitrilos, donde destacan los sintetizados por Yashima[136,137] y los trabajos de Amabilino,[138] ejemplificados mediante la estructura genérica siguiente:

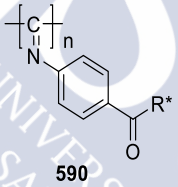


Figura 76. Estructura genérica de los poli(fenil)isonitrilos

La presencia de una cadena lateral voluminosa obliga a estos polímeros a adoptar una estructura no planar, generalmente helicoidal. Los casos más significativos de poli(fenil)isonitrilos obtenidos por Yashima son los que presentan como sustituyente del anillo un grupo amida **591** o un grupo carboxilo **592**.

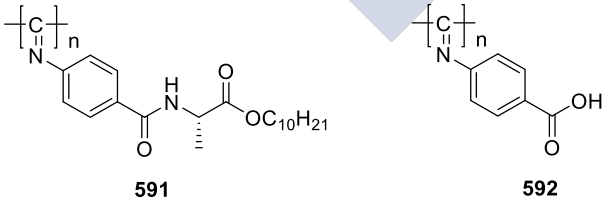


Figura 77. Poli(fenil)isonitrilos sintetizados por Yashima y et al

El polímero **591** se caracteriza por presentar una hélice 4_1 rígida, cuya helicidad se puede modular durante la etapa de polimerización, pudiendo obtenerse dos hélices

[136] Onuichi, H.; Okoshi, K.; Kajitani, T.; Sakurai, S.; Nagai, K.; Kumaki, J.; Onitsuka, K.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 229-236.
[137] Hase, Y.; Nagai, K.; Iida, H.; Maeda, K.; Ochi, N.; Sawabe, K.; Sakajiri, K.; Okoshi, K.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10719-10732.
[138] a) Amabilino, D. B.; Ramos, E.; Serrano, J. L.; Sierra, T.; Veciana, J. *Adv. Mat.* **1998**, *10*, 1001-1005. b) Amabilino, D. B.; Ramos, E.; Serrano, J. L.; Sierra, T.; Veciana, J. *Polymer* **2005**, *46*, 1507-1521.

diastereoisoméricas, una hélice a derechas (P) y otra a izquierdas (M).[136] El polímero **592** presenta una estructura más dinámica, pudiendo modularse su helicidad en disolución mediante la interacción con aminas quirales.[137]

Tanto estos dos tipos de polímeros, como otros poli(fenil)isonitrilos, se comentan más detenidamente en el apartado siguiente.

6.3 Características estructurales de los polisonitrilos

La conformación helicoidal de los poliisonitrilos ha sido objeto de intensos debates en los últimos años.

En los estudios iniciales de Millich se propone que los polímeros de α-feniletilisonitrilo poseen una estructura constituida por un esqueleto altamente ordenado, que contiene cuatro unidades por giro (llamada hélice 4_1), con un paso de hélice 4.1-4.2 Å.[139] Estos estudios fueron confirmados por Nolte, quien, además, asignó el sentido de giro de poli(*terc*-butilisonitrilos) en base a medidas de CD (Efecto Cotton positivo para los polímeros con hélice a izquierdas y negativo para los polímeros con hélice a derechas).[140]

Cálculos teóricos posteriores, llevados a cabo por Hoffman[141] y Clericuzio,[142] permitieron confirmar que los poliisonitrilos adoptan una estructura no planar (helicoidal) de hélice 4_1, a pesar de que la estructura termodinámicamente más estable es una estructura denominada *sindio* (una disposición regular alternada de los sustituyentes de los grupos imino de la cadena polimérica, alternando secciones diméricas en disposición, *s-trans* formando ángulo de 90°entre ellas (Figura 78).

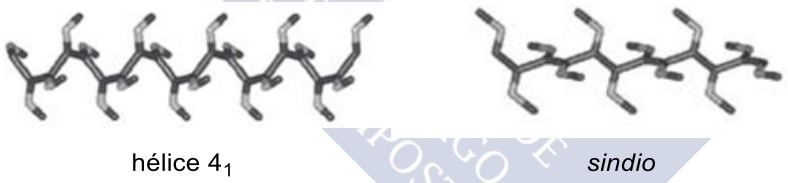


Figura 78. Estructuras teóricas propuestas por Hoffman y Clericuzio para los poliisonitrilos: la hélice 4_1 y la conformación sindio

La estructura no planar (hélice 4_1) propuesta para los poliisonitrilos en estos estudios teóricos se justifica por:

- la repulsión de los pares electrónicos del esqueleto poliimínico, en caso de que el impedimento estérico de las cadenas laterales sea pequeño.
- el impedimento estérico de los sustituyentes, cuando las cadenas laterales presentan grupos voluminosos (Figura 79).

[139] Millich, F. *Adv. Polym. Sci.* **1975**, *19*, 117-141.
[140] Van Beijnen, A. J. M.; Nolte, R. J. M.; Drenth, W.; Hezemans, A. M. F. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2017-2019.
[141] Kollmar, C.; Hoffman, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8230-8238.
[142] Clericuzio, M.; Alagona, G.; Ghio, C.; Salvadori, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1059-1071.

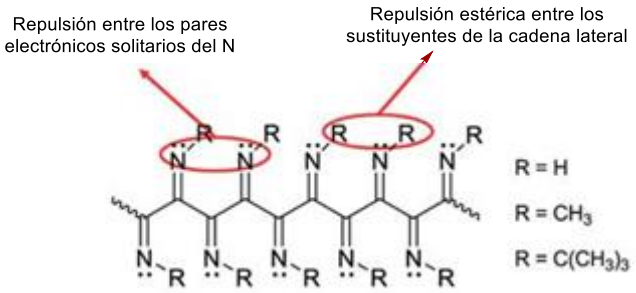


Figura 79. Ilustración de las interacciones repulsivas en los poliisionitrilos

Estos estudios teóricos fueron comprobados experimentalmente por Yamada,[143] quienes sintetizaron poliisonitrilos derivados de la fenilalanina, con sustituyentes de diferente volumen, comprobando que los polímeros con los sustituyentes más voluminosos (éster *terc*-butílico **594** frente a éster etílico **593**) presentan una mayor estabilidad helicoidal (Figura 80).

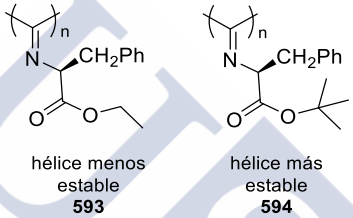


Figura 80. Estructura química de los poliisonitrilos derivados de fenilalanina sintetizados por Yamada[143]

De todos modos, esta estereoregularidad no se manifiesta siempre en su totalidad y ciertos tipos de poliisonitrilos pueden adoptar una conformación irregular. Esta irregularidad se asocia al isomerismo *cis-trans* del grupo imino o al isomerismo *sin-anti* de los sustituyentes del grupo imino, hecho sugerido por Green.[144] La isomerización *cis-trans* del grupo imino (enlaces N=C-C=N) afecta a la cadena poliimínica (Figura 81a), siendo las situaciones más favorables todo *cis* o todo *trans*. La isomerización del enlace C=N afecta a la disposición de los sustituyentes (Figura 81b), siendo idénticas las situaciones todo *sin* y todo *anti*.

[143] Yamada, Y.; Kawai, T.; Abe, J.; Iyoda, T. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2001**, *40*, 399-408.
[144] Green, M. M.; Gross, R. A.; Schilling, F. C.; Zero, K.; Crosby, C. *Macromolecules* **1988**, *21*, 1839-1846.

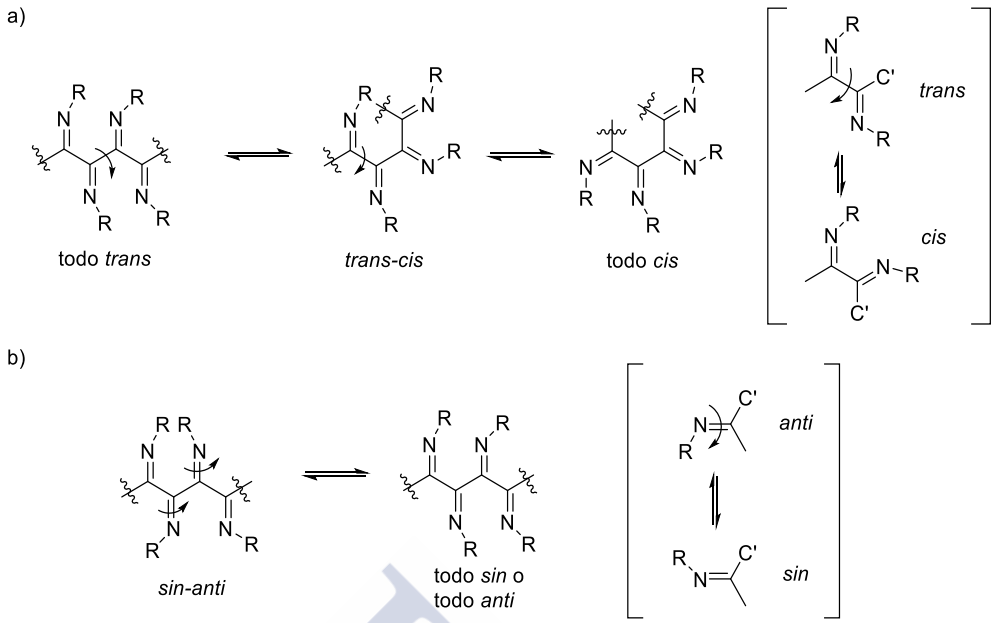
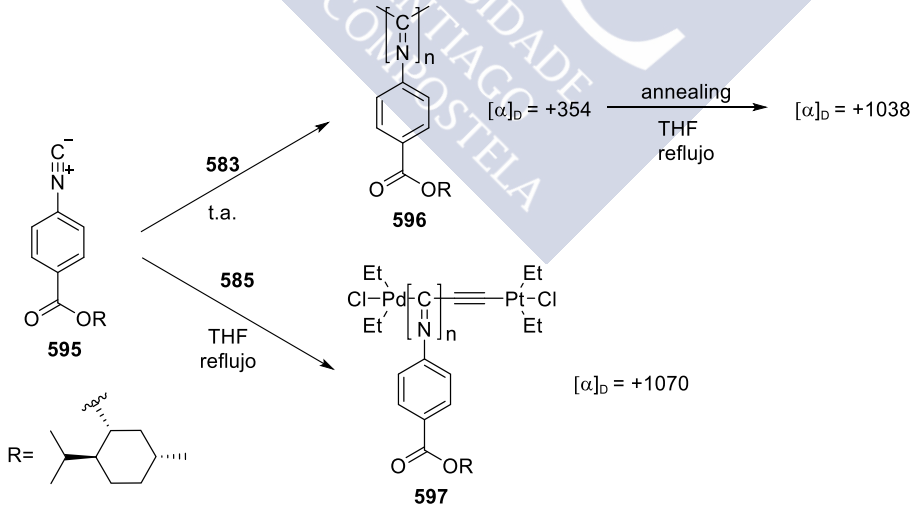


Figura 81. a) Esquema de la isomerización cis-trans de los enlaces N=C-C=N. b) Esquema de la isomerización sin-anti del enlace C=N

Esta presencia de estructuras irregulares en poliisonitrilos fue demostrada posteriormente por Takahashi,[145] quien publicó que el poliisonitrilo **596** (Esquema 139, página 422), sintetizado empleando el catalizador **583** (Figura 72, página 415) a temperatura ambiente, presenta una rotación específica baja asociada a la presencia de isómeros *sin* y *anti* del grupo imino. Si se calienta el polímero en disolución (proceso de *annealing*), se obtiene un polímero con una rotación específica mucho mayor, hecho asociado a una estructura más estereoregular. Esta estructura más estereoregular también se obtiene directamente al utilizar un catalizador heteronuclear **585** (Figura 72, página 415) en THF a reflujo.



Esquema 139

La hélice 4_1 descrita para los poliisonitrilos es una estructura compuesta por dos hélices: una hélice interna y una hélice externa. La hélice interna se corresponde con la conformación adoptada por la cadena principal (esqueleto poliimínico) (Figura 82a),

[145] Takei, F.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. *Macromolecules* **2005**, *38*, 1513-16.

mientras que la hélice externa se corresponde con el sentido de giro que describen los sustituyentes de las unidades monoméricas de repetición en la parte exterior de la estructura (Figura 82b), pudiendo tener ambas el mismo sentido de giro o el inverso (Figura 82c).

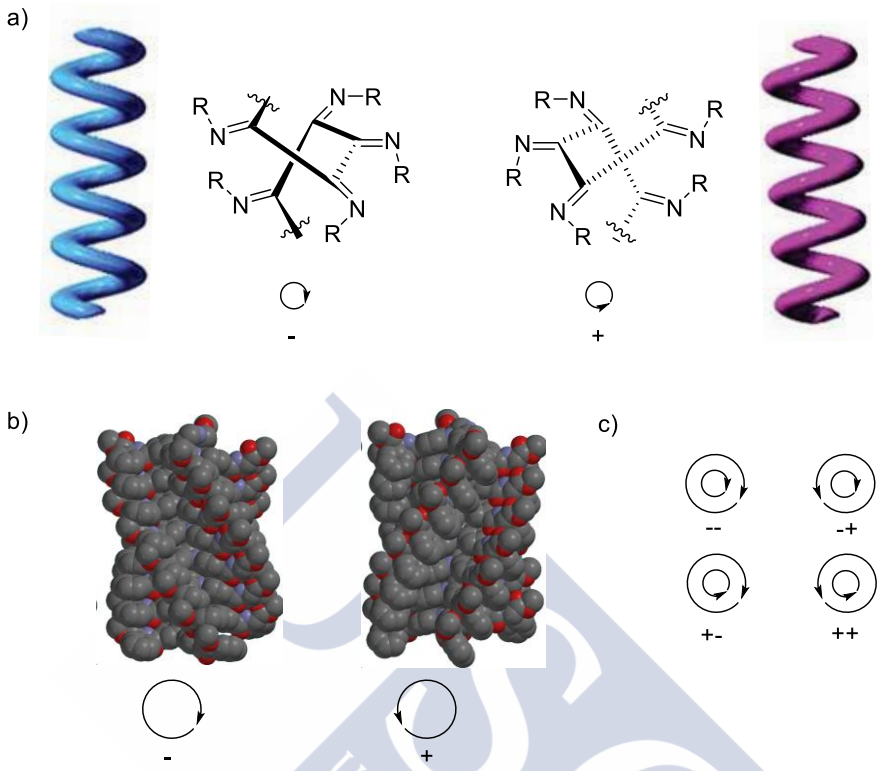


Figura 82. a) Representación de las hélices internas adoptadas por el esqueleto poliimínico. b) Representación de las hélices externas descritas por los sustituyentes de las unidades monoméricas de repetición. c) Representación esquemática de las posibilidades estructurales atendiendo al sentido de giro de la hélice interna y externa

Para el caso de los polifenilisonitrilos, los estudios más detallados corresponden a Yashima.[136] Empleando polifenilisonitrilos sintetizados a partir de un éster de alanina de cadena larga (10 átomos de carbono). La presencia de esta cadena alifática larga facilita la obtención de monocapas, las cuales pueden ser estudiadas por microscopía de fuerza atómica (AFM) y por difracción de rayos X (XRD). De acuerdo con los datos obtenidos, los autores proponen dos hélices rígidas *P* y *M* (diastereoisoméricas y con un paso de vuelta 15_4). Ambas hélices presentan los mismos parámetros, pero invertidos (distancias de enlace, ángulos de enlace, disposición de los sustituyentes, etc.) (Figura 83).

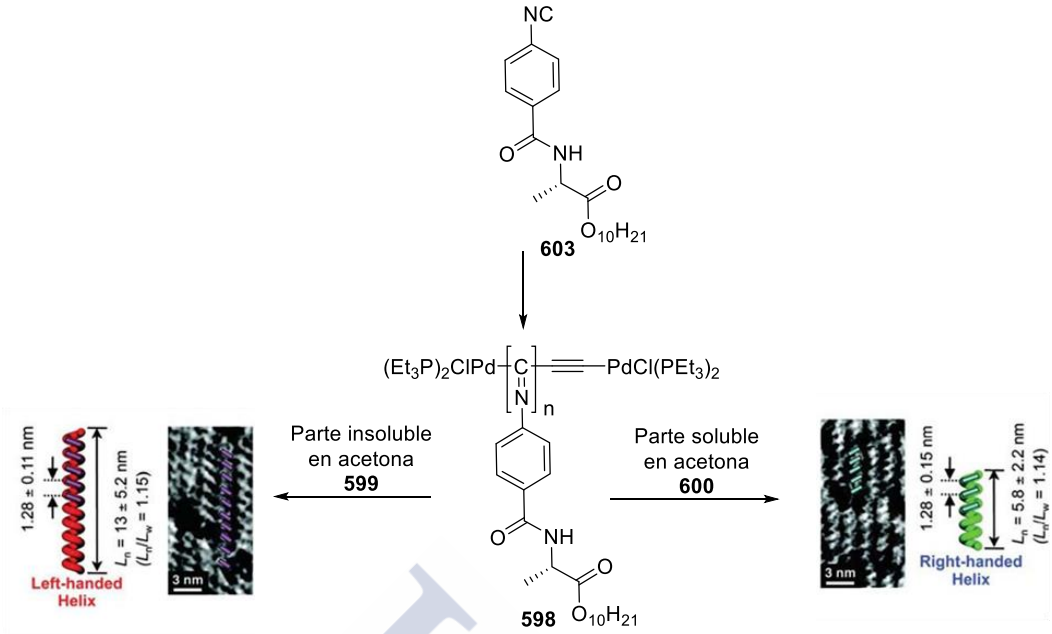
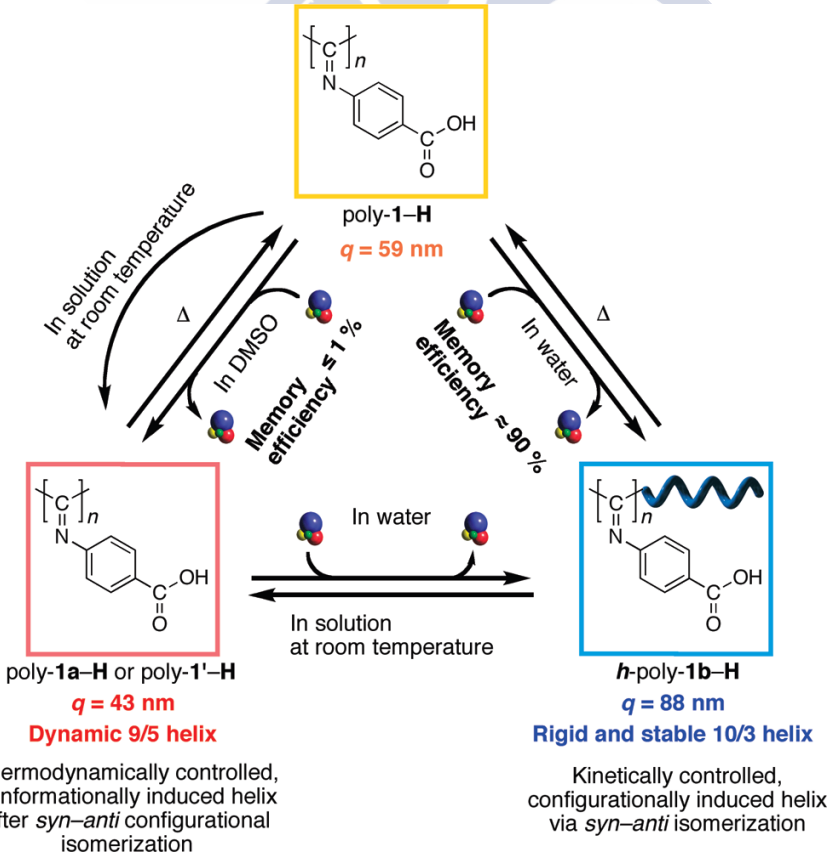


Figura 83. Obtención y caracterización de las dos hélices diastereoisoméricas obtenidas por Yashima

Sin embargo, en otro trabajo en el que los mismos autores describen la síntesis del poli(4-carboxifenil)isonitrilo poly-**1H**,[137] proponen para éste un comportamiento dinámico, tal como se refleja en el Esquema 140. Por la acción de aminas quirales y dependiendo del disolvente, la estructura inicial del polímero (una mezcla de hélices 9_5 y 10_3) se decanta hacia una hélice semirrígida y dinámica 9_5 o una hélice estable y rígida 10_3, lo que se comentará con más detalle en el apartado de antecedentes.



*Esquema 140. Poli(4-carboxifenil)isonitrilo poly-**1H** sintetizado por Yashima en el que se refleja el comportamiento dinámico del polímero. Imagen tomada de Yashima, E. et al. J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131, 10719-10732*

7 OBJETIVOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

El objetivo general de esta segunda parte de la tesis doctoral consiste en el estudio de nuevos polifenilisonitrilos sustituidos con ésteres de fenilglicina. Este objetivo general puede subdividirse en tres objetivos perfectamente diferenciados:

7.1.1 Objetivo 1

Síntesis de los monómeros enantioméricos **(*S*)-621** y **(*R*)-621** (fenilisonitrilos sustituidos con fenilglicina) y el posterior estudio de su polimerización, para dar lugar a los polifenilisonitrilos **Poly-*S*** y **Poly-*R*** (Figura 84).

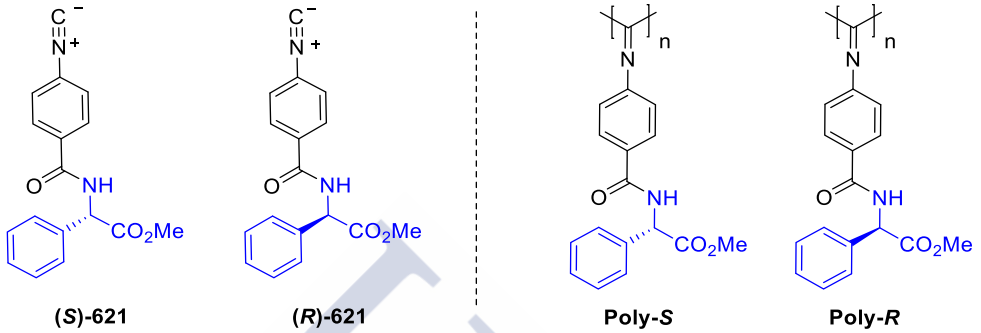


Figura 84. Monómeros y polímeros propuestos como objetivo de esta tesis doctoral

7.1.2 Objetivo 2

Una vez obtenidos los polímeros **Poly-S** y **Poly-R**, se estudiarán sus propiedades estructurales. Para ello se llevará a cabo una caracterización completa de los polímeros obtenidos, empleando las técnicas de RMN, IR, UV, CD, GPC, con objeto de determinar su tamaño, polidispersidad, helicidad y sentido de giro. También se estudiará su estructura mediante AFM y cálculos teóricos, así como la posible formación de agregados, mediante las técnicas de DLS y SEM.

7.1.3 Objetivo 3

La presencia de sustituyentes de fenilglicina como cadenas laterales de los polímeros debería permitir modular su helicidad por medio de estímulos externos (Figura 85). Por ello también se llevará a cabo un estudio de modulación de la helicidad de los polímeros sintetizados, empleando como estímulos externos, disolventes, iones metálicos y ácidos.

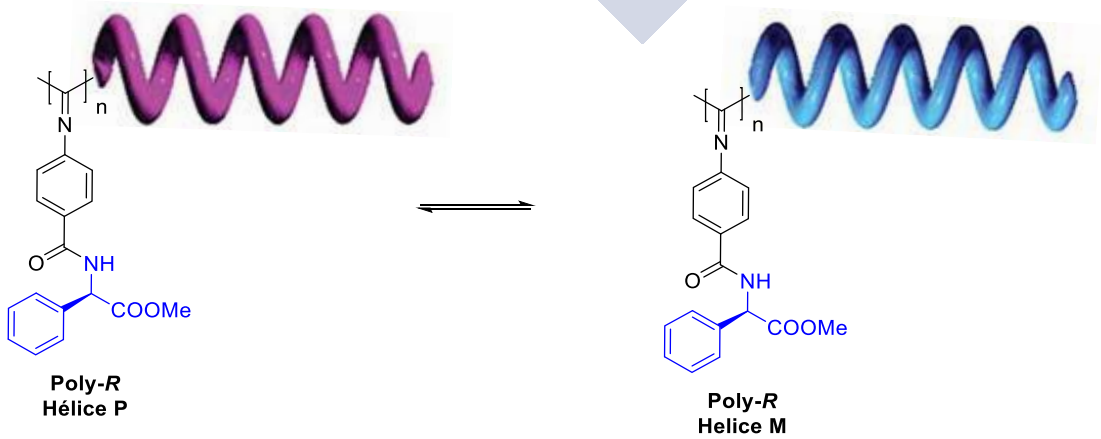


Figura 85. Esquema ilustrativo de modulación de la helicidad de los polímeros con estímulos externos

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

8 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

8.1 Antecedentes

Como ya hemos avanzado en la introducción, desde los primeros poliisonitrilos sintetizados por Millich[123a] se prepararon numerosos poliisocianopéptidos y poliarilisonitrilos con estructuras y propiedades muy diversas. En su mayor parte presentan estructuras helicoidales bien definidas y generalmente rígidas. Dentro de los polifenilisonitrilos, los trabajos más destacables son debidos a Yashima, que realizó un estudio detallado de las propiedades y estructura helicoidal de dos tipos de polifenilisonitrilos: polifenilisonitrilos con derivados de alanina y poli(4-carboxifenil)isonitrilos.[136,146]

8.1.1 Polifenilisonitrilos con derivados de alanina

Los polifenilisonitrilos con derivados de alanina como sustituyente (en este caso un éster de cadena larga de 10 átomos de carbono), obtenidos por Yashima mediante polimerización asistida por $NiCl_2$, presentan las características siguientes.

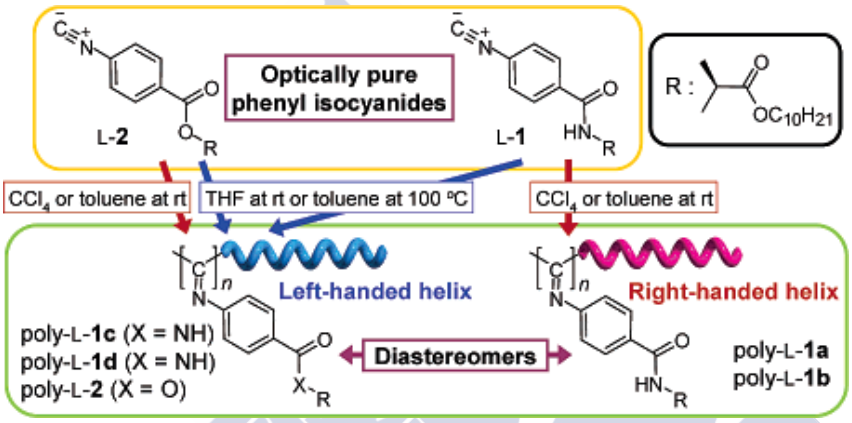


Figura 86. Polímeros obtenidos con un éster de cadena larga derivado de la L-alanina, en función de las condiciones de polimerización. Imagen tomada de Yashima, E. et al. J. Am. Chem. Soc. ***2006****, 128, 708-709*

Dependiendo de las condiciones de polimerización, con un único monómero L-**1** se pueden obtener dos hélices diferentes, diastereoisoméricas. Así, cuando se hace uso de disolventes apolares como CCl_4 y tolueno y la polimerización se lleva a cabo a temperatura ambiente, se obtienen los polímeros Poly-L-**1a** (CCl_4) y Poly-L-**1b** (tolueno) respectivamente, con una helicidad a derechas (efecto Cotton negativo en la región imínica, en torno a 360 nm). Mientras que para disolventes polares como THF y polimerización a temperatura ambiente, se obtiene el polímero Poly-L-**1c** (THF) con una hélice a izquierdas (efecto Cotton positivo). Este último resultado también se observa con el polímero Poly-L-**1d**, obtenido cuando la polimerización se lleva a cabo en un disolvente apolar (tolueno) pero a alta temperatura (100 °C).

Los resultados anteriormente comentados pueden verse en la Figura 87, correspondiente a los espectros de CD de los polímeros Poly-L-**1a**, Poly-L-**1b**, Poly-L-**1c** y Poly-L-**1d** realizados en $CHCl_3$.

[146] a) Bibliografía correspondiente a poli(4-carboxifenil)isonitrilos: Ishikawa, M.; Maeda, K.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7448-7458. b) Bibliografía correspondiente a polifenilisonitrilos con derivados de alanina como sustituyente: 1) Kajitani, T; Okoshi, K.; Sakurai, S.; Kumaki, J.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 708-709. 2) Kajitani, T; Okoshi, K.; Yashima, E. *Macromolecules* **2008**, *41*, 1601-1611.

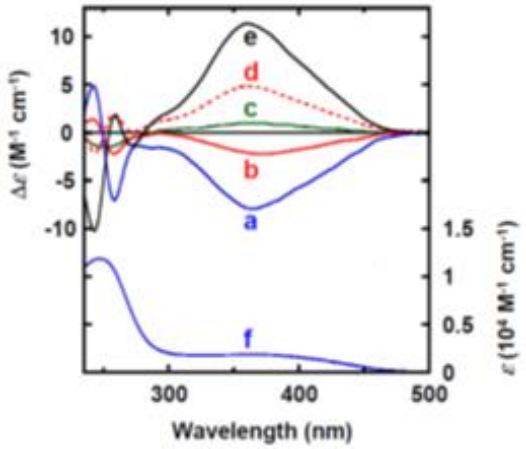


*Figura 87. Espectros de CD correspondientes a los polímeros Poly-L-**1a** (azul), Poly-L-**1b** (rojo), Poly-L-**1c** (verde), Poly-L-**1d** (rojo punteado), Poly-L-**1e** (negro). La línea f corresponde al espectro de UV del Poly-L-**1a**. Imagen tomada de Yashima, E. et al. J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 708-709*

La línea de color negro corresponde al espectro de CD del polímero Poly-L-**1e**, obtenido al someter a un proceso de *annealing* (calentamiento en tolueno a 100 °C durante seis días) el polímero Poly-L-**1d**, sintetizado en tolueno a 100 °C. Este proceso genera un polímero con una helicidad mayor, como indica la intensidad de su banda a 360 nm.

El hecho de que se trata de polímeros diastereoisoméricos puede verse fácilmente en los espectros de CD la Figura 87, donde, aunque hay espectros con efectos Cotton positivos y negativos, ninguno de ellos es imagen especular de otro.

Los autores asumen que el control de la helicidad durante la polimerización está condicionado por la polaridad del disolvente y por la temperatura. Cuando el disolvente es apolar y la temperatura baja, la helicidad viene determinada por la formación de enlaces de hidrogeno durante el proceso de polimerización. Sin embargo, cuando el disolvente es polar o la temperatura alta, lo que dificulta de formación de enlaces de hidrógeno, la polimerización ocurre en sentido contrario. Esto lo justifican tras sintetizar un polímero análogo con un grupo éster en vez de un grupo amida (Poly-L-**2**), en el que no es posible la formación de enlaces de hidrógeno entre las cadenas. Lo que conduce, en todas las condiciones, a un polímero con una helicidad siempre en la misma dirección.

Adicionalmente, los autores obtuvieron imágenes de AFM para los polímeros Poly-L-**1a** y Poly-L-**1e**, que pueden verse a continuación (Figura 88), junto con las características físicas de sus estructuras:

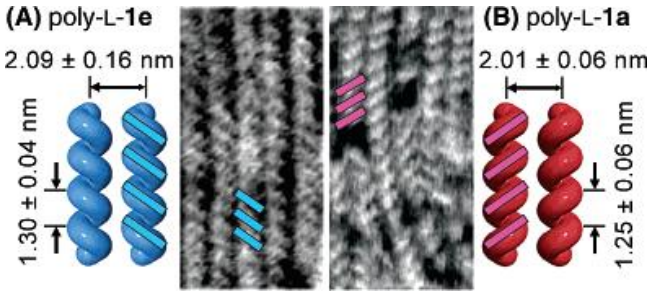
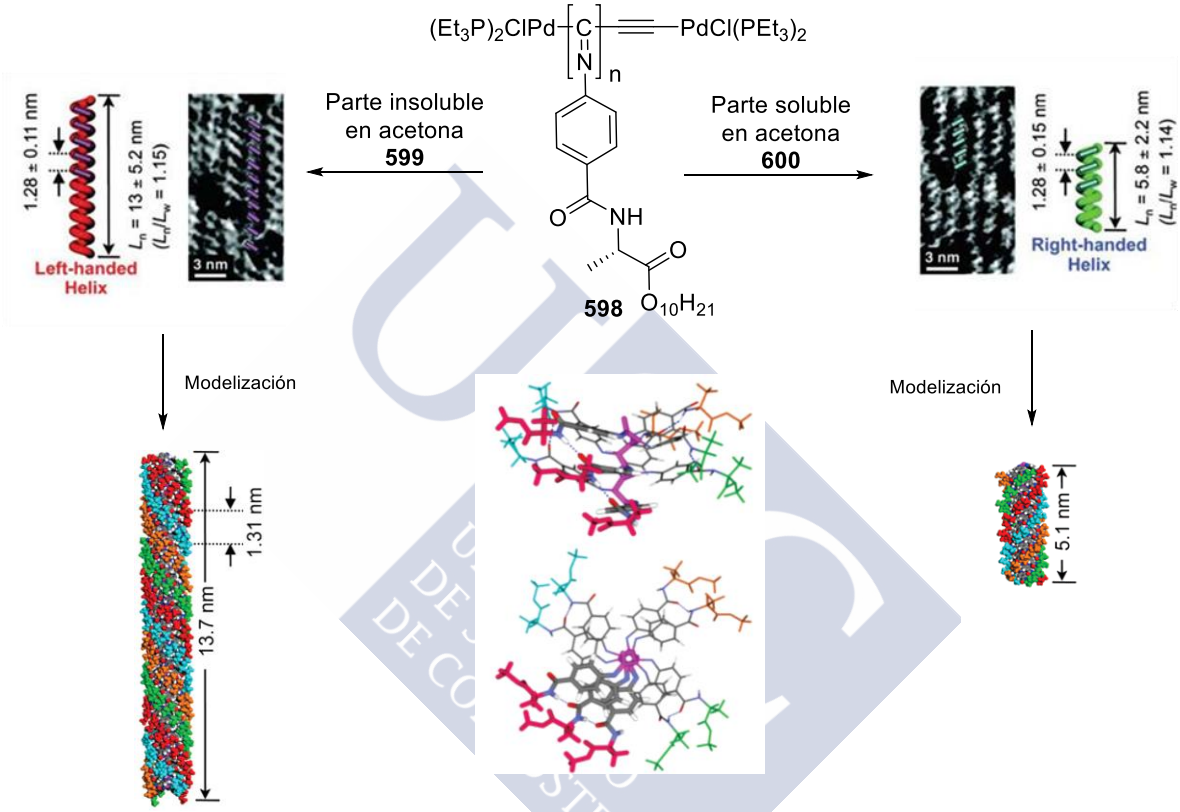


*Figura 88. Imágenes de AFM en la que pueden verse las hélices (sentido de giro y características físicas) de los polímeros Poly-L-**1a** y Poly-L-**1e**, descritos anteriormente. Imagen tomada de Yashima, E. et al. J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 708-709*

Sin embargo, en este trabajo los autores no hacen propuesta alguna sobre el mecanismo de formación de las hélices en uno u otro sentido.

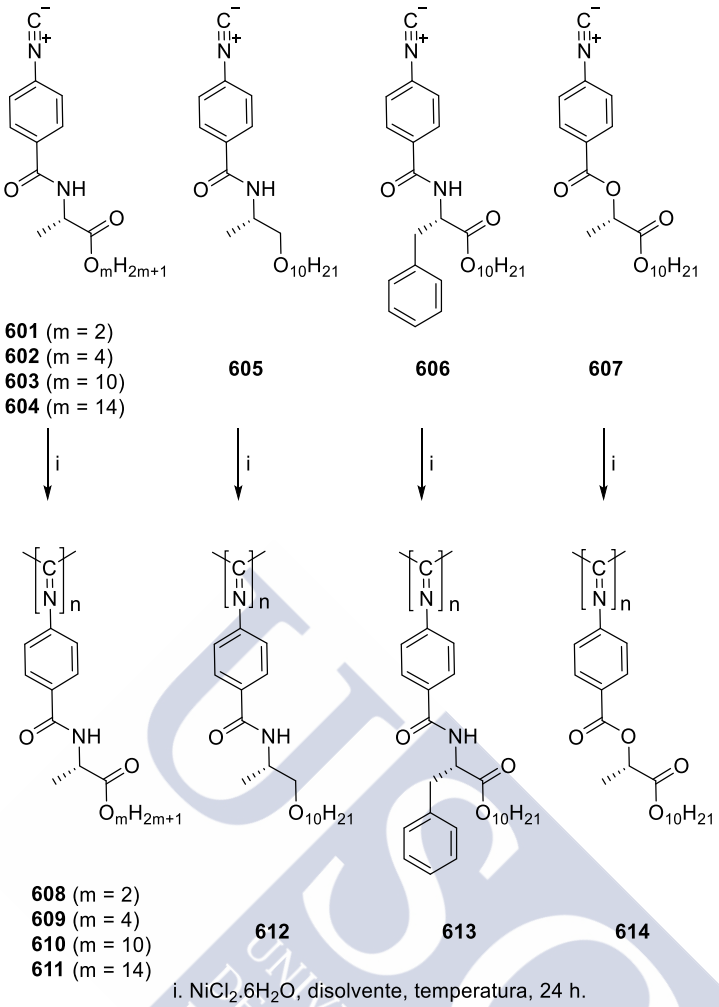
En un trabajo posterior,[136] Yashima describe un polímero sintetizado con el mismo monómero L-**1** utilizado anteriormente (página 431) y un catalizador heteronuclear de Pd-Pt en THF a 55 °C. El compuesto así obtenido está formado por dos polímeros diastereoisoméricos con diferentes solubilidades en acetona, hecho que aprovecha para separarlos (Esquema 141).

Estudios posteriores de difracción de rayos X (XRD), de AFM y cálculos computacionales permitieron determinar la estructura y helicidad de ambos polímeros. Estas se correspondieron con dos hélices 15_4, una a derechas y otra a izquierdas, rígidas y estables en disolución. Estas estructuras coinciden con las propuestas para todos los casos de poliisonitrilos con sustituyentes voluminosos.



Esquema 141

Por último, este autor publicó en el año 2008[146b] un estudio muy detallado de la polimerización de fenilisonitrilos con distintos patrones de sustitución (Esquema 142). El trabajo describe la influencia del disolvente, la temperatura y el tamaño de la cadena del éster en la polimerización. También se discute la estabilidad térmica de los polímeros en disolución (proceso de *annealing*) y el efecto de sustituyentes quirales.



Esquema 142. Monómeros y polímeros obtenidos por Yashima

Centrándonos en la influencia de la cadena del éster en las propiedades de cada polímero (Esquema 142, polímeros **608**, **609**, **610** y **611**) puede observarse que el tamaño de la cadena lateral influye en la modulación de la helicidad, por efecto del disolvente durante la polimerización.

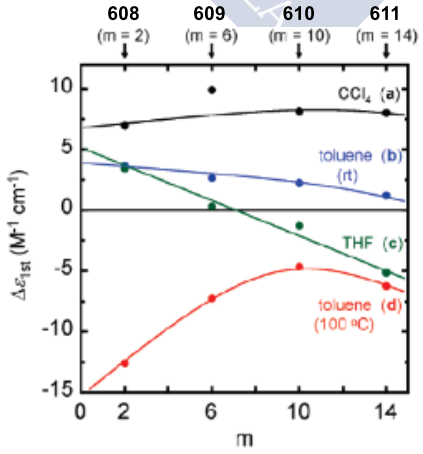


Figura 89. Gráfico en el que se muestra la relación entre el tamaño de la cadena del éster (representado por m, siendo m el número de átomos de C) y el valor del efecto Cotton a 360 nm para una disolución del polímero 0.2 mg/mL en $CHCl_3$

Cuando la cadena lateral es corta (m=2), los polímeros presentan la misma helicidad tanto en disolventes polares como apolares (efecto Cotton positivo), siendo sólo determinante para la modulación de la helicidad la temperatura durante la reacción. En tolueno a 100 °C se obtiene la helicidad inversa a los otros casos (efecto Cotton negativo). Sin embargo, al aumentar el tamaño de la cadena (m=14), la helicidad del polímero depende tanto de la polaridad del disolvente como de la temperatura de polimerización, siendo diferente a temperatura ambiente para THF (disolvente polar) que para tolueno y CCl_4 (disolventes apolares).

El tamaño de la cadena también tiene un efecto importante en la estabilidad térmica del polímero durante los experimentos de *annealing*. Tal como puede verse en la gráfica de la Figura 90, el único polímero que invierte su helicidad con la temperatura es el de cadena corta (m=2), pasando de un efecto Cotton inicial positivo a uno negativo. El resto de polímeros aumentan su helicidad.

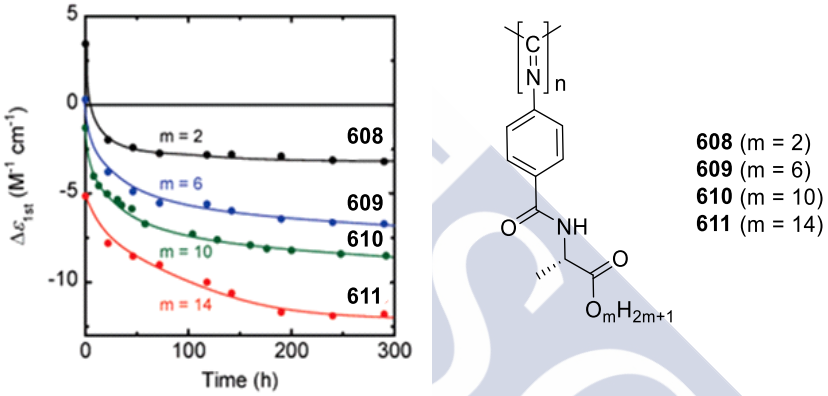


Figura 90. Cambios en la intensidad del CD tras el proceso de annealing (calentamiento de una disolución del polímero en tolueno a 100 ˚C)

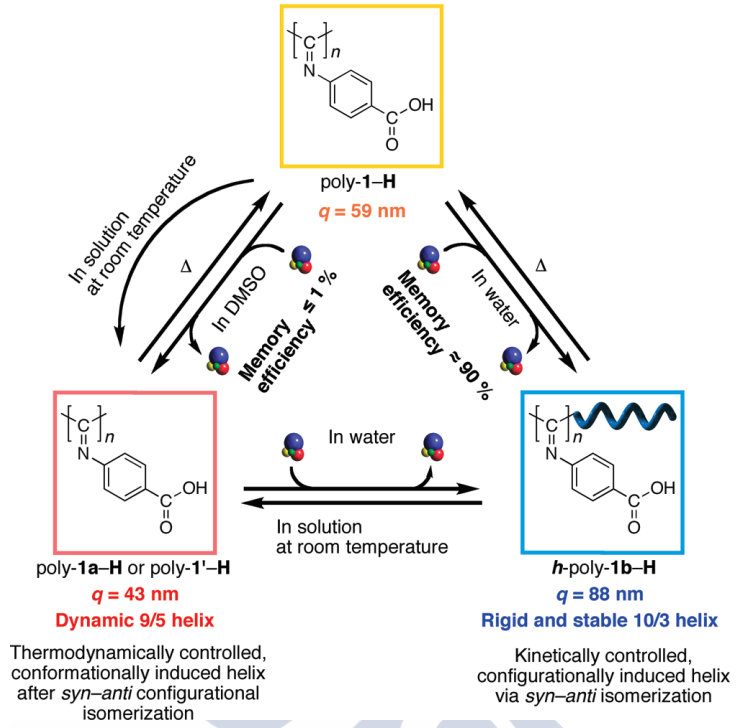
Como consecuencia de los resultados obtenidos, los autores proponen que la helicidad parece estar gobernada por un delicado balance entre interacciones específicas (enlaces de hidrógeno intramoleculares y efectos estéricos), que tienen lugar entre las cadenas laterales del polímero durante el crecimiento de éste en la etapa de propagación; pudiendo controlarse la helicidad mediante la polaridad del disolvente o la temperatura de la reacción. Este método permite preparar polímeros con una helicidad definida y estable en disolución.

Por lo tanto, los autores concluyen que los polímeros obtenidos son estables y rígidos, y la modulación de su helicidad sólo es posible durante la polimerización. El único caso de modulación e inversión de helicidad posterior a la síntesis es con los polímeros de cadena corta (m=2), durante el proceso de *annealing*, pero los autores no exploran más posibilidades de modulación.

8.1.2 Polifenilisonitrilos derivados de 4-carboxifenilo

El grupo del profesor Yashima también preparó un polifenilisonitrilo con un sustituyente de 4-carboxifenilo (poly-**1-H**) por polimerización de 4-carboxifenilisonitrilo, utilizando como catalizador $NiCl_2$[137,146a]. Las propiedades de este polímero cambian considerablemente si se comparan con los polímeros derivados de alanina descritos en el apartado previo, seguramente debido a su naturaleza polianiónica. De hecho, su helicidad resultó ser modulable mediante la adición de auxiliares quirales, en este caso aminas

quirales. Esto permitió a los autores concluir que este nuevo polímero presenta una naturaleza dinámica (tal como se recogió ya en el Esquema 140, página 424).



*Esquema 140. Poli(4-carboxifenil)isonitrilo poly-1H sintetizado por Yashima en el que se refleja el comportamiento dinámico del polímero. Imagen tomada de Yashima, E. et al. J. Am. Chem. Soc., **2009**, 131, 10719-10732*

El polímero sintetizado (Poly-**1-H**, Esquema 140) está constituido por una mezcla de hélices con estructuras próximas a una hélice 9_5 dinámica y una hélice 10_3 rígida. Al añadir una amina quiral en agua (condiciones cinéticas) se genera la hélice rígida 10_3 (Poly-**1b-H**), que permanece tras eliminar la amina quiral. Sin embargo, esta hélice no es estable en disolución a temperatura ambiente y se transforma en la hélice termodinámica 9_5. Cuando la amina quiral se añade en un disolvente orgánico como el DMSO (condiciones termodinámicas), se genera la hélice 9_5 dinámica (Poly-1a-H), la cual pierde el exceso de helicidad tras eliminar la amina, no presentando memoria helicoidal.

Ambas estructuras helicoidales Poly-**1a-H** y Poly-**1b-H** pierden su exceso de helicidad al calentar sus disoluciones en DMSO y agua respectivamente, volviendo a la situación de partida Poly-**1-H**.

Basándose en este comportamiento, los autores del trabajo sugieren que la isomería *cis-trans* del grupo imino es el causante del proceso de inducción de la quiralidad en cada disolvente.

Aunque, en general, los polifenilisonitrilos han sido descritos en la bibliografía como polímeros rígidos y estables, el ejemplo anterior es el caso más claro de que esto no es estrictamente así y que en los poliisonitrilos también puede inducirse la helicidad mediante estímulos externos.

8.1.3 Modulación de la helicidad de los polímeros mediante estímulos externos

La bibliografía sobre polímeros sintéticos recoge numerosos ejemplos de modulación de la helicidad mediante estímulos externos, como el disolvente,[147] la luz[148] o la temperatura[149].

El caso más reciente e interesante es el del grupo de investigación del Prof. Riguera, que ha publicado numerosos estudios de modulación de la helicidad de polifenilacetilenos mediante la aplicación de estímulos externos (disolventes, cationes, etc).[150]

En el caso de los polifenilacetilenos con sustituyentes de fenilglicina **615**[150a] se consiguió controlar la helicidad del polímero aprovechando que estos sustituyentes son sensibles a cambios de disolvente o la presencia de cationes metálicos.

Estos investigadores explican los resultados de modulación obtenidos considerando las tres conformaciones de menor energía de la fenilglicina (*pendant* del polímero), que podemos ver en la Figura 91 (**sp1**, **ap** y **sp2**).

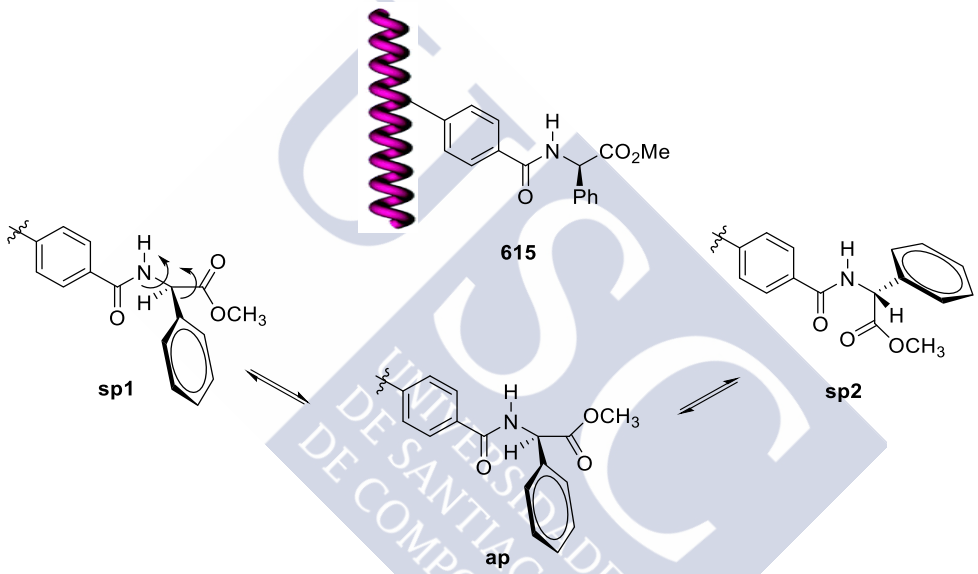


Figura 91. Conformaciones más importantes de los monómeros de fenilglicina

En cuanto a la modulación de la helicidad por disolventes, el equilibrio conformacional depende de la polaridad del disolvente, que favorece una conformación con respecto a las demás, lo que se traduce en una helicidad determinada. Tal como podemos ver en la Figura 92, el confórmero **sp1** es menos polar que el confórmero **sp2**, siendo el primero la forma predominante en disolvente menos polares, tales como THF, DCM y $CHCl_3$, induciendo una helicidad a izquierdas (efecto Cotton negativo en la banda 360 nm del espectro de CD). En disolventes más polares, tales como MeCN o DMSO, la

[147] a) Sakurai, S.; Okoshi, K.; Kumaki, J.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5650-5651. b) Okoshi, K.; Sakurai, S.; Ohsawa, J. K.; Yashima, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8173-8176. c) Yashima, E.; Maeda, K; Sato, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8159-8160.
[148] a) Pijper, D.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3693-3696. b) Pijper, D.; Jongejan, M. G. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4541-4552.
[149] a) Miyagawa, T.; Furuku, A.; Maeda, K.; Katagiri, H.; Furusho, Y.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5018-5019. b) Tang, K.; Green, M. M.; Cheon, K. S.; Selinger, J. V.; Garetz, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7313-7323.
[150] a) Louzao, I.; Seco, J. M.; Quiñoá, E. Riguera, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1430-1433. b) Leiras, S.; Freire, F.; Seco, J. M.; Quiñoá, E. Riguera, R. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2735-2743.

situación predominante es la **sp2**, que induce la formación de una hélice a derechas, con un efecto Cotton positivo.

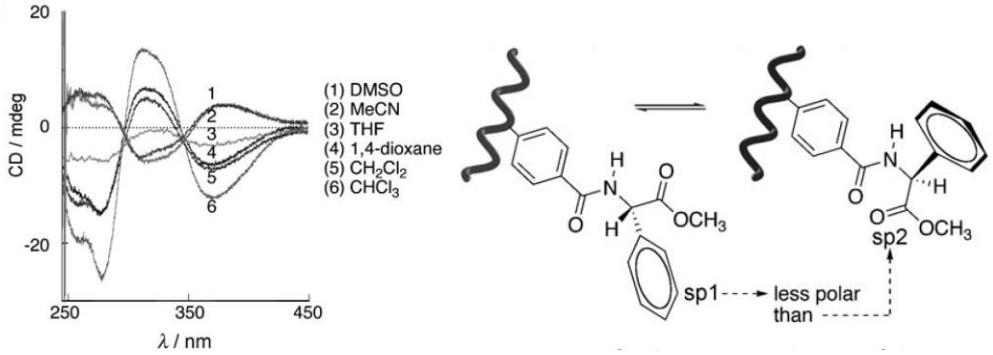


Figura 92.a) Espectros de CD para el polifenilacetileno con fenilglicina como sustituyente medidos en diferentes disolventes. b) confórmeros de la cadena lateral de fenilglicina. Imagen tomada de Riguera, R. et al. Angew. Chem. Int. ed. ***2011****, 50, 11692-11696*

En cuanto a la modulación de la helicidad de los polifenilacetilenos mediante la acción de iones metálicos, el caso más acusado es el de Ba^{2+}, que induce una inversión total de la helicidad, tal como puede verse en la Figura 93.

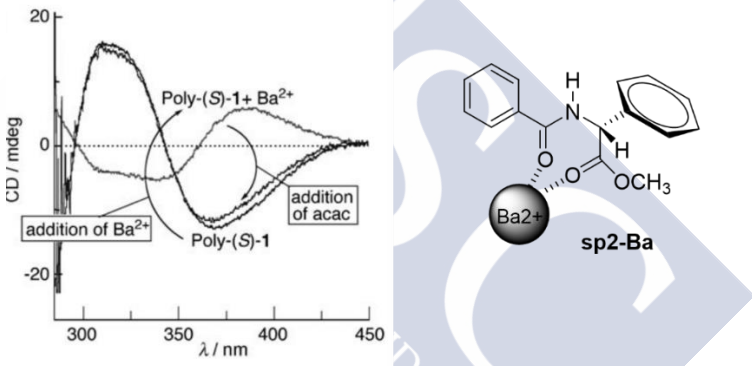


Figura 93. a) Espectros de CD del polímero ***615*** *en $CHCl_3$, antes y después de la adición de Ba^{2+}, y recuperación de la helicidad original tras la adición de acetilacetona. b) Estructura del confórmero mayoritario sp2 tras la coordinación con Ba^{2+}. Imagen tomada de Riguera, R. et al. Angew. Chem. Int. ed.* **2011**, *50,* 11692-11696

Tal como observamos con los disolventes, el polímero **615** en $CHCl_3$ presenta una helicidad a izquierdas, con un efecto Cotton negativo para la banda a 360 nm. Al adicionar $Ba(ClO_4)_2$, se invierte la helicidad del polímero, lo que se justifica mediante el desplazamiento conformacional desde una situación mayoritaria **sp1** (conformación más estable en disolventes poco polares) a una **sp2**, favorecida por la coordinación de la sal, tal como se puede ver en la Figura 92. Esta situación es dinámica, ya que al añadir un agente complejante del ion metálico (acetilacetona), se recupera la situación de equilibrio.

