



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

TESIS DOCTORAL

Título
Apertura de sulfamidatos cíclicos con nucleófilos nitrogenados
Autor/es
Lara Mata Martínez
Director/es
Alberto Avenoza Aznar y Jesús Héctor Busto Sancirían
Facultad
Titulación
Departamento
Química
Curso Académico
2011-2012



Apertura de sulfamidatos cíclicos con nucleófilos nitrogenados, tesis doctoral de Lara Mata Martínez, dirigida por Alberto Avenzoza Aznar y Jesús Héctor Busto Sancirían (publicada por la Universidad de La Rioja), se difunde bajo una Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported. Permisos que vayan más allá de lo cubierto por esta licencia pueden solicitarse a los titulares del copyright.

© El autor
© Universidad de La Rioja, Servicio de Publicaciones, 2013
publicaciones.unirioja.es
E-mail: publicaciones@unirioja.es



Facultad de Ciencias, Estudios Agroalimentarios e Informática

Departamento de Química
Área de Química Orgánica

Centro de Investigación en Síntesis Química de La Rioja
C.I.S.Q-U.A. C.S.I.C.
Grupo de Síntesis Orgánica Estereoselectiva

TESIS DOCTORAL

**APERTURA DE SULFAMIDATOS CÍCLICOS CON
NUCLEÓFILOS NITROGENADOS**

Memoria presentada en la Universidad de La Rioja para
optar al grado de Doctor en Química por:

Lara Mata Martínez

Abril 2012

ALBERTO AVENOZA AZNAR, Catedrático de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de La Rioja y

JESÚS HÉCTOR BUSTO SANCIRIÁN, Profesor Titular de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de La Rioja

CERTIFICAN:

Que la memoria "**Apertura de sulfamidatos cíclicos con nucleófilos nitrogenados**" ha sido realizada por el Licenciada **Lara Mata Martínez** en el Departamento de Química de la Universidad de La Rioja bajo su inmediata dirección y reúne las condiciones exigidas para optar al grado de Doctor en Química.

Logroño, Abril 2012

Fdo.: Alberto Avenoza Aznar

Fdo.: Jesús Héctor Busto Sancirián

Me gustaría agradecer a las siguientes instituciones la ayuda económica aportada para la realización de este proyecto:

- Consejo Superior de Investigaciones Científicas por la beca JAE-Predoc concedida en el año 2008.
- Comunidad Autónoma de La Rioja, por el contrato COLABORA 2007/18.
- Universidad de La Rioja, por su apoyo en forma de ayuda a tesis doctorales (ATUR) y tecnológico idóneo para el desarrollo de este trabajo.
- Ministerio de Educación y Ciencia, por la aportación económica a los proyectos CTQ2006-05825 y CTQ2009-13814.

RESUMEN

Esta tesis doctoral se centra en el estudio de la reacción de apertura de sulfamidatos cíclicos derivados de α -metilioserina frente a nucleófilos nitrogenados, ampliando así los trabajos previos realizados en nuestro grupo sobre estos sulfamidatos cíclicos con nucleófilos oxigenados y azufrados.

En primer lugar se abordó el estudio de reactividad del sulfamidato derivado de α -metilioserina frente a diferentes aminas, observándose distinta reactividad según la basicidad de las mismas. Se optimizó la reacción de apertura nucleófila para arilaminas primarias y α -aminoésteres. Posteriormente, se continuó este estudio frente a diferentes aminas aromáticas, como imidazoles y pirazol, obteniendo los productos de apertura del sulfamidato con buenos rendimientos. Por último, se completó el estudio utilizando como nucleófilos diversas piridinas y *N*-alquilimidazoles, llegando a los correspondientes productos de apertura con excelentes rendimientos. Se ha demostrado que la reacción de apertura nucleófila del sulfamidato transcurre con total inversión de configuración del centro cuaternario.

Esta metodología ha permitido el acceso, de forma enantioméricamente pura, a diferentes compuestos de gran interés en síntesis orgánica como son cuatro nuevos β -aminoácidos α,α -disustituidos, dos de ellos cargados, dos nuevos bis-aminoácidos análogos a la histidinoalanina y una nueva piperazinona.

Por último, se ha comenzado el estudio de la síntesis de carbenos quirales de plata a partir de las sales de imidazolio obtenidas de las reacciones de apertura de sulfamidatos con *N*-metilimidazol.

ABSTRACT

This Thesis explores the role as electrophile of a hindered cyclic sulfamidate derived from α -methylisoserine in the nucleophilic displacement reaction with *N*-nucleophiles. This work is a continuation of previous studies carried out in our group with *O*- and *S*-nucleophiles.

Firstly, we evaluated the reactivity of the sulfamidate derived from α -methylisoserine with several amines and a different reactivity was observed depending on the basicity of the amines. The experimental conditions of the nucleophilic attack reaction have been optimized for arylamines and α -amino esters. In order to extend this methodology to other aromatic amines, we attempted the ring-opening reaction with several imidazoles and pyrazole, leading to the expected products in good yields. Finally, the reactivity study was completed using several pyridines and *N*-alkyl imidazoles as nucleophiles. The corresponding ring-opening products were obtained in excellent yields. We have proved that the process takes place with inversion of configuration of the quaternary electrophilic center, and with retention of the enantiomeric excess of the starting sulfamidate.

This methodology is a breakthrough for the synthesis of important biologically active compounds enantiomerically pure. Starting from the ring-opening products, we have synthesized a novel piperazinone, and four novel α,α -disubstituted β -amino acids (two of them charged) in good yields. Moreover, we could obtain two interesting bis-amino acid derived from histidinoalnine.

Finally, we have showed the possibility to obtain a new silver chiral carbene starting from an imidazolium salt.

Índice

Abreviaturas, siglas, acrónimos y símbolos	I
1. <u>Introducción</u>	1
2. <u>Antecedentes y Objetivos</u>	15
2.1 Sulfamidatos cíclicos en síntesis orgánica	17
2.2 Síntesis de sulfamidatos 1,2-cíclicos	21
2.3 Reactividad de sulfamidatos 1,2-cíclicos	26
2.4 Sulfamidatos 1,2-cíclicos cuaternarios	32
2.5 Objetivos	41
3. <u>Reactividad frente a aminas</u>	43
3.1 Introducción	45
3.2 Estudio de reactividad	49
3.2.1 <i>Reactividad frente a propilamina</i>	49
3.2.2 <i>Reactividad frente a disolventes polares apróticos</i>	55
3.2.3 <i>Reactividad frente a otras alquilaminas primarias</i>	57
3.2.4 <i>Reactividad frente a arilaminas primarias</i>	60
3.2.5 <i>Reactividad frente a alquilaminas impedidas</i>	63
3.2.6 <i>Reactividad frente a α-aminoésteres</i>	64
3.3 Determinación de la pureza enantiomérica	71
3.4 Aplicaciones sintéticas	74
3.4.1 <i>Síntesis de un nuevo β-aminoácido</i>	74
3.4.2 <i>Síntesis de una piperazinona 3,5,5-trisustituída</i>	77
3.5 Parte Experimental	83

4. Reactividad frente a imidazoles y pirazol	99
4.1 Introducción	101
4.2 Estudio de reactividad	109
4.2.1 Reactividad frente a imidazol	109
4.2.2 Reactividad frente a derivados de imidazol y pirazol	113
4.3 Determinación de la pureza enantiomérica	122
4.4 Aplicaciones sintéticas	126
4.4.1 Síntesis de un nuevo β -aminoácido análogo de la histidina	126
4.4.2 Síntesis de un derivado de un nuevo bis-aminoácido análogo de la histidinoalanina	130
4.5 Parte Experimental	136
5. Reactividad frente a piridinas y N-alquilimidazoles	151
5.1 Introducción	153
5.2 Estudio de reactividad	159
5.2.1 Reactividad frente a piridina	159
5.2.2 Reactividad frente a derivados de piridina	163
5.2.3 Reactividad frente a N-alquilimidazoles	168
5.3 Determinación de la pureza enantiomérica	178
5.4 Aplicaciones sintéticas	181
5.4.1 Síntesis de nuevos β -aminoácidos	181
5.4.2 Síntesis de un nuevo derivado de bis-aminoácido	187
5.4.3 Síntesis de un carbeno de plata	188
5.5 Parte Experimental	195
6. Conclusiones	219
7. Anexo I: Espectros de RMN	225
8. Anexo II: Difracción de rayos X	339

Abreviaturas, siglas, acrónimos y símbolos

δ	desplazamiento químico
®	marca registrada
$[\alpha]_D$	rotación específica
Ac	acetilo
ADP	adenosín difosfato
Ala	alanina
arom	aromático
Asp	ácido aspártico
atm	atmósfera
ATP	adenosín trifosfato
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Bu	butilo
^t Bu	<i>tert</i> -butilo
Bz	benzoilo
cat.	catalizador
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
Cys	cisteína
d	doblete
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
dd	doblete de dobletes
DHQ	dihidroquinina
DHQD	dihidroquinidina
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Eq.	equivalente
ESI	ionización por electrospray
Et	etilo
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
Gal	galactosa
Glc	glucosa
hcf	D-canforato de 3-(heptafluoropropil)hidroximetileno

II

His	histidina
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
HSQC	<i>heteronuclear single quantum correlation</i>
J	constante de acoplamiento
Lys	lisina
m	multiplete
mCPBA	ácido 3-cloroperbenzóico
Me	metilo
Mes	2,4,6-trimetilfenilo (mesitilo)
Moc₂O	dicarbonato de dimetilo
Ms	metanosulfonilo (mesilo)
MTPA	ácido metoxitri fluorometilfenilacético
NAD⁺	nicotinamida adenín dinucleótido
NHC	carbeno <i>N</i> -heterocíclico
NOE	<i>nuclear Overhauser effect</i>
Nu	nucleófilo
PCA	ácido 5-oxo-piperazina-2-carboxílico
Ph	fenilo
PHAL	ftalazina
Phe	fenilalanina
PhF	9-fenilfluorenilo
PMB	4-metoxibencilo
ppm	partes por millón
Pr	propilo
ⁱPr	<i>iso</i> -propilo
py	piridina
ref.	referencia
RMN	resonancia magnética nuclear
Rto	rendimiento
s	singlete
s a	singlete ancho
Ser	serina
SIDA	síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
S_N2	sustitución nucleófila bimolecular
T	temperatura
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente

TfOH	ácido trifluorometanosulfónico (ácido triflico)
THF	tetrahidrofurano
Thr	treonina
TMS	tetrametilsilano
TMSI	yodotrimetilsilano
Tr	trifenilmetilo (tritilo)
Troc	2,2,2-tricloroetilcarbamato
Trp	triptófano
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo (tosilo)
UV	ultravioleta
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

No se han incluido los símbolos de magnitudes y unidades del Sistema Internacional.

1

INTRODUCCIÓN

Existe un gran número de proteínas en la naturaleza. Para reunir información relacionada con las mismas se han creado diferentes bases de datos de proteínas, como por ejemplo la *Protein Data Bank*¹ (PDB), que es una de las bases de datos de proteínas más importantes que existen. Comenzó en 1971 con los datos de apenas una docena de proteínas y actualmente recoge información de más de 76000 péptidos y proteínas, de los cuales cerca del 25% (unas 19000) corresponden a proteínas humanas.² Teniendo en cuenta que éstas son solo las proteínas estudiadas queda un gran campo por delante para la investigación.

Esta gran pluralidad de proteínas lleva asociada una amplia diversidad de funciones biológicas (hormonas, toxinas, enzimas, anticuerpos, receptores, proteínas estructurales, etc.) relacionadas con las variaciones en su estructura. La complejidad de estas estructuras varía desde el pequeño y simple péptido, a los giros, hélices y láminas, hasta complicados agrupamientos plegados y altamente organizados.

Los responsables de esta increíble diversidad son “solo” 20 aminoácidos diferentes (22 incluyendo selenocisteína y pirrolisina),³ conectados entre sí de forma repetitiva, mediante enlaces amida (enlaces peptídicos).

Además de estos 20 aminoácidos, llamados proteínogénicos, existen en la naturaleza, aunque con una menor abundancia, un número mayor de β y γ -aminoácidos. Encontrándose de forma más abundante la β -alanina y el ácido γ -aminobutírico (Figura 1.1).

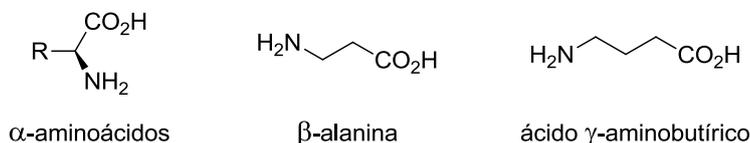


Figura 1.1. Estructuras de α -aminoácidos, β -alanina y ácido γ -aminobutírico.

¹ Berman, H. M. *Acta Cryst. A* **2008**, *64*, 88-95.

² <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>

³ Hao, B.; Gong, W.; Ferguson, T. K.; James, C. M.; Krzycki, J. A.; Chan, M. K. *Science* **2002**, *296*, 1462-1466.

La β -alanina es el más común de los β -aminoácidos. Forma parte de la estructura del ácido pantoténico (vitamina B5) necesario para formar la coenzima A, y de la carnosina, dipéptido que se encuentra en altas concentraciones de tejidos musculares y cerebrales (Figura 1.2).

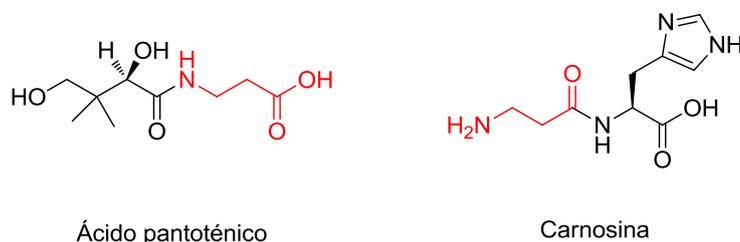


Figura 1.2. Estructuras del ácido pantoténico y la carnosina. En rojo se resalta la subestructura de β -alanina.

Al igual que los α -aminoácidos constituyen los α -péptidos, los β -aminoácidos forman los β -péptidos. Los β -péptidos son los análogos más simples de los α -péptidos que constituyen la vida. El descubrimiento de los β -péptidos es considerado un hito de gran relevancia en las áreas de bioquímica y química médica. La importancia de los β -péptidos viene marcada por su mayor estabilidad a la degradación proteolítica *in vitro* e *in vivo*, respecto a la de los péptidos y proteínas naturales.⁴ Esta gran ventaja, junto con la alta permeabilidad en membranas celulares que poseen los β -péptidos,⁵ hace que sean excelentes

⁴ (a) Frackenpohl, J.; Arvidsson, P. I.; Schreiber, J. V.; Seebach, D. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 445-455. (b) Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado, W. F. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219-3232. (c) Hook, D. F.; Gessier, F.; Noti, C.; Kast, P.; Seebach, D. *ChemBiochem* **2004**, *5*, 691-706. (d) Mathad, R. I.; Gessier, F.; Seebach, D.; Jaun, B. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 266-280. (e) Disney, M. D.; Hook, D. F.; Namoto, K.; Seeberger, P. H.; Seebach, D. *Chem. Biodiversity* **2005**, *2*, 1624-1634. (f) Fülöp, F.; Martinek, T. A.; Toth, G. K. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 323-334. (g) Mathad, R. I.; Jaun, B.; Flögel, O.; Gardiner, J.; Löweneck, M.; Codée, J. D. C.; Seeberger, P. H.; Seebach, D.; Edmonds, M. K.; Graichen, F. H. M.; Abell, A. D. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 2251-2273. (h) Wu, Y.-D.; Han, W.; Wang, D.-P.; Gao, Y.; Zhao, Y.-L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1418-1427.

⁵ (a) Seebach, D.; Namoto, K.; Mahajan, Y. R.; Bindschädler, P.; Sustmann, R.; Kirsch, M.; Ryder, N. S.; Weiss, M.; Sauer, M.; Roth, C.; Werner, S.; Beer, H. D.; Munding, C.; Walde, P.; Voser, M. *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 65-97. (b) Rueping, M.; Mahajan, Y.; Sauer, M.; Seebach, D. *ChemBiochem* **2002**, *3*, 257-259.

candidatos a ser utilizados como peptidomiméticos⁶ (compuestos diseñados para imitar un péptido biológicamente activo) y tengan un gran interés en la industria farmacéutica.

De hecho, está ampliamente demostrado la capacidad de los β -péptidos como peptidomiméticos de hormonas⁷ (Figura 1.3), y se han utilizado como agentes antimicrobianos⁸ y antifúngicas,⁹ como reguladores del colesterol¹⁰ y en tratamientos contra el cáncer¹¹ o el VIH.¹²

⁶ (a) Seebach, D.; Gardiner, J. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1366-1375. (b) Steer, D. L.; Lew, R. A.; Perlmutter, P.; Smith, A. I.; Aguilar, M. I. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 811-822. (c) Gentilucci, L.; de Marco, R.; Cerisoli, L. *Curr. Pharm. Design* **2010**, *16*, 3185-3203. (d) Liskamp, R. M. J.; Rijkers, D. T. S.; Kruijtzter, J. A. W.; Kemmink, J. *ChemBiochem* **2011**, *12*, 1626-1653.

⁷ (a) Gademann, K.; Kimmerlin, T.; Hoyer, D.; Seebach, D. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2460-2468. (b) Seebach, D.; Schaeffer, L.; Brenner, M.; Hoyer, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 776-778.

⁸ (a) Hamuro, Y.; Schneider, J. P.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12200-12201. (b) Porter, E. A.; Wang, X.; Lee, H. S.; Weisblum, B.; Gellman, S. H. *Nature* **2000**, *405*, 298. (c) Liu, D.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7553-7559.

⁹ Karlsson, A. J.; Pomerantz, W. C.; Weisblum, B.; Gellman, S. H.; Palecek, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12630-12631.

¹⁰ Werder, M.; Hauser, H.; Abele, S.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1774-1783.

¹¹ (a) Gademann, K.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 2924-2937. (b) Kritzer, J. A.; Lear, J. D.; Hodsdon, M. E.; Schepartz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9468-9469. (c) Kritzer, J. A.; Hodsdon, M. E.; Schepartz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4118-4119. (d) Trouche, N.; Wieckowski, S.; Sun, W.; Chaloin, O.; Hoebeke, J.; Fournel, S.; Guichard, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13480-13492. (e) Fournel, S.; Wieckowski, S.; Sun, W.; Trouche, N.; Dumortier, H.; Bianco, A.; Chaloin, O.; Habib, M.; Peter, J. C.; Schneider, P.; Vray, B.; Toes, R. E.; Offringa, R.; Melief, C. J.; Hoebeke, J.; Guichard, G. *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 377-382.

¹² (a) Gelman, M. A.; Richter, S.; Cao, H.; Umezawa, N.; Gellman, S. H.; Rana, T. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3563-3565. (b) Kritzer, J. A.; Stephens, O. M.; Guarracino, D. A.; Reznik, S. K.; Schepartz, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 11-16. (c) Stephens, O. M.; Kim, S.; Welch, B. D.; Hodsdon, M. E.; Kay, M. S.; Schepartz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13126-13127.

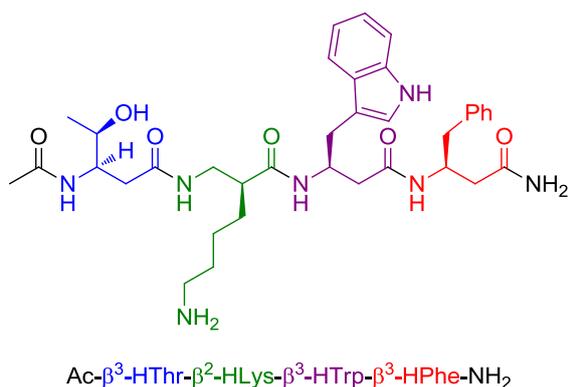


Figura 1.3. Estructura de un β -peptidomimético de la hormona somatostatina, empleado en el tratamiento contra el cáncer de colon.

Los estudios realizados por los grupos de Seebach¹³ y Gellman¹⁴ demostraron que la actividad biológica de los β -péptidos estaba relacionada con la estabilidad de sus estructuras secundarias y terciarias, de forma similar a las de los α -péptidos naturales. De hecho, los β -péptidos son capaces de adoptar conformaciones estables en forma de hélice (Figura 1.4), láminas y giros en disolución, incluso con cadenas cortas de 4 o 6 residuos de β -aminoácidos.^{4h,15}

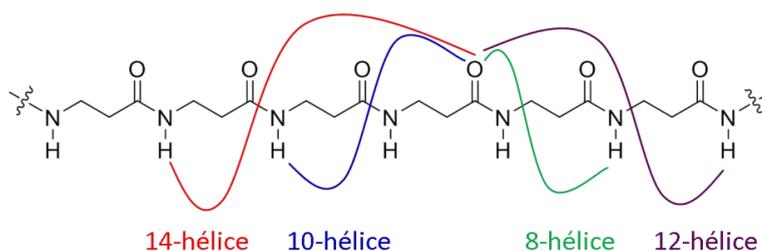


Figura 1.4. Ejemplos de hélices β -peptídicas basadas en patrones de enlace de hidrógeno.

¹³ (a) Seebach, D.; Overhand, M.; Kühnle, F. N. M.; Martinoni, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 913-941. (b) Seebach, D.; Beck, A. K.; Bierbaum, D. J. *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 1111-1239.

¹⁴ (a) Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13071-13072. (b) Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180.

¹⁵ Seebach, D.; Hook, D. F.; Glättli, A. *Biopolymers (Peptide Science)* **2006**, *84*, 23-37.

Los β -aminoácidos pueden tener sustituyentes en el carbono 2 (C_α), en el carbono 3 (C_β) o en ambos, lo que da una mayor riqueza de derivados que los α -aminoácidos. En la Figura 1.5 se muestran los patrones de sustitución de β -aminoácidos más comunes.

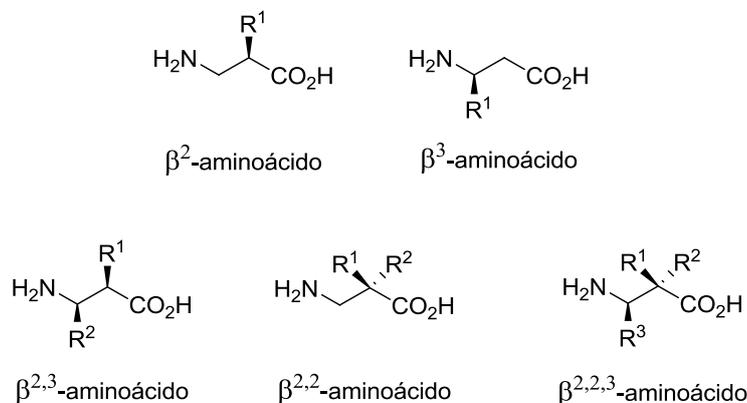


Figura 1.5. Resumen de patrones de sustitución más comunes de β -aminoácidos.

Además de por constituir la base de los β -péptidos, los β -aminoácidos son moléculas de gran relevancia por mostrar interesantes actividades fisiológicas o por ser intermedios en rutas sintéticas de compuestos más complejos con actividades biológicas o farmacológicas.

Así, encontramos cómo la subestructura α -hidroxi- β -aminoácido está en compuestos con actividad inhibidora de proteasas, como la apstatina y bestatina inhibidores de aminoproteasas, o la alofenilnorestatina inhibidora de la VIH proteasa, de especial interés en tratamientos contra el SIDA.¹⁶ Además, la subestructura α -hidroxi- β -aminoácido está presente en un potente antitumoral como es el Taxol^{®17} (Figura 1.6).

¹⁶ (a) Takashiro, E.; Hayakawa, I.; Nitta, T.; Kasuya, A.; Miyamoto, S.; Ozawa, Y.; Yagi, R.; Yamamoto, I.; Shibayama, T.; Nakagawa, A.; Yabe, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2063-2072. (b) Hayashi, Y.; Kinoshita, Y.; Hidaka, K.; Kiso, A.; Uchibori, H.; Kimura, T.; Kiso, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5537-5544.

¹⁷ (a) Kingston, D. G. I. *Chem. Commun.* **2001**, 867-880. (b) Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 726-734.

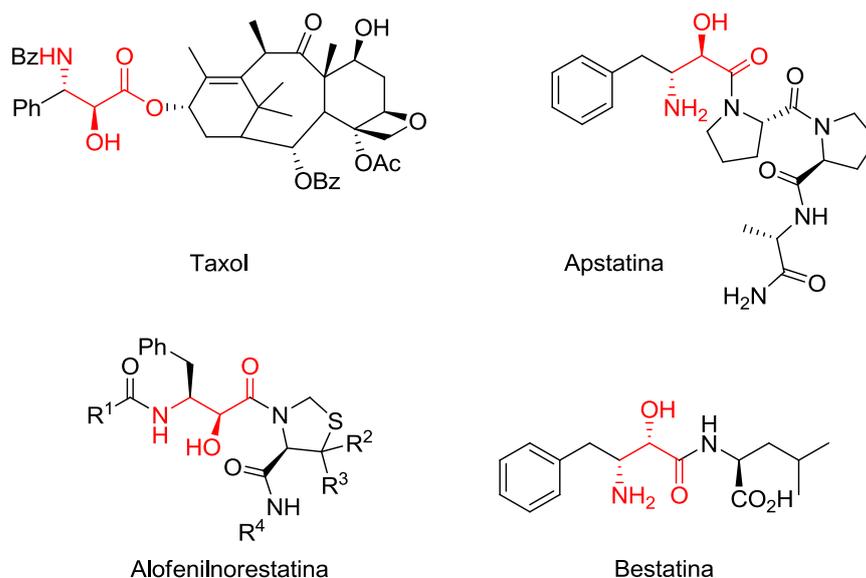


Figura 1.6. Estructuras de Taxol[®], apstatina, alofenilnorestatina y bestatina. En rojo se resalta la subestructura de α -hidroxi- β -aminoácido.

Otro ejemplo de β -aminoácido incorporado en un compuesto más complejo lo encontramos en la criptoficina 1, un macrociclo que incorpora en su estructura un β^2 -aminoácido y que se extrae de las algas verdeazuladas (cianobacterias). Este macrociclo presenta una importante actividad antitumoral, por lo que la síntesis de nuevos análogos despertó un gran interés. Entre ellos destaca la criptoficina 52, diseñada para reforzar la estabilidad hidrolítica, cuya variación respecto a la criptoficina 1 se encuentra en un aumento de la sustitución del carbono α ($\beta^{2,2}$ -aminoácido), lo cual ha dado muy buenos resultados en el tratamiento de tumores sólidos¹⁸ (Figura 1.7).

¹⁸ (a) Eissler, S.; Bogner, T.; Nahrwold, M.; Sewald, N. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11273-11287. (b) Rohr, J. *ACS Chem. Biol.* **2006**, *1*, 747-750. (c) Panda, D.; Ananthnarayan, V.; Larson, G.; Shih, C.; Jordan, M. A.; Wilson, L. *Biochemistry* **2000**, *39*, 14121-14127. (d) Al-awar, R. S.; Ray, J. E.; Schultz, R. M.; Andis, S. L.; Kennedy, J. H.; Moore, R. E.; Liang, J.; Golakoti, T.; Subbaraju, G. V.; Corbett, T. H. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2985-3007. (e) Liang, J.; Moher, E. D.; Moore, R. E.; Hoard, D. W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3143-3147. (f) Hoard, D. W.; Moher, E. D.; Martinelli, M. J.; Norman, B. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1813-1815. (g) Sammet, B.; Bogner, T.; Nahrwold, M.; Weiss, C.; Sewald, N. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6953-6960.

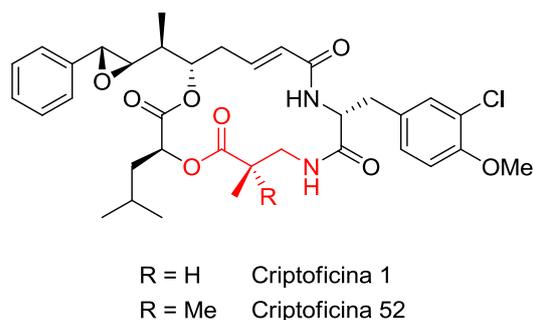


Figura 1.7. Estructura de moléculas de criptoficina 1 y 52. En rojo se resalta la subestructura de β -aminoácido.

En concreto, los β -aminoácidos α,α -disustituídos ($\beta^{2,2}$ -aminoácidos) tienen gran importancia debido a su marcado carácter estabilizante de los giros en los β -péptidos. Además, confieren a los correspondientes $\beta^{2,2}$ -péptidos una alta solubilidad en disolventes orgánicos. La α,α -disustitución de los $\beta^{2,2}$ -aminoácidos evita que los grupos NH de la cadena puedan participar en la formación de enlaces de hidrógeno.¹⁹

$\beta^{2,2}$ -aminoácidos dialquilados pueden encontrarse en compuestos de interés farmacológico como el aliskiren,²⁰ un fármaco antihipertensivo muy eficaz (Figura 1.8). También se ha encontrado una potente actividad antimicrobiana en derivados de $\beta^{2,2}$ -aminoácidos dialquilados catiónicos, comparable a los ya existentes en el mercado, y con la ventaja de poseer una menor actividad hemolítica²¹ (Figura 1.8).

¹⁹ (a) Abele, S.; Seebach, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1-15. (b) Seebach, D.; Abele, S.; Thierry, S.; Hanggi, M.; Gruner, S.; Seiler, P. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2218–2243. (c) Seebach, D.; Sifferlen, T.; Bierbaum, D. J.; Rueping, M.; Jaun, B.; Schweizer, B.; Schaefer, J.; Mehta, A. K.; O'Connor, R. D.; Meier, B. H.; Ernst, M.; Glattli, A. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2877–2917.

²⁰ Politi, A.; Durdagi, S.; Moutevelis-Minakakis, P.; Kokotos, G.; Papadopoulos, M. G.; Mavromoustakos, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3703-3711.

²¹ (a) Hansen, T.; Alst, T.; Havelkova, M.; Strøm, M. B. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 595-606. (b) Hansen, T.; Ausbacher, D.; Flaten, G. E.; Havelkova, M.; Strøm, M. B. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 858-868.

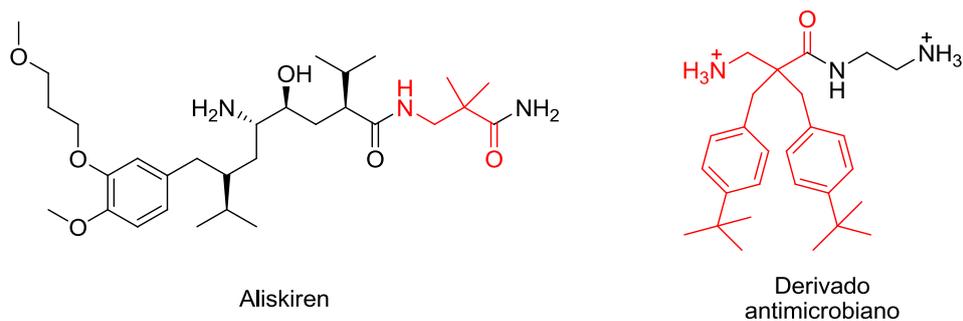


Figura 1.8. Estructuras de aliskiren y de un $\beta^{2,2}$ -aminoácido derivado con actividad antimicrobiana. En rojo se resalta la subestructura de $\beta^{2,2}$ -aminoácido dialquilado.

Otro grupo de $\beta^{2,2}$ -aminoácidos muy importantes por sus aplicaciones médicas y farmacológicas son los α,α -difluorados, que pueden ser utilizados como *building blocks* en la síntesis de otros compuestos con actividad terapéutica²² o se pueden encontrar formando parte de compuestos más complejos como en el caso de un peptidomimético análogo al antifúngico rodopeptina²³ (Figura 1.9).

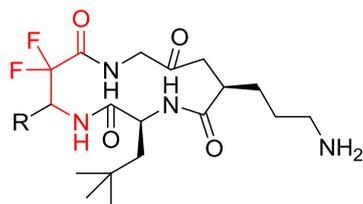


Figura 1.9. Estructura de un análogo difluorado de la rodopeptina. En rojo se resalta la subestructura de $\beta^{2,2}$ -aminoácido difluorado.

Otra aplicación que hace que los β -aminoácidos sean moléculas muy importantes es su utilización como precursores sintéticos de β -lactamas,

²² (a) Oishi, S.; Kamitani, H.; Kodera, Y.; Watanabe, K.; Kobayashi, K.; Narumi, T.; Tomita, K.; Ohno, H.; Naito, T.; Kodama, E.; Matsuoka, M.; Fujii, N. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2872-2877. (b) Cheguillaume, A.; Gillart, J.; Labar, D.; Grégoire, V.; Marchand-Brynaert, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1357-1367. (c) Narumi, T.; Tomita, K.; Inokuchi, E.; Kobayashi, K.; Oishi, S.; Ohno, H.; Fujii, N. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4332-4346.

²³ Nakayama, K.; Kawato, H. C.; Inagaki, H.; Nakajima, R.; Kitamura, A.; Someya, K.; Ohta, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 977-980.

compuestos de alto valor añadido por formar parte de la estructura de los antibióticos β -lactámicos.²⁴

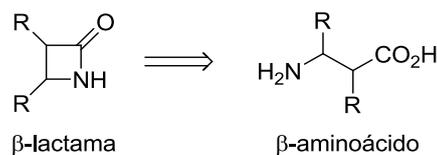


Figura 1.10. Esquema retrosintético para la obtención de β -lactamas a partir de β -aminoácidos.

Dada la importancia de los β -aminoácidos, ya sea por ser precursores de β -lactamas, por formar parte de la estructura de compuestos con actividad biológica, por constituir los β -péptidos o por su participación en peptidomiméticos, su síntesis de forma estereoselectiva ha tenido gran relevancia en el campo de la síntesis orgánica,²⁵ resaltando los últimos avances en el campo de la catálisis asimétrica.²⁶

En este contexto, la posibilidad de introducir un sustituyente nitrogenado en la posición α de un β -aminoácido abre la puerta a la obtención de α,β -diaminoácidos. En los últimos años, estos compuestos han adquirido gran relevancia en los campos de la química orgánica y la bioquímica debido a la posibilidad de formar parte de moléculas con actividad biológica.²⁷

²⁴ (a) Hart, D. J.; Ha, D. C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1447-1465. (b) Alcaide, B.; Almendros, P. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 226-240. (c) Magriotis, P. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4377-4379. (c) Georg, G. I. *The Organic Chemistry of β -Lactams*. Ed. Verlag Chemie. New York **1993**.

²⁵ (a) Cardillo, G.; Tomasini, C. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 117-128. (b) Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7991-8035. (c) *Enantioselective Synthesis of β -Amino acids*, Juaristi, E.; Soloshnok, V. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken **2005**. (d) Mikami, K.; Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V.; Sorochinsky, A. *Synthesis* **2011**, 3045-3079.

²⁶ Weiner, B.; Szymanski, W.; Janssen, D. B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1656-1691.

²⁷ Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; García, A.; Flores, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR1-PR42.

Los α,β -diaminoácidos pueden encontrarse en la naturaleza en forma libre, como el ácido α,β -diaminopropanoico (Dpr),²⁸ extraído de insectos lepidópteros o arbustos de la familia de las acacias, la L-pirazol-1-il alanina²⁹ aislada del zumo de sandía o la L- β -metilaminolalanina (BMAA),³⁰ neurotóxico encontrado en plantas (Figura 1.11).



Figura 1.11. Estructuras del ácido α,β -diaminopropanoico (Dpr), de la L-pirazol-1-il alanina y de la L- β -metilaminolalanina (BMAA). En rojo se resalta la subestructura de α,β -diaminoácido.

También pueden encontrarse α,β -diaminoácidos como subestructuras, formando parte de péptidos con actividad antibiótica. Este es el caso del Dpr, que puede hallarse en el lipopéptido laspartomicina C³¹ o en la estructura de la zwittermicina A,³² empleada como antifúngica (Figura 1.12).

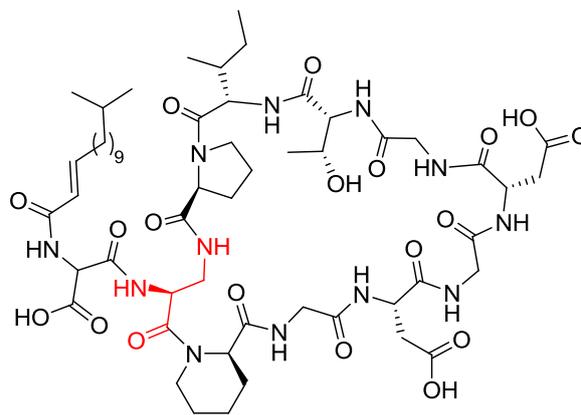
²⁸ (a) Corrigan, J. J.; Srinivasan, N. G. *Biochemistry* **1966**, *5*, 1185-1190. (b) Evans, C. S.; Qureshi, M. Y.; Bell, E. A. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 565-570.

²⁹ Ferreira, P. M. T.; Maia, H. L. S.; Monteiro, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4099-4102.

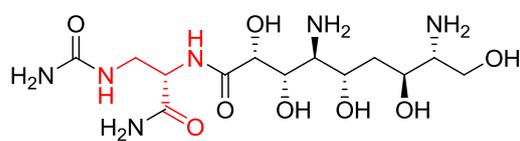
³⁰ (a) Vega, A.; Bell, E. A. *Phytochemistry* **1967**, *6*, 759-762. (b) Davis, A. J.; Hawkes, G. E.; O'Brien, P.; Wang, G.; Nunn, P. B. *J. Chem. Res. (S)* **1991**, 84-85.

³¹ (a) Borders, D. B.; Leese, R. A.; Jarolmen, H.; Francis, N. D.; Fantini, A. A.; Falla, T.; Fiddes, J. C.; Aumelas, A. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 443-446. (b) Curran, W. V.; Leese, R. A.; Jarolmen, H.; Borders, D. B.; Dugourd, D.; Chen, Y.; Cameron, D. R. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 447-450.

³² (a) Rogers, E. W.; Molinski, T. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 437-440. (b) Rogers, E. W.; Molinski, T. F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7660-7664.



Laspartomicina C



Zwittermicina A

Figura 1.12. Estructuras de laspartomicina C y zwittermicina A. En rojo se resalta la subestructura del ácido α,β -diaminopropanoico (Dpr).

2 ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

2.1 Sulfamidatos cíclicos en síntesis orgánica

2.2 Síntesis de sulfamidatos 1,2-cíclicos

2.3 Reactividad de sulfamidatos 1,2-cíclicos

2.4 Sulfamidatos 1,2-cíclicos cuaternarios

2.5 Objetivos

2.1- Sulfamidatos cíclicos en síntesis orgánica

Los sulfamidatos cíclicos son una clase de electrófilos heterocíclicos que resultan muy atractivos en síntesis orgánica debido a su versatilidad y a la posibilidad de obtenerlos enantioméricamente puros de forma sencilla. Aunque existen sulfamidatos de ciclos de 5, 6 y 7 miembros,¹ y recientemente se han sintetizado de 8 miembros,² nuestro interés se centra en los de 5 miembros o 1,2-cíclicos, que son los que tienen estructura de 2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidina (Figura 2.1).

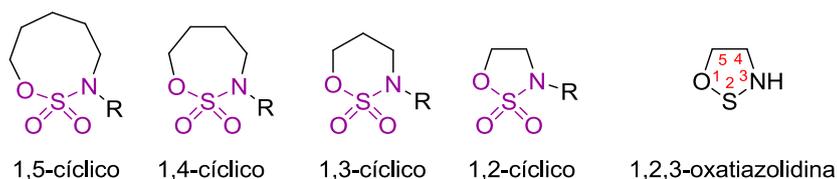


Figura 2.1. Representación de sulfamidatos cíclicos y de la 1,2,3-oxatiazolidina.

Estos sulfamidatos 1,2-cíclicos han adquirido gran importancia sintética fundamentada en la alta estereoespecificidad de sus reacciones de apertura nucleófila. Esta circunstancia ha sido aprovechada para la síntesis asimétrica de productos naturales,³ o de diversas moléculas con actividad biológica⁴ empleadas

¹ (a) Meléndez, R. E.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2581-2616. (b) Bower, J. F.; Rujirawanicha, J.; Gallagher, T. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1505-1519.

² Lorpitthaya, R.; Suryawanshi, S. B.; Wang, S.; Pasunooti, K. K.; Cai, S.; Ma, J.; Liu, X.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 12054-12057.

³ (a) Bower, J. F.; Szeto, P.; Gallagher, T. *Chem. Commun.* **2005**, 5793-5795. (b) Bower, J. F.; Szeto, P.; Gallagher, T. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 143-150. (c) Gilmet, J.; Sullivan, B.; Hudlicky, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 212-220.

⁴ (a) Ghosh, A.; Sieser, J. E.; Caron, S.; Watson, T. J. N. *Chem. Commun.* **2002**, 1644-1645. (b) Ghosh, A.; Sieser, J. E.; Caron, S.; Couturier, M.; Dupont-Gaudet, K.; Girardin, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1258-1261. (c) Richter, H. G. F.; Adams, D. R.; Benardeau, A.; Bickerdike, M. J.; Bentley, J. M.; Blench, T. J.; Cliffe, I. A.; Dourish, C.; Hebeisen, P.; Kennett, G. A.; Knight, A. R.; Malcolm, C. S.; Mattei, P.; Misra, A.; Mizrahi, J.; Monck, N. J. T.; Plancher, J. M.; Roeber, S.; Roffey, J. R. A.; Taylor, S.; Vickers, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1207-1211. (d) Bower, J. F.; Szeto, P.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3283-3286. (e) Zeng, Q.; Allen, J. G.; Bourbeau, M. P.; Wang, X.; Yao, G.; Tadesse, S.; Rider, J. T.; Yuan, C. C.; Hong, F.-T.; Lee, M. R.; Zhang, S.; Lofgren, J. A.; Freeman, D. J.; Yang, S.; Li, C.; Tominey, E.;

en la industria farmacéutica para el tratamiento de diferentes enfermedades (obesidad, cáncer, diabetes, etc). Este es el caso del agonista de receptores opioides: CJ-15161,^{4a,b} cuya síntesis fundamentada en la apertura de un sulfamidato 1,2-cíclico permite su obtención en gran escala y mejora la ruta anterior, basada en la apertura de un epóxido, en términos de regioselectividad (Figura 2.2).

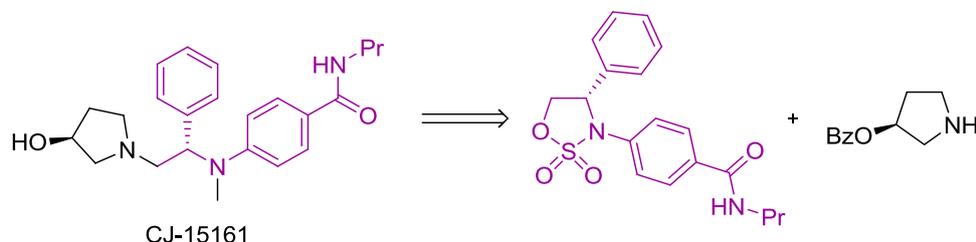


Figura 2.2. Esquema retrosintético de CJ-15161.

Los sulfamidatos 1,2-cíclicos se han empleado, con muy buenos rendimientos, como precursores de otros heterociclos como γ -lactamas,⁵

Huang, X.; Hoffman, D.; Yamane, H. K.; Fotsch, C.; Dominguez, C.; Hungate, R.; Zhang, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1559-1564. (f) Richter, H. G. F.; Freichel, C.; Huwyler, J.; Nakagawa, T.; Nettekoven, M.; Plancher, J. M.; Raab, S.; Roche, O.; Schuler, F.; Taylor, S.; Ullmer, C.; Wiegand, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5713-5717. (g) Andrews, K. M.; Beebe, D. A.; Benbow, J. W.; Boyer, D. A.; Doran, S. D.; Hui, Y.; Liu, S.; McPherson, R. K.; Neagu, C.; Parker, J. C.; Piotrowski, D. W.; Schneider, S. R.; Treadway, J. L.; VanVolkenberg, M. A.; Zembrowski, W. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1810-1814. (h) Zhong, Y.-L.; Gauthier, D. R.; Shi, Y.-J.; McLaughlin, M.; Chung, J. Y. L.; Dagneau, P.; Marcune, B.; Krska, S. W.; Ball, R. G.; Reamer, R. A.; Yasuda, N. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3297-3310.

⁵ (a) Bower, J. F.; Svenda, J.; Williams, A. J.; Charmant, J. P. H.; Lawrence, R. M.; Szeto, P.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4727-4730. (b) Jamieson, A. G.; Boutard, N.; Beauregard, K.; Bodas, M. S.; Ong, H.; Quiniou, C.; Chemtob, S.; Lubell, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7917-7927. (c) Boutard, N.; Turcotte, S.; Beauregard, K.; Quiniou, C.; Chemtob, S.; Lubell, W. D. *J. Pept. Sci.* **2011**, *17*, 288-296.

piperazinonas y tiomorfolinonas,⁶ alquilidenpirrolidinas⁷ y de benzosultamas⁸ (Figura 2.3).

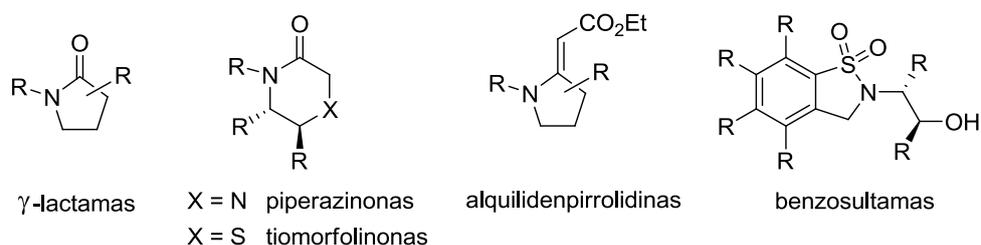


Figura 2.3. Ejemplos de compuestos heterocíclicos sintetizados a partir de sulfamidatos 1,2-cíclicos.

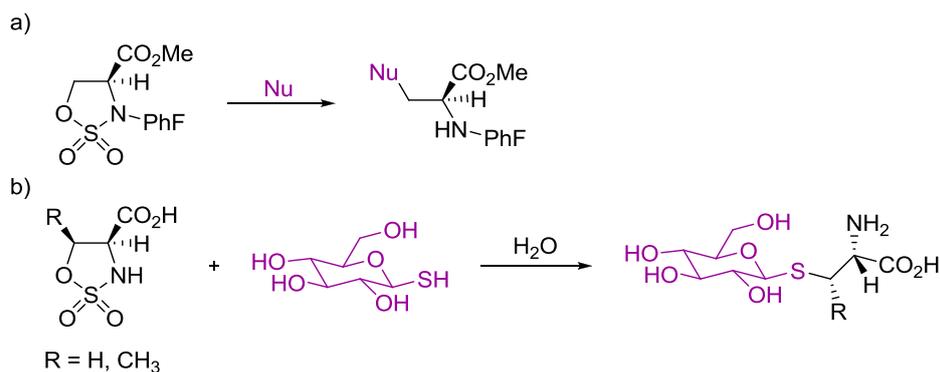
Además, sulfamidatos derivados de aminoácidos, como la serina o treonina, son empleados en la síntesis de aminoácidos no proteinogénicos con diferente sustitución mediante reacciones de apertura nucleófila.⁹ En este sentido se engloban los trabajos del profesor Lubell,^{9b} que obtiene alaninas β -sustituidas mediante apertura nucleófila del sulfamidato derivado de la L-serina (Esquema 2.1 a); y del profesor Halcomb,^{9c,e} en los que hace reaccionar, en medio acuoso, diferentes tiocarbohidratos sobre sulfamidatos derivados de L-serina y *allo*-L-treonina, lo que le permite obtener nuevos tioglicoaminoácidos (Esquema 2.1 b).

⁶ Williams, A. J.; Chakthong, S.; Gray, D.; Lawrence, R. M.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 811-814.

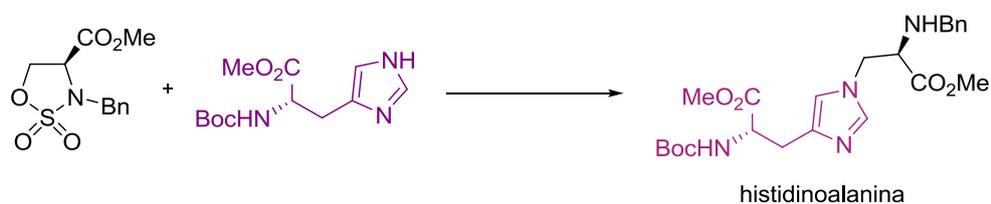
⁷ Bower, J. F.; Szeto, P.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4909-4912.

⁸ Lorion, M.; Agouridas, V.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1356-1359.

⁹ (a) Baldwin, J. E.; Spivey, A. C.; Schofield, C. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 881-884. (b) Wei, L.; Lubell, W. D. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 94-104. (c) Cohen, S. B.; Halcomb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2534-2543. (d) Boulton, L. T.; Stock, H. T.; Raphy, J.; Horwell, D. *C. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1421-1429. (e) Cohen, S. B.; Halcomb, R. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 405-407.

**Esquema 2.1**

También, esta estrategia sintética ha permitido al grupo de la profesora Taylor sintetizar el bis-aminoácido histidinoalanina de forma estereoselectiva partiendo de un sulfamato derivado de la L-serina y utilizando como nucleófilo la histidina convenientemente protegida¹⁰ (Esquema 2.2).

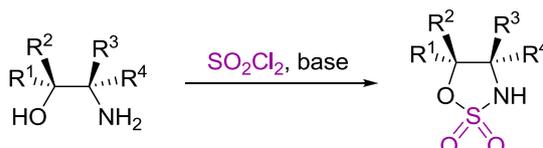
**Esquema 2.2**

¹⁰ Taylor, C. M.; De Silva, S. T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5703-5708.

2.2 - Síntesis de sulfamidatos 1,2-cíclicos

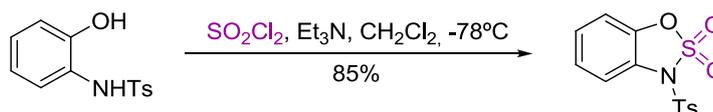
Los sulfamidatos 1,2-cíclicos pueden sintetizarse de forma directa mediante dos metodologías muy diferentes, a partir de 1,2-aminoalcoholes o 1,2-dioles.¹

Partiendo de 1,2-aminoalcoholes y por tratamiento con cloruro de sulfurilo en presencia de una base, se obtienen sulfamidatos 1,2-cíclicos en una sola etapa y con buen rendimiento (Esquema 2.3).¹¹



Esquema 2.3

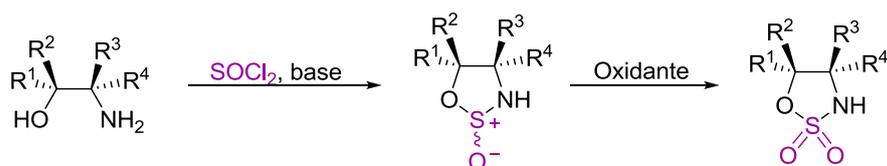
Este método ha demostrado ser también muy eficaz para 1,2-aminoalcoholes conformacionalmente restringidos, como es el caso de los 2-aminofenoles^{11a} (Esquema 2.4).



Esquema 2.4

Aunque de forma indirecta, también se pueden obtener sulfamidatos 1,2-cíclicos a partir de 1,2-aminoalcoholes vía sulfamidito. El empleo de cloruro de tionilo en presencia de base sobre el 1,2-aminoalcohol conlleva la síntesis del correspondiente sulfamidito que, al tratarlo con un oxidante, generalmente conduce de forma cuantitativa al sulfamidato (Esquema 2.5).

¹¹ (a) Andersen, K. K.; Bray, D. D.; Chumpradit, S.; Clark, M. E.; Habgood, G. J.; Hubbard, C. D.; Young, K. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6508-6516. (b) Alker, D.; Doyle, K. J.; Harwood, L. M.; McGregor, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 877-880. (c) Aguilera, B.; Fernández-Mayoralas, A. *Chem. Commun.* **1996**, 127-128.



Esquema 2.5

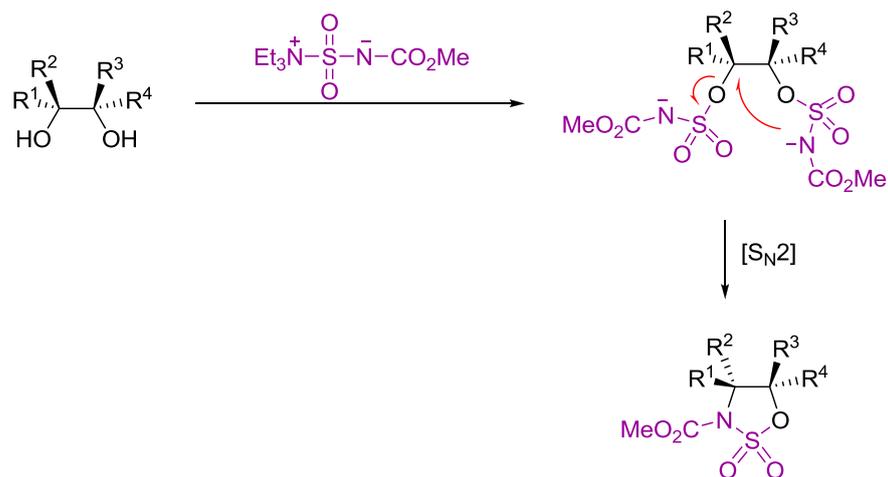
Como oxidantes se han utilizado el ácido 3-cloroperbenzóico (mCPBA)^{11a} y el permanganato potásico,¹² aunque los mejores resultados se han obtenido utilizando como oxidante tetróxido de rutenio generado *in situ* a partir de tricloruro de rutenio y peryodato sódico.^{9a,b,c,13}

La síntesis de sulfamidatos 1,2-cíclicos a partir de 1,2-dioles se realiza mediante el reactivo de Burgess (Et₃N⁺SO₂N⁻CO₂Me).¹⁴ En esta metodología, descrita por Nicolaou, se produce la doble sulfonilación de los grupos hidroxilo convirtiendo el diol en un bis-sulfamidato que, tras una sustitución nucleófila intramolecular con salida del mejor grupo saliente, deriva en el sulfamidato 1,2-cíclico (Esquema 2.6).

¹² Zubovics, Z.; Toldy, L.; Varro, A.; Rabloczky, G.; Kurthy, M.; Dvortsak, P.; Jerkovich, G.; Tomori, E. *Eur. J. Med. Chem., Chim Ther.* **1986**, *21*, 370-378.

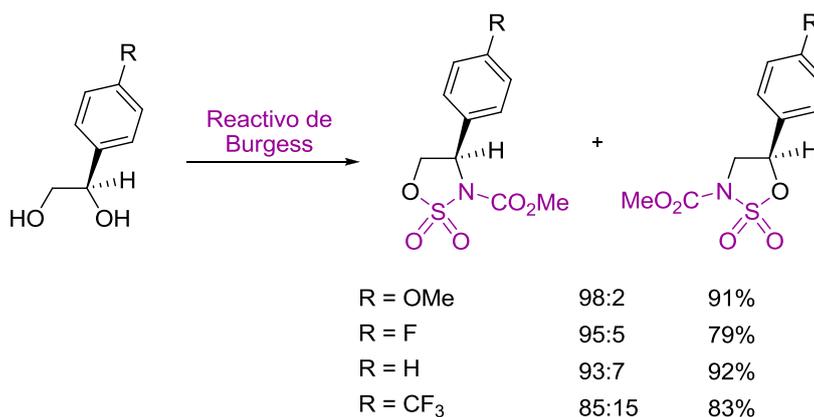
¹³ (a) Ok, D.; Fisher, M. H.; Wyvratt, M. J.; Meinke, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3831-3834. (b) Atfani, M.; Wei, L.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2965-2968. (c) Pound, M. K.; Davies, D. L.; Pilkington, M.; de Pina Vaz Sousa, M. M.; Wallis, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1915-1918.

¹⁴ Nicolaou, K. C.; Huang, X. H.; Snyder, S. A.; Rao, P. B.; Bella, M.; Reddy, M. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 834-836.



Esquema 2.6

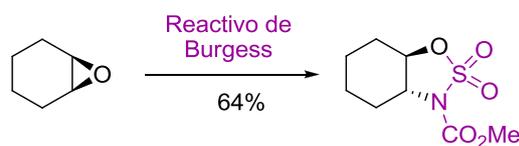
La limitación de este método es la regioselectividad del proceso que viene determinada por una combinación de factores estéricos y electrónicos aunque, en bastantes casos, se han logrado alcanzar excelentes rendimientos y selectividades^{14,15} (Esquema 2.7).



Esquema 2.7

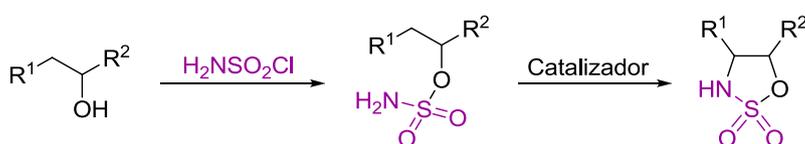
¹⁵ (a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Nalbandian, A. Z.; Longbottom, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6234-6235. (b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Longbottom, D. A.; Nalbandian, A. Z.; Huang, X. H. *Chem.-Eur. J.* **2004**, *10*, 5581-5606.

Utilizando esta metodología pero empleando epóxidos como productos de partida, también se han obtenido los correspondientes sulfamidatos con rendimientos moderados¹⁶ (Esquema 2.8).



Esquema 2.8

De forma menos directa, se pueden obtener sulfamidatos 1,2-cíclicos mediante una sulfamidación de enlaces C-H saturados.¹⁷ El tratamiento de alcoholes con cloruro de sulfamoilo ($\text{H}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$), sintetizado *in situ* a partir de isocianato de clorosulfonilo (ClSO_2NCO) y ácido fórmico, da lugar al sulfamidato abierto, produciéndose la ciclación empleando catalizadores de rutenio, rodio, manganeso o plata (Esquema 2.9). La versión asimétrica está resultando eficaz para inserciones en enlaces bencílicos y alílicos.¹⁸



Esquema 2.9

¹⁶ (a) Rinner, U.; Adams, D. R.; Dos Santos, M. L.; Abboud, K. A.; Hudlicky, T. *Synlett* **2003**, 1247-1252. (b) Leisch, H.; Saxon, R.; Sullivan, B.; Hudlicky, T. *Synlett* **2006**, 445-449. (c) Sullivan, B.; Gilmet, J.; Leisch, H.; Hudlicky, T. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 346-350.

¹⁷ (a) Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935-6936. (b) Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3465-3468. (c) Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3610-3619. (d) Lin, X.; Che, C.-M.; Phillips, D. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 529-537. (e) Fiori, K. W.; Espino, C. G.; Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3042-3051.

¹⁸ (a) Zhang, J.; Hong Chan, P. W.; Che, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5403-5408. (b) Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9220-9221. (c) Milczek, E.; Boudet, N.; Blakey, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6825-6828.

Recientemente, Zhou y colaboradores han descrito un método de obtención de sulfamidatos 1,2-cíclicos enantiopuros mediante una hidrogenación asimétrica de iminas precursoras.¹⁹ En este caso se parte de α -hidroxicetonas que al reaccionar con el cloruro de sulfamoilo forman las correspondientes iminas cíclicas, cuya hidrogenación asimétrica se lleva a cabo empleando catalizadores quirales de paladio, obteniendo excelentes excesos enantioméricos (Esquema 2.10).



Esquema 2.10

Estas iminas cíclicas también permiten la obtención de sulfamidatos cuaternarios mediante la adición de reactivos de Grignard, aunque hasta ahora solo se han publicado ejemplos de forma racémica²⁰ (Esquema 2.11).



Esquema 2.11

¹⁹ (a) Wang, Y.-Q.; Yu, C.-B.; Wang, D.-W.; Wang, X.-B.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2071-2074. (b) Kang, S.; Han, J.; Lee, E. S.; Choi, E. B.; Lee, H.-K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4184-4187. (c) Lee, S. A.; Kwak, S. H.; Lee, K.-I. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2372-2374.

²⁰ Chang, S.; Lee, E. E. *Synthesis* **2010**, 2361-2366.

2.3 - Reactividad de sulfamidatos 1,2-cíclicos

Los sulfamidatos 1,2-cíclicos compiten con epóxidos y aziridinas en términos de reactividad y selectividad. La reactividad que caracteriza a los sulfamidatos 1,2-cíclicos es la apertura nucleófila (S_N2). El ataque nucleofílico se produce únicamente sobre el carbono unido al oxígeno de forma regioespecífica, debido a que el ataque al carbono unido al nitrógeno se ve desfavorecido al ser peor grupo saliente el $-NSO_2O$ respecto al $-OSO_2N$ (Figura 2.4).¹ Esta regioselectividad de los sulfamidatos 1,2-cíclicos, no condicionada por el medio de reacción, es la principal ventaja sobre las reacciones de apertura de epóxidos y aziridinas, ya que su regioselectividad sí depende de unas condiciones muy concretas (medio ácido: ataque al carbono más sustituido o medio básico: ataque al carbono menos sustituido).

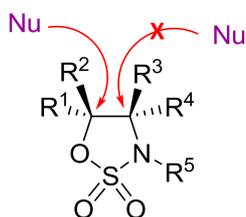


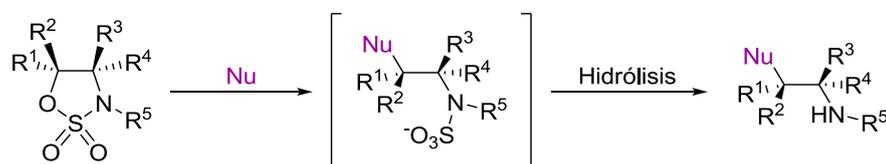
Figura 2.4. Representación del ataque nucleofílico a sulfamidatos 1,2-cíclicos.

La reacción de apertura de estos sulfamidatos se ha llevado a cabo con nucleófilos carbonados^{13c, 21} (cianuro, compuestos 1,3-dicarbonílicos, enolatos, organometálicos, etc) y heteronucleófilos como *N*-nucleófilos²² (azida, imidazol,

²¹ (a) Bower, J. F.; Chakthong, S.; Svenda, J.; Williams, A. J.; Lawrence, R. M.; Szeto, P.; Gallagher, T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1868-1877. (b) Bower, J. F.; Williams, A. J.; Woodward, H. L.; Szeto, P.; Lawrence, R. M.; Gallagher, T. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2636-2644. (c) Moss, T. A.; Alonso, B.; Fenwick, D. R.; Dixon, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 568-571. (d) Hebeisen, P.; Weiss, U.; Alker, A.; Staempfli, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5229-5233.

²² (a) Kim, B. M.; So, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5381-5384. (b) Kim, B. M.; So, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7687-7690. (c) Posakony, J. J.; Tewson, T. J. *Synthesis* **2002**, 859-864.

aminas, etc), *P*-nucleófilos²³ (dialquilfosfitos), *O*-nucleófilos^{9d, 24} (alcóxidos, carboxilatos, etc), *S*-nucleófilos^{9d,e,25} (tiocianato, tiolatos, etc), *Se*-nucleófilos²⁶ (selenocianatos) y nucleófilos fluorados²⁷ (fluoruros). Generalmente, después del ataque nucleófilo se realiza una etapa de hidrólisis del intermedio sulfámico generado (Esquema 2.12).



Esquema 2.12

Comúnmente, se emplean para esta última etapa ácidos próticos como el ácido clorhídrico^{11a,14b} o el ácido sulfúrico,^{9d,11c,12d,13c,24} y el dihidrógenofosfato de sodio o potasio^{9b,c} cuando la presencia de determinados grupos no permite un pH muy ácido. También puede realizarse la hidrólisis mediante ácidos de Lewis, como el trifluoruro de boro, empleándose, normalmente, cuando no es posible tener un medio acuoso.^{13c,22a}

De forma competitiva a la reacción de apertura nucleófila, cuando el nucleófilo tiene una marcada basicidad, puede darse la reacción de eliminación.^{9b,22c,24b} Esta reacción conlleva la pérdida de quiralidad, como es el caso del sulfamidato derivado de L-serina de Wei y Lubell^{9b} que, con nucleófilos como la

²³ Das, B.; Reddy, C. R.; Nagendra, S.; Lingaiah, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3496-3498.

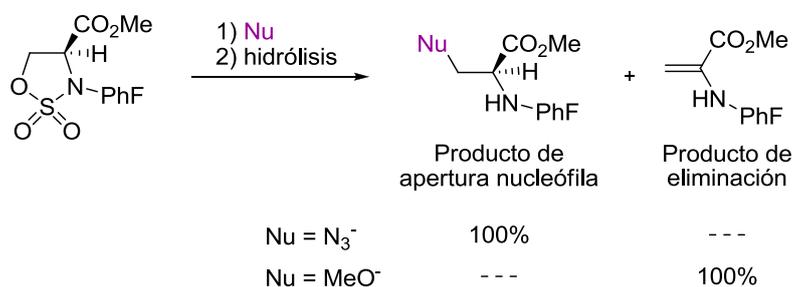
²⁴ (a) Okuda, M.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4585-4586. (b) Aguilera, B.; Fernández-Mayoralas, A.; Jaramillo, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5863-5876.

²⁵ (a) Nasir Baig, R. B.; Phani Kumar, N. Y.; Mannuthodikayil, J.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3111-3118. (b) Chen, H.-M.; Withers, S. G. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2212-2222. (c) Aguilera, B.; Fernández-Mayoralas, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2719-2723. (d) Nasir Baig, R. B.; Kanimozhi, C. K.; Sudhir, V. S.; Chandrasekaran, S. *Synlett* **2009**, 1227-1232.

²⁶ Nasir Baig, R. B.; Chandrakala, R. N.; Sudhir, V. S.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2910-2921.

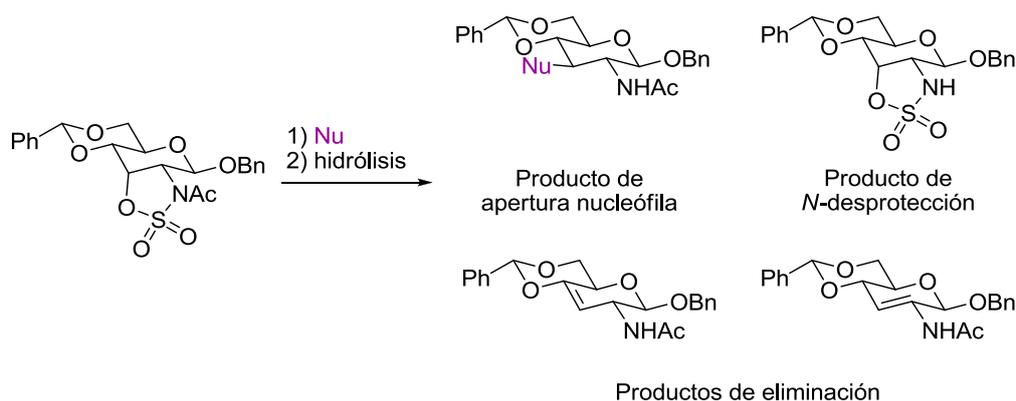
²⁷ (a) Posakony, J. J.; Tewson, T. J. *Synthesis* **2002**, 766-770. (b) Yu, W.; McConathy, J.; Williams, L.; Camp, V. M.; Malveaux, E. J.; Zhang, Z.; Olson, J. J.; Goodman, M. M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 876-886.

azida de sodio, obtienen el producto de apertura nucleófila y con alcóxidos, como el metóxido sódico, obtienen únicamente el producto de eliminación (Esquema 2.13).



Esquema 2.13

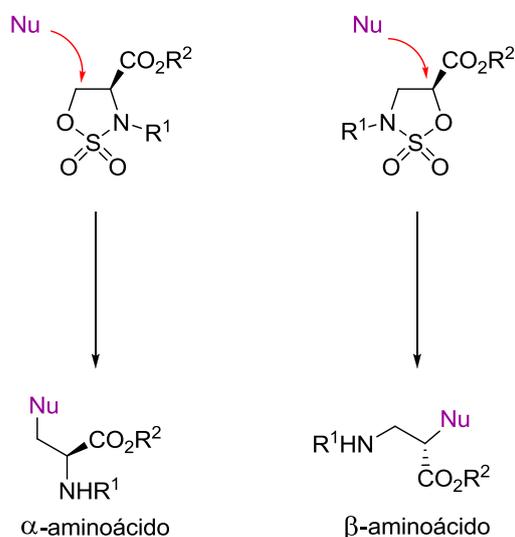
Además, varios nucleófilos pueden dar lugar a la desprotección del nitrógeno del sulfamidato.^{11a,24b,28} Este es el caso del sulfamidato derivado de la alosamina^{24b} que, dependiendo del nucleófilo, se puede aislar el producto de apertura nucleófila (KSac, NaN₃), los productos de eliminación (alcóxidos) o el producto de desprotección del grupo acetilo (NaCN, bromuro de vinilmagnesio) (Esquema 2.14).



Esquema 2.14

²⁸ Andersen, K. K.; Kocielek, M. G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2003-2007.

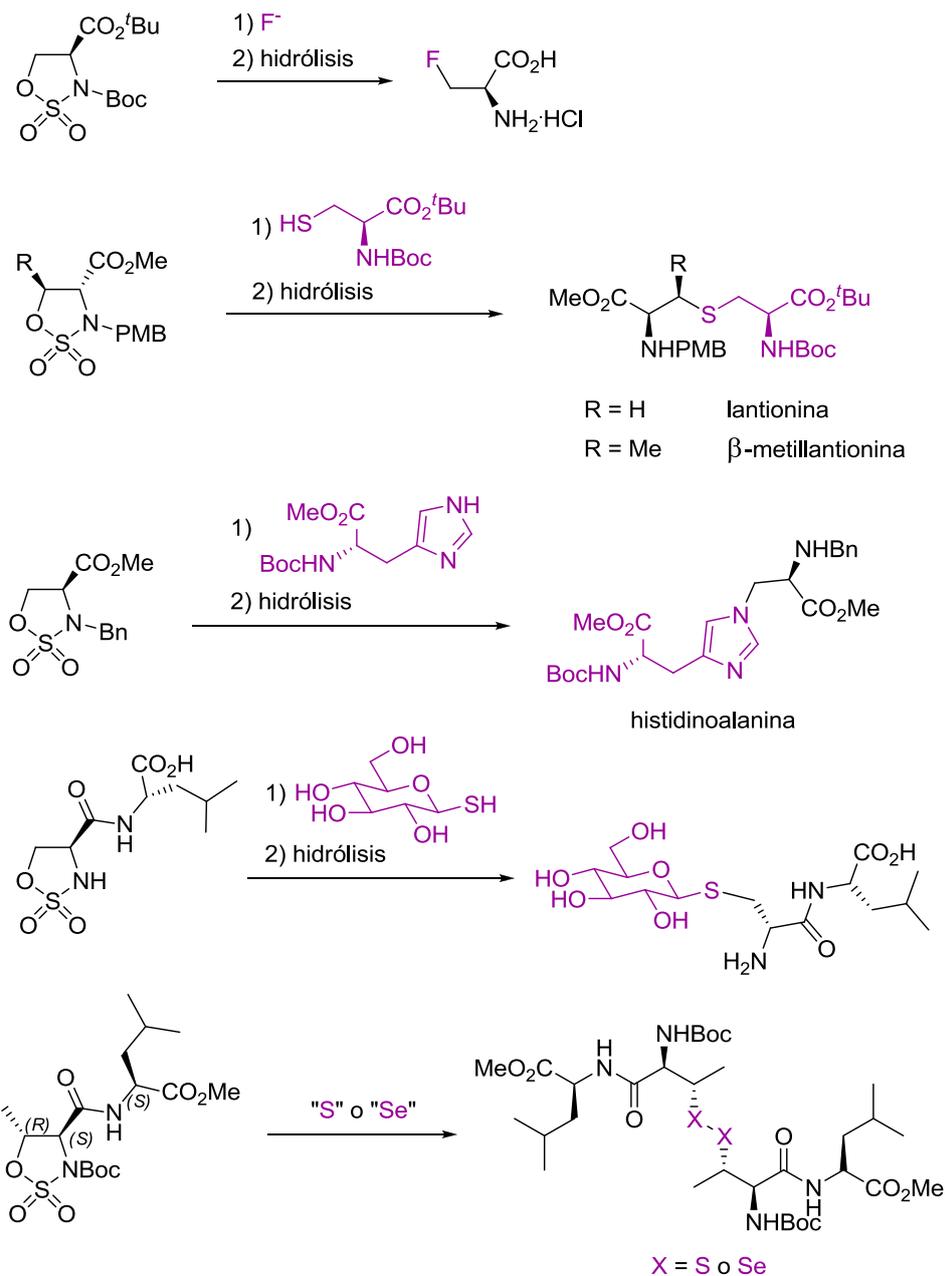
Entre este tipo de sulfamidatos podemos distinguir a aquellos que permiten obtener α -aminoácidos y a los que dan acceso a β -aminoácidos (Esquema 2.15).



Esquema 2.15

Sobre los primeros se han realizado diversas reacciones de apertura de anillo para la obtención de compuestos con interés biológico. Así, se ha promovido el desarrollo de radiotrazadores para el diagnóstico por imagen de tumores,^{27b} se ha llevado a cabo la síntesis estereoselectiva de bis-aminoácidos, ortogonalmente protegidos, como la lantionina y la β -metillantionina²⁹ y la histidinoalanina,¹⁰ como hemos visto anteriormente. Además, mediante la apertura de un sulfamidatos incorporados en péptidos se han sintetizado tioglicopéptidos^{9c} así como, cistinas^{25d} y selenocistinas²⁶ (Esquema 2.16).

²⁹ Cobb, S. L.; Vederas, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1031-1038.



Esquema 2.16

Sin embargo, hasta la fecha, no hay más ejemplos que los nuestros, y que comentaremos más adelante, sobre el empleo de sulfamidatos cíclicos para la síntesis de β -aminoácidos y su incorporación en compuestos de interés biológico.

2.4 - Sulfamidatos 1,2-cíclicos cuaternarios

Aunque la síntesis y reactividad de los sulfamidatos 1,2-cíclicos monosustituídos y 4,5-disustituídos ha sido ampliamente estudiada, no existen tantos ejemplos de sulfamidatos con otros patrones de sustitución como los *gem*-disustituídos en las posiciones 4^{20,27b,30} o 5,³¹ o de mayor sustitución^{14,32} (Figura 2.5).

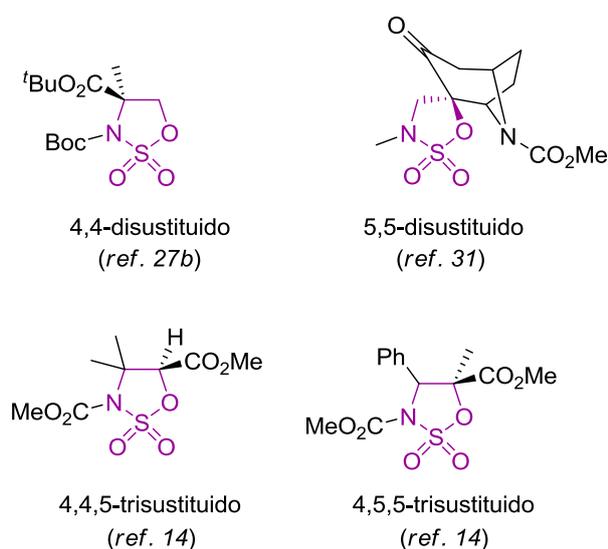


Figura 2.5. Ejemplos de sulfamidatos 1,2-cíclicos altamente sustituidos.

³⁰ (a) Posakony, J. J.; Grierson, J. R.; Tewson, T. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5164-5169. (b) Carreras, J.; Avenoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3112-3115. (c) Benlifa, M.; Kiss, M. D.; Garcia-Moreno, M. I.; Mellet, C. O.; Gueyrard, D.; Wadouachi, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1817-1823. (d) Trost, B. M.; O'Boyle, B. M.; Torres, W.; Ameriks, M. K. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 7890-7903.

³¹ Armstrong, A.; Bettati, M.; White, A. J. P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6309-6320.

³² (a) Jarkas, N.; Voll, R. J.; Williams, L.; Camp, V. M.; Goodman, M. M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6603-6607. (b) Yu, W.; Williams, L.; Camp, V. M.; Olson, J. J.; Goodman, M. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2140-2143.

Así, para el caso de los sulfamidatos 1,2-cíclicos *gem*-disustituídos en la posición 4, cuyo carbono cuaternario no es el centro del ataque nucleófilo, se encuentran ejemplos en la bibliografía de reacciones de apertura nucleófila. Para los *gem*-disustituídos en la posición 5, cuyo carbono cuaternario es el implicado en el ataque nucleófilo, los únicos ejemplos de reacciones de apertura nucleófila que se encuentran son los desarrollados por nuestro grupo de investigación sobre sulfamidatos 1,2-cíclicos quirales derivados de la α -metilisoserina.³³ (Figura 2.6).

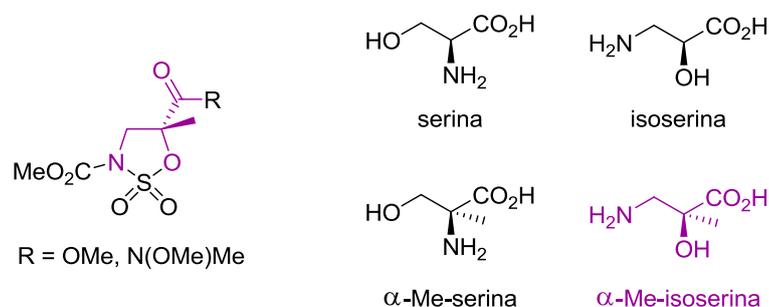


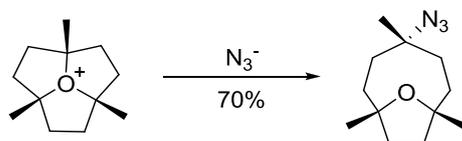
Figura 2.6. Estructuras de la serina y derivados, y de sulfamidatos derivados de la α -metilisoserina.

Estos sulfamidatos han permitido la obtención de β -aminoácidos α,α -disustituídos ($\beta^{2,2}$ -aminoácidos), con distintos patrones de sustitución y de forma enantiopura mediante reacciones de apertura nucleófila que transcurren con inversión total de configuración del centro cuaternario con nucleófilos azufrados^{33b-d} y oxigenados.^{33e,f}

Cabe destacar la escasez de ejemplos que se encuentran en la bibliografía de reacciones de sustitución nucleófila (S_N2) sobre centros cuaternarios, siendo el

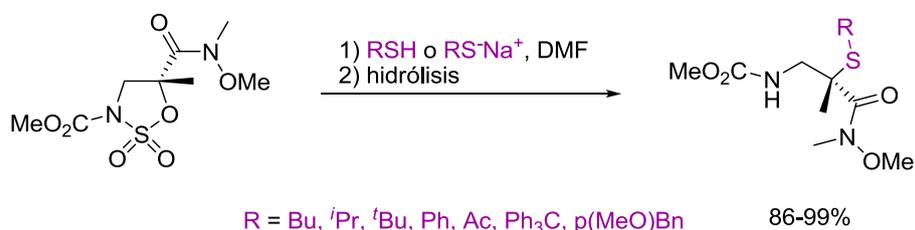
³³ (a) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 980-981. (b) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1692-1695. (c) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2855-2858. (d) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Synthesis* **2006**, 641-644. (e) Jiménez-Osés, G.; Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 443-449. (f) Jiménez-Osés, G.; Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Rodríguez, F.; Peregrina, J. M. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 9810-9823.

más conocido el reciente trabajo del profesor Mascal,³⁴ en el que el anión azida realiza una reacción S_N2 sobre un centro cuaternario de una sal de oxonio (Esquema 2.17).



Esquema 2.17

Mediante esta metodología de apertura de sulfamidatos cíclicos se han obtenido los productos de apertura para diferentes tioles alquílicos, tiofenoles y tiolatos, llegando a obtenerse excelentes rendimientos incluso para tioles terciarios (Esquema 2.18). Además, se han aprovechado estos productos en la síntesis de la α -metilisocisteína^{33b} (Esquema 2.19).



Esquema 2.18



Esquema 2.19

³⁴ (a) Mascal, M.; Hafezi, N.; Toney, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10662-10664. (b) Martin, C. D.; Ragona, P. *J. Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. A* **2011**, *107*, 110-124.

También se realizó la reacción de apertura nucleófila con diversos tiocarbohidratos, mono y disacáridos, como por ejemplo, los derivados de tioglucosa y tiogalactosa (Figura 2.7); obteniendo así un nuevo tipo de glicoconjugados (α/β -1-tioglicosil- $\beta^{2,2}$ -aminoácidos).^{33d}

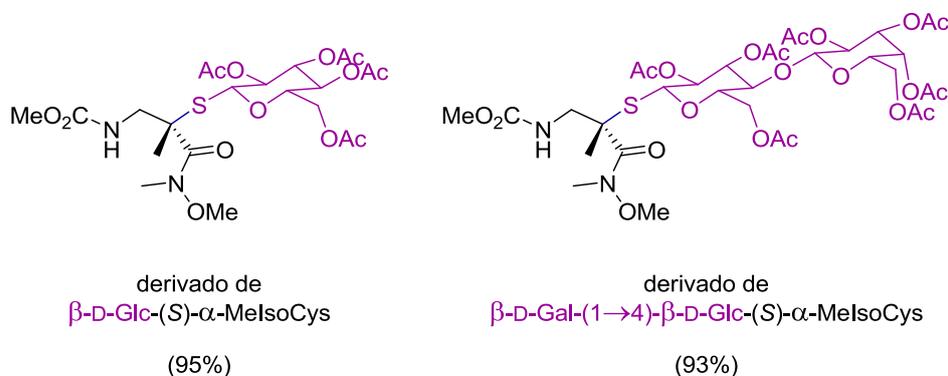


Figura 2.7. Estructuras de derivados glicoconjugados de α -metilsocisteína.

Esta estrategia se empleó para llegar al bis-aminoácido α -metilnorlantionina,^{33c} enantioméricamente puro y ortogonalmente protegido, el cual es un análogo de los bis- α -aminoácidos naturales lantionina y β -metillantionina. Estos bis- α -aminoácidos son característicos de algunos péptidos con actividad antibiótica, como por ejemplo la nisina,³⁵ que es uno de los antibióticos naturales más utilizado (Figura 2.8).

³⁵ (a) Guder, A.; Wiedemann, I.; Sahl, H. G. *Biopolymers* **2000**, *55*, 62-73. (b) Van Kraaij, C.; De Vos, W. M.; Siezen, R. J.; Kuipers, O. P. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 575-587. (c) Breukink, E.; De Kruijff, B. *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, *1462*, 223-234. (d) Sahl, H.-G.; Bierbaum, G. *Annu. Rev. Microbiol.* **1998**, *52*, 41-79. (e) Jung, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1051-1068. (f) Chatterjee, Ch.; Paul, M.; Xie, L.; van der Donk, W. A. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 633-683. (g) Patton, G. C.; van der Donk, W. A. *Curr. Opin. Microbiol.* **2005**, *8*, 543-551.

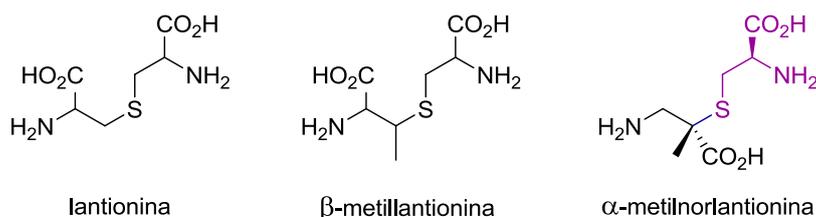
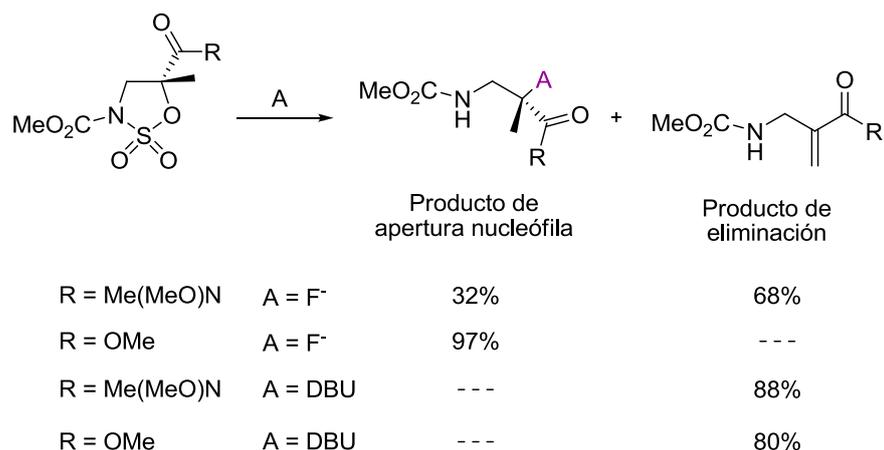


Figura 2.8. Estructuras de los bis-aminoácidos lantionina, β -metillantionina y α -metilnorlantionina.

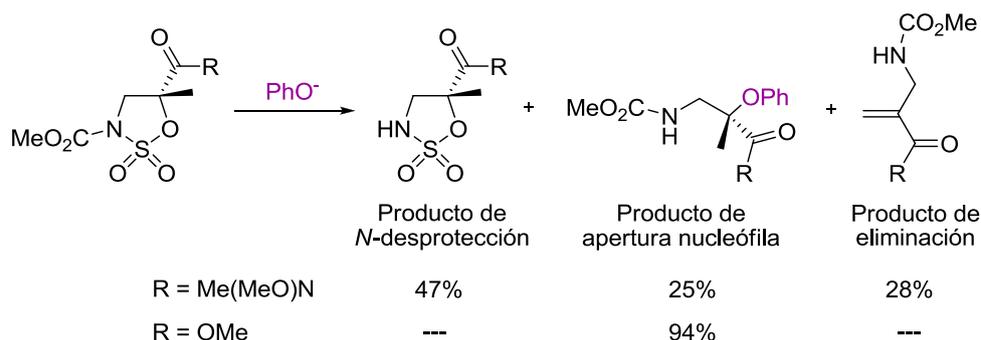
Para estos casos, la reacción de sustitución nucleófila sobre el carbono cuaternario del sulfamidato con nucleófilos azufrados se realizó en medio básico con total inversión de configuración del centro estereogénico. Los productos de apertura se obtuvieron tras una etapa de hidrólisis. Debido a la acidez del grupo SH, no fueron necesarias bases muy fuertes para preparar sus aniones conjugados, que son las especies nucleófilas que dan la reacción de apertura. Esto unido a su gran nucleofilia, hace que la reacción de eliminación no esté favorecida y se puedan obtener altos rendimientos de los productos de apertura.

Sin embargo, con nucleófilos de mayor carácter básico la reacción de eliminación se produce de forma competitiva con la reacción de apertura nucleófila. Incluso en ausencia de nucleófilo, una base como la DBU puede dar el producto de eliminación. El hecho de cambiar el grupo amida del sulfamidato por un grupo éster favorece obtener cuantitativamente el producto de apertura nucleófila^{33a} (Esquema 2.20).



Esquema 2.20

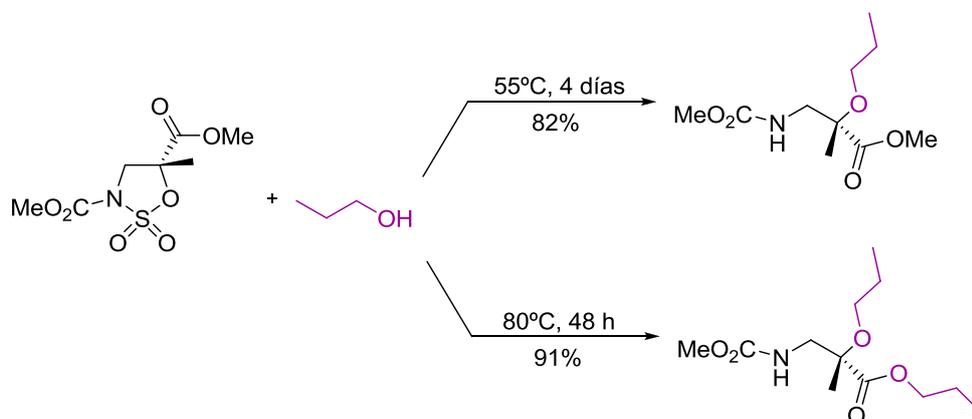
Empleando como nucleófilos alcoholes en medio básico, en el caso del sulfamidato que presenta la amida de Weinreb, se obtuvieron no solo los productos de apertura nucleófila y eliminación sino, también, el producto de desprotección del metilcarbamato. En cambio, con el sulfamidato que presenta el éster metílico, únicamente se obtuvo el producto de apertura nucleófila^{33e} (Esquema 2.21).



Esquema 2.21

Por último, se desarrolló una nueva metodología que permite la reacción de apertura nucleófila con alcoholes en medio neutro, utilizando el propio alcohol como nucleófilo y como disolvente,^{33f} siendo especialmente destacable por

transcurrir con total inversión de configuración del centro electrófilo cuaternario, a pesar de ser empleado el reactivo como disolvente. Esta reactividad compite con la reacción de transesterificación y se puede modular, en función de las condiciones de reacción, para obtener exclusivamente, en el caso del alcohol propílico, el producto de apertura nucleófila. (Esquema 2.22).



Esquema 2.22

En resumen, estos sulfamidatos aunque son moléculas pequeñas, tienen un gran número de puntos reactivos (Figura 2.9). Así, nucleófilos blandos pueden dar la apertura del sulfamidato, bases como la DBU o nucleófilos básicos dan reacciones de eliminación, incluso se puede modular la reactividad del resto de grupos funcionales. Así, podemos hacer reacciones de transesterificación sobre el grupo carboxilo con alcoholes en medio ácido o desprotegerlo con ácido sulfúrico. También podemos desproteger el grupo amino con una hidrólisis suave con un equivalente de hidróxido de litio, o ambos grupos a la vez con 10 equivalentes de base.

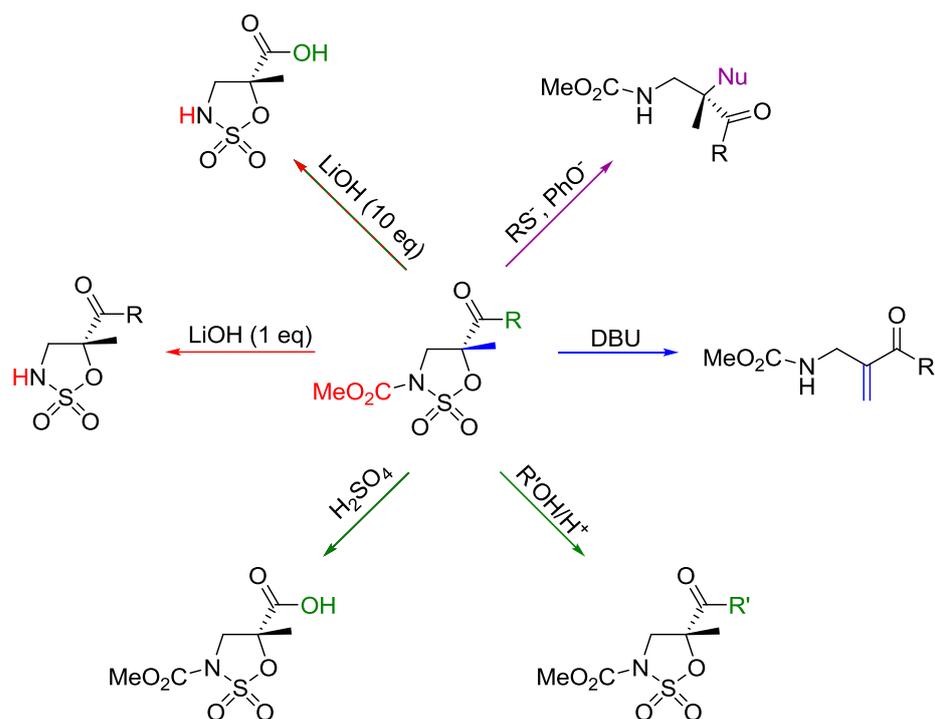
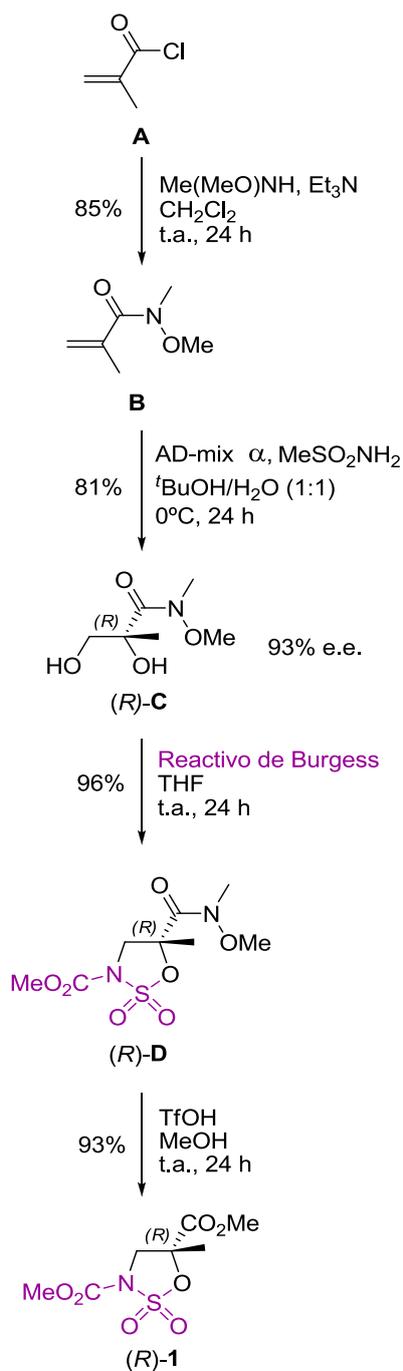


Figura 2.9. Resumen de reactividad de sulfamidatos 1,2-cíclicos derivados de α -metilisoserina.

En la síntesis de estos sulfamidatos derivados de la α -metilisoserina (Esquema 2.23), la etapa clave para la introducción de la quiralidad es la dihidroxilación asimétrica de Sharpless,³⁶ llevada a cabo sobre un derivado del ácido metacrílico (olefina **B**). La olefina **B**, que presenta en su estructura la denominada amida de Weinreb,³⁷ se sintetiza a partir del cloruro del ácido metacrílico comercial **A** por tratamiento con metoximetilamina y trietilamina en

³⁶ (a) Zaitsev, A. B.; Adolffson, H. *Synthesis* **2006**, 1725-1756. (b) Bennani, Y. L.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2079-2082. (c) Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

³⁷ (a) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818. (b) Balasubramaniam, S.; Aidhen, I. S. *Synthesis* **2008**, 3707-3738.



Esquema 2.23

diclorometano, y es el derivado que mejor exceso enantiomérico proporciona en la reacción de dihidroxilación asimétrica.^{36b}

Esta reacción permite la doble funcionalización de la olefina a la vez que se genera un centro cuaternario quiral. En la dihidroxilación asimétrica de Sharpless, el catalizador empleado es un complejo de Os (VIII) con ligandos quirales naturales de tipo alcaloide, derivados de la quinina [(DHQ)₂PHAL y (DHQD)₂PHAL]. Este complejo se comercializa con el nombre de AD-mix α o AD-mix β , y es una mezcla de reactivos (OsO₂(OH)₂, K₃Fe(CN)₆ y ligando).

Este procedimiento permite obtener cualquiera de los dos enantiómeros del diol **C**, según se emplee la mezcla comercial AD-mix α o AD-mix β , con un 93% de exceso enantiomérico.

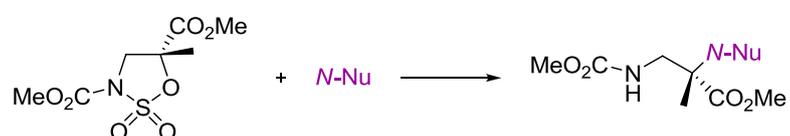
Estos dioles son transformados en los correspondientes sulfamidatos quirales a través de la reactividad de los dioles con el reactivo de Burgess.¹⁴ Se obtiene de forma exclusiva y con excelente rendimiento el regioisómero **D**.

El último paso es la transformación de la amida de Weinreb a éster metílico, mediante el empleo de ácido trifílico en metanol.

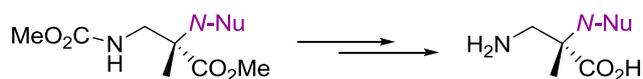
2.5 - Objetivos

Como se ha comentado anteriormente, nuestro grupo de investigación dispone de una dilatada experiencia en la síntesis de sulfamidatos cíclicos derivados de α -metilisoserina y en su reactividad frente a nucleófilos azufrados y oxigenados. Esto ha permitido desarrollar la obtención de nuevos $\beta^{2,2}$ -aminoácidos enantioméricamente puros con distintos patrones de sustitución utilizando como estrategia sintética la apertura nucleófila de dichos sulfamidatos.

Debido a esto, el principal objetivo de la presente tesis doctoral es ampliar el estudio de reactividad de sulfamidatos cíclicos derivados de α -metilisoserina con diversos nucleófilos nitrogenados como aminas, imidazoles y piridinas, prestando especial interés en la determinación de la configuración absoluta del centro cuaternario y en la pureza enantiomérica.



Además, se explorará la aplicabilidad sintética de los compuestos de apertura nucleófila obtenidos, centrando el interés en la síntesis de nuevos $\beta^{2,2}$ -aminoácidos.



3

REACTIVIDAD FRENTE A AMINAS

3.1 Introducción

3.2 Estudio de reactividad

3.2.1 Reactividad frente a propilamina

3.2.2 Reactividad frente a disolventes polares apróticos

3.2.3 Reactividad frente a otras alquilaminas primarias

3.2.4 Reactividad frente a arilaminas primarias

3.2.5 Reactividad frente a alquilaminas impedidas

3.2.6 Reactividad frente a α -aminoésteres

3.3 Determinación de la pureza enantiomérica

3.4 Aplicaciones sintéticas

5.4.1 Síntesis de nuevo β -aminoácido

5.4.2 Síntesis de una piperazinona 3,5,5-trisustituida

3.5 Parte experimental

3.1 - Introducción

El grupo amino forma parte de compuestos tan importantes para la vida como son los aminoácidos. Además, mediante descarboxilación de los aminoácidos se forman aminas de gran relevancia como la histamina (metabolito con diversas funciones como vasodilatador o neurotransmisor, derivado de la histidina), o la tiramina (generalmente ingerida en los alimentos,¹ que deriva de la tirosina) (Figura 3.1).

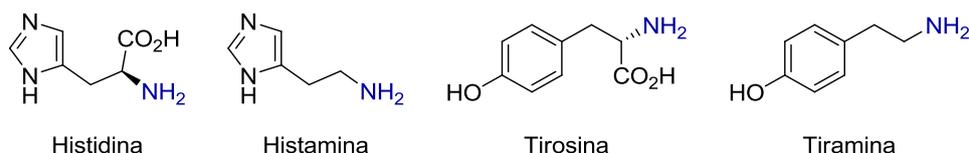


Figura 3.1. Estructuras de histidina, histamina, tirosina y tiramina.

En la industria farmacéutica, las aminas están presentes en un gran número de medicamentos con una amplia diversidad de funciones, siendo en muchas ocasiones necesarias sus versiones quirales² para que presenten la actividad biológica adecuada. Como ejemplo se muestran en la Figura 3.2 los fármacos metadona (opioide) y etambutol (empleado en tratamientos contra la tuberculosis) que contienen el grupo amino en su estructura.

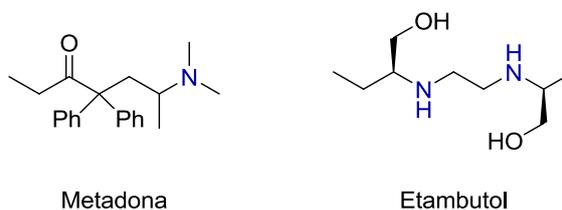


Figura 3.2. Estructura de metadona y etambutol.

¹ Smith, T. A. *Food Chem.* **1981**, *6*, 169-200.

² (a) Nugent, T. C.; El-Shazly, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 753-819. (b) North, M. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2959-2972.

Otra amina relevante por ser un importante neurotransmisor en el sistema nervioso central es la dopamina. Los niveles de dopamina están relacionados con la enfermedad de Parkinson (trastorno neurodegenerativo crónico), cuyo tratamiento más efectivo se basa en la administración de la L-DOPA que es un precursor de la dopamina³ (Figura 3.3).

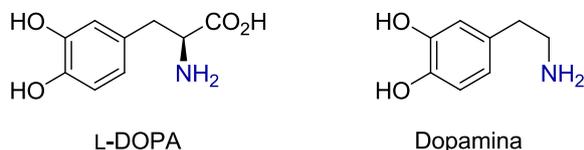


Figura 3.3. Estructura de la L-DOPA y la dopamina.

Debido a la abundancia del grupo amino en compuestos naturales como péptidos, alcaloides, nucleósidos, etc. y su importancia en las propiedades y funciones biológicas de estas moléculas, se han desarrollado un gran número de metodologías sintéticas que permiten formar el enlace C-N.⁴

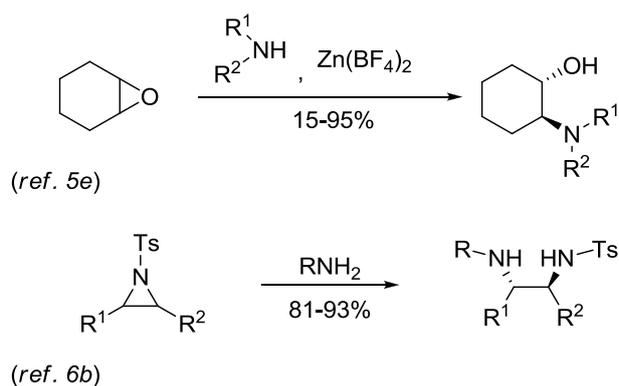
Además, las aminas se han utilizado como nucleófilos en química orgánica en diversas reacciones. Entre ellas, las reacciones de apertura de epóxidos⁵ y aziridinas⁶ tienen gran relevancia debido al interés en química médica y en la industria farmacéutica de los compuestos obtenidos, como son los 1,2-aminoalcoholes o 1,2-diaminas (Esquema 3.1).

³ Di Stefano, A.; Sozio, P.; Cerasa, L. S. *Molecules* **2008**, *13*, 46-68.

⁴ Ricci, A.; *Amino Group Chemistry* **2008**, Wiley-VCH.

⁵ (a) Harris, C. E.; Fisher, G. B.; Beardsley, D.; Lee, L.; Goralski, C. T.; Nicholson, L. W.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7746-7751. (b) Bonollo, S.; Lanari, D.; Vaccaro, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2587-2598. (c) Schneider, C. *Synthesis* **2006**, 3919-3944. (d) Bhanushali, M. J.; Nandurkar, N. S.; Bhor, M. D.; Bhanage, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3672-3676. (e) Pujala, B.; Rana, S.; Chakraborti, A. K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8768-8780.

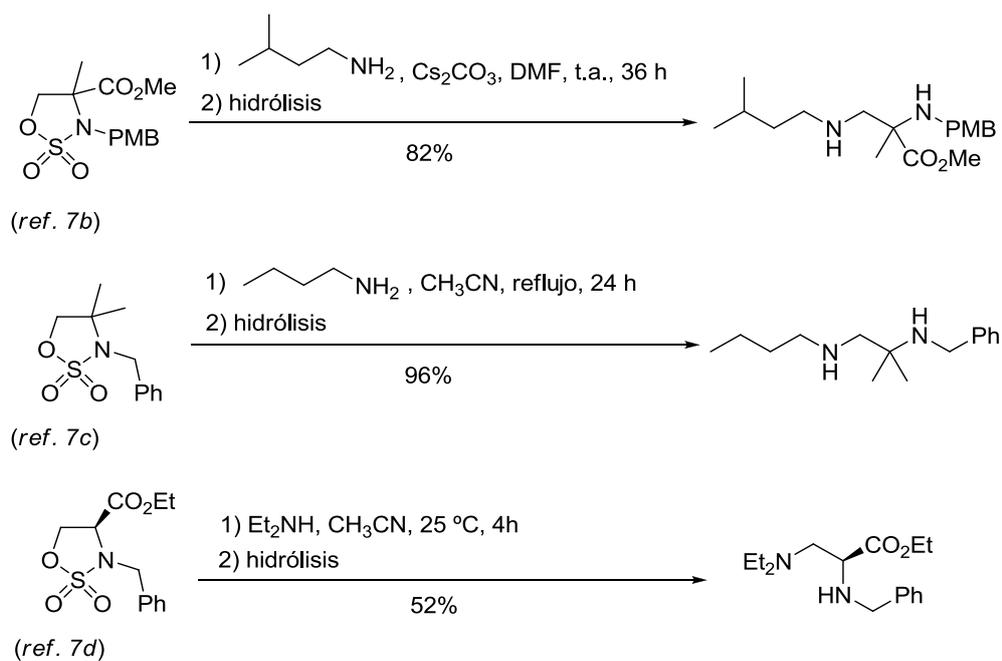
⁶ (a) Lu, P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2549-2560. (b) Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701-2743. (c) Curthbertson, E.; O'Brien, P.; Towers, T. D. *Synthesis* **2001**, 693-695. (d) Couturier, C.; Blanchet, A.; Schlama, T.; Zhu, J. P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2183-2186. (e) Marti, A.; Peruncheralathan, S.; Schneider, C. *Synthesis* **2012**, *44*, 27-36.



Esquema 3.1

También se han empleado las aminas como nucleófilos en reacciones de apertura de sulfamidatos cíclicos.⁷ Se han encontrado ejemplos en los que se añade una base adicional al medio^{7a,b} (Cs_2CO_3 , NaH) y otros en los que esta base adicional no se utiliza.^{7c,d} En todos los casos se realiza una etapa de hidrólisis para la eliminación del resto sulfámico. Existen pocos ejemplos con sulfamidatos quirales,^{7d} uno de los más representativos emplea el sulfamidato procedente de la L-serina descrito en el esquema adjunto.

⁷ (a) Rujirawanich, J.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5494-5496. (b) Boulton, L. T.; Stock, H. T.; Raphy, J.; Horwell, D. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1421-1429. (c) Posakony, J. J.; Tewson, T. J. *Synthesis* **2002**, 859-864. (d) Kim, B. M.; So, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5381-5384.



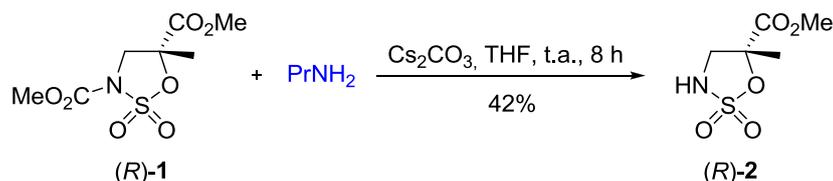
3.2 - Estudio de reactividad

3.2.1 - Reactividad frente a propilamina

Comenzamos el estudio de reactividad del sulfamidato (*R*)-**1** enfrentándolo a aminas primarias. Concretamente se eligió la propilamina para iniciar este estudio por ser líquida a temperatura ambiente, facilitando así su manejo en el laboratorio (metilamina y etilamina son gases a temperatura ambiente).

Teniendo en cuenta la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en reacciones de apertura nucleófila de estos sulfamidatos cíclicos, tanto con nucleófilos azufrados⁸ como oxigenados,⁹ comentada en el capítulo de *Antecedentes*, se comenzó el estudio de reactividad enfrentando el sulfamidato (*R*)-**1** a la propilamina en presencia de una base adicional.

Se hizo reaccionar al sulfamidato (*R*)-**1** con 4 equivalentes de propilamina, utilizando como base 5 equivalentes de carbonato de cesio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Transcurridas 8 horas se observó la desaparición total del producto de partida y la formación de varios productos, de los cuales solo se pudo aislar e identificar el sulfamidato (*R*)-**2**, procedente de la desprotección del grupo metilcarbamato, que se obtuvo con un 42% de rendimiento (Esquema 3.3).

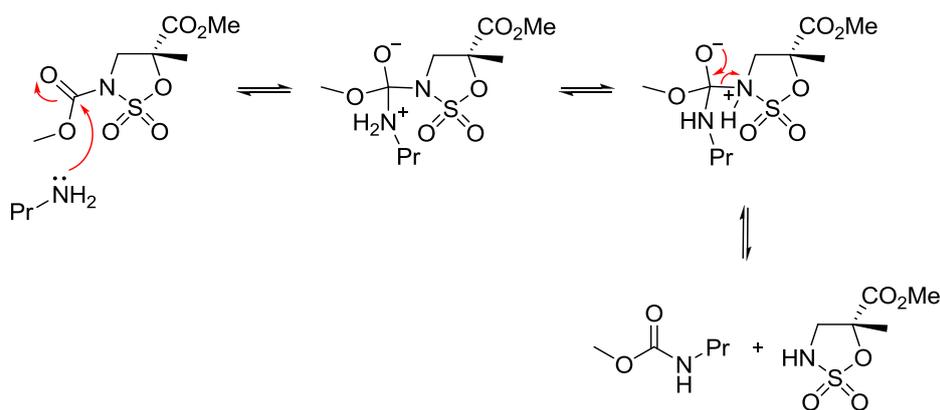
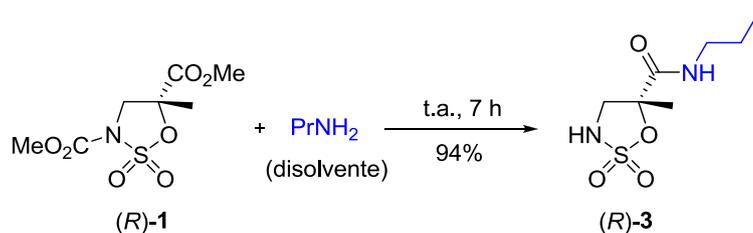


Esquema 3.3

⁸ (a) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Synthesis* **2006**, 641-644. (b) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1692-1695. (c) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2855-2858.

⁹ (a) Jiménez-Osés, G.; Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 443-449. (b) Jiménez-Osés, G.; Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Rodríguez, F.; Peregrina, J. M. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 9810-9823.

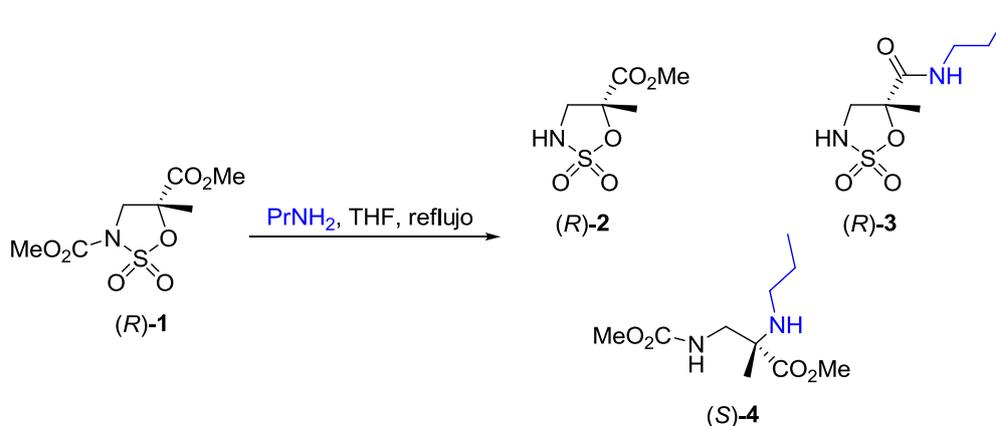
Al cambiar la base por butilitio (1.6 M en hexano, 1.2 equivalentes) y utilizando 1 equivalente de propilamina en tetrahidrofurano, después de 48 horas a temperatura ambiente y adición a -78°C , nuevamente se obtuvo el producto (*R*)-**2** con un 81% de rendimiento. Tras obtener estos resultados se optó por ensayar la reacción sin base. La reacción entre el sulfamidato (*R*)-**1** y la propilamina, empleando la propia amina como disolvente a temperatura ambiente durante 7 horas, dio lugar al compuesto (*R*)-**3** con un 94% de rendimiento (Esquema 3.4). Este compuesto proviene de la desprotección del grupo metilcarbamato, cuyo mecanismo se muestra en la Figura 3.4, y del ataque de la propilamina al grupo éster para formar la correspondiente amida.



