



ESCUELA DE DOCTORADO  
INTERNACIONAL DE LA USC

Pablo  
López Carracedo

Tesis doctoral

Amidas de hexosas y del ácido (-)-shikímico: síntesis y estudio de sus propiedades de inhibición de la recristalización del hielo, gelificación e inhibición de neuraminidasas

Santiago de Compostela, 2024

Programa de doctorado en Ciencia y Tecnología Química





ESCOLA DE DOUTORAMENTO  
INTERNACIONAL DA USC

TESIS DOCTORAL

**AMIDAS DE HEXOSAS Y DEL ÁCIDO  
(-)-SHIKÍMICO: SÍNTESIS Y ESTUDIO DE  
SUS PROPIEDADES DE INHIBICIÓN DE LA  
RECRISTALIZACIÓN DEL HIELO,  
GELIFICACIÓN E INHIBICIÓN DE  
NEURAMINIDASAS**

Autor:

Pablo López Carracedo

Directores: Juan Carlos Estévez Cabanas y Ramón Estévez Cabanas

Tutor: Juan Carlos Estévez Cabanas

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA QUÍMICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

JULIO 2024





## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer, en primer lugar, a mis directores de tesis: el **Prof. Dr. D. Juan Carlos Estévez Cabanas** y el **Prof. Dr. D. Ramón Estévez Cabanas** por ofrecerme la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación y por sus enseñanzas, dedicación, confianza, paciencia, esfuerzo, y especialmente, por el apoyo a lo largo del proceso de investigación y redacción de esta tesis.

Al **Prof. Dr. D. Eddy Sotelo**, por su ayuda y enseñanzas en el campo de la farmacología, así como por las oportunidades que me ha brindado.

Al **Prof. Dr. D. Víctor Sánchez Pedregal** por su ayuda y enseñanzas en el campo de la RMN.

A los **técnicos del CIQUS** y del **CACTUS**, especialmente a Arcadio Guerra, M<sup>a</sup> Carmen Mosquera, Manuel Martín y Raquel Antón, por su apoyo y horas compartidas, y todo lo que me han enseñado sobre diferentes técnicas y equipos. Y en especial a la Dra. Paula Munín, por todo el tiempo que te has tomado conmigo para enseñarme acerca de la técnica de RMN y, sobre todo, de la vida.

También quería agradecer a las empresas **Galchimia** y a **Landsteiner** por el apoyo económico brindado durante el desarrollo de esta tesis doctoral.

A todos mis compañeros y amigos del P2L2, con los que he compartido largas horas de trabajo, alegrías y decepciones:

A mis tres mentores dentro del laboratorio:

El Dr. Lino Balo, uno de los mejores químicos que he conocido hasta ahora, y que en el poco tiempo que compartimos en el laboratorio me enseñó muchísimo sobre química. La Dra. María Campos, que me ha aguantado como su pupilo durante los años del trabajo de fin de grado y de fin de máster, y que me ha enseñado prácticamente todo lo que sé de síntesis. Al Dr. Alberto Fernández, con el que he compartido el viaje más largo y me ha enseñado que siempre hay algo nuevo que aprender, después de darme una paliza al baloncesto.

A mis compañeros de laboratorio con los que he compartido la mayoría de las jornadas de trabajo y estudio:

A David, puesto que hemos vivido paralelamente este viaje, y aún después de siete años, no sé cuándo está hablando en serio y cuando en broma. A Capi, que es un excelente químico y luchador, pero aún más excelente simio, te echo de menos tío. A Antonio, que a pesar de ser el último en llegar ya es uno más de la familia, cuidado con la música que pones.

Y sobre todo a Sara, mi primera pupila, por aguantar todas mis idas y venidas en el laboratorio durante cuatro largos años, por apoyarme en los momentos más complicados en el laboratorio y por celebrar conmigo las pequeñas victorias, eres la mejor compañera de laboratorio que alguien pueda desear.

A los compañeros más volátiles:

A María, gracias por hacer del laboratorio un lugar más ameno con tus bromas y tu buena cultura de trabajo. A Jorge, nunca olvidaré las sonrisas que nos sacabas con tus idas de olla. A Fernán, por controlar tus pensamientos intrusivos en el laboratorio y no comerte una vitrina.

A todos los amigos que he hecho en el CiQUS durante este período, en especial a mis "compañeros" de laboratorio del P2L1 y del P2L6, muchísimas gracias por los buenos momentos que hemos pasado y por el apoyo que me habéis dado en los momentos complicados, sois unos grandes chic@s.

A mis amigos de toda la vida: Samu, Juanma, Pedro, Tejo, Jorge, Manu, Marcos y María, muchas gracias por aguantarme y por apoyarme en los momentos complicados, y por darme siempre alegrías y buenos recuerdos.

A mi familia: mi abuela Pilarín, gracias por preguntarme siempre que tal el cole; a todas mis tías, muchas gracias por el apoyo y los ánimos; a mi padrino y a mi madrina, por estar siempre ahí.

A mi padre Pablo y a mi madre Rosa, por apoyarme siempre en las decisiones que tomo y animarme a no dejar de luchar por lo que quiero, muchísimas gracias por enseñarme los valores de la vida, la cultura del esfuerzo y la curiosidad por aprender. A mis hermanos Yago y Carlota, por ayudarme siempre que os necesito, aunque sea con una colleja de vez en cuando, que, si no me la dais vosotros, no me la da nadie. Muchísimas gracias por todo el apoyo que me habéis dado y por ayudarme a desconectar a través del deporte, aunque os sigo ganando un 1vs1.

Y sobre todo a Marina, por iniciar este viaje conmigo y compartir cada detalle del mismo, por animarme en cada momento, bueno o malo, por ayudarme a combatir el estrés y la ansiedad, por celebrar cada logro con una buena cena, por las risas y los lloros, por todo el cariño que me has dado durante los últimos cinco años, pero por encima de todo, por ser la mejor madre que Ratón podría tener. Te quiero.

*“Every choice you have made, has led you to this moment”*

*-D.M.-*





# Índice

<b>Abreviaturas.....</b>	<b>15</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>19</b>
<b>1 Introducción .....</b>	<b>31</b>
1.1 Amidas .....	33
1.2 Amidas polihidroxiadas .....	35
1.3 Inhibición de la recristalización del hielo .....	37
1.4 Gelificación.....	42
1.4.1 LMOGs: consideraciones generales .....	44
1.4.2 LMOGs: clasificación .....	45
1.4.2.1 Organogeles .....	45
1.4.2.2 Hidrogeles.....	47
1.4.3 Caracterización de LMOGs .....	48
1.4.4 Aplicaciones.....	50
1.5 Diseño y síntesis de fármacos .....	51
1.5.1 Reacciones multicomponente en la síntesis de fármacos .....	56
<b>2 Objetivos y plan de trabajo.....</b>	<b>59</b>
2.1 Objetivo 1. Síntesis y estudio de la actividad de inhibición de la recristalización del hielo de amidas, bisamidas y poliamidas derivadas de hexosas y del ácido (-)-shikímico.....	61
2.1.1 Subobjetivo 1.1. Amidas, bisamidas y poliamidas derivadas de hexosas .....	61
2.1.1.1 Amidas polihidroxiadas alquílicas.....	61
2.1.1.2 Bisamidas polihidroxiadas alquílicas. ....	62
2.1.1.3 Poliamidas polihidroxiadas alquílicas .....	63
2.1.1.4 Amidas y bisamidas alquílicas derivadas de hexosas parcialmente deshidratadas .....	63
2.1.1.5 Amidas polihidroxiadas arílicas .....	64
2.1.1.6 Bisamidas polihidroxiadas arílicas .....	65
2.1.1.7 Poliamidas polihidroxiadas arílicas .....	66
2.1.2 Subobjetivo 1.2. Amidas y bisamidas derivadas del ácido (-)-shikímico... ..	67
2.1.2.1 Amidas polihidroxiadas alquílicas anfílicas.....	67
2.1.2.2 Bisamidas polihidroxiadas alquílicas bolanfílicas .....	67
2.1.3 Subobjetivo 1.3. Ensayo de inhibición de la recristalización del hielo ..	68

2.2	Objetivo 2. Síntesis y estudio de la capacidad de gelificación de alquilamidas y alquilbisamidas derivadas de hexosas y del ácido (-)-shikímico.....	69
2.2.1	Subobjetivo 2.1. Estudio de gelificación de alquilamidas y alquilbisamidas simétricas derivadas de hexosas .....	69
2.2.2	Subobjetivo 2.2. Estudio de gelificación de amidas y bisamidas simétricas derivadas del ácido (-)-shikímico.....	70
2.2.3	Subobjetivo 2.3. Síntesis y estudio de gelificación de bisamidas asimétricas derivadas del ácido (-)-shikímico.....	70
2.2.4	Subobjetivo 2.4. Estudios más avanzados en la capacidad de estructuración de alquilamidas y alquilbisamidas derivadas de hexosas y del ácido (-)-shikímico.....	72
2.3	Objetivo 3. Síntesis de amidas derivadas del oseltamivir y estudios de su capacidad de inhibición de las neuraminidasas .....	73
2.3.1	Subobjetivo 3.1. Síntesis de amidas secundarias derivadas del oseltamivir.....	74
2.3.2	Subobjetivo 3.2. Síntesis de amidas primarias derivadas del oseltamivir.....	74
2.3.3	Subobjetivo 3.3. Síntesis de lactamas derivadas del oseltamivir.....	75
2.3.4	Subobjetivo 3.4. Estudios de inhibición de las neuraminidasas de los derivados de oseltamivir sintetizados .....	76
<b>3</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>77</b>
3.1	Síntesis y estudio de la actividad de inhibición de la recristalización del hielo de amidas, bisamidas y poliamidas derivadas de hexosas y del ácido (-)-shikímico ....	79
3.1.1	Amidas, bisamidas y poliamidas derivadas de hexosas.....	80
3.1.1.1	Amidas polihidroxiladas alquílicas.....	80
3.1.1.2	Bisamidas polihidroxiladas alquílicas .....	84
3.1.1.3	Poliamidas polihidroxiladas alquílicas .....	88
3.1.1.4	Amidas y bisamidas alquílicas derivadas de hexosas parcialmente deshidratadas .....	91
3.1.1.5	Amidas polihidroxiladas arílicas .....	93
3.1.1.6	Bisamidas polihidroxiladas arílicas .....	100
3.1.1.7	Poliamidas polihidroxiladas arílicas .....	104
3.1.2	Alquilamidas y alquilbisamidas derivadas del ácido (-)-shikímico.....	107
3.1.2.1	Amidas polihidroxiladas anfílicas.....	107
3.1.2.2	Bisamidas polihidroxiladas bolanfílicas.....	109
3.2	Síntesis y estudio de la capacidad de gelificación de alquilamidas y alquilbisamidas derivadas de hexosas y del ácido (-)-shikímico .....	114
3.2.1	Estudio de gelificación de amidas y bisamidas derivadas de hexosas.	116

3.2.2	Estudio de gelificación de amidas y bisamidas simétricas derivadas del ácido (-)-shikímico.....	124
3.2.3	Síntesis de amidas bolaanfílicas asimétricas derivadas del ácido (-)-shikímico .....	129
3.2.4	Estudio de gelificación de amidas bolaanfílicas asimétricas derivadas del ácido (-)-shikímico .....	133
3.2.5	Estudios más avanzados sobre la capacidad de las alquilamidas y alquilbisamidas derivadas de hexosas y del ácido (-)-shikímico para gelificar agua.....	140
3.2.6	Estudio de absorción y liberación de tintes.....	143
3.2.6.1	Estudio de absorción de azul de metileno y naranja de metilo.....	143
3.2.6.2	Estudio de liberación de azul de metileno y naranja de metilo .....	144
3.3	Síntesis y estudios de inhibición de las neuraminidasas de amidas derivadas del oseltamivir .....	146
3.3.1	Síntesis de amidas secundarias derivadas del oseltamivir .....	148
3.3.2	Síntesis de amidas primarias derivadas del oseltamivir.....	151
3.3.3	Síntesis de lactamas derivadas del oseltamivir .....	157
3.3.4	Estudio de inhibición de las neuraminidasas de los derivados de oseltamivir sintetizados .....	159
<b>4</b>	<b>Conclusiones .....</b>	<b>161</b>
<b>5</b>	<b>Metodología .....</b>	<b>167</b>
5.1	Técnicas Experimentales .....	169
5.2	Síntesis de amidas derivadas de hexosas .....	171
5.2.1	Síntesis del compuesto 9a .....	171
5.2.2	Síntesis del compuesto 9b.....	172
5.2.3	Síntesis del compuesto 9c .....	173
5.2.4	Síntesis del compuesto 9d.....	174
5.2.5	Síntesis del compuesto 115 .....	175
5.2.6	Síntesis del compuesto 117.....	176
5.2.7	Síntesis del compuesto 92.....	178
5.2.8	Síntesis del compuesto 118.....	180
5.2.9	Síntesis del compuesto 93.....	182
5.2.10	Síntesis del compuesto 125.....	184
5.2.11	Síntesis del compuesto 126.....	185
5.2.12	Síntesis del compuesto 94a .....	186
5.2.13	Síntesis del compuesto 94b.....	188
5.2.14	Síntesis del compuesto 94c .....	190

5.2.15	Síntesis del compuesto 128.....	192
5.2.16	Síntesis del compuesto 129.....	193
5.2.17	Síntesis del compuesto 130.....	194
5.2.18	Síntesis del compuesto 47.....	195
5.2.19	Síntesis del compuesto 94d.....	196
5.2.20	Síntesis del compuesto 123.....	198
5.2.21	Síntesis del compuesto 132.....	200
5.2.22	Síntesis del compuesto 133.....	201
5.2.23	Síntesis del compuesto 134.....	202
5.2.24	Síntesis del compuesto 135.....	203
5.2.25	Síntesis del compuesto 137.....	205
5.2.26	Síntesis del compuesto 138.....	206
5.2.27	Síntesis del compuesto 139.....	207
5.2.28	Síntesis del compuesto 140.....	209
5.2.29	Síntesis del compuesto 49.....	210
5.2.30	Síntesis del compuesto 50.....	211
5.2.31	Síntesis del compuesto 51.....	213
5.2.32	Síntesis del compuesto 58.....	215
5.2.33	Síntesis del compuesto 59.....	216
5.2.34	Síntesis del compuesto 64.....	218
5.2.35	Síntesis del compuesto 65.....	220
5.2.36	Síntesis del compuesto 66.....	222
5.2.37	Síntesis del compuesto 84.....	224
5.2.38	Síntesis del compuesto 83.....	226
5.2.39	Síntesis del compuesto 82.....	228
5.2.40	Síntesis del compuesto 144.....	230
5.2.41	Síntesis del compuesto 88.....	231
5.2.42	Síntesis del compuesto 89.....	232
5.2.43	Síntesis del compuesto 60.....	234
5.2.44	Síntesis del compuesto 73.....	236
5.2.45	Síntesis del compuesto 74.....	238
5.2.46	Síntesis del compuesto 75.....	240
5.2.47	Síntesis del compuesto 76.....	242
5.2.48	Síntesis del compuesto 77.....	244
5.2.49	Síntesis del compuesto 78.....	246

5.2.50	Síntesis del compuesto 142.....	248
5.2.51	Síntesis del compuesto 85.....	249
5.2.52	Síntesis del compuesto 86.....	250
5.3	Síntesis de amidas derivadas del ácido (-)-shikímico.....	252
5.3.1	Síntesis del compuesto 90a.....	252
5.3.2	Síntesis del compuesto 90b.....	254
5.3.3	Síntesis del compuesto 90c.....	256
5.3.4	Síntesis del compuesto 90d.....	258
5.3.5	Síntesis del compuesto 103a.....	260
5.3.6	Síntesis del compuesto 104a.....	262
5.3.7	Síntesis del compuesto 91a.....	264
5.3.8	Síntesis del compuesto 98a.....	265
5.3.9	Síntesis del compuesto 99a.....	267
5.3.10	Síntesis del compuesto 101.....	269
5.3.11	Síntesis del compuesto 103b.....	270
5.3.12	Síntesis del compuesto 104b.....	272
5.3.13	Síntesis del compuesto 91b.....	274
5.3.14	Síntesis del compuesto 98b.....	276
5.3.15	Síntesis del compuesto 99b.....	278
5.3.16	Síntesis del compuesto 102.....	280
5.3.17	Síntesis del compuesto 103c.....	282
5.3.18	Síntesis del compuesto 104c.....	284
5.3.19	Síntesis del compuesto 91c.....	286
5.3.20	Síntesis del compuesto 98c.....	288
5.3.21	Síntesis del compuesto 99c.....	290
5.3.22	Síntesis del compuesto 91d.....	292
5.4	Síntesis de amidas derivadas del oseltamivir.....	294
5.4.1	Procedimientos generales.....	294
5.4.2	Síntesis del compuesto 151.....	295
5.4.3	Síntesis del compuesto 152.....	295
5.4.4	Síntesis del compuesto 153.....	296
5.4.5	Síntesis del compuesto 154.....	298
5.4.6	Síntesis del compuesto 183 y del compuesto 184.....	300
5.4.7	Síntesis del compuesto 155 y del compuesto 156.....	301
5.4.8	Síntesis del compuesto 187 y del compuesto 188.....	304

5.4.9	Síntesis del compuesto 159 y del compuesto 160.....	305
5.4.10	Síntesis del compuesto 185 y del compuesto 186.....	308
5.4.11	Síntesis del compuesto 157 y del compuesto 158.....	309
5.4.12	Síntesis del compuesto 189 y del compuesto 190.....	312
5.4.13	Síntesis del compuesto 161 y del compuesto 162.....	313
5.4.14	Síntesis del compuesto 191 y del compuesto 192.....	316
5.4.15	Síntesis del compuesto 163 y del compuesto 164.....	317
5.4.16	Síntesis del compuesto 193 y del compuesto 194.....	320
5.4.17	Síntesis del compuesto 165 y del compuesto 166.....	321
5.4.18	Síntesis del compuesto 221 y del compuesto 222.....	324
5.4.19	Síntesis del compuesto 209 y del compuesto 210.....	325
5.4.20	Síntesis del compuesto 167 y del compuesto 168.....	326
5.4.21	Síntesis del compuesto 223 y del compuesto 224.....	329
5.4.22	Síntesis del compuesto 211 y del compuesto 212.....	330
5.4.23	Síntesis del compuesto 169 y del compuesto 170.....	331
5.4.24	Síntesis del compuesto 225 y del compuesto 226.....	334
5.4.25	Síntesis del compuesto 213 y del compuesto 214.....	335
5.4.26	Síntesis del compuesto 171 y del compuesto 172.....	336
5.4.27	Síntesis del compuesto 227 y del compuesto 228.....	339
5.4.28	Síntesis del compuesto 215 y del compuesto 216.....	340
5.4.29	Síntesis del compuesto 173 y del compuesto 174.....	341
5.4.30	Síntesis del compuesto 229 y del compuesto 230.....	344
5.4.31	Síntesis del compuesto 217 y del compuesto 218.....	345
5.4.32	Síntesis del compuesto 175 y del compuesto 176.....	346
5.4.33	Síntesis del compuesto 231 y del compuesto 232.....	349
5.4.34	Síntesis del compuesto 219 y del compuesto 220.....	350
5.4.35	Síntesis del compuesto 177 y del compuesto 178.....	351
5.4.36	Síntesis del compuesto 108.....	354
5.4.37	Síntesis del compuesto 109 y del compuesto 110.....	355
5.4.38	Síntesis del compuesto 233.....	358
5.4.39	Síntesis del compuesto 234.....	360
5.4.40	Síntesis del compuesto 111.....	362
5.4.41	Síntesis del compuesto 112.....	364

<b>6</b>	<b>Bibliografía:.....</b>	<b>367</b>
----------	---------------------------	------------

<b>Anexo I:</b>	<b>Permisos de reproducción de imágenes y figuras .....</b>	<b>379</b>
-----------------	---	------------






## Abreviaturas



## Abreviaturas y acrónimos

4-MUNANA	Ácido 2'-(4-metilumberiferil)- $\alpha$ -D-acetil neuramínico
AcOEt	Acetato de etilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AFGPs	Glicoproteínas anticongelantes
AFM	Microscopía de fuerza atómica
AFPs	Proteínas anticongelantes
Arg	Arginina
ARN	Ácido ribonucleico
BA	Anticongelantes biológicos
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
Cbz	Benciloxicarbonilo
ccf	Cromatografía en capa fina
CD	Dicroísmo circular
cmg	Concentración mínima de gelificación
d	Doblete
DCM	Diclorometano
DIC	<i>N,N</i> -Diisopropilcarbodiimida
DIPEA	Diisopropiletilamina
DIS	Modulación dinámica del hielo
DLS	Dispersión dinámica de la luz
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DRX	Difracción de rayos X
EM	Microscopía electrónica
GP	Grado de polimerización
HATU	Hexafluorofosfato de 3-oxido-1-[Bis(dimetilamino)metilen]- <i>1H</i> -1,2,3-triazol[4,5- <i>b</i> ]piridinio
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia
IC <sub>50</sub>	Concentración inhibitoria media
	Infrarrojo
	Inhibición de la recristalización del hielo

LMOGs	Gelificantes orgánicos de bajo peso molecular
m	multiplete
m/z	Relación masa/carga
MES	Ácido 2-( <i>N</i> -morfolino)etanosulfónico
mM	Concentración milimolar
Ms	Metilsulfonato
MS	Espectrometría de masas
NOE	Efecto nuclear Overhauser
PBS	Tampón fosfato salino
PEG	Polietilenglicol
ppm	Partes por millón
PVA	Polivinilalcohol
PVC	Cloruro de polivinilo
PyBOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
q	Cuartete
R <sub>f</sub>	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
SEM	Microscopía electrónica de barrido
T	Temperatura
t	Triplete
TEM	Microscopía electrónica de transmisión
Tf	Trifluorometilsulfonato
TFA	Ácido trifluoroacético
TH	Histéresis térmica
THF	Tetrahidrofurano
Ts	<i>para</i> -Toluensulfonato
UV	Ultravioleta

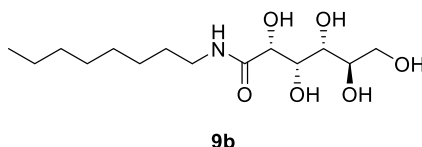
## Resumen



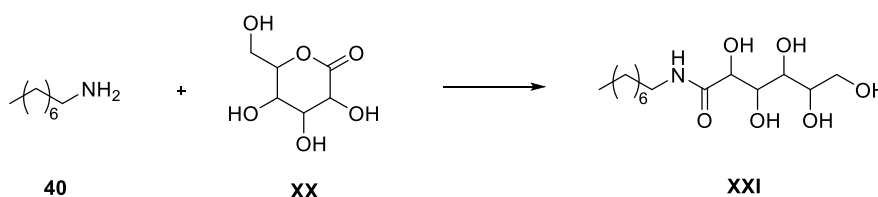
Esta tesis doctoral abarca las posibilidades que ofrecen las amidas polihidroxiladas derivadas de hexosas y del ácido (-)-shikímico (**24**) como inhibidores de la recristalización del hielo y como agentes gelificantes, así como las amidas derivadas del oseltamivir (**34**) como inhibidores de neuraminidasas.

### Inhibidores de la recristalización del hielo:

La contribución más relevante en el campo de los inhibidores de la recristalización del hielo (IRI) de bajo peso molecular lo constituye la *N*-octil-D-gluconamida (**9b**) con la inhibición más baja reportada para este tipo de moléculas (10% a 0.5 mM).

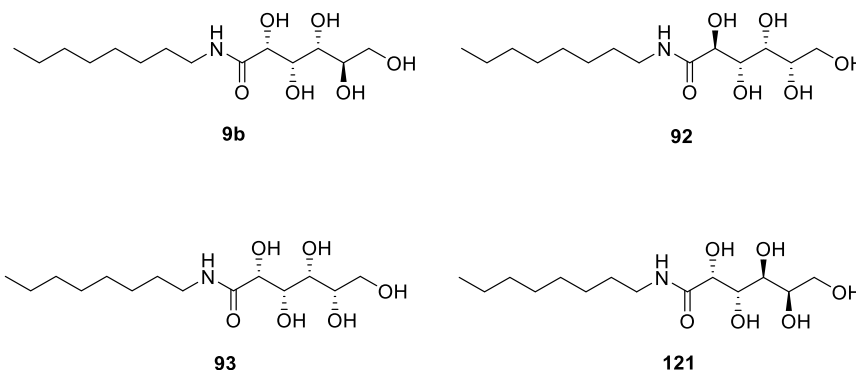


Basándonos en la estructura de esta molécula diseñamos en el primer capítulo de esta Tesis Doctoral una quimioteca de moléculas variando su parte hidrofílica y su parte hidrofóbica, con la intención de obtener información sobre la relación entre la estructura de estas moléculas y su actividad IRI, así como para poder obtener moléculas una actividad IRI mayor. La síntesis de estas moléculas se llevó a cabo mediante una reacción de amidación entre las lactonas **XX** y una amida, bisamida o poliamida, permitiéndonos obtener la quimioteca de forma sencilla y económica.



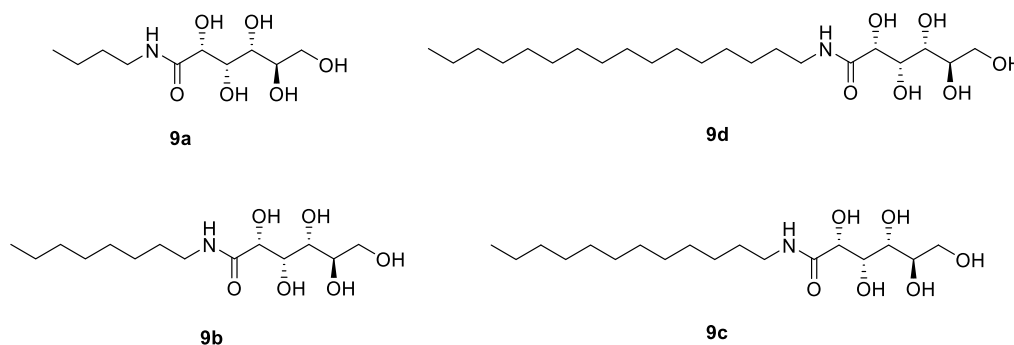
El estudio de la actividad IRI de las moléculas sintetizadas nos condujo a los siguientes resultados:

- La actividad IRI de la *N*-octil-D-gluconamida (**9b**) es altamente dependiente de la estereoquímica de D-glucosa que presenta su parte hidrocarbonada, toda vez que la sustitución de ésta por otras estereoquímicas (D-galacto, D-gulo y L-ido) conduce a una disminución drástica de esta actividad.



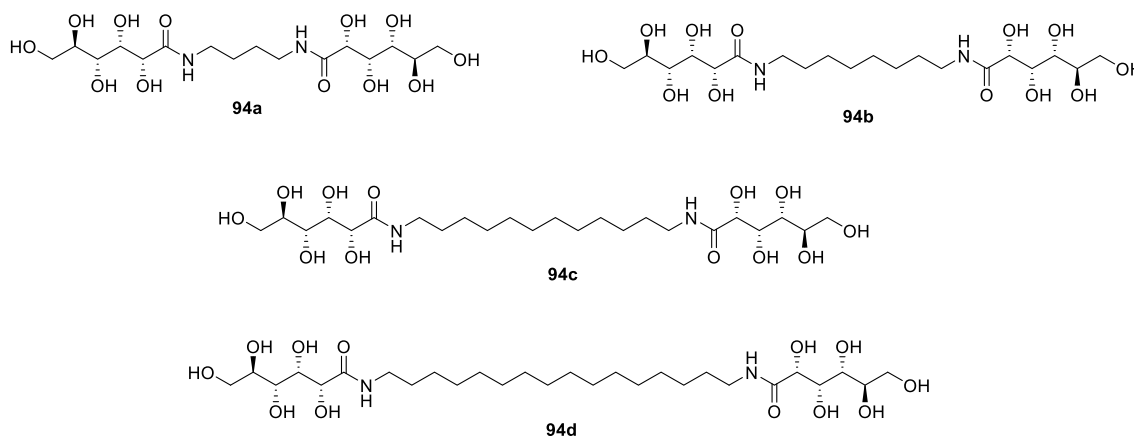
	% Crecimiento	mM
<b>9b (Glu-C8)</b>	10,00	0,5 mM
<b>92 (Gulo-C8)</b>	23,20	22 mM
<b>93 (Ido-C8)</b>	54,79	22 mM
<b>121 (Gal-C8)</b>	70,00	0,5 mM

- La actividad IRI de la *N*-octil-D-gluconamida (**9b**) es también altamente dependiente de la longitud de su cadena alquílica ya que una disminución o un incremento de la misma conduce a una disminución de su actividad.



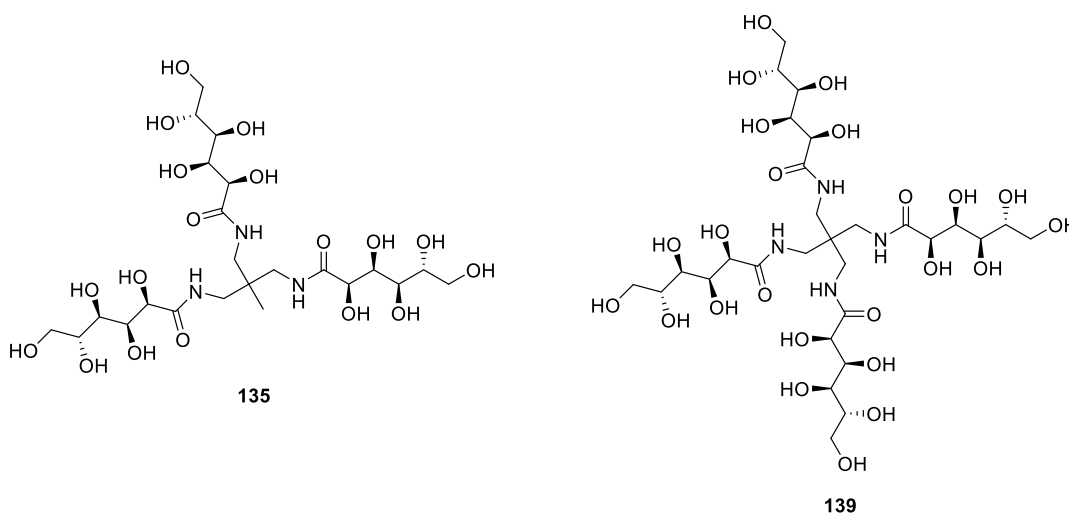
	% Crecimiento	mM
<b>9a (Glu-C4)</b>	66,36	22 mM
<b>9b (Glu-C8)</b>	10,00	0,5 mM
<b>9c (Glu-C12)</b>	84,21	1 mM
<b>9d (Glu-C16)</b>	-	i

- La modificación de la estructura de la *N*-octil-D-gluconamida (**9b**) uniendo mediante enlaces amida dos unidades de D-glucosa a los extremos de una cadena hidrocarbonada de longitud variable es sin embargo favorable, dando lugar a la molécula con la menor actividad IRI reportada hasta la fecha (8,15%, a 2 mM), para el caso de la cadena de octano **94b**, y mejorándose la actividad en todos los demás casos, observándose por primera vez que este tipo de moléculas bolaanfílicas presentan mejores propiedades IRI que su correspondientes anfílicas.



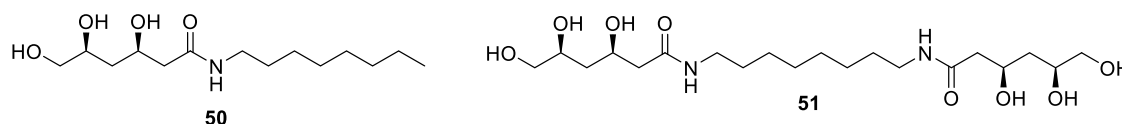
	% Crecimiento	mM
<b>9b (Glu-C8)</b>	10,00	0,5 mM
<b>94a (Glu-C4-Glu)</b>	55,64	22 mM
<b>94b (Glu-C8-Glu)</b>	8,15	2 mM
<b>94c (Glu-C12-Glu)</b>	36,81	1,8 mM
<b>94d (Glu-C16-Glu)</b>	71,98	0,8 mM

- Las estructuras derivadas de *N*-octil-D-gluconamida (**9b**) del tipo poliamida (triamida y tetramida) en las que tres o cuatro unidades de D-glucosa están unidas por medio de enlace amida a una parte central hidrocarbonada, demostraron que este tipo de disposición presenta una baja actividad IRI.



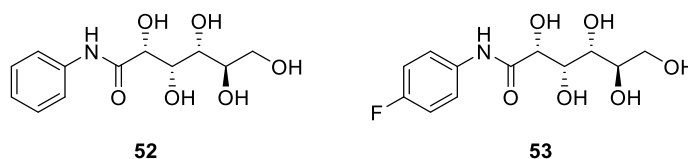
	% Crecimiento	mM
<b>9b (Glu-C8)</b>	10,00	0,5 mM
<b>135 (Glu-X3-CH<sub>3</sub>)</b>	69,74	22 mM
<b>139 (Glu-X4)</b>	58,17	22 mM

- También exploramos la posibilidad de sustituir la parte hidrocarbonada de la *N*-octil-D-gluconamida (**9b**) por una unidad hidrocarbonada que alterne metilenos entre los carbonos sustituidos con hidroxilos, por su mimetismo con el PVA, tanto en su versión anfifílica como bolaanfifílica, pero esta variante estructural también mostró baja actividad IRI.



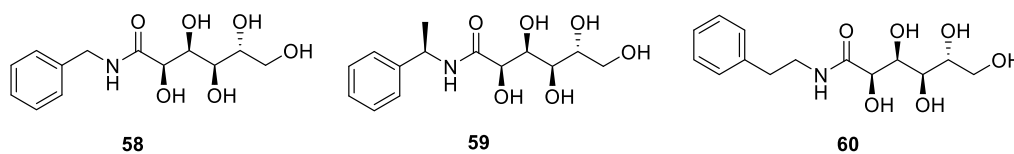
	% Crecimiento	mM
<b>9b (Glu-C8)</b>	10,00	0,5 mM
<b>50 (Pva-C8)</b>	57,02	22 mM
<b>51 (Pva-C8-Pva)</b>	81,62	22 mM

Las estructuras derivadas de *N*-octil-D-gluconamida en las que la cadena alquílica es sustituida por una unidad arílica, fueron estudiadas basándonos en los casos descritos en la bibliografía, donde la sustitución de la cadena de octano por un anillo de benceno (*N*-fenil-D-gluconamida (**52**)) disminuía notablemente la actividad (66% a 22 mM) mientras que cuando el anillo de benceno estaba sustituido por un átomo de flúor (**53**) esta aumentaba considerablemente (10% a 10 mM).



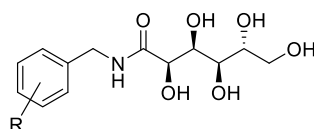
Decidimos por lo tanto estudiar también las modificaciones de las anteriores estructuras arílicas de dos formas: introduciendo un espaciador entre la unidad arílica y la unidad hidrocarbonada y estudiando como afectaría a estas modificaciones la introducción de sustituyentes halogenados y oxigenados sobre la parte aromática.

- La introducción de un espaciador alcánico entre el anillo aromático y la unidad de D-glucosa en la *N*-fenil-D-gluconamida (**52**) tiene un efecto claramente beneficioso de la actividad IRI para el caso de que el espaciador sea lineal (-CH<sub>2</sub>-) y (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), pero perjudicial cuando este es ramificado (-CH(CH<sub>3</sub>)-).



	% Crecimiento	mM
<b>52 (Ph-Glu)</b>	66,00	22 mM
<b>58 (Bn-Glu)</b>	40,00	22 mM
<b>59 (1-Bn-1-Me-Glu)</b>	94,03	22 mM
<b>60 (PhEt-Glu)</b>	50,18	22 mM

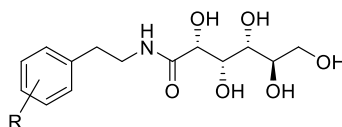
- La introducción de átomos de flúor en el anillo aromático de la *N*-bencil-D-gluconamida (**58**) resultó beneficiosa en todos los casos (orto, para y orto/para), dando lugar a moléculas con mejor actividad IRI que la la *N*-bencil-D-gluconamida (**58**), la mejor de las cuales fue la sustituida en *orto* (26.58% a 22 mM).



64: R = 2-F  
65: R = 4-F  
66: R = 2,4-F

	% Crecimiento	mM
<b>58 (Bn-Glu)</b>	40,00	22 mM
<b>64 (2-F-Bn-Glu)</b>	26,58	22 mM
<b>65 (4-F-Bn-Glu)</b>	30,28	22 mM
<b>66 (2,4-F-Bn-Glu)</b>	32,21	22 mM

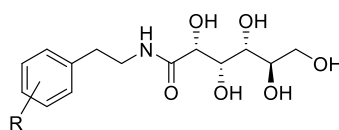
- Sin embargo, la introducción de átomos de flúor en el anillo aromático de la *N*-feniletil-D-gluconamida (**60**) (*orto*, *meta* y *para*) no condujo a cambios apreciables en la actividad IRI de ésta.



73: R = 2-F  
74: R = 3-F  
75: R = 4-F

	% Crecimiento	mM
<b>60 (PhEt-Glu)</b>	50,18	22 mM
<b>73 (2-F-PhEt-Glu)</b>	45,55	22 mM
<b>74 (3-F-PhEt-Glu)</b>	52,57	22 mM
<b>75 (4-F-PhEt-Glu)</b>	48,85	22 mM

- La introducción de átomos de cloro, bromo u oxígeno en el anillo aromático de la *N*-feniletil-D-gluconamida (**60**) en posición *para* supone una pérdida considerable en la actividad IRI de ésta.

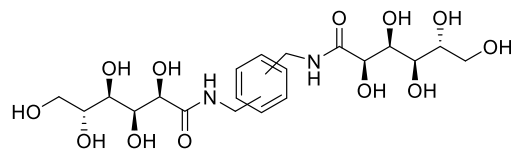


76: R = 4-Cl  
77: R = 4-Br  
78: R = 3,4-OMe

	% Crecimiento	mM
<b>60 (PhEt-Glu)</b>	50,18	22 mM
<b>76 (4-Cl-PhEt-Glu)</b>	70,45	11 mM
<b>77 (4-Br-PhEt-Glu)</b>	71,40	11 mM
<b>78 (3,4-OMe-PhEt-Glu)</b>	84,17	22 mM

- También estudiamos moléculas con dos unidades de D-glucosa unidas mediante enlace amida a un anillo de dimetilfenilamina en las tres posiciones posibles (*orto*, *meta* y *para*), encontrando que este tipo de estructuras sólo presenta buena actividad IRI para

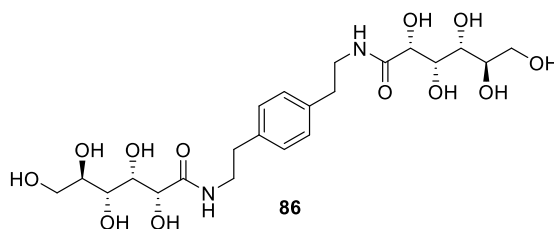
el caso de la *para* sustituida (**84**) (29.16% a 11 mM), siendo este el segundo caso en el que la estructura bolanfílica es más activa que su correspondiente anfifílica.



**82:** sustitución 1,2  
**83:** sustitución 1,3  
**84:** sustitución 1,4

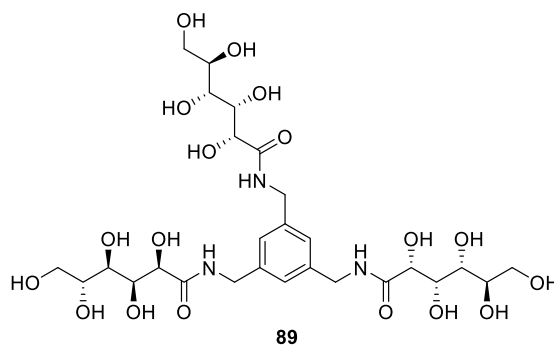
	% Crecimiento	mM
<b>58 (Bn-Glu)</b>	40,00	22 mM
<b>82 (1,2-Bn-Glu)</b>	59,14	22 mM
<b>83 (1,3-Bn-Glu)</b>	58,49	22 mM
<b>84 (1,4-Bn-Glu)</b>	29,16	11 mM

- Teniendo en cuenta el resultado anterior probamos también la molécula con dos unidades de D-glucosa unidas mediante enlace amida a un anillo de dietilfenilamina, ahora ya sólo en posición *para*. En este caso encontramos que la actividad IRI no se veía prácticamente afectada en esta molécula bolanfílica con respecto a su correspondiente molécula anfifílica.



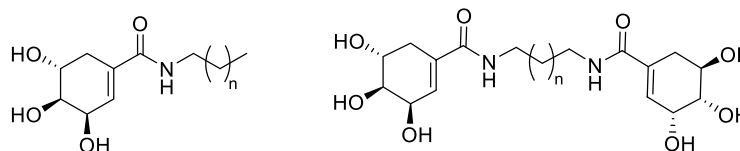
	% Crecimiento	mM
<b>60 (PhEt-Glu)</b>	50,18	22 mM
<b>86 (1,4-PhEt-Glu)</b>	63,60	11 mM

- También estudiamos una estructura tipo poliamida constituida por tres unidades de D-glucosa unidas por enlace amida a una unidad de 1,3,5-trimetilfenilo, encontrando que esta estructura tenía una actividad IRI baja, en consonancia con los demás casos de poliamidas estudiados en esta Tesis.



	% Crecimiento	mM
<b>58 (Bn-Glu)</b>	40	22 mM
<b>89 (1,3,5-Bn-Glu)</b>	58,32	22 mM

Por último, estudiamos como afectaba a la actividad IRI de la *N*-octil-D-gluconamida (**9b**) la sustitución de su unidad hidrocarbonada por una unidad de ácido (-)-shikímico (**24**), en sus dos versiones anfifílica y bolaanfifílica:



**90a:** n=2  
**90b:** n=6  
**90c:** n=10  
**90d:** n= 14

**91a:** n=2  
**91b:** n=6  
**91c:** n=10  
**91d:** n= 14

- Las moléculas con una unidad de ácido (-)-shikímico (**24**) unido mediante un enlace amida a una cadena alquílica de diferente longitud (**90a**, **90b**, **90c** y **90d**) mostraron una actividad IRI que osciló entre muy bajo o nula.

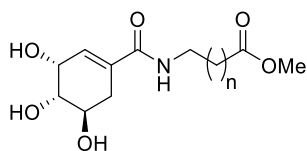
	% Crecimiento	mM
<b>9b (Glu-C8)</b>	10,00	0,5 mM
<b>90a (Shi-C4)</b>	56,51	22 mM
<b>90b (Shi-C8)</b>	74,82	6,5 mM
<b>90c (Shi-C12)</b>	82,65	1 mM
<b>90d (Shi-C16)</b>	-	-

- Las moléculas con dos unidades de ácido (-)-shikímico (**24**) unidas mediante enlace amida a los extremos de una cadena alquílica de diferente longitud (**91a**, **91b**, **91c** y **91d**) mostraron una actividad IRI también baja, pero mejor en todos los casos que sus correspondientes estructuras anfifílicas, siendo este el tercer caso descrito en esta Tesis en la que las estructuras de tipo anfifílico presentan mejor actividad IRI que sus análogas anfifílicas.

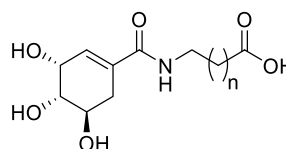
	% Crecimiento	mM
<b>9b (Glu-C8)</b>	10,00	0,5 mM
<b>91a (Shi-C4-Shi)</b>	61,87	22 mM
<b>91b (Shi-C8-Shi)</b>	68,16	11 mM
<b>91c (Shi-C12-Shi)</b>	49,74	2 mM
<b>91d (Shi-C16-Shi)</b>	-	-

### Agentes gelificantes de agua:

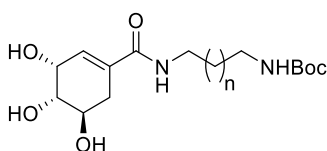
El segundo capítulo de esta Tesis comprende el estudio de gelificación de las amidas y bisamidas derivadas de hexosas (**9a**, **9b**, **9c**, **9d**, **92**, **93**, **94a**, **94b**, **94c** y **94d**) y del ácido (-)-shikímico (**24**) (**90a**, **90b**, **90c**, **90d**, **91a**, **91b**, **91c** y **91d**), anteriormente sintetizadas. Y también de una nueva serie de amidas bolaanfílicas derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**) que contienen un sustituyente ácido (-)-shikímico (**24**) y un sustituyente éster metílico, ácido carboxílico, carbamato de *tert*-butilo y amino, separados por un espaciador de longitud de 4, 8 o 12 átomos de carbonos, cuyas estructuras aparece representadas a continuación.



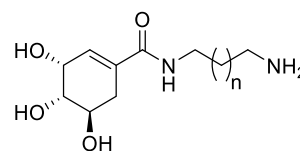
**98a:** n=2  
**98b:** n=6  
**98c:** n=10



**99a:** n=2  
**99b:** n=6  
**99c:** n=10



**103a:** n=2  
**103b:** n=6  
**103c:** n=10



**104a:** n=2  
**104b:** n=6  
**104c:** n=10

El estudio de la capacidad de gelificación de estas amidas lo hemos llevado a cabo para todas ellas en un conjunto de 14 disolventes que cubren un rango amplio de constante dieléctrica, ordenados en función de esta: hexano, 1,4-dioxano, tolueno, éter dietílico, cloroformo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, diclorometano, isopropanol, acetona, etanol, metanol, acetonitrilo y agua. Y también, dado que nuestro interés principal era la búsqueda de nuevos agentes hidrogelantes, en mezclas de etanol y agua y en disolución PBS.

- Las amidas anfílicas y las amidas bolaanfílicas derivadas de hexosas mostraron una baja capacidad de gelificación, siendo lo más destacable la capacidad de gelificación entre buena y moderada de agua, disolución PBS y mezclas de agua y etanol para **93** (**Ido-C8**), **9b** (**Glu-C8**), **9c** (**Glu-C12**), **9d** (**Glu-C16**), **94c** (**Glu-C12-Glu**), **94d** (**Glu-C16-Glu**), aunque estos geles mostraron ser muy débiles.
- Las amidas anfílicas y las amidas bolaanfílicas simétricas derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**) presentaron una capacidad de gelificación también muy limitada, debida en este caso a su mayor solubilidad. Sin embargo, mostraron una buena capacidad de gelificación de: agua, disolución PBS y mezclas de agua y etanol para el

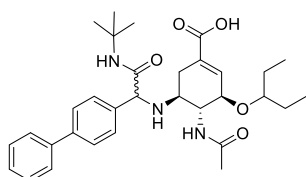
caso de **90b (Shi-C8)**, **90c (Shi-C12)**, **90d (Shi-C16)**, **91c (Shi-C12-Shi)** y **91d (Shi-C16-Shi)**. Siendo especialmente relevante el caso de la capacidad para gelificar agua de **91c (Shi-C12-Shi)** (*cmg*, 1.8 mg/mL), lo que hace que pueda considerarse un agente supergelificante de agua.

- Las amidas bolaanfílicas asimétricas derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**) tanto en su forma de éster, como de ácido, de carbamato o de amina, al contrario que las amidas bolaanfílicas simétricas, mostraron una gran solubilidad y ningún resultado de gelificación relevante.
- Los estudios estructurales llevados a cabo con nuestro agente supergelificante de agua **Shi-C12-Shi (91c)**, mediante experimentos de microscopía electrónica SEM y TEM, revelan dos tipos de estructuraciones en las fibras del gel, dependientes del proceso de formación del mismo. Experimentos adicionales de cryoTEM nos permitieron observar las fibrillas formadas por el compuesto que muestran su estructuración en las etapas previas a la formación del gel.
- También pudimos demostrar que los hidrogeles formados por nuestro agente supergelificante **91c (Shi-C12-Shi)** son capaces de absorber moléculas con diferentes estructuras, como los colorantes azul de metileno (catiónico) y el naranja de metilo (aniónico). Y que esta capacidad es excelente para la absorción en ambos casos y para la liberación del azul de metileno, siendo moderada para la liberación del naranja de metilo.

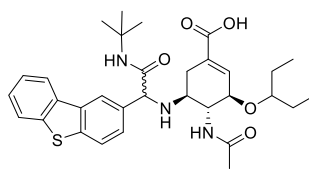
#### **Inhibidores de la neuraminidasa:**

El tercer capítulo de esta tesis abarca la síntesis y el estudio de actividad inhibitoria de la neuraminidasa de una biblioteca de 24 amidas y 2 lactamas derivadas el oseltamivir (**34**), diseñadas basándonos en un estudio realizado por el Prof. P. Zhan sobre la molécula **105**, de las cuales:

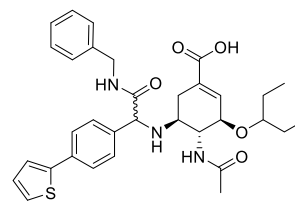
- Las amidas **155** a **166** son amidas secundarias y han sido sintetizada a partir de oseltamivir (**34**) mediante una reacción multicomponente de Ugi.



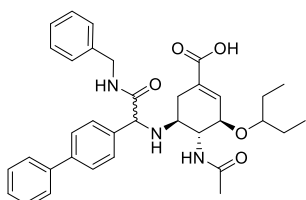
155 y 156



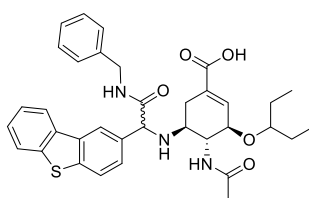
159 y 160



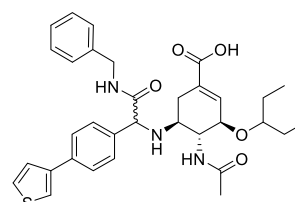
163 y 164



157 y 158

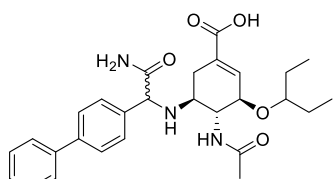


161 y 162

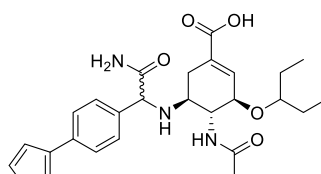


165 y 166

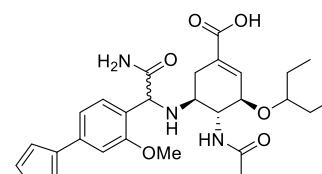
- Las amidas **167** a **178** son amidas primarias y han sido sintetizada a partir de oseltamivir (**34**) mediante una reacción de Strecker, ante la imposibilidad de hacerlo mediante una reacción de Ugi.



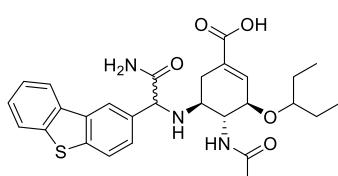
167 y 168



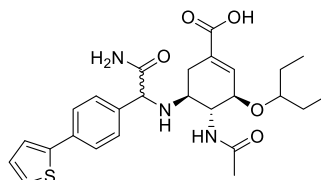
171 y 172



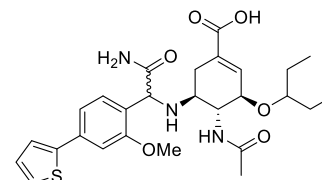
175 y 176



169 y 170

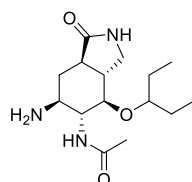


173 y 174

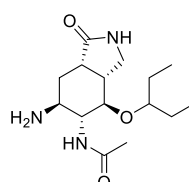


177 y 178

- Las lactamas **111** y **112** han sido sintetizada a partir de oseltamivir (**34**) mediante una reacción de adición de Michael.



111



112

- Los ensayos de la actividad de estas amidas derivadas de oseltamivir (**34**) como inhibidores de neuraminidasas están en fase de realización.

# 1 Introducción



## 1.1 Amidas

Las amidas son uno de los tipos más importantes de compuestos orgánicos que desde el punto de vista de su estructura se caracterizan por presentar como grupo funcional un carbonilo terminal unido a un átomo de nitrógeno. Este átomo de nitrógeno puede estar a su vez unido a dos átomos de hidrógeno (amidas primarias), a un átomo de hidrógeno y uno de carbono (amidas secundarias) o a dos átomos de carbono (amidas terciarias).<sup>1</sup> Esta estructura confiere a las amidas propiedades particulares y una amplia gama de aplicaciones.

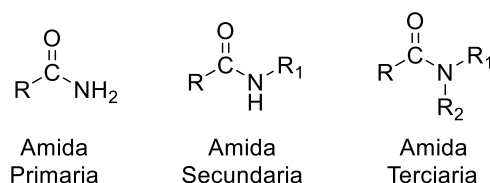


Figura 1. Estructura general de las amidas primarias, secundarias y terciarias.

Desde el punto de vista de sus propiedades, las amidas son compuestos de gran interés especialmente debido a que:

- Presentan puntos de fusión y ebullición más altos que los hidrocarburos y los alcoholes de masa molecular similar, debido a los enlaces de hidrógeno que pueden formarse entre las moléculas.
- Son solubles en agua y en muchos disolventes orgánicos, debido a la polaridad del grupo carbonilo y a su capacidad para formar enlaces de hidrógeno con el disolvente.
- Son débilmente ácidas.
- Pueden mostrar propiedades básicas débiles, especialmente cuando están fuertemente solvatadas o en presencia de ácidos fuertes.
- Pueden reaccionar con ácidos fuertes para formar sales y con bases fuertes para formar amiduros.
- Muestran resonancia entre los pares de electrones no compartidos en el átomo de nitrógeno y el enlace doble carbono-oxígeno, lo que les confiere unas propiedades conformacionales especiales.<sup>2</sup>
- Pueden actuar como ligandos en complejos metálicos, formando enlaces coordinados con iones metálicos.
- Por último, son moléculas muy estables, aunque en ciertas condiciones pueden hidrolizarse para dar lugar a sus constituyentes: ácido carboxílico y amina.

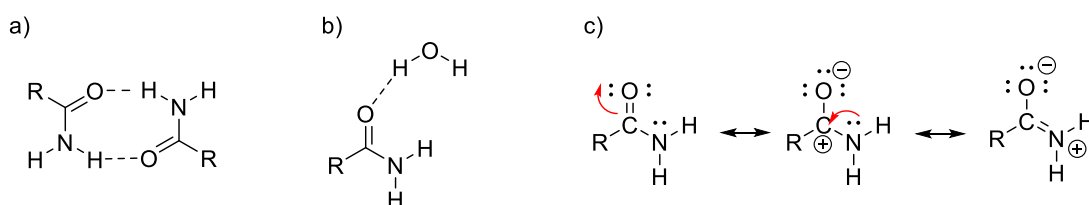


Figura 2. a) Formación de enlaces de hidrógeno entre pares amida. b) formación de enlace de hidrógeno con el agua. c) Resonancia del grupo amida.

- Péptidos y proteínas: el enlace peptídico, mediante el cual los aminoácidos se unen consecutivamente para formar estructuras tridimensionales, es un enlace de tipo amida.
- Ácidos nucleicos: tanto en el ADN como en el ARN existen enlaces de tipo amida que confieren rigidez estructural a estos compuestos y la posibilidad de interacciones por enlace de hidrógeno inter- e intra-moleculares.
- Enzimas: muchas enzimas presentan grupos amida en sus sitios activos, lo que les permite formar enlaces de hidrógeno con las moléculas diana.
- Metabolitos: un gran número de moléculas pequeñas con grupos amida son metabolitos en muchas rutas metabólicas en organismos, siendo precursores de moléculas más complejas.

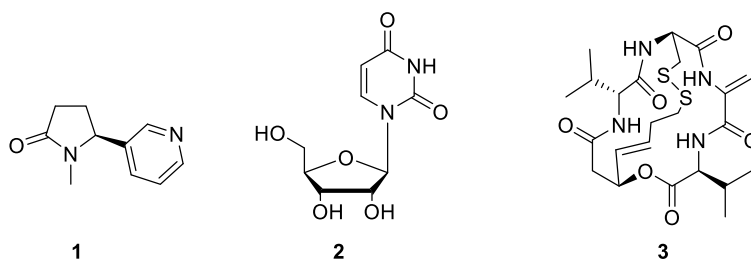


Figura 3. Cotinina (1), un metabolito de la nicotina del tabaco. Uridina (2), un nucleósido con enlace amida. Romidepsina (3), un anticancerígeno con estructura peptídica.

Pero las amidas no naturales también tienen una gran relevancia en varios campos científicos y muchas aplicaciones industriales, destacando:

- Materiales poliméricos, conocidos como poliamidas, obtenidas por polimerización de monómeros a través de enlaces amida, como los nylon, las aramidas o los poliaspartatos. Se utilizan habitualmente en productos textiles, de automoción, utensilios de cocina y ropa deportiva por su gran durabilidad y resistencia.<sup>3</sup>
- Productos farmacéuticos. Una gran cantidad y variedad de estructuras farmacológicamente activas son también amidas.
- Otros productos de interés industrial como aditivos alimentarios, herbicidas,<sup>4</sup> lubricantes o gelificantes tienen también estructura de amida.

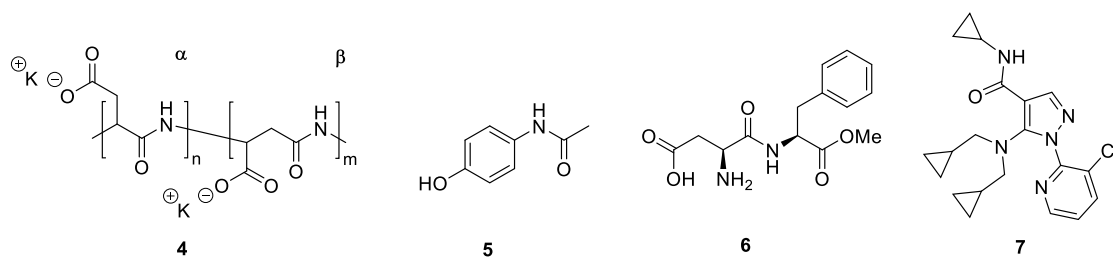
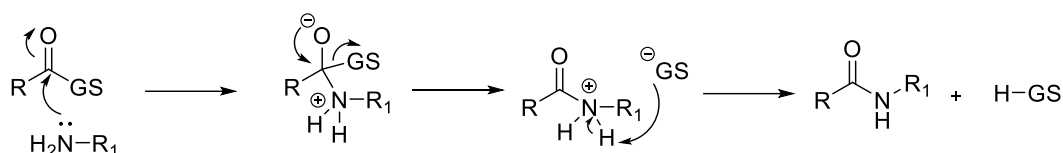


Figura 4. Poliaspartato potásico (4), un edulcorante empleado en viticultura. Paracetamol (5), un conocido fármaco. Aspartame (6), un edulcorante de uso habitual en la industria alimentaria. 7, Un agente herbicida recientemente descubierto.

Desde el punto de vista sintético, las amidas se obtienen por condensación de ácidos carboxílicos con aminas. Este proceso es endotérmico y requiere de un aporte de energía, generalmente en forma de calor, por lo que no es factible en la mayoría de los casos.<sup>5</sup>

Por lo tanto, suele ser necesario transformar el ácido carboxílico en un derivado con el grupo carbonilo activado y llevar a cabo sobre él la reacción con la amina (ver Esquema 1)



Esquema 1. Esquema del mecanismo de acoplamiento entre un ácido carboxílico activado con un grupo saliente genérico (GS) y una amina primaria.

Este proceso, por su enorme importancia sintética ha sido profusamente estudiado y son muchísimos los métodos de formación de enlaces amida publicados, desde los primeros basados en la transformación del ácido carboxílico en uno de sus derivados (cloruro de ácido, anhídrido de ácido o éster) hasta los más sofisticados que utilizan agentes activantes como diimidias (DIC), derivados de éstas (HATU), fosfonatos (PyBOP), etc.<sup>6</sup>

Sin embargo, el estudio de la formación de enlaces amida continúa siendo un tema de investigación actual, porque los métodos existentes están llegando a sus límites y la preocupación por los elevados precios de algunos de los reactivos usados, así como por los residuos que éstos generan es cada vez mayor.<sup>7</sup>

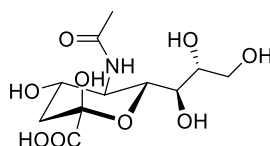
## 1.2 Amidas polihidroxiladas

De todos los compuestos que presentan grupos amida, cabe destacar en esta tesis doctoral las amidas polihidroxiladas, moléculas bifuncionales que presentan un grupo amida y al menos dos grupos hidroxilo en su estructura. La presencia de estos grupos funcionales otorga a este tipo de moléculas un extraordinario potencial en el ámbito científico.

Desde el punto de vista biológico, la capacidad de asociación inter- e intra-molecular por fuerzas de enlace débil se ve enormemente acrecentada, lo que les confiere un gran potencial de estructuración macromolecular.<sup>8</sup>

Desde el punto de vista químico, la gran versatilidad del grupo funcional amida y la posibilidad de funcionalización de los grupos hidroxilos que hace que estas moléculas sean muy atractivas en síntesis orgánica.<sup>9</sup>

Las amidas polihidroxiladas se suelen asociar a productos naturales, puesto que se encuentran presentes en numerosos organismos tanto vegetales como animales, como es el caso del ácido *N*-acetil-neuramínico (**8**).



8

Figura 5. Ácido *N*-acetil-neuramínico (**8**), una amida polihidroxilada que interviene en muchos procesos biológicos.

Por lo tanto, la obtención de amidas polihidroxiladas a partir de productos naturales es una posibilidad interesante, que se ha explorado en el pasado. Pero se ha encontrado con la dificultad de que la mayoría de los productos naturales son difíciles de obtener a gran escala y de forma económica. Sin embargo, la preparación de amidas polihidroxiladas sintéticas ha ganado peso en los últimos años, empleando productos naturales de bajo coste y fácil obtención para sintetizar compuestos complejos de manera económica.

La síntesis de amidas polihidroxiadas se puede llevar a cabo de diferentes formas: por procesos de oxidación de amidas insaturadas, procesos de reducción de amidas con grupos carbonilo presentes o procesos de acoplamiento entre ácidos y aminos hidroxilados, siendo este último el más versátil y empleado.

En efecto, el uso de ácidos polihidroxiados y aminos no hidroxilados, ácidos no hidroxilados y aminos polihidroxiados o bien ácidos polihidroxiados y aminos polihidroxiados, mediante una reacción de acoplamiento, es uno de los métodos más sencillos para la obtención de amidas polihidroxiadas. Esto es debido a la gran variedad de ácidos y aminos, naturales o sintéticos, disponibles y la versatilidad que conlleva este acoplamiento. Un ejemplo de ello puede ser la *N*-octil-D-gluconamida (**9b**), que puede obtenerse fácilmente, con buen rendimiento y en un solo paso por reacción de la D-gluconolactona con *n*-octilamina.

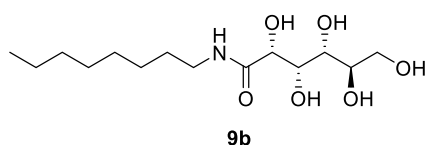


Figura 6. *N*-Octil-D-gluconamida (**9b**), ejemplo de amida polihidroxiada sintética.

Como ya hemos dicho, las amidas polihidroxiadas presentan una elevada capacidad de estructuración macromolecular, debido al gran número de enlaces de hidrógeno que se pueden formar tanto a través de sus grupos amida como de sus grupos hidroxilo.<sup>10, 11</sup> Esto se ve acrecentado en aquellas que son de naturaleza anfifílica, en las que las diversas fuerzas de enlaces débiles que pueden formar (enlace de hidrógeno,  $\pi$ -stacking,<sup>12</sup> fuerzas de Van der Waals<sup>13</sup>) se suman con las interacciones anfifílico/anfipático, lo que permite que generen estructuras macromoleculares ordenadas o interacciones con otras moléculas o con receptores biológicos, de donde viene su potencial en campos como la medicina, la gelificación de disolventes o la inhibición de la recristalización del hielo, que destacamos por ser objeto de estudio en esta Tesis Doctoral, pero también en muchos otros.

### 1.3 Inhibición de la recristalización del hielo

La recristalización del hielo, como todas las recristalizaciones, es un proceso termodinámicamente favorable, mediante el cual los cristales grandes de hielo, con menor grado de curvatura y por lo tanto menor energía de superficie, crecen a expensas de cristales más pequeños, con mayor grado de curvatura y por lo tanto mayor energía de superficie (Figura 7).<sup>14</sup> Este fenómeno se conoce como maduración de Ostwald y como consecuencia de él, en el caso del hielo, se forman cristales cada vez más grandes durante el proceso de congelación, lo que repercute en un deterioro de los materiales congelados.<sup>15</sup>

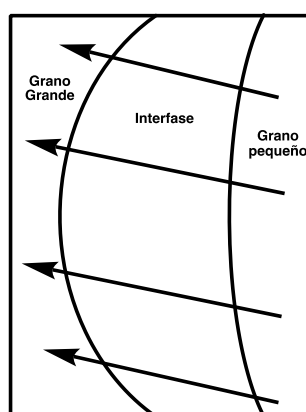


Figura 7. Esquema de la maduración de Ostwald (figura adaptada de la referencia 14 de acuerdo con la licencia CC BY 4.0).

Es, por lo tanto, fundamental poder influir en la recristalización del hielo inhibiéndola, y así evitar el deterioro de los materiales congelados, ya que éste es un problema de extraordinaria relevancia debido a sus importantes implicaciones en varios campos científicos y tecnológicos:

- En la Medicina, para la crioconservación de células, tejidos y órganos.
- En la Agricultura, para la conservación de alimentos.<sup>16</sup>
- En la Industria, para evitar la adherencia del hielo a las superficies o aumentar la resistencia a las heladas de los materiales (metales, hormigón, etc.).
- En el Medio Ambiente, para evitar la nucleación de hielo en las nubes, impidiendo así la formación de granizo.<sup>17</sup>

La posibilidad de interferir en el proceso termodinámicamente favorable de recristalización del hielo, para inhibirlo, se descubrió a partir del estudio de los organismos extremófilos, capaces de vivir en condiciones extremas de temperatura y/o humedad en las que la mayoría de los organismos no podrían sobrevivir. Es el caso de los peces blénidos antárticos que viven en el Mar Antártico y son capaces de resistir temperaturas por debajo de los cero grados Celsius sin congelarse. El estudio de estos peces permitió descubrir que su resistencia en condiciones extremas se debe al hecho de que poseen unas proteínas llamadas **anticongelantes biológicos**,<sup>18</sup> las cuales les permiten resistir temperaturas bajo cero sin que su sangre se congele, ni sus células se dañen por la formación de cristales de hielo.

Estos anticongelantes biológicos se pueden dividir en dos grandes grupos: **proteínas anticongelantes (AFPs)** y **glicoproteínas anticongelantes (AFGPs)**.<sup>19</sup>

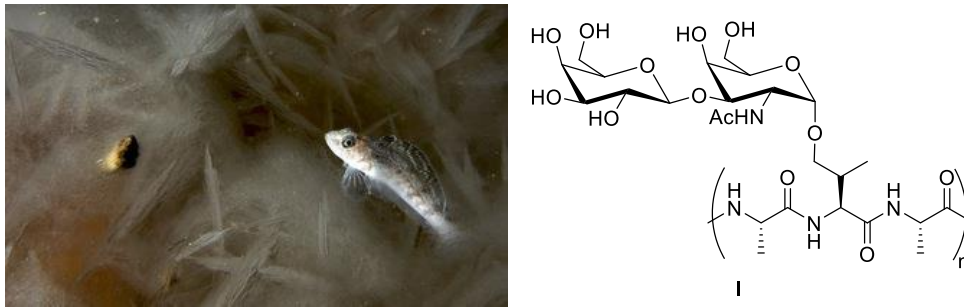


Figura 8. Izquierda: fotografía de un pez blénido antártico sumergido en agua y hielo. Derecha: I, estructura general de AFGPs, aisladas por primera vez de un pez blénido antártico.

Las glicoproteínas anticongelantes presentan tres propiedades que son importantes para el proceso de la inhibición de la recristalización del hielo.

La primera de ellas es la **histéresis térmica (TH)** que provoca que el punto de congelación de los organismos que las presentan esté por debajo del punto de congelación del agua. Esto se debe a la adhesión de estas glicoproteínas a las caras laterales de los cristales de hielo, como propuso DeVries en 1991 con su Modelo del Colchón, y demostró el mismo autor en 2018 utilizando glicoproteínas anticongelantes fluorescentes (Figura 9).<sup>20, 21</sup> A diferencia del etilenglicol, uno de los compuestos más usados como anticongelantes actualmente, estas glicoproteínas no bajan el punto de congelación en función de la concentración, sino que lo hacen de manera no coligativa, a escalas de concentraciones de 300 a 500 veces inferiores a las moléculas pequeñas como el etilenglicol.<sup>20</sup>

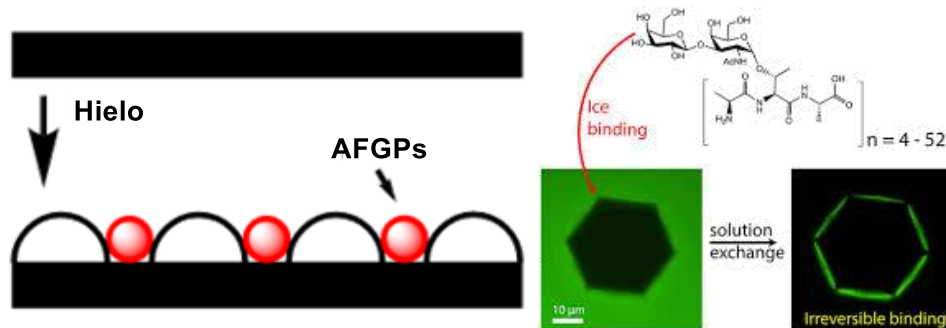


Figura 9. Izquierda: Modelo de Colchón propuesto por DeVries. Derecha: imágenes obtenidas por el mismo autor usando glicoproteínas anticongelantes fluorescentes (figuras adaptadas de la referencia 21)

La segunda propiedad que presentan estas glicoproteínas es **formación dinámica del hielo (DIS)** y está íntimamente relacionada con la primera (TH). Esto es debido a que, al estar la TH provocada por la unión irreversible de los BA a las caras laterales de los cristales de hielo durante su formación,<sup>22</sup> presenta un proceso asociado que hace que los cristales de hielo crezcan en forma de bipirámides hexagonales (o espículas) en lugar de prismas hexagonales,<sup>23, 24</sup>. Este es un proceso indeseable que genera cristales de hielo mucho más afilados y dañinos para el material congelado (Figura 10).

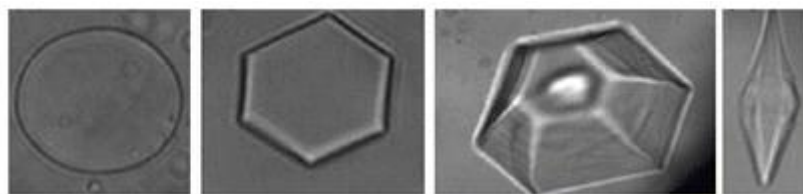


Figura 10. Efecto de la modulación dinámica del hielo en cristales de hielo.  
Figura adaptada de la referencia 25.<sup>25</sup>

La tercera de las propiedades de estas glicoproteínas es la **inhibición de la recristalización del hielo (IRI)** que evita que los cristales pequeños de hielo formados al iniciarse la cristalización crezcan durante el proceso de almacenaje y descongelación. Todavía no se conoce el mecanismo de la **IRI** y existen al menos dos interpretaciones, pero parece que no está relacionado con la adhesión de los anticongelantes biológicos a las caras de los prismas de cristales de hielo, sino con la capacidad de estas moléculas para estabilizarse en la interfaz entre los cristales de hielo (Figura 11), impidiendo la migración de las moléculas de agua de los cristales más pequeños a los más grandes.

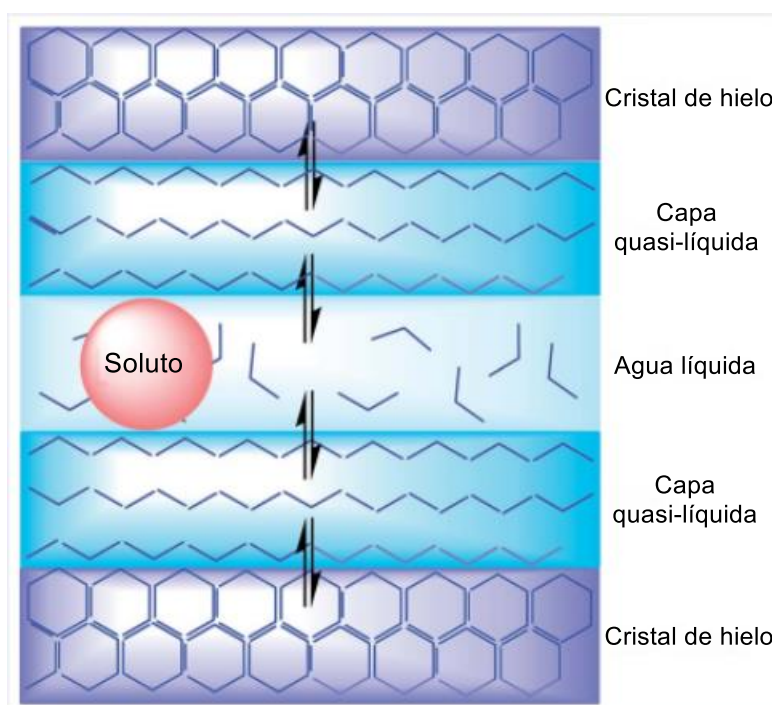


Figura 11. Modelo propuesto de mecanismo de inhibición de recristalización del hielo (figura adaptada de la referencia 27).

Esta interpretación mecanística está respaldada por el descubrimiento de moléculas sintéticas que presentan propiedades de inhibición de la recristalización del hielo (**IRI**), pero no histéresis térmica (**TH**) y por lo tanto tampoco formación dinámica del hielo (**DIS**).

A pesar de la alta eficacia de los anticongelantes biológicos y de que sus estructuras químicas son bastante sencillas, como es el caso de la molécula **I** (Figura 8), su aplicación comercial no es posible debido a: la dificultad y el alto costo de su obtención a partir de organismos vivos y la complejidad que entraña su síntesis. Por ello, en los últimos años se han explorado alternativas, basadas en miméticos de éstos, que reduzcan el coste de producción y faciliten la síntesis.

La alternativa más inmediata, y que por lo tanto se exploró en primer lugar, fue la de glicoproteínas con estructuras miméticas de las AFGPs naturales y más sencillas sintéticamente, como el caso de las moléculas **II** (Figura 12). Muchas de estas moléculas estudiadas mostraron buenas propiedades IRI, pero su síntesis y obtención en gran escala resulta todavía demasiado compleja como para que puedan considerarse una alternativa viable para su uso industrial.

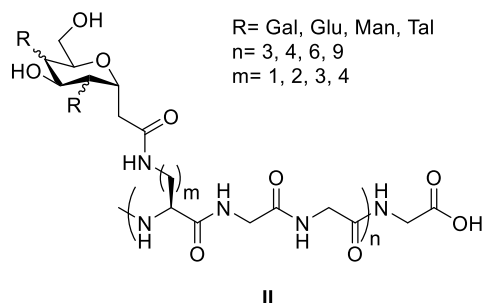


Figura 12. Estructura genérica de miméticos de AFGPs.

Otra opción que se ha explorado es el uso de polímeros sintéticos, como por ejemplo el PEG (**10**) o el PVA (**11**), que mimetizan a las proteínas anticongelantes y presentan una buena actividad IRI.

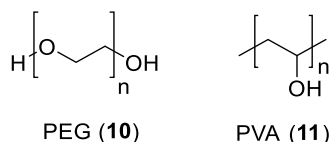


Figura 13. Estructuras de PEG (**10**) y PVA (**11**), dos polímeros sintéticos con actividad IRI.

Un reciente estudio publicado en 2021 por el profesor Gibson<sup>26</sup> demostró que moléculas poliméricas pequeñas derivadas del PVA (con menos de 20 unidades monoméricas: GP<20) pueden presentar actividad IRI potente. Empleando moléculas de entre 10 y 20 unidades monoméricas (PVA10 y PVA20) realizaron estudios computacionales y midieron su actividad IRI mediante el ensayo de splat-cooling (ver página 79) con el fin de obtener información acerca del mecanismo de acción de los polímeros en la inhibición de la recristalización del hielo. Los resultados obtenidos proponen que cuanto menor es la cadena de polímero, menor es su actividad IRI, pero confirman que estos polímeros si se unen a las caras laterales de los cristales de hielo durante el proceso de recristalización, en una relación 2:1, en la que dos hidroxilos están interaccionando con la cara de hielo mediante enlaces de hidrogeno y otro hidroxilo está libre para interaccionar con las moléculas de agua de la interfaz (Figura 14).

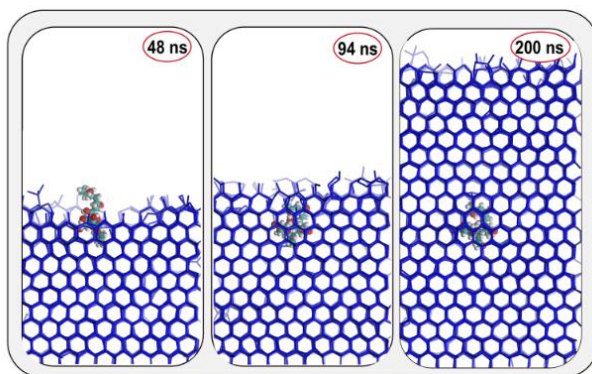


Figura 14. Modelo de unión de PVA a las caras laterales del hielo en función del tiempo (figura de la referencia 26 de acuerdo con la licencia CC BY 4.0).

La menor actividad de las cadenas más pequeñas de polímeros está justificada porque el frente de hielo sobrepasa el tramo de unión entre el polímero y la cara del hielo a la que este está unido, y cuanto mayor es el tamaño de la cadena de polímero, más difícil es para el frente crecer sobre esta unión. A pesar de que este estudio aporta una información enorme acerca de cómo estas moléculas poliméricas actúan a la hora de inhibir la recristalización del hielo, no permite explicar por qué moléculas más pequeñas, de las que hablaremos a continuación, que siguiendo el mismo mecanismo deberían unirse a las caras de hielo y ser sobrepasadas fácilmente por el frente de crecimiento, presentan una actividad IRI mayor.

La última alternativa que se ha explorado es la de moléculas pequeñas que presenten actividad IRI. El Prof. Barczak y col. han encontrado que moléculas anfífilas derivadas de monosacáridos **9b** y **12** presentan una buena actividad IRI,<sup>27</sup> lo que las convierte en candidatas ideales para emplearse de manera industrial debido a la facilidad de su síntesis, bajo coste de producción y, por lo tanto, la posibilidad de fabricación a gran escala.

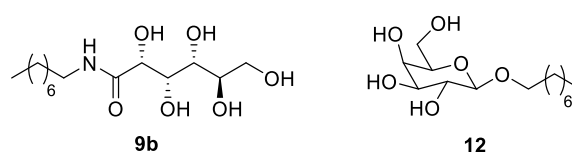


Figura 15. Estructura de las moléculas anfífilas derivadas de monosacáridos **9a** y **12**, que presentan buena actividad IRI.

Esto ha llevado a que en los últimos años se hayan estudiado una gran cantidad de moléculas pequeñas de estructuras muy diversas. Uno de los últimos ejemplos es el estudio realizado por Gibson y col.<sup>28</sup> en el que comparan los isómeros conformacionales de la  $\alpha$ -alanina y la  $\beta$ -alanina realizando estudios computacionales y realizando el ensayo de splat-cooling. En este estudio demuestran que moléculas muy pequeñas, con menos de 15 átomos, pueden presentar actividad IRI, así es que moléculas tan simples como los aminoácidos naturales pueden ser candidatos ideales para usarse como inhibidores de la recristalización del hielo. Además, plantean una teoría interesante sobre el mecanismo de acción de moléculas pequeñas en relación con su estabilidad frente a las caras del hielo. Sostienen que a medida que aumenta la afinidad de una molécula hacia una cara del hielo, y por lo tanto se estabiliza más, ésta tiende a ser superada por el crecimiento del frente de hielo, y por lo tanto disminuye su actividad IRI. La  $\beta$ -alanina, debido a su estructura propensa a formar enlaces de hidrógeno más estables con el frente de hielo, presenta menor actividad que su análoga, la  $\alpha$ -alanina, la cual se estabiliza menos en las caras laterales del hielo (Figura 16).

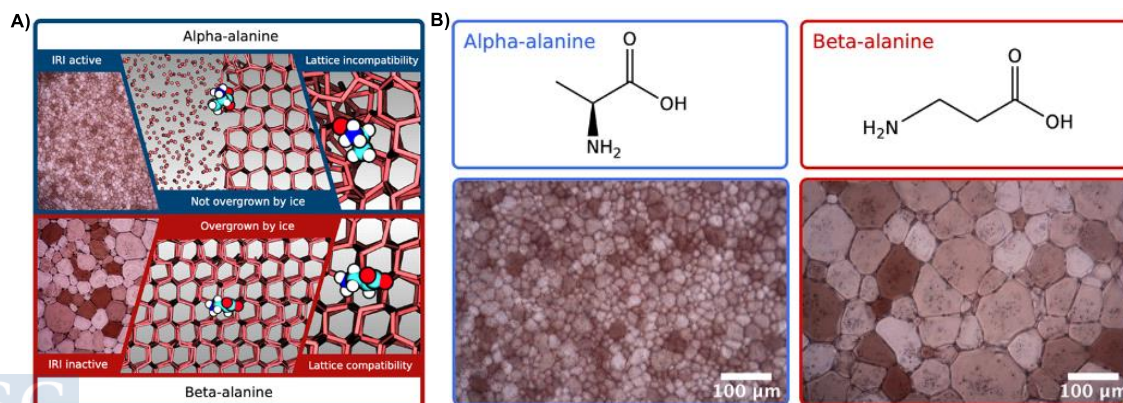


Figura 16. A) (In)compatibilidad de la  $\alpha$ - y la  $\beta$ -alanina frente a las caras de hielo. B) Actividad IRI de la  $\alpha$ - y la  $\beta$ -alanina (imagen adaptada de la referencia 28 de acuerdo con la licencia CC BY 4.0).

Pero este modelo solo explica cómo moléculas muy pequeñas con mucha rigidez conformacional presentan actividad IRI. Y no puede extrapolarse a moléculas más grandes con varias conformaciones diferentes y, por lo tanto, afinidades distintas por las caras del hielo; y que también presentan buena actividad IRI.

De todas las moléculas pequeñas con actividad IRI que se han estudiado hasta ahora, la amida anfifílica derivada de la D-glucosa (*N*-octil-D-gluconamida **9b**) es la molécula con mayor actividad IRI a concentración más baja conocida hasta la fecha.<sup>29</sup> Los estudios realizados por el profesor Robert Ben reportan que esta amida presenta un crecimiento de cristal relativo del 10% a una concentración de 0.5 mM (Figura 17).

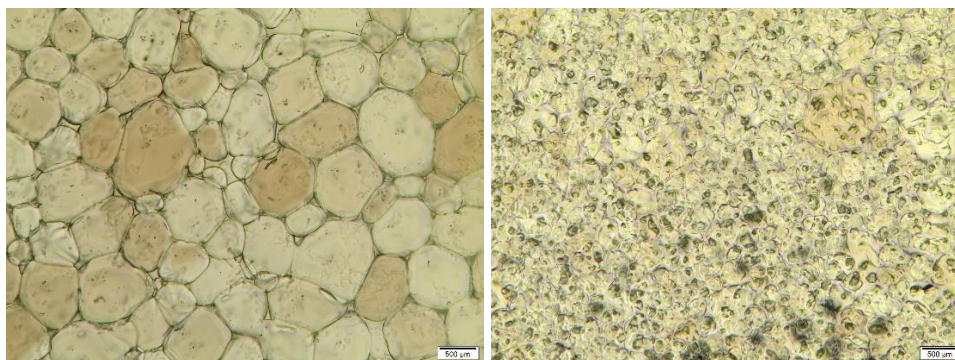


Figura 17. Cristales de hielo vistos al microscopio para un buffer de PBS (izquierda) y una disolución de *N*-Octil-D-gluconamida (**9b**) 0.5 mM en PBS (derecha), después de un tiempo de congelación de 30 min.

Sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha sobre esta molécula y otras similares son muy fenomenológicos, y buscan más bien aplicaciones tecnológicas que arrojar luz sobre el mecanismo del proceso de la inhibición de la recrystalización del hielo. Por ello, decidimos enfocar nuestro trabajo de esta Tesis Doctoral en la búsqueda de nuevas moléculas pequeñas que presenten buena actividad IRI, pero también aportar información sobre el mecanismo de la inhibición de la recrystalización del hielo.

## 1.4 Gelificación

Los geles, aunque conocidos desde la antigüedad, son objeto de estudio científico desde hace aproximadamente 150 años y desde entonces se han sucedido diversas definiciones de gel. La primera definición que relaciona la estructura con las propiedades de un gel no se publicó hasta 1975 cuando Flory<sup>30</sup> (Premio Nobel de química en 1974) definió un gel como: "un material que posee una estructura microscópica continua con dimensiones macroscópicas, que son permanentes y se asemejan a un sólido en su comportamiento reológico, a pesar de estar formado en su mayor parte por líquido".

Los geles se pueden clasificar de acuerdo con sus características, como pueden ser: la fuente de la que provienen (naturales o artificiales),<sup>31</sup> el medio que presentan (organogeles, hidrogeles o xerogeles),<sup>32,33</sup> la constitución del gel (macromolecular o supramolecular)<sup>34</sup> o el tipo de enlaces que forman sus monómeros (fuertes o débiles).<sup>35</sup>

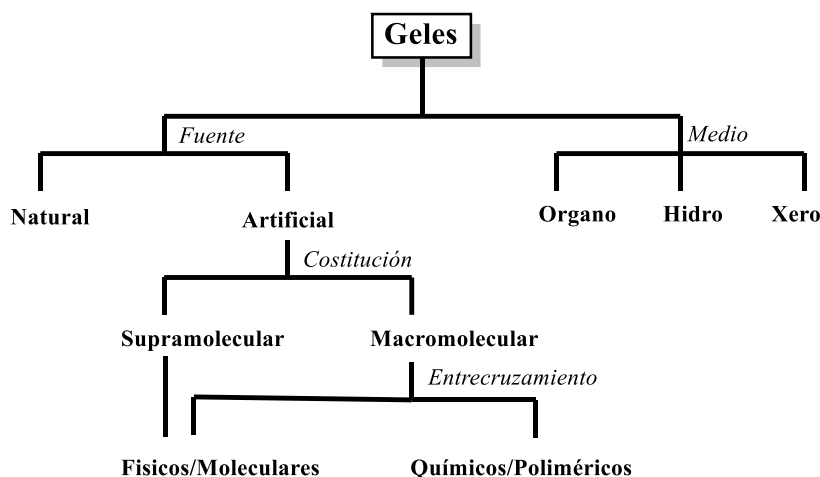


Figura 18. Clasificación general de los geles de acuerdo con sus características.

Quizás la clasificación más extendida es la que define los geles como geles poliméricos/químicos o geles moleculares/físicos:

- Geles poliméricos o químicos: Están compuestos por polímeros (naturales o sintéticos) con pesos moleculares que oscilan entre 3.000 y 50.000 Dalton. Estos polímeros están formados por un entramado de enlaces **fuertes**, de carácter covalente, lo que implica que el proceso de gelificación no es reversible, es decir, el gel no puede deshacerse una vez formados.
- Geles moleculares o físicos: Están compuestos por moléculas orgánicas o inorgánicas discretas y de bajo peso molecular, con pesos moleculares entre 200 y 3000 Dalton. Las fuerzas de enlace responsables de mantener la estructura tridimensional del gel son de naturaleza **débil** (como los enlaces de hidrógeno, las fuerzas de Van der Waals, las interacciones  $\pi$ - $\pi$ , las interacciones solvofóbicas, etc.). Debido a la naturaleza débil de estas interacciones, el proceso de gelificación es reversible, lo que significa que estos geles pueden deshacerse una vez formados.

En esta introducción nos referiremos únicamente a los geles moleculares, por ser el objeto de estudio de un capítulo de esta Tesis Doctoral.

Un gel de bajo peso molecular (LMOG) es una molécula de bajo peso molecular (<3000 Dalton) que en pequeñas cantidades (<2% en peso) puede gelificar agua, un disolvente orgánico o combinaciones de estos. Estas moléculas generan una red tridimensional (fase continua) que es capaz de estabilizar en su interior grandes cantidades de disolvente (fase dispersa).<sup>36</sup>

Los geles se forman disolviendo en caliente un porcentaje bajo (0.1–2% en peso) de la molécula del gelador en el disolvente apropiado. Al enfriarse la disolución por debajo de la temperatura de gelificación ( $T_{gel}$ ), la afinidad entre el gelador y la fase líquida disminuye y el gelador es capaz de generar una red tridimensional a través de fuerzas intermoleculares débiles e interacciones solvofóbicas que inmoviliza en su interior la fase líquida, lo que le permite soportar su propio peso sin colapsar.

El interés por los gelantes de bajo peso molecular (LMOGs) ha aumentado considerablemente en los últimos 20 años debido a la sencillez de su síntesis, la facilidad con la que forman geles, su reversibilidad, su versatilidad y sus importantes aplicaciones, habiéndose publicado un gran número de revisiones.<sup>37, 38</sup>

### 1.4.1 LMOGs: consideraciones generales

Aunque los primeros estudios estructurales debidos a Graham y Lloyd propusieron que todos los geles eran sistemas coloidales, posteriormente se ha demostrado que esto no es así. Al encontrarse que muchos LMOGs presentan arquitecturas perfectamente definidas, como: cintas, varillas, hélices o láminas, que solo pueden ser debidas a un ensamblaje jerárquico del gelante, facilitado por interacciones moleculares débiles, tales como: enlaces de hidrógeno, interacciones  $\pi$ - $\pi$ , interacciones electrostáticas, interacciones solvofóbicas, fuerzas de Van der Waals y fuerzas de dispersión de London.

En el año 2000, Estroff y Hamilton<sup>37</sup> propusieron un mecanismo para la formación de geles en agua basado en una red de fibras tridimensionales que se estabilizan entre sí y estabilizan en su interior al disolvente. Esta red de fibras está basada en el ordenamiento jerárquico de las moléculas del gelante a tres niveles, primario, secundario y terciario (ver Figura 19).

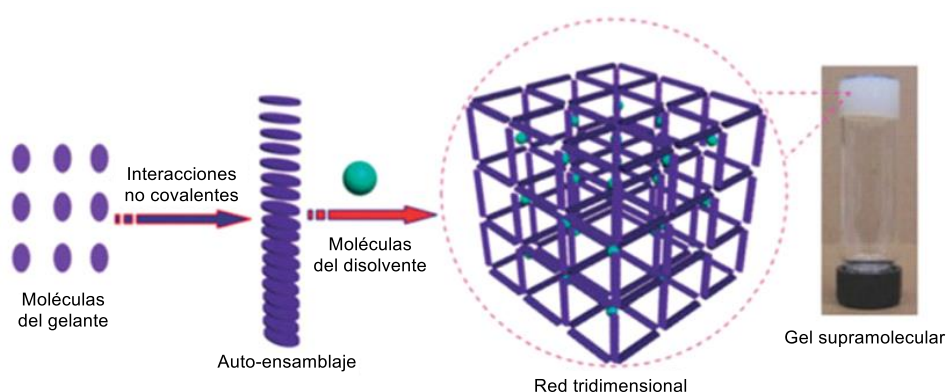


Figura 19. Estructura detallada de un gel en los tres órdenes: primario, secundario y terciario (Figura adaptada de la referencia 37 de acuerdo con la licencia CC BY 4.0).

El ordenamiento primario se desarrolla a nivel molecular. En esta etapa, las moléculas se auto-ensamblan mediante diversas interacciones no covalentes, como enlaces de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, y apilamientos  $\pi$ - $\pi$ . Este autoensamblaje da lugar a polímeros supramoleculares conocidos como fibrillas.

El ordenamiento secundario se produce a escala nanométrica. A este nivel, las fibrillas tienden a agruparse en haces denominados fibras. Además, pueden formarse otros agregados con diferentes morfologías, como micelas, vesículas, discos, túbulos o láminas.

En el ordenamiento terciario las fibras se entrelazan e interactúan entre sí, formando una red sólida autosostenida que abarca todo el espacio que ocupa la muestra. Esta red es la que sostiene el gel, impidiendo el flujo del disolvente a nivel macroscópico.

En el año 2005, Liu<sup>39</sup> siguiendo trabajos anteriores de Terech y Weiss<sup>40</sup> profundizó en el conocimiento del mecanismo anteriormente descrito, dando una explicación del ordenamiento tridimensional del gelante (estructura terciaria) basándose en las interacciones dipolo-dipolo que surgen por la naturaleza anfífilica o bolaanfífilica de la mayoría de los LMOGs.

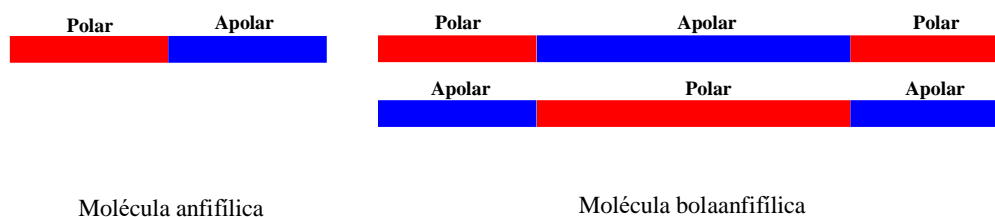


Figura 20. Representación esquemática de las moléculas atendiendo a su naturaleza anfifílica o bolaanfifílica.

A pesar del gran avance realizado en los últimos años en el estudio de los LMOGs no es posible todavía establecer relaciones entre la estructura de una molécula y su capacidad para gelificar un determinado disolvente, debido a que en el proceso de gelificación intervienen muchas interacciones no covalentes. Sin embargo, debido a esto, ciertos grupos funcionales están casi siempre presentes en las moléculas con actividad gelificante, como pueden ser:

- Amidas (RCONHR'), ureas (RNHCONHR') y otros grupos con capacidad para formar enlaces de hidrógeno (C=O / N-H).
- Alcanos de cadena larga capaces de generar fuerzas de Van der Waals e interacciones solvofóbicas.
- Nucleobases, que pueden formar enlaces de hidrógeno y también interacciones  $\pi$ - $\pi$ .
- Grupos hidroxilo (carbohidratos, polioles, ácidos orgánicos, etc.) que contienen numerosos residuos de (O-H) capaces de formar enlaces de hidrógeno e interacciones solvofílicas.

## 1.4.2 LMOGs: clasificación

El interés suscitado por los LMOGs ha llevado a que paralelamente a su descubrimiento se hayan hecho muchos esfuerzos por clasificarlos, con la idea de que esto podría llevar a la comprensión de la relación entre sus estructuras y su función (gelificación) y por lo tanto al diseño racional de nuevos candidatos, pero estos intentos no han sido muy fructíferos.

La característica más importante que presentan las moléculas pequeñas con capacidad gelificante (LMOGs) es su anfifilia, pero esta característica no sirve para clasificarlos, por ser común a casi todos ellos. Por lo tanto, ya desde las primeras clasificaciones debidas a Terech y Weiss y posteriores,<sup>40, 41</sup> los LMOGs se han clasificado atendiendo a si gelifican disolventes orgánicos (organogeles) o si gelifican agua (hidrogeles). Y dentro de cada uno de estos dos grupos por el tipo de estructura que presentan.

### 1.4.2.1 Organogeles

Los primeros organogeles que fueron estudiados sistemáticamente fueron los derivados de colesterol,<sup>42, 43</sup> concluyéndose que estos derivados resultan excelentes agentes gelificantes cuando unen a su esqueleto esteroideo (apolar), a través de su grupo hidroxilo, un linker con la capacidad de generar enlaces de hidrógeno. Esta actividad mejora cuando a este linker se une un grupo aromático, capaz de dar lugar a ordenamientos por interacciones  $\pi$ - $\pi$ .

Posteriormente, el descubrimiento y estudio de los ácidos grasos y sus derivados como LMOGs puso por primera vez de manifiesto la enorme importancia que tiene la longitud

de la cadena hidrocarbonada en la actividad de estas moléculas como geladores,<sup>44</sup> lo que llevó a comprender que las moléculas con esta propiedad no solo deben presentar al menos una parte hidrofílica y otra hidrofóbica, sino que éstas deben estar compensadas en sus proporciones, ejemplo de ello son los ésteres tipo **III** o las hidroxilamidas tipo **IV**.<sup>45</sup>

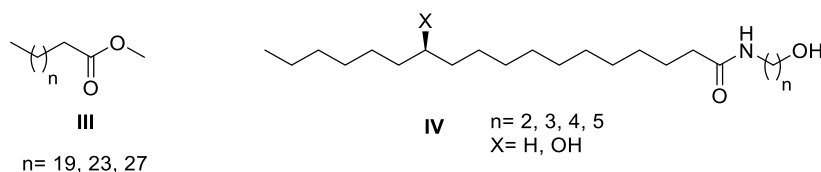


Figura 21. LMOGs derivados de ácidos grasos.

También se han descrito LMOGs derivados de azúcares donde la parte polar corresponde al azúcar y la parte apolar a cadenas hidrocarbonadas unidas a través de un conector o “linker”. Las estructuras descritas son en este caso muy variadas y van desde bencilidenmonosacáridos **V**<sup>46</sup> hasta ésteres **VI**<sup>47</sup> o amidas **VII**<sup>48</sup> derivadas de monosacáridos.

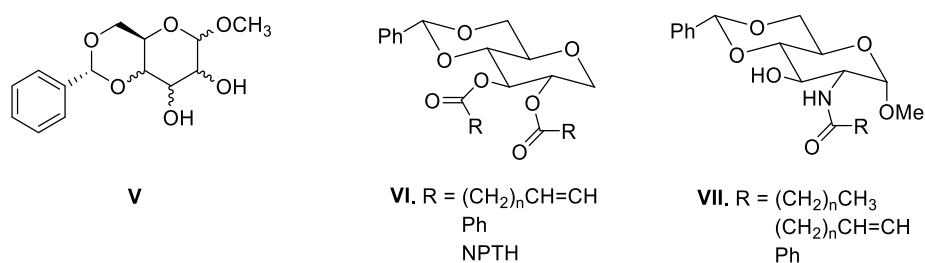


Figura 22. LMOGs derivados de azúcares.

El estudio de los agentes gelificantes derivados de azúcares puso de nuevo de manifiesto la importancia que tienen las propiedades dipolares en estas moléculas, ya que, como veremos más adelante, los derivados de azúcares con momentos dipolares altos (grupos hidroxilos libres) no gelifican disolventes orgánicos.

Algunos derivados de aminoácidos y algunos péptidos también han mostrado actividad como LMOGs de disolventes orgánicos. Sus estructuras son también muy variadas y van desde surfactantes de aminoácidos, como los surfactantes catiónicos de L-leucina **VIII**,<sup>49</sup> hasta los derivados de fenilalanina **IX**<sup>50</sup> o los dipéptidos **X**.<sup>51</sup>

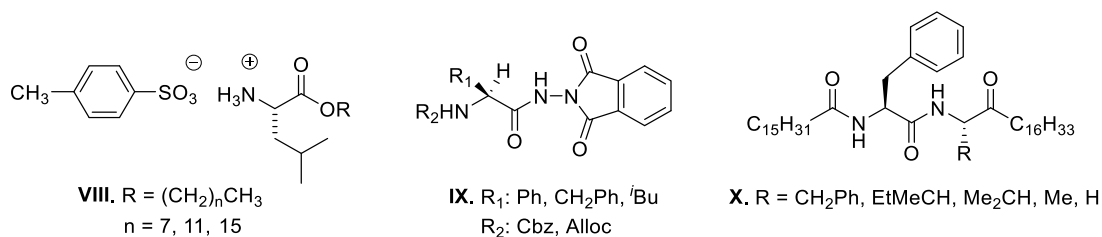


Figura 23. LMOGs derivados de aminoácidos y péptidos.

Por último, están las ureas y tioureas, que no pueden clasificarse en ninguno de los grupos anteriores y que han sido estudiadas por Feringa<sup>52</sup> dada su relación estructural con la funcionalidad amida, presente en la mayor parte de los LMOGs expuestos anteriormente. En este grupo podemos destacar las ureas **XI** y **XIII** y las tioureas **XII**.

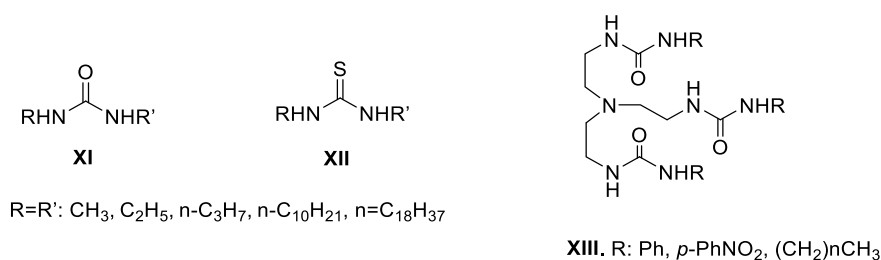


Figura 24. LMOGs con estructura de urea o tiourea.

### 1.4.2.2 Hidrogeles

El primer estudio racional sobre hidrogeles es debido a Hamilton y se basa en la modificación de una familia de LMOGs derivados de urea, que transformó en hidrogeles por introducción de grupos hidroxilo en sus estructuras.<sup>53</sup> Como continuación de este trabajo, el propio Hamilton publicó en 2003 una revisión extensa sobre hidrogeles.<sup>37</sup> La clasificación pretende una racionalización de la estructura de los hidrogeles conocidos hasta entonces, basada en sus estructuras y por lo tanto sigue una lógica muy similar a la clasificación expuesta anteriormente para los organogeles.

Desde el siglo XIX se conoció la tendencia de los aminoácidos a formar hidrogeles, si bien éstos nunca resultaron ser excelentes agentes gelificantes del agua. Sin embargo, si se han publicado derivados de los aminoácidos con muy buenas propiedades hidrogelantes, como las ureas **XIV**, derivadas de serina.<sup>53</sup>

También se han publicado hidrogeles con estructura peptídica, fundamentalmente dipéptidos. De ellos podemos destacar el derivado de fenilalanina **13** escrito como un hidrogel sensible al pH y que ha sido objeto de numerosos estudios para comprender la relación de su estructura con sus propiedades hidrogelantes.<sup>54</sup> Más recientemente Feringa ha publicado un interesantísimo trabajo en el que describe un nuevo tipo de agentes hidrogelantes basados en un esqueleto central de ácido *cis*-1,3,5-ciclohexanotri-carboxílico unido a aminoácidos **XV**, con excelente capacidad para formar hidrogeles termorreversibles.<sup>55</sup>

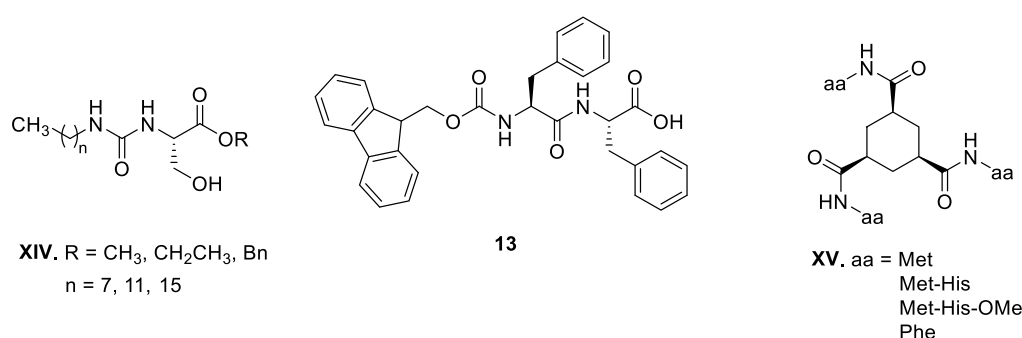


Figura 25. Estructuras de hidrogelantes con esqueleto de tipo peptídico.

Los primeros compuestos hidrogelantes derivados de azúcares fueron publicados por Shinkai y consistían en monosacáridos unidos a cadenas hidrocarbonadas lineales por medio de un enlazador amida, como el compuesto **14**.<sup>56</sup> Más tarde se publicaron hidrogeles con estructura de piranosa derivados de azabenceno, como **XVI**, que resultaron muy interesantes porque gelifican agua con concentraciones espectacularmente bajas (0.005 %

en peso). Recientemente también se han publicado hidrogeles derivados de glucosa con propiedades fluorescentes **XVII**, debidas a la presencia de naftaleno en su estructura.<sup>57</sup>

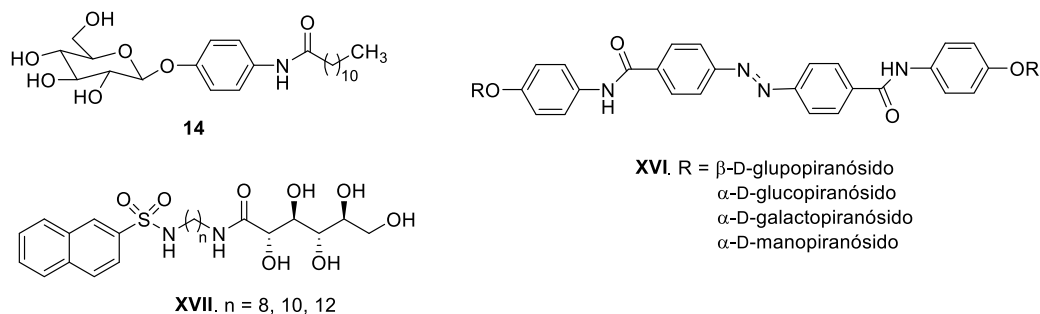


Figura 26. Estructuras de agentes gelificantes derivados de azúcares.

También se han descrito agentes hidrogelantes derivados de ácidos nucleicos que son nucleótidos naturales, como el guanosilmonofosfato **15**, derivados de nucleósidos sintéticos, como los benzotriazoles **XVIII**, o también moléculas bolaanfílicas formadas por dos nucleótidos unidos a una cadena hidrocarbonada lineal, como **XIX**.

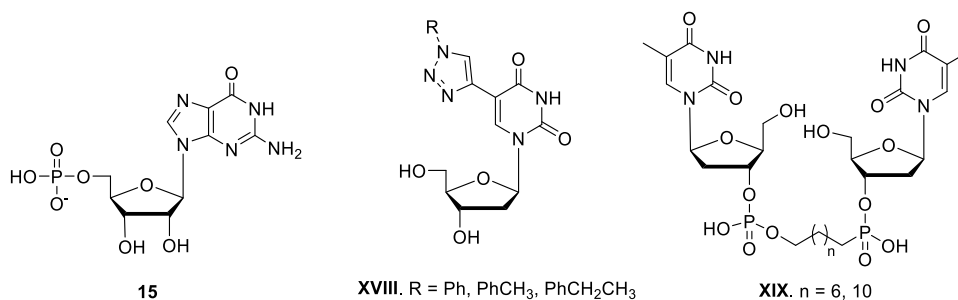


Figura 27. Estructuras de agentes gelificantes derivados de ácidos nucleicos.

### 1.4.3 Caracterización de LMOGs

La naturaleza dinámica de las interacciones no covalentes que conectan las moléculas geladoras para la formación de estructuras supramoleculares o geles en el caso de los LMOGs hace que resulte difícil caracterizarlas. Para investigar completamente estos materiales blandos disponemos de un gran número de técnicas:

- Técnicas físicas: test de inversión, reología.
- Técnicas espectroscópicas: dispersión dinámica de la luz (DLS), dicroísmo circular (CD), espectroscopia de Infrarrojo (IR), espectroscopia ultravioleta-visible (UV), espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN).
- Técnicas microscópicas: microscopía óptica, microscopía electrónica de barrido (SEM), microscopía electrónica de transmisión (TEM), microscopía de fuerza atómica (AFM).
- Rayos-X.
- Técnicas computacionales.

Cada una de estas técnicas puede darnos información muy valiosa sobre el gel y debemos utilizar en cada caso aquellas que resulten más adecuadas a las características del gel que queramos estudiar: Mecanismo de gelificación, propiedades del gel o aplicaciones de éste.

El **test de inversión** o prueba de inversión de tubo es el método más sencillo y el más usado como prueba de diagnóstico inicial para determinar si una sustancia gelifica en un determinado disolvente. Está basado en provocar la disolución en caliente del agente gelificante en un determinado disolvente y esperar a que enfríe. Se considera que se ha formado un gel si pasado un tiempo se invierte el tubo y la disolución inicial tiene aspecto sólido (no fluye).

El estudio de la **dispersión dinámica de la luz (DLS)** para estructuras de tamaño submicrométrico permite la determinación de características críticas de éstas. Es una técnica especialmente útil en la determinación del perfil de distribución de tamaño, forma e interacciones de pequeñas partículas en suspensión, así como de polímeros y sistemas supramoleculares. Por lo tanto, la DLS es un método eficiente en la caracterización de geles supramoleculares, porque el coeficiente de difusión cambia dramáticamente al formarse las estructuras tridimensionales de éstos.

La **espectroscopia de infrarrojo (IR)**, como técnica que permite ver las transiciones de los electrones involucrados en los enlaces químicos, es una técnica adecuada para observar el proceso de gelificación. Debido a que durante el mismo se producen interacciones ente las moléculas del agente gelificante y/o de las moléculas del disolvente que implican cambios en sus enlaces. Es una herramienta especialmente útil para confirmar la presencia de enlaces de hidrógeno, así como para proporcionar información sobre el papel que desempeña el enlace de hidrógeno durante el proceso de gelificación. Con frecuencia, las señales de interés (por ejemplo, el tramo de señales de los enlaces NH) aparecen solapados por el tramo de señales de los enlaces OH del agua, por lo que la caracterización por IR generalmente se lleva a cabo en muestras deshidratadas.

La **espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)** tanto en disolución como en fase sólida<sup>58</sup> se utiliza como una herramienta complementaria para investigar los LMOG. Permite obtener información útil, como el tipo de interacciones intermoleculares, los valores de concentración críticos o los parámetros termodinámicos asociados con la formación de geles. Puede hacerse estudios de los efectos espaciales (NOE), de la variación de los desplazamientos químicos, de los tiempos de relajación o los cambios con la temperatura que permiten medir fácilmente la temperatura de transición del gel ( $T_{gel}$ ).<sup>59</sup>

La **microscopía óptica** proporciona información sobre la estructura del gel<sup>60</sup> pero es menos utilizada que otras técnicas debido a su baja resolución espacial, que tiene su límite en el índice de difracción. Los métodos de imagen más ampliamente utilizados incluyen técnicas de **microscopía electrónica (EM)**. Concretamente la **microscopía electrónica de barrido (SEM)** y la **microscopía electrónica de transmisión (TEM)**. Estas técnicas de alta resolución (0,2 nm) ofrecen una perspectiva de la micro y nanoestructura de gel que proporciona una vista detallada de la morfología de los agregados unidireccionales que resultan de la gelificación. Bajo las condiciones de operación estándar tanto de SEM como de TEM, se requiere que la muestra esté deshidratada (xerogel), lo que en el caso de un LMOG puede acarrear un colapso de la estructura antes de la obtención de imágenes<sup>61</sup>. La **criomicroscopía electrónica de transmisión (CryoTEM)** es otra técnica desarrollada recientemente, idónea por sus características para la caracterización de los geles. Esto se debe principalmente al procedimiento de preparación de la muestra, que en vez de ser deshidratada y sometida a un alto vacío o a un recubrimiento metálico, se criogeniza en nitrógeno líquido, permitiendo al gel mantener totalmente su estructura sin riesgo de colapso durante el procedimiento de obtención de las imágenes.<sup>62</sup>

Los avances significativos en las **técnicas de Rayos X** surgidos en las últimas dos décadas han transformado completamente las posibilidades que para los científicos ofrece esta técnica. Esto es particularmente importante en el campo de la química supramolecular, donde la resolución de las estructuras de los cristales moleculares es crucial para comprender las fuerzas de enlace débil implicadas en la formación de macroestructuras.<sup>63</sup>

También es muy importante el estudio de difracción de rayos X de polvo cristalino obtenido a partir de xerogeles. Dónde, a partir de los ángulos e intensidades de estos haces difractados, se puede producir una imagen tridimensional de la densidad de los electrones dentro del cristal. A partir de esta densidad electrónica, se pueden determinar las posiciones medias de los átomos en el cristal, así como sus enlaces químicos, su desorden y otras informaciones. Las estructuras cristalinas de rayos X también pueden explicar las propiedades electrónicas o elásticas inusuales de un material y arrojar luz sobre las interacciones de éste.<sup>64</sup>

#### 1.4.4 Aplicaciones

Un gran número de nanopartículas orgánicas (micelas, vesículas, etc) han sido ampliamente estudiadas como macroestructuras con potencial biomédico. Pero, la inclusión de especies bioactivas en estas presenta problemas como: baja solubilidad, inestabilidad química o rápida degradación.

Los geles tienen ciertas ventajas respecto a las nanopartículas orgánicas, como una mayor flexibilidad y biocompatibilidad.<sup>65</sup> De ellos, los que presentan una mayor biocompatibilidad son los hidrogeles, debido a su gran contenido de agua y a su baja tensión superficial, lo que los convierte en el biomaterial más parecido al tejido vivo natural.<sup>66</sup> Una de las características más atractivas que presentan es la reversibilidad en el ordenamiento supramolecular, lo que permite que su estructura se desmorone dando lugar a las moléculas originales, liberando la sustancia retenida y degradándose posteriormente en el medio celular. Esta reversibilidad puede conseguirse realizando cambios en la temperatura, el pH, o mediante un estímulo fisicoquímico (luz, ultrasonidos, reacciones redox, etc.).<sup>65, 67</sup>

Algunos hidrogeles presentan una gran capacidad para almacenar compuestos bioactivos, y son capaces de liberarlos de manera controlada, lo que los convierte en excelentes “drug-carriers”. Además, algunas células son capaces de internalizar nanohidrogeles, por lo que estos pueden actuar también como “drug-deliverers” intracelulares.<sup>68</sup>

La capacidad de los hidrogeles para crear estructuras auto ensamblables, y que estas se comporten como matrices inertes en el medio celular, es de por si un gran atractivo y enormemente útil en medicina regenerativa. A mayores, estas estructuras se pueden modificar para que contengan sitios activos, como adhesivos celulares o secuencias sensibles a enzimas o proteínas. Las matrices inertes actúan llenando huecos en el tejido dañado, facilitando el contacto entre células y permitiendo así una mejor regeneración.<sup>69</sup>

Los hidrogeles sustituidos con grupos carboxilo, fosfonio, sulfonilo o amino se pueden emplear como adsorbentes de átomos metálicos o de sustancias con grupos catiónicos o aniónicos. Gracias a esta característica, algunos hidrogeles son excelentes para purificar aguas contaminadas con metales pesados, tintes, o iones tóxicos.

Otras aplicaciones destacables y más concretas que presentan los hidrogeles son el uso como material para lentes de contacto, sensores de pH, biosensores, supercondensadores o regeneradores del tejido neuronal.<sup>70</sup>

## 1.5 Diseño y síntesis de fármacos

Desde la Prehistoria existieron prácticas de curación que se basaban en la experiencia directa de las personas y en el conocimiento de la Naturaleza, sobre todo del Mundo Vegetal.

Las herramientas de la medicina prehistórica variaban en función del lugar, el momento y el pueblo. Incluían fundamentalmente plantas medicinales y hierbas, pero también minerales y algunas técnicas quirúrgicas primitivas; sin olvidar la motivación espiritual.

Pero no fue hasta hace poco más de 2000 años en la Antigua Grecia, con la introducción de la teoría hipocrática, cuando surgió un enfoque renovado del tratamiento de las enfermedades. Según esta teoría el uso de sustancias con actividad probada se fundamentaba en teorías empíricas relacionadas con el equilibrio de los "humores" del cuerpo en: sanguíneo, melancólico, flemático y colérico. La salud y la enfermedad se consideraban una cuestión de equilibrio o desequilibrio, y los alimentos y hierbas se clasificaban según su capacidad para influir en la homeostasis natural.

Más tarde, durante la Edad Media, fue el Mundo Musulmán el único que hizo importantes avances en la medicina, uno de los principales fue la fundación de hospitales y facultades de medicina universitarias. Pero el conocimiento de los medicamentos seguía siendo empírico y basado en sustancias naturales. Y así, hasta finales del siglo XVIII y principios del XIX el mundo de la farmacia seguía siendo una ciencia empírica, guiada por la medicina tradicional, heredada de antiguos medicamentos, la mayoría preparados con extractos de plantas, ninguno de los cuales respondía a una definición química de lo que hoy llamamos droga, excepto las que se aislaban como sustancias puras del Reino Mineral.

La tecnología de fabricación de medicamentos era, en el mejor de los casos, rudimentaria: tinturas, cataplasmas, sopas e infusiones se hacían con extractos acuosos o alcohólicos de plantas frescas, hierbas recién molidas o secas, productos animales como huesos, grasa o incluso perlas.<sup>71</sup>

Esto último puede ilustrarse con el ejemplo del extracto de hojas de la mora blanca (*morus alba*), comercializado desde hace más de 400 años como antidiabético, sin que se conociese hasta hace pocos años la causa de su efecto, cuando se aisló de este extracto la 1-deoxinonojirimicina (**16**), un potente inhibidor de la enzima glucógeno fosforilasa.<sup>72</sup>

El mundo de la farmacia y de los medicamentos cambió radicalmente a partir del desarrollo alcanzado por la Química durante la época de La Ilustración, con el descubrimiento de un gran número de sustancias, la purificación de otras y sobre todo la posibilidad de crear sustancias nuevas, con el descubrimiento de la reactividad química. Todo este conocimiento dio un nuevo giro pocas décadas después al cruzar el camino de la química a la biología e incluir, además de estas dos ciencias fundamentales, la fisiología, la bioquímica o la microbiología, afluentes naturales de la farmacología.

Por lo tanto, podemos decir que a finales del siglo XIX todo este conocimiento integrado permitió el nacimiento de la farmacia y el medicamento como lo conocemos hoy en día. Quizás el ejemplo más importante y representativo de todo esto sea el descubrimiento por parte de Fleming de la penicilina **17** en la primera mitad del siglo XX, a partir del moho *staphylococcus aureus*, y todo el desarrollo científico posterior que dio lugar al mundo de los antibióticos y los bactericidas, prácticamente hasta nuestros días.<sup>73</sup>

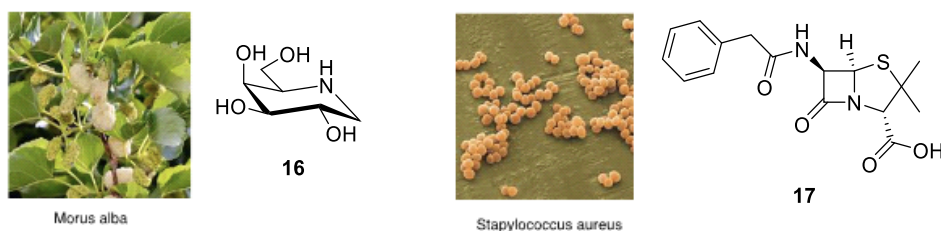


Figura 28. Ejemplos de fármacos aislados de fuente natural, 1-deoxinojirimicina (**16**) y penicilina (**17**), junto con la fuente de la que proceden, *Morus alba* y *Staphylococcus aureus*, respectivamente.

Sin embargo, la aparición de las superbacterias,<sup>74</sup> resistentes a los antibióticos y bactericidas conocidos, la aparición de nuevas cepas de los virus ya conocidos, así como de nuevos virus, todo ello amplificado por la pandemia del Covid-19, ha mostrado:

- La urgente necesidad de encontrar nuevos bactericidas capaces de actuar sobre las superbacterias.
- También de nuevos antivirales para tratar las nuevas cepas de los virus ya conocidos, así como de los nuevos virus.

Todo lo cual supone un reto multidisciplinar en el que colaboran químicos y farmacéuticos (en el diseño y síntesis de estos nuevos fármacos), farmacólogos (especialistas en el ensayo de estos nuevos fármacos sobre sus dianas terapéuticas), tecnólogos farmacéuticos (en el estudio de la administración de los fármacos) y empresas que permitan el ensayo en las varias fases del desarrollo de los nuevos fármacos y su salida al mercado.

Dentro de la síntesis y el desarrollo de nuevos fármacos, el grupo funcional amida es uno de los grupos más comunes, ejemplarizado por la gran variedad de fármacos que presentan este grupo funcional, como es el caso del paracetamol (**18**), la moclobemida (**19**) o el levetiracetam (**20**), representadas a continuación.<sup>75,76</sup>

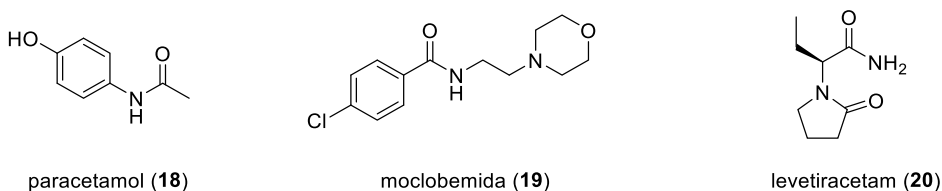


Figura 29. Ejemplos de fármacos con grupo amida en su estructura: el analgésico paracetamol (**18**), el antidepresivo moclobemida (**19**) o el antiepiléptico levetiracetam (**20**).

Esto es debido al gran número de interacciones mediante enlace de hidrógeno que el grupo funcional amida puede establecer con los aminoácidos y nucleótidos que conforman la mayor parte de las dianas terapéuticas. Un mayor número de enlaces de hidrógeno en un centro activo implica mayor estabilidad en ese centro activo, lo que conlleva a una mayor actividad en la gran mayoría de casos. Pero el uso de las amidas como fármacos es también debido a la gran estabilidad de este grupo funcional.

Los grupos hidroxilo también juegan un papel muy importante en el diseño de nuevos fármacos, al tratarse de un grupo funcional que también permite la formación de un elevado número de interacciones por enlace de hidrógeno. Además, el grupo hidroxilo es mucho más versátil desde el punto de vista de su reactividad química que el grupo amida.

Por esta razón, los compuestos que presentan ambos grupos funcionales, las amidas polihidroxiladas, son excelentes candidatos para ser empleadas como sustratos en la síntesis de fármacos.

Pero, a pesar del interés anteriormente expuesto son pocos los ejemplos de fármacos que presenten un grupo amida y varios grupos hidroxilo en su estructura<sup>77</sup>, posiblemente debido a la complejidad estructural de estos fármacos. Ejemplos de ello son la pochonicina (**21**), la nagstatina (**22**) o la siastatina (**23**), representadas a continuación.

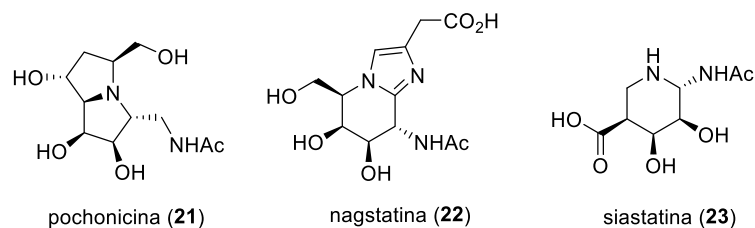
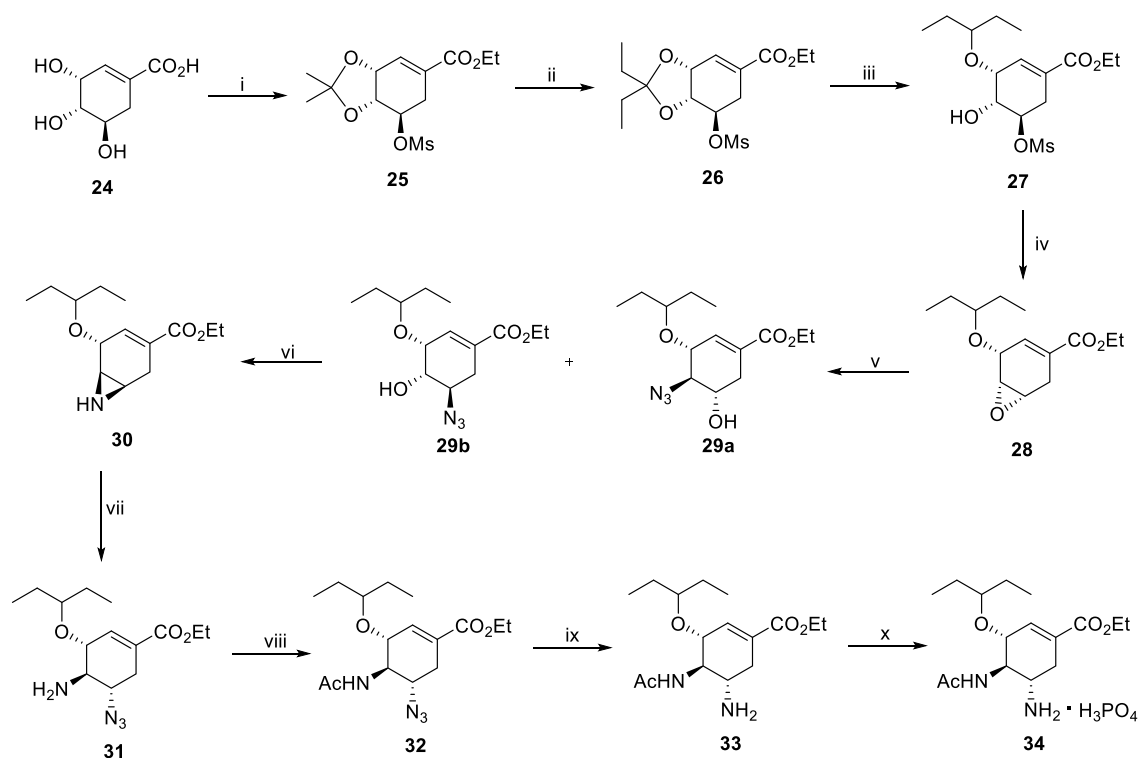


Figura 30. Ejemplos de fármacos con estructura de amidas polihidroxiladas: pochonicina (**21**), nagstatina (**22**) y siastatina (**23**), inhibidoras de la N-acetil-β-D-glucosaminidasa.

Otro ejemplo de un fármaco con estructura de amida, de especial interés para esta Tesis Doctoral, es el fosfato de oseltamivir (**34**) (conocido comercialmente como tamiflú). Una molécula que fue sintetizada, patentada y comercializada como antigripal por la empresa Gilead Science a partir del ácido (-)-shikímico (**24**) comercial,<sup>78</sup> como se ilustra en el siguiente esquema.



Esquema 2. Esquema de síntesis total del Oseltamivir a partir del ácido (-)-shikímico. i) 1: EtOH, SOCl<sub>2</sub>, reflujo, 3h. 2: Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, TsOH, AcOEt, 150-200 mbar, <35 °C, 4h. 3: MsCl, Et<sub>3</sub>N, AcOEt. ii) 3-pentanona, TfOH, AcOEt, 40 °C, 100 mbar. iii) TiCl<sub>4</sub>, Et<sub>3</sub>SiH, DCM, -34 °C, 6h. iv) NaHCO<sub>3</sub>, EtOH/H<sub>2</sub>O, 60 °C, 1.5h. v) NaN<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>Cl, EtOH/H<sub>2</sub>O, 60 °C. vi) PPh<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, MsOH, DMSO, 50 °C, 1h. vii) NaN<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, DMSO, 35 °C, 4h. viii) Ac<sub>2</sub>O, Bu<sub>2</sub>O, 0 °C. ix) Bu<sub>3</sub>P, AcOH, EtOH/H<sub>2</sub>O, 5-20 °C. x) H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, EtOH, 50-20 °C, crist.

El fosfato de oseltamivir (**34**) es un fármaco empleado en el tratamiento de la gripe A y B en niños y adultos desde 1999. Su mecanismo de acción puede explicarse teniendo en cuenta que en la cápsula de los virus de la influenza se encuentran entre otros componentes las neuraminidasas (enzimas) y las hemaglutininas (glicoproteínas), que son clave para la replicación vírica. Durante el proceso de replicación las hemaglutininas reconocen un receptor de ácido siálico y se une a él, mientras que las neuraminidasas rompen este enlace de ácido siálico con las hemaglutininas, promoviendo la replicación vírica.<sup>79</sup> El oseltamivir actúa como inhibidor de este proceso, uniéndose al sitio activo de las neuraminidasas y disminuyendo la actividad de éste.<sup>80,81</sup>

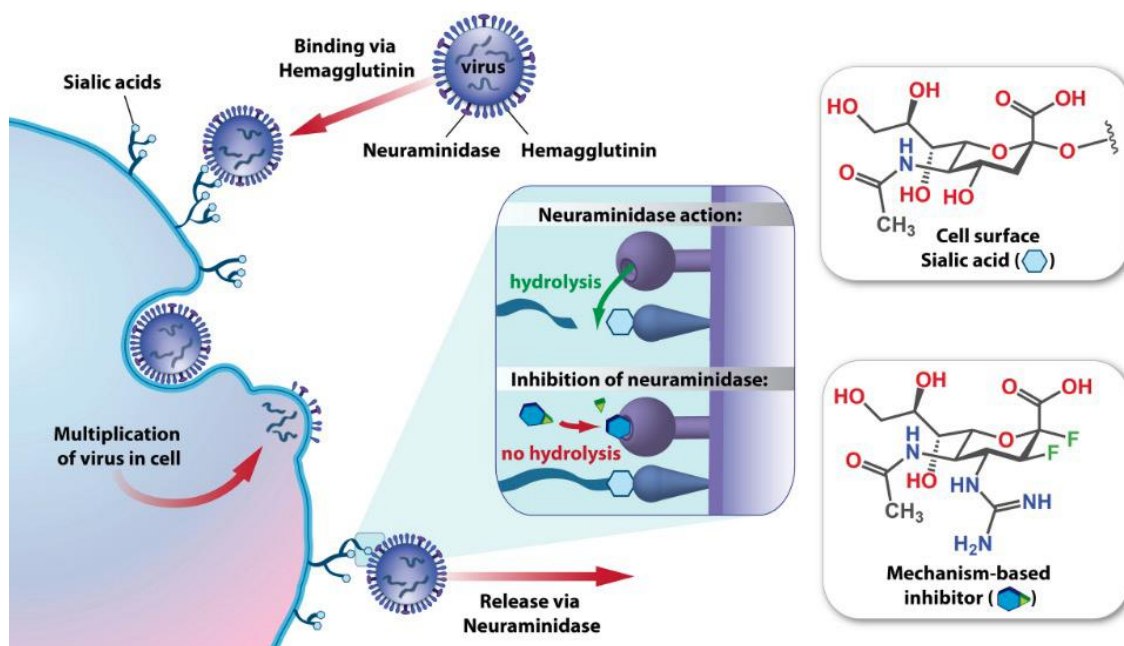


Figura 31. Mecanismo de acción de la neuraminidasa y hemaglutinina en la pared celular (figura adaptada de la referencia 79).

Aunque el oseltamivir es uno de los pocos antivirales conocidos para el tratamiento del virus de la influenza, tanto sus efectos secundarios, como la aparición de nuevas cepas de influenza resistentes y la creciente virulencia de las mismas, han supuesto la necesidad de buscar nuevos fármacos que puedan mejorar y/o sustituir al oseltamivir. Con este fin se han desarrollado moléculas similares al oseltamivir como los compuestos **35** y **36** descritos por el Prof. Peng Zhan y sus colaboradores, que reportaron actividades 15 y 53 veces mayores que el oseltamivir, respectivamente.<sup>82</sup>

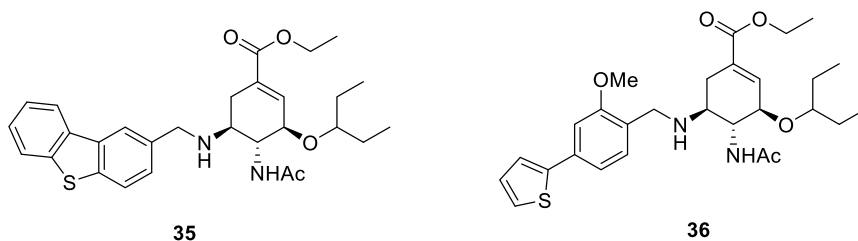


Figura 32. Estructura de los compuestos **35** y **36** descritos por el Prof. P. Zhan.

El desarrollo de estos derivados más activos se basó en modelos computacionales que partieron del estudio topológico del centro activo de la enzima Neuraminidasa tipo 1 (Figura 33, A) y de su interacción con el oseltamivir (Figura 33, B).

Como puede verse en la Figura 33, tanto la enzima libre como la enzima interaccionando con el oseltamivir presentan un bolsillo vacío apolar denominado cavidad 150 en el que podrían encajar distintos sustituyentes unidos al oseltamivir que podrían dar lugar a fármacos con propiedades mejoradas.<sup>83</sup>

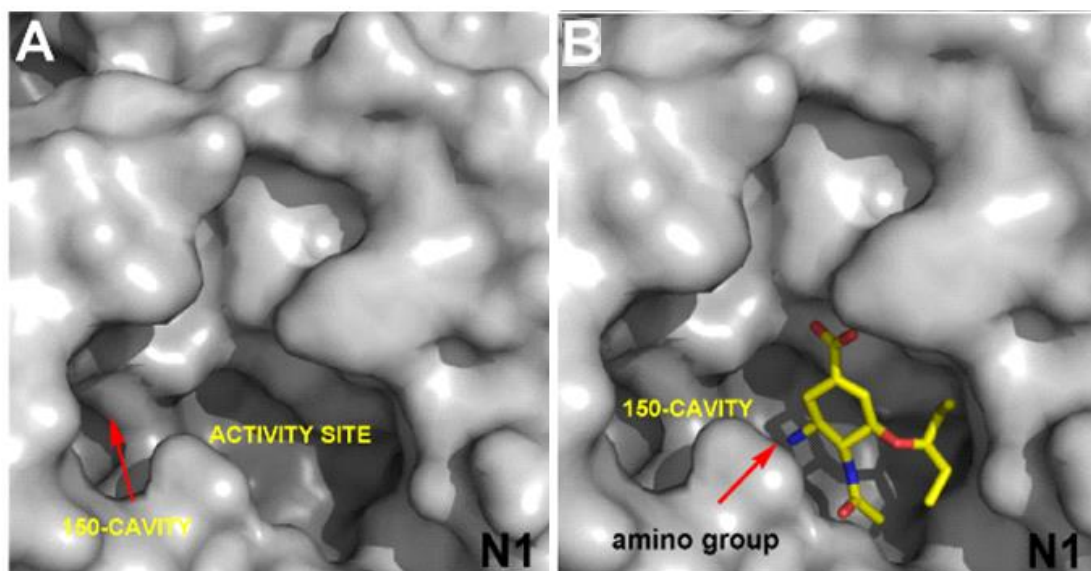


Figura 33. Representación tridimensional del sitio activo de la enzima Neuraminidasa de tipo: A: vacía y B: con el oseltamivir estabilizado dentro de la cavidad (figura adaptada de la referencia 83).

Para ello, propusieron la unión al grupo amina libre del oseltamivir de grupos aromáticos voluminosos del tipo bencilo con diversa funcionalidad, estudiando cuáles de ellos eran capaces de estabilizarse en la cavidad 150, aumentando así la afinidad del fármaco por el sitio activo de la enzima y por tanto aumentando su efectividad. Como puede apreciarse en la figura siguiente, extraída del trabajo publicado por el Prof. Peng Zhan,<sup>83</sup> para el caso del grupo dibenzo[*b,d*]tiofen-2-il.

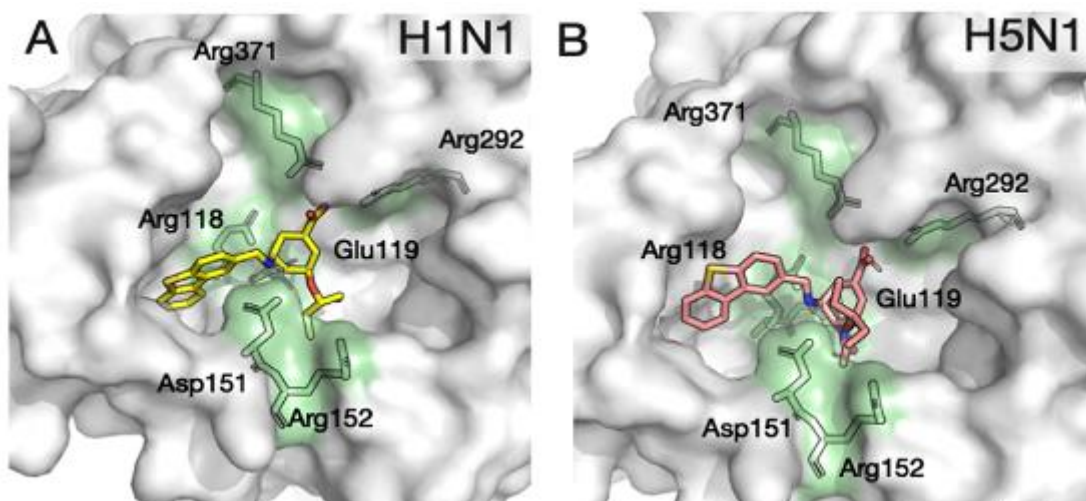


Figura 34. Modelizaciones moleculares de la unión de la molécula 35 propuesta por P. Zhan al sitio activo de las neuraminidasas de A: H1N1 y B: H5N1 (figura adaptada de la referencia 83).

Como puede apreciarse la modificación introducida en la estructura del oseltamivir para dar la molécula 35 hace que ésta encaje a la perfección en la cavidad 150 (inexplorada

hasta ese momento) de las enzimas neuraminidasa de las cepas H1N1 y H5N1. La síntesis de esta molécula y el estudio de su actividad permitió corroborar los resultados de la modelización toda vez que su actividad resultó ser 53 veces superior a la del oseltamivir. Pero además, tanto esta molécula como otros análogos estudiados (36) mostraron mejores resultados de citotoxicidad, estabilidad metabólica y sobre todo baja toxicidad aguda/subaguda con respecto al oseltamivir, que se emplea actualmente pese a sus numerosos efectos secundarios,<sup>83</sup> lo que constituye una mejora importante.

Cabe destacar, por la importancia que tiene para el trabajo de esta Tesis, que la observación de los modelos de la enzima Neuraminidasa tipo 1 permite observar que existe una cavidad aún inexplorada en el sitio activo de la enzima, muy próxima a la cavidad anteriormente estudiada, que cuenta con residuos de Arginina, promotores de formación de enlaces de hidrógeno, por lo tanto, posibles fuentes de estabilización para el diseño de nuevos fármacos.

### 1.5.1 Reacciones multicomponente en la síntesis de fármacos

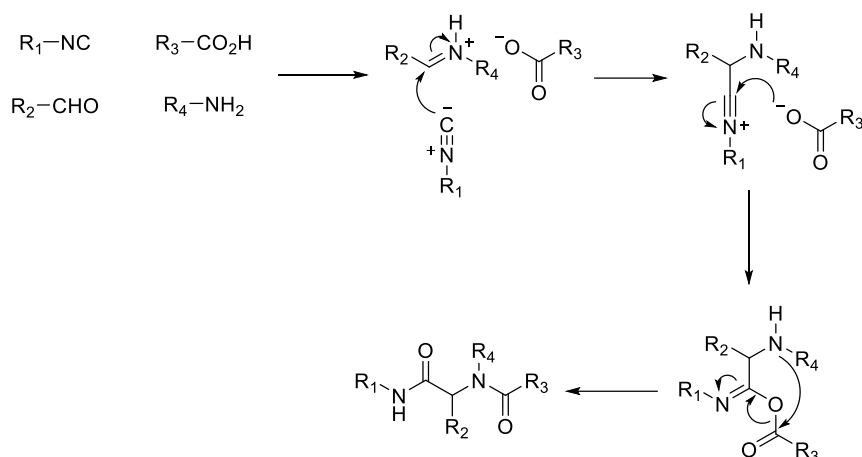
Las reacciones multicomponente son procesos sintéticos que permiten obtener un único compuesto, o un par de isómeros, a partir de tres o más reactivos de partida en una cascada de reacciones que ocurren en un proceso “one-pot”.<sup>84, 85</sup> Este tipo de reacciones son muy adecuadas para la síntesis de fármacos debido a una serie de razones:

- La simplicidad de los procesos experimentales.
- La versatilidad de las reacciones y el amplio rango de productos que se pueden obtener variando uno solo de los reactivos.<sup>86</sup>
- La economía atómica, quizá lo más importante, ya que todos los reactivos empleados acaban formando parte del producto final, minimizando la cantidad de productos secundarios o deshechos de reacción.<sup>87</sup>

La primera reacción multicomponente reportada fue la descrita por Adolph Strecker en 1850, que consiste en la formación de  $\alpha$ -aminonitrilos a partir de una amina, un aldehído o cetona, y una sal de cianuro. Pionera en esta clase de reacciones, adoptó el nombre de su creador y se convirtió en una reacción referente para el diseño de nuevas reacciones multicomponente.<sup>88</sup>

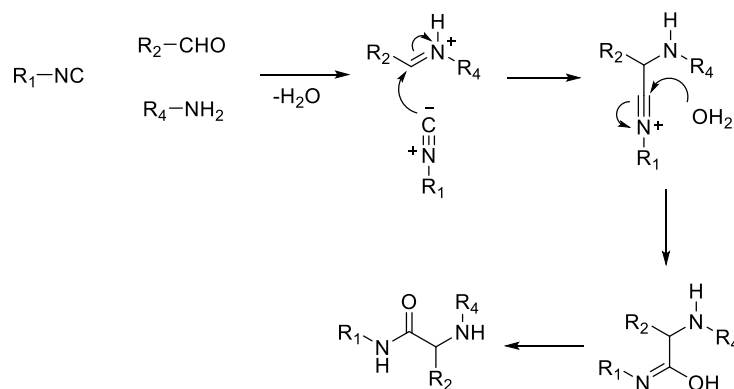
Reacciones como la Mannich, Petasis,<sup>89</sup> Povarov<sup>90</sup> o Doebner,<sup>91</sup> basadas en la formación de un intermedio imina; la Hantzsch<sup>92</sup> o Asinger,<sup>93</sup> basadas en la formación de un intermedio enamina; o la Passerini,<sup>94, 95</sup> Van Leusen<sup>96</sup> o Ugi,<sup>97</sup> basadas en el uso de isonitrilos, y otras, son ejemplos de reacciones multicomponente que llevan el nombre de su descubridor.

De todas ellas, por la importancia para esta Tesis, destacaremos la reacción de Ugi, descrita por Ivar Ugi en 1959,<sup>98</sup> en su versión de cuatro componentes (Ugi-4CR). Esta reacción se basa en el uso de un ácido carboxílico, una amina, un aldehído o cetona y un isonitrilo para dar lugar a un esqueleto con estructura dipeptídica. En el Esquema 3 se describe el mecanismo por el que transcurre esta reacción.



Esquema 3. Mecanismo de reacción de la Ugi-4CR

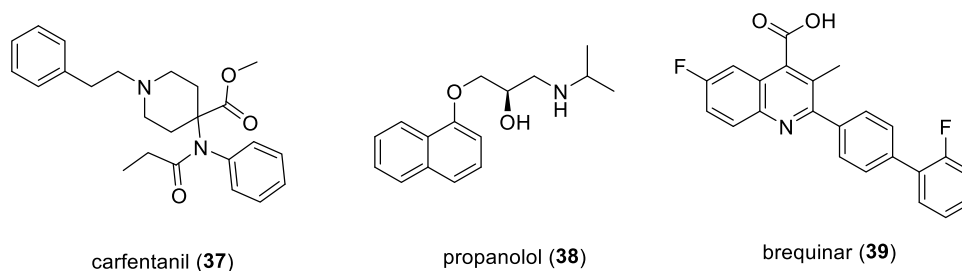
Existe una variante de esta reacción en la que solo se emplean tres componentes, conocida comúnmente como Ugi-3CR,<sup>99</sup> en la que no se emplea un ácido carboxílico. En su lugar, se emplea un ácido en cantidades catalíticas, y la molécula de agua liberada durante la formación de la imina actúa como nucleófilo en el mecanismo de reacción, como puede observarse en el Esquema 4.



Esquema 4. Mecanismo de reacción de la Ugi-3CR.

Existen más variantes de la reacción de Ugi, así como de otras reacciones multicomponente, y todas ellas suponen un potencial enorme a la hora de sintetizar nuevas moléculas complejas, de manera más sencilla y eficiente.

Es el caso de moléculas como carfentanil (**37**),<sup>100</sup> propranolol (**38**) o brequinar (**39**),<sup>101</sup> fármacos de uso cotidiano que incluyen una o varias reacciones multicomponente en su síntesis.

carfentanil (**37**)propranolol (**38**)brequinar (**39**)

En resumen, las reacciones multicomponente, tanto por la simplicidad de los procedimientos experimentales como por la economía atómica que implican, ofrecen grandes ventajas a la hora de estudiar zonas previamente inexploradas en sitios activos de enzimas. Lo que ha hecho que este tipo de reacciones se implementen cada vez más en el diseño y la síntesis de nuevos fármacos.<sup>102,103,104</sup>

## 2 Objetivos y plan de trabajo



El objetivo general de esta Tesis Doctoral como su título indica es: Amidas de hexosas y del ácido (-)-shikímico: síntesis y estudio de sus propiedades de inhibición de la recristalización del hielo, gelificación e inhibición de neuraminidasas, y lo hemos articulado en los 3 objetivos generales y los 11 subobjetivos siguientes:

## 2.1 Objetivo 1. Síntesis y estudio de la actividad de inhibición de la recristalización del hielo de amidas, bisamidas y poliamidas derivadas de hexosas y del ácido (-)-shikímico

El enorme interés que han generado en las últimas décadas las amidas polihidroxiladas como inhibidores de la recristalización del hielo de bajo peso molecular, y el hecho de que su estudio haya resultado más fenomenológico que mecanístico, hizo que nos planteásemos como primer objetivo de esta Tesis Doctoral la síntesis y el estudio de inhibición de la recristalización del hielo de amidas, bisamidas y poliamidas polihidroxiladas obtenidas a partir de hexosas y del ácido (-)-shikímico. Estas amidas polihidroxiladas han sido elegidas por su potencialidad como inhibidores de la recristalización del hielo, pero también por la facilidad que plantea su síntesis y el excelente rendimiento con el que pueden obtenerse a partir de productos naturales baratos. Este objetivo lo hemos estructurado en los tres subobjetivos y nueve subobjetivos específicos siguientes.

### 2.1.1 Subobjetivo 1.1. Amidas, bisamidas y poliamidas derivadas de hexosas

Basándonos en la *N*-octil-D-gluconamida (**9b**), la molécula de bajo peso molecular con mejor actividad IRI que se ha descrito hasta la fecha (10% a 0.5 mM), decidimos estudiar exhaustivamente el efecto que sobre su actividad IRI tienen los cambios en las dos partes bien diferenciadas de su estructura: la parte polihidroxilada derivada de la hexosa D-glucosa y la parte alquílica. Lo que articulamos en los siete subobjetivos específicos siguientes.

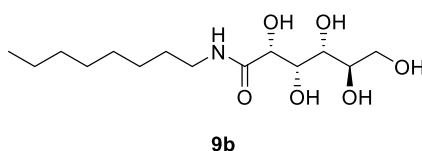
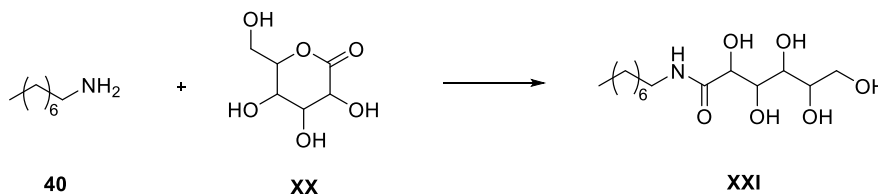


Figura 36. *N*-Octil-D-gluconamida (**9b**).