Además, el profesor Riguera ha publicado recientemente numerosos trabajos de modulación de la helicidad en polifenilacetilenos con otros sustituyentes, fundamentalmente MPA (ácido metoxifenilacético) y MTPA (ácido metoxitrifluorofenilacético).[151]

[151] a) Leiras, S.; Freire, F.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 246–253. b) Arias, S.; Freire, F.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13720-13724. c) Berguerio, J.; Freire, F.; Wendler, E. P.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.;

8.2 Síntesis de los monómeros (*S*)-621 y (*R*)-621

En esta parte de la tesis doctoral, cuyo objetivo general es la síntesis y el estudio de las propiedades de polifenilisonitrilos con sustituyentes de fenilglicina, planteamos en primer lugar la síntesis de los monómeros, los isonitrilos **(*S*)-621** y **(*R*)-621** (Figura 94). Para ello nos basamos en el trabajo de Yashima comentado en apartados anteriores,[146b1] dada la similitud estructural del monómero de Yashima **604** con nuestros monómeros. Las diferencias son el aminoácido utilizado (alanina en el caso de Yashima y fenilglicina en nuestro caso) y el grupo funcional éster (de 1-decanol en el caso de Yashima y de metilo en nuestro caso).

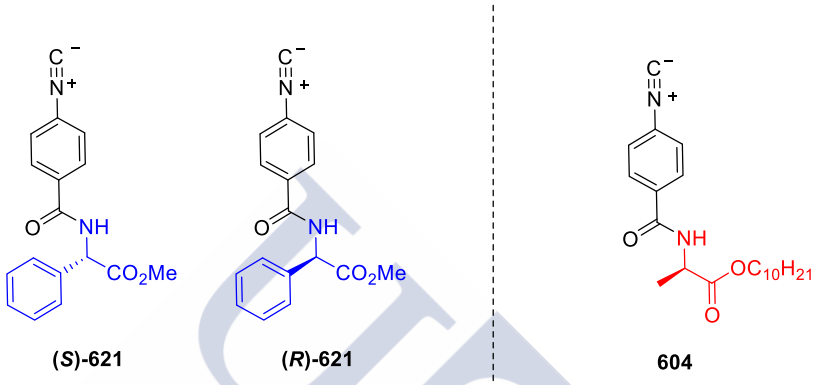
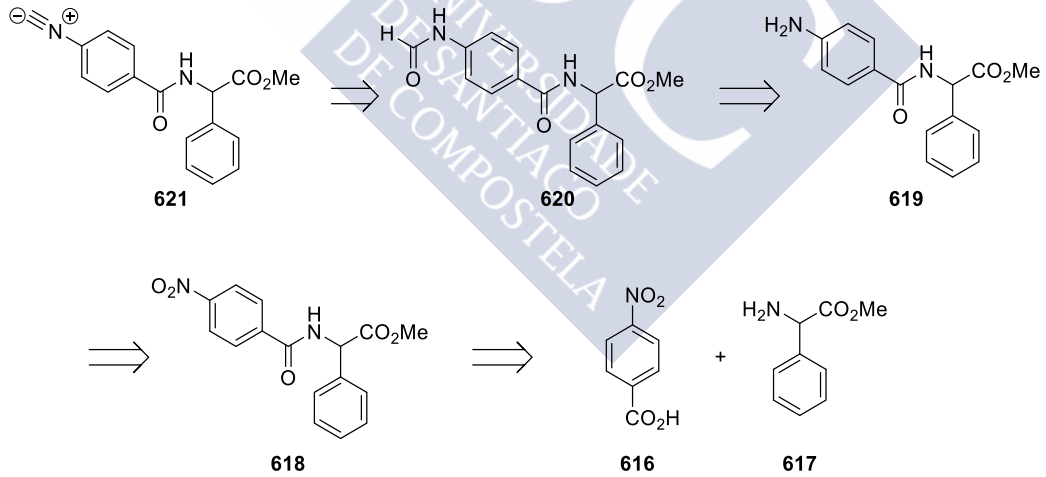


*Figura 94. Monómeros **(S)-621** y **(R)-621** con la unidad de fenilglicina (S y R) respectivamente (azul), y monómero de Yashima **604** con R-alanina (rojo)*

La síntesis de los fenilisonitrilos enantioméricos **(*S*)-621** y **(*R*)-621** se llevó a cabo de acuerdo con la ruta retrosintética del Esquema 143.

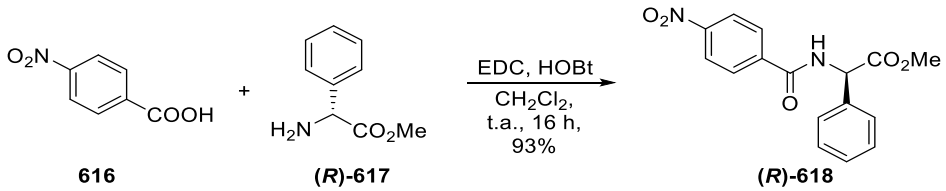


*Esquema 143. Esquema retrosintético propuesto para la síntesis de los fenilisonitrilos **(S)-621** y **(R)-621***

De acuerdo con esta ruta retrosintética, comenzamos nuestra síntesis con el éster metílico de la (*R*)-fenilglicina **(*R*)-617** comercial, que fue sometido a una reacción de acoplamiento peptídico con el ácido *p*-nitrobenzoico (**616**), también comercial, usando

Riguera, R. *Chem. Sci*. **2014**, *5*, 2170-2176. d) Freire, F.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19374-19383. e) Freire, F.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Angew. Chem. Int. ed.* **2011**, *50*, 11692-11696.

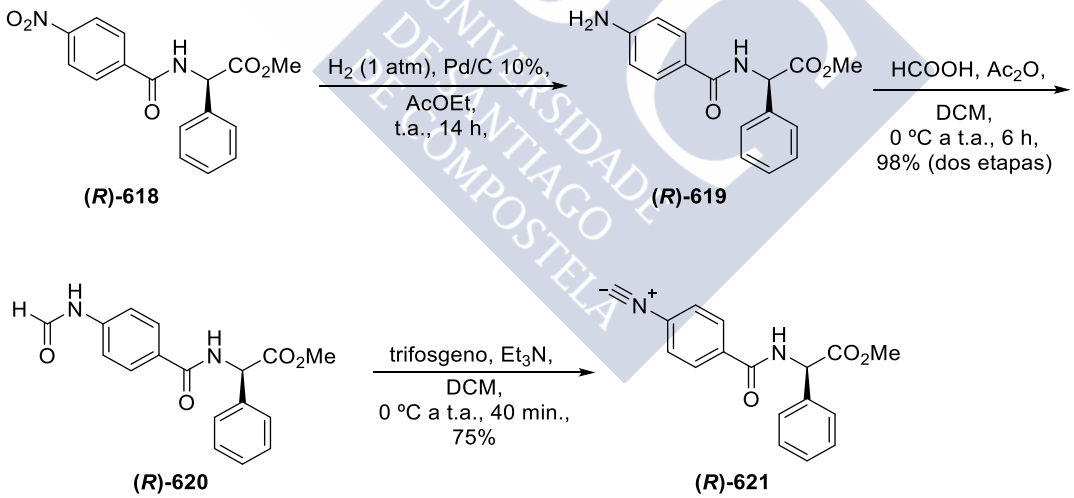
como agente acoplante EDC y HOBt. Como resultado de esta reacción, se obtuvo la amida **(*R*)-618** esperada, con un rendimiento del 93%.



*Esquema 144. Acoplamiento peptídico entre la (R)-fenilglicina **(R)-617** y el ácido p-nitrobenzoico (**616**)*

Esta amida fue caracterizada de acuerdo con sus datos espectroscópicos, de los que cabe destacar las señales del grupo carbonilo de amida, situada a 165.5 ppm en su espectro de RMN-^{13}C, así como dos bandas en su espectro de IR situadas, a 1647 y 1533 cm^{-1}. Por espectrometría de masas se obtuvo un pico a m/z: 337.0806, correspondiente al ion $[M+Na]^+$, cuyo valor teórico es de m/z: 337.0795 ($C_{16}H_{14}N_2NaO_5$).

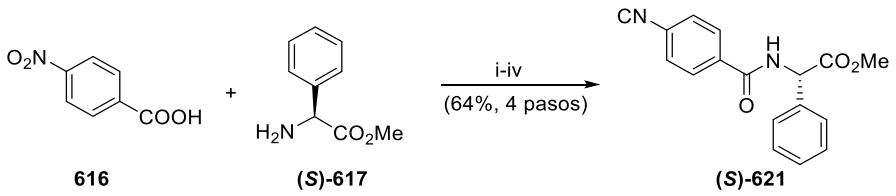
La amida **(*R*)-618** obtenida se sometió a continuación a una reacción de hidrogenación catalítica de su grupo nitro, empleando como catalizador Pd/C al 10% y como disolvente AcOEt, lo que dio lugar a la amina **(*R*)-619**. Esta amina se trató directamente con una mezcla de ácido fórmico y anhídrido acético, lo que permitió obtener la formamida **(*R*)-620** con un rendimiento del 98%, tras las dos etapas. La obtención de esta formamida se confirmó fácilmente al observarse en su espectro de RMN-^{13}C la señal del carbonilo de la formamida generada en la reacción, situada a 159.4 ppm. Su espectro de RMN-^{1}H incluye dos señales para el protón terminal de la formamida, una a 8.24-8.39 ppm (0.7 protones) y otra a 8.69-8.84 ppm (0.3 protones), como consecuencia de la presencia de dos conformaciones en disolución.



*Esquema 145. Ruta sintética para la obtención del poliisonitrilo **(R)-621***

Una vez obtenida la formamida **(*R*)-620**, se llevó a cabo el último paso de la ruta sintética inicialmente propuesta, que consistió en la transformación del grupo formamida en el grupo isonitrilo, mediante una reacción de deshidratación, utilizando como agente deshidratante trifosgeno. Esto permitió obtener el monómero deseado **(*R*)-621** con un rendimiento del 75% (68% de rendimiento global desde sus precursores comerciales). La formación de éste se confirmó al observase en su espectro de IR la señal característica del grupo isonitrilo, situada a 2126 cm^{-1}. Adicionalmente, en su espectro de RMN-^{13}C se puede ver una señal correspondiente al carbono de este grupo, situada a 166.9 ppm.

A continuación, se llevó a cabo la síntesis del isonitrilo **(*S*)-621** partiendo de la (*S*)-fenilglicina **(*S*)-621** comercial, siguiendo para ello un procedimiento en todo idéntico al utilizado para sintetizar su enantiómero **(*R*)-621** (Esquema 146).



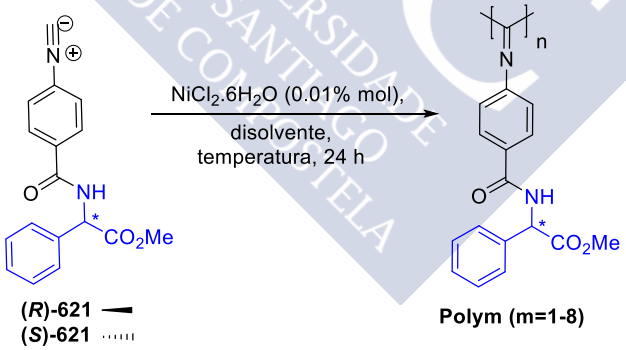
Condicines: i) EDC, HOBt, DCM, t.a., 16 h, 95% ii) H_2 (1 atm), Pd/C 10%, AcOEt, t.a., 14 h; iii) HCOOH, Ac_2O, DCM, 0 ºC a t.a., 6 h, 96% (2 estapas); iv) trifosgeno, Et_3N, DCM, 0 ºC a t.a., 40 min., 71%

*Esquema 146. Ruta sintética para la obtención del poliisonitrilo **(S)-621***

Esta transformación se llevó a cabo con un rendimiento global del 64% desde sus precursores comerciales y no se comentan las características espectroscópicas de los productos, por ser en todo similares a las descritas anteriormente para sus enantiómeros.

8.3 Polimerización

Para la polimerización de los monómeros **(*S*)-621** y **(*R*)-621**, anteriormente obtenidos, seguimos las condiciones empleadas por Yashima,[146b1)] consistentes en el empleo como catalizador de una disolución 0.01 M de $NiCl_2.6H_2O$ en etanol (con una carga catalítica del 0.01% molar) durante 24 h de reacción en THF, CCl_4 y tolueno a temperatura ambiente y en tolueno a 100 °C , de acuerdo con el Esquema 147.



Esquema 147. Reacción de polimerización de isonitrilos

De acuerdo con el plan establecido, se llevó a cabo en primer lugar la polimerización del fenilisonitrilo **(*R*)-621** (derivado de (*R*)-fenilglicina) en THF, tolueno y tetracloruro de carbono a temperatura ambiente y en tolueno a 100 °C, lo que permitió aislar los polímeros **Poly1**, **Poly2**, **Poly3** y **Poly4** respectivamente (ver Tabla 7).

Condiciones	Polímero con (*R*)-621	Polímero con (*S*)-621
THF, t.a.	**Poly1** (98%)	**Poly5** (98%)
Tolueno, t.a.	**Poly2** (82%)	**Poly6** (83%)
CCl_4, t.a.	**Poly3** (62%)	**Poly7** (65%)
Tolueno, 100 °C	**Poly4** (98%)	**Poly8** (97%)

*Tabla 7. Polímeros obtenidos a partir de los isonitrilos **(R)-621** y **(S)-621** en función de las condiciones de reacción empleadas y nombre dado a cada uno de ellos (desde **Poly1** a **Poly8**).*

La Tabla 7 también recoge los datos de la polimerización del fenilisonitrilo **(*S*)-621** (derivado de (*S*)-fenilglicina), empleando las mismas condiciones de reacción (disolventes y temperatura) que en la polimerización de su enantiómero **(*R*)-621**; lo que dio lugar a los polímeros enantioméricos[152] **Poly5**, **Poly6**, **Poly7** y **Poly8**.

8.4 Estudio estructural de los polímeros

8.4.1 Estudios por GPC

Para la caracterización de los polímeros, la primera técnica utilizada fue la cromatografía GPC, que permitió determinar su tamaño y la polidispersidad. Para ello se utilizó un equipo HPLC con una columna de exclusión por tamaños, usando THF como eluyente, con un flujo de 1 mL/min. Para la recta de calibrado se utilizaron patrones de poliestireno (PSS). Las muestras de polímeros inyectadas fueron preparadas con una concentración de 0.5 mg/mL.

Polímero	Condiciones de Síntesis		Mn x10^4	Mw/Mn
	Disolvente	Temperatura		
Poly1	THF	t.a.	8.9	2.7
Poly2	Tolueno	t.a.	5.4	1.5
Poly3	CCl_4	t.a.	7.4	1.5
Poly4	Tolueno	100 °C	17.2	2.0

*Tabla 8. Resultados del análisis de GPC para los polímeros (de **Poly1** a **Poly4**). Mn (tamaño) y Mw/Mn (polidispersidad)*

Los valores de los tamaños (Mn o peso molecular promedio en número) para los polímeros **Poly1** a **Poly4**, como puede verse en la Tabla 8, mostraron que el polímero de mayor tamaño resultó ser el sintetizado en tolueno a 100 °C **Poly4**, seguido del sintetizado en THF a t.a. **Poly1**, del obtenido en CCl_4 a t.a. **Poly 3** y del sintetizado en tolueno a t.a. **Poly2**.

En cuanto a las medidas de la polidispersidad [relación entre el peso molecular promedio en peso (Mw) y el tamaño promedio en número (Mn)], puede verse en la Tabla 8 que los polímeros más homogéneos son el **Poly2** y **Poly3** (relación Mw/Mn=1.5), seguidos de **Poly4** (relación Mw/Mn=2.0) y finalmente del **Poly1** (relación Mw/Mn=2.7). La polidispersidad que se observa en nuestros polímeros es análoga a la obtenida en el trabajo de referencia de Yashima (ver página 439), que se muestra en la Tabla 9, siendo

[152] La relación de enantiomería entre los polímeros **Poly1-4** y **Poly5-8** se demostró por CD. En la parte experimental (Figura 159, página 510) aparecen recogidos los espectros de CD obtenidos, que son iguales y opuestos para cada uno de los cuatro pares de polímeros enantioméricos.

los más homogéneos Poly2**Y** y Poly3**Y**, análogos a **Poly2** y **Poly3**, y los más heterogéneos Poly1**Y** y Poly4**Y**, análogos a **Poly1** y **Poly4**.

Polímero	Disolvente	Temperatura	Mn x10^4	Mw/Mn
Poly1**Y**	THF	t.a.	12	2.1
Poly2**Y**	Tolueno	t.a.	3.6	1.9
Poly3**Y**	CCl_4	t.a.	5.9	1.6
Poly4**Y**	Tolueno	100 °C	23	2.4

Tabla 9. Tabla resumen de los polímeros obtenidos en el trabajo de referencia de Yashima, con condiciones de polimerización, tamaño y polidispersidad.[146b1]

Los resultados del estudio de GPC para los polímeros **Poly5**, **Poly6**, **Poly7** y **Poly8** (Tabla 10) son idénticos, tanto en tamaño como es polidispersidad, a los de sus polímeros enantioméricos **Poly1**, **Poly2**, **Poly3** y **Poly4**.

Polímero	Condiciones de Síntesis		Mn x10^4	Mw/Mn
	Disolvente	Temperatura		
Poly5	THF	t.a.	8.9	2.6
Poly6	Tolueno	t.a.	5.5	1.5
Poly7	CCl_4	t.a.	7.4	1.6
Poly8	Tolueno	100 °C	17.3	2.1

*Tabla 10. Resultados del análisis de GPC para los polímeros de la serie S (**Poly5**, **Poly6**, **Poly7** y **Poly8**)*

Del análisis de los resultados obtenidos por GPC, podemos clasificar los polímeros según la relación de sus pesos moleculares o la longitud de su cadena en:

- polímeros de cadena corta, que englobaría, los polímeros **Poly1**, **Poly2** y **Poly3** y sus enantiómeros **Poly5**, **Poly6** y **Poly7**, con un peso molecular Mn estimado entre 54000 y 89000.
- polímeros de cadena larga, **Poly4** y su enantiómero **Poly8**, con un peso molecular Mn estimado de 172000.

8.4.2 Estudio de RMN

También se llevaron a cabo estudios de RMN, como puede verse en el espectro de RMN-^{1}H del polímero **Poly1** (Figura 95), en el que aparecen señales muy ensanchadas, debido a la polidispersidad del polímero. En cuanto a la asignación, puede verse una señal ancha entre 6.5 y 7.8 ppm, correspondiente a los anillos aromáticos. Una banda entre 5.0 y 6.0 ppm que puede ser asignada conjuntamente a los grupos NH de amida y al CH de fenilglicina. Finalmente, una banda en torno a 3.5 ppm correspondiente al metilo del grupo funcional éster.

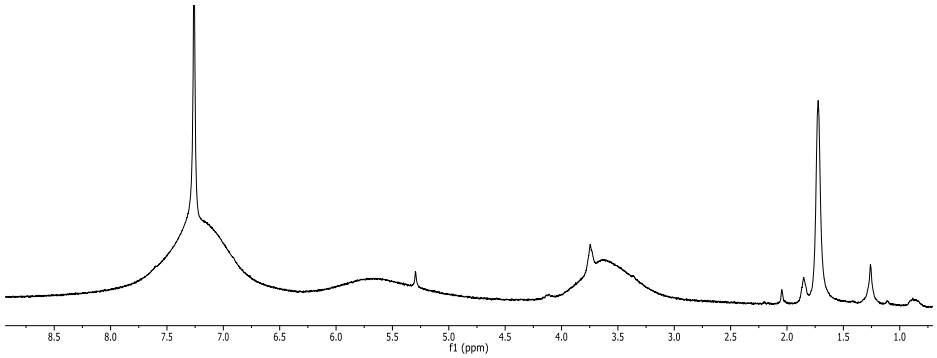


*Figura 95. Espectro de ^{1}H-RMN del **Poly1** en $CDCl_3$*

8.4.3 Estudios de CD

El siguiente estudio que se llevó a cabo con los polímeros sintetizados fue su análisis por CD, con el objetivo de saber si presentaban una estructura secundaria definida.

Dado que a partir del monómero **(*R*)-621** (preparado a partir de (*R*)-fenilglicina) fueron sintetizados cuatro polímeros diferentes **Poly1**, **Poly2**, **Poly3** y **Poly4**, tal como se observó por GPC, el primer experimento de CD llevado a cabo fue para comprobar si estos polímeros presentaban una helicidad de partida definida. Para ello se prepararon muestras de cada uno de ellos en $CHCl_3$ (concentración 0.4 mg/mL), obteniéndose los resultados mostrados en la Figura 96 (se muestran en la misma gráfica los espectros de CD y UV-Vis).

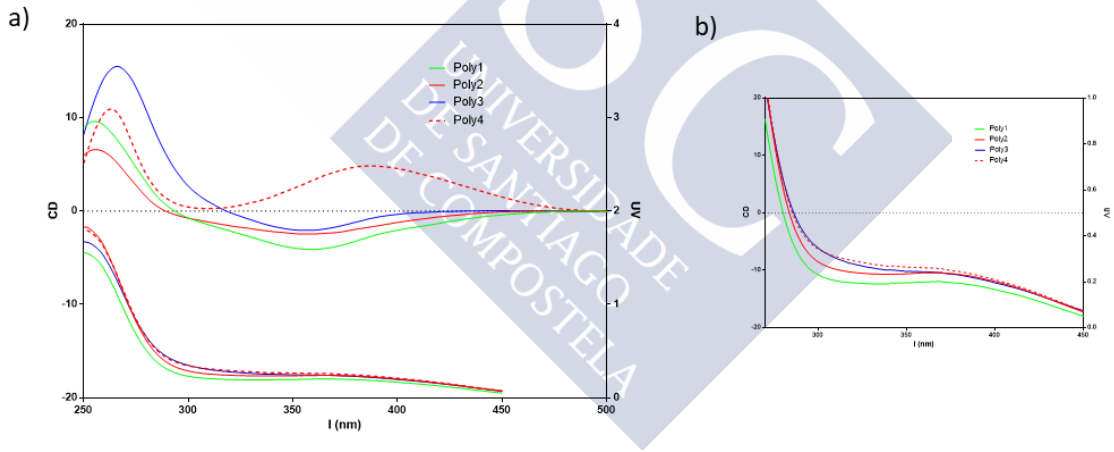


*Figura 96. a) Espectros de CD arriba) y UV-Vis (abajo) de los polímeros **Poly1** (verde), **Poly2** (rojo), **Poly3** (azul) y **Poly4** (línea roja discontinua) a una concentración 0.4 mg/mL en $CHCl_3$. b) Espectros de UV-Vis de la Figura 96a ampliados, en la región de la banda imínica (350-400 nm)*

Como puede verse, los tres polímeros de cadena corta (**Poly1**-línea verde, **Poly2**-línea roja y **Poly3**-línea azul) presentan en disolución de $CHCl_3$, una helicidad similar (efecto Cotton negativo en la banda de la región imínica a 360 nm). Sin embargo, el polímero de cadena larga (**Poly4**-línea roja discontinua) presenta una helicidad contraria (un efecto Cotton positivo). De este experimento puede deducirse que los polímeros presentan helicidades diferentes en $CHCl_3$, dependiendo del tamaño de la cadena del polímero.

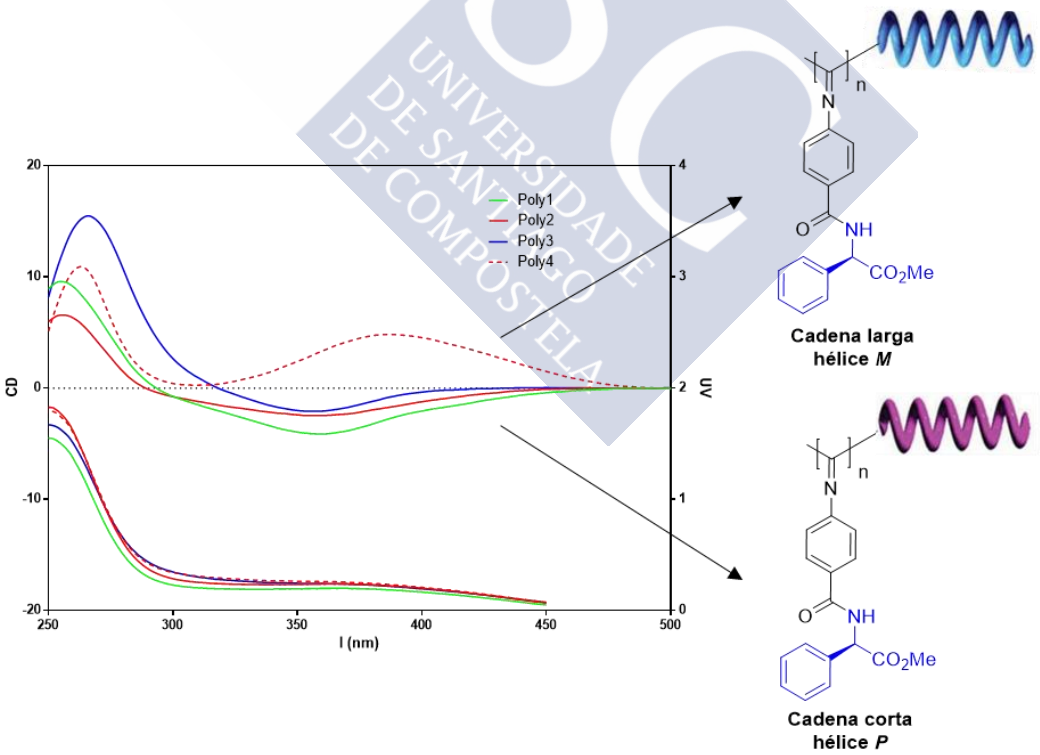
Este comportamiento helicoidal coincide con el descrito en la bibliografía para los polifenilisonitrilos con sustituyentes de alanina preparados por Yashima (página 432).[146b1)] Además, está también establecido en la bibliografía que los poliisonitrilos con

un efecto Cotton positivo presentan una helicidad a izquierdas o *M* en el esqueleto polimérico (en nuestro caso el polímero **Poly4**).[153] Y que, los polifenilisonitrilos con un efecto Cotton negativo presentan una helicidad a derechas o *P* (en nuestro caso los polímeros **Poly1**, **Poly2** y **Poly3**).

Aunque en la región imínica del espectro de CD (350-400 nm) los polímeros de cadena larga y los de cadena corta presentan un efecto Cotton inverso, en la región aromática (entre 250 y 300 nm) todos ellos presentan un efecto Cotton positivo (Figura 96a). En esta región del espectro aparecen solapadas varias bandas de diferentes cromóforos, como los dos grupos fenilo presentes en la unidad monomérica y los grupos carbonilo de amida. Por ello, aunque *a priori* no puede extraerse mucha información de esta región, esto pone de manifiesto que se trata de hélices diastereoisoméricas.

Otro aspecto a resaltar es la diferencia del máximo de la banda de la región imínica entre los polímeros de cadena corta (situada en torno a 360 nm) y la banda de los de cadena larga (situada alrededor de 385 nm) (Figura 96a). Aunque en un principio esto pudiese estar asociado a un desplazamiento batocrómico, pudiendo indicar este un efecto de elongación de la cadena polimérica, dicho desplazamiento no se observó en el espectro de UV-Vis (Figura 96b), donde todos los máximos de absorbancia de esa región se sitúan en torno a 370 nm, por lo que dicho efecto quedó descartado.

Por lo tanto, puede concluirse que, dependiendo de la temperatura y el disolvente utilizado en la síntesis, hemos podido obtener polímeros con una longitud de cadena corta o larga. Y que el tamaño de la cadena del polímero influye en la helicidad que presenta en disolución en $CHCl_3$.



[153] La asignación del sentido de giro de la hélice en los polifenilisonitrilos se basa en el sentido determinado por el método "*exciton-coupled*" del dicroismo circular: (a) Takei, F.; Hayashi, H.; Onitsuka, K.; Kobayashi, N.; Takahashi, S. Takahashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4092-4094. Para otras referencias de asignación del sentido de giro en polifenilisonitrilos, ver: 11) y (b) Cornelissen, J. J. L. M.; Sommerdijk, N. A. J. M.; Nolte, R. J. M. *Macromol. Chem. Phys.* **2002**, *203*, 1625-1630.

Figura 97. Representación esquemática de los dos tipos de hélices diastereoisoméricas propuestas basándonos en sus espectros de CD

A continuación, se llevó a cabo un estudio idéntico de CD con los polímeros **Poly5**, **Poly6**, **Poly7** y **Poly8** (líneas discontinuas), enantioméricos respectivamente de los polímeros **Poly1**, **Poly2**, **Poly4** y **Poly3** (líneas continuas). El resultado obtenido, que puede verse en la Figura 98, es el esperado. Los espectros de cada pareja de polímeros enantioméricos son iguales y opuestos.

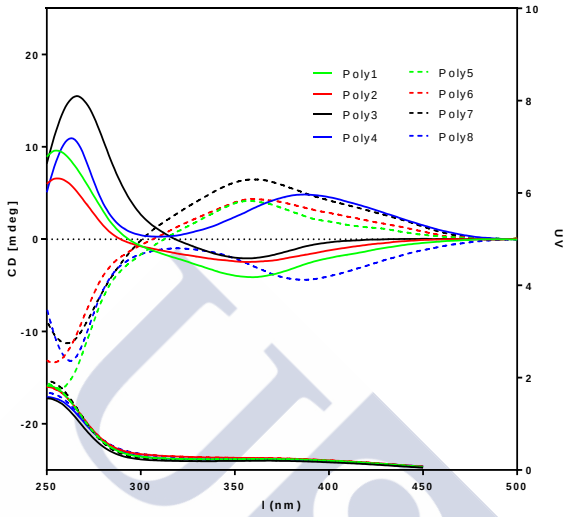


Figura 98. Espectros de CD de los polímeros de la serie R (líneas continuas) y serie S (líneas discontinuas) a una concentración 0.4 mg/mL en $CHCl_3$

8.4.4 Estudio por IR

También se realizaron estudios de IR, que se llevaron a cabo con los polímeros en estado sólido. Todos los espectros de IR obtenidos presentan el inconveniente del solapamiento de las bandas poco intensas de los grupos funcionales imina del esqueleto polimérico con las bandas muy intensas correspondientes al grupo funcional amida (en torno a 1634 cm^{-1}). Las otras dos bandas características corresponden a los enlaces NH de la amida de la fenilglicina (en torno a 3300 cm^{-1}) y al carbonilo del metoxicarbonilo (en torno a 1744 cm^{-1}).

Si superponemos el espectro de IR del polímero de cadena larga y hélice a izquierda o *M* (**Poly4**, línea roja) con los obtenidos para los polímeros de cadena corta y hélice a derechas o *P* (**Poly1**, **Poly2** y **Poly3**, línea azul y verdes), podemos extraer las siguientes conclusiones:

1) El grupo funcional éster metílico de los cuatro polímeros presenta una banda intensa para todos ellos, a 1744 cm^{-1}(Figura 99).

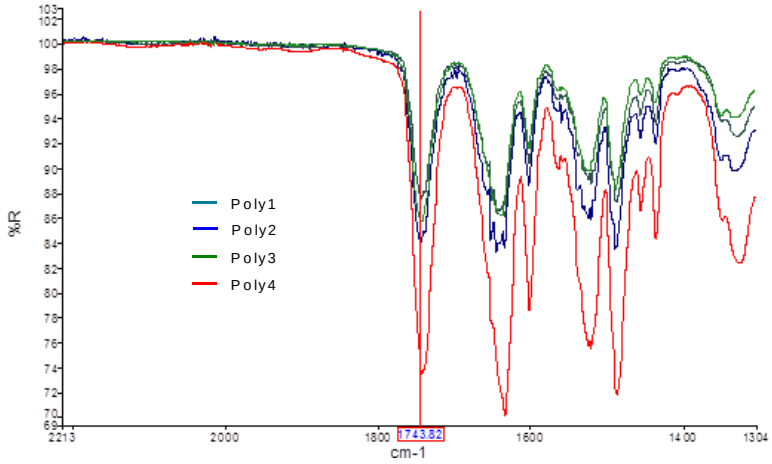


*Figura 99. Espectros de IR superpuestos de los polímeros **Poly1-4** ampliados entre 2200 y 1400 cm^{-1}*

2) La banda de carbonilo del grupo funcional amida, que se superpone con la banda mucho menos intensa de la imina (Figura 100), aparece en todos ellos con un máximo a 1634 cm^{-1}. Sin embargo, existen pequeñas diferencias entre las señales de los polímeros a derechas (líneas azul y verdes del espectro) y el polímero a izquierdas (línea roja). La señal del polímero a izquierdas **Poly4** es más uniforme, con una única banda ancha, mientras que para los otros polímeros esa señal presenta varias bandas en esa región, tal como puede observarse en la Figura 100. Esto puede indicar que el polímero de cadena larga (hélice a izquierdas) presenta una mayor estereoregularidad que los de cadena corta.

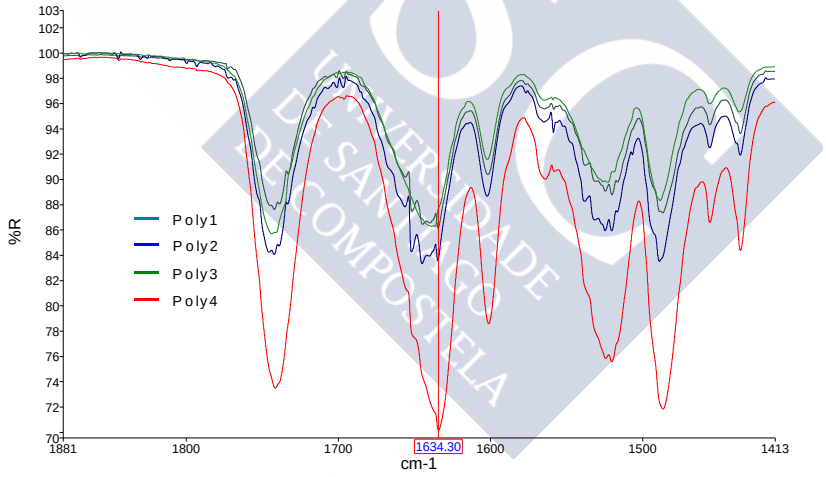


*Figura 100. Espectros de IR superpuestos de los polímeros **Poly1-4** ampliados entre 1900 y 1400 cm^{-1}*

3) Por último, la banda correspondiente al enlace NH del grupo funcional amida (Figura 101) es la que presenta una mayor diferencia entre los dos tipos de polímeros,apareciendo el máximo para el polímero de cadena larga **Poly4** a 3290 cm^{-1} y para los polímeros de cadena corta (**Poly1**, **Poly2** y **Poly3**) a 3302 cm^{-1}. Esta diferencia de desplazamiento de 12 cm^{-1} parece sugerir que en el polímero de cadena larga **Poly4** existe un mayor número de enlaces NH formando enlace de hidrógeno, lo que, de nuevo, estaría indicandonos una estructura más regular y con una helicidad más definida para este polímero.

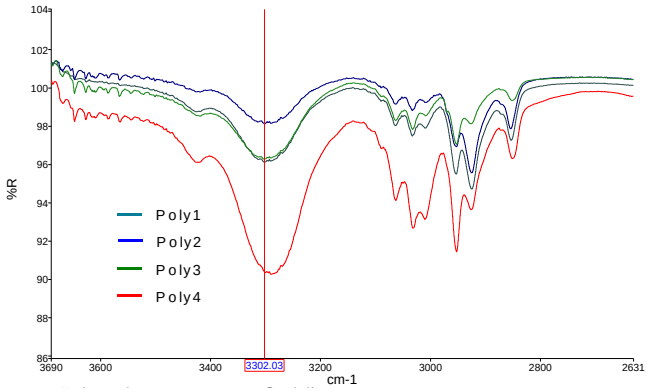


*Figura 101. Espectros de IR superpuestos de los polímeros **Poly1-4** ampliados entre 3600 y 2600 cm^{-1}*

Por lo tanto, los datos de IR de los polímeros **Poly1**, **Poly2**, **Poly3** y **Poly4** en estado sólido sugieren que sus estructuras deberían ser similares. Sin embargo, pequeñas diferencias del polímero de cadena larga **Poly4** (una única banda de amida situada a 1634 cm^{-1} y un desplazamiento a frecuencias más cortas de la banda del NH) sugieren para éste una estructura helicoidal más regular que en los otros tres.

8.4.5 Estudio por AFM

Con la intención de aclarar de una forma inequívoca la estructura secundaria de nuestros polímeros, también se llevaron a cabo estudios de microscopía de fuerza atómica (AFM), siguiendo el protocolo descrito por Yashima,[154] en combinación con cálculos de mecánica molecular (MM).

Para la preparación de las muestras, se depositaron, mediante la técnica de *spin coating*, 5 µL de una disolución de polímero en $CHCl_3$ (0.01 mg/mL) en una placa de grafito altamente orientado (HOPG). Los polímeros seleccionados para la preparación de las muestras fueron los dos de cadena larga [**Poly4** (serie *R*) y su enantiómero **Poly8** (serie *S*)] y dos de los polímeros de cadena corta [**Poly1** (serie *R*) y su enantiómero **Poly5** (serie *S*)]. A continuación, estas muestras se dejaron toda la noche en vapores de $CHCl_3$.

Al someter las cuatro muestras a estudios por AFM, solamente pudieron obtenerse imágenes de hélices definidas en la correspondiente al polímero **Poly8** (sintetizado en tolueno a 100 °C y con *S*-fenilglicina). En ellas pudo observarse la formación de hélices con un sentido de giro horario (sentido de giro externo a derechas), con bandas en disposición oblicua formando ángulos de 48° y un paso de hélice de 2.5 nm (Figura 102c).

[154] Kumaki, J.; Sakurai, S.-I.; Yashima, E. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 737-746.

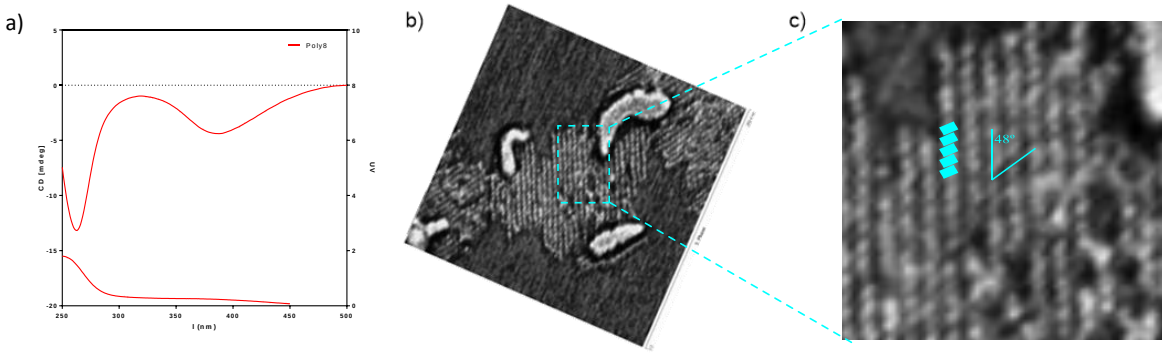


*Figura 102. a) Espectro de CD del polímero **Poly8** en $CHCl_3$. b) Imagen de AFM de **Poly8** en el que se puede ver el sentido de giro predominante de las hélices a derechas. c) Ampliación de la imagen de AFM mostrada en b) con un contorno dibujado y una representación del ángulo entre las líneas oblicuas*

Adicionalmente, en otras zonas de la muestra pudo observarse la formación de bicapas de polímero (Figura 103).

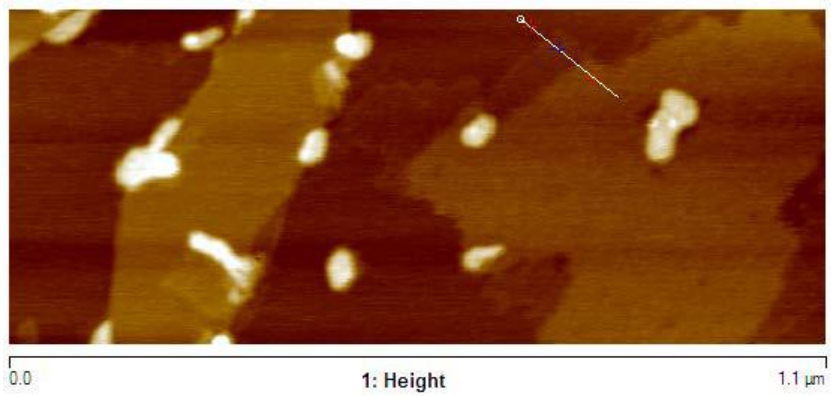


*Figura 103. Imagen de AFM de **Poly8** en el que se puede observar la formación de bicapas*

Las imágenes obtenidas permitieron realizar un estudio de la altura/grosor de las hélices del polímero, que evidencia la formación de bicapas de polímero en la región denominada Zona 3 (Tabla 5).

Medidas Alturas Cadenas (pm)					
	Zona 1	Zona 2	Zona 3		Zona 4
1 Capa	395	495	388	271	322
2 Capas			776	556	

*Tabla 11. Tabla resumen del perfil de altura en pm de las cadenas de **Poly8** analizadas por AFM*

Por lo tanto, el análisis por AFM permitió obtener los datos necesarios para conocer la estructura del polímero de cadena larga **Poly8**, ya que sabemos que su estructura está constituida por una hélice externa a derechas con las características descritas anteriormente.[146] Además, como comentamos en la página 446, de acuerdo con los antecedentes bibliográficos, el CD obtenido en $CHCl_3$ para este polímero **Poly8** (efecto Cotton negativo de la banda situada a 360 nm) permite deducir una helicidad interna también a derechas o *P* (Figura 102a).

En el caso de los polímeros de cadena corta no fue posible realizar un análisis de AFM, por lo que no se cuenta con datos experimentales para soportar su estructura. sólo puede deducirse que adoptan una estructura de hélice interna, en su mayor parte a

izquierdas, a partir de sus CD en $CHCl_3$ (efecto Cotton positivo de la banda situada a 360 nm).

8.4.6 Modelización mediante mecánica molecular

Los cálculos de mecánica molecular MMFF94 se llevaron a cabo para un oligómero (30-mer) de **Poly8**, donde se introdujo la unidad de repetición monomérica, tanto en la conformación *anti* como en la *sin*. Los datos obtenidos indican como estructura más estable una hélice 4_1 de tipo *P*, estabilizada por enlaces de hidrógeno entre los grupos funcionales amida de los residuos *n* y (*n*+4), con un paso de hélice de 2.5 nm y un ángulo de empaquetamiento de las cadenas poliméricas de 48° (Figura 104). Por lo tanto, estos valores teóricos coinciden con los valores obtenidos de manera experimental: hélices con un sentido de giro horario (sentido de giro externo a derechas), con bandas en disposición oblicua, formando ángulos de 48°, y un paso de hélice de 2.5 nm.

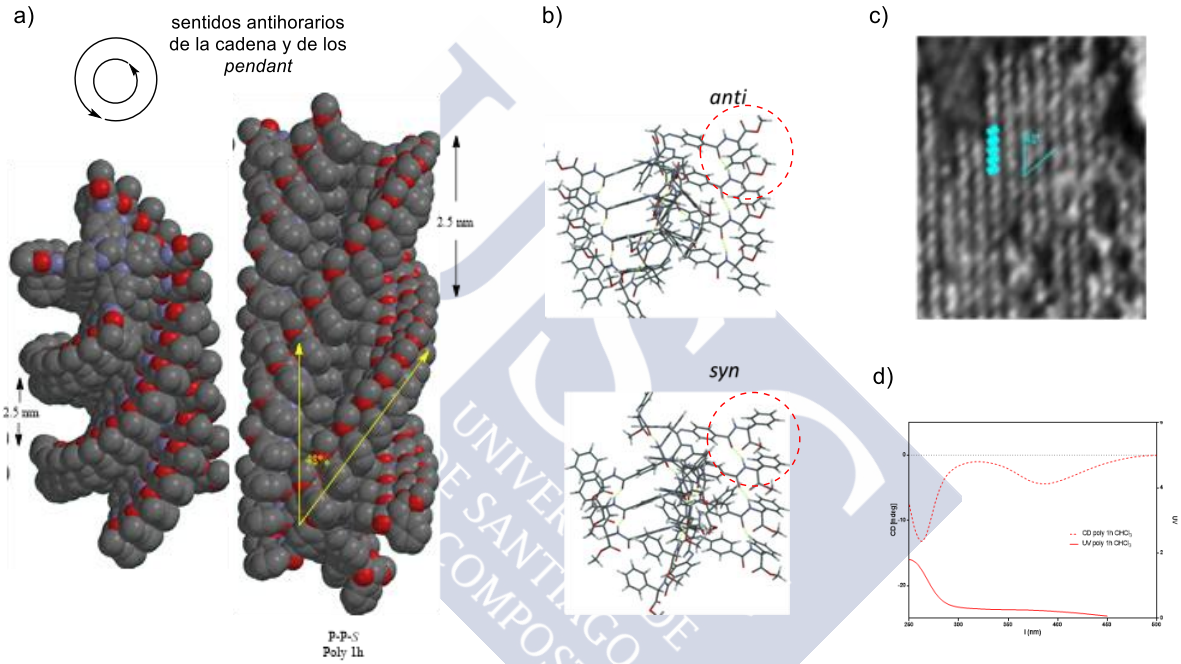


*Figura 104. a) Modelos obtenidos mediante mecánica molecular para una hélice P de **Poly8** de 30 monómeros. b) Modelos obtenidos por cálculos de mecánica molecular con el pendant en conformación anti y sin. c) Imagen de AFM de **Poly8**, d) Espectro de CD y UV-Vis de una disolución de **Poly8** en $CHCl_3$*

Con respecto a la modelización de la hélice de los polímeros de cadena corta, ante la ausencia de datos experimentales de AFM, se llevó a cabo la modelización basándonos en el trabajo de Yashima,[136] donde proponen que los polifenilisonitrilos las hélices *P* y *M* tienen los mismos valores de distancias de enlace, ángulos de enlace iguales y opuestos y la unidad de repetición monomérica en la misma conformación.

Por lo tanto, se modelizaron las hélices de nuestros polímeros de cadena corta, empleando los parámetros de la hélice del polímero de cadena larga (idénticas distancias de enlace, ángulos de enlace iguales y opuestos y la misma conformación del *pendant*). La modelización en estas condiciones mostró como estructura más favorable una hélice 4_1 de tipo *M*, estabilizada por enlaces de hidrógeno entre los grupos funcionales amida de los residuos *n* y (*n*+4), con un paso de hélice de 2.5 nm y un ángulo de empaquetamiento de las cadenas poliméricas de 50° (Figura 105).

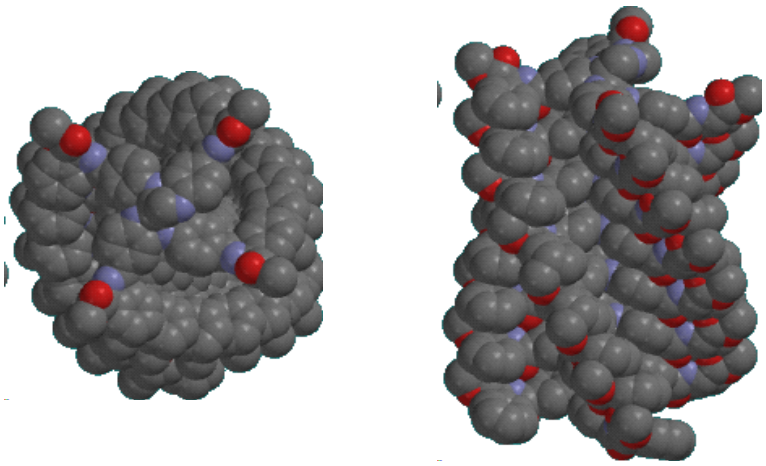


*Figura 105. Hélice M (vista superior, izq.) y (vista frontal, der.) obtenida mediante mecánica molecular para una hélice de **Poly5** de 15 monómeros*

8.4.7 Estudio por termografía

Con objeto de ampliar el estudio estructural de nuestros polímeros, se estudiaron por termografía el polímero de cadena corta **Poly1** y el polímero de cadena larga **Poly4**, mediante las técnicas de DSC, con la intención de observar posibles bandas de isomerización.

No dispusimos para este experimento de ningún precedente, ya que para polifenilisonitrilos no aparece recogido en la bibliografía consultada ningún estudio de termografía.

Los termogramas de DSC obtenidos para estos polímeros se recogen en la Figura 106

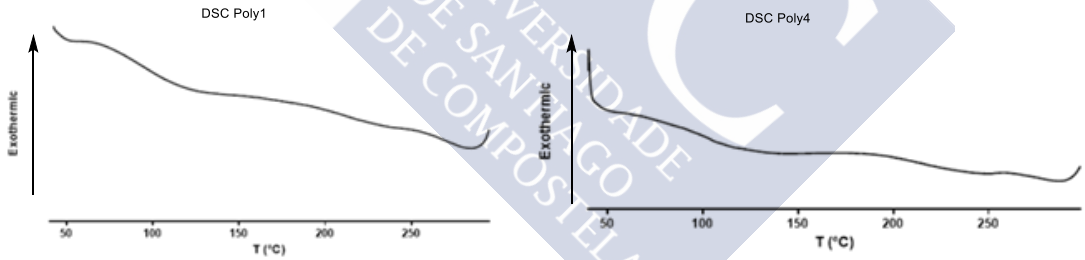


*Figura 106. Termogramas de DSC para el **Poly1** (izquierda) y **Poly4** (derecha)*

Como puede observarse en estos termogramas, en ningún caso se observa picos exotérmicos que indiquen la posibilidad de isomerización. Sin embargo, puede observarse en las curvas de DSC para ambos casos lo siguiente:

-La pérdida de masa asociada a la evaporación de residuos de disolvente en el *film* de los polímeros (entre 50 y 100 °C).

-La descomposición de los polímeros (a partir de 270 °C).

8.5 Estudio del dinamismo de los polímeros

8.5.1 Antecedentes

Los poliisonitrilos, como ya se describió en la introducción de este capítulo (página 414), están considerados como polímeros helicoidales estáticos, lo que se justifica porque poseen una barrera energética de inversión helicoidal elevada (por encima de 85 Kcal/mol).

Sin embargo, como también se comentó (página 424), existen dos casos publicados por el profesor Yashima, en los que los poli(fenil)isonitrilos presentan un comportamiento dinámico.

El primer caso corresponde al polímero **608** de la Figura 107 [poli(fenil)isonitrilo derivado de alanina que presentan un éster de cadena corta de naturaleza etílica (m=2)]. Este polímero, como puede verse en la Figura 38, invierte su helicidad cuando se calienta durante varias horas. Sin embargo, en esta publicación se describe, pero no se comenta, este fenómeno.[146b2]

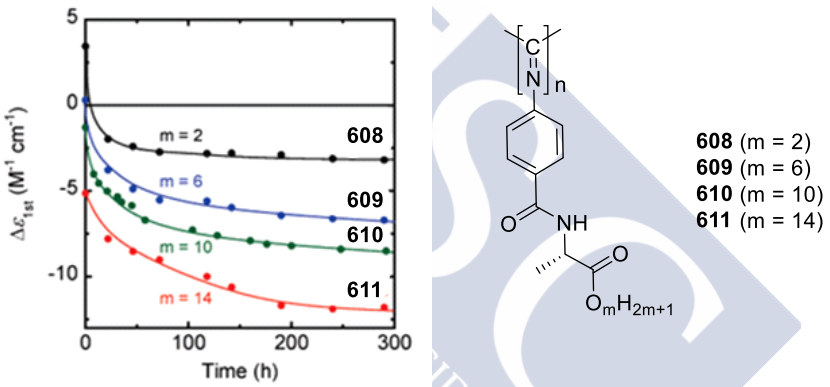
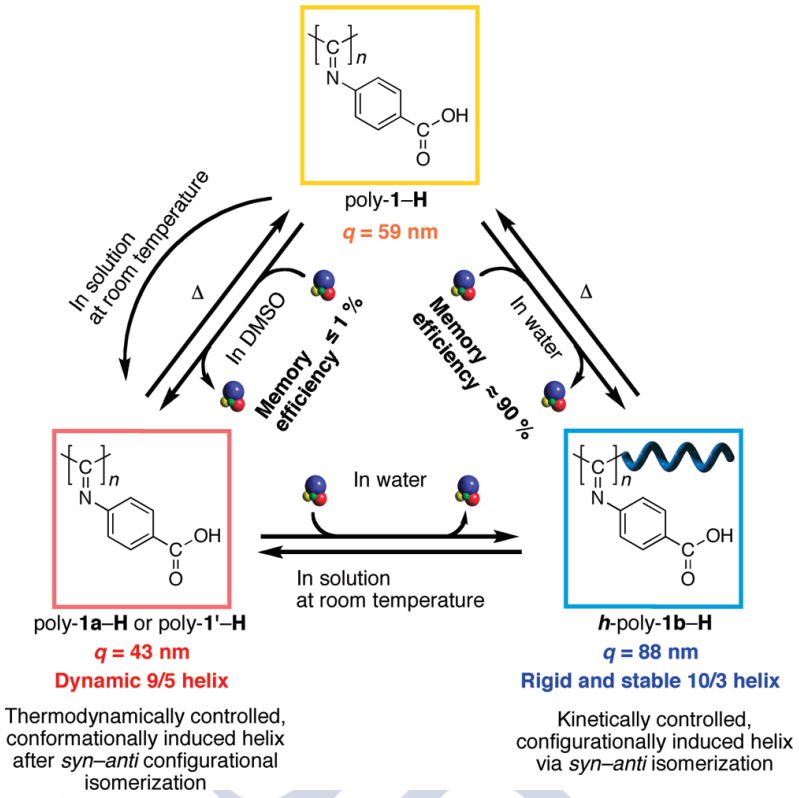


Figura 107. Gráfica de la inversión de helicidad durante el proceso de anneling (m corresponde al número de átomos de carbono del éster)

El otro caso recogido en la bibliografía, corresponde al poli(4-carboxifenil)isonitrilo Poly-**1H** (Esquema 140). Este polianión es capaz de modular su quiralidad, complejándose con aminas quirales, generándose de esta forma dos polímeros con estructuras secundarias y propiedades diferentes en agua (Poly-**1a-H**) y en DMSO (Poly-**1b-H**).



*Esquema 140. Poli(4-carboxifenil)isonitrilo poly-**1H** sintetizado por Yashima en el que se refleja el comportamiento dinámico del polímero. Imagen tomada de Yashima, E. et al. J. Am. Chem. Soc.,* **2009**, *131, 10719-10732*

Para justificar este comportamiento, los autores del trabajo sugieren que la isomería *cis-trans* del grupo imino es la causante del proceso de inducción de la helicidad en cada disolvente.