Estas condiciones de reacción se ensayaron variando la temperatura a 48°C (reflujo de propilamina) lo que permitió obtener el compuesto (*R*)-**3** con un 93% de rendimiento disminuyendo el tiempo de reacción a 30 minutos.

Para disminuir la cantidad de propilamina, se probó la reacción en tetrahidrofurano utilizando 4 equivalentes de nucleófilo. Cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente se volvió a obtener el producto (*R*)-**3** con excelente rendimiento (92%). Al aumentar la temperatura a reflujo de tetrahidrofurano se obtuvieron diferentes mezclas de compuestos en función del número de equivalentes de propilamina (Tabla 3.1).

Tabla 3.1. Resultados del estudio de reactividad del sulfamidato (*R*)-**1** frente a la propilamina en tetrahidrofurano a reflujo.



	Eq. PrNH_2	Tiempo	Rto (<i>R</i>)- 2	Rto (<i>R</i>)- 3	Rto (<i>S</i>)- 4
1	4	10 h	---	45%	15%
2	2	5 h	52%	trazas	23%
3	1	6 h	45%	---	14%

Así, al tratar el sulfamidato (*R*)-**1** con 4 equivalentes de propilamina (Tabla 3.1, entrada 1) se obtuvo el producto de desprotección del grupo metilcarbamato y formación de la propilamida (*R*)-**3**, con un 45% de rendimiento, y el producto de

apertura nucleófila (*S*)-**4**, con un 15% de rendimiento. Cabe destacar que para obtener el compuesto (*S*)-**4** no es necesaria la etapa de hidrólisis del ácido sulfámico porque presumiblemente el exceso de amina existente efectúa la aminólisis del mismo.

Con la intención de aumentar el porcentaje del producto de apertura nucleófila disminuimos los equivalentes de propilamina en el medio de reacción. Así, cuando ensayamos esta reacción con 2 equivalentes de amina (Tabla 3.1, entrada 2) aumentó levemente el rendimiento del producto de apertura (*S*)-**4** hasta un 23%, y además del producto de la *N*-desprotección y formación de propilamida (*R*)-**3** solo se detectaron trazas, en cambio se aisló con un 52% el producto de la *N*-desprotección (*R*)-**2**.

Cuando se añadió solo un equivalente de propilamina (Tabla 3.1, entrada 3), se obtuvo el compuesto de apertura nucleófila (*S*)-**4** con solo un 14% acompañado nuevamente del producto de la *N*-desprotección (*R*)-**2** (45%).

Con estas últimas reacciones se comprueba la complejidad del control de la quimioselectividad sobre este sustrato, y cómo, pequeñas variaciones en las condiciones de reacción, dirigen el camino de reacción hacia un producto u otro.

El siguiente paso fue probar con disolventes más polares, que favorecen las reacciones de sustitución nucleófila. El cambio de tetrahidrofurano por acetonitrilo solo condujo al compuesto de la desprotección de grupo metilcarbamato (*R*)-**2** (Esquema 3.5).



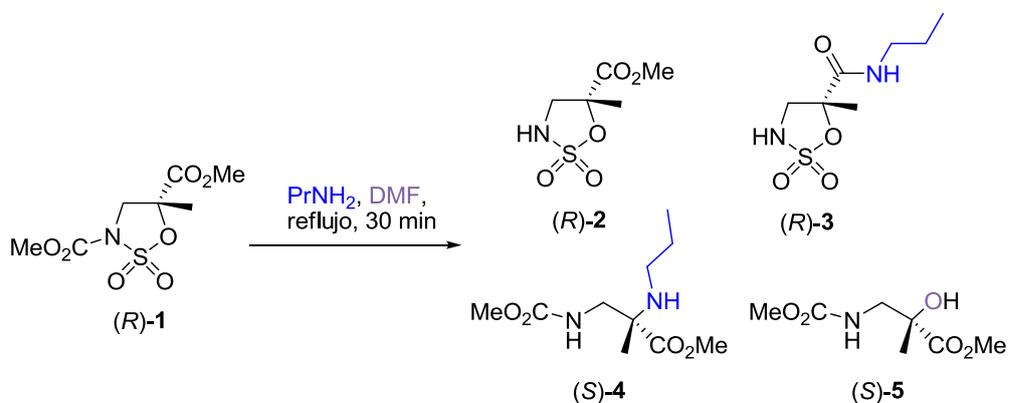
Esquema 3.5

Sin embargo, el empleo de *N,N*-dimetilformamida como disolvente permitió aumentar hasta un 31% el rendimiento del producto de apertura nucleófila (*S*)-**4** cuando se utilizó un equivalente de propilamina durante 30

minutos a reflujo de *N,N*-dimetilformamida (Tabla 3.2, entrada 1). Además de este producto, también se obtuvo el producto de la *N*-desprotección (*R*)-2 con un 24% de rendimiento y un nuevo subproducto, el alcohol (*S*)-5, producto formal de la introducción de un grupo hidroxilo con inversión de configuración, como más adelante se detallará.

Afortunadamente, el aumento del número de equivalentes de propilamina a 2, manteniendo el resto de condiciones (Tabla 3.2, entrada 2), mejoró el rendimiento del producto de apertura nucleófila (*S*)-4 hasta un 49%. En este caso se detectaron trazas del producto (*R*)-3 y del alcohol (*S*)-5, además de obtener con un 35% de rendimiento el compuesto de la *N*-desprotección (*R*)-2.

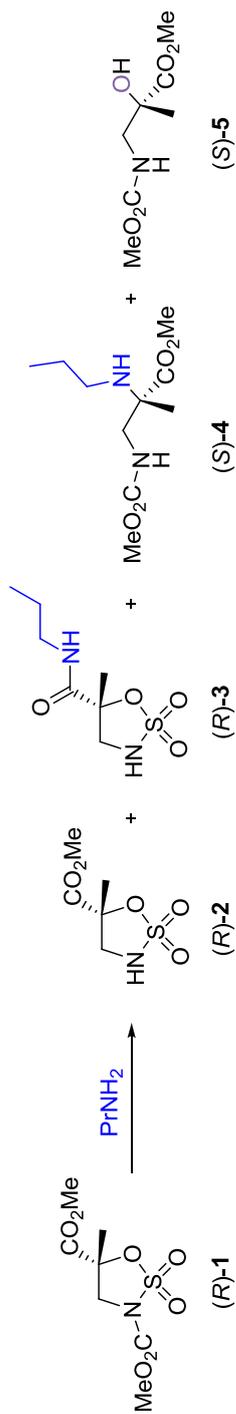
Tabla 3.2. Resultados del estudio de reactividad del sulfamidato (*R*)-1 frente a la propilamina en *N,N*-dimetilformamida a reflujo.



	Eq. PrNH_2	Rto (<i>R</i>)-2	Rto (<i>R</i>)-3	Rto (<i>S</i>)-4	Rto (<i>S</i>)-5
1	1	24%	---	31%	7%
2	2	35%	trazas	49%	trazas

A modo de resumen en la Tabla 3.3 se recogen los datos de las condiciones de reacción y los resultados obtenidos al ensayar la reacción entre el sulfamidato (*R*)-1 y la propilamina en ausencia de base adicional.

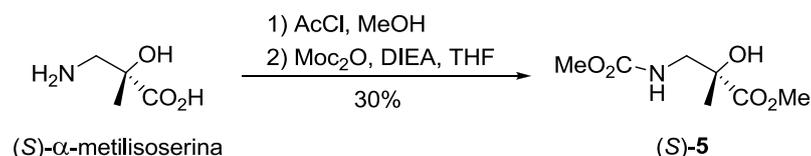
Tabla 3.3. Resumen de resultados de la reactividad del sulfamidato (R)-1 con la propilamina en ausencia de base adicional.



	Eq PrNH ₂	Disolvente	T (°C)	Tiempo	Rto (R)-2	Rto (R)-3	Rto (S)-4	Rto (S)-5
1	---	PrNH ₂	t.a.	7 h	---	94%	---	---
2	---	PrNH ₂	48	30 min	---	93%	---	---
3	4	THF	t.a.	48 h	---	92%	---	---
4	4	THF	reflujo	10 h	---	45%	15%	---
5	2	THF	reflujo	5 h	52%	trazas	23%	---
6	1	THF	reflujo	6 h	45%	---	14%	---
7	4	CH ₃ CN	reflujo	1 h	60%	---	---	---
8	1	DMF	reflujo	30 min	24%	---	31%	7%
9	2	DMF	reflujo	30 min	35%	trazas	49%	trazas

3.2.2 - Reactividad frente a disolventes polares apróticos

Con el fin de confirmar la estereoquímica y arrojar algo de luz sobre el mecanismo de formación del alcohol (*S*)-**5**, se llevó a cabo su síntesis a partir de la (*S*)- α -metilisoserina, anteriormente sintetizada en nuestro grupo de investigación.^{9a} Mediante tratamiento con cloruro de acetilo en metanol se esterificó la (*S*)- α -metilisoserina, que posteriormente se hizo reaccionar con el dicarbonato de dimetilo (Moc₂O) para introducir el grupo metilcarbamato (Esquema 3.6). La rotación óptica de este compuesto, $[\alpha]^{20}_D = +45$, resultó ser idéntica a la obtenida para el subproducto (*S*)-**5**, lo que confirmó la introducción del grupo hidroxilo con inversión de configuración, descrita en el epígrafe anterior.



Esquema 3.6

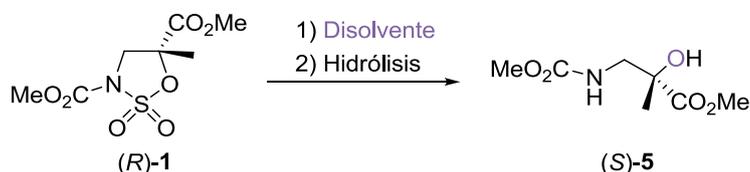
La *N,N*-dimetilformamida, además de ser un excelente disolvente polar, es una fuente precursora de unidades de O, -CO, -NMe₂, -CONMe₂, -Me,^{10a} y más recientemente se ha comprobado su eficacia como fuente de -CN.^{10b} Por este motivo y ya que el alcohol (*S*)-**5** se obtenía exclusivamente cuando el disolvente era la *N,N*-dimetilformamida, se estudió la formación de este alcohol a partir del sulfamidato (*R*)-**1** en *N,N*-dimetilformamida y se comparó esta reactividad en otros disolventes polares apróticos (Tabla 3.4), como son el acetonitrilo y el dimetilsulfóxido (DMSO). En el caso del dimetilsulfóxido en la bibliografía se encuentran ejemplos de oxidaciones promovidas por la formación electroquímica de iones alcoxisulfonio.¹¹

¹⁰ (a) Muzart, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8313-8323. (b) Ding, S.; Jiao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12374-12377.

¹¹ (a) Ashikari, Y.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11840-11843. (b) Ashikari, Y.; Nokami, T.; Yoshida, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 938-941.

Al no haber una amina en el medio de reacción, se hizo necesaria una etapa posterior de hidrólisis, realizada en todos los casos con una mezcla 1:1 de H₂SO₄ (20%) y CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 12 horas.

Tabla 3.4. Resultados del estudio de reactividad del sulfamidato (*R*)-1 frente a distintos disolventes polares.



	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Rto (S)-5
1	DMF	t.a.	48 h	36%
2	DMF	70°C	6 h	96%
3	DMSO	t.a.	30 h	98%
4	CH ₃ CN	t.a.	48 h	0%

Tras 48 horas disuelto el sulfamidato (*R*)-1 en *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente, y después de la etapa de hidrólisis, se obtuvo con un 36% el alcohol (*S*)-5 y se recuperó el 60% del sulfamidato de partida (Tabla 3.4, entrada 1). Al aumentar la temperatura a 70°C, en tan solo 6 horas, el sulfamidato (*R*)-1 se había consumido y se obtuvo con un 96% el alcohol (*S*)-5 (Tabla 3.4, entrada 2).

Al igual que con la *N,N*-dimetilformamida, con dimetilsulfóxido se obtiene el alcohol (*S*)-5 aunque con mayor rendimiento (98%) en un menor tiempo a temperatura ambiente (Tabla 3.4, entrada 3).

Por el contrario, en acetonitrilo a temperatura ambiente, después de 48 horas se recuperó cuantitativamente el sulfamidato (*R*)-1 de partida, no observándose la aparición del alcohol (*S*)-5 (Tabla 3.4, entrada 4).

En la Figura 3.5 se muestra una propuesta mecanística de la formación del alcohol (*S*)-5 por adición de la *N,N*-dimetilformamida como *O*-nucleófilo al

sulfamidato (*R*)-1, con la formación de la correspondiente sal de imonio que tras hidrólisis da lugar al alcohol (*S*)-5.

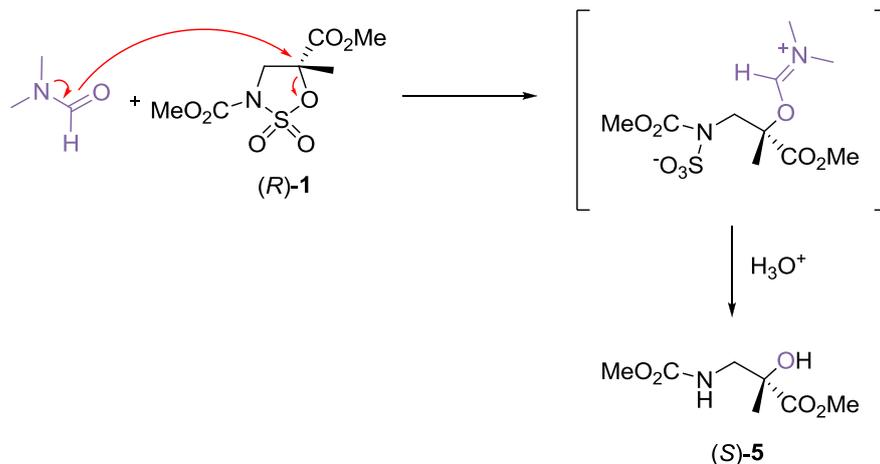


Figura 3.5. Propuesta mecanística para la formación del alcohol (*S*)-5.

Es importante reseñar que esta es la primera vez que se observa a la *N,N*-dimetilformamida y al dimetilsulfóxido comportarse como *O*-nucleófilos en una reacción S_N2 con inversión de configuración en un centro cuaternario.

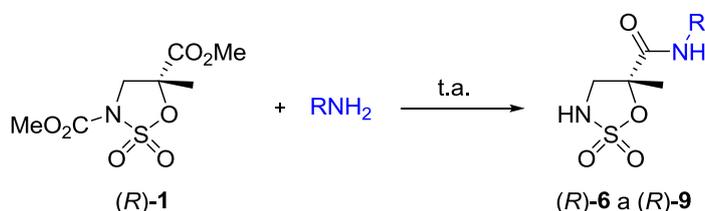
3.2.3 - Reactividad frente a otras alquilaminas primarias

A continuación, nos propusimos extender esta reactividad de la propilamina a otras alquilaminas primarias. Inicialmente ensayamos las condiciones que daban lugar al producto de desprotección del metilcarbamato y la formación de la amida (Esquema 3.4), cuyos resultados se recogen en la Tabla 3.5.

De esta forma, se probó la metilamina (disolución comercial 2 M en tetrahydrofurano) (Tabla 3.5, entrada 1), utilizando 4 equivalentes en tetrahydrofurano durante 24 horas a temperatura ambiente, obteniendo con excelente rendimiento (94%) el producto (*R*)-6, que se corresponde con el de la desprotección del metilcarbamato y la formación de la metilamida.

En el caso de la alilamina se utilizó la propia amina como disolvente (Tabla 3.5, entrada 2), obteniendo en 4 horas a temperatura ambiente el producto de la *N*-desprotección y formación de la alilamida (*R*)-7 con un 96% de rendimiento.

Tabla 3.5. Resultados del estudio de reactividad del sulfamidato (*R*)-1 frente a alquilaminas primarias.



	R	Eq./Disolv.	Tiempo	Producto	Rto
1	Me	4 / THF	24 h	(<i>R</i>)-6	94%
2	Alil	<i>neat</i>	4 h	(<i>R</i>)-7	96%
3	Bn	4 / THF	18 h	(<i>R</i>)-8	82%
4	<i>i</i> Pr	<i>neat</i>	6 h	(<i>R</i>)-9	97%
5		4 / THF	72 h	(<i>R</i>)-9	77%

La bencilamina se ensayó con 4 equivalentes en tetrahydrofurano, obteniendo tras 18 horas a temperatura ambiente el compuesto (*R*)-8 con un 82% de rendimiento (Tabla 3.5, entrada 3). En este caso no se utilizó la propia bencilamina como disolvente debido a su elevado punto de ebullición (184°C) que dificultaría la posterior purificación.

Además, el sulfamidato (*R*)-1 se puso a reaccionar con una amina primaria más impedida como es la isopropilamina (Tabla 3.2, entradas 4 y 5). Se obtuvo un buen rendimiento (77%) al utilizar 4 equivalentes en tetrahydrofurano, siendo mejorado hasta un 97% cuando la propia isopropilamina se empleó como disolvente.

De los compuestos (*R*)-6, (*R*)-7 y (*R*)-9 se pudieron obtener monocristales aptos para el análisis de difracción de rayos X, confirmando sus estructuras (Figura 3.6).

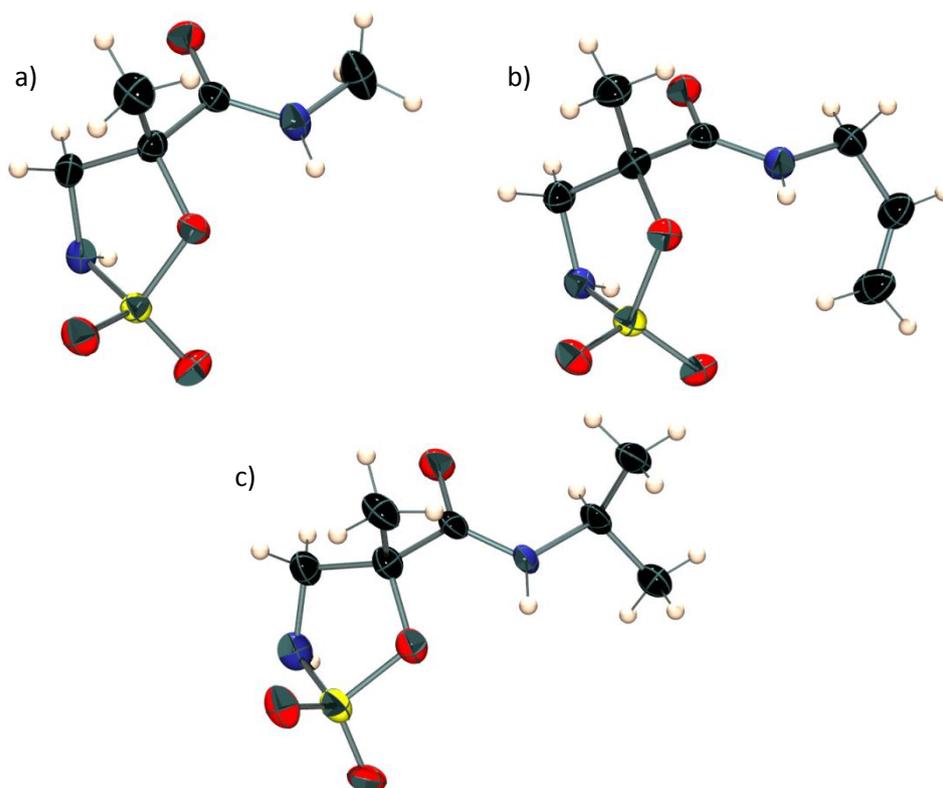
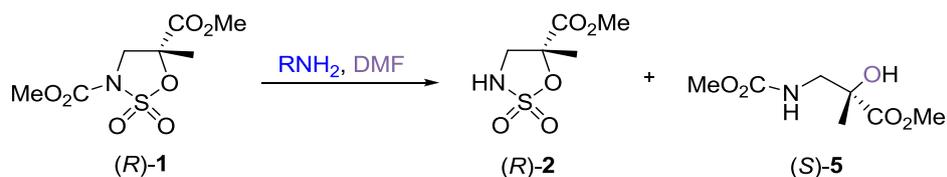


Figura 3.6. Representación ORTEP3 obtenida mediante difracción de rayos X de los compuestos (*R*)-6 (a), (*R*)-7 (b) y (*R*)-9 (c).

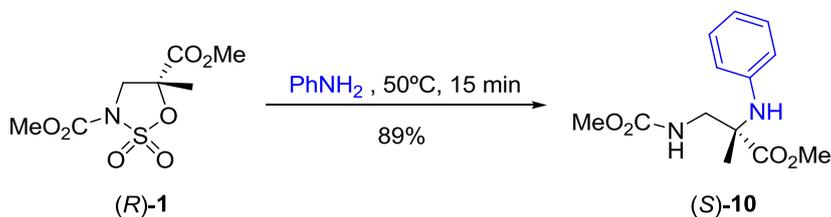
Los ensayos para obtener el producto de apertura nucleófila con la metilamina y la alilamina en las condiciones en las que se obtuvo el producto de apertura para la propilamina (utilizando *N,N*-dimetilformamida como disolvente) no fueron satisfactorios. Únicamente se aislaron el sulfamidato (*R*)-2 y el alcohol (*S*)-5 como se puede observar en los datos que recoge la Tabla 3.6.

Tabla 3.6. Resultados del estudio de reactividad del sulfamidato (*R*)-1 frente a alquilaminas primarias en dimetilformamida.

	R	Eq.	Temperatura	Tiempo	Rto (<i>R</i>)-2	Rto (<i>S</i>)-5
1	Me	1	reflujo	30 min	47%	51%
2	Alil	1	50°C	7 h	21%	62%
3		2	reflujo	30 min	41%	48%

3.2.4 - Reactividad frente a arilaminas primarias

Con el fin de seguir explorando el comportamiento reactivo, continuamos el estudio enfrentando el sulfamidato (*R*)-1 a arilaminas primarias, con una basicidad inferior a las aminas probadas hasta ahora. Así cuando utilizamos la anilina como nucleófilo y como disolvente obtuvimos el producto de apertura nucleófila (*S*)-10 con muy buen rendimiento en 15 minutos a 50°C (Esquema 3.7).

**Esquema 3.7**

En esta reacción, además del producto de apertura nucleófila (*S*)-10, se obtiene un precipitado blanco. Mediante espectrometría de masas se confirmó que es el subproducto procedente de la aminólisis del resto sulfámico (Figura 3.7).

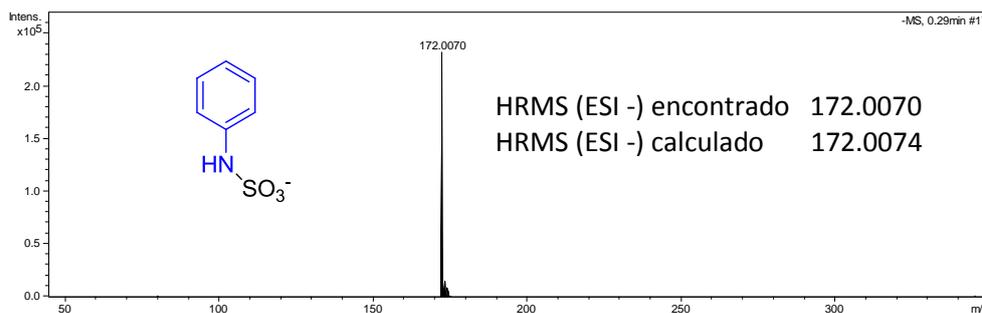
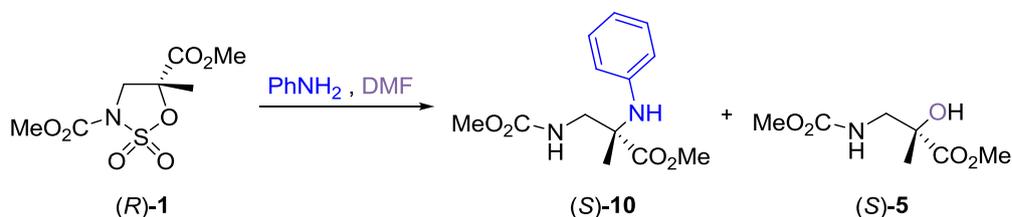


Figura 3.7. Espectro de masas (ESI -) del subproducto correspondiente a la aminólisis del resto sulfámico con anilina.

Con el fin de disminuir el número de equivalentes de anilina estudiamos la reacción en *N,N*-dimetilformamida, recogiendo los resultados en la Tabla 3.7.

Tabla 3.7. Resultados del estudio de reactividad del sulfamato (*R*)-1 frente a anilina en *N,N*-dimetilformamida.

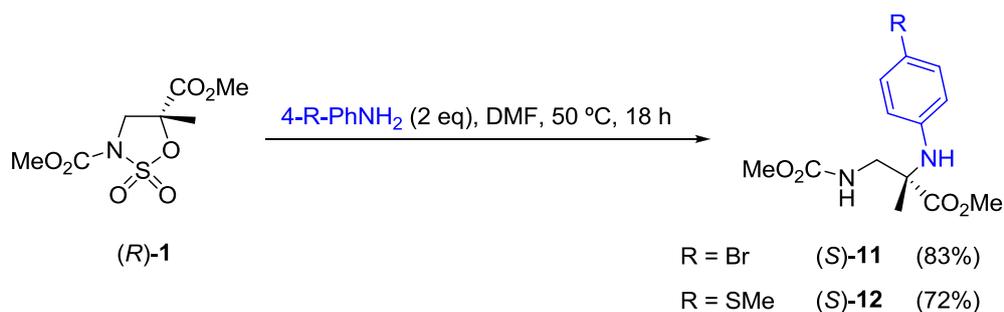


	Eq. PhNH ₂	Temperatura	Tiempo	Rto (S)-10	Rto (S)-5
1	1	reflujo	30 min	10%	69%
2	1	50°C	30 min	36%	27%
3	1	50°C	24 h	45%	32%
4	2	50°C	18 h	90%	trazas

En las tres primeras entradas de la Tabla 3.7 se recogen los ensayos al utilizar un solo equivalente de anilina. Se observó que al disminuir la temperatura a 50°C, aumentando el tiempo de reacción, mejoraba el rendimiento del producto

(*S*)-**10** hasta un 45% (Tabla 3.7, entrada 3). El hecho de duplicar los equivalentes supuso también doblar el rendimiento para el compuesto (*S*)-**10** (Tabla 3.7, entrada 4). Esto está de acuerdo con el mecanismo propuesto y que implica a una molécula de anilina como *N*-nucleófilo y a otra molécula de anilina para realizar la aminólisis del resto sulfámico. En todos los casos se observó la presencia del alcohol (*S*)-**5**, detectando solo trazas para la entrada 4.

Empleando las mejores condiciones obtenidas para la reacción de apertura nucleófila con anilina: dos equivalentes de nucleófilo en *N,N*-dimetilformamida a 50°C durante 18 horas (Tabla 3.7, entrada 4), se probó la reacción con la 4-bromoanilina y el 4-aminotioanisol, obteniendo con buen rendimiento los productos de apertura nucleófila (*S*)-**11** y (*S*)-**12** (Esquema 3.8). Se eligieron estas dos arilaminas con el fin de que del producto de apertura pudiera obtenerse un monocristal apto para la difracción de rayos X, que permitiera confirmar la configuración absoluta del centro quiral. Desgraciadamente, hasta la fecha no hemos sido capaces de obtener un monocristal adecuado para dicha difracción. Al igual que en el caso de la anilina, se obtuvo un precipitado que por espectrometría de masas se confirmó como el subproducto de la aminólisis del resto sulfámico.

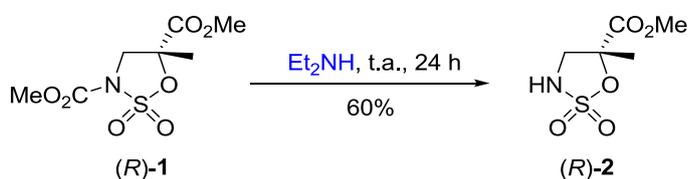


3.2.5 - Reactividad frente a alquilaminas impedidas

Hasta este punto parece que la basicidad de la amina es el parámetro determinante para la modulación de la reactividad y la obtención del producto de apertura del anillo de sulfamidato.

Además de aminas primarias, tanto alquílicas como arílicas, se ensayó la reactividad con aminas secundarias como la dietilamina y terciarias como la trietilamina.

En el caso de la dietilamina, empleando la propia amina como disolvente, se obtuvo el sulfamidato (*R*)-2 (producto de la desprotección del metilcarbamato). Así, a temperatura ambiente durante 24 horas, se obtuvo, con un 60% de rendimiento, el sulfamidato (*R*)-2 y una mezcla de subproductos que no pudieron ser identificados (Esquema 3.9).

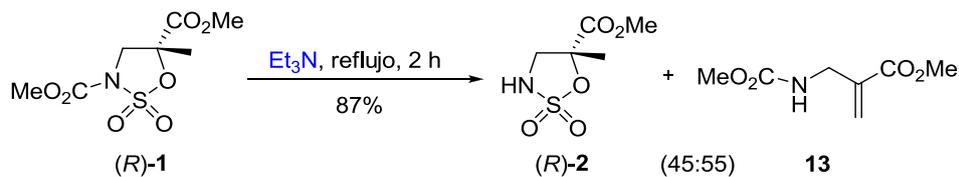


Esquema 3.9

Se ensayó esta reacción aumentando la temperatura hasta reflujo de dietilamina (55°C), lo que permitió acortar el tiempo de reacción a 3 horas, ya que tras este tiempo se observó la desaparición completa del sulfamidato (*R*)-1; obteniendo el compuesto (*R*)-2 sin aumentar el rendimiento (45%) y varios productos sin determinar.

Al igual que para la dietilamina, para la trietilamina se probó la reacción frente al sulfamidato (*R*)-1 utilizando ésta como disolvente. A temperatura ambiente durante 24 horas no se observó ningún cambio del sulfamidato de partida. Pero al aumentar la temperatura a reflujo de trietilamina (89°C) se

obtuvieron el producto de desprotección del metilcarbamato (*R*)-**2** y el producto de eliminación¹² **13** en una relación 45:55 (Esquema 3.10).

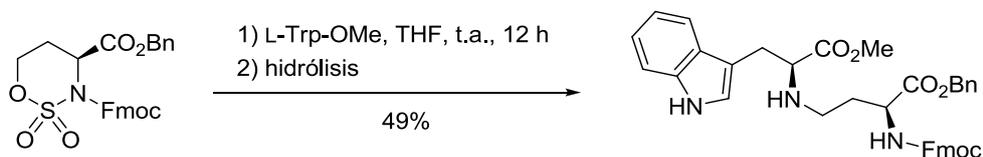


Esquema 3.10

3.2.6 - Reactividad frente a α -aminoésteres

Para concluir este estudio de reactividad enfrentamos el sulfamidato (*R*)-**1** a aminoésteres de aminoácidos naturales. Concretamente hicimos reaccionar el sulfamidato (*R*)-**1** con el aminoéster (metílico) de la fenilalanina.

Anteriormente, el grupo del profesor Lubell realizó la apertura de un sulfamidato derivado de la homoserina con un α -aminoéster (aminoéster metílico del triptófano)¹³ obteniendo el producto de apertura solo con un 49% (Esquema 3.11).

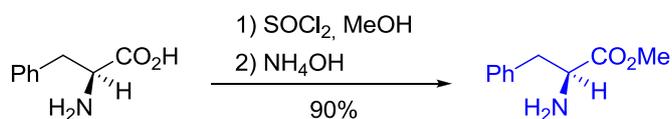


Esquema 3.11

¹² Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 980-981.

¹³ Jamieson, A. G.; Boutard, N.; Beauregard, K.; Bodas, M. S.; Ong, H.; Quiniou, C.; Chemtob, S.; Lubell, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7917-7927.

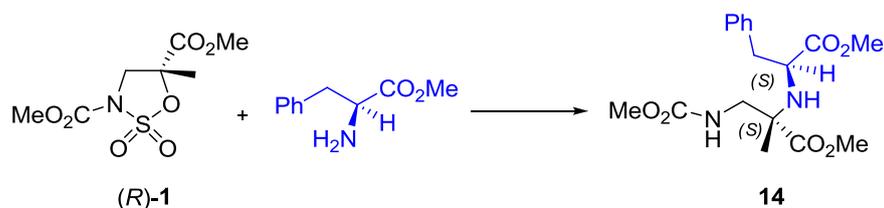
El aminoéster de la fenilalanina se sintetizó a partir de la L-fenilalanina mediante tratamiento con cloruro de tionilo en metanol (Esquema 3.12), siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁴



Esquema 3.12

Una vez obtenido el aminoéster, procedimos a estudiar su reactividad frente al sulfamidato (*R*)-**1** (Tabla 3.8). Así, empleando 2 equivalentes del aminoéster en tetrahidrofurano a temperatura ambiente y agitando durante 48 horas se obtuvo el compuesto **14**, procedente de la apertura nucleófila del sulfamidato con un 24% de rendimiento (Tabla 3.8, entrada 1).

Tabla 3.8. Resultados del estudio de reactividad del sulfamidato (*R*)-**1** frente al aminoéster de la L-fenilalanina.



	Eq. aminoéster	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Rto
1	2	THF	t.a.	48 h	24%
2	2	CH ₃ CN	50°C	12 h	37%
3	3	CH ₃ CN	reflujo	12 h	78%

¹⁴ Srinivas, P.; Likhar, P. R.; Maheswaran, H.; Sridhar, B.; Ravikumar, K.; Kantam, M. L. *Chem. -Eur. J.* **2009**, *15*, 1578-1581.

El cambio de disolvente a acetonitrilo y el aumento de temperatura a 50°C, llevó a disminuir el tiempo de reacción a 12 horas y aumentar el rendimiento del producto de apertura **14** a un 37 % (Tabla 3.8, entrada 2).

Las mejores condiciones para obtener el compuesto **14** fueron 3 equivalentes del nucleófilo en acetonitrilo a reflujo durante 12 horas, logrando así un 78% de rendimiento (Tabla 3.8, entrada 3).

En este caso, y como sucedía en las reacciones de apertura nucleófila con anilinas, de las reacciones con el aminoéster de la fenilalanina se obtiene un precipitado blanco que por espectroscopia de masas se confirmó como el subproducto de la aminólisis del resto sulfámico (Figura 3.8).

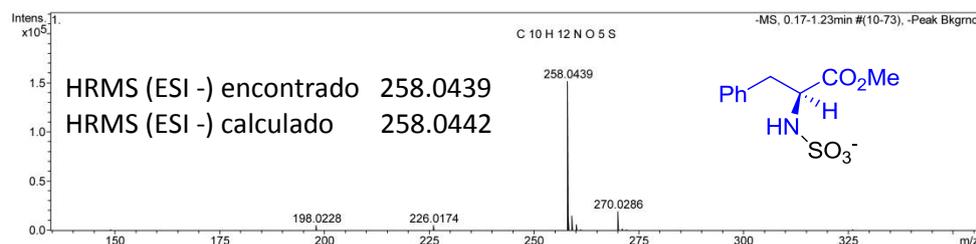


Figura 3.8. Espectro de masas (ESI -) del subproducto correspondiente a la aminólisis del resto sulfámico con el aminoéster de la fenilalanina.

En resumen, el sulfamidato (*R*)-**1** puede dar una reactividad muy diferente, dependiendo de las condiciones de reacción y según el tipo de amina a la que se enfrenta (Figura 3.9). Así, se han obtenido los correspondientes productos de apertura nucleófila con arilaminas y un α -aminoéster derivado de la fenilalanina, y con la propilamina en unas condiciones muy concretas de reacción. En cambio, por lo general las alquilaminas dan el producto de *N*-desprotección y formación de amida. Con una amina secundaria como la dietilamina se obtiene el producto de desprotección del grupo metilcarbamato. Y con una amina terciaria como la trietilamina se obtiene una mezcla del producto de *N*-desprotección y del producto de eliminación.

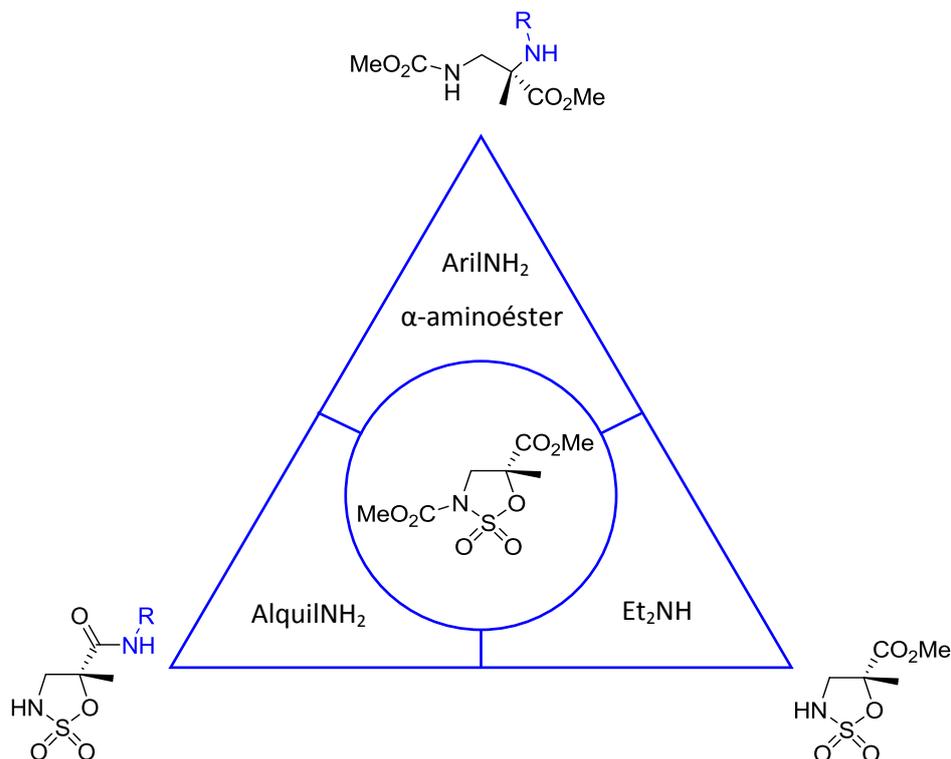


Figura 3.9. Resumen gráfico de la reactividad del sulfamidato (R)-1 frente a distintos tipos de aminas.

Una posible explicación a esta diferencia en la reactividad puede estar en la basicidad de las distintas aminas. En la Tabla 3.9 se recogen los valores de pK_{aH} , en medio acuoso, encontrados para los diferentes ácidos conjugados de las distintas aminas estudiadas¹⁵ en este capítulo y para el aminoéster metílico de la L-fenilalanina.¹⁶

¹⁵ Handbook of Chemistry and Physics 89 Edición, 2008.

¹⁶ Skwierzynski, R. D.; Connors, K. A. *Pharm. Res.* **1993**, *10*, 1174-1180.

Tabla 3.9. Valores de pK_{aH} (25°C), en medio acuoso, para los diferentes ácidos conjugados de las aminas estudiadas.

	Amina	pK_{aH}
1	Et ₂ NH	10.84
2	Et ₃ N	10.75
3	MeNH ₂	10.66
4	ⁱ PrNH ₂	10.63
5	PrNH ₂	10.54
6	AlilNH ₂	9.49
7	BnNH ₂	9.33
8	L-Phe-OMe	7.11
9	PhNH ₂	4.87
10	4-SMe-PhNH ₂	4.35
11	4-Br-PhNH ₂	3.89

De estos valores se deduce que las arilaminas (Tabla 3.9, entradas 9, 10 y 11) son notablemente menos básicas que el resto de aminas probadas, siendo éstas las que reaccionan con el sulfamidato mediante un ataque nucleófilo al centro cuaternario. En cambio, cuando la basicidad de las aminas es mayor, la apertura nucleófila no está favorecida frente a la desprotección del grupo metilcarbamato, y en el caso de las alquilaminas primarias, menos impedidas, además la formación de la correspondiente amida.

Aunque con una basicidad mayor que las arilaminas, pero todavía considerablemente menor que el resto de aminas se encuentra el aminoéster metílico de la L-fenilalanina (Tabla 3.9, entrada 8), que como hemos visto anteriormente reacciona con el sulfamidato por la vía de la apertura nucleófila.

Correlacionada con la basicidad (propiedad termodinámica) se encuentra el término cinético de nucleofilia. Para evaluar la capacidad como nucleófilos y electrófilos de compuestos de muy diversas clases, el profesor Mayr ha

desarrollado una escala, asignando el parámetro E a la fuerza del electrófilo y los parámetros N y s_N para caracterizar los nucleófilos.¹⁷ Estos parámetros dependen del disolvente y siguen la Ecuación 3.1. Hay que tener en cuenta que estos parámetros no incluyen los efectos estéricos.

$$\log k_{20^\circ\text{C}} = s_N(N + E)$$

k = constante de velocidad de segundo orden ($\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$)

E = parámetro de electrofilicidad

N = parámetro de nucleofilicidad

s_N = parámetro del efecto del sustituyente (específico del nucleófilo)

Ecuación 3.1

Los electrófilos empleados por Mayr para la realización de esta escala fueron en su mayoría cationes benzhidrilos, electrófilos muy diferentes al sulfamidato empleado en nuestro estudio, pero dado que en nuestro caso siempre es el mismo, por lo que de forma comparativa el valor del parámetro E no influye, siendo las variaciones en el parámetro N las que no proporcionarán información, dado que el parámetro s_N no varía sustancialmente.

Recientemente ha surgido cierta controversia sobre la validez y las limitaciones de la Ecuación 3.1 y las escalas de electrofilia y nucleofilia que de ella derivan.¹⁸ Teniendo esto en cuenta, y dado que de forma cualitativa los valores de nucleofilia de Mayr son los que se ajustan mejor a nuestros resultados son los que utilizaremos para la comparativa de nucleofilia, siendo conscientes de que estos estudios se encuentran en continua revisión.

¹⁷ (a) Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66-77. (b) Mayr, H.; Ofial, A. R. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1807-1821. (c) Phan, T. B.; Breugst, M.; Mayr, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3869-3874. (d) Mayr, H.; Ofial, A. R. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 584-595. (e) Brotzel, F.; Ying, C. C.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3679-3688. (f) Kanzian, T.; Nigst, T. A.; Maier, A.; Pichl, S.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6379-6385. (g) Ammer, J.; Baidya, M.; Kobayashi, S.; Mayr, H. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, *23*, 1029-1035.

¹⁸ (a) Bentley, T. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3608-3611. (b) Mayr, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3612-3618. (c) Bentley, T. W. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6685-6690.

Conociendo esto, estudiamos los valores de nucleofilicidad (N) determinados por los trabajos del profesor Mayr para las aminas estudiadas.^{17e-g} (Tabla 3.10). Como era de esperar, el valor de la anilina (Tabla 3.10, entrada 8) es el menor; así que, nucleófilos más fuertes que la anilina no van a dar la reacción de apertura nucleófila sino que seguirán la vía de la desprotección del grupo metilcarbamato.

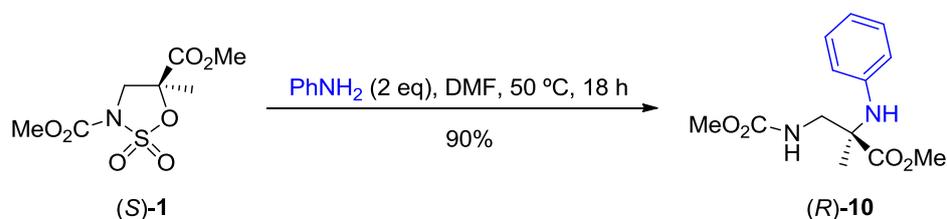
Tabla 3.10. Valores de los parámetros N y s_N en acetonitrilo de las aminas estudiadas.

	Amina	N, s_N
1	Et ₃ N	17.10, 0.52
2	PrNH ₂	15.11, 0.70
3	Et ₂ NH	15.10, 0.73
4	AlilNH ₂	14.37, 0.66
5	BnNH ₂	14.29, 0.67
6	MeNH ₂	13.85, 0.50 ^a
7	ⁱ PrNH ₂	13.77, 0.70
8	PhNH ₂	12.64, 0.68

^a valores en H₂O

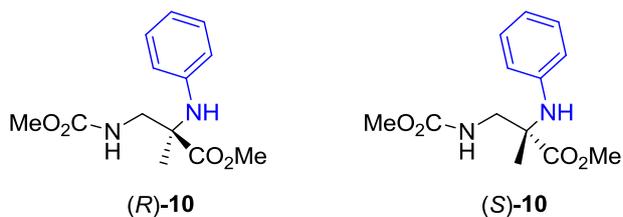
3.3 - Determinación de la pureza enantiomérica

Con el fin de analizar la pureza enantiomérica del producto de apertura nucleófila se llevó a cabo la reacción de la anilina con el sulfamidato (*S*)-**1**, enantiómero del anterior, empleando 2 equivalentes de amina en *N,N*-dimetilformamida a 50 °C durante 18 horas, obteniendo el compuesto de apertura (*R*)-**10** con un 90% de rendimiento (Esquema 3.13).



Esquema 3.13

Mediante HPLC quiral se pudo determinar el exceso enantiomérico para el proceso de apertura nucleófila con arilaminas. Concretamente, se determinaron los excesos enantioméricos de los compuestos (*R*)-**10** y (*S*)-**10** (Esquema 3.14).



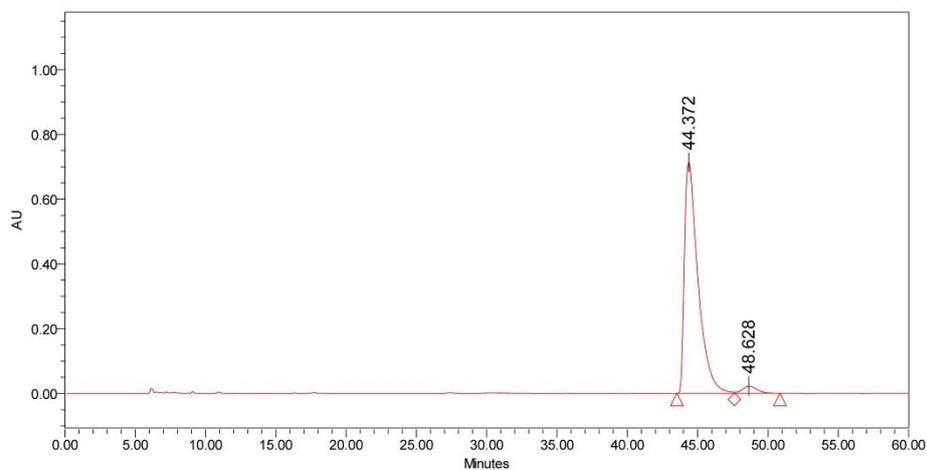
Esquema 3.14

Se empleó una columna Daicel Chiralpak IC de 5 μm de tamaño de partícula y con unas dimensiones de 4.6 mm x 250 mm. Como eluyente se utilizó una mezcla de hexano/*i*PrOH (9:1) con un flujo de 1 mL/min. La detección UV se realizó a 254 nm.

Del análisis de estos cromatogramas (Figura 3.10) se observa que se mantiene el exceso enantiomérico del sulfamidato de partida (93% ee) en los

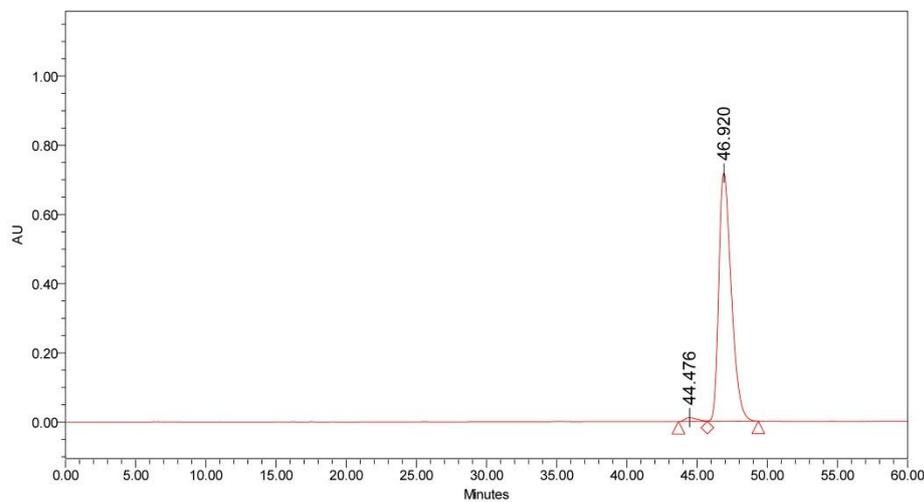
productos de apertura nucleófila, confirmando así que la reacción transcurre con inversión total de configuración.

a)



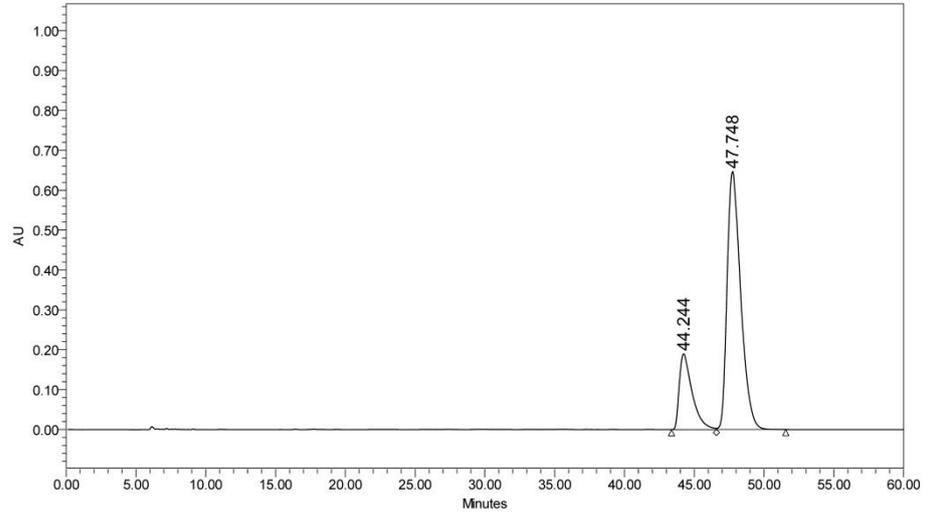
Pico	Tiempo de retención	Area	% Area	Altura
1	44.372	47850358	96.84	713094
2	48.628	1559425	3.16	21676

b)



Pico	Tiempo de retención	Area	% Area	Altura
1	44.476	684323	1.52	11124
2	46.920	44445871	98.48	717600

c)



Pico	Tiempo de retención	Area	% Area	Altura
1	44.244	12105080	21.71	189682
2	47.748	43660582	78.29	646783

Figura 3.10. a) Cromatograma de (R)-10. b) Cromatograma de (S)-10. c) Cromatograma de la mezcla (1:4) (R)-10 y (S)-10.

3.4 - Aplicaciones sintéticas

3.4.1 - Síntesis de un nuevo β -aminoácido

Como se ha comentado en el capítulo de *Introducción*, la preparación de nuevos β -aminoácidos y sus derivados tiene gran interés debido a sus aplicaciones en química médica y en la industria farmacéutica. En este sentido, la apertura nucleófila del sulfamidato (*R*)-**1** con aminas nos permite acceder de forma rápida y eficiente a nuevos $\beta^{2,2}$ -aminoácidos que, a su vez, son α,β -diaminoácidos.

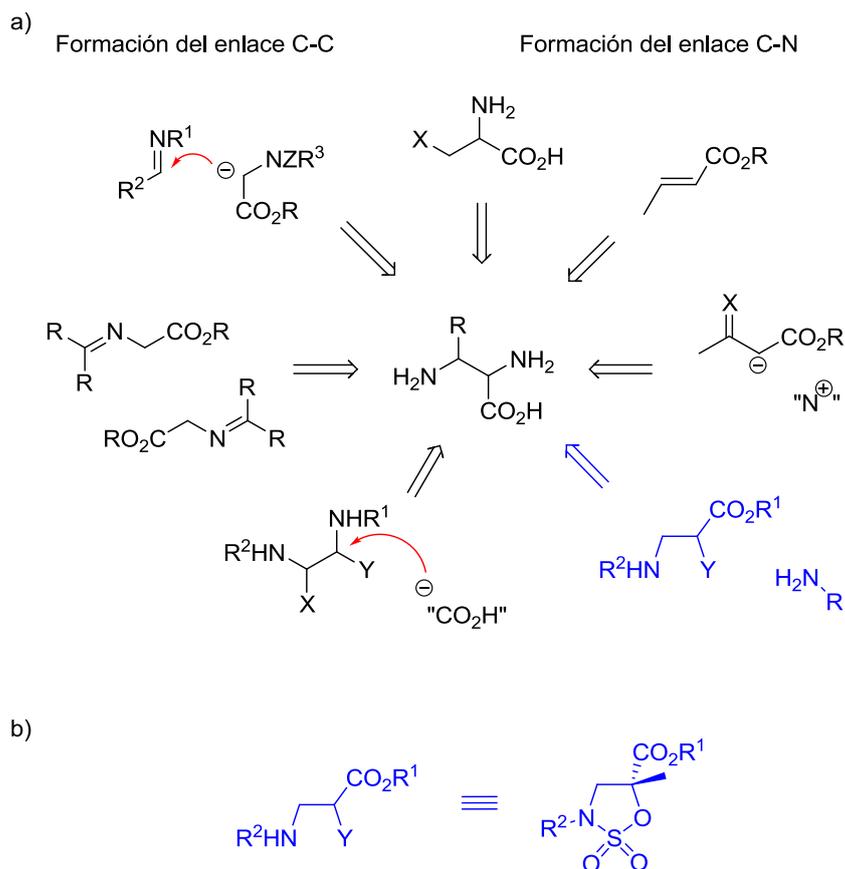


Figura 3.11. a) Representación de las diferentes rutas retrosintéticas para la obtención de α,β -diaminoácidos. b) Equivalente sintético electrófilo del esquema retrosintético propuesto en color azul.

En una revisión¹⁹ reciente sobre α,β -diaminoácidos se recogen las vías generales para su preparación, clasificándolas en dos grupos: las representadas a la izquierda del Esquema 3.11a pasan por la formación del enlace C-C y las de la parte derecha del esquema que se basan en la formación de un enlace C-N. Este último grupo, puede ser ampliado con procedimientos que permitan el ataque de aminas como nucleófilos a centros carbonados electrófilos. La metodología que nosotros presentamos en esta tesis y que se basa en el proceso de apertura nucleófila de sulfamidatos cíclicos con aminas, coincide plenamente con la propuesta retrosintética descrita en color azul en el Figura 3.11b.

Concretamente, a partir del producto de apertura con anilina, compuesto (S)-**10**, se puede llevar a cabo la desprotección de los grupos metilcarbamato y éster metílico y obtener un nuevo $\beta^{2,2}$ -aminoácido (compuesto (S)-**16**). Además, este compuesto puede verse como un α,β -diaminoácido cuyo nitrógeno en α se encuentra arilado. Para la síntesis de *N*-aryl aminoácidos se han descrito diversos métodos basados en reacciones de apertura de aziridinas,²⁰ reacciones de *N*-arilación con catalizadores de Pd o Cu²¹ y reacciones de adición de Michael de anilinas a acrilatos.²²

Para desproteger el grupo metilcarbamato del compuesto de apertura nucleófila (S)-**10** se probaron distintas condiciones de hidrólisis con ácido clorhídrico. Cuando las condiciones eran suaves, HCl diluido y baja temperatura, solo se obtuvo el producto de partida (S)-**10**; pero al aumentar la concentración de HCl y la temperatura se observó la descomposición del compuesto (S)-**10**. Debido a esto, se probó otra metodología mediante la cual se obtuvo la desprotección selectiva del grupo metilcarbamato al añadir yodotrimetilsilano comercial (TMSI)

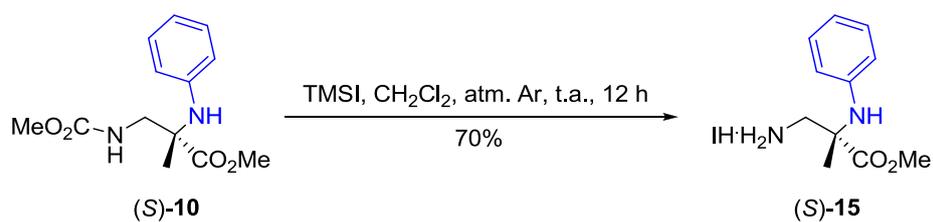
¹⁹ Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; García, A.; Flores, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR1-PR42.

²⁰ Wang, J.-Y.; Wang, D.-X.; Zheng, Q.-Y.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2040-2045.

²¹ (a) Lu, Z.; Twieg, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2997-3001. (b) Wu, Z.; Zhou, L.; Jiang, Z.; Wu, D.; Li, Z.; Zhou, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4971-4975. (c) Ma, F.; Xie, X.; Ding, L.; Gao, J.; Zhang, Z. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9405-9410.

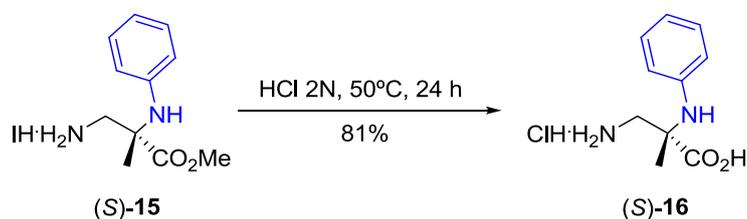
²² (a) Amore, K. M.; Leadbeater, N. E.; Miller, T. A.; Schmink, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8583-8586. (b) Shanbhag, G. V.; Kumbar, S. M.; Halligudi, S. B. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2008**, *284*, 16-23.

bajo atmósfera inerte sobre una disolución en diclorometano del compuesto (S)-**10**.²³ De esta forma se obtiene el yodhidrato (S)-**15** con un aceptable 70% de rendimiento. (Esquema 3.15).



Esquema 3.15

La desprotección del éster metílico se realizó mediante una hidrólisis con ácido clorhídrico 2N a 50°C, dando lugar al clorhidrato del aminoácido (S)-**16** con un 81% de rendimiento (Esquema 3.16).



Esquema 3.16

²³ Raucher, S.; Bray, B. L.; Lawrence, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 442-446.

3.4.2 - Síntesis de una piperazinona 3,5,5-trisustituída

La estructura de piperazinona (2-oxo-piperazina) puede encontrarse en gran diversidad de compuestos naturales²⁴ como, por ejemplo, la (-)-agelastatina A^{24c-e} o las pseudoteonamidas A₁ y A₂,^{24b} extraídos de esponjas marinas (Figura 3.12).

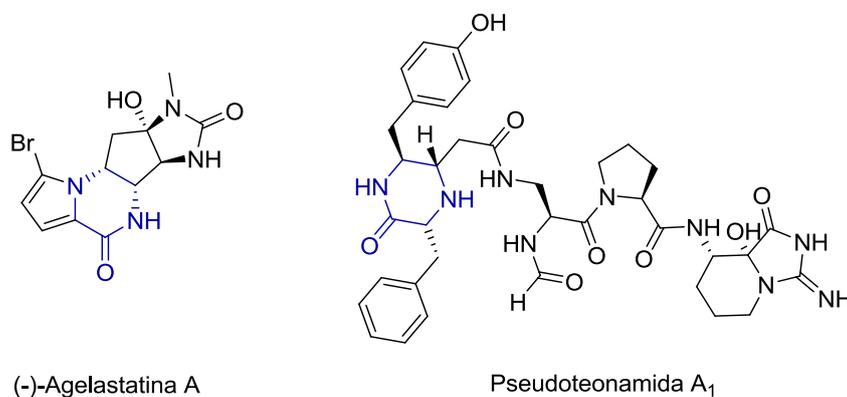


Figura 3.12. Estructuras de (-)-agelastatina A y la pseudoteonamida A₁. En azul se resalta la subestructura de piperazinona.

El anillo de piperazinona forma parte de compuestos de alto interés en la industria farmacéutica, como es el caso de la familia de antitumorales

²⁴ (a) El-Desouky, S. K.; Ryu, S. Y.; Kim, Y.-K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4015-4017. (b) Gurjar, M. K.; Karmakar, S.; Mohapatra, D. K.; Phalgune, U. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1897-1900. (c) Trost, B. M.; Dong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6054-6055. (d) Dickson, D. P.; Wardrop, D. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1341-1344. (e) Davis, F. A.; Deng, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 621-623. (f) Wang, S.; Romo, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1284-1286. (g) Chung, R.; Yu, E.; Incarvito, C. D.; Austin, D. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3881-3884. (h) Hirose, T.; Sunazuka, T.; Tsuchiya, S.; Tanaka, T.; Kojima, Y.; Mori, R.; Iwatsuki, M.; Ōmura, S. *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 8220-8238.

renieramicinas²⁵ o de los antihelmínticos (actividad contra infecciones producidas por gusanos parásitos) marcfortina B^{26a} y (-)-praziquantel^{26b} (Figura 3.13).

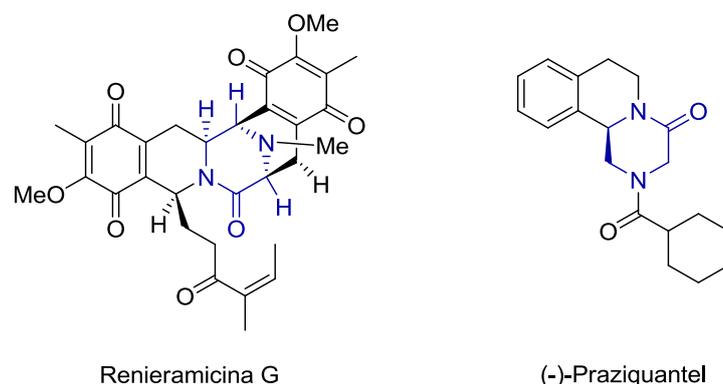


Figura 3.13. Estructuras de renieramicina G y (-)-praziquantel. En azul se resalta la subestructura de piperazinona.

Además, se ha incorporado la subestructura de piperazinona en la síntesis de nuevos peptidomiméticos,²⁷ estudiando el cambio estructural que la restricción del anillo de piperazinona puede provocar. Este es el caso del tetrapéptido Boc-Val-(S)-PCA-Gly-Leu-OMe (Figura 3.14) en el que se ha observado un equilibrio entre la conformación de giro γ y giro β .^{27a}

²⁵ (a) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669-1730. (b) Yokoya, M.; Shinada-Fujino, K.; Saito, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2446-2449. (c) Gomez-Monterrey, I. M.; Campiglia, P.; Bertamino, A.; Mazzoni, O.; Diurno, M. V.; Novellino, E.; Grieco, P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8083-8088.

²⁶ (a) Trost, B. M.; Cramer, N.; Bernsmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3086-3087. (b) Roszkowski, P.; Maurin, J. K.; Czarnocki, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1415-1419.

²⁷ (a) Guitot, K.; Carboni, S.; Reiser, O.; Piarulli, U. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8433-8436. (b) Cumming, J. N.; Le, T. X.; Babu, S.; Carroll, C.; Chen, X.; Favreau, L.; Gaspari, P.; Guo, T.; Hobbs, D. W.; Huang, Y.; Iserloh, U.; Kennedy, M. E.; Kuvelkar, R.; Li, G.; Lowrie, J.; McHugh, N. A.; Ozgur, L.; Pan, J.; Parker, E. M.; Saionz, K.; Stamford, A. W.; Strickland, C.; Tadesse, D.; Voigt, J.; Wang, L.; Wu, Y.; Zhang, L.; Zhang, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3236-3241. (c) Limbach, M.; Lygin, A. V.; Korotkov, V. S.; Es-Sayed, M.; De Meijere, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3338-3342.

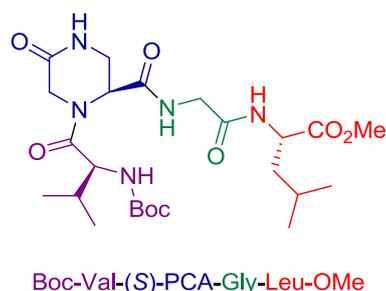
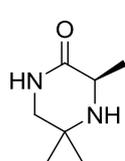
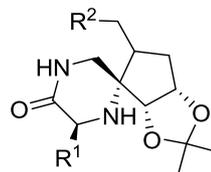


Figura 3.14. Estructura de un tetrapéptido que incorpora una piperazinona ((S)-PCA).

Generalmente, la síntesis de piperazinonas se lleva a cabo mediante una ciclación en la que se produce la formación de un enlace C-N, aunque existen otras vías en las que la formación del ciclo se realiza a través de reacciones tándem.²⁸ Concretamente, los dos únicos ejemplos de piperazinonas 3,5,5-trisustituidas²⁹ que encontramos en la bibliografía (Figura 3.15) se sintetizan a cabo mediante una ciclación formándose un enlace C-N.



(ref. 29a)



(ref. 29b)

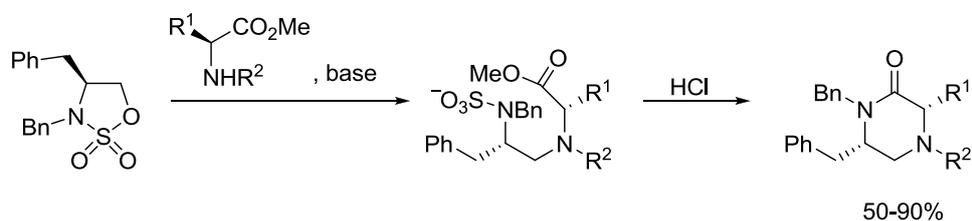
Figura 3.15. Ejemplos de piperazinonas 3,5,5-trisustituidas.

El empleo de una reacción de apertura nucleófila de un sulfamidato cíclico y posterior lactamización para la síntesis de piperazinonas *N,N*-disustituidas, fue

²⁸ (a) Dinsmore, C. J.; Beshore, D. C. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 367-404. (b) De Risi, C.; Pelà, M.; Pollini, G. P.; Trapella, C.; Zanirato, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 255-274.

²⁹ (a) Mickelson, J. W.; Belonga, K. L.; Jacobsen, E. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4177-4183. (b) Nguyen Van Nhen, A.; Ducatel, H.; Len, C.; Postel, D., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3805-3808.

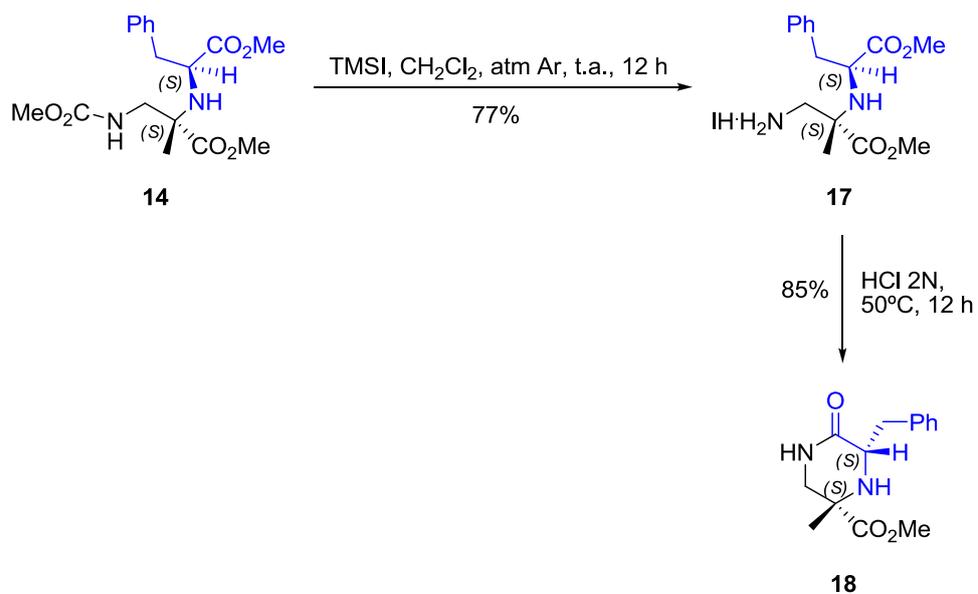
utilizada en 2003 por el grupo de Gallagher³⁰ (Esquema 3.17). La etapa de apertura del sulfamidato la realizaban con un aminoéster protegido en presencia de una base y luego una posterior hidrólisis en medio ácido llevaba a la piperazinona.



Esquema 3.17

En nuestro caso, en una etapa previa a la síntesis de la piperazinona, se realizó la desprotección del grupo metilcarbamato del compuesto de apertura nucleófila **14**, utilizando yodotrimetilsilano en diclorometano, obteniendo el correspondiente yodhidrato **17** con un 77% de rendimiento. La reacción de lactamización sobre el compuesto **17** se produjo al tratarlo con HCl 2N durante 12 horas a 50°C, obteniendo la piperazinona **18** con un 85% de rendimiento (Esquema 3.18).

³⁰ Williams, A. J.; Chakthong, S.; Gray, D.; Lawrence, R. M.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 811-814.



Esquema 3.18

La estructura del compuesto **18** fue determinada mediante experimentos de RMN y espectrometría de masas. La asignación completa de las señales de ¹H RMN se realizó con experimentos bidimensionales y mediante un experimento 2D NOESY se pudo determinar la configuración relativa de los centros estereogénicos.

El claro NOE entre el metilo y el H alfa de la fenilalanina nos permite confirmar sin ninguna duda la configuración (S) del centro quiral procedente de la apertura del sulfamidato. Esto indica que este proceso de apertura de anillo por aminas transcurre con inversión completa de configuración (Figura 3.16).

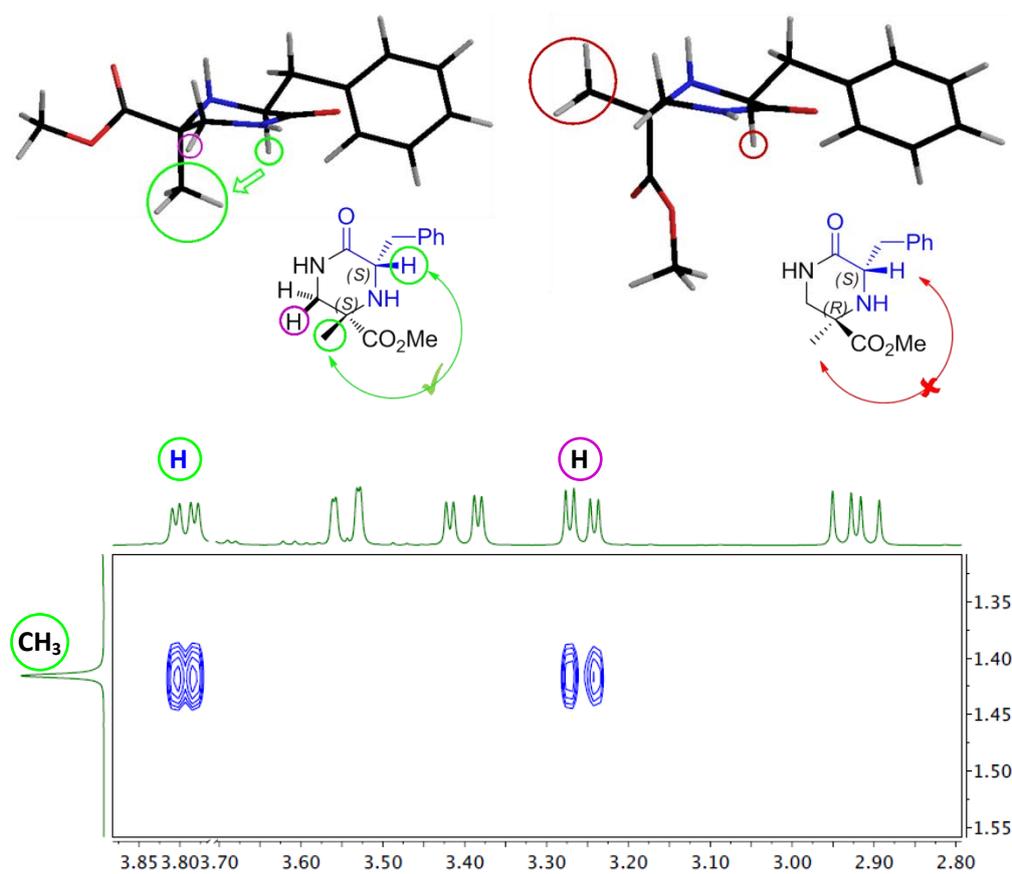


Figura 3.16. Experimento 2D-NOESY del compuesto 18.

3.5 - Parte experimental

La instrumentación utilizada en la caracterización de los compuestos de todas las partes experimentales de esta tesis doctoral se detalla a continuación:

Los espectros de RMN ^1H , ^{13}C y ^{19}F se realizaron en espectrómetros Bruker ARX-300 y Bruker Avance-400. Los desplazamientos químicos se expresaron en ppm en la escala δ y las constantes de acoplamiento en Hz. Se utilizaron como disolventes deuterados cloroformo, con TMS como referencia interna, metanol- d_4 , agua deuterada y acetonitrilo- d_3 , con el propio disolvente como referencia interna. La temperatura de adquisición fue de 298 K.

Los análisis de espectrometría de masas (ESI-MS) se realizaron en un equipo microTOF-Q-BRUKER con fuente Multi Mode, ionización ESI y se registraron en modo de ión positivo e ión negativo.

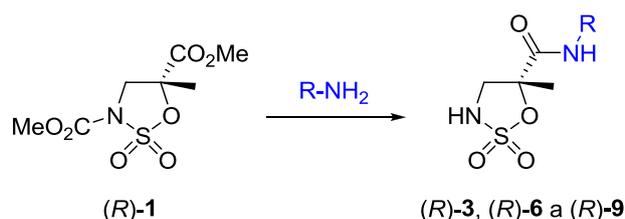
Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi 350 y no están corregidos.

Los ángulos de rotación óptica se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 341, utilizando celdas de 1.0 y 0.5 dm de longitud y de 0.35 y 1.0 mL de capacidad, respectivamente.

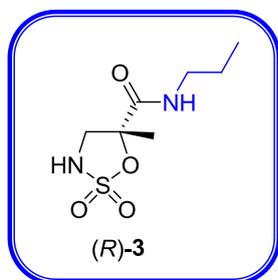
La cromatografía de capa fina se llevó a cabo en placas de silicagel (Alugram® SIL G/UV254) sobre soporte de aluminio y para su visualización se utilizó luz ultravioleta y revelador de ácido fosfomolibdico en etanol.

La cromatografía de columna se realizó utilizando silicagel de 0.04-0.06 mm (230-240 mesh).

Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando disolventes anhidros. Dichos disolventes se purificaron y secaron utilizando técnicas estándar.

Procedimiento general para la formación de carboxamidas [(R)-3, (R)-6 a (R)-9]


El sulfamidato (R)-1 y la amina correspondiente se disolvieron en THF o en la propia amina. La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante el tiempo necesario en cada caso. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 3:7).

(R)-5-Metil-N-propil-2,2-dioxo-2λ⁶-[1,2,3]oxatiazolidina-5-carboxamida [(R)-3]


Partiendo del sulfamidato (R)-1 (138 mg, 0.55 mmol) y utilizando la propilamina como disolvente (4 mL), se obtuvo el compuesto (R)-3 (113 mg, 94%) como un aceite incoloro después de 7 h de reacción.

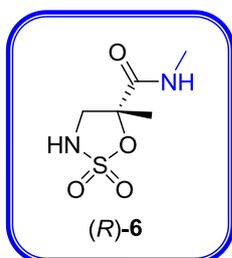
$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.10, CHCl₃): -15.3

HRMS (ESI⁺): encontrado: [M+Na]⁺ 245.0558
 calculado: C₇H₁₄N₂O₄SNa⁺ 245.0566

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm): 0.90-0.94 (m, 3H, CH₂CH₂CH₃), 1.50-1.61 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.69 (s, 3H, CH₃), 3.14-3.32 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3.45-3.53 (m, 1H, CH₂N), 4.01 (dd, 1H, J = 12.6 Hz, J = 7.4 Hz, CH₂N), 5.68-5.86 (m, 1H, CH₂NH), 6.69 (s, 1H, NHCO).

^{13}C RMN (CDCl_3): δ (ppm): 11.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23.2 (CH_3), 41.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 52.0 (CH_2NH), 90.5 (CCH_3), 169.9 (NHCO).

(R)-5-Metil-N-metil-2,2-dioxo-2λ⁶-[1,2,3]oxatiazolidina-5-carboxamida [(R)-6]



Partiendo del sulfamidato (R)-1 (243 mg, 0.96 mmol) y utilizando 4 equivalentes de metilamina en THF (6 mL), se obtuvo el compuesto (R)-6 (175 mg, 94%) como un sólido blanco después de 24 h de reacción.

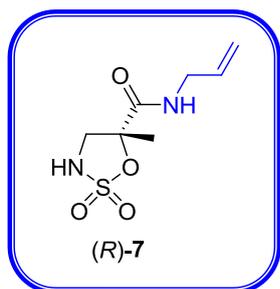
Punto de fusión: 101 - 103°C Rayos X: Anexo II

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.01, CHCl_3): -17.9

HRMS (ESI+): encontrado: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 217.0253
calculado: $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}^+$ 217.0253

^1H RMN (CDCl_3): δ (ppm): 1.71 (s, 3H, CH_3), 2.87-2.88 (m, 3H, CH_3NH), 3.50 (dd, 1H, $J = 12.6$ Hz, $J = 9.7$ Hz, CH_2NH), 4.06 (dd, 1H, $J = 12.7$ Hz, $J = 7.4$ Hz, CH_2NH), 5.39 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, CH_2NH), 6.67 (s a, 1H, NHCO).

^{13}C RMN (CDCl_3): δ (ppm): 23.3 (CH_3), 26.6 (CH_3NH), 52.2 (CH_2NH), 90.7 (CCH_3), 170.4 (NHCO).

(R)-N-Alil-5-metil-2,2-dioxo-2λ⁶-[1,2,3]oxatiazolidina-5-carboxamida [(R)-7]

Partiendo del sulfamidato (R)-1 (100 mg, 0.39 mmol) y utilizando la alilamina como disolvente (4 mL), se obtuvo el compuesto (R)-7 (83 mg, 96%) como un sólido blanco después de 4 h de reacción.

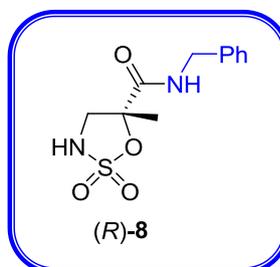
Punto de fusión: 56 - 58°C Rayos X: *Anexo II*

$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.95, CHCl₃): -13.6

HRMS (ESI+): encontrado: [M+Na]⁺ 243.0415
 calculado: C₇H₁₂N₂O₄SNa⁺ 243.0410

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm): 1.72 (s, 3H, CH₃), 3.51 (dd, 1H, *J* = 12.4 Hz, *J* = 9.3 Hz, CH₂NH), 3.83-3.98 (m, 2H, CH₂NHCO), 3.04 (dd, 1H, *J* = 12.6 Hz, *J* = 7.4 Hz, CH₂N), 5.17-5.25 (m, 2H, CH=CH₂), 5.47-5.51 (m, 1H, CH₂NH), 5.77-5.87 (m, 1H, CH=CH₂), 6.75 (s a, 1H, CH₂NHCO).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm): 23.3 (CH₃), 42.0 (CH₂NHCO), 52.0 (CH₂NH), 90.4 (CCH₃), 117.2 (CH=CH₂), 132.6 (CH=CH₂), 169.8 (CH₂NHCO).

(R)-N-Bencil-5-metil-2,2-dioxo-2λ⁶-[1,2,3]oxatiazolidina-5-carboxamida [(R)-8]

Partiendo del sulfamidato (R)-1 (96 mg, 0.38 mmol) y utilizando 4 equivalentes de bencilamina en THF (4 mL), se obtuvo el compuesto (R)-8 (84 mg, 82%) como un sólido blanco después de 18 h de reacción.

Punto de fusión: 103 - 105°C

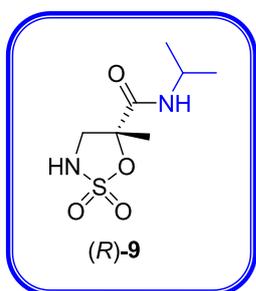
$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.05, CHCl₃): +0.9

HRMS (ESI+): encontrado: [M+H]⁺ 271.0740
 calculado: C₁₁H₁₅N₂O₄S⁺ 271.0747

^1H RMN (CDCl_3): δ (ppm): 1.73 (s, 3H, CH_3), 3.51 (dd, 1H, $J = 12.7$ Hz, $J = 9.4$ Hz, CH_2N), 4.07 (dd, 1H, $J = 12.7$ Hz, $J = 7.5$ Hz, CH_2N), 4.40 (dd, 1H, $J = 14.9$ Hz, $J = 5.5$ Hz, CH_2Ph), 4.54 (dd, 1H, $J = 14.9$ Hz, $J = 5.5$ Hz, CH_2Ph), 5.11 ('t', 1H, $J = 8.3$ Hz, CH_2NH), 6.96 (s, 1H, PhCH_2NH), 7.26-7.28 (m, 2H, arom), 7.29-7.38 (m, 3H, arom).

^{13}C RMN (CDCl_3): δ (ppm): 23.1 (CH_3), 43.6 (CH_2Ph), 52.0 (CH_2NH), 90.3 (CCH_3), 127.3, 127.7, 128.8, 136.7 (arom), 169.6 (NHCO).

(R)-N-Isopropil-5-metil-2,2-dioxo-2 λ^6 -[1,2,3]oxatiazolidina-5-carboxamida [(R)-9]



Partiendo del sulfamidato (R)-1 (101 mg, 0.39 mmol) y utilizando la isopropilamina como disolvente (4 mL), se obtuvo el compuesto (R)-9 (86 mg, 97%) como un sólido blanco después de 6 h de reacción.

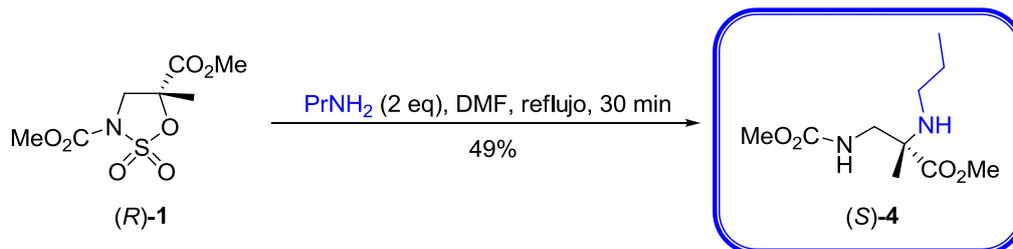
Punto de fusión: 95 - 97°C Rayos X: Anexo II

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.08, CHCl_3): -18.9

HRMS (ESI+): encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 223.0744
calculado: $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$ 223.0747

^1H RMN (CDCl_3): δ (ppm): 1.17-1.18 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.69 (s, 3H, CH_3), 3.49 (dd, 1H, $J = 12.6$ Hz, $J = 9.1$ Hz, CH_2NH), 3.96-4.09 (m, 2H, CH_2NH , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.53 ('t', 1H, $J = 8.2$ Hz, CH_2NH), 6.42-6.46 (m, 1H, NHCO).

^{13}C RMN (CDCl_3): δ (ppm): 22.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.1 (CH_3), 42.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 52.0 (CH_2NH), 90.2 (CCH_3), 168.9 (NHCO).

(S)-2-Metil-3-metoxycarbonilamino-2-(propilamino)propanoato de metilo [(S)-4]

El sulfamidato (R)-1 (138 mg, 0.54 mmol) se disolvió en DMF (3 mL) y se añadió la propilamina (0.09 mL, 1.08 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo agitando a reflujo (153°C) durante 30 minutos. Después se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 3:7), para obtener el compuesto (S)-4 (62 mg, 49%) como un aceite amarillento.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (c 0.98, CHCl_3): +6.7

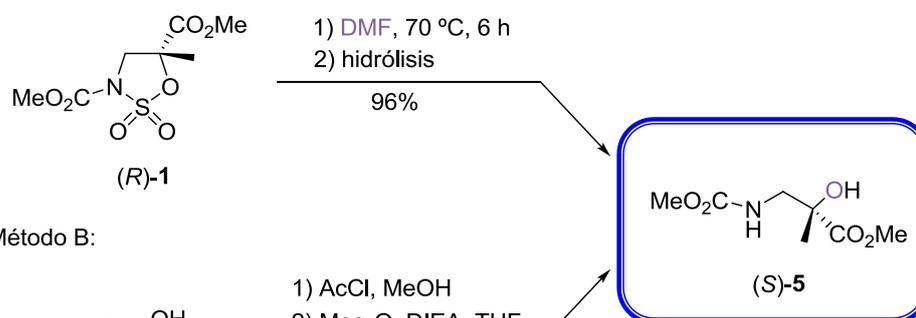
HRMS (ESI+): encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.1495
 calculado: $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4^+$ 233.1496

^1H RMN (CDCl_3): δ (ppm): 0.81-0.88 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.35-1.44 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.63 (s a, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 2.29-2.34 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.28 (dd, 1H, $J = 13.3$ Hz, $J = 4.6$ Hz, CH_2N), 3.36 (dd, 1H, $J = 13.6$ Hz, $J = 6.9$ Hz, CH_2N), 3.60 (s, 3H, NCO_2CH_3), 3.66 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.11 (s a, 1H, CH_2NH).

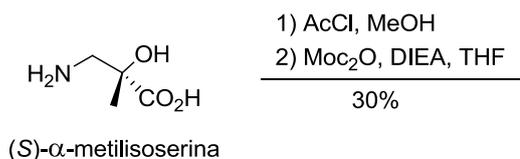
^{13}C RMN (CDCl_3): δ (ppm): 11.7 (CH_3), 21.0 (CH_3), 23.7 (CH_2), 45.4 (CH_2), 45.8 (CH_2NH), 52.1 (CO_2CH_3), 61.7 (CCH_3), 157.2 (NCO_2CH_3), 175.6 (CO_2CH_3).

(S)-2-Hidroxi-3-metoxicarbonilamino-2-metilpropanoato de metilo [(S)-5]

Método A:



Método B:



Método A:

El sulfamidato (*R*)-**1** (43 mg, 0.17 mmol) se disolvió en DMF (2 mL) y se mantuvo agitando a 70 °C durante 6 horas. A continuación, se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en una mezcla H₂SO₄ 20% ac./CH₂Cl₂ (1:1, 3 mL) y se dejó agitando vigorosamente durante 12 h a temperatura ambiente. Después, se neutralizó con bicarbonato sódico hasta que cesó la efervescencia. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3 x 15 mL). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 1:1), obteniendo el alcohol (*S*)-**5** (31 mg, 96%) como un aceite incoloro.

Método B:

Se disolvió la (*S*)- α -metilisoserina (119 mg, 1.00 mmol), previamente sintetizada mediante la metodología descrita en la literatura,^{9a} en una mezcla MeOH/HCl, preparada con anterioridad por adición de AcCl (4 mL) sobre MeOH (16 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo agitando a reflujo durante 10 horas. A continuación, se evaporó el disolvente, y el hidrocloreuro resultante se disolvió en H₂O (5 mL), y se añadió Na₂CO₃·H₂O (0.57 g, 2.00). Después se añadió

una disolución de dicarbonato de dimetilo (174 mg, 1.3 mmol) en THF (20 mL). La mezcla se dejó agitando vigorosamente durante 15 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se añadió una disolución saturada de NaCl (40 mL). La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 1:1), obteniendo el alcohol (S)-5 (76 mg, 30%) como un aceite incoloro.

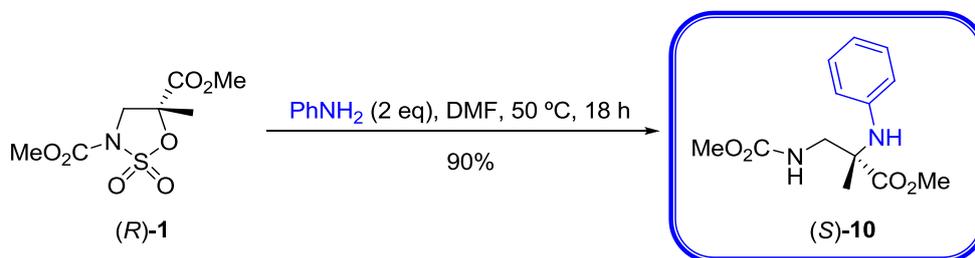
$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.99, CHCl₃): +45.0

HRMS (ESI+): encontrado: [M+H]⁺ 192.0862
 calculado: C₇H₁₄NO₅⁺ 192.0866

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm): 1.39 (s, 3H, CH₃), 3.26 (dd, 1H, *J* = 13.87, *J* = 5.03 Hz, CH₂NH), 3.57-3.65 (m, 4H, NCO₂CH₃, CH₂NH), 3.79 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.10 (s a, 1H, NH).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm): 23.2 (CH₃), 48.7 (CH₂NH), 52.3 (NCO₂CH₃), 53.1 (CO₂CH₃), 74.5 (CCH₃), 157.3 (NCO₂CH₃), 175.9 (CO₂CH₃).

(S)-2-(Fenilamino)-3-metoxicarbonilamino-2-metilpropanoato de metilo [(S)-10]



El sulfamidato (R)-1 (180 mg, 0.71 mmol) se disolvió en DMF (4 mL) y se añadió la anilina (0.13 mL, 1.42 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo agitando a 50 °C durante 18 horas. Después se evaporó el disolvente y se añadió acetato de etilo, filtrándose el sólido blanco formado. El residuo en disolución se evaporó y se

purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9:1), para obtener el compuesto (*S*)-**10** (170 mg, 90%) como un aceite amarillento.

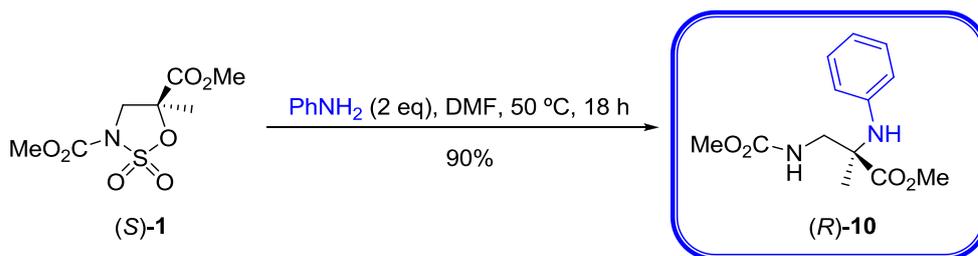
$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.07, CHCl_3): -12.5

HRMS (ESI+): encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.1342
calculado: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4^+$ 267.1339

^1H RMN (CDCl_3): δ (ppm): 1.50 (s, 3H, CH_3), 3.65 (s, 3H, NCO_2CH_3), 3.67-3.71 (m, 2H, CH_2NH), 3.72 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.05 (s a, 1H, PhNH), 5.19 (s a, 1H, CH_2NH), 6.59-6.61 (m, 2H, , arom), 6.76-6.80 (m, 1H, arom), 7.13-7.17 (m, 2H, arom).

^{13}C RMN (CDCl_3): δ (ppm): 22.2 (CH_3), 46.5 (CH_2NH), 52.4 (NCO_2CH_3), 52.8 (CO_2CH_3), 61.2 (CCH_3), 115.9, 119.3, 129.3, 144.7 (arom), 157.6 (NCO_2CH_3), 175.1 (CO_2CH_3).

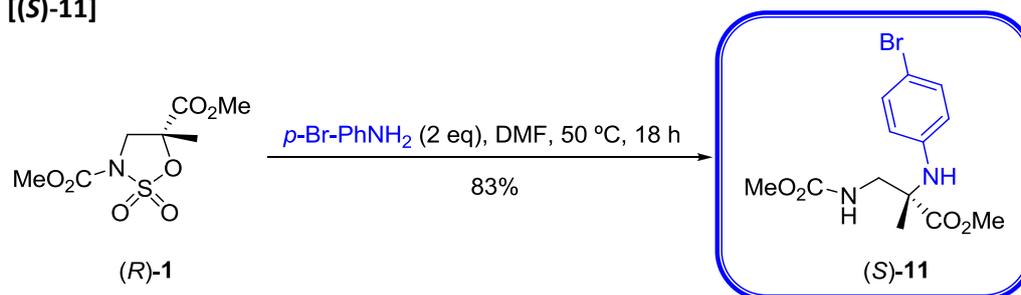
(*R*)-2-(Fenilamino)-3-metoxicarbonilamino-2-metilpropanoato de metilo [(*R*)-10**]**



Si siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto (*S*)-**10**, se partió del compuesto (*S*)-**1** (30 mg, 0.12 mmol) y se obtuvo el compuesto (*R*)-**10** (28 mg, 90%) como un aceite amarillo.

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.00, CHCl_3): +13.2

HRMS (ESI+): encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.1343
calculado: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4^+$ 267.1339

(S)-2-(4-Bromofenilamino)-3-metoxycarbonilamino-2-metilpropanoato de metilo [(S)-11]

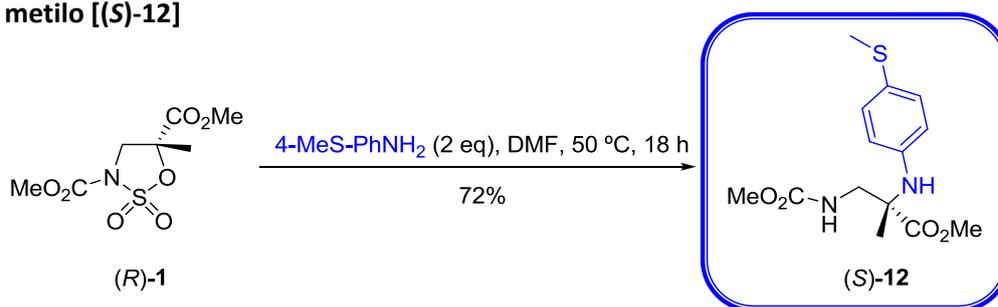
El sulfamidato (R)-1 (99 mg, 0.39 mmol) se disolvió en DMF (3 mL) y se añadió la *p*-bromoanilina (134 mg, 0.78 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo agitando a 50 °C durante 18 horas. Después se evaporó el disolvente y se añadió acetato de etilo, filtrándose el sólido blanco formado. El residuo en disolución se evaporó y se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9:1), para obtener el compuesto (S)-11 (112 mg, 83%) como un aceite amarillento.

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.10, CH_3OH): -31.3

HRMS (ESI+): encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 345.0440
 calculado: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_4^+$ 345.0444

^1H RMN (CDCl_3): δ (ppm): 1.50 (s, 3H, CH_3), 3.64-3.67 (m, 5H, NCO_2CH_3 , CH_2NH), 3.73 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.54 (s a, 1H, PhNH), 5.14 (s a, 1H, CH_2NH), 6.46-6.48 (m, 2H, arom), 7.22-7.24 (m, 2H, arom).

^{13}C RMN (CDCl_3): δ (ppm): 21.8 (CH_3), 46.8 (CH_2NH), 52.5 (NCO_2CH_3), 52.9 (CO_2CH_3), 61.3 (CCH_3), 111.0, 117.2, 132.1, 144.0 (arom), 157.7 (NCO_2CH_3), 174.8 (CO_2CH_3).

(S)-2-Metil-3-metoxicarbonilamino-2-(4-(tiometil)fenilamino)propanoato de metilo [(S)-12]

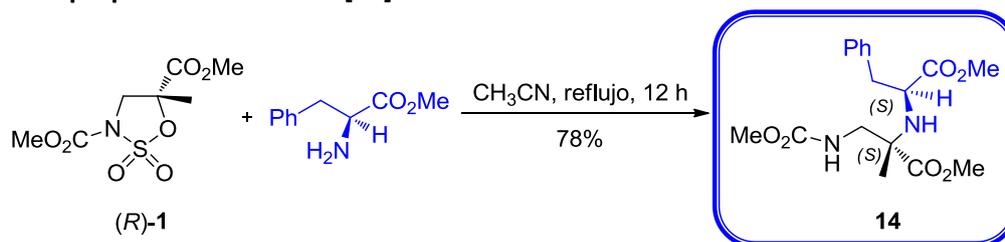
El sulfamidato (*R*)-**1** (63 mg, 0.25 mmol) se disolvió en DMF (2 mL) y se añadió el 4-aminotioanisol (62 μL , 0.50 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo agitando a 50 °C durante 18 horas. Después se evaporó el disolvente y se añadió acetato de etilo, filtrándose el sólido blanco formado. El residuo en disolución se evaporó y se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9:1), para obtener el compuesto (*S*)-**12** (56 mg, 72%) como un aceite rosado.

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.01, CH_3OH): -35.0

HRMS (ESI+): encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313.1209
 calculado: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$ 313.1217

^1H RMN (CD_3OD): δ (ppm): 1.46 (s, 3H, CH_3), 2.34 (s, 3H, SCH_3), 3.52-3.55 (s, 2H, CH_2NH), 3.63 (s, 3H, NCO_2CH_3), 3.67 (s, 3H, CO_2CH_3), 6.49-6.51 (m, 2H, arom), 7.10-7.11 (m, 2H, arom).

^{13}C RMN (CD_3OD): δ (ppm): 18.7 (CH_3), 21.5 (SCH_3), 48.4 (CH_2NH), 52.7 (NCO_2CH_3), 53.0 (CO_2CH_3), 62.3 (CCH_3), 116.6, 131.7, 145.9 (arom), 159.9 (NCO_2CH_3), 176.4 (CO_2CH_3).

(S)-2-((S)-1'-Metoxicarbonil-2'-feniletan-1'-ilamino)-3-metoxicarbonilamino-2-metilpropanoato de metilo [14]

El sulfamidato (*R*)-**1** (45 mg, 0.17 mmol) se disolvió en CH₃CN (3 mL) y se añadió el aminoéster de la L-fenilalanina (95 mg, 0.53 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo agitando a reflujo durante 12 horas. Después se evaporó el disolvente y se añadió acetato de etilo, filtrándose el sólido blanco formado. El residuo en disolución se evaporó y se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/AcOEt, 8:2), para obtener el compuesto **14** (49 mg, 78%) como un aceite incoloro.

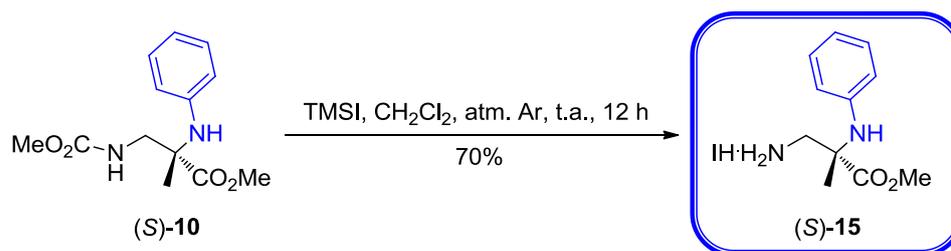
$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.00, CHCl₃): -1.5

HRMS (ESI+):	encontrado: [M+H] ⁺	353.1714
	calculado: C ₁₇ H ₂₅ N ₂ O ₆ ⁺	353.1707

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm): 1.18 (s, 3H, CH₃), 2.11 (s a, 1H, CHNH), 2.70 (dd, 1H, *J* = 13.2, *J* = 9.1 Hz, PhCH₂), 2.96 (dd, 1H, *J* = 13.3, *J* = 5.1 Hz, PhCH₂), 3.10 (dd, 1H, *J* = 13.9, *J* = 4.7 Hz, CH₂NH), 3.21 (dd, 1H, *J* = 14.0, *J* = 7.4 Hz, CH₂NH), 3.50 (dd, 1H, *J* = 9.2, *J* = 5.1 Hz, CH), 3.59 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.60 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.58 (s a, 1H, CH₂NH), 7.18-7.20 (m, 2H, *J* = 7.0 Hz, arom), 7.24-7.26 (m, 1H, arom), 7.30-7.33 (m, 2H, *J* = 7.3 Hz, arom).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm): 21.3 (CH₃), 41.4 (PhCH₂), 45.6 (CH₂NH), 52.1 (NCO₂CH₃), 52.2 (CO₂CH₃), 58.2 (CH), 61.4 (CCH₃), 127.1, 128.7, 129.5, 137.5 (arom), 157.3 (NCO₂CH₃), 174.7, 175.5 (CO₂CH₃).

Yodhidrato de (S)-3-amino-2-(fenilamino)-2-metilpropanoato de metilo [(S)-15]



El compuesto (S)-10 (72 mg, 0.27 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 seco (5 mL), bajo atmósfera inerte, y se añadió TMSI (70 μL , 0.54 mmol). Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este tiempo, a la mezcla de reacción se añadió MeOH (5 mL) y se dejó agitando durante 15 minutos; después, se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en H_2O (5 mL) y se lavó con $\text{CHCl}_3/\text{PrOH}$ (3:1) (2 x 5 mL). La fase acuosa se evaporó y el residuo se redisolvió en H_2O (2 mL) para purificarlo a través de un cartucho de fase reversa Sep-pak C_{18} y obtener, después de evaporar el H_2O , el compuesto (S)-15 (64 mg, 70%) como un aceite amarillo.

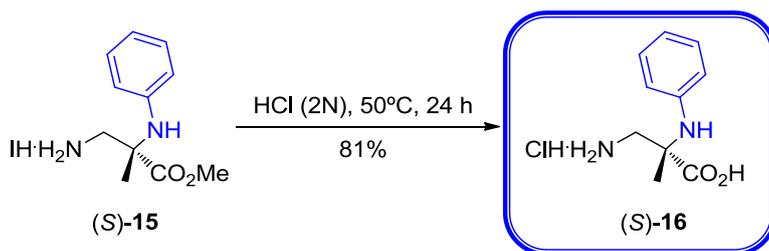
$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.02, H_2O): +16.1

HRMS (ESI+): encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 209.1291
 calculado: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2^+$ 209.1285

^1H RMN (D_2O): δ (ppm): 1.65 (s, 3H, CH_3), 3.54-3.64 (m, 2H, CH_2NH_2), 3.80 (s, 3H, CO_2CH_3), 6.83-6.85 (m, 2H, arom), 7.03-7.07 (m, 1H, arom), 7.32-7.36 (m, 2H, arom).

^{13}C RMN (D_2O): δ (ppm): 24.5 (CH_3), 44.8 (CH_2NH_2), 56.5 (CO_2CH_3), 62.5 (CCH_3), 120.1, 125.0, 132.5, 143.4 (arom), 176.4 (CO_2CH_3).

Clorhidrato del ácido (S)-3-amino-2-(fenilamino)-2-metilpropanóico [(S)-16]



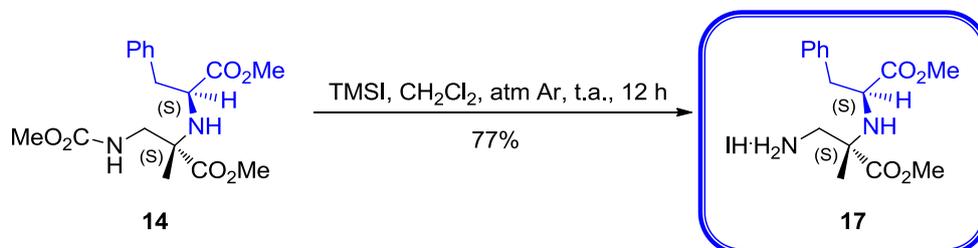
El compuesto (S)-15 (64 mg) se disolvió en HCl 2N (4 mL) y se agitó durante 24 h a 50°C. Se evaporó el disolvente y se redisolvió en H₂O (2 mL) para purificarlo a través de un cartucho de fase reversa Sep-pak C₁₈ y obtener, después de evaporar el H₂O, el compuesto (S)-16 (35 mg, 81%) como un aceite incoloro.

HRMS (ESI+): encontrado: [M+H]⁺ 195.1133
 calculado: C₁₀H₁₅N₂O₂⁺ 195.1128

¹H RMN (D₂O): δ (ppm): 1.53 (s, 3H, CH₃), 3.43-3.52 (m, 2H, CH₂NH₂), 6.74-6.76 (m, 2H, arom), 6.88-6.92 (m, 1H, arom), 7.27-7.30 (m, 2H, arom).

¹³C RMN (D₂O): δ (ppm): 22.9 (CH₃), 42.9 (CH₂NH₂), 59.1 (CCH₃), 115.5, 119.5, 129.5, 143.9 (arom), 178.9 (CO₂H).

Yodhidrato de (S)-3-amino-2-((S)-1'-metoxicarbonil-2'-feniletan-1'-ilamino)-2-metilpropanoato de metilo [17]



El compuesto **14** (74 mg, 0.21 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (5 mL), bajo atmósfera inerte, y se añadió TMSI (57 μL, 0.42 mmol). Se dejó agitando a

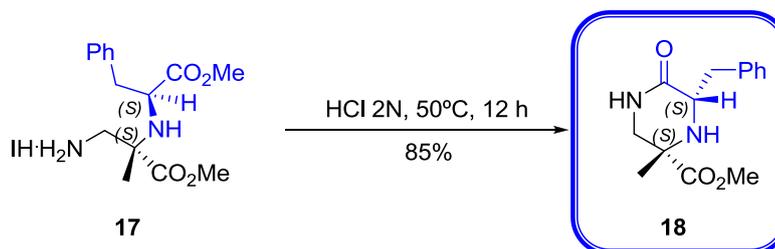
temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este tiempo, a la mezcla de reacción se añadió MeOH (5 mL) y se dejó agitando durante 15 minutos; después, se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en H₂O (5 mL) y se lavó con AcOEt (3 x 5 mL). La fase acuosa se evaporó obteniendo el compuesto **17** (68 mg, 77% como un aceite amarillento).

HRMS (ESI+): encontrado: [M+H]⁺ 295.1642
calculado: C₁₅H₂₃N₂O₄⁺ 295.1652

¹H RMN (D₂O): δ (ppm): 1.27 (s, 3H, CH₃), 2.88 (dd, 1H, *J* = 13.5, *J* = 8.9 Hz, PhCH₂), 2.98-3.06 (m, 3H, PhCH₂, CH₂NH₂), 3.62 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.65 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.71 (dd, 1H, *J* = 8.9, *J* = 5.8 Hz, CH), 7.23-7.27 (m, 2H, arom), 7.28-7.32 (m, 1H, arom), 7.34-7.39 (m, 2H, arom).

¹³C RMN (D₂O): δ (ppm): 19.7 (CH₃), 39.3 (PhCH₂), 42.7 (CH₂NH₂), 52.8, 53.2 (CO₂CH₃), 58.0 (CH), 59.5 (CCH₃), 127.4, 129.0, 129.4, 136.8 (arom), 173.7, 176.2 (CO₂CH₃).

(2*S*,6*S*)-6-Bencil-2-metilpiperazin-5-ona-2-carboxilato de metilo [**18**]



El compuesto **17** (53 mg, 0.12 mmol) se disolvió en HCl 2N (4 mL) y se agitó durante 12 h a 50°C. Se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CHCl₃/iPrOH (3:1) (3 x 10 mL). La combinación de las fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1), para obtener el compuesto **18** (28 mg, 85%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.99, CHCl₃): -18.6

HRMS (ESI+): encontrado: [M+H]⁺ 263.1387
 calculado: C₁₄H₁₈N₂O₃⁺ 263.1390

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm): 1.42 (s, 3H, CH₃), 2.92 (dd, 1H, *J* = 13.8, *J* = 9.1 Hz, PhCH₂), 3.26 (dd, 1H, *J* = 12.0, *J* = 4.0 Hz, CH₂NH), 3.40 (dd, 1H, *J* = 13.8, *J* = 3.5 Hz, PhCH₂), 3.54 (dd, 1H, *J* = 12.0, *J* = 1.5 Hz, CH₂NH), 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.79 (dd, 1H, *J* = 9.0, *J* = 3.5 Hz, CH), 6.13 (s a, 1H, CH₂NH), 7.22-7.26 (m, 1H, arom), 7.28-7.36 (m, 4H, arom),

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm): 21.4 (CH₃), 38.1 (PhCH₂), 48.9 (CH₂NH), 52.8 (CO₂CH₃), 55.6 (CH), 56.6 (CCH₃), 126.9, 128.8, 129.5, 137.9 (arom), 171.2 (CONH), 174.3 (CO₂CH₃).

4 REACTIVIDAD FRENTE A IMIDAZOLES Y PIRAZOL

4.1 Introducción

4.2 Estudio de reactividad

4.2.1 *Reactividad frente a imidazol*

4.2.2 *Reactividad frente a derivados de imidazol y pirazol*

4.3 Determinación de la pureza enantiomérica

4.4 Aplicaciones sintéticas

4.4.1 *Síntesis de un nuevo β -aminoácido análogo de la histidina*

4.4.2 *Síntesis de un derivado de un nuevo bis-aminoácido análogo de la histidinoalanina*

4.5 Parte experimental

4.1 - Introducción

Entre los compuestos heterocíclicos, los imidazoles (1,3-diazoles) son moléculas importantes debido a su amplia presencia en productos naturales, así como en muchos compuestos con actividad farmacológica.¹

El anillo de imidazol se encuentra en la histidina, que es uno de los 20 aminoácidos naturales. La histidina es un aminoácido esencial (no puede ser fabricado por el propio organismo y debe ser ingerido en la dieta) que se encuentra en carnes, lácteos y pescados. Es precursor de la histamina (por descarboxilación), un metabolito que interviene decisivamente en procesos de alergias e hipersensibilidad, además de tener otras funciones como neurotransmisor o vasodilatador (Figura 4.1).

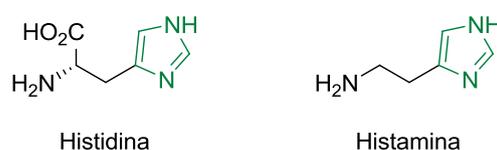


Figura 4.1. Estructuras de la histidina y la histamina.

El imidazol de la histidina es el grupo catalítico más versátil de enzimas y proteínas. Con un pK_{aH} cercano a 7, puede actuar a pH fisiológico como base, nucleófilo o para coordinarse a cationes metálicos y, en su forma protonada, como ácido. El imidazol de la histidina juega un papel destacado en los centros activos de enzimas serina proteasas, cuya función principal es la degradación de enlaces peptídicos, como la trombina (que participa en procesos de coagulación de la sangre) o la tripsina (esencial en la digestión). Estas enzimas se caracterizan por contener en su centro activo residuos de serina (Ser), histidina (His) y ácido aspártico (Asp). En el proceso de ruptura de enlaces peptídicos que llevan a cabo esta tríada catalítica es vital la protonación de anillo de imidazol de la histidina² (Figura 4.2).

¹ De Luca, L. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1-23.

² (a) Fersht, A. R. *Structure and Mechanism in Protein Science*; 2nd ed.; Freeman: New York, **1999**. (b) Polgár, L. *Cell. Mol. Life Sci.* **2005**, *62*, 2161-2172.

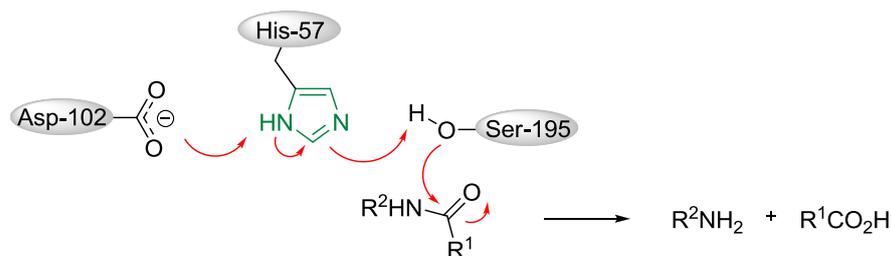


Figura 4.2. Representación de la tríada catalítica de enzimas serina proteasas.

Igualmente son importantes los residuos de histidina que participan en procesos de fosforilación de proteínas quinasas (histidina quinasas)³ que se encargan de dar respuesta a un estímulo concreto en los procesos de transducción de señales (Figura 4.3).

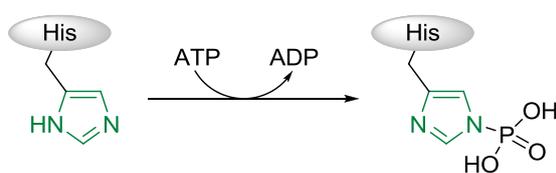


Figura 4.3. Representación de la fosforilación de un residuo de histidina de una proteína quinasa.