#### 2.1.1.1 Amidas polihidroxiladas alquílicas

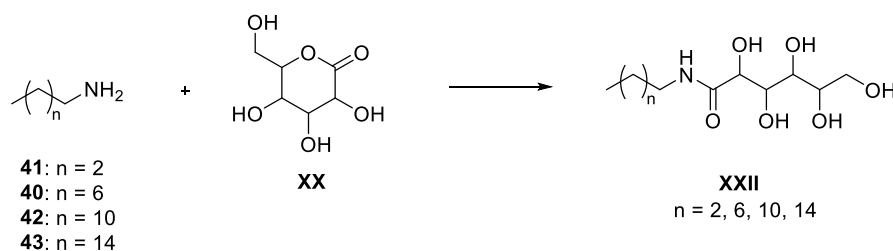
Para ello, llevaremos a cabo en primer lugar modificaciones en la hexosa de la amida de referencia **9b**, sintetizando y estudiando la actividad IRI de *N*-octilamidas con diferentes hexosas.



Esquema 5. Esquema general de síntesis de amidas polihidroxiladas alquílicas **XXI**, cambiando la estereoquímica de la parte hidrocarbonada.

Planteamos con este fin preparar y estudiar la actividad IRI de *N*-octilamidas con estereoquímica de D-gulosa y L-idosa, cuya síntesis llevaremos a cabo mediante una reacción de amidación de la *n*-octilamina (**40**) con lactonas derivadas de D-gulosa y L-idosa, preparadas a partir de diaceton-D-glucuronolactona comercial siguiendo una ruta descrita en la bibliografía.

Estudiaremos a continuación la influencia que tiene en la actividad IRI de la amida **9b** de referencia la modificación de la cadena alquílica, para lo que planteamos preparar alquilamidas que mantengan la sustitución y estereoquímica de la cadena polihidroxilada que resulte más activa en los experimentos anteriores (D-gluco, D-gulo o L-ido) e introducir cadenas alquílicas de 4, 12 y 16 átomos de carbono.

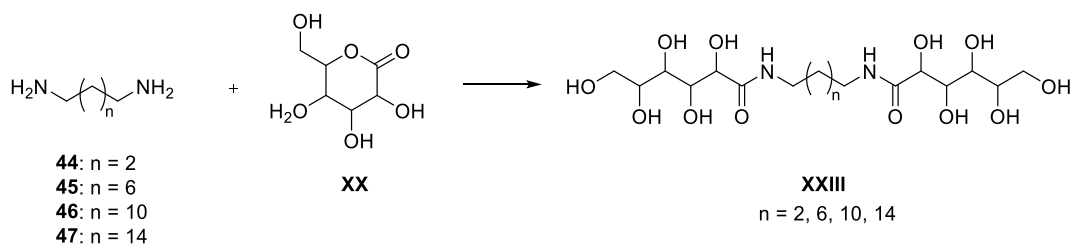


Esquema 6. Esquema general de síntesis de amidas polihidroxiladas alquílicas **XXII**, cambiando la longitud de su cadena alquílica.

La síntesis de estas amidas se llevará a cabo por reacción de amidación de la Lactona **XX** con *n*-butilamina (**41**), *n*-dodecilamina (**42**) y *n*-hexadecilamina (**43**).

### 2.1.1.2 Bisamidas polihidroxiladas alquílicas.

Continuaremos los cambios estructurales sobre la amida polihidroxilada **9b** contemplando la posibilidad basada en bisamidas bolaanfílicas constituidas por dos unidades de la Lactona **XX** unidas por una cadena alquílica de distinta longitud (4, 8, 12 y 16 átomos de carbono).

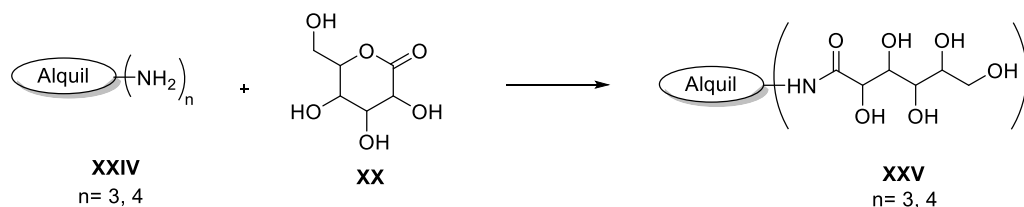


Esquema 7. Esquema general de síntesis de bisamidas polihidroxiladas alquílicas **XXIII**.

Para obtener dichos compuestos, proponemos llevar a cabo una reacción de doble amidación simultánea de dos unidades de la Lactona **XX** con 1,8-octildiamina (**45**), 1,12 - dodecildiamina (**46**), 1,16-hexadecildiamina (**47**), empleando las diaminas **45** y **46** comerciales, y preparando la diamina **47** a partir del 1,16-hexadecanodiol comercial mediante una ruta descrita en la bibliografía.<sup>105</sup> La amida con longitud de cadena de 4 carbonos será necesario prepararla a partir del 4-aminobutilcarbamato de *terc*-butilo comercial realizando un primer acoplamiento seguido de una hidrólisis y un segundo acoplamiento, para evitar así trabajar con la 1,4-butildiamina (**44**), conocida comúnmente como putrescina.

### 2.1.1.3 Poliamidas polihidroxiadas alquílicas

Contemplamos también el estudio de amidas polihidroxiadas alquílicas que incluyan en su estructura más de dos unidades de la Lactona **XX** (tres o cuatro) unidas a un conector alquílico en diferentes disposiciones espaciales, para poder conocer también el comportamiento IRI de este tipo de estructuras, no necesariamente anfífilas ni bolaanfífilas.

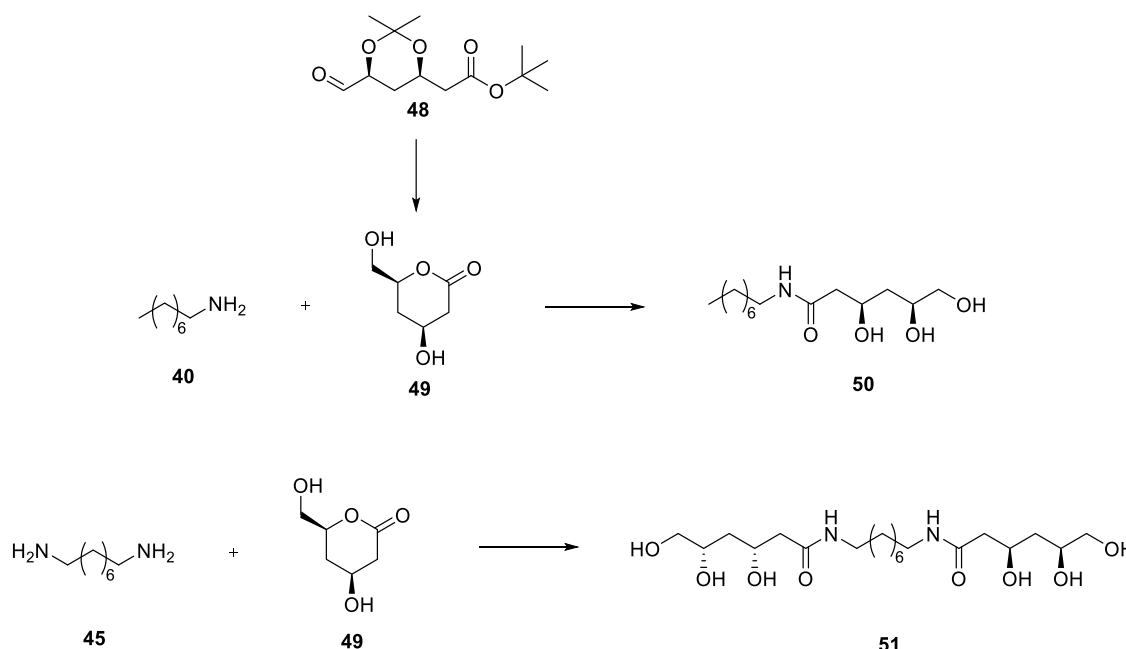


Esquema 8. Esquema general de síntesis de poliamidas polihidroxiadas alquílicas **XXV**.

Para ello proponemos la reacción de amidación de la Lactona **XX** con el hidrocloreto de la 2-(aminometil)-2-metilpropano-1,3-diamina, que será necesario preparar a partir del 2-(hidroximetil)-2-metilpropano-1,3-diol comercial. Y también la reacción de amidación de la Lactona **XX** con la 2,2-bis(aminometil)propano-1,3-diamina, obtenida a partir del 2,2-bis(hidroximetil)propano-1,3-diol comercial.

### 2.1.1.4 Amidas y bisamidas alquílicas derivadas de hexosas parcialmente deshidratadas

Planteamos también la síntesis de amidas y bisamidas alquílicas polihidroxiadas en las que los grupos hidroxilo estén alternados con grupos metileno, dado el parecido estructural que esta sustitución tiene con el PVA, uno de los polímeros con mayor actividad IRI.



Esquema 9. Esquema general de síntesis de la amida **50** y bisamida **51** derivadas de hexosas parcialmente deshidratadas.

Con este fin proponemos transformar el aldehído comercial **48** en la lactona **49**, mediante una reacción de reducción de su aldehído terminal y la desprotección del acetónido mediante una reacción de hidrólisis ácida que inducirá al mismo tiempo la lactonización. Las amidas **50** y **51** se obtendrán respectivamente a partir de la lactona **49** mediante una reacción de amidación con la *n*-octilamina (**40**) y la 1,8-octildiamina (**45**), ambas comerciales.

### 2.1.1.5 Amidas polihidroxiladas arílicas

Basándonos ahora en las moléculas **52** y **53**, cuya síntesis y estudio de su capacidad IRI llevó a cabo el Prof. Robert Ben,<sup>29</sup> encontrando que la arilamida polihidroxilada **52** presentaba una actividad IRI muy baja (66% a 22 mM) mientras que su derivado fluorado **53** mejoraba mucho esta actividad (10% a 11 mM). Decidimos estudiar el efecto que sobre la actividad IRI de la arilamida **52** pueden tener otros cambios en su estructura, manteniendo para ello la unidad polihidroxilada con la estereoquímica de la D-glucosa y variando la parte aromática.

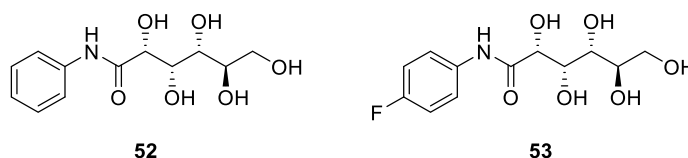
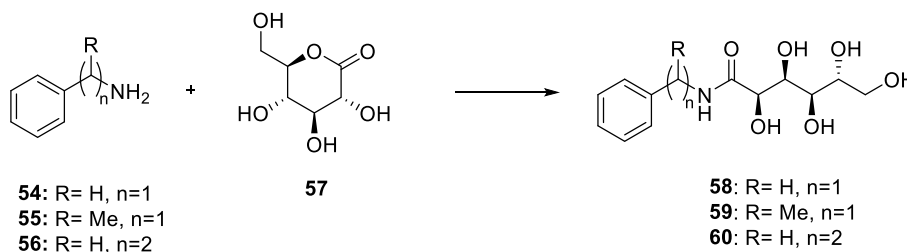


Figura 37. *N*-Fenil-D-gluconamida (**52**) y 4-flúor-*N*-fenil-D-gluconamida (**53**), moléculas modelo para este estudio

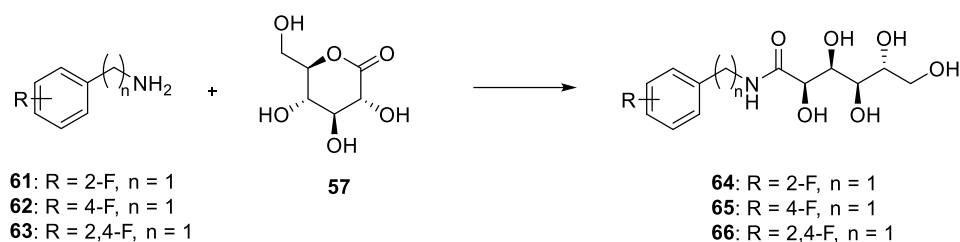
En primer lugar, planteamos una modificación de la estructura de **52** introduciendo un espaciador de uno o dos carbonos (con las dos regioquímicas posibles) entre el anillo aromático y la cadena polihidroxilada.



Esquema 10. Esquema general de síntesis de amidas polihidroxiladas arílicas (**58**, **59** y **60**), variando el espaciador.

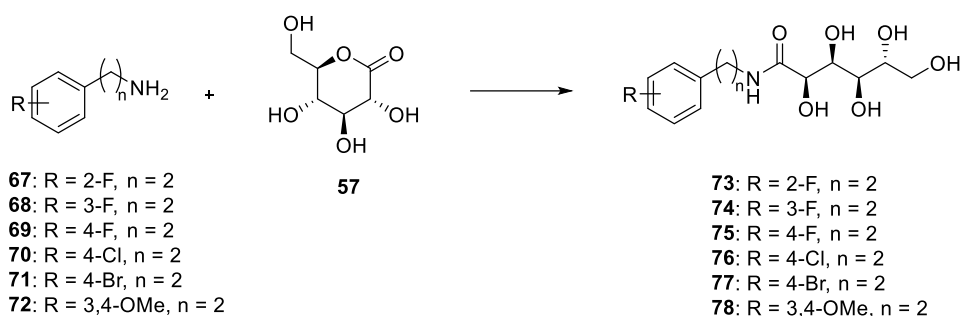
La síntesis de las amidas **58**, **59** y **60** la planteamos por reacción de amidación de la D-gluconolactona (**57**) con la bencilamina (**54**), la 1-feniletíl-1-amina (**55**) y la 2-feniletíl-1-amina (**56**), respectivamente, todas ellas aminas comerciales.

Continuaremos el estudio introduciendo sustituyentes halogenados y oxigenados en el anillo aromático de las amidas **58** y **60** estudiadas anteriormente, para conocer cómo afectan estas modificaciones a la actividad IRI.



Esquema 11. Esquema general de síntesis de amidas polihidroxladas arílicas (**64**, **65** y **66**), introduciendo sustituyentes halogenados.

Para ello planteamos la síntesis de las amidas **64**, **65** y **66** derivadas de bencilamida por reacción de amidación de la D-gluconolactona (**57**) con las bencilaminas: 2-fluorobencilamina (**61**), 4-fluorobencilamina (**62**) y 2,4-fluorobencilamina (**63**), todas ellas aminas comerciales.

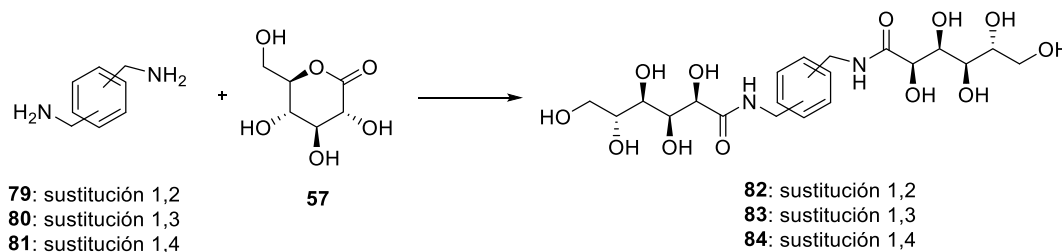


Esquema 12. Esquema general de síntesis de amidas polihidroxladas arílicas (**73**, **74**, **75**, **76**, **77** y **78**), introduciendo sustituyentes halogenados y oxigenados.

También planteamos la síntesis de las amidas **73**, **74**, **75**, **76**, **77** y **78** derivadas de feniletilamida por reacción de amidación de la D-gluconolactona (**57**) con las feniletilaminas: 2-fluorofeniletilamina (**67**), 3-fluorofeniletilamina (**68**), 4-fluorofeniletilamina (**69**), 4-clorofeniletilamina (**70**), 4-bromofeniletilamina (**71**) y 3,4-dimetoxifeniletilamina (**72**), que también son aminas comerciales.

### 2.1.1.6 Bisamidas polihidroxladas arílicas

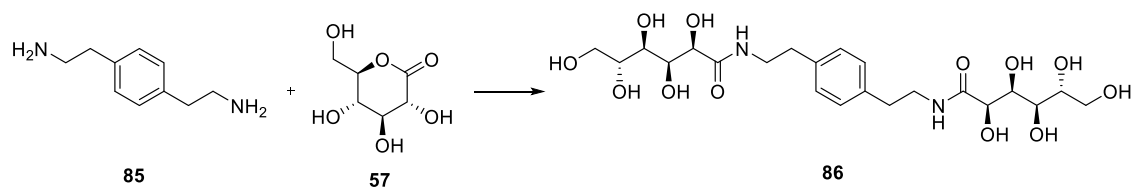
Estudiaremos en este caso las bisamidas polihidroxladas arílicas constituidas por dos unidades de la D-gluconolactona (**57**) acopladas a una unidad de dibencilamina en todas las posibles orientaciones: 1,2, 1,3 y 1,4.



Esquema 13. Esquema general de síntesis de bisamidas polihidroxladas bencilicas (**82**, **83** y **84**).

Para ello llevaremos a cabo la reacción de amidación de dos unidades de la D-gluconolactona (**57**) con las 1,2, 1,3 y 1,4-dibencilaminas comerciales: **79**, **80** y **81**.

También el caso de las bisamidas polihidroxladas arílicas constituidas por dos unidades de la D-gluconolactona (**57**) y fenildietilamina, ahora solo con la orientación que presente mayor actividad IRI en el caso anterior.

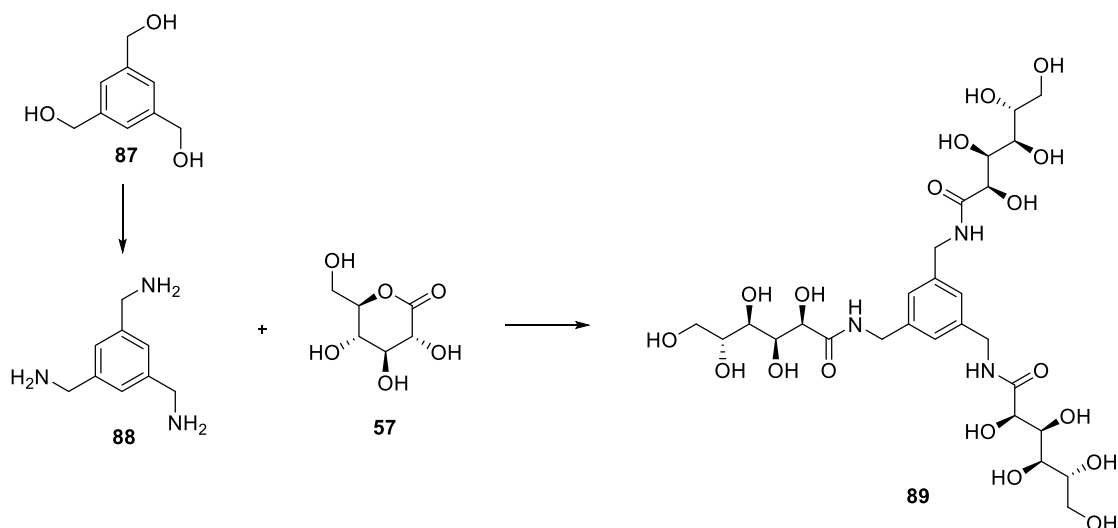


Esquema 14. Esquema general de síntesis de la bisamida polihidroxlada fenildietilica **86**.

Para ello planteamos la obtención de la diamina **85** a partir del teraftaldehído comercial, mediante una reacción de adición de nitrometano y la consiguiente reducción del nitroestireno formado. A continuación, se realizará una reacción de amidación entre la amina **85** y la D-gluconolactona (**57**) para obtener la amida **86**.

### 2.1.1.7 Poliamidas polihidroxladas arílicas

También planteamos el caso de poliamidas constituidas por tres unidades de la D-gluconolactona (**57**) unidas a una unidad de 1,3,5-benciltriamina.



Esquema 15. Esquema general de síntesis de la poliamida polihidroxlada arílica **89**.

Para obtener la amida **89** llevaremos a cabo una reacción de amidación entre la D-gluconolactona (**57**) y el 1,3,5-trimetilaminobenceno (**88**), que se obtendrá a partir del 1,3,5-trimetilhidroxibenceno (**87**) comercial mediante una ruta descrita en la bibliografía.<sup>106</sup>

### 2.1.2 Subobjetivo 1.2. Amidas y bisamidas derivadas del ácido (-)-shikímico

Teniendo en cuenta que el ácido (-)-shikímico (**24**) es una molécula que, por su estructura, un anillo ciclohexénico polihidroxilado unido a un grupo ácido carboxílico, puede dar lugar a amidas y bisamidas polihidroxiladas mediante síntesis sencillas, con buen rendimiento y económicas, decidimos explorar también la síntesis y el estudio de la actividad IRI de amidas y bisamidas polihidroxiladas derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**).

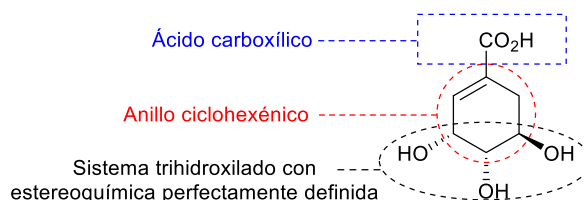
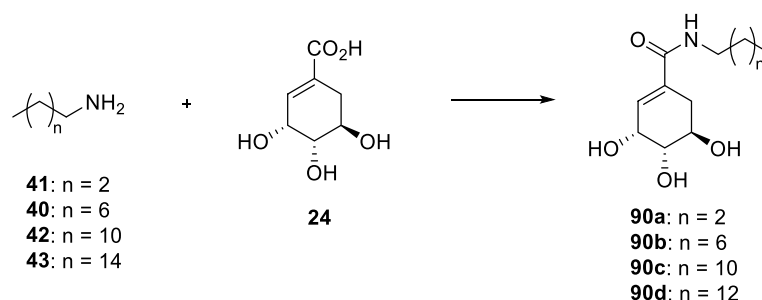


Figura 38. Estructura del ácido (-)-shikímico (**24**).

Lo que desarrollaremos en los dos subobjetivos específicos siguientes.

#### 2.1.2.1 Amidas polihidroxiladas alquílicas anfífilas

En primer lugar, planteamos la síntesis y el estudio IRI de amidas polihidroxiladas anfífilas, constituidas por una unidad de ácido (-)-shikímico (**24**) unida a una amina alquílica de 4, 8, 12 y 16 átomos de carbono.

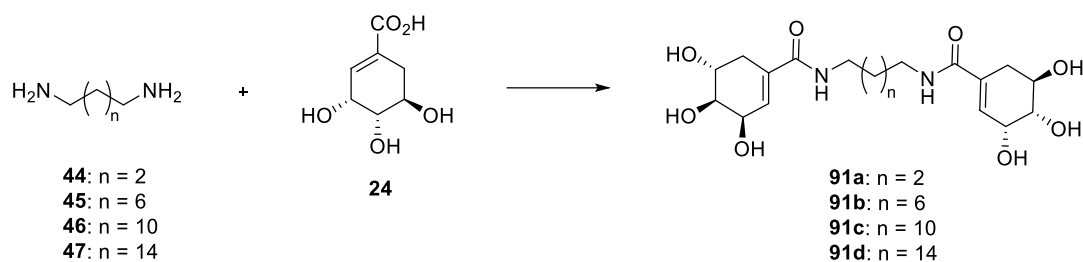


Esquema 16. Esquema general de síntesis de amidas polihidroxiladas alquílicas anfífilas (**90a**, **90b**, **90c** y **90d**), derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**).

La síntesis de estas amidas (**90a**, **90b**, **90c** y **90d**) se llevará a cabo por reacción de amidación del ácido (-)-shikímico (**24**) con *n*-butilamina (**41**), *n*-octilamina (**40**), *n*-dodecilamina (**42**) y *n*-hexadecilamina (**43**).

#### 2.1.2.2 Bisamidas polihidroxiladas alquílicas bolanfílicas

También exploraremos las bisamidas polihidroxiladas constituidas por dos unidades de ácido (-)-shikímico (**24**) unido a diaminas alquílicas de 4, 8, 12 y 16 átomos de carbono.



Esquema 17. Esquema general de síntesis de bisamidas polihidroxiladas alquílicas bolanfílicas (**91a**, **91b**, **91c** y **91d**).

La síntesis de estas amidas (**91a**, **91b**, **91c** y **91d**) se llevará a cabo a cabo por reacción de doble amidación de dos unidades de ácido (-)-shikímico (**24**) con la 1,4-butildiamina (**44**), 1,8-octildiamina (**45**), 1,12-dodecildiamina (**46**) y 1,16-hexadecildiamina (**47**).

### 2.1.3 Subobjetivo 1.3. Ensayo de inhibición de la recristalización del hielo

Todas las amidas sintetizadas de acuerdo con los subobjetivos específicos anteriores (**2.1.1.1** a **2.2.2.2**) serán sometidas al estudio de su actividad de inhibición de la recristalización del hielo mediante el test de Splat-Cooling, el cual será descrito en detalle en el apartado 3.1.

El análisis de los datos obtenidos mediante este ensayo debería permitirnos establecer una relación estructura-actividad, con el fin de arrojar más luz al mecanismo por el cual transcurre el proceso de inhibición de la recristalización del hielo.

## 2.2 Objetivo 2. Síntesis y estudio de la capacidad de gelificación de alquilamidas y alquilbisamidas derivadas de hexosas y del ácido (-)-shikímico

La gran capacidad de estructuración en disolución que presentan las moléculas anfífilas y bolaanfífilas, como es el caso de las amidas y bisamidas polihidroxiladas, sumada al gran número de sus potenciales aplicaciones,<sup>107, 108</sup> hizo que nos planteáramos como segundo objetivo de esta Tesis Doctoral la síntesis y el estudio de la capacidad de gelificación de alquilamidas y alquilbisamidas obtenidas a partir de hexosas y del ácido (-)-shikímico (**24**). Estas moléculas han sido seleccionadas por su potencial alta capacidad de estructuración, pero también por la facilidad que plantea su síntesis y lo económicos que resultan sus precursores, lo que desarrollaremos en cuatro subobjetivos siguientes.

### 2.2.1 Subobjetivo 2.1. Estudio de gelificación de alquilamidas y alquilbisamidas simétricas derivadas de hexosas

Basándonos la *N*-octil-D-gluconamida (**9b**), molécula que, además de presentar la mejor actividad IRI reportada hasta la fecha para una molécula de bajo peso molecular, presenta una buena capacidad de gelificación de agua, con una *cmg* de 20 mg/mL. Decidimos estudiar exhaustivamente el efecto que sobre su capacidad gelificante tienen los cambios en las dos partes bien diferenciadas de su estructura, la parte polihidroxilada derivada de la hexosa D-glucosa y la cadena alquílica.

Para ello, en este subobjetivo de la Tesis, aprovecharemos las moléculas sintetizadas en los subobjetivos específicos 2.1.1.1 y 2.1.1.2, concretamente estudiaremos la capacidad de gelificación de:

- las alquilamidas **92** y **93**, en las que cambiamos la estereoquímica de la parte polihidroxilada de la molécula modelo **9b**.
- las alquilamidas **9a**, **9c** y **9d**, en las que cambiamos la longitud de la cadena hidrocarbonada de la molécula modelo **9b**.
- las alquilbisamidas **94a**, **94b**, **94c** y **94d** en las que, manteniendo la parte polihidroxilada de la molécula modelo **9b**, cambiamos la longitud la cadena hidrocarbonada central.

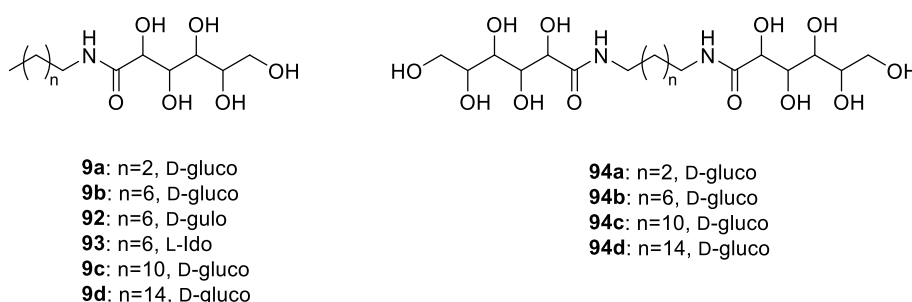


Figura 39. Estructuras generales de las amidas anfífilas y bisamidas bolaanfífilas derivadas de hexosas.

Para todas estas moléculas el estudio de gelificación se llevará a cabo mediante el método del test de inversión en 14 disolventes: hexano, 1,4-dioxano, tolueno, éter dietílico, cloroformo, acetato de etilo, tetrahydrofurano, diclorometano, isopropanol, acetona, etanol, metanol,

acetonitrilo y agua, ordenados por orden creciente de su constante dieléctrica, así como en disolución PBS.

## 2.2.2 Subobjetivo 2.2. Estudio de gelificación de amidas y bisamidias simétricas derivadas del ácido (-)-shikímico

La estructura del ácido (-)-shikímico (**24**), que presenta como indicamos anteriormente un grupo ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, un anillo ciclohexénico y 3 grupos hidroxilos con estereoquímica perfectamente definida (ver Figura 38), proporciona también una interesante plataforma para obtener compuestos de naturaleza anfifílica y bolaanfifílica con capacidad de auto-estructurarse formando geles.

Por lo tanto, en este subobjetivo de la Tesis, estudiaremos amidas y bisamidias derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**), en las que cambiaremos únicamente longitud de la cadena hidrocarbonada.

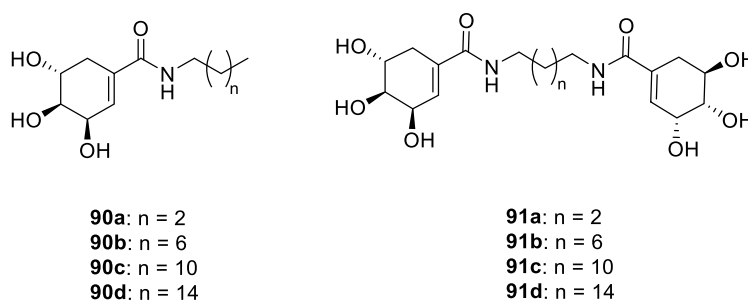


Figura 40. Estructuras generales de las amidas anfifílicas y bisamidias bolaanfifílicas derivadas del ácido (-)-shikímico.

Para ello, de manera similar al estudio del apartado anterior, aprovecharemos las moléculas sintetizadas en los subapartados 2.1.2.1 y 2.1.2.2, concretamente estudiaremos la capacidad de gelificación de:

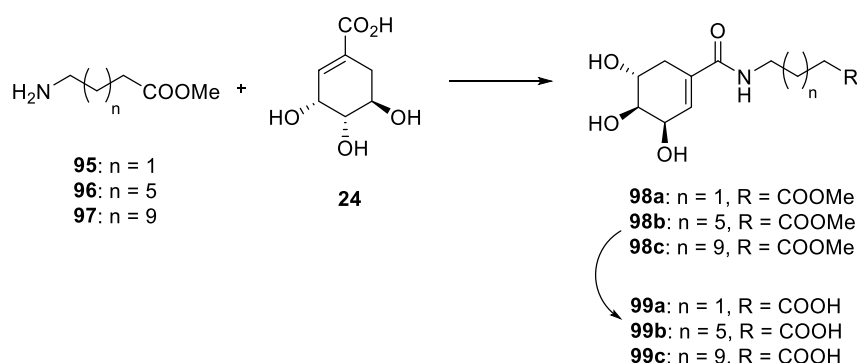
- las alquilamidias **90a**, **90b**, **90c** y **90d**, en las que sustituiremos la parte polihidroxilada de la molécula modelo **9b** por una unidad de ácido (-)-shikímico (**24**) y cambiamos la longitud de la cadena hidrocarbonada.
- Las alquilbisamidias **91a**, **91b**, **91c** y **91d**, en las que sustituiremos la parte polihidroxilada de la molécula modelo **9b** por dos unidades de ácido (-)-shikímico (**24**) y cambiamos la longitud de la cadena hidrocarbonada central.

También ahora el estudio de gelificación se llevará a cabo mediante el método del test de inversión en 14 disolventes: hexano, 1,4-dioxano, tolueno, éter dietílico, cloroformo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, diclorometano, isopropanol, acetona, etanol, metanol, acetonitrilo y agua, ordenados por orden creciente de su constante dieléctrica, y en disolución PBS.

## 2.2.3 Subobjetivo 2.3. Síntesis y estudio de gelificación de bisamidias asimétricas derivadas del ácido (-)-shikímico

Para completar el estudio sobre la capacidad de gelificación de las amidas y bisamidias derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**) planteamos un segundo tipo de amidas bolaanfifílicas,

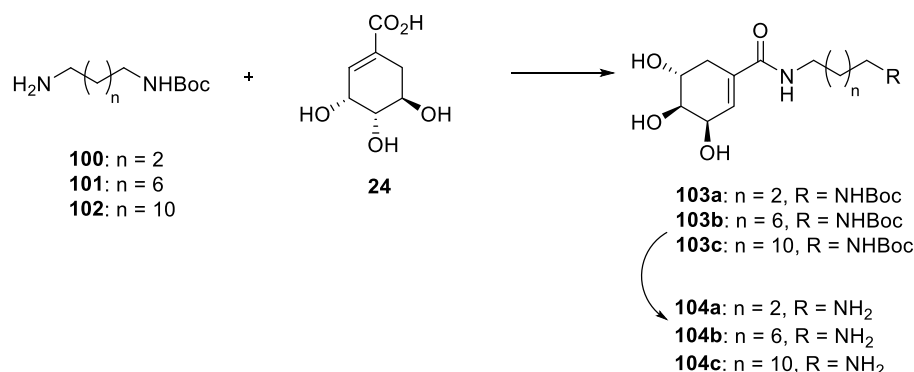
en este caso asimétricas, constituidas por una unidad de ácido (-)-shikímico (**24**) unida a una cadena alquílica de 4, 8 o 12 átomos de carbono, sustituida en uno de sus extremos por un grupo polar (éster, ácido carboxílico, carbamato o amina).



Esquema 18. Esquema general de síntesis de alquilamidas asimétricas derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**) con un extremo éster o ácido carboxílico.

La preparación de las amidas (**98a**, **98b** y **98c**), con un extremo polar éster, se llevará a cabo por reacción de amidación del ácido (-)-shikímico (**24**) con el 4-aminobutanoato de metilo (**95**), 8-aminooctanoato de metilo (**96**) y 12-aminododecanoato de metilo (**97**) respectivamente, que son productos comerciales.

La síntesis de las amidas **99a**, **99b** y **99c**, con un extremo polar ácido carboxílico, se llevará a cabo empleando las amidas **98a**, **98b** y **98c**, obtenidas como se explicó anteriormente, sometiénolas a una reacción de hidrólisis de su grupo éster en medio básico.



Esquema 19. Esquema general de síntesis de alquilamidas asimétricas derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**) con un extremo carbamato o amina.

Para el caso de las amidas **103a**, **103b** y **103c**, con un extremo polar carbamato de *tert*-butilo, su síntesis se llevará a cabo por reacción de amidación del ácido (-)-shikímico (**24**) con el (4-aminobutil)carbamato de *tert*-butilo (**100**) que es comercial. Y del (8-aminooctil)carbamato de *tert*-butilo (**101**) y el (12-aminododecil)carbamato de *tert*-butilo (**102**) respectivamente, que se prepararán a partir de sus diaminas comerciales precursoras 1,8-octildiamina (**45**) y 1,12-dodecildiamina (**46**).

Las síntesis de las amidas **104a**, **104b** y **104c** con un extremo polar amina se llevará a cabo empleando las amidas **103a**, **103b** y **103c** obtenidas anteriormente y sometiénolas a una reacción de hidrólisis de su grupo *tert*-butilo en medio ácido.

El estudio de gelificación también se llevará a cabo mediante el método del test de inversión en los mismos 14 disolventes: hexano, 1,4-dioxano, tolueno, éter dietílico, cloroformo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, diclorometano, isopropanol, acetona, etanol, metanol, acetonitrilo y agua, ordenados por orden creciente de su constante dieléctrica, y con disolución PBS.

#### **2.2.4 Subobjetivo 2.4. Estudios más avanzados en la capacidad de estructuración de alquilamidas y alquilbisamidas derivadas de hexosas y del ácido (-)-shikímico**

Por último, una vez realizados los estudios de gelificación de las moléculas propuestas en los subobjetivos 2.1, 2.2 y 2.3, teniendo en cuenta el gran interés que se ha prestado a los hidrogeles en los últimos años por las importantes aplicaciones que pueden presentar, nos centraremos en:

- el estudio de las propiedades estructurales de los hidrogeles obtenidos (RMN, CD, SEM, TEM y AFM).
- el estudio de las aplicaciones de los hidrogeles obtenidos, en nuestro caso: estudios de absorción y liberación de fármacos y de tintes.

### 2.3 Objetivo 3. Síntesis de amidas derivadas del oseltamivir y estudios de su capacidad de inhibición de las neuraminidasas

Basándonos en los estudios realizados por el Prof Peng Zhan,<sup>83</sup> descritos en la introducción de esta Tesis, en los que se demostró que la unión de un sustituyente aromático voluminoso al grupo amina del carbono C5 del oseltamivir (**34**) daba lugar a compuestos con una actividad mucho más elevada en la inhibición de la neuraminidasa que la del propio oseltamivir (lo que se interpretó como debido a que este nuevo grupo ocupa un bolsillo apolar que deja libre el oseltamivir (Figura 41, círculo rojo) y de este modo aumenta la afinidad con el receptor).

Y que, estudiando detalladamente el sitio activo de la enzima, descubrimos que esta presenta un segundo bolsillo ahora mismo inexplorado polar (Figura 41, círculo azul), en el que se encuentran varios residuos de arginina (Arg-371, -118 y -292) (una posible diana para interactuar con a sustituyentes polares como amidas o carbonilos y aumentar así todavía más la afinidad de los fármacos por este receptor).

Decidimos plantear como tercer objetivo de esta Tesis la síntesis de amidas, derivadas del oseltamivir (**34**), capaces de ocupar ambos bolsillos a la vez y aumentar todavía más la afinidad por el receptor de la Neuraminidasa.

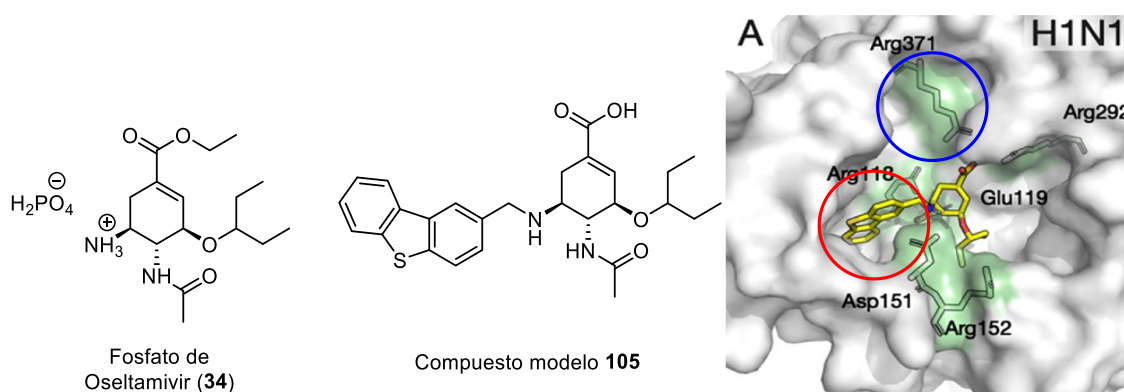


Figura 41. Izquierda: Estructuras del oseltamivir (**34**) y el compuesto modificado estudiado por el prof. Zhan **105**. Derecha: En rojo, cavidad estudiada por el prof. Zhan, en azul, cavidad inexplorada en la que centraremos nuestros estudios (figura adaptada de la referencia 83).

Para ello, planteamos una serie de modificaciones en el oseltamivir con el objetivo de conseguir la afinidad de los compuestos diseñados con la cavidad inexplorada (Figura 42, azul) así como con la cavidad ya estudiaron el Prof. Peng Zhan (Figura 42, rojo).

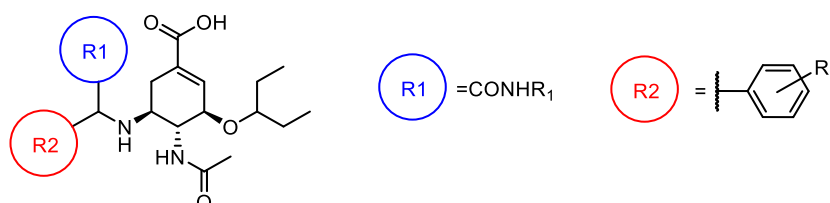


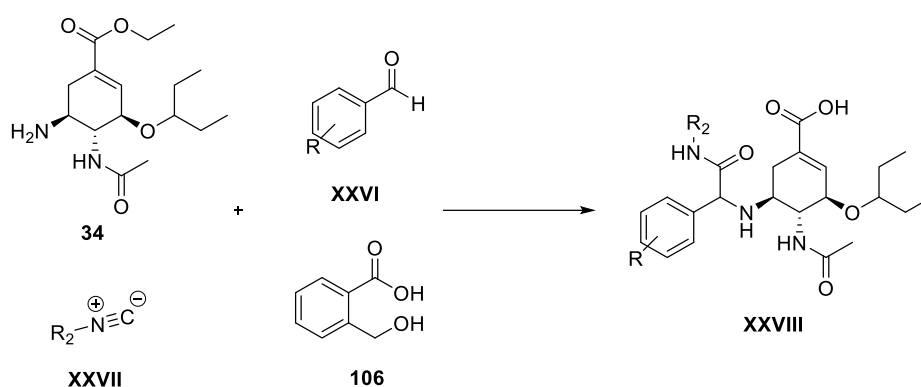
Figura 42. Estructura general de los compuestos doblemente modificados derivados de oseltamivir (**34**), en azul: grupo funcional que se introducirá en la nueva cavidad; en rojo: grupo funcional que han estudiado y modificado el Prof. Zhan.

Este objetivo general lo articulamos en los cuatro subobjetivos siguientes:

### 2.3.1 Subobjetivo 3.1. Síntesis de amidas secundarias derivadas del oseltamivir

Como primero de estos subobjetivos estudiaremos la síntesis de las amidas **XXVIII** derivados del oseltamivir (**34**) modificados doblemente en el grupo amino de la posición C5, manteniendo las sustituciones ya exploradas por el prof. Peng Zhan e introduciendo una segunda sustitución en forma de un grupo amida secundario. Este segundo grupo lo seleccionamos por su capacidad para ocupar el bolsillo inexplorado antes comentado y de estabilizarse en él por medio de enlaces de hidrógeno con las argininas próximas (118 y 371).

Para llevar a cabo este subobjetivo planteamos una reacción multicomponente de UGI, que permite la síntesis de nuestros compuestos objetivo mediante la unión de cuatro sustancias de partida (amina, aldehído, isonitrilo y ácido carboxílico) en un proceso "one pot", de acuerdo con el esquema siguiente.



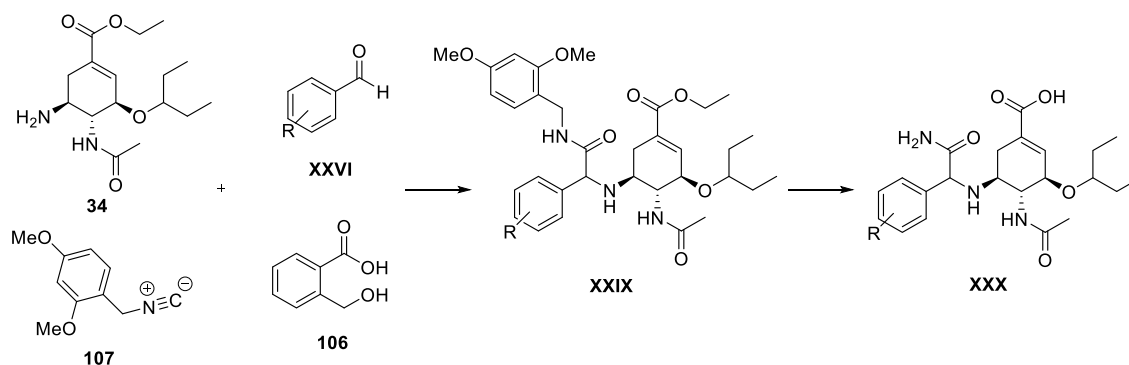
Esquema 20. Esquema general de síntesis de las amidas **XXVIII**.

Concretamente, una reacción multicomponente de Ugi, que se llevará a cabo empleando fosfato de oseltamivir (**34**), los aldehídos **XXVI**, los isonitrilos **XXVII**, y el ácido 2-(hidroximetil)benzoico (**106**). Sobre los compuestos obtenidos en la reacción de Ugi se realizará una hidrólisis básica de su grupo éster para obtener los compuestos activos **XVIII** en forma de ácido carboxílico.

### 2.3.2 Subobjetivo 3.2. Síntesis de amidas primarias derivadas del oseltamivir

Para continuar con el estudio, decidimos preparar también amidas primarias **XXX** derivadas del oseltamivir (**34**), ya que consideramos que una amida primaria es potencialmente más activa que una secundaria debido al mayor grado de interacción que puede presentar con los residuos de la cavidad diana.

Para la síntesis de los derivados de oseltamivir (**34**) con un grupo amida primaria proponemos una variante de la reacción de Ugi, en la que emplearemos un isonitrilo denominado convertible, que permitirá su hidrólisis de amida secundaria a amida primaria tras la reacción multicomponente, como se indica en el siguiente esquema.



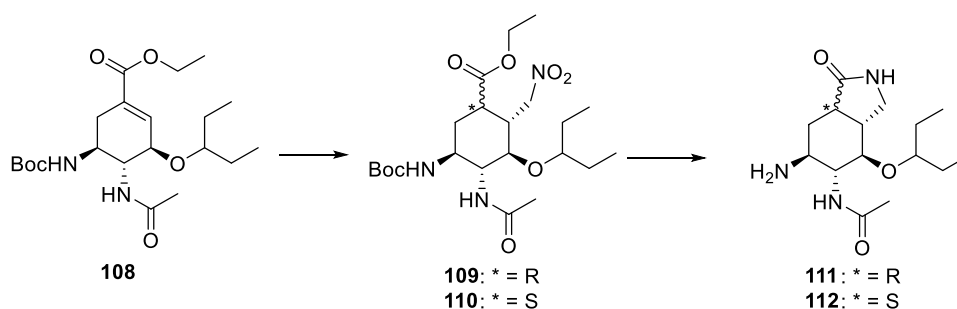
Esquema 21. Esquema general de síntesis de las amidas **XXX**.

Seleccionamos el 2,4-dimetoxibenzilisonitrilo (**107**), puesto que se describe en la bibliografía como un isonitrilo convertible que conduce a derivados con una amida secundaria fácilmente transformable en una amida primaria, empleando TFA.<sup>109</sup>

Esto se llevará a cabo mediante una reacción multicomponente de Ugi empleando fosfato de oseltamivir (**34**), los aldehídos **XXVI**, el isonitrilo convertible **107** y el ácido 2-(hidroximetil)benzoico (**106**). Sobre los compuestos intermedios **XXIX**, que se obtendrán en la reacción multicomponente, se realizará una hidrólisis ácida con TFA que permitirá obtener la amida primaria, seguida con una hidrólisis básica sobre el grupo éster para obtener los compuestos activos como ácidos carboxílicos **XXX**.

### 2.3.3 Subobjetivo 3.3. Síntesis de lactamas derivadas del oseltamivir

Teniendo en cuenta que en nuestro grupo de investigación hemos desarrollado una síntesis eficiente de lactamas cíclicas de cinco miembros partiendo del ácido (-)-shikímico (**24**), mediante una reacción de Michael de éste con el nitronato de nitrometano. Planteamos como ahora como subobjetivo la síntesis de las lactamas **111** y **112**, también derivadas del oseltamivir y que obtendríamos de acuerdo con el siguiente esquema.



Esquema 22. Esquema general de síntesis de las amidas **111** y **112**.

Por lo tanto, la síntesis de las lactamas **111** y **112** se llevará a cabo mediante una adición del nitronato de nitrometano sobre el oseltamivir (**34**) totalmente protegido **108**, para continuar con una hidrogenación del grupo nitro a amina, catalizada por Ni-Raney, que con toda seguridad conducirá a las correspondientes lactamas. Por último, llevaremos a cabo la liberación de los grupos protectores.

### 2.3.4 Subobjetivo 3.4. Estudios de inhibición de las neuraminidasas de los derivados de oseltamivir sintetizados

Por último, una vez sintetizados los compuestos descritos en los subobjetivos 3.1, 3.2 y 3.3 procederemos al estudio de su capacidad de inhibición de la neuraminidasa. Para ello seguiremos un procedimiento descrito en la bibliografía por P. Zhan.<sup>110</sup>

En primer lugar, debe prepararse una disolución del sustrato fluorogénico, en este caso el ácido 2'-(4-metilumberiferil)- $\alpha$ -D-acetil neuramínico (4-MUNANA), que producirá un producto fluorescente cuando es atacado por la neuraminidasa.

A continuación, debe prepararse una disolución de las enzimas de la neuraminidasa a estudiar, en este caso H1N1 y H5N1, y diluirlas en un buffer MES (preparado disolviendo 3.54 g de ácido 2-(*N*-morfolino)etanosulfónico y 0.186 g de CaCl<sub>2</sub> en 400 mL de agua MiliQ).

Por último, deben prepararse las disoluciones de los compuestos a estudiar, haciendo las correspondientes diluciones en DMSO.

El experimento se realizará empleando una placa fluorescente de 96 pocillos, en los que se depositaran 10  $\mu$ L de la disolución de la enzima vírica, 70  $\mu$ L del buffer MES y 10  $\mu$ L de la disolución en DMSO de los compuestos a estudiar, tras lo que se incubará a 37 °C durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo, se añadirán 10  $\mu$ L de la disolución del compuesto fluorogénico, y se dejará incubando durante 60 minutos.

Para terminar la reacción se añadirán 150  $\mu$ L de un buffer (preparado disolviendo 6.01 g de glicina y 3.2 gramos de NaOH en 400 mL de agua MiliQ), y la fluorescencia se medirá empleando un lector de microplacas, lo que proporcionará el dato de inhibición para cada compuesto a cada concentración empleada.

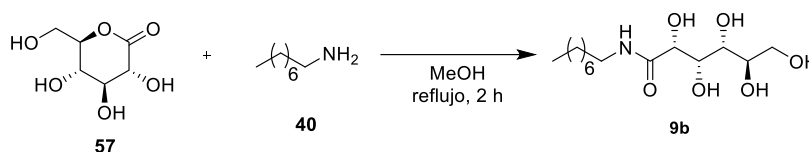
Esto nos permitirá obtener la concentración mínima de actividad para cada compuesto así como la IC<sub>50</sub> de cada compuesto.

### 3 Resultados



### 3.1 Síntesis y estudio de la actividad de inhibición de la recristalización del hielo de amidas, bisamidas y poliamidas derivadas de hexosas y del ácido (-)-shikímico

De acuerdo con el plan de trabajo establecido en el primero de los objetivos generales de esta tesis doctoral, llevamos a cabo la síntesis y estudio de la actividad de inhibición de la recristalización del hielo de varias series de amidas, bisamidas y poliamidas derivadas de hexosas y del ácido (-)-shikímico (**24**), tomando como referencia para el estudio la actividad IRI la *N*-octil-D-gluconamida (**9b**) (que abreviaremos como **Glu-C8**), por ser el compuesto de bajo peso molecular con mayor actividad IRI conocido hasta la fecha (crecimiento relativo del 10% a concentración de 0.5 mM).



Esquema 23. Síntesis de la *N*-octil-D-gluconamida (**9b**).

Por lo tanto, comenzamos sintetizando la amida **9b** de acuerdo con el procedimiento establecido en la bibliografía<sup>111</sup> basado en la apertura de la D-gluconolactona (**57**) comercial haciéndola reaccionar con *n*-octilamina (**40**) también comercial en metanol a reflujo durante 2 h. Una vez obtenida la amida esperada procedimos a medir su actividad de inhibición de recristalización de hielo, empleando el método más habitual en estos casos, conocido como ensayo de splat-cooling.<sup>112</sup>

El ensayo de splat-cooling consiste en preparar una disolución a una concentración de 22 mM del producto a estudiar en una disolución de PBS (pH 7.4). El fenómeno no se estudia a concentraciones superiores porque se considera que a partir de esta concentración las propiedades coligativas de la disolución interfieren sobre los resultados de la actividad IRI. Esta disolución se observa durante 30 minutos para comprobar que no se forman precipitados. Si se forman precipitados o el compuesto no se disuelve a esta concentración debe prepararse una disolución de concentración inferior hasta encontrar la concentración máxima a la que se consigue una disolución homogénea y estable durante 30 minutos.

A continuación, se deja caer una gota de 10  $\mu$ L de la disolución del producto en PBS, preparada como se indicó anteriormente, sobre un portaobjetos colocado sobre un disco de aluminio enfriado a  $-78$  °C a través de un tubo de PVC de dos metros de altura (para evitar turbulencias debido a corrientes de aire), con la intención de que la gota se congele al momento del impacto y de lugar a una monocapa de cristales de hielo (puede ser necesario repetir el experimento hasta conseguir una monocapa de cristales). Tras ello, el portaobjetos con la gota congelada se coloca en una caja criogénica enfriada a  $-8$  °C mediante vapor de nitrógeno líquido.

Una vez colocado el portaobjetos con la gota congelada en la cámara criogénica, se espera a que la temperatura se estabilice a  $-8$  °C y se observa durante 30 minutos en el microscopio óptico con aumento 10X (0.5). Tras 30 minutos se toma una foto de los cristales formados, tratando de enfocar la imagen para que los bordes de los cristales se vean lo más nítidos posibles.

La medida para cada muestra se repite tres veces empleando 3 gotas diferentes y se calcula el área de los 10 cristales más grandes en cada imagen, usando el programa ImageJ, obteniendo un área en unidades arbitrarias.

Se realiza el mismo experimento con la disolución PBS. Se miden 3 gotas diferentes de la disolución PBS y se calcula el área de los 10 cristales más grandes en cada imagen, usando el programa ImageJ, el área así obtenida se considera como crecimiento 100%, es decir, la ausencia de inhibidor, y este dato se utiliza como referencia para calcular el porcentaje de inhibición de las demás moléculas objeto de estudio.

Si se observa actividad IRI el experimento debe repetirse disminuyendo la concentración de la disolución hasta encontrar la concentración mínima a la cual la actividad se mantiene.

Si la inhibición es menor del 20% estamos ante un buen inhibidor. Si está entre el 20 y 50% es un inhibidor medio. Por encima del 50% se considera que el inhibidor es malo y a partir del 70% que no hay inhibición.

De acuerdo con esto, realizamos las medidas de la actividad IRI para nuestra molécula modelo, *N*-octil-D-gluconamida (**9b**), hasta que obtuvimos los mismos datos que proporciona la bibliografía (crecimiento relativo 10% a 0.5 mM). En este momento consideramos optimizado el experimento y que estábamos en condiciones de estudiar la actividad de nuestras amidas. (Figura 43).

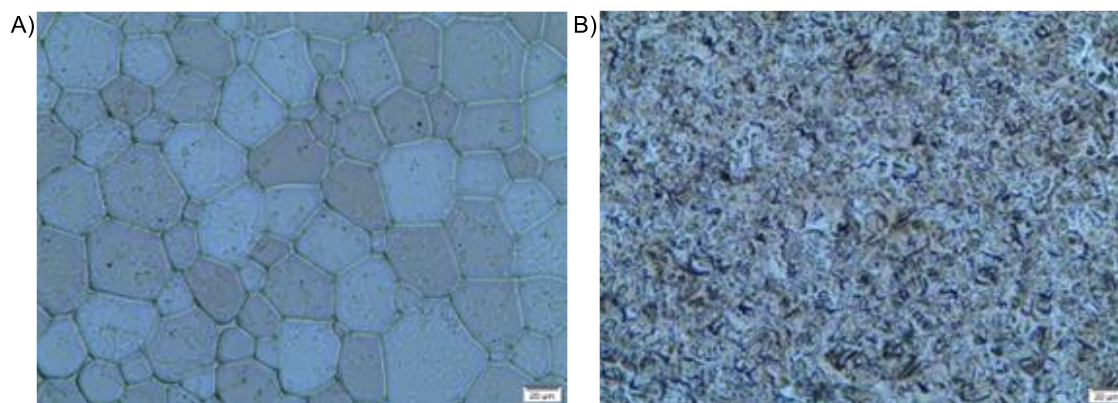


Figura 43. A) Imagen de microscopía óptica de cristales de hielo de un blanco de PBS y B) imagen de cristales de hielo de *N*-octil-D-gluconamida (**9b**) a 0.5 mM, tomadas ambas a t:30 min.

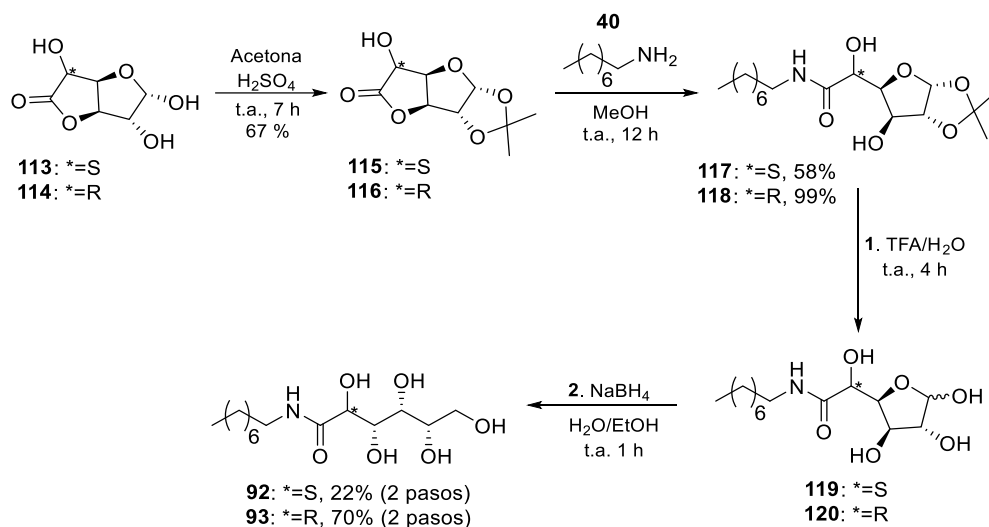
### 3.1.1 Amidas, bisamidas y poliamidas derivadas de hexosas

#### 3.1.1.1 Amidas polihidroxiladas alquílicas

De acuerdo con el subobjetivo específico 2.1.1.1 de esta tesis doctoral, procedimos primero a sintetizar las amidas **92** y **93** propuestas, cambiando la estereoquímica de la parte hidrocarbonada y manteniendo la misma cadena alquílica que en la molécula de referencia **9b**.

Para la síntesis de las dos amidas **92** y **93** partimos de la D-glucuronolactona (**113**) comercial, que fue transformada en las lactonas **114**, **115** y **116** de acuerdo con un procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>113</sup> La lactona **115** se sometió a un proceso de apertura con *n*-octilamina (**40**), empleando metanol como disolvente y a temperatura ambiente, que condujo a la amida **117**, con un rendimiento del 58%. Posterior desprotección del grupo acetónido de

**117** tratando con TFA/H<sub>2</sub>O y reducción del hemiacetal así formado con NaBH<sub>4</sub> dio lugar a la amida final deseada **92**, con un rendimiento del 22% en los dos últimos pasos.



Esquema 24. Esquema general de síntesis de las amidas anfifílicas **92** y **93**.

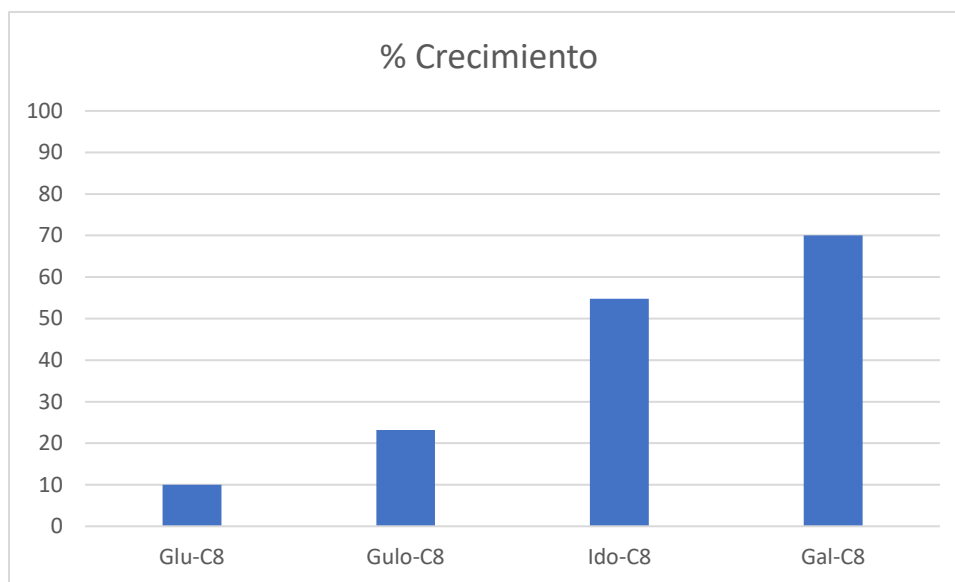
La amida **92** fue caracterizada de acuerdo con sus propiedades espectroscópica y espectrométrica, entre las que destacan: en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H, un cuartete de 2 protones a 3.06 ppm que corresponde al CH<sub>2</sub> contiguo al grupo amida, un triplete de 1 protón a 7.85 correspondiente al NH de la amida, así como las señales a 1.24 ppm correspondientes a la cadena hidrocarbonada y las señales entre 3.38 y 5.52 correspondientes a los OCH y OH de la parte hidroxilada de la molécula. Su espectro de RMN-<sup>13</sup>C muestra señales características a 64.0, 70.9, 73.3, 74.5 y 74.6 correspondientes a los carbonos alfa a hidroxilo y la señal a 175.7 correspondiente al carbonilo del grupo amida. Su espectro de IR muestra bandas características a 1637 (CO) y 3351 (NH y OH). Por último, su fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 308.2068 (m/z teórico = 308.2068) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

De una forma totalmente análoga la lactona **114** fue transformada en la amida deseada **93**, a través de sus intermediarios **116** (67%), **118** (99%) y **120** (70% en los dos últimos pasos), y también caracterizada de acuerdo con sus propiedades espectroscópicas y espectrométrica, entre las que destacan: en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H, un multiplete de 2 protones a 2.99-3.14 ppm que corresponde al CH<sub>2</sub> contiguo al grupo amida, un triplete de 1 protón a 7.53 correspondiente al NH de la amida, así como las señales a 1.24 ppm correspondientes a la cadena hidrocarbonada y las señales entre 3.56 y 5.41 correspondientes a los OCH y OH de la parte hidroxilada de la molécula. Su espectro de RMN-<sup>13</sup>C muestra señales características a 64.3, 72.7, 72.8, 73.3 y 73.4 correspondientes a los carbonos alfa a hidroxilo y la señal a 175.0 correspondiente al carbonilo del grupo amida. Su espectro de IR muestra bandas características a 1654 (CO) y 3363 (NH y OH). Finalmente, la fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 308.2068 (m/z teórico = 308.2068) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Una vez que obtuvimos los compuestos deseados **92** (**Gulo-C8**) y **93** (**Ido-C8**), procedimos a realizar los estudios de inhibición de recristalización del hielo, de acuerdo con el ensayo de splat-Cooling descrito anteriormente, para compararlos con la molécula modelo **9b** (**Glu-C8**) y la molécula **121** (**Gal-C8**) con la estereoquímica de la D-galactosa, cuya actividad IRI ya fue descrita también por el Prof. Robert Ben.

Tabla 1. Datos de actividad IRI para las moléculas **9b**, **92**, **93** y **121**.

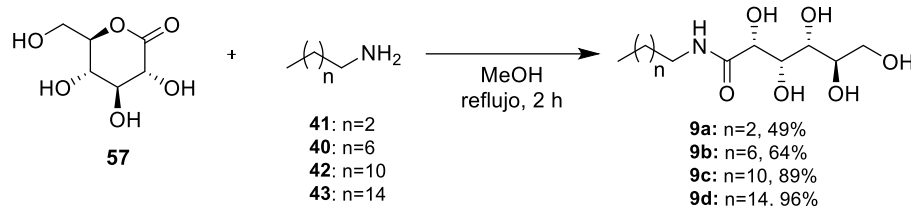
	% Crecimiento	mM
<b>9b (Glu-C8)</b>	10,00	0,5 mM
<b>92 (Gulo-C8)</b>	23,20	22 mM
<b>93 (Ido-C8)</b>	54,79	22 mM
<b>121 (Gal-C8)</b>	70,00	0,5 mM

Figura 44. Representación gráfica de los datos de actividad IRI para las moléculas **9b**, **92**, **93** y **121**.

Como puede observarse en la Figura 44, las moléculas **92**, **93** y **121** presentan una actividad menor que la molécula modelo **9b**. La molécula **121 (Gal-C8)**, que presenta la estereoquímica de la D-galactosa, estudiada por el Prof. Robert Ben, presenta una actividad del 70% a 0.5 mM. La molécula **92 (Gulo-C8)**, que presenta la estereoquímica de la D-gulosa, es la que mejor actividad tiene de las dos, con un porcentaje de crecimiento relativo del 23.20% a una concentración de 22 mM. Esta actividad disminuye a 11 mM sustancialmente, y se hace prácticamente nula a por debajo de esa concentración. La molécula **93 (Ido-C8)**, que presenta la estereoquímica de la L-idosa, tiene una actividad muy por debajo de sus análogas, con un crecimiento relativo del 54.70% a una concentración de 22 mM. Por debajo de esta concentración, la actividad se vuelve prácticamente nula.

De los datos obtenidos podemos concluir que la amida con una mayor actividad IRI es la que presenta la estereoquímica de la D-glucosa, por lo que esta será la estereoquímica empleada a partir de ahora para continuar con nuestros estudios de nuevos agentes inhibidores de la recristalización del hielo.

Continuamos nuestro trabajo con la síntesis de las amidas **9a**, **9c** y **9d**, manteniendo la estereoquímica de la D-glucosa y cambiando la longitud de la cadena alquílica.



Esquema 25. Esquema general de síntesis de las amidas anfífilas **9a**, **9b**, **9c** y **9d**.

La síntesis de las amidas **9a**, **9c** y **9d**, se llevó a cabo empleando el mismo método utilizado para la *N*-Octil-D-gluconamida **9b**, consistente en realizar una apertura de la D-gluconolactona (**57**) con la alquilamina correspondiente, calentando a reflujo en metanol seco (es un método sencillo que permite obtener los productos deseados sin necesidad de una compleja elaboración, ya que la mayoría de ellos precipita en el propio disolvente empleado). Para ello se hizo reaccionar la D-glucolactona (**57**) con un exceso de la *n*-butilamina (**41**), *n*-dodecilamina (**42**) y *n*-hexadecilamina (**43**), lo que condujo a las amidas esperadas **9a**, **9c** y **9d** con rendimientos del 49%, 89% y 96% respectivamente. Estas amidas fueron caracterizadas de acuerdo con sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas comparándolas con la reportadas en la bibliografía y comprobando que eran idénticas.<sup>114, 115, 116</sup>

Una vez que obtuvimos los compuestos deseados **9a** (Glu-C4), **9c** (Glu-C12) y **9d** (Glu-C16), procedimos a realizar los estudios de su capacidad inhibición de recrystalización del hielo mediante el ensayo de Splat-Cooling, que reportaron los siguientes resultados.

Tabla 2. Datos de actividad IRI para las moléculas **9a**, **9b**, **9c** y **9d**.

	% Crecimiento	mM
<b>9a (Glu-C4)</b>	66,36	22 mM
<b>9b (Glu-C8)</b>	10,00	0,5 mM
<b>9c (Glu-C12)</b>	84,21	1 mM
<b>9d (Glu-C16)</b>	-	i

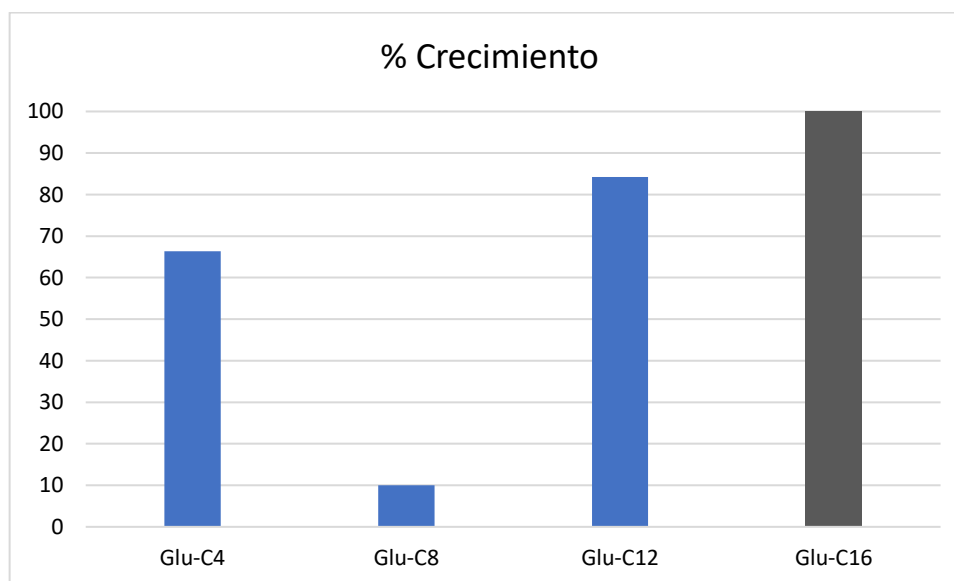


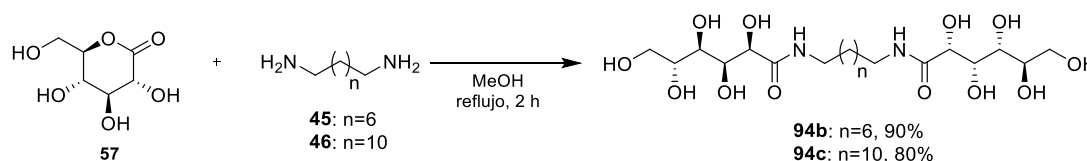
Figura 45. Representación gráfica de los datos de actividad IRI para las moléculas **9a**, **9b**, **9c** y **9d**.

Como se puede observar, tan solo la molécula **9a** (Glu-C4) se pudo medir a 22 mM, concentración a la que presentó un crecimiento relativo del 66.36%. La molécula **9c** (Glu-C12) se midió a una concentración de 1 mM debido a su baja solubilidad en agua, y presentó un crecimiento relativo del 84.21%, actividad que puede considerarse nula, mientras que la molécula **9d** (Glu-C16) no se pudo medir debido a su baja solubilidad en agua. Todas las moléculas presentan una actividad muy por debajo de la reportada para la molécula modelo **9b** (Glu-C8, 10% a concentración 0.5 mM), por lo que podemos concluir de forma general que la longitud de cadena idónea para conseguir una alta actividad IRI está en el entorno de 8 carbonos.

### 3.1.1.2 Bisamidas polihidroxiladas alquílicas

Continuando con el siguiente subobjetivo específico 2.1.1.2, llevamos a cabo la síntesis de las bisamidas bolaanfílicas **94a**, **94b**, **94c**, **94d** y **123**, uniendo a una cadena alquílica de diferente longitud dos unidades de D-glucosa en los extremos a través de enlaces amida.

Para el caso de las amidas **94b** y **94c** seguimos un procedimiento similar al empleado en el apartado anterior haciendo reaccionar ahora dos equivalentes de D-gluconolactona (**57**) con el 1,8-octildiamina (**45**) y 1,12-dodecildiamina (**46**) comerciales, empleando metanol seco como disolvente y calentando a reflujo. Esto permitió obtener las amidas **94b** y **94c** con rendimientos del 90% y 80% respectivamente.



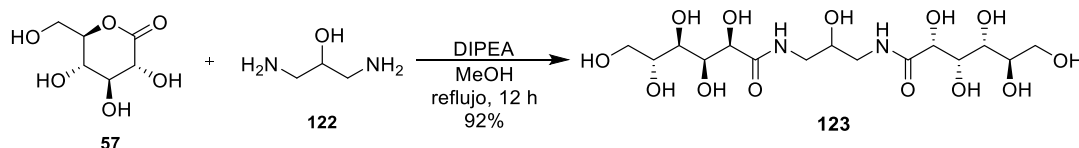
Esquema 26. Esquema general de síntesis de las bisamidas bolaanfílicas **94b** y **94c**.

Estas amidas fueron caracterizadas de acuerdo con sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas de las que cabe destacar:

Para la bisamida **94b** un multiplete de 4 protones en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H entre 2.97-3.14 ppm, que corresponde a los dos grupos metileno contiguos a los dos nitrógenos de amida. La fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 501.2653 (m/z teórico = 501.2654) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Para la bisamida **94c** un multiplete de 4 protones en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H entre 2.95-3.10 ppm, que corresponde a los dos grupos metileno contiguos a los dos nitrógenos de amida. La fórmula molecular C<sub>24</sub>H<sub>49</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 557.3280 (m/z teórico = 557.3280) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

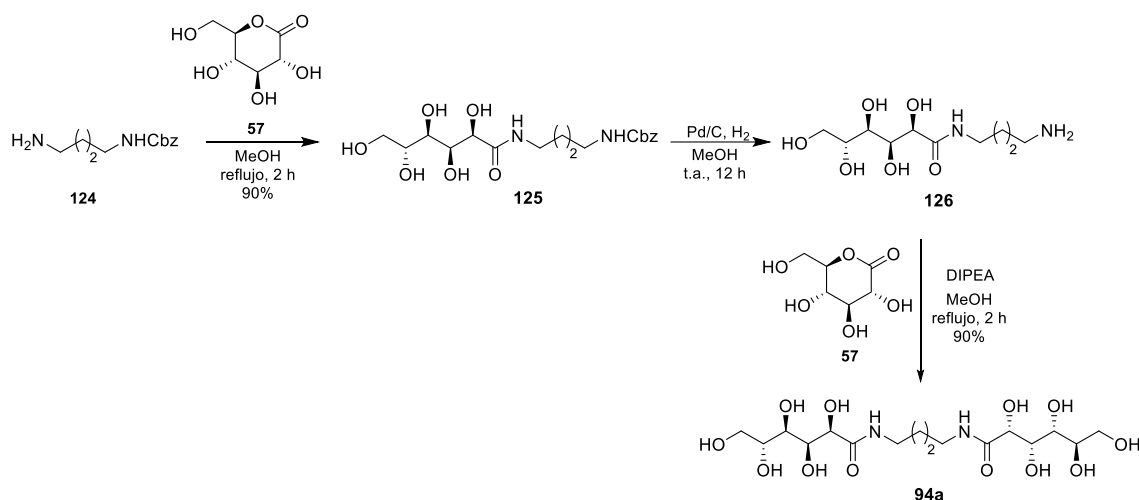
La tercera de las bisamidas de este apartado, **123**, se sintetizó mediante la misma reacción de amidación anteriormente empleada, partiendo de la 2-hidroxi-1,3-propanodiamina (**122**) comercial y haciéndola reaccionar con un exceso de D-gluconolactona, empleando también metanol como disolvente y DIPEA como base, lo que permitió obtener la bisamida esperada **123** con un 92% de rendimiento.



Esquema 27. Esquema general de síntesis de la bisamida bolaanfílica **123**.

Esta bisamida **123** fue caracterizada a partir de su espectro de RMN-<sup>1</sup>H, que muestra un triplete de 4 protones a 3.13 ppm que corresponde a los dos grupos metileno contiguos a los dos nitrógenos de amida. La fórmula molecular C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 447,1748 (m/z teórico = 447,1748) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Sin embargo, la síntesis de la bisamida **94a** no pudo realizarse de la misma manera debido a que el 1,4-butildiamina (**44**) conocido vulgarmente como putrescina, es una molécula muy desagradable para manipular. Fue necesario entonces hacerlo de una manera indirecta partiendo del *N*-Cbz-1,4-butildiamina (**124**) comercial, que se hizo reaccionar con la D-gluconolactona (**57**) en una reacción de amidación, empleando metanol como disolvente y calentando a reflujo para dar el compuesto **125** con un rendimiento del 90%. La monoamida así obtenida **125** se sometió a una reacción de hidrogenación para desproteger el grupo Cbz de su grupo amino terminal. Para ello se empleó Pd/C en presencia de hidrógeno, empleando metanol como disolvente, lo que permitió obtener la amina **126** que se hizo reaccionar directamente con un exceso de D-gluconolactona (**57**), empleando metanol como disolvente, DIPEA como base y calentando a reflujo, para obtener así la bisamida deseada **94a**, con un rendimiento del 90% (en los dos últimos pasos).

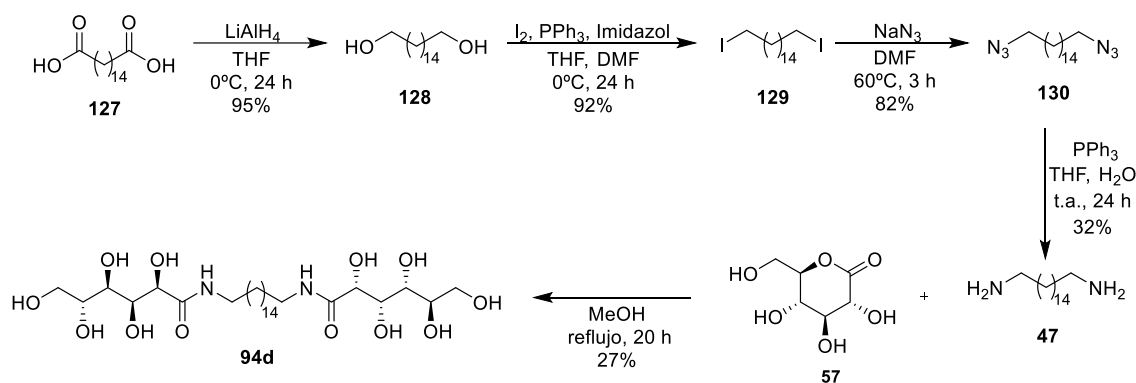


Esquema 28. Esquema general de síntesis de la bisamida bolaanfílica **94a**.

La bisamida **94a** fue también caracterizada a partir de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas, presentando un doblete de 4 protones en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 3.11 ppm, que corresponde a los dos grupos metileno contiguos a los dos nitrógenos de amida. La fórmula molecular C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 445.2033 (m/z teórico = 445.2038) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Por último, para el caso de la bisamida **94d** tuvimos que sintetizar el 1,16-hexadecildiamina (**47**), al no ser comercial. Para ello partimos del ácido 1,16-hexadecanodioico (**127**) comercial que sometimos a una reducción con  $\text{LiAlH}_4$ , empleando THF como disolvente y controlando la temperatura de la reacción con ayuda de un baño de agua-hielo para que esta no superase los  $0^\circ\text{C}$ . Esto nos permitió obtener el diol correspondiente **128** con un rendimiento del 95%, que se sometió a una reacción modificada de Appel empleando  $\text{I}_2$ ,  $\text{PPh}_3$  e Imidazol en una mezcla de THF/DMF y controlando de nuevo la temperatura para que esta no supere los  $0^\circ\text{C}$ . Obtuvimos de esta forma el diyoduro **129** (92% de rendimiento) que, mediante una sustitución nucleófila con  $\text{NaN}_3$ , empleando DMF como disolvente y calentando a  $60^\circ\text{C}$ , se convirtió en la diazida **130**, con un rendimiento del 82%. Por último, la diazida **130** se sometió a una reacción de reducción con  $\text{PPh}_3$  en una mezcla de THF/ $\text{H}_2\text{O}$  para obtener el 1,16-hexadecildiamina (**47**) deseado con un rendimiento moderado del 32%.

Esta diamina **47** se hizo reaccionar con un exceso de D-gluconolactona (**57**) empleando metanol como disolvente, DIPEA como base y calentando a reflujo para finalmente obtener la bisamida **94d** objetivo con un rendimiento del 27%.



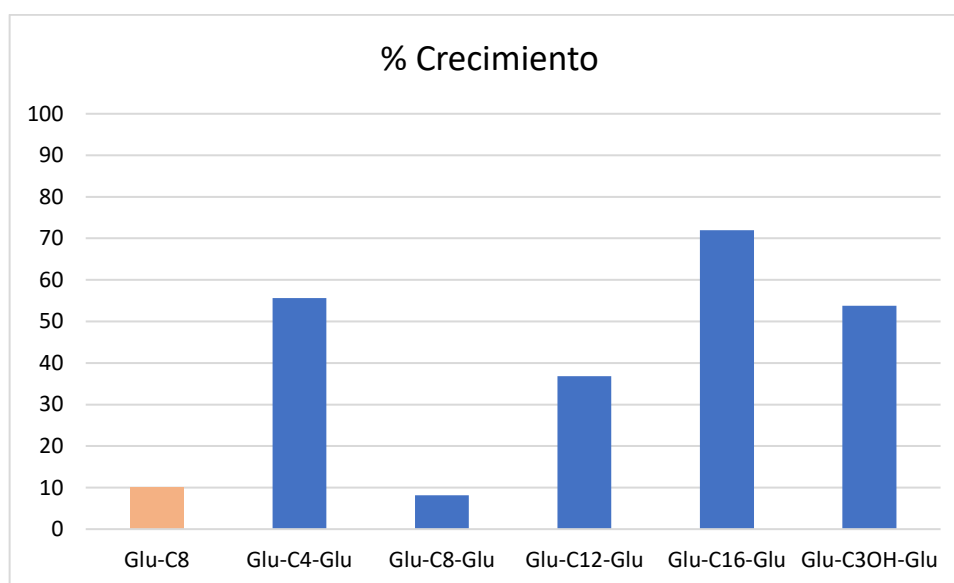
Esquema 29. Esquema general de síntesis de la bisamida bolaanfifilica **94d**.

La bisamida **94d** fue caracterizada a partir de su espectro de RMN- $^1\text{H}$ , que muestra un triplete de 4 protones a 3.08 ppm, que corresponde a los dos grupos metileno contiguos a los dos nitrógenos de amida. La fórmula molecular  $\text{C}_{28}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_{12}$  fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación  $m/z = 613.3922$  ( $m/z$  teórico = 613.3906) correspondiente al ion  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Una vez sintetizadas las cinco bisamidas objetivo de este apartado **94a** (Glu-C4-Glu), **94b** (Glu-C8-Glu), **94c** (Glu-C12-Glu), **94d** (Glu-C16-Glu) y **124** (Glu-C30H-Glu), procedimos a medir su capacidad de inhibición de la recrystalización del hielo (ensayo Splat-Cooling), obteniendo los siguientes resultados.

Tabla 3. Datos de la actividad IRI para las moléculas **94a**, **94b**, **94c**, **94d** y **123**.

	% Crecimiento	mM
<b>9b (Glu-C8)</b>	10,00	0,5 mM
<b>94a (Glu-C4-Glu)</b>	55,64	22 mM
<b>94b (Glu-C8-Glu)</b>	8,15	2 mM
<b>94c (Glu-C12-Glu)</b>	36,81	1,8 mM
<b>94d (Glu-C16-Glu)</b>	71,98	0,8 mM
<b>123 (Glu-C3OH-Glu)</b>	53,81	22 mM

Figura 46. Representación gráfica de los datos de actividad IRI para las moléculas **94a**, **94b**, **94c**, **94d** y **123**, y para la molécula de referencia **9b**.

Se obtuvieron excelentes resultados para la bisamida **94b (Glu-C8-Glu)** (Figura 46), que presentó un crecimiento relativo del 8.15% a 2 mM, resultados buenos para **94c (Glu-C12-Glu)**, con un crecimiento del 36.81% a 1.8 mM, y peores para **94a (Glu-C4-Glu)** con un crecimiento del 55.64% y **123 (Glu-C3OH-Glu)** con un crecimiento del 53.81% ambas a 22 mM. La bisamida **94d (Glu-C16-Glu)** no presentó actividad (71.98%), seguramente por su baja solubilidad en agua (solo fue posible disolverla a 0.8 mM). De nuevo, la longitud de cadena que presenta la mayor actividad IRI es la longitud de 8 carbonos, corroborando los resultados que obtuvimos en el apartado anterior.

Es importante destacar que todas las bisamidas **94a**, **94b**, **94c** y **94d** probadas mostraron mejores resultados de Inhibición de la recristalización del hielo que sus monoamidas análogas **9a**, **9b**, **9c** y **9d** estudiadas en el apartado anterior.

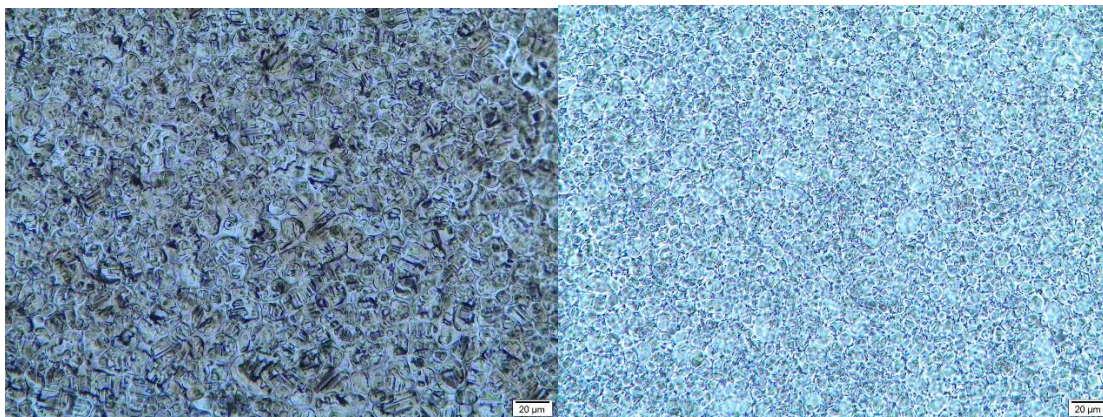


Figura 47. Comparativa de tamaño de cristales entre N-octil-D-Gluconamida (**9b**) (0.5 mM, izquierda) y Glu-C8-Glu (**94b**) (4 mM, derecha).

Tras obtener estos resultados, procedimos a calcular la concentración mínima a la que la bisamida **94b** (Glu-C8-Glu) seguía presentando excelente actividad, observando que esta se mantiene hasta a concentraciones mayores o iguales a 2 mM. A concentraciones menores a 2 mM la actividad va disminuyendo, hasta llega a una actividad moderada a 0,5 mM.

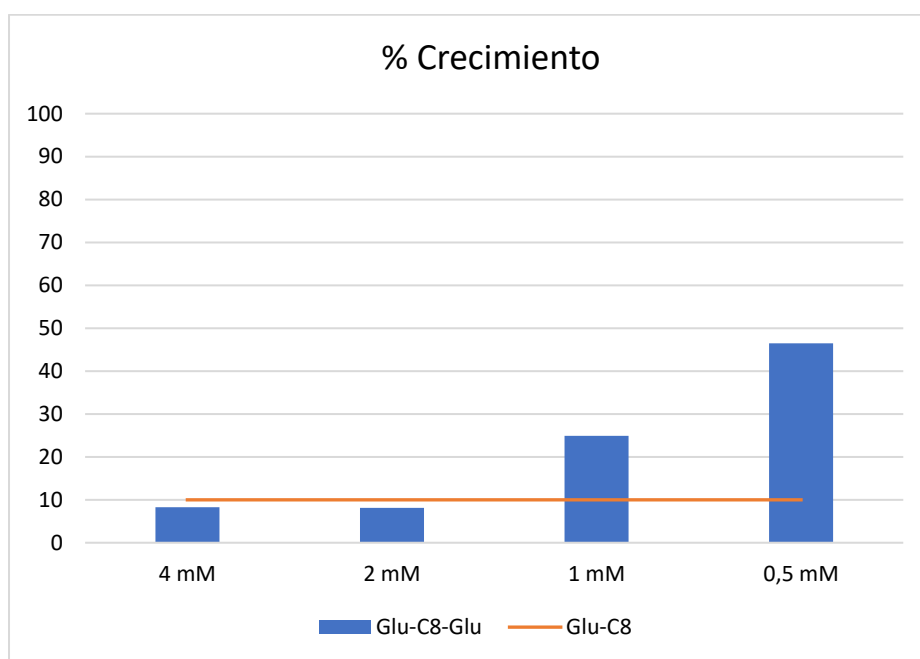


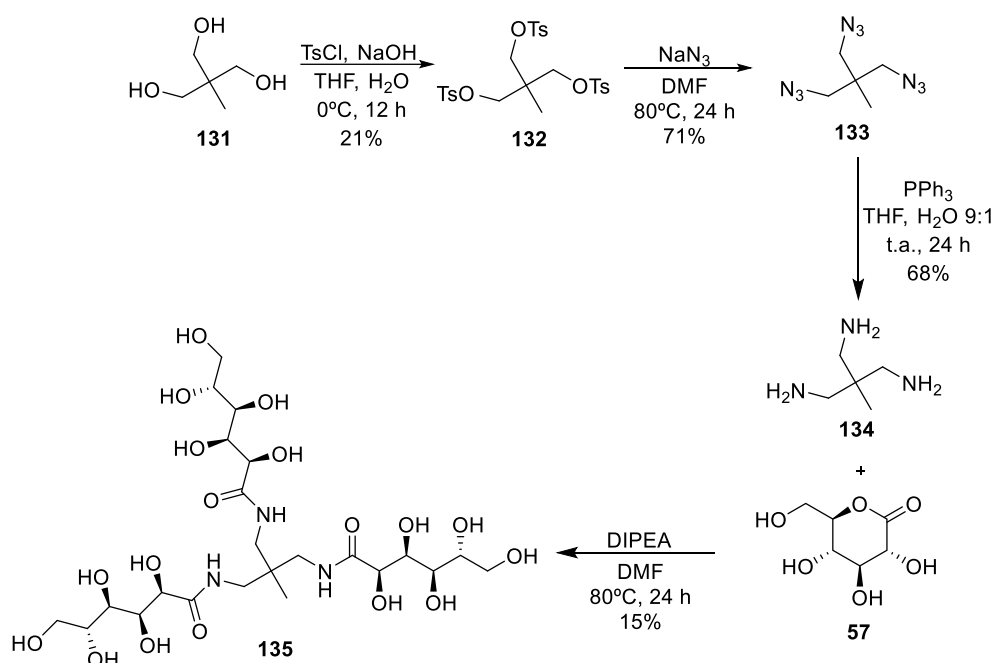
Figura 48. Datos de actividad IRI para la molécula **94b** a diferentes concentraciones y comparación con la molécula modelo **9b**.

Esto nos muestra que la bisamida **94b** (Glu-C8-Glu) muestra una relación actividad-concentración 8% a 2 mM, menor que la amida modelo **9b** (Glu-C8) 10% a 0.5 mM, aunque pierde su actividad a una concentración mayor (2 mM frente a 0.5 mM).

### 3.1.1.3 Poliamidas polihidroxiladas alquílicas

De acuerdo con el subobjetivo específico 2.1.1.3 de este capítulo de la Tesis, continuamos con la síntesis de las poliamidas polihidroxiladas **135** y **139**, uniendo a una triamina y a una tetramina tres o cuatro unidades de D-glucosa en los extremos, respectivamente.

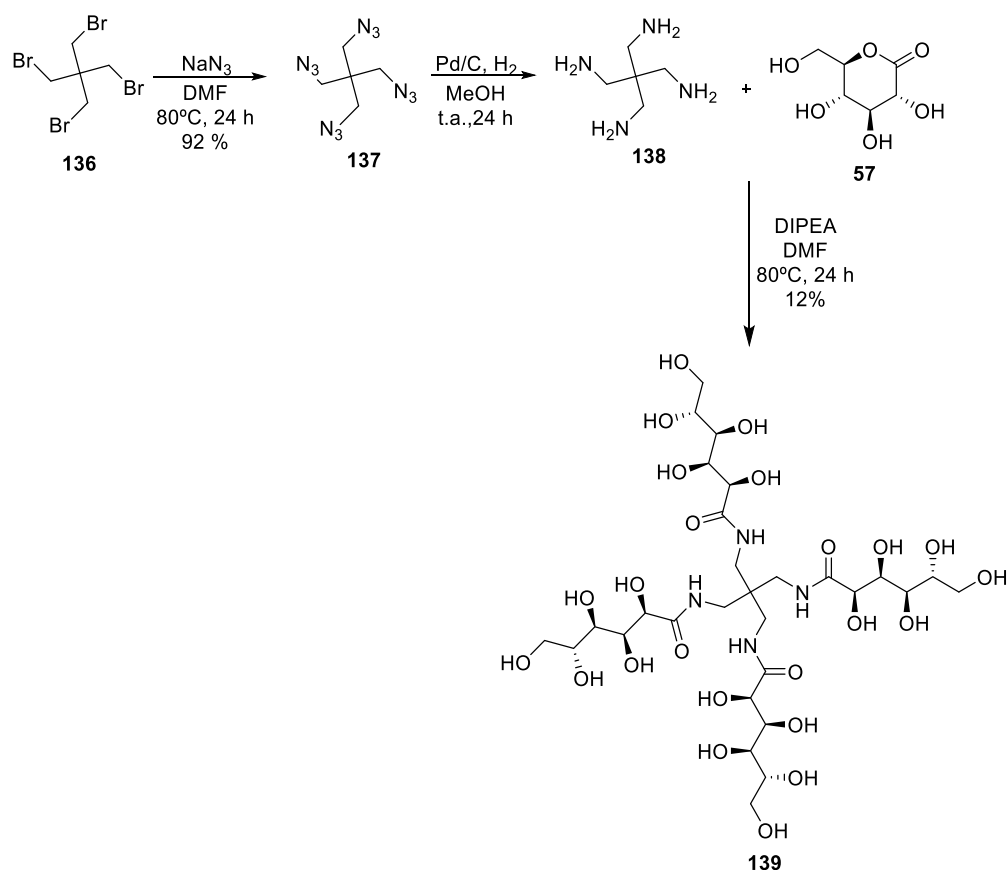
La síntesis de la triamida **135** se llevó a cabo partiendo del 1,1,1-tris(hidroximetil)etano (**131**) comercial, que se sometió a una reacción de activación de sus grupos hidroxilo haciéndolo reaccionar con cloruro de tosilo, empleando NaOH como base en una mezcla de THF/H<sub>2</sub>O; obteniendo así el tritosilo **132** con un rendimiento del 21%. Éste se hizo reaccionar a su vez con azida de sodio en DMF a 80 °C para obtener la triazida **133**, con un rendimiento del 71%, que posteriormente se redujo a la triamina **134** empleando PPh<sub>3</sub> en una mezcla de THF/H<sub>2</sub>O. Tras una extracción en medio ácido se obtuvo la amina **134** como sal de hidrocioruro, con un rendimiento del 68%, que se hizo reaccionar directamente con un exceso de D-glucolactona (**57**) en DMF a 80 °C, en presencia de DIPEA, para obtener la triamida esperada **135**, con un rendimiento del 15%.



Esquema 30. Esquema general de síntesis de la triamida **135**.

La triamida **135** obtenida como se indicó anteriormente se caracterizó de acuerdo con sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas, de las que cabe destacar: un doblete que integra por 6 protones que aparece a 3.15 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde a los tres grupos metileno contiguos a los tres nitrógenos de amida. La fórmula molecular C<sub>23</sub>H<sub>46</sub>N<sub>3</sub>O<sub>18</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 652,2701 (m/z teórico = 652,2698) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Para la síntesis de la tetramida **139** partimos del tetrabromuro de pentaeritritilo (**136**) comercial, haciéndolo reaccionar con azida de sodio en DMF a 80 °C para obtener la tetraazida **137**, con un rendimiento del 92%. A continuación, llevamos a cabo la reducción de los grupos azida de **137** mediante una hidrogenación catalizada por Pd/C, usando metanol como disolvente y una atmósfera de presión de H<sub>2</sub>, lo que condujo a la amina **138**. Esta amina no se purificó y se hizo reaccionar directamente con un exceso de D-glucolactona (**57**) en DMF a 80 °C, en presencia de DIPEA, para obtener la tetraamida esperada **139** con un rendimiento del 12% (dos últimas etapas).



Esquema 31. Esquema general de síntesis de la tetraamida **139**.

La tetraamida **139** también se caracterizó de acuerdo con sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas, de las que destacan: dos singletes de 4 protones cada uno que aparecen a 2.91 y 3.17 ppm en su espectro de RMN- $^1\text{H}$  y que corresponden a los cuatro grupos metileno contiguos a los cuatro nitrógenos de amida de la molécula. La fórmula molecular  $\text{C}_{29}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_{24}$  fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación  $m/z = 845,3272$  ( $m/z$  teórico = 845,3284) correspondiente al ion  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Una vez sintetizadas las dos poliamidas objetivo **135** (Glu-X3- $\text{CH}_3$ ) y **139** (Glu-X4) llevamos a cabo con ellas el ensayo de inhibición de recristalización de hielo, obteniendo los siguientes resultados.

Tabla 4. Datos de actividad IRI para las moléculas **135** y **139**, y para la molécula de referencia **9b**.

	% Crecimiento	mM
<b>9b</b> (Glu-C8)	10,00	0,5 mM
<b>135</b> (Glu-X3- $\text{CH}_3$ )	69,74	22 mM
<b>139</b> (Glu-X4)	58,17	22 mM

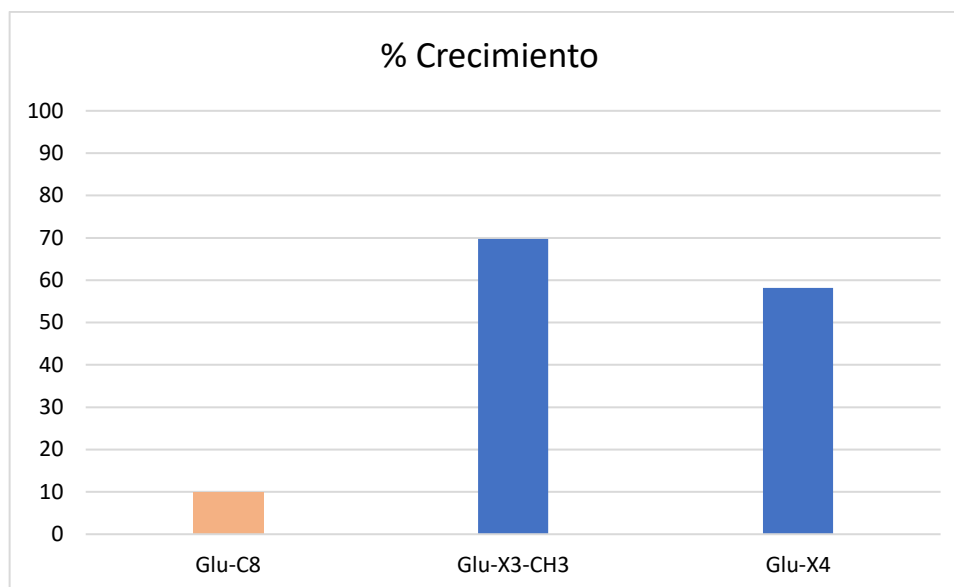


Figura 49. Representación gráfica de los datos de actividad IRI para las moléculas **135** y **139**, y para la molécula de referencia **9b**.

Como podemos observar, ambas moléculas presentan una actividad de inhibición de la recristalización del hielo muy moderada. La amida tetramérica **139** (Glu-X4) presentó un crecimiento relativo del 58.17% a una concentración de 22 mM, por lo que debe considerarse un agente IRI débil, mientras que la triamida **135** (Glu-X3-CH<sub>3</sub>) presentó un crecimiento relativo del 69.74% a una concentración de 22 mM, casi en el límite de la inactividad.

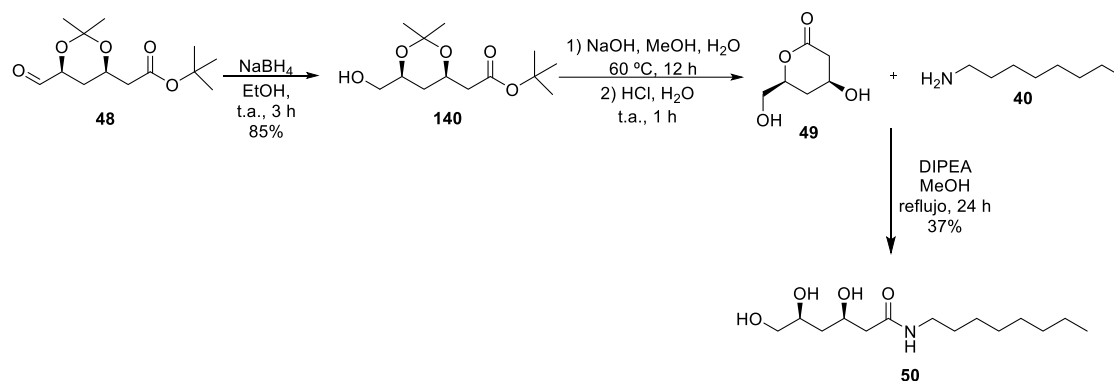
Este resultado hace pensar que la pérdida de la anfifilia o la bolanfifilia de las moléculas contribuye negativamente a la actividad IRI.

#### 3.1.1.4 Amidas y bisamidas alquílicas derivadas de hexosas parcialmente deshidratadas

El siguiente de nuestros subobjetivos específicos 2.1.1.4 se centra en el estudio de la deshidroamida anfifílica **50** y la deshidrobisamida bolaanfifílica **51**, constituidas por una o dos cadenas polihidroxiladas, con los grupos hidroxilo alternados con grupos metileno, unidas a la *n*-octilamina (**40**) o a la 1,8-octildiamina (**45**), respectivamente.

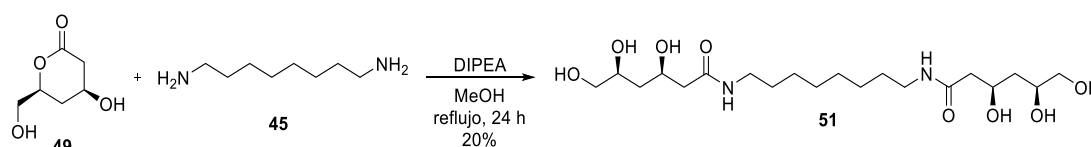
Para preparar las amidas **50** y **51** partimos del aldehído **48** comercial, que se sometió a una reacción de reducción en su grupo aldehído, empleando NaBH<sub>4</sub> como reductor y etanol como disolvente, para obtener el alcohol **140** con un rendimiento del 85%. Continuamos con una reacción de hidrólisis básica con NaOH del éster de *tert*-butilo, empleando una mezcla de agua y metanol 1:1, para obtener el correspondiente ácido, seguida de una reacción de hidrólisis del grupo acetónido en medio ácido, que fue acompañada de una reacción de lactonización para dar lugar a la lactona **49**.

La lactona **49** no se aisló y se hizo reaccionar directamente con un exceso de la *n*-octilamina (**40**), empleando DIPEA como base, metanol como disolvente y calentando a reflujo, para obtener la amida **50**, con un rendimiento del 37% (en los tres últimos pasos).

Esquema 32. Esquema general de síntesis de la deshidroamida anfifílica **50**.

La amida **50** se caracterizó a partir de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas, entre las que destacan: en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H, un cuartete de 2 protones a 3.01 ppm que corresponde al CH<sub>2</sub> alfa al grupo amida, así como las señales a 0.86 ppm correspondientes al CH<sub>3</sub> terminal de la cadena alifática y las señales entre 3.26 y 4.73 correspondientes a los OCH y OH de la parte hidroxilada de la molécula, así como un multiplete entre 7.69 y 7.81 correspondiente al NH. Su espectro de RMN-<sup>13</sup>C muestra señales características a 65.82, 66.16 y 69.56 correspondientes a los carbonos alfa a hidroxilo y la señal a 170.58 correspondiente al carbonilo del grupo amida. La fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 276.2172 (m/z teórico = 276.2169) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>. Finalmente, su espectro de IR muestra bandas características a 1634 (CO) y 3313 (NH y OH).

Para preparar la bisamida **51**, hicimos reaccionar dos equivalentes de la lactona **49** descrita anteriormente con un equivalente de 1,8-octildiamina (**45**), empleando DIPEA como base, metanol como disolvente y calentando a reflujo, lo que permitió obtener la bisamida **51** con un rendimiento del 20%.

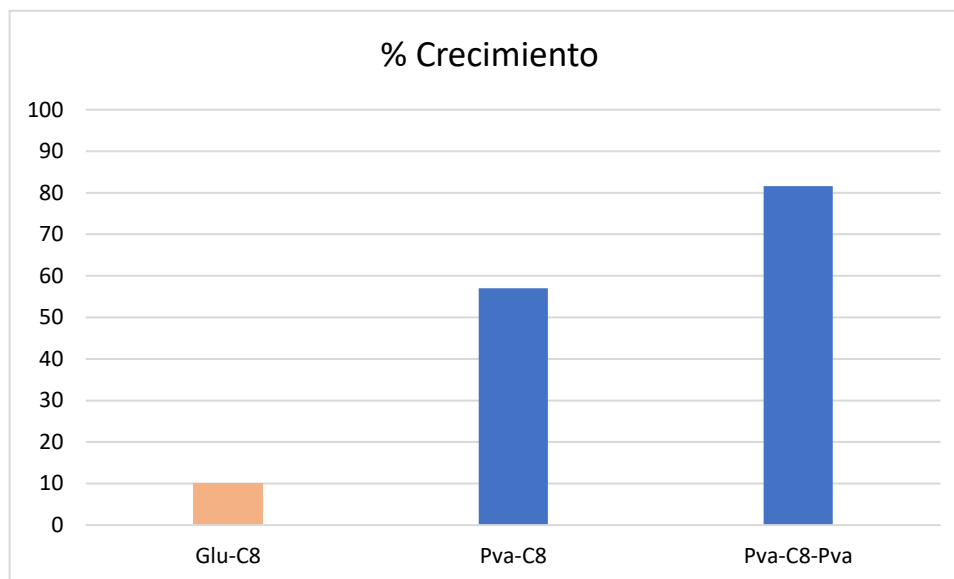
Esquema 33. Esquema general de síntesis de la deshidrobisamida bolaanfifílica **51**.

La bisamida **51** se caracterizó también a partir de sus propiedades espectroscópica y espectrométricas: en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H, un cuartete de 4 protones a 3.01 ppm que corresponde a los dos CH<sub>2</sub> alfa al grupo amida, así como las señales a 1.24 ppm correspondientes a la cadena hidrocarbonada y las señales entre 3.26 y 4.73 correspondientes a los OCH y OH de la parte hidroxilada de la molécula, así como un triplete de 2 protones correspondiente a los NH. Su espectro de RMN-<sup>13</sup>C muestra señales características a 65.82, 66.14 y 69.55 correspondientes a los carbonos alfa a hidroxilo y la señal a 170.59 correspondiente a los carbonilos del grupo amida. La fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 437.2854 (m/z teórico = 437.2857) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>. Finalmente, su espectro de IR muestra bandas características a 1635 (CO) y 3321 (NH y OH).

Una vez preparadas la amida **50** y la bisamida **51** procedimos a evaluar su actividad IRI, obteniendo los resultados que mostramos en la siguiente tabla.

Tabla 5. Datos de actividad IRI para las moléculas **50** y **51**, y para la molécula de referencia **9b**.

	% Crecimiento	mM
<b>9b (Glu-C8)</b>	10,00	0,5 mM
<b>50 (Pva-C8)</b>	57,02	22 mM
<b>51 (Pva-C8-Pva)</b>	81,62	22 mM

Figura 50. Representación gráfica de los datos de actividad IRI para las moléculas **50** y **51**, y para la molécula de referencia **9b**.

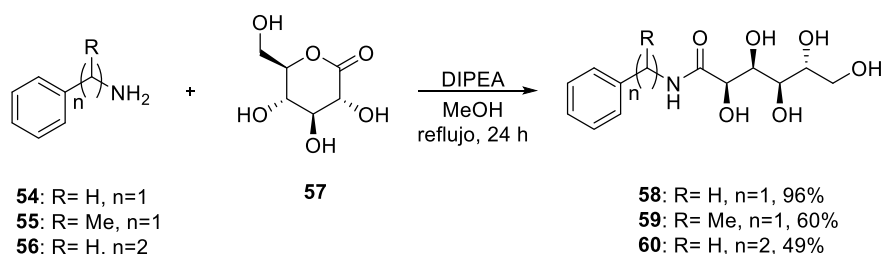
Como podemos observar, las dos moléculas presentan una actividad muy inferior a su análoga, la molécula modelo **9b** (10% a 0.5 mM), siendo la deshidroamida **50** la única activa de las dos, con un crecimiento relativo del 57.02%, y la deshidrobisamida **51** inactiva, con un crecimiento relativo del 81.62%.

Esta considerable disminución en la actividad puede deberse tanto a la pérdida de dos hidroxilos cruciales en la parte hidrofílica de la molécula, lo que previene una interacción con las caras del hielo, o a la disposición espacial de estos dos hidroxilos, que de la misma manera pueden prevenir una interacción con la cara del hielo similar a la de las moléculas activas **9b** y **94b**.

### 3.1.1.5 Amidas polihidroxiladas arílicas

Continuamos con los subobjetivos de este capítulo de la Tesis relativos a las amidas polihidroxiladas arílicas, en los que tomaremos como modelo la fenilamida **52 (Ph-Glu)**, estudiada por el Prof. Ben, que presenta una actividad IRI del 66% a una concentración de 22 mM y su derivada fluorada 4-fluorofenilamida **53 (4-F-PhGlu)**, que con un simple pequeño cambio en su estructura alcanza una actividad del 10% a una concentración de 11 mM. Para realizar los estudios de estos subapartados, mantendremos la parte polar de las moléculas de referencia **52** y **53** e introduciremos cambios en su parte apolar de dos formas: modificando el espaciador que une la unidad hidrocarbonada con el anillo aromático y también los sustituyentes en el mencionado anillo.

Por lo tanto, empezamos con el subobjetivo 2.1.1.5 estudiando la modificación del espaciador de unión entre la unidad hidrocarbonada de D-glucosa y el anillo aromático, introduciendo los grupos (-CH<sub>2</sub>-) **58**, (-CH(CH<sub>3</sub>)-) **59** y (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) **60**. Su síntesis se llevó a cabo haciendo reaccionar un exceso de D-gluconolactona (**57**) con bencilamina (**54**), 1-feniletilamina (**55**) y 2-feniletilamina (**56**) comerciales, empleando DIPEA como base, metanol como disolvente y calentando a reflujo, lo que condujo a las arilamidas esperadas **58**, **59** y **60** con rendimientos de 96%, 60% y 49% respectivamente.



Esquema 34. Esquema de síntesis de las amidas arílicas **58**, **59** y **60**.

La arilamida **58** se caracterizó por comparación de sus datos espectroscópicos con los de la bibliografía que resultaron idénticos.<sup>117</sup>

Las dos arilamidas **59** y **60** fueron caracterizadas de acuerdo con sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas, de las que podemos destacar:

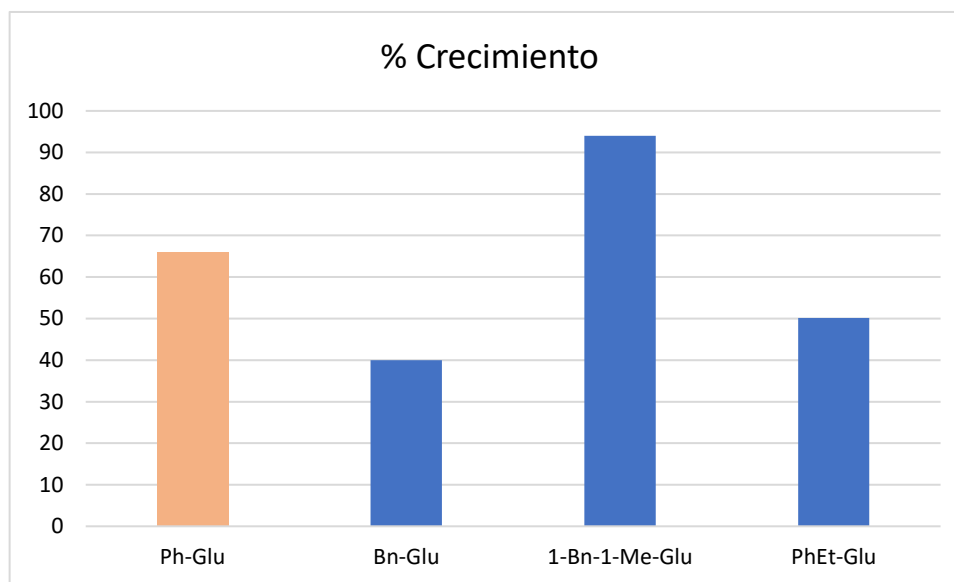
Para la amida **59** un doblete de 3 protones que aparecen a 1.39 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde a sus tres protones metílicos en el sustituyente del espaciador. La fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 300.1445 (m/z teórico = 300.1445) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Para la amida **60** un multiplete de 2 protones que aparecen entre 3.33 y 3.44 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde a sus dos protones contiguos al nitrógeno del grupo amida. La fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 300.1444 (m/z teórico = 300.1444) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

A continuación, procedimos a realizar el ensayo de inhibición de la recristalización del hielo de las amidas anteriormente sintetizadas: **58** (**Bn-Glu**), **59** (**1-Bn-1-Me-Glu**) y **60** (**PhEt-Glu**) y compararlas con la amida de referencia en este caso **52** (**Ph-Glu**), obteniendo los siguientes resultados:

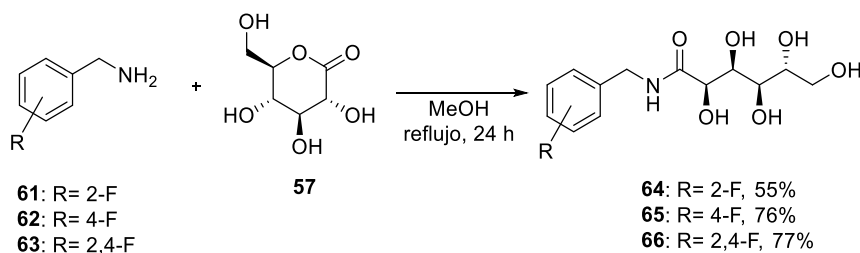
Tabla 6. Datos de actividad IRI de las moléculas **52**, **58**, **59** y **60**.

	% Crecimiento	mM
<b>52 (Ph-Glu)</b>	66,00	22 mM
<b>58 (Bn-Glu)</b>	40,00	22 mM
<b>59 (1-Bn-1-Me-Glu)</b>	94,03	22 mM
<b>60 (PhEt-Glu)</b>	50,18	22 mM

Figura 51. Representación gráfica de los datos de actividad IRI de las moléculas **52**, **58**, **59** y **60**.

Como podemos observar, la introducción de un grupo metileno y de un grupo etileno entre el anillo aromático y la cadena hidrocarbonada de la amida de referencia **52 (Ph-Glu)** mejora la actividad IRI, que pasa de 66% a 22 mM en la molécula modelo a un 40% a 22mM para la amida **58** y 50,18% a 22mM para la amida **60**. Sin embargo, la introducción de un grupo metileno sustituido hace que la actividad IRI se pierda totalmente, siendo de 94% a 22 mM para la amida **59**.

Continuamos dentro del mismo subobjetivo, estudiando cómo afecta la introducción de sustituyentes en el anillo aromáticos de las dos amidas anteriormente estudiadas en las que observamos aumento de la actividad IRI: **58** y **60**. Para ello empezamos estudiando el efecto de la introducción de uno o dos átomos de flúor en el anillo aromático de la benzamida **58**, sintetizando las arilamidias **64**, **65**, y **66**, con sustituyente flúor en *orto*, *para* y *orto-para* respectivamente. Estas amidias se sintetizaron haciendo reaccionar un exceso de D-gluconolactona con la 2-fluorbencilamina (**61**), la 4-fluorbencilamina (**62**) y la 2,4-difluorbencilamina (**63**) comerciales, empleando metanol como disolvente y calentando a reflujo. Se obtuvieron de esta forma las arilamidias fluoradas **64**, **65**, y **66** con rendimientos del 55%, 76% y 77% respectivamente.



Esquema 35. Esquema general de síntesis de las amidas anfifílicas **64**, **65** y **66**.

Las tres arilamidias fluoradas **64**, **65** y **66** fueron caracterizadas de acuerdo con sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas, de las que podemos destacar:

Para la amida **64** un singlete de 2 protones que aparece a 3.50 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde a sus dos protones bencílicos. La fórmula molecular C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>FNO<sub>6</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 304.1188 (m/z teórico = 304.1191) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Para la amida **65** un doblete de 2 protones que aparece a 3.50 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde a sus dos protones bencílicos. La fórmula molecular C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>FNO<sub>6</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 304.1188 (m/z teórico = 304.1191) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Para la amida **66** un multiplete de 3 protones que aparece a 3.57 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde a sus dos protones bencílicos y a uno de los protones alfa a un hidroxilo de la cadena hidrocarbonada. La fórmula molecular C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>6</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 322.1097 (m/z teórico = 322.1097) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Como en los demás casos una vez sintetizadas las amidas objetivo **64** (**2-F-Bn-Glu**), **65** (**4-F-Bn-Glu**) y **66** (**2,4-F-Bn-Glu**) pasamos a estudiar su capacidad de inhibición de la recristalización del hielo, obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 7. Datos de actividad IRI para las moléculas **58**, **64**, **65** y **66**.

	% Crecimiento	mM
<b>58 (Bn-Glu)</b>	40,00	22 mM
<b>64 (2-F-Bn-Glu)</b>	26,58	22 mM
<b>65 (4-F-Bn-Glu)</b>	30,28	22 mM
<b>66 (2,4-F-Bn-Glu)</b>	32,21	22 mM

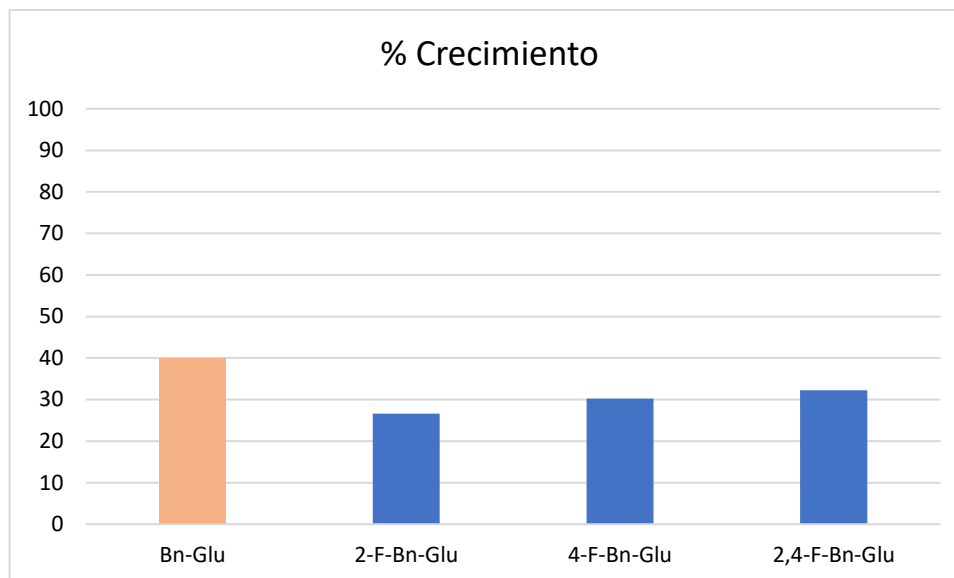
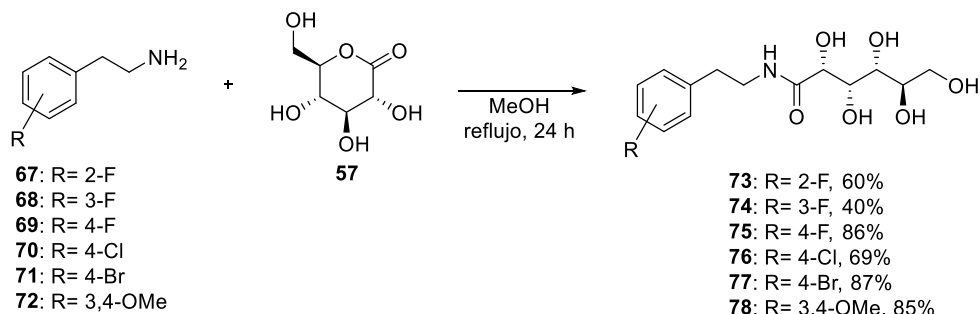


Figura 52. Representación gráfica de los datos de actividad IRI para las moléculas **58**, **64**, **65** y **66**.

Como podemos observar en el gráfico, las tres amidas fluoradas mejoran la actividad IRI respecto a la bencilamida **58** sin sustitución en el anillo aromático, con actividades inferiores en todos los casos: de 30.28% para **65** (**4-F-Bn-Glu**), 32.21% para **66** (**2,4-F-Bn-Glu**) y 26.58% para **64** (**2-F-Bn-Glu**), siendo la sustitución con flúor en la posición *orto* la que más hace mejorar el resultado.

Continuamos nuestro trabajo estudiando cómo afectan los sustituyentes en el anillo aromático de feniletilamida **60**, para lo que preparamos las arilamidas **73**, **74**, **75**, **76**, **77** y **78**, sustituidas por un átomo de flúor en posición *orto*, *meta* y *para*, un átomo de cloro y un átomo de bromo en posición *para* y también dos átomos de oxígeno en posiciones *meta* y *para*, respectivamente.

Para su síntesis, hicimos reaccionar un exceso de D-gluconolactona (**57**) con la 2-fluorofeniletilamina (**67**), la 3-fluorofeniletilamina (**68**), la 4-fluorofeniletilamina (**69**), la 4-clorofeniletilamina (**70**), la 4-bromofeniletilamina (**71**) y la 3,4-dimetoxifeniletilamina (**72**) comerciales, empleando metanol como disolvente y calentando a reflujo. Esto nos permitió obtener las arilamidas esperadas **73**, **74**, **75**, **76**, **77** y **78** con rendimientos del 60%, 40%, 86%, 69%, 87% y 85% respectivamente.



Esquema 36. Esquema general de síntesis de las amidas anfífilas **73**, **74**, **75**, **76**, **77** y **78**.

Todas ellas fueron caracterizadas a partir de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas, de las que destacan.

La amida **73** presenta un singlete de 2 protones que aparecen a 3.45 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde a sus dos protones contiguos al nitrógeno de amida. La fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>FNO<sub>6</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 318.1349 (m/z teórico = 318.1347) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

La amida **74** presenta un multiplete de 2 protones que aparecen entre 3.32 y 3.40 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde a sus dos protones contiguos al nitrógeno de amida. La fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>FNO<sub>6</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 318.1349 (m/z teórico = 318.1347) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

La amida **75** presenta un singlete de 2 protones que aparecen a 3.47 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde a sus dos protones contiguos al nitrógeno de amida. La fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>FNO<sub>6</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 318.1349 (m/z teórico = 318.1347) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

La amida **76** presenta un singlete de 2 protones que aparecen a 3.47 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde a sus dos protones contiguos al nitrógeno de amida. La fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>ClNO<sub>6</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 334.1043 (m/z teórico = 334.1052) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

La amida **77** presenta un doblete de 2 protones que aparecen a 3.47 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde a sus dos protones contiguos al nitrógeno de amida. La fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>BrNO<sub>6</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 378.0545 (m/z teórico = 378.0547) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

La amida **78** presenta un multiplete de 2 protones que aparecen entre 3.35 y 3.41 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde a sus dos protones contiguos al nitrógeno de amida. La fórmula molecular C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>8</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 360.1653 (m/z teórico = 360.1580) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Una vez obtenidas las amidas anteriormente descritas: **73 (2-F-PhEt-Glu)**, **74 (3-F-PhEt-Glu)**, **75 (4-F-PhEt-Glu)**, **76 (4-Cl-PhEt-Glu)**, **77 (4-Br-PhEt-Glu)**, y **78 (3,4-OMe-PhEt-Glu)**, procedimos a realizar el ensayo de su capacidad para inhibir la recristalización del hielo, obteniendo los siguientes resultados.

Tabla 8. Datos de actividad IRI para las moléculas 60, 73, 74 y 75.

	% Crecimiento	mM
<b>60 (PhEt-Glu)</b>	50,18	22 mM
<b>73 (2-F-PhEt-Glu)</b>	45,55	22 mM
<b>74 (3-F-PhEt-Glu)</b>	52,57	22 mM
<b>75 (4-F-PhEt-Glu)</b>	48,85	22 mM

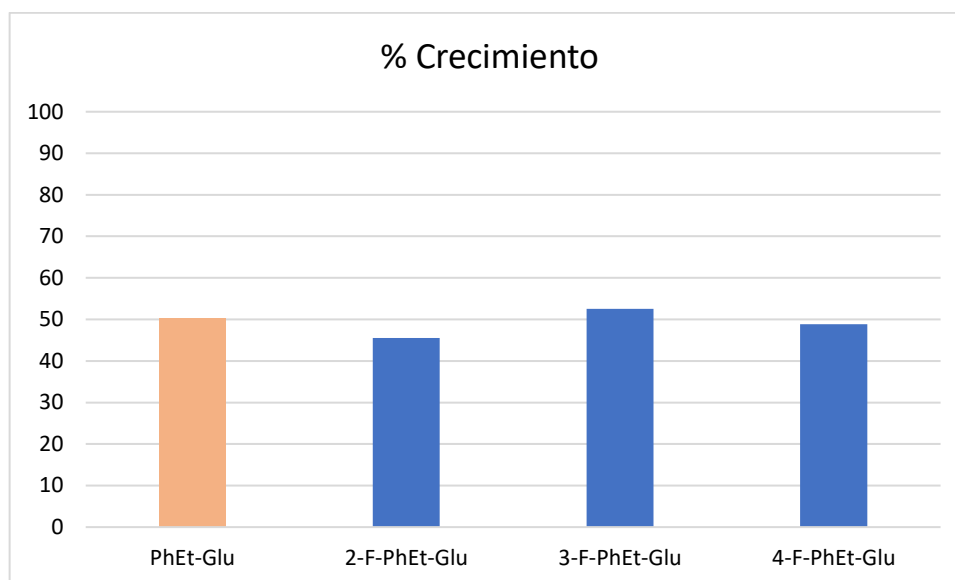


Figura 53. Representación gráfica de los datos de actividad IRI para las moléculas 60, 73, 74 y 75.

La introducción de un átomo de flúor en el anillo aromático de la molécula de referencia **60** (50,18% a 22 mM) no parece tener una influencia notable en la actividad IRI, ya que la mejora levemente para el caso de la sustitución en *orto* **73** (45.55% a 22 mM) y para **75** (48.85% a 22 mM) y la empeora también levemente en el caso de la sustitución en *meta* **74** (52.57% a 22 mM).

Tabla 9. Datos de actividad IRI para las moléculas 60, 75, 76, 77 y 78.

	% Crecimiento	mM
<b>60 (PhEt-Glu)</b>	50,18	22 mM
<b>75 (4-F-PhEt-Glu)</b>	48,85	22 mM
<b>76 (4-Cl-PhEt-Glu)</b>	70,45	11 mM
<b>77 (4-Br-PhEt-Glu)</b>	71,40	11 mM
<b>78 (3,4-OMe-PhEt-Glu)</b>	84,17	22 mM

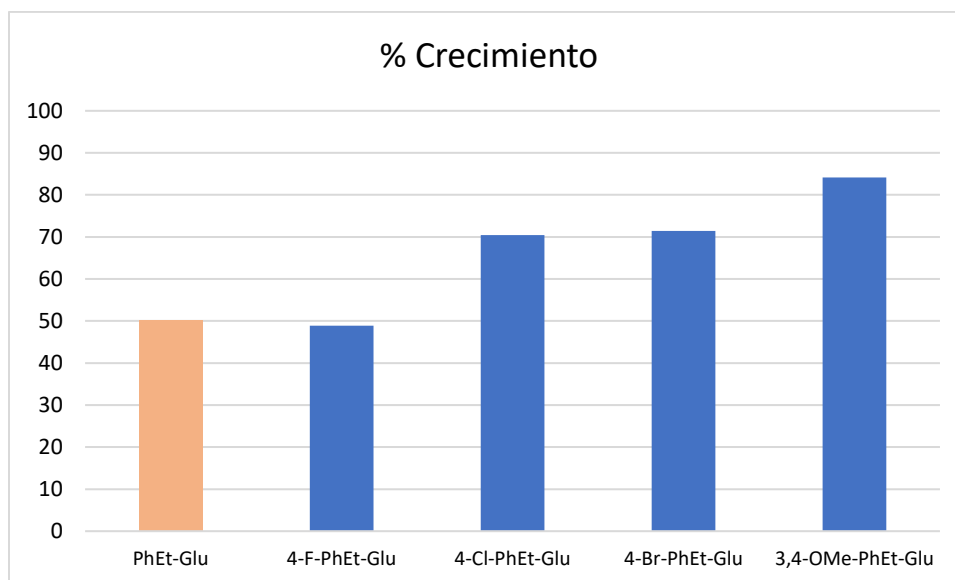


Figura 54. Representación gráfica de los datos de actividad IRI para las moléculas **60**, **75**, **76**, **77** y **78**.

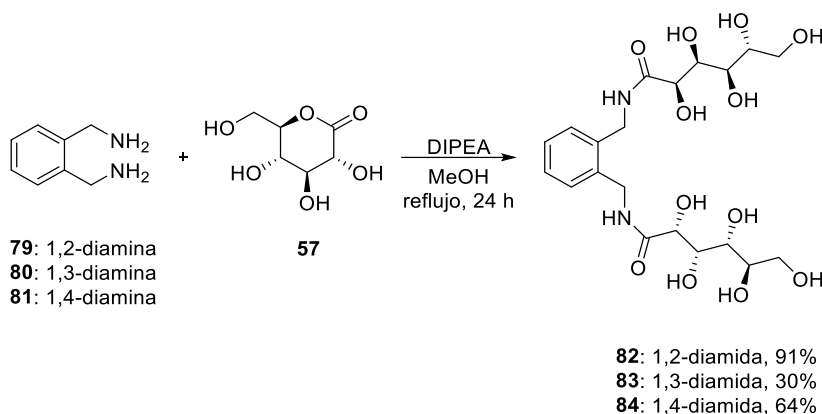
Sin embargo, la introducción de otros sustituyentes distintos del flúor tiene un efecto claramente disruptor sobre la actividad IRI de la molécula de referencia **60** (50,18% a 22 mM), disminuyéndola enormemente hasta casi hacerla desaparecer para el caso de un átomo de cloro posición *para* **76** (70,45% a 22 mM) o de un átomo de bromo posición *para* **77** (71,40% a 22 mM). Siendo este efecto todavía más negativo para el caso de la introducción de dos átomos de oxígeno en las posiciones *meta* y *para* **78** (84,17% a 22 mM).

De manera general podemos concluir que la decoración en el anillo aromático con sustituyente halógeno y oxígeno tiene influencia en la actividad IRI de las moléculas objeto de estudio, siendo los sustituyentes flúor los únicos que contribuyen positivamente a esta actividad, mejorándola en casi todos los casos, mientras que los sustituyentes cloro y bromo contribuyen negativamente a la actividad IRI, disminuyéndola en todos los casos, e incluso haciéndola desaparecer por completo en el caso de los sustituyentes oxigenados.

### 3.1.1.6 Bisamidas polihidroxiladas arílicas

Continuando con el siguiente subobjetivo 2.1.1.6 planteamos la síntesis y estudio de la actividad IRI de las bisamidas polihidroxiladas dibencilarílicas **82**, **83** y **84**, para lo que tomamos como base la estructura de la amida polihidroxilada bencilarílica **58**, estudiada anteriormente, e introducimos ahora dos unidades de la misma cadena polihidroxilada derivada de D-Glucosa unidas a un espaciador arílico de dibencilamina, en las tres orientaciones posible *orto*, *meta* y *para*.

La síntesis de estas bisamidas se llevó a cabo haciendo reaccionar un exceso de D-gluconolactona (**57**) con 1,2-dibencilamina (**79**), 1,3-dibencilamina (**80**), 1,4-dibencilamina (**81**) comerciales, empleando metanol como disolvente, DIPEA como catalizador básico y calentando a reflujo, lo que nos permitió obtener las amidas deseadas **82**, **83** y **84** con rendimientos del 91%, 30% y 64% respectivamente.



Esquema 37. Esquema general de síntesis de las bisamidas bolaanfílicas **82**, **83** y **84**.

Las tres amidas así sintetizadas fueron caracterizadas a partir de sus propiedades espectroscópica y espectrométrica, entre las que destacamos:

La bisamida **82** presenta en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H un multiplete de 4 protones entre 3.33 y 3.43 ppm que corresponde a sus dos grupos metileno contiguos al nitrógeno del grupo amida. La fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 493.2028 (m/z teórico = 493.1955) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

La bisamida **83** presenta en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H un multiplete de 4 protones entre 3.36 y 3.43 ppm que corresponde a sus dos grupos metileno contiguos al nitrógeno del grupo amida. La fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 493.2031 (m/z teórico = 493.1955) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

La bisamida **84** presenta en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H un multiplete de 4 protones entre 3.36 y 3.43 ppm que corresponde a sus dos grupos metileno contiguos al nitrógeno del grupo amida. La fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 493.2027 (m/z teórico = 493.1955) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Como en los casos anteriores una vez sintetizadas las amidas objeto de estudio **82** (**1,2-Bn-Glu**) **83** (**1,3-Bn-Glu**) y **84** (**1,4-Bn-Glu**), procedimos a realizar el ensayo de su capacidad de inhibición de la recristalización del hielo, obteniendo los siguientes resultados.

Tabla 10. Datos de actividad IRI para las moléculas **58**, **82**, **83** y **84**.

	% Crecimiento	mM
<b>58 (Bn-Glu)</b>	40,00	22 mM
<b>82 (1,2-Bn-Glu)</b>	59,14	22 mM
<b>83 (1,3-Bn-Glu)</b>	58,49	22 mM
<b>84 (1,4-Bn-Glu)</b>	29,16	11 mM

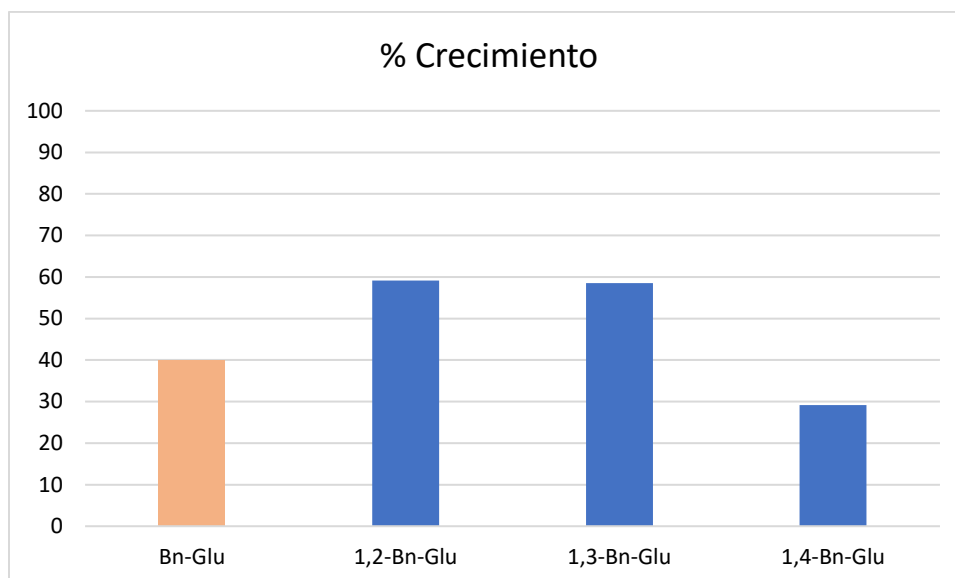


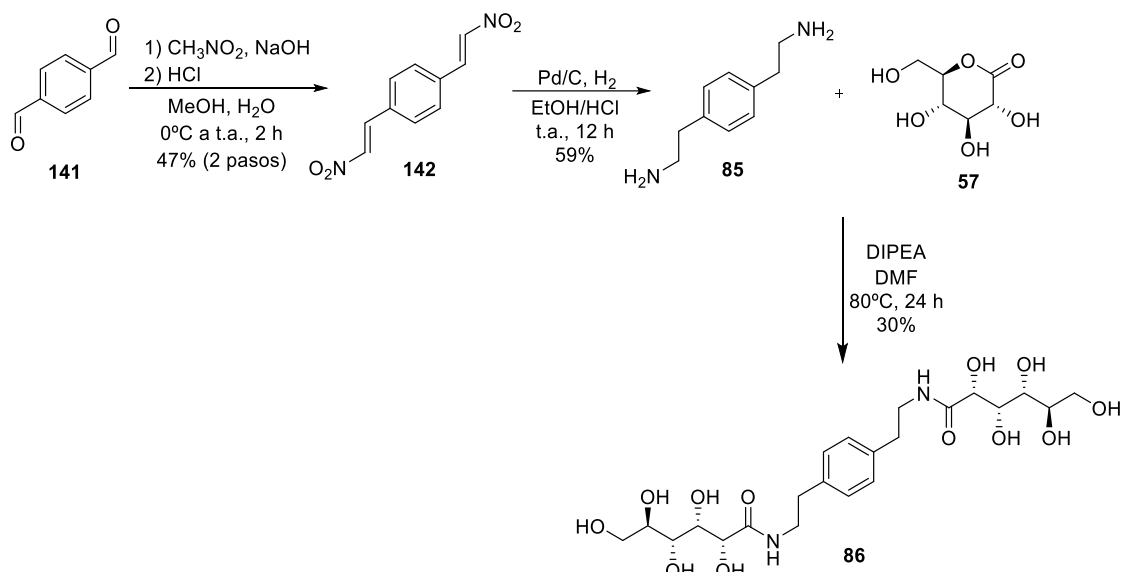
Figura 55. Representación gráfica de los datos de actividad IRI para las moléculas **58**, **82**, **83** y **84**.

En este caso observamos que solo la bisamida **84**, con disposición *para* de sus unidades hidroxiladas, presenta una actividad IRI (29,16%, 11 mM) que aumenta considerablemente la capacidad de inhibición de la amida polihidroxilada arílica **58** (40%, 22 mM). Sin embargo, para el caso de las otras dos disposiciones espaciales tanto la bisamida **83**, con disposición *meta* de sus unidades hidroxiladas, como la bisamida **82**, con disposición *orto* de sus unidades hidroxiladas, disminuyen de una forma notable la capacidad de inhibición de la amida **58**, presentando actividades IRI de (58,49%, 22 mM) y (59,14%, 22 mM) respectivamente.

Hemos observado que la influencia en la actividad IRI de dos sustituyentes polares, en el caso de estas arilamidas, depende en gran medida de la posición de estos, puesto que las posiciones *orto* y *meta* hacen disminuir la actividad, mientras que la posición *para* la aumenta notablemente.

Nuestro siguiente objetivo es estudiar también el caso de las bisamidas con dos unidades de la cadena polihidroxilada derivada de D-glucosa unidas por un espaciador arílico de dibenciletilamina, en lugar de un espaciador arílico de dibencilamina, pero en este caso, a la vista de los resultados anteriores, solo estudiamos el caso de la bisamida **86** con disposición *para* de sus unidades polihidroxiladas.

Para la síntesis de la bisamida **86** partimos de la diamina **85** que preparamos a partir del teraftaldehído **141** comercial como se indica en el Esquema 38 siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>118</sup> Esta amina se hizo reaccionar con un exceso de D-glucolactona en DMF, empleando DIPEA como base y calentando a 80 °C, lo que condujo a la bisamida esperada **86** con un rendimiento del 30%.



Esquema 38. Esquema general de síntesis de la bisamida bolaanfílica **86**.

La bisamida **86** pudo ser caracterizado de acuerdo con sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas, de las que destacamos: en su espectro de RMN- $^1\text{H}$ , un singlete de 4 protones a 3.57 ppm que corresponde a los dos grupos metileno contiguos al nitrógeno de amida. La fórmula molecular  $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_{12}$  fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación  $m/z = 521.2307$  ( $m/z$  teórico = 521.2302) correspondiente al ion  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Los resultados del estudio de la actividad IRI de la bisamida **86** (**1,4-PhEt-Glu**) aparecen reflejados a continuación.

Tabla 11. Datos de actividad IRI para las moléculas **60** y **86**.

	% Crecimiento	mM
<b>60 (PhEt-Glu)</b>	50,18	22 mM
<b>86 (1,4-PhEt-Glu)</b>	63,60	11 mM

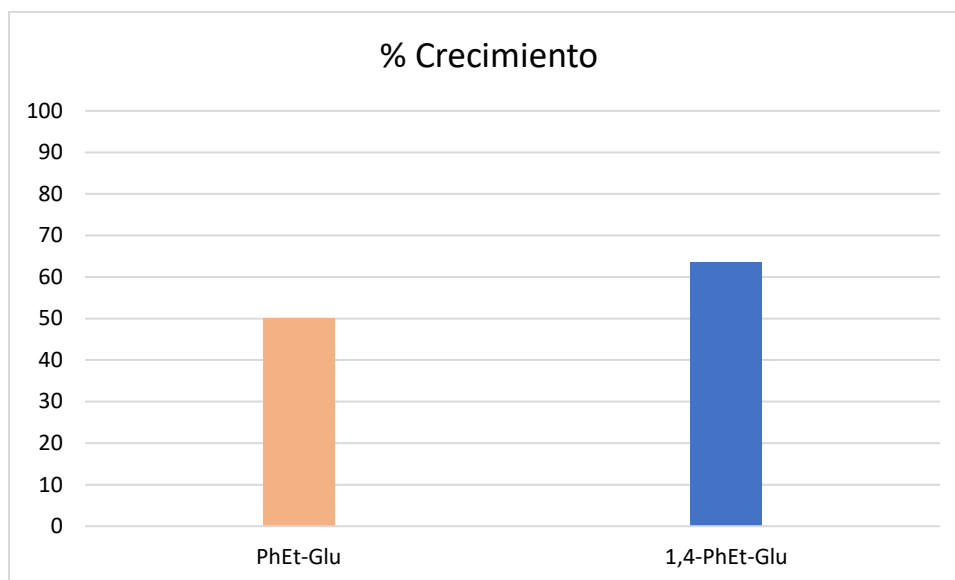


Figura 56. Representación gráfica de los datos de actividad IRI para las moléculas **60** y **86**.

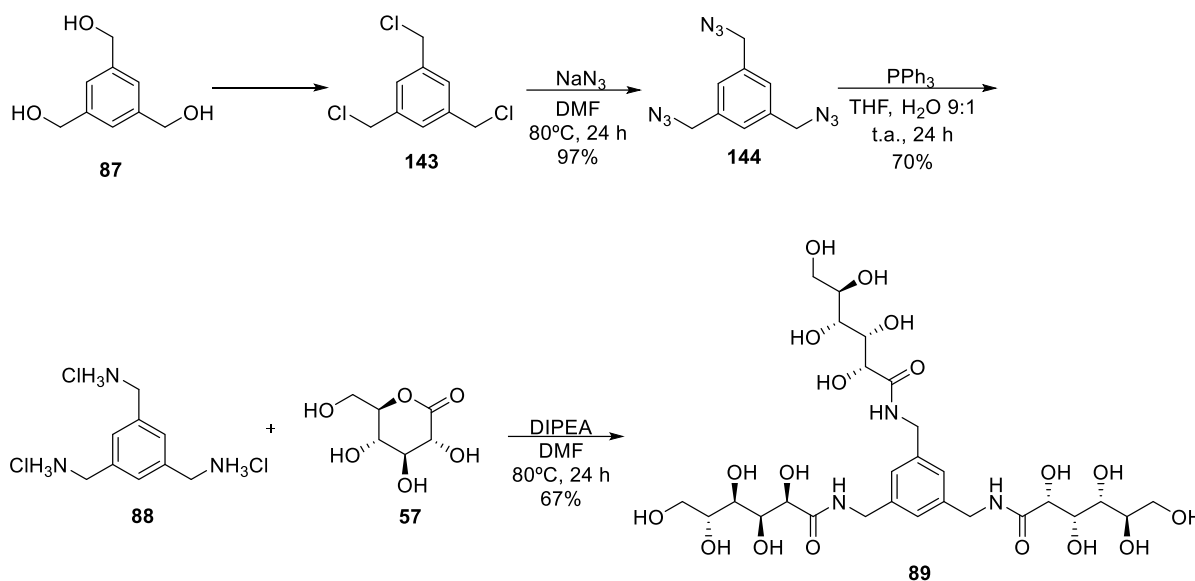
Como puede verse, la actividad IRI de la bisamida **86** (63,60%, 11 mM) muestra que la introducción de una segunda cadena polihidroxilada sobre la amida **60** disminuye la actividad IRI de esta (50,18%, 22 mM).

La pérdida de actividad de esta molécula **86** respecto a la modelo **60** puede deberse en gran medida a la baja solubilidad de la molécula **86** en agua o a que el espaciador apolar presenta una longitud muy grande.

### 3.1.1.7 Poliamidas polihidroxiladas arílicas

Para finalizar con el estudio de las amidas polihidroxiladas arílicas, decidimos estudiar el efecto que sobre la actividad IRI tiene la presencia en una molécula de más de dos unidades de la cadena polihidroxilada derivada de D-glucosa unidas a un núcleo arílico. Para ello elegimos la triamida **89** que incorpora tres unidades de la cadena polihidroxilada derivada de D-glucosa unidas y con un espaciador arílico de tribencilamina.

La síntesis de la poliamida **89** se llevó a cabo partiendo del hidrocloreuro **88** que preparamos a partir del triol **87** comercial como se indica en el Esquema 39, siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>119</sup> Este hidrocloreuro se hizo reaccionar con un exceso de D-gluconolactona en metanol, empleando DIPEA como base y calentando a reflujo, para finalmente obtener la poliamida deseada **89**, con un rendimiento del 67%.



Esquema 39. Esquema general de síntesis de la triamida anfifílica **89**.

La triamida **89** se caracterizó a partir de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas, de las que destacamos: en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H un multiplete de 6 protones entre 3.47 y 3.65 ppm que corresponde a los tres grupos bencilo unidos al nitrógeno de amida. La fórmula molecular del compuesto C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>N<sub>3</sub>O<sub>18</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 700,2689 (m/z teórico = 700,2698) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

El resultado de la actividad IRI de esta triamida **89** (**1,3,5-Bn-Glu**) puede verse a continuación.

Tabla 12. Datos de actividad IRI para las moléculas **58** y **89**.

	% Crecimiento	mM
<b>58 (Bn-Glu)</b>	40	22 mM
<b>89 (1,3,5-Bn-Glu)</b>	58,32	22 mM

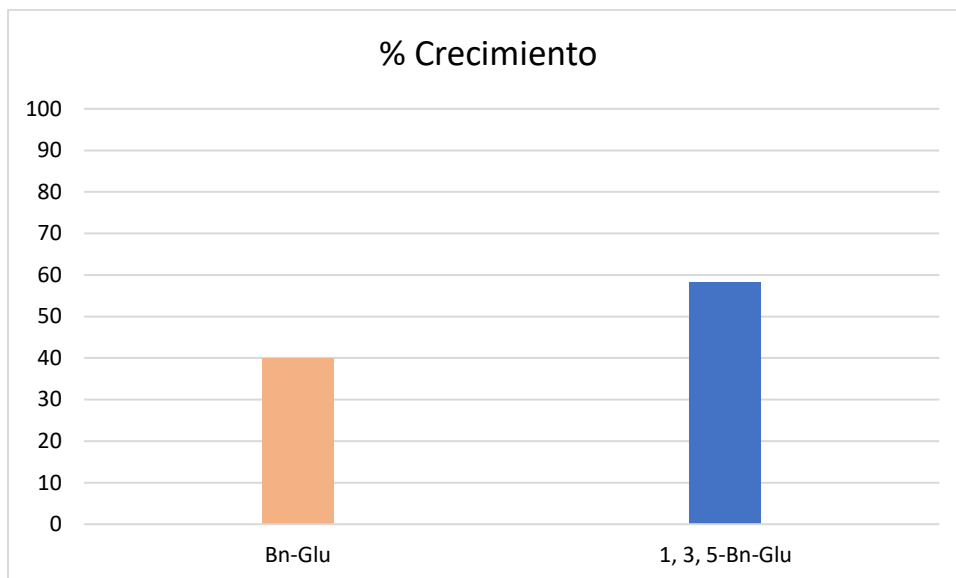


Figura 57. Datos de actividad IRI para las moléculas **58** y **89**.