8.5.2 Plan de trabajo

Teniendo en cuenta estos antecedentes, así como el hecho de que la modulación de la helicidad en polifenilisonitrilos se realiza, generalmente, durante la síntesis, decidimos estudiar la posibilidad de modulación de la helicidad de los polifenilisonitrilos sintetizados por nosotros (**Poly1**-**8**), mediante:

a) el empleo de diferentes disolventes

b) la adición de iones metálicos

c) el calentamiento

d) la adición de ácidos

El análisis de la capacidad de modulación de la helicidad de nuestros polímeros por estos agentes se llevó a cabo mediante estudios de CD en todos los casos y también mediante espectroscopía de infrarrojo (IR) en aquellos casos en los que fue posible. Se eligieron para el estudio los polímeros de la serie *R*, (**Poly1**-**4**). En los apartados siguientes se discuten los resultados obtenidos.

8.5.3 Modulación por efecto de los disolventes

Para estudiar la capacidad de modulación de la estructura de nuestros polímeros por los disolventes, decidimos comenzar el estudio preparando disoluciones de 0.4 mg/mL de cada polímero (**Poly1-4**) en cada uno de los siguientes disolventes en los que son solubles: $CHCl_3$, DCM, THF y DMF y obtener sus espectros de CD.

El primer caso estudiado fue el polímero **Poly1** (sintetizado en THF a t.a.).

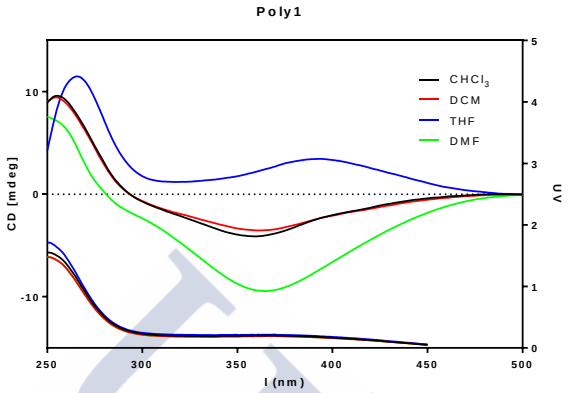


*Figura 108. Espectros de CD y UV-Vis del polímero **Poly1** en diferentes disolventes*

Tal como puede observarse en los espectros de CD de la Figura 108, este polímero **Poly1** presenta diferente helicidad (efecto Cotton diferente en la región imínica, entre 350-400 nm), dependiendo del disolvente en el que se encuentre disuelto. En $CHCl_3$, DCM y DMF presenta un efecto Cotton negativo, lo que se corresponde con un exceso de helicidad a derechas (*P*), tal como se comentó anteriormente (página 446). Este efecto es mucho mayor en el caso de la DMF. Sin embargo, en THF, el polímero **Poly1** presenta un efecto Cotton positivo, una helicidad a izquierdas (*M*).

Los otros dos polímeros de cadena corta **Poly2** (sintetizado en tolueno a t.a.) y **Poly3** (sintetizado en tetracloruro de carbono a t.a.) presentan un comportamiento análogo al de **Poly1**. En $CHCl_3$, DCM y DMF tienen una helicidad a derechas. La única diferencia que presentan es que sólo **Poly2** es capaz de invertir su helicidad en THF. En el caso de **Poly3** el THF sólo es capaz de disminuir la helicidad a derechas, sin que se consiga alcanzar la helicidad a izquierdas, como puede verse en los espectros de CD de la Figura 109 (línea azul).

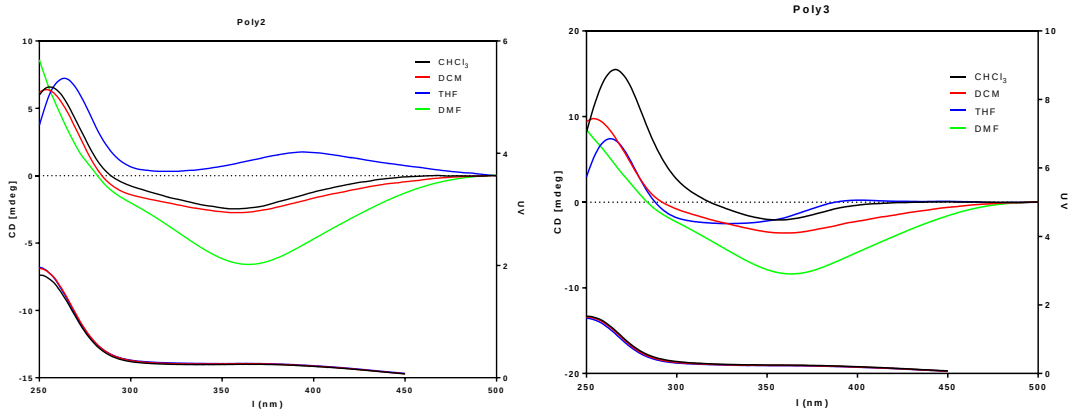


*Figura 109. Espectros de CD y UV-Vis de **Poly2** y **Poly3** en diferentes disolventes*

Sin embargo, el polímero de cadena larga **Poly4** (sintetizado en tolueno 100 °C) prácticamente no se ve afectado por los disolventes, presentando un comportamiento más estático, con una hélice a izquierdas en todos los casos (efecto Cotton positivo), siendo únicamente destacable el caso de la DMF, en el que se produce una disminución del exceso de helicidad (Figura 110).

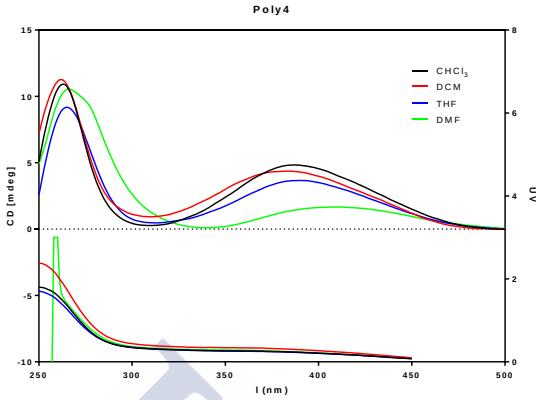


*Figura 110. Espectros de CD de **Poly4** en diferentes disolventes*

Teniendo en cuenta estos resultados, se estudió la reversibilidad de la helicidad de nuestros polímeros de cadena corta en los disolventes de referencia. Puesto que el mayor exceso de helicidad se produce al disolver la muestra de polímero **Poly1** en THF y DMF, mientras que en DCM y $CHCl_3$ el exceso de helicidad es mucho menor, decidimos tomar como referencia el espectro de CD de los polímeros en $CHCl_3$, para ver en los espectros de CD en DMF y THF si los cambios de helicidad son reversibles.

El primer experimento consistió en disolver una muestra del polímero **Poly1** en $CHCl_3$ (0.4 mg/mL) y obtener su espectro de CD. A continuación, esa misma muestra se concentró a sequedad, se redisolvió en DMF, a la misma concentración que la muestra anterior, y se obtuvo su espectro de CD. Esta muestra fue concentrada de nuevo, redisuelta en $CHCl_3$ y medido otra vez su espectro de CD.

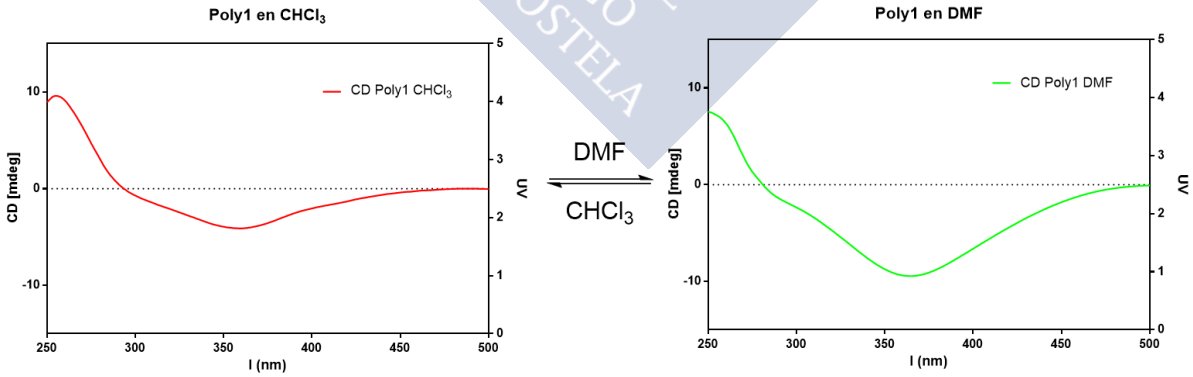


*Figura 111. Espectros de CD de **Poly1** en $CHCl_3$ y DMF. Estudio de la reversibilidad*

El experimento realizado, muestra que el comportamiento del polímero **Poly1** es dinámico y reversible (Figura 42). Se produce un aumento de la helicidad a derechas al disolverlo en DMF con respecto al $CHCl_3$ y esta situación se revierte al disolver el polímero nuevamente en el disolvente inicial ($CHCl_3$).

El segundo experimento consistió en realizar un estudio similar, pero utilizando como disolventes el THF y el $CHCl_3$, en vez de DMF y $CHCl_3$. En este caso, como puede

verse en la Figura 112, el comportamiento es también dinámico, produciéndose la inversión de helicidad al pasar de $CHCl_3$ (efecto Cotton negativo) a THF (efecto Cotton positivo) y recuperándose la situación inicial al pasar nuevamente a $CHCl_3$.

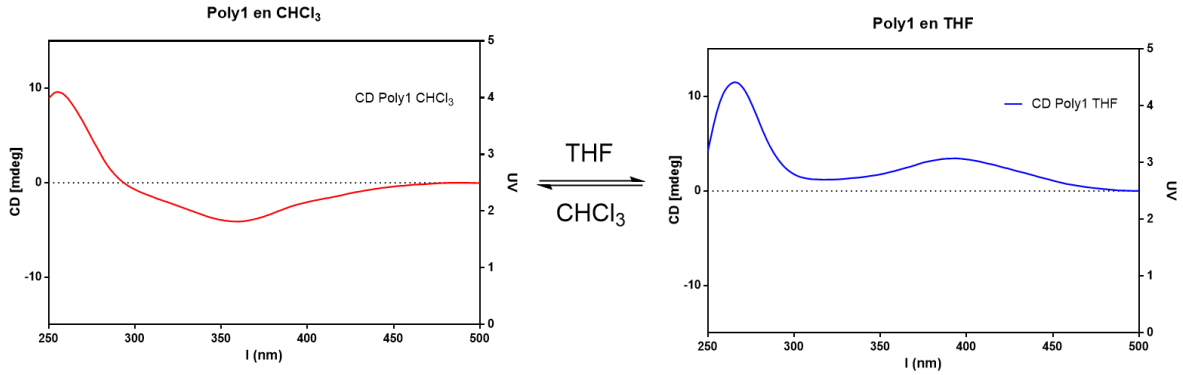


*Figura 112. Espectros de CD de **Poly1** en $CHCl_3$ y en THF. Estudio de la reversibilidad*

La anterior prueba de reversibilidad llevada a cabo con el polímero **Poly1** también se realizó con los polímeros **Poly2** y **Poly3**, observándose un comportamiento totalmente análogo Figura 113.

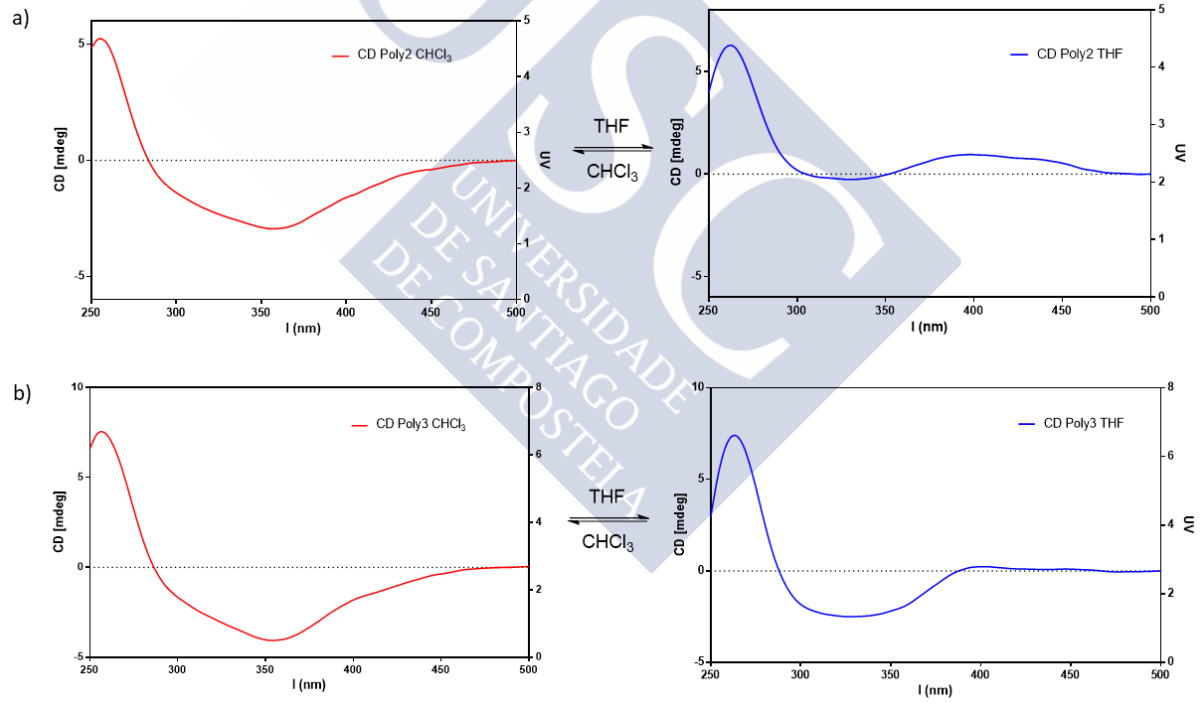


*Figura 113. Experimentos de reversibilidad $CHCl_3$-THF. a) Espectros de CD de **Poly2** en $CHCl_3$ y en THF. b) Espectros de CD de **Poly3** en $CHCl_3$ y en THF*

De los tres experimentos se dedujo que los polímeros de cadena corta **Poly1**, **Poly2** y **Poly3** presentan un comportamiento dinámico y reversible en los disolventes estudiados.

Tras ello se llevó a cabo un nuevo estudio, para arrojar luz sobre dicho comportamiento. Se decidió valorar con THF una disolución del polímero **Poly1** en $CHCl_3$ con la intención de observar cómo se produce la inversión en la hélice. Para ello, a una disolución patrón de polímero **Poly1** en $CHCl_3$ (0.5 mL y una concentración 0.4

mg/mL) se van adicionando cantidades crecientes de THF (con una proporción $CHCl_3$/THF desde 1:0 hasta 1:2), realizando después da cada adición una medida del espectro de CD de la mezcla correspondiente. Los resultados obtenidos aparecen recogidos en la Figura 114.

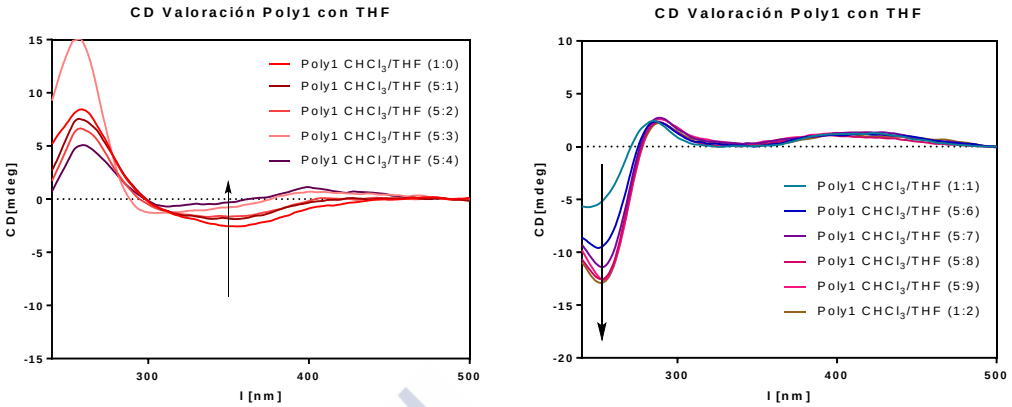


*Figura 114. Espectros de CD correspondientes a la valoración de **Poly1** con THF. En la parte izquierda se recogen los espectros en mezclas $CHCl_3$/THF de proporción inferiores a 1:1 y en la parte derecha en mezclas superiores a una proporción 1:1*

A medida que la proporción de THF en la disolución aumenta, se invierte el efecto Cotton de la banda a 380 nm, tal como habíamos descrito anteriormente (página 456). Adicionalmente, se observa una inversión de la banda a 260 nm, pasando de positivo en el blanco (sólo $CHCl_3$) a negativo a partir de proporciones $CHCl_3$/THF superiores a 1:1. En esta situación intermedia (mezcla de disolventes) es la primera ocasión en que se observa para los polímeros de la serie R una banda a 260 nm con un efecto Cotton negativo. Este hecho es de especial relevancia, ya que puede sugerir un estado intermedio en el proceso de inversión de la hélice.

El mismo efecto, aunque mucho más acusado, se observa cuando la valoración de la disolución de **Poly1** en $CHCl_3$ se lleva a cabo con MeOH (un disolvente en el que no se estudió el comportamiento de **Poly1**, ya que éste no es soluble), empleando también proporciones $CHCl_3$/MeOH desde 1:0 hasta 1:2.

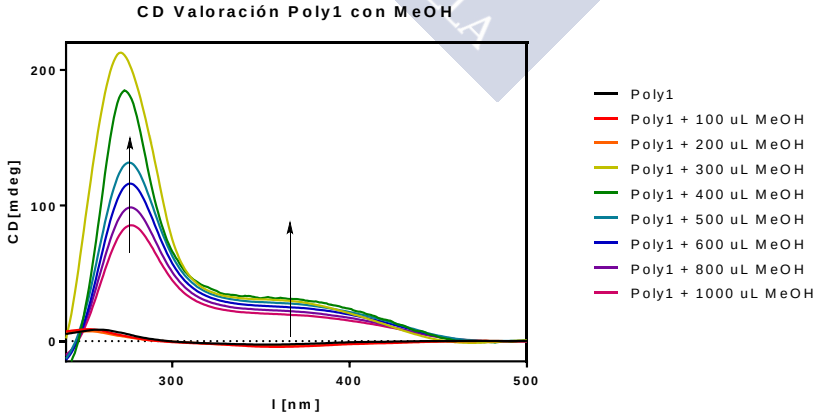


*Figura 115. Espectros de CD correspondientes a la valoración de **Poly1** con MeOH*

En este caso no sólo se observa la inversión helicoidal, sino también un aumento muy acusado del exceso de helicidad en mezclas $CHCl_3$:MeOH superiores a 2:1. Este cambio es tan acusado en MeOH, que incluso no llega a observarse la inversión de la banda a 260

nm correspondiente al *pendant*, que si se observa en el caso anterior (valoración con THF).

También se llevaron a cabo valoraciones de la disolución de **Poly1** en $CHCl_3$ con acetona, acetonitrilo y DMSO (disolventes en los que **Poly1** tampoco es soluble) y con DMF. Estos experimentos no aportaron información adicional alguna, ya que no se producen cambios significativos en las bandas de absorción del polímero ni a 260 nm ni a 380 nm, como puede verse en la Figura 116.

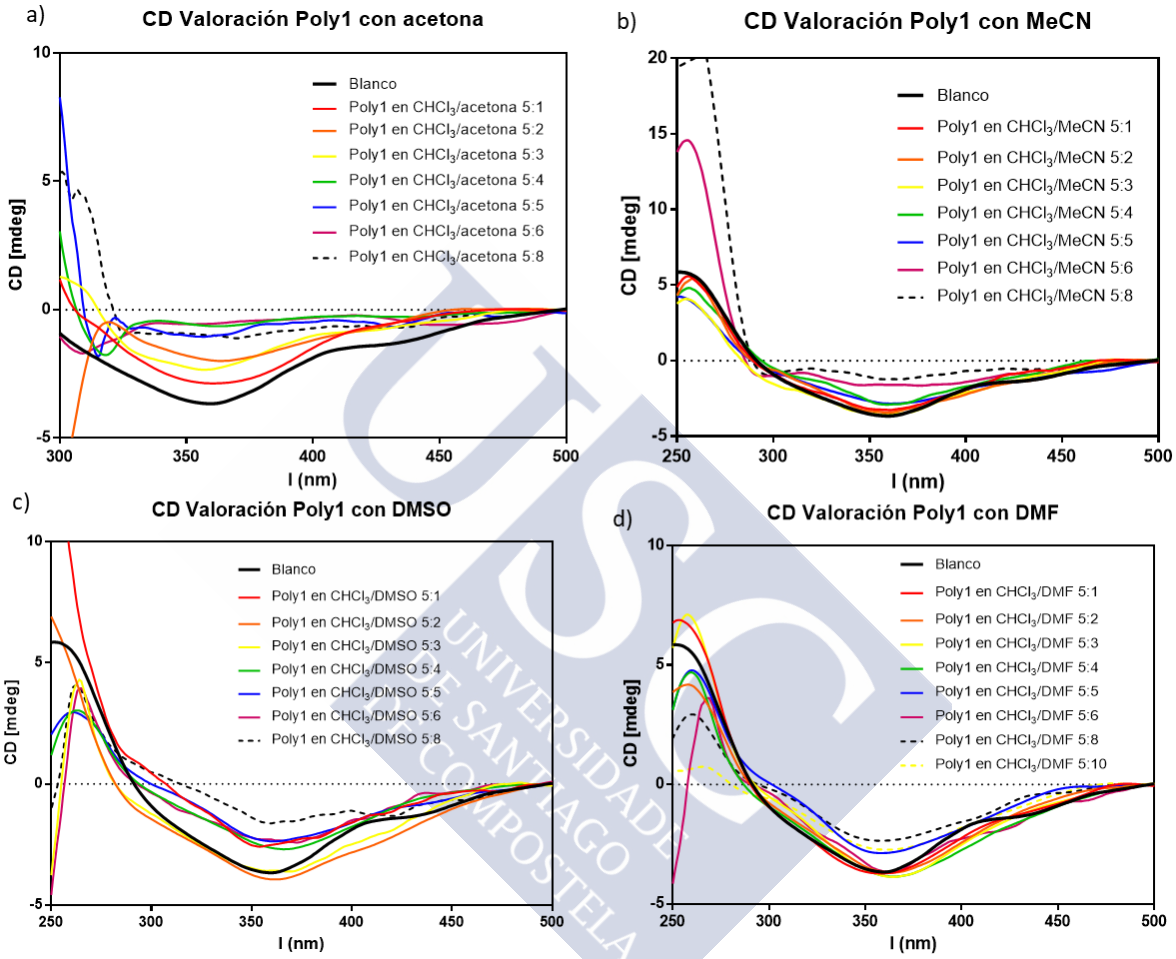


*Figura 116. Valoraciones de la disolución de **Poly1** en $CHCl_3$ con: a) acetona, b) acetonitrilo, c) DMSO, d) DMF, en las proporciones indicadas*

Para el polímero de cadena larga **Poly4**, que no presenta inversión de helicidad al tratarlo con diferentes disolventes, se llevó a cabo la valoración de su disolución en $CHCl_3$ únicamente con MeOH (proporción $CHCl_3$/ MeOH desde 1:0 hasta 1:2), observándose también un aumento de la helicidad a izquierdas (aumento del efecto Cotton positivo) tanto en la banda aromática como la imínica, tal como se observa en los espectros de CD de la Figura 117.

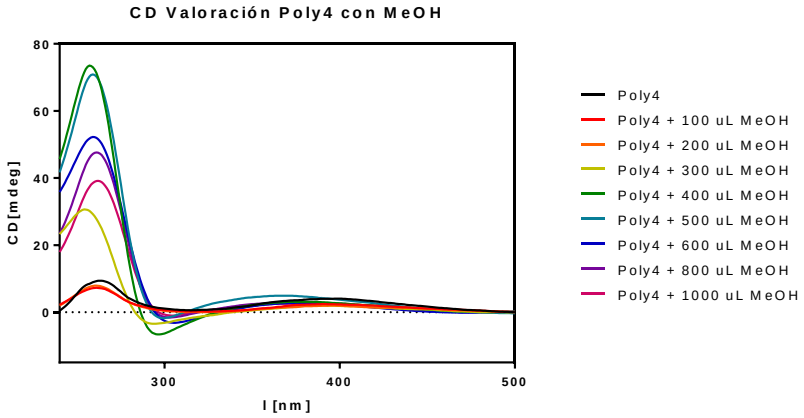


*Figura 117. Espectro de CD de la valoración de una disolución de **Poly4** en Cl_3CH con MeOH*

De estos experimentos se puede concluir que el polímero de cadena larga **Poly4** presenta la misma helicidad en todos los disolventes estudiados, observándose sólo un aumento significativo de ésta en el caso de disoluciones de $CHCl_3$/MeOH a partir de proporciones de MeOH superiores al 37.5%.

Sin embargo, los polímeros de cadena corta (**Poly1**, **Poly2** y **Poly3**) presentan helicidades opuestas en disoluciones de $CHCl_3$, DCM y DFM y en disoluciones de THF y mezclas de $CHCl_3$/MeOH. Este comportamiento es además dinámico.

Los efectos provocados por los disolventes aparecen esquematizados en la Figura 118 para el caso del polímero **Poly1**. El efecto Cotton observado se designa, en cada situación, con un signo + o –. La intensidad de los efectos se ejemplifica con el número de signos.

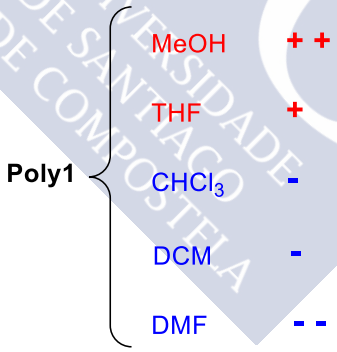


*Figura 118. Esquema resumen de los efectos de los disolventes (signo del efecto Cotton) y la magnitud de los mismos (número de signos) sobre la helicidad del polímero **Poly1***

Otro efecto que se observa en los polímeros estudiados en esta tesis, relacionado con los disolventes, es que las disoluciones de los polímeros de cadena corta **Poly1**, **Poly2** y **Poly3** en $CHCl_3$ son inestables con el paso del tiempo, produciéndose una inversión de la helicidad tras dejarlos durante tres días a temperatura ambiente, como puede verse en la Figura 119 para el caso del polímero **Poly1**.

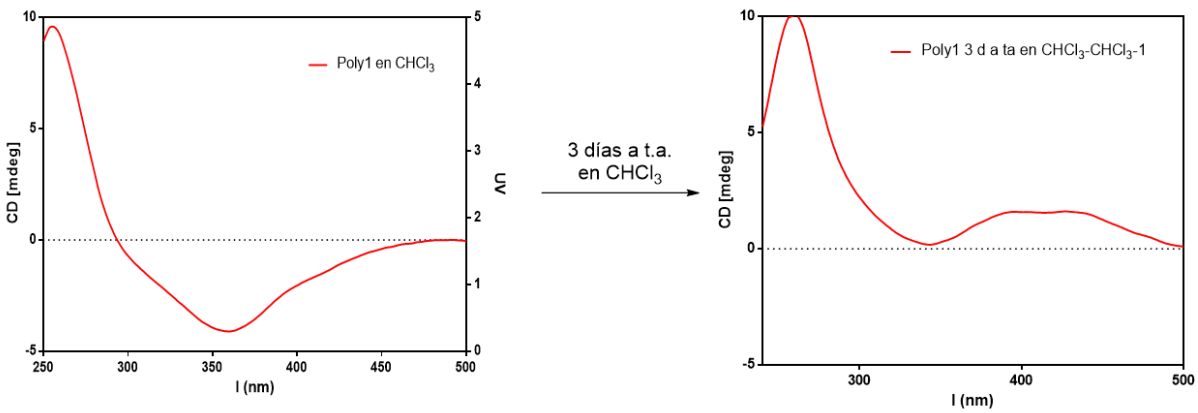


*Figura 119. Espectro de CD de **Poly1** en $CHCl_3$ (izquierda) y tras 3 días a t.a. en disolución (derecha)*

Sin embargo, esta inversión de helicidad en disolución a temperatura ambiente no se observa en el caso de emplear DCM y DMF como disolventes. La estabilidad del polímero en estos disolventes es mucho mayor que en $CHCl_3$, no observándose cambios por CD tras varios días en disolución, lo que se muestra en la Figura 120.

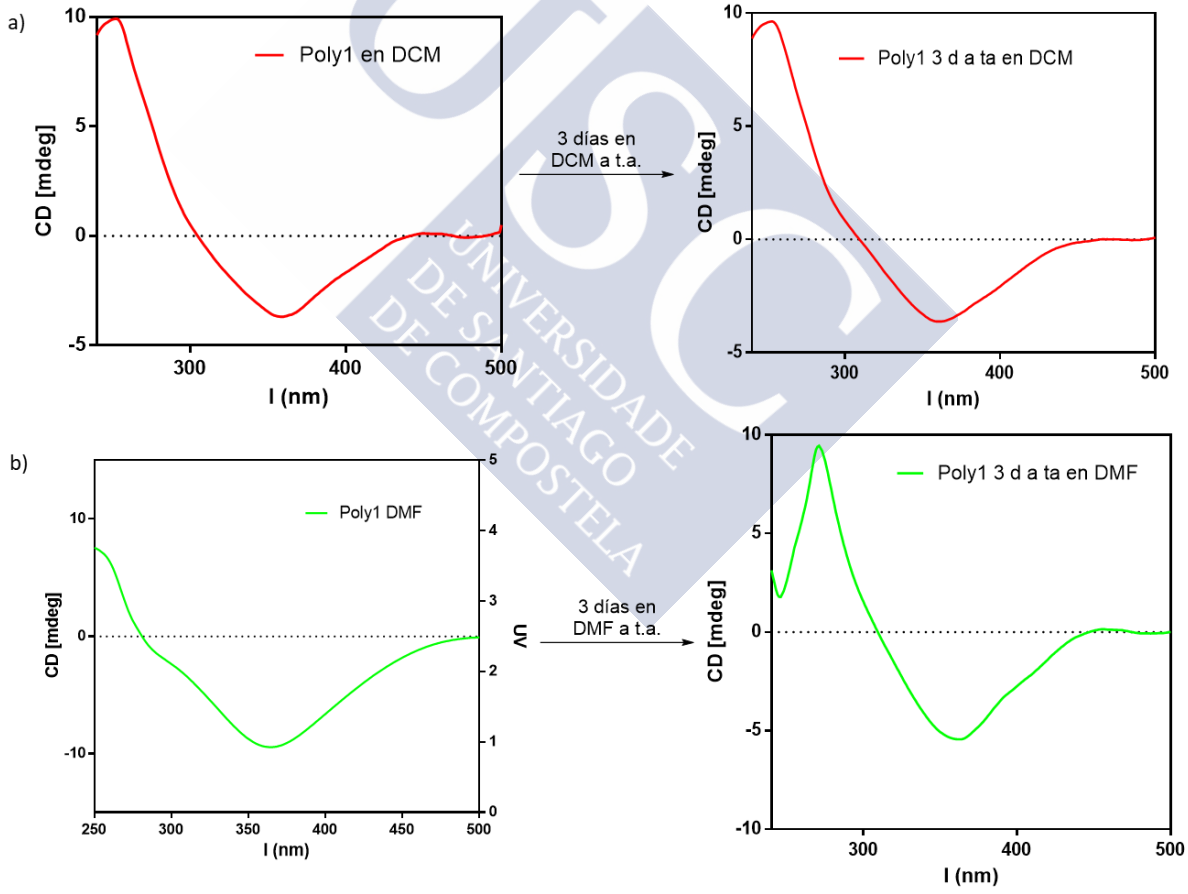


*Figura 120. a) Espectros de CD de **Poly1** en DCM (izquierda) y tras 3 días a t.a. en disolución (derecha). b) Espectros de CD de **Poly1** en DCM (izquierda) y tras 3 días a t.a. en disolución (derecha)*

Para evaluar si la capacidad de inversión en $CHCl_3$ a temperatura ambiente se debía a posibles trazas de ácido en el $CHCl_3$ producidas por su descomposición, se dejó una muestra del **Poly1** en DCM con 10 µL de TFA, observándose que el polímero permanecía estable y no invertía su helicidad (Figura 121a). Sorprendentemente, cuando se realizó el

mismo experimento, pero con $CHCl_3$ en ausencia de TFA (Figura 121b), se evitó la inversión helicoidal arriba indicada.

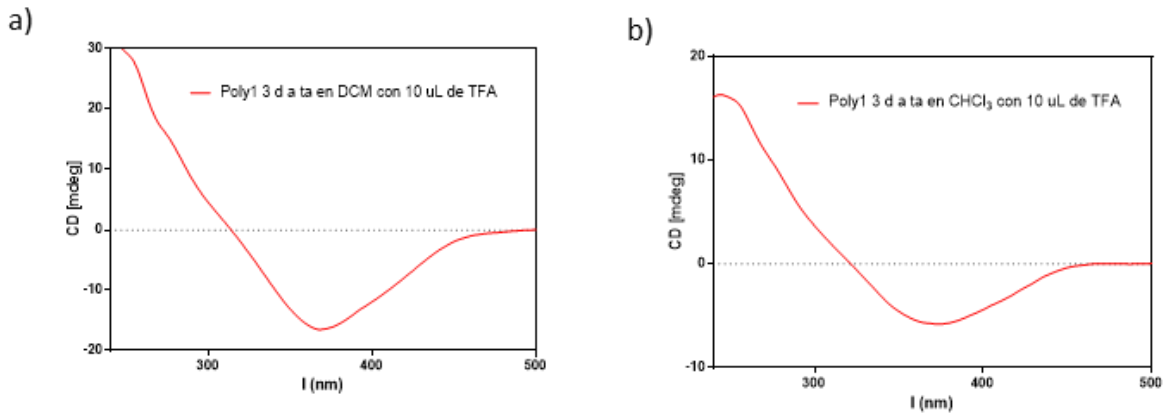


*Figura 121. Espectro de CD de **Poly1** en: a) DCM con 10 µL de TFA durante 3 días a t.a., b) $CHCl_3$ con 10 µL de TFA durante 3 días a t.a.*

Las disoluciones del polímero de cadena larga **Poly4** son estables en todos los disolventes ensayados, no observándose en ningún caso inversión de su helicidad (ver parte experimental).

8.5.4 Modulación por efecto de la temperatura

Con respecto a la modulación de nuestros polímeros por efecto de la temperatura, pudo demostrarse que los polímeros de cadena corta **Poly1** y **Poly2** sufren un cambio cuando se les calienta.

En el caso del polímero **Poly2**, cuando se disuelve en tolueno y se calienta a 100 °C va produciéndose una disminución de su helicidad (efecto Cotton negativo), hasta que entre 1 y 2 horas de calentamiento ésta se invierte (líneas azules de la Figura 122). La inversión continúa aumentando hasta que después de un día de calentamiento permanece inalterable, (línea azul la Figura 122).

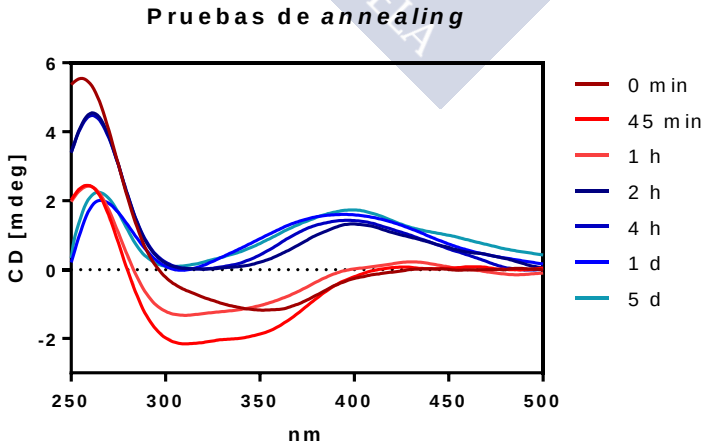


*Figura 122. Espectros de CD de inversión mediante annealing. Cada espectro se corresponde con una alícuota tomada de una disolución 1 mg/mL de **Poly2** (sintetizado en tolueno a t.a.) calentada a 100 ˚C. La medida del CD se realizó sobre una disolución en $CHCl_3$ de concentración 0.2 mg/mL*

Este fenómeno de inversión de la helicidad (polímeros de cadena corta) tras realizar un tratamiento térmico de los polímeros en disolución, puede estar relacionado con la isomería *cis-trans* del enlace imina del esqueleto polimérico. Ello puede indicar que los polímeros obtenidos por síntesis se encuentran en una situación no completamente ordenada, donde coexisten regiones desordenadas, con enlaces imina *sin* y *anti*. El calentamiento facilita que se desplace este equilibrio *cis-trans*, produciéndose un ordenamiento de la hélice, alcanzándose la situación más ordenada y energéticamente más favorable.

Desafortunadamente este cambio no es reversible y una vez obtenida la nueva hélice *M* (efecto Cotton positivo), ésta no revierte a la hélice *P* inicial (las hélices después del proceso de *annealing* no presentan el comportamiento dinámico con disolventes, descrito en el apartado anterior).

8.5.5 Modulación por adición de iones metálicos

El estudio de la modulación de la helicidad por la adición de iones metálicos se llevó a cabo mediante CD. Para ello se prepararon disoluciones de 0.4 mg/mL de cada polímero (**Poly1-4**) en $CHCl_3$, a las que se fueron adicionando 1, 2 y 10 equivalentes de ion metálico (utilizando una disolución patrón de 10 mg/mL del perclorato correspondiente en THF). Los iones metálicos utilizados fueron Li^{+}, Na^{+}, Ag^{+}, Ba^{+2}, Ca^{+2}, Ni^{+2}, Co^{+2}, Zn^{+2}, Mn^{+2}, Mg^{+2}, Hg^{+2}, Pb^{+2}, como percloratos. A cada muestra de polímero con el ion metálico se le realizó un espectro de CD, para conocer la influencia que tenía la adición del ion sobre la helicidad del polímero. En la Figura 123 se recogen los resultados obtenidos para los polímeros **Poly1** y **Poly4** con un equivalente de ion metálico.

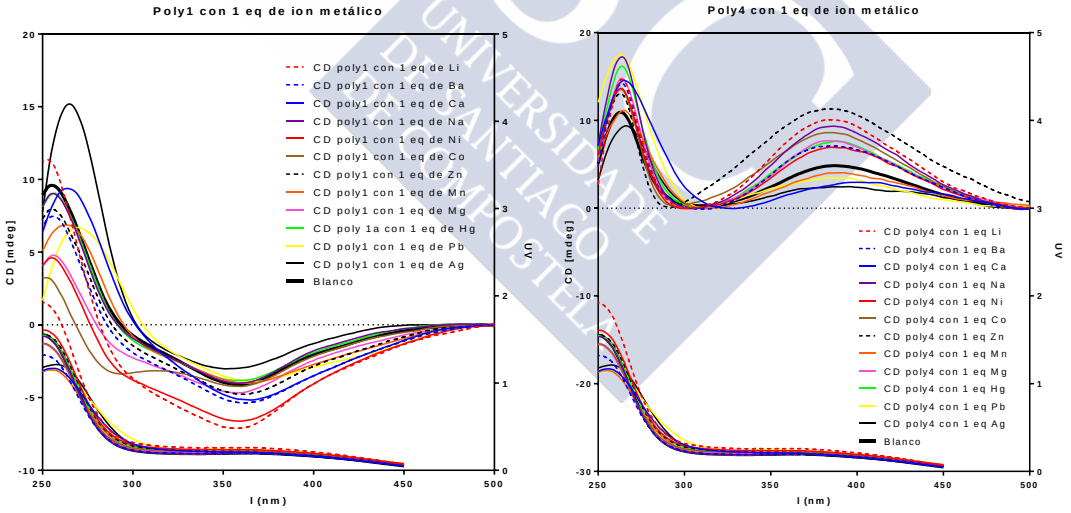


*Figura 123. Espectros de CD y UV-Vis de los polímeros **Poly1** (izq.) y **Poly4** (der.) con 1 equivalente de ion metálico*

Como puede verse, la adición de 1 equivalente de ion metálico no ejerce un efecto significativo sobre la helicidad del polímero. Lo mismo ocurre a concentraciones de ion metálico superiores (2 y 10 equivalentes). No pudieron ensayarse concentraciones superiores de los iones metálicos, ya que a partir de 10 equivalentes se observa la aparición de turbidez en la cubeta, pudiendo ello ser debido a la aparición de agregados moleculares. Esta posibilidad se estudió posteriormente mediante la técnica de DLS y se comenta en apartados posteriores.

Por lo tanto, se puede concluir que la presencia de iones metálicos en una disolución de nuestros polímeros en $CHCl_3$, a las concentraciones estudiadas, no produce ningún efecto detectable sobre la helicidad de éstos.

Un resultado análogo fue observado cuando se adicionaron cantidades crecientes de Ba^{+2} y Li^{+} (1, 2 y 10 equivalentes) a una disolución de **Poly1** en THF, permaneciendo el espectro de CD de **Poly1** en THF inalterado (Figura 124).

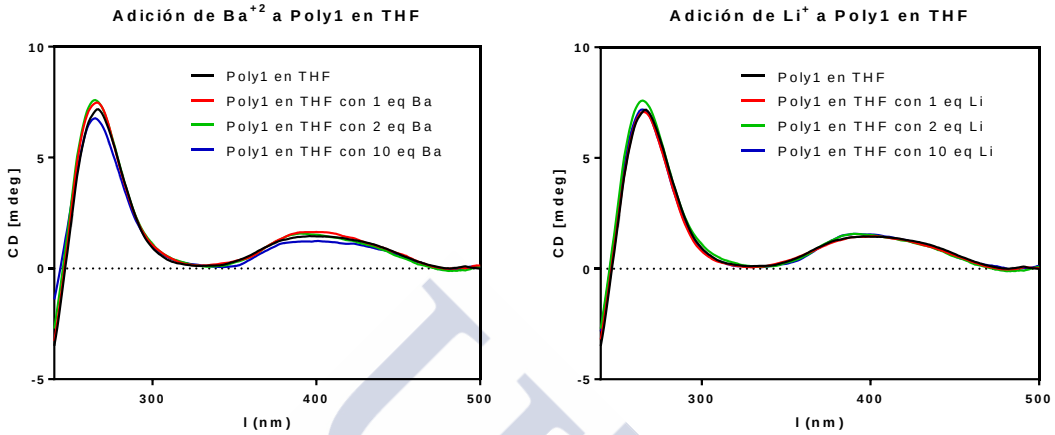


Figura 124. Espectros de CD de Poly1 en THF con cantidades crecientes de Ba^{+2} (izq.) y Li^{+} (der.)

Sin embargo, si se observó que cuando una disolución de nuestro polímero de cadena corta **Poly1** en THF se saturó con Ba^{+2}, se produjo una inversión de helicidad, como se muestra en la Figura 125.

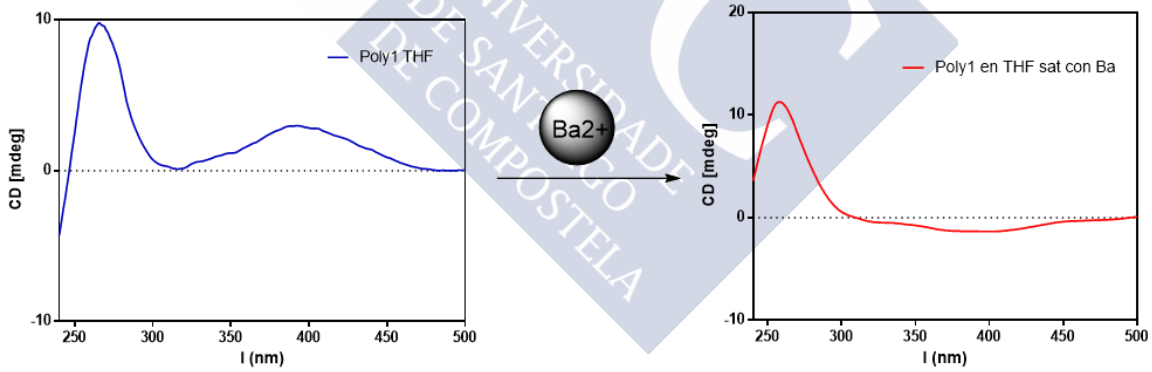


*Figura 125. Espectros de CD de **Poly1** en THF antes de saturar con Ba^{+2} (izq.) y tras saturar con Ba^{+2} (der.)*

Esta inversión producida tras saturar con Ba^{+2}, no se observó en el caso de saturar una disolución de **Poly1** en THF con Li^{+}, observándose únicamente una pérdida parcial de helicidad (Figura 126).

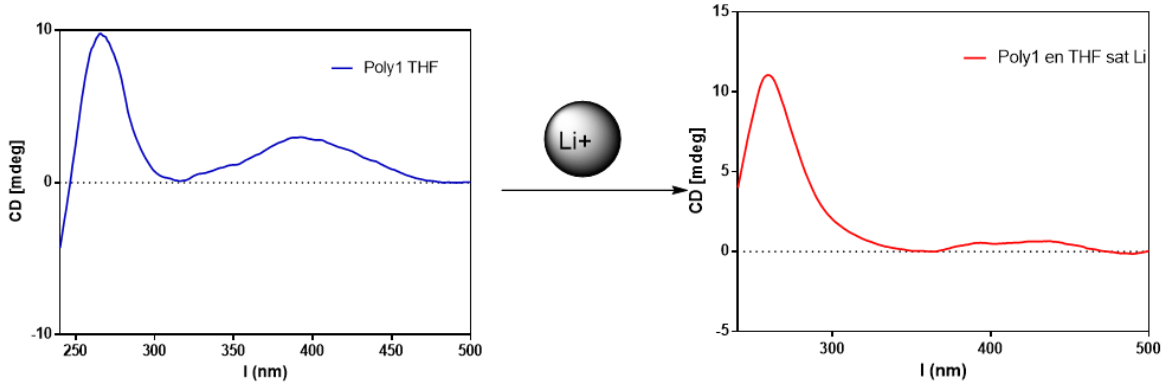


*Figura 126. Espectros de CD de **Poly1** en THF antes de saturar con Li^+ (izq.) y tras saturar con Li^+ (der.)*

8.5.6 Modulación por el efecto de los ácidos

El efecto de la adición de ácidos a nuestros polímeros en disolución se estudió también para todos los polímeros sintetizados (**Poly1**-**4**) mediante experimentos de CD, utilizando como ácido de Lewis el $BF_3.Et_2O$ y como ácido prótico el TFA.

Empezamos estudiando la influencia del $BF_3.Et_2O$ sobre las disoluciones de nuestros polímeros en $CHCl_3$, observando que la adición de cantidades equimoleculares de este ácido sobre disoluciones de los polímeros (0.4 mg/mL en $CHCl_3$) no ejercía efecto alguno.

Sin embargo, se observó un efecto claro al saturar con $BF_3.Et_2O$ las disoluciones de los polímeros (disolución del polímero de 0.4 mg/mL en $CHCl_3$ y 0.1 mL de BF_3. Et_2O), obteniéndose los siguientes resultados.

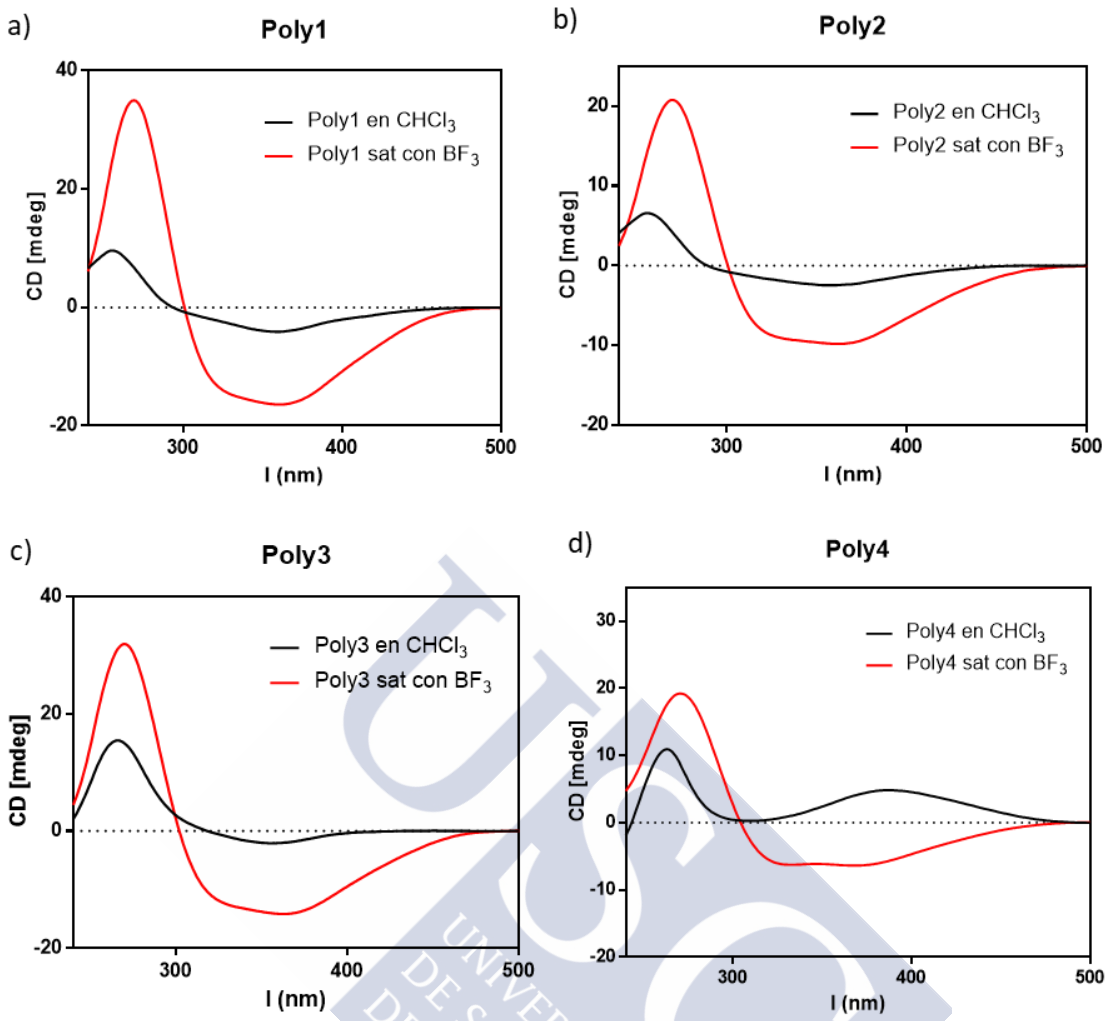


*Figura 127. Espectros de CD de los polímeros: a) **Poly1**, b) **Poly2**, c) **Poly3** y d) **Poly4** en $CHCl_3$ (líneas negras) y después de saturar las disoluciones con $BF_3.OEt_2$ (líneas rojas)*

Tal y se puede observar en la Figura 127, en la que aparecen los espectros de CD de los polímeros disueltos en $CHCl_3$ sin $BF_3.Et_2O$ (líneas negras) y con $BF_3.Et_2O$ (líneas rojas), todos los polímeros evolucionan hacia una helicidad a derechas (efecto Coton negativo). Lo que implica un aumento de la helicidad para los polímeros de cadena corta (**Poly1**, **Poly2** y **Poly3**) y una inversión de la helicidad para el polímero de cadena larga **Poly4**.

A continuación, se decidió realizar una valoración para estudiar la influencia de cantidades de $BF_3.Et_2O$ inferiores a la saturación sobre las disoluciones de nuestros polímeros en $CHCl_3$. Para ello, se realizó un nuevo estudio por CD, añadiendo cantidades variables de $BF_3.Et_2O$ a disoluciones de **Poly4** en $CHCl_3$.

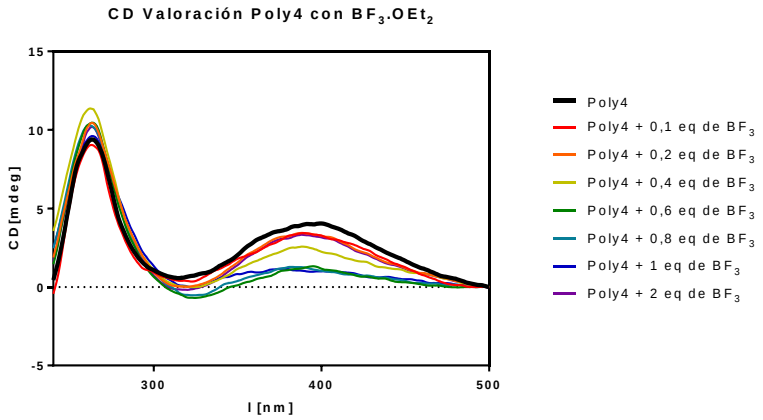


*Figura 128. Espectros de CD de la valoración de **Poly4** con $BF_3.Et_2O$*

En la Figura 128 superior puede observarse el resultado obtenido, que viene a corroborar lo que ya habíamos observado previamente. Es decir, que pequeñas cantidades de $BF_3.Et_2O$ no ejercen un efecto visible sobre el polímero **Poly4** disuelto en $CHCl_3$ y sólo cantidades elevadas del ácido, próximas a la saturación, son capaces de invertir su helicidad.

Con el fin de evaluar la reversibilidad y dinamismo del efecto del $BF_3.Et_2O$, se realizó una valoración con trietilamina de la disolución del polímero saturada de $BF_3.Et_2O$. La adición de trietilamina debería neutralizar el ácido y liberarlo del polímero, el cual, si estamos en una situación dinámica, debería recuperar la helicidad de partida o, por el contrario, si estamos en una situación estática, debería permanecer inalterado.

La Figura 129 recoge los experimentos de CD obtenidos para la valoración con trietilamina de una disolución del polímero **Poly4** en $CHCl_3$ saturada con $BF_3.Et_2O$.

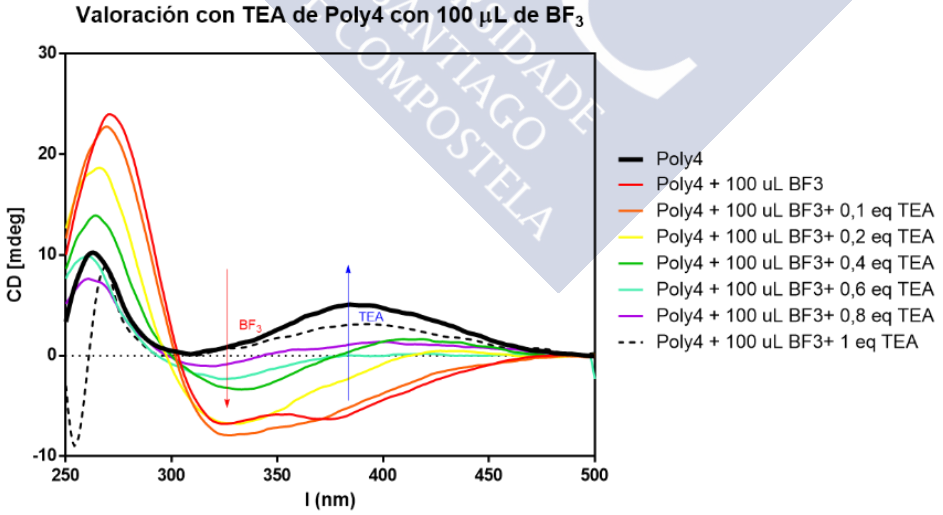


*Figura 129. Espectros de CD de la valoración del polímero **Poly4** saturado de $BF_3.Et_2O$ con Et_3N*

Partiendo de la situación inicial de una disolución de **Poly4** en $CHCl_3$ (línea negra gruesa continua) con un efecto Cotton positivo, la adición de 100 µL de $BF_3.Et_2O$ provoca la inversión helicoidal (línea roja), obteniéndose un efecto Cotton negativo (hélice *P*). A continuación, la adición de cantidades crecientes de Et_3N provoca la recuperación paulatina de la helicidad inicial, que se consigue tras neutralizar completamente el

$BF_3.Et_2O$ con Et_3N (línea negra discontinua). Por lo tanto, estamos nuevamente ante una situación dinámica.