Como ejemplo de otras moléculas biológicas que incorporan en su estructura el anillo de imidazol se encuentran la bunodosina 391,⁴ que se extrae de la anémona de mar *Bunodosoma Canguicum* y que tiene actividad analgésica, o la eleuterobina,⁵ que se aísla del coral marino *Eleutherobia* y se utiliza en tratamientos contra el cáncer, ya que minimiza los efectos citotóxicos del Taxol® (Figura 4.4).

³ (a) Steeg, P. S.; Palmieri, D.; Ouatas, T.; Salerno, M. *Cancer Lett.* **2003**, *190*, 1-12. (b) Wolanin, P. M.; Thomason, P. A.; Stock, J. B. *Genome Biol.* **2002**, *3*, 3013.1-3013.8 (c) Kanamaru, K. *Biosci. Biotech. Bioch.* **2011**, *75*, 1-6. (d) Besant, P. G.; Attwood, P. V. *BBA-Protein Struct. M.* **2005**, *1754*, 281-290.

⁴ Zaharenko, A. J.; Picolo, G.; Ferreira, W. A.; Murakami, T.; Kazuma, K.; Hashimoto, M.; Cury, Y.; de Freitas, J. C.; Satake, M.; Konno, K. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 378-382.

⁵ Lindel, T.; Jensen, P. R.; Fenical, W.; Long, B. H.; Casazza, A. M.; Carboni, J.; Fairchild, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8744-8745.

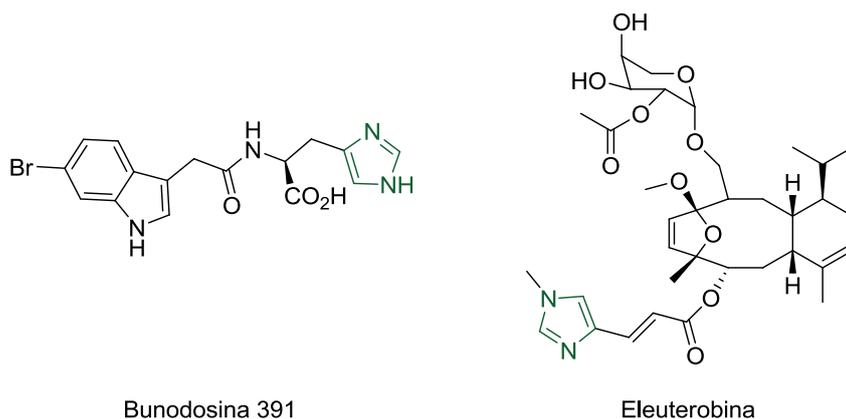


Figura 4.4. Estructuras de bunodosina 391 y eleuterobina.

Además del imidazol, el pirazol (1,2-diazol) es otro heterociclo nitrogenado que se encuentra raramente en la naturaleza, pero está presente en compuestos con una gran variedad de actividades biológicas, en diversos medicamentos y en productos de interés para la industria agroalimentaria.⁶ Por ejemplo el tebufenpirad,⁷ pesticida utilizado para tratamiento contra ácaros en cítricos, tomates y berenjenas, entre otros; o el celecoxib⁸ (Celebrex® en su forma comercial), antiinflamatorio utilizado para paliar los efectos de la artritis reumatoide o la artrosis (Figura 4.5).

⁶ Elguero, J.; Goya, P.; Jagerovic, N.; Silva, A. M. S. Pyrazoles as drugs: Facts and fantasies. In *Targets in Heterocyclic Systems*; Eds. O. A. Attanasi and D. Spinelli, Italian Society of Chemistry **2002**; Vol. 6, pp 52-98.

⁷ (a) Marcic, D. *Experim. Appl. Acarology* **2005**, *36*, 177-185. (b) Fustero, S.; Román, R.; Sanz-Cervera, J. F.; Simón-Fuentes, A.; Bueno, J.; Villanova, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8545-8552.

⁸ (a) Ara, R.; Alam, M. Z. *J. Med.* **2011**, *12*, 142-148. (b) Chuang, H. C.; Kardosh, A.; Gaffney, K. J.; Petasis, N. A.; Schönthal, A. H. *Mol. Cancer* **2008**, *7*.

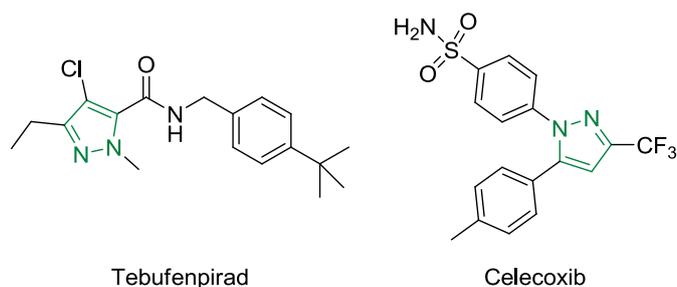
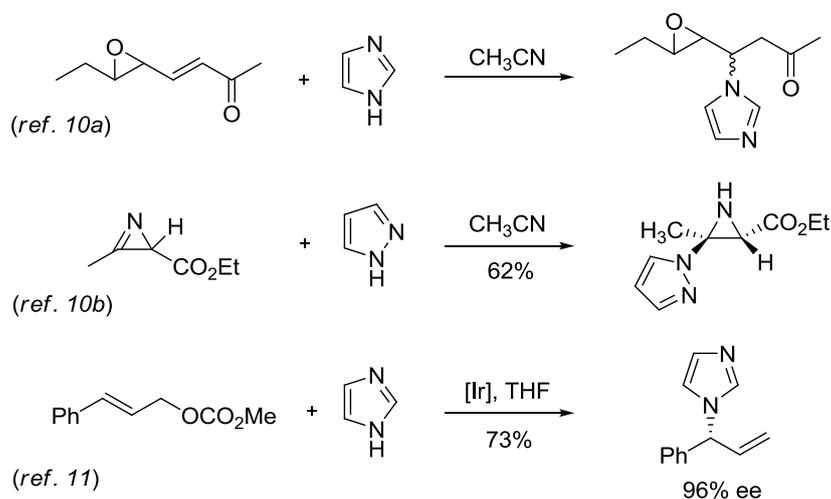


Figura 4.5. Estructuras de tebufenpirad y celecoxib.

Tanto el imidazol como el pirazol son reactivos importantes en síntesis orgánica.⁹ Como nucleófilos se han empleado en reacciones de adición a dobles enlaces¹⁰ o, recientemente, en reacciones de alilación enantioselectiva con catalizadores quirales de iridio¹¹ obteniendo una alta regioselectividad y un buen exceso enantiomérico (Esquema 4.1).



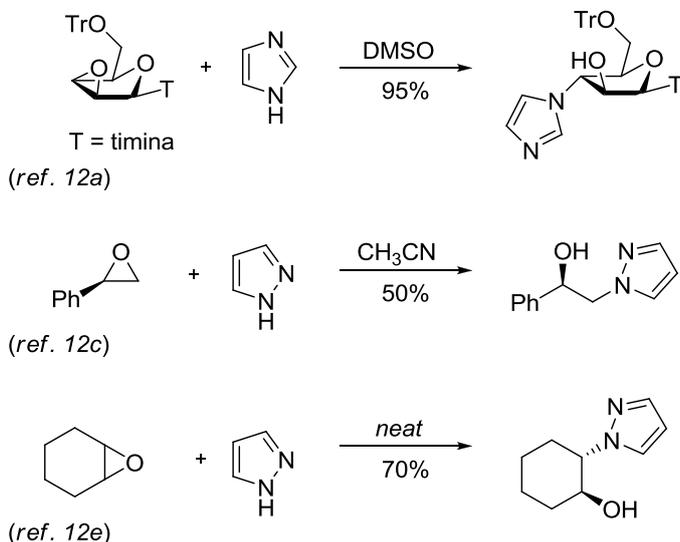
Esquema 4.1

⁹ (a) A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov and A. R. Katritzky *Heterocycles in Life and Society*, Wiley, New York, **1997**; (b) A. R. Katritzky and A. F. Pozharskii *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2nd ed, Pergamon, Oxford, **2000**.

¹⁰ (a) Lin, D.; Zhang, J.; Sayre, L. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9471-9480. (b) Alves, M. J.; Fortes, A. G.; Gonçalves, L. F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6277-6279. (c) Zamora, R.; Alaiz, M.; Hidalgo, F. J. *Chem. Res. Toxicol.* **1999**, *12*, 654-660.

¹¹ Stanley, L. M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8971-8983.

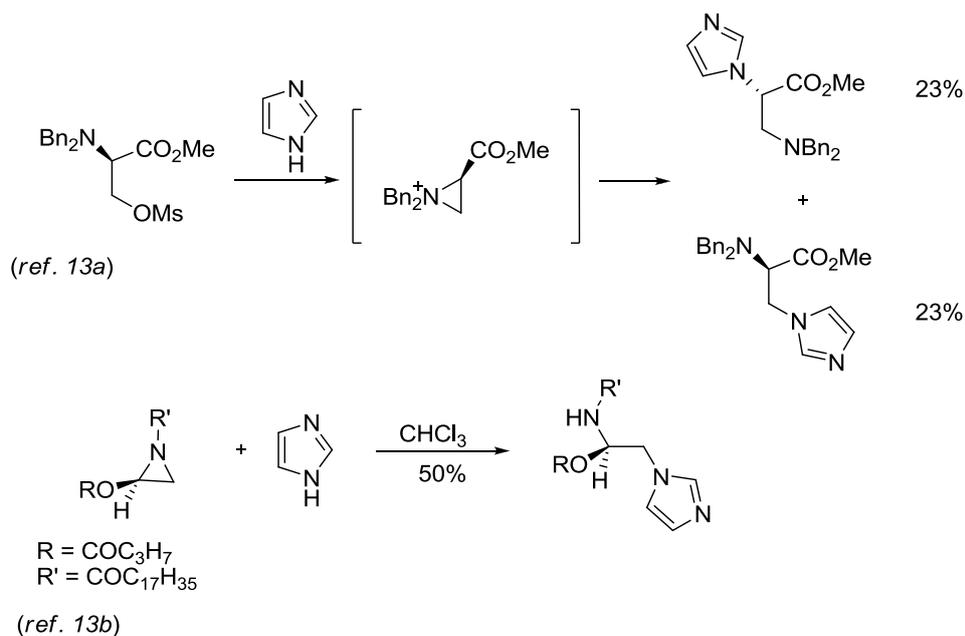
Como se ha comentado en el capítulo de *Antecedentes*, en términos de reactividad y regioselectividad las reacciones de apertura de sulfamidatos son comparables a las de epóxidos y aziridinas. Tanto el imidazol como el pirazol se han utilizado como nucleófilos en reacciones de apertura frente a epóxidos¹² (Esquema 4.2) y aziridinas¹³ (Esquema 4.3).



Esquema 4.2

¹² (a) Wigerinck, P.; Van Aershot, A.; Janssen, G.; Claes, P.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 868-873. (b) Kotsuki, H.; Hayakawa, H.; Wakao, M.; Shimanouchi, T.; Ochi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2665-2668. (c) Kotsuki, H.; Wakao, M.; Hayakawa, H.; Shimanouchi, T.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8915-8920. (d) Glas, H.; Thiel, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5509-5510. (e) Duprez, V.; Heumann, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5697-5701. (f) Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 469-473. (g) Busto, E.; Gotor-Fernández, V.; Ríos-Lombardía, N.; García-Verdugo, E.; Alfonso, I.; García-Granda, S.; Menéndez-Velázquez, A.; Burguete, M. I.; Luis, S. V.; Gotor, V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5251-5254. (h) Bhanushali, M. J.; Nandurkar, N. S.; Bhor, M. D.; Bhanage, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3672-3676.

¹³ (a) Couturier, C.; Blanchet, J.; Schlama, T.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2183-2186. (b) Sommerdijk, N. A. J. M.; Buynsters, P. J. J. A.; Akdemir, H.; Geurts, D. G.; Nolte, R. J. M.; Zwanenburg, B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4955-4960.

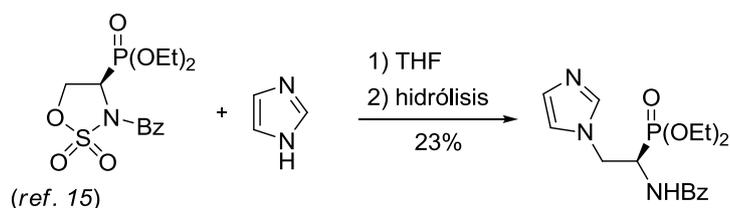
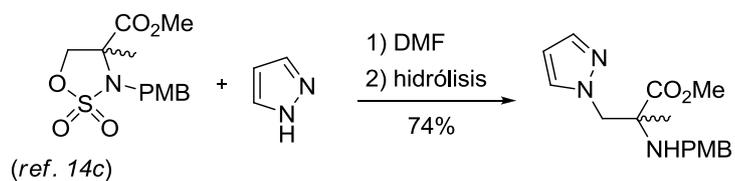
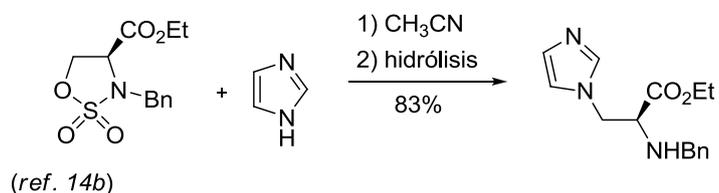
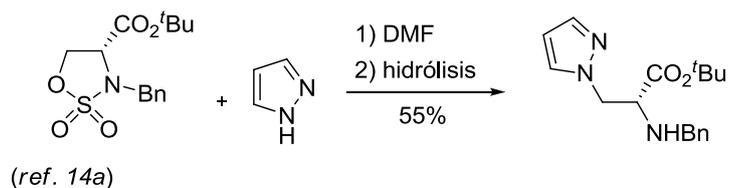


Esquema 4.3

También ambos heterociclos se han empleado en reacciones de apertura nucleófila de sulfamidatos cíclicos, como en el caso de los sulfamidatos derivados de serina¹⁴ o fosfoserina¹⁵ (Esquema 4.4).

¹⁴ (a) Baldwin, J. E.; Spivet, A. C.; Schofield, C. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 881-884. (b) Boulton, L. T.; Stock, H. T.; Raphy, J.; Horwell, D. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1421-1429. (c) Kim, B. M.; So, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5381-5384. (d) Wei, L.; Lubell, W. D. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 94-104.

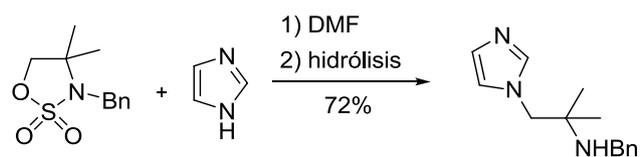
¹⁵ Dolance, E. K.; Mayer, G.; Kelly, B. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1583-1594.



Esquema 4.4

Aunque los sulfamidatos cíclicos de 5 miembros derivados de serina son más numerosos, Tewson y colaboradores realizaron la apertura de otro sulfamidato cíclico disustituido con imidazol¹⁶ (Esquema 4.5).

¹⁶ Posakony, J. J.; Tewson, T. J. *Synthesis* **2002**, 859-864.

**Esquema 4.5**

Tanto para este caso, como para los anteriores, para obtener el producto final de apertura nucleófila es necesaria una etapa de hidrólisis ácida para eliminar el resto sulfámico.

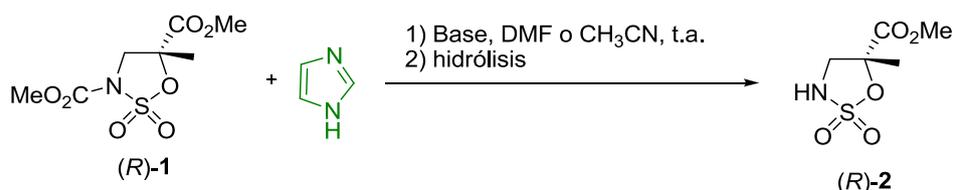
Cabe destacar que en ninguno de estos casos el ataque nucleófilo del heterociclo se produce sobre un carbono con alto impedimento estérico.

4.2 - Estudio de reactividad

4.2.1 - Reactividad frente a imidazol

Teniendo en cuenta la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en reacciones de apertura nucleófila de sulfamidatos cíclicos, con nucleófilos azufrados¹⁷ y oxigenados,¹⁸ en los que se empleaba una base adicional, se comenzó el estudio de reactividad enfrentando el sulfamidato (*R*)-**1** al imidazol en presencia de una base.

Se utilizó como base DBU en *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo y carbonato de cesio en acetonitrilo, no obteniéndose en ningún caso el producto de apertura del sulfamidato con el imidazol. Sin embargo se obtuvieron los productos de descomposición, de los que pudo identificarse el compuesto (*R*)-**2**, procedente de la desprotección del grupo metilcarbamato del sulfamidato (*R*)-**1** (Esquema 4.6). Tampoco se observó el producto de eliminación que en otros casos se había visto que competía con el de apertura.^{18,19}



Esquema 4.6

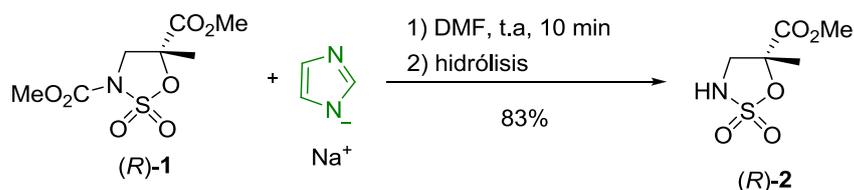
Posteriormente, se probó la reacción con una sal preformada del anión del imidazol en *N,N*-dimetilformamida obteniendo tras 10 minutos a temperatura

¹⁷ (a) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Synthesis* **2006**, 641-644. (b) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1692-1695. (c) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2855-2858.

¹⁸ Jiménez-Osés, G.; Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 443-449.

¹⁹ Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 980-981.

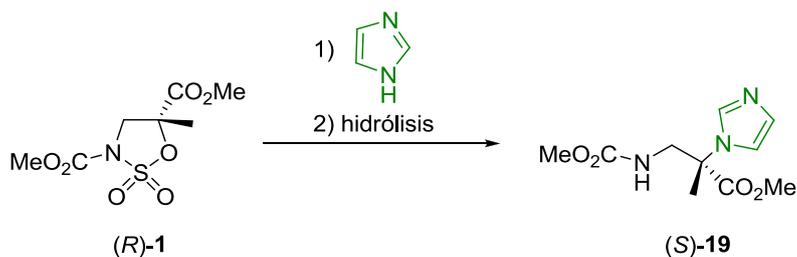
ambiente el compuesto correspondiente a la *N*-desprotección (*R*)-2, con un 83% de rendimiento (Esquema 4.7).



Esquema 4.7

En cambio, en ausencia de una base adicional, la reacción transcurre hacia el producto de apertura nucleófila (*S*)-19 empleando, en una primera etapa, acetonitrilo como disolvente a temperatura ambiente durante 48 horas (Tabla 4.1, entrada 1). Este producto se obtuvo tras una etapa de hidrólisis, empleando una mezcla 1:1 de ácido sulfúrico al 20% y diclorometano a temperatura ambiente durante 12 horas, y se purificó mediante cromatografía de columna.

Tabla 4.1. Resultados del estudio de reactividad del sulfamidato (*R*)-1 frente a imidazol en ausencia de base adicional.



	Eq.	Disolvente	T (°C)	Tiempo (h)	Rto
1	2	CH ₃ CN	t.a.	48	52%
2	2	CH ₃ CN	50	48	24%
3	3	CH ₃ CN	reflujo	24	67%
4	2	DMSO	t.a.	8	33%
5	2	DMF	t.a.	36	79%

En las tres primeras entradas de la Tabla 4.1 se encuentran los resultados cuando se utilizó como disolvente acetonitrilo, observándose que un aumento de la temperatura y equivalentes de imidazol mejoraron el rendimiento de la reacción hasta un 67% (Tabla 4.1, entrada 3). También se probó aumentar el número de equivalentes de imidazol, no obteniendo mejora en el rendimiento y dificultándose la purificación.

El cambio a un disolvente más polar como el dimetilsulfóxido llevó a una disminución del rendimiento (Tabla 4.1, entrada 4); sin embargo, cuando se utilizó *N,N*-dimetilformamida como disolvente a temperatura ambiente (Tabla 4.1, entrada 5), el rendimiento del producto de apertura nucleófila (*S*)-**19** aumentó hasta un 79%. Hay que destacar que en este caso pudo ser caracterizado un subproducto como el compuesto (*S*)-**5** con un 10% de rendimiento que, como se ha explicado en el capítulo anterior, implica el ataque del oxígeno carbonílico de la *N,N*-dimetilformamida y posterior hidrólisis.

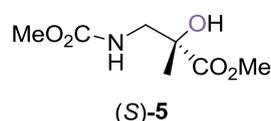


Figura 4.6. Estructura del compuesto (*S*)-**5**.

Se intentó aislar el compuesto intermedio con el resto sulfámico antes de realizar la hidrólisis (Figura 4.7) mediante extracciones, cristalizaciones y columna cromatográfica, pero no fue posible.

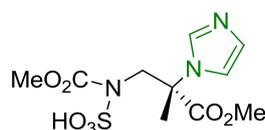


Figura 4.7. Estructura del posible compuesto intermedio con el grupo sulfámico.

Al realizar un experimento de ^1H RMN al crudo de la reacción antes de la etapa de hidrólisis, se observó la presencia en un alto porcentaje del producto de apertura nucleófila (*S*)-**19** (Figura 4.8b).

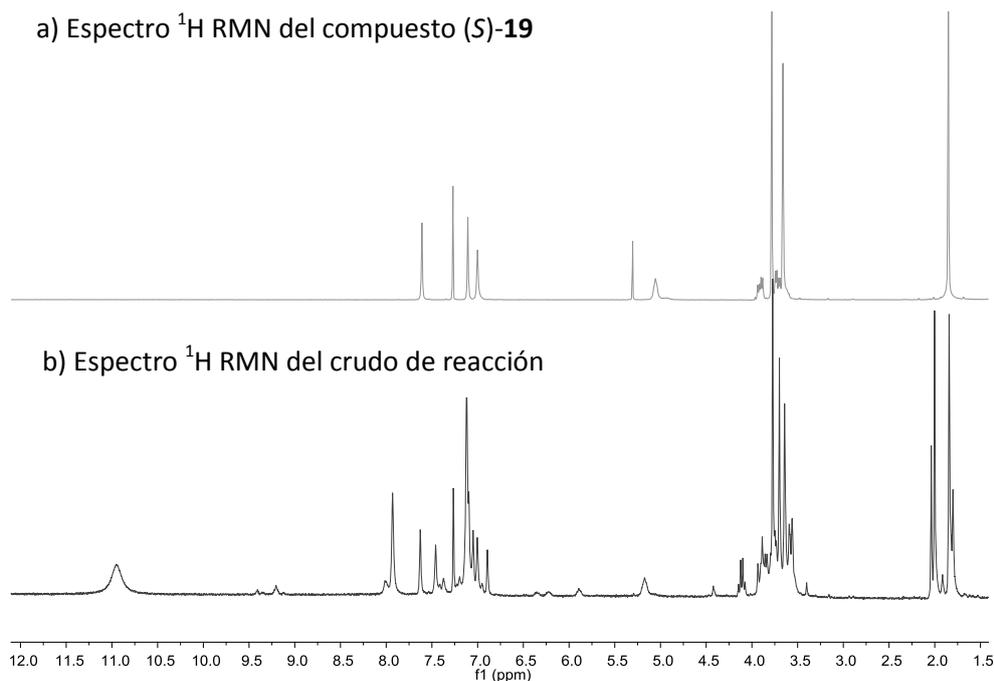


Figura 4.8. Espectros de ^1H RMN del compuesto (S)-19 puro (a) y del crudo de la reacción de apertura nucleófila entre el sulfamidato (R)-1 y el imidazol.

También se estudió una muestra del crudo de reacción mediante espectrometría de masas, de cuyo espectro, además de obtener los picos correspondientes al compuesto (S)-19 y al intermedio con el resto sulfámico, se obtuvo una señal que corresponde al sulfonato de imidazol (Figura 4.9). La presencia de esta especie y el hecho de que por ^1H RMN se observe el compuesto (S)-19 se interpretó como que el exceso de imidazol que hay en el medio, una vez realizada la apertura del sulfamidato, ataca al resto sulfámico dando lugar al compuesto (S)-19. A diferencia del capítulo anterior, en donde la aminólisis del resto sulfámico se producía de forma total por parte de la amina aromática, en este caso, la aminólisis sucede parcialmente y es necesaria la etapa de hidrólisis para transformar todo el producto de apertura al compuesto (S)-19.

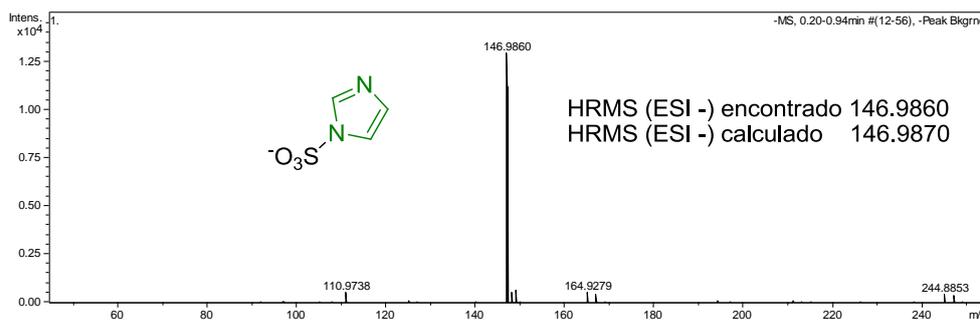
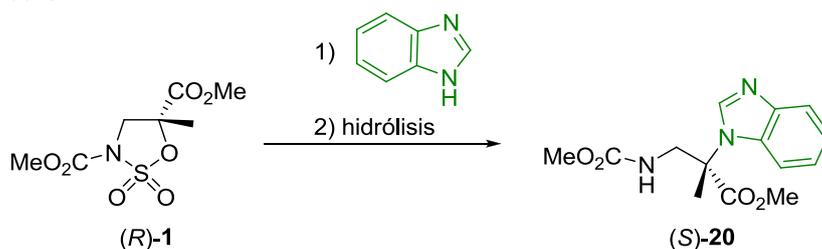


Figura 4.9. Espectro de masas (ESI -) del sulfonato de imidazol obtenido de una muestra del crudo de la reacción entre el sulfamidato (*R*)-1 y el imidazol.

4.2.2 - Reactividad frente a derivados de imidazol y pirazol

Se continuó el estudio de esta reacción enfrentado el sulfamidato (*R*)-1 al benzimidazol, que es peor nucleófilo que el imidazol. Empleamos las mejores condiciones obtenidas para el imidazol, que implican el empleo de *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente, obteniendo un rendimiento moderado para el producto de apertura y la presencia de varios subproductos (Tabla 4.2, entrada 1). Se observó que el hecho de aumentar la temperatura utilizando *N,N*-dimetilformamida empeoró más el resultado (Tabla 4.2, entrada 2), por lo que se optó por cambiar el disolvente a acetonitrilo.

Así, se logró obtener el producto (*S*)-20 con un 60% de rendimiento cuando se añadieron 3 equivalentes de benzimidazol en acetonitrilo a reflujo durante 48 horas (Tabla 4.2, entrada 5). Como en el caso anterior, para la obtención del producto de apertura es necesaria una etapa de hidrólisis y los rendimientos expuestos son de los compuestos puros después de columna cromatográfica.

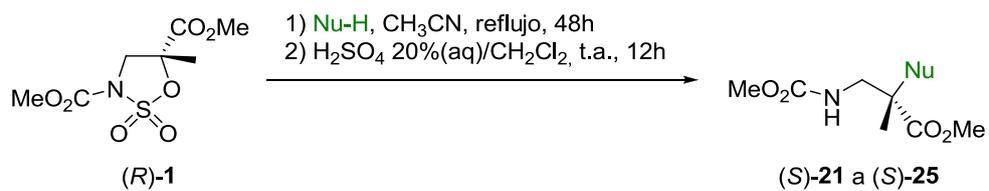
Tabla 4.2. Resultados del estudio de reactividad del sulfamidato (*R*)-1 frente a benzimidazol.

	Eq.	Disolvente	T (°C)	Tiempo (h)	Rto
1	2	DMF	t.a.	48	30%
2	2	DMF	50	24	9%
3	2	CH ₃ CN	50	24	38%
4	2	CH ₃ CN	reflujo	48	47%
5	3	CH ₃ CN	reflujo	48	60%

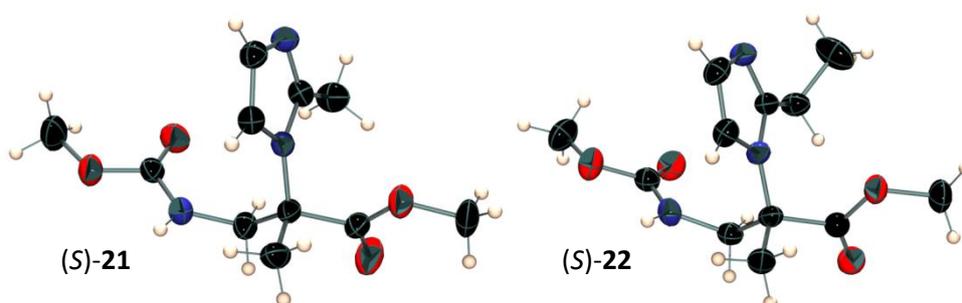
Teniendo en cuenta estos experimentos, extendimos esta reactividad al pirazol y a diferentes imidazoles sustituidos en la posición 2, utilizando 3 equivalentes de nucleófilo en acetonitrilo a reflujo.

Cuando el imidazol estaba sustituido en la posición 2 por un grupo metilo, etilo o isopropilo se obtuvieron rendimientos moderados para los correspondientes productos de apertura nucleófila (Tabla 4.3, entradas 1, 2 y 3). Las estructuras de los compuestos (*S*)-21 y (*S*)-22 se confirmaron mediante análisis de difracción de rayos X (Figura 4.10).

Extendimos esta reactividad utilizando otro heterociclo aromático nitrogenado como es el pirazol. En este caso llegamos a obtener hasta un 69% de rendimiento para el producto de apertura nucleófila (*S*)-24 (Tabla 4.3, entrada 4).

Tabla 4.3. Resultados del estudio de reactividad del sulfamidato (*R*)-1 frente al pirazol y diferentes imidazoles sustituidos en la posición 2.

	Nucleófilo (Nu-H)	Producto	Rto
1		(<i>S</i>)-21	62%
2		(<i>S</i>)-22	42%
3		(<i>S</i>)-23	48%
4		(<i>S</i>)-24	69%
5		(<i>S</i>)-25	29%

**Figura 4.10.** Representación ORTEP3 obtenida mediante difracción de rayos X de los compuestos (*S*)-21 y (*S*)-22.

En la última entrada de la Tabla 4.3 se recoge el resultado de la reacción de apertura del sulfamidato con el 2-bromoimidazol. En este caso, probablemente debido al mayor impedimento estérico causado por el tamaño del átomo de Br, tuvimos que forzar las condiciones estándar aumentando tanto el número de equivalentes de nucleófilo (6 equivalentes) como el tiempo de reacción (4 días). Aun así, obtuvimos el compuesto de apertura (*S*)-**25** con un rendimiento bajo (29%), pero que nos permitió obtener un monocristal apto para el análisis de difracción de rayos X (Figura 4.11). Esta estructura nos ha permitido confirmar, mediante el parámetro de Flack,²⁰ la configuración absoluta del centro quiral del compuesto (*S*)-**25** y así determinar la inversión de configuración del centro estereogénico en la reacción de apertura nucleófila sobre el centro cuaternario del sulfamidato (*R*)-**1**.

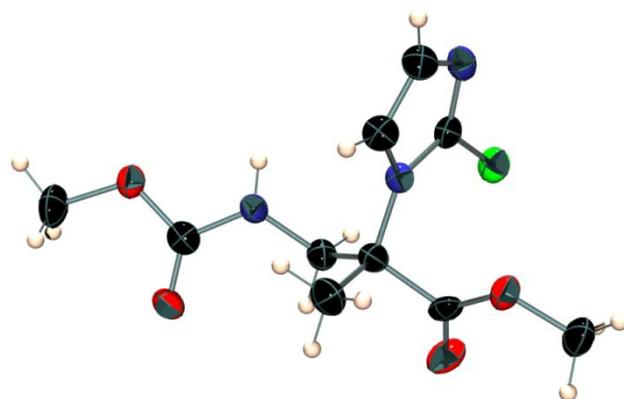


Figura 4.11. Representación ORTEP3 obtenida mediante difracción de rayos X del compuesto (*S*)-**25**.

Avanzamos en nuestro estudio buscando distintos patrones de sustitución en el imidazol. Así, cuando en el anillo de imidazol los sustituyentes alquilo se

²⁰ Flack, H. D., *Acta Crystallogr. A* **1983**, 39, 876-881.

encuentran en la posición 5 existe un equilibrio tautomérico que da lugar a dos posibles tautómeros²¹ (Figura 4.12).

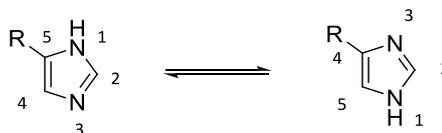


Figura 4.12. Equilibrio tautomérico de derivados de imidazol sustituidos en la posición 5.

Este equilibrio da la posibilidad de que cualquiera de los dos tautómeros posibles actúe de nucleófilo. En este contexto, se estudió la reactividad de dos derivados de imidazol sustituidos en la posición 5, como son el 4(5)-metilimidazol y el 2,4(5)-dimetilimidazol (Figura 4.13), frente al sulfamidato (*R*)-**1** en las condiciones optimizadas anteriormente.

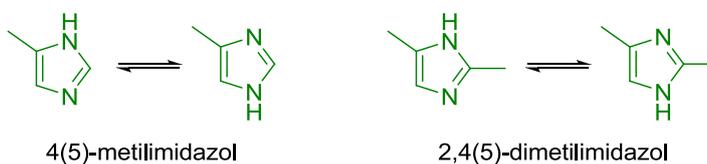
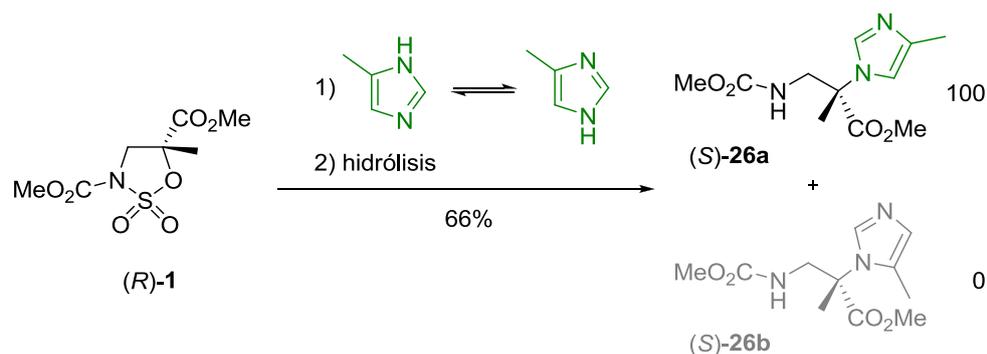


Figura 4.13. Estructuras del 4(5)-metilimidazol y del 2,4(5)-dimetilimidazol.

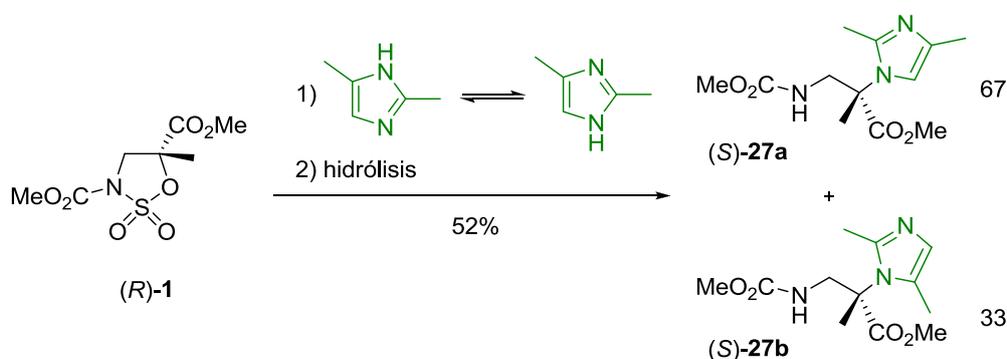
En el caso del 4(5)-metilimidazol (Esquema 4.8) se encontró de forma exclusiva el compuesto (*S*)-**26a**, que se corresponde con el producto de apertura nucleófila del isómero 4-metilimidazol, que es el que tiene el nitrógeno nucleófilo menos impedido estéricamente.

²¹ (a) Minkin, V. I.; Garnovskii, A. D.; Elguero, J.; Katritzky, A. R.; Denisko, O. V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2000**, *76*, 157-323. (b) Alkorta, I.; Elguero, J. E.; Liebman, J. F. *Struct. Chem.* **2006**, *17*, 439-444.



Esquema 4.8

En cambio, cuando la reacción se probó con el 2,4(5)-dimetilimidazol (Esquema 4.9) se encontraron los dos posibles productos de apertura, el (S)-27a y el (S)-27b en una proporción 67:33 a favor del producto que procede del tautómero cuyo nitrógeno presenta menor impedimento estérico.



Esquema 4.9

El rendimiento global de la reacción para ambos isómeros fue del 52%, pudiéndose aislar por cromatografía de columna el isómero (S)-27a con un 36%. Este compuesto pudo ser caracterizado mediante experimentos de RMN bidimensionales COSY, HSQC y HMBC. En la Figura 4.14 se representa el experimento de HMBC que permite dilucidar que el compuesto que se aisló correspondía al (S)-27a ya que se observa una $^4J_{H-C}$ que no puede darse en su isómero (S)-27b.

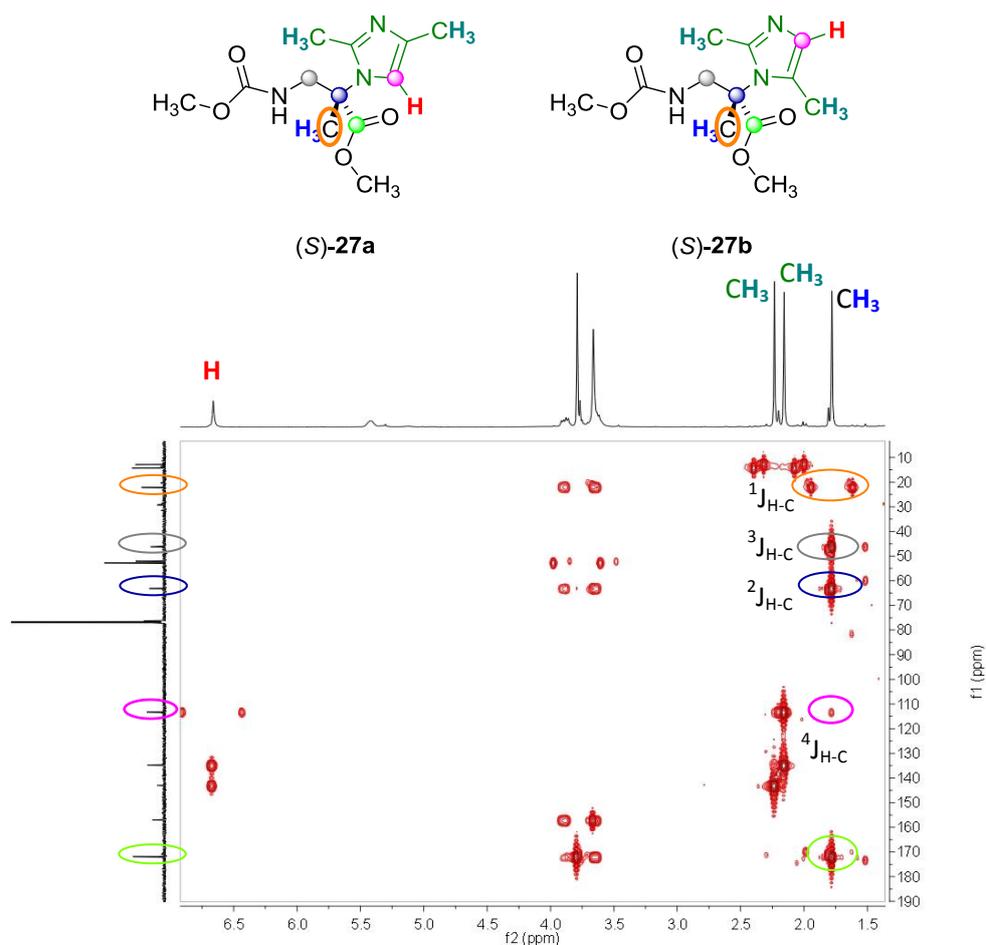
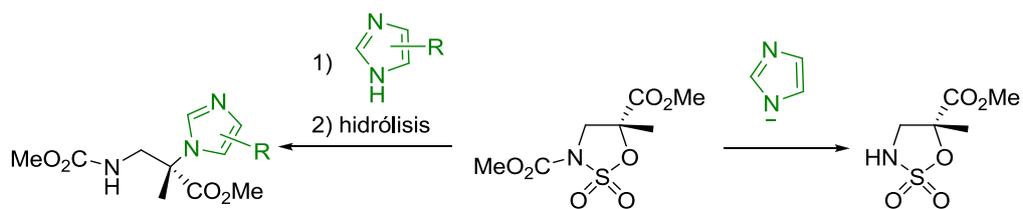


Figura 4.14. Experimento HMBC del compuesto (S)-27a.

Hasta este momento se ha demostrado la alta versatilidad del sulfamidato (R)-1 para ser atacado por diferentes imidazoles y derivados.

En resumen, el sulfamidato (R)-1 al enfrentarse con nucleófilos nitrogenados heterocíclicos como el imidazol y derivados, o el pirazol, en ausencia de base adicional, reacciona dando lugar al producto de apertura nucleófila, siendo necesaria una etapa de hidrólisis posterior. En cambio, cuando se utilizó la sal sódica del imidazol se obtuvo el compuesto de desprotección del grupo metilcarbamato (Esquema 4.10).



Esquema 4.10

De forma similar al estudio de basicidad y nucleofilia realizado para las aminas en el capítulo anterior, en las Tablas 4.4 y 4.5 se recogen los pK_{aH}^{22} de los ácidos conjugados de las especies representadas y los valores de nucleofilia de Mayr,²³ respectivamente, para los nucleófilos estudiados en este capítulo.

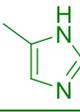
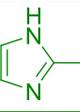
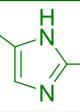
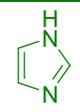
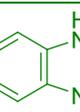
Tabla 4.4. Valores de pK_{aH} (25°C) en medio acuoso para los ácidos conjugados de los diferentes imidazoles estudiados.

	imidazoles	pK_{aH}
1		14.52
2		8.36
3		6.99
4		5.53
5		2.49

²² (a) Handbook of Chemistry and Physics 89 Edición, **2008**. (b) Walba, H.; Isensee, R. W. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2789-2791.

²³ (a) Baidya, M.; Brotzel, F.; Mayr, H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1929-1935. (b) Breugst, M.; Corral Bautista, F.; Mayr, H. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 127-137.

Tabla 4.5. Valores de los parámetros N y s_N en acetonitrilo de los diferentes imidazoles estudiados.

	imidazol	N, s_N
1		21.09, 0.51 ^a
2		11.79, 0.77
3		11.74, 0.76
4		11.51, 0.84
5		11.47, 0.79
6		10.50, 0.79 ^a

^a valores en DMSO

Al igual que sucedía con las aminas más básicas, en el caso del anión del imidazol que es el que tiene un mayor carácter básico (Tabla 4.4, entrada 1) y un mayor valor de nucleofilia (Tabla 4.5, entrada 1), dirige su reactividad frente al sulfamidato (*R*)-**1** hacia la *N*-desprotección.

4.3 - Determinación de la pureza enantiomérica

Para confirmar que el exceso enantiomérico del sulfamidato (*R*)-**1**, procedente de la dihidroxilación asimétrica de Sharpless (93% ee) se mantiene en el proceso de apertura nucleófila con imidazoles, hecho que sucede con nucleófilos oxigenados, azufrados y con aminas, como se ha visto en el capítulo 3, se intentó utilizar la técnica de resonancia magnética nuclear con reactivos de desplazamiento quiral.²⁴ Como reactivo de desplazamiento quiral se utilizó el quelato de europio (III) $\text{Eu}(\text{hfc})_3$,²⁵ que ya había sido utilizado en trabajos anteriores por nuestro grupo,^{17b} pero no pudo determinarse la relación enantiomérica ya que las señales de ^1H RMN no se separaron por completo.

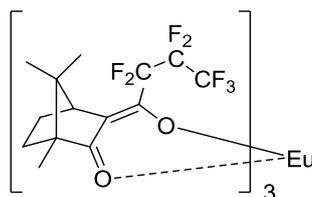


Figura 4.15. Estructura de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ (tris-3-[(heptafluoropropil)hidroximetileno]-(+)-canforato) de europio (III).

Además se probaron técnicas cromatográficas quirales, tanto de líquidos como de gases, sin obtener resultados satisfactorios con las columnas empleadas.

Al no conseguir determinar la pureza enantiomérica mediante estas técnicas decidimos derivatizar el producto de apertura con el imidazol, (*S*)-**19**, a la correspondiente amida de Mosher para poder utilizar la espectroscopia de ^{19}F RMN. Esta metodología fue empleada por el grupo del Prof. Fletcher²⁶ y

²⁴ Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441-1457.

²⁵ Fraser, R. R.; Petit, M. A.; Saunders, J. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1450-1451.

²⁶ Fletcher, S. R.; Baker, R.; Chambers, M. S.; Herbert, R. H.; Hobbs, S. C.; Thomas, S. R.; Verrier, H. M.; Watt, A. P.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1771-1778.

posteriormente en nuestro grupo se ha utilizado para la resolución enantiomérica de diversos compuestos.²⁷

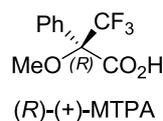
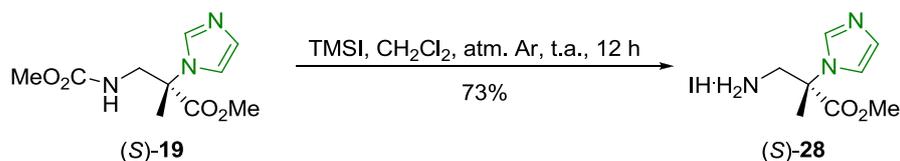
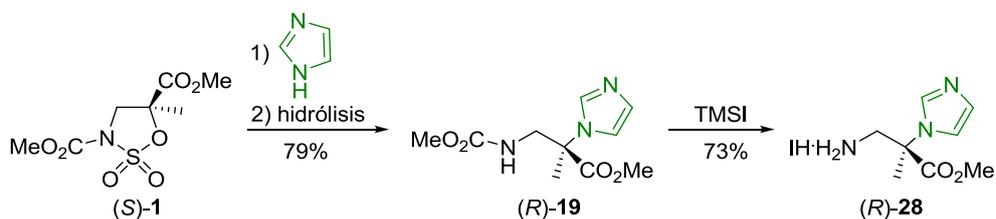


Figura 4.16. Estructura del ácido de Mosher (ácido (R)-(+)-metoxitri fluorometilfenilacético).

Para ello, partiendo del compuesto de apertura (S)-**19** se llevó a cabo la desprotección del grupo metilcarbamato utilizando TMSI en CH₂Cl₂,²⁸ obteniendo así el yodhidrato (S)-**28** con un 73% de rendimiento (Esquema 4.11).



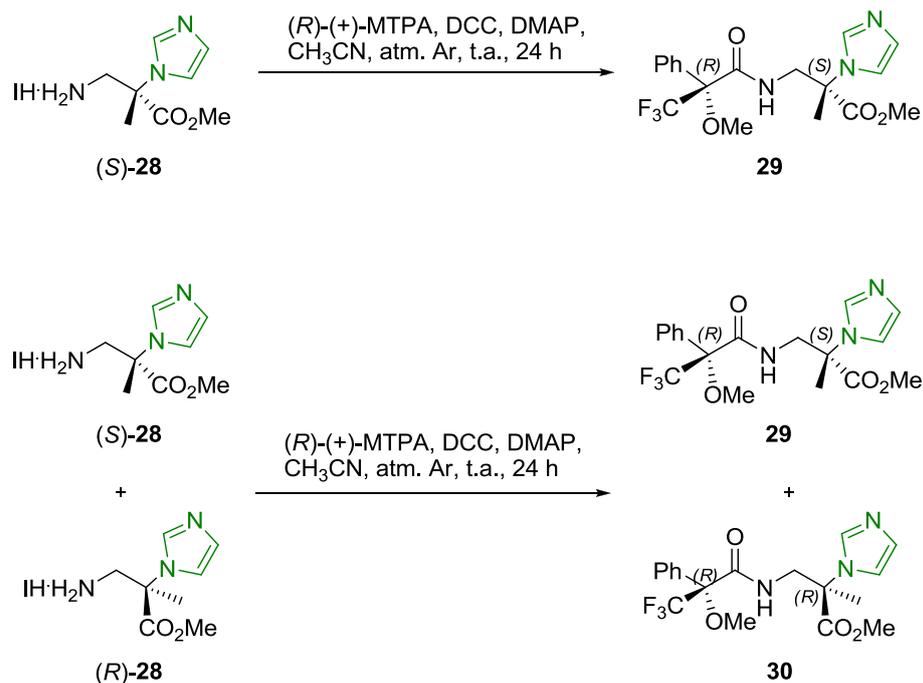
Se repitió la reacción de apertura nucleófila con imidazol partiendo del sulfamidato (S)-**1**, obteniendo así el compuesto de apertura (R)-**19**, con el que se operó igual que con su enantiómero para llegar al yodhidrato (R)-**28** (Esquema 4.12).



²⁷ (a) Avenzoza, A.; Barriobero, J. I.; Busto, J. H.; Cativiela, C.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 625-632. (b) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M.; Rodríguez, F. J. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 4241-4249. (c) Avenzoza, A.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J. M.; Sucunza, D.; Zurbano, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 949-957.

²⁸ Raucher, S.; Bray, B. L.; Lawrence, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 442-446.

Con ambos enantiómeros, (*S*)-**28** y (*R*)-**28**, se sintetizaron las correspondientes amidas de Mosher, en primer lugar partiendo del yodhidrato (*S*)-**28** y, en segundo lugar, se partió de una mezcla de ambos enantiómeros de proporción conocida. Se utilizó la metodología descrita en la bibliografía,²⁹ que implica el acoplamiento de la amina (*S*)-**28** con el ácido (*R*)-(+)-metoxitri fluorometilfenilacético [(*R*)-(+)-MTPA] en presencia de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP), para obtener la amida de Mosher **29**. Una mezcla de las aminas (*S*)-**28** y (*R*)-**28** (3:1) fue tratada de igual modo para obtener una mezcla de las amidas **29** y **30** (Esquema 4.13).



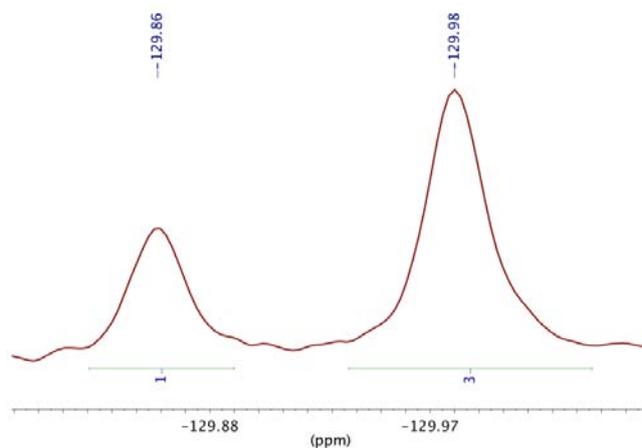
Esquema 4.13

Del análisis de los espectros de ¹⁹F RMN de las amidas de Mosher procedentes de ambas reacciones (Figura 4.17), se observó que el exceso

²⁹ Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549.

enantiomérico procedente del sulfamidato de partida se mantenía en la reacción de apertura nucleófila.

a) Amidas **29** y **30**



b) Amida **29**

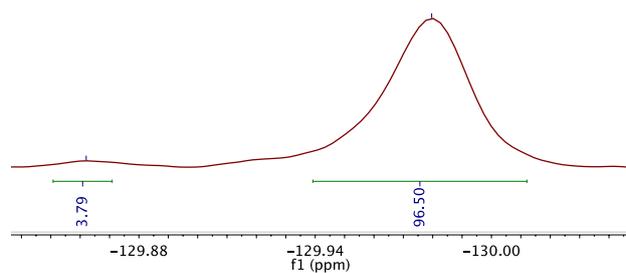


Figura 4.17. Espectros de ^{19}F RMN de la mezcla de amidas **29** y **30** (a) y de la amida **29** (b).

4.4 - Aplicaciones sintéticas

A la vista de los resultados obtenidos para la reacción de apertura nucleófila del sulfamidato (*R*)-**1** con diversos imidazoles, se optó por darles una aplicabilidad sintética. En este sentido, se exploró la utilidad de esta metodología en la síntesis de nuevos β -aminoácidos y bis-aminoácidos con puente imidazol.

4.4.1 - Síntesis de un nuevo β -aminoácido análogo de la histidina

Al principio de este capítulo se ha comentado la importancia del aminoácido histidina (His), debida principalmente a que su anillo aromático se encuentra estratégicamente localizado en péptidos con diversas actividades biológicas, como en la angiotensina (regulador de la presión sanguínea)³⁰ y en importantes hormonas para el desarrollo humano como la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH).³¹ La particularidad de sus propiedades químicas viene dada por el anillo de imidazol, que le permite las interacciones con iones metálicos en gran variedad de sistemas biológicos, como en el factor de crecimiento de células hepáticas (GHL)³² o en la mioglobina, que es una hemoproteína que actúa como almacén de oxígeno intracelular³³ (Figura 4.18).

³⁰ Schiavone, M. T.; Santos, R. A. S.; Brosnihan, K. B.; Khosla, M. C.; Ferrario, C. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 4095-4098.

³¹ Seeburg, P. H.; Adelman, J. P. *Nature* **1984**, *311*, 666-668.

³² Pickart, L.; Freedman, J. H.; Loker, W. J.; Peisach, J.; Perkins, C. M.; Stenkamp, R. E.; Weinstein, B. *Nature* **1980**, *288*, 715-717.

³³ (a) Springer, B. A.; Sligar, S. G.; Olson, J. S.; Phillips, G. N., Jr. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 699-714. (b) Collman, J. P.; Boulatov, R.; Sunderland, C. J.; Fu, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 561-588.

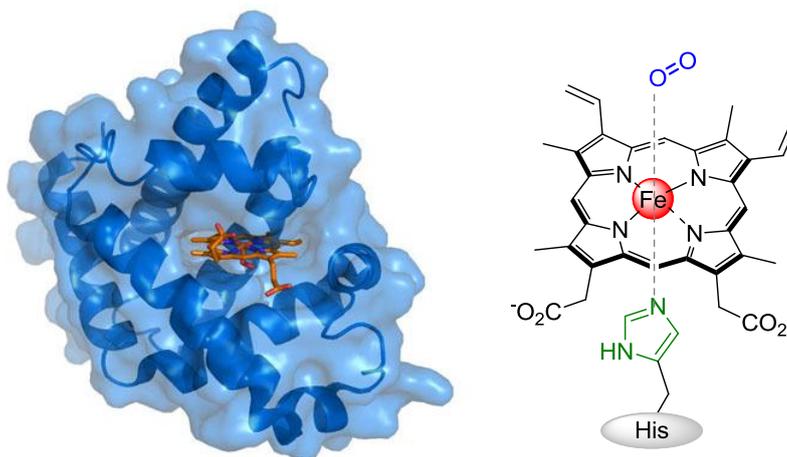


Figura 4.18. Estructura terciaria de la mioglobina y representación del grupo hemo de la mioglobina captando una molécula de O₂ estabilizado por un residuo de histidina.

A pesar de su gran importancia en diversas actividades biológicas, no es uno de los aminoácidos más estudiado. Aun así, existen varios análogos de la histidina que incorporan pequeñas modificaciones en su estructura. A modo de resumen, se recogen en la Figura 4.19 los más significativos.³⁴

³⁴ Stefanucci, A.; Pinnen, F.; Feliciani, F.; Cacciatore, I.; Lucente, G.; Mollica, A. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12*, 2853-2890.

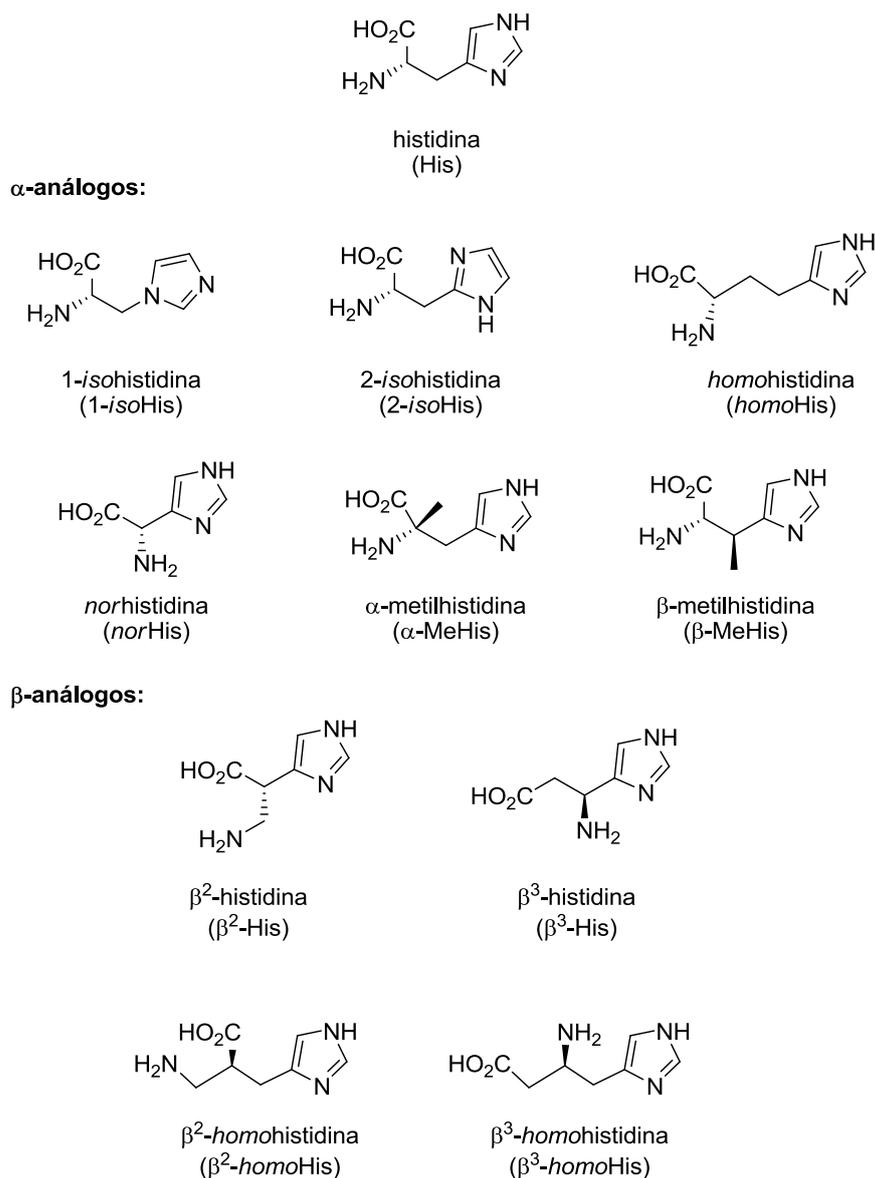
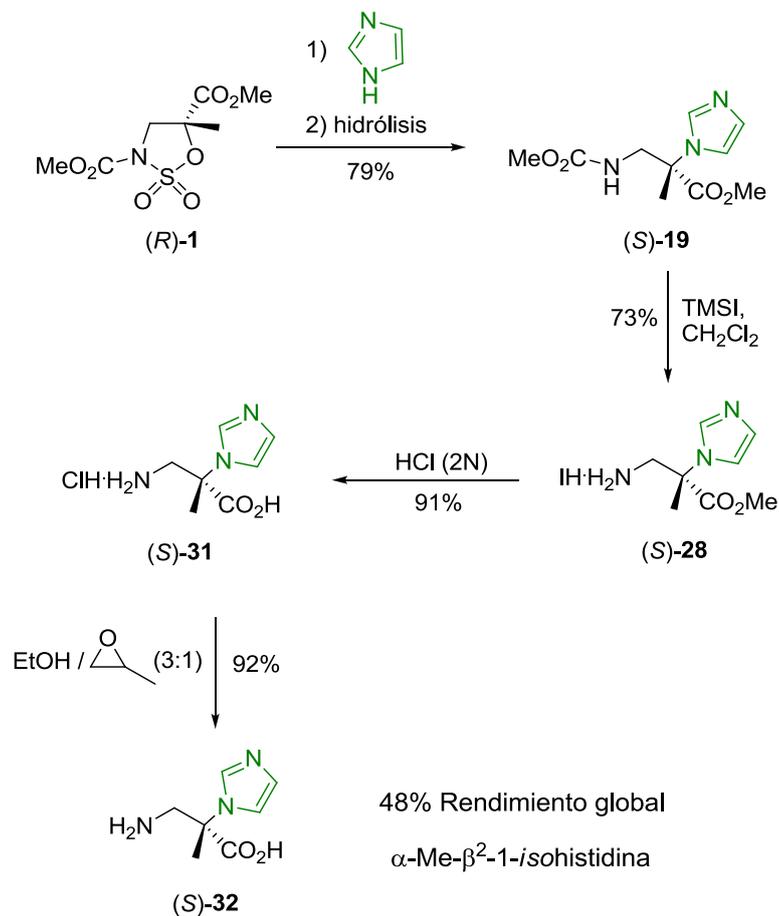


Figura 4.19. Estructura de la histidina y de diversos α y β-aminoácidos análogos de la histidina.

Aplicando la metodología de apertura de sulfamidatos cíclicos se pudo obtener un nuevo análogo de la histidina.

Para ello, se procedió a desproteger del producto de apertura con imidazol (*S*)-**19** el grupo metilcarbamato, mediante TMSI en diclorometano, y el éster metílico, mediante una hidrólisis ácida con ácido clorhídrico 2N a 50°C. Se obtuvo el aminoácido libre (*S*)-**32**, tras tratar el clorhidrato (*S*)-**31** con una mezcla de óxido de propileno/etanol (1:3), con un 48% de rendimiento global desde el sulfamidato de partida (Esquema 4.14). Siguiendo la nomenclatura que se aplica a este tipo de compuestos,³⁵ el nombre del compuesto (*S*)-**32** es α -metil- β^2 -1-*isohistidina*.



Esquema 4.14

³⁵ McNaught, A. D.; Wilkinson, A. *Compendium of Chemical Terminology: IUPAC Recommendations*, 2nd ed.; Blackwell Scientific Publications: Oxford, UK, 1997, p.43.

4.4.2 - Síntesis de un derivado de un nuevo bis-aminoácido análogo de la histidinoalanina

Como se ha comentado en el capítulo de *Antecedentes*, en nuestro grupo ya se utilizó la estrategia de apertura de sulfamidatos para llegar al bis-aminoácido α -metilnorlantionina,^{17c} análogo de los bis- α -aminoácidos naturales lantionina y β -metillantionina, característicos de algunos péptidos con actividad antibiótica.

Otro de los bis-aminoácidos más relevantes es la histidinoalanina (HAL), que fue aislada por primera vez en 1982 por Fujimoto y colaboradores.³⁶ Este compuesto está formado por un residuo de histidina (His) unido covalentemente por un nitrógeno del imidazol al carbono beta de un residuo de alanina (Ala). Existen dos regioisómeros (τ -HAL y π -HAL) dependiendo de qué nitrógeno de la histidina es el que se enlaza al carbono de la alanina (Figura 4.20).

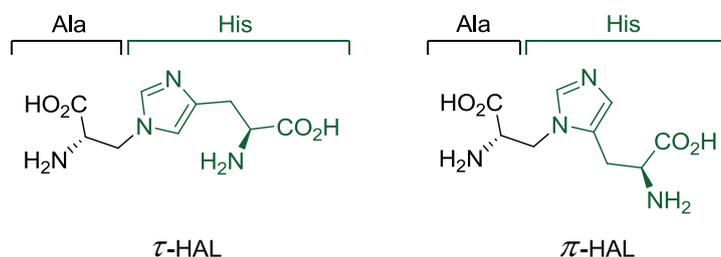


Figura 4.20. Estructuras de los dos regioisómeros de la histidinoalanina.

Ambos regioisómeros se han encontrado en productos lácteos al ser calentados o tratados con álcali³⁷ y en fosfoproteínas de moluscos bivalvos donde forman parte del proceso de mineralización.³⁸ También se hallan en tejidos

³⁶ Fujimoto, D.; Hiram, M.; Iwashita, T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1982**, *104*, 1102-1106.

³⁷ (a) Henle, T.; Walter, A. W.; Klostermeyer, H. Z. *Lebensm. Unters. Forsch.* **1993**, *197*, 114-117. (b) Walter, A. W.; Henle, T.; Haessner, R.; Klostermeyer, H. Z. *Lebensm. Unters. Forsch.* **1994**, *199*, 243-247.

³⁸ (a) Sass, R. L.; Marsh, M. E. *Methods Enzymol.* **1984**, *106*, 351-355. (b) Marsh, M. E. *Biochemistry* **1986**, *25*, 2392-2396.

humanos como la dentina³⁹ o el tejido conectivo,³⁶ donde sus niveles están relacionados con la edad. Pero es en la familia de las teonelamidas donde se ha encontrado el residuo de histidinoalanina.

Las teonelamidas son péptidos bicíclicos que se caracterizan por tener un residuo puente de histidinoalanina, y que fueron aislados de esponjas marinas del género *Theonellas* y caracterizados por los grupos de Fusetani⁴⁰ y Faulkner⁴¹ entre 1989 y 1998 (Figura 4.21).

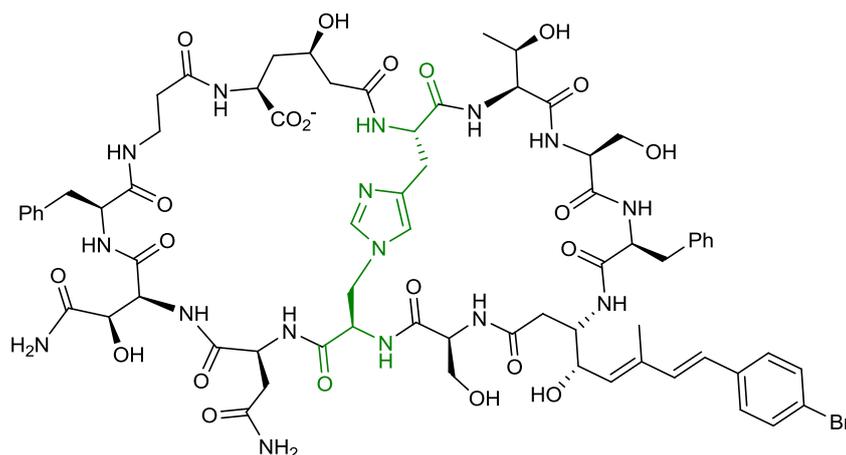


Figura 4.21. Estructura de la teonelamida F. En verde se resalta el residuo de histidinoalanina.

Han sido descritas varias actividades biológicas para las teonelamidas, pero el papel de la histidinoalanina no está claro, aunque diversos autores sugieren que es análogo al de los lantibióticos.

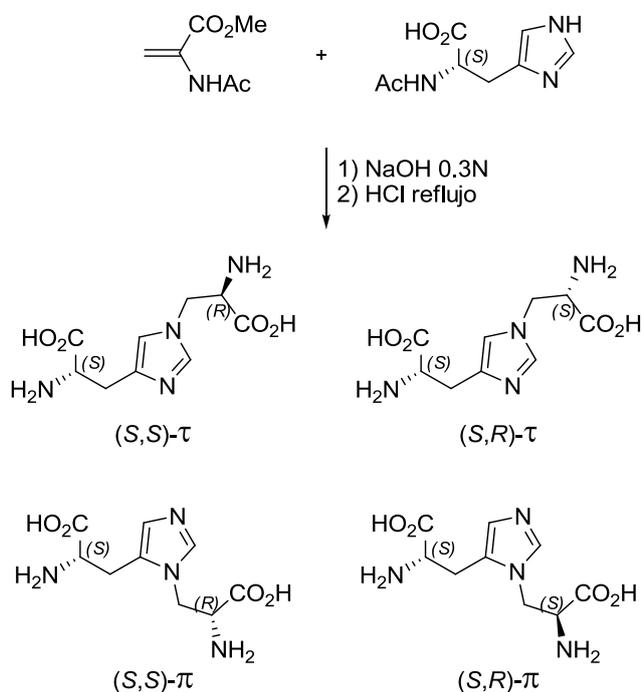
La síntesis de la histidinoalanina y sus derivados ha sido poco explorada principalmente por problemas de regioselectividad y bajo rendimiento. Existen

³⁹ Cloos, P. A. C.; Jensen, A. L. *Biogerontology* **2000**, *1*, 341-356.

⁴⁰ (a) Matsunaga, S.; Fusetani, N.; Hashimoto, K.; Walchli, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2582-2588. (b) Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1177-1181.

⁴¹ (a) Bewley, C. A.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4849-4852; (b) Bewley, C. A.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2644-2644; (c) Schmidt, E. W.; Bewley, C. A.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1254-1258.

tres metodologías que se basan en una adición conjugada de la histidina (nitrógeno del imidazol) a derivados deshidroaminoácidos.^{36,37a,42} Mediante esta vía se obtienen los dos regioisómeros, τ -HAL y π -HAL, como una mezcla diastereomérica (Esquema 4.15).

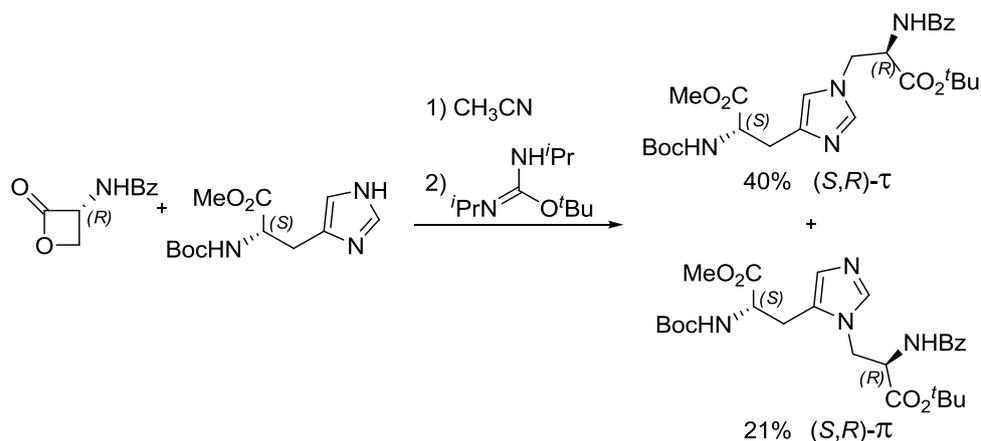


Esquema 4.15

También existe otra metodología que controla la configuración de los dos estereocentros que consiste en el ataque nucleófilo de la histidina a una β -lactona derivada de la D-serina⁴³ (Esquema 4.16).

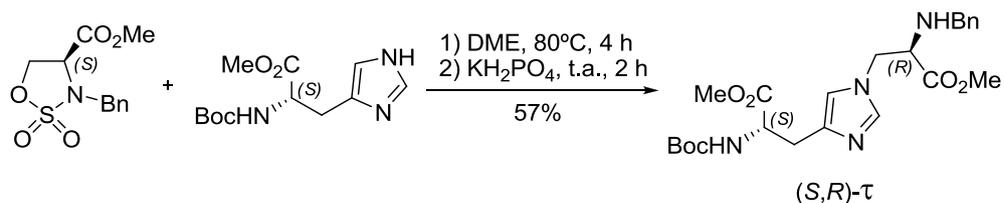
⁴² (a) Finley, J. W.; Friedman, M. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1977**, *86B*, 123-130. (b) Boschin, G.; D'Agostina, A.; Arnoldi, A. *Food Chem.* **2002**, *78*, 325-331.

⁴³ (a) Tohdo, K.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Pept. Chem.* **1992**, 7-12. (b) Tohdo, K.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Synlett* **1994**, 247-249.



Esquema 4.16

Por último, y como se ha comentado anteriormente en el capítulo de *Antecedentes*, recientemente el grupo de la profesora C. Taylor sintetizó la histidinoalanina utilizando como estrategia sintética la apertura nucleófila de sulfamidatos cíclicos.⁴⁴ Partiendo de un sulfamidato derivado de la serina y utilizando como nucleófilo la histidina convenientemente protegida obtuvo el regioisómero τ -HAL (Esquema 4.17).



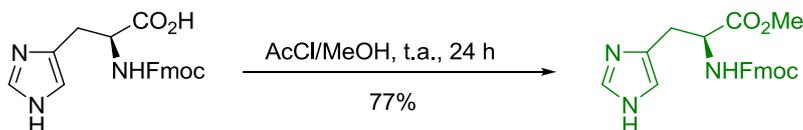
Esquema 4.17

Paralelamente, de forma independiente, y con el fin de obtener la síntesis de nuevos análogos del bis-aminoácido histidinoalanina, utilizamos la metodología descrita en los capítulos anteriores pero empleando, en esta ocasión, Fmoc-L-His-OMe como nucleófilo sobre el sulfamidato (R)-1.⁴⁵ El Fmoc-L-His-OMe fue

⁴⁴ Taylor, C. M.; De Silva, S. T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5703-5708.

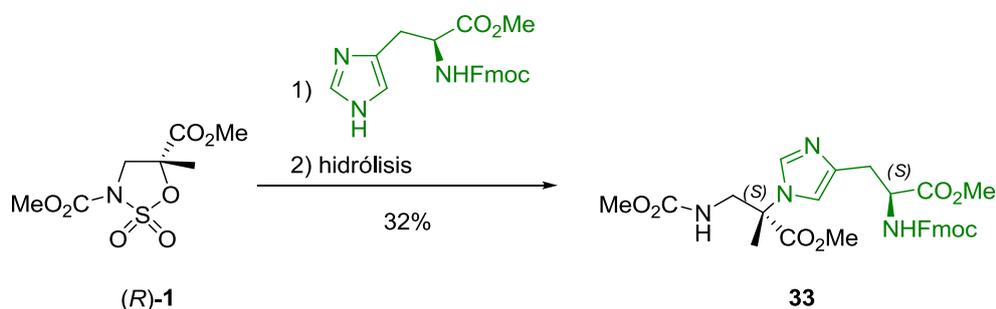
⁴⁵ Mata, L.; Jiménez-Osés, G.; Avenoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4034-4042.

preparado a partir de Fmoc-L-His-OH comercial usando una mezcla de cloruro de acetilo en metanol (Esquema 4.18).



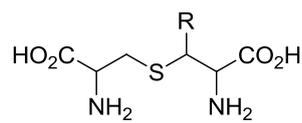
Esquema 4.18

La reacción de apertura nucleófila se llevó a cabo con tres equivalentes de Fmoc-L-His-OMe en acetonitrilo a reflujo (Esquema 4.19). El compuesto **33** se obtuvo con un 32% de rendimiento, después de columna cromatográfica, como único compuesto de apertura nucleófila.

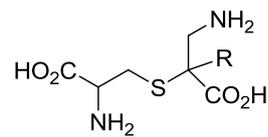


Esquema 4.19

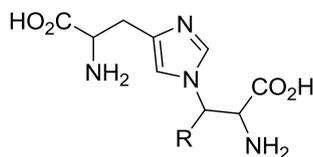
Este compuesto **33** puede ser considerado como un derivado protegido de τ -HAL que implica un enlace covalente entre el nitrógeno del imidazol del α -aminoácido His con el carbono α del β -aminoácido β -Ala, con la peculiaridad de tener un centro estereogénico cuaternario, cuya configuración es controlada en la reacción de sustitución nucleófila. De esta forma, este derivado puede ser nombrado como *Menor*- τ -HAL, en comparación a su equivalente derivado de lantionina (*Menor*LAN) (Figura 4.22).



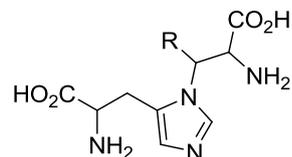
LAN (R = H)
MeLAN (R = Me)



*nor*LAN (R = H)
*Menor*LAN (R = Me)



τ -HAL (R = H)
Me- τ -HAL (R = Me)

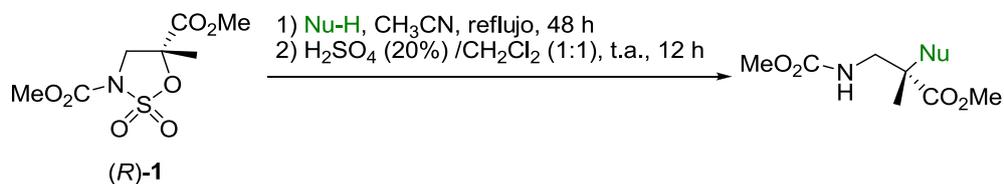


π -HAL (R = H)
Me- π -HAL (R = Me)

Figura 4.22. Estructuras de lantionina y derivados e histidinoalanina y derivados.

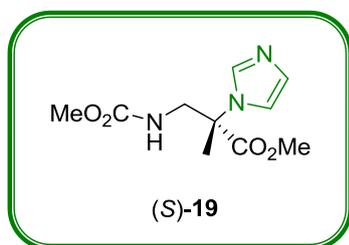
4.5 - Parte experimental

Procedimiento general para la apertura de sulfamidatos con imidazoles y pirazol [de (S)-19 a (S)-27]



El sulfamidato (R)-1 (1 eq.) y el heterociclo correspondiente (3 eq.) se disuelven en DMF a temperatura ambiente o en CH₃CN a reflujo, y la mezcla se deja agitando durante 48 h. A continuación, se evapora el disolvente y el residuo se disuelve en una mezcla H₂SO₄ 20% ac./CH₂Cl₂ (1:1, 5 mL) y se deja agitando vigorosamente durante 12 h a temperatura ambiente. Después, se neutraliza con bicarbonato sódico hasta que cese la efervescencia. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con AcOEt (3 x 15 mL). Las fases orgánicas se reúnen, se secan con Na₂SO₄ anhidro y se concentran. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

(S)-2-(1H-Imidazol-1-il)-2-metil-3-metoxicarbonilaminopropanoato de metilo [(S)-19]]



Partiendo del sulfamidato (R)-1 (85 mg, 0.33 mmol) e imidazol (68 mg, 1.0 mmol), y utilizando DMF (4 mL) como disolvente a temperatura ambiente, se obtuvo el compuesto (S)-19 (64 mg, 79%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 67 - 69°C

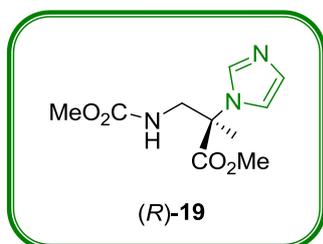
$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.02, CHCl₃): -53.9

HRMS (ESI+): encontrado: $[M+H]^+$ 242.1131
 calculado: 242.1135

^1H RMN (CDCl_3): δ (ppm): 1.85 (s, 3H, CH_3), 3.66 (s, 3H, NCO_2CH_3), 3.72 (dd, 1H, $J = 14.4$ Hz, $J = 6.2$ Hz, CH_2NH), 3.78 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.91 (dd, 1H, $J = 14.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, CH_2NH), 5.05 (s a, 1H, NH), 7.00 (s, 1H, arom), 7.11 (s, 1H, arom), 7.61 (s, 1H, arom).

^{13}C RMN (CDCl_3): δ (ppm): 20.8 (CH_3), 48.0 (CH_2NH), 52.5 (NCO_2CH_3), 53.3 (CO_2CH_3), 64.0 (CCH_3), 117.0, 129.7, 135.4 (arom), 157.1 (NCO_2CH_3), 171.2 (CO_2CH_3).

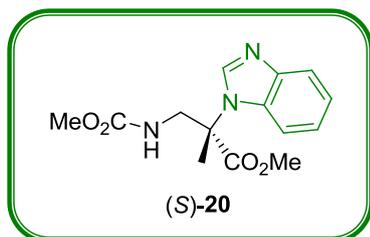
(R)-2-(1H-Imidazol-1-il)-2-metil-3-metoxicarbonilaminopropanoato de metilo
[(R)-19]



Partiendo del sulfamidato (S)-1 (56 mg, 0.22 mmol) e imidazol (45 mg, 0.66 mmol), utilizando DMF (4 mL) como disolvente a temperatura ambiente, se obtuvo el compuesto (R)-19 (42 mg, 79%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.03, CHCl_3): +54.4

HRMS (ESI+): encontrado: $[M+H]^+$ 242.1141
 calculado: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4^+$ 242.1135

(S)-2-(1H-Benzimidazol-1-il)-2-metil-3-metoxycarbonilaminopropanoato de metilo [(S)-20]

Partiendo del sulfamidato (*R*)-1 (92 mg, 0.36 mmol) y benzimidazol (129 mg, 1.09 mmol), utilizando CH₃CN (5 mL) como disolvente a reflujo, se obtuvo el compuesto (*S*)-20 (63 mg, 60%) como un sólido blanco.

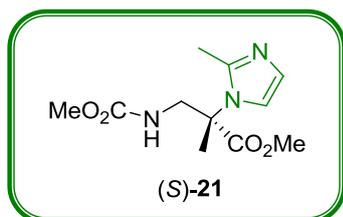
Punto de fusión: 126 - 128°C

$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.96, CHCl₃): -95.1

HRMS (ESI+): encontrado: [M+H]⁺ 292.1296
calculado: C₁₄H₁₈N₃O₄⁺ 292.1292

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm): 1.94 (s, 3H, CH₃), 3.56 (s, 3H, NCO₂CH₃), 3.65 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.79 (dd, 1H, *J* = 14.6 Hz, *J* = 6.1 Hz, CH₂NH), 4.08 (dd, 1H, *J* = 14.4 Hz, *J* = 7.3 Hz, CH₂NH), 4.94 (s a, 1H, NH), 7.09-7.24 (m, 3H, arom), 7.67-7.77 (m, 1H, arom), 7.98 (m, 1H, arom).

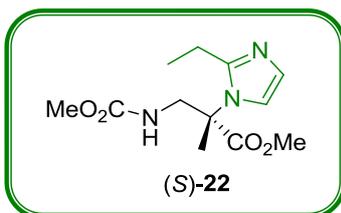
¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm): 21.2 (CH₃), 45.4 (CH₂NH), 52.5 (NCO₂CH₃), 53.2 (CO₂CH₃), 64.0 (CCH₃), 110.6, 120.9, 122.7, 123.4, (arom), 157.4 (NCO₂CH₃), 171.6 (CO₂CH₃).

(S)-2-Metil-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-3-metoxycarbonilaminopropanoato de metilo [(S)-21]

Partiendo del sulfamidato (*R*)-1 (103 mg, 0.41 mmol) y 2-metilimidazol (100 mg, 1.22 mmol), utilizando CH₃CN (5 mL) como disolvente a reflujo, se obtuvo el compuesto (*S*)-21 (64 mg, 62%) como un sólido blanco.

Punto de fusión:	122 - 124°C	Rayos X: Anexo II
$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.07, CHCl ₃):	-62.2	
HRMS (ESI+):	encontrado: [M+H] ⁺	256.1294
	calculado: C ₁₁ H ₁₈ N ₃ O ₄ ⁺	256.1292
¹ H RMN (CDCl ₃):	δ (ppm): 1.81 (s, 3H, CH ₃), 2.25 (s, 3H, CH _{3imi}), 3.65-3.70 (m, 4H, NCO ₂ CH ₃ , CH ₂ NH), 3.79 (s, 3H, CO ₂ CH ₃), 3.92 (dd, 1H, J = 14.3 Hz, J = 6.8 Hz, CH ₂ NH), 5.70-5.74 (m, 1H, NH), 6.87 (s, 1H, arom), 6.95 (s, 1H, arom).	
¹³ C RMN (CDCl ₃):	δ (ppm): 15.0 (CH _{3imi}), 22.7 (CH ₃), 46.6 (CH ₂ NH), 52.5 (NCO ₂ CH ₃), 53.2 (CO ₂ CH ₃), 63.7 (CCH ₃), 117.4, 126.8, 144.3 (arom), 157.6 (NCO ₂ CH ₃), 172.3 (CO ₂ CH ₃).	

(S)-2-(2-Etil-1H-imidazol-1-il)-2-metil-3-metoxycarbonilaminopropanoato de metilo [(S)-22]



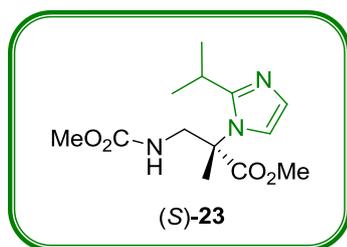
Partiendo del sulfamidato (*R*)-**1** (78 mg, 0.31 mmol) y 2-etilimidazol (88 mg, 0.92 mmol), utilizando CH₃CN (5 mL) como disolvente a reflujo, se obtuvo el compuesto (*S*)-**22** (35 mg, 42%) como un sólido blanco.

Punto de fusión:	123 - 125°C	Rayos X: Anexo II
$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.17, CHCl ₃):	-63.3	
HRMS (ESI+):	encontrado: [M+H] ⁺	270.1449
	calculado: C ₁₂ H ₂₀ N ₃ O ₄ ⁺	270.1448
¹ H RMN (CDCl ₃):	δ (ppm): 1.33 (m, 3H, CH _{3imi}), 1.81 (s, 3H, CH ₃), 2.35-2.55 (m, 2H, CH _{2imi}), 3.56-3.75 (m, 4H, CH ₂ NH, CO ₂ CH ₃), 3.79 (s,	

3H, CO₂CH₃), 3.87-3.92 (m, 1H, CH₂NH), 5.13 (s, 1H, NH), 6.95 (s, 1H, arom), 7.00 (s, 1H, arom).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm): 12.2 (CH_{3imi}), 21.5 (CH_{2imi}), 22.9 (CH₃), 41.7 (CH₂NH), 52.6 (NCO₂CH₃), 53.3 (CO₂CH₃), 63.6 (CCH₃), 116.9, 126.8, 149.3 (arom), 157.4 (NCO₂CH₃), 172.6 (CO₂CH₃).

(S)-2-(2-Isopropil-1H-imidazol-1-il)-2-metil-3-metoxicarbonilaminopropanoato de metilo [(S)-23]



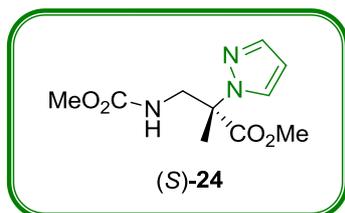
Partiendo del sulfamidato (*R*)-**1** (96 mg, 0.38 mmol) y 2-isopropilimidazol (125 mg, 1.14 mmol), utilizando CH₃CN (5 mL) como disolvente a reflujo, se obtuvo el compuesto (*S*)-**23** (52 mg, 48%) como un aceite incoloro.

[α]_D²⁰ (c 0.99, CHCl₃): -39.8

HRMS (ESI+): encontrado: [M+H]⁺ 284.1599
calculado: C₁₃H₂₂N₃O₄⁺ 284.1610

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm): 1.24 (m, 3H, CH_{3imi}), 1.27 (m, 3H, CH_{3imi}), 1.82 (s, 3H, CH₃), 2.55-2.63 (m, 1H, CH_{imi}), 3.59-3.66 (m, 4H, CH₂NH, CO₂CH₃), 3.79 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.92-3.97 (m, 1H, CH₂NH), 5.01-5.04 (m, 1H, NH), 6.89 (s, 1H, arom), 7.01 (s, 1H, arom).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm): 22.3 (CH_{3imi}), 22.8 (CH₃), 27.5 (CH_{imi}), 47.5 (CH₂NH), 52.5 (NCO₂CH₃), 53.1 (CO₂CH₃), 63.1 (CCH₃), 115.6, 127.2, 153.5 (arom), 157.2 (NCO₂CH₃), 172.8 (CO₂CH₃).

(S)- 2-Metil-3-metoxycarbonilamino-2-(1H-pirazol-1-il)-propanoato de metilo [(S)-24]

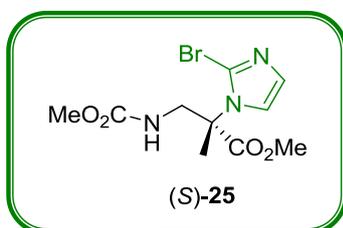
Partiendo del sulfamidato (*R*)-1 (70 mg, 0.28 mmol) y pirazol (56 mg, 0.83 mmol), y utilizando CH₃CN (4 mL) como disolvente a reflujo, se obtuvo el compuesto (*S*)-24 (46 mg, 69%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.15, CHCl₃): -46.9

HRMS (ESI+): encontrado: [M+Na]⁺ 264.0962
calculado: C₁₀H₁₅N₃O₄Na⁺ 264.0955

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm): 1.75 (s, 3H, CH₃), 3.57 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.66 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.93-4.05 (m, 2H, CH₂NH), 5.35 (s, 1H, NH), 6.25 (s, 1H, arom), 7.48 (s, 2H, arom).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm): 21.2 (CH₃), 47.2 (CH₂NH), 52.2 (NCO₂CH₃), 52.9 (CO₂CH₃), 67.3 (CCH₃), 105.9, 128.1, 139.7 (arom), 157.1 (NCO₂CH₃), 171.4 (CO₂CH₃).

(S)-2-(2-Bromo-1H-imidazol-1-il)-2-metil-3-metoxycarbonilaminopropanoato de metilo [(S)-25]

Partiendo del sulfamidato (*R*)-1 (81 mg, 0.32 mmol) y 2-bromoimidazol (282 mg, 1.92 mmol), utilizando CH₃CN (5 mL) como disolvente a reflujo, se obtuvo el compuesto (*S*)-25 (30 mg, 29%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 136 - 138°C Rayos X: Anexo II

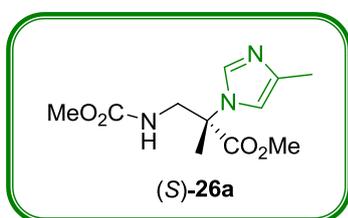
$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.01, CHCl₃): -69.1

HRMS (ESI+): encontrado: $[M+H]^+$ 320.0238
 calculado: $C_{10}H_{15}BrN_3O_4$ 320.0240

1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1.92 (s, 3H, CH_3), 3.78-3.84 (m, 4H, CO_2CH_3 , CH_2NH), 4.04 (dd, 1H, $J = 14.5$ Hz, $J = 6.9$ Hz, CH_2NH), 5.04 (s a, 1H, NH), 7.03 (s, 1H, arom), 7.11 (s, 1H, arom).

^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ (ppm): 22.7 (CH_3), 46.6 (CH_2NH), 52.8 (NCO_2CH_3), 53.5 (CO_2CH_3), 65.1 (CCH_3), 117.9, 120.5, 129.6 (arom), 157.5 (NCO_2CH_3), 171.7 (CO_2CH_3).

(S)-2-Metil-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-metoxycarbonilaminopropanoato de metilo [(S)-26a]



Partiendo del sulfamidato (*R*)-1 (87 mg, 0.34 mmol) y 4(5)-metilimidazol (85 mg, 1.03 mmol), utilizando CH_3CN (5 mL) como disolvente a reflujo, se obtuvo el compuesto (*S*)-**26a** (58 mg, 66%) como un aceite incoloro.

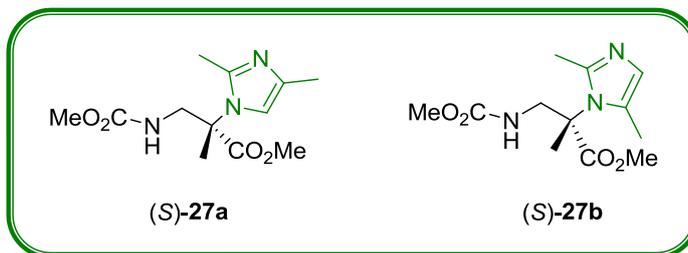
$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.15, $CHCl_3$): -50.5

HRMS (ESI+): encontrado: $[M+H]^+$ 256.1290
 calculado: $C_{11}H_{18}N_3O_4^+$ 256.1292

1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm): 1.74 (s, 3H, CH_3), 2.11 (s, 3H, CH_{3imi}), 3.59-3.64 (m, 4H, NCO_2CH_3 , CH_2NH), 3.69 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.82-3.87 (m, 1H, CH_2NH), 5.77 (s a, 1H, NH), 7.12 (s, 1H, arom), 7.42 (s, 1H, arom).

^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ (ppm): 13.1 (CH_{3imi}), 20.1 (CH_3), 47.4 (CH_2NH), 51.9 (NCO_2CH_3), 52.7 (CO_2CH_3), 63.4 (CCH_3), 113.1, 134.0, 137.9 (arom), 157.0 (NCO_2CH_3), 170.8 (CO_2CH_3).

(S)-2-(2,4-Dimetil-1*H*-imidazol-1-il)-2-metil-3-metoxycarbonilaminopropanoato de metilo y (S)- 2-(2,5-Dimetil-1*H*-imidazol-1-il)-2-metil-3-metoxycarbonilaminopropanoato de metilo [(S)-27a y (S)-27b]



Partiendo del sulfamidato (*R*)-**1** (112 mg, 0.44 mmol) y 2,4(5)-dimetilimidazol (127 mg, 1.33 mmol), utilizando CH₃CN (6 mL) como disolvente a reflujo, se obtuvo el compuesto (S)-**27a** (43 mg, 36%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.94, CHCl₃): -40.3

HRMS (ESI+): encontrado: [M+H]⁺ 270.1451
calculado: C₁₂H₂₀N₃O₄⁺ 270.1448

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm): 1.78 (s, 3H, CH₃), 2.16 (s, 3H, CH_{3imi}), 2.23 (s, 3H, CH_{3imi}), 3.62-3.71 (m, 4H, NCO₂CH₃, CH₂NH), 3.79 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.86-3.91 (m, 1H, CH₂NH), 5.41 (s, 1H, NH), 6.66 (s, 1H, arom).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm): 12.9 (CH_{3imi}), 14.3 (CH_{3imi}), 22.1 (CH₃), 46.3 (CH₂NH), 52.1 (NCO₂CH₃), 52.8 (CO₂CH₃), 63.2 (CCH₃), 113.3, 134.8, 143.0 (arom), 157.0 (NCO₂CH₃), 171.9 (CO₂CH₃).

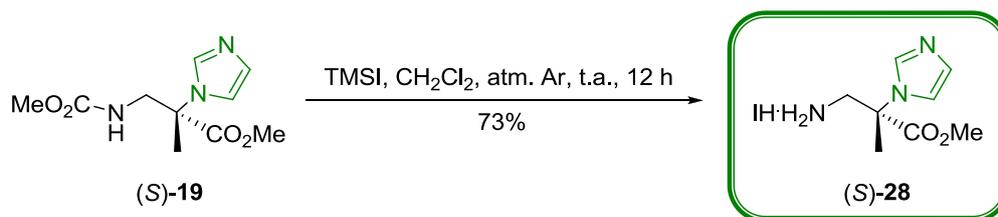
Los datos de RMN del compuesto (S)-**27b** fueron extraídos de una mezcla de ambos regioisómeros:

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 1.81 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH_{3imi}), 2.21 (s, 3H, CH_{3imi}), 3.60-3.63 (m, 1H, CH₂NH), 3.77 (s, 3H, NCO₂CH₃),

3.74 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.08-4.14 (m, 1H, CH₂NH), 5.19 (s, 1H, NH), 6.69 (s, 1H, arom).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm): 13.6 (CH₃imi), 14.7 (CH₃imi), 22.5 (CH₃), 46.6 (CH₂NH), 52.4 (NCO₂CH₃), 53.2 (CO₂CH₃), 63.8 (CCH₃), 113.3, 134.8, 143.0 (arom), 157.2 (NCO₂CH₃), 171.3 (CO₂CH₃).

Yodhidrato de (S)-3-amino-2-(1H-imidazol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo [(S)-28]



El compuesto (S)-19 (35 mg, 0.07 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (3 mL), bajo atmósfera inerte, y se añadió TMSI (17 μL, 0.14 mmol). Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este tiempo, a la mezcla de reacción se añadió MeOH (5 mL) y se dejó agitando durante 15 minutos. A continuación se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en H₂O (5 mL) y se lavó con CHCl₃/iPrOH (3:1) (2 x 5 mL). La fase acuosa se evaporó, y el residuo se redisolvió en H₂O (2 mL) para purificarlo a través de un cartucho de fase reversa Sep-pak C₁₈ y obtener, después de evaporación, el compuesto (S)-28 (33 mg, 73%) como un aceite amarillo.

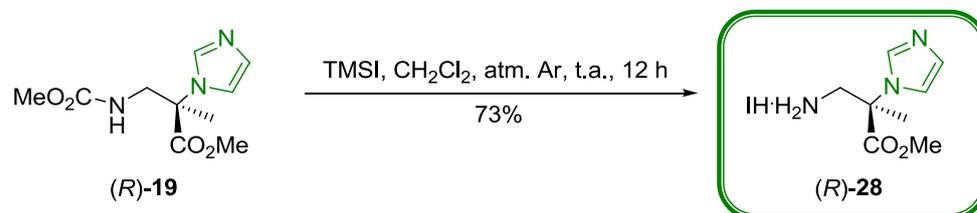
[α]²⁰_D (c 1.02, CH₃OH): +2.7

HRMS (ESI⁺): encontrado: [M+H]⁺ 184.1071
calculado: C₈H₁₄N₃O₂⁺ 184.1081

¹H RMN (CD₃OD): δ (ppm): 2.19 (s, 3H, CH₃), 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.03 (s, 2H, CH₂NH), 7.75 (s, 1H, arom), 8.00 (s, 1H, arom), 9.38 (s, 1H, arom).

^{13}C RMN (CD_3OD): δ (ppm): 21.9 (CH_3), 46.0 (CH_2NH), 55.6 (CO_2CH_3), 66.1 (CCH_3), 122.5, 122.6, 137.4 (arom), 169.6 (CO_2CH_3).

Yodhidrato de (R)-3-amino-2-(1H-imidazol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo [(R)-30]

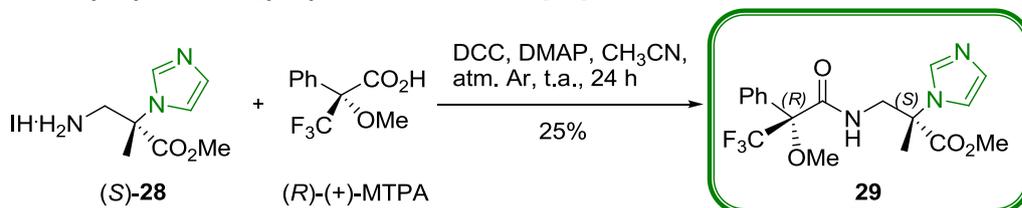


Seguendo el procedimiento que se describe para obtener el compuesto (S)-28, se partió del compuesto (R)-19 (30 mg, 0.12 mmol), y se obtuvo el compuesto (R)-28 (28 mg, 73%) como un aceite amarillo.

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.01, CH_3OH): -2.9

HRMS (ESI+):	encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+$	184.1074
	calculado: $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2^+$	184.1081

(S)-2-(1H-Imidazol-1-il)-2-metil-3-((R)-2-fenil-3,3,3-trifluoro-2-metoxipropanamido)propanoato de metilo [29]



El compuesto (S)-28 (29 mg, 0.10 mmol) se disolvió bajo atmósfera inerte en CH_3CN (1 mL) y se añadió DCC (21 mg, 0.10 mmol), DMAP (12 mg, 0.10 mmol) y (R)-(+)-MTPA (24 mg, 0.10 mmol) disuelto en CH_3CN (1 mL). Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 h. La suspensión blanca resultante se filtró para

eliminar la *N,N'*-diciclohexilurea y el residuo que se obtuvo de evaporar la disolución se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) para dar el compuesto **29** (9 mg, 25%) como un aceite amarillo.

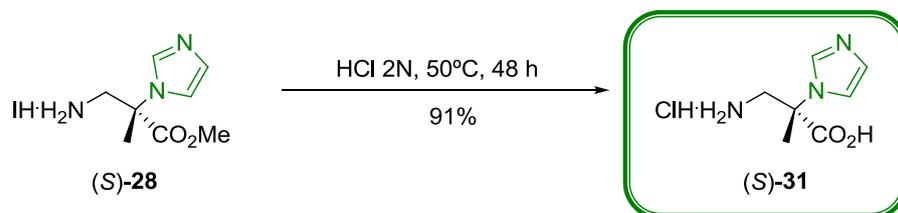
$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.96, CHCl₃): -4.1

HRMS (ESI+): encontrado: [M+H]⁺ 400.1460
calculado: C₁₈H₂₁F₃N₃O₄⁺ 400.1479

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm): 1.82 (s, 3H, CH₃), 3.31 (s, 3H, CH₃O), 3.77 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.88 (dd, 1H, *J* = 14.2 Hz, *J* = 6.2 Hz, CH₂NH), 4.08 (dd, 1H, *J* = 14.2 Hz, *J* = 7.2 Hz, CH₂NH), 7.02 (s, 1H, arom), 7.15 (s, 1H, arom), 7.40 (s, 5H, arom), 7.71 (s, 1H, arom).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm): 20.6 (CH₃), 46.1 (CH₂NH), 53.7 (CO₂CH₃), 63.8 (CCH₃), 100.2, 127.7, 128.9, 128.9, 132.1 (arom), 167.1 (NCO₂C), 169.4 (CO₂CH₃).

Clorhidrato del ácido (*S*)-3-amino-2-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metilpropanóico [(*S*)-**31**]

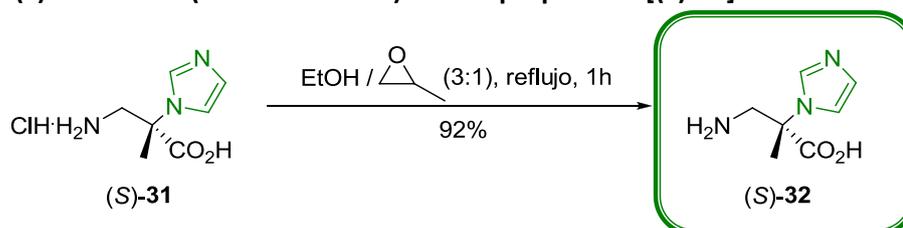


Se disolvió el compuesto (*S*)-**28** (55 mg) en HCl 2N (4 mL) y se agitó durante 48 h a 50°C. Se evaporó el disolvente y se redisolvió en H₂O (2 mL) para purificarlo a través de un cartucho de fase reversa Sep-pak C₁₈ y obtener, después de evaporación, el compuesto (*S*)-**31** (39 mg, 91%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.06, H₂O): +15.7

HRMS (ESI+):	encontrado: $[M+H]^+$	170.0928
	calculado: $C_7H_{12}N_3O_2^+$	170.0924
1H RMN (D_2O):	δ (ppm): 2.01 (s, 3H, CH_3), 3.72 (dd, 2H, $J = 57.9$ Hz, $J = 13.8$ Hz, CH_2NH), 7.60 (s, 1H, arom), 7.70 (s, 1H, arom), 9.01 (s, 1H, arom).	
^{13}C RMN (D_2O):	δ (ppm): 20.8 (CH_3), 45.4 0 (CH_2NH), 65.3 (CCH_3), 120.4, 120.7, 134.8 (arom), 175.0 (CO_2H).	

Ácido (S)-3-amino-2-(1H-imidazol-1-il)-2-metilpropanóico [(S)-32]

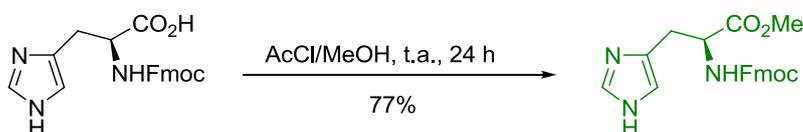


El compuesto (S)-31 (39 mg) se disolvió en una mezcla de etanol/óxido de propileno (3:1, 4 mL) y se tuvo a reflujo durante 1 h. El compuesto (S)-32 precipitó como un sólido blanco (25 mg, 92%).

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.08, H_2O):	+16.5	
HRMS (ESI+):	encontrado: $[M+H]^+$	170.0920
	calculado: $C_7H_{12}N_3O_2^+$	170.0924
1H RMN ($CDCl_3$):	δ (ppm): 1.89 (s, 3H, CH_3), 3.46 (m, 2H, CH_2NH), 7.24 (s, 1H, arom), 7.35 (s, 1H, arom).	
^{13}C RMN ($CDCl_3$):	δ (ppm): 21.2 (CH_3), 46.4 (CH_2NH), 63.8 (CCH_3), 126.1 (arom), 175.0 (CO_2H).	

(S)-2-(4'-((S)-2''-((9H-Fluoren-9-il)metoxicarbonilamino)-2'-metoxicarboniletil)-1H-imidazol-1-il)-2-metil-3-metoxicarbonilaminopropanoato de metilo [33]

Síntesis del nucleófilo Fmoc-L-His-OMe:



La histidina protegida con Fmoc (218 mg, 0.57 mmol) fue disuelta en una mezcla de MeOH/HCl, previamente preparada por adición de AcCl (0.12 mL) en MeOH (4 mL) a 0°C. La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se evaporó el disolvente y el crudo se disolvió en una disolución saturada de NaHCO₃ (5 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). La combinación de las fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó. El residuo que se obtuvo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5), para obtener el compuesto Fmoc-L-His-OMe (174 mg, 77%) como un sólido blanco.

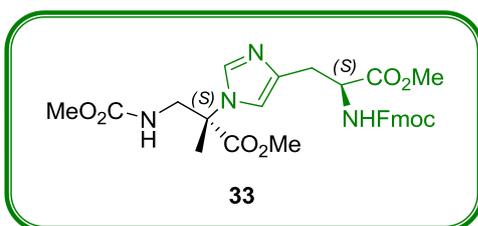
Punto de fusión: 113 - 115°C

[α]_D²⁰ (c 1.00, CHCl₃): +12.1

HRMS (ESI+): encontrado: [M+H]⁺ 392.1617
calculado: C₂₂H₂₂N₃O₄⁺ 392.1605

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm): 3.15 (s, 2H, CH₂), 3.71 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.23 (t, 1H, J = 7.09 Hz, CH), 4.37-4.39 (m, 2H, CH₂), 4.62-4.64 (m, 1H, CH), 6.19-6.23 (m, 1H, NH), 6.79 (s, 1H, arom), 7.31 (m, 2H, arom), 7.39 (m, 2H, arom), 7.57-7.62 (m, 3H, arom), 7.76 (m, 2H, arom).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm): 29.6 (CH₂), 47.2 (CH), 52.5 (CO₂CH₃), 54.1 (CH), 67.1 (CH₂), 120.0, 125.2, 127.1, 127.7, 135.1, 141.3, 143.9, 144.0 (arom), 156.2 (NCO₂CH₂), 172.2 (CO₂CH₃).

Síntesis del compuesto 33

Partiendo del sulfamidato (*R*)-**1** (116 mg, 0.46 mmol) y Fmoc-L-His-OMe (538 mg, 1.37 mmol), utilizando CH₃CN (6 mL) como disolvente a reflujo, se obtuvo el compuesto **33** (84 mg, 32%) como un sólido blanco, empleando el

procedimiento general para la apertura de sulfamidatos con imidazoles (ver página 132).

Punto de fusión: 61 - 63 °C

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.00, CH₃OH): -15.9

HRMS (ESI+): encontrado: [M+H]⁺ 565.2298
calculado: C₂₉H₃₃N₄O₈⁺ 565.2293

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm): 1.79 (s, 3H, CH₃), 3.08-3.09 (m, 2H, CH₂His), 3.57-3.68 (m, 4H, CO₂CH₃, CH₂NH), 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.79-3.87 (m, 1H, CH₂NH), 4.21-4.30 (m, 2H, CH₂Fmoc), 4.35-4.39 (m, 1H, CH_{Fmoc}), 4.62-4.67 (m, 1H, CH_{His}), 5.10-5.14 (m, 1H, NH), 6.34-6.36 (m, 1H, NH), 6.79 (s, 1H, arom), 7.30 (m, 2H, arom), 7.39 (m, 2H, arom), 7.52 (s, 1H, arom), 7.60-7.64 (m, 2H, arom), 7.75 (m, 2H, arom).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm): 20.9 (CH₃), 30.7 (CH₂His), 47.3 (CH_{Fmoc}), 48.2 (CH₂), 52.5 (CO₂CH₃), 52.7 (CO₂CH₃), 53.5 (CO₂CH₃), 54.3 (CH_{His}), 64.4 (CCH₃), 67.3 (CH₂Fmoc), 115.3, 120.1, 125.4, 125.5, 127.1, 127.2, 127.8, 135.6, 137.9, 141.4, 144.0, 144.2 (arom), 156.4, 157.3 (NCO₂), 171.2, 172.4 (CO₂CH₃).

5 REACTIVIDAD FRENTE A PIRIDINAS Y N-ALQUILIMIDAZOLES

5.1 Introducción

5.2 Estudio de reactividad

5.2.1 *Reactividad frente a piridina*

5.2.2 *Reactividad frente a derivados de piridina*

5.2.3 *Reactividad frente a N-alquilimidazoles*

5.3 Determinación de la pureza enantiomérica

5.4 Aplicaciones sintéticas

5.4.1 *Síntesis de nuevos β -aminoácidos*

5.4.2 *Síntesis de un nuevo derivado de bis-aminoácido*

5.4.3 *Síntesis de un carbeno de plata*

5.5 Parte experimental

5.1 - Introducción

La piridina es uno de los heterociclos aromáticos más importantes. Su estructura es análoga a la del benceno, reemplazando un grupo CH por un átomo de nitrógeno (Figura 5.1). Dicho átomo de nitrógeno posee un par de electrones que no participa en la aromaticidad del anillo y que le permite a la piridina comportarse como las aminas terciarias en procesos de cuaternización.¹ Así, cuando la piridina reacciona como nucleófilo forma el catión piridinio, manteniéndose la aromaticidad del anillo y adquiriéndose una carga formal positiva en el nitrógeno.²

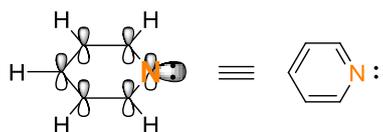


Figura 5.1. Estructura de la piridina.

Las sales de piridinio son compuestos muy versátiles que han sido empleados como catalizadores de transferencia de fase,³ iniciadores de polimerizaciones catiónicas,⁴ agentes antimicrobianos,⁵ inhibidores de enzimas,⁶ agentes acilantes,⁷ tintes y surfactantes (tensoactivos) catiónicos⁸ y líquidos

¹ (a) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, Wiley-Blackwell, UK, 5th ed.; **2010**, pp. 125-175. (b) Schlosser, M.; Mongin, F. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1161-1172. (c) Henry, G. D. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6043-6061.

² Sliwa, W. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 995-1048.

³ Lucchese, A. M.; Marzorati, L. *Quim. Nova.* **2000**, *23*, 641-652.

⁴ Atmaca, L.; Onen, A.; Yagci, Y. *Eur. Polym. J.* **2001**, *37*, 677-682.

⁵ Pernak, J.; Kalewska, J.; Ksycinska, H.; Cybulski, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 899-907.

⁶ (a) Eda, M.; Kurth, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2063-2068; (b) Palin, R.; Clark, J. K.; Cowley, P.; Muir, A. W.; Pow, E.; Prosser, A. B.; Taylor, R.; Zhang, M. Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2569-2572.

⁷ Scriven, E. F. V. *Chem. Soc. Rev.* **1983**, *12*, 129-133.