La triamida **89** presentó un resultado de actividad de inhibición de la recristalización del hielo bajo (58.15%, 22 mM), lo que demuestra que la presencia de más de dos unidades de cadenas de D-glucosa sobre el núcleo arílico de bencilamina empeora el resultado de la actividad IRI con respecto a la presencia de una sola cadena en **58** (40%) y sobre todo a la presencia de dos cadenas en **84** (29.16%), lo que coincide con los datos obtenidos en secciones anteriores, en los que la pérdida de anfifilia o bolaanfifilia de la molécula se correlacionaba con una pérdida de actividad IRI.

### 3.1.2 Alquilamidas y alquilbisamidas derivadas del ácido (-)-shikímico

De acuerdo con el plan de trabajo establecido en esta Tesis, abordamos a continuación la síntesis y estudio de la inhibición de la recrystalización del hielo de una biblioteca de amidas anfífilas y bisamidas bolaanfífilas similares a las sintetizadas anteriormente, en las que en las que cambiaremos el extremo o extremos polares derivados de hexosas por el ácido (-)-shikímico (**24**).

#### 3.1.2.1 Amidas polihidroxiladas anfífilas

De acuerdo con el subobjetivo específico 2.1.2.1 estudiando las cuatro amidas de carácter anfífilo **90a**, **90b**, **90c** y **90d**, constituidas por una molécula del ácido (-)-shikímico (**24**) unida por un enlace amida a una cadena de alquilamina de diferente longitud, representadas en la Figura 58.

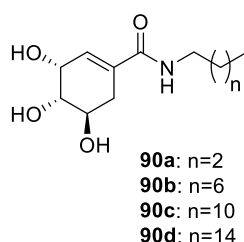
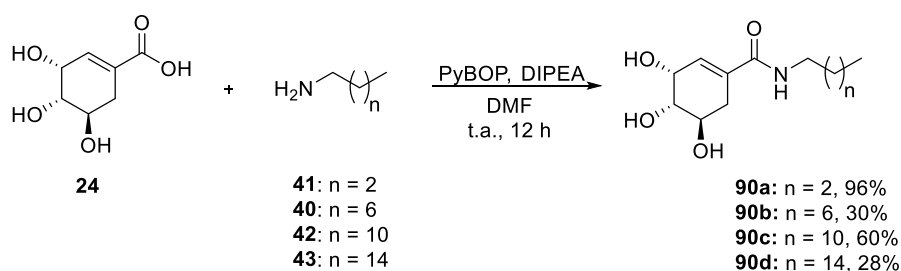


Figura 58. Amidas anfífilas (**90a**, **90b**, **90c** y **90d**) derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**).

La síntesis de estas amidas se llevó a cabo acoplando el ácido (-)-shikímico (**24**) comercial con *n*-butilamina (**41**), *n*-octilamina (**40**), *n*-dodecilamina (**42**) y *n*-hexadecilamina (**43**), también comerciales, empleando PyBOP como agente acoplante, DIPEA como base y DMF como disolvente, a temperatura ambiente. Esto nos permitió obtener las amidas esperadas **90a**, **90b**, **90c** y **90d** con rendimientos del 96%, 30%, 60% y 28% respectivamente.



Esquema 40. Síntesis de las amidas anfífilas (**90a**, **90b**, **90c** y **90d**) derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**).

Las amidas así sintetizadas pudieron ser caracterizadas a partir de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas, de las que cabe destacar:

Para la amida **90a**, un triplete de 2 protones en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H que aparece a 3.22 ppm y corresponde al grupo metileno contiguo al nitrógeno de amida. También su fórmula molecular C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub> confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 230.1387 (m/z teórico = 230.1387) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Para la amida **90b**, un doblete de tripletes de 2 protones en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H que aparece a 3.05 ppm y corresponde al grupo metileno contiguo al nitrógeno de amida. Su fórmula molecular C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que

muestra una señal con una relación  $m/z = 286.2013$  ( $m/z$  teórico = 286.2010) correspondiente al ion  $[M+H]^+$ .

Para la amida **90c**, un multiplete de 2 protones en su espectro de RMN- $^1H$  que aparece entre 2.98 y 3.09 ppm y corresponde al grupo metileno contiguo al nitrógeno de amida. También su fórmula molecular  $C_{19}H_{36}NO_4$  fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación  $m/z = 342.2639$  ( $m/z$  teórico = 342.2636) correspondiente al ion  $[M+H]^+$ .

Para la amida **90d**, un doblete de 2 protones en su espectro de RMN- $^1H$  que aparece a 3.03 ppm y corresponde al grupo metileno contiguo al nitrógeno de amida. También su fórmula molecular  $C_{23}H_{44}NO_4$  fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación  $m/z = 398.3265$  ( $m/z$  teórico = 398.3267) correspondiente al ion  $[M+H]^+$ .

El estudio de la capacidad de inhibición de la recristalización del hielo (ensayo de Splat-cooling) de las amidas anfífilas anteriormente sintetizadas: **90** (Shi-C4), **90b** (Shi-C8), **90c** (Shi-C12), y **90d** (Shi-C16) arrojó los resultados que podemos ver en la figura y tabla inferiores.

Tabla 13. Datos de la actividad IRI de las moléculas **90a**, **90b**, **90c** y **90d**, y para la molécula de referencia **9b**.

	% Crecimiento	mM
<b>9b (Glu-C8)</b>	10,00	0,5 mM
<b>90a (Shi-C4)</b>	56,51	22 mM
<b>90b (Shi-C8)</b>	74,82	6,5 mM
<b>90c (Shi-C12)</b>	82,65	1 mM
<b>90d (Shi-C16)</b>	-	-

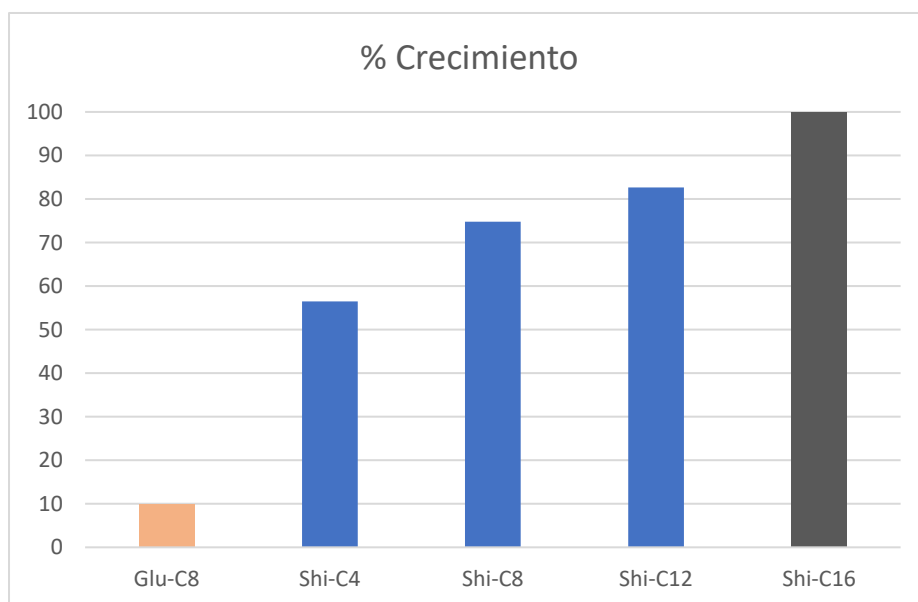


Figura 59. Representación gráfica de los datos de la actividad IRI de las moléculas **90a**, **90b**, **90c** y **90d**, y para la molécula de referencia **9b**.

Con excepción de la amida **90a** (Shi-C4) que resultó ser soluble y mostró una actividad IRI baja (56.51%, 22 mM), las otras tres amidas mostraron solubilidades bajas. La amida **90d** (Shi-C16) no fue posible solubilizarla, por lo que no se pudo realizar la medida. Las otras dos

amidas **90b** (**Shi-C8**) y **90c** (**Shi-C12**) pudieron solubilizarse a concentraciones muy bajas y a estas concentraciones mostraron ser inactivas con valores IRI de (74,82%, 6,5 mM) y (82,65%, 1 mM) respectivamente.

De nuevo, la longitud de cadena parece un factor clave para que una molécula presente buena actividad IRI, observando en este caso el mejor resultado para la longitud de cadena de 4 carbonos **Shi-C4**, aunque el bajo valor de actividad para **Shi-C8** y **Shi-C12** pueda deberse a la baja solubilidad de estas moléculas, y, por lo tanto, la baja concentración a la que pudieron ser estudiadas.

### 3.1.2.2 Bisamidas polihidroxiladas bolanfílicas

Continuamos ahora con el subobjetivo específico 2.1.2.2 estudiando las amidas bolanfílicas **91a**, **91b**, **91c** y **91d** con dos unidades del ácido (-)-shikímico (**24**) unidas por un enlace amida con cadenas alquílicas de diferente longitud representadas en la Figura 60.

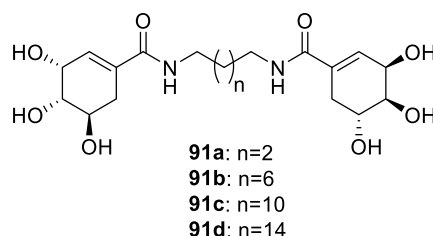
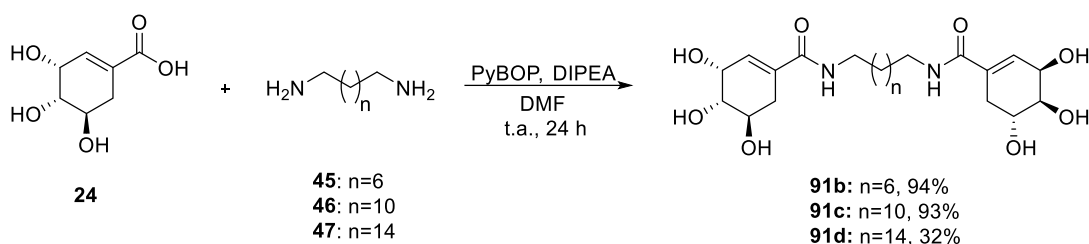


Figura 60. Bisamidas bolanfílicas (**91a**, **91b**, **91c** y **91d**) derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**).

La síntesis de estas bisamidas se llevó a cabo como en casos anteriores acoplando el ácido (-)-shikímico comercial (**24**) con 1,8-octanodiamina (**45**), 1,12-dodecildiamina (**46**) comerciales y con 1,16-hexadecildiamina (**47**), cuya síntesis se describió anteriormente, empleando PyBOP como agente acoplante, DIPEA como base y DMF como disolvente, a temperatura ambiente. Esto nos permitió obtener las bisamidas deseadas **91b**, **91c** y **91d** con rendimientos del 94%, 93% y 32% respectivamente.



Esquema 41. Síntesis de las bisamidas bolanfílicas (**91a**, **91b**, **91c** y **91d**) derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**).

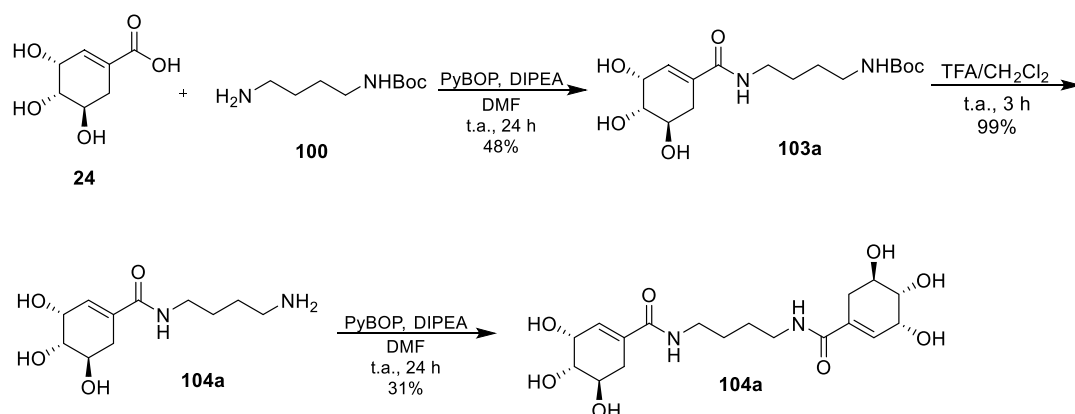
Las bisamidas **91b**, **91c** y **91d** se caracterizaron a partir sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas, entre las que destacamos que:

La bisamida **91b** muestra en su espectro de RMN- $^1\text{H}$ , un cuartete de 4 protones a 3.23 ppm que corresponde a sus dos grupos metileno unido al nitrógeno de amida. La fórmula molecular  $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_8$  fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación  $m/z = 457.2537$  ( $m/z$  teórico = 457.2537) correspondiente al ion  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

La bisamida **91c** muestra en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H, un cuartete de 4 protones a 3.06 ppm que corresponde a sus dos grupos metileno unido al nitrógeno de amida. La fórmula molecular C<sub>26</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 513.3170 (m/z teórico = 513.3170) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

La bisamida **91d** muestra en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H, un triplete de 4 protones a 3.22 ppm que corresponde a sus dos grupos metileno unido al nitrógeno de amida. La fórmula molecular C<sub>30</sub>H<sub>53</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 569,3733 (m/z teórico = 569,3731) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Sin embargo, la síntesis de la bisamida **91a** no pudo realizarse de la misma manera debido a que el 1,4-butildiamina **44** es un compuesto indeseable para el trabajo, como ya se comentó anteriormente. Fue necesario entonces hacerlo de una manera indirecta partiendo del *N*-Boc-1,4-butildiamina (**100**) comercial, que se acopló con el ácido (-)-shikímico (**24**) comercial empleando PyBOP como agente acoplante, DIPEA como base y DMF como disolvente, a temperatura ambiente para dar el uretano **103a** con un rendimiento del 48%. La monoamida así obtenida se sometió a una reacción de hidrólisis para desproteger el grupo carbamato de *tert*-butilo de su grupo amino terminal. Para ello se empleó TFA, empleando diclorometano como disolvente, lo que permitió obtener la amina **104a** con un rendimiento del 99%. Esta amina se acopló con ácido (-)-shikímico (**24**), en las condiciones anteriores, para obtener así la bisamida deseada **91a**, con un rendimiento del 31%.



Esquema 42. Síntesis de la bisamida bolaanfillica **91a**.

La bisamida **91a** se caracterizó por comparación de sus datos espectroscópicos con los de la bibliografía que resultaron idénticos.<sup>120</sup>

Las amidas intermedias **103a** y **104a** se caracterizaron a partir sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas, entre las que destacamos que:

La amida **103a** muestra en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H, un triplete de 2 protones a 3.05 ppm que corresponde a sus dos grupos metileno unido al nitrógeno de amida, además de un singlete de 9 protones a 1.43 ppm correspondiente a los tres metilos del grupo uretano. La fórmula molecular C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 345.2021 (m/z teórico = 345.2020) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

La amida **104a** muestra en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H, un doblete de 2 protones a 3.22 ppm que corresponde a sus dos grupos metileno unido al nitrógeno de amida. La fórmula molecular

$C_{11}H_{21}N_2O_4$  fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación  $m/z = 245.1494$  ( $m/z$  teórico = 245.1496) correspondiente al ion  $[M+H]^+$ .

Una vez obtenidas las bisamidas **91a (Shi-C4-Shi)**, **91b (Shi-C8-Shi)**, **91c (Shi-C12-Shi)**, y **91d (Shi-C16-Shi)** procedimos a realizar el ensayo de inhibición de la recristalización del hielo (ensayo de Splat-cooling), obteniendo los siguientes resultados.

Tabla 14. Datos de la actividad IRI de las moléculas **91a**, **91b**, **91c** y **91d**, y para la molécula de referencia **9b**.

	% Crecimiento	mM
<b>9b (Glu-C8)</b>	10,00	0,5 mM
<b>91a (Shi-C4-Shi)</b>	61,87	22 mM
<b>91b (Shi-C8-Shi)</b>	68,16	11 mM
<b>91c (Shi-C12-Shi)</b>	49,74	2 mM
<b>91d (Shi-C16-Shi)</b>	-	-

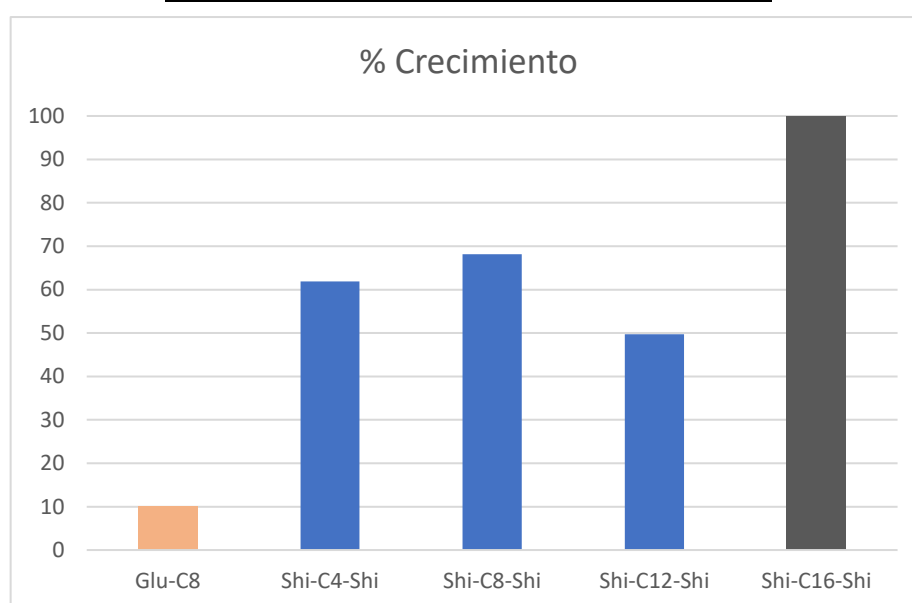


Figura 61. Representación gráfica de los datos de la actividad IRI de las moléculas **91a**, **91b**, **91c** y **91d**, y para la molécula de referencia **9b**.

Las bisamidas bolaanfílicas estudiadas ahora, al igual que las amidas anfílicas estudiadas en el apartado anterior, mostraron un patrón de solubilidad similar. De nuevo la bisamida con cadena alquílica de cuatro átomos de carbono **Shi-C4-Shi** fue soluble y mostró una actividad IRI baja (61.87%, 22 mM) y la amida con cadena de dieciséis átomos de carbono **Shi-C16-Shi** resultó insoluble y por lo tanto no fue posible su estudio. Por su parte, las bisamidas **Shi-C8-Shi** y **Shi-C12-Shi** mostraron actividades IRI también relativamente bajas (68,16%, 11mM) y (49,74%, 2m M) respectivamente.

De todas ellas es destacable la actividad IRI de la amida con cadena alquílica de doce átomos de carbono **Shi-C12-Shi** que muestra una actividad moderada, pero a concentración muy baja.

Observamos nuevamente que la longitud de cadena influye enormemente en la actividad IRI de las moléculas, y que de forma general las moléculas bolaanfílicas tienden a presentar una actividad IRI mayor que sus análogas anfílicas, como en los casos estudiados anteriormente.

Como reflexión general de los resultados de IRI anteriormente mostrados, tomado como referencia la *N*-octil-D-gluconamida (**9b**), la molécula de bajo peso molecular con menor actividad IRI reportada hasta que empezamos esta Tesis (10% a 0.5 mM), hemos sintetizado un total de 40 moléculas con 16 estructuras diferentes.

Los resultados de actividad IRI encontrados para estas moléculas han sido muy variados y como recapitulación de todos ellos hemos encontrado una molécula que presenta actividad IRI más baja que la molécula modelo, **94b** (8.15% a 2 mM), que pasa por lo tanto a ser la molécula de bajo peso molecular con mayor actividad IRI descrita hasta la fecha.

En el aspecto estructural lo más relevante que hemos observado es que las estructuras de tipo bolaanfílico presentan siempre mejores propiedades IRI que sus análogas anfílicas, como puede observarse para el caso de la molécula modelo **9b** comparándola con la molécula **94b** o el de la molécula **58** comparándola con la molécula **84** (ver Figura 62). También que las estructuras angulares o ramificadas no favorecen esta actividad.

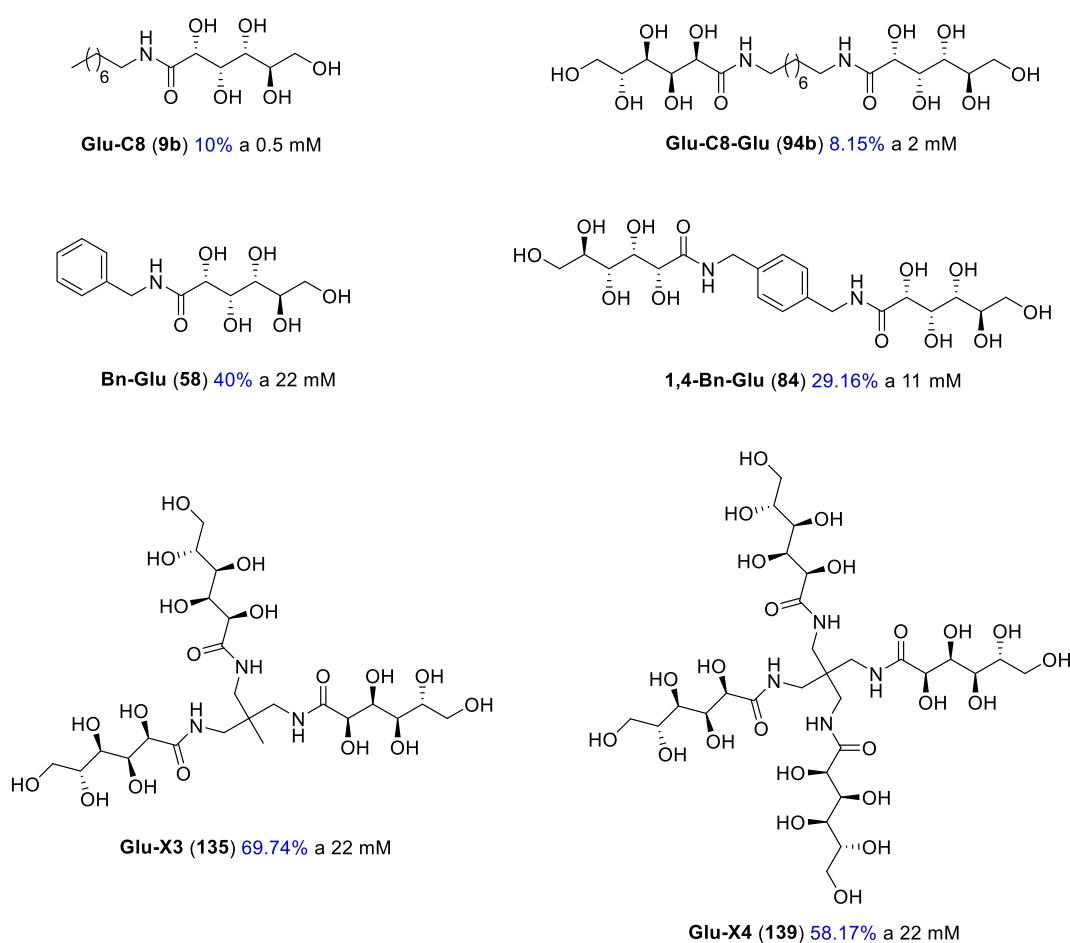


Figura 62. Estructuras de las moléculas **9b**, **94b**, **58**, **84**, **135** y **139** y datos de su actividad IRI.

Esto podría interpretarse como que la estructuración de estas moléculas, en la superficie de los cristales de hielo o en la interfase entre los mismos, para interferir el libre tránsito de las moléculas de agua entre ellos, es similar y que las estructuras de tipo monoamida tienen más dificultades para estructurarse o bien que su estructuración es menos eficaz que las de tipo diamida, como se esquematiza a continuación.

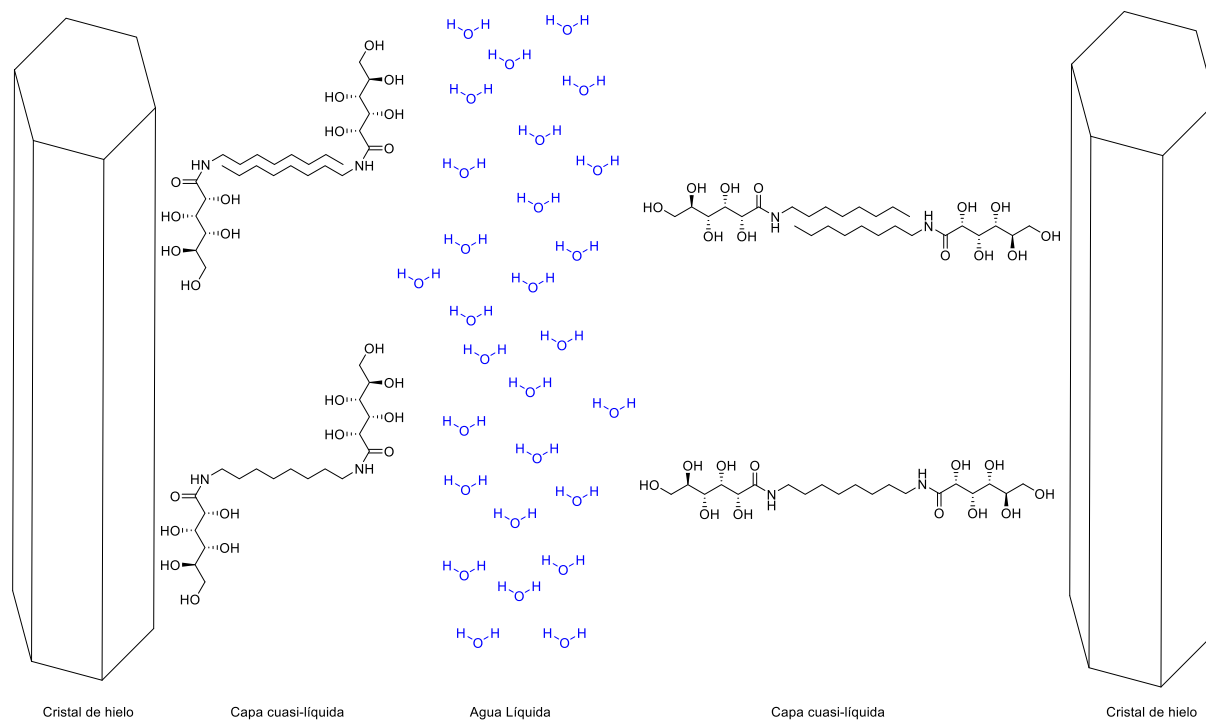


Figura 63. Representación de la hipótesis de estructuración y unión a las caras del cristal de hielo de las moléculas **9b** y **94b**.

Esta hipótesis debe ser estudiada con más detalle y en este momento estamos trabajando en ello mediante modelizaciones de la estructuración de estos compuestos en modelo de agua/hielo, lo que esperamos pueda abrir luz sobre el mecanismo de la inhibición de la recrystalización del hielo.

### 3.2 Síntesis y estudio de la capacidad de gelificación de alquilamidas y alquilbisamidas derivadas de hexosas y del ácido (-)-shikímico

De acuerdo con el plan de trabajo establecido en el segundo objetivo de esta tesis doctoral, llevaremos a cabo la síntesis y el estudio de la capacidad de gelificación de tres series de amidas y bisamidas.

En la primera serie estudiaremos la capacidad de gelificación de las amidas anfífilas y bisamidas bolaanfífilas derivadas de hexosas (constituidas por una o dos cabezas polares derivada de hexosas unida a una cadena apolar hidrocarbonada), cuya síntesis se describió en los apartados 3.1.1.1 y 3.1.1.2.

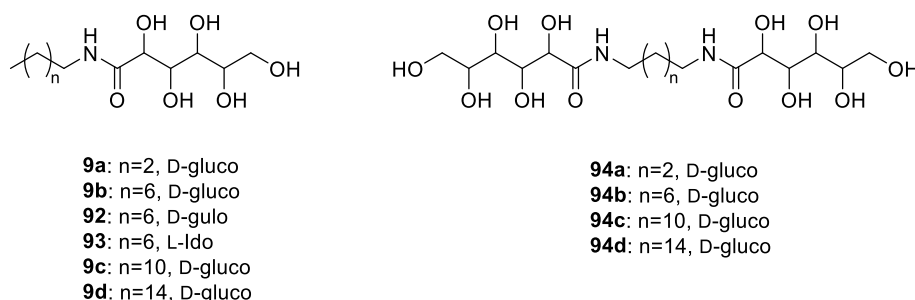


Figura 64. Estructuras de las amidas anfífilas y bisamidas bolaanfífilas derivadas de hexosas.

En la segunda serie estudiaremos la capacidad de gelificación de las amidas anfífilas y bisamidas bolaanfífilas derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**) (constituidas por una o dos cabezas polares derivadas de ácido (-)-shikímico (**24**) unidas a los extremos de una cadena hidrocarbonada), cuya síntesis se describió en los apartados 3.1.2.1 y 3.1.2.2.

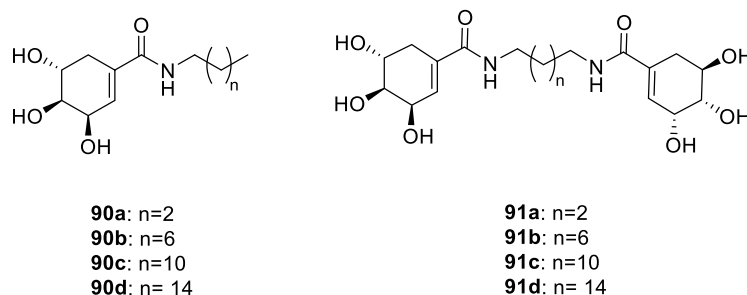
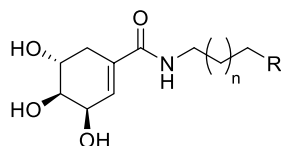


Figura 65. Estructuras de las amidas anfífilas y bisamidas bolaanfífilas derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**).

En la tercera y última serie de este apartado, estudiaremos la síntesis y la capacidad de gelificación de las amidas bolaanfífilas asimétricas derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**) (constituidas por una cabeza polar derivada del ácido (-)-shikímico (**24**) y otra cabeza polar de tipo éster, ácido carboxílico, uretano o amina, unidas a los extremos de una cadena hidrocarbonada).



<b>98a:</b> n=1, R=COOMe	<b>103a:</b> n=2, R=NHBoc
<b>98b:</b> n=5, R=COOMe	<b>103b:</b> n=6, R=NHBoc
<b>98c:</b> n=9, R=COOMe	<b>103c:</b> n=10, R=NHBoc
<b>99a:</b> n=1, R=COOH	<b>104a:</b> n=2, R=NH <sub>2</sub>
<b>99b:</b> n=5, R=COOH	<b>104b:</b> n=6, R=NH <sub>2</sub>
<b>99c:</b> n=9, R=COOH	<b>104c:</b> n=10, R=NH <sub>2</sub>

Figura 66. Estructuras de las bolaanfílicas asimétricas derivadas del ácido (-)-shikímico (24).

Una vez obtenidos los compuestos planteados como objetivo, procedimos a realizar los ensayos de su capacidad de gelificación en 14 disolventes que cubren un rango amplio de polaridades: hexano, 1,4-dioxano, tolueno, éter dietílico, cloroformo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, diclorometano, isopropanol, acetona, etanol, metanol, acetonitrilo y agua, ordenados por orden creciente de su constante dieléctrica, así como de disolución PBS.

El método experimental llevado a cabo para estudiar las propiedades gelificantes de las moléculas sintetizadas es el “test de inversión de vial”. Para ello partimos de 5 mg de cada uno de los compuestos y 0.1 mL de disolvente. (La razón de empezar con estas cantidades es que está comúnmente aceptado que una sustancia es un agente gelificante si forma un gel a concentraciones inferiores a 50 mg/mL, un buen gelificante si los forma por debajo de 20 mg/mL y un supergelificante si los forma a concentraciones inferiores a 2 mg/mL).

A continuación, mezclamos la amida y el disolvente y si se disuelven fácilmente se considera que la amida no forma el gel, por lo que no es un agente gelificante de ese disolvente.

Si la amida y el disolvente no se disuelven, calentamos hasta ebullición, y si en estas condiciones no se disuelve se considera que la amida es insoluble en ese disolvente.

Si al calentar hasta ebullición la amida se disuelve, sometemos el vial a sonicación durante un minuto y después observamos si se formó un gel, invirtiendo el vial con la mezcla y comprobando que no fluye (test de inversión). En el caso de que fluya, pero lo haga con dificultad, se considera que se ha formado un gel parcial.

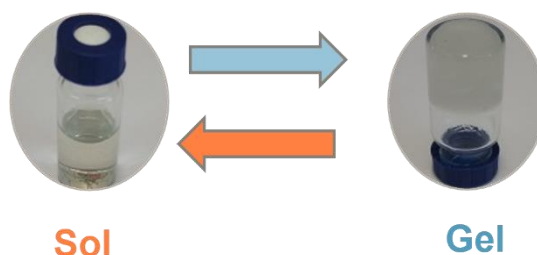


Figura 67. Representación gráfica del cambio entre el estado sol y gel de un agente gelificante en agua.

Si al someter la mezcla a sonicación no observamos la formación de un gel, se calienta de nuevo hasta ebullición, la disolución obtenida se deja enfriar a temperatura ambiente y al cabo de 10 minutos observamos si se formó el gel.

Una vez comprobado que la amida forma un gel en un determinado disolvente, a la concentración de 50 mg/mL, procedemos a diluir la mezcla hasta encontrar la concentración

mínima a la que la amida gelifica ese disolvente, lo que se conoce como concentración mínima de gelificación (*cmg*).

Para aquellos casos en los que la amida no se disuelva a 50 mg/mL buscamos la concentración a la que se disuelve y si a esa concentración gelifica, vamos disminuyendo la concentración hasta encontrar la *cmg*.

Una vez encontrada la concentración mínima de gelificación se almacena el gel durante tres meses y al cabo de este tiempo de comprueba si se mantiene estable, de nuevo mediante la inversión de vial.

### 3.2.1 Estudio de gelificación de amidas y bisamidias derivadas de hexosas

De acuerdo con el subobjetivo 2.1 de este capítulo de la Tesis comenzamos el estudio de gelificación con las amidas anfifílicas **9b** (**Glu-C8**); **92** (**Gulo-C8**) y **93** (**Ido-C8**), constituidas por una cadena alquílica de *n*-octano unida mediante un enlace amida a una unidad de hexosa con estereoquímica de D-glucosa, D-gulosa y L-idosa respectivamente, cuya síntesis se llevó a cabo como se indicó en el capítulo anterior (apartado 3.1.1.1).

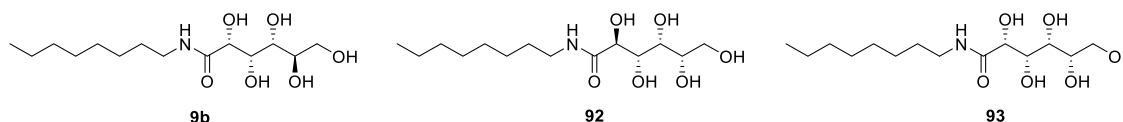


Figura 68. Estructuras de las amidas anfifílicas **9b** (**Glu-C8**), **92** (**Gulo-C8**) y **93** (**Ido-C8**).

Los disolventes empleados para el estudio de gelificación fueron: hexano, 1,4-dioxano, tolueno, éter dietílico, cloroformo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, diclorometano, isopropanol, acetona, etanol, metanol, acetonitrilo y agua, ordenados por orden creciente de su constante dieléctrica, y también una disolución PBS.

Los resultados obtenidos aparecen representados en la siguiente tabla y también en forma de diagrama de barras.

Tabla 15. Datos del estudio de gelificación para las moléculas **9b (Glu-C8)**, **92 (Gulo-C8)** y **93 (Ido-C8)**.  
*S*: soluble, *i*: insoluble, *pg*: gel parcial, *cmg* (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

Producto	Glu-C8	Gulo-C8	Ido-C8
hexano	i	i	i
1,4-dioxano	pg	i	i
tolueno	i	i	i
Et <sub>2</sub> O	i	i	i
CHCl <sub>3</sub>	i	i	i
AcOEt	pg	s	i
THF	s	s	s
DCM	i	i	i
iPr-OH	s	s	s
acetona	20	i	i
EtOH	s	s	s
MeOH	s	s	s
CH <sub>3</sub> CN	20	s	s
H <sub>2</sub> O	25	pg	25
PBS	30	pg	pg

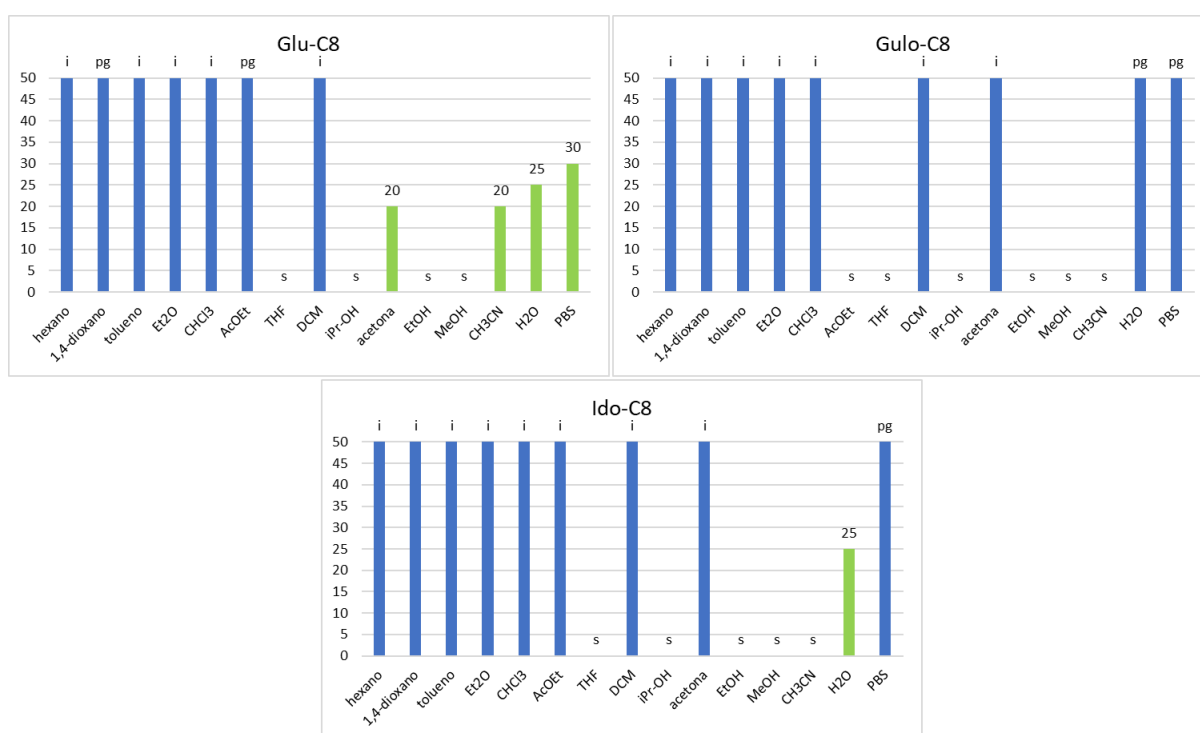


Figura 69. Representación gráfica de los datos del estudio de gelificación para las moléculas **9b (Glu-C8)**, **92 (Gulo-C8)** y **93 (Ido-C8)**. *S*: soluble, *i*: insoluble, *pg*: gel parcial, *cmg* (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

Como era de esperar para esta serie de compuestos en los que modificamos la estereoquímica de los grupos hidroxilos, el comportamiento es muy similar entre las tres moléculas, siendo la capacidad de solubilización casi idéntica en todos los casos, exceptuando: el acetato de etilo, donde **9b (Glu-C8)** forma un gel parcial, **93 (Ido-C8)** es insoluble y **92 (Gulo-C8)** es soluble; la acetona, en donde **9b (Glu-C8)** forma un gel a 20 mg/mL mientras que **93 (Ido-C8)** y **92 (Gulo-C8)** son insolubles; y el acetonitrilo, en el que **9b (Glu-C8)** forma un gel a 20 mg/mL y de nuevo tanto **93 (Ido-C8)** como **92 (Gulo-C8)** son totalmente solubles.

Por lo que respecta a su comportamiento como gelificantes del agua, es similar en los tres casos: **9b (Glu-C8)** forma un gel a concentración de 25 mg/mL, **93 (Ido-C8)** forma un gel a concentración de 25 mg/mL y **92 (Gulo-C8)** solo forma geles parciales.

También probamos el comportamiento de estas moléculas en mezclas de agua/etanol, con proporciones de etanol menores del 50% (2:1, 3:1 y 4:1), ya que, si se formasen geles, estos podrían considerarse hidrogeles.

Tabla 16. Datos de gelificación en mezclas de agua/etanol para las moléculas **9b (Glu-C8)**, **92 (Gulo-C8)** y **93 (Ido-C8)**.  
S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

H <sub>2</sub> O/EtOH	Glu-C8	Gulo-C8	Ido-C8
<b>2:1</b>	S	S	S
<b>3:1</b>	S	S	S
<b>4:1</b>	S	S	S

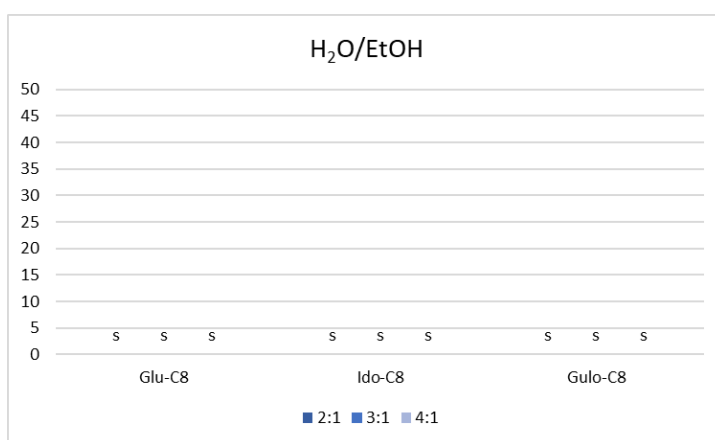


Figura 70. Representación gráfica de los datos de gelificación en mezclas de agua/etanol para las moléculas **9b (Glu-C8)**, **92 (Gulo-C8)** y **93 (Ido-C8)**. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

El comportamiento observado, como puede verse en la Figura 70 y la Tabla 16, es idéntico en todos los casos, resultando ser las tres moléculas solubles para cualquier proporción de agua/etanol empleadas.

Continuamos nuestro estudio con las amidas anfifílicas **9a** (Glu-C4), **9b** (Glu-C8), **9c** (Glu-C12) y **9d** (Glu-C16), constituidas por una unidad de D-glucosa unida mediante un enlace amida a cadenas alquílicas de *n*-butano, *n*-octano, *n*-dodecano y *n*-hexadecano respectivamente, cuya síntesis se llevó a cabo como se indicó en el capítulo anterior (apartado 3.1.1.2).

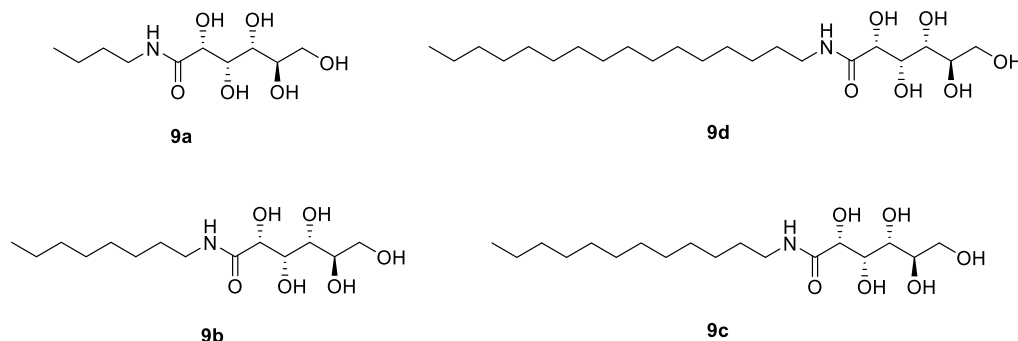


Figura 71. Estructuras de las amidas anfifílicas moléculas **9a** (Glu-C4), **9b** (Glu-C8), **9c** (Glu-C12) y **9d** (Glu-C16).

Los disolventes empleados, ordenados de menor polaridad a mayor, son los mismos que en el caso anterior: hexano, 1,4-dioxano, tolueno, éter dietílico, cloroformo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, diclorometano, isopropanol, acetona, etanol, metanol, acetonitrilo, agua y también en disolución PBS.

Los resultados obtenidos puedes verse en la Tabla 17 y la Figura 72:

Tabla 17. Datos del estudio de gelificación para las moléculas moléculas **9a** (Glu-C4), **9b** (Glu-C8), **9c** (Glu-C12) y **9d** (Glu-C16). S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

Producto	Glu-C4	Glu-C8	Glu-C12	Glu-C16
hexano	i	i	i	i
1,4-dioxano	s	pg	13	i
tolueno	s	i	14	i
Et <sub>2</sub> O	i	i	i	i
CHCl <sub>3</sub>	i	i	i	i
AcOEt	i	pg	i	i
THF	s	s	pg	i
DCM	i	i	i	i
iPr-OH	s	s	pg	50
acetona	i	20	pg	i
EtOH	s	s	pg	25
MeOH	s	s	35	15
CH <sub>3</sub> CN	i	20	s	i
H <sub>2</sub> O	s	25	25	i
PBS	s	30	pg	i

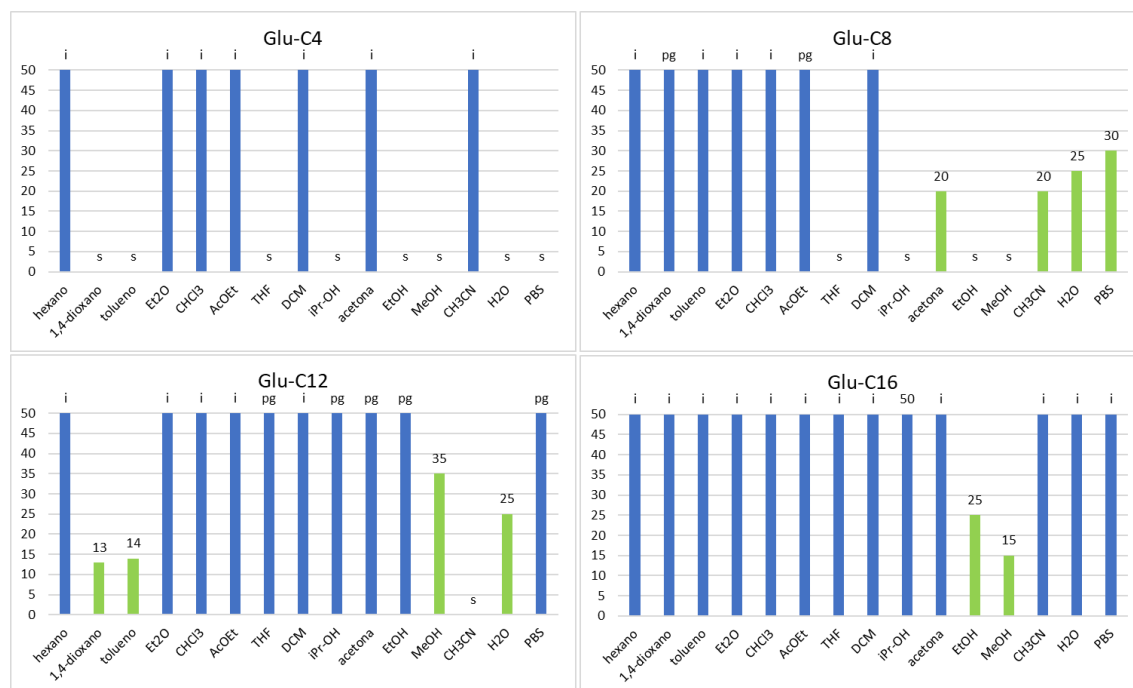


Figura 72. Representación gráfica de los datos del estudio de gelificación para las moléculas **9a (Glu-C4)**, **9b (Glu-C8)**, **9c (Glu-C12)** y **9d (Glu-C16)**. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

Como era de esperar, la solubilidad de los compuestos aumenta al disminuir la longitud de la cadena, siendo **9a (Glu-C4)** el compuesto soluble en más disolventes y **9d (Glu-C16)** el más insoluble.

La capacidad de gelificación, por el contrario, alcanza su máximo en un punto intermedio, siendo **9b (Glu-C8)** y **9c (Glu-C12)** los compuestos que más disolventes gelifican. Destacan los alcoholes (etanol, isopropanol y metanol), en los cuales los compuestos de cadena más corta **9a (Glu-C4)** y **9b (Glu-C8)** son totalmente solubles, pero a medida que la longitud de la cadena aumenta, pierden solubilidad y acaban formando geles en **9c (Glu-C12)** y **9d (Glu-C16)**. A su vez, se observa el efecto contrario en la acetona, donde disminuye la solubilidad a medida que la cadena se hace cada vez más corta, formándose un gel solo para **9b (Glu-C8)**.

Los resultados obtenidos tanto en agua como en disolución PBS muestran que el aumento de la longitud de la cadena alquílica causa una disminución de la solubilidad, siendo **9a (Glu-C4)** soluble y **9d (Glu-C16)** insoluble. Para los casos de cadenas con longitud intermedia se observa la gelificación de agua en los dos casos **9b (Glu-C8)** y **9c (Glu-C12)** y la gelificación de PBS para **9b (Glu-C8)**, formándose un gel parcial para **9d (Glu-C16)**.

A la vista de los resultados positivos obtenidos con estas moléculas para la gelificación de agua y disolución PBS, expuestos anteriormente, decidimos probar también la capacidad de gelificación de estas cuatro moléculas en mezclas de agua/etanol, con proporciones de etanol menores del 50% (2:1, 3:1 y 4:1). Los resultados obtenidos se muestran a continuación.

Tabla 18. Datos de gelificación en mezclas de agua/etanol para las moléculas **9a** (Glu-C4), **9b** (Glu-C8), **9c** (Glu-C12) y **9d** (Glu-C16). S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

H <sub>2</sub> O/EtOH	Glu-C4	Glu-C8	Glu-C12	Glu-C16
2:1	s	s	pg	pg
3:1	s	s	20	20
4:1	s	s	pg	i

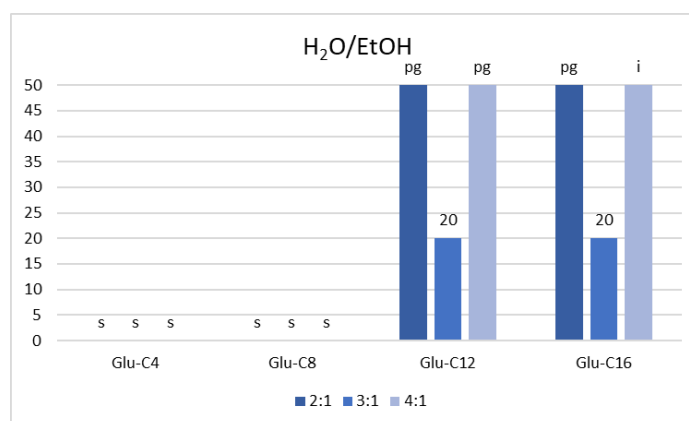


Figura 73. Representación gráfica para los datos de gelificación en mezclas de agua/etanol para las moléculas **9a** (Glu-C4), **9b** (Glu-C8), **9c** (Glu-C12) y **9d** (Glu-C16). S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

Como puede verse los resultados de gelificación en mezclas de etanol agua son, en general, peores que los de gelificación en agua pura, salvo para el caso de la mezcla con un 25% de etanol. En este caso desaparece la capacidad de gelificación para **9b** (Glu-C8), pero mejora ligeramente para **9c** (Glu-C12) (que pasa de cmg 25 mg/mL a 20 mg/mL) y se forma un gel en el caso de **9d** (Glu-C16).

Como última parte de este subobjetivo (2.2.1) estudiamos las moléculas **94a** (Glu-C4-Glu), **94b** (Glu-C8-Glu), **94c** (Glu-C12-Glu) y **94d** (Glu-C16-Glu), análogas a las moléculas **9a-d** pero con una unidad más de D-glucosa en el extremo de su cadena alquílica.

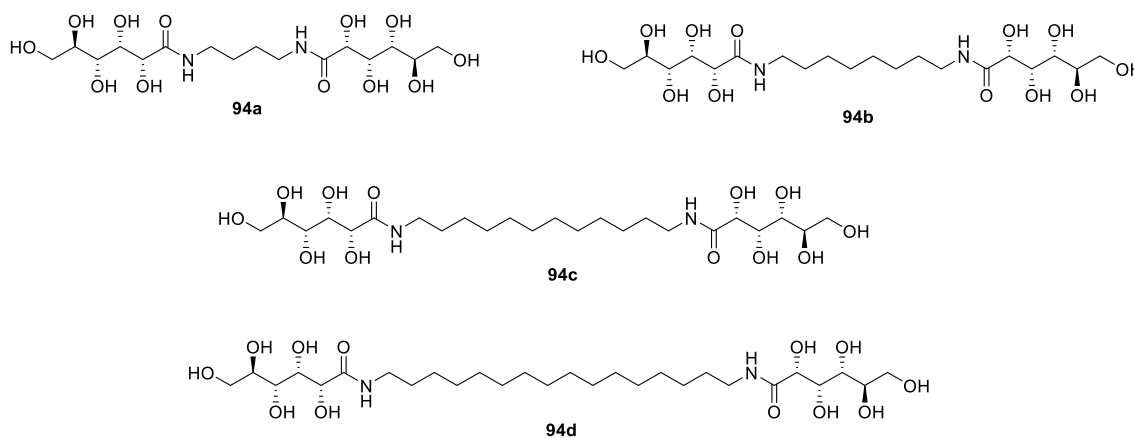


Figura 74. Estructuras de las bisamidas bolaanfílicas **94a** (Glu-C4-Glu), **94b** (Glu-C8-Glu), **94c** (Glu-C12-Glu) y **94d** (Glu-C16-Glu).

Los disolventes que empleamos para el estudio son los mismos que en los dos apartados anteriores: hexano, 1,4-dioxano, tolueno, éter dietílico, cloroformo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, diclorometano, isopropanol, acetona, etanol, metanol, acetonitrilo, agua y también en disolución PBS. Y los resultados obtenidos pueden verse en la tabla y los gráficos de barras siguientes.

Tabla 19. Datos del estudio de gelificación para las moléculas **94a (Glu-C4-Glu)**, **94b (Glu-C8-Glu)**, **94c (Glu-C12-Glu)** y **94d (Glu-C16-Glu)**. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

Producto	Glu-C4-Glu	Glu-C8-Glu	Glu-C12-Glu	Glu-C16-Glu
hexano	i	i	i	i
1,4-dioxano	i	i	i	i
tolueno	i	i	i	i
Et <sub>2</sub> O	i	i	i	i
CHCl <sub>3</sub>	i	i	i	i
AcOEt	i	i	i	i
THF	i	i	i	i
DCM	i	i	i	i
iPr-OH	i	i	i	s
acetona	i	i	i	i
EtOH	i	i	i	s
MeOH	i	i	i	s
CH <sub>3</sub> CN	i	i	i	i
H <sub>2</sub> O	s	s	s	20
PBS	s	s	s	i

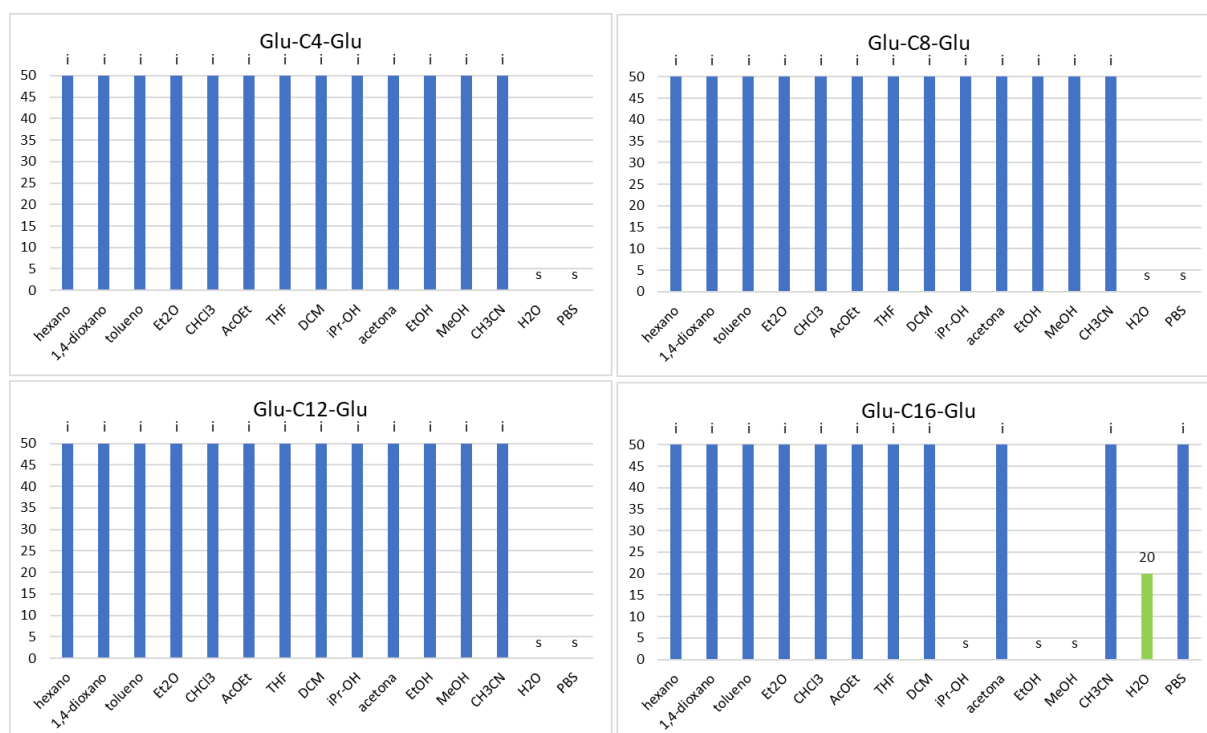


Figura 75. Representación gráfica de los datos del estudio de gelificación para las moléculas **94a (Glu-C4-Glu)**, **94b (Glu-C8-Glu)**, **94c (Glu-C12-Glu)** y **94d (Glu-C16-Glu)**. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

Estas amidas bolaanfílicas resultaron ser compuestos generalmente muy insolubles y solo fue posible solubilizarlas calentando en agua y disolución PBS para el caso de **94a (Glu-C4-Glu)**, **94b (Glu-C8-Glu)** y **94c (Glu-C12-Glu)**.

La molécula **94d (Glu-C16-Glu)** resultó ser ligeramente más soluble, disolviéndose en los alcoholes (etanol, isopropanol, metanol), y formando un gel débil en agua (*cmg* 20 mg/mL).

Los resultados obtenidos, que implican la formación de un gel en agua para el caso de **94d (Glu-C16-Glu)**, nos llevaron a probar también la capacidad de gelificación de nuestras moléculas bolaanfílicas en mezclas de agua/etanol, con proporciones de etanol menores del 50% (2:1, 3:1 y 4:1). Los resultados obtenidos aparecen recogidos en la tabla y los gráficos de barras siguientes, siendo bastante satisfactorios con respecto a los resultados de gelificación de las mismas moléculas en agua pura.

Tabla 20. Datos de gelificación en mezclas de agua/etanol para las moléculas **94a (Glu-C4-Glu)**, **94b (Glu-C8-Glu)**, **94c (Glu-C12-Glu)** y **94d (Glu-C16-Glu)**. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, *cmg* (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

H <sub>2</sub> O/EtOH	Glu-C4-Glu	Glu-C8-Glu	Glu-C12-Glu	Glu-C16-Glu
2:1	s	s	s	s
3:1	s	s	5	s
4:1	s	s	s	10

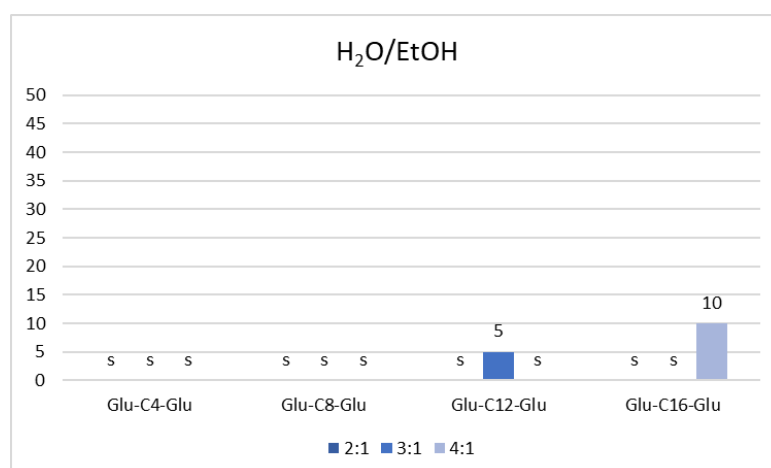


Figura 76. Representación gráfica de los datos del estudio de gelificación en mezclas de agua/etanol para las moléculas **94a (Glu-C4-Glu)**, **94b (Glu-C8-Glu)**, **94c (Glu-C12-Glu)** y **94d (Glu-C16-Glu)**. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, *cmg* (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

Las moléculas de cadena corta **94a (Glu-C4-Glu)** y **94b (Glu-C8-Glu)** resultaron solubles en todas las proporciones de agua/etanol ensayadas, al igual que en agua pura. Pero la molécula **94c (Glu-C12-Glu)**, que también era soluble en agua pura, gelifica bien una mezcla de H<sub>2</sub>O/etanol con un 25% de etanol (*cmg* 5 mg/mL). Por último, la molécula **94d (Glu-C16-Glu)** mejora su capacidad de gelificación de una mezcla de H<sub>2</sub>O/etanol con un 25% de etanol (*cmg* 10 mg/mL) con respecto al agua pura (*cmg* 20 mg/mL), aunque estos geles no son demasiado estables y se desmoronan con facilidad.

### 3.2.2 Estudio de gelificación de amidas y bisamidas simétricas derivadas del ácido (-)-shikímico

De acuerdo con el subobjetivo 2.2.2 de este segundo capítulo de la Tesis, estudiaremos ahora la capacidad de gelificación de las amidas derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**) sintetizadas en los apartados 3.1.2.1 y 3.1.2.2.

Comenzamos con el estudio de la capacidad de gelificación de las moléculas anfifílicas **90a** (Shi-C4), **90b** (Shi-C8), **90c** (Shi-C12) y **90d** (Shi-C16), todas ellas constituidas por una unidad de ácido (-)-shikímico (**24**) unida por medio de un enlace amida a cadenas alquílicas de diferente longitud.

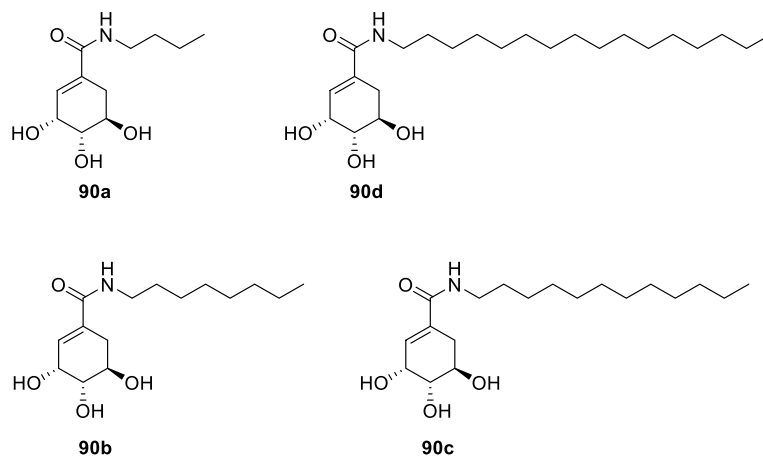


Figura 77. Estructuras de las amidas anfifílicas **90a** (Shi-C4), **90b** (Shi-C8), **90c** (Shi-C12) y **90d** (Shi-C16).

También ahora los disolventes empleados son los mismos que en los casos anteriores: hexano, 1,4-dioxano, tolueno, éter dietílico, cloroformo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, diclorometano, isopropanol, acetona, etanol, metanol, acetonitrilo, agua y disolución PBS.

Los resultados obtenidos del correspondiente test de gelificación pueden verse a continuación.

Tabla 21. Estudio de gelificación de amidas anfífilas **90a (Shi-C4)**, **90b (Shi-C8)**, **90c (Shi-C12)** y **90d (Shi-C16)** derivadas del ácido (-)-shikímico. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

Producto	Shi-C4	Shi-C8	Shi-C12	Shi-C16
hexano	i	i	i	i
1,4-dioxano	s	s	s	s
tolueno	i	i	i	i
Et <sub>2</sub> O	i	i	i	i
CHCl <sub>3</sub>	i	i	i	25
AcOEt	s	s	i	i
THF	s	s	s	s
DCM	i	i	s	i
iPr-OH	s	s	s	i
acetona	s	s	s	20
EtOH	s	s	s	s
MeOH	s	s	s	s
CH <sub>3</sub> CN	s	s	i	i
H <sub>2</sub> O	s	14	i	i
PBS	s	20	i	i

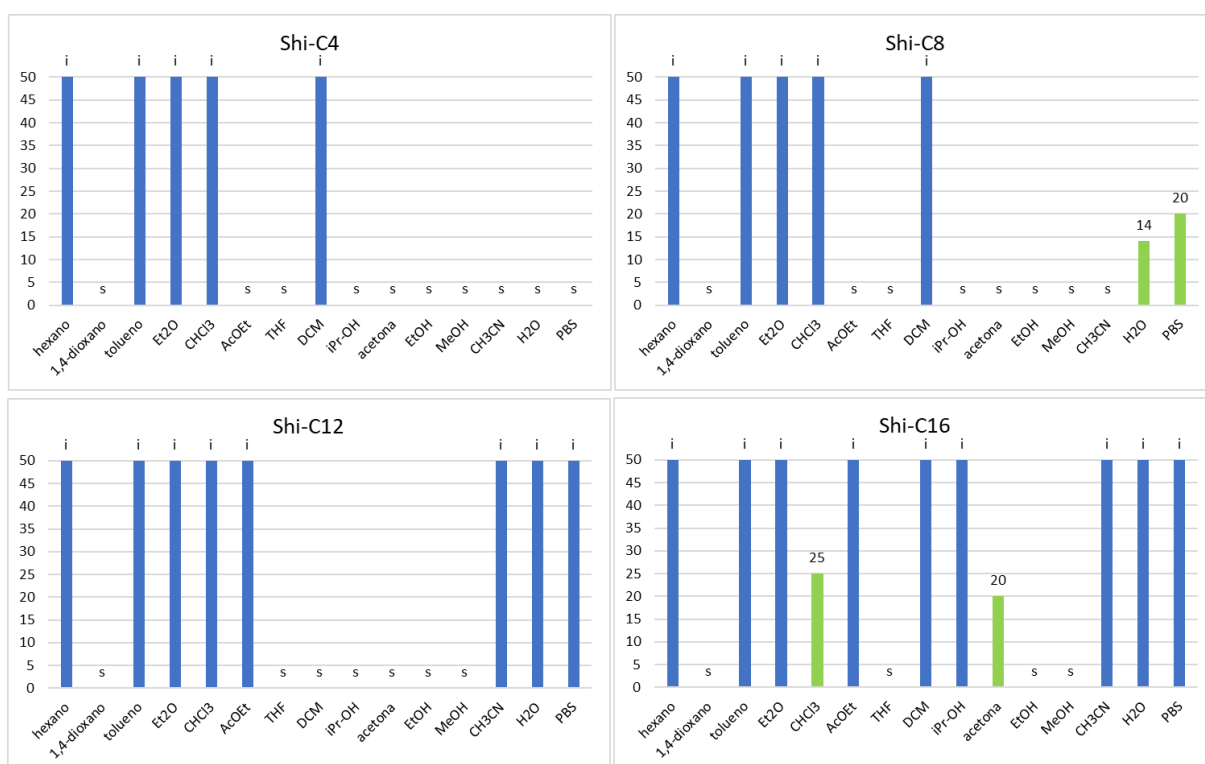


Figura 78. Estudio de gelificación de amidas anfífilas **90a (Shi-C4)**, **90b (Shi-C8)**, **90c (Shi-C12)** y **90d (Shi-C16)** derivadas del ácido (-)-shikímico. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

Como en el apartado anterior, la solubilidad en disolventes polares aumenta al disminuir el tamaño de la cadena, mientras que en disolventes apolares aumenta ligeramente al aumentar el tamaño de la cadena. Este comportamiento resulta totalmente lógico dado el cambio de polaridad de la molécula al variar la longitud de la cadena.

En cuanto a su capacidad de gelificación, tan solo la molécula **90d (Shi-C16)** es capaz gelificar dos disolventes apolares y con una *cmg* alta: cloroformo (25 mg/mL) y acetona (20 mg/mL).

Sin embargo, la molécula **90b (Shi-C8)** mostró un comportamiento más interesante siendo capaz de formar hidrogeles en agua y en disolución PBS con *cmg* buenas: H<sub>2</sub>O (14 mg/mL) y PBS (20 mg/mL).

También en el caso de estas moléculas estudiamos su capacidad para formar hidrogeles en mezclas de agua/etanol, con proporciones de etanol menores del 50% (2:1, 3:1 y 4:1). Los resultados obtenidos aparecen recogidos en la tabla y los gráficos de barras siguientes, siendo de nuevo bastante satisfactorios con respecto a los resultados de gelificación de las mismas moléculas en agua pura.

Tabla 22. Estudio de gelificación en agua/etanol de las amidas anfifílicas **90a (Shi-C4)**, **90b (Shi-C8)**, **90c (Shi-C12)** y **90d (Shi-C16)** derivadas del ácido (-)-shikímico. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, *cmg* (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

H <sub>2</sub> O/EtOH	Shi-C4	Shi-C8	Shi-C12	Shi-C16
2:1	s	s	pg	pg
3:1	s	s	15	20
4:1	s	s	pg	i

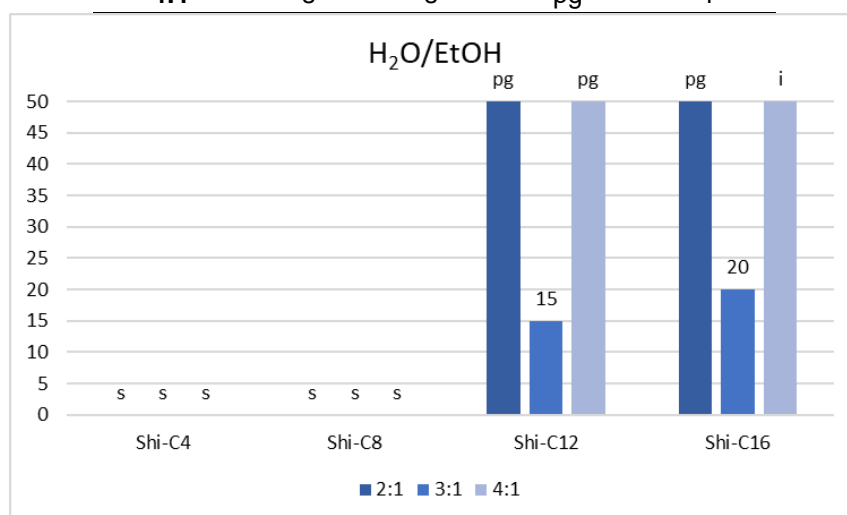


Figura 79. Representación gráfica de los datos de gelificación en agua/etanol para las moléculas **90a (Shi-C4)**, **90b (Shi-C8)**, **90c (Shi-C12)** y **90d (Shi-C16)**. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, *cmg* (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

En estas mezclas de agua y etanol la molécula **90b (Shi-C8)** pierde la capacidad de gelificación que presentaba en agua y disolución PBS en todas las proporciones ensayadas, haciéndose soluble.

Sin embargo, se consiguió que las moléculas **90c (Shi-C12)**, y **90d (Shi-C16)** formen hidrogeles en mezclas de agua y etanol 3:1 con *cmg* aceptables, de (15 mg/mL) y (20 mg/mL) respectivamente. Adicionalmente estas moléculas también forman geles parciales en mezclas de agua y etanol del 2:1 y 4:1 para **90c (Shi-C12)** y 2:1 para **90d (Shi-C16)**.

Continuamos con el estudio de la capacidad de gelificación de las moléculas bolaanfílicas **91a (Shi-C4-Shi)**, **91b (Shi-C8-Shi)**, **91c (Shi-C12-Shi)** y **91d (Shi-C16-Shi)**, constituidas ahora por dos unidades de ácido (-)-shikímico (**24**) unidas por medio de dos enlaces amida a los extremos de cadenas alquílicas de diferente longitud.

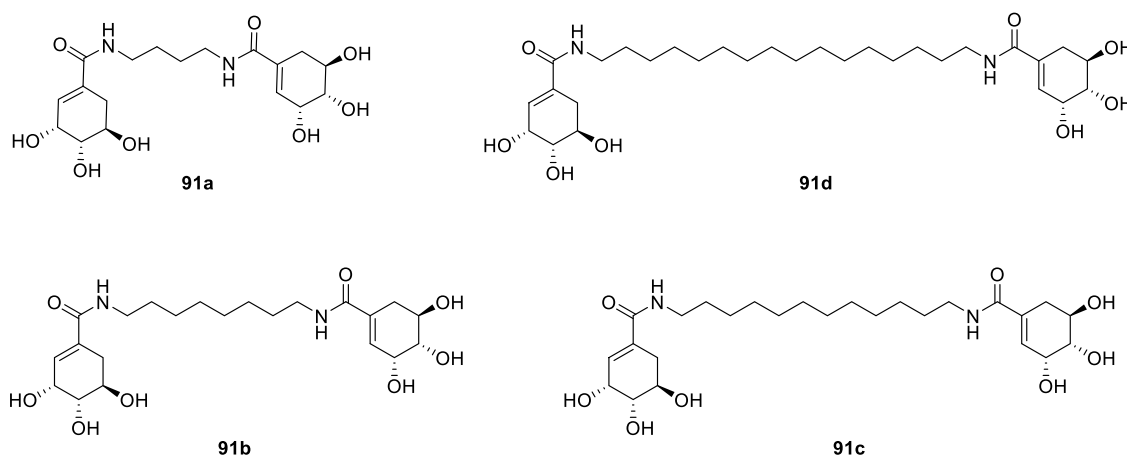


Figura 80. Estructuras de las bisamidas bolaanfílicas **91a** (*Shi-C4-Shi*), **91b** (*Shi-C8-Shi*), **91c** (*Shi-C12-Shi*) y **91d** (*Shi-C16-Shi*).

El estudio de gelificación para estas cuatro bisamidas se llevó a cabo también mediante el test de inversión y en los mismos disolventes que en los casos anteriores. Los resultados obtenidos aparecen reflejados en la tabla y figura siguientes.

Tabla 23. Estudio de gelificación de bisamidas **91a** (*Shi-C4-Shi*), **91b** (*Shi-C8-Shi*), **91c** (*Shi-C12-Shi*) y **91d** (*Shi-C16-Shi*) derivadas del ácido (-)-shikímico. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

Producto	Shi-C4-Shi	Shi-C8-Shi	Shi-C12-Shi	Shi-C16-Shi
hexano	i	i	i	i
1,4-dioxano	i	i	i	i
tolueno	i	i	i	i
Et <sub>2</sub> O	i	i	i	i
CHCl <sub>3</sub>	i	i	i	i
AcOEt	i	i	i	i
THF	i	i	i	i
DCM	i	i	i	i
iPr-OH	s	s	40	s
acetona	i	i	i	i
EtOH	s	s	s	s
MeOH	s	s	s	s
CH <sub>3</sub> CN	i	i	i	s
H <sub>2</sub> O	s	s	1,8	20
PBS	s	s	5	25



Figura 81. Estudio de gelificación de bisamidas **91a** (Shi-C4-Shi), **91b** (Shi-C8-Shi), **91c** (Shi-C12-Shi) y **91d** (Shi-C16-Shi) derivadas del ácido (-)-shikímico. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

La solubilidad de las cuatro bisamidas en disolventes polares aumenta al disminuir el tamaño de la cadena, mientras que en disolventes apolares, no se aprecia ningún cambio significativo.

Solamente la bisamida **91c** (Shi-C12-Shi) es capaz de formar un gel en isopropanol y con una *cmg* muy alta (40 mg/mL).

Sin embargo, obtuvimos resultados excelentes en cuanto a la capacidad de estos compuestos para dar lugar a hidrogeles, tanto **91c** (Shi-C12-Shi) como **91d** (Shi-C16-Shi) formaron hidrogeles en agua y en disolución PBS. Esto geles presentaron una *cmg* modesta para el caso de **91d** (Shi-C16-Shi): agua (20 mg/mL) y PBS (25 mg/mL). Siendo lo más destacable el comportamiento de gelificación de **91c** (Shi-C12-Shi) que resulto ser muy bueno para la disolución PBS (5 mg/mL) y excelente para el agua (1.8 mg/mL), pudiendo considerarse este compuesto el primero de los agentes supergelantes de esta Tesis.

Esto resultados nos animaron a probar también la capacidad de gelificación de estas bisamidas en mezclas de agua/etanol, con proporciones de etanol menores del 50% (2:1, 3:1 y 4:1). Sin embargo, los resultados obtenidos que aparecen recogidos en la tabla y la figura siguientes, fueron totalmente insatisfactorios ya que los cuatro compuestos resultaron ser solubles en todas las proporciones de agua y etanol ensayadas

Tabla 24. Estudio de gelificación de bisamidas **91a** (Shi-C4-Shi), **91b** (Shi-C8-Shi), **91c** (Shi-C12-Shi) y **91d** (Shi-C16-Shi) derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**) en mezclas de agua/etanol. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

H <sub>2</sub> O/EtOH	Shi-C4-Shi	Shi-C8-Shi	Shi-C12-Shi	Shi-C16-Shi
2:1	S	S	S	S
3:1	S	S	S	S
4:1	S	S	S	S

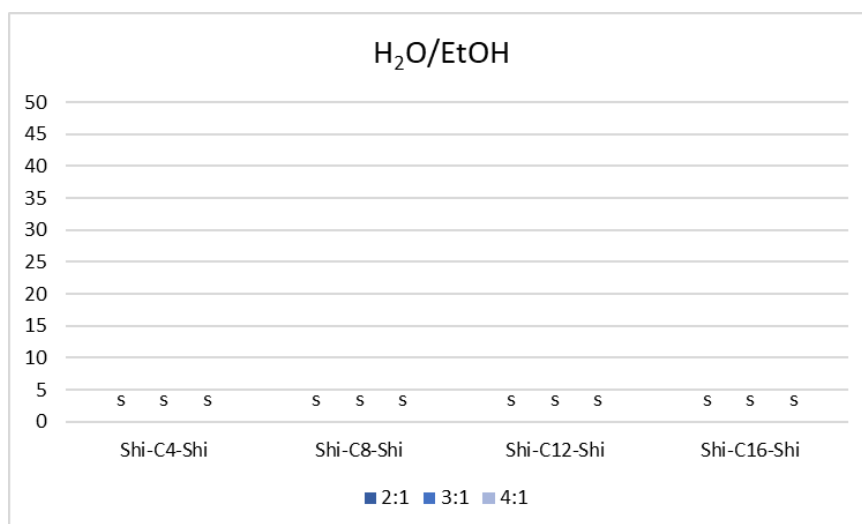


Figura 82. Representación gráfica de los datos de gelificación en agua/etanol para las moléculas **91a**, **91b**, **91c** y **91d**. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

### 3.2.3 Síntesis de amidas bolaanfílicas asimétricas derivadas del ácido (-)-shikímico

De acuerdo con el subobjetivo 2.2.3 de esta Tesis Doctoral continuamos nuestro trabajo con la síntesis y el estudio de la capacidad de gelificación de las doce amidas bolaanfílicas asimétricas **98a-c**, **99a-c**, **103a-c** y **104a-c**.

Su estructura mantiene, como en el caso de las amidas bolaanfílicas simétricas anteriormente estudiadas, una unidad de ácido (-)-shikímico (**24**) unida por medio de un enlace amida a una cadena alquílica de distinta longitud e introducimos como novedad un grupo polar en el otro extremo de la cadena alquílica, que puede ser: éster, ácido carboxílico, carbamato de *tert*-butilo o amina.

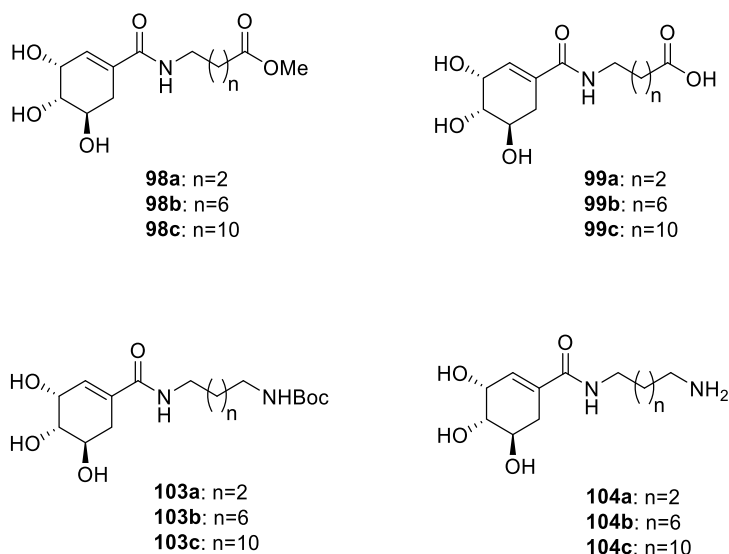
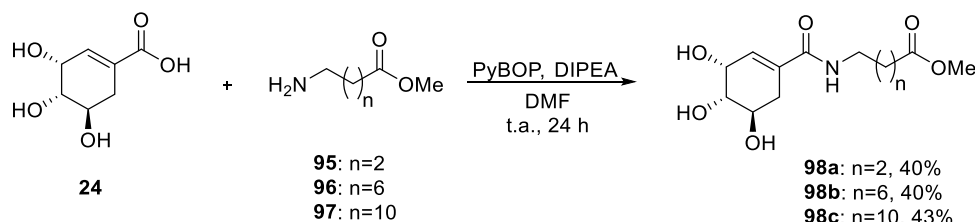


Figura 83. Amidas bolaanfílicas derivadas del ácido (-)-shikímico con extremo éster metílico, ácido carboxílico, carbamato de terc-butilo y amina.

Para sintetizar las amidas bolaanfílicas con un residuo éster metílico, llevamos a cabo un acoplamiento entre el ácido (-)-shikímico (**24**) y 3 alquilaminas comerciales de diferente longitud de cadena: 4-aminobutanoato de metilo (**95**), 8-aminooctanoato de metilo (**96**) y 12-aminododecanoato de metilo (**97**). El acoplamiento se llevó a cabo empleando PyBOP como agente acoplante, DIPEA como base y DMF como disolvente, a temperatura ambiente. Esto nos permitió obtener las correspondientes amidas con rendimientos moderados: **98a** (40%), **98b** (40%), **98c** (43%).



Esquema 43. Síntesis de amidas bolaanfílicas derivadas del ácido (-)-shikímico (**98a**, **98b** y **98c**) con extremo éster metílico.

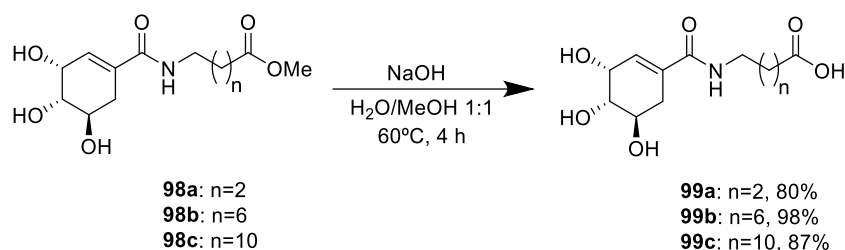
Las amidas así sintetizadas pudieron ser caracterizadas a partir de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas, de las que cabe destacar:

Para la amida **98a** un cuartete de 2 protones que aparecen a 3.24 ppm en su espectro de RMN- $^1\text{H}$  y que corresponde al grupo metileno contiguo al nitrógeno de amida. La fórmula molecular  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_6$  fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación  $m/z = 274.1213$  ( $m/z$  teórico = 274.1212) correspondiente al ion  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Para la amida **98b** un cuartete de 2 protones que aparecen a 3.06 ppm en su espectro de RMN- $^1\text{H}$  y que corresponde al grupo metileno contiguo al nitrógeno de amida. La fórmula molecular  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_6$  fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación  $m/z = 330.1911$  ( $m/z$  teórico = 330.1910) correspondiente al ion  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Para la amida **98c** un triplete de 2 protones que aparecen a 3.22 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde al grupo metileno contiguo al nitrógeno de amida. La fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>6</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 386.2542 (m/z teórico = 386.2537) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Las amidas bolaanfílicas con un extremo ácido carboxílico **99a**, **99b** y **99c** se obtuvieron a partir de las anteriormente descritas **98a**, **98b** y **98c** mediante una reacción de hidrólisis básica. Esta se llevó a cabo utilizando NaOH como base en una mezcla de agua/metanol 1:1 a una temperatura de 60 °C. Esto nos permitió obtener los ácidos carboxílicos deseados **99a**, **99b** y **99c** con rendimientos del 80%, 98% y 87% respectivamente.



Esquema 44. Síntesis de amidas bolaanfílicas derivadas del ácido (-)-shikímico (**99a**, **99b** y **99c**) con extremo ácido carboxílico.

Las amidas **99a**, **99b** y **99c** así sintetizadas pudieron ser caracterizadas también a partir de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas, de las que cabe destacar:

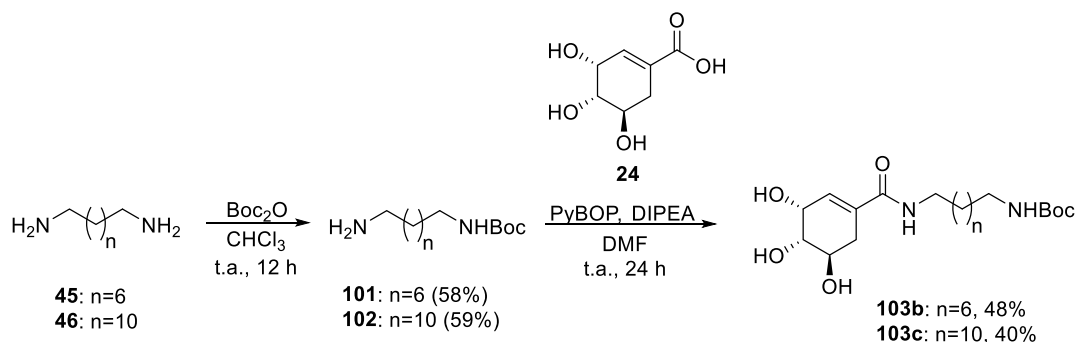
Para la amida **99a** un cuartete de 2 protones que aparecen a 3.23 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde al grupo metileno contiguo al nitrógeno de amida. La fórmula molecular C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 282.1062 (m/z teórico = 259.1056) correspondiente al ion [M+23 Na]<sup>+</sup>.

Para la amida **99b** un multiplete de 2 protones que aparecen entre 3.15 y 3.37 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde al grupo metileno contiguo al nitrógeno de amida. La fórmula molecular C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>6</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 316.1752 (m/z teórico = 316.1755) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Para la amida **99c** un doblete de 2 protones que aparecen a 3.06 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde al grupo metileno contiguo al nitrógeno de amida. La fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>6</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 372.2381 (m/z teórico = 372.2377) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

La síntesis del siguiente grupo de amidas bolaanfílicas **103a**, **103b** y **103c**, con un grupo terminal carbamato de *tert*-butilo, se llevó a cabo mediante un acoplamiento entre el ácido (-)-shikímico y tres carbamatos de diferente longitud de cadena: (4-aminobutil) carbamato de *tert*-butilo (**100**), (8-aminooctil) carbamato de *tert*-butilo (**101**) y (12-aminododecil) carbamato de *tert*-butilo (**102**), el primero de ellos comercial y los dos siguientes preparados por reacción de la 1,8-octanodiamina (**45**) y la 1,12-dodecildiamina (**46**) comerciales con di-*tert*-butil dicarbonato, con buenos rendimientos: **101** (58%) y **102** (59%) como se muestra en el Esquema 45.

La síntesis de la amida **103a** se describió en la sección anterior (apartado 3.1.2.2). La síntesis de las amidas **103b** y **103c** se llevó a cabo acoplado el ácido (-)-shikímico (**24**) con los aminouretanos **101** y **102**, empleando PyBOP como agente acoplante, DIPEA como base y DMF como disolvente, a temperatura ambiente. Esto condujo las amidas esperadas con rendimientos moderados: **103b** (48%) y **103c** (40%) respectivamente.



Esquema 45. Síntesis de amidas bolaanfílicas derivadas del ácido (-)-shikímico con extremo carbamato de *tert*-butilo **103b** y **103c**.

El aminouretano **101** se caracterizó por comparación de sus datos espectroscópicos con los de la bibliografía que resultaron idénticos.<sup>121</sup>

El aminouretano **102** y las amidas **103b** y **103c** pudieron ser caracterizadas a partir de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas, de las que cabe destacar:

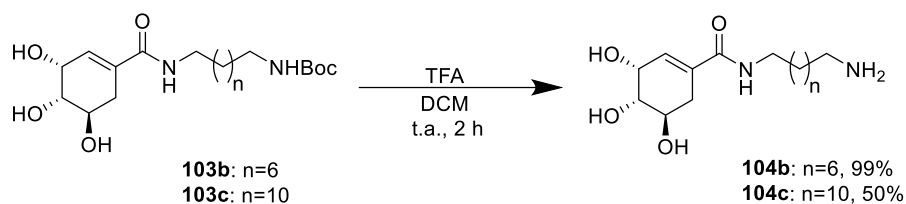
Para el aminouretano **102** un doblete de 13 protones que aparecen a 1.43 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde a los 9 protones de los tres metilos del uretano, y a 2 metilenos de la cadena hidrocarbonada. La fórmula molecular  $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$  fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación  $m/z = 300.2822$  ( $m/z$  teórico = 300.2819) correspondiente al ion  $[\text{M}]^+$ .

Para la amida **103b** un multiplete de 2 protones que aparecen entre 2.99 y 3.11 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde al grupo metileno contiguo al nitrógeno de amida. La fórmula molecular  $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6$  fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación  $m/z = 401.2651$  ( $m/z$  teórico = 401.2646) correspondiente al ion  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Para la amida **103c** un triplete de 2 protones que aparecen entre 3.22 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde al grupo metileno contiguo al nitrógeno de amida. La fórmula molecular  $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_6$  fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación  $m/z = 457.3220$  ( $m/z$  teórico = 457.3211) correspondiente al ion  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

El último grupo de amidas de amidas bolaanfílicas asimétricas **104a**, **104b** y **104c** se preparó por reacción de hidrólisis ácida del grupo carbamato de *tert*-butilo de las amidas **103a**, **103b** y **103c** respectivamente.

La síntesis de la amida **104a** se describe en el apartado 3.1.2.1 y la de las amidas **104b** y **104c** se llevó a cabo sometiendo los carbamatos **103b** y **103c** a una reacción de hidrólisis ácida, utilizando TFA como ácido, diclorometano como disolvente y a temperatura ambiente. Esto nos condujo a las amidas **104b** y **104c** esperadas con rendimientos variables: 99% y 50% respectivamente.



Esquema 46. Síntesis de amidas bolaanfílicas derivadas del ácido (-)-shikímico con extremo amina **104b** y **104c**.

Las amidas **104b** y **104c** pudieron ser caracterizadas a partir de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas, de las que cabe destacar:

Para la amida **104b** un triplete de 2 protones que aparecen entre 3.18 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde al grupo metileno contiguo al nitrógeno de amida. La fórmula molecular C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 301.2124 (m/z teórico = 301.2119) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Para la amida **104c** un triplete de 2 protones que aparecen entre 3.11 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde al grupo metileno contiguo al nitrógeno de amida. La fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 357.2714 (m/z teórico = 357.2706) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

### 3.2.4 Estudio de gelificación de amidas bolaanfílicas asimétricas derivadas del ácido (-)-shikímico

Una vez obtenidas las 12 amidas bolaanfílicas asimétricas derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**), tal y como acabamos de describir, se realizó un estudio de gelificación en los 14 disolventes utilizados en todos los casos anteriores, con el objetivo de establecer una relación entre su capacidad de gelificación, la longitud de su cadena alquílica y la funcionalización en el extremo terminal de ésta.

Los resultados de este estudio para las amidas **98a** (Shi-C3-COOMe), **98b** (Shi-C7-COOMe) y **98c** (Shi-C11-COOMe), con longitudes de cadena de 4, 8 y 12 átomos de carbono y un grupo éster metílico en su extremo terminal, están recogidos en la Tabla y la figura siguientes.

Tabla 25. Estudio de gelificación de amidas bolaanfílicas **98a** (Shi-C3-COOMe), **98b** (Shi-C7-COOMe) y **98c** (Shi-C11-COOMe) derivadas del ácido (-)-shikímico.  
 S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

Producto	Shi-C3-COOMe	Shi-C7-COOMe	Shi-C11-COOMe
hexano	i	i	i
1,4-dioxano	i	i	50
tolueno	i	i	s
Et <sub>2</sub> O	i	i	i
CHCl <sub>3</sub>	i	s	s
AcOEt	i	s	40
THF	i	s	s
DCM	i	s	s
iPr-OH	s	s	s
acetona	i	s	s
EtOH	s	s	s
MeOH	s	s	s
CH <sub>3</sub> CN	s	s	50
H <sub>2</sub> O	s	s	i
PBS	s	s	i



Figura 84. Representación gráfica del estudio de gelificación de las amidas **98a** (Shi-C3-COOMe), **98b** (Shi-C7-COOMe) y **98c** (Shi-C11-COOMe) derivadas del ácido (-)-shikímico. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

También en este caso la solubilidad en disolventes polares aumenta al disminuir el tamaño de la cadena, mientras que, en disolventes menos polares, la solubilidad aumenta al aumentar la longitud de cadena.

Estas amidas presentaron malas propiedades gelificantes y solo la amida **98c** (**Shi-C11-COOMe**) presentó capacidad de gelificar 1,4-dioxano, acetato de etilo y acetonitrilo con unas *cmg* demasiado altas: (50 mg/mL), (40 mg/mL) y (50 mg/mL) respectivamente.

Continuamos con el estudio para las amidas **99a** (**Shi-C3-COOH**), **99b** (**Shi-C7-COOH**) y **99c** (**Shi-C11-COOH**), con longitudes de cadena de 4, 8 y 12 átomos de carbono y un grupo ácido carboxílico en su extremo terminal. Los resultados obtenidos pueden verse en la Tabla y la figura siguientes.

Tabla 26. Estudio de gelificación de amidas bolaanfílicas **99a** (**Shi-C3-COOH**), **99b** (**Shi-C7-COOH**) y **99c** (**Shi-C11-COOH**) derivadas del ácido (-)-shikímico. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, *cmg* (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

Producto	Shi-C3-COOH	Shi-C7-COOH	Shi-C11-COOH
hexano	i	i	i
1,4-dioxano	i	i	pg
tolueno	i	i	i
Et <sub>2</sub> O	i	i	i
CHCl <sub>3</sub>	i	i	i
AcOEt	i	i	pg
THF	i	i	pg
DCM	i	i	i
iPr-OH	s	s	s
acetona	i	i	i
EtOH	s	s	s
MeOH	s	s	s
CH <sub>3</sub> CN	s	i	i
H <sub>2</sub> O	s	s	20
PBS	s	s	i

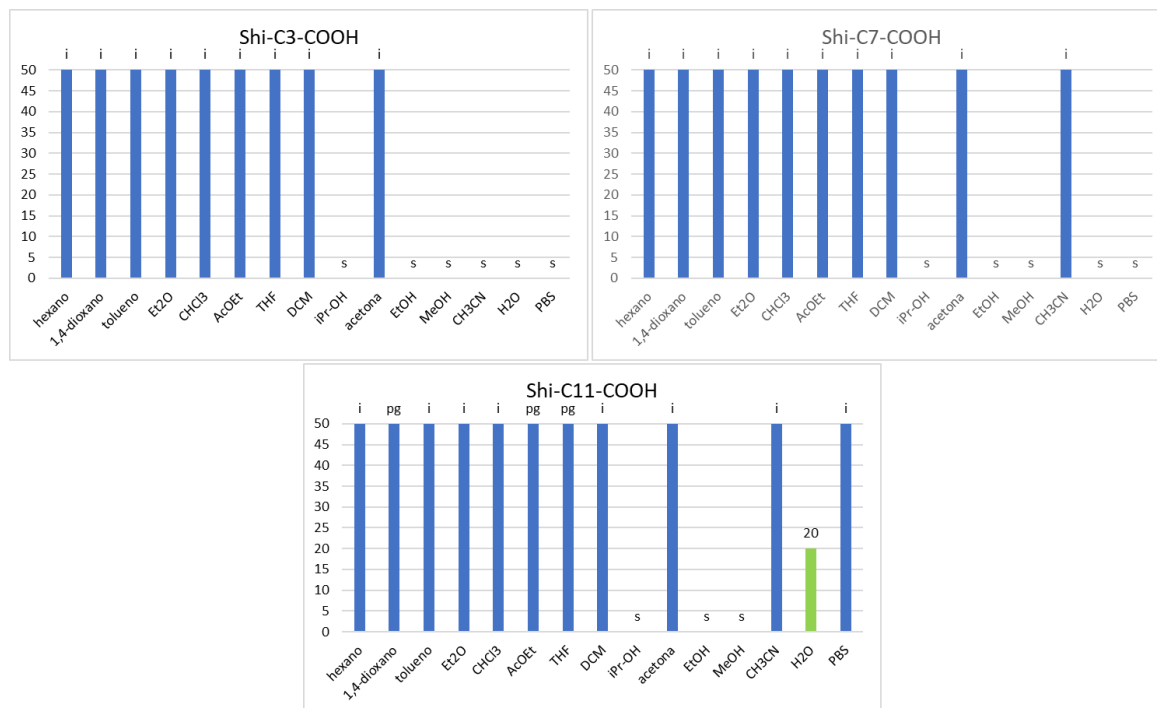


Figura 85. Representación gráficastudio de gelificación de amidas bolaanfílicas **99a** (Shi-C3-COOH), **99b** (Shi-C7-COOH) y **99c** (Shi-C11-COOH) derivadas del ácido (-)-shikímico. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

Estas amidas resultaron, en general, solubles en disolvente polares e insolubles en disolventes apolares.

De todas ellas solo la amida **99c** (Shi-C11-COOH) mostro capacidad gelificante. Fue capaz de gelificar agua y con una *cmg* moderada (20 mg/mL), formando un gel poco estable que se desmorona con facilidad. También formó geles parciales en 1,4-dioxano, acetato de etilo y tetrahidrofurano, que no presentaban ninguna estabilidad y se desmoronaban al poco tiempo de formarse.

Para el caso del estudio de las amidas **103a** (Shi-C4-NHBoc), **103b** (Shi-C8-NHBoc) y **103c** (Shi-C12-NHBoc), con longitudes de cadena de 4, 8 y 12 átomos de carbono y un grupo carbamato de *terc*-butilo en su extremo terminal, los resultados obtenidos aparecen recogidos la Tabla y la figura siguientes.

Tabla 27. Estudio de gelificación de amidas bolaanfílicas **103a** (Shi-C4-NHBoc), **103b** (Shi-C8-NHBoc) y **103c** (Shi-C12-NHBoc) derivadas del ácido (-)-shikímico. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

Producto	Shi-C4-NHBoc	Shi-C8-NHBoc	Shi-C12-NHBoc
hexano	i	i	i
1,4-dioxano	s	i	i
tolueno	i	i	i
Et <sub>2</sub> O	i	i	i
CHCl <sub>3</sub>	i	i	s
AcOEt	s	i	s
THF	s	i	i
DCM	i	18	s
iPr-OH	s	i	s
acetona	s	i	i
EtOH	s	s	s
MeOH	s	s	s
CH <sub>3</sub> CN	s	i	s
H <sub>2</sub> O	s	10	i
PBS	s	20	i

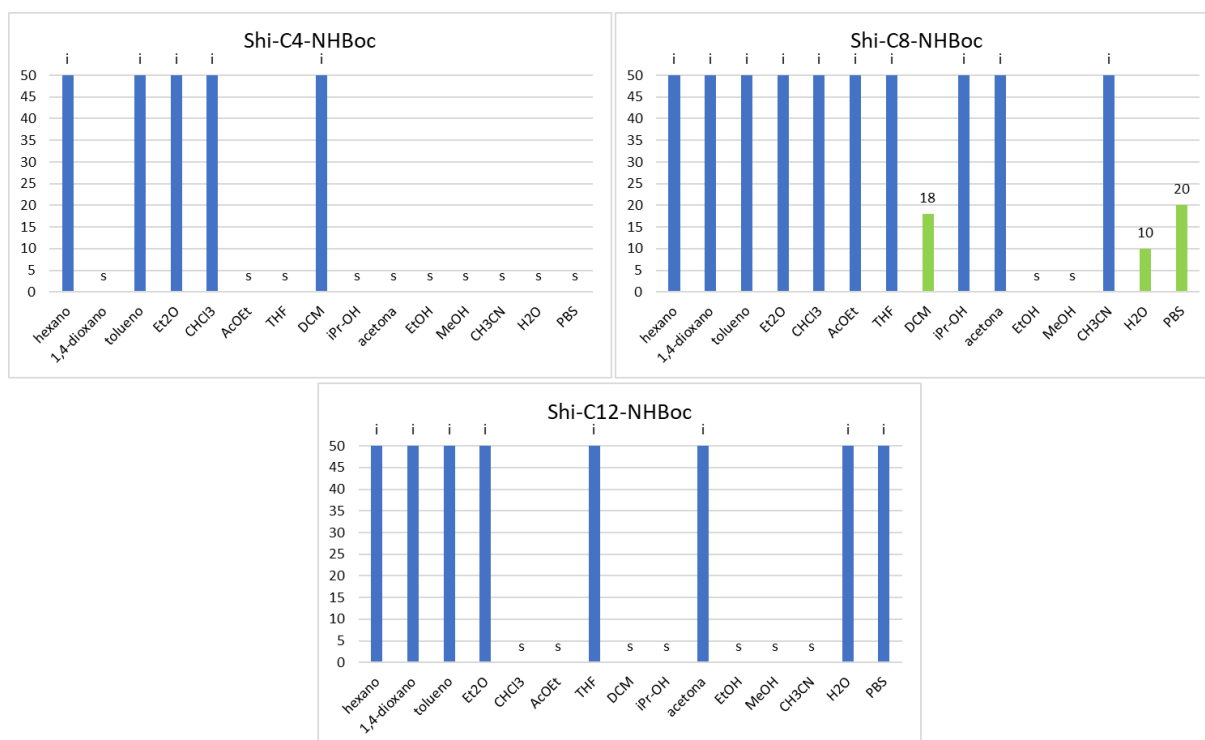


Figura 86. Representación gráfica del estudio de gelificación de amidas bolaanfílicas **103a** (Shi-C4-NHBoc), **103b** (Shi-C8-NHBoc) y **103c** (Shi-C12-NHBoc) derivadas del ácido (-)-shikímico. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

Observamos un aumento de la solubilidad en disolventes polares cuanto menor es el tamaño de la cadena, y a la inversa, un aumento de solubilidad en disolventes apolares cuando la cadena es mayor, en consonancia con los dos casos anteriores.

En este caso solo presentó capacidad de gelificación el compuesto **103b (Shi-C8-NHBoc)**, que formó geles en diclorometano y disolución PBS con *cmg* moderadas: (18 mg/mL) y (20 mg/mL) respectivamente. Es especialmente relevante que este compuesto formó un gel en agua con una buena *cmg* (10 mg/mL), aunque en todos los casos los geles formados no son muy estables, desmoronándose fácilmente.

Por último, estudiamos las amidas **104a (Shi-C4-NH<sub>2</sub>)**, **104b (Shi-C8-NH<sub>2</sub>)** y **104c (Shi-C12-NH<sub>2</sub>)**, con longitudes de cadena de 4, 8 y 12 átomos de carbono y un grupo amina en su extremo terminal. Los resultados obtenidos en el estudio aparecen recogidos la Tabla y la figura siguientes.

Tabla 28. Estudio de gelificación de amidas bolaanfílicas **104a (Shi-C4-NH<sub>2</sub>)**, **104b (Shi-C8-NH<sub>2</sub>)** y **104c (Shi-C12-NH<sub>2</sub>)** derivadas del ácido (-)-shikímico. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, *cmg* (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

Producto	Shi-C4-NH <sub>2</sub>	Shi-C8-NH <sub>2</sub>	Shi-C12-NH <sub>2</sub>
hexano	i	i	i
1,4-dioxano	i	i	i
tolueno	i	i	i
Et <sub>2</sub> O	i	i	i
CHCl <sub>3</sub>	i	i	i
AcOEt	i	i	i
THF	i	i	i
DCM	i	i	i
iPr-OH	s	i	i
acetona	i	i	i
EtOH	s	s	i
MeOH	s	s	i
CH <sub>3</sub> CN	s	s	s
H <sub>2</sub> O	s	s	s
PBS	s	s	i

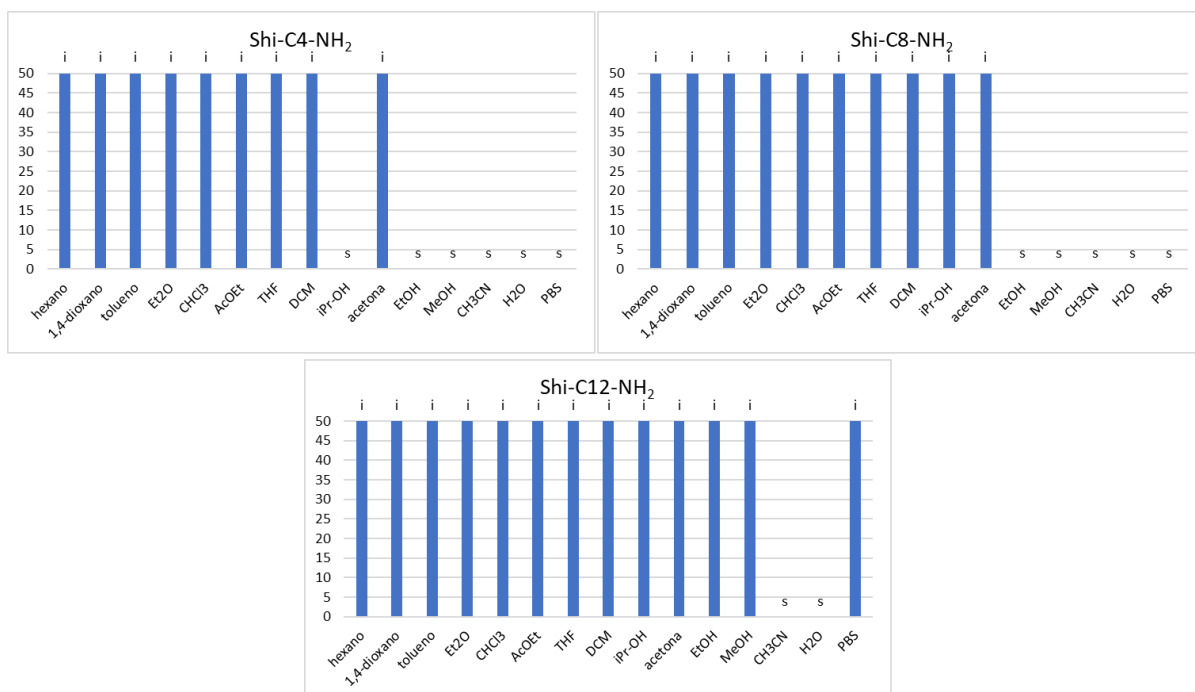


Figura 87. Representación gráfica del estudio de gelificación de amidas bolaanfílicas **104a** (Shi-C4-NH<sub>2</sub>), **104b** (Shi-C8-NH<sub>2</sub>) y **104c** (Shi-C12-NH<sub>2</sub>) derivadas del ácido (-)-shikímico. S: soluble, i: insoluble, pg: gel parcial, cmg (concentración mínima de gelificación) en mg/mL.

Observamos nuevamente que la solubilidad de los compuestos en disolventes polares es mayor para los compuestos con una cadena alquílica más corta, mientras que en disolventes más apolares no hubo un cambio significativo en la solubilidad.

Sin embargo, en esta serie ninguno de los compuestos fue capaz de formar geles en ninguno de los disolventes empleados.

### 3.2.5 Estudios más avanzados sobre la capacidad de las alquilamidas y alquilbisamidas derivadas de hexosas y del ácido (-)-shikímico para gelificar agua

Una vez llevado a cabo el estudio de gelificación de todas las alquilamidas y alquilbisamidas sintetizadas, que acabamos de describir, concluimos que solo unas cuantas son capaces de formar hidrogeles, bien en agua pura, en mezclas de agua y etanol o en disolución PBS. De todas ellas solo la amida **91c** (**Shi-C12-Shi**) fue capaz de gelificar agua con una concentración mínima de gelificación que permite clasificarla como un agente supergelificante (1.8 mg/mL).

Por ello decidimos centrarnos en esta amida y estudiar su mecanismo de estructuración, así como su posible aplicación como agente de absorción y liberación de tintes.

La morfología de las muestras de nuestros hidrogeles de **91c**, tanto en el caso del hidrogel obtenido con choque térmico como en el del hidrogel obtenido bajo sonicación, se analizó a partir de sus xerogeles por microscopía electrónica de barrido (SEM)

Para preparar las muestras, formamos dos geles de **91c** a una concentración de 10 mg/mL en agua, calentando hasta total disolución del compuesto, sonicando la disolución en un caso y enfriando empleando un baño de agua/hielo en el otro caso. Tras dejar reposar durante un día los geles obtenidos, liofilizamos las dos muestras empleando un liofilizador Buchi tras congelarlas bajo nitrógeno líquido, y las observamos mediante microscopía SEM, depositando una pequeña cantidad del xerogel obtenido sobre un wafer de silicio.

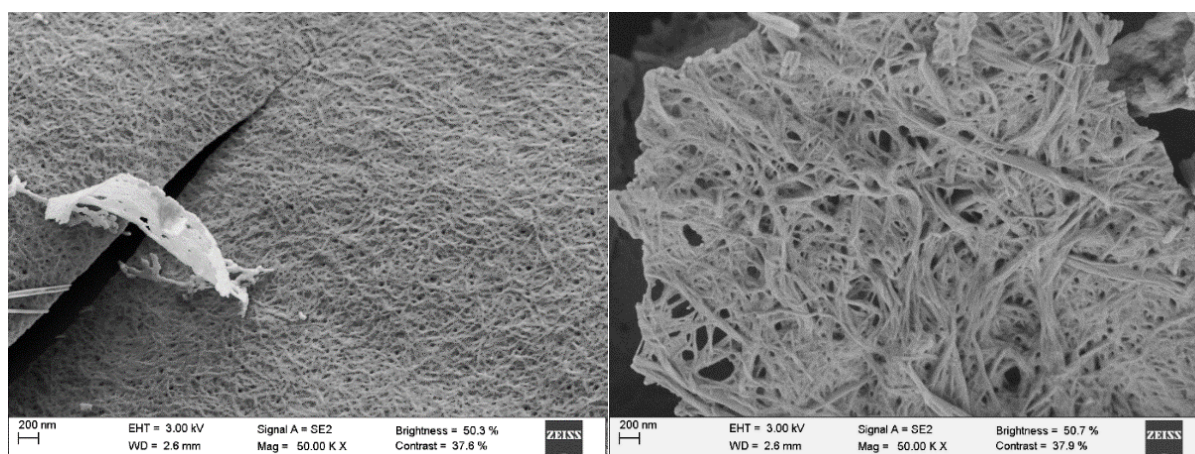


Figura 88. Izquierda: imagen de SEM de la muestra **91c** (10 mg/mL) sonicada, después de 1 día de reposo y liofilización. Derecha: imagen de SEM de la muestra **91c** (10 mg/mL) obtenida mediante choque térmico, después de 1 día de reposo y liofilización.

Pudo observarse en ambos xerogeles la presencia de fibras con una morfología similar, si bien las fibras en el caso del gel obtenido por choque térmico (Figura 88, B) parecen más anchas (El diámetro de las fibras oscila de 50 a 150 nm) y más desordenadas que la obtenidas sonicando (Figura 88, A) (el diámetro de las fibras oscila de 10 a 20 nm).

Para poder conocer con más detalle la morfología de nuestros hidrogeles se analizaron por TEM disoluciones de nuestro agente gelificante **91c** de concentración menor que la *cmg*. En nuestro caso fueron analizadas disoluciones de 1 mg/mL de concentración, dadas las limitaciones técnicas del experimento de microscopía TEM, en el que se necesita una concentración elevada de muestra para poder observar las estructuras.

Las muestras se prepararon depositando una gota de 5  $\mu$ L de disolución de **91c** a 1 mg/mL sobre una rejilla de Cu/Rh, dejándola reposar durante un día en una cámara húmeda para que la gota no se secase. Tras ese tiempo, se realizó un proceso de bloating (retirar el exceso de disolución de la rejilla con un papel adsorbente) y se midieron en un microscopio electrónico de transmisión, obteniendo los siguientes resultados:

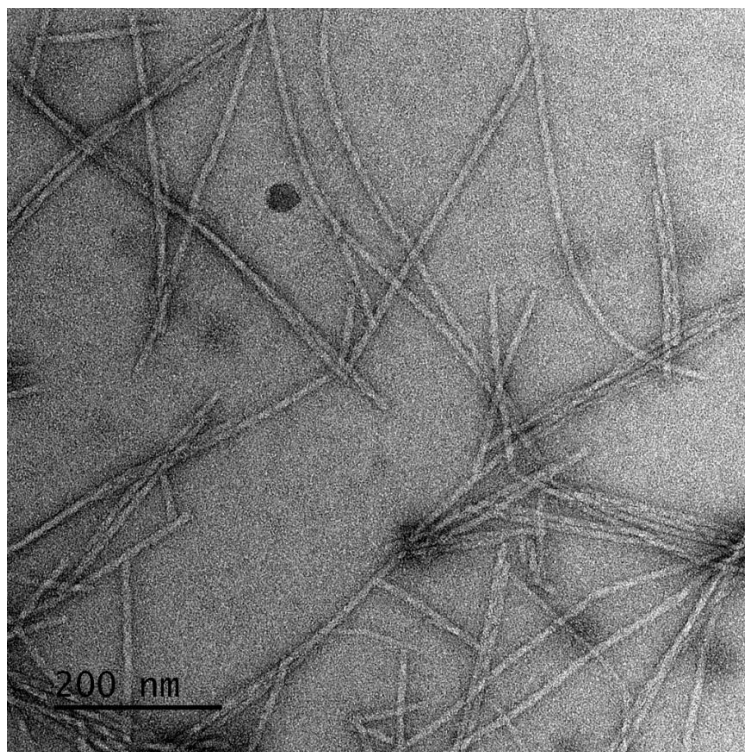


Figura 89. Imagen de TEM de las fibras en disolución para una muestra de **91c** a 1 mg/mL en agua.

En la disolución pudimos observar también (ver Figura 89) la presencia de fibras formadas por agregados de nuestro agente gelificante, de menor tamaño (8-12 nm) y menos abundantes que las presentes en el gel.

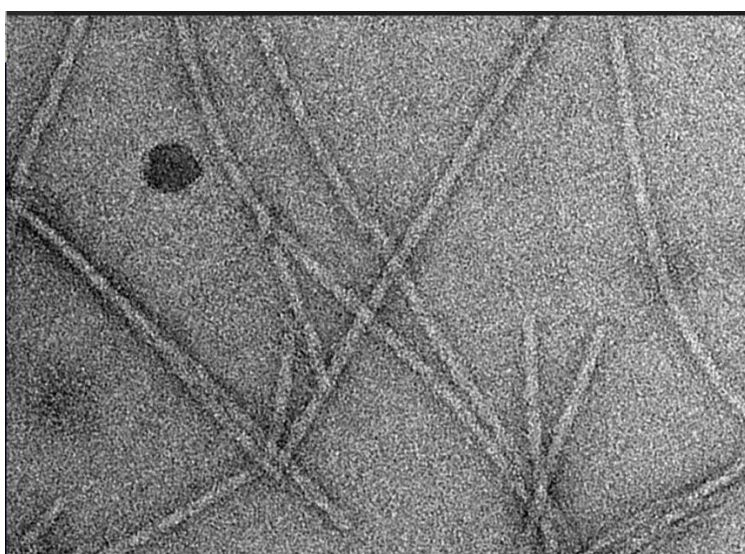


Figura 90. Ampliación de la imagen anterior.

En una ampliación de la imagen anterior podemos observar como las fibrillas conformadas por unidades estructurales de nuestra molécula empiezan a agregarse para formar fibras más grandes.

De lo cual podemos concluir que nuestro agente gelificante, de forma similar a como lo hacen otros agentes gelificantes bolaanfílicos, se ordena en agregados supramoleculares que se asocian entre sí dando lugar a fibrillas. Éstas continúan el proceso de agregación para dar lugar a las fibras, las cuales se entrecruzan y a partir de una concentración determinada (*cmg*) son capaces de inmovilizar el líquido de la disolución dando lugar al gel.

### 3.2.6 Estudio de absorción y liberación de tintes

El estudio de la capacidad de los hidrogeles de **91c (Shi-C12-Shi)** para absorber y liberar tintes lo hicimos con geles de concentración 10 mg/mL en agua pura, lo que conduce a un gel de alta estabilidad, que resulta sencillo de manejar y no se desmorona al depositar disoluciones sobre el mismo.

Los tintes empleados son el azul de metileno (**145**) y el naranja de metilo (**146**) (Figura 91). La razón de uso de estos tintes es tanto su buena señal de absorbancia en ultravioleta, como su estructura, siendo el azul de metileno un colorante catiónico y el naranja de metilo un colorante aniónico, lo que permite comparar la diferencia de absorción para compuestos con diferente carga electrónica. Las concentraciones empleadas para el estudio de absorción y liberación de azul de metileno y naranja de metilo se decidieron tras hacer una recta de calibrado con ambos tintes, escogiendo la concentración más alta sin llegar a superar el límite establecido por la ley de Lambert-Beer, siendo 2.5 mg/mL para el azul de metileno y 5 mg/mL para el naranja de metilo.

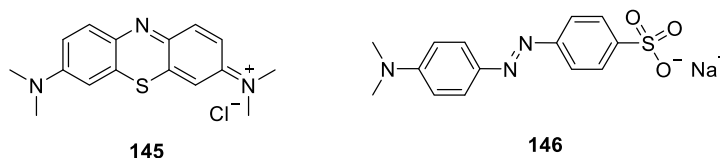


Figura 91. Estructura del Azul de metileno (**145**) y del Naranja de metilo (**146**), tintes empleados en este estudio.

#### 3.2.6.1 Estudio de absorción de azul de metileno y naranja de metilo

Para realizar el experimento de absorción de tintes, se formó un gel de **91c (Shi-C12-Shi)** en H<sub>2</sub>O con un volumen de 0.5 mL, disolviendo 5 mg de **91c (Shi-C12-Shi)** en 0.5 mL de H<sub>2</sub>O destilada, calentando hasta total disolución de la mezcla y sonicando para obtener un gel estable. Esto se repitió 2 veces y sobre los geles formados se depositaron 0.5 mL de una disolución de azul de metileno a 2.5 mg/mL o una disolución de naranja de metilo a 5 mg/mL, todas ellas en H<sub>2</sub>O destilada. Tras dejarlas reposar y observar que el gel no se desmoronaba, se procedió a tomar una alícuota de 10 µL del sobrenadante a diferentes tiempos (1, 2, 4, 6, 8, 24, 48 y 168 horas (7 días)), se diluyó en 1 mL de H<sub>2</sub>O destilada, y se midió su absorbancia por ultravioleta.

Los datos obtenidos para la absorción del azul de metileno se recogen en las siguientes gráficas.

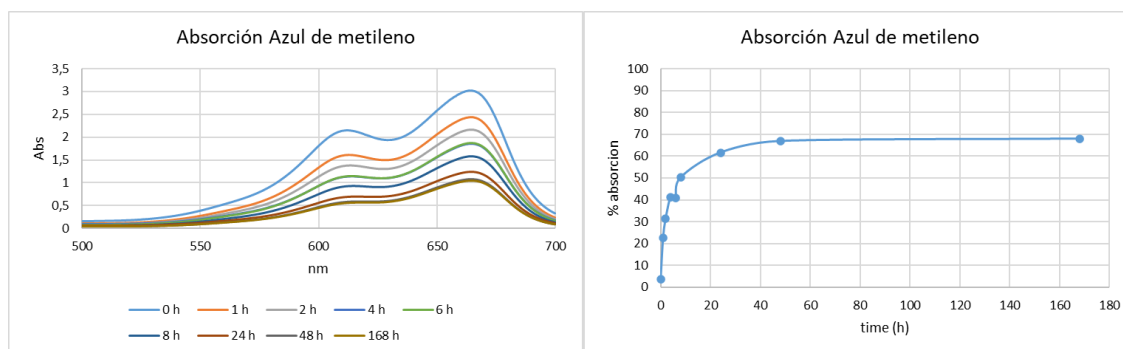


Figura 92. Izquierda: Gráficas de absorbancia del sobrenadante en función del tiempo para el tinte azul de metileno (**145**); Derecha: Gráfica de porcentaje de absorción en función del tiempo para el tinte azul de metileno (**145**).

equilibrio y se hace más lenta. El gel llega a su máxima capacidad de absorción a las 48 h, tiempo tras el cual se alcanza el equilibrio y la concentración en el sobrenadante se mantiene constante, con una absorción final del 67%.

Los datos obtenidos para la absorción del naranja de metilo se recogen en las siguientes gráficas.

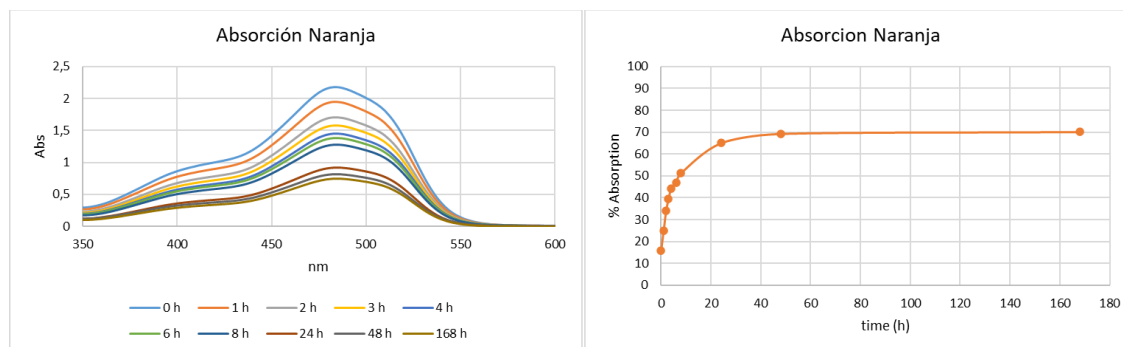


Figura 93. Izquierda: Gráficas de absorbancia del sobrenadante en función del tiempo para el tinte naranja de metilo (146); Derecha: Gráfica de porcentaje de absorción en función del tiempo para el tinte naranja de metilo (146).

De nuevo la absorción del tinte por parte del gel es rápida en las primeras horas tras la deposición del tinte sobre el gel y comienza a estabilizarse a partir de las 10h. El máximo de absorción se alcanza a las 48h, tiempo a partir del cual se establece un equilibrio y la concentración de tinte en el sobrenadante se mantiene constante. La capacidad máxima de absorción del gel de la molécula **91c** (Shi-C12-Shi) para naranja de metilo es de 70%.

De estos resultados podemos concluir que la capacidad de absorción de la molécula **91c** para los dos tintes empleados es excelente, con una absorción muy rápida en las 10 primeras horas que empieza a decrecer al cabo de 24 horas, y termina por estabilizarse al cabo de 48 horas.

### 3.2.6.2 Estudio de liberación de azul de metileno y naranja de metilo

El estudio de la capacidad de liberación de los hidrogeles de **91c** (Shi-C12-Shi) en agua se realizó de forma análoga al experimento de absorción, empleando un gel de 10 mg/mL, como explicamos anteriormente, debido a la alta estabilidad que presenta y lo sencillo que resulta para manejarlo.

Para realizar este estudio, se formó un gel de **91c** (Shi-C12-Shi) en H<sub>2</sub>O con un volumen de 0.5 mL, disolviendo 5 mg de **91c** en 0.5 mL de una disolución de 2.5 mg/mL de azul de metileno 5 mg/mL de naranja de metilo en H<sub>2</sub>O, calentando hasta total disolución de la mezcla y sonicando para obtener un gel estable. Esto se repitió empleando una disolución de 5 mg/mL de naranja de metilo. Sobre los geles formados se depositaron 0.5 mL de H<sub>2</sub>O destilada. Tras dejarlas reposar y observar que el gel no se desmoronaba, se procedió a tomar una alícuota de 10 µL del sobrenadante a diferentes tiempos (1, 2, 4, 6, 8, 24, 48 y 72 horas), se diluyó en 1 mL de H<sub>2</sub>O destilada, y se midió la absorbancia por ultravioleta.

Los datos de liberación del azul de metileno se recogen en las siguientes gráficas.

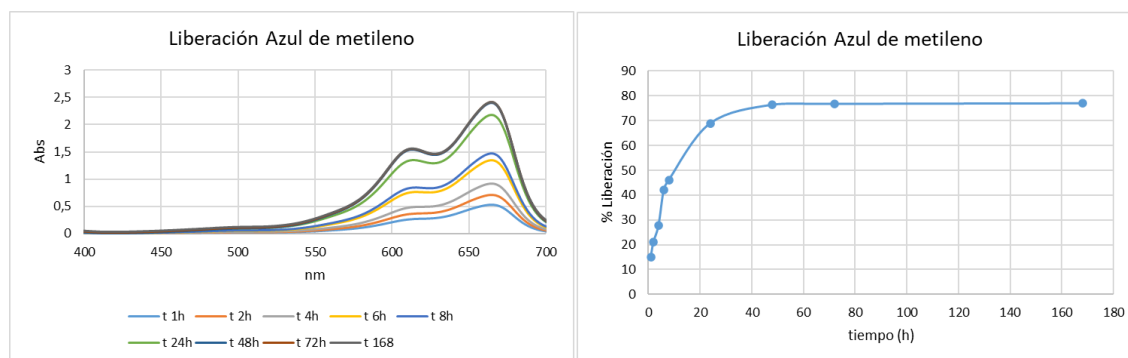


Figura 94. Izquierda: Gráficas de absorbancia del sobrenadante en función del tiempo para el tinte azul de metileno (145); Derecha: Gráfica de porcentaje de liberación en función del tiempo para el tinte azul de metileno (145).

Se puede observar como la liberación del azul de metileno al sobrenadante es rápida al principio, pero va disminuyendo con el tiempo, debido a dos factores: la saturación del sobrenadante y la disminución de concentración en el gel. El máximo de liberación se consigue a las 48 h, a partir del cual la concentración de azul de metileno en el sobrenadante se mantiene constante. El porcentaje de liberación obtenido es de un 77%.

Los datos de liberación del naranja de metilo se recogen en las siguientes gráficas.

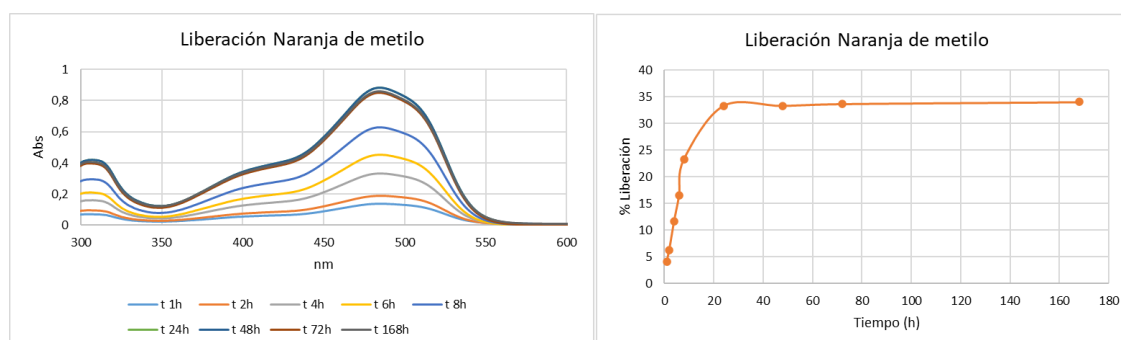


Figura 95. Izquierda: Gráfica de absorbancia del sobrenadante en función del tiempo para el tinte naranja de metilo (146); Derecha: Gráfica de porcentaje de liberación en función del tiempo para el tinte naranja de metilo (146).

En el estudio de liberación de naranja de metilo observamos un patrón similar al de la liberación de azul de metileno, obteniendo una liberación rápida en las primeras horas que se estabiliza con el tiempo. El máximo de liberación en este estudio se obtuvo a 24 h, a partir del cual se mantiene constante. El porcentaje de liberación obtenido para el naranja de metilo es de un 34%.

De estos resultados podemos concluir que la capacidad de liberación de la molécula **91c** es excelente para el tinte azul de metileno, con una liberación máxima del 77% al cabo de 48 h, mientras que la liberación del naranja de metilo es menor, con una liberación máxima del 34% al cabo de 24 horas. Esto puede ser debido a la mayor afinidad de nuestra molécula **91c** por el naranja de metilo, debido a su naturaleza aniónica, que establece unas interacciones más fuertes con nuestro gel y por lo tanto queda más retenido.

### 3.3 Síntesis y estudios de inhibición de las neuraminidasas de amidas derivadas del oseltamivir

De acuerdo con el plan de trabajo establecido en el tercer objetivo de esta tesis doctoral, planteamos la síntesis y el estudio de inhibición de neuraminidasas de una biblioteca de amidas primarias, secundarias y lactamas derivadas del oseltamivir (**34**).

Para ello, decidimos utilizar la ventaja que ofrecen las reacciones multicomponente, capaces de generar múltiples enlaces en un único paso de reacción y la posibilidad de obtener un gran número de compuestos variando únicamente un reactivo de partida.

Con la amina de partida, fosfato de oseltamivir (**34**), y el ácido de partida, ácido 2-(hidroximetil)benzoico (**106**) fijados, procedimos a seleccionar los aldehídos e isonitrilos que emplearemos en la reacción multicomponente, cuyas varias posibles combinaciones nos llevarán a nuestra biblioteca de compuestos.

Seleccionamos para ello tres isonitrilos (ver Figura 96). La razón de la selección de estos 3 isonitrilos es que tanto el *tert*-butilisonitrilo (**147**) como el bencilisonitrilo (**148**) dan lugar a amidas secundarias muy voluminosas, siendo la derivada del *tert*-butilisonitrilo muy rígida y la derivada del bencilisonitrilo más flexible. El último isonitrilo (2,4-dimetoxibencilisonitrilo (**107**)) se seleccionó debido a que es conocido como un isonitrilo convertible, el cual permite una fácil transformación de su producto de reacción de amida secundaria a amida primaria tras tratarlo con medio ácido.

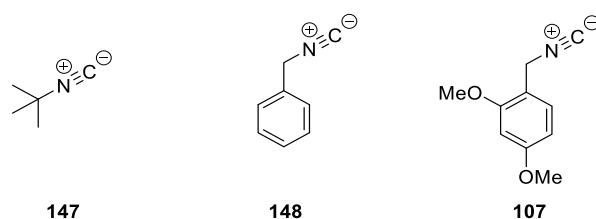


Figura 96. Estructura de los isonitrilos seleccionados para la reacción multicomponente de UGI.

A continuación, seleccionamos seis aldehídos (ver Figura 97). Estos aldehídos fueron seleccionados basándonos en los estudios previos mencionados anteriormente (ver página 56), puesto que varios ya se han incorporado a la estructura del oseltamivir y probado con resultados satisfactorios, mientras que otros son aldehídos con pequeñas variaciones sobre los ya mencionados.

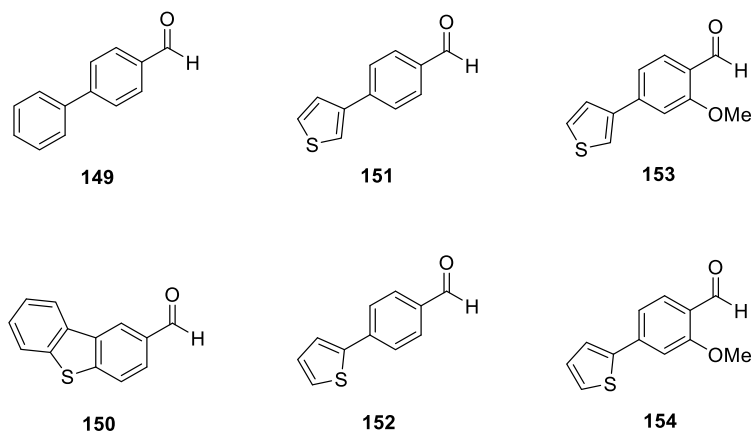


Figura 97. Estructura de los aldehídos seleccionados para la reacción multicomponente de UGI.

Las amidas que obtendremos a partir de estos reactivos se pueden dividir en dos series. En la primera de ellas mantendremos una amida secundaria en su estructura, con un sustituyente de *tert*-butilo o de bencilo, y variaremos los sustituyentes aromáticos derivados de los aldehídos descritos en la Figura 97.

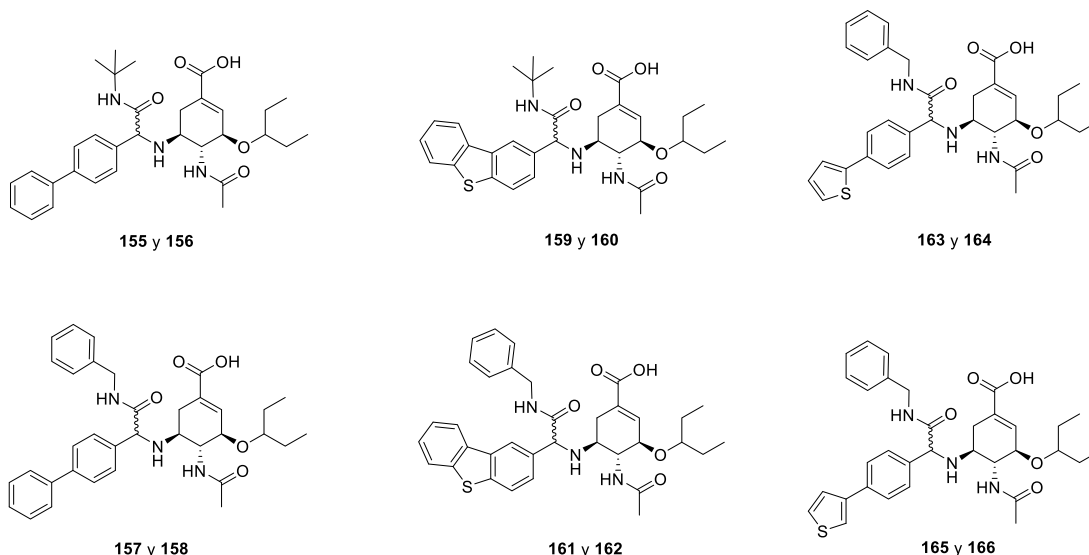


Figura 98. Amidas secundarias derivadas del oseltamivir (**34**) propuestas para la primera parte de este estudio.

En la segunda serie emplearemos el isonitrilo **107** para conseguir una estructura de amina primaria (Figura 99), y solo variaremos el sustituyente aromático empleando de nuevo todos los aldehídos descritos en la Figura 97.

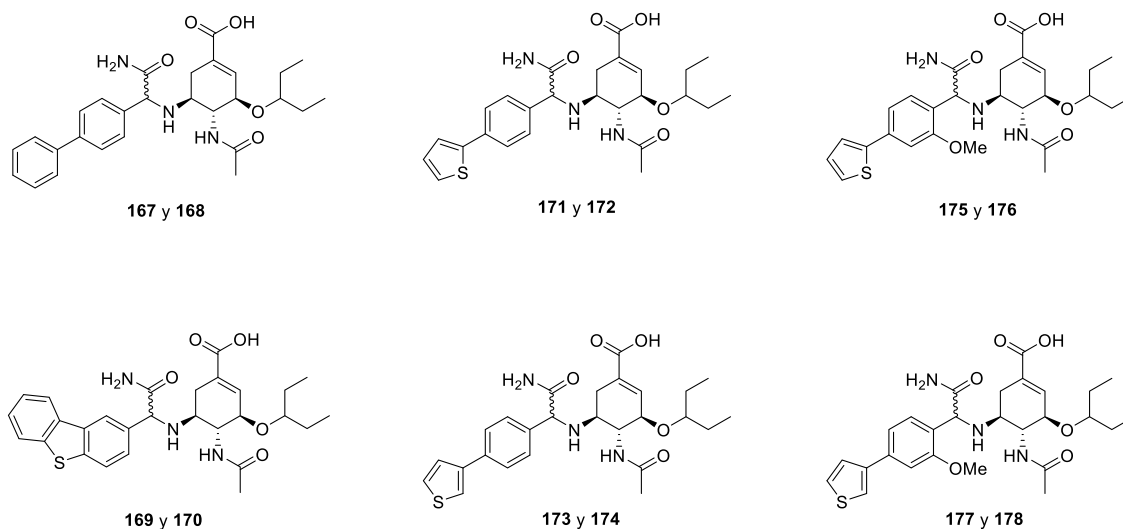


Figura 99. Amidas primarias derivadas del oseltamivir (**34**) propuestas para la segunda parte de este estudio.

Para finalizar, planteamos también la síntesis de dos lactamas (**179** y **180**) derivadas del Oseltamivir (**34**), empleando química similar a la descrita por nuestro grupo de investigación para el ácido (-)-shikímico (**24**) en publicaciones anteriores (Figura 100).<sup>122</sup>

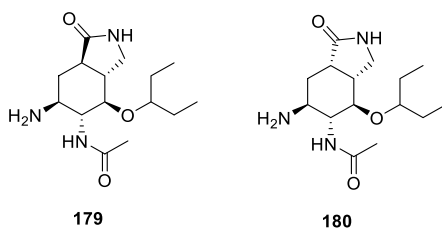


Figura 100. Lactamas bicíclicas derivadas del oseltamivir (**34**) propuestas para la tercera parte de este estudio.

### 3.3.1 Síntesis de amidas secundarias derivadas del oseltamivir

De acuerdo con el subobjetivo 2.3.1 comenzamos realizando la síntesis de la primera serie de amidas secundarias derivadas de oseltamivir: **155** y **156**, **157** y **158**, **159** y **160**, **161** y **162**, **163** y **164**, **165** y **166**, mostradas en la Figura 101.

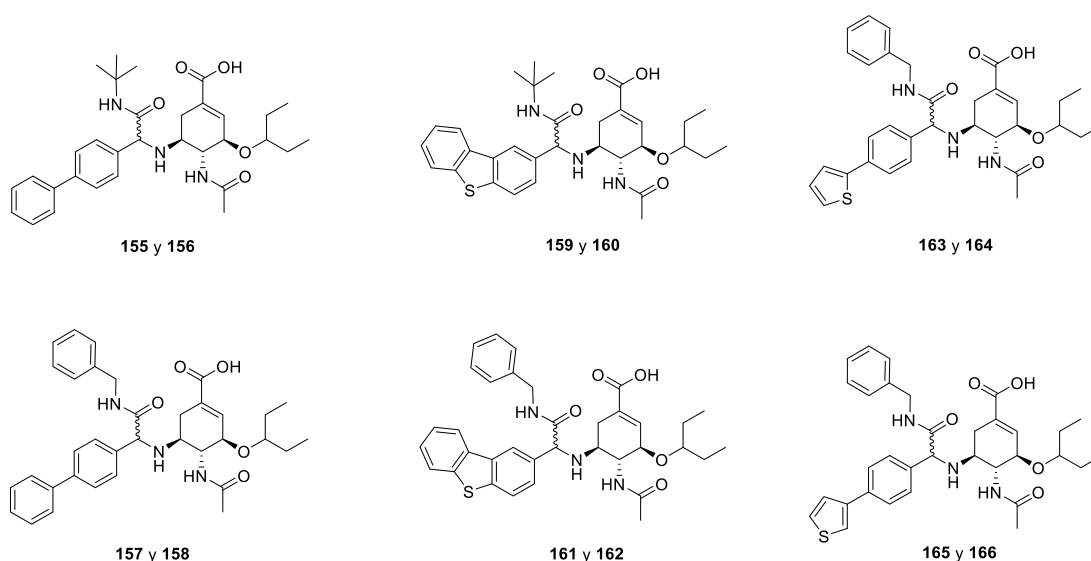
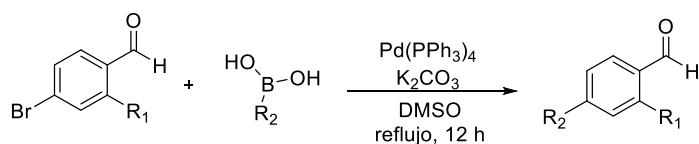


Figura 101. Estructuras de las amidas secundarias derivadas del oseltamivir (**34**).

De acuerdo con el plan de trabajo establecido fue necesario en primer lugar preparar los precursores no comerciales necesarios para las reacciones multicomponente.

Teniendo en cuenta que el fosfato de oseltamivir (**34**), el ácido 2-(hidroximetil)benzoico (**106**), los isonitrilos de *tert*-butilo **147** y de bencilo **148** y los aldehídos **149** y **150** (Figura 97) son productos comerciales, solo fue necesario preparar los aldehídos **151**, **152**, **153** y **154**.



**179**: R<sub>1</sub>= H  
**180**: R<sub>1</sub>= OMe

**181**: R<sub>2</sub>= tioen-2-il  
**182**: R<sub>2</sub>= tioen-3-il

**151**: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=tioen-2-il, 78%  
**152**: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=tioen-3-il, 80%  
**153**: R<sub>1</sub>=OMe, R<sub>2</sub>=tioen-2-il, 91%  
**154**: R<sub>1</sub>=OMe, R<sub>2</sub>=tioen-3-il, 92%

Esquema 47. Esquema general de síntesis de los aldehídos **151**, **152**, **153** y **154**.

La síntesis de estos aldehídos se llevó a cabo siguiendo el método ilustrado en el esquema general de síntesis anterior, empleando el aldehído correspondiente (**179** o **180**) y el ácido

borónico deseado (**181** o **182**), realizando una reacción de Suzuki entre ambos empleando  $K_2CO_3$  como base,  $Pd(PPh_3)_4$  como catalizador y DMSO como disolvente, calentando a reflujo en una atmósfera inerte y desgasificada. Este procedimiento nos permitió obtener los aldehídos **151** (78%), **152** (80%), **153** (91%) y **154** (92%) tras una purificación cromatográfica.

Los aldehídos **151** y **152** se caracterizaron comparando sus propiedades espectroscópicas con las descritas en la bibliografía.<sup>123, 124</sup>

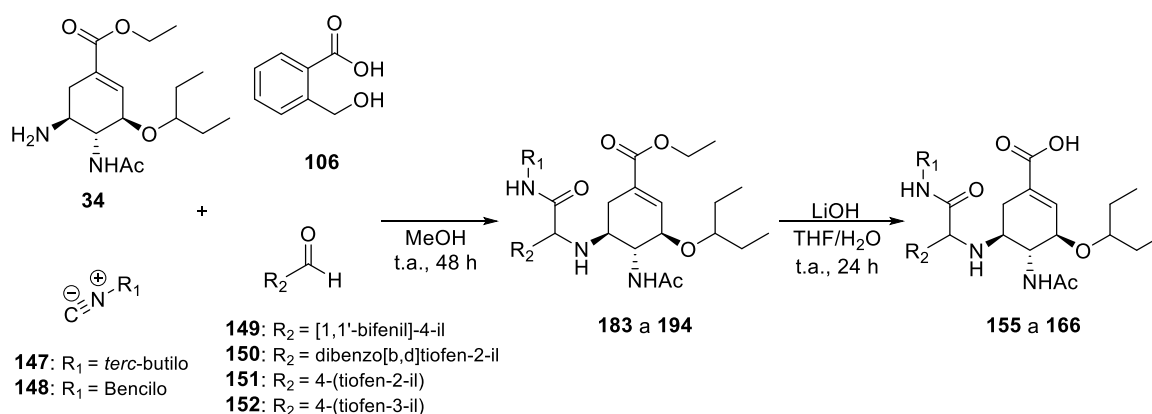
Los aldehídos **153** y **154** se caracterizaron de acuerdo con sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas, entre las que destacan:

Para el aldehído **152** un singlete de 1 protón que aparece a 10.44 ppm en sus espectros de RMN- $^1H$  y que corresponde al protón del grupo aldehído. La fórmula molecular  $C_{12}H_{11}O_2S$  fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación  $m/z = 219.0434$  ( $m/z$  teórico = 219.0435) correspondiente al ion  $[M+H]^+$ .

Para el aldehído **153** un singlete de 1 protón que aparece a 10.48 ppm en sus espectros de RMN- $^1H$  y que corresponde al protón del grupo aldehído. La fórmula molecular  $C_{12}H_{11}O_2S$  fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación  $m/z = 219.0434$  ( $m/z$  teórico = 219.0435) correspondiente al ion  $[M+H]^+$ .

A continuación, se llevó a cabo síntesis de los compuestos derivados de oseltamivir con una amida secundaria como grupo funcional siguiendo un procedimiento general común consistente en dos pasos:

- Una reacción multicomponente de UGI, empleando el fosfato de oseltamivir (**34**), el ácido 2-(hidroximetil)benzoico (**106**), el isonitrilo (**147** o **148**) y el aldehído (**149**, **150**, **151** o **152**, ver Figura 97), para generar los productos de UGI correspondientes en cada caso en forma de un par de diastereoisómeros.
- Una hidrólisis básica del grupo éster de este par de diastereoisómeros para obtener los correspondientes ácidos carboxílicos, también como un par de diastereoisómeros (ver Tabla 29).



Esquema 48. Esquema general de síntesis vía reacción de Ugi de los compuestos **155** a **166**.

Tabla 29. Compuestos obtenidos en las reacciones descritas en el Esquema 48.