Con el objeto de arrojar luz sobre si el efecto del $BF_3.Et_2O$ observado anteriormente (página 466), es debido a la coordinación de éste con los sustituyentes del polímero o con los nitrógenos imínicos de la cadena polimérica, decidimos estudiar la reactividad de estos nitrógenos imínicos. Para ello, se añadieron a una disolución del **Poly4** en $CHCl_3$ cantidades crecientes de yoduro de metilo, analizando por CD el posible cambio del polímero.

Como puede verse en la Figura 130, el polímero no se ve alterado por la adición de cantidades crecientes de yoduro de metilo, incluso cuando se llega a saturar la disolución. Lo que parece indicar que el nitrógeno imínico de la cadena polimérica no tiene carácter nucleófilo.

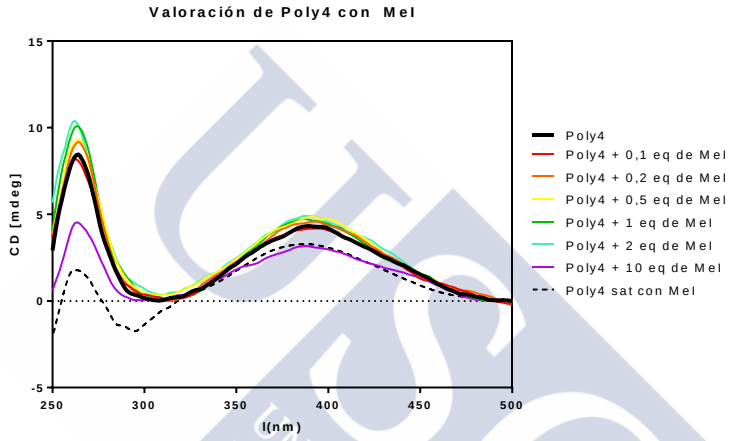


*Figura 130. Espectros de CD de la valoración del polímero **Poly4** con MeI*

Otro experimento que avala la bajísima reactividad del sistema poliimínico de nuestros polímeros fue el intento de hidrólisis del polímero **Poly4** en THF con una disolución acuosa de HCl 2M, permaneciendo el polímero inalterado tras 6 días a temperatura ambiente.

Todo esto nos llevó a pensar que la interacción de **Poly4** con BF_3 se produce a través de los *pendants* del polímero.

El estudio del efecto provocado por los ácidos próticos se llevó a cabo con el TFA. Para ello, se saturó con TFA (0.1 mL) una disolución de cada uno de los polímeros (**Poly1**-**4**) en $CHCl_3$ (0.4 mg/mL) y se midieron los espectros de CD antes (líneas negras) y después (líneas azules) de la adición del ácido.

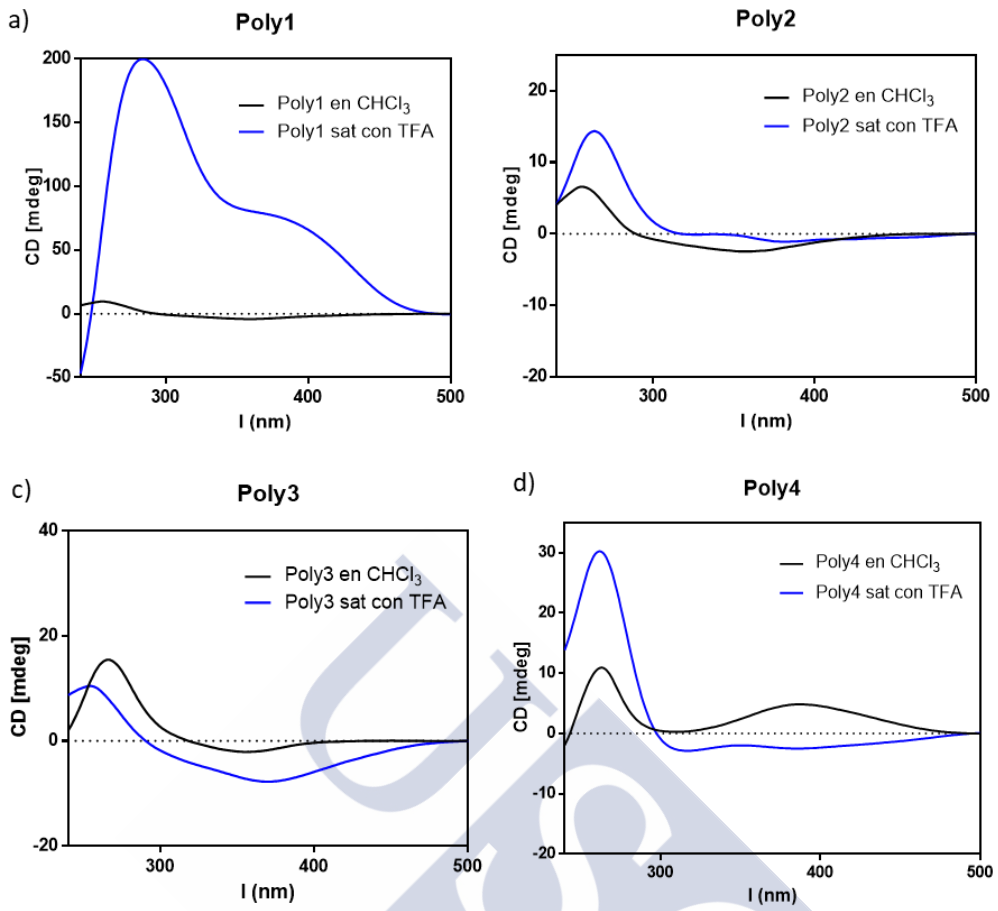


*Figura 131. Espectros de CD de los polímeros: a) **Poly1**, b) **Poly2**, c) **Poly3** y d) **Poly4** en $CHCl_3$ (líneas negras) y con TFA (líneas azules)*

Como puede observarse en la Figura 131, la saturación de las disoluciones de los polímeros con TFA presenta un efecto más heterogéneo que el caso del $BF_3.Et_2O$. Tres de los polímeros (**Poly2**, **Poly3** y **Poly4**) presentan una pérdida de helicidad, seguramente relacionada con la disminución de su solubilidad una vez añadido el ácido, que se manifiesta por la turbidez observada en las disoluciones. Lo que con toda probabilidad falsea el experimento.

Sin embargo, el polímero **Poly1** invierte su helicidad, produciéndose un gran aumento del efecto Cotton, tanto en la región aromática como en la región imínica.

Este resultado, análogo al producido por adición de MeOH a disoluciones de **Poly1** en $CHCl_3$ (apartado 8.5.3), puede verse en la Figura 132, donde se enfrentan la gráfica de la saturación de la disolución de **Poly1** con TFA (izquierda) y la de la valoración del mismo polímero con MeOH (derecha).

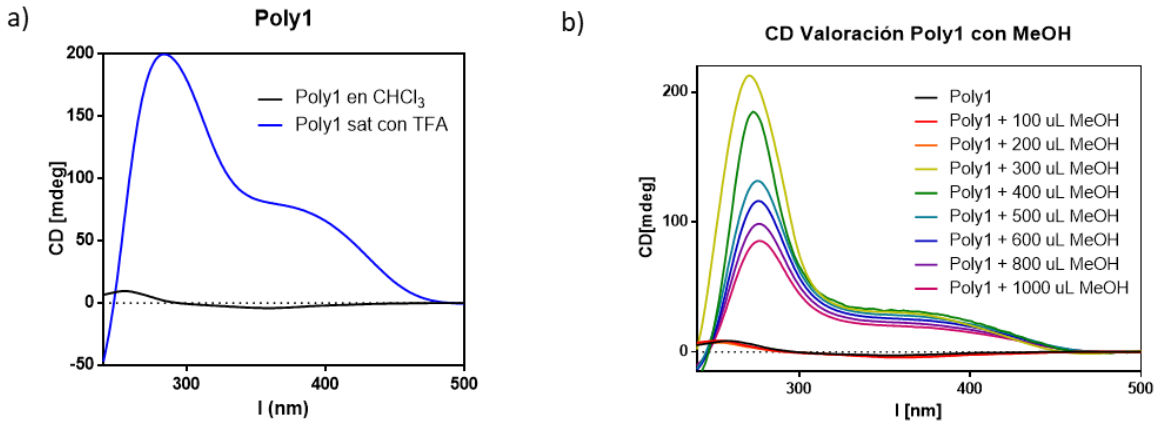


*Figura 132. Comparativa de los espectros de CD del polímero **Poly1**: a) tras saturar con TFA y b) añadiendo MeOH*

Como en el caso de $BF_3.Et_2O$, también se llevó a cabo ahora una valoración, para estudiar la influencia de cantidades de TFA inferiores a la de saturación sobre las disoluciones de nuestros polímeros en $CHCl_3$. Para ello, se realizó un nuevo estudio por CD, añadiendo cantidades variables de TFA a disoluciones del polímero **Poly1** en $CHCl_3$.

La adición de cantidades de hasta 10 equivalente de TFA a una disolución del polímero **Poly1** no produce ningún efecto, tal como aparece reflejado en Figura 133.

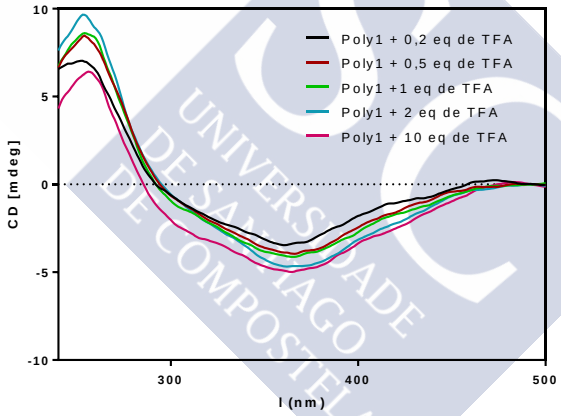


*Figura 133. Espectros de CD de la valoración del polímero **Poly1** con TFA*

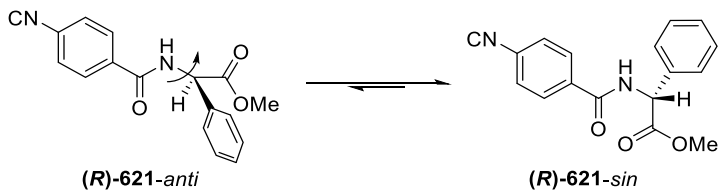
Dada la naturaleza prótica de ambas sustancias (TFA y MeOH), este resultado parece sugerir un mecanismo similar de interacción con la hélice.

También es un dato importante que este efecto sólo se manifieste cuando se adicionan cantidades elevadas tanto de TFA como de MeOH, y no con cantidades estequiométricas.

8.5.7 Estudio conformacional del monómero de fenilglicina

Teniendo en cuenta que tanto las publicaciones sobre polifenilisonitrilos encontradas, como los resultados experimentales obtenidos por nosotros, sugieren una estructura de poliimina estereoregular (4_1) en una u otra dirección, parece razonable suponer que el dinamismo que observamos en nuestros polímeros debería estar relacionado con cambios en la conformación de sus sustituyentes de fenilglicina, inducidos por los disolventes, algunos iones metálicos y por los ácidos.

Para el caso de nuestro monómero de fenilglicina son posibles dos conformaciones en equilibrio. **(*R*)-621**-*anti* (antiperiplanar) y **(*R*)-621**-*sin* (sinperiplanar) Esquema 148.



*Esquema 148. Conformaciones mayoritarias propuestas para el monómero **(R)-621***

Para intentar determinar cuál de las dos conformaciones (*sin* o *anti*) es la mayoritaria, decidimos llevar a cabo un experimento de CD y otro de RMN-^{1}H con disoluciones de nuestro *pendant* en MeCN y en MeCN con $Ba(ClO_4)_2$. La elección del catión Ba^{+2} se debió a que es el único catión que induce cambios en nuestros polímeros y la del MeCN, a que es el disolvente más apropiado para los dos experimentos.

Para llevar a cabo el experimento de CD registramos primero un espectro de una disolución de nuestro *pendant* **(*R*)-621** (0.1 mg/mL en MeCN) (línea negra de la Figura 134). Seguidamente se fueron añadiendo cantidades crecientes de $Ba(ClO_4)_2$, hasta llegar a la saturación (líneas restantes de la Figura 134).

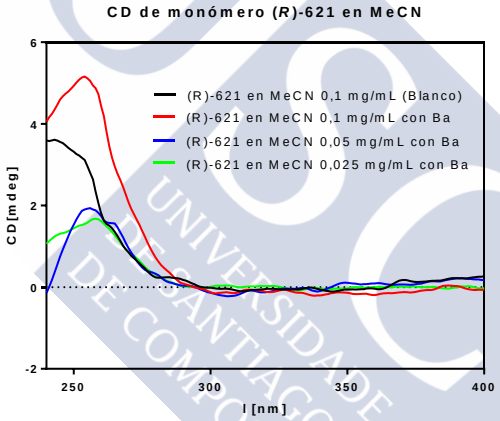
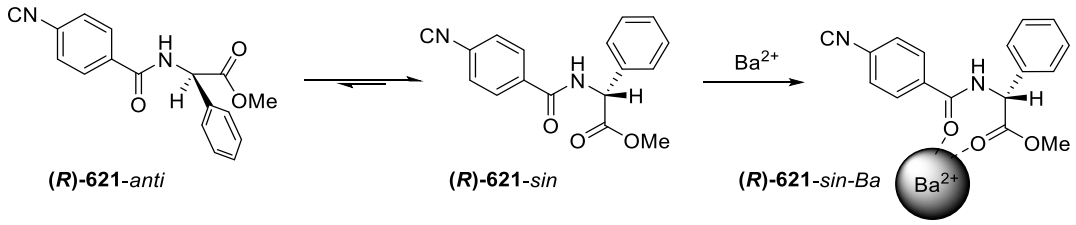


*Figura 134. Espectro de CD del monómero **(R)-621** en acetonitrilo a diferentes concentraciones y tras saturar con Ba(II)*

Como puede verse en la Figura 134, los cuatro espectros registrados son totalmente similares, lo que induce a pensar que el monómero presenta la misma conformación mayoritaria, tanto en la disolución de MeCN, como en las disoluciones de MeCN con Ba^{+2}. Este resultado parece sugerir que el equilibrio conformacional de nuestro monómero en MeCN se encuentra desplazado hacia la conformación *sin*, como aparece representado en el Esquema 149.



*Esquema 149. Conformaciones mayoritarias propuestas para el monómero **(R)-621***

Estos resultados se reprodujeron cuando en lugar de disoluciones del monómero **(*R*)-621** en acetonitrilo se estudiaron disoluciones de éste en otros disolventes ($CHCl_3$, DCM, THF, DMF, DMSO), como puede verse en la Figura 135.

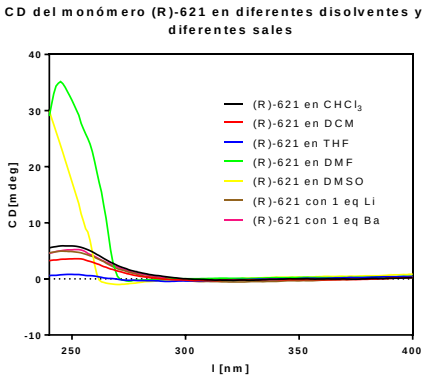


*Figura 135. Espectros de CD del monómero **(R)-621** en diferentes disolventes y con iones de Li^+ y Ba^{+2}*

Si comparamos con el espectro de CD (Figura 136) del monómero **R-PG** utilizado en la síntesis de polifenilacetilenos por el grupo del profesor Riguera, el resultado es similar al obtenido con nuestro monómero. El equilibrio conformacional no se modifica con el cambio de disolventes o por coordinación de los iones.

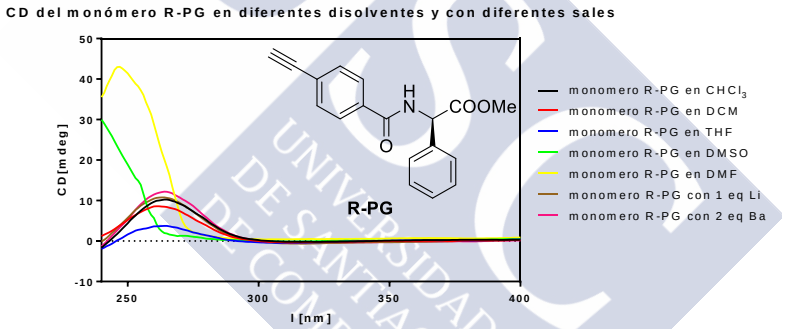


Figura 136. Espectro de CD del monómero de los polifenilacetilenos con R-fenilglicina como pendant

Sin embargo, para avalar nuestra conclusión preliminar de que la conformación de nuestro monómero **(*R*)-621** es la *sin* en los diferentes disolventes, se necesitaba tener una prueba concluyente. Por ello, a sabiendas de que las disoluciones de nuestro polímero **Poly1** en THF sufren una inversión de helicidad cuando se saturan con el catión Ba^{+2} (ver página 454), decidimos realizar un segundo experimento, que consistió en estudiar por RMN-^{1}H las disoluciones del monómero **(*R*)-621** en CD_3CN y en CD_3CN saturado con $Ba(ClO_4)_2$.

Estos experimentos permitieron demostrar que tras la adición de un exceso de $Ba(ClO_4)_2$ a la disolución del monómero **(*R*)-621** en CD_3CN, se produce la coordinación del catión Ba^{+2} a los carbonilos de amida y éster de la fenilglicina. Esto puede verse en la Figura 137, donde la señal del protón en alfa al grupo éster sufre un desplazamiento desde 5.70 ppm para el monómero en ausencia de ion metálico hasta 5.95 ppm en presencia de éste, lo que se asocia con una coordinación del ion metálico y el monómero.

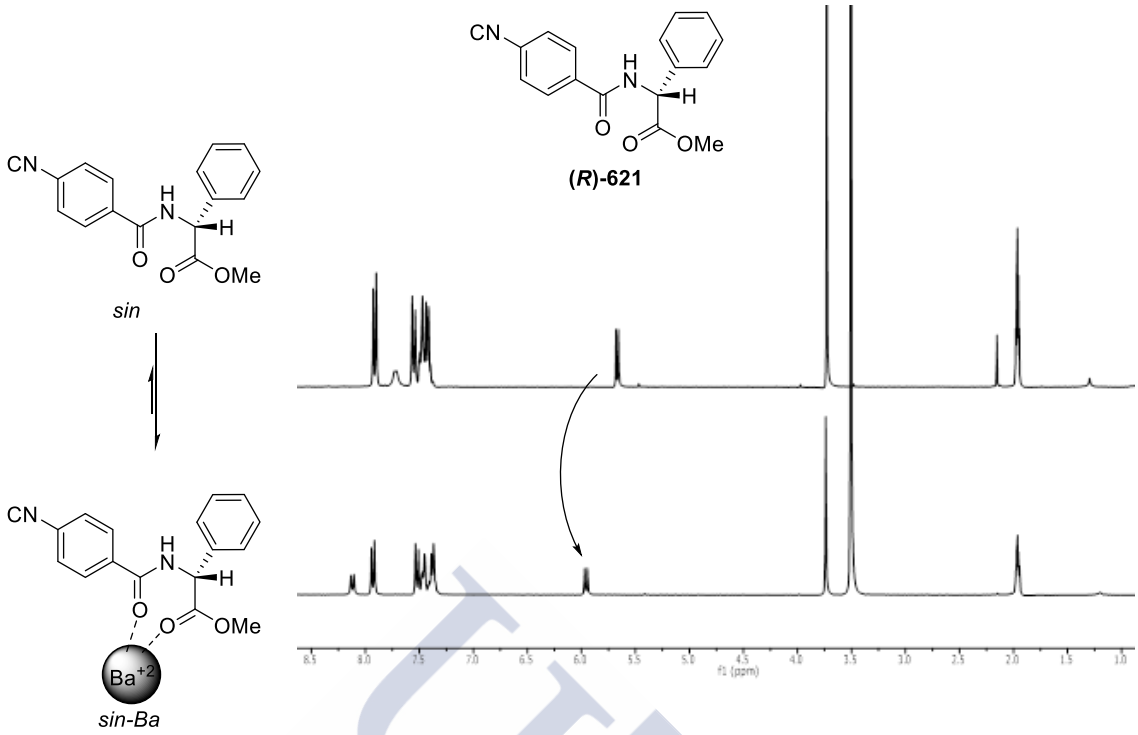


*Figura 137. Espectro de ^{1}H-RMN del monómero **(R)-621** en CD_3CN (superior) y espectro de ^{1}H-RMN del monómero **(R)-621** con Ba^{2+} en CD_3CN (inferior)*

Los dos experimentos realizados, tanto el de CD como el de RMN-^{1}H, nos permiten asegurar que el equilibrio conformacional *anti/sin*, tanto del monómero disuelto en diferentes disolventes como del monómero en presencia del catión Ba^{+2}, está desplazado hacia la conformación *sin*.

8.5.8 Mecanismo de inversión

Llegados a este punto, es necesario integrar los datos obtenidos en los diversos estudios llevados a cabo con los polímeros sintetizados, en un intento de conocer el mecanismo de inversión de la hélice que hemos observado. Este trabajo de integración de resultados se llevó a cabo para el polímero **Poly1** (polímero de cadena corta sintetizado en THF a temperatura ambiente), que resultó ser el más dinámico de todos los preparados.

Si comparamos los CD de disoluciones de **Poly1** en $CHCl_3$ y en $CHCl_3$ saturado con el catión Ba^{+2} (Figura 138), vemos que son prácticamente idénticas, de lo que podemos concluir que en estas condiciones el polímero presenta una helicidad a derechas (efecto Cotton negativo) y el *pendant* una conformación sinperiplanar (*sin*).

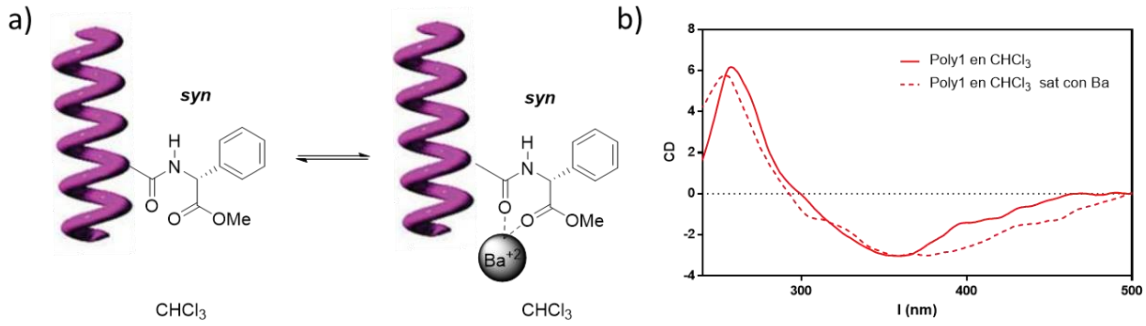


*Figura 138. a) Esquema del equilibrio entre las conformaciones mayoritarias sin y sin con Ba^{+2}. b) Espectros de CD de **Poly1** en $CHCl_3$ (línea roja) y saturado con Ba(II) (línea roja discontinua)*

Por el contrario, si comparamos el espectro de CD de la disolución del polímero **Poly1** en THF con el espectro de CD de esa misma disolución saturada con Ba^{+2} (Figura 139b), observamos que se produce un cambio en la helicidad del polímero, que pasa de izquierdas (efecto Cotton positivo) en THF a derechas (efecto Cotton negativo) en la disolución de THF saturada con Ba^{+2}.

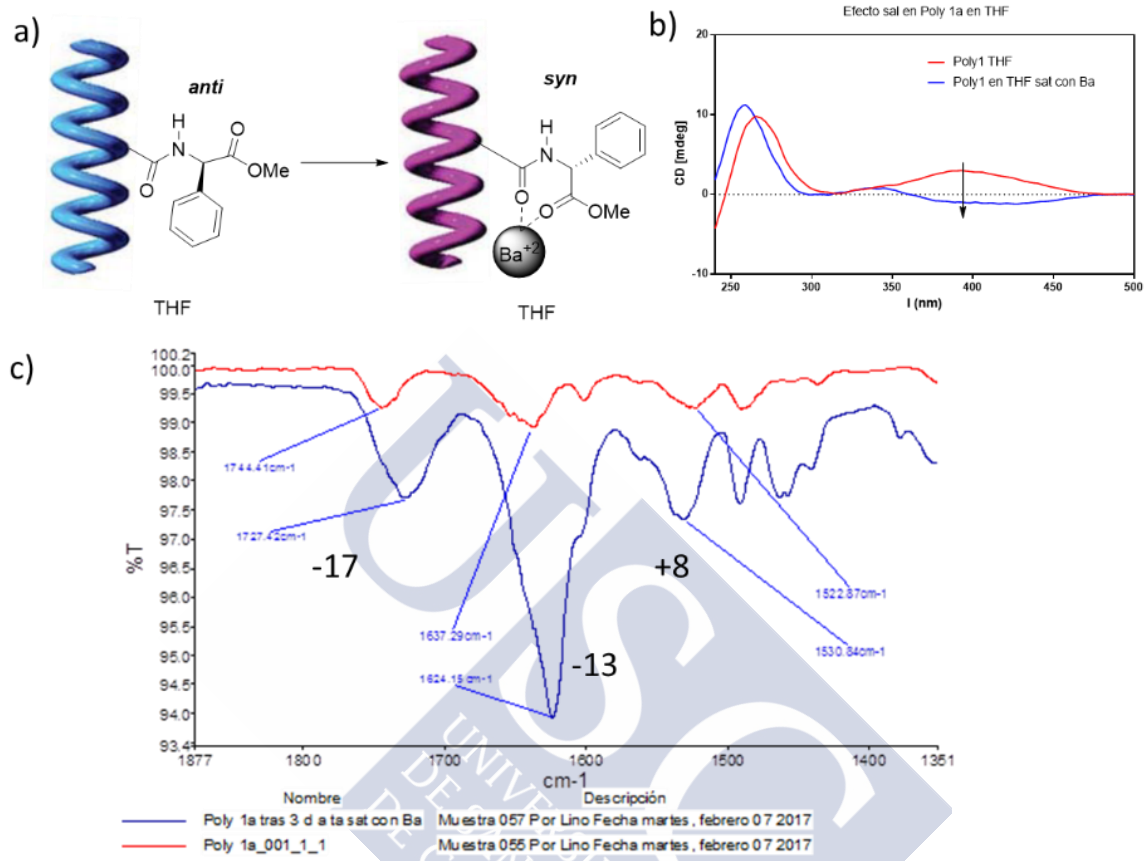


*Figura 139. a) Representación de la inversión helicoidal observada por CD. b) Espectro de CD de **Poly1** en THF (línea roja) y saturado con Ba(II) (línea azul). c) Espectros de IR de **Poly1** (línea roja) y tras saturar con Ba(II) (línea azul)*

Sin embargo, este experimento de CD no nos permite obtener información alguna sobre la conformación del *pendant* en ambas disoluciones, por lo que decidimos estudiarlas mediante IR (Figura 139c). En este experimento se aprecia claramente un desplazamiento de las bandas del carbonilo de amida (-13 y +8 cm^{-1}) y éster (-17 cm^{-1}), lo que se asocia con un cambio en la conformación del *pendant*, desde la conformación *anti* en la disolución en THF hasta la conformación *sin* en la disolución de THF saturada con Ba^{+2}.

Esto sugiere que la inversión de la helicidad del polímero **Poly1** observada en diferentes disolventes es debida a la conformación de los *pendants*. Es decir que, la helicidad mayoritaria a derechas (*P*) que presenta el polímero disuelto en $CHCl_3$, DCM, DMF y DMSO está relacionada con una conformación *sin* en su *pendant*. Mientras que la helicidad mayoritaria a izquierdas (*M*) que presenta el polímero disuelto en THF y MeOH está relacionada con una conformación mayoritariamente *anti* en el *pendant*.

Con la intención de obtener más información sobre el proceso de inversión de la hélice de **Poly1** en diferentes disolventes, se realizó un espectro de IR de una disolución de **Poly1** en $CHCl_3$ (línea azul de la Figura 140a), para compararla con la anteriormente

obtenida para el mismo polímero disuelto en THF (línea roja de la Figura 140a), ya que el polímero presenta una helicidad inversa en ambos disolventes-Figura 140b).

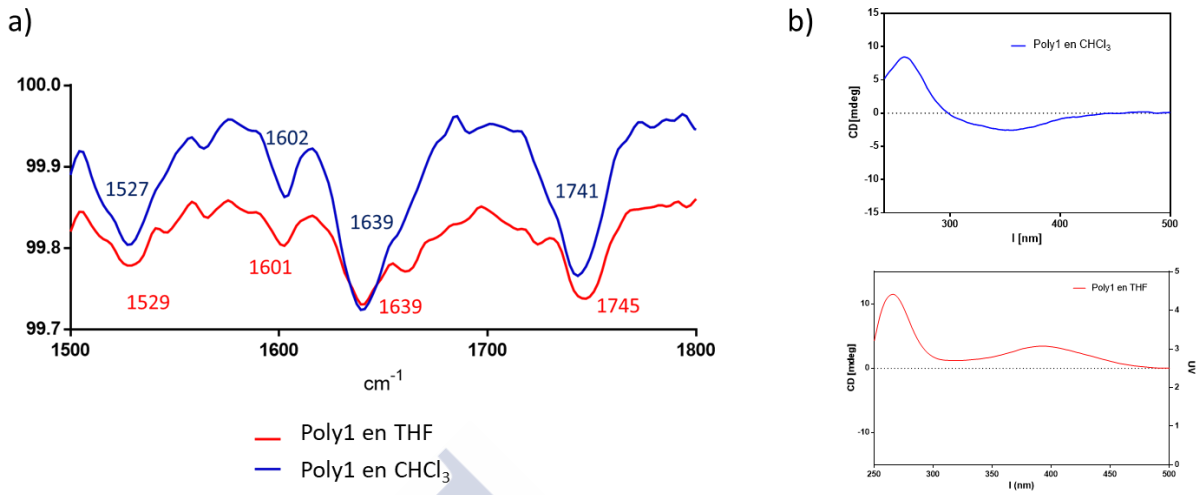


*Figura 140. Espectros de IR de **Poly1** en THF (línea roja) y $CHCl_3$ (línea azul). b) Espectros de CD de **Poly1** en $CHCl_3$ y THF*

Comparando los dos espectros de IR, se observa que la señal del CO del éster sufre un desplazamiento de 4 cm^{-1}, pasando de 1741 en $CHCl_3$ a 1745 cm^{-1} en THF, mientras que las bandas de la amida (1527-1529 y 1639-1639 cm^{-1}) apenas sufren ningún cambio. Esto parece indicar que el éster se encuentra en entornos diferentes dependiendo del disolvente.

Una posible explicación para este comportamiento podría ser que, en un disolvente no dador, como el $CHCl_3$, el *pendant* puede encontrase en disposición *sin* formando enlace de hidrógeno con ambos carbonilos. Esta disposición sería la que condicionase la hélice a izquierdas (P) con efecto Cotton positivo. Sin embargo, en presencia de un disolvente dador como el THF, el enlace de hidrógeno parece romperse, lo que permite al *pendant* adoptar la conformación *sin*, y esta conformación condiciona la hélice a derechas (M) observada. (Figura 141).

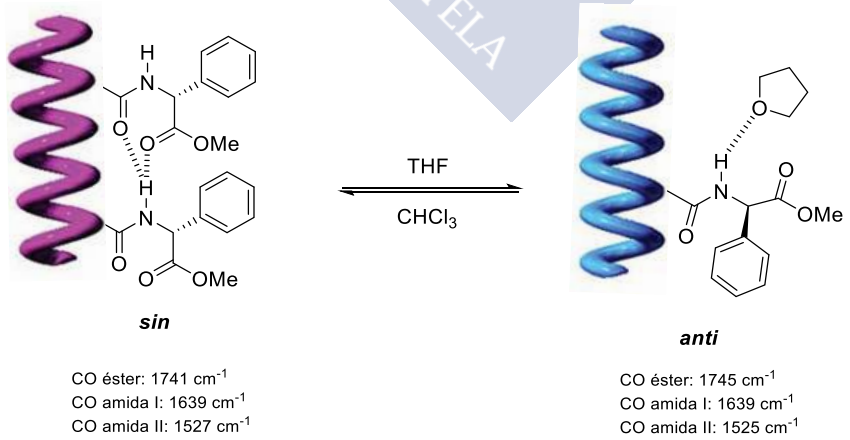


Figura 141. Representación de la interacción con el disolvente de las conformaciones mayoritarias del pendant

Con objeto de comprobar que la inversión de helicidad no se debe a impurezas del $CHCl_3$, como posibles trazas de HCl presentes por su descomposición o la presencia de

radicales, se llevaron a cabo experimentos de CD de disoluciones de **Poly1** con DCM y THF en lugar de $CHCl_3$ y THF. Los resultados aparecen reflejados en la siguiente figura.

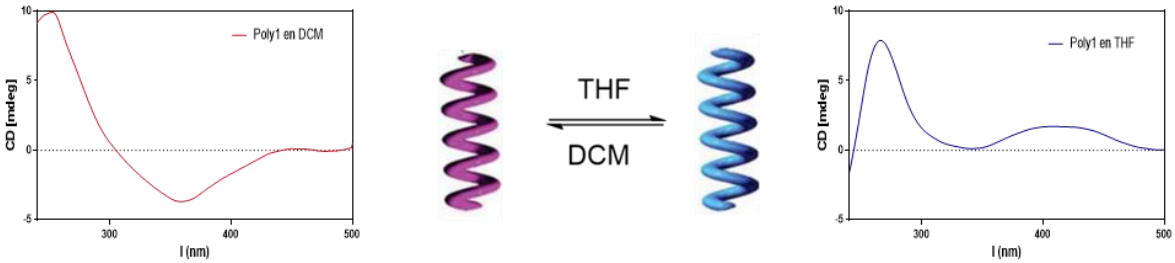


*Figura 142. Representación de la inversión helicoidal observada por CD tras disolver el polímero **Poly1** en DCM (línea roja) y en THF (línea azul)*

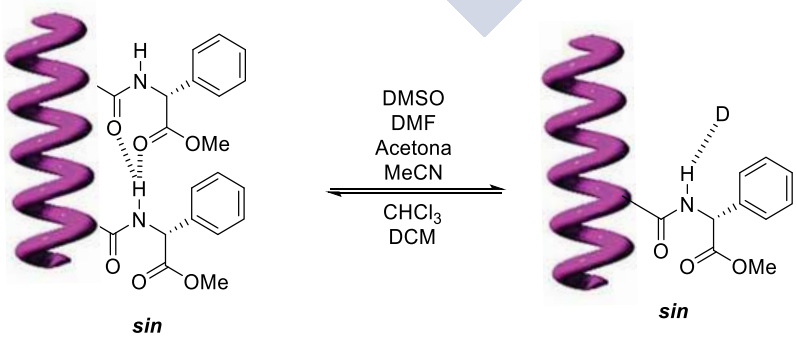
Como puede verse en la Figura 142, el polímero disuelto en DCM presenta una helicidad inversa al disuelto en THF. Un comportamiento prácticamente idéntico al del polímero disuelto en $CHCl_3$, por lo que se descartan posibles interacciones de las impurezas del $CHCl_3$.

Además, como ya se explicó en el apartado 8.5.3, las disoluciones de **Poly1** en disolventes más polares que el $CHCl_3$ y el DCM, como DMF, DMSO, MeCN y acetona, se observaba mediante los experimentos de CD un aumento hacia valores más negativos del efecto Cotton (hélice *P*).

Desafortunadamente, para estas disoluciones de **Poly1** en DMF, DMSO, MeCN y acetona no fue posible obtener datos útiles por espectroscopía de IR, ya que las bandas del disolvente ocultan las del polímero.

Sin embargo, sí es un dato relevante que la conformación predominante de los *pendants* de fenilglicina en el caso de los polifenilacetilenos en disolventes polares apróticos es la *sin* (ver página 438).

La helicidad *P* observada en las disoluciones de estos disolventes polares y dadores, así como su intensidad, podría explicarse asumiendo que en estos disolventes se produce la misma interacción que la que propusimos para la interacción con el THF, pero al ser estos más polares que el THF, los *pendants* adoptan la conformación *sin*, más polar que la conformación *anti*. Lo que se resume en el Esquema 150.



Esquema 150. Representación del efecto de los disolventes polares apróticos

Por lo que respecta a los cambios observados en la helicidad de los polímeros con la temperatura, el más importante es que todos los polímeros de cadena corta estudiados (**Poly1**, **Poly2** y **Poly3**) al ser calentados a 100 °C durante varias horas (proceso de

annealing) alcanzan una estructura helicoidal estable y rígida, con un efecto Cotton hacia valores positivos (hélice *M*).

Este fenómeno de inversión de la hélice también se observó cuando una disolución del polímero **Poly1** en $CHCl_3$ se mantuvo a temperatura ambiente durante tres días, como puede verse en la Figura 143.

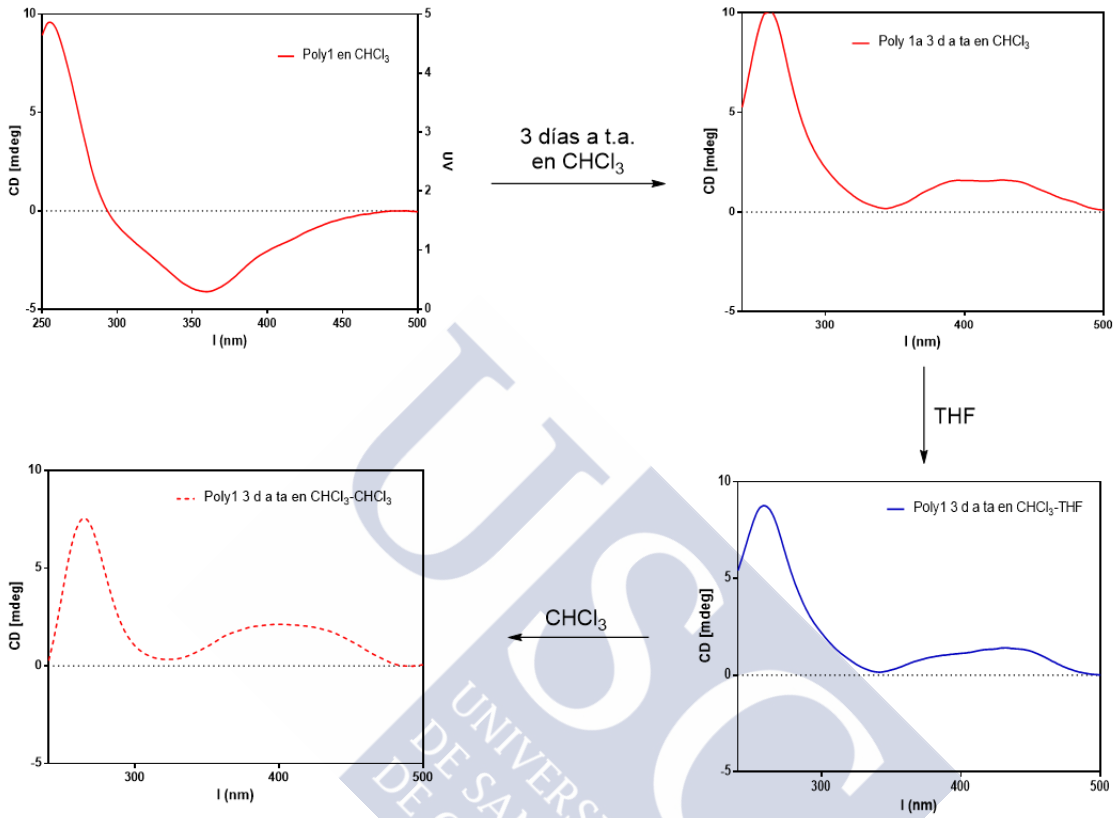


*Figura 143. Espectros de CD de **Poly1**: a) en $CHCl_3$, b) tras 3 días en disolución de $CHCl_3$ a t.a., c) tras redisolverlo en THF y d) tras redisolverlo nuevamente en $CHCl_3$*

Con el fin de constatar si esta estructura de **Poly1** obtenida al mantenerlo disuelto en $CHCl_3$ durante tres días era estática o dinámica, se concentró la disolución de $CHCl_3$ y se disolvió el polímero en THF, observando por CD que mantenía una helicidad a derechas. Por último, se concentró la disolución de THF, el polímero se disolvió de nuevo en $CHCl_3$ y se obtuvo de nuevo su CD. El hecho de que el polímero no invierta su helicidad al cambiar el disolvente de THF a $CHCl_3$ (como si lo hacía el polímero nativo, ver página 475) demuestra que esta estructura de **Poly1** alcanzada con el tiempo es también estática.

Con objeto de entender desde el punto de vista estructural el cambio conformacional de **Poly1**, observado por CD, se decidió hacer un experimento de IR, comparando el espectro de IR de **Poly1** recién disuelto en $CHCl_3$**,** con el espectro de IR de **Poly1** disuelto en $CHCl_3$ una vez transcurridos tres días. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 144.

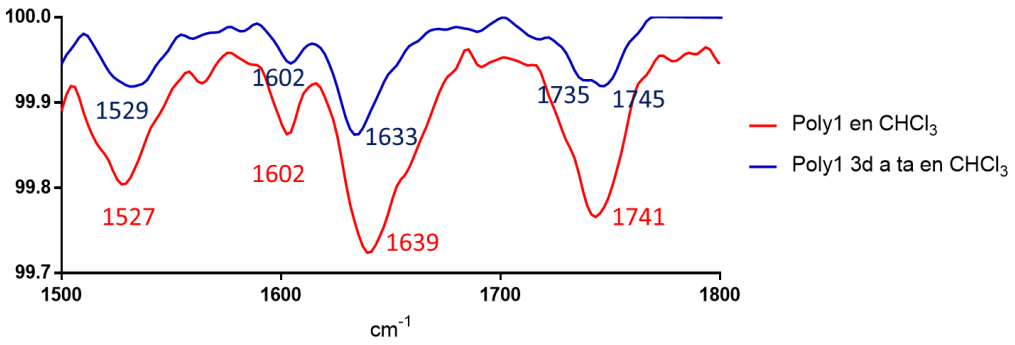


*Figura 144. Espectros de IR de **Poly1** en $CHCl_3$ (línea roja) y de **Poly1** tras 3 días a ta en $CHCl_3$ (línea azul)*

Como puede verse en la Figura 144, los espectros de IR del **Poly1** en $CHCl_3$ medidos en el momento (línea roja) y después de permanecer tres días a temperatura ambiente (línea azul) muestran un desplazamiento en las bandas del éster (4 cm^{-1}) y de la amida (6 cm^{-1} y 2 cm^{-1}). Este desplazamiento a números de onda menores en el éster sugiere que éste se encuentra en un entorno donde hay menos posibilidades de formar parte de enlaces de hidrógeno, es decir, más libre, lo que se puede justificar al pasar de una conformación *sin* a *anti*. El desplazamiento de las bandas de la amida a números de onda mayores sugiere que en el polímero rígido este grupo se encuentra formando parte de los enlaces de hidrógeno de una forma más intensa. Esto sugiere que el patrón de enlaces de hidrógeno que fortalece la hélice es más regular en el polímero rígido, como era de esperar, provocando ello la estructura estática observada (Figura 145).



Figura 145. Representación del ordenamiento alcanzado por el polímero tras ser calentado o tras permanecer un tiempo en disolución

Otra prueba que refuerza la hipótesis del cambio de conformación del *pendant* de **Poly1** desde *sin* hasta *anti*, la obtuvimos cuando la disolución del polímero **Poly1**, después de tres días a temperatura ambiente, fue saturada con Ba^{+2}.

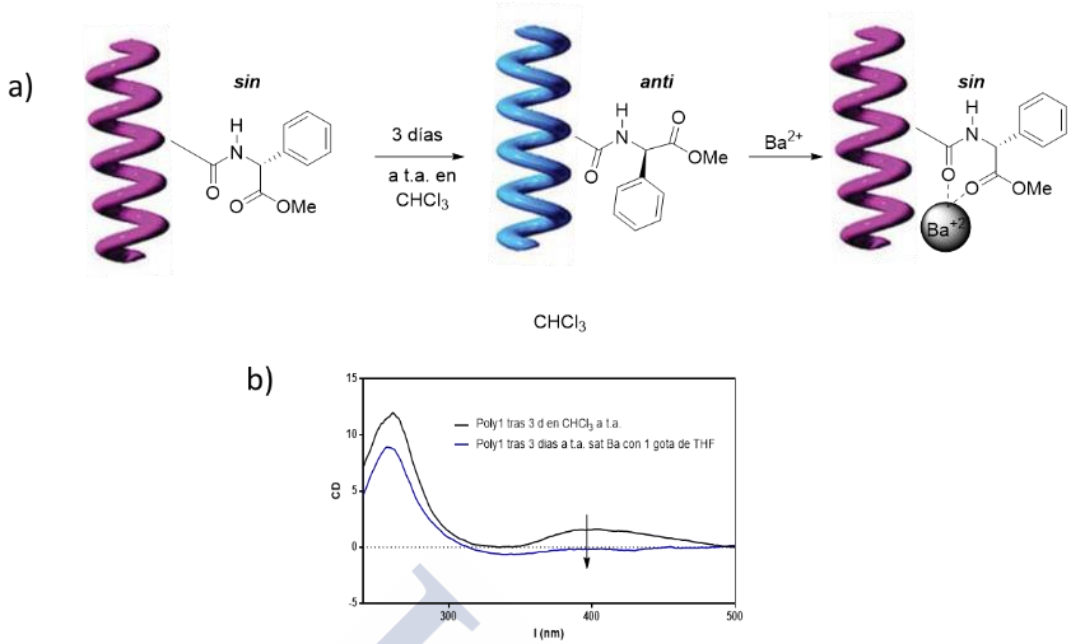


*Figura 146. a) Representación de la inversión helicoidal observada por CD tras permanecer en disolución de $CHCl_3$ durante tres días a ta. b) Espectros de CD de **Poly1** tras permanecer en disolución de $CHCl_3$ durante tres días a ta (línea negra) y tras saturar esta muestra con Ba(II) (línea azul)*

Si comparamos los espectros de CD de **Poly1** después de tres días a temperatura ambiente (línea negra) y después de saturar con Ba^{+2} (línea azul), se observa que se produce un cambio en la helicidad del polímero rígido. Este cambio, aunque no es capaz de invertir la helicidad de éste, si hace que la pierda, lo que avala nuestra hipótesis de la influencia de la conformación del *pendant* en el cambio de helicidad del polímero.

Para comprobar si el cambio observado en la estructura de **Poly1** después de tres días disuelto en $CHCl_3$ se producía también en otros disolventes, una disolución del polímero **Poly1** en THF se mantuvo durante tres días a temperatura ambiente. Aunque no se observa cambio alguno por CD (Figura 147), porque **Poly1** ya tenía helicidad a derechas en THF, sí se produce un cambio en la estructura del polímero. Esto se demuestra cuando la disolución del polímero en THF se concentra a sequedad, el polímero obtenido se redisuelve en $CHCl_3$ y se observa por CD que la helicidad permanece inalterada (la disminución del efecto Cotton observada en $CHCl_3$ se debe a problemas de solubilidad, véase también la disminución de la banda aromática).

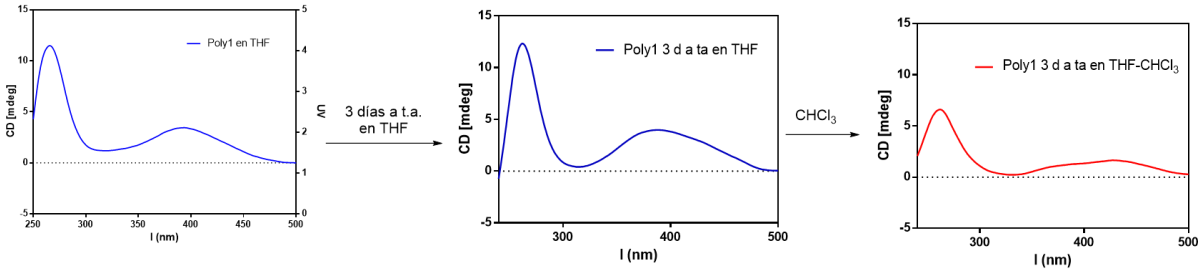


*Figura 147. Espectros de CD de **Poly1** en THF, tras 3 días a ta en THF y tras disolverse el anterior en $CHCl_3$*

Sin embargo, este cambio a temperatura ambiente no ocurre con las disoluciones de **Poly1** en DCM y en DMF, incluso después de permanecer a temperatura ambiente durante seis días, al cabo de los cuales la helicidad del polímero se mantiene.

Con el objetivo de demostrar que en estos disolventes y condiciones la estructura del polímero no sufre cambio alguno, se concentró a sequedad una disolución de **Poly1** mantenida en DCM durante tres días, el polímero obtenido se disolvió en THF, observándose por CD que se invierte la helicidad. Por último, la disolución del polímero en THF se concentró a sequedad y el residuo se redisolvió de nuevo en DCM, recuperándose la helicidad inicial como también se puso de manifiesto por CD (Figura 148).

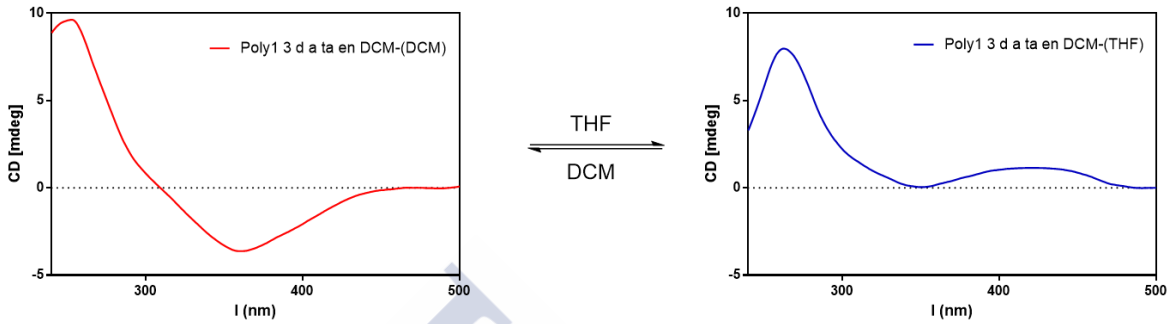
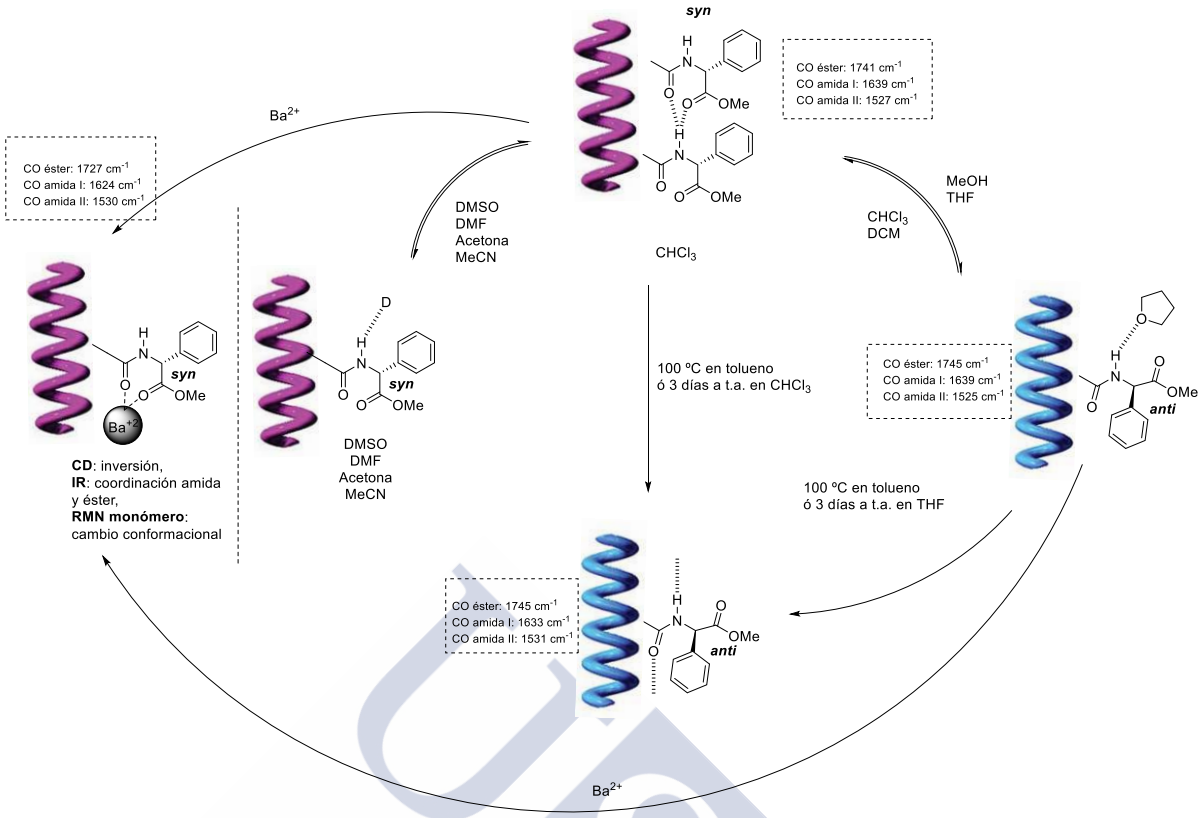


*Figura 148. Espectros de CD de **Poly1** tras permanecer 3 días en disolución de DCM y después de disolver esta muestra (obtenida tras tres días en una disolución de DCM) en THF*

A la vista de estos resultados experimentales, es necesaria una inversión helicoidal en el caso de la hélice *P* para alcanzar una hélice M rígida. Para que se produzca esta inversión parece necesario un cambio conformacional del *pendant*, tal como se comentó anteriormente. En $CHCl_3$ a temperatura ambiente el equilibrio conformacional es capaz de desplazarse hacia una conformación mayoritaria *anti*, invirtiendo la helicidad y alcanzando una nueva hélice mucho más rígida. Sin embargo, en el caso de DCM o DMF, el equilibrio no es capaz de desplazarse hacia la conformación *anti*, permaneciendo el polímero estable a temperatura ambiente en estas disoluciones y conservando la capacidad dinámica mostrada inicialmente.