⁸ Pernak, J.; Rogoza, J. *Arkivoc* **2000**, *1*, 889-904.

iónicos.⁹ Son compuestos muy relevantes desde el punto de vista tanto teórico como práctico, ya que pueden ser usados como sintones en síntesis orgánica.¹⁰ En sus versiones quirales, cuando el nitrógeno del anillo se encuentra unido a un grupo quiral, han sido ampliamente utilizados en síntesis asimétrica como productos de partida para la obtención de dihidropiridinas,¹¹ tetrahidropiridinas¹² y piperidinas¹³ quirales, así como, de compuestos nitrogenados más complejos como alcaloides naturales¹⁴ o candidatos sintéticos a fármacos.^{6b}

Además, el anillo de piridina (o piridinio en su forma cuaternizada) se encuentra en la naturaleza formando parte de moléculas con destacadas actividades biológicas, como en el coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺ en su forma oxidada y NADH en su forma reducida) que participa en reacciones de oxidación-reducción en células vivas¹⁵ (Figura 5.2), en las vitaminas B₃ y B₆ o en alcaloides tóxicos como la nicotina¹⁶ (Figura 5.3).

⁹ (a) Chen, X.; Li, X.; Hu, A.; Wang, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1-14. (b) Luo, S.; Zhang, L.; Cheng, J.-P. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1184-1195. (c) Madaan, P.; Tiyaqi, V. K. *J. Oleo Sci.* **2008**, *57*, 197-215. (d) Payagala, T.; Armstrong, D. W. *Chirality* **2012**, *24*, 17-53.

¹⁰ (a) Loh, T. P.; Lye, P. L.; Wang, R. B.; Sim, K. Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7779-7783. (b) Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829-11830. (c) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borcharding, D. R. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 2953-2989. (d) Lemire, A.; Grenon, M.; Pourashraf, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3517-3520. (e) Lemire, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2747-2750. (f) Sun, Z.; Yu, S.; Ding, Z.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9300-9301. (g) Fernández-Ibáñez, M. A.; Maciá, B.; Pizzuti, M. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 9339-9341. (h) Donohoe, T. J.; Connolly, M. J.; Walton, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5562-5565.

¹¹ Wong, Y. S.; Marazano, C.; Gnecco, D.; Das, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 707-710.

¹² Mehmandoust, M.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1185-1187.

¹³ Diez, A.; Vilaseca, L.; López, I.; Rubiralta, M.; Marazano, C.; Grierson, D. S.; Husson, H. P. *Heterocycles* **1991**, *32*, 2139-2149.

¹⁴ Comins, D. L.; Joseph, P.; Boehring, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4719-4728.

¹⁵ Lin, H. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2541-2554.

¹⁶ Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, Wiley-Blackwell, UK, 5th ed.; **2010**, pp. 630-638.

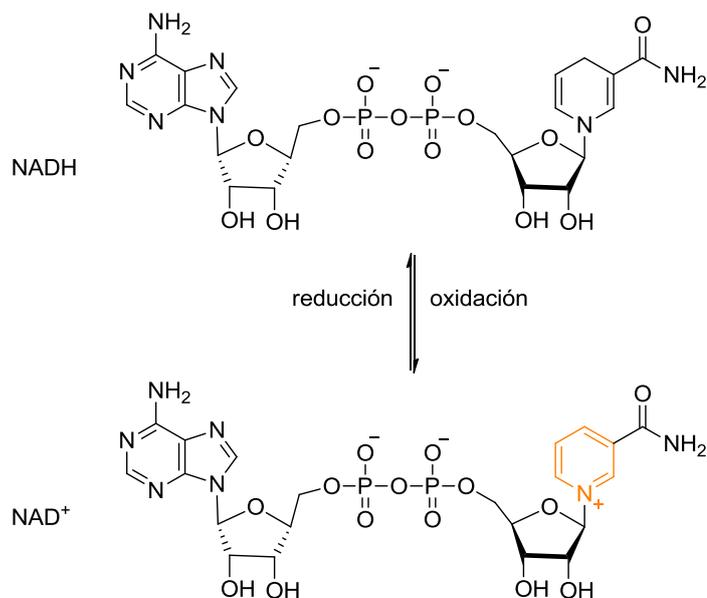


Figura 5.2. Representación del coenzima NAD^+/NADH .

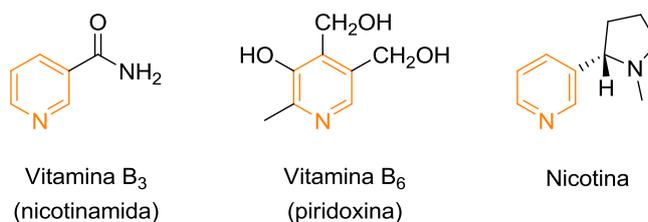


Figura 5.3. Estructuras de las vitaminas B₃ y B₆ y de la nicotina.

Tanto en la industria farmacéutica como en la agroalimentaria se utilizan un gran número de compuestos derivados de piridina, como por ejemplo, la isoniacida¹⁷ que es un medicamento eficaz contra la tuberculosis o el picloram¹⁸ que es un potente herbicida (Figura 5.4).

¹⁷ Vinsova, J.; Imramovsky, A.; Jampilek, J.; Monreal, J. F.; Dolezal, M. *Anti-Infect. Agents Med. Chem.* **2008**, *7*, 12-31.

¹⁸ De Rybel, B.; Audenaert, D.; Beeckman, T.; Kepinski, S. *ACS Chem. Biol.* **2009**, *4*, 987-998.

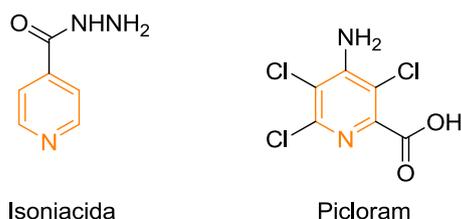


Figura 5.4. Estructura de la isocianida y del picloram.

También, derivados de piridina como la 4-(dimetilamino)piridina (DMAP),¹⁹ o sus versiones asimétricas,²⁰ son muy utilizados en Química Orgánica en procesos muy diversos, destacando los procesos de acilación.

En la síntesis de sales de piridinio, la estrategia más usual es la utilización de la piridina como nucleófilo frente a electrófilos como haloalcanos,²¹ epóxidos,²² aziridinas²³ y otros²⁴ (Esquema 5.1).

¹⁹ (a) Murugan, R.; Scriven, E. F. V. *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 21-27. b) Ragnarsson, U.; Grehn, L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 494-501. (c) Grondal, C. *Synlett* **2003**, 1568-1569.

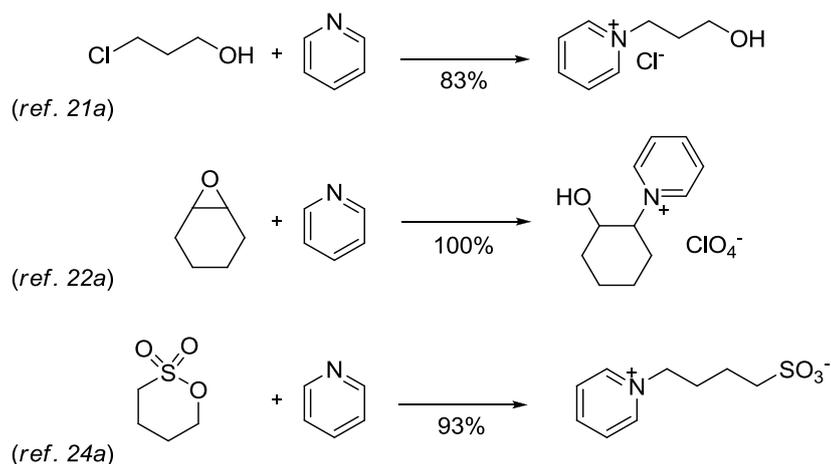
²⁰ (a) Wurz, R. P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570-5595. (b) Vedejs, E.; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1809-1810. (c) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175.

²¹ (a) Thorsteinsson, T.; Másson, M.; Kristinsson, K. G.; Hjálmsdóttir, M. A.; Hilmarsson, H.; Loftsson, T. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4173-4181. (b) Siyutkin, D. E.; Kucherenko, A. S.; Zlotin, S. G. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1366-1372. (c) Khachikyan, R. D.; Tovmasyan, N. V.; Indzhikyan, M. G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *79*, 759-761. (d) Demberelnyamba, D.; Yoon, S. J.; Lee, H. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 560-561.

²² (a) Hayes, F. N.; King, L. C.; Peterson, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2527-2528. (b) Tamura, N.; Takahashi, K.; Shirai, N.; Kawazoe, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1393-1400.

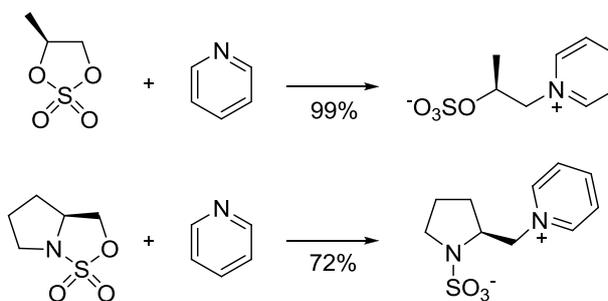
²³ (a) McCoull, W.; Davis, F. A. *Synthesis*, **2000**, 1347-1365. (b) Builla, J. A.; Novella, J. L.; Matia, M. P.; Serna, S. US Patent Nº 7, 671, 206 B2, Mar. 2, **2010**.

²⁴ (a) Du, Z.; Li, Z.; Deng, Y. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1343-1349. (b) Yamazaki, Y.; Araki, T.; Koura, M.; Shibuya, K. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8155-8158.



Esquema 5.1

También se ha utilizado la piridina en reacciones de apertura de sulfatos y sulfamidatos cíclicos quirales, obteniendo *zwitteriones* que se utilizaron como precursores de líquidos iónicos quirales²⁵ (Esquema 5.2).

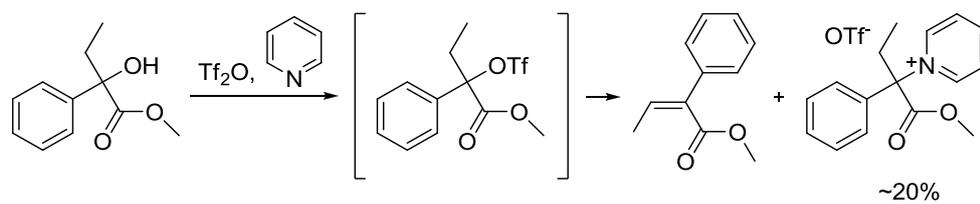


Esquema 5.2

Sin embargo, no se encuentran ejemplos del ataque de la piridina como nucleófilo a carbonos tetrasustituidos. Solamente, Mani y colaboradores describen en su método de síntesis estereoselectiva de (*Z*)- α -arilacrilatos, el ataque de la piridina a un triflato cuaternario intermedio. Aunque el rendimiento de la sal de

²⁵ Zhang, L.; Luo, S. Z.; Mi, X. L.; Liu, S.; Qiao, Y. P.; Xu, H.; Cheng, J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 567-576.

piridinio que obtuvieron tan sólo fue de aproximadamente un 20%²⁶ (Esquema 5.3).



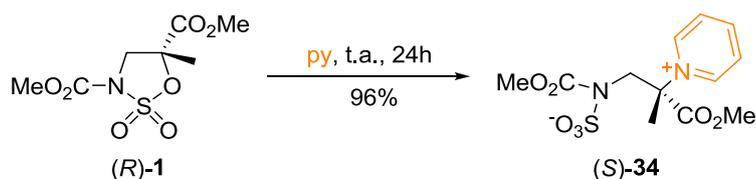
Esquema 5.3

²⁶ Mani, N. S.; Mapes, C. M.; Wu, J.; Deng, X.; Jones, T. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5039-5042.

5.2 - Estudio de reactividad

5.2.1 - Reactividad frente a piridina

Para estudiar la reactividad de sulfamidatos cíclicos frente a la piridina se trató el sulfamidato (*R*)-**1** con la propia piridina como disolvente. Así, manteniendo la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas se obtiene un nuevo producto, que corresponde con la sal de piridinio (*S*)-**34**, con un excelente rendimiento del 96% (Esquema 5.4).

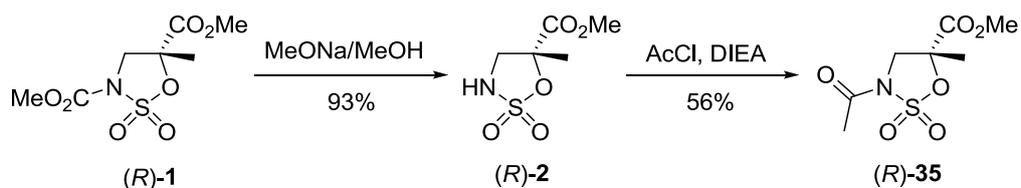


Esquema 5.4

Con el fin de disminuir el número de equivalentes de nucleófilo, se emplearon 3 equivalentes de piridina en acetonitrilo como disolvente, obteniendo un 93% de la sal de piridinio (*S*)-**34**.

Con el propósito de evaluar la influencia de otro grupo protector en el nitrógeno del sulfamidato se decidió cambiar el metilcarbamato por el acetilo. Para ello, se partió del sulfamidato (*R*)-**2** sintetizado por tratamiento de (*R*)-**1** con metóxido sódico en metanol, metodología anteriormente descrita en nuestro grupo.²⁷ Se probaron condiciones estándar de acetilación como son las adiciones de cloruro de acetilo y diisopropiletilamina en diclorometano a temperatura ambiente (Esquema 5.5). Así, obtuvimos el sulfamidato acetilado (*R*)-**35** con un 56%.

²⁷ Jiménez-Osés, G.; Avenoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 443-449.



Esquema 5.5

La estructura del compuesto (*R*)-35 se confirmó mediante análisis de difracción de rayos X (Figura 5.5).

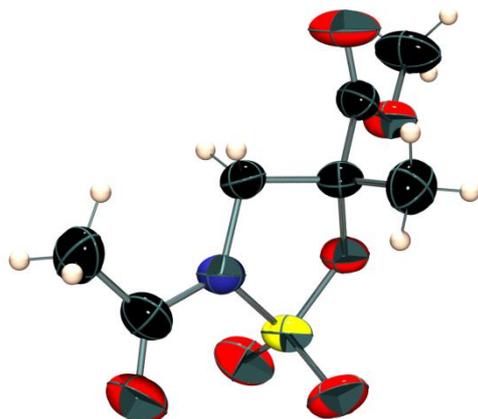
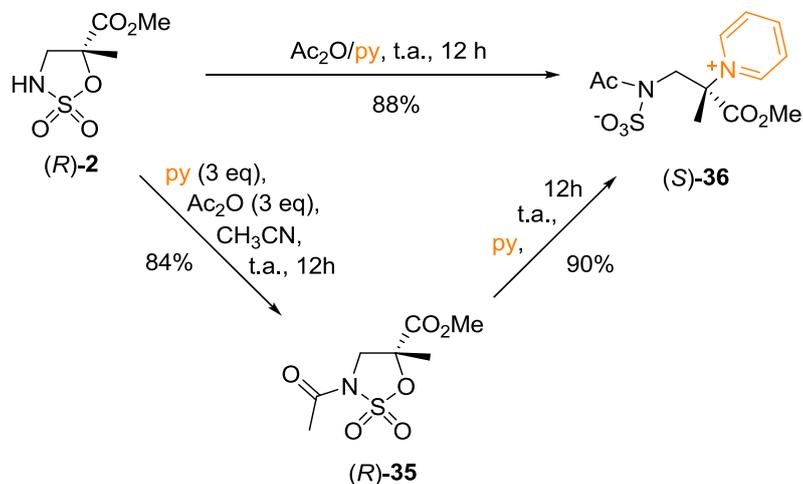


Figura 5.5. Representación ORTEP3 obtenida mediante difracción de rayos X del compuesto (*R*)-35.

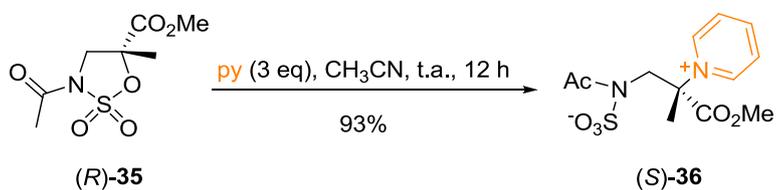
Para mejorar este rendimiento se ensayó esta reacción empleando otras condiciones de acetilación, también muy utilizadas, como es la mezcla anhídrido acético/piridina en una proporción (1:2). En este caso no obtuvimos el sulfamidato (*R*)-35, sino el producto de apertura de dicho sulfamidato con la piridina (*S*)-36 (Esquema 5.2). El compuesto (*S*)-36 se obtuvo con un 88% de rendimiento después de 12 horas de reacción a temperatura ambiente. En la síntesis de este compuesto planteamos que primero se produciría la acetilación del compuesto (*R*)-2 y a continuación la reacción de apertura nucleófila de la piridina. Para comprobar esta hipótesis, realizamos la reacción de acetilación ajustando los equivalentes de piridina que añadíamos; así, al utilizar 3 equivalentes tanto de anhídrido acético como de piridina, empleando acetonitrilo como disolvente, llegamos a obtener el

sulfamidato acetilado (*R*)-**35** con un 84% de rendimiento. A partir del sulfamidato (*R*)-**35**, se pudo llegar de nuevo al compuesto de apertura nucleófila (*S*)-**36** con un 90% de rendimiento, al hacerlo reaccionar con piridina, utilizando ésta como disolvente, a temperatura ambiente durante 12 horas (Esquema 5.6).



Esquema 5.6

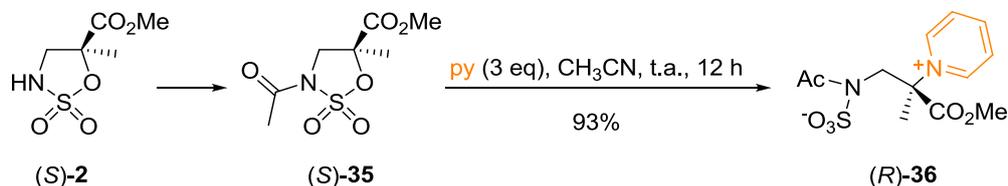
En este caso la disminución del número de equivalentes de piridina a 3, utilizando acetonitrilo como disolvente a temperatura ambiente durante 12 horas, nos llevó nuevamente al producto de apertura (*S*)-**36** con excelente rendimiento (Esquema 5.7).



Esquema 5.7

En resumen, a la sal de piridinio (*S*)-**36** pudimos llegar a partir del sulfamidato (*R*)-**2** usando la mezcla anhídrido acético/piridina (1:2) (88%), o desde el sulfamidato (*R*)-**35** utilizando la propia piridina como disolvente (90%) o con 3

equivalentes de piridina en acetonitrilo (93%). Empleando estas últimas condiciones se repitió el proceso partiendo del sulfamidato (*S*)-**2** y a través del compuesto (*S*)-**35** obtuvimos la correspondiente sal de piridinio (*R*)-**36**, igualmente con excelente rendimiento (Esquema 5.8).



Esquema 5.8

De ambas sales de piridinio, (*S*)-**36** y (*R*)-**36**, se pudo obtener un monocristal apto para el análisis de difracción de rayos X (Figura 5.6). Estas estructuras nos han permitido confirmar la configuración absoluta del centro quiral de los compuestos (*S*)-**36** y (*R*)-**36** y, así, determinar la inversión de configuración del centro estereogénico, a través del parámetro Flack, en la reacción de apertura nucleófila con piridina sobre el centro cuaternario de los sulfamidatos (*R*)-**35** y (*S*)-**35**.

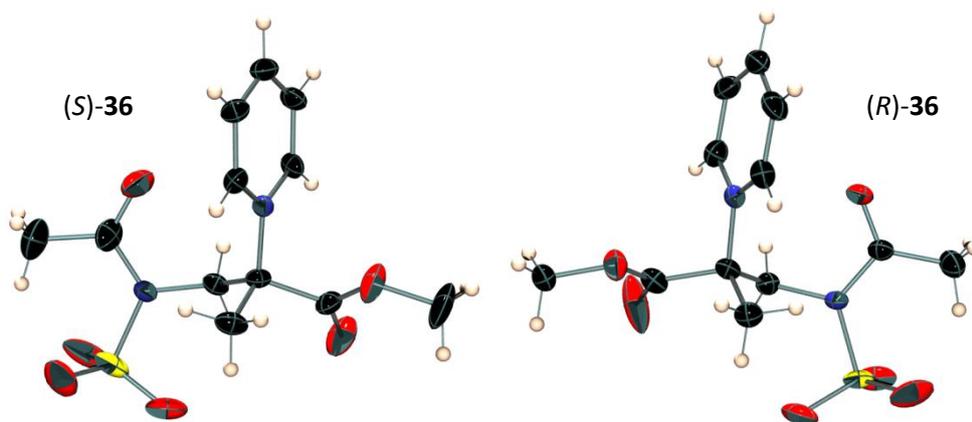


Figura 5.6. Representación ORTEP3 obtenida mediante difracción de rayos X de los compuestos (*S*)-**36** y (*R*)-**36**.

5.2.2 - Reactividad frente a derivados de piridina

Se amplió el estudio de esta reactividad con diferentes nucleófilos derivados de piridina frente al sulfamidato (*R*)-**35**. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 5.1.

La reacción con la 2-metilpiridina se ensayó utilizando el propio derivado como disolvente y con 10 equivalentes en acetonitrilo, respectivamente (Tabla 5.1, entradas 1 y 2). En ambos casos solo se obtuvieron el sulfamidato de partida y el producto de desacetilación, el compuesto (*R*)-**2**. Probablemente, no se formó el producto de apertura nucleófila debido al impedimento estérico.

Al probar la reacción con la 3-metilpiridina utilizando ésta como disolvente a temperatura ambiente durante 24 horas (Tabla 5.1, entrada 3), se obtuvo el producto de apertura nucleófila (*S*)-**37** con buen rendimiento (81%). La estructura del compuesto (*S*)-**37** se logró determinar mediante análisis de difracción de rayos X (Figura 5.7).

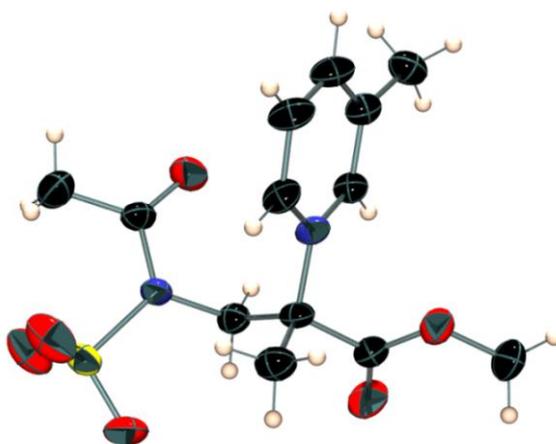
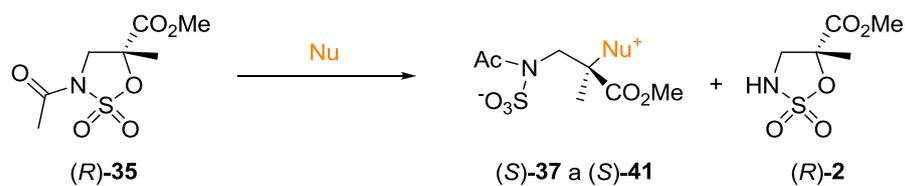
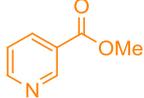


Figura 5.7. Representación ORTEP3 obtenida mediante difracción de rayos X del compuesto (*S*)-**37**.

Tabla 5.1. Resultados del estudio de reactividad del sulfamidato (R)-35 frente a derivados de piridina.

	Nucleófilo (Nu)	Eq./Disolv.	T (°C)	Tiempo	Producto	Rto	(R)-2
1		neat	t.a.	24 h	---	---	---
2		10 / CH ₃ CN	t.a.	4 días	---	---	---
3		neat	t.a.	24 h	(S)-37	81%	---
4		10 / CH ₃ CN	75	48 h	(S)-37	53%	---
5		10 / CH ₃ CN	t.a.	4 días	(S)-37	90%	---
6		neat	t.a.	24 h	(S)-38	80%	---
7		10 / CH ₃ CN	75	48 h	(S)-38	65%	---
8		10 / CH ₃ CN	t.a.	4 días	(S)-38	94%	---
9		10 / CH ₃ CN	t.a.	4 días	----	----	---
10		neat	t.a.	24 h	(S)-39	83%	---
11		10 / CH ₃ CN	t.a.	4 días	---	---	---
12		neat	t.a.	24 h	(S)-40	43%	---
13		10 / CH ₃ CN	t.a.	4 días	---	---	---
14		10 / CH ₃ CN	75	24 h	---	---	---
15		10 / CH ₃ CN	t.a.	48 h	---	---	---
16		10 / CH ₃ CN	reflujo	24 h	---	---	21%
17		10 / CH ₃ CN	t.a.	4 días	---	---	---
18		10 / CH ₃ CN	75	24 h	---	---	---

19		10 / CH ₃ CN	t.a.	4 días	---	---	---
20		10 / CH ₃ CN	75	24 h	---	---	---
21		10 / CH ₃ CN	t.a.	4 días	---	---	76%
22		10 / CH ₃ CN	t.a.	4 días	---	---	---
23		10 / CH ₃ CN	50	48 h	---	---	---
24		10 / CH ₃ CN	75	24 h	---	---	---
25		<i>neat</i>	t.a.	24 h	---	---	---
26		10 / CH ₃ CN	t.a.	4 días	---	---	trazas
27		10 / CH ₃ CN	75	24 h	---	---	16%
28		10 / CH ₃ CN	t.a.	48 h	---	---	---
29		10 / CH ₃ CN	t.a.	48 h	(S)- 41	96%	---

Con la intención de aumentar el rendimiento y disminuir el número de equivalentes del derivado de piridina ensayamos la reacción con 10 equivalentes de 3-metilpiridina en acetonitrilo a 75°C durante 48 horas (Tabla 5.1, entrada 4). De esta forma, se obtuvo el producto de apertura (S)-**37** con un rendimiento moderado (53%). En cambio, cuando se utilizaron los mismos equivalentes de 3-metilpiridina y acetonitrilo, pero a temperatura ambiente durante 4 días, el rendimiento aumentó hasta el 90% (Tabla 5.1, entrada 5).

Las tres condiciones probadas para la 3-metilpiridina se ensayaron con la 4-metilpiridina (Tabla 5.1, entradas 6, 7 y 8). Al igual que para la 3-metilpiridina, se obtuvo el mejor resultado (94%) para el producto de apertura nucleófila (S)-**38** al utilizar 10 equivalentes del derivado de piridina en acetonitrilo a temperatura ambiente durante 4 días.

Los siguientes derivados de piridina que se probaron fueron la 3-metoxipiridina y la 4-metoxipiridina. Se emplearon las mejores condiciones obtenidas en los casos anteriores (10 equivalentes de derivado de piridina en acetonitrilo) (Tabla 5.1, entradas 9 y 11). En estas condiciones no se obtuvo el producto de apertura nucleófila para ninguna de las dos piridinas. En cambio, al utilizar el propio derivado de piridina como disolvente, en ambos casos, se llegó a aislar el producto de apertura nucleófila, con buen rendimiento para la 3-metoxipiridina (*S*)-**39** (83%) y con rendimiento moderado para la 4-metoxipiridina (*S*)-**40** (43%) (Tabla 5.1, entradas 10 y 12). Las estructuras de las sales de piridinio (*S*)-**39** y (*S*)-**40** se lograron determinar mediante análisis de difracción de rayos X (Figura 5.8).

Además de los derivados de piridina ya mencionados, se hizo reaccionar el sulfamidato (*R*)-**35** con los derivados de piridina monosustituídos en posiciones 3 y 4, así como la pirimidina y la pirazina (Tabla 5.1, entradas de 13 a 27). Para ninguno de estos derivados se obtuvo el producto de apertura nucleófila. En los casos de la 3-bromopiridina, la nicotinamida, el nicotinato metílico y la pirimidina solo se encontró el sulfamidato de partida; sin embargo, para la 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) se obtuvo un 76% del producto de desacetilación (*R*)-**2** (Tabla 5.1, entrada 21). Para los casos de la 4-piridona y la pirazina además del sulfamidato de partida se detectó una pequeña cantidad del compuesto de desacetilación (*R*)-**2**.

Por último, se enfrentó el sulfamidato (*R*)-**35** a la quinolina y la isoquinolina. En el caso de la quinolina solo se obtuvo el sulfamidato de partida, probablemente, por el impedimento estérico (Tabla 5.1, entrada 28). En cambio, la isoquinolina llevó al producto de apertura nucleófila (*S*)-**41** con excelente rendimiento (96%), al utilizar 10 equivalentes de isoquinolina en acetonitrilo a temperatura ambiente (Tabla 5.1, entrada 29).

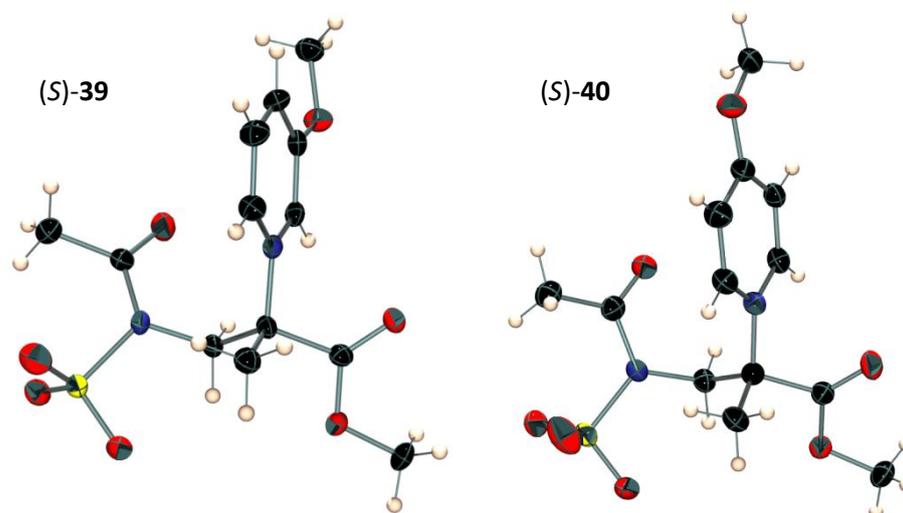
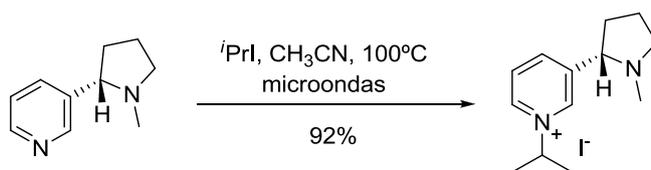


Figura 5.8. Representación ORTEP3 obtenida mediante difracción de rayos X de los compuestos (S)-39 y (S)-40.

Este estudio se completó enfrentando el sulfamidato (*R*)-1 con una piridina más compleja y quiral como es la (-)-nicotina. En las últimas décadas, la modificación estructural de la nicotina ha sido punto de partida en para el desarrollo de diversos fármacos.²⁸ En la bibliografía se pueden encontrar casos de cuaternización del anillo de piridina de la nicotina,²⁹ como por ejemplo, el tratamiento de (-)-nicotina con yoduro de isopropilo empleando activación por microondas^{29b} (Esquema 5.9).

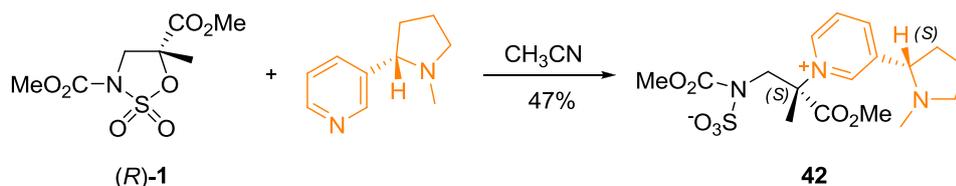
²⁸ (a) Damaj, M. I.; Glassco, W.; Dukat, M.; May, E. L.; Glennon, R. A.; Martin, B. R. *Drug Dev. Res.* **1996**, *38*, 177-187; (b) Bunnelle, W. H.; Dart, M. J.; Schrimpf, M. R. *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 299-334. (c) Crestey, F.; Hooyberghs, G.; Kristensen, J. L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1417-1421.

²⁹ (a) Shibagaki, M.; Matsushita, H.; Kaneko, H. *Heterocycles* **1983**, *20*, 497-500. (b) Pastre, J. C.; Génisson, Y.; Saffon, N.; Dandurand, J.; Correia, C. R. D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 821-836. (c) Zheng, F.; McConnell, M. J.; Zhan, C. G.; Dwooskin, L. P.; Crooks, P. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4477-4485. (d) Peixoto, S.; Nguyen, T. M.; Crich, D.; Delpech, B.; Marazano, C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4760-4763.



Esquema 5.9

En nuestro caso, se ensayó la reacción con 10 equivalentes de (-)-nicotina en acetonitrilo a temperatura ambiente durante cuatro días, obteniendo la correspondiente sal de piridinio **42** con un 47% de rendimiento (Esquema 5.10).



Esquema 5.10

5.2.3 - Reactividad frente a *N*-alquilimidazoles

Probablemente, el campo en el que las sales de imidazolio están siendo más ampliamente empleadas es el de la síntesis de nuevos carbenos *N*-heterocíclicos (NHC).³⁰

Los carbenos son especies neutras divalentes en las que el átomo de carbono tiene sólo seis electrones en su capa de valencia. La reactividad de los carbenos está fuertemente influenciada por las propiedades electrónicas de sus sustituyentes. Estas especies se pueden estabilizar mediante la presencia de heteroátomos directamente unidos al carbono carbénico, que compensan su deficiencia de carga por deslocalización electrónica.

Esta estabilización mediante heteroátomos es la que permitió en 1988 a Bertrand y colaboradores³¹ aislar el primer carbeno estable. Aunque de mayor

³⁰ Nolan, S. P. *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2006.

impacto científico fue la síntesis, en 1991 por parte del grupo de Arduengo,³² del primer carbeno N-heterocíclico estable (Figura 5.9).

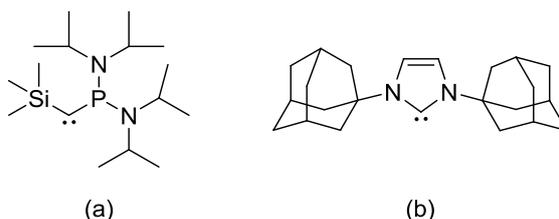


Figura 5.9. Carbeno de Bertrand (a) y carbeno de Arduengo (b).

Por otro lado, los carbenos pueden estabilizarse cuando se encuentran como ligandos en la esfera de coordinación de un metal de transición. Los complejos de metales de transición con un ligando carbeno en su estructura se denominan genéricamente complejos metal-carbeno.

Así, los complejos metal-carbeno se pueden clasificar en varios grupos, en función de la capacidad del metal para aceptar electrones σ procedentes del ligando carbeno y de su capacidad de retrodonación π al orbital p vacío del carbono carbenoide.

Los denominados carbenos de tipo Schrock³³ (buen aceptor σ y buen retrodonador π) se caracterizan por tener un enlace C=M fuerte, en el que el carbono carbenoide es nucleófilo.

Los catalizadores de Grubbs,³⁴ empleados en reacciones de metátesis de olefinas, también tienen carácter nucleófilo aunque presentan un enlace C=M más débil (pobre aceptor σ y buen retrodonador π).

³¹ Igua, A.; Grützmacher, H.; Baceiredo, A.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6463-6466.

³² Arduengo, A. J., III; Harlow R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.

³³ (a) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 98-104. (b) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 4592-4633. (c) Schrock, R. R. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3211-3226.

En otro grupo se encontrarían los carbenos electrófilos (buen aceptor σ y pobre retrodonador π). Los complejos metal-carbeno de tipo Fischer³⁵ y los resultantes de la reacción de carboxilatos de Rh (II) y Pd (II) con diazoalcanos son ejemplos típicos de carbenos pertenecientes a este grupo.

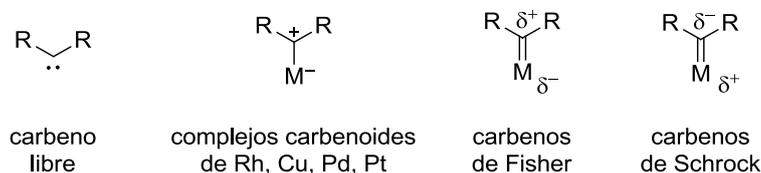


Figura 5.10. Representación de un carbeno libre y de los diferentes tipos de complejos metal-carbeno.

En otra clase se encuentran los NHC, que aunque formalmente son parecidos a los de tipo Fischer, químicamente se comportan como carbenos de Schrock.³⁶

Desde los primeros estudios de los carbenos estables de Bertrand y Arduengo (Figura 5.9), la aplicación de los NHC en síntesis orgánica ha sido ampliamente demostrada.³⁷ Su importancia se pone de manifiesto tanto en el ámbito de la química organometálica³⁸ como en el campo de la organocatálisis.³⁹

³⁴ (a) Grubbs, R. H.; Brunck, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2538-2540. (b) Biefeld, C. G.; Eick, H. A.; Grubbs, R. H. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 2166-2170. (c) Fujimura, O.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2499-2500. (d) Novak, B. M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7542-7543. (e) Chatterjee, A. K.; Choi, T. L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370. (f) Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3708-3742.

³⁵ (a) Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1964**, *3*, 580-581. (b) Huttner, G.; Lorenz, H.; Gartzke, W.; Fischer, E. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1974**, *13*, 609-611.

³⁶ Strassner, T. *Topics Organomet. Chem.* **2004**, *13*, 1-20.

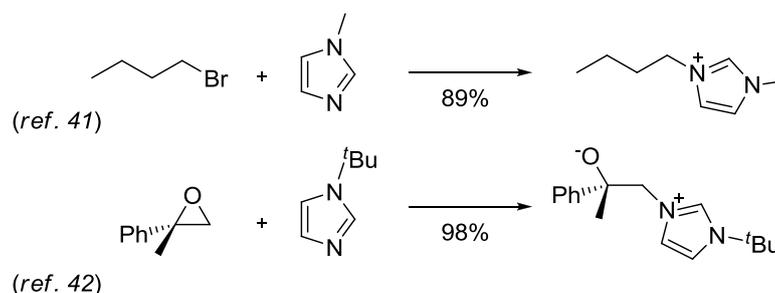
³⁷ (a) Köhl, O. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 592-607. (b) Bourisson, D.; Guerret, O.; Gabbaï, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-91.

³⁸ (a) Garrison, J. C.; Youngs, W. J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3978-4008. (b) Lin, I. J. B.; Vasam, C. S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 642-670. (c) Lin, J. C. Y.; Huang, R. T. W.; Lee, C. S.; Bhattacharyya, A.; Hwang, W. S.; Lin, I. J. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3561-3598. (d) Mercks, L.; Albrecht, M. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1903-1910.

³⁹ (a) Marion, N.; Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988-3000. (b) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606-5655.

En este último caso, la síntesis de nuevos NHC quirales está permitiendo el desarrollo de nuevas metodologías en catálisis asimétrica.⁴⁰

De forma similar a la piridina, la cuaternización de *N*-alquilimidazoles da lugar a las sales de imidazolio, muy extendidas como eficientes líquidos iónicos.⁴¹ Con una estrategia parecida a la de las sales de piridinio, el acceso a las sales de imidazolio puede obtenerse a través de la utilización como nucleófilo de *N*-alquilimidazoles frente a electrófilos como haloalcanos^{21b,42} y epóxidos⁴³ (Esquema 5.11).



Esquema 5.11

Recientemente, Wilhelm y colaboradores han utilizado imidazolininas como nucleófilos frente a sulfamidatos obteniendo como productos de apertura sales de imidazolinio⁴⁴ (Esquema 5.12).

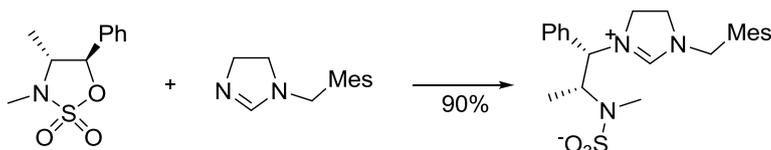
⁴⁰ César, V.; Bellemin-Laponnaz, S.; Gade, L. H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 619-636.

⁴¹ (a) Headley, A. D.; Ni, B. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 107–117. (b) Ohno, H.; Fukumoto, K. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1122–1129. (c) Plaquevent, J.-C.; Levillain, J.; Guillen, F.; Malhiac, C.; Gaumont, A.-C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5035-5060. (d) Wencel, J.; Mauduit, M.; Hénon, H.; Kehrl, S.; Alexakis, A. *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 43-50. (e) Altava, B.; Barbosa, D. S.; Burguete, M. I.; Escorihuela, J.; Luis, S. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 999-1003. (f) Ríos-Lombardía, N.; Busto, E.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V.; Porcar, R.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Alfonso, I.; García-Granda, S.; Menéndez-Velázquez, A. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 836-847.

⁴² Aupoix, A.; Pégot, B.; Vo-Thanh, G. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1352-1356.

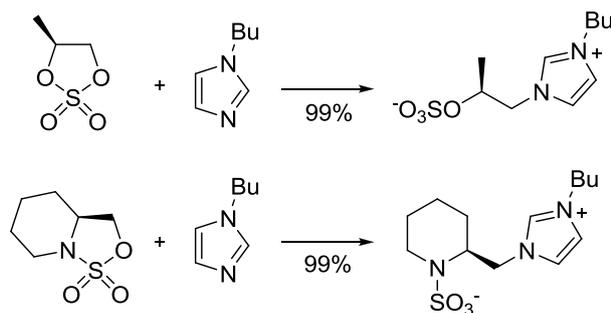
⁴³ Arnold, P. L.; Rodden, M.; Davis, K. M.; Scarisbrick, A. C.; Blake, A. J.; Wilson, C. *Chem. Commun.* **2004**, 1612-1613.

⁴⁴ Tabassum, S.; Gilani, M. A.; Wilhelm, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1632-1639.



Esquema 5.12

Y al igual que para las piridinas, *N*-alquilimidazoles han sido empleados en la apertura de sulfatos y sulfamidatos cíclicos quirales para la obtención de líquidos iónicos quirales²⁵ (Esquema 5.13).



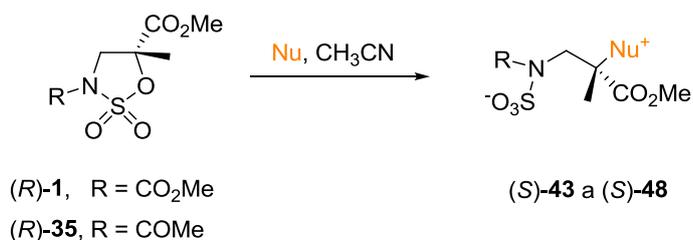
Esquema 5.13

Teniendo en cuenta estos antecedentes, extendimos nuestro estudio de reactividad enfrentando los sulfamidatos (*R*)-**1** y (*R*)-**35** a diferentes *N*-alquilimidazoles. Estas reacciones de apertura nucleófila de los sulfamidatos con *N*-alquilimidazoles dieron lugar a las sales de imidazolio con excelentes rendimientos (Tabla 5.2). Los *N*-alquilimidazoles, a diferencia de las piridinas, permitieron disminuir el número de equivalentes y acortar los tiempos de reacción aumentando la temperatura.

Así, cuando se empleó el *N*-metilimidazol frente al sulfamidato (*R*)-**1** en acetonitrilo a reflujo, se obtuvo en 7 horas con excelente rendimiento el producto de apertura (*S*)-**43** (Tabla 5.2, entrada 1). De este compuesto se pudo obtener un monocristal apto para el análisis de difracción de rayos X (Figura 5.11), que permitió corroborar, a través del parámetro Flack, la estructura del compuesto (*S*)-**43** demostrando la configuración absoluta del centro quiral, y por tanto, la inversión de configuración en el estereocentro cuaternario del sulfamidato.

Esta reacción se probó aumentando el número de equivalentes y disminuyendo la temperatura (Tabla 5.2, entrada 2), obteniendo un 96% de rendimiento la sal de imidazolio (*S*)-**43**, tras 48 horas de reacción. En estas mismas condiciones enfrentamos el *N*-metilimidazol al sulfamidato (*R*)-**35** (Tabla 5.2, entrada 3), llegando al compuesto de apertura (*S*)-**44** con un 95% de rendimiento.

Tabla 5.2. Resultados del estudio de reactividad de los sulfamidatos (*R*)-**1** y (*R*)-**35** frente a diversos *N*-alquilimidazoles.



	Nucleófilo (Nu)	R	Eq. Nu	T (°C)	Tiempo	Producto	Rto
1		CO ₂ Me	3	reflujo	7 h	(<i>S</i>)- 43	94%
2		CO ₂ Me	5	t.a.	48 h	(<i>S</i>)- 43	96%
3		COMe	5	t.a.	48 h	(<i>S</i>)- 44	95%
4		CO ₂ Me	3	reflujo	4 h	(<i>S</i>)- 45	97%
5		CO ₂ Me	5	t.a.	48 h	(<i>S</i>)- 45	96%
6		COMe	5	t.a.	48 h	(<i>S</i>)- 46	92%
7		CO ₂ Me	5	t.a.	48 h	(<i>S</i>)- 47	81%
8		COMe	5	t.a.	48 h	(<i>S</i>)- 48	78%

Las mismas tres reacciones se ensayaron para el *N*-butilimidazol (Tabla 5.2, entradas 4, 5 y 6), obteniendo los compuestos de apertura nucleófila (*S*)-**45** y (*S*)-**46** con excelentes rendimientos en los tres casos.

Para concluir este estudio, se realizó la reacción con el *N*-metilbenzimidazol frente a los sulfamidatos (*R*)-**1** y (*R*)-**35** a temperatura ambiente

durante 48 horas (Tabla 5.2, entradas 7 y 8). En ambos casos se llegó al producto de apertura nucleófila (S)-**47** y (S)-**48** con buenos rendimientos.

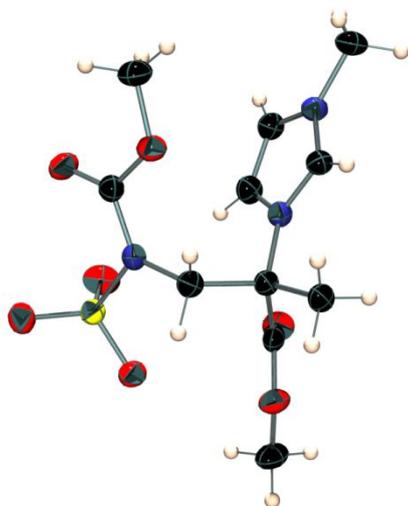


Figura 5.11. Representación ORTEP3 obtenida mediante difracción de rayos X del compuesto (S)-**43**.

Como en los capítulos anteriores, se han reunido los datos de basicidad⁴⁵ y nucleofilia⁴⁶ para los diferentes nucleófilos nitrogenados estudiados en este capítulo. En las Tablas 5.3 y 5.4 se recogen estos datos y además los de los capítulos 3 y 4 para tener una visión global.

Ambas tablas pueden dividirse principalmente en dos zonas: nucleófilos que dan mayoritariamente la reacción de *N*-desprotección y nucleófilos que dan mayoritariamente la reacción de sustitución nucleófila.

En la Tabla 5.3 hasta la entrada 9, se encuentran los nucleófilos que reaccionan por la vía de la *N*-desprotección. De la entrada 10 en adelante, los nucleófilos que reaccionaron vía sustitución nucleófila; exceptuando las entradas

⁴⁵ Handbook of Chemistry and Physics 89 Edición, **2008**.

⁴⁶ (a) Brotzel, F.; Kempf, B.; Singer, T.; Zipse, H.; Mayr, H. *Chem.-Eur. J.* **2007**, *13*, 336-345.
(b) Baidya, M.; Brotzel, F.; Mayr, H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1929-1935.

16 y 22, correspondientes a la 2-metilpiridina y a la quinolina, que no dieron la reacción de sustitución nucleófila por el impedimento estérico.

De forma similar, en la Tabla 5.4, la frontera se encuentra entre las entradas 9 y 10. Valores de nucleofilia superiores a este límite dan la reacción de *N*-desprotección y valores inferiores la sustitución nucleófila.

Tabla 5.3. Valores de pK_{aH} (25°C) en medio acuoso para los ácidos conjugados de los diferentes nucleófilos nitrogenados estudiados.

	Nucleófilo	pK_{aH}	
1	Imidazol ⁻	14.52	N-desprotección
2	Et ₂ NH	10.84	
3	Et ₃ N	10.75	
4	MeNH ₂	10.66	
5	ⁱ PrNH ₂	10.63	
6	PrNH ₂	10.54	
7	AlilNH ₂	9.49	
8	BnNH ₂	9.33	
9	DMAP	9.20	
10	2,4(5)-diMe-imidazol	8.36	Sustitución nucleófila
11	nicotina	8.02	
12	L-Phe-OMe	7.11	
13	imidazol	6.99	
14	N-Me-imidazol	6.98	
15	4-MeO-piridina	6.58	
16	2-Me-piridina	6.00	
17	4-Me-piridina	5.99	
18	3-Me-piridina	5.70	
19	benzimidazol	5.53	
20	isoquinolina	5.40	
21	piridina	5.23	
22	quinolina	4.90	
23	PhNH ₂	4.87	
24	3-MeO-piridina	4.78	
25	4-SMe-PhNH ₂	4.35	
29	4-Br-PhNH ₂	3.89	
30	pirazol	2.49	

Tabla 5.4. Valores de los parámetros *N* y *s_N* en acetonitrilo de los diferentes nucleófilos nitrogenados estudiados.

	nucleófilo	<i>N</i> , <i>s_N</i>	
1	Imidazol ⁻	21.09, 0.51 ^a	N-desprotección
2	Et ₃ N	17.10, 0.52	
3	Et ₂ NH	15.10, 0.73	
4	PrNH ₂	15.11, 0.70	
5	DMAP	14.95, 0.67	
6	AlilNH ₂	14.37, 0.66	
7	BnNH ₂	14.29, 0.67	
8	MeNH ₂	13.85, 0.50 ^b	
9	ⁱ PrNH ₂	13.77, 0.70	
10	PhNH ₂	12.64, 0.68	
11	4(5)-Me-imidazol	11.79, 0.77	Sustitución nucleófila
12	2-Me-imidazol	11.74, 0.76	
13	2,4(5)-diMe-imidazol	11.51, 0.84	
14	imidazol	11.47, 0.79	
15	<i>N</i> -Me-imidazol	11.90, 0.73	
16	4-MeO-piridina	11.44, 0.68 ^b	
17	4-Me-piridina	11.10, 0.75 ^b	
18	piridina	11.05, 0.73 ^b	
19	benzimidazol	10.50, 0.79 ^a	
20	<i>N</i> -Me-benzimidazol	10.37, 0.86	

^a valores en DMSO ^b valores en H₂O

5.3 - Determinación de la pureza enantiomérica

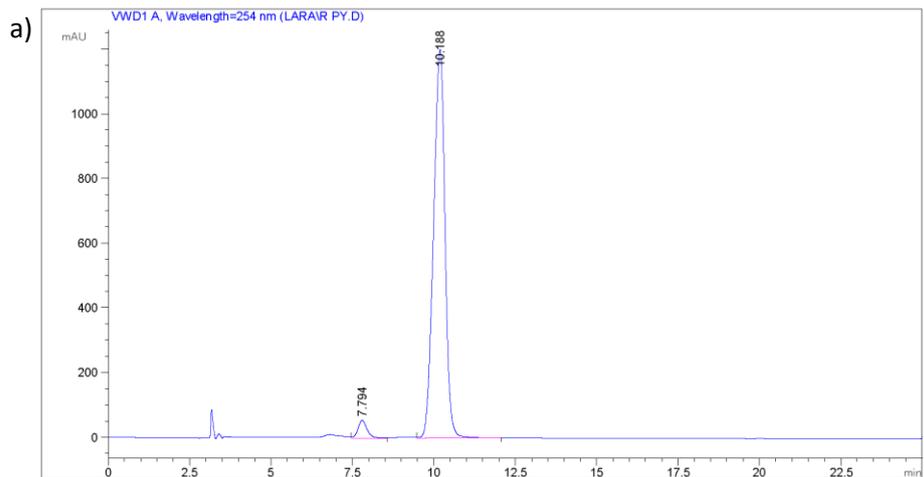
Mediante HPLC quiral se pudo determinar el exceso enantiomérico para el proceso de apertura nucleófila con piridinas. Concretamente, se determinaron los excesos enantioméricos de los compuestos (*R*)-**36** y (*S*)-**36** (Esquema 5.14).



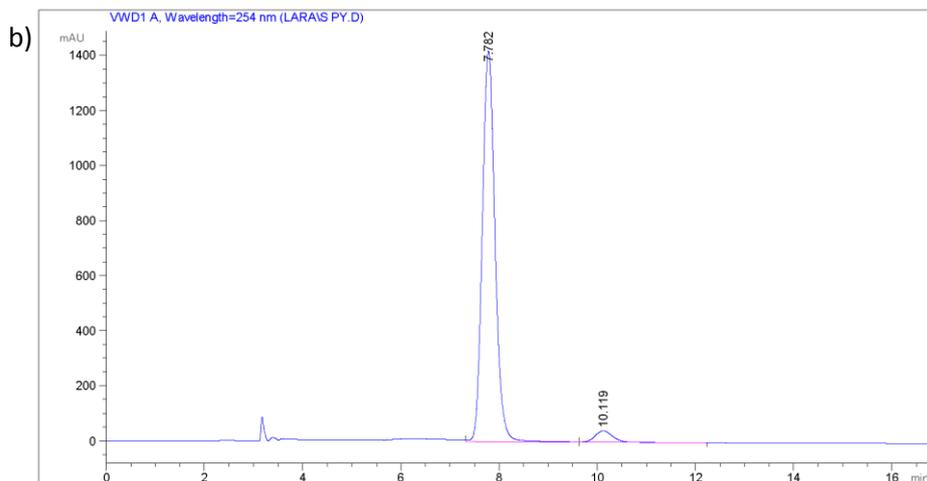
Esquema 5.14

Se empleó una columna Daicel Chiralpak IC de 5 μm de tamaño de partícula y con unas dimensiones de 4.6 mm x 250 mm. Como eluyente se utilizó una mezcla de cloroformo/etanol/hexano (3:3:1) con un flujo de 1mL/min. La detección UV se realizó a 254 nm.

Del análisis de estos cromatogramas (Figura 5.12) se observa que se mantiene el exceso enantiomérico del sulfamidato de partida en los productos de apertura nucleófila, confirmando así que la reacción transcurre con inversión total de configuración.



Pico	Tiempo de retención	Area	% Area	Altura
1	7.794	1112.47778	3.6416	55.68364
2	10.188	2.94369e4	96.3584	1200.41650



Pico	Tiempo de retención	Area	% Area	Altura
1	7.782	2.56056e4	95.7553	1420.42615
2	10.119	1135.05408	4.2447	42.26073

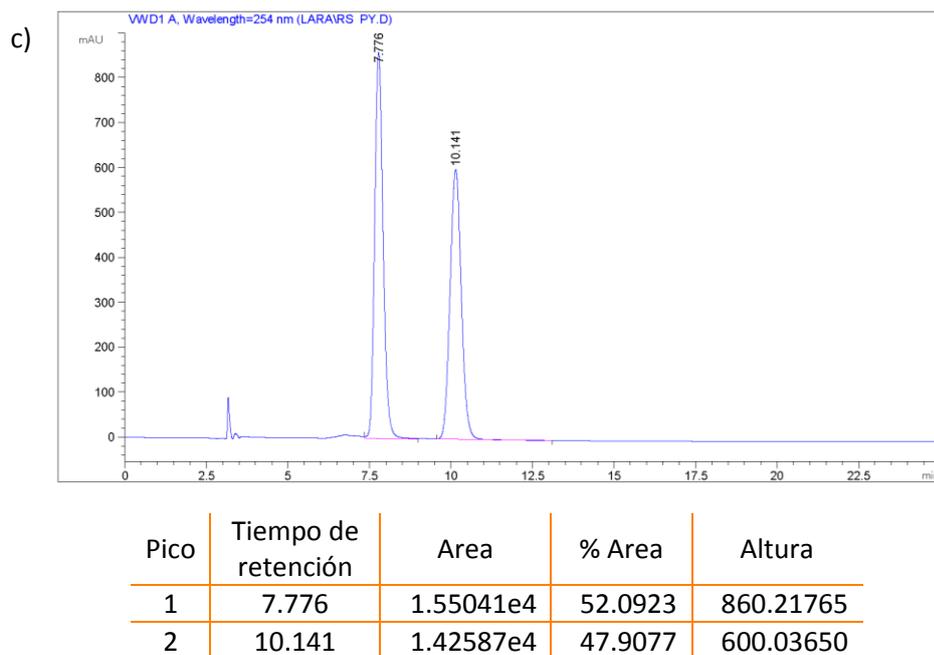


Figura 5.12. a) Cromatograma de (*R*)-**36**. b) Cromatograma de (*S*)-**36**. c) Cromatograma de mezcla (1:1) (*R*)-**36** y (*S*)-**36**.

5.4 - Aplicaciones sintéticas

Nuevamente, se exploró la utilidad de esta metodología en la síntesis de nuevos β -aminoácidos y bis-aminoácidos con puente imidazol. Además se ha iniciado el estudio de los compuestos de apertura con *N*-alquilimidazoles como precursores de carbenos de plata.

5.4.1 - Síntesis de nuevos β -aminoácidos

En la naturaleza podemos encontrar compuestos que incorporan aminoácidos derivados de glicinas *N*-sustituidas, que incorporan el anillo de piridinio, como son la spongidina A^{47a} extraída de algas marinas del género *Spongia* o la lonijaposida K^{47b} aislada de plantas de la familia de las madreelvas (Figura 5.13).

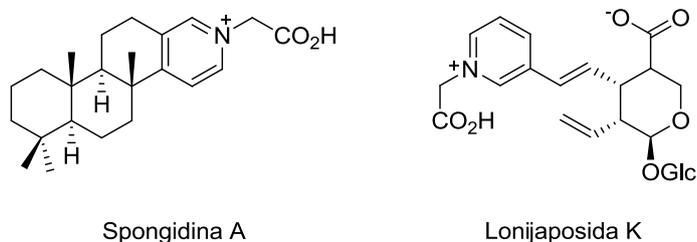
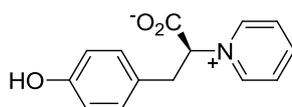


Figura 5.13. Estructuras de compuestos naturales que incorporan el anillo de piridinio (spongidina A y lonijaposida K).

Pero, quizás, la estructura del aminoácido más próxima a la que pretendemos sintetizar sea la de la poliaxibetaína (Figura 5.14) que ha sido

⁴⁷ (a) De Marino, S.; Iorizzi, M.; Zollo, F.; Debitus, C.; Menou, J.-L.; Ospina, L. F.; Alcaraz, M. J.; Payá, M. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 322-326. (b) Basabe, P.; Blanco, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Boderó, O.; Martín, M.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3649-3658. (c) Yu, Y.; Song, W.; Zhu, C.; Lin, S.; Zhao, F.; Wu, X.; Yue, Z.; Liu, B.; Wang, S.; Yuan, S.; Hou, Q.; Shi, J. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 2151-2160.

recientemente descubierta y aislada de otra esponja marina, en este caso de la *Axinella polypoides*.⁴⁸



Poliaxibetaína

Figura 5.14. Estructura de la poliaxibetaína.

Otro aminoácido que contiene el anillo de piridina es la azatirosina, que incorpora un átomo de nitrógeno en el anillo aromático de la tirosina. Ha sido aislado de la bacteria *Streptomyces chibanesis* y tiene actividad antibiótica. Se han sintetizado varios derivados de la azatirosina, incluido un β -aminoácido derivado, azaisotirosina⁴⁹ (Figura 5.15).

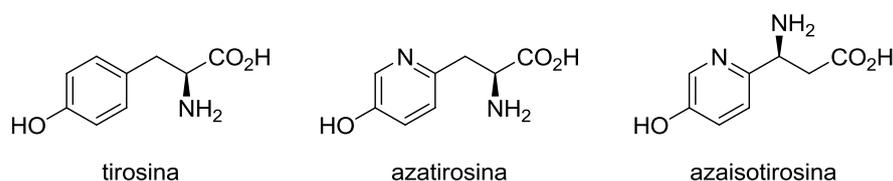


Figura 5.15. Estructuras de la tirosina, azatirosina y azaisotirosina.

Además, las piridilalaninas son α -aminoácidos no proteínogénicos que contienen el anillo de piridina (corresponden a la sustitución del anillo aromático de la fenilalanina por el anillo de piridina) (Figura 5.16). Las piridilalaninas o sus derivados, son importantes en la industria farmacéutica ya que su estructura se encuentra en antiinflamatorios, antitumorales o antibióticos, normalmente sustituyendo a la histidina.⁵⁰

⁴⁸ Aiello, A.; Fattorusso, E.; Luciano, P.; Menna, M.; Vitalone, R. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 620-622.

⁴⁹ (a) Adamczyk, M.; Akireddy, S. R.; Reddy, R. E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3157-3159. (b) Adamczyk, M.; Reddy, R. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1047-1054. (c) Wang, L.; Qu, W.; Lieberman, B.; Ploessl, K.; Kung, H. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3482-3485.

⁵⁰ (a) Döbler, C.; Kreuzfeld, H. J.; Michalik, M.; Krause, H. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 117-125. (b) Jabre, N. D.; Respondek, T.; Ulku, S. A.; Korostelova, N.; Kodanko, J. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 650-659.

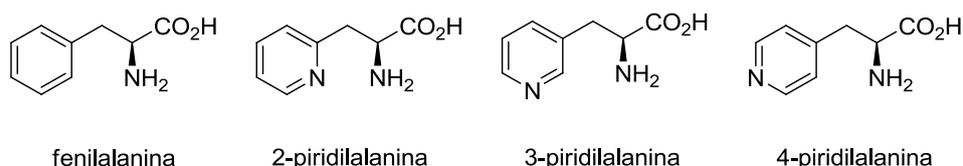


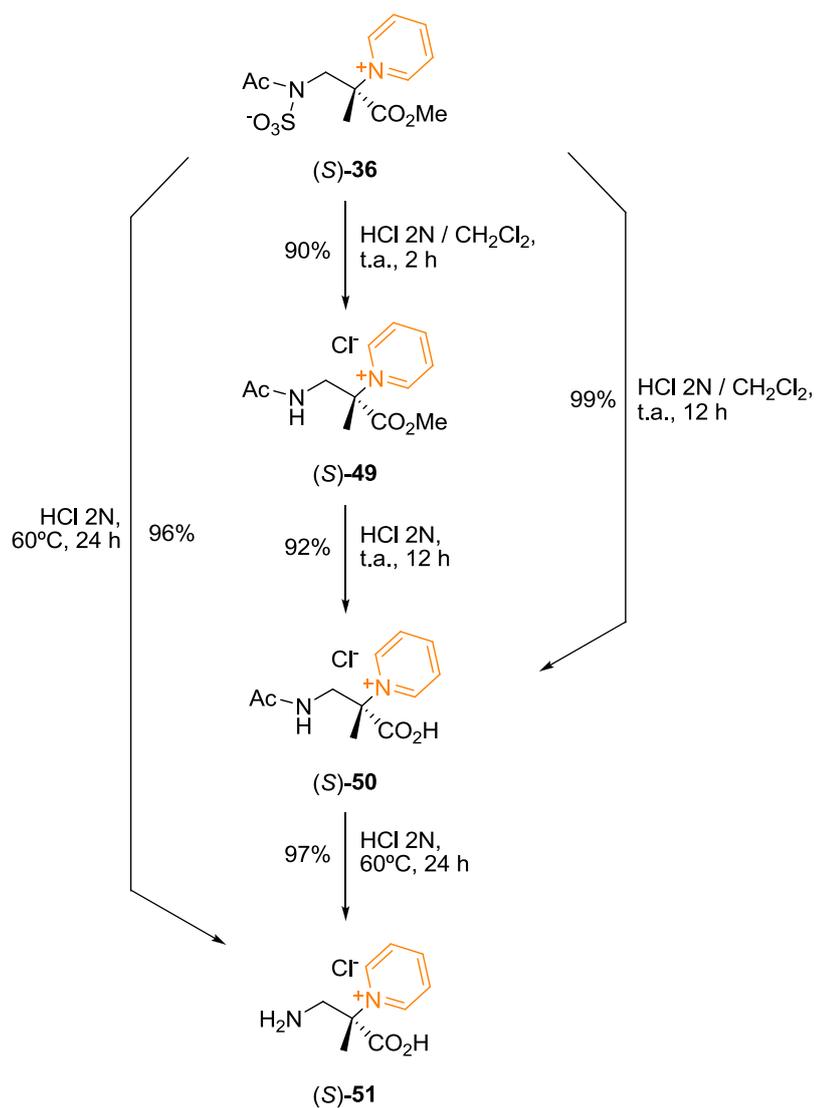
Figura 5.16. Estructuras de la fenilalanina y de las 2, 3, y 4-piridilalaninas.

Aprovechando la metodología descrita de apertura de sulfamidatos cíclicos derivados de α -metilisoserina con piridinas, hemos sintetizado un nuevo $\beta^{2,2}$ -aminoácido que incorpora el anillo de piridinio.

A partir del producto de apertura (*S*)-**36** y mediante hidrólisis ácida con HCl 2N a 60°C durante 24 horas, obtuvimos un nuevo β -aminoácido derivado de la sal de piridinio, el compuesto (*S*)-**51** con un 96% de rendimiento. Además, como se puede observar en el Esquema 5.15, controlando la temperatura, la concentración y el tiempo de reacción podemos aislar los diferentes intermedios de la hidrólisis.

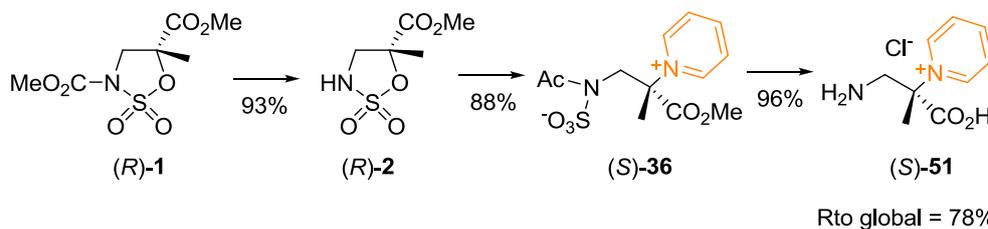
Así, al suavizar las condiciones de la hidrólisis del compuesto (*S*)-**36** a temperatura ambiente, 2 horas de tiempo de reacción y utilizando una mezcla HCl 2N / CH₂Cl₂ (1:1) se consigue hidrolizar únicamente el resto sulfámico, llegando hasta el compuesto (*S*)-**49** con un 90% de rendimiento. Cuando se aumentó el tiempo de reacción a 12 horas además se hidroliza el éster metílico, obteniendo con un 92% el compuesto (*S*)-**50**. A este compuesto (*S*)-**50** se puede llegar desde (*S*)-**36** usando HCl 2N durante 12 horas a temperatura ambiente con un 99% de rendimiento.

Desde el compuesto (*S*)-**50** se puede acceder al aminoácido final (*S*)-**51** con un 97% de rendimiento, realizando la hidrólisis con HCl 2N a 60°C durante 12 horas.



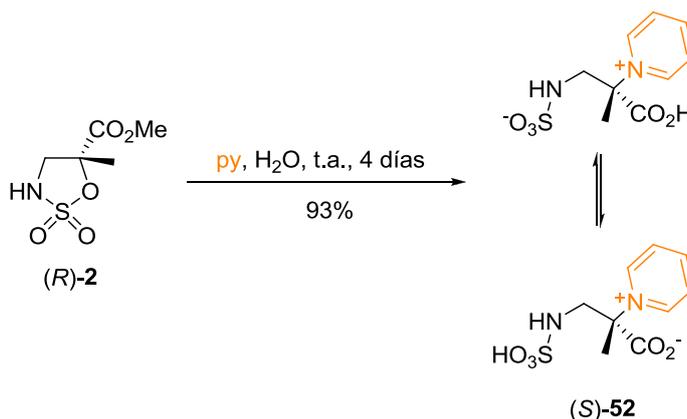
Esquema 5.15

El rendimiento global para este β-aminoácido (*S*)- **51** desde el sulfamidato de partida (*R*)-**1** es de un 78% en tres etapas (Esquema 5.16).



Esquema 5.16

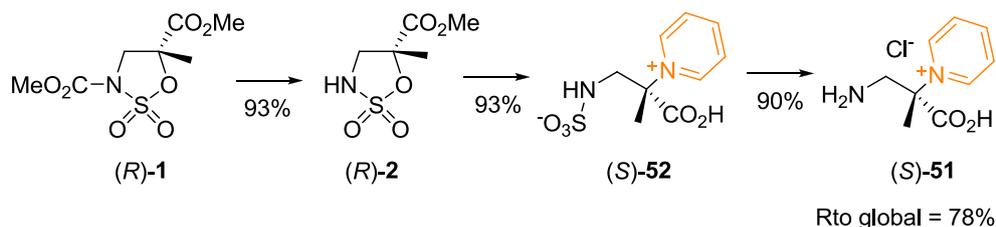
Con el fin de obtener este β-aminoácido mediante un proceso más sostenible se probó la reacción de apertura nucleófila utilizando agua como disolvente. Para ello, se partió del sulfamidato (*R*)-**2**, ya que (*R*)-**1** no es soluble en agua. Así, se disolvió el sulfamidato (*R*)-**2** en agua y se hizo reaccionar con 3 equivalentes de piridina durante cuatro días a temperatura ambiente. De este proceso se obtuvo la sal de piridinio (*S*)-**52** con un 93% de rendimiento, mediante la apertura nucleófila de la piridina y la hidrólisis del éster metílico. (Esquema 5.17).



Esquema 5.17

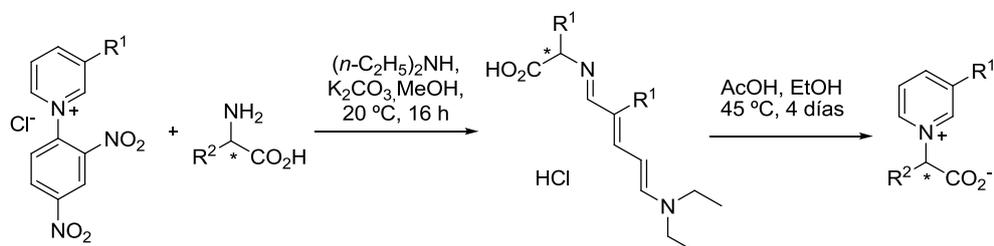
Mediante una hidrólisis suave del resto sulfámico de la sal de piridinio (*S*)-**52** con HCl (2N) a temperatura ambiente durante 12 horas se obtuvo el β-aminoácido (*S*)-**51** con un 90% de rendimiento. Mediante este procedimiento,

nuevamente se obtiene el β -aminoácido (S)-51 con 78% de rendimiento global desde el sulfamidato (R)-1 (Esquema 5.18).



Esquema 5.18

Nuestro procedimiento sostenible entra en competencia directa con el único precedente que hemos encontrado en la bibliografía para la síntesis de estos derivados y que se corresponde con una reciente aplicación de las denominadas sales de Zincke⁵¹ (Esquema 5.19).



Esquema 5.19

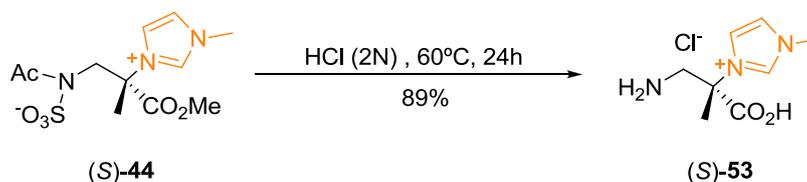
La utilización de las sales de Zincke en la síntesis de nuevos aminoácidos que incorporan sales de piridinio se presenta como alternativa a la reacción de Menschutkin,⁵² para la obtención de sales de piridinio que poseen un estereocentro unido directamente al nitrógeno del anillo, ya que así, se evita la racemización parcial producida debido a la competencia con un proceso S_N1 .⁸ Sin embargo, el rendimiento de la reacción para la síntesis de las correspondientes sales de piridinio no suele ser superior al 30%. En nuestro caso y habida cuenta

⁵¹ (a) Viana, G. H. R.; Santos, I. C.; Alves, R. B.; Gil, L.; Marazano, C.; Gil, R. P. F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7773-7776. (b) Nguyen, T. M.; Sanchez-Salvatori, M.; Wypych, J.-C.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5916-5919.

⁵² Menschutkin, N. Z. *Phys. Chem.* **1890**, *6*, 41-57.

que no parece probable dicha racemización ya que el estereocentro es un carbono cuaternario, nuestra metodología sintética con inversión completa de configuración del estereocentro reactivo se presenta como una mejor alternativa para la síntesis de estos aminoácidos por su mayor rendimiento químico y simplicidad operativa.

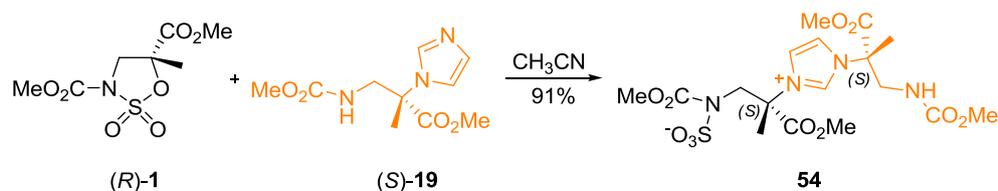
De forma similar al procedimiento utilizado para el producto de apertura con piridina (*S*)-**36**, se procedió a la hidrólisis del compuesto de apertura con *N*-metilimidazol (*S*)-**44** para obtener un nuevo β -aminoácido derivado de una sal de imidazolio (*S*)-**53**, que además es un nuevo análogo de la histidina. Este compuesto se obtuvo con un 89% de rendimiento al hidrolizar la sal de imidazolio (*S*)-**44** con HCl (2N) a 60°C durante 24 horas (Esquema 5.20).



Esquema 5.20

5.4.2 - Síntesis de un nuevo derivado de bis-aminoácido

Como otra aplicación del compuesto (*S*)-**19**, sintetizado mediante apertura nucleófila del sulfamidato (*R*)-**1** con imidazol (Capítulo 4), utilizamos esta metodología para llegar a un nuevo bis-aminoácido con puente de imidazol. Se utilizaron 5 equivalentes del compuesto (*S*)-**19** en acetonitrilo a temperatura ambiente durante 48 horas, obteniendo el bis-aminoácido protegido **54** con un excelente rendimiento (Esquema 5.21).



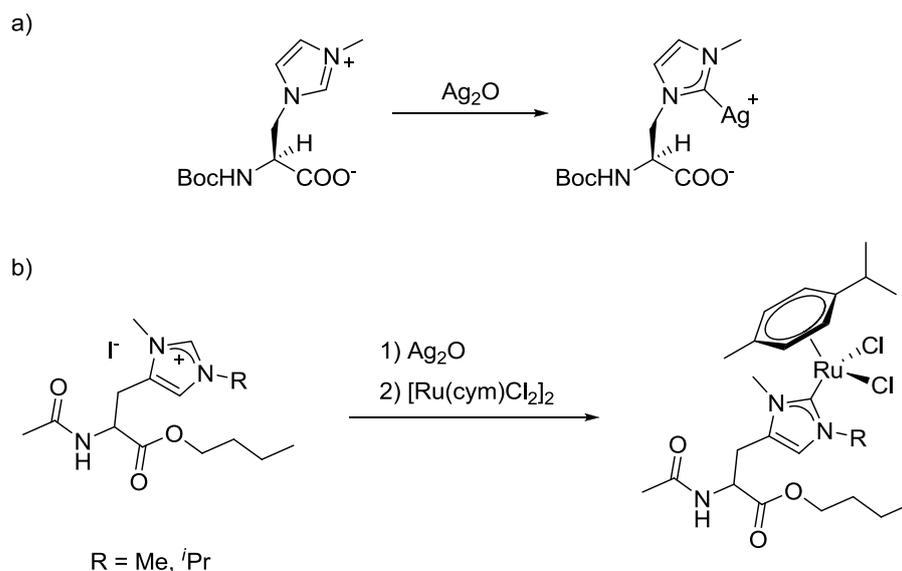
Esquema 5.21

El compuesto **54** es un bis-aminoácido con puente imidazol análogo a la histidinoalanina cuya importancia ya se comentó en el capítulo anterior.

5.4.3 - Síntesis de un carbeno de plata

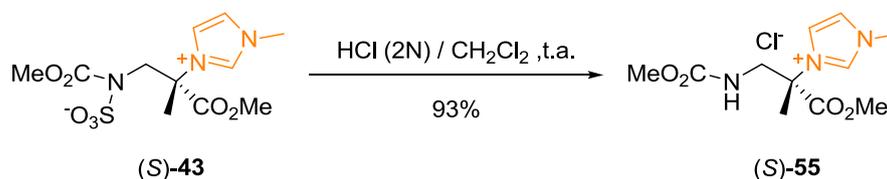
En los últimos años, la histidina y sus derivados se han empleado ampliamente en la síntesis de nuevos NHC quirales.⁵³ No existen muchos ejemplos en los que la parte del aminoácido se encuentre cerca del átomo de nitrógeno del anillo del imidazol.^{53b,c,f} Recientemente Belokon y colaboradores^{53b} han sintetizado, de forma enantioméricamente pura, un derivado de histidina que han utilizado para la obtención de un carbeno quiral de plata (Esquema 5.22a). Otro ejemplo es el representado en el Esquema 5.22b, en el que a partir de otra sal de imidazolio derivada de histidina, Albrecht y colaboradores,^{53f} obtienen el correspondiente carbeno de rutenio.

⁵³ (a) Hannig, F.; Kehr, G.; Fröhlich, R.; Erker, G. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5959-5972. (b) Belokon, Y. N.; Grachev, A. V.; Maleev, V. I.; Khrustalev, V. N.; Peregudov, A. S.; North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 756-760. (c) Meyer, A.; Taige, M. A.; Strassner, T. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1861-1868. (d) Köhl, O.; Millinghaus, S.; Wehage, P. *Cent. Eur. J. Chem.* **2010**, *8*, 1223-1226. (e) Köhl, O.; Palm, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 393-397. (f) Monney, A.; Venkatachalam, G.; Albrecht, M. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 2716-2719. (g) Maleev, V. I.; Grachev, A. V.; Khrustalev, V. N.; Dolgushin, F. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, *59*, 1273-1283.


Esquema 5.22

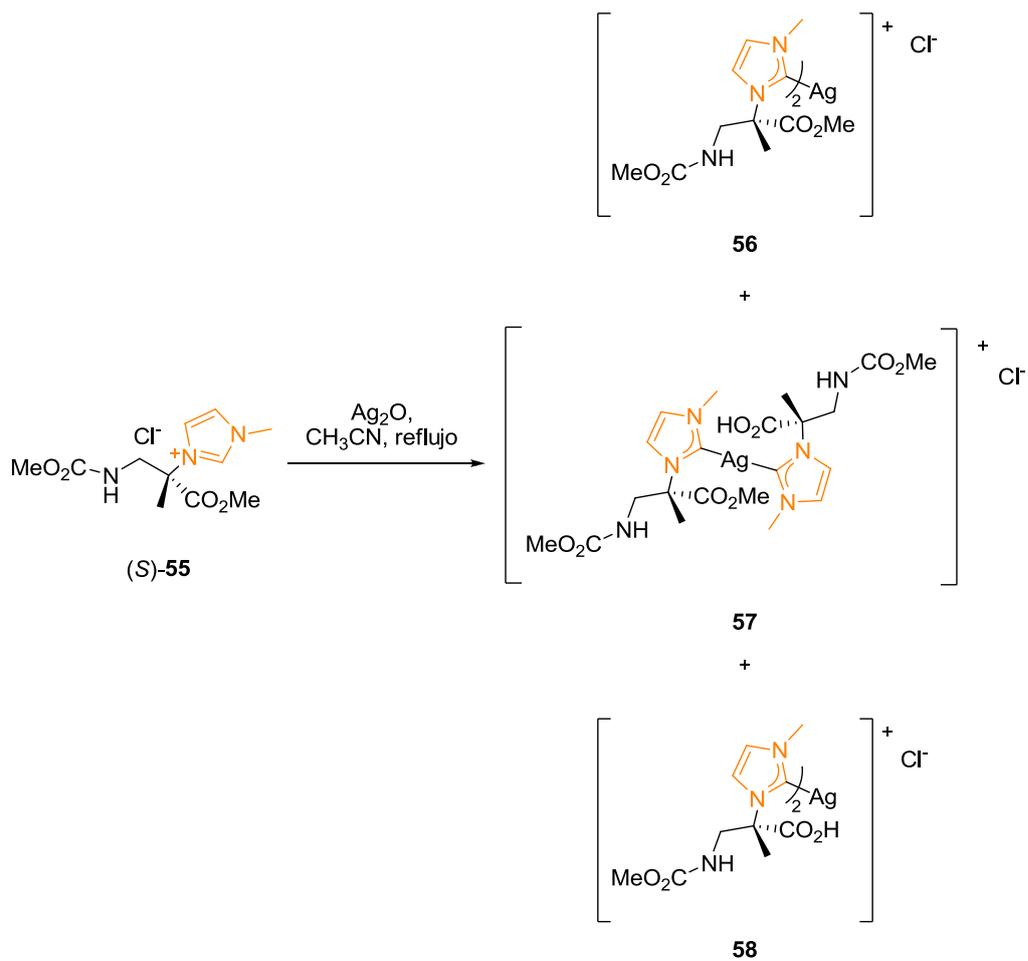
En este sentido, consideramos la posibilidad de aplicar esta metodología para obtener carbenos de plata⁵⁴ empleando como precursores nuestras sales de imidazolio que tienen un centro cuaternario quiral adyacente al nitrógeno del imidazol.

Así, partiendo del compuesto de apertura (*S*)-**43** y mediante una hidrólisis suave con una mezcla de HCl (2N) / CH₂Cl₂ (1:1), durante 2 horas a temperatura ambiente, obtuvimos con excelente rendimiento la sal de imidazolio (*S*)-**55** (Esquema 5.23).


Esquema 5.23

⁵⁴ Lin, J. C. Y.; Huang, R. T. W.; Lee, C. S.; Bhattacharyya, A.; Hwang, W. S.; Lin, I. J. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3561-3598.

Esta sal de imidazolio (S)-**55** mediante tratamiento con óxido de plata (I) en acetonitrilo a reflujo dio lugar al carbeno de plata **56** (Esquema 5.24), cuya estructura dímica fue determinada mediante espectrometría de masas (Figura 5.17). La conversión no fue completa quedando producto de partida. Además se detectó por espectrometría de masas la presencia de los carbenos **57** y **58**, correspondientes a la hidrólisis de un éster metílico y a la hidrólisis de los dos ésteres metílicos, respectivamente.



Esquema 5.24

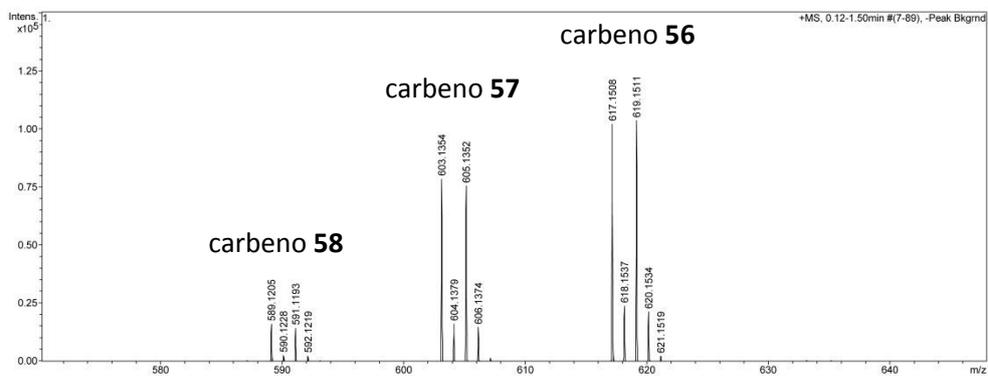
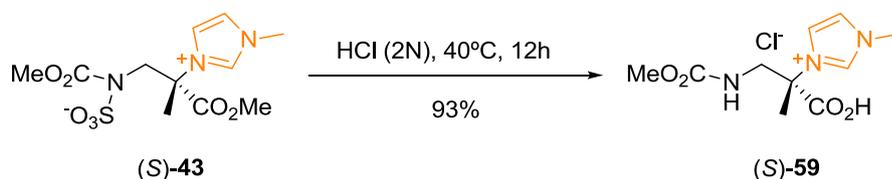
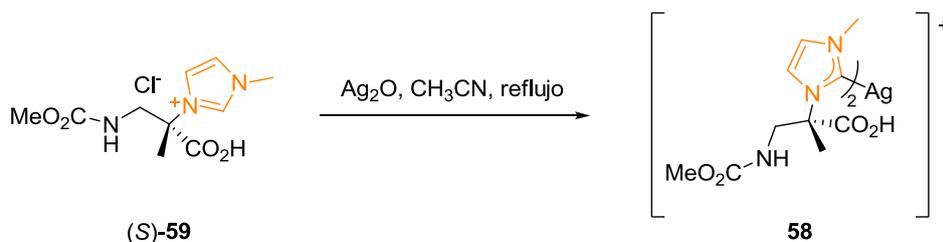


Figura 5.17. Espectro de masas (ESI +) de la mezcla de carbenos **56**, **57** y **58**.

Para aumentar la conversión a un único compuesto carbénico se efectuó la hidrólisis del éster metílico del compuesto (*S*)-**43**, empleando HCl 2N a 40°C durante 12 horas, para obtener el ácido (*S*)-**59** (Esquema 5.25).

**Esquema 5.25**

Partiendo del compuesto (*S*)-**59** y por tratamiento con óxido de plata (I) en acetonitrilo a reflujo se obtuvo el carbeno **58** parcialmente impurificado con producto de partida (Esquema 5.26). Nuevamente la espectrometría de masas confirmó la naturaleza de la especie como dímera (Figura 5.18).

**Esquema 5.26**

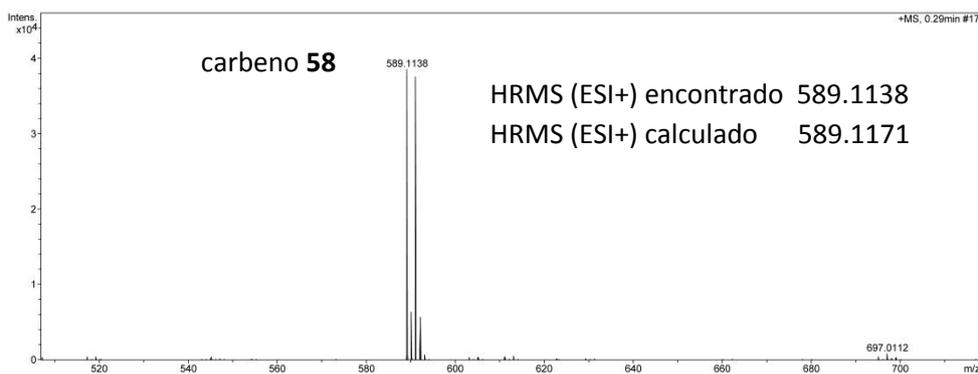


Figura 5.18. Espectro de masas ESI + del carbeno 58.

Experimentos de RMN corroboraron la estructura del carbeno y la presencia del carbono carbénico a 180.3 ppm fue determinada mediante experimentos HMBC (Figura 5.19).

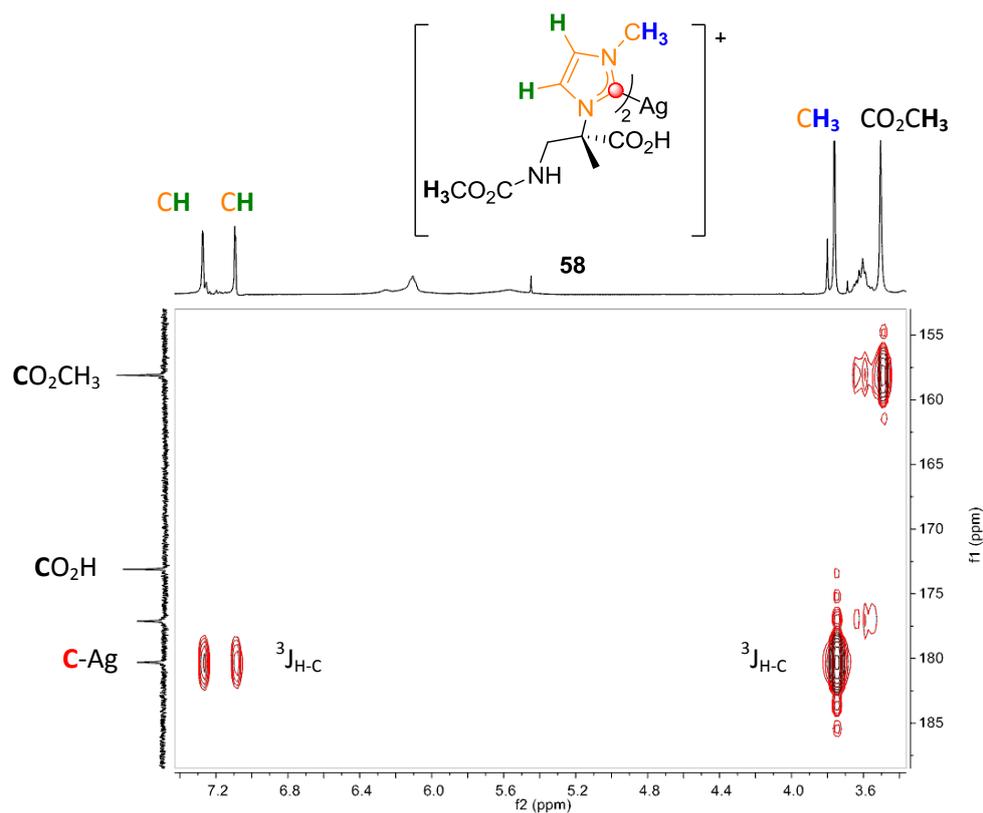
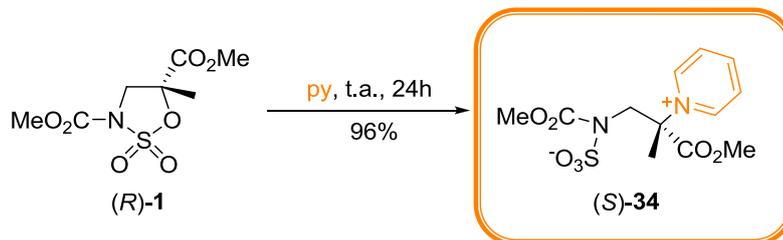


Figura 5.19. Experimento HMBC del carbeno **58**.

Este estudio preliminar queda pendiente del escalado de la reacción a cantidades superiores que permitan una correcta purificación del compuesto.

5.5 - Parte experimental

(S)-(3-Metoxi-2-metil-3-oxo-2-(piridinio-1-il)propil)(metoxicarbonil)sulfamato [(S)-34]

El sulfamidato (*R*)-**1** (150 mg, 0.59 mmol) se disolvió en piridina (3 mL) y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se evaporó el disolvente y el crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). Se obtuvo el compuesto (*S*)-**34** (189 mg, 96%) como un sólido blanco.

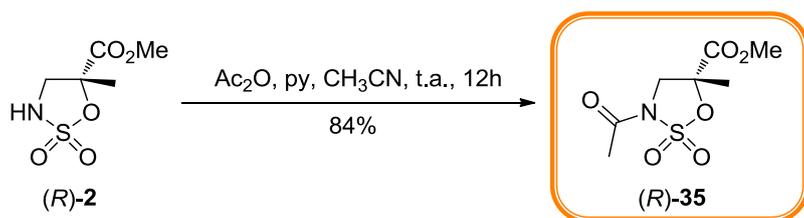
Punto de fusión: 137 - 139°C

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.06, CH_3OH): -31.7

HRMS (ESI+): encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333.0752
 calculado: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}^+$ 333.0751

^1H RMN (CDCl_3): δ (ppm): 2.14 (s, 3H, CH_3), 3.73 (s, 3H, NCO_2CH_3), 3.91 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.60 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, CH_2NH), 4.79 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, CH_2N), 8.02-8.06 (m, 2Hm, arom), 8.44-8.48 (m, 1H, arom), 8.88-8.90 (m, 2H, arom).

^{13}C RMN (CDCl_3): δ (ppm): 21.4 (CH_3), 54.0 (CO_2CH_3), 54.0 (CH_2N), 54.8 (CO_2CH_3), 77.4 (CCH_3), 127.4, 144.8, 146.3 (arom), 156.8 (NCO_2CH_3), 169.9 (CO_2CH_3).

(R)-3-Acetil-5-metil-2,2-dioxo-2λ⁶-[1,2,3]oxatiazolidina-5-carboxilato de metilo [(R)-35]

El sulfamidato (R)-2 se disolvió en CH₃CN (200 mg, 1.02 mmol) y se añadió Ac₂O (0.29 mL, 3.06 mmol) y piridina (0.25 mL, 3.06 mmol). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, se evaporó el disolvente y el crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 1:1). Se obtuvo el compuesto (R)-35 (205 mg, 84%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 68 - 70°C

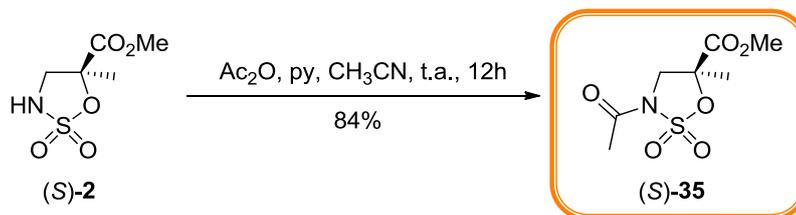
[α]_D²⁰ (c 1.01, CHCl₃): -60.4

HRMS (ESI+): encontrado: [M+Na]⁺ 260.0203
calculado: 260.0199

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm): 1.81 (s, 3H, CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃CO), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.93 (d, 1H, J = 11.3 Hz, CH₂N), 4.61 (d, 1H, J = 11.3 Hz, CH₂N).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm): 22.2 (CH₃), 23.2 (CH₃CO), 52.6 (CH₂N), 54.1 (CO₂CH₃), 84.1 (CCH₃), 166.4 (CH₃CO), 168.4 (CO₂CH₃).

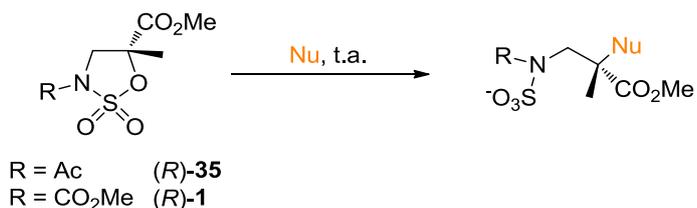
Rayos X: Anexo II

(S)-3-Acetil-5-metil-2,2-dioxo-2λ⁶-[1,2,3]oxatiazolidina-5-carboxilato de metilo [(S)-35]


Siguiendo el procedimiento que se describe para el compuesto (*R*)-35, se partió del compuesto (*R*)-2 (65 mg, 0.33 mmol), obteniendo el compuesto (*S*)-35 (66 mg, 84%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.01, CHCl₃): +61.6

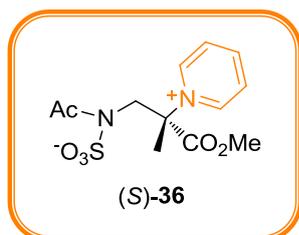
HRMS (ESI+): encontrado: [M+Na]⁺ 260.0197
 calculado: 260.0199

Procedimiento general para la apertura de sulfamidatos con piridinas y *N*-alquilimidazoles [de (S)-36 a (S)-48]

Método A:

El sulfamidato se disolvió en el heterociclo nitrogenado. La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante durante el tiempo necesario en cada caso. A continuación, se evaporó el disolvente y el crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

Método B:

El sulfamidato y el heterociclo nitrogenado se disolvieron en CH₃CN. La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante el tiempo necesario en cada caso. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

(S)-Acetil(3-metoxi-2-metil-3-oxo-2-(piridinio-1-il)propil)sulfamato [(S)-36]

Partiendo del sulfamidato (*R*)-**35** (79 mg, 0.33 mmol) y utilizando 3 equivalentes de piridina en CH₃CN (3 mL), se obtuvo el compuesto (*S*)-**36** (98 mg, 93%) como un sólido blanco después de 12 h de reacción y purificación por cromatografía de columna.

Punto de fusión: 162 - 164 °C

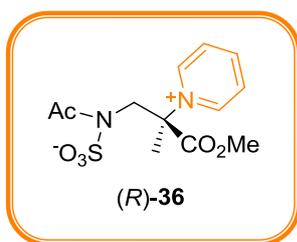
[α]_D²⁰ (c 0.94, CH₃OH): -27.8

HRMS (ESI+): encontrado: [M+Na]⁺ 339.0614
calculado: 339.0627

¹H RMN (D₂O): δ (ppm): 1.84 (s, 3H, CH₃), 2.14 (s, 3H, CH₃CO), 3.93-3.97 (m, 4H, CO₂CH₃, CH₂N), 4.24 (d, 1H, *J* = 15.0 Hz, CH₂NH), 8.12-8.15 (m, 2H, arom), 8.65-8.68 (m, 1H, arom), 9.04-9.05 (m, 2H, arom).

¹³C RMN (D₂O): δ (ppm): 20.3 (CH₃), 21.2, (CH₃CO), 45.7 (CH₂N), 54.7 (CO₂CH₃), 76.5 (CCH₃), 127.8, 143.5, 147.3 (arom), 170.0 (CH₃CO), 174.8 (CO₂CH₃).

Rayos X: Anexo II

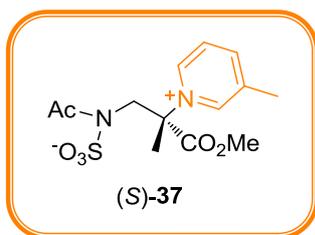
(R)-Acetil(3-metoxi-2-metil-3-oxo-2-(piridinio-1-il)propil)sulfamato [(R)-36]

Partiendo del sulfamidato (*S*)-**35** (30 mg, 0.13 mmol) y utilizando 3 equivalentes de piridina en CH₃CN (2 mL), se obtuvo el compuesto (*R*)-**36** (37 mg, 93%) como un sólido blanco después de 12 h de reacción y purificación por cromatografía de columna.

$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.94, CH₃OH): +26.0

HRMS (ESI+): encontrado: [M+Na]⁺ 339.0618
calculado: 339.0627

Rayos X: *Anexo II*

(S)-Acetil(3-metoxi-2-metil-2-(3-metilpiridinio-1-il)-3-oxopropil)sulfamato [(S)-37]

Partiendo del sulfamidato (*R*)-**35** (38 mg, 0.16 mmol) y utilizando 10 equivalentes de 3-metilpiridina en CH₃CN (2 mL), se obtuvo el compuesto (*S*)-**37** (47 mg, 90%) como un sólido blanco después de 4 días de reacción y purificación por cromatografía de columna.

Punto de fusión: 56 - 58 °C

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.06, CHCl₃): +12.2

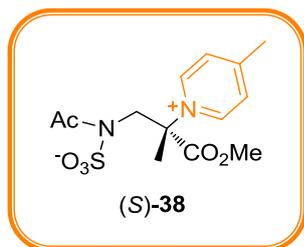
HRMS (ESI+): encontrado: [M+Na]⁺ 353.0776
calculado: 353.0778

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm): 2.15 (s, 3H, CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃CO), 2.60 (s, 3H, CH_{3py}), 3.92 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.63 (d, 1H, *J* = 14.9 Hz, CH₂N), 4.72 (d, 1H, *J* = 14.9 Hz, CH₂N), 7.86 (s, 1H, arom), 8.21 (s, 1H, arom), 8.61-8.65 (m, 2H, arom).

^{13}C RMN (CDCl_3): δ (ppm): 19.1 (CH_3), 22.4 (CH_3CO), 23.9 ($\text{CH}_{3\text{py}}$), 52.0 (CH_2N), 54.8 (CO_2CH_3), 76.6 (CCH_3), 126.4, 138.3, 141.4, 145.0, 146.5 (arom), 170.2 (CH_3CO), 174.3 (CO_2CH_3).

Rayos X: Anexo II

(S)-Acetil(3-metoxi-2-metil-2-(4-metilpiridinio-1-il)-3-oxopropil)sulfamato [(S)-38]



Partiendo del sulfamidato (*R*)-**35** (23 mg, 0.09 mmol) y utilizando 10 equivalentes de 4-metilpiridina en CH_3CN (2 mL), se obtuvo el compuesto (*S*)-**38** (30 mg, 94%) como un sólido blanco después de 4 días de reacción y purificación por cromatografía de columna.

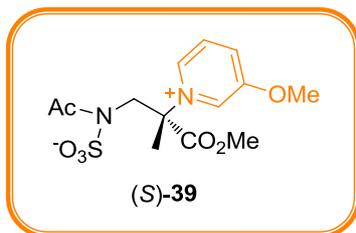
Punto de fusión: 65 - 67 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (c 1.10, CHCl_3): +2.1

HRMS (ESI+): encontrado: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 353.0772
calculado: 353.0778

^1H RMN (CDCl_3): δ (ppm): 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3CO), 2.66 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{py}}$), 3.91 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.63 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, CH_2N), 4.76 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, CH_2N), 7.73-7.75 (m, 2H, arom), 8.65-8.67 (m, 2H, arom).

^{13}C RMN (CDCl_3): δ (ppm): 22.6 (CH_3), 22.7 (CH_3CO), 24.2 ($\text{CH}_{3\text{py}}$), 52.1 (CH_2N), 55.1 (CO_2CH_3), 76.6 (CCH_3), 127.7, 144.1, 160.6 (arom), 170.6 (CH_3CO), 174.6 (CO_2CH_3).

(S)-Acetil(3-metoxi-2-(3-metoxipiridinio-1-il)-2-metil-3-oxopropil)sulfamato [(S)-39]


Partiendo del sulfamidato (*R*)-**35** (58 mg, 0.24 mmol) y utilizando 10 equivalentes de 3-metoxipiridina en CH₃CN (2 mL), se obtuvo el compuesto (*S*)-**39** (70 mg, 83%) como un sólido blanco después de 4 días de reacción y purificación por cromatografía de columna.

Punto de fusión: 143 - 145 °C

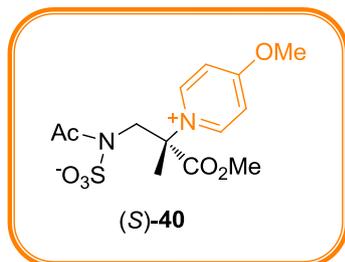
$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.01, CH₃OH): -36.4

HRMS (ESI+): encontrado: [M+Na]⁺ 369.0730
calculado: 369.0727

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm): 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃CO), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.09 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.70 (s, 2H, CH₂N), 7.81-7.85 (m, 1H, arom), 7.91-7.93 (m, 1H, arom), 8.36-8.37 (m, 1H, arom), 8.47 (s, 1H, arom).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm): 22.6 (CH₃), 23.6 (CH₃CO), 51.9 (CH₂N), 54.5 (CO₂CH₃), 57.3 (CH_{3py}), 77.0 (CCH₃), 126.5, 131.0, 133.3, 135.7, 157.5 (arom), 169.7 (CH₃CO), 174.0 (CO₂CH₃).

Rayos X: Anexo II

(S)-Acetil(3-metoxi-2-(4-metoxipiridinio-1-il)-2-metil-3-oxopropil)sulfamato [(S)-40]

Partiendo del sulfamidato (*R*)-**35** (88 mg, 0.37 mmol) y utilizando la 4-metoxipiridina como disolvente (3 mL), se obtuvo el compuesto (*S*)-**40** (55 mg, 43%) como un sólido blanco después de 4 días de reacción y purificación por cromatografía de columna.

Punto de fusión: 68 - 70 °C

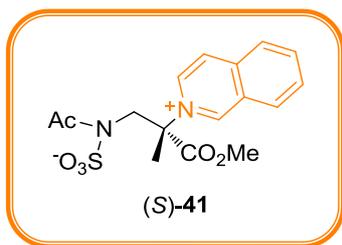
$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.97, CHCl₃): -7.7

HRMS (ESI+): encontrado: $[M+Na]^+$ 369.0725
calculado: 369.0727

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm): 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.39 (s, 3H, CH₃CO), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.55 (d, 1H, *J* = 14.9 Hz, CH₂N), 4.66 (d, 1H, *J* = 14.9 Hz, CH₂NH), 7.26-7.28 (m, 2H, arom), 8.54-8.56 (m, 2H, arom).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm): 22.6 (CH₃), 23.6 (CH₃CO), 51.9 (CH₂N), 54.5 (CO₂CH₃), 57.3 (CH_{3py}), 77.0 (CCH₃), 126.5, 131.0, 133.3, 135.7, 157.5 (arom), 169.7 (CH₃CO), 174.0 (CO₂CH₃).

Rayos X: Anexo II

(S)-Acetil(2-(isoquinolinio-2-il)-3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)sulfamato [(S)-41]

Partiendo del sulfamidato (*R*)-**35** (40 mg, 0.17 mmol) y utilizando 10 equivalentes de isoquinolina en CH₃CN (2 mL), se obtuvo el compuesto (*S*)-**41** (59 mg, 96%) como un sólido blanco después de 4 días de reacción y purificación por cromatografía de columna.

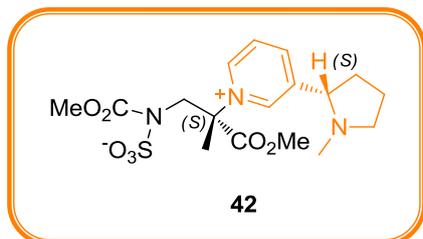
Punto de fusión: 103-105 °C

[α]_D²⁰ (c 1.02, CHCl₃): -6.1

HRMS (ESI+): encontrado: [M+Na]⁺ 389.0772
calculado: 389.0778

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm): 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃CO), 3.94 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.71-4.88 (m, 2H, CH₂N), 7.89-7.93 (m, 1H, arom), 8.07-8.14 (m, 2H, arom), 8.16-8.18 (m, 1H, arom), 8.41-8.43 (m, 1H, arom) 8.46-8.48 (m, 1H, arom), 9.76 (s, 1H, arom).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm): 22.6 (CH₃), 23.8 (CH₃CO), 52.1 (CH₂N), 54.8 (CO₂CH₃), 76.6 (CCH₃), 124.6, 127.1, 127.2, 131.4, 132.0, 133.3, 137.8, 137.9, 151.3 (arom), 170.5 (CH₃CO), 174.2 (CO₂CH₃).

(S)-3-Metoxi-2-Metil-2-(3-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)piridinio-1-il)-3-oxopropil(metoxicarbonil)sulfamato [42]

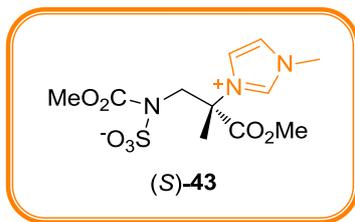
Partiendo del sulfamidato (*R*)-1 (35 mg, 0.14 mmol) y utilizando 5 equivalentes de (-)-nicotina en CH₃CN (2 mL), se obtuvo el compuesto **42** (27 mg, 47%) como un aceite amarillo después de 4 días de reacción y purificación por cromatografía de columna.

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.01, CH₃OH): -97.6

HRMS (ESI+): encontrado: [M+H]⁺ 416.1492
calculado: 416.1486

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm): 1.74-1.84 (m, 1H, CH₂), 1.85-1.94 (m, 1H, CH₂), 1.95-2.06 (m, 1H, CH₂), 2.14 (s, 3H, CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.33-2.40 (m, 1H, CH₂), 2.46 (q, 1H, *J* = 9.3 Hz, CH₂), 3.25-3.29 (m, 1H, CH₂), 3.52 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, CH₂), 3.61 (s, 3H, NCO₂CH₃), 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.63 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, CH₂N), 4.84 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, CH₂N), 8.00-8.04 (m, 1H, , arom), 8.58-8.60 (m, 1H, arom), 8.95-8.98 (m, 1H, arom), 9.01 (s, 1H, arom).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm): 21.4 (CH₃), 23.8 (CH₂), 36.1 (CH₂), 40.7 (CH₃), 54.0 (CH₃), 54.5 (CH₂N), 54.9 (CH₃), 57.8 (CH₂), 68.8 (CH), 78.7 (CCH₃), 128.2, 144.1, 145.6, 145.9, 146.7 (arom), 157.4 (NCO₂CH₃), 171.1 (CO₂CH₃).

(S)-(3-Metoxi-2-metil-2-(1-metil-1H-imidazolio-3-il)-3-oxopropil)(metoxycarbonil)sulfamato [(S)-43]

Partiendo del sulfamidato (*R*)-**1** (76 mg, 0.30 mmol) y utilizando 5 equivalentes de 1-metilimidazol en CH₃CN (3 mL), se obtuvo el compuesto (*S*)-**43** (95 mg, 94%) como un sólido blanco después de 2 días de reacción y purificación por cromatografía de columna.

Punto de fusión: 49-50 °C

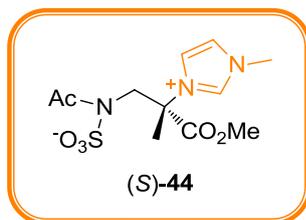
$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.02, CHCl₃): +64.8

HRMS (ESI+): encontrado: [M+Na]⁺ 358.0681
calculado: 358.0679

¹H RMN (CD₃OD): δ (ppm): 1.98 (s, 3H, CH₃), 3.69 (s, 3H, NCO₂CH₃), 3.86 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.93 (s, 3H, CH_{3imi}), 4.41 (s, 2H, CH₂N), 7.51 (s, 1H, arom), 7.72 (s, 1H, arom), 9.14 (s, 1H, arom).

¹³C RMN (CD₃OD): δ (ppm): 21.6 (CH₃), 36.5 (CH_{3imi}), 54.0 (CO₂CH₃), 54.4 (CO₂CH₃), 55.1 (CH₂N), 68.8 (CCH₃), 123.3, 123.4, 139.5 (arom), 157.2 (NCO₂CH₃), 171.0 (CO₂CH₃).

Rayos X: Anexo II

(S)-Acetil(3-metoxi-2-metil-2-(1-metil-1*H*-imidazolio-3-il)-3-oxopropil)sulfamato [(S)-44]

Partiendo del sulfamidato (*R*)-**35** (57 mg, 0.24 mmol) y utilizando 5 equivalentes de 1-metilimidazol en CH₃CN (3 mL), se obtuvo el compuesto (*S*)-**44** (73 mg, 95%) como un sólido blanco después de 2 días de reacción y purificación por cromatografía de columna.

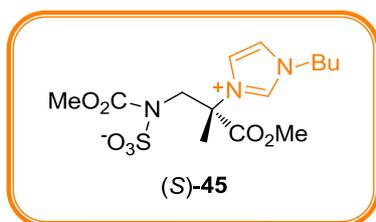
Punto de fusión: 43 - 45 °C

$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.97, CH₃OH): +35.2

HRMS (ESI+): encontrado: [M+Na]⁺ 342.0733
calculado: 342.0730

¹H RMN (CD₃OD): δ (ppm): 2.00 (s, 3H, CH₃), 2.50 (s, 3H, CH₃CO), 3.88 (CO₂CH₃), 3.96 (s, 3H, CH_{3imi}), 4.33 (d, 1H, *J* = 14.5 Hz, CH₂N), 4.49 (d, 1H, *J* = 14.5 Hz, CH₂N), 7.31 (s, 1H, arom), 7.47 (s, 1H, arom), 8.95 (s, 1H, arom).

¹³C RMN (CD₃OD): δ (ppm): 21.9 (CH₃), 23.8 (CH₃CO), 36.6 (CH_{3imi}), 52.9 (CH₂N), 54.1 (CO₂CH₃), 67.2 (CCH₃), 121.6, 121.6, 138.2 (arom), 170.0 (CH₃CO), 173.8 (CO₂CH₃).