Compuesto	R1	R2	Rendimiento
<b>183 y 184</b>	<i>terc</i> -butil	[1,1'-bifenil]-4-il	48%
<b>185 y 186</b>	bencil	[1,1'-bifenil]-4-il	46%
<b>187 y 188</b>	<i>terc</i> -butil	dibenzo[ <i>b,d</i> ]tiofen-2-il	36%
<b>189 y 190</b>	bencil	dibenzo[ <i>b,d</i> ]tiofen-2-il	35%
<b>191 y 192</b>	bencil	4-(tiofen-2-il)-il	42%
<b>193 y 194</b>	bencil	4-(tiofen-3-il)-il	38%
<b>155 y 156</b>	<i>terc</i> -butil	[1,1'-bifenil]-4-il	96%
<b>157 y 158</b>	bencil	[1,1'-bifenil]-4-il	89%
<b>159 y 160</b>	<i>terc</i> -butil	dibenzo[ <i>b,d</i> ]tiofen-2-il	79%
<b>161 y 162</b>	bencil	dibenzo[ <i>b,d</i> ]tiofen-2-il	73%
<b>163 y 164</b>	bencil	4-(tiofen-2-il)-il	82%
<b>165 y 166</b>	bencil	4-(tiofen-3-il)-il	77%

Para ello se mezclaron los 4 compuestos de partida empleando un equivalente de cada uno de ellos, excepto para el ácido 2-(hidroximetil)benzoico (**106**) del que se emplearon 0.9 equivalentes. Se utilizó metanol o una mezcla de metanol/tetrahidrofurano 1:1 como disolvente, dependiendo de la solubilidad de los reactivos, y la reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente en un agitador orbital durante 3 días. Tras la elaboración y purificación por columna cromatográfica, se aislaron las mezclas de diastereoisómeros **183** a **194** y se procedió a realizar la hidrólisis básica del grupo éster de éstas, empleando hidróxido de litio en una mezcla de tetrahidrofurano/agua 5:1 y calentando a 50 °C. Tras esta reacción fue necesaria otra purificación por cromatografía que nos permitió obtener los 12 compuestos: **155**, **156**, **157**, **158**, **159**, **160**, **161**, **162**, **163**, **164**, **165** y **166** puros (ver Tabla 29).

Todos los compuestos obtenidos se caracterizaron de acuerdo con sus propiedades espectroscópicas (RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y DEPT) y espectrométricas, de las que destacamos:

Para los compuestos **155** y **156**: ambos diastereoisómeros muestran un singlete de 1 protón que aparece a 4.35 ppm en sus espectros de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponde al protón contiguo al carbonilo de la amida y al nitrógeno de la amina. La fórmula molecular C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas (HPLC-MS), que muestra una señal con una relación m/z = 550.32 (m/z teórico = 550.32) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>. El tiempo de retención de un diastereoisómero es 6.112 min. y el tiempo de retención del otro diastereoisómero es 7.322 min.

Para los compuestos **157** y **158**: un diastereoisómero muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.50 ppm y el otro diastereoisómero muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.48 ppm en sus espectros de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponden al protón contiguo al carbonilo de la amida y al nitrógeno de la amina. La fórmula molecular C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas (HPLC-MS), que muestra una señal con una relación m/z = 584.30 (m/z teórico = 584.30) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>. El tiempo de retención de un diastereoisómero es 6.126 min. y el tiempo de retención del otro diastereoisómero es 7.288 min.

Para los compuestos **159** y **160**: un diastereoisómero muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.48 ppm y el otro diastereoisómero muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.52 ppm en sus espectros de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponden al protón contiguo al carbonilo de la amida y al nitrógeno de la amina. La fórmula molecular C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S fue confirmada mediante su espectro de masas (HPLC-MS), que muestra una señal con una relación m/z =

580.28 ( $m/z$  teórico = 580.28) correspondiente al ion  $[M+H]^+$ . El tiempo de retención de un diastereoisómero es 6.192 min. y el tiempo de retención del otro diastereoisómero es 6.238 min.

Para los compuestos **161** y **162**: un diastereoisómero muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.65 ppm y el otro diastereoisómero muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.64 ppm en sus espectros de RMN- $^1H$  y que corresponden al protón contiguo al carbonilo de la amida y al nitrógeno de la amina. La fórmula molecular  $C_{35}H_{40}N_3O_5S$  fue confirmada mediante su espectro de masas (HPLC-MS), que muestra una señal con una relación  $m/z = 614.26$  ( $m/z$  teórico = 614.26) correspondiente al ion  $[M+H]^+$ . El tiempo de retención de un diastereoisómero es 6.343 min. y el tiempo de retención del otro diastereoisómero es 7.221 min.

Para los compuestos **163** y **164**: un diastereoisómero muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.46 ppm y el otro diastereoisómero muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.45 ppm en sus espectros de RMN- $^1H$  y que corresponden al protón contiguo al carbonilo de la amida y al nitrógeno de la amina. La fórmula molecular  $C_{33}H_{40}N_3O_5S$  fue confirmada mediante su espectro de masas (HPLC-MS), que muestra una señal con una relación  $m/z = 590.26$  ( $m/z$  teórico = 590.26) correspondiente al ion  $[M+H]^+$ . El tiempo de retención de un diastereoisómero es 5.747 min. y el tiempo de retención del otro diastereoisómero es 6.081 min.

Para los compuestos **165** y **166**: un diastereoisómero muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.46 ppm y el otro diastereoisómero muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.45 ppm en sus espectros de RMN- $^1H$  y que corresponden al protón contiguo al carbonilo de la amida y al nitrógeno de la amina. La fórmula molecular  $C_{33}H_{40}N_3O_5S$  fue confirmada mediante su espectro de masas (HPLC-MS), que muestra una señal con una relación  $m/z = 590.26$  ( $m/z$  teórico = 590.26) correspondiente al ion  $[M+H]^+$ . El tiempo de retención de un diastereoisómero es 5.768 min. y el tiempo de retención del otro diastereoisómero es 7.291 min.

### 3.3.2 Síntesis de amidas primarias derivadas del oseltamivir

Abordamos a continuación el segundo de los subobjetivos de este capítulo de la Tesis doctoral 2.3.2 planteado la síntesis de amidas primarias derivadas de oseltamivir: **167** y **168**, **169** y **170**, **171** y **172**, **173** y **174**, **175** y **176**, **177** y **178**, mostradas en la Figura 102.

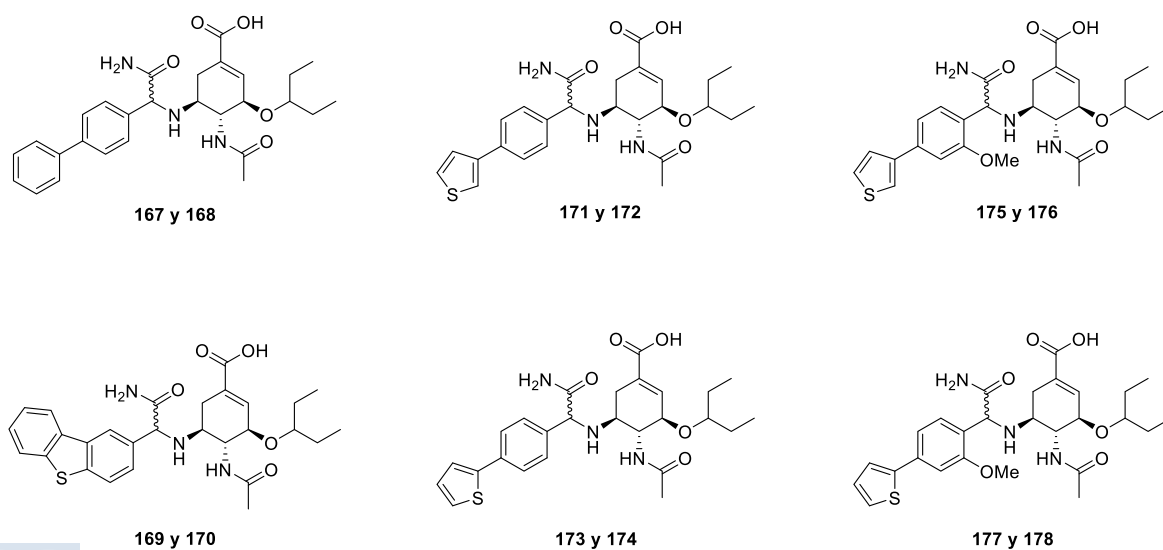
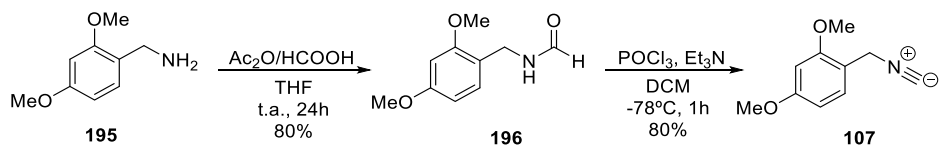


Figura 102. Estructuras de las amidas primarias derivadas del oseltamivir.

De forma similar al caso anterior, fue necesario preparar los precursores no comerciales necesarios para poder obtener los compuestos deseados mediante la reacción multicomponente.

Teniendo en cuenta que tanto el fosfato de oseltamivir (**34**) como el ácido 2-(hidroximetil)benzoico (**106**) y los aldehídos **149** y **150** (Figura 97) son productos comerciales. Y también que la preparación de los aldehídos **151**, **152**, **153** y **154** se describió en el apartado anterior, tan solo fue necesario preparar el isonitrilo convertible **107** (2,4-dimetoxibencilisonitrilo), mediante un procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>125</sup>



Esquema 49. Esquema general de síntesis del isonitrilo convertible **107**.

Partiendo de la 2,4-dimetoxibencilamina (**195**) comercial, formamos la formilamida **196** tratando **195** con ácido fórmico y anhídrido acético, empleando THF como disolvente y a temperatura ambiente, lo que nos permitió obtener **196** con un rendimiento del 80%. A continuación, se llevó a cabo una deshidratación de la formilamida **196** empleando POCl<sub>3</sub> y Et<sub>3</sub>N, a -78 °C en DCM anhidro, lo que nos permitió obtener el isonitrilo **107** con un rendimiento del 80% después de una purificación cromatográfica.

Una vez sintetizado el isonitrilo **107**, continuamos con la síntesis de los compuestos objetivo (derivados de oseltamivir con una amida primaria como grupo funcional) siguiendo el siguiente procedimiento general común (ver Esquema 50), consistente en tres pasos:

- Una reacción multicomponente de UGI, empleando fosfato de oseltamivir (**34**), ácido 2-(hidroximetil)benzoico (**106**), el isonitrilo **107** y el aldehído correspondientes (**149**, **150**, **151**, **152**, **153** ó **154**, ver Figura 97), para generar los productos de UGI correspondiente en cada caso en forma de un par de diastereoisómeros.
- Una hidrólisis ácida de la unidad 2,4-dimetoxibencil amida de cada par de diastereoisómeros, empleando TFA como catalizador ácido y DCM como disolvente, y calentando a 50 °C, para obtener las correspondientes amidas primarias también como par de diastereoisómeros.
- Una hidrólisis básica del grupo éster etílico de cada par de diastereoisómeros para obtener los ácidos carboxílicos objetivo, también como un par de diastereoisómeros.

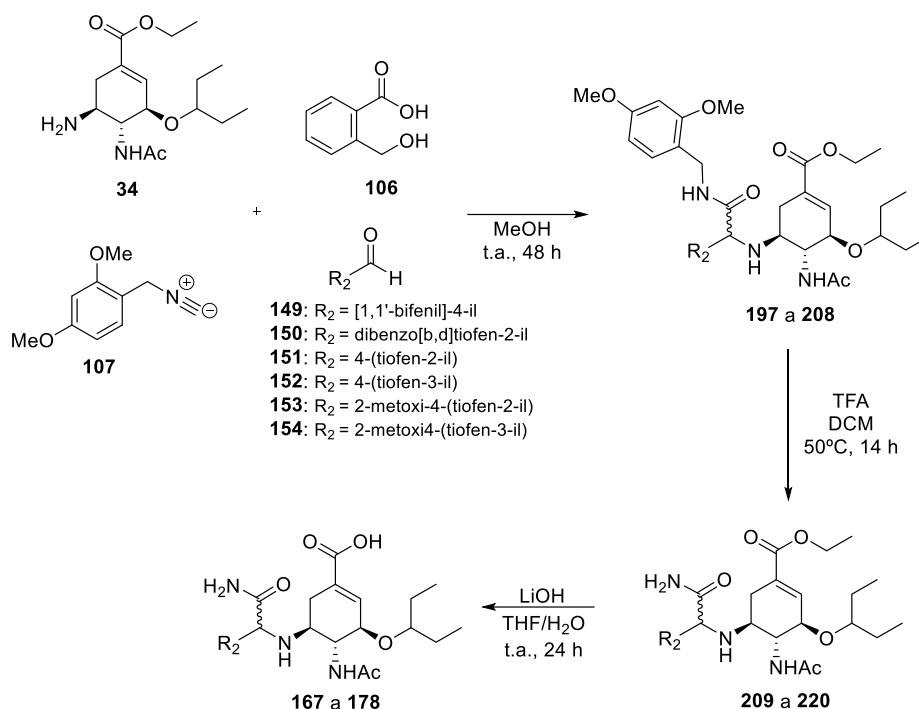
Esquema 50. Esquema general de síntesis vía reacción de Ugi de los compuestos **167 a 178**.

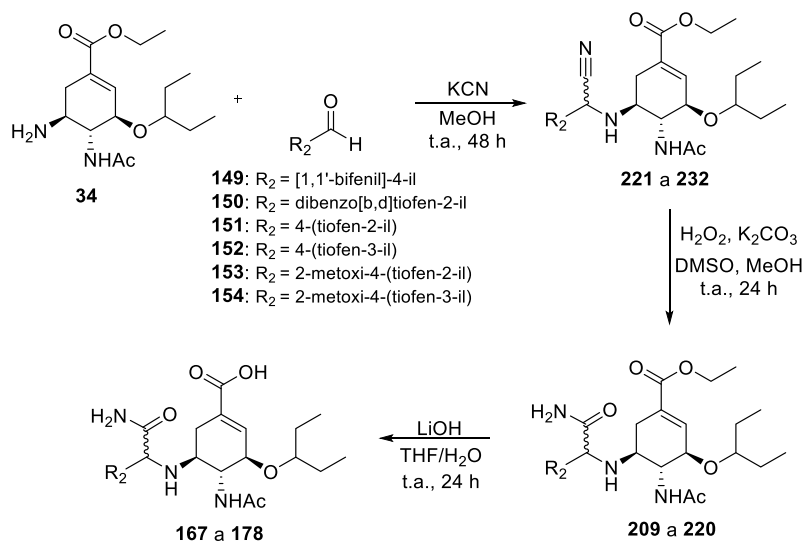
Tabla 30. Compuestos obtenidos de las reacciones descritas en el Esquema 50.

Compuesto	R2	% Rendimiento
<b>197 y 198</b>	[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído	28%
<b>199 y 200</b>	dibenzo[b,d]tiofen-2-carbaldehído	22%
<b>201 y 202</b>	4-(tiofen-2-il)-benzaldehído	25%
<b>203 y 204</b>	4-(tiofen-3-il)-benzaldehído	26%
<b>205 y 206</b>	2-metoxi-4-(tiofen-2-il)-benzaldehído	23%
<b>207 y 208</b>	2-metoxi-4-(tiofen-3-il)-benzaldehído	23%
<b>209 y 210</b>	[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído	-
<b>211 y 212</b>	dibenzo[b,d]tiofen-2-carbaldehído	-
<b>213 y 214</b>	4-(tiofen-2-il)-benzaldehído	-
<b>215 y 216</b>	4-(tiofen-3-il)-benzaldehído	-
<b>217 y 218</b>	2-metoxi-4-(tiofen-2-il)-benzaldehído	-
<b>219 y 220</b>	2-metoxi-4-(tiofen-3-il)-benzaldehído	-
<b>167 y 168</b>	[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído	-
<b>169 y 170</b>	dibenzo[b,d]tiofen-2-carbaldehído	-
<b>171 y 172</b>	4-(tiofen-2-il)-benzaldehído	-
<b>173 y 174</b>	4-(tiofen-3-il)-benzaldehído	-
<b>175 y 176</b>	2-metoxi-4-(tiofen-2-il)-benzaldehído	-
<b>177 y 178</b>	2-metoxi-4-(tiofen-3-il)-benzaldehído	-

Además de los bajos rendimientos obtenidos en la reacción de Ugi (ver Tabla 30), esta ruta dio lugar a un inesperado problema, puesto que la reacción de hidrólisis de la amida convertible, descrita en la bibliografía empleando TFA/DCM 1:3 a 50 °C no funcionó. Y cuando tratamos de forzar las condiciones de reacción, empleando TFA/DCE 1:1 a 80 °C, observamos la

degradación de la molécula de partida en muchos subproductos ninguno de los cuales era el esperado.<sup>125</sup>

Por ello, planteamos una nueva ruta para esta serie de amidas, sustituyendo la reacción de UGI, que lleva directamente a una amida secundaria, por la reacción de Strecker, que permite la obtención de un nitrilo sin la necesidad de emplear un ácido en la reacción. Esto, además de permitirnos obtener los compuestos deseados tras realizar una hidrólisis del nitrilo a amida, mejora enormemente la economía atómica de la reacción, ya que para obtener las estructuras planteadas necesitábamos usar un ácido suicida que no se incorporase a la estructura, y en la reacción de Strecker este ácido ya no es necesario.



Esquema 51. Esquema general de síntesis vía reacción de Strecker de los compuestos **167 a 178**.

Tabla 31. Compuestos obtenidos de las reacciones descritas en el Esquema 51.

Compuesto	R2	% Rendimiento
<b>221 y 222</b>	[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído	71%
<b>223 y 224</b>	dibenzo[ <i>b,d</i> ]tiofen-2-carbaldehído	56%
<b>225 y 226</b>	4-(tiofen-2-il)-benzaldehído	74%
<b>227 y 228</b>	4-(tiofen-3-il)-benzaldehído	65%
<b>229 y 230</b>	2-metoxi-4-(tiofen-2-il)-benzaldehído	67%
<b>231 y 232</b>	2-metoxi-4-(tiofen-3-il)-benzaldehído	72%
<b>209 y 210</b>	[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído	41%
<b>211 y 212</b>	dibenzo[ <i>b,d</i> ]tiofen-2-carbaldehído	42%
<b>213 y 214</b>	4-(tiofen-2-il)-benzaldehído	43%
<b>215 y 216</b>	4-(tiofen-3-il)-benzaldehído	41%
<b>217 y 218</b>	2-metoxi-4-(tiofen-2-il)-benzaldehído	40%
<b>219 y 220</b>	2-metoxi-4-(tiofen-3-il)-benzaldehído	39%
<b>167 y 168</b>	[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído	83%
<b>169 y 170</b>	dibenzo[ <i>b,d</i> ]tiofen-2-carbaldehído	75%
<b>171 y 172</b>	4-(tiofen-2-il)-benzaldehído	76%
<b>173 y 174</b>	4-(tiofen-3-il)-benzaldehído	80%
<b>175 y 176</b>	2-metoxi-4-(tiofen-2-il)-benzaldehído	76%
<b>177 y 178</b>	2-metoxi-4-(tiofen-3-il)-benzaldehído	78%

De esta manera, se llevó a cabo síntesis de los compuestos derivados de oseltamivir objetivo (con una amida primaria como grupo funcional) siguiendo un procedimiento general común consistente en tres pasos:

- Una reacción multicomponente de Strecker, empleando: fosfato de oseltamivir (**34**), cianuro potásico y el aldehído correspondiente (**149**, **150**, **151**, **152**, **153** ó **154**, ver Figura 97), para generar los productos de Strecker correspondiente en cada caso en forma de un par de diastereoisómeros.
- Una oxidación del nitrilo de cada par de diastereoisómeros en presencia de peróxido de hidrógeno, para obtener las correspondientes amidas primarias también como par de diastereoisómeros.
- Una hidrólisis básica del grupo éster etílico de este par de diastereoisómeros para obtener los ácidos carboxílicos objetivo, también como un par de diastereoisómeros.

Para ello se mezclaron los 3 compuestos de partida empleando un equivalente de cada uno de ellos. Se utilizó metanol o una mezcla de metanol/tetrahidrofurano 1:1 como disolvente, dependiendo del caso, y la reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente en un agitador orbital durante 2 días. Tras la elaboración y purificación por columna cromatográfica se aislaron las mezclas de diastereoisómeros **221** a **232**, y se realizó una oxidación del grupo nitrilo de estas, empleando peróxido de hidrógeno y  $K_2CO_3$  como base, en una mezcla de MeOH y DMSO 1:1 a temperatura ambiente. Tras la correspondiente elaboración y purificación por columna se aislaron las mezclas de diastereoisómeros **209** a **220**, y se realizó sobre estas la hidrólisis básica del grupo éster, empleando hidróxido de litio en una mezcla de tetrahidrofurano/agua 5:1 y calentando a 50 °C. Tras esta reacción fue necesaria otra purificación por cromatografía que nos permitió obtener los 12 compuestos: **167**, **168**, **169**, **170**, **171**, **172**, **173**, **174**, **175**, **176**, **177** y **178** puros (ver Tabla 31).

Todos los compuestos obtenidos se caracterizaron de acuerdo con sus propiedades espectroscópicas (RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y DEPT) y espectrométricas, de las que destacamos:

Para los compuestos **167** y **168**: uno de los diastereoisómeros muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.33 ppm y otro de los diastereoisómeros muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.44 ppm en sus espectros de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponden al protón contiguo al carbonilo de la amida y al nitrógeno de la amina. La fórmula molecular C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas (HPLC-MS), que muestra una señal con una relación m/z = 494.22 (m/z teórico = 494.22) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>. El tiempo de retención de un diastereoisómero es 4.862 min. y el tiempo de retención del otro diastereoisómero es 5.110 min.

Para los compuestos **169** y **170**: ambos diastereoisómeros muestran un singlete de 1 protón que aparece a 4.58 ppm en sus espectros de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponden al protón contiguo al carbonilo de la amida y al nitrógeno de la amina. La fórmula molecular C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S fue confirmada mediante su espectro de masas (HPLC-MS), que muestra una señal con una relación m/z = 524.21 (m/z teórico = 524.21) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>. El tiempo de retención de un diastereoisómero es 4.987 min. y el tiempo de retención del otro diastereoisómero es 5.202 min.

Para los compuestos **171** y **172**: uno de los diastereoisómeros muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.41 ppm y otro de los diastereoisómeros muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.40 ppm en sus espectros de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponden al protón contiguo al carbonilo de la amida y al nitrógeno de la amina. La fórmula molecular C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S fue confirmada mediante su espectro de masas (HPLC-MS), que muestra una señal con una relación m/z = 500.21 (m/z teórico = 500.21) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>. El tiempo de retención de un diastereoisómero es 4.745 min. y el tiempo de retención del otro diastereoisómero es 4.968 min.

Para los compuestos **173** y **174**: uno de los diastereoisómeros muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.42 ppm y otro de los diastereoisómeros muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.41 ppm en sus espectros de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponden al protón contiguo al carbonilo de la amida y al nitrógeno de la amina. La fórmula molecular C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S fue confirmada mediante su espectro de masas (HPLC-MS), que muestra una señal con una relación m/z = 500.21 (m/z teórico = 500.21) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>. El tiempo de retención de un diastereoisómero es 4.730 min. y el tiempo de retención del otro diastereoisómero es 4.958 min.

Para los compuestos **175** y **176**: uno de los diastereoisómeros muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.62 ppm y otro de los diastereoisómeros muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.47 ppm en sus espectros de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponden al protón contiguo al carbonilo de la amida y al nitrógeno de la amina. La fórmula molecular C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S fue confirmada mediante su espectro de masas (HPLC-MS), que muestra una señal con una relación m/z = 530.22 (m/z teórico = 530.22) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>. El tiempo de retención de un diastereoisómero es 4.736 min. y el tiempo de retención del otro diastereoisómero es 4.950 min.

Para los compuestos **177** y **178**: uno de los diastereoisómeros muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.62 ppm y otro de los diastereoisómeros muestra un singlete de 1 protón que aparece a 4.49 ppm en sus espectros de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponden al protón contiguo al carbonilo de la amida y al nitrógeno de la amina. La fórmula molecular C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S fue confirmada mediante su espectro de masas (HPLC-MS), que muestra una señal con una relación m/z = 530.22 (m/z teórico = 530.22) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>. El tiempo de retención de un diastereoisómero es 4.639 min. y el tiempo de retención del otro diastereoisómero es 4.905 min.

### 3.3.3 Síntesis de lactamas derivadas del oseltamivir

De acuerdo con el tercer subobjetivo de este capítulo de la Tesis Doctoral, 2.3.3, planteamos la síntesis de las lactamas bicíclicas **111** y **112** derivadas del oseltamivir (**34**) (Figura 103), con el objetivo de potenciar la actividad de este fármaco manteniendo un peso molecular reducido.

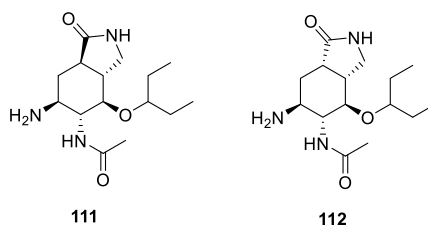
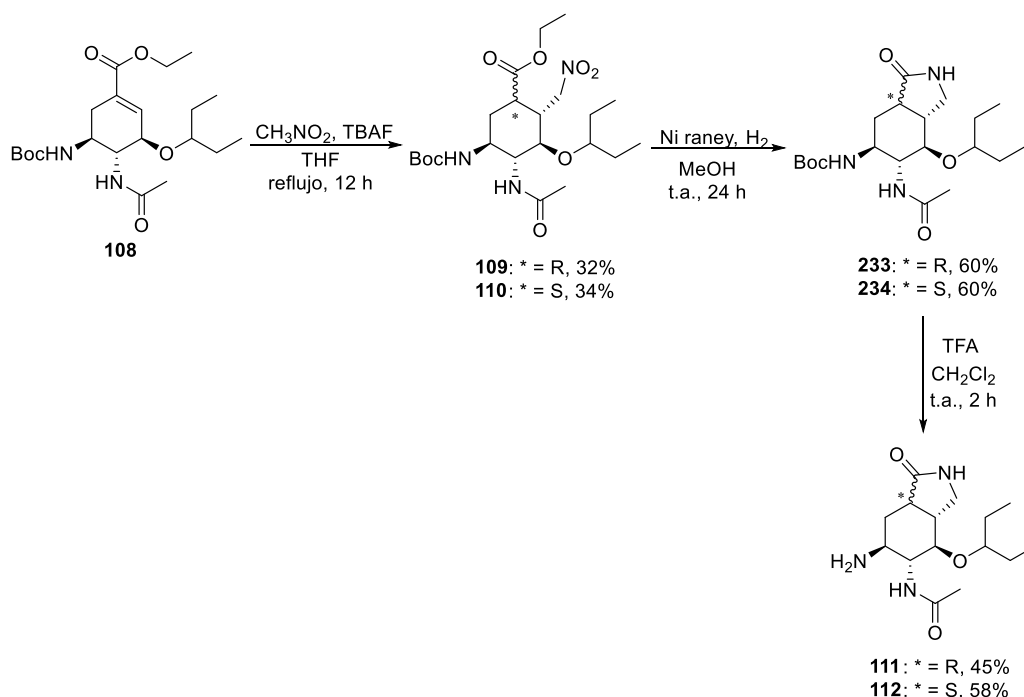


Figura 103. Estructura de lactamas bicíclicas **111** y **112** derivadas de oseltamivir (**34**).

La formación de lactamas a partir del ácido (-)-shikímico (**24**) es un procedimiento sintético que ha descrito nuestro grupo de investigación, como hemos comentado anteriormente.<sup>122</sup> La estructura del oseltamivir (**34**), cuya síntesis se lleva a cabo a partir del ácido (-)-shikímico (**24**), conserva todavía el grupo ácido carboxílico conjugado con un doble enlace del ácido (-)-shikímico, lo convierte en un compuesto fácilmente transformable en lactamas.

Por ello, planteamos la síntesis de las lactamas bicíclicas **111** y **112** a partir del oseltamivir (**34**), de acuerdo con el Esquema 52.



Esquema 52. Esquema general de síntesis de las lactamas **111** y **112** a partir del oseltamivir (**34**).

Partiendo del fosfato de oseltamivir (**34**), realizamos una protección de su grupo amino libre empleando di-*tert*-butildicarbonato, utilizando un procedimiento descrito en la bibliografía, para obtener el oseltamivir protegido como carbamato de *tert*-butilo (**108**).<sup>126</sup> Sobre el carbamato **108** realizamos una reacción de adición de Michael empleando nitrometano y fluoruro de tetrabutilamonio, THF seco como disolvente, atmósfera de argón y calentando a

reflujo. Esto nos permitió obtener dos compuestos, **109** (32%) y **110** (34%), que son diastereoisómeros. La formación de estos dos productos es debida a que el ataque del nitronato de nitrometano sobre el doble enlace del sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado solo se produce por una de las caras, ya que la otra se encuentra muy impedida estéricamente por el grupo funcional éter contiguo, pero la protonación final del carbono contiguo al éster etílico se produce por ambas caras. Sobre los compuestos **109** y **110** realizamos una reacción de hidrogenación catalítica empleando Ni-Raney como catalizador, metanol como disolvente y presión de hidrógeno de una atmósfera a temperatura ambiente, que transforma el grupo nitro en amino, pero esta amina formada reacciona espontáneamente con el grupo éster en el propio medio de reacción, dando lugar a las lactamas **233** (60%) y **234** (60%). Finalmente, una hidrólisis ácida empleando TFA/DCM 1:1 para desproteger el grupo carbamato de *terc*-butilo de **233** y **234** permitió obtener los compuestos objetivo **111** (45%) y **112** (58%), con rendimientos moderados.

El compuesto **108** se caracterizó por comparación de sus datos espectroscópicos con los de la bibliografía que resultaron idénticos.<sup>126</sup>

Todos los compuestos obtenidos se caracterizaron a partir sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas, entre las que destacamos que:

Para el nitro derivado **109**, un multiplete de un protón que aparece entre 4.48 y 4.62 ppm y un multiplete de un protón que aparece entre 4.74 y 4.83 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponden al metileno en posición alfa al grupo nitro. También la aparición de una señal a 75.73 ppm en su espectro de RMN-<sup>13</sup>C que corresponde al mismo grupo metileno. La fórmula molecular C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 474.2770 (m/z teórico = 474.2771) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Para el nitro derivado **110**, un multiplete de un protón que aparece entre 4.49 y 4.61 ppm y un doblete de un protón que aparece a 4.76 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponden al metileno en posición alfa al grupo nitro. También la aparición de una señal a 75.16 ppm en su espectro de RMN-<sup>13</sup>C que corresponde al mismo grupo metileno. La fórmula molecular C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 474.2770 (m/z teórico = 474.2771) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Para la lactama **233**, la desaparición de los protones pertenecientes al éster etílico, así como la aparición de un multiplete de 2 protones que aparece entre 3.10 y 3.24 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponden al metileno en posición alfa al nitrógeno de amida. La fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 398.2611 (m/z teórico = 398.2610) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Para la lactama **234**, la desaparición de los protones pertenecientes al éster etílico, así como la aparición de un multiplete de 2 protones que aparece entre 3.30 y 3.38 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponden al metileno en posición alfa al nitrógeno de amida. La fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación m/z = 398.2611 (m/z teórico = 398.2610) correspondiente al ion [M+H]<sup>+</sup>.

Para la lactama **111**, la desaparición de los protones pertenecientes al carbamato de *terc*-butilo, así como la aparición de un multiplete de 2 protones que aparece entre 3.19 y 3.28 ppm en su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que corresponden al metileno en posición alfa al nitrógeno de amida. La fórmula molecular C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> fue confirmada mediante su espectro de masas de

alta resolución, que muestra una señal con una relación  $m/z = 298.2126$  ( $m/z$  teórico = 298.2125) correspondiente al ion  $[M+H]^+$ .

Para la lactama **112**, la desaparición de los protones pertenecientes al carbamato de *terc*-butilo, así como la aparición de un multiplete de 2 protones que aparece entre 3.34 y 3.43 ppm en su espectro de RMN- $^1H$  y que corresponden al metileno en posición alfa al nitrógeno de amida. La fórmula molecular  $C_{15}H_{28}N_3O_3$  fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con una relación  $m/z = 298.2127$  ( $m/z$  teórico = 298.2125) correspondiente al ion  $[M+H]^+$ .

### 3.3.4 Estudio de inhibición de las neuraminidasas de los derivados de oseltamivir sintetizados.

Una vez obtenidas las moléculas deseadas, se están llevando a cabo los ensayos de actividad farmacológica para comprobar su capacidad de inhibición de neuraminidasas y poder demostrar así que nuestra hipótesis inicial (ver página 76).



## 4 Conclusiones



- 1 Se ha logrado la síntesis de una quimioteca de **32** amidas, bisamidas y poliamidas derivadas de hexosas, mediante reacciones sencillas y económicas cuyo paso clave es la apertura de una lactona derivada de una hexosa con una amina, diamina o poliamina, alquílica o arílica.
- 2 Se ha logrado la síntesis de una quimioteca de **8** amidas y bisamidas derivadas del ácido (-)-shikímico (24), mediante reacciones sencillas cuyo paso clave es una reacción de acoplamiento entre el ácido (-)-shikímico (24) con una amina o diamina alquílica.
- 3 Se ha estudiado la **actividad IRI** de los **32** compuestos derivados de hexosas, y de los **8** compuestos derivados del ácido (-)-shikímico (24). Los resultados obtenidos nos han permitido llegar a una primera aproximación entre la estructura de estos compuestos y su actividad IRI.

Para los compuestos derivados de hexosas:

- De las cuatro estereoquímicas estudiadas modificando la parte polar de la molécula (D-gluco, D-galacto, D-gulo y L-ido), la estereoquímica de la D-glucosa es la que presenta una mayor actividad, por lo que se consideró como la estereoquímica adecuada para emplear en el resto de moléculas derivadas de hexosas.
- La modificación de la longitud de cadena apolar tiene un gran peso en la actividad IRI de las moléculas, siendo la cadena de ocho átomos de carbono la que presenta mejor actividad.
- Las bisamidas tienden a presentar una mejor actividad en comparación con sus monoamidas análogas con la misma longitud de cadena. Entre ellas, cabe destacar la bisamida **94b (Glu-C8-Glu)**, que presenta una actividad mayor (8.15%) que la amida modelo **9b** (10%), aunque pierde su actividad a una concentración mayor (2 mM frente a 0.5 mM)
- Las poliamidas tienden a perder su actividad respecto a las monoamidas y bisamidas, probablemente debido a la pérdida de la anfifilia/bolaanfifilia en su estructura.

- La sustitución de la cadena de alcano por una cadena con un anillo aromático y un conector alquílico presenta resultados claramente favorables solo cuando el conector presenta un grupo metileno, tanto en la forma anfifílica como bolaanfifílica.

- Los sustituyentes en el anillo aromático tienen una gran influencia en la actividad de estas moléculas. Los sustituyentes flúor tienden a aumentar la actividad, mientras que sustituyentes cloro, bromo y oxígeno hacen que se reduzca la actividad casi hasta hacerla desaparecer.

Para los compuestos derivados del ácido (-)-shikímico (24):

- Las moléculas derivadas del ácido (-)-shikímico (24) aunque presentan todas menores actividades que sus análogas derivadas de hexosas, continúan con las mismas tendencias, siendo las bisamidas más activas que sus análogas monoamida de misma longitud de cadena.

4 Se ha logrado la síntesis de una biblioteca de **12** amidas bolaanfifílicas asimétricas derivadas del ácido (-)-shikímico (24), mediante reacciones sencillas cuyo paso clave es un acoplamiento entre el ácido (-)-shikímico (24) y una amina alquílica sustituida en uno de sus extremos por un grupo éster, ácido carboxílico, carbamato o amina.

5 Se ha estudiado la **capacidad de gelificación** de **10** compuestos derivados de hexosas, y de **20** compuestos derivados del ácido (-)-shikímico (24) en 14 disolventes de distinta constante dieléctrica, en mezclas de etanol/agua y disolución PBS y de los resultados obtenidos se puede concluir que:

- Las amidas anfifílicas y las bisamidas bolaanfifílicas derivadas de hexosas mostraron en general una baja solubilidad y una baja capacidad de gelificación, siendo lo más destacable la capacidad de gelificación entre buena y moderada de: agua, disolución PBS y mezclas de agua y etanol para algunas de ellas, aunque estos geles mostraron ser muy débiles.

- Las amidas anfifílicas y las bisamidas bolaanfifílicas simétricas derivadas del ácido (-)-shikímico (24) presentaron una capacidad de gelificación también muy limitada, debido a la baja solubilidad de las primeras y a la alta solubilidad de las

segundas en la mayoría de los disolventes empleados. Sin embargo, también mostraron una buena capacidad de gelificación de: agua, disolución PBS y mezclas de agua y etanol para alguna de ellas, siendo especialmente relevante el caso de la capacidad para gelificar agua de la bisamida **91c (Shi-C12-Shi)** (*cmg*, 1.8 mg/mL), lo que hace que pueda considerarse un agente supergelificante de agua.

- Las amidas bolaanfílicas asimétricas derivadas del ácido (-)-shikímico (**24**) tanto en su forma de éster, como de ácido, de carbamato o de amina, al contrario que las amidas bolaanfílicas simétricas, mostraron una gran solubilidad y ningún resultado de gelificación relevante.

- Los estudios estructurales llevados a cabo con nuestro agente supergelificante de agua **91c (Shi-C12-Shi)**, mediante experimentos de microscopía electrónica SEM y TEM, revelan dos tipos de estructuraciones en las fibras del gel, dependientes del proceso de formación del mismo. Experimentos adicionales de cryoTEM nos permitieron observar las fibrillas formadas por el compuesto en el paso previo a la estructuración macroscópica.

- Los geles formados por nuestro agente hidrogelante **91c (Shi-C12-Shi)** son capaces de absorber moléculas con diferentes estructuras, como los colorantes azul de metileno (catiónico) y el naranja de metilo (aniónico). Esta capacidad es excelente para la absorción en ambos casos y para la liberación del azul de metileno, siendo moderada para la liberación del naranja de metilo.

- 6 Se ha logrado la síntesis de una quimioteca de **12** amidas secundarias, **12** amidas primarias y **2** lactamas derivadas del oseltamivir (**34**), mediante reacciones multicomponente de Ugi, Strecker y adición de Michael.
- 7 La actividad farmacológica de los **26** compuestos sintetizados a partir de oseltamivir (**34**), diseñadas como posibles inhibidores de neuraminidasas, está siendo investigada.



## 5 Metodología



## 5.1 Técnicas Experimentales

Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Varian 300 (300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) en  $\text{CDCl}_3$ , salvo que se especifique lo contrario. Se utilizó TMS como referencia interna y los desplazamientos químicos vienen dados en la escala  $\delta$  (ppm).

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y DEPT que se incluyen fueron procesados con el software MestreNova.

Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un espectrómetro VG Autospect 20-250 mediante inserción directa, usando la técnica de electrospray.

Los espectros IR se realizaron en un espectrofotómetro PerkinElmer<sup>®</sup> FT- IR.

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro digital JASCO P- 2000, empleando una lámpara de sodio (589 nm) y una cubeta de 1 cm. El valor de la rotación óptica es la media de 10 valores tomados durante 15 seg. de integración cada uno. Los valores de concentración de la muestra se dan en mg/mL.

Las cromatografías en columna se hicieron sobre gel de sílice 60 Merck<sup>®</sup>. 230-400 mesh (flash, 0.04-0.063) y las ccf se realizaron sobre gel de sílice 60 GF<sub>254</sub> Merck<sup>®</sup>.

Como reveladores se utilizaron una lámpara de UV ( $\lambda$ : 254 y 360 nm) y las mezclas Hanessian, Ninhidrina y Permanganato de potasio.

Los filtrados sobre Celita<sup>®</sup> se llevaron a cabo utilizando Celita 545 Coarse de Fluka.

Las reacciones que se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón fueron realizadas en matraces que previamente fueron secados a la llama con un mechero Bünchen mientras se purgaban con argón.

Tanto para las concentraciones a presión reducida como a alto vacío se empleó un rotavapor Büchi, en el segundo caso con un condensador de dedo frío.

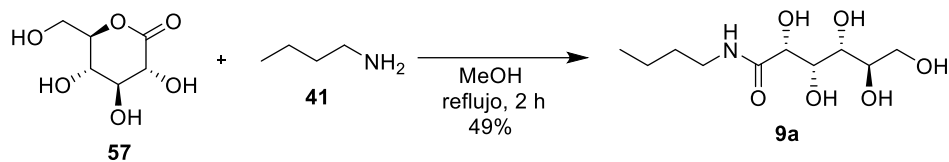
Los reactivos, disoluciones y disolventes secos se añadieron vía jeringa o cánula.

### **Disolución Buffer PBS:**

Se preparó disolviendo 8 g de NaCl en 800 mL de H<sub>2</sub>O destilada, tras lo que se añadieron sucesivamente: 0.2 g de KCl, 1.44 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> y 0.24 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Tras la total disolución de los compuestos, se midió el pH con un pHmetro y se ajustó a pH 7.4 empleando HCl 1M. Por último, se ajustó el volumen total de la disolución a 1.000 L.

## 5.2 Síntesis de amidas derivadas de hexosas

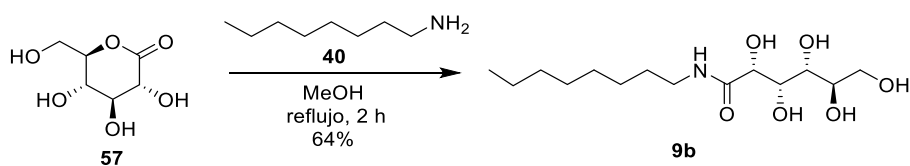
### 5.2.1 Síntesis de la (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-butil-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida (**9a**)



En un matraz de fondo redondo purgado y bajo atmósfera de argón se disuelve **57** (0.50 g, 2.80 mmol) en 3 ml de MeOH. Se añade la *n*-butilamina (**41**) (0.30 ml, 3.00 mmol) y se deja reaccionar a reflujo durante 2 horas. Se filtra el precipitado resultante, se lava con metanol frío y se reprecipita en metanol, obteniéndose **9a** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 49%.

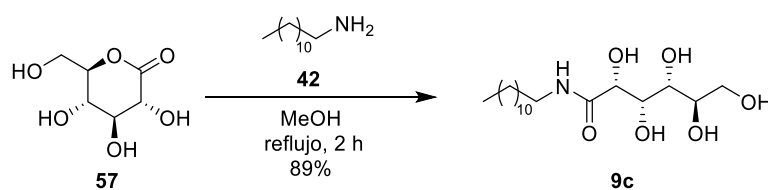
Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>114</sup>

### 5.2.2 Síntesis de la (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-*N*-octilhexanamida (**9b**)



En un matraz de fondo redondo purgado y bajo atmósfera de argón se disuelve **57** (2.00 g, 11.22 mmol) en 10 mL de MeOH. Se añade la *n*-octilamina (**40**) (1.52 g, 11.78 mmol) y se deja reaccionar a reflujo durante 2 horas. El precipitado se seca a vacío y se recrystaliza en metanol, obteniéndose **9b**, como un sólido cristalino, con un rendimiento del 64%.

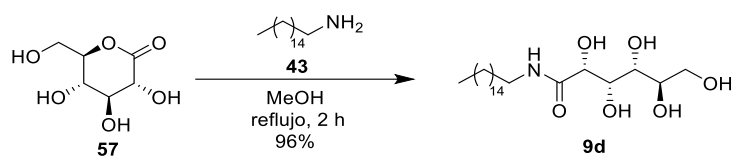
Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>115</sup>

5.2.3 Síntesis de la (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-dodecil-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida (**9c**)

En un matraz de fondo redondo purgado y bajo atmosfera de argón se disuelve **57** (1.00 g, 5.61 mmol) en 10 mL de MeOH. Se añade la *n*-dodecilamina (**42**) (1.04 g, 5.61 mmol) y se deja reaccionar a reflujo durante 2 horas. El precipitado se seca a vacío y se reprecipita en metanol, obteniéndose **9c**, como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 89%.

Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>116</sup>

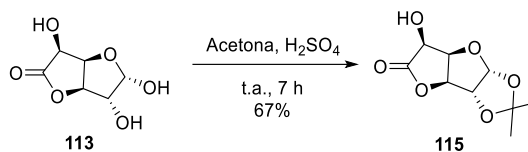
### 5.2.4 Síntesis de la (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-hexadecil-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida (9d)



En un matraz de fondo redondo purgado y bajo atmosfera de argón se disuelve **57** (2.00 g, 11.22 mmol) en 10 mL de MeOH. Se añade la *n*-hexadecilamina (**43**) (2.97 g, 12.30 mmol) y se deja reaccionar a reflujo durante 2 horas. Se filtra el precipitado y se lava con metanol frio. El sólido se seca a vacío, obteniéndose **9d**, como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 96%.

Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>116</sup>

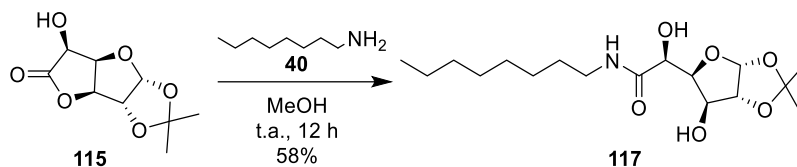
### 5.2.5 Síntesis de la (3aR,3bS,6S,6aR,7aR)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro [2',3':4,5]furo[2,3-d][1,3]dioxol-5(3bH)-ona (115)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **113** (2.00 g, 11.35 mmol) en 30 mL de acetona, se enfría a 0 °C y se añaden 2 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. Se deja reaccionar durante 7 horas, se añade NaHCO<sub>3</sub> para detener la reacción, se filtra y se concentra a sequedad. Se disuelve el residuo resultante en 150 mL de AcOEt y se lava con 50 mL de NaHCO<sub>3</sub> saturado y 50 mL de salmuera. Se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad, obteniéndose **115**, como un sólido anaranjado amorfo, con un rendimiento del 67%.

Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>127</sup>

### 5.2.6 Síntesis de la (S)-2-hidroxi-2-((3aR,5S,6S,6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)-N-octilacetamida (117)



En un matraz de fondo redondo purgado y bajo atmósfera de argón se disuelve la *n*-octilamina (**40**) (0.80 mL, 4.63 mmol) en 10 mL de MeOH. Se añade poco a poco **115** (1.00 g, 4.63 mmol) y se deja reaccionar a reflujo toda la noche. Se elimina el disolvente a vacío y se purifica el crudo por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1:1), obteniéndose **117**, cómo un sólido marrón amorfo, con un rendimiento del 58%.

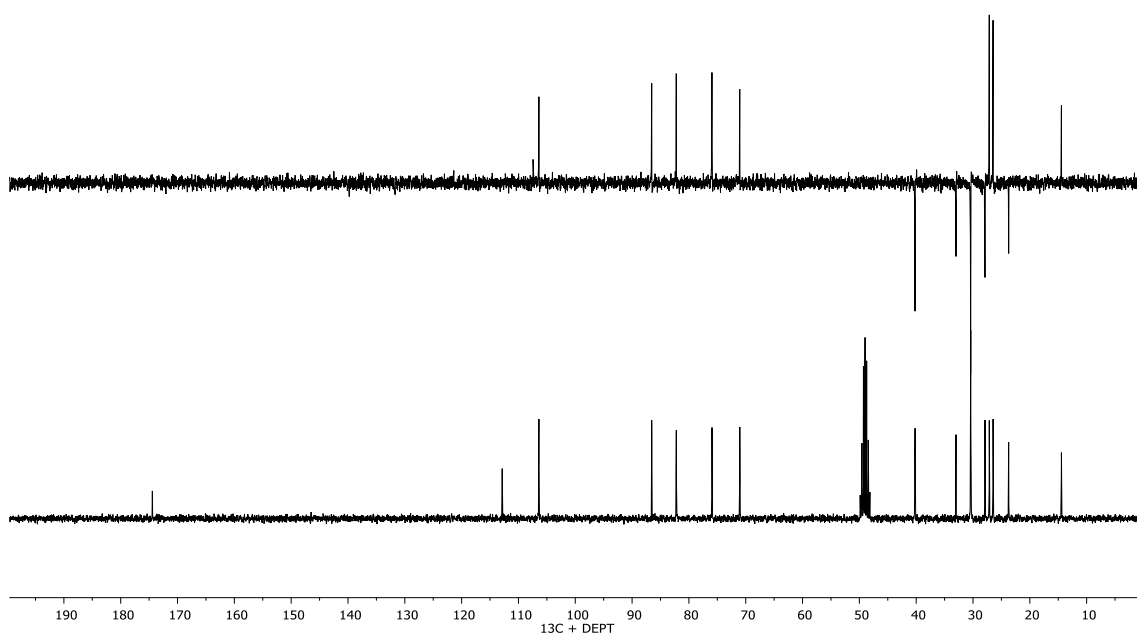
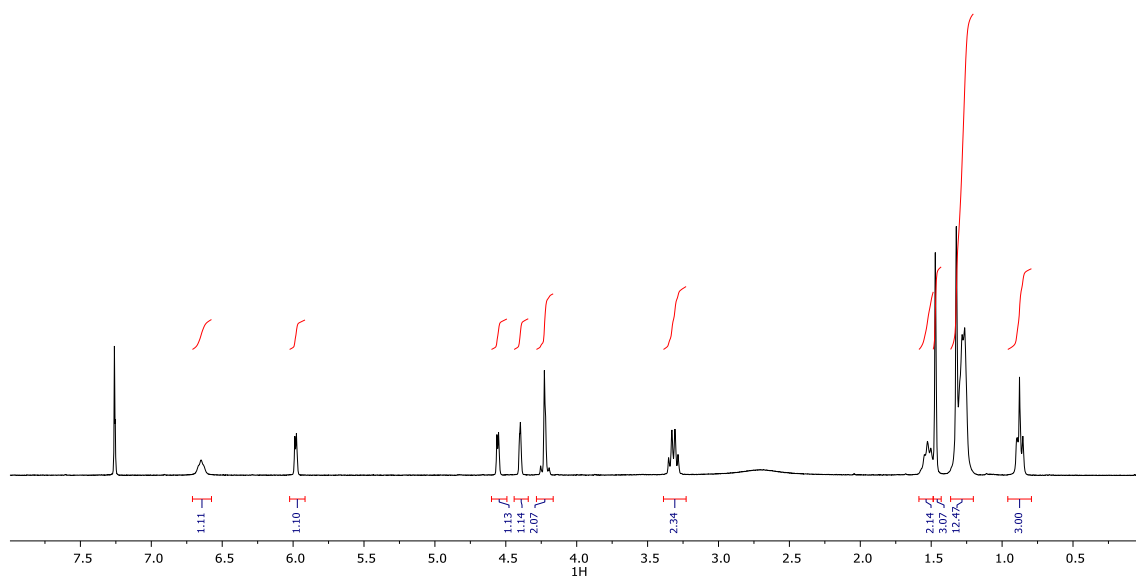
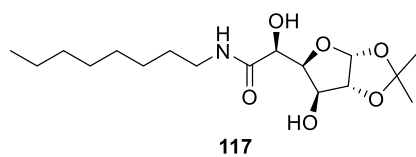
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  0.79 – 0.95 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.22 – 1.37 (m, 12H, 5xCH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.53 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.32 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.16 – 4.29 (m, 2H, 2x OCH), 4.40 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, OCH), 4.56 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H, OCH), 5.98 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, OCH), 6.61 (s, 1H, NH).

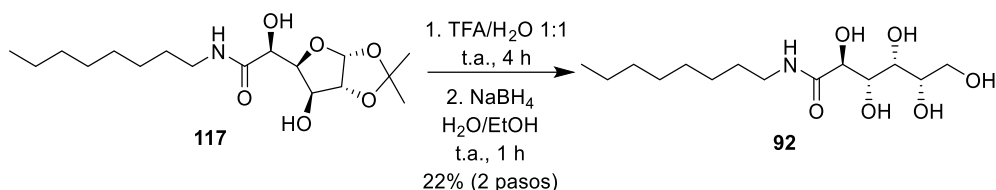
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  14.4 (CH<sub>3</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>3</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 71.0 (OCH), 75.9 (OCH), 82.2 (OCH), 86.5 (OCH), 106.4 (OCH), 112.9 (C<sub>c</sub>), 174.4 (C=O).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3362 (OH y NH) 1650 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>6</sub>, 346.2224; encontrado, 346.2224.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -14.1 (*c* 9.8, MeOH)



5.2.7 Síntesis de la (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-*N*-octilhexanamida (**92**)

Se disuelve **117** (0.87 g, 2.51 mmol) en 16 mL de una mezcla de H<sub>2</sub>O/TFA 1:1 y se deja reaccionar durante 4 horas y media. Se comprueba el avance de la reacción por ccf (AcOEt/hexano 1:1, R<sub>f</sub>: 0.2). Se elimina el disolvente a vacío, se lava con tolueno para eliminar los restos de TFA y se concentra a sequedad. Se disuelve el sólido resultante en 16 mL de una mezcla de H<sub>2</sub>O/EtOH 1:1, y se añaden 190 mg de NaBH<sub>4</sub> (2 eq, 5 mmol) poco a poco. Se comprueba el avance de la reacción por capa fina. Se detiene la reacción añadiendo NH<sub>4</sub>Cl, se filtra para eliminar las sales y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo por columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 88:12). Se obtiene **92** con un rendimiento del 22%.

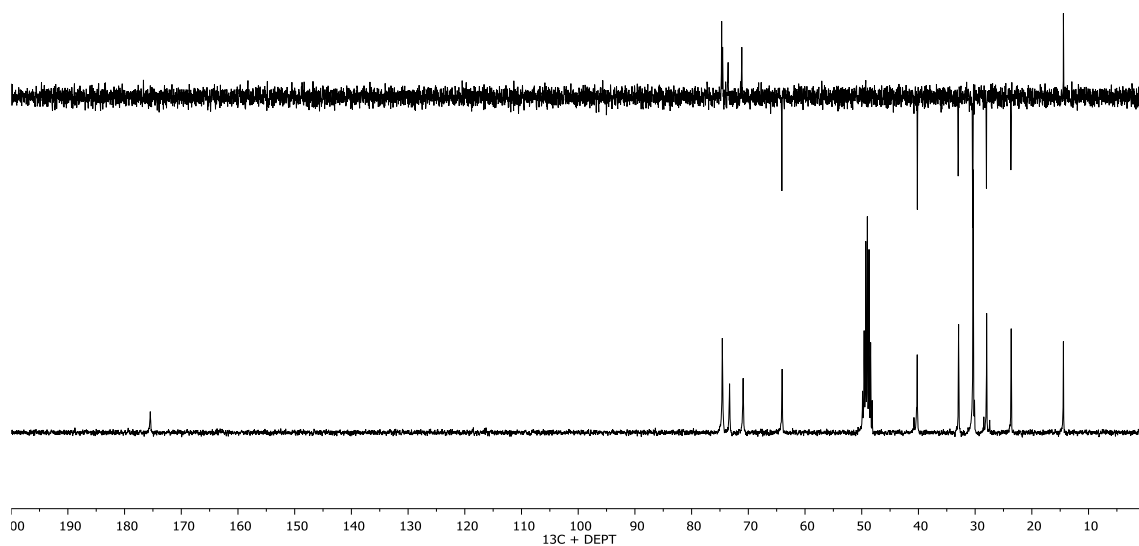
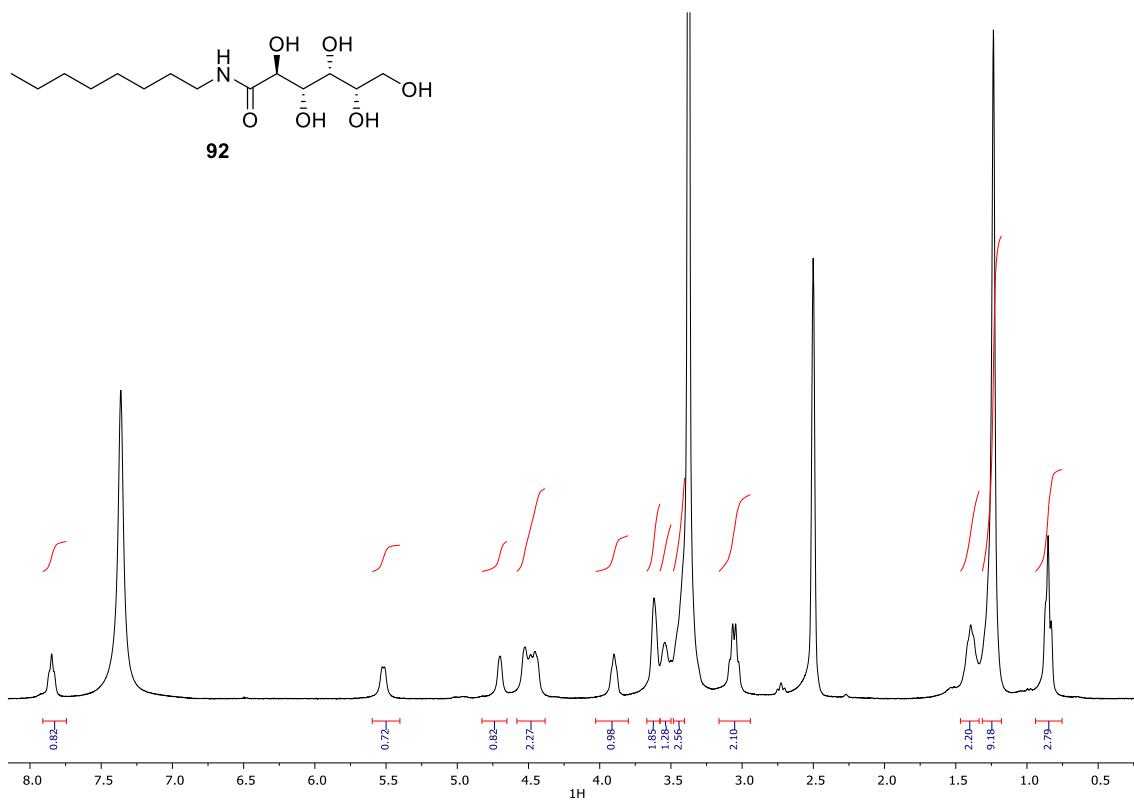
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 0.85 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (s, 10H, CH<sub>2</sub>), 1.33 – 1.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.06 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.38 – 3.50 (m, 2H, 2xOCH), 3.54 (s, 1H, OCH), 3.59 – 3.70 (m, 2H, OCH), 3.90 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, OCH), 4.38 – 4.60 (m, 3H, OH), 4.70 (s, 1H, OH), 5.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, OH), 7.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 14.4 (CH<sub>3</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 64.0 (OCH<sub>2</sub>), 70.9 (OCH), 73.3 (OCH), 74.5 (OCH), 74.6 (OCH), 175.5 (C=O).

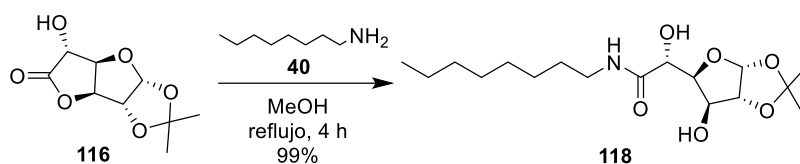
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3351 (OH y NH) 1637 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub>, 308.2068; encontrado, 308.2068.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -10.9 (*c* 8.6, MeOH)



### 5.2.8 Síntesis de la (R)-2-hidroxi-2-((3aR,5S,6S,6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)-N-octilacetamida (**118**)



En un matraz de fondo redondo purgado y bajo atmósfera de argón se disuelve **116** (200 mg, 0.925 mmol) en 2 mL de MeOH. Se añade la *n*-octilamina (**40**) (0.15 mL, 0.925 mmol) y se deja reaccionar a reflujo durante 4 horas. Se comprueba el avance de la reacción por ccf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2 R<sub>f</sub>: 0.3). Se detiene la reacción y se elimina el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:1), obteniéndose **118** con un rendimiento del 99%.

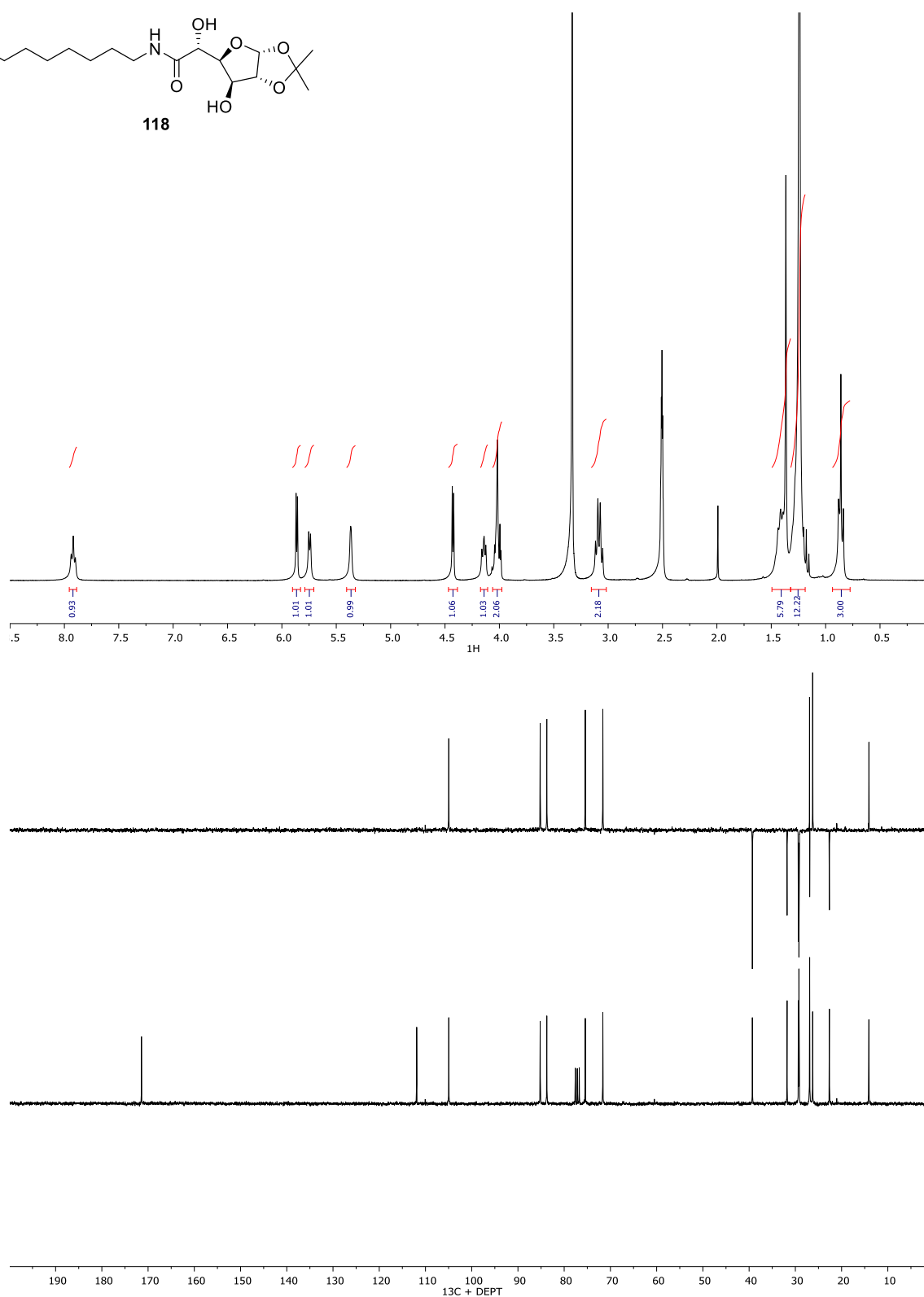
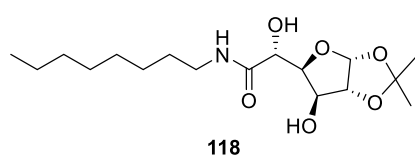
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 0.86 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.19 – 1.32 (m, 13H, 5xCH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 1.32 – 1.47 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 3.08 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.00 – 4.04 (m, 2H, 2xOCH), 4.14 (m, 1H, OCH), 4.43 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, OCH), 5.37 (s, 1H, OCH), 5.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, OH), 5.86 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, OH), 7.92 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, NH).

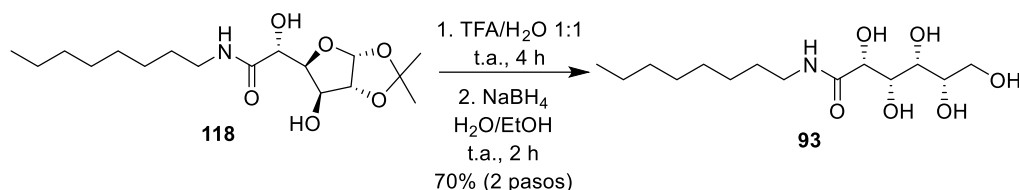
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 71.6 (OCH), 75.4 (OCH), 83.8 (OCH), 85.2 (OCH), 105.0 (OCH), 111.9 (C<sub>c</sub>), 171.4 (C=O).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3358 (OH y NH) 1650 (Amida I) 1539 (Amida II)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>6</sub>, 346.2224; encontrado, 346.2226.

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>:** -0.5 (*c* 7.6, CHCl<sub>3</sub>)



5.2.9 Síntesis de la (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-*N*-octilhexanamida (93)

Se disuelve **118** (300 mg, 0.925 mmol) en 10 mL de una mezcla de H<sub>2</sub>O/TFA 1:1 y se deja reaccionar durante 4 h. Se comprueba el avance de la reacción por ccf (AcOEt/hexano 1:1 R<sub>f</sub>: 0.1). Se detiene la reacción y se elimina el disolvente a vacío, y se lava con tolueno para eliminar restos de TFA. Se disuelve el crudo en 10 mL de una mezcla de H<sub>2</sub>O/EtOH 1:1 y se añade NaBH<sub>4</sub> (70 mg, 1.85 mmol) poco a poco. Se deja reaccionar durante 2 horas y se comprueba el avance de la reacción por ccf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 88:12, R<sub>f</sub>: 0.25). Se añade NH<sub>4</sub>Cl para detener la reacción, se concentra a sequedad y se purifica el crudo por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 88:12) preadsorbida en celita. Se obtiene **93** con un rendimiento del 70%.

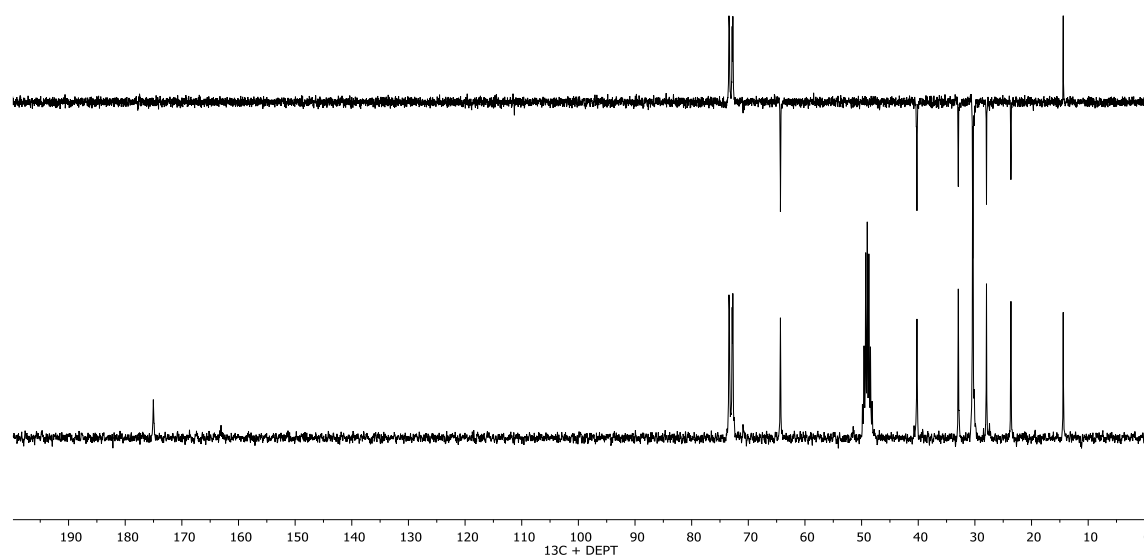
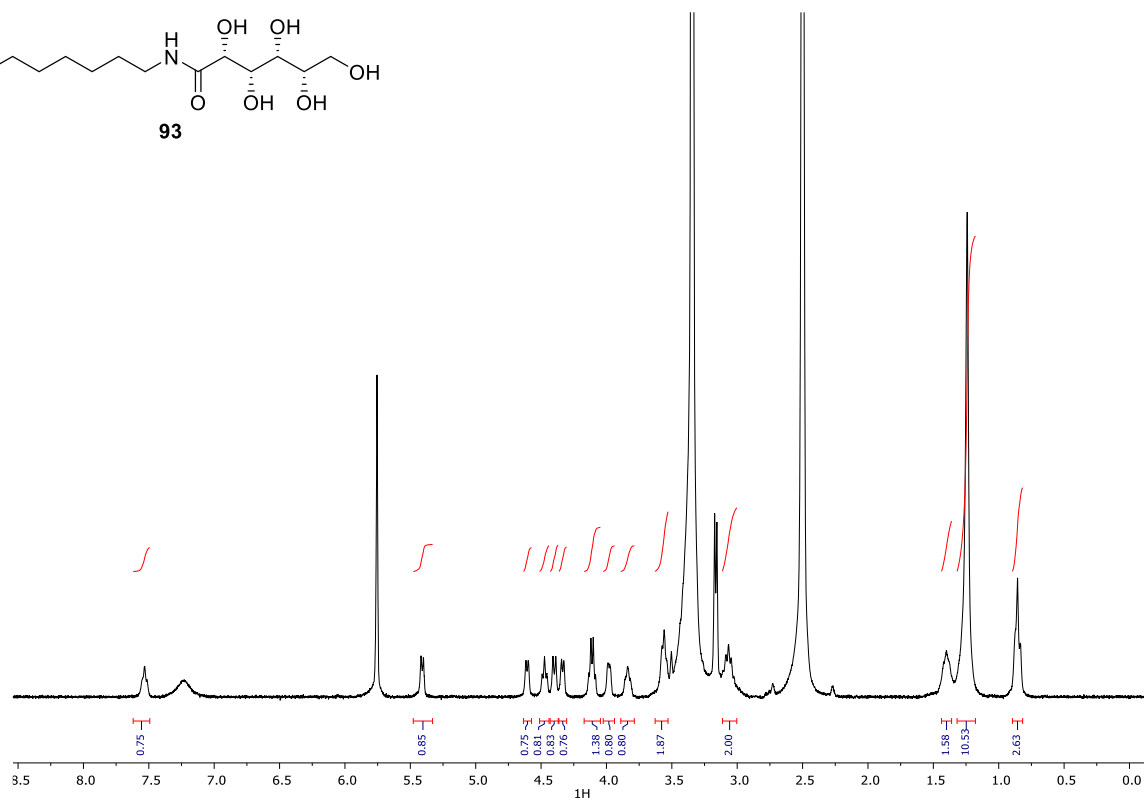
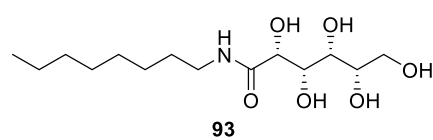
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 0.81 – 0.92 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (s, 10H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.33 – 1.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.99 – 3.14 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.56 (m, 2H, 2xOCH), 3.85 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, OCH), 3.98 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, OCH), 4.08 – 4.17 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, OH), 4.39 (d, 1H, OH), 4.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, OH), 4.61 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, OH), 5.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, OH), 7.53 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 14.4 (CH<sub>3</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 64.3 (OCH<sub>2</sub>), 72.7 (OCH), 72.8 (OCH), 73.3 (OCH), 73.4 (OCH), 175.0 (C=O).

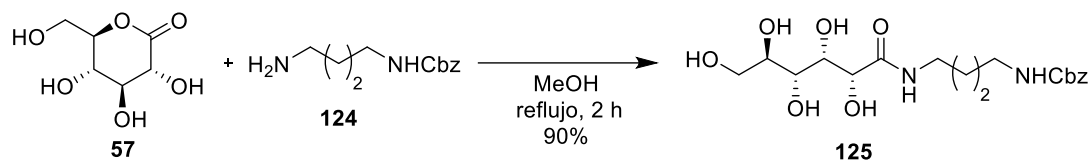
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3363 (OH y NH) 1654 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub>, 308.2068; encontrado, 308.2068.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** +23.8 (*c* 4.8, MeOH)

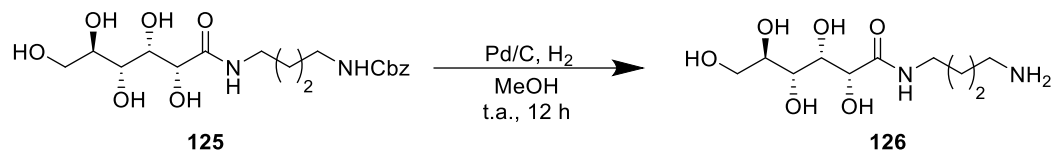


**5.2.10 -Síntesis de la (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-*N*-(4-((2-oxo-2-fenil-112-etil)amino)butil)hexanamida (125)**



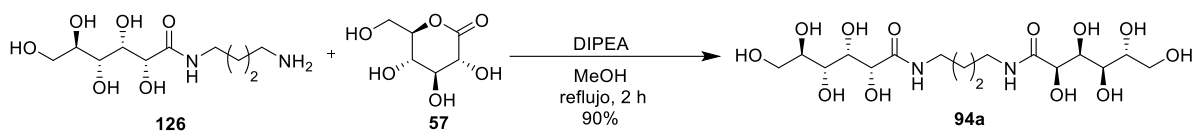
En un matraz de fondo redondo se disuelve **57** (100 mg, 0.56 mmol) en 3 mL de MeOH, se añade **124** (145 mg, 0.56 mmol) y DIPEA (0.1 mL, cat) y se deja reaccionando a reflujo. Tras 2 h de reacción se concentra el disolvente a vacío, el crudo obtenido se precipita en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtra y se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y éter etílico. Se obtiene **125** como un sólido blanco amorfo con un rendimiento del 90% que se usa en la siguiente reacción sin purificación adicional.

### 5.2.11 Síntesis de la (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(4-aminobutil)-2,3,4,5,6-pentahidroxi hexanamida (**126**)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **125** (150 mg, 0.37 mmol) en 4 mL de MeOH, se desgasifica bajo argón, se añade Pd/C (100 mg, 0.037 mmol) y se deja reaccionando bajo atmósfera de H<sub>2</sub>. Tras 12 h de reacción se observa la desaparición del producto de partida (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:2:1, R<sub>f</sub>: 0.5) y la aparición de un nuevo producto de reacción (R<sub>f</sub>: 0.1). La disolución se filtra sobre celita, se lava con MeOH y el filtrado se concentra a sequedad para obtener **126** como un sólido aceitoso que se usa en la siguiente reacción sin purificación adicional.

### 5.2.12 Síntesis de la (2*R*,2'*R*,3*S*,3'*S*,4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*)-*N,N'*-(butano-1,4-diil)bis(2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida) (**94a**)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **126** (75 mg, 0.28 mmol) en 3 mL de MeOH, se añade **57** (60 mg, 0.33 mmol) y DIPEA (0.1 mL, cat) y se deja reaccionando a reflujo. Tras 2 h se comprueba mediante el test de Kaiser la desaparición de la amina primaria, se concentra el disolvente a vacío y el crudo obtenido se precipita en EtOH y se filtra, lavando sucesivamente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y éter etílico para obtener **94a** como un sólido blanco amorfo con un rendimiento del 90%.

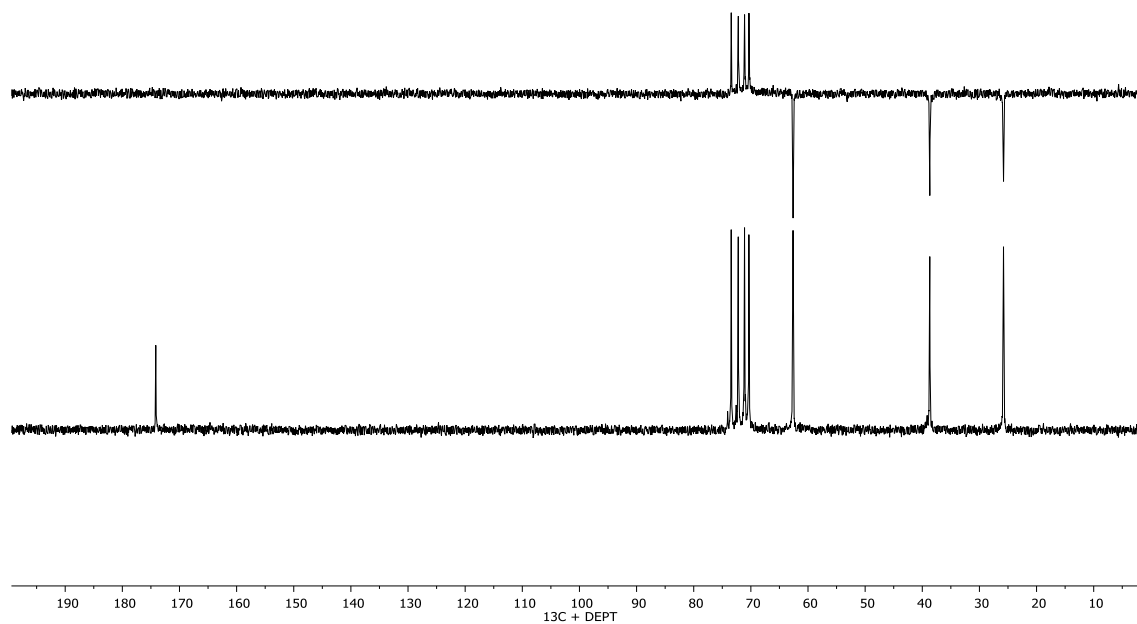
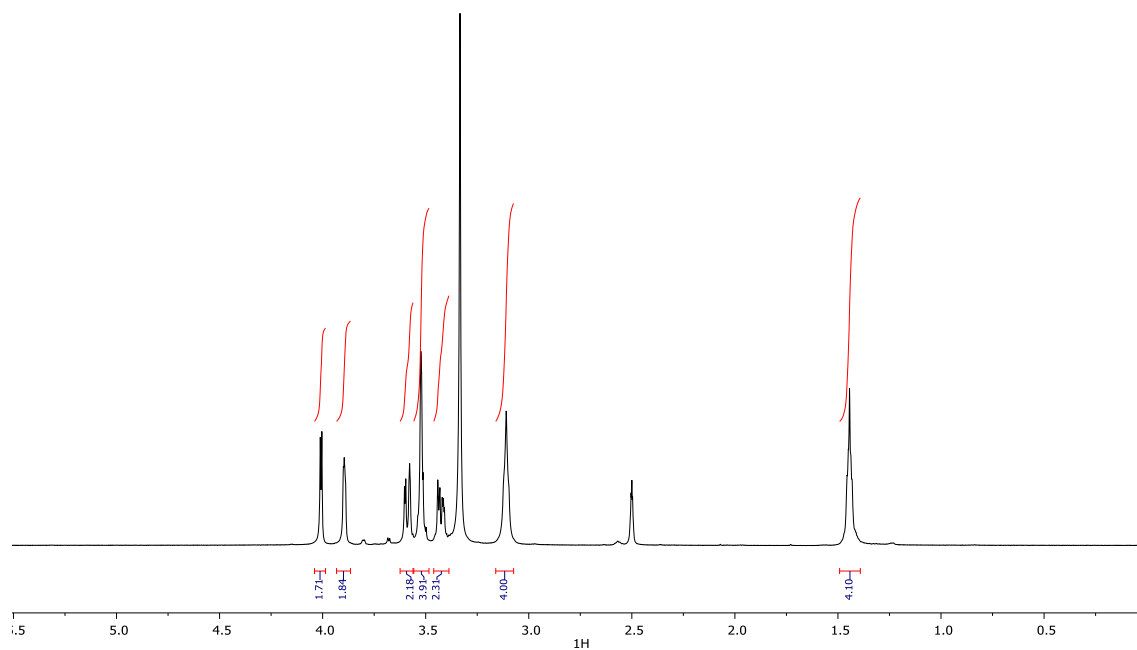
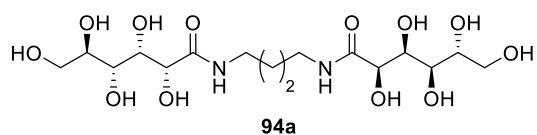
**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 1.39 – 1.49 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H, 2xNCH<sub>2</sub>), 3.39 – 3.46 (m, 2H, 2xOCH), 3.52 (q, *J* = 3.2, 2.5 Hz, 4H, 2xOCH<sub>2</sub>), 3.56 – 3.62 (m, 2H, 2xOCH), 3.89 (dd, *J* = 3.8, 2.1 Hz, 2H, 2xOCH), 4.01 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H, 2xOCH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 25.78 (CH<sub>2</sub>), 38.68 (CH<sub>2</sub>), 62.62 (OCH<sub>2</sub>), 70.34 (OCH), 71.11 (OCH), 72.21 (OCH), 73.44 (OCH), 174.15 (C=O).

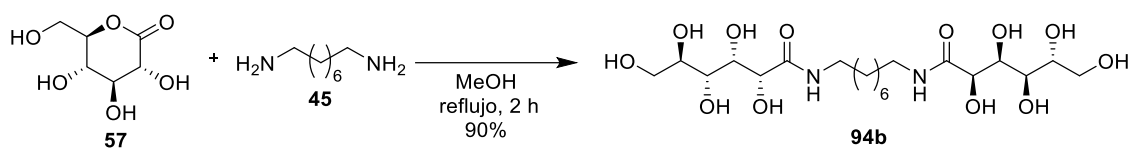
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3298 (OH y NH) 1623 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>, 445.2038; encontrado, 445.2033

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -15.48 (*c* 1.0, MeOH)



### 5.2.13 Síntesis de la (2*R*,2'*R*,3*S*,3'*S*,4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*)-*N,N'*-(octano-1,8-diil)bis(2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida) (**94b**)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **57** (100 mg, 0.56 mmol) en 4 mL de MeOH. Se añade el 1,8-diaminooctano (**45**) (40.4 mg, 0.28 mmol) y se calienta a reflujo durante 2 horas. Tras ese tiempo se observa la aparición de un sólido blanco. Se deja enfriar la disolución, se filtra y se lava con MeOH frío y éter etílico. Se seca el sólido a vacío para obtener el compuesto **94b** como un sólido blanco amorfo con un 90% de rendimiento.

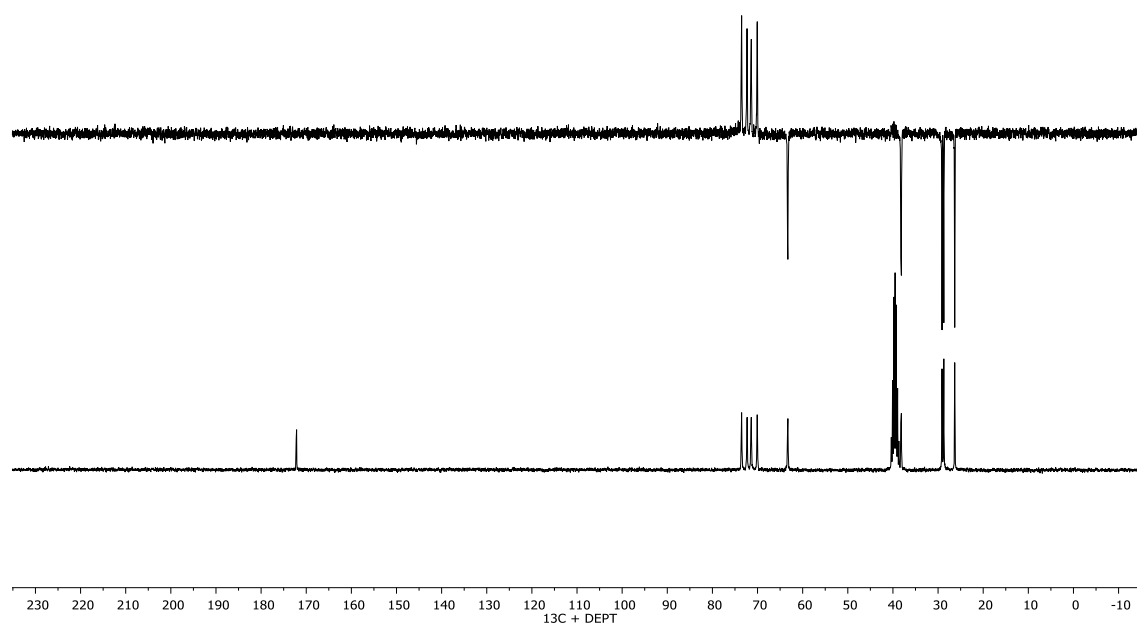
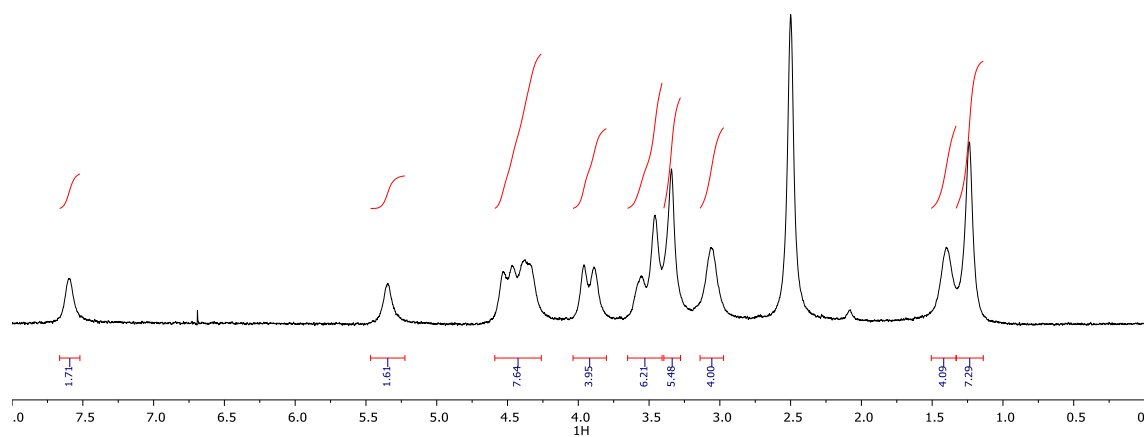
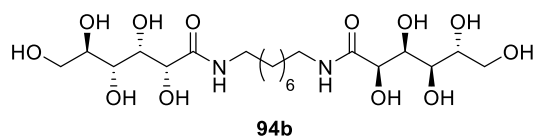
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  1.24 (s, 8H, 4xCH<sub>2</sub>), 1.40 (s, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2.97 – 3.14 (m, 4H, 2xNCH<sub>2</sub>), 3.51 (d,  $J = 31.4$  Hz, 6H, 6xOCH), 3.92 (d,  $J = 22.6$  Hz, 4H, 2xOCH<sub>2</sub>), 4.43 (dd,  $J = 43.7, 18.2$  Hz, 8H, 8xOH), 5.35 (s, 2H, OH), 7.60 (s, 2H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  26.31 (CH<sub>2</sub>), 28.72 (CH<sub>2</sub>), 29.12 (CH<sub>2</sub>), 38.13 (CH<sub>2</sub>), 38.69 (CH<sub>2</sub>), 38.96 (CH<sub>2</sub>), 39.24 (CH<sub>2</sub>), 39.52 (CH<sub>2</sub>), 39.80 (CH<sub>2</sub>), 40.08 (CH<sub>2</sub>), 40.36 (CH<sub>2</sub>), 63.30 (OCH<sub>2</sub>), 70.07 (OCH), 71.42 (OCH), 72.32 (OCH), 73.53 (OCH), 172.13 (C=O), 172.21 (C=O).

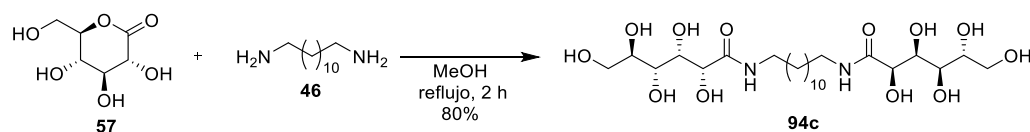
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3289 (OH y NH) 1620 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>, 501.2654; encontrado, 501.2653.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -13.94 (*c* 1.0, MeOH)



### 5.2.14 Síntesis de la (2*R*,2'*R*,3*S*,3'*S*,4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*)-*N,N'*-(dodecano-1,12-diil)bis(2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida) (**94c**)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **57** (200 mg, 1.12 mmol) en 4 mL de MeOH. Se añade la 1,12-diaminododecano (**46**) (180 mg, 0.56 mmol) y se calienta a reflujo durante 2 horas. Tras ese tiempo se observa la aparición de un sólido blanco. Se deja enfriar la disolución, se filtra y se lava con MeOH frío y éter etílico. Se seca el sólido a vacío para obtener el compuesto **94c** como un sólido blanco amorfo con un 80% de rendimiento.

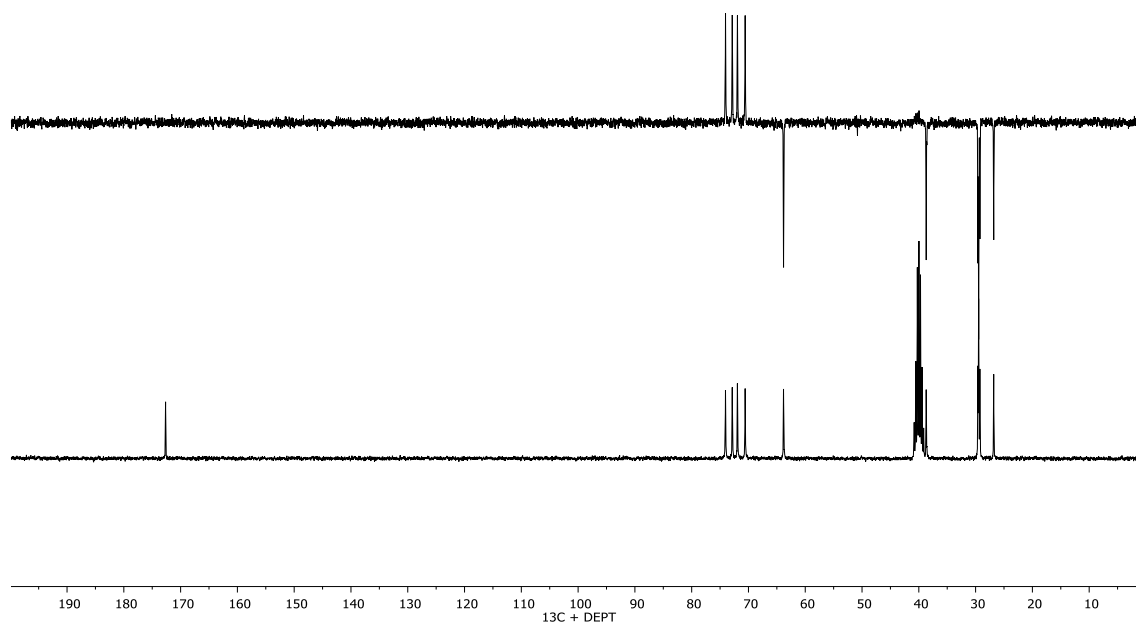
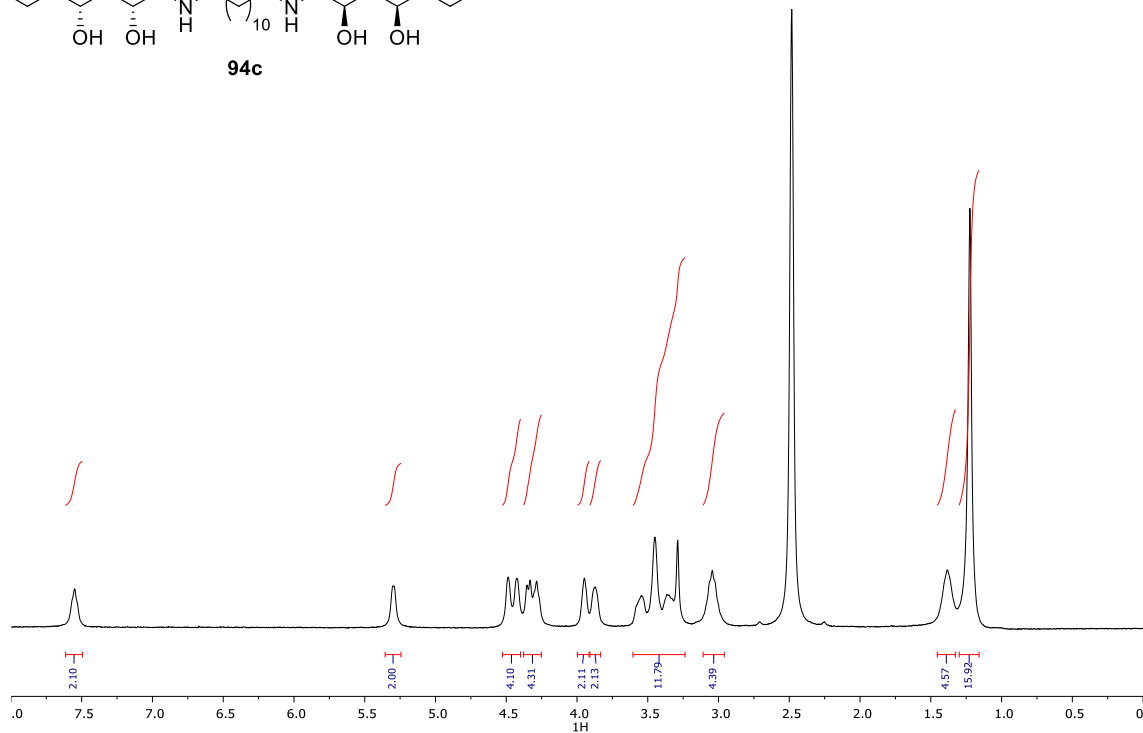
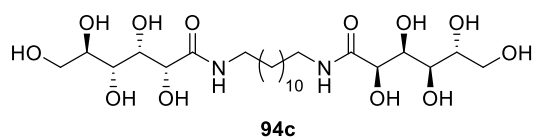
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  1.22 (s, 16H, 8xCH<sub>2</sub>), 1.38 (s, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.04 (m, 4H, 2xNCH<sub>2</sub>), 3.32 (m, 8H, 4xOCH + 2xOCH<sub>2</sub>), 3.88 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, 2xOCH), 3.94 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H, 2xOCH), 4.25 – 4.38 (m, 4H, 4xOH), 4.46 (d,  $J = 18.6$  Hz, 4H, 4xOH), 5.30 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H, 2xOH), 7.55 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, 2xNH).

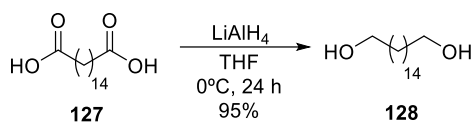
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  26.81 (CH<sub>2</sub>), 29.25 (CH<sub>2</sub>), 29.47 (CH<sub>2</sub>), 29.59 (CH<sub>2</sub>), 38.70 (CH<sub>2</sub>), 39.15 (CH<sub>2</sub>), 39.43 (CH<sub>2</sub>), 39.71 (CH<sub>2</sub>), 39.98 (CH<sub>2</sub>), 40.26 (CH<sub>2</sub>), 40.54 (CH<sub>2</sub>), 40.82 (CH<sub>2</sub>), 63.83 (OCH<sub>2</sub>), 70.58 (OCH), 71.95 (OCH), 72.85 (OCH), 74.04 (OCH), 172.65 (C=O).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3291 (OH y NH) 1623 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>24</sub>H<sub>49</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>, 557.3280; encontrado, 557.3280.

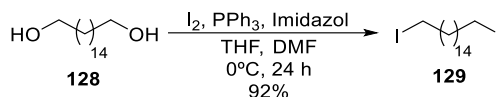
**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -16.25 (*c* 1.0, MeOH)



5.2.15 Síntesis del 1,16-hexadecanodiol (**128**)

En un matraz de fondo redondo de dos bocas, purgado y bajo atmósfera inerte de argón se disuelve **127** (1.0 g, 3.49 mmol) en 35 mL de THF seco. Se enfría a  $0^\circ\text{C}$  y se añade  $\text{LiAlH}_4$  (270 mg, 6.98 mmol) poco a poco, manteniendo el balón bajo atmósfera inerte. Tras 24 h de reacción se observa la desaparición del producto de partida (AcOEt/Hex 1:1,  $R_f$ : 0.1) y la aparición de un nuevo producto de reacción ( $R_f$ : 0.3). Se añaden 200 mg de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y 5 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  gota a gota hasta que se observa una suspensión blanca, se añaden 100 mg de  $\text{MgSO}_4$  y se filtra el precipitado, lavando con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El filtrado se concentra a vacío y se purifica por columna (AcOEt/Hex 1:1) para obtener **128** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 95%.

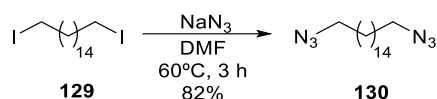
Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>128</sup>

5.2.16 Síntesis del 1,16-diyodohexadecano (**129**)

En un matraz purgado y bajo atmósfera inerte de argón se disuelve **128** (0.86 mg, 3.34 mmol) en 70 mL de THF seco, se añaden unas gotas de DMF y se enfría a  $0^\circ C$ . Se añade  $I_2$  (4.3 g, 16.7 mmol), Imidazol (1.6 g, 23.1 mmol) y  $PPh_3$  (4.4 g, 16.7 mmol), se cubre el balón con papel de aluminio y se deja reaccionando a  $0^\circ C$ . Tras 24 h de reacción se observa la desaparición del producto de partida (AcOEt/Hex 1:1,  $R_f$ : 0.3) y la aparición de un nuevo producto de reacción (AcOEt/Hex 1:40,  $R_f$ : 0.7). Se añaden 15 mL de MeOH, se concentra el disolvente a vacío y el crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:40) para obtener **129** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 92%.

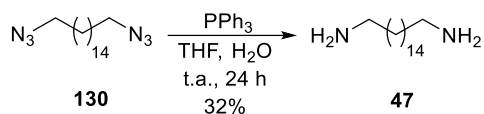
Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>129</sup>

### 5.2.17 Síntesis del 1,16-diazidohexadecano (**130**)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **129** (1.40 g, 2.92 mmol) en 40 mL de DMF. Se añade  $\text{NaN}_3$  (760 mg, 11.7 mmol) y se deja reaccionando a  $60^\circ\text{C}$ . Tras 3 h de reacción se observa la desaparición del producto de partida (AcOEt/Hex 1:20,  $R_f$ : 0.9) y la aparición de un nuevo producto de reacción ( $R_f$ : 0.4). Se diluye con 100 mL de AcOEt, se lava con 50 mL de tiosulfato sódico, 50 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y 50 mL de salmuera, se concentra la fase orgánica y se purifica por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:20) para obtener **130** como un aceite transparente, con un rendimiento del 82%.

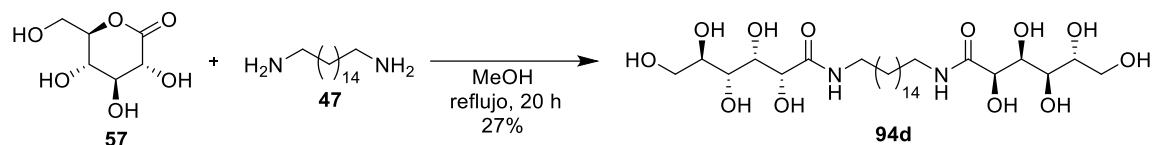
Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>129</sup>

**5.2.18 Síntesis de la 1,16-hexadecanodiamina (47)**

En un matraz de fondo redondo se disuelve **130** (850 mg, 2.75 mmol) en 20 mL de una mezcla THF/H<sub>2</sub>O 9:1. Se tapa el balón con papel de aluminio, se añade PPh<sub>3</sub> (1.6 g, 6.06 mmol) y se deja reaccionando a t.a. Tras 24 h de reacción se observa la desaparición del producto de partida (AcOEt/Hex 1:20, R<sub>f</sub>: 0.4) y la aparición de un nuevo producto de reacción (R<sub>f</sub>: 0). Se concentra el disolvente a vacío y se lava el crudo obtenido con AcOEt y éter dietílico, para obtener **47** como un sólido blanco amorfo con un rendimiento del 32%.

Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>130</sup>

### 5.2.19 Síntesis de la (2*R*,2'*R*,3*S*,3'*S*,4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*)-*N,N'*-(hexadecano-1,16-diil)bis (2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida) (94d)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **57** (178 mg, 1.00 mmol) en 5 mL de MeOH. Se añade la 1,16-diaminohexadecano (**47**) (103 mg, 0.40 mmol) y se calienta a reflujo durante 20 horas. Tras ese tiempo se observa la aparición de un sólido blanco. Se deja enfriar la disolución, se filtra y se lava con MeOH frío y éter etílico. Se seca el sólido a vacío para obtener el compuesto **94d** como un sólido blanco amorfo con un 27% de rendimiento.

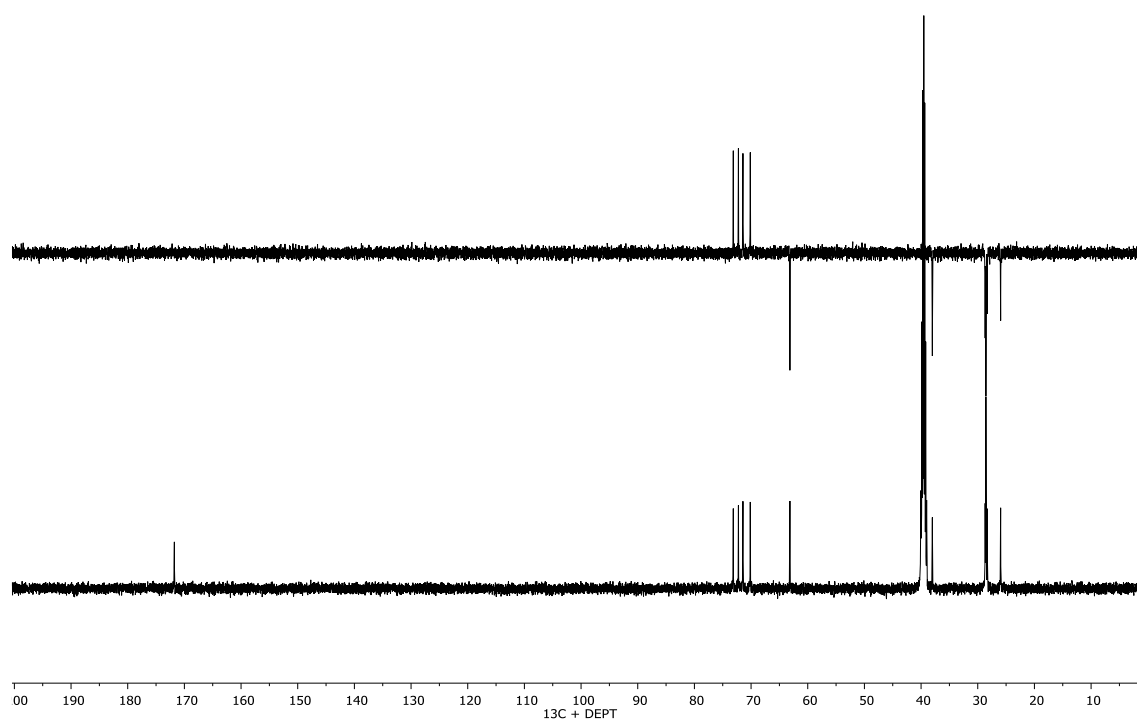
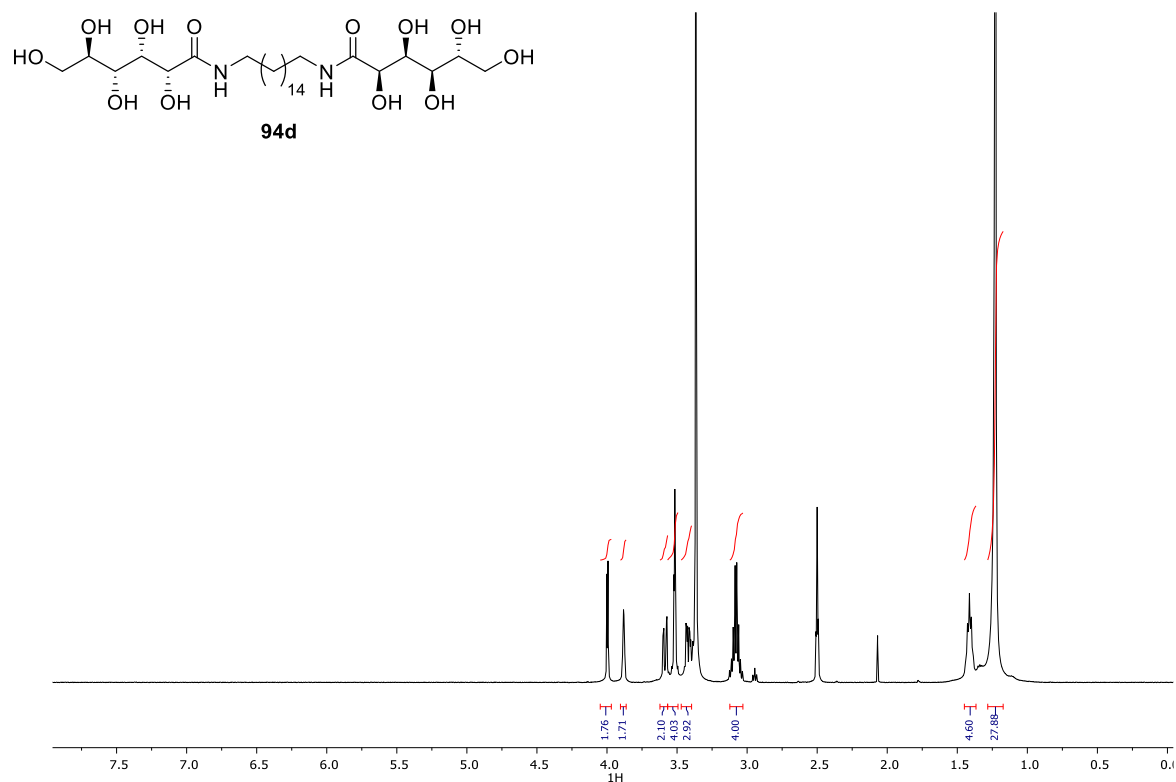
**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  1.23 (d,  $J = 4.8$  Hz, 28H, 14xCH<sub>2</sub>), 1.41 (p,  $J = 7.0$  Hz, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.08 (td,  $J = 7.0, 5.5$  Hz, 4H, 2xNCH<sub>2</sub>), 3.40 – 3.47 (m, 3H, 3xOCH), 3.49 – 3.57 (m, 4H, 2xOCH<sub>2</sub>), 3.57 – 3.62 (m, 2H, 2xOCH), 3.86 – 3.90 (m, 2H, 2xOCH), 4.00 (d,  $J = 3.8$  Hz, 2H, 2xOCH).

**RMN-<sup>13</sup>C (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  25.96 (CH<sub>2</sub>), 28.31 (CH<sub>2</sub>), 28.52 (CH<sub>2</sub>), 28.56 (CH<sub>2</sub>), 28.69 (CH<sub>2</sub>), 38.01 (CH<sub>2</sub>), 63.15 (OCH<sub>2</sub>), 70.14 (OCH), 71.43 (OCH), 72.23 (OCH), 73.14 (OCH), 171.77 (C=O).

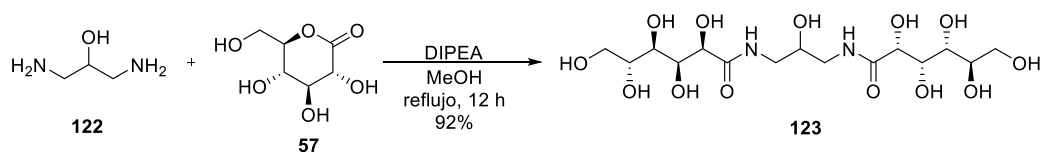
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3307 (OH y NH) 1649 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>28</sub>H<sub>57</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>, 613.3906; encontrado, 613.3922.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -17.39 (*c* 1.1, MeOH)



### 5.2.20 Síntesis de la (2*R*,2'*R*,3*S*,3'*S*,4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*)-*N,N'*-(2-hidroxipropano-1,3-diil) bis(2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida) (**123**)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **122** (100 mg, 1.11 mmol) en 5 mL de MeOH (HPLC). Se añade DIPEA (cat) y **57** (435 mg, 2.44 mmol), y se calienta a reflujo durante 12 horas. Tras ese tiempo se observa la aparición de un sólido blanco. Se deja enfriar la disolución, se filtra y se lava con MeOH frío y éter etílico, y se seca el a vacío el precipitado obtenido. Se obtiene el compuesto **123** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 92%.

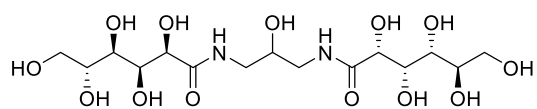
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 3.13 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H, 2xNCH<sub>2</sub>), 3.39 (dd, *J* = 10.7, 5.0 Hz, 3H, 3xOCH), 3.49 (s, 4H, 2xOCH<sub>2</sub>), 3.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H, 3xOCH), 3.93 (s, 2H, 2xOCH), 4.02 (s, 2H, 2xOCH), 4.31 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, 2xOH), 4.38 – 4.58 (m, 6H, 6xOH), 4.98 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, OH), 5.45 (s, 2H, 2xOH), 7.64 (td, *J* = 6.1, 2.9 Hz, 2H, 2xNH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 42.00 (CH<sub>2</sub>), 62.62 (OCH<sub>2</sub>), 68.41 (OCH), 70.38 (OCH), 71.13 (OCH), 72.14 (OCH), 73.41 (OCH), 174.76 (C=O).

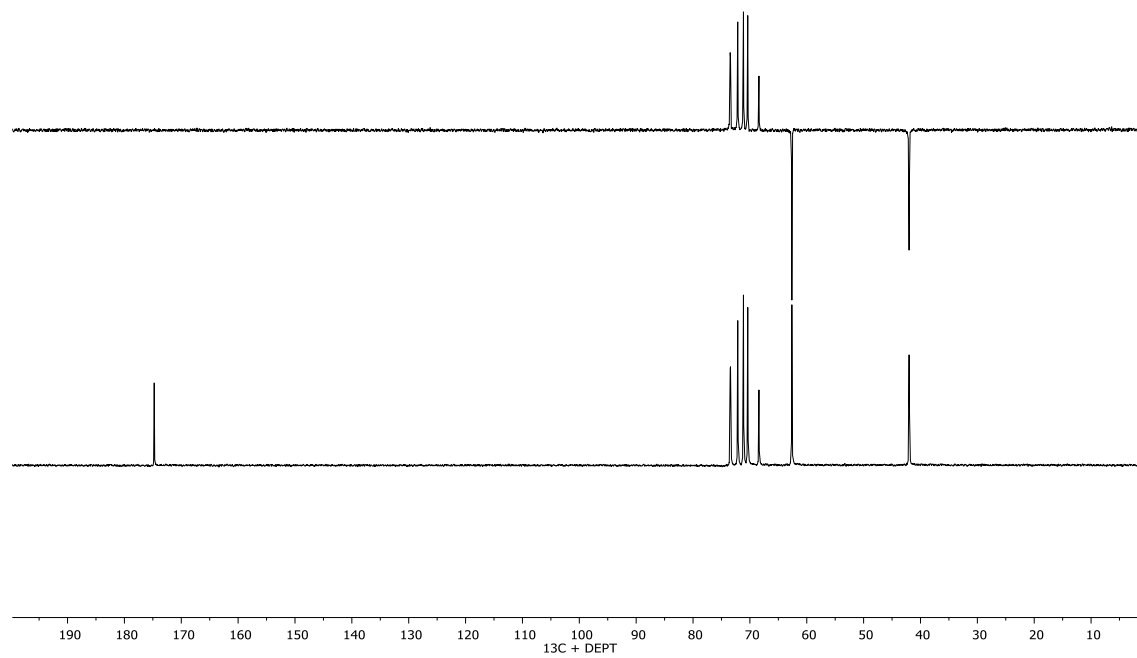
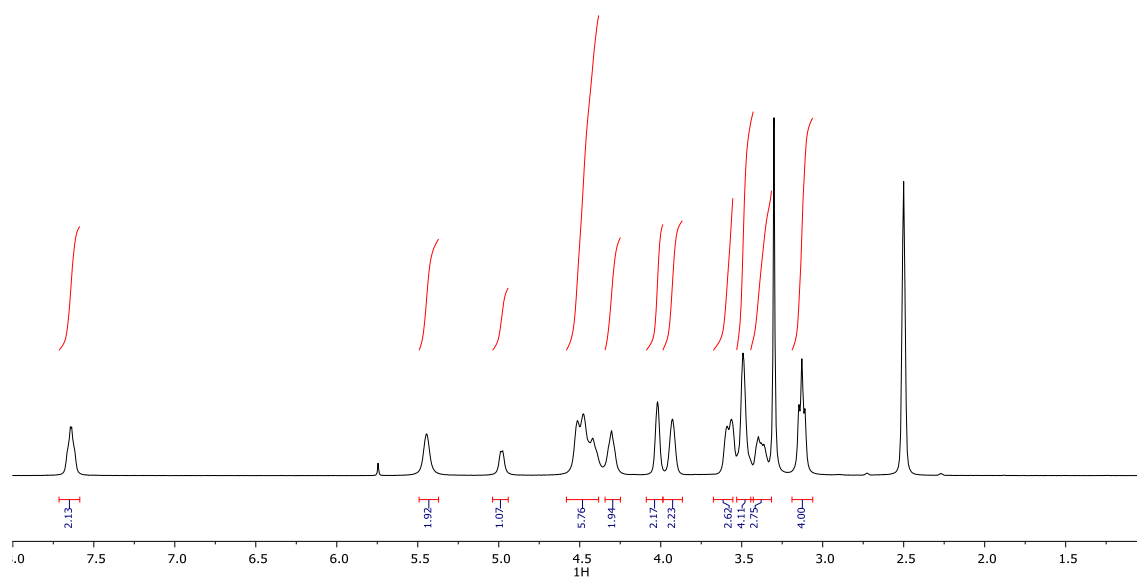
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3302 (OH y NH) 1627 (CO)

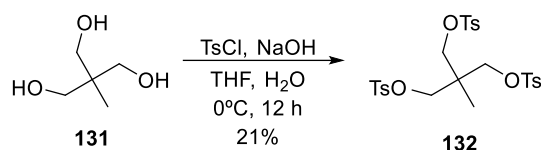
**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>, 447,1748; encontrado, 447,1771.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -104.81 (*c* 1.0, MeOH)



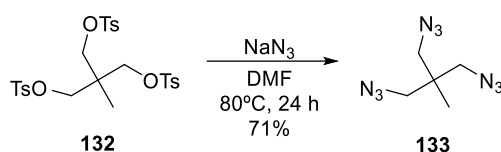
123



**5.2.21 Síntesis del 2-metil-2-((tosiloxi)methyl)propano-1,3-diil bis(4-metil-benzenosulfonato) (132)**

En un matraz de fondo redondo se disuelve **131** (500 mg, 4.16 mmol) en 3.5 mL de THF y se enfría a 0°C. Sobre la disolución anterior se añade lentamente una disolución de NaOH (830 mg, 20.8 mmol) en 2.5 mL de H<sub>2</sub>O. Con ayuda de un embudo de adición, se añade gota a gota una disolución de TsCl (2.4 g, 12.48 mmol) en 2.5 mL de THF sobre la disolución anterior, y se deja agitando a 0°C. Tras 12 horas de reacción se observa la desaparición del producto de partida (*R<sub>f</sub>*: 0.1, AcOEt/Hex 1:1) y la aparición de un nuevo producto de reacción (*R<sub>f</sub>*: 0.4). Se añaden 30 mL de H<sub>2</sub>O/hielo y se extrae con 5x20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secan las fases orgánicas y se concentra a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:2) para obtener **132** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 21%.

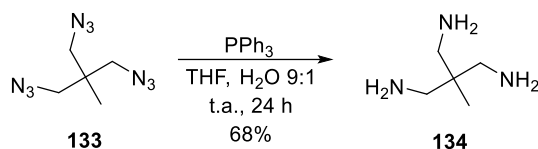
Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>131</sup>

5.2.22 Síntesis del 1,3-diazido-2-(azidometil)-2-metilpropano (**133**)

En un matraz de fondo redondo se disuelve **132** (500 mg, 0.85 mmol) en 20 ml de DMF HPLC, se añade  $\text{NaN}_3$  (600 mg, 6.8 mmol) y se deja reaccionando a  $80^\circ\text{C}$ . Tras 24h de reacción se observa la desaparición del producto de partida ( $R_f$ : 0.1, AcOEt/Hex 1:2) y la aparición de un nuevo producto ( $R_f$ : 0.7). Se deja enfriar a t.a., se añaden 40 mL de AcOEt y se lava con 5x30 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y 3x10 mL de salmuera. La fase orgánica se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentra a vacío y el crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:9). Se obtiene **133** como un aceite transparente con un rendimiento del 71%.

Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>132</sup>

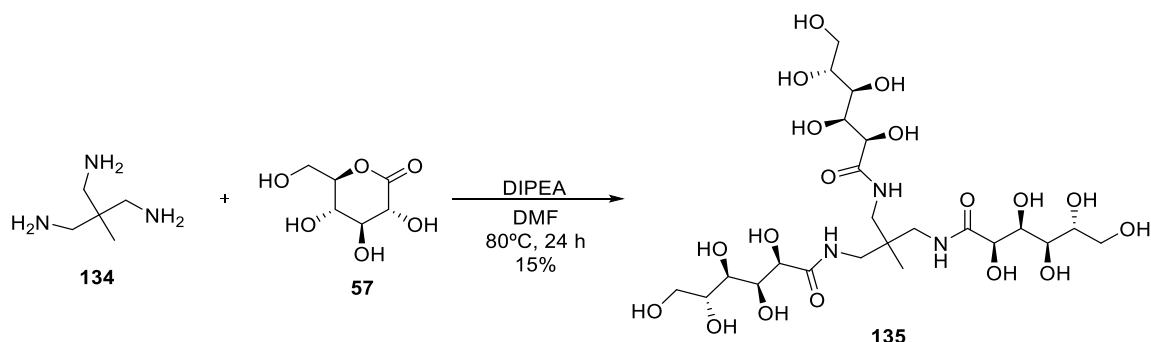
### 5.2.23 Síntesis del trihidrocloruro de 2-(aminometil)-2-metilpropano-1,3-diamina (**134**)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **133** (120 mg, 0.78 mmol) en 3 mL de THF/H<sub>2</sub>O (9:1). Se tapa el balón con papel de aluminio y se añade PPh<sub>3</sub> (680 mg, 2.58 mmol) y se deja reaccionando a t.a. Tras 24 h de reacción se observa la desaparición del producto de partida (R<sub>f</sub>: 0.7 AcOEt/Hex 1:2) y la aparición de un nuevo producto (R<sub>f</sub>: 0.1). Se concentra el disolvente a vacío, se redisuelve en 15 mL de AcOEt y se extrae con 15x2 mL de HCl 1M. Se juntan las fases acuosas se juntan y se concentran a sequedad para obtener **134** como su sal de hidrocloreuro como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 68%.

Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>132</sup>

### 5.2.24 Síntesis de la (2*R*,2'*R*,3*S*,3'*S*,4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*)-*N,N'*-(2-metil-2-(((2*R*,3*S*,-4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamido)metil)propano-1,3-diil)bis-(2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida) (135)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **134** (108 mg, 0.48 mmol) en 3 mL de MeOH, se añade DIPEA (0.5 mL, 2.88 mmol) y **57** (338 mg, 1.90 mmol), y se deja reaccionando a reflujo. Tras 24 h se realiza el test de Kaiser, confirmando que **134** se ha consumido totalmente. Se añade 1 mL de H<sub>2</sub>O, y EtOH hasta que aparece un precipitado blanco, que se filtra, se lava con EtOH y Et<sub>2</sub>O, y se seca a vacío para obtener **135** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 15%.

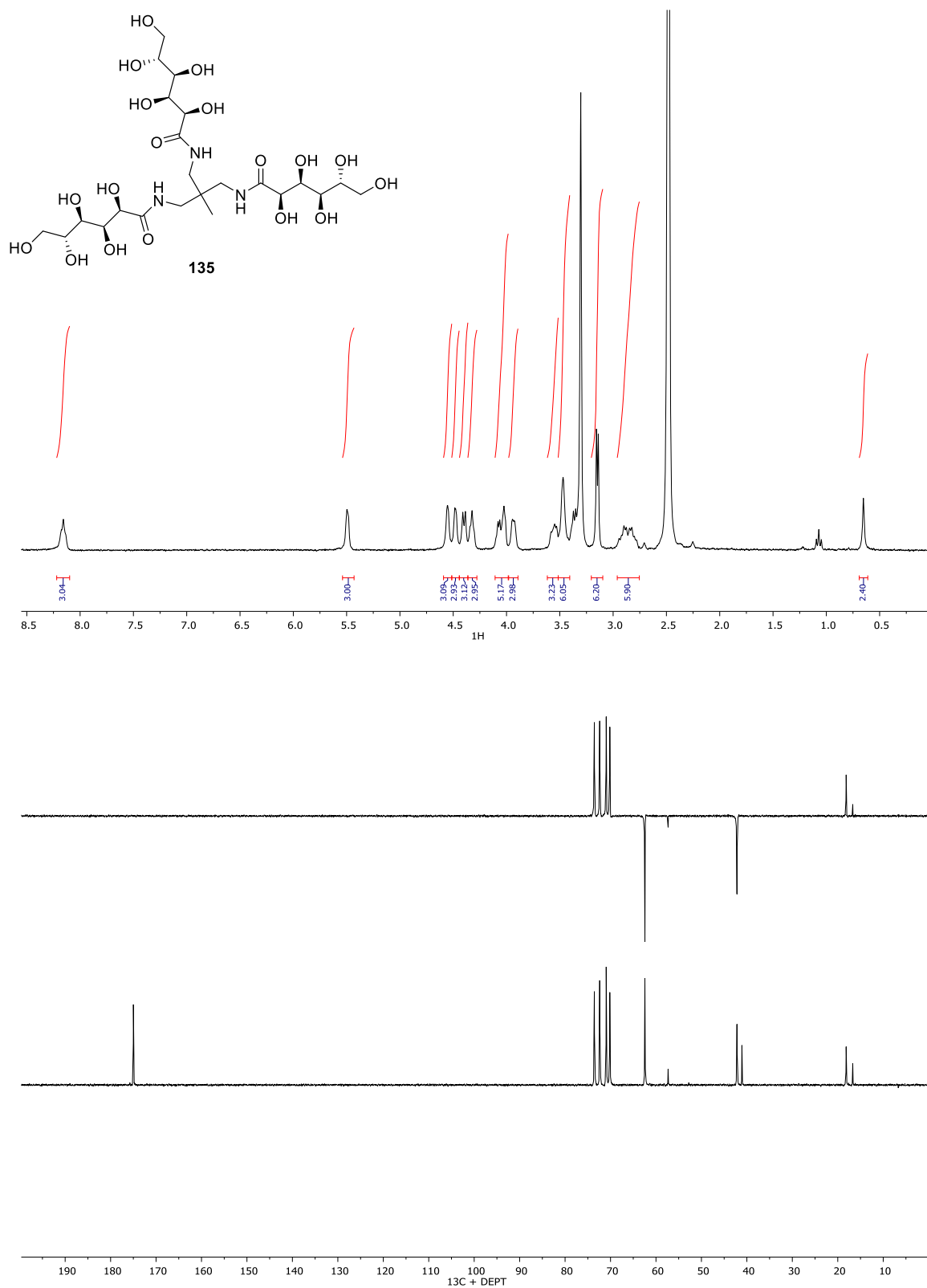
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 0.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.86 (dd, *J* = 16.0, 6.6 Hz, 6H, 3x CH<sub>2</sub>), 3.15 (d, *J* = 5.1 Hz, 6H, 3xNCH<sub>2</sub>), 3.47 (s, 6H, 6xOCH), 3.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, 3xOCH), 3.89 – 3.98 (m, 3H, 3xOCH), 3.98 – 4.11 (m, 5H, 3xOCH), 4.33 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, 3xOH), 4.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 3xOH), 4.48 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H, 3xOH), 4.55 (s, 3H, 3xOH), 5.49 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H, 3xOH), 8.16 (s, 3H, 3xNH).

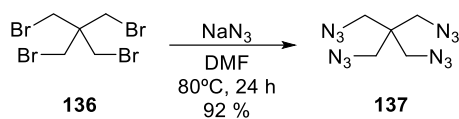
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 18.16 (CH<sub>3</sub>), 41.09 (C<sub>c</sub>), 42.18 (CH<sub>2</sub>), 62.44 (OCH<sub>2</sub>), 70.16 (OCH), 70.95 (OCH), 72.38 (OCH), 73.56 (OCH), 174.99 (C=O).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3327 (OH y NH) 1642 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>23</sub>H<sub>46</sub>N<sub>3</sub>O<sub>18</sub>, 652,2698; encontrado, 652,2701.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -27.6 (*c* 1.0, MeOH)

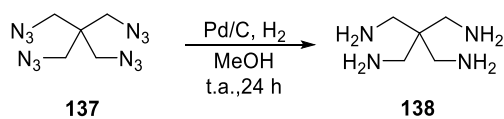


5.2.25 Síntesis de la pentaeritritiltetraazida (**137**)

En un matraz de fondo redondo purgado y bajo atmosfera de argón, se disuelve **136** (500 mg, 1.29 mmol) en 10 mL de DMF seca. Se añade  $\text{NaN}_3$  (1 g, 15.48 mmol) y se deja reaccionando a  $80^\circ\text{C}$ . Tras 24 horas de reacción, se observa la desaparición del producto de partida ( $R_f$ : 0.7, AcOEt/Hex 1:9) y la aparición de un producto de reacción ( $R_f$ : 0.6). La reacción se diluye en 30 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrae con  $3 \times 20$  mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas se juntan, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentran a vacío. El crudo se purifica por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:25), para obtener el compuesto **137** como un aceite transparente, con un 92 % de rendimiento.

Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>133</sup>

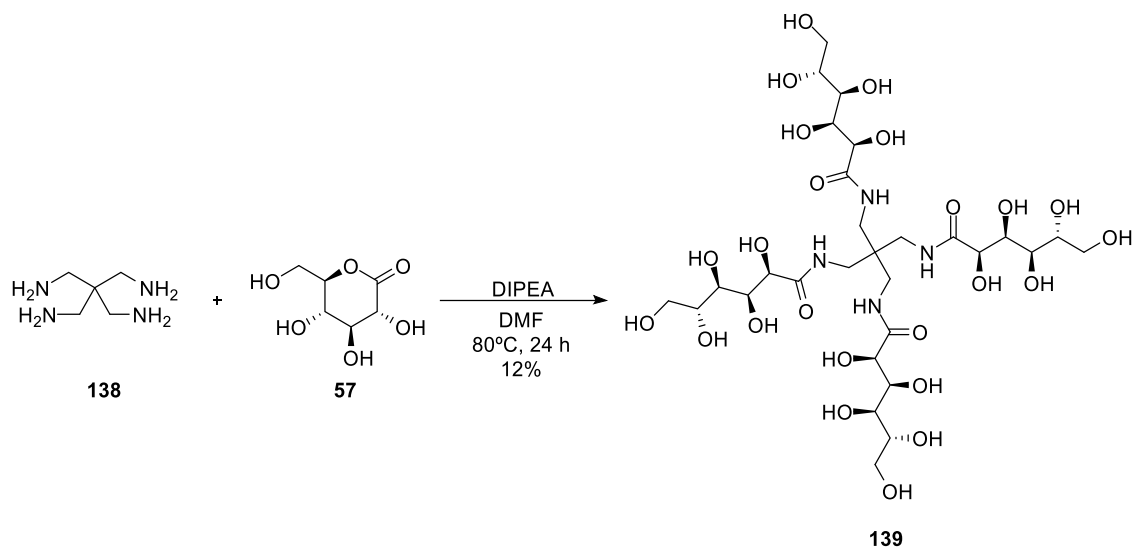
### 5.2.26 Síntesis de la pentaeritritiltetraamina (138)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **137** (180 mg, 0,76 mmol) en 4 mL de MeOH (HPLC), se desoxigena bajo argón y se añade Pd/C (10%). Se desoxigena bajo argón y se deja reaccionando bajo atmósfera de H<sub>2</sub>. Tras 24 horas se observa la desaparición del producto de partida (R<sub>f</sub>: 0.6, AcOEt/Hex 1:9) y la aparición de un nuevo producto (R<sub>f</sub>: 0.1). Se filtra sobre celita y se lava con abundante MeOH, se concentra a vacío para obtener **138** como un aceite amarillento, que se usa en la siguiente reacción sin mayor purificación.

Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>133</sup>

### 5.2.27 Síntesis de la (2*R*,2'*R*,3*S*,3'*S*,4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*)-*N,N'*-(2,2-bis(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamido)metil)propano-1,3-diil)bis(2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida) (139)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **138** (70 mg, 0.53 mmol) en 4 mL de DMF, se añade DIPEA (0.38 mL, 2.12 mmol) y **57** (566 mg, 3.18 mmol), y se deja reaccionando a 80°C. Tras 48 horas se realiza una medida de HPLC-MS del crudo de reacción y se observa la desaparición del producto de partida y la aparición de un único compuesto ( $R_f$ : 0.5 min) con la masa de 845 (tetrámero). Se deja enfriar la disolución, se añade  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hasta que aparece un precipitado blanco y se filtra. El precipitado se lava con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH y  $\text{Et}_2\text{O}$ , y se seca a vacío para obtener **139** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 12%.

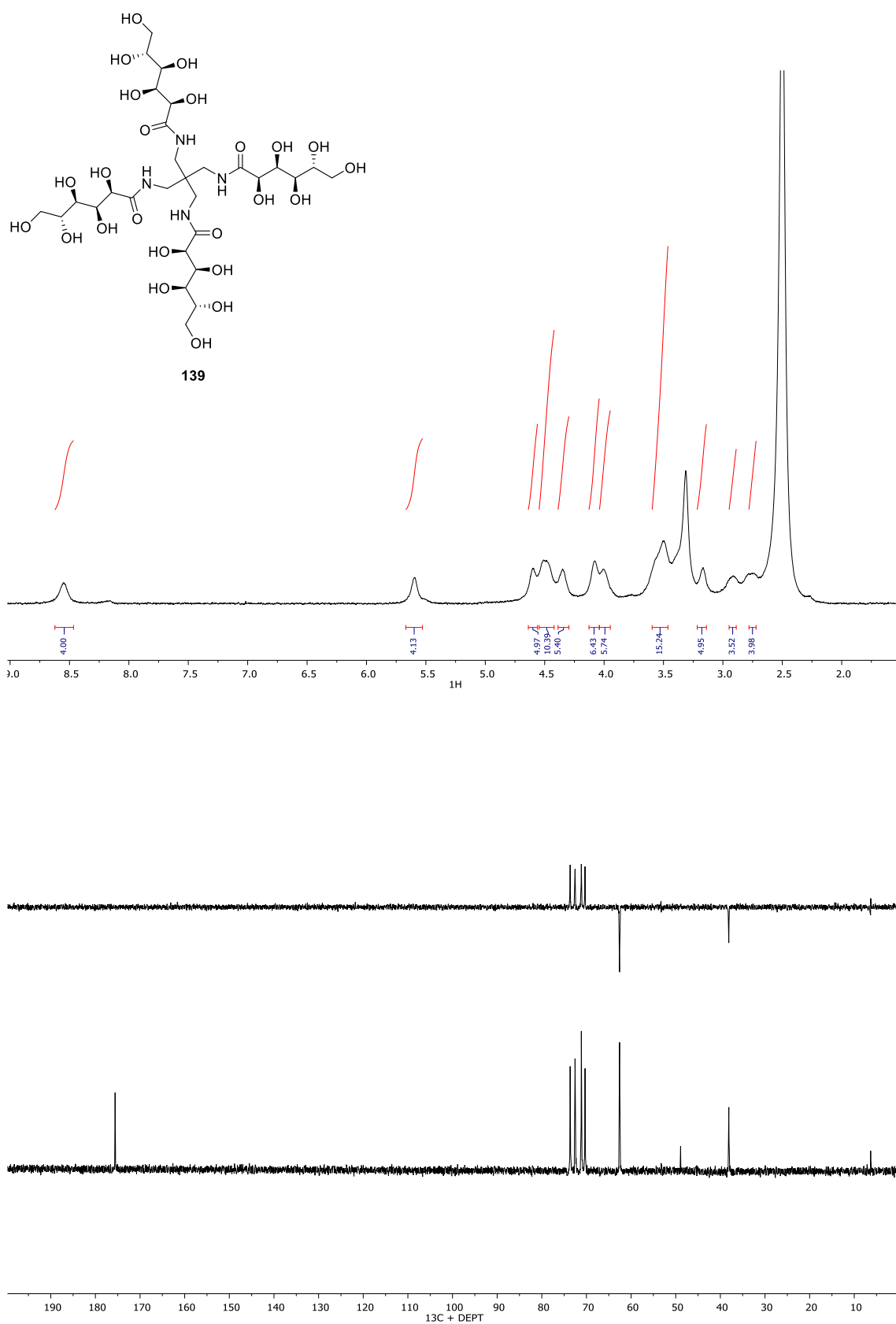
**RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  2.75 (s, 4H, 4xNCH), 2.92 (s, 4H, 4xNCH), 3.17 (s, 5H, 5xCH), 3.53 (d,  $J = 21.3$  Hz, 15H, 15xOCH), 4.00 (s, 6H, 6xOCH), 4.08 (s, 6H, 6xOCH), 4.35 (s, 5H, 5xOH), 4.50 (s, 10H, 10xOH), 4.60 (s, 5H, 5xOH), 5.60 (s, 4H, 4xOH), 8.55 (s, 4H, 4xNH).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):**  $\delta$  38.10 ( $\text{CH}_2$ ), 48.91 ( $\text{C}_c$ ), 62.58 ( $\text{OCH}_2$ ), 70.31 ( $\text{OCH}$ ), 71.15 ( $\text{OCH}$ ), 72.55 ( $\text{OCH}$ ), 73.65 ( $\text{OCH}$ ), 175.59 ( $\text{C=O}$ ).

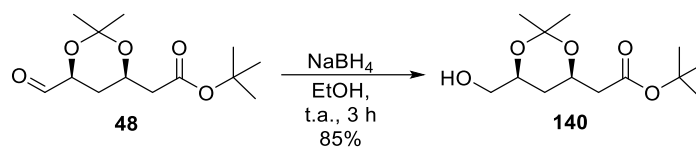
**IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3327 (OH y NH) 1642 (CO)

**EMAR (ESI $^+$ ):** calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_{24}$ , 845,3284; encontrado, 845,3272.

**$[\alpha]_D^{20}$ :** -21.2 ( $c$  1.0, MeOH)

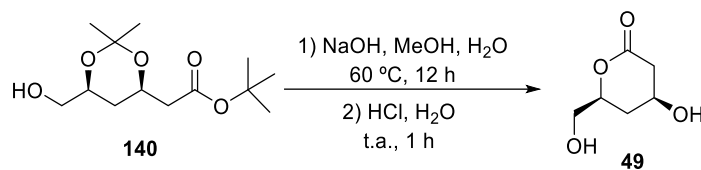


### 5.2.28 Síntesis del acetato de 2-((4*R*,6*S*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-*terc*-butilo (**140**)

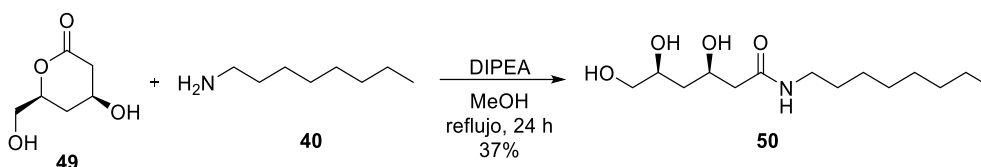


En un matraz de fondo redondo se disuelve **48** (1.0 g, 3.87 mmol) en 15 mL de EtOH y se añade NaBH<sub>4</sub> (280 mg, 7.40 mmol). Tras 3 h de reacción se observa la desaparición del producto de partida (*R<sub>f</sub>*: 0.5 AcOEt/Hex 1:5) y la aparición de un nuevo producto de reacción (*R<sub>f</sub>*: 0.4). Se añade H<sub>2</sub>O gota a gota hasta que la mezcla deja de burbujear y el disolvente se concentra a vacío. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:5) para obtener **140** como un aceite transparente, con un rendimiento del 85%.

Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>134</sup>

5.2.29 Síntesis de la (4*S*,6*S*)-4-hidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-2-ona (49)

En un matraz de fondo redondo se disuelve **140** (780 mg, 3.00 mmol) en 10 mL de una mezcla de MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1, se añade NaOH (800 mg, 30.00 mmol) y se deja reaccionando a 60 °C. Tras 12 h se observa por ccf la desaparición del producto de partida ( $R_f$ : 0.4 AcOEt/Hex 1:5) y la aparición de un nuevo producto de reacción ( $R_f$ : 0). Se concentra el disolvente a vacío, el crudo obtenido se redisuelve en 10 mL de H<sub>2</sub>O, se añaden 4 mL de HCl 37% y la mezcla se deja agitando durante 1 h. Transcurrido este tiempo se concentra el disolvente a sequedad y el crudo obtenido se redisuelve en EtOH, se filtra a gravedad y el filtrado obtenido se concentra de nuevo a sequedad, para obtener **49** como un sólido blanco que se usa en la siguiente reacción sin purificación adicional.

5.2.30 Síntesis de la (3*R*,5*S*)-3,5,6-trihidroxi-*N*-octilhexanamida (50)

En un matraz de fondo redondo se disuelve **49** (200 mg, 1.37 mmol) en 4 mL de MeOH, se añade **40** (232 mg, 1.8 mmol) y DIPEA (0.1 mL, cat) y se deja reaccionando a reflujo. Tras 24 h de reacción se concentra el disolvente a vacío y el crudo obtenido se somete a cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:2:1, R<sub>f</sub>: 0.2) para obtener **50** como un sólido blanco amorfo con un rendimiento del 37%.

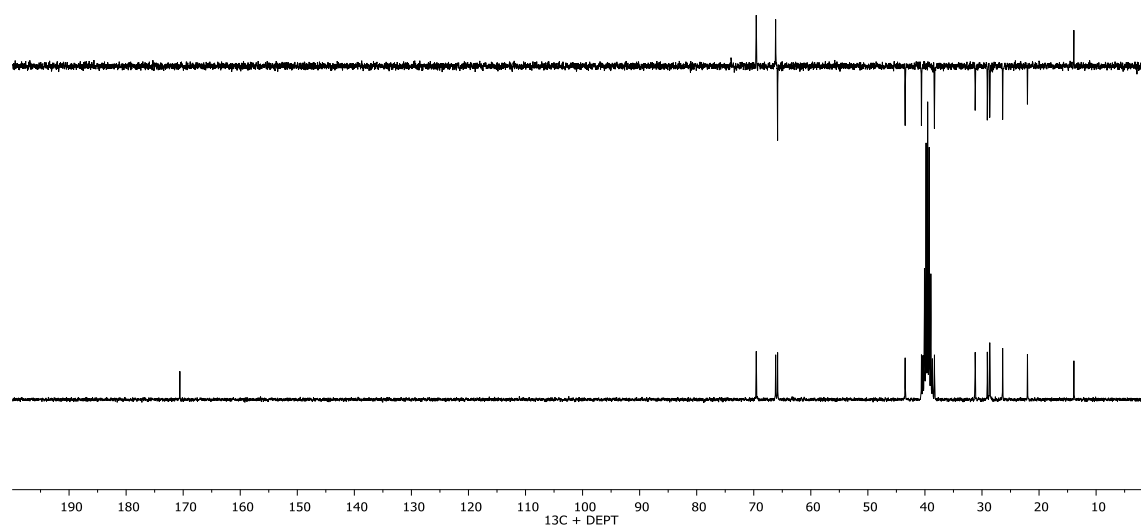
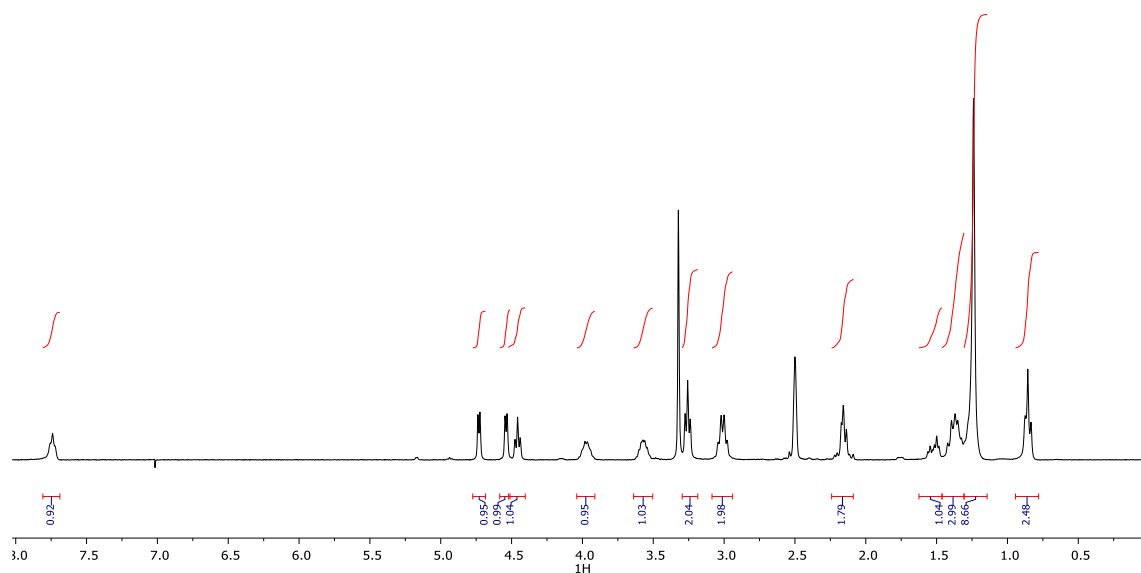
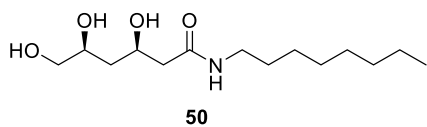
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  0.86 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (s, 9H, CH<sub>2</sub>), 1.37 (p,  $J = 7.7$  Hz, 3H, 3xCH), 1.52 (dt,  $J = 13.9, 4.9$  Hz, 1H, CH), 2.15 (h,  $J = 8.0, 7.4$  Hz, 2H, 2xCH), 3.01 (q,  $J = 6.6$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.26 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H, 2xOCH), 3.57 (dt,  $J = 9.0, 4.8$  Hz, 1H, OCH), 3.97 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H, OCH), 4.46 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H, OH), 4.54 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, OH), 4.73 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, OH), 7.69 – 7.81 (m, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  13.90 (CH<sub>3</sub>), 22.03 (CH<sub>2</sub>), 26.38 (CH<sub>2</sub>), 28.60 (CH<sub>2</sub>), 28.67 (CH<sub>2</sub>), 29.07 (CH<sub>2</sub>), 31.19 (CH<sub>2</sub>), 38.33 (CH<sub>2</sub>), 40.61 (CH<sub>2</sub>), 43.46 (CH<sub>2</sub>), 65.82 (OCH<sub>2</sub>), 66.16 (OCH), 69.56 (OCH), 170.58 (C=O).

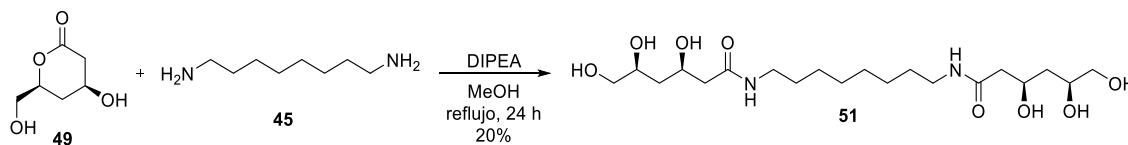
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3313 (OH y NH) 1634 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>, 276.2169; encontrado, 276.2172.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -14.2 (*c* 1., MeOH)



### 5.2.31 Síntesis de la (3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-*N,N'*-(octano-1,8-diil)bis(3,5,6-trihidroxi hexanamida) (51)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **49** (170 mg, 1.16 mmol) en 2 mL de MeOH, se añade **45** (55 mg, 0.38 mmol) y DIPEA (0.1 mL, cat) y se deja reaccionando a reflujo. Tras 24 h de reacción se concentra el disolvente a vacío y el crudo obtenido se somete a cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:4:2, R<sub>f</sub>: 0.3) para obtener **51** como un sólido blanco amorfo con un rendimiento del 20%.

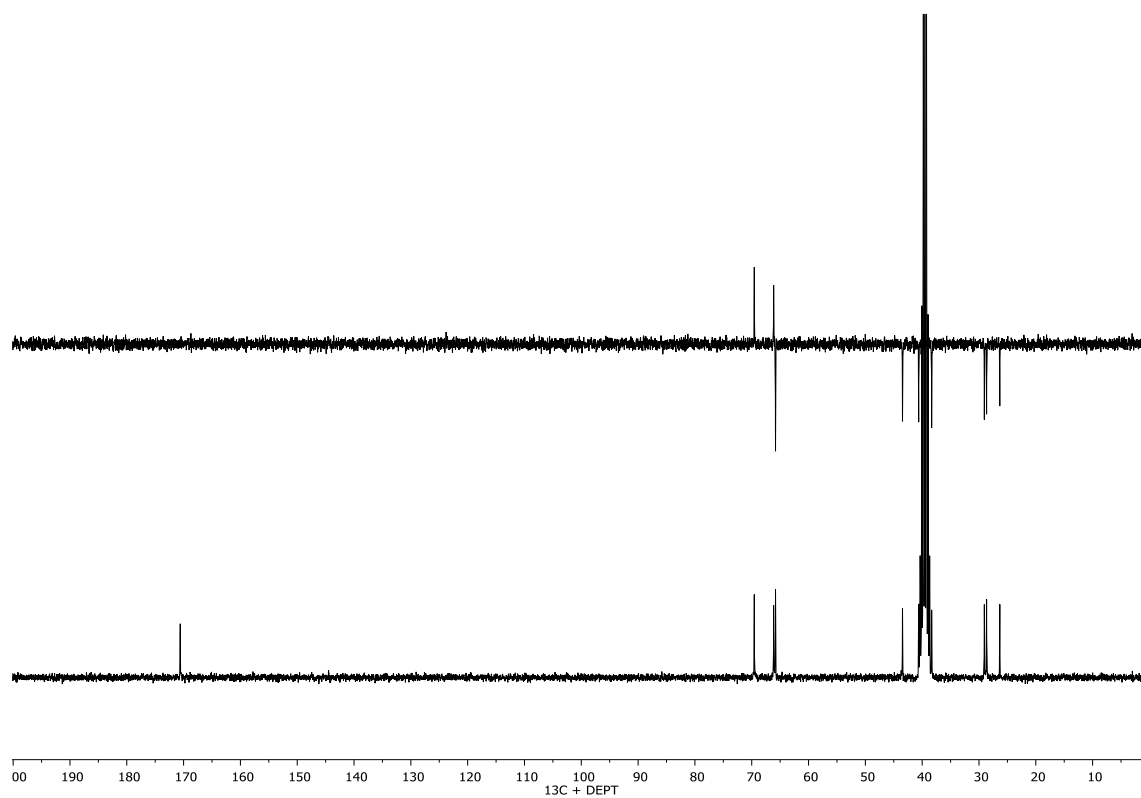
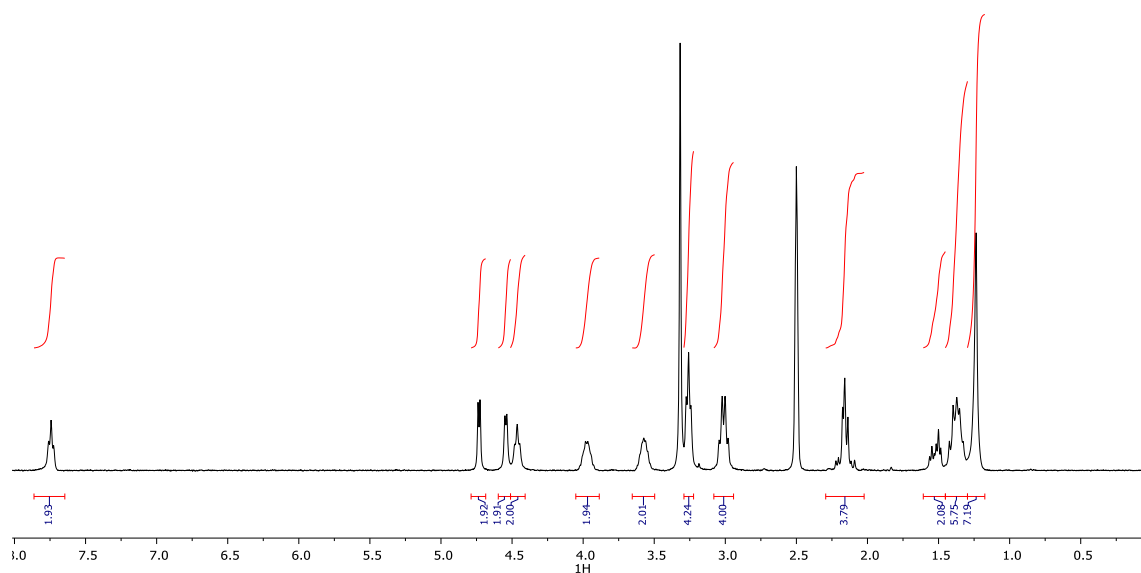
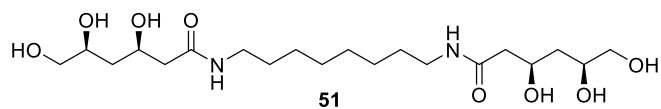
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 1.24 (s, 8H, 4xCH<sub>2</sub>), 1.37 (dt, *J* = 14.0, 7.9 Hz, 6H, 2xCH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>), 1.52 (dt, *J* = 13.7, 4.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.02 – 2.29 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.01 (q, *J* = 6.5 Hz, 4H, 2xNCH<sub>2</sub>), 3.26 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H, 2xOCH<sub>2</sub>), 3.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, 2xOCH), 3.97 (s, 2H, 2xOCH), 4.45 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, 2xOH), 4.54 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H, 2xOH), 4.73 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H, 2xOH), 7.74 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, 2xNH).