Todas las evidencias obtenidas experimentalmente con respecto a las estructuras helicoidales de **Poly1**, así como del posible mecanismo de inversión de su hélice, podemos resumirlas en el Esquema 151.



Esquema 151. Efecto de los disolventes y de la temperatura sobre la helicidad de ***Poly1***

8.6 Estudios de agregación

8.6.1 Estudio por DLS

Durante el estudio del efecto que provoca la adición de iones metálicos a las disoluciones del polímero (ver apartado 8.5.5, página 462), se observó que, aunque la adición de cantidades pequeñas de iones metálicos no produce ningún efecto sobre la helicidad de nuestros polímeros, algunas muestras se enturbian, llegando en algunos casos (10 equivalentes de ion metálico) a precipitar, lo que sugiere que los polímeros pueden agregar.

Con la intención de comprobar la posibilidad de formación de agregados durante la adición de cationes metálicos a las disoluciones de nuestros polímeros, recurrimos a la técnica de dispersión dinámica de luz (DLS). En primer lugar, se llevó a cabo un estudio por DLS de los polímeros (**Poly1-4**) disueltos en $CHCl_3$, en ausencia de iones metálicos, empleando disoluciones de concentración 0.2 mg/mL. Las curvas de DLS de cada polímero que permitieron calcular el tamaño medio de las partículas en disolución (Z) y la polidispersidad del sistema (PDI) (Figura 149).

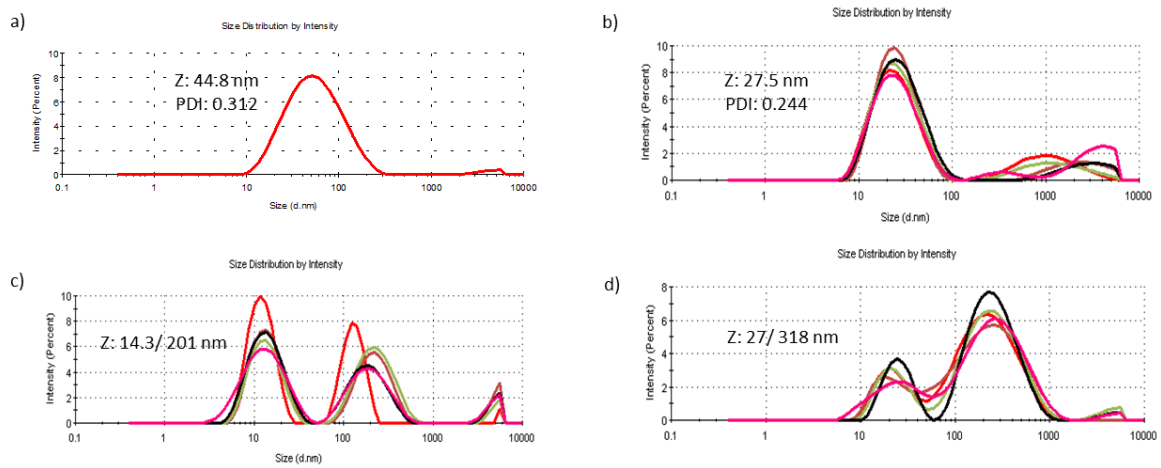


*Figura 149. Curvas de intensidad DLS de una disolución 0.2 mg/mL en $CHCl_3$ de: a) **Poly1**, b) **Poly2**, c) **Poly3**, d) **Poly4***

Como puede verse en la Figura 149, cada polímero en disolución de $CHCl_3$ presenta un tipo de agregado molecular diferente. Así, en la Figura 149a, correspondiente a la curva de DLS de una disolución de **Poly1** en $CHCl_3$, se observa la formación de un único tipo de agregado molecular con un tamaño medio pequeño (44.8 nm) y una polidispersidad no muy elevada (PDI=0.312). Este tipo de curva puede asociarse a las hélices de polímero libres en disolución, sin agregación.

Un resultado análogo se observó en el caso de la disolución de **Poly2** (Figura 149b), con una única curva correspondiente a un agregado de un tamaño próximo a 27 nm y 0.244 PDI, atribuida también a las hélices libres del polímero. (La banda observada a tamaños superiores a 1000 nm por su forma y tamaño se atribuye a impurezas del disolvente).

Sin embargo, para la disolución de **Poly3** (Figura 149c) se obtuvo una curva de DLS diferente. En ella se observó la aparición de dos tipos de partículas. El primer tipo de partícula presentó un tamaño similar a los polímeros **Poly1** y **Poly2**, en torno a 14.3 nm, y se asoció también a la presencia de hélices libres de polímero en disolución. El segundo tipo de partícula, de un tamaño superior, en torno a 201 nm, sugiere la formación de agregados debidos a la asociación de las hélices de polímero entre sí.

Un resultado análogo al **Poly3** se obtuvo con el polímero **Poly4** (Figura 149d), con la aparición de dos tipos de partículas, una de 27 nm y otra de 318 nm, asociándose el resultado nuevamente a la presencia de hélices de polímero libre y asociadas.

Una vez estudiados los tipos de partícula que presentan nuestros polímeros en disolución de $CHCl_3$ (hélices de polímero libres y asociaciones de estas), decidimos extender el estudio al efecto provocado por la adición de iones metálicos sobre estas disoluciones.

Para ello, sobre las disoluciones de los polímeros **Poly1-4** en $CHCl_3$ (0.2 mg/mL) se añadieron cantidades crecientes (1, 2 y 10 equivalentes) de disoluciones de perclorato de Li^+, Na^+, Ag^+, Ba^{+2}, Ca^{+2}, Ni^{+2}, Co^{+2}, Zn^{+2}, Mn^{+2}, Mg^{+2}, Hg^{+2} y Pb^{+2} en THF (10 mg/mL).

En primer lugar, se muestran los resultados obtenidos para el polímero **Poly1** tras la adición de un equivalente de cada uno de los iones metálicos indicados (Figura 150).

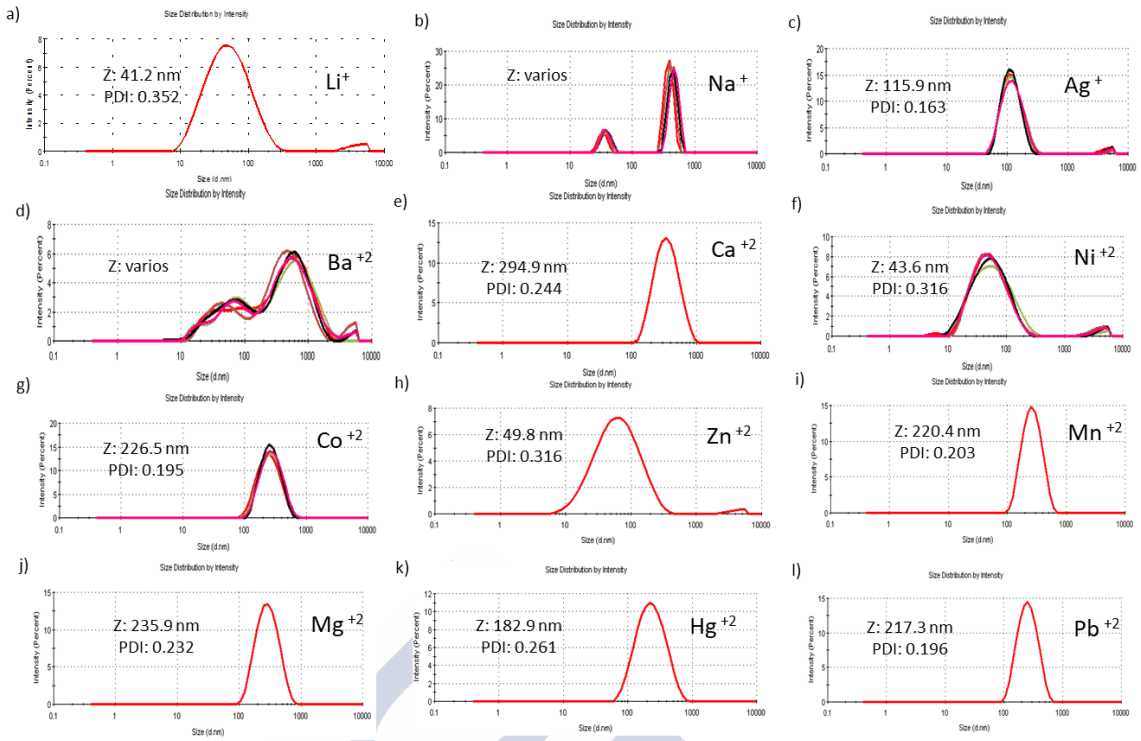


*Figura 150. Curvas de intensidad de DLS de una disolución de **Poly1** con 1 equivalente de: a) Li^+; b) Na^+; c) Ag^+; d) Ba^{+2}; e) Ca^{+2}; f) Ni^{+2}; g) Co^{+2}; h) Zn^{+2}; i) Mn^{+2}; j) Mg^{+2}; k) Hg^{+2}; l) Pb^{+2}*

La adición de un equivalente de Li^+ (Figura 150a) no tiene ningún efecto sobre el tamaño de partícula del polímero **Poly1**, observándose por DLS partículas de tamaño medio 41.2 nm y 0.352 PDI, siendo similar a la obtenida para el polímero **Poly1** en ausencia de sal (44.8 nm y 0.352 PDI). Este comportamiento del polímero en presencia de un equivalente de Li^+ también se observó en el caso de la adición de un equivalente de Ni^{+2} (Figura 150f) y Zn^{+2} (Figura 150h).

La adición de un equivalente de Na^+ provocó la formación de varias partículas con tamaños diferentes (Figura 150b). Este comportamiento también se observó cuando se adicionó un equivalente de Ba^{+2} (Figura 150d).

En los casos restantes (Ag^+, Ca^{+2}, Co^{+2}, Mn^{+2}, Mg^{+2}, Hg^{+2} y Pb^{+2}), la adición de un equivalente de ion metálico generó la formación de un agregado de tamaño superior, comprendido entre los 115.9 nm observados con un equivalente de Ag^+ (Figura 150c) hasta los 294.9 nm alcanzados con un equivalente de Ca^{+2} (Figura 150e), y una polidispersidad baja, comprendida entre 0.163 para la Ag^+ y 0.261 para el Hg^{+2} (Figura 150k).

Por lo tanto, los resultados de la adición de un equivalente de ion metálico sobre una disolución de **Poly1** en $CHCl_3$ se pueden resumir en la tabla de la Figura 151a. En ella, aparece en la primera columna la descripción de la muestra (polímero/equivalentes de sal/sal empleada). En la segunda columna (Z nm) se recogen los tamaños medios y en la tercera columna los PDI obtenidos para cada muestra. Además, aparecen resaltadas en color amarillo las muestras con un tamaño (Z) y PDI similar al del polímero en ausencia de sal (primera entrada), las cuales apenas sufren cambios. En color naranja aparecen las muestras donde se obtiene más de un tamaño de partícula. Y sin resaltar, las muestras donde el aumento del tamaño de partícula y la disminución de la polidispersidad sugieren la formación de agregados.

a)

Muestra		Z (nm)	PDI
Poly1		44.8	0.312
1 equiv de	Li	41.2	0.352
	Ba	varios	-
	Ca	294.9	0.244
	Na	varios	-
	Ni	43.64	0.316
	Co	226.5	0.195
	Zn	49.82	0.316
	Mn	220.4	0.203
	Mg	235.9	0.232
	Hg	182.9	0.261
	Pb	217.3	0.196
	Ag	115.9	0.163

b)

Muestra		Z (nm)	PDI
Poly1		44.8	0.312
2 equiv de	Li	204.5	0.140
	Ba	varios	-
	Ca	283.4	0.221
	Na	varios	-
	Ni	42.02	0.327
	Co	265.4	0.172
	Zn	varios	-
	Mn	259.3	0.169
	Mg	240.2	0.215
	Hg	236.8	0.266
	Pb	279.6	0.252
	Ag	130.8	0.236

*Figura 151. Tablas resumen de los datos de DLS (tamaño y PDI) obtenida para **Poly1**: a) con 1 equivalente de ion metálico b) con 2 equivalentes de ion metálico*

Los resultados de DLS obtenidos cuando se adicionaron 2 equivalentes de ion metálico a una disolución del polímero **Poly1** en $CHCl_3$ se recogen de forma resumida en la Figura 151b. En ella se observan tres situaciones similares a las ya observadas con un equivalente del ion metálico:

- Una situación similar a la del polímero en disolución en ausencia de catión, para el Ni^{+2}.
- La formación de varias partículas de diversos tamaños para el Ba^{+2}, Na^{+} y Zn^{+2}.
- Agregados de tamaño superior para los demás iones metálicos.

El mismo procedimiento utilizado para estudiar el efecto de la adición de iones metálicos sobre disoluciones del polímero **Poly1** en $CHCl_3$, se empleó para estudiar disoluciones del polímero **Poly2**, **Poly3** y **Poly4** en $CHCl_3$.

Para el polímero **Poly2** los resultados obtenidos aparecen resumidos en las dos tablas de la Figura 152, correspondientes a la adición de 1 y 2 equivalentes de ion metálico sobre la disolución del polímero en $CHCl_3$, respectivamente.

Muestra		Z (nm)	PDI
Poly2		27.5	0.244
1 equiv de	Li	27.5	0.244
	Ba	27.5	0.244
	Ca	25.8	0.130
	Na	varios	-
	Ni	29.5	0.373
	Co	235.5	0.094
	Zn	316.8	0.141
	Mn	229.2	0.067
	Mg	168.1	0.170
	Hg	161.7	0.107
	Pb	215.2	0.094
	Ag	175.2	0.199

Muestra		Z (nm)	PDI
Poly2		27.5	0.244
2 equiv de	Li	27.5	0.244
	Ba	varios	-
	Ca	273.4	0.134
	Na	varios	-
	Ni	289.5	0.070
	Co	285.0	0.067
	Zn	310.6	0.110
	Mn	225.7	0.024
	Mg	197.3	0.142
	Hg	174.1	0.050
	Pb	410.5	0.114
	Ag	varios	-

*Figura 152. Tablas resumen de los datos de DLS (tamaño y PDI) obtenida tras la adición de 1 y 2 equivalentes de ion metálico sobre una disolución de **Poly2** en $CHCl_3$*

Como puede verse, la adición de un equivalente de ion metálico genera una situación similar a la observada en el polímero en ausencia de ion metálico, para Li^{+}, Ba^{+2}, Ca^{+2} y Ni^{+2}. La aparición de agregados de varios tamaños, para Na^{+}. La formación de agregados superiores para Co^{+2}, Zn^{+2}, Mn^{+2}, Mg^{+2}, Hg^{+2}, Pb^{+2} y Ag^{+2}. En el caso de la adición de dos equivalentes de ion metálico, sólo Li^{+} reproduce la situación de la disolución inicial. Aparecen agregados de varios tamaños para Ba^{+2}, Na^{+} y Ag^{+}. La adición de los iones metálicos restantes genera agregados de tamaño superior y baja polidispersidad. Cabe destacar para estos experimentos la bajísima polidispersidad observada en algunos casos, como, por ejemplo: 1 equivalente de Mn^{+2} (PDI=0.067), 2 equivalentes de Mn^{+2} (PDI=0.024) o dos equivalentes de Hg^{+2} (PDI=0.050). Estos índices de polidispersidad de los agregados formados, tan bajos, pueden sugerir la formación de nanoesferas por asociación de hélices del polímero.

Para las disoluciones del polímero **Poly3** en $CHCl_3$ se obtuvieron los resultados recogidos en la Figura 153a.

a)

Muestra		Z (nm)	PDI	Muestra		Z (nm)	PDI
Poly3		14.3/201	-	Poly3		14.3/210	-
1 equiv de	Li	207.0	0.056	2 equiv de	Li	varios	-
	Ba	varios	-		Ba	244.3	0.462
	Ca	357.1	0.322		Ca	274.3	0.144
	Na	464.8	0.604		Na	varios	-
	Ni	213.5	0.120		Ni	239.0	0.017
	Co	214.2	0.052		Co	288.9	0.021
	Zn	275.3	0.117		Zn	294.3	0.064
	Mn	184.4	0.057		Mn	230.9	0.040
	Mg	189.2	0.187		Mg	190.9	0.132
	Hg	176.5	0.055		Hg	175.4	0.054
	Pb	194.4	0.061		Pb	436.5	0.098
	Ag	232.5	0.271		Ag	varios	-

b)

Muestra		Z (nm)	PDI	Muestra		Z (nm)	PDI
Poly4		27/318	-	Poly4		27/318	-
1 eq de	Li	229.2	0.110	2 eq de	Li	varios	-
	Ba	115.9	0.386		Ba	157.9	0.263
	Ca	339.4	0.228		Ca	298.9	0.178
	Na	varios	-		Na	varios	-
	Ni	283.1	0.209		Ni	300.1	0.082
	Co	283.4	0.139		Co	311.2	0.123
	Zn	415.2	0.148		Zn	360.1	0.141
	Mn	203.1	0.063		Mn	222.3	0.054
	Mg	232.7	0.073		Mg	230.2	0.081
	Hg	204.7	0.112		Hg	237.5	0.269
	Pb	199.8	0.126		Pb	379.2	0.169
	Ag	195.8	0.300		Ag	243.7	0.336

*Figura 153. Tablas resumen de los datos de DLS (tamaño y PDI) obtenida tras la adición de 1 y 2 equivalentes de ion metálico sobre una disolución de a) **Poly3** y b) **Poly4***

La adición de un equivalente del ion metálico dio lugar a la formación de varias partículas de tamaños diferentes, para Ba^{+2} y Na^{+}, y de agregados de tamaño superior en los demás casos. Aparecen resaltados en gris los casos del Ca^{+2} y de la Ag^{+}, donde la polidispersidad superior a 0.200 sugiere la presencia de agregados heterogéneos. La adición de dos equivalentes de ion metálico genera también la formación de varias partículas de tamaños diferentes, para Li^{+}, Na^{+} y Ag^{+}, y de agregados de tamaño superior

en los demás casos. Aparece resaltado también en gris el caso de Ba^{+2}, donde la polidispersidad es superior a 0.200. Es de especial relevancia el caso del Ni^{+2}, en el que se obtiene un PDI=0.017. Este índice de polidispersidad, tan bajo, sugiere nuevamente la formación de agregados con una morfología esférica o similar.

Para las disoluciones de **Poly4** en $CHCl_3$, la adición de 1 equivalente de ion metálico genera partículas de tamaño diferente para Na^+ y agregados superiores para todos los demás, destacando la formación de agregados muy polidispersos en el caso del Ba^{+2} y de la Ag^+ (PDI superior a 0.200). En el caso de la adición de dos equivalentes de ion metálico se forman partículas de varios tamaños para Li^+ y Na^+, y agregados superiores para todos los demás casos estudiados, siendo en los casos del Ba^{+2}, Hg^{+2} y la Ag^+ muy polidispersos (PDI superior a 0.200).

Además, para todos los polímeros estudiados (**Poly1-4**) la adición de 10 equivalentes de ion metálico sobre sus disoluciones en $CHCl_3$, genera agregados con tamaños superiores a 1000-10000 nm, produciéndose, en la mayoría de los casos, la precipitación de las muestras en la cubeta.

Decidimos estudiar a continuación si la formación de agregados se debe a la coordinación de los iones metálicos con los sustituyentes de los polímeros, provocando la asociación de hélices. O, por el contrario, si es un efecto provocado por un aumento de la fuerza iónica, como consecuencia de la presencia de iones metálicos en la disolución. Para ello, se llevó a cabo un estudio adicional por DLS, en el que se añadieron cantidades menores de iones metálicos (0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 equivalentes) a la disolución del polímero.

En nuestro caso, el experimento se realizó únicamente con una disolución del polímero **Poly4** (0.2 mg/mL en $CHCl_3$) a la que se le añadieron sucesivamente 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 equivalentes de perclorato de Li^+, Na^+, Ag^+, Ba^{+2}, Ca^{+2}, Ni^{+2}, Co^{+2}, Zn^{+2}, Mn^{+2}, Mg^{+2}, Hg^{+2} y Pb^{+2}. Como resultado de estos experimentos se observaron agregados moleculares con tamaños similares a los obtenidos anteriormente con uno y dos equivalentes de ion metálico. La formación de agregados similares en disoluciones donde la fuerza iónica es mucho menor permitió constatar que la formación de los mismos se debe a la asociación de hélices de polímero, por la coordinación del ion metálico, y no al aumento de la fuerza iónica de la disolución.

Los estudios de DLS llevados a cabo con nuestros polímeros demuestran que mientras las disoluciones de **Poly1** y **Poly2** no presentan agregados y parecen estar constituidas únicamente por hélices libres del polímero, las disoluciones de **Poly3** y **Poly4** dan lugar a mezclas donde aparecen hélices libres del polímero y agregados superiores.

La adición de determinadas sales metálicas sobre las disoluciones de nuestros polímeros permite obtener agregados moleculares cuyo tamaño y polidispersidad puede ser modulado por la concentración de la sal y la naturaleza de esta.

8.6.2 Estudio de los agregados por SEM

Una vez comprobada la formación de agregados moleculares por DLS, decidimos realizar un estudio por microscopía electrónica de barrido (SEM), con el objeto de estudiar su morfología.

En primer lugar, se realizó un estudio de SEM sobre una muestra de una disolución de **Poly1** (0.2 mg/mL en $CHCl_3$). Las imágenes obtenidas (Figura 154) permitieron observar una estructura reticulada de fibras de polímero. Resultados similares (polímero reticulado en fibras) se observaron cuando se realizó el estudio de SEM sobre muestras

de **Poly1** (0.2 mg/mL en $CHCl_3$) a la que se le añadió 1 equivalente de Co^{+2}, elegida por ser la disolución que presenta una menor polidispersidad en el estudio de DLS con iones metálicos (Figura 151, página 483).

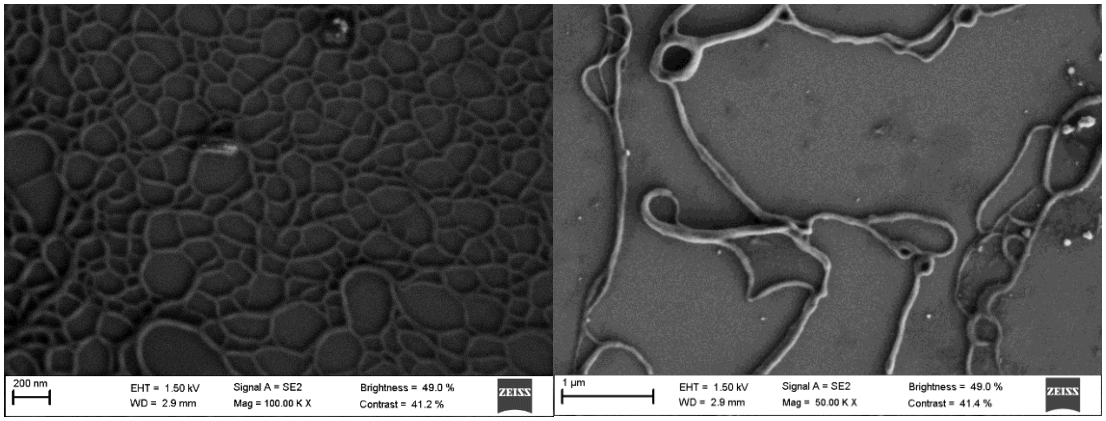


*Figura 154. Imágenes de SEM para una muestra del polímero **Poly1** (0.2 mg/mL en $CHCl_3$)*

Los resultados anteriores pueden ser debidos al empleo de concentraciones altas del polímero **Poly1** y a que este no presenta una polidispersidad excelente con los cationes metálicos. Por ello, decidimos cambiar el polímero por **Poly4**, que presenta una polidispersidad más baja con los cationes metálicos (especialmente con el ion Mn^{+2},ver Figura 153a, página484) y utilizar concentraciones más bajas del polímero.

De acuerdo con esto, realizamos un estudio por SEM de muestras con diferentes diluciones de **Poly4** en $CHCl_3$ (0.02, 0.01, 0.005, 0.0001 mg/mL), a las que se le añadió un equivalente del ion Mn^{+2}.

El estudio realizado muestra que a concentraciones del polímero más bajas (0.01 y 0.02 mg/mL), además de observarse hebras del polímero, como ocurría a concentraciones altas (para disoluciones de **Poly1** 0.2 mg/mL en $CHCl_3$), aparecen estructuras organizadas en forma de nanotubos de longitudes comprendidas entre 150 y 200 nm (Figura 155).

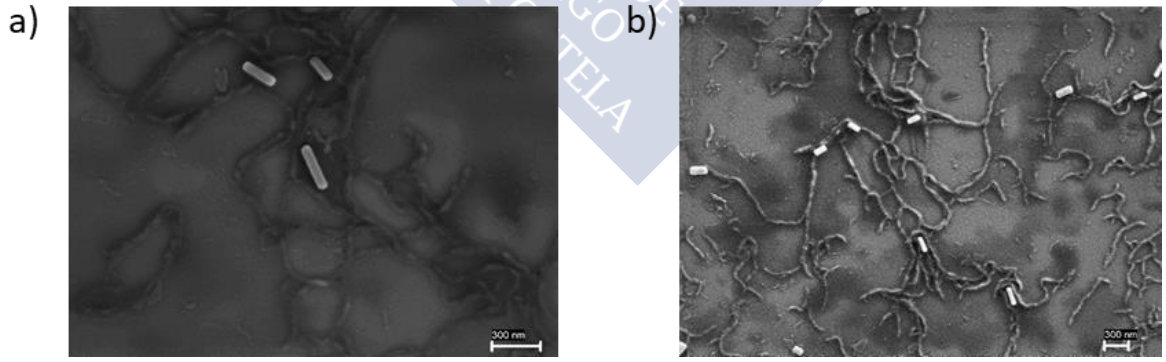


*Figura 155. Imágenes de SEM para una muestra de **Poly4** con 1 equivalentes de Mn^{+2} a una concentración de polímero en $CHCl_3$: a) 0.02 mg/mL y b) 0.01 mg/mL*

9 CONCLUSIONS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1) Two new enantiomeric polyisocyanides, methyl (*R*)-2-(4-isocyanobenzamido)-2-phenylacetate (**(*R*)-621**) and methyl (*S*)-2-(4-isocyanobenzamido)-2-phenylacetate (**(*S*)-621**), have been prepared in 68% and 64% yields, respectively, according to a four steps known procedure.
2) Under diverse polymerization conditions, monomer **(*R*)-621** provided four polymers that differ on their size and helical properties: three polymers (**Poly1**, **Poly2**, **Poly3**) of short length chains and one polymer of long length chain (**Poly4**). Monomer (**(*S*)-621**) similarly provided three short length polymers (**Poly5**, **Poly6** y **Poly7)** and one long length polymer **Poly8**. **Poly8** fold as a 4_1 helix with a helical pitch of 2.5 nm.
3) It was found that the helical properties of the polymers can be modulated by solvents, metallic ions, acids, and heating, as follows:
    a) The helicity of the short length polymers can be reversibly modulated by solvents. In fact, THF and MeOH favor inverse helix conformations to those showed in DCM, $CHCl_3$, DMF, DMSO, acetone or MeCN.
    b) Long length polymers behave as static polymers. They show the same helicity in all the above solvents.
    c) Short length polymers under heating (annealing) invert their helicity to new polymers that showed to be static polymers when solved in the above solvents.
    d) When equimolecular amounts of metallic ions were added to solutions of polymers in $CHCl_3$ or THF, their helicity remains unaltered. but molecular aggregates were observed. Their size and morphology were dependent on the nature and concentration of both the metallic ion and the solvent.
    e) Interestingly, preliminary SEM studies suggest the formation of nanotubes in samples of **Poly4** in $CHCl_3$ with 1 equivalent of Mn^{+2}. They showed lengths in the range 150-200 nm.
    f) Addition of $BF_3.OEt_2$ allows to invert the helicity of long length polymer **Poly4**, this is a reversible behavior, because neutralization of this Lewis acid with Et_3N allow recovering the initial helicity.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

10 PARTE EXPERIMENTAL

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

10.1 Técnicas Experimentales

Las reacciones que se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte de argón fueron realizadas en matraces previamente flameados y purgados repetidas veces bajo atmósfera de argón, utilizándose disolventes secos y reactivos comerciales.

Los espectros de RMN se realizaron en un espectrofotómetro Varian Mercury 300. Los desplazamientos químicos (ppm) de ^{1}H se tomaron como referencia a la señal del TMS (0 ppm) en $CDCl_3$.

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Jasco P2000 usando una lámpara de Na (589 nm) y una cubeta de 1 cm. Los valores de concentración de la muestra se dan en g/100 mL.

Los espectros de masa de alta resolución se realizaron en un espectrómetro VG Autospect 20-250 mediante inserción directa, usando la técnica de electrospray positivo.

Los experimentos de IR se realizaron en un espectrómetro MIDAC Prospect-IR con software Grams/386 cuando la muestra se midió en forma de pastilla de KBr y en un FT-IR PerkinElmer Spectrum Two cuando la muestra se depositó sobre un accesorio ATR de diamante.

Las medidas de GPC se llevaron a cabo en un HPLC Aliance 2695 equipado con un detector de UV-2489 (Waters). Las muestras se eluyeron por tres columnas Phenogel conectadas en serie con fases estacionarias de 10^3, 10^4 y 10^5 Armstrong y empaquetadas con un soporte sólido de un copolímero entrecruzado de estireno y *p*-divinilbenceno.

Las medidas de CD se registraron en un espectropolarímetro Jasco 720 (250-500 nm). Se utilizaron muestras de una concentración 0.4 mg/mL en una cubeta de 0.1 cm de grosor. Los espectros de CD se midieron a una temperatura de 25 °C.

Los espectros de UV se registraron en un espectrofotómetro Jasco V-630 con un intervalo de longitud de onda entre 250-500 nm, utilizándose las mismas muestras y cubeta que las empleadas cuando se registraron los espectros de CD.

Los experimentos de DSC se realizaron en un DSC Q200 Tecnología Tzerro (TA Instruments, UK), equipado con un sistema de refrigeración RCS90 (TA Instruments, UK) utilizando pocillos de aluminio Tzero de baja masa. Las medidas de DSC se realizaron sobre 2.00-3.00 mg de film de polímero.

Las medidas de DLS se llevaron a cabo en un Malvern Nano ZS operando a 633 nm y un ángulo de difracción de 173°.

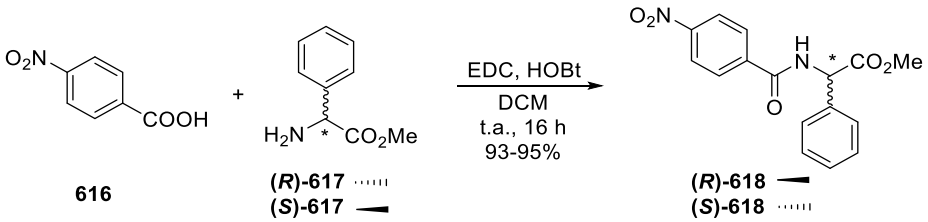
Las medidas de AFM se realizaron a t.a. en un microscopio de sonda de barrido Veeco MulitiMode V. Se utilizaron cantiléveres de silicio ultrafinos en modo pulsado o "*tapping*" y se utilizaron escáneres de 12 y 1 µm. Los programas de procesado utilizados fueron Nanoscope y WSxM 4.0 β 1.0 (NanoTech Electornica, S. L.).

Las medidas de SEM se llevaron a cabo utilizando un microscopio electrónico LEO-435VP equipado con un espectrómetro de dispersión de Rayos-X (EDX). Una gota de una disolución del polímero se depositó sobre las placas de silicio inclinando la placa unos 45° y se dejó evaporar el disolvente a t.a.

Los estudios de Mecánica Molecular (MMFF94) de **Poly8** se realizaron en el programa Spartan 10, empleándose el mismo programa también como sistema de visualización.

10.2 Síntesis de los monómeros

10.2.1 Síntesis del (*R*)-2-(4-nitrobenzamido)-2-fenilacetato de metilo ((*R*)-618) y del (*S*)-2-(4-nitrobenzamido)-2-fenilacetato de metilo ((*S*)-618)



En un matraz erlenmeyer de 50 mL se disolvieron 0.700 g (3.47 mmol) del hidrocloruro (*R*)-2-amino-2-fenilacetato de metilo en 20 mL de una disolución acuosa saturada de bicarbonato y la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3x30 mL). Las fases orgánicas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad, obteniéndose 0.550 g (3.33 mmol, 1.2 eq) de (*R*)-2-amino-2-fenilacetato de metilo (**(*R*)-617**).

La amina **(*R*)-617** anteriormente obtenida se disolvió en 25 mL de DCM seco y sobre esta disolución se añadieron sucesivamente 0.464 g (2.78 mmol, 1.0 eq) de **616**, 0.638 g (3.33 mmol, 1.2 eq) de EDC y 0.425 g (2.78 mmol, 1.0) de HOBt.H_2O. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a t.a., al cabo de las cuales se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 1:2) la desaparición del producto de partida **(*R*)-617** (R_f=0.0) y la aparición deun producto de reacción menos polar (R_f=0.3). La suspensión resultante se lavó con H_2O (25 mL), disolución acuosa de HCl 1M (25 mL), H_2O (25 mL) y disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (25 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:2 a 1:1) obteniéndose 0.811 g (2.58 mmol, 93%) del compuesto **(*R*)-618**, como un sólido amorfo de color blanco.

Siguiendo el mismo procedimiento, partiendo del hidrocloruro (*S*)-2-amino-2-fenilacetato de metilo (0.700 g, 3.47 mmol), se obtuvieron 0.829 g (2.64 mmol, 95%) del compuesto **(*S*)-618**, como un sólido amorfo de color blanco.

Datos espectroscópicos para (*R*)-2-(4-nitrobenzamido)-2-fenilacetato de metilo (**(*R*)-618**).

$[\alpha]_D^{20}$: -81 ° (*c* 1.0, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 3.79 (s, 3H, CH_3), 5.76 (d, *J*=6.9 Hz, 1H, CH), 7.23 (sa, 1H, NH), 7.33-7.49 (m, 5H, 5xAr-H), 7.94-8.03 (m, 2H, 2xAr-H), 8.25-8.33 (m, 2H, 2xAr-H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 52.9 (CH_3), 57.2 (CH), 123.6, 127.5, 128.6, 128.8, 129.0 (9xCH), 135.7 (C), 139.2 (C), 149.7 (C), 165.5 (CO), 171.4 (CO).

EMAR (ESI^+): calculado para $C_{16}H_{14}N_2NaO_5$, 337.0795; encontrado, 337.0806.

IR (ν, cm^{-1}): 3323 (NH), 1747, 1647 (CO).

Datos espectroscópicos para (*S*)-2-(4-nitrobenzamido)-2-fenilacetato de metilo (**(*S*)-618**).

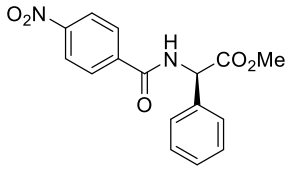
$[\alpha]_D^{20}$: +82 ° (*c* 1.0, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 3.79 (s, 3H, CH_3), 5.76 (d, *J*=6.9 Hz, 1H, CH), 7.22 (sa, 1H, NH), 7.34-7.49 (m, 5H, 5xAr-H), 7.88-8.06 (m, 2H, 2xAr-H), 8.20-8.35 (m, 2H, 2xAr-H).

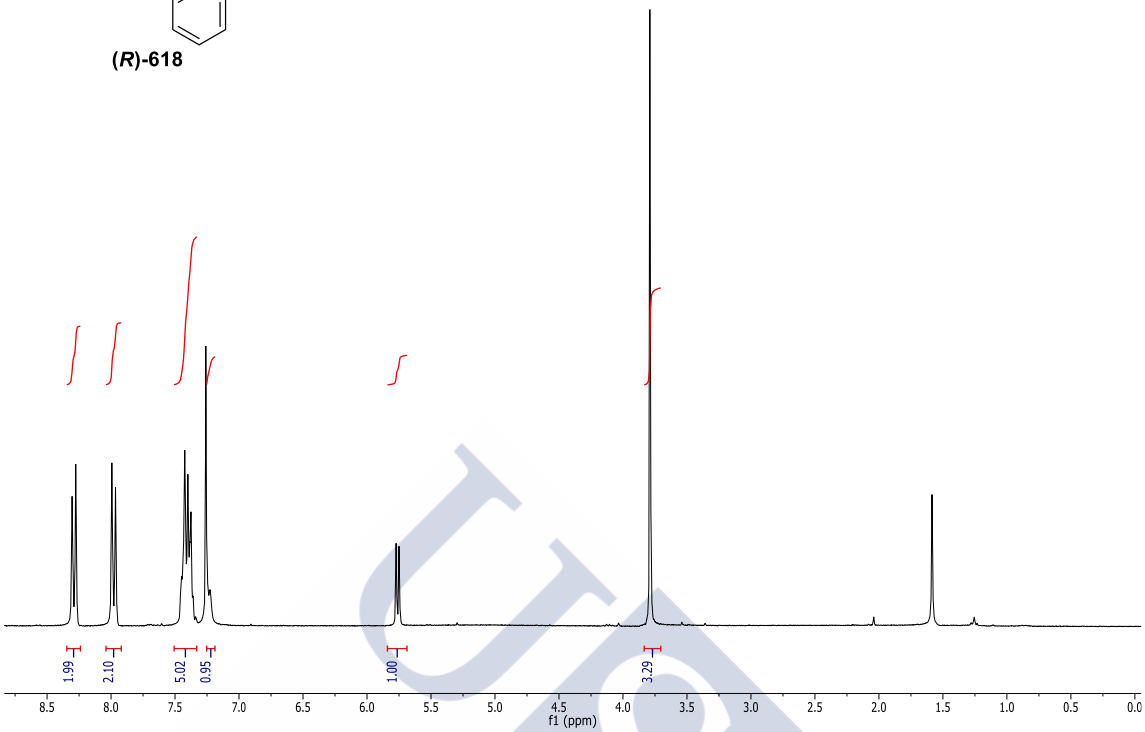
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 52.9 (CH_3), 57.2 (CH), 123.6, 127.5, 128.6, 128.8, 129.0 (9xCH), 135.7 (C), 139.2 (C), 149.7 (C), 165.5 (CO), 171.4 (CO).

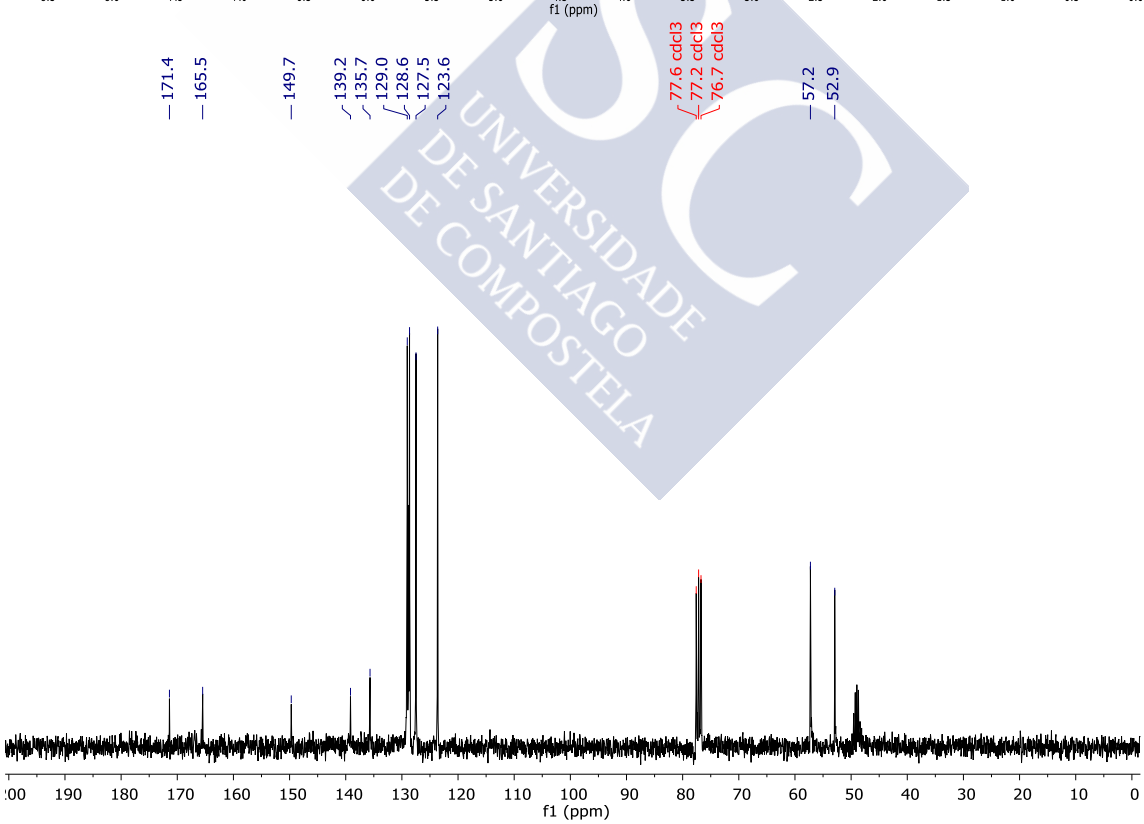
EMAR (ESI^+): calculado para $C_{16}H_{14}N_2NaO_5$, 337.0795; encontrado, 337.0796.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

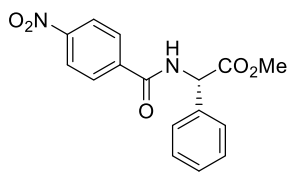


(*R*)-618

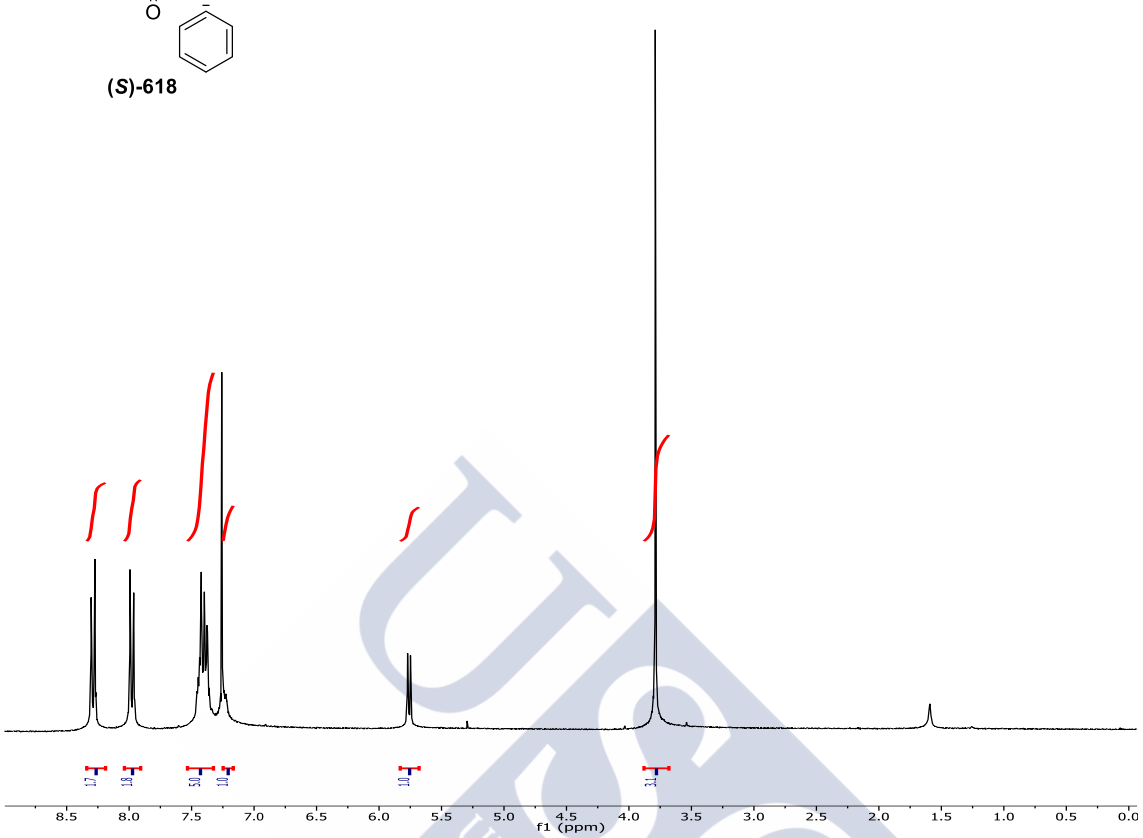


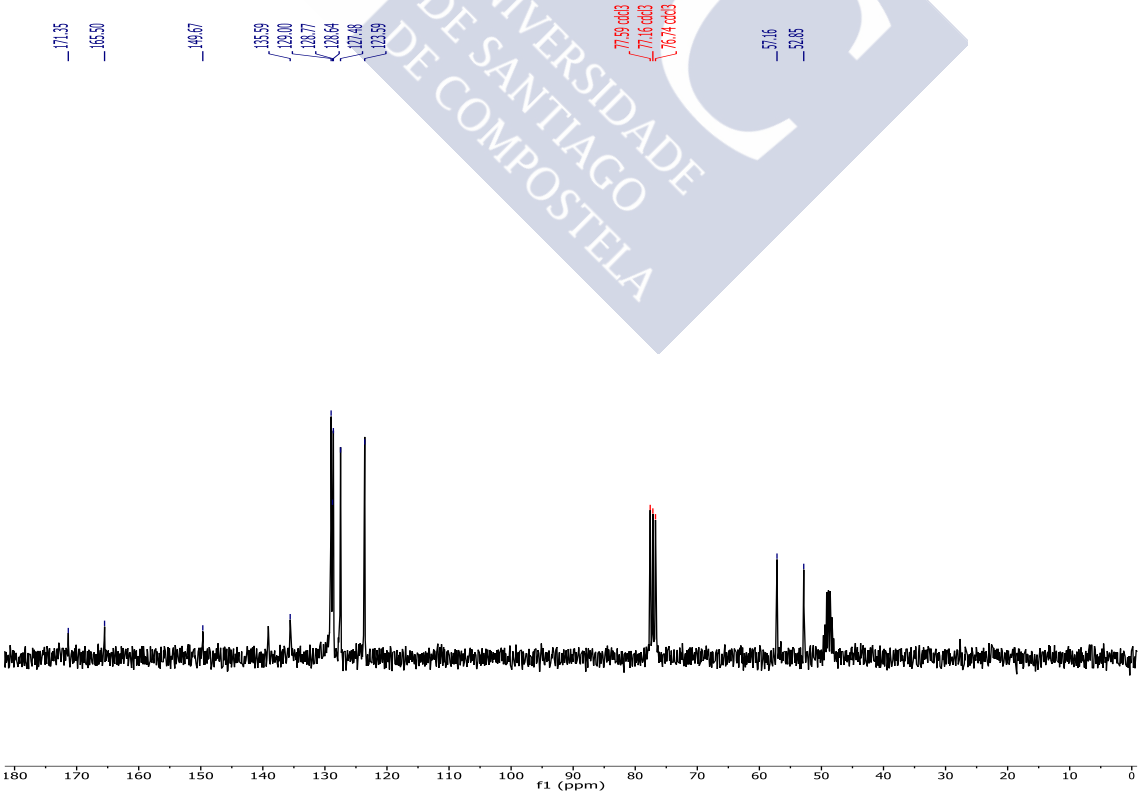


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



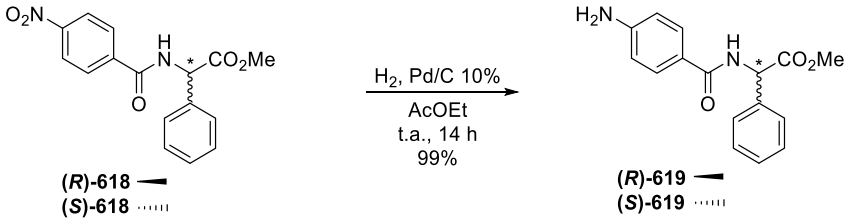
(*S*)-618





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

10.2.2 Síntesis del (*R*)-2-(4-aminobenzamido)-2-fenilacetato de metilo ((*R*)-619)) y del (*S*)-2-(4-aminobenzamido)-2-fenilacetato de metilo ((*S*)-619))



Sobre una disolución desoxigenada del compuesto **(*R*)-618** (0.750 g, 2.39 mmol) en 105 mL de AcOEt se añadieron 0.750 g de Pd/C (10%) y la suspensión resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a t.a. durante 14 h, al cabo de las cuales se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 1:2) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la aparición de un producto de reacción más polar (R_f=0.0). La mezcla de reacción se filtró sobre Celita lavando con AcOEt y los líquidos filtrados se concentraron a sequedad, obteniéndose 0.672 g (2.37 mmol, 99%) del compuesto **(*R*)-619**, como un sólido amorfo de color blanco.

Siguiendo el mismo procedimiento, partiendo de 0.750 g (2.39 mmol) de la **(*S*)-618**, se obtuvieron 0.672 g (2.37 mmol, 99%) del compuesto **(*S*)-619**, como un sólido amorfo de color blanco.

Datos espectroscópicos de (*R*)-2-(4-aminobenzamido)-2-fenilacetato de metilo (**(*R*)-619**).

$[\alpha]_D^{20}$: -55 ° (*c* 1.0, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 3.74 (s, 3H, CH_3), 4.04 (sa, 2H, 2xNH), 5.75 (d, *J*=6.9 Hz, 1H, CH), 6.50-6.72 (m, 2H, 2xAr-H), 7.01 (d, *J*=6.9 Hz, 1H, NH), 7.28-7.39 (m, 3H, 3xAr-H), 7.39-7.46 (m, 2H, 2xAr-H), 7.56-7.73 (m, 2H, 2xAr-H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 52.9 (CH_3), 56.8 (CH), 114.1 (2xCH), 122.9 (C), 127.4, 128.6, 129.0 (7xCH), 136.9 (C), 150.2 (C), 166.5 (CO), 171.9 (CO).

EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{16}H_{16}N_2NaO_3$, 307.1053; encontrado, 307.1055.

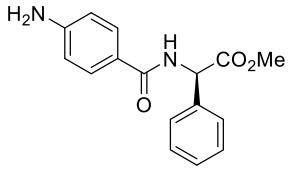
IR (ν, cm^{-1}): 3475, 3339 (NH), 1735, 1615 (CO).

Datos espectroscópicos de (*S*)-2-(4-aminobenzamido)-2-fenilacetato de metilo (**(*S*)-619**).

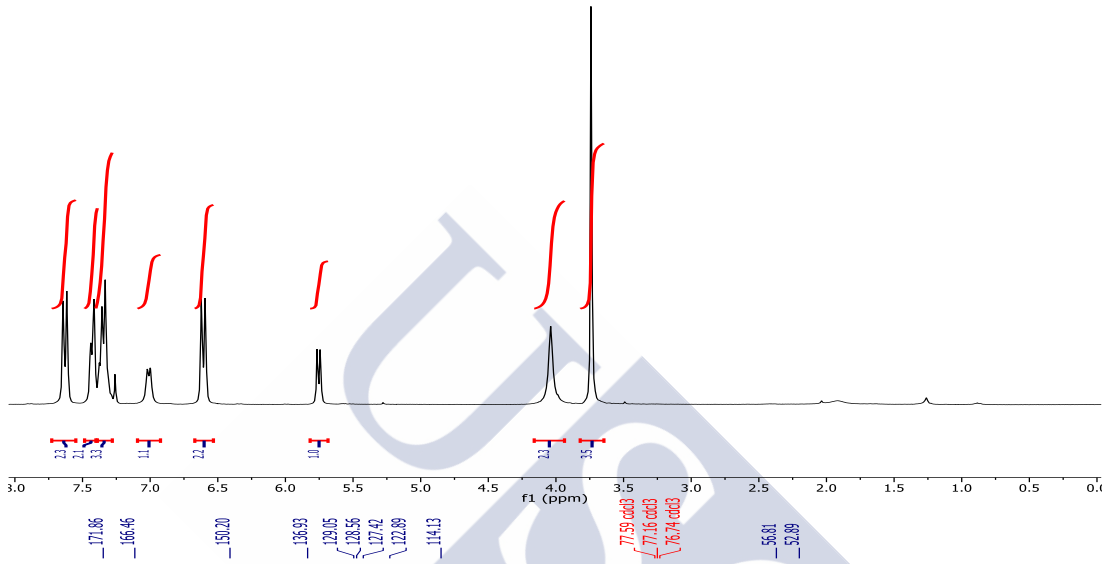
$[\alpha]_D^{20}$: +54 ° (*c* 1.0, $CHCl_3$)

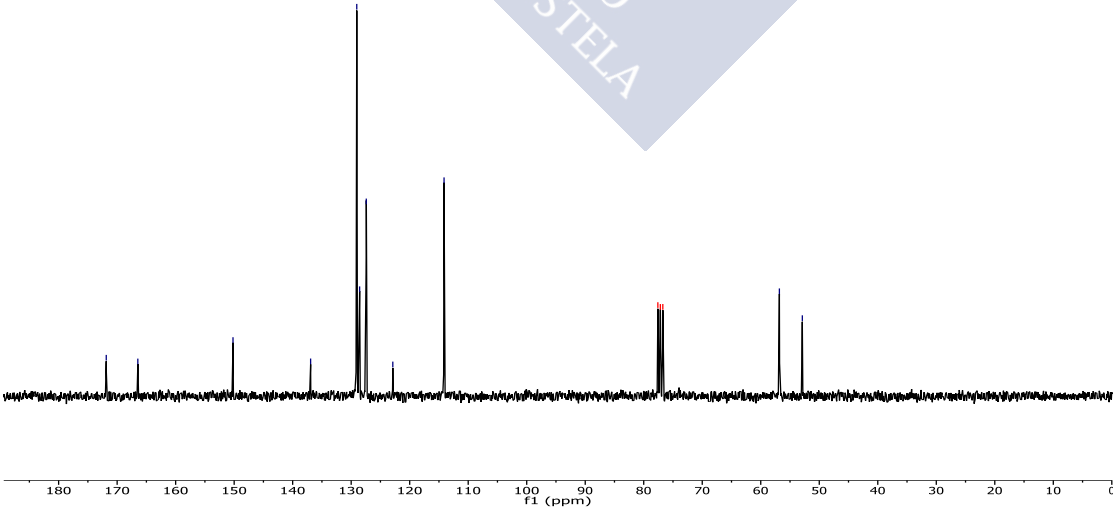
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 3.74 (s, 3H, CH_3), 4.04 (sa, 2H, 2xNH), 5.75 (d, *J*=7.0 Hz, 1H, CH), 6.51-6.71 (m, 2H, 2xAr-H), 7.01 (d, *J*=7.0 Hz, 1H, NH), 7.28-7.50 (m, 5H, 5xAr-H), 7.56-7.70 (m, 2H, 2xAr-H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 52.9 (CH_3), 56.8 (CH), 114.1 (2xCH), 122.9 (C), 127.4, 128.6, 129.1 (7xCH), 136.9 (C), 150.2 (C), 166.5 (CO), 171.9 (CO).