(S)-(2-(1-Butil-1*H*-imidazolio-3-il)-3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)(metoxicarbonil)sulfamato [(S)-45]

Partiendo del sulfamidato (*R*)-**1** (32 mg, 0.13 mmol) y utilizando 5 equivalentes de 1-butilimidazol en CH₃CN (2 mL), se obtuvo el compuesto (*S*)-**45** (46 mg, 97%) como un sólido blanco después de 4 días de reacción y purificación por cromatografía de columna.

Punto de fusión: 84 - 86 °C

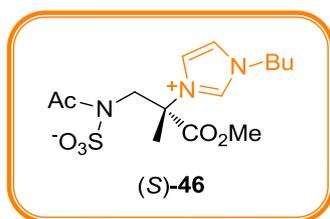
$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.05, CH₃OH): +13.6

HRMS (ESI+): encontrado: [M+Na]⁺ 400.1145
 calculado: 400.1149

¹H RMN (CD₃OD): δ (ppm): 0.98-1.01 (m, 3H, CH₃Bu), 1.39-1.42 (m, 2H, CH₂Bu), 1.83-1.95 (m, 2H, CH₂Bu), 1.99 (s, 3H, CH₃), 3.66 (s, 3H, NCO₂CH₃), 3.86 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.23 (m, 2H, CH₂Bu), 4.43 (m, 2H, CH₂N), 7.60 (s, 1H, arom), 7.74 (s, 1H, arom), 9.20 (s, 1H, arom).

¹³C RMN (CD₃OD): δ (ppm): 13.9 (CH₃Bu), 20.6 (CH₂Bu), 21.8 (CH₃), 33.2 (CH₂Bu), 51.0 (CH₂Bu), 54.1 (CO₂CH₃), 54.6 (CO₂CH₃), 55.1 (CH₂N), 69.1 (CCH₃), 122.2, 123.6, 123.7 (arom), 157.3 (NCO₂CH₃), 171.3 (CO₂CH₃).

(S)-Acetil(2-(1-butil-1*H*-imidazolio-3-il)-3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)sulfamato [(S)-46]



Partiendo del sulfamidato (*R*)-**35** (41 mg, 0.17 mmol) y utilizando 5 equivalentes de 1-butilimidazol en CH₃CN (2 mL), se obtuvo el compuesto (*S*)-**46** (57 mg, 92%) como un sólido blanco después de 2 días de reacción y purificación por cromatografía de columna.

Punto de fusión: 45 - 47 °C

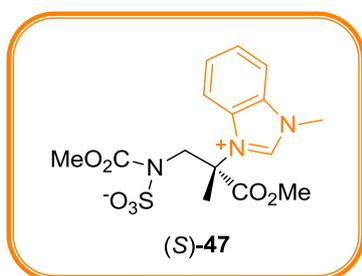
$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.00, CH₃OH): +19.1

HRMS (ESI+): encontrado: [M+Na]⁺ 384.1200
 calculado: 384.1203

^1H RMN (CDCl_3): δ (ppm): 0.97-1.00 (m, 3H, $\text{CH}_{3\text{Bu}}$), 1.39-1.43 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bu}}$), 1.83-1.96 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bu}}$), 2.01 (s, 3H, CH_3), 2.52 (s, 3H, CH_3CO), 3.90 (CO_2CH_3), 4.16-4.20 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bu}}$), 4.33 (d, 1H, $J = 14.5$ Hz, CH_2N), 4.51 (d, 1H, $J = 14.5$ Hz, CH_2NH), 7.20 (s, 1H, arom), 7.40 (s, 1H, arom), 8.95 (s, 1H, arom).

^{13}C RMN (CDCl_3): δ (ppm): 13.3 ($\text{CH}_{3\text{Bu}}$), 19.4 ($\text{CH}_{2\text{Bu}}$), 21.9 (CH_3), 23.7 (CH_3CO), 31.6 ($\text{CH}_{2\text{Bu}}$), 50.1 ($\text{CH}_{2\text{Bu}}$), 52.8 (CH_2N), 54.1 (CO_2CH_3), 67.0 (CCH_3), 119.6, 121.1, 137.9 (arom), 170.0 (CH_3CO), 173.9 (CO_2CH_3).

(S)-3-Metoxi-2-metil-2-(1-metil-1*H*-benzo[d]imidazolio-3-il)-3-oxopropil(metoxicarbonil)sulfamato [(S)-47]



Partiendo del sulfamidato (*R*)-1 (45 mg, 0.17 mmol) y utilizando 5 equivalentes de 1-metilbenzimidazol en CH_3CN (3 mL), se obtuvo el compuesto (S)-47 (56 mg, 81%) como un sólido blanco después de 2 días de reacción y purificación por cromatografía de columna.

Punto de fusión: descompone a 160°C

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.10, CH_3OH): -64.4

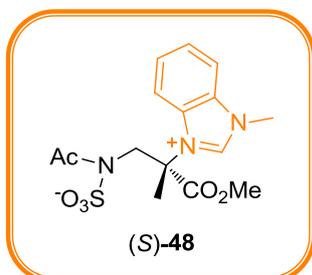
HRMS (ESI+): encontrado: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 408.0830
calculado: 408.0836

^1H RMN (CD_3OD): δ (ppm): 2.11 (s, 3H, CH_3), 3.58 (s, 3H, NCO_2CH_3), 3.85 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.14 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{benzimi}}$), 4.51 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, CH_2N), 4.91 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, CH_2N), 7.58-7.60 (m, 1H, arom), 7.64-7.71 (m, 2H, arom), 7.93-7.95 (m, 1H, arom).

^{13}C RMN (CD_3OD): δ (ppm): 21.7 (CH_3), 33.8 ($\text{CH}_{3\text{benzimi}}$), 51.4 (CH_2N), 53.9 (CO_2CH_3), 54.5 (CO_2CH_3), 68.9 (CCH_3), 114.5, 115.4, 127.9,

128.1, 132.9, 134.0 (arom), 157.2 (NCO₂CH₃), 171.1 (CO₂CH₃).

(S)-Acetil(3-metoxi-2-metil-2-(1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-3-ium-3-il)-3-oxopropil)sulfamato [(S)-48]



Partiendo del sulfamidato (*R*)-**35** (36 mg, 0.15 mmol) y utilizando 5 equivalentes de 1-metilbenzimidazol en CH₃CN (2 mL), se obtuvo el compuesto (*S*)-**48** (44 mg, 78%) como un sólido blanco después de 2 días de reacción y purificación por cromatografía de columna.

Punto de fusión: descompone a 160°C

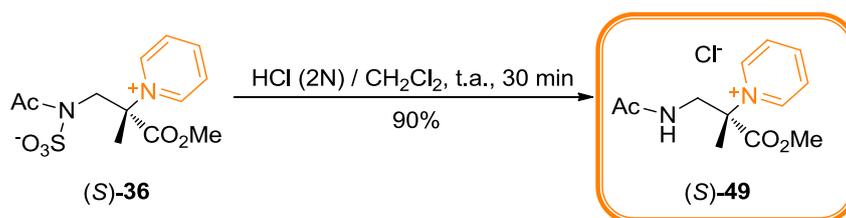
$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.00, CH₃OH): -39.8

HRMS (ESI+): encontrado: [M+Na]⁺ 392.0894
calculado: 392.0887

¹H RMN (CD₃OD): δ (ppm): 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.45 (s, 3H, CH₃CO), 3.83 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.12 (s, 3H, CH₃_{benzimi}), 4.45 (d, 1H, *J* = 15.0 Hz, CH₂N), 5.12 (d, 1H, *J* = 15.0 Hz, CH₂N), 7.56-7.72 (m, 3H, arom), 7.91-7.93 (m, 1H, arom).

¹³C RMN (CD₃OD): δ (ppm): 21.9 (CH₃), 24.1 (CH₃CO), 33.8 (CH₃_{benzimi}), 49.1 (CH₂N), 54.3 (CO₂CH₃), 68.9 (CCH₃), 114.4, 115.5, 127.7, 127.8, 132.9, 134.0 (arom), 171.2 (CO₂CH₃), 175.5 (CO₂CH₃).

Cloruro de (S)-1-(3-acetamido-1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)piridinium [(S)-49]



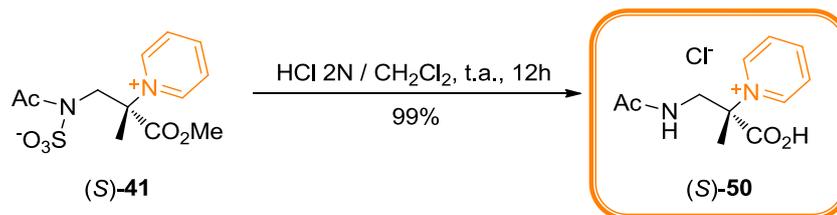
El compuesto (S)-36 (56 mg, 0.17 mmol) se disolvió en una mezcla HCl 2N / CH₂Cl₂ (1:1) (4 mL) y se mantuvo con agitación constante durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se separan las fases y la fase acuosa se lava con CHCl₃ / *i*PrOH (3:1). Se evaporó la fase acuosa y se redisolvió en H₂O (2 mL) para purificarlo a través de un cartucho de fase reversa Sep-pak C₁₈ y obtener, después de evaporar el H₂O, el compuesto (S)-49 (43 mg, 90%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.00, H₂O): -5.3

HRMS (ESI+): encontrado: [M]⁺ 237.1238
 calculado: 237.1234

¹H RMN (D₂O): δ (ppm): 1.78 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃CO), 3.88-3.92 (m, 4H, CO₂CH₃, CH₂N), 4.19 (d, 1H, *J* = 15.0 Hz, CH₂N), 8.05-8.13 (m, 2H, arom), 8.59-8.63 (m, 1H, arom), 8.95-9.04 (m, 2H, arom).

¹³C RMN (D₂O): δ (ppm): 20.4 (CH₃), 21.2, (CH₃CO), 45.7 (CH₂N), 76.5 (CCH₃), 127.8, 143.5, 147.4 (arom), 170.0 (CH₃CO), 174.8 (CO₂CH₃).

Cloruro de (S)-1-(1-acetamido-2-carboxipropan-2-il)piridinio [(S)-50]

El compuesto (S)-36 (32 mg, 0.10 mmol) se disolvió en una mezcla HCl 2N / CH₂Cl₂ (1:1) (4 mL) y se mantuvo con agitación constante durante 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, se separan las fases y la fase acuosa se lava con CHCl₃ / ⁱPrOH (3:1). Se evaporó la fase acuosa y se redisolvió en H₂O (2 mL) para purificarlo a través de un cartucho de fase reversa Sep-pak C₁₈ y obtener, después de evaporar el H₂O, el compuesto (S)-50 (26 mg, 99%) como un aceite incoloro.

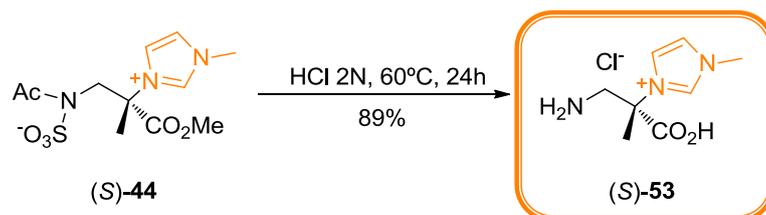
$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.06, H₂O): +16.4

HRMS (ESI+): encontrado: [M]⁺ 223.1078
calculado: 223.1077

¹H RMN (D₂O): δ (ppm): 1.83 (s, 3H, CH₃), 2.00 (s, 3H, CH₃CO), 3.81 (d, 1H, J = 14.9 Hz, CH₂NH), 4.11 (d, 1H, J = 14.9 Hz, CH₂N), 8.06-8.10 (m, 2H, arom), 8.57-8.61 (m, 1H, arom), 8.93-8.94 (m, 2H, arom).

¹³C RMN (D₂O): δ (ppm): 20.7 (CH₃CO), 21.3 (CH₃), 46.7 (CH₂N), 78.7 (CCH₃), 127.3, 143.5, 146.3 (arom), 173.9 (CH₃CO), 174.5 (CO₂H).

Cloruro de (S)-3-(1-amino-2-carboxipropan-2-il)-1-metil-1H-imidazolio [(S)-53]



El compuesto (S)-44 (37 mg, 0.11 mmol) se disolvió en HCl 2N (4 mL) y se mantuvo con agitación constante durante 24 horas a 60°C. A continuación, se lava con CHCl₃ / *i*PrOH (3:1). La fase acuosa se evaporó y se redisolvió en H₂O (2 mL) para purificarlo a través de un cartucho de fase reversa Sep-pak C₁₈ y obtener, después de evaporar el H₂O, el compuesto (S)-53 (19 mg, 89%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.93, H₂O): +12.2

HRMS (ESI+): encontrado: [M]⁺ 184.1075
calculado: 184.1081

¹H RMN (D₂O): δ (ppm): 1.99 (s, 3H, CH₃), 3.64 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz, CH₂N), 3.78 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz, CH₂N), 3.94 (s, 3H, CH_{3imi}), 7.57 (s, H, arom), 7.67 (s, H, arom), 9.05 (s, H, arom).

¹³C RMN (D₂O): δ (ppm): 20.6 (CH₃), 36.1 (CH₂N), 45.3 (CH_{3imi}), 65.3 (CCH₃), 121.1, 124.2, 136.4 (arom), 172.3 (CO₂H).

Acetil((*S*)-3-metoxi-2-(1-((*S*)-1-metoxi-3-(metoxicarbonilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-1*H*-imidazolio-3-il)-2-metil-3-oxopropil)sulfamato [54]



Partiendo del sulfamidato (*R*)-1 (25 mg, 0.09 mmol) y utilizando 5 equivalentes del compuesto (*S*)-19 en CH₃CN (3 mL), se obtuvo el compuesto **54** (44 mg, 91%) como un sólido blanco después de 2 días de reacción y purificación por cromatografía de columna.

Punto de fusión: 53 - 55 °C

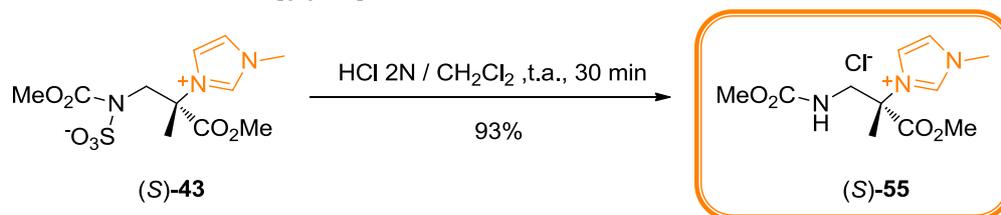
$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.02, CH₃OH): -3.6

HRMS (ESI+): encontrado: [M+Na]⁺ 517.1211
calculado: 517.1207

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm): 1.96 (s, 3H, CH₃), 1.98 (s, 3H, CH₃), 3.64 (s, 3H, NCO₂CH₃), 3.80 (s, 3H, NCO₂CH₃), 3.86 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.88 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.91-3.95 (m, 2H, CH₂N), 4.40 (s, 2H, CH₂NH), 6.30 (s a, 1H, CH₂NH), 7.42 (s, 1H, arom), 7.48-7.54 (m, 1H, arom), 8.96 (s, 1H, arom).

¹³C RMN (CDCl₃): δ (ppm): 21.2, 21.8 (CH₃), 48.8, 52.9 (CH₂N), 54.4, 54.5, 54.6, 54.9 (CO₂CH₃), 68.4, 68.8 (CCH₃), 121.1, 121.5, 137.4 (arom), 157.1, 158.2 (NCO₂CH₃), 170.1, 170.1 (CO₂CH₃).

Cloruro de (S)-3-(1-metoxi-3-(metoxycarbonilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-1-metil-1H-imidazolio [(S)-55]



El compuesto (S)-43 (68 mg, 0.20 mmol) se disolvió en una mezcla HCl 2N / CH₂Cl₂ (1:1) (4 mL) y se mantuvo con agitación constante durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se separan las fases y la fase acuosa se lava con CHCl₃ / *i*PrOH (3:1). Se evaporó la fase acuosa y se redisolvió en H₂O (2 mL) para purificarlo a través de un cartucho de fase reversa Sep-pak C₁₈ y obtener, después de evaporar el H₂O, el compuesto (S)-55 (55 mg, 93%) como un aceite incoloro.

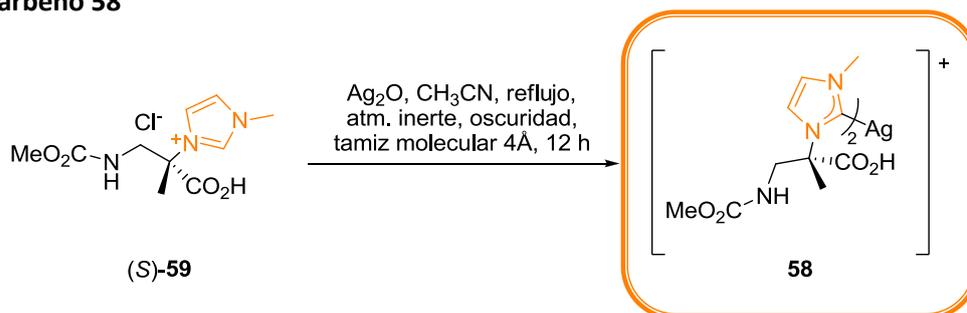
$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.93, H₂O): +5.9

HRMS (ESI+): encontrado: [M]⁺ 256.1293
calculado: 256.1292

¹H RMN (D₂O): δ (ppm): 1.91 (s, 3H, CH₃), 3.55 (s, 3H, NCO₂CH₃), 3.77 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, CH₂N), 3.84 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.89-3.92 (m, 4H, CH₂N, CH_{3imi}), 7.49 (s, 1H, arom), 7.65 (s, 1H, arom), 9.01 (s, 1H, arom).

¹³C RMN (D₂O): δ (ppm): 20.1 (CH₃), 36.0 (CH_{3imi}), 47.2 (CO₂CH₃), 52.7 (CO₂CH₃), 54.2 (CH₂N), 67.7 (CCH₃), 121.5, 123.3, 136.4 (arom), 159.1 (NCO₂CH₃), 170.6 (CO₂CH₃).

Carbeno 58



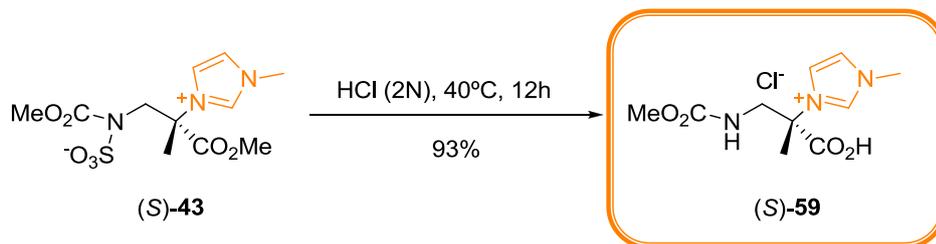
Bajo atmósfera inerte, el compuesto (S)-59 (86 mg, 0.31 mmol) se disolvió en acetonitrilo seco y desgasificado (4 mL). Se añadió 0.2 g de tamiz molecular de 4 Å y el Ag_2O (35.8 mg, 0.17 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación constante a reflujo durante 12 h en ausencia de luz. A continuación, manteniendo la atmósfera inerte, se filtró el crudo de reacción y por evaporación se obtuvo un residuo compuesto por el carbeno 58 y el compuesto (S)-59.

HRMS (ESI+): encontrado: $[\text{M}]^+$ 589.1138
 calculado: 589.1171

^1H RMN (CD_3CN): δ (ppm): 1.37 (s, 3H, CH_3), 3.50 (s, 3H, NCO_2CH_3), 3.59-3.64 (m, 2H, CH_2N), 3.76 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{imi}}$), 7.08-7.09 (m, 1H, arom), 7.25-7.27 (m, 1H, arom).

^{13}C RMN (CD_3CN): δ (ppm): 22.5 (CH_3), 40.0 ($\text{CH}_{3\text{imi}}$), 50.7 (CH_2N), 52.4 (NCO_2CH_3), 69.2 (CCH_3), 120.4, 122.2 (arom), 158.1 (NCO_2CH_3), 173.1 (CO_2H), 180.3 (C-Ag).

Cloruro de (S)-3-(2-carboxi-1-(metoxycarbonilamino)propan-2-il)-1-metil-1H-imidazolio [(S)-59]



El compuesto (S)-43 (112 mg, 0.33 mmol) se disolvió en HCl 2N (4 mL) y se mantuvo con agitación constante durante 12 horas a 40°C. A continuación, se se lavó con CHCl₃ / *i*PrOH (3:1). Se evaporó la fase acuosa y se redisolvió en H₂O (2 mL) para purificarlo a través de un cartucho de fase reversa Sep-pak C₁₈ y obtener, después de evaporar el H₂O, el compuesto (S)-59 (86 mg, 93%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.91, H₂O): +7.9

HRMS (ESI+): encontrado: [M]⁺ 242.1138
calculado: 242.1135

¹H RMN (D₂O): δ (ppm): 1.85 (s, 3H, CH₃), 3.51 (s, 3H, NCO₂CH₃), 3.70 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, CH₂N), 3.83-3.86 (m, 4H, CH₂N, CH₃imi), 7.44 (s, 1H, arom), 7.59 (s, 1H, arom), 8.94 (s, 1H, arom).

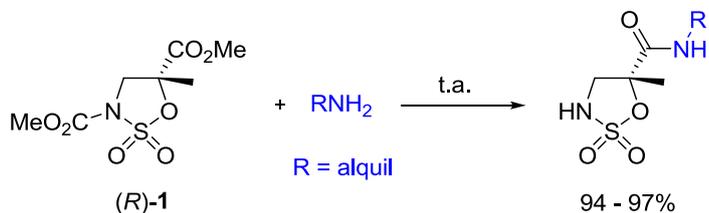
¹³C RMN (D₂O): δ (ppm): 20.2 (CH₃), 35.9 (CH₃imi), 47.2 (CH₂N), 52.7 (NCO₂CH₃), 67.9 (CCH₃), 121.6, 132.2, 136.4 (arom), 159.1 (NCO₂CH₃), 172.2 (CO₂H).

6

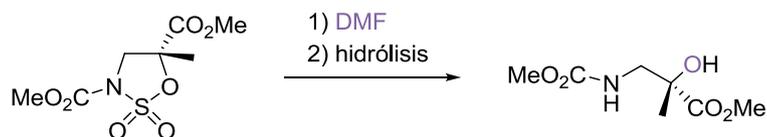
CONCLUSIONES

Las conclusiones que derivan del trabajo expuesto en la presente Tesis Doctoral pueden resumirse en:

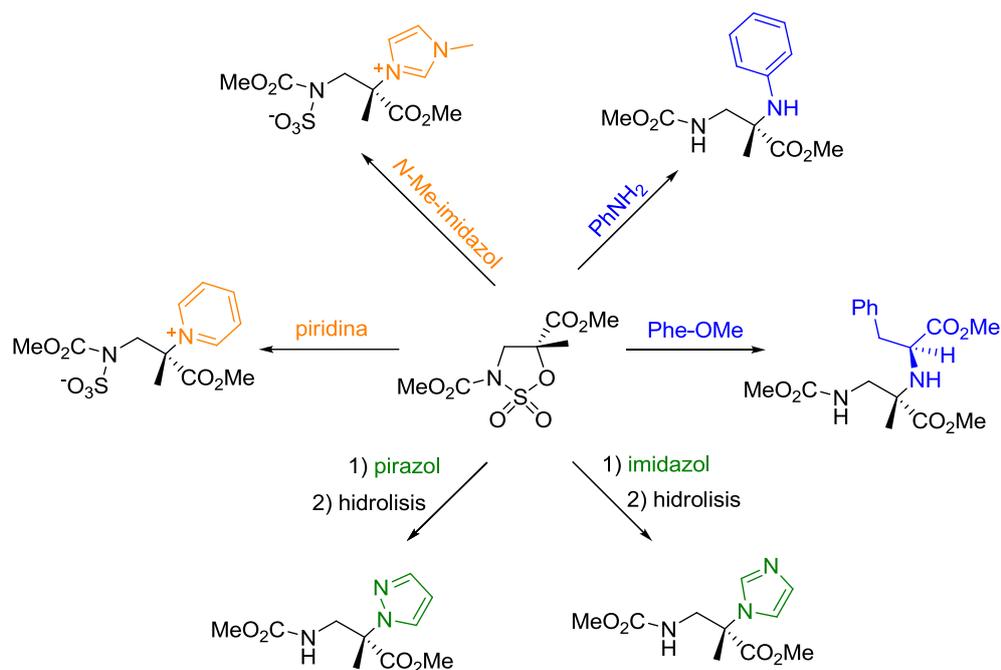
- Se ha realizado el estudio de la reacción entre el sulfamidato (*R*)-**1** y alquilaminas primarias, desarrollando la obtención de los compuestos de desprotección del grupo metilcarbamato y formación de la amida con excelentes rendimientos.



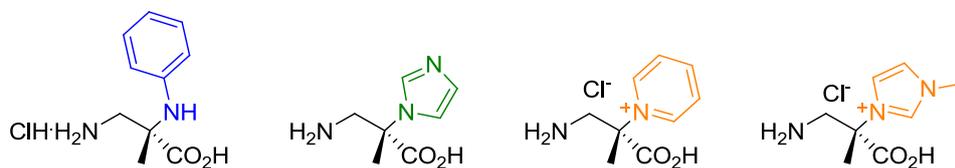
- Se ha llevado a cabo el estudio del ataque nucleófilo de la *N,N*-dimetilformamida sobre el centro cuaternario del sulfamidato dando lugar tras una etapa de hidrólisis al producto formal de la introducción de un grupo hidroxilo con inversión de configuración.



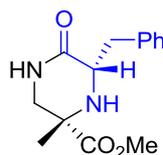
- Se ha optimizado y desarrollado la reacción de apertura nucleófila de los sulfamidatos (*R*)-**1**, (*R*)-**2** y (*R*)-**35** utilizando como nucleófilos nitrogenados arilaminas y α -aminoésteres, pirazol e imidazoles, y piridinas y *N*-alquilimidazoles. La reacción transcurre con inversión total de configuración del centro cuaternario del sulfamidato de partida. También se ha determinado que no es necesaria la presencia de una base adicional en el medio de reacción en todos los casos. Además, para las arilaminas y α -aminoésteres se produce en el propio medio de reacción la aminólisis del resto sulfámico, por lo que no es necesaria una etapa de hidrólisis posterior. En cambio, en el caso del pirazol e imidazoles sí se precisa una etapa de hidrólisis ácida para eliminar el resto sulfámico. De la reacción con piridinas y *N*-alquilimidazoles se aíslan los correspondientes zwitteriones, sin necesidad de la etapa de hidrólisis.



- Esta estrategia sintética de apertura nucleófila de sulfamidatos, se ha aprovechado para sintetizar cuatro nuevos $\beta^{2,2}$ -aminoácidos con distintos patrones de sustitución enantioméricamente puros. Además, en el caso del $\beta^{2,2}$ -aminoácido derivado de piridina se ha desarrollado su síntesis en medio acuoso haciendo de su obtención un proceso más sostenible.



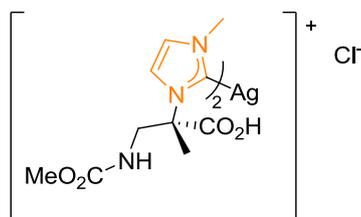
- A partir del producto de apertura del sulfamidato con el aminoéster de la fenilalanina se ha desarrollado un procedimiento sintético para obtener una nueva piperazinona.



- Esta metodología también ha permitido la obtención de dos nuevos bis-aminoácidos con puente imidazol de forma enantioméricamente pura, análogos a la histidinoalanina.



- Por último, se ha comenzado el estudio de la síntesis de carbenos de plata a partir de las sales de imidazolio obtenidas de las reacciones de apertura de sulfamidatos con *N*-metilimidazol.



Los resultados obtenidos durante la realización de la presente Tesis Doctoral se han plasmado hasta el momento en los siguientes trabajos:

Artículos en publicaciones científicas:

“Formal 2+2 cycloaddition of 2-(acylamino)acrylates with vinyl sulfides: An approach to cyclobutane α -amino acids as S-phenylcysteine analogues” Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Mata, L.; Peregrina, J. M.; Pérez-Fernández, M. *Synthesis* **2008**, 743-746.

“Stereocontrolled Ring-Opening of a Hindered Sulfamidate with Nitrogen-Containing Aromatic Heterocycles: Synthesis of Chiral Quaternary Imidazole Derivatives” Mata, L.; Jiménez-Osés, G.; Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4034-4042.

Comunicaciones en congresos científicos:

Póster: “Apertura de sulfamidatos cíclicos con nucleófilos nitrogenados” Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. y Mata, L. "XXXII Reunión Bienal de la RSEQ" celebrada en Oviedo del 13 al 18 de Septiembre de 2009.

Oral: “Apertura de sulfamidatos cíclicos con heterociclos nitrogenados aromáticos” Mata, L. “II Jornada de Química CISQ” celebrada en Logroño en 3 de Junio de 2011.

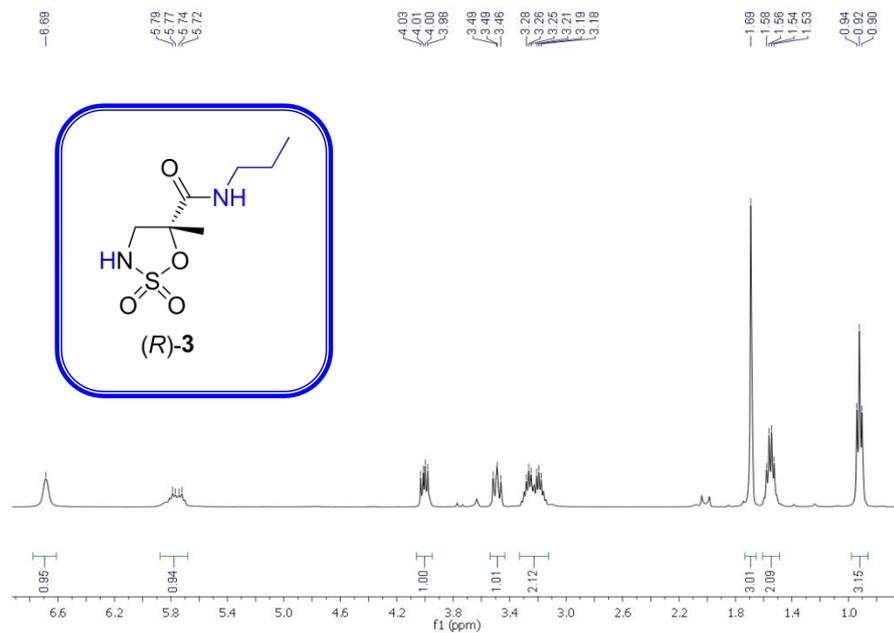
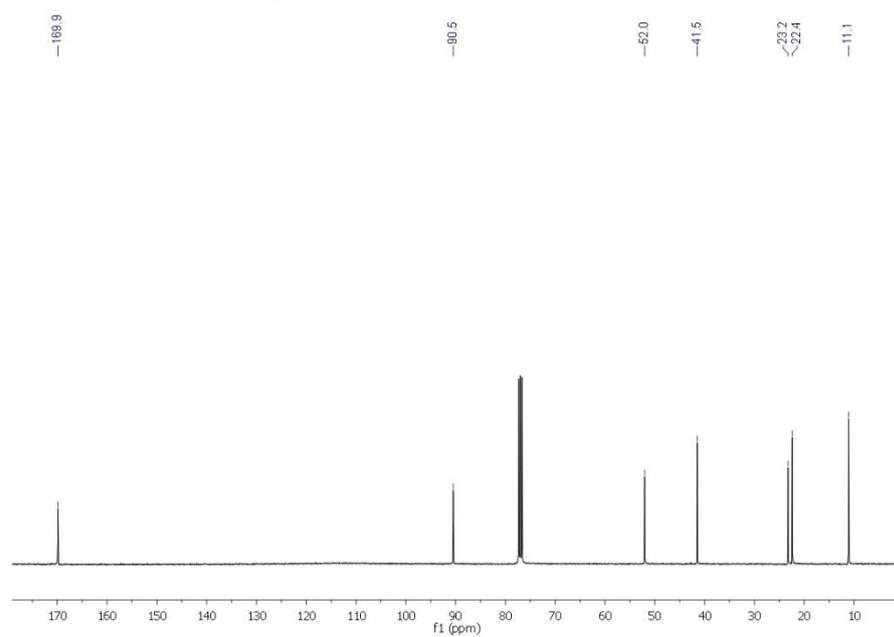
Póster y comunicación flash: “Apertura de sulfamidatos cíclicos con heterociclos nitrogenados aromáticos” Mata, L.; Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G. y Peregrina, J. M. "XXXIII Reunión Bienal de la RSEQ" celebrada en Valencia del 25 al 28 de Julio de 2011.

7

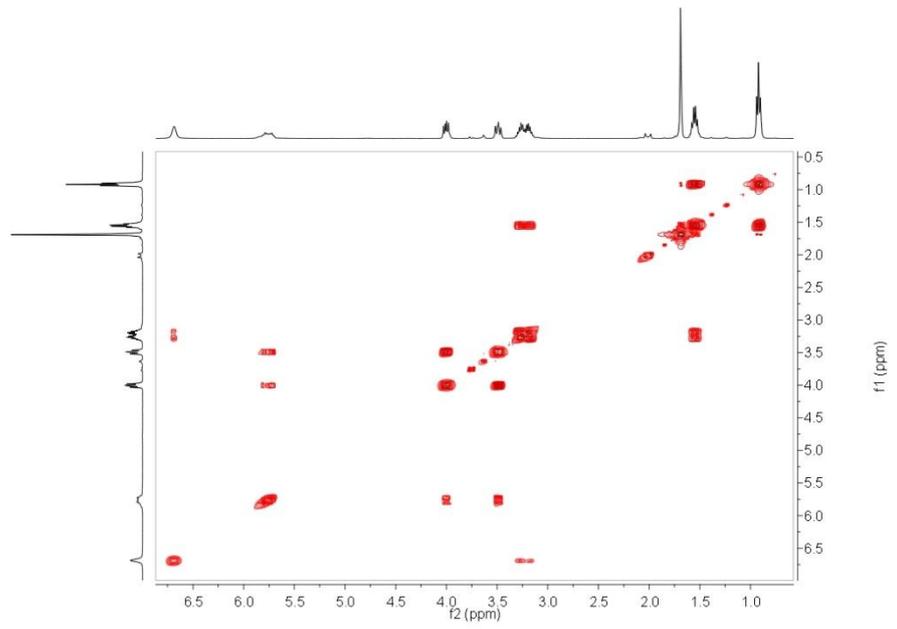
ANEXO I: ESPECTROS DE RMN

En este anexo se presentan los espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN y las correspondientes correlaciones ^1H - ^1H (COSY) y ^1H - ^{13}C (HSQC) de todos los compuestos cuya nueva preparación ha sido descrita en la *Parte experimental* de la presente memoria. También se recogen los experimentos de ^1H - ^1H (HMBC) de aquellos compuestos que se consideró necesario.

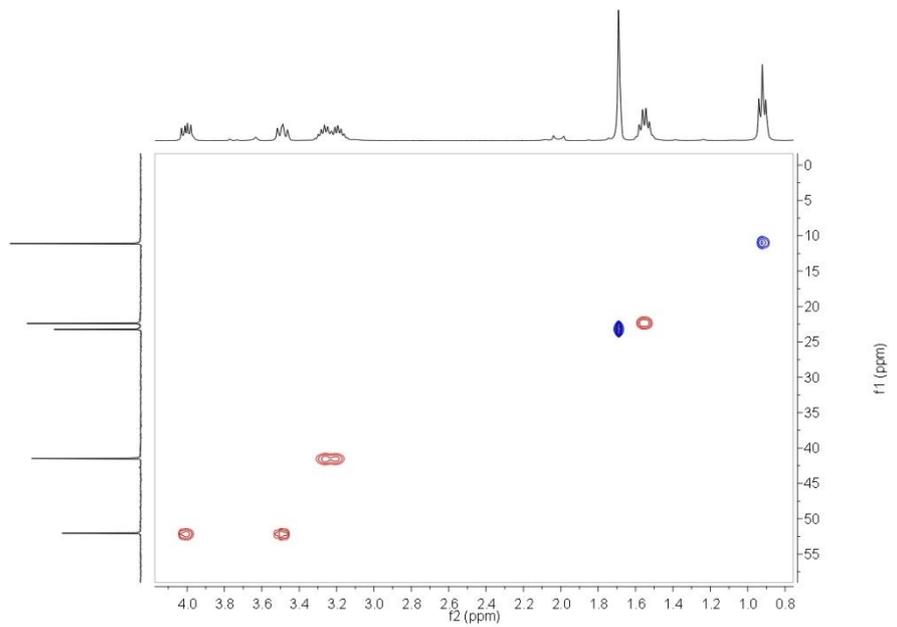
Todos estos experimentos se realizaron en un espectrómetro Bruker Avance-400. Los desplazamientos químicos se expresaron en ppm en la escala δ y las constantes de acoplamiento en Hz. Se utilizaron como disolventes deuterados cloroformo, con TMS como referencia interna, metanol- d_4 , agua deuterada y acetonitrilo- d_3 , con referencia interna del propio disolvente. La temperatura de adquisición fue de 298 K.

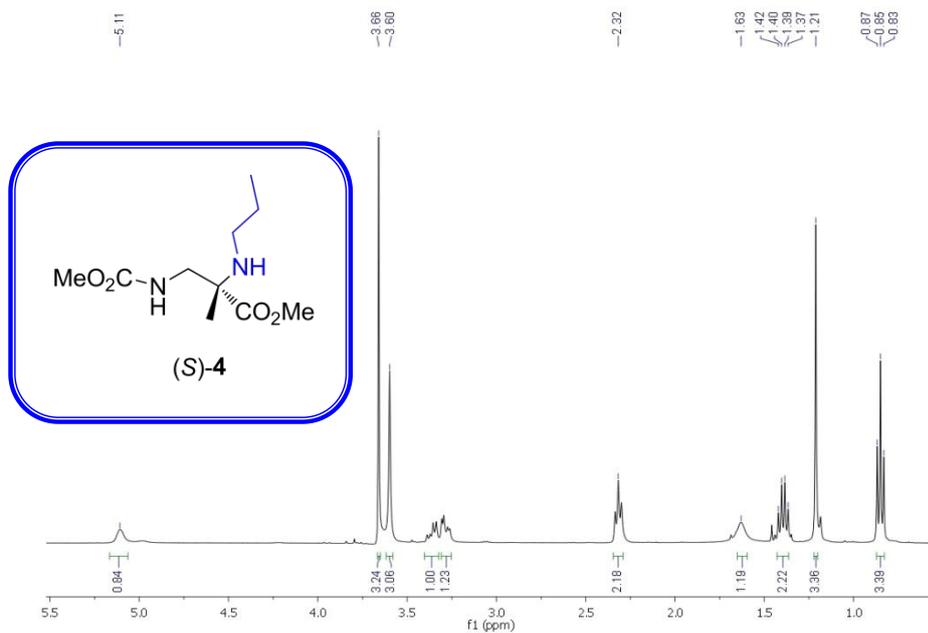
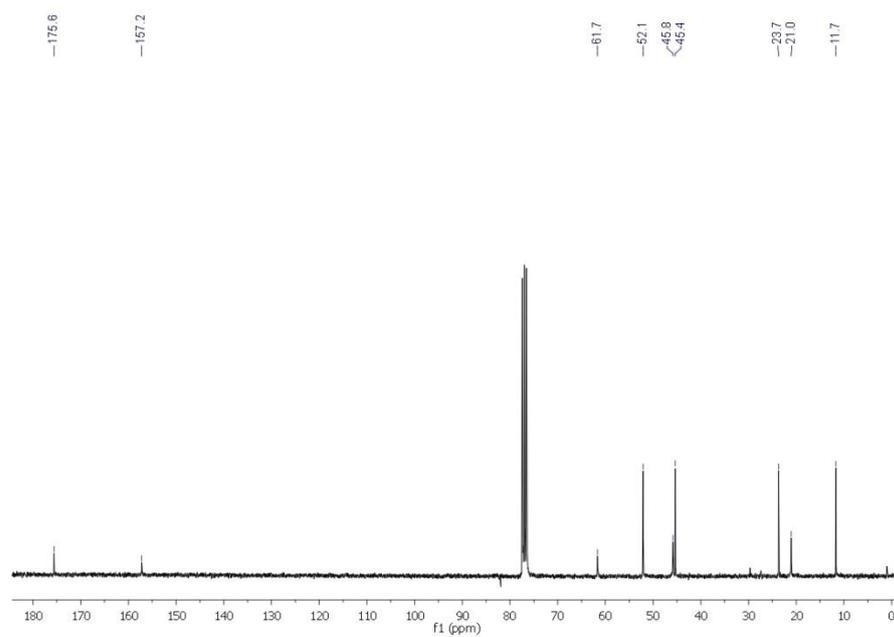
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

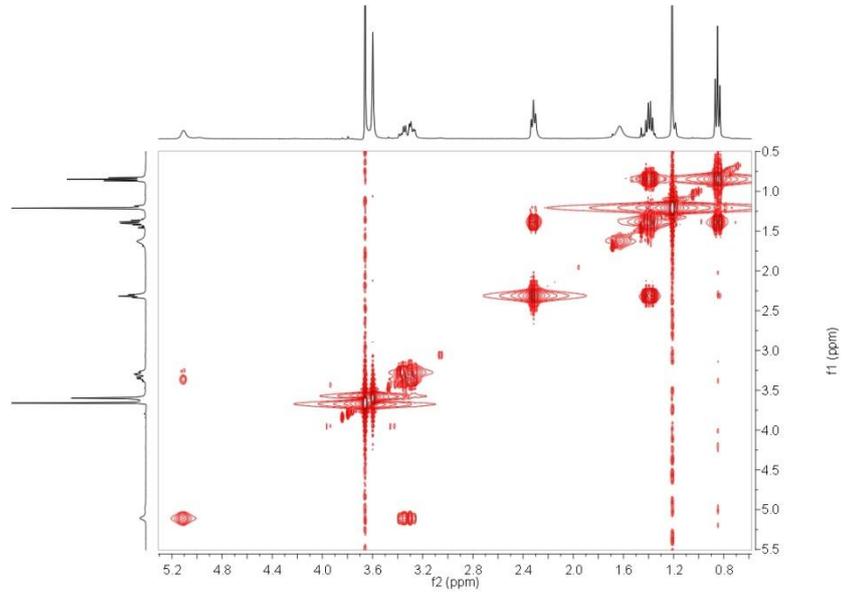


HSQC en CDCl_3

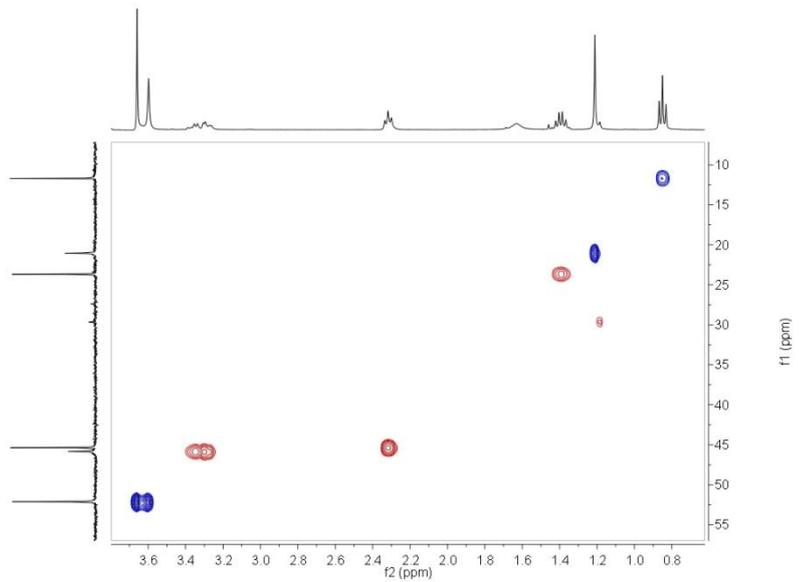


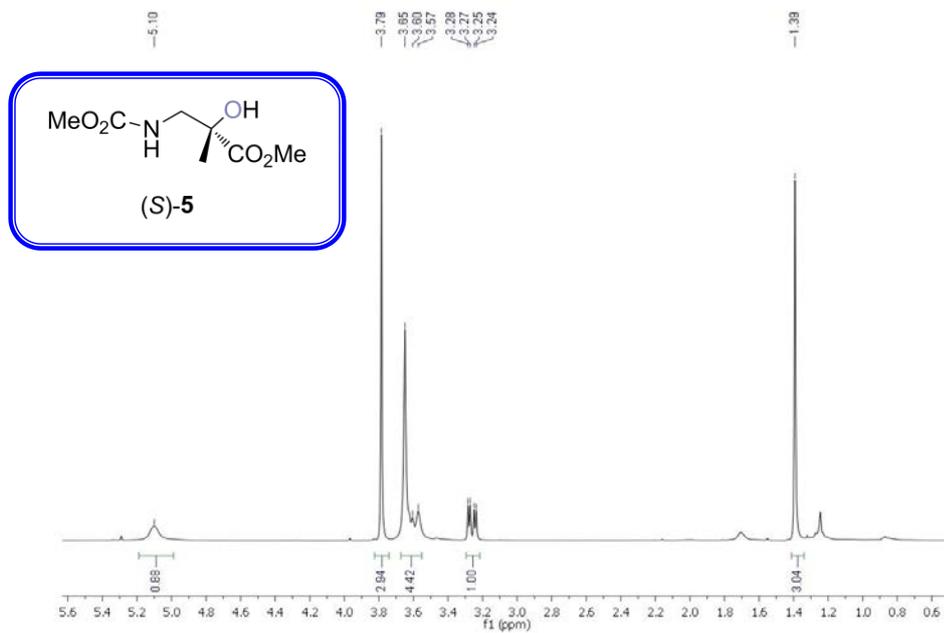
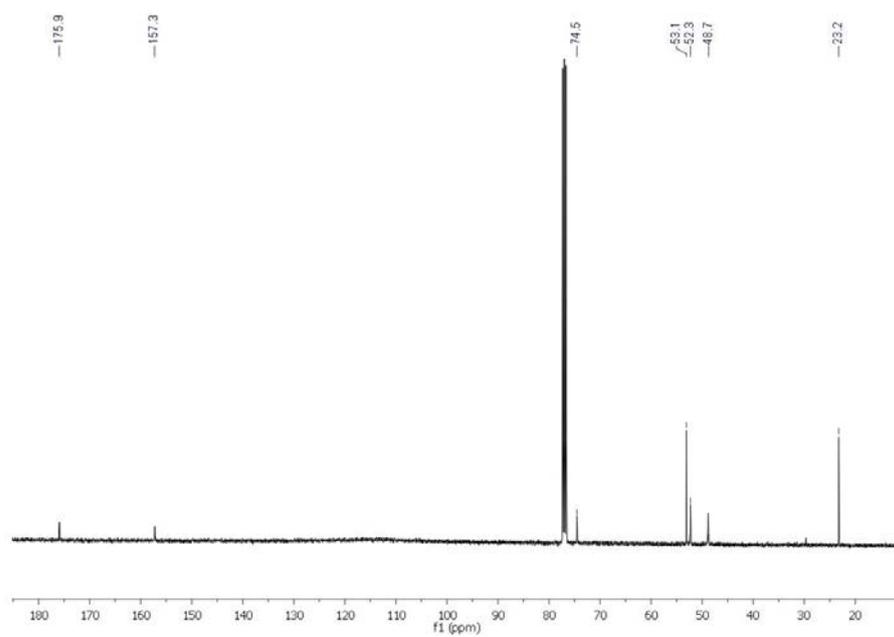
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

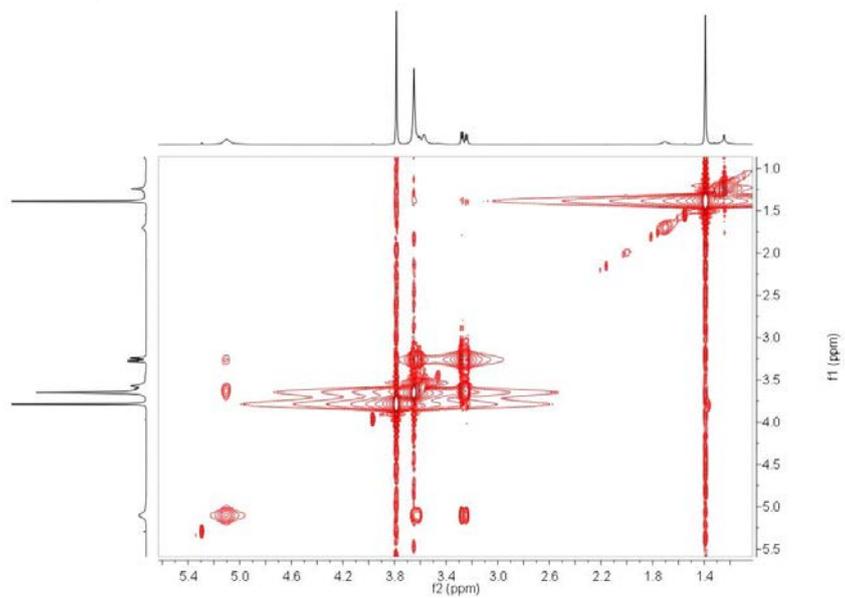


HSQC en CDCl_3

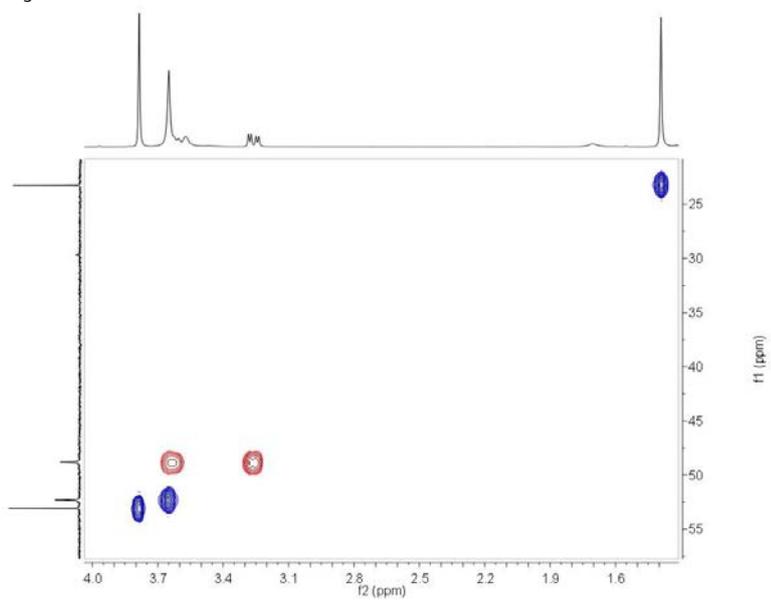


^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

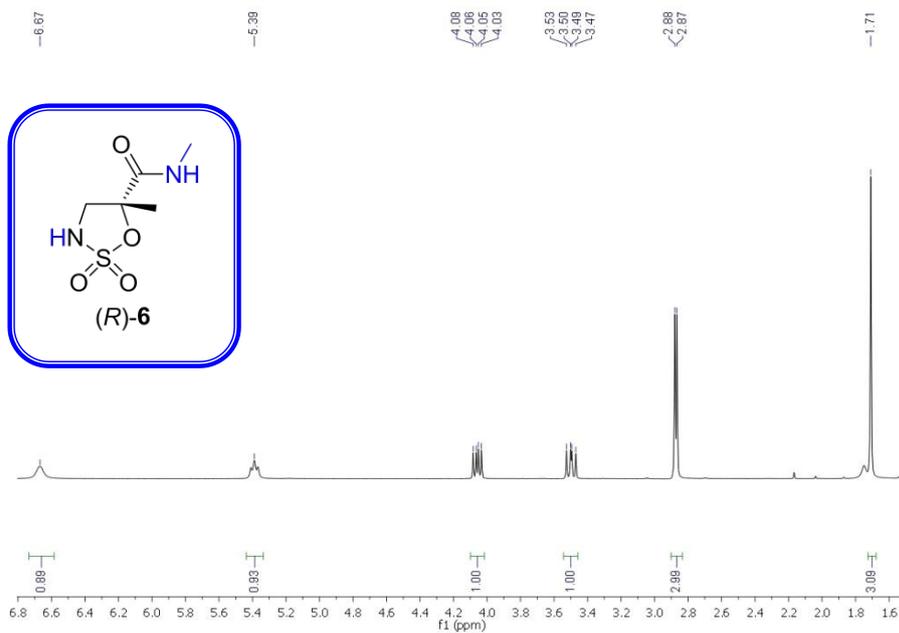
COSY en CDCl_3



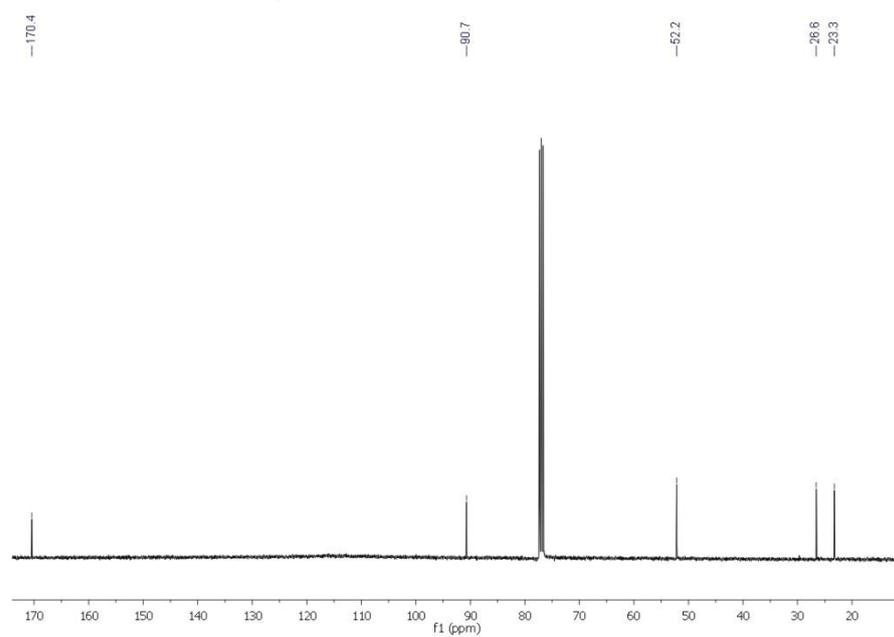
HSQC en CDCl_3



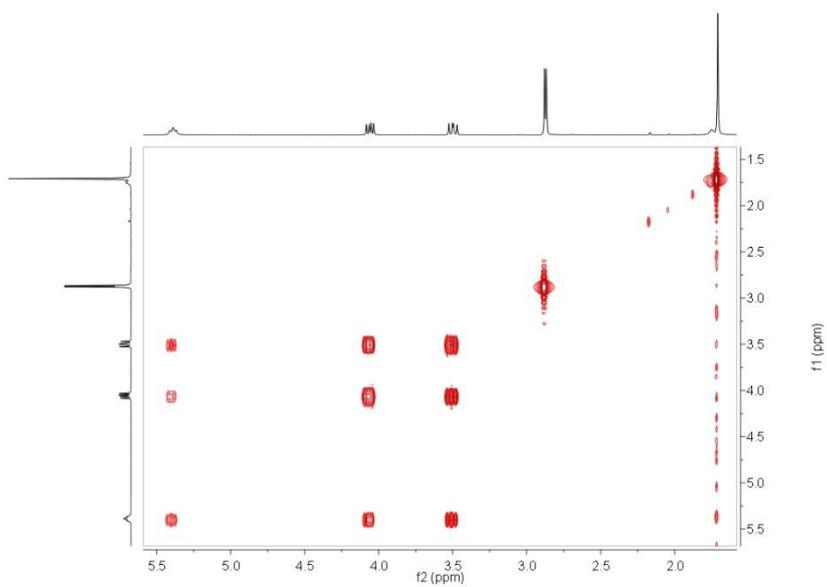
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3



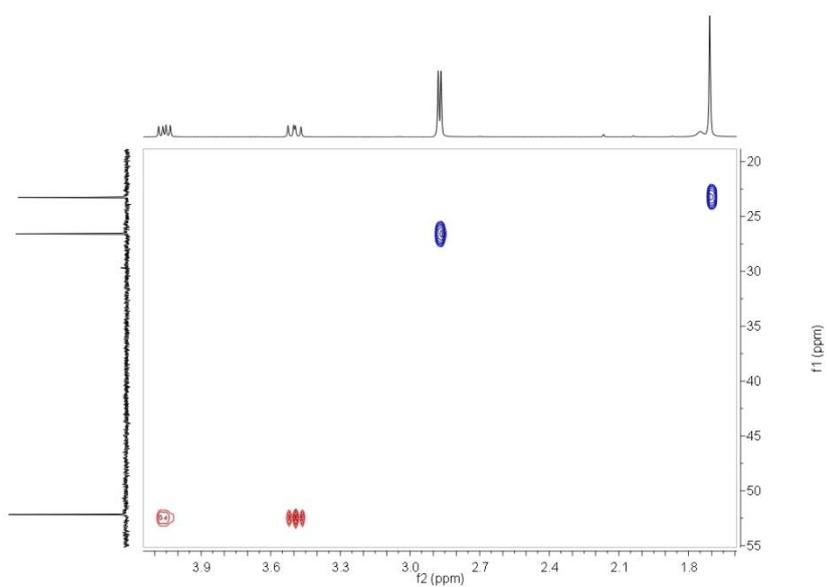
^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3

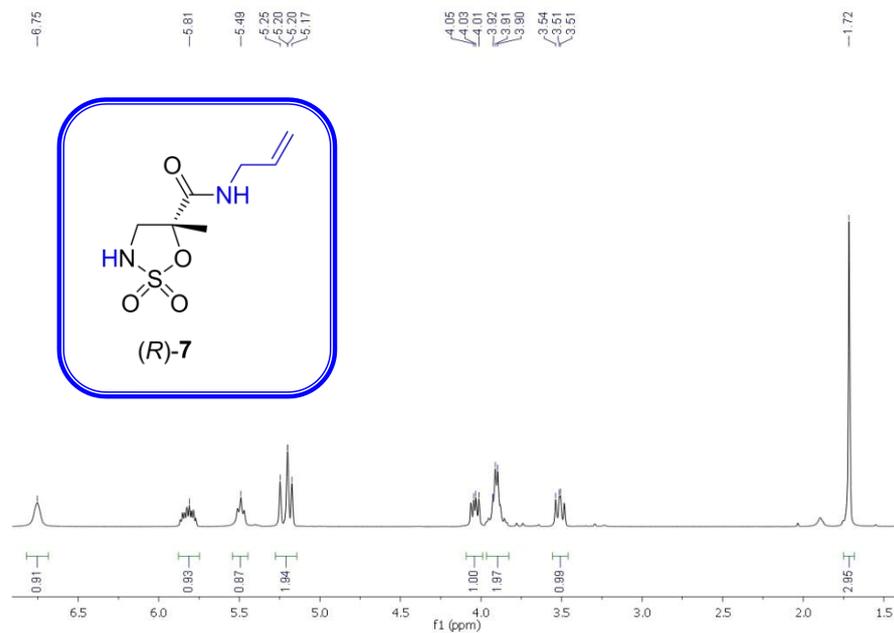
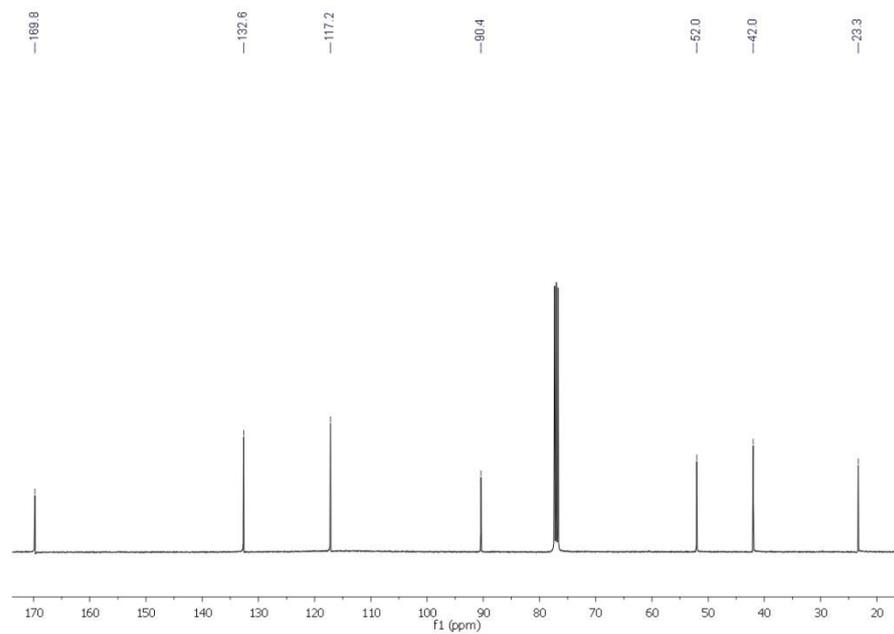


COSY en CDCl_3

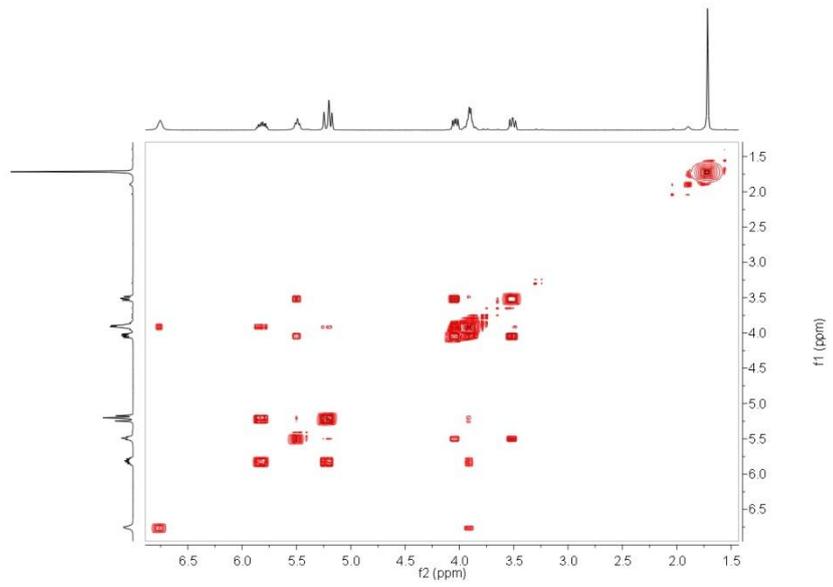


HSQC en CDCl_3

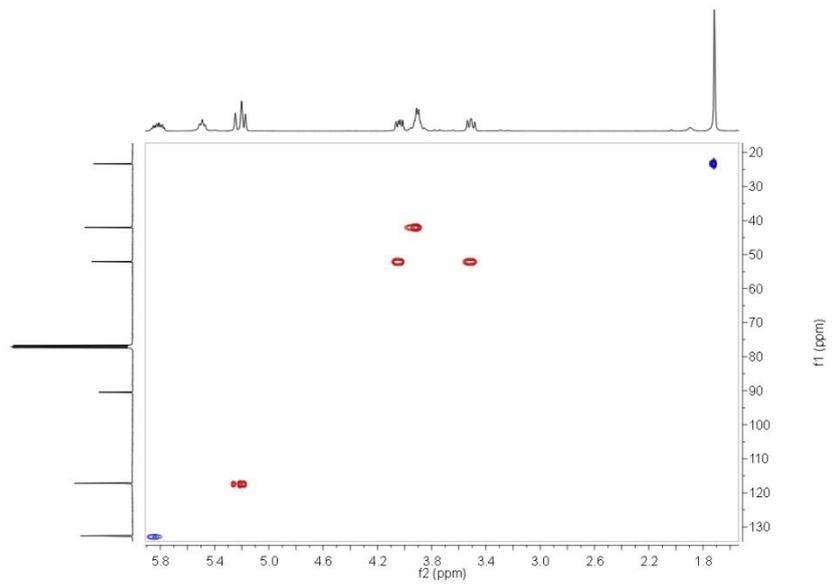


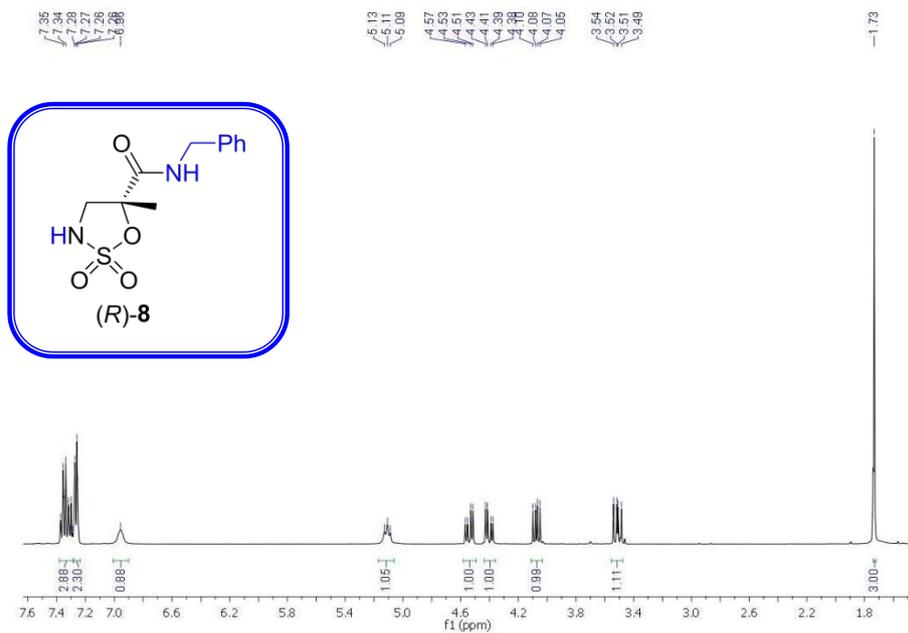
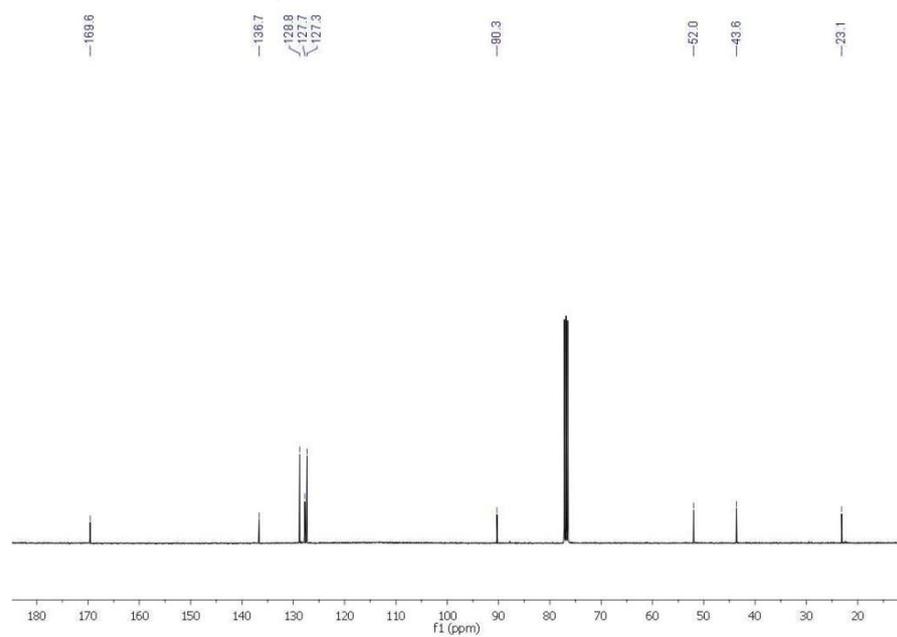
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

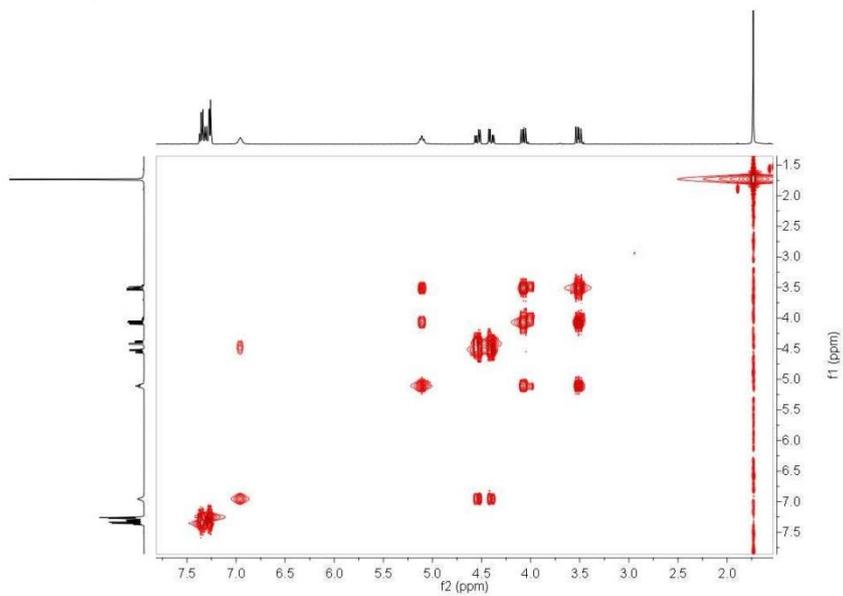


HSQC en CDCl_3

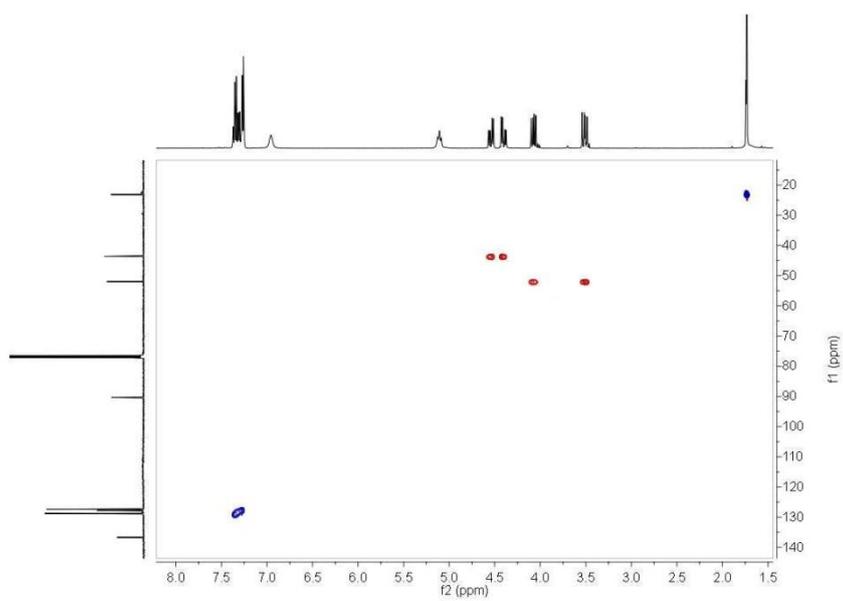


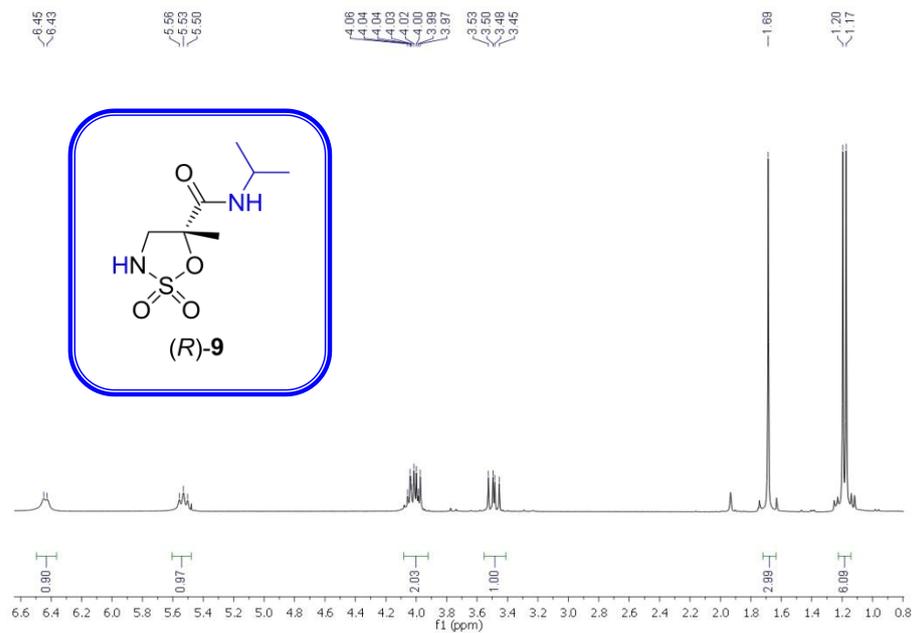
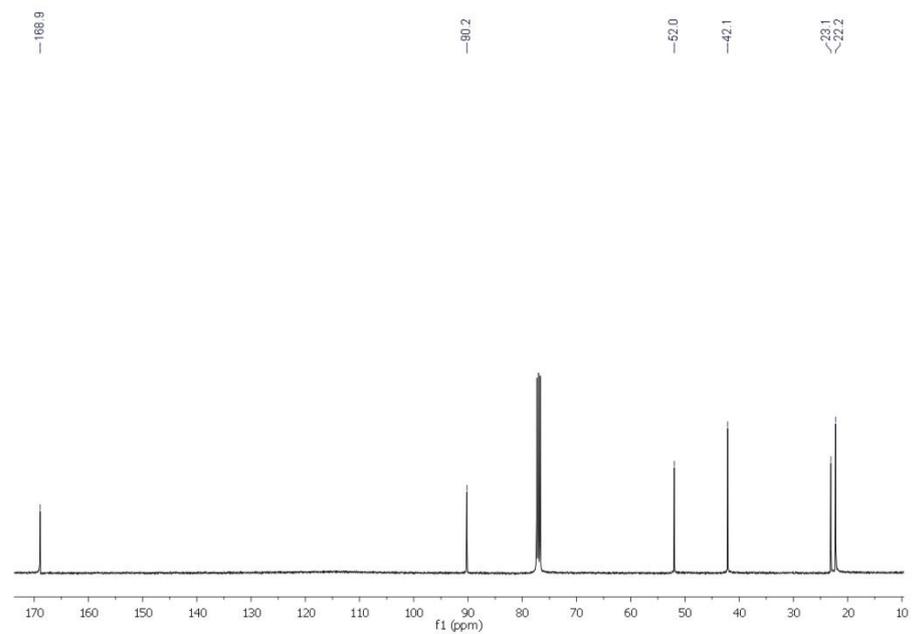
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

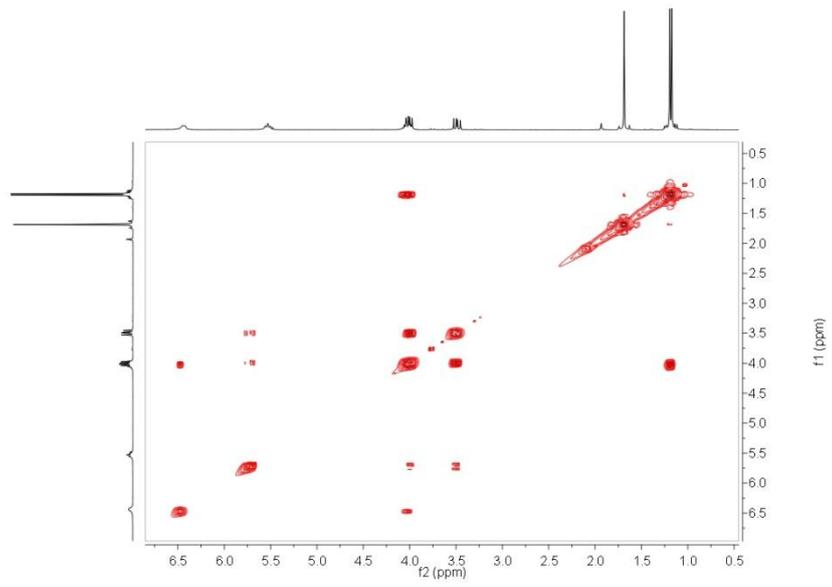


HSQC en CDCl_3

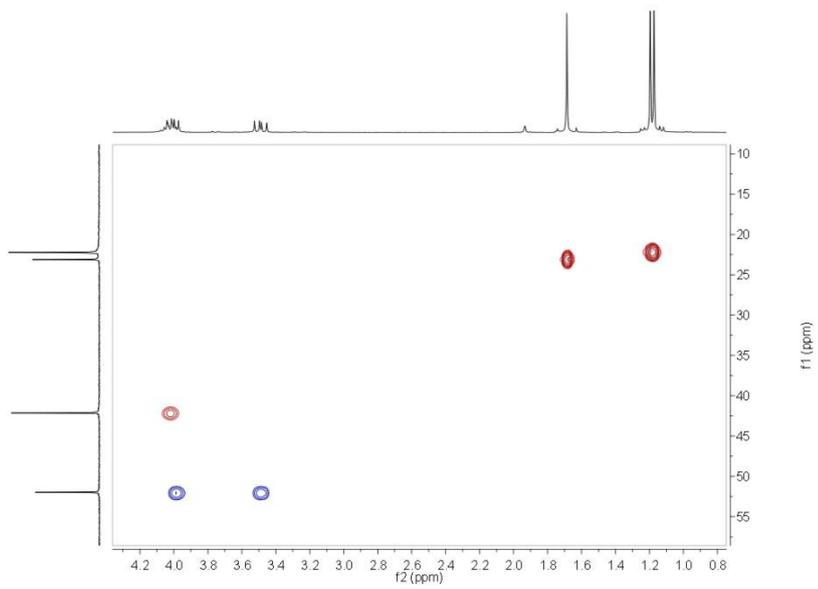


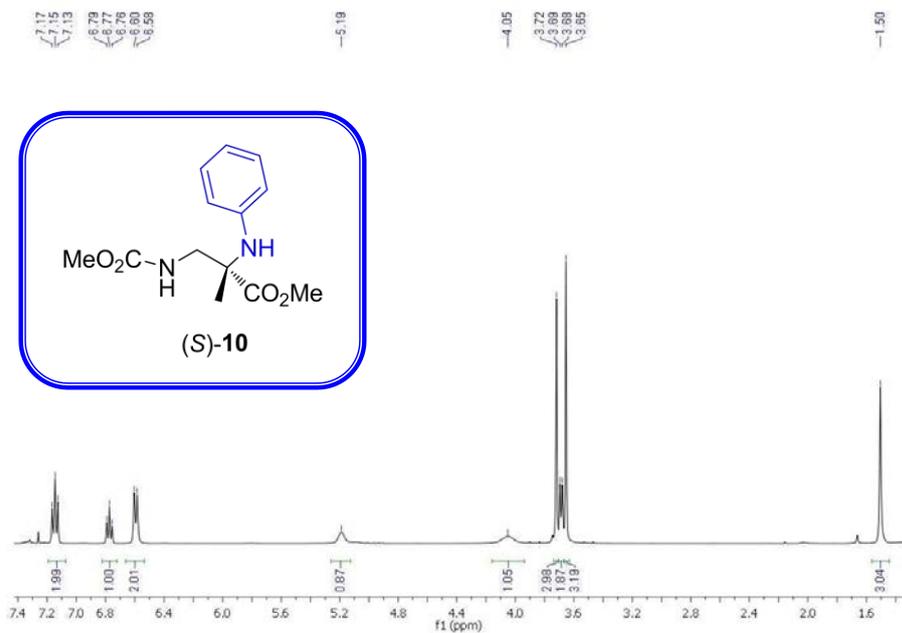
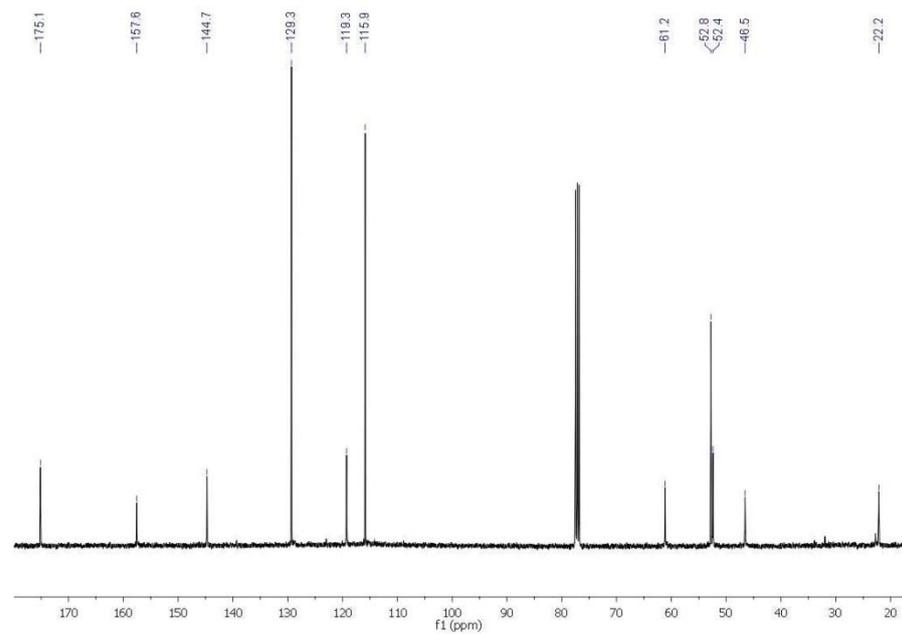
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

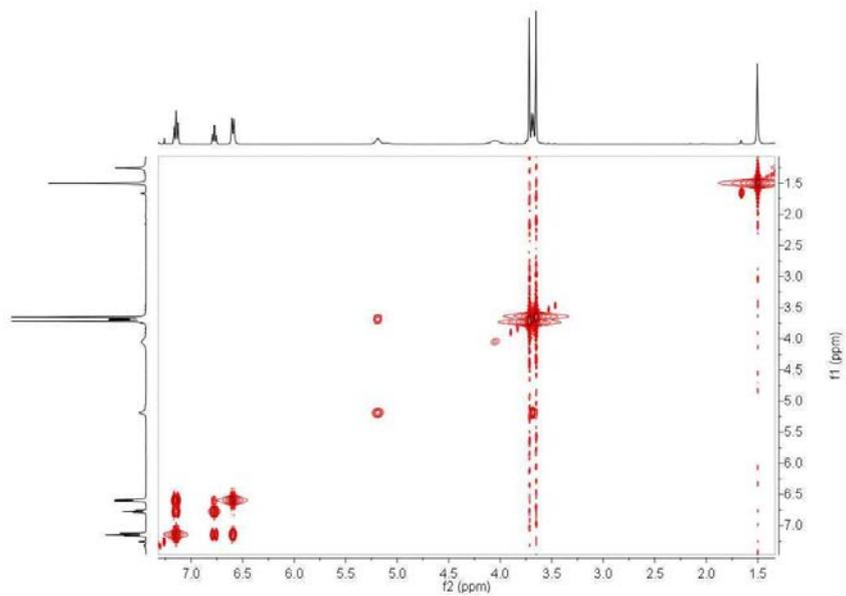


HSQC en CDCl_3

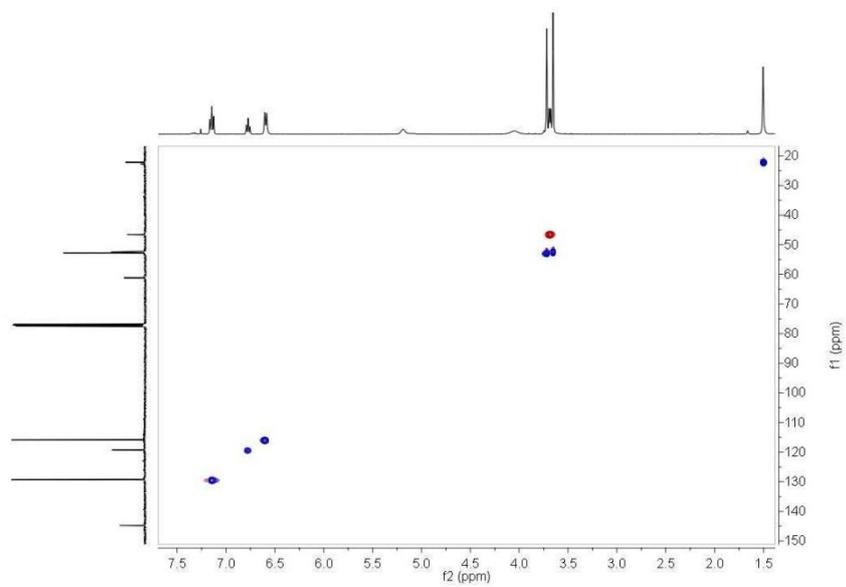


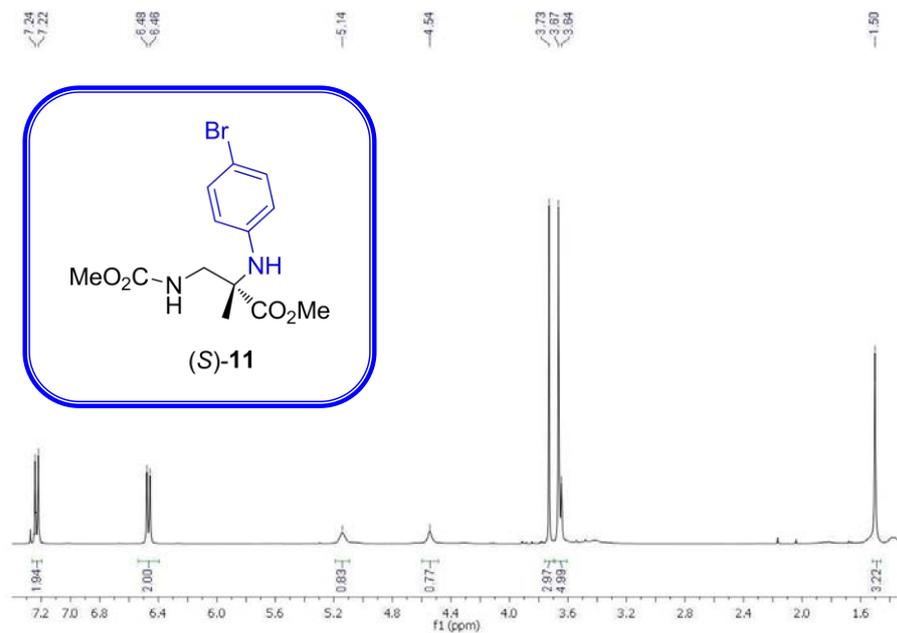
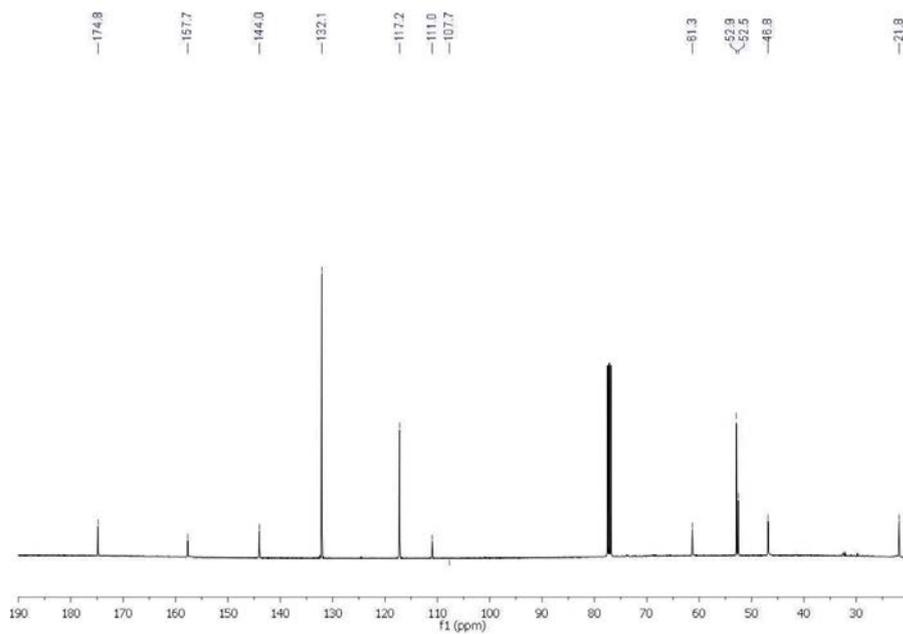
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

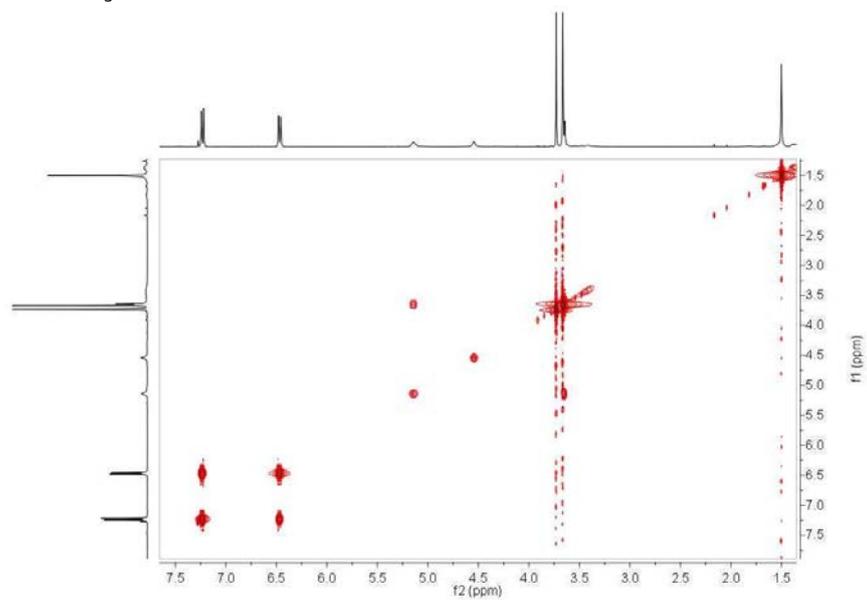


HSQC en CDCl_3

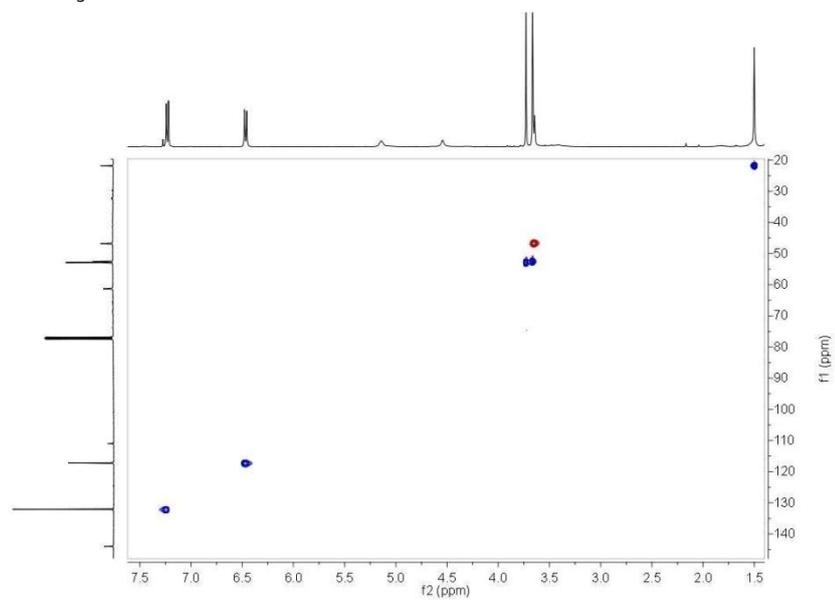


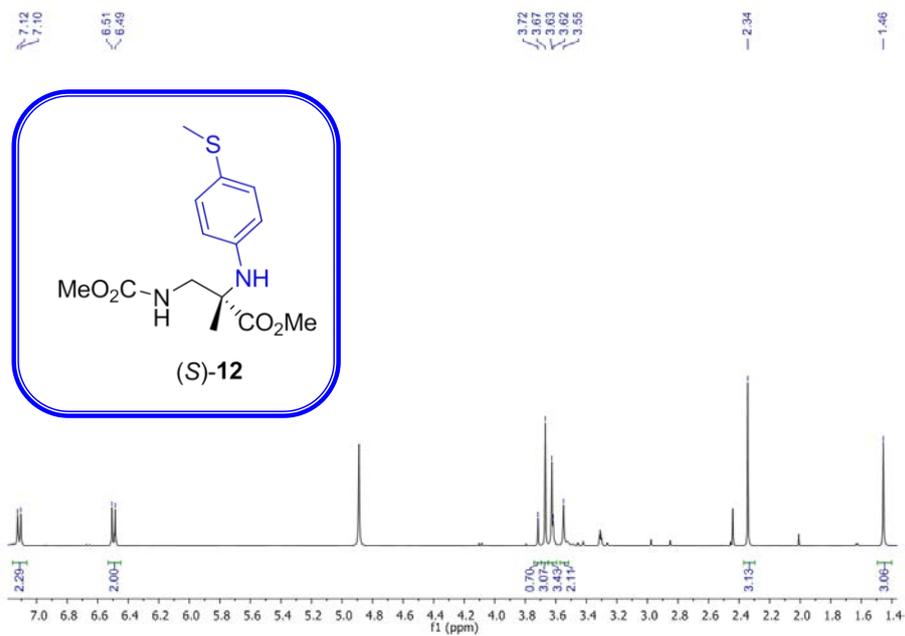
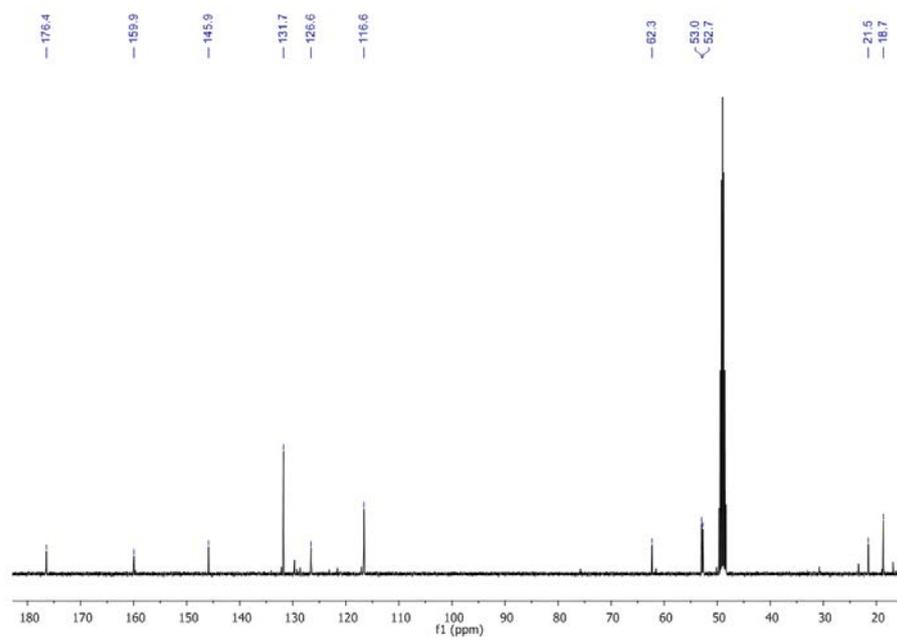
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

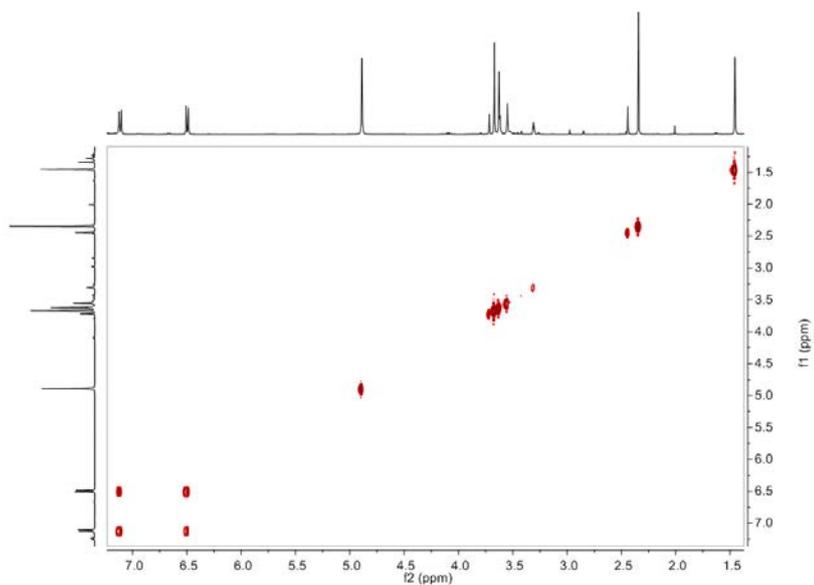


HSQC en CDCl_3

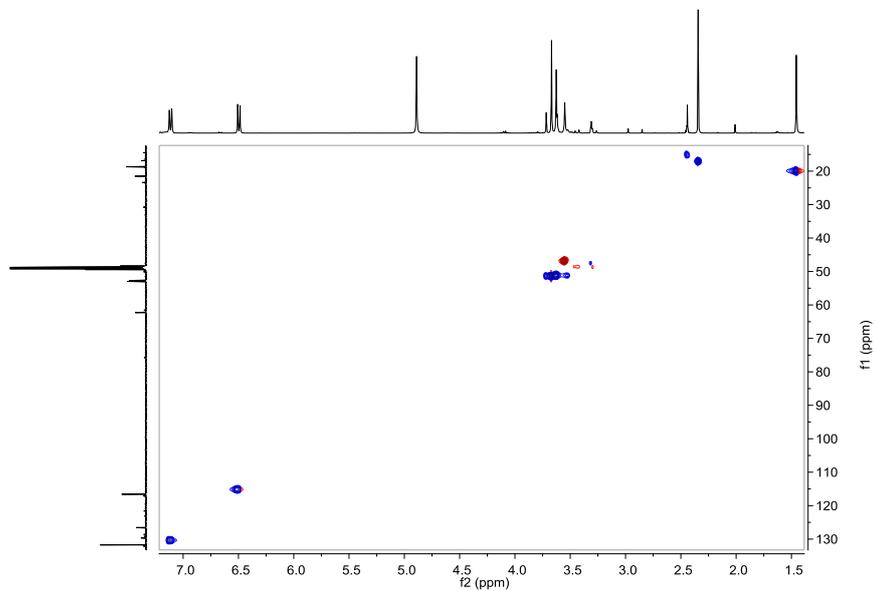


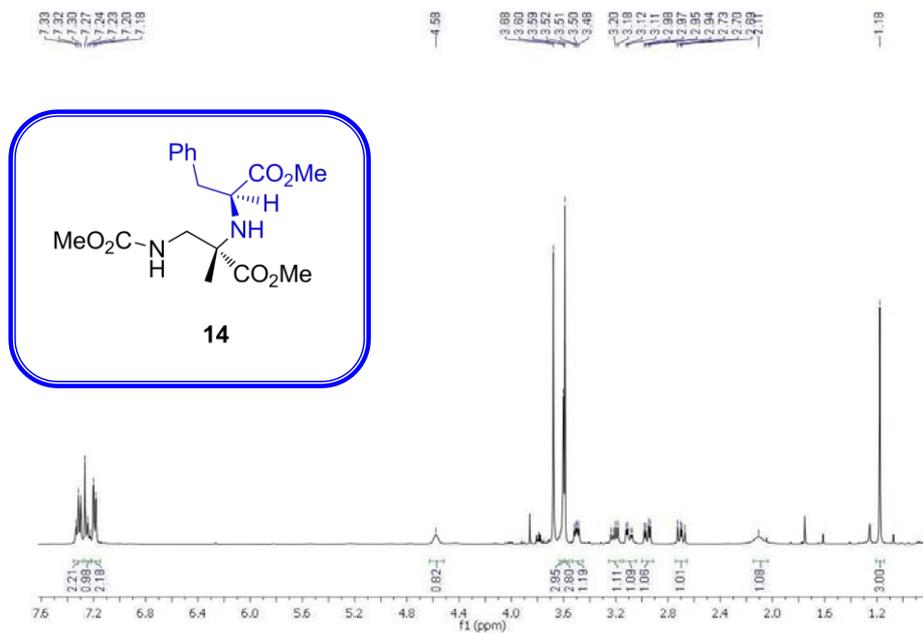
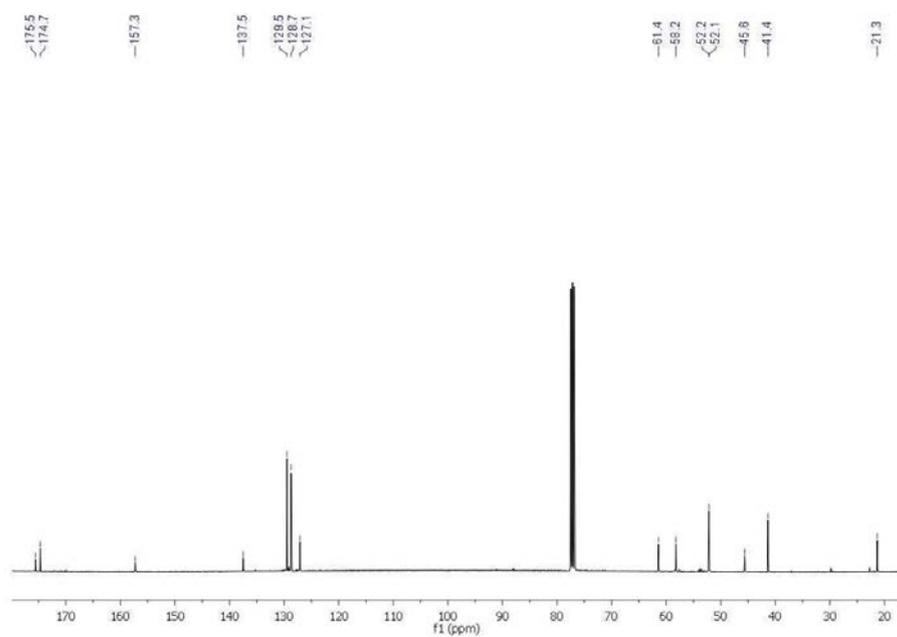
^1H RMN 400 MHz en CD_3OD  ^{13}C RMN 100 MHz en CD_3OD 

COSY en CD₃OD

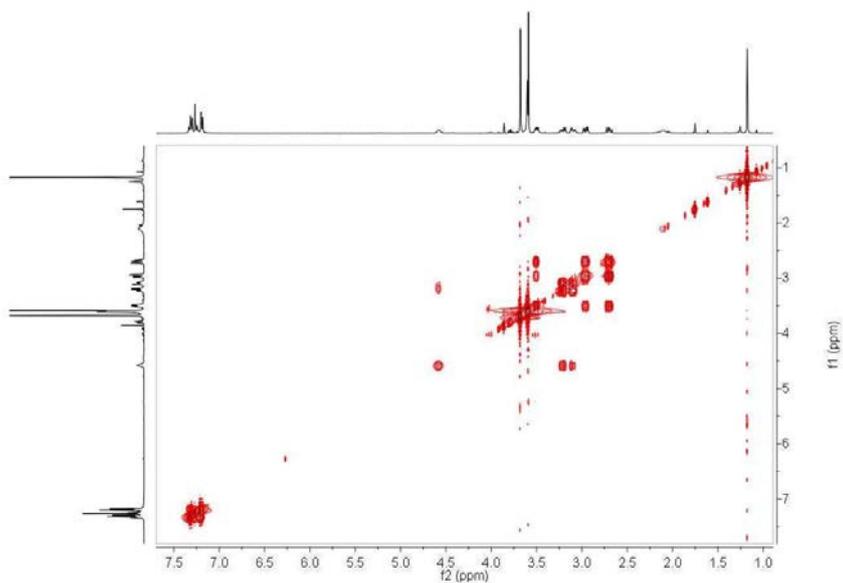


HSQC en CD₃OD

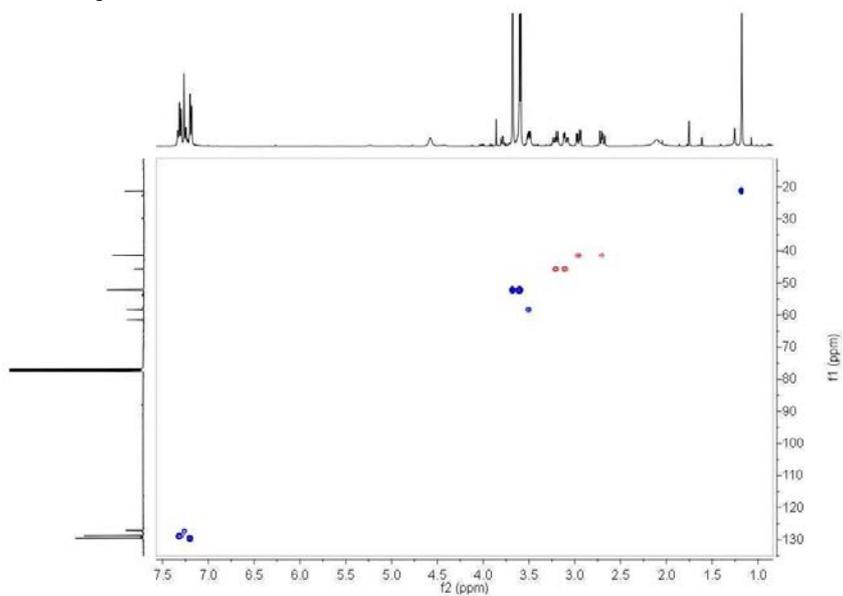


^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

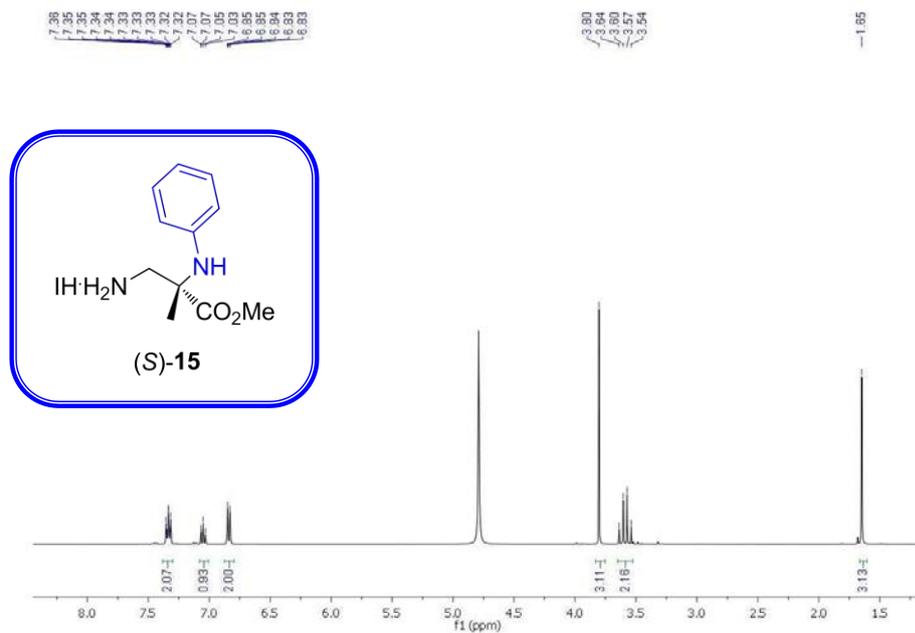
COSY en CDCl_3



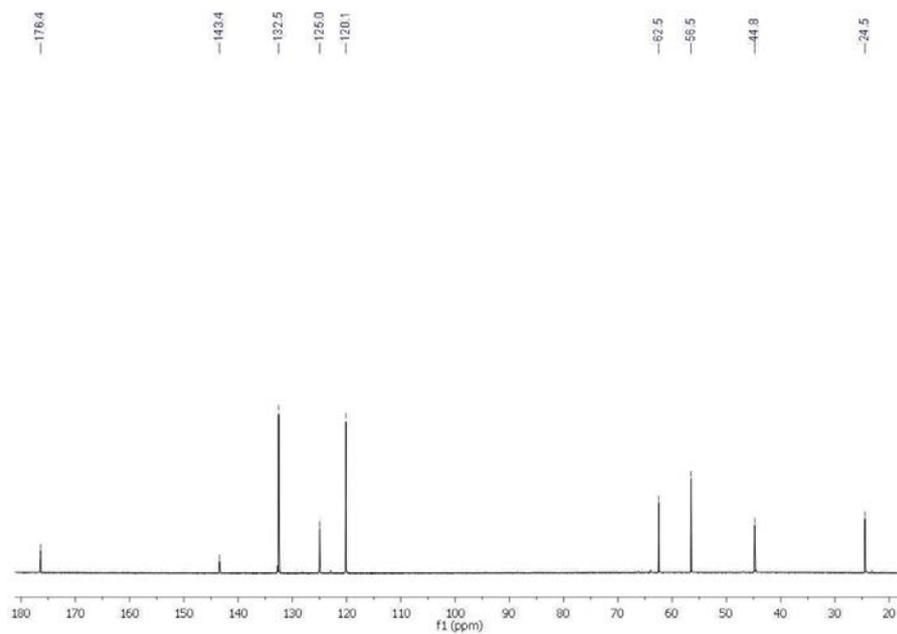
HSQC en CDCl_3



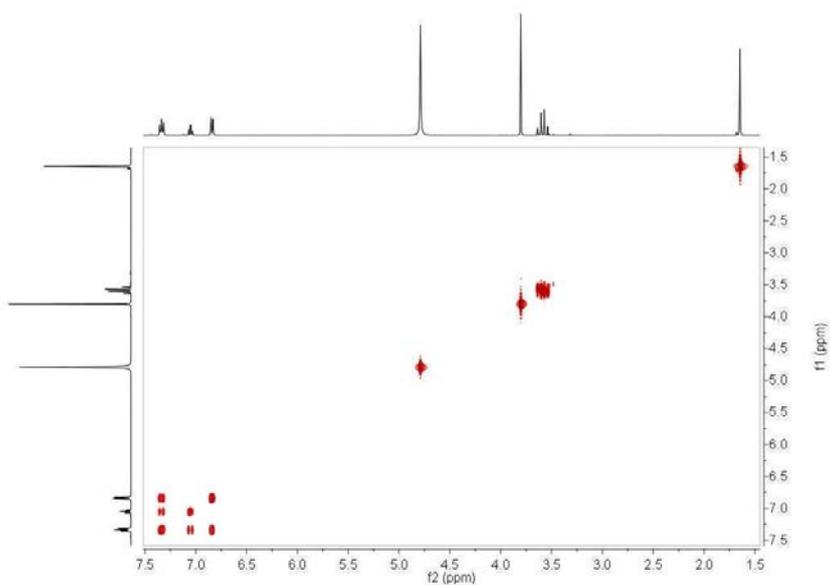
^1H RMN 400 MHz en D_2O



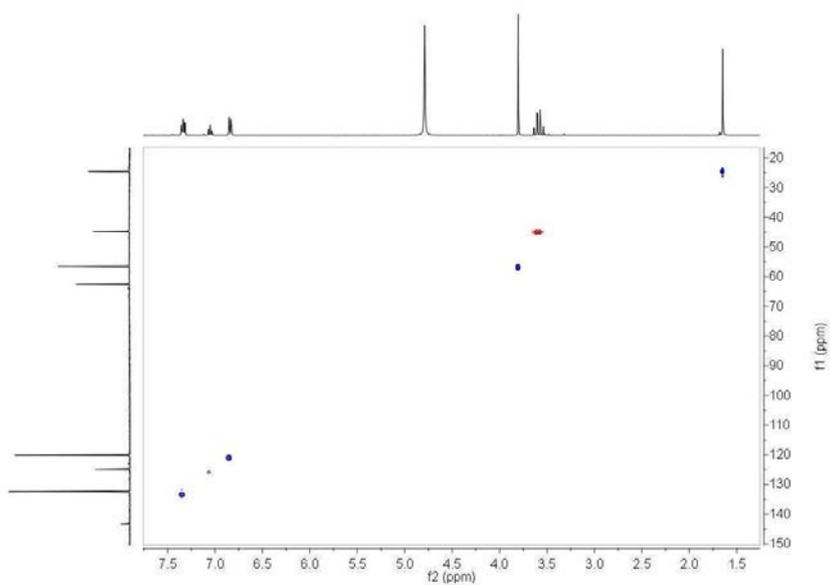
^{13}C RMN 100 MHz en D_2O

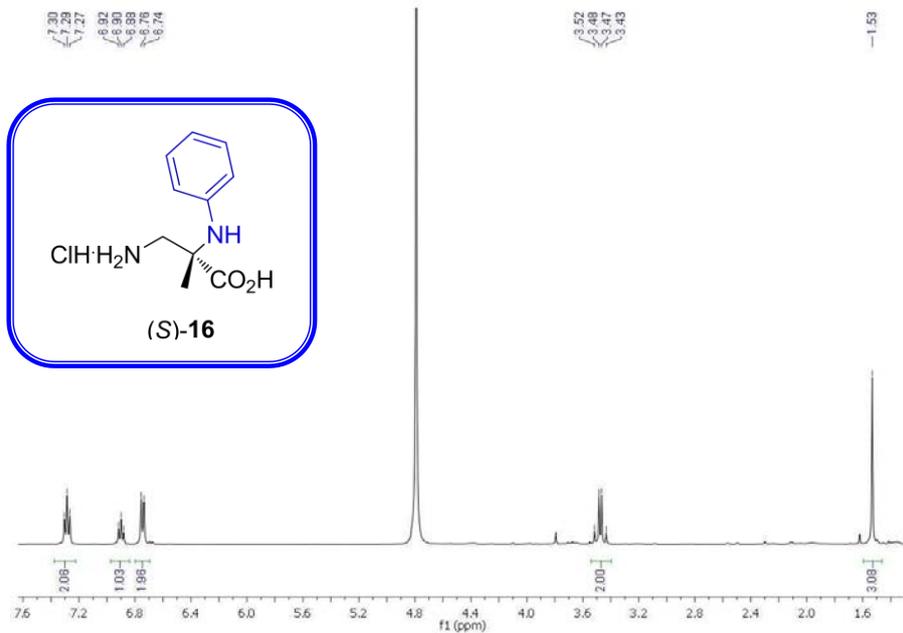
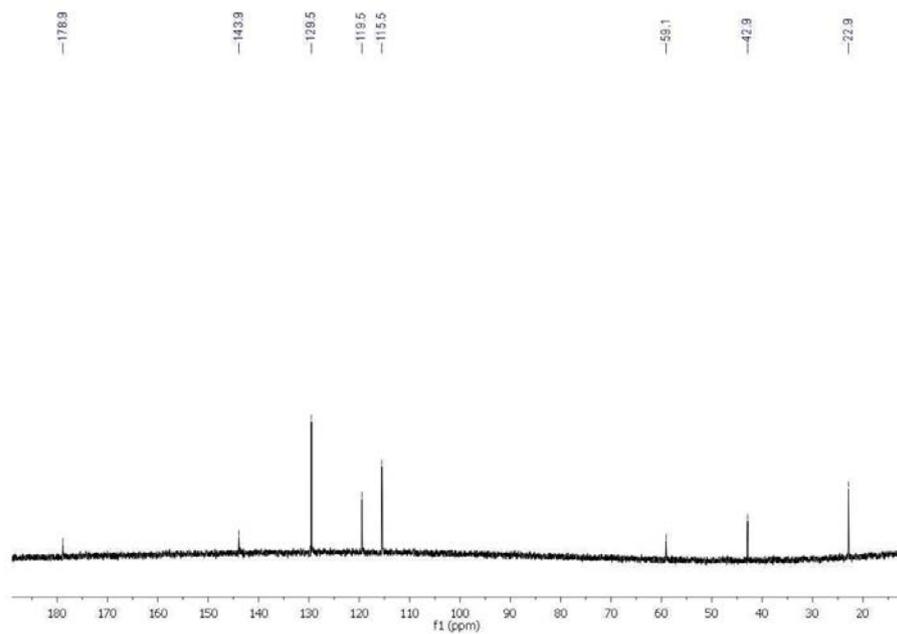


COSY en D₂O

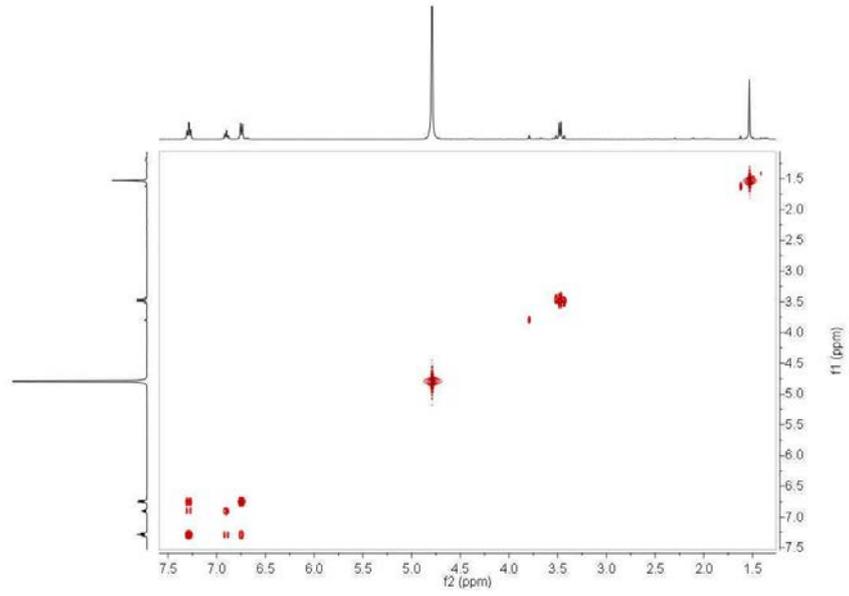


HSQC en D₂O

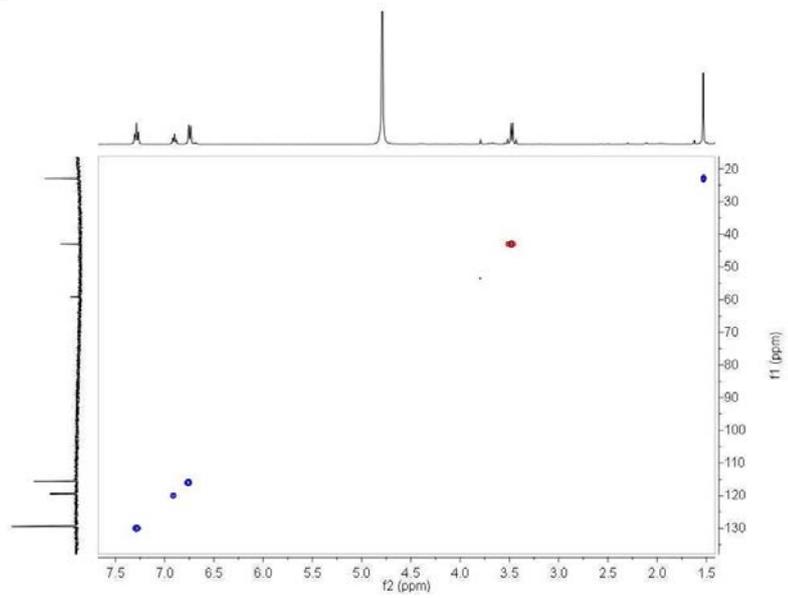


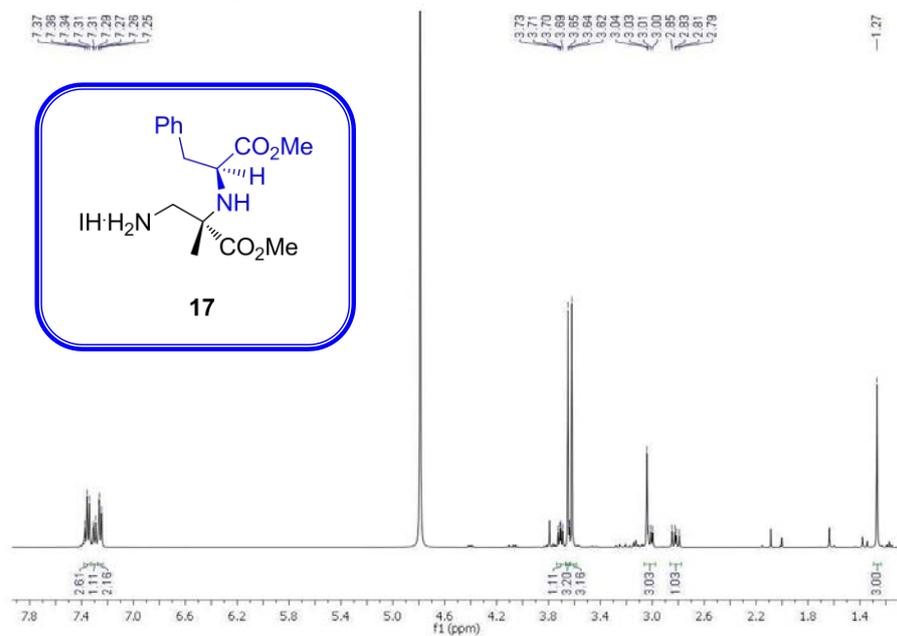
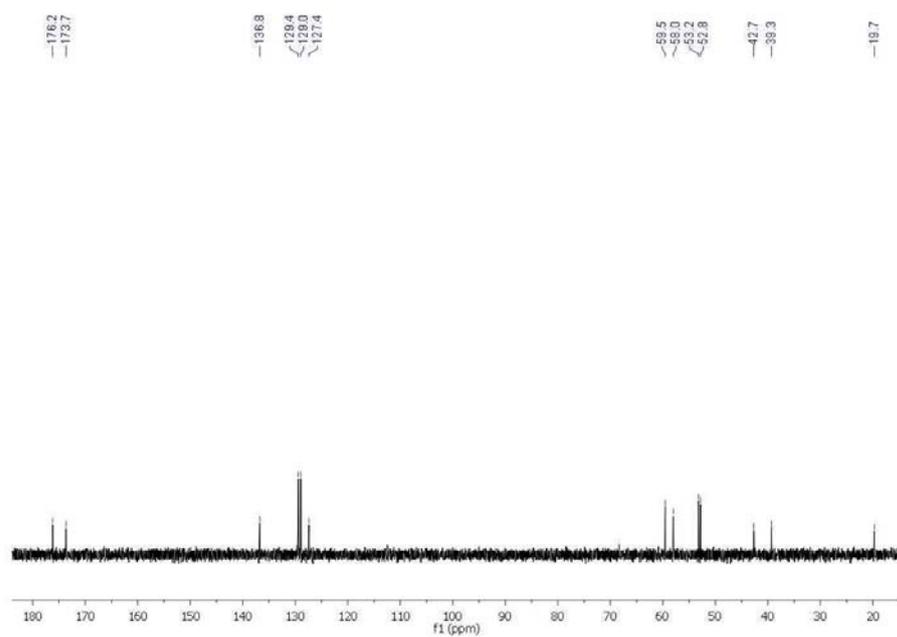
^1H RMN 400 MHz en D_2O  ^{13}C RMN 100 MHz en D_2O 

COSY en D₂O

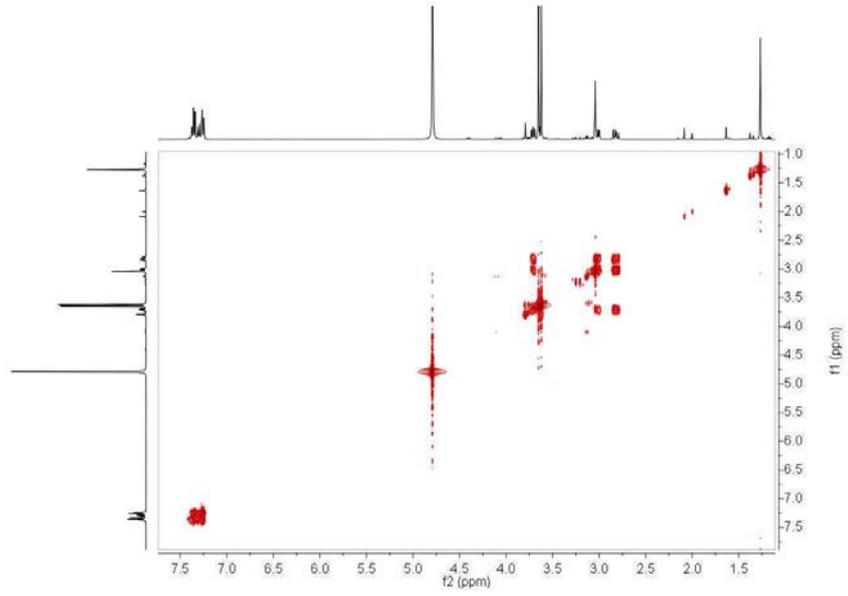


HSQC en D₂O

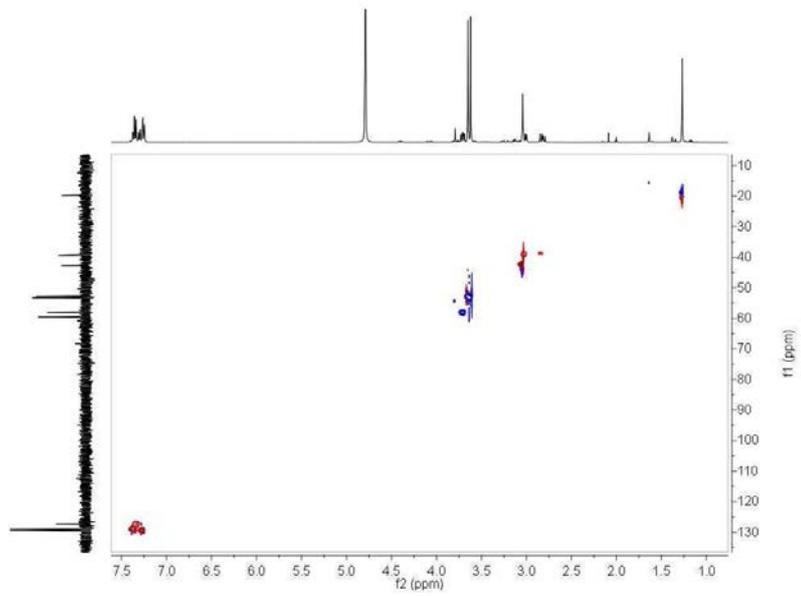


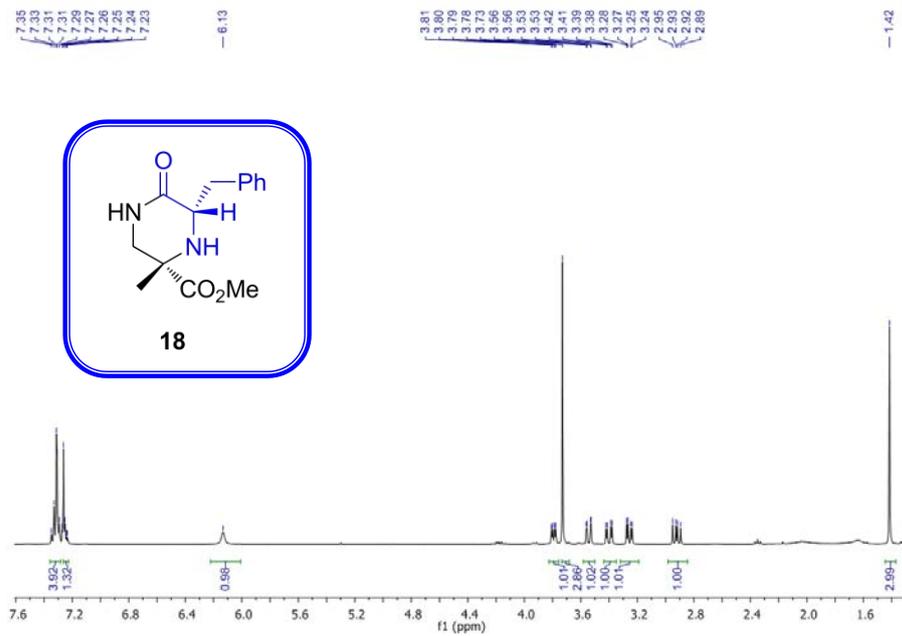
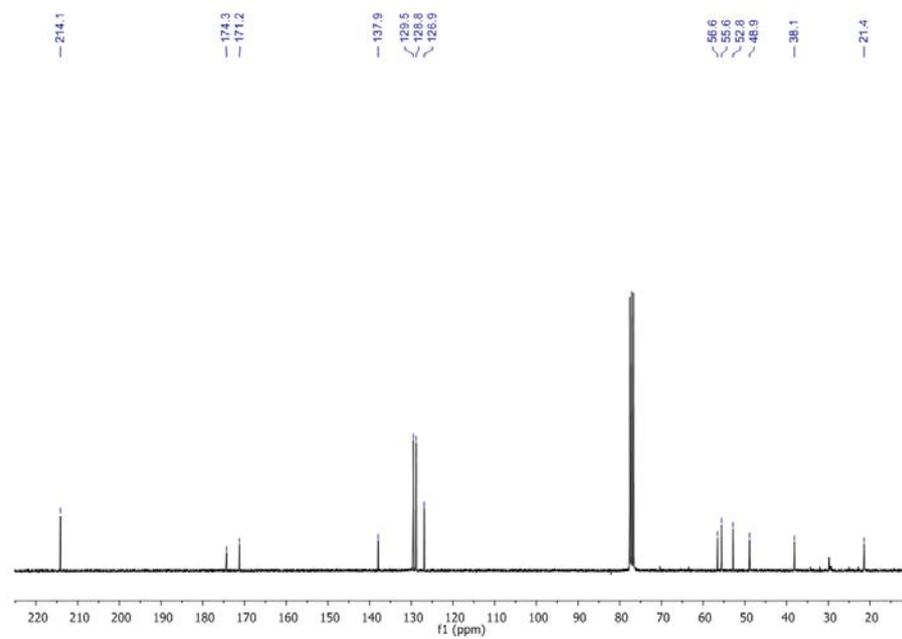
^1H RMN 400 MHz en D_2O  ^{13}C RMN 100 MHz en D_2O 

COSY en D₂O

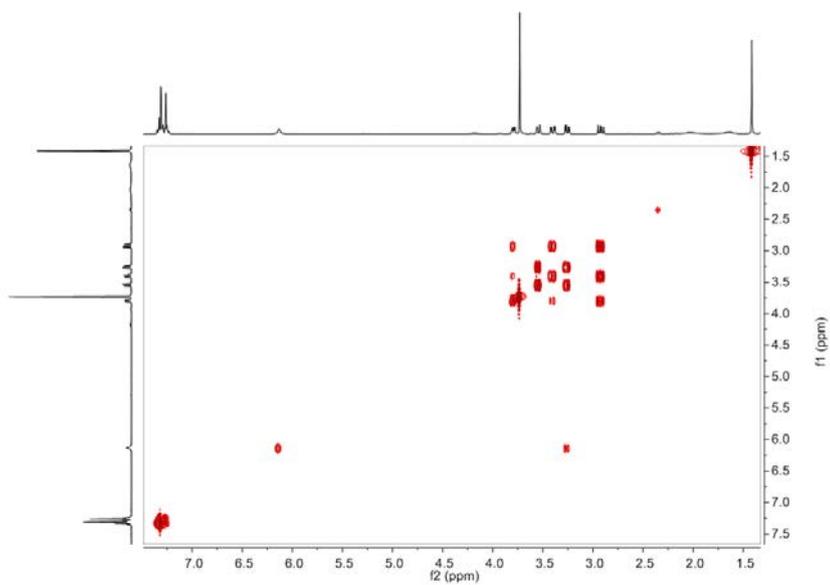


HSQC en D₂O

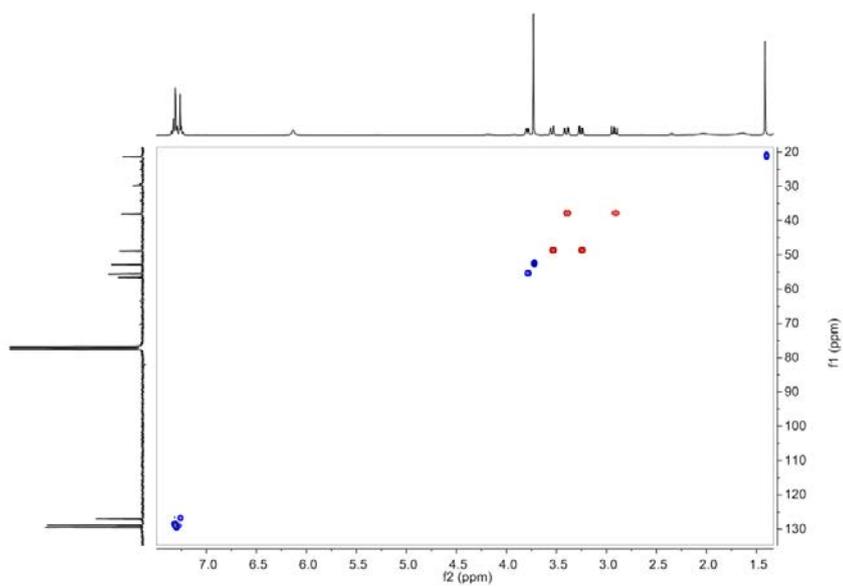


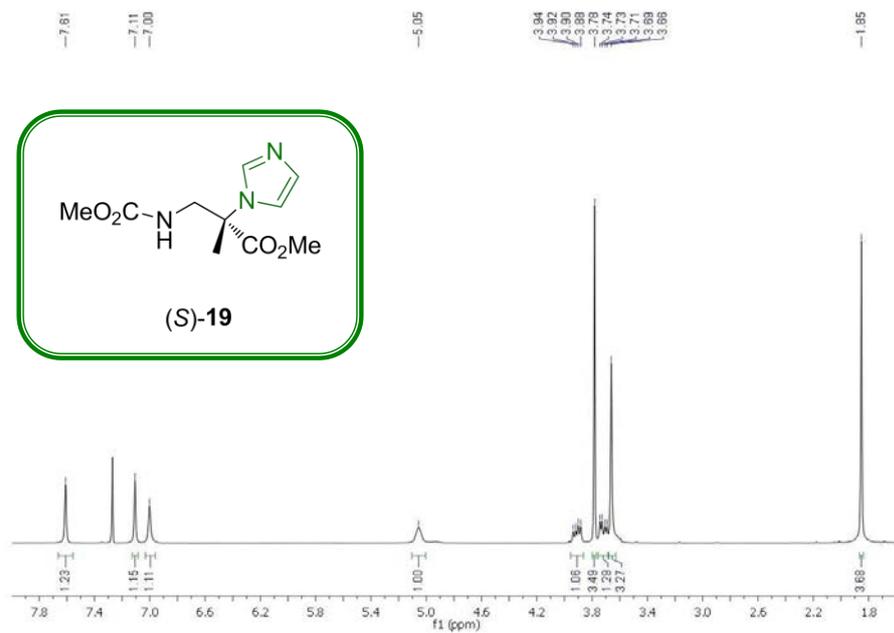
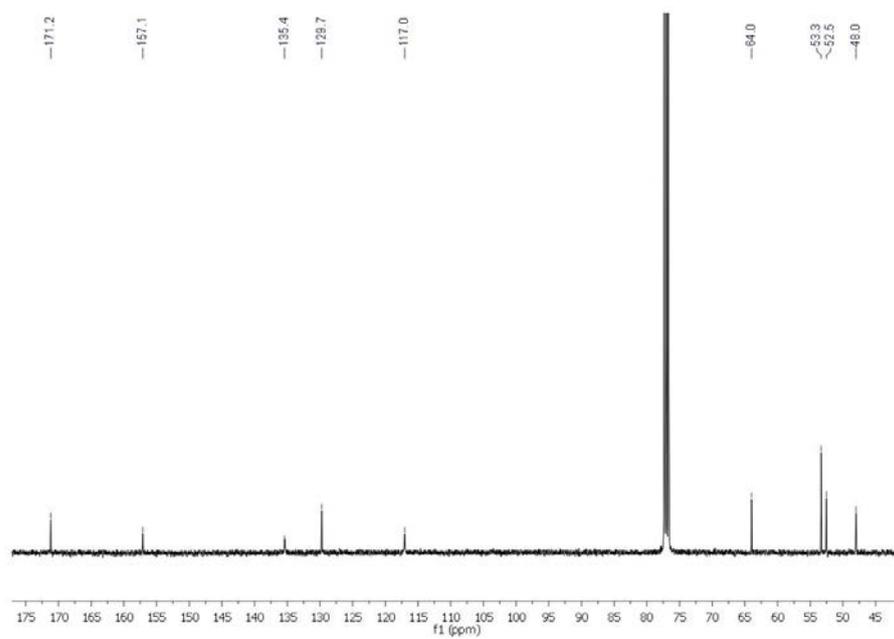
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

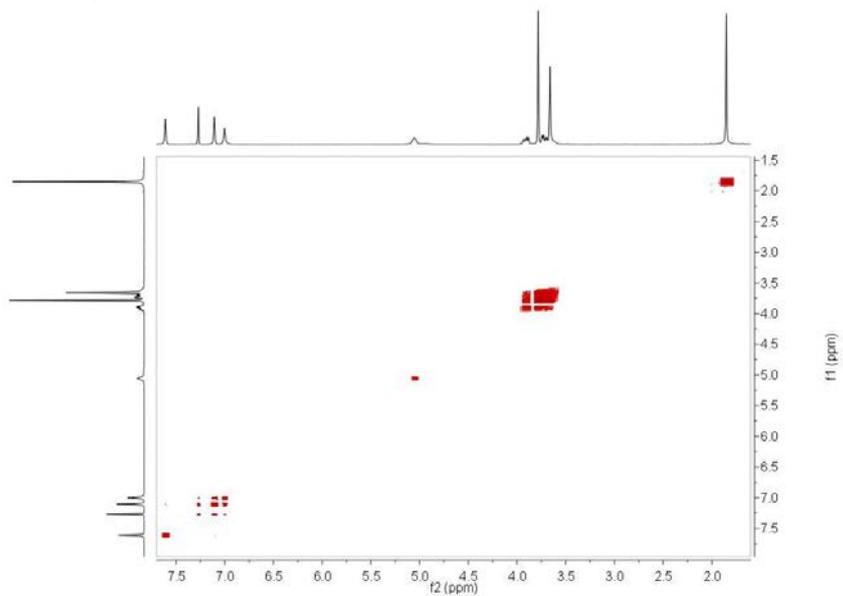


HSQC en CDCl_3

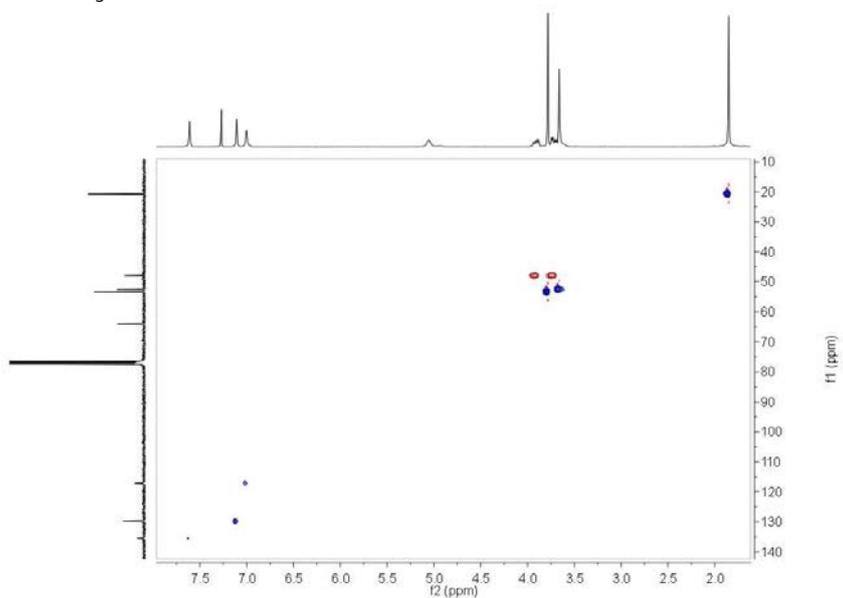


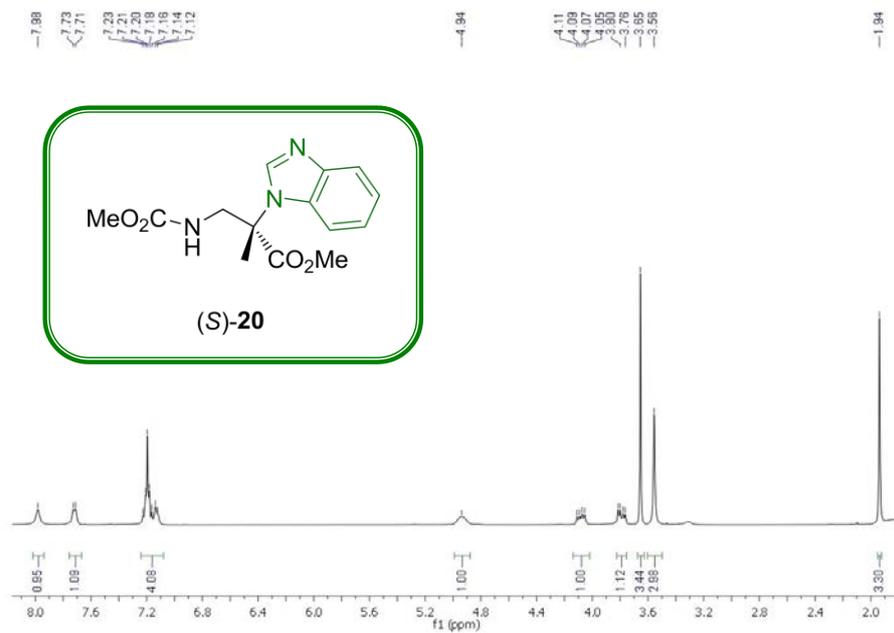
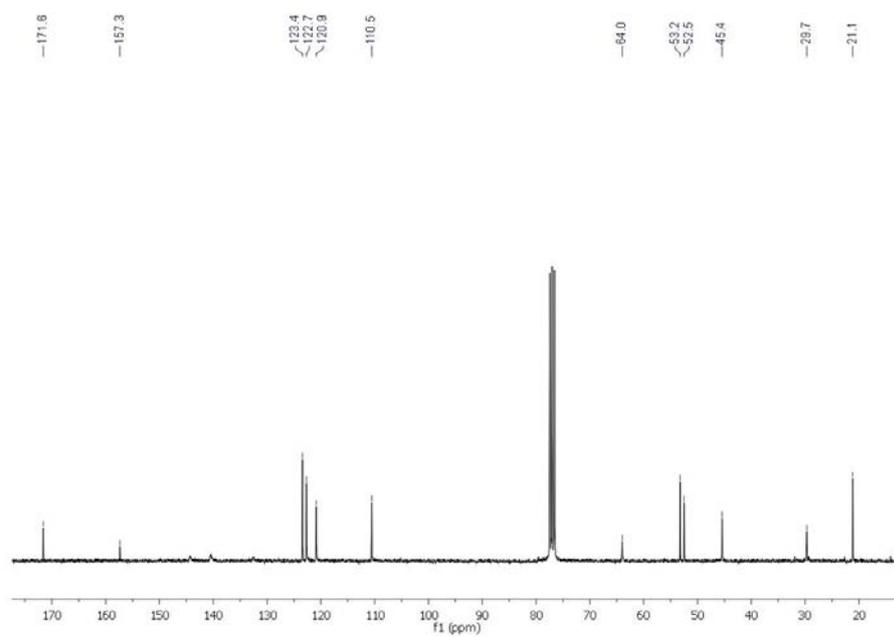
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

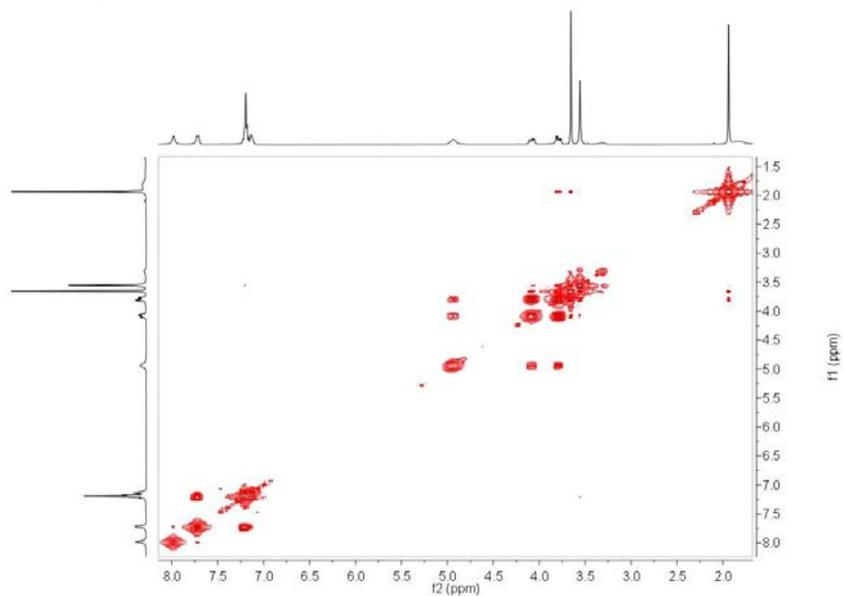


HSQC en CDCl_3

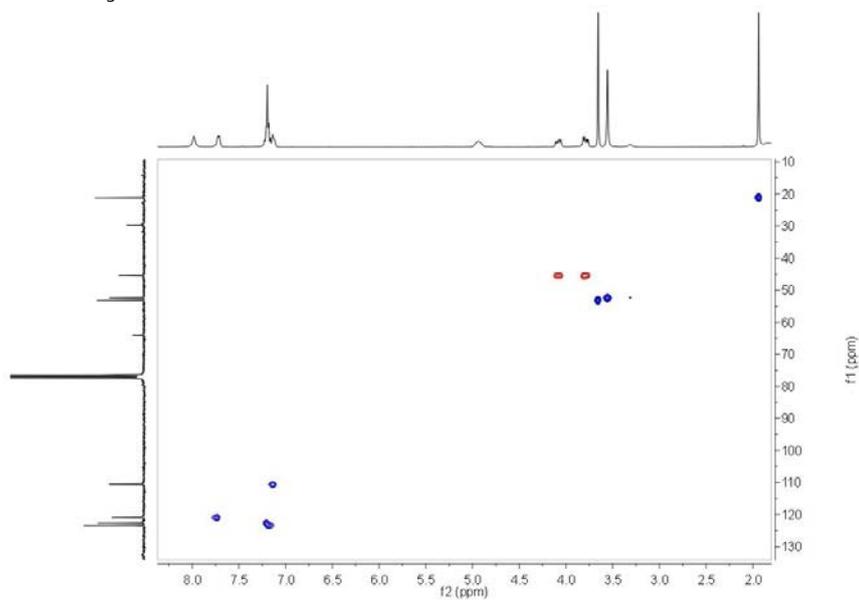


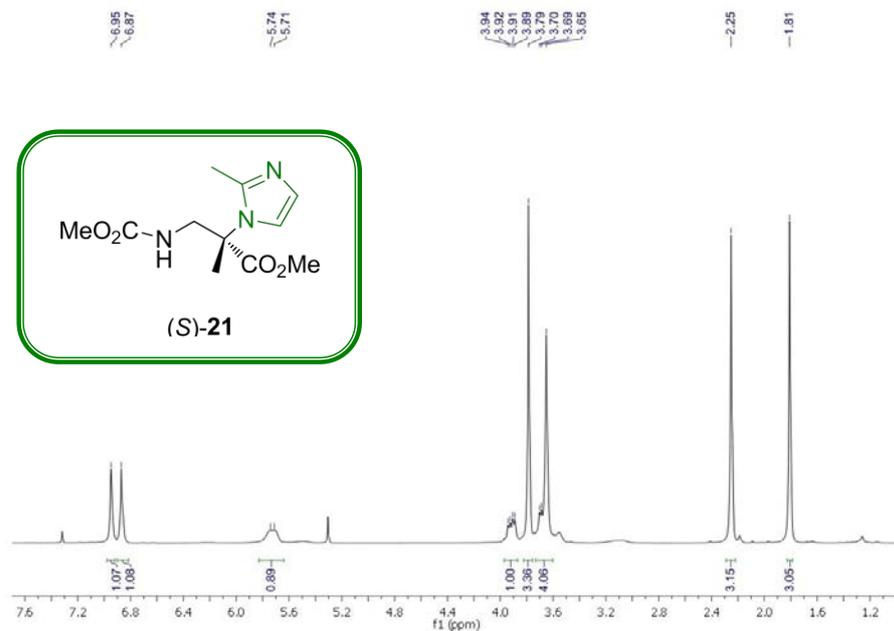
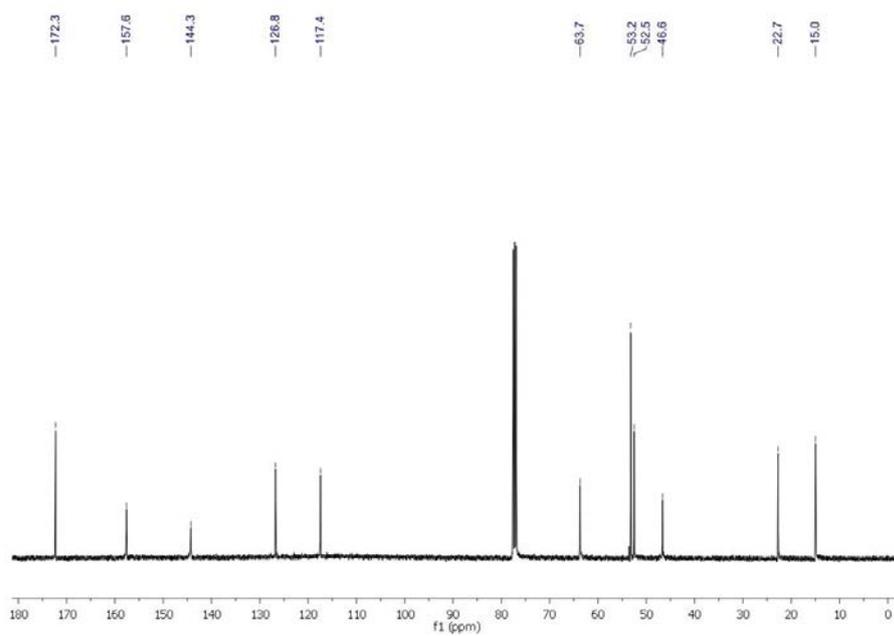
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

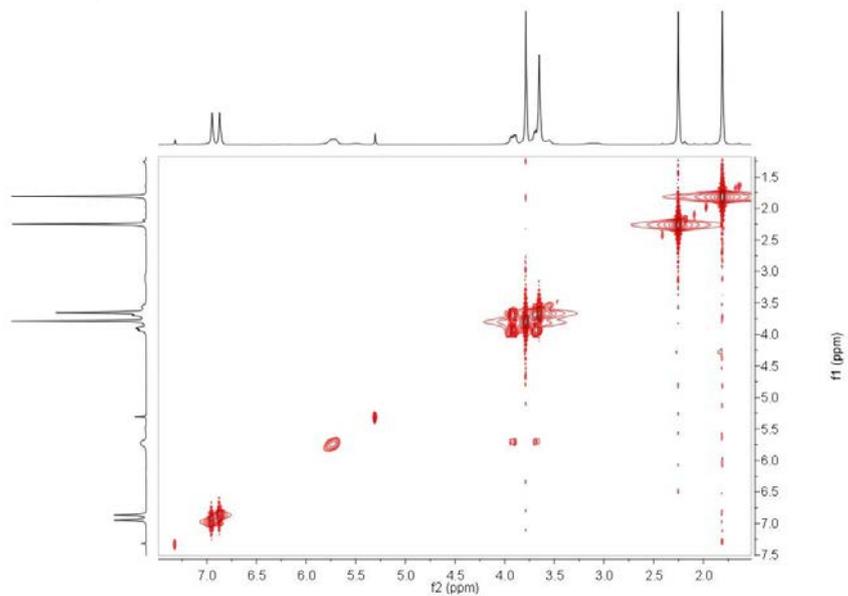


HSQC en CDCl_3

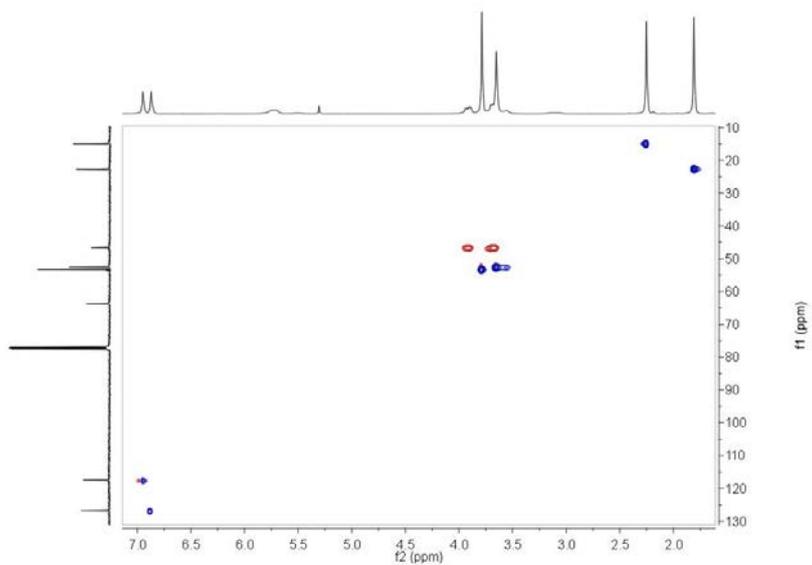


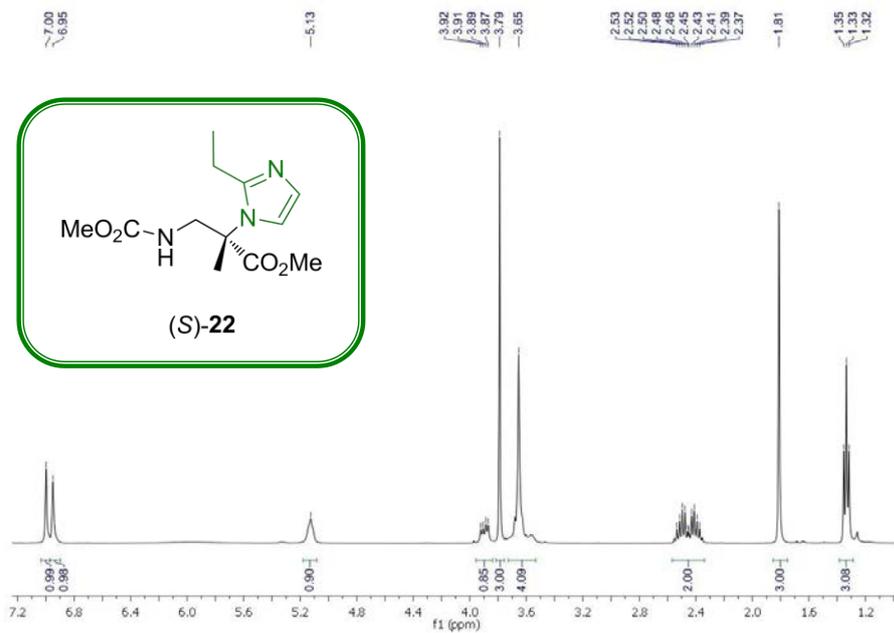
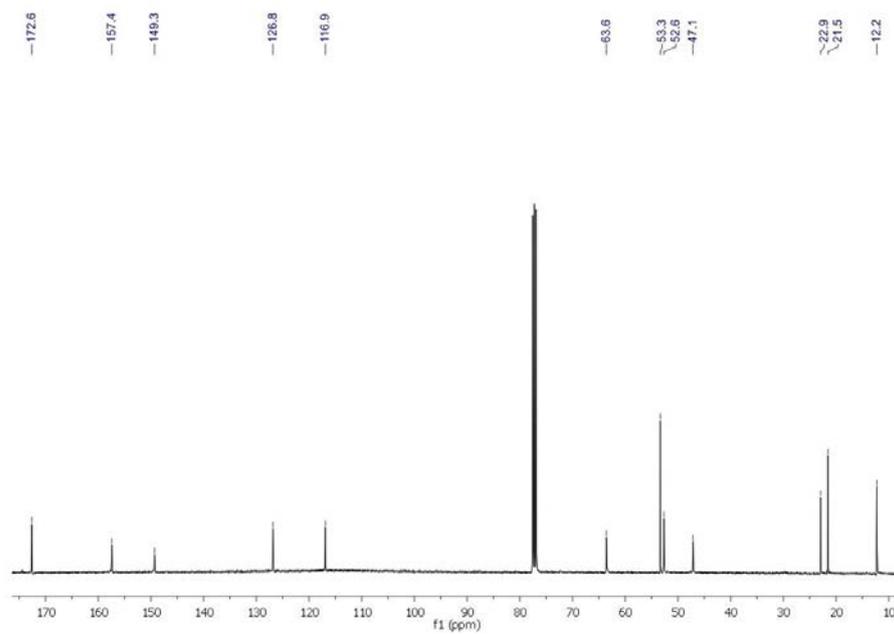
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

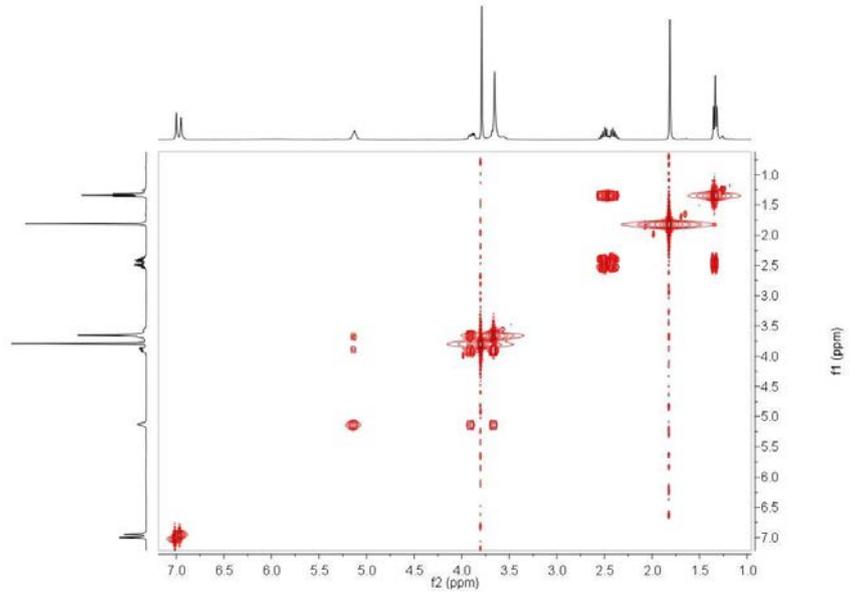


HSQC en CDCl_3

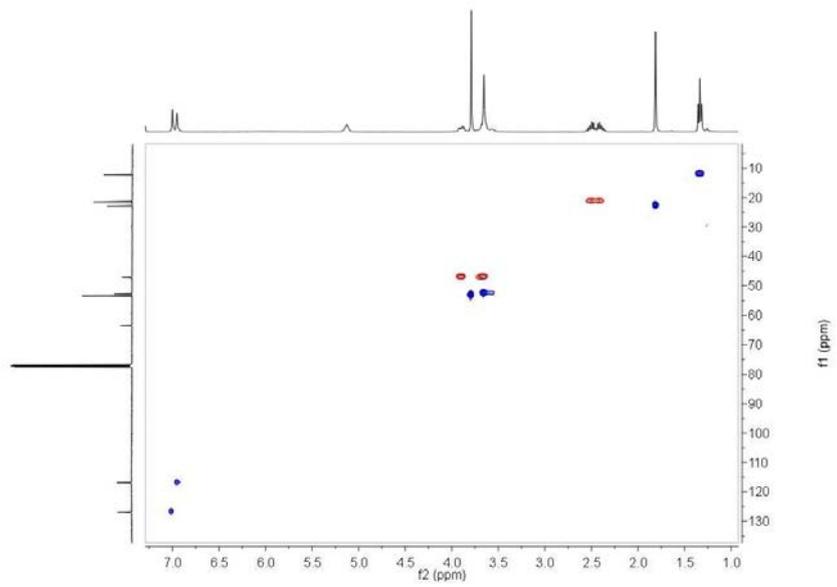


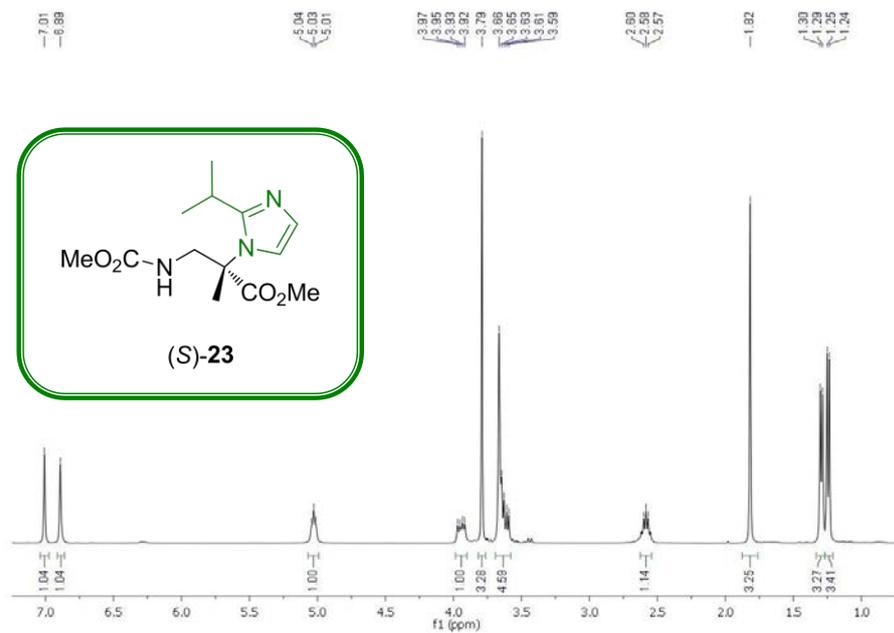
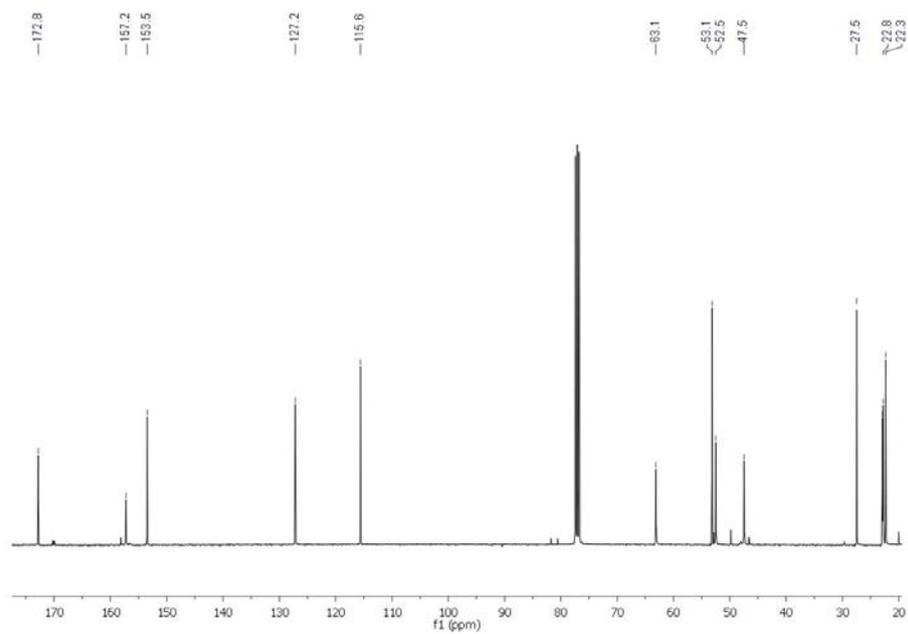
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

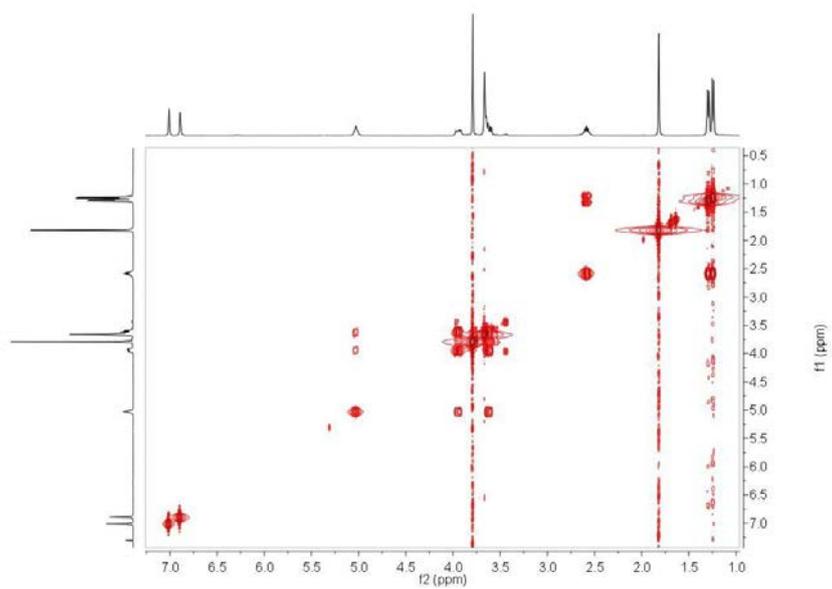


HSQC en CDCl_3

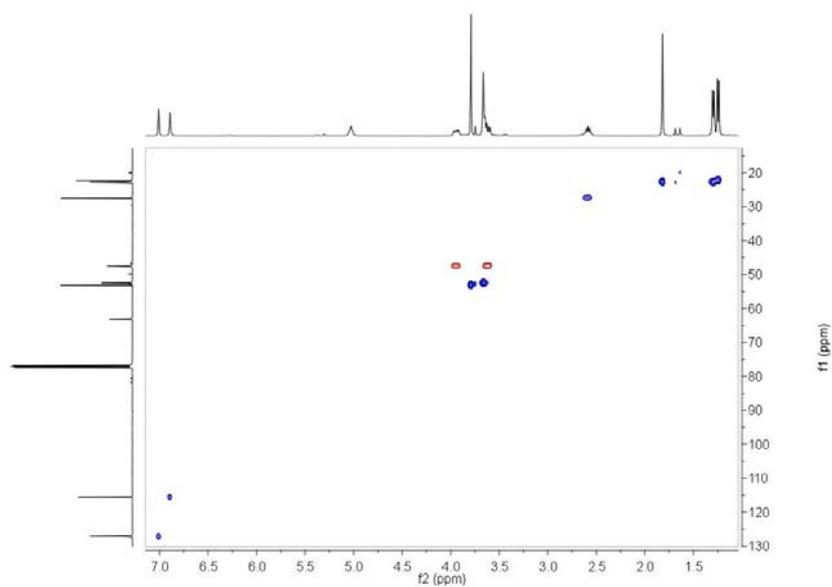


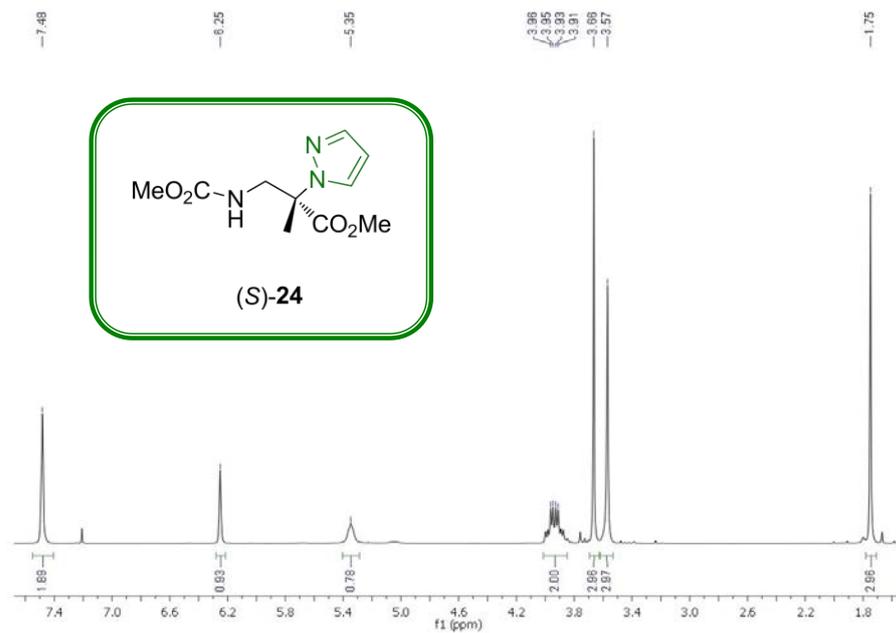
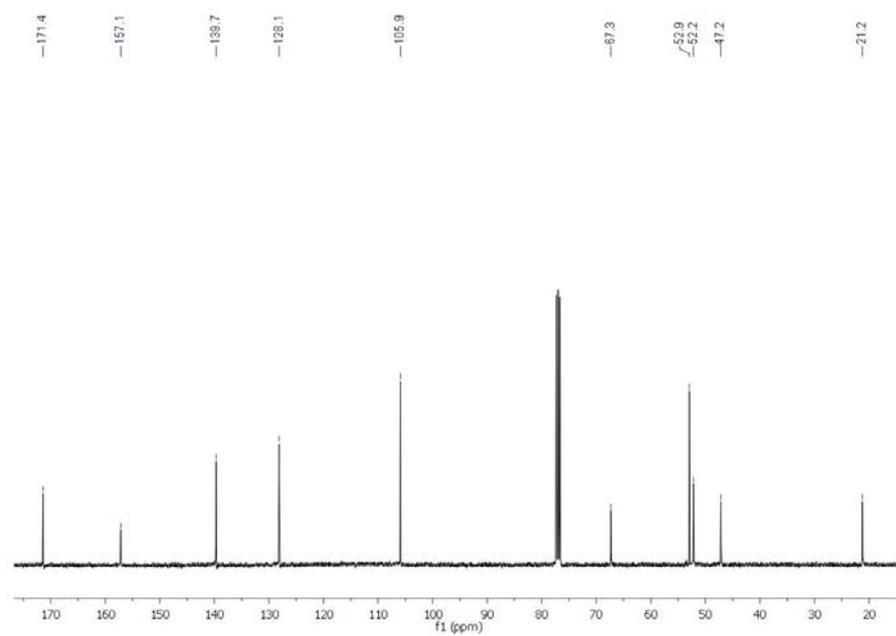
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

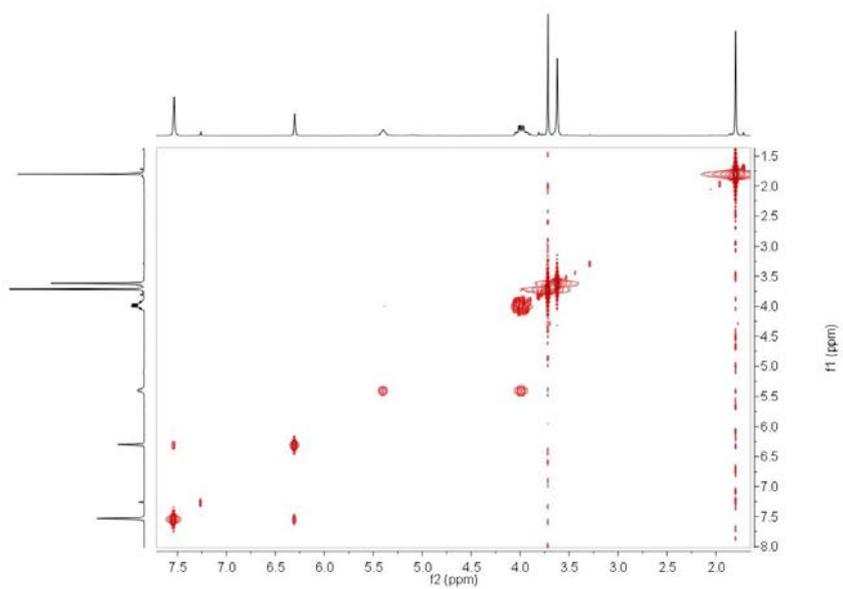


HSQC en CDCl_3

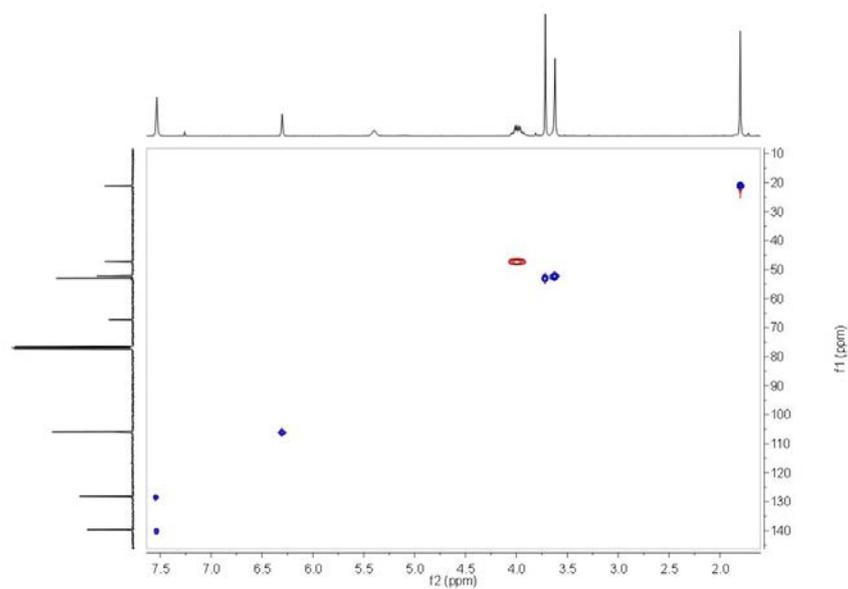


^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

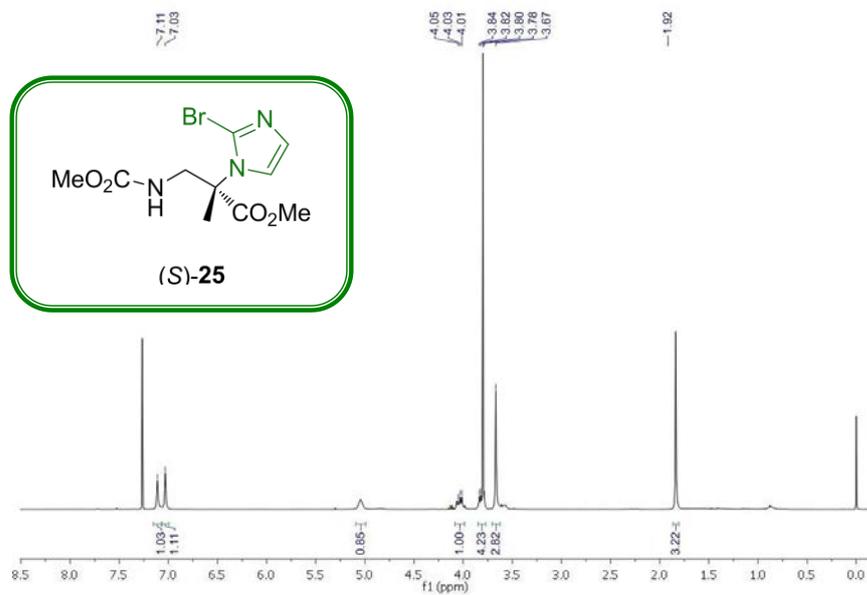
COSY en CDCl_3



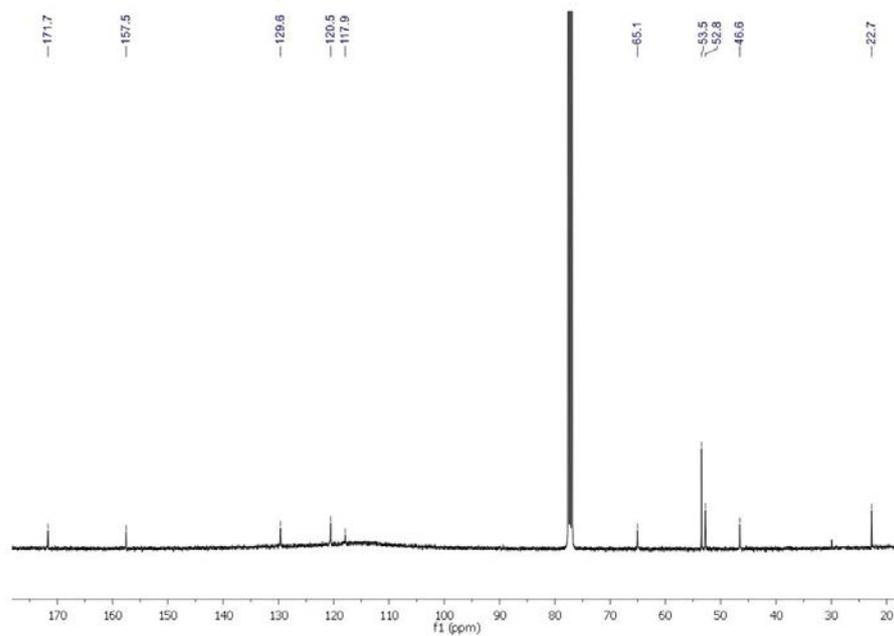
HSQC en CDCl_3



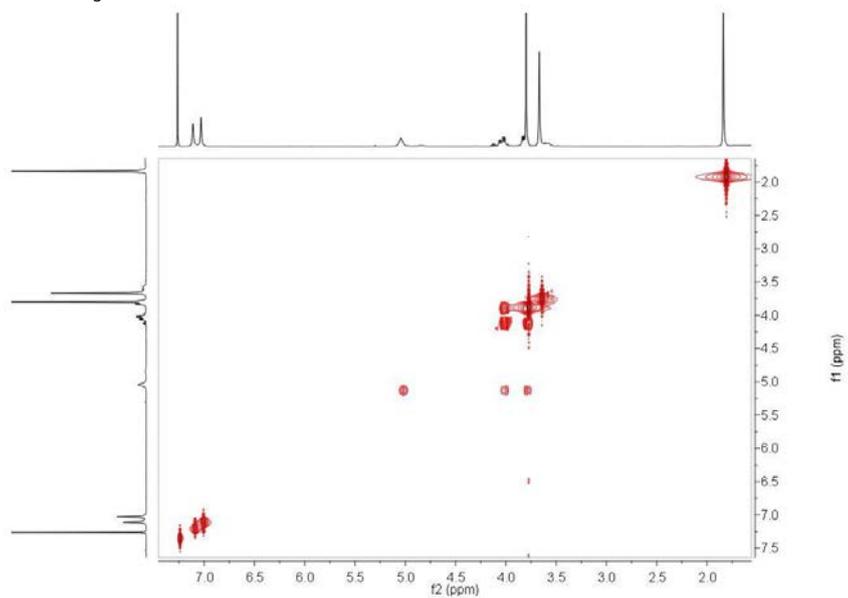
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3



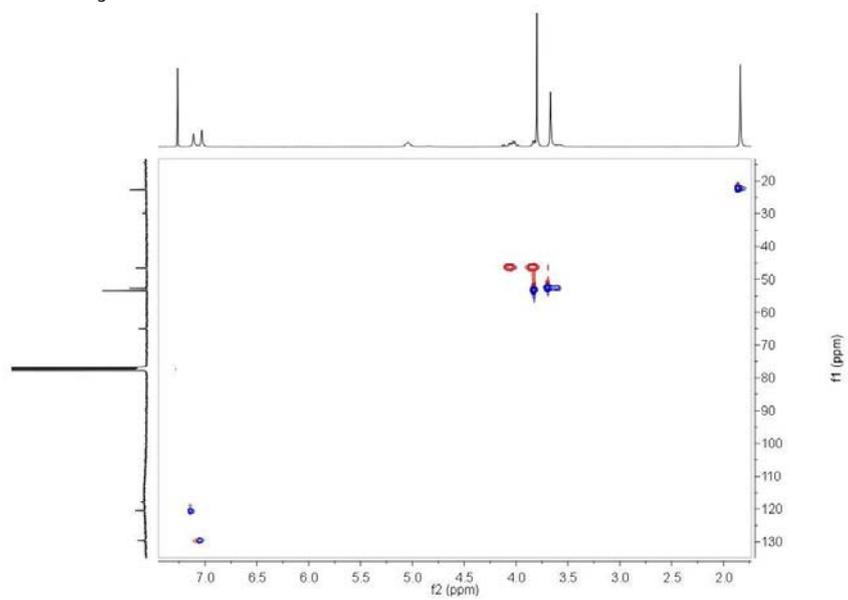
^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3

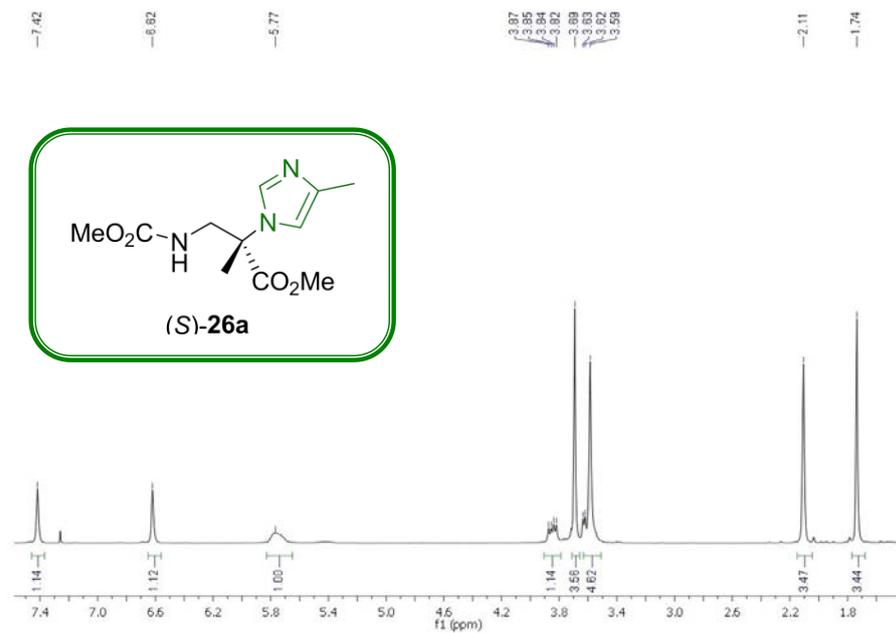
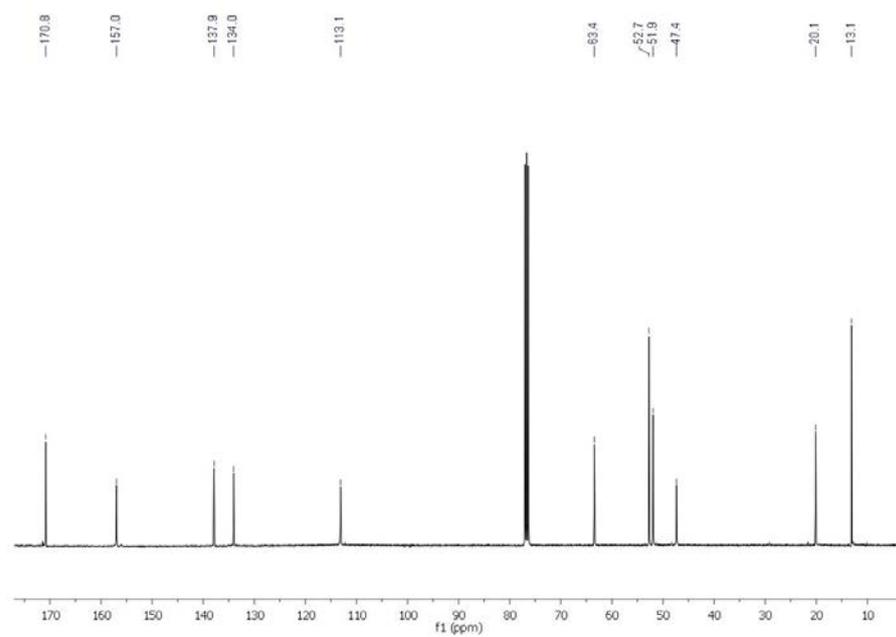


COSY en CDCl_3

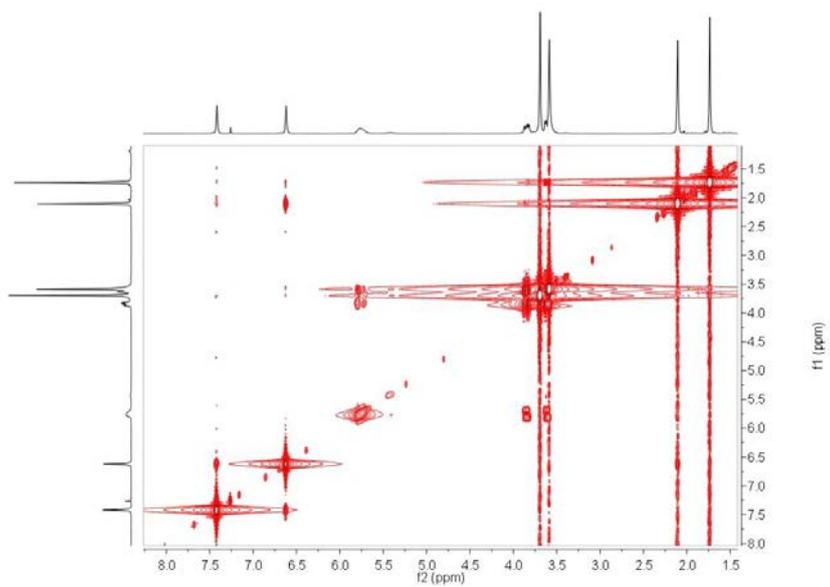


HSQC en CDCl_3

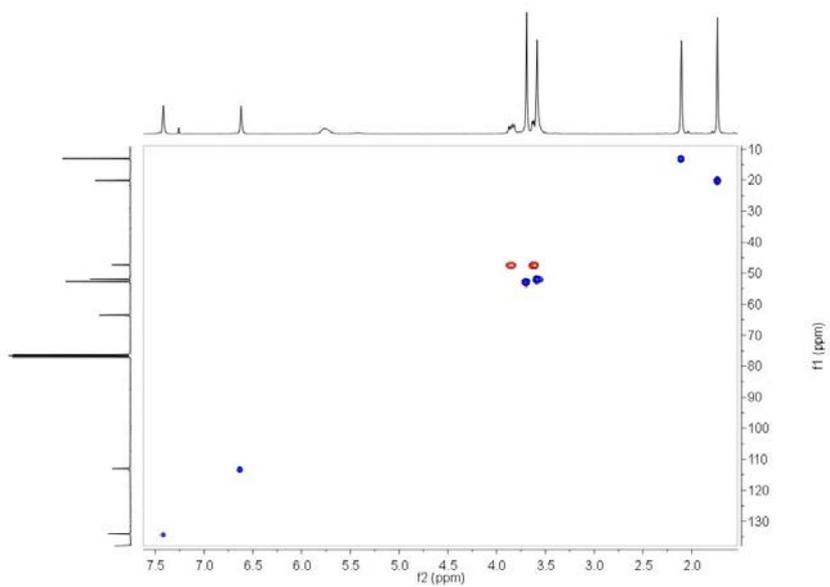


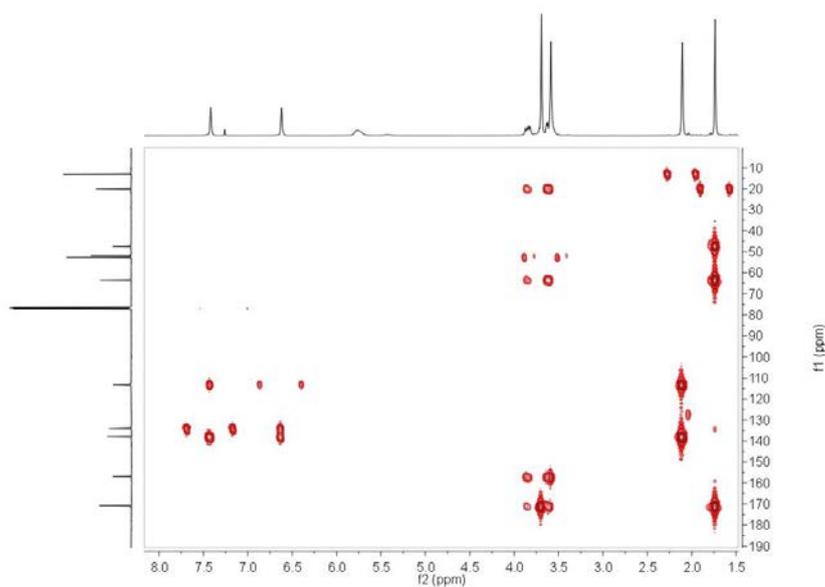
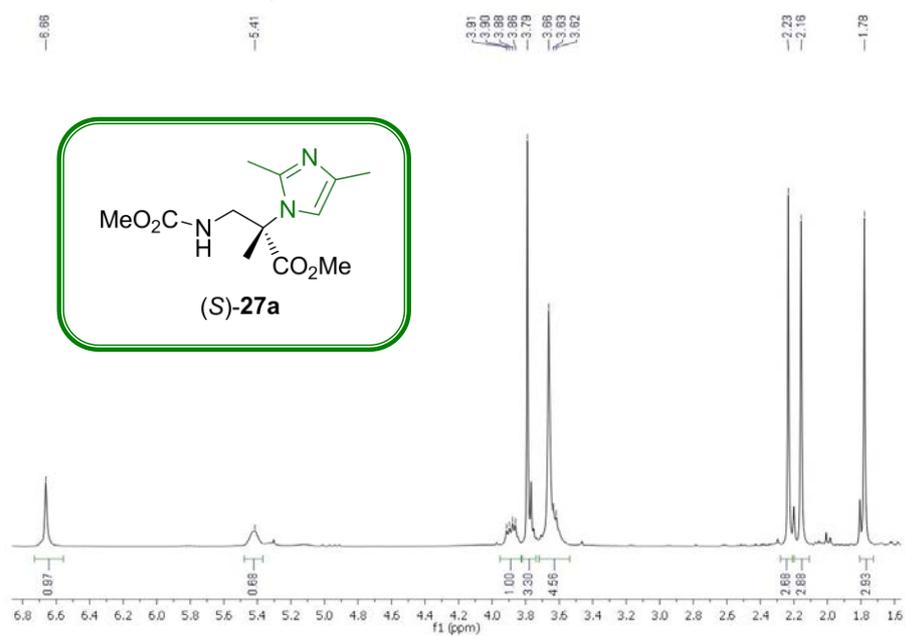
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

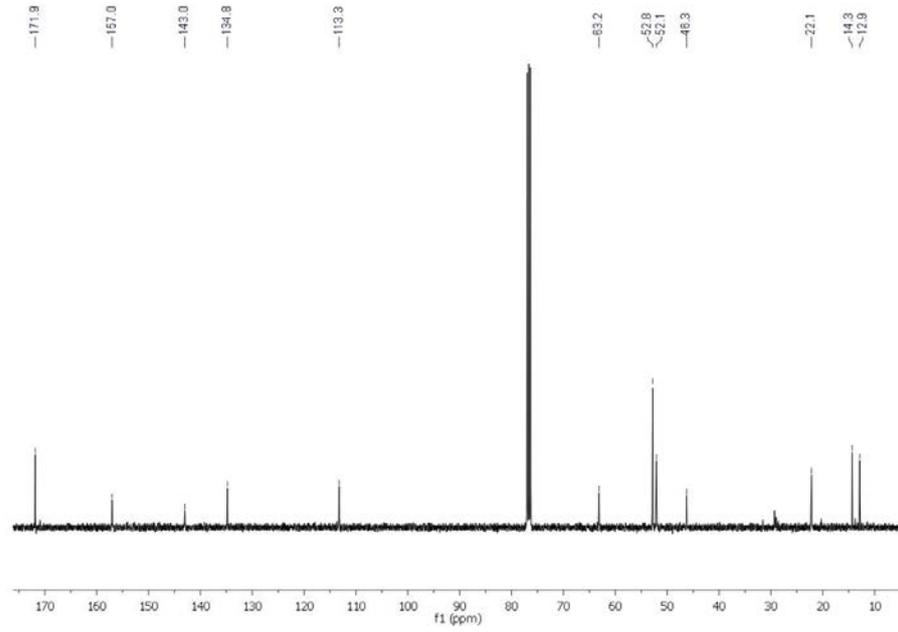


HSQC en CDCl_3

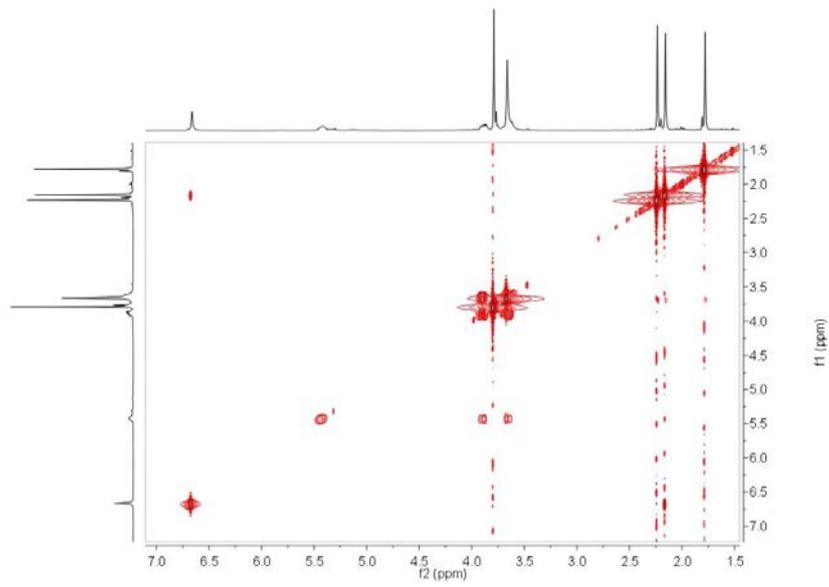


HMBC en CDCl_3  ^1H RMN 400 MHz en CDCl_3 

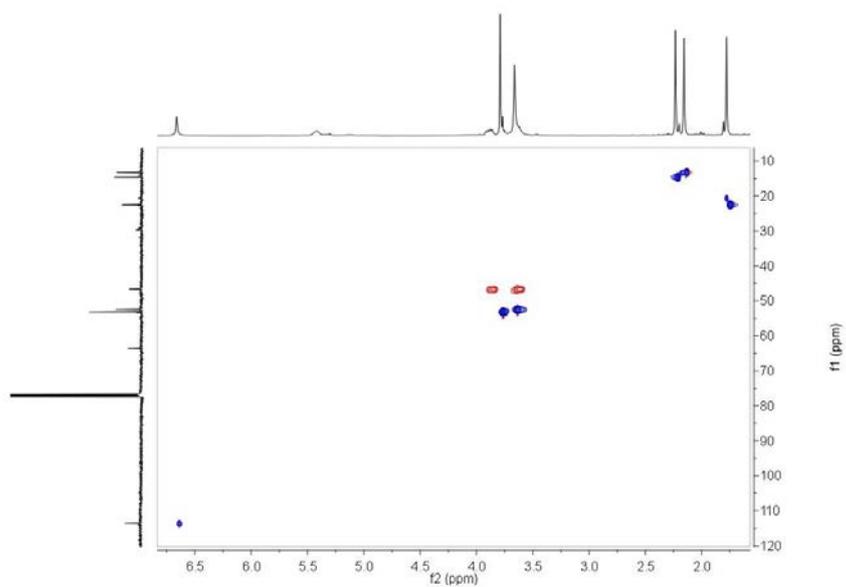
^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3



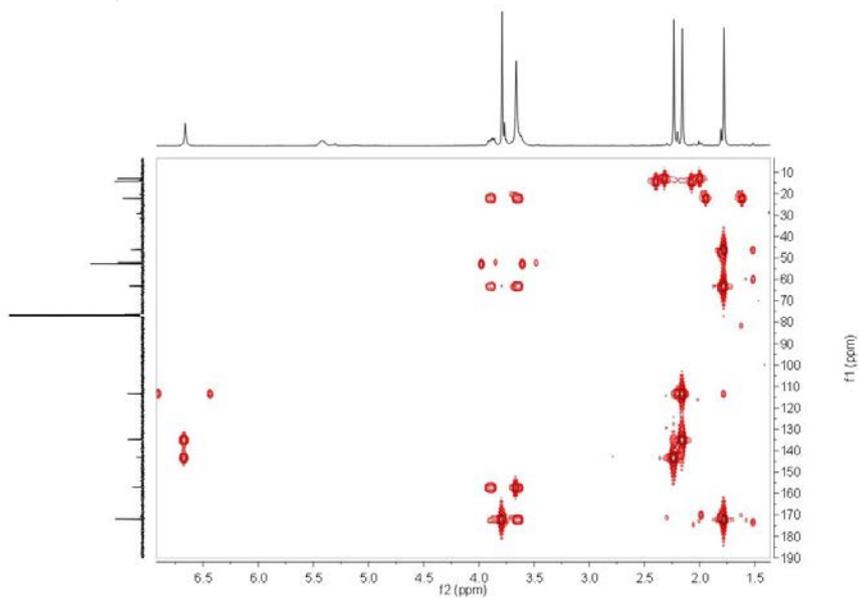
COSY en CDCl_3

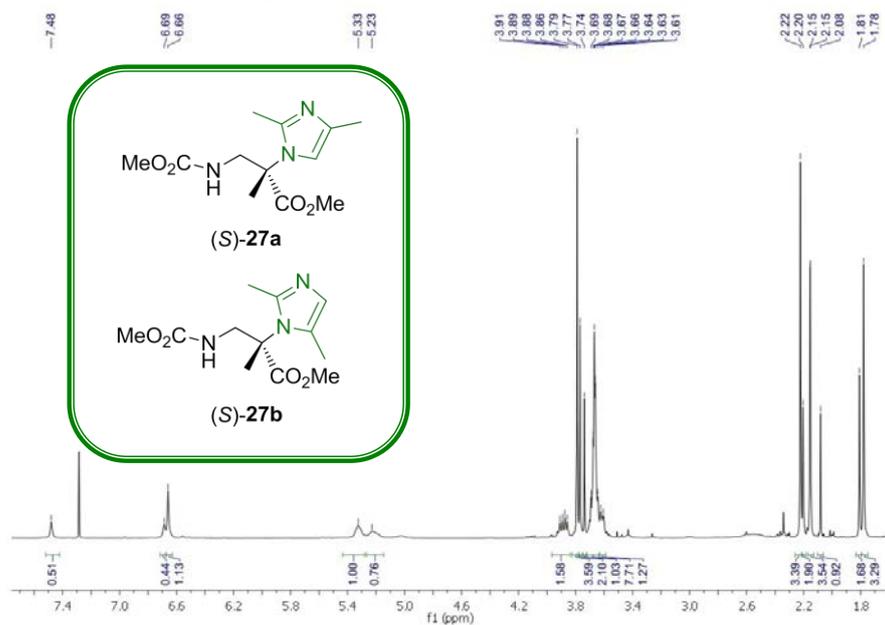
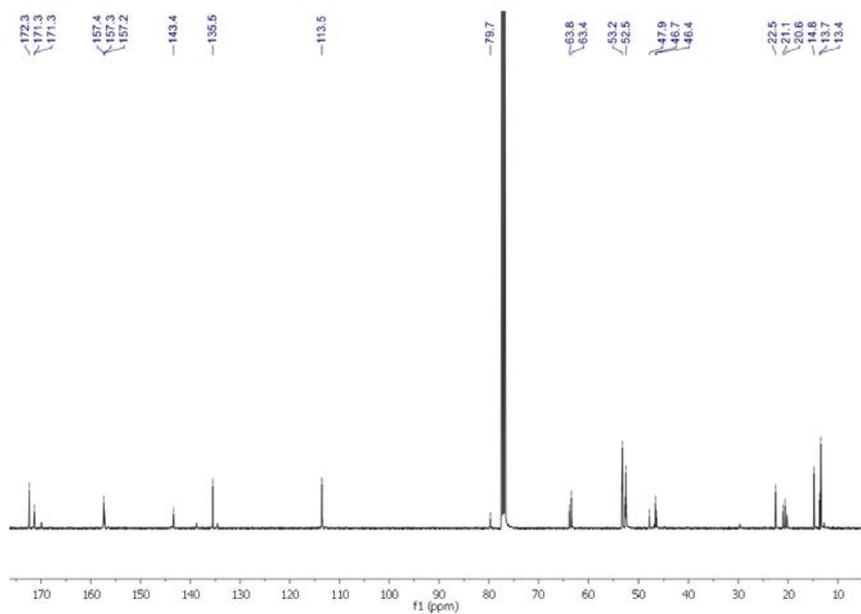


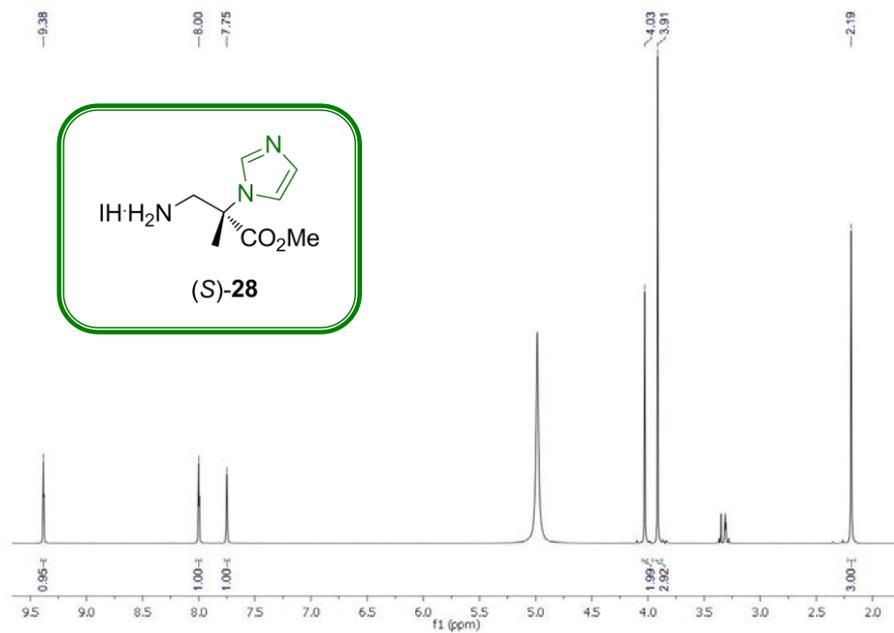
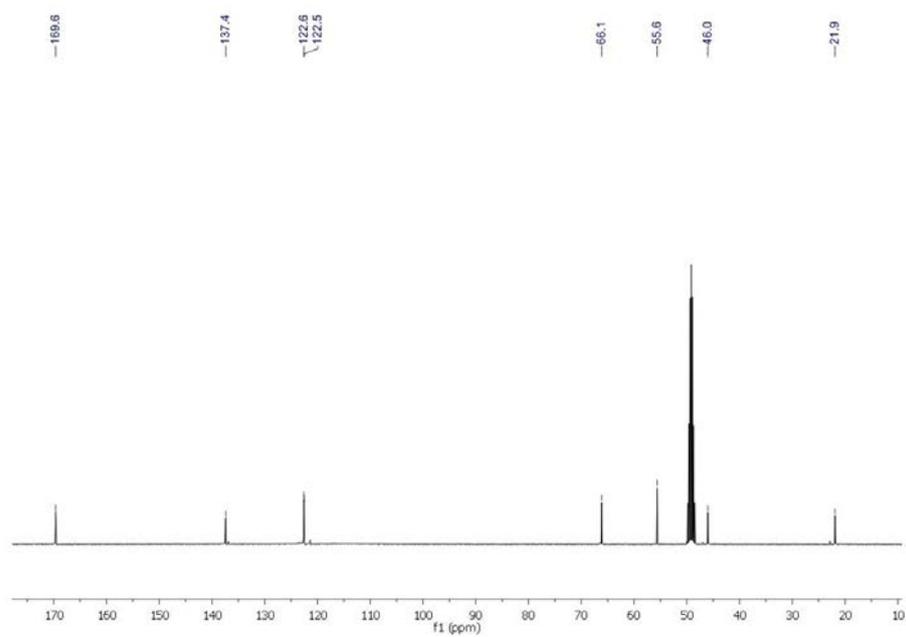
HSQC en CDCl_3



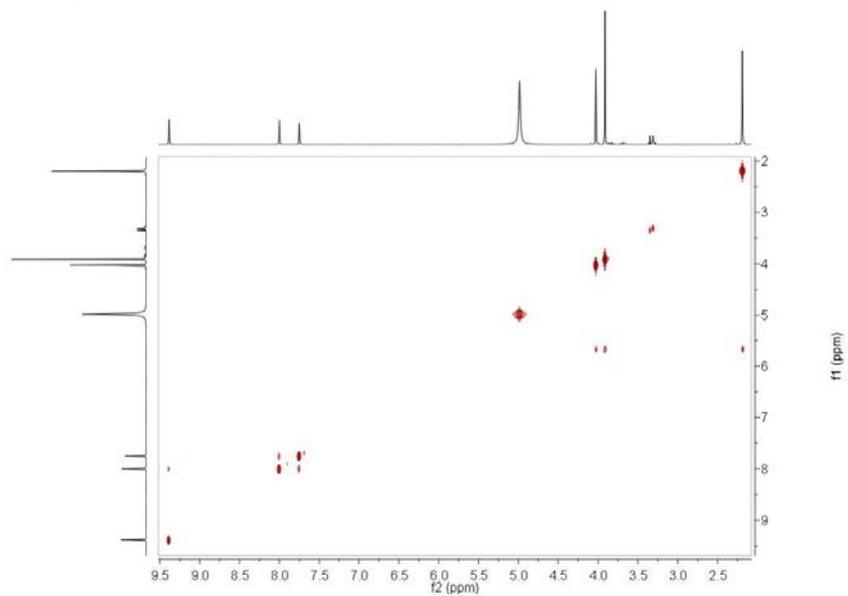
HMBC en CDCl_3



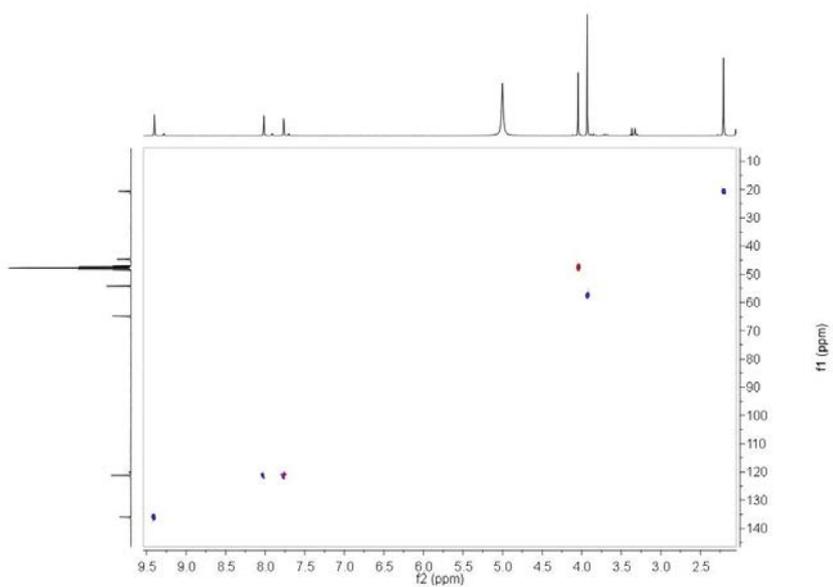
^1H RMN 300 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 75 MHz en CDCl_3 

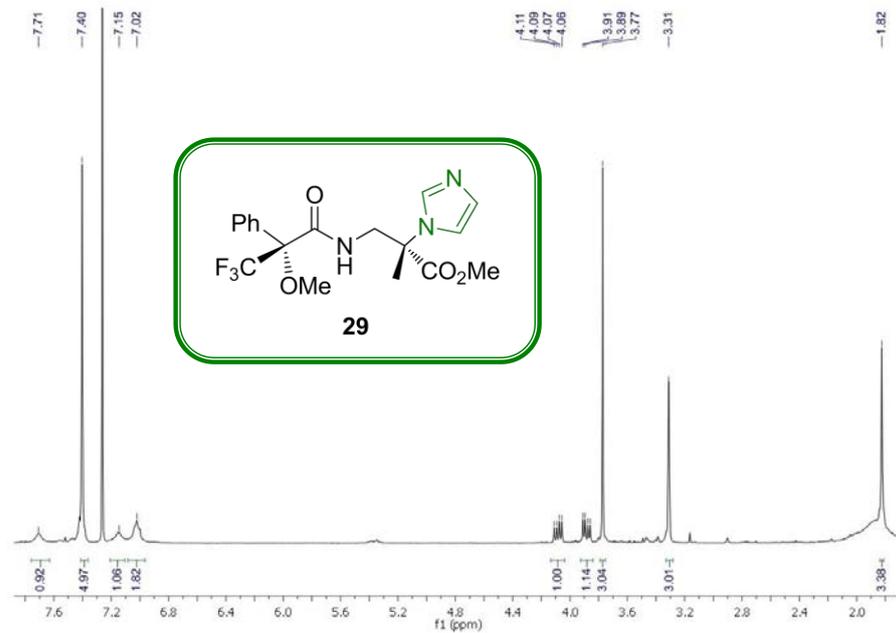
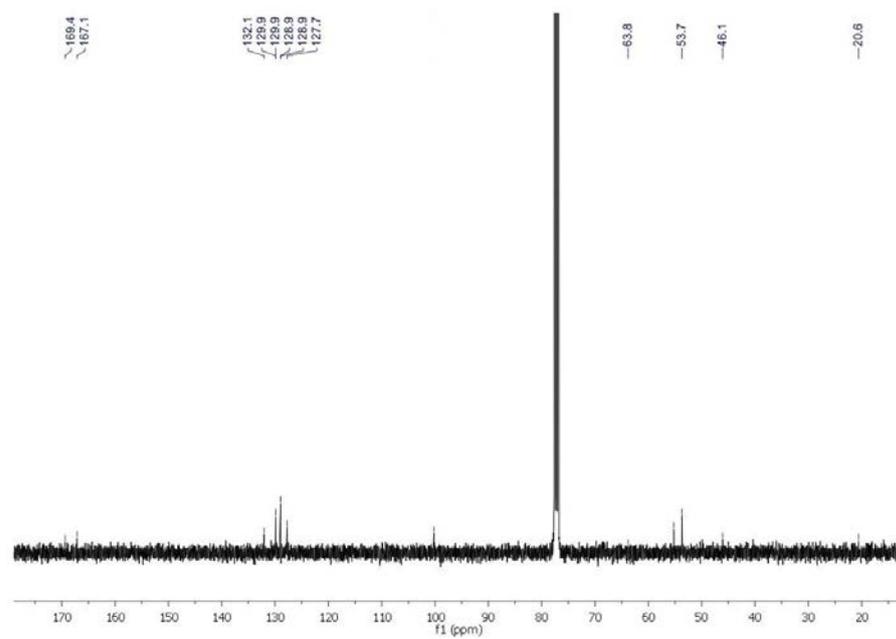
^1H RMN 400 MHz en CD_3OD  ^{13}C RMN 100 MHz en CD_3OD 

COSY en CD₃OD

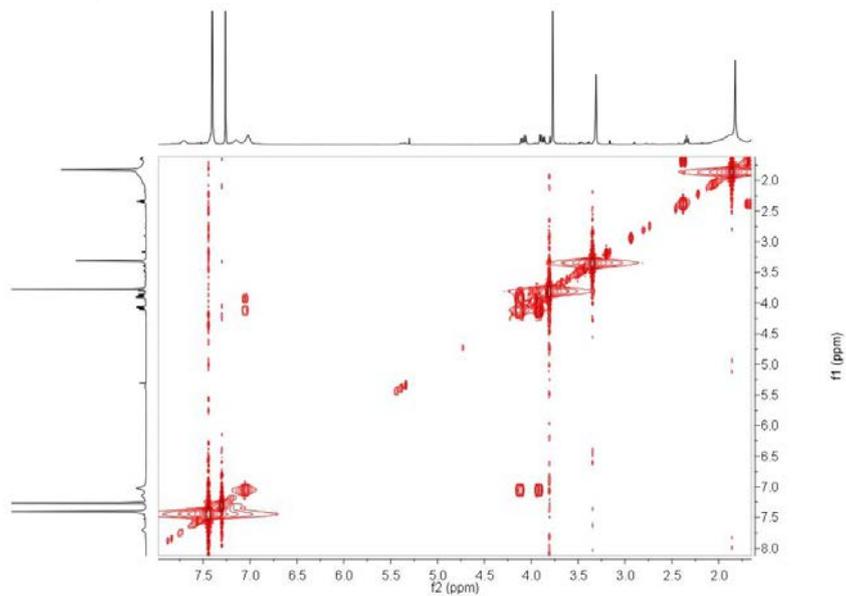


HSQC en CD₃OD

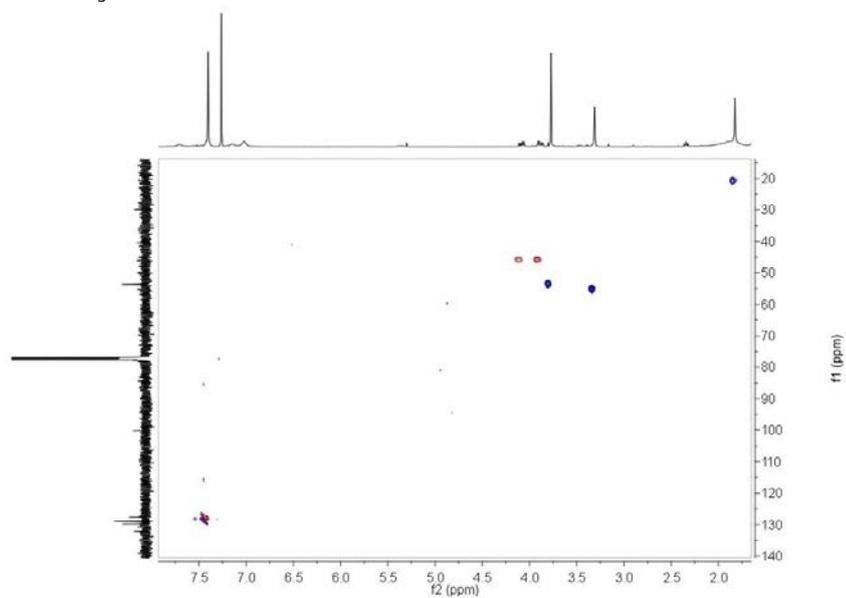


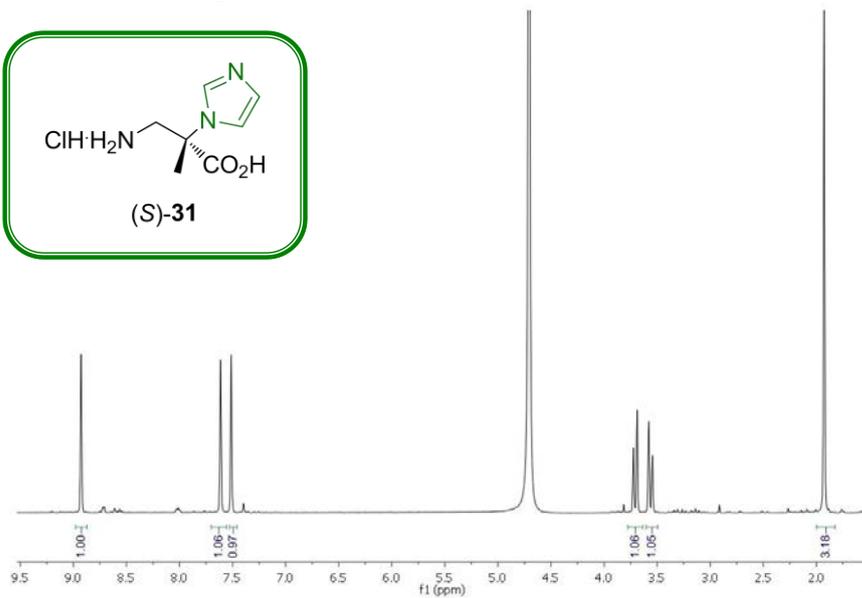
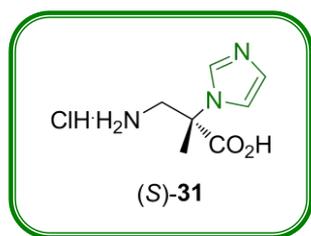
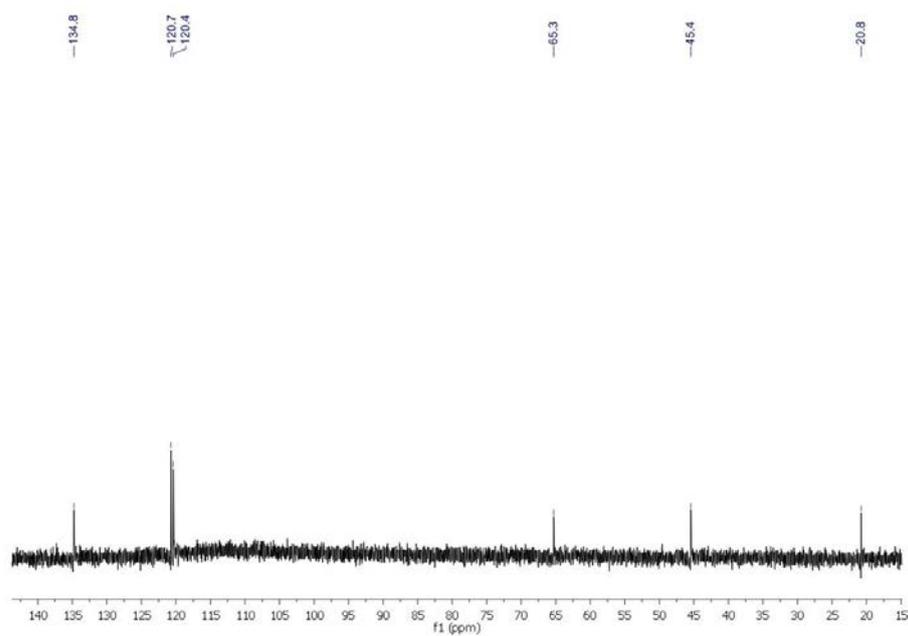
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

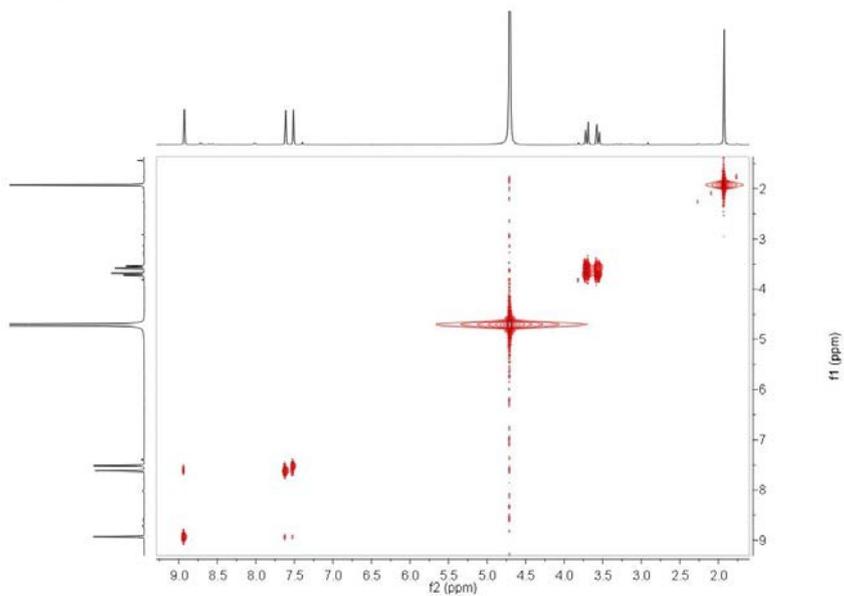


HSQC en CDCl_3

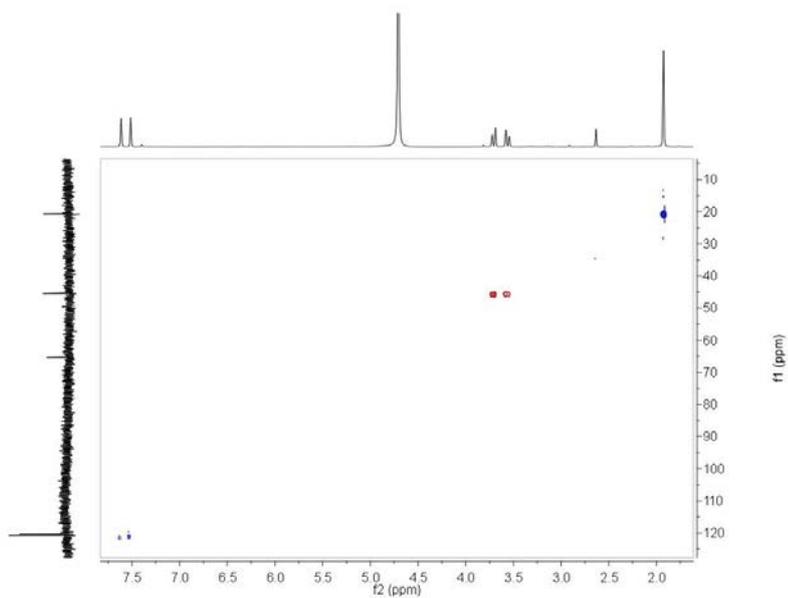


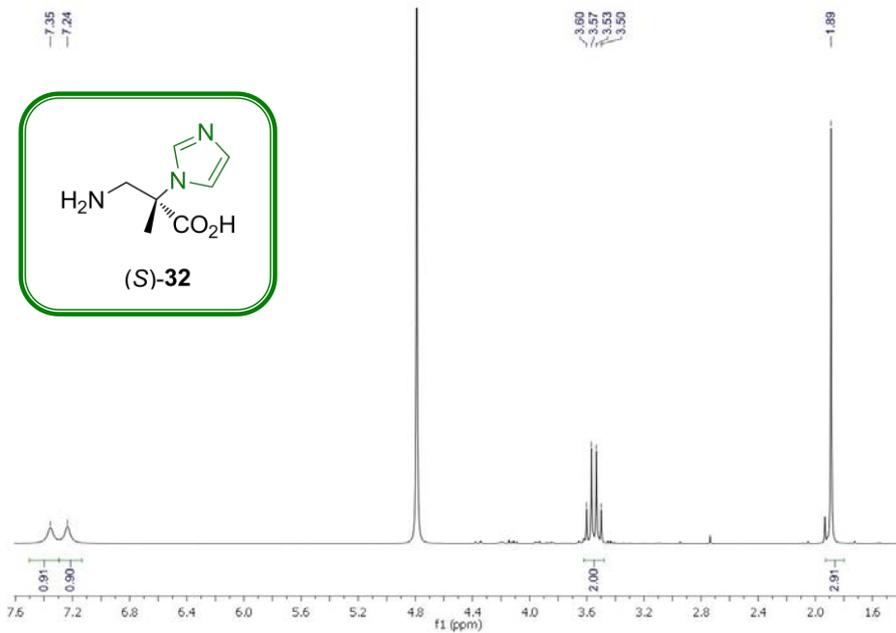
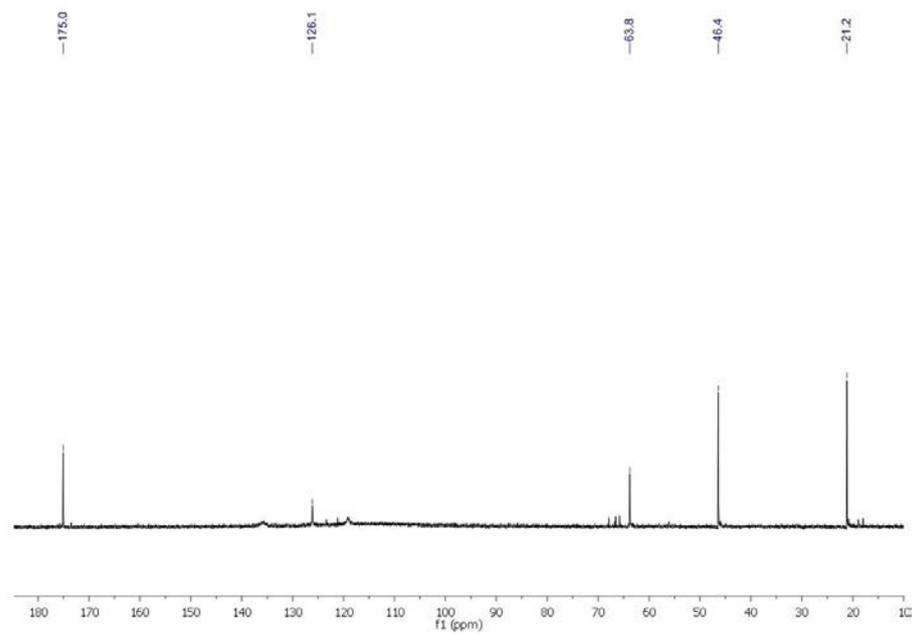
^1H RMN 400 MHz en D_2O  ^{13}C RMN 100 MHz en D_2O 

COSY en D₂O

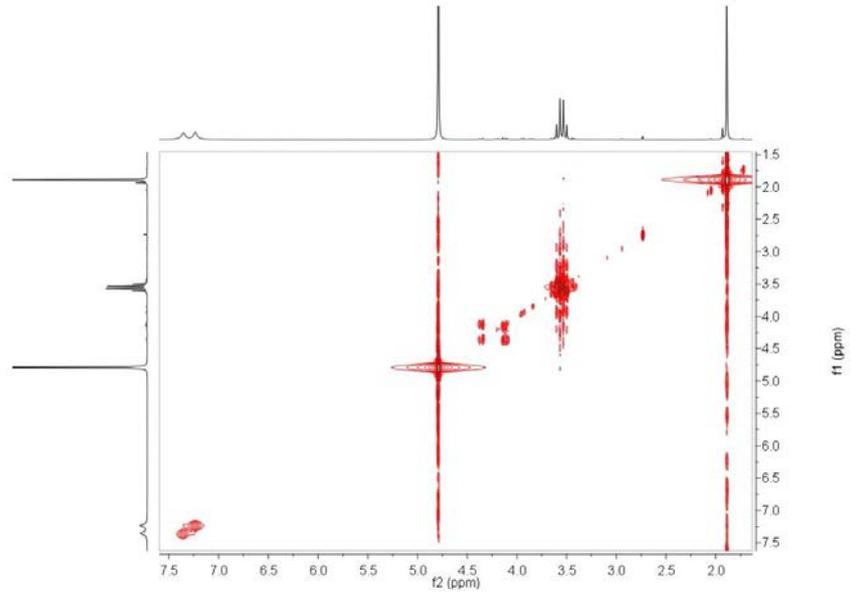


HSQC en D₂O

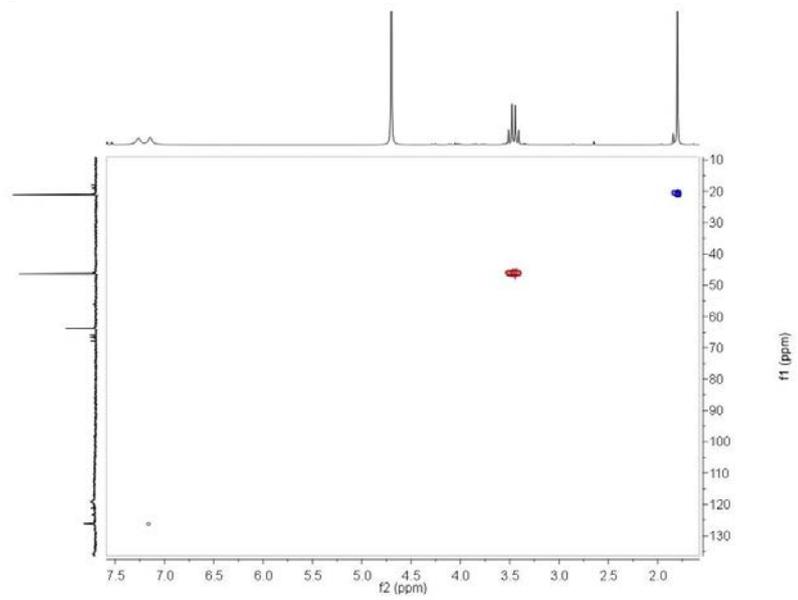


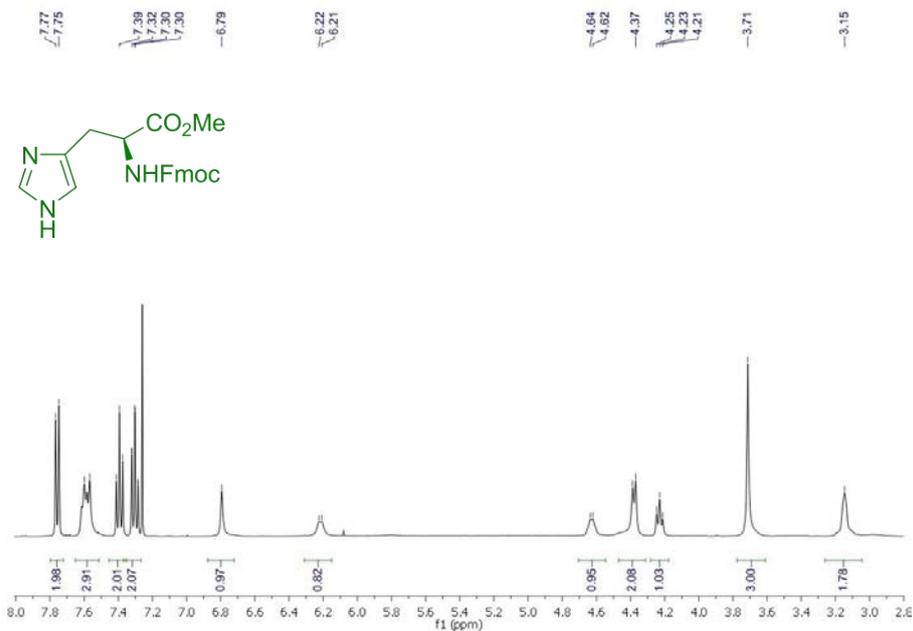
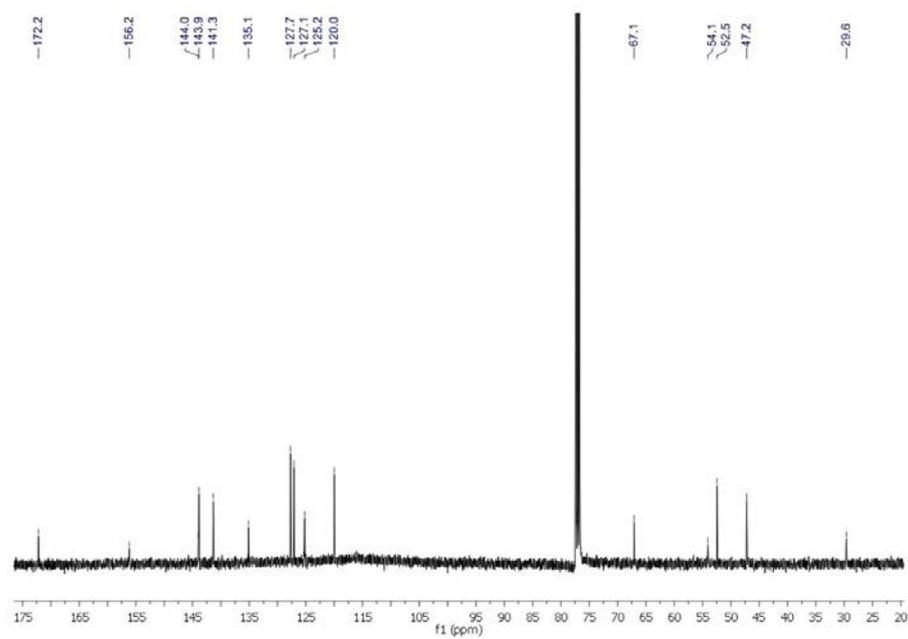
^1H RMN 400 MHz en D_2O  ^{13}C RMN 100 MHz en D_2O 

COSY en D₂O

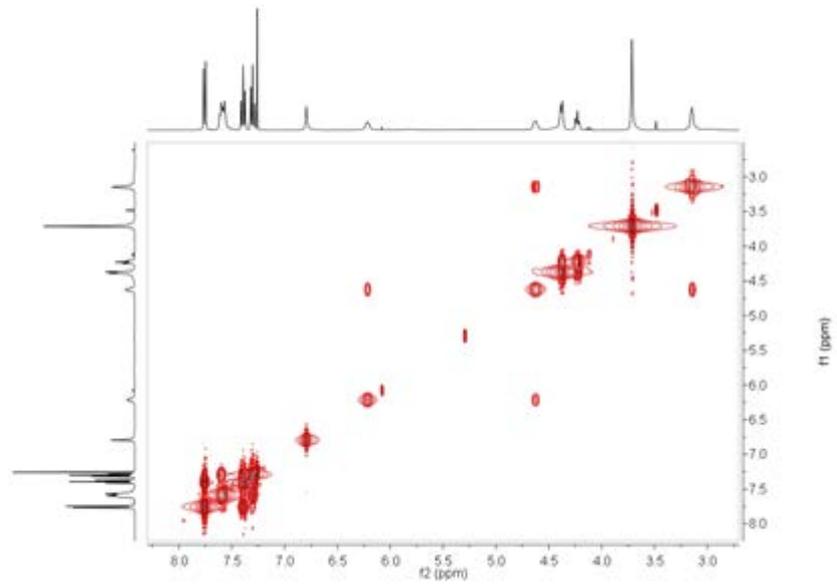


HSQC en D₂O

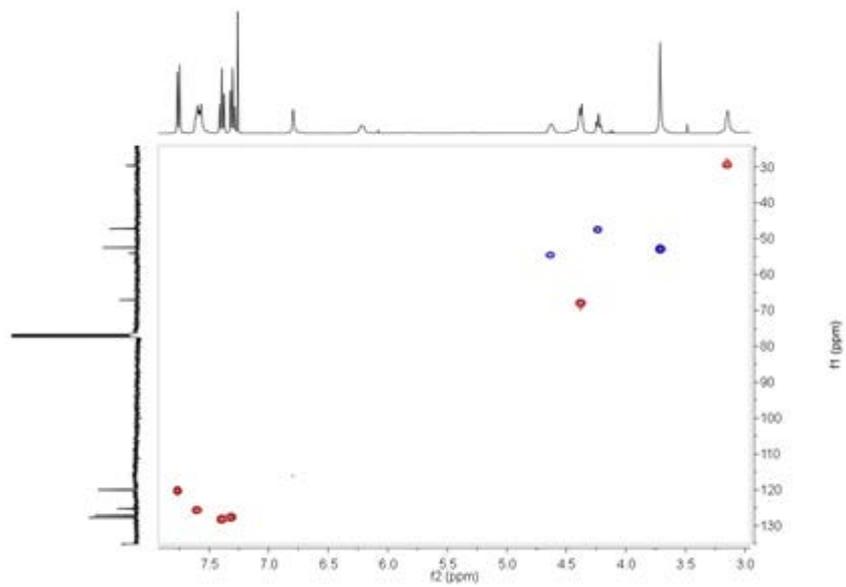


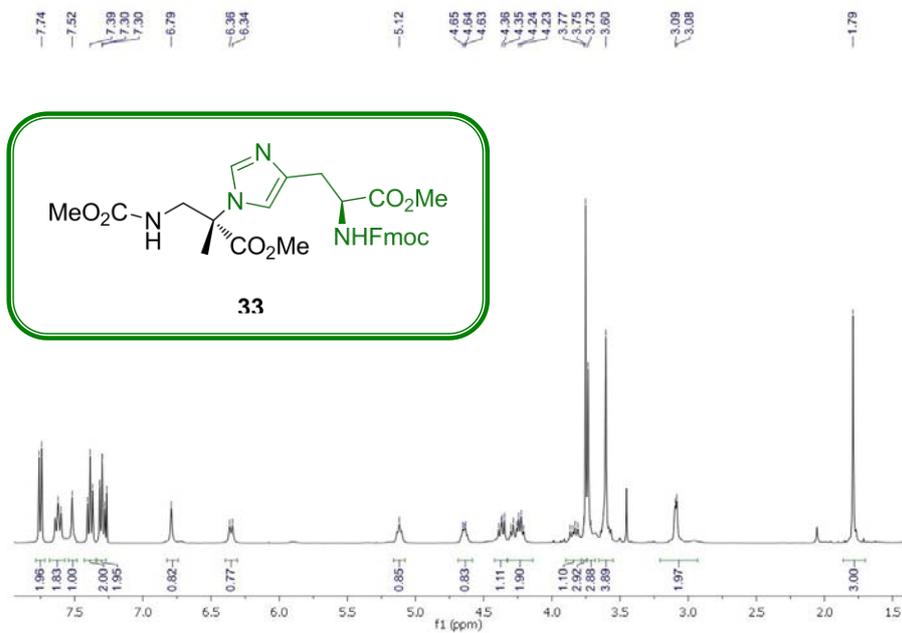
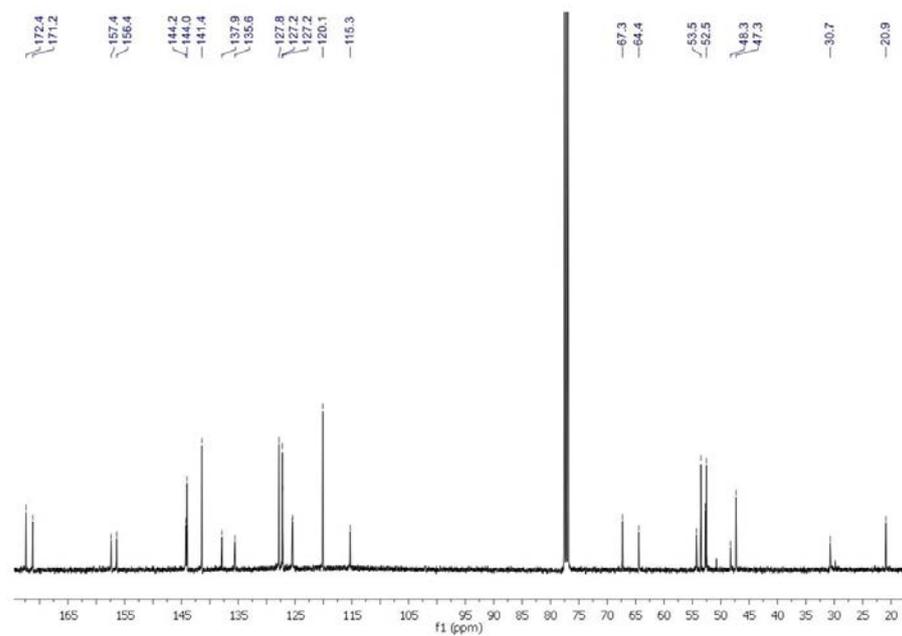
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

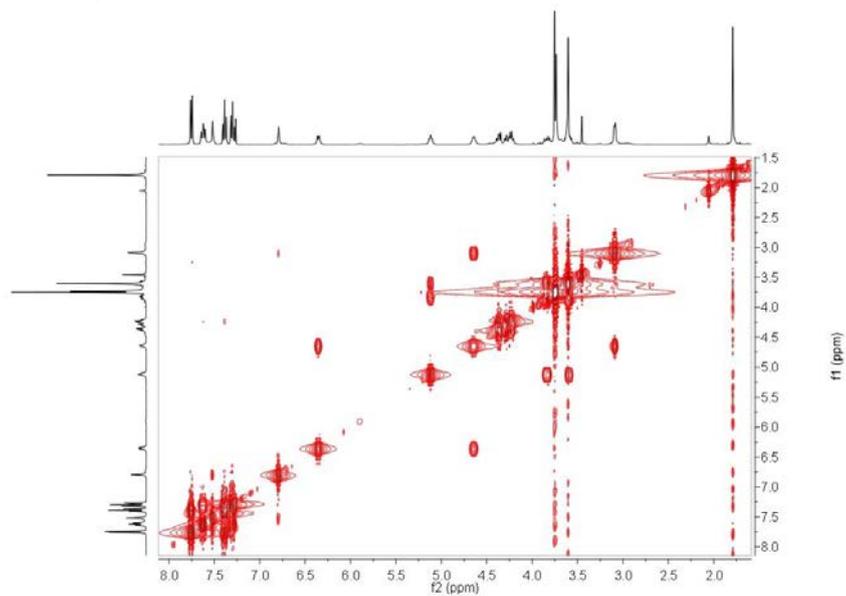


HSQC en CDCl_3

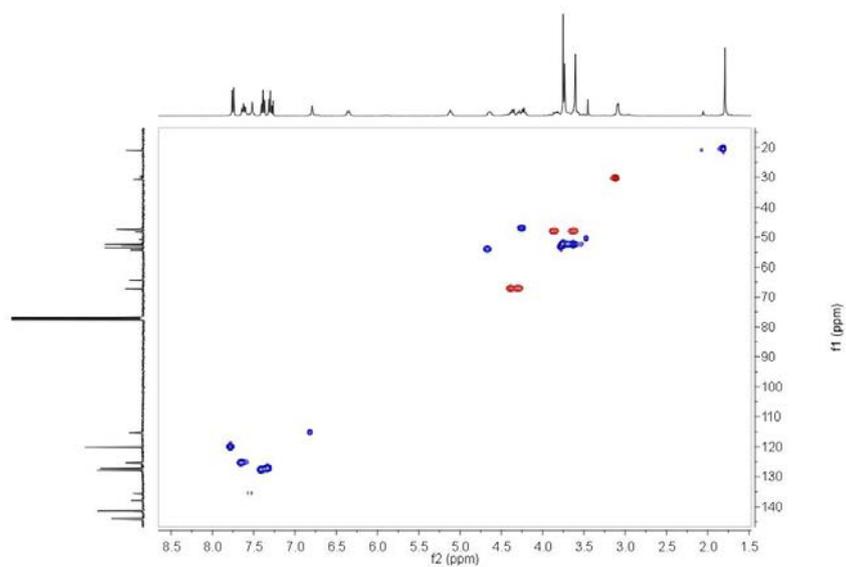


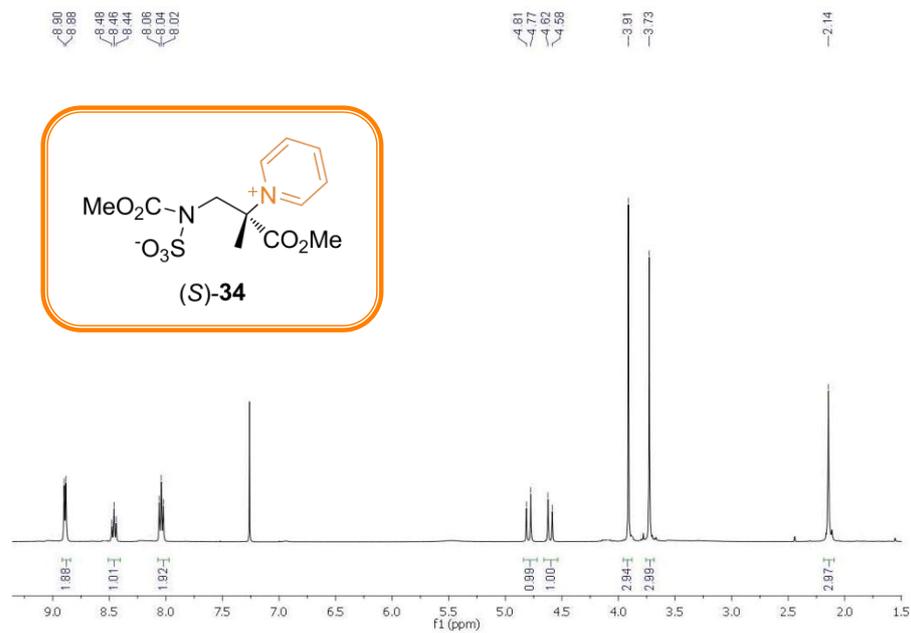
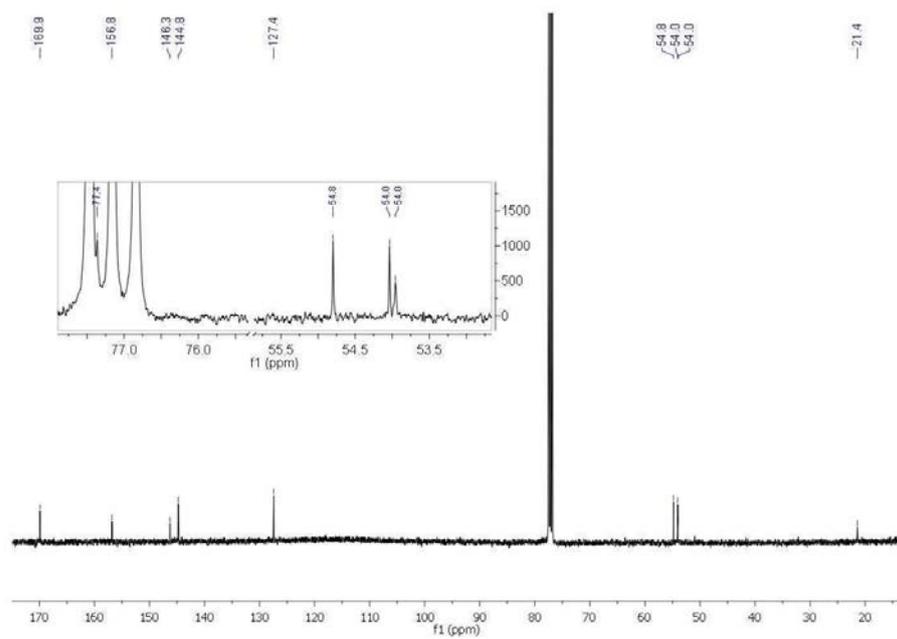
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

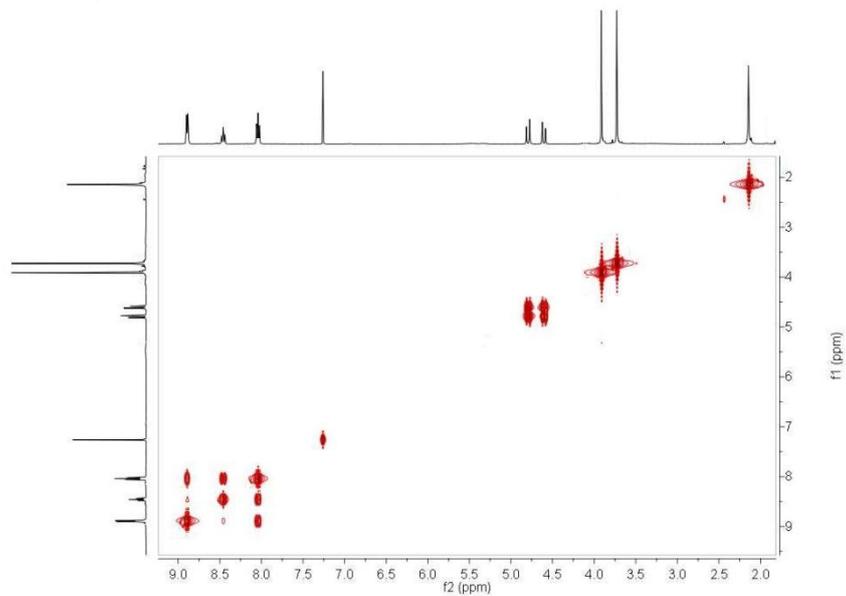


HSQC en CDCl_3

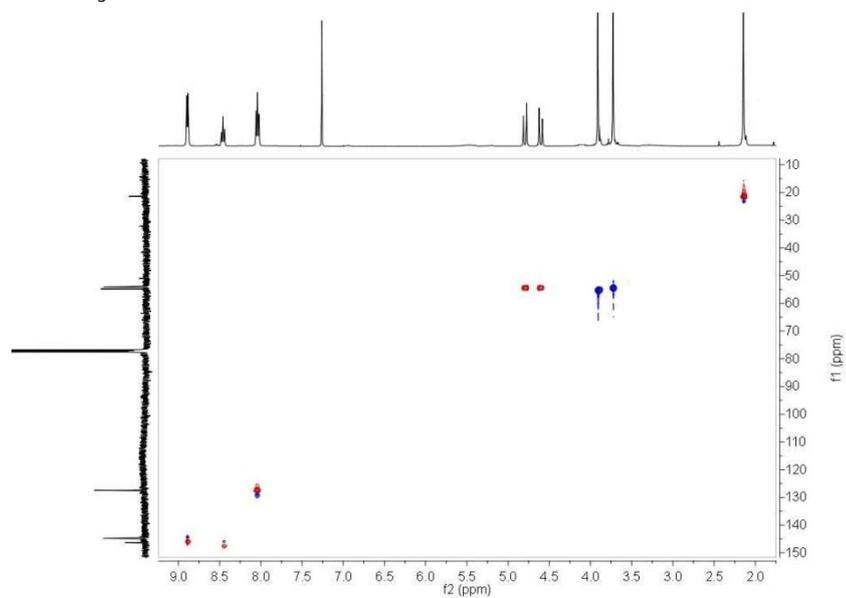


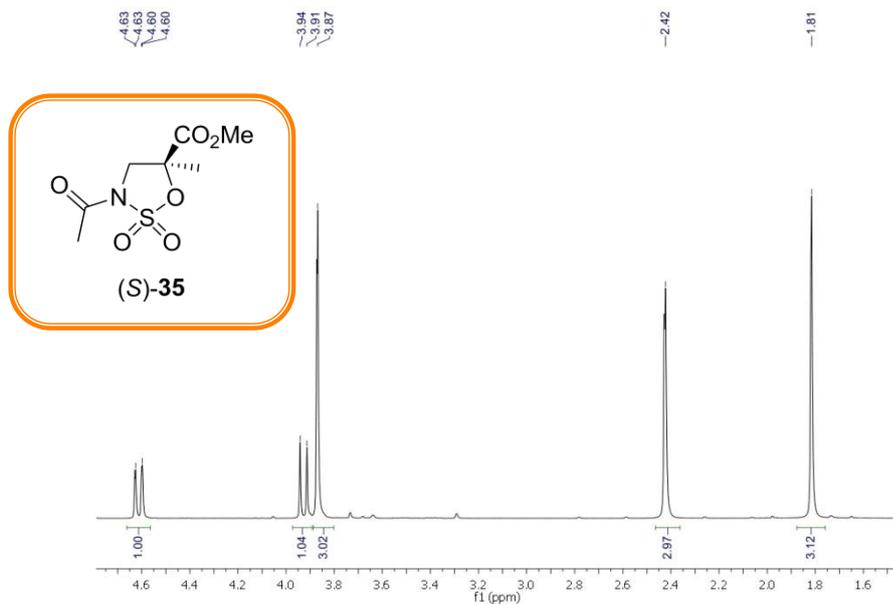
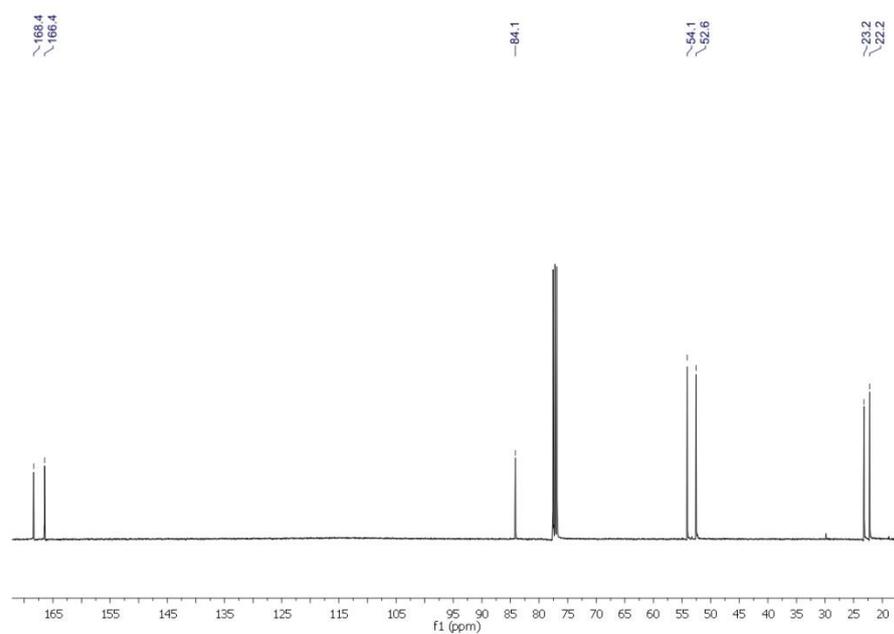
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

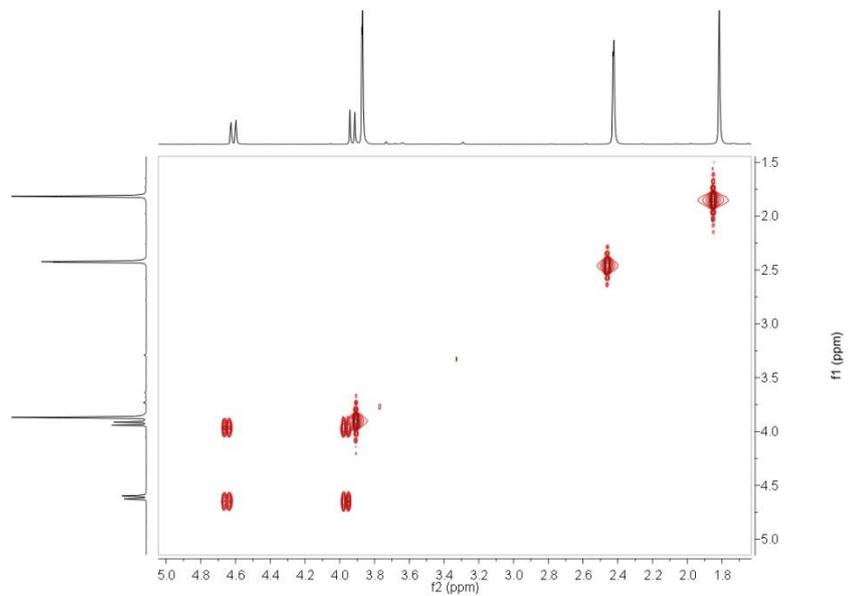


HSQC en CDCl_3

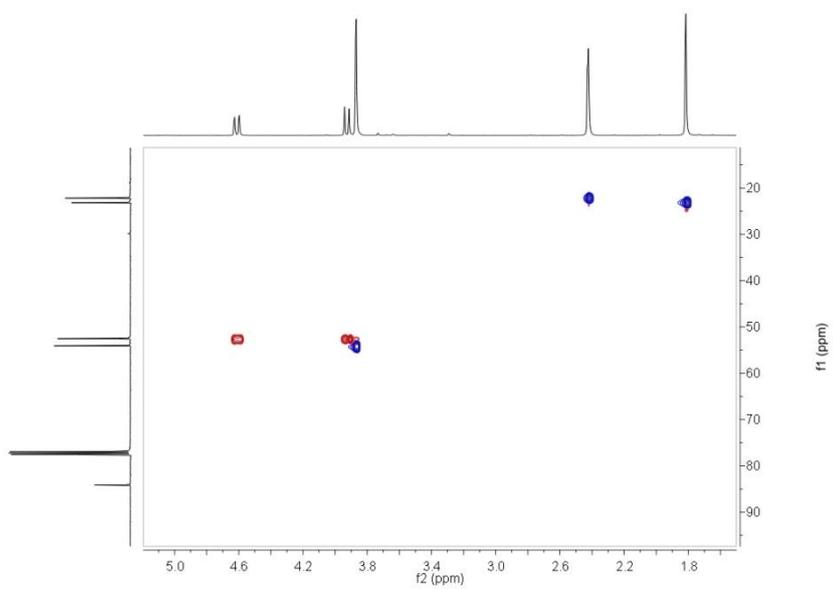


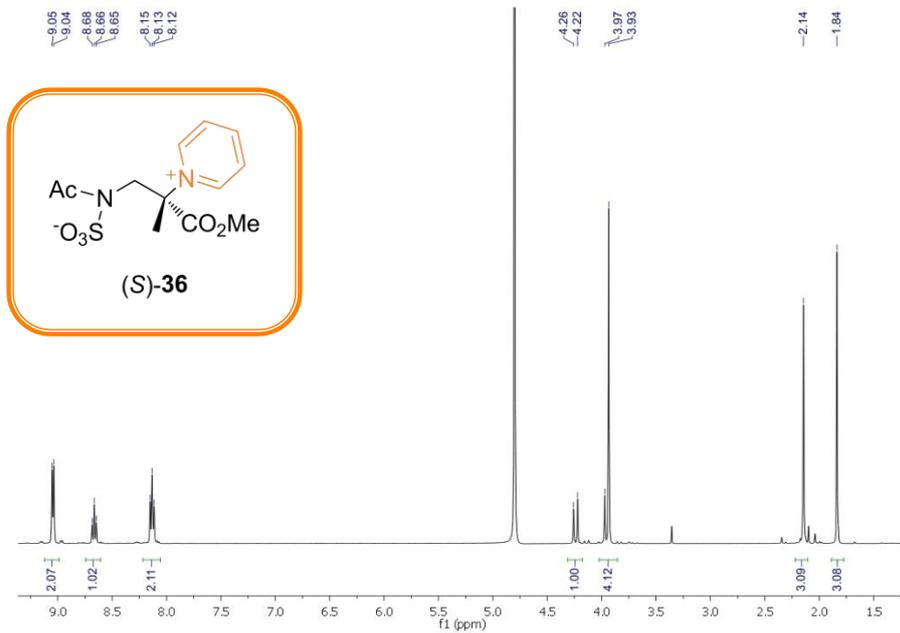
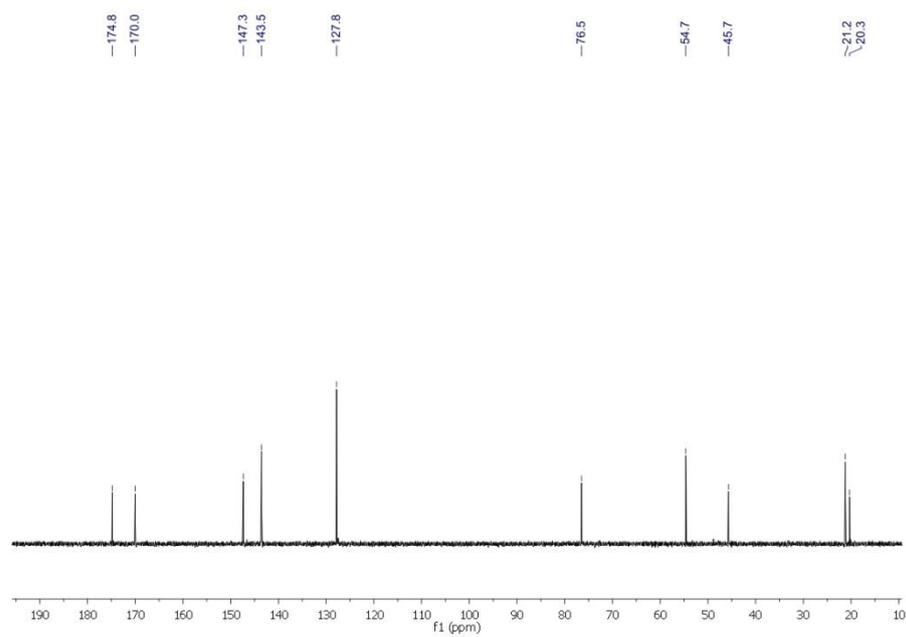
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

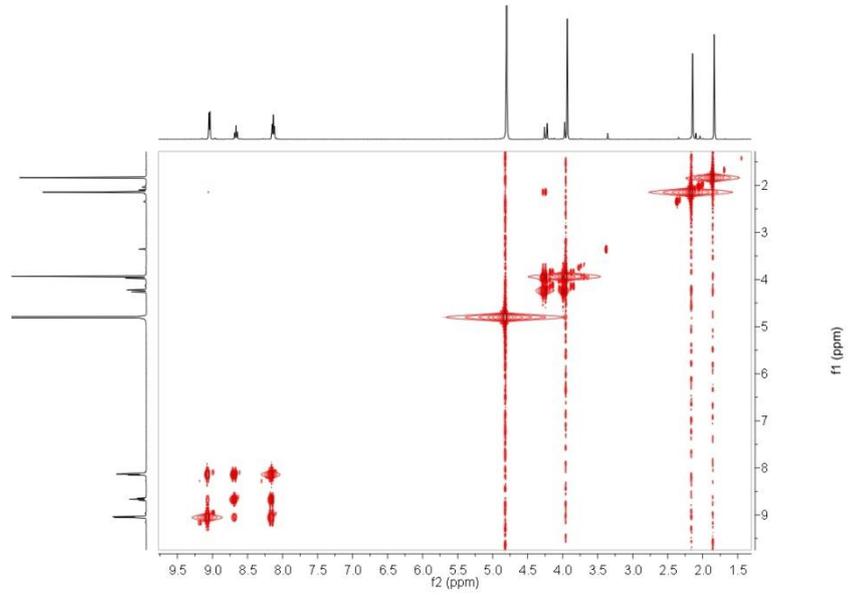


HSQC en CDCl_3

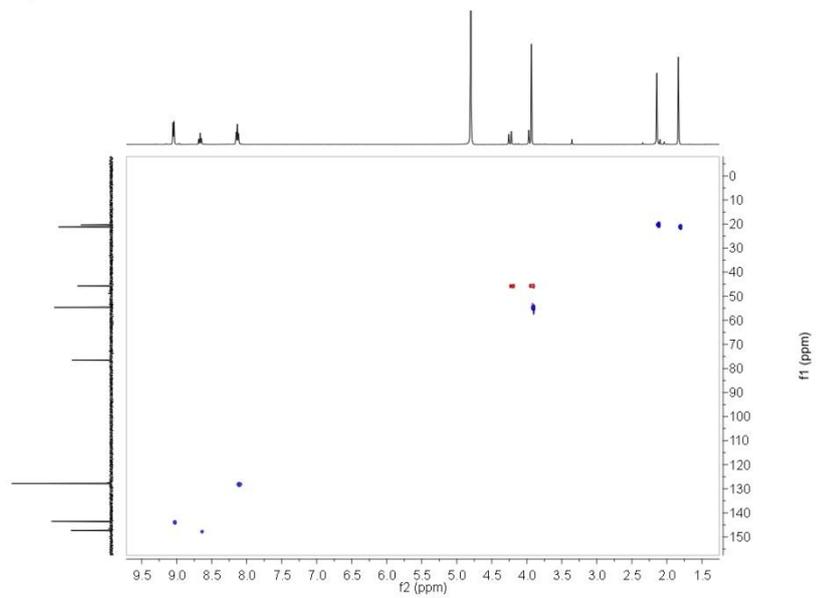


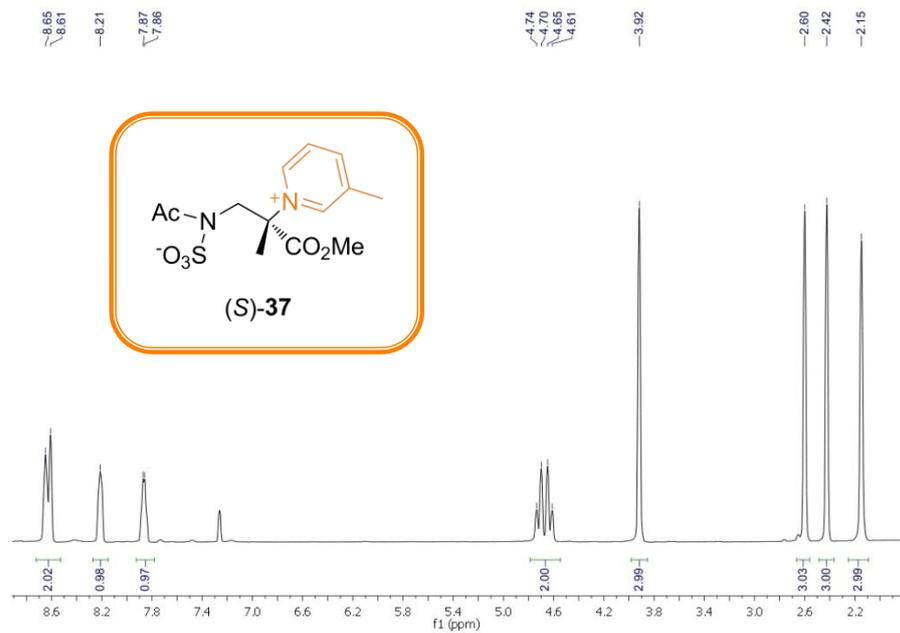
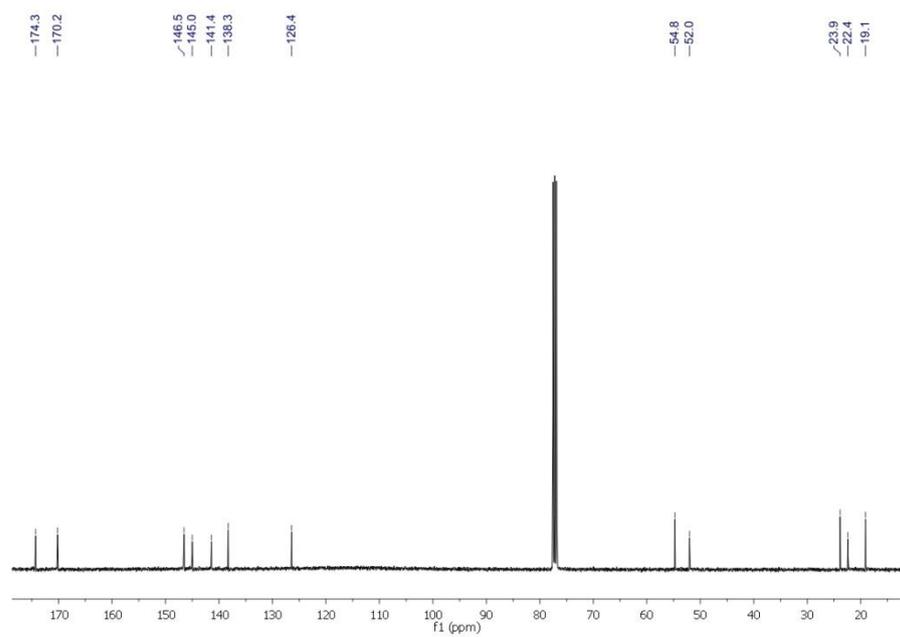
^1H RMN 400 MHz en D_2O  ^{13}C RMN 100 MHz en D_2O 

COSY en D₂O

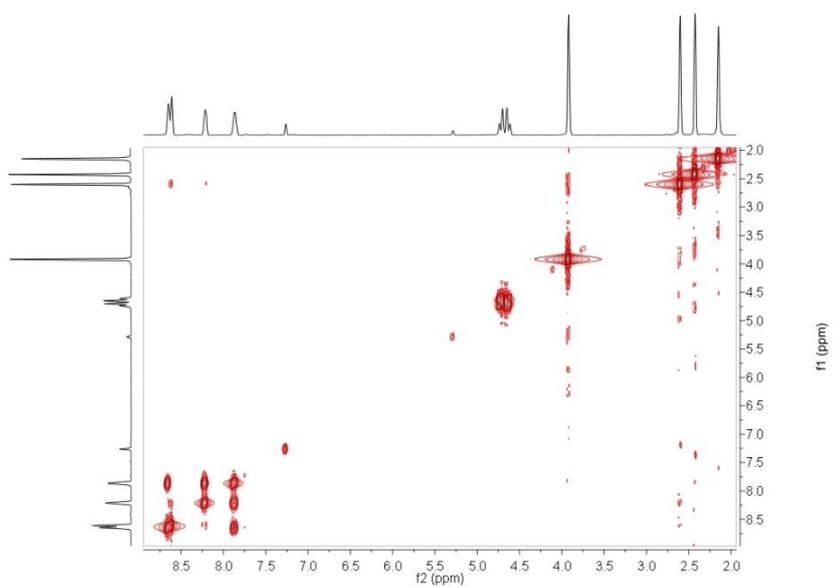


HSQC en D₂O

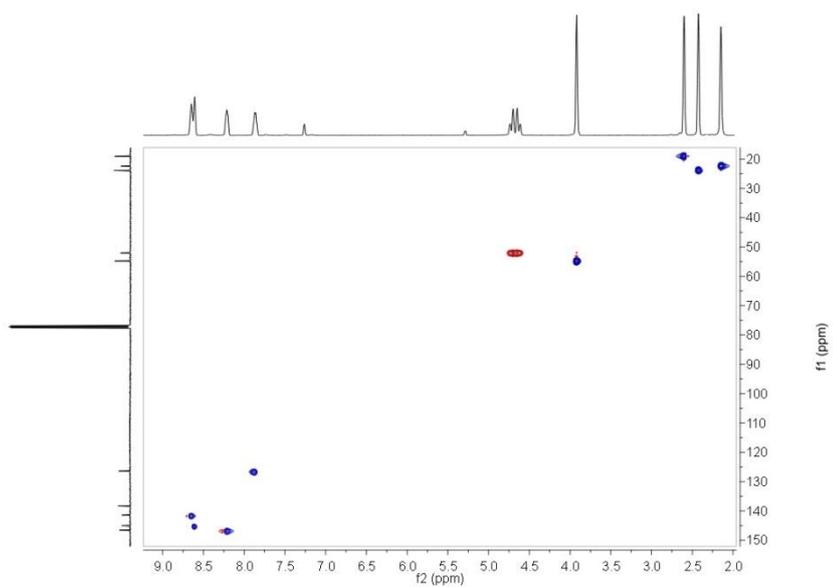


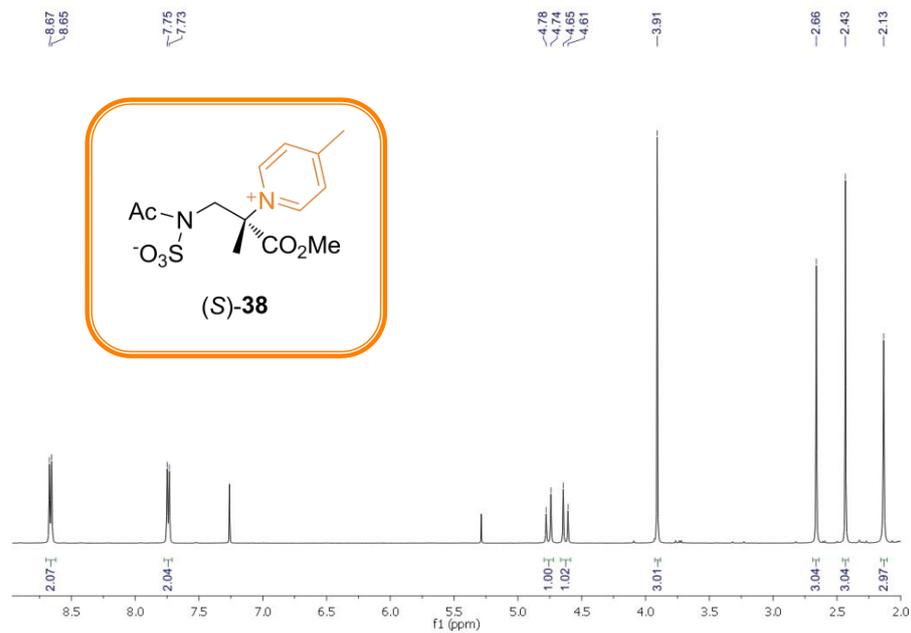
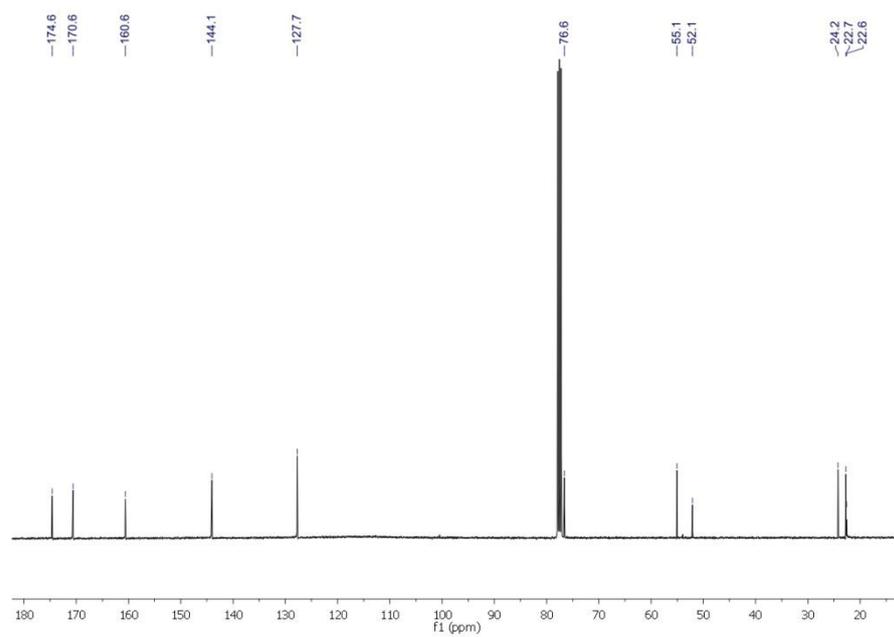
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl₃

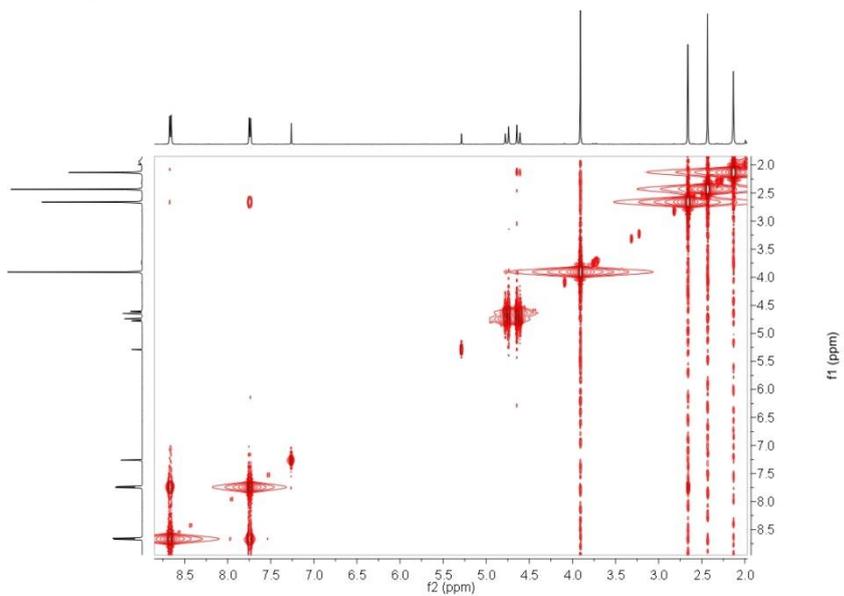


HSQC en CDCl₃

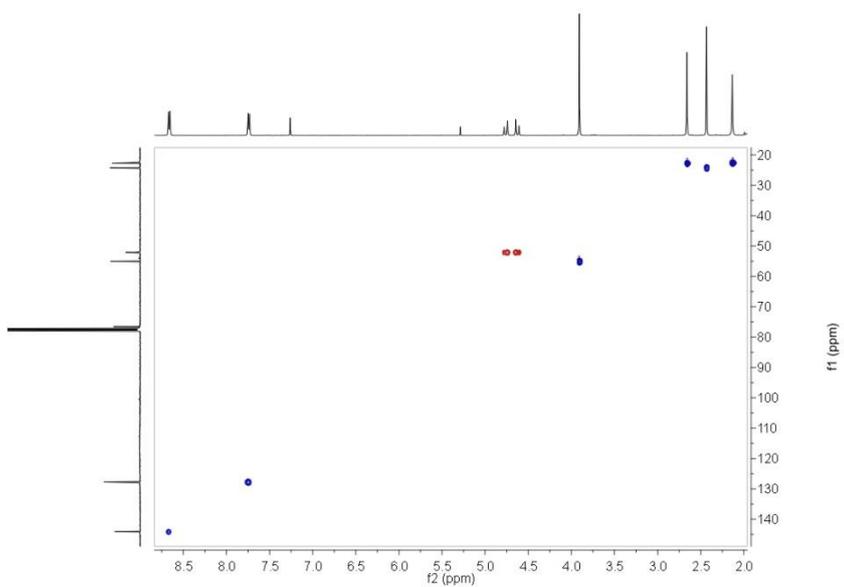


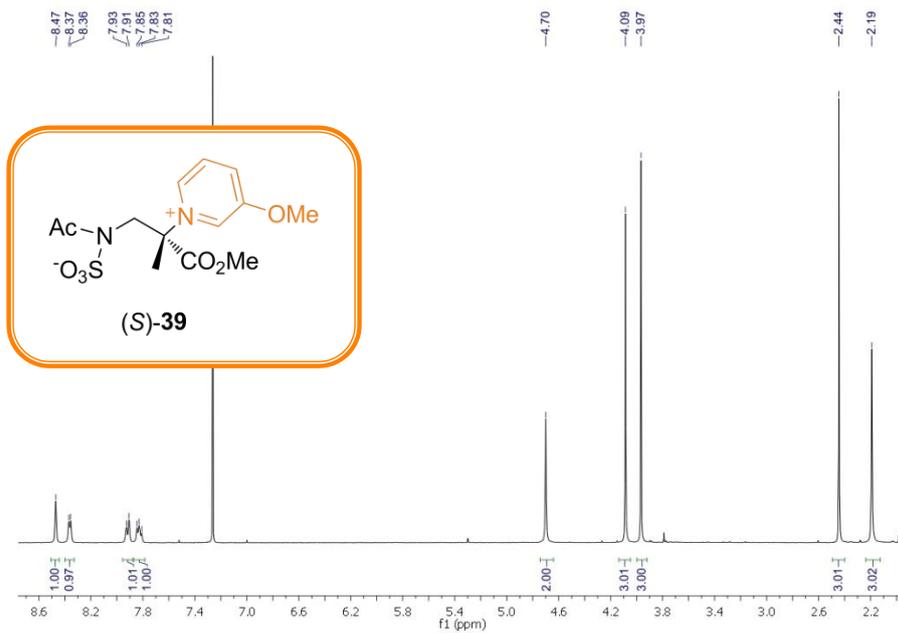
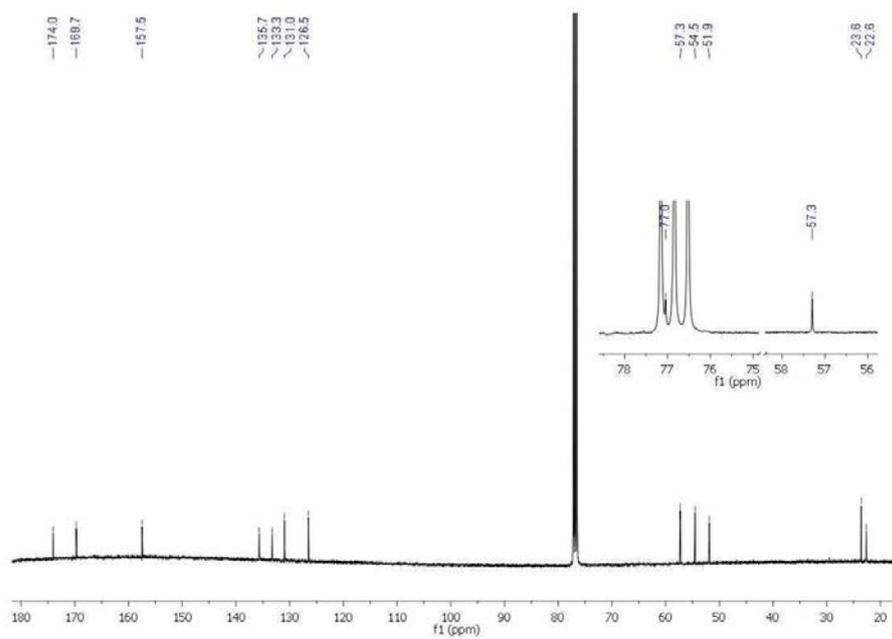
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

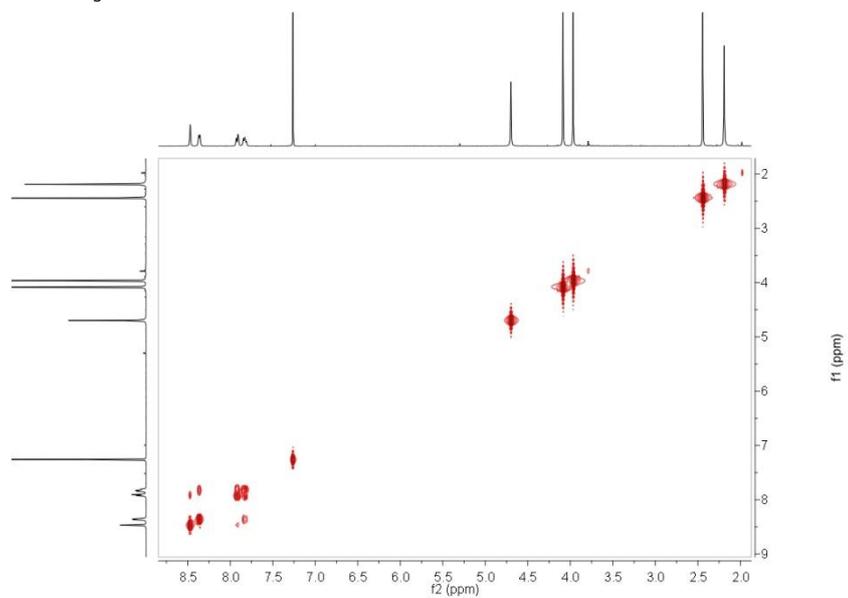


HSQC en CDCl_3

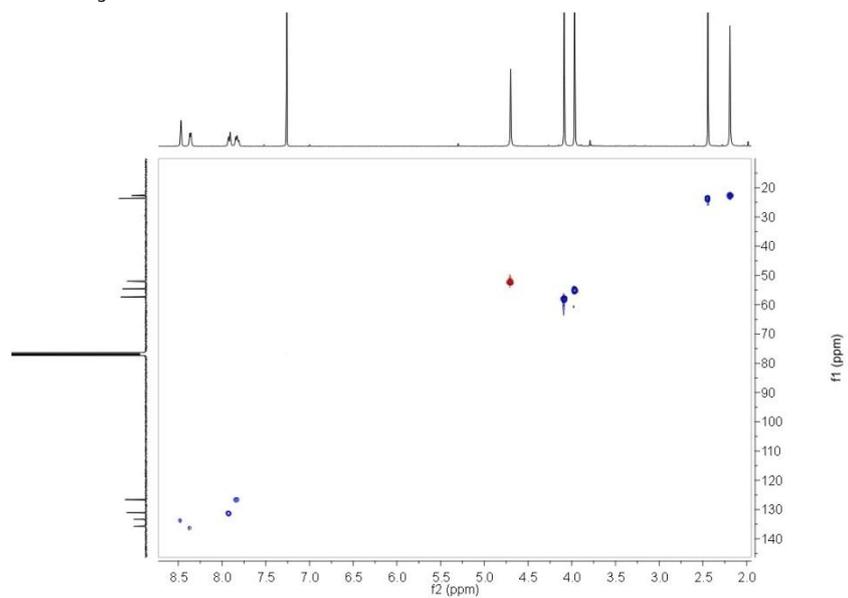


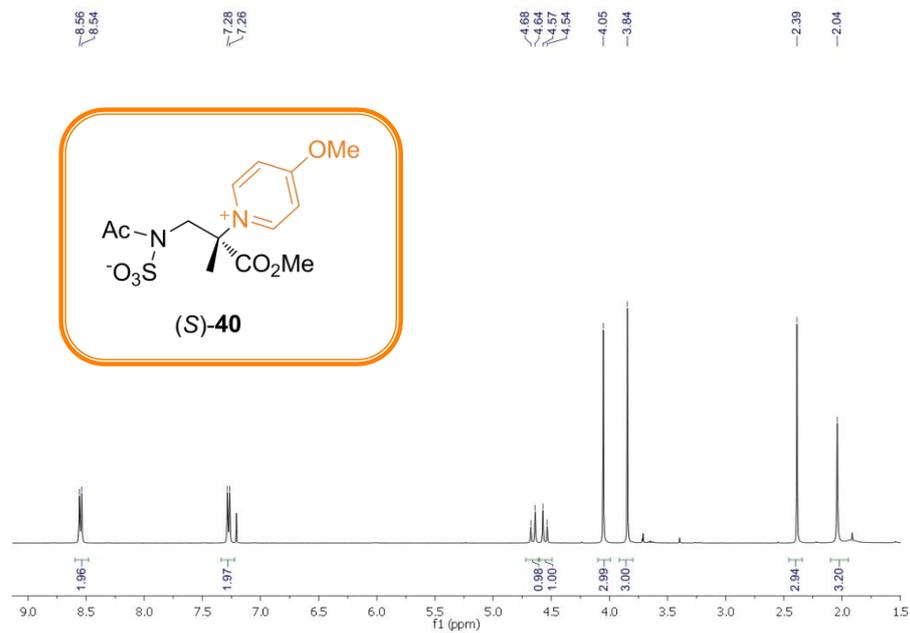
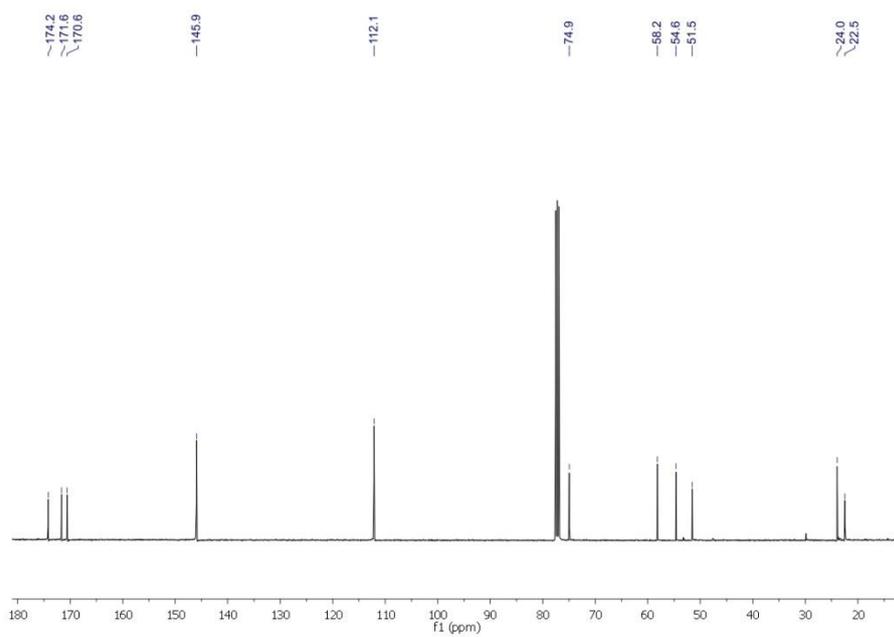
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

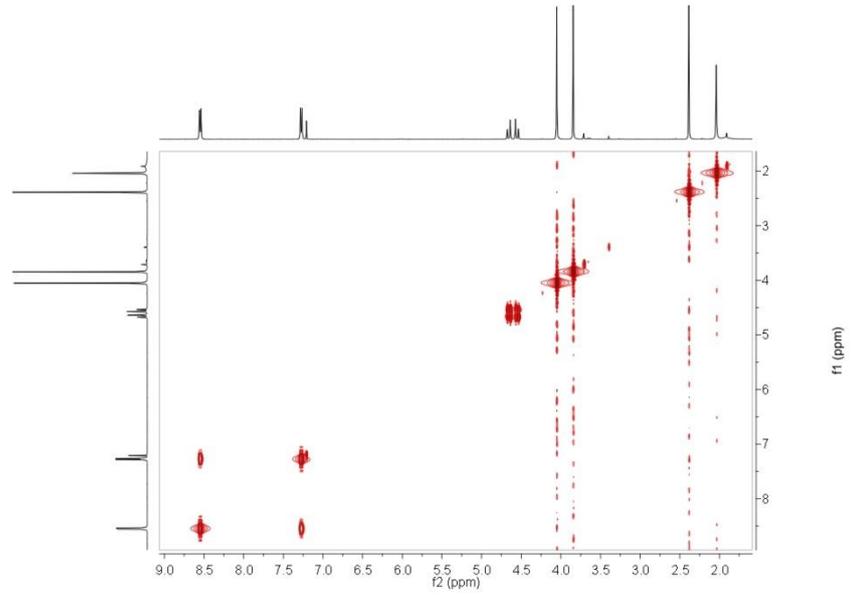


HSQC en CDCl_3

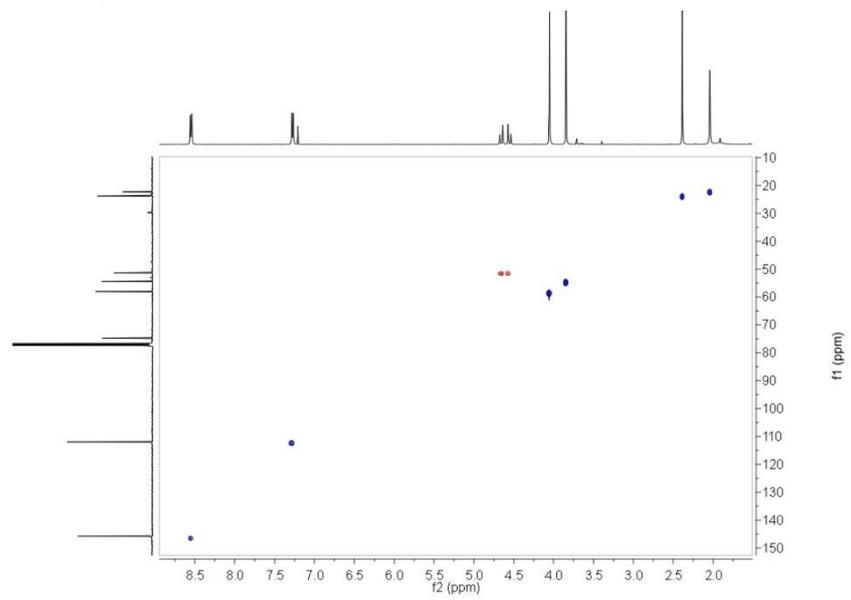


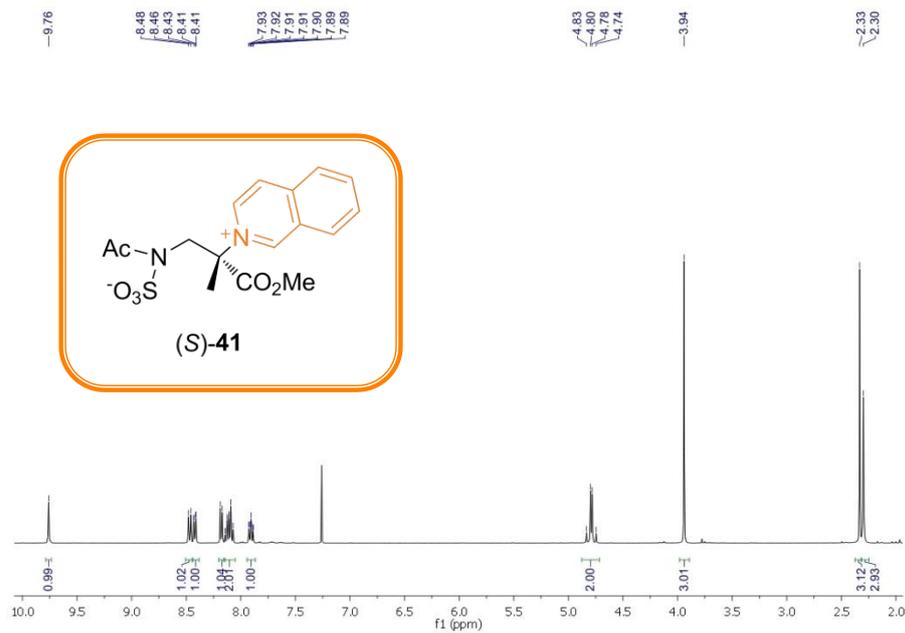
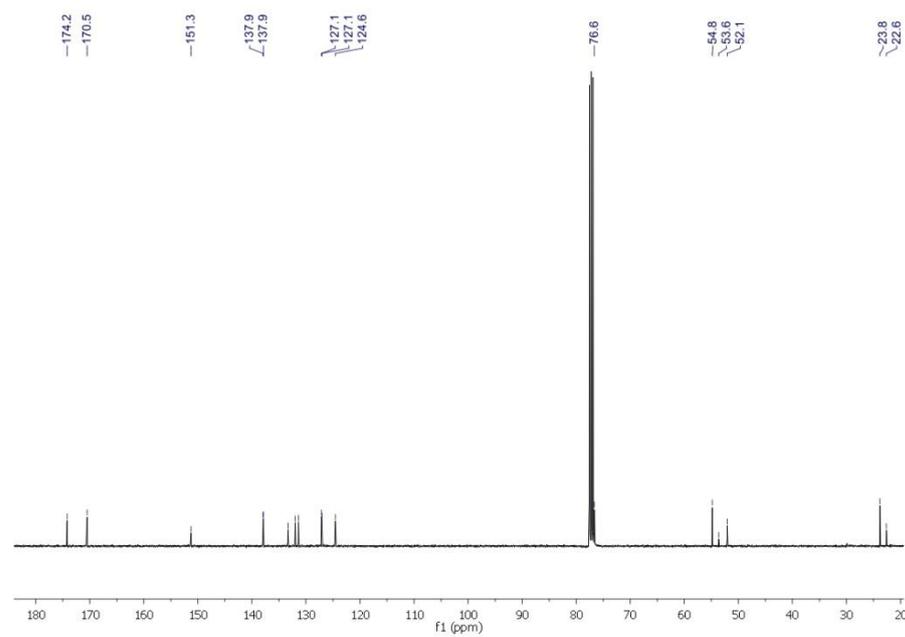
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

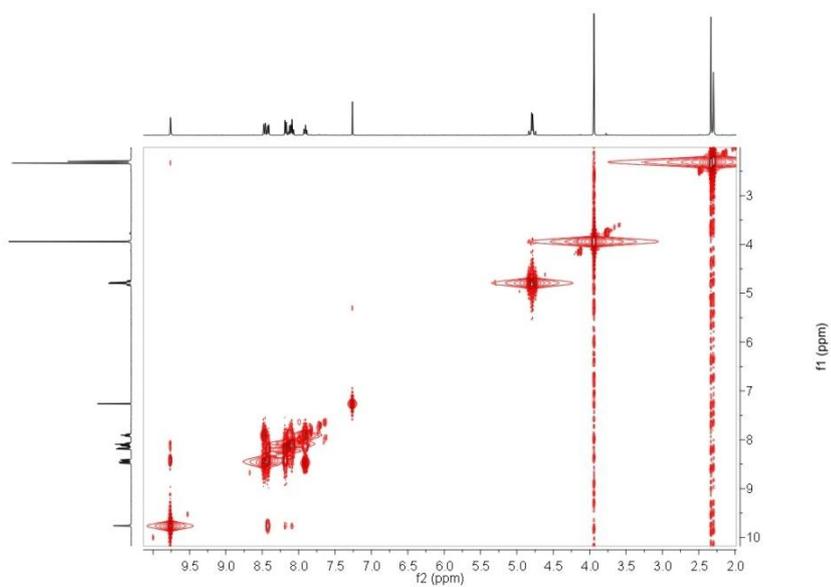


HSQC en CDCl_3

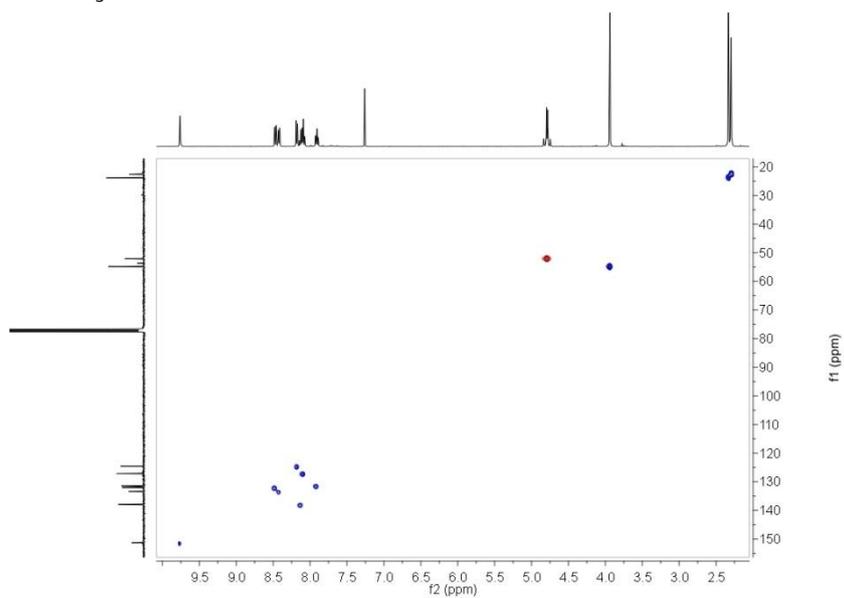


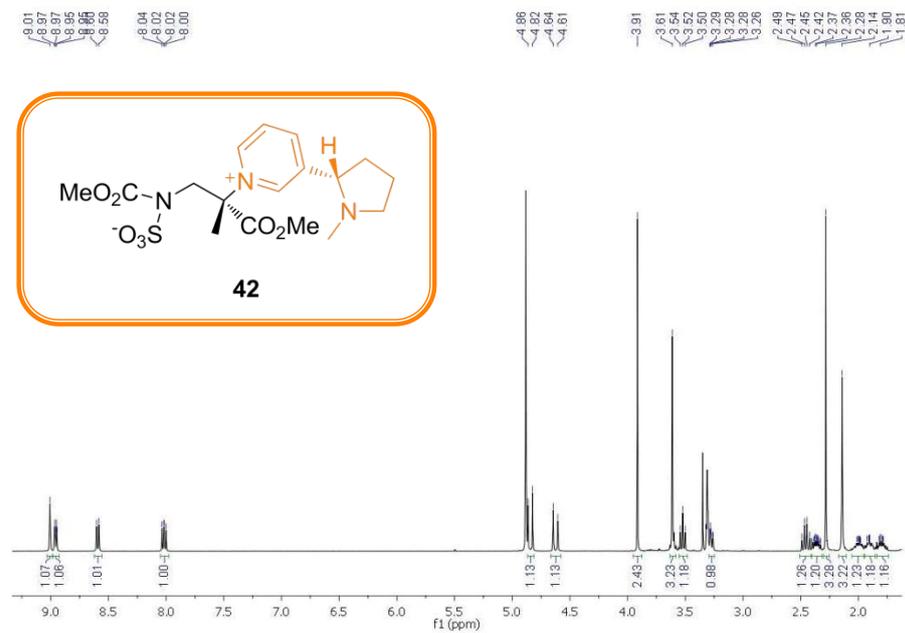
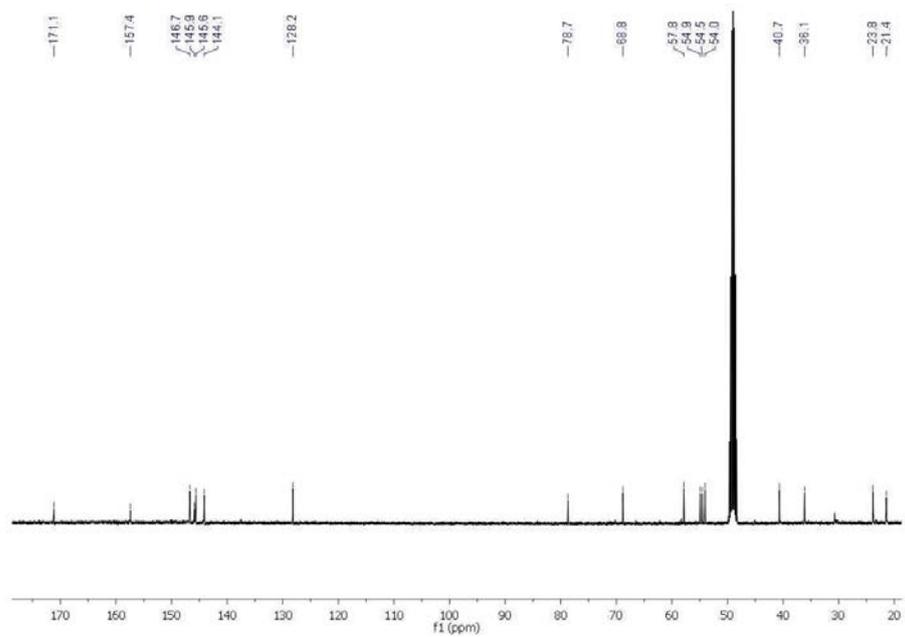
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

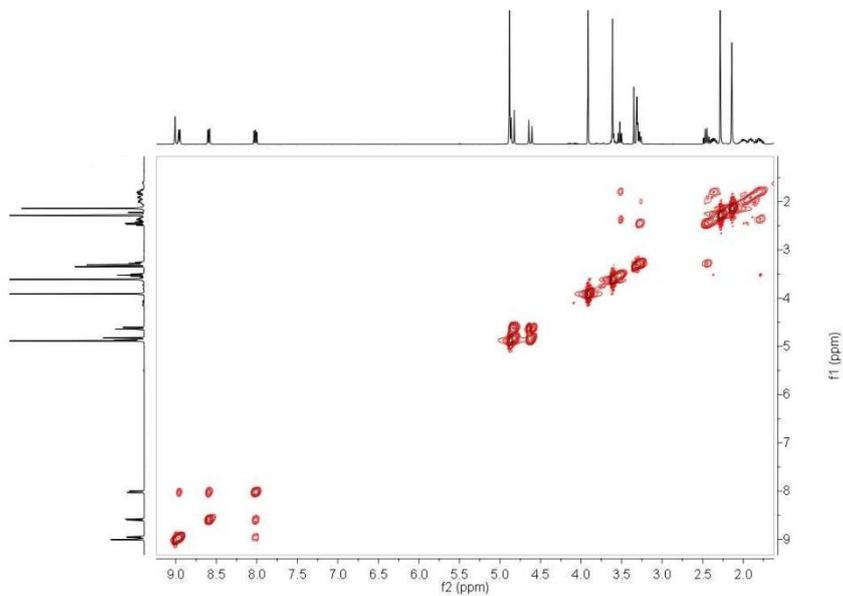


HSQC en CDCl_3

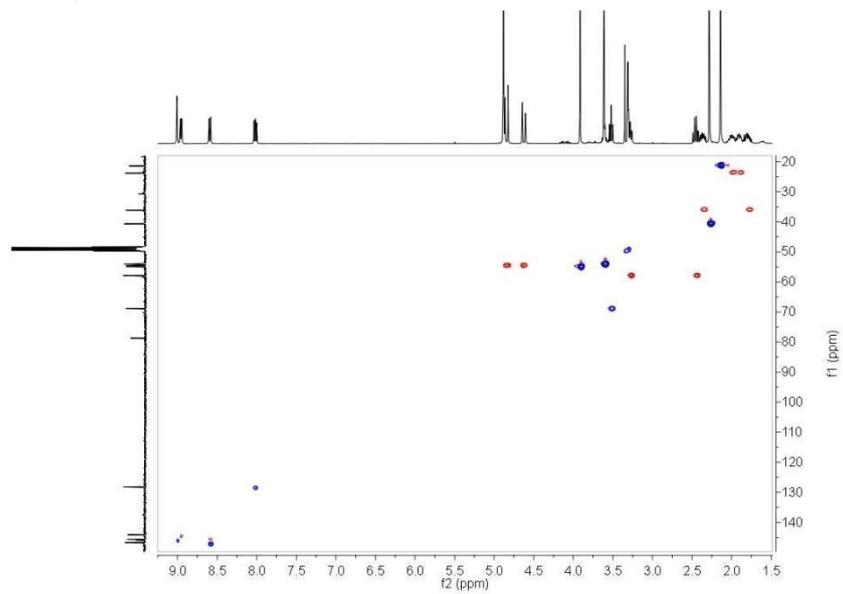


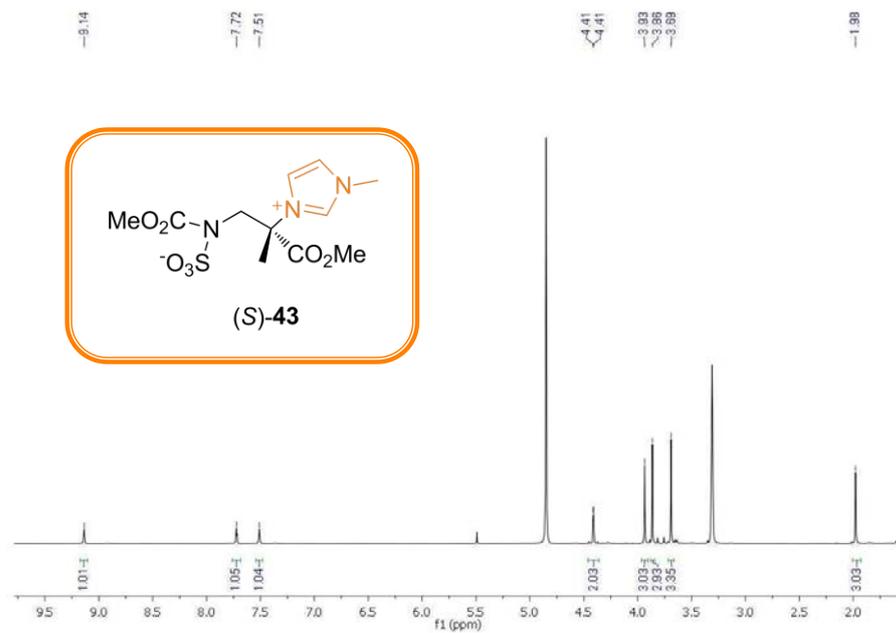
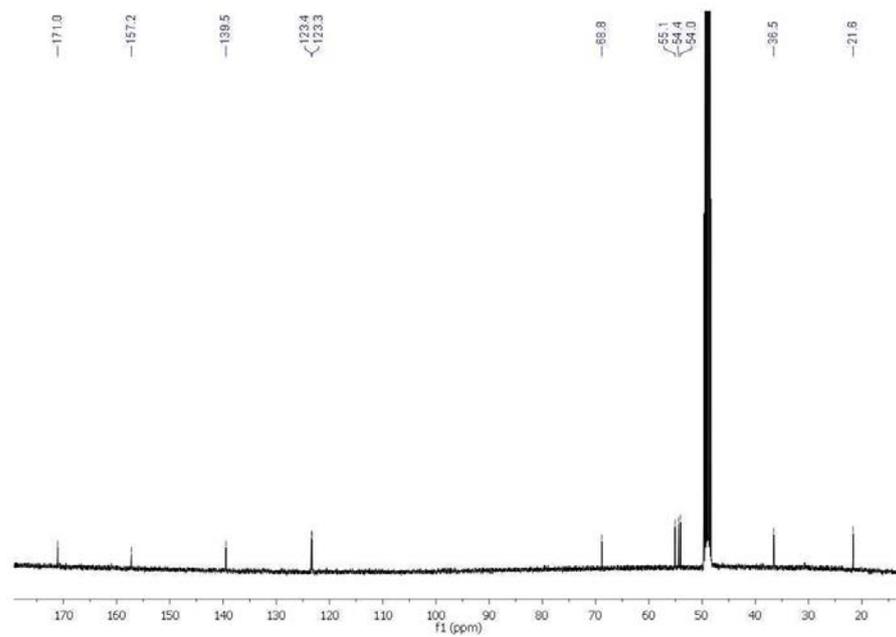
^1H RMN 400 MHz en CD_3OD  ^{13}C RMN 100 MHz en CD_3OD 

COSY en CD₃OD

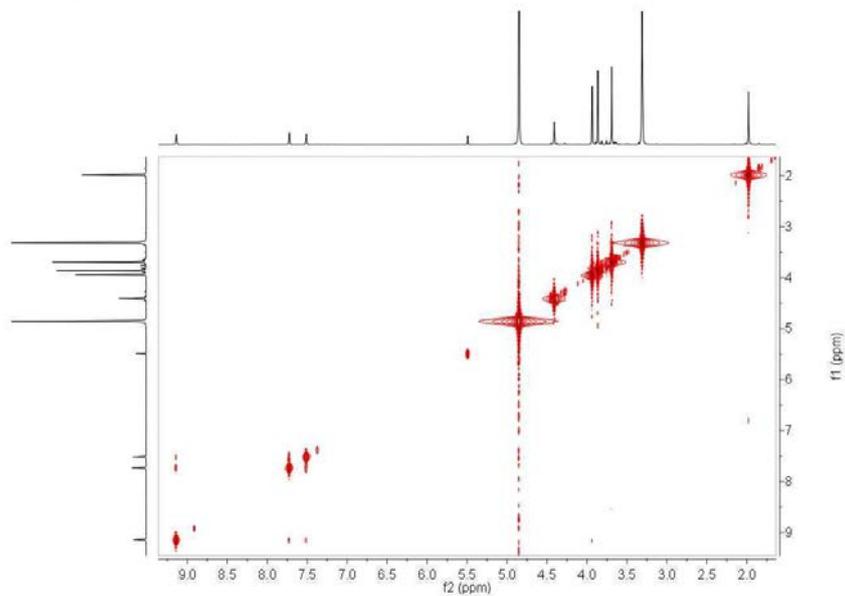


HSQC en CD₃OD

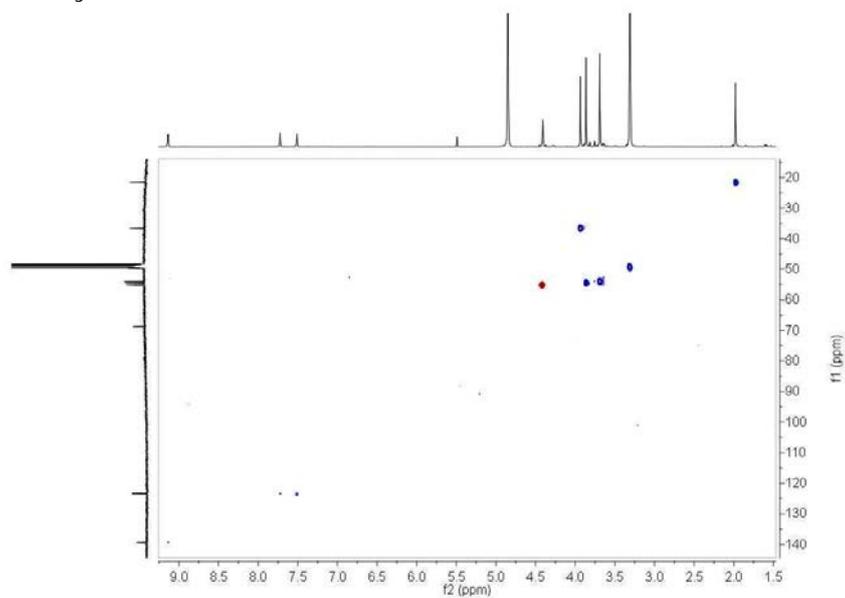


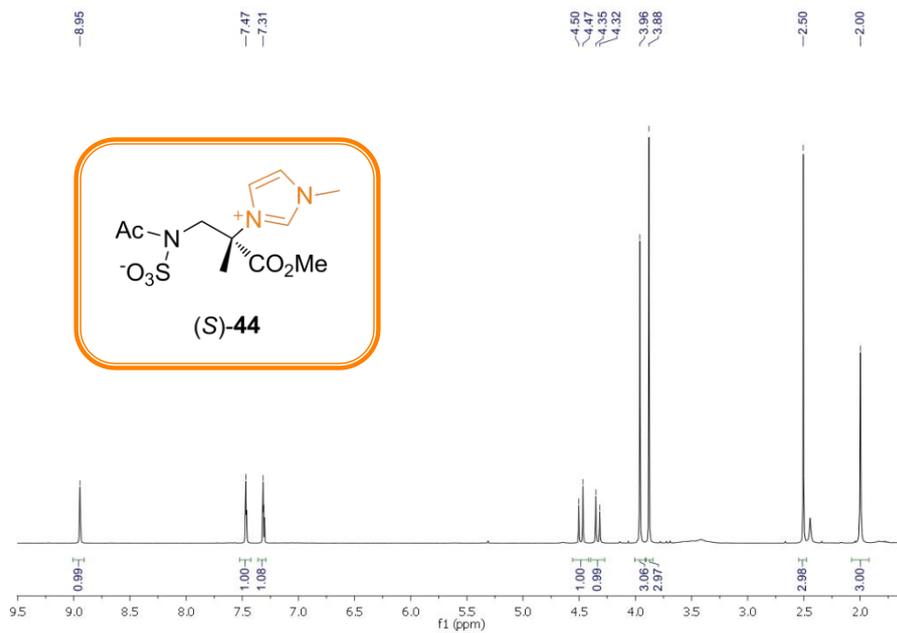
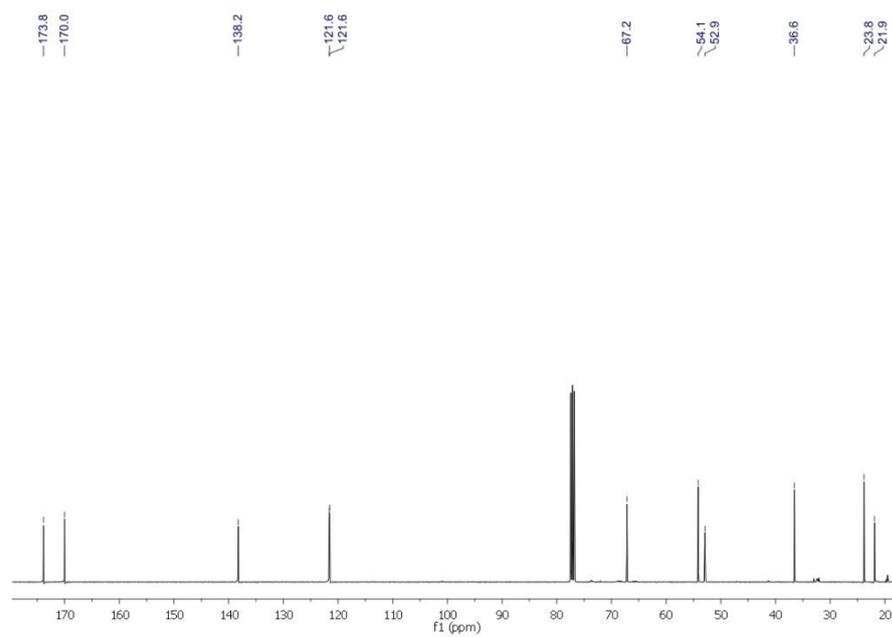
^1H RMN 400 MHz en CD_3OD  ^{13}C RMN 100 MHz en CD_3OD 

COSY en CD₃OD

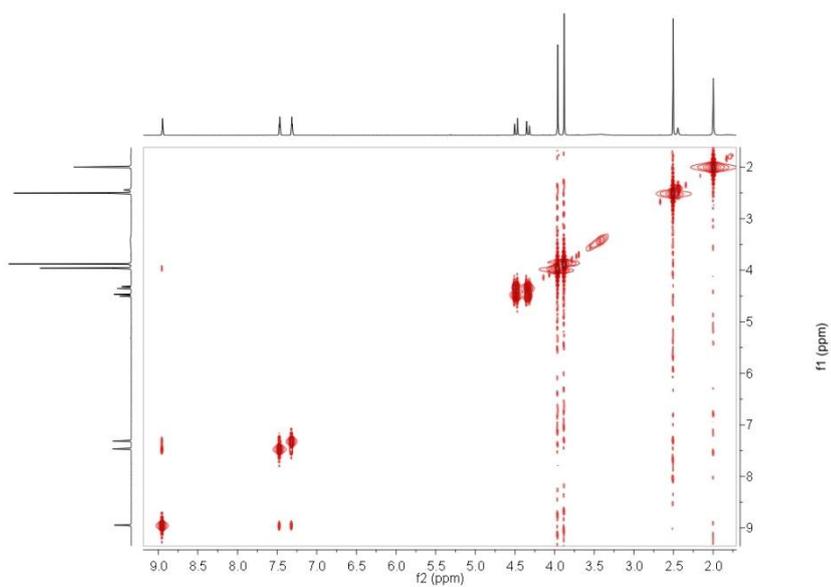


HSQC en CD₃OD

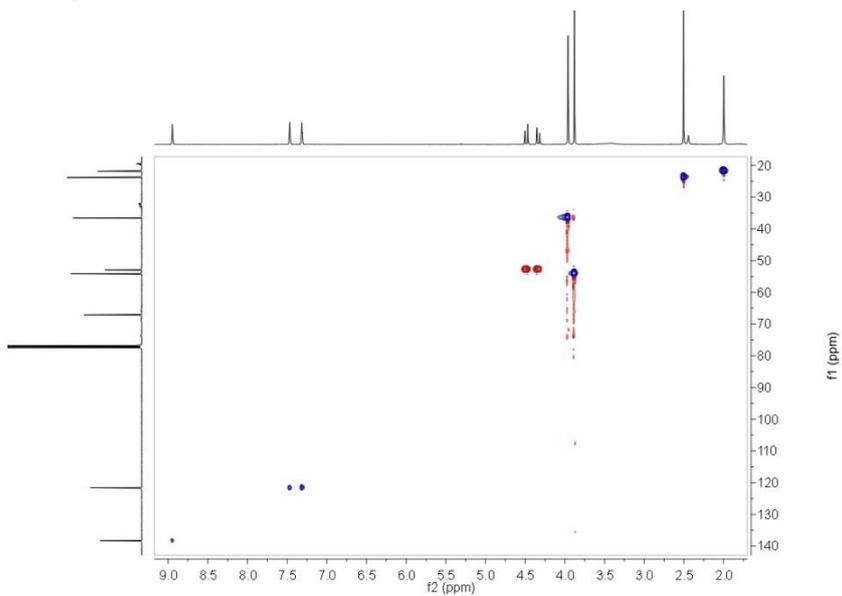


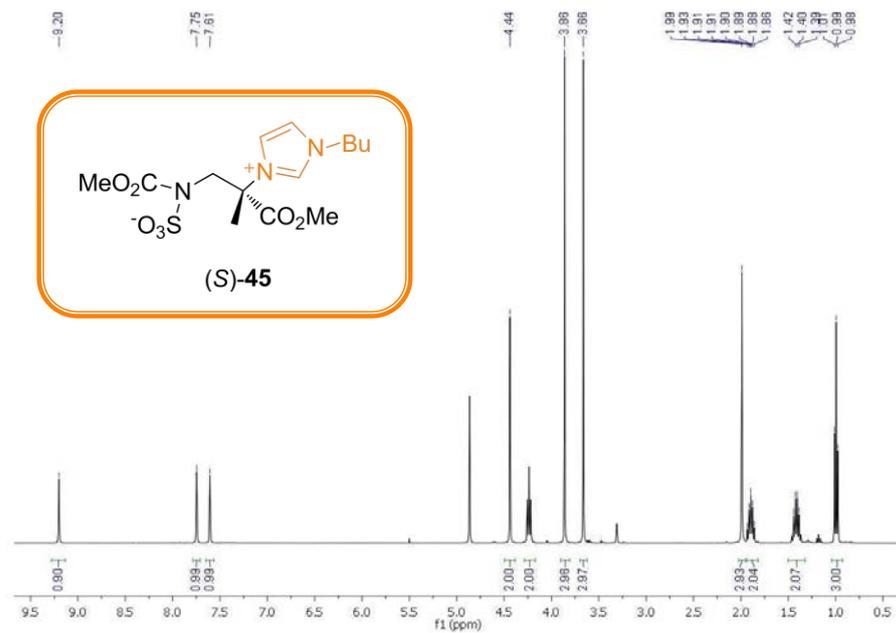
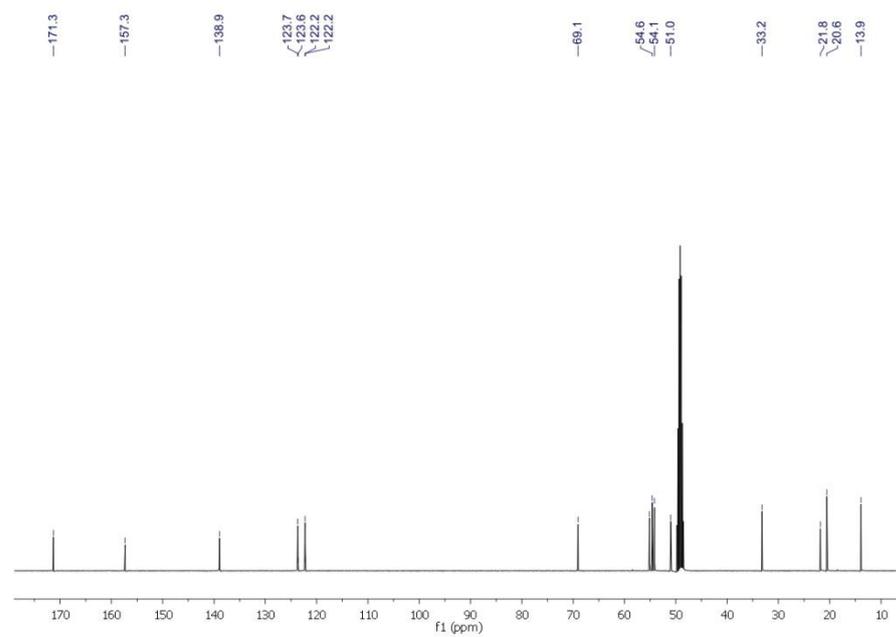
^1H RMN 400 MHz en CD_3OD  ^{13}C RMN 100 MHz en CD_3OD 

COSY en CD₃OD

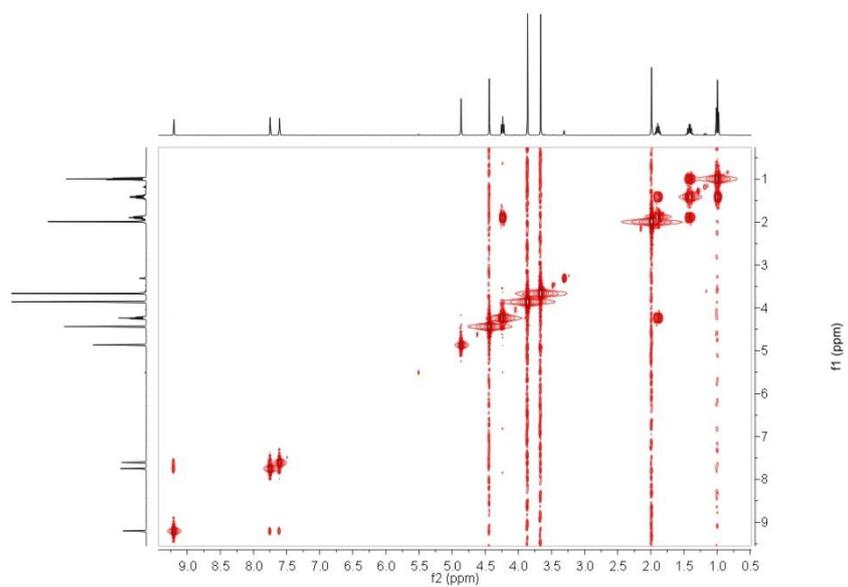


HSQC en CD₃OD

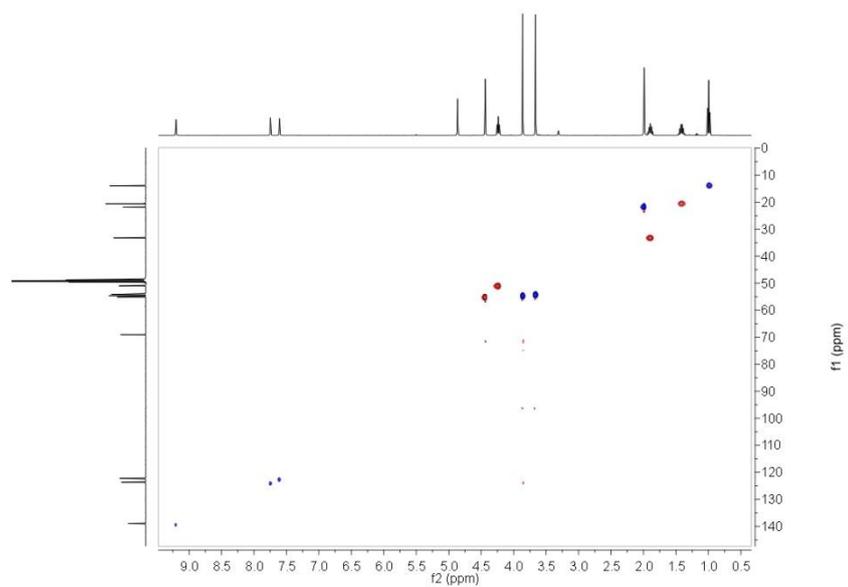


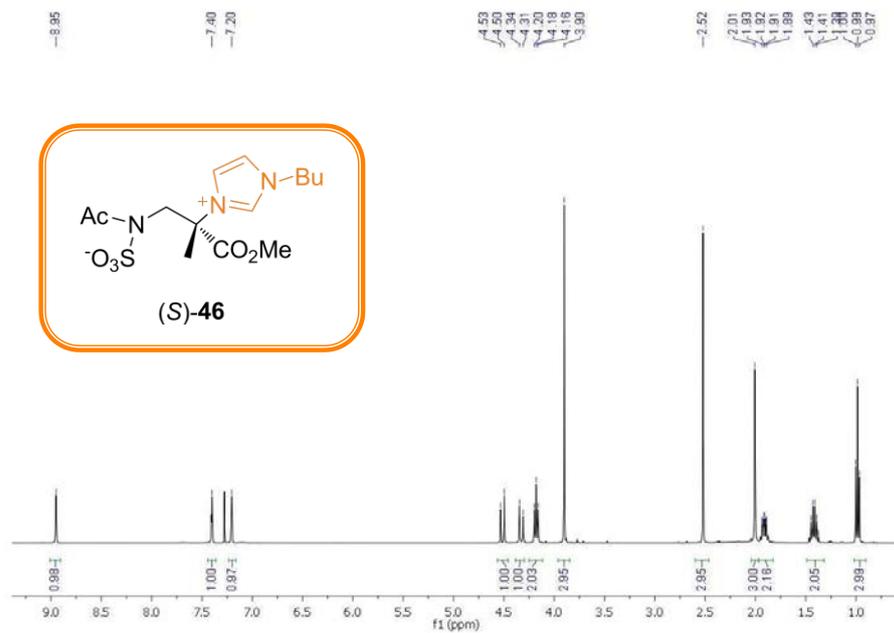
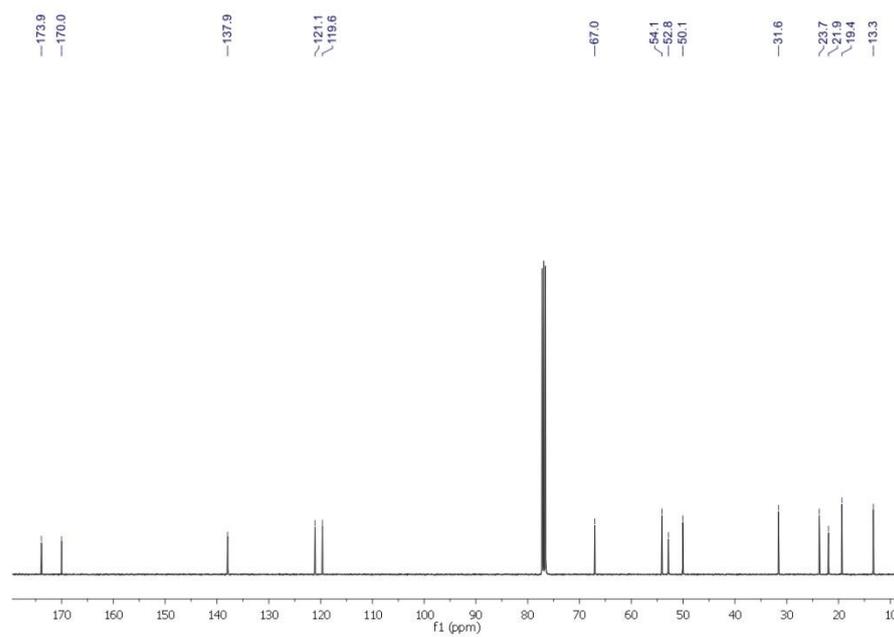
^1H RMN 400 MHz en CD_3OD  ^{13}C RMN 100 MHz en CD_3OD 

COSY en CD₃OD

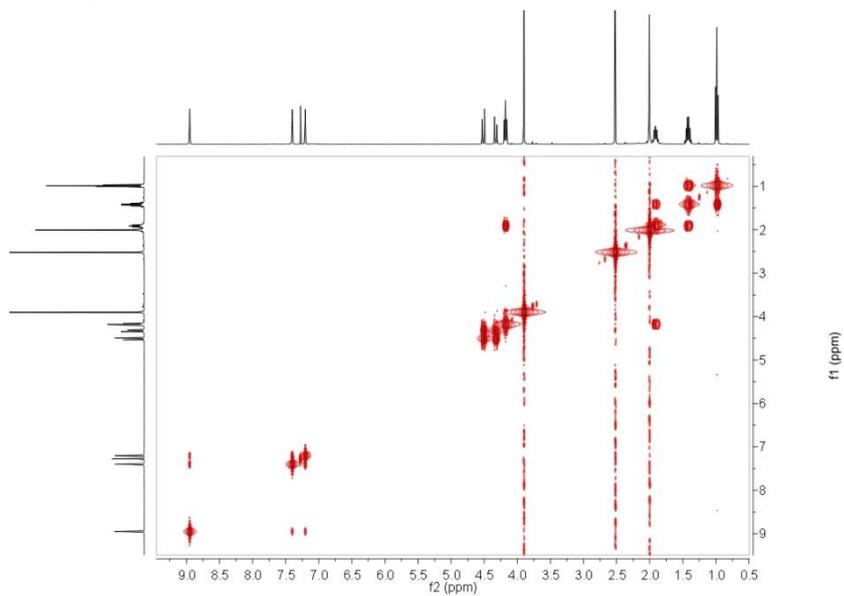


HSQC en CD₃OD

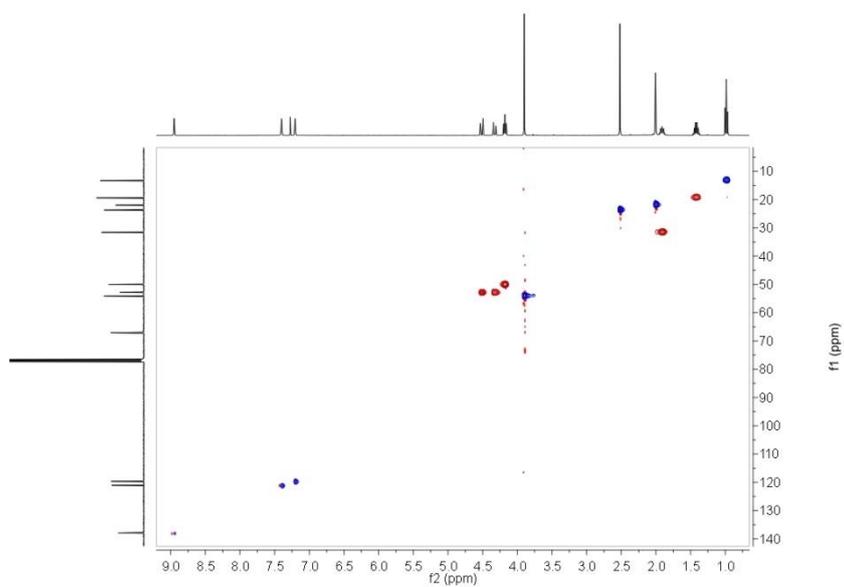


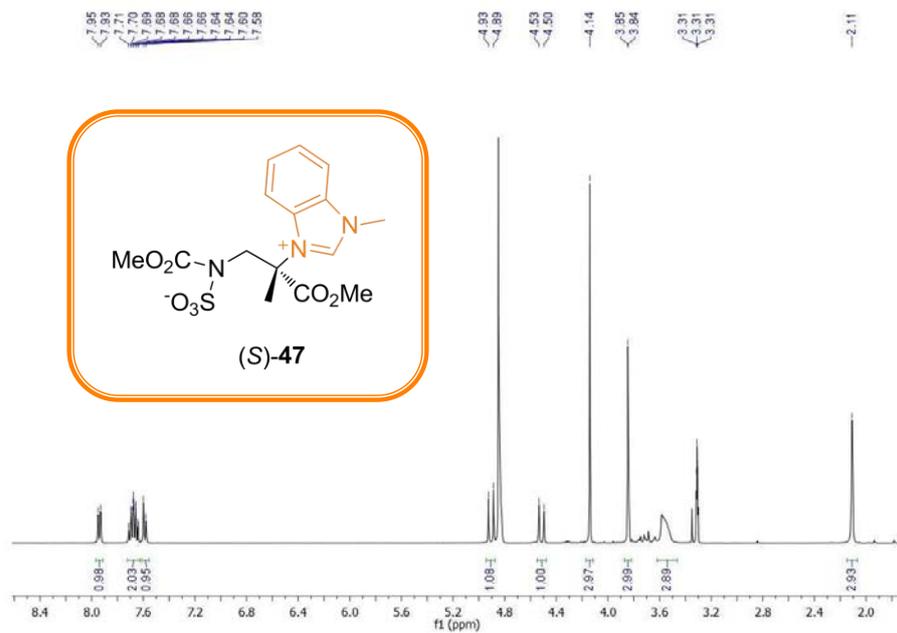
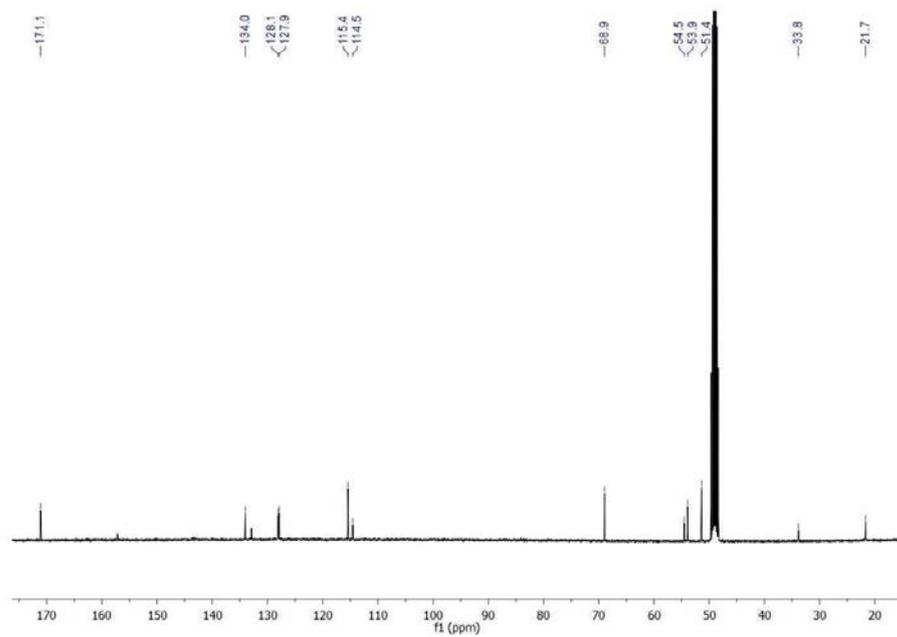
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

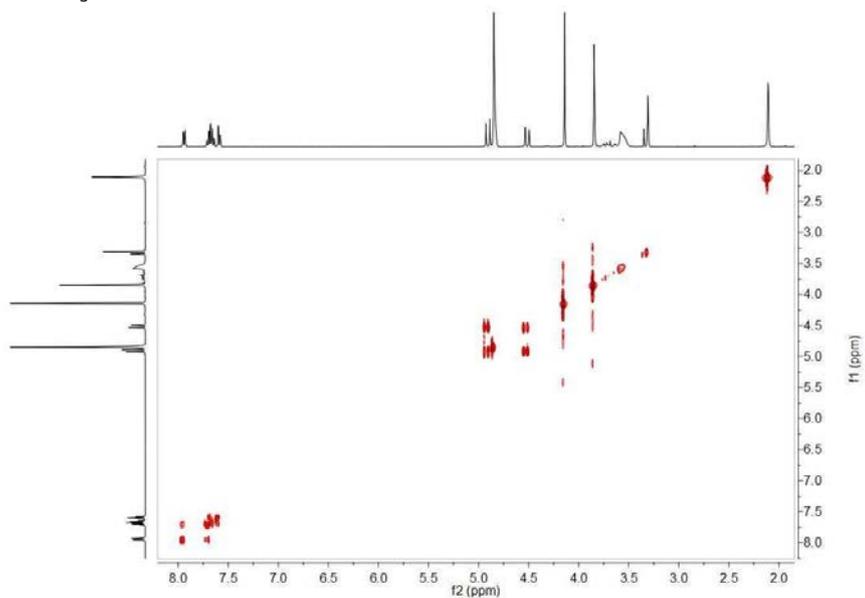


HSQC en CDCl_3

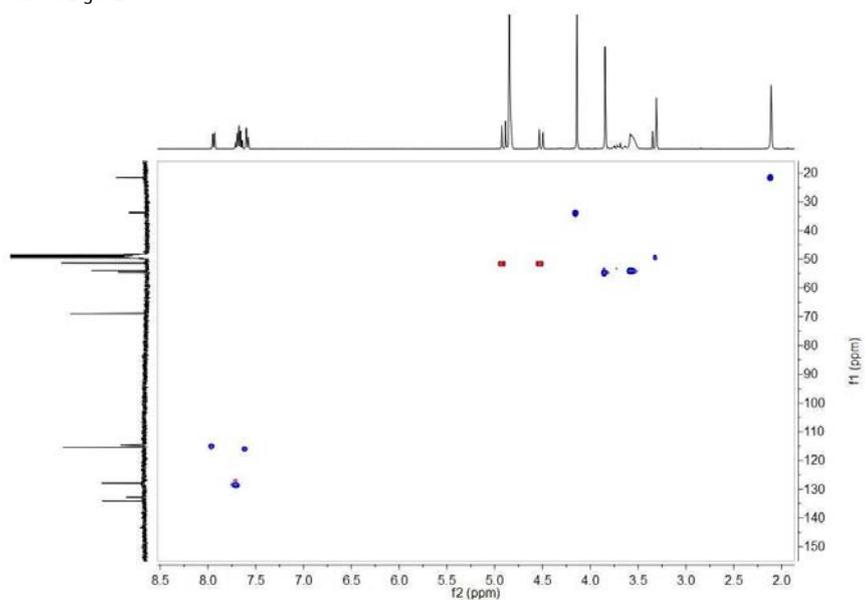


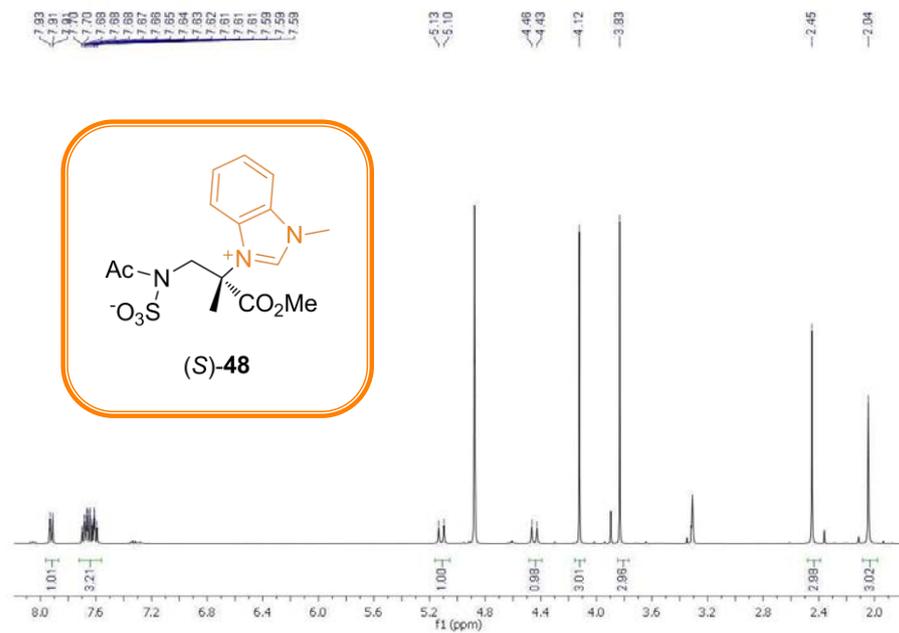
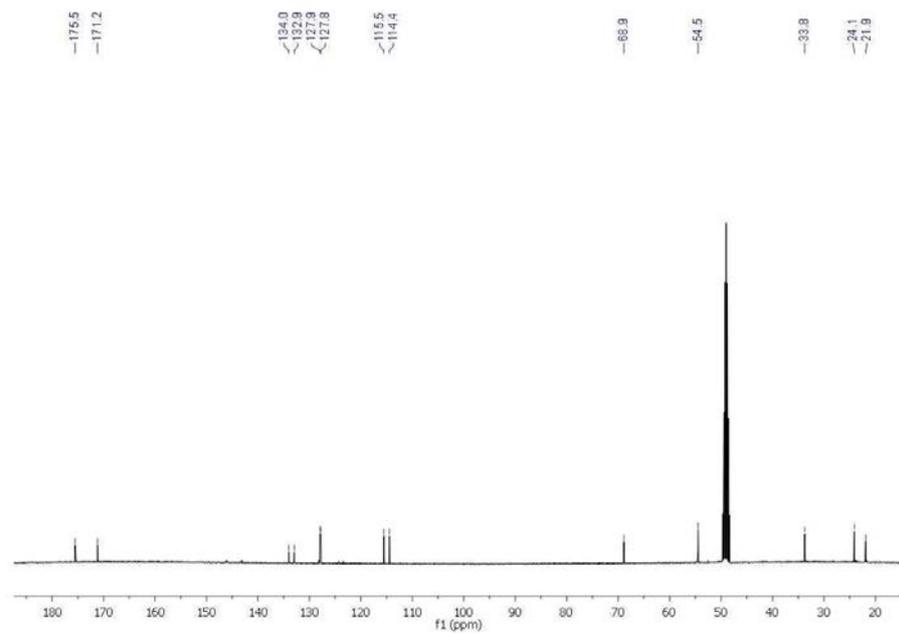
¹H RMN 400 MHz en CD₃OD¹³C RMN 100 MHz en CD₃OD

COSY en CD₃OD

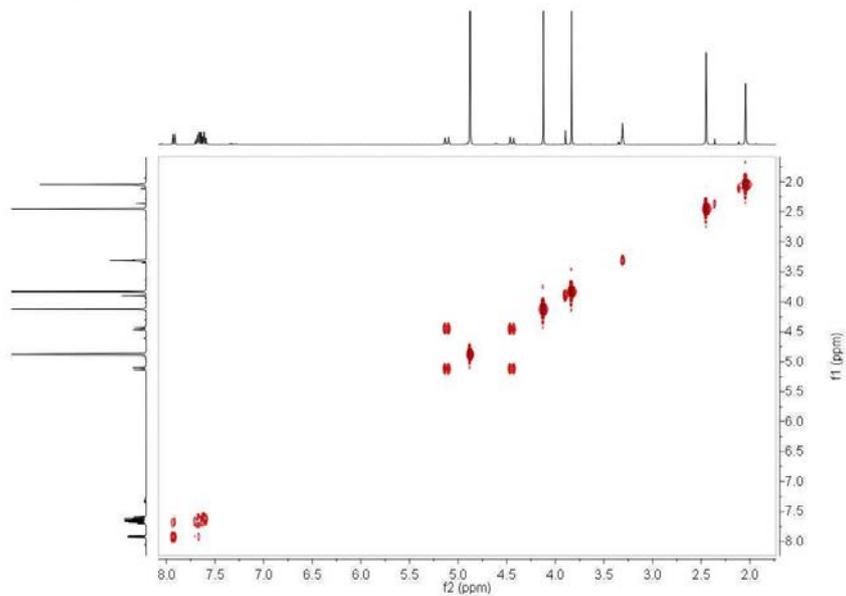


HSQC en CD₃OD

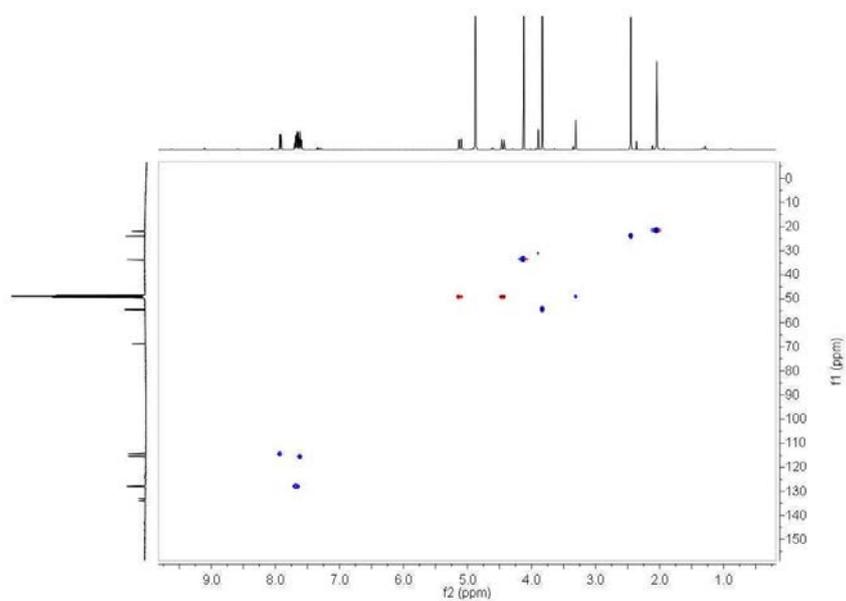


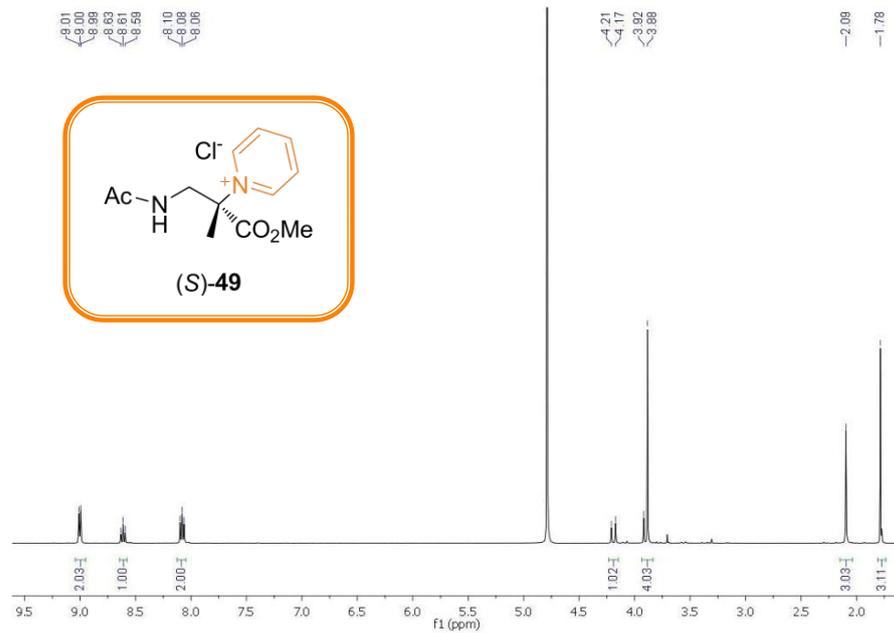
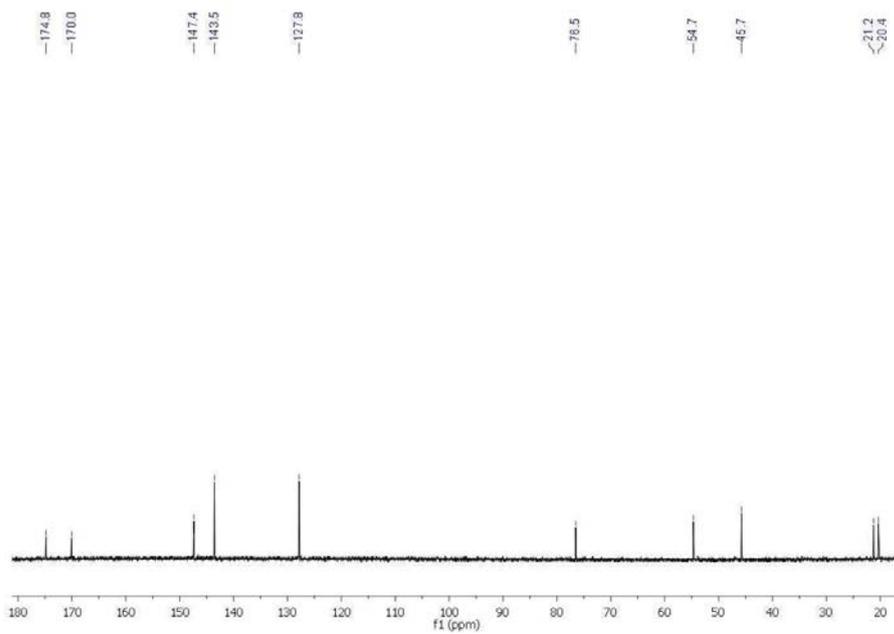
^1H RMN 400 MHz en CD_3OD  ^{13}C RMN 100 MHz en CD_3OD 

COSY en CD₃OD

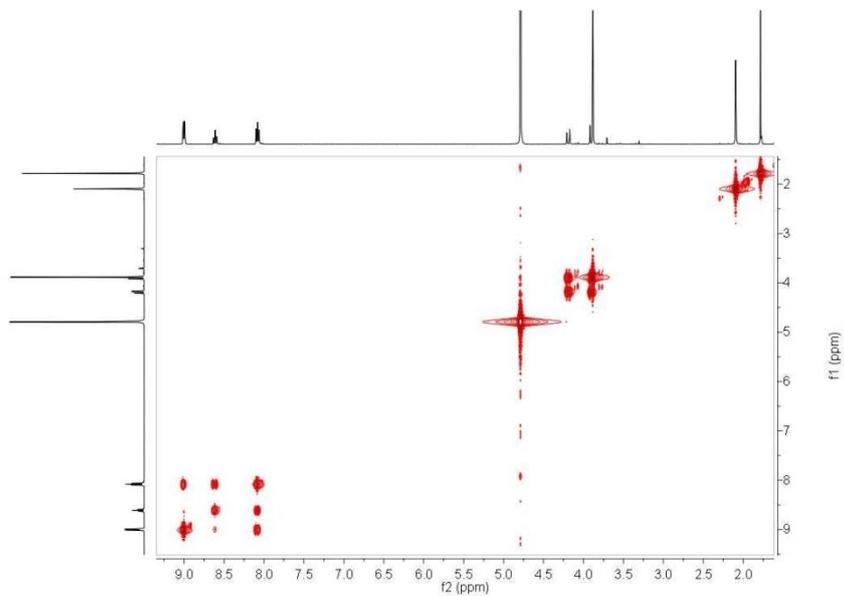


HSQC en CD₃OD

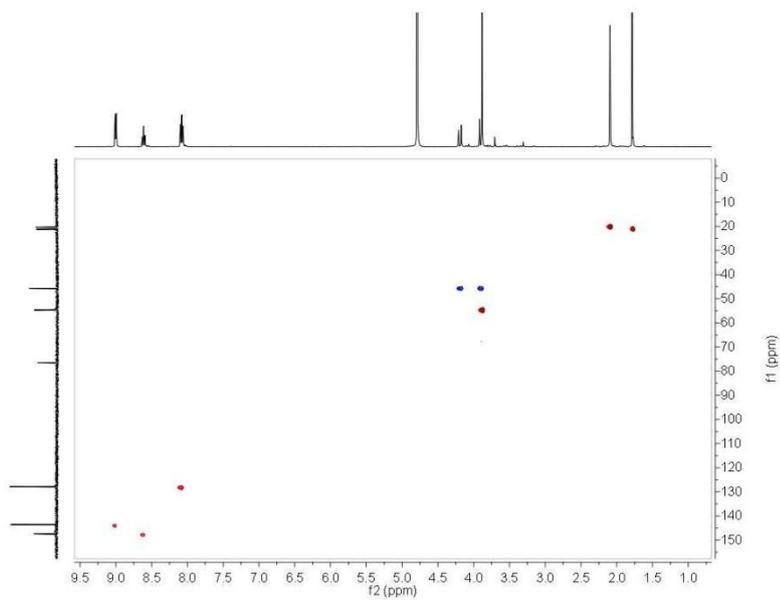


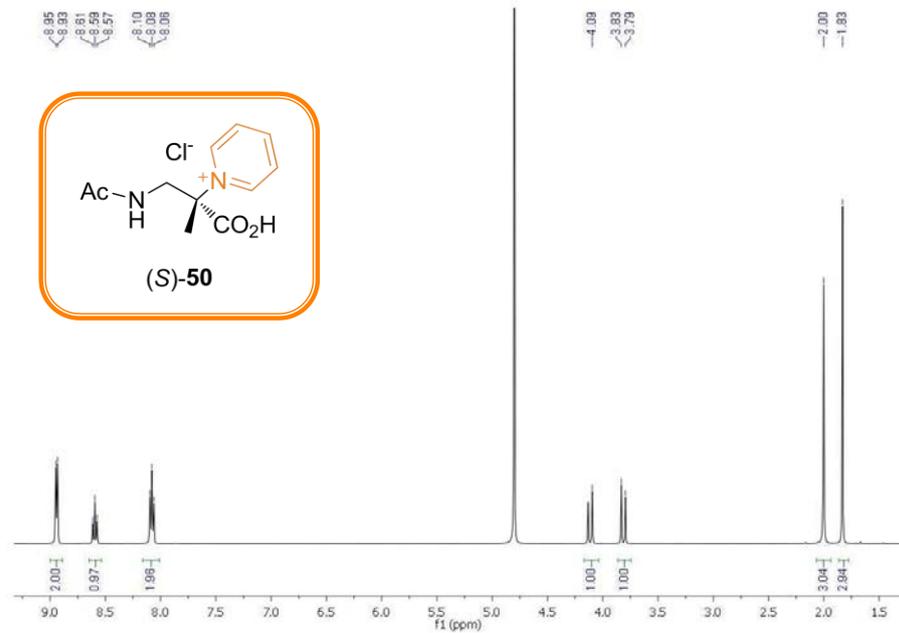
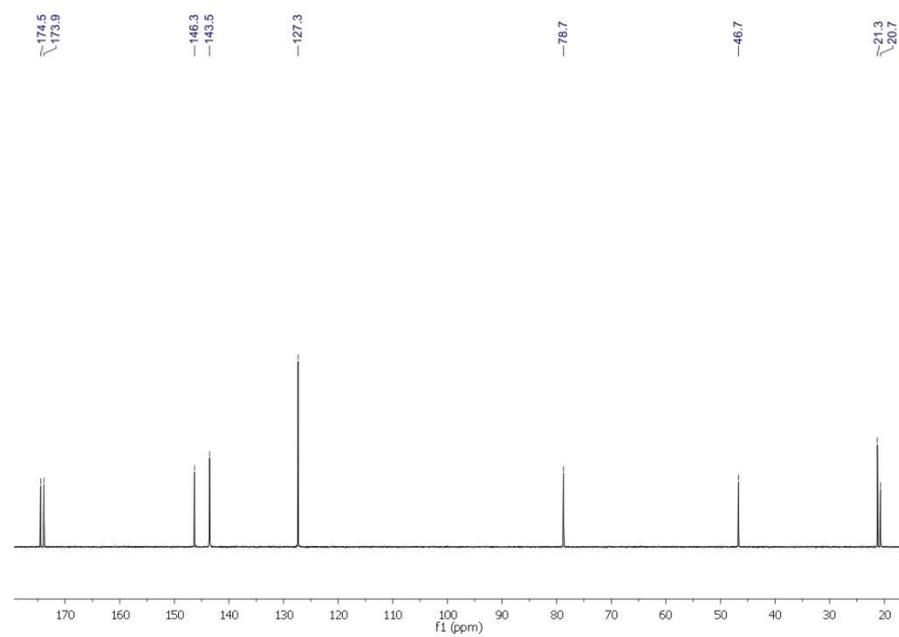
^1H RMN 400 MHz en D_2O  ^{13}C RMN 100 MHz en D_2O 

COSY en D₂O

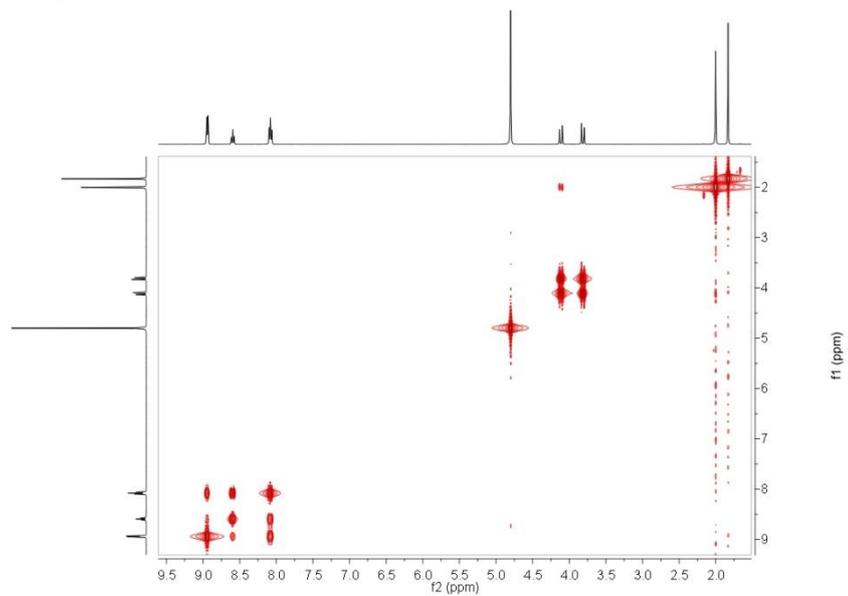


HSQC en D₂O

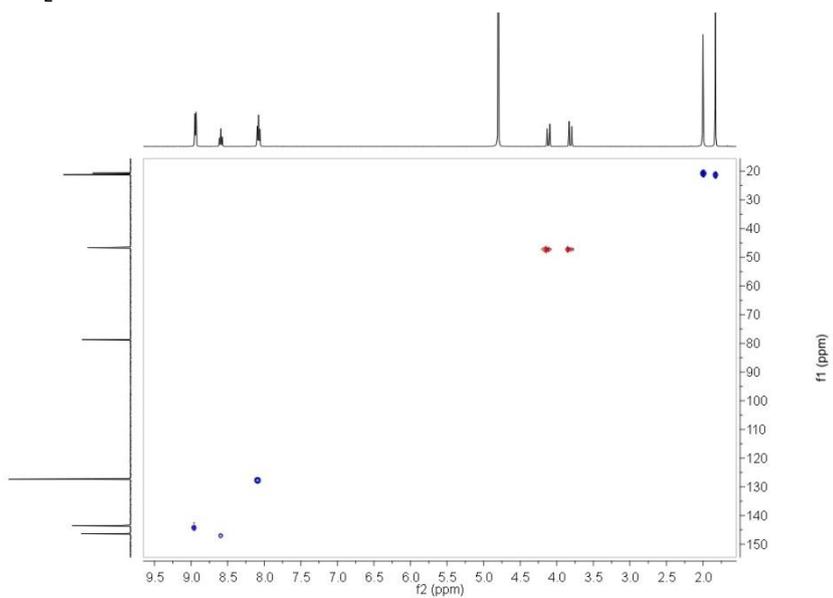


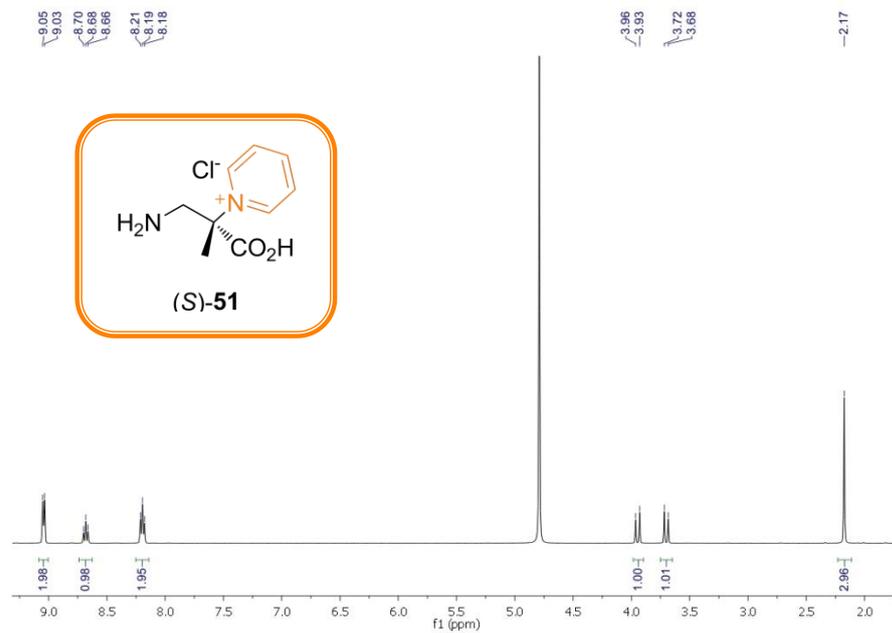
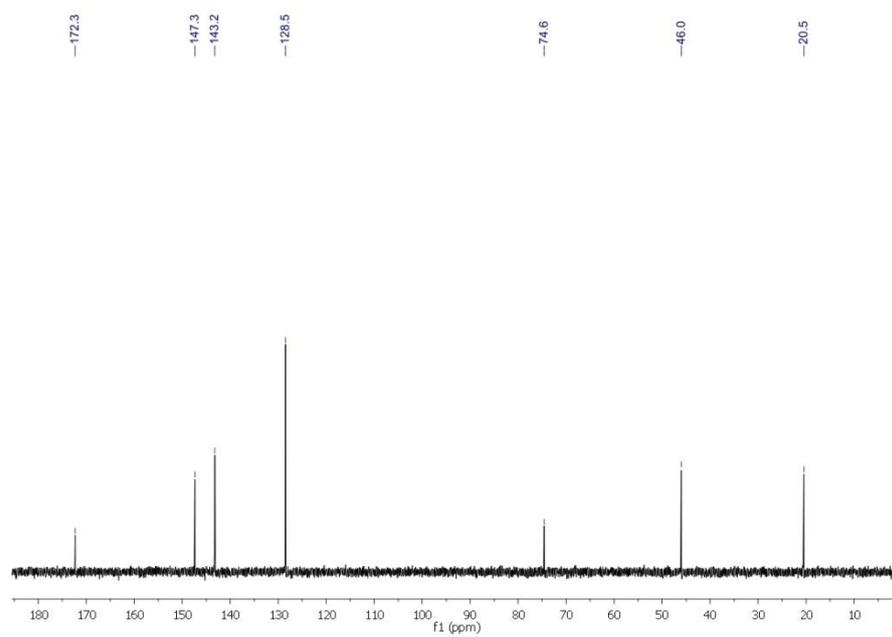
^1H RMN 400 MHz en D_2O  ^{13}C RMN 100 MHz en D_2O 

COSY en D₂O

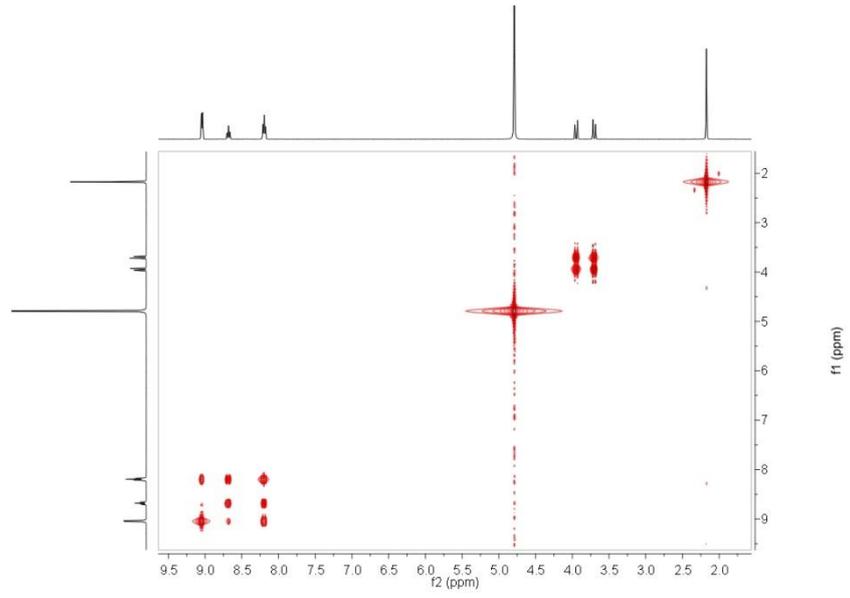


HSQC en D₂O

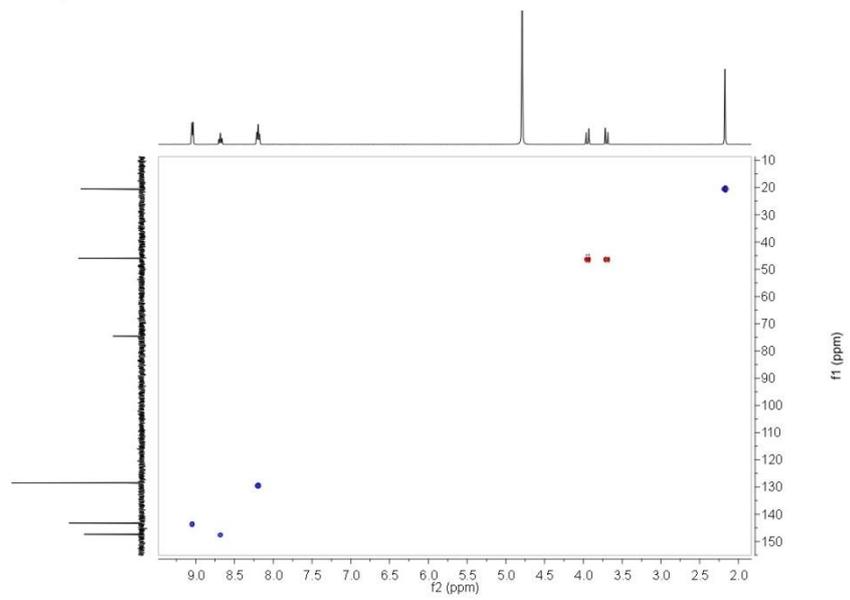


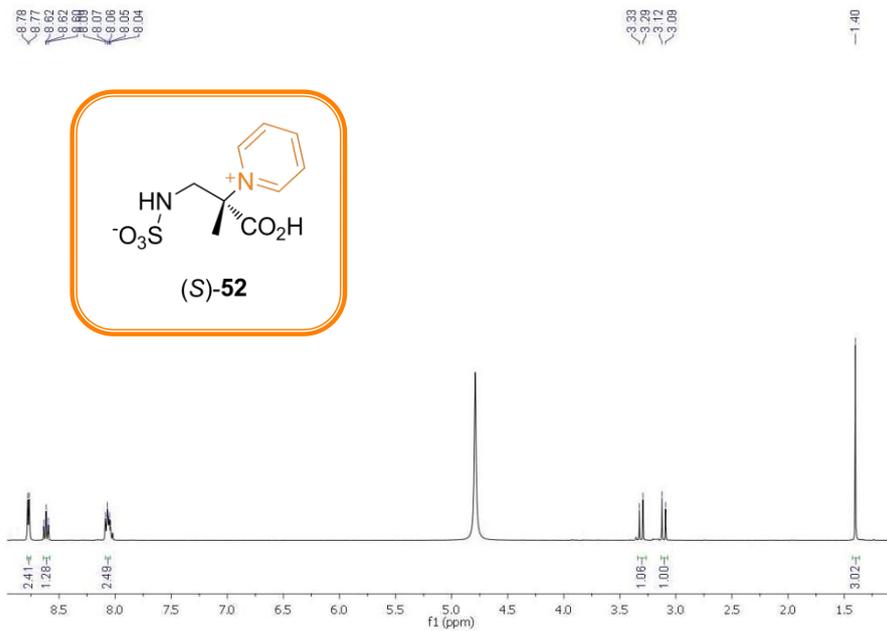
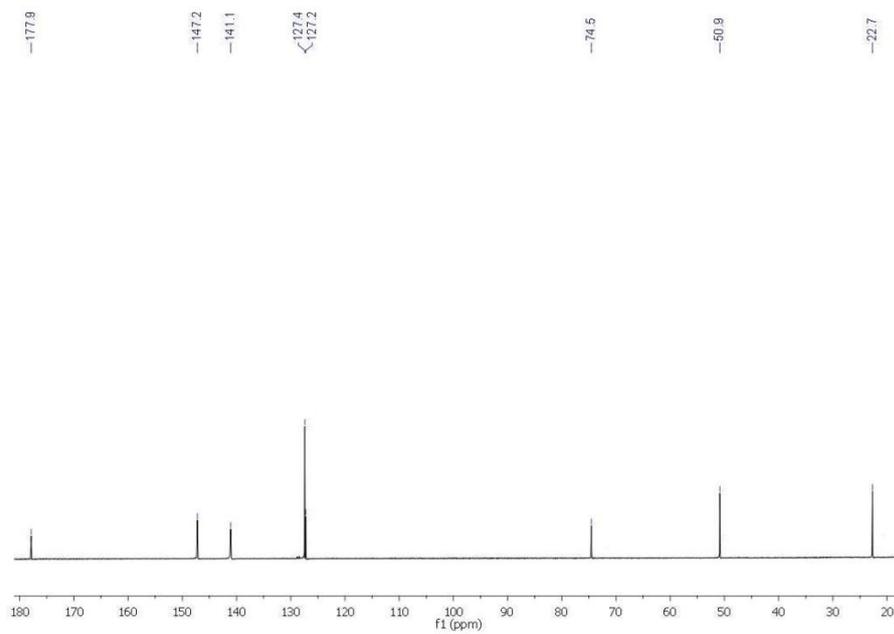
^1H RMN 400 MHz en D_2O  ^{13}C RMN 100 MHz en D_2O 

COSY en D₂O

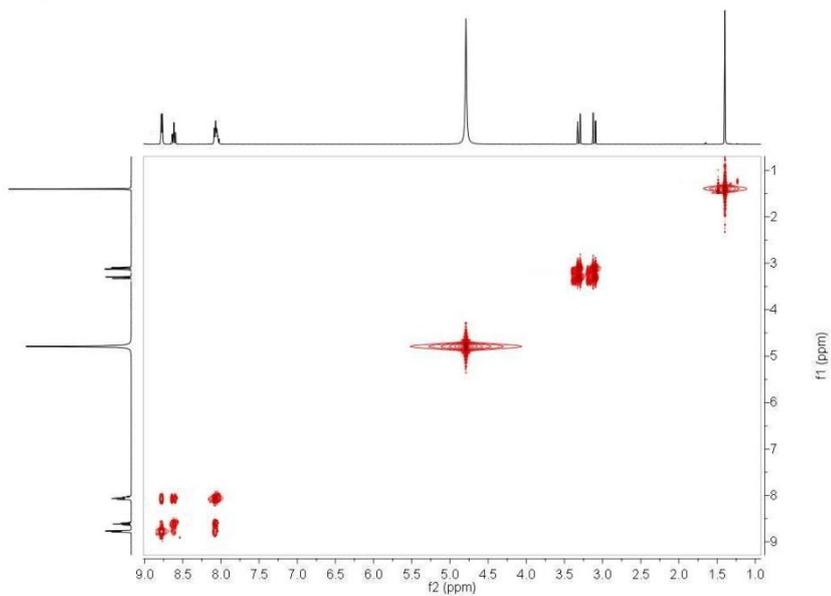


HSQC en D₂O

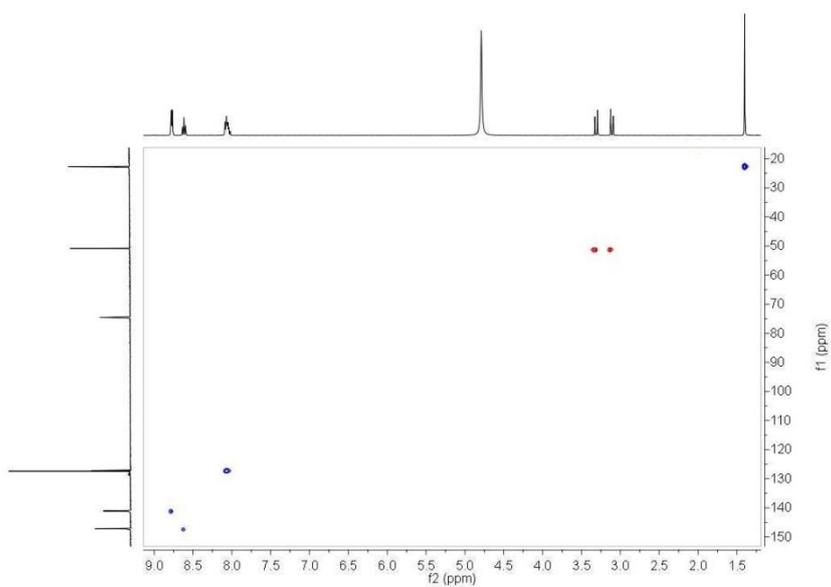


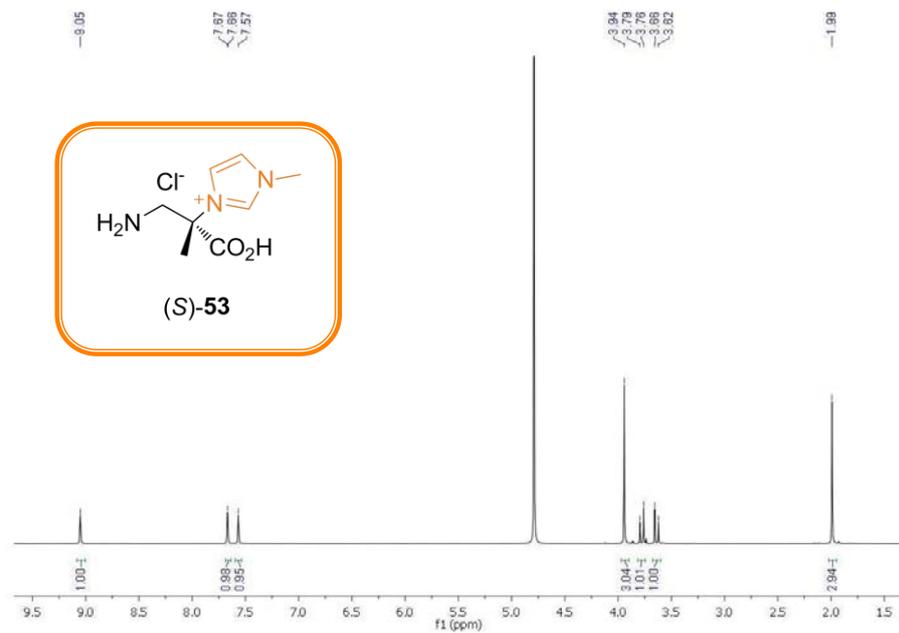
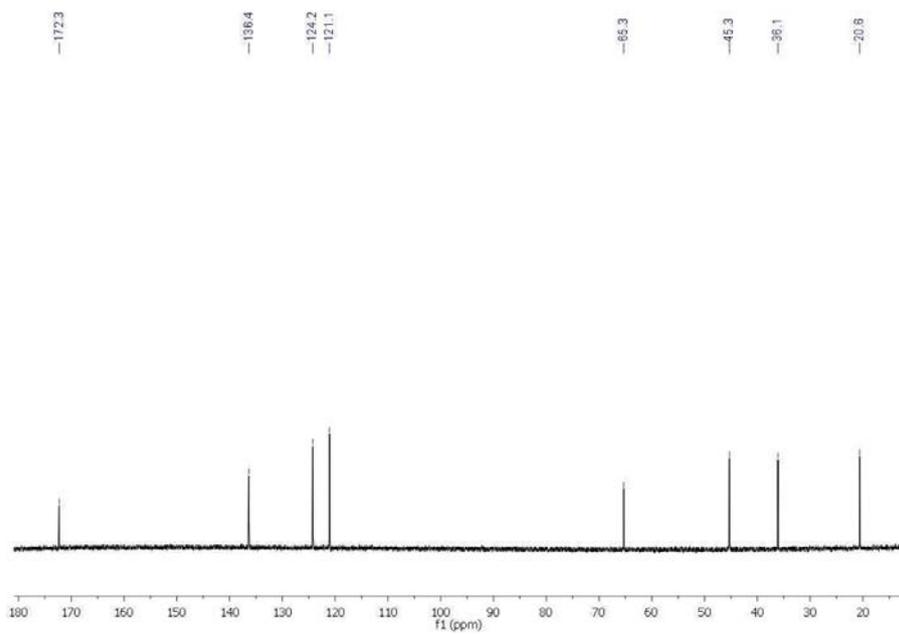
^1H RMN 400 MHz en D_2O  ^{13}C RMN 100 MHz en D_2O 

COSY en D₂O

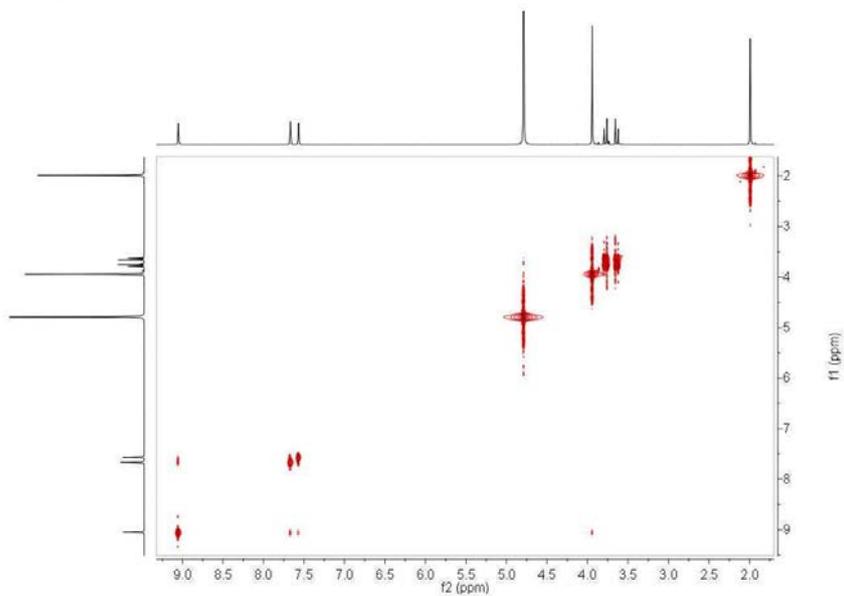


HSQC en D₂O

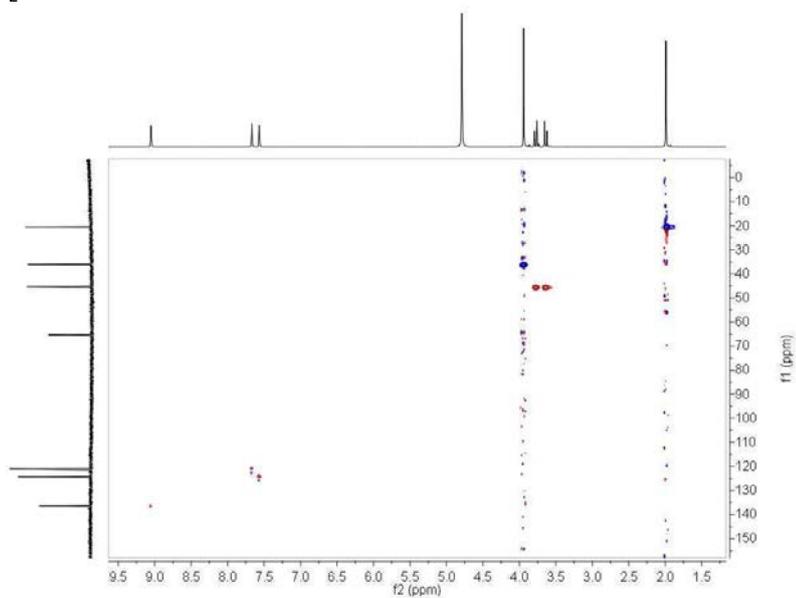


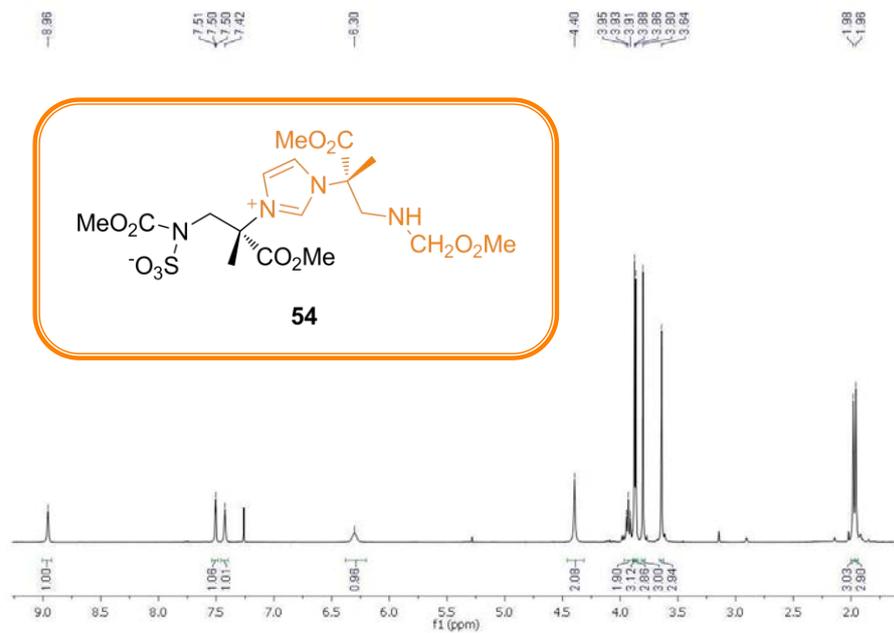
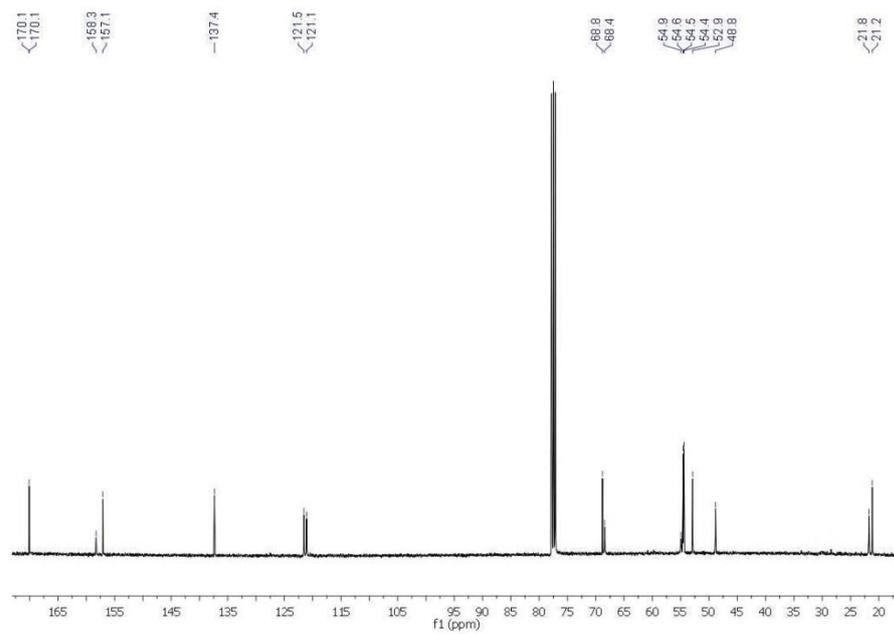
^1H RMN 400 MHz en D_2O  ^{13}C RMN 100 MHz en D_2O 

COSY en D₂O

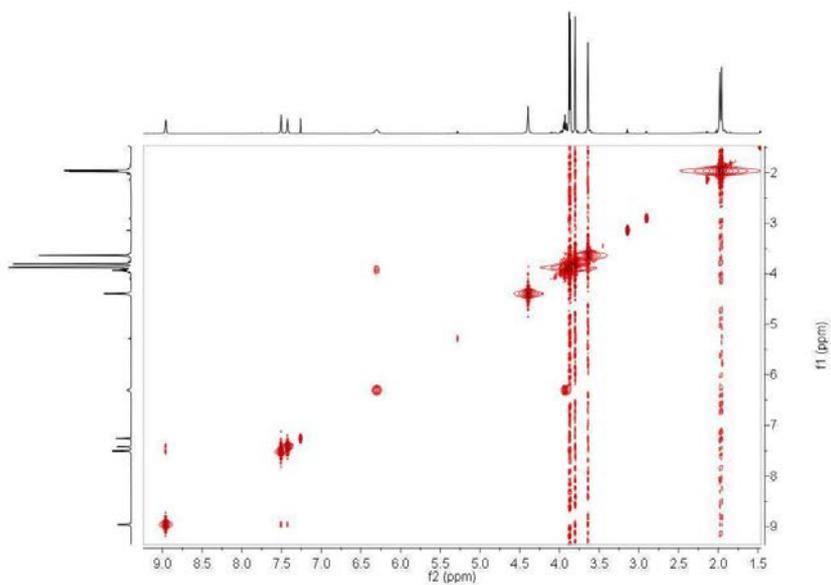


HSQC en D₂O

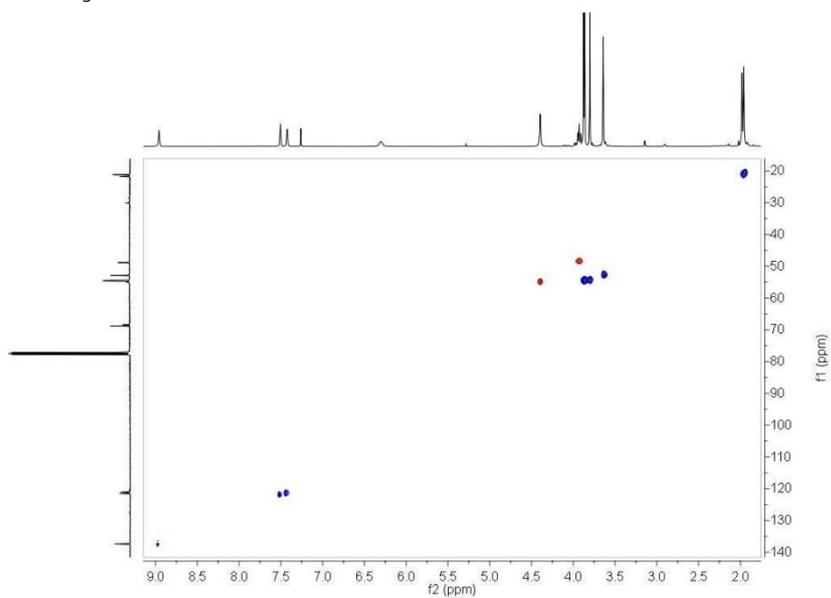


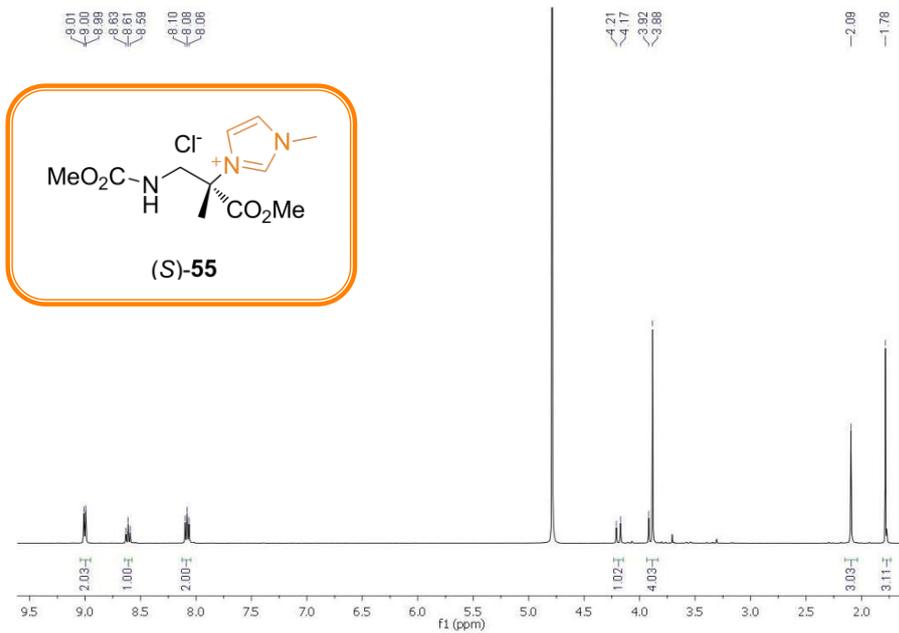
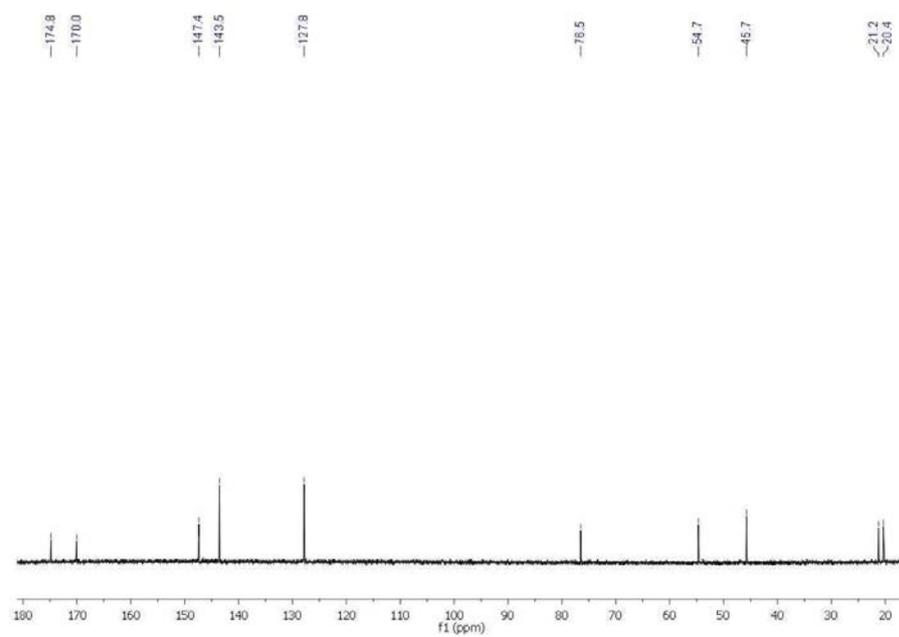
^1H RMN 400 MHz en CDCl_3  ^{13}C RMN 100 MHz en CDCl_3 

COSY en CDCl_3

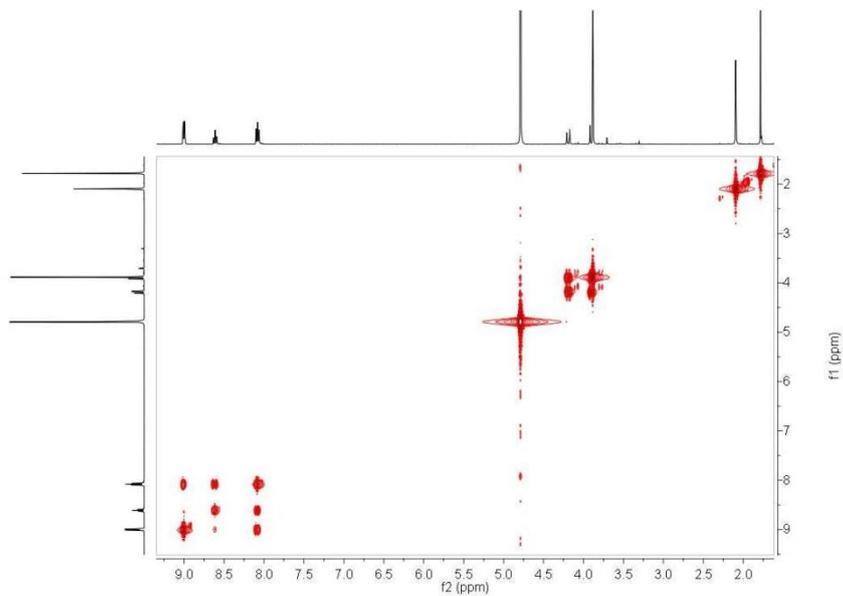


HSQC en CDCl_3

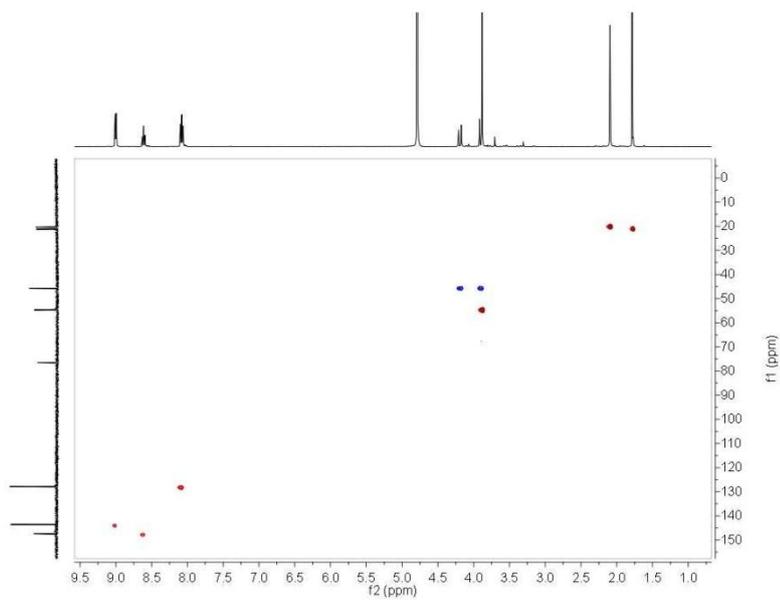


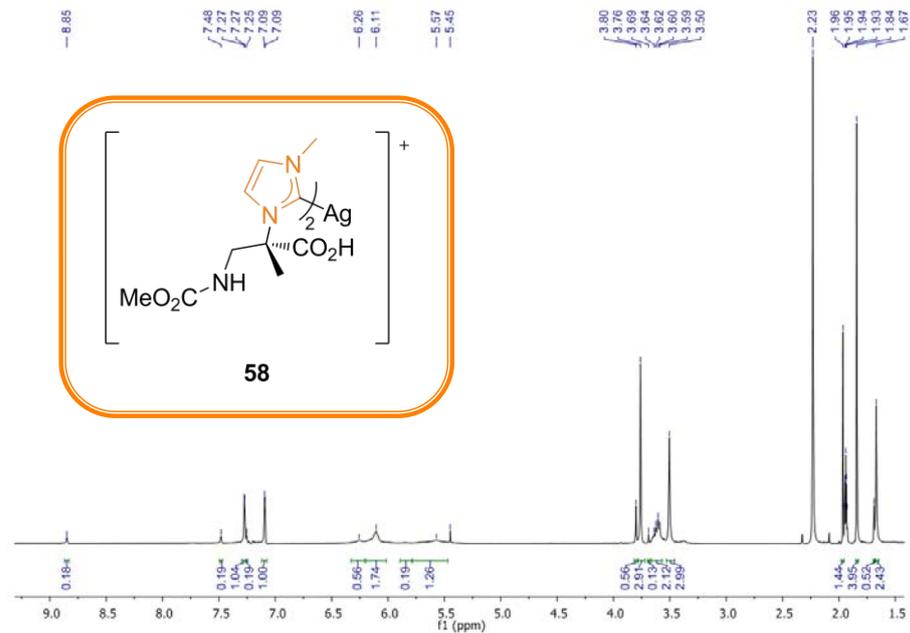
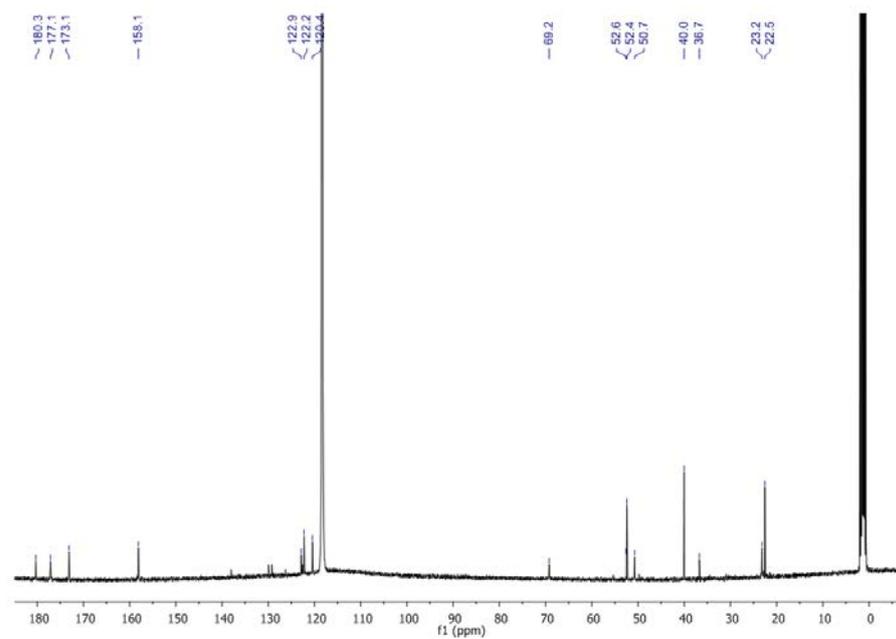
^1H RMN 400 MHz en D_2O  ^{13}C RMN 100 MHz en D_2O 

COSY en D₂O

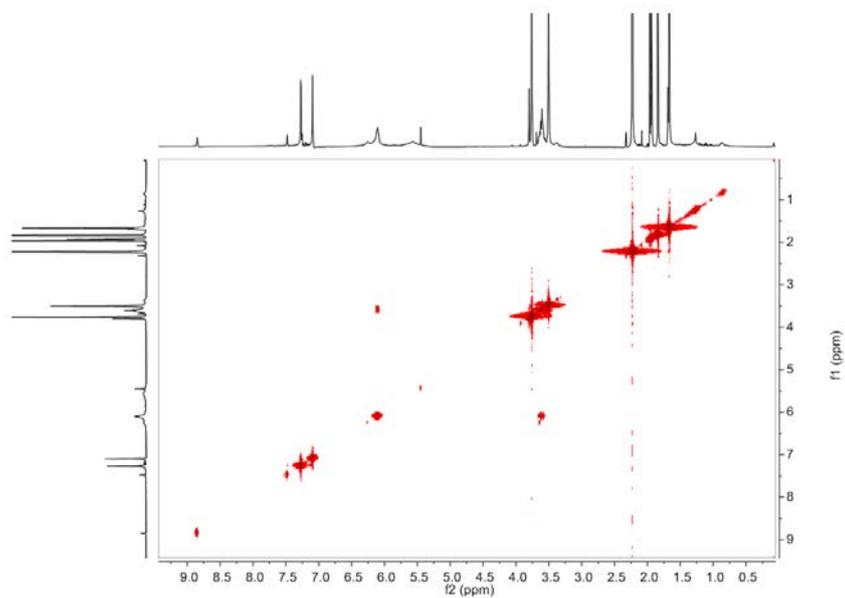


HSQC en D₂O

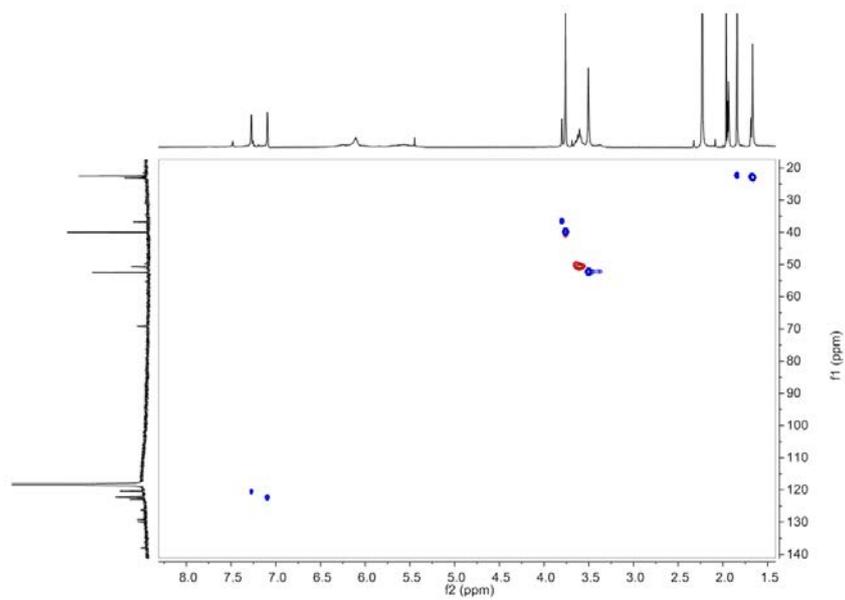


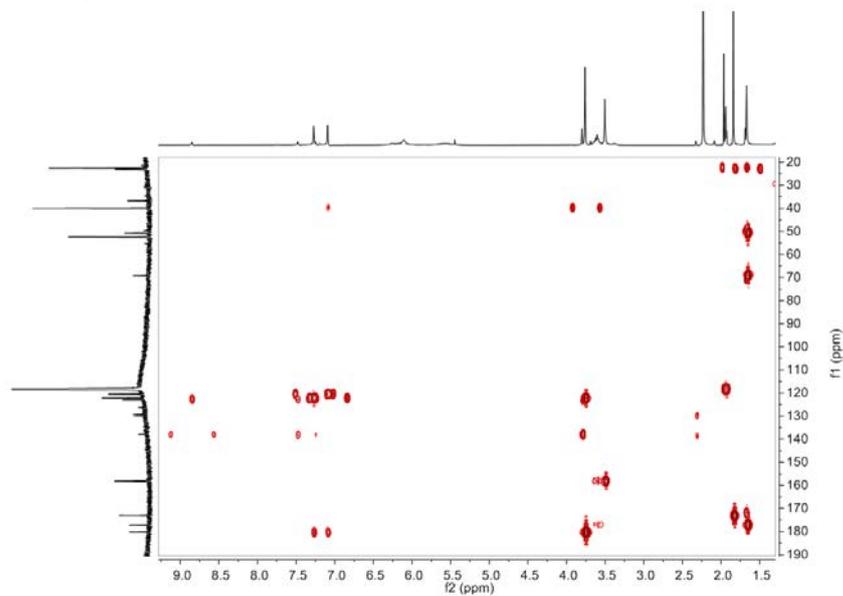
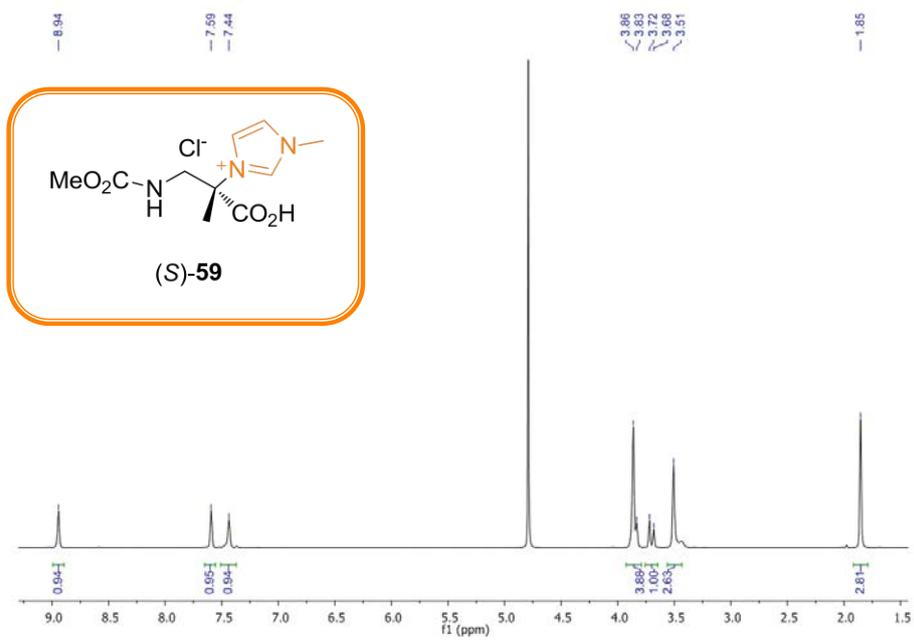
^1H RMN 400 MHz en CD_3CN  ^{13}C RMN 100 MHz en CD_3CN 

COSY en CD_3CN

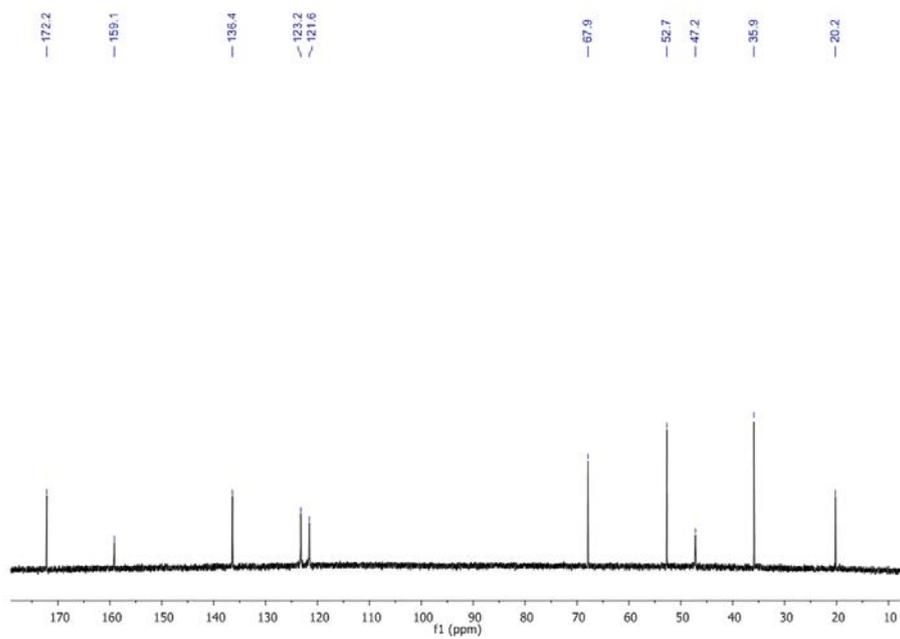


HSQC en CD_3CN

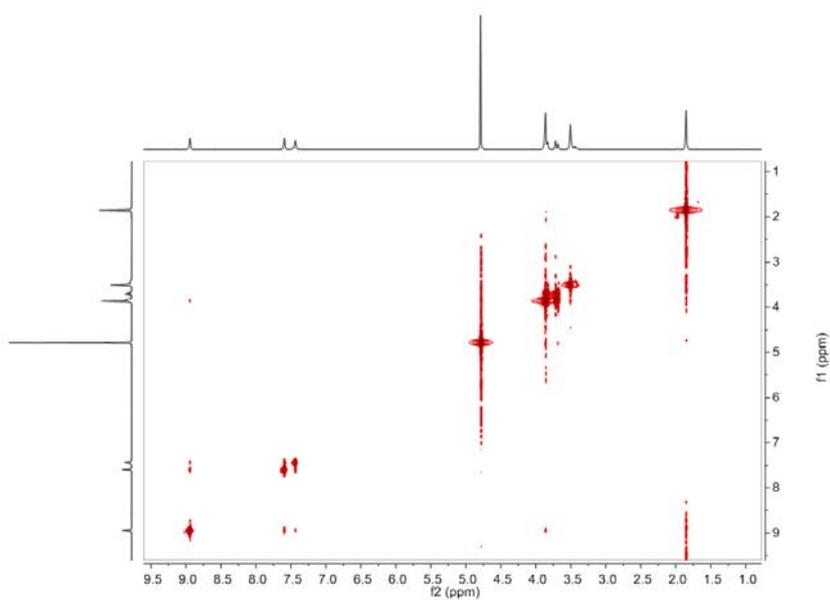


HMBC en CD₃CN¹H RMN 400 MHz en D₂O

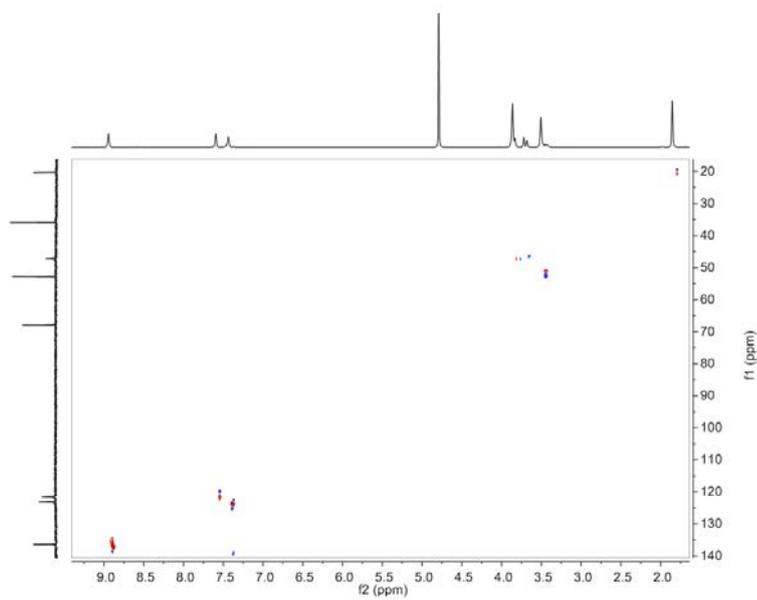
^{13}C RMN 100 MHz en D_2O



COSY en D_2O



HSQC en D₂O



8

ANEXO II: DIFRACCIÓN DE RAYOS X

El crecimiento de los cristales fue en su mayoría realizado mediante difusión de disolventes (fases inmiscibles).

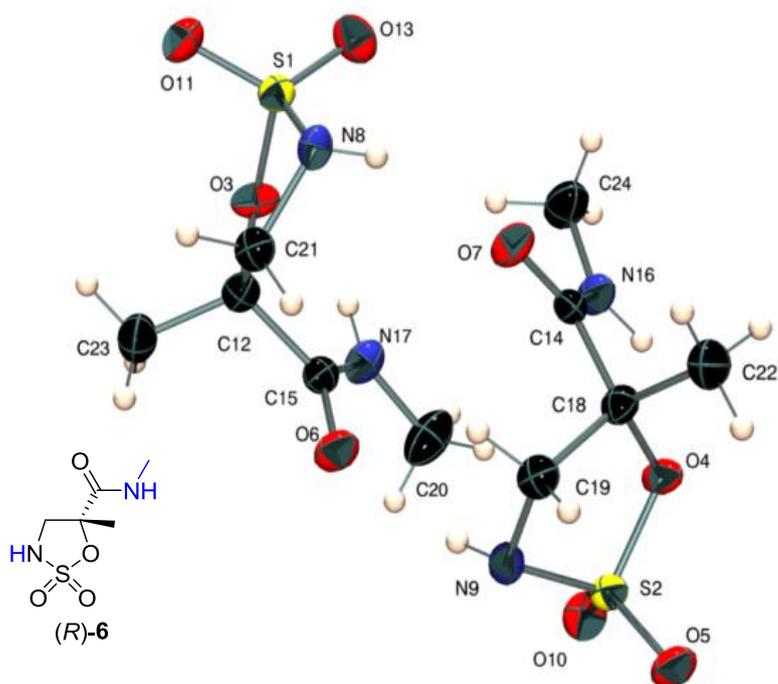
Las tomas de datos fueron recogidas en un difractómetro Bruker Nonius de geometría Kappa y detector CDD. La resolución y refino de los datos fueron realizados mediante los programas SHELXS97, SIR2004 y SHELXL97.

Las representaciones gráficas han sido realizadas mediante el programa ORTEP-3 (versión 2.02) a partir de los archivos cif obtenidos tras el refino. Las imágenes han sido generadas gracias al programa POV-Ray 3.6.

Los átomos de hidrógeno fueron localizados de manera teórica, por su densidad electrónica y mediante combinación de ambos métodos (métodos mixtos).

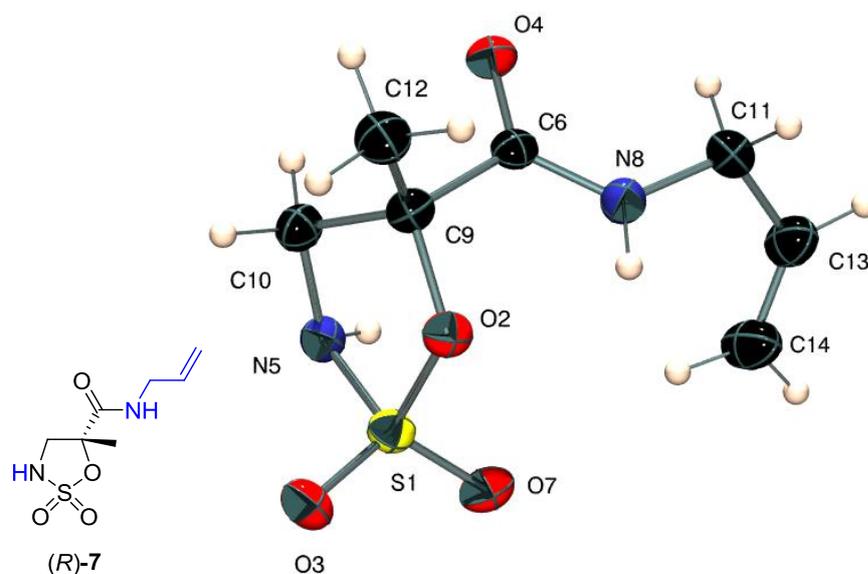
La numeración de los átomos es aleatoria en todas las estructuras.

A continuación se recoge una relación de los compuestos que han podido ser caracterizados mediante difracción de rayos X junto con su representación ORTEP3. En el CD adjunto a la presente tesis se encuentran ampliados los datos correspondientes a estas estructuras (coordenadas atómicas, longitudes de enlace y ángulos de enlace).

(R)-5-Metil-N-propil-2,2-dioxo-2λ⁶-[1,2,3]oxatiazolidina-5-carboximida [(R)-6]

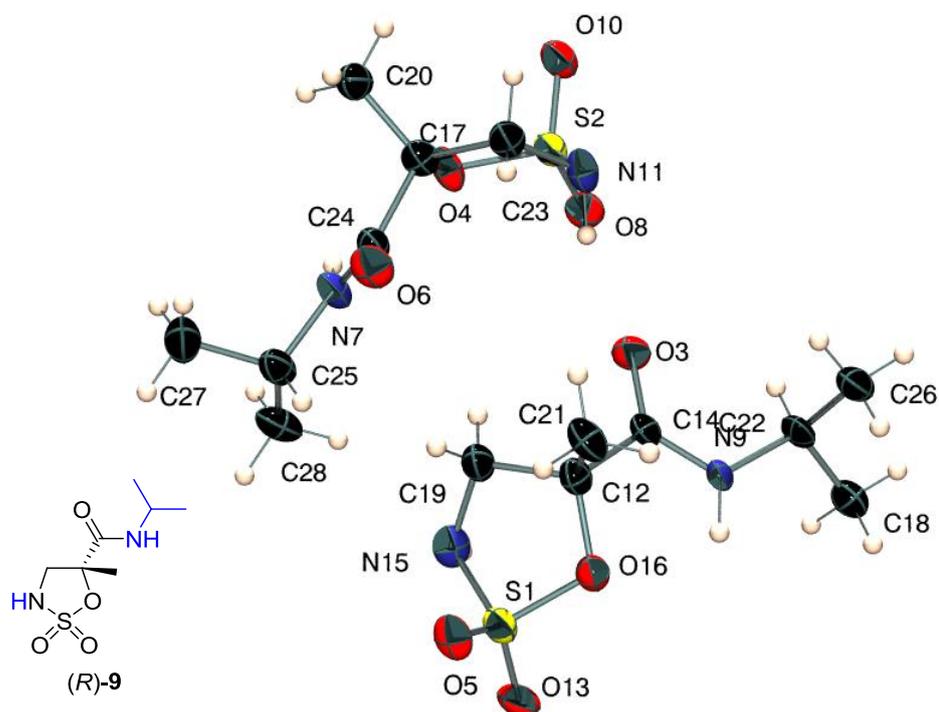
Datos del cristal: C₅H₁₀N₂O₄S, peso molecular: 194.21, color del cristal: incoloro, tamaño del cristal: 0.25 x 0.25 x 0.20 mm, Simetría: ortorrómbico, $P2_12_12_1$, $Z = 8$, $a = 7.1390(2)$ Å, $b = 11.4660(3)$ Å, $c = 20.5130(5)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 1679.11(8)$ Å³, $d_{\text{calc}} = 1.536$ g cm⁻³.

Datos experimentales y de solución y refin: $T = 293(2)$ K, $\lambda = 0.71073$ Å (Mo, Ka), $F(000) = 816$, $\mu = 0.364$ mm⁻¹, rango θ : 1.99 - 27.50°, 14490 reflexiones medidas, 3267 reflexiones únicas, índices R finales: $R_1 = 0.0437$, $wR_2 = 0.0979$, ($R_1 = 0.0609$, $wR_2 = 0.1085$ todos los datos), goodness of fit = 1.097, diferencia picos y hoyos (e⁻ Å⁻³): 0.732 y -0.328, parámetro Flack: -0.05(9).

(R)-N-Alil-5-metil -2,2-dioxo-2λ⁶-[1,2,3]oxatiazolidina-5-carboximida [(R)-7]

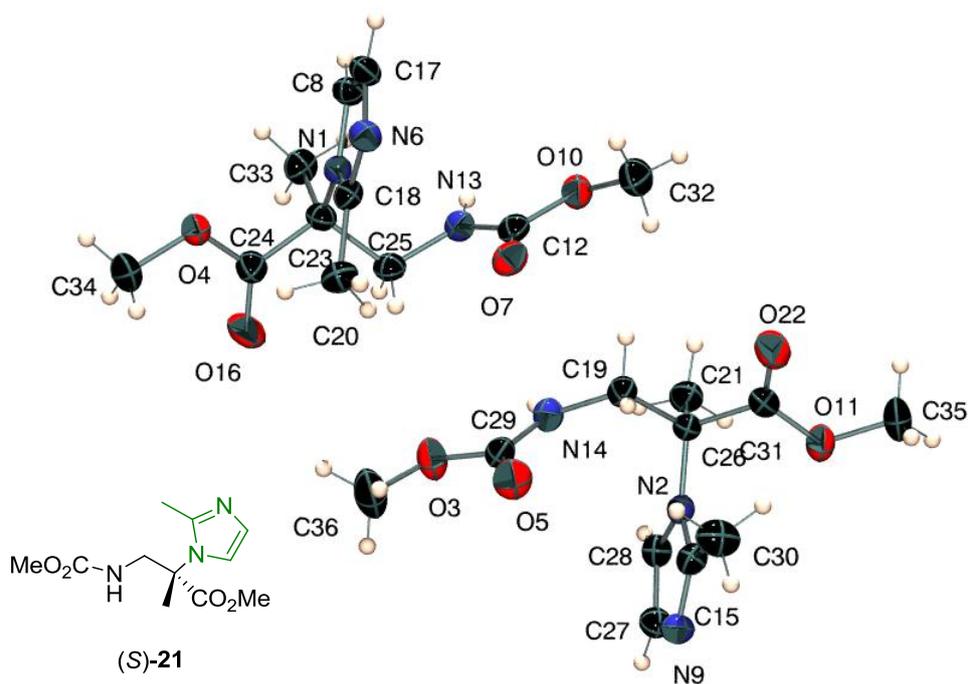
Datos del cristal: C₇H₁₂N₂O₄S, peso molecular: 220.25, color del cristal: incoloro, tamaño del cristal: 0.62 x 0.25 x 0.20 mm, Simetría: monoclinico, *P*2₁, *Z* = 2, *a* = 8.3199(7) Å, *b* = 7.3656(5) Å, *c* = 9.1917(8) Å, α = 90°, β = 114.581(3)°, γ = 90°, *V* = 512.23(7) Å³, *d*_{calc} = 1.428 g cm⁻³.

Datos experimentales y de solución y refin: *T* = 100(2) K, λ = 0.71073 Å (Mo, Ka), *F*(000) = 232, μ = 0.308 mm⁻¹, rango θ: 2.44 - 28.20°, 2683 reflexiones medidas, 1968 reflexiones únicas, índices *R* finales: *R*₁ = 0.0489, *wR*₂ = 0.1247, (*R*₁ = 0.0541, *wR*₂ = 0.1309 todos los datos), goodness of fit = 1.070, diferencia picos y hoyos (e·Å⁻³): 0.534 y -0.590, parámetro Flack: 0.03(11).

(R)-N-Isopropil-5-metil-2,2-dioxo-2λ⁶-[1,2,3]oxatiazolidina-5-carboximida [(R)-9]

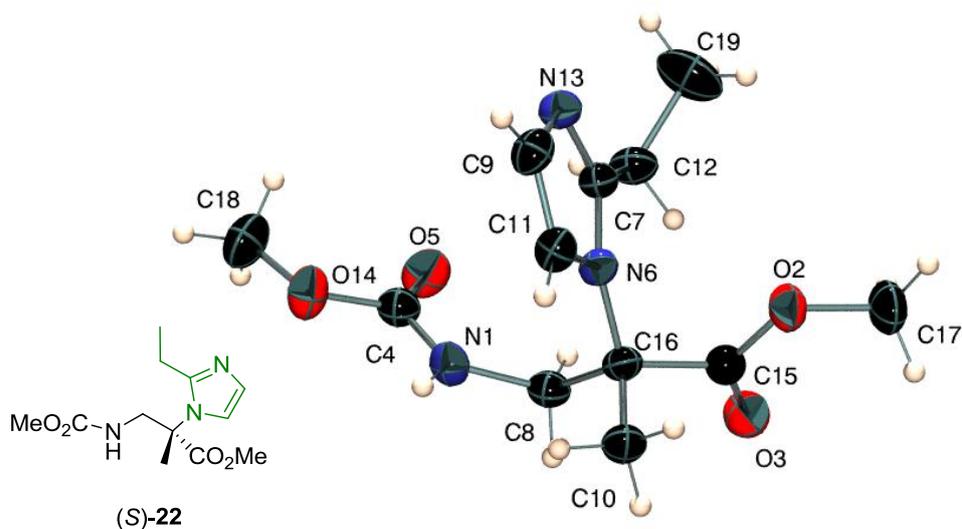
Datos del cristal: C₇H₁₄N₂O₄S, peso molecular: 222.26, color del cristal: incoloro, tamaño del cristal: 0.30 x 0.22 x 0.17 mm, Simetría: monoclinico, *P*₂₁, *Z* = 2, *a* = 6.1970(7) Å, *b* = 17.425(2) Å, *c* = 9.7480(9) Å, α = 90°, β = 101.800(7)°, γ = 90°, *V* = 1030.4(2) Å³, *d*_{calc} = 1.433 g cm⁻³.

Datos experimentales y de solución y refinó: *T* = 293(2) K, λ = 0.71073 Å (Mo, Ka), *F*(000) = 472, μ = 0.307 mm⁻¹, rango θ: 2.43 - 28.24°, 4515 reflexiones medidas, 3160 reflexiones únicas, índices *R* finales: *R*₁ = 0.0578, *wR*₂ = 0.1473, (*R*₁ = 0.0907, *wR*₂ = 0.1720 todos los datos), goodness of fit = 1.031, diferencia picos y hoyos (e⁻ Å⁻³): 0.396 y -0.545, parámetro Flack: 0.15(13).

(S)-2-Metil-2-(2-metil-1*H*-imidazo-1-il)-3-metoxicarbonilaminopropanoato de metilo [(S)-21]

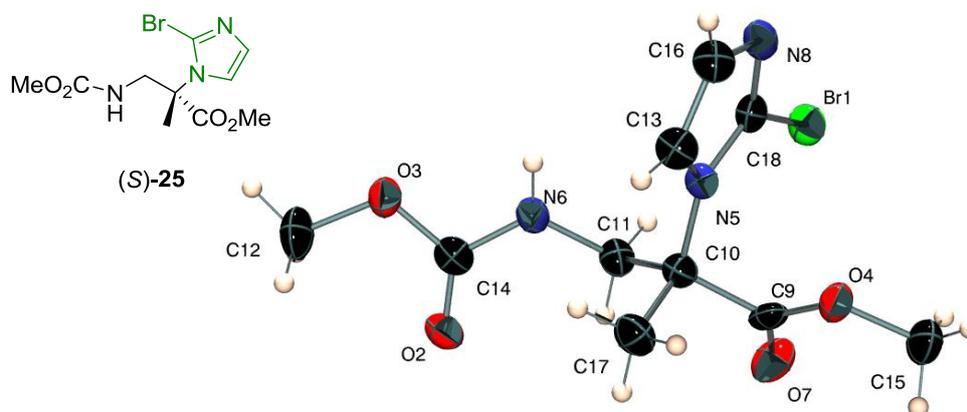
Datos del cristal: $C_{11}H_{17}N_3O_4$, peso molecular: 255.28, color del cristal: incoloro, tamaño del cristal: 0.40 x 0.20 x 0.15 mm, Simetría: monoclinico, $P2_1$, $Z = 4$, $a = 9.4290(5)$ Å, $b = 10.4880(5)$ Å, $c = 14.1720(8)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 108.530(3)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1328.83(12)$ Å³, $d_{\text{calc}} = 1.276$ g cm⁻³.

Datos experimentales y de solución y refinó: $T = 293(2)$ K, $\lambda = 0.71073$ Å (Mo, Ka), $F(000) = 544$, $\mu = 0.098$ mm⁻¹, rango θ : 2.43 - 28.24°, 11423 reflexiones medidas, 5962 reflexiones únicas, índices R finales: $R_1 = 0.0514$, $wR_2 = 0.1383$, ($R_1 = 0.0802$, $wR_2 = 0.1643$ todos los datos), goodness of fit = 0.878, diferencia picos y hoyos ($e \cdot \text{Å}^{-3}$): 0.199 y -0.179.

(S)-2-(2-Etil-1*H*-imidazo-1-il)-2-Metil-3-metoxycarbonilaminopropanoato de metilo [(S)-22]

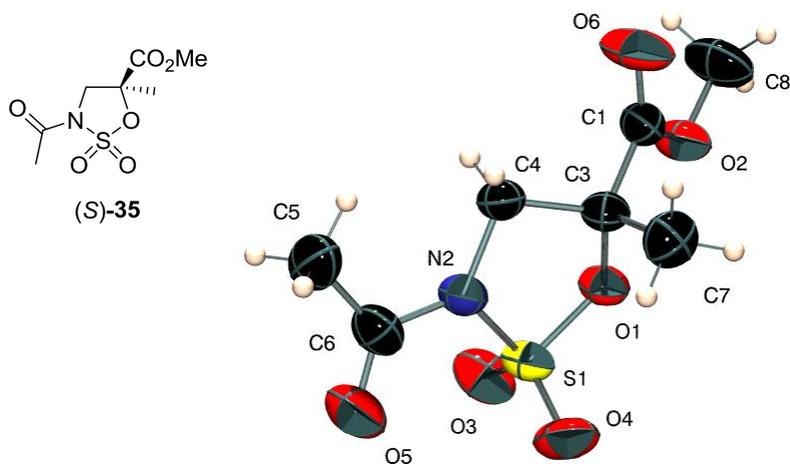
Datos del cristal: $C_{12}H_{19}N_3O_4$, peso molecular: 269.30, color del cristal: incoloro, tamaño del cristal: 0.34 x 0.24 x 0.15 mm, Simetría: ortorrómbico, $P2_12_12_1$, $Z = 4$, $a = 7.4570(4)$ Å, $b = 9.9060(6)$ Å, $c = 19.2280(9)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 1420.35(13)$ Å³, $d_{\text{calc}} = 1.259$ g cm⁻³.

Datos experimentales y de solución y refin: $T = 293(2)$ K, $\lambda = 0.71073$ Å (Mo, Ka), $F(000) = 576$, $\mu = 0.095$ mm⁻¹, rango θ : 3.79 - 28.15°, 7244 reflexiones medidas, 3267 reflexiones únicas, índices R finales: $R_1 = 0.0497$, $wR_2 = 0.1122$, ($R_1 = 0.0712$, $wR_2 = 0.1224$ todos los datos), goodness of fit = 1.047, diferencia picos y hoyos (e⁻ Å⁻³): 0.189 y -0.205.

(S)-2-(2-Bromo-1H-imidazo-1-il)-2-metil-3-metoxicarbonilaminopropanoato de metilo [(S)-25]

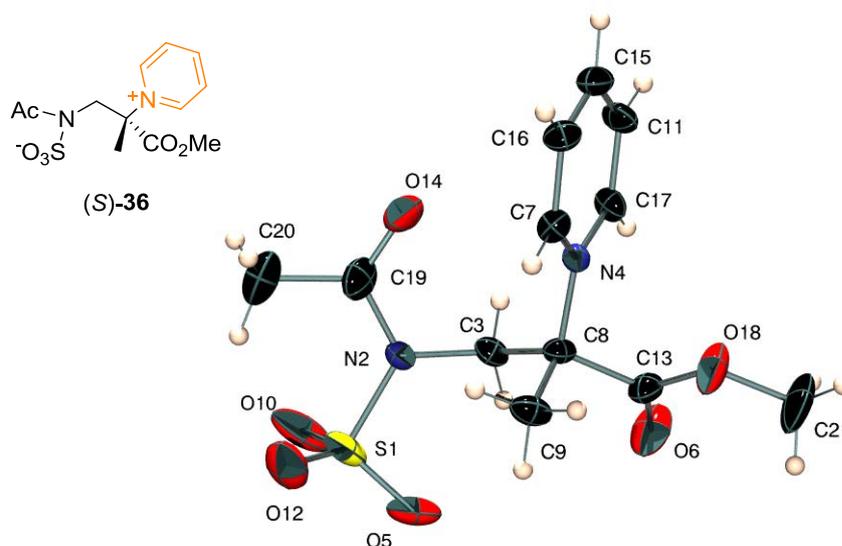
Datos del cristal: $C_{10}H_{14}BrN_3O_4$, peso molecular: 320.15, color del cristal: incoloro, tamaño del cristal: 0.15 x 0.13 x 0.13 mm, Simetría: tetragonal, $P 43 21 2$, $Z = 8$, $a = 7.57400(10) \text{ \AA}$, $b = 7.57400(10) \text{ \AA}$, $c = 4.54410(10) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 2.60674(8) \text{ nm}^3$, $d_{\text{calc}} = 1.632 \text{ g cm}^{-3}$.

Datos experimentales y de solución y refin: $T = 173(2) \text{ K}$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ (Mo, Ka), $F(000) = 1296$, $\mu = 3.165 \text{ mm}^{-1}$, rango θ : $3.80 - 28.15^\circ$, 6551 reflexiones medidas, 2923 reflexiones únicas, índices R finales: $R_1 = 0.0455$, $wR_2 = 0.0611$, ($R_1 = 0.0716$, $wR_2 = 0.0673$ todos los datos), goodness of fit = 1.065, diferencia picos y hoyos ($e \cdot \text{\AA}^{-3}$): 0.378 y -0.314, parámetro Flack: -0.006(13).

(R)-3-Acetil-5-metil-2,2-dioxo-2λ⁶-[1,2,3]oxatiazolidina-5-carboxilato de metilo [(R)-35]

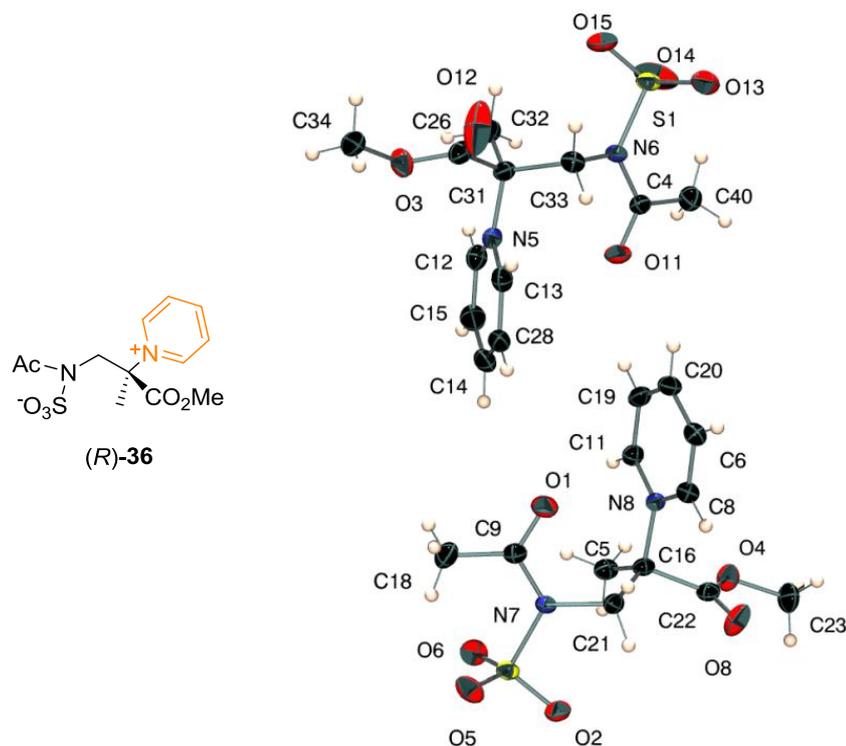
Datos del cristal: C₇H₁₁NO₆S, peso molecular: 237.23, color del cristal: incoloro, tamaño del cristal: 0.25 x 0.25 x 0.20 mm, Simetría: ortorrómbico, $P2_12_12_1$, $Z = 4$, $a = 5.6467(4)$ Å, $b = 9.3980(7)$ Å, $c = 20.0994(9)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 1066.63(12)$ Å³, $d_{\text{calc}} = 1.477$ g cm⁻³.

Datos experimentales y de solución y refinó: $T = 293(2)$ K, $\lambda = 0.71073$ Å (Mo, Ka), $F(000) = 496$, $\mu = 0.313$ mm⁻¹, rango θ : 3.80 - 27.48°, 5056 reflexiones medidas, 2395 reflexiones únicas, índices R finales: $R_1 = 0.0415$, $wR_2 = 0.1072$, ($R_1 = 0.0585$, $wR_2 = 0.1167$ todos los datos), goodness of fit = 1.024, diferencia picos y hoyos (e⁻ Å⁻³): 0.248 y -0.213, parámetro Flack: 0.03(12).

(S)-Acetil(3-metoxi-2-metil-3-oxo-2-(piridinio-1-il)propil)sulfamato [(S)-36]

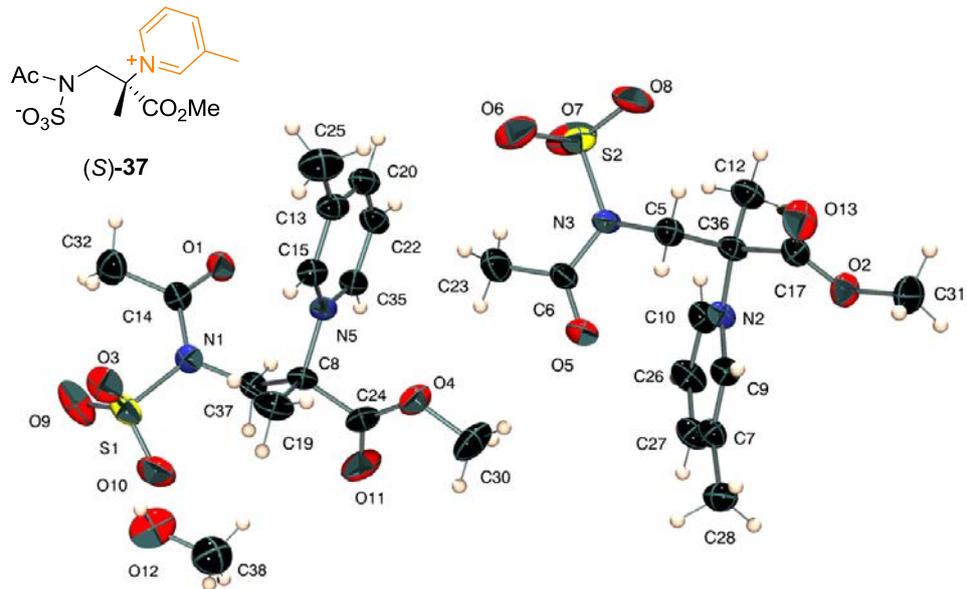
Datos del cristal: $C_{12}H_{16}N_2O_6S$, peso molecular: 316.33, color del cristal: incoloro, tamaño del cristal: 0.30 x 0.25 x 0.05 mm, Simetría: ortorrómbico, $P2_12_12_1$, $Z = 4$, $a = 8.9533(5)$ Å, $b = 11.1683(4)$ Å, $c = 14.5973(9)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 1459.63(13)$ Å³, $d_{\text{calc}} = 1.440$ g cm⁻³.

Datos experimentales y de solución y refinó: $T = 173(2)$ K, $\lambda = 0.71073$ Å (Mo, Ka), $F(000) = 664$, $\mu = 0.251$ mm⁻¹, rango θ : 3.60 - 28.09°, 12854 reflexiones medidas, 3455 reflexiones únicas, índices R finales: $R_1 = 0.0570$, $wR_2 = 0.1121$, ($R_1 = 0.0956$, $wR_2 = 0.1278$ todos los datos), goodness of fit = 1.047, diferencia picos y hoyos (e⁻ Å⁻³): 0.348 y -0.379, parámetro Flack: -0.08(12).

(R)-Acetil(3-metoxi-2-metil-3-oxo-2-(piridinio-1-il)propil)sulfamato [(R)-36]

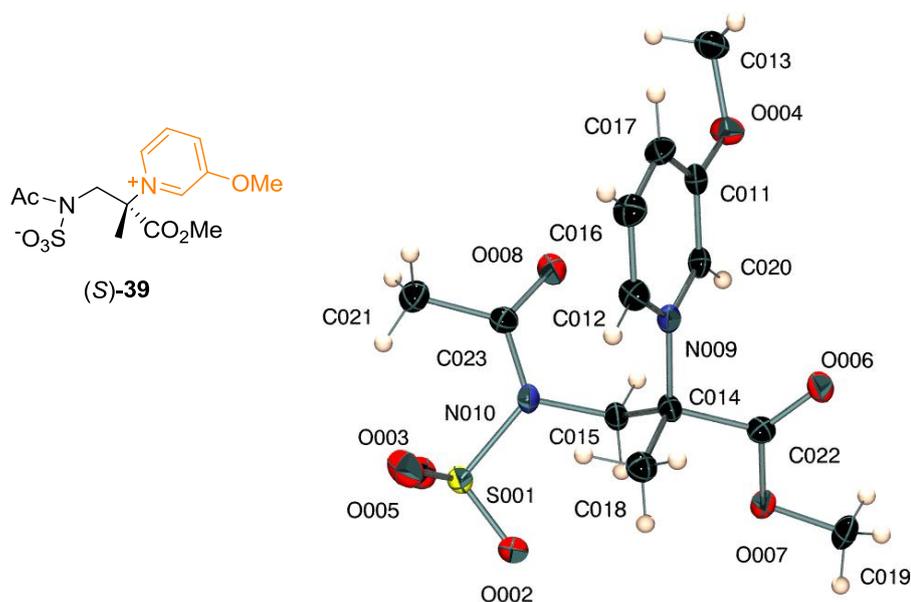
Datos del cristal: $C_{24}H_{32}N_4O_{12}S_2$, peso molecular: 316.33, color del cristal: incoloro, tamaño del cristal: 0.52 x 0.35 x 0.20 mm, Simetría: monoclinico, $P2_1$, $Z = 2$, $a = 9.3069(4) \text{ \AA}$, $b = 10.3505(5) \text{ \AA}$, $c = 14.8669(6) \text{ \AA}$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 99.23$, $V = 1459.63(13) \text{ \AA}^3$, $d_{\text{calc}} = 1.486 \text{ g cm}^{-3}$.

Datos experimentales y de solución y refinó: $T = 173(2) \text{ K}$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ (Mo, Ka), $F(000) = 664$, $\mu = 0.259 \text{ mm}^{-1}$, rango θ : $1.39 - 27.45^\circ$, 11530 reflexiones medidas, 6340 reflexiones únicas, índices R finales: $R_1 = 0.0426$, $wR_2 = 0.0969$, ($R_1 = 0.0610$, $wR_2 = 0.1038$ todos los datos), goodness of fit = 1.003, diferencia picos y hoyos ($e \cdot \text{\AA}^{-3}$): 0.415 y -0.325, parámetro Flack: 0.08(6).

(S)-Acetil(3-metoxi-2-metil-2-(3-metilpiridinio-1-il)-3-oxopropil)sulfamato [(S)-37]

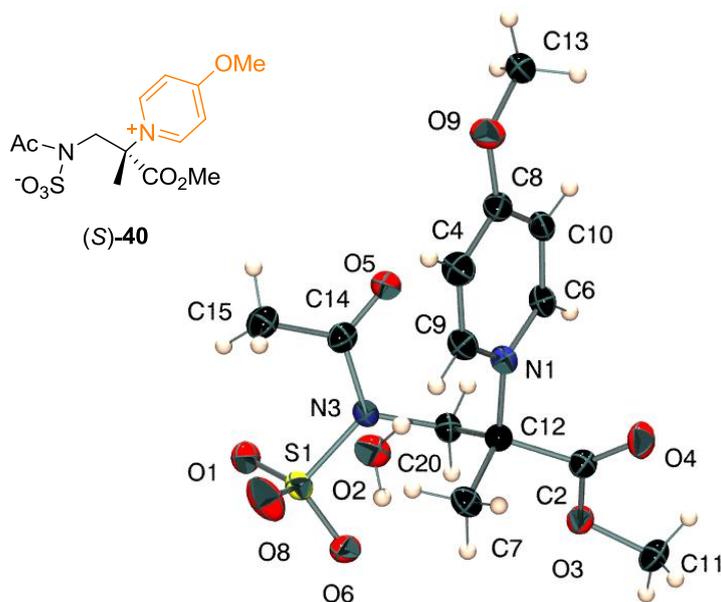
Datos del cristal: $C_{27}H_{40}N_4O_{13}S_2$, peso molecular: 692.75, color del cristal: incoloro, tamaño del cristal: 0.47 x 0.30 x 0.27 mm, Simetría: monoclinico, $P 1$, $Z = 1$, $a = 7.7626(4)$ Å, $b = 8.9784(4)$ Å, $c = 12.8968(7)$ Å, $\alpha = 74.151(3)^\circ$, $\beta = 83.772(2)^\circ$, $\gamma = 69.749(3)^\circ$, $V = 811.14(7)$ Å³, $d_{\text{calc}} = 1.418$ g cm⁻³.

Datos experimentales y de solución y refinó: $T = 228(2)$ K, $\lambda = 0.71073$ Å (Mo, Ka), $F(000) = 366$, $\mu = 0.234$ mm⁻¹, rango θ : 3.15 - 28.33°, 13320 reflexiones medidas, 6978 reflexiones únicas, índices R finales: $R_1 = 0.0537$, $wR_2 = 0.1216$, ($R_1 = 0.0713$, $wR_2 = 0.1358$ todos los datos), goodness of fit = 1.044, diferencia picos y hoyos (e⁻ Å⁻³): 0.298 y -0.473, parámetro Flack: 0.13(8).

(S)-Acetil(3-metoxi-2-(3-metoxipiridinio-1-il)-2-metil-3-oxopropil)sulfamato [(S)-39]

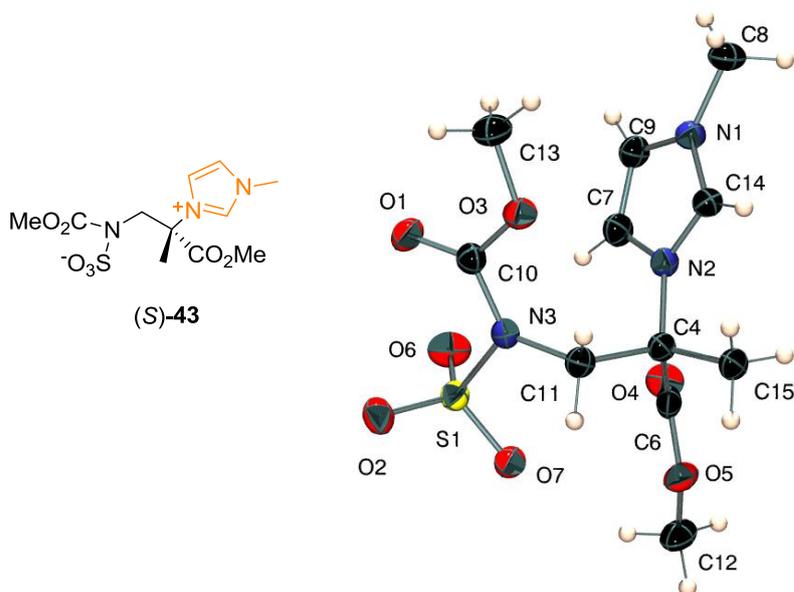
Datos del cristal: $C_{13}H_{18}N_2O_7S$, peso molecular: 346.35, color del cristal: incoloro, tamaño del cristal: 0.67 x 0.40 x 0.30 mm, Simetría: ortorrómbico, $P2_12_12_1$, $Z = 4$, $a = 9.7488(5) \text{ \AA}$, $b = 14.1485(10) \text{ \AA}$, $c = 11.2568(7) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 1552.66(17) \text{ \AA}^3$, $d_{\text{calc}} = 1.482 \text{ g cm}^{-3}$.

Datos experimentales y de solución y refin: $T = 173(2) \text{ K}$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ (Mo, Ka), $F(000) = 728$, $\mu = 0.251 \text{ mm}^{-1}$, rango θ : $3.99 - 27.44^\circ$, 6036 reflexiones medidas, 3445 reflexiones únicas, índices R finales: $R_1 = 0.0395$, $wR_2 = 0.0750$, ($R_1 = 0.0699$, $wR_2 = 0.0798$ todos los datos), goodness of fit = 0.748, diferencia picos y hoyos ($e \cdot \text{\AA}^{-3}$): 0.281 y -0.325, parámetro Flack: -0.06(8).

(S)-Acetil(3-metoxi-2-(4-metoxipiridinio-1-il)-2-metil-3-oxopropil)sulfamato [(S)-40]

Datos del cristal: $C_{13}H_{20}N_2O_8S$, peso molecular: 364.37, color del cristal: incoloro, tamaño del cristal: 0.65 x 0.40 x 0.34 mm, Simetría: ortorrómbico, $P2_12_12_1$, $Z = 4$, $a = 8.3513(3)$ Å, $b = 15.3200(4)$ Å, $c = 12.9542(5)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 1657.39(10)$ Å³, $d_{\text{calc}} = 1.460$ g cm⁻³.

Datos experimentales y de solución y refinamiento: $T = 173(2)$ K, $\lambda = 0.71073$ Å (Mo, K α), $F(000) = 768$, $\mu = 0.240$ mm⁻¹, rango θ : 3.98 - 27.45°, 10293 reflexiones medidas, 3714 reflexiones únicas, índices R finales: $R_1 = 0.0333$, $wR_2 = 0.0842$, ($R_1 = 0.0390$, $wR_2 = 0.0867$ todos los datos), goodness of fit = 0.748, diferencia picos y hoyos (e \cdot Å⁻³): 0.195 y -0.289, parámetro Flack: 0.09(7).

(S)-(3-Metoxi-2-metil-2-(1-metil-1*H*-imidazolio-3-il)-3-oxopropil)(metoxicarbonil)sulfamato [(S)-43]

Datos del cristal: $C_{11}H_{17}N_3O_7S$, peso molecular: 335.34, color del cristal: incoloro, tamaño del cristal: 0.50 x 0.25 x 0.13 mm, Simetría: ortorrómbico, $P2_12_12_1$, $Z = 4$, $a = 11.1638(7)$ Å, $b = 11.1137(6)$ Å, $c = 11.6340(6)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 1443.443(140)$ Å³, $d_{\text{calc}} = 1.543$ g cm⁻³.

Datos experimentales y de solución y refinó: $T = 173(2)$ K, $\lambda = 0.71073$ Å (Mo, Ka), $F(000) = 704$, $\mu = 0.265$ mm⁻¹, rango θ : 3.67 - 28.06°, 20971 reflexiones medidas, 3269 reflexiones únicas, índices R finales: $R_1 = 0.0502$, $wR_2 = 0.1282$, ($R_1 = 0.0588$, $wR_2 = 0.1361$ todos los datos), goodness of fit = 1.118, diferencia picos y hoyos (e⁻ Å⁻³): 0.460 y -0.519, parámetro Flack: -0.02(10).