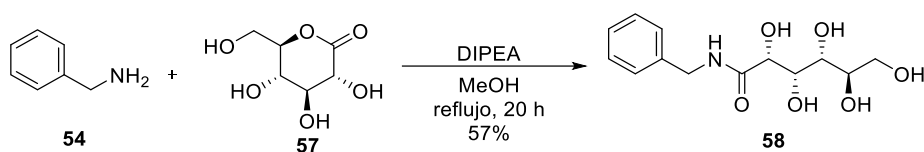
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 26.34 (CH<sub>2</sub>), 28.66 (CH<sub>2</sub>), 29.06 (CH<sub>2</sub>), 38.33 (CH<sub>2</sub>), 40.62 (CH<sub>2</sub>), 43.46 (CH<sub>2</sub>), 65.82 (OCH<sub>2</sub>), 66.14 (OCH), 69.55 (OCH), 170.59 (C=O).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3321 (OH y NH) 1629 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, 437.2857; encontrado, 437.2854.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -23.9 (*c* 1.0, MeOH)

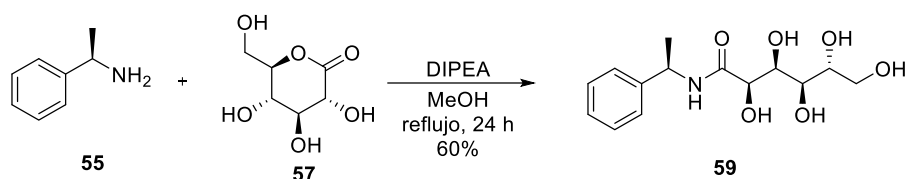


5.2.32 Síntesis de la (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-Bencil-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida (**58**)

En un matraz de fondo redondo se disuelve **54** (100 mg, 0.93 mmol) en 5 mL de MeOH. Se añade **57** (287 mg, 1.61 mmol) y DIPEA (cat) y se calienta a reflujo durante 20 horas. Tras ese tiempo se realiza el test de Kaiser y se obtiene un resultado negativo. Se concentra el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:2:1 R<sub>f</sub>: 0.3). Se obtiene el compuesto **58** como un sólido blanco amorfo con un 57% de rendimiento.

Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía. Error! Bookmark not defined.

### 5.2.33 Síntesis de la (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-*N*-((*R*)-1-feniletíl) hexanamida (**59**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disuelve la (*R*)-1-feniltetilamina (**55**) (0.100 g, 0.825 mmol) en 3 mL de MeOH. Se añade la D-glucolactona (**57**) (147.0 mg, 0.825 mmol), la DIPEA (56  $\mu$ L, 0.330 mmol) y se deja agitando a reflujo durante 24 h. Al cabo de este tiempo observamos la aparición de un precipitado blanco. Se filtra, lava y tritura con metanol obteniendo el compuesto **59** como un sólido blanco, con un rendimiento del 60%.

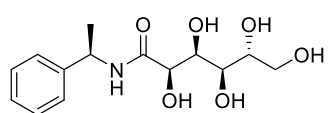
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  1.39 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.36 – 3.42 (m, 1H, OCH), 3.45 – 3.51 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.55 – 3.62 (m, 1H, OCH), 3.89 – 3.97 (m, 1H, OCH), 3.99 – 4.06 (m, 1H, OCH), 4.29 – 4.35 (m, 1H, OH), 4.39 – 4.50 (m, 2H, 2xOH), 4.51 – 4.57 (m, 1H, OH), 4.91 – 5.04 (m, 1H, NCH), 5.43 (d,  $J = 5.0$  Hz, OH), 7.16 – 7.37 (m, 5H, CH<sub>Ar</sub>), 7.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  22.48 (CH<sub>3</sub>), 47.82 (CH(CH<sub>3</sub>)), 63.67 (CH<sub>2</sub>OH), 70.48 (CHOH), 71.77 (CHOH), 72.69 (CHOH), 73.90 (CHOH), 126.32 (2xC<sub>Ar</sub>), 126.90 (C<sub>Ar</sub>), 128.48 (2xC<sub>Ar</sub>), 144.66 (C), 171.84 (C=O).

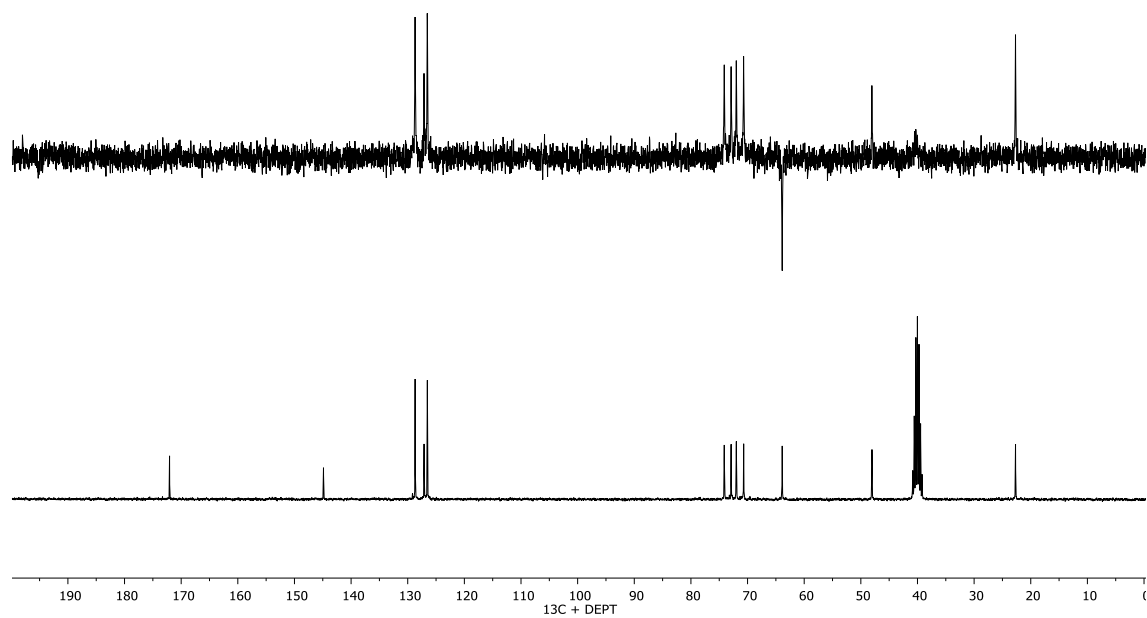
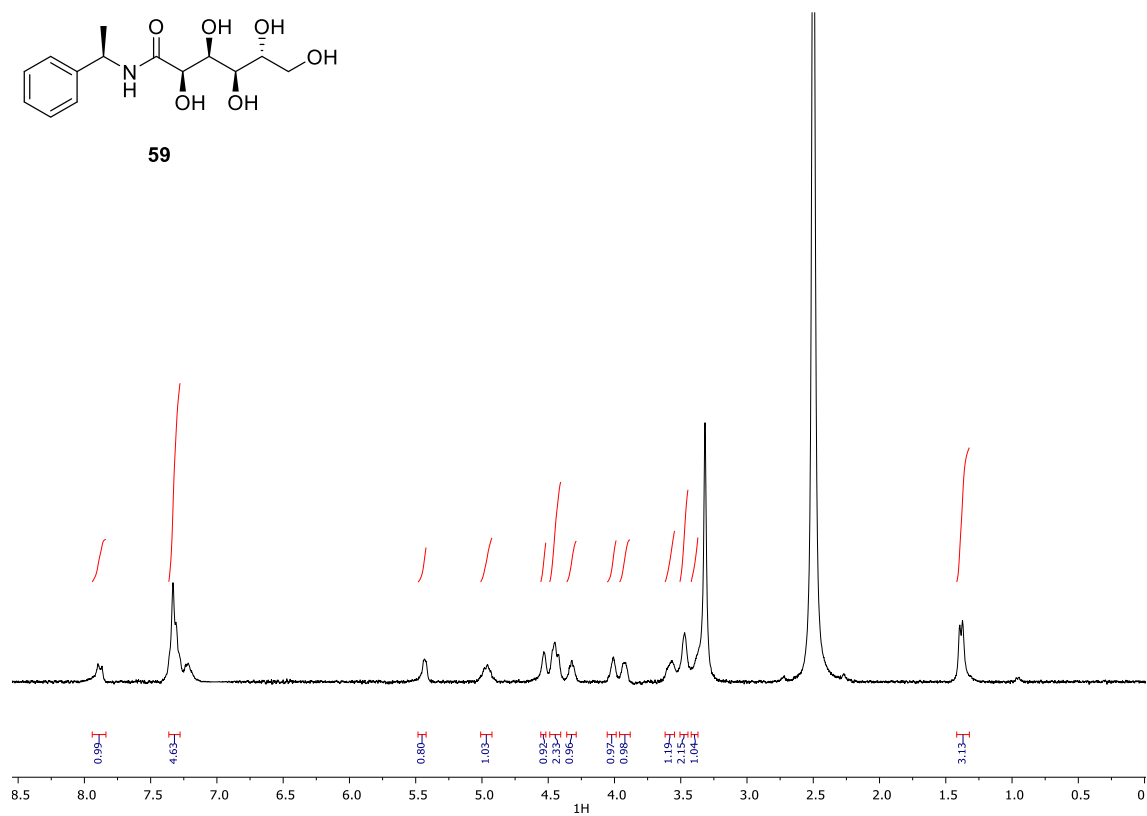
**IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 3324 (NH y OH), 1644 (CO).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>: 299.1369, encontrado: 300.1445 (M+1)

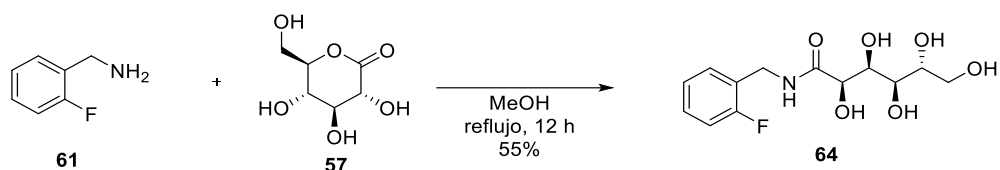
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +58.8 (c 1.4, H<sub>2</sub>O)



59



### 5.2.34 Síntesis de la (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(2-fluorobencil)-2,3,4,5,6-pentahidroxi hexanamida (**64**)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **61** (100 mg, 0.8 mmol) en 1.5 mL de MeOH, se añade **57** (178 mg, 1.0 mmol) y se deja reaccionando a reflujo. Tras 12 h de reacción se observa la aparición de un precipitado blanco cristalino, que se filtra, se lava con MeOH y éter dietílico y se seca a vacío, para obtener **64** como un sólido blanco cristalino con un rendimiento del 55%.

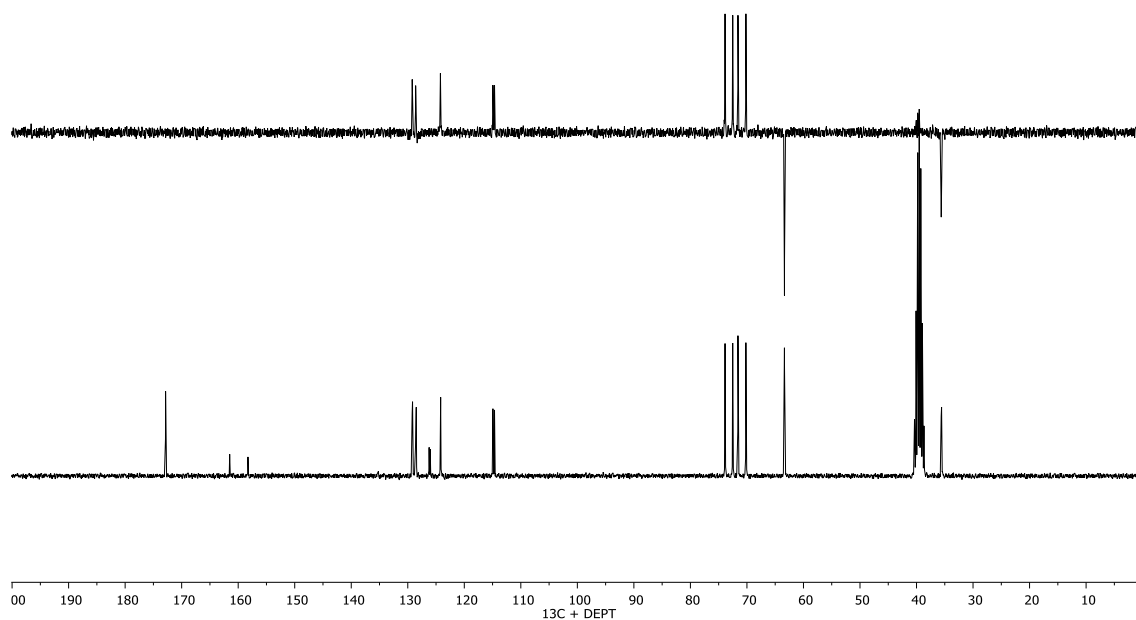
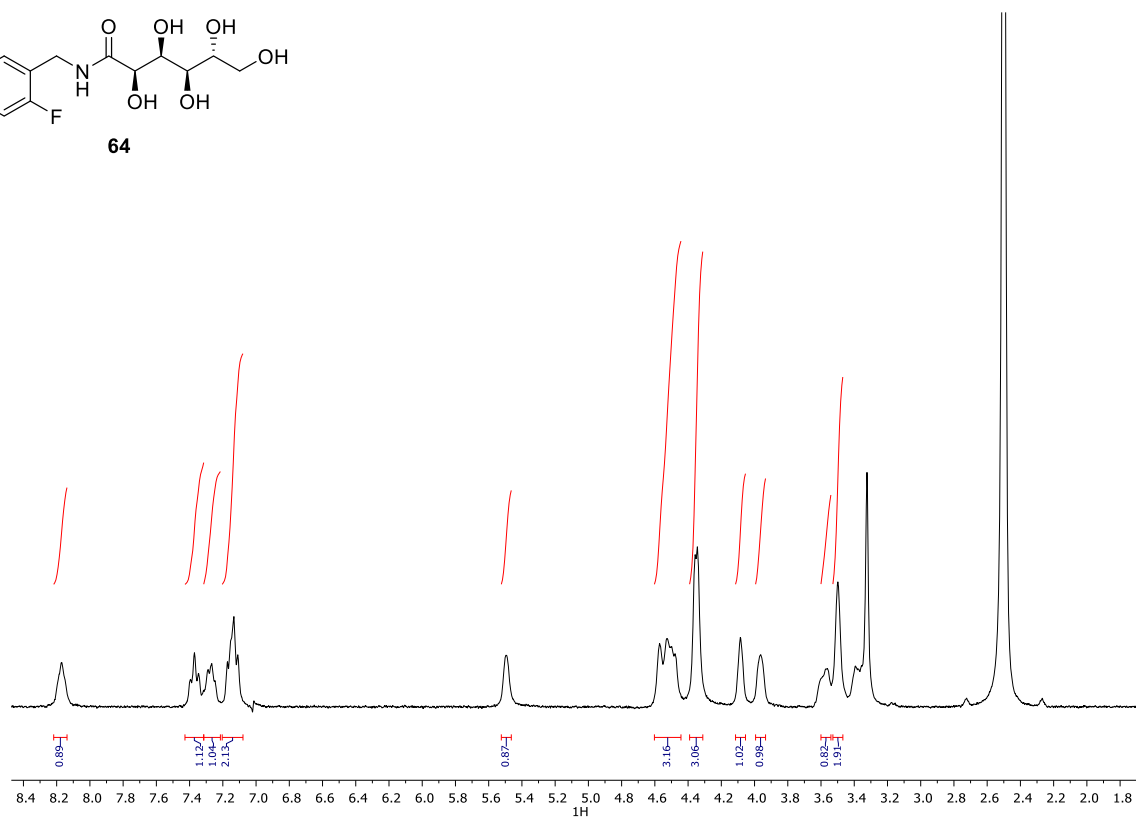
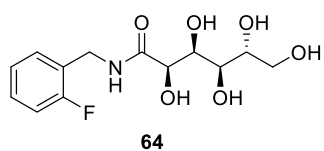
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 3.50 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.57 (s, 1H, OCH), 3.96 (s, 1H, OCH), 4.08 (s, 1H, OCH), 4.35 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, 2xCH + OH), 4.52 (dd, *J* = 19.9, 10.1 Hz, 3H, 3xOH), 5.49 (s, 1H, OH), 7.14 (q, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 2H, 2xCH<sub>Ar</sub>), 7.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.31 – 7.43 (m, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 35.56 (CH<sub>2</sub>), 63.36 (OCH<sub>2</sub>), 70.19 (OCH), 71.59 (OCH), 72.52 (OCH), 73.87 (OCH), 114.66 (C<sub>Ar</sub>), 114.94 (C<sub>Ar</sub>), 124.18 (C<sub>Ar</sub>), 124.23 (C<sub>Ar</sub>), 126.03 (C<sub>Ar</sub>), 126.22 (C<sub>Ar</sub>), 128.50 (C<sub>Ar</sub>), 128.61 (C<sub>Ar</sub>), 129.15 (C<sub>Ar</sub>), 129.21 (C<sub>Ar</sub>), 158.27 (F-C<sub>Ar</sub>), 161.51 (F-C<sub>Ar</sub>), 172.85 (C=O).

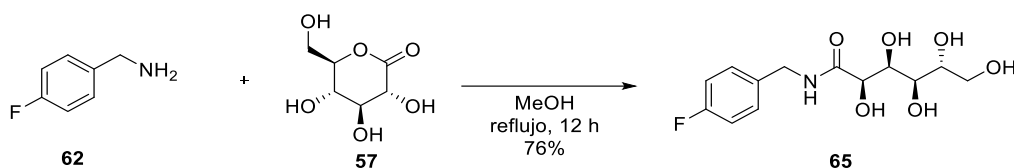
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3351 (OH y NH) 1649 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>FNO<sub>6</sub>, 304.1191; encontrado, 304.1188.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** +3.54 (*c* 1.1, MeOH)



### 5.2.35 Síntesis de la (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(4-fluorobencil)-2,3,4,5,6-pentahidroxi hexanamida (**65**)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **62** (100 mg, 0.8 mmol) en 1.5 mL de MeOH, se añade **57** (178 mg, 1.0 mmol) y se deja reaccionando a reflujo. Tras 12 h de reacción se observa la aparición de un precipitado blanco cristalino, que se filtra, se lava con MeOH y éter dietílico y se seca a vacío, para obtener **65** como un sólido blanco cristalino con un rendimiento del 76%.

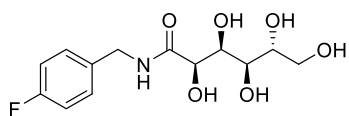
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  3.38 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H, OCH), 3.50 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.58 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, OCH), 3.96 (s, 1H, OCH), 4.06 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H, OCH), 4.30 (t,  $J = 5.9$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub> + OH), 4.47 (dd,  $J = 23.9, 10.4$  Hz, 3H, 3xOH), 5.42 (s, 1H, OH), 7.10 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H, 2xCH<sub>Ar</sub>), 7.32 (dd,  $J = 8.4, 5.6$  Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 8.12 – 8.22 (m, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  41.14 (CH<sub>2</sub>), 63.39 (OCH<sub>2</sub>), 70.23 (OCH), 71.61 (OCH), 72.53 (OCH), 73.87 (OCH), 114.68 (C<sub>Ar</sub>), 114.96 (C<sub>Ar</sub>), 129.06 (C<sub>Ar</sub>), 129.17 (C<sub>Ar</sub>), 135.77 (C<sub>Ar</sub>), 135.81 (C<sub>Ar</sub>), 159.52 (F-C<sub>Ar</sub>), 162.73 (F-C<sub>Ar</sub>), 172.68 (C=O).

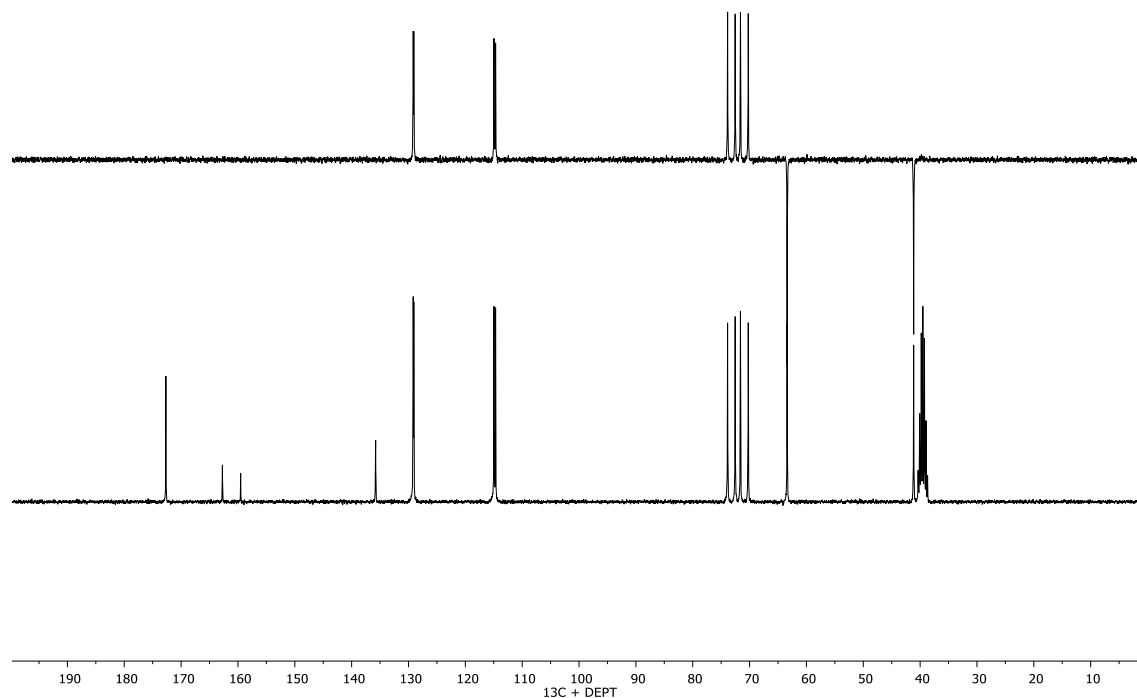
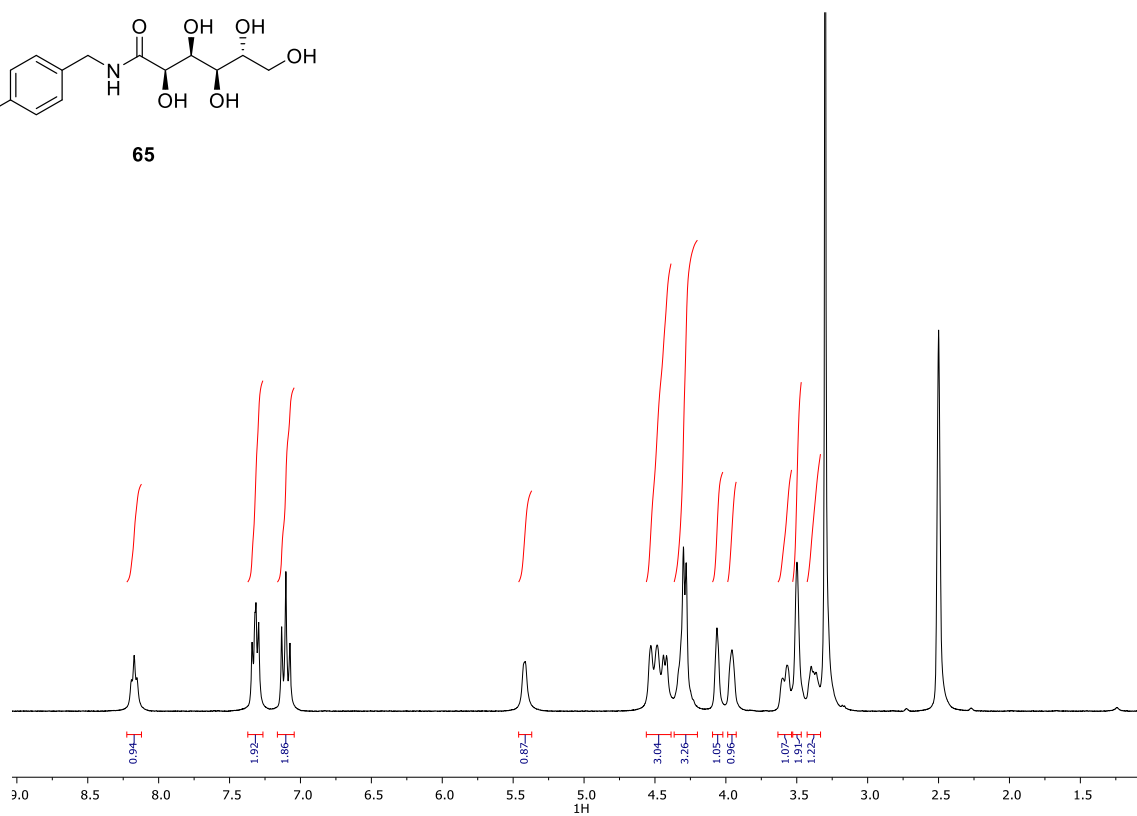
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3319 (OH y NH) 1649 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>FNO<sub>6</sub>, 304.1191; encontrado, 304.1188.

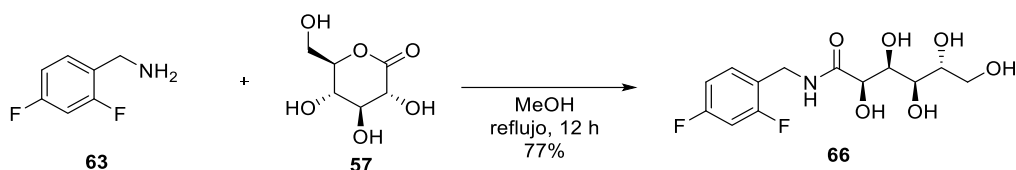
**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** +2.55 (*c* 5.2, MeOH)



65



### 5.2.36 Síntesis de la (2R,3S,4R,5R)-N-(2,4-difluorobencil)-2,3,4,5,6-pentahidroxi hexanamida (66)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **63** (100 mg, 0.7 mmol) en 1.5 mL de MeOH, se añade **57** (160 mg, 0.9 mmol) y se deja reaccionando a reflujo. Tras 12 h de reacción se observa la aparición de un precipitado blanco amorfo, que se filtra, se lava con MeOH y éter dietílico y se seca a vacío, para obtener **66** como un sólido blanco amorfo con un rendimiento del 77%.

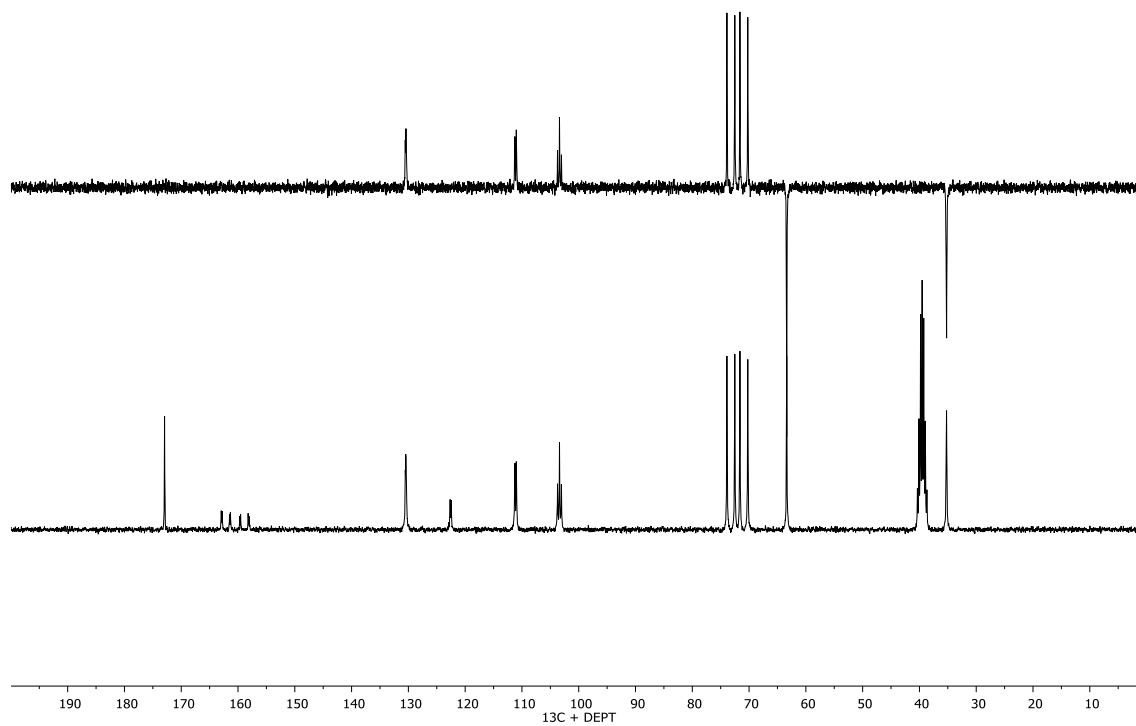
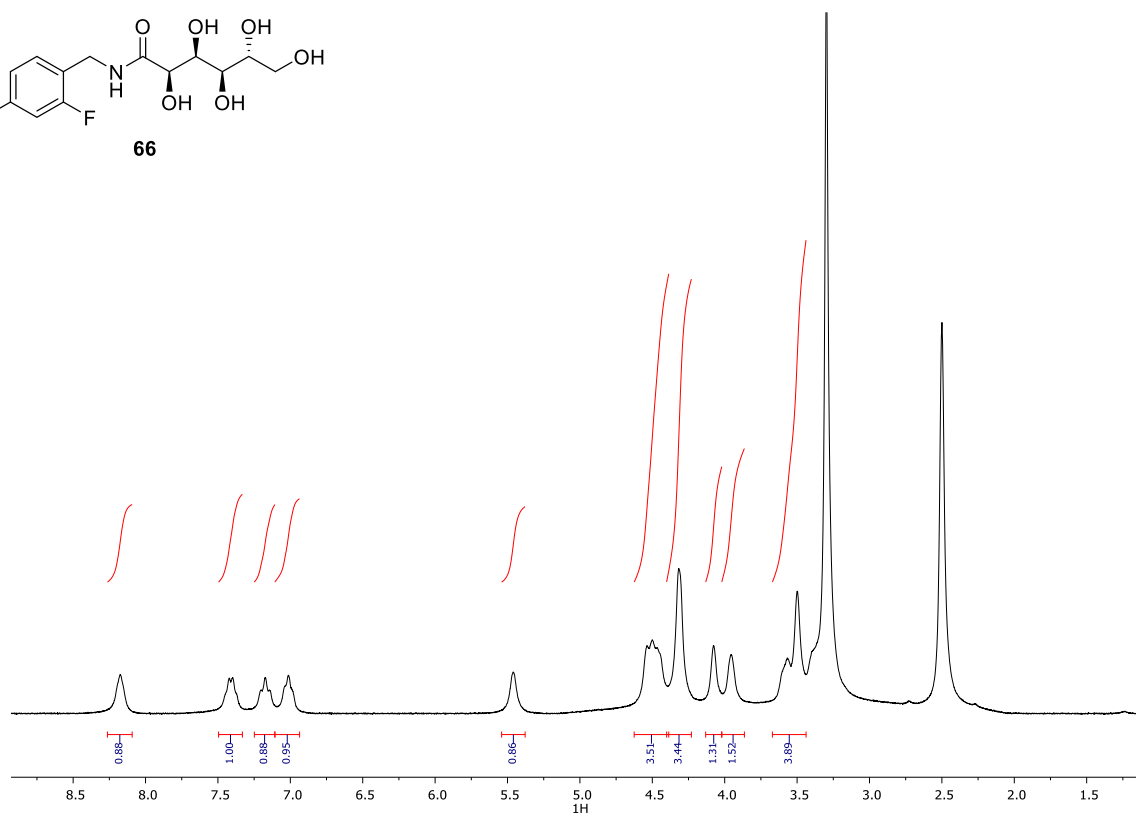
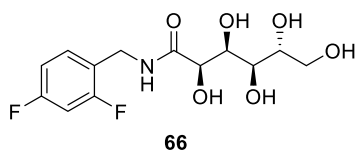
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  3.57 (s, 4H, NCH<sub>2</sub> + 2xOCH), 3.86 – 4.02 (m, 2H, 2xOCH), 4.08 (s, 1H, OCH), 4.32 (s, 3H, OCH + 2xOH), 4.39 – 4.63 (m, 3H, 3xOH), 5.46 (s, 1H, OH), 7.03 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.17 (t,  $J = 10.1$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.41 (q,  $J = 8.0$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8.18 (s, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  35.22 (CH<sub>2</sub>), 63.38 (OCH<sub>2</sub>), 70.23 (OCH), 71.61 (OCH), 72.52 (OCH), 73.90 (OCH), 103.05 (C<sub>Ar</sub>), 103.39 (C<sub>Ar</sub>), 103.73 (C<sub>Ar</sub>), 110.98 (C<sub>Ar</sub>), 111.25 (C<sub>Ar</sub>), 122.46 (C<sub>Ar</sub>), 122.66 (C<sub>Ar</sub>), 130.35 (C<sub>Ar</sub>), 130.45 (C<sub>Ar</sub>), 130.55 (C<sub>Ar</sub>), 158.06 (C<sub>Ar</sub>), 158.22 (C<sub>Ar</sub>), 159.54 (C<sub>Ar</sub>), 159.71 (C<sub>Ar</sub>), 161.33 (C<sub>Ar</sub>), 161.49 (C<sub>Ar</sub>), 162.79 (C<sub>Ar</sub>), 162.95 (C<sub>Ar</sub>), 172.94 (C=O).

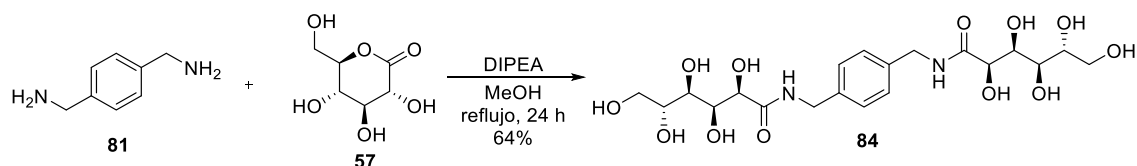
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3349 (OH y NH) 1647 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>6</sub>, 322.1097; encontrado, 322.1097.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -7.0 (*c* 1.0, MeOH)



### 5.2.37 Síntesis de la (2*R*,2'*R*,3*S*,3'*S*,4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*)-*N,N'*-(1,4-fenilenbis(metileno)) bis(2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida) (**84**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disuelve la 1,4-fenilendimetilamina (**81**) (0.100 g, 0.478 mmol) en 3 mL de MeOH. Se añade la D-glucolactona (**57**) (85.10 mg, 0.478 mmol) DIPEA (32.5  $\mu$ L, 0.191 mmol) y se deja agitando a reflujo durante 24 h. Al cabo de este tiempo observamos la aparición de un precipitado blanco. Se filtra, lava y tritura con metanol obteniendo **84** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento 64%.

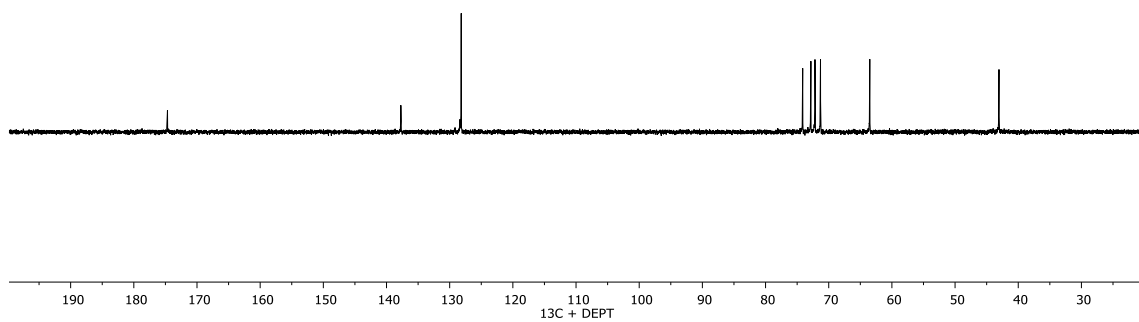
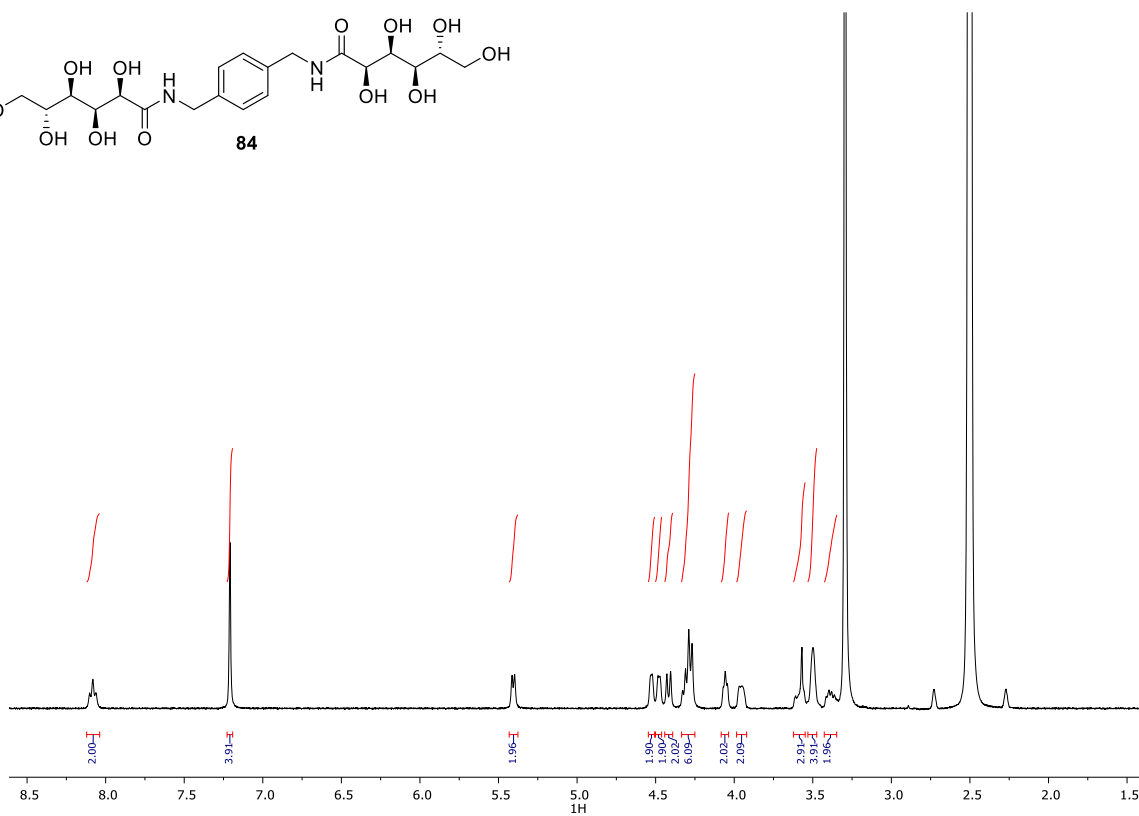
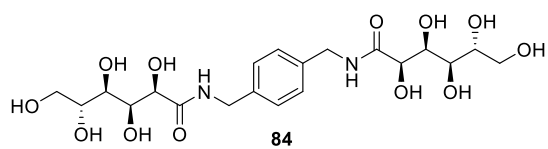
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  3.33 – 3.43 (m, 2H, 2xNCH<sub>2</sub>), 3.47 – 3.53 (m, 4H, 2xOCH<sub>2</sub>), 3.55 – 3.62 (m, 2H, 2xOCH), 3.92 – 3.98 (m, 2H, 2xOCH), 4.06 (t,  $J = 4.4$  Hz, 2H, 2xOH), 4.25 – 4.34 (m, 6H, 6xOCH), 4.42 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H, 2xOH), 4.46 – 4.50 (m, 2H, 2xOH), 4.51 – 4.55 (m, 2H, 2xOH), 5.41 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H, 2xOH), 7.21 (s, 4H, 4xCH<sub>Ar</sub>), 8.08 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H, 2xNH).

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta$  43.05 (2xCH<sub>2</sub>), 63.50 (2xOCH), 71.30 (2xOCH), 72.18 (2xOCH), 72.82 (2xOCH), 74.12 (2xOCH), 128.17 (4xC<sub>Ar</sub>), 137.73 (2xC<sub>Ar</sub>), 174.67 (2xC=O).

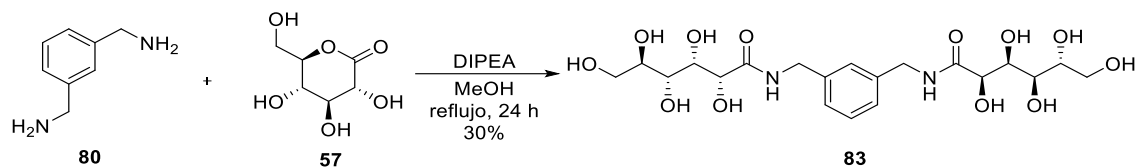
**IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 3296 (NH y OH), 1624 (CO).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>: 493.1955, encontrado: 493.2028.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +14.7 (c 1.2, H<sub>2</sub>O).



### 5.2.38 Síntesis de la (2*R*,2'*R*,3*S*,3'*S*,4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*)-*N,N'*-(1,3-fenilenbis(metileno))bis(2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida) (**83**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disuelve la 1,3-fenilendietilamina (**80**) (0.100 g, 0.734 mmol) en 3 mL de MeOH. Se añade la D-glucolactona (**57**) (130.75 mg, 0.734 mmol), DIPEA (49.9  $\mu$ L, 0.293 mmol) y se deja agitando a reflujo durante 24 h. Al cabo de este tiempo observamos la aparición de un precipitado blanco. Se filtra, lava y tritura con metanol obteniendo **83** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 30%.

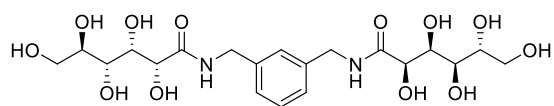
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  3.36 – 3.43 (m, 2H, 2xNCH<sub>2</sub>), 3.46 – 3.53 (m, 4H, 2xOCH<sub>2</sub>), 3.54 – 3.62 (m, 2H, 2xOCH), 3.92 – 4.01 (m, 2H, 2xOCH), 4.03 – 4.11 (m, 2H, 2xOH), 4.22 – 4.40 (m, 6H, 6xOCH), 4.45 – 4.62 (m, 6H, 6xOH), 5.38 – 5.50 (m, 2H, 2xOH), 7.09 – 7.27 (m, 4H, 4xCH<sub>Ar</sub>), 8.06 – 8.17 (m, 2H, 2xNH).

**RMN-<sup>13</sup>C (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  42.25 (2xCH<sub>2</sub>NH), 63.82 (2xOCH), 70.62 (2xOCH), 72.01 (2xOCH), 72.99 (2xOCH), 74.32 (2xOCH), 125.89 (2xC<sub>Ar</sub>), 126.42 (C<sub>Ar</sub>), 128.52 (C<sub>Ar</sub>), 139.85 (2xC<sub>Ar</sub>), 173.01 (2xC=O).

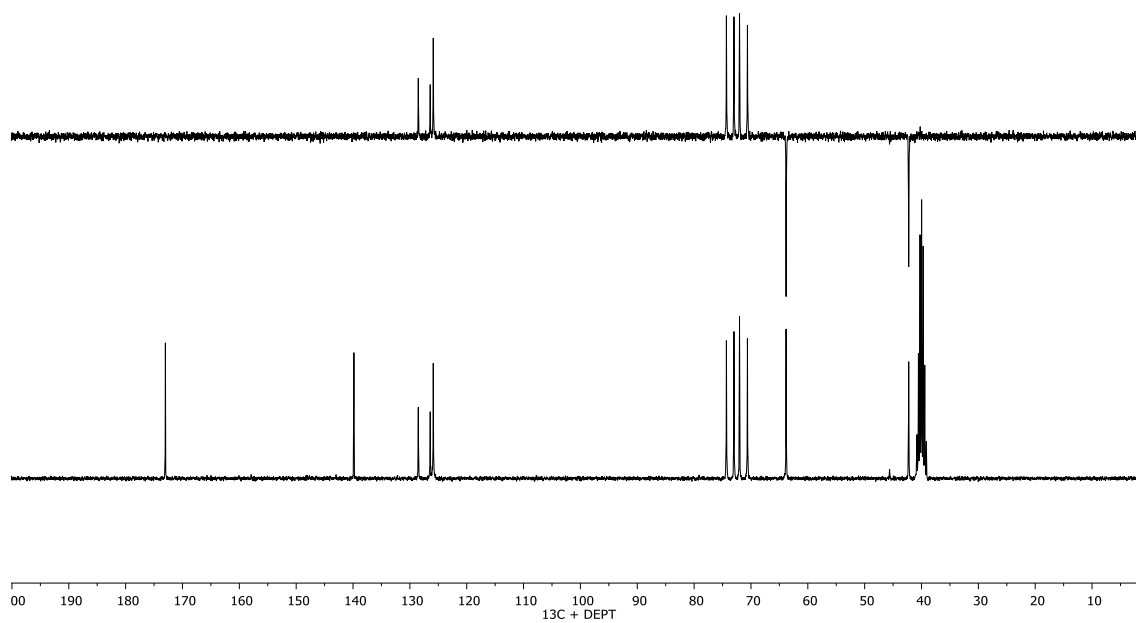
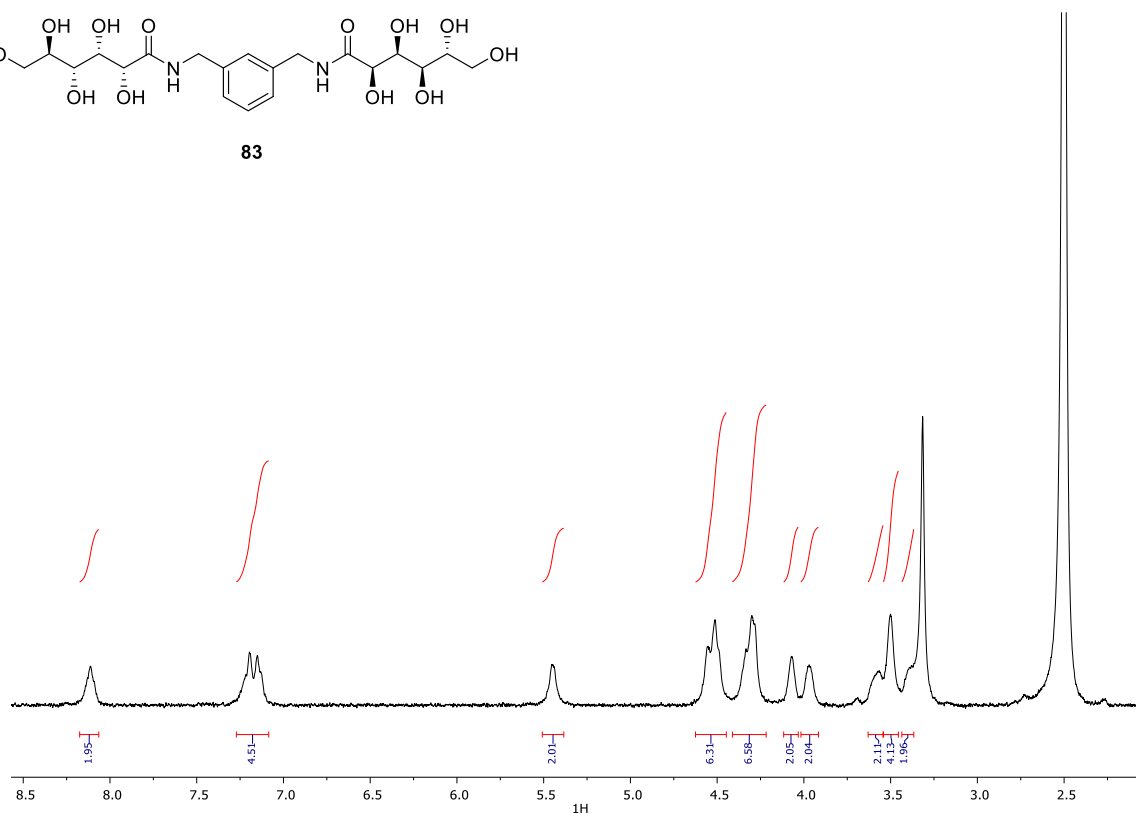
**IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 3319 (NH y OH), 1642 (CO).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>: 493.1955, encontrado: 493.2031.

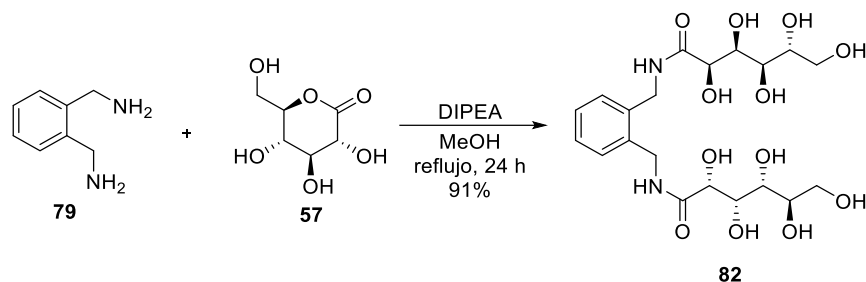
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +13.0 (c 1.8, H<sub>2</sub>O).



83



### 5.2.39 Síntesis de la (2*R*,2'*R*,3*S*,3'*S*,4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*)-*N,N'*-(1,2-fenilenbis(metileno))bis(2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida) (**82**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disuelve la 1,2-fenilendimetilamina (**79**) (0.100 g, 0.478 mmol) en 3 mL de MeOH. Se añade la D-glucolactona (**57**) (85.10 mg, 0.478 mmol), la DIEA (32.5  $\mu\text{L}$ , 0.191 mmol) y se deja agitando a reflujo durante 24 h. Al cabo de este tiempo observamos la aparición de un precipitado blanco. Se filtra, lava y tritura con metanol obteniendo **82** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 91%.

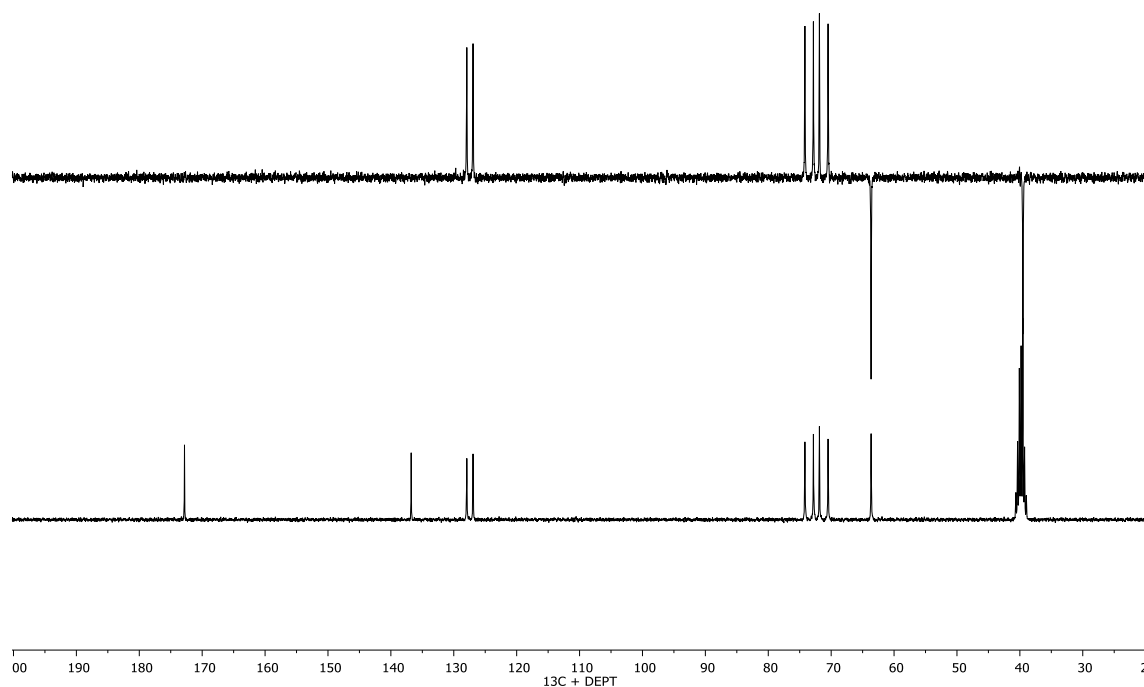
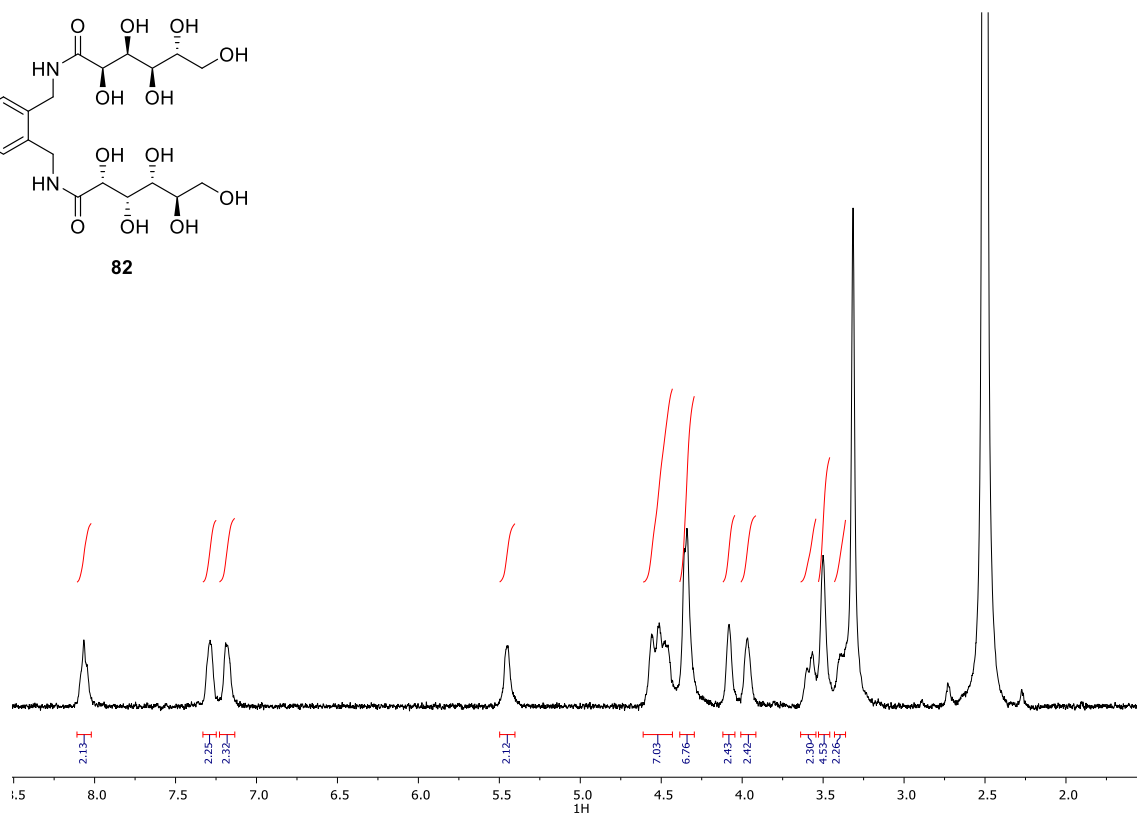
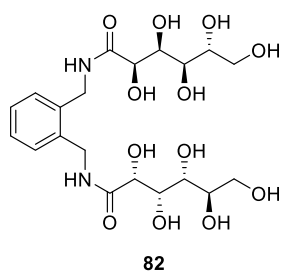
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  3.36 – 3.43 (m, 2H, 2xNCH<sub>2</sub>) 3.46 – 3.53 (m, 4H, 2xOCH<sub>2</sub>), 3.54 – 3.64 (m, 2H, 2xOCH), 3.92 – 4.01 (m, 2H, 2xOH), 4.04 – 4.12 (m, 2H, 2xOH), 4.30 – 4.40 (m, 6H, 6xOCH), 4.43 – 4.61 (m, 6H, 6xOH), 5.41 – 5.50 (m, 2H, 2xOH), 7.13 – 7.23 (m, 2H, 2xCH<sub>Ar</sub>), 7.25 – 7.33 (m, 2H, 2xCH<sub>Ar</sub>), 8.02 – 8.11 (m, 2H, 2xNH).

**RMN-<sup>13</sup>C (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  39.68 (2xCH<sub>2</sub>NH), 63.65 (2xCH<sub>2</sub>OH), 70.49 (2xCHOH), 71.87 (2xCHOH), 72.82 (2xCHOH), 74.17 (2xCHOH), 126.93 (2xC<sub>Ar</sub>), 127.92 (2xC<sub>Ar</sub>), 136.77 (2xC<sub>Ar</sub>), 172.81 (2xC=O).

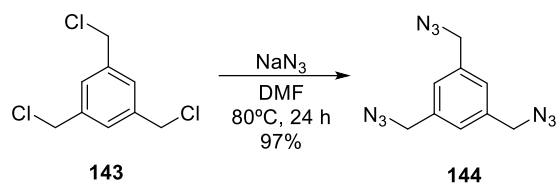
**IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 3362 (NH y OH), 1642 (CO).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>: 493.1955, encontrado: 493.2027.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -0.9 (c 1.8, H<sub>2</sub>O)

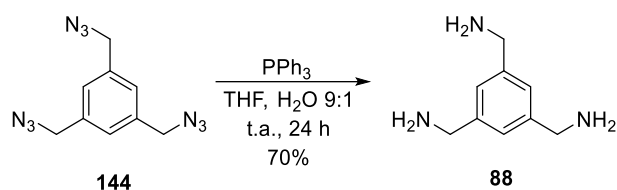


#### 5.2.40 Síntesis del 1,3,5-tris(azidometil)benceno (**144**)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **143** (240 mg, 1.08 mmol) en 10 mL de DMF, se añade NaN<sub>3</sub> (627 mg, 9.66 mmol) y se deja reaccionando a 100 °C. Tras 24h de reacción se observa por ccf la desaparición del producto de partida (AcOEt/Hex 1:6, R<sub>f</sub>: 0.5) y la aparición de un nuevo producto de reacción (R<sub>f</sub>: 0.4). Se diluye con 25 mL de AcOEt y se lava con H<sub>2</sub>O 3 veces y con salmuera 3 veces. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se concentra a sequedad y el crudo obtenido se purifica por cromatografía (AcOEt/Hex 1:6) para obtener **144** como un aceite transparente con un 97% de rendimiento.

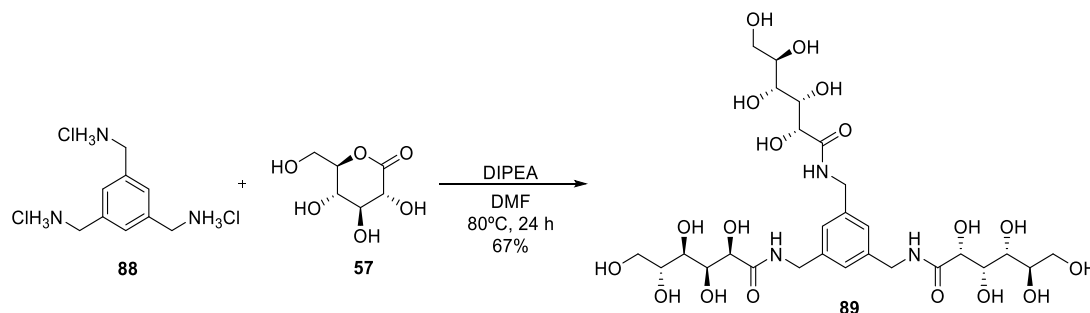
Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>135</sup>

5.2.41 Síntesis de la benceno-1,3,5-triiltrimetanamina (**88**)

En un matraz de fondo redondo se disuelve **144** (280 mg, 1.15 mmol) en 10 mL de una mezcla THF/ $\text{H}_2\text{O}$  9:1. Se añade  $\text{PPh}_3$  (960 mg, 3.8 mmol), se tapa el matraz con papel de aluminio y se deja reaccionando a t.a. Tras 24h de reacción se observa por ccf la desaparición del producto de partida (AcOEt/Hex 1:6,  $R_f$ : 0.4) y la aparición de un nuevo producto de reacción ( $R_f$ : 0). Se concentra el disolvente a vacío, se disuelve en crudo obtenido en 10 mL de HCl 1M y se lava con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  tres veces. La fase acuosa se concentra a sequedad para obtener **88** como la sal de hidrocioruro con un rendimiento del 70%, que se usa para la siguiente reacción sin mayor purificación.

Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>119</sup>

### 5.2.42 Síntesis de la (2*R*,2'*R*,2''*R*,3*S*,3'*S*,3''*S*,4*R*,4'*R*,4''*R*,5*R*,5'*R*,5''*R*)-*N,N,N'*-(benceno-1,3,5-triyltris(metilen))tris(2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida) (**89**)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **88** (200 mg, 0.73 mmol) en 4 mL de DMF, se añade DIPEA (0.5 mL) y **57** (520 mg, 2.91 mmol) y se deja agitando a 80 °C. Tras 24h de reacción se observa la aparición de un precipitado. Se concentra el disolvente a vacío, se disuelve el crudo en H<sub>2</sub>O y se añade EtOH hasta que aparece un precipitado blanco, que se filtra y se lava con EtOH y Et<sub>2</sub>O para obtener **89** como un sólido blanco amorfo con un 67% de rendimiento.

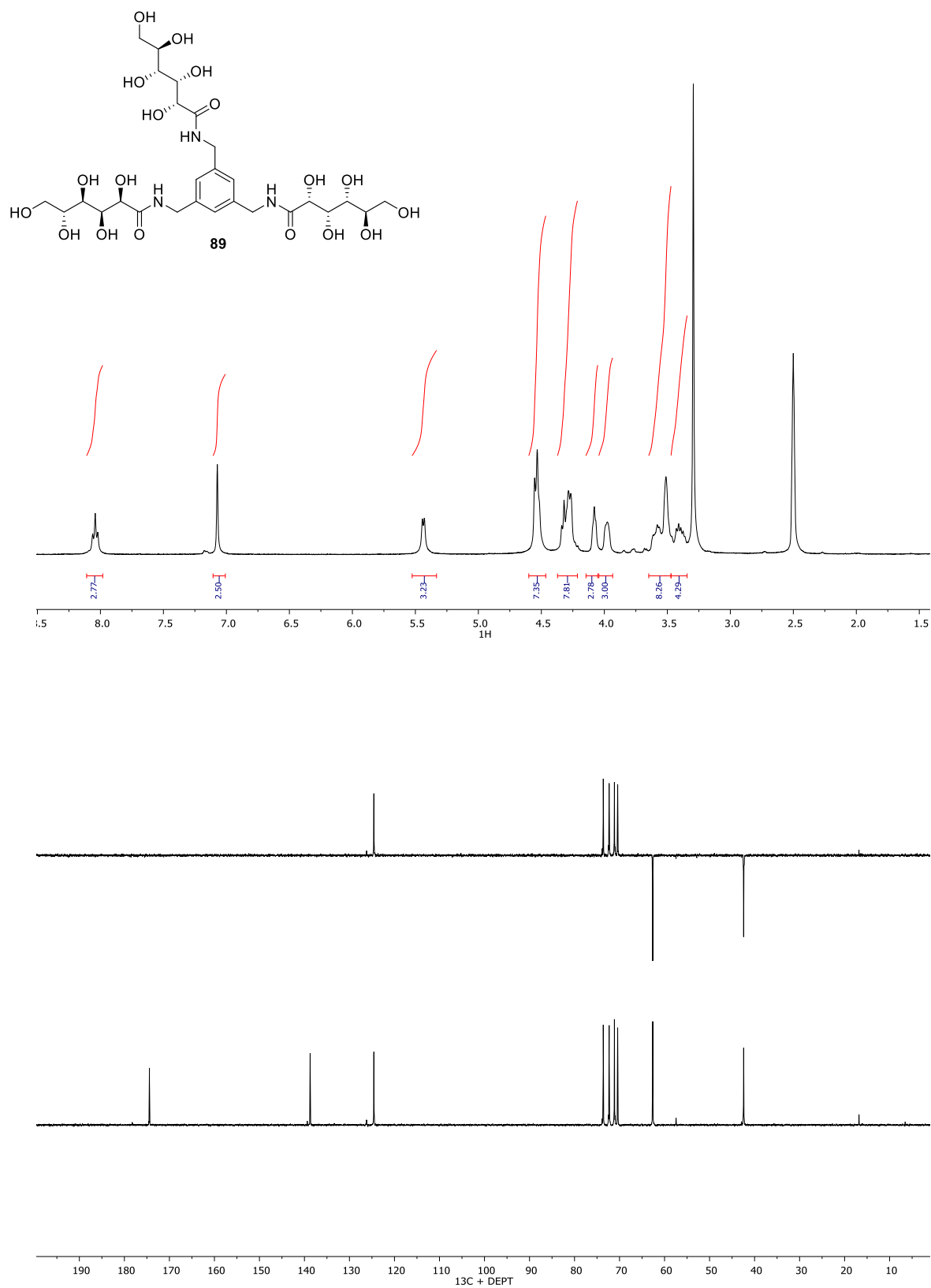
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  3.34 – 3.47 (m, 4H, 4xOCH), 3.47 – 3.65 (m, 8H, 6xNCH<sub>2</sub> + 2xOCH), 3.98 (s, 3H, 3xOCH), 4.07 (d,  $J = 4.2$  Hz, 3H, 3xOCH), 4.30 (dt,  $J = 12.4, 3.9$  Hz, 8H, 8xOH), 4.54 (d,  $J = 6.3$  Hz, 7H, 7xOH), 5.44 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H, 3xOH), 7.07 (s, 3H, 3xCH<sub>Ar</sub>), 8.04 (t,  $J = 6.2$  Hz, 3H, 3xNH).

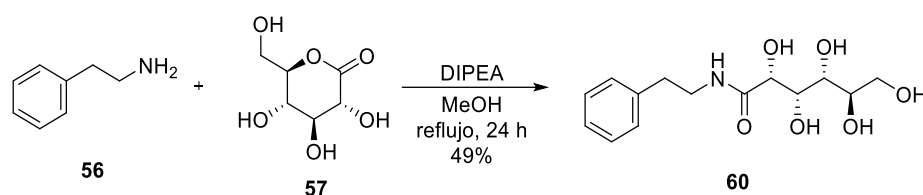
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta$  42.42 (CH<sub>2</sub>), 62.63 (OCH<sub>2</sub>), 70.41 (OCH), 71.13 (OCH), 72.31 (OCH), 73.61 (OCH), 124.57 (C<sub>Ar</sub>), 138.73 (C<sub>Ar-c</sub>), 174.44 (C=O).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3367 (OH y NH) 1655 (CO).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>N<sub>3</sub>O<sub>18</sub>, 700,2698; encontrado, 700,2687.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -0.36 (*c* 1.1, MeOH).



5.2.43 Síntesis de la (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-*N*-feniletihexanamida (**60**)

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disuelve la 2-feniletil-1-amina (**56**) (0.100 g, 0.825 mmol) en 3 mL de MeOH. Se añade la D-glucolactona (**57**) (147.0 mg, 0.825 mmol), la DIPEA (56  $\mu$ L, 0.330 mmol) y se deja agitando a reflujo durante 24 h. Al cabo de este tiempo observamos la aparición de un precipitado blanco. Se filtra, lava y tritura con metanol obteniendo el compuesto **60** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 49%.

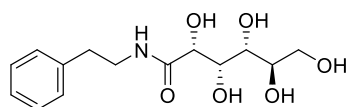
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  2.74 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.33 – 3.44 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.49 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.54 – 3.63 (m, 1H, OCH), 3.92 (s, 1H, OCH), 3.99 (t,  $J = 4.3$  Hz, 1H, OCH), 4.31 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H, OH), 4.39 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, OH), 4.45 (s, 1H, OH), 4.51 (s, 1H, OH), 5.35 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, OH), 7.17-7.26 (m, 3H, CH<sub>Ar</sub>), 7.26 – 7.34 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.68 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  30.75 (CH<sub>2</sub>CH), 40.37 (CH<sub>2</sub>NH), 63.86 (CH<sub>2</sub>OH), 70.62 (CHOH), 72.00 (CHOH), 72.84 (CHOH), 74.01 (CHOH), 126.53 (C<sub>Ar</sub>), 128.82 (2xC<sub>Ar</sub>), 129.05 (2xC<sub>Ar</sub>), 139.94 (C<sub>c</sub>), 172.85 (C=O)

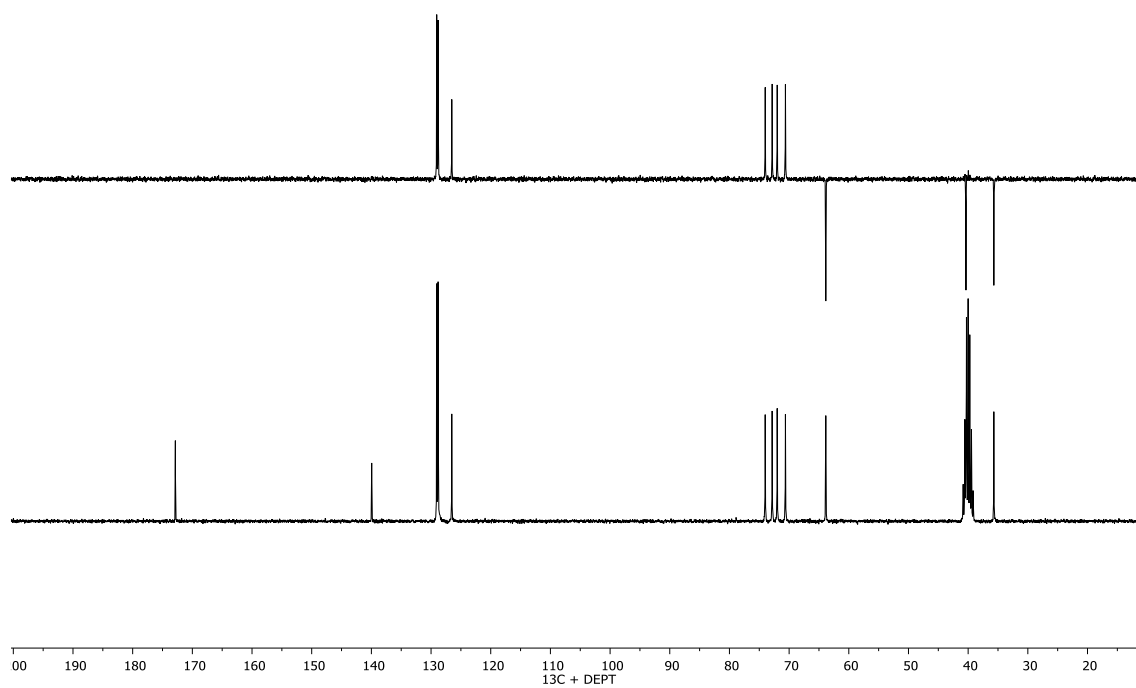
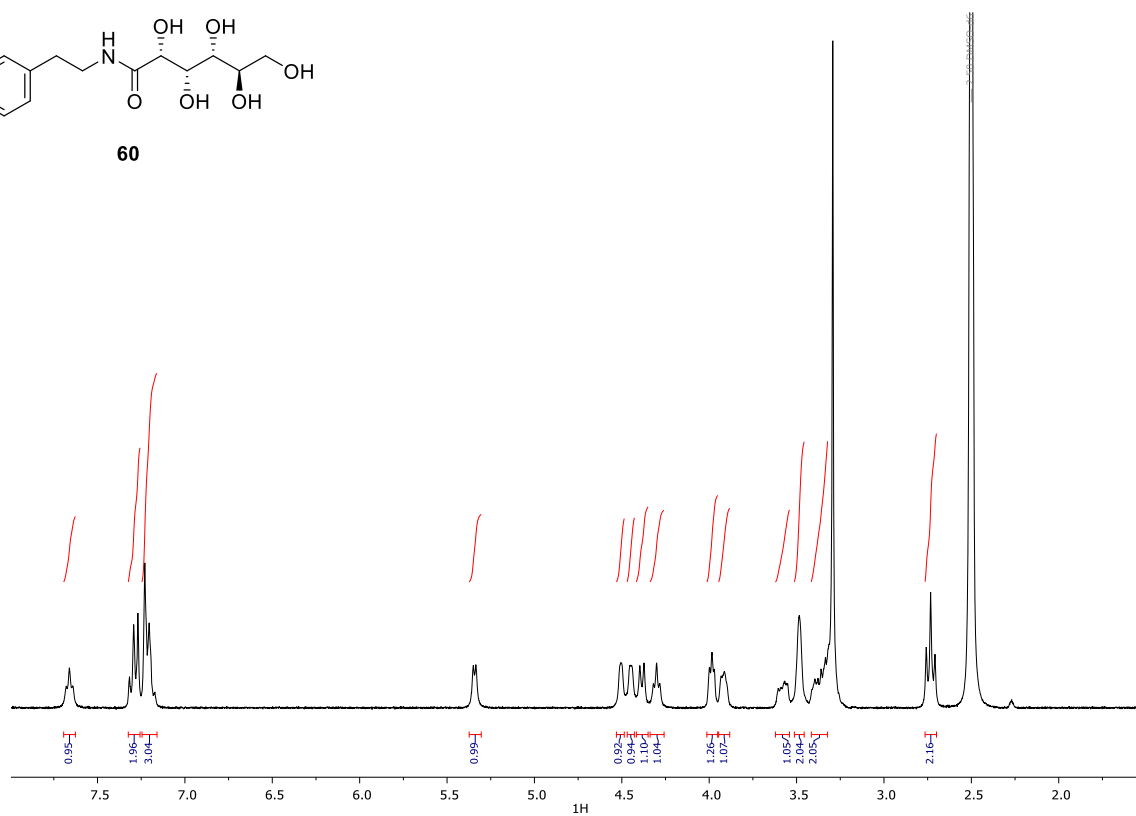
**IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 3285 (NH y OH), 1648 (CO).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>6</sub>: 300.1369, encontrado: 300.1444.

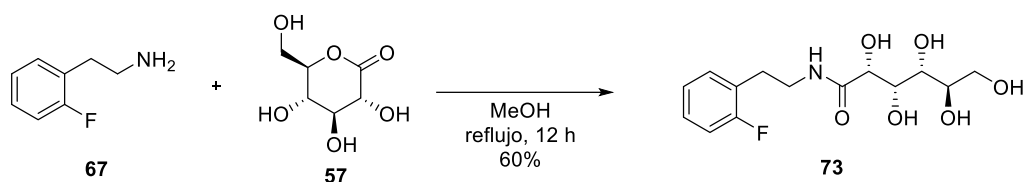
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +22.2 (c 1.3, H<sub>2</sub>O)



60



### 5.2.44 Síntesis de la (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(2-fluorofenil)-2,3,4,5,6-pentahidroxi hexanamida (**73**)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **67** (100 mg, 0.71 mmol) en 1.5 mL de MeOH, se añade **57** (213 mg, 1.2 mmol) y se deja reaccionando a reflujo. Tras 12 h de reacción se observa la aparición de un precipitado blanco que se filtra, se lava con MeOH y éter dietílico y se seca a vacío para obtener **73** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 60%.

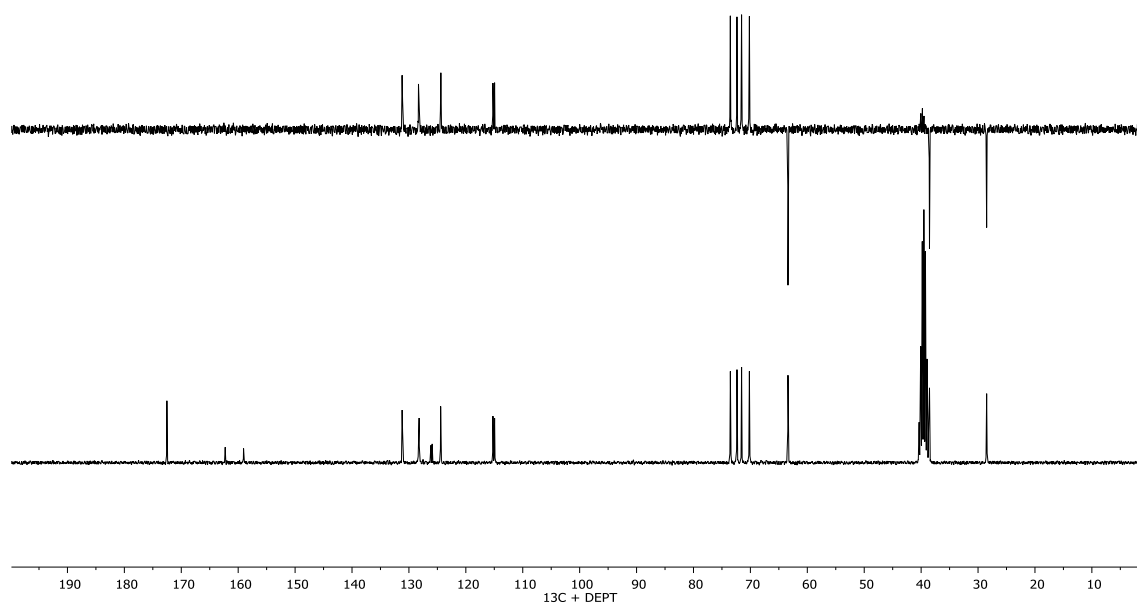
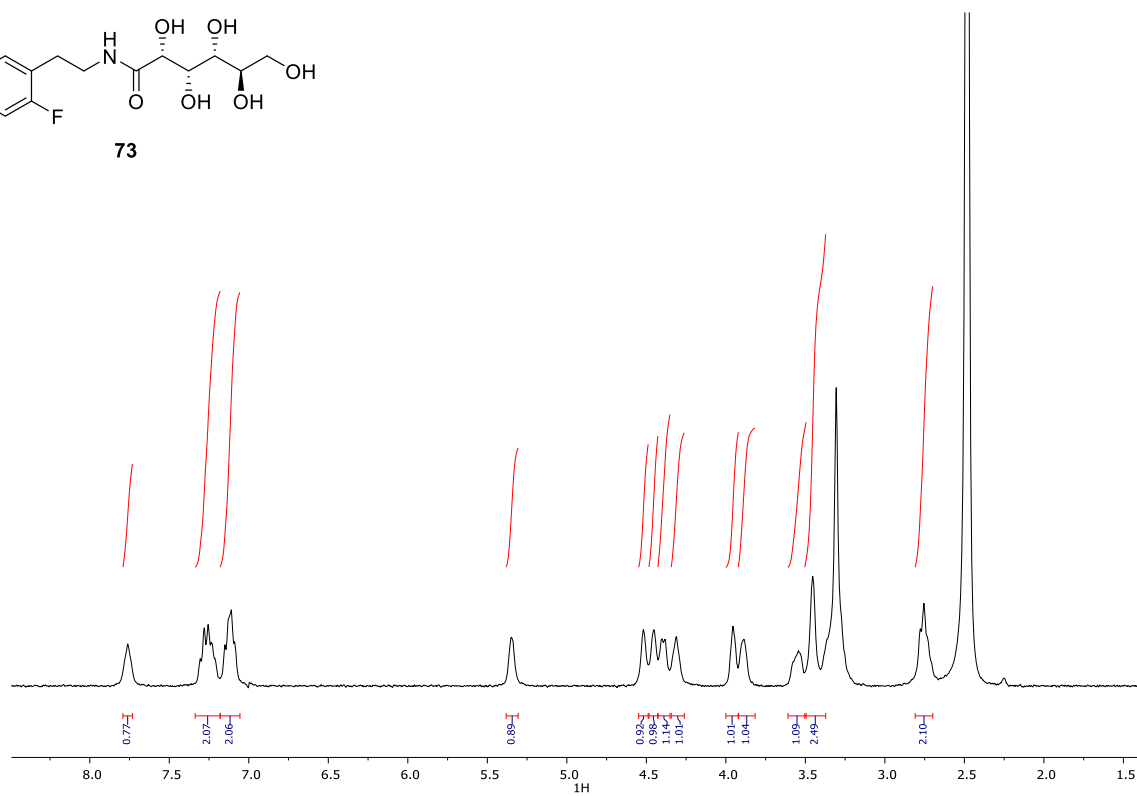
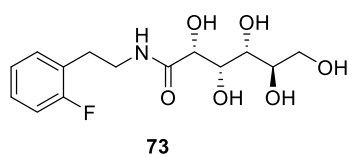
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  2.77 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.45 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.56 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H, OCH), 3.89 (s, 1H, OCH), 3.95 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, OCH), 4.30 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H, OH), 4.39 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, OH), 4.45 (s, 1H, OH), 4.52 (s, 1H, OH), 5.34 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H, OH), 7.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, 2xCH<sub>Ar</sub>), 7.26 (p,  $J = 7.0, 6.2$  Hz, 2H, 2xCH<sub>Ar</sub>), 7.76 (s, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  28.48 (CH<sub>2</sub>), 38.53 (CH<sub>2</sub>), 63.40 (OCH<sub>2</sub>), 70.18 (OCH), 71.55 (OCH), 72.36 (OCH), 73.52 (OCH), 114.95 (C<sub>Ar</sub>), 115.24 (C<sub>Ar</sub>), 124.38 (C<sub>Ar</sub>), 124.43 (C<sub>Ar</sub>), 125.92 (C<sub>Ar</sub>), 126.13 (C<sub>Ar</sub>), 128.21 (C<sub>Ar</sub>), 128.31 (C<sub>Ar</sub>), 131.13 (C<sub>Ar</sub>), 131.19 (C<sub>Ar</sub>), 159.06 (C<sub>Ar</sub>), 162.28 (C<sub>Ar</sub>), 172.53 (C=O).

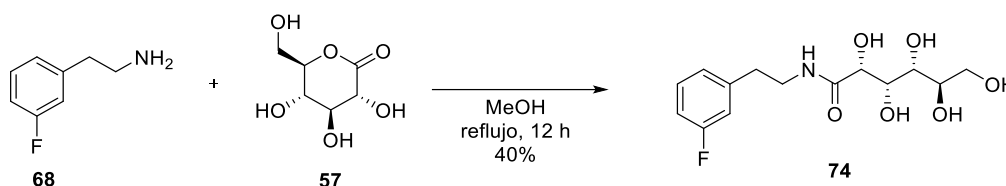
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3307 (OH y NH) 1634 (CO).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>FNO<sub>6</sub>, 318.1347; encontrado, 318.1349.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -3.0 (*c* 1.0, MeOH)



### 5.2.45 Síntesis de la (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(3-fluorofenil)-2,3,4,5,6-pentahidroxi hexanamida (74)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **68** (100 mg, 0.71 mmol) en 1.5 mL de MeOH, se añade **57** (213 mg, 1.2 mmol) y se deja reaccionando a reflujo. Tras 12 h de reacción se observa la aparición de un sólido blanco amorfo, que se filtra, se lava con MeOH y éter dietílico y se seca a vacío para obtener **74** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 40%.

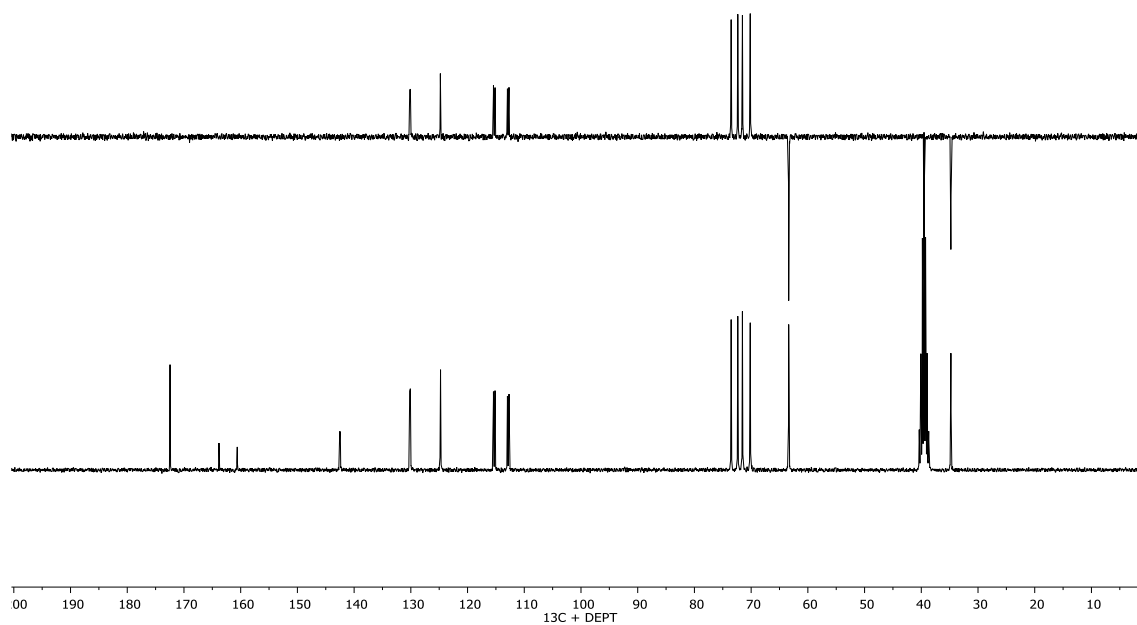
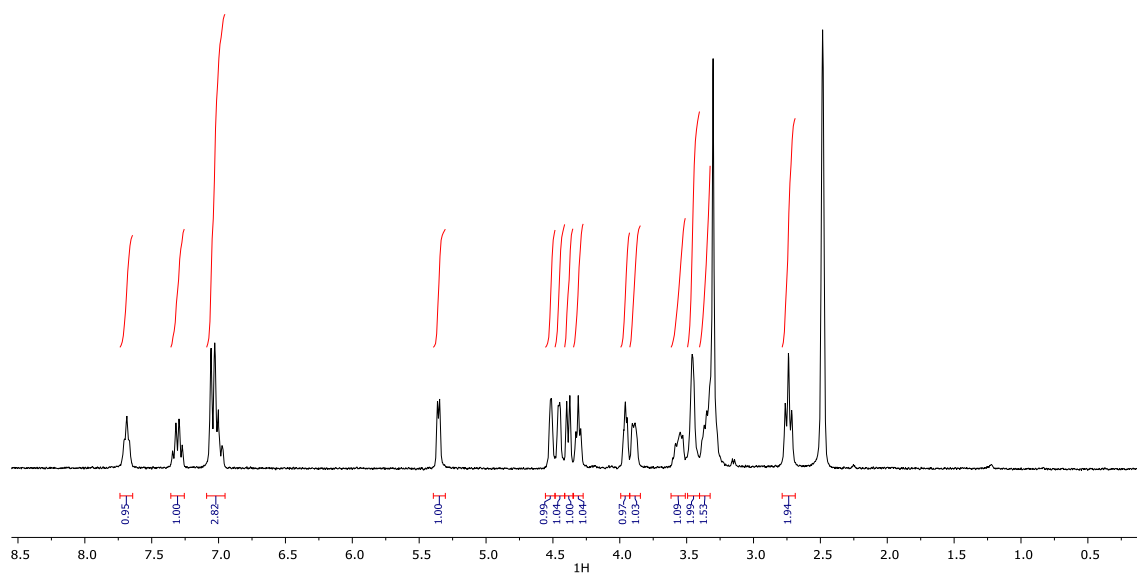
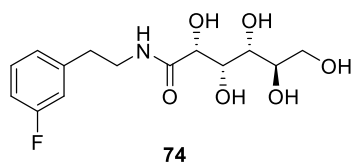
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  2.74 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.32 – 3.40 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.46 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.55 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H, OCH), 3.90 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, OCH), 3.96 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1H, OCH), 4.31 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, OH), 4.39 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, OH), 4.45 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, OH), 4.48 – 4.56 (m, 1H, OH), 5.35 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H, OH), 7.01 (dd,  $J = 16.5, 8.7$  Hz, 3H, 3xCH<sub>Ar</sub>), 7.31 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.69 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  34.78 (CH<sub>2</sub>), 39.52 (CH<sub>2</sub>), 63.38 (OCH<sub>2</sub>), 70.16 (OCH), 71.54 (OCH), 72.36 (OCH), 73.52 (OCH), 112.69 (C<sub>Ar</sub>), 112.97 (C<sub>Ar</sub>), 115.15 (C<sub>Ar</sub>), 115.43 (C<sub>Ar</sub>), 124.76 (C<sub>Ar</sub>), 124.80 (C<sub>Ar</sub>), 130.08 (C<sub>Ar</sub>), 130.19 (C<sub>Ar</sub>), 142.44 (C<sub>Ar</sub>), 142.54 (C<sub>Ar</sub>), 160.60 (C<sub>Ar</sub>), 163.83 (C<sub>Ar</sub>), 172.46 (C=O).

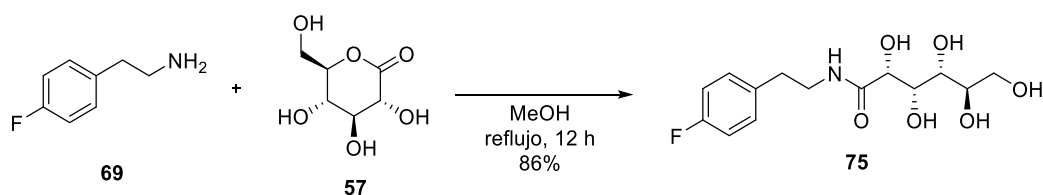
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3313 (OH y NH) 1638 (CO).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>FNO<sub>6</sub>, 318.1347; encontrado, 318.1349.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** +9.44 (*c* 1.0, MeOH)



### 5.2.46 Síntesis de la (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(4-fluorofenil)-2,3,4,5,6-pentahidroxi hexanamida (75)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **69** (100 mg, 0.71 mmol) en 1.5 mL de MeOH, se añade **57** (213 mg, 1.2 mmol) y se deja reaccionando a reflujo. Tras 12 h de reacción se observa la aparición de un precipitado blanco que se filtra, se lava con MeOH y éter dietílico y se seca a vacío para obtener **75** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 86%.

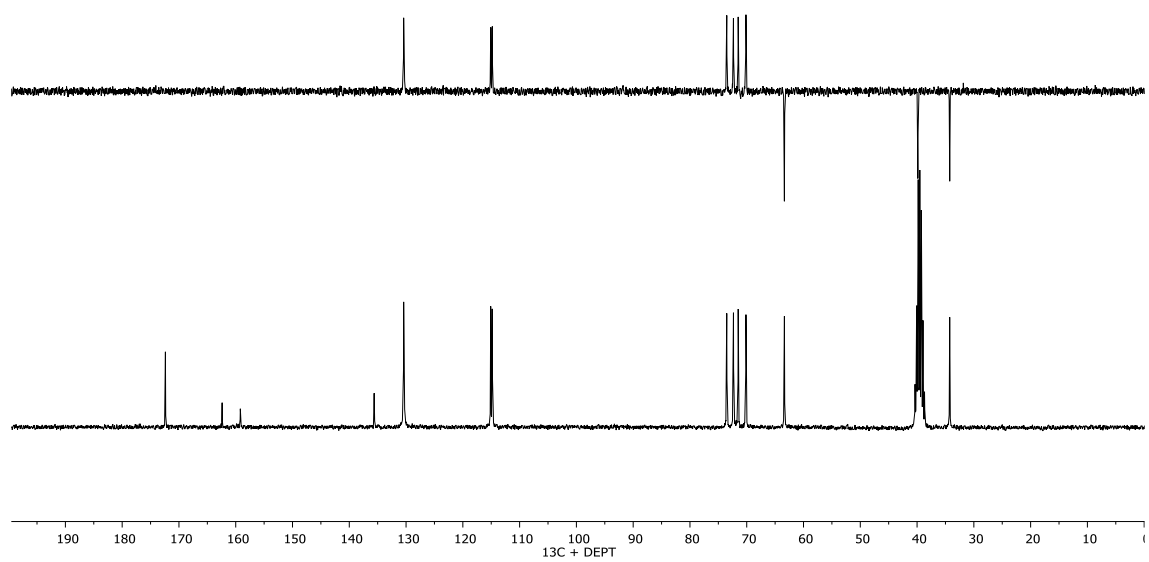
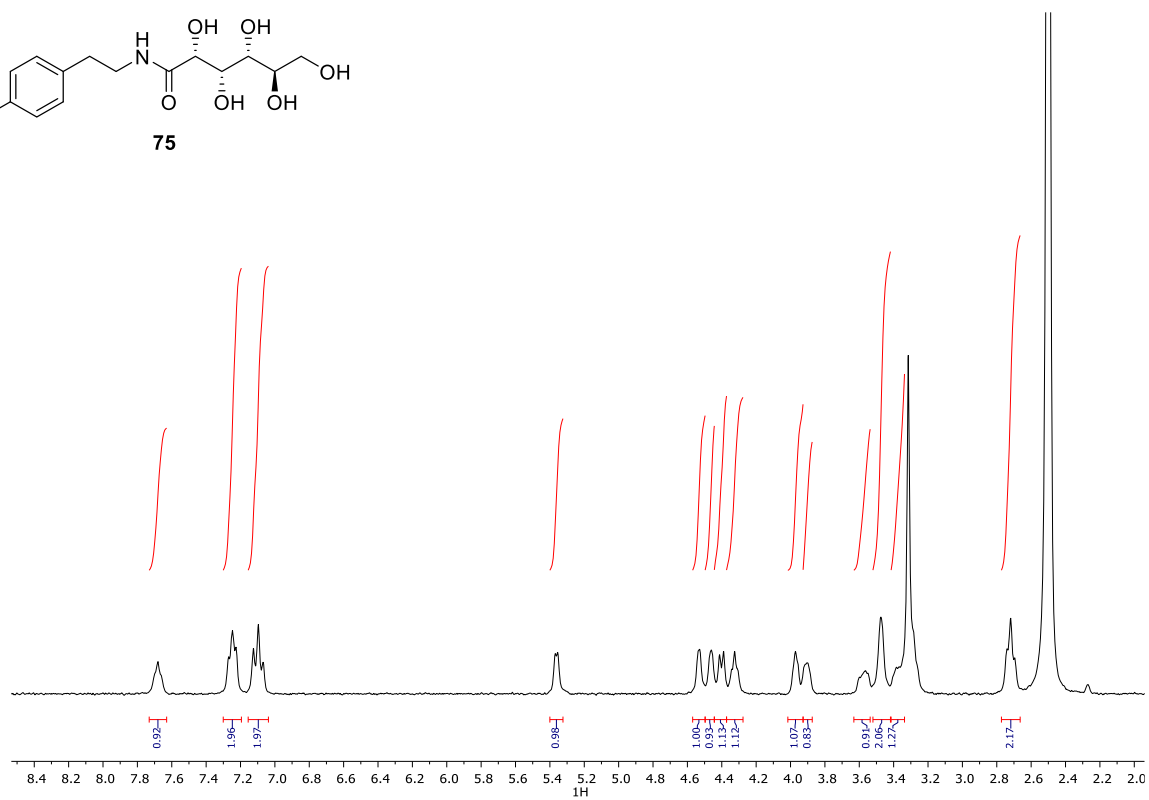
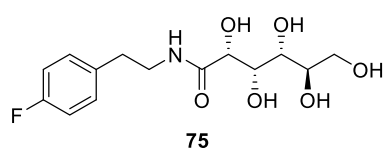
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  2.72 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.33 – 3.41 (m, 1H, OCH), 3.47 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.58 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H, OCH), 3.91 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H, OCH), 3.97 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1H, OCH), 4.32 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H, OH), 4.40 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, OH), 4.46 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, OH), 4.53 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H, OH), 5.36 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H, OH), 7.10 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H, 2xCH<sub>Ar</sub>), 7.25 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, 2xCH<sub>Ar</sub>), 7.68 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  34.25 (CH<sub>2</sub>), 39.80 (CH<sub>2</sub>), 63.37 (OCH<sub>2</sub>), 70.14 (OCH), 71.50 (OCH), 72.34 (OCH), 73.52 (OCH), 114.81 (C<sub>Ar</sub>), 115.09 (C<sub>Ar</sub>), 130.32 (C<sub>Ar</sub>), 130.42 (C<sub>Ar</sub>), 135.58 (C<sub>Ar</sub>), 135.62 (C<sub>Ar</sub>), 159.19 (F-C<sub>Ar</sub>), 162.39 (F-C<sub>Ar</sub>), 172.38 (C=O).

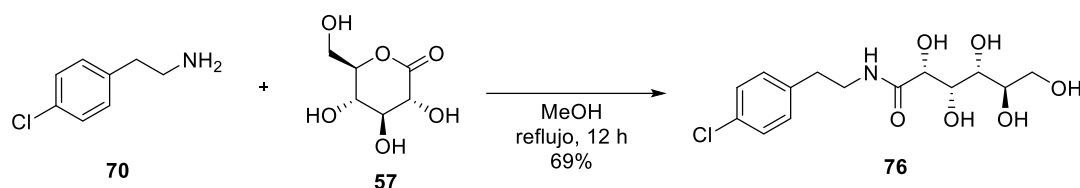
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3301 (OH y NH) 1637 (CO).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>FNO<sub>6</sub>, 318.1347; encontrado, 318.1349.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -7.45 (c 1.0, MeOH)



### 5.2.47 Síntesis de la (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(4-clorofenil)-2,3,4,5,6-pentahidroxi hexanamida (76)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **70** (100 mg, 0.64 mmol) en 1.5 mL de MeOH, se añade **57** (178 mg, 1.0 mmol) y se deja reaccionando a reflujo. Tras 12 h de reacción se observa la aparición de un sólido blanco amorfo, que se filtra, se lava con MeOH y éter dietílico y se seca a vacío para obtener **76** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 69%.

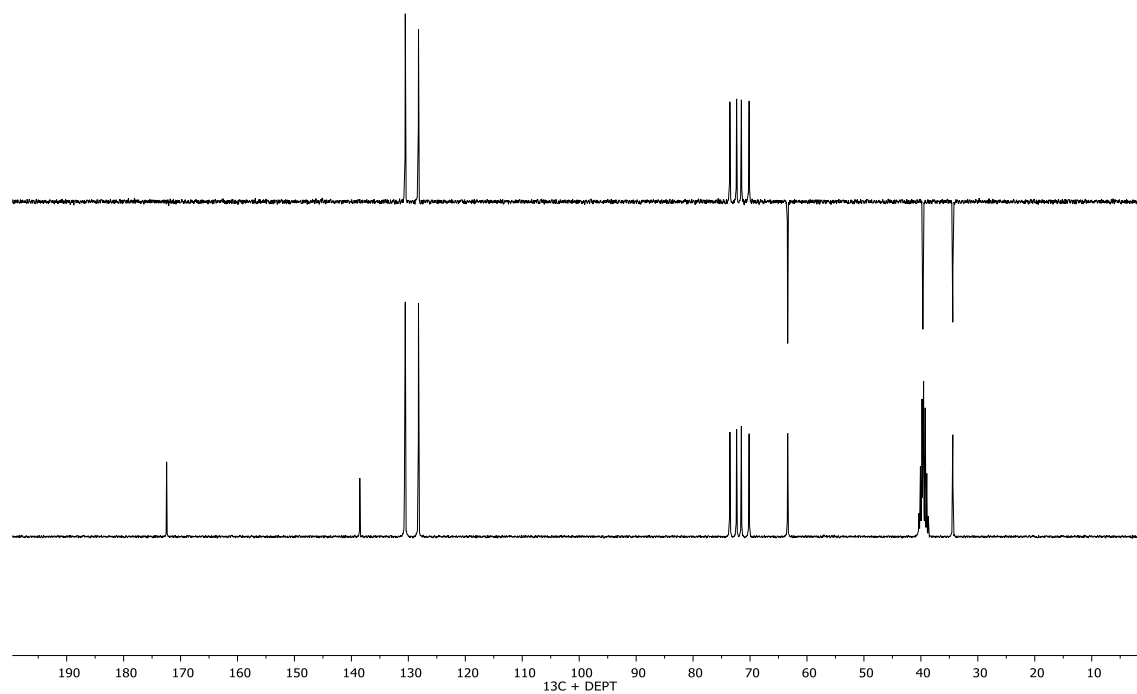
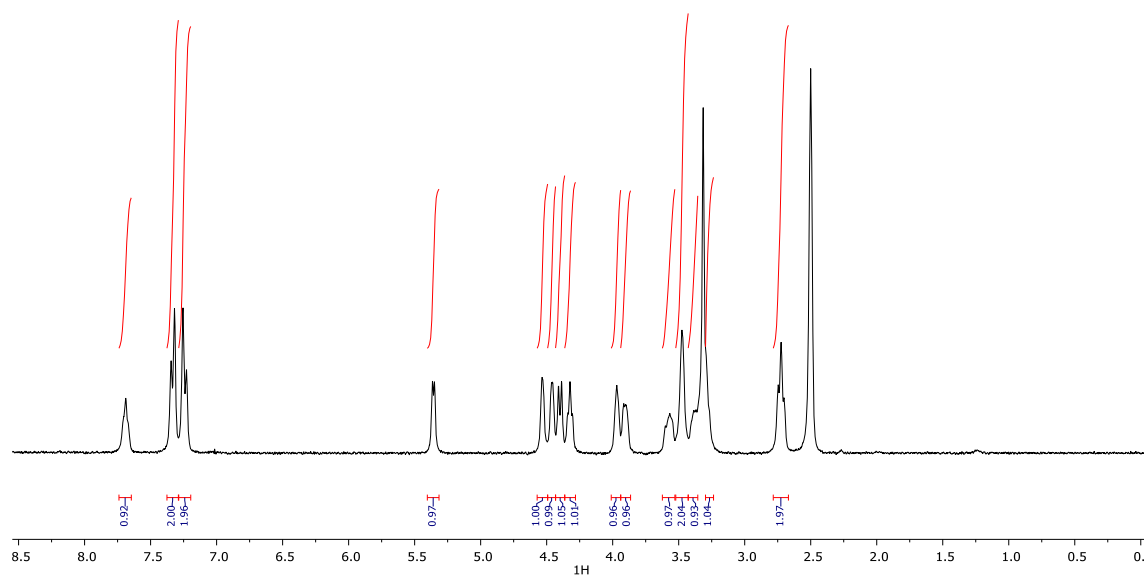
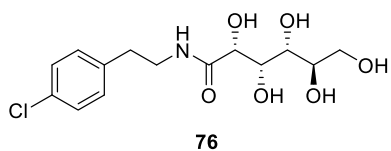
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  2.72 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.47 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.57 (s, 1H, OCH), 3.91 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, OCH), 3.96 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, OCH), 4.32 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, OH), 4.40 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, OH), 4.43 – 4.49 (m, 1H, OH), 4.53 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H, OH), 5.36 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H, OH), 7.24 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, 2xCH<sub>Ar</sub>), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, 2xCH<sub>Ar</sub>), 7.69 (s, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  34.40 (CH<sub>2</sub>), 39.52 (CH<sub>2</sub>), 63.39 (OCH<sub>2</sub>), 70.16 (OCH), 71.52 (OCH), 72.36 (OCH), 73.54 (OCH), 128.22 (C<sub>Ar</sub>), 130.54 (C<sub>Ar</sub>), 130.70 (C<sub>Ar</sub>), 138.53 (C<sub>Ar</sub>), 172.45 (C=O).

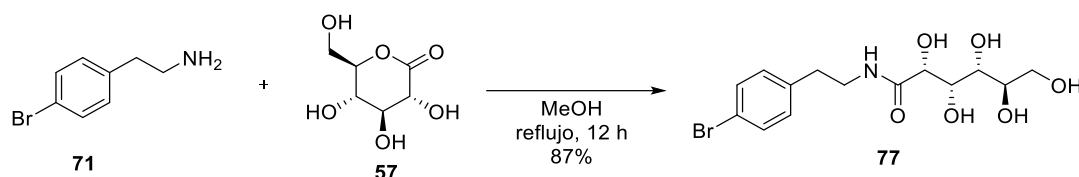
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3282 (OH y NH) 1633 (CO).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>ClNO<sub>6</sub>, 334.1052; encontrado, 334.1043.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -11.14 (*c* 1.4, MeOH)



### 5.2.48 Síntesis de la (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(4-bromofenil)-2,3,4,5,6-pentahidroxi hexanamida (77)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **71** (100 mg, 0.5 mmol) en 1.5 mL de MeOH, se añade **57** (142 mg, 0.8 mmol) y se deja reaccionando a reflujo. Tras 12 h de reacción se observa la aparición de un sólido blanco amorfo, que se filtra, se lava con MeOH y éter dietílico y se seca a vacío para obtener **77** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 87%.

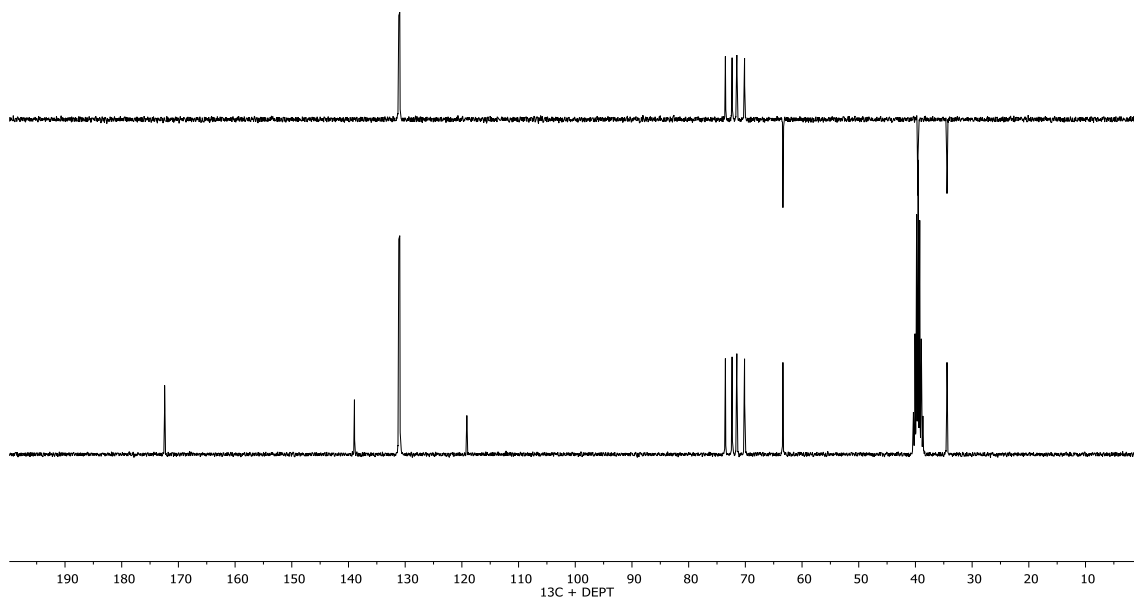
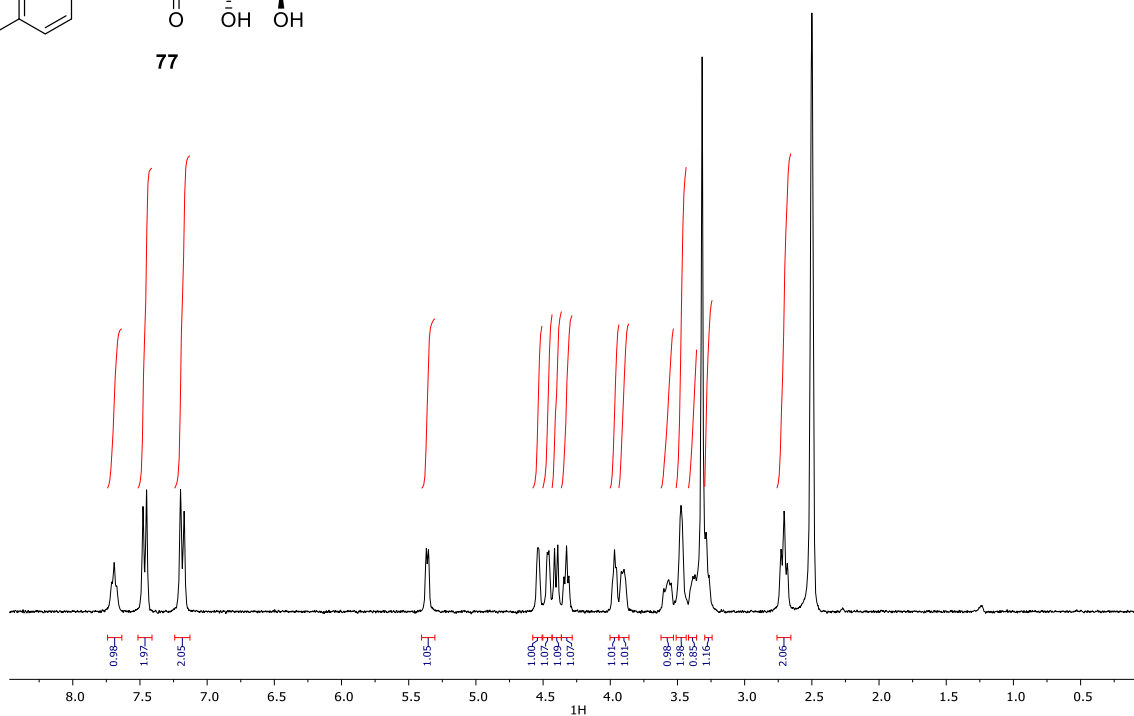
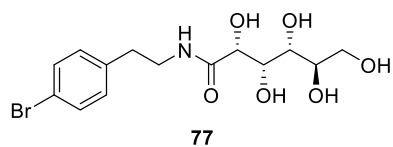
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  2.71 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.36 – 3.42 (m, 1H, OCH), 3.47 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.58 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H, OCH), 3.91 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, OCH), 3.97 (t,  $J = 4.3$  Hz, 1H, OCH), 4.33 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H, OH), 4.40 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, OH), 4.46 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, OH), 4.54 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H, OH), 5.36 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H, OH), 7.18 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, 2xCH<sub>Ar</sub>), 7.46 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, 2xCH<sub>Ar</sub>), 7.70 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  34.43 (CH<sub>2</sub>), 39.52 (CH<sub>2</sub>), 63.37 (OCH<sub>2</sub>), 70.14 (OCH), 71.50 (OCH), 72.34 (OCH), 73.52 (OCH), 119.12 (C<sub>Ar</sub>), 130.95 (C<sub>Ar</sub>), 131.13 (C<sub>Ar</sub>), 138.95 (C<sub>Ar</sub>), 172.43 (C=O).

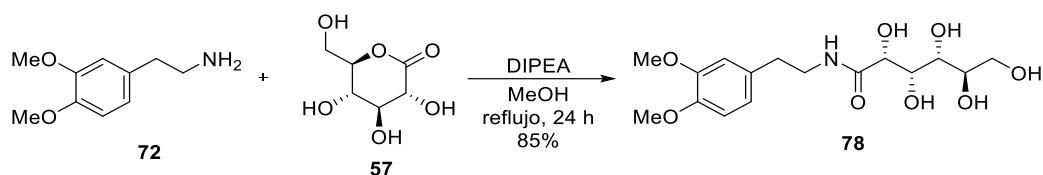
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3293 (OH y NH) 1647 (CO).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>BrNO<sub>6</sub>, 378.0547; encontrado, 378.0545.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -76.2 (*c* 0.5, MeOH)



### 5.2.49 Síntesis de la (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(3,4-dimetoxifenil)etil-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida (**78**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disuelve la 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (**72**) (0.1 g, 0.55 mmol) en 3 mL de MeOH. Se añade la D-glucolactona (**57**) (98 mg, 0.55 mmol), la DIPEA (37.5  $\mu$ L, 0.2206 mmol) y se deja agitando a reflujo durante 24 h. Al cabo de este tiempo observamos la aparición de un precipitado blanco. Se filtra, lava y tritura con metanol obteniendo **78** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 85%.

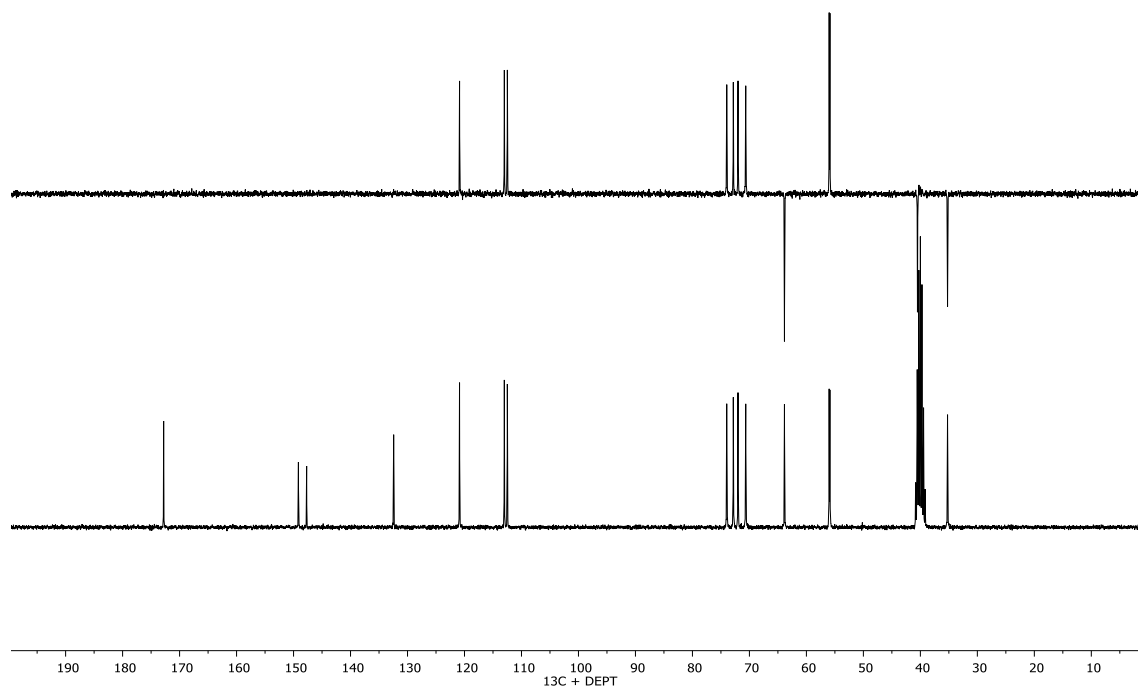
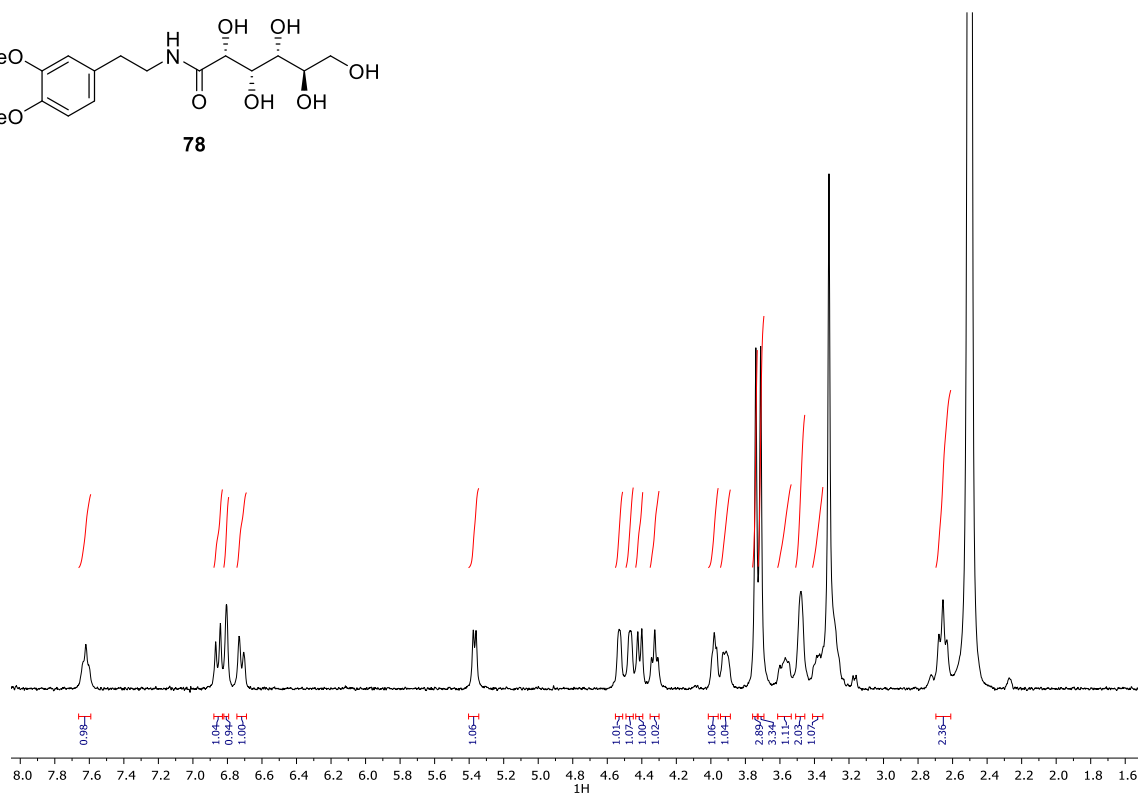
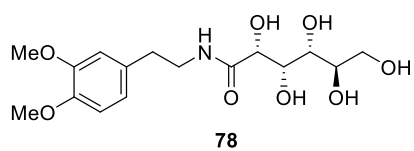
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  2.66 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.35 – 3.41 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>) 3.46 – 3.51 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.53 – 3.61 (m, 1H, 2xOCH), 3.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.89 – 3.94 (m, 1H, OCH), 3.96 – 4.01 (m, 1H, OCH), 4.32 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H, OH), 4.41 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, OH), 4.45 – 4.49 (m, 1H, OH), 4.51 – 4.55 (m, 1H, OH), 5.37 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H, OH), 6.72 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 6.81 (s, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 6.85 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.62 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  35.23 (CH<sub>2</sub>), 40.51 (CH<sub>2</sub>), 55.88 (CH<sub>3</sub>), 56.01 (CH<sub>3</sub>), 63.85 (CH<sub>2</sub>), 70.64 (CHOH), 72.00 (CHOH), 72.83 (CHOH), 73.98 (CHOH), 112.48 (C<sub>Ar</sub>), 113.01 (C<sub>Ar</sub>), 120.87 (C<sub>Ar</sub>), 132.43 (CH=CCH<sub>2</sub>), 147.70 (CH=COCH<sub>3</sub>), 149.15 (CH=COCH<sub>3</sub>), 172.80 (C=O).

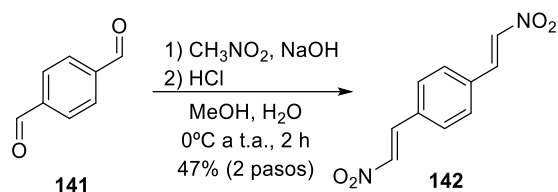
**IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 3395 (NH y OH), 1648 (CO).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>8</sub>, 360.1580. Encontrado 360.1653.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +18.6 (c 1.1, H<sub>2</sub>O)

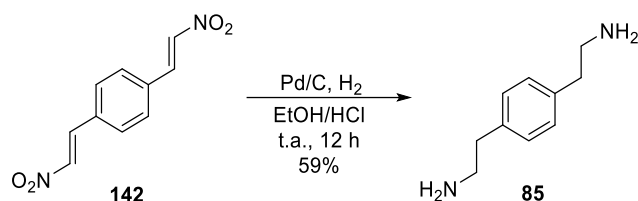


### 5.2.50 Síntesis del 1,4-bis(2-nitrovinil)benceno (**142**)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **141** (6.71 g, 50 mmol) en 20 mL de MeOH, se añade  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (5.41 mL, 100 mmol) y se enfría a  $0^\circ\text{C}$ . Sobre esta disolución se añade una disolución de NaOH (4.2 g, 105 mmol) en 30 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y se deja agitando 30 minutos. Transcurridos 30 minutos se añaden 10 mL de HCl concentrados en 30 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , se enfría a  $0^\circ\text{C}$  y el precipitado se filtra y se lava con EtOH y Hexano para obtener **142** como un sólido amarillo pálido, con un rendimiento del 47%.

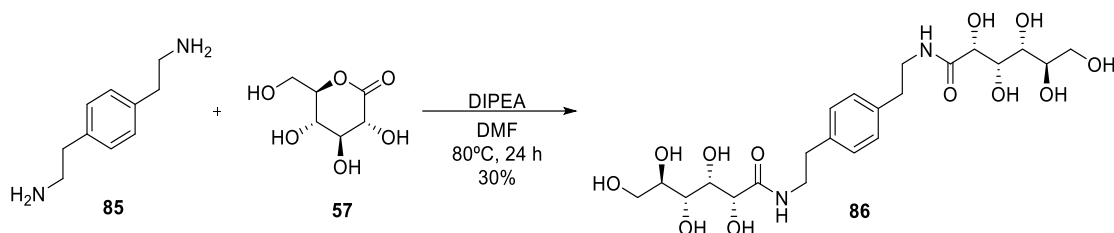
Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>136</sup>

5.2.51 Síntesis de la 2,2'-(1,4-fenilen)bis(etan-1-amina) (**85**)

En un matraz de fondo redondo, purgado y bajo atmósfera de argón se disuelve **142** (500 mg, 2.27 mmol) en 15 mL de una mezcla 4:1 de EtOH/HCl. Se desoxigena bajo argón, se enfría a 0°C y se añade Pd/C (500 mg, 0.1 eq). Se deja reaccionando a 0°C bajo atmósfera de H<sub>2</sub>. Tras 12 h de reacción se observa por ccf la desaparición del producto de partida (AcOEt/Hex 1:3, R<sub>f</sub>: 0.7) y la aparición de un nuevo producto de reacción (R<sub>f</sub>: 0). Se filtra sobre celita y se lava con EtOH, se concentran los filtrados y el crudo obtenido se redisuelve en MeCN, se filtra de nuevo y el precipitado obtenido se lava con Et<sub>2</sub>O para obtener **85** como la sal de hidrocloreuro con un rendimiento del 59%.

Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>137</sup>

### 5.2.52 Síntesis de la (2*R*,2'*R*,3*S*,3'*S*,4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*)-*N,N'*-(1,4-fenilénbis(etano-2,1-diol))bis(2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida) (**86**)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **85** (100 mg, 0.42 mmol) en 5 mL de MeOH (HPLC), se añade DIPEA (0.22 mL, 1.26 mmol) y **57** (187 mg, 1.05 mmol) y se deja agitando a 80 °C. Tras 24 h se observa la aparición de un precipitado blanco que se filtra, se lava con MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y Et<sub>2</sub>O y se seca a vacío para obtener **86** como un sólido blanco amorfo con un rendimiento del 30%.

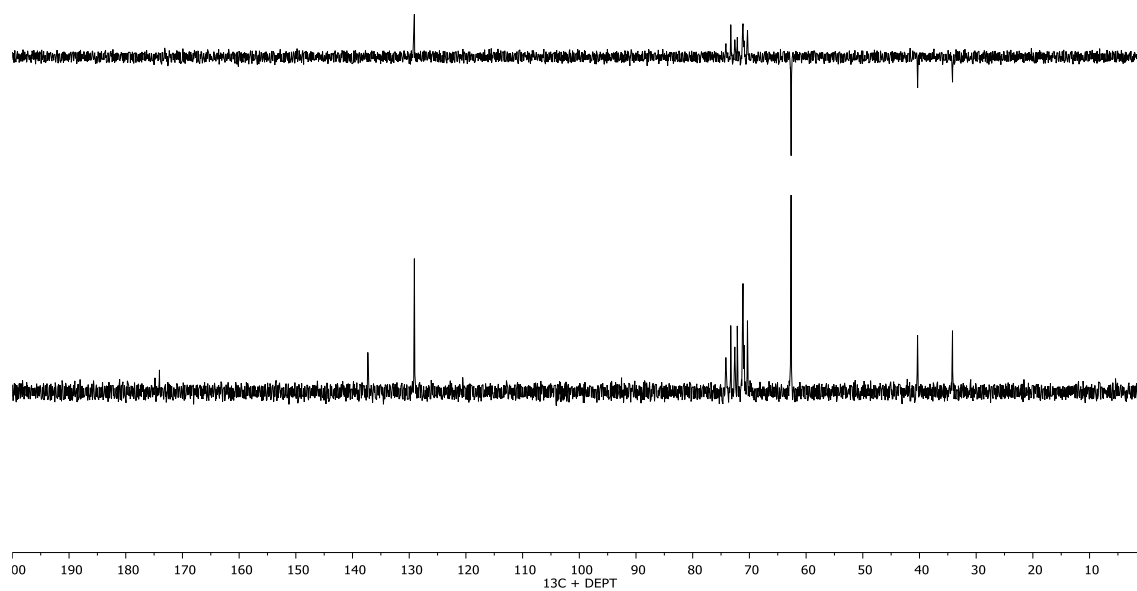
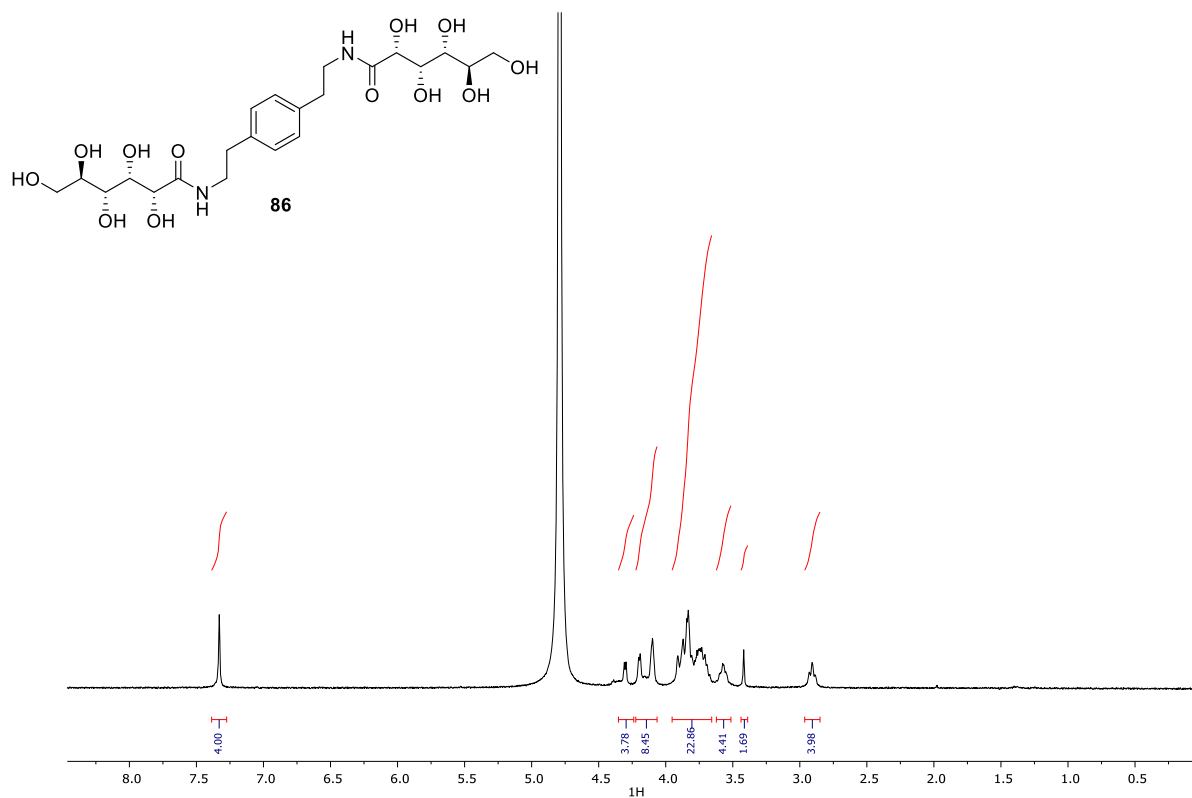
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 2.92 (d, J = 6.9 Hz, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.42 (s, 2H, 2xOCH), 3.57 (s, 4H, 2xNCH<sub>2</sub>), 3.66 – 3.95 (m, 23H, OCH + OH), 4.06 – 4.22 (m, 8H, OCH + OH), 4.30 (d, J = 3.8 Hz, 4H, OH), 7.33 (s, 4H, CH<sub>Ar</sub>).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 34.18 (CH<sub>2</sub>), 40.34 (CH<sub>2</sub>), 62.65 (OCH<sub>2</sub>), 70.34 (OCH), 71.13 (OCH), 72.14 (OCH), 72.57 (OCH), 73.29 (OCH), 74.15 (OCH), 129.09 (C<sub>Ar</sub>), 137.30 (C<sub>c</sub>), 174.06 (C=O).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3289 (OH y NH) 1641 (CO)

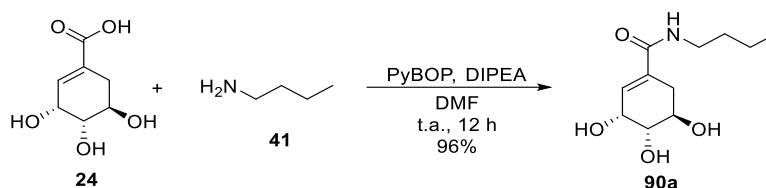
**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>, 521.2302; encontrado, 521.2307.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** +17.8 (c 0.4, H<sub>2</sub>O)



### 5.3 Síntesis de amidas derivadas del ácido (-)-shikímico

#### 5.3.1 Síntesis de la (3*R*,4*S*,5*R*)-*N*-butil-3,4,5-trihidroxiciclohex-1-eno-1-carboxamida (90a)



En un matraz de fondo redondo purgado y bajo atmósfera de argón se disuelve el compuesto **24** (100 mg, 0.57 mmol) en 5 ml de DMF seca. Se añaden PyBOP (445 mg, 0.85 mmol) y DIPEA (0.3 mL, 1.71 mmol) y se agita a t.a. durante 20 minutos. Se añaden la *n*-butilamina (**41**) (0.12 mL, 1.14 mmol) y se agita a t.a. durante 12 horas. Al cabo de este tiempo se observa por ccf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10) la desaparición del producto de partida y la aparición de un producto nuevo de R<sub>f</sub> 0.1. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10). Se tritura el producto con hexano y se obtiene **90a** como un sólido blanco, con un rendimiento del 96%.

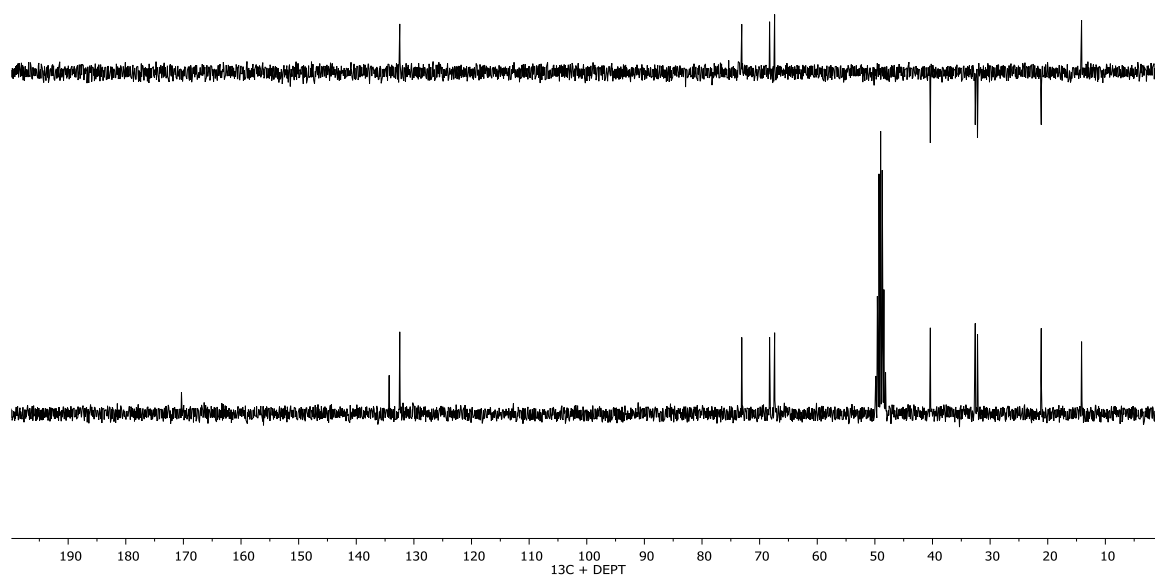
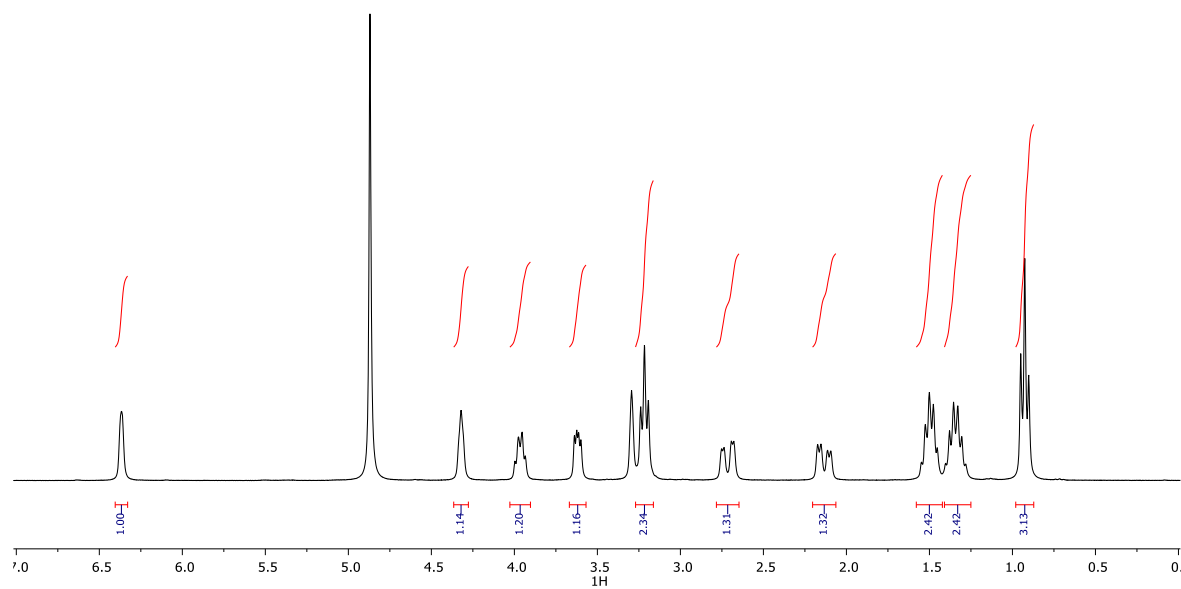
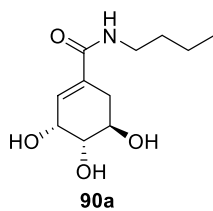
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (dt, J = 14.7, 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.50 (p, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.13 (dd, J = 17.8, 6.2 Hz, 1H, CH), 2.72 (dd, J = 17.7, 5.1 Hz, 1H, CH), 3.22 (t, J = 7.1 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.62 (dd, J = 7.9, 4.2 Hz, 1H, OCH), 3.97 (q, J = 6.3 Hz, 1H, OCH), 4.31 (d, J = 4.2 Hz, 1H, OCH), 6.28 – 6.42 (m, 1H, CH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 14.13 (CH<sub>3</sub>), 21.13 (CH<sub>2</sub>), 32.19 (CH<sub>2</sub>), 32.58 (CH<sub>2</sub>), 40.38 (CH<sub>2</sub>), 67.40 (OCH), 68.27 (OCH), 73.10 (OCH), 132.45 (C=C), 134.29 (C=C), 170.34 (C=O).

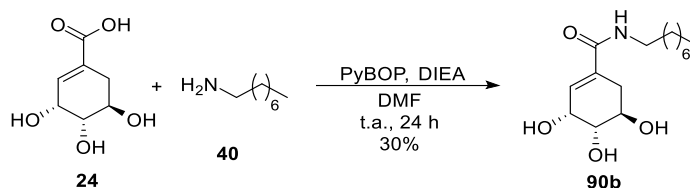
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3324 (OH y NH) 1621(CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>, 230.1387; encontrado, 230.1387.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -99.40 (c 1.5, MeOH)



### 5.3.2 Síntesis de la (3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-trihidroxi-*N*-octilciclohex-1-eno-1-carboxamida (90b)



En un matraz de fondo redondo purgado y bajo atmósfera de argón se disuelve **24** (500 mg, 2.87 mmol) en 20 ml de DMF seca. Se añaden PyBOP (2.24 g, 4.3 mmol) y DIPEA (1.5 mL, 8.61 mmol) y se agita a t.a. durante 20 minutos. Se añade la *n*-octilamina (**40**) (0.98 mL, 5.74 mmol) y se agita a t.a. durante 24 horas. Al cabo de este tiempo se observa por ccf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10) la desaparición del producto de partida y la aparición de un producto nuevo de R<sub>f</sub>: 0.6. Se elimina el disolvente a vacío. Se tritura el producto con diclorometano y se obtiene **90b** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 30%.

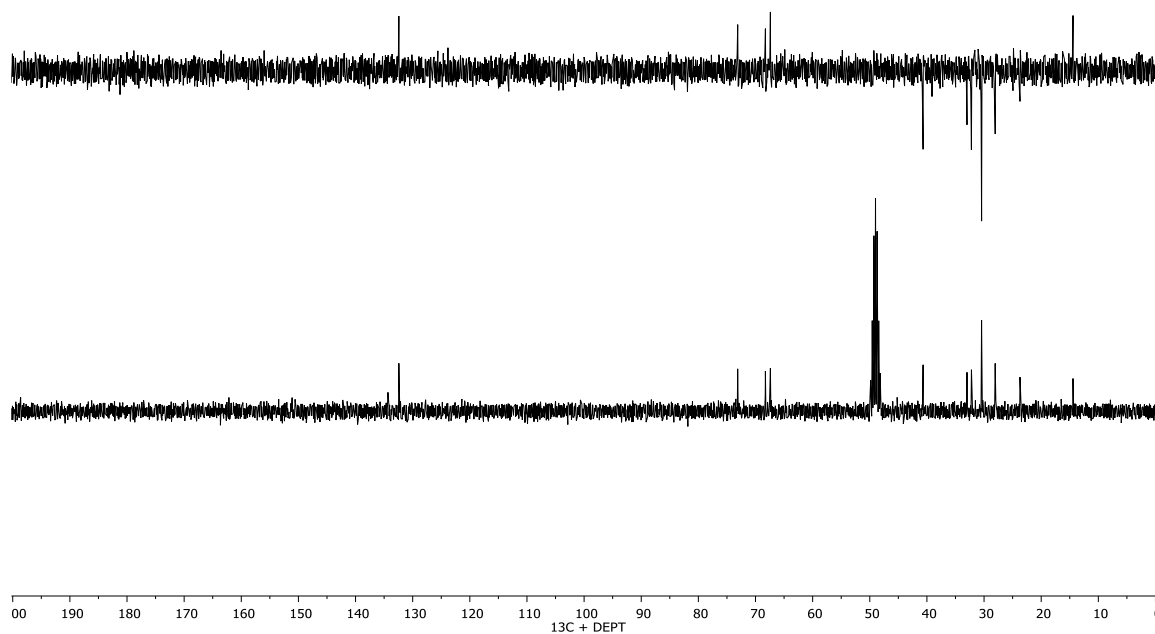
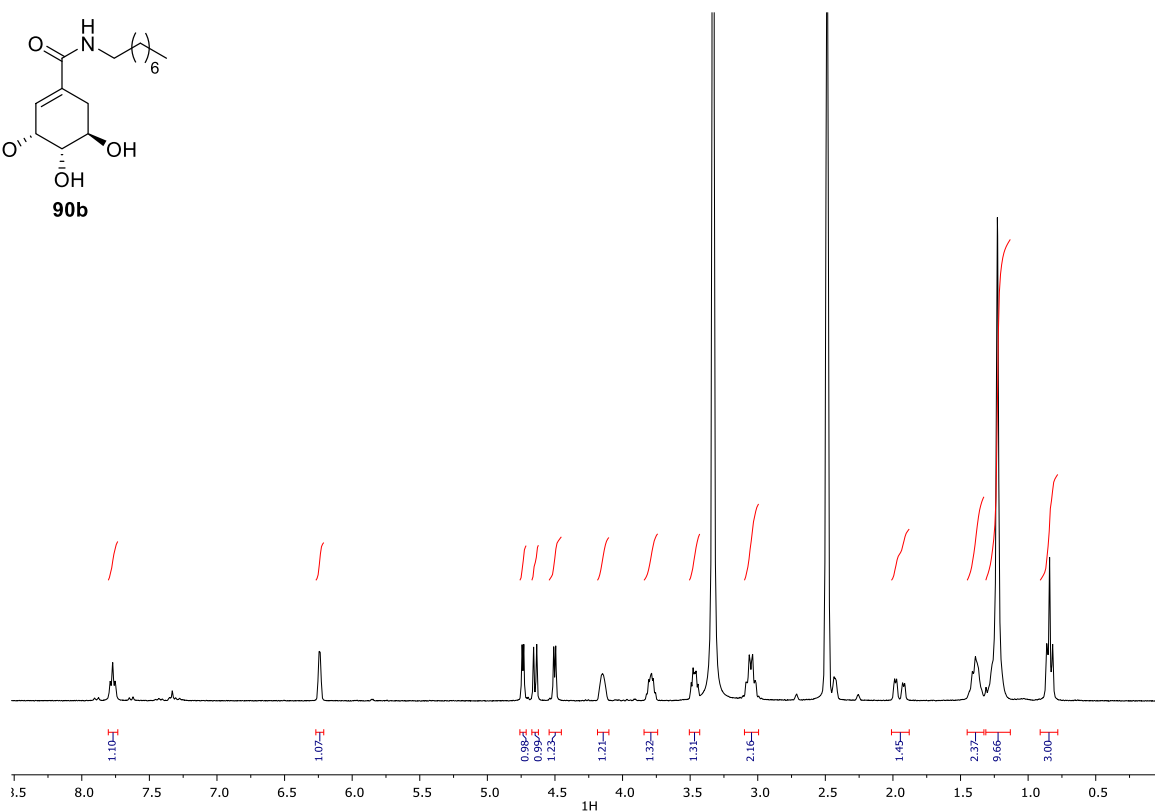
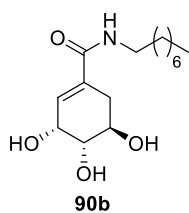
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 0.78 – 0.91 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 10H, 5xCH<sub>2</sub>), 1.39 (t, J = 5.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.95 (dd, J = 17.7, 4.8 Hz, 1H, CH), 3.05 (dt, J = 7.7, 5.0 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.47 (dd, J = 7.2, 3.9 Hz, 1H, OCH), 3.78 (dt, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H, OCH), 4.15 (s, 1H, OCH), 4.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H, OH), 4.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H, OH), 4.74 (d, J = 3.8 Hz, 1H, OH), 6.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H, CH), 7.77 (t, J = 5.7 Hz, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 14.43 (CH<sub>3</sub>), 23.71 (CH<sub>2</sub>), 28.05 (CH<sub>2</sub>), 30.43 (CH<sub>2</sub>), 32.21 (CH<sub>2</sub>), 32.99 (CH<sub>2</sub>), 40.67 (CH<sub>2</sub>), 67.40 (OCH), 68.27 (OCH), 73.12 (OCH), 132.42 (C=C).

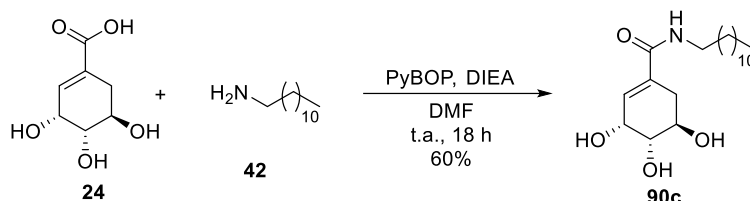
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3323 (OH y NH) 1609 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>, 286.2010; encontrado, 286.2013.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -71.20 (c 1.1, MeOH)



### 5.3.3 Síntesis de la (3*R*,4*S*,5*R*)-*N*-dodecil-3,4,5-trihidroxiciclohex-1-eno-1-carboxamida (90c)



En un matraz de fondo redondo purgado y bajo atmósfera de argón se disuelve el compuesto **24** (100 mg, 0.57 mmol) en 5 ml de DMF seca. Se añaden PyBOP (445 mg, 0.85 mmol) y DIPEA (0.3 mL, 1.71 mmol) y se agita a t.a. durante 20 minutos. Se añade la *n*-docecilamina (**42**) (210 mg, 1.14 mmol) y se agita a t.a. durante 18 horas. Al cabo de este tiempo se observa por ccf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10) la desaparición del producto de partida y la aparición de un producto nuevo de R<sub>f</sub>: 0.8. Se elimina el disolvente a vacío. Se tritura el producto con diclorometano y se obtiene **90c** como un sólido blanco, con un rendimiento del 60%.

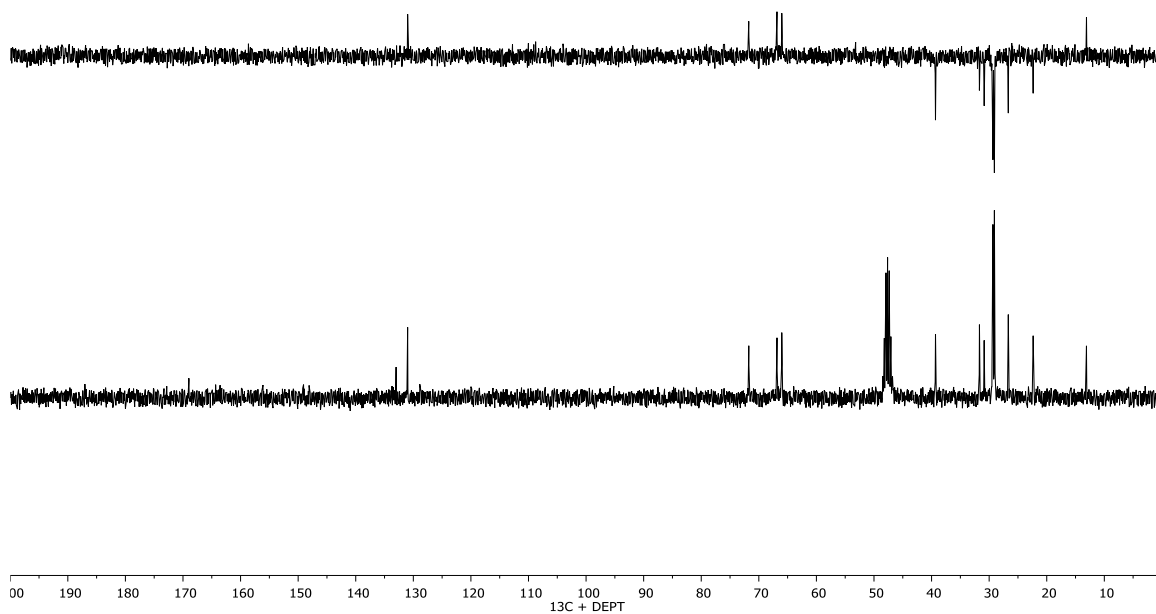
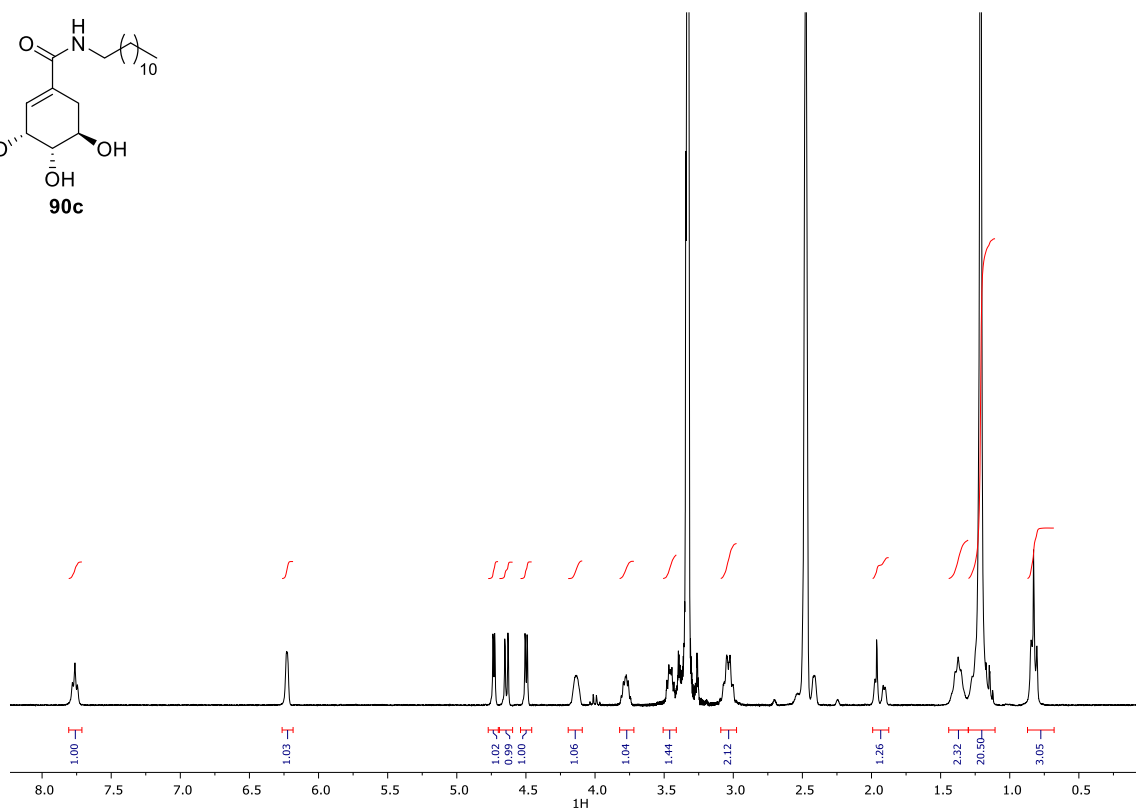
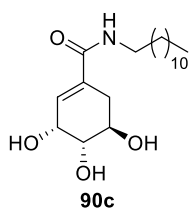
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 0.78 – 0.87 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.11 – 1.29 (m, 18H, 9xCH<sub>2</sub>), 1.36 (d, J = 5.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.88 – 1.99 (m, 1H, CH), 2.98 – 3.09 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.41 – 3.51 (m, 1H, OCH), 3.71 – 3.83 (m, 1H, OCH), 4.14 (s, 1H, OCH), 4.50 (dd, J = 4.5, 1.1 Hz, 1H, OH), 4.64 (dd, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H, OH), 4.73 (dd, J = 3.8, 1.1 Hz, 1H, OH), 6.17 – 6.30 (m, 1H, CH), 7.76 (t, J = 5.5 Hz, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 14.47 (CH<sub>3</sub>), 23.72 (CH<sub>2</sub>), 28.04 (CH<sub>2</sub>), 30.45 (CH<sub>2</sub>), 30.73 (CH<sub>2</sub>), 32.23 (CH<sub>2</sub>), 33.05 (CH<sub>2</sub>), 40.68 (CH<sub>2</sub>), 67.38 (OCH), 68.21 (OCH), 73.11 (OCH), 132.35 (C=C), 134.36 (C=C), 170.34 (C=O).

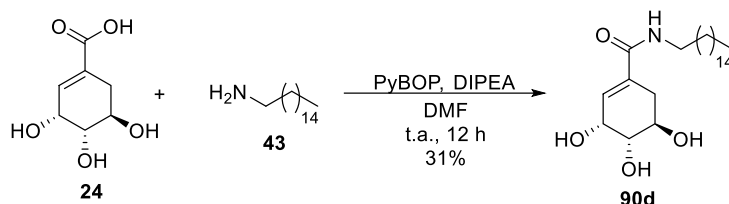
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3323 (OH y NH) 1607 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>4</sub>, 342.2636; encontrado, 342.2639.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -59.40 (c 1.0, MeOH)



### 5.3.4 Síntesis de la (3*R*,4*S*,5*R*)-*N*-hexadecil-3,4,5-trihidroxiciclohex-1-eno-1-carboxamida (**90d**)



En un matraz de fondo redondo purgado y bajo atmósfera de argón se disuelve el compuesto **24** (100 mg, 0.57 mmol) en 5 ml de DMF seca. Se añaden PyBOP (445 mg, 0.85 mmol) y DIPEA (0.3 mL, 1.71 mmol) y se agita a t.a. durante 20 minutos. Se añade la *n*-hexadecilamina (**43**) (275 mg, 1.14 mmol) y se agita a t.a. durante 12 horas. Al cabo de este tiempo se observa por ccf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 85:15) la desaparición del producto de partida y la aparición de un producto nuevo de R<sub>f</sub>: 0.8. Se elimina el disolvente a vacío. Se tritura el producto con diclorometano y se obtiene **90d** como un sólido blanco, con un rendimiento del 31%.

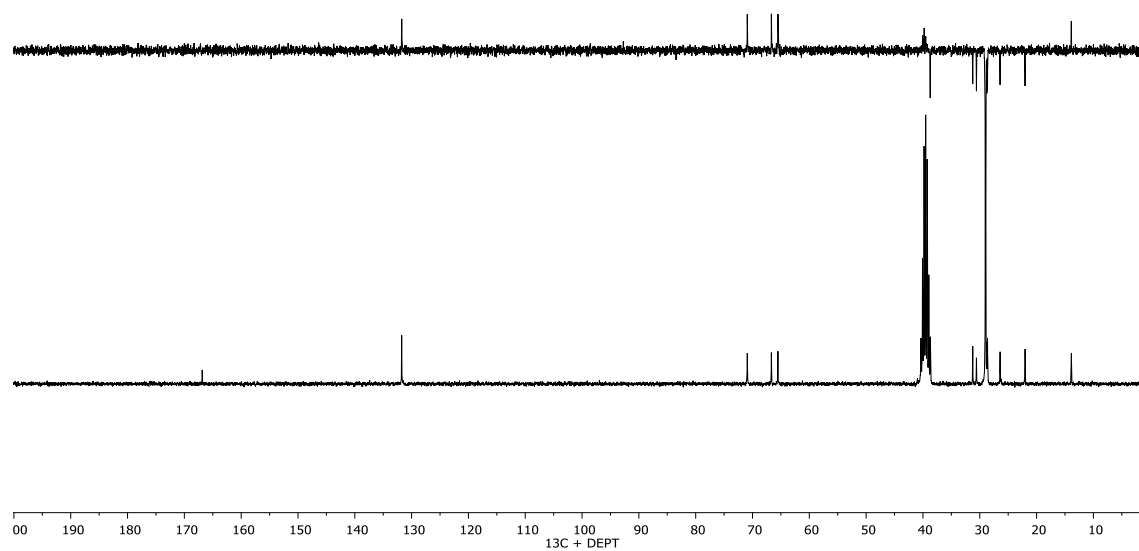
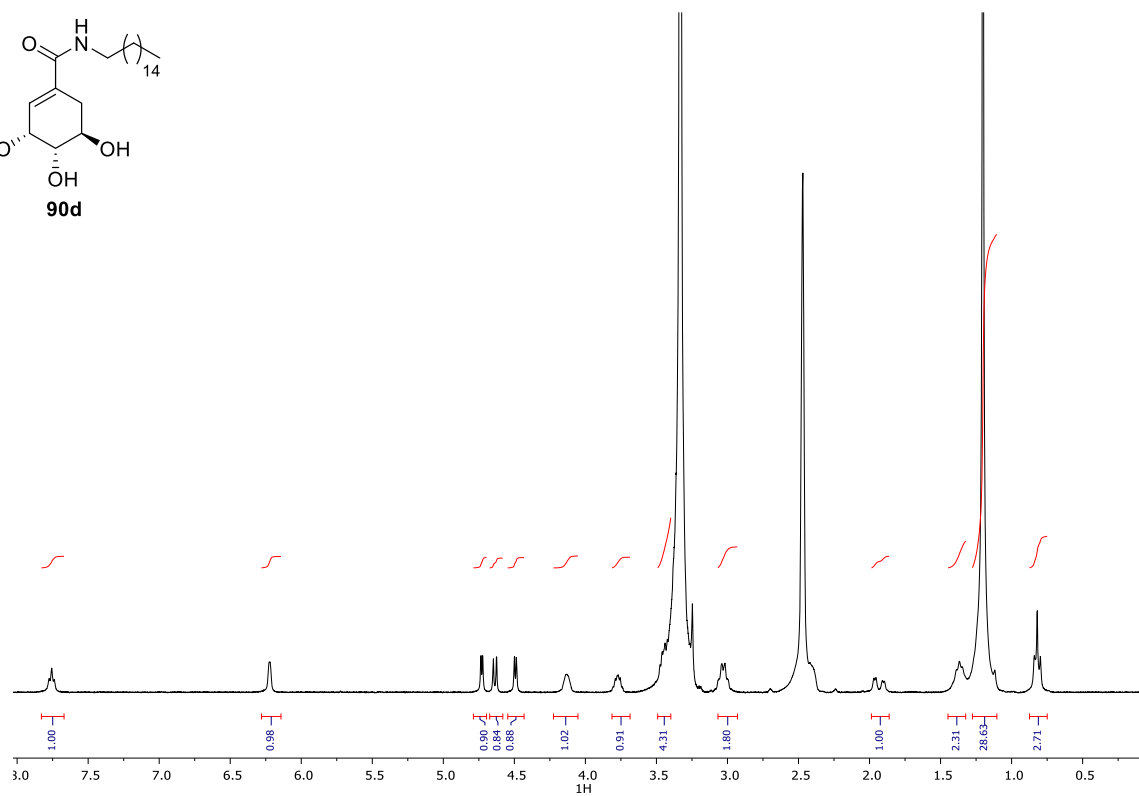
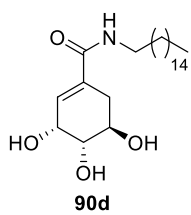
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 0.75 – 0.87 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.10 – 1.28 (m, 26H, 13xCH<sub>2</sub>), 1.37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.93 (dd, J = 17.8, 4.8 Hz, 1H, CH), 3.03 (d, J = 6.7 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H, OCH), 3.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H, OCH), 4.13 (s, 1H, OCH), 4.49 (dd, J = 4.5, 1.0 Hz, 1H, OH), 4.64 (dd, J = 6.9, 1.0 Hz, 1H, OH), 4.73 (dd, J = 3.8, 1.0 Hz, 1H, OH), 6.22 (s, 1H, CH), 7.76 (t, J = 5.5 Hz, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 13.88 (CH<sub>3</sub>), 22.03 (CH<sub>2</sub>), 26.42 (CH<sub>2</sub>), 28.64 (CH<sub>2</sub>), 28.74 (CH<sub>2</sub>), 28.98 (CH<sub>2</sub>), 29.06 (CH<sub>2</sub>), 30.59 (CH<sub>2</sub>), 31.23 (CH<sub>2</sub>), 65.53 (OCH), 66.68 (OCH), 70.92 (OCH), 131.75 (C=C), 166.86 (C=O).

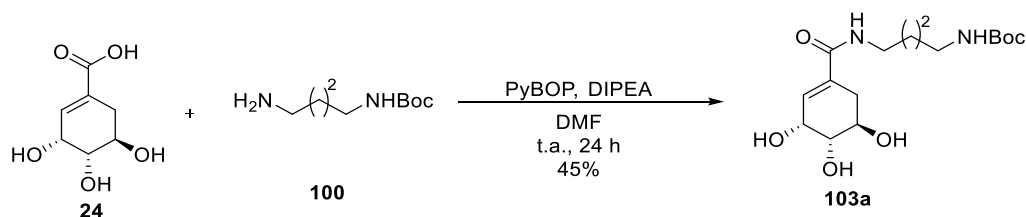
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3328 (OH y NH), 1619 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>4</sub>, 398.3267; encontrado, 398.3265.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -137.20 (c 0.5, MeOH)



### 5.3.5 Síntesis del (4-((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-trihidroxiciclohex-1-eno-1-carboxamido) butil)carbamato de *tert*-butilo (**103a**)



En un matraz de fondo redondo purgado y bajo atmósfera de argón se disuelve el compuesto **24** (200 mg, 1.14 mmol) en 8 ml de DMF seca. Se añade PyBOP (890 mg, 1.71 mmol) y DIPEA (0.6 mL, 3.42 mmol) y se agita a t.a. durante 30 minutos. Se añade **100** (216 mg, 1.14 mmol) y se agita a t.a. durante 20 horas. Al cabo de este tiempo se observa por ccf (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:2:1) la desaparición del producto de partida y la aparición de un producto nuevo de R<sub>f</sub>: 0.7. Se elimina el disolvente a vacío, se tritura el producto con diclorometano y se obtiene **103a** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 45%.

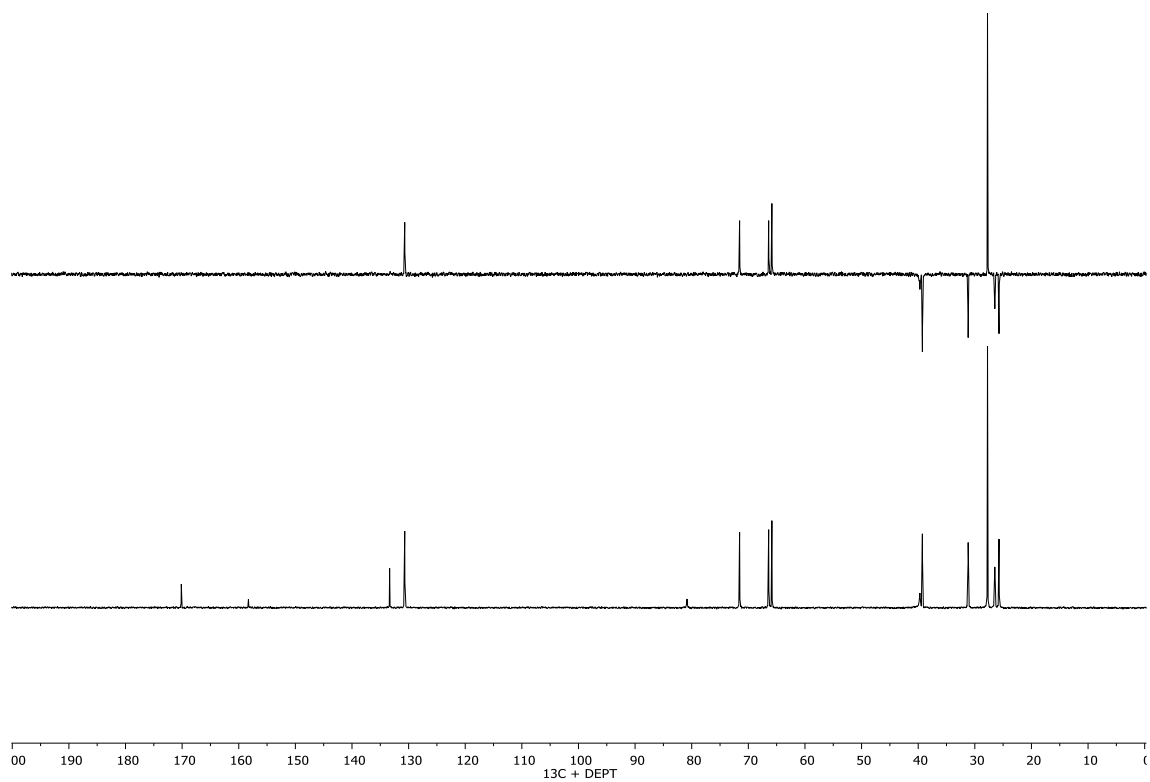
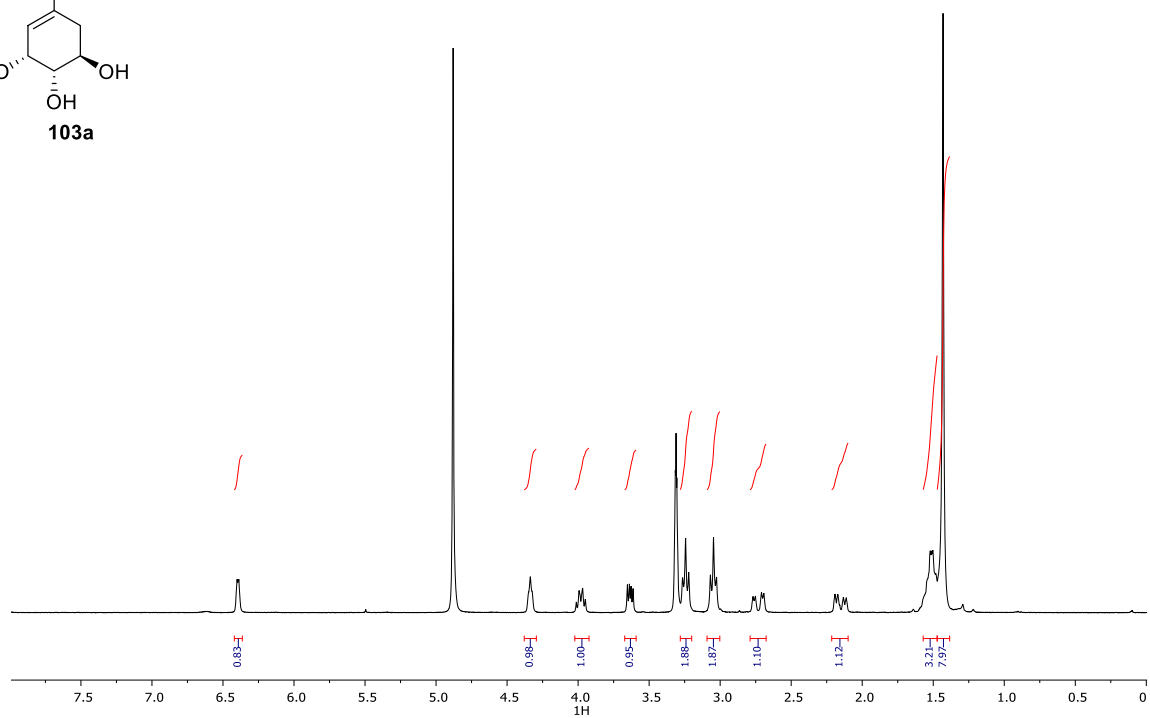
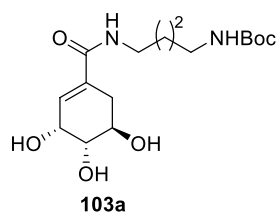
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.47 – 1.57 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2.15 (dd, *J* = 17.8, 6.2 Hz, 1H, CH), 2.73 (dd, *J* = 17.8, 5.1 Hz, 1H, CH), 3.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.24 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.63 (dd, *J* = 7.8, 4.2 Hz, 1H, OCH), 3.98 (dt, *J* = 7.7, 5.7 Hz, 1H, OCH), 4.34 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H, OCH), 6.39 (dt, *J* = 3.8, 1.8 Hz, 1H, CH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 25.73 (CH<sub>2</sub>), 26.47 (CH<sub>2</sub>), 27.76 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.17 (CH<sub>2</sub>), 39.26 (CH<sub>2</sub>), 39.71 (CH<sub>2</sub>), 65.84 (OCH), 66.41 (OCH), 71.54 (OCH), 80.82 (C<sub>c</sub>), 130.68 (C=C), 133.35 (C=C), 158.29 (C=O), 170.15 (C=O).

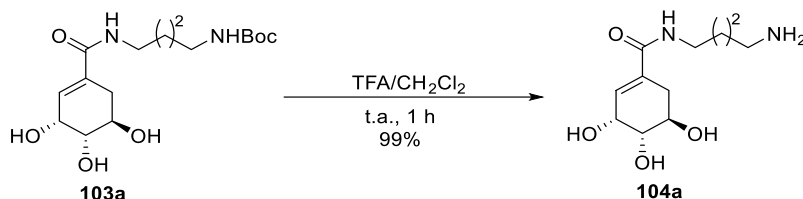
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3327 (OH y NH), 1689 (CO), 1531 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 345.2020; encontrado, 345.2021.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -98.26 (*c* 1.0, MeOH)



### 5.3.6 Síntesis de la (3*R*,4*S*,5*R*)-*N*-(4-aminobutil)-3,4,5-trihidroxiciclohex-1-eno-1-carboxamida (104a)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **103a** (60mg, 0.174 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añade gota a gota TFA (8 mL) y se deja agitando a t.a. Al cabo de una hora se observa la completa desaparición del producto de partida (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:2:1, R<sub>f</sub>: 0.7) y la aparición de un nuevo producto de R<sub>f</sub>: 0.1. Se elimina el disolvente a vacío, se añade tolueno y se concentra a sequedad. Se obtiene el producto **104a** como sal de TFA, con rendimiento cuantitativo (>99%).

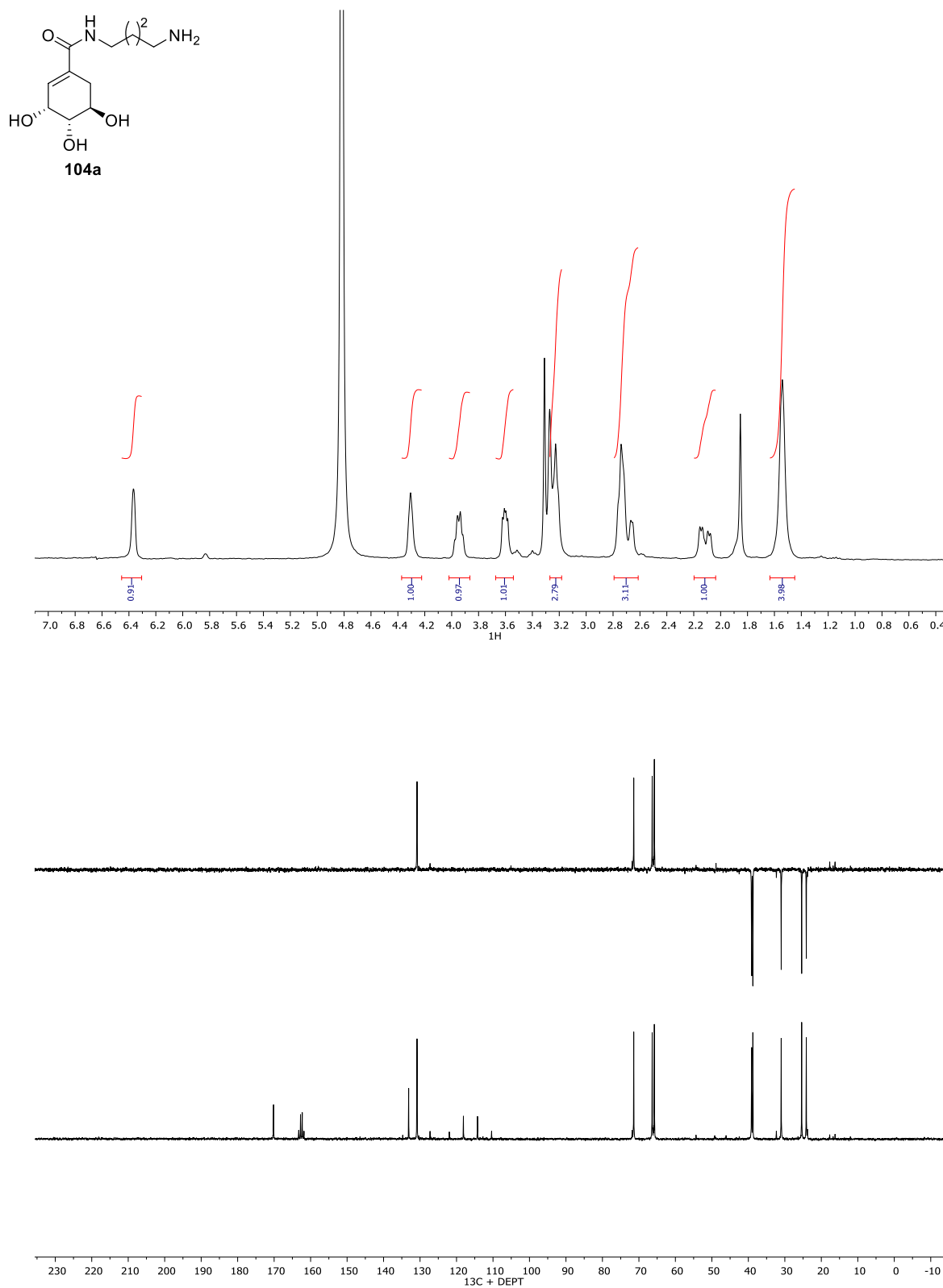
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 1.45 – 1.63 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2.12 (dd, *J* = 17.8, 6.2 Hz, 1H, CH), 2.61 – 2.79 (m, 3H, CH<sub>2</sub> + CH), 3.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.60 (dd, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H, OCH), 3.95 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, OCH), 4.30 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, OCH), 6.37 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, CH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 24.12 (CH<sub>2</sub>), 25.39 (CH<sub>2</sub>), 31.00 (CH<sub>2</sub>), 38.77 (CH<sub>2</sub>), 39.10 (CH<sub>2</sub>), 65.77 (OCH), 66.37 (OCH), 71.42 (OCH), 130.83 (C=C), 133.12 (C=C), 170.16 (C=O).

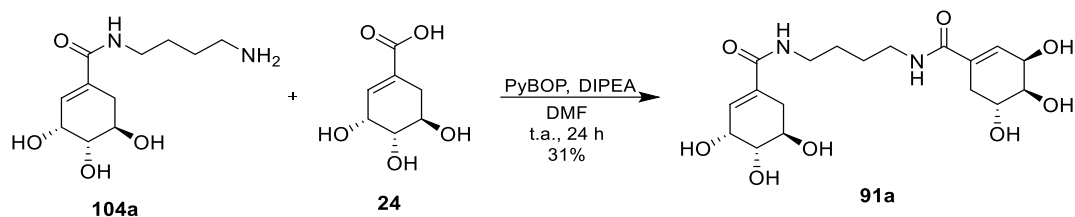
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3331 (OH y NH) 1635 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 245.1496; encontrado, 245.1494.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -101.37 (*c* 1,0, MeOH)



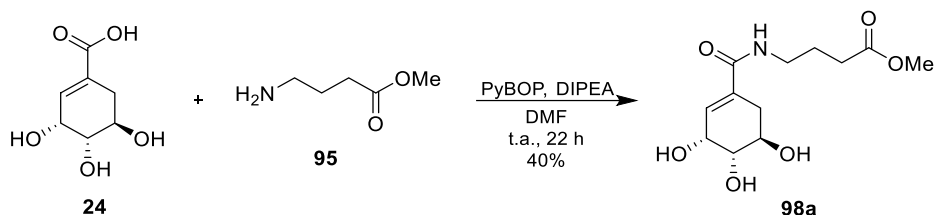
### 5.3.7 Síntesis de la (3*R*,3'*R*,4*S*,4'*S*,5*R*,5'*R*)-*N,N'*-(butano-1,4-diil)bis(3,4,5-trihidroxiciclohex-1-eno-1-carboxamida) (**91a**)



En un balón purgado y bajo atmósfera de argón se disuelven **104a** (30 mg, 0.1742 mmol) en 1.5 mL de DMF seca. Se añaden PyBOP (135 mg, 0.26 mmol) y DIPEA (0.1 mL, 0.52 mmol) y se deja activando durante 20 minutos. A continuación, se añade **24** (42 mg, 0.1742 mmol) disuelto en DMF, y se deja reaccionando a t.a. Al cabo de 24 horas se observa la desaparición del producto de partida (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:2:1, R<sub>f</sub>: 0.1) y la aparición de otro producto de R<sub>f</sub> similar (R<sub>f</sub>: 0.15). Se concentra el disolvente, se lava el crudo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se purifica por cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:2:1) y se obtiene **91a** puro con un rendimiento del 31%.

Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>138</sup>

### 5.3.8 Síntesis del 4-((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-trihidroxiciclohex-1-eno-1-carboxamido) butanoato de metilo (**98a**)



En un matraz de fondo redondo, purgado y bajo atmósfera de argón se disuelve **24** (400 mg, 2.3 mmol) en 15 mL de DMF seca. Se añade PyBOP (1.6 g, 3.3 mmol) y DIPEA (1.2 mL, 6.9 mmol) y se deja agitando durante 30 minutos. Transcurridos este tiempo se añade **95** (360 mg, 3.2 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente. Tras 22 horas de reacción se observa por ccf. la desaparición del producto de partida ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  87:13,  $R_f$ : 0.5) y la aparición de un nuevo producto de reacción ( $R_f$ : 0.1). Se concentra el disolvente a vacío y el crudo obtenido se purifica por columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  87:13) para obtener **98a** como un aceite transparente con un rendimiento del 40%.

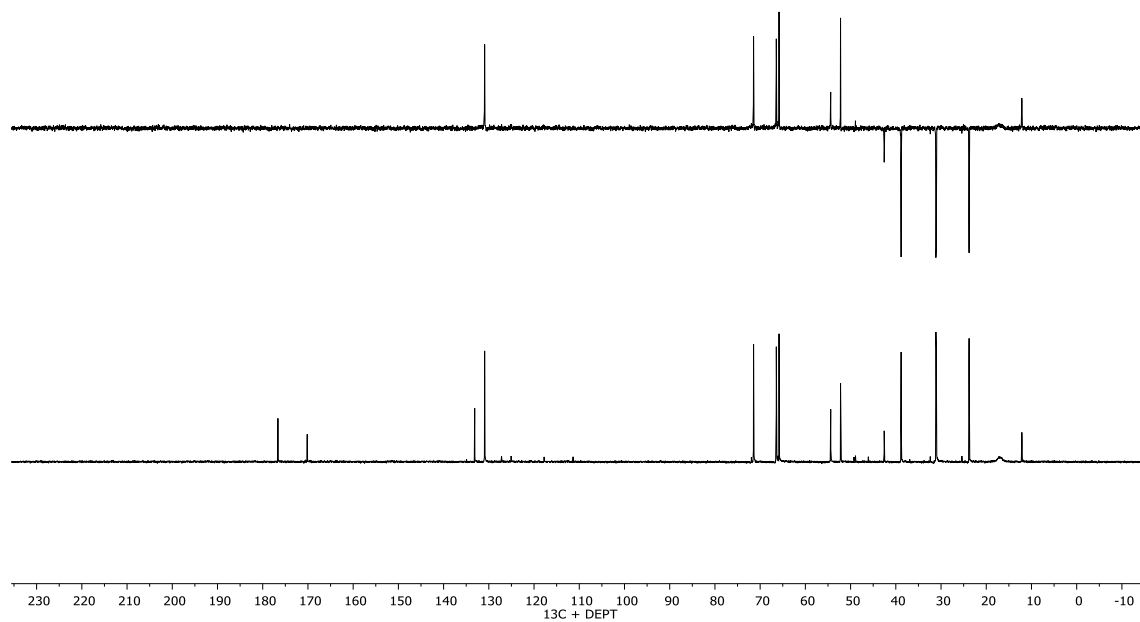
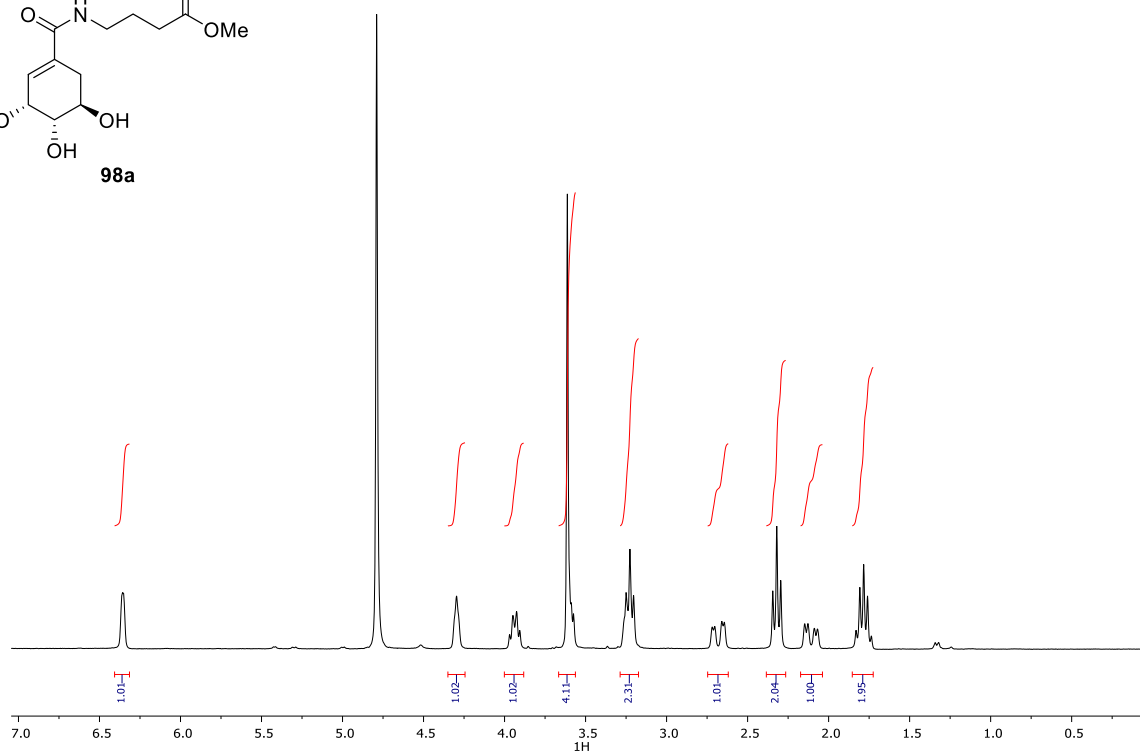
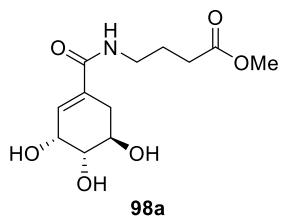
**RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  1.78 (p,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.11 (dd,  $J = 17.8, 6.2$  Hz, 1H, CH), 2.32 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.68 (dd,  $J = 17.9, 5.0$  Hz, 1H, CH), 3.24 (q,  $J = 6.9, 5.5$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.61 (s, 4H,  $\text{OCH}_3 + \text{OCH}$ ), 3.94 (q,  $J = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}$ ), 4.29 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}$ ), 6.31 – 6.41 (m, 1H, CH).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):**  $\delta$  23.79 ( $\text{CH}_2$ ), 31.05 ( $\text{CH}_2$ ), 38.82 ( $\text{CH}_2$ ), 42.56 ( $\text{CH}_2$ ), 52.22 ( $\text{CH}_3$ ), 65.82 ( $\text{OCH}$ ), 66.42 ( $\text{OCH}$ ), 71.46 ( $\text{OCH}$ ), 130.93 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 133.13 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 170.16 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 176.64 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

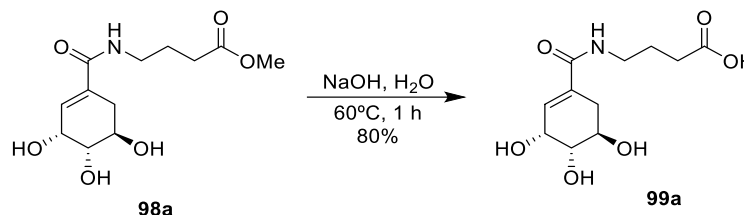
**IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3326 (OH y NH), 1735 (CO), 1618 (CO)

**EMAR (ESI $^+$ ):** calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ , 274.1212; encontrado, 274.1213.

**$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ :** -107.20 ( $c$  1.0, MeOH)



### 5.3.9 Síntesis del ácido 4-((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-trihidroxiciclohex-1-eno-1-carboxamido)butanoico (**99a**)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **98a** (80 mg, 0.3 mmol) en 4 mL de H<sub>2</sub>O, se añade NaOH (80 mg, 2.0 mmol) y se deja agitando a 60 °C. Tras 1 hora de reacción se observa por ccf la desaparición del producto de partida (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:2:1, R<sub>f</sub>: 0.5) y la aparición de un nuevo producto de reacción (R<sub>f</sub>: 0). Se añade Amberlita H-100 ácida y se deja agitando durante 30 minutos, se filtra la mezcla y se lava con metanol. Se concentran los filtrados a sequedad para obtener **99a** como un aceite transparente con un rendimiento del 80%.

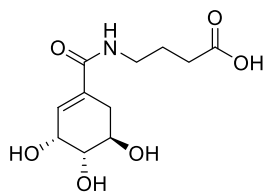
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 1.75 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.09 (dd, *J* = 17.7, 6.4 Hz, 1H, CH), 2.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.66 (dd, *J* = 17.7, 5.1 Hz, 1H, CH), 3.23 (q, *J* = 9.3, 6.9 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.57 (dd, *J* = 8.1, 4.1 Hz, 1H, OCH), 3.91 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, OCH), 4.28 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, OCH), 6.33 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, CH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 25.68 (CH<sub>2</sub>), 32.16 (CH<sub>2</sub>), 32.27 (CH<sub>2</sub>), 40.02 (CH<sub>2</sub>), 67.35 (OCH), 68.20 (OCH), 73.09 (OCH), 132.53 (C=C), 134.18 (C=C), 170.38 (C=O), 177.07 (C=O).

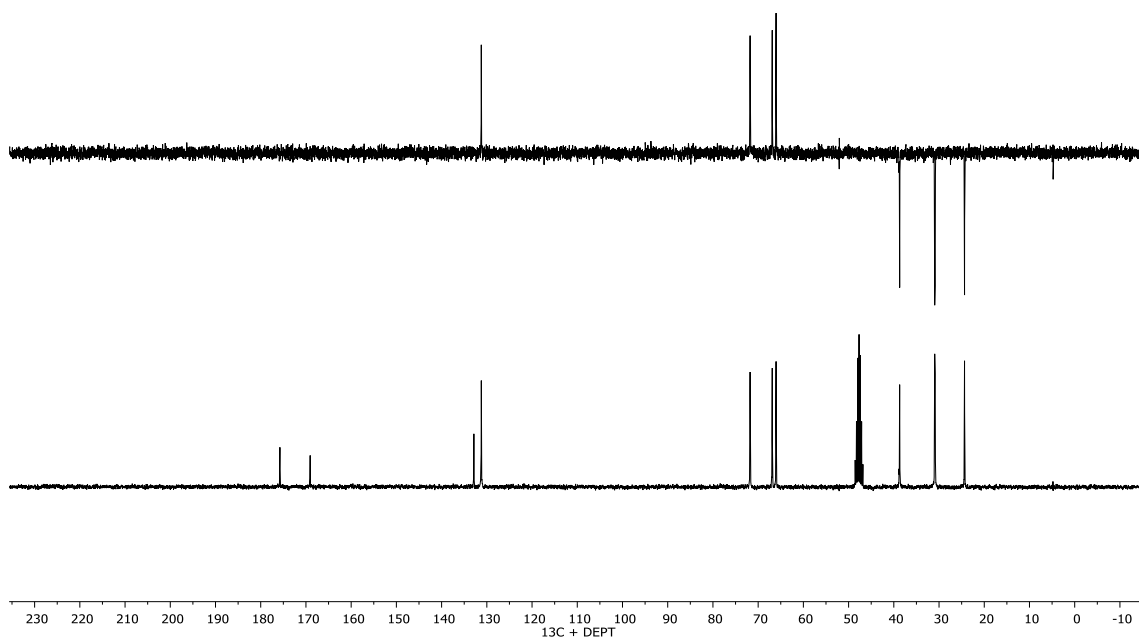
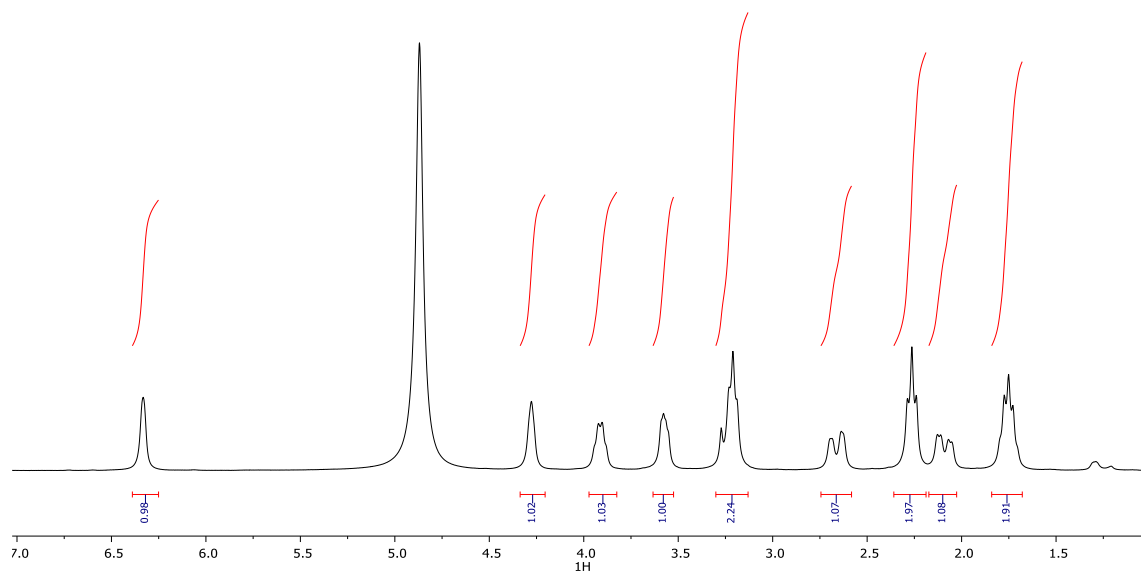
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3299 (OH y NH), 1721 (CO), 1619 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>, 259.1056; encontrado, 282.1062 (M+23 Na<sup>+</sup>).

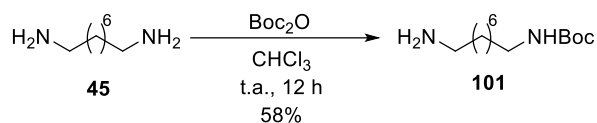
**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -96.78 (*c* 1.0, MeOH)



99a



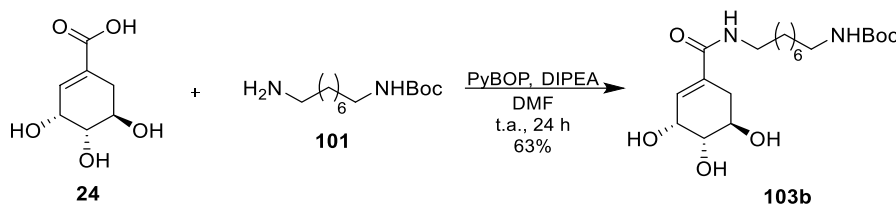
### 5.3.10 Síntesis del 8-aminoctilcarbamato de *tert*-butilo (**101**)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **45** (198 mg, 1.37 mmol) en 4 mL de  $\text{CHCl}_3$  y sobre esta disolución se añade gota a gota una disolución de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (100 mg, 0.46 mmol) en 1 mL de  $\text{CHCl}_3$  y se deja agitando a t.a. Tras 12 h se comprueba la aparición de un nuevo producto de reacción ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  5%,  $R_f$ : 0.3). La suspensión obtenida se filtra sobre celita y se lava con abundante  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , el filtrado se concentra a sequedad, se redisuelve en 5 mL de  $\text{AcOEt}$  y se lava con 5 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y 5 mL de salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad para obtener **101** como un sólido blanco amorfo con un rendimiento del 58%, que se usa en las siguientes reacciones sin purificación adicional.

Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>121</sup>

### 5.3.11 Síntesis del (8-((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-trihidroxiciclohex-1-eno-1-carboxamido) octil)carbamato de *tert*-butilo (**103b**)



En un matraz de fondo redondo purgado y bajo atmósfera inerte de argón se disuelve **24** (70 mg, 0.40 mmol) en 4 mL de DMF. Se añaden PyBOP (312 mg, 0.60 mmol) y DIPEA (0.1 mL, cat) y se deja activando durante 30 minutos. Se añade **101** (100 mg, 0.40 mmol) y se deja reaccionando a t.a. Al cabo de 24 horas se observa la desaparición de los productos de partida y la aparición de un nuevo producto de reacción (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10, R<sub>f</sub>: 0.2). Se concentra el disolvente a vacío y el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10). Se obtiene **103b** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 63%.

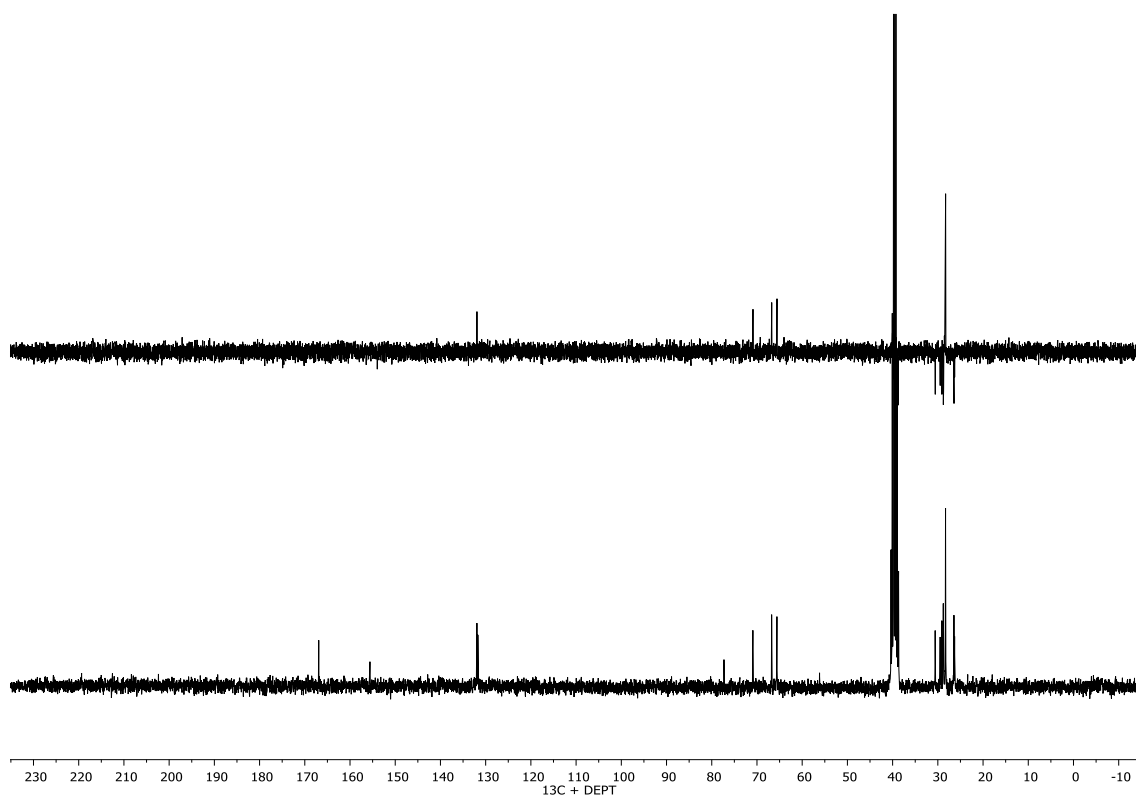
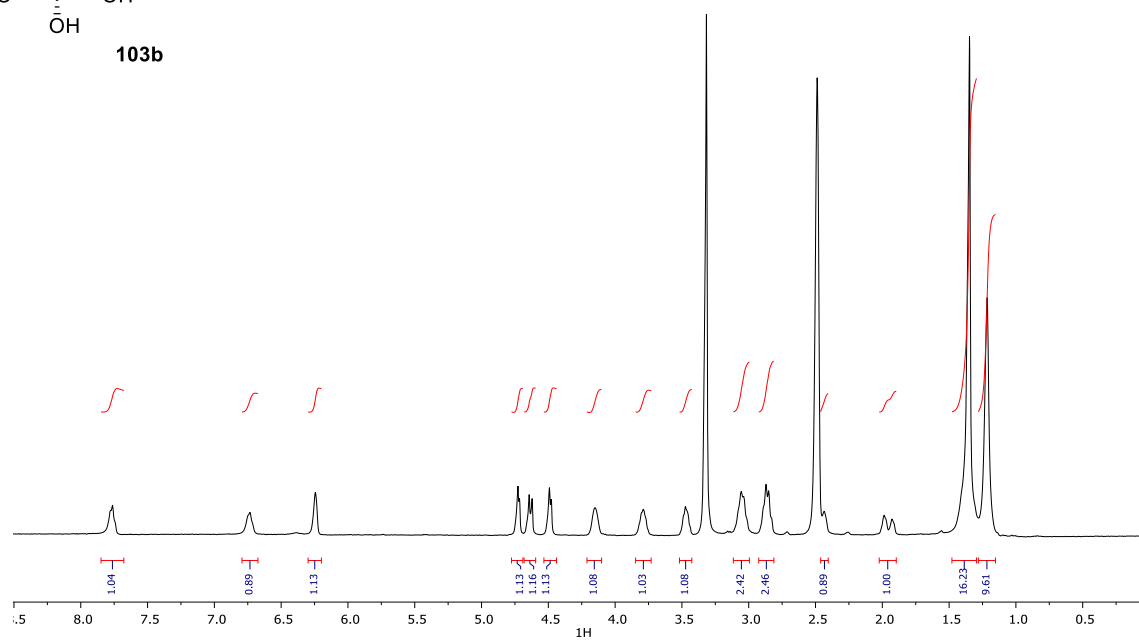
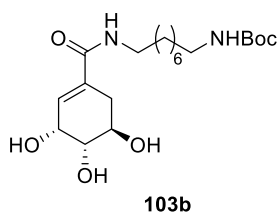
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 1.22 (s, 10H, 5xCH<sub>2</sub>), 1.35 (d, *J* = 3.3 Hz, 16H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + 2xCH<sub>2</sub>), 1.95 (dd, *J* = 17.6, 4.9 Hz, 1H, CH), 2.43 (s, 1H, CH), 2.86 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.99 – 3.11 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.46 (q, *J* = 4.9 Hz, 1H, OCH), 3.79 (dq, *J* = 8.5, 4.8 Hz, 1H, OCH), 4.15 (s, 1H, OCH), 4.48 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, OH), 4.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, OH), 4.72 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, OH), 6.24 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, CH), 6.67 – 6.79 (m, 1H, NH), 7.68 – 7.85 (m, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 26.29 (CH<sub>2</sub>), 26.44 (CH<sub>2</sub>), 28.30 (CH<sub>2</sub>), 28.73 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.80 (CH<sub>2</sub>), 29.13 (CH<sub>2</sub>), 29.49 (CH<sub>2</sub>), 30.59 (CH<sub>2</sub>), 38.78 (CH<sub>2</sub>), 65.59 (OCH), 66.76 (OCH), 70.90 (OCH), 77.30 (C<sub>c</sub>), 131.72 (C=C), 131.93 (C=C), 155.59 (C=O), 166.92 (C=C).

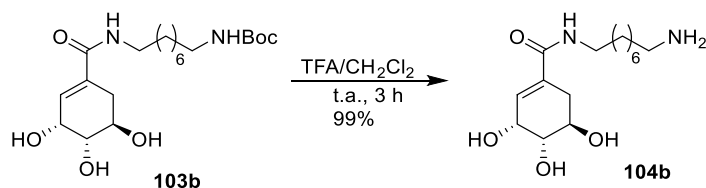
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3325 (OH y NH), 1687 (CO), 1534 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 401.2646; encontrado, 401.2651.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -112.02 (*c* 1.0, MeOH)



### 5.3.12 Síntesis de la (3R,4S,5R)-N-(8-aminooctil)-3,4,5-trihidroxiciclohex-1-eno-1-carboxamida (104b)



En un matraz de fondo redondo se suspende **103b** (42 mg, 0.11 mmol) en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añaden gota a gota 2 mL de TFA y se deja reaccionando a t.a. Al cabo de 2 horas se observa la desaparición del producto de partida y la aparición de un nuevo producto de reacción de R<sub>f</sub>: 0.1 (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:2:1). Se concentra el disolvente a vacío, se añade tolueno y se concentra a sequedad. Se obtiene **104b** como sal de TFA con rendimiento cuantitativo, como un sólido blanco.

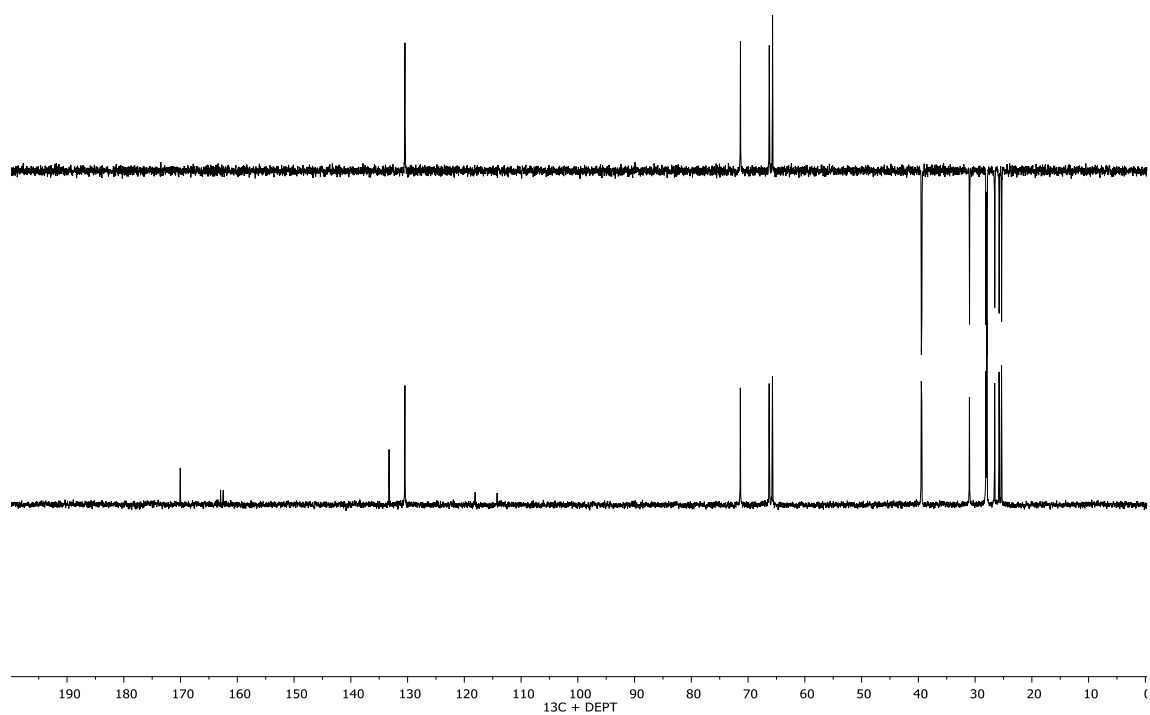
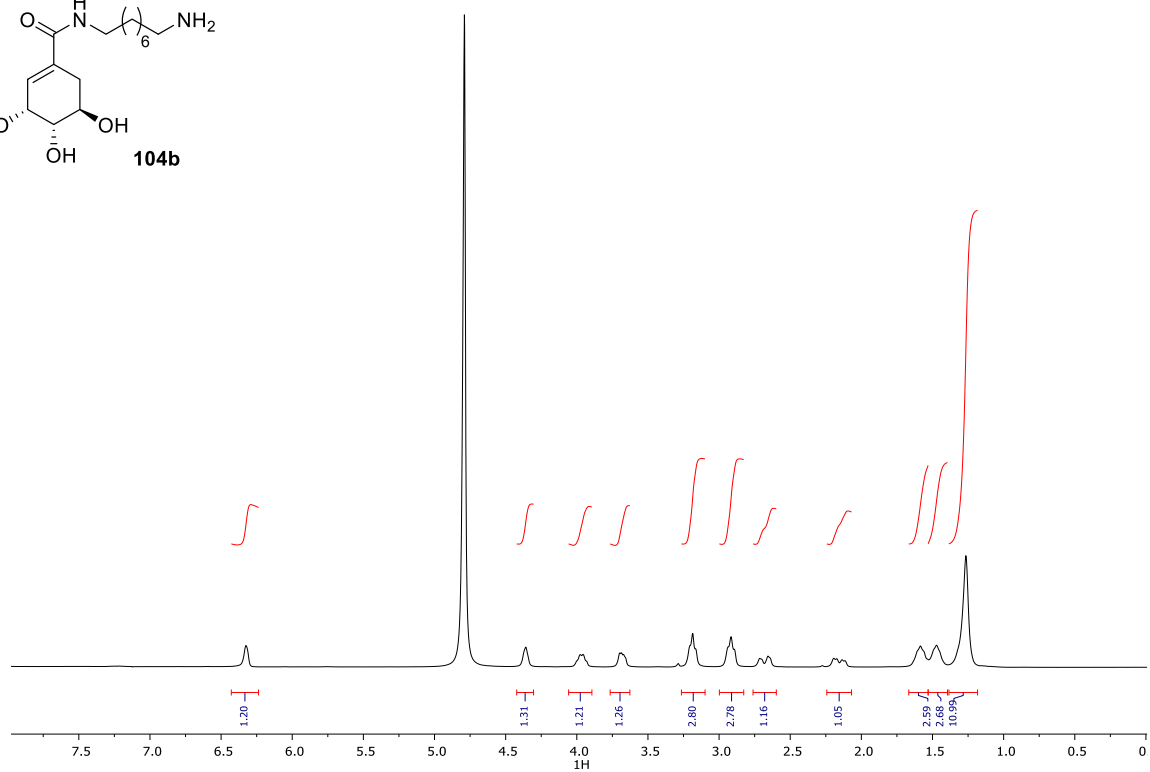
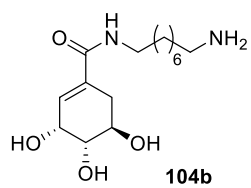
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 1.27 (s, 10H, 5xCH<sub>2</sub>), 1.47 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.53 – 1.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.15 (dd, *J* = 17.7, 7.1 Hz, 1H, CH), 2.68 (dd, *J* = 17.7, 5.3 Hz, 1H, CH), 2.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.68 (dd, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H, OCH), 3.97 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, OCH), 4.36 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H, OCH), 6.32 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, CH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 25.34 (CH<sub>2</sub>), 25.77 (CH<sub>2</sub>), 26.55 (CH<sub>2</sub>), 27.92 (CH<sub>2</sub>), 27.95 (CH<sub>2</sub>), 28.09 (CH<sub>2</sub>), 31.00 (CH<sub>2</sub>), 39.39 (CH<sub>2</sub>), 39.49 (CH<sub>2</sub>), 65.71 (OCH), 66.29 (OCH), 71.36 (OCH), 130.47 (C=C), 133.26 (C=C), 170.05 (C=O).

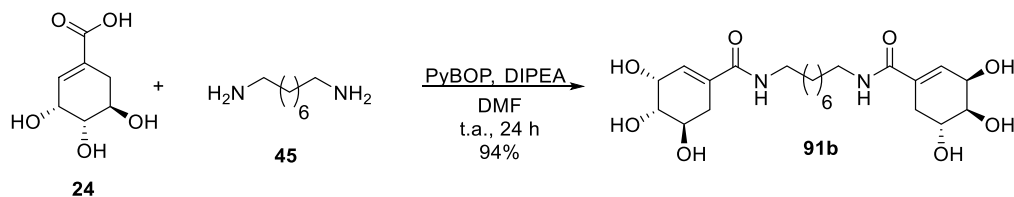
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3326 (OH y NH), 1631 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 301.2119; encontrado, 301.2124.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -107.78 (*c* 1.0, MeOH)



### 5.3.13 Síntesis de la (3*R*,3'*R*,4*S*,4'*S*,5*R*,5'*R*)-*N,N'*-(octano-1,8-diil)bis(3,4,5-trihidroxiciclohex-1-eno-1-carboxamida) (**91b**)



En un matraz de fondo redondo purgado y bajo atmósfera de argón se disuelve el compuesto **24** (100 mg, 0.57 mmol) en 5 ml de DMF seca. Se añaden PyBOP (445 mg, 0.85 mmol) y DIPEA (0.3 mL, 1.71 mmol) y se agita a TA durante 20 minutos. Se añade la 1,8-octildiamina (**45**) (42 mg, 0.28 mmol) y se agita a TA durante 24 horas. Al cabo de este tiempo se observa por ccf (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:2:1) la desaparición del producto de partida y la aparición de un producto nuevo de R<sub>f</sub>: 0.3. Se elimina el disolvente a vacío, se purifica por cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:2:1) y se obtiene **91b** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 94%.

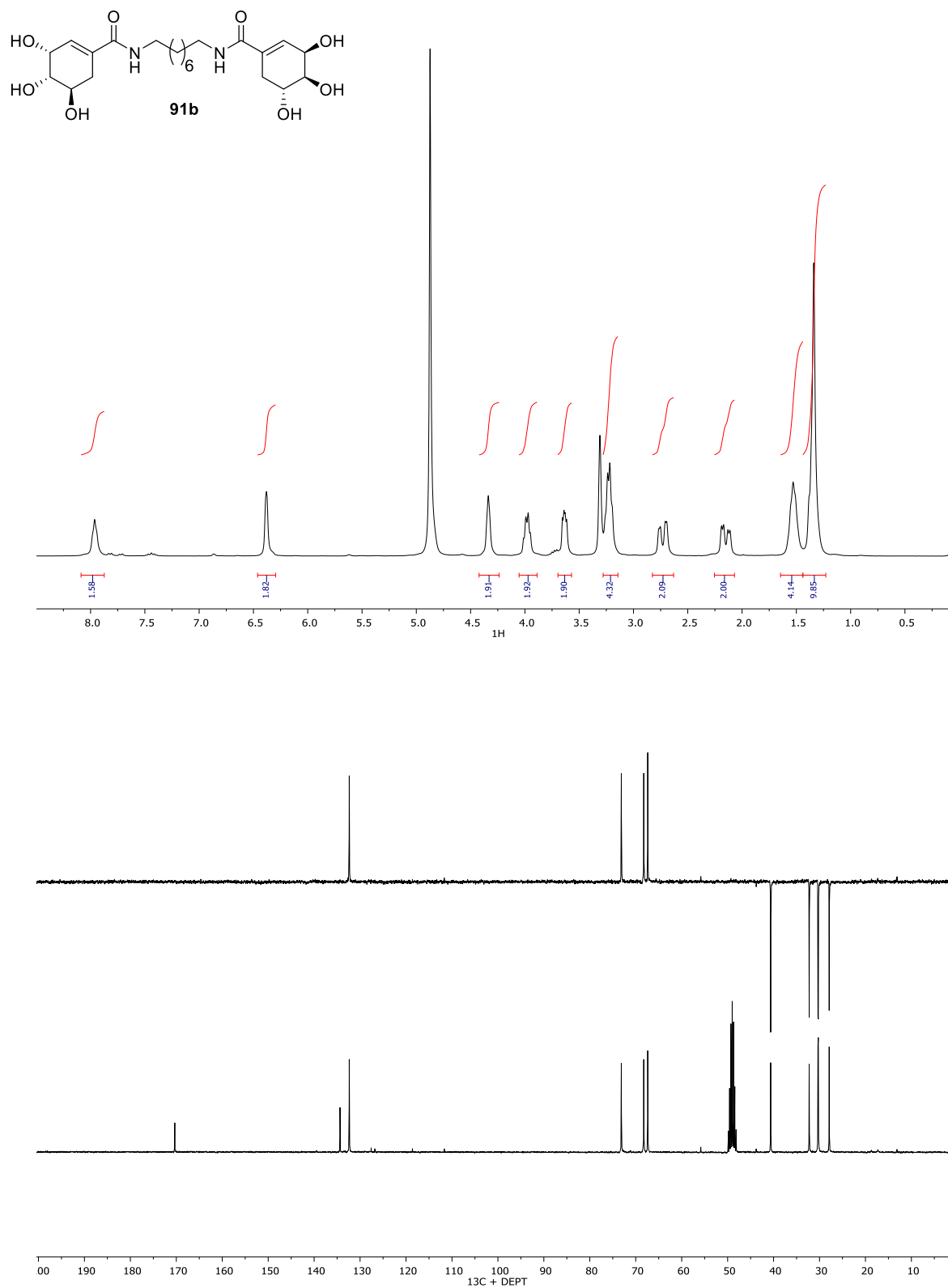
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 1.38 (s, 10H, 5xCH<sub>2</sub>), 1.53 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2.15 (dd, *J* = 17.8, 6.2 Hz, 2H, 2xCH), 2.73 (dd, *J* = 17.9, 5.1 Hz, 2H, 2xCH), 3.23 (q, *J* = 6.7 Hz, 4H, 2xNCH<sub>2</sub>), 3.63 (dd, *J* = 7.9, 4.3 Hz, 2H, 2xOCH), 3.98 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H, 2xOCH), 4.33 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H, 2xOCH), 6.38 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H, 2xCH), 7.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, 2xNH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 27.89 (CH<sub>2</sub>), 30.26 (CH<sub>2</sub>), 30.34 (CH<sub>2</sub>), 32.25 (CH<sub>2</sub>), 40.63 (CH<sub>2</sub>), 67.39 (OCH), 68.26 (OCH), 73.14 (OCH), 132.36 (C=C), 134.37 (C=C), 170.33 (C=O).

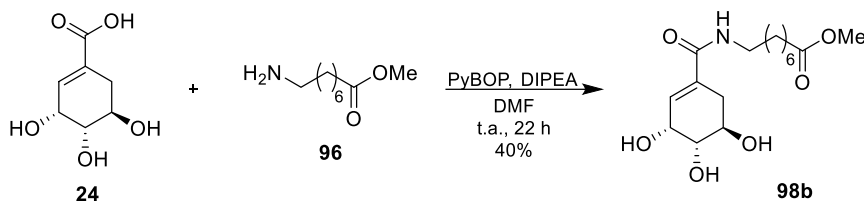
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3335 (OH y NH), 1621 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, 457.2537; encontrado, 457.2537.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -51.8 (*c* 0.9, MeOH)



### 5.3.14 Síntesis del 8-((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-trihidroxiciclohex-1-eno-1-carboxamido) octanoato de metilo (**98b**)



En un matraz de fondo redondo, purgado y bajo atmósfera inerte de argón se disuelve **24** (100 mg, 0,57 mmol) en 3 mL de DMF seca. Se añaden PyBOP (445 mg, 0.85 mmol) y DIPEA (0.3 mL, 1.71 mmol) y se deja agitando durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se añade **96** (120 mg, 0.70 mmol) y se deja agitando a t.a. Tras 22 horas de reacción se observa por ccf la desaparición del producto de partida ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  93:7,  $R_f$ : 0.3) y la aparición de un nuevo producto de reacción ( $R_f$ : 0.2). Se concentra el disolvente a vacío y se el crudo obtenido se purifica por columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  93:7) para obtener **98b** como un aceite transparente con un rendimiento del 40%.

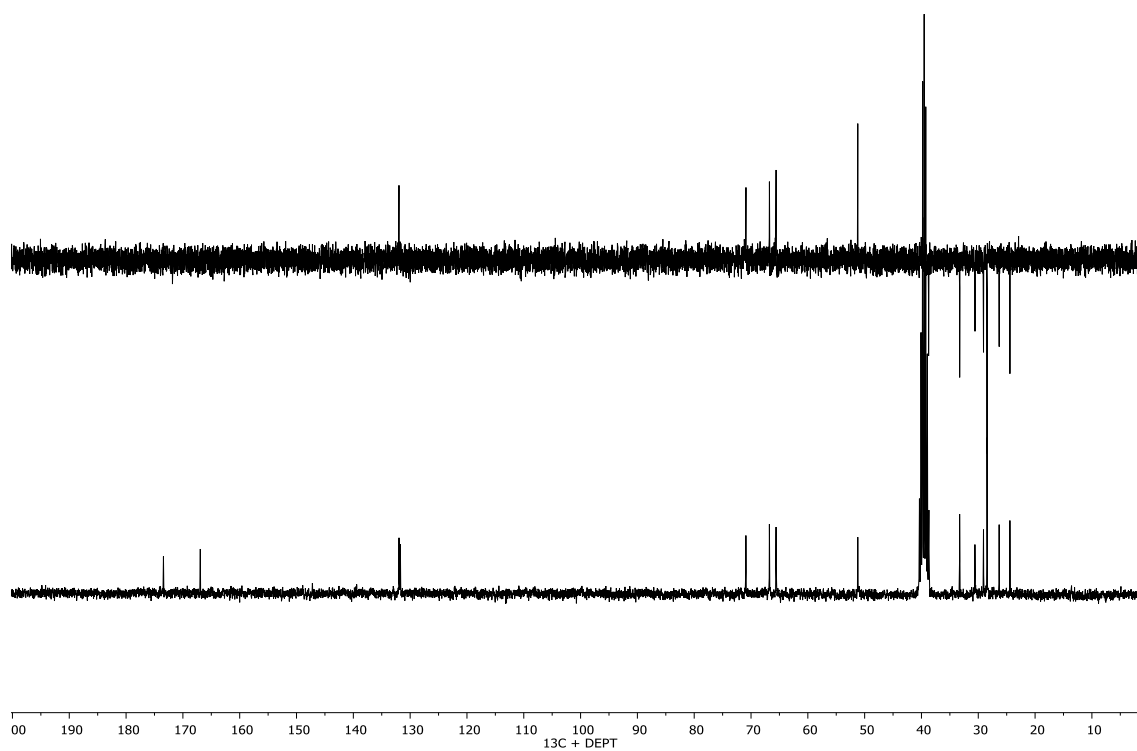
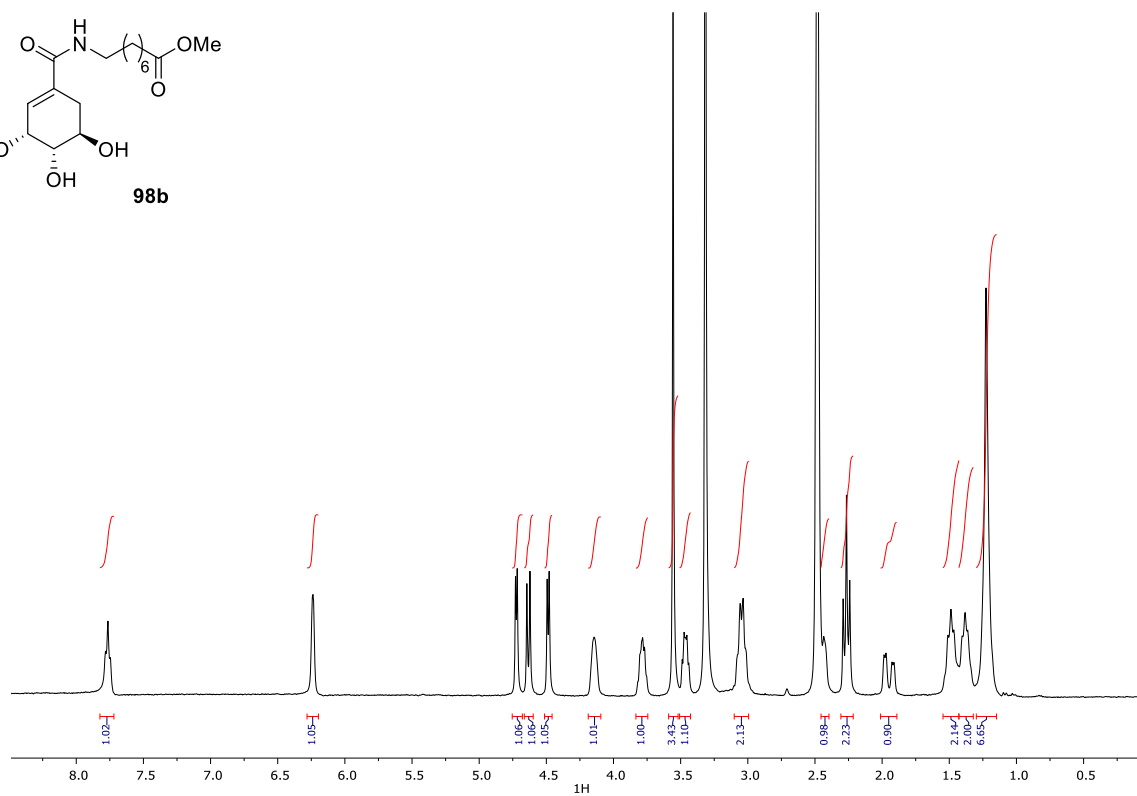
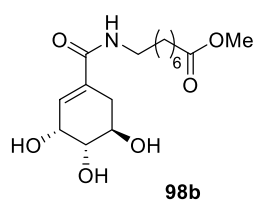
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  1.24 (s, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 1.40 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.50 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.97 (dd,  $J = 17.7, 4.9$  Hz, 1H, CH), 2.28 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.44 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, CH), 3.06 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.48 (dt,  $J = 7.2, 4.3$  Hz, 1H, OCH), 3.57 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (dt,  $J = 8.9, 4.2$  Hz, 1H, OCH), 4.16 (s, 1H, OCH), 4.50 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, OH), 4.65 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, OH), 4.74 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H, OH), 6.21 – 6.30 (m, 1H, CH), 7.78 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  24.43 (CH<sub>2</sub>), 26.32 (CH<sub>2</sub>), 28.46 (CH<sub>2</sub>), 29.08 (CH<sub>2</sub>), 30.59 (CH<sub>2</sub>), 33.28 (CH<sub>2</sub>), 38.74 (CH<sub>2</sub>), 51.21 (CH<sub>3</sub>), 65.59 (OCH), 66.76 (OCH), 70.90 (OCH), 131.72 (C=C), 131.96 (C=C), 166.94 (C=O), 173.42 (C=O).

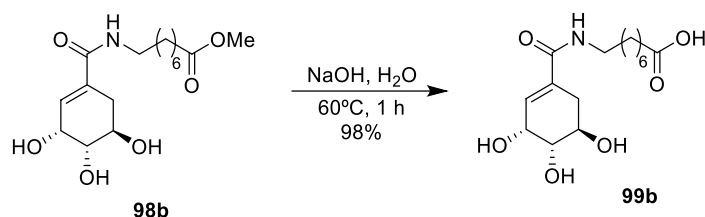
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3323 (OH y NH), 1736 (CO), 1618 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub>, 330.1911; encontrado, 330.1910.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -74.2 (*c* 1.2, MeOH)



### 5.3.15 Síntesis del ácido 8-((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-trihidroxiciclohex-1-eno-1-carboxamido)octanoico (**99b**)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **98b** (48 mg, 0.15 mmol) en 5 mL de H<sub>2</sub>O, se añade NaOH (50 mg, 1.25 mmol) y se deja agitando a 60 °C. Tras 1 hora de reacción se observa por ccf la desaparición del producto de partida (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:2:1, R<sub>f</sub>: 0.4) y la aparición de un nuevo producto de reacción (R<sub>f</sub>: 0). Se añade Amberlita H-100 ácida, se deja agitando durante 30 minutos, se filtra la mezcla y se lava con metanol. Se concentran los filtrados a sequedad para obtener **99b** como un sólido aceitoso con un rendimiento del 98%.

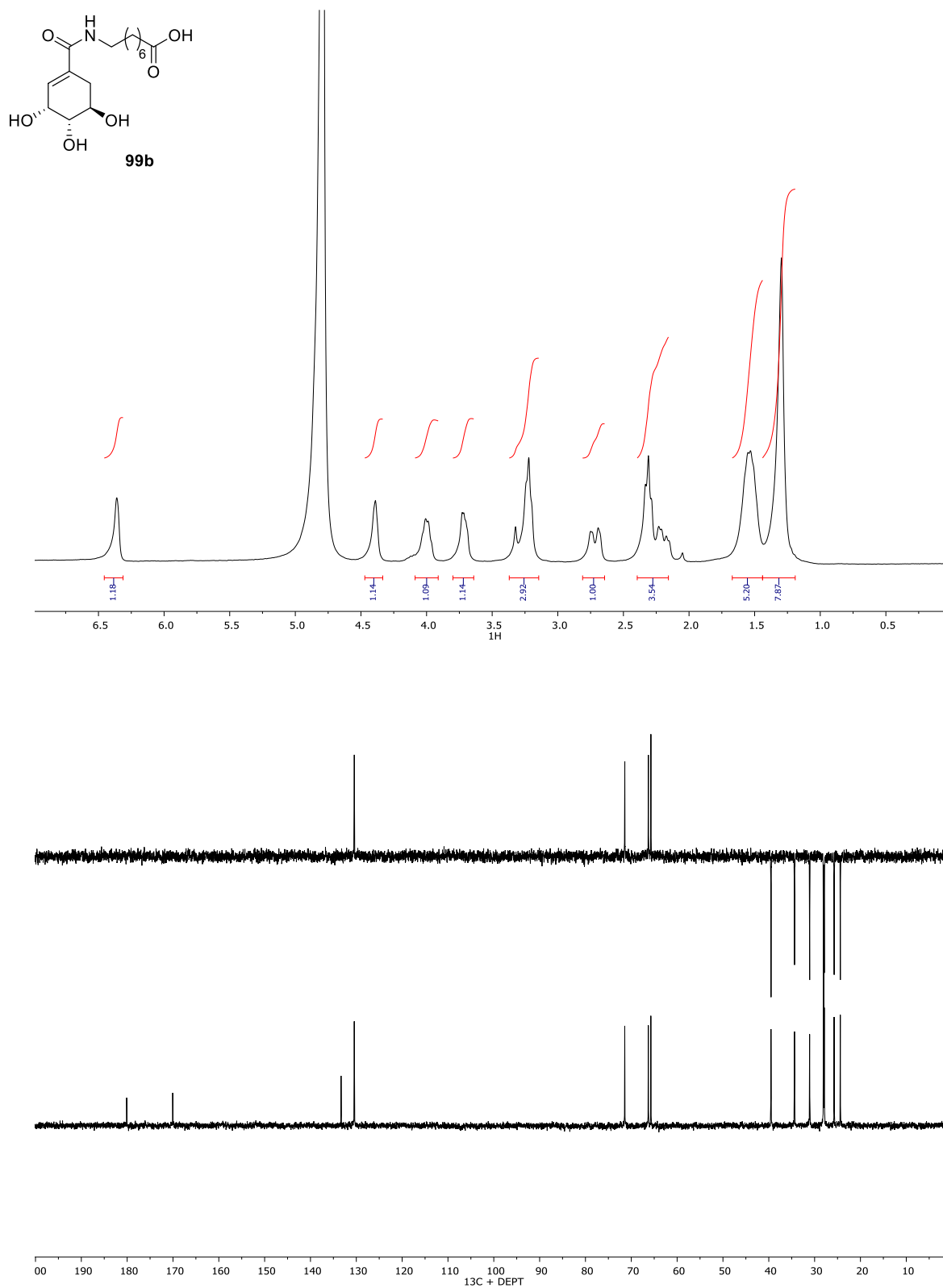
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 1.30 (s, 8H, 4x), 1.54 (dd, *J* = 14.4, 7.3 Hz, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2.26 (m, 3H, CH<sub>2</sub> + CH), 2.71 (dd, *J* = 17.7, 5.5 Hz, 1H, CH), 3.15 – 3.37 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.64 – 3.80 (m, 1H, OCH), 4.00 (q, *J* = 7.5, 7.1 Hz, 1H, OCH), 4.33 – 4.47 (m, 1H, OCH), 6.31 – 6.46 (m, 1H, CH).

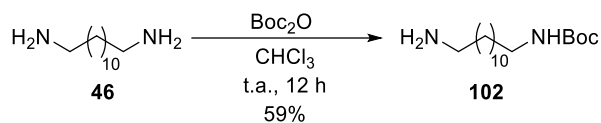
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 24.39 (CH<sub>2</sub>), 25.74 (CH<sub>2</sub>), 27.88 (CH<sub>2</sub>), 28.05 (CH<sub>2</sub>), 28.08 (CH<sub>2</sub>), 31.09 (CH<sub>2</sub>), 34.39 (CH<sub>2</sub>), 39.52 (CH<sub>2</sub>), 65.73 (OCH), 66.28 (OCH), 71.43 (OCH), 130.45 (C=C), 133.32 (C=C), 170.06 (C=O), 180.10 (C=O).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3324 (OH y NH), 1728 (CO), 1620 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>6</sub>, 316.1755; encontrado, 316.1752.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -81.83 (*c* 1.0, MeOH)



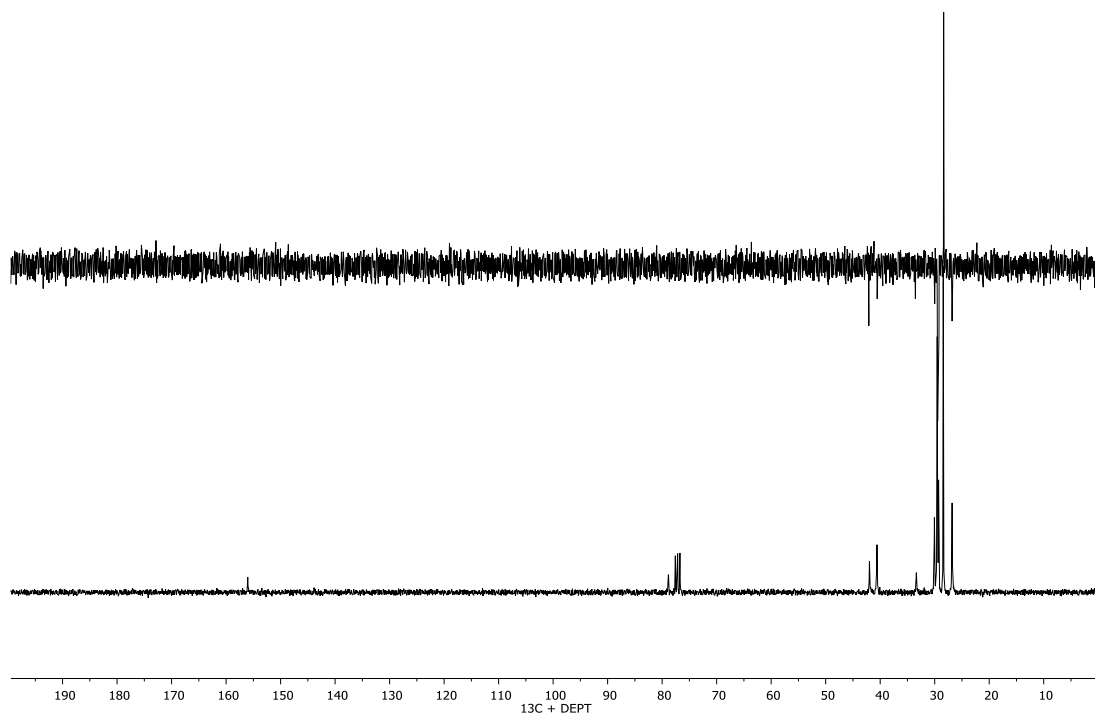
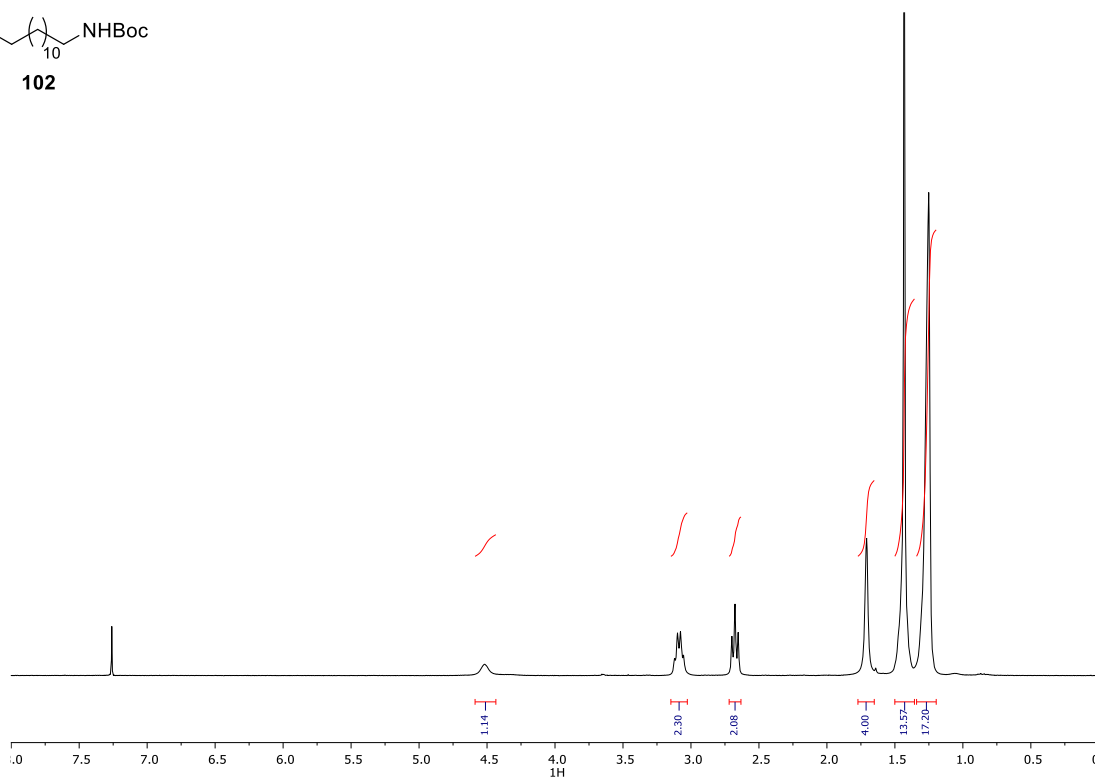
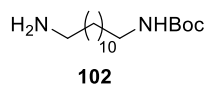
5.3.16 Síntesis del 12-aminododecilcarbamato de *tert*-butilo (**102**)

En un matraz de fondo redondo se disuelve el compuesto **46** (500 mg, 2.5 mmol) en 10 mL de CHCl<sub>3</sub>, se añade gota a gota una disolución de Boc<sub>2</sub>O (260 mg, 1.2 mmol) en 1 mL de CHCl<sub>3</sub> y se agita a t.a. durante 12 horas. Al cabo de este tiempo se observa por ccf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 85:15) la desaparición del producto de partida y la aparición de un producto nuevo de R<sub>f</sub>: 0.6. La mezcla se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El crudo se disuelve en AcOEt y se extrae con salmuera, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purifica por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10 con un 2% de NH<sub>3</sub>). Se obtiene **102** como un sólido marrón, con un rendimiento del 59%.

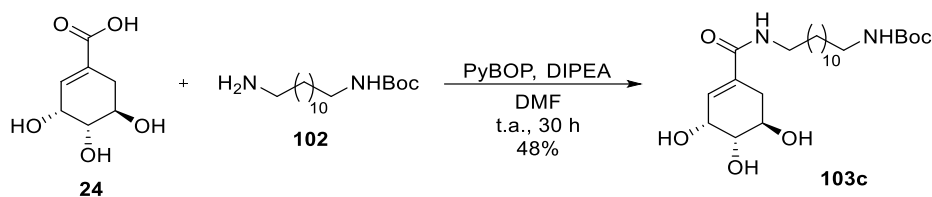
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.20 – 1.34 (m, 17H, 8xCH<sub>2</sub>), 1.43 (d, *J* = 12.8 Hz, 14H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + 3xCH<sub>2</sub>), 1.71 (s, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2.68 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.09 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.52 (s, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 26.80 (CH<sub>2</sub>), 26.87 (CH<sub>2</sub>), 28.43 (CH<sub>2</sub>), 29.28 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.53 (CH<sub>2</sub>), 30.06 (CH<sub>2</sub>), 33.37 (CH<sub>2</sub>), 40.60 (CH<sub>2</sub>), 41.97 (CH<sub>2</sub>), 78.85 (C<sub>c</sub>), 156.02 (C=O).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>17</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 300.2819; encontrado, 300.2822.



### 5.3.17 Síntesis del (12-((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-trihidroxiciclohex-1-eno-1-carboxamido) dodecil)carbamato de *tert*-butilo (**103c**)



En un matraz de fondo redondo purgado y bajo atmósfera de argón se disuelve el compuesto **24** (70 mg, 0.4 mmol) en 3 ml de DMF seca. Se añaden PyBOP (260 mg, 0.5 mmol) y DIPEA (0.17 mL, 1 mmol) y se agita a t.a. durante 20 minutos. Se añade **102** (100 mg, 0.33 mmol) y se agita a t.a. durante 30 horas. Al cabo de este tiempo se observa por ccf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 85:15) la desaparición del producto de partida y la aparición de un producto nuevo de R<sub>f</sub>: 0.6. Se elimina el disolvente a vacío. Se tritura el producto con diclorometano y se obtiene **103c** como un sólido blanco, con un rendimiento del 48%.

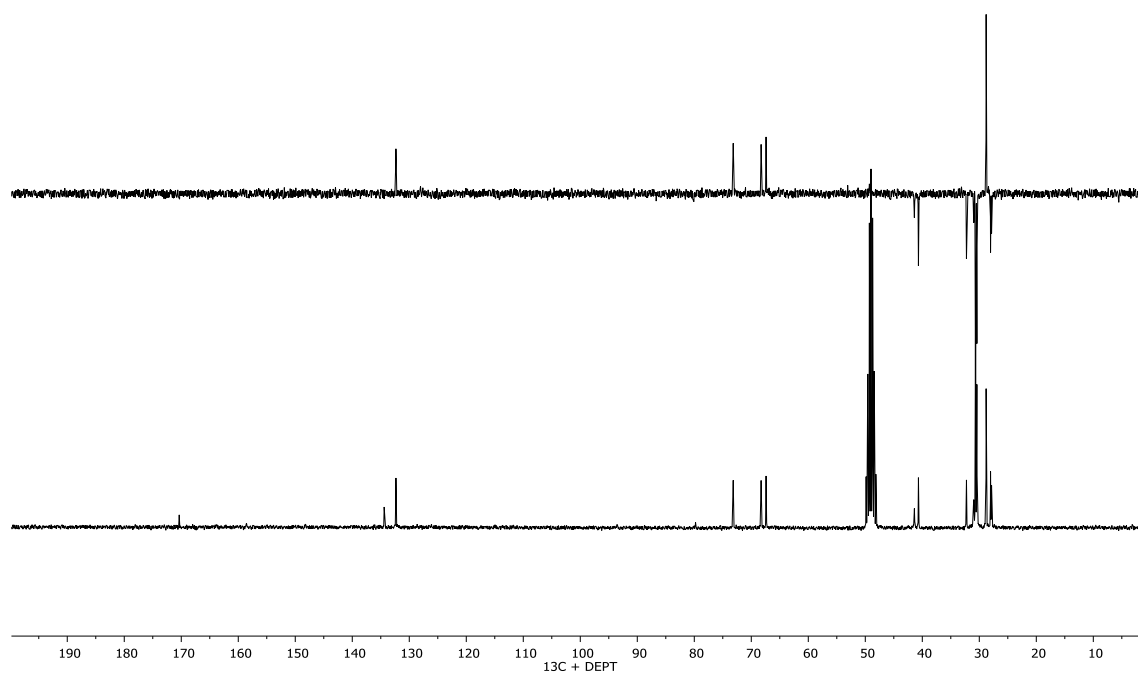
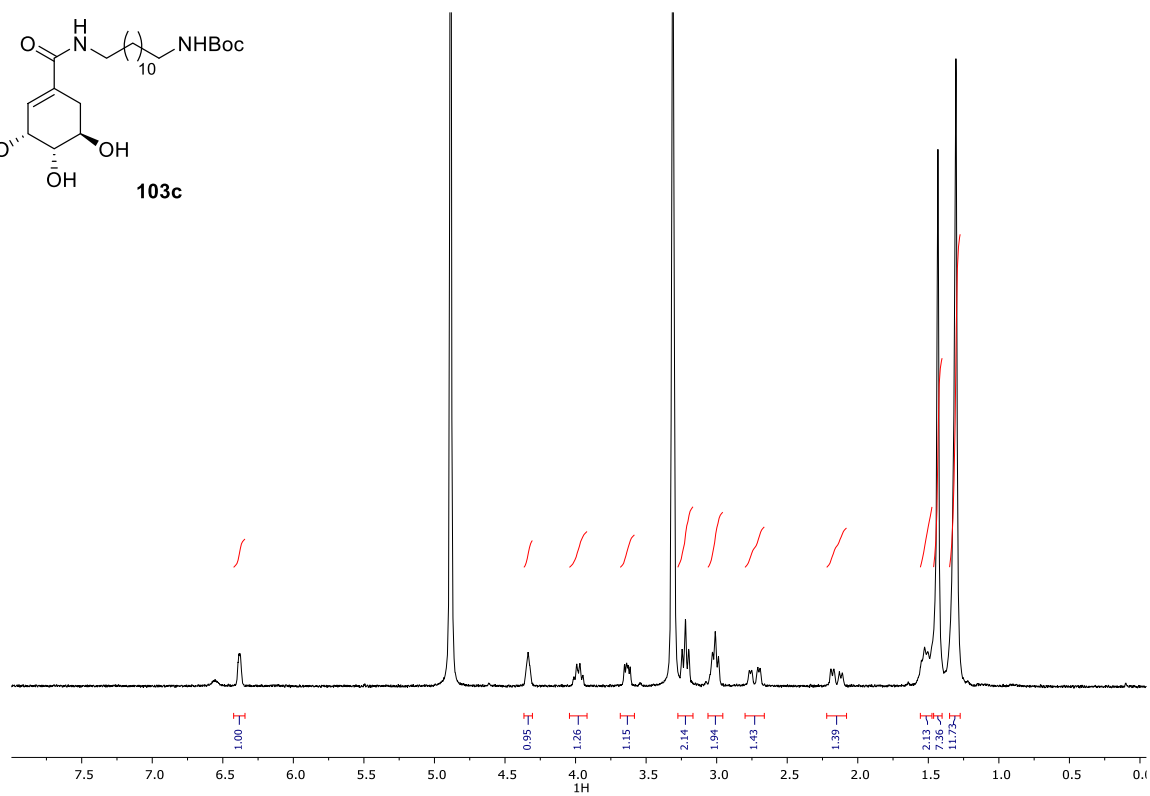
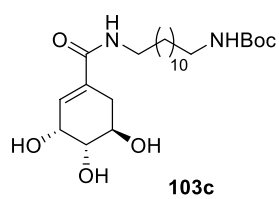
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 1.31 (d, J = 4.5 Hz, 12H, 6xCH<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.52 (d, J = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.15 (dd, J = 17.9, 6.3 Hz, 1H, CH), 2.73 (dd, J = 17.8, 5.1 Hz, 1H, CH), 3.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.22 (t, J = 7.1 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.63 (dd, J = 7.8, 4.2 Hz, 1H, OCH), 3.98 (q, J = 6.4 Hz, 1H, OCH), 4.34 (s, 1H, OCH), 6.38 (t, J = 2.2 Hz, 1H, CH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 27.85 (CH<sub>2</sub>), 28.03 (CH<sub>2</sub>), 28.80 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.42 (CH<sub>2</sub>), 30.66 (CH<sub>2</sub>), 32.25 (CH<sub>2</sub>), 40.68 (CH<sub>2</sub>), 48.15 (CH<sub>2</sub>), 67.41 (OCH), 68.28 (OCH), 73.17 (OCH), 79.78 (C<sub>c</sub>), 132.34 (C=C), 134.40 (C=C), 158.46 (C=O), 170.36 (C=O).

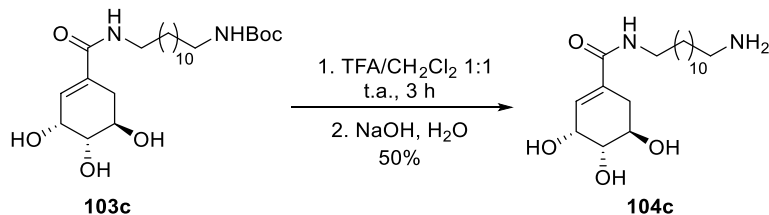
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3329 (OH y NH), 1667 (CO), 1532 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>24</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 457.3211; encontrado, 457.3220.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -79.23 (c 1.0, MeOH)



### 5.3.18 Síntesis de la (3*R*,4*S*,5*R*)-*N*-(12-aminodocecil)-3,4,5-trihidroxiciclohex-1-eno-1-carboxamida (104c)



En un matraz de fondo redondo purgado y bajo atmósfera de argón, se disuelve el compuesto **103c** (26.5 mg, 0.06 mmol) en una mezcla 1:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA (10 mL) y se agita a TA durante 3 horas. Al cabo de este tiempo se observa por ccfc (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 85:15) la desaparición del producto de partida y la aparición de un producto nuevo de R<sub>f</sub>: 0.7. Se elimina el disolvente a vacío. Se disuelve el crudo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se extrae con agua. Se basifica a pH 14 y el precipitado que aparece se filtra y se lava con una disolución acuosa básica. Se obtiene **104c** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 50%.

**RMN-1H (300 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 1.20 (s, 16H, 8xCH<sub>2</sub>), 1.38 (dt, J = 21.0, 6.7 Hz, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2.04 (dd, J = 17.8, 6.2 Hz, 1H, CH), 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.62 (dd, J = 17.8, 5.0 Hz, 1H, CH), 3.11 (t, J = 7.1 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.52 (dd, J = 7.9, 4.1 Hz, 1H, OCH), 3.87 (d, J = 6.4 Hz, 1H, OCH), 4.23 (d, J = 4.6 Hz, 1H, OCH), 6.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 25.71 (CH<sub>2</sub>), 26.41 (CH<sub>2</sub>), 26.93 (CH<sub>2</sub>), 28.44 (CH<sub>2</sub>), 28.74 (CH<sub>2</sub>), 28.84 (CH<sub>2</sub>), 28.94 (CH<sub>2</sub>), 29.07 (CH<sub>2</sub>), 30.57 (CH<sub>2</sub>), 38.82 (CH<sub>2</sub>), 65.53 (OCH), 66.70 (OCH), 70.91 (OCH), 131.75 (C=C), 131.79 (C=C), 166.91 (C=O).

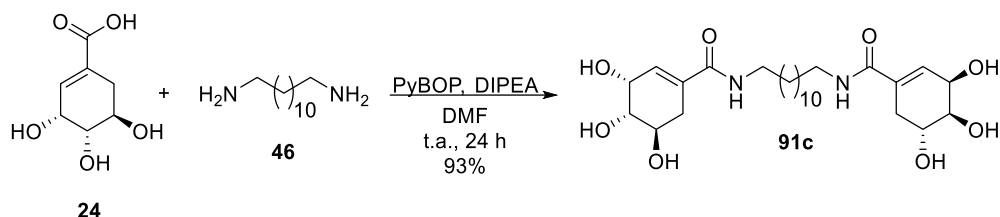
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3331 (OH y NH), 1671 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 357.2706; encontrado, 357.2714.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -103.03 (c 1.0, MeOH)



### 5.3.19 Síntesis de la (3*R*,3'*R*,4*S*,4'*S*,5*R*,5'*R*)-*N,N'*-(dodecano-1,12-diil)bis(3,4,5-trihidroxiciclohex-1-eno-1-carboxamida) (**91c**)



En un matraz de fondo redondo purgado y bajo atmósfera de argón se disuelve el compuesto **24** (100 mg, 0.57 mmol) en 5 ml de DMF seca. Se añaden PyBOP (445 mg, 0.85 mmol) y DIPEA (0.3 mL, 1.71 mmol) y se agita a t.a. durante 20 minutos. Se añade la 1,12-dodecildiamina (**46**) (57 mg, 0.28 mmol) y se agita a t.a. durante 24 horas. Al cabo de este tiempo se observa por ccf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10) la desaparición del producto de partida y la aparición de un producto nuevo de R<sub>f</sub>: 0.2. Se elimina el disolvente a vacío. Se tritura el producto con diclorometano y se obtiene **91c** como un sólido blanco, con un rendimiento del 93%.

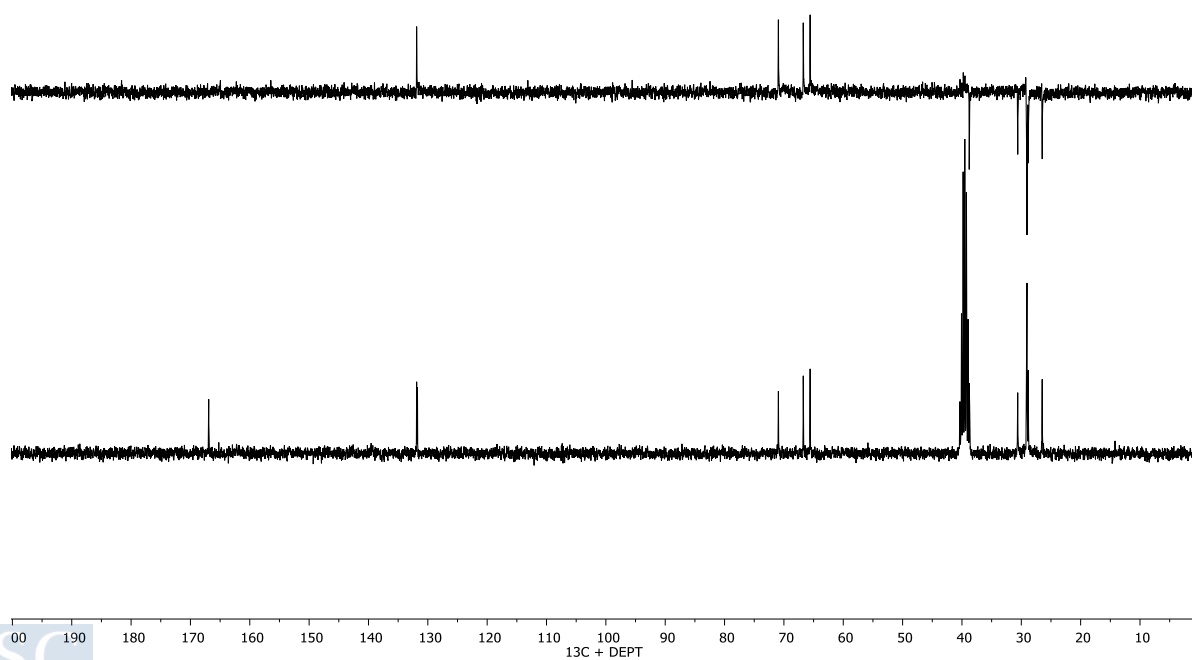
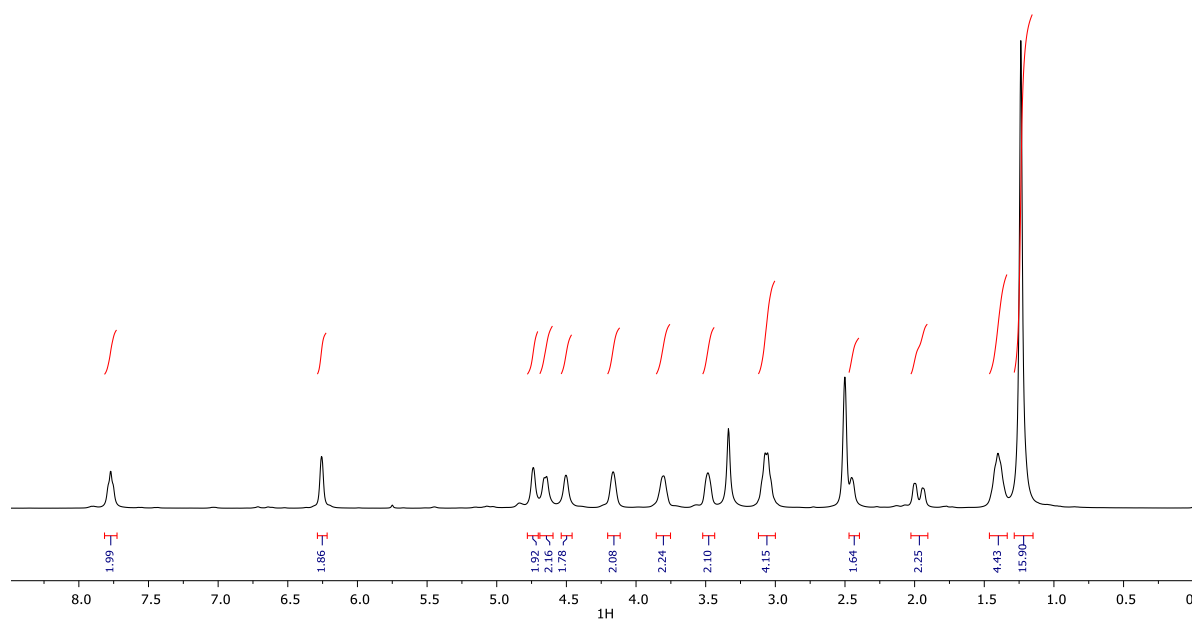
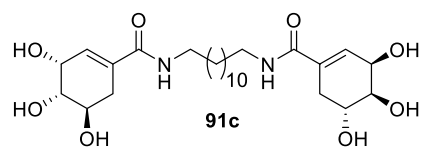
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 1.24 (s, 16H, 8xCH<sub>2</sub>), 1.40 (p, J = 7.0 Hz, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.97 (dd, J = 17.9, 4.9 Hz, 2H, 2xCH), 2.37 – 2.52 (m, 2H, 2xCH), 3.06 (q, J = 6.9 Hz, 4H, 2xNCH<sub>2</sub>), 3.48 (p, J = 2.9 Hz, 2H, 2xOCH), 3.80 (d, J = 5.7 Hz, 2H, 2xOCH), 4.16 (s, 2H, 2xOCH), 4.50 (d, J = 4.3 Hz, 2H, 2xOH), 4.65 (d, J = 6.6 Hz, 2H, 2xOH), 4.74 (s, 2H, 2xOH), 6.26 (d, J = 3.3 Hz, 2H, 2xCH), 7.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H, 2xNH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 26.47 (CH<sub>2</sub>), 28.82 (CH<sub>2</sub>), 29.04 (CH<sub>2</sub>), 29.12 (CH<sub>2</sub>), 30.60 (CH<sub>2</sub>), 38.77 (CH<sub>2</sub>), 65.58 (OCH), 66.74 (OCH), 70.93 (OCH), 131.74 (C=C), 131.88 (C=C), 166.92 (C=O).

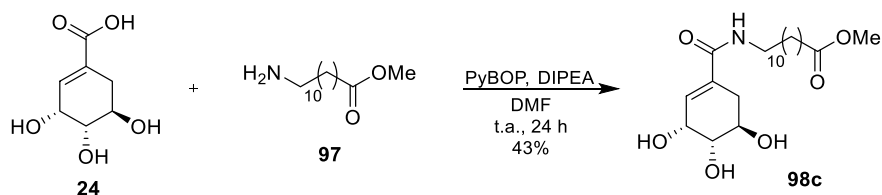
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3335 (OH y NH) 1621 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>26</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, 513.3170; encontrado, 513.3170.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -49.6 (c 1.0, MeOH)



### 5.3.20 Síntesis del 12-((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-trihidroxiciclohex-1-eno-1-carboxamido) dodecanoato de metilo (**98c**)



En un matraz de fondo redondo purgado y bajo atmósfera inerte de argón se disuelve **24** (100 mg, 0.57 mmol) en 6 mL de DMF. Se añaden PyBOP (445 mg, 0.85 mmol), DIPEA (0.3 mL, 1.71 mmol) y se deja activando durante 30 minutos. Se añade **97** (156 mg, 0.68 mmol) y se deja reaccionando a t.a. Al cabo de 24 horas se observa la desaparición de los productos de partida y la aparición de un nuevo producto de reacción ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90:10,  $R_f$ : 0.2). Se concentra el disolvente a vacío y el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90:10). Se obtiene **98c** como un sólido blanco amorfo, con un rendimiento del 43%.

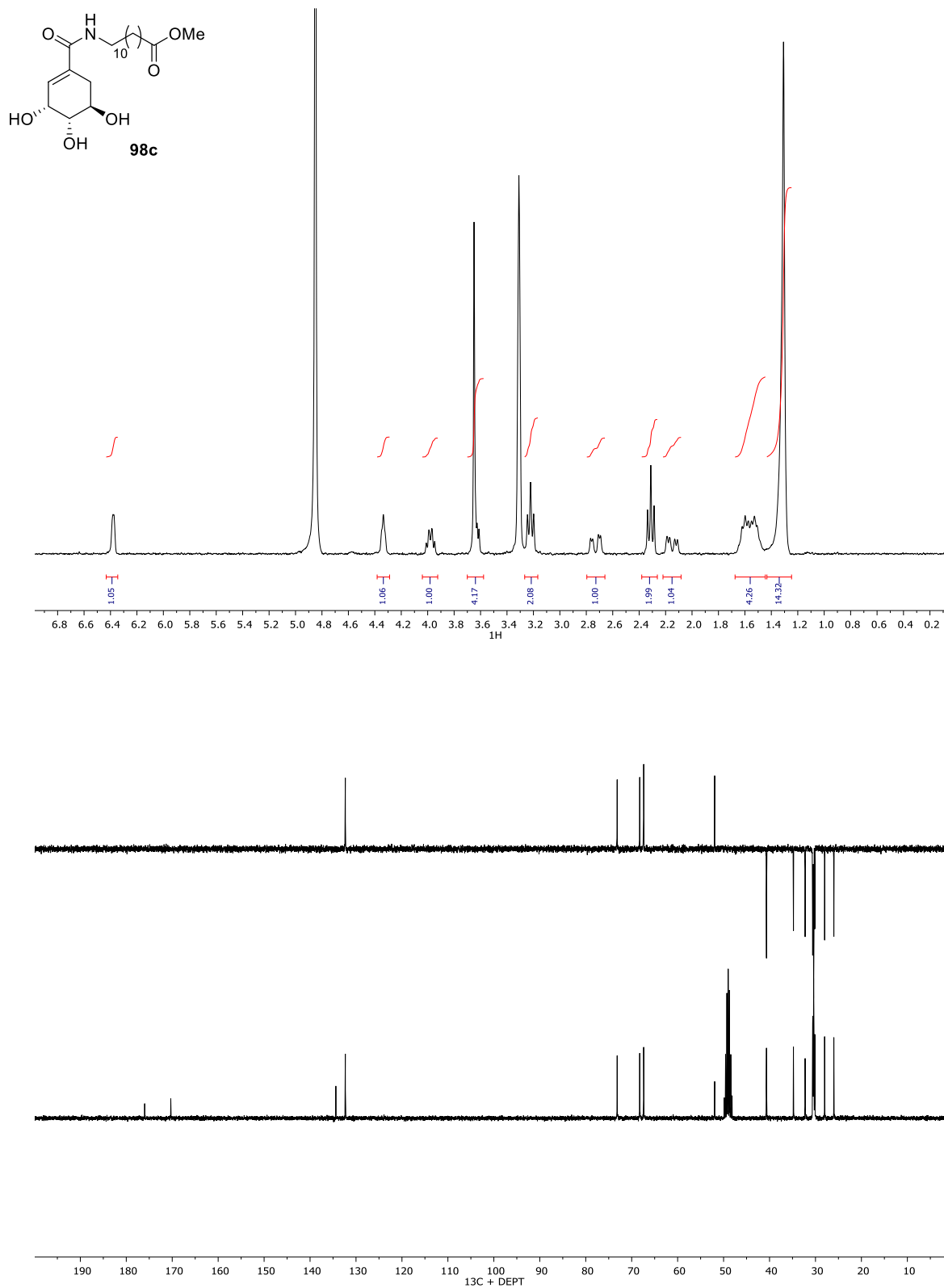
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  1.31 (s, 13H, 7xCH<sub>2</sub>), 1.45 – 1.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.15 (dd,  $J = 17.5, 6.3$  Hz, 1H, CH), 2.31 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.73 (dd,  $J = 17.8, 5.0$  Hz, 1H, CH), 3.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.65 (s, 4H, OCH + OCH<sub>3</sub>), 3.98 (q,  $J = 6.2$  Hz, 1H, OCH), 4.34 (s, 1H, OCH), 6.38 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  26.00 (CH<sub>2</sub>), 28.01 (CH<sub>2</sub>), 30.15 (CH<sub>2</sub>), 30.32 (CH<sub>2</sub>), 30.41 (CH<sub>2</sub>), 30.51 (CH<sub>2</sub>), 30.58 (CH<sub>2</sub>), 30.62 (CH<sub>2</sub>), 32.25 (CH<sub>2</sub>), 34.80 (CH<sub>2</sub>), 40.67 (CH<sub>2</sub>), 51.94 (CH<sub>3</sub>), 67.39 (OCH), 68.25 (OCH), 73.16 (OCH), 132.33 (C=C), 134.39 (C=C), 170.31 (C=O), 176.00 (C=O).

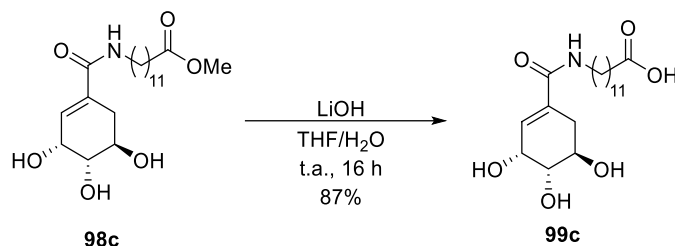
**IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 3302 (OH y NH), 1757 (CO), 1648 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>6</sub>, 386.2537; encontrado, 386.2542.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -49.47 ( $c$  0.9, MeOH)



### 5.3.21 Síntesis del ácido 12-((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-trihidroxiciclohex-1-eno-1-carboxamido)dodecanoico (**99c**)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **98c** (100 mg, 0.26 mmol) en 5 mL de una mezcla de THF/H<sub>2</sub>O 5:1, se añade LiOH (44 mg, 1.04 mmol) y se deja reaccionando a t.a. Al cabo de 16 horas se observa la desaparición del producto de partida (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:2:1, R<sub>f</sub>: 0.5) y la aparición de un nuevo producto de R<sub>f</sub>: 0.3. Se añade Amberlita H-100 ácida y se deja agitando 20 minutos. Se filtra y se concentra a sequedad y el crudo obtenido se somete a cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:2:1) para obtener **99c** como un sólido blanco amorfo con un rendimiento del 87%.

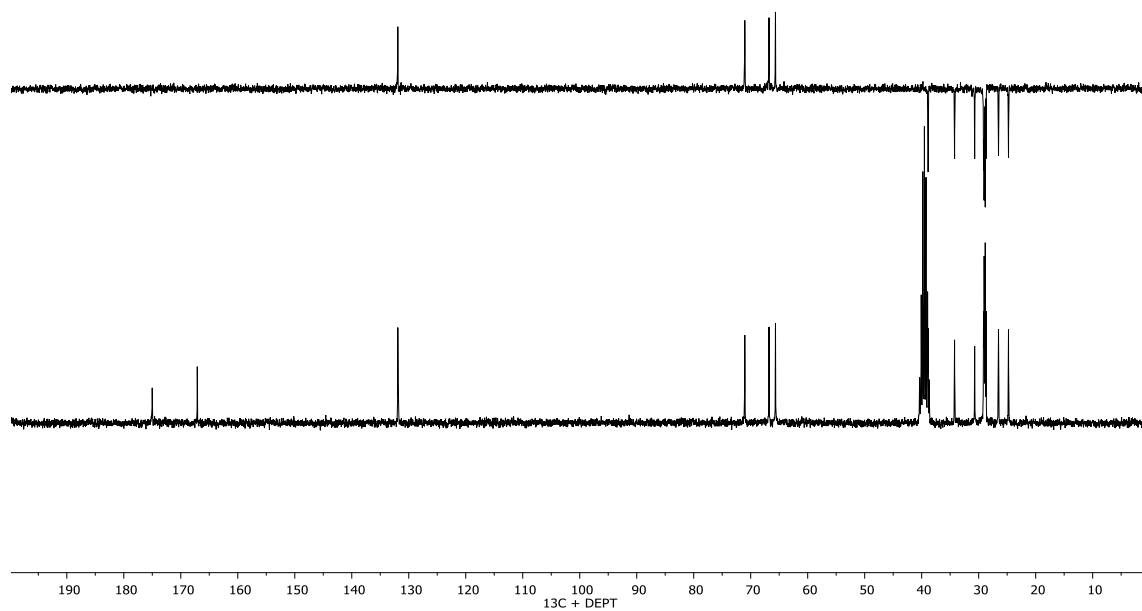
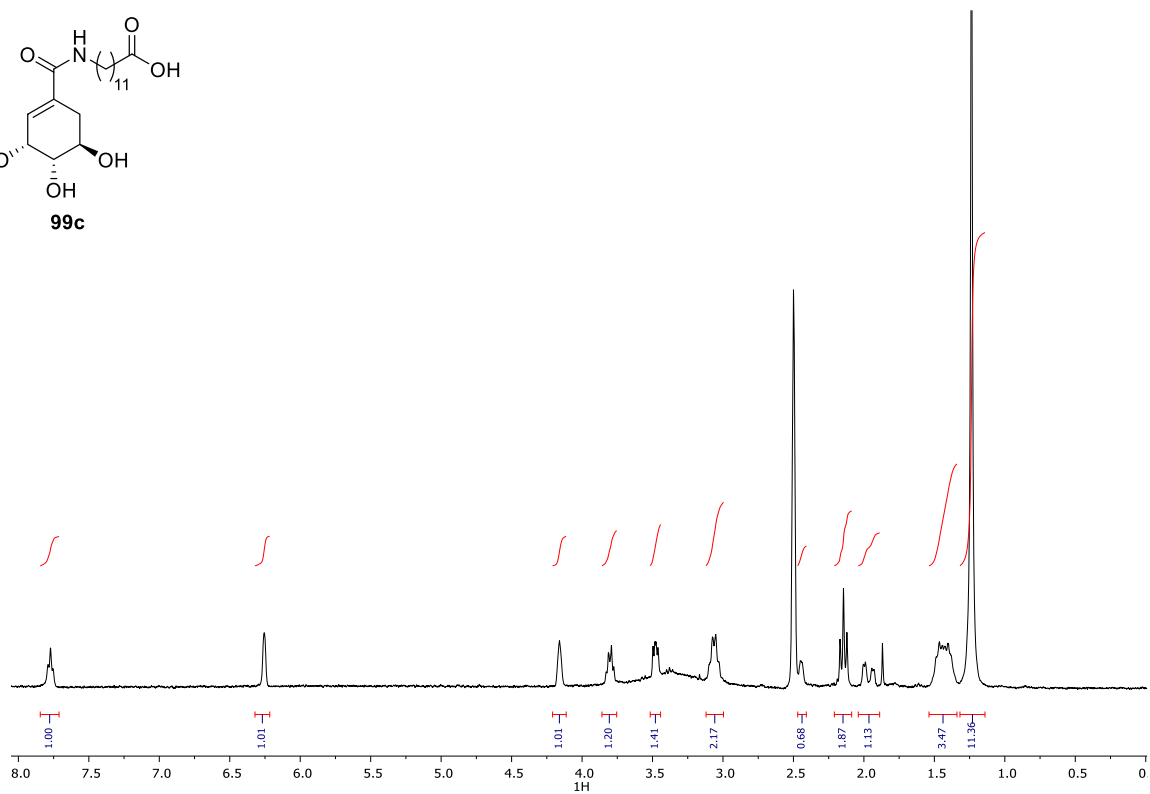
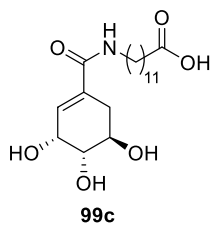
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  1.24 (s, 12H, 6xCH<sub>2</sub>), 1.34 – 1.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.89 – 2.04 (m, 1H, CH), 2.14 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.44 (s, 1H, CH), 3.06 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.48 (dd,  $J = 6.8, 4.0$  Hz, 2H, OCH), 3.75 – 3.86 (m, 1H, OCH), 4.16 (s, 1H, OCH), 6.25 (s, 1H, CH), 7.78 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  24.77 (CH<sub>2</sub>), 26.52 (CH<sub>2</sub>), 28.70 (CH<sub>2</sub>), 28.85 (CH<sub>2</sub>), 28.99 (CH<sub>2</sub>), 29.03 (CH<sub>2</sub>), 29.06 (CH<sub>2</sub>), 29.15 (CH<sub>2</sub>), 30.70 (CH<sub>2</sub>), 34.23 (CH<sub>2</sub>), 38.87 (CH<sub>2</sub>), 65.65 (OCH), 66.79 (OCH), 71.04 (OCH), 131.87 (C=C), 131.92 (C=C), 167.10 (C=O), 175.01 (C=O).

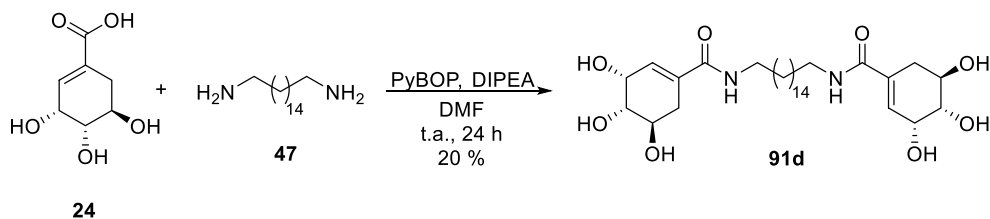
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3307 (OH y NH), 1739 (CO), 1635 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>6</sub>, 372.2377; encontrado, 372.2381.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -11.73 (*c* 0.8, MeOH)



### 5.3.22 Síntesis de la (3*R*,3'*R*,4*S*,4'*S*,5*R*,5'*R*)-*N,N'*-(hexadecano-1,16-diil)bis(3,4,5-trihidroxiciclohex-1-eno-1-carboxamida) (91d)



En un matraz de fondo redondo se disuelve **24** (168 mg, 0.97 mmol) en 5 mL de DMF. Se añaden PyBOP (650 mg, 1.25 mmol) y DIPEA (0.4 mL, 2.34 mmol) y se deja activando 30 minutos. Tras este tiempo se añade **47** (100 mg, 0.39 mmol) y se deja reaccionando a t.a. Tras 24 h de reacción se observa la desaparición del producto de partida (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:2:1, R<sub>f</sub>: 0.1) y la aparición de un nuevo producto de reacción (R<sub>f</sub>: 0.2). Se concentra el disolvente a vacío y el crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:2:1), para obtener **91d** como un sólido blanco amorfo con un rendimiento del 20%.

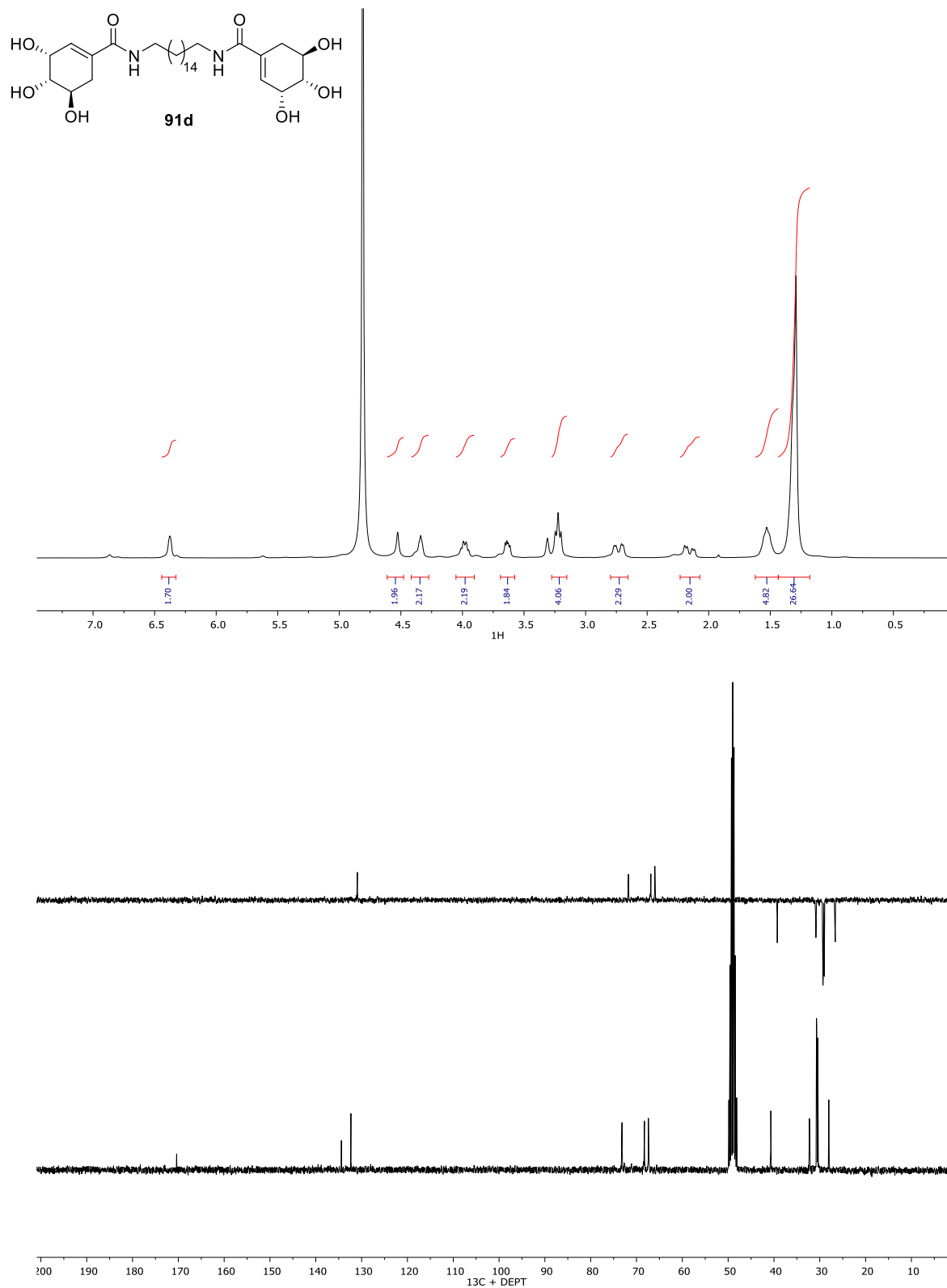
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 1.30 (s, 24H, 12xCH<sub>2</sub>), 1.53 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2.17 (dt, *J* = 17.7, 8.4 Hz, 2H, 2xCH), 2.73 (dd, *J* = 17.8, 5.2 Hz, 2H, 2xCH), 3.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H, 2xNCH<sub>2</sub>), 3.63 (dd, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 2H, 2xOCH), 3.98 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H, 2xOCH), 4.35 (q, *J* = 6.9, 4.2 Hz, 2H, 2xOCH), 4.53 (s, 2H, 2xOH), 6.33 – 6.44 (m, 2H, 2xCH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 28.03 (CH<sub>2</sub>), 30.43 (CH<sub>2</sub>), 30.67 (CH<sub>2</sub>), 30.72 (CH<sub>2</sub>), 32.26 (CH<sub>2</sub>), 40.69 (CH<sub>2</sub>), 67.41 (OCH), 68.27 (OCH), 73.17 (OCH), 132.34 (C=C), 134.42 (C=C), 170.38 (C=O).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3332 (OH y NH), 1622 (CO)

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>30</sub>H<sub>53</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, 569,3731; encontrado, 569,3733.

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** -28.8 (*c* 0.2, MeOH)



## 5.4 Síntesis de amidas derivadas del oseltamivir

### 5.4.1 Procedimientos generales

**Procedimiento general A:** Síntesis de los aldehídos precursores **151**, **152**, **153** y **154**.

En un matraz de fondo redondo se disuelve el aldehído correspondiente en DMSO, se añade  $K_2CO_3$  (4.5 eq) y se desgasifica a 50 °C. Se añade el ácido borónico correspondiente (1 eq) y se desgasifica de nuevo. Se añade  $Pd(PPh_3)_4$  (0.01 eq) y se desgasifica de nuevo. Se deja reaccionando a 120 °C hasta observar por ccf la desaparición del aldehído de partida. Se deja enfriar a t.a. y se diluye la mezcla de reacción con  $H_2O$ , se extrae con AcOEt y se concentra la fase orgánica. El crudo obtenido se somete a cromatografía en columna para obtener el correspondiente aldehído.

**Procedimiento general B:** Síntesis de derivados de oseltamivir vía reacción de Ugi.

En un matraz de fondo redondo se disuelve fosfato de oseltamivir (**34**) (1 eq), ácido 2-(hidroximetil) benzoico (**106**) (0.9 eq), el correspondiente aldehído (1 eq) y el correspondiente isonitrilo (1 eq) en 5 mL de MeOH. La mezcla se agita a t.a. hasta la desaparición total del ácido 2-(hidroximetil) benzoico. Pasado este tiempo el disolvente se concentra a sequedad y el crudo obtenido se somete a cromatografía en columna para obtener el correspondiente éster.

**Procedimiento general C:** Síntesis de derivados de oseltamivir vía reacción de Strecker.

En un matraz de fondo redondo se disuelve fosfato de oseltamivir (**34**) (1 eq), el correspondiente aldehído (0.9 eq) y cianuro potásico (1 eq) en 5 mL de MeOH y se agita a t.a. hasta la desaparición total del aldehído. Pasado este tiempo se concentra el disolvente a vacío y el crudo obtenido se redisuelve en 10 mL de acetato de etilo y se lava con 10 mL de NaOH 1M y salmuera. La fase orgánica se concentra a vacío y el crudo obtenido se somete a cromatografía en columna para obtener el correspondiente éster.

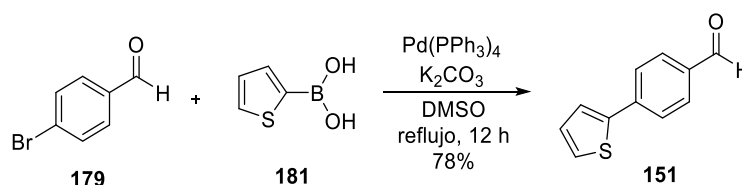
**Procedimiento general D:** Oxidación del grupo nitrilo.

En un matraz de fondo redondo se disuelve el correspondiente nitrilo (1 eq) y  $K_2CO_3$  (0.3 eq) en una mezcla 3:1 de DMSO y  $H_2O_2$  y se deja reaccionando a t.a. Si se observa la aparición de un precipitado blanco se añade MeOH gota a gota hasta total disolución. Una vez se observa la desaparición del nitrilo de partida por ccf se añaden 5 mL de una disolución de  $Na_2S_2O_3$  gota a gota y se extrae con 10 mL de AcOEt tres veces, se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad. El crudo obtenido se somete a cromatografía en columna para obtener la correspondiente amida.

**Procedimiento general E:** Hidrólisis del grupo éster.

En un matraz de fondo redondo se disuelve el correspondiente éster en 5 mL de una mezcla de THF/ $H_2O$  (5:1), se añade LiOH (4 eq) y se deja reaccionando a t.a. hasta observar por ccf la desaparición total del éster de partida. Pasado este tiempo se añaden 5 mL de metanol y sílica y el disolvente se concentra a sequedad. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna para dar lugar a los correspondientes ácidos.

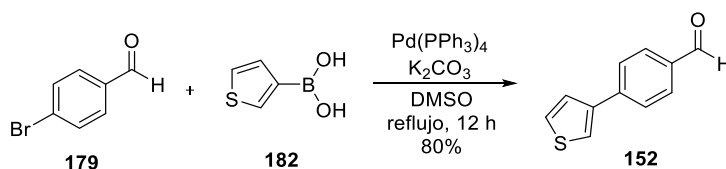
### 5.4.2 Síntesis del 4-(tiofen-2-il)benzaldehído (151)



Se preparó siguiendo el procedimiento general A, usando el aldehído **179** (287 mg, 1.56 mmol), el ácido borónico **181** (200 mg, 1.56 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (950 mg, 7 eq),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (20 mg, 0.015 mmol) y DMSO (5 mL). La cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:5) permitió aislar el producto **151** ( $R_f$ : 0.4) como un sólido amarillento, con un rendimiento del 78%.

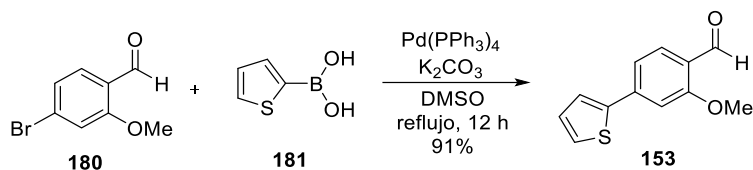
Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía. <sup>Error! Bookmark not defined.</sup>

### 5.4.3 Síntesis del 4-(tiofen-3-il)benzaldehído (152)



Se preparó siguiendo el procedimiento general A, usando el aldehído **179** (287 mg, 1.56 mmol), el ácido borónico **182** (200 mg, 1.56 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (950 mg, 7 eq),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (20 mg, 0.015 mmol) y DMSO (5 mL). La cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:5) permitió aislar el producto **152** ( $R_f$ : 0.4) como un sólido amarillento, con un rendimiento del 80%.

Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>125</sup>

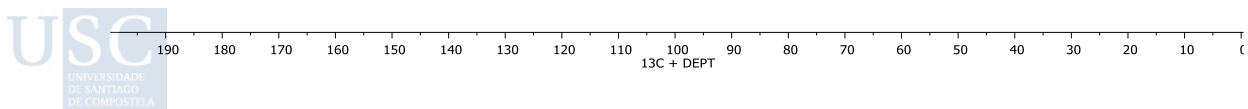
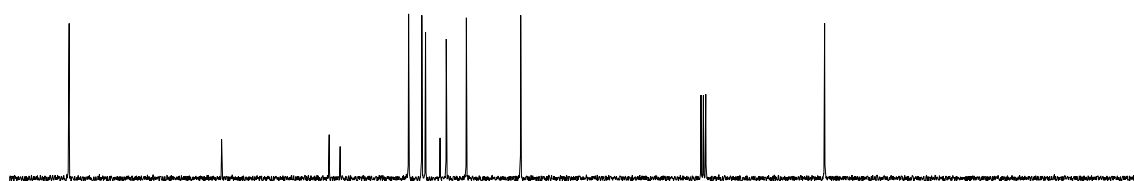
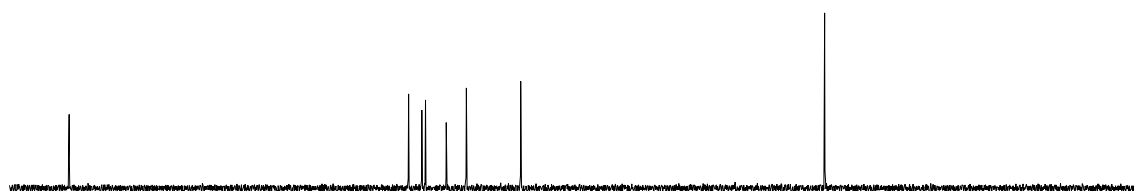
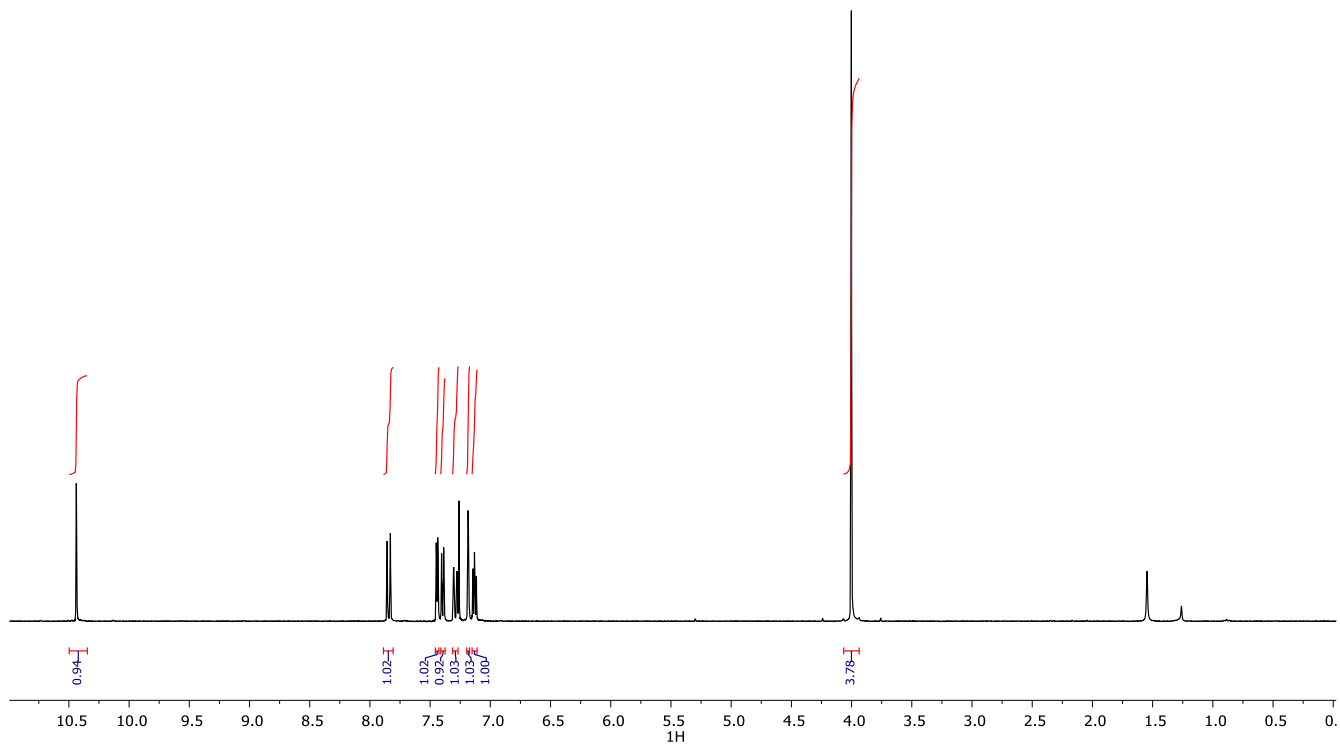
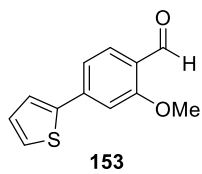
5.4.4 Síntesis del 2-metoxi-4-(tiofen-2-il)benzaldehído (**153**)

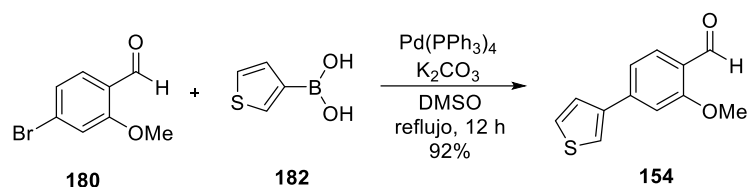
Se preparó siguiendo el procedimiento general A, usando el aldehído **180** (335 mg, 1.56 mmol), el ácido borónico **181** (200 mg, 1.56 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (950 mg, 7 eq), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg, 0.015 mmol) y DMSO (5 mL). La cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:5) permitió aislar el producto **153** (R<sub>f</sub>: 0.4) como un sólido amarillento, con un rendimiento del 91%.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 4.00 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 7.13 (ddd, *J* = 4.9, 3.7, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.29 (ddt, *J* = 8.1, 1.4, 0.8 Hz, 1H), 7.40 (dt, *J* = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.44 (dt, *J* = 3.7, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 10.44 (s, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 55.74, 109.43, 119.03, 122.58, 123.67, 126.24, 126.89, 129.23, 141.32, 143.26, 162.27, 189.19.

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>S, 219.0435; encontrado, 219.0434.



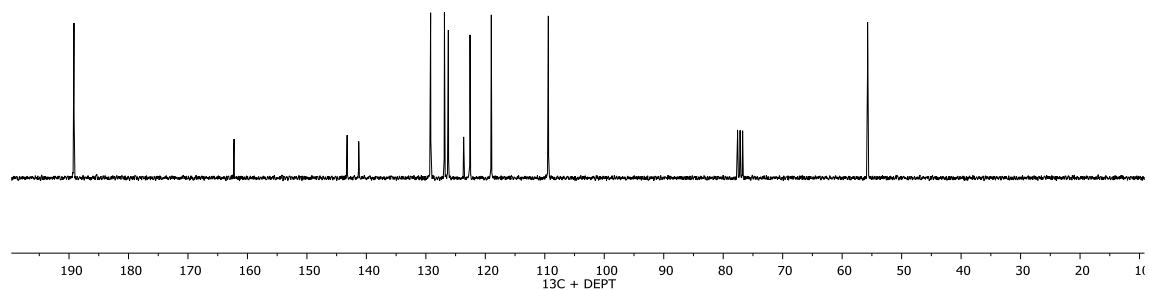
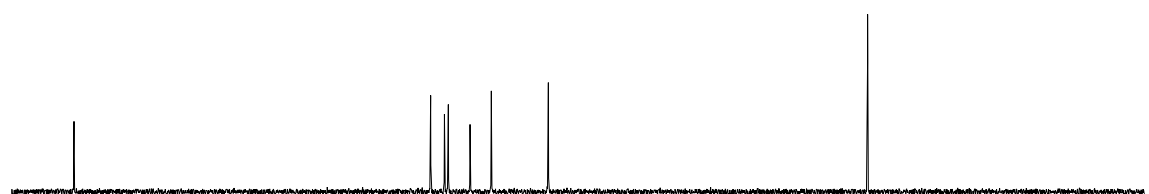
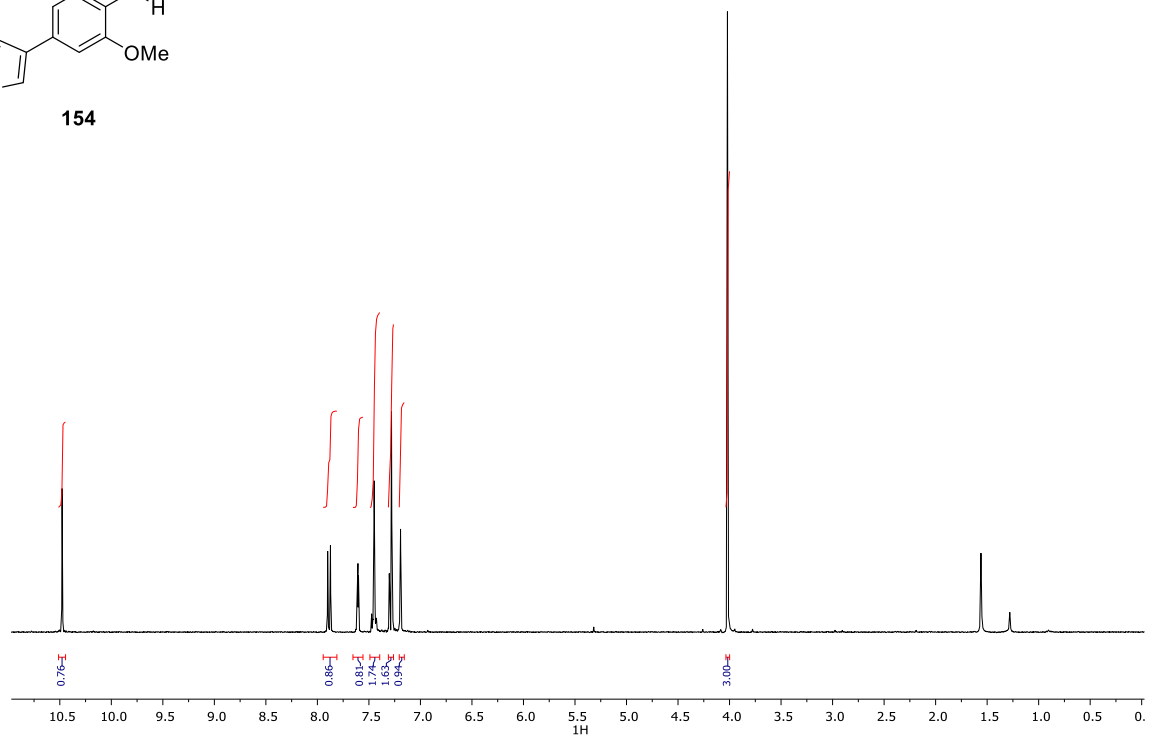
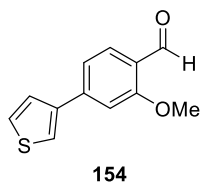
5.4.5 Síntesis del 2-metoxi-4-(tiofen-3-il)benzaldehído (**154**)

Se preparó siguiendo el procedimiento general A, usando el aldehído **180** (335 mg, 1.56 mmol), el ácido borónico **182** (200 mg, 1.56 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (950 mg, 7 eq),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (20 mg, 0.015 mmol) y DMSO (5 mL). La cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:5) permitió aislar el producto **154** ( $R_f$ : 0.4) como un sólido amarillento, con un rendimiento del 92%.

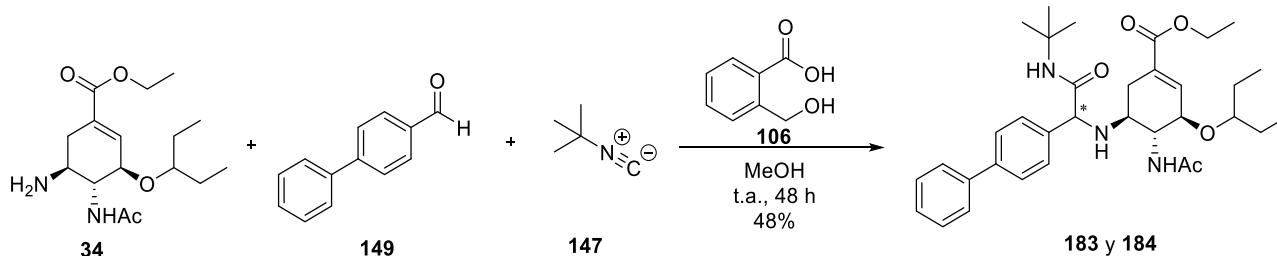
**RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4.00 – 4.04 (m, 3H), 7.20 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.26 – 7.31 (m, 1H), 7.40 – 7.49 (m, 2H), 7.61 (ddt,  $J = 2.6, 1.6, 0.8$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 10.48 (s, 1H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55.72, 109.40, 118.99, 122.57, 123.64, 126.22, 126.88, 129.19, 141.29, 143.23, 162.25, 189.17.

**EMAR (ESI $^+$ ):** calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{S}$ , 219.0435; encontrado, 219.0434.

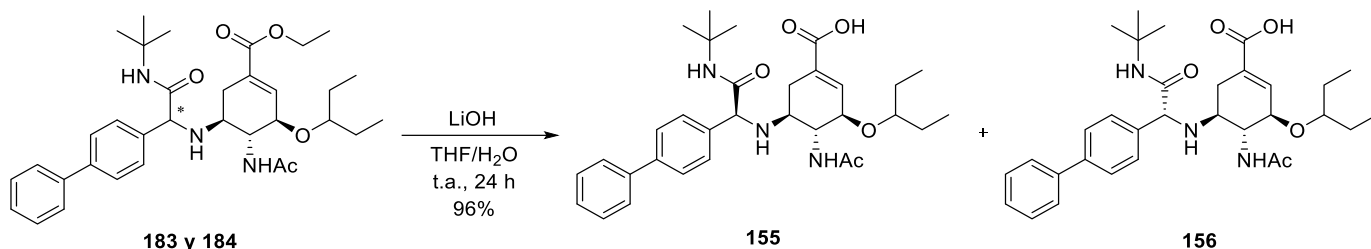


**5.4.6 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)amino)-4-acetamido-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**183**) y del (3*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*R*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)amino)-4-acetamido-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**184**)**



Se prepararon siguiendo el procedimiento general B, usando fosfato de oseltamivir (**34**) (100 mg, 0.25 mmol), el aldehído **149** (44 mg, 0.25 mmol), el isonitrilo **147** (20 mg, 0.25 mmol) y el ácido 2-(hidroximetil)benzoico (**106**) (33 mg, 0.23 mmol) en 1.5 mL de MeOH. La cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:1) permitió aislar los productos **183** y **184** ( $R_f$ : 0.4) como mezcla diastereoisomérica, con un rendimiento del 48%.

**5.4.7 Síntesis del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*S*)-1-([1,1'-bifenilo]-4-il)-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)amino)-4-acetamido-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (155) y del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*R*)-1-([1,1'-bifenilo]-4-il)-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)amino)-4-acetamido-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (156)**



Se prepararon siguiendo el procedimiento general E, usando la mezcla de diastereoisómeros **183+184** (15 mg, 0.03 mmol), LiOH (10 mg, 0.25 mmol) en 2 mL de una mezcla THF/H<sub>2</sub>O 5:1. La cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:1:0.5) permitió separar los dos diastereoisómeros **155** y **156** como productos puros, con rendimientos del 49% (D1) y 47% (D2).

Compuesto D1

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 0.87 (td, *J* = 7.3, 5.0 Hz, 7H), 1.34 (s, 11H), 1.40 – 1.56 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 2.29 (dt, *J* = 35.6, 8.4 Hz, 1H), 2.65 – 2.87 (m, 2H), 3.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.88 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.52 (m, 4H), 7.60 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 4H).

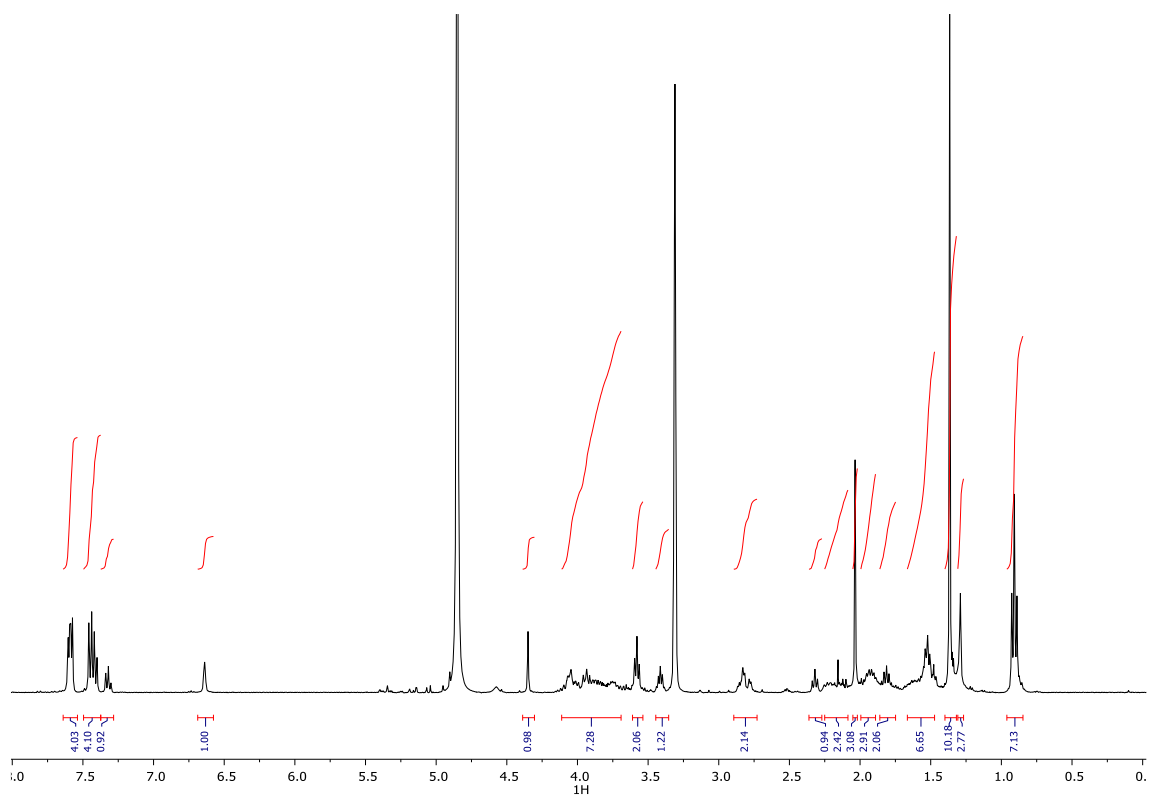
Compuesto D2

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 7H), 1.29 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 1.37 (s, 10H), 1.47 – 1.67 (m, 7H), 1.81 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.89 – 1.99 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.09 – 2.25 (m, 2H), 2.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.82 (td, *J* = 17.6, 16.2, 5.2 Hz, 2H), 3.41 (p, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.69 – 4.11 (m, 7H), 4.35 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.28 – 7.37 (m, 1H), 7.43 (dd, *J* = 15.4, 7.9 Hz, 4H), 7.59 (ddt, *J* = 7.1, 3.9, 1.8 Hz, 4H).

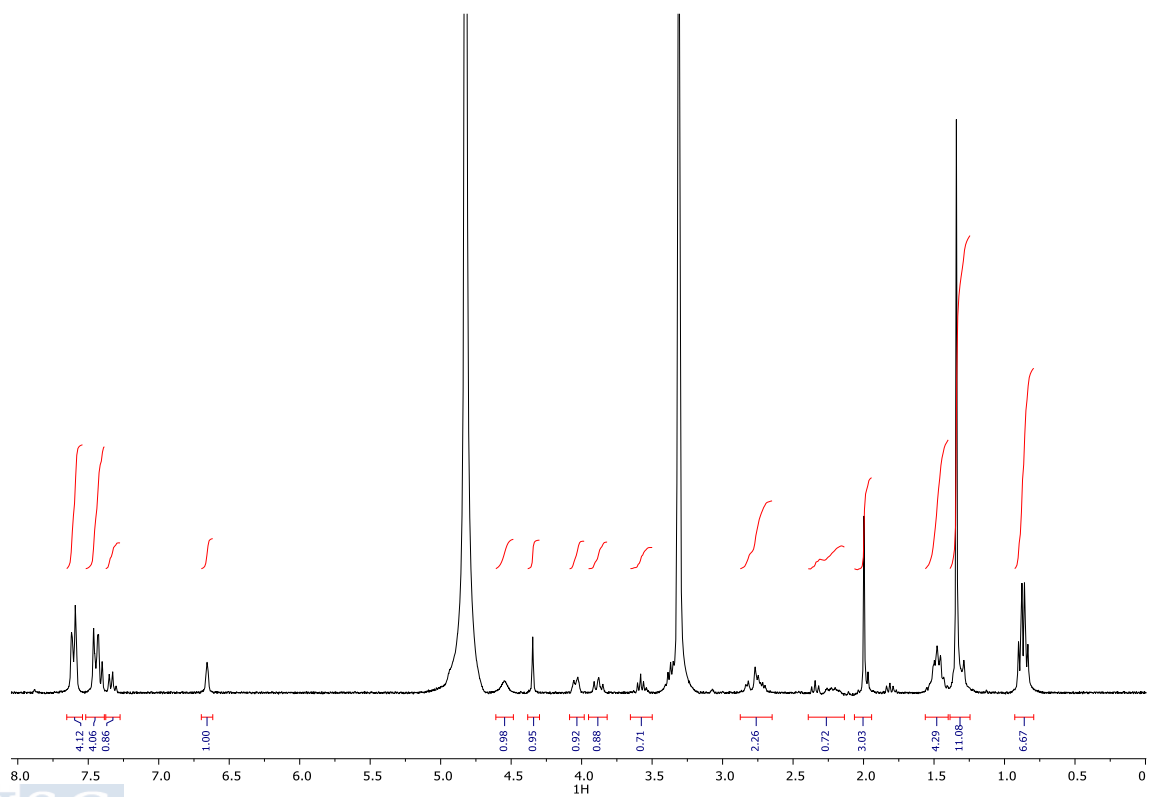
Compuesto D1 y D2

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 9.60, 9.84, 23.12, 26.73, 27.22, 28.85, 32.51, 48.15, 48.43, 48.72, 49.00, 49.28, 49.57, 49.85, 52.04, 55.49, 56.61, 65.98, 76.80, 83.40, 127.94, 128.34, 128.50, 129.02, 129.90, 142.37, 173.88, 174.14.

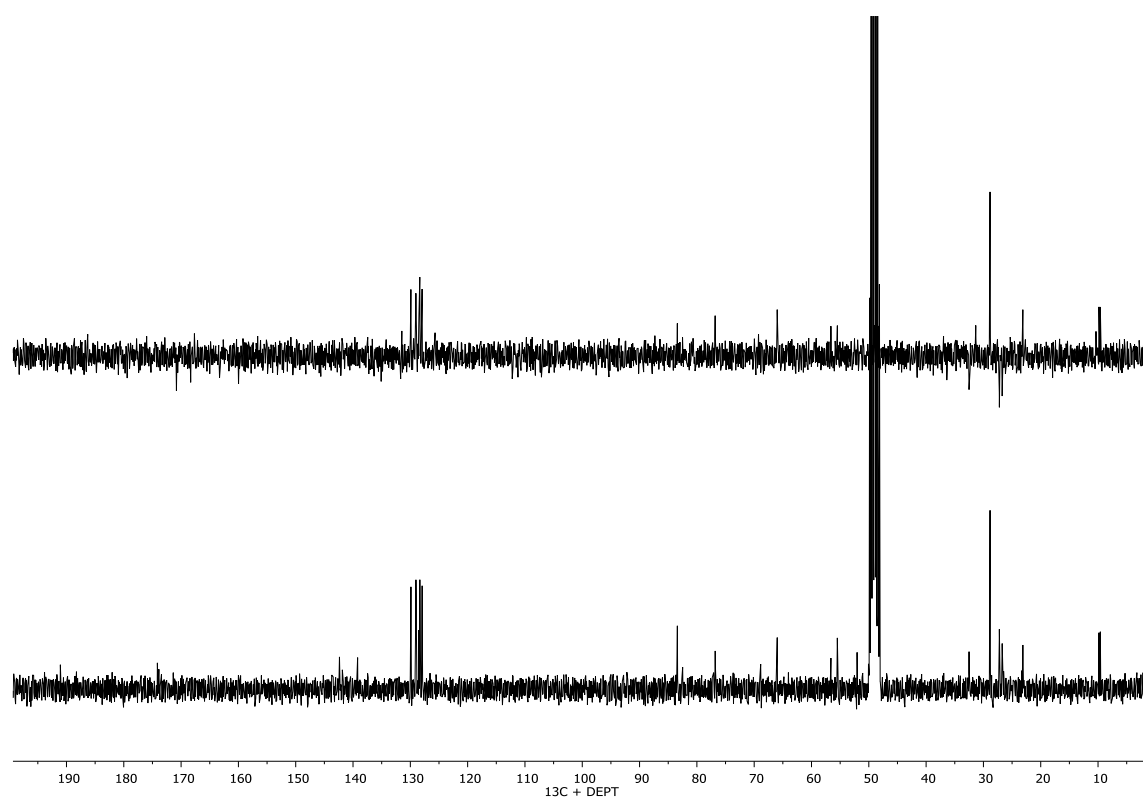
Compuesto D1



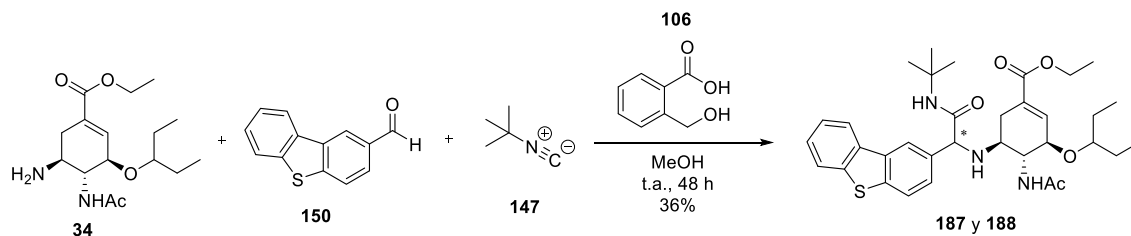
Compuesto D2



Compuesto D1 y D2

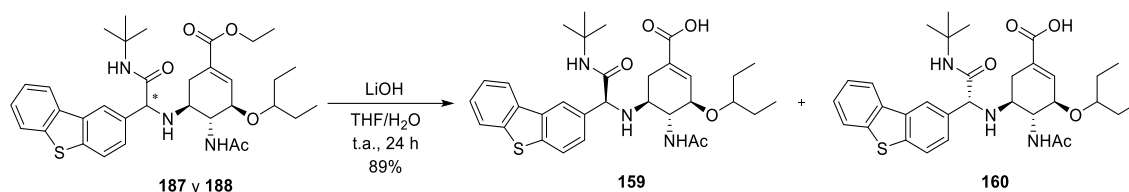


**5.4.8 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-(*tert*-butilamino)-1-(dibenzo[*b,d*]tiophen-2-il)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**187**) y del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-2-(*tert*-butilamino)-1-(dibenzo[*b,d*]tiophen-2-il)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**188**)**



Se preparó siguiendo el procedimiento general B, usando fosfato de oseltamivir (**34**) (100 mg, 0.25 mmol), el aldehído **150** (53 mg, 0.25 mmol), el isonitrilo **147** (20 mg, 0.25 mmol) y el ácido 2-(hidroximetil)benzoico (**106**) (33 mg, 0.23 mmol) en 1.5 mL de MeOH. La cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:1) permitió aislar los productos **187+188** ( $R_f$ : 0.4) como mezcla diastereoisomérica, con un rendimiento del 36%.

**5.4.9 Síntesis del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-(*tert*-butilamino)-1-(dibenzo[*b,d*]tiophen-2-il)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (159) y del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-(*tert*-butilamino)-1-(dibenzo[*b,d*]tiophen-2-il)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (160)**



Se prepararon siguiendo el procedimiento general E, usando la mezcla de diastereoisómeros **187+188** (40 mg, 0.06 mmol), LiOH (25 mg, 0.62 mmol) en 4 mL de una mezcla THF/H<sub>2</sub>O 5:1. La cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:1:0.5) permitió separar los dos diastereoisómeros **159** y **160** como productos puros, con rendimientos del 46% (D1) y 43% (D2).

**Compuesto D1**

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 0.84 (td, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.45 (s, 4H), 1.97 (s, 3H), 2.18 – 2.37 (m, 1H), 2.82 (dd, *J* = 15.5, 9.7 Hz, 2H), 3.89 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.42 – 7.55 (m, 3H), 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.26 (t, *J* = 3.5 Hz, 2H).

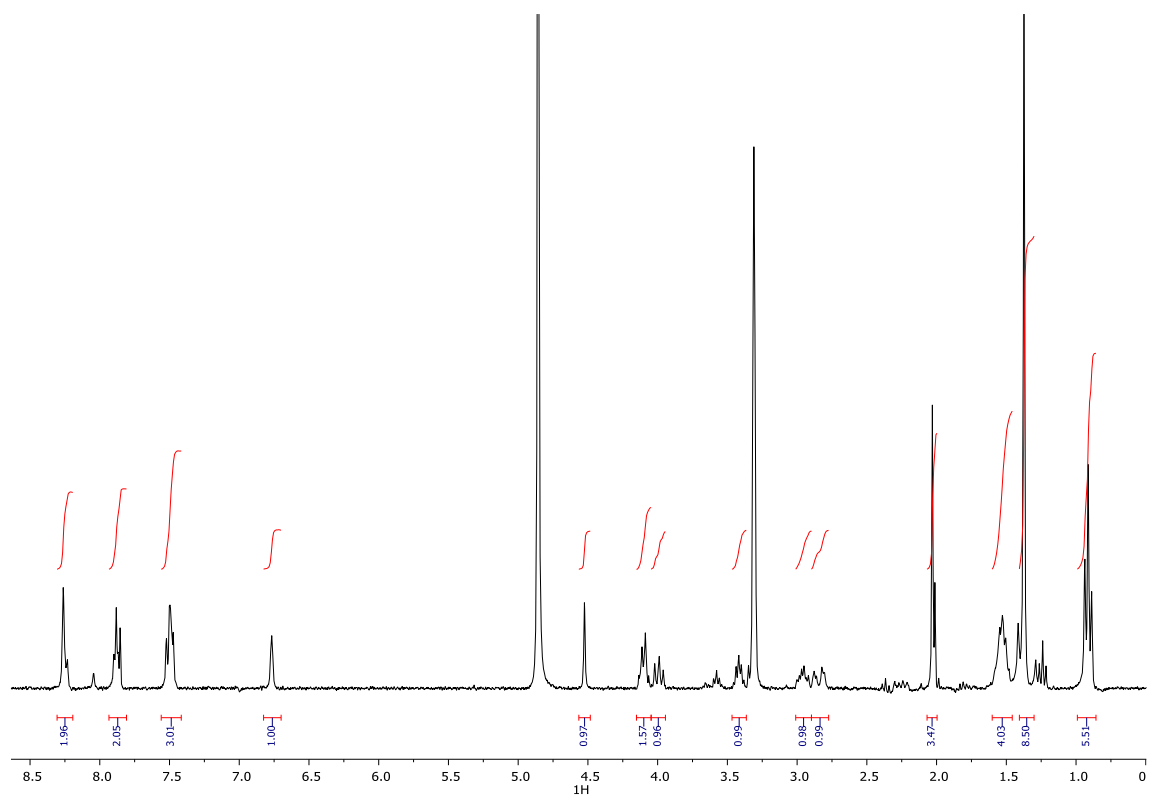
**Compuesto D2**

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.37 (s, 8H), 1.46 – 1.60 (m, 4H), 2.02 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 2.85 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.90 – 3.01 (m, 1H), 3.41 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.52 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.88 (dd, *J* = 8.6, 4.9 Hz, 2H), 8.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H).

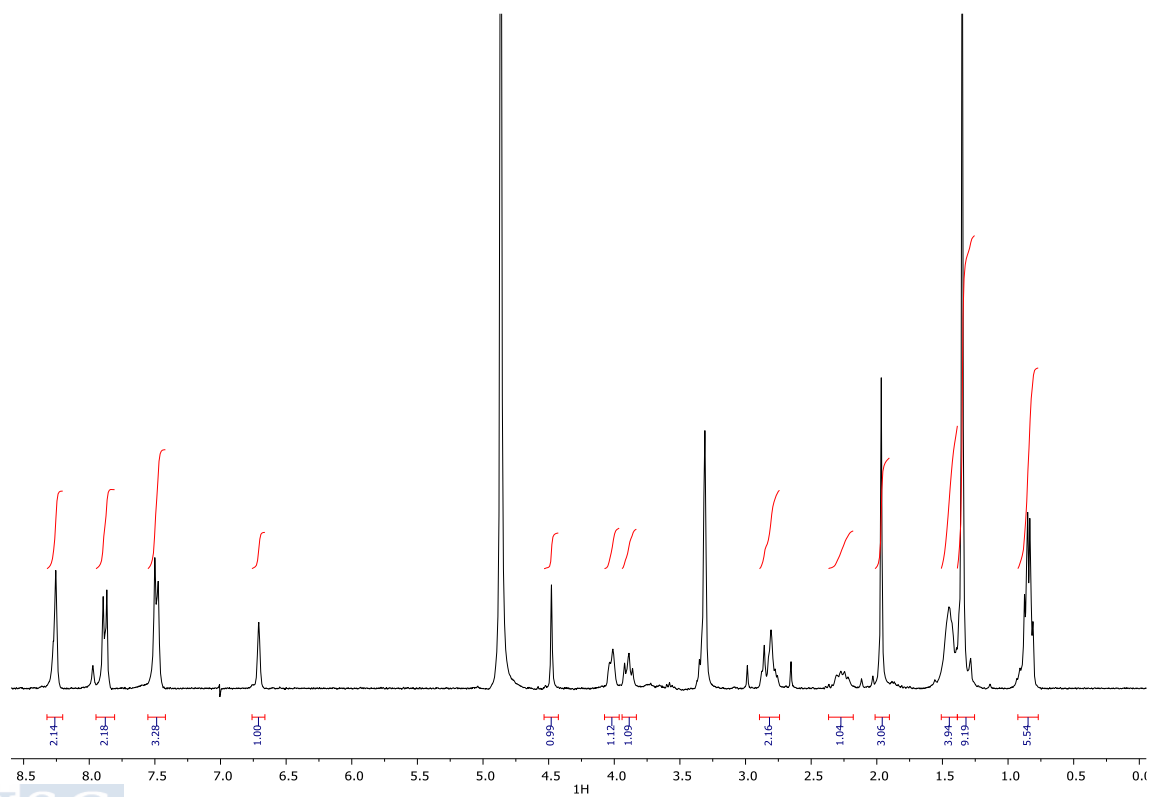
**Compuesto D1 y D2**

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 9.58, 9.82, 23.12, 26.71, 27.19, 28.85, 32.49, 48.15, 48.43, 48.72, 49.00, 49.28, 49.57, 49.85, 52.08, 55.65, 56.58, 66.42, 76.65, 83.33, 121.82, 122.79, 123.87, 124.09, 125.68, 127.01, 128.16, 131.33, 136.54, 137.06, 137.16, 137.70, 140.40, 141.12, 174.06.

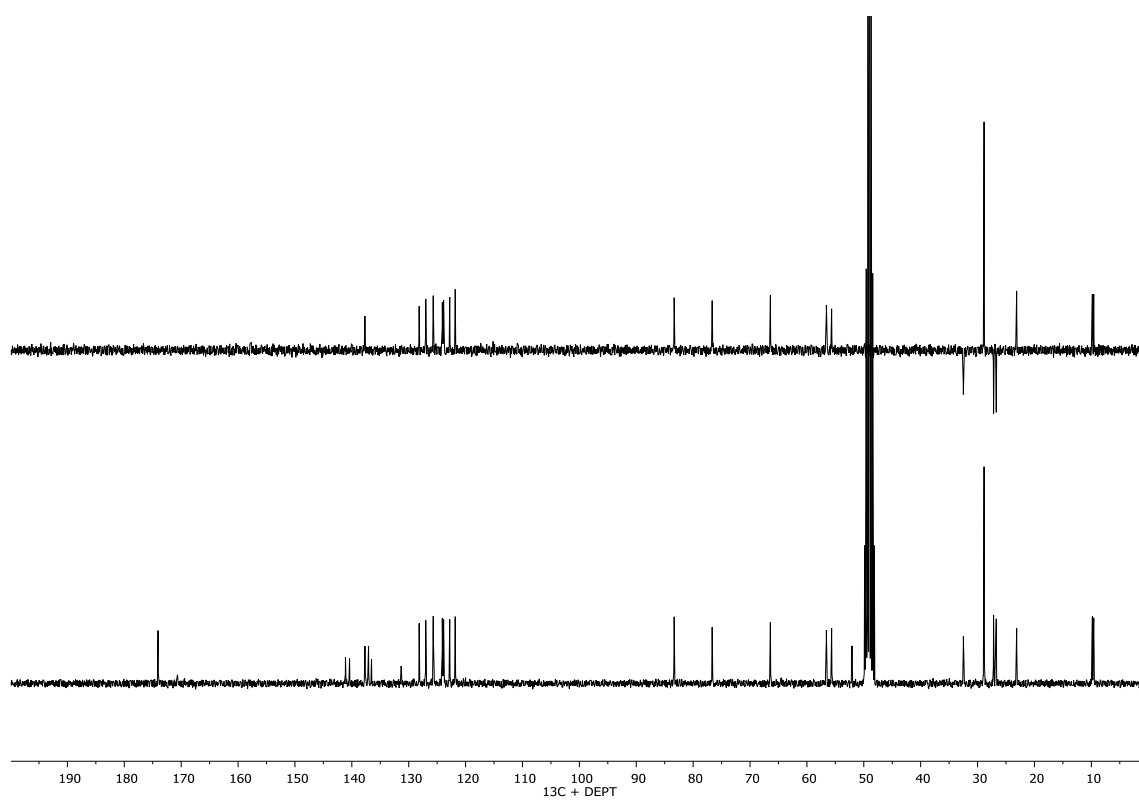
Compuesto D1



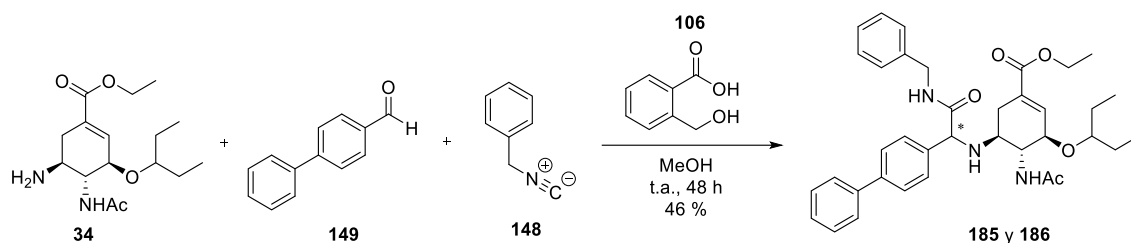
Compuesto D2



## Compuesto D1 y D2

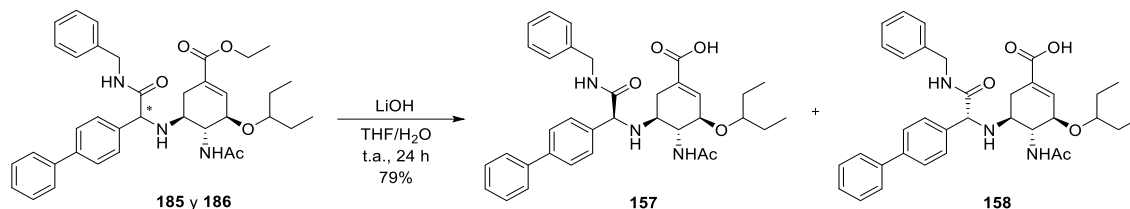


**5.4.10 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*S*)-1-([1,1'-bifenilo]-4-il)-2-(bencilamino)-2-oxoetil)amino)-4-acetamido-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**185**) y del (3*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*S*)-1-([1,1'-bifenilo]-4-il)-2-(bencilamino)-2-oxoetil)amino)-4-acetamido-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**186**)**



Se prepararon siguiendo el procedimiento general B, usando fosfato de oseltamivir (**34**) (100 mg, 0.25 mmol), el aldehído **149** (44 mg, 0.25 mmol), el isonitrilo **148** (29 mg, 0.25 mmol) y el ácido 2-(hidroximetil)benzoico (**106**) (33 mg, 0.23 mmol) en 1.5 mL de MeOH. La cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:1) permitió aislar los productos **185**+**186** ( $R_f$ : 0.4) como mezcla diastereoisomérica, con un rendimiento del 46%.

**5.4.11 Síntesis del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*S*)-1-([1,1'-bifenilo]-4-il)-2-(bencilamino)-2-oxoetil)amino)-4-acetamido-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (157) y del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*R*)-1-([1,1'-bifenilo]-4-il)-2-(bencilamino)-2-oxoetil)amino)-4-acetamido-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (158)**



Se preparó siguiendo el procedimiento general E, usando la mezcla de diastereoisómeros **185+186** (15 mg, 0.025 mmol), LiOH (10 mg, 0.25 mmol) en 1 mL de una mezcla THF/H<sub>2</sub>O 5:1. La cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:1:0.5) permitió separar los dos diastereoisómeros **157** y **158** como productos puros, con rendimientos del 41% (D1) y 38% (D2).

Compuesto D1

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  0.90 (q,  $J = 7.7$  Hz, 8H), 1.52 (dd,  $J = 10.6, 5.3$  Hz, 5H), 1.96 (s, 4H), 2.09 – 2.26 (m, 2H), 2.85 (td,  $J = 14.4, 5.4$  Hz, 2H), 3.40 (p,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.67 – 3.76 (m, 3H), 3.93 (t,  $J = 9.4$  Hz, 2H), 4.06 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 14.0$  Hz, 2H), 6.72 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.16 – 7.39 (m, 7H), 7.39 – 7.53 (m, 5H), 7.54 – 7.65 (m, 5H).

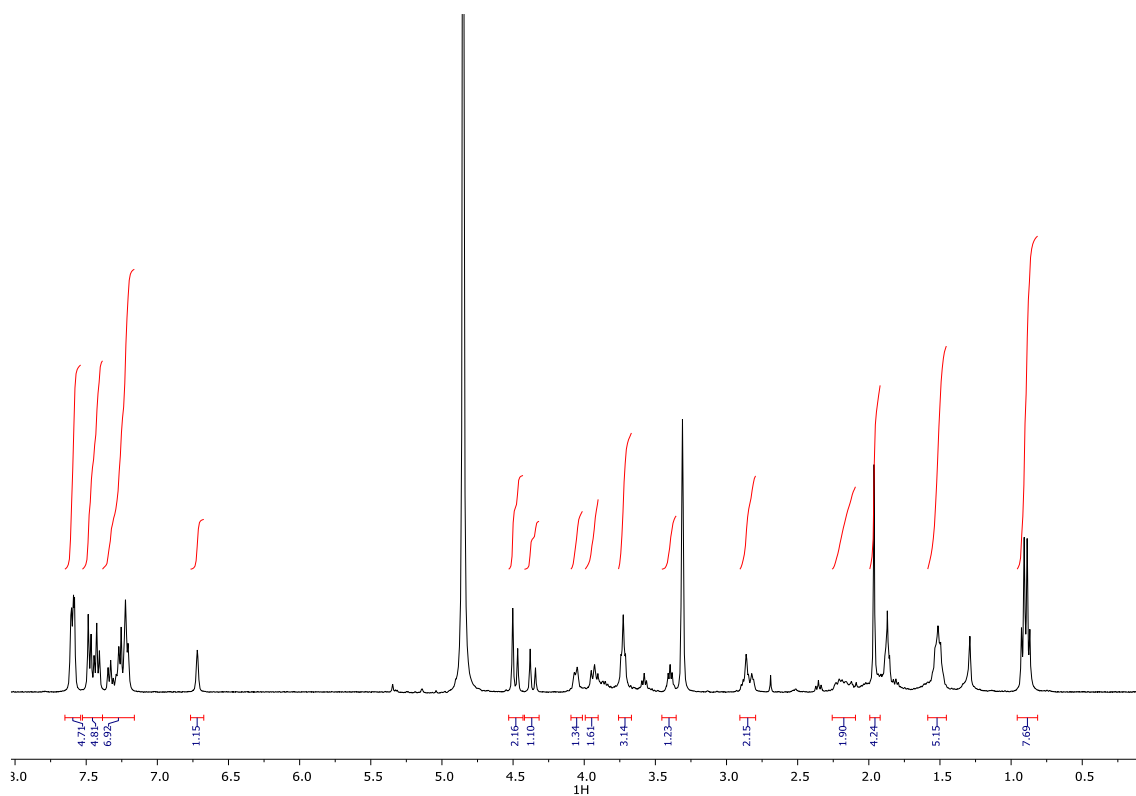
Compuesto D2

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  0.86 (q,  $J = 7.1$  Hz, 6H), 1.46 (d,  $J = 9.3$  Hz, 4H), 1.98 (s, 4H), 2.76 (d,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 3.57 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.87 (t,  $J = 9.5$  Hz, 2H), 4.01 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.22 (q,  $J = 7.3, 6.7$  Hz, 5H), 7.35 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 13.6, 7.5$  Hz, 4H), 7.61 (d,  $J = 7.7$  Hz, 5H).

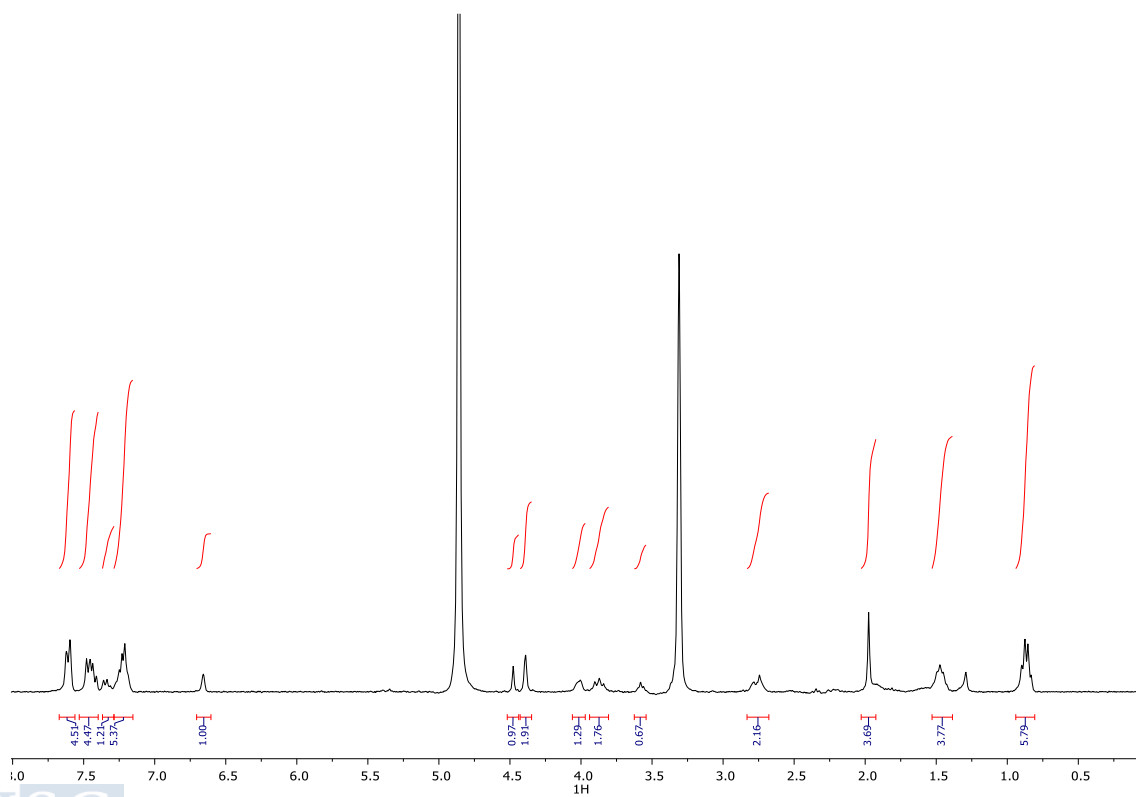
Compuesto D1 y D2

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  9.63, 9.90, 23.10, 26.49, 26.75, 27.23, 32.06, 44.10, 48.36, 48.57, 48.79, 49.00, 49.21, 49.43, 49.64, 55.57, 56.43, 64.36, 68.86, 77.25, 83.37, 127.95, 128.22, 128.30, 128.49, 128.98, 129.60, 129.88, 137.00, 139.92, 142.26, 174.01, 174.85.

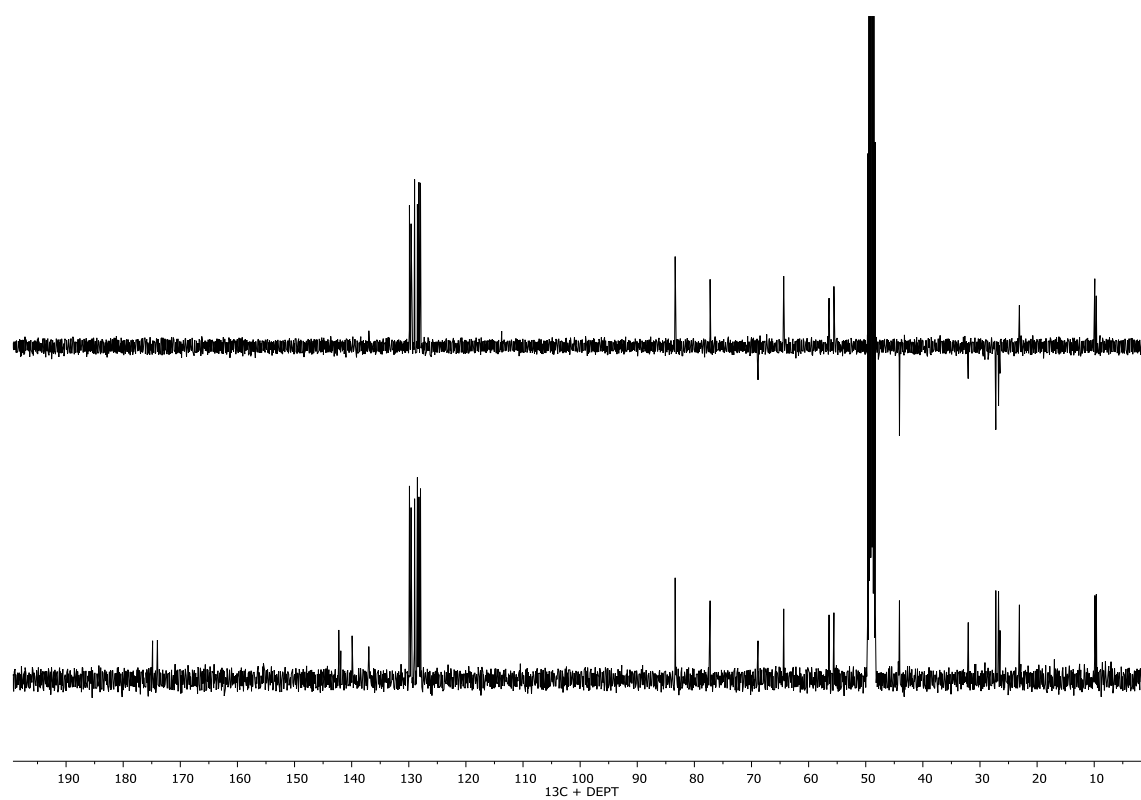
Compuesto D1



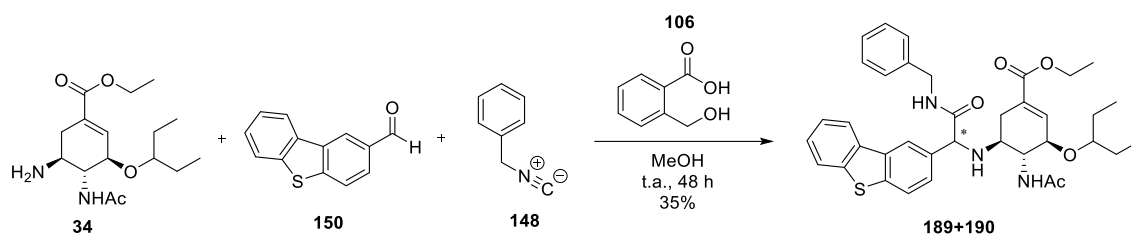
Compuesto D2



## Compuesto D1 y D2

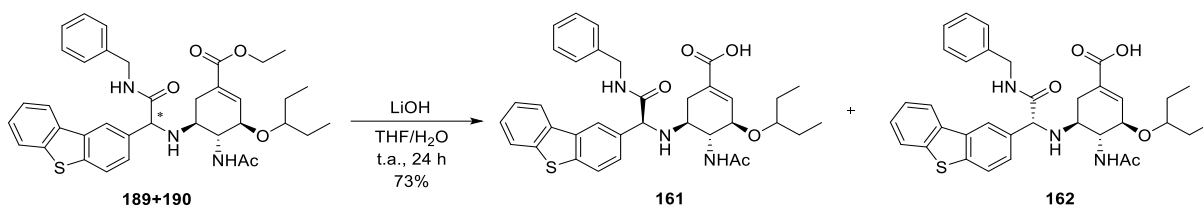


**5.4.12 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-(bencilamino)-1-(dibenzo[*b,d*]tiophen-2-il)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**189**) y del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-2-(bencilamino)-1-(dibenzo[*b,d*]tiophen-2-il)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**190**)**



Se prepararon siguiendo el procedimiento general B, usando fosfato de oseltamivir (**34**) (100 mg, 0.25 mmol), el aldehído **150** (53 mg, 0.25 mmol), el isonitrilo **148** (29 mg, 0.25 mmol) y el ácido 2-(hidroximetil)benzoico (**106**) (33 mg, 0.23 mmol) en 1.5 mL de MeOH. La cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:1) permitió aislar los productos **189+190** ( $R_f$ : 0.4) como mezcla diastereoisomérica, con un rendimiento del 35%.

**5.4.13 Síntesis del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-(bencilamino)-1-(dibenzo[*b,d*]tiofen-2-il)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (161) y del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-2-(bencilamino)-1-(dibenzo[*b,d*]tiofen-2-il)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (162)**



Se prepararon siguiendo el procedimiento general E, usando la mezcla de diastereoisómeros **189+190** (21 mg, 0.032 mmol), LiOH (15 mg, 0.37 mmol) en 2 mL de una mezcla THF/H<sub>2</sub>O 5:1. La cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:1:0.5) permitió separar los dos diastereoisómeros **161** y **162** como productos puros, con rendimientos del 34% (D1) y 39% (D2) respectivamente.

**Compuesto D1**

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 0.84 (q, *J* = 7.5 Hz, 7H), 1.37 – 1.52 (m, 5H), 1.95 (s, 4H), 2.26 (ddt, *J* = 18.7, 10.7, 2.9 Hz, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.75 – 2.90 (m, 3H), 3.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 10.0, 8.3 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.16 – 7.28 (m, 5H), 7.45 – 7.54 (m, 3H), 7.89 (dd, *J* = 8.7, 3.2 Hz, 2H), 8.17 – 8.23 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H).

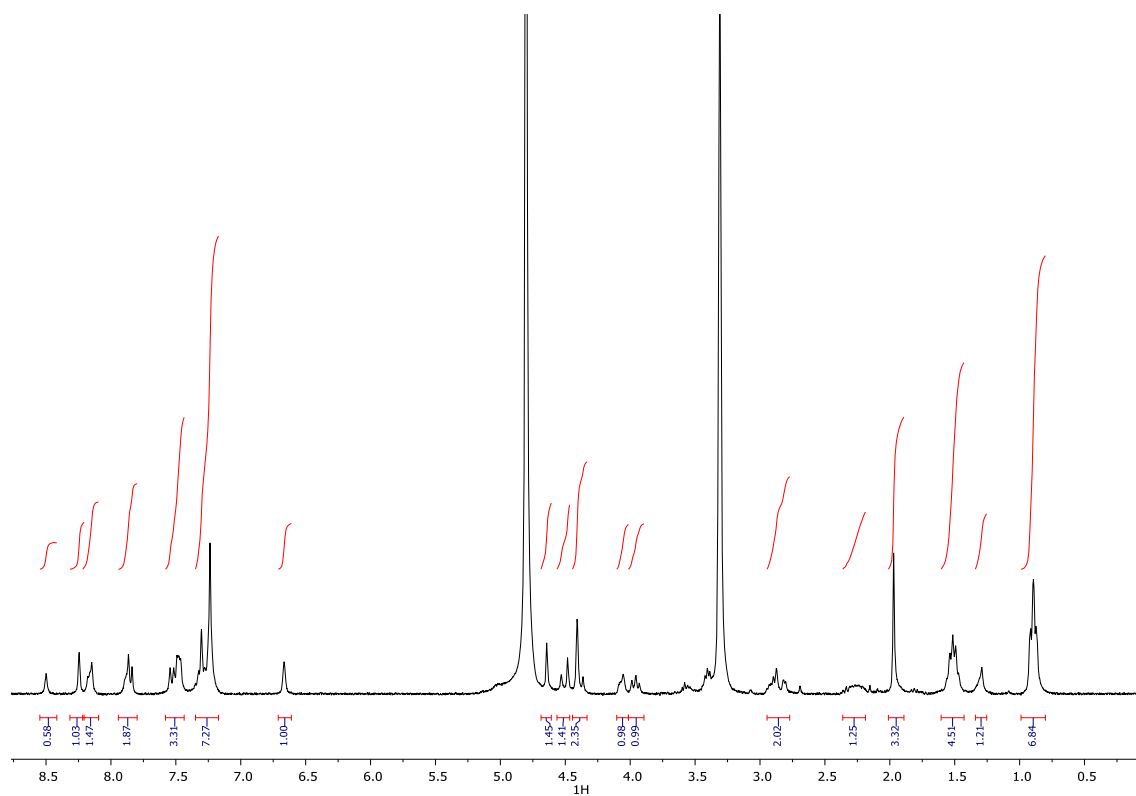
**Compuesto D2**

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 0.90 (td, *J* = 7.6, 2.6 Hz, 7H), 1.29 (s, 1H), 1.43 – 1.61 (m, 5H), 1.97 (s, 3H), 2.29 (d, *J* = 27.3 Hz, 1H), 2.77 – 2.95 (m, 2H), 3.96 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.39 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 4.51 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 19.6 Hz, 7H), 7.50 (dd, *J* = 17.3, 7.4 Hz, 3H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.50 (s, 1H).

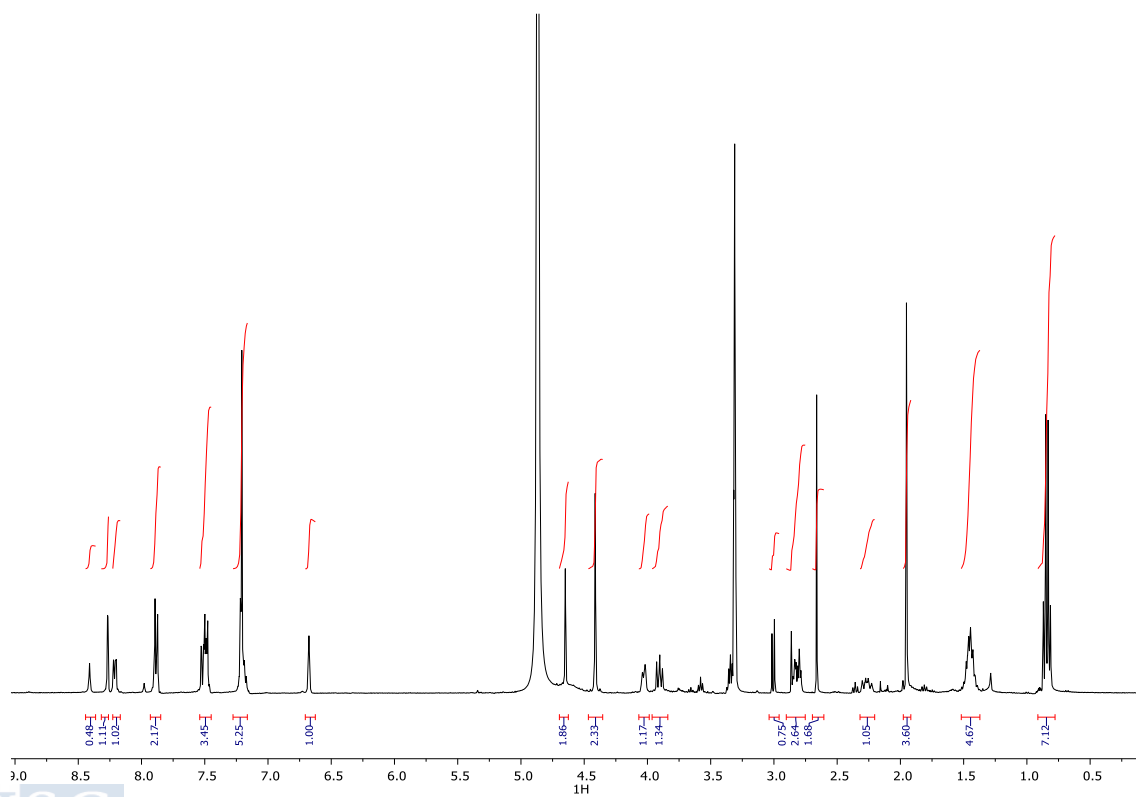
**Compuesto D1 y D2**

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 9.64, 9.89, 23.15, 26.73, 27.22, 32.34, 42.69, 44.09, 48.36, 48.57, 48.79, 49.00, 49.21, 49.43, 49.64, 55.72, 56.48, 64.64, 77.34, 83.27, 121.62, 122.78, 123.84, 123.94, 125.62, 127.34, 128.11, 128.27, 128.30, 128.50, 128.54, 129.61, 133.42, 135.83, 136.56, 137.05, 137.73, 139.87, 140.26, 141.11, 163.62, 174.02, 175.00.

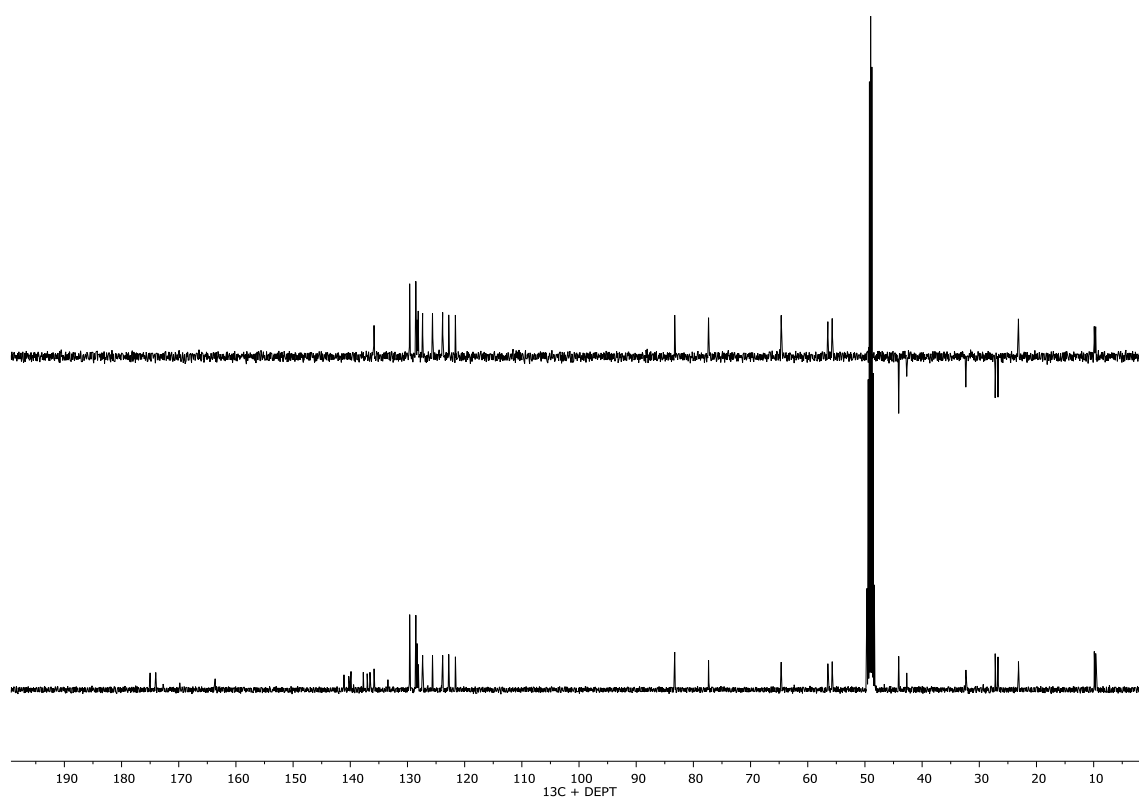
Compuesto D1



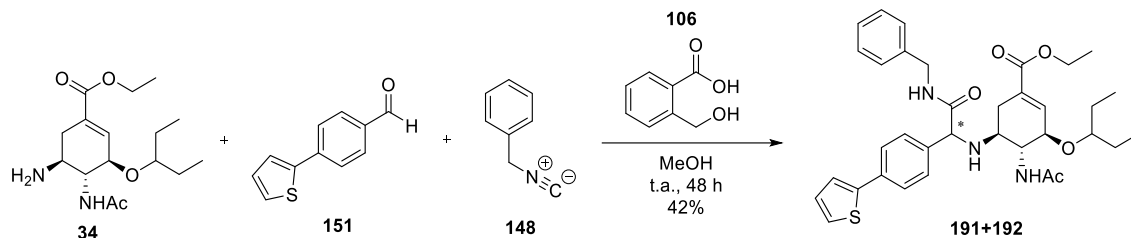
Compuesto D2



Compuesto D1 y D2

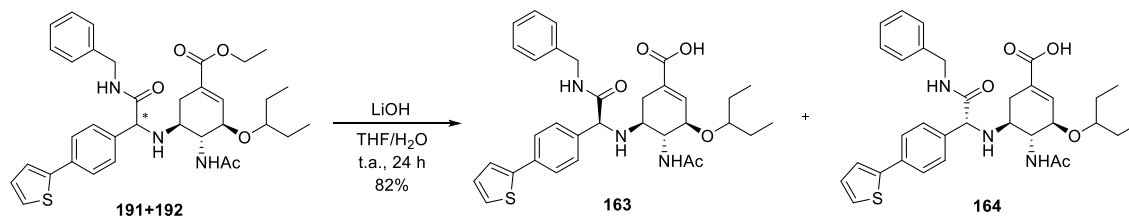


**5.4.14 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-(bencilamino)-2-oxo-1-(4-(tiofen-2-il)fenil)etil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (191) y del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-2-(bencilamino)-2-oxo-1-(4-(tiofen-2-il)fenil)etil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (192)**



Se prepararon siguiendo el procedimiento general B, usando fosfato de oseltamivir (**34**) (100 mg, 0.25 mmol), el aldehído **151** (46 mg, 0.25 mmol), el isonitrilo **148** (29 mg, 0.25 mmol) y el ácido 2-(hidroximetil)benzoico (**106**) (33 mg, 0.23 mmol) en 1.5 mL de MeOH. La cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:1) permitió aislar los productos **191**+**192** ( $R_f$ : 0.4) como mezcla diastereoisomérica, con un rendimiento del 42%.

**5.4.15 Síntesis del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-(bencilamino)-2-oxo-1-(4-(tiofen-2-il)fenil)etil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (163) y del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-2-(bencilamino)-2-oxo-1-(4-(tiofen-2-il)fenil)etil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (164)**



Se prepararon siguiendo el procedimiento general E, usando la mezcla de diastereoisómeros **191+192** (29 mg, 0.047 mmol), LiOH (18 mg, 0.45 mmol) en 3 mL de una mezcla THF/H<sub>2</sub>O 5:1. La cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:1:0.5) permitió separar los dos diastereoisómeros **163** y **164** como productos puros, con rendimientos del 40% (D1) y 42% (D2).

**Compuesto D1**

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 0.90 (q, *J* = 6.9 Hz, 5H), 1.44 – 1.60 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 2.16 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.82 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 3.36 – 3.42 (m, 1H), 3.91 (t, *J* = 9.4 Hz, 2H), 4.04 (s, 1H), 4.29 – 4.52 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 7.08 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.25 (dt, *J* = 15.2, 7.8 Hz, 4H), 7.39 (dd, *J* = 15.0, 7.2 Hz, 3H), 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H).

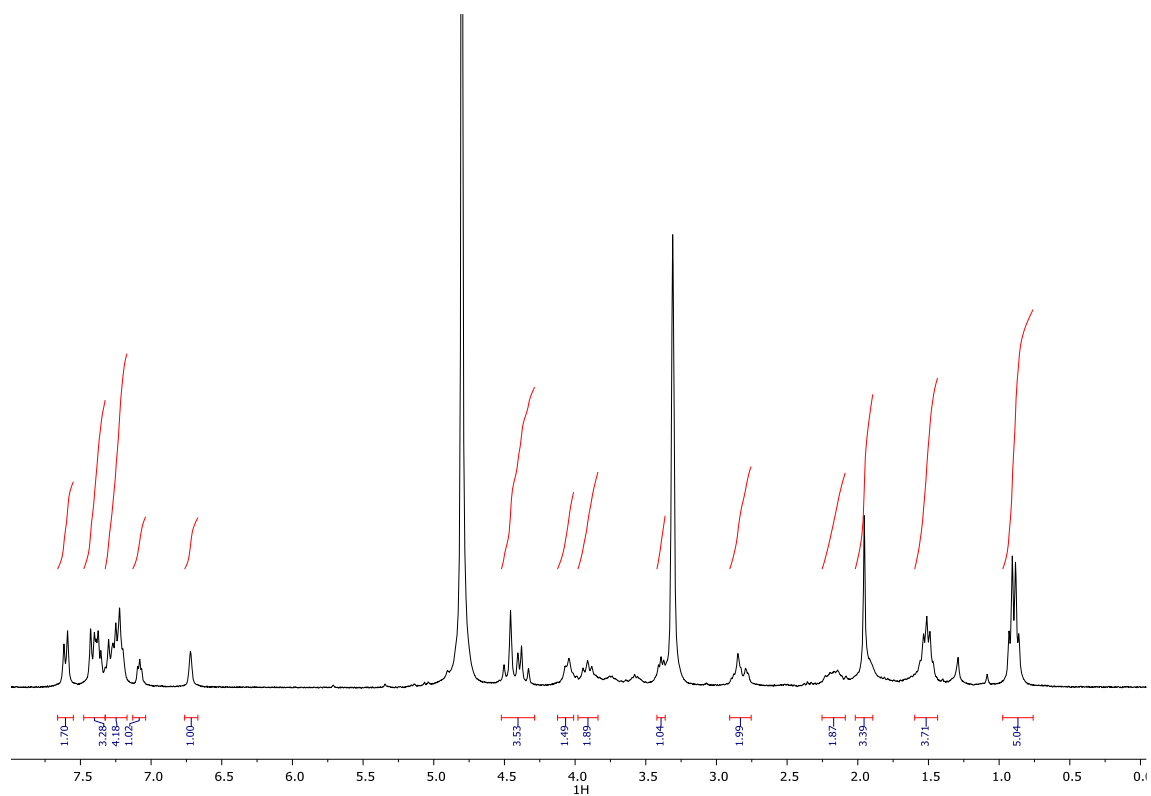
**Compuesto D2**

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 0.86 (q, *J* = 7.5 Hz, 6H), 1.40 – 1.54 (m, 4H), 1.97 (s, 3H), 2.14 – 2.25 (m, 1H), 2.69 – 2.80 (m, 2H), 3.35 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 10.1, 8.4 Hz, 1H), 3.95 – 4.07 (m, 1H), 4.29 – 4.48 (m, 3H), 6.69 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 7.16 – 7.29 (m, 5H), 7.33 – 7.46 (m, 4H), 7.58 – 7.67 (m, 2H).

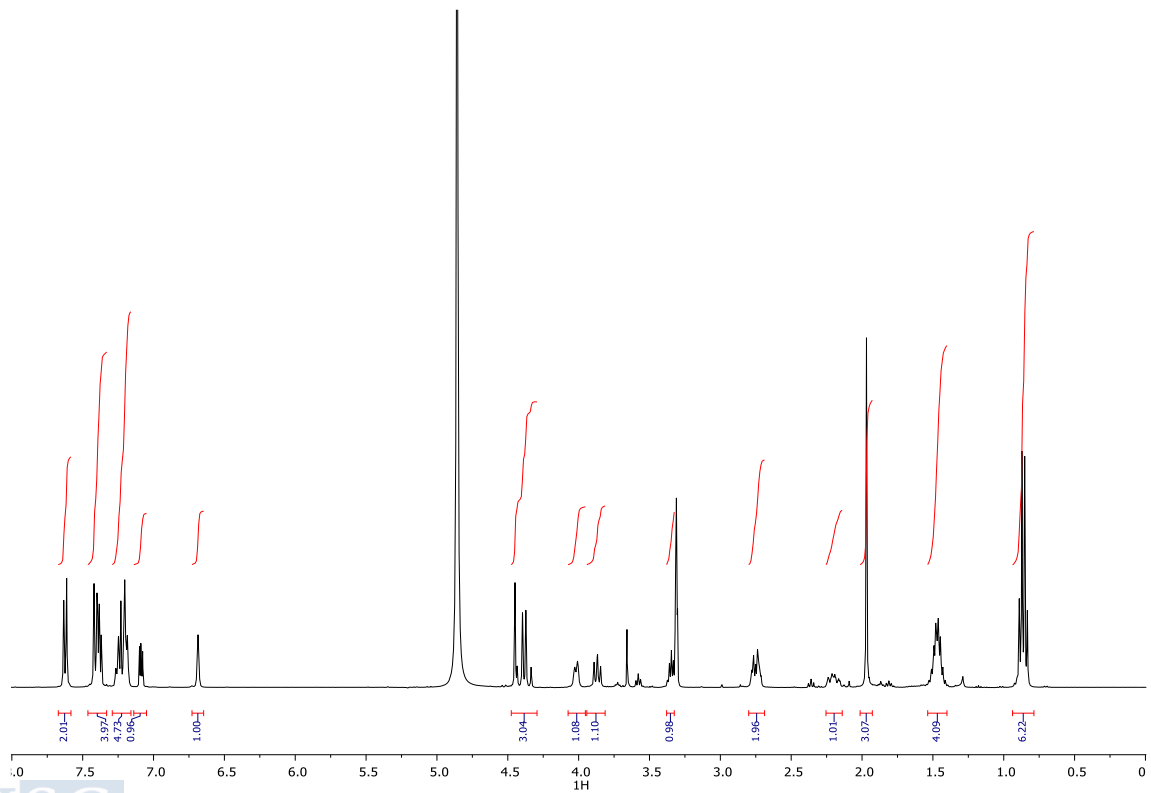
**Compuesto D1 y D2**

**RMN-<sup>13</sup>C (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 9.59, 9.86, 23.09, 26.69, 27.20, 32.34, 44.03, 48.36, 48.57, 48.79, 49.00, 49.21, 49.43, 49.64, 55.06, 56.73, 65.33, 68.13, 76.84, 83.37, 124.52, 126.12, 127.07, 128.20, 128.48, 129.20, 129.25, 129.52, 135.76, 139.34, 139.75, 144.81, 174.16, 174.77.

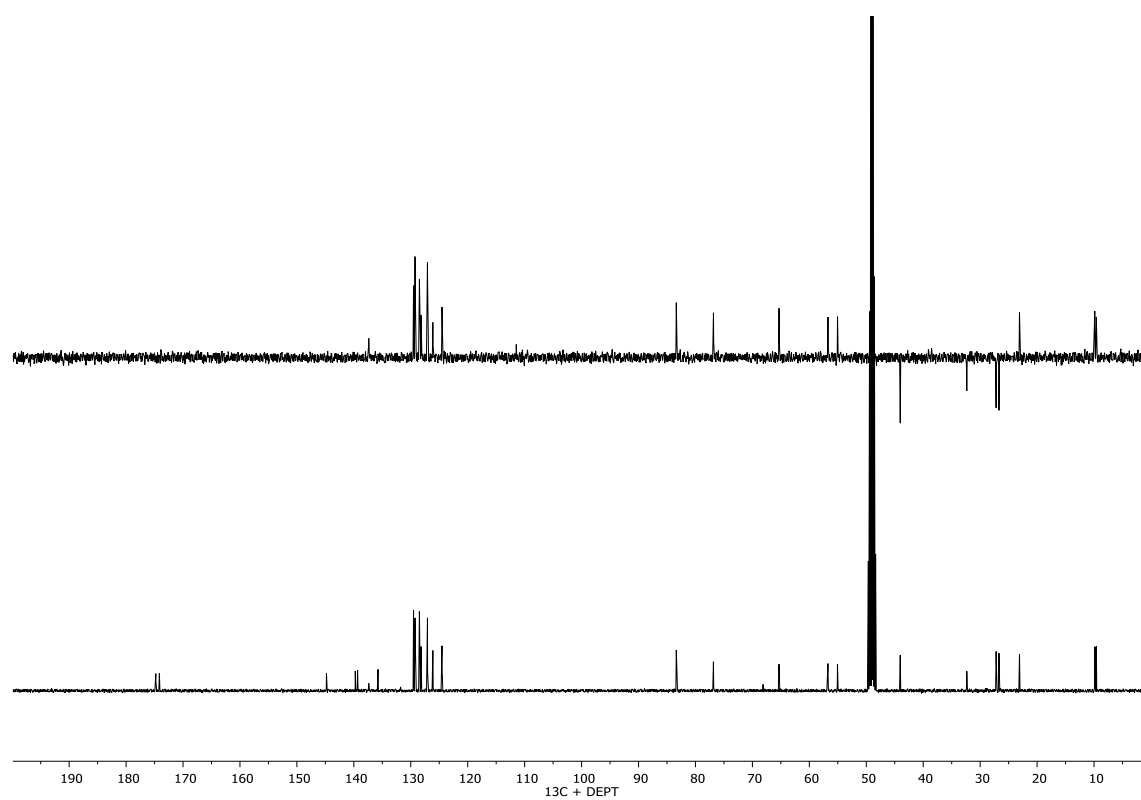
Compuesto D1



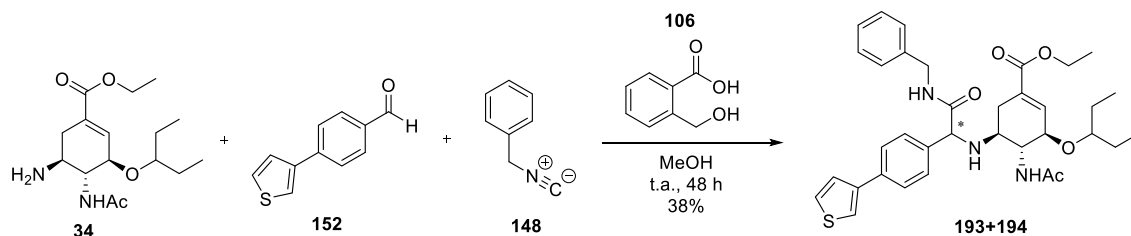
Compuesto D2



Compuesto D1 y D2

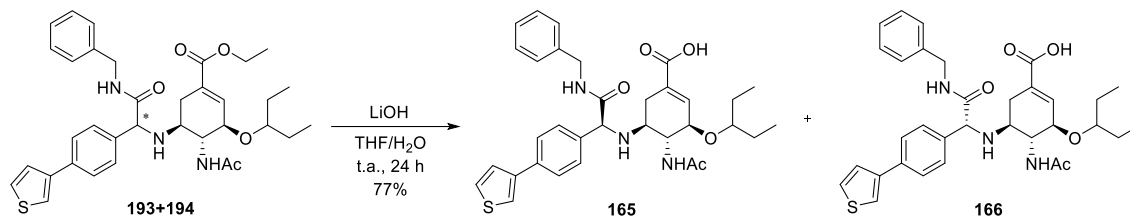


**5.4.16 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-(bencilamino)-2-oxo-1-(4-(tiofen-3-il)fenil)etil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**193**) y del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-2-(bencilamino)-2-oxo-1-(4-(tiofen-3-il)fenil)etil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**194**)**



Se prepararon siguiendo el procedimiento general B, usando fosfato de oseltamivir (**34**) (100 mg, 0.25 mmol), el aldehído **152** (46 mg, 0.25 mmol), el isonitrilo **148** (29 mg, 0.25 mmol) y el ácido 2-(hidroximetil)benzoico (**106**) (33 mg, 0.23 mmol) en 1.5 mL de MeOH. La cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:1) permitió aislar los productos **193**+**194** ( $R_f$ : 0.4) como mezcla diastereoisomérica, con un rendimiento del 38%.

**5.4.17 Síntesis del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-(bencilamino)-2-oxo-1-(4-(tiofen-3-il)fenil)etil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (165) y del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-2-(bencilamino)-2-oxo-1-(4-(tiofen-3-il)fenil)etil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (166)**



Se prepararon siguiendo el procedimiento general E, usando la mezcla de diastereoisómeros **193+194** (33 mg, 0.053 mmol), LiOH (20 mg, 0.5 mmol) en 3 mL de una mezcla THF/H<sub>2</sub>O 5:1. La cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:1:0.5) permitió separar los dos diastereoisómeros **165** y **166** como productos puros, con rendimientos del 38% (D1) y 39% (D2).

**Compuesto D1**

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  0.88 (q,  $J = 7.0$  Hz, 7H), 1.48 (tdd,  $J = 10.1, 8.4, 7.6, 4.3$  Hz, 5H), 1.97 (s, 4H), 2.14 – 2.32 (m, 1H), 2.71 – 2.86 (m, 2H), 3.37 (q,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.82 – 3.94 (m, 1H), 4.05 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.32 – 4.51 (m, 3H), 6.75 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.23 (q,  $J = 7.3, 6.6$  Hz, 5H), 7.38 – 7.52 (m, 4H), 7.58 – 7.71 (m, 3H).

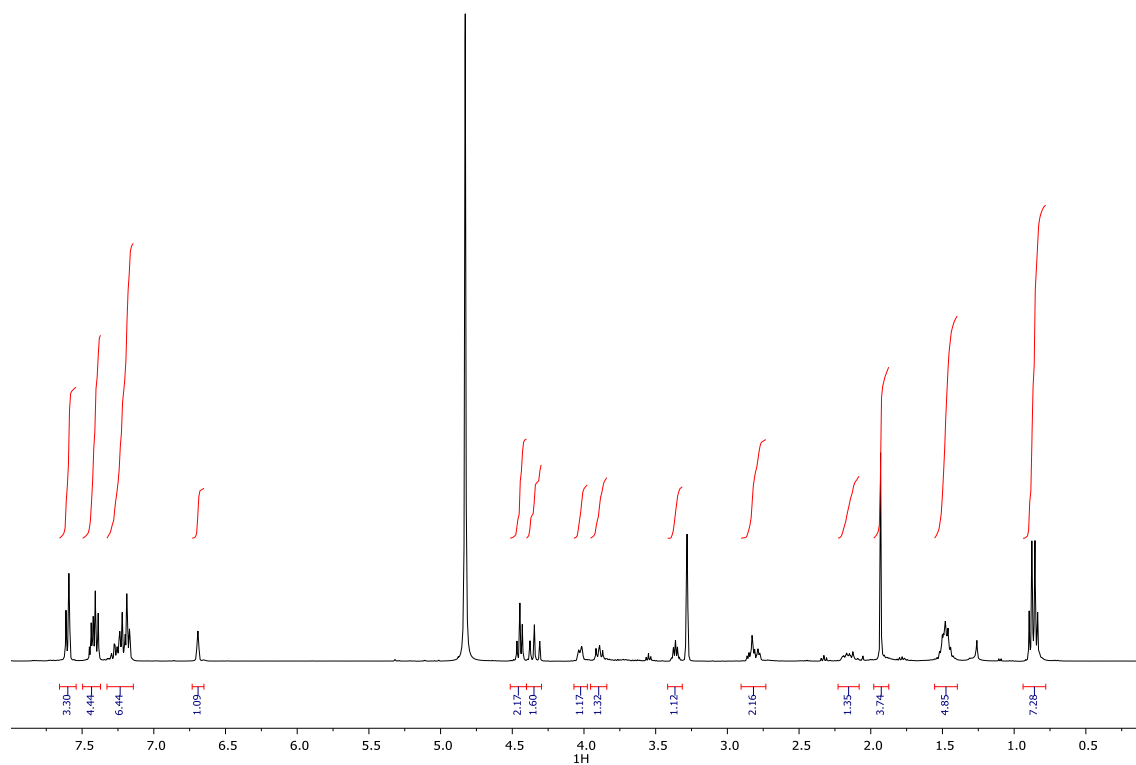
**Compuesto D2**

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  0.87 (dt,  $J = 8.9, 7.4$  Hz, 7H), 1.40 – 1.55 (m, 5H), 1.93 (s, 4H), 2.08 – 2.23 (m, 1H), 2.73 – 2.90 (m, 2H), 3.36 (p,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.84 – 3.95 (m, 1H), 3.98 – 4.07 (m, 1H), 4.30 – 4.40 (m, 2H), 4.45 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.69 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.14 – 7.33 (m, 6H), 7.37 – 7.50 (m, 4H), 7.54 – 7.66 (m, 3H).

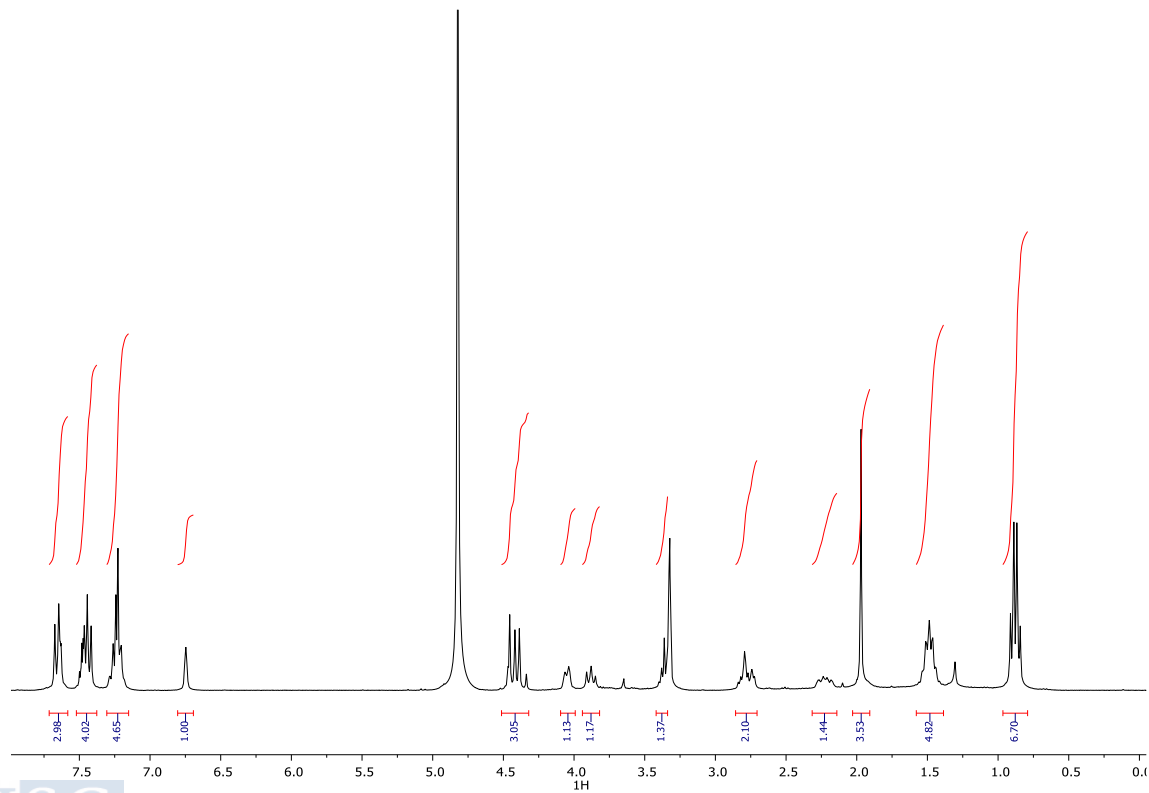
**Compuesto D1 y D2**

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  9.63, 9.90, 23.10, 26.74, 27.22, 32.00, 44.08, 48.36, 48.57, 48.79, 49.00, 49.21, 49.43, 49.64, 55.57, 56.38, 64.35, 77.22, 83.38, 121.50, 127.08, 127.37, 127.52, 128.30, 128.47, 128.61, 128.99, 129.59, 137.00, 137.18, 139.52, 139.78, 142.97, 174.01, 174.78.

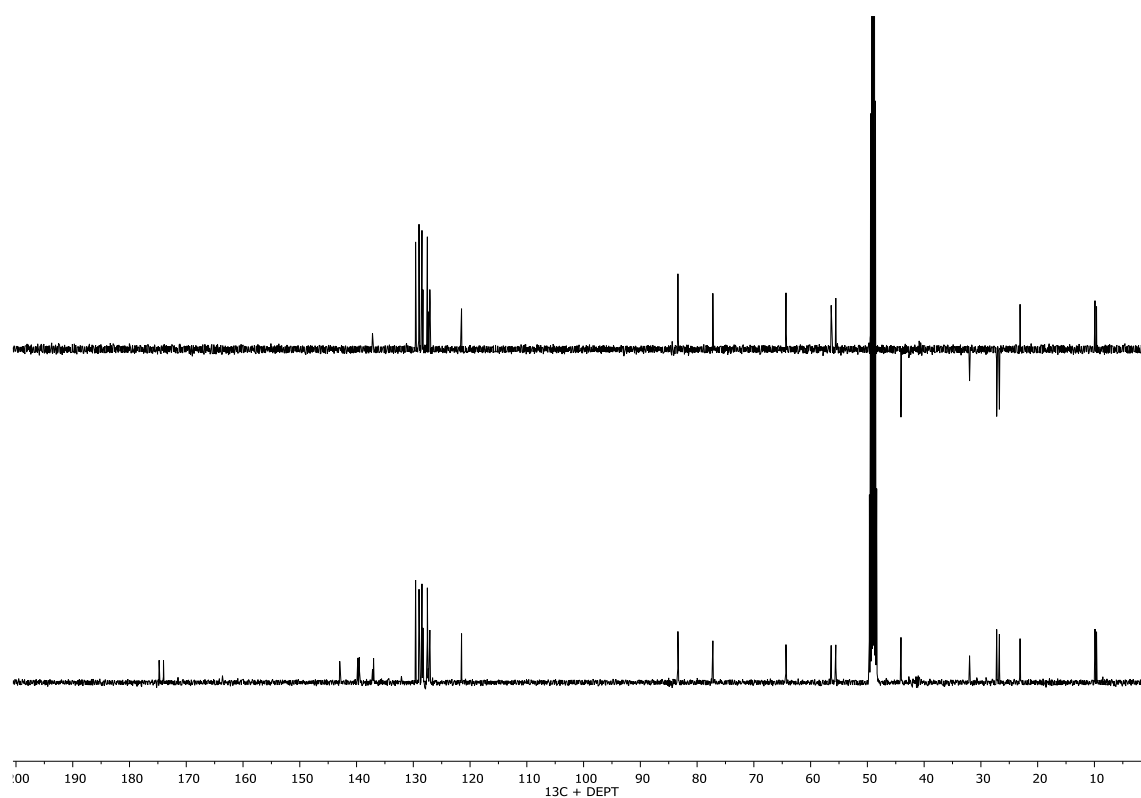
Compuesto D1



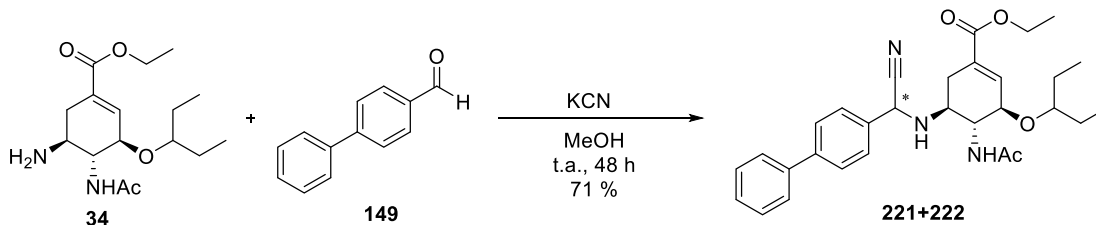
Compuesto D2



Compuesto D1 y D2

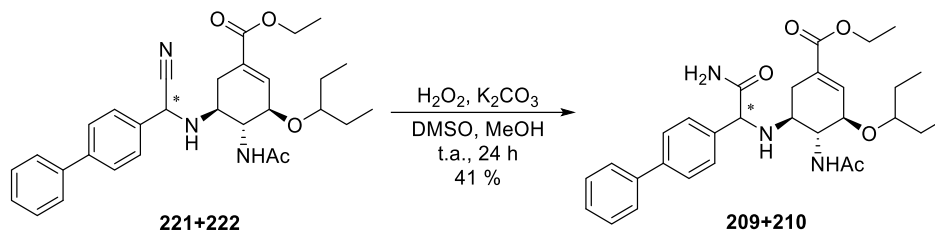


**5.4.18 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*S*)-bifenil-4-il(ciano)metil)amino)-4-acetamido-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**221**) y del (3*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*R*)-bifenil-4-il(ciano)metil)amino)-4-acetamido-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**222**)**



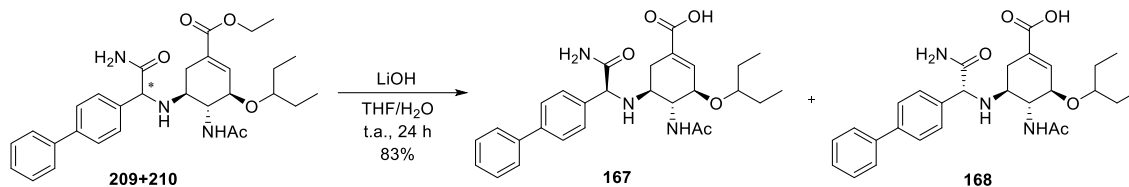
Se prepararon siguiendo el procedimiento general C, usando fosfato de oseltamivir (**34**) (300 mg, 0.72 mmol), el aldehído **149** (132 mg, 0.72 mmol) y KCN (48 mg, 0.72 mmol) en MeOH (6 mL). La cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:2) permitió aislar los productos **221+222** ( $R_f$ : 0.3) como mezcla diastereoisomérica con un rendimiento del 71%.

**5.4.19 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*S*)-1-([1,1'-bifenilo]-4-il)-2-amino-2-oxoetil)amino)-4-acetamido-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (209) y del (3*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*R*)-1-([1,1'-bifenilo]-4-il)-2-amino-2-oxoetil)amino)-4-acetamido-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (210)**



Se prepararon empleando el procedimiento general D, usando la mezcla de diastereoisómeros **221+222** (130 mg, 0.26 mmol),  $K_2CO_3$  (12 mg, 0.08 mmol) y  $H_2O_2$  (0.33 mL) en DMSO (1 mL). Fue necesario añadir 1 mL de MeOH. La cromatografía en columna (AcOEt/MeOH 96:4) permitió aislar los productos **209+210** ( $R_f$ : 0.5) como mezcla diastereoisómerica con un rendimiento del 41%.

**5.4.20 Síntesis del ácido (3R,4R,5S)-5-(((S)-1-([1,1'-bifenilo]-4-il)-2-amino-2-oxoetil)amino)-4-acetamido-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (167) y del ácido (3R,4R,5S)-5-(((R)-1-([1,1'-bifenilo]-4-il)-2-amino-2-oxoetil)amino)-4-acetamido-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (168)**



Se prepararon siguiendo el procedimiento general E, usando la mezcla de diastereoisómeros **209+210** (48 mg, 0.1 mmol), LiOH (33 mg, 0.8 mmol) en 2 mL de una mezcla THF/H<sub>2</sub>O 5:1. La cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:1:0.5) permitió separar los dos diastereoisómeros **167** y **168** como productos puros, con rendimientos del 42% (D1) y 41% (D2).

Compuesto D1

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  0.81 (dt,  $J = 15.1, 7.4$  Hz, 7H), 1.41 (dq,  $J = 14.5, 7.4$  Hz, 4H), 1.87 (s, 4H), 2.67 (ddd,  $J = 21.2, 13.3, 4.9$  Hz, 2H), 3.34 (p,  $J = 6.6, 5.8$  Hz, 3H), 3.66 (q,  $J = 9.2$  Hz, 4H), 4.01 (dd,  $J = 14.5, 7.7$  Hz, 2H), 4.33 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.35 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.6$  Hz, 5H), 7.62 (dd,  $J = 17.1, 7.8$  Hz, 5H), 7.85 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H).

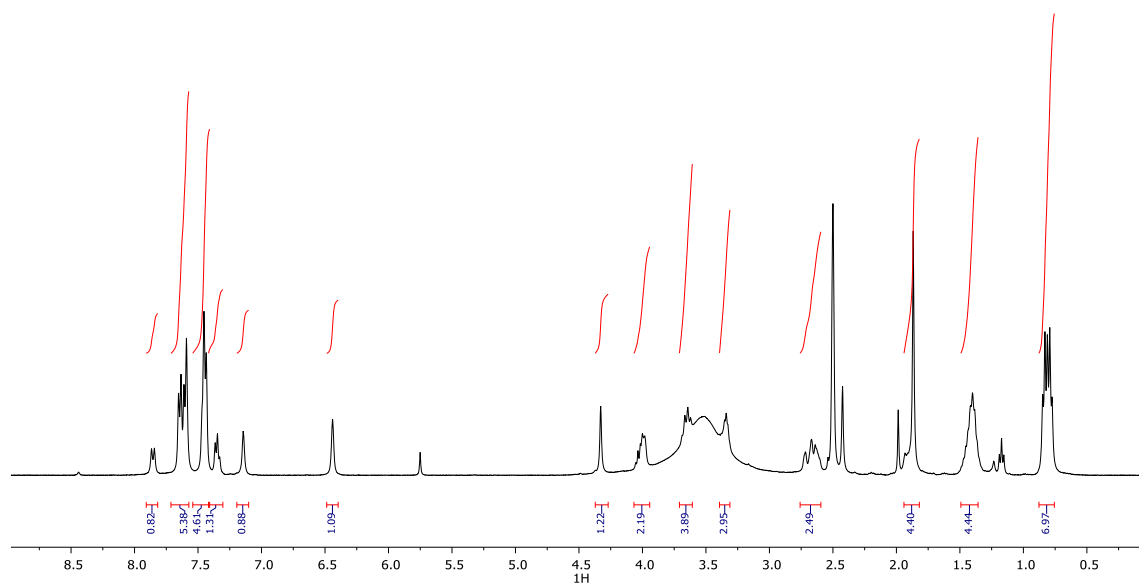
Compuesto D2

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  0.89 (dtd,  $J = 12.5, 7.3, 4.1$  Hz, 6H), 1.50 (dt,  $J = 14.5, 8.2$  Hz, 5H), 1.94 (s, 3H), 1.99 (s, 2H), 2.80 (dd,  $J = 23.4, 9.4$  Hz, 2H), 3.58 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.81 – 3.97 (m, 3H), 3.97 – 4.14 (m, 3H), 4.44 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.39 – 7.55 (m, 4H), 7.56 – 7.69 (m, 4H).

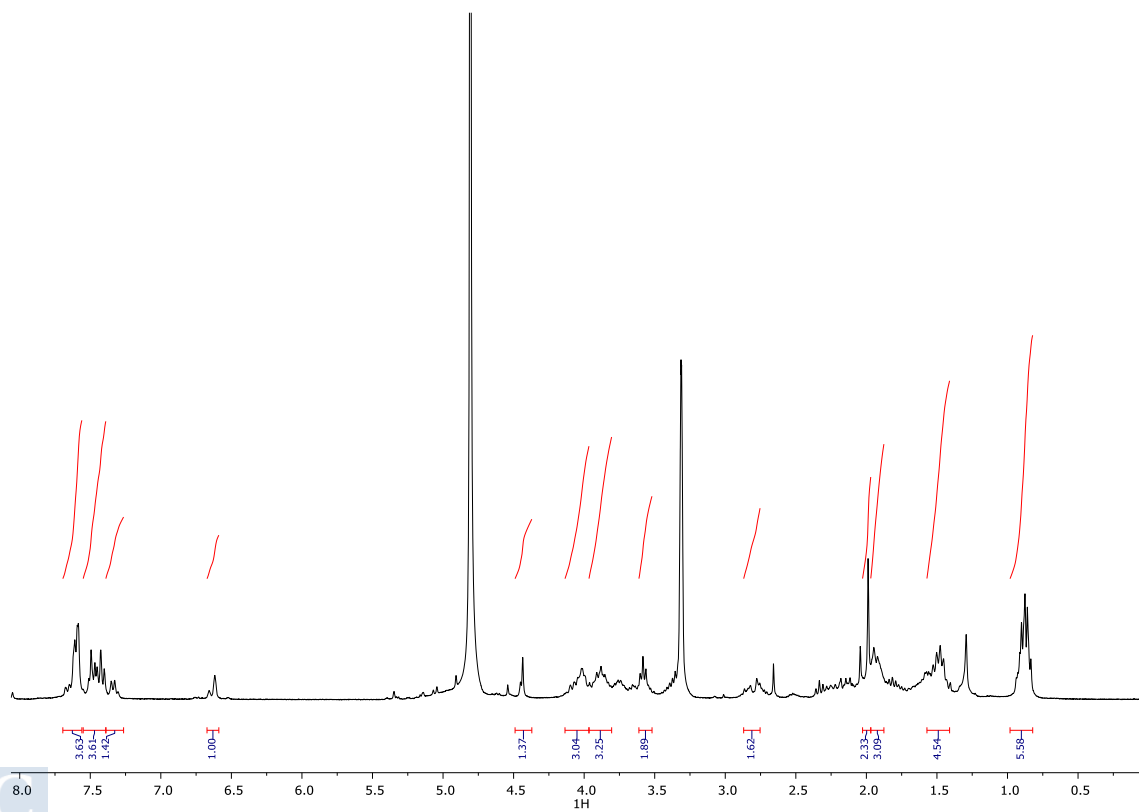
Compuesto D1 y D2

**RMN-<sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  8.99, 9.49, 14.09, 20.77, 23.03, 25.18, 25.74, 31.91, 34.72, 54.23, 55.04, 59.76, 62.11, 75.63, 80.64, 126.39, 126.62, 127.32, 127.67, 128.90, 138.97, 140.01, 140.33, 169.71, 174.14.

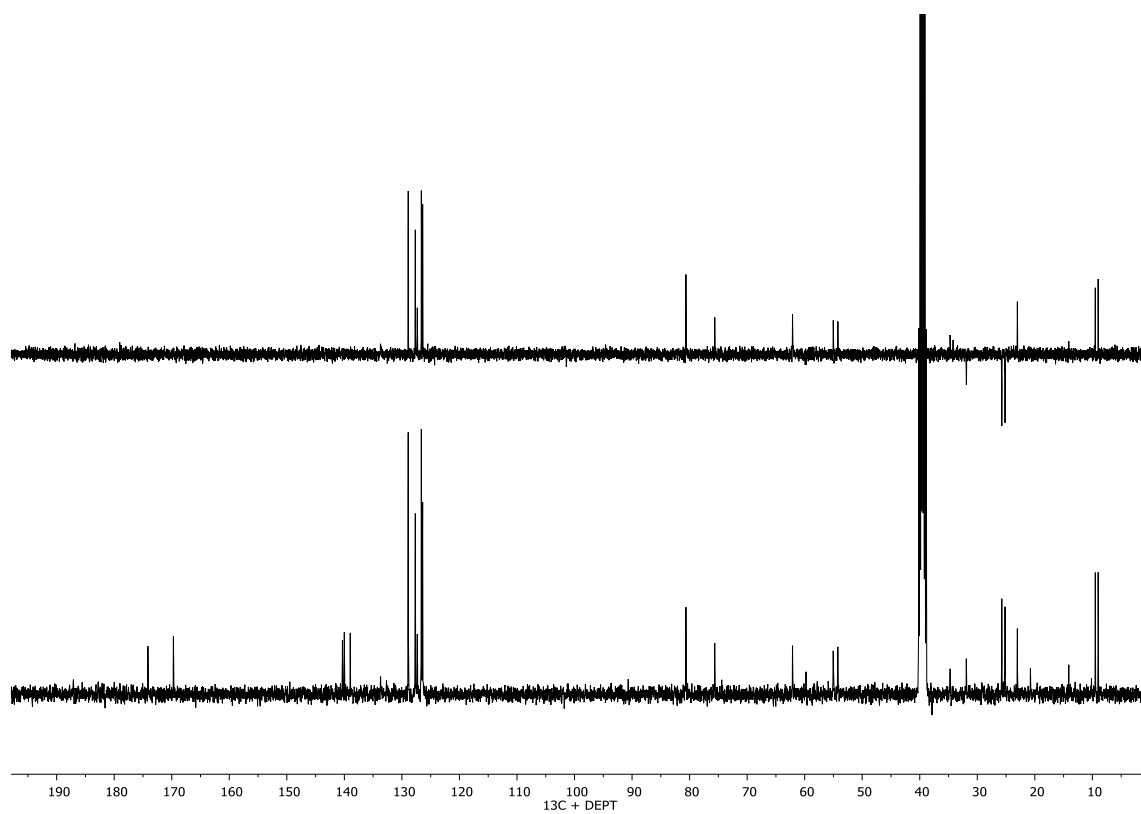
## Compuesto D1



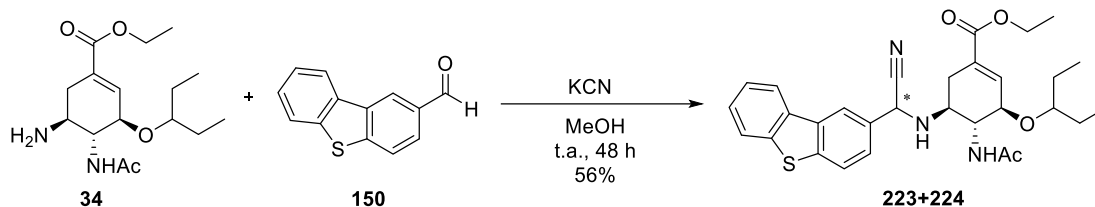
## Compuesto D2



Compuesto D1 y D2

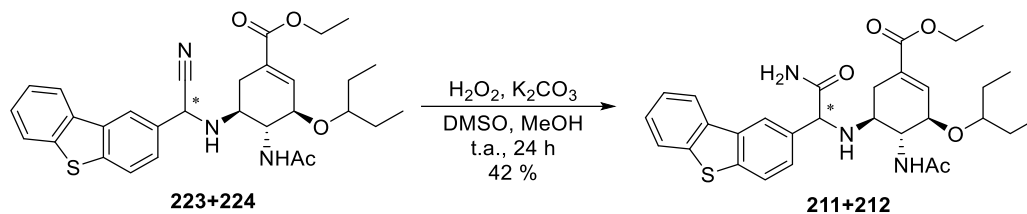


5.4.21 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-ciano(dibenzo[*b*,*d*]tiofen-2-il)metil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**223**) y del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-ciano(dibenzo[*b*,*d*]tiofen-2-il)metil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**224**)



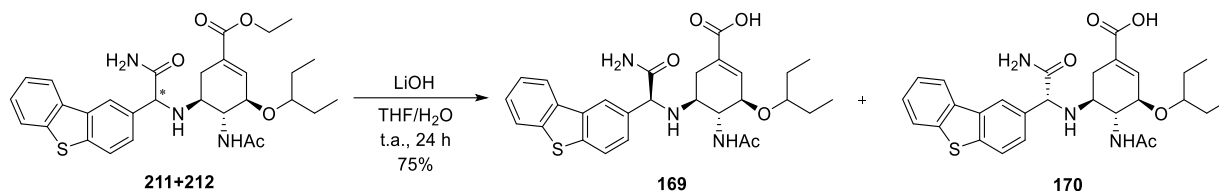
Se prepararon siguiendo el procedimiento general C, usando fosfato de oseltamivir (**34**) (100 mg, 0.25 mmol), el aldehído **150** (53 mg, 0.25 mmol) y KCN (16 mg, 0.25 mmol) en MeOH (3 mL). La cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:2) permitió aislar los productos **223+224** (R<sub>f</sub>: 0.3) como mezcla diastereoisomérica con un rendimiento del 56%.

**5.4.22 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-amino-1-(dibenzo[*b,d*]tiophen-2-il)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-3-yloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (211) y del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-2-amino-1-(dibenzo[*b,d*]tiophen-2-il)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-3-yloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (212)**



Se preparó empleando el procedimiento general D, usando la mezcla de diastereoisómeros **223+224** (60 mg, 0.11 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6 mg, 0.03 mmol) y  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1 mL) en DMSO (3 mL). Fue necesario añadir 3 mL de MeOH. La cromatografía en columna (AcOEt/MeOH 4%) permitió aislar los productos **211+212** ( $R_f$ : 0.5) como mezcla diastereoisómerica con un rendimiento del 42%.

**5.4.23 Síntesis del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-amino-1-(dibenzo[*b,d*]tiofen-2-il)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (169) y del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-2-amino-1-(dibenzo[*b,d*]tiofen-2-il)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (170)**



Se prepararon siguiendo el procedimiento general E, usando la mezcla de diastereoisómeros **211+212** (20 mg, 0.036 mmol), LiOH (15 mg, 0.37 mmol) en 2 mL de una mezcla THF/H<sub>2</sub>O 5:1. La cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:1:0.5) permitió separar los dos diastereoisómeros **169** y **170** como productos puros, con rendimientos del 39% (D1) y 36% (D2).

Compuesto D1

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 0.91 (td, *J* = 7.4, 2.8 Hz, 6H), 1.53 (h, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.24 (dd, *J* = 17.8, 9.3 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 17.6, 5.3 Hz, 1H), 2.96 (td, *J* = 9.7, 5.2 Hz, 1H), 3.43 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.47 (p, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.20 – 8.28 (m, 1H), 8.30 (s, 1H).

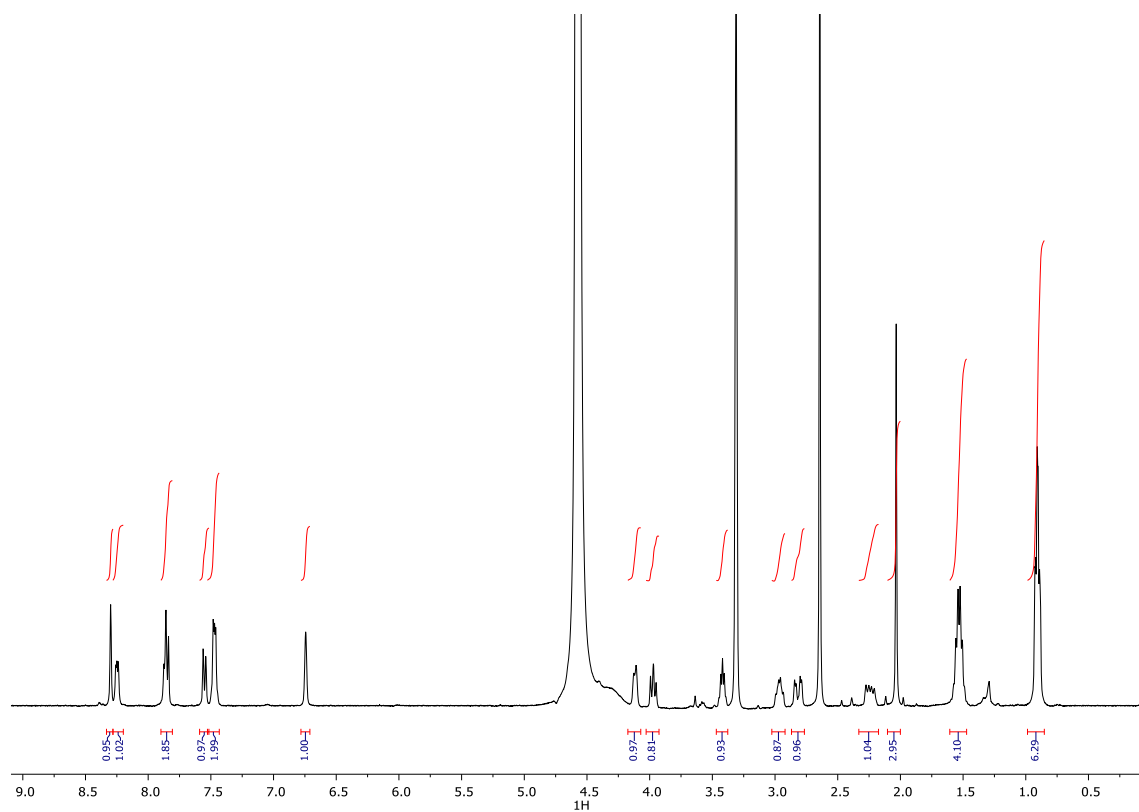
Compuesto D2

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 0.84 (td, *J* = 7.4, 3.9 Hz, 8H), 1.42 (d, *J* = 13.3 Hz, 4H), 1.95 (s, 3H), 2.68 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.75 – 2.90 (m, 2H), 3.92 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.43 – 7.60 (m, 3H), 7.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 8.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H).

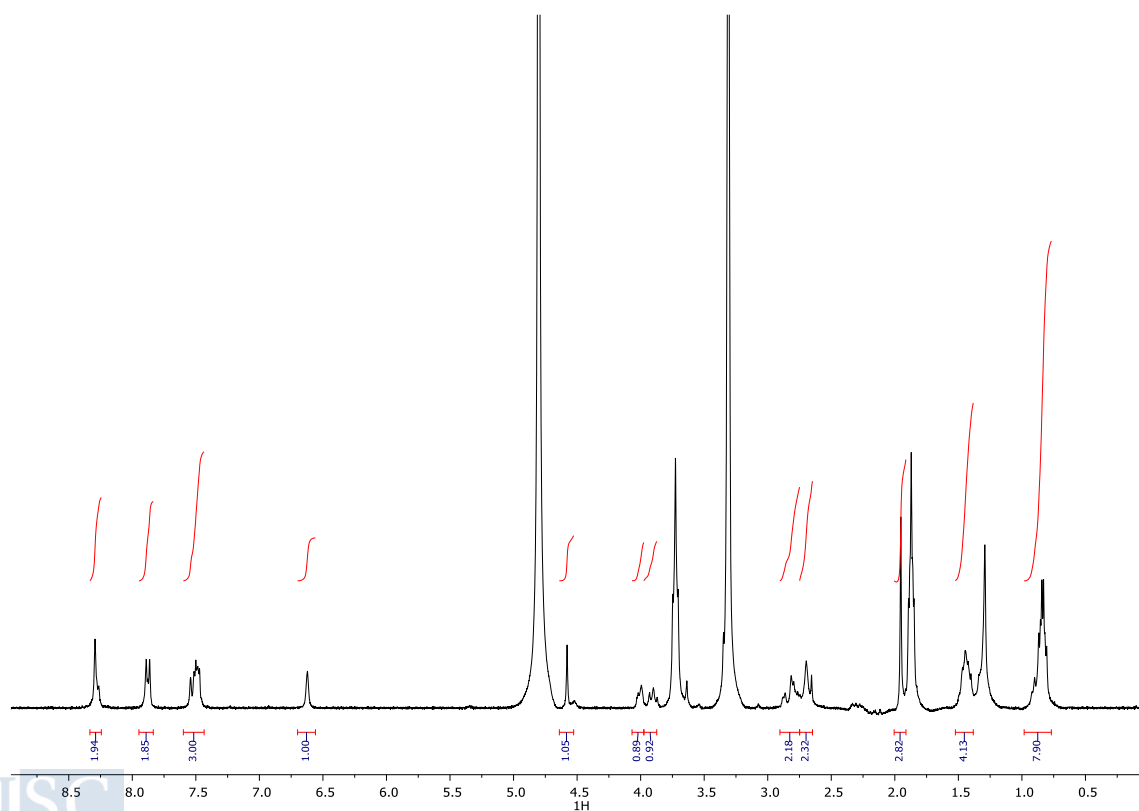
Compuesto D1 y D2

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 9.61, 9.77, 23.15, 26.87, 27.26, 32.03, 40.60, 55.72, 56.44, 64.93, 77.14, 83.39, 121.77, 122.78, 123.80, 123.91, 125.63, 127.29, 128.05, 141.18.

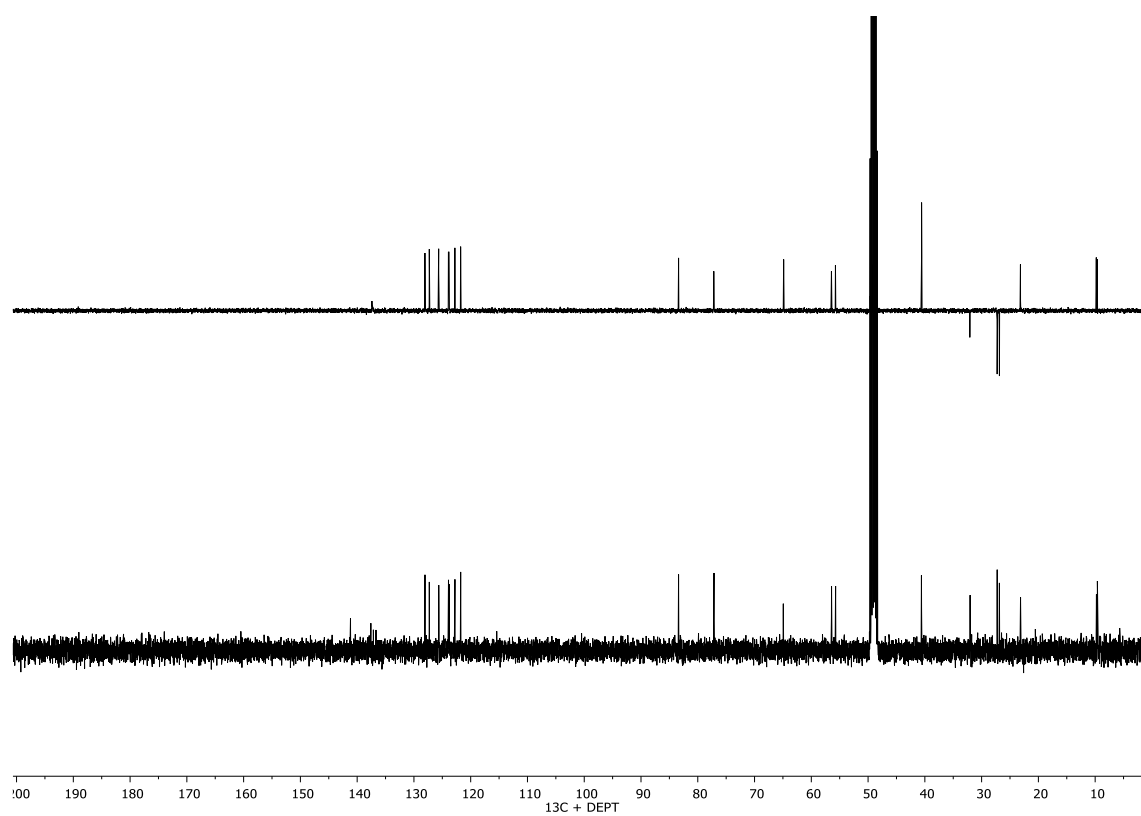
Compuesto D1



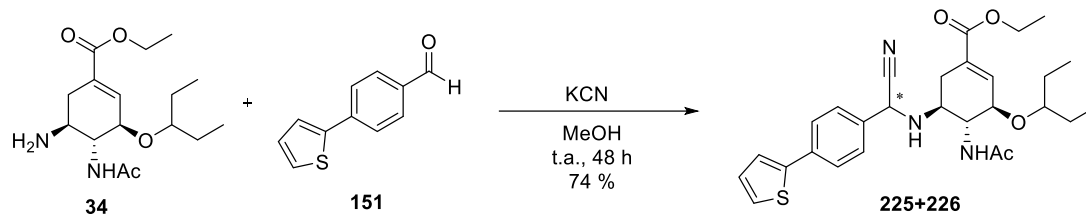
Compuesto D1



Compuesto D1 y D2

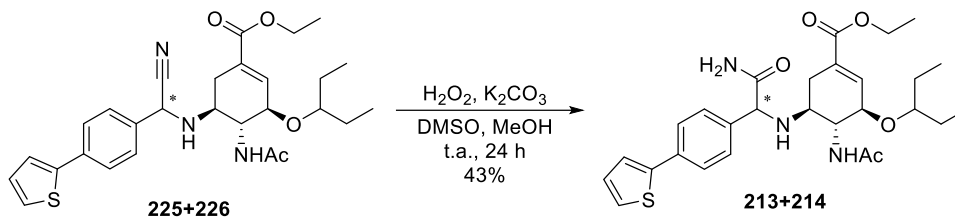


**5.4.24 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-ciano(4-(tiofen-2-il)fenil)metil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**225**) y del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-ciano(4-(tiofen-2-il)fenil)metil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**226**)**



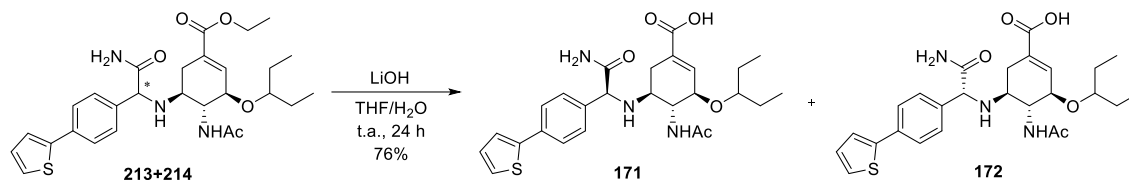
Se prepararon siguiendo el procedimiento general C, usando fosfato de oseltamivir (**34**) (218 mg, 0.53 mmol), el aldehído **151** (100 mg, 0.53 mmol) y KCN (35 mg, 0.53 mmol) en MeOH (5 mL). La cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:2) permitió aislar los productos **225+226** ( $R_f$ : 0.3) como mezcla diastereoisomérica con un rendimiento del 74%.

**5.4.25 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-amino-2-oxo-1-(4-(tiofen-2-il)fenil)etil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (213) y del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-2-amino-2-oxo-1-(4-(tiofen-2-il)fenil)etil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (214)**



Se preparó empleando el procedimiento general D, usando la mezcla de diastereoisómeros **225+226** (130 mg, 0.22 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (13 mg, 0.07 mmol) y  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1 mL) en DMSO (3 mL). Fue necesario añadir 2 mL de MeOH. La cromatografía en columna (AcOEt/MeOH 96:4) permitió aislar los productos **213+214** ( $R_f$ : 0.5) como mezcla diastereoisómerica con un rendimiento del 43%.

**5.4.26 Síntesis del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-amino-2-oxo-1-(4-(tiofen-2-il)fenil)etil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (171) y del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-2-amino-2-oxo-1-(4-(tiofen-2-il)fenil)etil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (172)**



Se prepararon siguiendo el procedimiento general E, usando la mezcla de diastereoisómeros **213+214** (35 mg, 0.066 mmol), LiOH (25 mg, 0.63 mmol) en 3 mL de una mezcla THF/H<sub>2</sub>O 5:1. La cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:1:0.5) permitió separar los dos diastereoisómeros **171** y **172** como productos puros, con rendimientos del 37% (D1) y 39% (D2).

Compuesto D1

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  0.90 (td,  $J = 7.4, 1.6$  Hz, 7H), 1.47 – 1.60 (m, 5H), 2.02 (s, 3H), 2.19 (ddt,  $J = 17.6, 9.1, 2.8$  Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J = 17.5, 5.3$  Hz, 1H), 2.90 (td,  $J = 9.6, 5.2$  Hz, 1H), 3.41 (p,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 10.2, 8.0$  Hz, 1H), 4.10 (dq,  $J = 7.3, 2.5$  Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 6.74 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 5.1, 3.6$  Hz, 1H), 7.32 – 7.37 (m, 2H), 7.41 – 7.46 (m, 2H), 7.57 – 7.63 (m, 2H), 7.88 (dd,  $J = 6.0, 3.3$  Hz, 2H), 8.20 (dd,  $J = 6.0, 3.3$  Hz, 2H).

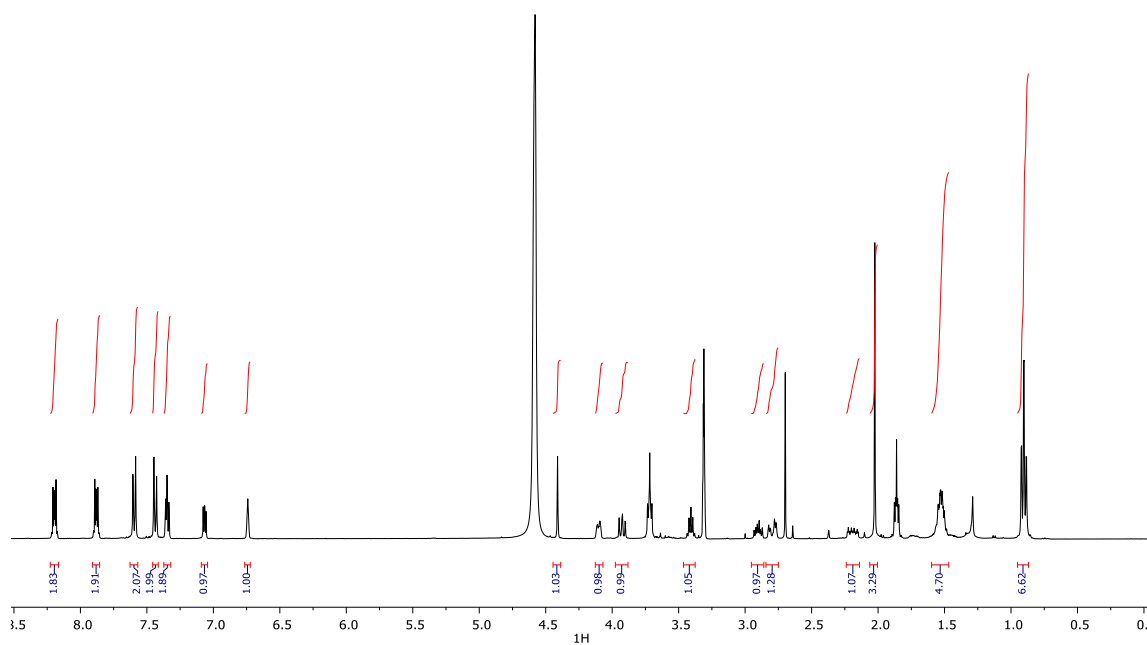
Compuesto D2

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  0.87 (q,  $J = 6.8$  Hz, 7H), 1.48 (p,  $J = 7.0$  Hz, 5H), 1.98 (s, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.78 (d,  $J = 13.8$  Hz, 2H), 3.87 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.04 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.08 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.33 – 7.50 (m, 4H), 7.63 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H).

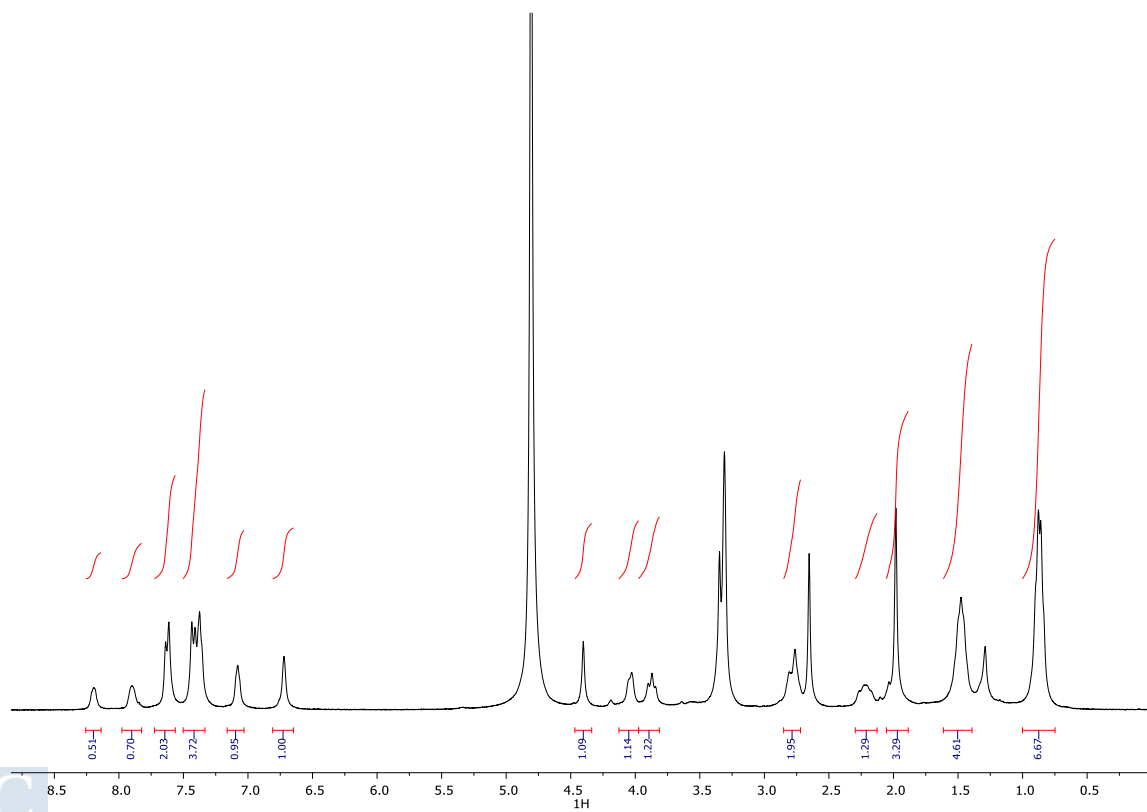
Compuesto D1 y D2

**RMN-<sup>13</sup>C (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  9.60, 9.78, 23.12, 26.45, 26.85, 27.26, 32.09, 55.69, 56.50, 64.62, 68.83, 77.18, 83.37, 124.40, 125.93, 126.58, 126.98, 128.71, 129.06, 129.15, 131.82, 133.92, 135.59, 137.44, 140.35, 144.99, 157.67, 173.93, 177.70.

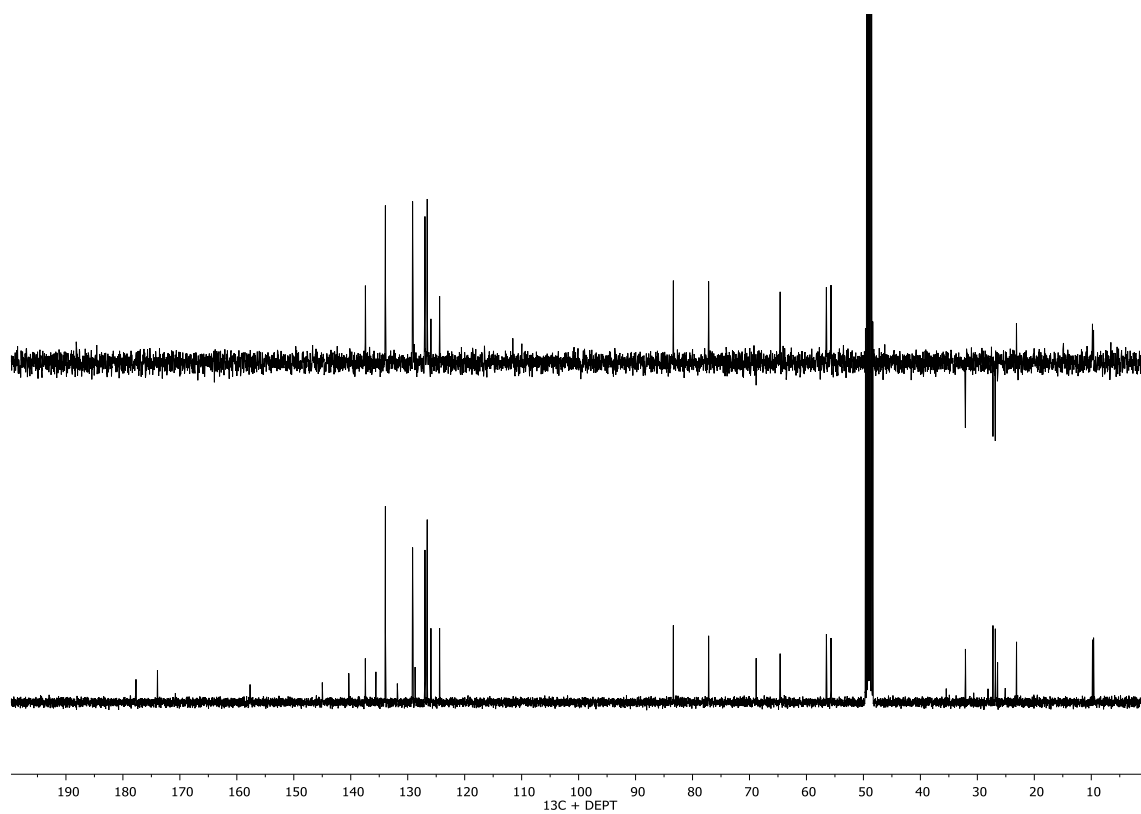
## Compuesto D1



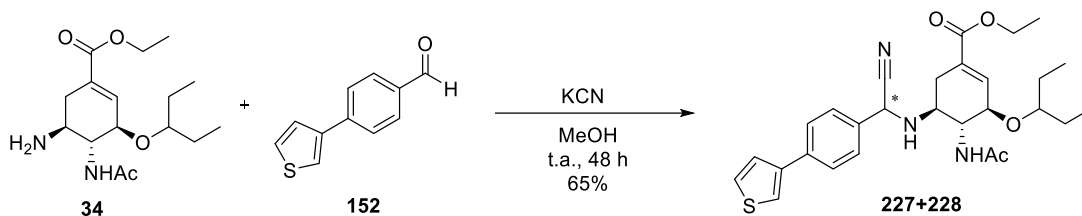
## Compuesto D2



Compuesto D1 y D2

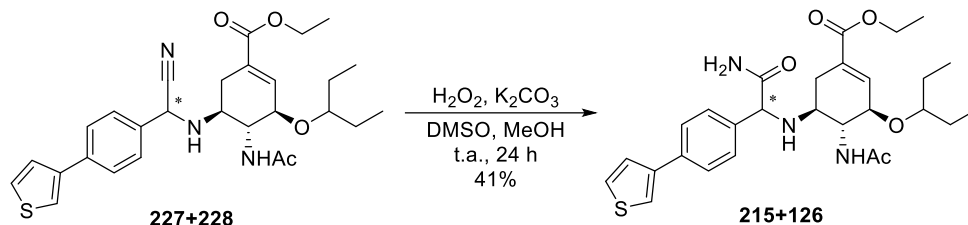


**5.4.27 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-ciano(4-(tiofen-3-il)fenil)metil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**227**) y del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-ciano(4-(tiofen-3-il)fenil)metil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**228**)**



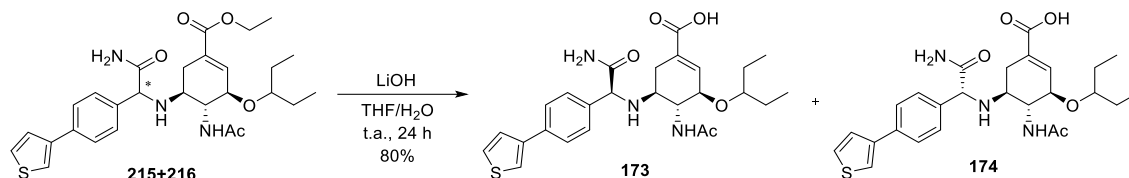
Se prepararon siguiendo el procedimiento general C, usando fosfato de oseltamivir (**34**) (172 mg, 0.42 mmol), el aldehído **152** (78 mg, 0.42 mmol) y KCN (27 mg, 0.42 mmol) en MeOH (4 mL). La cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:2) permitió aislar los productos **227+228** (R<sub>f</sub>: 0.3) como mezcla diastereoisomérica con un rendimiento del 65%.

**5.4.28 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-amino-2-oxo-1-(4-(tiofen-3-il)fenil)etil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (215) y del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-amino-2-oxo-1-(4-(tiofen-3-il)fenil)etil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (216)**



Se prepararon empleando el procedimiento general D, usando la mezcla de diastereoisómeros **227+228** (150 mg, 0.29 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (14 mg, 0.09 mmol) y  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1 mL) en DMSO (3 mL). Fue necesario añadir 2 mL de MeOH. La cromatografía en columna (AcOEt/MeOH 96:4) permitió aislar los productos **215+216** ( $R_f$ : 0.5) como mezcla diastereoisomérica con un rendimiento del 41%.

**5.4.29 Síntesis del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-amino-2-oxo-1-(4-(tiofen-3-il)fenil)etil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (173) y del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-2-amino-2-oxo-1-(4-(tiofen-3-il)fenil)etil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (174)**



Se prepararon siguiendo el procedimiento general E, usando la mezcla de diastereoisómeros **215+216** (25 mg, 0.047 mmol), LiOH (18 mg, 0.45 mmol) en 2 mL de una mezcla THF/H<sub>2</sub>O 5:1. La cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:1:0.5) permitió separar los dos diastereoisómeros **173** y **174** como productos puros, con rendimientos del 41% (D1) y 39% (D2).

**Compuesto D1**

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 0.91 (qd, *J* = 6.7, 3.1 Hz, 7H), 1.51 (q, *J* = 7.0 Hz, 5H), 2.03 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 4H), 2.17 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.85 (td, *J* = 16.7, 15.2, 7.3 Hz, 2H), 3.41 (p, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.46 (tdd, *J* = 5.2, 4.3, 3.6, 2.0 Hz, 4H), 7.59 – 7.70 (m, 3H).

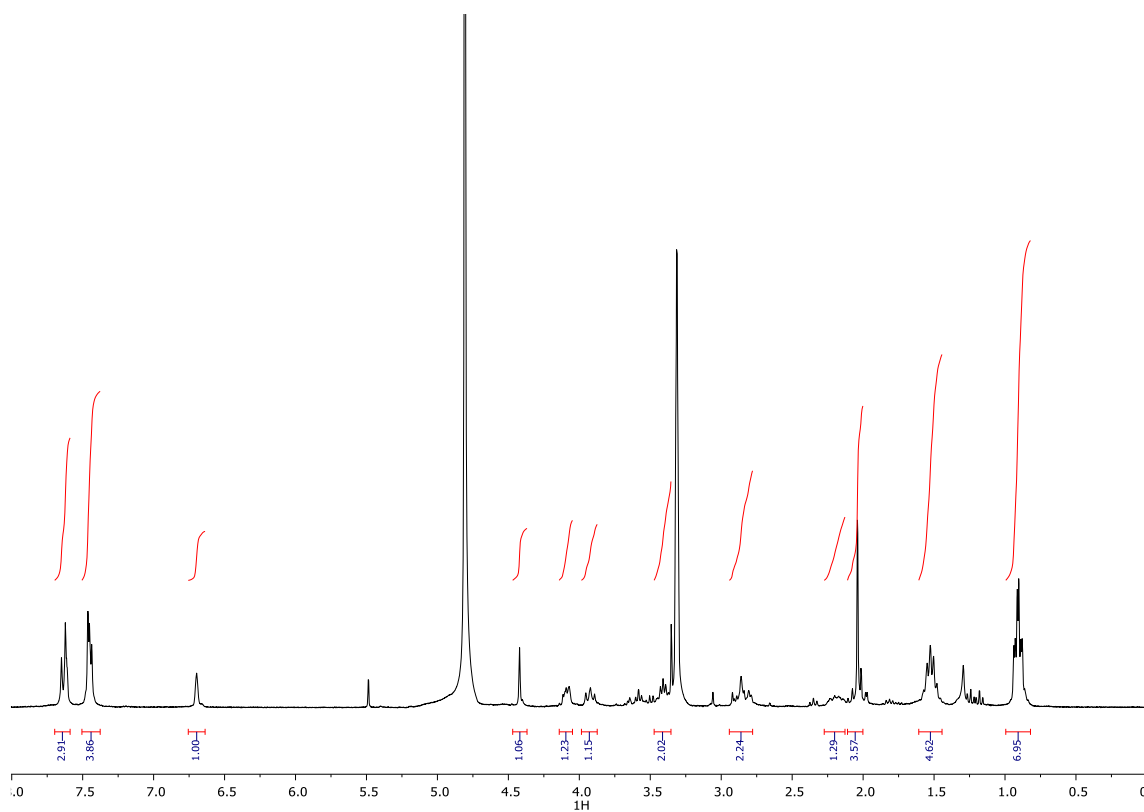
**Compuesto D2**

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 0.86 (tt, *J* = 7.4, 4.4 Hz, 8H), 1.48 (h, *J* = 7.3 Hz, 5H), 2.01 (d, *J* = 17.2 Hz, 4H), 2.16 – 2.31 (m, 2H), 2.82 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.87 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 7.45 (td, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 4H), 7.57 – 7.68 (m, 3H).

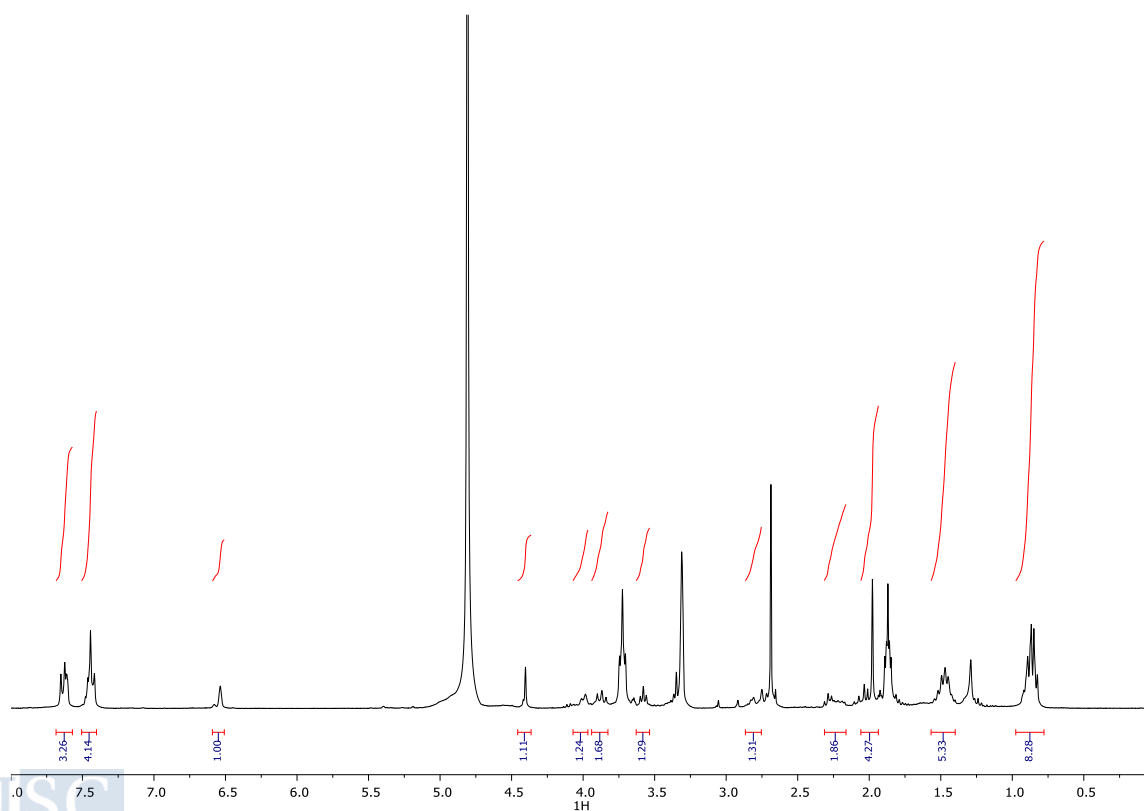
**Compuesto D1 y D2**

**RMN-<sup>13</sup>C (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 9.61, 9.79, 23.15, 26.44, 26.81, 27.27, 32.74, 35.45, 55.91, 56.74, 64.68, 68.83, 77.54, 83.23, 121.40, 127.10, 127.26, 127.52, 129.01, 134.53, 134.79, 136.96, 139.95, 143.09, 173.92, 177.95.

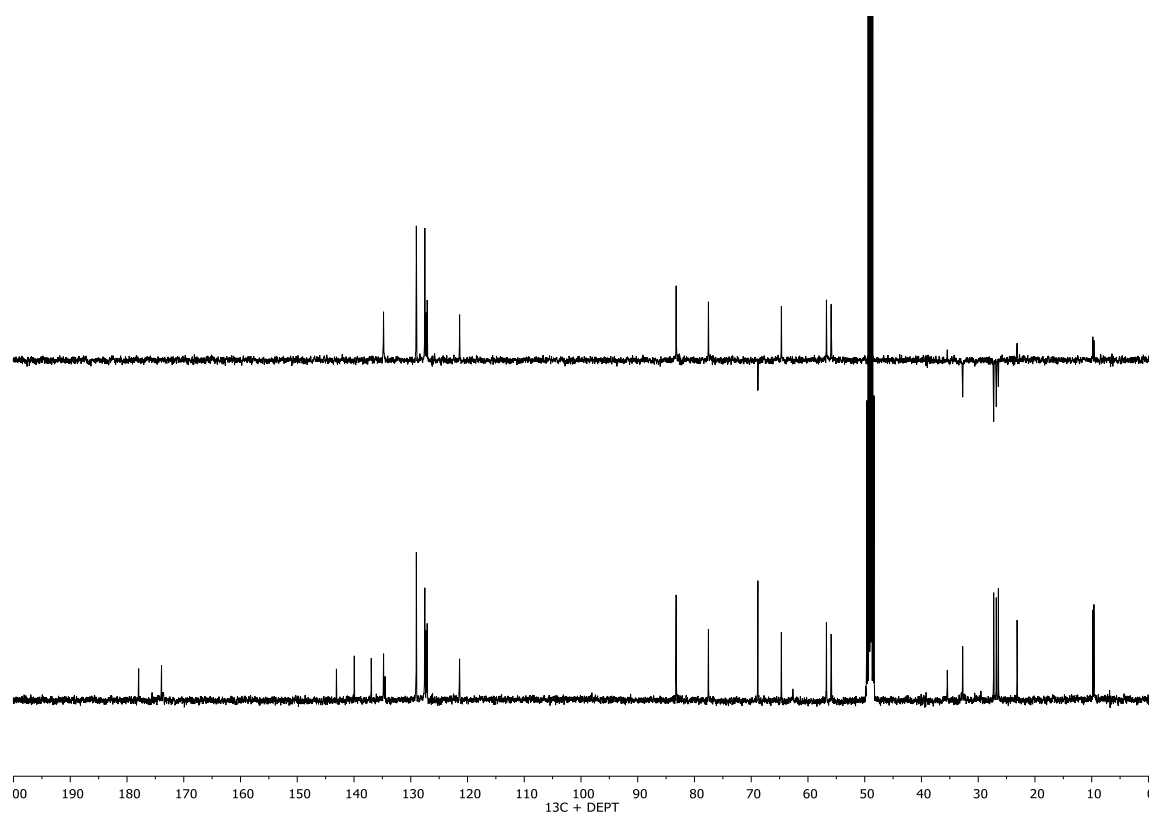
Compuesto D1



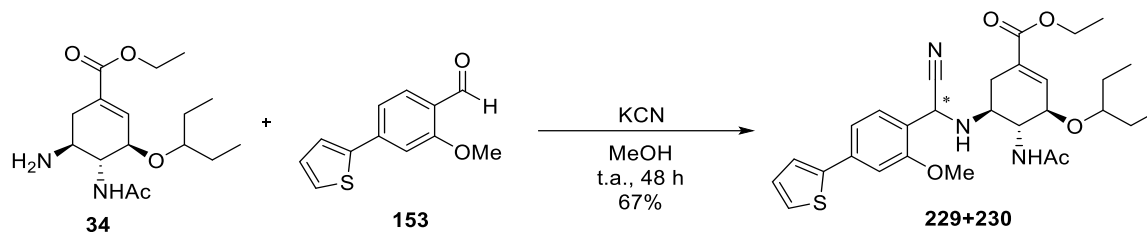
Compuesto D2



Compuesto D1 y D2

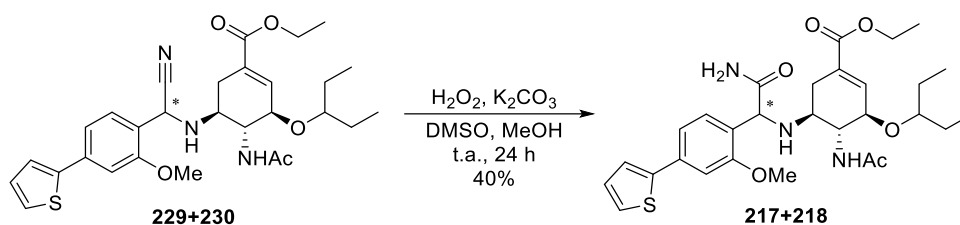


**5.4.30 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-ciano(2-metoxi-4-(tiofen-2-il)fenil)metil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**229**) y del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-ciano(2-metoxi-4-(tiofen-2-il)fenil)metil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**230**)**



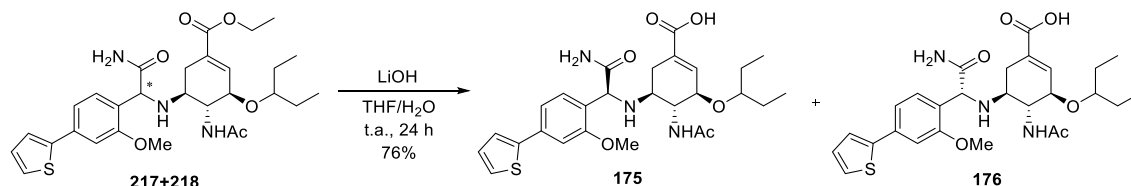
Se prepararon siguiendo el procedimiento general C, usando fosfato de oseltamivir (**34**) (189 mg, 0.46 mmol), el aldehído **153** (100 mg, 0.46 mmol) y KCN (30 mg, 0.46 mmol) en MeOH (5 mL). La cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:2) permitió aislar los productos **229+230** ( $R_f$ : 0.3) como mezcla diastereoisomérica con un rendimiento del 67%.

5.4.31 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-amino-1-(2-metoxi-4-(tiofen-2-il)fenil)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (217) y del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-2-amino-1-(2-metoxi-4-(tiofen-2-il)fenil)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (218)



Se prepararon empleando el procedimiento general D, usando la mezcla de diastereoisómeros **229+230** (120 mg, 0.23 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (13 mg, 0.07 mmol) y  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1 mL) en DMSO (3 mL). Fue necesario añadir 2 mL de MeOH. La cromatografía en columna (AcOEt/MeOH 4%) permitió aislar los productos **217+218** ( $R_f$ : 0.5) como mezcla diastereoisómerica con un rendimiento del 40%.

**5.4.32 Síntesis del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-amino-1-(2-metoxi-4-(tiofen-2-il)fenil)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-filoxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (175) y del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-2-amino-1-(2-metoxi-4-(tiofen-2-il)fenil)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (176)**



Se prepararon siguiendo el procedimiento general E, usando la mezcla de diastereoisómeros **217+218** (45 mg, 0.08 mmol), LiOH (30 mg, 0.75 mmol) en 4 mL de una mezcla THF/H<sub>2</sub>O 5:1. La cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:1:0.5) permitió separar los dos diastereoisómeros **175** y **176** como productos puros, con rendimientos del 38% (D1) y 38% (D2).

Compuesto D1

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.46 – 1.58 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.15 (ddq, *J* = 14.4, 5.5, 3.6, 2.5 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 17.8, 5.4 Hz, 1H), 2.95 (td, *J* = 9.5, 5.2 Hz, 1H), 3.41 (p, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1H), 4.10 (dq, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H).

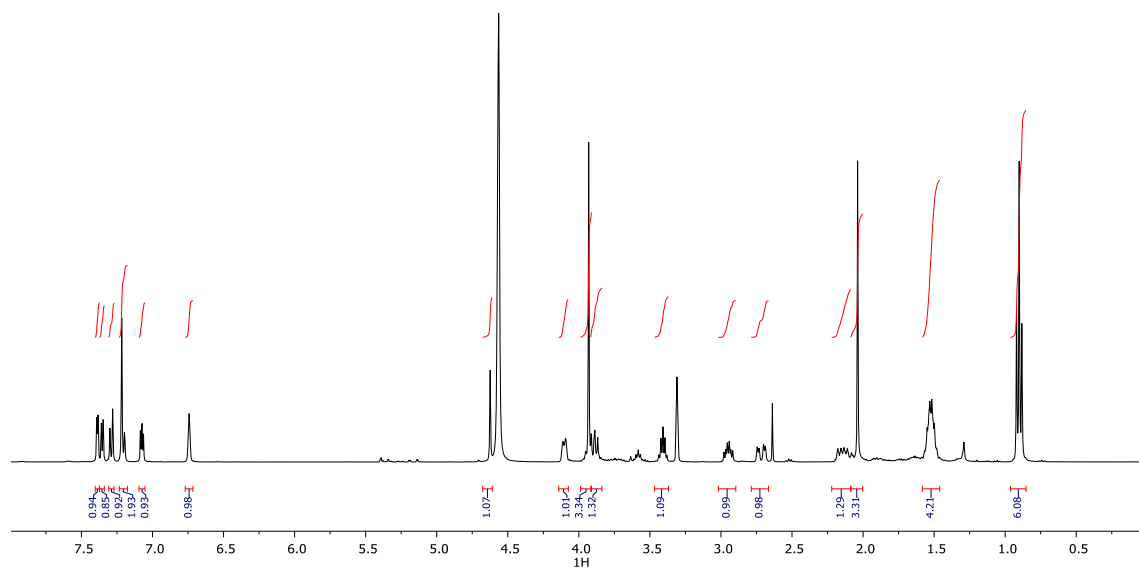
Compuesto D2

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.46 – 1.58 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.15 (ddq, *J* = 14.4, 5.5, 3.6, 2.5 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 17.8, 5.4 Hz, 1H), 2.95 (td, *J* = 9.5, 5.2 Hz, 1H), 3.41 (p, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.10 (dq, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H).

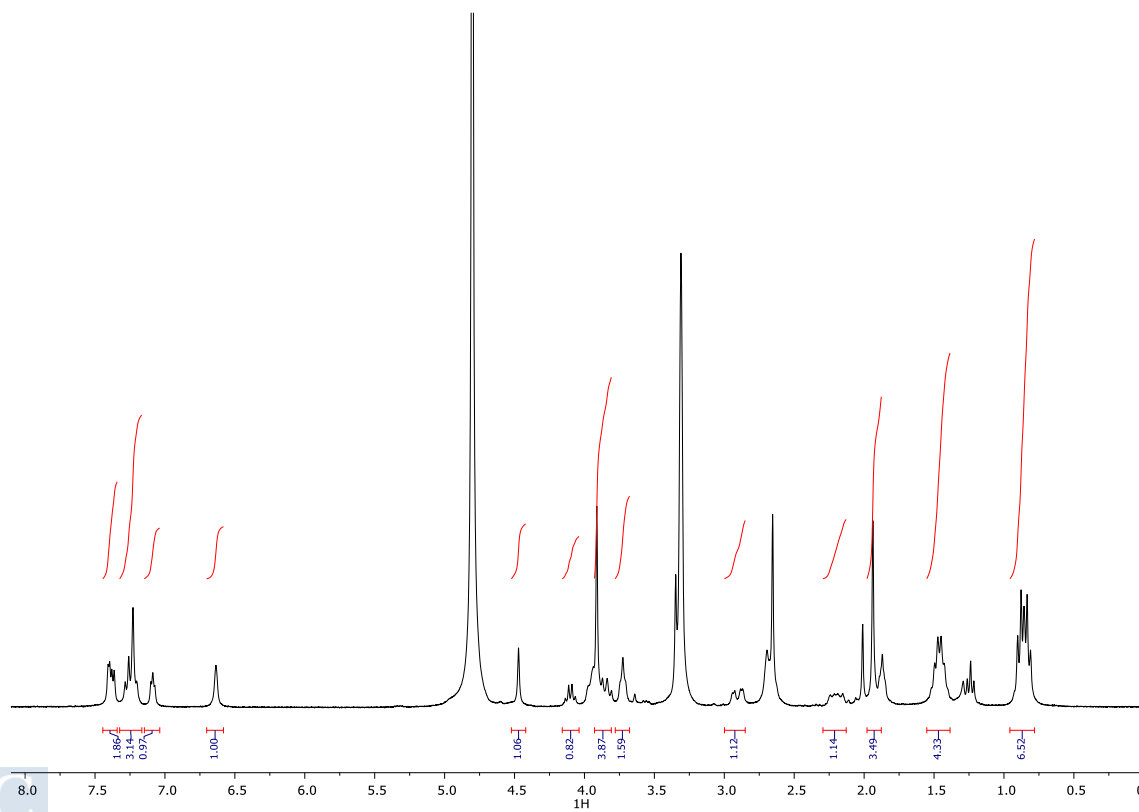
Compuesto D1 y D2

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 9.61, 9.77, 23.15, 26.88, 27.27, 31.84, 56.21, 56.66, 56.79, 61.03, 76.98, 83.44, 109.84, 119.41, 124.69, 126.07, 128.35, 129.06, 130.70, 131.33, 137.23, 137.77, 145.08, 158.88, 170.25, 173.97, 177.54.

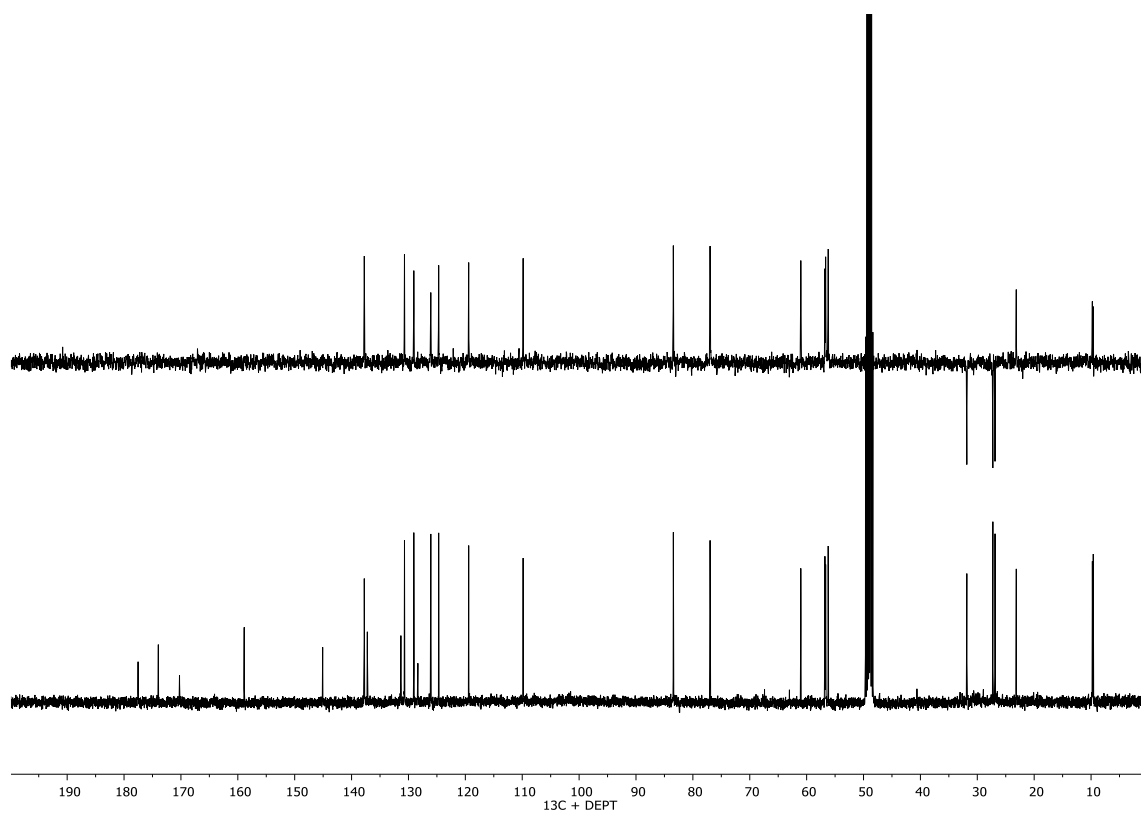
## Compuesto D1



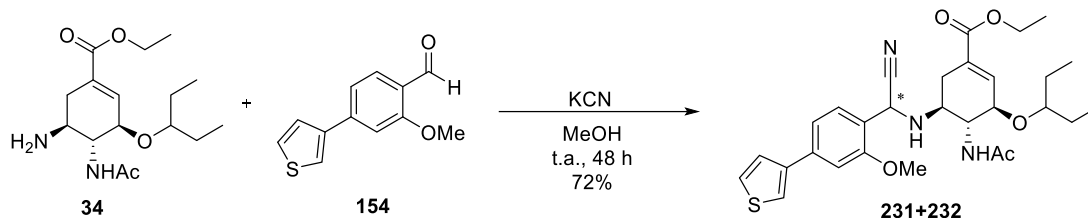
## Compuesto D2



Compuesto D1 y D2

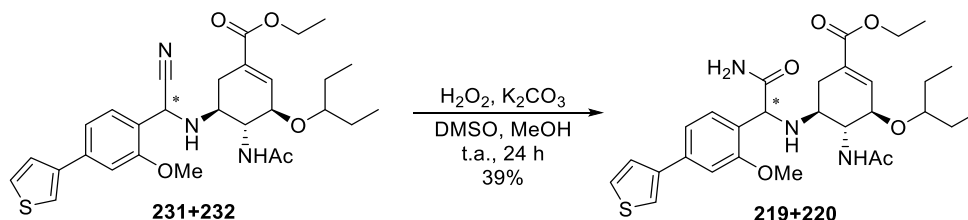


**5.4.33 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-ciano(2-metoxi-4-(tiofen-3-il)fenil)metil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**231**) y del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-ciano(2-metoxi-4-(tiofen-3-il)fenil)metil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (**232**)**



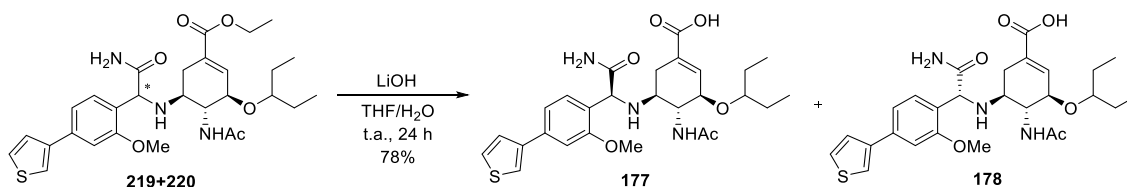
Se prepararon siguiendo el procedimiento general C, usando fosfato de oseltamivir (**34**) (189 mg, 0.46 mmol), el aldehído **154** (100 mg, 0.46 mmol) y KCN (30 mg, 0.46 mmol) en MeOH (6 mL). La cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:2) permitió aislar los productos **231+232** ( $R_f$ : 0.3) como mezcla diastereoisomérica con un rendimiento del 72%.

**5.4.34 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-amino-1-(2-metoxi-4-(tiofen-3-il)fenil)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (219) y del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-amino-1-(2-metoxi-4-(tiofen-3-il)fenil)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (220)**



Se prepararon empleando el procedimiento general D, usando la mezcla de diastereoisómeros **231+232** (260 mg, 0.48 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21 mg, 0.15 mmol) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.5 mL) en DMSO (4.5 mL). Fue necesario añadir 3 mL de MeOH. La cromatografía en columna (AcOEt/MeOH 4%) permitió aislar los productos **219+220** (R<sub>f</sub>: 0.5) como mezcla diastereoisómerica con un rendimiento del 39%.

**5.4.35 Síntesis del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*S*)-2-amino-1-(2-metoxi-4-(tiofen-3-il)fenil)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (177) y del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-(((*R*)-2-amino-1-(2-metoxi-4-(tiofen-3-il)fenil)-2-oxoetil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxílico (178)**



Se prepararon siguiendo el procedimiento general E, usando la mezcla de diastereoisómeros **219+220** (80 mg, 0.14 mmol), LiOH (55 mg, 1.38 mmol) en 6 mL de una mezcla THF/H<sub>2</sub>O 5:1. La cromatografía en columna (AcOEt/MeOH/H<sub>2</sub>O 10:1:0.5) permitió separar los dos diastereoisómeros **177** y **178** como productos puros, con rendimientos del 40% (D1) y 38% (D2).

**Compuesto D1**

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.47 – 1.59 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.14 (ddt, *J* = 17.6, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 17.7, 5.3 Hz, 1H), 2.90 – 2.99 (m, 1H), 3.41 (p, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.07 – 4.14 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 6.70 – 6.77 (m, 1H), 7.21 – 7.26 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.46 (m, 2H), 7.62 (dd, *J* = 2.6, 1.6 Hz, 1H).

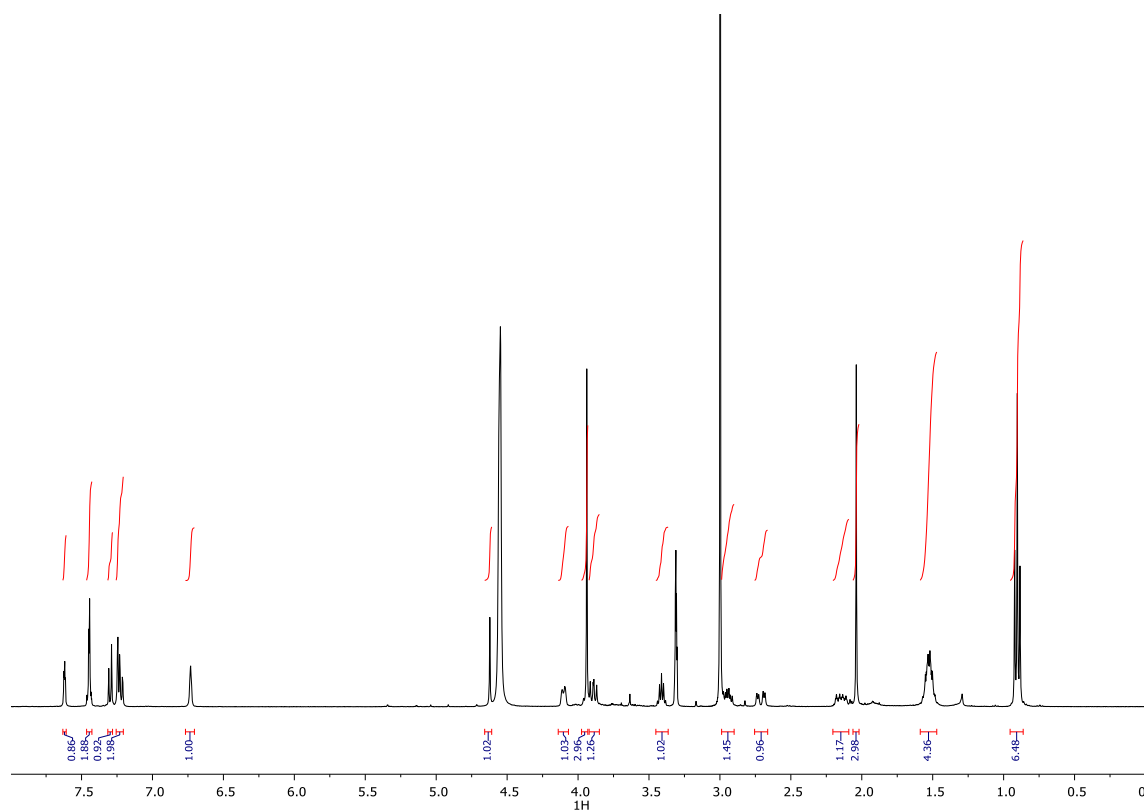
**Compuesto D2**

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 0.87 (dt, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 7H), 1.48 (s, 5H), 1.95 (s, 3H), 2.17 (s, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.91 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.82 – 4.03 (m, 5H), 4.49 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.26 (s, 3H), 7.47 (s, 2H), 7.65 (s, 1H).

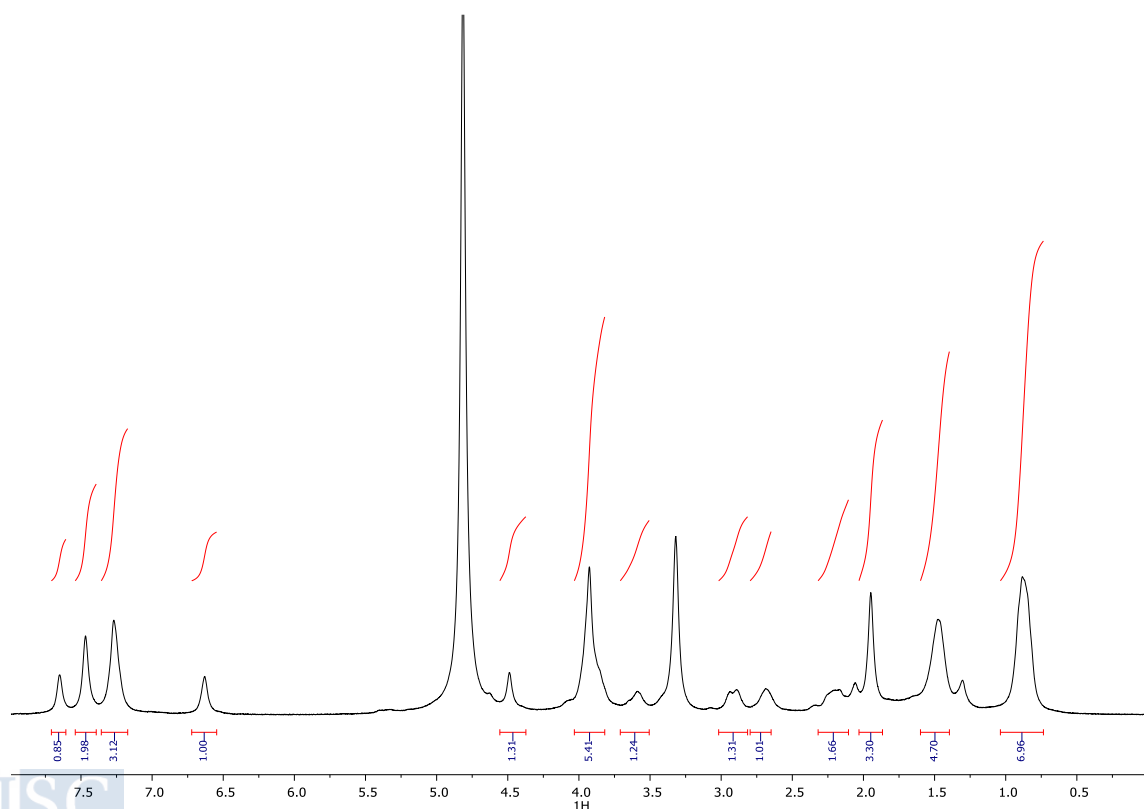
**Compuesto D1 y D2**

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 9.62, 9.77, 23.15, 26.88, 27.27, 31.92, 42.62, 56.20, 56.66, 56.84, 61.14, 77.03, 83.41, 110.50, 119.90, 127.25, 127.89, 130.54, 131.61, 137.50, 138.72, 143.27, 158.86, 170.50, 173.95, 177.73.

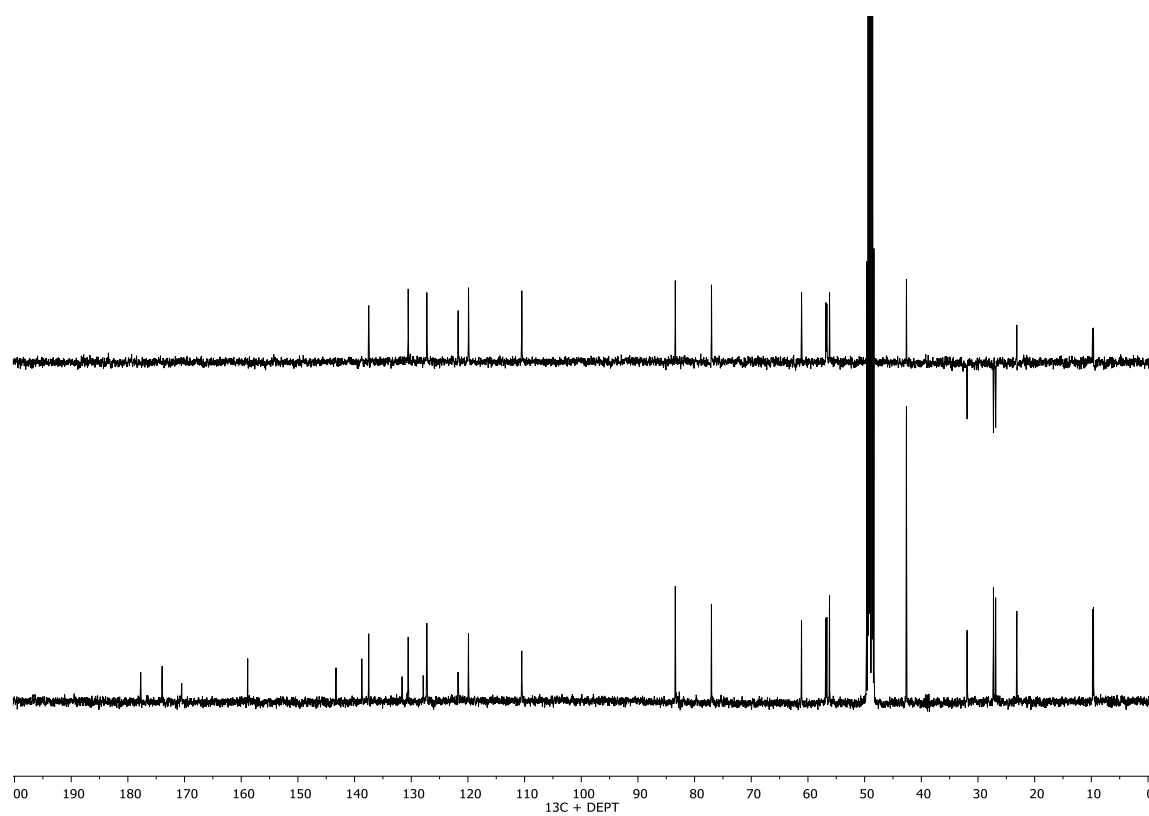
Compuesto D1

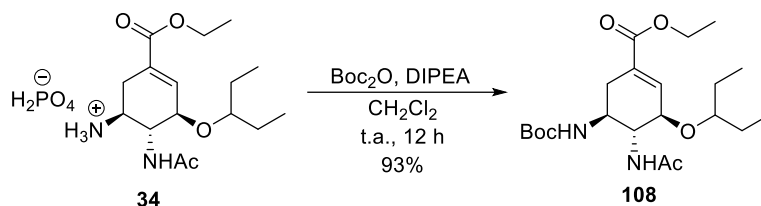


Compuesto D2



## Compuesto D1 y D2

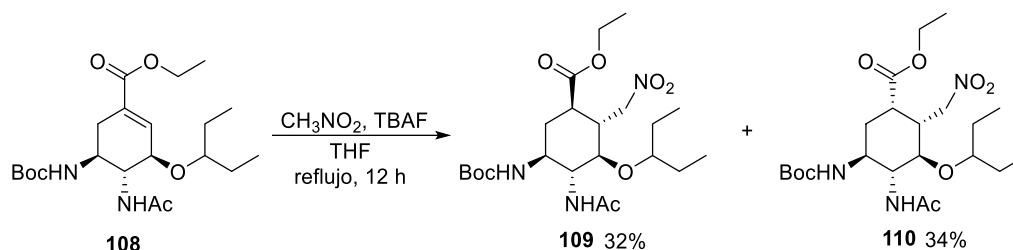


**5.4.36 Síntesis del (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (108)**

En un matraz de fondo redondo se disuelve **34** (1.0 g, 2.4 mmol) en 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añade DIPEA (1.2 mL, 3 eq) y se deja agitando durante 20 minutos. Transcurrido este tiempo se observa la total disolución del producto de partida, se añade Boc<sub>2</sub>O (570 mg, 2.64 mmol) y se deja agitando a t.a. Tras 12 h de reacción se observa la desaparición del producto de partida (AcOEt/Hex 1:1, R<sub>f</sub>: 0.1) y la aparición de un nuevo producto de reacción (R<sub>f</sub>: 0.7). Se lava con H<sub>2</sub>O, se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a vacío. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:1) para obtener **108** como un sólido banco amorfo con un rendimiento del 93%.

Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>139</sup>

**5.4.37 Síntesis del (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-((*tert*-butoxicarbonil)-amino)-2-(nitrometil)-3-(pentan-3-yloxi)ciclohexano-1-carboxilato del etilo (**109**) y (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-((*tert*-butoxicarbonil)-amino)-2-(nitrometil)-3-(pentan-3-yloxi)ciclohexano-1-carboxilato de etilo (**110**)**



En un matraz de fondo redondo purgado y bajo atmósfera inerte de argón se disuelve **108** (930 mg, 2.25 mmol) en 30 mL de THF. Se añade  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (0.25 mL, 4.50 mmol) y TBAF (3.37 mL, 1,5 eq, 1M en THF) y se deja reaccionando a reflujo. Tras 12 h de reacción se observa la desaparición del producto de partida (AcOEt/Hex 1:2,  $R_f$ : 0.4) y la aparición de dos nuevos productos de reacción ( $R_f$ : 0.50 y 0.55). Se concentra el disolvente a vacío, se redissuelve el crudo en 20 mL de AcOEt y se lava con 15 mL HCl 1M, 15 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y 15 mL de salmuera. Se seca la fase orgánica, se concentra a vacío y se purifica el crudo obtenido por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:2) para obtener **109** como un sólido blanco amorfo con un rendimiento del 32%, y **110** como un sólido blanco amorfo con un rendimiento del 34%.

**Compuesto 109:**

**RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.84 (q,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 1.41 (s, 10H), 1.58 (dd,  $J = 41.5, 6.0$  Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.27 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.92 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.66 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.85 (dt,  $J = 31.9, 9.8$  Hz, 2H), 4.13 – 4.24 (m, 2H), 4.48 – 4.62 (m, 1H), 4.74 – 4.91 (m, 2H), 5.86 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  9.36, 9.57, 14.24, 23.66, 25.03, 25.79, 28.48, 33.12, 39.55, 42.89, 49.66, 59.68, 61.45, 73.93, 75.73, 79.90, 83.16, 156.30, 170.88, 172.78.

**EMAR (ESI $^+$ ):** calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_8$ , 474.2771; encontrado, 474.2770.

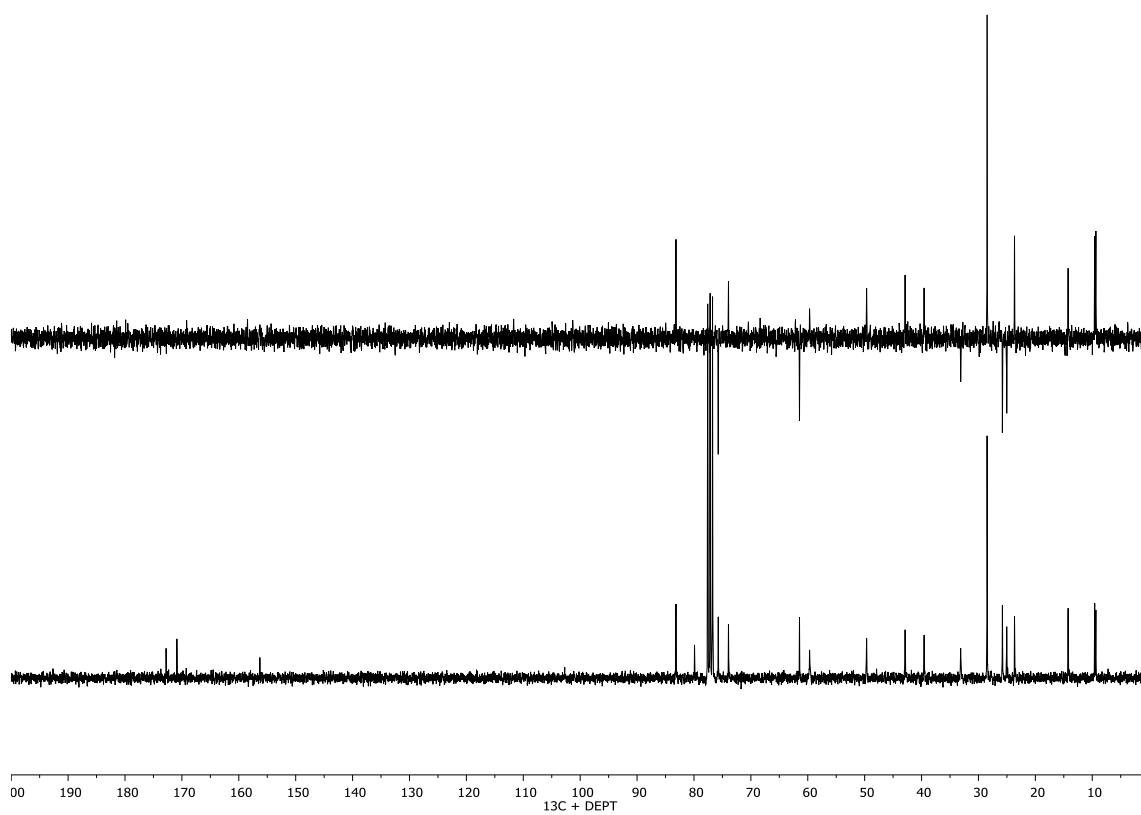
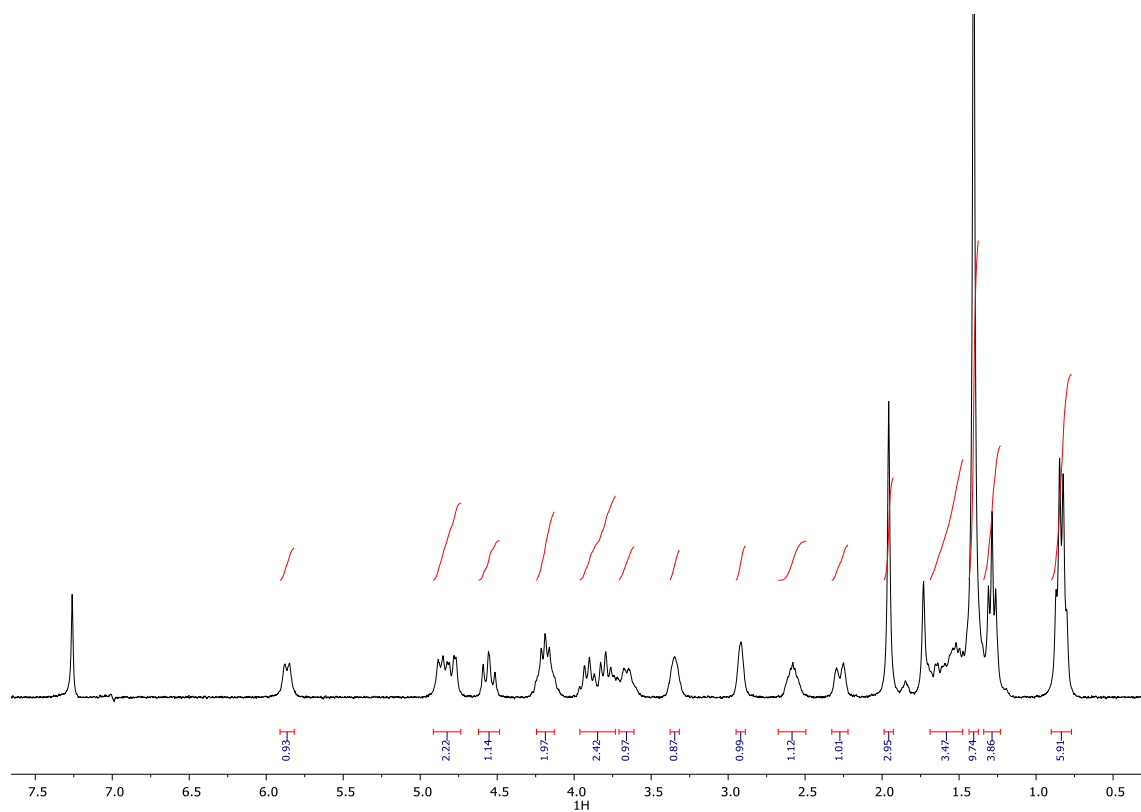
**Compuesto 110**

**RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.81 (t,  $J = 7.3$  Hz, 6H), 1.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 1.46 (d,  $J = 10.5$  Hz, 14H), 1.57 (d,  $J = 13.1$  Hz, 4H), 1.85 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 2.23 (d,  $J = 12.3$  Hz, 2H), 2.51 – 2.66 (m, 1H), 3.45 – 3.55 (m, 2H), 3.59 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.90 (q,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 4.49 – 4.61 (m, 1H), 4.76 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 4.90 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 6.01 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H).

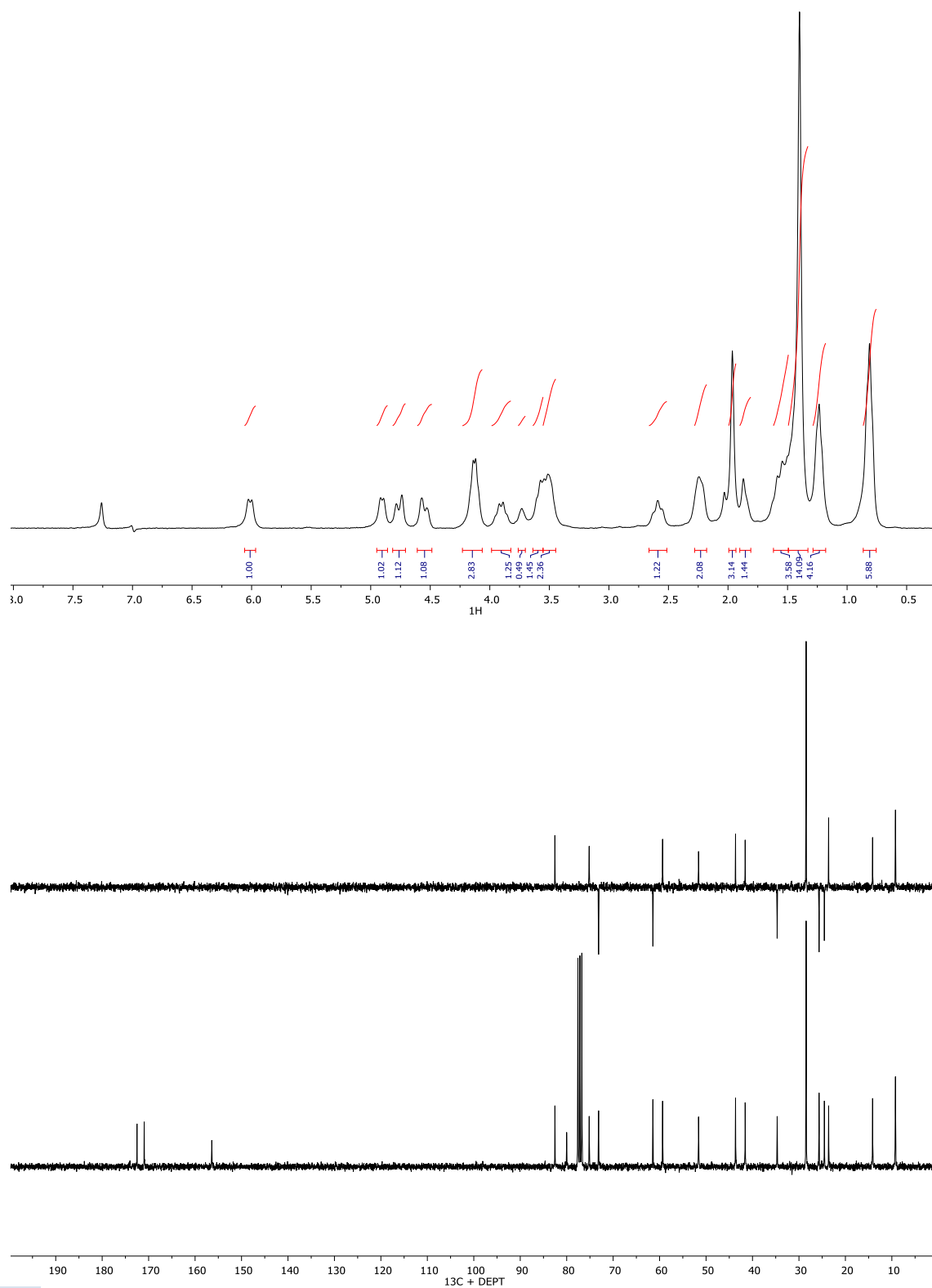
**RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  9.22, 9.27, 14.14, 23.61, 24.53, 25.67, 28.45, 34.69, 41.58, 43.65, 51.61, 59.35, 61.44, 73.13, 75.16, 80.01, 82.54, 156.40, 170.95, 172.50.

**EMAR (ESI $^+$ ):** calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_8$ , 474.2771; encontrado, 474.2770.

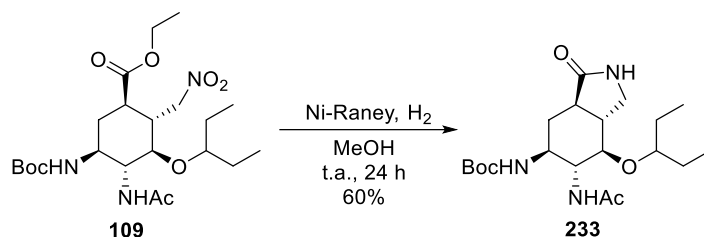
Compuesto 109



## Compuesto 110



### 5.4.38 Síntesis del ((3a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*R*)-6-acetamido-3-oxo-7-(pentan-3-iloxi)octahidro-1*H*-isoindol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (**233**)

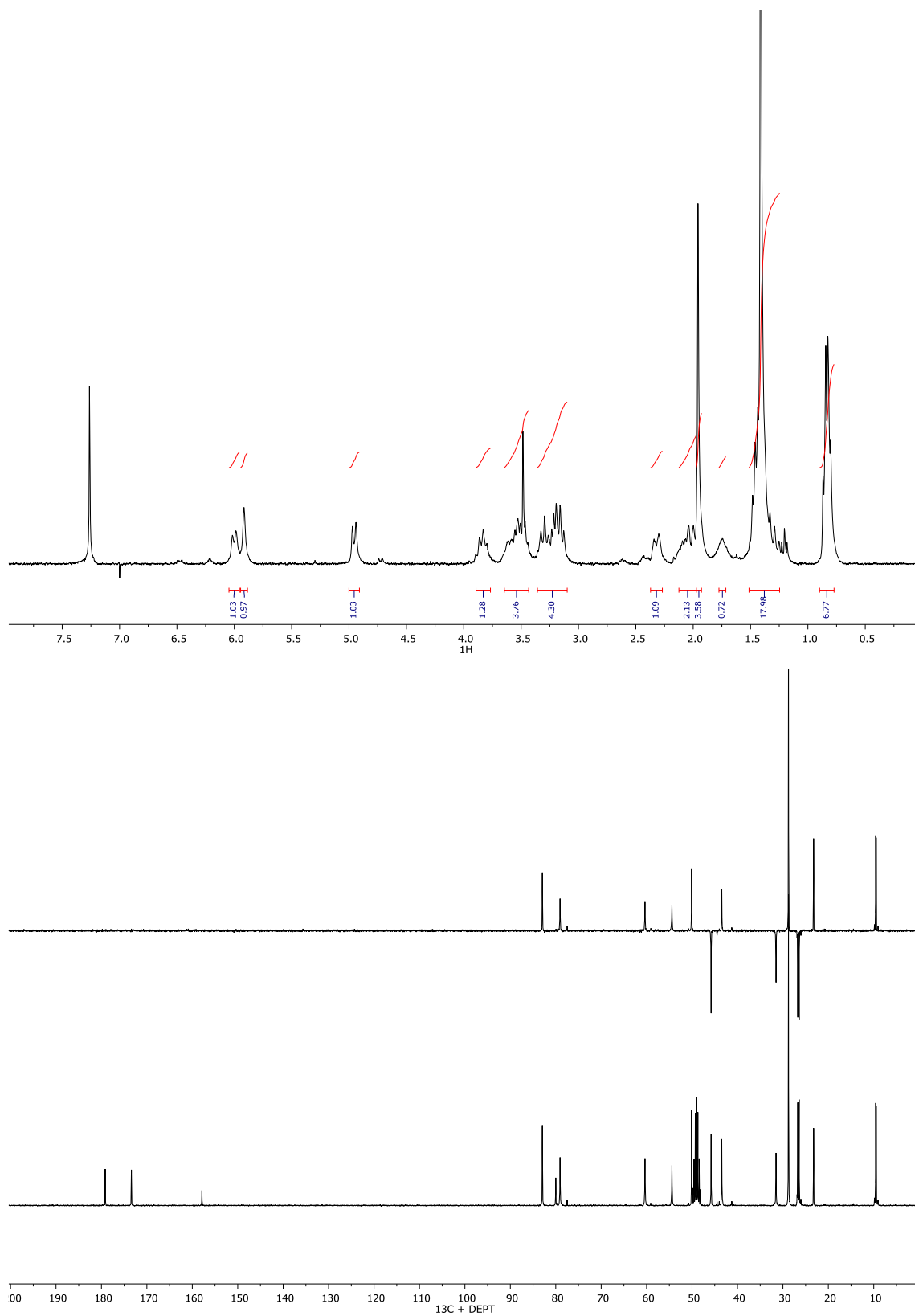


En un matraz de fondo redondo se disuelve **109** (180 mg, 0.38 mmol) en 15 mL de MeOH, se desoxigena bajo argón y se añade Ni-Raney (1.8 mL). Se desoxigena nuevamente y se deja reaccionando bajo atmósfera de H<sub>2</sub>. Tras 24 h de reacción se observa la desaparición del producto de partida (AcOEt/Hex 1:1, R<sub>f</sub>: 0.5) y la aparición de un nuevo producto de reacción (R<sub>f</sub>: 0.1). Se filtra sobre celita, se lava con MeOH y se concentra el filtrado a sequedad. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5) para obtener **233** como un sólido blanco amorfo con un rendimiento del 60%.

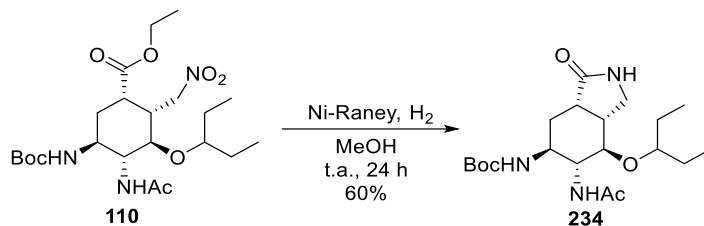
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.83 (q, *J* = 7.1 Hz, 7H), 1.25 – 1.51 (m, 18H), 1.75 (s, 1H), 1.96 (s, 4H), 1.97 – 2.12 (m, 2H), 2.32 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.10 – 3.36 (m, 4H), 3.43 – 3.65 (m, 4H), 3.83 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 9.46, 9.57, 23.24, 26.43, 26.73, 28.77, 31.51, 43.45, 45.80, 50.08, 54.43, 60.36, 79.06, 79.99, 82.95, 157.88, 173.40, 179.17.

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 398.2610; encontrado, 398.2611.



### 5.4.39 Síntesis del ((3a*S*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*R*)-6-acetamido-3-oxo-7-(pentan-3-iloxi)octahidro-1*H*-isoindol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (**234**)

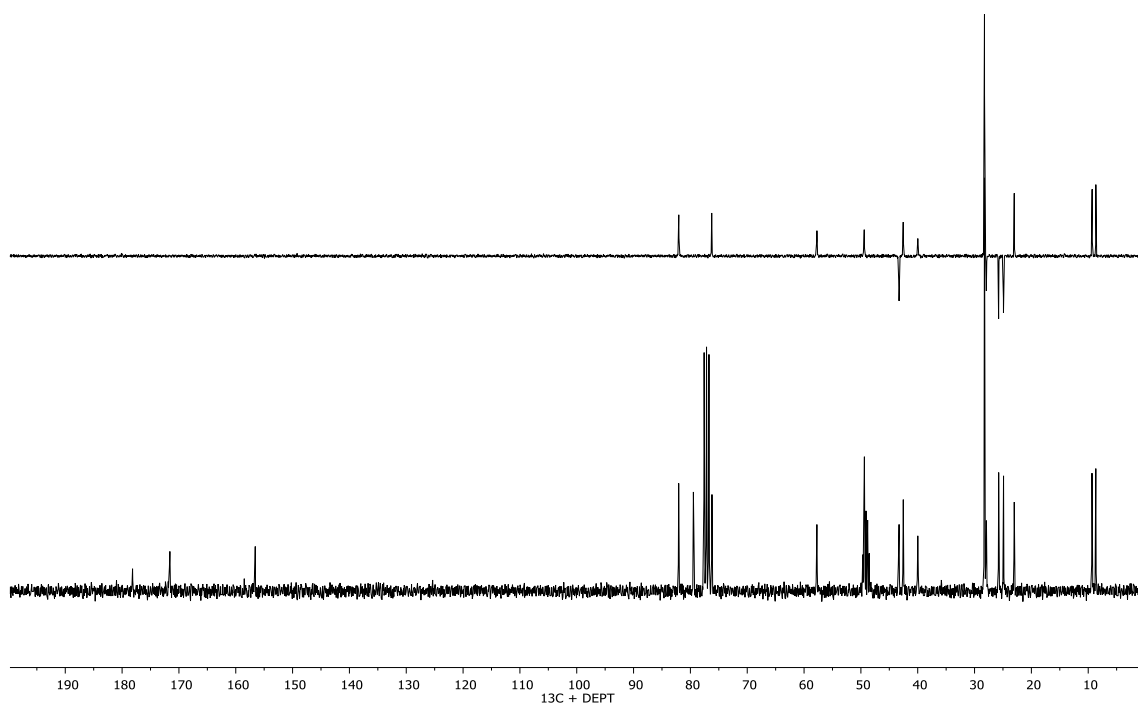
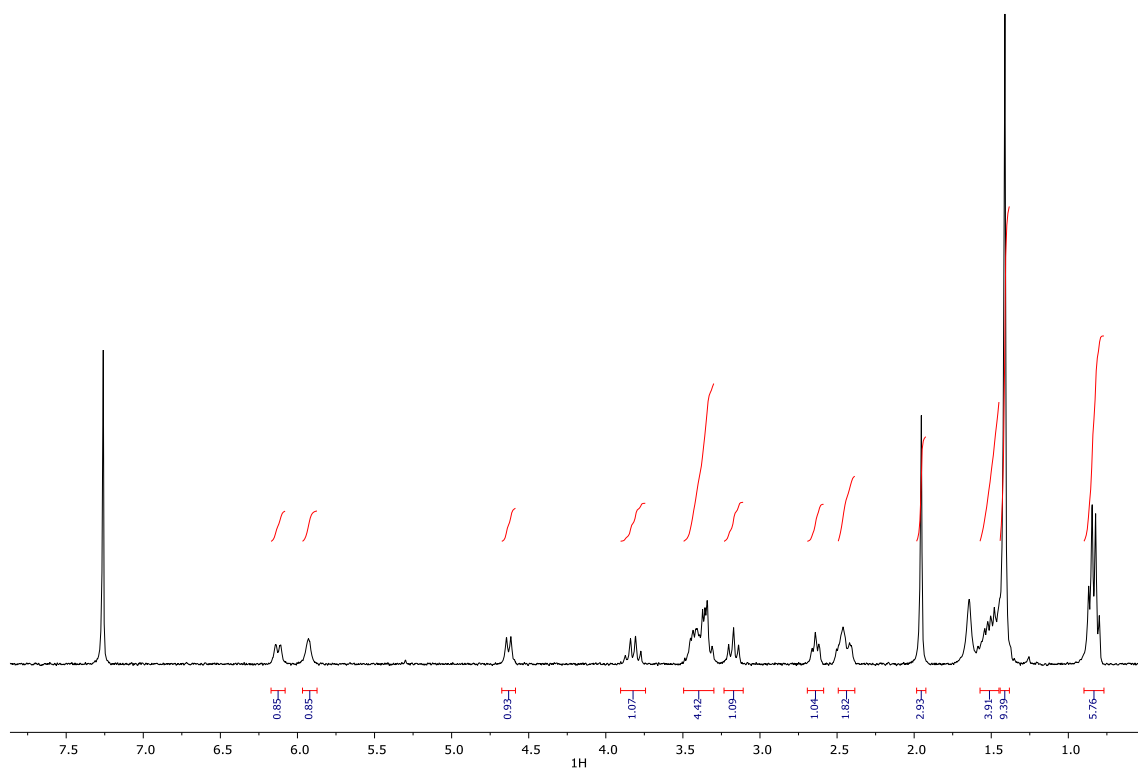


En un matraz de fondo redondo se disuelve **110** (180 mg, 0.38 mmol) en 15 mL de MeOH, se desoxigena bajo argón y se añade Ni-Raney (1.8 mL). Se desoxigena nuevamente y se deja reaccionando bajo atmósfera de H<sub>2</sub>. Tras 24 h de reacción se observa la desaparición del producto de partida (AcOEt/Hex 1:1, R<sub>f</sub>: 0.5) y la aparición de un nuevo producto de reacción (R<sub>f</sub>: 0.1). Se filtra sobre celita, se lava con MeOH y se concentra el filtrado a sequedad. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5) para obtener **234** como un sólido blanco amorfo con un rendimiento del 60%.

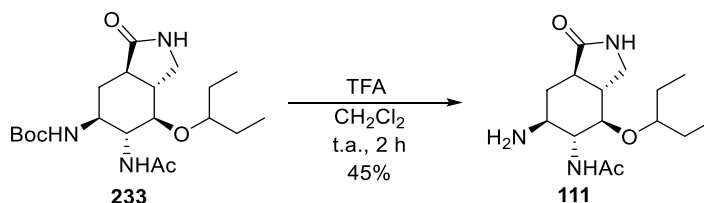
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.83 (q, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.51 (dd, *J* = 12.2, 6.6 Hz, 4H), 1.95 (s, 3H), 2.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.17 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.30 – 3.50 (m, 4H), 3.82 (q, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.13 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.66, 9.34, 23.02, 24.90, 25.75, 27.91, 28.25, 39.98, 42.54, 43.28, 48.53, 48.81, 49.10, 49.38, 49.67, 57.74, 76.21, 76.73, 77.16, 77.59, 79.47, 82.06, 156.57, 171.63, 178.16.

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 398.2610; encontrado, 398.2611.



#### 5.4.40 Síntesis de la *N*-((3*aR*,4*R*,5*R*,6*S*,7*aR*)-6-amino-1-oxo-4-(pentan-3-iloxi)octahidro-1*H*-isoindol-5-il)acetamida (111)

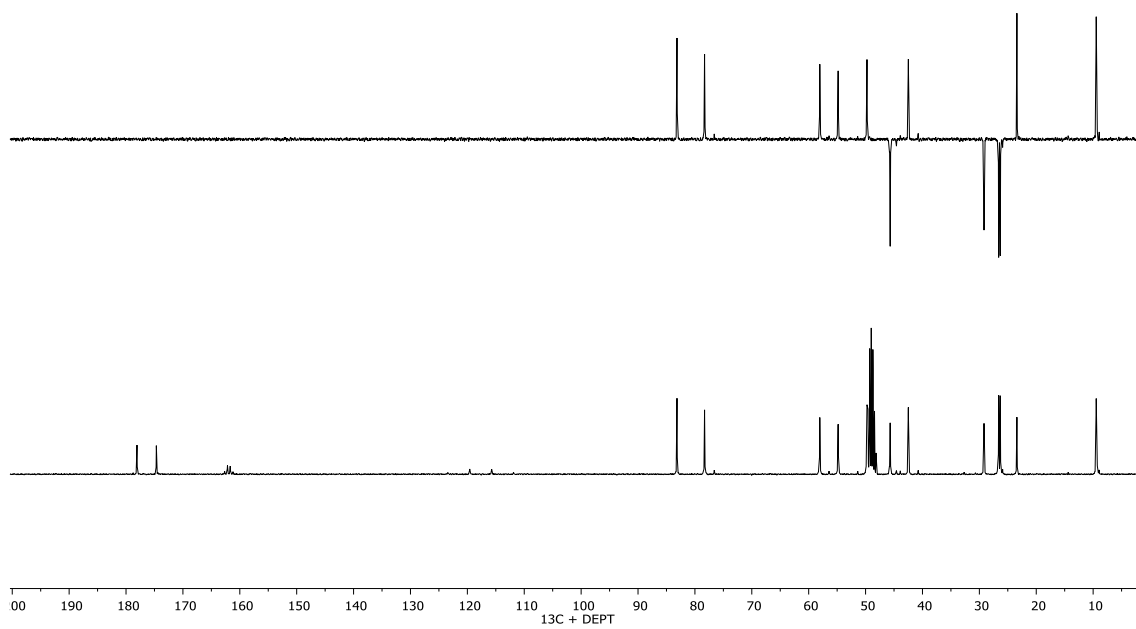
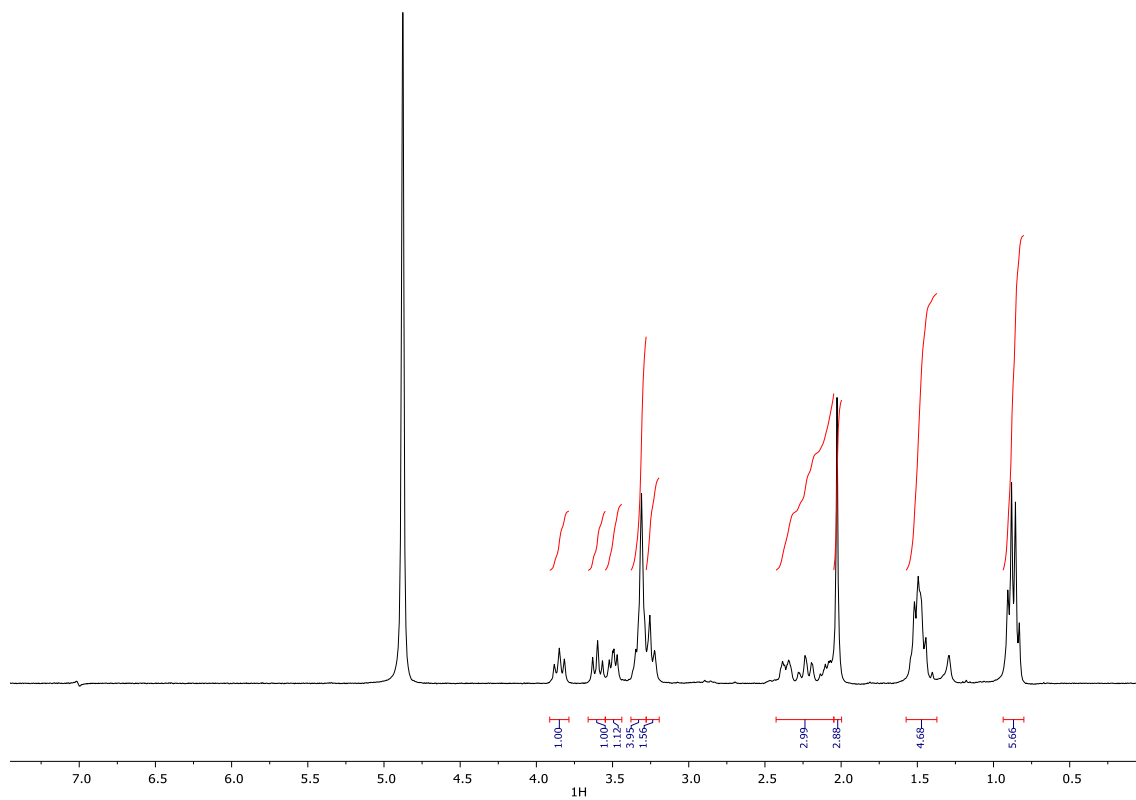


En un matraz de fondo redondo se suspende 233 (64 mg, 0.16 mmol) en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añade gota a gota 1 mL de TFA y se deja reaccionando a t.a. Tras 4 h se observa la desaparición del producto de partida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5, Rf: 0.3) y la aparición de un nuevo producto de reacción (Rf: 0). Se concentra el disolvente a vacío, se concentra con tolueno y se precipita el crudo obtenido con Et<sub>2</sub>O para obtener 111 como sal de TFA, con un rendimiento del 45%.

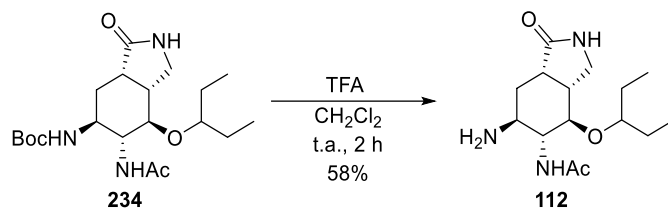
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 0.87 (q, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.50 (p, *J* = 9.2, 8.2 Hz, 5H), 2.03 (s, 3H), 2.05 – 2.43 (m, 3H), 3.19 – 3.28 (m, 2H), 3.28 – 3.38 (m, 4H), 3.50 (dd, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 3.60 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.85 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 9.34, 9.46, 23.40, 26.32, 26.60, 29.18, 42.48, 45.68, 48.15, 48.43, 48.72, 49.00, 49.29, 49.57, 49.75, 49.85, 54.83, 58.05, 78.30, 83.15, 174.67, 174.76, 178.07.

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 298.2125; encontrado, 298.2126.



#### 5.4.41 Síntesis de la *N*-((3a*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7a*S*)-6-amino-1-oxo-4-(pentan-3-iloxi)octahidro-1*H*-isoindol-5-il)acetamida (**112**)

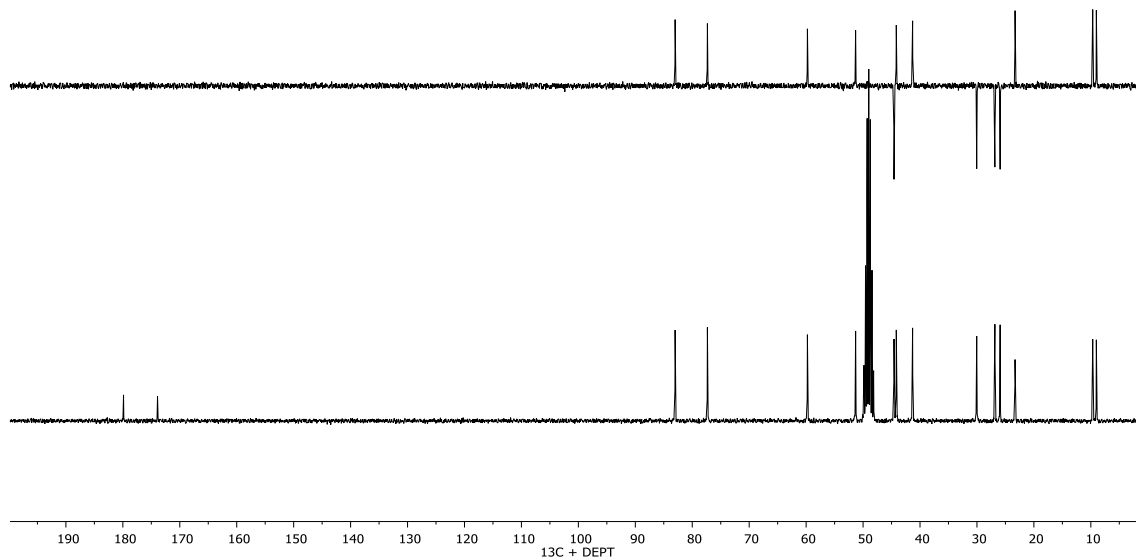
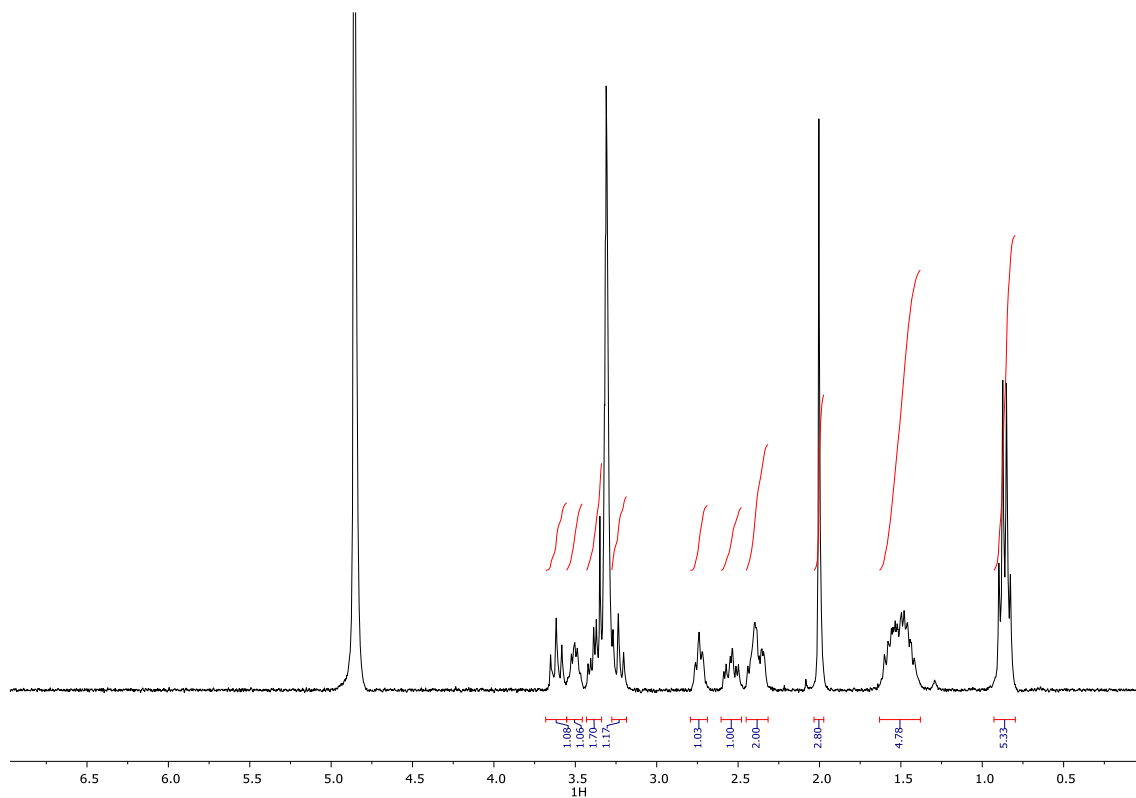


En un matraz de fondo redondo se suspende **234** (64 mg, 0.16 mmol) en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añade gota a gota 1 mL de TFA y se deja reaccionando a t.a. Tras 4 h se observa la desaparición del producto de partida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5, R<sub>f</sub>: 0.3) y la aparición de un nuevo producto de reacción (R<sub>f</sub>: 0). Se concentra el disolvente a vacío, se concentra con tolueno y se precipita el crudo obtenido con Et<sub>2</sub>O para obtener **112** como sal de TFA, con un rendimiento del 58%.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 0.86 (q, *J* = 7.2 Hz, 5H), 1.38 – 1.63 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 2.32 – 2.45 (m, 2H), 2.54 (td, *J* = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 2.74 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.24 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.34 – 3.43 (m, 2H), 3.46 – 3.55 (m, 1H), 3.62 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 9.03, 9.67, 23.31, 25.93, 26.85, 30.04, 41.30, 44.16, 44.57, 51.31, 59.78, 77.34, 83.01, 173.91, 179.88.

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 298.2125; encontrado, 298.2127.





## 6 Bibliografía:



- <sup>1</sup> Fletcher, John H. (1974). "Chapter 21: Amides and Imides". *Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice*. Vol. 126. Washington, DC: American Chemical Society. pp. 166–173. doi:10.1021/ba-1974-0126.ch021
- <sup>2</sup> Kemnitz, Carl R.; Loewen, Mark J. (2007). "'Amide Resonance' Correlates with a Breadth of C–N Rotation Barriers". *Journal of the American Chemical Society*. 129 (9): 2521–8. doi:10.1021/ja0663024. PMID 17295481
- <sup>3</sup> Palmer, R. J. 2001. Polyamides, Plastics. *Encyclopedia Of Polymer Science and Technology*. doi:10.1002/0471440264.pst251
- <sup>4</sup> Hu, S.; Wang, Y.; Wang, K.; Yang, D.; Chen, L.; An, Z.; Huo, J.; Zhang, J. Design, Synthesis, and Herbicidal Activity of Pyrazole Amide Derivatives as Potential Transketolase Inhibitors. *J. Agric. Food Chem.* **2024**, 72 (7), 3334–3341. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c06306>.
- <sup>5</sup> Miles, L. *LibGuides: CHE 120 - Introduction to Organic Chemistry - Textbook: Chapter 5 - Amines and Amides*. <https://guides.hostos.cuny.edu/che120/chapter5>.
- <sup>6</sup> Albericio, F. Developments in Peptide and Amide Synthesis. *Current Opinion in Chemical Biology* **2004**, 8 (3), 211–221. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2004.03.002>.
- <sup>7</sup> Pattabiraman, V. R., & Bode, J. W. (2011). Rethinking amide bond synthesis. *Nature*, 480(7378), 471–479.
- <sup>8</sup> Divito, E. B.; Cascio, M. Metabolism, Physiology, and Analyses of Primary Fatty Acid Amides. *Chem. Rev.* **2013**, 113 (10), 7343–7353. <https://doi.org/10.1021/cr300363b>.
- <sup>9</sup> Ley, J. P.; Bertram, H.-J. Synthesis of Polyhydroxylated Aromatic Mandelic Acid Amides and Their Antioxidative Potential. *Tetrahedron* **2001**, 57 (7), 1277–1282. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(00\)01136-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(00)01136-4).
- <sup>10</sup> Mechanics and Physics of Hydrogels. *Soft Matter* **2012**, 8 (31), 8006–8007. <https://doi.org/10.1039/C2SM90083A>.
- <sup>11</sup> Skopinska-Wisniewska, J.; De la Flor, S.; Kozłowska, J. From Supramolecular Hydrogels to Multifunctional Carriers for Biologically Active Substances. *Int J Mol Sci* **2021**, 22 (14), 7402. <https://doi.org/10.3390/ijms22147402>.
- <sup>12</sup> Zhu, L.; Lu, Q.; Bian, T.; Yang, P.; Yang, Y.; Zhang, L. Fabrication and Characterization of  $\pi$ – $\pi$  Stacking Peptide-Contained Double Network Hydrogels. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2023**, 9 (8), 4761–4769. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.3c00579>.
- <sup>13</sup> Sato, N.; Aoyama, Y.; Yamanaka, J.; Toyotama, A.; Okuzono, T. Particle Adsorption on Hydrogel Surfaces in Aqueous Media Due to van Der Waals Attraction. *Sci Rep* **2017**, 7 (1), 6099. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06257-1>.
- <sup>14</sup> J., C.; Doshi, M.; N., R. Ice Recrystallization Inhibitors: From Biological Antifreezes to Small Molecules. In *Recent Developments in the Study of Recrystallization*; Wilson, P., Ed.; InTech, **2013**. <https://doi.org/10.5772/54992>.
- <sup>15</sup> Zalis, S., Dolev, M. B., & Braslavsky, I. (2013). Cryobiology. *Cryobiology*, 67(2), 438. doi.org/10.1016/j.cryobiol.2013.09.147.

- <sup>16</sup> Fomich, M.; Día, V. P.; Premadasa, U. I.; Doughty, B.; Krishnan, H. B.; Wang, T. Ice Recrystallization Inhibition Activity of Soy Protein Hydrolysates. *J. Agric. Food Chem.* **2023**, *71* (30), 11587–11598. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c08701>.
- <sup>17</sup> Bogdan, A. Ice Clouds: Atmospheric Ice Nucleation Concept versus the Physical Chemistry of Freezing Atmospheric Drops. *J. Phys. Chem. A* **2018**, *122* (39), 7777–7781. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.8b07926>.
- <sup>18</sup> Somero, G. N.; DeVries, A. L. Temperature Tolerance of Some Antarctic Fishes. *Science*. **1967**, *156* (3772), 257–258. <https://doi.org/10.1126/science.156.3772.257>.
- <sup>19</sup> Bayer-Giraldi, M., Weikusat, I., Isert, C., Kipfstuhl, S. *Cryobiology*. **2013**. *67*(142). 438. [doi.org/10.1016/j.cryobiol.2013.09.147](https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2013.09.147).
- <sup>20</sup> Jorov, A.; Zhorov, B. S.; Yang, D. S. C. Theoretical Study of Interaction of Winter Flounder Antifreeze Protein with Ice. *Protein Science* **2004**, *13* (6), 1524–1537. <https://doi.org/10.1110/ps.04641104>.
- <sup>21</sup> Meister, K.; DeVries, A. L.; Bakker, H. J.; Drori, R. Antifreeze Glycoproteins Bind Irreversibly to Ice. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (30), 9365–9368. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b04966>.
- <sup>22</sup> Mochizuki, K.; Molinero, V. Antifreeze Glycoproteins Bind Reversibly to Ice via Hydrophobic Groups. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (14), 4803–4811. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b13630>.
- <sup>23</sup> Raymond, J.A.; DeVries, A.L. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United State of America*. **1977**, *74*(6), 2589-2593.
- <sup>24</sup> DeVries, A.L. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*. **1988**, *90*(3), 611-621.
- <sup>25</sup> Gibson, M. Slowing the Growth of Ice with Synthetic Macromolecules: Beyond Antifreeze(Glyco) Proteins. *Polymer Chemistry*. **2010**, *1* (8), 1141–1152. <https://doi.org/10.1039/C0PY00089B>.
- <sup>26</sup> Bachtiger, F.; Congdon, T. R.; Stubbs, C.; Gibson, M. I.; Sosso, G. C. The Atomistic Details of the Ice Recrystallisation Inhibition Activity of PVA. *Nat Commun.* **2021**, *12* (1), 1323.
- <sup>27</sup> Balcerzak, A. K.; Capicciotti, C. J.; Briard, J. G.; Ben, R. N. Designing Ice Recrystallization Inhibitors: From Antifreeze (Glyco)Proteins to Small Molecules. *RSC Adv.* **2014**, *4* (80), 42682–42696. <https://doi.org/10.1039/C4RA06893A>.
- <sup>28</sup> Warren, M. T.; Galpin, I.; Bachtiger, F.; Gibson, M. I.; Sosso, G. C. Ice Recrystallization Inhibition by Amino Acids: The Curious Case of Alpha- and Beta-Alanine. *J. Phys. Chem. Lett.* **2022**, *13* (9), 2237–2244. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.1c04080>.
- <sup>29</sup> Capicciotti, C. J.; Lecl  re, M.; Perras, F. A.; Bryce, D. L.; Paulin, H.; Harden, J.; Liu, Y.; Ben, R. N. Potent Inhibition of Ice Recrystallization by Low Molecular Weight Carbohydrate-Based Surfactants and Hydrogelators. *Chem. Sci.* **2012**, *3* (5), 1408. <https://doi.org/10.1039/c2sc00885h>.
- <sup>30</sup> Flory, P. J. (1975). *Statistical Mechanics of Chain Molecules*. Interscience Publishers.
- <sup>31</sup> Zhi, K.; Zhao, H.; Yang, X.; Zhang, H.; Wang, J.; Wang, J.; Regenstein, J. M. Natural Product Gelators and a General Method for Obtaining Them from Organisms. *Nanoscale*. **2018**, *10* (8), 3639–3643. <https://doi.org/10.1039/C7NR08368H>.

- <sup>32</sup> Ahmed, E. M. Hydrogel: Preparation, Characterization, and Applications: A Review. *Journal of Advanced Research*. **2015**, 6 (2), 105–121. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.07.006>.
- <sup>33</sup> Vintiloiu, A.; Leroux, J.-C. Organogels and Their Use in Drug Delivery — A Review. *Journal of Controlled Release*. **2008**, 125 (3), 179–192. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.09.014>.
- <sup>34</sup> Chivers, P. R. A.; Smith, D. K. Shaping and Structuring Supramolecular Gels. *Nat Rev Mater*. **2019**, 4 (7), 463–478. <https://doi.org/10.1038/s41578-019-0111-6>.
- <sup>35</sup> Chelu, M.; Musuc, A. M. Polymer Gels: Classification and Recent Developments in Biomedical Applications. *Gels*. **2023**, 9 (2), 161. <https://doi.org/10.3390/gels9020161>.
- <sup>36</sup> Vintiloiu, A.; Leroux, J.-C. Organogels and Their Use in Drug Delivery — A Review. *Journal of Controlled Release*. **2008**, 125 (3), 179–192. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.09.014>.
- <sup>37</sup> Estroff, L. A., & Hamilton, A. D. (2004). Water Gelation by Small Organic Molecules. *Chemical Reviews*, 104(3), 1201–1216. <https://doi.org/10.1021/cr0302049>.
- <sup>38</sup> Sangeetha, N. M., & Maitra, U. (2005). Supramolecular Gels: Functions and Uses. *Chemical Society Reviews*, 34(10), 821–836. <https://doi.org/10.1039/b417081b>.
- <sup>39</sup> Liu, X. Y. (2005). *Low Molecular Mass Gelators: Design, Self-Assembly, Function* (Vol. 256, pp. 1–37). In Fages, F. (Ed.). Springer. <https://doi.org/10.1007/b136352>.
- <sup>40</sup> Terech, P., & Weiss, R. G. (1997). Low Molecular Weight Organic Gels. *Chemical Reviews*, 97(8), 3133–3159. <https://doi.org/10.1021/cr9700282>.
- <sup>41</sup> Dastidar, P. (2008). Supramolecular Gels: Insights from Molecular Gels to Smart Materials. *Chemical Society Reviews*, 37(12), 2699–2715. <https://doi.org/10.1039/b810552b>.
- <sup>42</sup> James, T., Kawabata, H., Ludwig, R., Murata, K., & Shinkai, S. (1995). Molecular Recognition in Organic Gels: Inclusion of Guest Molecules by Gelators. *Tetrahedron*, 51(3), 555–566. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(94\)00793-9](https://doi.org/10.1016/0040-4020(94)00793-9).
- <sup>43</sup> Mukkamala, R., & Weiss, R. G. (1995). Organogel Formation by Substituted Ureas. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 375–376. <https://doi.org/10.1039/c39950000375>.
- <sup>44</sup> Tachibana, T., Mori, T., & Hori, K. (1980). Self-Assembly of Organic Molecules into Gels: Formation of Gel by Biscarbamoylbenzenes. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 53(5), 1714–1719. <https://doi.org/10.1246/bcsj.53.1714>.
- <sup>45</sup> Iwaura, R., Yoshida, K., Masuda, M., Yase, K., & Shimizu, T. (2002). Helical Superstructure of an L-Glutamide-Based Organogel: Chemical Structure and Function. *Chemistry of Materials*, 14(7), 3047–3053. <https://doi.org/10.1021/cm0116984>.
- <sup>46</sup> Gronwald, O., & Shinkai, S. (2001). Carbohydrate-Based Supramolecular Gels: Design and Properties. *Chemistry - A European Journal*, 7(19), 4328–4334. [https://doi.org/10.1002/1521-3765\(20010917\)7:19](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20010917)7:19).
- <sup>47</sup> Goyal, N., Cheuk, S., & Wang, G. (2010). Organogel Formation by Amino Acid Derivatives: Structural Studies. *Tetrahedron*, 66(29), 5962–5971. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.05.012>.

- <sup>48</sup> Wang, G., Yang, H., Cheuk, S., & Coleman, S. (2011). Low Molecular Weight Organogels: Insights from Amino Acid-Based Gelators. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 7, 234–242. <https://doi.org/10.3762/bjoc.7.32>.
- <sup>49</sup> Hanabusa, K., Kobayashi, H., Suzuki, M., Kimura, M., & Shirai, H. (1998). Design of Gelators Based on Amino Acid Derivatives: Synthesis and Gelation Properties. *Colloid and Polymer Science*, 276(3), 252–259. <https://doi.org/10.1007/s003960050246>.
- <sup>50</sup> Brosse, N., Barth, D., & Jamart-Gregoire, B. (2004). New Synthetic Routes to Supramolecular Gels. *Tetrahedron Letters*, 45(44), 9521–9524. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.10.009>.
- <sup>51</sup> Debnath, S., Shome, A., Dutta, S., & Das, P. K. (2008). Amphiphilic Amino Acid Based Supramolecular Gels: Characterization and Applications. *Chemistry - A European Journal*, 14(23), 6870–6881. <https://doi.org/10.1002/chem.200800096>.
- <sup>52</sup> George, M., Tan, G., John, V. T., & Weiss, R. G. (2005). Microstructure and Rheological Properties of Gel Networks Formed by Low Molecular Mass Gelators. *Chemistry - A European Journal*, 11(10), 3243–3254. <https://doi.org/10.1002/chem.200401024>.
- <sup>53</sup> Wang, G. J., & Hamilton, A. D. (2003). Amino Acid-Based Low Molecular Weight Gelators: Molecular Design and Gelation Properties. *Chemical Communications*, 310–311. <https://doi.org/10.1039/b209129j>.
- <sup>54</sup> Mahler, A., Reches, M., Rechter, M., Cohen, S., & Gazit, E. (2006). Rigid, Self-Assembled Hydrogel Composed of a Modified Amyloid  $\beta$ -Peptide. *Advanced Materials*, 18(11), 1365–1370. <https://doi.org/10.1002/adma.200501961>.
- <sup>55</sup> A. Friggeri, C. van der pol, K. J. C. van Bommel, A. Heeres, M. C. A. Stuart, B. L. Feringa and J. van Esch, *Chem.–Eur. J.*, 2005, 11, 5353–5361.
- <sup>56</sup> Jung, J. H., John, G., Masuda, M., Yoshida, K., Shinkai, S., & Shimizu, T. (2001). Unusual Helical Ribbon Formation in an Organogel System. *Langmuir*, 17(23), 7229–7232. <https://doi.org/10.1021/la010739l>.
- <sup>57</sup> Yan, N., He, G., Zhang, H., Ding, L., & Fang, Y. (2010). Self-Assembled Organogels Based on Azobenzene Derivatives: Light-Induced Gel-Sol Transition. *Langmuir*, 26(8), 5909–5917. <https://doi.org/10.1021/la100053b>.
- <sup>58</sup> Brizard, A., Oda, R., & Huc, I. (2005). Self-Assembled Nanostructures in Organic Gel Systems. In *Topics in Current Chemistry* (Vol. 256, pp. 167–218). Springer. <https://doi.org/10.1007/b136353>.
- <sup>59</sup> Clemente, M. J., Fitremann, J., Mauzac, M., Serrano, J. L., & Oriol, L. (2011). Thermotropic Liquid-Crystalline Behavior of a Novel Organogel Based on Perfluoroalkyl Derivatives. *Langmuir*, 27(24), 15236–15245. <https://doi.org/10.1021/la203839q>.
- <sup>60</sup> Banerjee, S., Das, R. K., & Maitra, U. (2009). Supramolecular Gels: Functions and Uses. *Journal of Materials Chemistry*, 19(40), 6649–6657. <https://doi.org/10.1039/b908165h>.
- <sup>61</sup> Toma, A. C., & Pfohl, T. (2012). Gelation and Structural Properties of Supramolecular Assemblies. In *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*. Wiley-VCH. <https://doi.org/10.1002/9780470661345.smc033>.

- <sup>62</sup> Estroff, L. A.; Hamilton, A. D. Cryo-Tem, X-Ray Diffraction and Modeling of an Organic Hydrogel. In *Molecular Gels: Materials with Self-Assembled Fibrillar Networks*; Weiss, R. G., Terech, P., Eds.; Springer Netherlands: Dordrecht. **2006**; pp 721–742. [https://doi.org/10.1007/1-4020-3689-2\\_21](https://doi.org/10.1007/1-4020-3689-2_21).
- <sup>63</sup> Li, S.-L., Xiao, T., Hu, B., Zhang, Y., Zhao, F., Ji, Y., Yu, Y., Lin, C., & Wang, L. (2011). Supramolecular Gelation Induced by Cucurbit[7]uril and Its Application in Controlled Release. *Chemical Communications*, 47(39), 10755–10757. <https://doi.org/10.1039/c1cc13808g>.
- <sup>64</sup> Nakagaki, T., Harano, A., Fuchigami, Y., Tanaka, E., Kidoaki, S., Okuda, T., Iwanaga, T., Goto, K., & Shinmyozu, T. (2010). Supramolecular Gelation in Water Induced by pH-Responsive Amphiphilic Molecules. *Angewandte Chemie International Edition*, 49(49), 9676–9680. <https://doi.org/10.1002/anie.201004594>.
- <sup>65</sup> Torres-Martínez, A., Angulo-Pachón, C. A., Galindo, F., & Miravet, J. F. (2019). Light-Induced Disassembly of Supramolecular Gels with Photoacid Generators. *Soft Matter*, 15(17), 3565–3572. <https://doi.org/10.1039/c9sm00088c>.
- <sup>66</sup> Peppas, N. (2000). Hydrogels and Drug Delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 27–46. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00090-4](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00090-4).
- <sup>67</sup> Segarra-Maset, M. D., Nebot, V. J., Miravet, J. F., & Escuder, B. (2013). Insight on Self-Assembly and Gelation of Low Molecular Weight Gelators from Experiment and Theory. *Chemical Society Reviews*, 42(17), 7086–7098. <https://doi.org/10.1039/c3cs60067j>.
- <sup>68</sup> Raemdonck, K., Demeester, J., & De Smedt, S. (2009). Supramolecular Hydrogels for Biomedical Applications. *Soft Matter*, 5(4), 707–715. <https://doi.org/10.1039/b811869f>.
- <sup>69</sup> Hirst, A. R., Escuder, B., Miravet, J. F., & Smith, D. K. (2008). High-Tech Applications of Self-Assembled Gel-Phase Materials. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(42), 8002–8018. <https://doi.org/10.1002/anie.200705982>.
- <sup>70</sup> Bahram, M., Mohseni, N., & Moghtader, M. (2016). An Overview of Hydrogels and Their Applications. In *Emerging Concepts in Analysis and Applications of Hydrogels* (Vol. 1, pp. 13–32). InTech. <https://doi.org/10.5772/62064>.
- <sup>71</sup> Chast, F. Chapter 1 - A History of Drug Discovery: From First Steps of Chemistry to Achievements in Molecular Pharmacology. In *The Practice of Medicinal Chemistry* (Third Edition); Wermuth, C. G., Ed.; Academic Press: New York, **2008**; pp 1–62. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374194-3.00001-9>.
- <sup>72</sup> Batiha, G. E.-S.; Al-Snafi, A. E.; Thuwaini, M. M.; Teibo, J. O.; Shaheen, H. M.; Akomolafe, A. P.; Teibo, T. K. A.; Al-kuraishy, H. M.; Al-Garbeeb, A. I.; Alexiou, A.; Papadakis, M. Morus Alba: A Comprehensive Phytochemical and Pharmacological Review. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **2023**, 396 (7), 1399–1413. <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02434-4>.
- <sup>73</sup> Miller, E. L. The Penicillins: A Review and Update. *Journal of Midwifery & Women's Health* **2002**, 47 (6), 426–434. [https://doi.org/10.1016/S1526-9523\(02\)00330-6](https://doi.org/10.1016/S1526-9523(02)00330-6).
- <sup>74</sup> Painuli, S.; Semwal, P.; Sharma, R.; Akash, S. Superbugs or Multidrug Resistant Microbes: A New Threat to the Society. *Health Science Reports* **2023**, 6 (8). <https://doi.org/10.1002/hsr.2.1480>.

- <sup>75</sup> Theodosios-Nobelos, P.; Kourti, M.; Gavalas, A.; Rekka, E. A. Amides of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs with Thiomorpholine Can Yield Hypolipidemic Agents with Improved Anti-Inflammatory Activity. *Bioorg Med Chem Lett* **2016**, 26 (3), 910–913. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.12.063>.
- <sup>76</sup> Kamal, M.; Jawaid, T.; Dar, U. A.; Shah, S. A. Amide as a Potential Pharmacophore for Drug Designing of Novel Anticonvulsant Compounds. In *Chemistry of Biologically Potent Natural Products and Synthetic Compounds*; John Wiley & Sons, Ltd, **2021**; pp 319–342. <https://doi.org/10.1002/9781119640929.ch11>.
- <sup>77</sup> Usuki, H.; Toyo-oka, M.; Kanzaki, H.; Okuda, T.; Nitoda, T. Pochonicine, a Polyhydroxylated Pyrrolizidine Alkaloid from Fungus *Pochonia Suchlasporia* Var. *Suchlasporia* TAMA 87 as a Potent Beta-N-Acetylglucosaminidase Inhibitor. *Bioorg Med Chem* **2009**, 17 (20), 7248–7253. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.08.052>.
- <sup>78</sup> Rohloff John C.; Kent Kenneth M.; Postich Michael J.; Becker Mark W.; Chapman Harlan H.; Kelly Daphne E.; Lew Willard; Louie Michael S.; McGee Lawrence R.; et al. (1998). "Practical Total Synthesis of the Anti-Influenza Drug GS-4104". *J. Org. Chem.* 63 (13): 4545–4550. doi:10.1021/jo980330q.
- <sup>79</sup> Kim, J.-H.; Resende, R.; Wennekes, T.; Chen, H.-M.; Bance, N.; Buchini, S.; Watts, A. G.; Pilling, P.; Streltsov, V. A.; Petric, M.; Liggins, R.; Barrett, S.; McKimm-Breschkin, J. L.; Niikura, M.; Withers, S. G. Mechanism-Based Covalent Neuraminidase Inhibitors with Broad-Spectrum Influenza Antiviral Activity. *Science* 2013, 340 (6128), 71–75. <https://doi.org/10.1126/science.1232552>.
- <sup>80</sup> Couch, Robert B. (1996), Baron, Samuel (ed.), "Orthomyxoviruses", *Medical Microbiology* (4th ed.), Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, ISBN 978-0-9631172-1-2, PMID 21413353
- <sup>81</sup> Varghese, J. N.; McKimm-Breschkin, J. L.; Caldwell, J. B.; Kortt, A. A.; Colman, P. M. (1992). "The structure of the complex between influenza virus neuraminidase and sialic acid, the viral receptor". *Proteins: Structure, Function, and Genetics.* 14 (3): 327–32. doi:10.1002/prot.340140302.
- <sup>82</sup> Ju, H.; Murugan, N. A.; Hou, L.; Li, P.; Guizzo, L.; Zhang, Y.; Bertagnin, C.; Kong, X.; Kang, D.; Jia, R.; Ma, X.; Du, R.; Poongavanam, V.; Loregian, A.; Huang, B.; Liu, X.; Zhan, P. Identification of C5-NH 2 Modified Oseltamivir Derivatives as Novel Influenza Neuraminidase Inhibitors with Highly Improved Antiviral Activities and Favorable Druggability. *J. Med. Chem.* **2021**, 64 (24), 17992–18009. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01366>.
- <sup>83</sup> Ju, H.; Hou, L.; Zhao, F.; Zhang, Y.; Jia, R.; Guizzo, L.; Bonomini, A.; Zhang, J.; Gao, Z.; Liang, R.; Bertagnin, C.; Kong, X.; Ma, X.; Kang, D.; Loregian, A.; Huang, B.; Liu, X.; Zhan, P. Iterative Optimization and Structure–Activity Relationship Studies of Oseltamivir Amino Derivatives as Potent and Selective Neuraminidase Inhibitors via Targeting 150-Cavity. *J. Med. Chem.* **2022**, 65 (17), 11550–11573. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01970>.
- <sup>84</sup> Cores, Á.; Clerigué, J.; Orocio-Rodríguez, E.; Menéndez, J. C. Multicomponent Reactions for the Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients. *Pharmaceuticals (Basel)* **2022**, 15 (8), 1009. <https://doi.org/10.3390/ph15081009>.

- <sup>85</sup> Younus, H.A.; al-Rashida, M.; Hameed, A.; Uroos, M.; Salar, U.; Rana, S.; Khan, K.M. Multicomponent reactions (MCR) in medicinal chemistry: A patent review (2010–2020). *Expert Opin. Ther. Pat.* **2021**, *31*, 267–289.
- <sup>86</sup> Peters, D.S.; Pitts, C.R.; McClymont, K.S.; Stratton, T.P.; Bi, C.; Baran, P.S. Ideality in context: Motivations for total synthesis. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 605–617.
- <sup>87</sup> Sheldon, R.A. The E factor 25 years on: The rise of green chemistry and sustainability. *Green Chem.* **2017**, *19*, 18–43.
- <sup>88</sup> Kouznetsov, V.V.; Galvis, C.E.P. Strecker reaction and  $\alpha$ -amino nitriles: Recent advances in their chemistry, synthesis, and biological properties. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 773–810.
- <sup>89</sup> Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. The Boronic Acid Mannich Reaction: A New Method for the Synthesis of Geometrically Pure Allylamines. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34* (4), 583–586. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)61625-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)61625-8).
- <sup>90</sup> Povarov, L. S.  $\beta$ -unsaturated ethers and their analogues in reactions of diene synthesis. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36* (9), 656–670. <https://doi.org/10.1070/RC1967v036n09ABEH001680>.
- <sup>91</sup> Döbner, O. 1) Ueber  $\alpha$ -Alkylcinchoninsäuren Und  $\alpha$ -Alkylchinoline. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1887**, *242* (3), 265–289. <https://doi.org/10.1002/jlac.18872420302>.
- <sup>92</sup> Hantzsch, A. (1881). "Condensationprodukte aus Aldehydammoniak und Ketonartigen Verbindungen". *Chemische Berichte*. *14* (2): 1637–8. doi:10.1002/cber.18810140214.
- <sup>93</sup> Asinger, F.; Offermanns, H. (November 1967). "Syntheses with ketones, sulfur, and ammonia or amines at room temperature". *Angewandte Chemie International Edition in English*. *6* (11): 907–919. doi:10.1002/anie.196709071
- <sup>94</sup> Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126–29
- <sup>95</sup> Banfi, L.; Basso, A.; Lambruschini, C.; Moni, L.; Riva, R. The 100 facets of the Passerini reaction. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 15445–15472.
- <sup>96</sup> Van Leusen, A.M.; Wildeman, J.; Oldenziel, O.H. Chemistry of sulfonylmethyl isocyanides. Base-induced cycloaddition of sulfonylmethyl isocyanides to carbon, nitrogen double bonds. Synthesis of 1, 5-disubstituted and 1, 4, 5-trisubstituted imidazoles from aldimines and imidoyl chlorides. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153–1159.
- <sup>97</sup> Ugi I, Steinbrückner C (1960). "Über ein neues Kondensations-Prinzip". *Angew. Chem.* *72* (7–8): 267–268. Bibcode:1960AngCh.72.267U. doi:10.1002/ange.19600720709
- <sup>98</sup> Ugi I, Meyr R, Fetzer U, Steinbrückner C (1959). "Versuche mit Isonitrilen". *Angew. Chem.* *71* (11): 386. doi:10.1002/ange.19590711110
- <sup>99</sup> Flores-Reyes, J. C.; Islas-Jácome, A.; González-Zamora, E. The Ugi Three-Component Reaction and Its Variants. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8* (19), 5460–5515. <https://doi.org/10.1039/D1QO00313E>.
- <sup>100</sup> Feldman, P.L.; Brackeen, M.F. A novel route to the 4-anilido-4-(methoxycarbonyl)piperidine class of analgetics. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4207–4209.

- <sup>101</sup> Domling, A.; Wang, W.; Wang, K. Chemistry and biology of multicomponent reactions. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3083–3135.
- <sup>102</sup> Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Weber, L.; Kolb, J.; Burdack, C.; Ross, G. On the industrial applications of MCRs: Molecular diversity in drug discovery and generic drug synthesis. *Mol. Divers.* **2010**, 14, 513–522.
- <sup>103</sup> Ruijter, E.; Orru, R. Multicomponent reactions-Opportunities for the pharmaceutical industry. *Drug Discov. Today Technol.* **2013**, 10, 15–20.
- <sup>104</sup> Graebin, C.S.; Ribeiro, F.V.; Rogério, K.R.; Kummerle, A.E. Multicomponent reactions for the synthesis of bioactive compounds: A review. *Curr. Org. Synth.* **2019**, 16, 855–899.
- <sup>105</sup> Sytniczuk, A.; Dąbrowski, M.; Banach, Ł.; Urban, M.; Czarnocka-Śniadała, S.; Milewski, M.; Kajetanowicz, A.; Grela, K. At Long Last: Olefin Metathesis Macrocyclization at High Concentration. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140 (28), 8895–8901. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b04820>.
- <sup>106</sup> Miura, Y.; Onogi, S.; Fukuda, T. Syntheses of Sulfo-Glycodendrimers Using Click Chemistry and Their Biological Evaluation. *Molecules* **2012**, 17 (10), 11877–11896. <https://doi.org/10.3390/molecules171011877>.
- <sup>107</sup> Correa, S.; Grosskopf, A. K.; Lopez Hernandez, H.; Chan, D.; Yu, A. C.; Stapleton, L. M.; Appel, E. A. Translational Applications of Hydrogels. *Chem. Rev.* **2021**, 121 (18), 11385–11457. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01177>.
- <sup>108</sup> Ho, T.-C.; Chang, C.-C.; Chan, H.-P.; Chung, T.-W.; Shu, C.-W.; Chuang, K.-P.; Duh, T.-H.; Yang, M.-H.; Tyan, Y.-C. Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine. *Molecules* **2022**, 27 (9), 2902. <https://doi.org/10.3390/molecules27092902>.
- <sup>109</sup> Green, J.; Margolin, A. L. Novel Chemoenzymatic Synthesis of Peptide C-Terminal Amides from Ester Precursors. *Tetrahedron Letters* **1992**, 33 (50), 7759–7760. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(93\)88038-K](https://doi.org/10.1016/0040-4039(93)88038-K).
- <sup>110</sup> Zhang, J.; Poongavanam, V.; Kang, D.; Bertagnin, C.; Lu, H.; Kong, X.; Ju, H.; Lu, X.; Gao, P.; Tian, Y.; Jia, H.; Desta, S.; Ding, X.; Sun, L.; Fang, Z.; Huang, B.; Liang, X.; Jia, R.; Ma, X.; Xu, W.; Murugan, N. A.; Loregian, A.; Huang, B.; Zhan, P.; Liu, X. Optimization of N-Substituted Oseltamivir Derivatives as Potent Inhibitors of Group-1 and -2 Influenza A Neuraminidases, Including a Drug-Resistant Variant. *J. Med. Chem.* **2018**, 61 (14), 6379–6397. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00929>.
- <sup>111</sup> Pfannemüller, B.; Welte, W. Amphiphilic Properties of Synthetic Glycolipids Based on Amide Linkages. I. Electron Microscopic Studies on Aqueous Gels. *Chemistry and Physics of Lipids* **1985**, 37 (3), 227–240. [https://doi.org/10.1016/0009-3084\(85\)90011-8](https://doi.org/10.1016/0009-3084(85)90011-8).
- <sup>112</sup> Knight, C. A.; Hallett, J.; DeVries, A. L. Solute Effects on Ice Recrystallization: An Assessment Technique. *Cryobiology* **1988**, 25 (1), 55–60. [https://doi.org/10.1016/0011-2240\(88\)90020-X](https://doi.org/10.1016/0011-2240(88)90020-X).
- <sup>113</sup> Aguilar, A. L.; Escribano, J.; Wentworth Jr., P.; Butters, T. D. Synthetic 1-Deoxynojirimycin N-Substituted Peptides Offer Prolonged Disruption to N-Linked Glycan Processing. *ChemMedChem* **2014**, 9 (12), 2809–2813. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201402186>.
- <sup>114</sup> Reis, M. I. P.; Gonçalves, A. D.; da Silva, F. de C.; Jordão, A. K.; Alves, R. J.; de Andrade, S. F.; Resende, J. A. L. C.; Rocha, A. A.; Ferreira, V. F. Synthesis and Evaluation of D-Gluconamides as Green Mineral Scales. *Carbohydrate Research* **2012**, 353, 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2012.01.027>.

- <sup>115</sup> Ohseido, Y. Low-Molecular-Weight Gelators as Base Materials for Ointments. *Gels* **2016**, 2 (2), 13. <https://doi.org/10.3390/gels2020013>.
- <sup>116</sup> Ferro, V., Mullen, A., Bennet, E., Gebril, A., Sutcliffe, O. UK patent, WO 2018/011553 A3, **2018**.
- <sup>117</sup> Briard, J. G.; Jahan, S.; Chandran, P.; Allan, D.; Pineault, N.; Ben, R. N. Small-Molecule Ice Recrystallization Inhibitors Improve the Post-Thaw Function of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *ACS Omega* **2016**, 1 (5), 1010–1018. <https://doi.org/10.1021/acsomega.6b00178>.
- <sup>118</sup> Kilway, K. V.; Siegel, J. S. Control of Functional Group Proximity and Direction by Conformational Networks: Synthesis and Stereodynamics of Persubstituted Arenes. *Tetrahedron* **2001**, 57 (17), 3615–3627.
- <sup>119</sup> Granzhan, A.; Schouwey, C.; Riis-Johannessen, T.; Scopelliti, R.; Severin, K. Connection of Metallamacrocycles via Dynamic Covalent Chemistry: A Versatile Method for the Synthesis of Molecular Cages. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133 (18), 7106–7115.
- <sup>120</sup> Díaz-Quiroz, D. C.; Cardona-Félix, C. S.; Viveros-Ceballos, J. L.; Reyes-González, M. A.; Bolívar, F.; Ordoñez, M.; Escalante, A. Synthesis, Biological Activity and Molecular Modelling Studies of Shikimic Acid Derivatives as Inhibitors of the Shikimate Dehydrogenase Enzyme of *Escherichia Coli*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2018**, 33 (1), 397–404.
- <sup>121</sup> Cinelli, M. A.; Cordero, B.; Dexheimer, T. S.; Pommier, Y.; Cushman, M. Synthesis and Biological Evaluation of 14-(Aminoalkyl-Aminomethyl)Aromathecins as Topoisomerase I Inhibitors: Investigating the Hypothesis of Shared Structure–Activity Relationships. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, 17 (20), 7145–7155. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.08.066>.
- <sup>122</sup> González, M. A.; Estévez, A. M.; Campos, M.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J. Protocol for the Incorporation of  $\gamma$ -Amino Acids into Peptides: Application to (–)-Shikimic Acid Based 2-Amino-Methylcyclohexanecarboxylic Acids. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (3), 1543–1550. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02671>.
- <sup>123</sup> Yang, J.; Liu, S.; Zheng, J.-F.; Zhou, J. (Steve). Room-Temperature Suzuki–Miyaura Coupling of Heteroaryl Chlorides and Tosylates. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 2012 (31), 6248–6259. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201200918>.
- <sup>124</sup> Querner, C.; Benedetto, A.; Demadrille, R.; Rannou, P.; Reiss, P. Carbodithioate-Containing Oligo- and Polythiophenes for Nanocrystals' Surface Functionalization. *Chem. Mater.* **2006**, 18 (20), 4817–4826. <https://doi.org/10.1021/cm061105p>.
- <sup>125</sup> Madej, A.; Paprocki, D.; Koszelewski, D.; Żądło-Dobrowolska, A.; Brzozowska, A.; Walde, P.; Ostaszewski, R. Efficient Ugi Reactions in an Aqueous Vesicle System. *RSC Adv.* **2017**, 7 (53), 33344–33354. <https://doi.org/10.1039/C7RA03376A>.
- <sup>126</sup> Zutter, U.; Iding, H.; Spurr, P.; Wirz, B. New, Efficient Synthesis of Oseltamivir Phosphate (Tamiflu) via Enzymatic Desymmetrization of a Meso-1,3-Cyclohexanedicarboxylic Acid Diester. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (13), 4895–4902. <https://doi.org/10.1021/jo800264d>.
- <sup>127</sup> Best, D.; Wang, C.; Weymouth-Wilson, A. C.; Clarkson, R. A.; Wilson, F. X.; Nash, R. J.; Miyauchi, S.; Kato, A.; Fleet, G. W. J. Looking Glass Inhibitors: Scalable Syntheses of DNJ, DMDP, and (3R)-3-Hydroxy-1-Bulgecinine from d-Glucuronolactone and of l-DNJ, l-DMDP, and (3S)-3-Hydroxy-d-Bulgecinine from l-Glucuronolactone. DMDP Inhibits  $\beta$ -Glucosidases and  $\beta$ -Galactosidases Whereas l-DMDP Is a Potent and Specific Inhibitor of  $\alpha$ -Glucosidases. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21 (3), 311–319. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2010.01.017>.

- <sup>128</sup> Sytniczuk, A.; Dąbrowski, M.; Banach, Ł.; Urban, M.; Czarnocka-Śniadała, S.; Milewski, M.; Kajetanowicz, A.; Grela, K. At Long Last: Olefin Metathesis Macrocyclization at High Concentration. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140 (28), 8895–8901.
- <sup>129</sup> Wang, H.; Huang, J.; Wulff, W. D.; Rheingold, A. L. The First Examples of a Meta-Benzannulation from the Reaction of Fischer Carbene Complexes with Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (30), 8980–8981.
- <sup>130</sup> Jaeger, D. A.; Mendoza, A.; Jose, R.; Apkarian, R. P. Shamrock Surfactants. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2007**, 302 (1–3), 506–516.
- <sup>131</sup> Omotowa, B. A.; Judd, M. R.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. Syntheses, Derivatives, Solubility, and Interfacial Properties of 2-Methyl-2-Polyfluoroalkenyloxymethyl-1,3-Propanediols: Potential Building Blocks for Syntheses of Amphiphatic Macromolecules. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (5), 1588–1594.
- <sup>132</sup> Tan, K. V.; Pellegrini, P. A.; Skelton, B. W.; Hogan, C. F.; Greguric, I.; Barnard, P. J. Triamidetriamine Bearing Macrobicyclic and Macrotricyclic Ligands: Potential Applications in the Development of Copper-64 Radiopharmaceuticals. *Inorg. Chem.* **2014**, 53 (1), 468–477.
- <sup>133</sup> Hayes, W.; Osborn, H. M. I.; Osborne, S. D.; Rastall, R. A.; Romagnoli, B. One-Pot Synthesis of Multivalent Arrays of Mannose Mono- and Disaccharides. *Tetrahedron* **2003**, 59 (40), 7983–7996.
- <sup>134</sup> Hiyama, T.; Minami, T.; Takahashi, K. Synthesis of Artificial HMG-CoA Reductase Inhibitors Based on the Olefination Strategy. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1995**, 68 (1), 364–372. <https://doi.org/10.1246/bcsj.68.364>.
- <sup>135</sup> Cecioni, S.; Argintaru, O.-A.; Docsa, T.; Gergely, P.; Praly, J.-P.; Vidal, S. Probing Multivalency for the Inhibition of an Enzyme: Glycogen Phosphorylase as a Case Study. *New J. Chem.* **2009**, 33 (1), 148–156.
- <sup>136</sup> Kilway, K. V.; Siegel, J. S. Control of Functional Group Proximity and Direction by Conformational Networks: Synthesis and Stereodynamics of Persubstituted Arenes. *Tetrahedron* **2001**, 57 (17), 3615–3627.
- <sup>137</sup> Moreau, J. J. E.; Pichon, B. P.; Bied, C.; Man, M. W. C. Structuring of Bridged Silsesquioxanes via Cooperative Weak Interactions: H-Bonding of Urea Groups and Hydrophobic Interactions of Long Alkylene Chains. *J. Mater. Chem.* **2005**, 15 (35–36), 3929.
- <sup>138</sup> Díaz-Quiroz, D. C.; Cardona-Félix, C. S.; Viveros-Ceballos, J. L.; Reyes-González, M. A.; Bolívar, F.; Ordoñez, M.; Escalante, A. Synthesis, Biological Activity and Molecular Modelling Studies of Shikimic Acid Derivatives as Inhibitors of the Shikimate Dehydrogenase Enzyme of *Escherichia Coli*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2018**, 33 (1), 397–404.
- <sup>139</sup> Ju, H.; Xiu, S.; Ding, X.; Shang, M.; Jia, R.; Huang, B.; Zhan, P.; Liu, X. Discovery of Novel 1,2,3-Triazole Oseltamivir Derivatives as Potent Influenza Neuraminidase Inhibitors Targeting the 430-Cavity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, 187, 111940.

## Anexo I: Permisos de reproducción de imágenes y figuras

### Permiso de reproducción de la Figura 9, Referencia 21



**Antifreeze Glycoproteins Bind Irreversibly to Ice**  
Author: Konrad Meister, Arthur L. DeVries, Huib J. Bakker, et al  
Publication: Journal of the American Chemical Society  
Publisher: American Chemical Society  
Date: Aug 1, 2018  
Copyright © 2018, American Chemical Society

**PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE**

This type of permission/license, instead of the standard Terms and Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from {COMPLETE REFERENCE CITATION}. Copyright {YEAR} American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your RightsLink request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any uses, please submit a new request.

If credit is given to another source for the material you requested from RightsLink, permission must be obtained from that source.

[BACK](#) [CLOSE WINDOW](#)

## Permiso de reproducción de la Figura 10, Referencia 25

3/9/24, 13:12 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c4f9b6ab-865e-4034-9485-15f71704e798/53a315e6-eba4-41f7-b53a-07ef4c2e8...



This is a License Agreement between Pablo López Carracedo ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below.

Order Date	03-Sep-2024	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1521951-1	Publisher	Royal Society of Chemistry
ISSN	1759-9962	Portion	Chart/graph/table/figure

## LICENSED CONTENT

Publication Title	Polymer chemistry	Rightsholder	Royal Society of Chemistry
Article Title	Slowing the growth of ice with synthetic macromolecules: beyond antifreeze(glyco) proteins	Publication Type	e-Journal
Author / Editor	Royal Society of Chemistry (Great Britain)	Start Page	1141
Date	01/01/2010	Issue	8
Language	English	Volume	1
Country	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	URL	http://www.rsc.org/Publicing/Journals/PY/Index.asp

## REQUEST DETAILS

Portion Type	Chart/graph/table/figure	Distribution	Worldwide
Number of Charts / Graphs / Tables / Figures Requested	1	Translation	Original language plus one translation
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the Disabled?	No
Who Will Republish the Content?	Academic institution	Minor Editing Privileges?	No
Duration of Use	Life of current edition	Incidental Promotional Use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	EUR
Rights Requested	Main product		

## NEW WORK DETAILS

Title	AMIDAS DE HEXOSAS Y DEL ÁCIDO (-)-SHIKÍMICO: SÍNTESIS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES DE INHIBICIÓN DE LA RECRISTALIZACIÓN DEL HIELO, GELIFICACIÓN E INHIBICIÓN DE NEURAMINIDASAS.	Institution Name	Universidad de Santiago de Compostela
Instructor Name	Pablo López	Expected Presentation Date	2024-10-25

https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c4f9b6ab-865e-4034-9485-15f71704e798/53a315e6-eba4-41f7-b53a-07ef4c2e8a0e

1/7



3/9/24, 13:12 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c4f9b6ab-865e-4034-9485-15f71704e798/53a315e6-eba4-41f7-b53a-07ef4c2e8...

6) **General Payment Terms.** User may pay at time of checkout by credit card or choose to be invoiced. If the User chooses to be invoiced, the User shall: (i) remit payments in the manner identified on specific invoices, (ii) unless otherwise specifically stated in an Order Confirmation or separate written agreement, Users shall remit payments upon receipt of the relevant invoice from CCC, either by delivery or notification of availability of the invoice via the Marketplace platform, and (iii) if the User does not pay the invoice within 30 days of receipt, the User may incur a service charge of 1.5% per month or the maximum rate allowed by applicable law, whichever is less. While User may exercise the rights in the License immediately upon receiving the Order Confirmation, the License is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if CCC does not receive complete payment on a timely basis.

7) **General Limits on Use.** Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) involves only the rights set forth in the Terms and does not include subsequent or additional uses, (ii) is non-exclusive and non-transferable, and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Terms. Upon completion of the licensed use as set forth in the Order Confirmation, User shall either secure a new permission for further use of the Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by deleting or by removing or severing links or other locators) any further copies of the Work. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is unlawful, including without limitation if such use would violate applicable sanctions laws or regulations, would be defamatory, violate the rights of third parties (including such third parties' rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit, or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. Any unlawful use will render any licenses hereunder null and void. User agrees to inform CCC if it becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.

8) **Third Party Materials.** In the event that the material for which a License is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) that are identified in such material as having been used by permission (or a similar indicator), User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service, if available, or otherwise) for any of such third party materials; without a separate license, User may not use such third party materials via the License.

9) **Copyright Notice.** Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any License granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Used with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc." Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either on a cover page or in another location that any person, upon gaining access to the material which is the subject of a permission, shall see, or in the case of republication Licenses, immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.

10) **Indemnity.** User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, costs, and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein and in the Order Confirmation, or any use of a Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy, or other tangible or intangible property.

11) **Limitation of Liability.** UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL, OR INCIDENTAL DAMAGES (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OR BOTH OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed the total amount actually paid by User for the relevant License. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors, and assigns.

12) **Limited Warranties.** THE WORK(S) AND RIGHT(S) ARE PROVIDED "AS IS." CCC HAS THE RIGHT TO GRANT TO USER THE RIGHTS GRANTED IN THE ORDER CONFIRMATION DOCUMENT. CCC AND THE RIGHTSHOLDER DISCLAIM ALL OTHER WARRANTIES RELATING TO THE WORK(S) AND RIGHT(S), EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ADDITIONAL RIGHTS MAY BE REQUIRED TO USE ILLUSTRATIONS, GRAPHS, PHOTOGRAPHS, ABSTRACTS, INSERTS, OR OTHER PORTIONS OF THE WORK (AS OPPOSED TO THE ENTIRE WORK) IN A MANNER CONTEMPLATED BY USER; USER UNDERSTANDS AND AGREES THAT NEITHER CCC NOR THE RIGHTSHOLDER MAY HAVE SUCH ADDITIONAL RIGHTS TO GRANT.

13) **Effect of Breach.** Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the License set forth in the Order Confirmation and/or the Terms, shall be a material breach of such License. Any breach

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c4f9b6ab-865e-4034-9485-15f71704e798/53a315e6-eba4-41f7-b53a-07ef4c2e8a0e>

3/7

3/9/24, 13:12 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c4f9b6ab-865e-4034-9485-15f71704e798/53a315e6-eba4-41f7-b53a-07ef4c2e8...

### ADDITIONAL DETAILS

Order Reference Number	N/A	The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Pablo López Carracedo
------------------------	-----	---	-----------------------

### REQUESTED CONTENT DETAILS

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	Figure 1	Title of the Article / Chapter the Portion Is From	Slowing the growth of ice with synthetic macromolecules: beyond antifreeze(glyco) proteins
Editor of Portion(s)	Gibson, Matthew I.	Author of Portion(s)	Gibson, Matthew I.
Volume / Edition	1	Issue, if Republishing an Article From a Serial	8
Page or Page Range of Portion	1141	Publication Date of Portion	2010-09-07

### Marketplace Permissions General Terms and Conditions

The following terms and conditions ("General Terms"), together with any applicable Publisher Terms and Conditions, govern User's use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the applicable Rightsholders of such Works through CCC's applicable Marketplace transactional licensing services (each, a "Service").

1) **Definitions.** For purposes of these General Terms, the following definitions apply:

"License" is the licensed use the User obtains via the Marketplace platform in a particular licensing transaction, as set forth in the Order Confirmation.

"Order Confirmation" is the confirmation CCC provides to the User at the conclusion of each Marketplace transaction. "Order Confirmation Terms" are additional terms set forth on specific Order Confirmations not set forth in the General Terms that can include terms applicable to a particular CCC transactional licensing service and/or any Rightsholder-specific terms.

"Rightsholder(s)" are the holders of copyright rights in the Works for which a User obtains licenses via the Marketplace platform, which are displayed on specific Order Confirmations.

"Terms" means the terms and conditions set forth in these General Terms and any additional Order Confirmation Terms collectively.

"User" or "you" is the person or entity making the use granted under the relevant License. Where the person accepting the Terms on behalf of a User is a freelancer or other third party who the User authorized to accept the General Terms on the User's behalf, such person shall be deemed jointly a User for purposes of such Terms.

"Work(s)" are the copyright protected works described in relevant Order Confirmations.

2) **Description of Service.** CCC's Marketplace enables Users to obtain Licenses to use one or more Works in accordance with all relevant Terms. CCC grants Licenses as an agent on behalf of the copyright rightsholder identified in the relevant Order Confirmation.

3) **Applicability of Terms.** The Terms govern User's use of Works in connection with the relevant License. In the event of any conflict between General Terms and Order Confirmation Terms, the latter shall govern. User acknowledges that Rightsholders have complete discretion whether to grant any permission, and whether to place any limitations on any grant, and that CCC has no right to supersede or to modify any such discretionary act by a Rightsholder.

4) **Representations; Acceptance.** By using the Service, User represents and warrants that User has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all Terms.

5) **Scope of License; Limitations and Obligations.** All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rightsholder. The License provides only those rights expressly set forth in the terms and conveys no other rights in any Works

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c4f9b6ab-865e-4034-9485-15f71704e798/53a315e6-eba4-41f7-b53a-07ef4c2e8a0e>

2/7



3/9/24, 13:12 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c4f9b6ab-865e-4034-9485-15f71704e798/53a315e6-eba4-41f7-b53a-07ef4c2e8...

not cured within 10 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such License without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.

14) **Additional Terms for Specific Products and Services.** If a User is making one of the uses described in this Section 14, the additional terms and conditions apply:

a) **Print Uses of Academic Course Content and Materials (photocopies for academic coursepacks or classroom handouts).** For photocopies for academic coursepacks or classroom handouts the following additional terms apply:

i) The copies and anthologies created under this License may be made and assembled by faculty members individually or at their request by on-campus bookstores or copy centers, or by off-campus copy shops and other similar entities.

ii) No License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied) (ii) permit "publishing ventures" where any particular anthology would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any Publisher Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the academic pay-per-use service is limited as follows:

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;

B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;

C) use is limited to no more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

D) no User may sell or distribute any particular anthology, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;

E) in the case of a photocopy permission, no materials may be entered into electronic memory by User except in order to produce an identical copy of a Work before or during the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted. In the event that User shall choose to retain materials that are the subject of a photocopy permission in electronic memory for purposes of producing identical copies more than one day after such retention (but still within the scope of any permission granted), User must notify CCC of such fact in the applicable permission request and such retention shall constitute one copy actually sold for purposes of calculating permission fees due; and

F) any permission granted shall expire at the end of the class. No permission granted shall in any way include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied).

iv) **Books and Records; Right to Audit.** As to each permission granted under the academic pay-per-use Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any photocopies sold or by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this License for any reason.

b) **Digital Pay-Per-Uses of Academic Course Content and Materials (e-coursepacks, electronic reserves, learning management systems, academic institution intranets).** For uses in e-coursepacks, posts in electronic reserves, posts in learning management systems, or posts on academic institution intranets, the following additional terms apply:

i) The pay-per-uses subject to this Section 14(b) include:

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c4f9b6ab-865e-4034-9485-15f71704e798/53a315e6-eba4-41f7-b53a-07ef4c2e8a0e>

4/7

3/9/24, 13:12

marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c4f9b6ab-865e-4034-9485-15f71704e798/53a315e6-eba4-41f7-b53a-07ef4c2e8...

A) Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for text-based content, which grants authorizations to import requested material in electronic format, and allows electronic access to this material to members of a designated college or university class, under the direction of an instructor designated by the college or university, accessible only under appropriate electronic controls (e.g., password);

B) Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for material consisting of photographs or other still images not embedded in text, which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorization: to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above, including any necessary resizing, reformatting or modification of the resolution of such requested material (provided that such modification does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material, and provided that the resulting modified content is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms), but not including any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material;

C) Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks or other academic distribution for audiovisual content, which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorizations: (i) to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above; (ii) to display and perform the requested material to such members of such class in the physical classroom or remotely by means of streaming media or other video formats; and (iii) to "clip" or reformat the requested material for purposes of time or content management or ease of delivery, provided that such "clipping" or reformatting does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms. Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, the License does not authorize any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material.

ii) Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, no License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied or, in the case of Works subject to Sections 14(b)(1)(B) or (C) above, as described in such Sections) (ii) permit "publishing ventures" where any particular course materials would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any further limitations determined in the Rightsholder Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the electronic course content pay-per-use service is limited as follows:

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;

B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;

C) use is limited to not more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

D) no User may sell or distribute any particular materials, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;

E) electronic access to material which is the subject of an electronic-use permission must be limited by means of electronic password, student identification or other control permitting access solely to students and instructors in the class;

F) User must ensure (through use of an electronic cover page or other appropriate means) that any person, upon gaining electronic access to the material, which is the subject of a permission, shall see:

- o a proper copyright notice, identifying the Rightsholder in whose name CCC has granted permission,
- o a statement to the effect that such copy was made pursuant to permission,
- o a statement identifying the class to which the material applies and notifying the reader that the material has been made available electronically solely for use in the class, and
- o a statement to the effect that the material may not be further distributed to any person outside the class, whether by copying or by transmission and whether electronically or in paper form, and User must also

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c4f9b6ab-865e-4034-9485-15f71704e798/53a315e6-eba4-41f7-b53a-07ef4c2e8a0e>

5/7



3/9/24, 13:12 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c4f9b6ab-865e-4034-9485-15f71704e798/53a315e6-eba4-41f7-b53a-07ef4c2e8... ensure that such cover page or other means will print out in the event that the person accessing the material chooses to print out the material or any part thereof.

G) any permission granted shall expire at the end of the class and, absent some other form of authorization, User is thereupon required to delete the applicable material from any electronic storage or to block electronic access to the applicable material.

iv) Uses of separate portions of a Work, even if they are to be included in the same course material or the same university or college class, require separate permissions under the electronic course content pay-per-use Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User is limited to use completed no later than the end of the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted.

v) Books and Records; Right to Audit. As to each permission granted under the electronic course content Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any electronic copies used by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this license for any reason.

c) **Pay-Per-Use Permissions for Certain Reproductions (Academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting) (Non-academic internal/external business uses and commercial document delivery).** The License expressly excludes the uses listed in Section (c)(i)-(v) below (which must be subject to separate license from the applicable Rightsholder) for: academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting; and non-academic internal/external business uses and commercial document delivery.

i) electronic storage of any reproduction (whether in plain-text, PDF, or any other format) other than on a transitory basis;

ii) the input of Works or reproductions thereof into any computerized database;

iii) reproduction of an entire Work (cover-to-cover copying) except where the Work is a single article;

iv) reproduction for resale to anyone other than a specific customer of User;

v) republication in any different form. Please obtain authorizations for these uses through other CCC services or directly from the rightsholder.

Any license granted is further limited as set forth in any restrictions included in the Order Confirmation and/or in these Terms.

d) **Electronic Reproductions in Online Environments (Non-Academic-email, intranet, internet and extranet).** For "electronic reproductions", which generally includes e-mail use (including instant messaging or other electronic transmission to a defined group of recipients) or posting on an intranet, extranet or Intranet site (including any display or performance incidental thereto), the following additional terms apply:

i) Unless otherwise set forth in the Order Confirmation, the License is limited to use completed within 30 days for any use on the Internet, 60 days for any use on an intranet or extranet and one year for any other use, all as measured from the "republishing date" as identified in the Order Confirmation, if any, and otherwise from the date of the Order Confirmation.

ii) User may not make or permit any alterations to the Work, unless expressly set forth in the Order Confirmation (after request by User and approval by Rightsholder); provided, however, that a Work consisting of photographs or other still images not embedded in text may, if necessary, be resized, reformatted or have its resolution modified without additional express permission, and a Work consisting of audiovisual content may, if necessary, be "clipped" or reformatted for purposes of time or content management or ease of delivery (provided that any such resizing, reformatting, resolution modification or "clipping" does not alter the underlying editorial content or meaning of the Work used, and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular License described in the Order Confirmation and the Terms.

#### 15) Miscellaneous.

a) User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to the Terms, and that Rightsholder may make changes or additions to the Rightsholder Terms. Such updated Terms will replace the

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c4f9b6ab-865e-4034-9485-15f71704e798/53a315e6-eba4-41f7-b53a-07ef4c2e8a0e>

6/7

3/9/24, 13:12 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c4f9b6ab-865e-4034-9485-15f71704e798/53a315e6-eba4-41f7-b53a-07ef4c2e8...

prior terms and conditions in the order workflow and shall be effective as to any subsequent Licenses but shall not apply to Licenses already granted and paid for under a prior set of terms.

b) Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online at [www.copyright.com/about/privacy-policy/](http://www.copyright.com/about/privacy-policy/).

c) The License is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the License or any rights granted thereunder; provided, however, that, where applicable, User may assign such License in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in any new material which includes the Work(s) licensed under this Service.

d) No amendment or waiver of any Terms is binding unless set forth in writing and signed by the appropriate parties, including, where applicable, the Rightsholder. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by or on behalf of the User or its principals, employees, agents or affiliates and purporting to govern or otherwise relate to the License described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any Terms set forth in the Order Confirmation, and/or in CCC's standard operating procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.

e) The License described in the Order Confirmation shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof of conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such License shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court.

*Last updated October 2022*

## Permiso de reproducción de la Figura 11, Referencia 27

3/9/24, 13:13 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/bbd0803d-0247-46e8-8cba-23ae9ad549e2/b150bd70-f0db-4641-a76f-53f817a4d...



This is a License Agreement between Pablo López Carracedo ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below.

Order Date	03-Sep-2024	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1521953-1	Publisher	RSC Publishing
ISSN	2046-2069	Portion	Image/photo/illustration

## LICENSED CONTENT

Publication Title	RSC advances	Publication Type	e-Journal
Article Title	Designing ice recrystallization inhibitors: from antifreeze (glyco)proteins to small molecules	Start Page	42682
		End Page	42696
		Issue	80
		Volume	4
Date	01/01/2011	URL	http://pubs.rsc.org/en/Journals/JournalIssues/RA
Language	English		
Country	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland		
Rightsholder	Royal Society of Chemistry		

## REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Distribution	Worldwide
Number of Images / Photos / Illustrations	1	Translation	Original language plus one translation
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the Disabled?	No
Who Will Republish the Content?	Academic institution	Minor Editing Privileges?	Yes
Duration of Use	Life of current edition	Incidental Promotional Use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	EUR
Rights Requested	Main product		

## NEW WORK DETAILS

Title	AMIDAS DE HEXOSAS Y DEL ÁCIDO (-)-SHIKÍMICO: SÍNTESIS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES DE INHIBICIÓN DE LA RECRISTALIZACIÓN DEL HIELO, GELIFICACIÓN E INHIBICIÓN DE NEURAMINIDASAS.	Institution Name	Universidad de Santiago de Compostela
		Expected Presentation Date	2024-10-25
Instructor Name	Pablo López Carracedo		

## ADDITIONAL DETAILS

https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/bbd0803d-0247-46e8-8cba-23ae9ad549e2/b150bd70-f0db-4641-a76f-53f817a4d887

1/7

3/9/24, 13:13 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/bbd0803d-0247-46e8-8cba-23ae9ad549e2/b150bd70-f0db-4641-a76f-53f817a4d...

Order Reference Number	N/A	The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Pablo López Carracedo
------------------------	-----	---	-----------------------

### REQUESTED CONTENT DETAILS

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	Figure 6	Title of the Article / Chapter the Portion Is From	Designing ice recrystallization inhibitors: from antifreeze (glyco)proteins to small molecules
Editor of Portion(s)	Balcerzak, Anna K.; Capicciotti, Chantelle J.; Briard, Jennie G.; Ben, Robert N.	Author of Portion(s)	Balcerzak, Anna K.; Capicciotti, Chantelle J.; Briard, Jennie G.; Ben, Robert N.
Volume / Edition	4	Issue, if Republishing an Article From a Serial	80
Page or Page Range of Portion	42682-42696	Publication Date of Portion	2014-09-11

### Marketplace Permissions General Terms and Conditions

The following terms and conditions ("General Terms"), together with any applicable Publisher Terms and Conditions, govern User's use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the applicable Rightsholders of such Works through CCC's applicable Marketplace transactional licensing services (each, a "Service").

1) **Definitions.** For purposes of these General Terms, the following definitions apply:

"License" is the licensed use the User obtains via the Marketplace platform in a particular licensing transaction, as set forth in the Order Confirmation.

"Order Confirmation" is the confirmation CCC provides to the User at the conclusion of each Marketplace transaction. "Order Confirmation Terms" are additional terms set forth on specific Order Confirmations not set forth in the General Terms that can include terms applicable to a particular CCC transactional licensing service and/or any Rightsholder-specific terms.

"Rightsholder(s)" are the holders of copyright rights in the Works for which a User obtains licenses via the Marketplace platform, which are displayed on specific Order Confirmations.

"Terms" means the terms and conditions set forth in these General Terms and any additional Order Confirmation Terms collectively.

"User" or "you" is the person or entity making the use granted under the relevant License. Where the person accepting the Terms on behalf of a User is a freelancer or other third party who the User authorized to accept the General Terms on the User's behalf, such person shall be deemed jointly a User for purposes of such Terms.

"Work(s)" are the copyright protected works described in relevant Order Confirmations.

2) **Description of Service.** CCC's Marketplace enables Users to obtain Licenses to use one or more Works in accordance with all relevant Terms. CCC grants Licenses as an agent on behalf of the copyright rightsholder identified in the relevant Order Confirmation.

3) **Applicability of Terms.** The Terms govern User's use of Works in connection with the relevant License. In the event of any conflict between General Terms and Order Confirmation Terms, the latter shall govern. User acknowledges that Rightsholders have complete discretion whether to grant any permission, and whether to place any limitations on any grant, and that CCC has no right to supersede or to modify any such discretionary act by a Rightsholder.

4) **Representations; Acceptance.** By using the Service, User represents and warrants that User has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all Terms.

5) **Scope of License; Limitations and Obligations.** All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rightsholder. The License provides only those rights expressly set forth in the terms and conveys no other rights in any Works

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/bbd0803d-0247-46e8-8cba-23ae9ad549e2/b150bd70-f0db-4641-a76f-53f817a4d887>

2/7



3/9/24, 13:13 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/bbd0803d-0247-46e8-8cba-23ae9ad549e2/b150bd70-f0db-4641-a76f-53f817a4d...

6) **General Payment Terms.** User may pay at time of checkout by credit card or choose to be invoiced. If the User chooses to be invoiced, the User shall: (i) remit payments in the manner identified on specific invoices, (ii) unless otherwise specifically stated in an Order Confirmation or separate written agreement, Users shall remit payments upon receipt of the relevant invoice from CCC, either by delivery or notification of availability of the invoice via the Marketplace platform, and (iii) if the User does not pay the invoice within 30 days of receipt, the User may incur a service charge of 1.5% per month or the maximum rate allowed by applicable law, whichever is less. While User may exercise the rights in the License immediately upon receiving the Order Confirmation, the License is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if CCC does not receive complete payment on a timely basis.

7) **General Limits on Use.** Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) involves only the rights set forth in the Terms and does not include subsequent or additional uses, (ii) is non-exclusive and non-transferable, and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Terms. Upon completion of the licensed use as set forth in the Order Confirmation, User shall either secure a new permission for further use of the Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by deleting or by removing or severing links or other locators) any further copies of the Work. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is unlawful, including without limitation if such use would violate applicable sanctions laws or regulations, would be defamatory, violate the rights of third parties (including such third parties' rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit, or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. Any unlawful use will render any licenses hereunder null and void. User agrees to inform CCC if it becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.

8) **Third Party Materials.** In the event that the material for which a License is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) that are identified in such material as having been used by permission (or a similar indicator), User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service, if available, or otherwise) for any of such third party materials; without a separate license, User may not use such third party materials via the License.

9) **Copyright Notice.** Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any License granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Used with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc." Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either on a cover page or in another location that any person, upon gaining access to the material which is the subject of a permission, shall see, or in the case of republication Licenses, immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.

10) **Indemnity.** User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, costs, and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein and in the Order Confirmation, or any use of a Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy, or other tangible or intangible property.

11) **Limitation of Liability.** UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL, OR INCIDENTAL DAMAGES (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OR BOTH OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed the total amount actually paid by User for the relevant License. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors, and assigns.

12) **Limited Warranties.** THE WORK(S) AND RIGHT(S) ARE PROVIDED "AS IS." CCC HAS THE RIGHT TO GRANT TO USER THE RIGHTS GRANTED IN THE ORDER CONFIRMATION DOCUMENT. CCC AND THE RIGHTSHOLDER DISCLAIM ALL OTHER WARRANTIES RELATING TO THE WORK(S) AND RIGHT(S), EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ADDITIONAL RIGHTS MAY BE REQUIRED TO USE ILLUSTRATIONS, GRAPHS, PHOTOGRAPHS, ABSTRACTS, INSERTS, OR OTHER PORTIONS OF THE WORK (AS OPPOSED TO THE ENTIRE WORK) IN A MANNER CONTEMPLATED BY USER; USER UNDERSTANDS AND AGREES THAT NEITHER CCC NOR THE RIGHTSHOLDER MAY HAVE SUCH ADDITIONAL RIGHTS TO GRANT.

13) **Effect of Breach.** Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the License set forth in the Order Confirmation and/or the Terms, shall be a material breach of such License. Any breach

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/bbd0803d-0247-46e8-8cba-23ae9ad549e2/b150bd70-f0db-4641-a76f-53f817a4d887>

3/7

3/9/24, 13:13 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/bbd0803d-0247-46e8-8cba-23ae9ad549e2/b150bd70-f0db-4641-a76f-53f817a4d...

not cured within 10 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such License without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.

14) **Additional Terms for Specific Products and Services.** If a User is making one of the uses described in this Section 14, the additional terms and conditions apply:

a) **Print Uses of Academic Course Content and Materials (photocopies for academic coursepacks or classroom handouts).** For photocopies for academic coursepacks or classroom handouts the following additional terms apply:

i) The copies and anthologies created under this License may be made and assembled by faculty members individually or at their request by on-campus bookstores or copy centers, or by off-campus copy shops and other similar entities.

ii) No License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied) (ii) permit "publishing ventures" where any particular anthology would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any Publisher Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the academic pay-per-use service is limited as follows:

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;

B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;

C) use is limited to no more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

D) no User may sell or distribute any particular anthology, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;

E) in the case of a photocopy permission, no materials may be entered into electronic memory by User except in order to produce an identical copy of a Work before or during the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted. In the event that User shall choose to retain materials that are the subject of a photocopy permission in electronic memory for purposes of producing identical copies more than one day after such retention (but still within the scope of any permission granted), User must notify CCC of such fact in the applicable permission request and such retention shall constitute one copy actually sold for purposes of calculating permission fees due; and

F) any permission granted shall expire at the end of the class. No permission granted shall in any way include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied).

iv) **Books and Records; Right to Audit.** As to each permission granted under the academic pay-per-use Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any photocopies sold or by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this License for any reason.

b) **Digital Pay-Per-Uses of Academic Course Content and Materials (e-coursepacks, electronic reserves, learning management systems, academic institution intranets).** For uses in e-coursepacks, posts in electronic reserves, posts in learning management systems, or posts on academic institution intranets, the following additional terms apply:

i) The pay-per-uses subject to this Section 14(b) include:

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/bbd0803d-0247-46e8-8cba-23ae9ad549e2/b150bd70-f0db-4641-a76f-53f817a4d887>

4/7

3/9/24, 13:13 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/bbd0803d-0247-46e8-8cba-23ae9ad549e2/b150bd70-f0db-4641-a76f-53f817a4d...

A) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for text-based content**, which grants authorizations to import requested material in electronic format, and allows electronic access to this material to members of a designated college or university class, under the direction of an instructor designated by the college or university, accessible only under appropriate electronic controls (e.g., password);

B) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for material consisting of photographs or other still images not embedded in text**, which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorization: to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above, including any necessary resizing, reformatting or modification of the resolution of such requested material (provided that such modification does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material, and provided that the resulting modified content is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms), but not including any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material;

C) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks or other academic distribution for audiovisual content**, which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorizations: (i) to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above; (ii) to display and perform the requested material to such members of such class in the physical classroom or remotely by means of streaming media or other video formats; and (iii) to “clip” or reformat the requested material for purposes of time or content management or ease of delivery, provided that such “clipping” or reformatting does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms. Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, the License does not authorize any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material.

ii) Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, no License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied or, in the case of Works subject to Sections 14(b)(1)(B) or (C) above, as described in such Sections) (ii) permit “publishing ventures” where any particular course materials would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any further limitations determined in the Rightsholder Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the electronic course content pay-per-use service is limited as follows:

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;

B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;

C) use is limited to not more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

D) no User may sell or distribute any particular materials, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;

E) electronic access to material which is the subject of an electronic-use permission must be limited by means of electronic password, student identification or other control permitting access solely to students and instructors in the class;

F) User must ensure (through use of an electronic cover page or other appropriate means) that any person, upon gaining electronic access to the material, which is the subject of a permission, shall see:

- a proper copyright notice, identifying the Rightsholder in whose name CCC has granted permission,
- a statement to the effect that such copy was made pursuant to permission,
- a statement identifying the class to which the material applies and notifying the reader that the material has been made available electronically solely for use in the class, and
- a statement to the effect that the material may not be further distributed to any person outside the class, whether by copying or by transmission and whether electronically or in paper form, and User must also

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/bbd0803d-0247-46e8-8cba-23ae9ad549e2/b150bd70-f0db-4641-a76f-53f817a4d887>

5/7

3/9/24, 13:13 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/bbd0803d-0247-46e8-8cba-23ae9ad549e2/b150bd70-f0db-4641-a76f-53f817a4d...

ensure that such cover page or other means will print out in the event that the person accessing the material chooses to print out the material or any part thereof.

G) any permission granted shall expire at the end of the class and, absent some other form of authorization, User is thereupon required to delete the applicable material from any electronic storage or to block electronic access to the applicable material.

iv) Uses of separate portions of a Work, even if they are to be included in the same course material or the same university or college class, require separate permissions under the electronic course content pay-per-use Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User is limited to use completed no later than the end of the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted.

v) Books and Records; Right to Audit. As to each permission granted under the electronic course content Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any electronic copies used by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this license for any reason.

c) **Pay-Per-Use Permissions for Certain Reproductions (Academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting) (Non-academic internal/external business uses and commercial document delivery).** The License expressly excludes the uses listed in Section (c)(i)-(v) below (which must be subject to separate license from the applicable Rightsholder) for: academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting; and non-academic internal/external business uses and commercial document delivery.

i) electronic storage of any reproduction (whether in plain-text, PDF, or any other format) other than on a transitory basis;

ii) the input of Works or reproductions thereof into any computerized database;

iii) reproduction of an entire Work (cover-to-cover copying) except where the Work is a single article;

iv) reproduction for resale to anyone other than a specific customer of User;

v) republication in any different form. Please obtain authorizations for these uses through other CCC services or directly from the rightsholder.

Any license granted is further limited as set forth in any restrictions included in the Order Confirmation and/or in these Terms.

d) **Electronic Reproductions in Online Environments (Non-Academic-email, intranet, internet and extranet).** For "electronic reproductions", which generally includes e-mail use (including instant messaging or other electronic transmission to a defined group of recipients) or posting on an intranet, extranet or Intranet site (including any display or performance incidental thereto), the following additional terms apply:

i) Unless otherwise set forth in the Order Confirmation, the License is limited to use completed within 30 days for any use on the Internet, 60 days for any use on an intranet or extranet and one year for any other use, all as measured from the "republishing date" as identified in the Order Confirmation, if any, and otherwise from the date of the Order Confirmation.

ii) User may not make or permit any alterations to the Work, unless expressly set forth in the Order Confirmation (after request by User and approval by Rightsholder); provided, however, that a Work consisting of photographs or other still images not embedded in text may, if necessary, be resized, reformatted or have its resolution modified without additional express permission, and a Work consisting of audiovisual content may, if necessary, be "clipped" or reformatted for purposes of time or content management or ease of delivery (provided that any such resizing, reformatting, resolution modification or "clipping" does not alter the underlying editorial content or meaning of the Work used, and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular License described in the Order Confirmation and the Terms.

15) Miscellaneous.

a) User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to the Terms, and that Rightsholder may make changes or additions to the Rightsholder Terms. Such updated Terms will replace the

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/bbd0803d-0247-46e8-8cba-23ae9ad549e2/b150bd70-f0db-4641-a76f-53f817a4d887>

6/7



3/9/24, 13:13 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/bbd0803d-0247-46e8-8cba-23ae9ad549e2/b150bd70-f0db-4641-a76f-53f817a4d...

prior terms and conditions in the order workflow and shall be effective as to any subsequent Licenses but shall not apply to Licenses already granted and paid for under a prior set of terms.

b) Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online at [www.copyright.com/about/privacy-policy/](http://www.copyright.com/about/privacy-policy/).

c) The License is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the License or any rights granted thereunder; provided, however, that, where applicable, User may assign such License in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in any new material which includes the Work(s) licensed under this Service.

d) No amendment or waiver of any Terms is binding unless set forth in writing and signed by the appropriate parties, including, where applicable, the Rightsholder. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by or on behalf of the User or its principals, employees, agents or affiliates and purporting to govern or otherwise relate to the License described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any Terms set forth in the Order Confirmation, and/or in CCC's standard operating procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.

e) The License described in the Order Confirmation shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof of conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such License shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court.

*Last updated October 2022*

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/bbd0803d-0247-46e8-8cba-23ae9ad549e2/b150bd70-f0db-4641-a76f-53f817a4d887>

7/7

## Permiso de reproducción de la Figura 31, Referencia 79

3/9/24, 13:14 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c5460897-d65c-4d04-931b-714d3d9e799b/6faa3ef9-005d-4e5d-b5be-35df84070...



This is a License Agreement between Pablo López Carracedo ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below.

<b>Order Date</b>	03-Sep-2024	<b>Type of Use</b>	Republish in a thesis/dissertation
<b>Order License ID</b>	1521956-1	<b>Publisher</b>	AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE
<b>ISSN</b>	1095-9203	<b>Portion</b>	Chart/graph/table/figure

### LICENSED CONTENT

<b>Publication Title</b>	Science	<b>Publication Type</b>	e-Journal
<b>Article Title</b>	Mechanism-based covalent neuraminidase inhibitors with broad-spectrum influenza antiviral activity.	<b>Start Page</b>	71
		<b>End Page</b>	75
		<b>Issue</b>	6128
		<b>Volume</b>	340
<b>Author / Editor</b>	American Association for the Advancement of Science.	<b>URL</b>	http://www.sciencemag.org/archive
<b>Date</b>	01/01/1880		
<b>Language</b>	English		
<b>Country</b>	United States of America		
<b>Rightsholder</b>	American Association for the Advancement of Science		

### REQUEST DETAILS

<b>Portion Type</b>	Chart/graph/table/figure	<b>Distribution</b>	Worldwide
<b>Number of Charts / Graphs / Tables / Figures Requested</b>	1	<b>Translation</b>	Original language of publication
<b>Format (select all that apply)</b>	Print, Electronic	<b>Copies for the Disabled?</b>	No
<b>Who Will Republish the Content?</b>	Academic institution	<b>Minor Editing Privileges?</b>	No
<b>Duration of Use</b>	Life of current edition	<b>Incidental Promotional Use?</b>	No
<b>Lifetime Unit Quantity</b>	Up to 499	<b>Currency</b>	EUR
<b>Rights Requested</b>	Main product		

### NEW WORK DETAILS

https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c5460897-d65c-4d04-931b-714d3d9e799b/6faa3ef9-005d-4e5d-b5be-35df840707b5

1/7



3/9/24, 13:14	marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c5460897-d65c-4d04-931b-714d3d9e799b/6faa3ef9-005d-4e5d-b5be-35df84070...		
<b>Title</b>	AMIDAS DE HEXOSAS Y DEL ÁCIDO (-)-SHIKÍMICO: SÍNTESIS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES DE INHIBICIÓN DE LA RECRISTALIZACIÓN DEL HIELO, GELIFICACIÓN E INHIBICIÓN DE NEURAMINIDASAS.	<b>Institution Name</b>	Universidad de Santiago de Compostela
		<b>Expected Presentation Date</b>	2024-10-25
<b>Instructor Name</b>	Pablo López Carracedo		

### ADDITIONAL DETAILS

<b>Order Reference Number</b>	N/A	<b>The Requesting Person / Organization to Appear on the License</b>	Pablo López Carracedo
-------------------------------	-----	--	-----------------------

### REQUESTED CONTENT DETAILS

<b>Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)</b>	Figure	<b>Title of the Article / Chapter the Portion Is From</b>	Mechanism-based covalent neuraminidase inhibitors with broad-spectrum influenza antiviral activity.
<b>Editor of Portion(s)</b>	Kim, Jin-Hyo; Resende, Ricardo; Wennekes, Tom; Chen, Hong-Ming; Bance, Nicole; Buchini, Sabrina; Watts, Andrew G; Pilling, Pat; Streltsov, Victor A; Petric, Martin; Liggins, Richard; Barrett, Susan; McKimm-Breschki; Niikura, Masahiro; Withers, Stephen G	<b>Author of Portion(s)</b>	Kim, Jin-Hyo; Resende, Ricardo; Wennekes, Tom; Chen, Hong-Ming; Bance, Nicole; Buchini, Sabrina; Watts, Andrew G; Pilling, Pat; Streltsov, Victor A; Petric, Martin; Liggins, Richard; Barrett, Susan; McKimm-Breschki; Niikura, Masahiro; Withers, Stephen G
<b>Volume / Edition</b>	340	<b>Issue, if Republishing an Article From a Serial</b>	6128
<b>Page or Page Range of Portion</b>	71-75	<b>Publication Date of Portion</b>	2013-04-05

### RIGHTSHOLDER TERMS AND CONDITIONS

If the AAAS material covered by this permission was published in Science during the years 1974 - 1994, you must also obtain permission from the author, who may grant or withhold permission, and who may or may not charge a fee if permission is granted. See original article for author's address. This condition does not apply to news articles. Whenever possible, we ask that electronic uses of the AAAS material permitted herein include a hyperlink to the original work on AAAS's website (hyperlink may be embedded in the reference citation). AAAS material reproduced in your work identified herein must not account for more than 30% of the total contents of that work. AAAS must publish the full paper prior to use of any text. AAAS material must not imply any endorsement by the American Association for the Advancement of Science. AAAS makes no representations or warranties as to the accuracy of any information contained in the AAAS material covered by this permission, including any warranties of merchantability or fitness for a particular purpose.

### Marketplace Permissions General Terms and Conditions

The following terms and conditions ("General Terms"), together with any applicable Publisher Terms and Conditions, govern User's use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the applicable Rightsholders of such Works through CCC's applicable Marketplace transactional licensing services (each, a "Service").

1) **Definitions.** For purposes of these General Terms, the following definitions apply:

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c5460897-d65c-4d04-931b-714d3d9e799b/6faa3ef9-005d-4e5d-b5be-35df840707b5>

2/7

3/9/24, 13:14 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c5460897-d65c-4d04-931b-714d3d9e799b/6faa3ef9-005d-4e5d-b5be-35df84070...

"License" is the licensed use the User obtains via the Marketplace platform in a particular licensing transaction, as set forth in the Order Confirmation.

"Order Confirmation" is the confirmation CCC provides to the User at the conclusion of each Marketplace transaction. "Order Confirmation Terms" are additional terms set forth on specific Order Confirmations not set forth in the General Terms that can include terms applicable to a particular CCC transactional licensing service and/or any Rightsholder-specific terms.

"Rightsholder(s)" are the holders of copyright rights in the Works for which a User obtains licenses via the Marketplace platform, which are displayed on specific Order Confirmations.

"Terms" means the terms and conditions set forth in these General Terms and any additional Order Confirmation Terms collectively.

"User" or "you" is the person or entity making the use granted under the relevant License. Where the person accepting the Terms on behalf of a User is a freelancer or other third party who the User authorized to accept the General Terms on the User's behalf, such person shall be deemed jointly a User for purposes of such Terms.

"Work(s)" are the copyright protected works described in relevant Order Confirmations.

2) **Description of Service.** CCC's Marketplace enables Users to obtain Licenses to use one or more Works in accordance with all relevant Terms. CCC grants Licenses as an agent on behalf of the copyright rightsholder identified in the relevant Order Confirmation.

3) **Applicability of Terms.** The Terms govern User's use of Works in connection with the relevant License. In the event of any conflict between General Terms and Order Confirmation Terms, the latter shall govern. User acknowledges that Rightsholders have complete discretion whether to grant any permission, and whether to place any limitations on any grant, and that CCC has no right to supersede or to modify any such discretionary act by a Rightsholder.

4) **Representations; Acceptance.** By using the Service, User represents and warrants that User has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all Terms.

5) **Scope of License; Limitations and Obligations.** All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rightsholder. The License provides only those rights expressly set forth in the terms and conveys no other rights in any Works

6) **General Payment Terms.** User may pay at time of checkout by credit card or choose to be invoiced. If the User chooses to be invoiced, the User shall: (i) remit payments in the manner identified on specific invoices, (ii) unless otherwise specifically stated in an Order Confirmation or separate written agreement, Users shall remit payments upon receipt of the relevant invoice from CCC, either by delivery or notification of availability of the invoice via the Marketplace platform, and (iii) if the User does not pay the invoice within 30 days of receipt, the User may incur a service charge of 1.5% per month or the maximum rate allowed by applicable law, whichever is less. While User may exercise the rights in the License immediately upon receiving the Order Confirmation, the License is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if CCC does not receive complete payment on a timely basis.

7) **General Limits on Use.** Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) involves only the rights set forth in the Terms and does not include subsequent or additional uses, (ii) is non-exclusive and non-transferable, and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Terms. Upon completion of the licensed use as set forth in the Order Confirmation, User shall either secure a new permission for further use of the Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by deleting or by removing or severing links or other locators) any further copies of the Work. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is unlawful, including without limitation if such use would violate applicable sanctions laws or regulations, would be defamatory, violate the rights of third parties (including such third parties' rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit, or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. Any unlawful use will render any licenses hereunder null and void. User agrees to inform CCC if it becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.

8) **Third Party Materials.** In the event that the material for which a License is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) that are identified in such material as having been used by permission (or a similar indicator), User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service, if available, or otherwise) for any of such third party materials; without a separate license, User may not use such third party materials via the License.

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c5460897-d65c-4d04-931b-714d3d9e799b/6faa3ef9-005d-4e5d-b5be-35df840707b5>

3/7



3/9/24, 13:14 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c5460897-d65c-4d04-931b-714d3d9e799b/6faa3ef9-005d-4e5d-b5be-35df84070...

9) **Copyright Notice.** Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any License granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Used with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc." Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either on a cover page or in another location that any person, upon gaining access to the material which is the subject of a permission, shall see, or in the case of republication Licenses, immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.

10) **Indemnity.** User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, costs, and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein and in the Order Confirmation, or any use of a Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy, or other tangible or intangible property.

11) **Limitation of Liability.** UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL, OR INCIDENTAL DAMAGES (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OR BOTH OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed the total amount actually paid by User for the relevant License. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors, and assigns.

12) **Limited Warranties.** THE WORK(S) AND RIGHT(S) ARE PROVIDED "AS IS." CCC HAS THE RIGHT TO GRANT TO USER THE RIGHTS GRANTED IN THE ORDER CONFIRMATION DOCUMENT. CCC AND THE RIGHTSHOLDER DISCLAIM ALL OTHER WARRANTIES RELATING TO THE WORK(S) AND RIGHT(S), EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ADDITIONAL RIGHTS MAY BE REQUIRED TO USE ILLUSTRATIONS, GRAPHS, PHOTOGRAPHS, ABSTRACTS, INSERTS, OR OTHER PORTIONS OF THE WORK (AS OPPOSED TO THE ENTIRE WORK) IN A MANNER CONTEMPLATED BY USER; USER UNDERSTANDS AND AGREES THAT NEITHER CCC NOR THE RIGHTSHOLDER MAY HAVE SUCH ADDITIONAL RIGHTS TO GRANT.

13) **Effect of Breach.** Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the License set forth in the Order Confirmation and/or the Terms, shall be a material breach of such License. Any breach not cured within 10 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such License without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.

14) **Additional Terms for Specific Products and Services.** If a User is making one of the uses described in this Section 14, the additional terms and conditions apply:

a) **Print Uses of Academic Course Content and Materials (photocopies for academic coursepacks or classroom handouts).** For photocopies for academic coursepacks or classroom handouts the following additional terms apply:

i) The copies and anthologies created under this License may be made and assembled by faculty members individually or at their request by on-campus bookstores or copy centers, or by off-campus copy shops and other similar entities.

ii) No License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied) (ii) permit "publishing ventures" where any particular anthology would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any Publisher Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the academic pay-per-use service is limited as follows:

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c5460897-d65c-4d04-931b-714d3d9e799b/6faa3ef9-005d-4e5d-b5be-35df840707b5>

4/7

3/9/24, 13:14 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c5460897-d65c-4d04-931b-714d3d9e799b/6faa3ef9-005d-4e5d-b5be-35df84070...

B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;

C) use is limited to no more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

D) no User may sell or distribute any particular anthology, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;

E) in the case of a photocopy permission, no materials may be entered into electronic memory by User except in order to produce an identical copy of a Work before or during the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted. In the event that User shall choose to retain materials that are the subject of a photocopy permission in electronic memory for purposes of producing identical copies more than one day after such retention (but still within the scope of any permission granted), User must notify CCC of such fact in the applicable permission request and such retention shall constitute one copy actually sold for purposes of calculating permission fees due; and

F) any permission granted shall expire at the end of the class. No permission granted shall in any way include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied).

iv) Books and Records; Right to Audit. As to each permission granted under the academic pay-per-use Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any photocopies sold or by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this License for any reason.

b) **Digital Pay-Per-Uses of Academic Course Content and Materials (e-coursepacks, electronic reserves, learning management systems, academic institution intranets).** For uses in e-coursepacks, posts in electronic reserves, posts in learning management systems, or posts on academic institution intranets, the following additional terms apply:

i) The pay-per-uses subject to this Section 14(b) include:

A) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for text-based content**, which grants authorizations to import requested material in electronic format, and allows electronic access to this material to members of a designated college or university class, under the direction of an instructor designated by the college or university, accessible only under appropriate electronic controls (e.g., password);

B) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for material consisting of photographs or other still images not embedded in text**, which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorization: to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above, including any necessary resizing, reformatting or modification of the resolution of such requested material (provided that such modification does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material, and provided that the resulting modified content is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms), but not including any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material;

C) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks or other academic distribution for audiovisual content**, which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorizations: (i) to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above; (ii) to display and perform the requested material to such members of such class in the physical classroom or remotely by means of streaming media or other video formats; and (iii) to "clip" or reformat the requested material for purposes of time or content management or ease of delivery, provided that such "clipping" or reformatting does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms. Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, the License does not authorize any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material.

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c5460897-d65c-4d04-931b-714d3d9e799b/6faa3ef9-005d-4e5d-b5be-35df840707b5>

5/7



3/9/24, 13:14 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c5460897-d65c-4d04-931b-714d3d9e799b/6faa3ef9-005d-4e5d-b5be-35df84070...

ii) Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, no License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied or, in the case of Works subject to Sections 14(b)(1)(B) or (C) above, as described in such Sections) (ii) permit "publishing ventures" where any particular course materials would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any further limitations determined in the Rightsholder Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the electronic course content pay-per-use service is limited as follows:

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;

B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;

C) use is limited to not more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

D) no User may sell or distribute any particular materials, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;

E) electronic access to material which is the subject of an electronic-use permission must be limited by means of electronic password, student identification or other control permitting access solely to students and instructors in the class;

F) User must ensure (through use of an electronic cover page or other appropriate means) that any person, upon gaining electronic access to the material, which is the subject of a permission, shall see:

- o a proper copyright notice, identifying the Rightsholder in whose name CCC has granted permission,
- o a statement to the effect that such copy was made pursuant to permission,
- o a statement identifying the class to which the material applies and notifying the reader that the material has been made available electronically solely for use in the class, and
- o a statement to the effect that the material may not be further distributed to any person outside the class, whether by copying or by transmission and whether electronically or in paper form, and User must also ensure that such cover page or other means will print out in the event that the person accessing the material chooses to print out the material or any part thereof.

G) any permission granted shall expire at the end of the class and, absent some other form of authorization, User is thereupon required to delete the applicable material from any electronic storage or to block electronic access to the applicable material.

iv) Uses of separate portions of a Work, even if they are to be included in the same course material or the same university or college class, require separate permissions under the electronic course content pay-per-use Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User is limited to use completed no later than the end of the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted.

v) Books and Records; Right to Audit. As to each permission granted under the electronic course content Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any electronic copies used by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this license for any reason.

c) **Pay-Per-Use Permissions for Certain Reproductions (Academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting) (Non-academic internal/external business uses and commercial document delivery).** The License expressly excludes the uses listed in Section (c)(i)-(v) below (which must be subject to separate license from the applicable Rightsholder) for: academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting; and non-academic internal/external business uses and commercial document delivery.

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c5460897-d65c-4d04-931b-714d3d9e799b/6faa3ef9-005d-4e5d-b5be-35df840707b5>

6/7

3/9/24, 13:14 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c5460897-d65c-4d04-931b-714d3d9e799b/6faa3ef9-005d-4e5d-b5be-35df84070...

- i) electronic storage of any reproduction (whether in plain-text, PDF, or any other format) other than on a transitory basis;
- ii) the input of Works or reproductions thereof into any computerized database;
- iii) reproduction of an entire Work (cover-to-cover copying) except where the Work is a single article;
- iv) reproduction for resale to anyone other than a specific customer of User;
- v) republication in any different form. Please obtain authorizations for these uses through other CCC services or directly from the rightsholder.

Any license granted is further limited as set forth in any restrictions included in the Order Confirmation and/or in these Terms.

d) **Electronic Reproductions in Online Environments (Non-Academic-email, intranet, internet and extranet).** For "electronic reproductions", which generally includes e-mail use (including instant messaging or other electronic transmission to a defined group of recipients) or posting on an intranet, extranet or Intranet site (including any display or performance incidental thereto), the following additional terms apply:

- i) Unless otherwise set forth in the Order Confirmation, the License is limited to use completed within 30 days for any use on the Internet, 60 days for any use on an intranet or extranet and one year for any other use, all as measured from the "republication date" as identified in the Order Confirmation, if any, and otherwise from the date of the Order Confirmation.
- ii) User may not make or permit any alterations to the Work, unless expressly set forth in the Order Confirmation (after request by User and approval by Rightsholder); provided, however, that a Work consisting of photographs or other still images not embedded in text may, if necessary, be resized, reformatted or have its resolution modified without additional express permission, and a Work consisting of audiovisual content may, if necessary, be "clipped" or reformatted for purposes of time or content management or ease of delivery (provided that any such resizing, reformatting, resolution modification or "clipping" does not alter the underlying editorial content or meaning of the Work used, and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular License described in the Order Confirmation and the Terms.

15) **Miscellaneous.**

- a) User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to the Terms, and that Rightsholder may make changes or additions to the Rightsholder Terms. Such updated Terms will replace the prior terms and conditions in the order workflow and shall be effective as to any subsequent Licenses but shall not apply to Licenses already granted and paid for under a prior set of terms.
- b) Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online at [www.copyright.com/about/privacy-policy/](http://www.copyright.com/about/privacy-policy/).
- c) The License is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the License or any rights granted thereunder; provided, however, that, where applicable, User may assign such License in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in any new material which includes the Work(s) licensed under this Service.
- d) No amendment or waiver of any Terms is binding unless set forth in writing and signed by the appropriate parties, including, where applicable, the Rightsholder. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by or on behalf of the User or its principals, employees, agents or affiliates and purporting to govern or otherwise relate to the License described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any Terms set forth in the Order Confirmation, and/or in CCC's standard operating procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.
- e) The License described in the Order Confirmation shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof of conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such License shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court.

*Last updated October 2022*

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/c5460897-d65c-4d04-931b-714d3d9e799b/6faa3ef9-005d-4e5d-b5be-35df840707b5>

7/7



## Permiso de reproducción de la Figura 33 y Figura 34, Referencia 83

**Iterative Optimization and Structure–Activity Relationship Studies of Oseltamivir Amino Derivatives as Potent and Selective Neuraminidase Inhibitors via Targeting 150-Cavity**

Author: Han Ju, Lingxin Hou, Fabao Zhao, et al

Publication: Journal of Medicinal Chemistry

Publisher: American Chemical Society

Date: Sep 1, 2022

Copyright © 2022, American Chemical Society

**PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE**

This type of permission/license, instead of the standard Terms and Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your RightsLink request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any uses, please submit a new request.

If credit is given to another source for the material you requested from RightsLink, permission must be obtained from that source.

[BACK](#)[CLOSE WINDOW](#)



La presente tesis doctoral aborda la síntesis de amidas polihidroxiladas, utilizando materiales de partida asequibles y métodos sencillos, así como el estudio de sus propiedades. Concretamente, partiendo de hexosas y del ácido (-)-shikímico para estudiar sus propiedades como inhibidores de la recristalización del hielo y como agentes gelificantes, y partiendo de oseltamivir para estudiar sus propiedades como inhibidores de neuraminidasas.