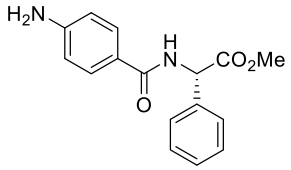


(*R*)-619

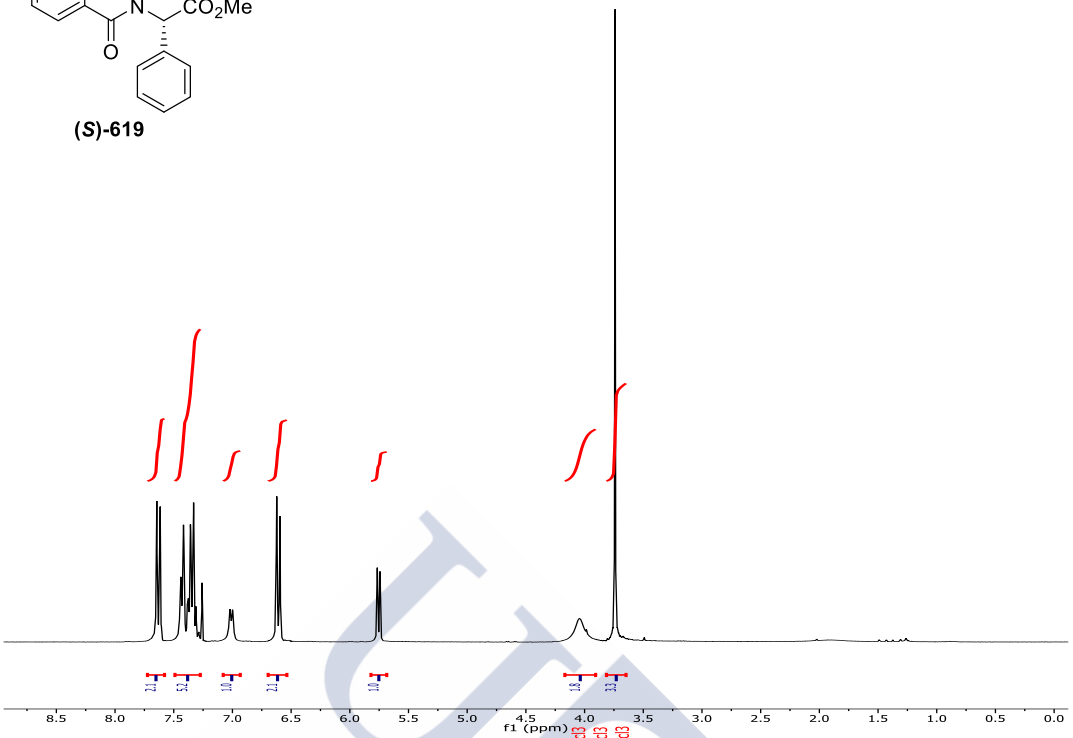


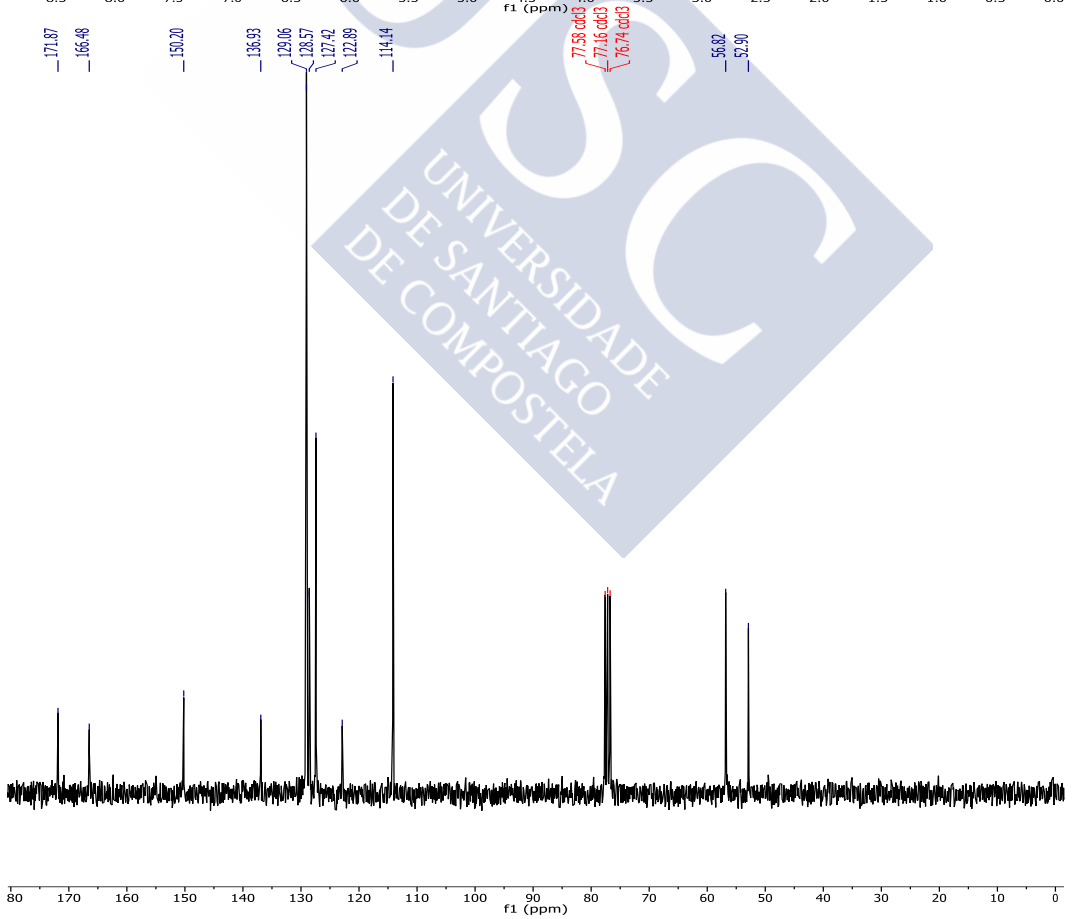


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



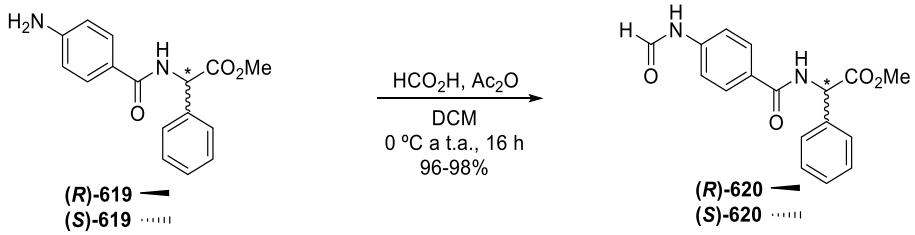
(*S*)-619





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

10.2.3 Síntesis del (*R*)-2-(4-formamidobenzamido)-2-fenilacetato de metilo ((*R*)-620) y del (*S*)-2-(4-formamidobenzamido)-2-fenilacetato de metilo ((*S*)-620).



En un matraz de fondo redondo de 100 mL, previamente flameado y purgado bajo Argon, se añadieron 0.43 mL (11.43 mmol) de ácido fórmico y 0.24 mL (2.52 mmol) de Ac_2O. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, tras lo cual la reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron 0.650 g (2.29 mmol) de la amina **(*R*)-619** disueltos en 57 mL de DCM seco. La disolución resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se adicionó nuevamente Ac_2O (0.12 mL) y se dejó reaccionando a temperatura ambiente durante 2 h más. Después se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 1:1) la desaparición del producto de partida (R_f=0.3) y la formación de un producto más polar (R_f=0.1), la mezcla de reacción se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hex 2:1), obteniéndose 0.698 g (2.23 mmol, 98) del compuesto **(*R*)-620**, como un sólido amorfo de color blanco.

Empleando las mismas condiciones, partiendo de 0.650 g (2.29 mmol) del compuesto **(*S*)-619**, se obtuvieron 0.685 g (2.20 mmol, 96%) del compuesto **(*S*)-620**, también como un sólido blanco amorfo.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Datos espectroscópicos para (*R*)-2-(4-formamidobenzamido)-2-fenilacetato de metilo (**(*R*)-620**).

$[\alpha]_D^{20}$: -50 ° (*c* 1.0, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 3.76 (s, 3H, CH_3), 5.74 (d, *J*=7.0 Hz, 1H, CH), 7.10 (d, *J*=8.5 Hz, 0.6H), 7.15-7.25 (m, 1H, NH), 7.29-7.50 (m, 5H, 5xAr-H), 7.51-7.64 (m, 2H, 2xAr-H), 7.68-7.85 (m, 2H, 2xAr-H), 7.91-8.15 (m, 0.7H, NH), 8.24-8.39 (m, 0.8H, NH), 8.69-8.84 (m, 0.3H). (presencia de dos conformaciones)

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 52.9 (CH_3), 56.9 (CH), 117.6, 119.1, 119.4, 127.3, 128.2, 128.3, 128.7, 129.0 (9xCH), 136.3, 140.1, 140.4 (3xC), 159.2 (CO), 161.7 (CO), 171.5 (CO).

EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{17}H_{17}N_2O_4$, 313.1183; encontrado, 313.1195.

IR (ν, cm^{-1}): 3312 (NH), 1747, 1676, 1640 (CO).

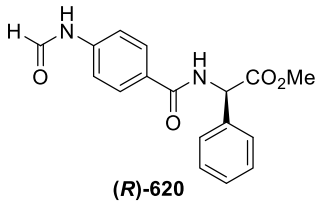
Datos espectroscópicos para (*S*)-2-(4-formamidobenzamido)-2-fenilacetato de metilo (**(*S*)-620**).

$[\alpha]_D^{20}$: +50 ° (*c* 1.0, $CHCl_3$)

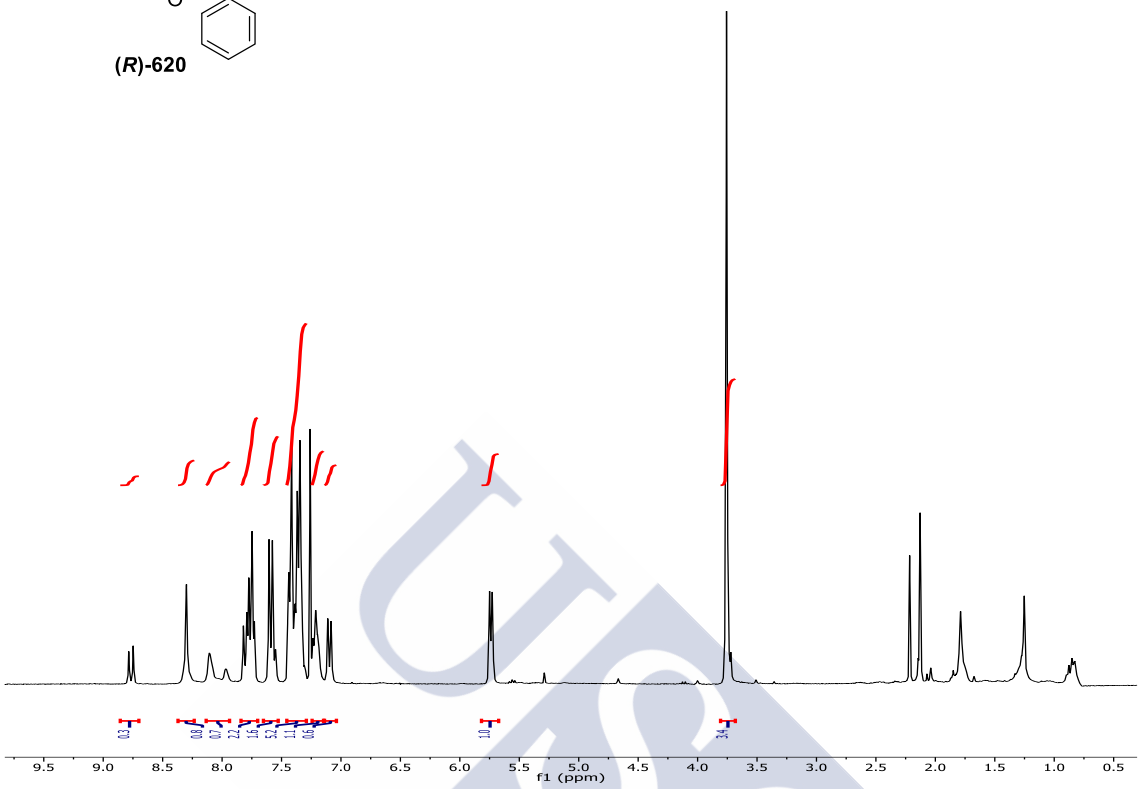
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 3.76 (s, 3H, CH_3), 5.74 (d, *J*=7.0 Hz, 1H, CH), 7.10 (d, *J*=8.5 Hz, 0.7H), 7.15-7.25 (m, 1H, NH), 7.29-7.50 (m, 5H, 5xAr-H), 7.51-7.64 (m, 2H, 2xAr-H), 7.68-7.85 (m, 2H, 2xAr-H), 7.91-8.15 (m, 0.7H, NH), 8.24-8.39 (m, 0.8H, NH), 8.69-8.84 (m, 0.3H). (presencia de dos conformaciones)

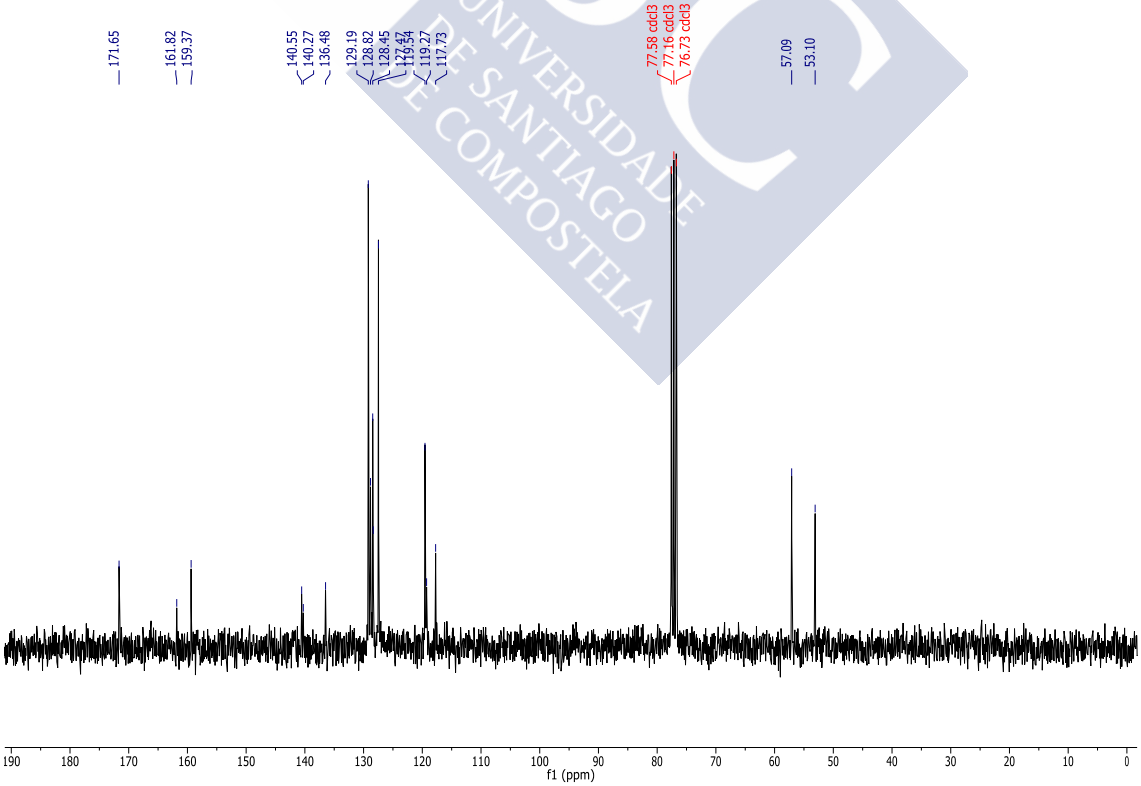
RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 53.1 (CH_3), 57.1 (CH), 117.7, 119.6, 127.5, 128.4, 128.8, 129.2 (9xCH), 136.4, 140.6 (3xC), 159.4, 161.9, 171.6 (3xCO).

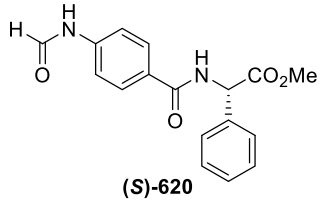
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



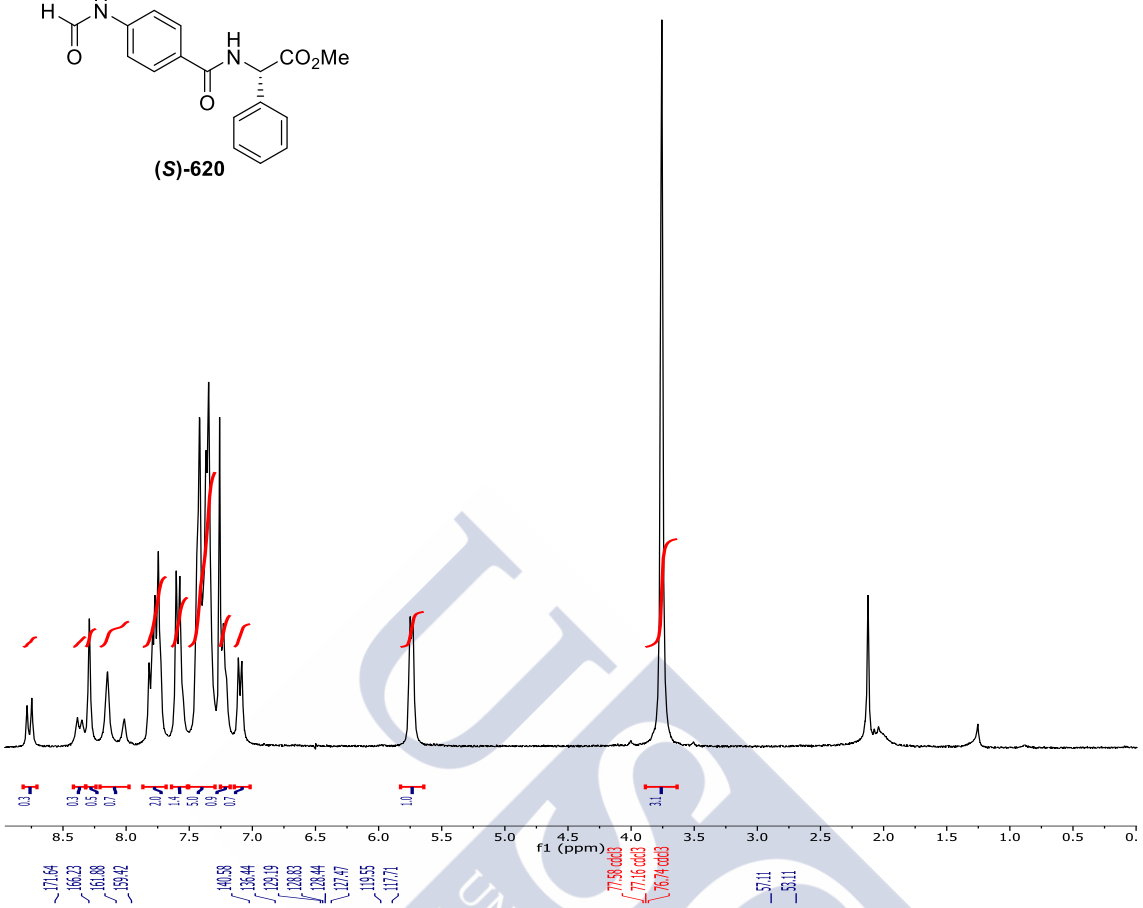
(*R*)-620

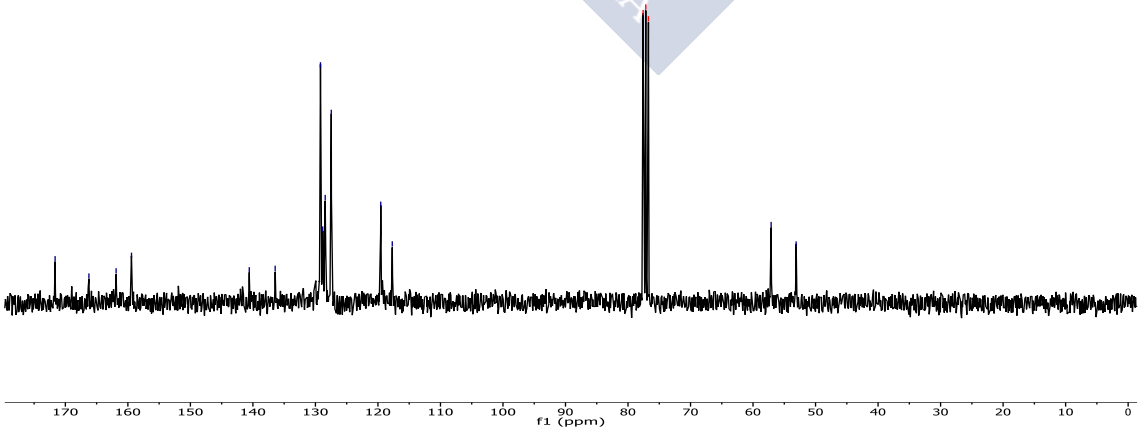

0.3
0.9
0.7
2.2
1.5
5.2
1.1
0.6
1.0
3.4
f1 (ppm)


171.65
161.82
159.37
140.55
140.27
136.48
129.19
128.82
128.45
127.47
119.54
119.27
117.73
77.58 cdcl3
77.16 cdcl3
76.73 cdcl3
57.09
53.10
f1 (ppm)



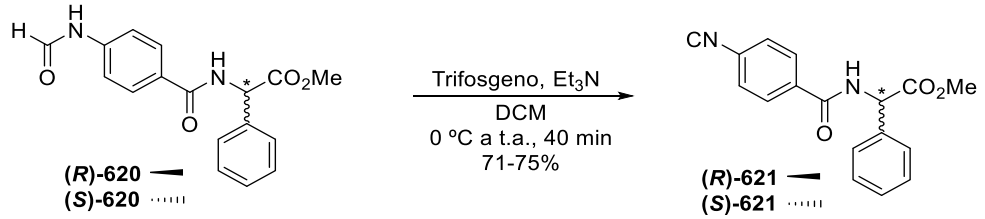
(*S*)-620





UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

10.2.4 Síntesis del (*R*)-2-(4-isocianobenzamido)-2-fenilacetato de metilo ((*R*)-621) y del (*S*)-2-(4-isocianobenzamido)-2-fenilacetato de metilo ((*S*)-621).



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvieron 0.650 g (2.08 mmol) de **(*R*)-620** y 0.58 mL (4.16 mmol) de Et_3N en 20 mL de DCM seco. Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 min a 0 °C, se adicionaron, gota a gota, 0.340 g (1.11 mmol) de trifosgeno disueltos en 10 mL de DCM seco. La mezcla resultante se agitó durante 40 min a temperatura ambiente, al cabo de los cuales se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 3:1) la aparición de un producto mucho menos polar (R_f =0.9) y, aunque todavía se observaba producto de partida (R_f =0.9), se elaboró la reacción. Para ello, la mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:2), obteniéndose, 0.459 g (1.56 mmol, 75%) del compuesto **(*R*)-621**, como un sólido amorfo de color blanco.

De manera análoga, partiendo de 0.650 g (2.08 mmol) del compuesto **(*S*)-620**, se obtuvieron 0.436 g (1.48 mmol, 71%) del compuesto **(*S*)-621**, como un sólido blanco amorfo.

Datos espectroscópicos de (*R*)-2-(4-isocianobenzamido)-2-fenilacetato de metilo (**(*R*)-621**).

$[\alpha]_D^{20}$: -71 ° (*c* 0.8, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 3.77 (s, 3H, CH_3), 5.74 (d, *J*=6.9 Hz, 1H, CH), 7.22 (d, *J*=6.9 Hz, 1H, NH), 7.32-7.47 (m, 7H, 7xAr-H), 7.80-7.90 (m, 2H, 2xAr-H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 53.2 (CH_3), 57.1 (CH), 126.8, 127.5, 128.6, 128.9, 129.2 (9xCH), 134.5, 136.2 (3xC), 164.9 (CO), 166.9 (CN), 171.4 (CO).

EMAR (ESI$^+$): calculado para $C_{17}H_{14}N_2NaO_3$, 317.0897; encontrado, 317.0901.

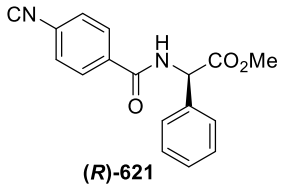
IR (ν, cm^{-1}): 3314 (NH), 2126 (CN), 1733, 1642 (CO).

Datos espectroscópicos de (*S*)-2-(4-isocianobenzamido)-2-fenilacetato de metilo (**(*S*)-621**).

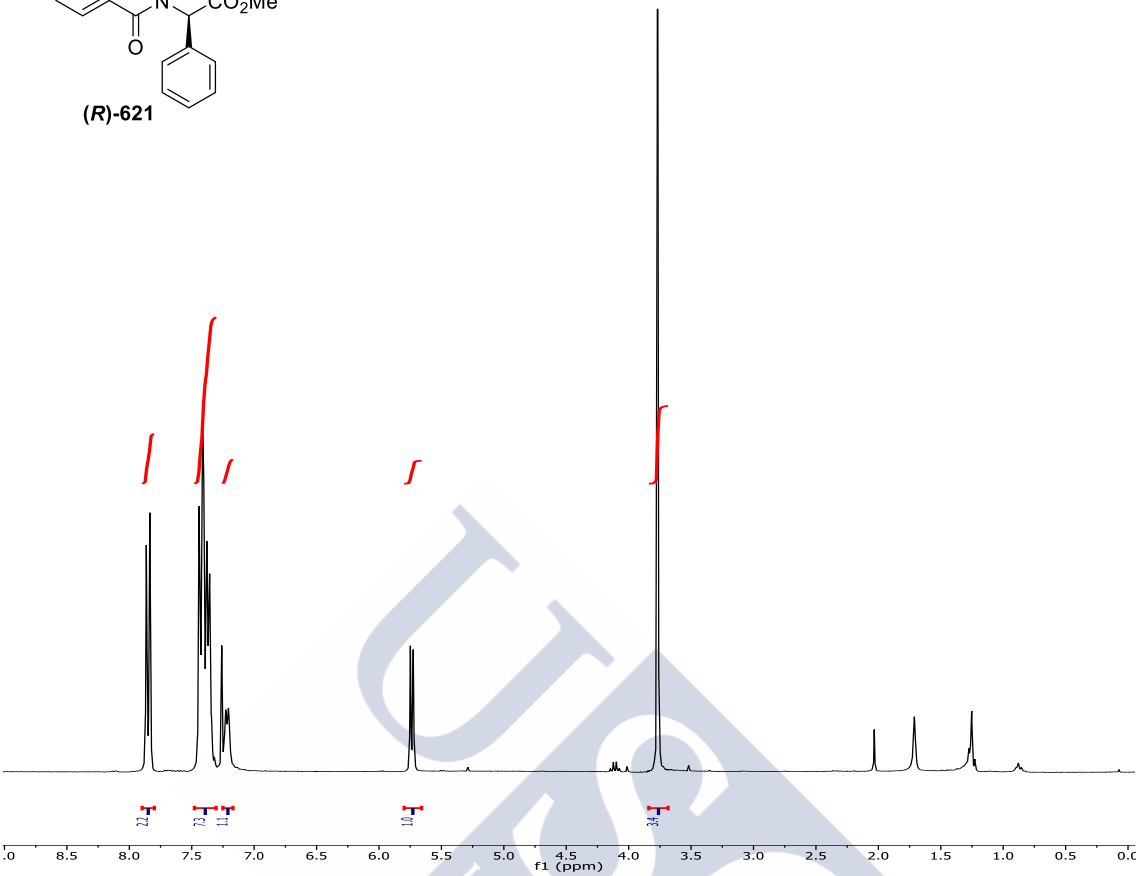
$[\alpha]_D^{20}$: +70 ° (*c* 1.0, $CHCl_3$)

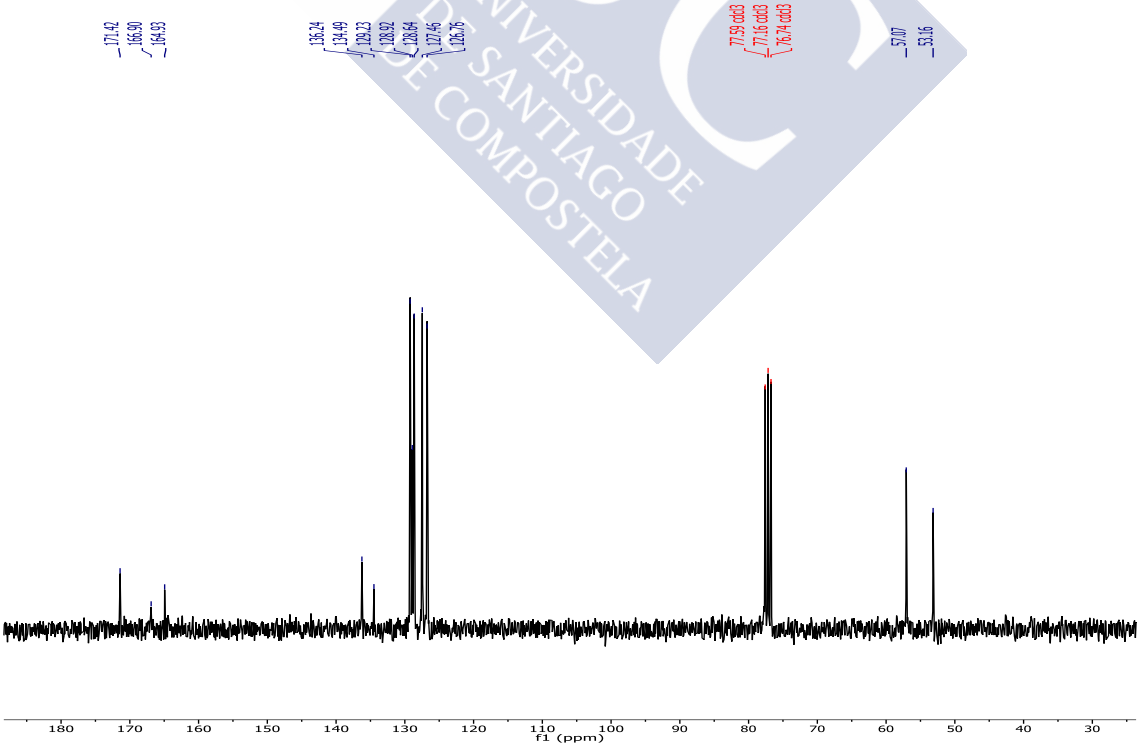
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 3.76 (s, 3H, CH_3), 5.73 (d, *J*=6.9 Hz, 1H, CH), 7.18-7.31 (m, 1H, NH), 7.30-7.50 (m, 7H, 7xAr-H), 7.76-7.92 (m, 2H, 2xAr-H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): 53.1 (CH_3), 57.0 (CH),126.7, 127.5, 128.6, 128.9, 129.2 (9xCH), 134.5, 136.2 (3xC), 164.9 (CO), 166.9 (CN), 171.4 (CO).

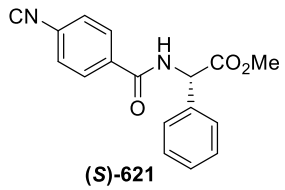


(*R*)-621

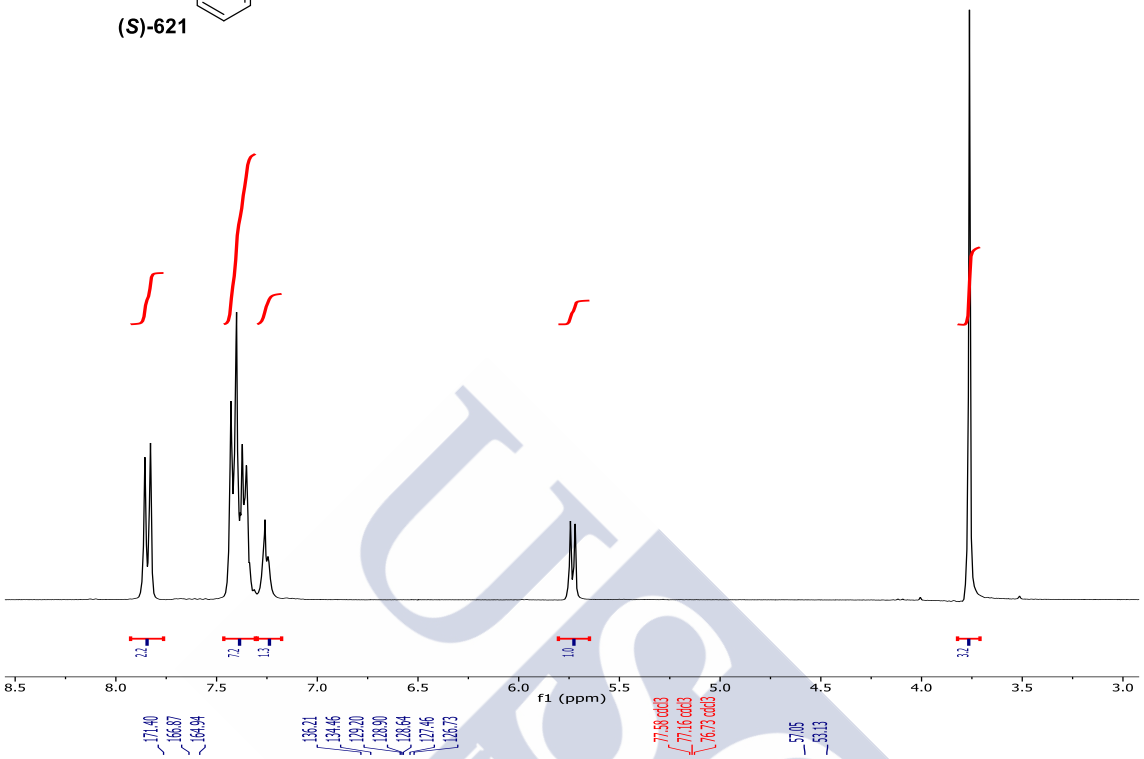


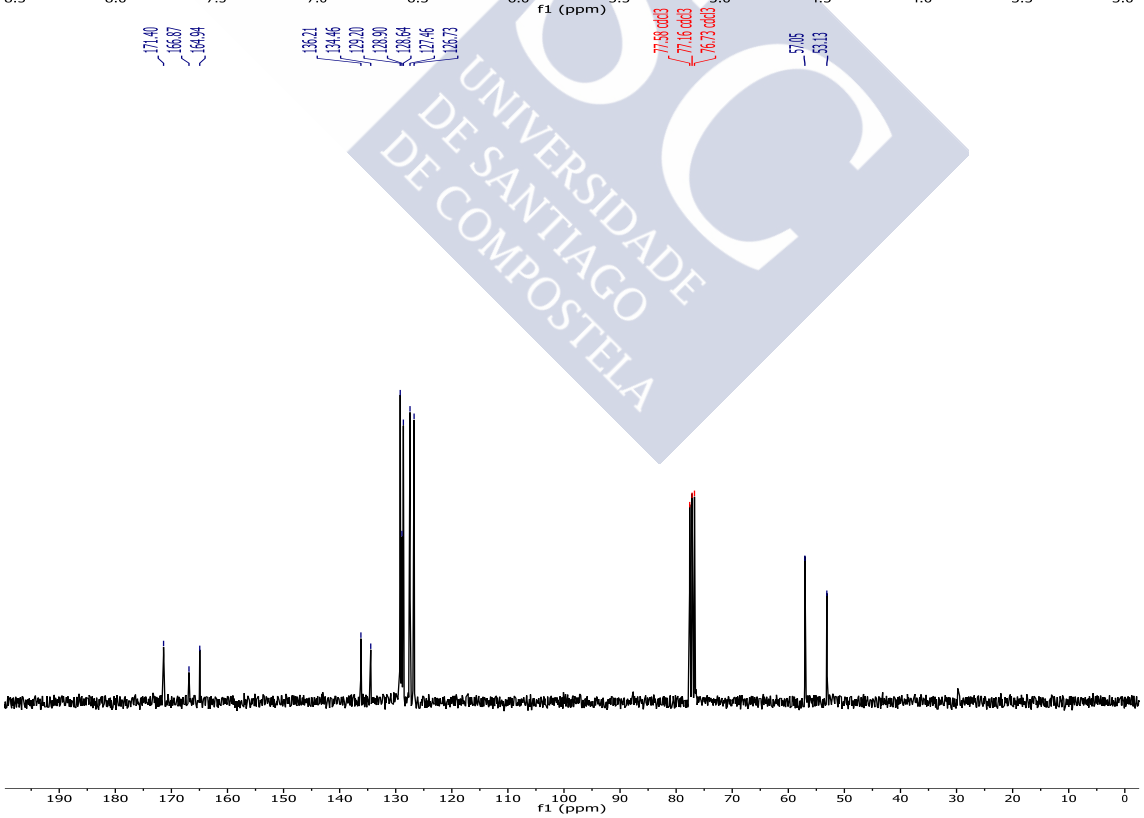


USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



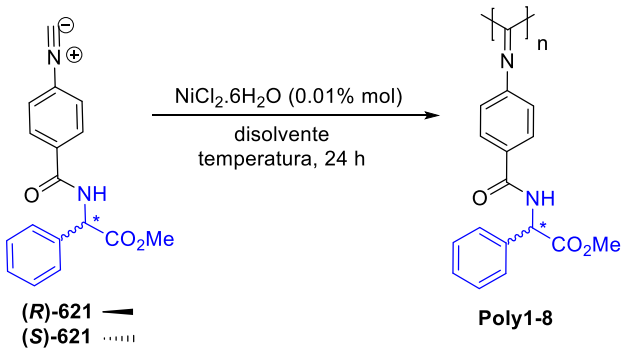
(*S*)-621





USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

10.3 Síntesis de los polifenilisonitrilos (Poly1-Poly8)



En un balón de fondo redondo de 10 mL, previamente flameado y purgado varias veces con Argon, se disolvieron 0.050 g (0.17 mmol) de monómero **(*R*)-621** ó **(*S*)-621**, en 1.7 mL del disolvente seleccionado para cada caso (ver Tabla 12). Sobre esta disolución se adicionaron 0.02 mL de una disolución 0.01 M de $NiCl_2.6H_2O$ en etanol seco, preparada en el momento. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 24 h a la temperatura requerida para cada caso (ver Tabla 12). El polímero resultante se precipitó mediante la adición de metanol sobre la mezcla de reacción, se centrifugó, se eliminó la fase orgánica. El residuo obtenido se lavó/centrifugó varias veces con hexano y se secó en la línea de vacío durante una noche, para dar lugar a los polímeros esperados (**Poly1-8**). Los rendimientos obtenidos para cada caso aparecen recogidos en la Tabla 12, junto con las condiciones de síntesis empleadas.

Condiciones	Polímero con (*R*)-621	Polímero con (*S*)-621
THF, t.a.	**Poly1** (98%)	**Poly5** (98%)
Tolueno, t.a.	**Poly2** (82%)	**Poly6** (83%)
CCl_4, t.a.	**Poly3** (62%)	**Poly7** (65%)
Tolueno, 100 °C	**Poly4** (98%)	**Poly8** (97%)

*Tabla 12. Polímeros obtenidos a partir de los isonitrilos **(R)-621** y **(S)-621** en función de las condiciones de reacción empleadas y nombre dado a cada uno de ellos (desde **Poly1** hasta **Poly8**)*

10.3.1 Caracterización por RMN

Datos espectroscópicos para **Poly1**:

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 7.82-6.67 (m, 9H), 5.67 (s, 2H), 4.01-3.14 (m, 3H).

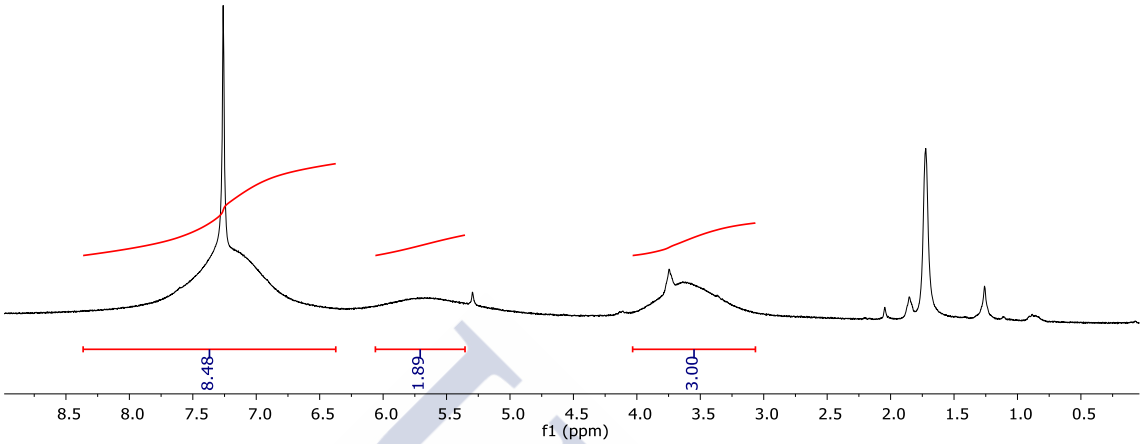


*Figura 156. Espectro de RMN-^{1}H del **Poly1** en $CHCl_3$*

10.3.2 Caracterización por GPC

La cromatografía GPC permitió obtener el tamaño y la polidispersidad de los polímeros sintetizados. Para ello se utilizó un equipo HPLC con una columna de exclusión por tamaños, utilizando THF como eluyente con un flujo de 1 mL/min. Para la recta de calibrado se utilizaron patrones de poliestireno (PSS, por sus siglas en inglés). Las muestras de polímeros inyectadas presentaron una concentración de 0.5 mg/mL.

Los resultados obtenidos se recogen en la siguiente tabla:

Polímero	Condiciones de Síntesis		Mn x10^4	Mw/Mn
	Disolvente	Temperatura		
Poly1	THF	t.a.	8.9	2.7
Poly2	Tolueno	t.a.	5.4	1.5
Poly3	CCl_4	t.a.	7.4	1.5
Poly4	Tolueno	100 °C	17.2	2.0
Poly5	THF	t.a.	8.9	2.6
Poly6	Tolueno	t.a.	5.5	1.5
Poly7	CCl_4	t.a.	7.4	1.6
Poly8	Tolueno	100 °C	17.3	2.1

*Tabla 13. Resultados del análisis de GPC para los polímeros (de **Poly1** a **Poly8**). Mn (tamaño) y Mw/Mn (polidispersidad)*

10.3.3 Estudios de CD y UV-Vis de los polímeros en $CHCl_3$

Para comprobar si los polímeros sintetizados (**Poly1-8**) tenían una helicidad neta definida, se realizó un estudio preliminar por dicroísmo circular (CD) y UV-Vis. Dado que a partir del mismo monómero fueron sintetizados polímeros con un tamaño diferente, se realizó un experimento de CD y UV-Vis para cada caso.

Para ello se prepararon muestras de cada polímero de la serie *R* (**Poly1-4**) con una concentración 0.4 mg/mL en $CHCl_3$, obteniéndose los resultados mostrados en la Figura 157.

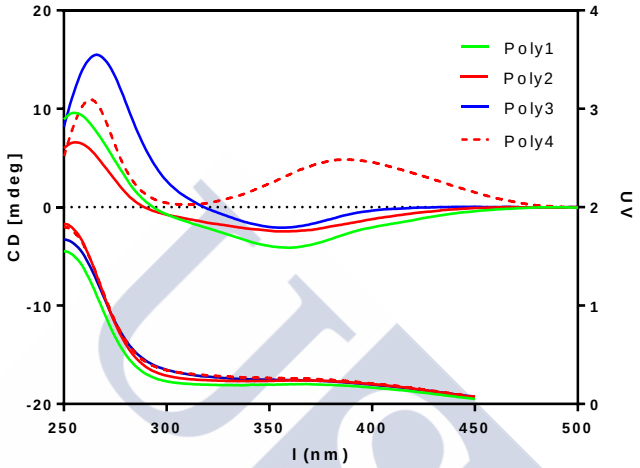


*Figura 157. Espectros de CD y UV de los polímeros de la serie R (**Poly1-4**) a una concentración 0.4 mg/mL en $CHCl_3$*

A continuación, este estudio se amplió a los polímeros de la serie *S* (**Poly5-8**), realizándose los experimentos de manera análoga al caso previo y obteniéndose los resultados recogidos en la Figura 158.

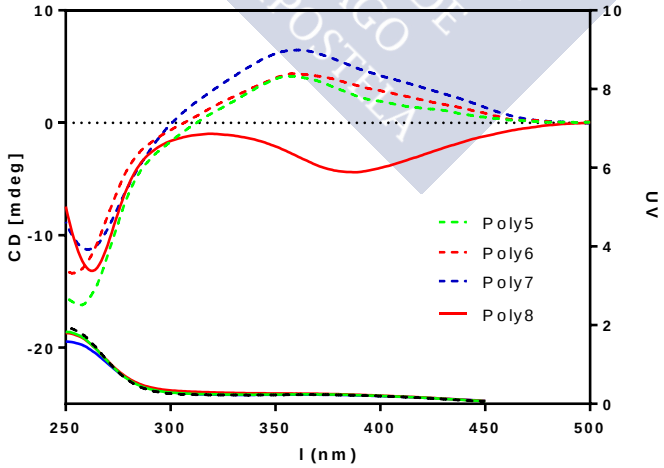


*Figura 158. Espectro de CD y UV-Vis de los polímeros de la serie S (**Poly5-8**) a una concentración 0.4 mg/mL en $CHCl_3$*

Una comparativa de los espectros de CD de los ocho polímeros sintetizados agrupados en parejas enantioméricas, se recoge en la Figura 159.

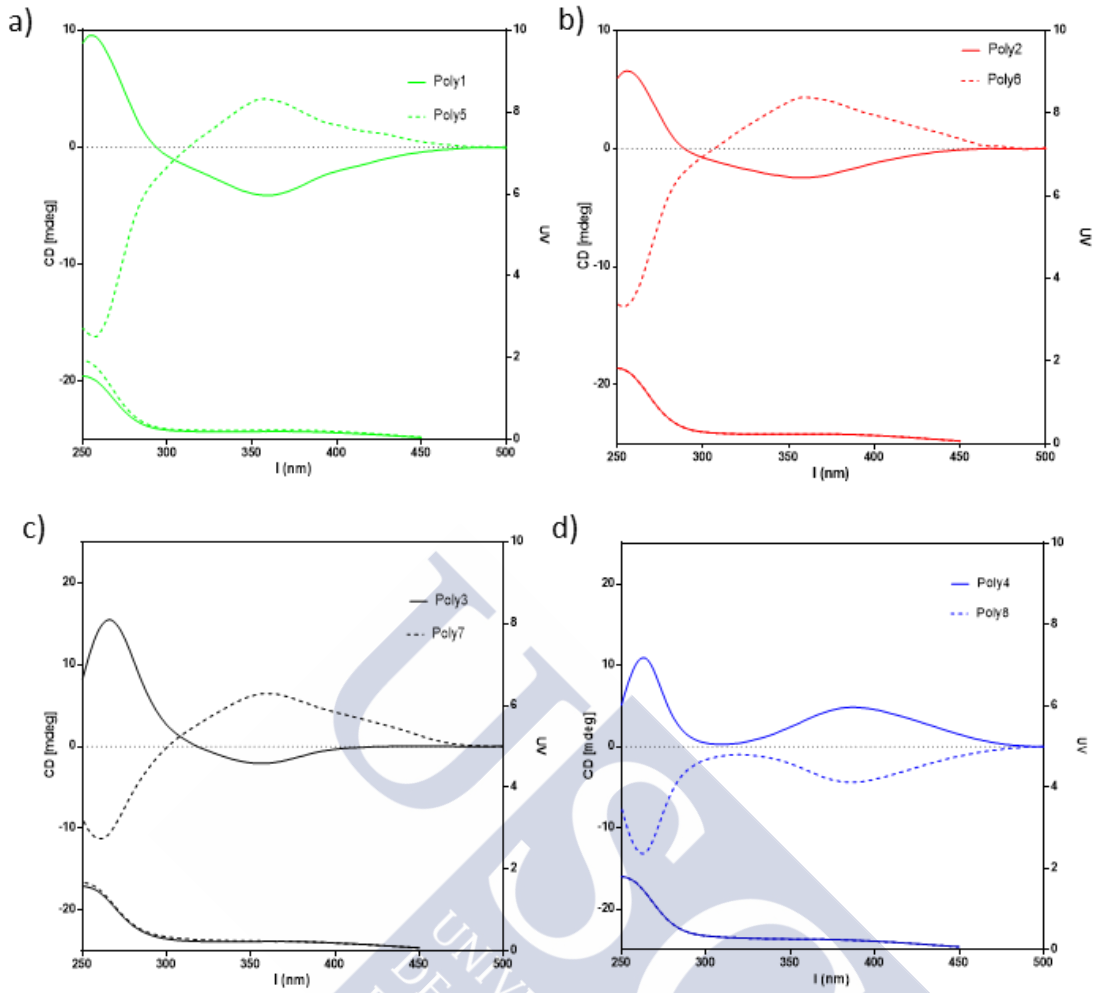


Figura 159. Espectros de CD y UV-Vis de parejas enantioméricas de polímeros: a) ***Poly1*** *y* ***Poly5****, b)* ***Poly2*** *y* ***Poly6****, c)* ***Poly3*** *y* ***Poly7*** *y d)* ***Poly4*** *y* ***Poly8***

10.4 Estudio estructural de los polímeros

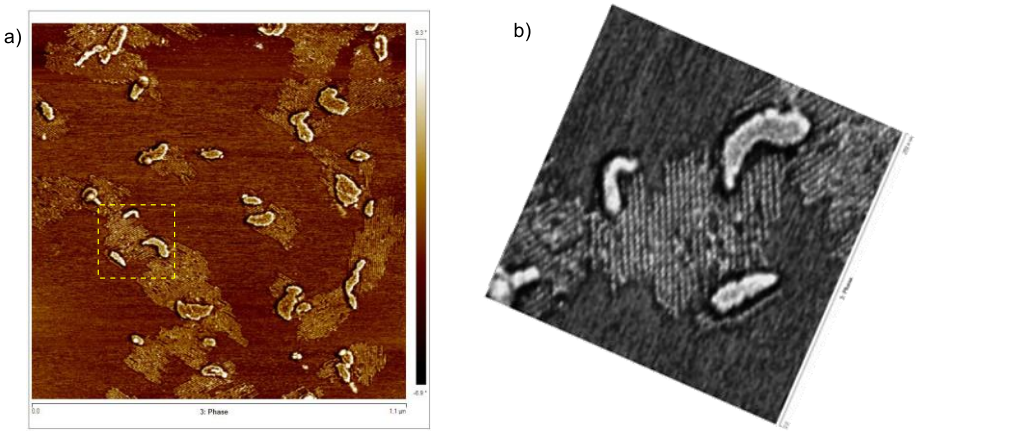
10.4.1 Estudio estructural mediante microscopía de fuerza atómica (AFM)

Se prepararon disoluciones de los polímeros de cadena larga, **Poly4** (serie *R*) y **Poly8** (serie *S*) y de los polímeros de cadena corta, **Poly1** (serie *R*) y **Poly5** (serie *S*), cada uno con una concentración 0.01 mg/mL en $CHCl_3$.

A continuación, sobre placas de grafito altamente orientado (HOPG), se depositaron las muestras de polímero (5 µL) mediante la técnica de *spin coating*. Dichas muestras se dejaron toda la noche en vapores de $CHCl_3$.

Las medidas de AFM se realizaron a t.a. en un microscopio de sonda de barrido Veeco MulitiMode V. Se utilizaron cantiléveres de silicio ultrafinos en modo pulsado o "*tapping*" y se utilizaron escáneres de 12 y 1 µm. Los programas de procesado utilizados fueron Nanoscope y WSxM 4.0 β 1.0 (NanoTech Electornica, S. L.).

De las cuatro muestras enviadas la única que permitió ver su estructura es la correspondiente al polímero **Poly8** (sintetizado en tolueno a 100 °C y con *S*-fenilglicina como *pendant*). Las imágenes obtenidas se muestran a continuación, junto con un perfil de alturas, donde puede observarse la formación de bicapas en algunas zonas.



e)

M4

Medidas Altura Cadenas (pm*)

	Zona 1	*Zona 2*	*Zona 3*		*Zona 4*
1 Capa	395	495	388	271	322
2 Capas	-	-	776	566	-

*Figura 160: Imágenes de AFM de **Poly8** (0.01 mg/mL, HOPG). a) Imagen de AFM del polímero **Poly8** en una zona amplia donde puede verse la presencia de hélices. b) Imagen ampliada de la zona remarcada en amarillo de la imagen de la figura a. c) Imagen más ampliada de las hélices, en la que se refleja el sentido de la hélice y el ángulo de empaquetamiento. d) Región del polímero donde se observan la formación de bicapas. e) Tabla de medidas de la altura de las cadenas de polímero*

10.4.2 Modelización mediante mecánica molecular

Para la modelización de la hélice de nuestros polímeros propusimos un primer modelo basándonos en la bibliografía[154]. En ella, la hélice ampliamente aceptada por los autores es una hélice 4_1 o una situación próxima a esta.

Dado que sólo se pudieron obtener datos por AFM del polímero **Poly8**, decidimos modelizar primero la hélice de este polímero, de acuerdo con los datos experimentales obtenidos. Los parámetros utilizados para su modelización fueron los obtenidos para este polímero a partir de los datos de CD y AFM.

- Sentido de giro a derechas del esqueleto (efecto Cotton negativo) y sentido de giro a derechas de la hélice externa (AFM).
- Ángulo entre surcos de 48°.
- Paso de hélice promedio: 2.5 nm.

Los cálculos de mecánica molecular se llevaron a cabo para un oligómero (30-mer) de **Poly8**, donde se introdujo la unidad de repetición monomérica en la conformación *anti* y *sin*. Para la modelización se utilizó el programa Spartan 10. Así, partiendo de una hélice

4_1 existente en la bibliografía[136], se fueron variando los ángulos iniciales hasta llegar a la estructura más estable, obteniéndose la hélice representada en la Figura 161.

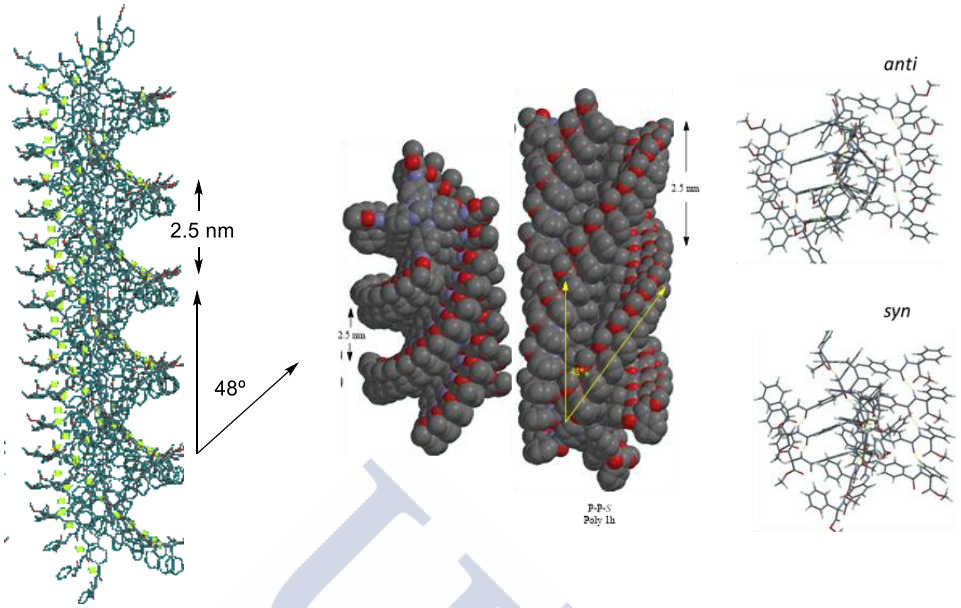


Figura 161. Modelos obtenidos mediante mecánica molecular para ***Poly8***

Los datos obtenidos indican como estructura más estable una hélice 4_1 de tipo *P*, estabilizada por enlaces de hidrógeno entre los grupos amida de los residuos *n* y (*n*+1), con un paso de hélice de 2.5 nm y un ángulo de empaquetamiento de las cadenas poliméricas de 48° (Figura 161). Estos valores teóricos coinciden con los valores obtenidos de manera experimental.

Los valores optimizados tras la modelización se recogen en la Figura 162.

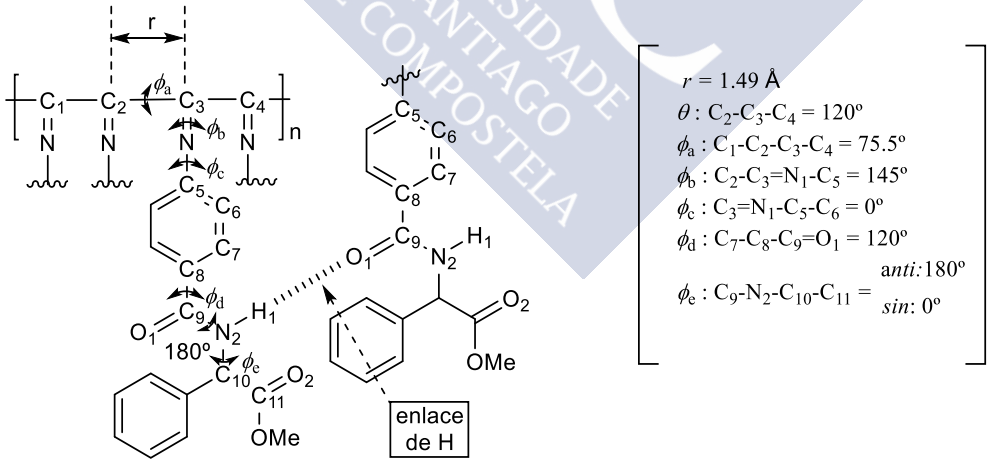


Figura 162

Con respecto a la modelización de la hélice de cadena corta, ante la ausencia de datos experimentales obtenidos por AFM, se construyó el modelo basándonos en el trabajo de Yashima y colaboradores donde propone hélices opuestas, con la unidad de repetición monomérica en la misma conformación. Es decir, se utilizaron los parámetros opuestos al caso del polímero de cadena larga, siendo los valores optimizados los recogidos en la Figura 163.

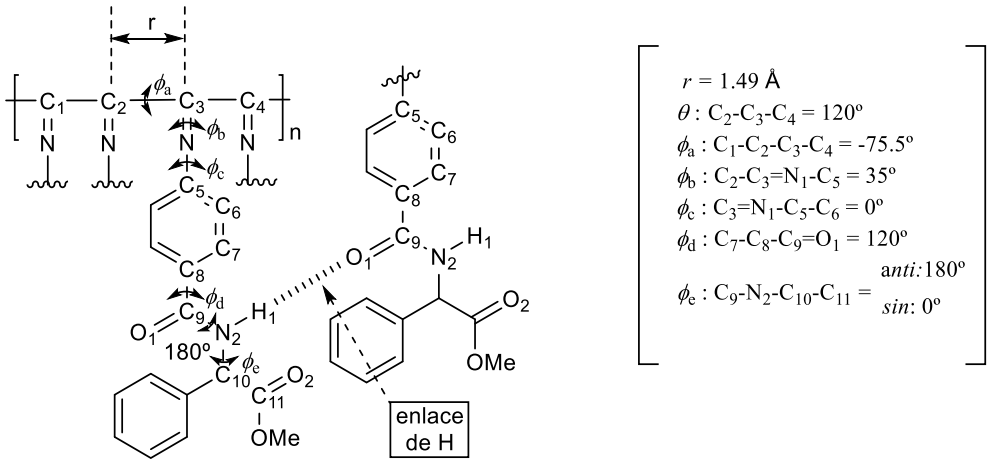


Figura 163

Tras optimizar la estructura, se obtuvo como hélice más estable una hélice 4_1 de tipo *M*, estabilizada por enlaces de hidrógeno entre los grupos amida de los residuos *n* y (*n*+1), con un paso de hélice de 2.5 nm y un ángulo de empaquetamiento de las cadenas poliméricas de 50°, que puede verse en la Figura 164.

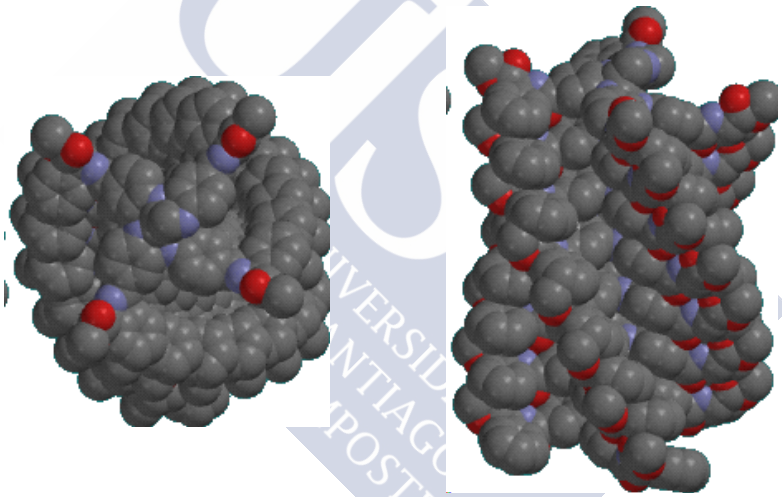


Figura 164

10.4.3 Estudios de DSC

Para realizar los estudios de DSC se prepararon "*films*" del **Poly1** (como polímero representativo de los polímeros de cadena corta) y del **Poly4** (representativo de los polímeros de cadena larga) en $CHCl_3$ por evaporación del disolvente. Los films se sometieron a una rampa de temperaturas de 10 °C/min entre 40 y 300 °C, obteniéndose las curvas de DSC de la Figura 106.

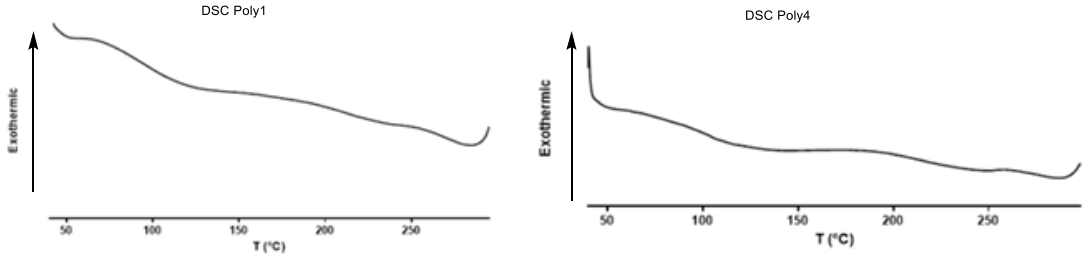


*Figura 106. Termogramas de DSC para el **Poly1** (izquierda) y **Poly4** (derecha)*

10.5 Estudio del dinamismo de los polímeros

Todos los estudios recogidos en este apartado y en los siguientes, se llevaron a cabo únicamente con los polímeros de la serie *R*, una vez demostrada (apartado10.3.3, página 510) la relación enantiomérica entre estos polímeros (serie *R*) y los polímeros de la serie *S*.

10.5.1 Modulación por efecto de los disolventes

Para el estudio del efecto de los disolventes sobre la estructura de nuestros polímeros decidimos comenzar preparando una disolución de cada polímero (concentración 0.4 mg/mL) y medir el dicroísmo circular (CD) de cada uno de ellos en diferentes disolventes. Los resultados obtenidos aparecen recogidos en la Figura 165.

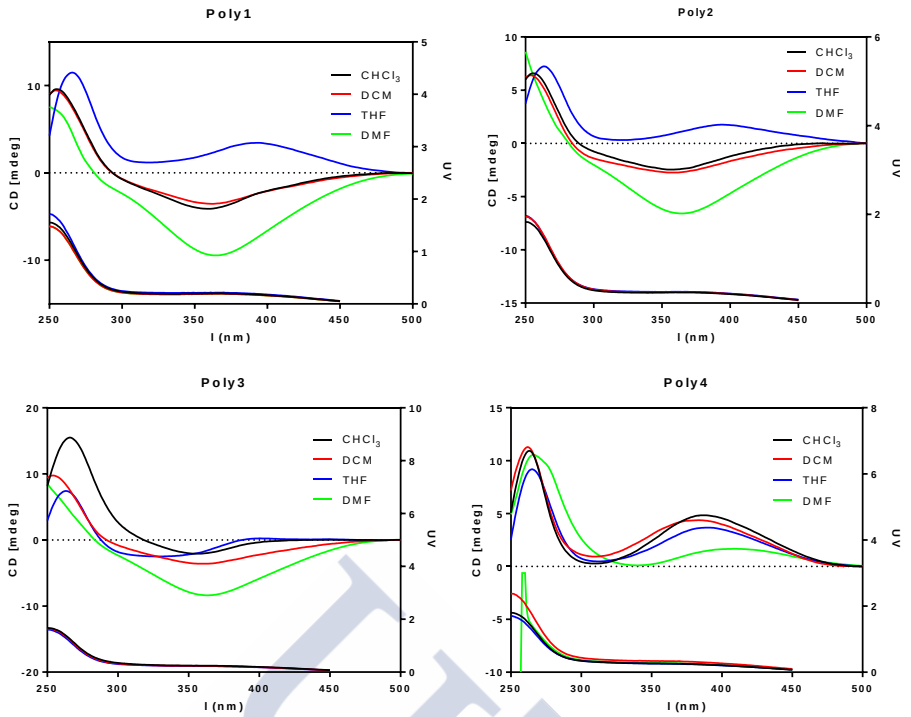


*Figura 165. Espectros de CD y UV-Vis de los polímeros de la serie R (**Poly1-4**) en diferentes disolventes [$CHCl_3$ (línea negra), DCM (línea roja), THF (línea azul) y DMF (línea verde)]*

El siguiente experimento consistió en evaluar si la inversión de helicidad provocada por el disolvente era reversible. Para ello se disolvió una muestra del polímero **Poly1** en $CHCl_3$ (0.4 mg/mL) y se medió su CD. A continuación, esa misma muestra se concentró a sequedad y se redisolvió en DMF (0.4 mg/mL) y se medió nuevamente su CD. La muestra se concentró otra vez a vacío, se redisolvió en $CHCl_3$ (0.4 mg/mL) y se medió otra vez su CD, obteniéndose los resultados mostrados en la Figura 166.

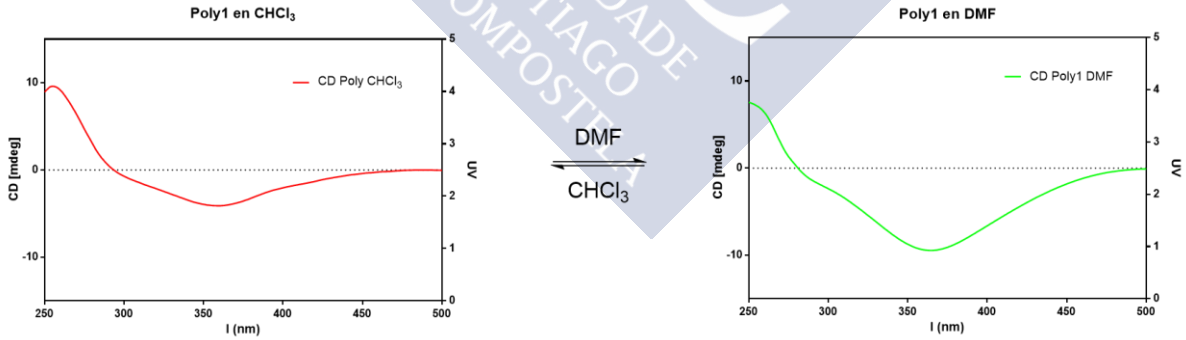


*Figura 166. Experimento de reversibilidad de la inversión de helicidad de **Poly1** causado por los disolventes ($CHCl_3$ y DMF)*

Aplicando el procedimiento anterior, pero utilizando como disolventes el THF y el $CHCl_3$, se obtuvieron los resultados recogidos en la Figura 167.

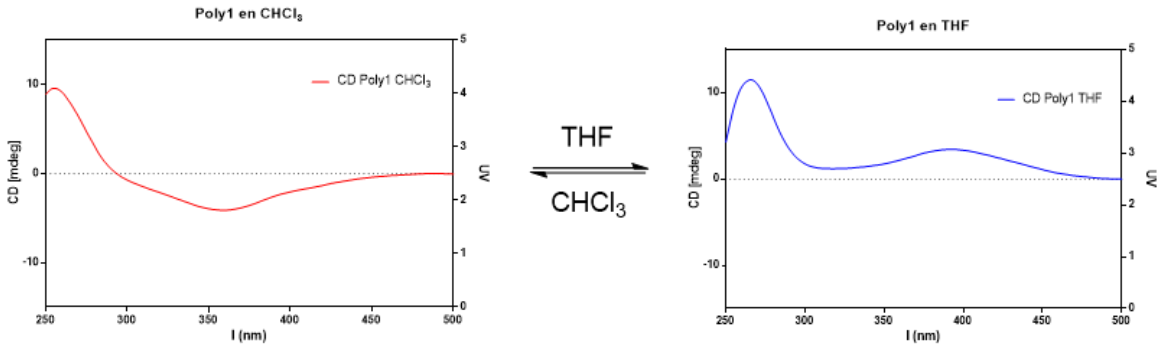


*Figura 167. Experimento de reversibilidad de la inversión de helicidad de **Poly1** causado por los disolventes $CHCl_3$ y THF*

El mismo experimento se llevó a cabo para los otros polímeros de cadena corta (**Poly2** y **Poly3**) y los resultados aparecen recogidos en la Figura 168.

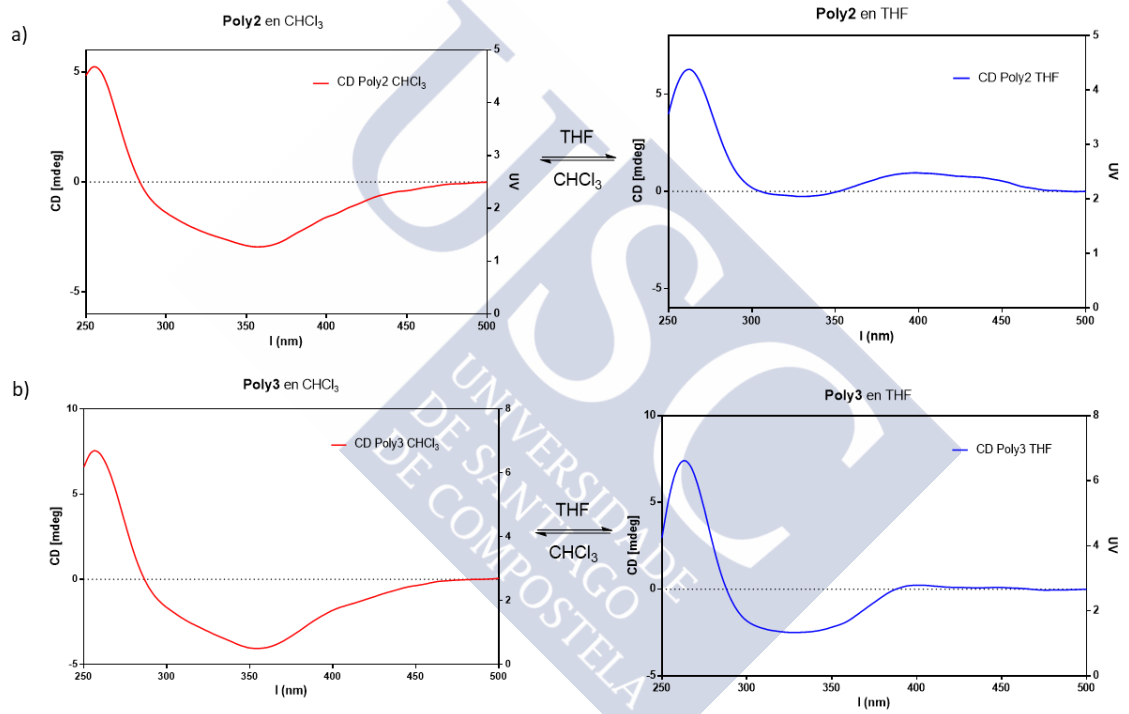


*Figura 168. Experimentos de reversibilidad $CHCl_3$-THF. a) Espectros de CD de **Poly2** en $CHCl_3$ y en THF. b) Espectros de CD de **Poly3** en $CHCl_3$ y en THF*

Los siguientes experimentos llevados a cabo para evaluar el efecto de los disolventes sobre el polímero **Poly1**, consistieron en valoraciones con THF y MeOH sobre disoluciones del polímero en $CHCl_3$. Para ello, se procedió de la siguiente manera: sobre una disolución patrón de **Poly1** en $CHCl_3$ (0.5 mL y una concentración 0.4 mg/mL), se fueron adicionando cantidades crecientes del nuevo disolvente (MeOH y THF) y después de cada adición se llevó a cabo la medición del CD de la correspondiente disolución.

Para el caso de la valoración de la disolución del polímero **Poly1** en $CHCl_3$ con THF, se obtuvieron los resultados recogidos en la Figura 169.

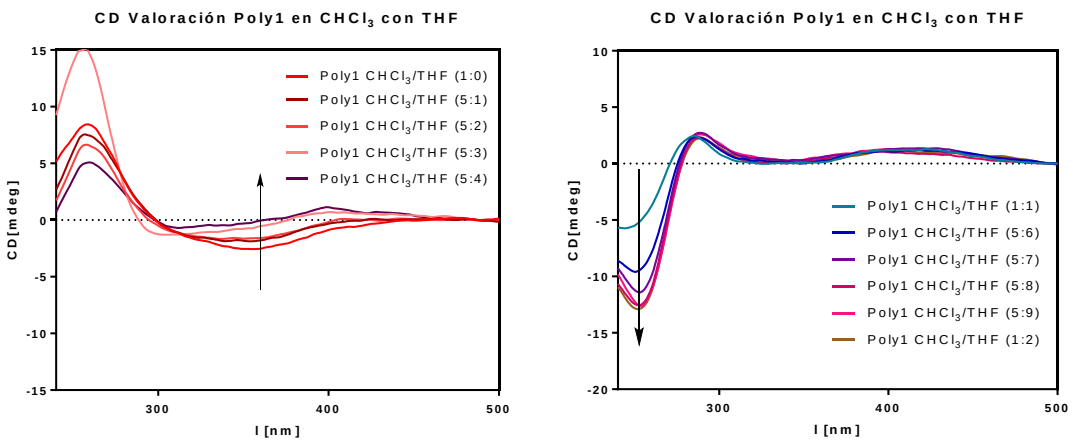


*Figura 169. Espectros de CD correspondientes a la valoración de la disolución de **Poly1** en $CHCl_3$ con THF.*

Para el caso de la valoración de la disolución de **Poly1** en $CHCl_3$ con MeOH, se obtuvieron los resultados recogidos en la Figura 170.

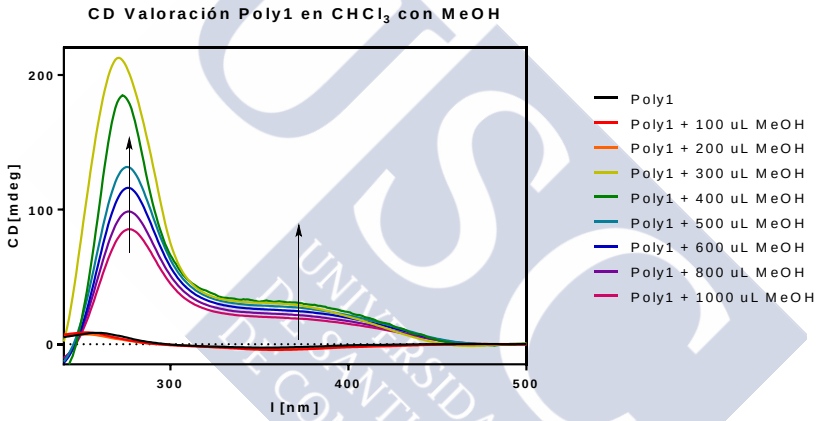


*Figura 170. Espectros de CD correspondientes a la valoración de la disolución de **Poly1** en $CHCl_3$ con MeOH*

Estas valoraciones del efecto del disolvente sobre una disolución del polímero de cadena corta (**Poly1**) en $CHCl_3$ (0.5 mL y una concentración 0.4 mg/mL), se ampliaron al caso de otros disolventes polares apróticos (DMF, DMSO, MeCN y acetona) y los resultados aparecen recogidos en la Figura 171.

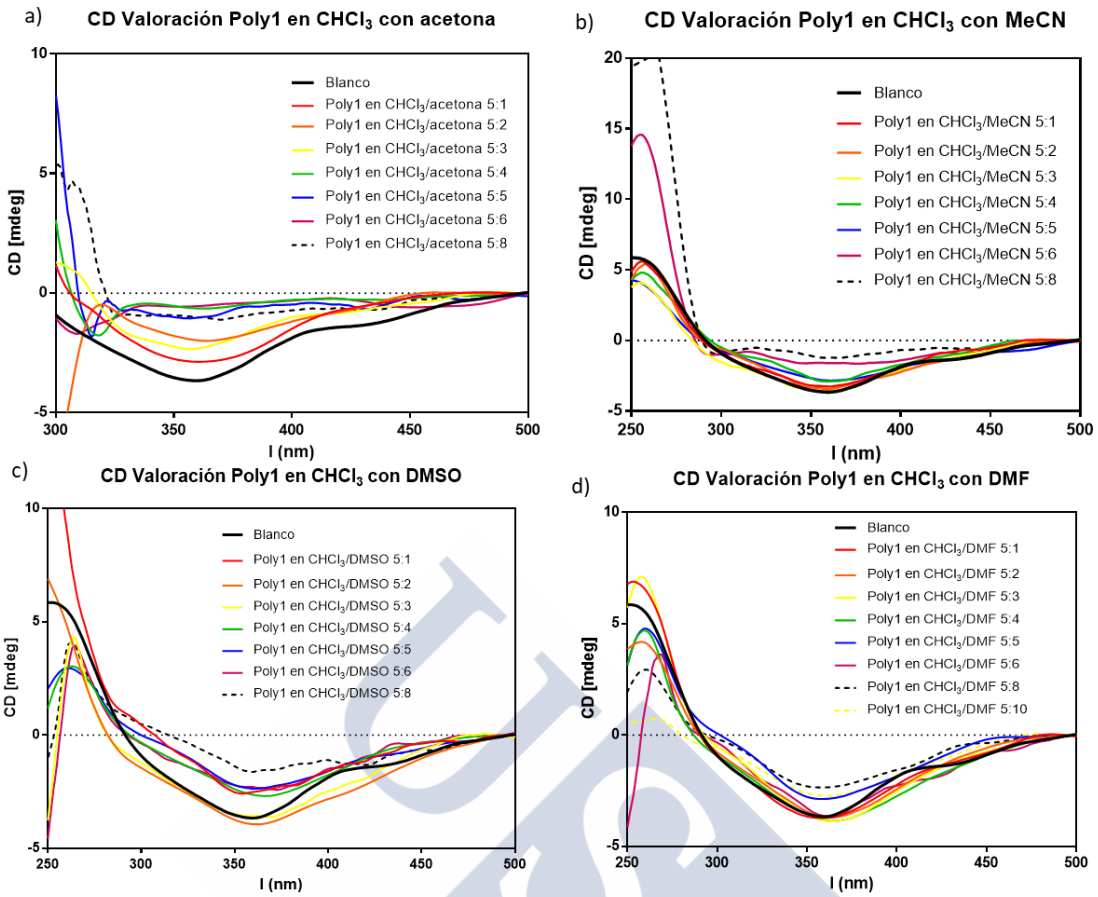


*Figura 171. Valoraciones de la disolución de **Poly1** en $CHCl_3$ con: a) acetona, b) acetonitrilo, c) DMSO, d) DMF, en las condiciones indicadas en el texto*

También se llevó a cabo un experimento de valoración de disoluciones de **Poly2** en $CHCl_3$ con THF y MeOH en las mismas condiciones que el anterior experimento de valoración de disoluciones de **Poly1** en $CHCl_3$.

Los resultados obtenidos aparecen recogidos en la Figura 172.

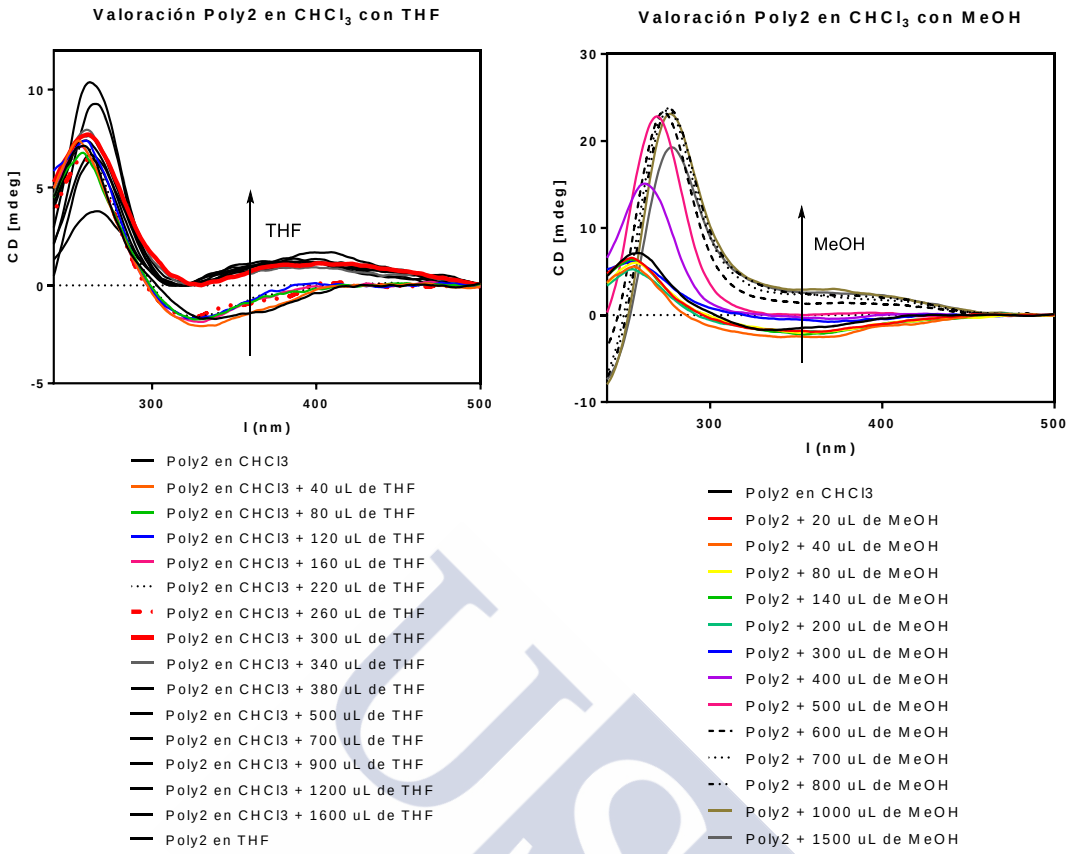


*Figura 172. Espectros de CD de la valoración de **Poly2** en $CHCl_3$ con THF (izquierda) y MeOH (derecha)*

Para el polímero de cadena larga **Poly4** se realizó la valoración de su disolución en $CHCl_3$ con MeOH, condiciones anteriores, y los resultados aparecen recogidos en la Figura 173.

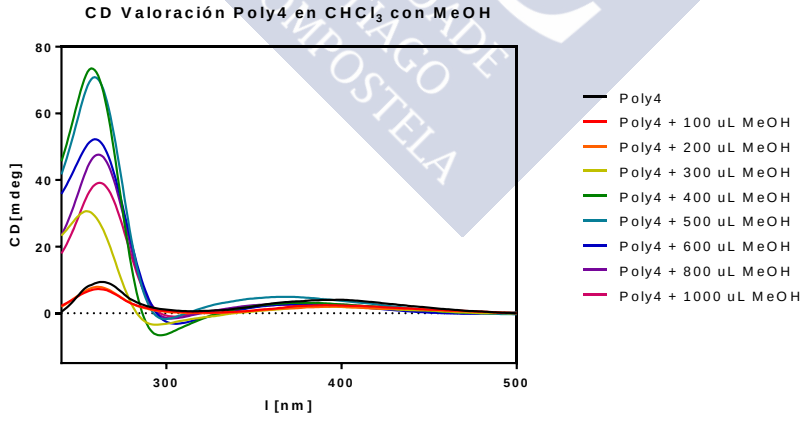


*Figura 173. Espectros de CD de la valoración de la disolución polímero **Poly4** en $CHCl_3$ con MeOH*

La estabilidad de los polímeros en disolución se estudió con disoluciones de **Poly1**.

El primer experimento consistió en medir el CD de una muestra del polímero **Poly1** en $CHCl_3$ (0.4 mg/mL) recién preparada y volver a medir su CD después de dejarla 3 días a temperatura ambiente en un vial cerrado, obteniéndose los resultados recogidos en la Figura 174.

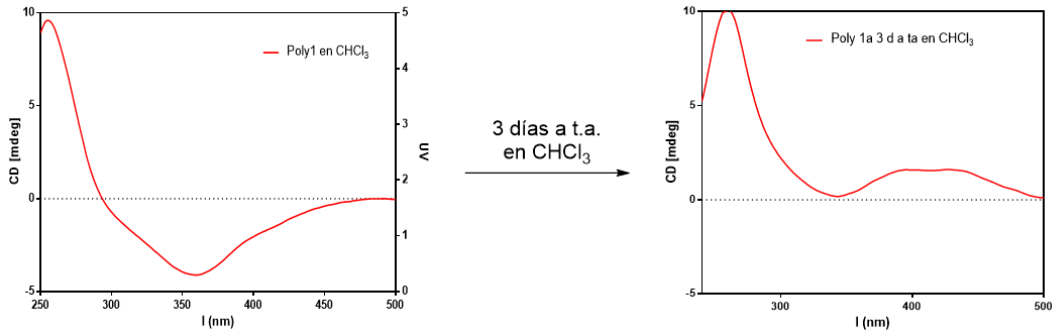


*Figura 174. Espectro de CD de **Poly1** en $CHCl_3$ (izquierda) y tras 3 días a t.a. en disolución (derecha)*

Idéntico experimento se llevó a cabo con disoluciones de **Poly1** (0.5 ml y una concentración 0.4mg/mL) en DCM y DMF. Los resultados obtenidos aparecen recogidos en la Figura 175.

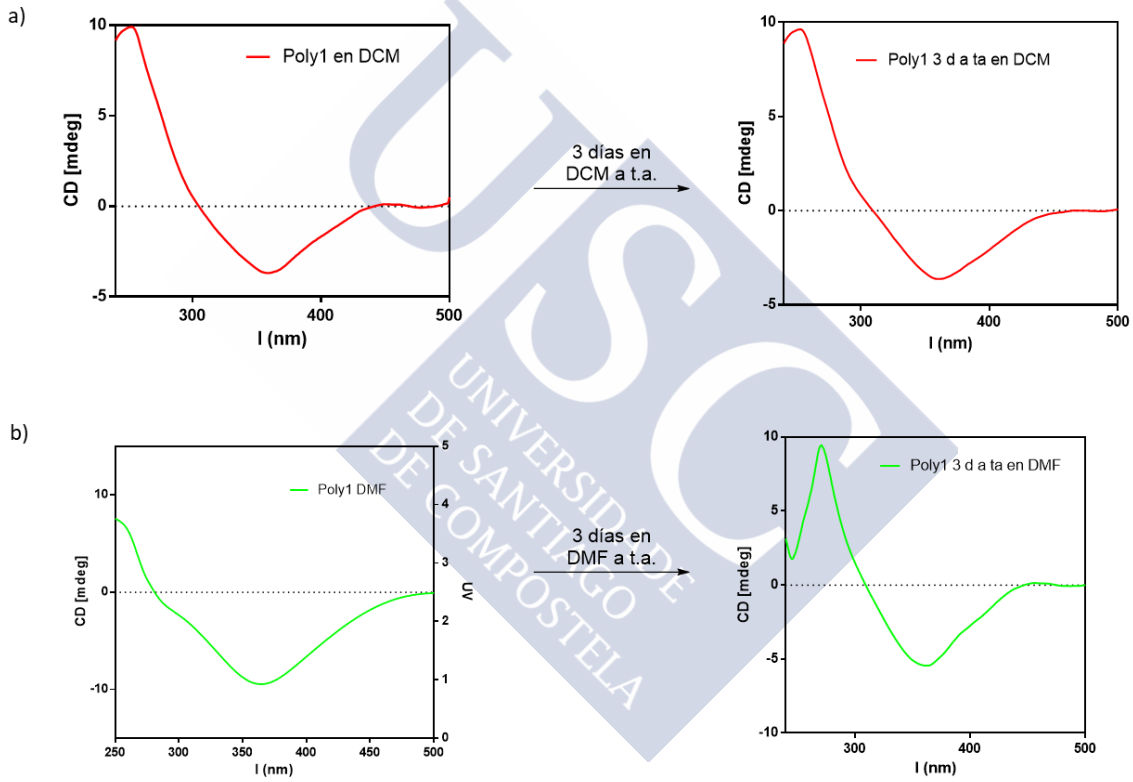


*Figura 175. a) Espectros de CD de **Poly1** en DCM (izquierda) y tras 3 días a t.a. en disolución (derecha). b) Espectros de CD de **Poly1** en DMF (izquierda) y tras 3 días a t.a. en disolución (derecha)*

Para evaluar si la capacidad de inversión en $CHCl_3$ a temperatura ambiente se debía a posibles trazas de HCl en el $CHCl_3$, producidas por su descomposición, se dejó una muestra de **Poly1** en DCM (0.5 ml y una concentración 0.4mg/mL) con 10 µL de TFA, midiéndose su CD después de dejar la muestra tres días a temperatura ambiente en un vial cerrado (Figura 176a). Por último, se realizó el mismo experimento, pero con una disolución de **Poly1** en $CHCl_3$ (0.5 ml y una concentración 0.4mg/mL) con 10 µL de TFA (Figura 176b).

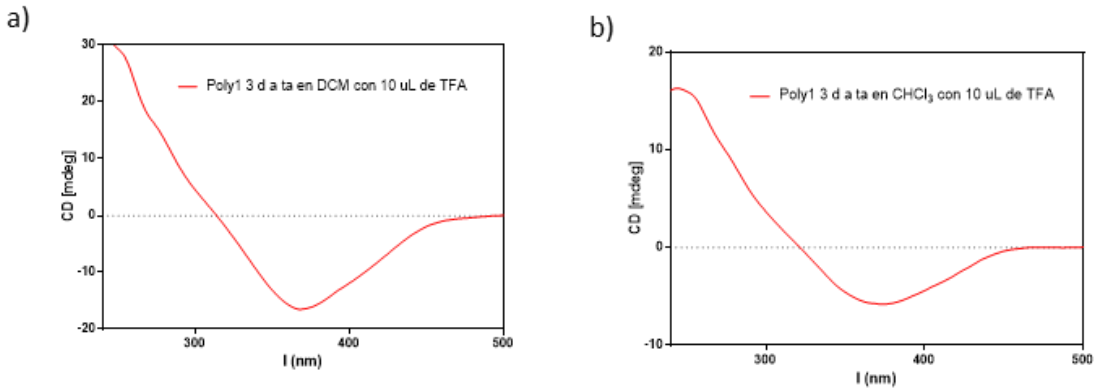


*Figura 176. Espectro de CD de **Poly1** en: a) DCM con 10 µL de TFA después de 3 días a t.a., b) $CHCl_3$ con 10 µL de TFA después de 3 días a t.a.*

10.5.2 Modulación por efecto de la temperatura

Para evaluar el efecto del calentamiento de los polímeros de cadena corta, se preparó una disolución del polímero **Poly2** (10 mg) en tolueno (10 mL) y se calentó a 100 °C, tomándose alícuotas de la reacción (0.2 mL) a diferentes tiempos y concentrándolas a sequedad en el rotavapor. Las alícuotas se disolvieron en $CHCl_3$ hasta una concentración 0.2 mg/mL y se realizó un CD de cada una de ellas. Los resultados obtenidos aparecen recogidos en la Figura 177.

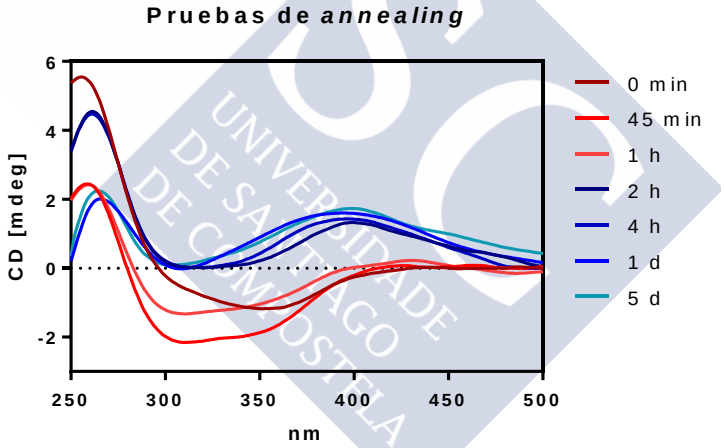


*Figura 177. Espectros de CD del proceso de inversión de la helicidad del polímero **Poly2** por calentamiento (annealing)*

10.5.3 Modulación por adición de iones metálicos

El estudio de la modulación de la helicidad por la adición de sales metálicas se llevó a cabo también mediante experimentos de CD. Para ello se prepararon disoluciones 0.4 mg/mL de cada polímero de la serie *R* (**Poly1-4**) en $CHCl_3$. Sobre la disolución del polímero se fueron adicionando 1, 2 y 10 equivalentes de cada ion metálico (Li^+, Na^+, Ag^+, Ba^{+2}, Ca^{+2}, Ni^{+2}, Co^{+2}, Zn^{+2}, Mn^{+2}, Mg^{+2}, Hg^{+2}, Pb^{+2}), utilizando para ello una disolución patrón (10 mg/mL del perclorato correspondiente en THF). A cada una de estas muestras de polímero con el ion metálico se le realizó un espectro de CD para estudiar la influencia sobre la helicidad. En la Figura 178 se recogen los espectros de CD obtenidos para cada polímero con 1 equivalente de ion metálico, en la Figura 179 con 2 equivalentes de ión metálico y en la Figura 180 con 10 equivalentes de ión metálico.

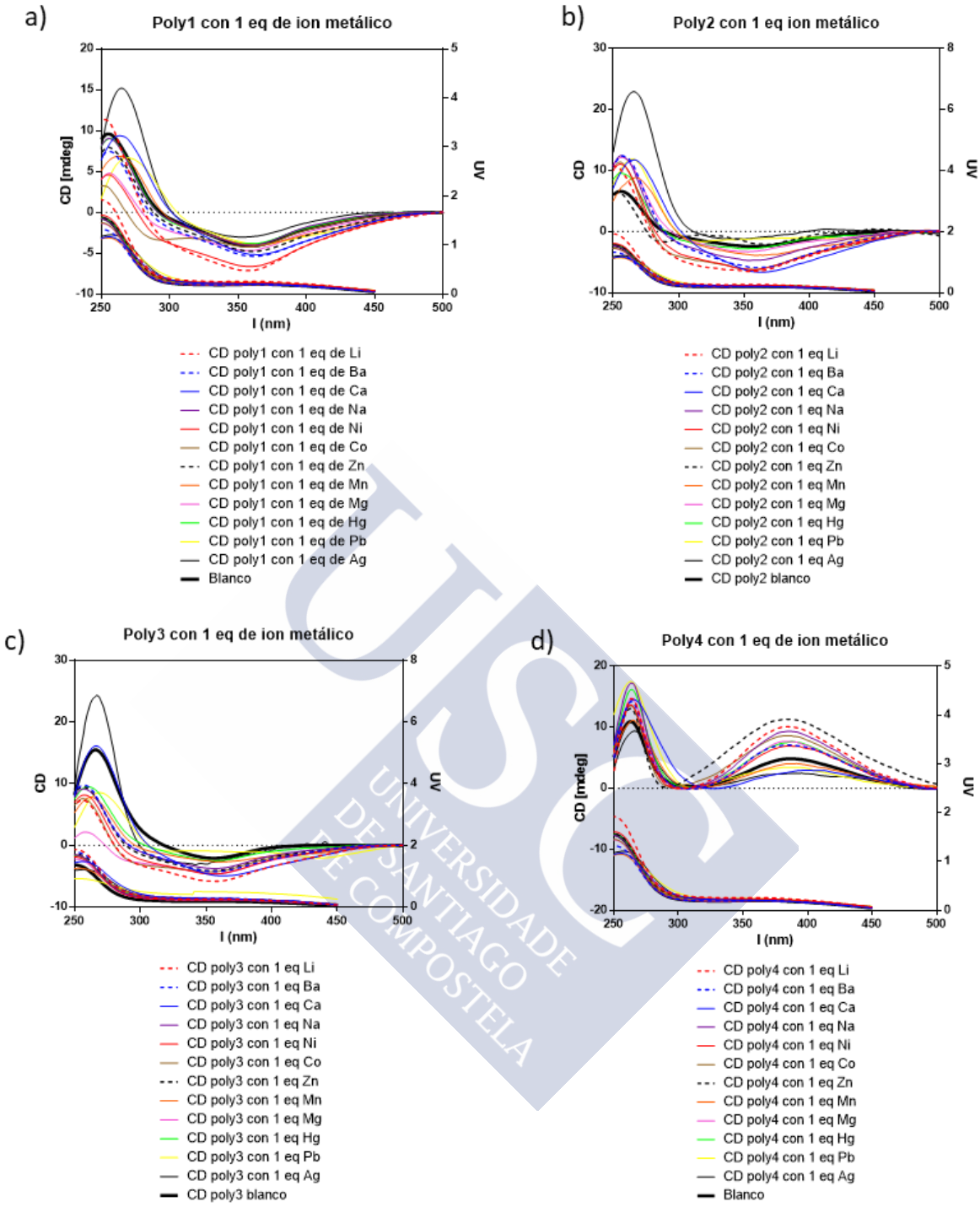


*Figura 178. Espectros de CD y UV-Vis del polímero en disolución de $CHCl_3$ con 1 equivalente de ion metálico: a) **Poly1**, b) **Poly2**, c) **Poly3**, d) **Poly4***

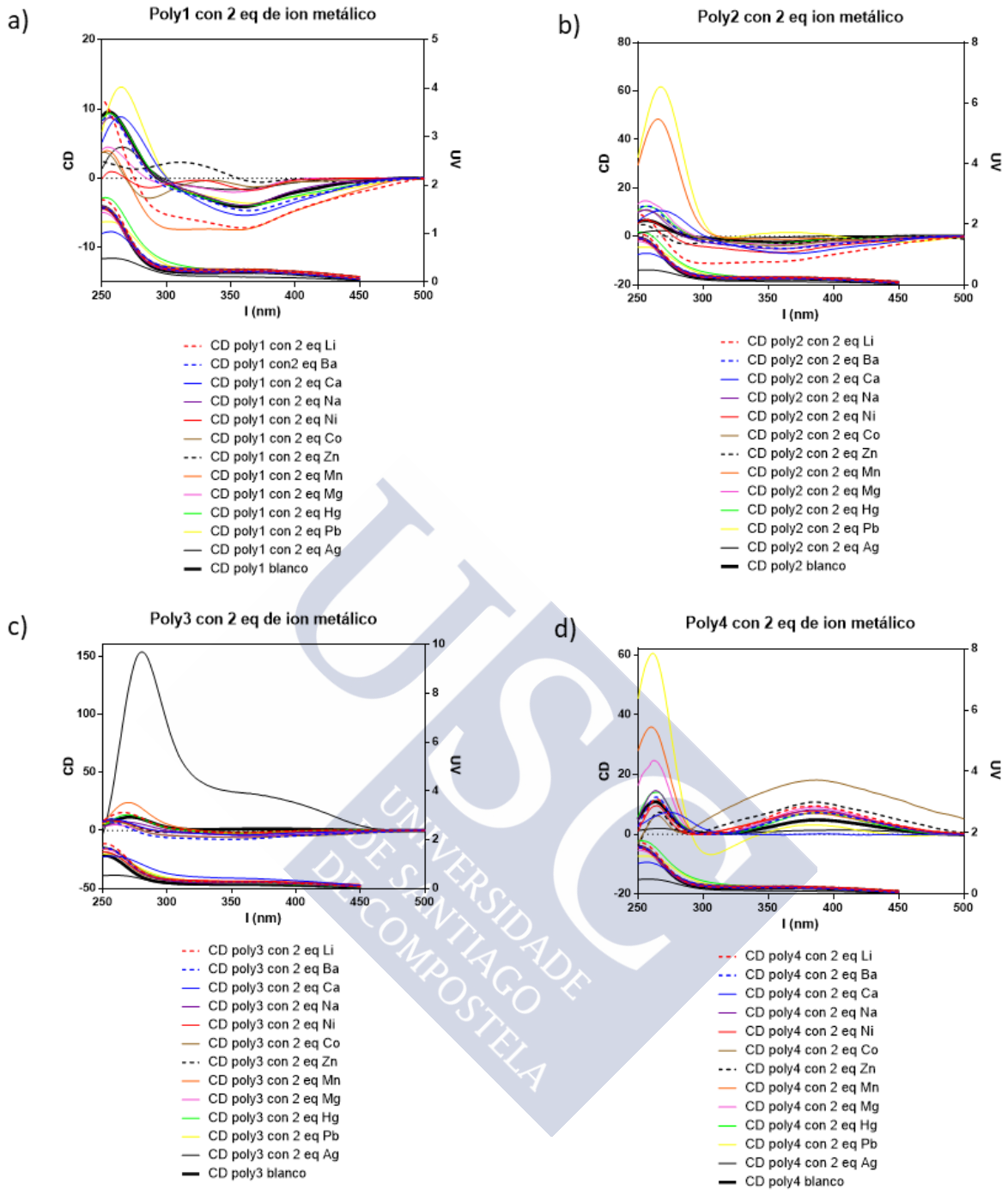


*Figura 179. Espectros de CD y UV-Vis del polímero en disolución de $CHCl_3$ con 2 equivalentes de ion metálico: a) **Poly1**, b) **Poly2**, c) **Poly3**, d) **Poly4***

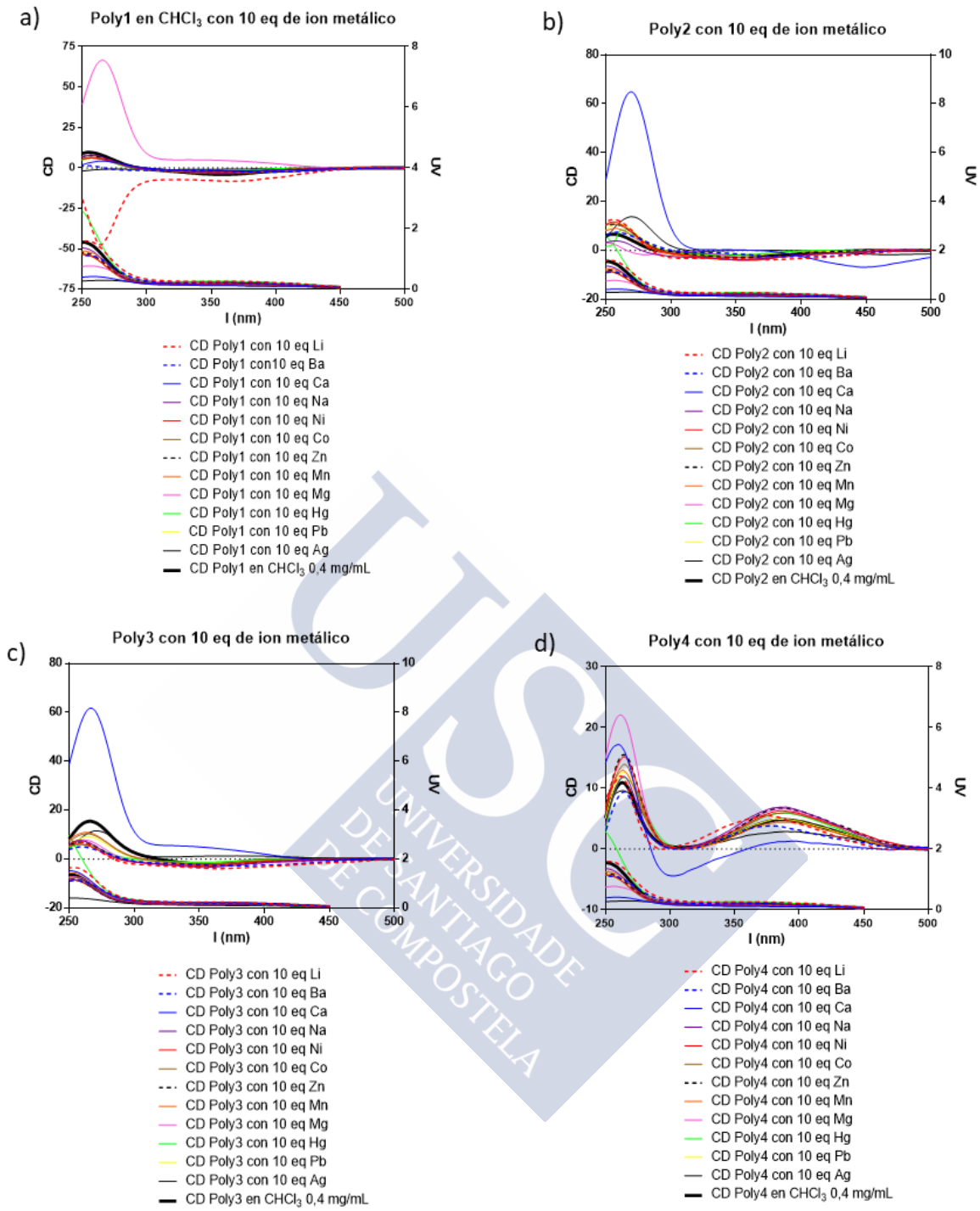


Figura 180. Espectros de CD y UV-Vis del polímero en disolución de $CHCl_3$ con 10 equivalentes de ion metálico: a) ***Poly1****, b)* ***Poly2****, c)* ***Poly3****, d)* ***Poly4***

El siguiente experimento consistió en evaluar el efecto provocado por los iones metálicos sobre una disolución del polímero **Poly1** en THF. Para ello, sobre una disolución de **Poly1** en THF a una concentración 0.4 mg/mL se adicionaron 1, 2 y 10 equivalentes de $Ba(ClO_4)_2$ (Figura 181a) y 1, 2 y 10 equivalentes de $LiClO_4$ (Figura 181b).

A continuación, la dicolución de **Poly1** en THF (0.4 mg/mL) se saturó con $Ba(ClO_4)_2$ (20 mg) y se midió su CD, obteniéndose los resultados de la Figura 181c). El experimento anterior se repitió, pero saturando con $LiClO_4$ (20 mg). Los resultados obtenidos se recogen en la Figura 181d).

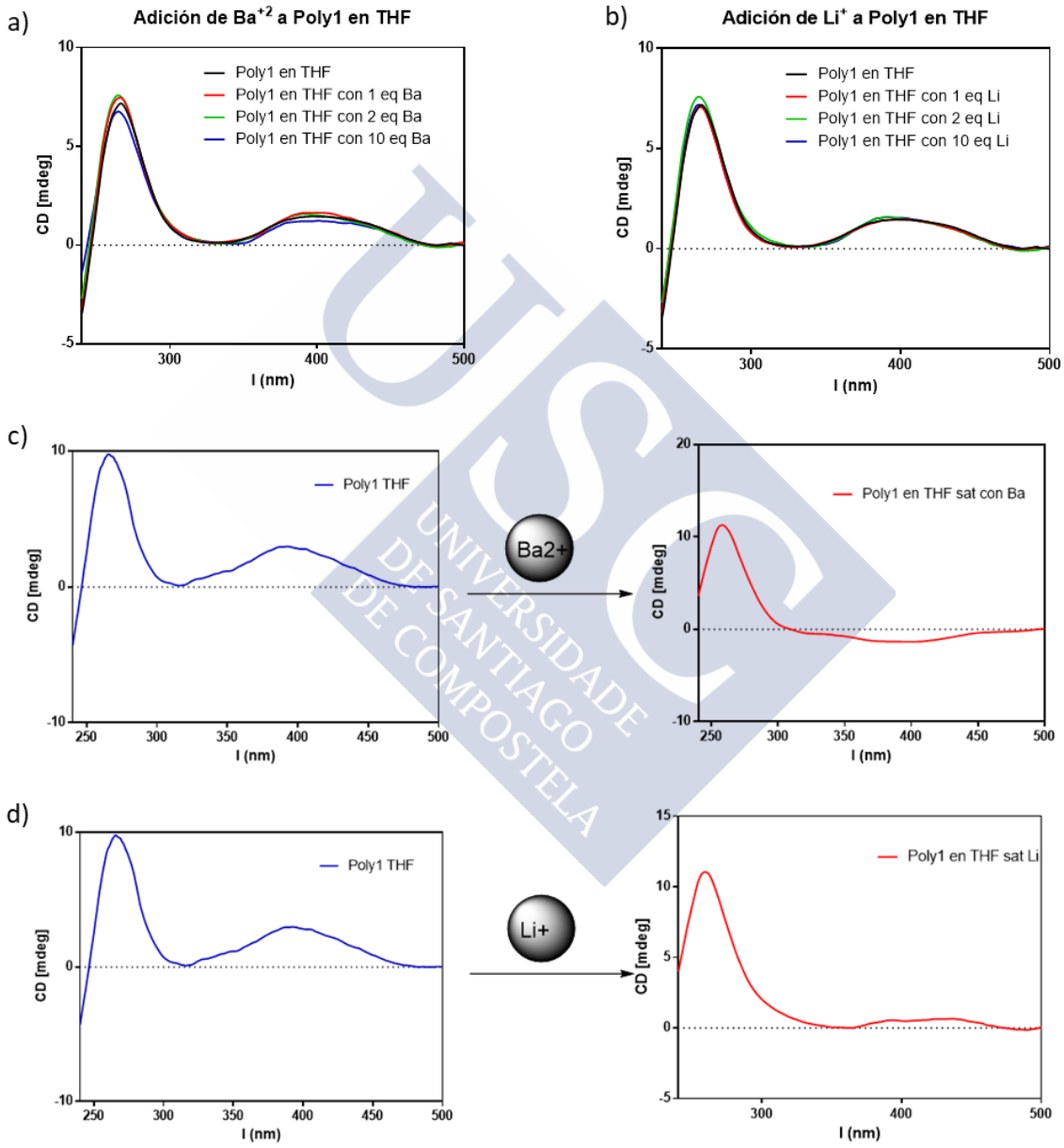


*Figura 181. a) Espectros de CD de **Poly1** en THF con 1, 2 y 10 equivalentes de Ba^{+2}. b) Espectros de CD de **Poly1** en THF con 1, 2 y 10 equivalentes de Li^{+}. c) Espectros de CD de **Poly1** en THF antes de saturar con Ba^{+2} (izq.) y tras saturar con Ba^{+2} (der.). d) Espectros de CD de **Poly1** en THF antes de saturar con Li^{+} (izq.) y tras saturar con Li^{+} (der.)*

10.5.4 Modulación por efecto de los ácidos

El estudio de la modulación de la helicidad de los polímeros de serie *R* (**Poly1-4**) por efecto de los ácidos se llevó a cabo empleando un ácido prótico (TFA) y un ácido de Lewis ($BF_3.OEt_2$).

El primer experimento consistió en la adición, hasta saturación, de $BF_3.OEt_2$ a una disolución del polímero (0.4 mg/mL en $CHCl_3$) (Concretamente, se adicionaron 0.1 mL de ácido sobre 0.5 mL de la disolución del polímero), obteniéndose los resultados recogidos en la Figura 182.

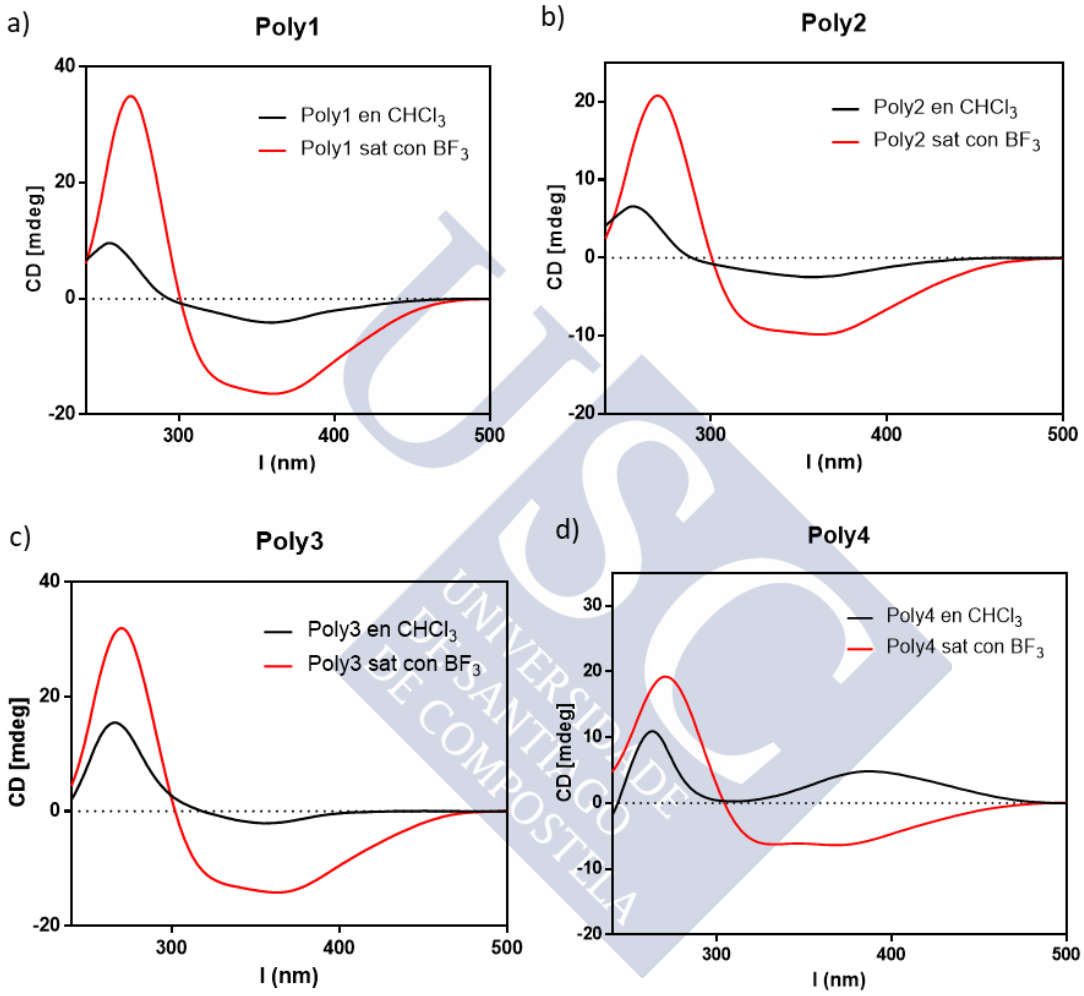


*Figura 182. Espectros de CD de los polímeros: a) **Poly1**, b) **Poly2**, c) **Poly3** y d) **Poly4** en $CHCl_3$ (líneas negras) y después de saturar las disoluciones con $BF_3.OEt_2$ (líneas rojas)*

La inversión de helicidad producida en el caso de la adición de 0.1 mL $BF_3.OEt_2$ a una muestra del polímero **Poly4** se estudió mediante una valoración con $BF_3.OEt_2$ de una muestra patrón de este polímero en $CHCl_3$. Así, a una disolución patrón 0.4 mg/mL de **Poly4** se le fueron adicionando cantidades crecientes de $BF_3.OEt_2$ desde 0.1 hasta 10 equivalentes, obteniéndose el espectro de CD de la Figura 183a.

También se realizó una valoración de una muestra del polímero **Poly4** en $CHCl_3$ saturado con $BF_3.OEt_2$ (0.1 mL) con Et_3N. Para ello se adicionaron a una muestra de **Poly4** (0.5 mL y una concentración 0.4 mg/mL) con 0.1 mL de $BF_3.OEt_2$ cantidades crecientes de Et_3N, desde 0.1 hasta 1 equivalente de Et_3N por cada equivalente de $BF_3.OEt_2$ (Figura 183b).

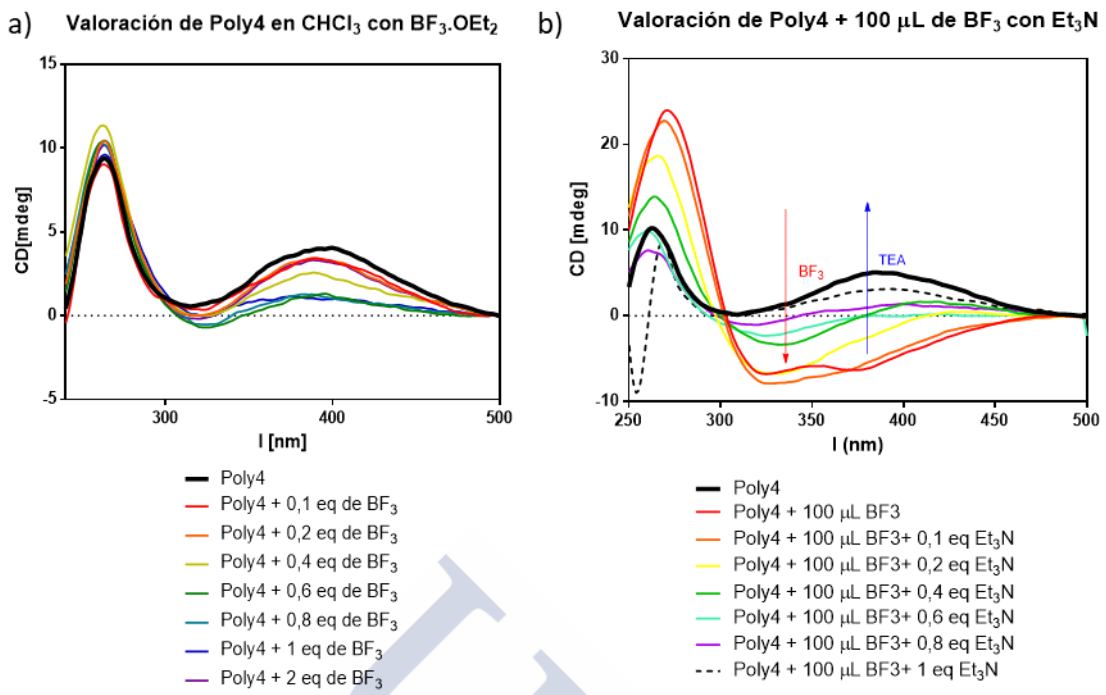


*Figura 183. Espectros de CD de la valoración de **Poly4** con $BF_3.Et_2O$. b) Espectros de CD de la valoración de **Poly4** saturado de $BF_3.Et_2O$ con Et_3N*

Para el estudio de la modulación de la helicidad con ácidos próticos (TFA), se procedió de manera similar al caso anterior. Una disolución de 0.5 mL del polímero **Poly1** (0.4 mg/mL) en $CHCl_3$ se saturó con 0.1 mL de TFA, obteniéndose los espectros recogidos en la Figura 184.

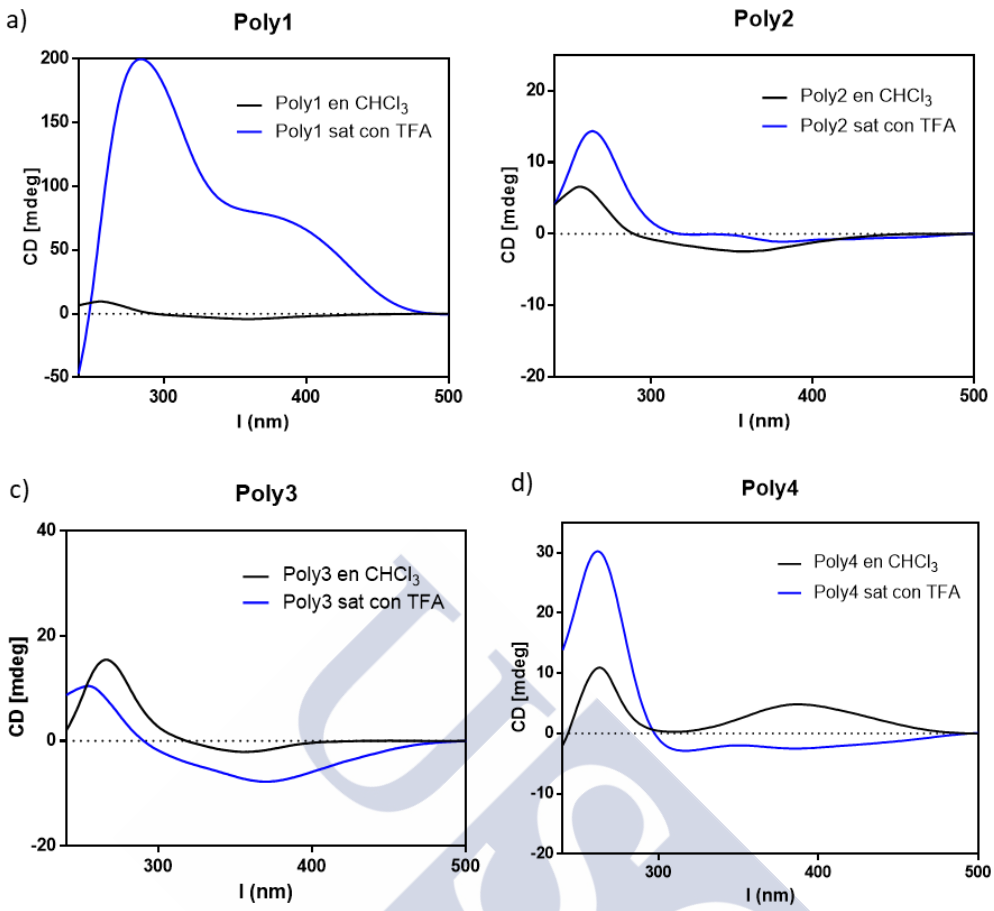


*Figura 184. Espectros de CD de los polímeros: a) **Poly1**, b) **Poly2**, c) **Poly3** y d) **Poly4** en $CHCl_3$ (líneas negras) y después de saturar con TFA (líneas azules)*

En el caso del **Poly1** se llevó a cabo adicionalmente una valoración de una disolución en $CHCl_3$ (0.5 mL y una concentración 0.4 mg/mL), utilizando cantidades crecientes de TFA (de una disolución patrón 0.1 mL de TFA en 0.9 mL de $CHCl_3$), desde 0.2 hasta 10 equivalentes (respecto al monómero), cuyos resultados aparecen recogidos en la Figura 185.

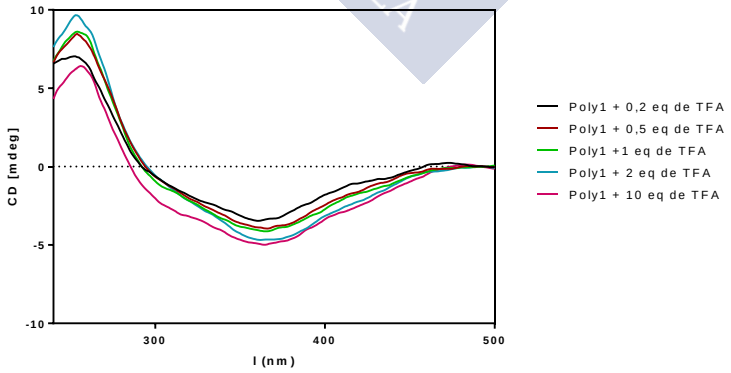


*Figura 185. Espectro de CD de la valoración de **Poly1** en $CHCl_3$ con TFA*

10.5.5 Estudio de la reactividad de los polímeros

La reactividad de los nitrógenos imínicos de la cadena polimérica se evaluó, primero, mediante una valoración con yoduro de metilo. Para ello, se medió el CD de una disolución de 0.5 mL del polímero **Poly4** (0.4 mg/mL) en $CHCl_3$, sobre la que se añadieron cantidades crecientes de MeI (desde 0.1 eq hasta 10 equivalentes respecto al monómero; empleándose una disolución patrón de 0.1 mL de MeI en 0.9 mL de $CHCl_3$) y se medió el CD de las disoluciones resultantes, obteniéndose los resultados que aparecen recogidos en la Figura 186.

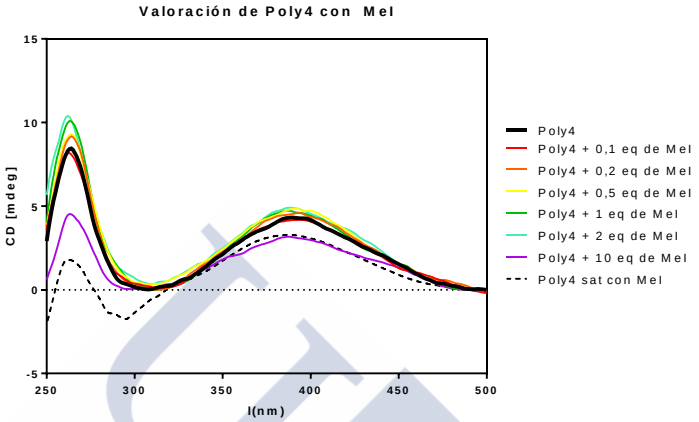
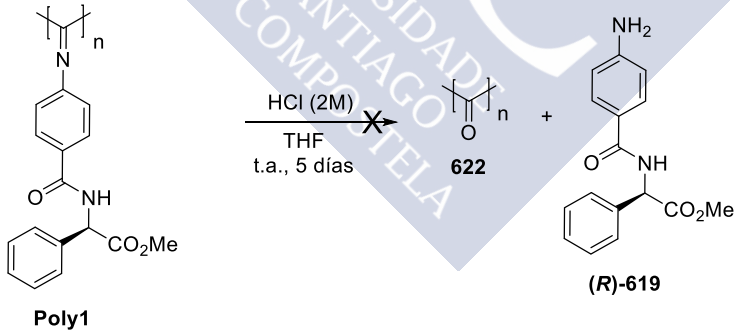


*Figura 186. Espectros de CD de la valoración del polímero **Poly4** en $CHCl_3$ con MeI*

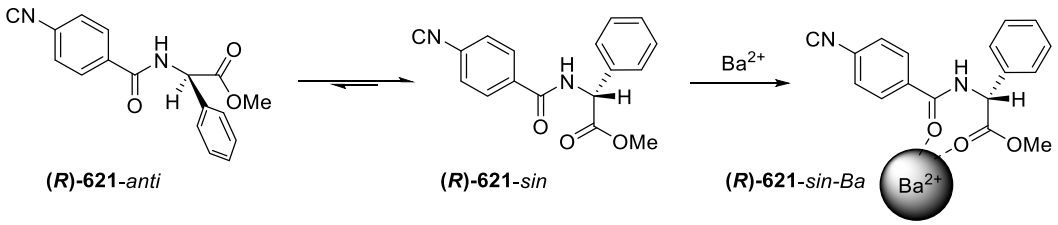
La reactividad del grupo imino de la cadena polimérica se evaluó a continuación mediante un intento de hidrólisis catalizada con HCl (Esquema 152). Para ello, una disolución de 10 mg de **Poly1** en THF (4 mL) y una disolución acuosa de HCl 2M (2 mL), se agitó durante 5 días a temperatura ambiente, permaneciendo inalterado el polímero de partida.



*Esquema 152. Intento de hidrólisis del polímero **Poly1** en THF con HCl 2M*

10.5.6 Estudio conformacional del monómero de fenilglicina

El estudio conformacional del monómero con fenilglicina (**(*R*)-621**) se llevó a cabo por CD y por RMN, para determinar que conformación presenta en disolución, en ausencia y en presencia de iones metálicos. Las estructuras principales propuestas son las conformaciones *anti* (antiperiplanar) y *sin* (sinperiplanar), recogidas en el Esquema 153.



Esquema 153. Conformaciones mayoritarias propuestas para el monómero ***(R)-621***

La primera prueba consistió en realizar una medición del CD de una disolución (0.1 mg/mL) del monómero **(*R*)-621** en acetonitrilo. Esta disolución se saturó con $Ba(ClO_4)_2$ (10 mg) y se medió nuevamente su CD. El experimento se repitió para disoluciones del monómero **(*R*)-621** en acetonitrilo más diluidas (0.05 mg/mL y 0.025 mg/mL) y saturadas con $Ba(ClO_4)_2$ (10 mg). Los resultados obtenidos se recogen en la Figura 187a).

El siguiente experimento consistió medir el CD de disoluciones del monómero **(*R*)-621** en diferentes disolventes a concentraciones 0.1 mg/mL. Además, también se realizó la medida de CD de disoluciones del monómero **(*R*)-621** en acetonitrilo (0.1 mg/mL) con un equivalente de Li^+ (disolución patrón 10 mg/mL de $LiClO_4$ en THF) y otra con un equivalente de Ba^{2+} (disolución patrón 10 mg/mL de $Ba(ClO_4)_2$ en THF). Los resultados obtenidos se recogen en la Figura 187b.

Con objeto de comparar los datos obtenidos anteriormente con otro monómero con una unidad de fenilglicina como *pendant*, el monómero **R-PG**, se llevó a cabo la medión del CD de disoluciones del monómero **R-PG**, empleando las concentraciones y disolventes empleados en el caso de **(*R*)-621**. Los resultados obtenidos se recogen en la Figura 187c).

Por último, se realizó un estudio por RMN-^{1}H de una disolución del monómero **(*R*)-1** en CD_3CN, en ausencia y en presencia de un exceso de Ba^{2+} (20 mg de $Ba(ClO_4)_2$), observándose la coordinación del ión metálico al monómero (Figura 187d).

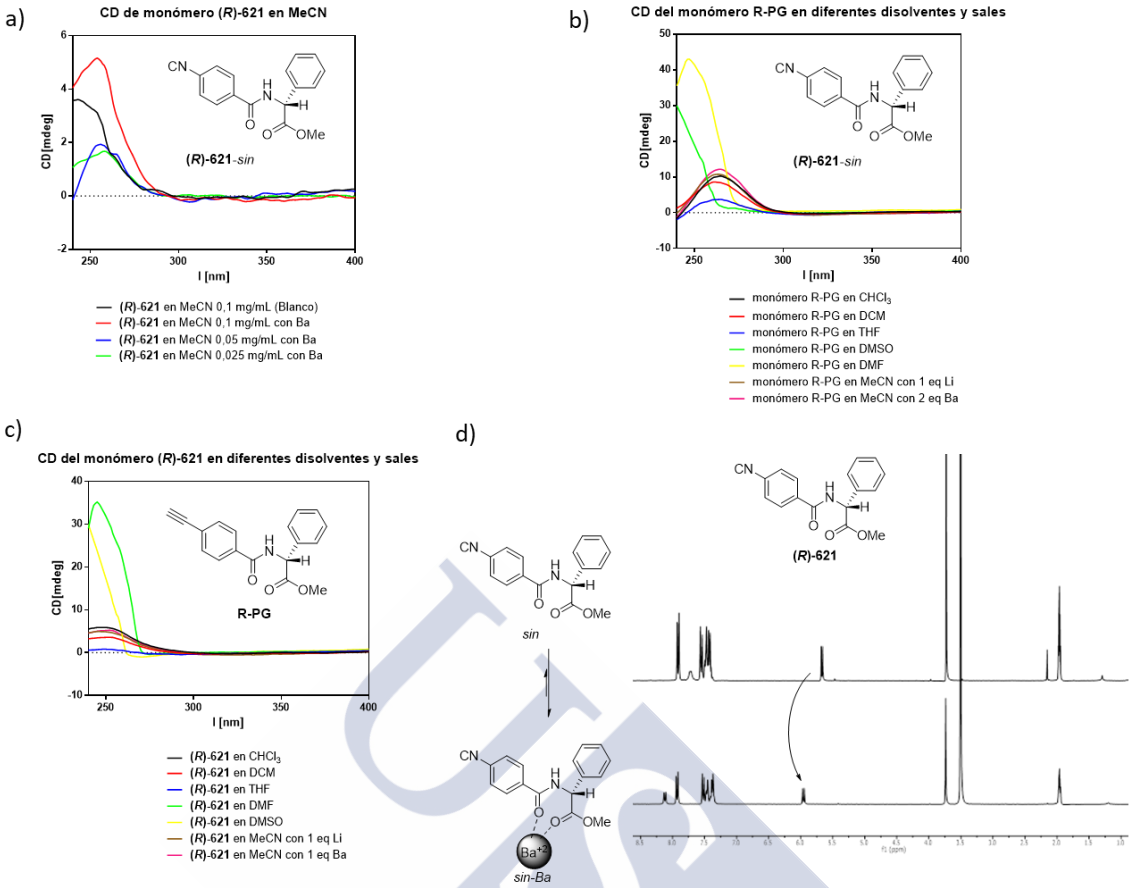


*Figura 187. a) Espectros de CD de disoluciones saturadas con Ba(II) del monómero **(R)-621** en acetonitrilo a diferentes concentraciones. b) Espectros de CD de disoluciones (0.1 mg/mL) del monómero **(R)-621** en diferentes disolventes y en acetonitrilo con un equivalente de Li^{+} y de Ba^{+2}. c) Espectros de CD de disoluciones (0.1 mg/mL) del monómero **R-PG** en diferentes disolventes y en acetonitrilo con un equivalente de Li^{+} y de Ba^{+2}. d) Espectro de RMN-^{1}H del monómero **(R)-621** (10 mg) en CD_3CN (superior) y espectro de RMN-^{1}H del monómero **(R)-621** (10 mg) con Ba^{2+} (40 mg) en CD_3CN (inferior)*

10.5.7 Estudio del mecanismo de inversión de la helicidad

El estudio del mecanismo de inversión de la helicidad del polímero se llevó a cabo mediante experimentos de CD e IR.

El primer experimento llevado a cabo consistió en medir el CD de 0.5 mL de una disolución (0.4 mg/mL) de **Poly1** en $CHCl_3$ y de dicha disolución tras saturar con $Ba(ClO_4)_2$ (15 mg). Los resultados aparecen recogidos en la Figura 188b).

A continuación, se realizó un estudio de CD de disoluciones de **Poly1** en THF (0.5 mL de una concentración 0.4 mg/mL) sin Ba^{+2} y saturadas de Ba^{+2} (15 mg de $Ba(ClO_4)_2$). Los resultados se recogen en la Figura 188d).

Finalmente, se llevó a cabo un estudio por IR de las muestras de **Poly1** empleadas en los experimentos anteriores. Para ello, una alícuota de cada una de las disoluciones anteriores se depositó sobre la ventana del aparato de ATR empleado para registrar el espectro de IR. La disolución se dejó evaporar y, una vez seca, se midió su espectro de IR. Los espectros de IR obtenidos para el polímero **Poly1** sólo y coordinado con Ba^{+2}, aparecen recogidos en la Figura 188e).

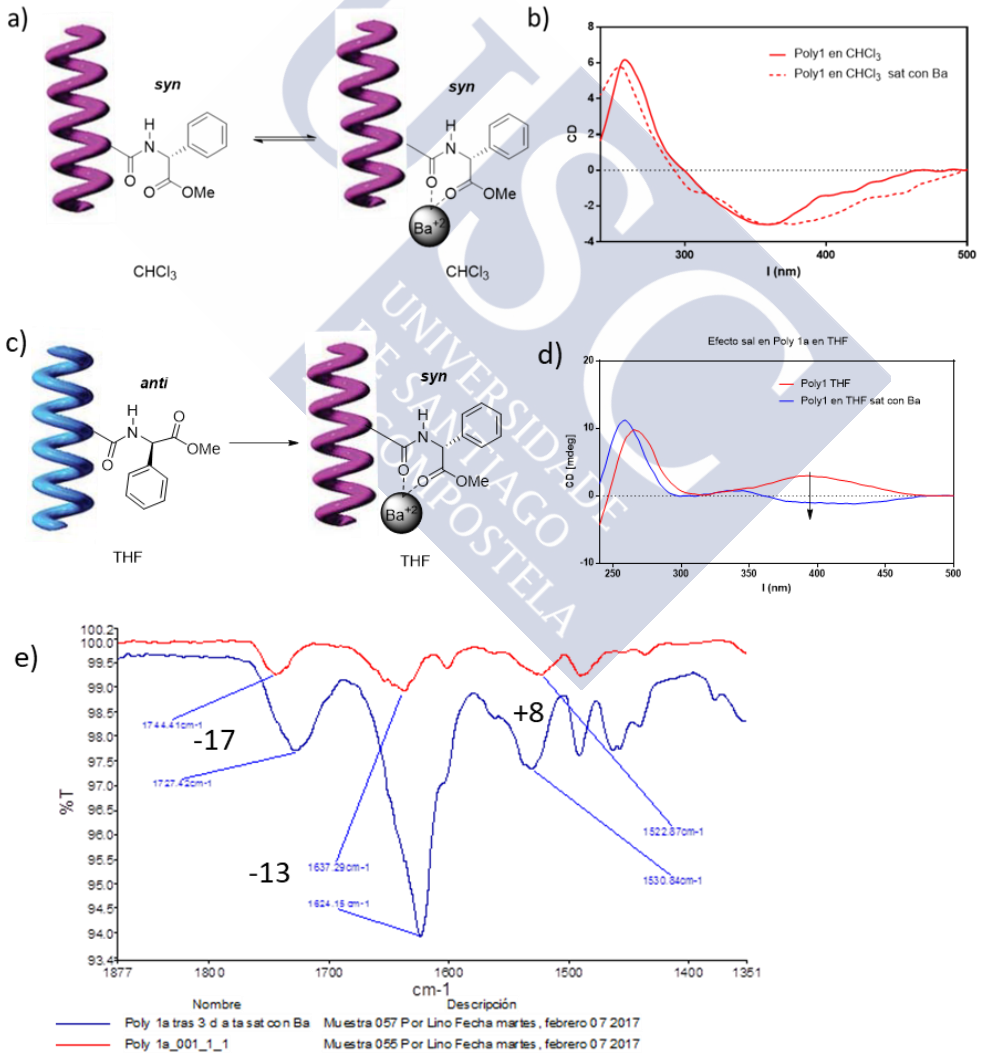


*Figura 188. a) Representación de la conformación más probable del pendant de **Poly1** en $CHCl_3$. b) Espectros de CD de **Poly1** en $CHCl_3$ (línea roja) y saturado con Ba(II) (línea roja discontinua). c) Representación de la inversión helicoidal observada por CD del polímero **Poly1**. d) Espectro de CD de **Poly1** en THF (línea roja) y saturado con Ba(II) (línea azul). e) Espectros de IR de **Poly1** (línea roja) y tras saturar con Ba(II) (línea roja)*

También se llevó a cabo un estudio de IR de la disolución de **Poly1** en $CHCl_3$ y en THF (0.4 mg/mL). Los resultados obtenidos aparecen recogidos en la Figura 189.

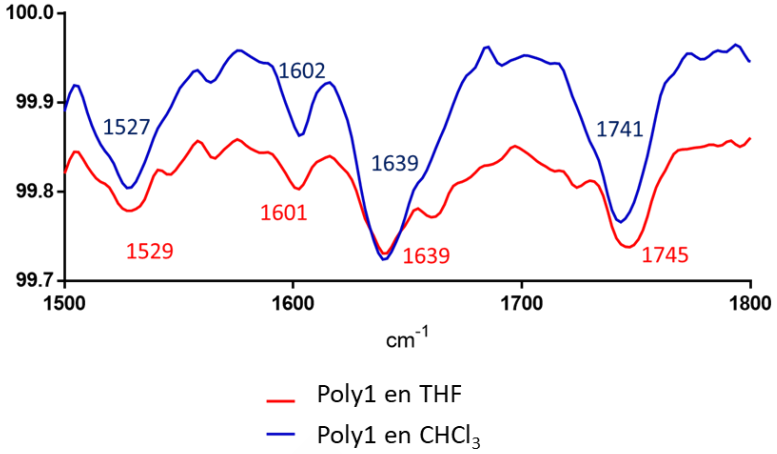


*Figura 189. Espectros de IR de disoluciones de **Poly1** en THF (línea roja) y en $CHCl_3$ (línea azul)*

A continuación, se estudió la estabilidad de una disolución del polímero **Poly1** en $CHCl_3$ saturada con Ba^{+2}. Para ello, se preparó una disolución del polímero **Poly1** (0.4 mg/mL) en $CHCl_3$ y se saturó con 15 mg de $Ba(ClO_4)_2$. La disolución se dejó a t.a. en un vial durante tres días y se midió su CD. Los resultados obtenidos se recogen en la Figura 190.

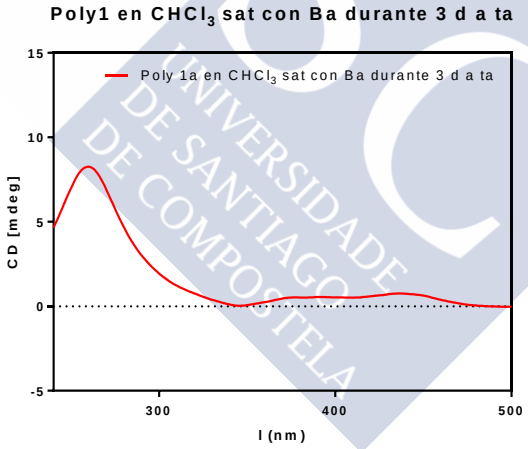


*Figura 190. Espectro de CD de **Poly1** tras 3 días a ta en una disolución de $CHCl_3$ saturada con Ba(II)*

Para estudiar el efecto del Ba^{+2} sobre el polímero **Poly1** después de tres días en disolución de $CHCl_3$, se saturó con Ba^{+2} (15 mg disueltos en una gota de THF) la disolución 0.4 mg/mL obtenida después de dejar una disolución de **Poly1** en $CHCl_3$ durante 3 días a t.a. y se midió su CD. Los resultados obtenidos se recogen en la Figura 191b).

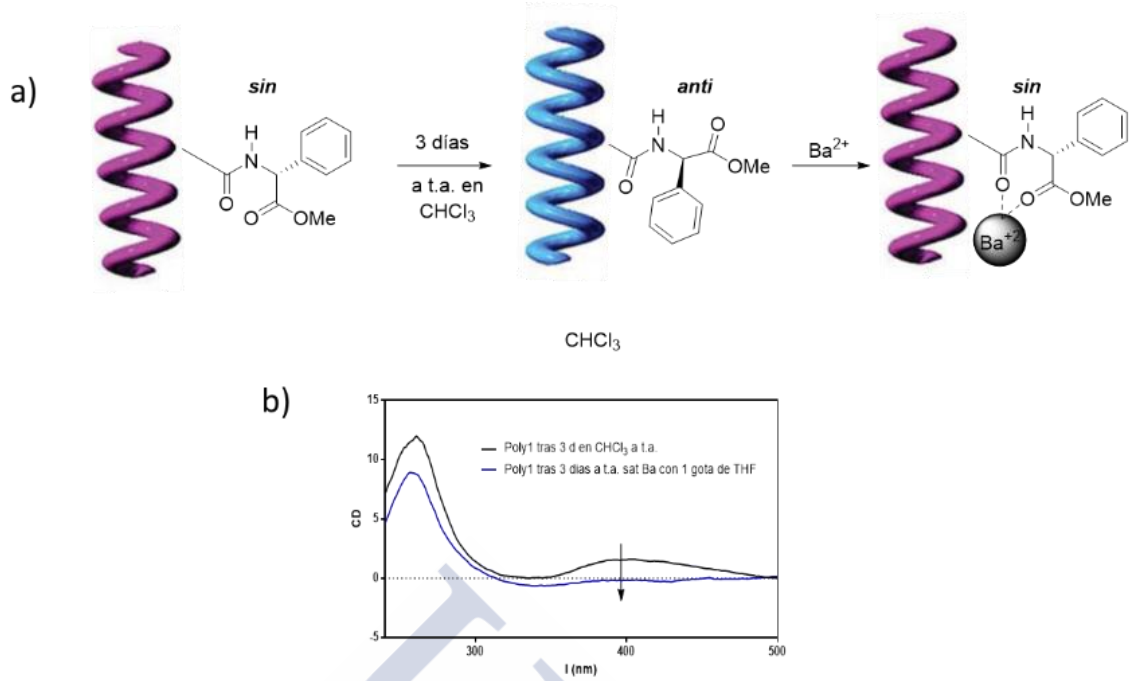


*Figura 191. a) Representación de la inversión helicoidal observada por CD tras permanecer en disolución de $CHCl_3$ durante tres días a ta. b) Espectros de CD de **Poly1** tras permanecer en disolución de $CHCl_3$ durante tres días a t.a. (línea negra) y tras saturar esta muestra con Ba(II) (línea azul)*

A continuación, se llevó a cabo un estudio de CD sobre la reversibilidad del polímero obtenido después de dejar una disolución de **Poly1** (0.4 mg/mL) en $CHCl_3$ tres días a t.a. Para ello, se midió por CD una disolución de **Poly1** (0.4 mg/mL) en $CHCl_3$. La muestra se pasó a un vial cerrado para evitar evaporación del disolvente, se dejó a temperatura ambiente durante 3 días y se midió nuevamente su CD. A continuación, la muestra se concentró a sequedad en el rotavapor, se diluyó con THF hasta una concentración final de 0.4 mg/mL y se midió su CD. La disolución de **Poly1** en THF se concentró a sequedad en el rotavapor, se redisolvió en $CHCl_3$ (0.4 mg/mL) y se midió su CD. Los espectros de CD obtenidos se recogen en la Figura 192.

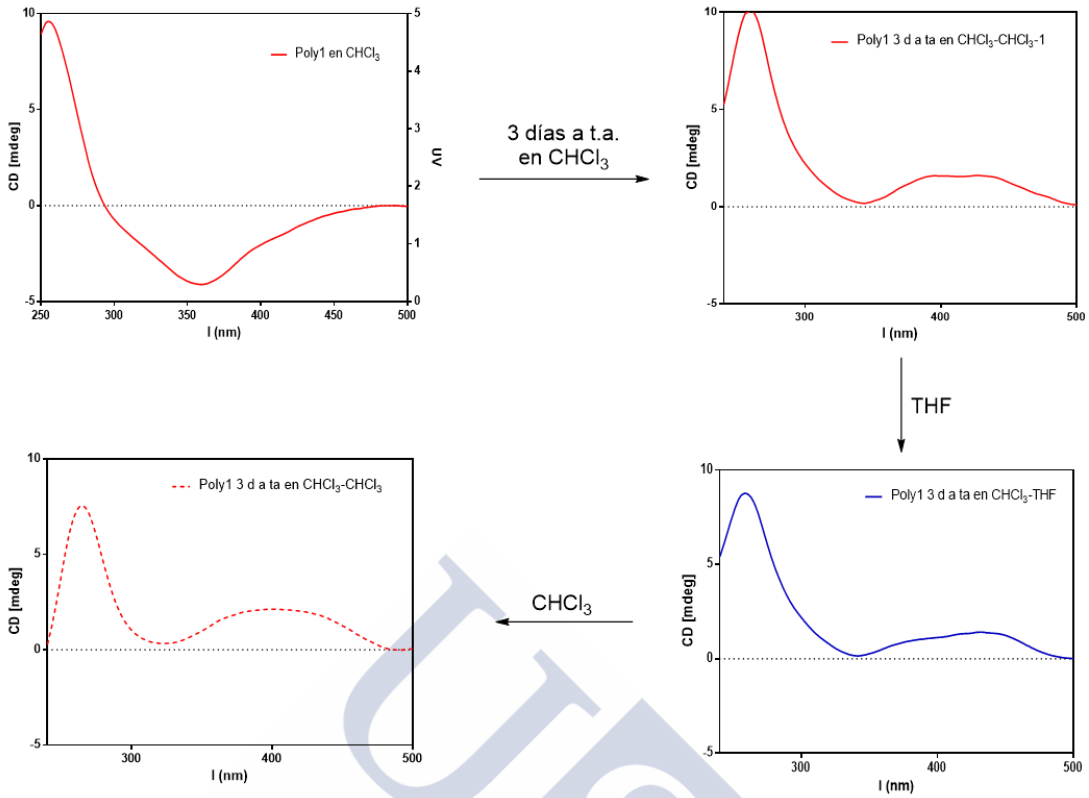


*Figura 192. Espectros de CD de **Poly1** (superior izq) tras dejarlo en $CHCl_3$ a t.a. durante 3 días, redisuelto en THF y nuevamente redisuelto en $CHCl_3$*

El experimento anterior se repitió con una disolución, también 0.4 mg/mL, del polímero **Poly1** en THF (Figura 193).

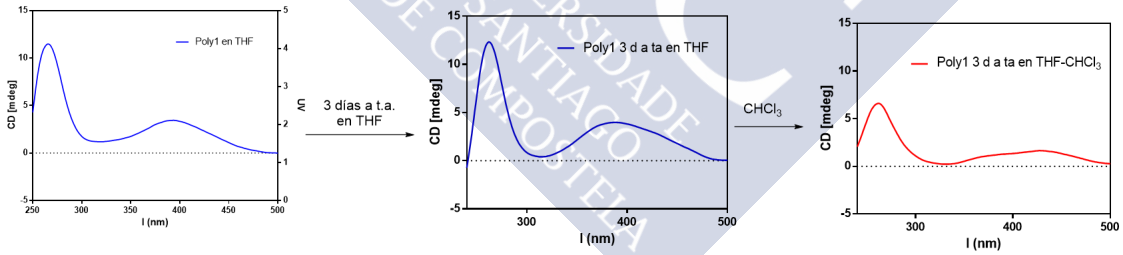


*Figura 193. Espectros de CD de **Poly1** en THF, tras 3 días a ta en THF y tras redisolverlo en $CHCl_3$*

Por último, también se estudió por IR en disolución el polímero obtenido después de dejar una disolución de **Poly1** en $CHCl_3$ durante tres días a t.a. Los resultados obtenidos se recogen en la Figura 194, donde se superpone con el espectro de IR de una muestra de **Poly1** en $CHCl_3$.

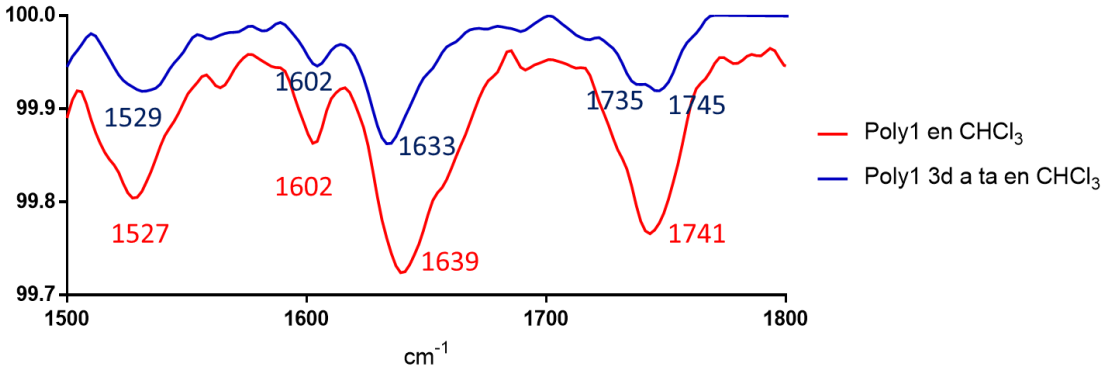


*Figura 194. Espectros de IR en disolución de **Poly1** en $CHCl_3$ y de **Poly1** en $CHCl_3$ después de permanecer tres días a t.a. en disolución*

10.6 Estudios de agregación

10.6.1 Estudio por DLS

Para comprobar la formación de agregados moleculares recurrimos a la técnica de dispersión dinámica de luz (DLS). Los experimentos se llevaron a cabo sobre muestras de cada polímero (**Poly1-4**) en $CHCl_3$ a una concentración 0.2 mg/mL. Las curvas de DLS para las muestras de polímero se recogen en la Figura 149.

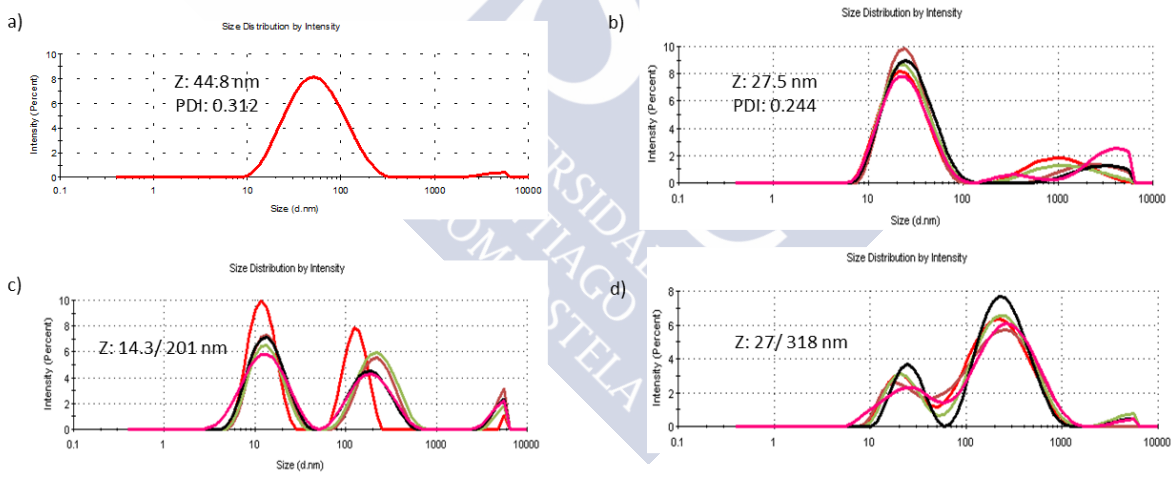


*Figura 195. Curvas de intensidad DLS de una disolución 0.2 mg/mL en $CHCl_3$ de: a) **Poly1**, b) **Poly2**, c) **Poly3**, d) **Poly4***

Una vez realizado el estudio de DLS de los polímeros en disolución de $CHCl_3$ se llevó a cabo un estudio por DLS de disoluciones de los polímeros en $CHCl_3$ (0.5 mL y una concentración 0.2 mg/mL) con diferentes cantidades de iones metálicos (1 y 2 equivalentes de perclorato de Li^+, Na^+, Ag^+, Ba^{+2}, Ca^{+2}, Ni^{+2}, Co^{+2}, Zn^{+2}, Mn^{+2}, Mg^{+2}, Hg^{+2} y Pb^{+2}).

a)

Muestra		Z (nm)	PDI
Poly1		44.8	0.312
1 equiv de	Li	41.2	0.352
	Ba	varios	-
	Ca	294.9	0.244
	Na	varios	-
	Ni	43.64	0.316
	Co	226.5	0.195
	Zn	49.82	0.316
	Mn	220.4	0.203
	Mg	235.9	0.232
	Hg	182.9	0.261
	Pb	217.3	0.196
	Ag	115.9	0.163

Muestra		Z (nm)	PDI
Poly1		44.8	0.312
2 equiv de	Li	204.5	0.140
	Ba	varios	-
	Ca	283.4	0.221
	Na	varios	-
	Ni	42.02	0.327
	Co	265.4	0.172
	Zn	varios	-
	Mn	259.3	0.169
	Mg	240.2	0.215
	Hg	236.8	0.266
	Pb	279.6	0.252
	Ag	130.8	0.236

b)

Muestra		Z (nm)	PDI
Poly2		27.5	0.244
1 equiv de	Li	27.5	0.244
	Ba	27.5	0.244
	Ca	25.8	0.130
	Na	varios	-
	Ni	29.5	0.373
	Co	235.5	0.094
	Zn	316.8	0.141
	Mn	229.2	0.067
	Mg	168.1	0.170
	Hg	161.7	0.107
	Pb	215.2	0.094
	Ag	175.2	0.199

Muestra		Z (nm)	PDI
Poly2		27.5	0.244
2 equiv de	Li	27.5	0.244
	Ba	varios	-
	Ca	273.4	0.134
	Na	varios	-
	Ni	289.5	0.070
	Co	285.0	0.067
	Zn	310.6	0.110
	Mn	225.7	0.024
	Mg	197.3	0.142
	Hg	174.1	0.050
	Pb	410.5	0.114
	Ag	varios	-

c)

Muestra		Z (nm)	PDI
Poly3		14.3/201	-
1 equiv de	Li	207.0	0.056
	Ba	varios	-
	Ca	357.1	0.322
	Na	464.8	0.604
	Ni	213.5	0.120
	Co	214.2	0.052
	Zn	275.3	0.117
	Mn	184.4	0.057
	Mg	189.2	0.187
	Hg	176.5	0.055
	Pb	194.4	0.061
	Ag	232.5	0.271

Muestra		Z (nm)	PDI
Poly3		14.3/210	-
2 equiv de	Li	varios	-
	Ba	244.3	0.462
	Ca	274.3	0.144
	Na	varios	-
	Ni	239.0	0.017
	Co	288.9	0.021
	Zn	294.3	0.064
	Mn	230.9	0.040
	Mg	190.9	0.132
	Hg	175.4	0.054
	Pb	436.5	0.098
	Ag	varios	-

d)

Muestra		Z (nm)	PDI
Poly4		27/318	-
1 eq de	Li	229.2	0.110
	Ba	115.9	0.386
	Ca	339.4	0.228
	Na	varios	-
	Ni	283.1	0.209
	Co	283.4	0.139
	Zn	415.2	0.148
	Mn	203.1	0.063
	Mg	232.7	0.073
	Hg	204.7	0.112
	Pb	199.8	0.126
	Ag	195.8	0.300

Muestra		Z (nm)	PDI
Poly4		27/318	-
2 eq de	Li	varios	-
	Ba	157.9	0.263
	Ca	298.9	0.178
	Na	varios	-
	Ni	300.1	0.082
	Co	311.2	0.123
	Zn	360.1	0.141
	Mn	222.3	0.054
	Mg	230.2	0.081
	Hg	237.5	0.269
	Pb	379.2	0.169
	Ag	243.7	0.336

*Figura 196. Tablas resumen de los datos obtenidos por DLS. Aparecen en amarillo los casos cuando la polidispersidad es mayor a 0.2 y el tamaño del similar al del polímero solo en disolución, en gris los casos cuando la polidispersidad es mayor a 0.2 y el tamaño del agregado superior al del polímero y en naranja los casos donde no se obtienen agregados definidos. a) **Poly1**, b) **Poly2**, c) **Poly3** y d) **Poly4***

10.6.2 Estudio de los agregados por SEM

Las medidas de SEM se llevaron a cabo utilizando un microscopio electrónico LEO-435VP equipado con un espectrómetro de dispersión de Rayos-X (EDX). Una gota de una disolución del polímero (0.2 mg/mL) se depositó sobre placas de silicio inclinando la placa unos 45° y se dejó evaporar el disolvente.

En disoluciones de **Poly1** en $CHCl_3$ (0.2 mg/mL) solo y con 1 equivalente de Co^{+2} (disolución patrón 10 mg/mL de $Co(ClO_4)_2$ en THF), se observaron por SEM únicamente hebras de polímero.

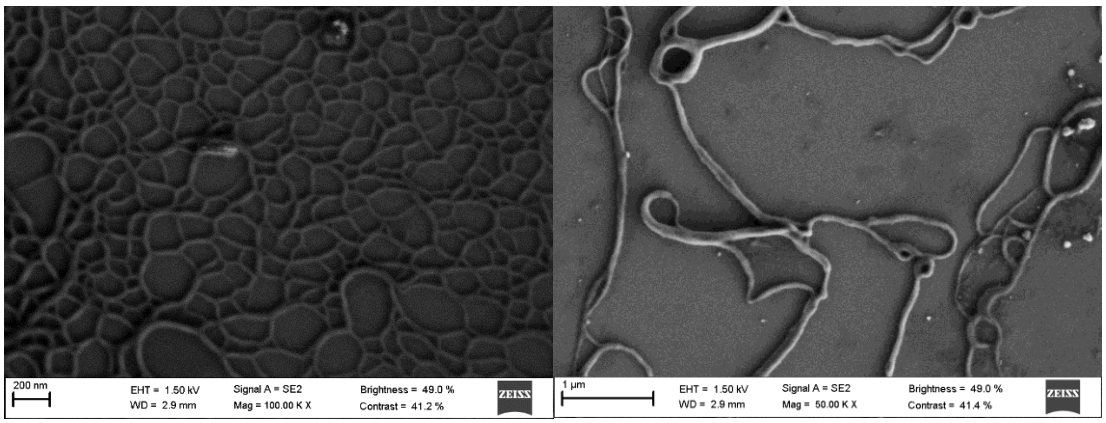


*Figura 197. Imágenes de SEM para una muestra del polímero **Poly1** (0.2 mg/mL en $CHCl_3$)*

En muestras de **Poly4** (0.02, 0.01, 0.005, 0.0001 mg/mL) se añadió un equivalente del ion Mn^{+2} (disolución patrón 10 mg/mL de $Mn(ClO_4)_2$ en THF), se observan nanotubos junto con hebras de polímero en las muestras de 0.02 y 0.01 mg/mL recogidas en la Figura 198a) y Figura 198b.

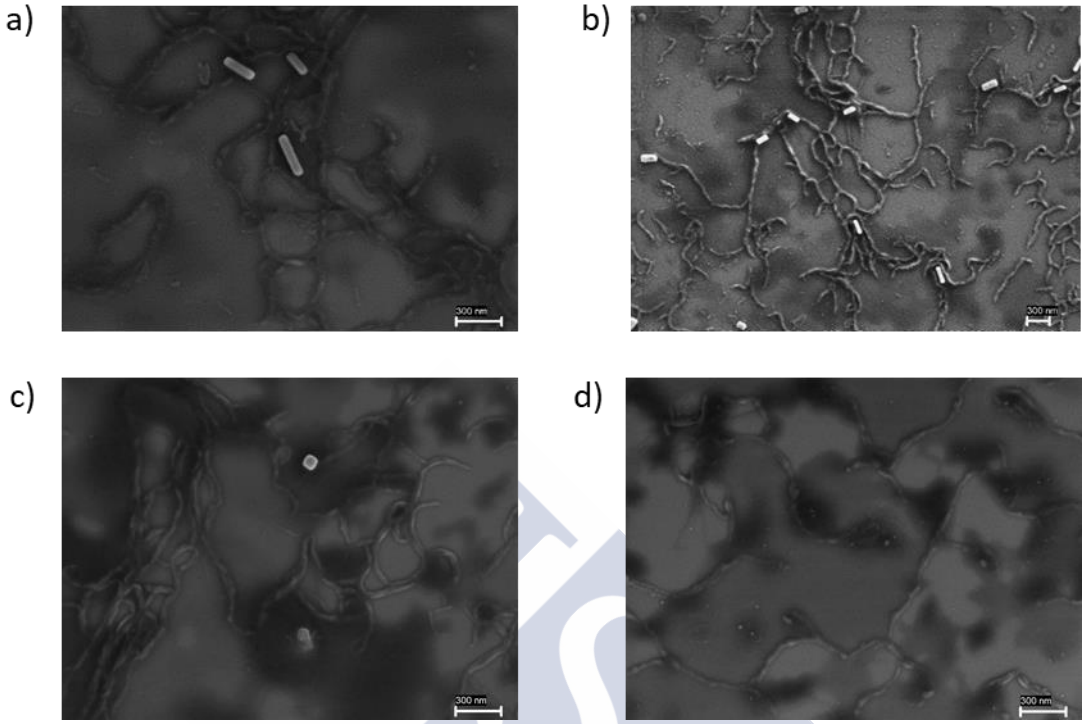


*Figura 198. Imágenes de SEM para una muestra de **Poly4** con 1 equivalente de Mn^{+2} a una concentración de polímero en $CHCl_3$: a) 0.02 mg/mL, b) 0.01 mg/mL, c) 0.005 mg/mL y d) 0.001 mg/mL*

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA