



# UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

## TESIS DOCTORAL

Título
<b>Síntesis y reactividad de sulfamidatos cíclicos derivados de aminoácidos</b>
Autor/es
<b>Pablo Tovillas Greca</b>
Director/es
Jesús Héctor Busto Sancirán y Gonzalo Jiménez Osés
Facultad
Facultad de Ciencia y Tecnología
Titulación
Departamento
Química
Curso Académico



Síntesis y reactividad de sulfamidatos cíclicos derivados de aminoácidos, tesis doctoral de Pablo Tovillas Greca, dirigida por Jesús Héctor Busto Sancirán y Gonzalo Jiménez Osés (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, 2021  
publicaciones.unirioja.es  
E-mail: publicaciones@unirioja.es

FACULTAD DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA



Departamento de Química

Centro de investigación en Síntesis Química

Área de Química Orgánica

TESIS DOCTORAL

# Síntesis y reactividad de sulfamidatos cíclicos derivados de aminoácidos

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

**Pablo Tovillas Greca**

Septiembre 2021



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

Dr. GONZALO JIMÉNEZ OSÉS, Investigador asociado Ikerbasque

HACEN CONSTAR:

*Que la memoria “Síntesis y reactividad de sulfamidatos cíclicos derivados de aminoácidos” realizada por **Pablo Tovillas Greca** en el Departamento de Química de la Universidad de La Rioja y bajo su inmediata dirección, reúne las condiciones exigidas para optar al grado de Doctor en Química.*

Logroño, Septiembre de 2021

Los directores

Jesús Héctor Busto Sancirián

Gonzalo Jiménez Osés



*A mis padres, por su incansable apoyo.*

El modo de dar una vez en el clavo  
es dar cien veces en la herradura.

(Miguel De Unamuno)





## AGRADECIMIENTOS

Decía Robe Iniesta que, para algunos, la vida es un camino empedrado de horas, minutos y segundos. Esta frase del músico extremeño se puede transformar y afirmar que, para algunos, la tesis es una cuesta empedrada de horas de reacciones, lecturas y quebraderos de cabeza. Sin embargo, como si de una carrera ciclista se tratara, este puerto no se escala solo y hay un gran número de personas que hacen del camino más agradable. De esta manera, debo y quiero agradecer enormemente a toda esa gente que ha estado a mi lado en este duro pero inspirador camino.

En primer lugar, quisiera dar las gracias a mis directores Héctor y Gonzalo. A **Héctor**, mil gracias por tu eterna paciencia, tu enorme apoyo, incluso en mis peores crisis y por tus consejos, siempre constructivos, que me han guiado hasta aquí. A **Gonzalo**, gracias por convencerme a emprender este camino. Además, tengo que agradecer al resto de “seniors” del grupo su acogida y enseñanzas. A **Pere**, por ejercer como un director más, por apostar por mí desde el principio, por estar siempre disponible para ayudar y sobre todo por guiarme y apoyarme en todo momento. A **Alberto**, por inculcarme su pasión por la química orgánica y su paciencia como tutor en mis primeros años en el grupo. A **Paco**, por todos sus consejos, siempre con la sonrisa en la cara. A **Mari Mar**, por su contagiosa alegría y su gran gestión.

Si algo es vital a la hora de hacer una tesis doctoral es el contar con unos buenos compañeros que te ayuden en el laboratorio, pero sobre todo, que te permitan desconectar y hacer equipo fuera de él. Yo, he tenido a los mejores y como decía el maestro Rosendo, prometo estarles eternamente agradecido a todos.

A **PAULA**, por ser un pilar fundamental. Te podría dar las gracias por toda tu ayuda en el laboratorio (que no es poca), pero quiero darte las gracias por lograr que, a tu lado, todo haya sido más sencillo. Gracias por las risas, los bailes, los chistes, cervezas, excursiones, fiestas, partidos de pádel... simplemente, por haberme permitido compartir este camino contigo, amiga. A mi prima **XHENTI**, por sonreír siempre, si algo tengo claro es que quiero personas como tú en mi vida. Gracias por dejarme convertirte en riojana ilustre, por no decir nunca que no a ningún plan y por ese enorme sentido del humor. A **ALICIA** (A.K.A Flashin), por tu entusiasmo y energía (a la hora de hacer planes fuera del lab, jajaja). Gracias por las infinitas risas y el buen rollo que trasmites (incluso cuando hay viboreo), que han hecho que los momentos más duros hayan sido incluso divertidos. A **Ismael**, por sus mil y una enseñanzas dentro y los mil y dos buenos ratos fuera. Absoluto maestro en el laboratorio y gran amigo fuera de él. A **Guille**, porque aunque coincidimos menos tiempo del deseado, no lo desaprovechamos. Gracias por el buen rollo que desprendes. A las nuevas incorporaciones **Fayna, Ester, Óscar, Marina, Carmen**, por hacer que el L-211 fuera el mejor sitio que se me ocurre para pasar tantas horas investigando. Gracias por los cafés, las cervezas y las charlas a la hora de comer que hacen muy fácil desconectar y recargar pilas. A los que se fueron **Emilio, Claudio, Nuria, Iván, Marta**, por acogerme, enseñarme y ayudarme a adaptarme. A **IRIS**, porque riendo todo es más sencillo y contigo eso es inevitable.

No puedo olvidarme de dar mil gracias al resto de gente del departamento con la que he compartido tanto tiempo a lo largo de estos años. A los vecinos fotoquímicos (**Raúl, David, Diego, Pedro, Alberto...**) por estar siempre dispuestos a ayudar y por esas cenas de San Alberto y Navidad. A **Edu y Elena** (A.K.A mi prima Helen) por esos ratos de “arduo trabajo” en el despacho (hay documentos gráficos que lo demuestran). A Miguel Ángel (A.K.A M.A) por ser un absoluto referente tanto en la química como sobre todo en la buena vida. A los amigos inorgánicos, Geymas (**Sonia, Dani, Inés, Laura, Alba**) y platis (**Mónicas, Gonzalo, Mattia, David, Cintia, Rebeca, Nora, Chuchi**) por las largas tardes de jueves de “estudio e investigación”, las casas rurales, los pinchopotes... A **QUINTANA** (A.K.A el gafas) por ser otra parte fundamental de esta tesis. Gracias por los infinitos planes que hemos hecho juntos, siempre gozando al máximo. A **Marta**, porque después de 25 años, llegamos juntos a la cima.

De nuevo, al igual que en una carrera ciclista, para que los corredores hagan su trabajo hay detrás un gran equipo de mecánicos poniendo todo a punto. Gracias a todo el personal del PAS por su paciencia y disposición ante cualquier problema que surja. A **Jorge y Ernesto** por ser capaces de arreglar cualquier instrumento con poco más que una goma y un clip. A **Nines**, por ser capaz de encontrar una aguja en un pajar con cualquier muestra que le bajas y sobre todo por ejercer de consejera y psicóloga en muchos momentos e incluso conseguir que haga alguna manualidad con mis “háviles” manos.

No dudaré en decir, que la época universitaria ha sido, hasta ahora, la mejor etapa de mi vida (y por eso la he alargado lo que he podido jajaja). Esto, no hubiese sido así sin la gran cantidad de amigos que me llevo de ella. Gracias a los alquinos (**Marcos, Irache, Diego, Gonzalo, Fer, Miguel, Kike, María, Izaskun, Allende, Elena...**) por los viajes, los jueves, hacer que incluso estudiar complicadas materias fuese divertido y por crear un grupo de amigos tan especial. Además, de la vida universitaria me llevo otras experiencias fuera de la química y sobretodo a un GRAN grupo de amigos (**Ana, Yasmína, Abel, Diana, David, Marta, Mario**). Dicen que el aleteo de una mariposa es capaz de crear un terremoto en la otra parte del mundo. Con vosotros fue una pequeña revolución estudiantil la que provocó una gran revolución en mi vida y descubrir a la gente que quiero tener a mi lado siempre. Gracias simplemente por hacerme disfrutar cada momento.

Por supuesto, si hay algo importante para alcanzar tus objetivos, es la familia. Gracias a mi abuela y a mis tíos y primos, por el apoyo y el orgullo que muestran cuando les hablo de mi carrera científica. No quiero olvidarme de los que ya no están, sé que estarían más orgullosos que nadie de mis logros.

GRACIAS infinitas a mi segunda familia, mi cuadrilla de Nalda. Para poder conectar en el trabajo hay que desconectar fuera de él y eso es mucho más fácil con amigos y amigas como ellos. Se carga más energía en una cena en la bodega que en una central hidroeléctrica. Gracias por estar siempre. Agradecer especialmente a Jorge por su gran diseño para la portada de esta tesis.

Por último, los agradecimientos más importantes y los más difíciles de escribir. A mis padres. Es imposible plasmar en unas líneas todo lo que tengo que agradecer. Si he llegado hasta aquí es en gran parte por vosotros. Gracias por darme siempre una educación pública y de calidad. Gracias por inculcarme los valores del esfuerzo, el compromiso y la humildad. Gracias por poner los sólidos cimientos de lo que soy. Gracias simplemente por ser y estar siempre. Os quiero.

Por último, me gustaría agradecer al Ministerio de Ciencia e Innovación por el contrato pre-doctoral asociado al proyecto CTQ2015-67727-R. Además, agradecer a dicho ministerio y al Fondo Social Europeo por la prórroga de 5 meses debido a la crisis del COVID-19 y a la Universidad de La Rioja, por las ayudas a las tesis doctorales (ATUR) así como por conformar el marco humano y científico idóneo para el desarrollo de este trabajo.



## RESUMEN

Esta Tesis Doctoral está centrada en la obtención de una librería de  $\alpha$ - y  $\beta$ -aminoácidos mediante la apertura de diferentes sulfamidatos cíclicos de manera estereoespecífica y regioselectiva. De esta manera, se ha llevado a cabo un estudio de la síntesis y reactividad de diferentes sulfamidatos cíclicos derivados de aminoácidos frente a nucleófilos de diversa naturaleza.

En primer lugar, en el *capítulo 3* se presenta una librería de sulfamidatos cíclicos derivados de aminoácidos y protegidos de diversas maneras, para emplearlos como productos de partida en otros capítulos. Para ello, se replican o modifican métodos ya publicados para escalarlos, simplificarlos u obtener nuevos sulfamidatos.

En el *capítulo 4*, se estudia la reactividad de varios sulfamidatos cíclicos derivados de distintos aminoácidos frente a *O*-carbohidratos. De esta manera, se compara la reactividad de los mismos dependiendo de su estructura, obteniendo buenos resultados en las aperturas de un sulfamidato cíclico derivado de  $\alpha$ -metilserina. Además, se sintetiza un análogo del antígeno T<sub>N</sub>, presente en procesos relacionados con el cáncer.

En el *capítulo 5*, se lleva a cabo la apertura de sulfamidatos cíclicos con péptidos. En primer lugar, se evalúa el comportamiento de sulfamidatos derivados de serina en aperturas nucleófilas con péptidos en presencia de base. Por otro lado, colaborando con el grupo de la Dra. De Luca, se utiliza una metodología basada en el empleo de tamiz molecular para evitar reacciones de eliminación no deseadas. Dicha metodología permite obtener una librería de péptidos que contienen en su estructura diferentes lantioninas.

Con el fin de ampliar las aplicaciones de los sulfamidatos cíclicos hacia la obtención de nuevos  $\beta^{2,2}$ -aminoácidos, a lo largo del *capítulo 6* se desarrolla una nueva metodología para obtener diferentes  $\alpha$ -alquilososerinas. Para ello, se estudia de manera teórica y experimental, la síntesis y alquilación de *N,O*-acetales bicíclicos derivados de isoserina, que permiten tras su hidrólisis la obtención de varias (*R*) y (*S*)-alquilososerinas enantioméricamente puras.

Finalmente, a partir de (*R*)- $\alpha$ -bencilisoserina, en el *capítulo 7*, se obtiene un nuevo sulfamidato cíclico a partir del cual, mediante su apertura nucleófila con nucleófilos de diversa naturaleza se obtienen nuevos  $\beta^{2,2}$ -aminoácidos.

## ABSTRACT

This PhD Thesis is focused on obtaining a library of  $\alpha$ - and  $\beta$ -amino acids by opening different cyclic sulfamidates in a stereospecific and regioselective manner. Thus, an study of the synthesis and reactivity of different amino acid-derived cyclic sulfamidates against nucleophiles of different nature has been carried out.

Firstly, in *chapter 3* a library of cyclic sulfamidates derived from amino acids and protected in different ways is presented, to be used as starting products in other chapters. For this purpose, already published methods are replicated or modified to scale them up, simplify them or obtain new sulfamidates.

In *chapter 4*, the reactivity of several cyclic sulfamidates derived from different amino acids towards *O*-carbohydrates is studied. In this way, their reactivity is compared depending on their structure, obtaining good results in the openings of a cyclic sulfamidate derived from  $\alpha$ -methylserine. In addition, an analogue of the T<sub>N</sub> antigen, present in cancer-related processes, is synthesized.

In *Chapter 5*, the opening of cyclic sulfamidates with peptides is carried out. First, the behavior of serine-derived sulfamidates in nucleophilic openings with peptides in the presence of base is evaluated. On the other hand, in collaboration with Dr. De Luca's group, a methodology based on the use of molecular sieve is used to avoid undesired elimination reactions. This methodology allows obtaining a library of peptides containing different lanthionines in their structure.

In order to broaden the applications of cyclic sulfamidates towards obtaining new  $\beta^{2,2}$ -amino acids, throughout chapter 6, a new methodology to obtain different  $\alpha$ -alkylisoserines is developed. For this purpose, the synthesis and alkylation of bicyclic *N,O*-acetals derived from isoserine, which allow after their hydrolysis the obtaining of several enantiomerically pure (*R*)- and (*S*)-alkylisoserines, is studied theoretically and experimentally.

Finally, from (*R*)- $\alpha$ -benzylisoserine, in Chapter 7, a new cyclic sulfamidate is obtained from which, by means of its nucleophilic opening with nucleophiles of different nature, new  $\beta^{2,2}$ -amino acids are obtained.

## ÍNDICE

<b>1. Introducción.</b>	<b>1</b>
1.1. Modificaciones post-traduccionales de $\alpha$ -aminoácidos.	5
1.2. Relación estructura-función.	10
1.3. $\beta$ -aminoácidos.	12
1.4. Bibliografía.	16
<b>2. Antecedentes y objetivos.</b>	<b>19</b>
2.1. Sulfamidatos cíclicos.	21
2.2. Síntesis de sulfamidatos cíclicos.	22
2.3. Reacciones de apertura de sulfamidatos cíclicos.	30
2.4. Sulfamidatos derivados de aminoácidos.	31
2.5. Objetivos.	36
2.6. Bibliografía.	38
<b>3. Optimización en la síntesis de sulfamidatos cíclicos.</b>	<b>41</b>
3.1. Sulfamidatos derivados de serina.	44
3.2. Sulfamidatos derivados de $\alpha$ -metilserina.	51
3.3. Sulfamidatos derivados de isoserina.	53
3.4. Sulfamidatos derivados de $\alpha$ -metilisoserina.	58
3.5. Sección experimental.	63
3.6. Bibliografía.	75
<b>4. Apertura de sulfamidatos cíclicos con <i>O</i>-carbohidratos.</b>	<b>77</b>
4.1. Introducción.	79
4.2. Antecedentes en la apertura de sulfamidatos con <i>O</i> -carbohidratos.	81
4.3. Apertura de sulfamidatos derivados de $\alpha$ -metilisoserina.	82
4.4. Apertura de sulfamidatos derivados de serina.	83
4.5. Apertura de sulfamidatos derivados de $\alpha$ -metilserina.	85
4.6. Sección experimental.	87
4.7. Bibliografía.	90
<b>5. Apertura de sulfamidatos cíclicos con péptidos.</b>	<b>91</b>
5.1. Apertura de sulfamidatos cíclicos de serina con péptidos.	93
5.2. Evaluación del efecto de la estructura del sulfamidato en las reacciones de apertura.	103
5.3. Sección experimental.	108
5.4. Bibliografía.	124
<b>6. Síntesis y alquilación de <i>N,O</i>-acetales bicíclicos derivados de isoserina.</b>	<b>125</b>
6.1. Estudios previos en síntesis y alquilación de <i>N,O</i> -acetales bicíclicos derivados de serina.	127

6.2.	Síntesis de <i>N,O</i> -acetales bicíclicos derivados de isoserina.	130
6.3.	Alquilación diastereoselectiva de <i>N,O</i> -acetales bicíclicos derivados de isoserina.	137
6.4.	Síntesis de $\alpha$ -alquilisoserinas.	148
6.5.	Sección experimental.	148
6.6.	Bibliografía.	159
<b>7.</b>	<b>Síntesis y reactividad de sulfamidatos cíclicos derivados de <math>\alpha</math>-bencilisoserina.</b>	<b>161</b>
7.1.	Introducción.	163
7.2.	Síntesis de sulfamidatos cíclicos derivados de $\alpha$ -bencilisoserina.	165
7.3.	Apertura de sulfamidatos cíclicos derivados de $\alpha$ -bencilisoserina.	167
7.4.	Sección experimental.	172
7.5.	Bibliografía.	184
<b>8.</b>	<b>Conclusiones.</b>	<b>187</b>
8.1.	Conclusiones.	188
8.2.	Publicaciones en revistas científicas derivadas de esta tesis.	189
	<b>ANEXO I. Espectros de RMN.</b>	<b>191</b>
	<b>ANEXO II. Detalles computacionales.</b>	



## ABREVIACIONES, SIGLAS, ACRÓNIMOS Y SÍMBOLOS

$\alpha$	alfa
Å	angstrom
$\delta$	desplazamiento químico
$\Delta G$	variación de energías libres de Gibbs
$[\alpha]^{20}_D$	rotación específica
$\lambda$	longitud de onda
$\mu\text{L}$	microlitro
$\mu\text{mol}$	micromol
$\mu\text{m}$	micrometro
$^{\circ}\text{C}$	grados Celsius
$^1\text{H RMN}$	resonancia magnética nuclear de protón
$^{13}\text{C RMN}$	resonancia magnética nuclear de carbono-13
Aa	aminoácido
Abu-S-Ala	(2S,3S,6R)-lantionina
Ac	acetilo
ac.	acuoso
AcCl	cloruro de acetilo
AcO	acetato
Ac <sub>2</sub> O	anhídrido acético
AcOEt	acetato de etilo
ADN	ácido desoxirribonucleico
Ala	alanina
Ala-S-Ala	<i>meso</i> -lantionina
Alil	yoduro de alilo
ARN	ácido ribonucleico
Asn	asparragina
Asp	ácido aspártico
<i>anti</i>	antiperiplanar
Arg	arginina
arom.	aromático
$\beta$	beta
Bn	bencilo
BnBr	bromuro de bencilo
BnI	yoduro de bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Boc <sub>2</sub> O	carbonato de di- <i>tert</i> -butilo
BPE	<i>1,2-Bis((2S,5S)-2,5-diphenylphospholano)ethane</i>
br s	<i>broad singlet</i>
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -butilo
calcd.	calculado
cat.	catalizador
Cbz	bencilcarbonilo
CbzCl	carbonoclorhidrato de bencilo
COSY	<i>1H-1H correlated spectroscopy</i>
CSA	ácido canforsulfónico

Cys	cisteína
d	doblete, días
DABCO	trietilendiamina
DAP	ácido $\alpha,\beta$ -diaminopropiónico
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	doblete de dobletes
ddd	doblete de doblete de dobletes
Dde	bis-N-[1-(4,4- dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)etil]
DHA	deshidroalanina
DHB	deshidrobutilina
DIC	diisopropilcarbodiimida
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAPA	3-dimetilaminopropilamina
DMEA	dimetiletanolamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
epi	epímero
eq	equivalente
ESI	ionización por electrospray
Et	etilo
ET	estado de transición
EtOTf	triflato de etilo
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
g	gramo
Gal	galactosa
GalNAc	<i>N</i> -acetil-galactosamina
Glc	glucosa
GlcNAc	<i>N</i> -acetil-glucosamina
Gln	glutanina
Glu	ácido glutámico
Gly	glicina
GP	grupo protector
Grad	gradiente
H	entalpía
h	horas
HAL	histidinoalanina
His	histidina
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HMPA	hexametilfosforamida
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
HSQC	<i><sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C heteronuclear single quantum correlation</i>
Hz	hercio
IEF	<i>Integral Equation Formalism</i>
Ile	Isoleucina
Im	imidazol
Inv	invertido
IRC	<i>Mass-weighted intrinsic reaction coordinate</i>

<b>IsoCys</b>	isocisteína
<b>IsoSec</b>	isoselenocisteína
<b>IsoSer</b>	isoserina
<b>J</b>	constante de acoplamiento
<b>K</b>	grado Kelvin
<b>kcal</b>	kilocaloría
<b>KHMDS</b>	hexametildisililamiduro de litio
<b>Lan</b>	lantionina
<b>Leu</b>	leucina
<b>LiHMDS</b>	hexametildisililamiduro de litio
<b>Lys</b>	lisina
<b>m</b>	multiplete
<b>M</b>	molaridad
<b>Me</b>	metilo
<b>Mel</b>	yoduro de metilo
<b>MeIsoCys</b>	metilisocisteína
<b>MeO</b>	metóxido
<b>MeOH</b>	metanol
<b>MeOD</b>	metanol deuterado
<b>MeONa</b>	metóxido de sodio
<b>Met</b>	metionina
<b>mg</b>	miligramo
<b>min</b>	minutos
<b>MHz</b>	megaHerzio
<b>mL</b>	mililitro
<b>Mmt</b>	monometoxitritil
<b>MS</b>	tamiz molecular
<b>Mm</b>	milímetro
<b>mmol</b>	milimol
<b>Mp</b>	<i>melting point</i>
<b>MTBE</b>	metil <i>terc</i> -butiléter
<b>MUC1</b>	mucina 1
<b>m/z</b>	realación masa/carga
<b>NCL</b>	ligazón química nativa
<b>nm</b>	nanometro
<b>NMR</b>	<i>nuclear Magnetic Resonance</i>
<b>NOE/ NOESY</b>	<i>nuclear overhauser effect spectroscopy</i>
<b><math>\alpha</math>-Bn-<i>nor</i>-Lan</b>	$\alpha$ -bencilnorlantionina
<b>Nu</b>	nucleófilo
<b>p</b>	<i>para</i> , población relativa
<b>PCM</b>	<i>Polarizable Continuum Model</i>
<b>Pd/C</b>	paladio soportado sobre carbono al 10% (en peso)
<b>p.e.</b>	por ejemplo
<b>Ph</b>	fenilo
<b>Phe</b>	fenilalanina
<b>PMB</b>	<i>p</i> -metoxibencilo
<b>ppm</b>	partes por millón

<b>Pro</b>	prolina
<b>Py</b>	piridina
<b>Pyl</b>	pirrolisina
<b>R</b>	sustituyente
<b>Rh*</b>	catalizador quirral de rodio
<b>RMgX</b>	reactivo de Grignard
<b>RMN</b>	resonancia magnética nuclear
<b>RP-HPLC</b>	cromatografía líquida de alta resolución defase reversa
<b>rto.</b>	rendimiento
<b>S</b>	entropía
<b>s</b>	singlete
<b>sat.</b>	saturada
<b>Sec</b>	selenocisteína
<b>Ser</b>	serina
<b>S<sub>N</sub>2</b>	sustitución nucleófila bimolecular
<b>SPPS</b>	síntesis peptídica en estado sólido
<b>Syn</b>	sinperiplanar
<b>T</b>	temperatura
<b>t</b>	triplete
<b>t.a.</b>	temperatura ambiente
<b>TACA</b>	<i>tumor-associated carbohydrate antigen</i>
<b>TEA</b>	triethylamina
<b>TFA</b>	ácido trifluoroacético
<b>TfOH</b>	ácido trifluorometanosulfónico (ácido triflico)
<b>THF</b>	tetrahidrofurano
<b>TIS</b>	triisopropilsilano
<b>Thr</b>	treonina
<b>TLC</b>	<i>thin layer chromatography</i>
<b>TMB</b>	2,2,3,3-tetrametoxibutano
<b>TMS</b>	tetrametilsilano
<b>tr</b>	tiempo de retención
<b>Trt</b>	trifenilmetilo (tritilo)
<b>Trp</b>	triptófano
<b>TsOH</b>	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
<b>Tyr</b>	Tirosina
<b>Val</b>	valina
<b>W</b>	vatio
<b>ZPE</b>	<i>zero point energy</i>

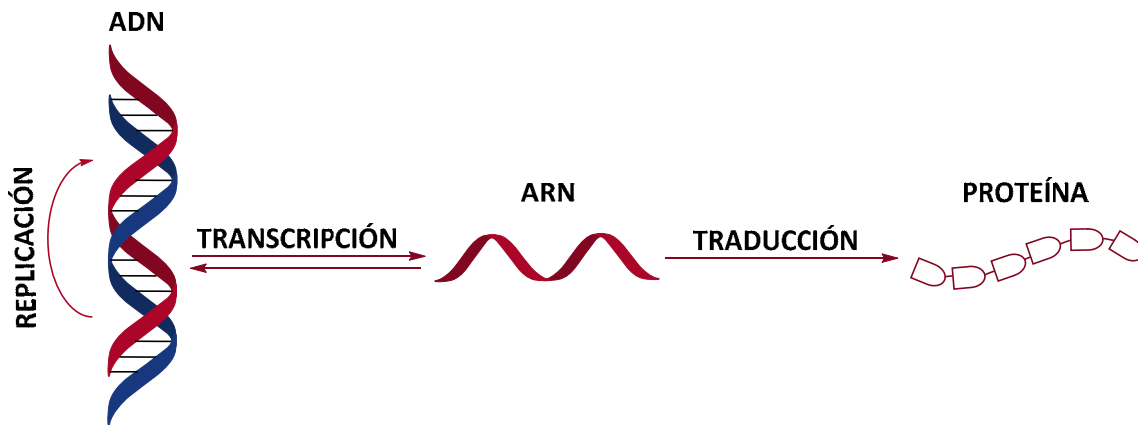
# **CAPÍTULO 1.**

## **INTRODUCCIÓN**

- 1.1. MODIFICACIONES POST-TRADUCCIONALES DE  $\alpha$ -AMINOÁCIDOS.**
- 1.2. RELACIÓN ESTRUCTURA-FUNCIÓN.**
- 1.3.  $\beta$ -AMINOÁCIDOS.**
- 1.4. BIBLIOGRAFÍA.**



Según el dogma central de la Biología Molecular expresado por Francis Crick en 1958,<sup>1</sup> en todos los organismos vivos la información almacenada en el ADN se transcribe al lenguaje químico del ARN, el cual se decodifica directamente en forma de proteínas, responsables de formar las estructuras vitales y catalizar las reacciones necesarias para el metabolismo (**Figura 1.1**).



**Figura 1.1.** Dogma central de la biología molecular.

Las proteínas están formadas por la unión de moléculas más pequeñas, los aminoácidos, los cuales se unen mediante un enlace amida, denominado enlace peptídico. Estas macromoléculas presentan un amplio abanico de funciones en los organismos vivos, desde la formación de órganos y tejidos, hasta actividades hormonales y enzimáticas. Esta variedad de funciones se logra, principalmente, gracias a las diferentes cadenas laterales que presentan los aminoácidos. Históricamente, se conocen 20 aminoácidos denominados proteinogénicos, cuya biosíntesis viene directamente de la traducción del material genético.<sup>2</sup> No obstante, en los últimos años, se han descubierto especies de arqueas capaces de sintetizar directamente por traducción otros dos aminoácidos, la selenocisteína<sup>3</sup> y la pirrolisina<sup>4</sup> (**Figura 1.2**).

AMINOÁCIDOS PROTEINOGÉNICOS

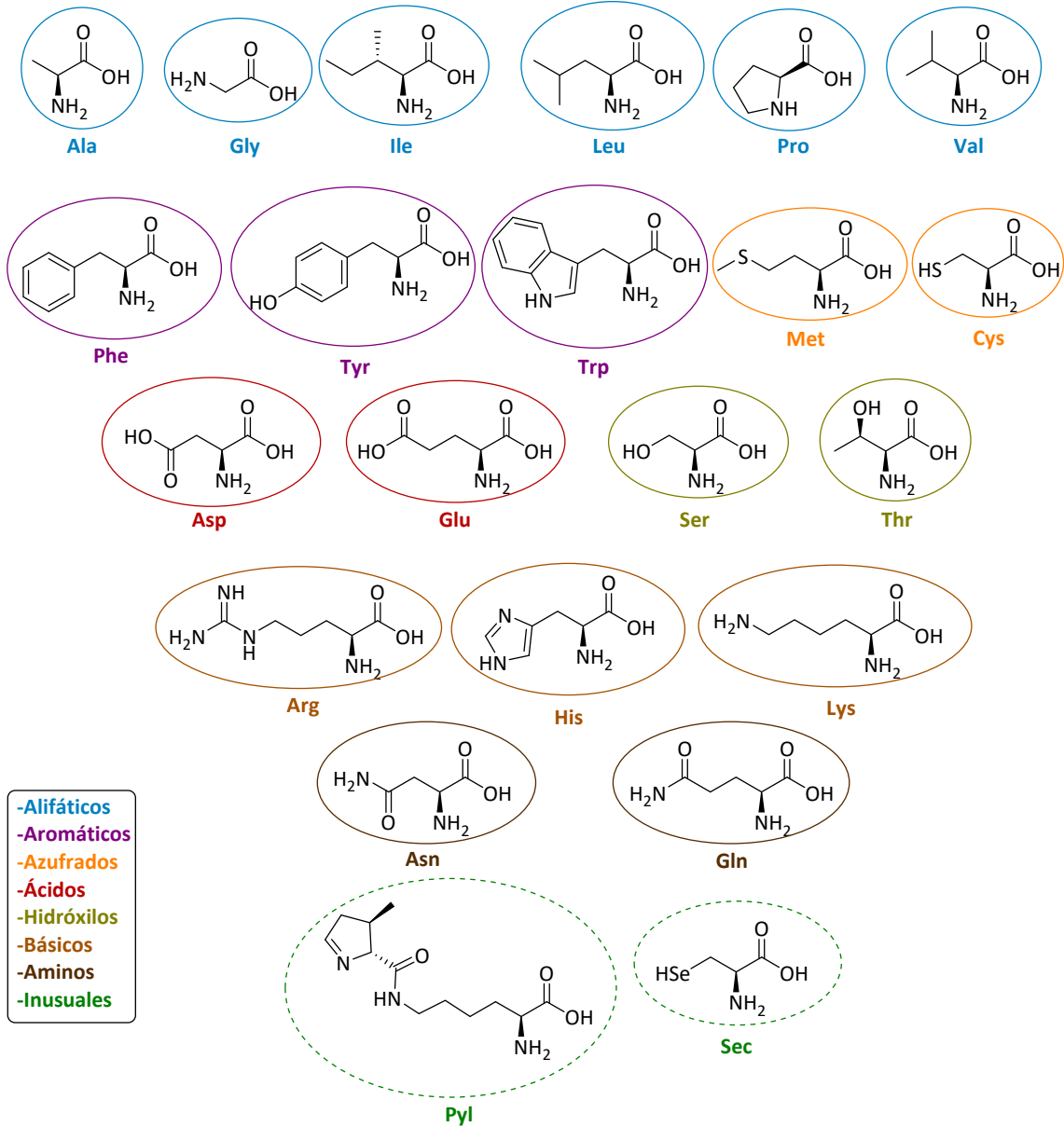


Figura 1.2. Lista de aminoácidos proteinogénicos.



## 1.1. MODIFICACIONES POST-TRADUCCIONALES DE $\alpha$ -AMINOÁCIDOS.

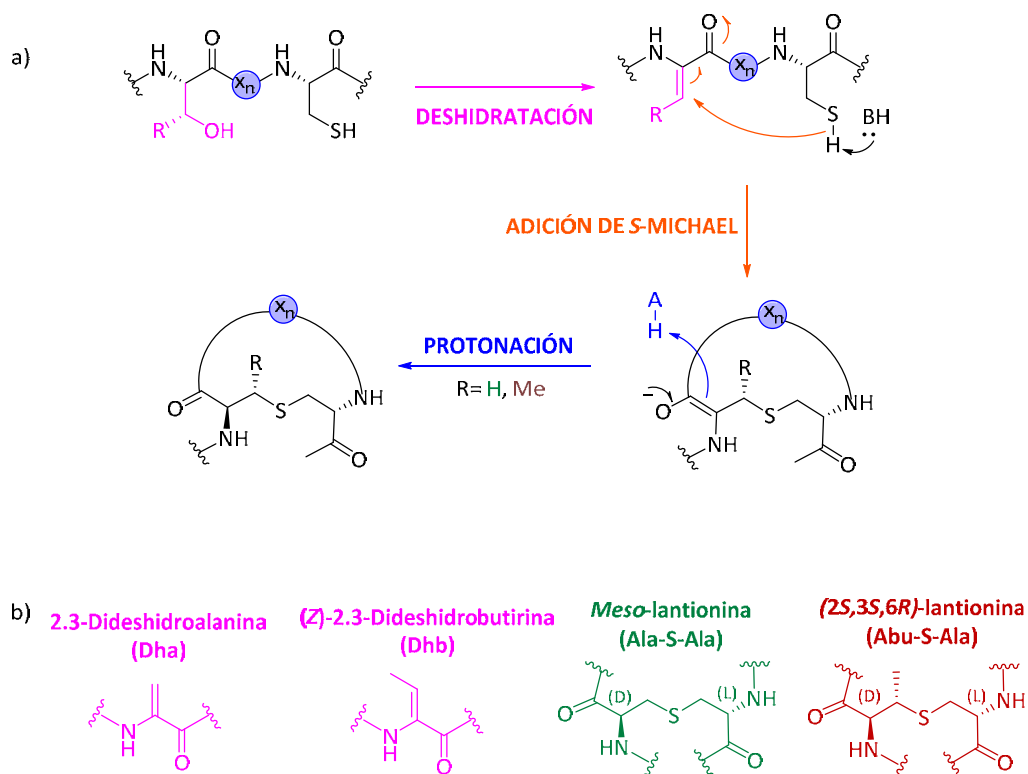
Sin embargo, a pesar de que los organismos vivos solo sean capaces de sintetizar estos 22 aminoácidos, en muchos casos, éstos sufren modificaciones post-traduccionales,<sup>5</sup> ampliándose enormemente la colección de aminoácidos que forman péptidos y proteínas. Estas modificaciones post-traduccionales son capaces de regular las funciones de las proteínas gracias a cambios en su actividad, localización celular y las interacciones dinámicas con otras proteínas.<sup>6,7</sup>

Por ejemplo, es bien sabido que la fosforilación y defosforilación de residuos de serina, treonina, tirosina e histidina está relacionada con la actividad de muchas enzimas y en procesos de activación y desactivación de las interacciones moleculares en la señalización celular, como en la regulación de la actividad del receptor tirosina quinasa.<sup>8</sup>

### 1.1.1. Lantioninas y Lantibióticos.

Un ejemplo de modificaciones post-traduccionales con una función específica es la formación de lantioninas, constituidas por enlaces tioéter y que forman parte de péptidos con capacidad antibiótica.<sup>9</sup>

La formación de lantioninas se basa principalmente en dos tipos de modificaciones. En primer lugar, se produce la deshidratación de residuos de serina y treonina, dando lugar a la formación de deshidroalanina (Dha) y deshidrobutirina (Dhb) respectivamente. Posteriormente, se produce la formación de tioéteres entre estos deshidroaminoácidos y residuos de cisteína presentes en el péptido mediante adición conjugada de tipo S-Michael (**Figura 1.3**).<sup>10-12</sup>



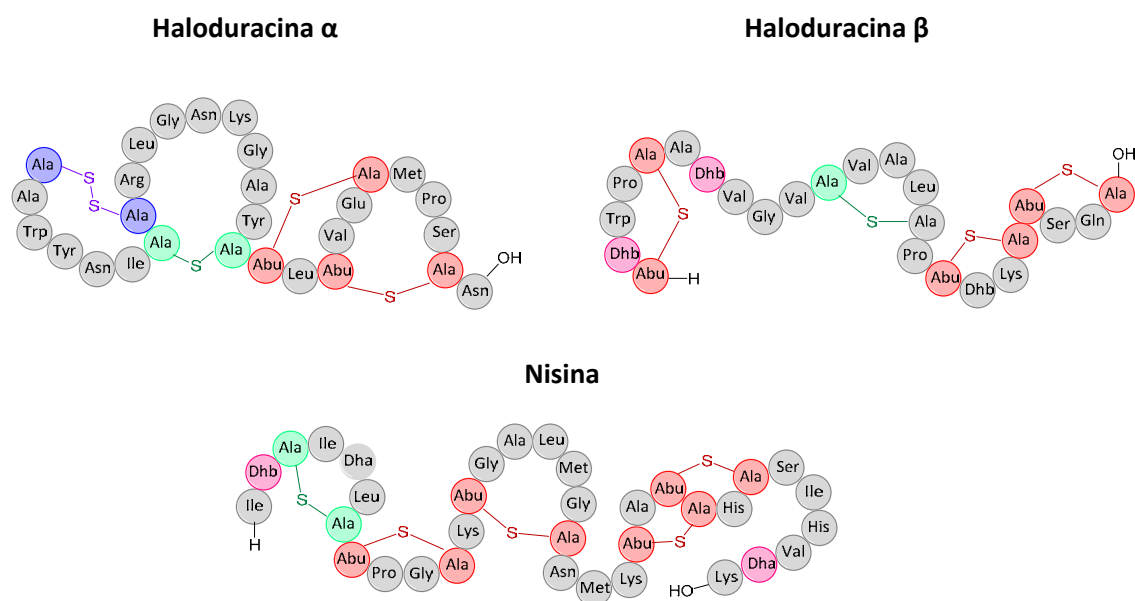
**Figura 1.3.** a) Mecanismo de formación de lantioninas. b) anotación común de dehidroaminoácidos y lantioninas conocidos (imagen adaptada de la referencia 11).

Estas lantioninas son la unidad estructural característica de una gran cantidad de lantipéptidos, conocidos comúnmente como lantibióticos por la actividad antibacteriana que muestran la gran mayoría de ellos. En concreto, los lantibióticos presentan una gran actividad frente a muchas bacterias gram-positivas clínicamente relevantes, incluso frente a bacterias resistentes como los *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Clostridium*, así como frente a algunas bacterias gram-negativas como la *Neisseria* o el *Helicobacter*.<sup>13</sup>

Uno de los primeros lantibióticos descubiertos fue la nisina, la cual es producida por la bacteria *Lactococcus lactis* y cuya actividad antimicrobiana es conocida desde 1928.<sup>14</sup> Históricamente, se ha empleado como conservante alimenticio en un amplio rango de productos como huevo líquido, bollería, vegetales, carnes y pescados, siendo uno de las pocas bacteriocinas disponibles comercialmente.<sup>15</sup> Más recientemente, se han descubierto aplicaciones farmacéuticas de la nisina para el desarrollo de nuevos antibióticos<sup>16</sup> (Figura 1.4).

Por otro lado, se ha descubierto una familia de lantibióticos compuestos por un sistema de dos péptidos que son inactivos de manera aislada, pero presentan actividad antimicrobiana cuando ambos están presentes.<sup>17</sup> Un ejemplo de ello es la haloduracina (combinación entre haloduracina  $\alpha$  y haloduracina  $\beta$ ), segregada por la bacteria *Bacillus halodurans*. En este caso, al contrario de los que sucede con otros como la nisina, este

lantibiótico es estable a pH básicos, lo cual les confiere ventajas o complementa a otros sistemas lantibióticos<sup>18</sup> (Figura 1.4).

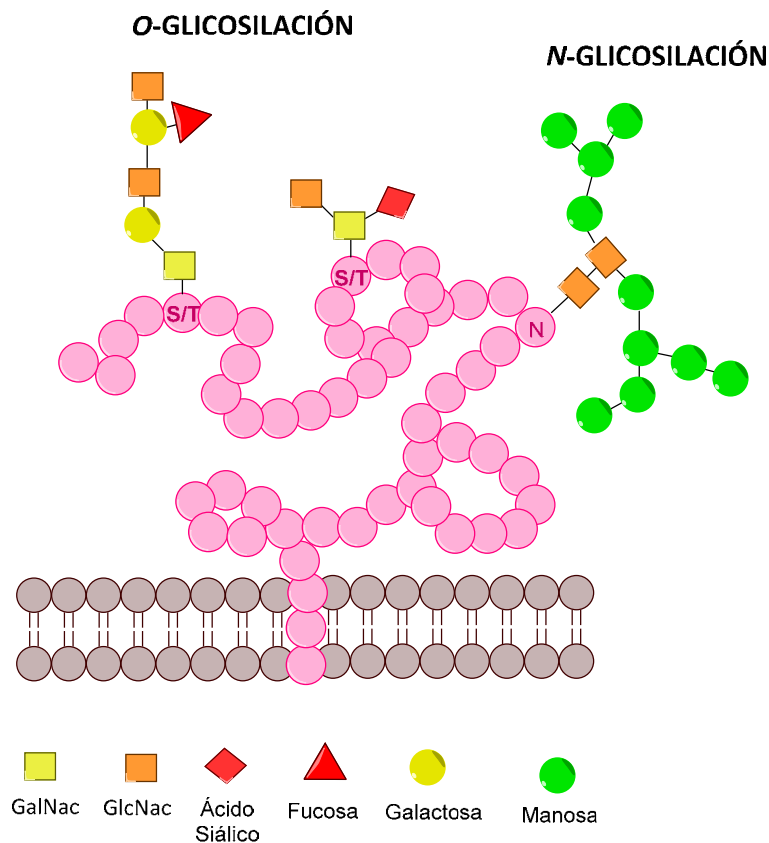


**Figura 1.4.** Ejemplos de lantibióticos.

### 1.1.2. Glicosilación de péptidos y proteínas.

Si hablamos de modificaciones post-traduccionales, no podemos olvidarnos de la glicosilación, que es la modificación más extendida en todos los seres vivos. Este proceso se basa en la incorporación de carbohidratos a la cadena peptídica mediante enlaces covalentes.<sup>19</sup> De esta manera, en la naturaleza se producen, principalmente, dos procesos diferentes de glicosilación dependiendo del tipo de enlace formado<sup>6</sup> (Figura 1.5).

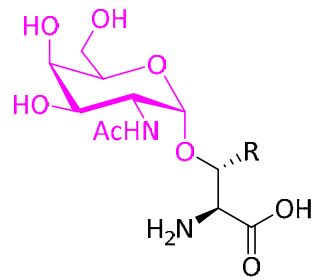
Por un lado, si el enlace se produce entre la cadena lateral de una serina o treonina y un carbohidrato, el proceso que se lleva a cabo se denomina *O*-glicosilación. No obstante, también se conocen casos de *O*-glicosilación producidos en residuos de lisina o prolina hidroxiladas. Dependiendo del tipo de carbohidrato y la secuencia de aminoácidos involucrados, se puede diferenciar entre diferentes tipos de *O*-glicanos.<sup>20</sup> En cambio, si el proceso de glicosilación se produce en la cadena lateral de una asparragina, se habla de *N*-glicosilación. En este caso, la parte glucídica suele estar más ramificada, dando lugar a diferentes clases de *N*-glicanos dependiendo de los carbohidratos que los forman.<sup>21</sup>



**Figura 1.5.** Esquema general de O- y N-glicosilación.

Un ejemplo muy común de estas moléculas son las mucinas, las cuales se caracterizan por la unión entre un residuo de *N*-acetilgalactosamina (GalNac) y la cadena lateral de treonina o serina.<sup>22</sup> Las mucinas forman parte de la mucosa presente en diferentes partes del cuerpo humano como las vías respiratorias, el estómago o las glándulas salivales, así como en las superficies epiteliales del hígado o páncreas.<sup>23,24</sup> Estas macromoléculas actúan como sensores y receptores celulares, coordinando respuestas como la proliferación, la secreción, la diferenciación o la apoptosis.<sup>25</sup>

En particular, la mucina conocida como MUC1, resulta de un interés especial debido a su participación en procesos relacionados con el cáncer. En concreto, esta mucina se encuentra anormalmente glicosilada y sobreexpresada en la superficie de células cancerosas de diferentes tipos de cáncer.<sup>26</sup> De esta manera, se produce un fallo en la elongación de la cadena glicosídica, quedando expuestas unidades sencillas denominadas antígenos, conocidos como antígenos de carbohidrato asociados a tumores (TACA).<sup>27,28</sup> En el caso de la MUC1, el antígeno más común está formado por la unión de una unidad de *N*-acetilgalactosamina y el hidroxilo de una serina o una treonina, siendo conocido como antígeno Tn<sup>29</sup> (**Figura 1.6**).



R = H, Me

**Figura 1.6.** Estructura del antígeno Tn.

## 1.2. RELACIÓN ESTRUCTURA-FUNCIÓN.

En los apartados anteriores, se han mostrado las diferentes funciones y actividades que pueden adquirir péptidos y proteínas dependiendo del tipo y secuencia de los aminoácidos que las componen, así como de su posterior modificación post-traduccional.

Sin embargo, además de su estructura primaria, las proteínas van a adoptar otras estructuras y pliegues que van a influir de una importante manera en su función, adoptando de esta manera diferentes estructuras secundarias, terciarias y cuaternarias.

En el caso de los  $\alpha$ -péptidos, la estructura tridimensional más común es la conocida como  $\alpha$  hélice,<sup>30</sup> en concreto la hélice 3.6<sub>13</sub>. En este tipo de estructura, la cadena de aminoácidos se disponen de manera helicoidal, de forma que quedan unos 3.6 aminoácidos por vuelta, formándose un enlace de hidrógeno entre el oxígeno del carbonilo de la posición (*i*) y el amino de la posición (*i+4*), implicándose así 13 átomos en el enlace.<sup>31</sup>

Estas estructuras tridimensionales, y por tanto la función de estas proteínas, pueden verse alteradas por las modificaciones postraduccionales comentadas anteriormente y por la incorporación de  $\alpha$ -aminoácidos, como por ejemplo los aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituídos.<sup>32</sup>

Además, en la naturaleza se conocen multitud de estructuras peptídicas que incluyen diferentes  $\beta$ -aminoácidos ( $\alpha,\beta$ -péptidos), los cuales adoptan estructuras helicoidales más variadas desde hélice 8, hasta hélice 14<sup>33-35</sup> (**Figura 1.7**). Estos cambios en la estructura, hacen que estos péptidos tengan diferentes propiedades respecto a sus homólogos  $\alpha$ , como mayor resistencia a la degradación proteolítica,<sup>36</sup> lo que los convierte en potenciales candidatos como inhibidores o amplificadores de interacciones proteína-proteína.<sup>37</sup> Además, diferentes estudios han determinado que varios de estos péptidos muestran actividad antimicrobiana, hemolítica y antiproliferativa.<sup>38,39</sup>

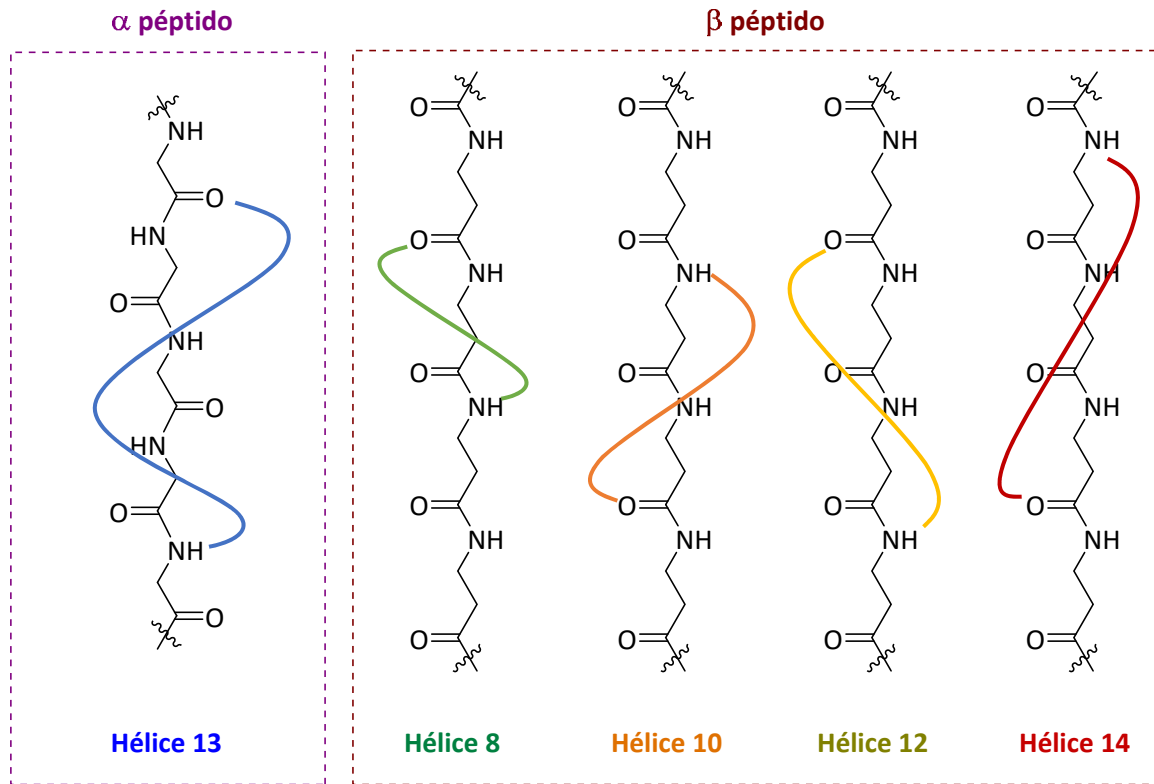


Figura 1.7. Diferentes tipos de hélices.

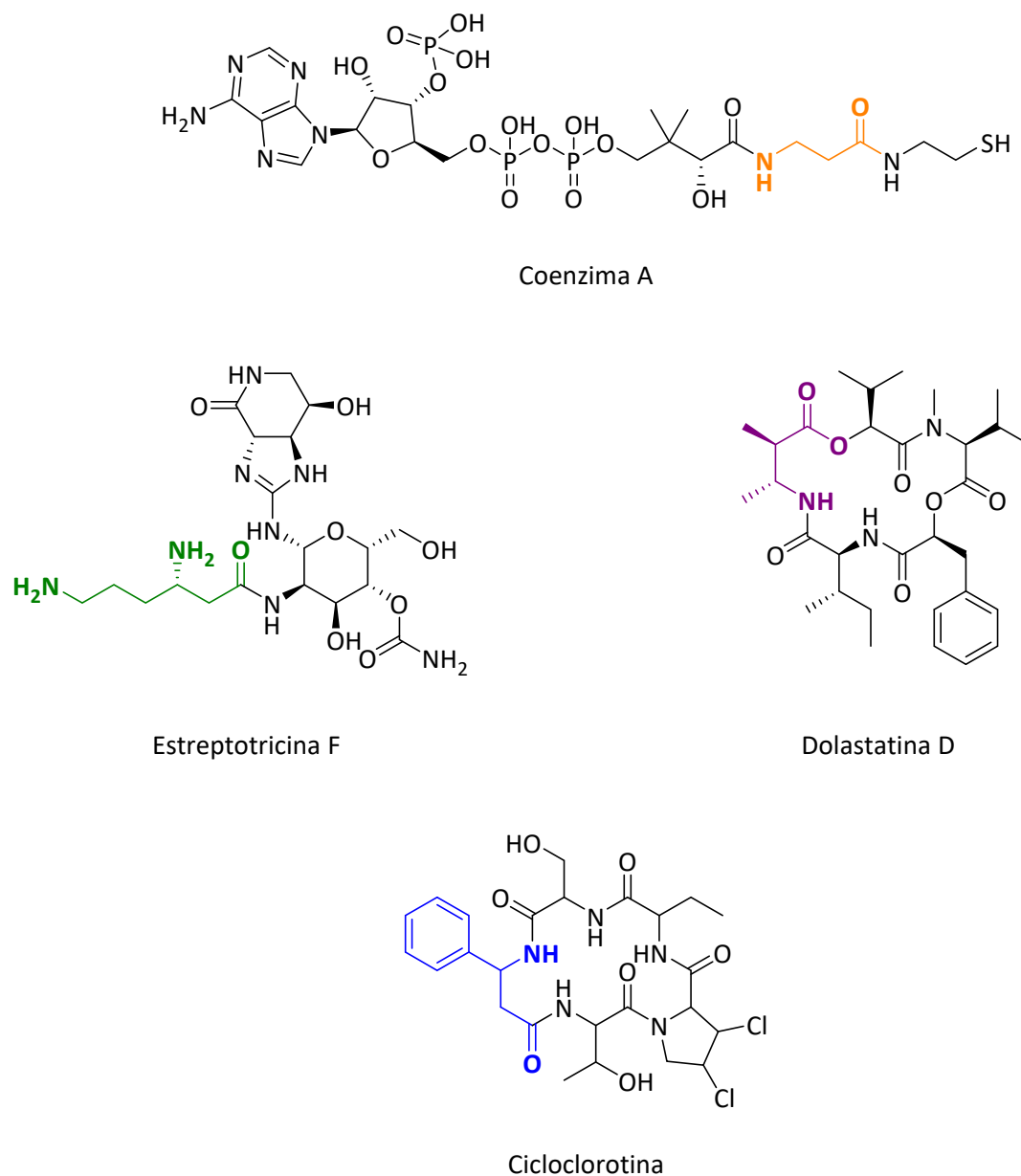
### 1.3. $\beta$ -AMINOÁCIDOS

En los últimos años, ha emergido el estudio y la síntesis de  $\beta$ -aminoácidos, debido tanto al uso farmacológico de algunos de sus derivados como a su incorporación en cadenas peptídicas.<sup>34,40-43</sup> De este modo, se han descubierto en la naturaleza al menos 8  $\beta$ -aminoácidos derivados directamente de  $\alpha$ -aminoácidos, los cuales se encuentran tanto en forma de moléculas libres como formando parte de otras moléculas más complejas.

El  $\beta$ -aminoácido más simple pero más común en los organismos vivos es la  $\beta$ -alanina, el cual se encuentra presente en compuestos del metabolismo primario de muchas especies. De este modo, encontramos este aminoácido formando parte de compuestos esenciales como la coenzima A, en otros compuestos como la carnosina, la anserina,<sup>44</sup> la leualacina,<sup>45</sup> o actuando en su forma libre en procesos importantes como el catabolismo del uracilo.<sup>46</sup>

Además, otros muchos compuestos naturales con gran importancia biológica contienen algún  $\beta$ -aminoácido en su estructura, como el antibiótico estreptotricina F,<sup>47</sup> el antitumoral dolastatina D<sup>48</sup> o la micotoxina cicloclorotina<sup>49</sup> (**Figura 1.8**).





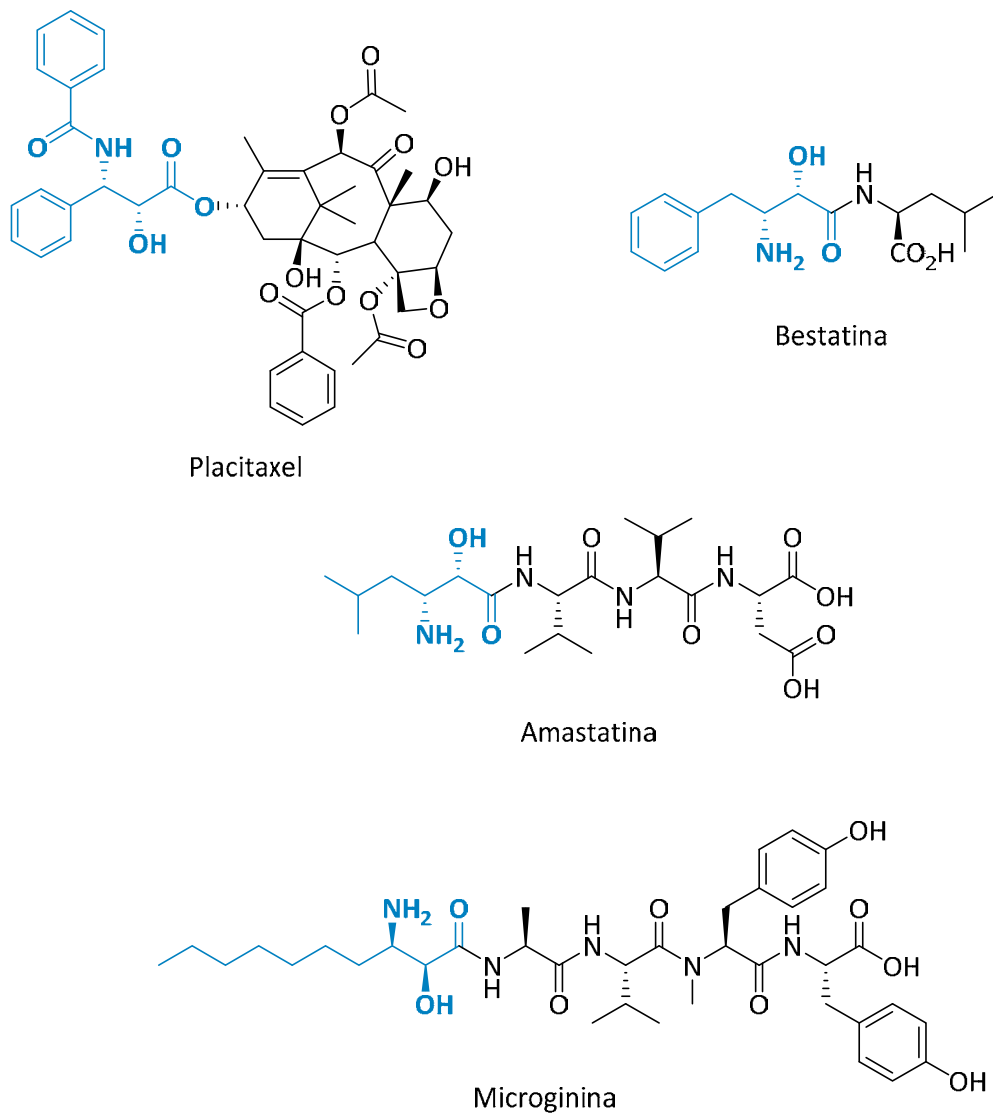
**Figura 1.8.** *Compuestos naturales que incluyen β-aminoácidos.*

Por otro lado, la sustitución de  $\alpha$ -aminoácidos por  $\beta$ -aminoácidos en cadenas peptídicas, induce cambios estructurales que pueden inhibir la degradación enzimática de los enlaces peptídicos, así como, modificar la actividad del péptido.<sup>49–52</sup> Un ejemplo muy reciente es el descrito por Gellman y colaboradores, en el que se realizan sustituciones de  $\alpha$ -aminoácidos por  $\beta$ -aminoácidos en un único sitio de la secuencia de péptidos involucrados en la de activación de células T en procesos tumorales. De esta forma se modifica la estructura de los péptidos, que implica un cambio en la unión entre péptido y antígeno, logrando en el caso de algunos  $\alpha/\beta$ -péptidos, aumentar la respuesta inmune.<sup>53</sup> Los resultados de este amplio estudio exploratorio permiten avanzar en la

comprensión de las respuestas inmunológicas de antígenos con modificaciones no naturales y sugieren que los  $\alpha/\beta$ -péptidos podrían ser una fuente de antígenos potentes y proteolíticamente estables.

### 1.2.1. $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoácidos.

Un tipo de  $\beta$ -aminoácidos especialmente relevante son los  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoácidos ya que forman parte esencial de conocidos productos naturales dotados de actividad biológica.<sup>50</sup> El ejemplo más conocido de este tipo de productos es el plactaxel, más conocido como taxol, alcaloide vegetal empleado como fármaco en quimioterapia frente a diferentes tipos de cáncer como el de próstata, mama o pulmón.<sup>51</sup> Además, se conocen otros compuestos de gran interés que incluyen algún derivado de  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoácidos en su estructura como la amastatina, inhibidora de la aminopeptidasa,<sup>52</sup> bestatina, conocido modificador de la respuesta inmune que contiene ácido (2*S*,3*R*)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanoico en su estructura<sup>53</sup> o la microginina, que inhibe la enzima convertidora de angiotensina<sup>54</sup> (**Figura 1.9**).



**Figura 1.9.** *Compuestos naturales que incluyen un  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoácido.*

A través de diversos ejemplos ha quedado demostrada la importancia tanto de  $\alpha$ - como de  $\beta$ - aminoácidos, resultando interesante el desarrollo de herramientas sintéticas versátiles que permitan acceder a una gran diversidad de estos compuestos.

### 1.3. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Crick, F. H. C. *Symp. Soc. Exp. Biol.* **1958**, *12*, 138-163.
- (2) Andrew, B. H. *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry.* **2011**, 1-5, Wiley-VCH.
- (3) Hatfield, D. L.; Gladyshev, V. N. *Mol. Cell. Biol.* **2002**, *22*, 3565–3576.
- (4) Srinivasan, G.; James, C. M.; Krzycki, J. A. *Science* **2002**, *296*, 1459–1462.
- (5) Uy, R.; Wold, F. *Science* **1977**, *198*, 890–896.
- (6) Seo, J.; Lee, K.-J. *J. Biochem. Mol. Bio.* **2004**, *37*, 35-44.
- (7) Mann, M.; Jensen, O. N. *Nat. Biotech.* **2003**, *21*, 255–261.
- (8) Pawson, T. *Eur. Jour. Cancer.* **2002**, *38*, S3–S10.
- (9) Sahl, H. -G; Jack, R. W.; Bierbaum, G. *Eur. J. Biochem.* **1995**, *230*, 827–853.
- (10) Cotter, P.; Hill, C.; Ross, R. *Curr. Protein Pept. Sci.* **2005**, *6*, 61–75.
- (11) Knerr, P. J.; van der Donk, W. A. *Annu. Rev. Biochem.* **2012**, *81*, 479–505.
- (12) Tabor, A. B. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7606–7628.
- (13) Piper, C.; Cotter, P.; Ross, R.; Hill, C. *Curr. Drug Discov. Technol.* **2009**, *6*, 1–18.
- (14) Rogers, L. A. *Bacteriol.* **1928**, *16*, 321-325.
- (15) Delves-Broughton, J. *Antonie van Leeuwenhoek* **1996**, *69*, 193–202.
- (16) Breukink, E.; de Kruijff, B. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 321–323.
- (17) Garneau, S.; Martin, N. I.; Vederas, J. C. *Biochimie* **2002**, *84*, 577–592.
- (18) Mcclerren, A. L.; Cooper, L. E.; Quan, C.; Thomas, P. M.; Kelleher, N. L.; Van Der Donk, W. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, *103*, 17243-17248.
- (19) Freeman, W. H. *Molecular Cell Biology* **2000**, Garland Science.
- (20) Van Den Steen, P.; Rudd, P. M.; Dwek, R. A.; Opdenakker, G. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **1998**, *33*, 151–208.
- (21) Kornfeld, R.; Kornfeld, S. *Annu. Rev. Biochem.* **1985**, *54*, 631–664.
- (22) Kim, Y. S.; Gum, J.; Brockhausen, I. *Glycoconj. J.* **1996**; *13*, 693–707.
- (23) Corfield, A. P. *Biochim. Biophys. Act.* **2015**, *1850*, 236–252.
- (24) Forstner, J. F. *Digestion* **1978**, *17*, 234–263.
- (25) Hollingsworth, M. A.; Swanson, B. J. *Nat. Rev. Cancer* **2004**, *4*, 45–60.
- (26) Kufe, D.; Inghirami, G.; Abe, M.; Hayes, D.; Justi-Wheeler, H.; Schlom, J. *Hybridoma* **1984**, *3*, 223–232.
- (27) McDonald, D. M.; Byrne, S. N.; Payne, R. J. *Front. Chem.* **2015**, *3*, 60.

- (28) Feng, D.; Shaikh, A. S.; Wang, F. *ACS Chem. Bio.* **2016**, *11*, 850–863.
- (29) Springer, G. F. *J. Mol. Med.* **1997**, *75*, 594–602.
- (30) Pauling, L.; Corey, R. B.; Branson, H. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1951**, *37*, 205–211.
- (31) Eisenberg, D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2003**, *100*, 11207–11210.
- (32) Yokoo, H.; Hirano M.; Misawa T.; Demizu, Y. *Chem. Med. Chem.* **2021**, *16*, 1226–1233.
- (33) Seebach, D.; Gademann, K.; Schreiber, J. V.; Matthews, J. L.; Hintermann, T.; Jaun, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2033–2038.
- (34) Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado, W. F. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219–3232.
- (35) Martinek, T. A.; Fülöp, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 687–702.
- (36) Disney, M. D.; Hook, D. F.; Namoto, K.; Seeberger, P. H.; Seebach, D. *Chem. Biodivers.* **2005**, *2*, 1624–1634.
- (37) Paul, A.; Nadimpally, K. C.; Mondal, T.; Thalluri, K.; Mandal, B. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2245–2248.
- (38) Hook, D. F.; Gessier, F.; Noti, C.; Kast, P.; Seebach, D. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 691–706.
- (39) Liu, D.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7553–7559.
- (40) Juaristi, E.; López-Ruiz, H. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 983–1004.
- (41) Abele, S.; Seebach, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000*, 1–15.
- (42) Ma, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4290–4299.
- (43) C. Cole, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *50*, 9517–9582.
- (44) Boldyrev, A.; Bulygina, E.; Leinsoo, T.; Petrushanko, I.; Tsubone, S.; Abe, H. *Comp. Biochem. Physiol. - B Biochem. Mol. Biol.* **2004**, *137*, 81–88.
- (45) Hamano, K.; Kinoshita, M.; Furuya, K.; Miyamoto, M.; Takamatsu, Y.; Hemmi, A.; Tanzawa, K. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 899–905.
- (46) Griffith, O. W. *Annu. Rev. Biochem.* **1986**, *55*, 855–878.
- (47) Kusumoto, S.; Imaoka, S.; Kambayashi, Y.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2961–2964.
- (48) Davies, J. S.; Howe, J.; Jayatilake, J.; Riley, T. *Letts. Pept. Sci.* **1997**, *4*, 441–445.
- (49) Yoshioka, H.; Nakatsu, K.; Sato, M.; Tatsuno, T. *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 1319–1322.
- (50) Hook, D. F.; Bindschädler, P.; Mahajan, Y. R.; Šebesta, R.; Kast, P.; Seebach, D. *Chem. Biodivers.* **2005**, *2*, 591–632.
- (51) Johnson, L. M.; Barrick, S.; Hager, M. V.; Mcfedries, A.; Homan, E. A.; Rabaglia, M.

- E.; Keller, M. P.; Attie, A. D.; Saghatelian, A.; Bisello, A.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12848–12851.
- (52) Cheloha, R. W.; Maeda, A.; Dean, T.; Gardella, T. J.; Gellman, S. H. *Nat. Biotechnol.* **2014**, *32*, 653–655.
- (53) Hager, M. V.; Johnson, L. M.; Wootten, D.; Sexton, P. M.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14970–14979.
- (54) Gibadullin, R.; Randall, C. J.; Sidney, J.; Sette, A.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6470–6481.
- (55) Juaristi, E.; Soloshonok, V. A. *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids*. **2005**, Wiley-VCH.
- (56) Ojima, I.; Wang, T.; Miller, M. L.; Lin, S.; Borella, C. P.; Geng, X.; Pera, P.; Bernacki, R. J. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3423–3428.
- (57) Roers, R.; Verdine, G. L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3563–3565.
- (58) Suda, H.; Aoyagi, T.; Takeuchi, T.; Umezawa, H. *Arch. Biochem. Biophys.* **1976**, *177*, 196–200.
- (59) Okino, T.; Matsuda, H.; Murakami, M.; Yamaguchi, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 501–504.

# **CAPÍTULO 2.**

## **ANTECEDENTES Y OBJETIVOS**

- 2.1. SULFAMIDATOS CÍCLICOS.**
- 2.2. SÍNTESIS DE SULFAMIDATOS CÍCLICOS.**
- 2.3. REACCIONES DE APERTURA DE SULFAMIDATOS CÍCLICOS.**
- 2.4. SULFAMIDATOS DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS.**
- 2.5. OBJETIVOS.**
- 2.6. BIBLIOGRAFÍA.**



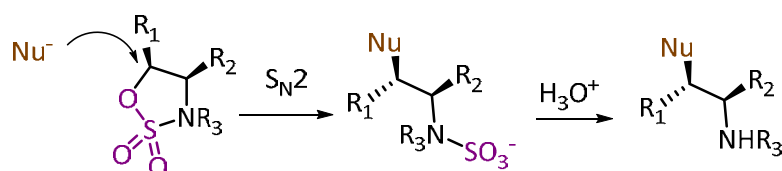


## 2.1 SULFAMIDATOS CÍCLICOS.

Entre las múltiples estrategias para la obtención de derivados de  $\alpha$ -aminoácidos y  $\beta$ -aminoácidos, la apertura de sulfamidatos cíclicos se ha convertido en una excelente metodología para acceder a ellos de manera estereoselectiva. En el presente capítulo se mostrarán diferentes síntesis de sulfamidatos cíclicos para, en el siguiente capítulo, abordar la síntesis de sulfamidatos derivados de aminoácidos.

Los sulfamidatos cíclicos son capaces de experimentar reacciones de apertura nucleófila exclusivamente sobre el carbono unido al oxígeno, obteniéndose así los productos deseados de manera estereoespecífica y regioselectiva y, por lo general, con elevados rendimientos.<sup>1</sup>

La apertura nucleófila de estos compuestos se produce habitualmente mediante un mecanismo de sustitución nucleófila bimolecular ( $S_N2$ ), formándose un *N*-sulfonato intermedio que es normalmente eliminado en una etapa posterior, dando lugar a la correspondiente amina sustituida (**Figura 2.1**).<sup>2</sup>



**Figura 2.1.** Reacción de apertura nucleófila de sulfamidatos cíclicos.

## 2.2. SÍNTESIS DE SULFAMIDATOS CÍCLICOS.

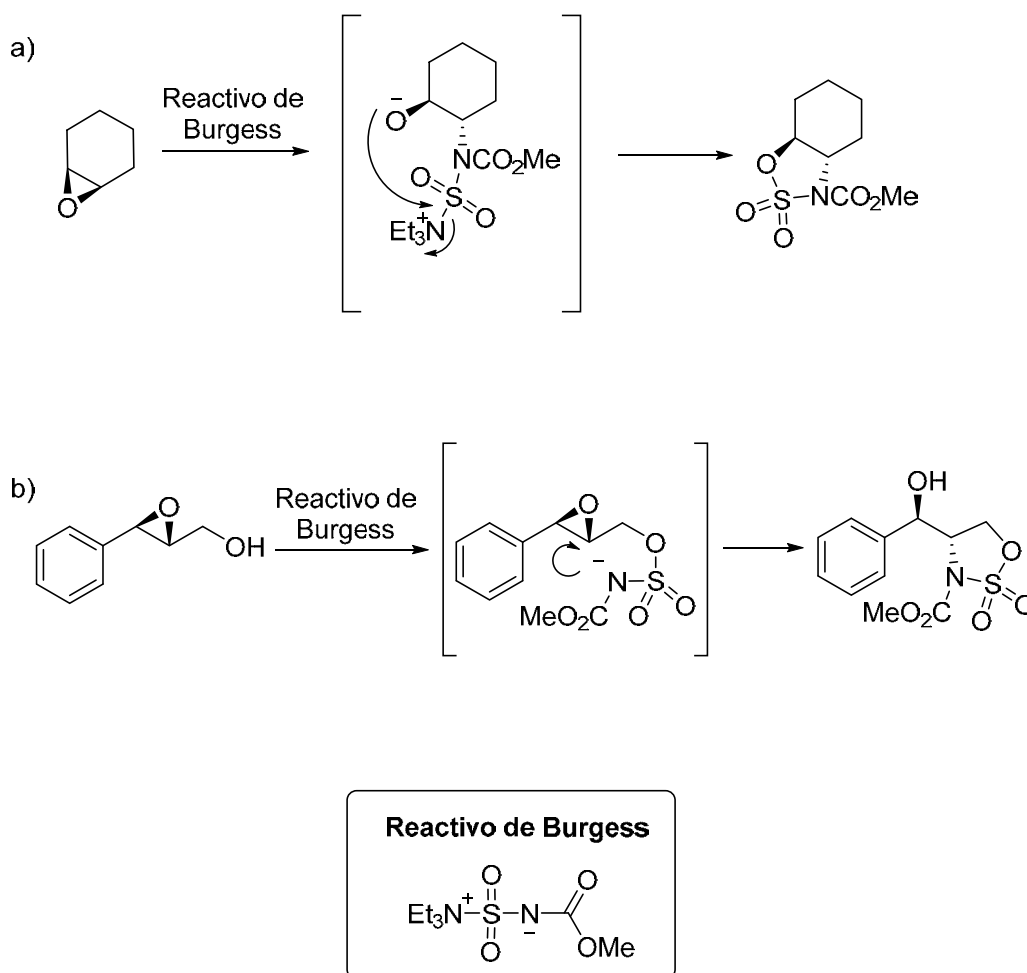
Durante las próximas secciones se revisarán las metodologías más comunes empleadas para la síntesis de sulfamidatos cíclicos, prestando una especial atención a las metodologías publicadas más recientemente, y que se recogen en esta revisión.<sup>3</sup>

A pesar de que la primera referencia en la que se presenta la síntesis de sulfamiditos y sulfamidatos cíclicos corresponde a McCombie y Parkes en 1912,<sup>4</sup> es a partir de los años 70 cuando se generaliza su síntesis,<sup>5</sup> apareciendo diversas metodologías y utilizando diferentes productos de partida para su obtención. A continuación, se detallarán los métodos más empleados.

### 2.2.1. Síntesis a partir de epóxidos.

Los epóxidos, además de su uso para la obtención de  $\alpha$  y  $\beta$ -aminoácidos,<sup>6-9</sup> han sido ampliamente empleados como precursores de sulfamidatos cíclicos, siguiendo principalmente dos metodologías.

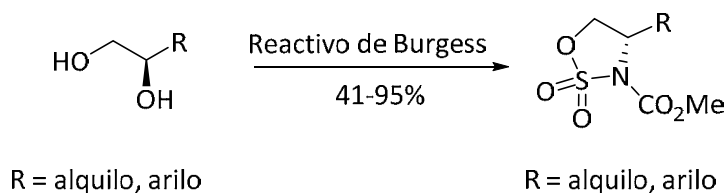
La primera posibilidad fue desarrollada por Hudlicky y colaboradores y se basa en la transformación directa de epóxidos a sulfamidatos cíclicos de cinco miembros (**Figura 2.2 a**).<sup>10</sup> Por otro lado, Nicolaou y colaboradores desarrollaron otra metodología basada en el empleo de epoxialcoholes,<sup>11</sup> obteniéndose buenos rendimientos en la generación del sulfamidato cíclico (**Figura 2.2 b**). En ambos casos, se emplea el reactivo de Burgess para la obtención de los sulfamidatos a través de mecanismos diferentes.



**Figura 2.2.** Síntesis de sulfamidatos cíclicos a partir de epóxidos: a) metodología de Hudlicky y colaboradores; b) metodología de Nicolau y colaboradores.

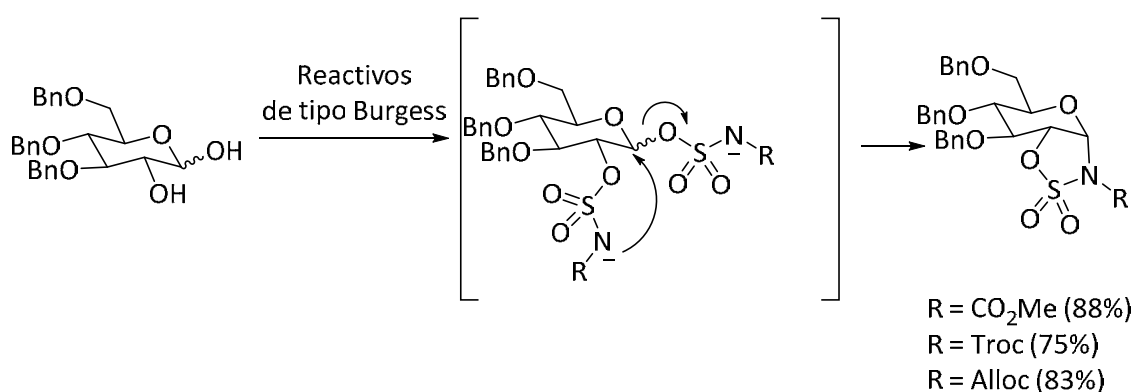
### 2.2.2. Síntesis a partir de dioles.

De la misma manera, la reacción de dioles con reactivos de tipo Burgess permite obtener sulfamatos cíclicos. Así, Nicolau y colaboradores lograron en 2002 sintetizar por primera vez sulfamidatos cíclicos a partir de 1,2-dioles de manera regio y estereoselectiva (**Figura 2.3**).<sup>12</sup>



**Figura 2.3.** Síntesis de sulfamidatos cíclicos a partir de dioles.

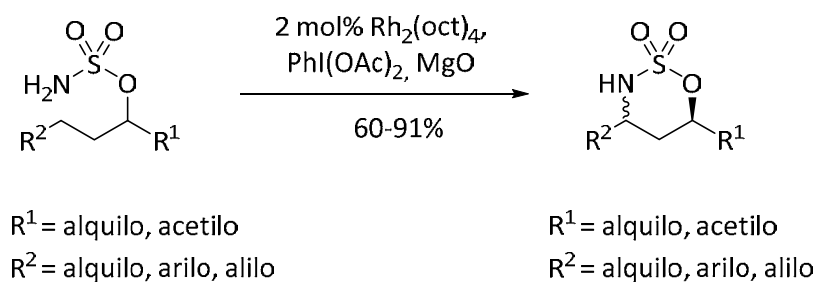
Una aplicación de esta metodología consiste en la síntesis de sulfamidatos cíclicos en carbohidratos como intermedios para la formación de  $\alpha$ -glicosilaminas (**Figura 2.4**).<sup>13</sup>



**Figura 2.4.** Síntesis de sulfamidatos cíclicos en carbohidratos.

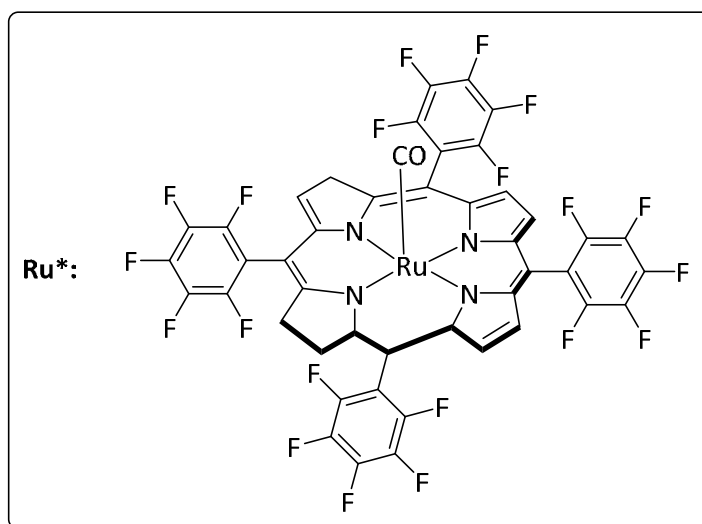
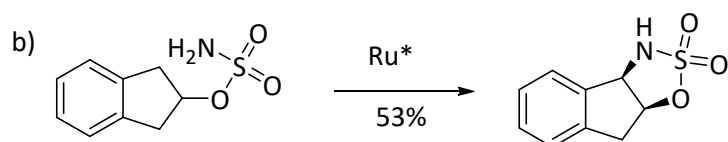
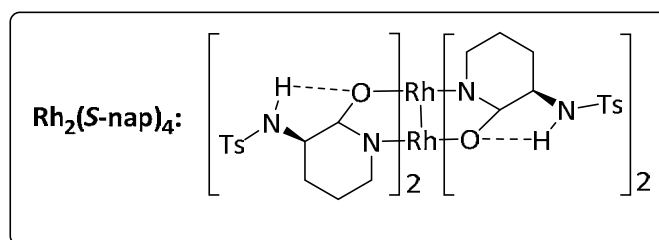
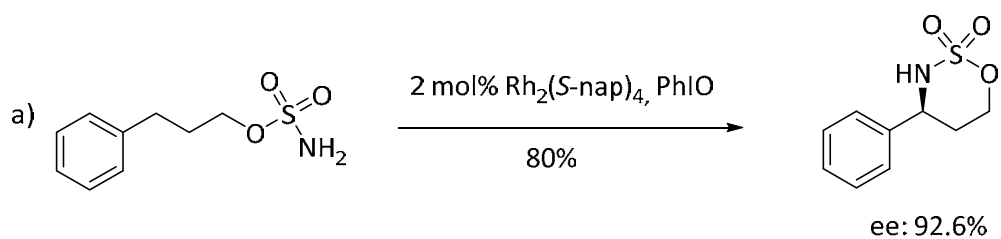
### 2.2.3. Síntesis mediante aminación intramolecular de sulfamatos.

Otra metodología versátil para la síntesis estereoselectiva de sulfamidatos consiste en la aminación de enlaces C-H catalizada por complejos metálicos.<sup>14</sup> En este campo, Du Bois y colaboradores desarrollaron catalizadores de rodio para la síntesis de sulfamidatos mediante aminación intramolecular, consiguiendo altas regioselectividades y buenas diastereoselectividades (**Figura 2.5**).<sup>15,16</sup>



**Figura 2.5.** Síntesis de sulfamidatos cíclicos mediante aminación intramolecular.

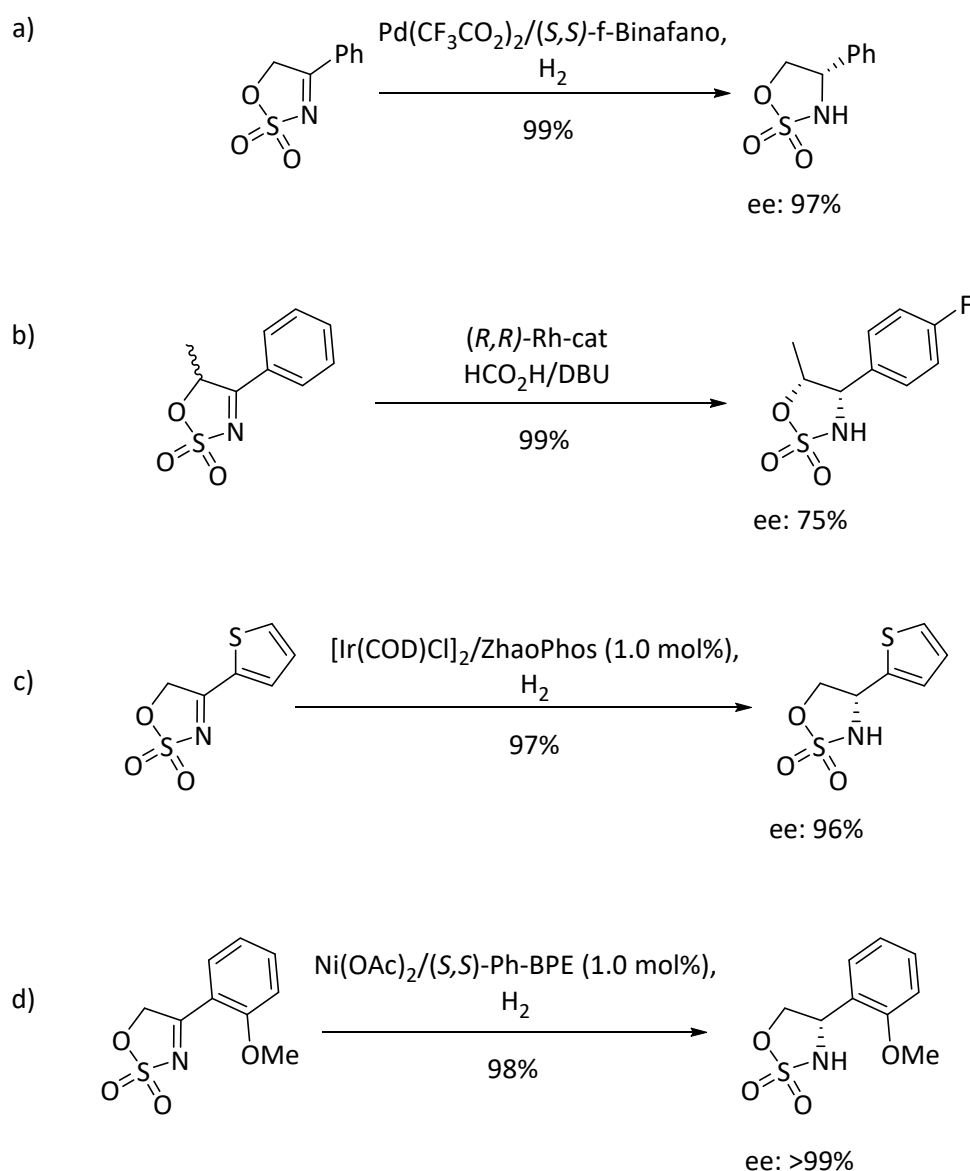
Esta metodología se ha extendido en el empleo de complejos metálicos diferentes con el fin de mejorar el control de la estereoselectividad. De esta manera en la bibliografía existen ejemplos de aminación intramolecular e intermolecular catalizadas por diferentes complejos de rodio,<sup>17-19</sup> rutenio,<sup>14</sup> hierro<sup>20</sup> o manganeso (**Figura 2.6**).<sup>21</sup>



**Figura 2.6.** Ejemplos de *aminación intramolecular mediante empleo de complejos de a) rodio, b) rutenio.*

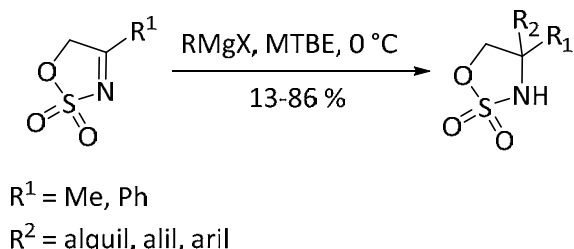
### 2.2.4. Síntesis a partir de $\alpha$ -hidroxicetonas.

Otra opción para obtener sulfamidatos cíclicos consiste en la formación previa de iminosulfamatos cíclicos a partir de la reacción entre alquil o aril  $\alpha$ -hidroxicetonas con sulfamida<sup>22</sup> o cloruro de sulfamoilo.<sup>23</sup> La posterior hidrogenación asimétrica de estas iminas da lugar a los sulfamidatos finales con altos excesos enantio y diastoméricos.<sup>24</sup> Para ello, se han empleado catalizadores quirales de paladio,<sup>23</sup> rodio<sup>25,26</sup> e incluso en trabajos más recientes, catalizadores de otros metales como iridio<sup>27</sup> o níquel<sup>28</sup> (**Figura 2.7**).



**Figura 2.7.** Hidrogenación estereoselectiva de iminosulfamatos cíclicas.

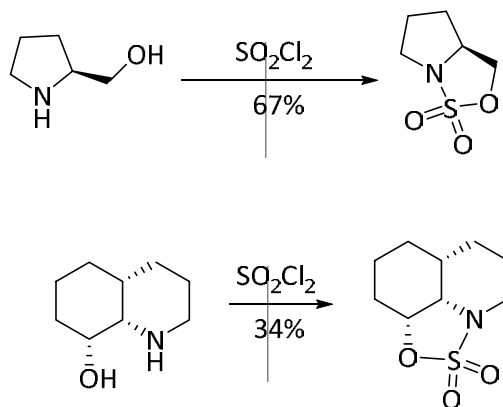
Por otro lado, la adición de reactivos de Grignard sobre iminosulfamatos cíclicos para la síntesis de sulfamidatos cuaternarios, ha sido llevada a cabo con buenos rendimientos, dando lugar a variedad de productos (**Figura 2.8**).<sup>29</sup>



**Figura 2.8.** Formación de sulfamidatos cíclicos mediante adición de reactivos de Grignard.

### 2.2.5. Síntesis mediante el empleo de aminoalcoholes

Por último, los 1,2-aminoalcoholes son uno de los reactivos más empleados en la síntesis de sulfamidatos ya que su síntesis enantioselectiva cuenta con amplios precedentes. En cuanto a la síntesis de sulfamidatos cíclicos a partir de estos precursores, existen en la bibliografía dos metodologías principales. La primera de ellas, consiste en el empleo de  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  o  $\text{SO}_2\text{Im}_2$ , dando lugar a la síntesis directa del sulfamidato cíclico en una única etapa (**Figura 2.9**).<sup>30,31</sup>

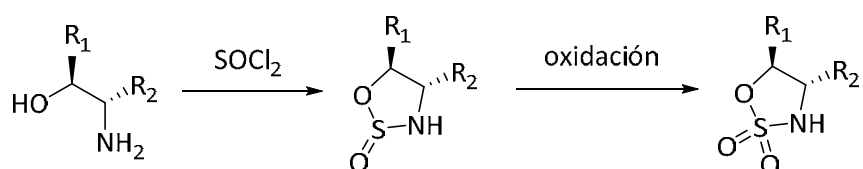


**Figura 2.9.** Ejemplos de sulfamidatos cíclicos a partir de aminoalcoholes en una única etapa.

A pesar de su aparente simplicidad, esta metodología presenta limitaciones ya que se requieren aminoalcoholes con conformaciones rígidas para que la síntesis sea la deseada. En su lugar, el empleo de aminoalcoholes más flexibles da lugar a la obtención de aziridinas, entre otros productos.<sup>32</sup>



Por esta razón, la metodología más empleada para la síntesis de sulfamidatos cíclicos a partir de aminoalcoholes consta de dos etapas. En primer lugar, se emplea  $\text{SOCl}_2$  como agente sulfonante, dando lugar a un sulfamidito intermedio. Seguidamente, se lleva a cabo la etapa de oxidación mediante el empleo de  $\text{RuO}_4$  generado *in situ* a partir de  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  y  $\text{NaIO}_4$  (**Figura 2.10**).<sup>33-35</sup>

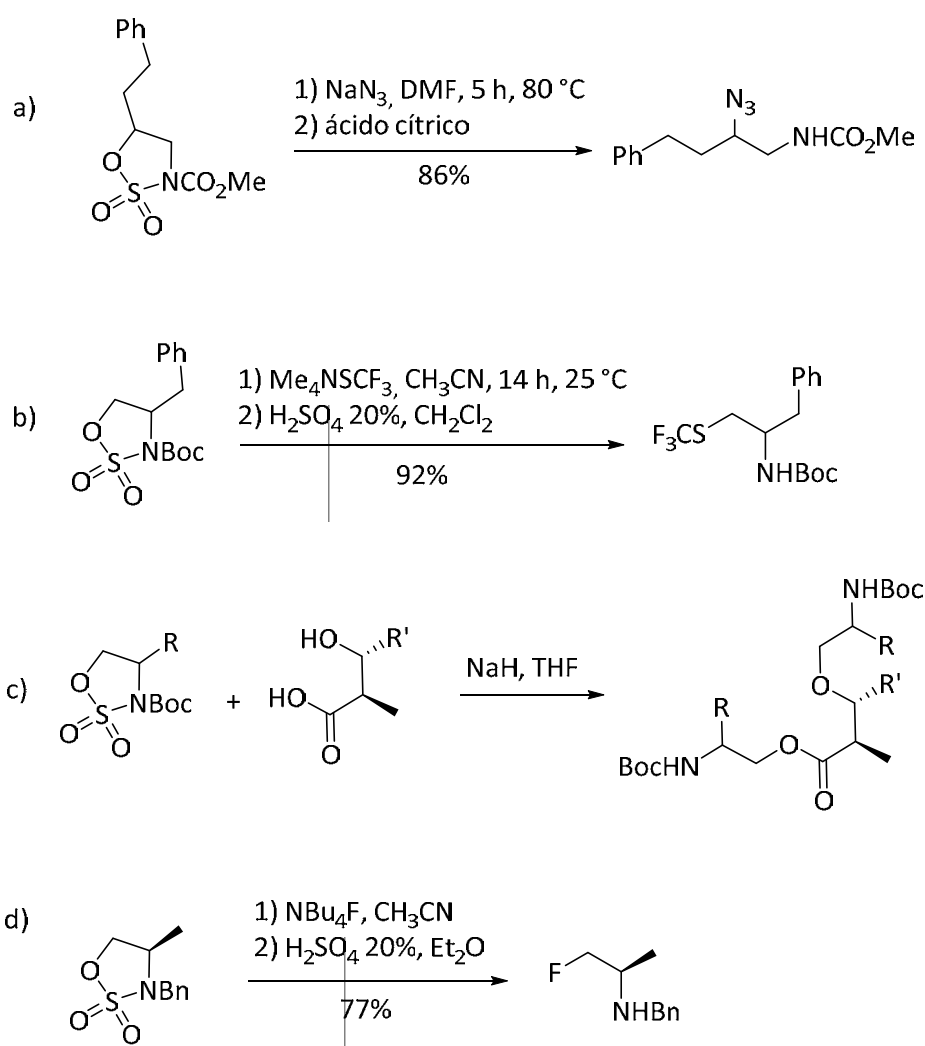


**Figura 2.10.** Síntesis de sulfamidatos cíclicos a partir de aminoalcoholes en dos etapas.

### 2.3. REACCIONES DE APERTURA DE SULFAMIDATOS CÍCLICOS.

Como se ha ido introduciendo a lo largo del presente capítulo, los sulfamidatos cíclicos presentan gran interés como intermedios en síntesis orgánica. Esto se debe a su gran reactividad frente a nucleófilos de diferente naturaleza, dando lugar a una vasta colección de productos de sustitución de manera regioselectiva y estereoespecífica.<sup>36</sup> De manera breve, se comentan a continuación diferentes metodologías de aperturas de sulfamidatos cíclicos con distintos tipos de nucleófilos.

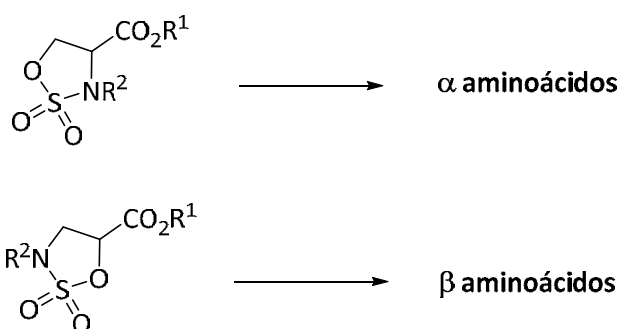
De esta manera, se conocen aperturas de sulfamidatos cíclicos con nucleófilos nitrogenados como azidas<sup>37</sup> o aminoácidos,<sup>38</sup> azufrados,<sup>39</sup> oxigenados<sup>38</sup> o fluorados<sup>40</sup> (Figura 2.11).



**Figura 2.11.** Ejemplos de apertura de sulfamidatos cíclicos con nucleófilo: a) nitrogenados, b) azufrados, c) oxigenados, d) fluorados.

## 2.4. SULFAMIDATOS DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS.

Si en los sulfamidatos cíclicos que hemos revisado en los apartados anteriores se incorpora como sustituyente un grupo ácido, tendremos estructuras que nos permitirán acceder tanto, a derivados de  $\alpha$ -aminoácidos, como a derivados de  $\beta$ -aminoácidos. Este tipo de estructuras han sido ampliamente utilizadas para obtener aminoácidos con diferentes funcionalizaciones (**Figura 2.12**).



**Figura 2.12.** Síntesis de  $\alpha$  y  $\beta$  aminoácidos mediante apertura de sulfamidatos cíclicos.

El sulfamidato más empleado ha sido el derivado de serina o diferentes análogos. Así, existen referencias recientes de trabajos en los que dichos sulfamidatos son utilizados en reacciones de apertura con aplicaciones muy diversas como síntesis de nuevos derivados de aminoácidos,<sup>41-45</sup> síntesis del anillo oeste de la Teonelamida X<sup>46</sup> o síntesis total del péptido citotóxico Tambromicina<sup>47</sup> (**Figura 2.13**).

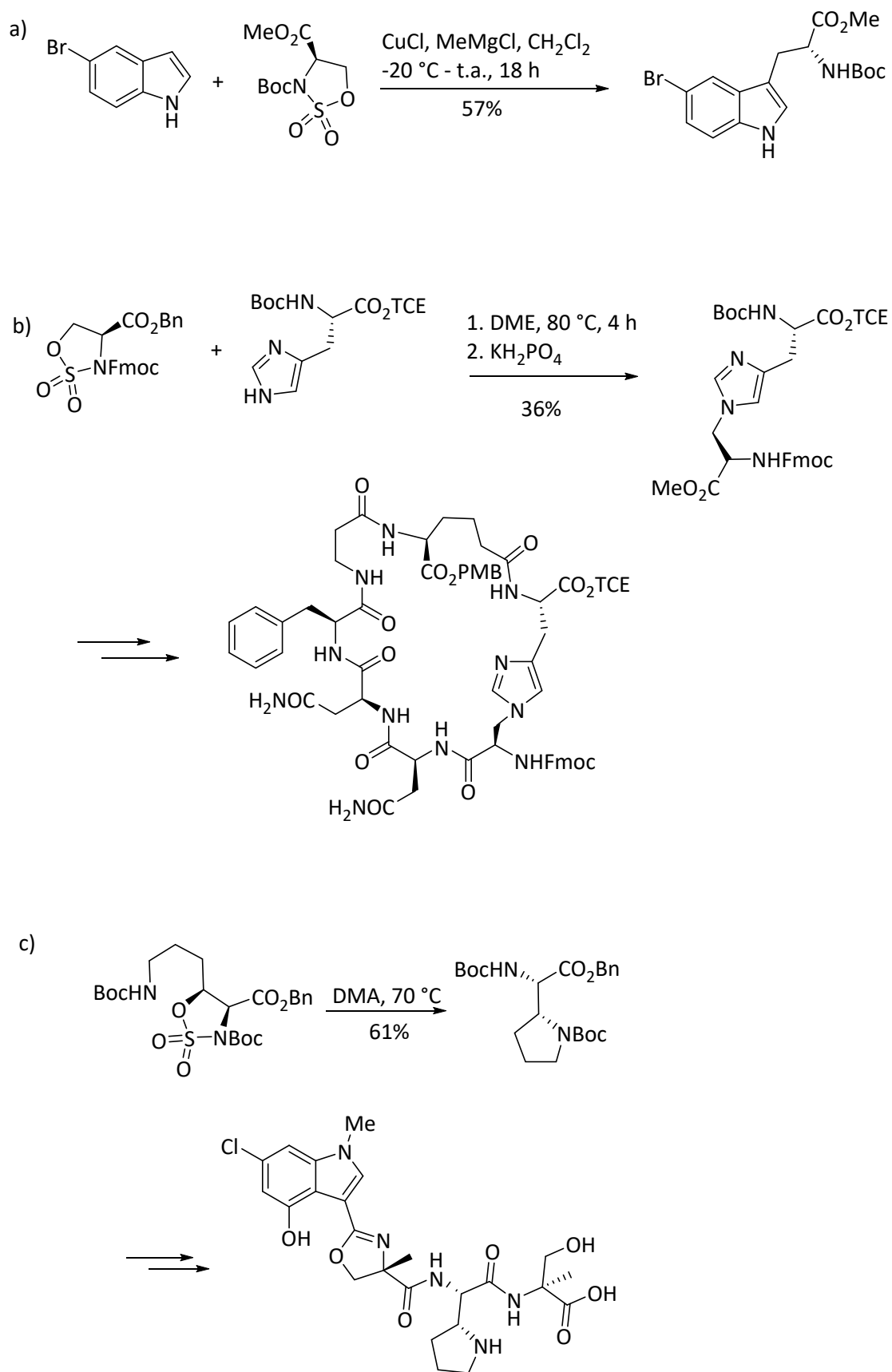
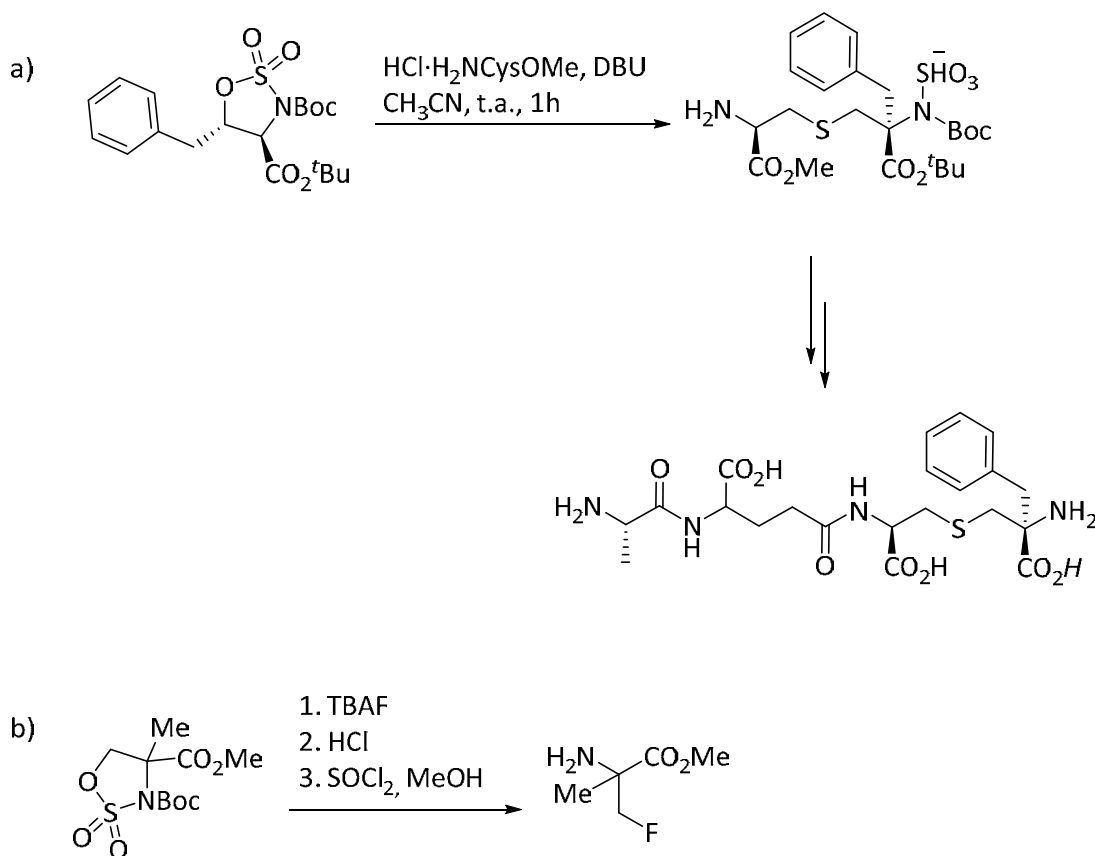


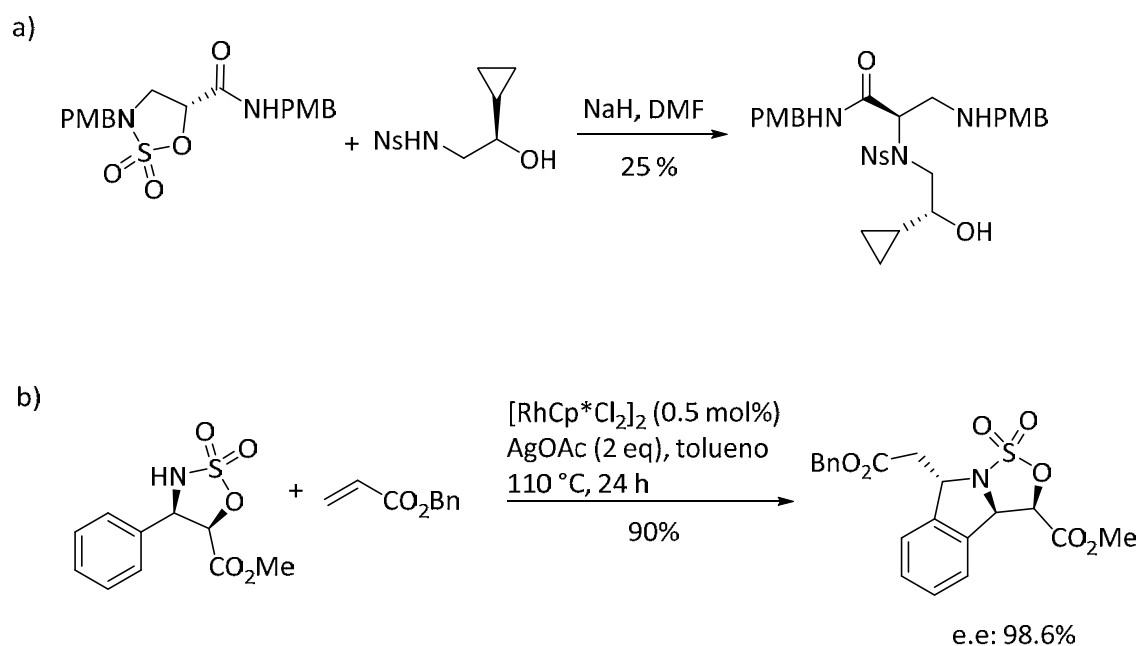
Figura 2.13. Ejemplos de aplicaciones de sulfamidatos cíclicos derivados de serina.

También, aunque en menor grado, se ha recurrido a esta estrategia con sulfamidatos derivados de alquil serina. Así podemos encontrar recientemente trabajos en los que se emplea la apertura de dichos sulfamidatos para aplicaciones como la síntesis estereoselectiva de lantioninas  $\alpha$ -benciladas y tripéptidos para su incorporación en el peptidoglicano de *E. coli*<sup>48</sup> o la síntesis de  $\alpha$ -aminoésteres  $\beta$ -fluorados<sup>49</sup> (**Figura 2.15**).



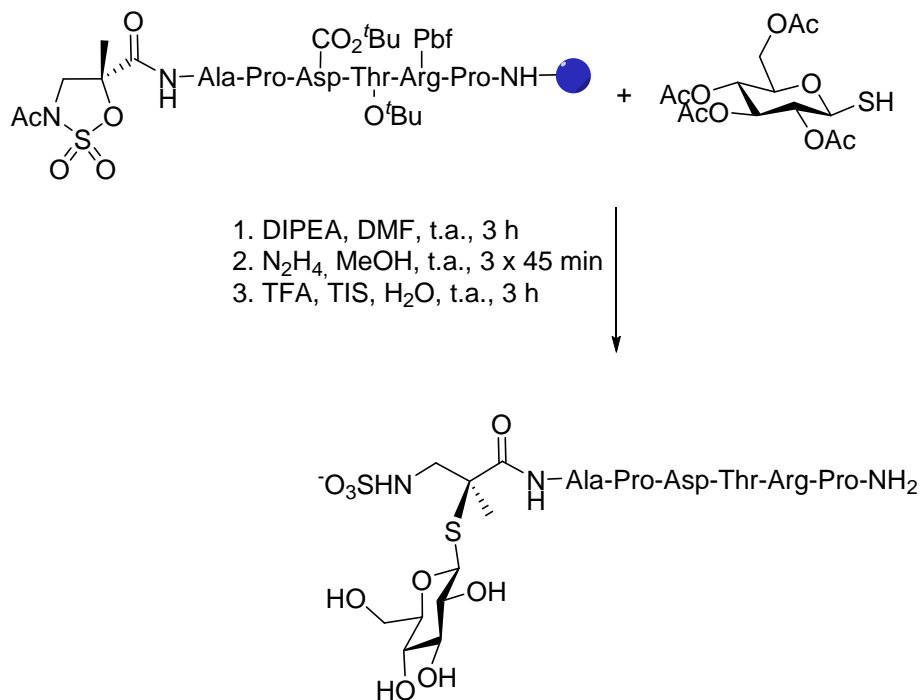
**Figura 2.15.** Ejemplos de aperturas de sulfamidatos cíclicos derivados de alquilserinas.

También para sulfamidatos derivados de isoserina encontramos trabajos que emplean dicho sustrato como intermediario sintético, pero nuevamente en un menor número de los encontrados para los sulfamidatos derivados de serina. Así encontramos ejemplos de reacciones de apertura de estos sulfamidatos en la obtención de fragmentos empleados en estudios de cribado frente la quinasa Aurora-A<sup>50</sup> e incluso sulfamidatos cíclicos empleados como sustratos en reacciones en tándem de olefinación-ciclación para obtener isoindolinas 1,3-disustituidas<sup>51</sup> (**Figura 2.16**).



**Figura 2.16.** Ejemplos de aplicaciones de sulfamidatos cíclicos derivados de isoserina.

Por último, prácticamente todos los trabajos relativos a sulfamidatos derivados de metilisoserina corresponden al grupo de investigación de Química Biológica. Entre las últimas publicaciones podemos destacar la modificación selectiva de péptidos mediante la incorporación y apertura con diferentes nucleófilos de sulfamidatos cíclicos derivados de  $\alpha$ -metilisoserina (**Figura 2.17**).<sup>52</sup>



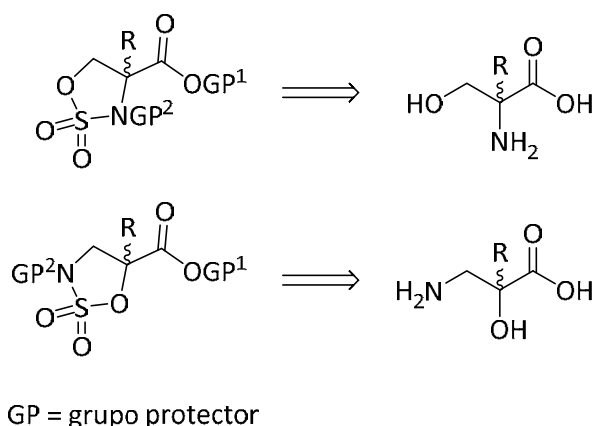
**Figura 2.17.** Ejemplo de incorporación en péptido y apertura de sulfamidato cíclico derivado de  $\alpha$ -metilisoserina.

Teniendo en cuanto estos antecedentes y la utilidad de este tipo de sulfamidatos, en la presente tesis se pretende ampliar la reactividad de los mismos y para ello se contemplan los objetivos que se van a detallar en el siguiente apartado.

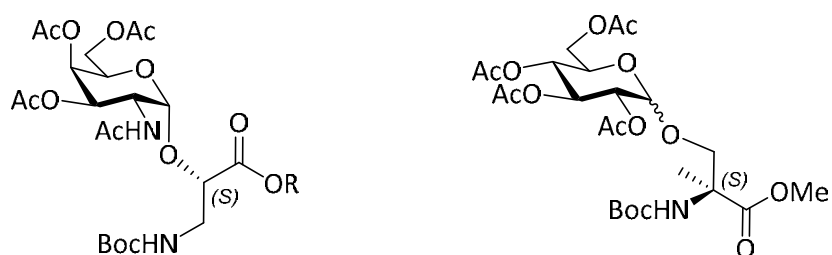
## 2.5. OBJETIVOS.

En apartados anteriores se ha introducido el valor sintético y aplicaciones tanto de  $\alpha$ - como de  $\beta$ -aminoácidos. A lo largo de esta tesis doctoral se pretenden cumplir los siguientes objetivos:

- El primer objetivo consiste en la revisión y optimización de la síntesis de una colección de sulfamidatos cíclicos derivados de diferentes  $\alpha$ - y  $\beta$ -aminoácidos protegidos con distintos patrones de sustitución, para de esta manera, ampliar su versatilidad y reactividad (**Capítulo 3**).



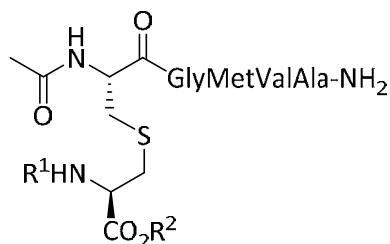
- Una vez obtenidos los diferentes sulfamidatos cíclicos, el segundo objetivo de la tesis consistirá en la apertura de los mismos con diferentes *O*-carbohidratos, con el fin de obtener diferentes *O*-glicoaminoácidos con relevancia biológica (**Capítulo 4**).



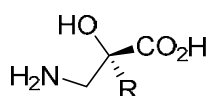
- Otro objetivo basado en la apertura de sulfamidatos cíclicos consiste en la formación de derivados de lantionina mediante el empleo de diferentes péptidos



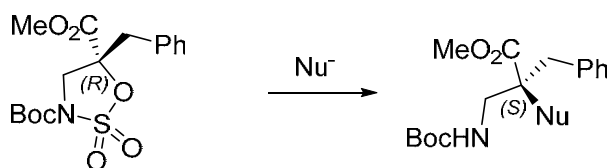
basados en cisteína como nucleófilos. Para ello, se colaborará con el grupo de la Dra. De Luca del Instituto di Biostrutture e Bioimmagini (IBB) de Nápoles (**Capítulo 5**).



- Con el fin de expandir la diversidad estructural de los compuestos sintetizados, se abordó el desarrollo de una nueva ruta sintética para la obtención de diferentes  $\alpha$ -alquilisoserinas (**Capítulo 6**).



- Por último, con el fin de obtener nuevos  $\beta^{2,2}$ -aminoácidos, se propone la síntesis y apertura nucleofílica de un nuevo sulfamidato derivado de  $\alpha$ -bencilisoserina (**Capítulo 7**).



## 2.5. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Spillane, W.; Malaubier, J. B. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2507–2586.
- (2) Bower, J. F.; Rujirawanich, J.; Gallagher, T. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1505–1519.
- (3) Saeidian, H.; Abdoli, M.; Mirjafary, Z. *Synthesis* **2015**, 1057–1075.
- (4) McCombie, H.; Parkes, J. W. *J. Chem. Soc. Trans.* **1912**, *101*, 1991–1998.
- (5) Deyrup, J. A.; Moyer, C. L. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 175–179.
- (6) Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Rucci, M.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7041–7045.
- (7) Gupta, A. K.; Yin, X.; Mukherjee, M.; Desai, A. A.; Mohammadlou, A.; Jurewicz, K.; Wulff, W. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3361–3367.
- (8) Sapse, A. M.; Bunce, J. D.; Jain, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6579–6581.
- (9) Jeong, H.; Yadav, N. N.; Ha, H. J. *Synthesis* **2017**, 1264–1272.
- (10) Rinner, U.; Adams, D. R.; Santos, M. L. Dos; Abboud, K. A.; Hudlicky, T. *Synlett* **2003**, *9*, 1247–1252.
- (11) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Longbottom, D. A.; Nalbandian, A. Z.; Huang, X. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5581–5606.
- (12) Nicolaou, K. C.; Huang, X.; Snyder, S. A.; Rao, P. B.; Bella, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 834–838.
- (13) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Nalbandian, A. Z.; Longbottom, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6234–6235.
- (14) Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3465–3468.
- (15) Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935–6936.
- (16) Du Bois, J. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 758–762.
- (17) Kang, S.; Lee, H. K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 237–240.
- (18) Fiori, K. W.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 562–568.
- (19) Takahashi, K.; Yamaguchi, D.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Synlett* **2014**, *25*, 133–137.
- (20) Paradine, S. M.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2036–2039.
- (21) Paradine, S. M.; Griffin, J. R.; Zhao, J.; Petronico, A. L.; Miller, S. M.; White, M. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 987–994.
- (22) Wright, J. B. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3960–3962.

- (23) Wang, Y. Q.; Yu, C. Bin; Wang, D. W.; Wang, X. B.; Zhou, Y. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2071–2074.
- (24) Hoang Pham, Q.; T Hyland, C. J.; Pyne, S. G. *Org. Biomol. Chem* **2020**, *18*, 7467–7484.
- (25) Lee, H.-K.; Kang, S.; Choi, E. B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5454–5460.
- (26) Kim, H. R.; Achary, R.; Lee, H.-K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11987–11999.
- (27) Liu, Y.; Huang, Y.; Yi, Z.; Liu, G.; Dong, X. Q.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1582–1586.
- (28) Liu, Y.; Yi, Z.; Tan, X.; Dong, X. Q.; Zhang, X. *iScience* **2019**, *19*, 63–73.
- (29) Chang, S.; Lee, E. E. *Synthesis* **2010**, 2361–2366.
- (30) Tabassum, S.; Gilani, M. A.; Wilhelm, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1632–1639.
- (31) Martin, B.; Schepmann, D.; Bernal, F. A.; Schmidt, T. J.; Che, T.; Loser, K.; Wünsch, B. *ChemMedChem* **2020**, *15*, 1408–1420.
- (32) Kuyl-Yeheskiely, E.; Lodder, M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3013–3016.
- (33) Juszczak, P.; Kasprzykowska, R.; Kołodziejczyk, A. S. *Lett. Pept. Sci.* **2003**, *10*, 79–82.
- (34) Posakony, J. J.; Grierson, J. R.; Tewson, T. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5164–5169.
- (35) Borsari, C.; Rageot, D.; Dall’asen, A.; Bohnacker, T.; Melone, A.; Sele, A. M.; Jackson, E.; Langlois, J.-B.; Beaufils, F.; Hebeisen, P.; Fabbro, D.; Hillmann, P.; Wymann, M. P. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 8609–8630.
- (36) Baig, R. B. N.; Varma, R. S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5853–5855.
- (37) Sai Sudhir, V.; Phani Kumar, N. Y.; Nasir Baig, R. B.; Chandrasekaran, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 49.
- (38) Garland, K.; Pantua, H.; Braun, M. G.; Burdick, D. J.; Castanedo, G. M.; Chen, Y. C.; Cheng, Y. X.; Cheong, J.; Daniels, B.; Deshmukh, G.; Fu, Y.; Gibbons, P.; Gloor, S. L.; Hua, R.; Labadie, S.; Liu, X.; Pastor, R.; Stivala, C.; Xu, M.; Xu, Y.; Zheng, H.; Kapadia, S. B.; Hanan, E. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127419–127429.
- (39) Zeng, J.-L.; Ne Chachignon, H.; Ma, J.-A.; Cahard, D. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1974–1977.
- (40) Posakony, J. J.; Tewson, T. J. F. *Synthesis* **2002**, 766–770.
- (41) Reddy, K. M.; Muges, G. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8875–8883.
- (42) Ignatowska, J.; Mironiuk-Puchalska, E.; Grzeškowiak, P.; Wińska, P.; Wielechowska, M.; Bretner, M.; Karatsai, O.; Jolanta Rędownicz, M.; Koszytkowska-Stawińska, M. *Bioorg. Chem.* **2020**, *100*, 103864–103866.

- (43) Bartocchini, F.; Fanini, F.; Retini, M.; Piersanti, G. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151923–151928.
- (44) Bolek, S.; Ignatowska, J. *J. Fluor. Chem.* **2019**, *217*, 13–21.
- (45) Bartocchini, F.; Regni, A.; Retini, M.; Piersanti, G. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 2932–2940.
- (46) Mukherjee, J. P.; Roy, J.; Batton, C. S.; Yadav, S.; Wong, D.; Taylor, C. M. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131127–131141.
- (47) Zhang, X.; King-Smith, E.; Renata, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5037–5041.
- (48) Denoël, T.; Zervosen, A.; Lemaire, C.; Joris, B.; Hervé, M.; Blanot, D.; Zaragoza, G.; Luxen, A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9853–9863.
- (49) Morlot, M.; Gourand, F.; Perrio, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 3751–3762.
- (50) Zhang, R.; McIntyre, P. J.; Collins, P. M.; Foley, D. J.; Arter, C.; von Delft, F.; Bayliss, R.; Warriner, S.; Nelson, A. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 6831–6839.
- (51) Achary, R.; Jung, I.-A.; Son, S.-M.; Lee, H.-K. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7223–7233.
- (52) Mazo, N.; Navo, C. D.; Peregrina, J. M.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 6265–6275.

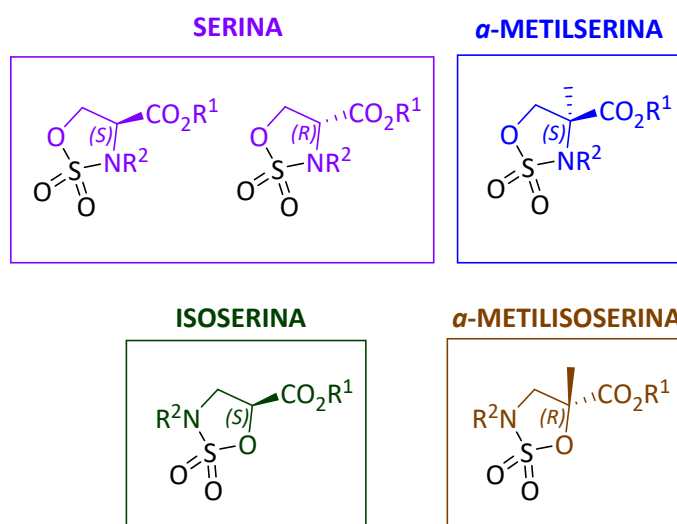
# **CAPÍTULO 3.**

## **OPTIMIZACIÓN DE LA SÍNTESIS DE SULFAMIDATOS CÍCLICOS**

- 3.1. SULFAMIDATOS DERIVADOS DE SERINA.**
- 3.2. SULFAMIDATOS DERIVADOS DE  $\alpha$ -METILSERINA.**
- 3.3. SULFAMIDATOS DERIVADOS DE ISOSERINA.**
- 3.4. SULFAMIDATOS DERIVADOS DE  $\alpha$ -METILISOSERINA.**
- 3.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL.**
- 3.6. BIBLIOGRAFÍA.**



Como se ha introducido en capítulos anteriores, los sulfamidatos cíclicos constituyen una herramienta versátil para la síntesis de nuevos aminoácidos, así como para la obtención de diferentes derivados y análogos de los mismos. Por ello, a lo largo del presente capítulo, se abordará la optimización de la síntesis de diversos sulfamidatos cíclicos derivados de diferentes  $\alpha$ - y  $\beta$ -aminoácidos que se emplearán a lo largo de la presente tesis (**Figura 3.1**).



**Figura 3.1.** Sulfamidatos cíclicos derivados de diferentes aminoácidos.

En la presente tesis se van a emplear diferentes sulfamidatos derivados de aminoácidos para realizar aperturas con diversos nucleófilos. Aunque la síntesis de estos sulfamidatos es en ocasiones trivial y una repetición de procedimientos ya empleados, en otras se ha debido modificar el procedimiento experimental para aumentar el escalado o mejorar el rendimiento. Otros sulfamidatos, con los grupos protectores adecuados, han sido sintetizados en esta tesis por primera vez. Por ello, en este capítulo se reunirán, de una forma más o menos detallada, los procedimientos para la síntesis de los sulfamidatos empleados en posteriores capítulos.

### 3.1. SULFAMIDATOS DERIVADOS DE SERINA.

El primer sulfamidato derivado de un aminoácido que aparece en la bibliografía, es el descrito por Noda y colaboradores en 1967, sintetizado a partir del correspondiente sulfato.<sup>1</sup> Más tarde, en 1990, Baldwin y colaboradores<sup>2</sup> emplearon por primera vez  $\text{SOCl}_2$  como reactivo para obtener un sulfamidato derivado de serina, siguiendo para ello la metodología descrita por Sharpless y Gao para la síntesis de sulfatos.<sup>3</sup> A partir de esta síntesis han sido varias las metodologías abordadas.

Como es habitual, para evitar reacciones no deseadas, se deben proteger los diferentes grupos funcionales del aminoácido. Existe una gran variedad de grupos protectores tanto para el grupo ácido como el grupo amino. Gracias a esta variedad, se ha logrado la síntesis de una serie de sulfamidatos protegidos de manera diferente, con el fin de disponer de versatilidad frente a reacciones de diferente naturaleza.

#### 3.1.1. Protección del grupo amino.

Se conocen diferentes grupos funcionales capaces de proteger convenientemente el grupo amino de la serina como intermedio en la síntesis del correspondiente sulfamidato. Por ejemplo, Baldwin y colaboradores transformaron la amina primaria de la serina en una bencilamina secundaria.<sup>2</sup> Más tarde, Halcomb y colaboradores emplearon otro derivado de bencilo como grupo protector, el *p*-metoxibencilo (PMB).<sup>4</sup>

Actualmente, la manera más habitual de proteger el grupo amino es en forma de carbamato, ya que requiere condiciones más suaves para su desprotección posterior. En este sentido, para la síntesis de los sulfamidatos descritos en esta tesis, se han elegido principalmente dos carbamatos diferentes: el carbamato de *tert*-butilo (*Boc*) y el carbamato de bencilo (*Cbz*).

Para la protección del grupo amino en forma de carbamato *Boc* se siguió el procedimiento empleado por Bayardon y Sinou,<sup>5</sup> obteniendo 7.65 g del compuesto **1** con un rendimiento del 92% (Figura 3.2).<sup>6</sup>

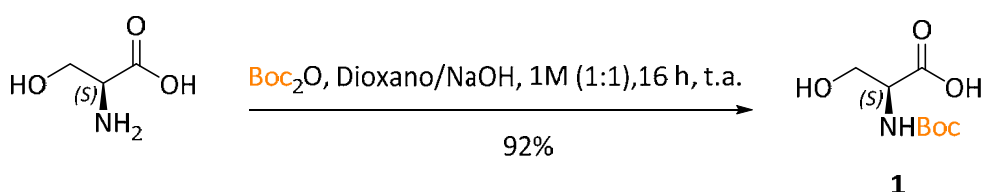
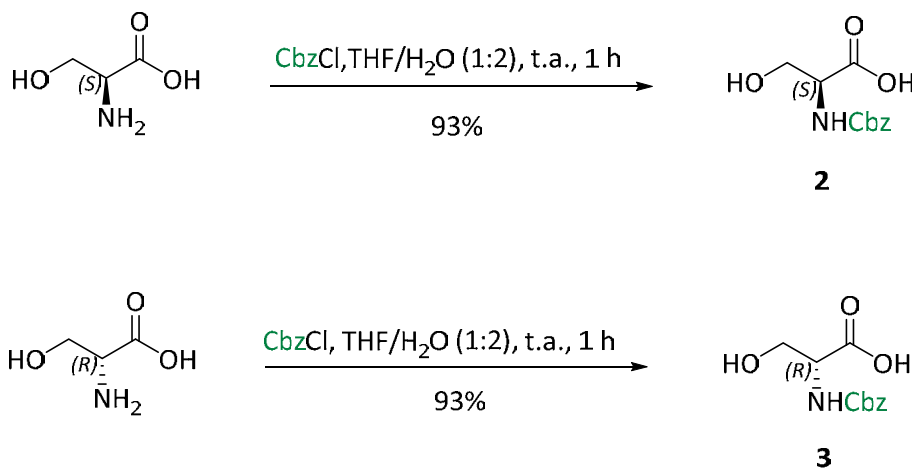


Figura 3.2. Protección de (*S*)-serina en forma de carbamato *Boc*.



Por otro lado, para la protección del amino en forma de carbamato *Cbz* se siguió el procedimiento descrito por Wu y colaboradores<sup>7</sup> (**Figura 3.3**). En este caso, se protegieron tanto la (*S*)-serina como su enantiómero (*R*), obteniéndose más de 8 g de los compuestos **2**<sup>8</sup> y **3**<sup>9</sup> con un rendimiento del 93%.

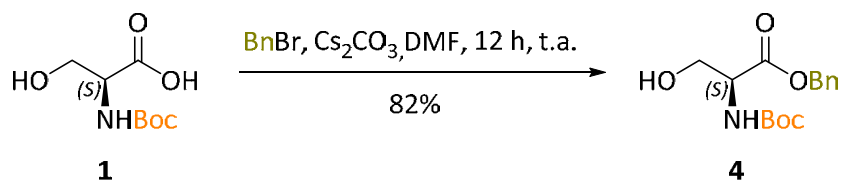


**Figura 3.3.** Protección de (*S*) y (*R*)-serina en forma de carbamato *Cbz*.

### 3.1.2. Protección del grupo ácido.

Una vez llevada a cabo la protección del grupo amino, se protegió el grupo ácido en forma de diferentes ésteres. Con el fin de buscar versatilidad en futuras reacciones, así como ortogonalidad con los diferentes carbamatos introducidos previamente, se sintetizaron tres ésteres diferentes: bencílico, *tert*-butílico y metílico.

En primer lugar, se protegió el grupo ácido del compuesto **1** en forma de éster bencílico siguiendo la metodología descrita por Clemens y colaboradores.<sup>10</sup> De esta manera, se obtuvieron 4.89 g del compuesto **4** con un rendimiento del 82% (**Figura 3.4**).<sup>11</sup>



**Figura 3.4.** Protección de *Boc*-serina en forma de éster bencílico.

El siguiente grupo protector utilizado fue el éster *terc*-butílico. A pesar de que este grupo protector no es ortogonal con el carbamato Boc, la presencia de ambos será de utilidad a la hora de obtener el sulfamidato totalmente desprotegido. La formación de este éster fue realizada también sobre los compuestos **2** y **3** (Figura 3.5), siguiendo en todos los casos el procedimiento descrito por Thierry y colaboradores.<sup>12</sup> Así, se obtuvieron los compuestos **5** (7.56 g),<sup>13</sup> **6** (5.13 g)<sup>13</sup> y **7** (3.50 g)<sup>13</sup> con rendimientos comprendidos entre el 80 y el 90%.

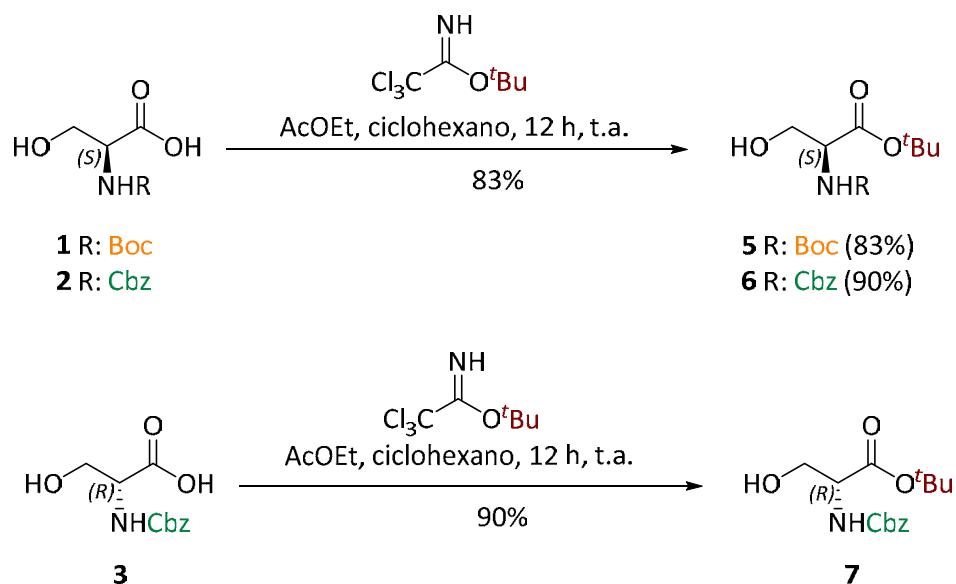
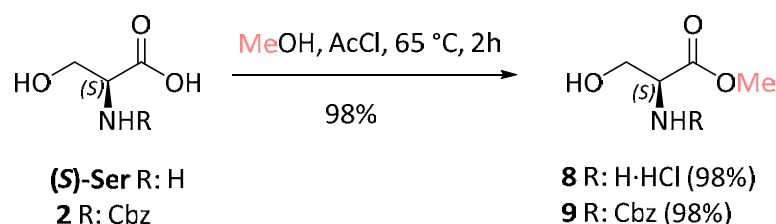


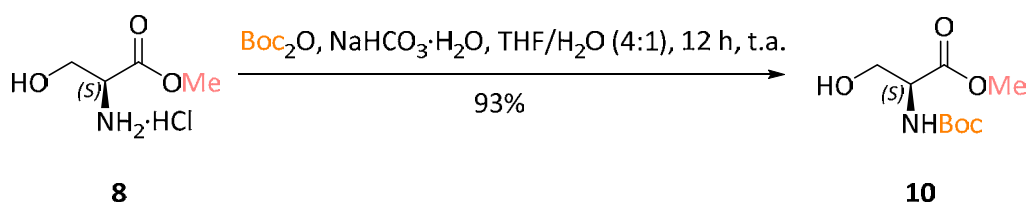
Figura 3.5. Protección de derivados de serina en forma de éster *terc*-butílico.

Por último, se protegió el grupo ácido en forma de éster metílico. Debido a que esta reacción se realiza en un medio ácido fuerte, en el caso de los aminoácidos protegidos en forma de carbamato *Boc*, se debe modificar la ruta sintética, realizándose esta protección sobre el aminoácido libre. Tanto para el caso del aminoácido libre como para el aminoácido protegido en forma de carbamato *Cbz*, el procedimiento a seguir para la formación del éster metílico es el mismo, descrito por Mckillop y colaboradores en 1994,<sup>14</sup> obteniéndose 14.51 g del compuesto **8**<sup>15</sup> y 4.15 g del compuesto **9**<sup>16</sup> con rendimientos cercanos al 100% (Figura 3.6).



**Figura 3.6.** Protección de serina en forma de éster metílico.

Por último, para proteger el serinato de metilo en forma de carbamato *Boc*, el método realizado difiere ligeramente al empleado para la obtención de **1**. En este caso, se siguió el procedimiento descrito por Micale y colaboradores en el que la base empleada es  $\text{NaHCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  en lugar de  $\text{NaOH}$ .<sup>17</sup> En esta ocasión, el rendimiento obtenido para la síntesis de 19.40 g del compuesto **10** es del 93% (**Figura 3.7**).<sup>18</sup>



**Figura 3.7.** Obtención de *Boc-Ser-OMe*.

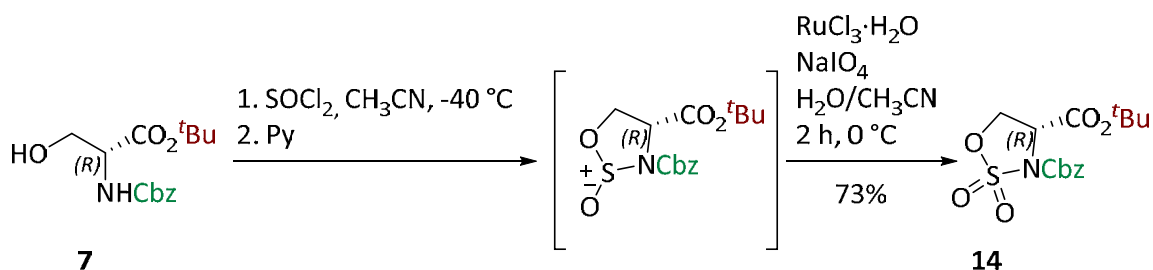
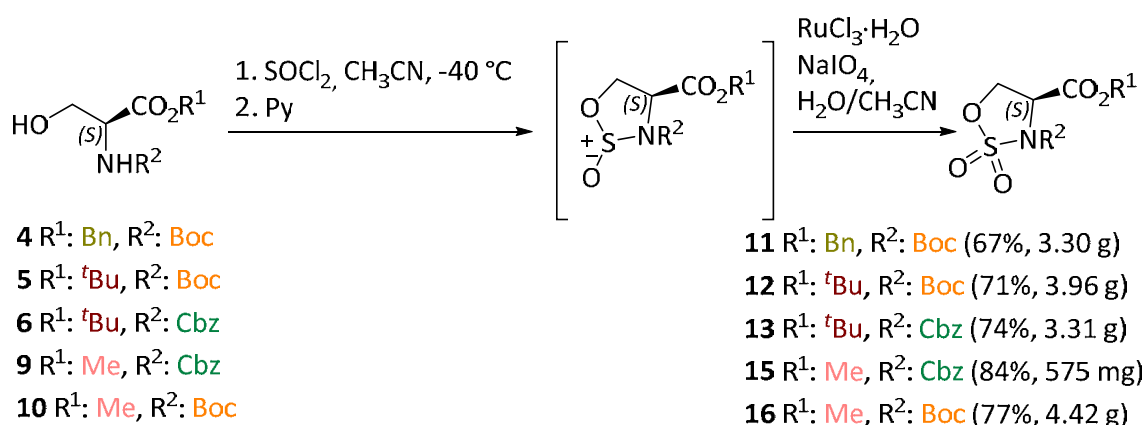
### 3.1.3. Síntesis de sulfamidatos cíclicos derivados de serina.

Una vez protegidos los grupos amino y ácido de la serina de diferentes maneras se procedió a la síntesis de los correspondientes sulfamidatos. A pesar de la diferencia en cuanto a los grupos protectores empleados, en todos los casos se siguió el mismo procedimiento. De esta manera, se eligió el procedimiento empleado por Baig y colaboradores en 2010.<sup>19</sup> Debido a su simplicidad, los elevados rendimientos obtenidos, la posibilidad de escalado y su buena adaptación a la hora de emplear otros aminoácidos, se decidió emplear este método como variación de la metodología habitual.<sup>20</sup>

De este modo, a pesar de que ambos consisten en la formación del correspondiente sulfamidato mediante el ataque nucleofílico del aminoácido sobre  $\text{SOCl}_2$  y su posterior oxidación, mediante el empleo de  $\text{RuO}_4$  sintetizado *in situ*, el método empleado utiliza piridina en lugar de imidazol como base y una temperatura constante. Mediante el

empleo de esta metodología, en este trabajo se ha logrado la síntesis a escala de gramo de los diferentes sulfamidatos, obteniendo en todos ellos rendimientos muy similares a los obtenidos con el procedimiento previamente descrito a menor escala.

En este sentido, tras las reacciones de formación de sulfamidito y oxidaciones posteriores, se obtuvieron los diferentes sulfamidatos cíclicos **11** (3.30 g, 67%),<sup>21</sup> **12** (3.96 g, 71%), **13** (3.31 g, 74%),<sup>22</sup> **14** (3.74 g, 73%),<sup>22</sup> **15** (575 mg, 84%)<sup>23</sup> y **16** (4.42 g, 77%) con buenos rendimientos, similares a los publicados en la bibliografía en menor escala (**Figura 3.8**).<sup>19,22-24</sup>

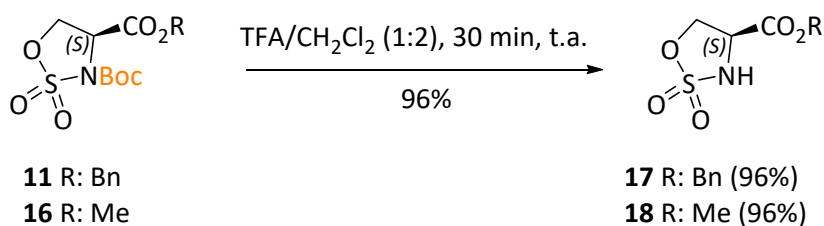


**Figura 3.8.** Síntesis de los sulfamidatos cíclicos **11-16**.

En los próximos capítulos se emplearán los sulfamidatos obtenidos en diferentes reacciones de apertura, siendo necesario en algunos casos desproteger selectivamente alguno de estos sulfamidatos de manera previa.

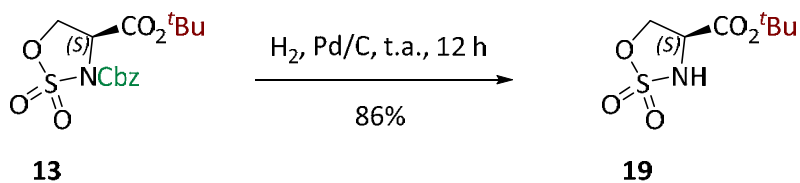
En primer lugar, se abordó la desprotección del grupo amino del sulfamidato protegido con los tres ésteres diferentes. Debido a las diferentes condiciones de desprotección de dichos ésteres, se utilizaron sulfamidatos protegidos tanto en forma de carbamato *Boc*, como como en forma de carbamato *Cbz*, dependiendo de la ortogonalidad entre cada carbamato y el éster deseado. Así, mientras se utilizaron sulfamidatos protegidos en forma de carbamato *Boc* para los ésteres metílico y bencílico, para el caso del éster *terc*-butílico se empleó la protección en forma de carbamato *Cbz*.

Para la desprotección del carbamato *Boc*, se añadió TFA a una disolución de los sulfamidatos **11** y **16** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Tras media hora de reacción se obtuvieron 406 mg del sulfamidato **17**<sup>4</sup> y 436 mg del sulfamidato **18** con 96% de rendimiento (**Figura 3.9**). El compuesto **18** fue previamente descrito por Zervosen y colaboradores,<sup>11</sup> sin embargo, en esta tesis se ha modificado la temperatura de reacción para obtener un mayor rendimiento.



**Figura 3.9.** Síntesis de los sulfamidatos cíclicos **17** y **18**.

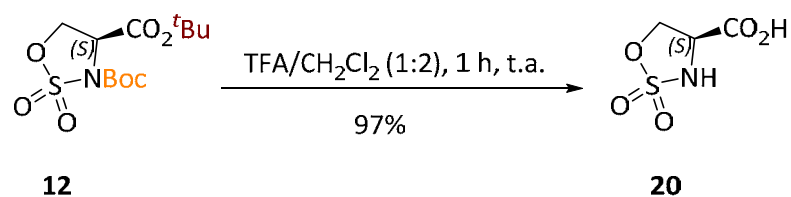
Por otro lado, debido a la no ortogonalidad del carbamato *Boc* y el éster *terc*-butílico, para la obtención del sulfamidato con el grupo amino libre y el grupo ácido en forma de dicho éster, se empleó el sulfamidato **13**, protegido en forma de carbamato *Cbz*. De este modo, para la desprotección del mismo se llevó a cabo la hidrogenólisis del carbamato, siguiendo la metodología descrita por Albu y colaboradores<sup>22</sup> obteniendo el sulfamidato **19** con un rendimiento del 86% (**Figura 3.10**).<sup>22</sup>



**Figura 3.10.** Síntesis del sulfamidato cíclico **19**.

Por último, con el fin de obtener el sulfamidato cíclico de serina totalmente desprotegido se buscó en esta ocasión la no ortogonalidad de los grupos protectores del sulfamidato de partida. Se seleccionó el sulfamidato **12** obteniendo el sulfamidato **20** en una única etapa mediante el empleo de TFA (**Figura 3.11**). El compuesto **20** está

previamente descrito por Cohen y colaboradores<sup>4</sup> pero partiendo del sulfamidato con el grupo amino libre y éster bencílico.

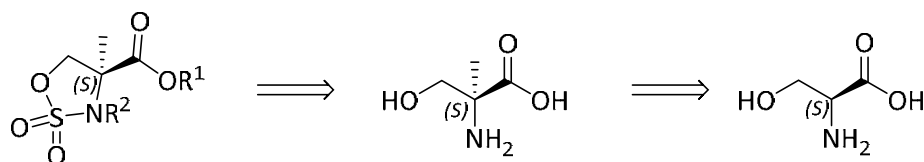


**Figura 3.11.** Síntesis del sulfamidato cíclico **20**.

Con el fin último de obtener distintos derivados de aminoácidos, se amplió la química de sulfamidatos estudiada y revisada en este apartado a otros sustratos de partida diferentes.

### 3.2. SULFAMIDATOS DERIVADOS DE (S)- $\alpha$ -METILSERINA.

En el presente apartado se abordará la síntesis de sulfamidatos derivados de  $\alpha$ -metilserina (**Figura 3.12**). Las rutas llevadas a cabo para dicha síntesis fueron similares a las realizadas para los sulfamidatos derivados de serina. Sin embargo, el aminoácido inicial debió ser sintetizado previamente.



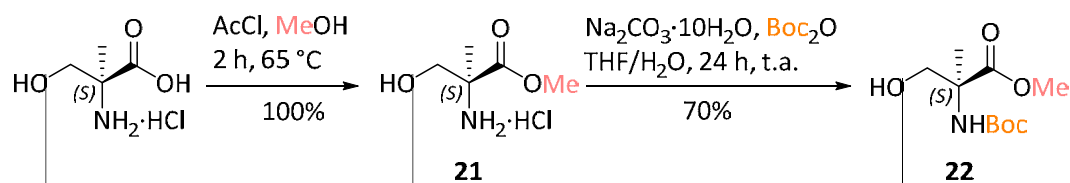
**Figura 3.12.** Esquema retrosintético de la obtención de derivados de (S)- $\alpha$ -metilserina.

#### 3.2.1. Obtención de (S)- $\alpha$ -metilserina.

Debido al elevado coste de la (S)- $\alpha$ -metilserina comercial, se llevó a cabo su síntesis siguiendo el procedimiento empleado por el grupo de investigación, basado en la síntesis y alquilación de *N,O*-acetales bicíclicos derivados de serina.<sup>25,26</sup> Esta metodología se basa en la formación de un acetal bicíclico obtenido gracias al ataque de los grupos amino y ácido a los grupos acetálicos de tetrametoxibutano y su posterior transcetilación.

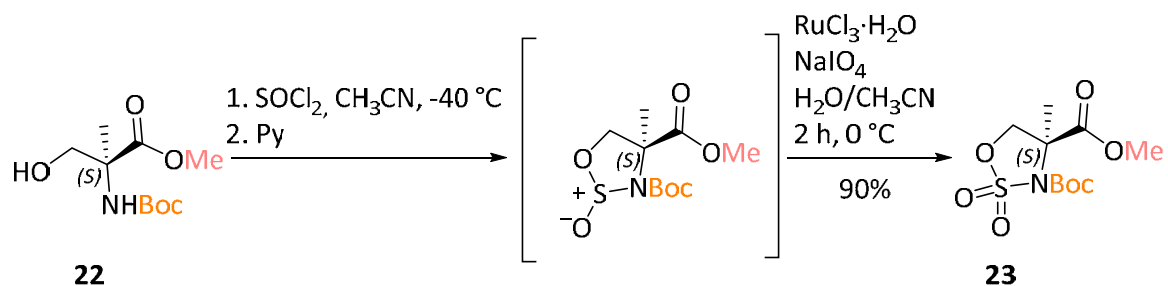
#### 3.2.1. Síntesis de sulfamidatos cíclicos derivados de $\alpha$ -metilserina.

Se eligieron los grupos metilo (para el grupo ácido) y carbamato *Boc* (para el grupo amino) como grupos protectores, debido a la ortogonalidad existente entre ambos. Para ello, se sigue el mismo procedimiento utilizado para la protección de la serina explicado previamente, obteniendo en esta ocasión 4.11 g de **22** con un rendimiento global del 70% (**Figura 3.13**).



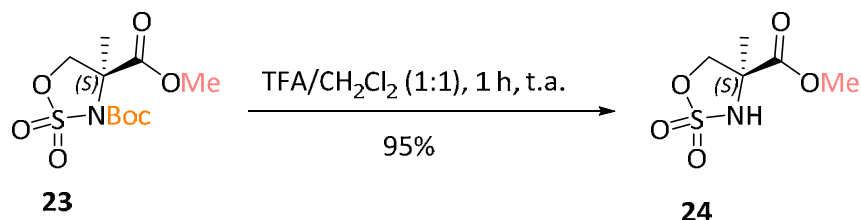
**Figura 3.13.** Protección de (S)- $\alpha$ -metilserina.

Una vez obtenida la  $\alpha$ -metilserina convenientemente protegida, se llevó a cabo la síntesis del correspondiente sulfamidato cíclico. De nuevo, se siguió el procedimiento empleado por Baig y colaboradores para la síntesis de sulfamidatos de serina.<sup>19</sup> En esta ocasión, se obtuvo el sulfamidato **23** con un rendimiento del 90% (**Figura 3.14**). Este compuesto fue descrito por primera vez en el desarrollo de esta tesis doctoral.



**Figura 3.14.** Síntesis del sulfamidato **23**.

Con vistas a futuras aplicaciones, se desprotegió el sulfamidato **23** en su grupo sulfamida. Para ello, se llevó a cabo la eliminación del carbamato mediante el empleo de TFA como agente desprotector, obteniendo el sulfamidato **24** con un rendimiento del 95% (**Figura 3.15**).



**Figura 3.15.** Síntesis del sulfamidato **24**.



### 3.3. SULFAMIDATOS DERIVADOS DE ISOSERINA.

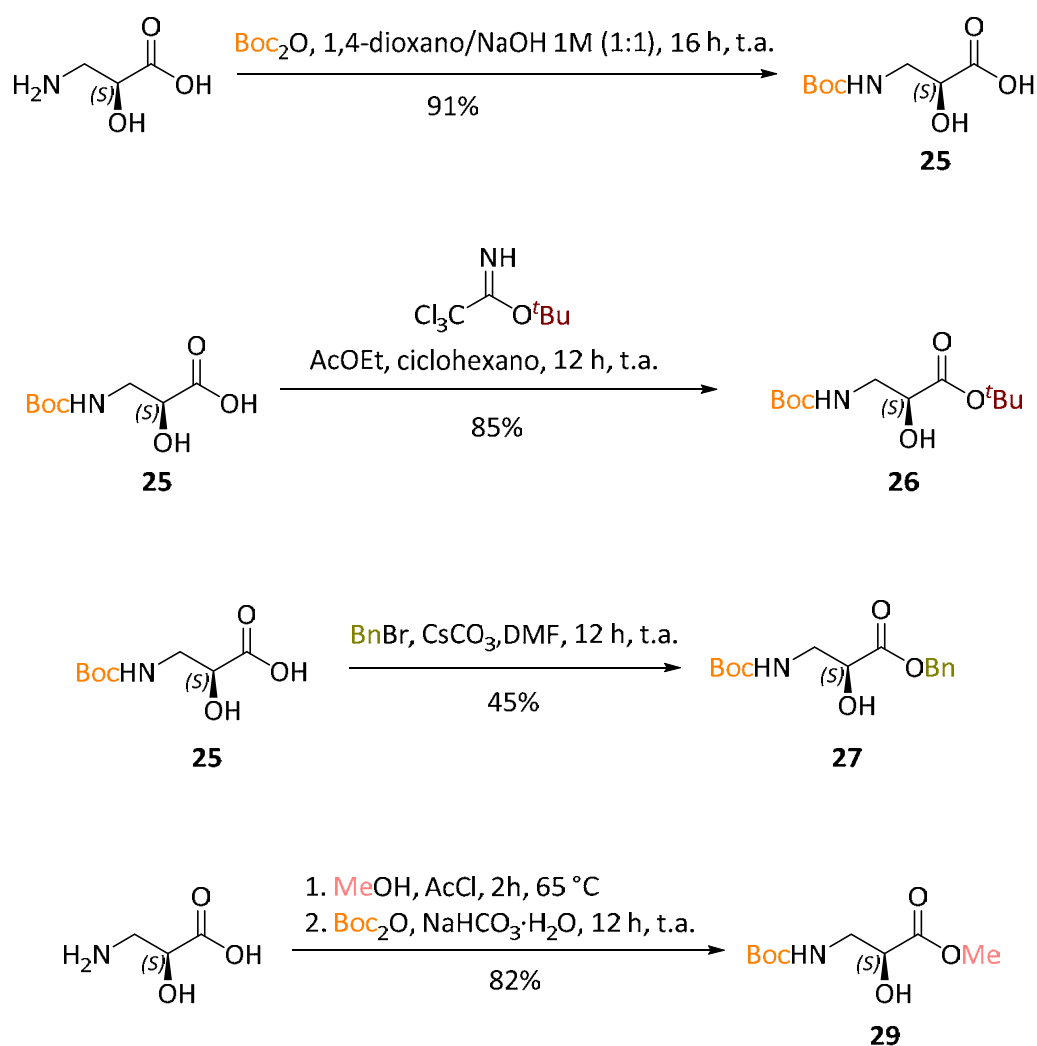
Una vez obtenida una pequeña librería de sulfamidatos derivados de  $\alpha$ -hidroxiaminoácidos, abordamos la síntesis y reactividad de diversos sulfamidatos derivados de  $\beta$ -aminoácidos como la isoserina y la  $\alpha$ -metilisoserina.

El grupo de investigación en el que se ha realizado esta tesis doctoral tiene una amplia experiencia en la síntesis y aplicación de diferentes sulfamidatos derivados de isoserina.<sup>27-30</sup> En el presente apartado se abordará la síntesis de una gran variedad de sulfamidatos protegidos de diversas maneras.

#### 3.3.1. Protección de la isoserina.

Como en el caso de los aminoácidos estudiados anteriormente, el primer paso en la síntesis de sulfamidatos de isoserina consiste en la protección del aminoácido para evitar reacciones no deseadas. De nuevo, se decidió proteger la isoserina de múltiples maneras, para poder abordar más adelante diferentes estrategias sintéticas.

En primer lugar, se obtuvieron los aminoácidos protegidos como carbamato *Boc*, variando en cada caso el éster protector. Se emplearon las estrategias sintéticas empleadas en la protección de la serina, obteniendo en esta ocasión los aminoácidos **25** (7.11 g, 91%), **26** (5.95 g, 85%), **27** (2.92 g, 45%), **28** (7.25 g, 98%) y **29** (8.39 g, 82%) (**Figura 3.16**). Pese a que todos estos compuestos fueron descritos en trabajos anteriores,<sup>27-30</sup> en el desarrollo de esta tesis se ha llevado a cabo la síntesis a escala de gramo de todos ellos.



**Figura 3.16.** Protección de (*S*)-isoserina.

Por otro lado, se protegió el grupo amino de la isoserina con otro grupo protector como el carbamato *Cbz*. Además, en este caso se protegió el grupo ácido como éster *terc*-butílico, consiguiendo de esa manera ortogonalidad entre ambos grupos. Para ambas protecciones se emplearon las metodologías descritas anteriormente, obteniendo 7.01 g y 3.45 g respectivamente de los aminoácidos **30** y **31** con buenos rendimientos (**Figura 3.17**). Esta doble protección de la isoserina para dar el compuesto **31** es descrita por primera vez en esta tesis doctoral.

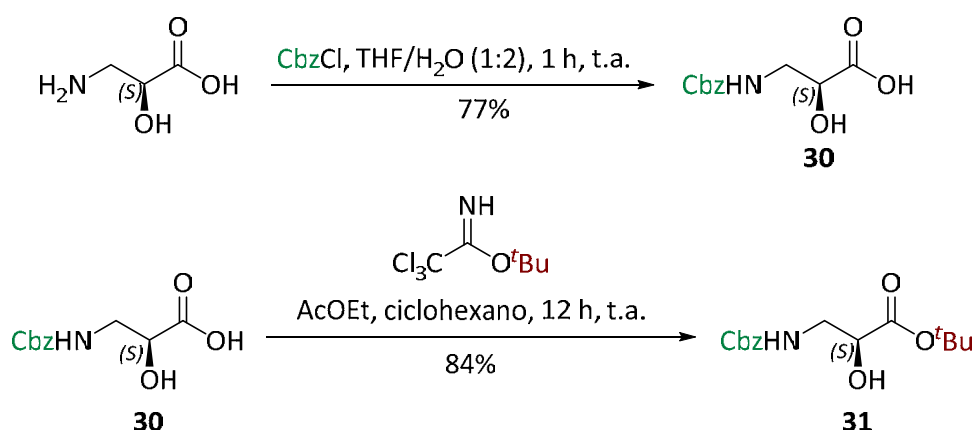


Figura 3.17. Obtención de Cbz-isoSer-O<sup>t</sup>Bu.

### 3.2.1. Síntesis de sulfamidatos cíclicos derivados de isoserina.

Una vez realizadas las diferentes protecciones del aminoácido, se llevó a cabo la síntesis de los sulfamidatos cíclicos correspondientes. Para ello, empleó el procedimiento descrito por Baig y colaboradores para la síntesis de sulfamidatos derivados de serina. En esta ocasión, se obtuvieron los sulfamidatos **32** (4.11 g, 79%), **33** (834 mg, 70%), **34** (4.81 g, 83%) y **35** (836 mg, 90%) (Figura 3.18), mejorando el rendimiento y/o escalado de trabajos anteriores.<sup>27</sup>

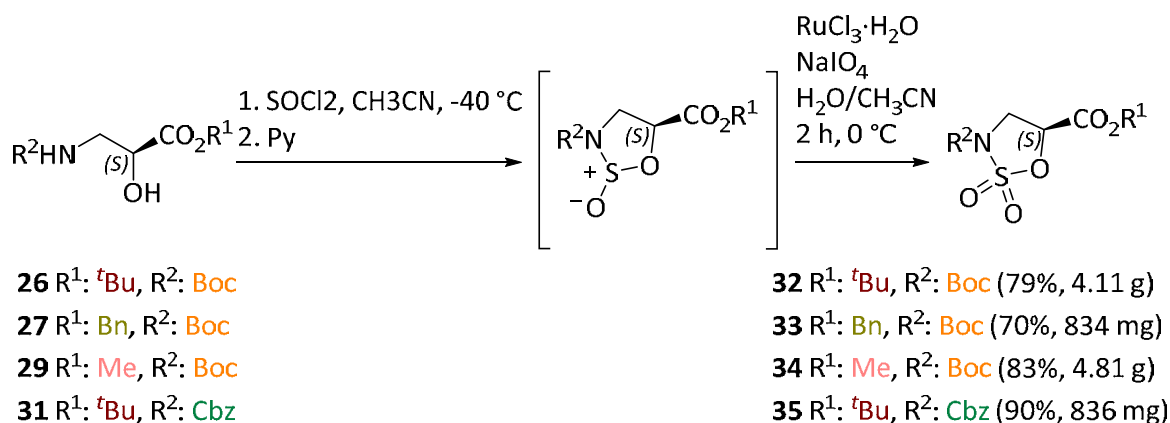
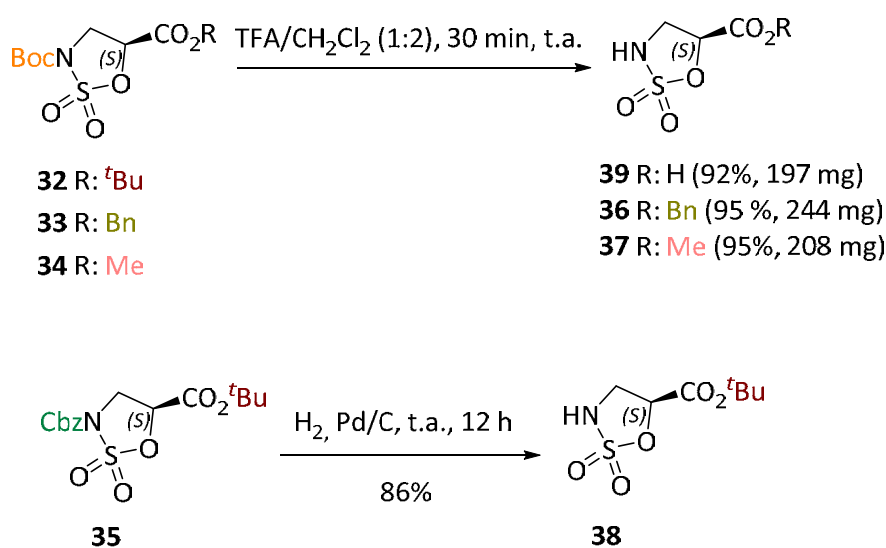


Figura 3.18. Síntesis de los sulfamidatos cíclicos **32-35**.

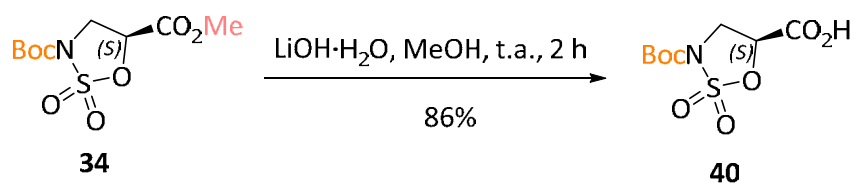
De manera análoga a lo descrito anteriormente, se llevó a cabo la liberación parcial o total de los grupos protectores, ampliando de esta manera la versatilidad sintética de los sulfamidatos.

En primer lugar, se llevó a cabo la desprotección del grupo sulfamida, obteniendo así los sulfamidatos **36** (244 mg, 95%), **37** (208 mg, 95%) y **38** (153 mg, 86%). Por otro lado, las condiciones similares de desprotección de entre dicho éster y el carbamato Boc, resultaron muy útiles para la obtención del sulfamidato **39** (197 mg, 92%), totalmente desprotegido. Mientras que la metodología empleada para la obtención de los sulfamidatos **36**, **37** y **39** es similar a la utilizada en trabajos anteriores,<sup>27</sup> en el caso del compuesto **38** se varió la metodología empleada aumentando así el rendimiento considerablemente (86% frente a 48%) (**Figura 3.19**).



**Figura 3.19.** Síntesis de los sulfamidatos **36-39**.

Por último, se ensayó la desprotección selectiva del grupo éster del sulfamidato **34**. Para ello, se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O a una disolución de **34** en metanol, obteniéndose el sulfamidato **40** con un rendimiento del 86% (**Figura 3.20**). Este compuesto está descrito en un trabajo previo a esta tesis,<sup>27</sup> sin embargo, en dicho trabajo se emplea hidróxido de trimetilestaño en lugar de hidróxido de litio como agente desprotector. El rendimiento obtenido con el procedimiento desarrollado en esta tesis supera al obtenido en el trabajo anterior (86% frente a 67%).



**Figura 3.20.** Síntesis del sulfamidato **40**.

### 3.4. SULFAMIDATOS DERIVADOS DE $\alpha$ -METILISOSERINA.

En este apartado, se llevó a cabo la síntesis de sulfamidatos derivados del análogo derivado metilado en la posición  $\alpha$  del aminoácido empleando una metodología desarrollada en el grupo de Química Biológica de la Universidad de La Rioja para la síntesis de los sulfamidatos cíclicos derivados de la  $\alpha$ -metilisoserina.<sup>31</sup> La síntesis de estos sulfamidatos se produce de manera enantioselectiva donde la etapa clave en la inducción de la quiralidad es la dihidroxilación asimétrica de Sharpless<sup>32</sup> realizada sobre un derivado del ácido metacrílico. El diol obtenido se hace reaccionar con el reactivo de Burgess para obtener el sulfamidato **41** (Figura 3.21).

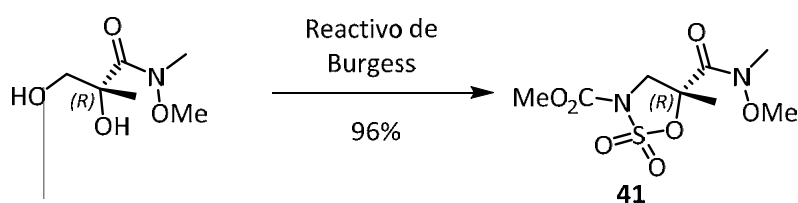


Figura 3.21. Síntesis del sulfamidato cíclico derivado de  $\alpha$ -metilisoserina **41**.

En trabajos previos, se ha observado que la amida de Weinreb favorece reacciones de eliminación no deseadas en algunas ocasiones. Por esa razón, se modificó esa estructura para obtener el grupo ácido protegido en forma de éster metílico.<sup>33</sup> Para ello, se empleó ácido triflórico en metanol, obteniendo el sulfamidato **42** con un buen rendimiento (Figura 3.22).

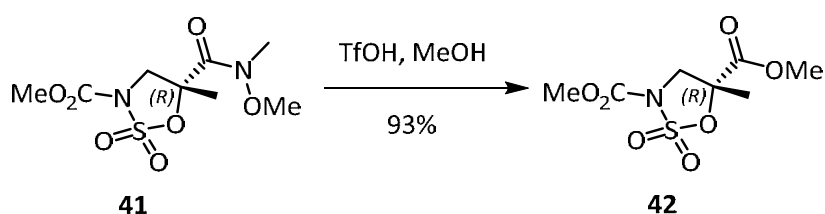
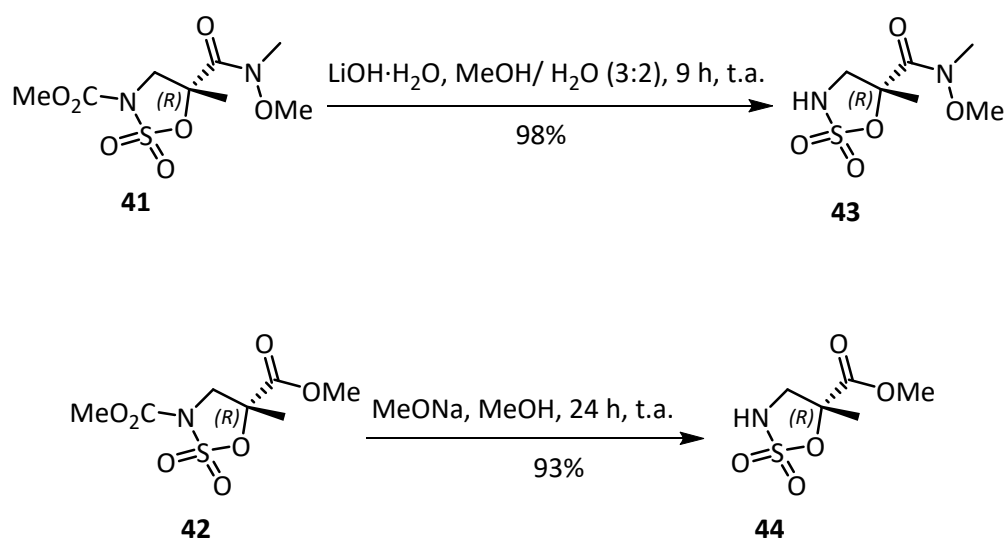


Figura 3.22. Síntesis del sulfamidato **42**.

Con el fin de explorar una nueva reactividad de estos sulfamidatos, se decidió desproteger el grupo amino de ambos sulfamidatos. Para ello, se hacen reaccionar con una disolución de metóxido de sodio en metanol, obteniendo los sulfamidatos **43** y **44** con excelentes rendimientos (Figura 3.23).



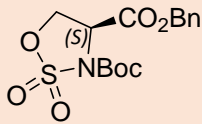
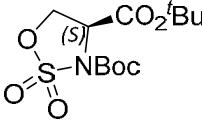
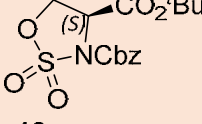
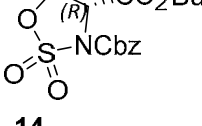
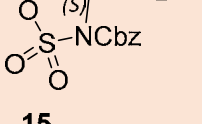
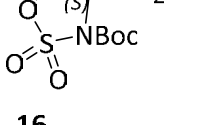
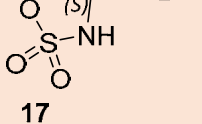
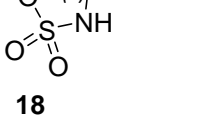
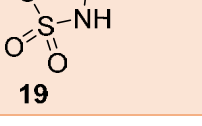
**Figura 3.23.** Síntesis de los sulfamidatos **43** y **44**.

La metodología empleada, así como las cantidades obtenidas de los diferentes sulfamidatos corresponde a lo previamente publicado por nuestro grupo de investigación.<sup>34</sup>

En conclusión, se ha obtenido una librería de sulfamidatos cíclicos derivados de diferentes aminoácidos y protegidos de diversas maneras, para, de esta manera, emplearlos como productos de partida en futuras reacciones. Para ello, se han replicado métodos ya publicados, se han modificado algunos para escalarlos o simplificar el procedimiento e incluso se han obtenido nuevos sulfamidatos.

A continuación, en las siguientes tablas, se muestran los sulfamidatos que se emplearán en la presente tesis y que han sido sintetizados siguiendo los procedimientos existentes o con modificaciones para obtener mayor escalado o rendimiento. Así mismo, también aparecen los sulfamidatos sintetizados por primera vez en esta tesis.

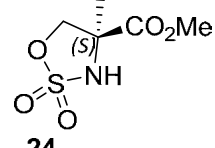
Tabla 3.1. Sulfamidatos derivados de serina.

SULFAMIDATO	NUEVO	REFERENCIA	MODIFICACIÓN
 11	No	<i>Org. Biomol. Chem.</i> <b>2014</b> , 12, 6507–6515.	No
 12	No	<i>Chem. - A Eur. J.</i> <b>2018</b> , 24, 6848–6853.	Escalado (3.96 g)
 13	No	<i>Angew. Chemie Int. Ed.</i> <b>2016</b> , 55, 13259–13262.	No
 14	No	<i>Angew. Chemie Int. Ed.</i> <b>2016</b> , 55, 13259–13262.	No
 15	No	<i>Chem. Commun.</i> <b>2012</b> , 48, 8889–8891.	No
 16	No	<i>J. Org. Chem.</i> <b>2010</b> , 75, 2910–2921.	Escalado (4.42 g)
 17	No	<i>Org. Lett.</i> <b>2001</b> , 3, 405–407.	No
 18	No	<i>Bioorganic Med. Chem.</i> <b>2014</b> , 22, 4621–4628.	Método
 19	No	<i>Angew. Chemie Int. Ed.</i> <b>2016</b> , 55, 13259–13262.	No

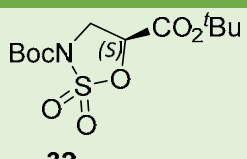
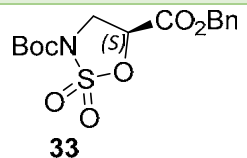
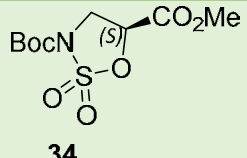
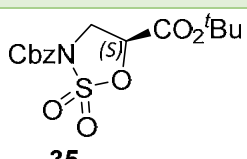
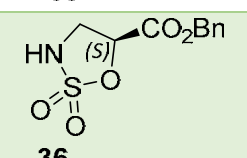


 <p><b>20</b></p>	No	<i>Org. Lett.</i> <b>2001</b> , <i>3</i> , 405–407.	Método
--	----	---	--------

**Tabla 3.4.** Sulfamidatos derivados de  $\alpha$ -metilserina.

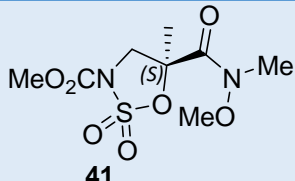
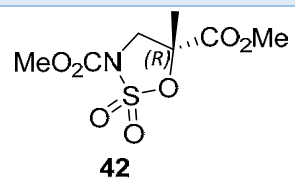
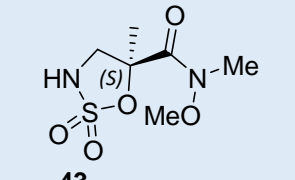
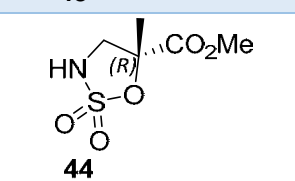
SULFAMIDATO	NUEVO	DESCRIPCIÓN	MODIFICACIÓN
 <p><b>23</b></p>	Sí		
 <p><b>24</b></p>	Sí		

**Tabla 3.2.** Sulfamidatos derivados de isoserina.

SULFAMIDATO	NUEVO	DESCRIPCIÓN	MODIFICACIÓN
 <p><b>32</b></p>	No	Tesis doctoral Iván García, Universidad de La Rioja. <b>2016</b>	Método y escalado (4.11 g)
 <p><b>33</b></p>	No	Tesis doctoral Iván García, Universidad de La Rioja. <b>2016</b>	Método
 <p><b>34</b></p>	No	Tesis doctoral Iván García, Universidad de La Rioja. <b>2016</b>	Método y escalado (4.81 g)
 <p><b>35</b></p>	Sí		
 <p><b>36</b></p>	No	Tesis doctoral Iván García, Universidad de La Rioja. <b>2016</b>	No

 <p><b>37</b></p>	No	Tesis doctoral Iván García, Universidad de La Rioja. <b>2016</b>	No
 <p><b>38</b></p>	No	Tesis doctoral Iván García, Universidad de La Rioja. <b>2016</b>	No
 <p><b>39</b></p>	No	Tesis doctoral Iván García, Universidad de La Rioja. <b>2016</b>	No
 <p><b>40</b></p>	No	Tesis doctoral Iván García, Universidad de La Rioja. <b>2016</b>	Método

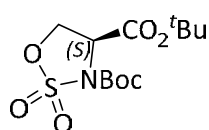
Tabla 3.3. Sulfamidatos derivados de  $\alpha$ -metilisoserina.

SULFAMIDATO	NUEVO	DESCRIPCIÓN	MODIFICACIÓN
 <p><b>41</b></p>	No	<i>Chem. Commun.</i> <b>2004</b> , 4, 980–981	No
 <p><b>42</b></p>	No	<i>Chem. Commun.</i> <b>2004</b> , 4, 980–981	No
 <p><b>43</b></p>	No	<i>Chem. Eur. J.</i> <b>2009</b> , 15, 9810–9823	No
 <p><b>44</b></p>	No	<i>Chem. Eur. J.</i> <b>2009</b> , 15, 9810–9823	No

### 3.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL

En la siguiente sección se destacan los procedimientos experimentales que han sido modificados con respecto a la literatura y los procedimientos experimentales de los nuevos compuestos.

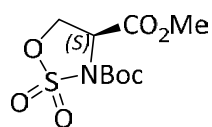
di-tert-butyl (S)-1,2,3-oxathiazolidine-3,4-dicarboxylate 2,2-dioxide



**12**

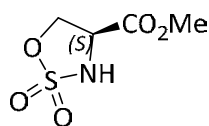
A solution of **5** (4.51 g, 17.3 mmol) in dry CH<sub>3</sub>CN (40 ml) was added dropwise to another solution of SOCl<sub>2</sub> (1.6 mL, 22.4 mmol) in dry CH<sub>3</sub>CN (60 mL) under nitrogen at -40 °C and stirring continued for a further 45 min at the same temperature. Then, pyridine (6.95 mL, 86.3 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h. After that time, the mixture was allowed to warm to room temperature, quenched with H<sub>2</sub>O (80 ml) and extracted with EtOAc (3 x 80 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuum to afford the crude sulfamidite. This was used without further purification in the next step.

In a rounded bottom flask, sulfamidite (17.3 mmol) was solved in CH<sub>3</sub>CN (120 mL) at 0 °C. Then RuCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (70 mg, 0.3 mmol), NaIO<sub>4</sub> (5.54 g, 25.9 mmol) and H<sub>2</sub>O (120 mL) were added and stirring continued for 2 h. The mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (240 mL), and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 240 mL). The combined organic portions were washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (240 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The crude product was purified by silica gel (6:4, hexane/EtOAc) to afford compound **12** (3.96 g, 71%) as a white solid. The spectroscopic data are consistent with those described in the literature.<sup>35</sup>

3-(*tert*-butyl) 4-methyl (*S*)-1,2,3-oxathiazolidine-3,4-dicarboxylate 2,2-dioxide**16**

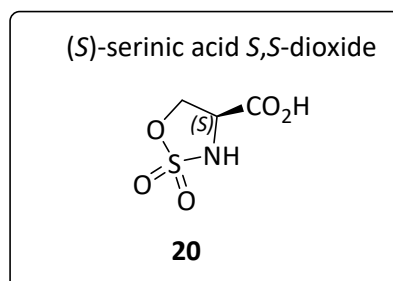
A solution of **10** (4.47 g, 20.4 mmol) in dry CH<sub>3</sub>CN (40 ml) was added dropwise to another solution of SOCl<sub>2</sub> (2.0 mL, 26.4 mmol) in dry CH<sub>3</sub>CN (60 mL) under nitrogen at -40 °C and stirring continued for a further 45 min at the same temperature. Then, pyridine (8.1 mL, 101.7 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h. After that time, the mixture was allowed to warm to room temperature, quenched with H<sub>2</sub>O (80 ml) and extracted with EtOAc (3x 80 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuum to afford the crude sulfamidite. This was used without further purification in the next step.

In a rounded bottom flask, sulfamidite (20.4 mmol) was solved in CH<sub>3</sub>CN (120 mL) at 0 °C. Then RuCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (83 mg, 0.3 mmol), NaIO<sub>4</sub> (6.53 g, 30.5 mmol) and H<sub>2</sub>O (120 mL) were added and stirring continued for 2 h. The mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (240 mL), and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 240 mL). The combined organic portions were washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (240 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The crude product was purified by silica gel (6:4, hexane/EtOAc) to afford compound **16** (4.42 g, 77%) as a white solid. The spectroscopic data are consistent with those described in the literature.<sup>19</sup>

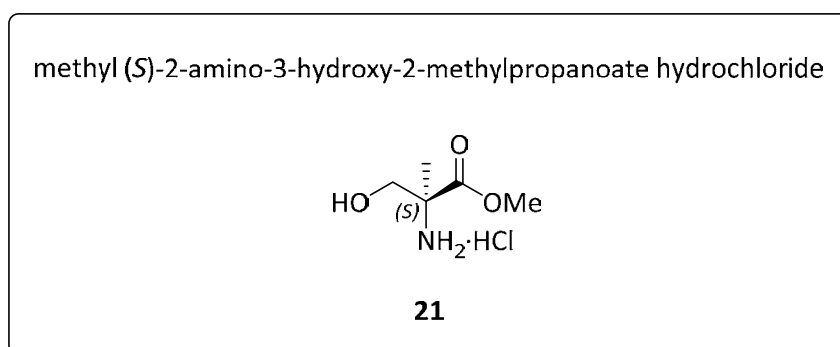
methyl (*S*)-serinate *S,S*-dioxide**18**

TFA (8 mL) was added to a solution of sulfamidate **11** (712 mg, 2.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mL) and the mixture was allowed stirring at room temperature until the starting materials disappeared by TLC monitoring (1 h). Then, the solution was concentrated in

vacuo to afford sulfamidate **18** (436 mg, 95%) as a white solid. The spectroscopic data are consistent with those described in the literature.<sup>11</sup>

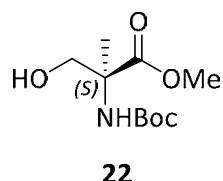


TFA (8 mL) was added to a solution of sulfamidate **12** (610 mg, 1.9 mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) and the mixture was allowed stirring at room temperature until the starting materials disappeared by TLC monitoring (2 h). Then, the solution was concentrated in vacuo to afford sulfamidate **20** (303 mg, 96%) as a white solid. The spectroscopic data are consistent with those described in the literature.<sup>4</sup>



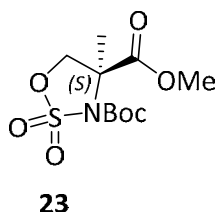
Acetyl chloride (5.4 mL) was added dropwise at 0 °C to absolute methanol (38 mL). After complete addition, the ice bath was removed and (*S*)-methylserine chlorhydrate (4.00 g, 25.71 mmol) was added in one portion and the solution was heated to reflux for 2 h. After reflux, the reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure to give compound **21** (4.36 g, 100%) of the methyl ester hydrochloride as a white solid, which was used without further purification in the next step. The spectroscopic data are consistent with those described in the literature.<sup>36</sup>

methyl (S)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxy-2-methylpropanoate



In a rounded bottom flask, compound **21** (4.27 g, 25.2 mmol) was solved in a mixture of THF/H<sub>2</sub>O (4:1, 120 mL). Then, Boc<sub>2</sub>O (7.15 g, 32.7 mmol) and NaHCO<sub>3</sub> (15.86 g, 55,4 mmol) were added and the mixture was stirred 12 h at room temperature. After than time, THF is removed under pressure and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL), dried over anhydrous NaSO<sub>4</sub> and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (7:3, hexane/EtOAc) to afford compound **22** (4.11 g, 70%) as a white solid. The spectroscopic data are consistent with those described in the literature.<sup>37</sup>

3-(*tert*-butyl) 4-methyl (S)-4-methyl-1,2,3-oxathiazolidine-3,4-dicarboxylate 2,2-dioxide



A solution of **22** (606 mg, 2.6 mmol) in dry CH<sub>3</sub>CN (8 ml) was added dropwise to another solution of SOCl<sub>2</sub> (246 μL, 3.3 mmol) in dry CH<sub>3</sub>CN (12 mL) under nitrogen at -40 °C and stirring continued for a further 45 min at the same temperature. Then, pyridine (1.0 mL, 12.8 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h. After that time, the mixture was allowed to warm to room temperature, quenched with water (20 ml) and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuum to afford the crude sulfamidite. This was used without further purification in the next step.

In a rounded bottom flask, sulfamidite (2.6 mmol) was solved in CH<sub>3</sub>CN (25 mL) at 0 °C. Then RuCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (11 mg, 0.04 mmol), NaIO<sub>4</sub> (820 mg, 3.8 mmol) and H<sub>2</sub>O (25 mL) were

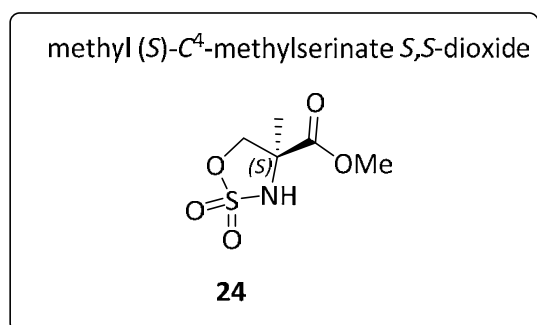
added and stirring continued for 2 h. The mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (50 mL), and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 50 mL). The combined organic portions were washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (50 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The crude product was purified by silica gel (6:4, hexane/EtOAc) to afford compound **23** (690 mg, 90%) as a white solid.

Mp: 113–115 °C

$[\alpha]_D^{20}$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>): -10.7

HRMS (ESI+) m/z: [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub>SN<sup>+</sup> 318.0618; found, 318.0627.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm)= 4.64 (d, 1H, J= 9.4 Hz, CH<sub>2</sub>β), 4.33 (d, 1H, J= 9.4 Hz, CH<sub>2</sub>β), 3.84 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.79 (s, 3H, CαCH<sub>3</sub>), 1.55 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 169.1, 147.9 (CO), 86.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 72.8 (CH<sub>2</sub>β), 65.5 (CHα), 53.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.6 (CαCH<sub>3</sub>).

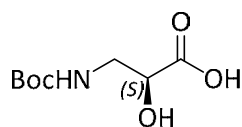


Sulfamidate **23** (40 mg, 0.14 mmol), was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) and TFA (1 mL) was added. The solution was allowed stirring at room temperature until the starting material was consumed by TLC monitoring (1 h). Then, the solution was concentrated in vacuo to give sulfamidate **24** (26 mg, 95%) as a colorless oil, without further purification.

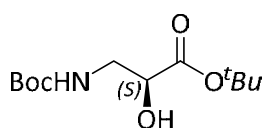
$[\alpha]_D^{20}$  (c 1.00, MeOH): +4.1.

HRMS (ESI+) m/z: [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>5</sub>S<sup>+</sup> 196.0274; found 196.0278.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 4.93 (d, 1H, J = 9.0 Hz, CH<sub>2</sub>β), 4.37 (d, 1H, J = 9.0 Hz, CH<sub>2</sub>β), 3.83 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>α). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 171.5 (CO), 75.6 (CH<sub>2</sub>β), 63.9 (CHα), 52.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>α),

*(S)*-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-hydroxypropanoic acid**25**

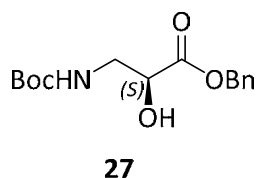
In a rounded bottom flask, Boc<sub>2</sub>O (9.88 g, 45.4 mmol) was solved in a mixture of dioxane and 1M aqueous NaOH (100 mL, 1:1). Then, commercial (*S*)-3-amino-2-hydroxypropanoic acid (4.00 g, 38.1 mmol) was added and the mixture was stirred during 16 h. After this time, dioxane was removed and the aqueous phase was washed with Et<sub>2</sub>O (50 mL) to remove di-*tert*-butyl dicarbonate. A 20% aqueous H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> solution was added to give pH 2-3, and the solution was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The organic phases were combined, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was evaporated, obtaining the final product **25** as a colorless oil (7.11 g, 91%). The spectroscopic data agree with the literature.<sup>27</sup>

*tert*-butyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-hydroxypropanoate**26**

A solution of *tert*-butyl trichloroacetimidate (9.6 mL, 53.7 mmol) in cyclohexane (120 mL) was added to another solution of **25** (5.50 g, 26.8 mmol) in EtOAc (120 mL) and the mixture was stirred overnight. After this time, the solvents were removed and the residue was dissolved in cold CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 mL) and filtered. After evaporation, the crude was purified by flash chromatography (7:3, hexane/EtOAc), to afford compound **26** (5.95 g, 85%) as a white solid. The spectroscopic data agree with the literature.<sup>27</sup>

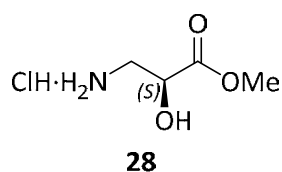


benzyl (S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-hydroxypropanoate



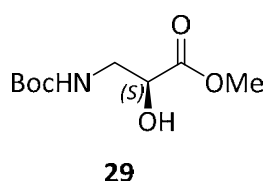
To a stirring solution of **25** (4.51 g, 22.0 mmol) in DMF (100 mL) was added Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.17 g, 22.0 mmol). Then, benzyl bromide (2.62 mL, 22.0 mmol) was added, and the resulting solution was stirred 12 h. The reaction mixture was then diluted with EtOAc (100 mL) and washed with NaHCO<sub>3</sub> (3 × 100 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate. The solvent was removed and the resulting tan oil was purified by flash chromatography (7:3 hexane/EtOAc) to afford compound **27** (2.92 g, 45 %) as a white solid. The spectroscopic data agree with the literature.<sup>27</sup>

methyl (S)-3-amino-2-hydroxypropanoate hydrochloride



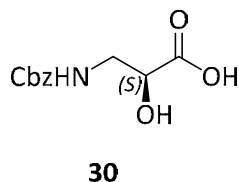
Acetyl chloride (10 mL) was added dropwise at 0 °C to absolute methanol (60 mL). After complete addition, the ice bath was removed and (*S*)-3-amino-2-hydroxypropanoic acid (5.00 g, 47.6 mmol) was added in one portion and the solution was heated to reflux for 2 h. After reflux, the reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure to give compound **28** (7.25 g, 98%) as a white solid, which was used without further purification in the next step. The spectroscopic data are consistent with those described in the literature.<sup>38</sup>

methyl (*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-hydroxypropanoate



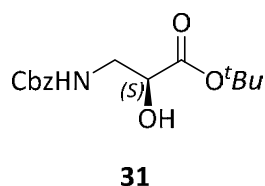
In a rounded bottom flask, compound **28** (7.26 g, 46.7 mmol) was solved in a mixture of THF/H<sub>2</sub>O (4:1, 250 mL). Then, Boc<sub>2</sub>O (13.25 g, 60.7 mmol) and NaHCO<sub>3</sub> (29.40 g, 102.7 mmol) were added and the mixture was stirred 12 h at room temperature. After that time, THF was removed under pressure and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x100 ml), dried over anhydrous NaSO<sub>4</sub> and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (6:3, hexane/EtOAc) to afford compound **29** (8.39 g, 82%) as a white solid. The spectroscopic data are consistent with those described in the literature.<sup>39</sup>

(*S*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-hydroxypropanoic acid



Commercial (*S*)-3-amino-2-hydroxypropanoic acid (4.00 g, 38.1 mmol) was added carefully at 0 °C to a solution of NaHCO<sub>3</sub> (8.01 g, 95.3 mmol) in a mixture of THF and H<sub>2</sub>O (60 ml, 1:2). Then, benzylchloroformate (6.0 ml, 41.9 mmol) was added dropwise. After complete addition, the ice bath was removed and the reaction was stirring during 1 h. After this time, THF was removed, the aqueous phase was washed with Et<sub>2</sub>O (50 mL) to remove benzylchloroformate. HCl 1 M was added to give pH 2-3, and the solution was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The organic phases were combined, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was evaporated, obtaining the final product **30** as a colorless oil (7.01 g, 77%). The spectroscopic data agree with the literature.<sup>40</sup>

*tert*-butyl (*S*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-hydroxypropanoate



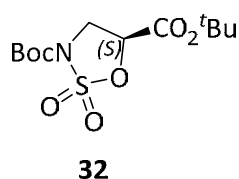
*tert*-Butyl 2,2,2-trichloroacetimidate (5.0 mL, 27.8) dissolved in cyclohexane (40 mL) was added dropwise to a solution of compound **30** (3.33 g, 13.9 mmol) in EtOAc (120 mL) and stirred 12 h. The reaction mixture was washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 × 100 mL). The organic phase was then concentrated and recrystallized over CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. After that, supernatant was concentrated and purified by column chromatography (hexane/EtOAc, 6:4) to give compound **31** as a white foam (3.45 g, 84%).

$[\alpha]_{25}^D = -16.1$  (c 1.00, MeOH).

HRMS (ESI+) (m/z): [M + H<sup>+</sup>] calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup>: 296.1498; found: 296.1502.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.86–6.97 (m, 5H, Cbz), 5.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.05 (t, J = 7.30, 1H, H<sub>α</sub>), 4.20 (ddd, 2H, J = 34.9, 10.3, 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.51 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 163.5 (COO), 149.5 (NCOO), 134.3 (Cbz quaternary), 128.8–128.2 (5C, Cbz), 85.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 73.2 (C<sub>α</sub>), 69.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 47.4 (C<sub>β</sub>), 27.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

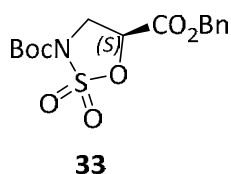
di-*tert*-butyl (*S*)-1,2,3-oxathiazolidine-3,5-dicarboxylate 2,2-dioxide



A solution of compound **26** (4.20 g, 16.1 mmol) in dry CH<sub>3</sub>CN (40 mL) was added dropwise to another solution of SOCl<sub>2</sub> (1.5 mL, 20.9 mmol) in dry CH<sub>3</sub>CN (60 mL) under nitrogen at -40 °C and stirring continued for a further 45 min at the same temperature. Then, pyridine (6.47 mL, 80.4 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h. After that time, the mixture was allowed to warm to room temperature, quenched with H<sub>2</sub>O (80 mL) and extracted with EtOAc (3 × 80 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuum to afford the crude sulfamidite. This was used without further purification in the next step.

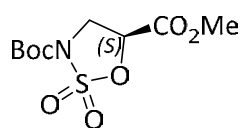
In a rounded bottom flask, sulfamidite (16.1 mmol) was solved in CH<sub>3</sub>CN (120 mL) at 0 °C. Then RuCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (65 mg, 0.3 mmol), NaIO<sub>4</sub> (5.16 g, 24.1 mmol) and H<sub>2</sub>O (120 mL) were added and stirring continued for 2 h. Then, the mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (240 mL), and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 240 mL). The combined organic portions were washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (240 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The crude product was purified by silica gel (6:4, hexane/EtOAc) to afford compound **32** (4.11 g, 79%) as a white solid. The spectroscopic data are consistent with those described in the literature.<sup>20</sup>

5-benzyl 3-(*tert*-butyl) (*S*)-1,2,3-oxathiazolidine-3,5-dicarboxylate 2,2-dioxide



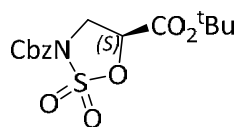
A solution of compound **27** (985 g, 3.3 mmol) in dry CH<sub>3</sub>CN (10 ml) was added dropwise to another solution of SOCl<sub>2</sub> (315 μL, 4.3 mmol) in dry CH<sub>3</sub>CN (15 mL) under nitrogen at -40 °C and stirring continued for a further 45 min at the same temperature. Then, pyridine (1.4 mL, 16.7 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h. After that time, the mixture was allowed to warm to room temperature, quenched with H<sub>2</sub>O (20 ml) and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuum to afford the crude sulfamidite. This was used without further purification in the next step.

In a rounded bottom flask, sulfamidite (3.3 mmol) was solved in CH<sub>3</sub>CN (30 mL) at 0 °C. Then RuCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (14 mg, 0.05 mmol), NaIO<sub>4</sub> (1.07 g, 5.0 mmol) and H<sub>2</sub>O (30 mL) were added and stirring continued for 2 h. The mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (60 mL), and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 60 mL). The combined organic portions were washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (60 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The crude product was purified by silica gel (6:4, hexane/EtOAc) to afford compound **33** (834 mg, 70%) as a white solid. The spectroscopic data are consistent with those described in the literature.<sup>20</sup>

3-(*tert*-butyl) 5-methyl (*S*)-1,2,3-oxathiazolidine-3,5-dicarboxylate 2,2-dioxide**34**

A solution of **29** (4.52 g, 20.6 mmol) in dry CH<sub>3</sub>CN (40 ml) was added dropwise to another solution of SOCl<sub>2</sub> (2.0 mL, 26.7 mmol) in dry CH<sub>3</sub>CN (60 mL) under nitrogen at -40 °C and stirring continued for a further 45 min at the same temperature. Then, pyridine (8.2 mL, 102.7 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h. After that time, the mixture was allowed to warm to room temperature, quenched with H<sub>2</sub>O (80 ml) and extracted with EtOAc (3 x 80 mL). The combined organic extract was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuum to afford the crude sulfamidite. This was used without further purification in the next step.

In a rounded bottom flask, sulfamidite (20.6 mmol) was solved in CH<sub>3</sub>CN (120 mL) at 0 °C. Then RuCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (84 mg, 0.3 mmol), NaIO<sub>4</sub> (6.59 g, 30.8 mmol) and H<sub>2</sub>O (120 mL) were added and stirring continued for 2 h. The mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (240 mL), and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 240 mL). The combined organic portions were washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (240 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The crude product was purified by silica gel (6:4, hexane/EtOAc) to afford compound **34** (4.81 g, 83%) as a white solid. The spectroscopic data are consistent with those described in the literature.<sup>20</sup>

3-benzyl 5-(*tert*-butyl) (*S*)-1,2,3-oxathiazolidine-3,5-dicarboxylate 2,2-dioxide**35**

A solution of compound **30** (768 mg, 2.6 mmol) in dry CH<sub>3</sub>CN (8 ml) was added dropwise to another solution of SOCl<sub>2</sub> (250 μL, 16.2 mmol) in dry CH<sub>3</sub>CN (12 mL) under nitrogen at -40 °C and stirring continued for a further 45 min at the same temperature. Then, pyridine (1.0 mL, 13.0 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h. After that time, the mixture was allowed to warm to room temperature, quenched with H<sub>2</sub>O (16 ml) and extracted with EtOAc (3 x 16 mL). The combined organic extract was

dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuum to afford the crude sulfamidite. This was used without further purification in the next step.

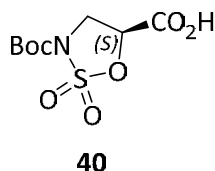
In a rounded bottom flask, sulfamidite (2.6 mmol) was solved in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25 mL) at  $0^\circ\text{C}$ . Then  $\text{RuCl}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$  (11 mg, 0.04 mmol),  $\text{NaIO}_4$  (832 mg, 3.9 mmol) and  $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL) were added and stirring continued for 2 h. The mixture was diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL), and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 X 50 mL). The combined organic portions were washed with saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution (50 mL), dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated. The crude product was purified by silica gel (6:4, hexane/ $\text{EtOAc}$ ) to afford compound **35** (836 mg, 90%) as a white solid.

$[\alpha]_D^{25} = +3.2$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

HRMS ESI+ (m/z)  $[\text{M} + \text{Na}^+]$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NNaO}_7\text{S}^+$ : 380.0774; found 380.0772.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.25–7.39 (m, 5H, Cbz), 5.05–5.15 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.49–3.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.15–3.18 (m, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 1.45 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 172.2 (COO), 156.5 (NCOO), 136.5 (Cbz, quaternary), 128.0–128.5 (5C, Cbz), 83.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 70.3 ( $\text{C}_\alpha$ ), 66.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 44.3 ( $\text{C}_\beta$ ), 27.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

(S)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3-oxathiazolidine-5-carboxylic acid 2,2-dioxide



$\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (462 mg, 11.0 mmol) was added to a solution of sulfamidate **34** (300 mg, 1.1 mmol) in a mixture of  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (2:1, 48 ml) and the reaction was stirring at room temperature until the starting materials disappeared by TLC monitoring (2h). Then, Dowex ion exchange resin was added to give pH 7. The product was filtered and concentrated to give compound **40** as a colorless oil (245 mg, 86%). The spectroscopic data are consistent with those described in the literature.<sup>27</sup>

### 3.6. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Noda, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 1961.
- (2) Baldwin, J. E.; Spivey, A. C.; Schofield, C. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 881–884.
- (3) Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538–7539.
- (4) Cohen, S. B.; Halcomb, R. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 405–407.
- (5) Bayardon, J.; Sinou, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2965–2972.
- (6) Keller, O.; Keller, W. E.; van Look, G.; Wersin G. *Org. Synth.* **1985**, *63*, 160.
- (7) Wu, J.; Ma, B.; Wang, Y.; Zhang, Y.; Yan, S.; Castle, S. L. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3114–3116.
- (8) Sazonova, N. M.; Tarasyuk, A. V.; Shumskii, A. N.; Povarnina, P. Y.; Kruglov, S. V.; Antipova, T. A.; Gudasheva, T. A.; Seredenin, S. B. *Pharm. Chem. J.* **2018**, *52*, 763–770.
- (9) Scheurer, A.; Mosset, P.; Bauer, W.; Saalfrank, R. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3067–3074.
- (10) Clemens, J. J.; Davis, M. D.; Lynch, K. R.; Macdonald, T. L. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3401–3404.
- (11) Denoël, T.; Zervosen, A.; Gerards, T.; Lemaire, C.; Joris, B.; Blanot, D.; Luxen, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4621–4628.
- (12) Thierry, J.; Yue, C.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1557–1560.
- (13) Ginisty, M.; Gravier-Pelletier, C.; Le Merrer, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 142–150.
- (14) Mckillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31–33.
- (15) Chaudhari, P.; Bari, S. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 391–402.
- (16) Hernández, J. N.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3590–3592.
- (17) Micale, N.; Kozikowski, A. P.; Ettari, R.; Grasso, S.; Zappalà, M.; Jeong, J. J.; Kumar, A.; Hanspal, M.; Chishti, A. H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3064–3067.
- (18) Köse, A.; Gündoğdu, Ö.; Aktaş, D.; Fıstıkçı, M.; Altundaş, R.; Seçen, H.; Kara, Y. *Helv. Chim. Acta* **2015**, *98*, 260–266.
- (19) Rashid Baig, N. B.; Chandrakala, R. N.; Sudhir, V. S.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2910–2921.
- (20) Tovillas, P.; García, I.; Oroz, P.; Mazo, N.; Avenoza, A.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4973–4980.
- (21) Malhotra, R.; Dey, T. K.; Dutta, S.; Basu, S.; Hajra, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**,

- 12, 6507–6515.
- (22) Albu, S. A.; Koteva, K.; King, A. M.; Al-Karmi, S.; Wright, G. D.; Capretta, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13259–13262.
- (23) Saha, A.; Baig, R. B. N.; Leazer, J.; Varma, R. S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8889–8891.
- (24) Malhotra, R.; Dey, T. K.; Dutta, S.; Basu, S.; Hajra, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6507–6515.
- (25) Aydillo, C.; Jiménez-Osés, G.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M.; Zurbano, M. M.; Avenoza, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4840–4848.
- (26) Ley, S. V.; Baeschlin, D. K.; Dixon, D. J.; Foster, A. C.; Ince, S. J.; Priepke, H. W. M.; Reynolds, D. J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 53–80.
- (27) Tesis doctoral Iván García, Universidad de La Rioja. **2016**.
- (28) Tovillas, P.; García, I.; Oroz, P.; Mazo, N.; Avenoza, A.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4973–4980.
- (29) De Luca, S.; Digilio, G.; Verdoliva, V.; Tovillas, P.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14957–14964.
- (30) Navo, C. D.; Tovillas, P.; Busto, J. H.; Avenoza, A.; Matías, C.; Peregrina, J. M.; Bermejo, I. A.; Compañón, I.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Zurbano, M. M.; Oroz, P. *ACS Omega* **2018**, *3*, 18142–18152.
- (31) Avenoza, A.; Busto, J. H.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, *4*, 980–981.
- (32) Bennani, Y. L.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2079–2082.
- (33) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Longbottom, D. A.; Nalbandian, A. Z.; Huang, X. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5581–5606.
- (34) Jiménez-Osés, G.; Avenoza, A.; Busto, J. H.; Rodríguez, F.; Peregrina, J. M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9810–9823.
- (35) Xu, Y.; Cankaya, A. S.; Hoque, R.; Lee, S. J.; Shea, C.; Kersting, L.; Schueller, M.; Fowler, J. S.; Szalda, D.; Alexoff, D.; Riehl, B.; Gleede, T.; Ferrieri, R. A.; Qu, W. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6848–6853.
- (36) Dubuisson, C.; Fukumoto, Y.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3697–3704.
- (37) Clemens, J. J.; Davis, M. D.; Lynch, K. R.; Macdonald, T. L. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4903–4906.
- (38) Lowpetch, K.; Young, D. W. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3348–3356.
- (39) Garcia, J. M.; Curzon, S. S.; Watts, K. R.; Konopelski, J. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2054–2057.
- (40) Palyam, N.; Majewski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *4*, 4390–4392.



# **CAPÍTULO 4.**

## **APERTURA DE SULFAMIDATOS CÍCLICOS CON O-CARBOHIDRATOS**

**4.1. INTRODUCCIÓN.**

**4.2. ANTECEDENTES EN LA APERTURA DE SULFAMIDATOS CON  
O-CARBOHIDRATOS.**

**4.3. APERTURA DE SULFAMIDATOS DERIVADOS DE METILISOSERINA.**

**4.4. APERTURA DE SULFAMIDATOS DERIVADOS DE SERINA.**

**4.5. APERTURA DE SULFAMIDATOS DERIVADOS DE  $\alpha$ -METILSERINA.**

**4.6. SECCIÓN EXPERIMENTAL.**

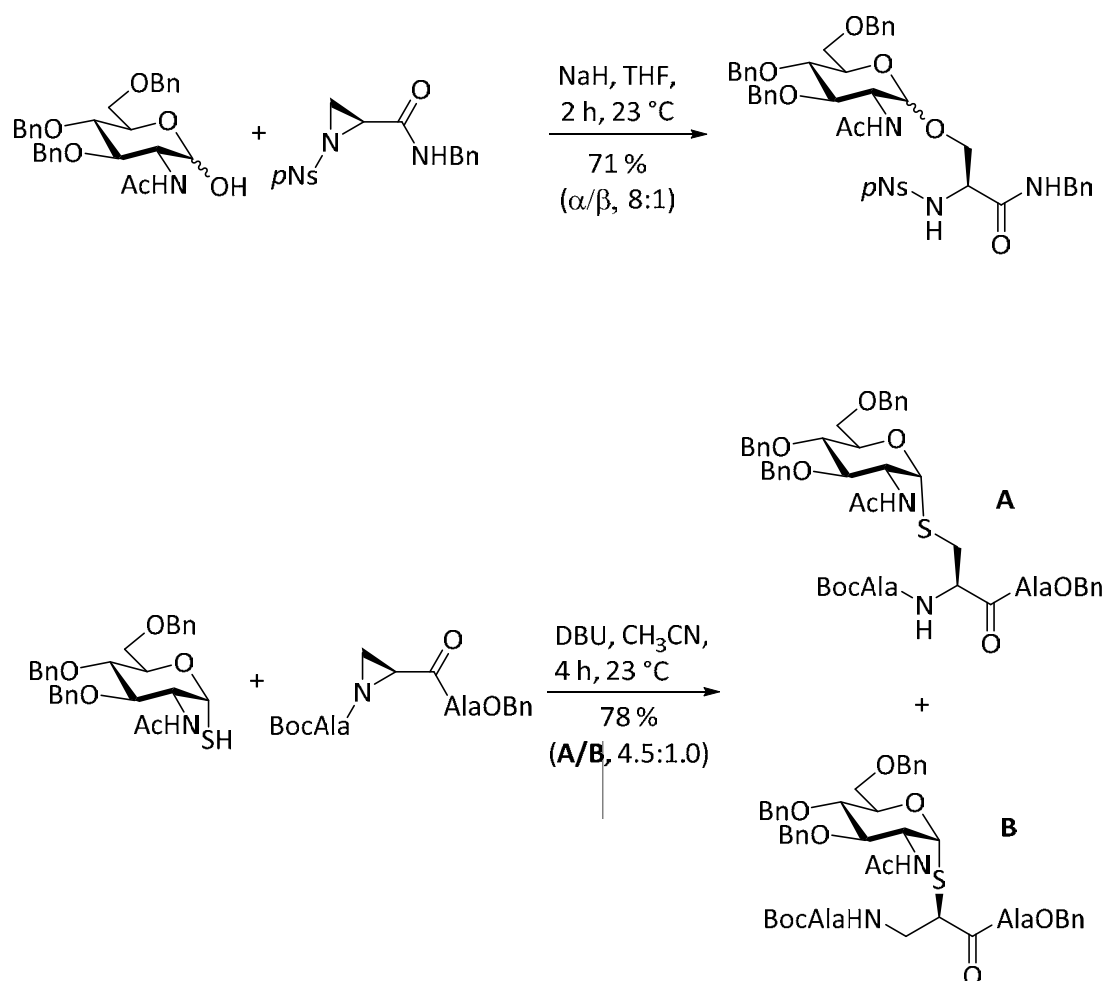
**4.7. BIBLIOGRAFÍA.**



## 4.1. INTRODUCCIÓN.

Debido a la relevancia biológica que presentan los glicoaminoácidos, se han desarrollado diferentes procedimientos químicos para su síntesis mediante la combinación entre diferentes aminoácidos y carbohidratos.<sup>1,2</sup>

En concreto, existen varias metodologías basadas en la apertura nucleófila de diferentes electrófilos cíclicos como aziridinas o sulfamidatos. Un ejemplo de ello, son las aperturas de aziridinas activadas, descritas por Gin y colaboradores, en las que se emplean como nucleófilos tanto *S*-carbohidratos,<sup>3</sup> como *O*-carbohidratos<sup>4</sup> (**Figura 4.1**).

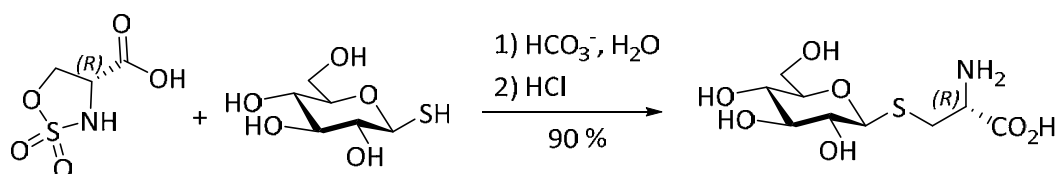


**Figura 4.1.** Ejemplos de apertura de aziridinas con *S*- y *O*-carbohidratos.

Sin embargo, tal y como se observa en la **figura 4.1**, las reacciones sobre aziridinas presentan importantes problemas de selectividad. Con el fin de mejorar la regio- y enantioselectividad en las reacciones de apertura, se han empleado diferentes sulfamidatos cíclicos como electrófilos. A diferencia de las aziridinas, las reacciones de

aperturas de sulfamidatos cíclicos presentan unas excelentes regio, quimio y estereoselectividades.

Así, se ha descrito la apertura de sulfamidatos cíclicos derivados de serina con S-carbohidratos, como la descrita por Halcomb y colaboradores (**Figura 4.2**),<sup>5</sup> en la que se realizan aperturas de sulfamidatos de serina para obtener tioglicoaminoácidos. Cabe destacar que este tipo de glicoaminoácidos pueden emplearse en la síntesis de compuestos con interés biológico como por ejemplo, la síntesis de vacunas terapéuticas contra el cáncer.<sup>6</sup>



**Figura 4.2.** *Apertura de sulfamidatos con S-carbohidratos.*

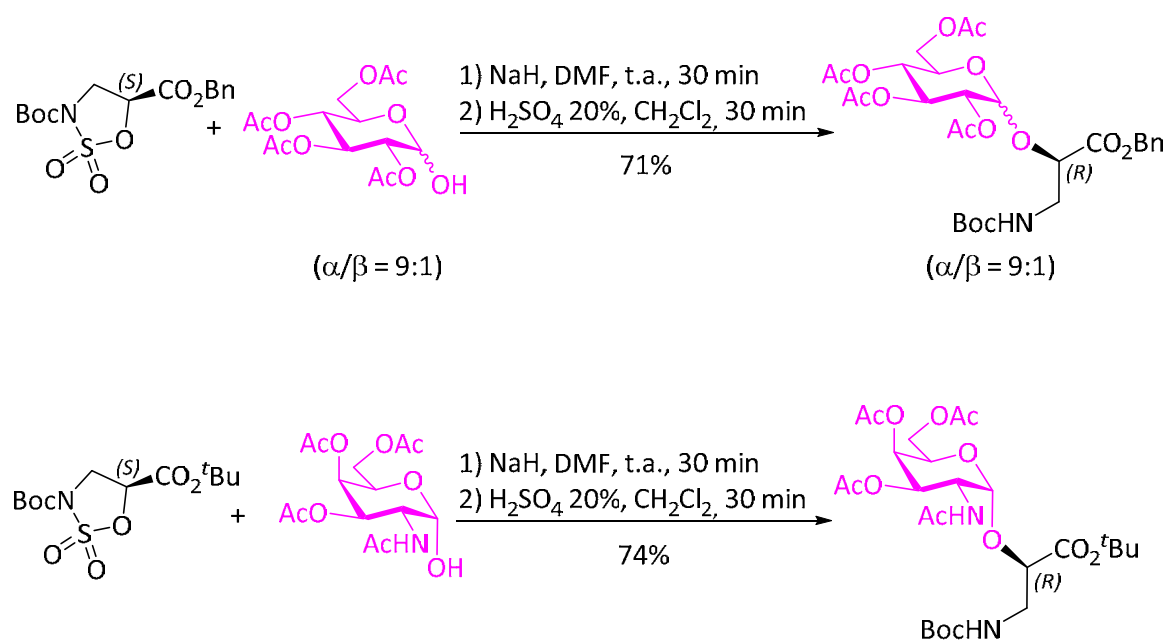
Sin embargo, hasta la fecha, no hay trabajos publicados de la apertura de sulfamidatos con O-carbohidratos, salvo el realizado por nuestro grupo de investigación sobre sulfamidatos derivados de isoserina y que se describirá en el apartado 4.2.

Con el fin de obtener nuevos O-glicoaminoácidos, en el presente capítulo se abordará la apertura de sulfamidatos de diferente naturaleza con diferentes O-carbohidratos.

## 4.2. ANTECEDENTES EN LA APERTURA DE SULFAMIDATOS CON *O*-CARBOHIDRATOS.

En trabajos previos a esta tesis de investigación, el grupo de Química Biológica de la Universidad de la Rioja, realizó el estudio de la síntesis y apertura de sulfamidatos cíclicos derivados de isoserina con una amplia gama de nucleófilos de diferente naturaleza.<sup>7</sup>

De esta manera, en dicho trabajo se obtuvieron resultados en la apertura de sulfamidatos cíclicos derivados de isoserina con *O*-carbohidratos, consiguiendo realizar con éxito dicha reacción con dos *O*-carbohidratos representativos, 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-D-glucopiranososa y tri-*O*-acetil- $\alpha$ -D-GalNAc (**Figura 4.3**).<sup>8</sup>



**Figura 4.3.** Apertura de sulfamidatos cíclicos derivados de isoserina con *O*-carbohidratos.

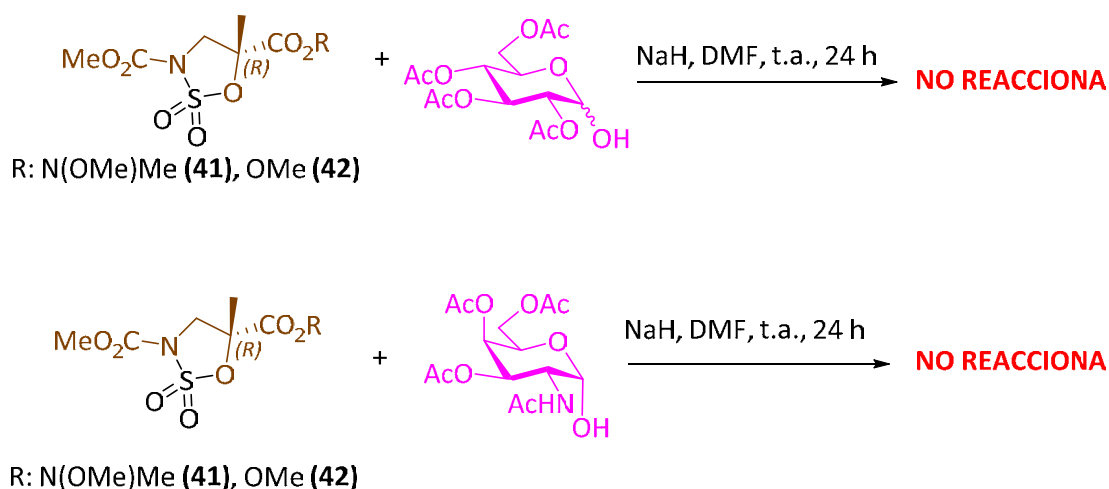
Como se puede observar, las aperturas sobre el sulfamidato se producen de manera regioselectiva y enantioselectiva. Además, los buenos rendimientos obtenidos junto con el sencillo tratamiento de reacción que conllevan, hacen de esta metodología, una opción muy atractiva para la síntesis de diferentes *O*-glicoaminoácidos. Por esta razón, en el presente trabajo se intentó expandir esta metodología a sulfamidatos derivados de otros  $\alpha$  y  $\beta$ -aminoácidos.

### 4.3. APERTURA DE SULFAMIDATOS DERIVADOS DE METILISOSERINA.

En el grupo de investigación de Química Biológica de la Universidad de La Rioja se ha desarrollado una amplia química a partir de sulfamidatos cíclicos derivados de  $\alpha$ -metilisoserina, llevando a cabo la apertura de los mismos con nucleófilos de diversa naturaleza como nucleófilos nitrogenados,<sup>9</sup> oxigenados<sup>10</sup> o fluorados.<sup>11</sup> Además, se han conseguido obtener diferentes  $\alpha/\beta$ -péptidos, mediante la incorporación de sulfamidatos en péptidos y su posterior apertura,<sup>12</sup> así como diferentes S-glicosilaminoácidos mediante la apertura con varios S-carbohidratos.<sup>13</sup>

Dado el éxito obtenido en las aperturas de estos sulfamidatos con diferentes nucleófilos oxigenados como hidróxidos, alcoholes o alcóxidos<sup>10</sup> y con el fin de evaluar la influencia que ejerce el grupo metilo en comparación con el sulfamidato de isoserina, se ensayaron diferentes aperturas de sulfamidatos derivados de  $\alpha$ -metilisoserina con varios O-carbohidratos.

Sin embargo, al contrario de lo ocurrido para sus análogos de isoserina, en esta ocasión estos sulfamidatos presentan nula reactividad frente a ese tipo de carbohidratos en diversas condiciones ensayadas (**Figura 4.4**).



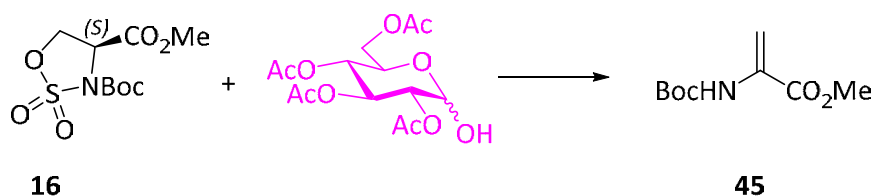
**Figura 4.4.** Apertura de sulfamidatos cíclicos derivados de  $\alpha$ -metilisoserina con O-carbohidratos.

#### 4.4. APERTURA DE SULFAMIDATOS DERIVADOS DE SERINA.

A continuación, se decidió trasladar la metodología anteriormente descrita a sulfamidatos derivados de  $\alpha$ -aminoácidos. El primer sulfamidato derivado de un  $\alpha$ -aminoácido sobre el que se probaron las aperturas fue el derivado de (*S*)-serina. Como se ha mostrado en apartados anteriores, se conocen antecedentes de la apertura de estos sulfamidatos con *S*-carbohidratos,<sup>14</sup> sin embargo, no hay ningún trabajo previo que describa la apertura de este tipo de sustratos con *O*-carbohidratos.

A pesar de que los  $\alpha$ -glicoaminoácidos que se obtendrían de estas aperturas se han descrito siguiendo otras metodologías,<sup>15</sup> los buenos rendimientos obtenidos con análogos de isoserina motivaron el ensayo de la apertura de sulfamidatos derivados de serina. En esta ocasión, la presencia de un medio básico fuerte, unida a la alta acidez del protón en posición alfa de la serina, provoca la reacción de eliminación de dicho protón dando lugar a la obtención de un derivado de deshidroalanina de manera cuantitativa, de manera análoga a lo observado en reacciones sobre sustratos similares con nucleófilos básicos. Con el fin de evitar esa reacción indeseada, se probaron diferentes condiciones, modificando factores como el tipo y número de equivalentes de la base empleada, la temperatura de reacción y el disolvente (**Tabla 4.1**).

**Tabla 4.1.** Condiciones ensayadas en la apertura de sulfamidatos cíclicos derivados de serina y que dieron de forma cuantitativa **45**.



BASE	DISOLVENTE	TEMPERATURA
NaH (1.6 eq.)	DMF	t.a.
NaH (1.0 eq.)	DMF	t.a.
NaH (0.7 eq.)	DMF	t.a.
NaH (1.0 eq.)	DMF	-20 °C
TEA (1.0 eq.)	DMF	t.a.
DIEA (1.0 eq.)	DMF	t.a.
DABCO (1.0 eq.)	DMF	t.a.
DBU (1.0 eq.)	DMF	t.a.
LiHMDS (1.0 eq.)	THF	-78 °C

Como se puede observar, en todas las condiciones probadas, solo se obtiene el producto de eliminación, por lo que se concluye que esta metodología no permite la obtención de O-glicoaminoácidos derivados de serina.

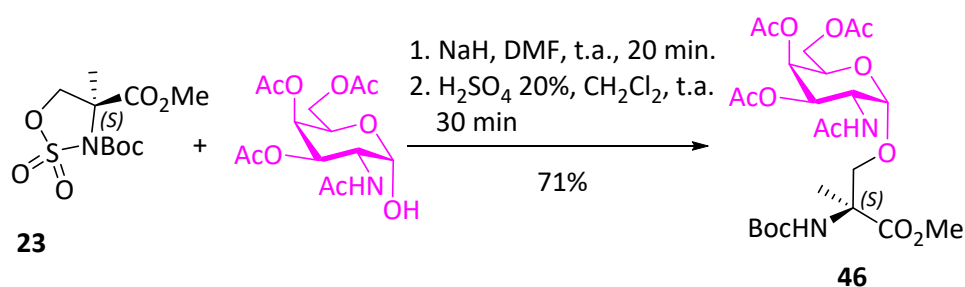


#### 4.5. APERTURA DE SULFAMIDATOS DERIVADOS DE $\alpha$ -METILSERINA.

Como se ha detallado en el apartado anterior, la considerable acidez del protón en posición  $\alpha$  de la serina favorece la reacción de eliminación frente a las reacciones de apertura deseadas. Con el objeto de evitar dicha reacción, se ensayó la apertura de un sulfamidato cuaternario derivado de  $\alpha$ -metilserina.

El primer carbohidrato que se empleó como nucleófilo fue tri-*O*-acetil- $\alpha$ -D-GalNAc, que fue previamente sintetizado. Para ello, en primer lugar, se debe pentacetilar el carbohidrato, empleando anhídrido acético en piridina durante una noche. Transcurrido ese tiempo y tras el pertinente tratamiento de reacción, se debe desproteger el hidroxilo anomérico. Con ese fin, se empleó DMAPA como agente desprotector, empleando el procedimiento descrito por Andersen,<sup>16</sup> obteniéndose tras 2 horas el azúcar deseado.

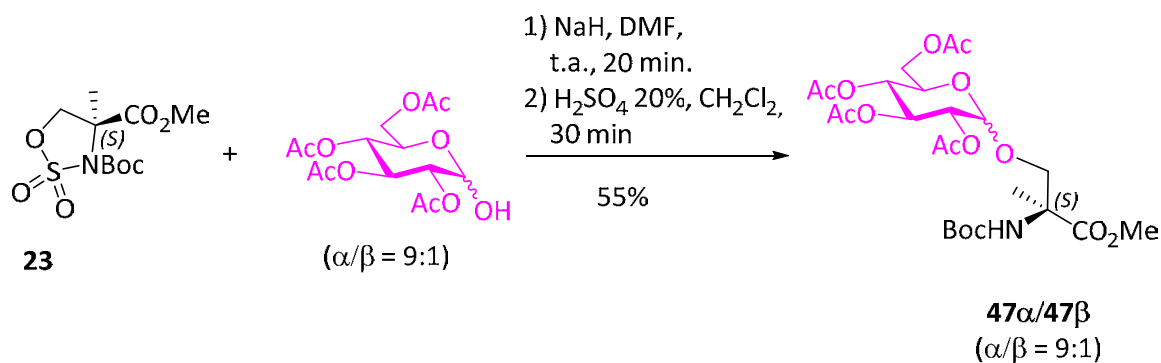
A continuación, se siguió el mismo procedimiento empleado en las aperturas con sulfamidatos de isoserina. Así, se empleó NaH como base en la reacción entre el sulfamidato **23** y el azúcar previamente sintetizado, obteniéndose, tras la etapa de hidrólisis del resto sulfámico, el compuesto **46** con un rendimiento del 71% (**Figura 4.5**).



**Figura 4.5.** Apertura del sulfamidato **23** derivado de metilserina con tri-*O*-acetil- $\alpha$ -D-GalNAc.

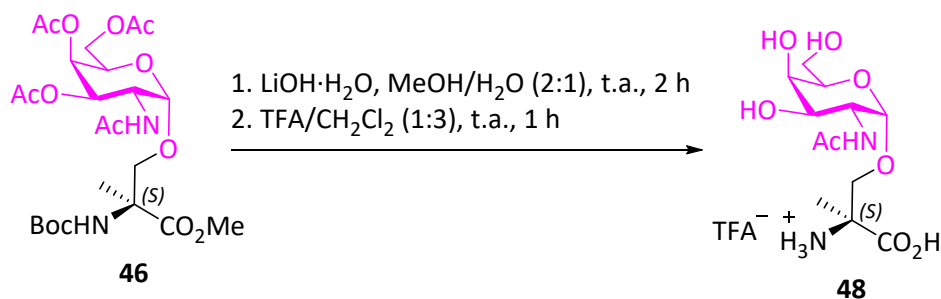
Este procedimiento se extendió a otros *O*-carbohidratos, con el fin de obtener nuevos *O*-glicoaminoácidos. De esta manera, se realizó la apertura del sulfamidato empleando 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-D-glucopiranososa como nucleófilo. De nuevo, para obtener el carbohidrato, se requiere de la desprotección del hidroxilo anomérico, para lo que se empleó la misma metodología empleada en la obtención del tri-*O*-acetil- $\alpha$ -D-GalNAc, obteniendo el carbohidrato deseado con un buen rendimiento.

Con este carbohidrato, se empleó el procedimiento anteriormente descrito para la apertura del sulfamidato, obteniendo los compuestos **47 $\alpha$**  y **47 $\beta$**  con un buen rendimiento en una relación anomérica 9:1, manteniendo la relación inicial del carbohidrato de partida (**Figura 4.6**).



**Figura 4.6.** Apertura de sulfamidatos derivado de  $\alpha$ -metilserina con 2,3,4,6-Tetra-O-acetil-D-glucopiranos.

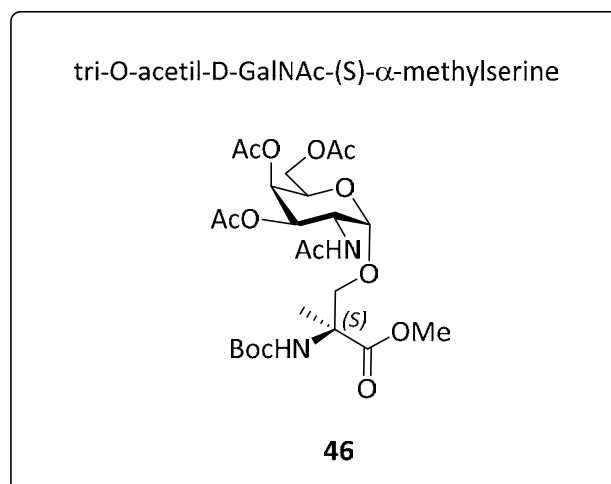
Debido a la relevancia biológica del antígeno T<sub>N</sub> (ver capítulo 1, página 8), se llevó a cabo la desprotección total del glicoaminoácido **46**. Para ello, se realizó en primer lugar la hidrólisis básica del éster metílico del aminoácido y de los grupos acetilo del carbohidrato, seguido de la hidrólisis ácida del carbamato, obteniendo el análogo del antígeno T<sub>N</sub> derivado de  $\alpha$ -metilserina **48** con un rendimiento del 87% (**Figura 4.7**).



**Figura 4.7.** Síntesis del análogo del antígeno T<sub>N</sub> derivado de  $\alpha$ -metilserina.

Cabe destacar que este glicoaminoácido ya ha sido introducido con éxito en una secuencia peptídica para la obtención de una vacuna que provocó en ratones una potente respuesta inmunológica.<sup>17</sup>

## 4.6. SECCIÓN EXPERIMENTAL.

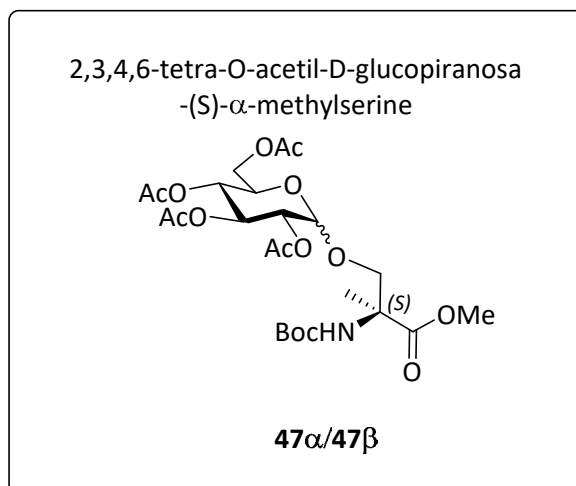


Sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (12 mg, 0.30 mmol) was added to a solution of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-acetamido-2-deoxy- $\alpha$ -D-galactopyranose (105 mg, 0.30 mmol) in dry DMF (2 mL) in an inert atmosphere using standard Schlenk techniques. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 min, and it was then added by cannula to a solution of the sulfamidate **23** (88 mg, 0.30 mmol) in dry DMF (1 mL). The reaction mixture was kept at room temperature and stirred for 20 min. After that time, the volatiles were removed, and the residue was dissolved in a mixture of 20% aqueous H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), which was stirred for 30 min at room temperature to hydrolyze the sulfamic acid intermediate. The reaction crude material was isolated after extraction with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. That crude material was purified by silica gel column chromatography (1:1, hexane/EtOAc), and product **46** (119 mg, 71%) was obtained as an oil.

$[\alpha]_D^{20}$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>): +61.3.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>Na<sup>+</sup> : 585.2272; Found: 585.2270.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 6.15 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, NHAc), 5.38 (d, *J* = 3.2 Hz, H4s), 5.32 (s, 1H, NHBoc), 5.08 (dd, *J* = 11.3, 3.3 Hz, H3s), 4.93 (d, *J* = 3.7 Hz, H1s), 4.57 (ddd, 1H, *J* = 11.3, 9.6, 3.7 Hz, H2s), 4.01–4.19 (m, 4H, 1CH<sub>2</sub> $\beta$ , 2H6s, H5s), 3.79–3.84 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz, CH<sub>2</sub> $\beta$ ), 3.77 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.99 (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>), 1.49 (s, 3H, C $\alpha$ CH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 171.2, 170.8, 169.4, 155.7 (CO), 98.5 (C1s), 83.5 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 76.4 (CH $\alpha$ ), 71.5 (C3s), 68.8 (C5s), 68.3 (C4s), 62.0 (C6s), 51.6 (C2s), 42.9 (CH<sub>2</sub> $\beta$ ), 28.5 (C $\alpha$ CH<sub>3</sub>), 28.1 (NCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.3 (NHCOCH<sub>3</sub>), 20.9 (3 CH<sub>3</sub>CO), 20.8, 20.7.

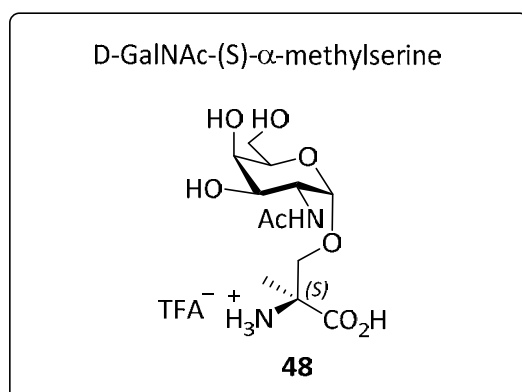


Sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (12 mg, 0.30 mmol) was added to a solution of 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranose (100 mg, 0.29 mmol) in dry DMF (2 mL) in a inert atmosphere using standard Schlenk techniques. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 min, and it was then added by cannula to a solution of the sulfamidate **23** (50 mg, 0.17 mmol) in dry DMF (1 mL). The reaction mixture was kept at room temperature and stirred for 20 min. After that time, the volatiles were removed, and the residue was dissolved in a mixture of 20% aqueous H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), which was stirred for 30 min at room temperature to hydrolyze the sulfamic acid intermediate. The reaction crude material was isolated after extraction with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. That crude material was purified by silica gel column chromatography (1:1, hexane/EtOAc), and product **47** was obtained as a mixture 9:1 of  $\alpha$  and  $\beta$  isomers (53 mg, 55%). Spectroscopic data are given for the  $\alpha$  isomer.

$[\alpha]_D^{20}$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>): +40.5.

HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M + Na]^+$  Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>14</sub>Na<sup>+</sup>: 586.2106; Found: 586.2113.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 5.45-5.37 (m, 2H, H3s, NHBoc), 5.07-5.01 (m, 2H, H1s, H4s), 4.83 (dd, 1H,  $J = 10.2, 3.7$  Hz, H2s), 4.30-4.23 (m, 1H, 1H6s), 4.13-4.06 (m, 2H, 1CH2 $\beta$ , 1H6s), 4.02-3.95 (m, 1H, H5s), 3.75 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.70-3.75 (m, 1H, CH2 $\beta$ ), 2.10 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.52 (s, 3H, C $\alpha$ CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, NCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 173.0, 170.8, 170.3, 170.3, 170.2, 169.7 (CO), 154.5 (NCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 96.4 (C1s), 70.9 (C $\beta$ ), 70.3 (C2s), 70.3 (C3s), 68.4 (C4s), 67.6 (C5s), 61.8 (C6s), 59.8 (C $\alpha$ ), 52.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.4 (NCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.9 (C $\alpha$ CH<sub>3</sub>), 20.7 (4 CH<sub>3</sub>CO).



Compound **46** (56 mg, 0.1 mmol) was dissolved in a mixture of methanol/water (2:1, 3 mL), and after the addition of LiOH·H<sub>2</sub>O (4 mg, 1.0 mmol), the mixture was stirred at room temperature until the starting material was consumed by TLC monitoring (2 h). Additionally, the reaction was monitored by <sup>1</sup>H NMR to test the hydrolysis of all ester groups. The basic solution was neutralized with ion exchanger Dowex 50W- X8, filtered, and evaporated to give an oil that was treated with trifluoroacetic acid (TFA, 1 mL) in dichloromethane (3 mL) at room temperature. After the mixture was stirred for 1 h, the volatiles were removed and unprotected glycosyl amino acid **48** (25 mg, 87%) was obtained as a white solid without further purification.

$[\alpha]_D^{20}$  (c 1.00, H<sub>2</sub>O): + 57.1.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup>: 323.1449; Found, 323.1459.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  (ppm): 4.92 (d, 1H, *J* = 3.80 Hz, H1s), 4.10 (dd, 1H, *J* = 11.80, 3.80 Hz, H2s), 3.96–3.94 (m, 1H, H4s), 3.93–3.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub> $\beta$ ), 3.89–3.84 (m, 2H, H5s, H3s), 3.76–3.69 (m, 2H, 2H6s), 1.99 (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>), 1.53 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  (ppm): 174.5 (CO<sub>2</sub>H), 172.3 (NHCOCH<sub>3</sub>), 98.1 (C1s), 71.5 (C3s), 70.2 (C $\beta$ ), 68.2 (C4s), 67.2 (C5s), 61.2 (C6s), 60.2 (C $\alpha$ ), 49.6 (C2s), 21.8 (NHCOCH<sub>3</sub>), 18.0 (CCH<sub>3</sub>).

#### 4.7. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Levy, D. E.; Fügedi, P. *The Organic Chemistry of Sugars*. **2006**, 4, Taylor & Francis Group LLC.
- (2) Wittmann V. *Glycopeptides and Glycoproteins: Synthesis, Structure and Application*. **2007**, 4, Springer-Verlag.
- (3) Galonić, D. P. G.; Ide, N. D.; Van Der Donk, W. A.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7359-7369.
- (4) Ryan, D. A.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15228-15229.
- (5) Cohen, S. B.; Halcomb, R. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 405-407.
- (6) Compañón, I.; Guerreiro, A.; Mangini, V.; Castro-López, J.; Escudero-Casao, M.; Avenoza, A.; Busto, J. H.; Castellón, S.; Jiménez-Barbero, J.; Asensio, J. L.; Jiménez-Osés, G.; Boutureira, O.; Peregrina, J. M.; Hurtado-Guerrero, R.; Fiammengo, R.; Bernardes, G. J. L.; Corzana, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 4063-4072.
- (7) Tesis doctoral Iván García, Universidad de La Rioja. **2016**.
- (8) Tovillas, P.; García, I.; Oroz, P.; Mazo, N.; Avenoza, A.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 4973-4980.
- (9) Mata, L.; Avenoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 6831-6839.
- (10) Jiménez-Osés, G.; Avenoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 443-449.
- (11) Avenoza, A.; Busto, J. H.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 4, 980-981.
- (12) Mazo, N.; Navo, C. D.; Peregrina, J. M.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 6265-6275.
- (13) García-González, I.; Mata, L.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Avenoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 1156-1168.
- (14) Cohen, S. B.; Halcomb, R. L. *J. Org. Am. Chem. Soc.* **2008**, 124, 2534-2543.
- (15) Koenigs, W.; Knorr, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34 (1), 957-981.
- (16) Andersen, S. M.; Heuckendorff, M.; Jensen, H. H. *Org. Lett.* **2015**, 17, 944-947.
- (17) Martínez-Sáez, N.; Supekar, N. T.; Wolfert, M. A.; Bermejo, I. A.; Hurtado-Guerrero, R.; Asensio, J. L.; Jiménez-Barbero, J.; Busto, J. H.; Avenoza, A.; Boons, G. J.; Peregrina, J. M.; Corzana, F. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 2294-2301.

# **CAPÍTULO 5.**

## **APERTURA DE SULFAMIDATOS CÍCLICOS CON PÉPTIDOS**

- 5.1. APERTURA DE SULFAMIDATOS CÍCLICOS DE SERINA  
CON PÉPTIDOS.**
- 5.2. EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA ESTRUCTURA DEL  
SULFAMIDATO EN LAS REACCIONES DE APERTURA.**
- 5.3. SECCIÓN EXPERIMENTAL.**
- 5.4. BIBLIOGRAFÍA.**





En el presente capítulo, y en colaboración con el grupo de la Dra. Stefania de Luca del Istituto di Biostrutture e Bioimmagini (IBB) de Nápoles (Italia), se llevó a cabo la apertura de varios sulfamidatos cíclicos con diferentes péptidos que contienen cisteína, con el fin de obtener nuevos derivados de lantionina y fragmentos de lantipéptidos conocidos.

## 5.1. APERTURA DE SULFAMIDATOS CÍCLICOS DE SERINA CON PÉPTIDOS.

Con el fin de estudiar el comportamiento de los sulfamidatos cíclicos derivados de serina en estas reacciones, en primer lugar, se seleccionaron tres secuencias peptídicas sencillas. En ese sentido, se eligieron los péptidos naturales HisGlyValAla, CysGlyValAla y HisCysGlyValAla para, de este modo, evaluar la reactividad de las cadenas laterales de histidina y cisteína en las reacciones de apertura.

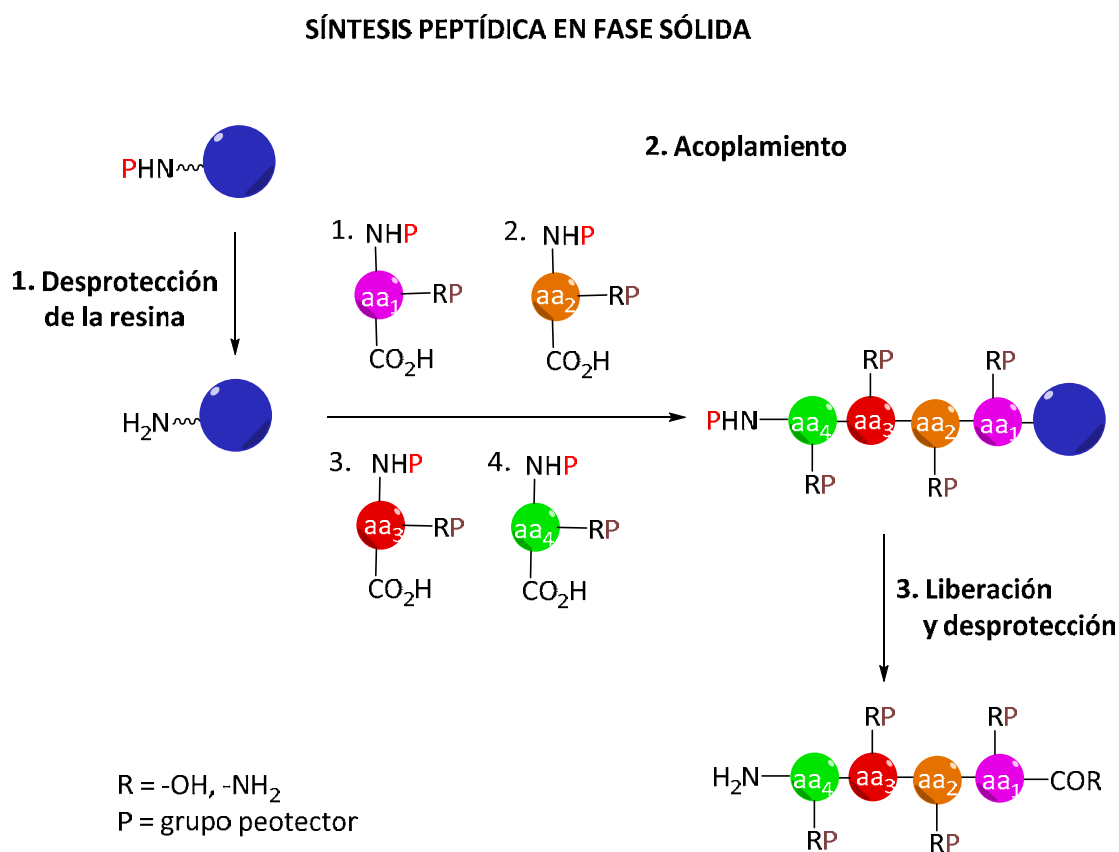
### 5.2.1. Síntesis en fase sólida de péptidos.

Para la síntesis de las secuencias propuestas, se empleó la síntesis peptídica en estado sólido (SPPS), desarrollada por primera vez por Merrifield y colaboradores en 1963.<sup>12</sup> En la actualidad, esta estrategia se ha automatizado, gracias al empleo de sintetizadores automáticos, capaces de bombear, mezclar y eliminar disoluciones de aminoácidos, agentes de acoplamiento y bases. Para ello, el instrumento cuenta con botellas individuales para todos los aminoácidos y reactivos, así como sistemas de conducción y recogida de deshechos (**Figura 5.1**).



**Figura 5.1.** Sintetizador de péptidos automático CEM Liberty Blue.

Las reacciones de acoplamiento en SPPS se realizan sobre un soporte sólido, denominado resina, la cual contiene un espaciador capaz de liberar el péptido en la última etapa del proceso. De este modo, el grupo ácido del primer aminoácido se acopla a la resina, alargándose después la cadena peptídica mediante sucesivos acoplamientos. Con el fin de mejorar el rendimiento y evitar reacciones no deseadas, se emplean aminoácidos con la cadena lateral convenientemente protegida, así como con el grupo amino terminal bloqueado en forma de carbamato, el cuál debe ser eliminado antes del siguiente acoplamiento. Por otro lado, el grupo carboxílico del aminoácido que se desea acoplar debe ser activado mediante el empleo de agentes de acoplamiento que aumentan su electrofilia. Una vez finalizados todos los acoplamientos, es precisa una etapa de liberación de la resina, en la que además se lleva a cabo la desprotección de todos los grupos protectores de las cadenas laterales de los aminoácidos (**Figura 5.2**).

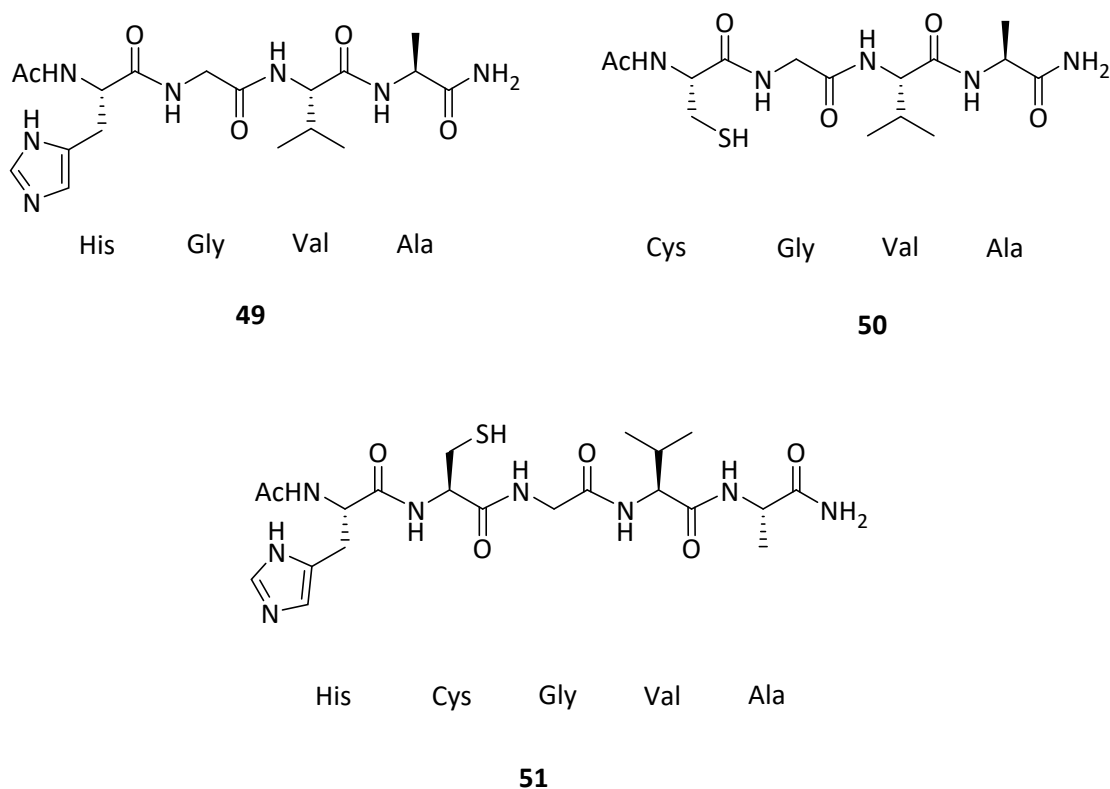


**Figura 5.2.** Esquema general de la síntesis peptídica en fase sólida (SPPS).

En el presente trabajo, para la obtención de los péptidos deseados, se utilizó un sintetizador de péptidos automático CEM Liberty-Blue asistido con microondas. Además, se emplearon Fmoc-aminoácidos, resina de tipo amida Rink, Oxima y  $N,N$ -

diisopropilcarbodiimida (DIC) como agentes de acoplamiento y piperidina como agente desprotector.

Una vez completadas las secuencias peptídicas y previo a la liberación de la resina, se protegió el amino terminal del último aminoácido en forma de acetamida. De este modo, se evitarán reacciones laterales no deseadas en futuras reacciones. Por último, se realizó la liberación de la resina, para lo que se empleó TFA, obteniendo de esta manera los péptidos deseados en forma de amida C-terminal que se emplearán en los intentos de apertura del sulfamidato en presencia de base (**Figura 5.3**).



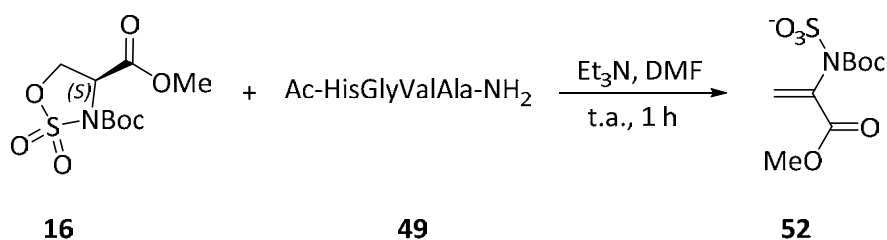
**Figura 5.3.** Péptidos empleados en las aperturas de sulfamidatos en presencia de base.

### 5.2.2. Apertura de sulfamidatos derivados de serina con péptidos en presencia de base.

Una vez sintetizados los tres péptidos, se utilizaron como nucleófilos en la apertura de un sulfamidato cíclico derivado de serina, en este caso, se seleccionó el sulfamidato **16**, previamente descrito en el capítulo 3 de esta tesis doctoral. Para dichas aperturas, se preparó una disolución del sulfamidato y el péptido en DMF, añadiendo posteriormente  $\text{Et}_3\text{N}$  como base.

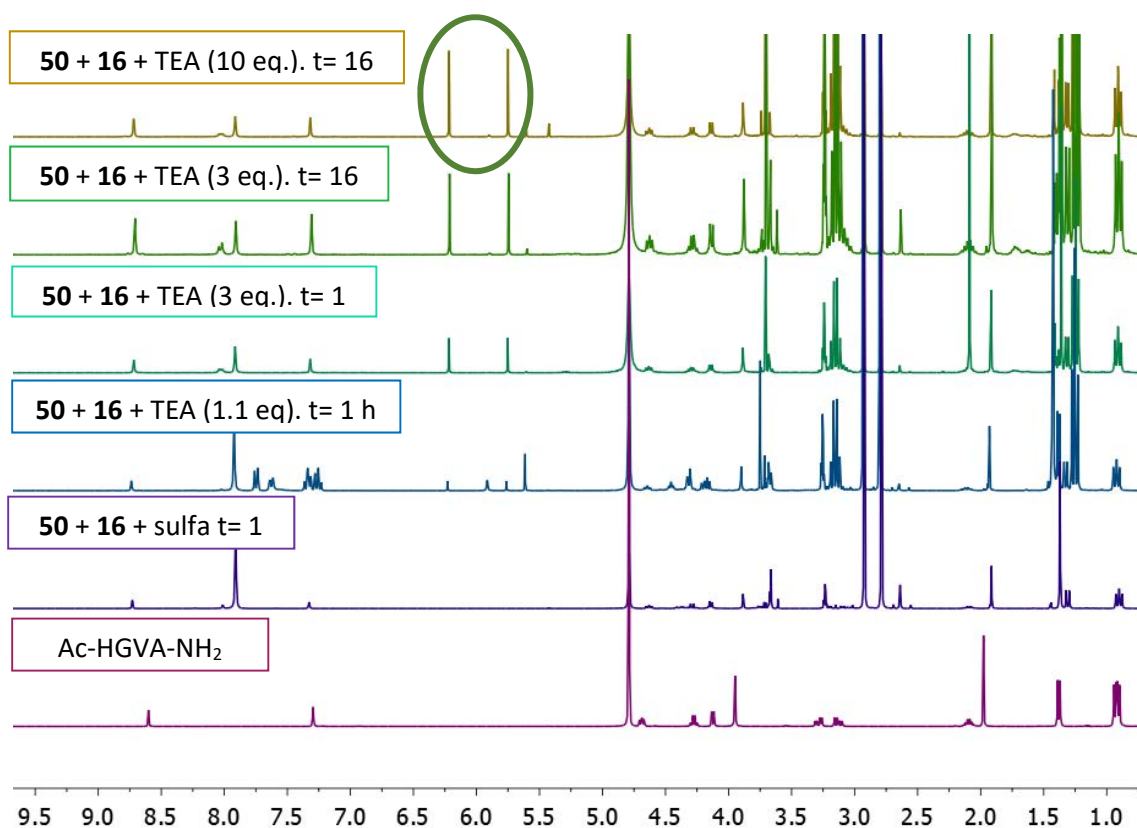
El primer péptido con el que se intentó la apertura fue el péptido **49**, esperando que el nitrógeno del anillo imidazol de la histidina actuara como nucleófilo frente al sulfamidato.

En presencia de 1.1. equivalentes de base, y al igual que lo observado en las reacciones de apertura de los sulfamidatos derivados de serina con *O*-carbohidratos (ver capítulo 4, páginas 83 y 84), la acidez del protón alfa de estos compuestos provoca que los mecanismos de eliminación se impongan a los mecanismos de sustitución deseados (**Figura 5.4**).



**Figura 5.4.** Reacción entre el sulfamidato **16** y el péptido **49**.

De este modo, al monitorizar el progreso de la reacción mediante RMN, se observaron señales propias de los productos **52** y **16**. Sin embargo, en ninguno de los casos se llega a observar el producto de apertura deseado. No obstante, con 1.1. equivalentes de base, siguieron apareciendo señales del sulfamidato de partida, por lo que se aumentó la cantidad de base progresivamente, desapareciendo así el sulfamidato de partida y aumentando el producto de eliminación (**Figura 5.5**).



**Figura 5.5.** Estudio de la reacción entre el sulfamidato **16** y el péptido **49** por RMN.

De la misma manera, se realizó este estudio con los péptidos **50** y **51**, con el objetivo de que fuese el grupo tiol de la cisteína el que actuase como nucleófilo, identificando en ambos casos solo el producto **52** de eliminación

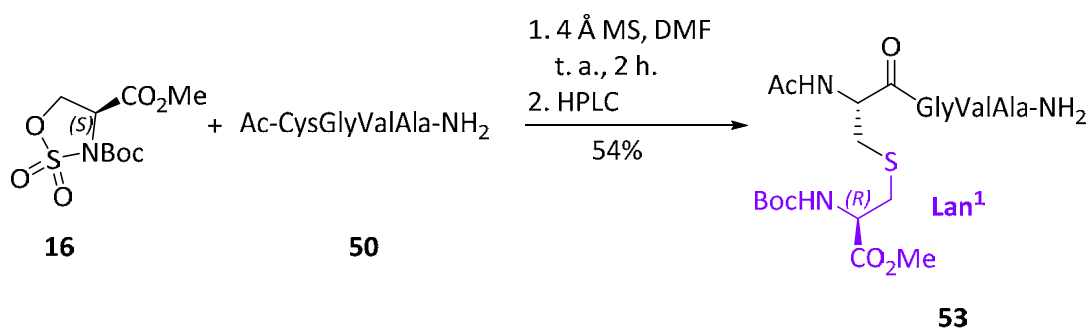
Tras evaluar la reactividad de los sulfamidatos derivados de serina en reacciones de apertura con péptidos en presencia de base, se llegó a la conclusión de que, en todos los casos, la reacción de eliminación del sulfamidato prevalece sobre las aperturas deseadas.

### 5.2.3. Apertura de sulfamidatos derivados de serina promovida por tamiz molecular.

Con el fin de minimizar las reacciones competitivas de eliminación en las reacciones de apertura detallada en el apartado anterior, se inició una colaboración con la Dra. Stefania de Luca del Istituto di Biostrutture e Bioimmagini (IBB) de Nápoles (Italia), experta en procesos de química verde y empleo de tamiz molecular en reacciones de sustitución nucleófila en ausencia de base.

En esta ocasión, la reacción de apertura se realizó en presencia de tamiz molecular de 4 Å previamente activado a vacío a 180 °C durante 4 horas, siguiendo una metodología descrita previamente.<sup>13,14</sup>

De esta manera, se intentó la apertura del péptido **50** con el sulfamidato **16**. Al contrario de lo que sucedía en los intentos de apertura en presencia de base, mediante este procedimiento se consigue la apertura deseada, sin detectar el producto de eliminación **52**. Tras la reacción de apertura se purificó el péptido mediante HPLC, observándose una resultante conversión del 95%, obteniendo tras la purificación por HPLC, 2.5 mg del compuesto **53** con un rendimiento del 54% (**Figura 5.6**).



**Figura 5.6.** Reacción del sulfamidato **16** con el péptido **50** en presencia de tamiz molecular activado.

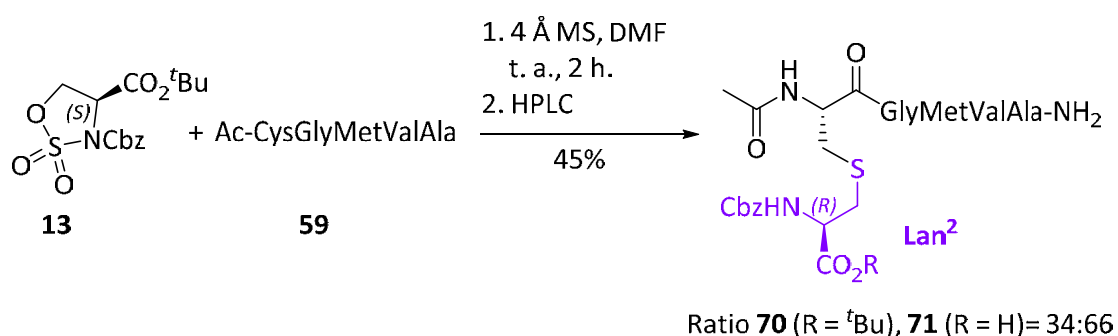
Del mismo modo, se realizaron las aperturas del mismo sulfamidato con la cisteína presente en una pequeña librería de péptidos, introduciendo en todos los casos el residuo de lantionina deseado con éxito (**Tabla 5.1**).

**Tabla 5.1.** Apertura del sulfamidato **16** con diferentes péptidos.

Péptido Inicial	Péptido	Conversión <sup>1</sup> (%)	Rendimiento <sup>2</sup> (%)
AcCysGlyAsnValAlaNH <sub>2</sub> (54)	AcLan <sup>1</sup> GlyAsnValAlaNH <sub>2</sub> (62)	>95	50
AcCysGlySerValAlaNH <sub>2</sub> (55)	AcLan <sup>1</sup> GlySerValAlaNH <sub>2</sub> (63)	>95	53
AcCysGlyArgValAlaNH <sub>2</sub> (56)	AcLan <sup>1</sup> GlyArgValAlaNH <sub>2</sub> (64)	>95	50
AcCysGlyHisValAlaNH <sub>2</sub> (57)	AcLan <sup>1</sup> GlyHisValAlaNH <sub>2</sub> (65)	95	48
AcCysGlyTrpValAlaNH <sub>2</sub> (58)	AcLan <sup>1</sup> GlyTrpValAlaNH <sub>2</sub> (66)	>95	51
AcCysGlyMetValAlaNH <sub>2</sub> (59)	AcLan <sup>1</sup> GlyMetValAlaNH <sub>2</sub> (67)	>95	50
AcCysGlyLysValAlaNH <sub>2</sub> (60)	AcLan <sup>1</sup> GlyLysValAlaNH <sub>2</sub> (68)	65	35
AcGlyTrpCysHisValAlaNH <sub>2</sub> (61)	AcGlyTrpLan <sup>1</sup> HisValAlaNH <sub>2</sub> (69)	95	50

- 1) Conversión medida por HPLC
- 2) Rendimiento después de purificación

No obstante, a pesar de los buenos resultados obtenidos, en el caso del producto **67**, el cual contiene metionina, se obtuvo mezcla del producto deseado y el análogo *Boc*-desprotegido. Para evitar este problema, se ensayó la apertura del sulfamidato **13**, protegido en forma de carbamato *Cbz* y éster *terc*-butílico, obteniendo el producto **70** con una conversión del 90% y un rendimiento del 45% (**Figura 5.7**). En este caso se observa parte del producto **71** con el grupo ácido libre de protección debido a la pérdida del éster *terc*-butílico.

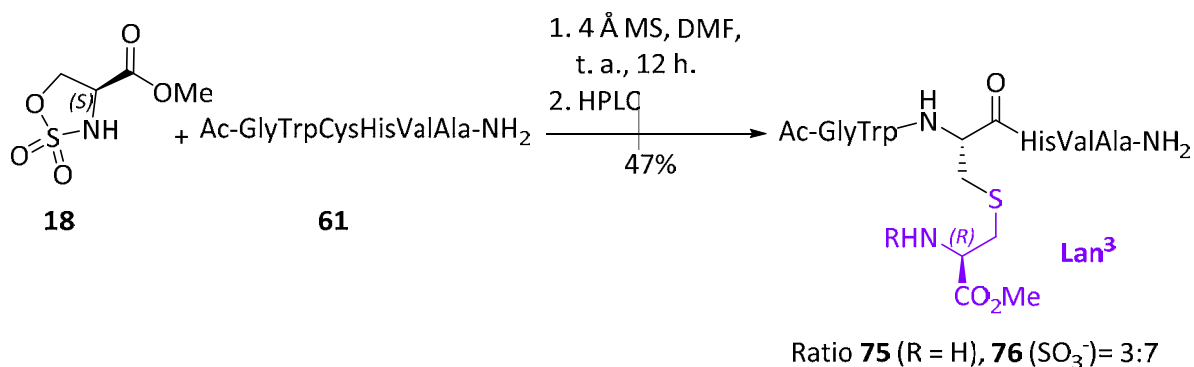
**Figura 5.7.** Síntesis de los péptidos **70** y **71**.

Además, con el fin último de la obtención del anillo B de la Haloduracina  $\beta$ , lantipéptido con actividad antimicrobiana (ver capítulo 1, página 6) se realizó la apertura del sulfamidato **14**, derivado de (*R*)-serina con el péptido **72**, obteniendo el producto **74**, que posteriormente se ciclará para obtener el anillo B buscado. Con el fin de evaluar la metodología del tamiz molecular en fase sólida, se realizó la reacción también con el péptido **73**, aún anclado a la resina (**Figura 5.8**).





Por último, con el interés de estudiar el efecto del grupo protector del nitrógeno sulfámico en el rendimiento de la reacción de apertura, se realizó la apertura del sulfamidato **18**, que presenta el grupo sulfamida libre de protección, con el péptido **61**, obteniéndose una mezcla del péptido **75**, con el grupo amino libre y el péptido **76**, con el grupo amino en forma de sulfamato con un rendimiento global del 47% (**Figura 5.9**).



**Figura 5.9.** Síntesis de los péptidos **75** y **76**.

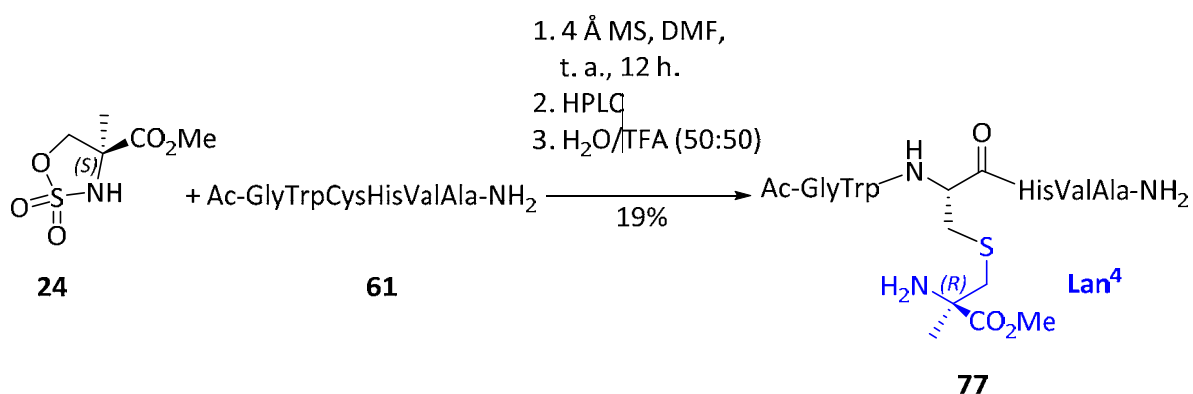
Tras comparar el rendimiento de esta reacción con el obtenido en la apertura del sulfamidato protegido **16**, se observa que la aceleración de la reacción de apertura mediante el empleo de tamiz molecular minimiza el efecto del grupo protector, a diferencia de lo observado en aperturas de sulfamidatos análogos en disolución,<sup>15</sup> obteniéndose en ambos casos rendimientos similares.

## 5.2. EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA ESTRUCTURA DEL SULFAMIDATO EN LAS REACCIONES DE APERTURA.

Una vez demostrada la eficiencia del empleo del tamiz molecular en la apertura de sulfamidatos cíclicos derivados de serina con el residuo cisteína de diferentes péptidos, se evaluó este tipo de influencia de la estructura de los sulfamidatos cíclicos en estas reacciones. Para ello, se hicieron reaccionar sulfamidatos de distinta naturaleza con el mismo péptido **61**.

### 5.3.1. Apertura de sulfamidatos derivados de $\alpha$ -metilserina.

El siguiente sulfamidato sobre el que se probó la apertura fue el sulfamidato **24**, derivado de otro  $\alpha$ -aminoácido,  $\alpha$ -metilserina. En esta ocasión, se obtuvo un menor rendimiento que el análogo de serina, obteniendo el compuesto **77** con una conversión menor del 40%. De nuevo, la ausencia de grupo protector en el grupo amino terminal complica la hidrólisis del resto sulfámico, siendo necesario el empleo de una disolución de TFA en agua al 50% tras la purificación por HPLC (**Figura 5.10**).



**Figura 5.10.** Síntesis del péptido **77**.

### 5.3.2. Apertura de sulfamidatos derivados de isoserina.

Una vez, evaluado el efecto de la incorporación de un metilo en la posición  $\alpha$  de sulfamidatos, se amplió dicho estudio hacia varios sulfamidatos cíclicos derivados de  $\beta$ -aminoácidos.

De este modo, se ensayaron las aperturas de los sulfamidatos **32** y **37** derivados de isoserina. En trabajos previos a esta tesis, el grupo de investigación de Química Biológica de la UR ha desarrollado una metodología para la apertura de sulfamidatos cíclicos

derivados de isoserina con nucleófilos azufrados, empleando DBU como base.<sup>17</sup> Al emplear la misma estrategia sintética basada en tamiz molecular empleada anteriormente en sulfamidatos de serina y  $\alpha$ -metilserina, se obtuvieron los productos **78** y **79** con rendimientos entorno al 50% (Figura 5.11).

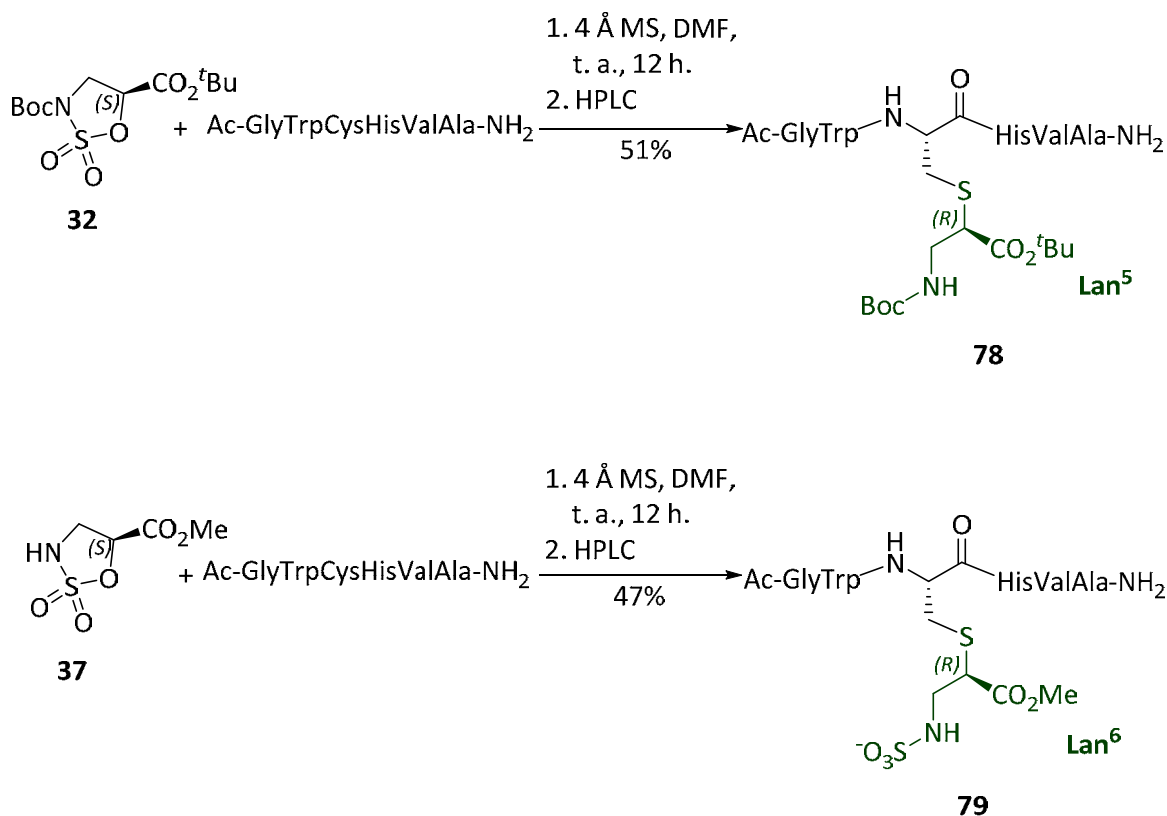
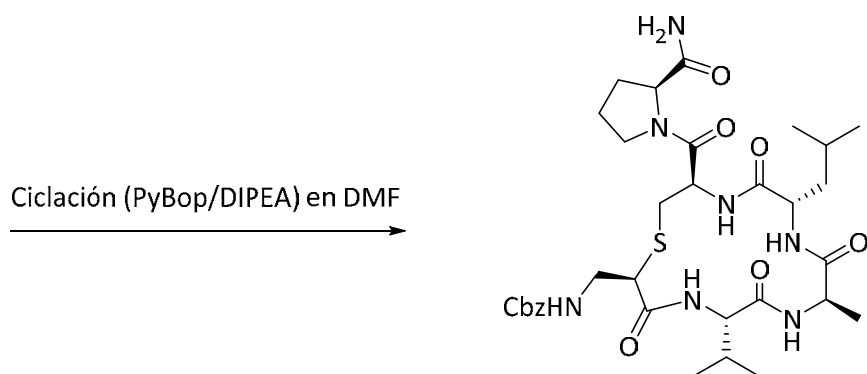
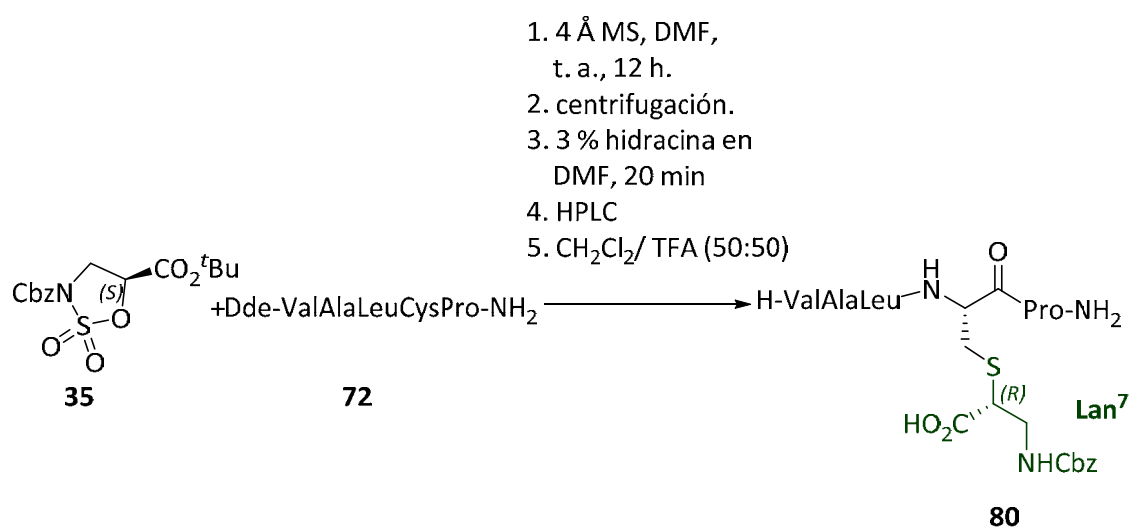


Figura 5.11. Síntesis de los péptidos **78** y **79**.

De nuevo, no se observan diferencias significativas en cuanto al rendimiento obtenido con sulfamidatos con el grupo amino protegido en forma de carbamato y libre.

De manera análoga, se sintetizó un mimético del anillo B de la Haloduracina  $\beta$ , para lo que, en primer lugar, se realizó apertura del sulfamidato **35**, protegido en forma de carbamato *Cbz* con la secuencia **72**, obteniendo el producto **80**, que posteriormente se ciclará para obtener el análogo del anillo B (Figura 5.12).



**Figura 5.12.** Síntesis del análogo anillo B de Haloduracina β.

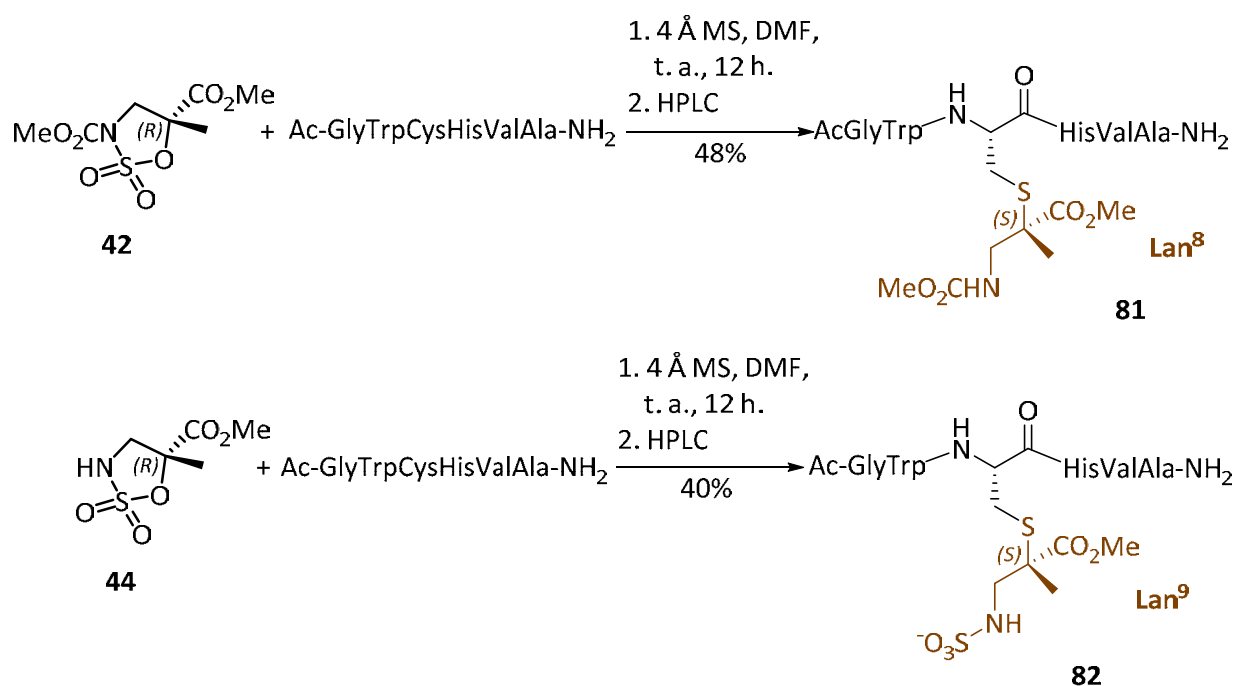
### 5.3.3. Apertura de sulfamidatos derivados de α-metilisoserina.

Por último, se ensayó la apertura de los sulfamidatos derivados de α-metilisoserina, estudiando así la reactividad de substratos cuaternarios en la metodología desarrollada. En esta ocasión, se probaron, por un lado, dos sulfamidatos con el grupo sulfamida protegido en forma de carbamato de metilo y el grupo ácido protegido de diferente manera (sulfamidatos **41** y **42**) y por otro lado dos sulfamidatos con el grupo amino libre de protección y el grupo ácido protegido de dos maneras diferentes (sulfamidatos **43** y **44**).

En este caso, se observa que el rendimiento de las reacciones de apertura de estos sulfamidatos, depende en gran medida del grupo protector presente en el grupo ácido de los mismos. Esta dependencia de la reactividad según el grupo protector del ácido

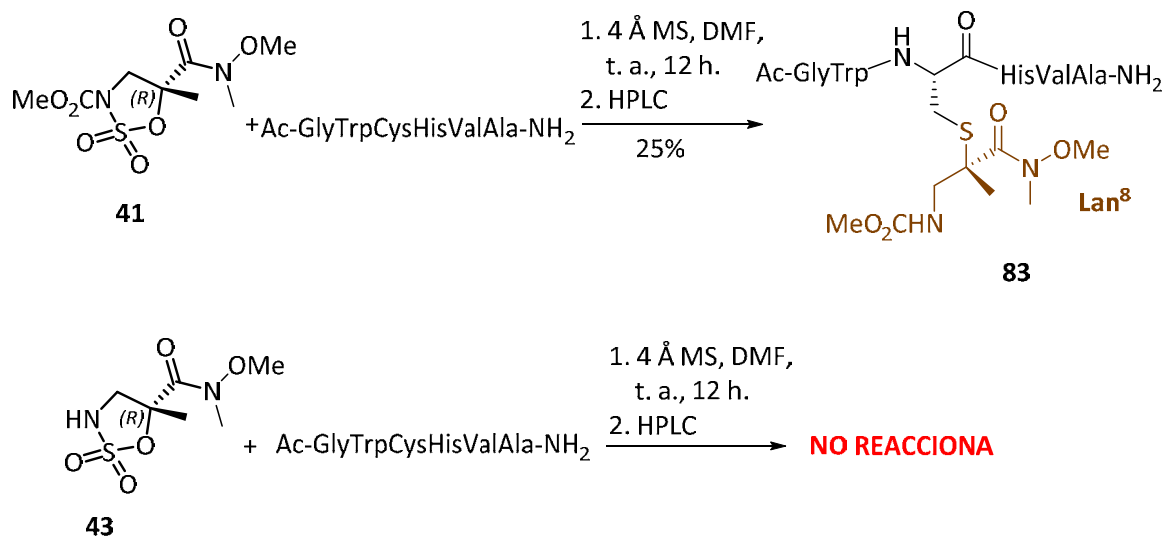
(éster o amida) concuerda con lo observado en reacciones de estos sulfamidatos con otros nucleófilos, estudiadas en trabajos previos, en los que se observan grandes diferencias en cuanto a las energías de activación en reacciones  $S_N2$ .<sup>15</sup>

De esta manera, las reacciones de apertura de los sulfamidatos **42** y **44**, que presentan el grupo ácido protegido en forma de éster metílico, tienen lugar con rendimientos altos y comparables, obteniéndose los productos **81** y **82** con conversiones del 95 y el 80% y rendimientos tras purificación por HPLC del 48 y 40% respectivamente (**Figura 5.13**).



**Figura 5.13.** Síntesis de los péptidos **81** y **82**.

Sin embargo, estos rendimientos se ven notablemente reducidos en las aperturas de los sulfamidatos **41** y **43** que presentan el grupo ácido protegido en forma de amida de Weinreb. De esta manera, mientras que el rendimiento en la síntesis del el péptido **83** es bajo tras purificación por HPLC (25%), en el caso de la apertura del sulfamidato **43** no se observa la reacción deseada (**Figura 5.15**). Este cambio de reactividad según los diferentes grupos protectores presentes en el grupo ácido del sulfamidatos derivados de  $\alpha$ -metilisoserina ya se observó en aperturas de estos sulfamidatos con nucleófilos más sencillos.<sup>18</sup>



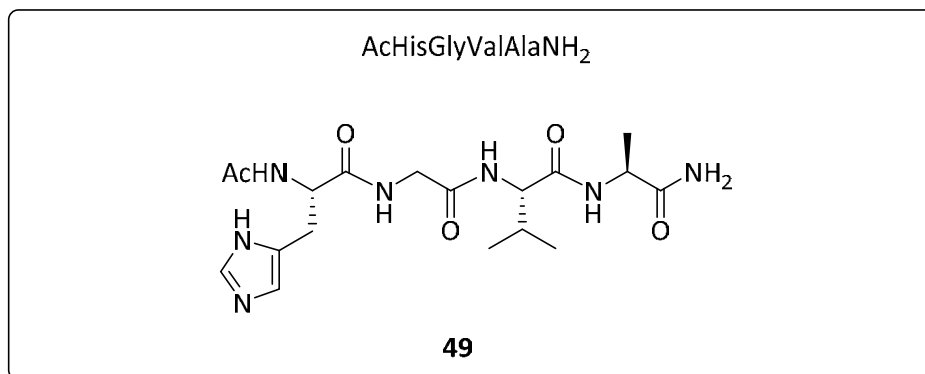
**Figura 5.16.** Reacción de apertura de los sulfamidatos **41** y **43** con péptidos.

Tras estudiar el rendimiento de las aperturas de los diferentes sulfamidatos, se puede concluir que no se observa gran influencia el grupo protector del grupo sulfamida del mismo. Sin embargo, se observan diferencias significativas en cuanto al rendimiento cuando varía la estructura del sulfamidato, así como, en el caso de los sulfamidatos derivados de  $\alpha$ -metilisoserina, cuando se modifica el grupo protector del ácido.

### 5.3. SECCIÓN EXPERIMENTAL.

#### Peptide synthesis

Peptide synthesis was carried out manually by solid-phase method using the standard Fmoc-protecting group strategy. Appropriate Fmoc-amino acid derivatives [Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Cys(Mmt)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Lys(ivDde)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH] were employed and a Rink Amide MBHA resin (0.7 mmol g<sup>-1</sup> substitution; 50 μmol scale) was used as solid support, as it releases peptides amidated at C-terminus upon acid treatment. All Fmoc-amino acids were activated by in situ PyBop/HOBt//DIPEA activation procedure. Amino acid coupling steps were monitored by Kaiser test after 60 min coupling cycles. Fmoc-deprotection was performed with 20% piperidine in DMF for 5 + 10 min. Peptide *N*-terminus was acetylated by treatment with a mixture of acetic anhydride (4.7%) and pyridine (4%) in DMF for 10 min. The cleavage from the solid support and the simultaneous deprotection of all side chains were performed by suspending the fully protected compound-resins in TFA/H<sub>2</sub>O/TIS (97:2:1) for 3 h. The peptides were isolated by precipitation into cold diethyl ether and centrifuged to form a pellet.



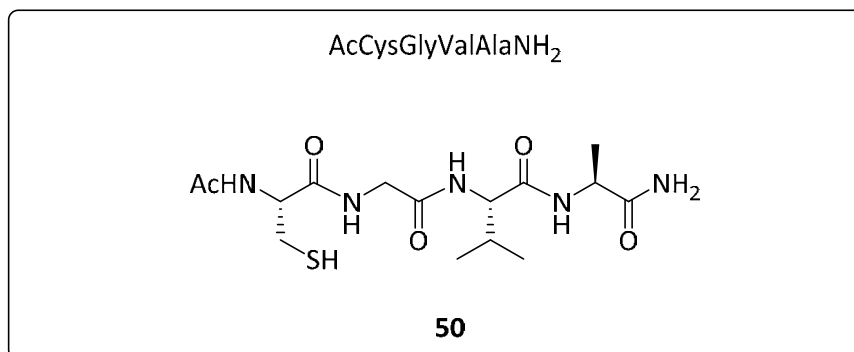
HRMS (ESI+) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>H<sup>+</sup> 424.2303; found, 424.2315.

Analytical HPLC: Rt = 12.143 min (Phenomenex Luna 5 μm C18 (2), 4.6×250 mm, Grad: acetonitrile/water+0.1% TFA (2:98) → (15:85), 26 min, 1 mL/min, λ = 212 nm)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)= 8.47 (s, 1H, H<sub>ε</sub>His), 7.17 (s, 1H, H<sub>δ</sub>His), 4.56 (dd, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 1H, H<sub>α</sub>His), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>α</sub>Ala), 4.00 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H<sub>α</sub>Val), 3.82 (s, 2H, H<sub>α</sub>Gly), 3.16 (dd, *J* = 15.4, 5.6 Hz, 1H, H<sub>β</sub>His), 3.00 (dd, *J* = 15.5, 8.6 Hz, 1H, H<sub>β</sub>His), 1.97 (dq, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H, H<sub>β</sub>Val), 1.85 (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>), 1.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>Ala), 0.79 (dd, *J* = 10.8, 6.9 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>Val). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 177.5, 174.2, 173.3, 172.5, 171.4 (CON), 133.5 (C<sub>ε</sub>His), 128.6 (C<sub>γ</sub>His), 117.2 (C<sub>δ</sub>His), 59.4 (C<sub>α</sub>Val),



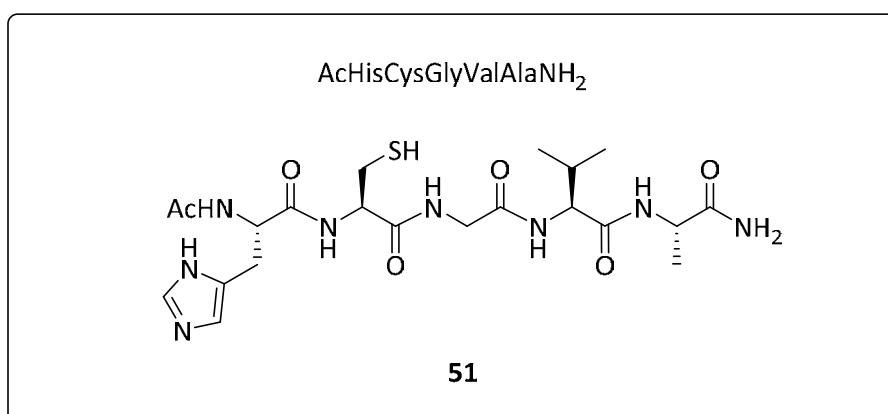
52.5 ( $C\alpha_{His}$ ), 49.5 ( $C\alpha_{Ala}$ ), 42.4 ( $C\alpha_{Gly}$ ), 30.1 ( $C\beta_{Val}$ ), 26.3 ( $C\beta_{His}$ ), 21.7 ( $NHCOCH_3$ ), 18.3 ( $CH_{3Val}$ ), 17.4 ( $CH_{3Val}$ ), 16.6 ( $CH_{3Ala}$ ).



HRMS (ESI+)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>SH<sup>+</sup> 390.1806; found, 390.1819.

Analytical HPLC: Rt = 17.449 min (Phenomenex Luna 5  $\mu$ m C18 (2), 4.6 $\times$ 250 mm, Grad: acetonitrile/water+0.1% TFA (2:98)  $\rightarrow$  (15:85), 26 min, 1 mL/min,  $\lambda$  = 212 nm)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 4.45 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 1H, H $\alpha_{Cys}$ ), 4.23 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, H $\alpha_{Ala}$ ), 4.07 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, H $\alpha_{Val}$ ), 3.92 (s, 2H, H $\alpha_{Gly}$ ), 2.87 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 2H, H $\beta_{Cys}$ ), 2.02-2.09 (m, 1H, H $\beta_{Val}$ ), 2.01 (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>), 1.34 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3Ala</sub>), 0.88 (dd,  $J$  = 10.0, 6.9 Hz, 6H, 2CH<sub>3Val</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 177.6, 174.5, 173.2, 172.8, 171.4 (CON), 59.4 (C $\alpha_{Val}$ ), 55.8 (C $\alpha_{Cys}$ ), 49.5 (C $\alpha_{Ala}$ ), 42.5 (C $\alpha_{Gly}$ ), 30.1 (C $\beta_{Val}$ ), 25.1 (C $\beta_{Cys}$ ), 21.7 (NHCOCH<sub>3</sub>), 18.3 (CH<sub>3Val</sub>), 17.4 (CH<sub>3Val</sub>), 16.5 (CH<sub>3Ala</sub>).



HRMS (ESI+)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calcd for C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>SH<sup>+</sup> 527.2395; found, 527.2414.

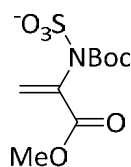
Analytical HPLC: Rt = 16.976 min (Phenomenex Luna 5  $\mu$ m C18 (2), 4.6 $\times$ 250 mm, Grad: acetonitrile/water+0.1% TFA (2:98)  $\rightarrow$ (15:85), 26 min, 1 mL/min,  $\lambda$  = 212 nm)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 8.54 (s, 1H,  $\text{H}_{\epsilon_{\text{His}}}$ ), 7.23 (s, 1H,  $\text{H}_{\delta_{\text{His}}}$ ), 4.58-4.66 (m, 1H,  $\text{H}_{\alpha_{\text{His}}}$ ), 4.45 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{\alpha_{\text{Cys}}}$ ), 4.21 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{\alpha_{\text{Ala}}}$ ), 4.07 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H,  $\text{H}_{\alpha_{\text{Val}}}$ ), 3.91 (s, 2H,  $\text{H}_{\alpha_{\text{Gly}}}$ ), 3.19 (dd,  $J$  = 15.4, 6.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{\beta_{\text{His}}}$ ), 3.08 (dd,  $J$  = 15.4, 8.3 Hz, 1H,  $\text{H}_{\beta_{\text{His}}}$ ), 2.84 (td,  $J$  = 15.2, 14.1, 7.8 Hz, 2H,  $\text{H}_{\beta_{\text{Cys}}}$ ), 1.99-2.09 (m, 1H,  $\text{H}_{\beta_{\text{Val}}}$ ), 1.92 (s, 3H,  $\text{NHCOCH}_3$ ), 1.31 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H,  $\text{CH}_3_{\text{Ala}}$ ), 0.86 (dd,  $J$  = 9.4, 6.9 Hz, 6H,  $2\text{CH}_3_{\text{Val}}$ ).  
 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 177.5, 174.2, 173.2, 172.1, 171.9, 171.2 (CON), 133.5 ( $\text{C}_{\epsilon_{\text{His}}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\gamma_{\text{His}}}$ ), 117.6 ( $\text{C}_{\delta_{\text{His}}}$ ), 59.3 ( $\text{C}_{\alpha_{\text{Val}}}$ ), 55.7 ( $\text{C}_{\alpha_{\text{Cys}}}$ ), 52.6 ( $\text{C}_{\alpha_{\text{His}}}$ ), 49.4 ( $\text{C}_{\alpha_{\text{Ala}}}$ ), 42.4 ( $\text{C}_{\alpha_{\text{Gly}}}$ ), 30.2 ( $\text{C}_{\beta_{\text{Val}}}$ ), 26.2 ( $\text{C}_{\beta_{\text{His}}}$ ), 25.1 ( $\text{C}_{\beta_{\text{Cys}}}$ ), 21.6 ( $\text{NHCOCH}_3$ ), 18.3 ( $\text{CH}_3_{\text{Val}}$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3_{\text{Val}}$ ), 16.5 ( $\text{CH}_3_{\text{Ala}}$ ).

Peptides **54-61**, **72** and **73** was synthesized and described by De Luca group using manually by solid-phase method with the standard Fmoc-protecting group strategy.<sup>19</sup>

### Sulfamidate opening with peptides in solution

(*tert*-butoxycarbonyl)(3-methoxy-3-oxoprop-1-en-2-yl)sulfamate



**52**

Sulfamidate **16** (9 mg, 0.03 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (14  $\mu$ L, 0.1 mmol) and peptide **49** (17 mg, 0.04 mmol) were solved in DMF (2 ml). The reaction was stirred at room temperature during 1h and the solvent was removed. The compound **52** was identified without purification.

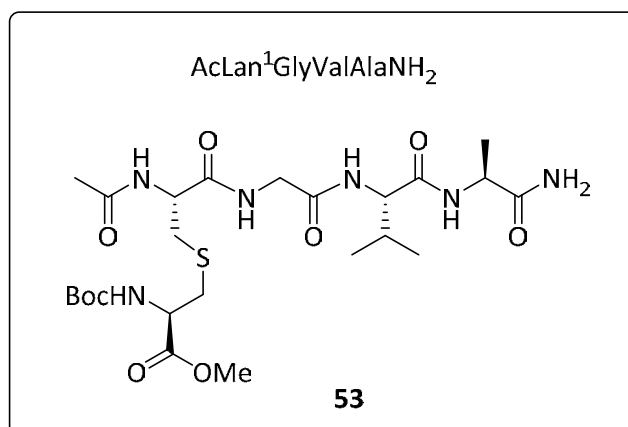
HRMS (ESI+)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_7\text{S}^-$  280.0496; found, 280.0498.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.21 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 5.75 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.36 (s, 9H, Boc).

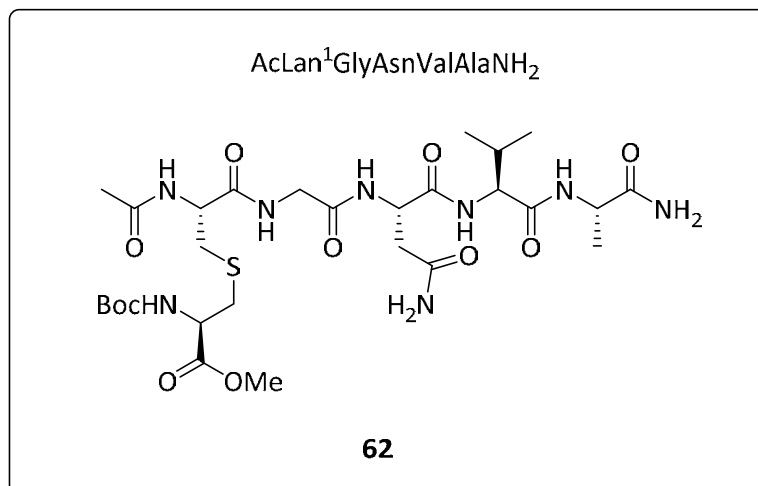
### General procedure for sulfamidate opening with peptides

In a round-bottom flask, 4 Å molecular sieves (3-3.5 g) was activated at 280 °C for 4 h under vacuum and a solution of acetylated peptide in DMF (5 mg/mL) was poured under

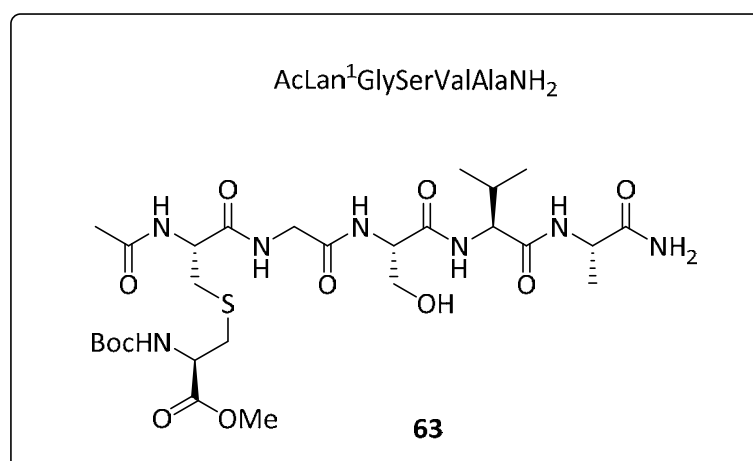
argon atmosphere. After a few minutes, cyclic sulfamidate (**16**, 1.2 eq.) was added. The reaction was stirred at room temperature followed by analytical RP-HPLC. The reaction mixture was separated from the molecular sieves by centrifugation, and the precipitate was washed with DMF (0.2- 0.5 mL). The final product was purified by RP-HPLC, analyzed by mass spectrometry and fully characterized by NMR spectroscopy.



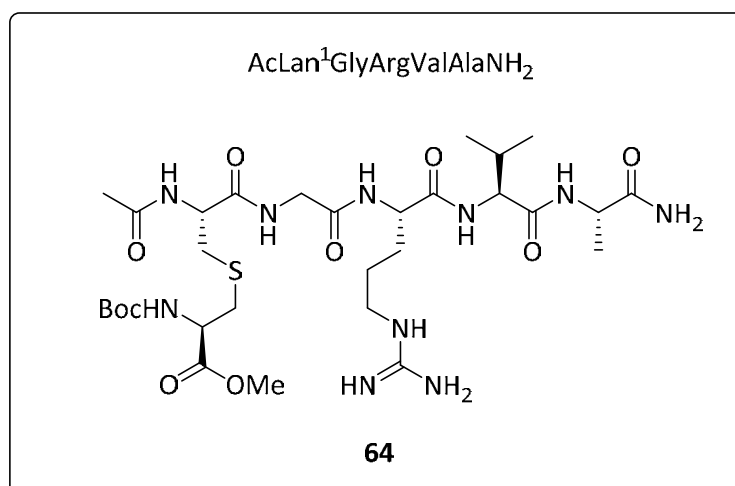
4.6 mg of peptide **50** was reacted with 4.0 mg of sulfamidate **16** in presence of activated molecular sieves and under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. After RP-HPLC purification compound **53** was obtained as a white solid (2.5 mg, 54%). The spectroscopic data are described in our *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7478–7482.<sup>19</sup>



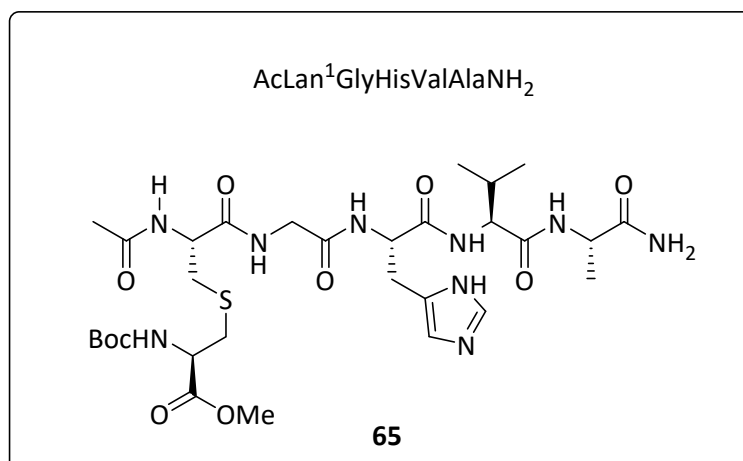
7.1 mg of peptide **54** was reacted with 4.8 mg of sulfamidate **16** in presence of activated molecular sieves and under argon atmosphere. The reaction was stirred at room temperature for 2 h. After RP-HPLC purification compound **62** was obtained as a white solid (3.5 mg, 50%). The spectroscopic data are described in our *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7478–7482.<sup>19</sup>



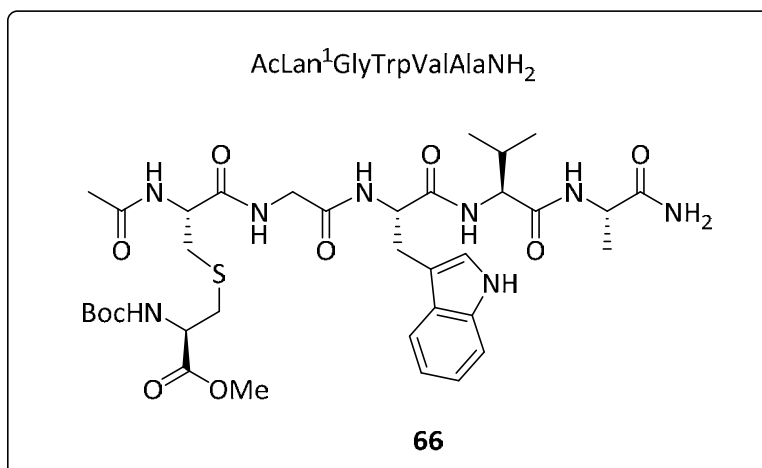
9.3 mg of peptide **55** was reacted with 6.6 mg of sulfamidate **16** in presence of activated molecular sieves and under argon atmosphere. The reaction was stirred at room temperature for 2 h. After RP-HPLC purification compound **63** was obtained as a white solid (4.9 mg, 53%). The spectroscopic data are described in our *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7478–7482.<sup>19</sup>



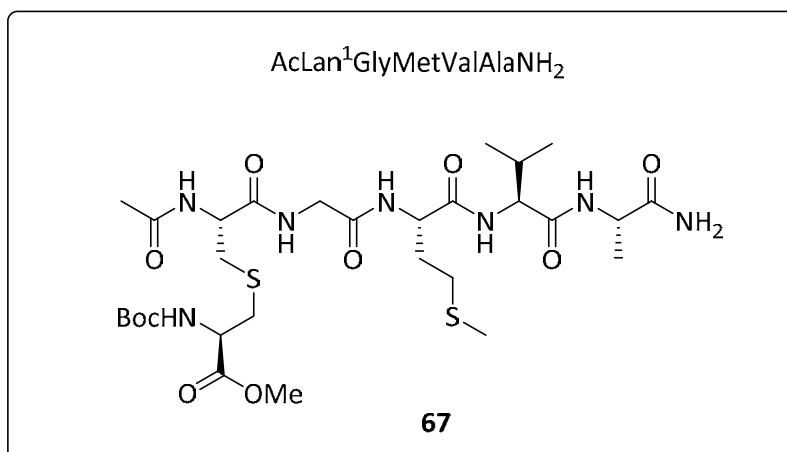
9.5 mg of peptide **56** was reacted with 5.8 mg of sulfamidate **16** in presence of activated molecular sieves and under argon atmosphere. The reaction was stirred at room temperature for 2 h. After RP-HPLC purification compound **64** was obtained as a white solid (4.8 mg, 50%). The spectroscopic data are described in the literature our *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7478–7482.<sup>19</sup>



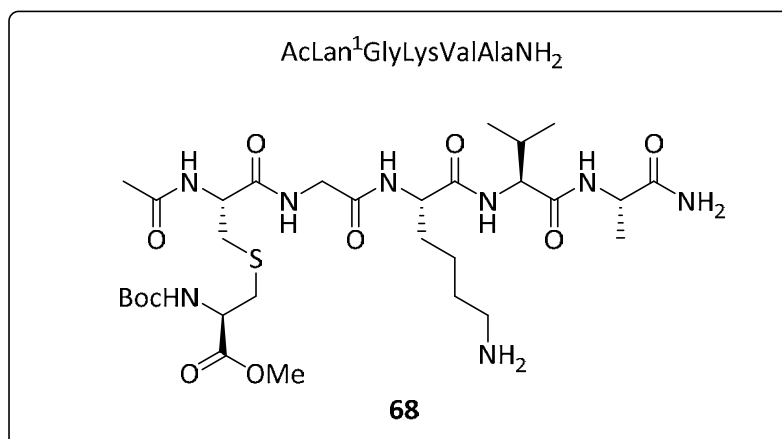
9.6 mg of peptide **57** was reacted with 6.2 mg of sulfamidate **16** in presence of activated molecular sieves and under argon atmosphere. The reaction was stirred at room temperature for 2 h. After RP-HPLC purification compound **65** was obtained as a white solid (4.6 mg, 48%). The spectroscopic data are described in our *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7478–7482.<sup>19</sup>



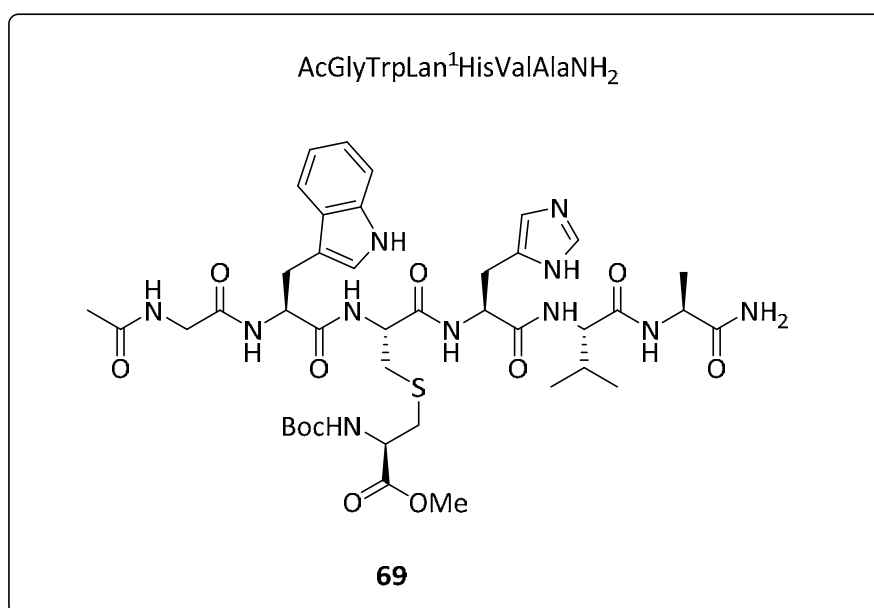
11.0 mg of peptide **58** was reacted with 6.5 mg of sulfamidate **16** in presence of activated molecular sieves and under argon atmosphere. The reaction was stirred at room temperature for 2 h. After RP-HPLC purification compound **66** was obtained as a white solid (5.9 mg, 51%). The spectroscopic data are described our *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7478–7482.<sup>19</sup>



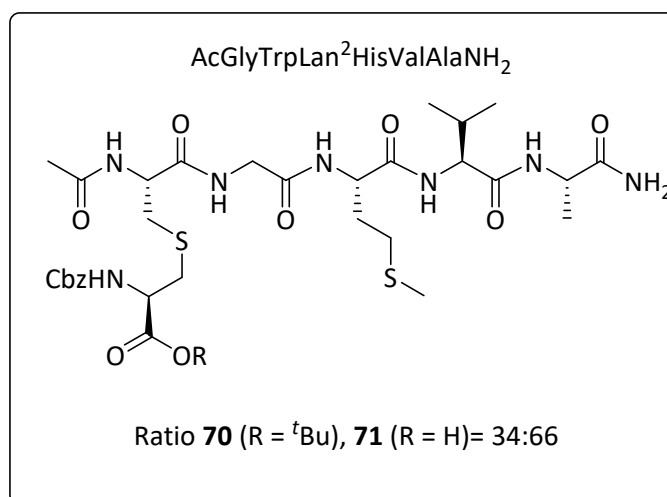
7.1 mg of peptide **59** was reacted with 4.6 mg of sulfamidate **16** in presence of activated molecular sieves and under argon atmosphere. The reaction was stirred at room temperature for 2 h. After RP-HPLC purification compound **67** was obtained as a white solid (3.6 mg, 50%). The spectroscopic data are described in our *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7478–7482.<sup>19</sup>



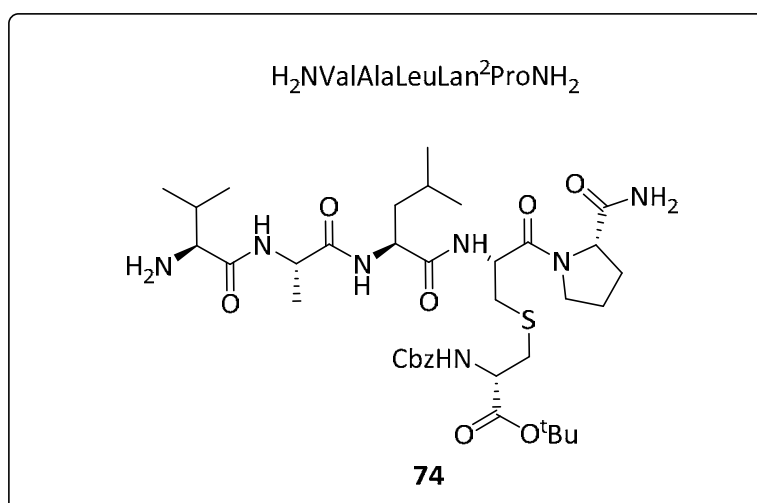
9.3 mg of peptide **60** was reacted with 4.3 mg of sulfamidate **16** in presence of activated molecular sieves and under argon atmosphere. The reaction was stirred at room temperature for 2 h. After RP-HPLC purification compound **68** was obtained as a white solid (3.3 mg, 35%). The spectroscopic data are described in our *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7478–7482.<sup>19</sup>



5.7 mg of peptide **61** was reacted with 2.7 mg of sulfamidate **16** in presence of activated molecular sieves and under argon atmosphere. The reaction was stirred at room temperature for 2 h. After RP-HPLC purification compound **69** was obtained as a white solid (2.8 mg, 50%). The spectroscopic data are described in our *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7478–7482.<sup>19</sup>



7.3 mg of peptide **59** was reacted with 6.0 mg of sulfamidate **15** in presence of activated molecular sieves and under argon atmosphere. The reaction was stirred at room temperature for 2 h. After RP-HPLC purification compounds **70** and **71** were obtained as a mixture (3.3 mg, 45%). The spectroscopic data are described in our *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7478–7482.<sup>19</sup>



### Solution-phase approach

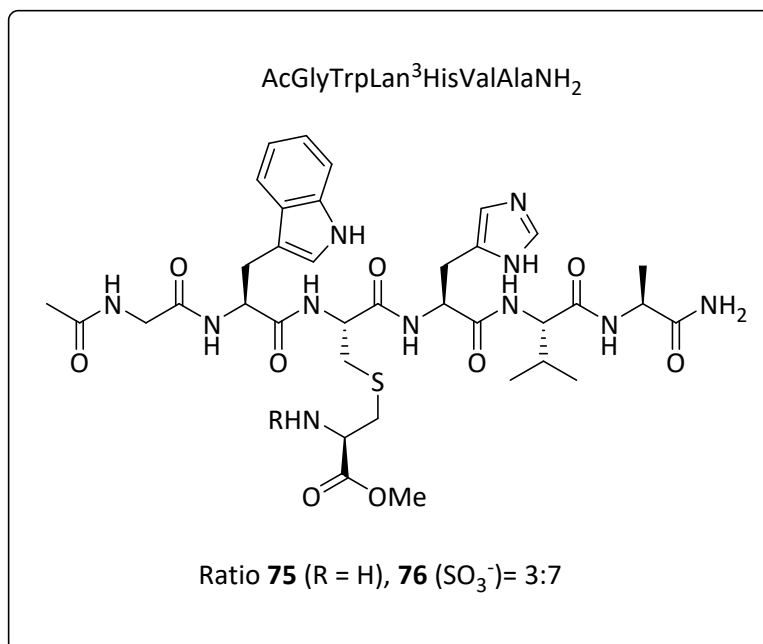
The synthesis of the peptide **72** was performed following the general procedure previously reported (100 μmol scale). After removal of the Fmoc group at the *N*-terminus of the peptidyl-resin, the Dde was introduced in solid phase by reaction with Dde-OH (10 equiv; 182.2 mg) previously dissolved in DMF. The shaking was kept for 90 min. After the cleavage of the peptide from the resin, the *S*-alkylation was performed by



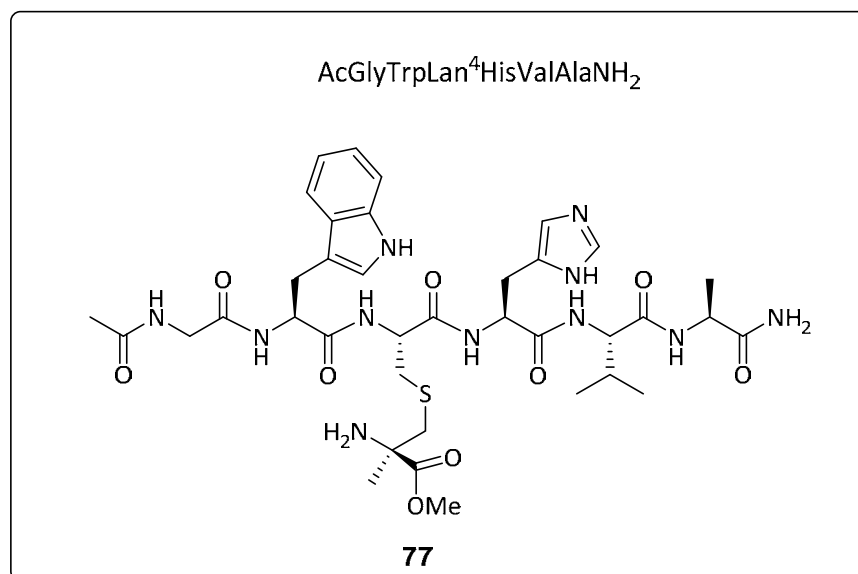
reacting 10 mg of peptide with 6.43 mg of sulfamidate **14**, following the protocol previously described. Then, the molecular sieves were removed and 80  $\mu$ L of hydrazine were added to 2.5 mL of the reaction mixture. The prepared 3% hydrazine solution allowed the removal of the Dde protecting group at the *N*-terminus, keeping the stirring of the solution for 20 min at room temperature. After preparative RP-HPLC, the peptide was freed from the tert-butyl group by employing a mixture of TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50:50; 3 mL) and keeping the reaction mixture under stirring for 1 hour. After evaporation, compound **74** was obtained (4.5 mg; 45%). The spectroscopic data are described in our *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7478–7482.<sup>19</sup>

#### Solid-phase approach:

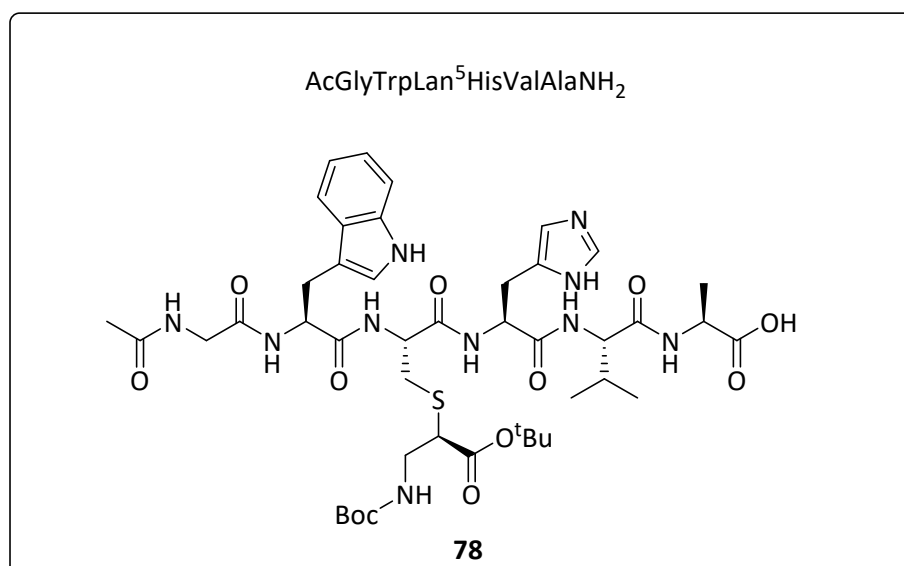
The removal of the Mmt group of **73** was performed by washing the peptidyl-resin with TFA/TIS/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:5:94) (10  $\times$  3 min) and then with DCM (5  $\times$  1 min). Then, the peptidyl resin was placed in a 5 mL conical reaction vial capped with sleeve stopper, and suspended in 3 mL of DMF under argon atmosphere. Subsequently, sulfamidate **14** (10 eq., 160 mg) was added, and, as final step, 4 Å molecular sieves (3–3.5 g), previously activated at 280 °C for 4 h under vacuum, were quickly added. The mixture was gently stirred using a laboratory shaker at room temperature overnight. Afterwards, the peptidyl-resin, suspended in abundant DMF, was firstly isolated from the molecular sieves by aspiration with a Pasteur pipette, which allowed the removal of the resin particles only. Then, the peptidyl-resin was freed from the Fmoc group to afford compound **74** after cleavage.



6.4 mg of peptide **61** was reacted with 1.95 mg of sulfamidate **18** in presence of activated molecular sieves and under argon atmosphere. The reaction was stirred at room temperature overnight. After RP-HPLC purification compounds **75** and **76** were obtained as a mixture (3.0 mg, 47%). The spectroscopic data are described in our *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14957–14964.<sup>20</sup>

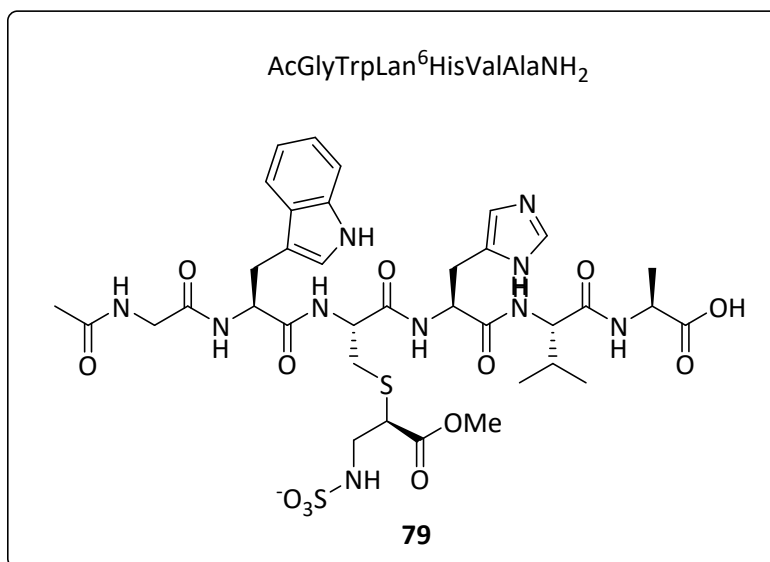


6.2 mg of peptide **61** was reacted with 2.04 mg of sulfamidate **24** in presence of activated molecular sieves and under argon atmosphere. The reaction was stirred at room temperature overnight. After RP-HPLC purification compound **77** was obtained as a white solid (1.2 mg, 19%). The spectroscopic data are described in our *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14957–14964.<sup>20</sup>

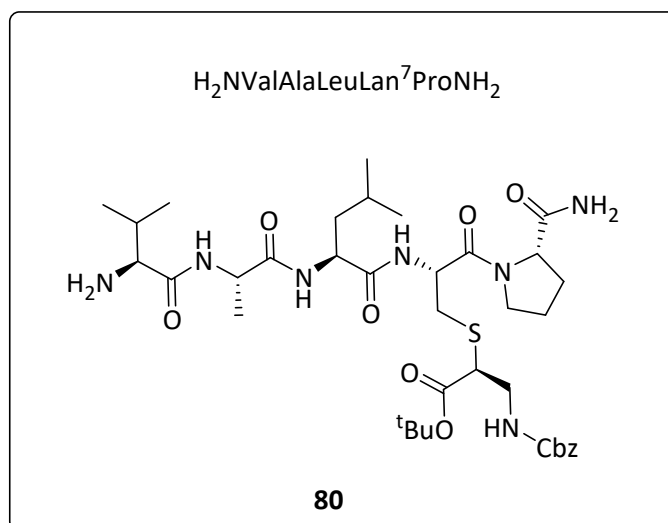


5.3 mg of peptide **61** was reacted with 2.88 mg of sulfamidate **32** in presence of activated molecular sieves and under argon atmosphere. The reaction was stirred at room temperature overnight. After RP-HPLC purification compound **78** was obtained as

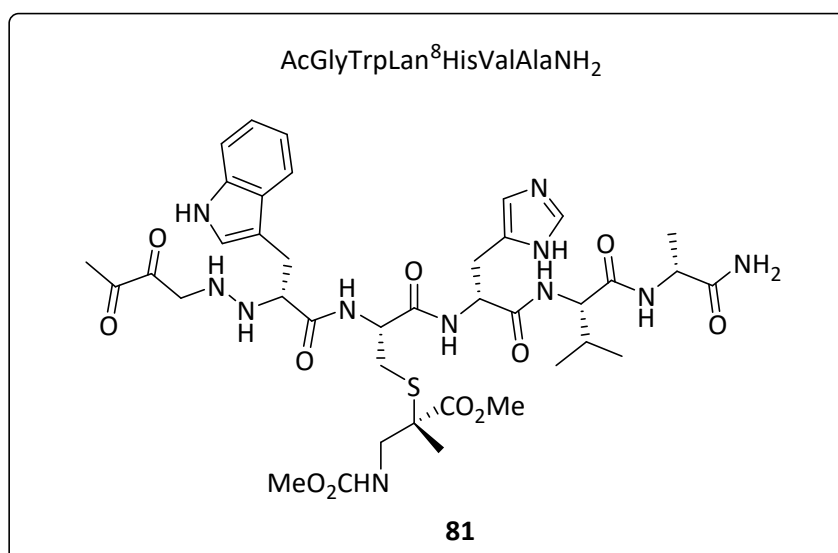
a white solid (2.7 mg, 51%). The spectroscopic data are described in *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14957–14964.<sup>20</sup>



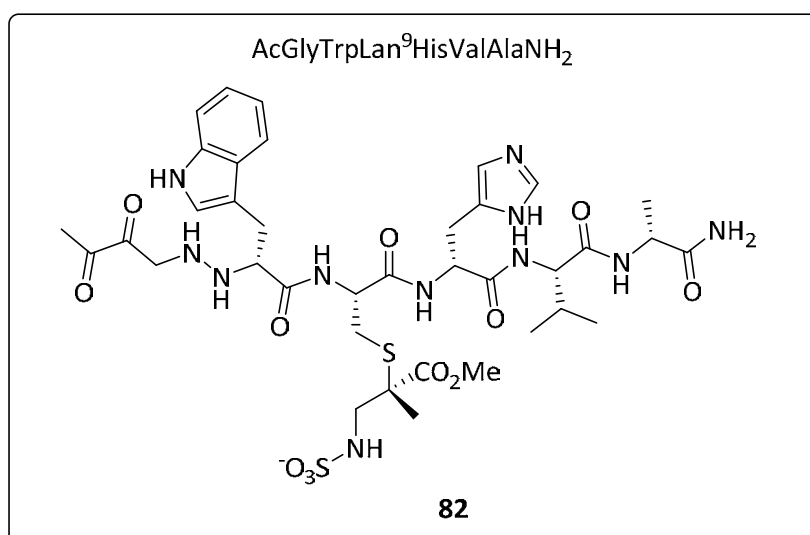
6.0 mg of peptide **61** was reacted with 1.83 mg of sulfamidate **37** in presence of activated molecular sieves and under argon atmosphere. The reaction was stirred at room temperature overnight. After RP-HPLC purification compound **79** was obtained as a white solid (2.8 mg, 47%). The spectroscopic data are described in our *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14957–14964.<sup>20</sup>



After removal of the Fmoc group at the *N*-terminus of the peptidyl-resin, the Dde was introduced in solid phase by reaction with Dde-OH (10 equiv; 182.2 mg) previously dissolved in DMF. The shaking was kept for 90 min. After the cleavage of the peptide from the resin, the *S*-alkylation was performed by reacting 6.7 mg of peptide with 4.32 mg of sulfamidate **35**, following the protocol previously described. Then, the molecular sieves were removed and 80  $\mu\text{L}$  of hydrazine were added to 2.5 mL of the reaction mixture. The prepared 3% hydrazine solution allowed the removal of the Dde protecting group at the *N*-terminus, keeping the stirring of the solution for 20 min at room temperature. After preparative RP-HPLC, the peptide was freed from the *tert*-butyl group by employing a mixture of TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50:50; 3 mL) and keeping the reaction mixture under stirring for 1 hour. After evaporation, compound **80** was obtained (2.5 mg; 37%). The spectroscopic data are described in our *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14957–14964.<sup>20</sup>

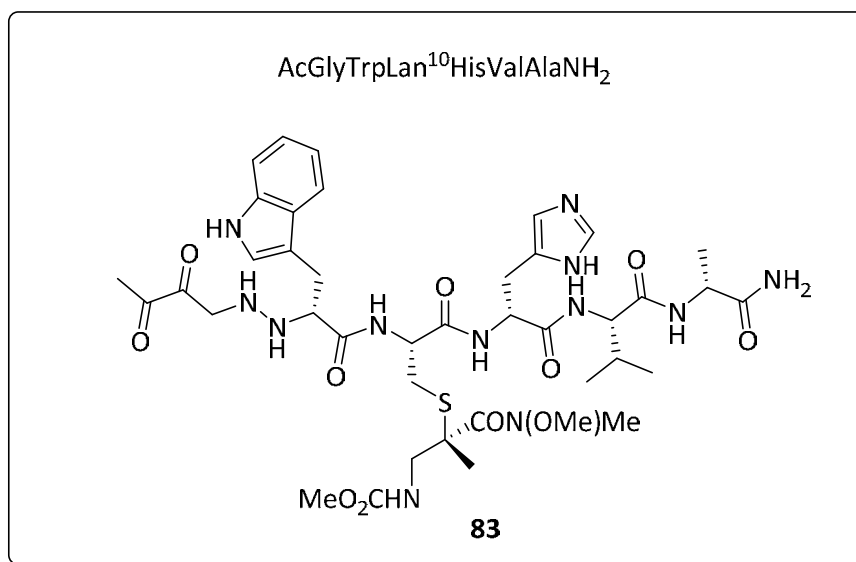


9.1 mg of peptide **61** was reacted with 3.9 mg of sulfamidate **42** in presence of activated molecular sieves and under argon atmosphere. The reaction was stirred at room temperature overnight. After RP-HPLC purification compound **81** was obtained as a white solid (4.4 mg, 48%). The spectroscopic data are described in our *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14957–14964.<sup>20</sup>



6.5 mg of peptide **61** was reacted with 2.14 mg of sulfamidate **44** in presence of activated molecular sieves and under argon atmosphere. The reaction was stirred at room

temperature overnight. After RP-HPLC purification compound **82** was obtained as a white solid (2.6 mg, 40%). The spectroscopic data are described in our *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14957–14964.<sup>20</sup>



8.7 mg of peptide **61** was reacted with 4.13 mg of sulfamidate **41** in presence of activated molecular sieves and under argon atmosphere. The reaction was stirred at room temperature overnight. After RP-HPLC purification compound **83** was obtained as a white solid (1.6 mg, 25%). The spectroscopic data are described in our *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14957–14964.<sup>20</sup>

## 5.4. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibióticos> (Activa el 23/08/2021).
- (2) Perkins, H. R. *Biochem. J.* **1969**, *111*, 195–205.
- (3) Schneider, T.; Kruse, T.; Wimmer, R.; Wiedemann, I.; Sass, V.; Pag, U.; Jansen, A.; Nielsen, A. K.; Mygind, P. H.; Raventós, D. S.; Neve, S.; Ravn, B.; Bonvin, A. M. J. J.; De Maria, L.; Andersen, A. S.; Gammelgaard, L. K.; Sahl, H. G.; Kristensen, H. H. *Science* **2010**, *328*, 1168–1172.
- (4) Cochrane, S. A.; Findlay, B.; Bakhtiary, A.; Acedo, J. Z.; Rodriguez-Lopez, E. M.; Mercier, P.; Vederas, J. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2016**, *113*, 11561–11566.
- (5) Martin, N. I.; Breukink, E. *Future Microbiol.* **2007**, *2*, 513–525.
- (6) Knerr, P. J.; van der Donk, W. A. *Annu. Rev. Biochem.* **2012**, *81*, 479–505.
- (7) Denoël, T.; Lemaire, C.; Luxen, A. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 15421–15441.
- (8) Ross, A. C.; Mckinnie, S. M. K.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 31.
- (9) Tabor, A. B. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7606–7628.
- (10) Avenozza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2855–2858.
- (11) Cobb, S. L.; Vederas, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1031–1038.
- (12) Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–2154.
- (13) Calce, E.; De Luca, S. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 224–233.
- (14) Calce, E.; Digilio, G.; Menchise, V.; Saviano, M.; De Luca, S. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6231–6238.
- (15) Navo, C. D.; Mazo, N.; Avenozza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M.; Jiménez-Osés, G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13250–13255.
- (16) Cohen, S. B.; Halcomb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2534–2543.
- (17) Tovillas, P.; García, I.; Oroz, P.; Mazo, N.; Avenozza, A.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4973–4980.
- (18) Jiménez-Osés, G.; Avenozza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 443–449.
- (19) De Luca, S.; Digilio, G.; Verdoliva, V.; Saviano, M.; Menchise, V.; Tovillas, P.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7478–7482.
- (20) De Luca, S.; Digilio, G.; Verdoliva, V.; Tovillas, P.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14957–14964.



## **CAPÍTULO 6.**

# **SÍNTESIS Y ALQUILACIÓN DE *N,O*- ACETALES BICÍCLICOS DERIVADOS DE ISOSERINA**

- 6.1. ESTUDIOS PREVIOS EN SÍNTESIS Y ALQUILACIÓN DE *N,O*-ACETALES BICÍCLICOS DERIVADOS DE SERINA.**
- 6.2. SÍNTESIS DE *N,O*-ACETALES BICÍCLICOS DERIVADOS DE ISOSERINA.**
- 6.3. ALQUILACIÓN DIASTEREOSELECTIVA DE *N,O*-ACETALES BICÍCLICOS DERIVADOS DE ISOSERINA.**
- 6.4. SÍNTESIS DE  $\alpha$ -ALQUILISOSERINAS.**
- 6.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL.**
- 6.6. BIBLIOGRAFÍA.**

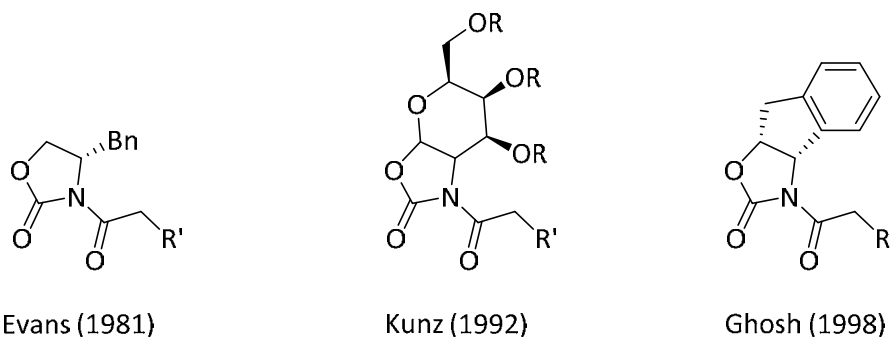


A lo largo de esta tesis doctoral, se ha ido exponiendo la importancia de Disponer de diferentes sulfamidatos cíclicos para la obtención de pequeñas librerías de aminoácidos. Con el objetivo de ampliar las aplicaciones de esta metodología hacia nuevos  $\beta^{2,2}$ -aminoácidos, en el siguiente capítulo se estudiará la síntesis estereoselectiva de nuevas  $\alpha$ -alquilisoserinas, que permitan más adelante, la obtención de nuevos sulfamidatos cíclicos. Para ello, emplearemos estrategias ya utilizadas por el grupo de investigación de Química Biológica de la Universidad de La Rioja en la síntesis estereoselectiva de  $\alpha$ -alquil- $\alpha$ -aminoácidos y que se detallan a continuación.

## 6.1. ESTUDIOS PREVIOS EN SÍNTESIS Y ALQUILACIÓN DE *N,O*-ACETALES BICÍCLICOS DERIVADOS DE SERINA.

### 6.1.1. Síntesis de *N,O*-acetales bicíclicos derivados de serina.

La obtención de compuestos enantioméricamente puros sigue siendo uno de los retos a los que a menudo se enfrenta la química orgánica. El empleo de auxiliares quirales unidos covalentemente al sustrato y su posterior eliminación, resulta una interesante estrategia para dicha síntesis.<sup>1,2</sup> En ese sentido, se conocen varias oxazolidinonas empleadas como eficientes auxiliares quirales<sup>3,4</sup> (**Figura 6.1**).



**Figura 6.2.** Ejemplos de oxazolidinonas quirales empleadas en síntesis orgánica estereoselectiva.

En este sentido, el grupo de investigación de Química Biológica de la Universidad de La Rioja ha desarrollado una ruta sintética para la obtención de diferentes  $\alpha$ -alquilserinas enantioméricamente puras basada en la alquilación de *N,O*-acetales bicíclicos.

Para ello, en primer lugar se llevó a cabo la síntesis de *N,O*-acetales bicíclicos derivados de serina a partir del aminoácido protegido y un tetrametoxialcano, el

tetrametoxibutano (TMB),<sup>5</sup> empleando como catalizador ácido *p*-toluensulfónico (TsOH) (Figura 6.2).

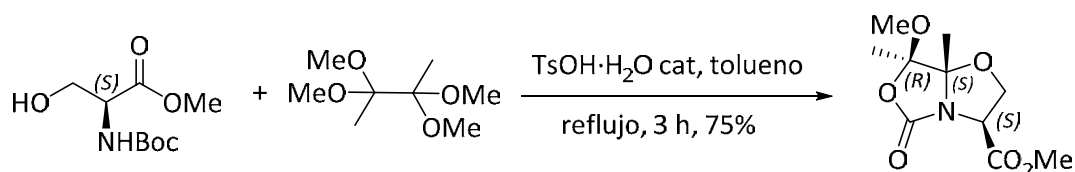


Figura 6.1. Síntesis de N,O-acetales bicíclicos derivados de serina.

El mecanismo propuesto para esta reacción consta de dos etapas diferentes. En primer lugar, se produce una transacetilación catalizada por ácido, en la que tanto el grupo amino como el alcohol de la serina atacan al mismo carbono acetálico del TMB, a diferencia de lo observado en reacciones similares.<sup>6</sup> La segunda etapa consiste en una reacción de desplazamiento nucleofílico intramolecular promovida por la transformación a isobutileno del grupo *terc*-butilo del *terc*-butil carbamato (Boc) (Figura 6.2).<sup>7</sup>

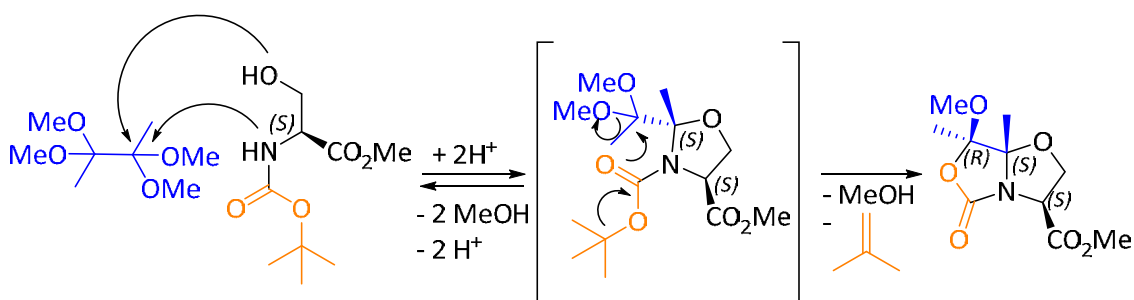
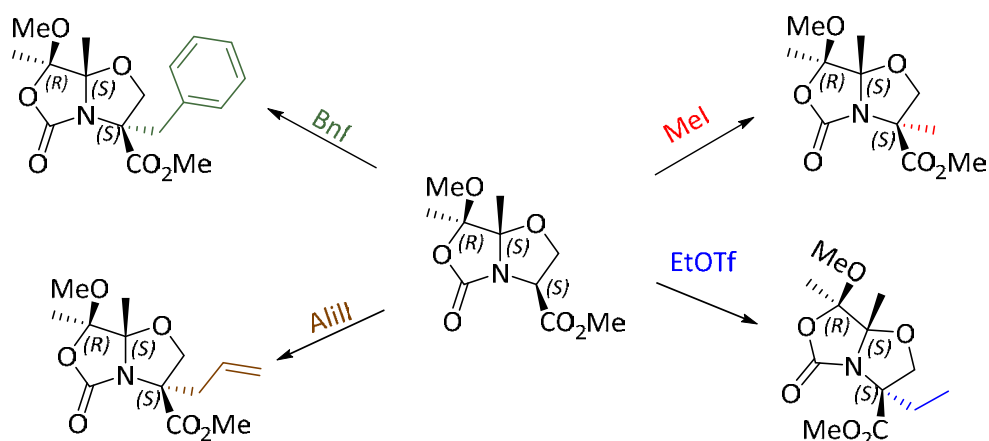


Figura 6.2. Mecanismo propuesto para la formación de N,O-acetales bicíclicos.

### 6.1.2. Reacciones de alquilación de N,O-acetales bicíclicos derivados de serina.

Una de las ventajas sintéticas de estos acetales bicíclicos consiste en la posibilidad de realizar diversas reacciones de alquilación de manera estereoselectiva, permitiendo obtener de manera rápida y sencilla diferentes  $\alpha$ -alquilserinas<sup>8</sup> (Figura 6.3).



**Figura 6.3.** Reacciones de alquilación de *N,O*-acetales derivados de serina.

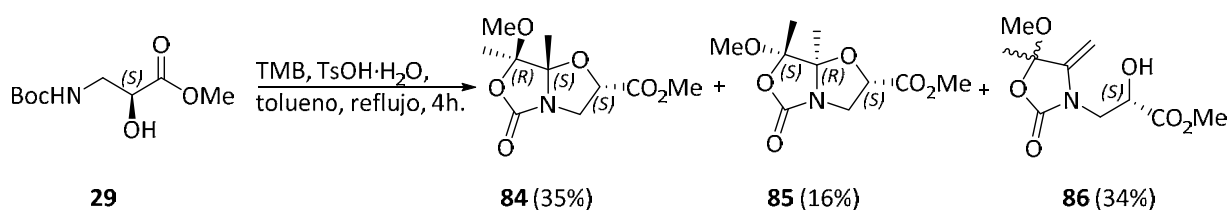
La reacción de alquilación se produce con elevada estereoselectividad, produciendo elevados excesos diastereoméricos y permitiendo obtener después de hidrólisis un único enantiómero de la correspondiente  $\alpha$ -alquilserina. El origen de esta estereoselectividad se debe a la piramidalización del nitrógeno puente, el cual favorece la entrada del nucleófilo por la cara *Re*, favoreciendo así la retención de configuración en el carbono  $\alpha$ .<sup>5</sup>

Considerando estos antecedentes, se decidió extender esta estrategia hacia la obtención de *N,O*-acetales bicíclicos derivados de isoserina, con el fin de desarrollar una metodología para la obtención de diferentes  $\alpha$ -alquilisoserinas.

## 6.2. SÍNTESIS DE N,O-ACETALES BICÍCLICOS DERIVADOS DE ISOSERINA.

Para la obtención de estos acetales, se emplearon las condiciones usadas previamente para los derivados de serina, partiendo del aminoácido **29** (síntesis descrita en el capítulo 3, página 76) y 2,2,3,3-tetrametoxibutano (TMB).

Una vez preparados los productos de partida, se llevó a cabo la síntesis del N,O-acetal bicíclico derivado de isoserina. Para ello, se hizo reaccionar el derivado de isoserina protegida **29** con TMB en tolueno a reflujo durante 4 horas y utilizando TsOH·H<sub>2</sub>O como catalizador (**Figura 6.4**)

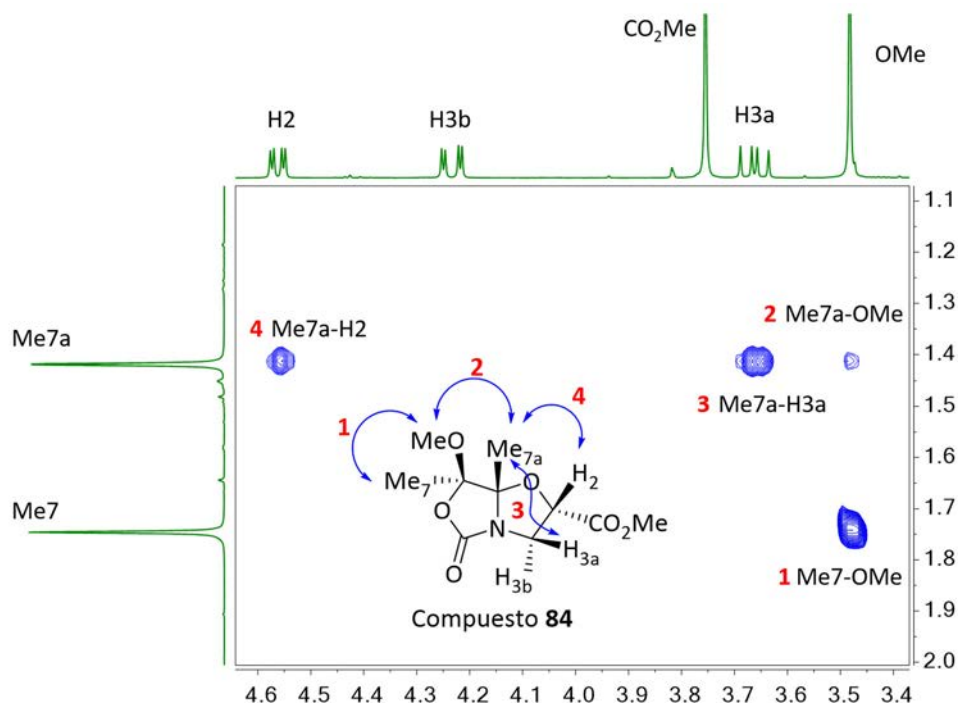


**Figura 6.4.** Síntesis de N,O- acetales bicíclicos derivados de isoserina con condiciones iniciales.

Tras el correspondiente tratamiento de la reacción, a diferencia de lo descrito en la síntesis de los derivados de serina, en esta ocasión se observa la presencia de dos diastéromeros (**84** y **85**) en una relación 69/31, así como de la mezcla de dos enocarbamatos (**86**) formados a partir de los acetales mediante un mecanismo de eliminación en medio ácido.

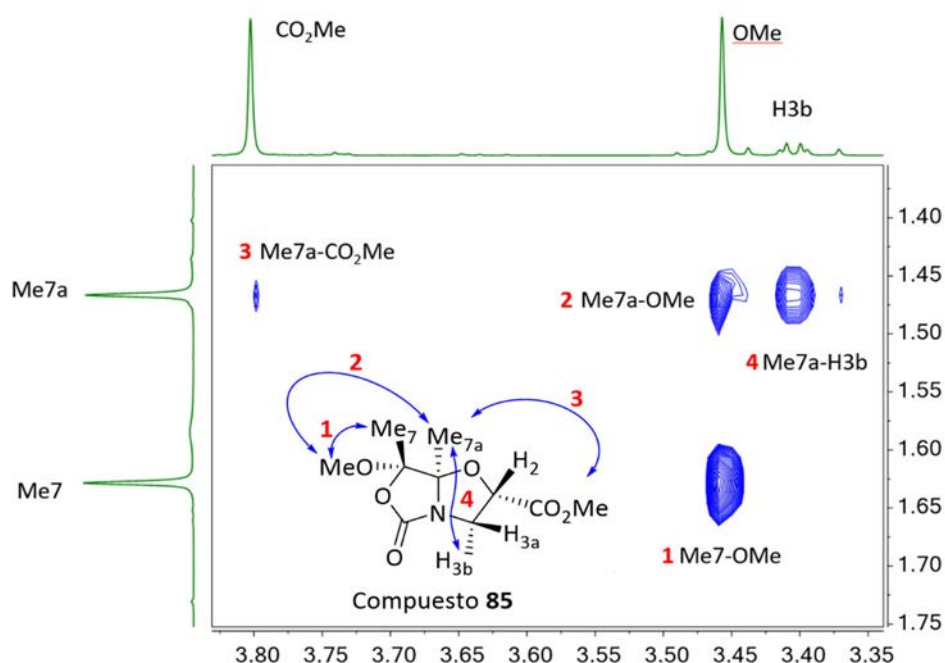
Con el objetivo de determinar la configuración de cada diastéromero, tras separarlos mediante cromatografía en columna, se realizó el estudio estructural de cada uno de ellos mediante diferentes experimentos de RMN. En concreto, se realizaron experimentos 2D-NOESY a cada diastéromero, logrando de esta manera dilucidar la configuración absoluta de cada uno de ellos.

En el caso del diastéromero mayoritario (**84**) se observa un pico de cruce entre el metilo puente (Me<sub>7a</sub>) y los protones H<sub>2</sub> y H<sub>3a</sub>, así como con el grupo metóxido (OMe), confirmando que este diastéromero presenta una configuración (7R, 7aS, 2S) (**Figura 6.5**).



**Figura 6.5.** Experimento NOESY para el compuesto **84** realizado en un equipo de 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> y a 298 K.

Por otro lado, para el caso del diastereómero **85** se observan picos de cruce entre el metilo puente (Me<sub>7a</sub>), el grupo metóxido (MeO) y el grupo éster metílico (CO<sub>2</sub>Me). Este hecho confirma que, en esta ocasión, la configuración es (7*S*, 7*aR*, 2*S*) (**Figura 6.6**).



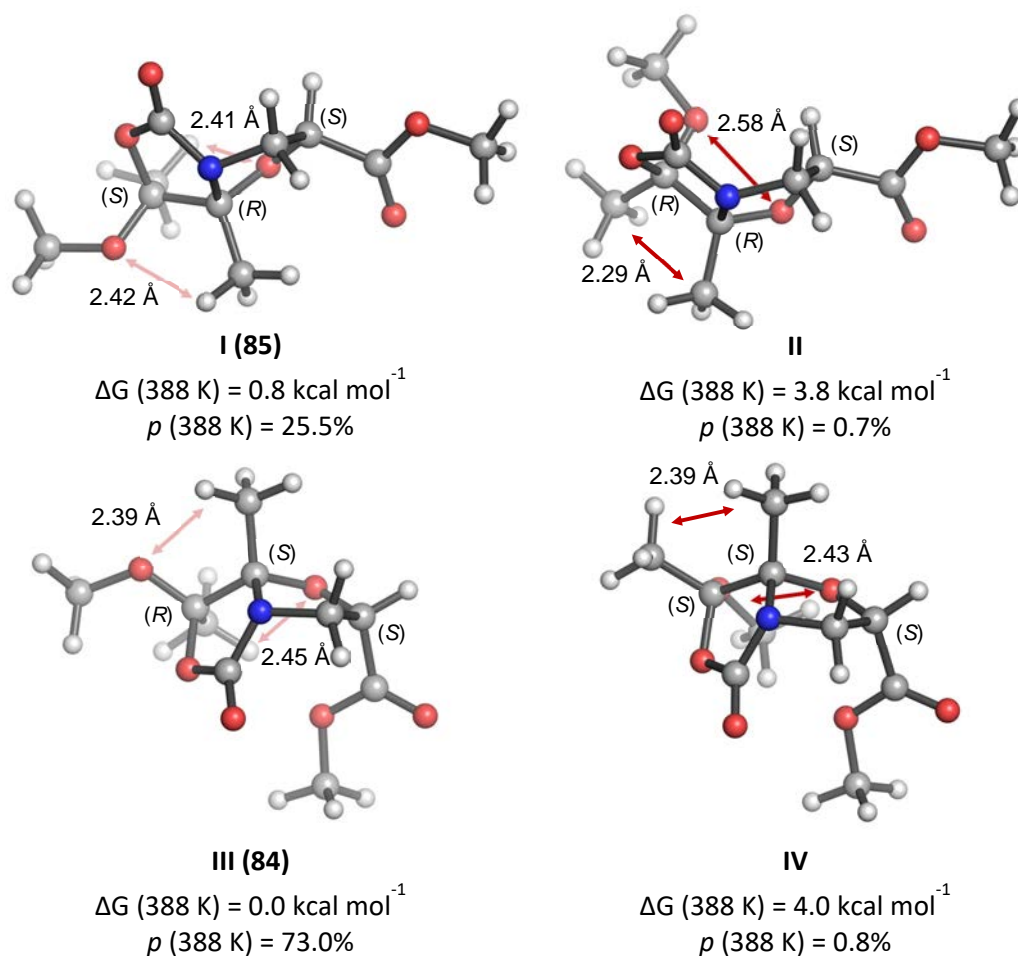
**Figura 6.6.** Experimento NOESY para el compuesto **85** realizado en un equipo de 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> y a 298 K.

### 6.2.1. Mecanismo de formación de los N,O-acetales bicíclicos derivados de isoserina.

El mecanismo propuesto para esta reacción es similar al propuesto anteriormente para la formación controlada termodinámicamente de los acetales bicíclicos derivados de serina (**Figura 6.2**). De nuevo, transcurre, mediante catálisis ácida, con la formación de un N,O-acetal cíclico de 5 miembros seguida de la formación de un O,O-acetal guiado por la salida del grupo *terc*-butilo procedente del grupo protector *Boc*.

Con el fin de explicar los resultados obtenidos experimentalmente, se evaluó la estabilidad térmica de todos los posibles estereoisómeros del biciclo mediante cálculos de mecánica cuántica. De este modo, fueron optimizados los 4 posibles diastéromeros del biciclo en tolueno y sus poblaciones (*p*) se estimaron a partir de las energías libres de Gibbs relativas ( $\Delta G$ ) de las estructuras de mínima energía (**Figura 6.7**).





**Figura 6.7.** Estructuras de energía mínima de los cuatro posibles diastereómeros (I-IV). Las flechas rojas oscuras y claras indican alto o bajo impedimento estérico respectivamente.

Todas las estructuras calculadas muestran una alta piramidalización del nitrógeno puente, debida a las restricciones conformacionales impuestas por la estructura bicíclica. De este modo, las estructuras III y I, correspondientes a los compuestos 84 y 85 respectivamente, son 4-5 kcal mol<sup>-1</sup> más estables que las estructuras II y IV, debido a que las interacciones estéricas entre el grupo OMe y el oxígeno *N,O*-acetálico (O1), así como entre el Me<sub>7</sub> y el Me<sub>7a</sub> son menores. Sin embargo, la estructura III (compuesto 84) es solo 0.8 kcal mol<sup>-1</sup> más estable que la estructura I (compuesto 85) reflejando de este modo una estabilidad térmica muy similar a la observada experimentalmente. De hecho, la distribución de Boltzmann calculada a partir de las energías libres de todos los conformeros de los diastereómeros a la temperatura de la reacción experimental (115 °C), predice una ratio entre los compuestos 84 y 85 de 7:3, lo cual concuerda con la relación obtenida experimentalmente. Esta similitud entre las energías de ambos isómeros se debe a la gran similitud entre ambas estructuras tridimensionales, cuya mayor diferencia reside en la presentación del grupo éster respecto al esqueleto bicíclico.

Por otro lado, también se investigó computacionalmente la formación de los enocarbamatos **86**, mediante un proceso de eliminación catalizado por ácido. De esta manera, se propuso la ruptura del enlace entre los átomos O1 y C7a y la formación del catión enamonio tras la protonación del oxígeno O1 (p.e. mediante una reacción de retro-Mannich), seguida de la desprotonación del grupo metilo adyacente a dicho carbocatión (Figura 6.8).

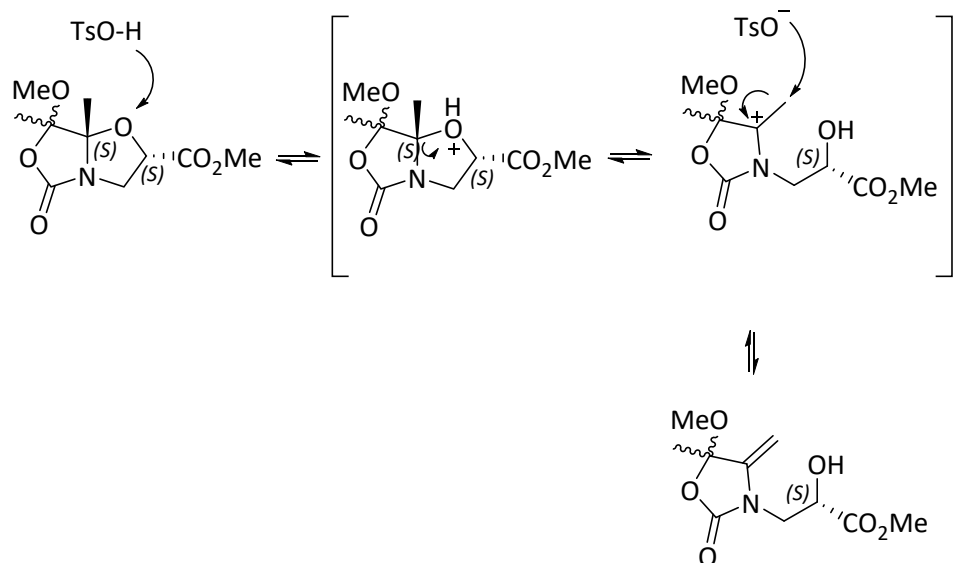
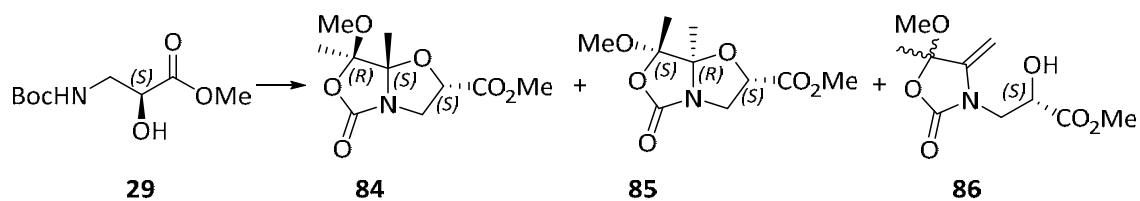


Figura 6.8. Mecanismo propuesto para la formación de los enocarbamatos **86**.

### 6.2.2. Optimización de las condiciones de reacción.

Con el fin de aumentar el porcentaje del diasterómero mayoritario y reducir la formación de los enocarbamatos no deseados, se modificaron diferentes parámetros de reacción como el disolvente, la temperatura, el tiempo o el tipo y número de equivalentes de catalizador empleado (Tabla 6.1).



**Tabla 6.1.** Optimización de la formación de *N,O*-acetales bicíclicos derivados de isoserina.

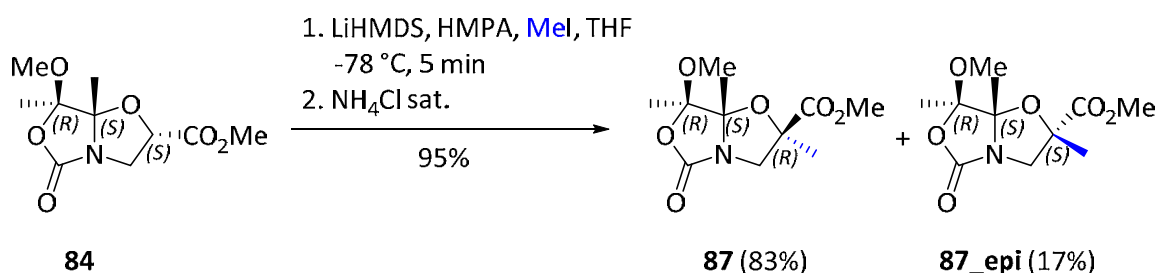
Disolvente	T (°C)	t (h)	Catalizador	Eq. Cat.	84 (%)	85 (%)	86 (%)	84+85 (%)	84/85
Tolueno	115	4	TsOH·H <sub>2</sub> O	0.1	35	16	34	51	69/31
Tolueno	115	24	TsOH·H <sub>2</sub> O	0.1	41	23	27	64	64/36
Tolueno	115	24	TFA	0.1	0	0	0	0	
Tolueno	115	1	TsOH·H <sub>2</sub> O	0.5	52	35	13	87	60/40
Tolueno	115	1	TsOH·H <sub>2</sub> O	0.05	34	19	23	53	64/36
Tolueno	115	1	CSA·H <sub>2</sub> O	0.2	55	33	12	88	63/37
Tolueno	115	1	CSA·H <sub>2</sub> O	0.1	41	16	29	57	72/28
Tolueno	115	0.5	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.2	51	34	15	85	60/40
Tolueno	80	1	TsOH·H <sub>2</sub> O	0.2	53	33	14	86	42/38
Tolueno	80	1	CSA·H <sub>2</sub> O	0.2	55	32	13	87	63/37
Tolueno	80	1	CSA·H <sub>2</sub> O	0.1	42	15	29	57	74/26
Tolueno	80	1	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	0.2	32	30	38	62	52/48
Tolueno	80	1	AcOH	0.2	0	0	0	0	
Tolueno	80	1	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.2	36	6	29	42	86/14
Tolueno	80	0.5	TsOH·H <sub>2</sub> O	0.2	39	16	19	55	71/29
Tolueno	50	1	TsOH·H <sub>2</sub> O	0.2	46	12	25	58	79/21
Tolueno	25	24	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	0.2	0	0	0	0	
Tolueno	25	24	CSA·H <sub>2</sub> O	0.2	0	0	0	0	
Tolueno seco	80	1	TsOH·H <sub>2</sub> O	0.2	45	26	29	71	63/37
Ciclohexano	85	24	TsOH·H <sub>2</sub> O	0.1	0	0	0	0	
Metanol	70	24	TsOH·H <sub>2</sub> O	0.1	0	0	0	0	
Xileno	150	1	TsOH·H <sub>2</sub> O	0.2	3.1	2.4	0.05	5.5	56/44
Xileno	150	0.5	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.2	0.5	0	0.5	0.5	100/0
Xileno	150	15 min	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.2	40	28	32	68	59/41
Xileno	150°C	5 min	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1	60	31	9	91	66/34
Xileno	125	1	TsOH·H <sub>2</sub> O	0.2	1.1	0.75	0.15	1.85	59/41
Xileno	125	45 min	TsOH·H <sub>2</sub> O	0.5	26	20	15	46	57/43
Xileno	125	0.5	TsOH·H <sub>2</sub> O	1	49	13	38	62	79/21

Tras evaluar las diferentes condiciones y calcular la proporción de cada uno de los productos mediante análisis de las mezclas de reacción por RMN, se observó que la mayor proporción del diastereómero deseado se logra empleando xileno a reflujo y un equivalente de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  como catalizador (60% del compuesto **84**). Sin embargo, todas estas condiciones se probaron a pequeña escala (<1 mmol de la isoserina **29**). Cuando se realizó el escalado de la reacción, partiendo de 13.7 mmol del aminoácido **29**, se observó que el rendimiento obtenido de **84** disminuía cuando la reacción se realizaba empleando xileno como disolvente. Sin embargo, este problema no se produce al emplear tolueno, por lo que para la síntesis a escala de gramos se seleccionaron otras condiciones diferentes. De este modo, se realizó la reacción en tolueno a 80 °C empleando 0.2 equivalentes de ácido canfosulfónico (CSA) como catalizador, obteniendo 1.78 g del biciclo **84** (53 %) y 1.07 g del biciclo **85** (32%).

### 6.3. ALQUILACIÓN DIASTEREOSELECTIVA DE *N,O*-ACETALES BICÍCLICOS DERIVADOS DE ISOSERINA.

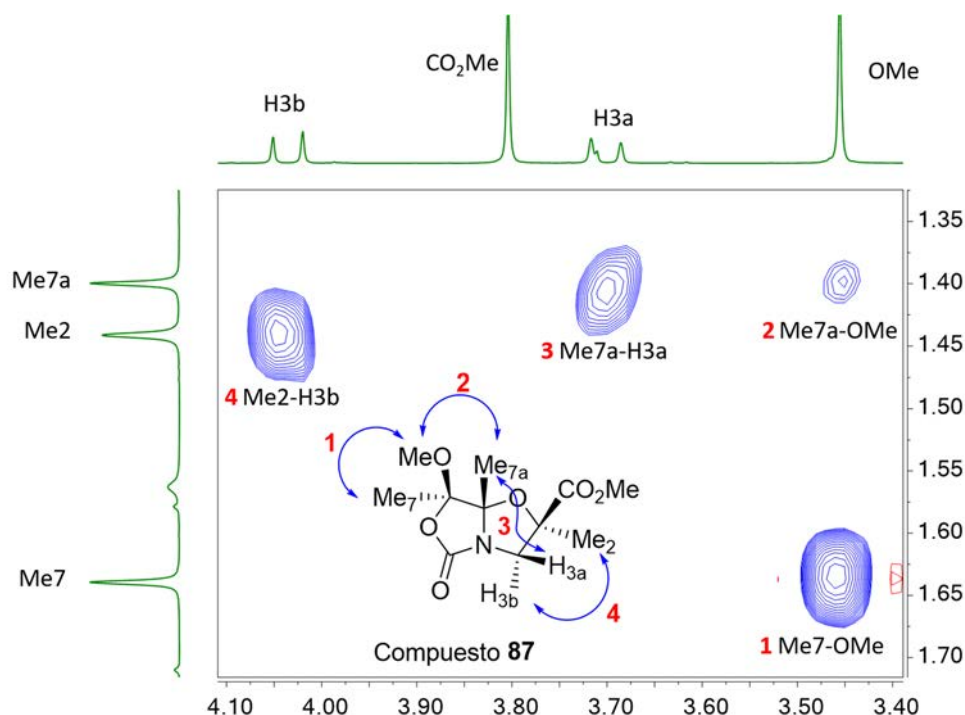
Una vez optimizado el proceso de formación de los *N,O*-acetales bicíclicos derivados de isoserina, se abordó el estudio de alquilación con diferentes electrófilos sobre ambos diastéromeros. Para ello, se ensayaron en primer lugar, las mismas condiciones de reacción que han sido empleadas por el grupo de investigación de Química Biológica de la UR en los procesos de alquilación de los derivados de serina.<sup>5</sup>

De esta manera, se hizo reaccionar el diastéromero mayoritario **84** con yoduro de metilo en THF seco, bajo condiciones de atmósfera inerte y en presencia de LiHMDS como base y HMPA como aditivo. Tras el correspondiente tratamiento de reacción, se obtuvo el derivado metilado **87** con un buen rendimiento (95%) y mezcla de diastéromeros (5:1) (**Figura 6.9**).



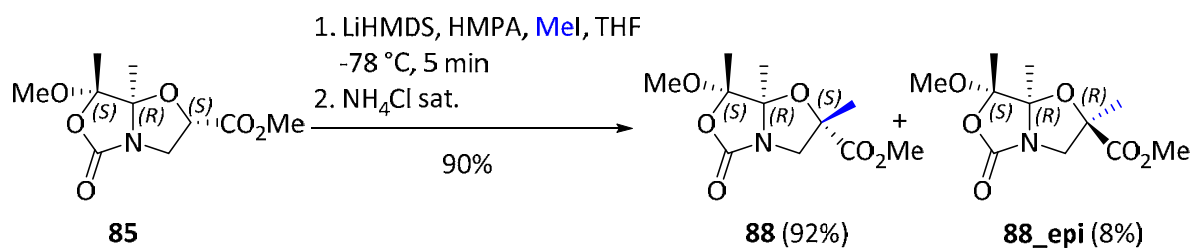
**Figura 6.9.** Metilación del biciclo **84**.

La configuración absoluta del compuesto **87** fue determinada mediante un experimento de 2D-NOESY. Se observan picos de cruce del grupo Me<sub>7a</sub> con el protón H<sub>3a</sub> y el grupo metóxido (OMe), así como picos de cruce entre el Me<sub>2</sub> y el H<sub>3b</sub> y entre el Me<sub>7</sub> y el OMe, lo que confirma que la configuración del compuesto **87** es (*2R*, *7R*, *7aS*) (**Figura 6.10**).



**Figura 6.10.** Experimento NOESY para el compuesto **88** realizado en un equipo de 400 MHz en  $CDCl_3$  y a 298 K.

Con las mismas condiciones, se realizó la reacción de metilación sobre el diastereómero **85**. De manera análoga, se obtuvo el compuesto metilado **88** con un buen rendimiento (90%) y con una ligera mejora en cuanto a la diastereoselectividad (92/8) (**Figura 6.11**).



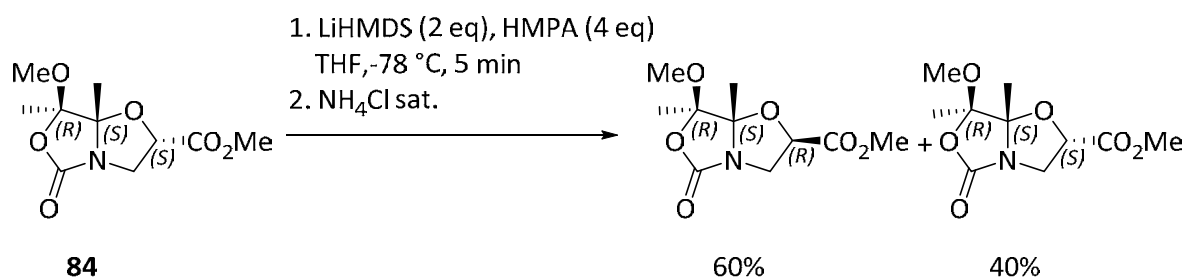
**Figura 6.11.** Metilación del biciclo **85**.

El análisis del compuesto **88** mostró un patrón de los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  idéntico al compuesto **87**. Sin embargo, el ángulo de rotación específica resultó ser contrario, lo que confirmó la configuración (2*S*, 7*S*, 7*aR*) del nuevo producto, que es, por tanto, enantiómero de **87**. Este resultado indica que, en este caso, la metilación se produce con retención de configuración en el carbono C2.

### 6.3.1. Influencia de la base en las reacciones de alquilación.

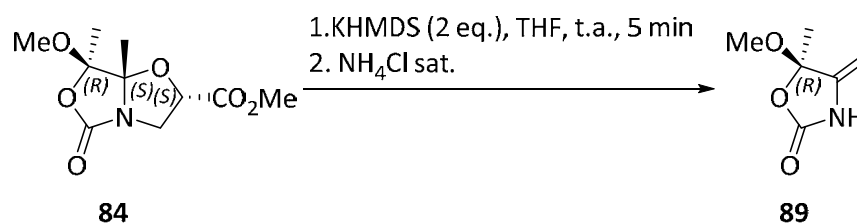
Con el fin de estudiar la diastereoselectividad de la reacción, se realizaron varias pruebas sobre el comportamiento ácido-base de los sustratos de partida. Para ello, se hizo reaccionar el biciclo **84** con diferentes bases, en las mismas condiciones que para la reacción de metilación, en ausencia de agente alquilante pero añadiendo  $\text{NH}_4\text{Cl}$  como agente protonante.

En primer lugar, se repitieron las mismas condiciones que habían resultado exitosas en el proceso de alquilación probado. De esta manera se observó una racemización parcial del carbono C2. A pesar del pequeño tamaño del electrófilo ( $\text{H}^+$ ), se observa como producto mayoritario el isómero de inversión de configuración (**Figura 6.12**).



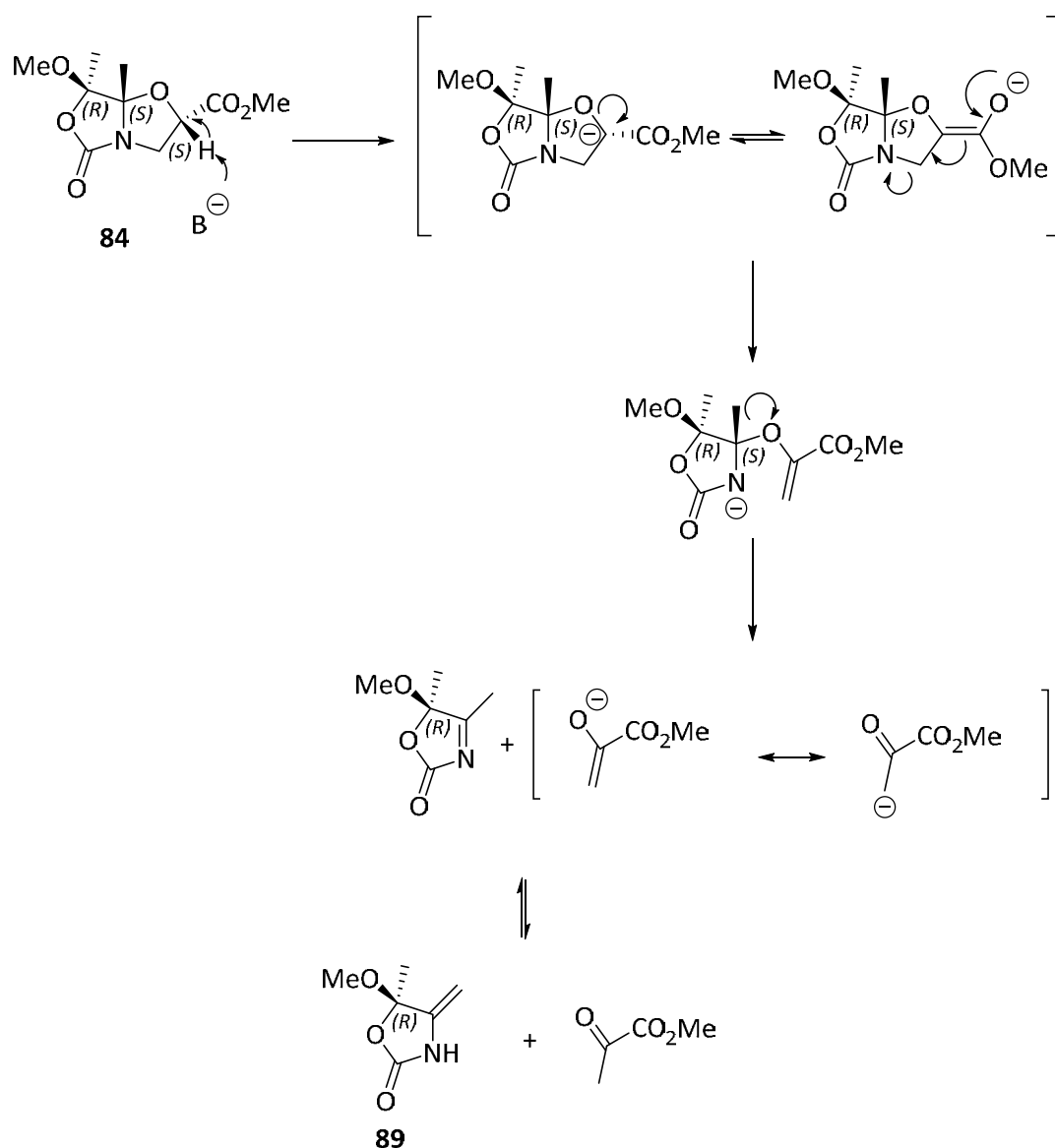
**Figura 6.12.** Evaluación de la reactividad ácido-base con las condiciones iniciales.

Posteriormente, se empleó otra base (KHMDs) para así evaluar el efecto que ejerce el tipo de base en la reacción. En esta ocasión se observa una mezcla compleja de compuestos. Al llevar la reacción a temperatura ambiente, se observó un único producto, un enocarbamato quiral distinto al obtenido en la reacción de formación del biciclo (**Figura 6.13**).



**Figura 6.13.** Formación del enocarbamato **89**.

El mecanismo propuesto para dicha reacción consiste en una reacción retro-*N*-Michael inducida por la presencia de la base, seguida de una reacción de tipo retro-Mannich (**Figura 6.14**).



**Figura 6.14.** Mecanismo propuesto para la reacción de formación del enocarbamato quiral **89**.

### 6.3.2. Estudio teórico de la estereoquímica de la reacción de alquilación.

Se realizó un estudio teórico mediante cálculos de mecánica cuántica para estudiar el curso estereoquímico de la reacción de alquilación y el origen de la inversión de configuración en la alquilación del diastereómero **84** y retención de configuración en la del diastereómero **85**. Para ello, en la aproximación computacional se empleó bromometano en THF como agente alquilante (**Figura 6.15** y **Figura 6.18**).



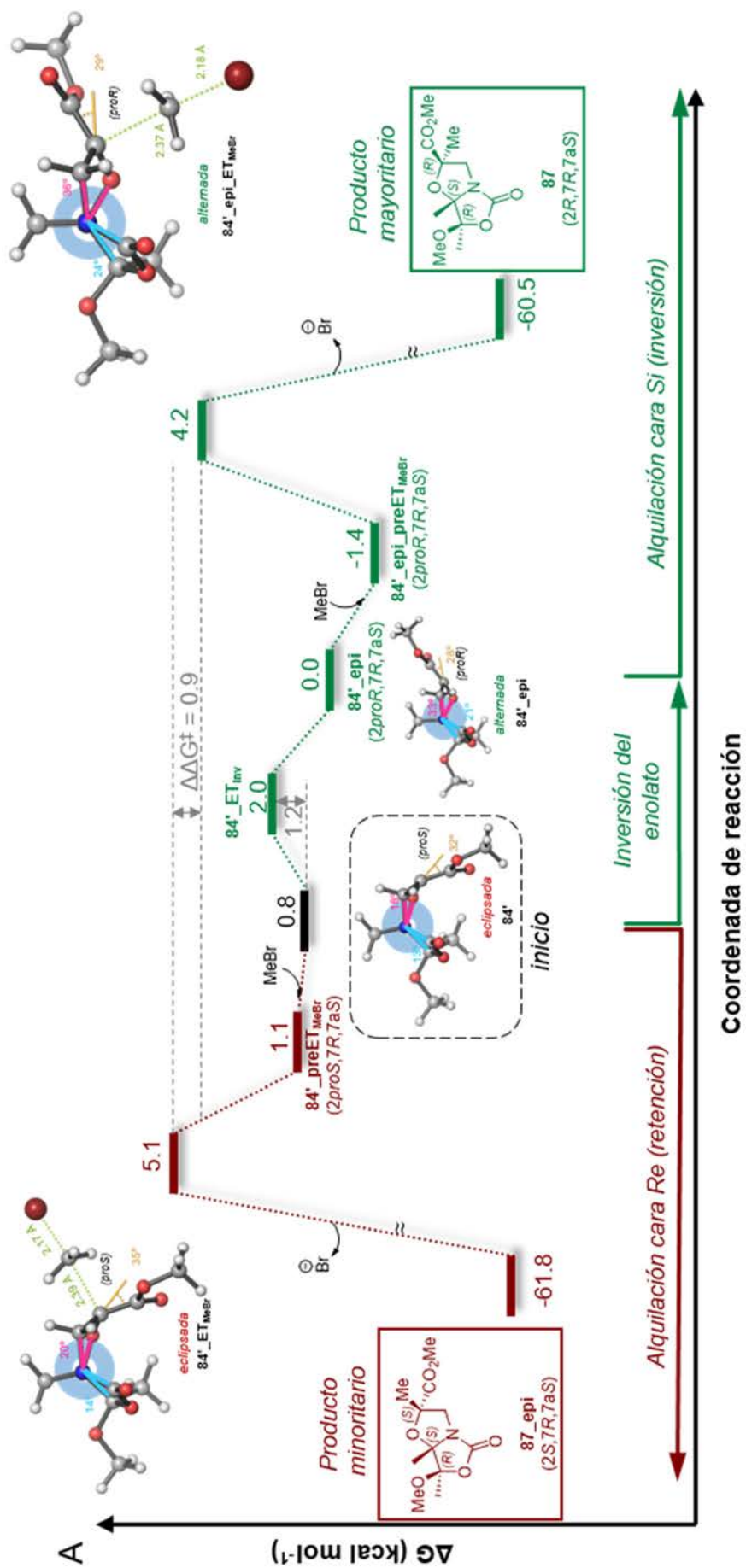


Figura 6.15. Estudio computacional de la alquilación del compuesto bicyclico **84**.

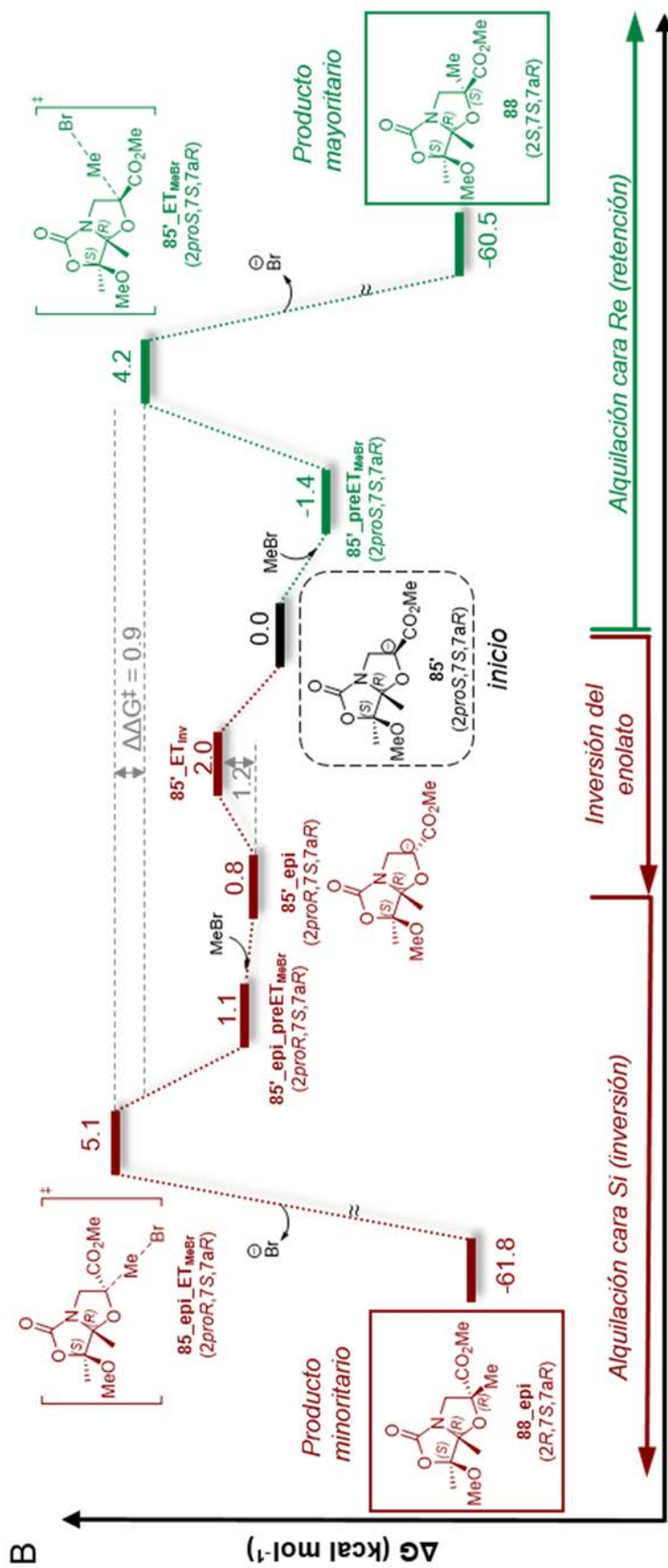
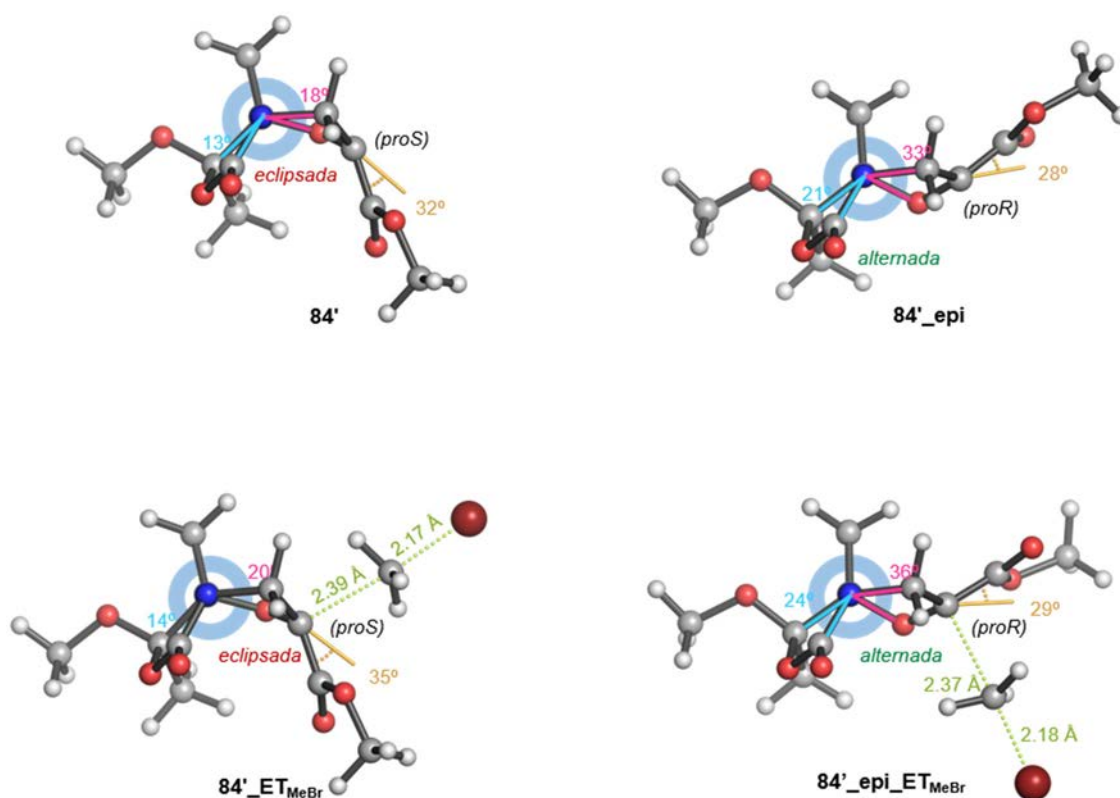


Figura 6.16. Estudio computacional de la alquilación del compuesto bicíclico **85**.

Al igual que lo observado en los enolatos bicíclicos derivados de serina,<sup>5</sup> el enolato **84'** muestra un notable carácter piramidalizado atendiendo a los valores del ángulo entre el enlace C2–CO<sub>2</sub>Me y el plano O1–C2–C3 ( $\alpha = 32^\circ$ ). Este hecho provoca normalmente la retención de configuración del centro estereogénico en la reacción de alquilación, por lo que parece razonable pensar que, en este caso, el enolato debe invertirse antes de la alquilación. De hecho, el enolato invertido **84'\_epi**, el cual también muestra un carácter altamente piramidalizado ( $\alpha = 29^\circ$ ), muestra una estabilidad ligeramente mayor ( $\Delta G = -0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) que **84'** debido a la relajación de la tensión torsional del esqueleto bicíclico en la desprontación. Las proyecciones de Newman desde el enlace N4–C7a, revelan que ambos anillos están más eclipsados en **84'** que en **84'\_epi**, reflejado en menores ángulos diedros (**Figura 6.17**). Por otro lado, la barrera de activación calculada para la inversión del enolato **84'** (**84'\_ET<sub>inv</sub>**) es de  $1.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ , lo que indica una interconversión muy rápida entre ambos enolatos. Además, las geometrías de mínima energía de los estados de transición (TS) de la alquilación de los enolatos por las caras convexa (**84'\_ET<sub>MeBr</sub>**) y cóncava (**84'\_epi\_ET<sub>MeBr</sub>**), revelan una elevada piramidalización en ambos casos ( $\alpha = 34^\circ$  y  $29^\circ$ , respectivamente). Considerando la rápida interconversión entre los enolatos **84'** y **84'\_epi**, así como la formación irreversible de los productos, se puede aplicar el principio de Curtin-Hammett. En este contexto, la diferencia entre las energías de los estados de transición ( $\Delta\Delta G^\ddagger = 0.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) indica una preferencia por la cara cóncava (*Si*), más impedida estéricamente (**84'\_epi\_ET<sub>MeBr</sub>**). Esta diferencia supone una relación cinética teórica de 93:7 para los productos **87** y **87\_epi**, estimada a partir de la distribución de Boltzmann de todos los estados de transición de la alquilación calculados a la temperatura de reacción experimental ( $-78^\circ\text{C}$ ), lo cual concuerda con los resultados obtenidos experimentalmente. Esta preferencia por la cara aparentemente más impedida (*Si*) puede ser también explicada por la menor tensión torsional de los átomos de cabeza de puente en la formación del enolato y su alquilación, lo cual es común en esqueletos bicíclicos de anillos de 5 miembros fusionados.<sup>5,9–11</sup>



**Figura 6.17.** Para una mayor claridad se muestran en la figura las proyecciones de Newman desde NH a C7a de las estructuras de menor energía.

Por otro lado, la desprotonación del compuesto **85** da lugar al enolato **85'** (2pro-*R*, 7*S*, 7a*S*), enantiómero del enolato **84'\_epi** (2pro-*S*, 7*R*, 7a*S*). Por lo tanto, los caminos de mínima energía calculados desde los enolatos **84'** y **85'** son equivalentes. Por ello, se puede concluir que, en esta ocasión, el enolato **85'** es más estable, produciéndose la reacción de alquilación con retención de configuración dando lugar al compuesto **88** (enantiómero de **87**), formándose **88\_epi** de manera muy minoritaria.

### 6.3.3. Optimización de la reacción de alquilación.

Con el fin de intentar aumentar el exceso diastereomérico en la reacción de metilación de los N,O-acetales bicíclicos derivados de isoserina, se modificaron distintos parámetros como el tipo y cantidad de base empleada, el disolvente, presencia o ausencia de HMPA, la temperatura y el tiempo de reacción (**Tabla 6.2**).

**Tabla 6.2.** Optimización de la metilación de *N,O*-acetales bicíclicos.

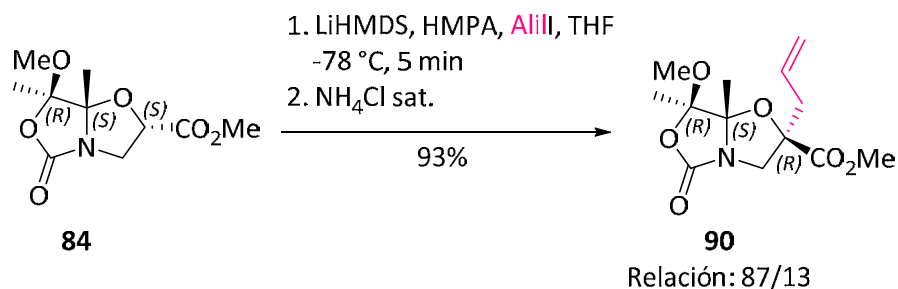
Base (eq)	Disolvente	Aditivo	Temperatura	Tiempo (min)	84/87/87_epi	Rendimiento (% 87 + 87_epi)
LiHMDS (2 eq)	THF	HMPA	-78 °C	5	-/83/17	95%
KHMDS (2 eq)	THF		-78 °C	5	40/46/14	55%
LiHMDS (2 eq)	THF		-78 °C	60	100/-/-	-
LiHMDS (2 eq)	THF		-50 °C	60	100/-/-	-
LiHMDS (2 eq)	THF	HMPA	-90 °C	15	-/88/12	95%
LiHMDS (2 eq)	THF	HMPA	-90 °C	5	-/88/12	95%
LiHMDS (2 eq)	Et <sub>2</sub> O	HMPA	-78 °C	5	21/62/17	84%
LiHMDS (1.2 eq)	THF	HMPA	-78 °C	60	65/32/3	30%

El cambio de base a KHMDS condujo a un menor rendimiento. La ausencia de HMPA hizo que la reacción no transcurriera. También se vieron reducidos los rendimientos con el cambio de disolvente y la disminución de los equivalentes de base. Solo el descenso de la temperatura a -90 °C permitió un aumento de la selectividad, aunque no muy significativo.

#### 6.3.4. Extensión de la reacción de alquilación.

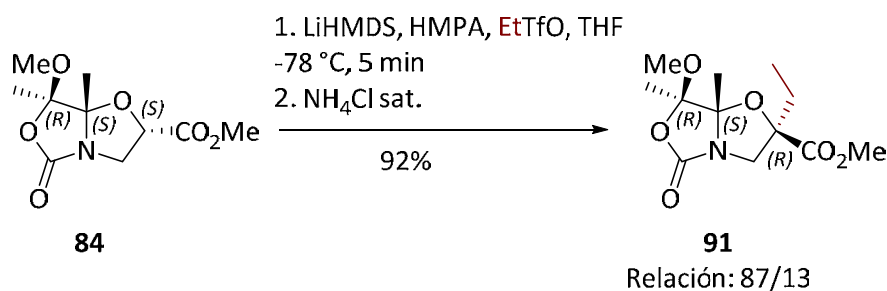
Una vez estudiada la reacción de metilación de los dos diastereómeros del *N,O*-acetal bicíclico derivado de isoserina, se realizaron otras alquilaciones sobre el biciclo **84**.

En primer lugar, se obtuvo el  $\alpha$ -alil derivado. Para ello se siguió el mismo procedimiento que para la metilación, empleando yoduro de alilo como electrófilo, obteniendo el producto **90** con similares rendimiento y exceso diastereomérico (93%, 87/13) (**Figura 6.17**).



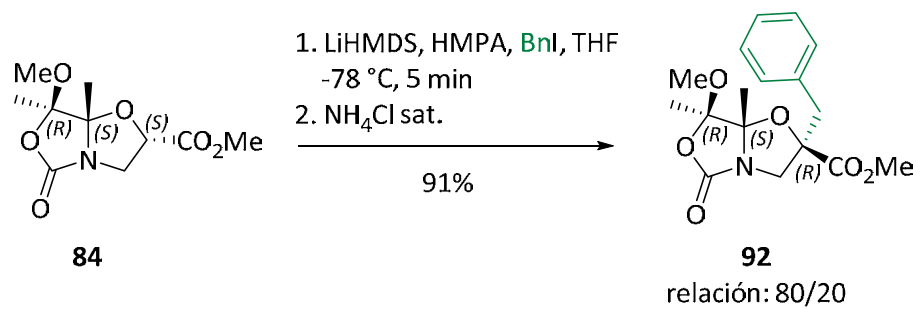
**Figura 6.17.** Reacción de formación del derivado **90**.

Por otro lado, se logró sintetizar el derivado  $\alpha$ -etilado del biciclo **84** utilizando triflato de etilo como electrófilo, obteniendo de esta manera el producto **91** con rendimiento y selectividad similares (92%, 85/15) (**Figura 6.18**). En presencia de yoduro de etilo, solo se obtiene un 14% del compuesto deseado.



**Figura 6.18.** Reacción de formación del derivado **91**.

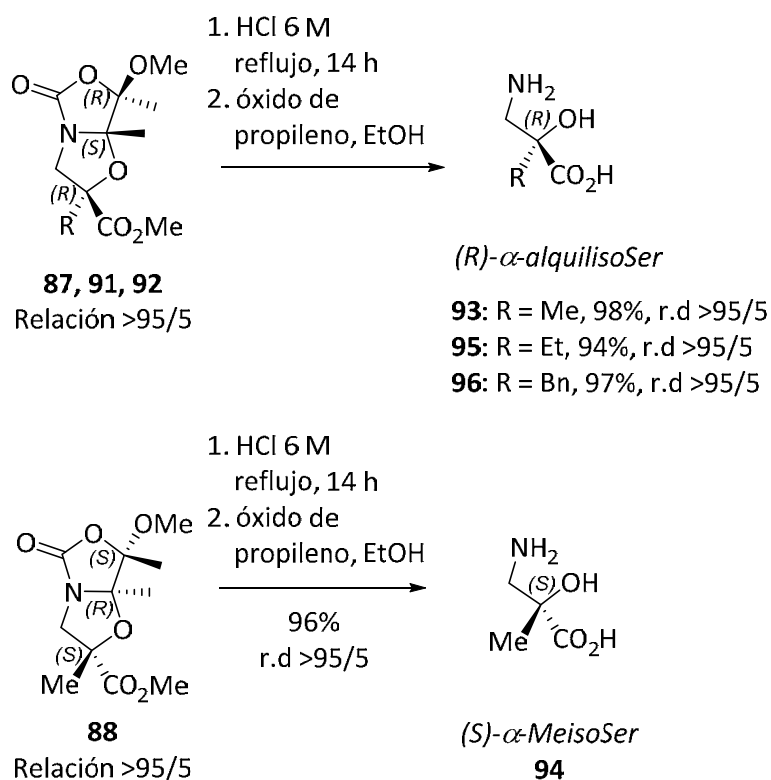
Por último, se sintetizó el derivado  $\alpha$ -bencilado. En este caso el electrófilo elegido fue el bromuro de bencilo debido a su disponibilidad comercial. Sin embargo, en esta ocasión el rendimiento fue menor que el esperado. Por lo tanto, con el fin de mejorar el rendimiento, se repitió la reacción utilizando en este caso yoduro de bencilo como electrófilo. De esta manera, se consiguió aumentar tanto en el rendimiento como en la estereoselectividad de la reacción. Así, tras el correspondiente tratamiento de la reacción se obtuvo el compuesto **92** con rendimiento y selectividad similares (91 %, 80/20) (**Figura 6.19**).



**Figura 6.19.** Reacción de obtención del derivado **92**.

#### 6.4. SÍNTESIS DE $\alpha$ -ALQUILISOSERINAS.

Con el objetivo de obtener una pequeña librería de isoserinas alquiladas en la posición  $\alpha$ , se llevó a cabo la hidrólisis en condiciones ácidas de los derivados alquilados de los N,O-acetales bicíclicos. Para ello, se trataron los productos **87**, **88**, **91** y **92** con HCl acuoso 6 M, obteniendo de esa manera los aminoácidos **93** (98%), **94** (96%), **95** (94%) y **96** (97%) con buenos rendimientos (**Figura 6.20**).



**Figura 6.20.** Síntesis de  $\alpha$ -alquilisoserinas.

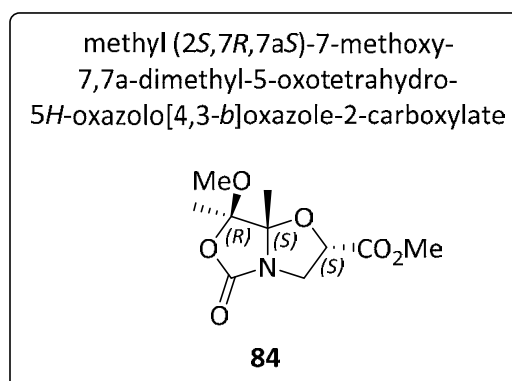
Los datos experimentales ( $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN, rotación óptica) obtenidos para (*R*)- y (*S*)- $\alpha$ -metilisoserina (**93** y **94**), así como para las otras  $\alpha$ -alquilisoserinas obtenidas (**95** y **96**) concuerdan con los encontrados en la bibliografía.<sup>12,13</sup> Este hecho confirma la configuración absoluta de los compuestos de alquilación y refrenda el mecanismo propuesto para la reacción, lo cual valida esta ruta como una alternativa para la obtención de  $\alpha$ -alquilisoserinas enantioméricamente puras.



## 6.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL.

### Distereoselective formation of bicyclic *N,O*-acetals **84** and **84**

In a round-bottom flask, (*S*)-*N*-Boc-isoserine methyl ester **29** (3 g, 13.7 mmol) was solved in toluene (60 mL). Then, TMB (4.97 g, 27.4 mmol) and CSA·H<sub>2</sub>O (693 mg, 2.74 mmol) were added. The solution was stirred under reflux for 1 h, until the starting materials disappeared. The reaction mixture was cooled down to room temperature, diluted with diethyl ether (150 ml) and quenched with an aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (150 mL). The aqueous phase was extracted with diethyl ether (2 x 150 mL) and the organic layers were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed and the crude product was purified by column chromatography (puriFlash®) using gradient of hexane/EtOAc (97.7:2.3 → 62:38) as eluent system to give **84** (1.78 g, 53 %) and **85** (1.07 g, 32%) as two yellow oils.

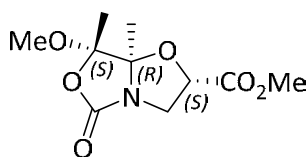


$[\alpha]_D^{25} = -127.3$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>6</sub>: 246.0972; Found 246.0973.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 4.56 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 4.23 (dd, *J* = 12.7, 2.7 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 3.75 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.66 (dd, *J* = 12.7, 8.6 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 3.48 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 171.2 (CO<sub>2</sub>Me), 160.1 (C<sup>5</sup>), 107.8 (C<sup>7</sup>), 102.7 (C<sup>7a</sup>), 73.3 (C<sup>2</sup>), 52.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.1 (OCH<sub>3</sub>), 49.6 (C<sup>3</sup>), 18.3 (CH<sub>3</sub>), 15.9 (CH<sub>3</sub>).

methyl (2*S*,7*S*,7*aR*)-7-methoxy-7,7*a*-dimethyl-5-oxotetrahydro-5*H*-oxazolo[4,3-*b*]oxazole-2-carboxylate

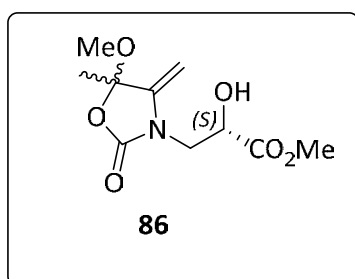


**85**

$[\alpha]_D^{25} = -27.6$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>6</sub>: 246.0972; Found 246.0966.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 4.37-4.44 (m, 2H, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>), 3.8 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.46 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.36-3.44 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 1.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 170.9 (CO<sub>2</sub>Me), 160.4 (C<sup>5</sup>), 107.7 (C<sup>7</sup>), 102.4 (C<sup>7a</sup>), 73.3 (C<sup>2</sup>), 52.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.1 (OCH<sub>3</sub>), 49.0 (C<sup>3</sup>), 18.0 (CH<sub>3</sub>), 15.7 (CH<sub>3</sub>).



**86**

**86a.** HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>6</sub>: 268.0792; Found 268.0803.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 4.56 (dd, 1H, *J* = 8.22, 3.12, CH<sub>2</sub>=C), 4.44-4.52 (m, 1H, H<sup>2</sup>), 4.39 (t, 1H, *J* = 3.12, CH<sub>2</sub>=C), 3.74-3.92 (m, 5H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 2H<sup>3</sup>), 3.26 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.36-3.44 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 1.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 173.0 (CO<sub>2</sub>Me), 154.8 (C<sup>5</sup>), 143.8 (CH<sub>2</sub>=C), 106.1 (C<sup>7</sup>), 84.8 (CH<sub>2</sub>=C), 67.8 (C<sup>2</sup>), 53.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.7 (OCH<sub>3</sub>), 44.7 (C<sup>3</sup>), 26.0 (CH<sub>3</sub>).

**86b.** HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>6</sub>: 268.0792; Found 268.0803.

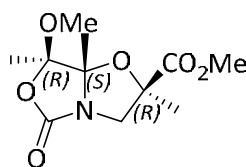
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 4.56 (dd, 1H, *J* = 8.22, 3.12, CH<sub>2</sub>=C), 4.44-4.52 (m, 1H, H<sup>2</sup>), 4.39 (t, 1H, *J* = 3.12, CH<sub>2</sub>=C), 3.74-3.92 (m, 5H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 2H<sup>3</sup>), 3.26 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.36-3.44 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 1.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 173.0

(CO<sub>2</sub>Me), 154.7 (C<sup>5</sup>), 143.7 (CH<sub>2</sub>=C), 106.0 (C<sup>7</sup>), 84.6 (CH<sub>2</sub>=C), 67.8 (C<sup>2</sup>), 53.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.6 (OCH<sub>3</sub>), 44.7 (C<sup>3</sup>), 26.0 (CH<sub>3</sub>).

### General Procedure for Diastereoselective Alkylation of bicyclic *N,O*-acetals.

In a Schlenk flask, the corresponding bicyclic *N,O*-acetal (**84** or **85**) (100 mg, 0.4 mmol) was dissolved in dry THF (10 mL) under inert atmosphere conditions. Then, HMPA (285 μL, 1.65 mmol) was added and the mixture was cooled to -78 °C. Next, the alkylating agent (75 μL, 1.25 mmol) was charged and LiHMDS (815 μL, 0.8 mmol) was added dropwise. After 5 min, the reaction was quenched with an aqueous saturated NH<sub>4</sub>Cl solution (10 mL) and warmed up to room temperature. The mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (25 mL), and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 25 mL). The combined organic phases were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was evaporated. The crude reaction corresponds to a mixture of both diastereoisomers, which were subjected to a purification by column chromatography to obtain the major product as a colorless oil.

methyl (2*R*,7*R*,7*aS*)-7-methoxy-2,7,7*a*-trimethyl-  
5-oxotetrahydro-5*H*-  
oxazolo[4,3-*b*]oxazole-2-carboxylate



**87**

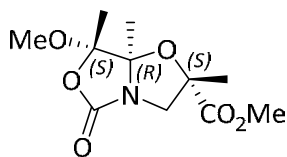
Yield of the alkylation of compound **84** with MeI was 95% with a diastereoselectivity of 83/17. After column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/toluene/EtOAc 8:1.75:0.25), compound **87** was obtained in an 86% yield (89 mg).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -118.2$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>6</sub>: 260.1129; Found 260.1131.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 4.04 (d, 1H, *J* = 12.5 Hz, H<sup>3</sup>), 3.80 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.70 (d, 1H, *J* = 12.5 Hz, H<sup>3</sup>), 3.46 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 173.1 (CO<sub>2</sub>Me), 160.9 (C<sup>5</sup>), 107.5 (C<sup>7</sup>), 102.6 (C<sup>7a</sup>), 81.5 (C<sup>2</sup>), 54.4 (C<sup>3</sup>), 52.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.1 (OCH<sub>3</sub>), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>), 16.0 (CH<sub>3</sub>).

methyl (2*S*,7*S*,7*aR*)-7-methoxy-2,7,7*a*-trimethyl-5-oxotetrahydro-5*H*-oxazolo[4,3-*b*]oxazole-2-carboxylate



**88**

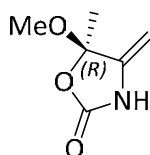
Yield of the alkylation of compound **85** with MeI was 94% with a diastereoselectivity of 92/8. After column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/toluene/EtOAc 8:1.75:0.25), compound **88** was obtained in an 86% yield (87 mg).

$[\alpha]_D^{25} = +97.9$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>6</sub>: 260.1129; Found 260.1131.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 4.04 (d, 1H, *J* = 12.5 Hz, H<sup>3</sup>), 3.80 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.70 (d, 1H, *J* = 12.5 Hz, H<sup>3</sup>), 3.46 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 173.1 (CO<sub>2</sub>Me), 160.9 (C<sup>5</sup>), 107.5 (C<sup>7</sup>), 102.6 (C<sup>7a</sup>), 81.5 (C<sup>2</sup>), 54.4 (C<sup>3</sup>), 52.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.1 (OCH<sub>3</sub>), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>), 16.0 (CH<sub>3</sub>).

(*R*)-5-methoxy-5-methyl-4-methyleneoxazolidin-2-one



**89**

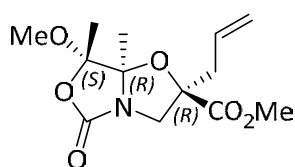
In a schlenk, bicyclic compound **84** (20 mg, 0.08 mmol) was solved in dry THF (2 mL) under an inert atmosphere. Next, KHMDS (163 μL, 0.16 mmol) was added dropwise. After stirring for 5 min, the reaction was quenched with an aqueous saturated NH<sub>4</sub>Cl solution (2 mL). The mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (5 mL), and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 5 mL). The combined organic phases were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was evaporated to give the final enamide product **89** as a colorless oil (97%).

$[\alpha]_D^{25} = -8.3$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_6$ : 144.0655; Found 144.0653.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.68 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.31 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.32 (d, 1 H,  $J = 2.6$  Hz, CH), 4.04 (d, 1 H,  $J = 2.57$ , CH).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 50.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 85.9 ( $\text{HC}=\text{C}$ ), 108.0 ( $\text{C}=\text{CN}$ ), 141.8 (C), 155.9 ( $\text{NCO}_2$ ).

methyl (2*R*,7*S*,7*aR*)-7-methoxy-7,7a-dimethyl-5-oxo-2-vinyltetrahydro-5*H*-oxazolo[4,3-*b*]oxazole-2-carboxylate



90

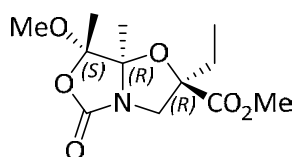
Yield of the alkylation of compound **84** (0.1 mmol) with ethyl trifluoromethanesulfonate was 92% with a diastereoselectivity of 85/15. After column chromatography ( $\text{CHCl}_3$ /toluene/ $\text{EtOAc}$  8:1.75:0.25), compound **90** was obtained in an 81% yield.

$[\alpha]_D^{25} = -82.3$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{Na}$ : 296.1105; Found 296.1105.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 4.05 (d, 1H,  $J = 12.6$  Hz,  $\text{H}^3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.71 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz,  $\text{H}^3$ ), 3.46 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.89-1.84 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.70-1.58 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.67 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 173.0 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 160.7 ( $\text{C}^5$ ), 107.3 ( $\text{C}^7$ ), 102.3 ( $\text{C}^{7a}$ ), 85.2 ( $\text{C}^2$ ), 53.0 ( $\text{C}^3$ ), 52.7 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 51.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 17.6 ( $\text{CH}_3$ ), 16.0 ( $\text{CH}_3$ ), 8.4 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).

methyl (2*R*,7*S*,7*aR*)-2-ethyl-7-methoxy-7,7a-dimethyl-5-oxotetrahydro-5*H*-oxazolo[4,3-*b*]oxazole-2-carboxylate



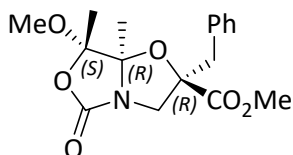
91

Yield of the alkylation of compound **84** (0.1 mmol) with ethyl trifluoromethanesulfonate was 92% with a diastereoselectivity of 85/15. After column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/toluene/EtOAc 8:1.75:0.25), compound **91** was obtained in an 81% yield (22 mg).  $[\alpha]_D^{25} = -82.3$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>Na: 296.1105; Found 296.1105.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 4.05 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, H<sup>3</sup>), 3.81 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.71 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H<sup>3</sup>), 3.46 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.89-1.84 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.70-1.58 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.88 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 173.0 (CO<sub>2</sub>Me), 160.7 (C<sup>5</sup>), 107.3 (C<sup>7</sup>), 102.3 (C<sup>7a</sup>), 85.2 (C<sup>2</sup>), 53.0 (C<sup>3</sup>), 52.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.0 (OCH<sub>3</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>3</sub>), 16.0 (CH<sub>3</sub>), 8.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

methyl (2*R*,7*S*,7*aR*)-2-benzyl-7-methoxy-7,7a-dimethyl-5-oxotetrahydro-5*H*-oxazolo[4,3-*b*]oxazole-2-carboxylate



92

Yield of the alkylation of compound **84** with benzyl iodide was 91% with a diastereoselectivity of 80/20. After column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/toluene/EtOAc 8:1.75:0.25), compound **92** was obtained in a 73% yield (101 mg).

$[\alpha]_D^{25} = -89.7$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

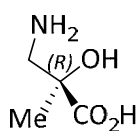
HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{17}H_{21}NO_6Na$ : 358.1261; Found 358.1276.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.27 (m, 3H,  $PhCH_2$ ), 7.12 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 2H,  $PhCH_2$ ), 4.24 (d, 1H,  $J = 12.8$  Hz,  $H^3$ ), 3.74 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 3.67 (d, 1H,  $J = 8.90$  Hz,  $H^3$ ), 3.46 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.95-3.12 (m, 2H,  $CH_2Ph$ ), 1.71 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.37 (s, 3H,  $CH_3$ ).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 172.4 ( $CO_2Me$ ), 160.7 ( $C^5$ ), 134.4, 129.8, 128.5, 127.4, (Ph), 107.2 ( $C^7$ ), 102.7 ( $C^{7a}$ ), 85.1 ( $C^2$ ), 52.7 ( $C^3$ ), 52.6 ( $CO_2CH_3$ ), 51.0 ( $OCH_3$ ), 44.6 ( $PhCH_2$ ), 17.5 ( $CH_3$ ), 16.0 ( $CH_3$ ).

### General Procedure for Hydrolysis of Alkylated bicyclic *N,O*-acetals.

The corresponding alkylated compound (0.4 mmol of **87**, **88**, **90-92**) was charged in a round-bottom flask with an aqueous 6 M solution of HCl (5 mL). The mixture was stirred for 14 h under reflux. The solvent was evaporated, the residue was dissolved in water (10 mL) and extracted with EtOAc (10 mL). The aqueous phase was evaporated, and the amino acid hydrochloride salt was obtained and treated with ethanol/propylene oxide (3:1, 4 mL) to give the free amino acid as a white solid.

(*R*)-3-amino-2-hydroxy-2-methylpropanoic acid



**93**

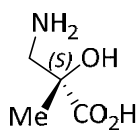
Yield 98% (46 mg).

$[\alpha]_D^{25} = -7.2$  (c 1.00,  $H_2O$ ).

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd for  $C_4H_{10}NO_3$ : 120.0655; Found 120.0659.

$^1H$  NMR ( $D_2O$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.36 (d, 1H,  $J = 13.2$  Hz,  $H^B$ ), 3.26 (d, 1H,  $J = 13.2$  Hz,  $H^B$ ), 1.54 (s, 3H,  $CH_3$ ).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR ( $D_2O$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 176.3 ( $CO_2H$ ), 59.5 ( $C^\alpha$ ), 45.7 ( $C^B$ ), 22.6 ( $CH_3$ ).

(S)-3-amino-2-hydroxy-2-methylpropanoic acid

**94**

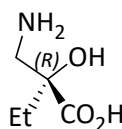
Yield 96% (22 mg, from 0.2 mmol of **88**).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +6.8$  (c 1.00, H<sub>2</sub>O).

HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>: 120.0655; Found 120.0659.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.36 (d, 1H,  $J = 13.2$  Hz, H <sup>$\beta$</sup> ), 3.26 (d, 1H,  $J = 13.2$  Hz, H <sup>$\beta$</sup> ), 1.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (D<sub>2</sub>O, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 176.3 (CO<sub>2</sub>H), 59.5 (C <sup>$\alpha$</sup> ), 45.7 (C <sup>$\beta$</sup> ), 22.6 (CH<sub>3</sub>).

(R)-2-(aminomethyl)-2-hydroxybutanoic acid

**95**

Yield 94% (23 mg, from 0.2 mmol of **90**).

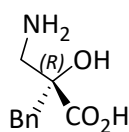
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -18.0$  (c 1.00, H<sub>2</sub>O).

HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>: 134.0812; Found 134.0816.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.30 (d, 1H,  $J = 13.3$  Hz, H <sup>$\beta$</sup> ), 3.05 (d, 1H,  $J = 13.3$  Hz, H <sup>$\beta$</sup> ), 1.83–1.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.81 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (D<sub>2</sub>O, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 176.0 (CO<sub>2</sub>H), 75.7 (C <sup>$\alpha$</sup> ), 45.4 (C <sup>$\beta$</sup> ), 29.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).



(*R*)-3-amino-2-benzyl-2-hydroxypropanoic acid



**96**

Yield 97% (141 mg from 0.75 mmol of **91**).

$[\alpha]_D^{25} = -24.2$  (c 1.00, H<sub>2</sub>O).

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>: 196.0968; Found 196.0970.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.24-7.31 (m, 3H, *Ph*CH<sub>2</sub>), 7.18 (dd, 2H,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, *Ph*CH<sub>2</sub>), 3.45 (d, 1H,  $J = 13.4$  Hz, H <sup>$\beta$</sup> ), 3.13 (d, 1H,  $J = 13.4$  Hz, H <sup>$\beta$</sup> ), 3.07 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 2.95 (d, 1H,  $J = 13.8$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (D<sub>2</sub>O, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 174.7 (CO<sub>2</sub>H), 134.1, 130.2, 128.6, 127.6, (Ph), 75.8 (C <sup>$\alpha$</sup> ), 45.2 (C <sup>$\beta$</sup> ), 42.9 (PhCH<sub>2</sub>).

### Quantum Mechanical Calculations

Full geometry optimizations were carried out with Gaussian 16<sup>14</sup> using the M06-2X hybrid functional<sup>15</sup> and 6-31+G(d,p) basis set in combination with ultrafine integration grids. Bulk solvent effects in toluene and tetrahydrofuran were considered implicitly through the IEF-PCM polarizable continuum model.<sup>16</sup> The possibility of different conformations was taken into account. Frequency analyses were carried out at the same level used in the geometry optimizations, and the nature of the stationary points was determined in each case according to the appropriate number of negative eigenvalues of the Hessian matrix. The quasiharmonic approximation reported by Truhlar et al. was used to replace the harmonic oscillator approximation for the calculation of the vibrational contribution to enthalpy and entropy.<sup>17</sup> Scaled frequencies were not considered. Mass-weighted intrinsic reaction coordinate (IRC) calculations were carried out by using the Gonzalez and Schlegel scheme<sup>18,19</sup> in order to ensure that the TSs indeed connected the appropriate reactants and products. The complex nature of the enolate inversion of **84'** to **84'\_epi**, which is also coupled with a conformational change at the oxazolidinone ring, caused the IRC calculations to fail in both the forward and reverse direction. Gibbs free energies ( $\Delta G$ ) were used for the discussion on the relative stabilities

of the considered structures. The lowest energy conformer for each calculated stationary point was considered in the discussion; all the computed structures can be obtained from authors upon request. Cartesian coordinates, electronic energies, entropies, enthalpies, Gibbs free energies, and lowest frequencies of the calculated structures are available in the Supporting Information.

## 6.6. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Agami, C.; Couty, F. *Eur. J Org. Chem.* **2004**, 677–685.
- (2) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Farajpour, B. A. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 30498–30551.
- (3) Evans, D. A.; Røping, M.; Wolfgang, J. *Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis*; 2008. Wiley-VCH
- (4) Diaz-Muñoz, G.; Miranda, I. L.; Sartori, S. K.; de Rezende, D. C.; Alves Nogueira Diaz, M. *Chirality* **2019**, *31*, 776–812.
- (5) Aydillo, C.; Jiménez-Osés, G.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M.; Zurbano, M. M.; Avenoza, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4840–4848.
- (6) Ley, S. V.; Baeschlin, D. K.; Dixon, D. J.; Foster, A. C.; Ince, S. J.; Priepke, H. W. M.; Reynolds, D. J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 53–80.
- (7) Tesis doctoral Carlos Aydillo, Universidad de La Rioja (**2011**).
- (8) Aydillo, C.; Avenoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M.; Zurbano, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2829–2834.
- (9) Gutiérrez-Jiménez, M. I.; Aydillo, C.; Navo, C. D.; Avenoza, A.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Zurbano, M. M.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2796–2799.
- (10) Wang, H.; Houk, K. N. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 462–470.
- (11) Schnermann, M. J.; Untiedt, N. L.; Jiménez-Osés, G.; Houk, K. N.; Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9581–9586.
- (12) Avenoza, A.; Busto, J. H.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; París, M.; Peregrina, J. M.; Sucunza, D.; Zurbano, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 131–137.
- (13) Huang, Y.; Zhang, Y. B.; Chen, Z. C.; Xu, P. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3152–3157.
- (14) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 16*, Revision C.01. Gaussian, Inc.: Wallingford CT 2016.

- (15) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.
- (16) Scalmani, G.; Frisch, M. J. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 114110.
- (17) Ribeiro, R. F.; Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 14556–14562.
- (18) Gonzalez, C.; Bernhard Schlegel, H. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 2154–2161.
- (19) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523–5527.

# **CAPÍTULO 7.**

## **SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE SULFAMIDATOS CÍCLICOS DERIVADOS DE BENCILISOSERINA**

**7.1. INTRODUCCIÓN.**

**7.2. SÍNTESIS DE SULFAMIDATOS CÍCLICOS DERIVADOS DE  
 $\alpha$ - BENCILISOSERINA.**

**7.3. APERTURA DE SULFAMIDATOS CÍCLICOS DERIVADOS DE  
 $\alpha$ - BENCILISOSERINA.**

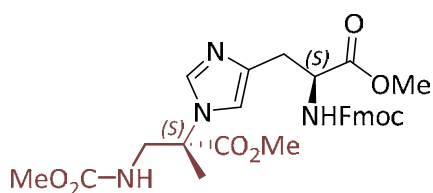
**7.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL.**

**7.5. BIBLIOGRAFÍA.**

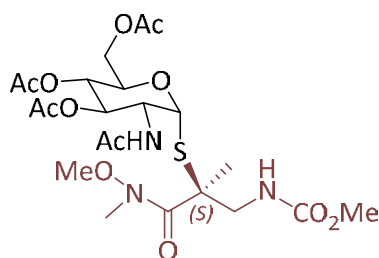


## 7.1. INTRODUCCIÓN.

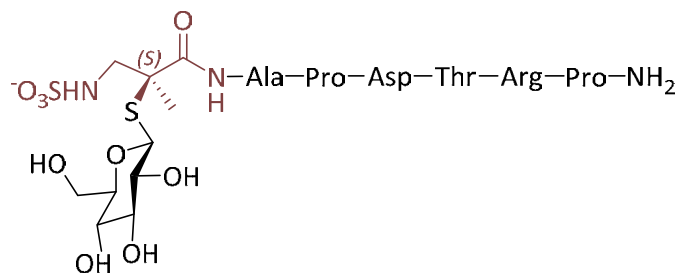
Como se ha visto a lo largo de esta tesis doctoral, el grupo de investigación de Química Biológica de la Universidad de La Roja ha contribuido con la síntesis de sulfamidatos derivados de serina,<sup>1</sup> isoserina,<sup>2</sup>  $\alpha$ -metilserina<sup>2</sup> y sobretodo  $\alpha$ -metilisoserina,<sup>3-5</sup> el cual ha sido objeto de una gran variedad de aperturas nucleofílicas para obtener librerías de compuestos de interés biológico. Resulta destacable el hecho de que en el caso de los sulfamidatos de  $\alpha$ -metilisoserina se produce una reacción de tipo  $S_N2$  en un carbono cuaternario.<sup>6-9</sup> De esta manera se logró la síntesis de derivados de aminoácidos no naturales<sup>6,7,10,11</sup> o glic aminoácidos,<sup>12</sup> así como diferentes péptidos y glicopéptidos con actividad biológica<sup>13-17</sup> (**Figura 7.1**).



*J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4034-4042



*Synthesis* **2006**, *4*, 641-644



*Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 6265-6275

**Figura 7.1.** Ejemplos de compuestos obtenidos mediante apertura de sulfamidatos cíclicos derivados de  $\alpha$ -metilisoserina.

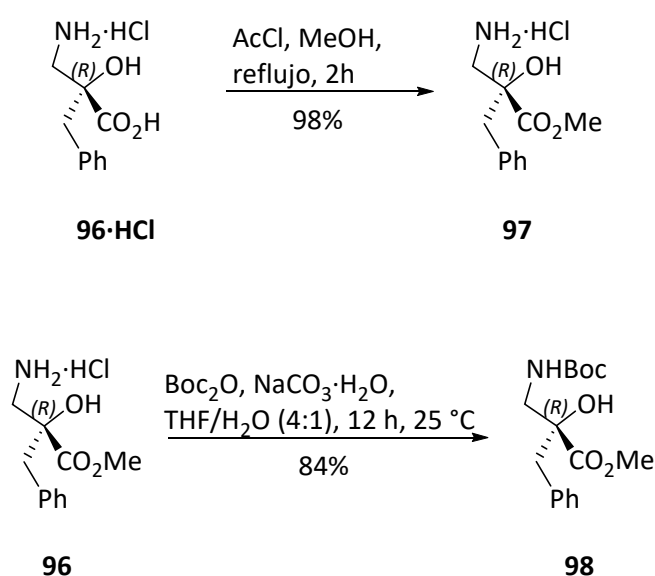
Sin embargo, no se conocen casos de sulfamidatos derivados de otras  $\alpha$ -alquilisoserinas, por lo que resulta interesante la síntesis y apertura de sulfamidatos cíclicos derivados de otras  $\alpha$ -alquilisoserinas.

Por todo ello, en el presente capítulo se abordará la síntesis y apertura de un sulfamidato cíclico derivado de  $\alpha$ -bencilisoserina obtenida en el capítulo anterior con el objetivo de obtener diferentes  $\beta^{2,2}$ -aminoácidos enantioméricamente puros.



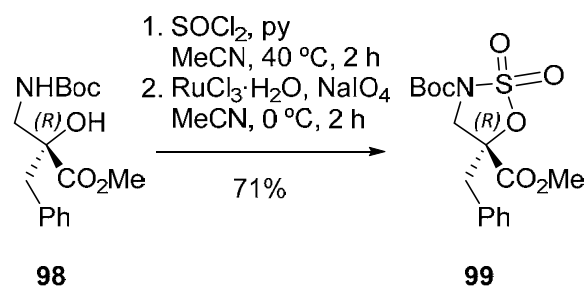
## 7.2. SÍNTESIS DE SULFAMIDATOS CÍCLICOS DERIVADOS DE $\alpha$ -BENCILISOSERINA.

Con el objetivo de sintetizar el sulfamidato cíclico derivado de (*R*)- $\alpha$ -bencilisoserina, en primer lugar, se debe proteger convenientemente la  $\alpha$ -bencilisoserina en su forma de clorhidrato previamente sintetizado (ver capítulo 6, página 148). Para ello, se protegió el grupo ácido en forma de éster metílico y el grupo amino en forma de *tert*-butil carbamato siguiendo los mismos procedimientos empleados para la protección de serina e isoserina (ver capítulo 3, páginas 42 y 51), obteniendo de manera consecutiva los productos **97** (98%) y **98** (84%) (Figura 7.2).



**Figura 7.2.** Protección de (*R*)- $\alpha$ -bencilisoserina.

Una vez protegido convenientemente el aminoácido se llevó a cabo la síntesis del sulfamidato cíclico. Para ello, se siguió el procedimiento empleado a lo largo de esta tesis para la síntesis de otros sulfamidatos (ver capítulo 3). De este modo, tras la formación del sulfamidito mediante el empleo de SOCl<sub>2</sub> y la posterior etapa de oxidación, se obtuvo el sulfamidato **99** (71%) (Figura 7.3).



**Figura 7.3.** Síntesis del sulfamidato cíclico derivado de  $\alpha$ -bencilisoserina.

### 7.3. APERTURA DE SULFAMIDATOS CÍCLICOS DERIVADOS DE $\alpha$ -BENCILISOSERINA.

Con el fin de obtener nuevos  $\beta^{2,2}$ -aminoácidos, se ensayaron las aperturas del sulfamidato **99** con nucleófilos de diferente naturaleza. Por ello, a lo largo del siguiente apartado se mostrarán las aperturas del sulfamidato derivado de la  $\alpha$ -bencilisoserina con nucleófilos nitrogenados, azufrados, seleniados o fluorados.

#### 7.3.1. Nucleófilo nitrogenado.

Los ácidos  $\alpha,\beta$ -diaminopropiónicos (DAP) son unos objetivos sintéticos con actividad biológica.<sup>19</sup> Por otro lado, los  $\alpha$ -alquil-DAP son conocidos precursores de distintos antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Además, varios derivados de los mismos muestran actividad antitumoral.<sup>20</sup> Por ello, resulta interesante la síntesis del ácido  $\alpha$ -bencil-2,3-diaminopropiónico de manera estereoselectiva.

Con el fin de obtener el derivado de DAP deseado, en primer lugar, se llevó a cabo la apertura del sulfamidato **99** con azida de sodio ( $\text{NaN}_3$ ) en DMF a temperatura ambiente. Tras el tratamiento ácido acuoso se obtuvo el compuesto **100** con un rendimiento del 83% (Figura 7.4).

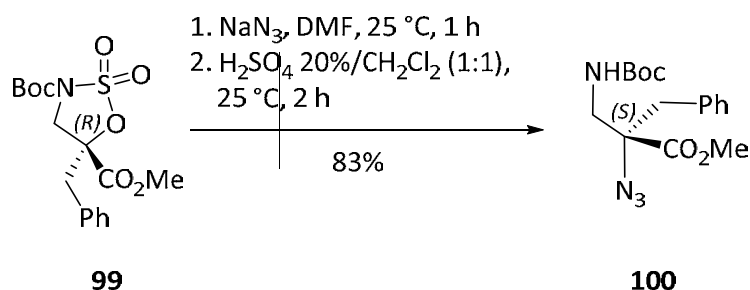
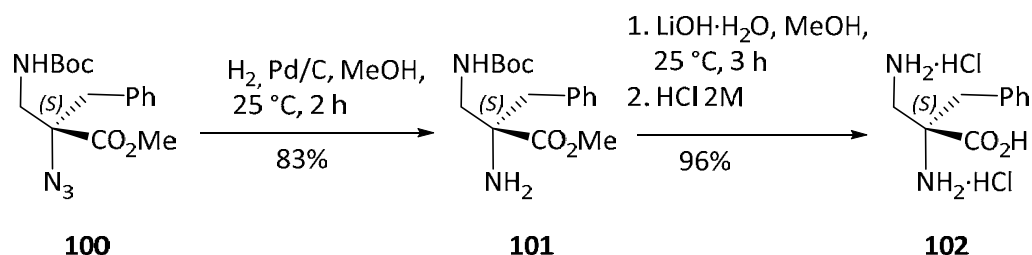


Figura 7.4. Apertura del sulfamidato **99** con  $\text{NaN}_3$ .

A continuación, se llevó a cabo la hidrogenación de la azida presente en el compuesto **100** obteniendo el diaminoácido protegido **101** con un rendimiento del 83%. Tras la desprotección total del compuesto **101** mediante hidrólisis en condiciones básicas para eliminar el éster metílico y ácidos para eliminar el carbamato, se obtuvo el ácido  $\alpha$ -bencil-2,3-diaminopropiónico en forma de clorhidrato **102** con un buen rendimiento del 81% (Figura 7.5).

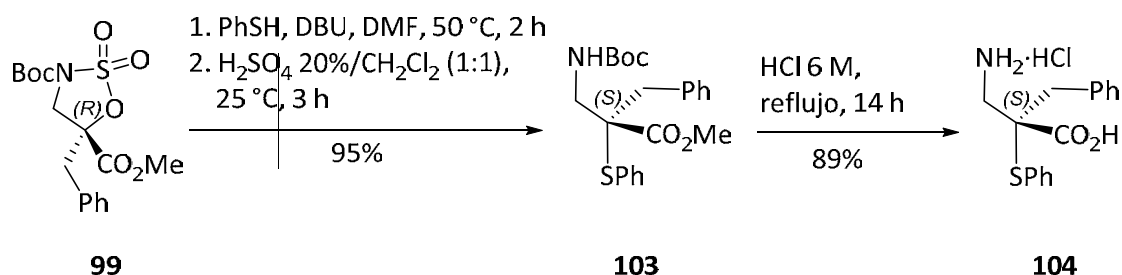


**Figura 7.5.** Síntesis del clorhidrato del ácido (*S*)- $\alpha$ -bencil-2,3-diaminopropiónico.

### 7.3.2. Nucleófilos azufrados.

Los nucleótidos fotolábiles son a menudo empleados como herramientas para controlar distintos procesos bioquímicos,<sup>21</sup> encontrándose diferentes compuestos  $\alpha$ -sulfanyl- $\beta^{2,2}$ -aminocarbonílicos incluidos en estas estructuras. En este sentido, el grupo de investigación de Química Biológica de la UR, ha desarrollado una metodología basada en la apertura de sulfamidatos cíclicos para obtener diferentes estructuras derivadas de  $\alpha$ -metilcisteína.<sup>22</sup> Además, recientemente se ha obtenido  $\alpha$ -Bn-SPh-*iso*Cys *N*-Boc protegida mediante la  $\alpha$ -sulfanilación enantioselectiva catalizada por transferencia de fase de una isoxazolidin-5-ona seguida de una hidrogenolisis promovida por paladio.<sup>23</sup>

En este contexto, se realizó la apertura del sulfamidato **99** con tiofenol. Para ello se siguió la metodología empleada para la obtención de compuesto **100**, empleando en este caso DBU como base. Tras la posterior hidrólisis del resto sulfámico, se obtuvo el compuesto **103** con un rendimiento del 95%. Finalmente, se llevó a cabo la desprotección total de **103**, obteniendo el clorhidrato de  $\alpha$ -Bn-SPh-*iso*Cys **104** con un rendimiento del 89% (**Figura 7.6**).



**Figura 7.6.** Síntesis del clorhidrato de  $\alpha$ -Bn-SPh-*iso*Cys.

Como ya se detalló en la introducción de esta tesis doctoral (ver Capítulo 1, páginas 5-7), se han descrito diversas síntesis de nuevos derivados de lantioninas y lantipeptidos

debido a su actividad antibacteriana. Con el fin de obtener compuestos que incluyan estructuras de compuestos  $\alpha$ -sulfanyl- $\beta^{2,2}$ -aminocarbonílicos, se abordó la síntesis de  $\alpha$ -bencilnorlantionina ( $\alpha$ -Bn-*nor*-Lan), así como la apertura del sulfamidato **99** con un péptido que contiene cisteína.

En primer lugar, se realizó la apertura del sulfamidato **99** con Boc-Cys-OMe. Tras la hidrólisis del resto sulfámico se obtuvo el compuesto **105** con un rendimiento del 88% (Figura 7.7).

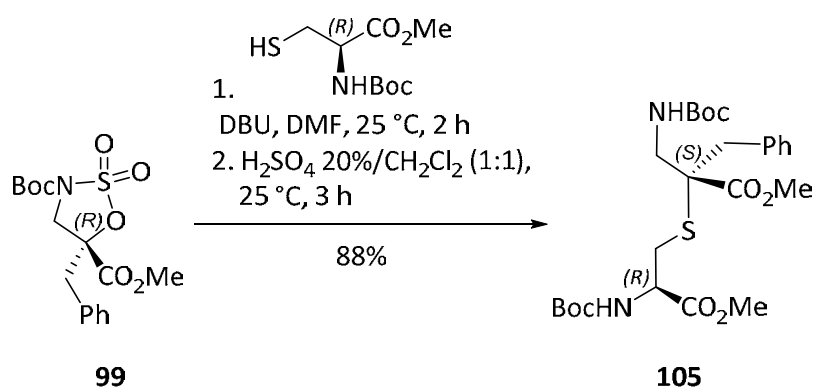


Figura 7.7. Síntesis de  $\alpha$ -Bn-*nor*-Lan protegida ortogonalmente.

Por último, se llevó a cabo la apertura del sulfamidato **99** con el péptido **51** previamente sintetizado (ver capítulo 5, página 121) empleando  $\text{Et}_3\text{N}$  como base, obteniendo, tras la hidrólisis del resto sulfámico, el compuesto **106** con un rendimiento del 49% tras purificación por HPLC (Figura 7.8).

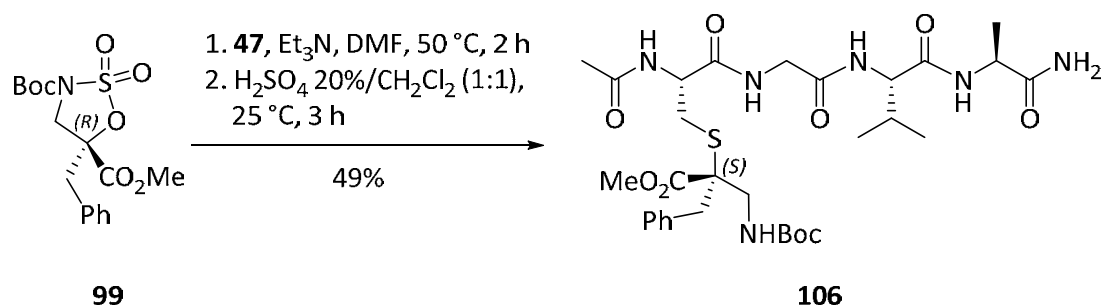
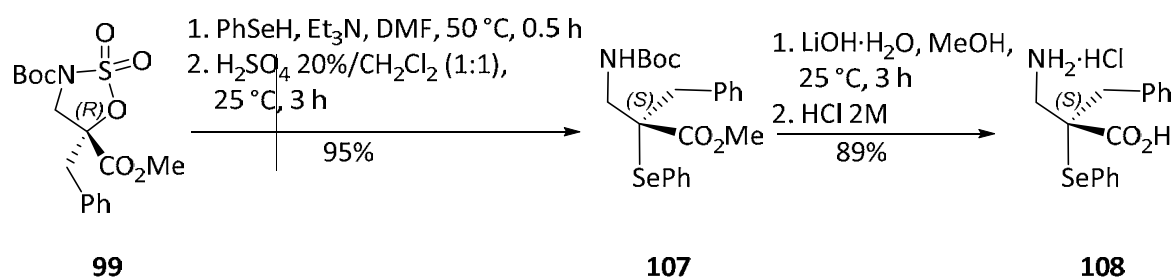


Figura 7.8. Síntesis del compuesto **106**.

### 7.3.3. Nucleófilo seleniado.

Los selenoaminoácidos<sup>24</sup> se han empleado en la unión química nativa de péptidos (NCL). En concreto, varios derivados de aminoácidos Se-arilados están implicados en potenciales terapias contra el cáncer.<sup>25</sup> Además, esta subestructura aparece en compuestos capaces de detectar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mediante métodos fluorométricos.<sup>26</sup>

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se sintetizó el clorhidrato de  $\alpha$ -Bn-SePh-isoSec siguiendo una ruta sintética similar a la empleada para la síntesis de  $\alpha$ -Bn-SPh-isoCys. En esta ocasión, el fenilselenolato que actúa como nucleófilo se forma a partir de la reacción entre trietilamina y benzenoselenol, obteniendo el compuesto **107** con un rendimiento del 88%. Para la desprotección total del aminoácido, en esta ocasión se llevó a cabo una hidrólisis en condiciones básicas empleando LiOH, obteniendo clorhidrato de la  $\alpha$ -Bn-SePh-isoSec con un rendimiento del 96% (**Figura 7.9**).



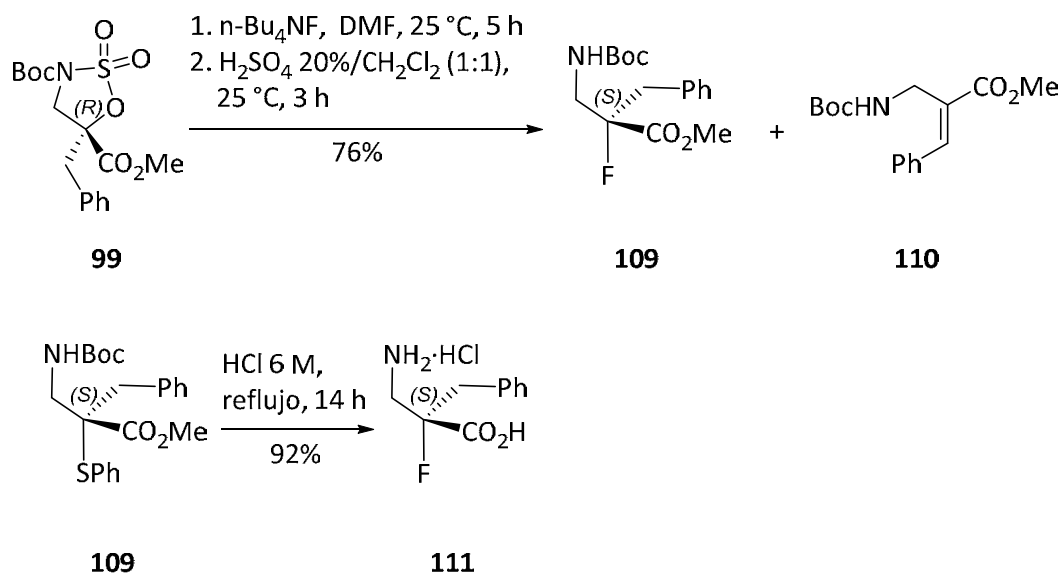
**Figura 7.9.** Síntesis del clorhidrato de  $\alpha$ -Bn-SPh-isoSec.

### 7.3.3. Nucleófilos fluorados.

Es bien sabido que la incorporación de flúor dentro de un péptido tiene influencia en la conformación que adopta y en su actividad biológica.<sup>27</sup> Por ello, se conoce una gran cantidad de metodologías para la síntesis de  $\alpha$  y  $\beta$ -aminoácidos fluorados.<sup>28</sup> Sin embargo, en el caso de los  $\alpha$ -fluoro- $\beta^2$ -aminoácidos, han recibido menor atención.<sup>29</sup>

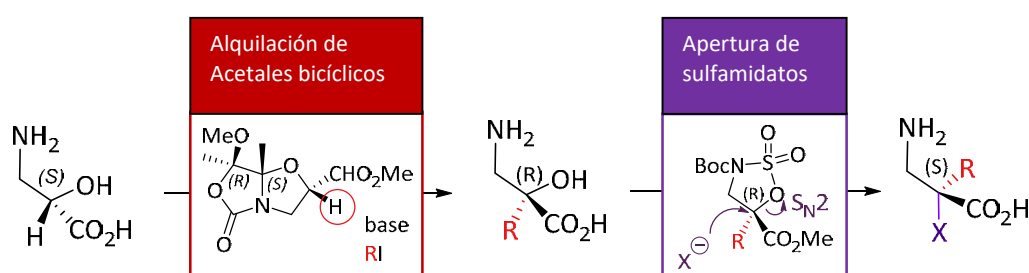
Por esa razón, se sintetizó  $\alpha$ -Bn- $\alpha$ -F- $\beta$ -Ala, cuyos derivados protegidos han sido empleados en la determinación de la conformación de  $\beta$ -péptidos, además de comportarse como un inhibidor de serina proteasas.<sup>30,31</sup>

Para ello, se empleó n-Bu<sub>4</sub>NF como nucleófilo. En este caso, además del producto deseado **109**, se observó la aparición del producto de eliminación **110**. Es sabido que con este tipo de nucleófilos básicos, el proceso de eliminación compete con la sustitución en un carbono tetrasustituido generando un fenilacrilato conjugado estable. De este modo, se obtuvieron el compuesto **91** (76%) y el producto de eliminación **110** (21%). Tras la desprotección total de **91**, se obtuvo el clorhidrato de la  $\alpha$ -Bn- $\alpha$ -F- $\beta$ -Ala **111** (92%) (**Figura 7.10**).



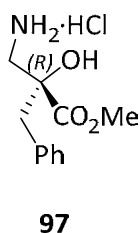
**Figura 7.10.** Síntesis del clorhidrato  $\alpha\text{-Bn-}\alpha\text{-F-}\beta\text{-Ala}$ .

Estos ejemplos de apertura con diversos nucleófilos demuestran la versatilidad de esta metodología para la obtención de  $\beta^{2,2}$ -aminoácidos. Esto, unido a la síntesis desarrollada en el capítulo 6 de diversas alquilisoserinas, hace de esta estrategia conjunta una excelente metodología sintética para abordar la obtención de pequeñas librerías de  $\beta^{2,2}$ -aminoácidos con distintos patrones de sustitución (**Figura 7.11**)



**Figura 7.11.** Estrategia de síntesis de  $\beta^{2,2}$ -aminoácidos mediante la alquilación de sulfamatos cíclicos y la apertura de sulfamatos cíclicos.

## 7.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL.

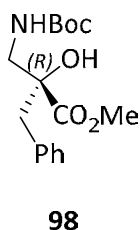
methyl (*R*)-3-amino-2-benzyl-2-hydroxypropanoate hydrochloride

In a round-bottom flask, methanol (2.4 mL) was cooled to 0 °C and acetyl chloride (0.4 ml) was added dropwise. Then, compound **96** (100 mg, 0.48 mmol) was added and the reaction was stirred under reflux until the starting materials disappeared (2 h). The solvent was removed and compound **97** (105 mg, 98%) was obtained as a colorless oil without purification with column chromatography.

$[\alpha]_D^{25} = -15.2$  (c 1.00, H<sub>2</sub>O).

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>: 210.1125; Found 210.1126.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.23-7.30 (m, 3H, PhCH<sub>2</sub>), 7.17-7.20 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 3.36 (d, 1H,  $J = 13.1$  Hz, H <sup>$\beta$</sup> ), 3.03-3.09 (m, 3H, CH<sub>2</sub>Ph, H <sup>$\beta$</sup> ). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 172.5 (CO<sub>2</sub>Me), 134.3, 129.9, 128.0, 127.0 (Ph), 75.4 (C <sup>$\alpha$</sup> ), 52.0 (OMe), 44.8 (C <sup>$\beta$</sup> ), 43.4 (PhCH<sub>2</sub>).

methyl (*R*)-2-benzyl-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-hydroxypropanoate

Compound **97** (100 mg, 0.48 mmol) was dissolved in THF (32 mL) and N<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·10H<sub>2</sub>O (279 mg, 1.05 mmol) and Boc<sub>2</sub>O (136 mg, 0.62 mmol) were added to the solution. Then water (8 mL) was added and the mixture was stirred overnight. After this time, the solvent was removed and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The organic phases were combined, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was

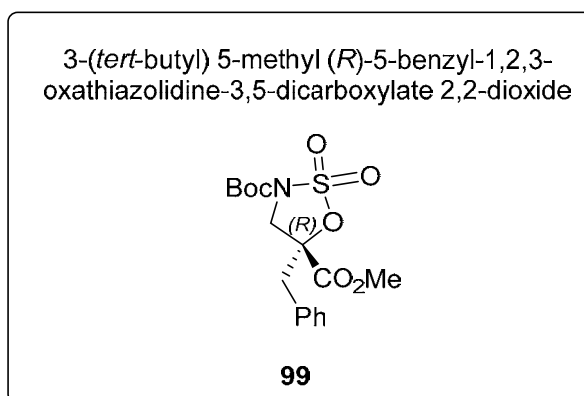


evaporated. The crude product was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 9:1) giving the final product **98** (124 mg, 84%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25} = -57.7$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$ : 332.1468; Found 332.1471.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.14-7.23 (m, 3H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.10 (m, 2H,  $J = 7.86$ , 1.79 Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.65-3.73 (m, 1H,  $\text{H}^\beta$ ), 3.20 (dd, 1H,  $J = 13.8$ , 4.5 Hz,  $\text{H}^\beta$ ), 2.98 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.84 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.35 (s, 9H, Boc).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 174.7 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 156.0 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 135.1, 130.0, 128.3, 127.1 (Ph), 79.7 ( $\text{C}^\alpha$ ), 78.3 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 52.8 (OMe), 47.7 ( $\text{C}^\beta$ ), 42.5 ( $\text{PhCH}_2$ ), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

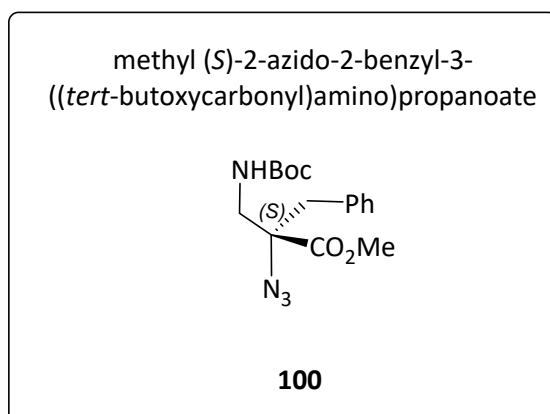


To a solution of  $\text{SOCl}_2$  (30.0  $\mu\text{L}$ , 0.42 mmol) in dry acetonitrile (5 ml) was added another solution of compound **98** (100 mg, 0.32 mmol) in dry acetonitrile (2 mL) dropwise at  $-40^\circ\text{C}$ . The reaction was stirred during 45 min and then pyridine (130  $\mu\text{L}$ , 1.62 mmol) was added. The mixture was stirred until the starting materials disappeared. At that time, the reaction was quenched with water, heated to room temperature and extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The organic phases were combined and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under vacuum, the product was dissolved in acetonitrile (5 ml) and cooled to  $0^\circ\text{C}$ . Ruthenium (III) chloride hydrate (2 mg, 0.005 mmol), sodium periodate (104 mg, 0.49 mmol) and water (5 ml) were added. The mixture was stirred during 2 h at  $0^\circ\text{C}$  and the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL). The organic phases were combined, washed with a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was evaporated and the crude product was purified by column chromatography (hexane/EtOAc, 8:2) giving the final product **99** (85 mg, 71%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25} = -19.8$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{SNa}$ : 394.0931; Found 394.0930.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.22-7.28 (m, 3H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.12 (dd, 2H,  $J = 7.3$ , 2.3 Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.33 (d, 1H,  $J = 10.5$  Hz,  $\text{H}^\beta$ ), 3.91 (d, 1H,  $J = 10.5$  Hz,  $\text{H}^\beta$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.30 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.46 (s, 9H, Boc).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 168.0 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 148.2 ( $\text{CO}_2(\text{CH}_3)_3$ ), 131.7, 130.1, 128.9, 128.2 (Ph), 86.1 ( $\text{C}^\alpha$ ), 85.3 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 53.6 (OMe), 51.2 ( $\text{C}^\beta$ ), 42.2 ( $\text{PhCH}_2$ ), 27.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).



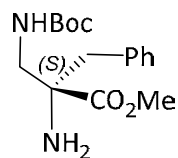
Cyclic sulfamidate **99** (40 mg, 0.11 mmol) and sodium azide (32 mg, 0.49 mmol) were dissolved in DMF (4 mL) and stirred at 25 °C for 1 h until the starting material disappeared. After that time, the solvent was evaporated and the residue was dissolved in a mixture of 20% aq.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, 5 mL). This mixture was stirring for 2 h at r.t. and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL). The organic phases were combined and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was evaporated and the crude product was purified by column chromatography (hexane/EtOAc, 7:3) to obtain the final product **100** (30 mg, 83%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9.9$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ )

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ : 357.1533; Found 357.1532.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.17-7.29 (m, 3H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.12 (dd, 2H,  $J = 7.2$ , 1.9,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.55 (dd, 1H,  $J = 14.0$ , 6.7 Hz,  $\text{H}^\beta$ ), 3.29 (dd, 1H,  $J = 14.0$ , 6.4 Hz,  $\text{H}^\beta$ ), 3.12 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.94 (d, 1H,  $J = 13.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.37 (s, 9H, Boc).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 170.9 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 155.6 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 134.0, 130.1, 128.6, 127.6 (Ph), 80.0 ( $\text{C}^\alpha$ ), 70.8 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 52.9 (OMe), 46.2 ( $\text{C}^\beta$ ), 41.1 ( $\text{PhCH}_2$ ), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

methyl (*S*)-2-amino-2-benzyl-3-  
((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoate

**101**

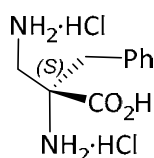
Into a schlenk reactor, palladium on carbon (3 mg, 10% mass) was suspended in methanol (4 mL) and prehydrogenated for 10 min. Then, compound **11** was dissolved in methanol (4 mL) and added to the catalyst in one portion (30 mg, 0.10 mmol). The reaction was stirred at r.t. for 2 h until the starting product disappeared. The mixture was filtered through diatomaceous earth and concentrated in vacuo and the crude product was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 3:7) to obtain the final product **12** (23 mg, 83%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25} = +9.3$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 309.1809; Found 309.1818.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.38-6.90 (m, 5H, *PhCH*<sub>2</sub>), 3.65 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 3.46 (dd, 1H, *J* = 13.62, 6.15 Hz, H <sup>$\beta$</sup> ), 3.26 (dd, 1H, *J* = 13.6, 6.54 Hz, H <sup>$\beta$</sup> ), 3.08 (d, 1H, *J* = 13.4 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 2.71 (d, 1H, *J* = 13.36 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 1.37 (s, 9H, Boc). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 175.4 (CO<sub>2</sub>Me), 156.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.6 (C <sup>$\alpha$</sup> ), 135.5, 129.9, 128.5, 127.2 (Ph), 62.5 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.3 (OMe), 48.4 (C <sup>$\beta$</sup> ), 43.2 (PhCH<sub>2</sub>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

(*S*)-2,3-Diamino-2-benzylpropanoic acid dihydrochloride

**102**

Compound **101** (12 mg, 0.04 mmol) was solved in MeOH (2 mL) and LiOH·H<sub>2</sub>O (0.4 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature until the starting materials disappeared by TLC monitoring (3 h). Then, an aqueous 2 M solution of HCl

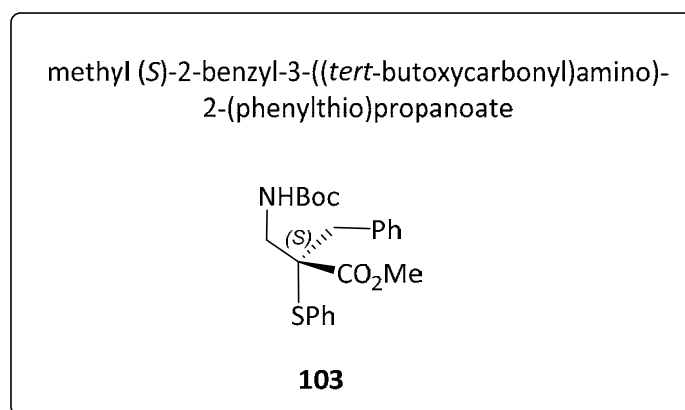
was added to give pH 2. The aqueous phase was evaporated and the amino acid hydrochloride salt **102** (6 mg, 96%) was obtained as a white solid.

$[\alpha]_D^{25} = +11.8$  (c 1.00, H<sub>2</sub>O).

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 195.1128; Found 195.1135.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.39-7.60 (m, 3H, PhCH<sub>2</sub>), 7.33 (dd, 2H,  $J = 7.1, 2.4$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 3.61 (m, 2H, H <sup>$\beta$</sup> ), 3.52 (d, 1H,  $J = 14.2$ , CH<sub>2</sub>Ph), 3.20 (d, 1H,  $J = 14.2$ , CH<sub>2</sub>Ph).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (D<sub>2</sub>O, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 171.2 (CO<sub>2</sub>H), 131.8, 130.3, 129.5, 128.7 (Ph), 61.5 (C <sup>$\alpha$</sup> ), 42.9 (C <sup>$\beta$</sup> ), 39.5 (PhCH<sub>2</sub>).



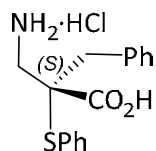
Cyclic sulfamidate **99** (38 mg, 0.116 mmol), DBU (18  $\mu$ L, 0, 122 mmol) and thiophenol (13  $\mu$ L, 0.128 mmol) were dissolved in DMF (4 mL) and stirred at 50 °C until the starting materials disappeared (2 h). Then, the solvent was removed under vacuum, the residue was dissolved in a mixture of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and 20% aq. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1:1, 5 mL) and stirred for 3 h. After that time, the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). The organic phases were combined and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed and the crude product was purified by column chromatography (hexane/EtOAc, 9:1) to obtain the final product **103** (39 mg, 95%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25} = -30.1$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>S: 402.1733; Found 402.1726.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 6.82-7.84 (m, 10H, PhCH<sub>2</sub>, PhS), 3.55 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 3.43 (t, 1H,  $J = 11.0$  Hz, H <sup>$\beta$</sup> ), 3.24 (d, 2H,  $J = 13.7$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph, H <sup>$\beta$</sup> ), 2.97 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 1.41 (s, 9H, Boc). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 171.8 (CO<sub>2</sub>Me), 155.7 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 137.0, 135.3, 130.2, 129.9, 129.1, 129.0, 128.4, 127.6, 127.3, 127.2, (Ph), 79.5 (C <sup>$\alpha$</sup> ), 60.0 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.1 (OMe), 42.6 (C <sup>$\beta$</sup> ), 40.3 (PhCH<sub>2</sub>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

(S)-3-Amino-2-benzyl-2-(phenylthio)propanoic acid hydrochloride



**104**

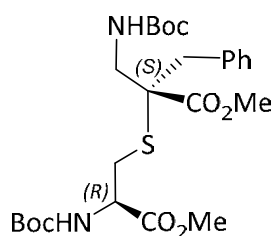
Compound **103** (16 mg, 0.04 mmol) was charged in a round-bottom flask with an aqueous 6 M solution of HCl (1 mL). The mixture was stirred for 14 h under reflux. The solvent was evaporated, the residue was dissolved in water (3 mL) and extracted with EtOAc (3 mL). The aqueous phase was evaporated and the amino acid hydrochloride salt **104** (7 mg, 89%) was obtained as a white solid.

$[\alpha]_D^{25} = +20.0$  (c 1.00, H<sub>2</sub>O).

HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>S: 288.1053; Found 288.1046.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ (ppm) 7.53 (d, 2H, *J* = 6.8 Hz, *PhS*), 7.46-7.40 (m, 3H, *PhS*), 7.16-7.31 (m, 5H, *PhCH*<sub>2</sub>), 3.21 (d, 1H, *J* = 14.0 Hz, *CH*<sub>2</sub>*Ph*), 2.75-2.89 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>*Ph*, H<sup>β</sup>), 2.62 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz, H<sup>β</sup>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (D<sub>2</sub>O, 100 MHz): δ (ppm) 176.4 (CO<sub>2</sub>H), 136.5, 136.4, 130.0, 129.8, 129.7, 129.3, 128.5, 127.1 (Ph), 63.3 (C<sup>α</sup>), 42.8 (C<sup>β</sup>), 41.0 (PhCH<sub>2</sub>).

methyl (*S*)-2-benzyl-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-  
2-(((*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-  
3-methoxy-3-oxopropyl)thio)propanoate



**105**

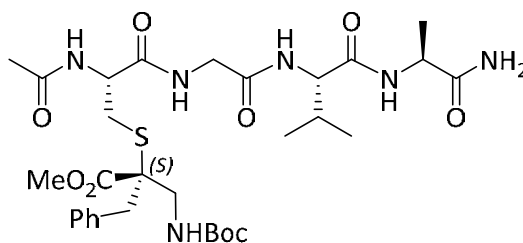
Sulfamidate **99** (20 mg, 0.05 mmol), DBU (9  $\mu$ L, 0.06 mmol) and Boc-Cys-OMe (13 mg, 0.05 mmol) were solved in DMF (2 mL) and stirred at room temperature until the starting materials disappeared (2 h). Then, the solvent was eliminated and the residue was dissolved in a mixture of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20% aq. (1:1, 4 mL) and stirred for 3 h. After that time, the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  4 mL). The organic phases were combined and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed and the crude product was purified by column chromatography (hexane/EtOAc, 7:3) to obtain the final product **20** (25 mg, 88%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25} = -18.0$  (c 1.00,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{NaO}_8\text{S}$ : 549.2241; Found 549.2244.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.37-6.93 (m, 5H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.45 (s, 1H,  $\text{H}^{\alpha}_{\text{cys}}$ ), 3.71 (s, 6H, 2  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.56-3.29 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.22 (dd, 1H,  $J = 13.6, 7.2$ , Hz,  $\text{H}^{\beta}$ ), 3.06-2.86 (m, 3H, 2 $\text{H}^{\beta}_{\text{cys}}$ ,  $\text{H}^{\beta}$ ), 1.39 (s, 9H, Boc), 1.38 (s, 9H, Boc).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 171.9 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 171.1 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 155.8 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 155.2 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 135.0, 130.0, 128.5, 127.4 (Ph), 80.3 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 79.7 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 77.2 ( $\text{C}^{\alpha}$ ), 52.7 (OMe), 52.6 (OMe), 54.5 ( $\text{C}^{\alpha}_{\text{cys}}$ ), 42.9 ( $\text{C}^{\beta}$ ), 42.7 ( $\text{C}^{\beta}$ ), 31.6 ( $\text{PhCH}_2$ ), 28.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

methyl (2*S*,5*S*,11*R*,14*S*)-11-acetamido-1-amino-14-benzyl-14-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)methyl)-5-isopropyl-2-methyl-1,4,7,10-tetraoxo-13-thia-3,6,9-triazapentadecan-15-oate



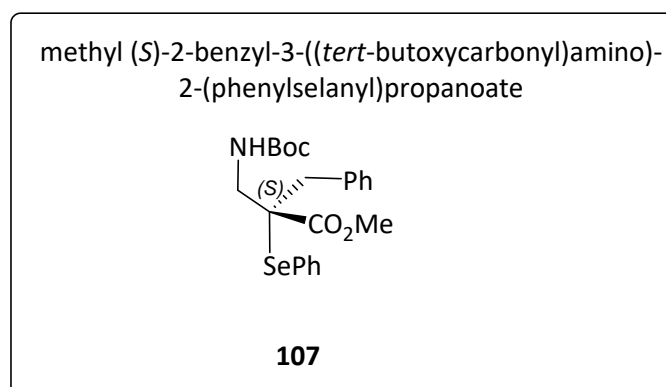
**106**

Sulfamidate **99** (19 mg, 0.05 mmol), Et<sub>3</sub>N (21 μL, 0.153 mmol) and peptide **51** (24 mg, 0.06 mmol) were solved in DMF (2 mL). The reaction was stirred at room temperature followed by analytical RP-HPLC. After RP-HPLC purification, peptide **106** (17 mg, 49%) was obtained as a white solid.

UPLC-MS: Rt = 4.92 min (Acquity UPLC® BEH 1.7 μm C18, 2.1×100 mm, Grad: acetonitrile/water+0.1% Formic acid (5:95) → (100:0), 10 min, 0.45 mL/min, λ = 212 nm, 254 nm).

HRMS (ESI) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>9</sub>S: 703.3096; Found 703.3084.

<sup>1</sup>H NMR (DMF-d<sub>7</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.67 (t, 1H, *J* = 5.8 Hz, NH), 8.58 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, NH), 8.14 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, NH), 7.99 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz, NH), 7.44-7.15 (m, 7H, Ph, NH<sub>2</sub>), 7.17 (t, 1H, *J* = 5.8 Hz, NH), 4.64 (t, 1H, *J* = 9.7 Hz, H<sup>α</sup><sub>Lan</sub>), 4.57-4.51 (m, 1H, H<sup>α</sup><sub>Ala</sub>), 4.48-4.33 (m, 1H, H<sup>α</sup><sub>Val</sub>), 4.16 (dd, 1H, *J* = 16.9, 6.3 Hz, H<sup>β</sup><sub>Lan</sub>), 4.04-4.00 (m, 1H, H<sup>β</sup><sub>Lan</sub>), 3.64 (s, 2H, H<sup>α</sup><sub>Gly</sub>), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.35 (d, 2H, *J* = 5.0 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 3.31 (dd, 1H, *J* = 8.2, 4.6 Hz, H<sup>β</sup><sub>Lan</sub>), 3.18-3.12 (m, 1H, H<sup>β</sup><sub>Cys</sub>), 2.38-2.28 (m, 1H, H<sup>β</sup><sub>Val</sub>), 2.15 (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>), 1.60 (s, 9H, NHBoc), 1.50 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>3Ala</sub>), 1.09 (dd, 6H, *J* = 12.8, 6.7 Hz, 2CH<sub>3Val</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (DMF-d<sub>7</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 174.8 (CO<sub>2</sub>Me), 172.0, 171.4, 171.0, 170.8, 169.7 (CON), 136.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 130.8, 130.3, 128.7, 128.4, 127.2 (Ph), 117.9 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 77.2 (C<sup>α</sup>), 58.9 (C<sup>α</sup><sub>Val</sub>), 53.7 (C<sup>α</sup><sub>Cys</sub>), 49.5 (C<sup>α</sup><sub>Ala</sub>), 43.1 (C<sup>β</sup>), 42.8 (C<sup>α</sup><sub>Gly</sub>), 39.2 (PhCH<sub>2</sub>), 30.8 (C<sup>β</sup><sub>Val</sub>), 30.7 (C<sup>β</sup><sub>Lan</sub>), 28.1 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.3 (NHCOCH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>3Val</sub>), 18.0 (CH<sub>3Ala</sub>), 17.7 (CH<sub>3Ala</sub>).



Cyclic sulfamidate **99** (37 mg, 0.10 mmol), triethylamine (35  $\mu$ L, 0.25 mmol) and freshly distilled benzeneselenol (9  $\mu$ L, 0.08 mmol) were dissolved in DMF (2 mL) and stirred at 50 °C until the starting materials disappeared by TLC monitoring (30 min). Then, the solvent was removed and the residue was dissolved in a mixture of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and 20% aq.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1:1, 5 mL) and stirred for 3 h. After that time, the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL). The organic phases were combined and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed and the crude product was purified by column chromatography (hexane/EtOAc, 9:1) to obtain the final product **107** (39 mg, 88%) as a colorless oil.

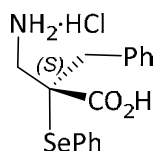
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -49.7$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NNaO}_4\text{Se}$ : 472.0998; Found 472.1009.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.66 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz, SePh), 7.53-7.41 (m, 1H, SePh), 7.37 (dd, 2H,  $J = 8.3, 6.8$  Hz, SePh), 7.34-7.12 (m, 5H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.19 (br s, 1H, NH), 3.66 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.61-3.47 (m, 2H,  $\text{H}^\beta$ ), 3.39 (d, 1H,  $J = 13.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.14 (d, 1H,  $J = 13.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.51 (s, 9H, Boc).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 172.9 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 155.7 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 138.3, 136.0, 130.1, 129.7, 129.0, 128.5, 127.2, 126.1 (Ph), 79.5 ( $\text{C}^\alpha$ ), 55.2 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 52.1 (OMe), 44.1 ( $\text{C}^\beta$ ), 40.9 ( $\text{PhCH}_2$ ), 28.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).



(S)-3-Amino-2-benzyl-2-(phenylselanyl)propanoic acid hydrochloride



**108**

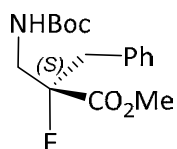
Compound **107** (18 mg, 0.04 mmol) was solved in MeOH (2 mL) and LiOH·H<sub>2</sub>O (0.4 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature until the starting materials disappeared by TLC monitoring (3 h). Then, the pH was adjusted to 6 and then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) and TFA (1 mL) was added. The aqueous phase was evaporated and the amino acid hydrochloride salt **108** (10 mg, 92%) was obtained as a white solid.

$[\alpha]_D^{25} = +18.2$  (c 1.00, H<sub>2</sub>O).

HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>Se: 336.0497; Found 336.0497.

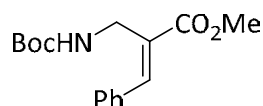
<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.62 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz, *PhSe*), 7.43 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, *PhSe*), 7.34 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, *PhSe*), 7.27-7.22 (m, 3H, *PhCH*<sub>2</sub>), 7.14 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz, *PhCH*<sub>2</sub>), 3.47 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz, *CH*<sub>2</sub>Ph), 3.11 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz, H <sup>$\beta$</sup> ), 2.96 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz, *CH*<sub>2</sub>Ph), 2.90 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz, H <sup>$\beta$</sup> ). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (D<sub>2</sub>O, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 174.8 (CO<sub>2</sub>H), 137.8, 135.4, 130.4, 129.9, 129.7, 128.8, 127.7, 124.8 (Ph), 54.5 (C <sup>$\alpha$</sup> ), 42.7 (C <sup>$\beta$</sup> ), 41.3 (PhCH<sub>2</sub>).

methyl (S)-2-benzyl-3-  
((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-  
2-fluoropropanoate



**109**

methyl (*E*)-2-  
(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)methyl)-  
3-phenylacrylate



**110**

Cyclic sulfamidate **99** (30 mg, 0.08 mmol) and 1 M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (105  $\mu$ L, 0.105 mmol) were dissolved in DMF (2 mL) and stirred at 25 °C

until the starting materials disappeared by TLC monitoring (5 h). Then, the solvent was removed and the residue was dissolved in a mixture of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and 20% aq.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1:1, 5 mL) and stirred for 3 h. After that time, the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL). The organic phases were combined and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed to give a mixture of two compounds in a ratio 79/21. The major compound was the desired product **109**, which was accompanied to a side product arising from elimination reaction [methyl (*E*)-2-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)methyl)-3-phenylacrylate] (**110**). The mixture was purified by column chromatography (hexane/EtOAc, 8:2) to obtain compound **109** (19 mg, 76%) and **110** (4 mg, 17%), both as colorless oils.

Data for compound **109**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +15.5$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

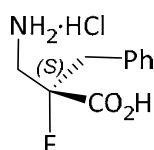
HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{FNNaO}_4$ : 334.1425; Found 334.1428.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.48-6.98 (m, 5H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.88 (s, 1H, NH), 3.85 (ddd, 1H,  $J = 12.9, 11.8, 7.52$  Hz,  $\text{H}^\beta$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.52 ('t'd, 1H,  $J = 14.8, 5.3$  Hz,  $\text{H}^\beta$ ), 3.39-3.13 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.47 (s, 9H, Boc).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 169.6 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 155.6 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 133.7, 130.1, 128.5, 128.1, 127.4 (Ph), 97.0 (d,  $J = 190.3$  Hz,  $\text{C}^\alpha$ ), 80.0 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 52.6 (OMe), 45.9 (d,  $J = 23.2$  Hz,  $\text{C}^\beta$ ), 40.6 (d,  $J = 20.9$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz): -167.8.

Data for compound **110**: HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$ : 314.1363; Found 314.1369.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.79 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 7.54-7.32 (m, 5H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.06 (s, 1H, NH), 4.22 (d, 1H,  $J = 5.9$  Hz,  $\text{H}^\beta$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 1.44 (s, 9H, Boc). Physical data agree to the previously reported.<sup>32</sup>

(*S*)-3-Amino-2-benzyl-2-fluoropropanoic acid hydrochloride



**111**

Compound **109** (12.5 mg, 0.04 mmol) was charged in a round-bottom flask with an aqueous 6 M solution of HCl (1 mL). The mixture was stirred for 14 h under reflux. The solvent was evaporated, the residue was dissolved in water (3 mL) and extracted with

EtOAc (3 mL). The aqueous phase was evaporated and the amino acid hydrochloride salt **111** (7 mg, 92%) was obtained as a white solid.

$[\alpha]_D^{25} = +13.5$  (c 1.00, H<sub>2</sub>O).

HRMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FNO<sub>2</sub>: 198.0925; Found 198.0931.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.23-7.27 (m, 3H, *PhCH*<sub>2</sub>), 7.17 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz, *PhCH*<sub>2</sub>), 3.52 (‘t’, 1H, *J* = 14.0 Hz, H <sup>$\beta$</sup> ), 3.34 (‘t’, 1H, *J* = 13.0 Hz, H <sup>$\beta$</sup> ), 3.16 (s, 1H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 3.10 (s, 1H, *CH*<sub>2</sub>Ph). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (D<sub>2</sub>O, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 172.4 (d, *J* = 24.6 Hz, CO<sub>2</sub>H), 133.4, 130.2, 128.6, 127.7 (Ph), 95.3 (d, *J* = 189.9 Hz, C <sup>$\alpha$</sup> ), 44.1 (d, *J* = 22.5 Hz, C <sup>$\beta$</sup> ), 40.5 (d, *J* = 21.1 Hz, *PhCH*<sub>2</sub>). <sup>19</sup>F NMR (D<sub>2</sub>O, 282 MHz): -165.3.

## 7.5. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) De Luca, S.; Digilio, G.; Verdoliva, V.; Saviano, M.; Menchise, V.; Tovillas, P.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7478–7482.
- (2) De Luca, S.; Digilio, G.; Verdoliva, V.; Tovillas, P.; Jiménez, G.; Osés, J.-O.; Jesús, J.; Peregrina, M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14957–14964.
- (3) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, *4*, 980–981.
- (4) Jiménez-Osés, G.; Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Rodríguez, F.; Peregrina, J. M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9810–9823.
- (5) Jiménez-Osés, G.; Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 443–449.
- (6) Mata, L.; Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Corzana, F.; Peregrina, J. M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15822–15830.
- (7) Mata, L.; Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6831–6839.
- (8) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5721–5724.
- (9) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2855–2858.
- (10) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2855–2858.
- (11) Mata, L.; Jiménez-Osés, G.; Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4034–4042.
- (12) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Synthesis*, **2006**, *4*, 641–644.
- (13) García-González, I.; Mata, L.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1156–1168.
- (14) Mazo, N.; García-González, I.; Navo, C. D.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5804–5807.
- (15) De Luca, S.; Digilio, G.; Verdoliva, V.; Tovillas, P.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14957–14964.
- (16) Mazo, N.; Navo, C. D.; Peregrina, J. M.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 6265–6275.
- (17) Navo, C. D.; Mazo, N.; Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M.; Jiménez-Osés, G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13250–13255.

- (18) Rashid Baig, N. B.; Chandrakala, R. N.; Sudhir, V. S.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2910–2921.
- (19) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Flores, A. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3167–3196.
- (20) Sharma, V.; Peddibhotla, S.; Tepe, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9137–9143.
- (21) Wenter, P.; Fürtig, B.; Hainard, A.; Schwalbe, H.; Pitsch, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2600–2603.
- (22) Avenozza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1692–1695.
- (23) Cadart, T.; Berthonneau, C.; Levacher, V.; Perrio, S.; Brière, J. F. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15261–15264.
- (24) Liu, J.; Chen, Q.; Rozovsky, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3430–3437.
- (25) Reddy, K. M.; Muges, G. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8875–8883.
- (26) Buckler, R. T.; Hatch, R. P. United States Patent, US5081044 A 1992-01-14.
- (27) Mathad, R. I.; Gessier, F.; Seebach, D.; Jaun, B. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 266–280.
- (28) Zhang, X. X.; Gao, Y.; Hu, X. S.; Ji, C. Bin; Liu, Y. L.; Yu, J. S. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4763–4793.
- (29) Chi, Y.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6804–6805.
- (30) Edmonds, M. K.; Graichen, F. H. M.; Gardiner, J.; Abell, A. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 885–887.
- (31) Peddie, V.; Pietsch, M.; Bromfield, K. M.; Pike, R. N.; Duggan, P. J.; Abell, A. D. *Synthesis*. **2010**, 1845–1859.
- (32) Lühr, S.; Holz, J.; Zayas, O.; Wendisch, V.; Börner, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1301–1319.



# **CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES**

**8.1. CONCLUSIONES.**

**8.2. PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS  
DERIVADAS DE ESTA TESIS.**





## 8.1. CONCLUSIONES.

Se ha logrado sintetizar una batería de **sulfamidatos cíclicos derivados de diferentes  $\alpha$  y  $\beta$  aminoácidos** protegidos de diversas maneras, para, de esta manera, emplearlos como productos de partida en varias reacciones a lo largo de toda la tesis doctoral. Para ello, se han replicado métodos ya publicados, se han modificado algunos para escalarlos o simplificar el procedimiento e incluso se han obtenido nuevos sulfamidatos.

Se ha realizado la apertura de varios de estos sulfamidatos con diferentes *O*-carbohidratos, obteniendo nuevos **glicoaminoácidos** análogos de otros compuestos conocidos como el antígeno T<sub>N</sub>, molécula importante por su actividad frente a diferentes tumores. Además, la metodología desarrollada abre una nueva vía para la obtención de  $\alpha$ -alquilserinas de forma directa y estereoselectiva.

Por otro lado, se ha logrado la apertura de varios sulfamidatos con diferentes péptidos. Para ello, se ha colaborado con el grupo de la Dra. De Luca del *Istituto di Biostrutture e Bioimmagini* de Nápoles (Italia). De este modo, se han sintetizado nuevos **péptidos que contienen lantionina** mediante el empleo de tamiz molecular en la reacción de apertura, evitando de esta manera, los productos de eliminación no deseados obtenidos en las aperturas en presencia de base.

Además, se ha llevado a cabo el estudio tanto teórico como experimental de la formación de ***N,O*-acetales bicíclicos derivados de isoserina**. Del mismo modo, se han estudiado varios procesos de alquilación estereoselectiva de los mismos, tanto experimentalmente como teóricamente. Finalmente, mediante la hidrólisis ácida de los diversos *N,O*-acetales bicíclicos alquilados, se han obtenido diferentes  **$\alpha$ -alquilisoserinas** enantioméricamente puras.

Por último, a partir de la  $\alpha$ -bencilisoserina obtenida previamente, se ha logrado la síntesis de un nuevo **sulfamidato cíclico**, permitiendo ampliar las posibilidades de obtención de nuevos compuestos. De esta manera, mediante la apertura de este sulfamidato con nucleófilos de diferente naturaleza, se han obtenido nuevos  **$\beta^{2,2}$ -aminoácidos** que presentan gran interés debido a su posible actividad biológica.

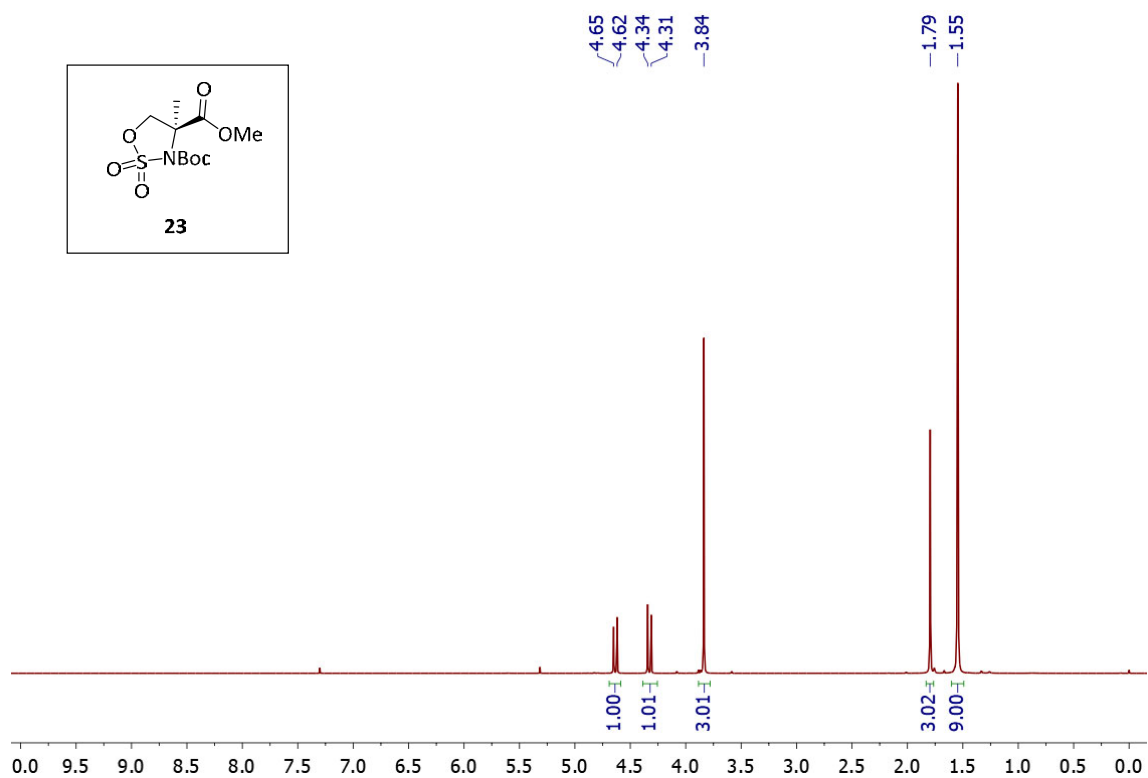
## 8.2. PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS DERIVADAS DE ESTA TESIS.

- *Tn Antigen Mimics by Ring-Opening of Chiral Cyclic Sulfamidates with Carbohydrate C1-S- and C1-O-Nucleophiles.*  
Tovillas, P.; García, I.; Oroz, P.; Mazo, N.; Avenoza, A.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M., *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4973–4980.
- *A Late-Stage Synthetic Approach to Lanthionine-Containing Peptides via S-Alkylation on Cyclic Sulfamidates Promoted by Molecular Sieves.*  
De Luca, S.; Digilio, G.; Verdoliva, V.; Saviano, M.; Menchise, V.; Tovillas, P.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7478–7482.
- *Oxygen by Carbon Replacement at the Glycosidic Linkage Modulates the Sugar Conformation in Tn Antigen Mimics.*  
Navo, C. D.; Tovillas, P.; Busto, J. H.; Avenoza, A.; Matías, C.; Peregrina, J. M.; Bermejo, I. A.; Compañón, I.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Zurbano, M. M.; Oroz, P. *ACS Omega* **2018**, *3*, 18142–18152.
- *Lanthionine Peptides by S-Alkylation with Substituted Cyclic Sulfamidates Promoted by Activated Molecular Sieves: Effects of the Sulfamidate Structure on the Yield.*  
De Luca, S.; Digilio, G.; Verdoliva, V.; Tovillas, P.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14957–14964.
- *Synthesis of  $\beta$ ,2-Amino Acids by Stereoselective Alkylation of Isoserine Derivatives Followed by Nucleophilic Ring-Opening of Quaternary Sulfamidates.*  
Tovillas, P.; Navo, C. D.; Avenoza, A.; Corzana, F.; Zurbano, M. M.; Jiménez-Osés, G.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *Enviada*

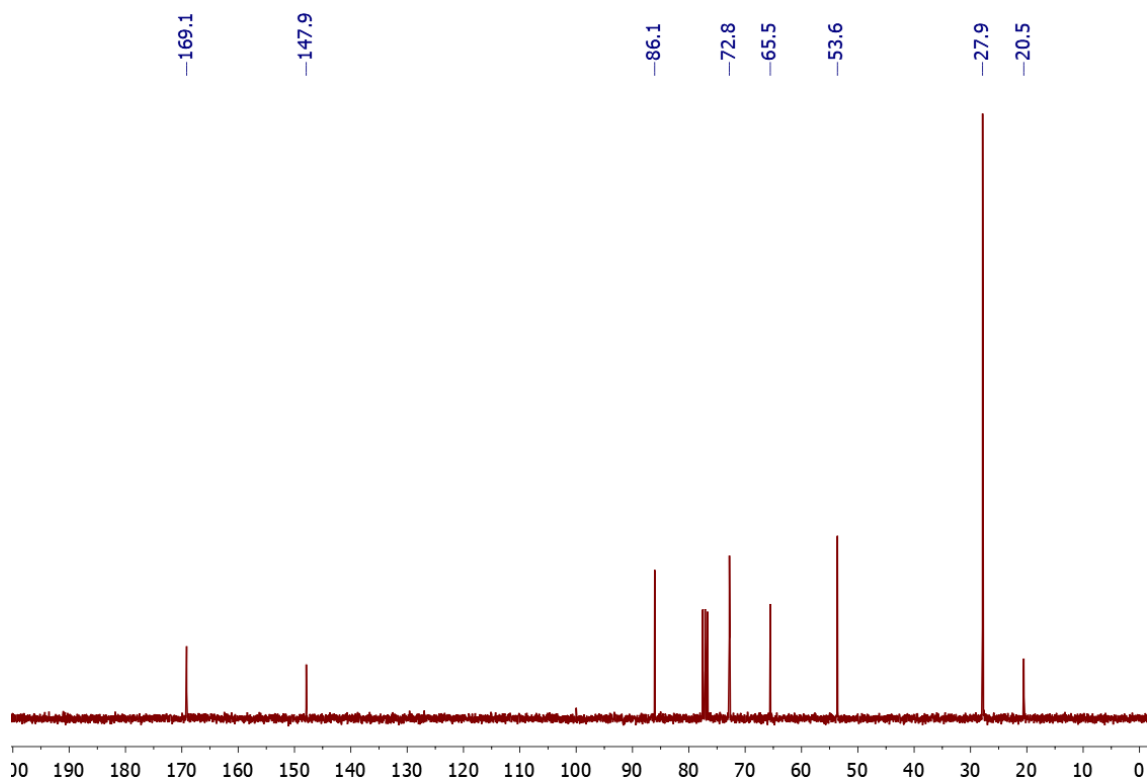
**ANEXO I.**  
**ESPECTROS DE RMN**

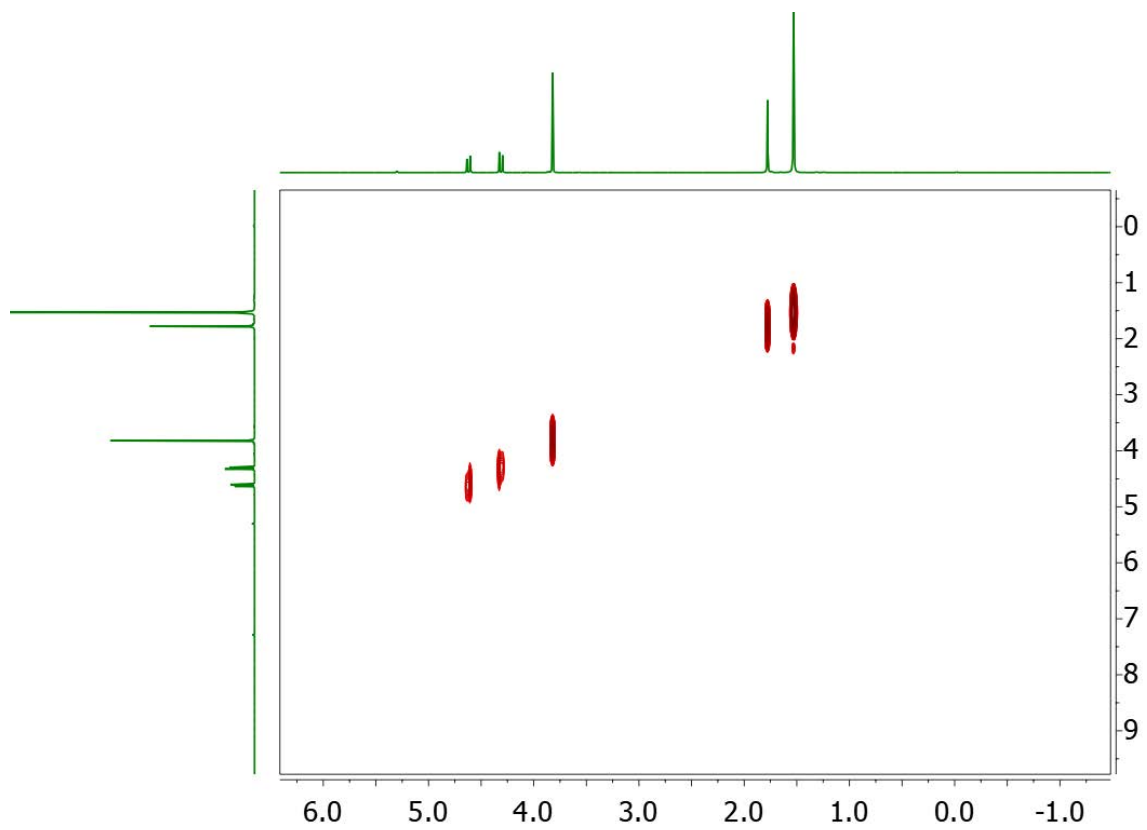
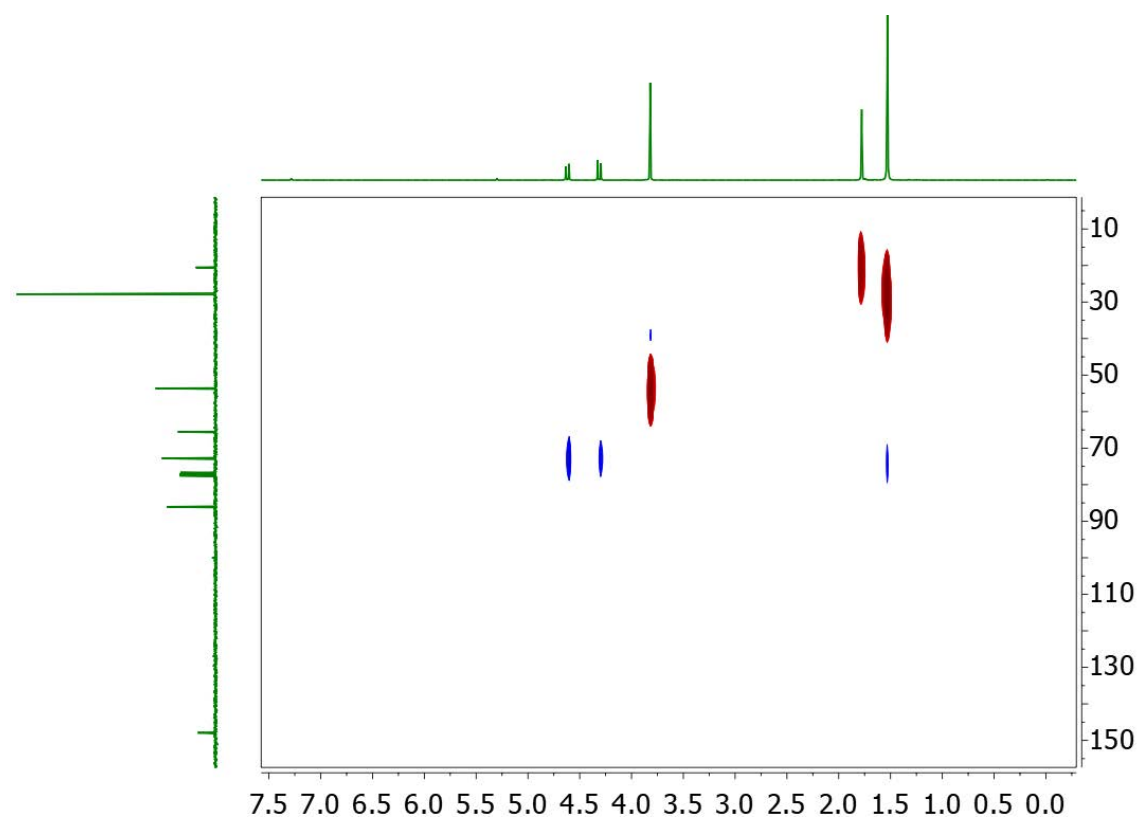


$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$

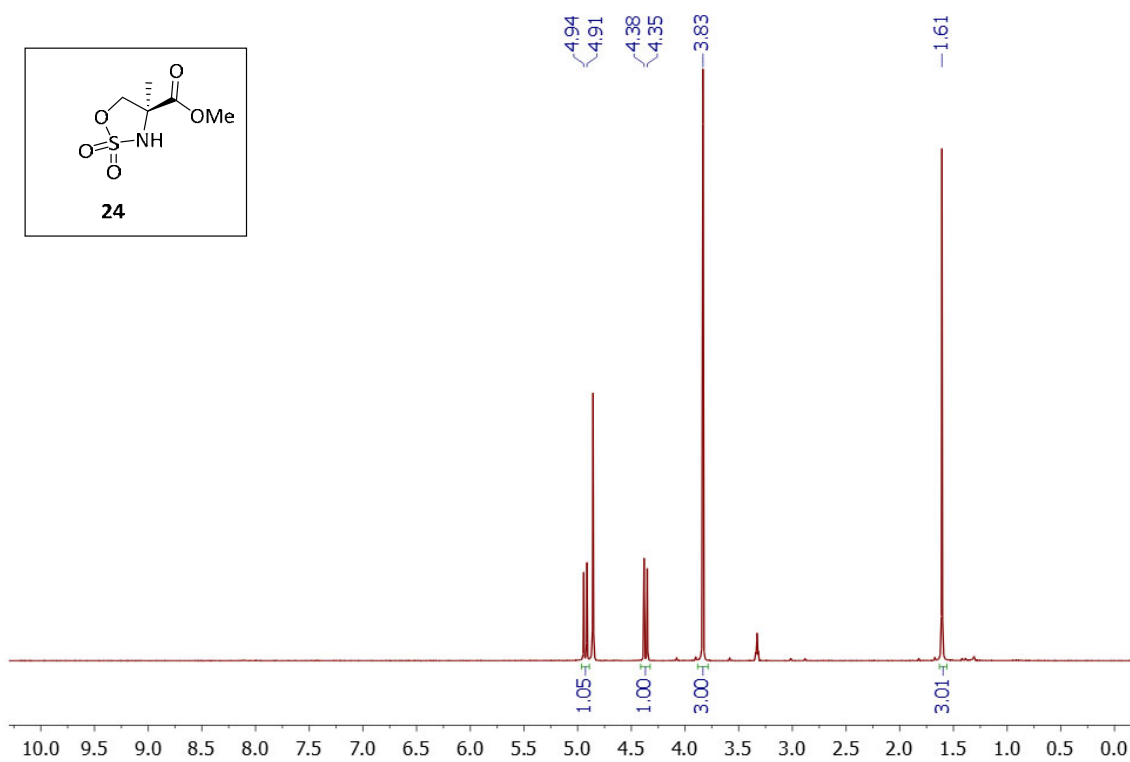


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$

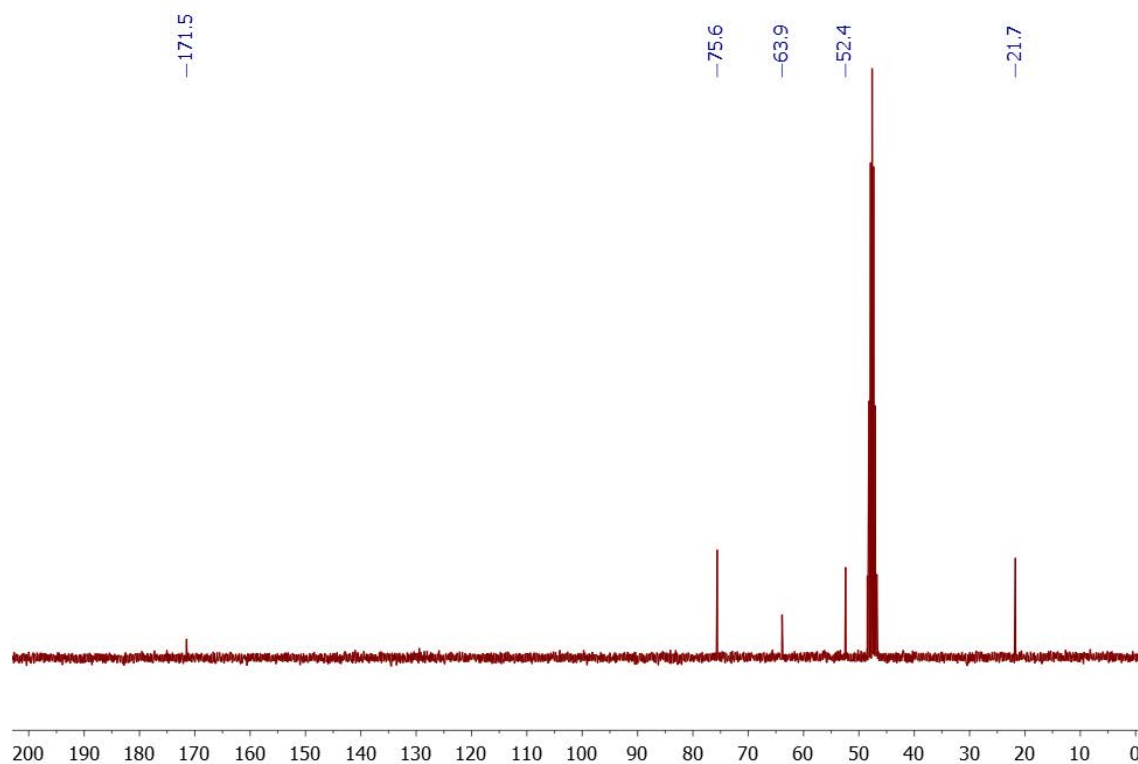


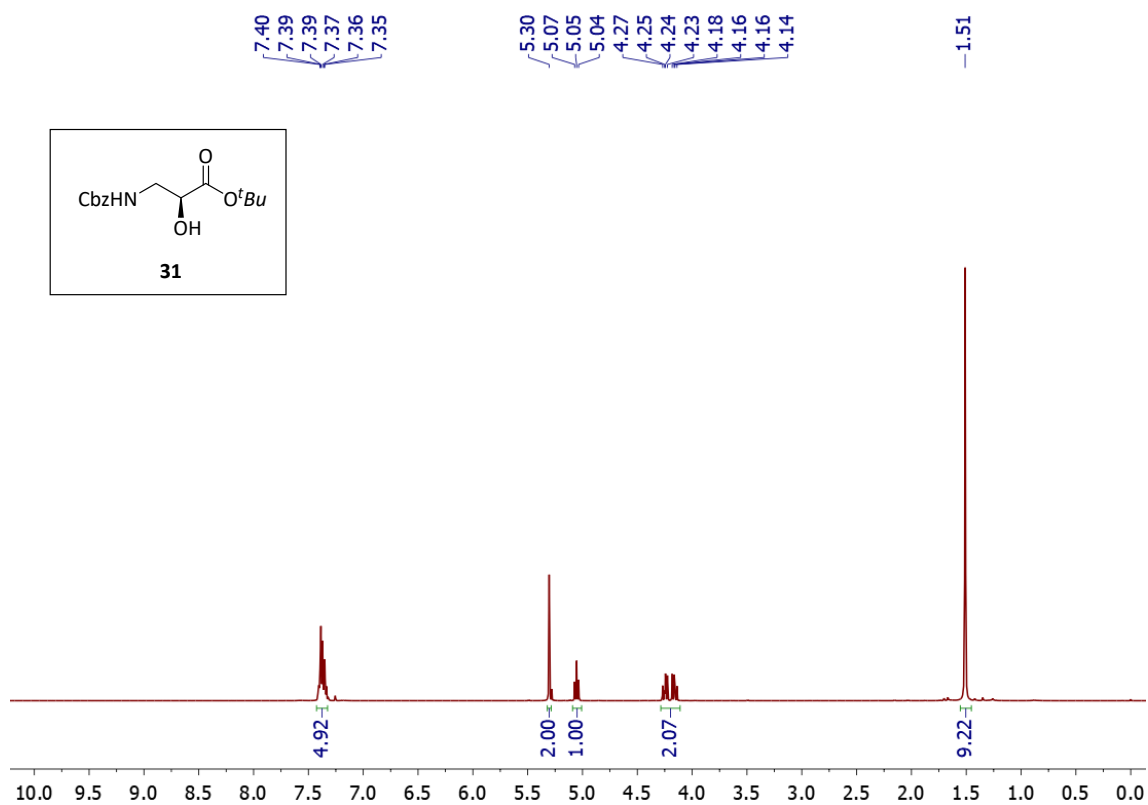
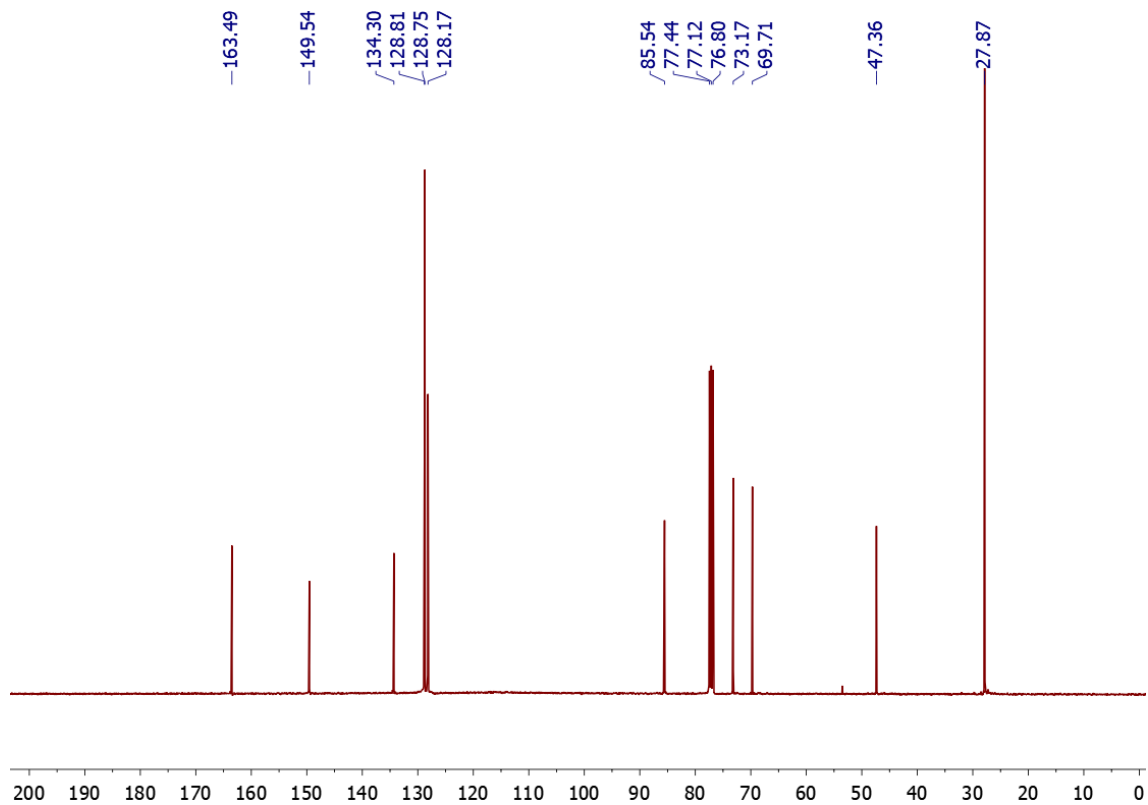
COSY in  $\text{CDCl}_3$ HSQC in  $\text{CDCl}_3$ 

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$

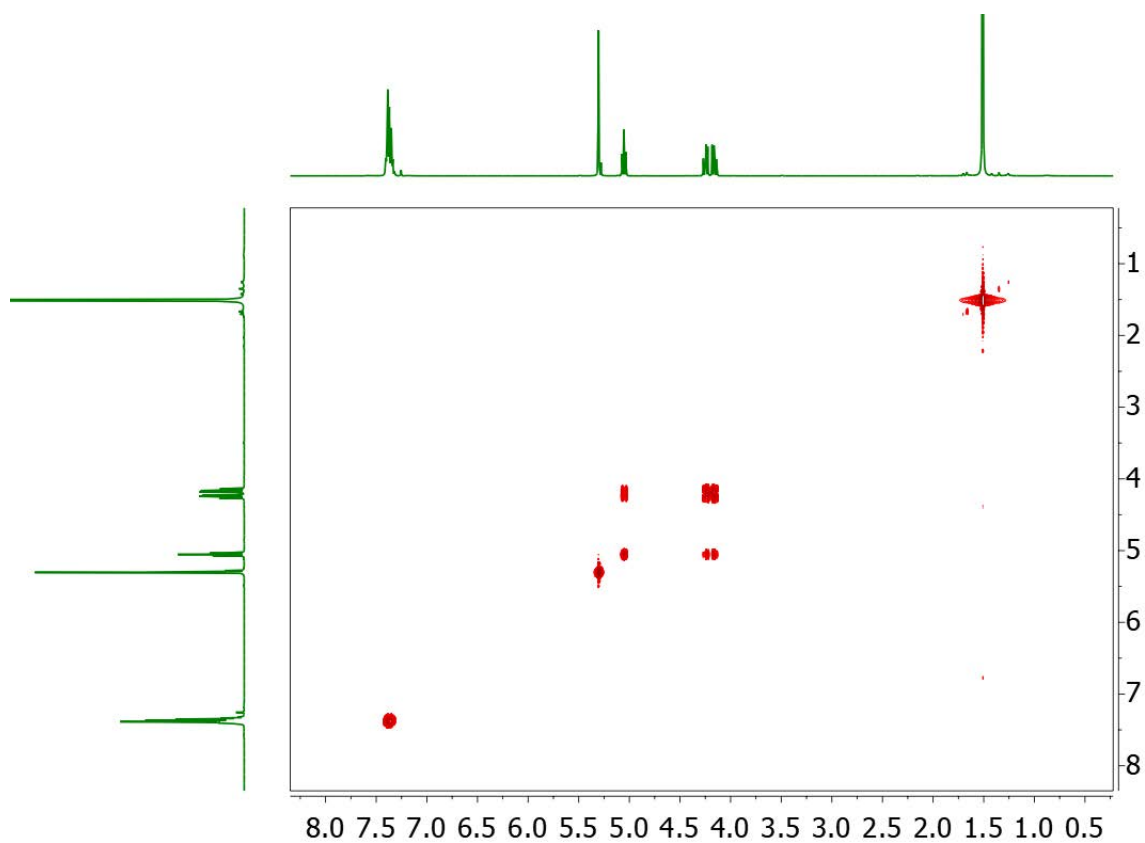
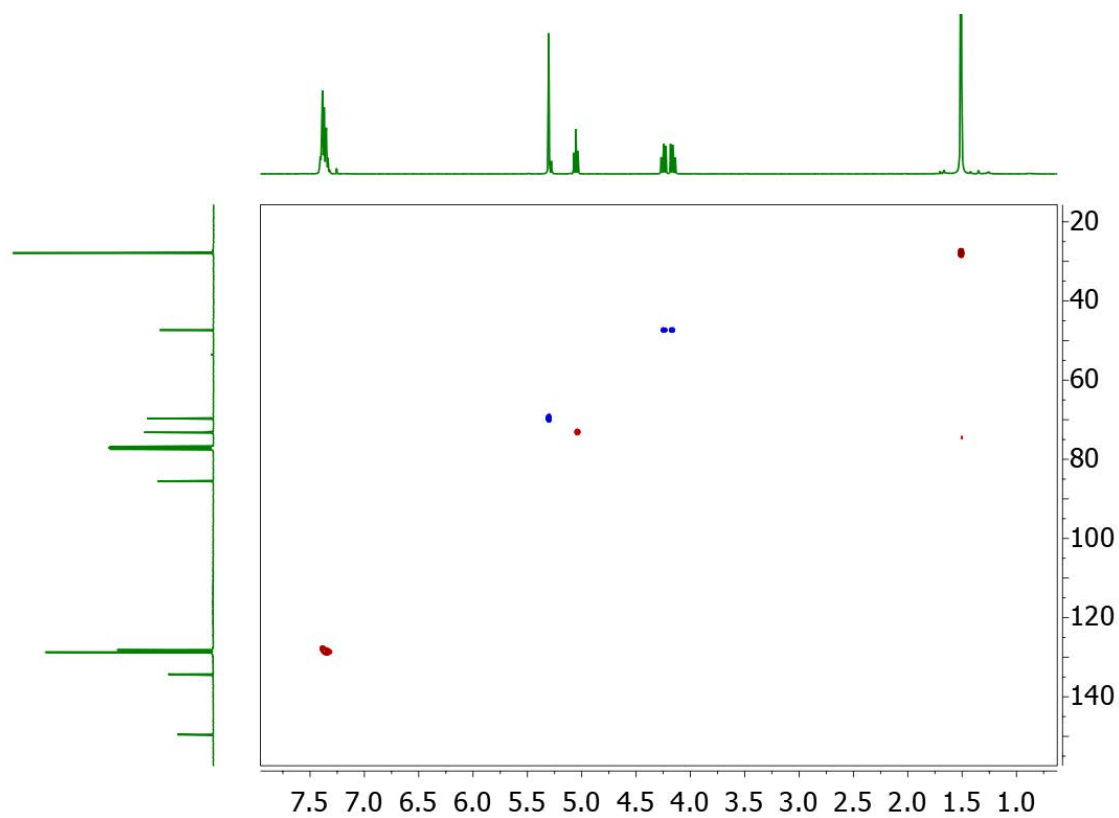


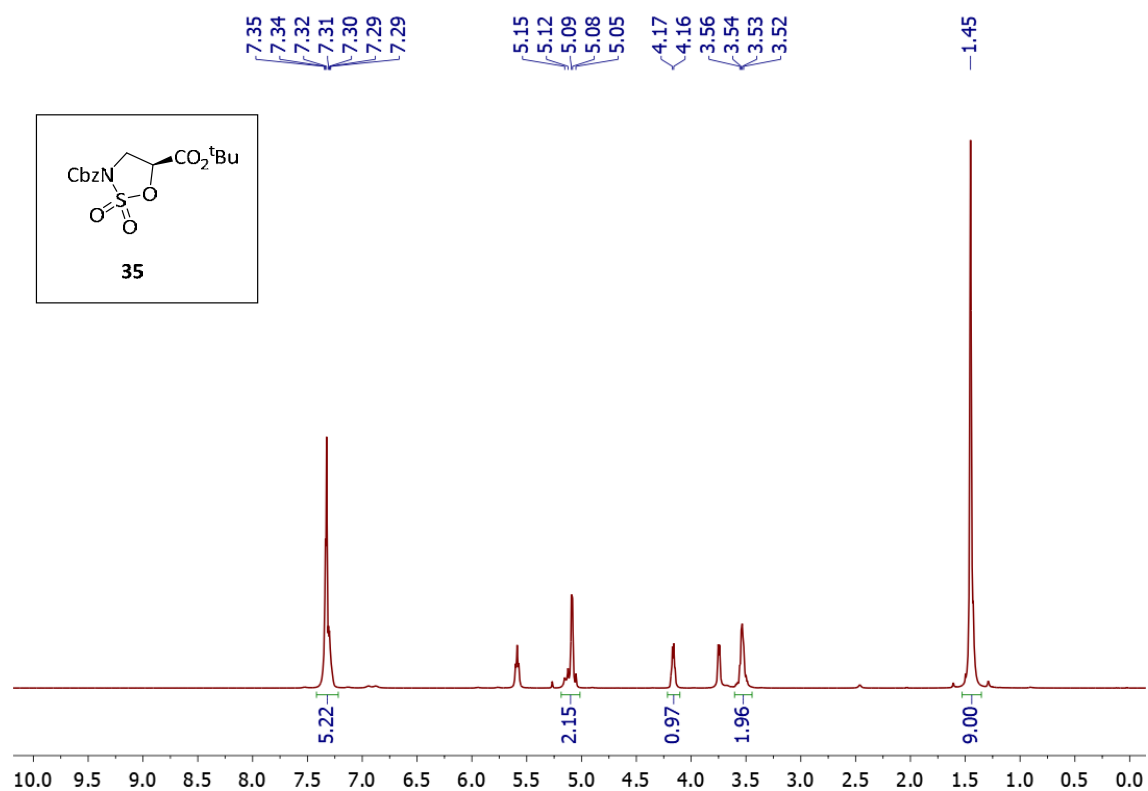
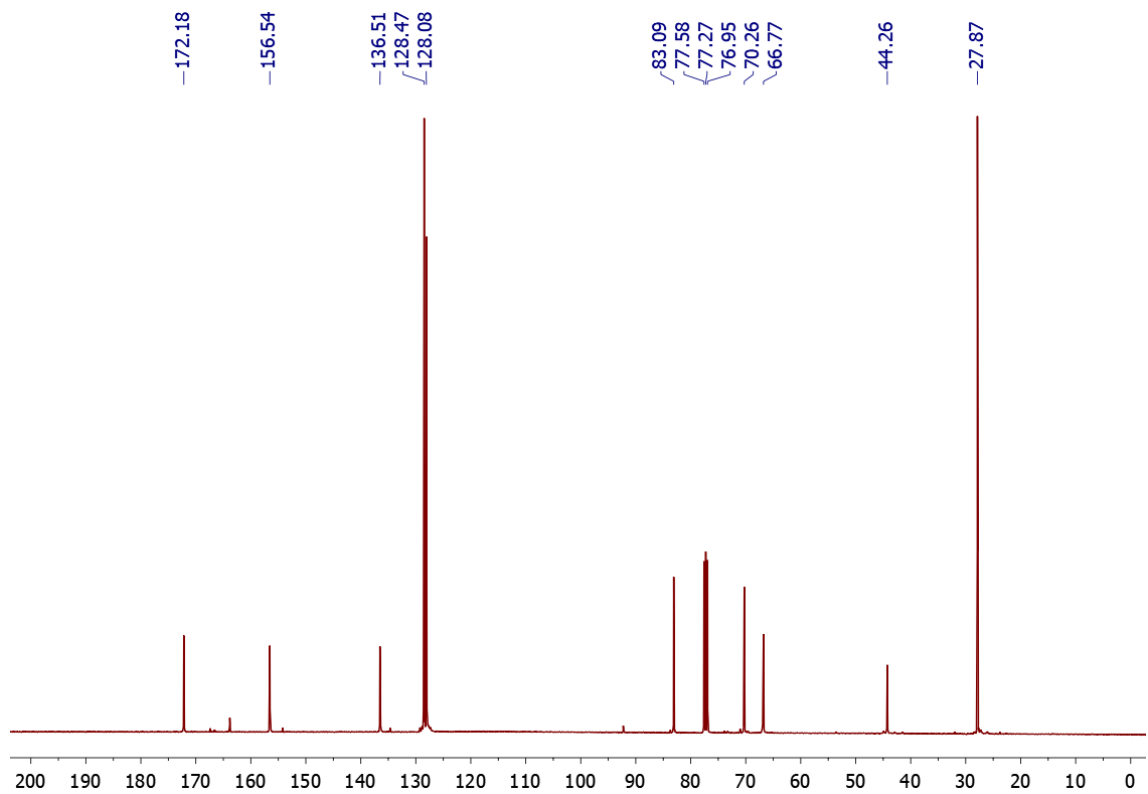
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$



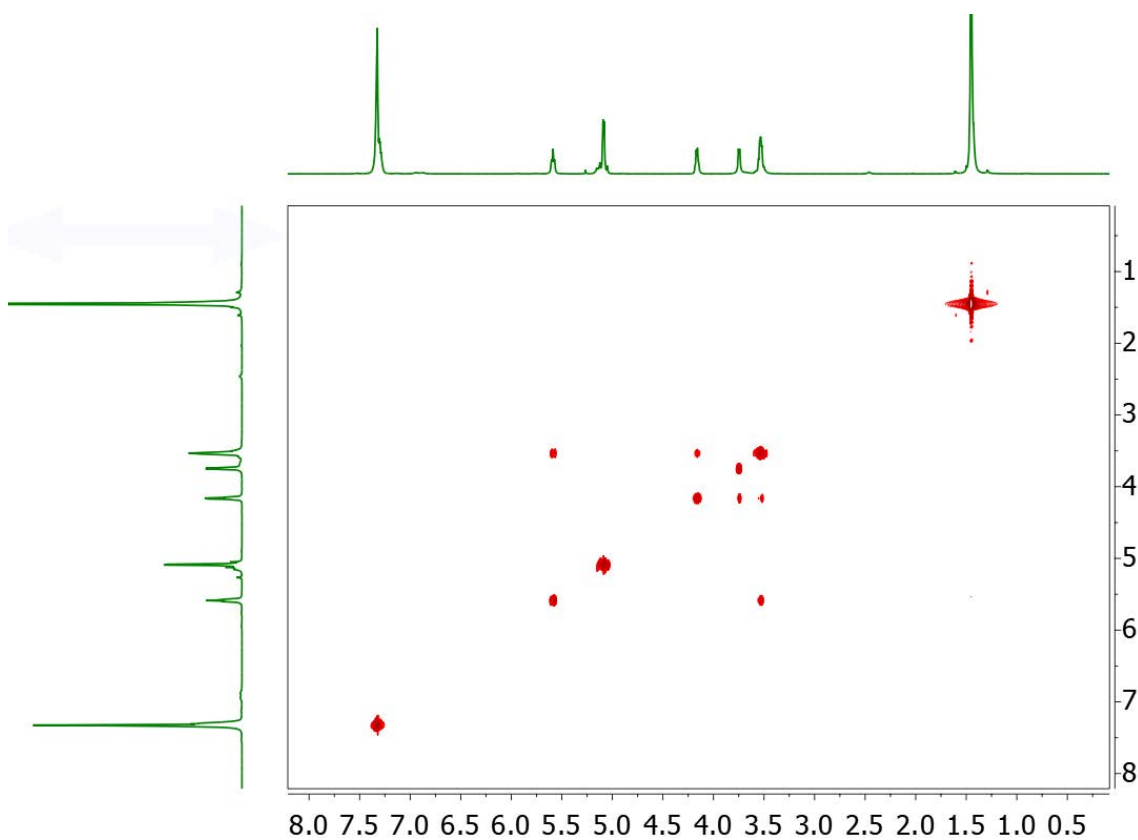
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 



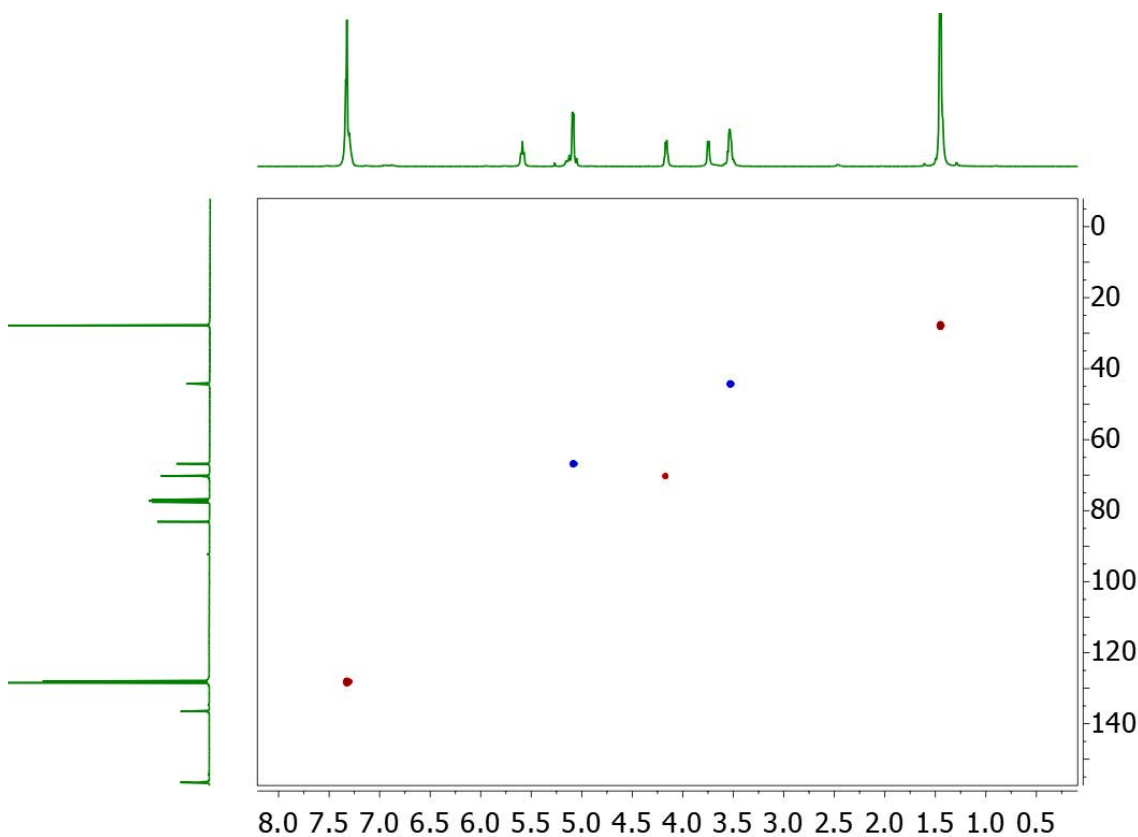
COSY in CDCl<sub>3</sub>HSQC in CDCl<sub>3</sub>

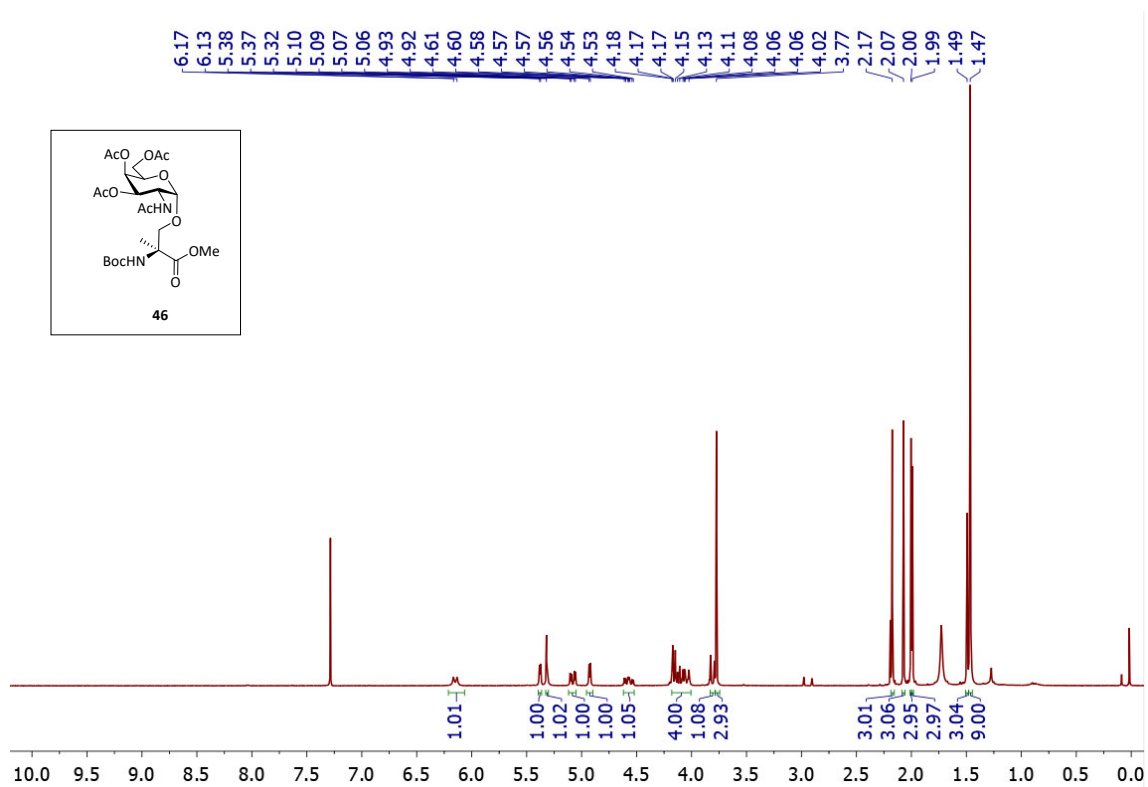
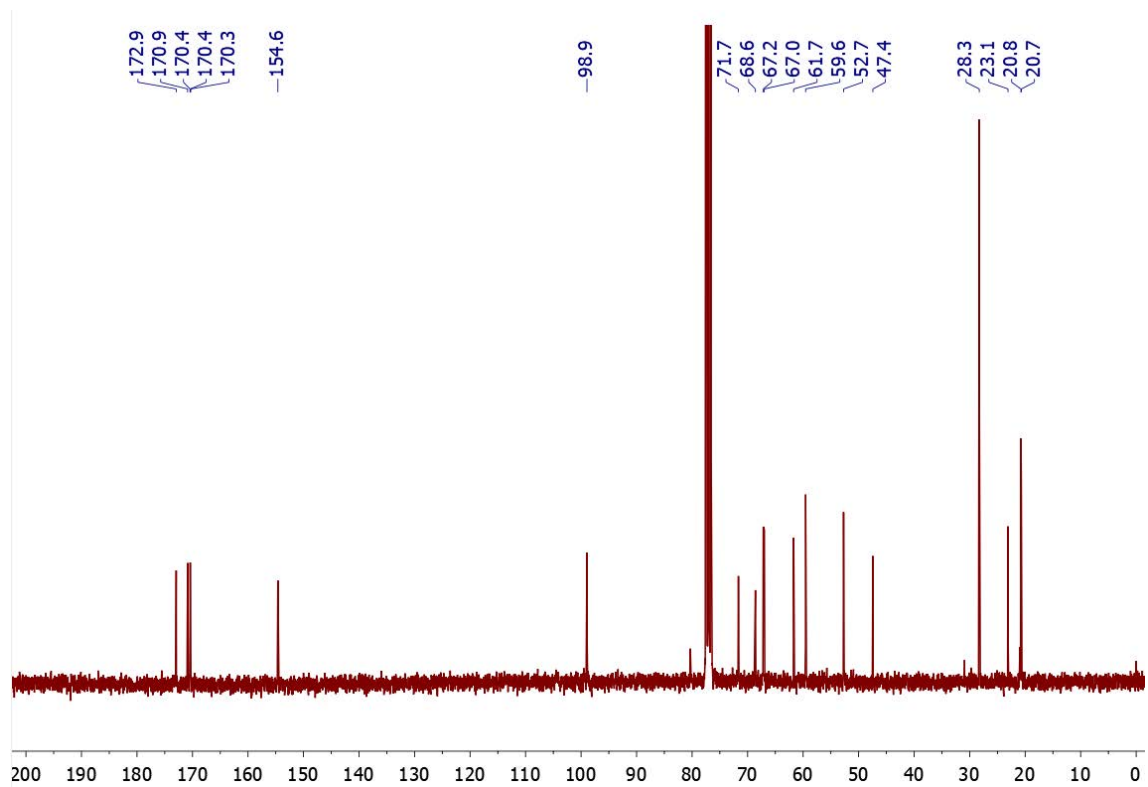
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

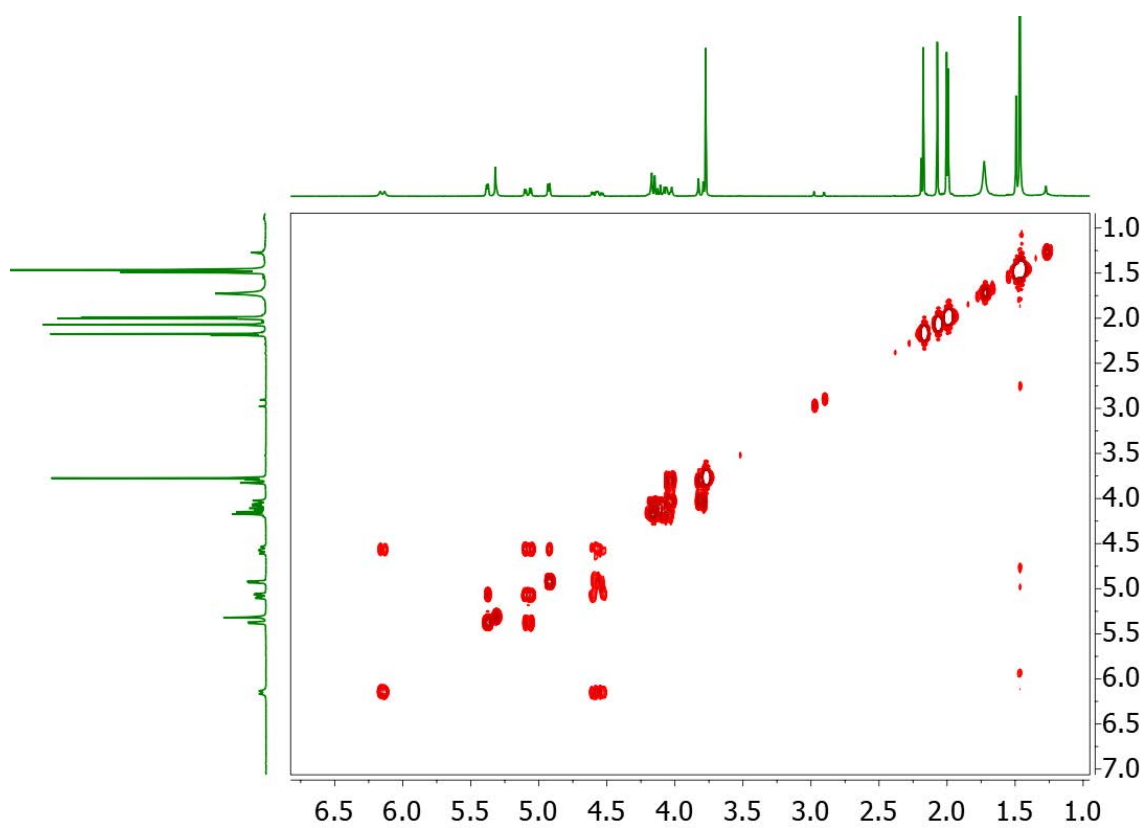
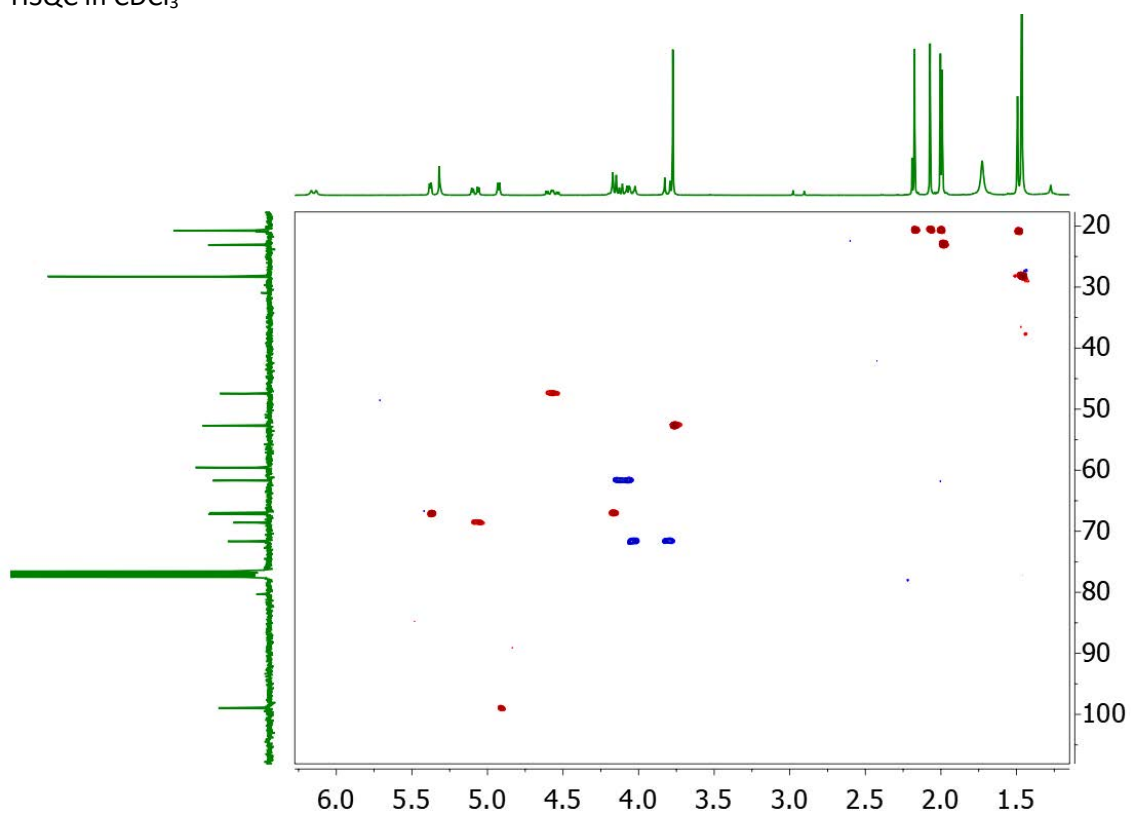
COSY in CDCl<sub>3</sub>

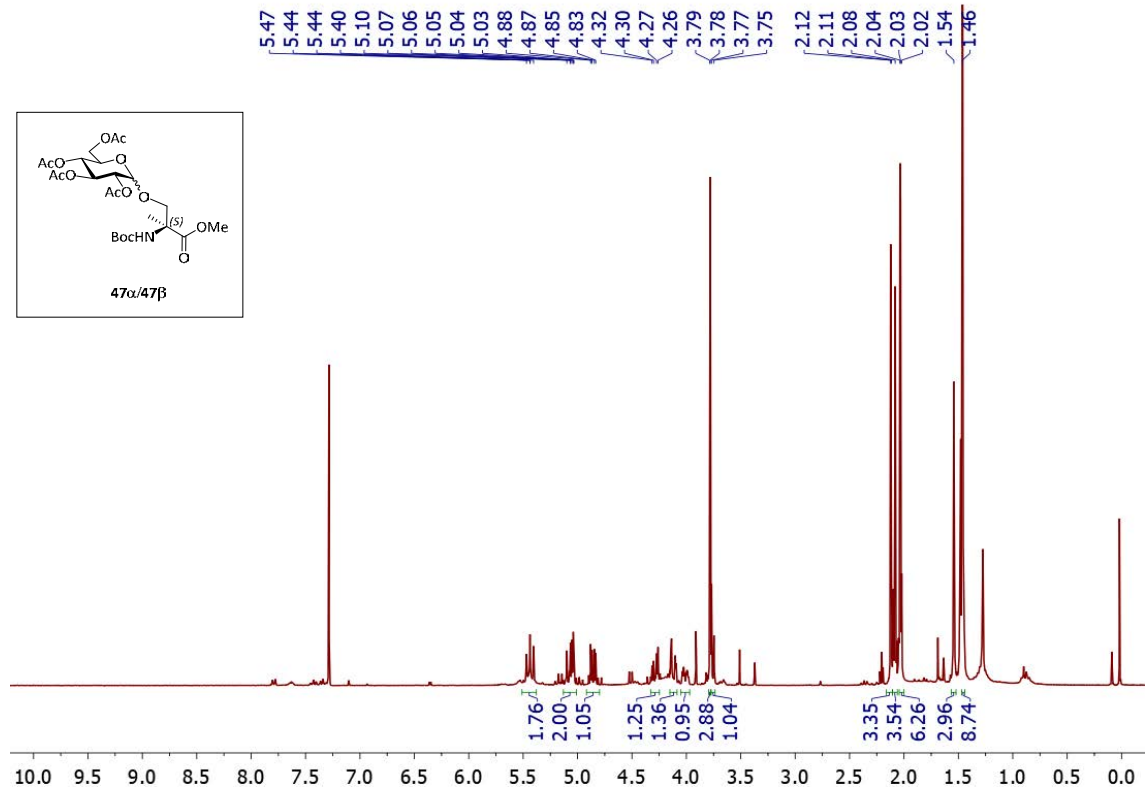
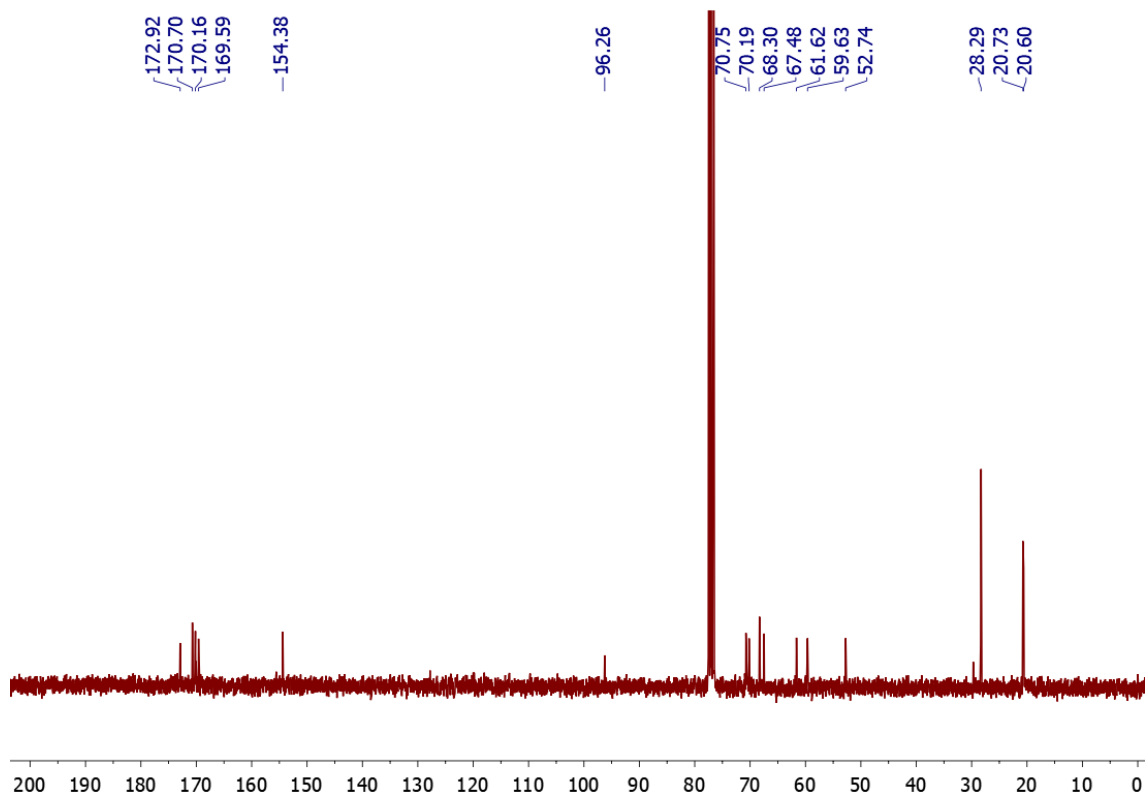


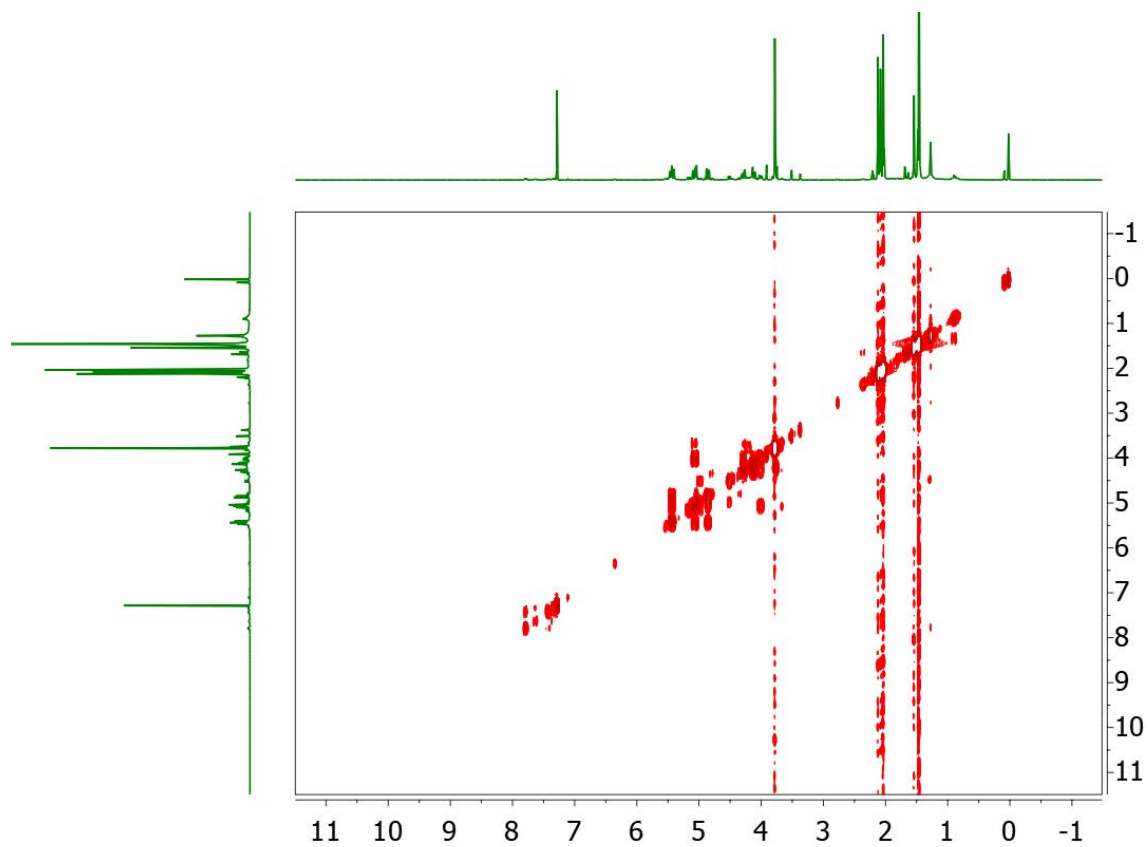
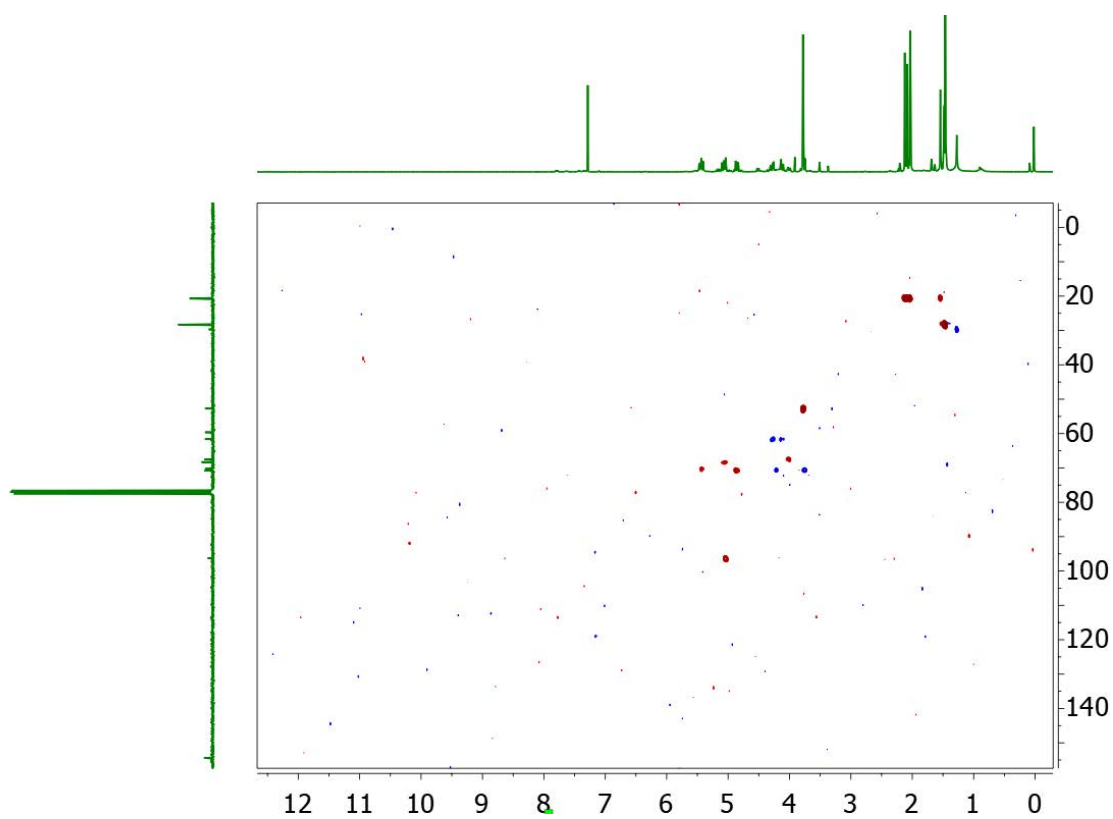
HSQC in CDCl<sub>3</sub>

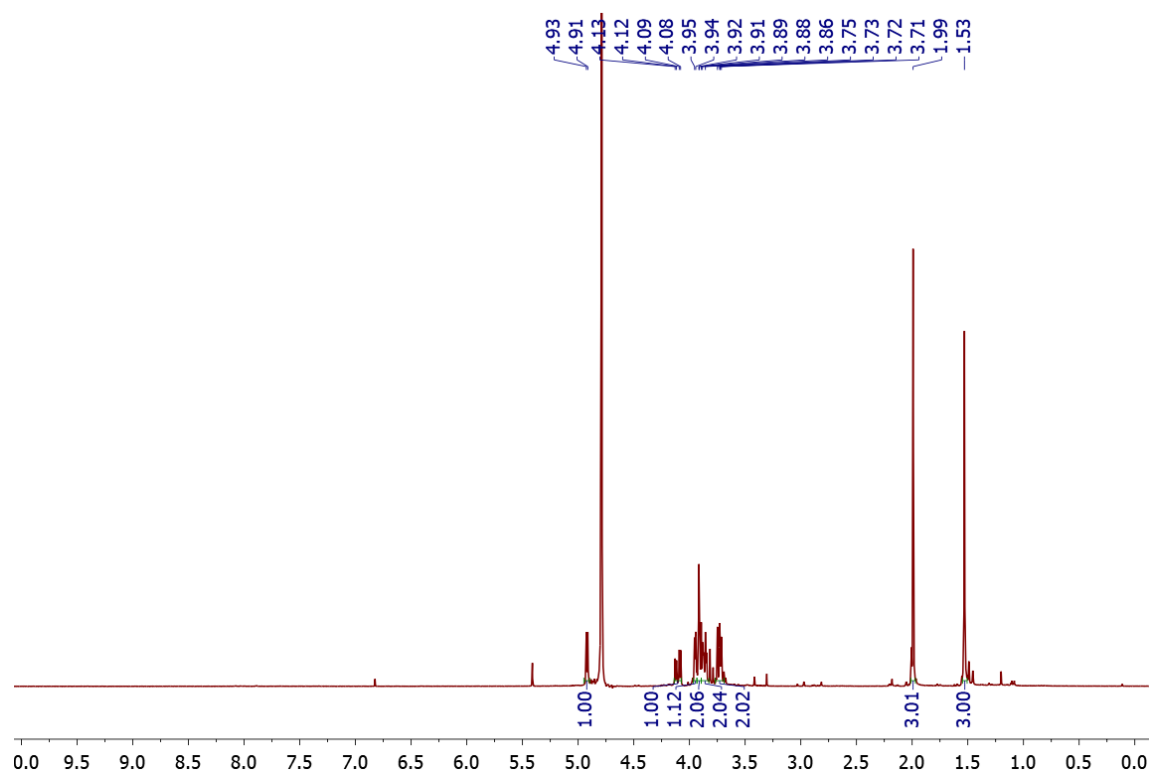
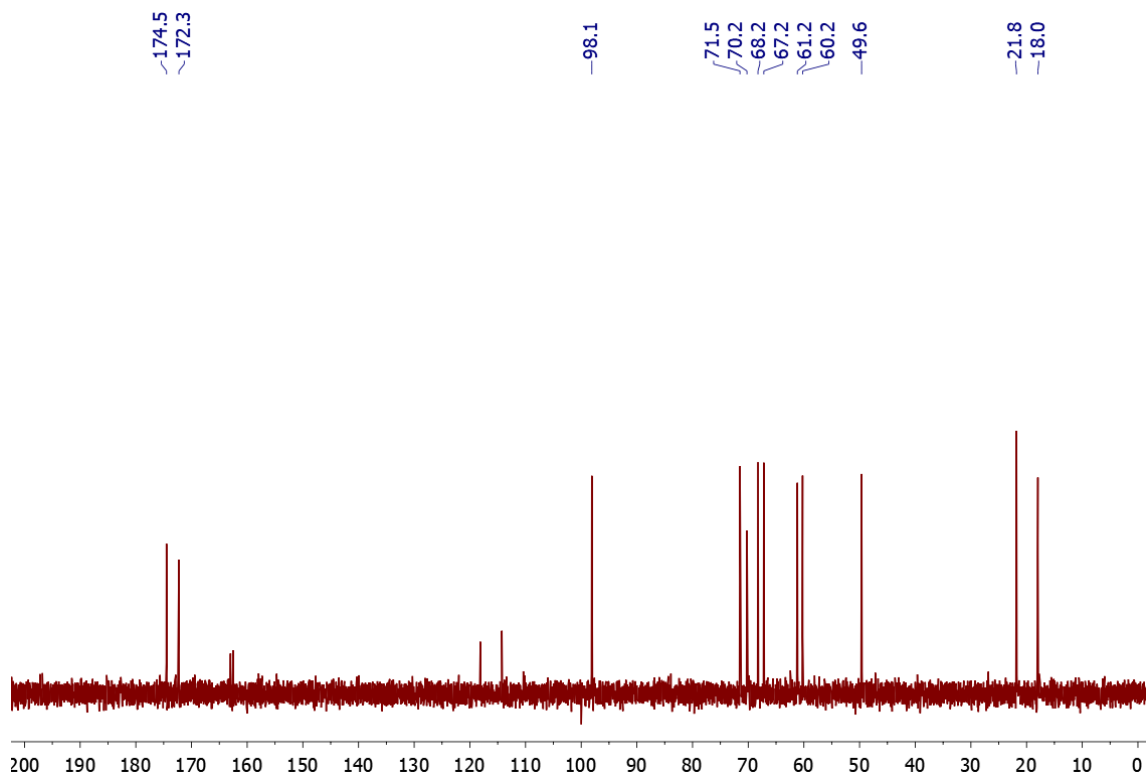


$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

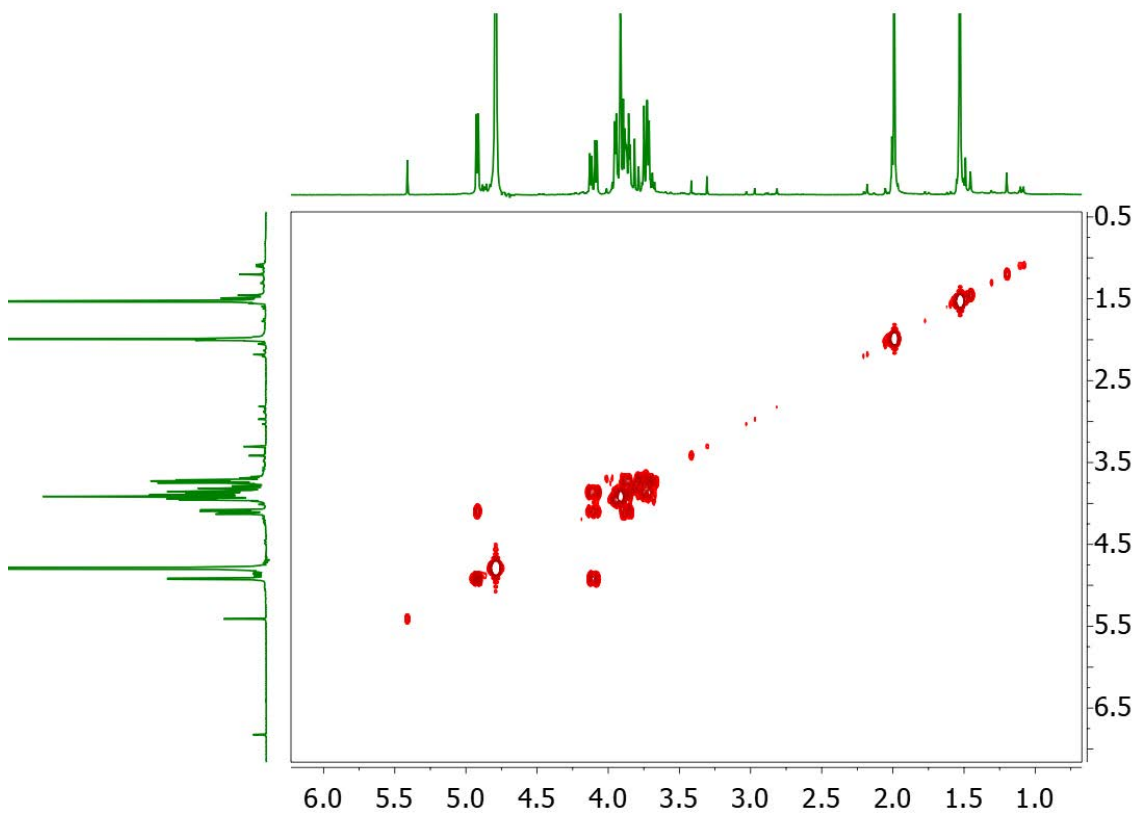
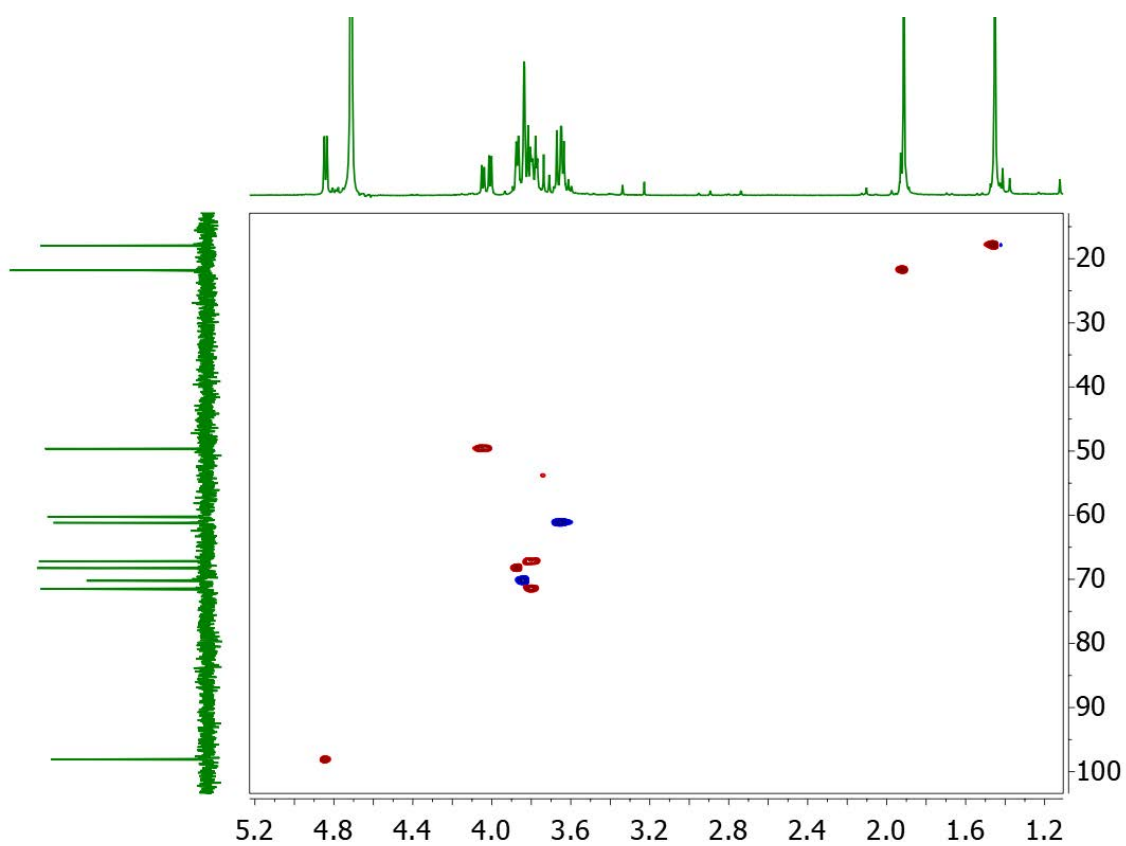
COSY in CDCl<sub>3</sub>HSQC in CDCl<sub>3</sub>

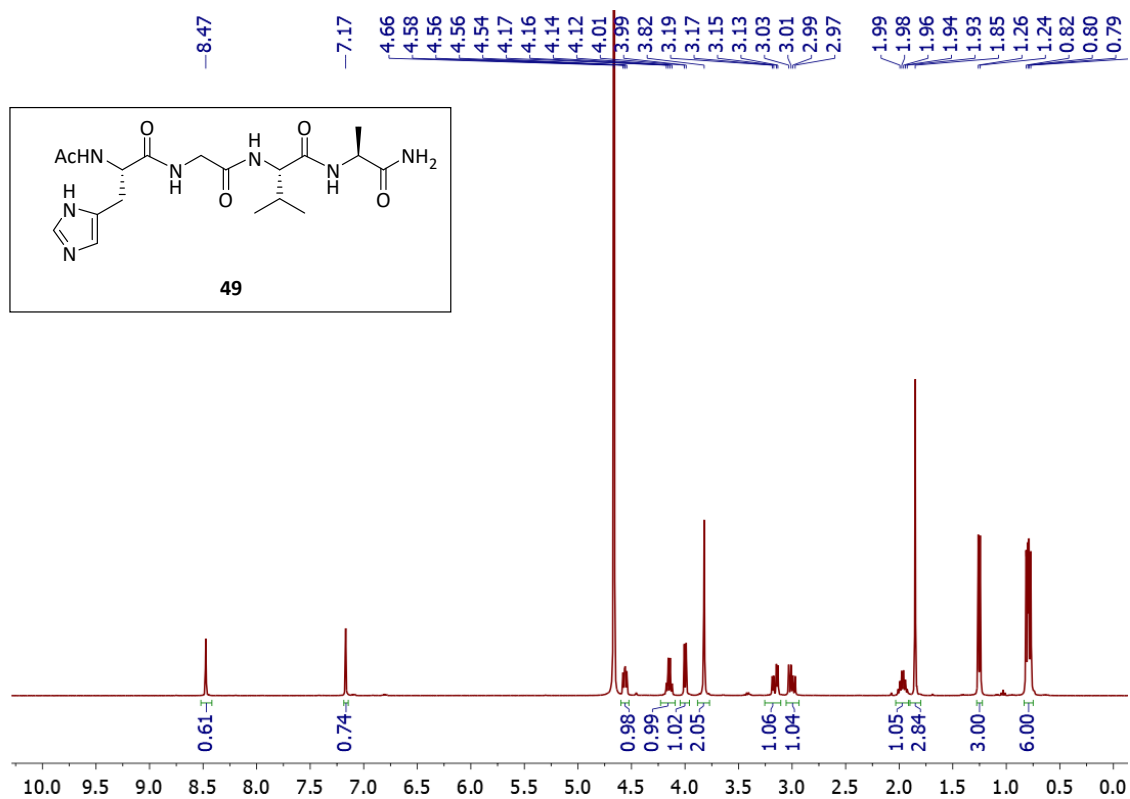
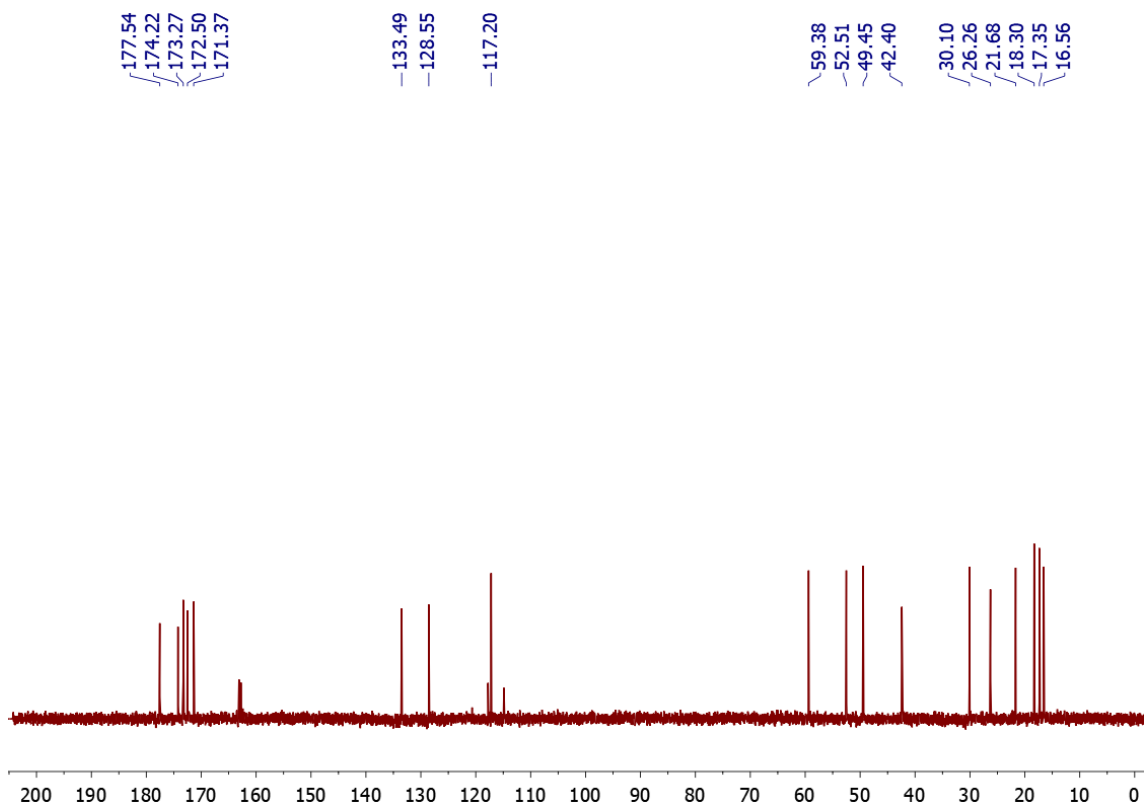
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

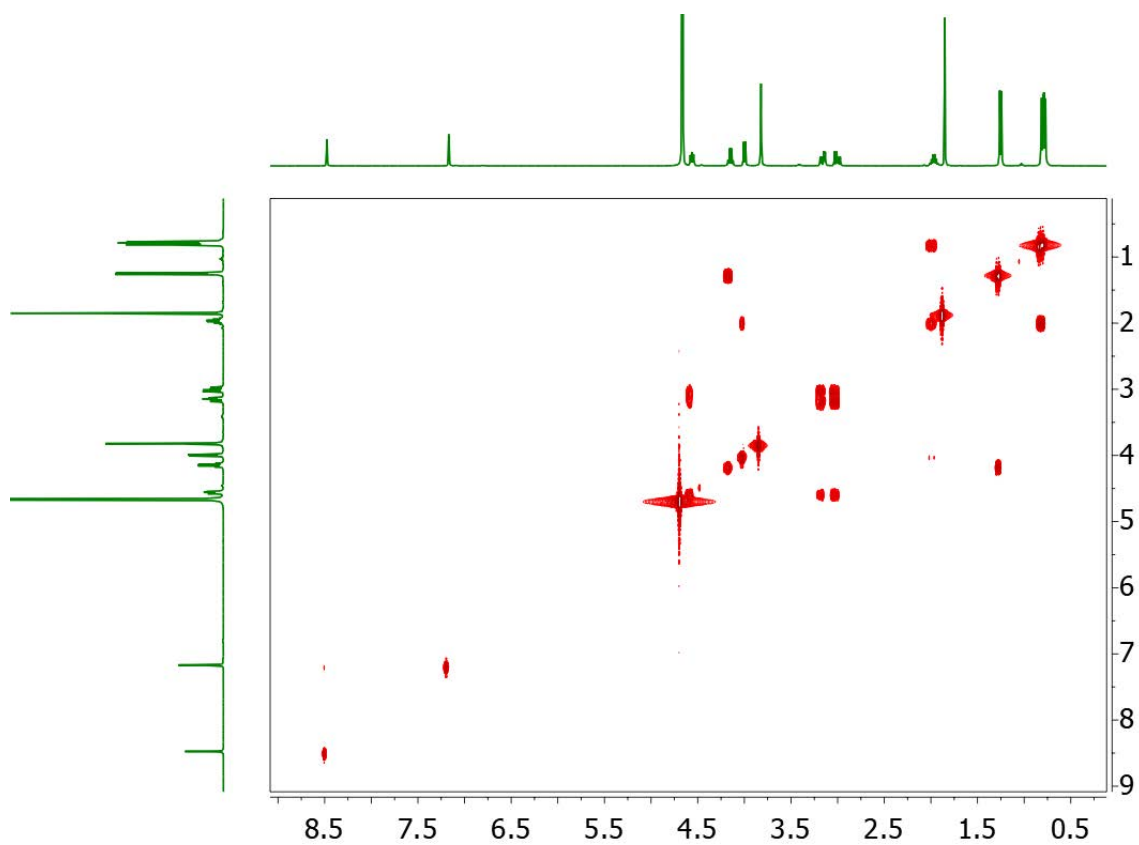
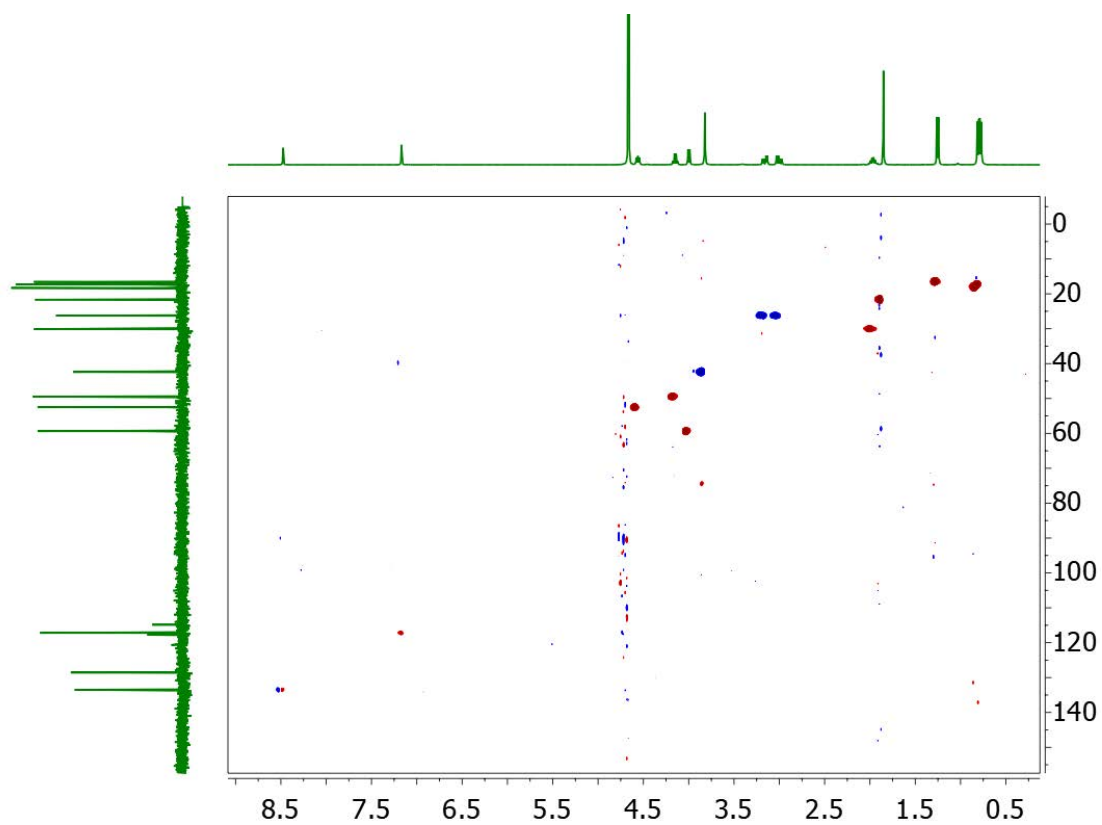
COSY in CDCl<sub>3</sub>HSQC in CDCl<sub>3</sub>

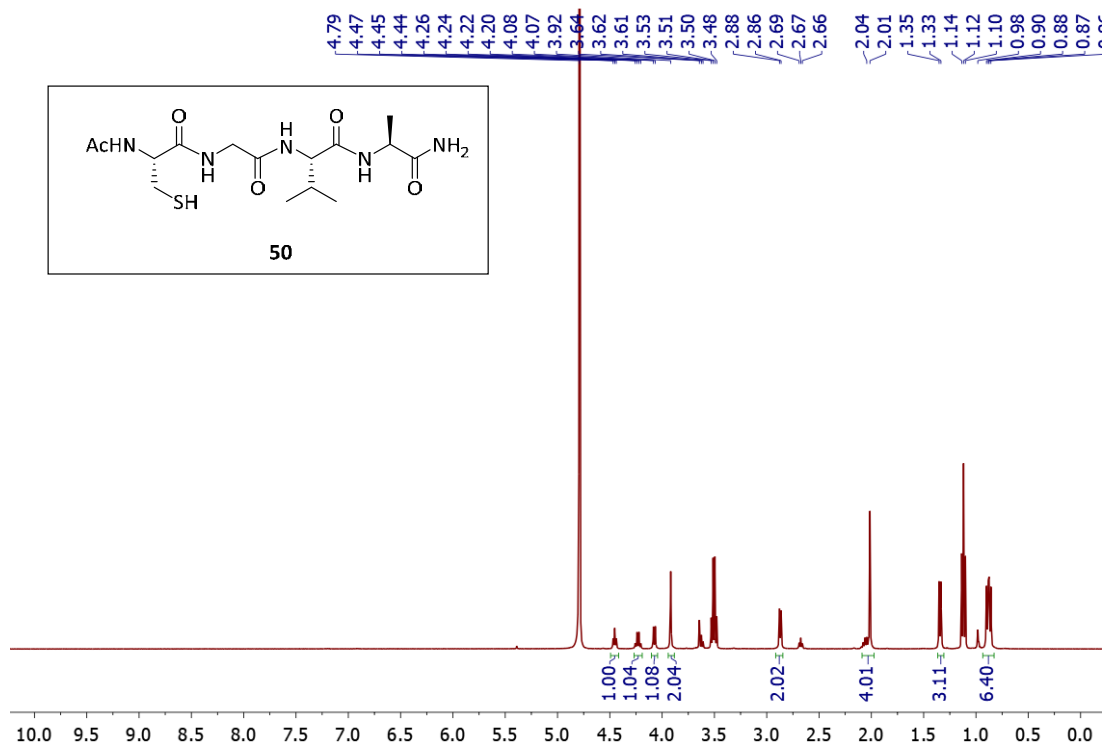
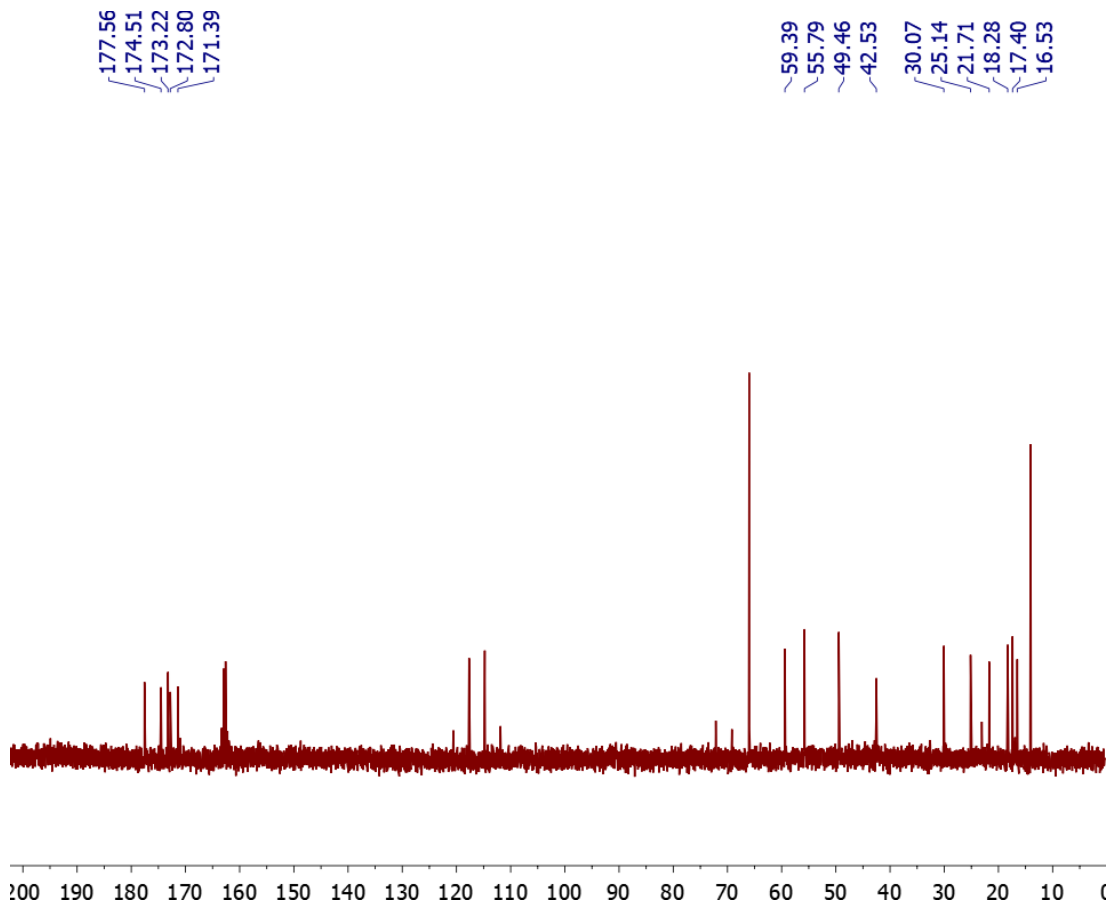
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

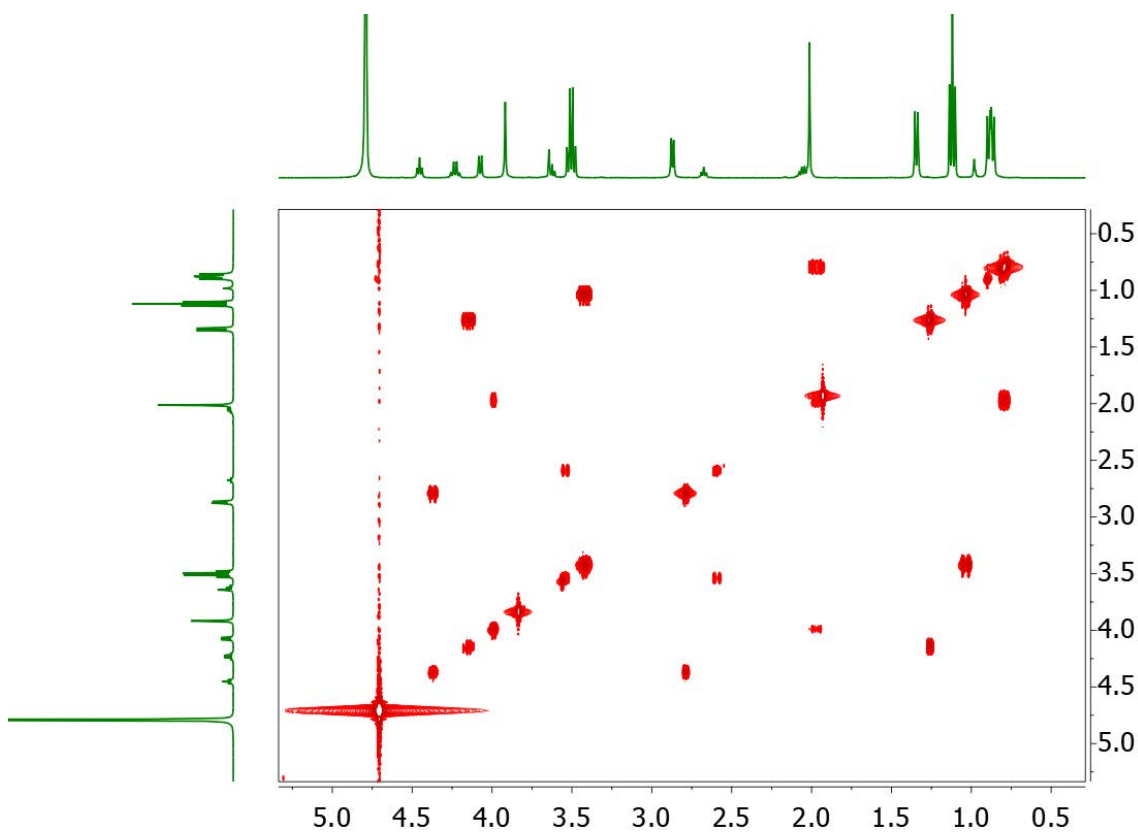
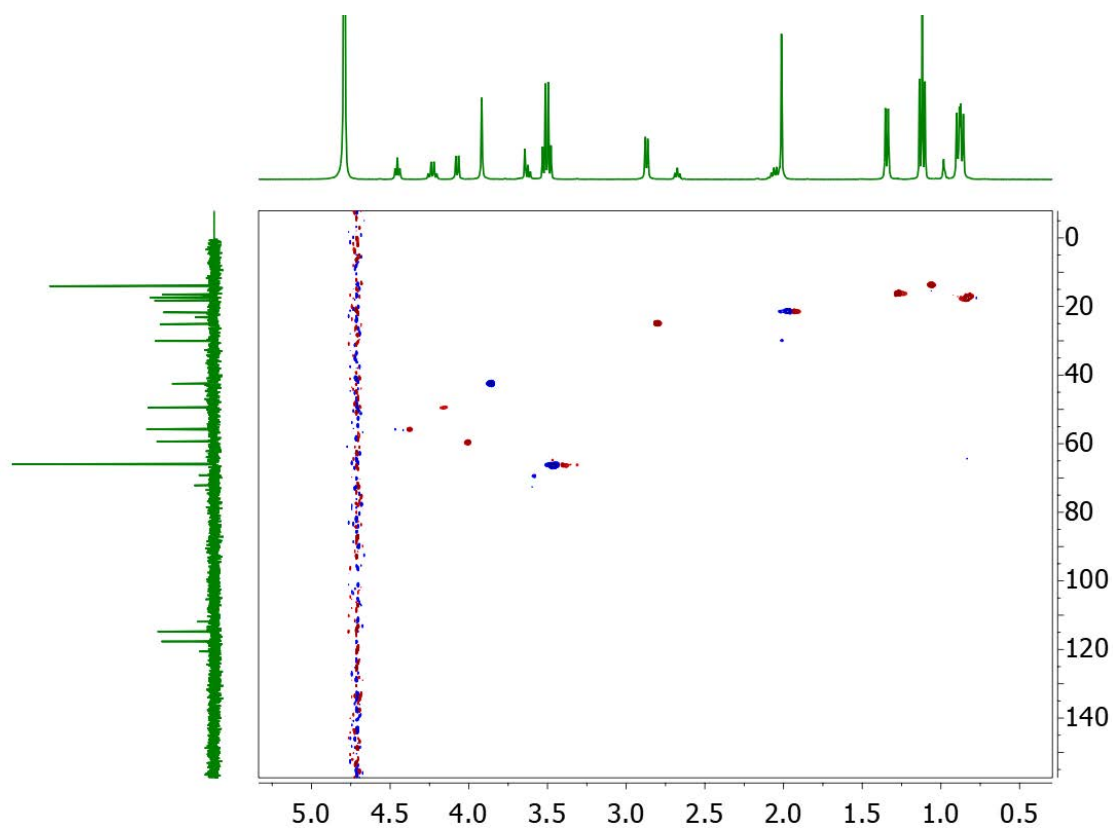


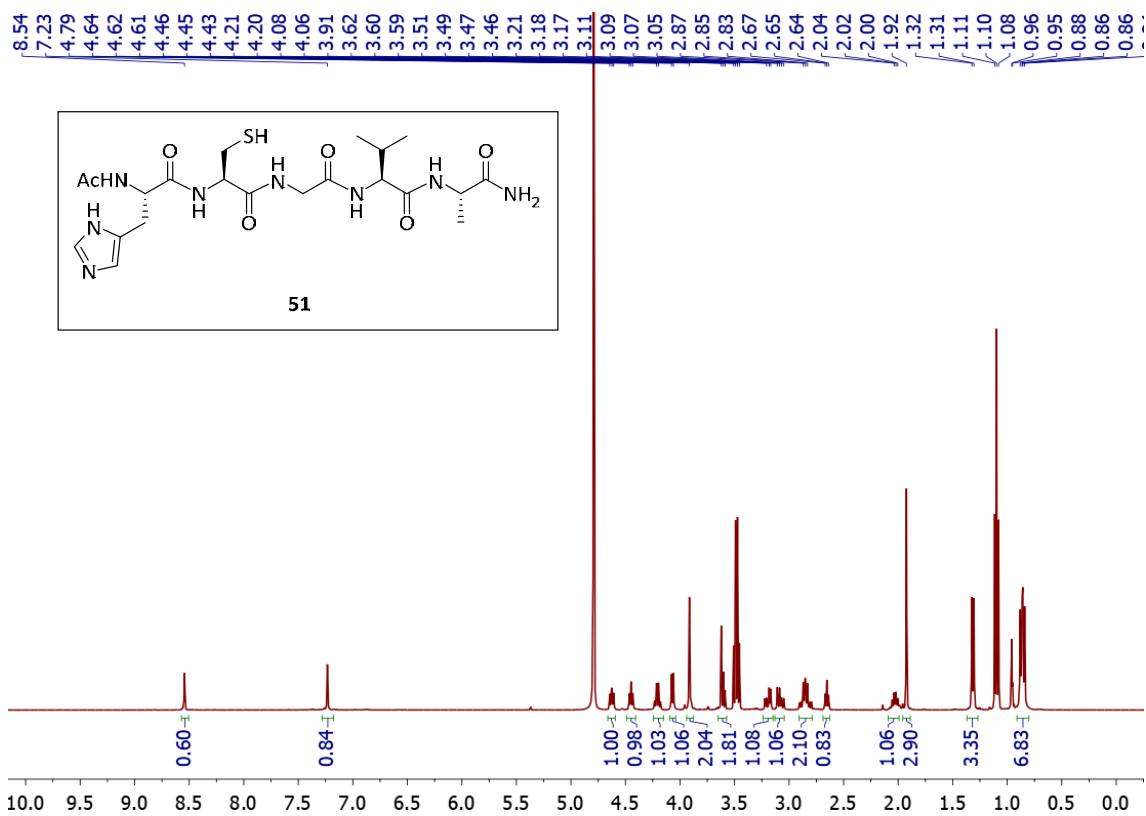
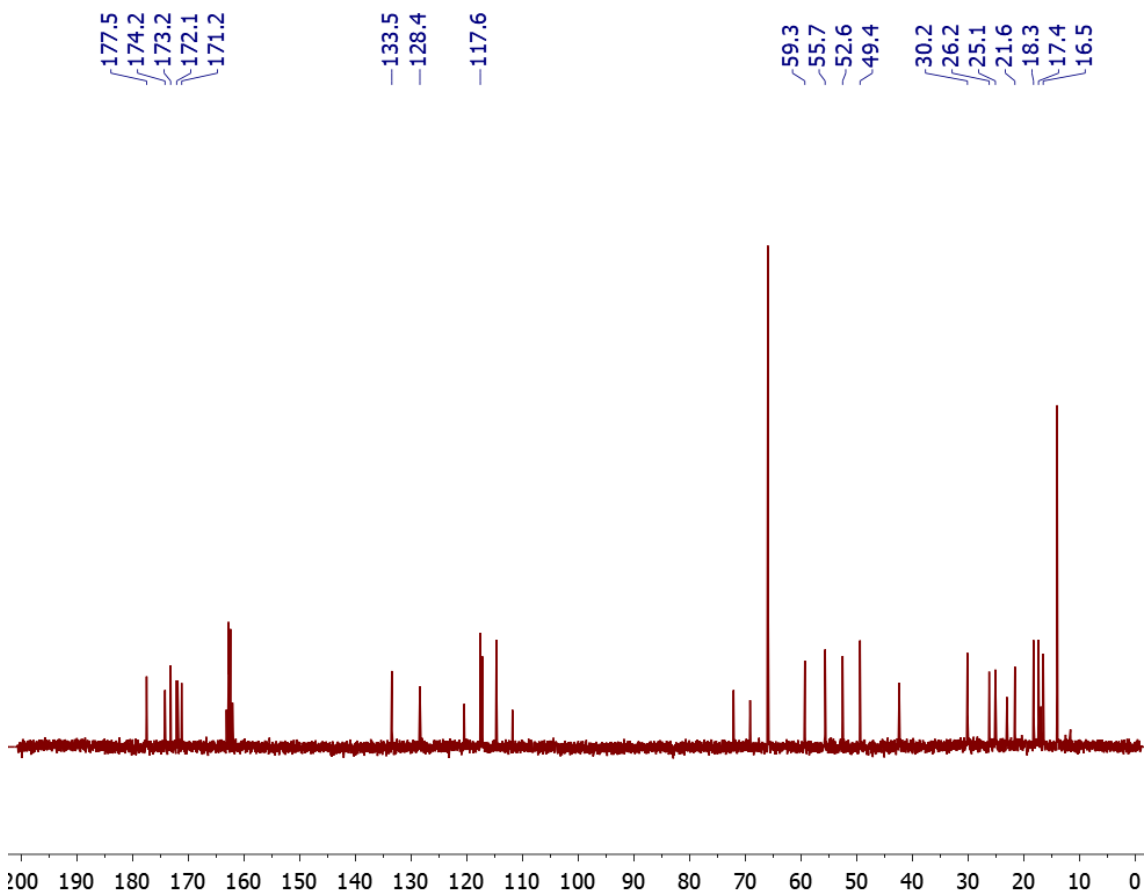
COSY in  $\text{CDCl}_3$ HSQC in  $\text{CDCl}_3$ 

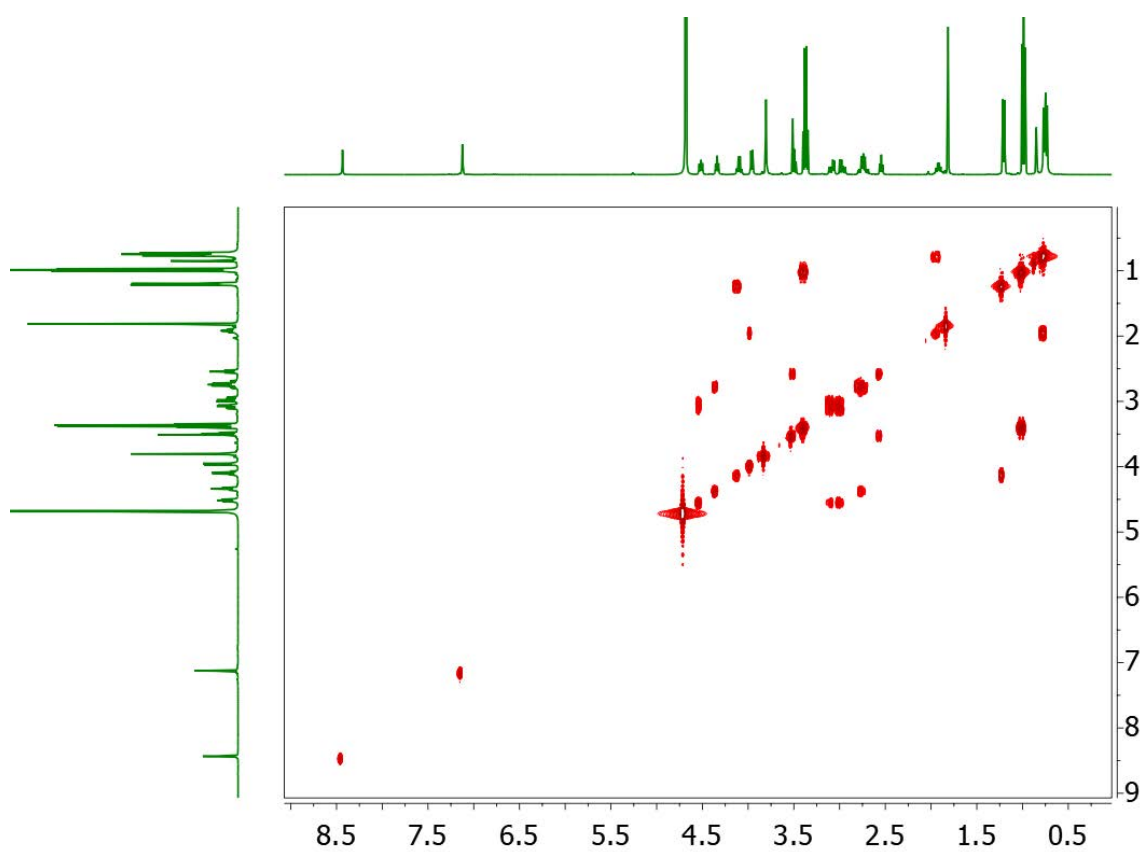
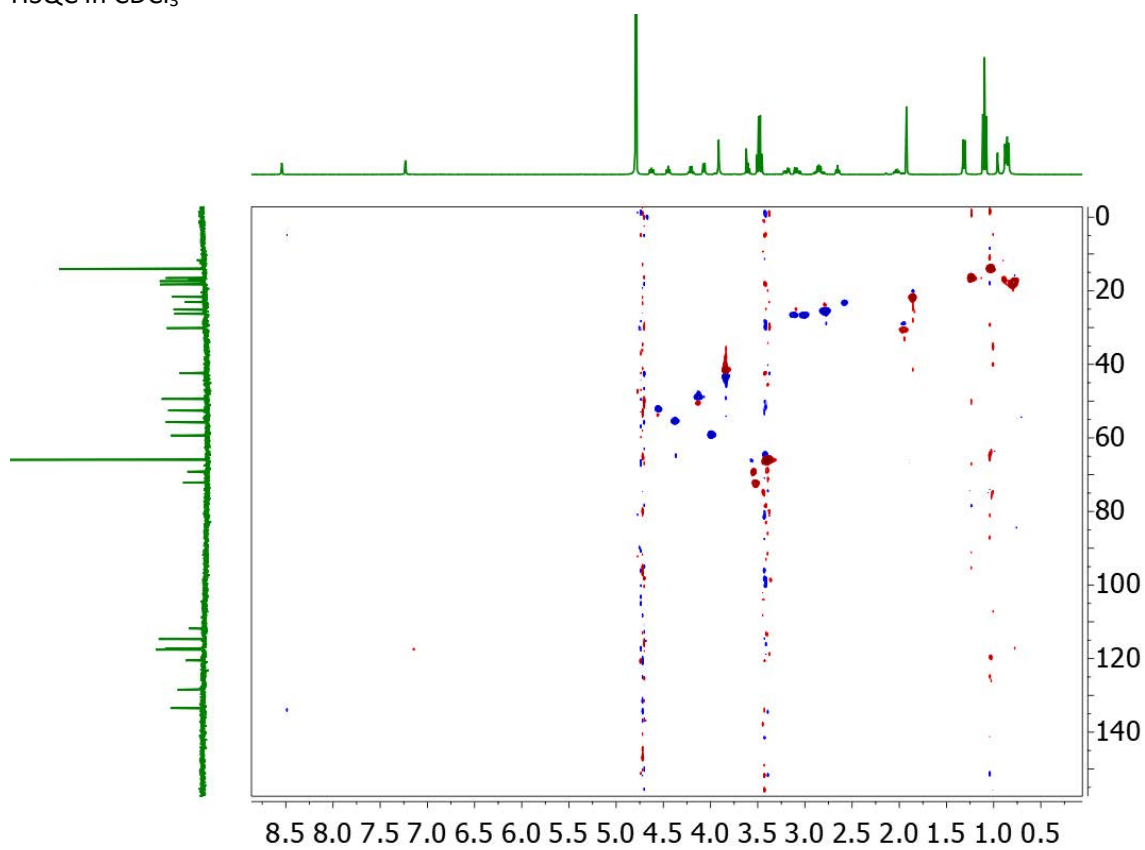
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

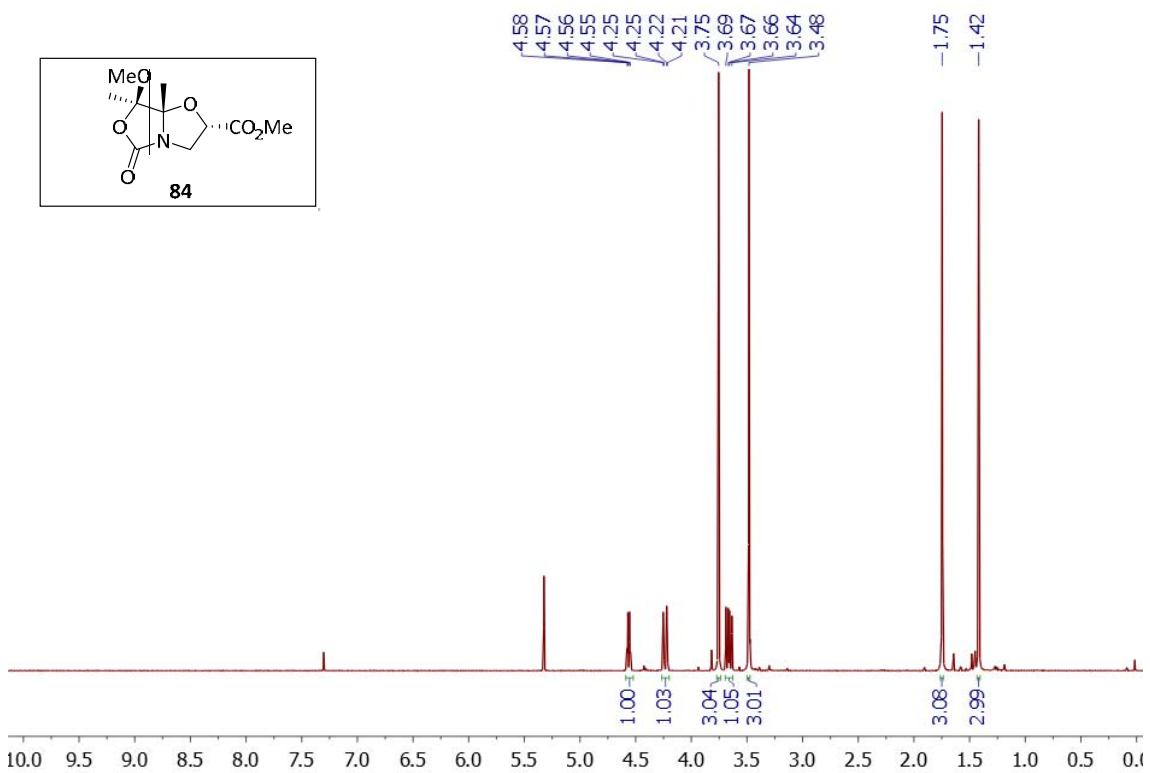
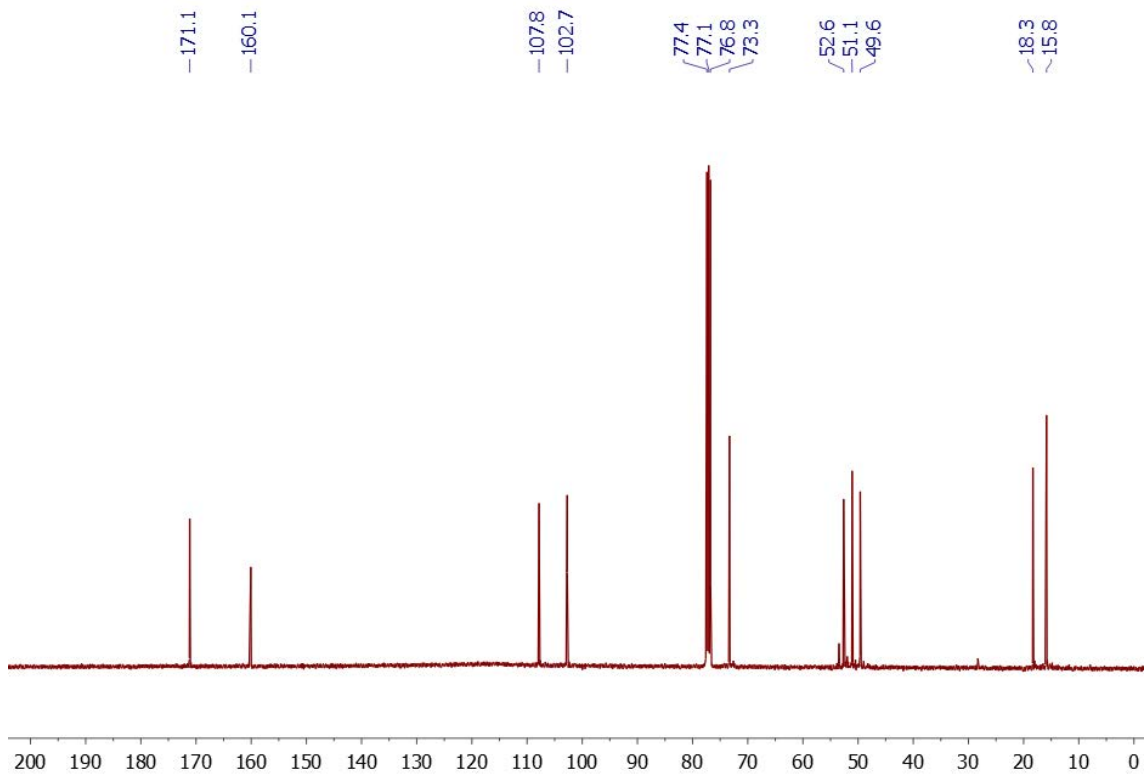
COSY in  $\text{CDCl}_3$ HSQC in  $\text{CDCl}_3$ 

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

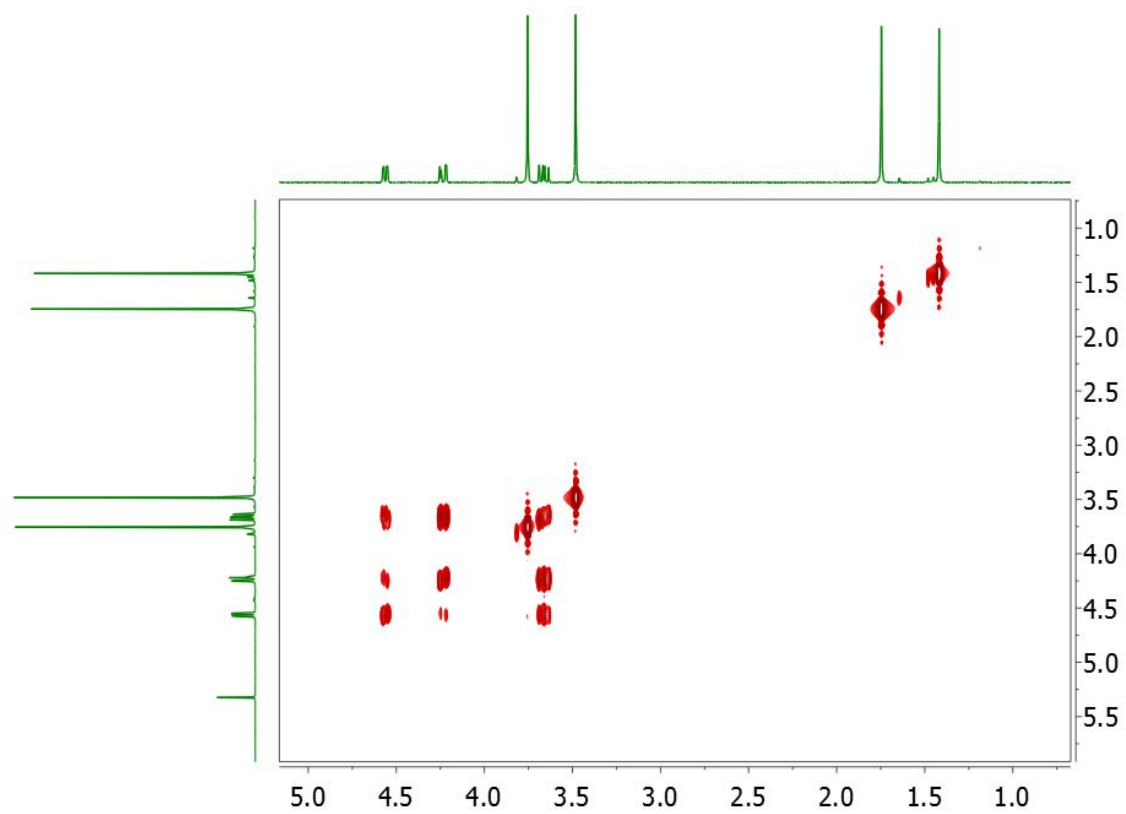
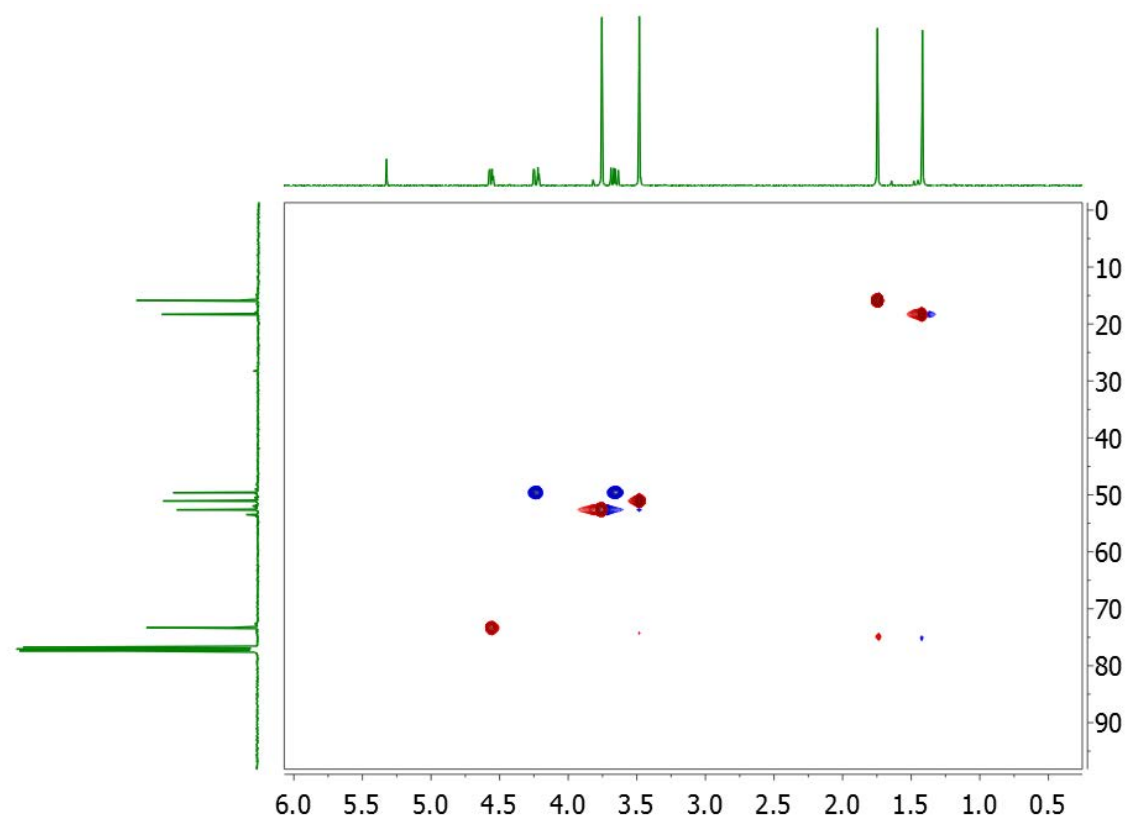
COSY in CDCl<sub>3</sub>HSQC in CDCl<sub>3</sub>

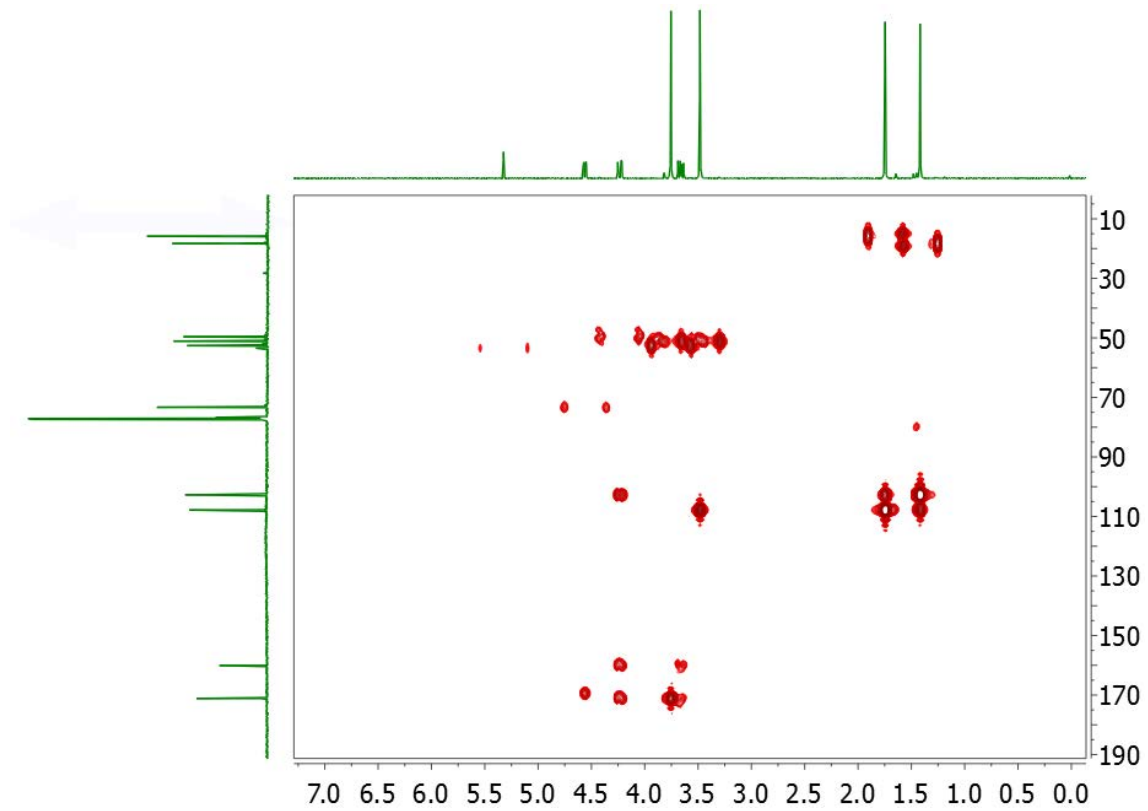
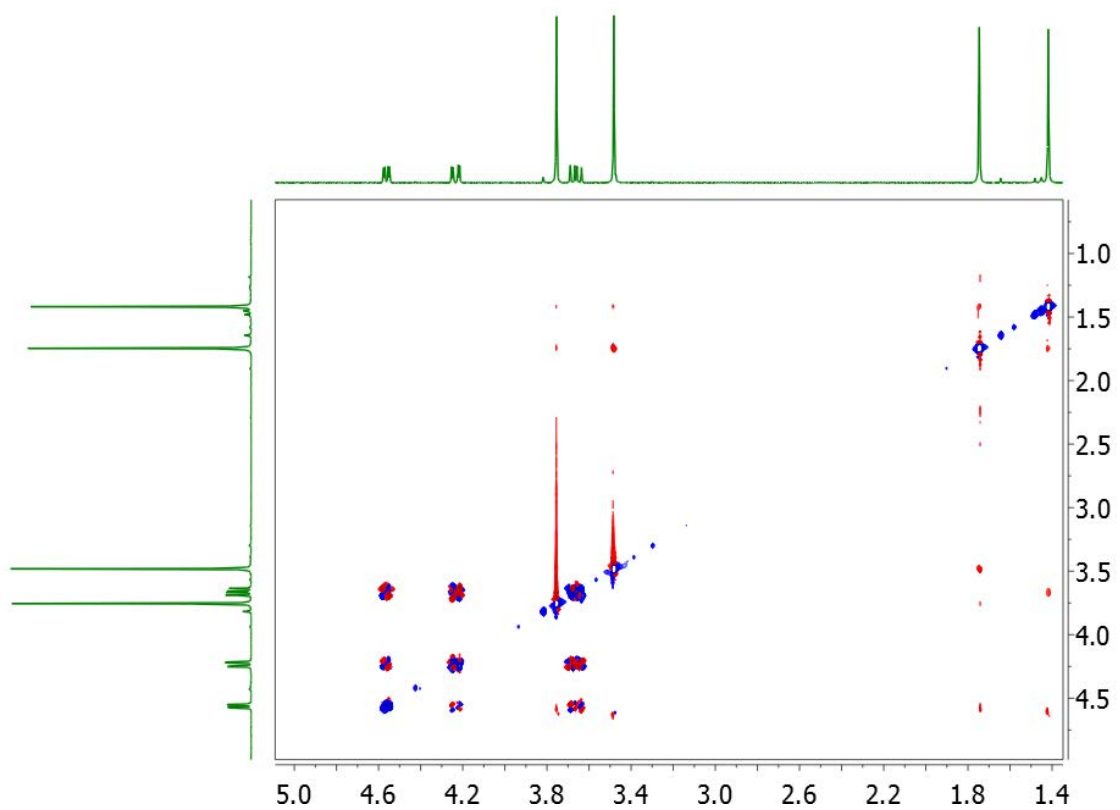
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

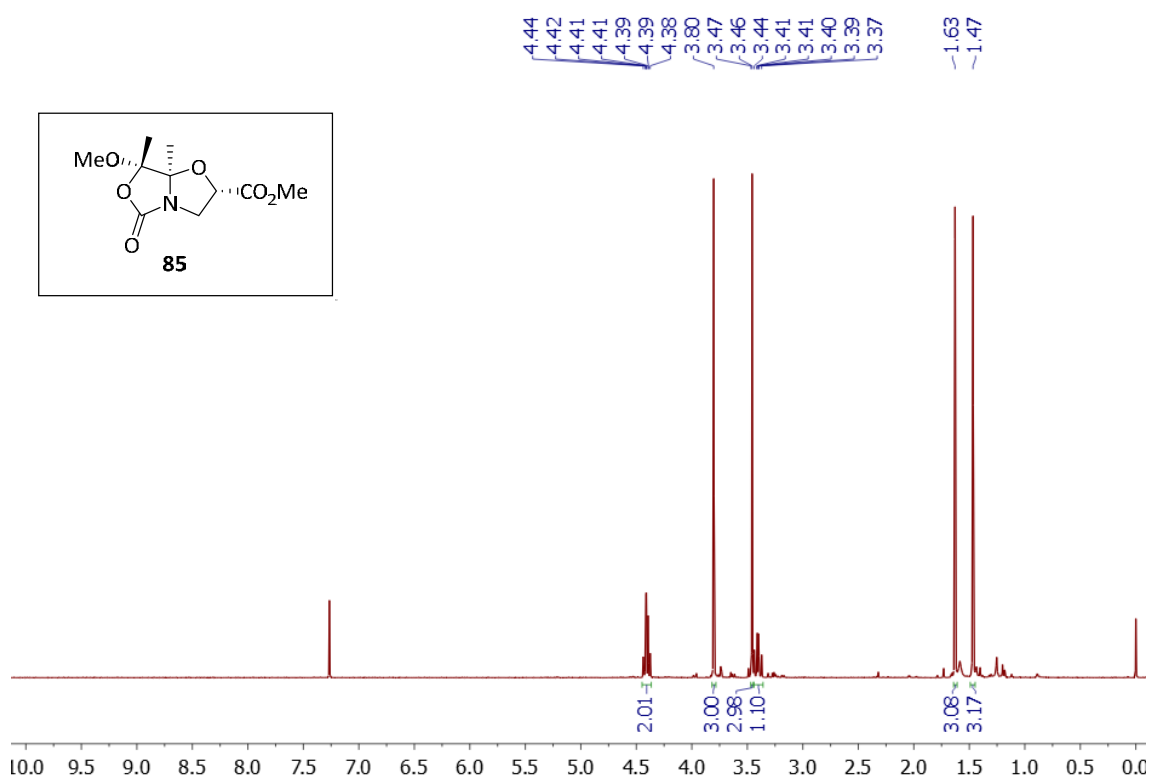
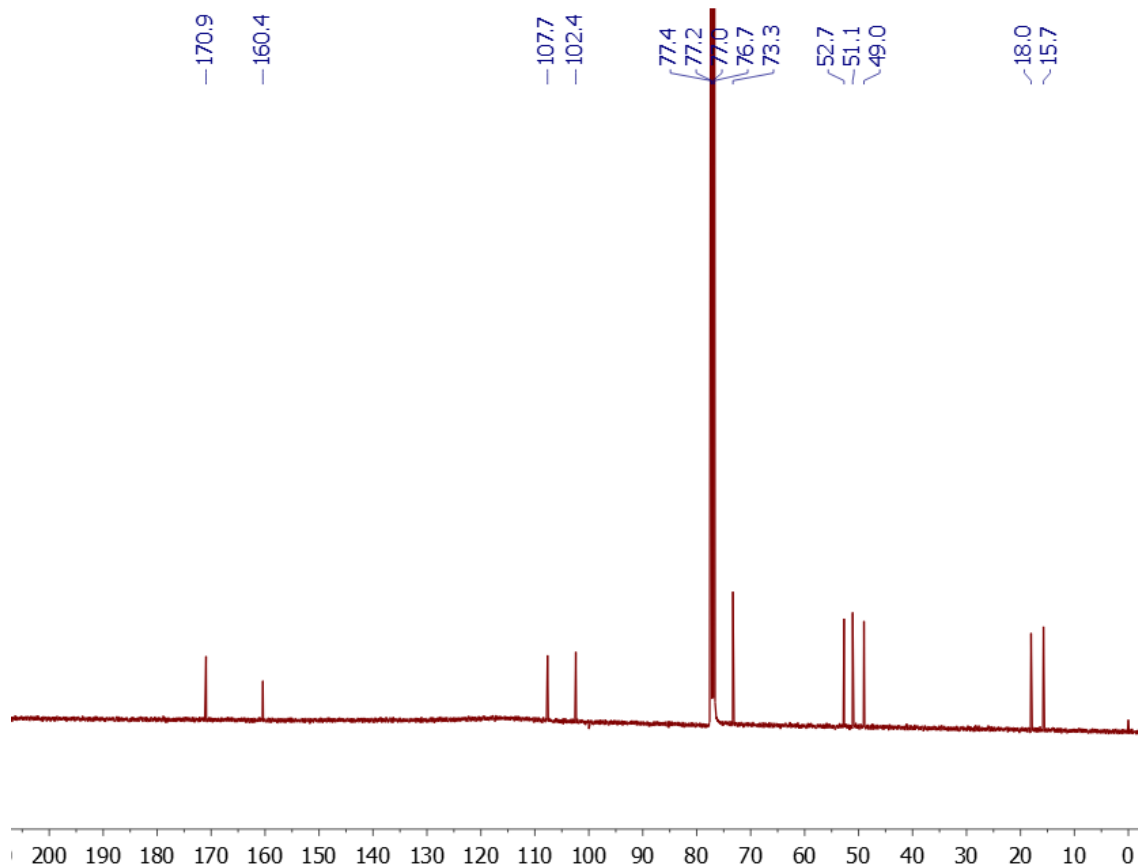
COSY in CDCl<sub>3</sub>HSQC in CDCl<sub>3</sub>

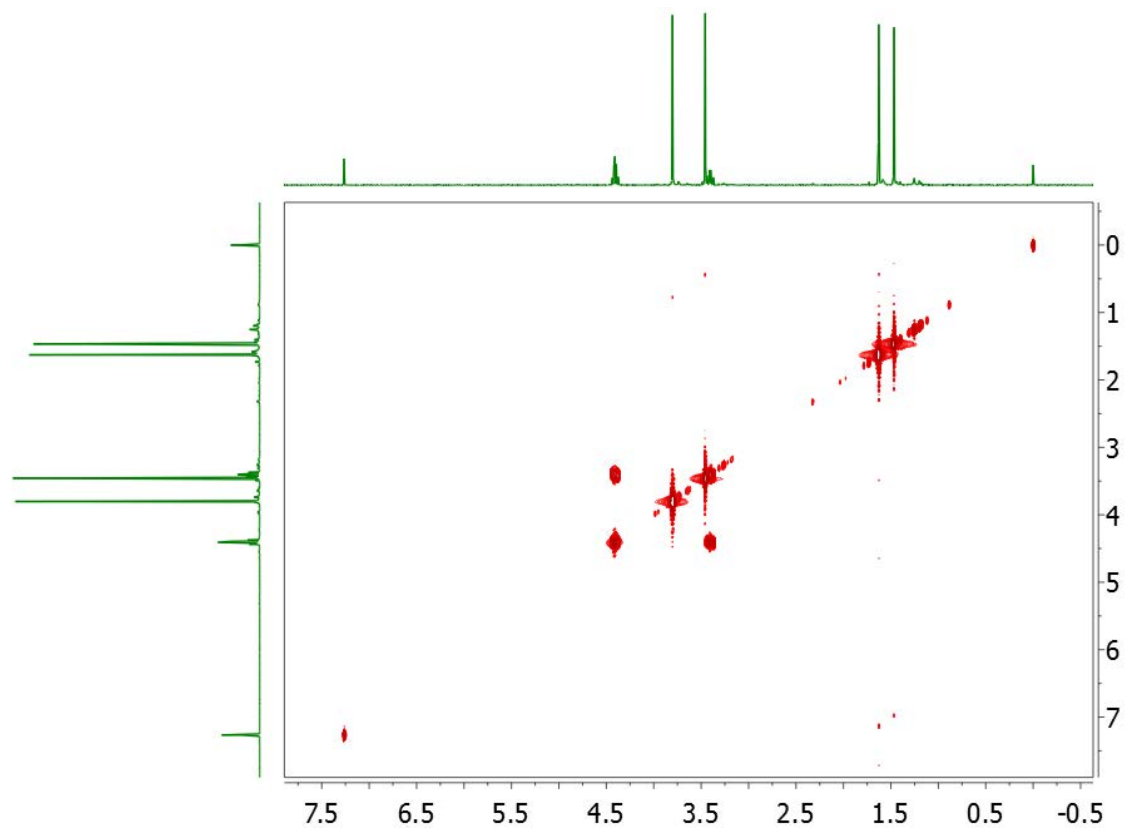
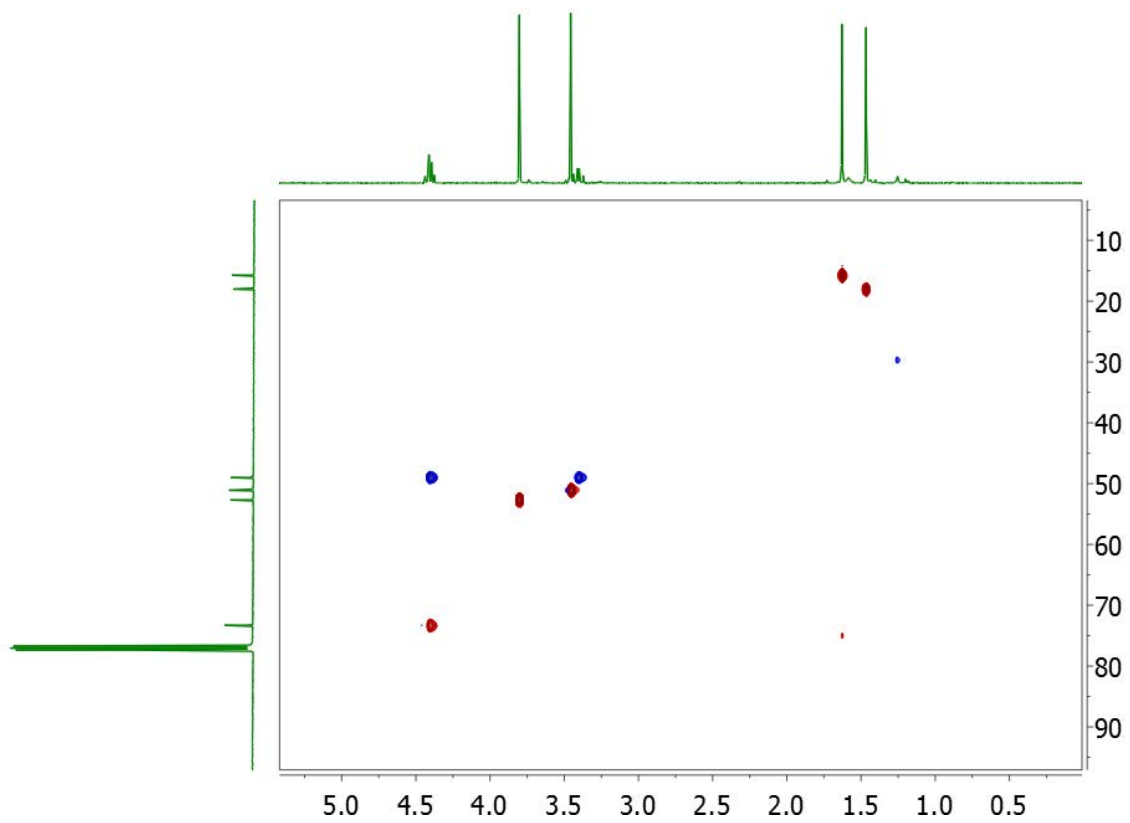
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

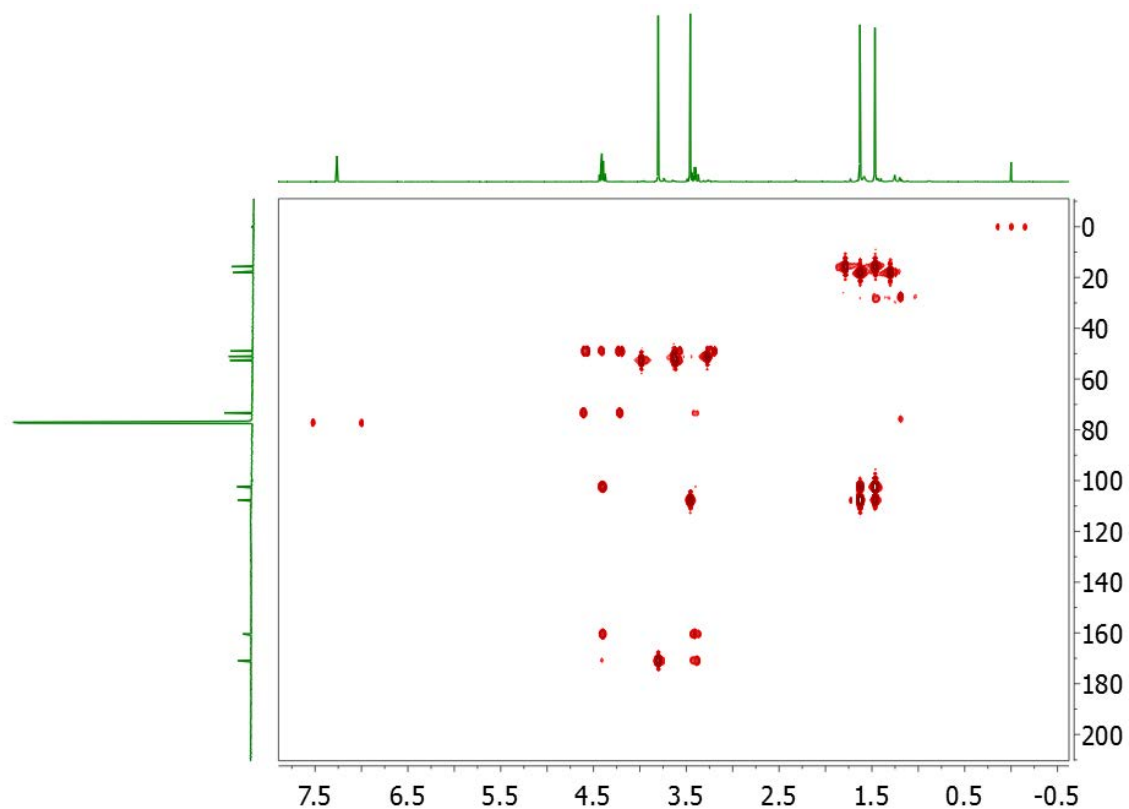
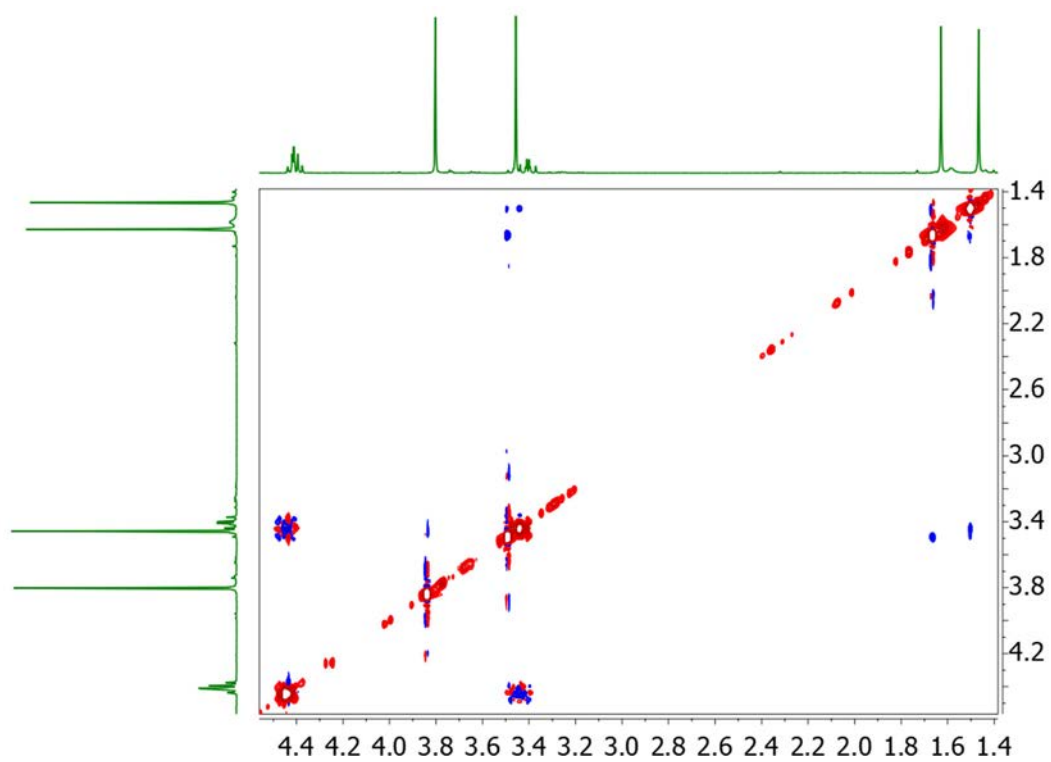


COSY in  $\text{CDCl}_3$ HSQC in  $\text{CDCl}_3$ 

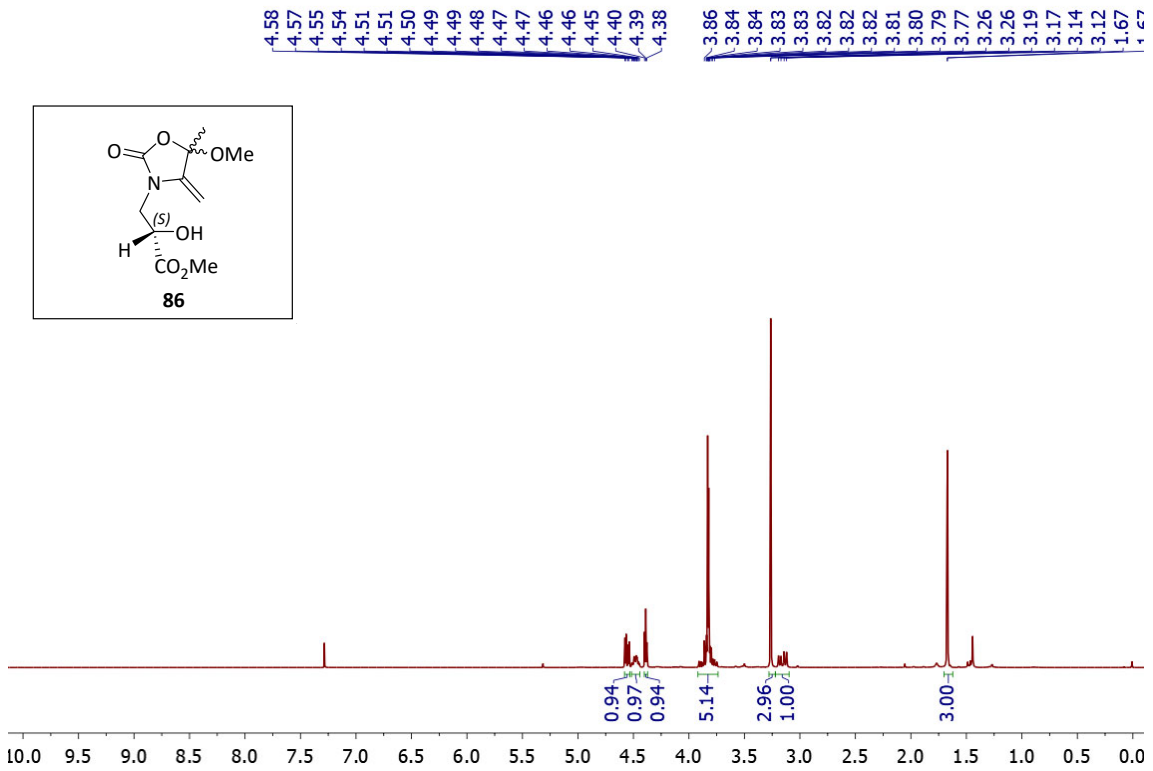
HMBC in  $\text{CDCl}_3$ NOESY in  $\text{CDCl}_3$ 

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

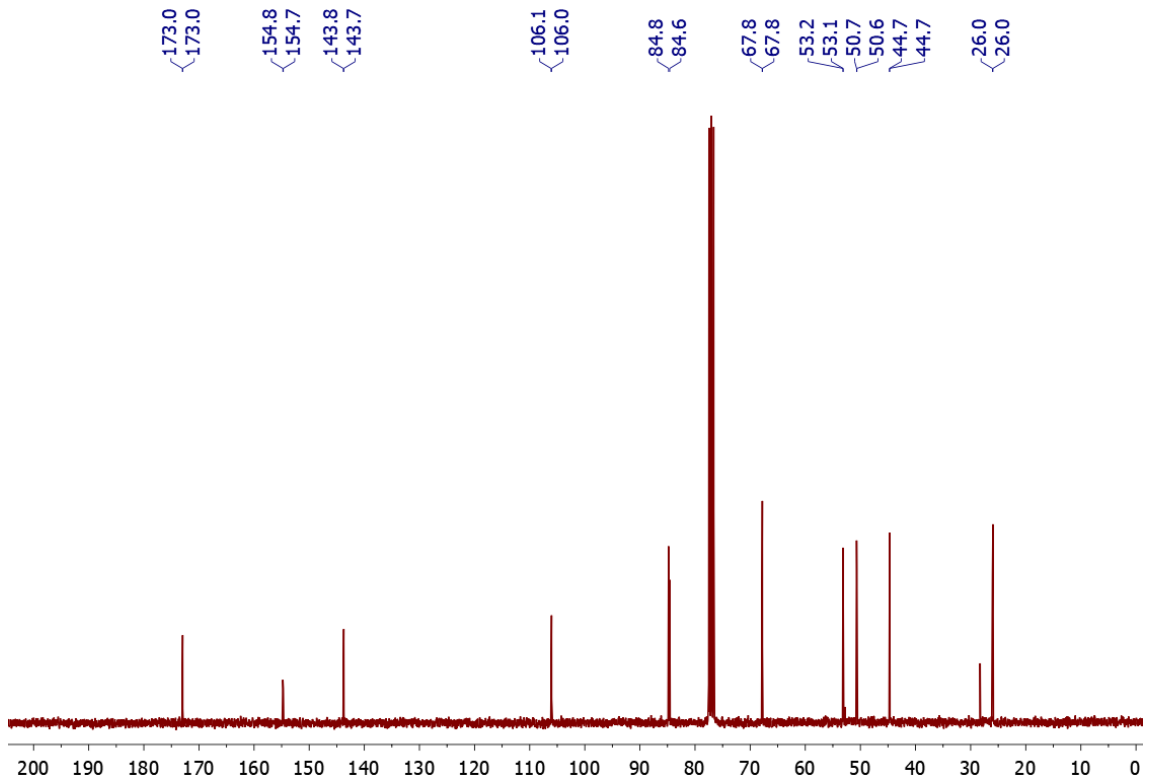
COSY in  $\text{CDCl}_3$ HSQC in  $\text{CDCl}_3$ 

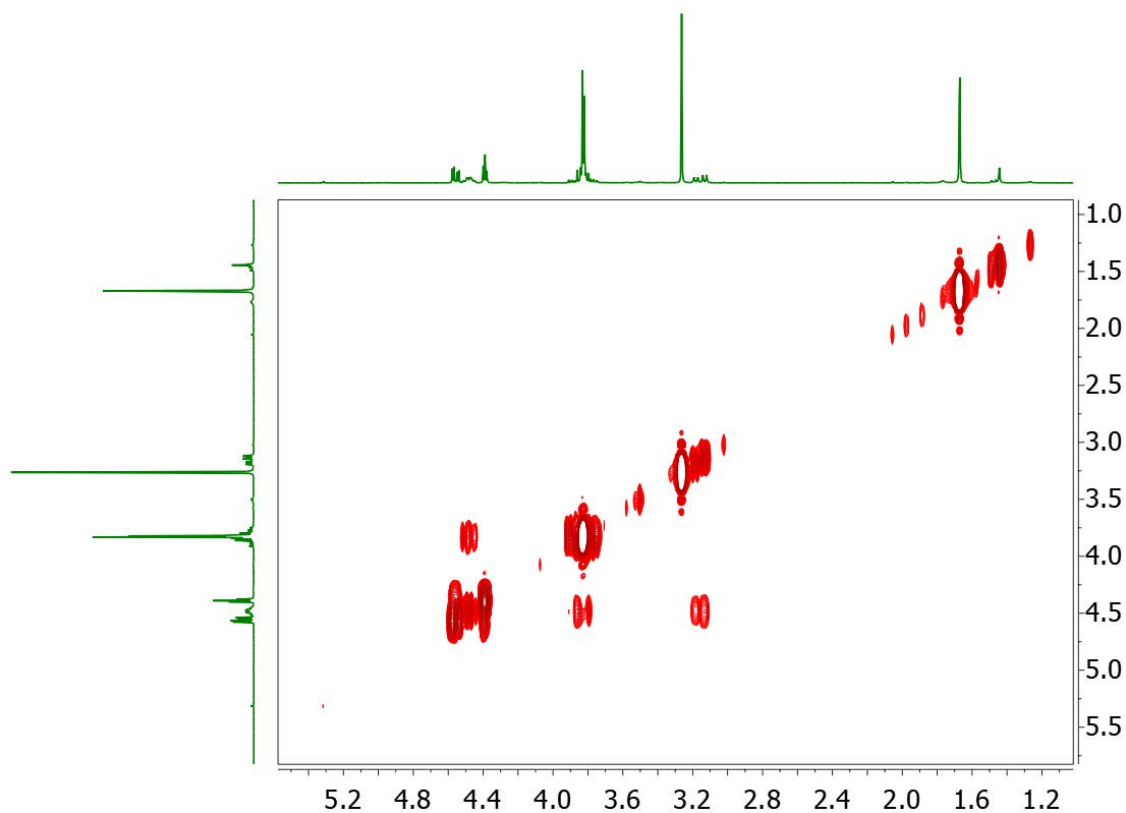
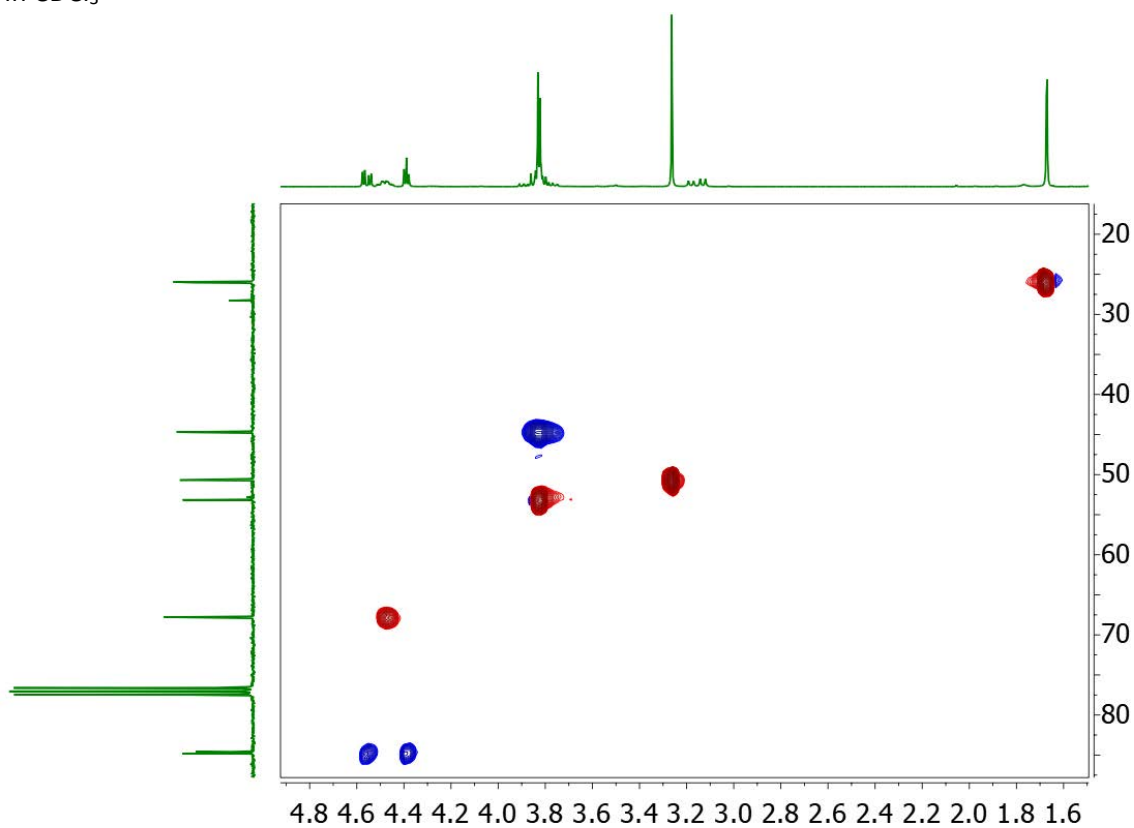
HMBC in  $\text{CDCl}_3$ NOESY in  $\text{CDCl}_3$ 

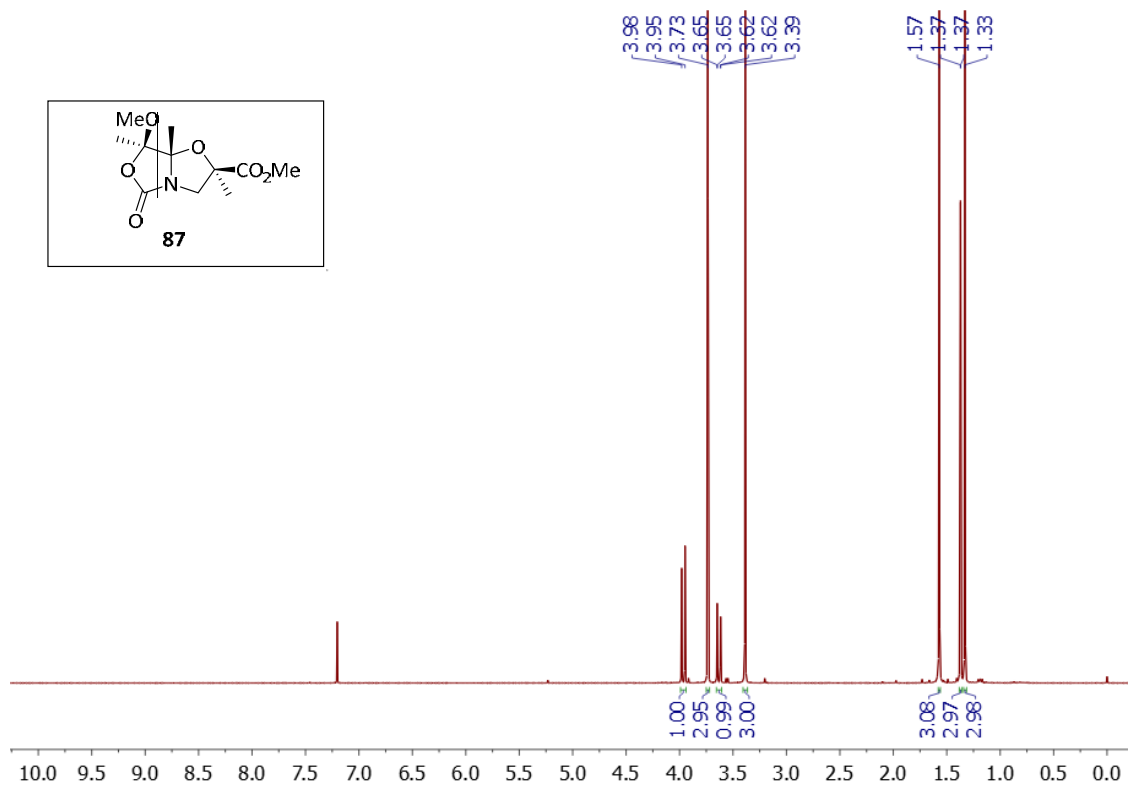
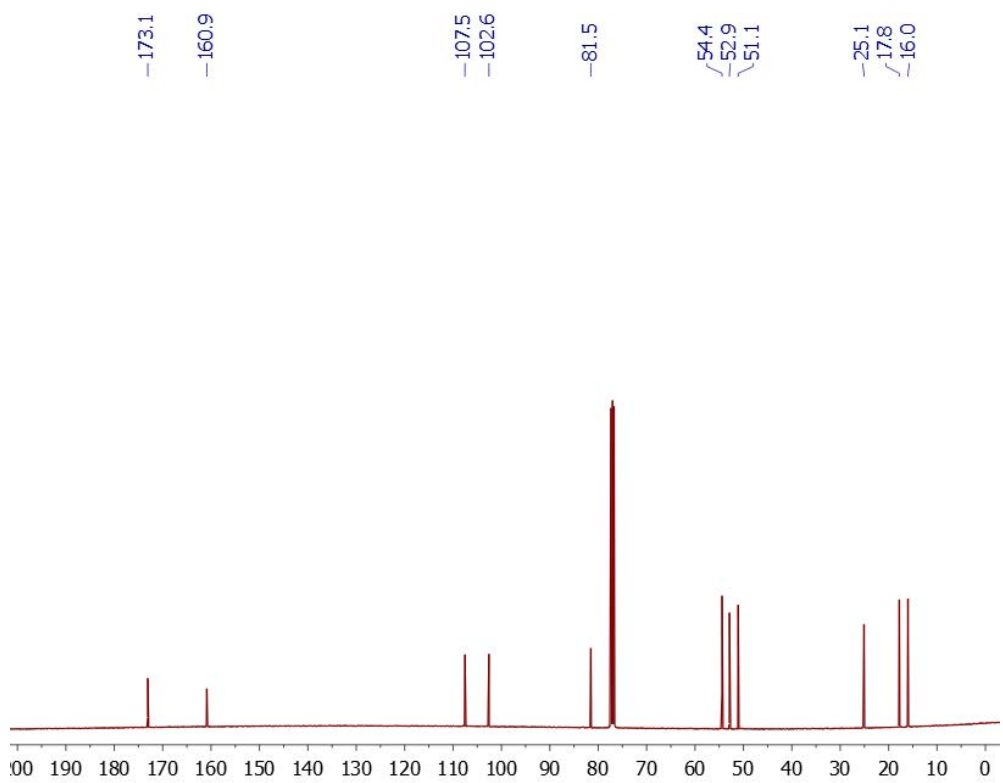
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$



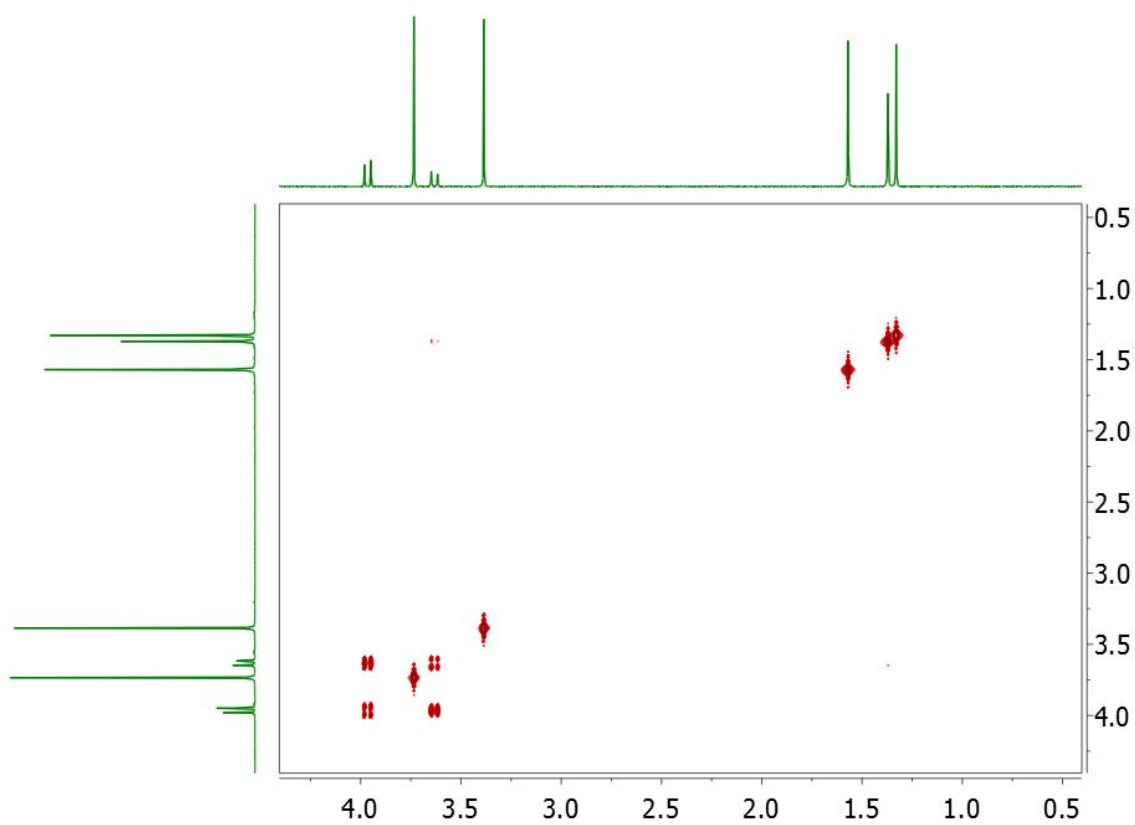
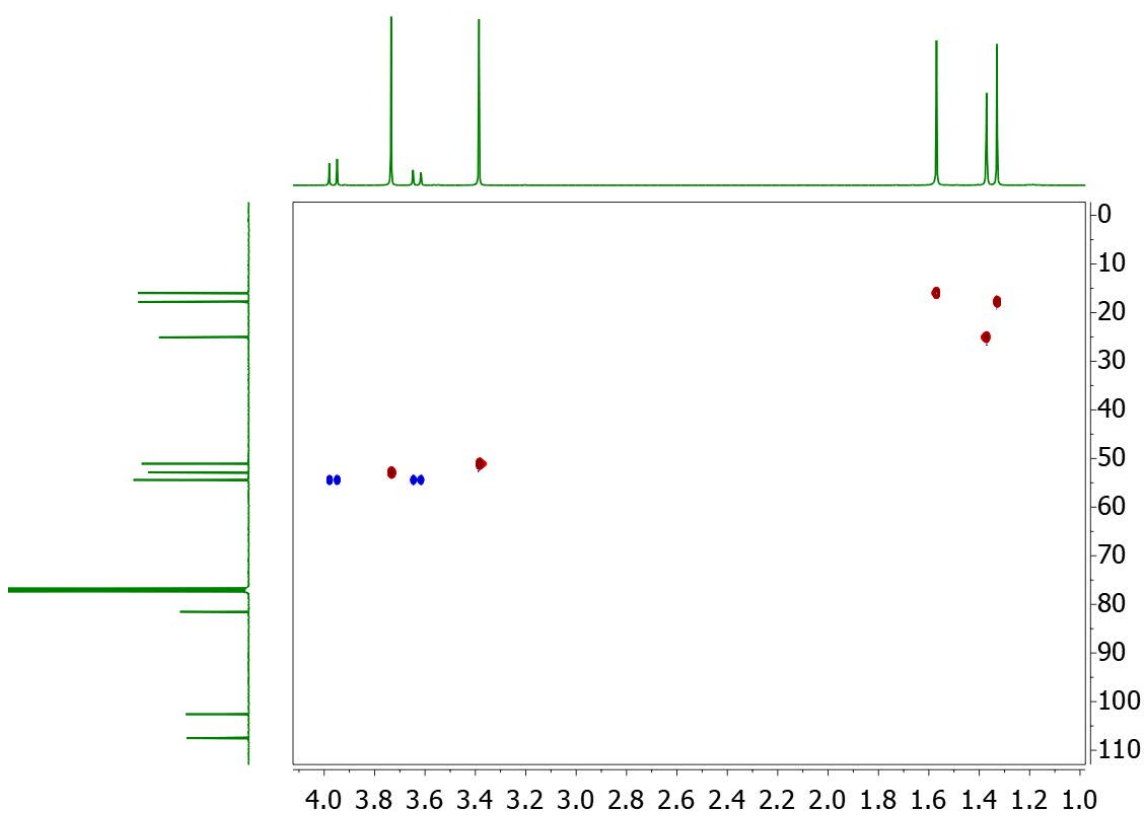
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$

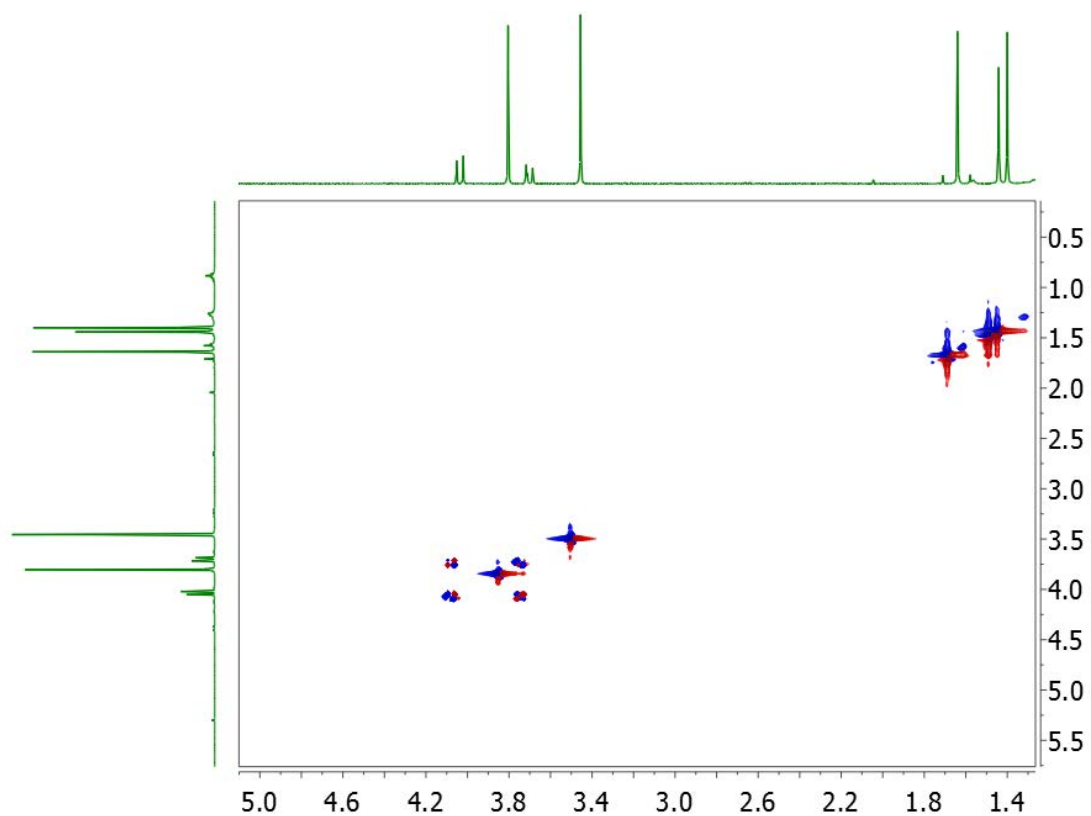
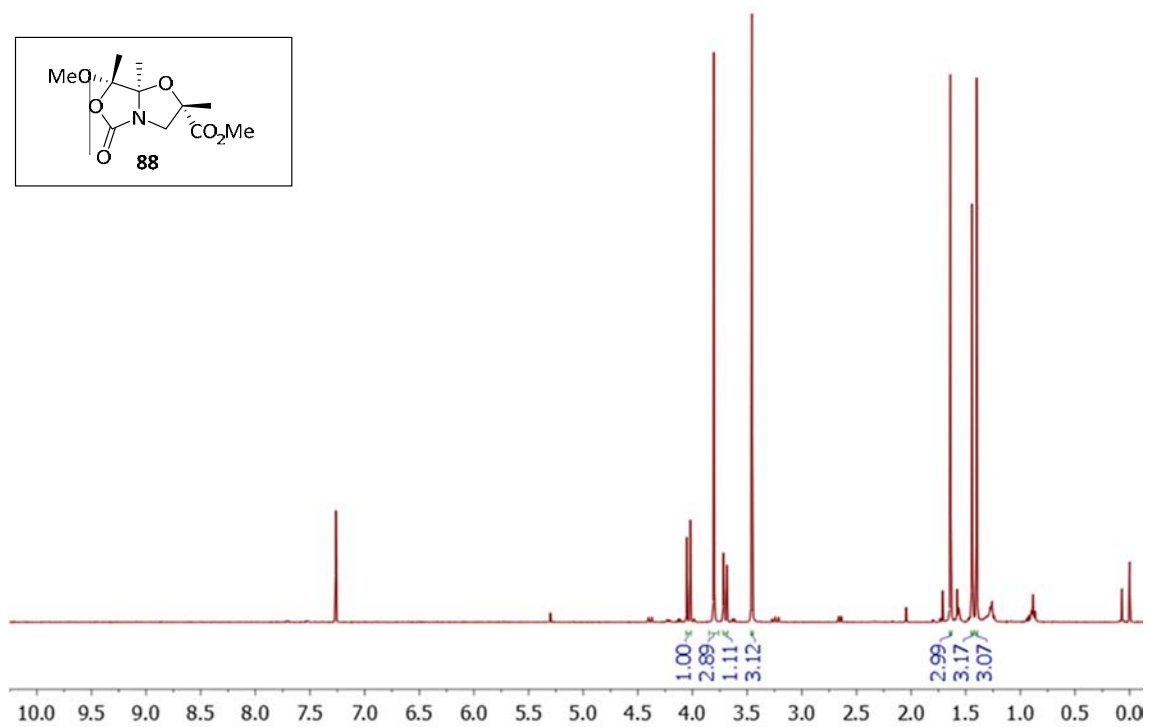
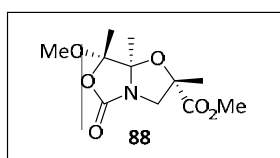


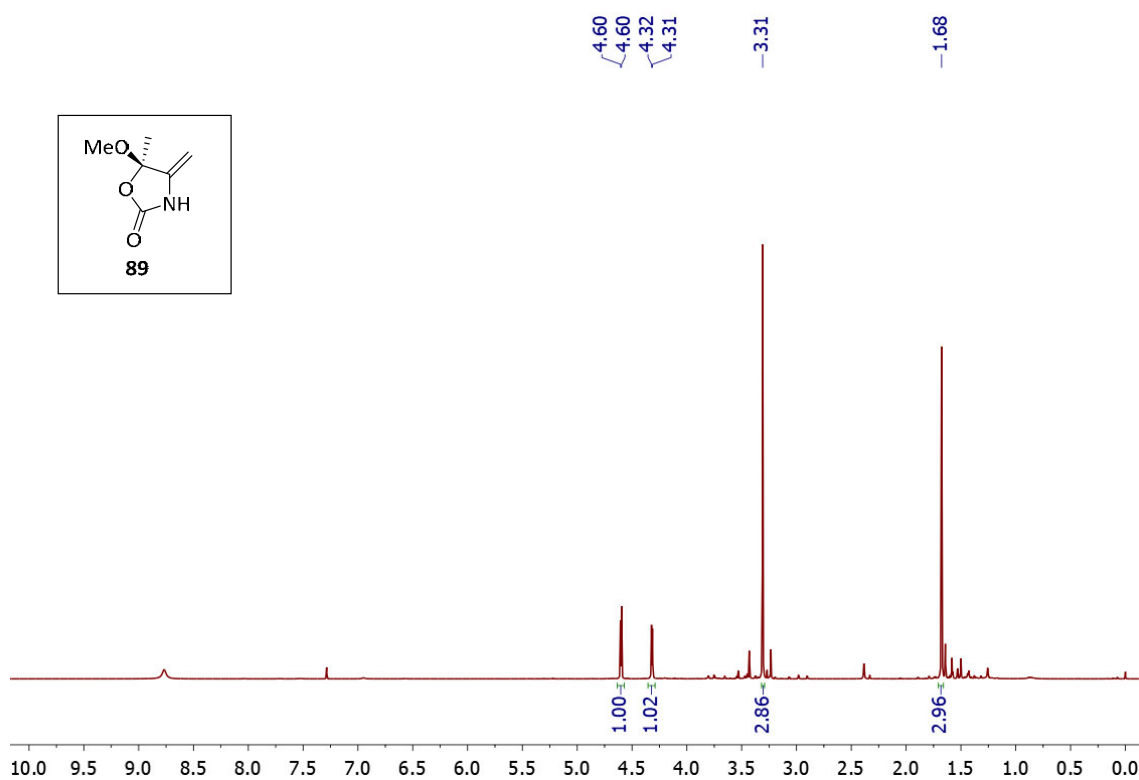
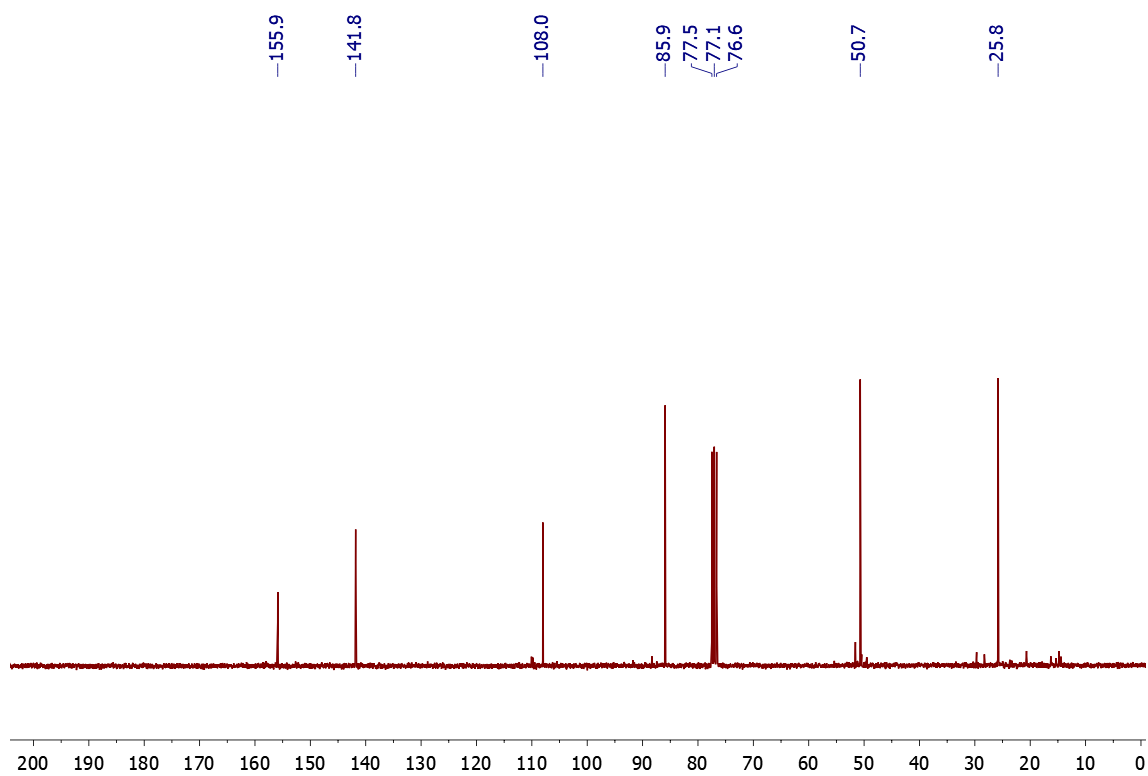
COSY in  $\text{CDCl}_3$ HSQC in  $\text{CDCl}_3$ 

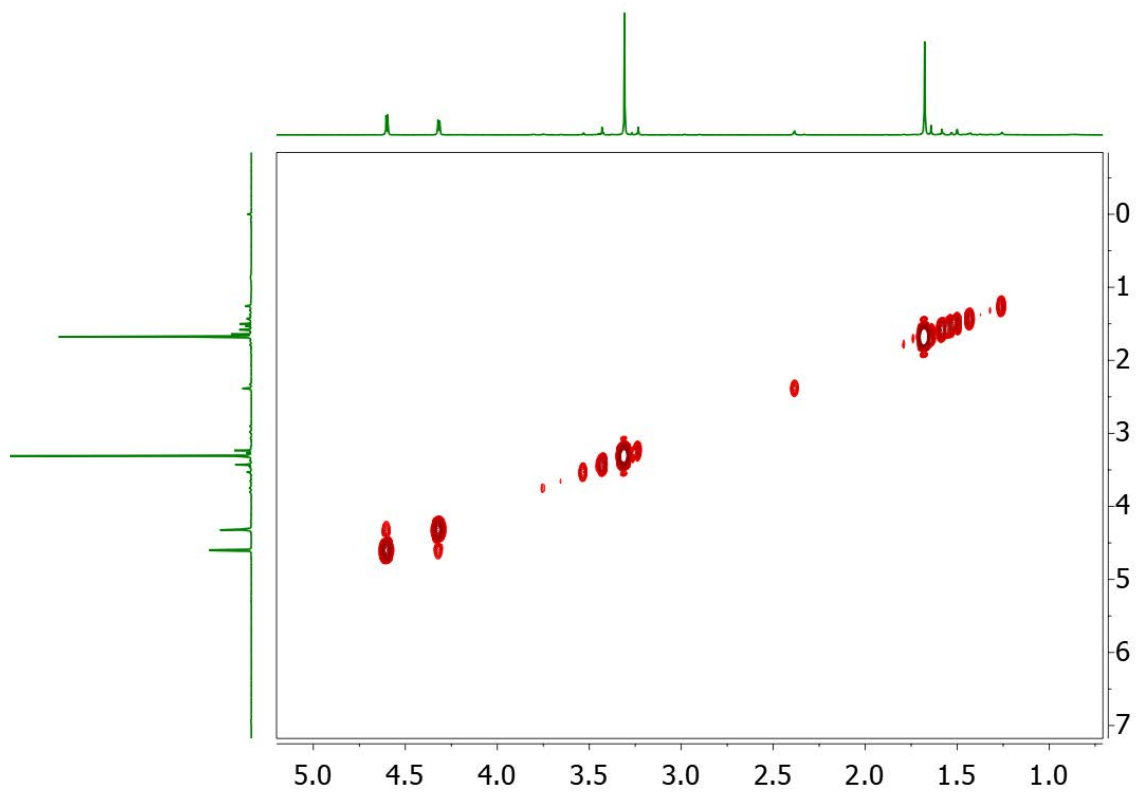
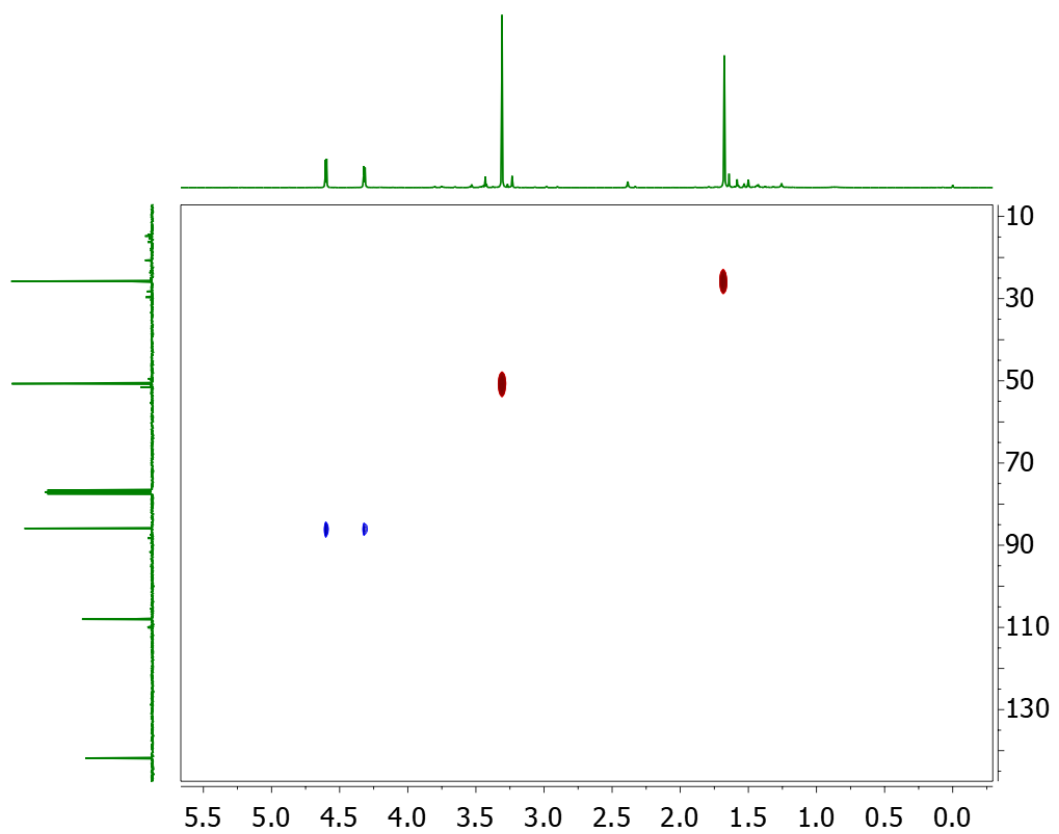
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

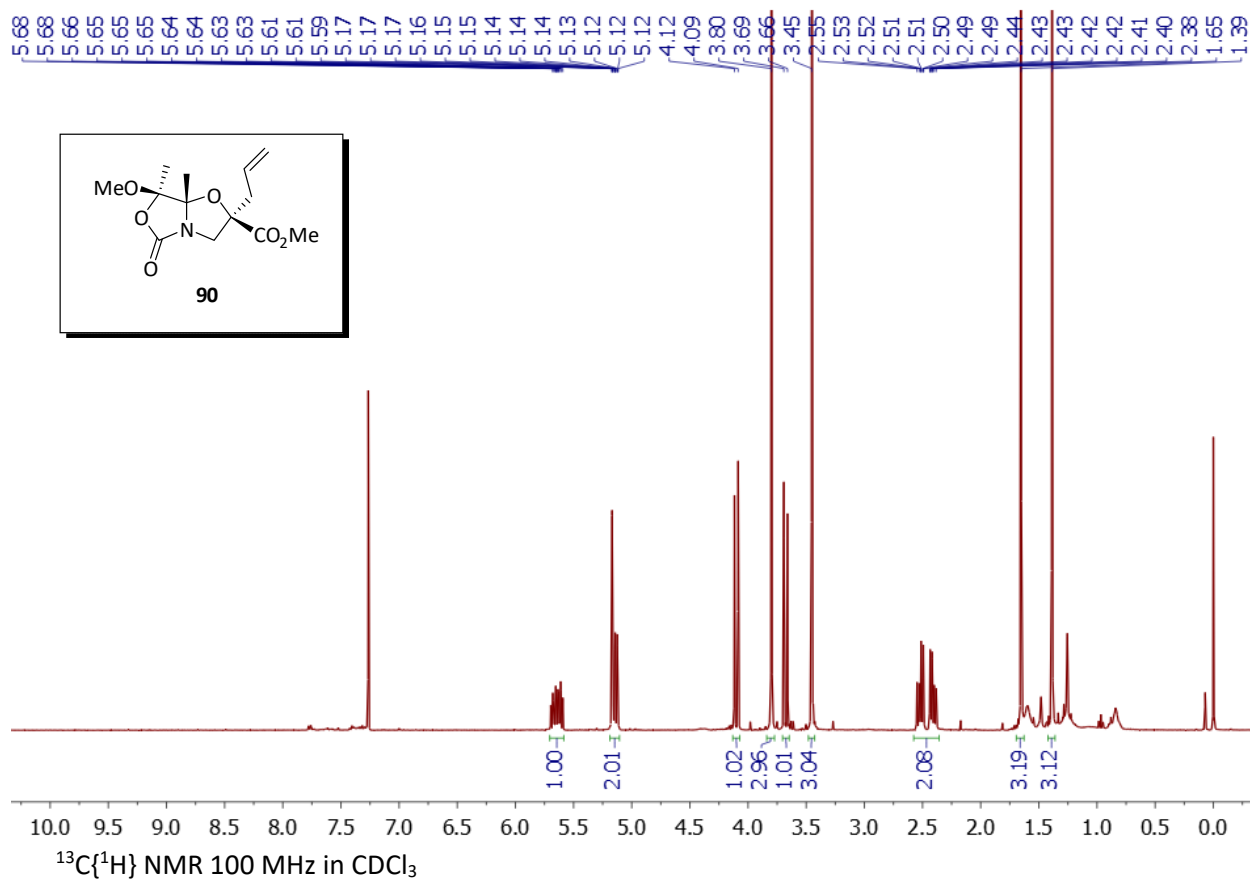
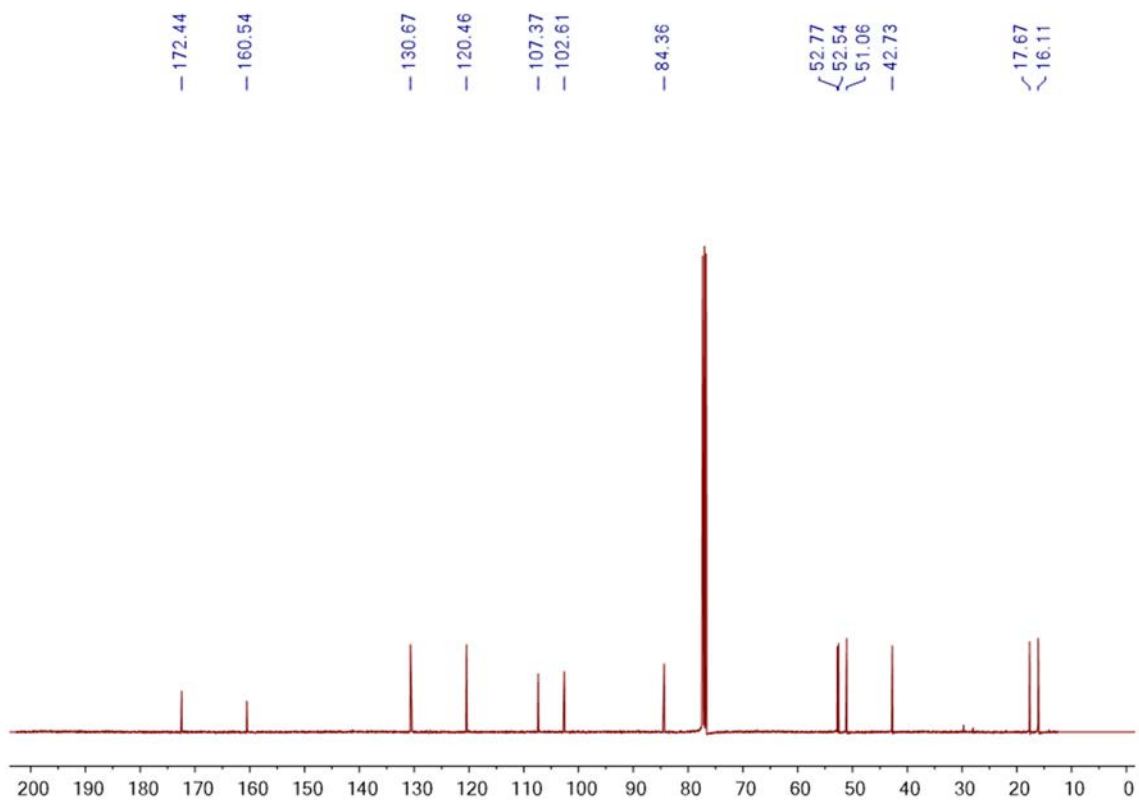


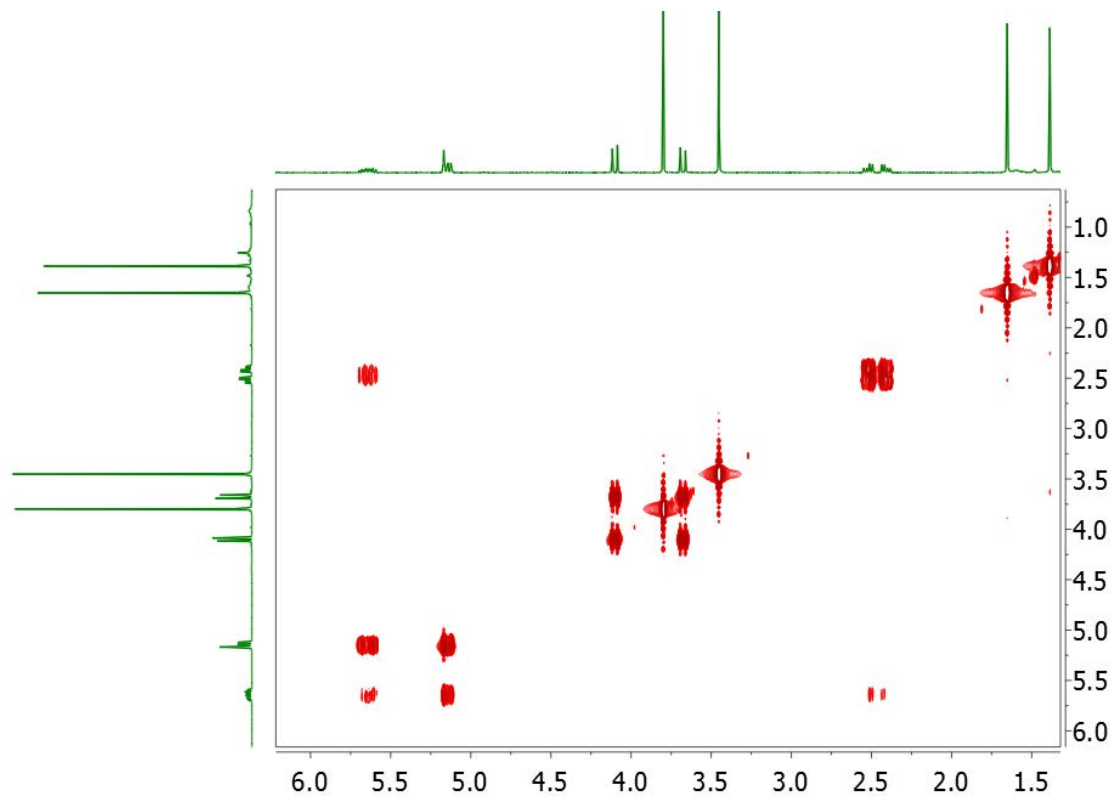
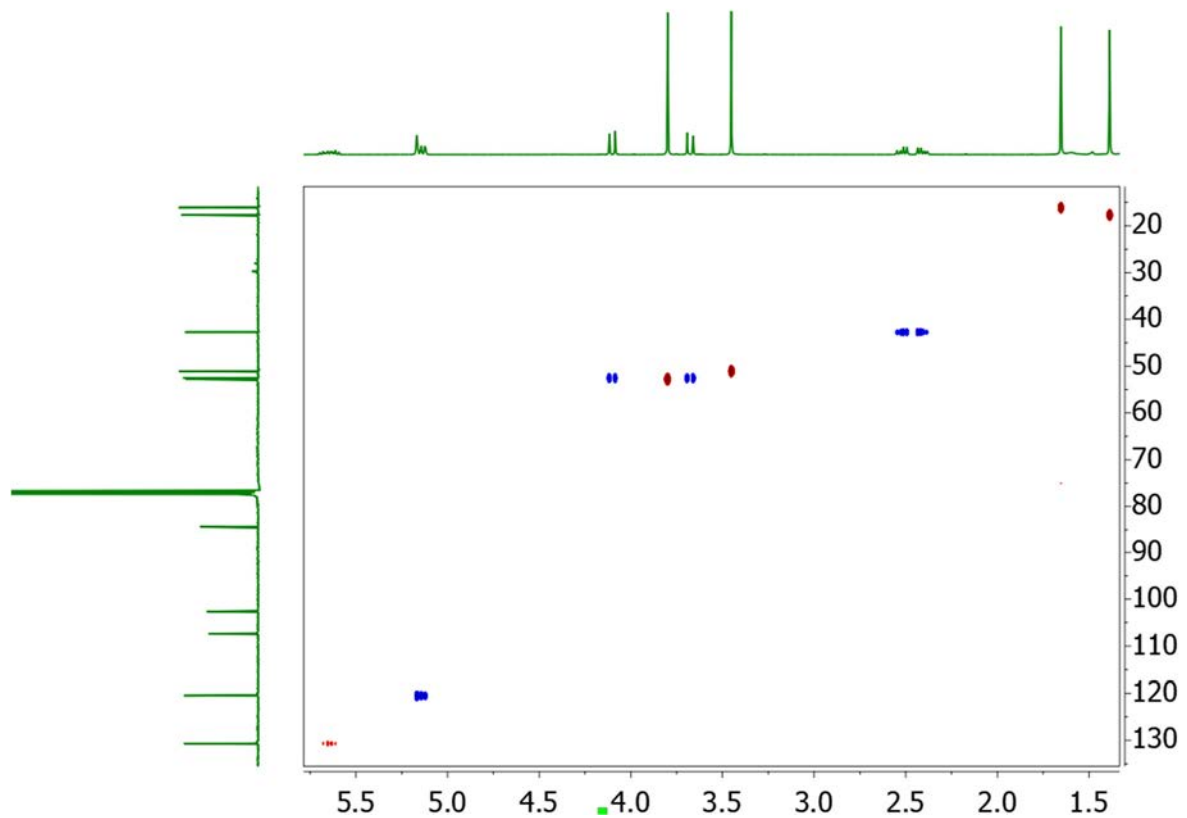
COSY in CDCl<sub>3</sub>HSQC in CDCl<sub>3</sub>

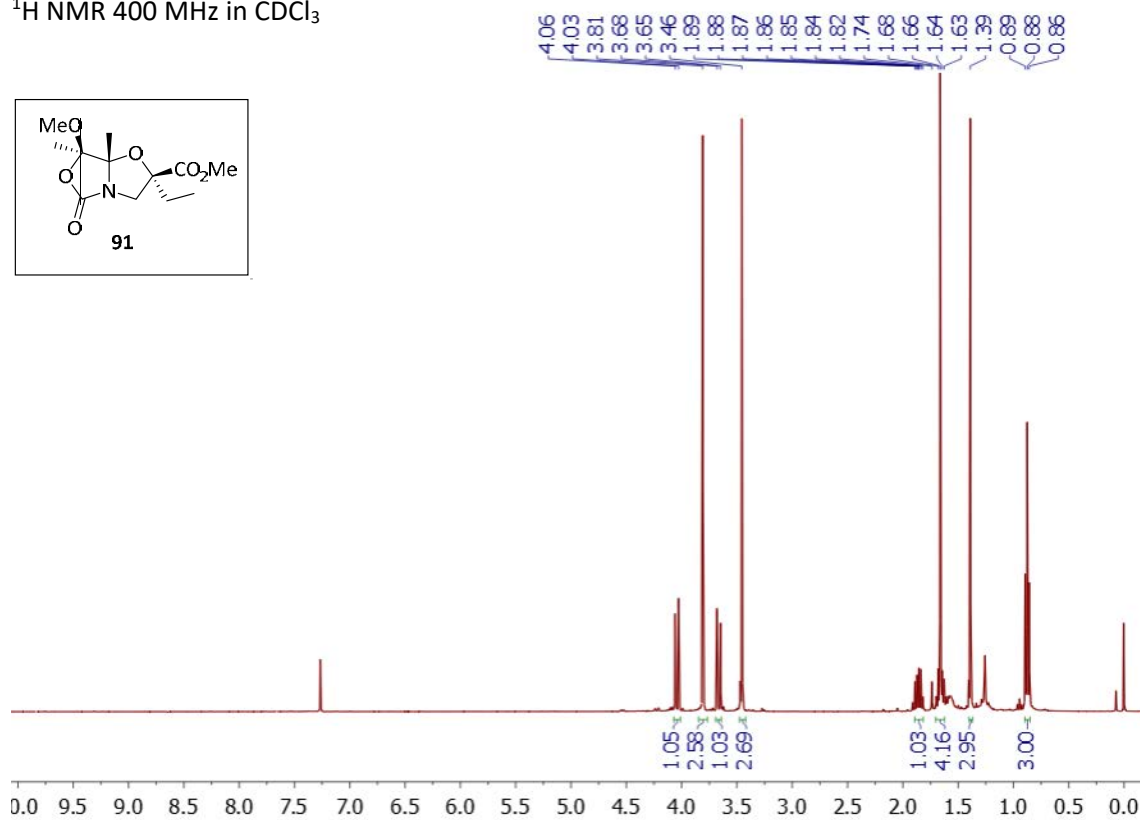
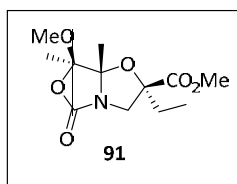
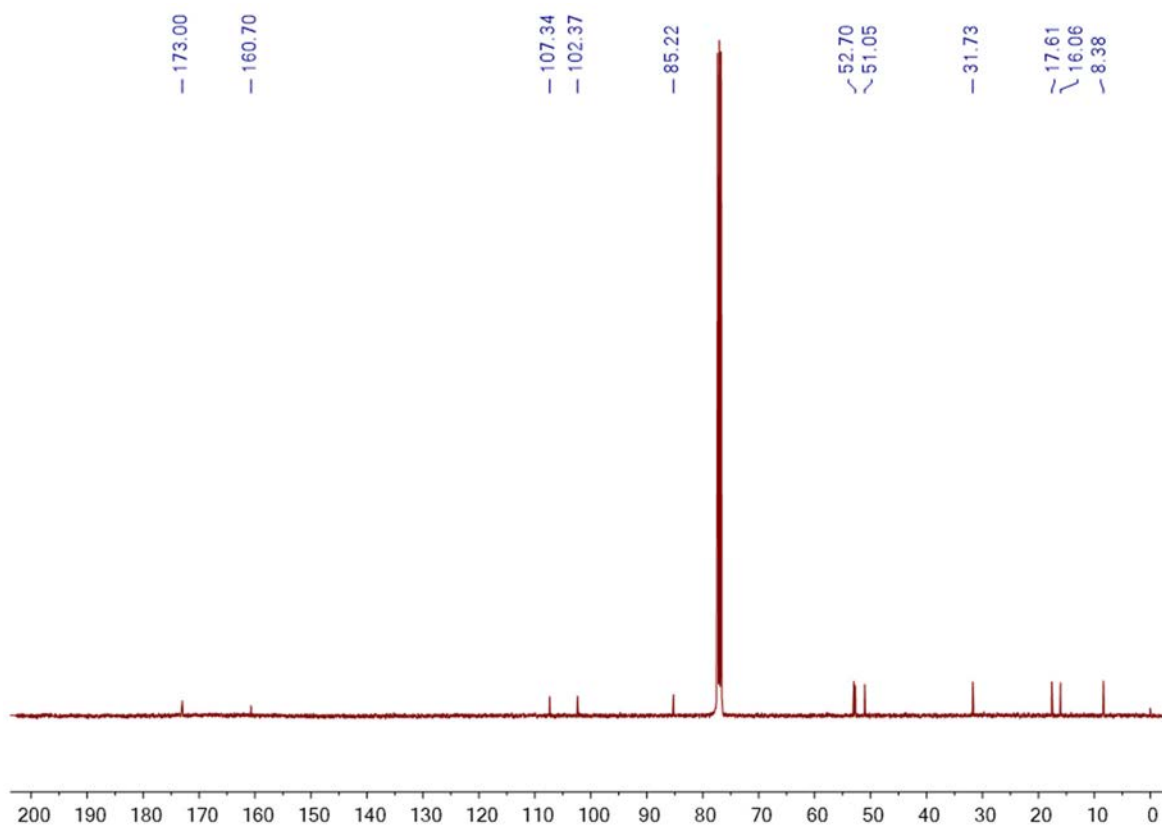
NOESY in CDCl<sub>3</sub><sup>1</sup>H NMR 400 MHz in CDCl<sub>3</sub>

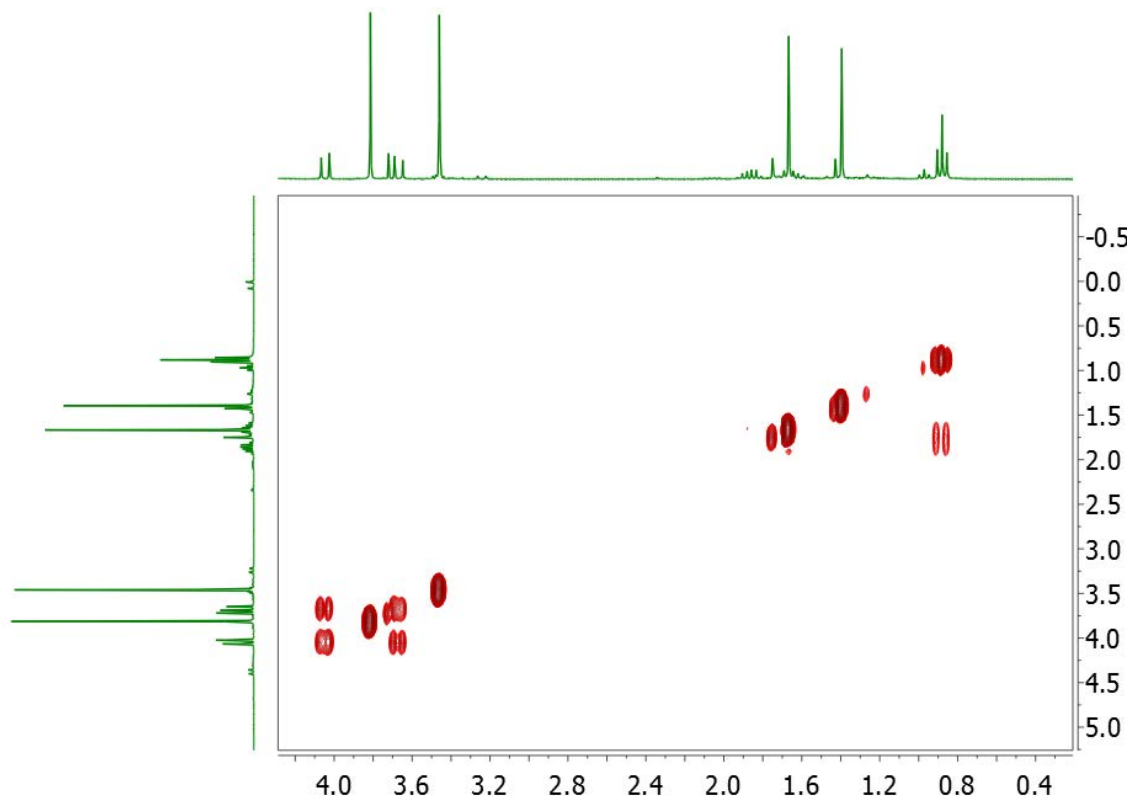
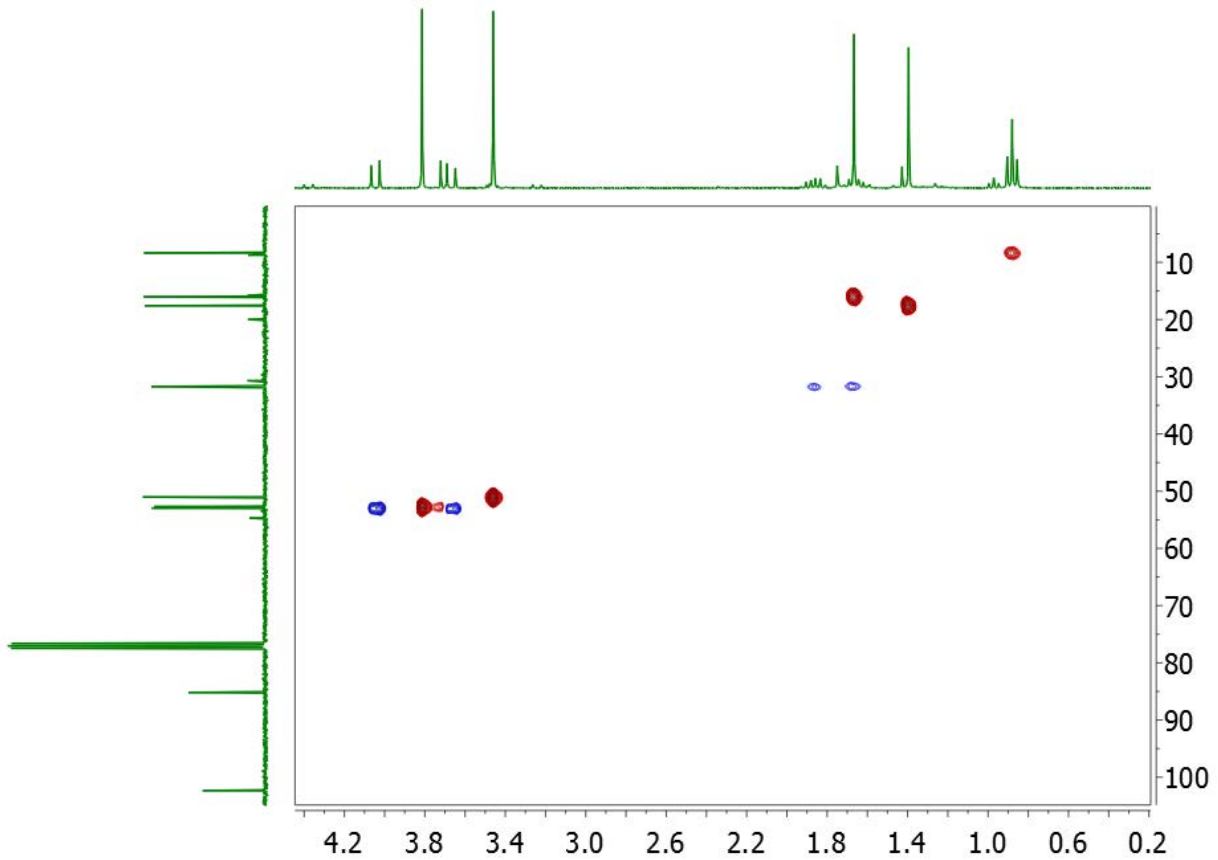
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

COSY in CDCl<sub>3</sub>HSQC in CDCl<sub>3</sub>

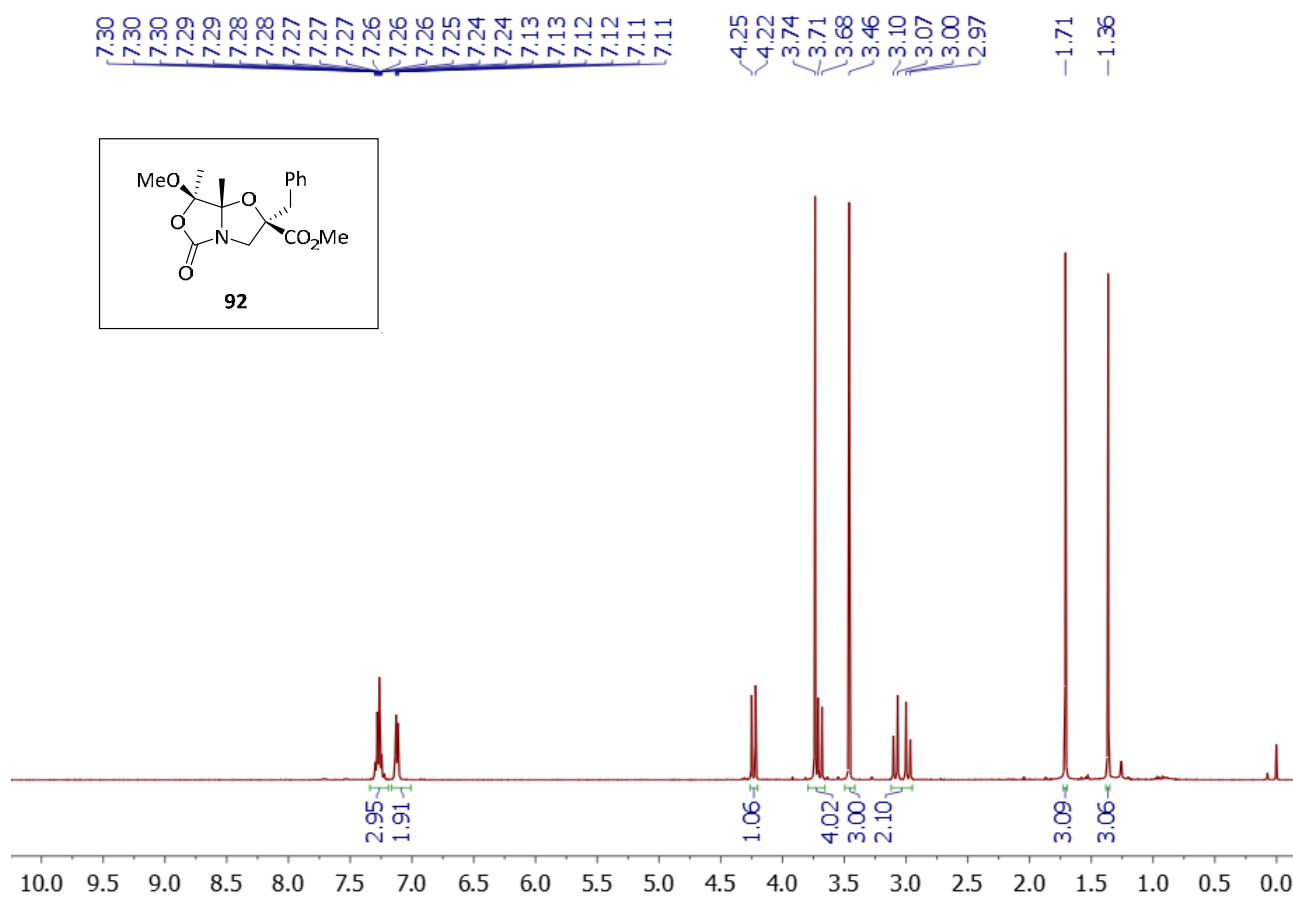
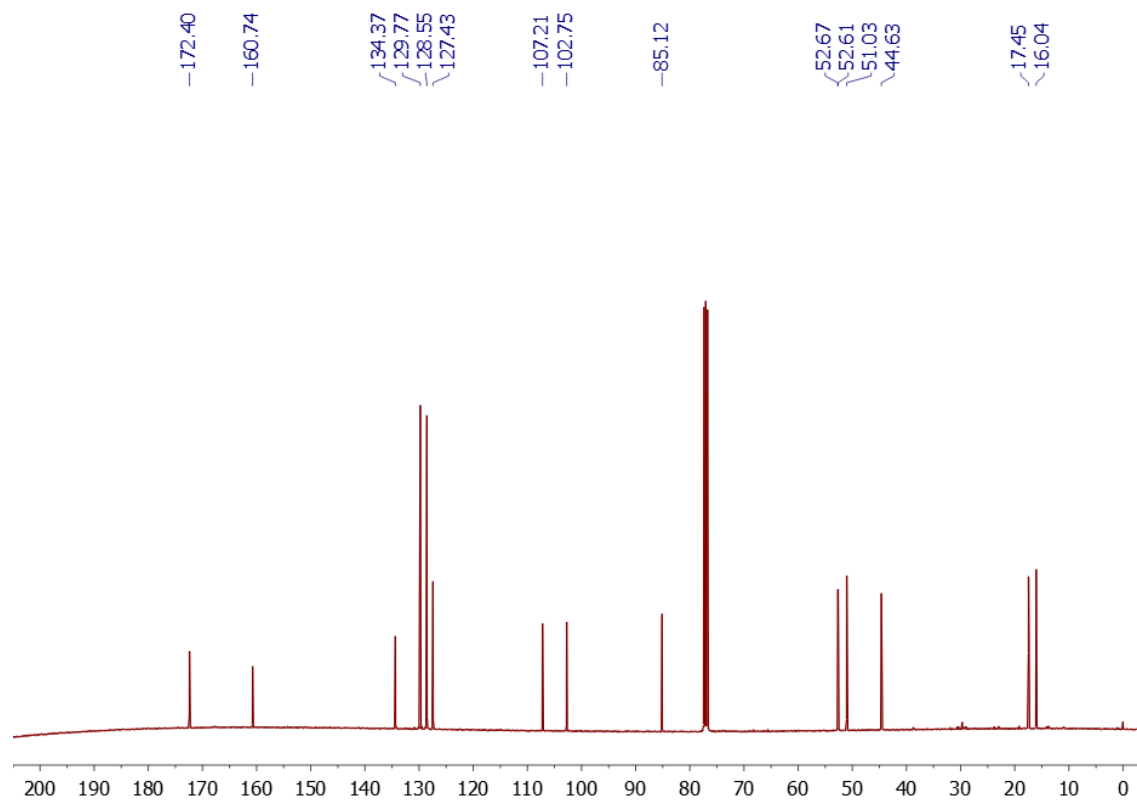
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

COSY in  $\text{CDCl}_3$ HSQC in  $\text{CDCl}_3$ 

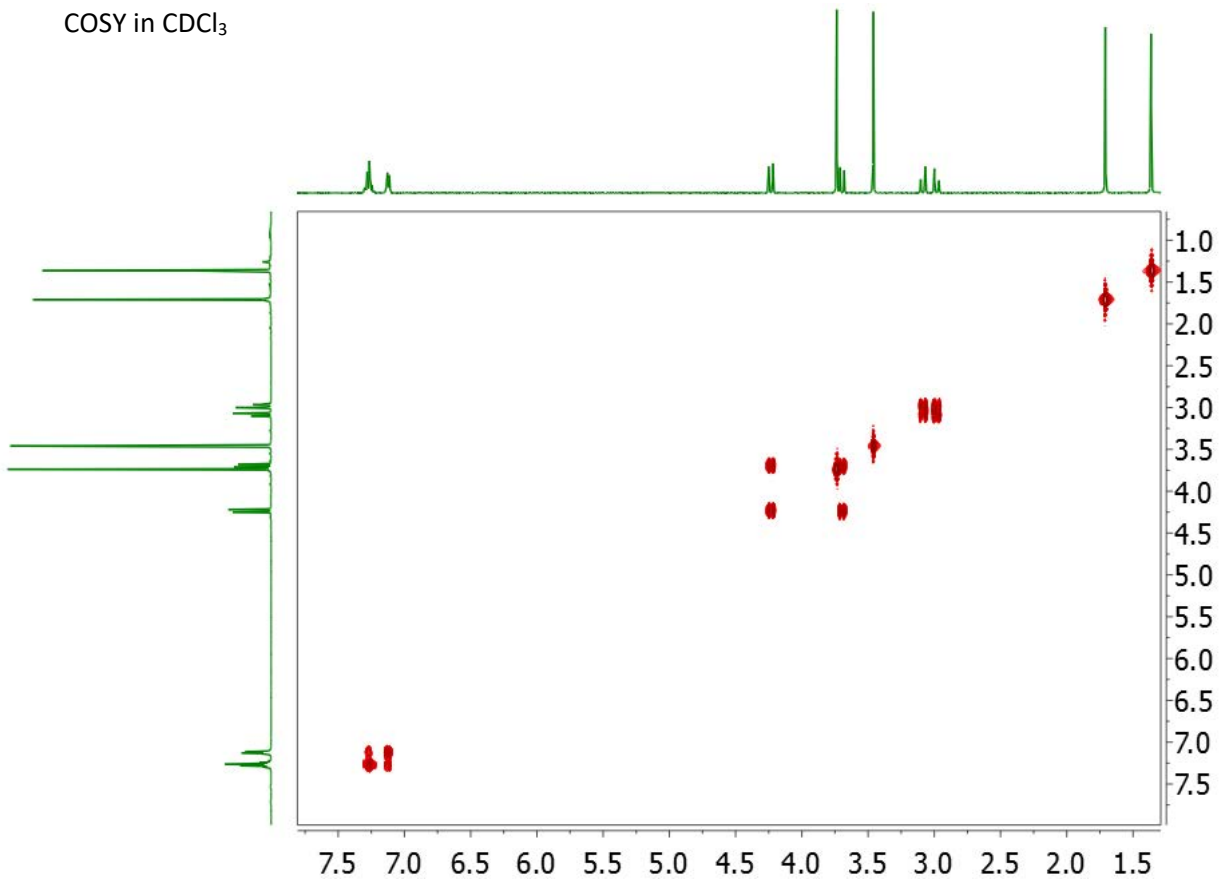
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

COSY in  $\text{CDCl}_3$ HSQC in  $\text{CDCl}_3$ 

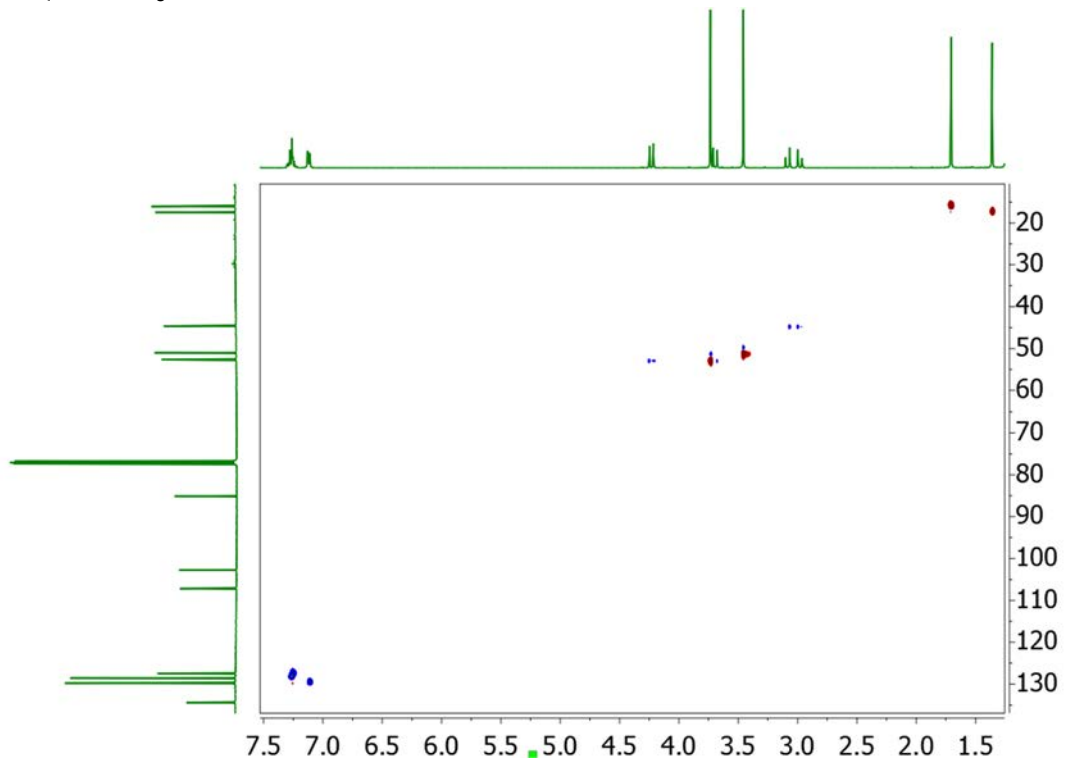


$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

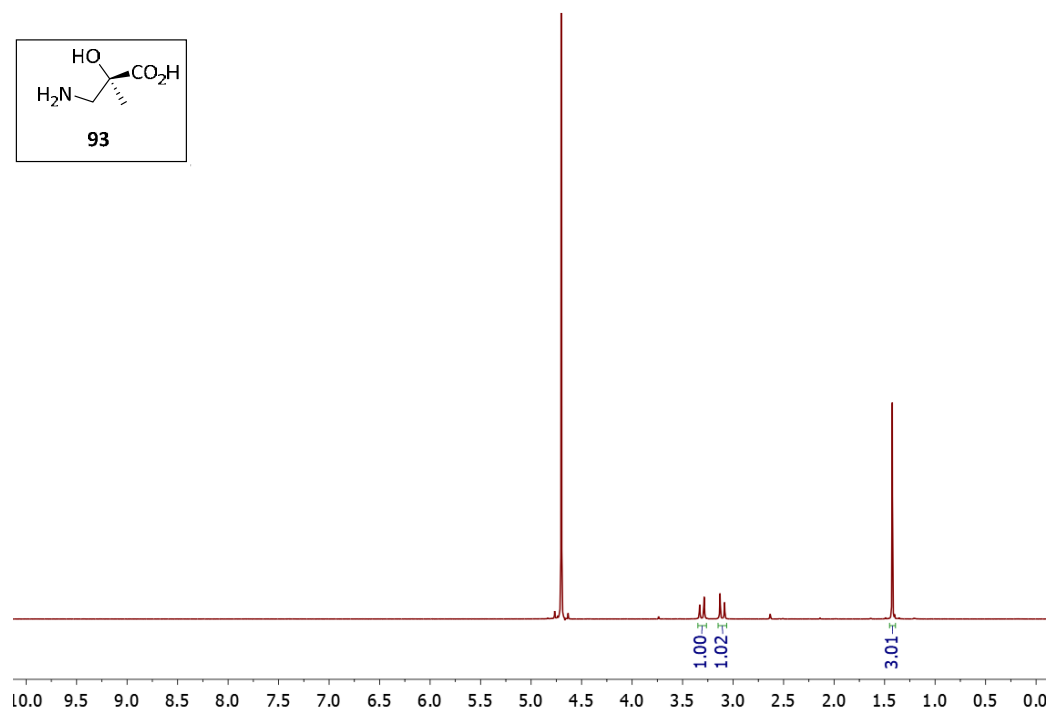
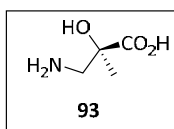
COSY in CDCl<sub>3</sub>

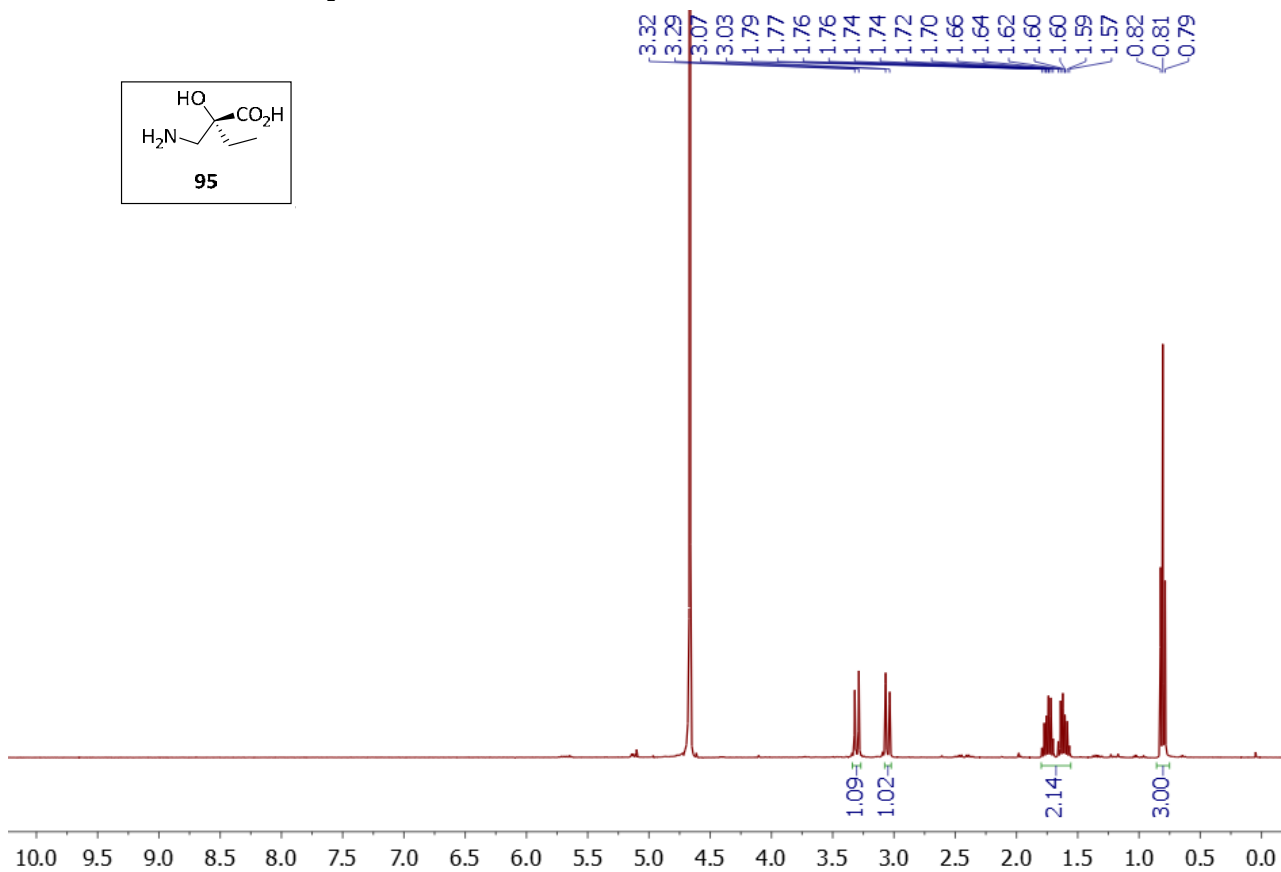
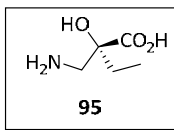
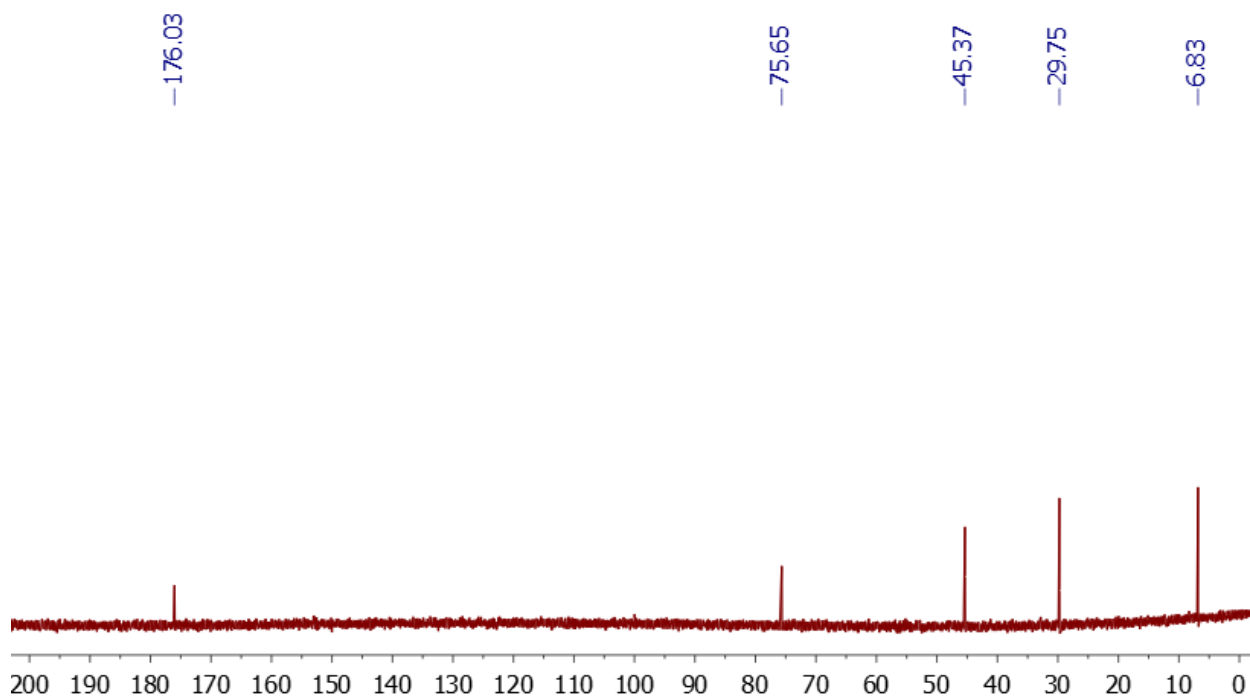


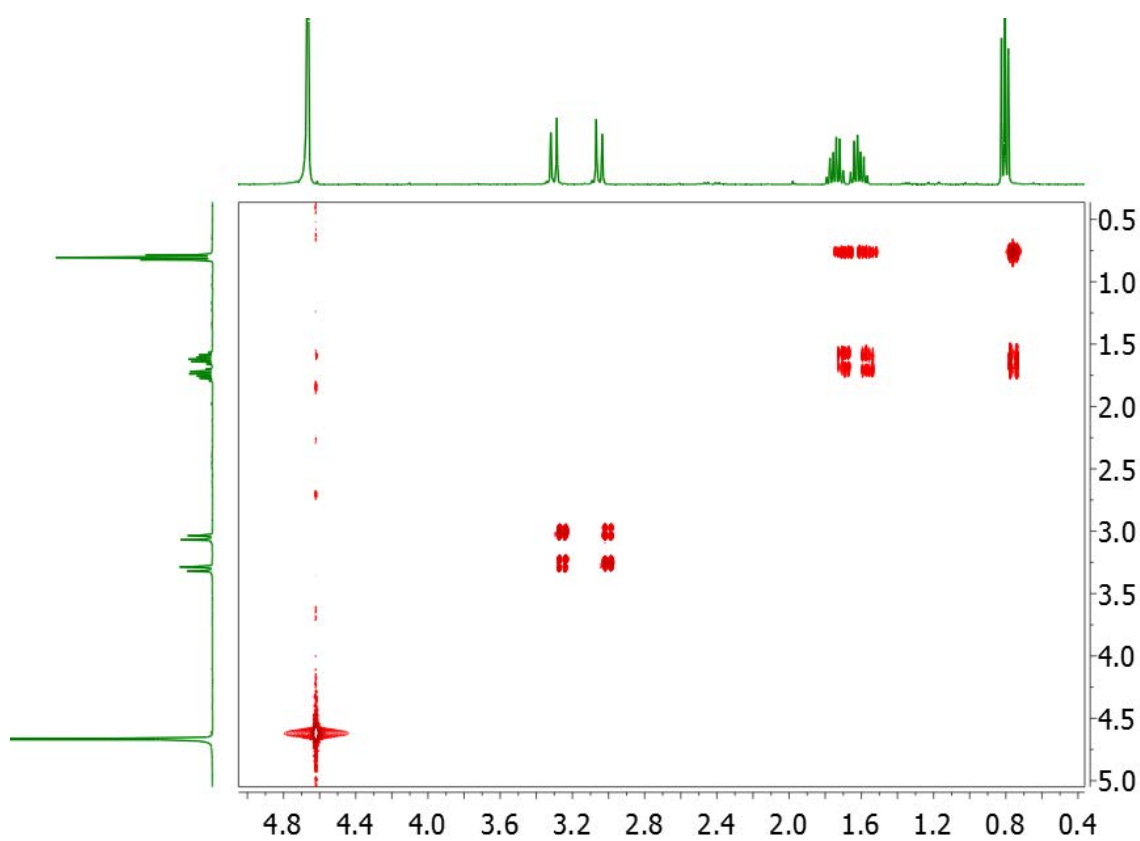
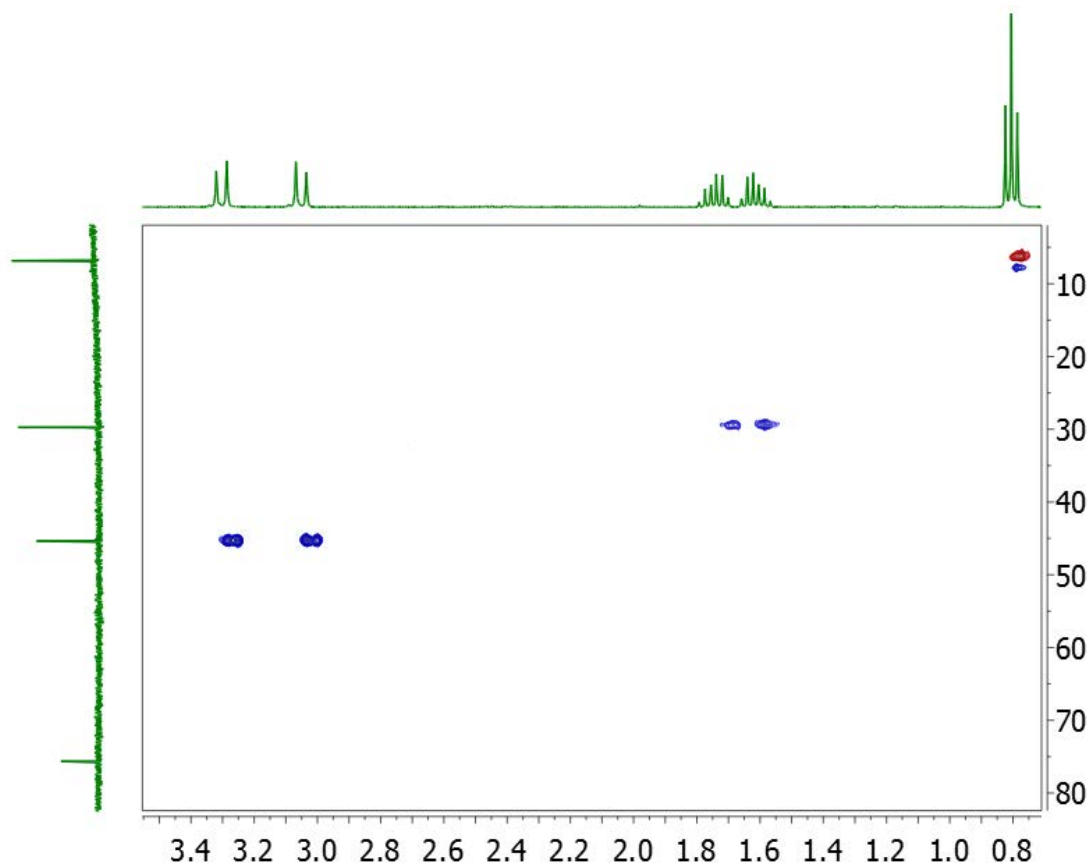
HSQC in CDCl<sub>3</sub>

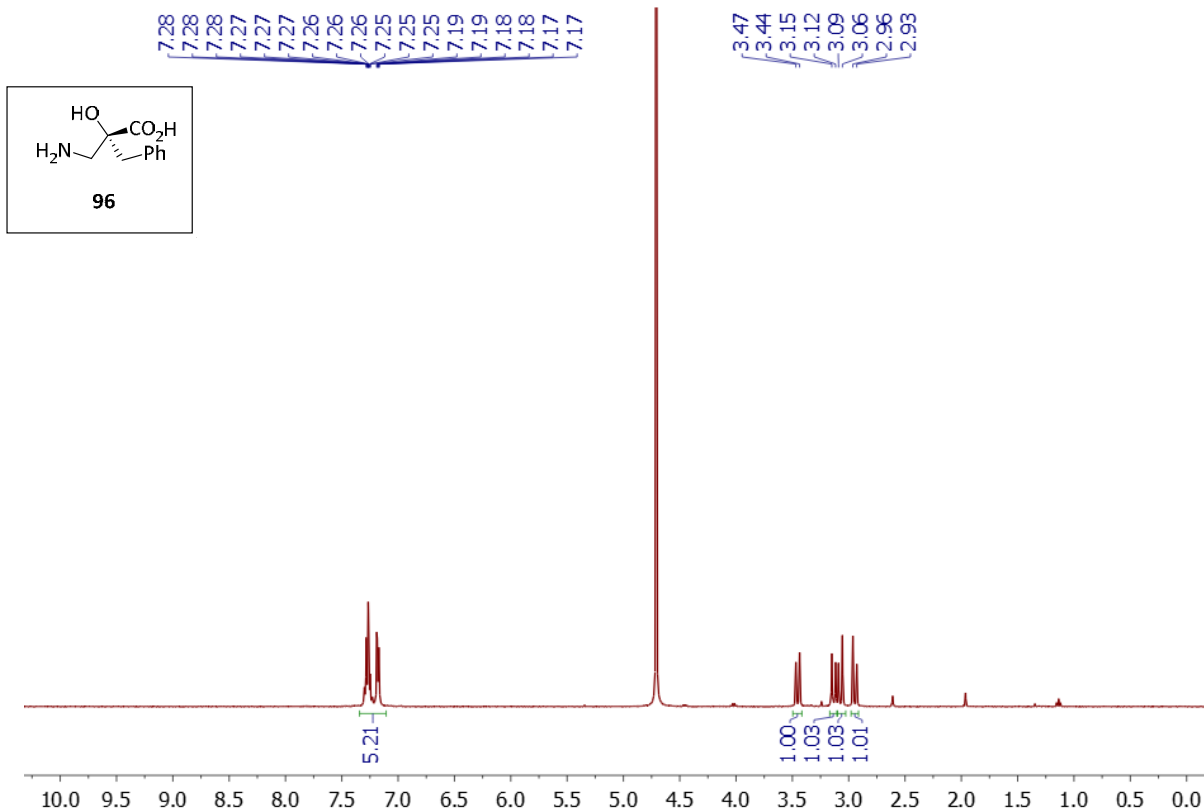
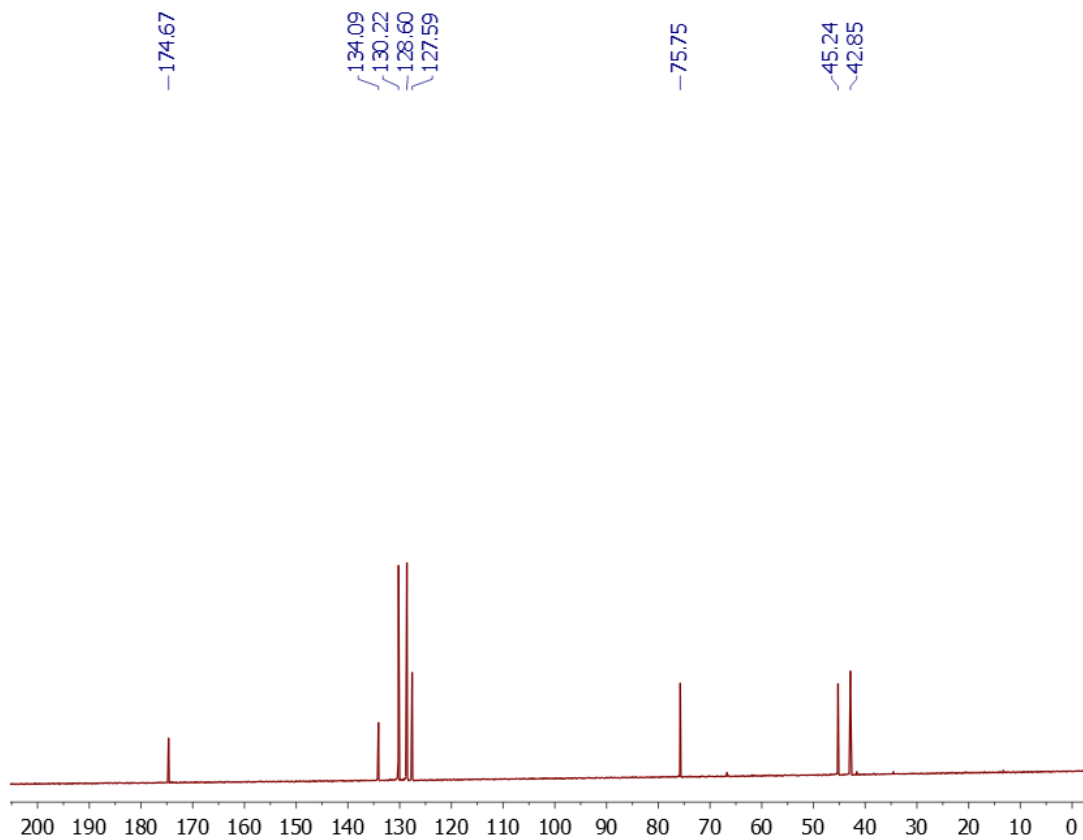


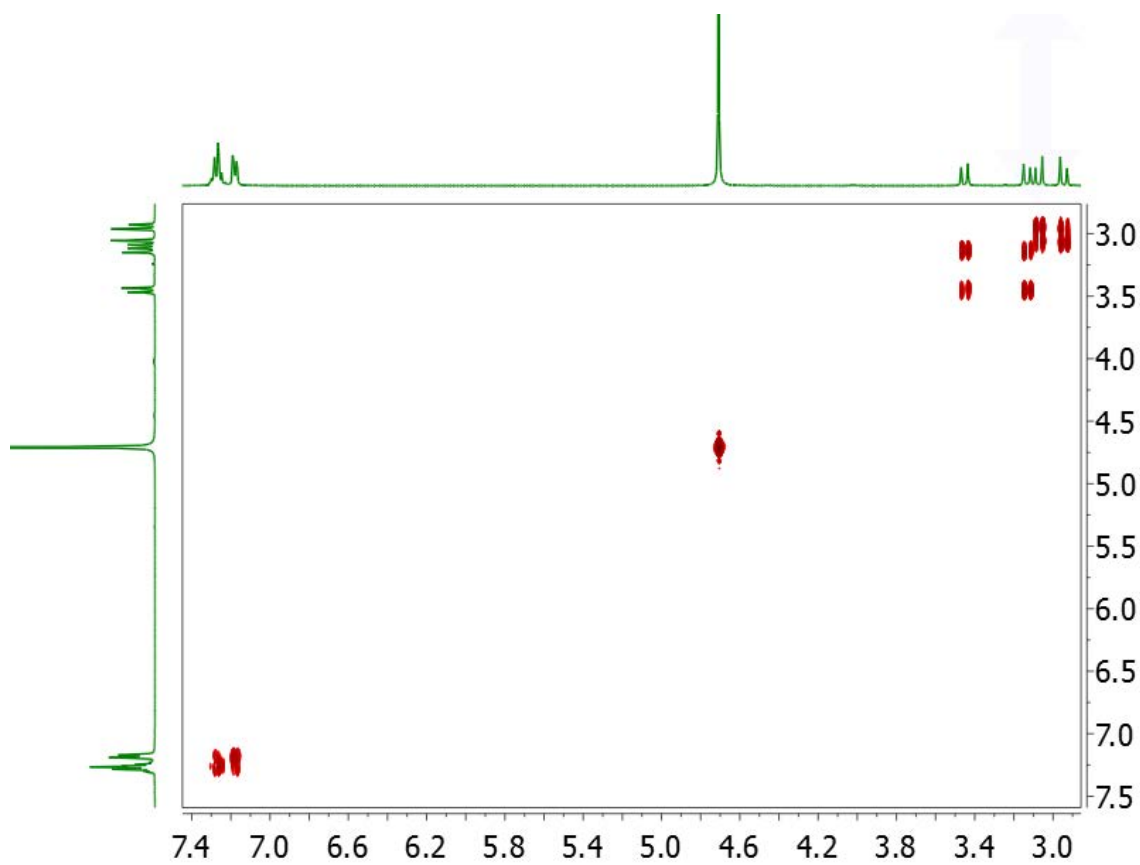
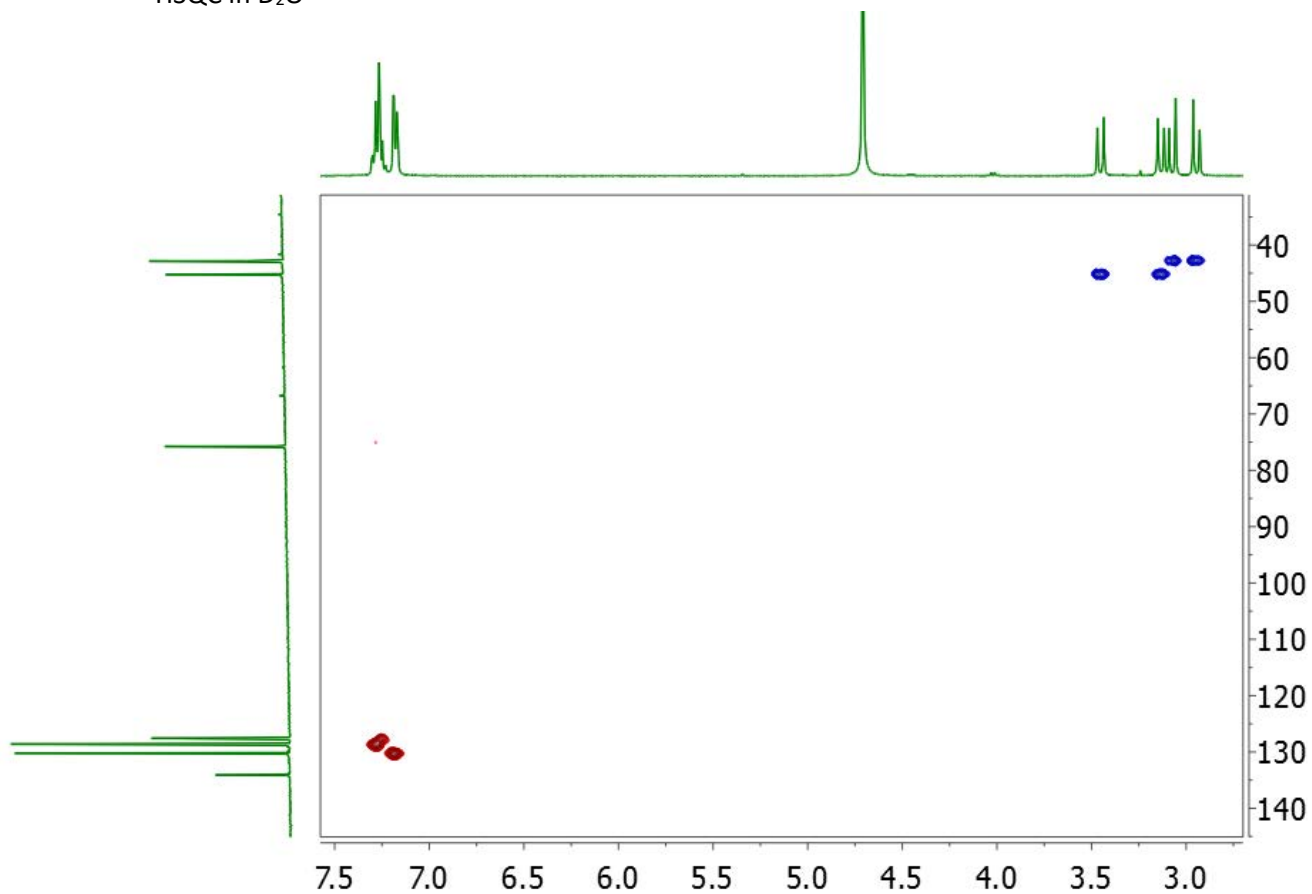
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$

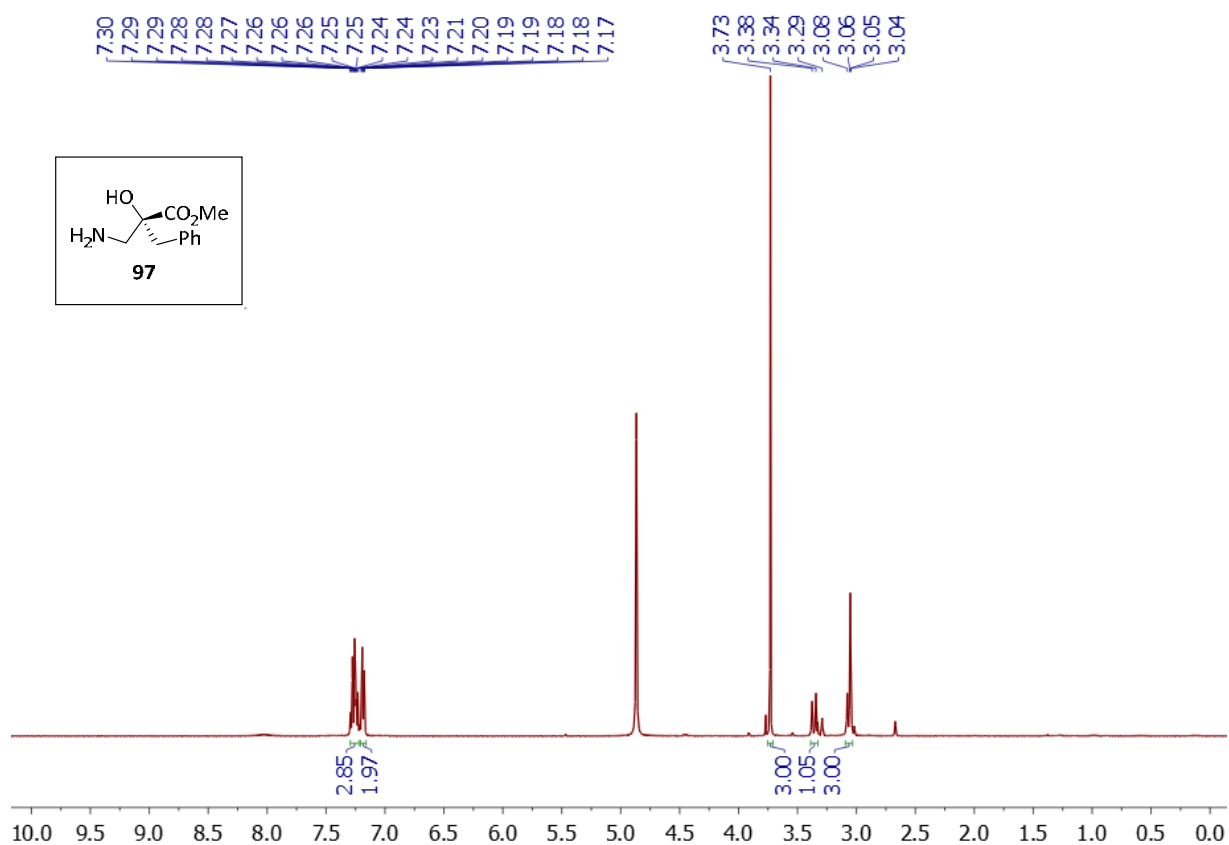
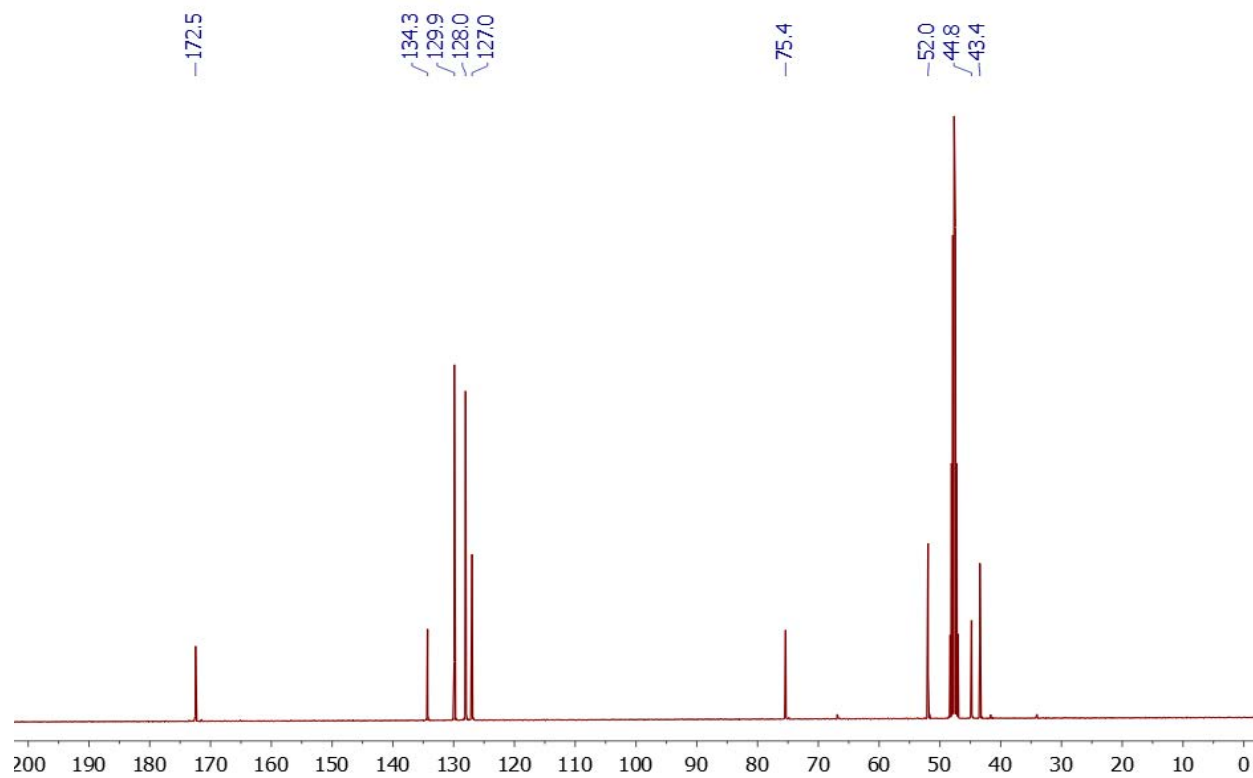


$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{D}_2\text{O}$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{D}_2\text{O}$ 

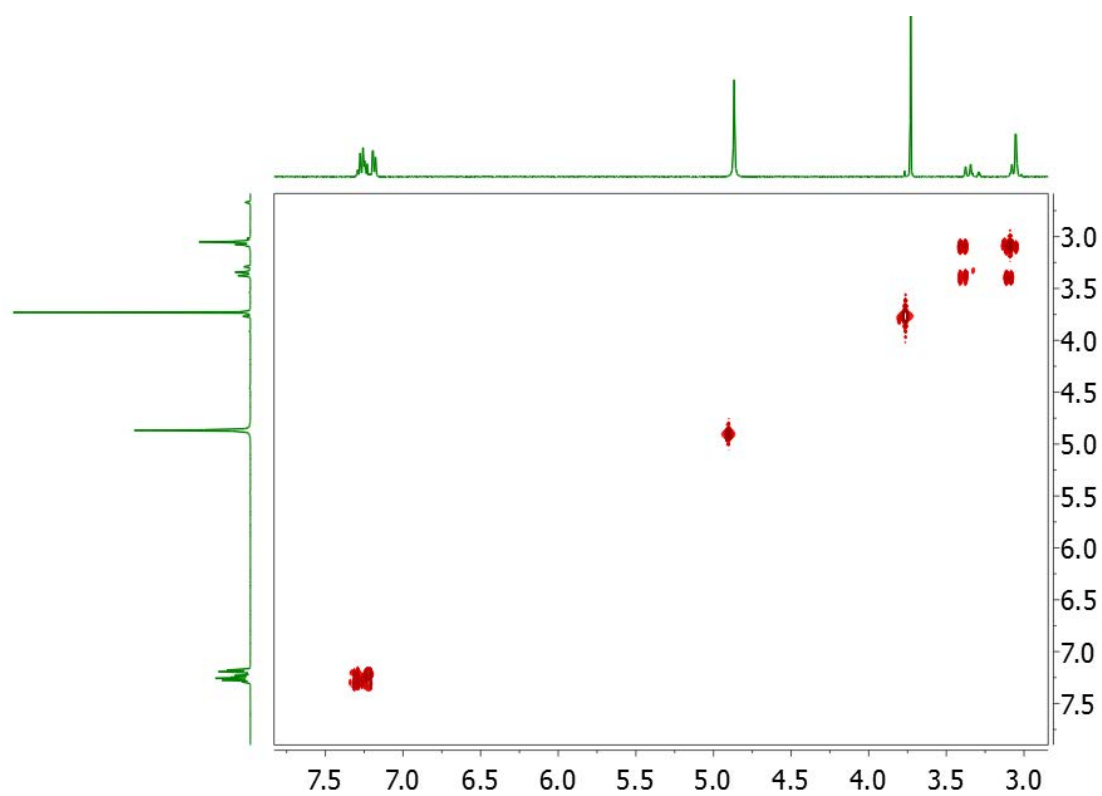
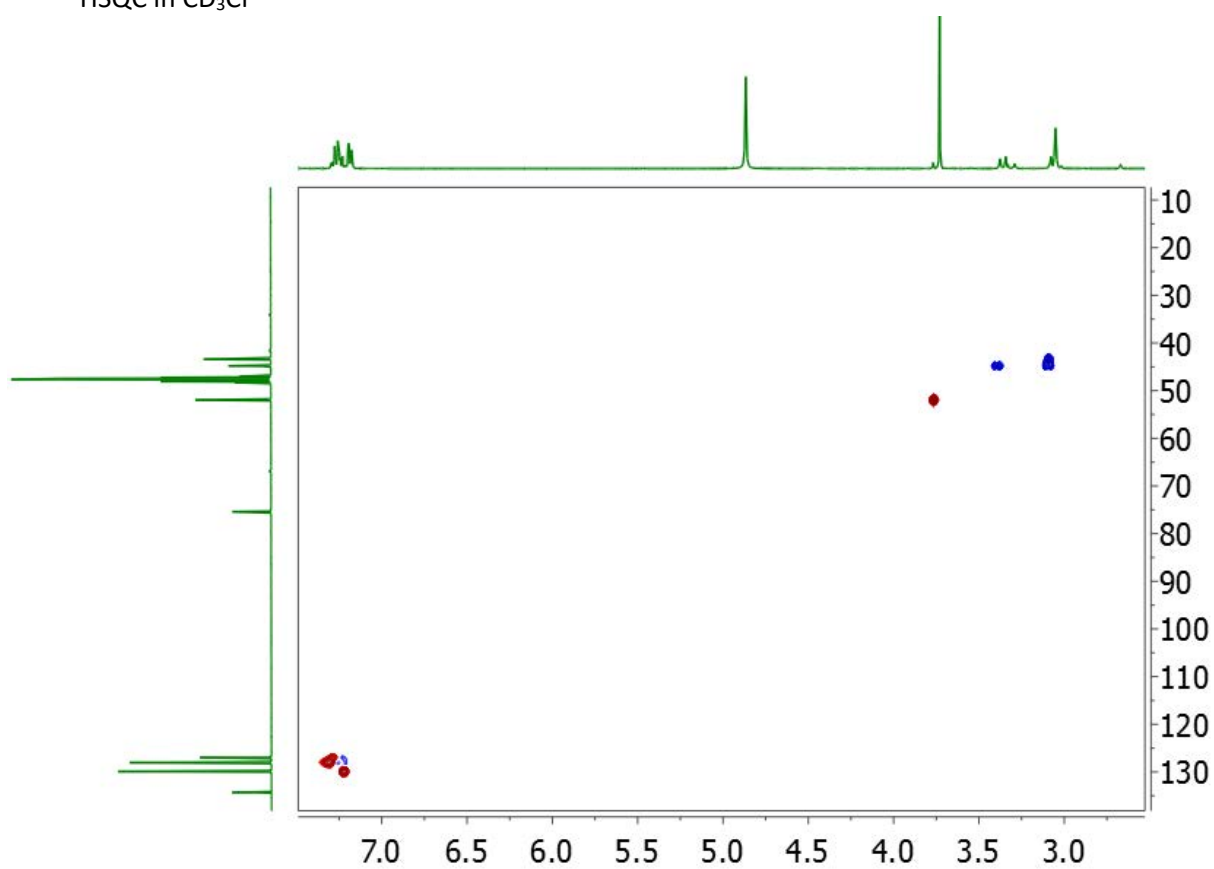
COSY in D<sub>2</sub>OHSQC in D<sub>2</sub>O

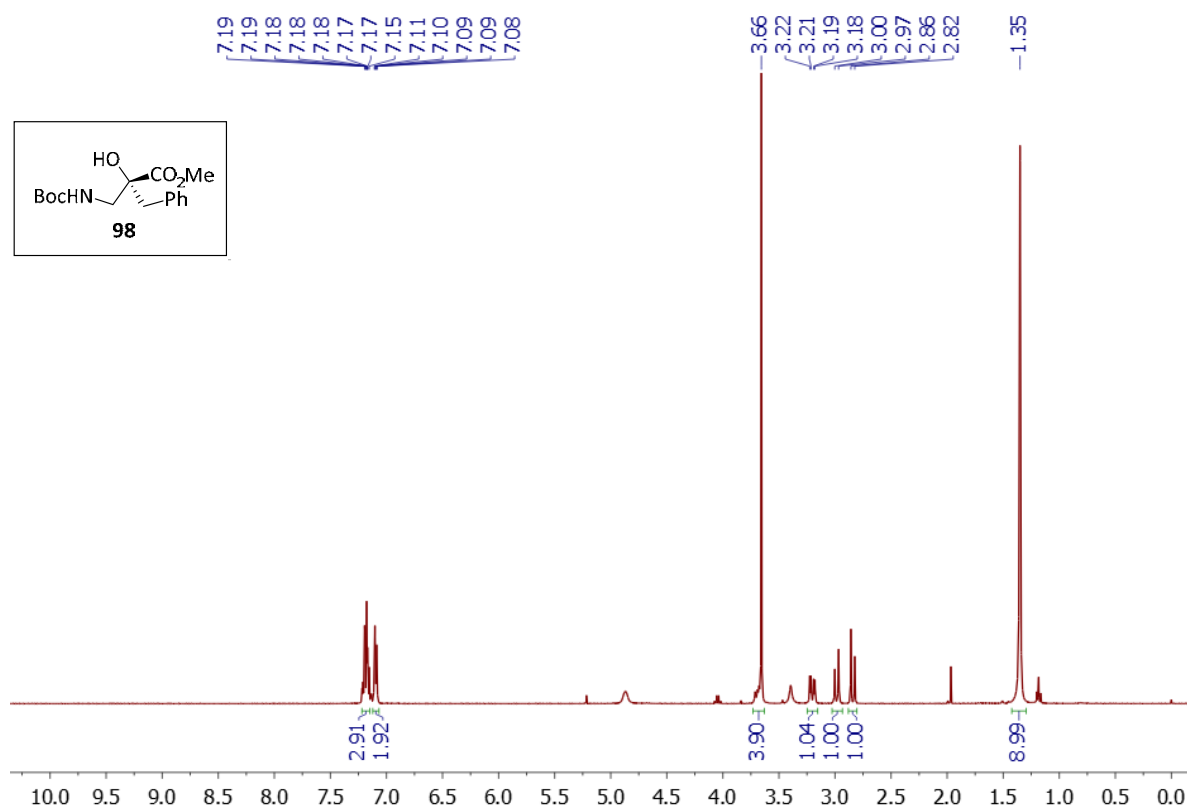
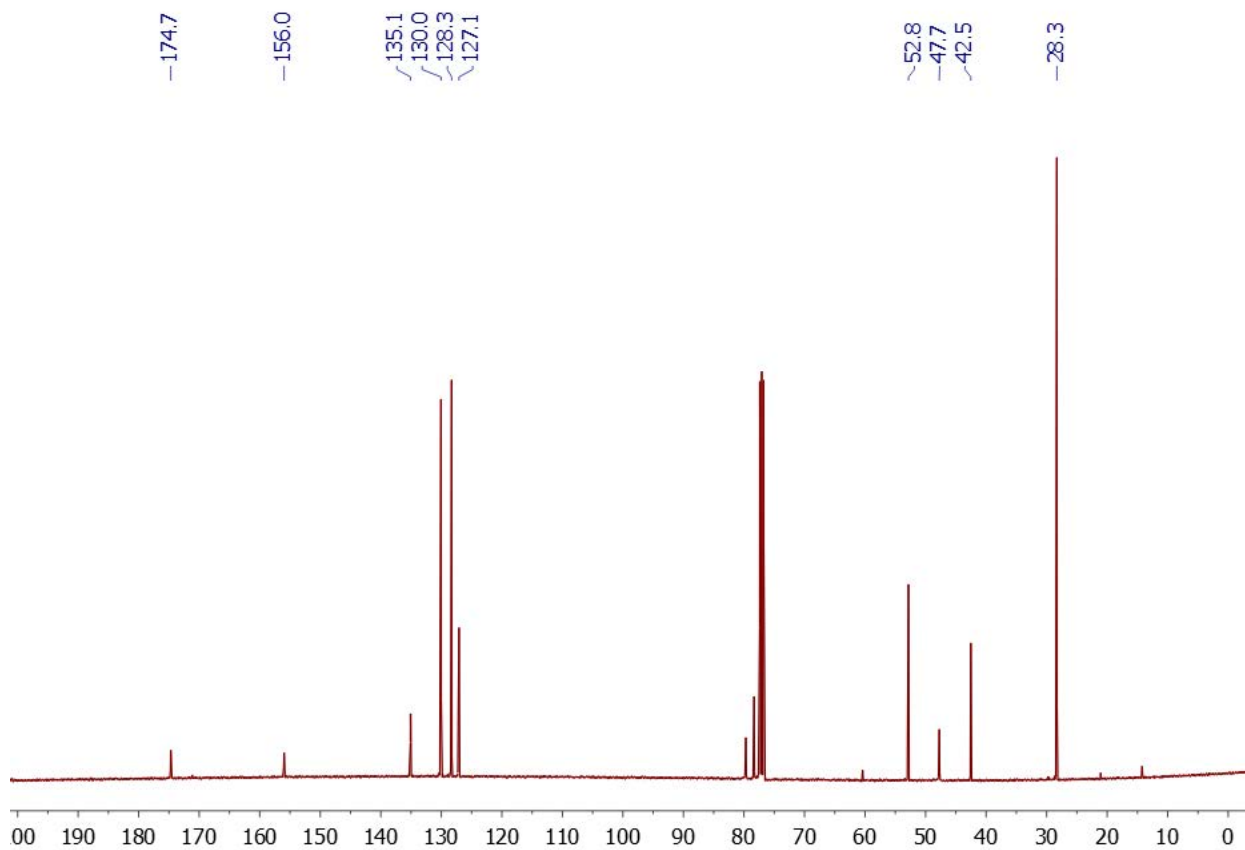
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{D}_2\text{O}$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{D}_2\text{O}$ 

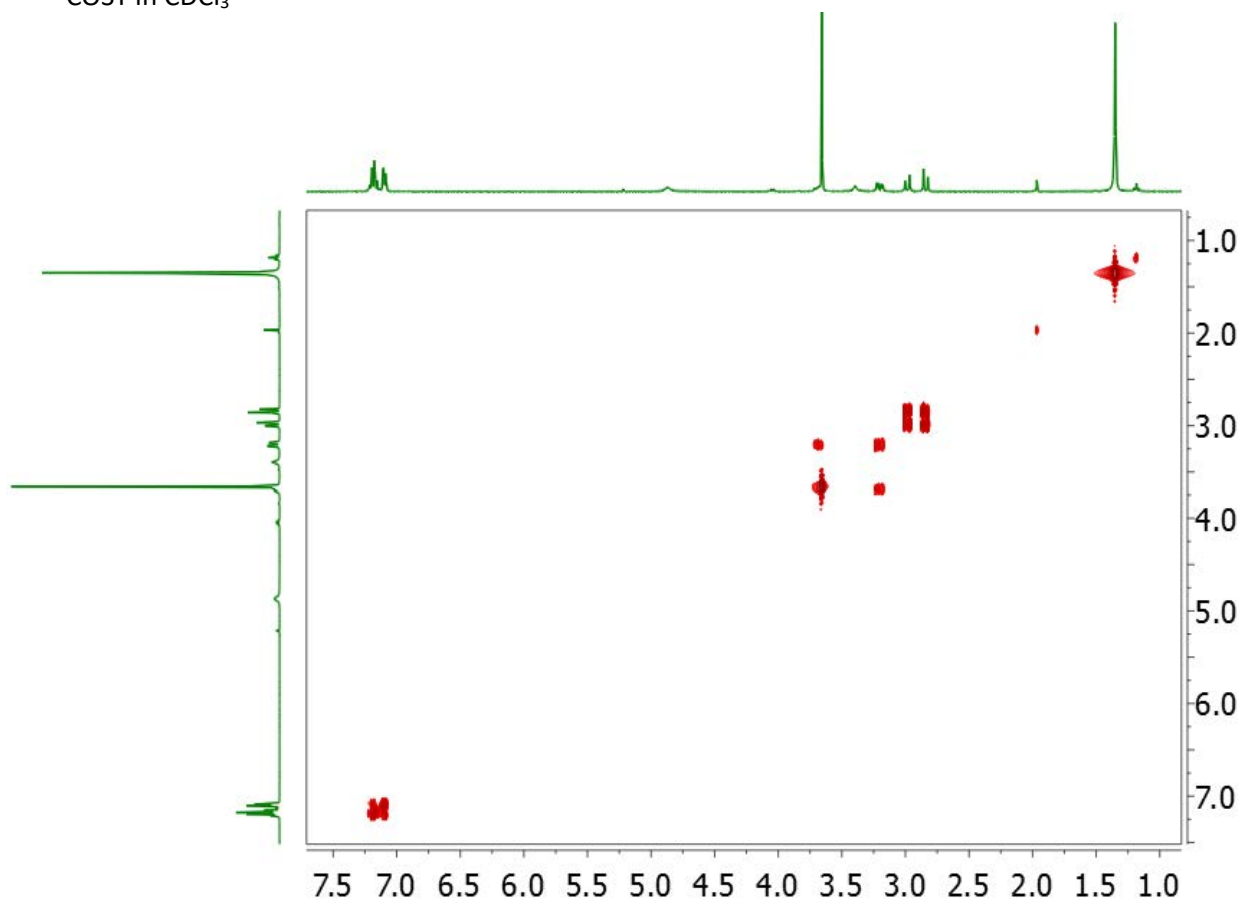
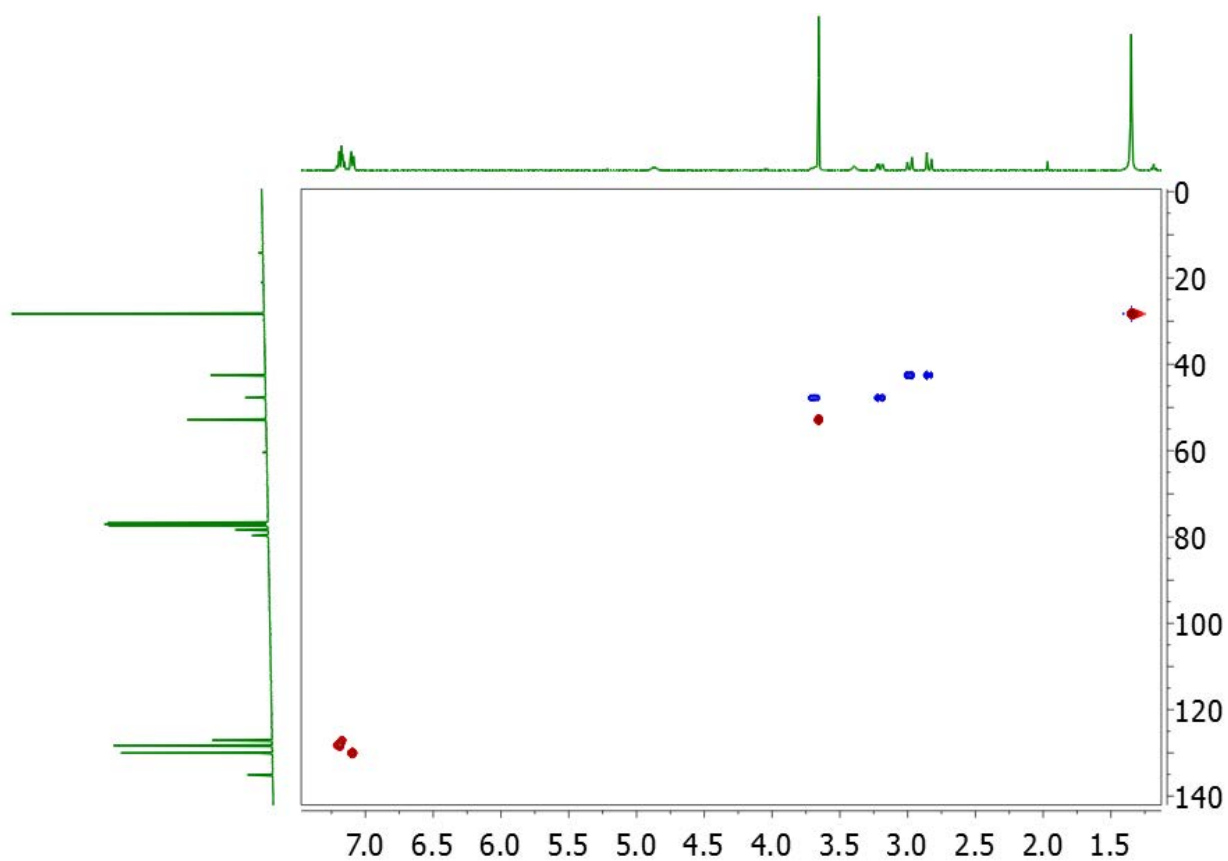
COSY in D<sub>2</sub>OHSQC in D<sub>2</sub>O

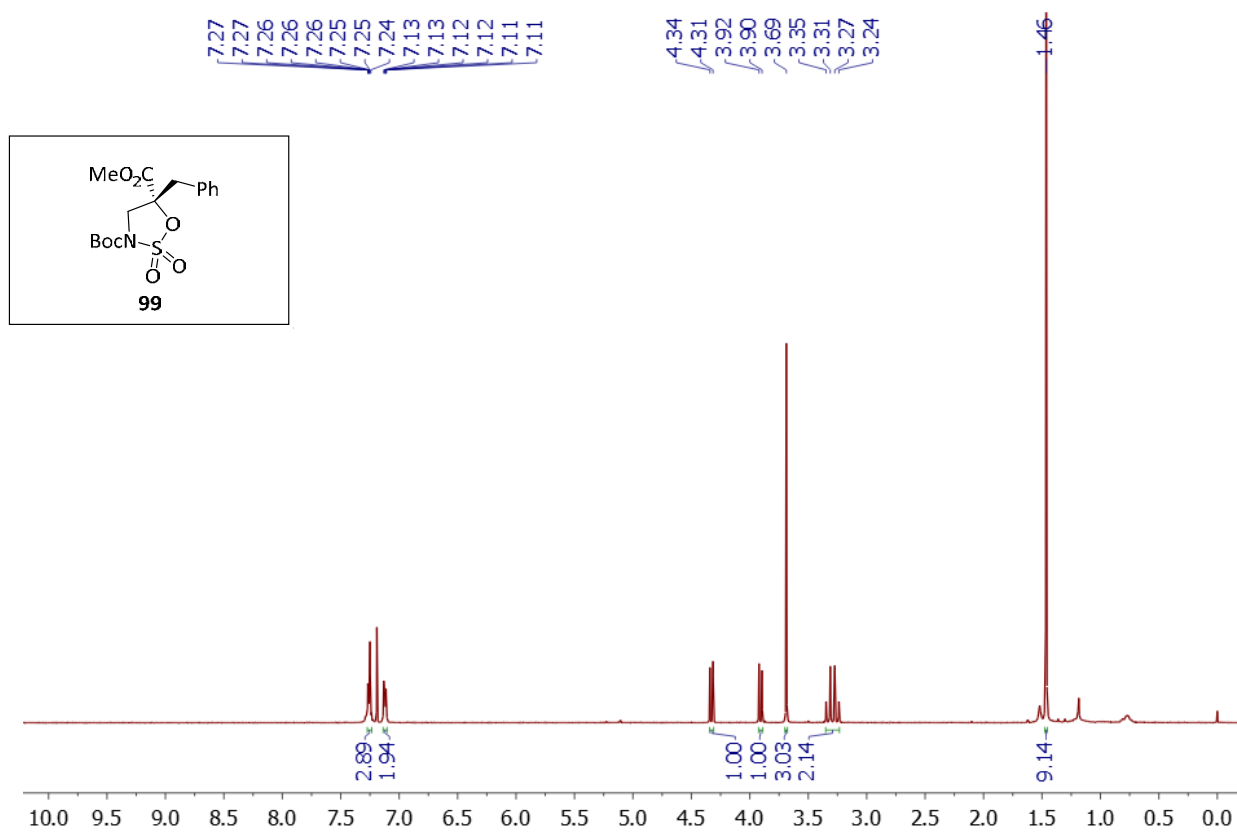
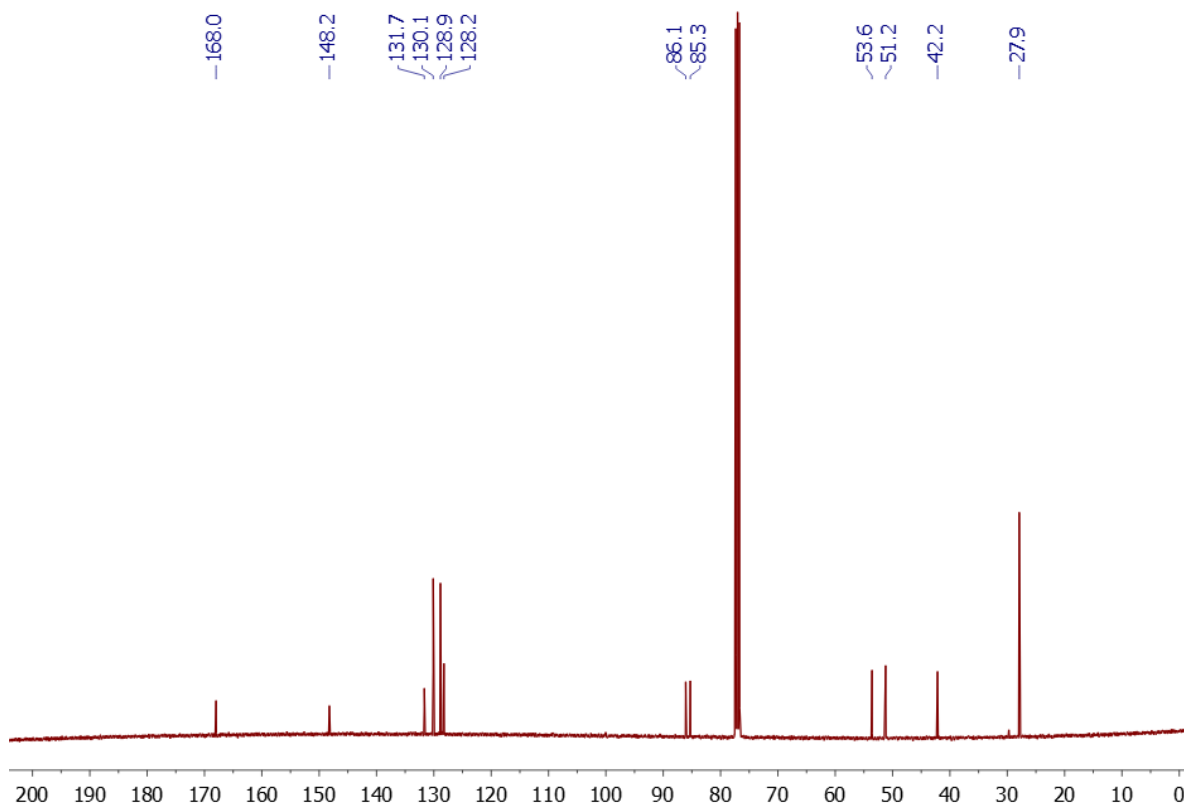
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CD}_3\text{Cl}$ 

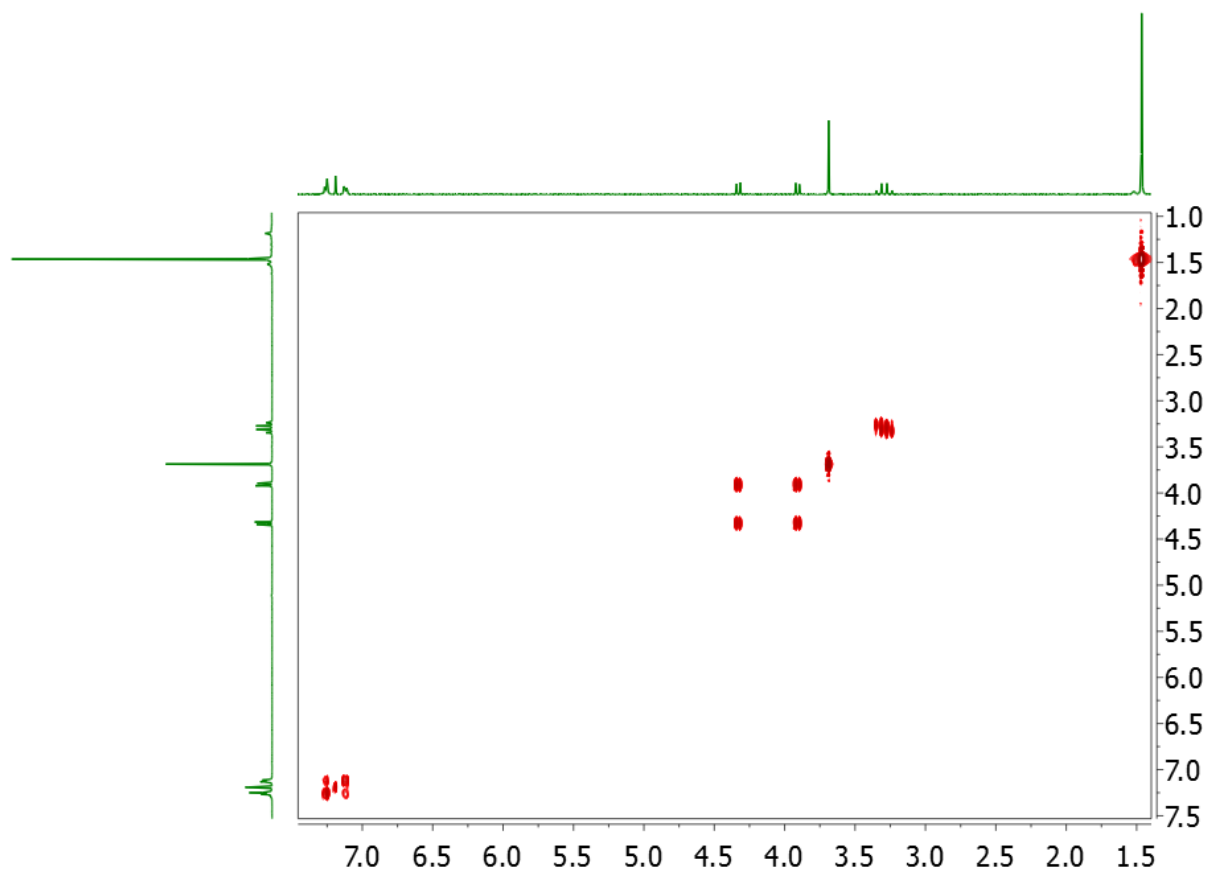
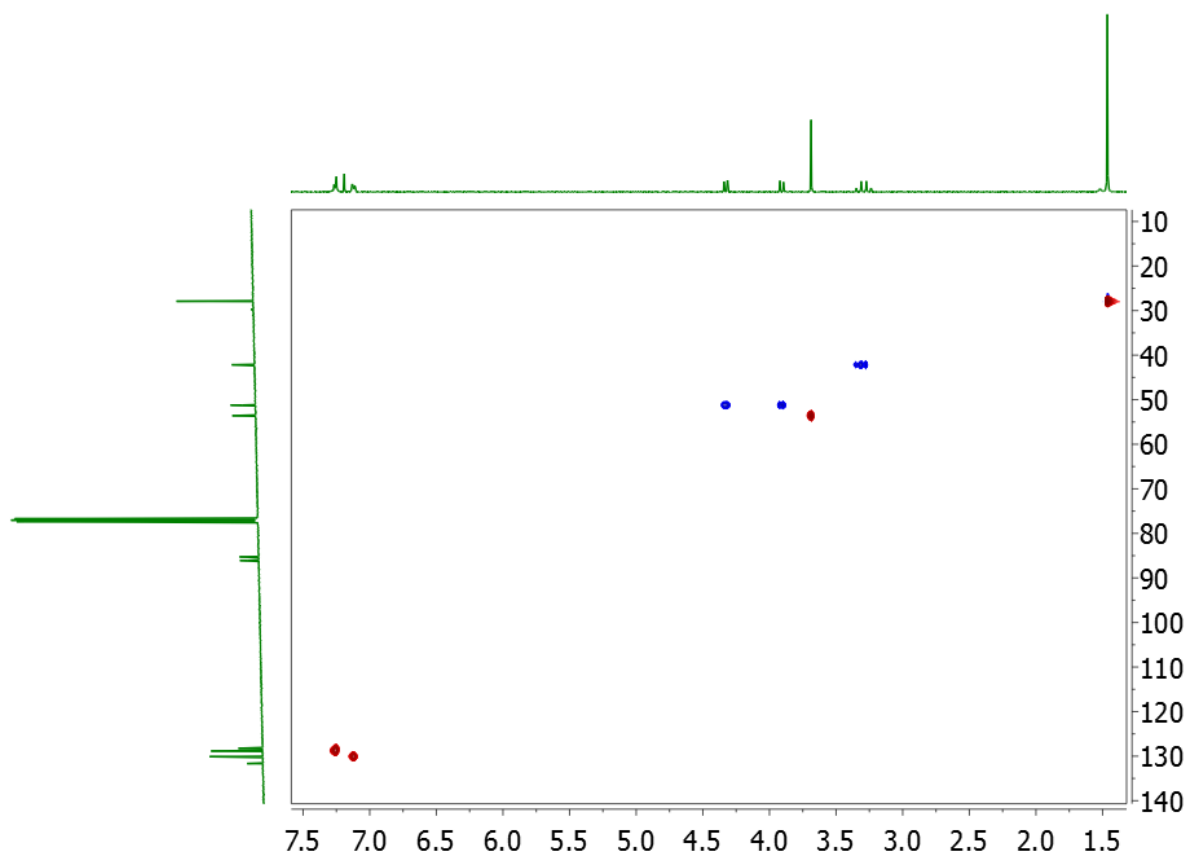


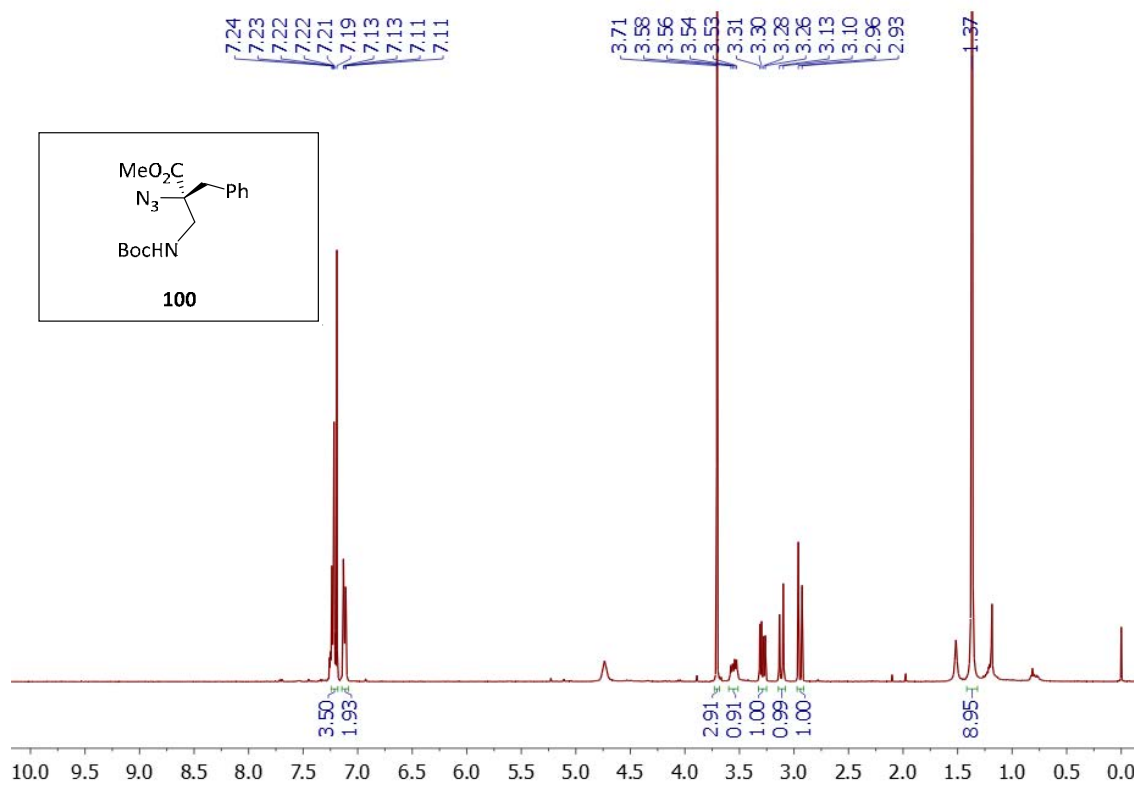
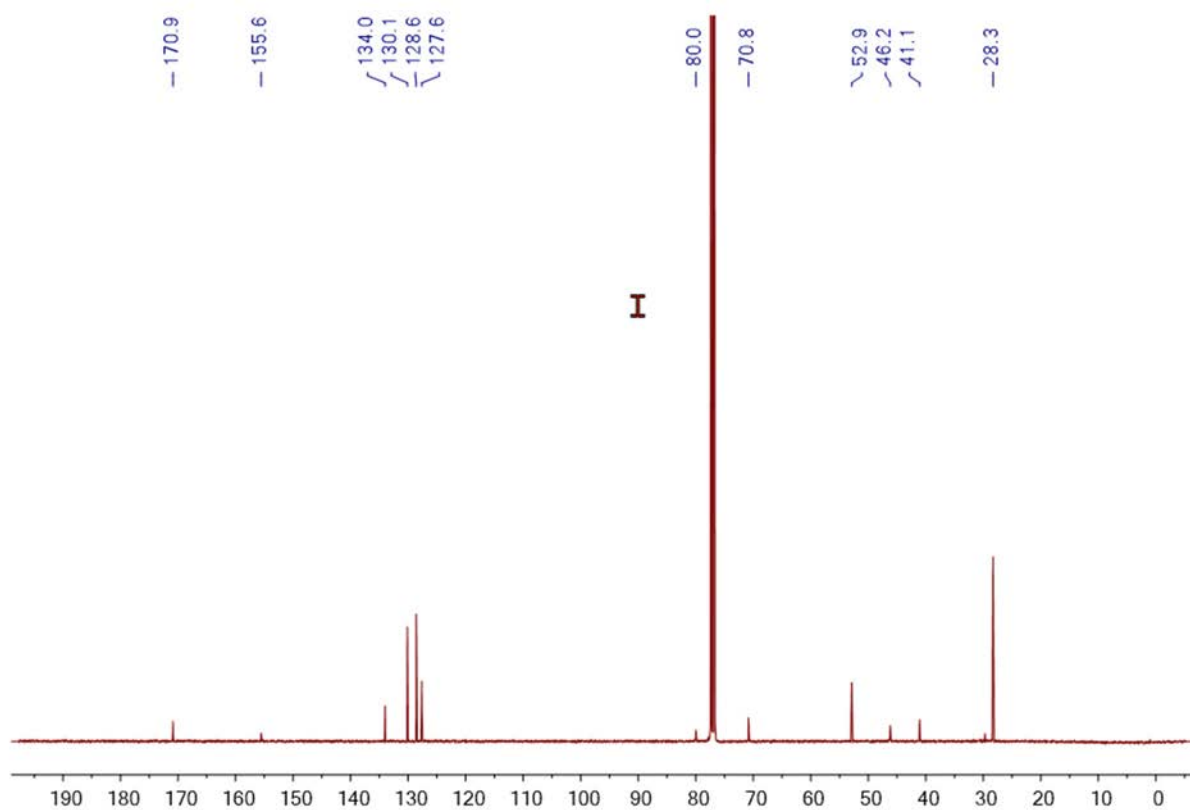
COSY in CD<sub>3</sub>ClHSQC in CD<sub>3</sub>Cl

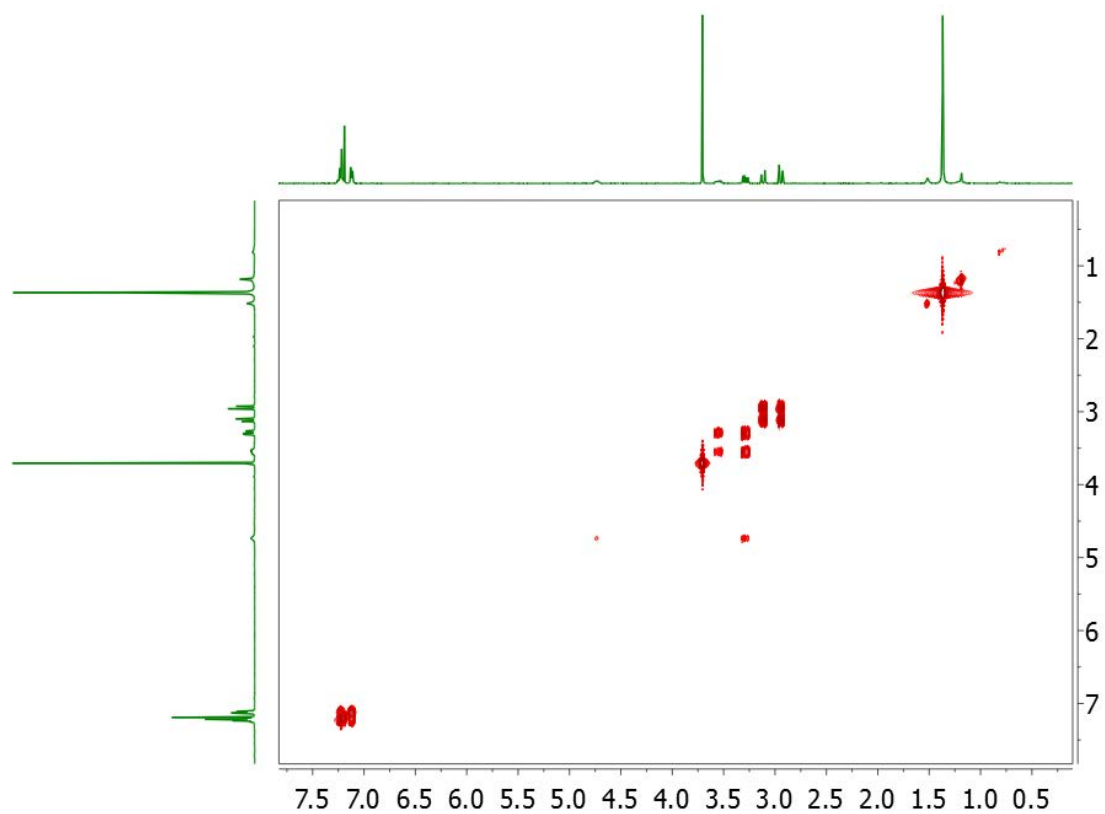
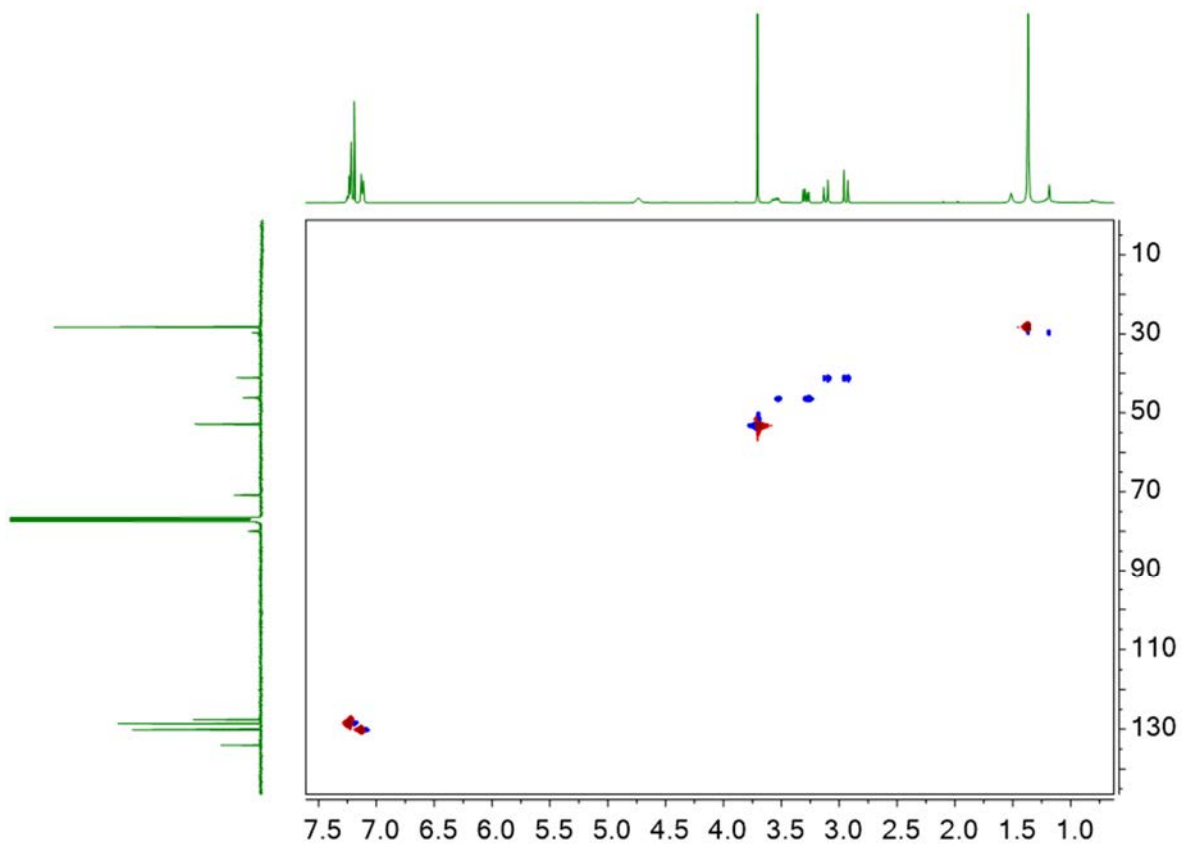
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CD}_3\text{Cl}$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

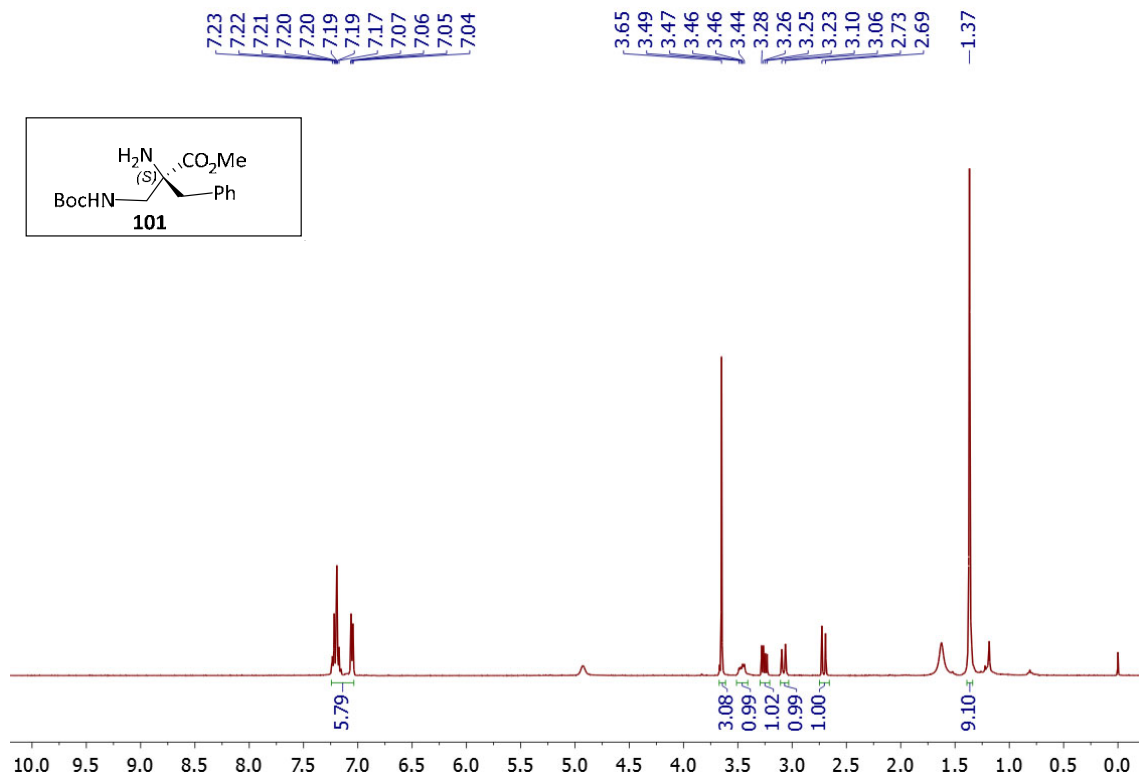
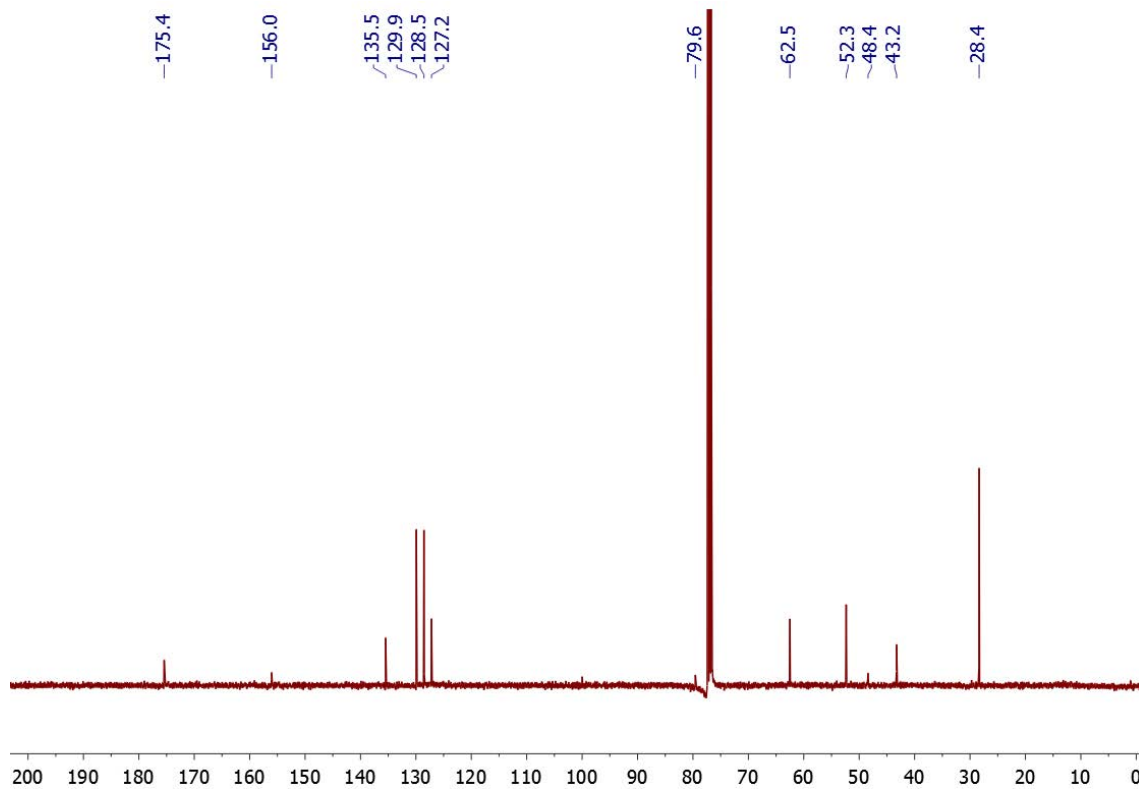
COSY in CDCl<sub>3</sub>HSQC in CDCl<sub>3</sub>

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

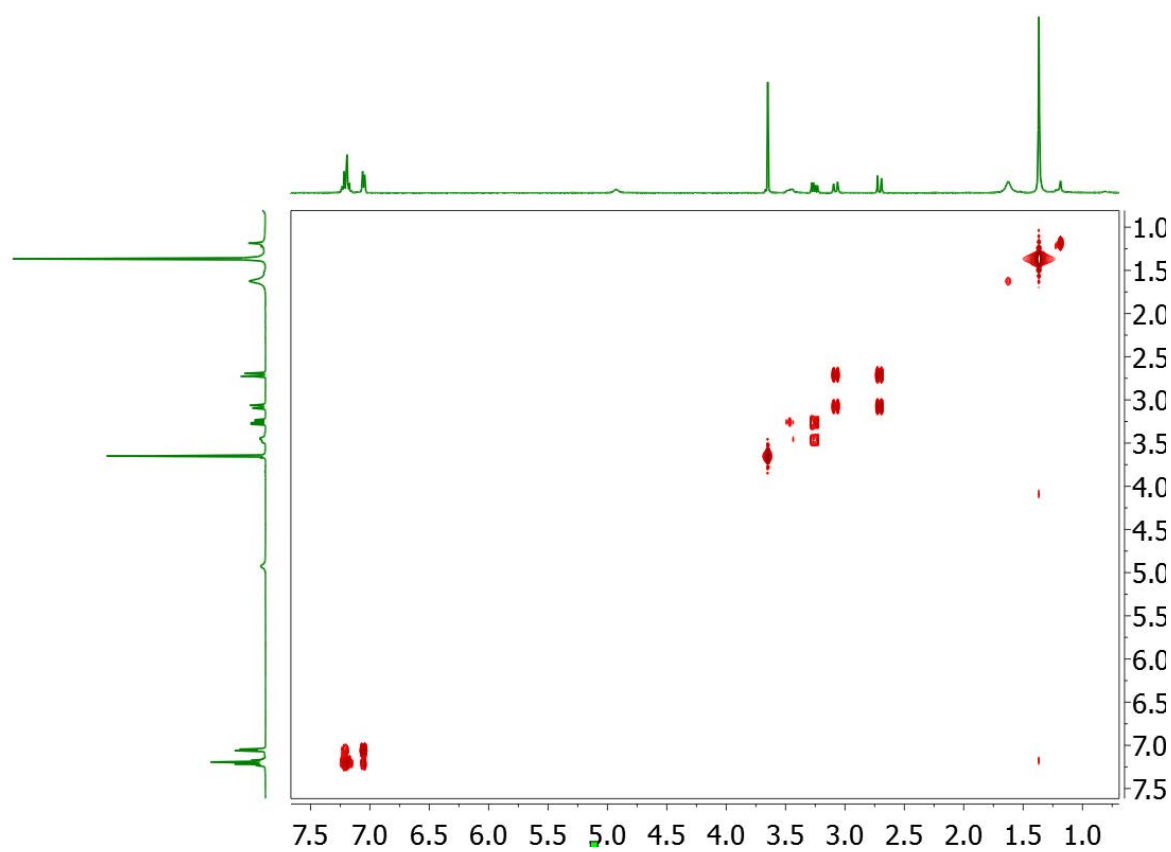
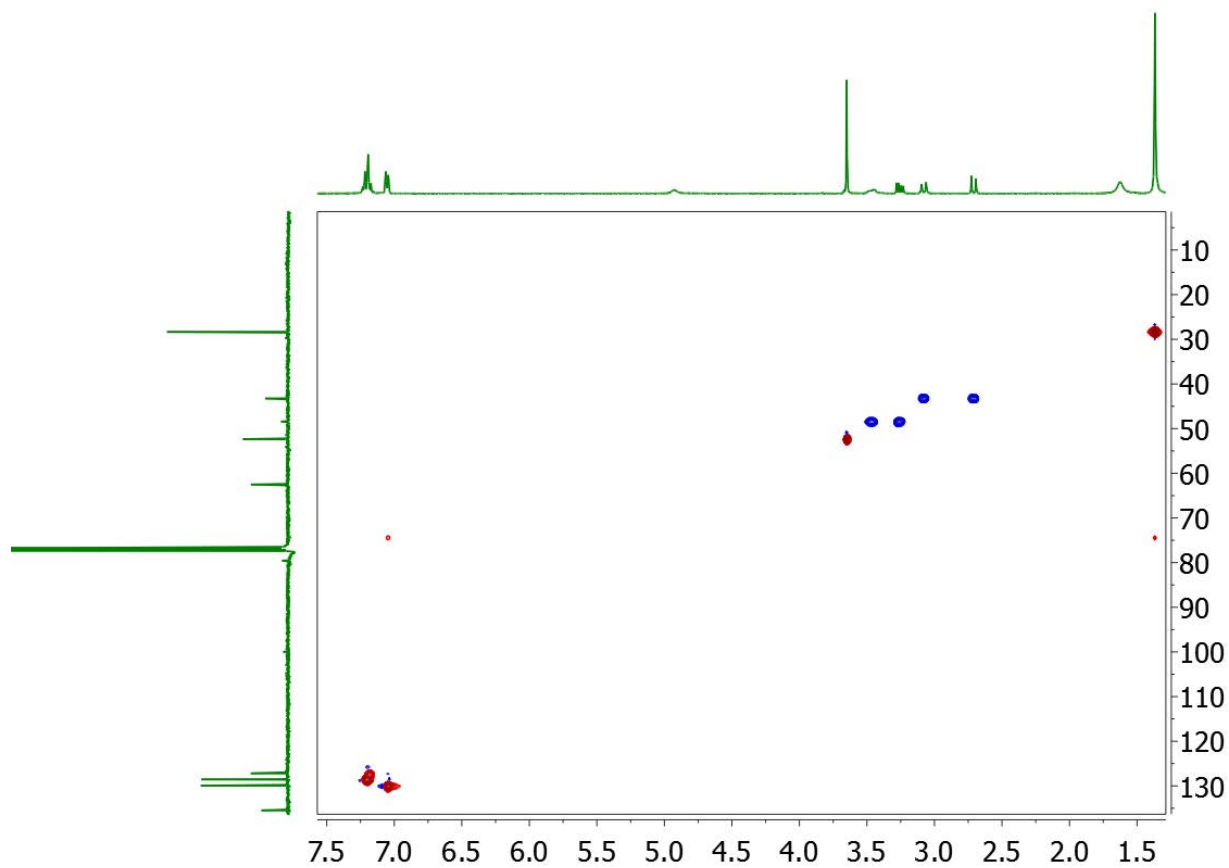
COSY in  $\text{CDCl}_3$ HSQC in  $\text{CDCl}_3$ 

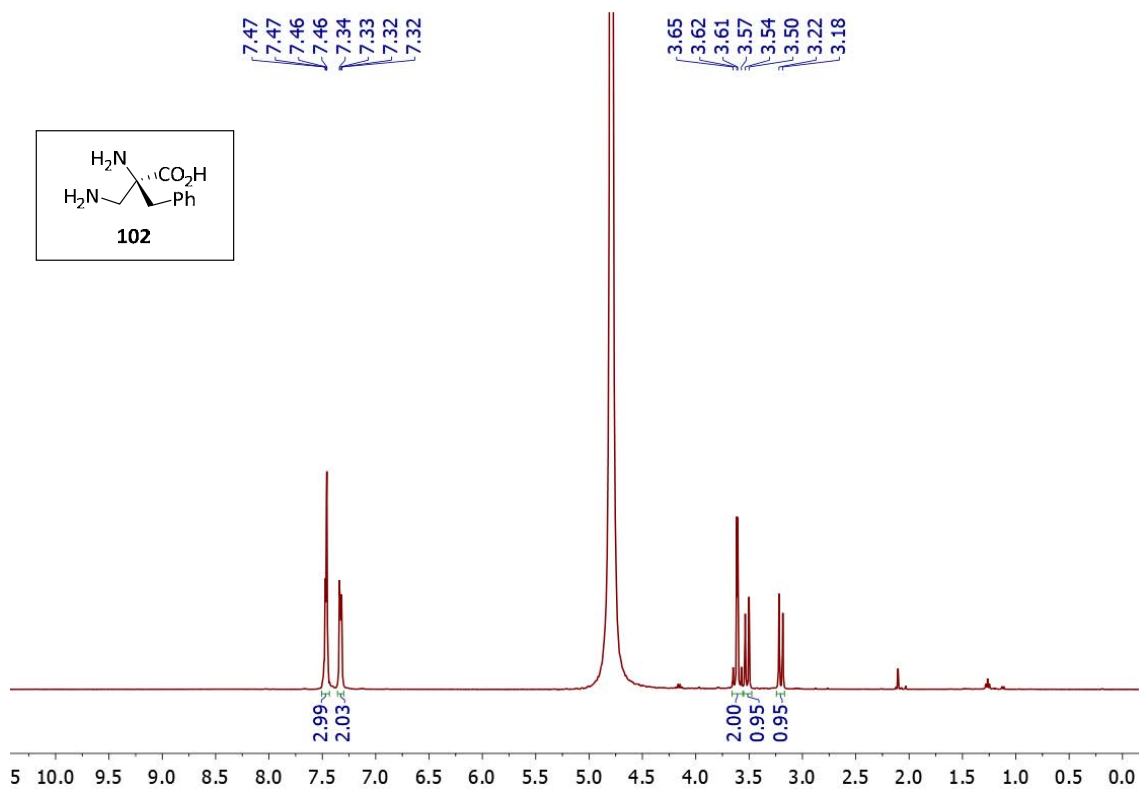
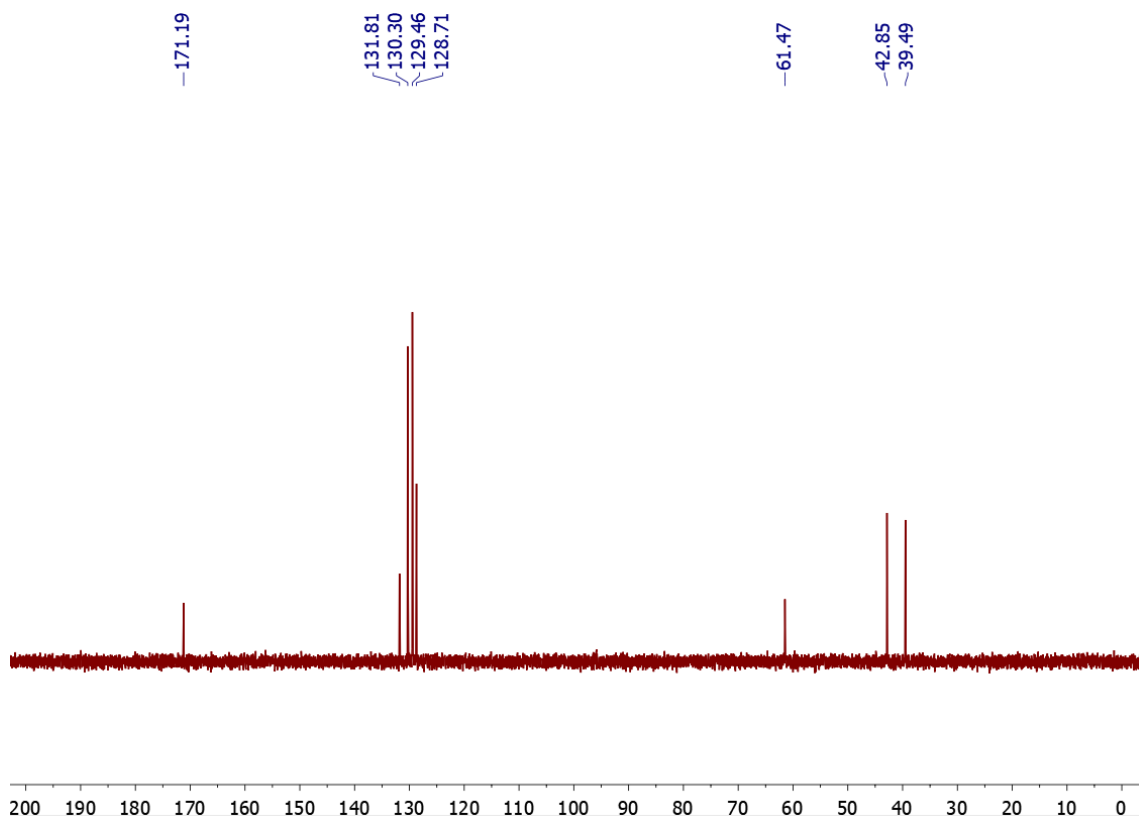
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

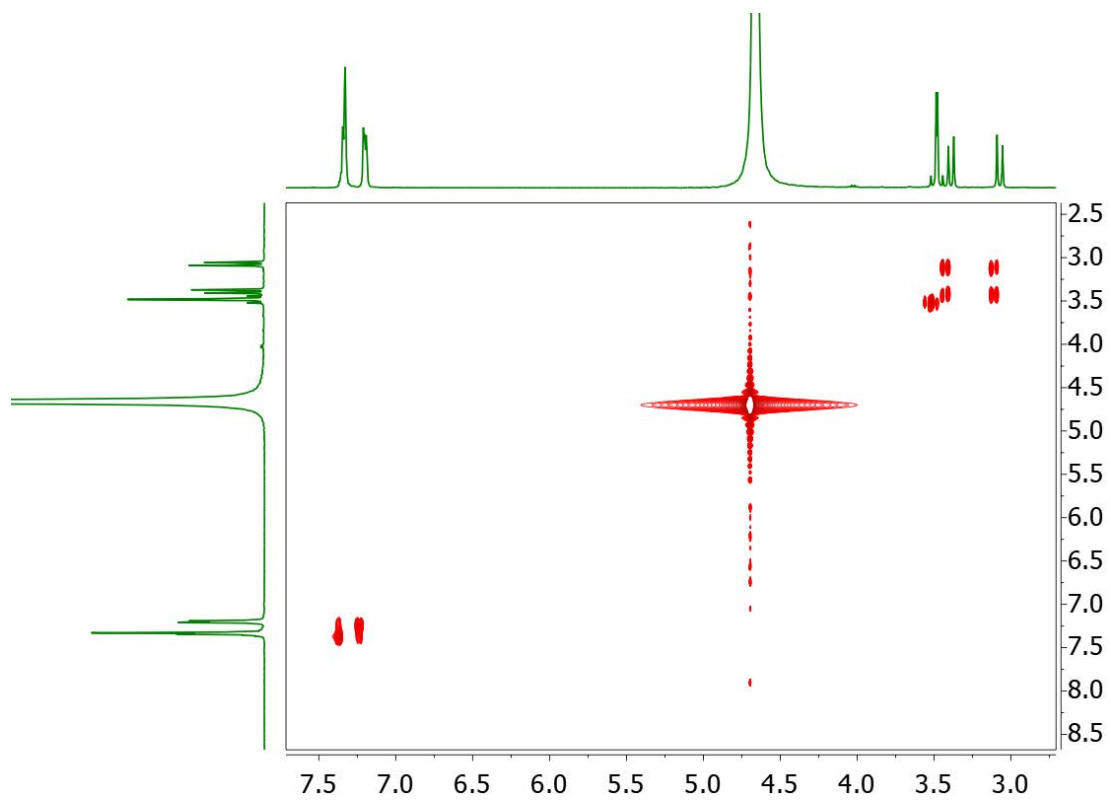
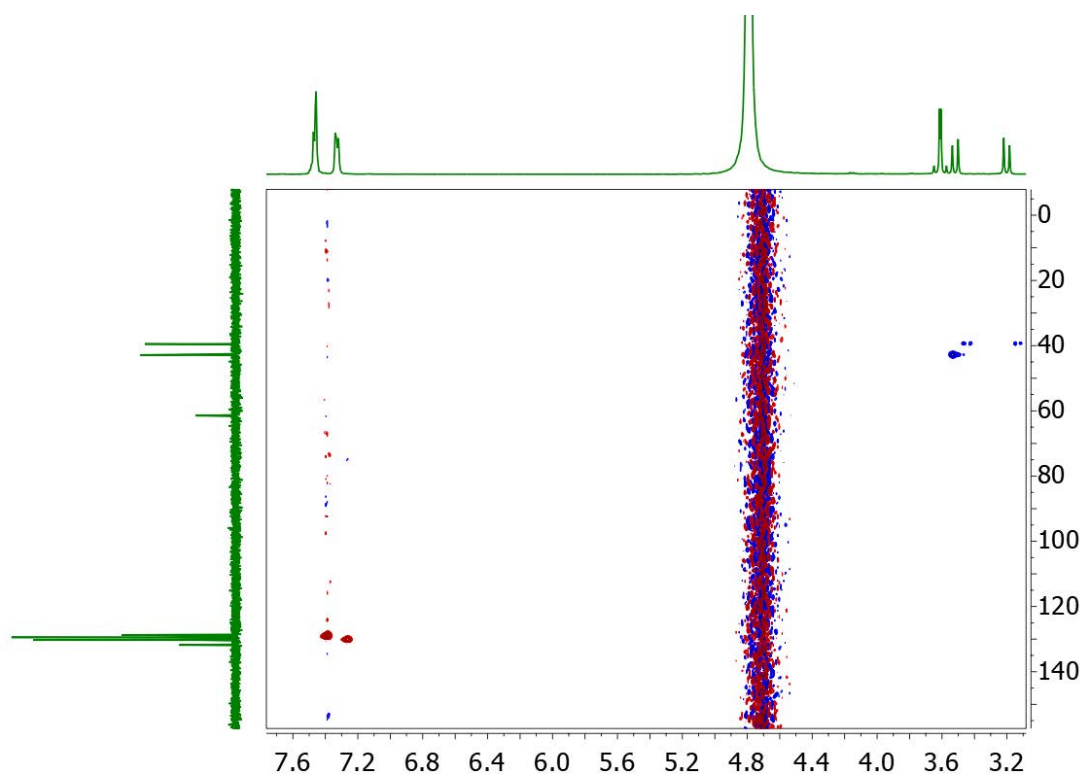
COSY in CDCl<sub>3</sub>HSQC in CDCl<sub>3</sub>

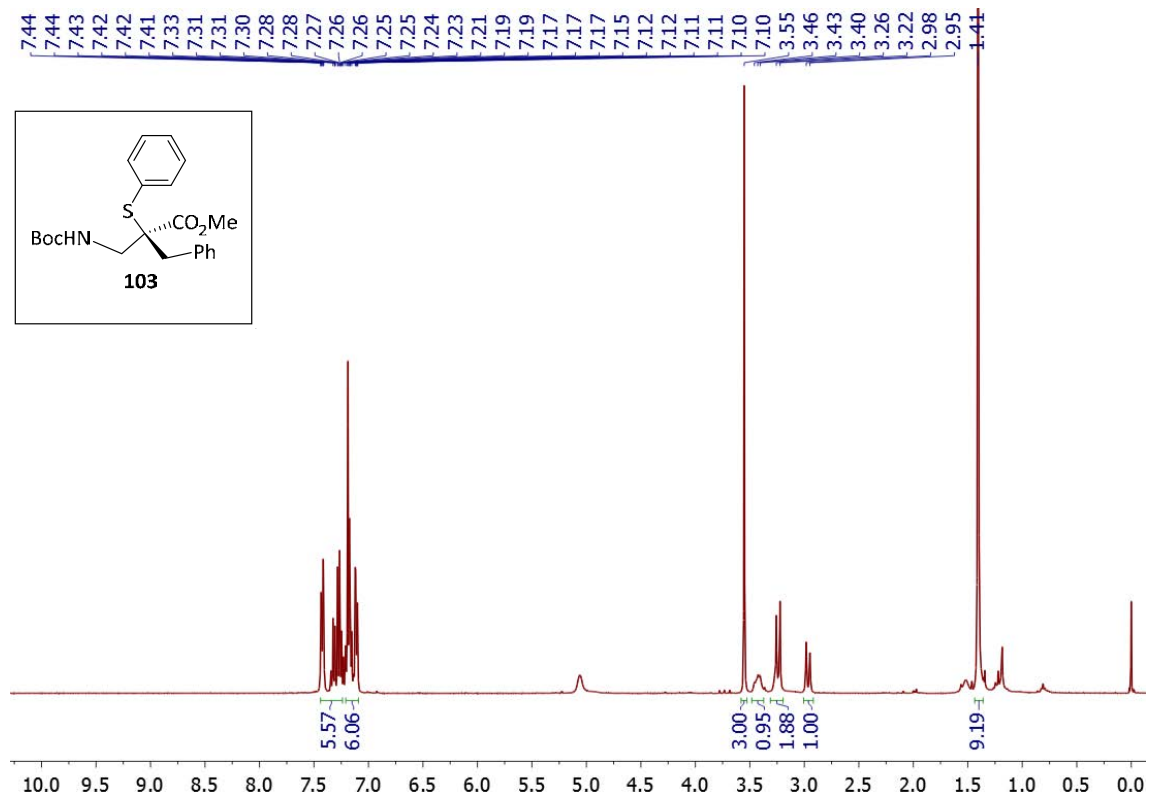
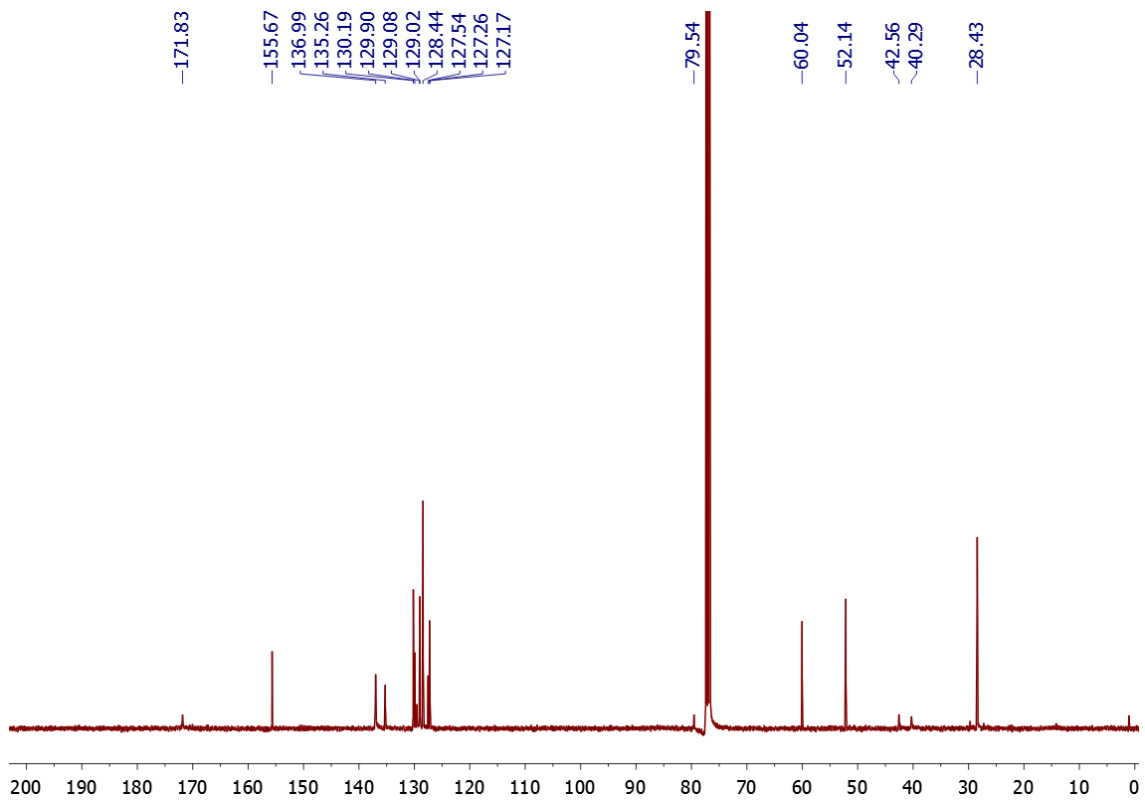
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

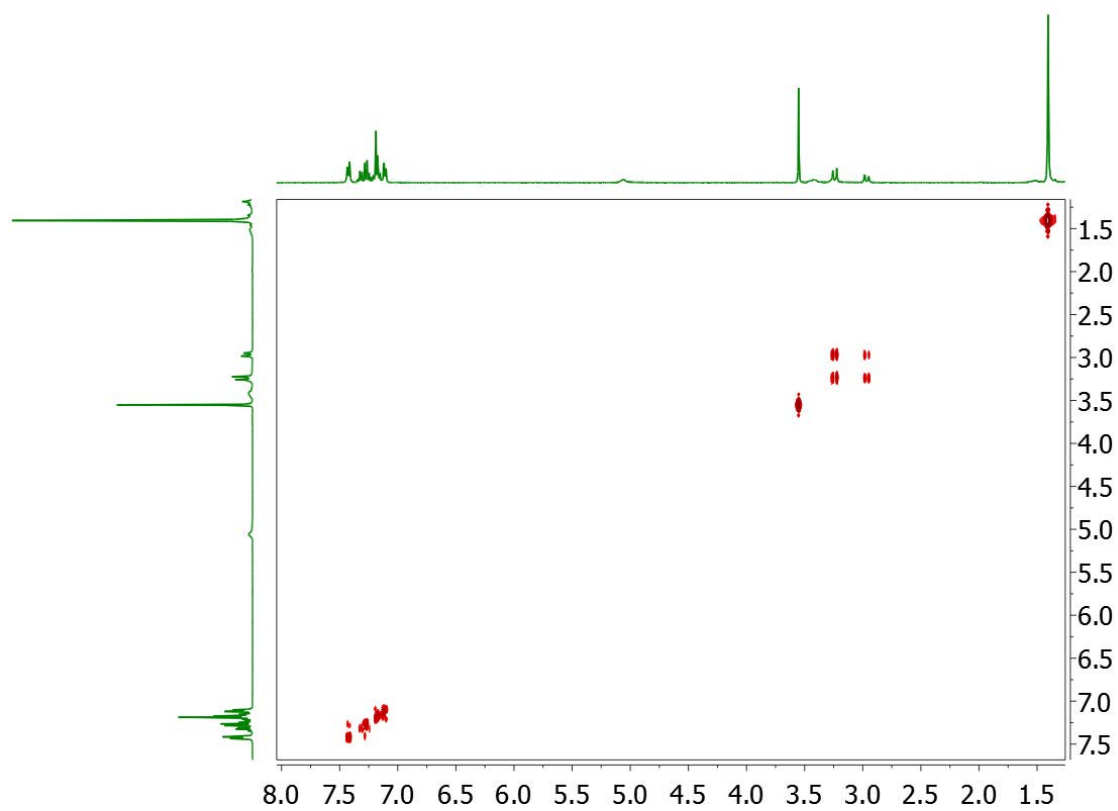
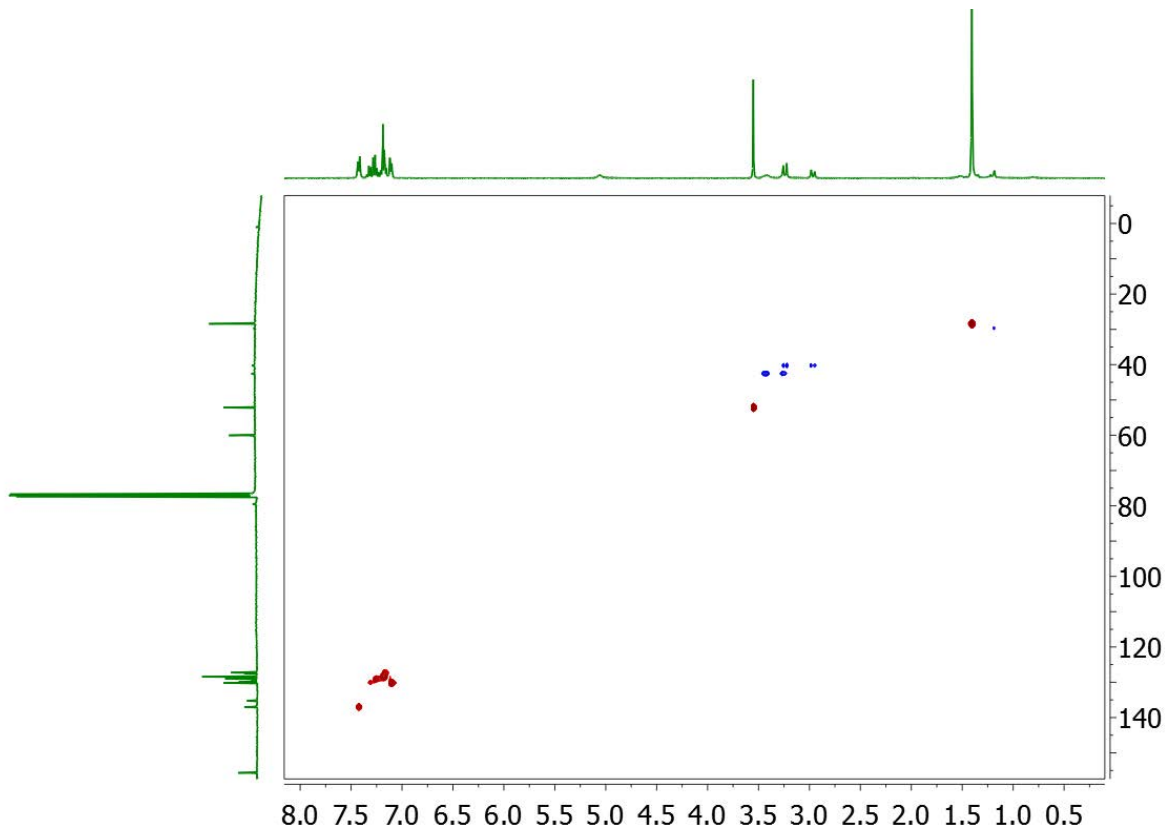


COSY in CDCl<sub>3</sub>HSQC in CDCl<sub>3</sub>

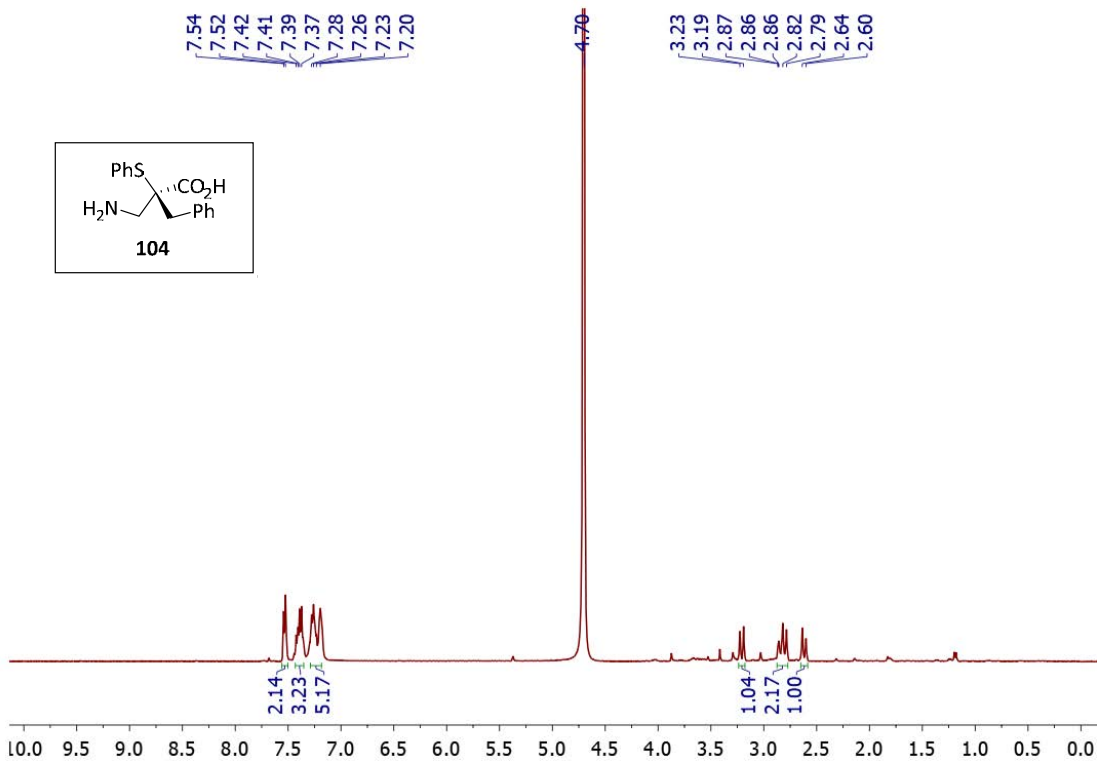
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{D}_2\text{O}$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{D}_2\text{O}$ 

COSY in D<sub>2</sub>OHSQC in D<sub>2</sub>O

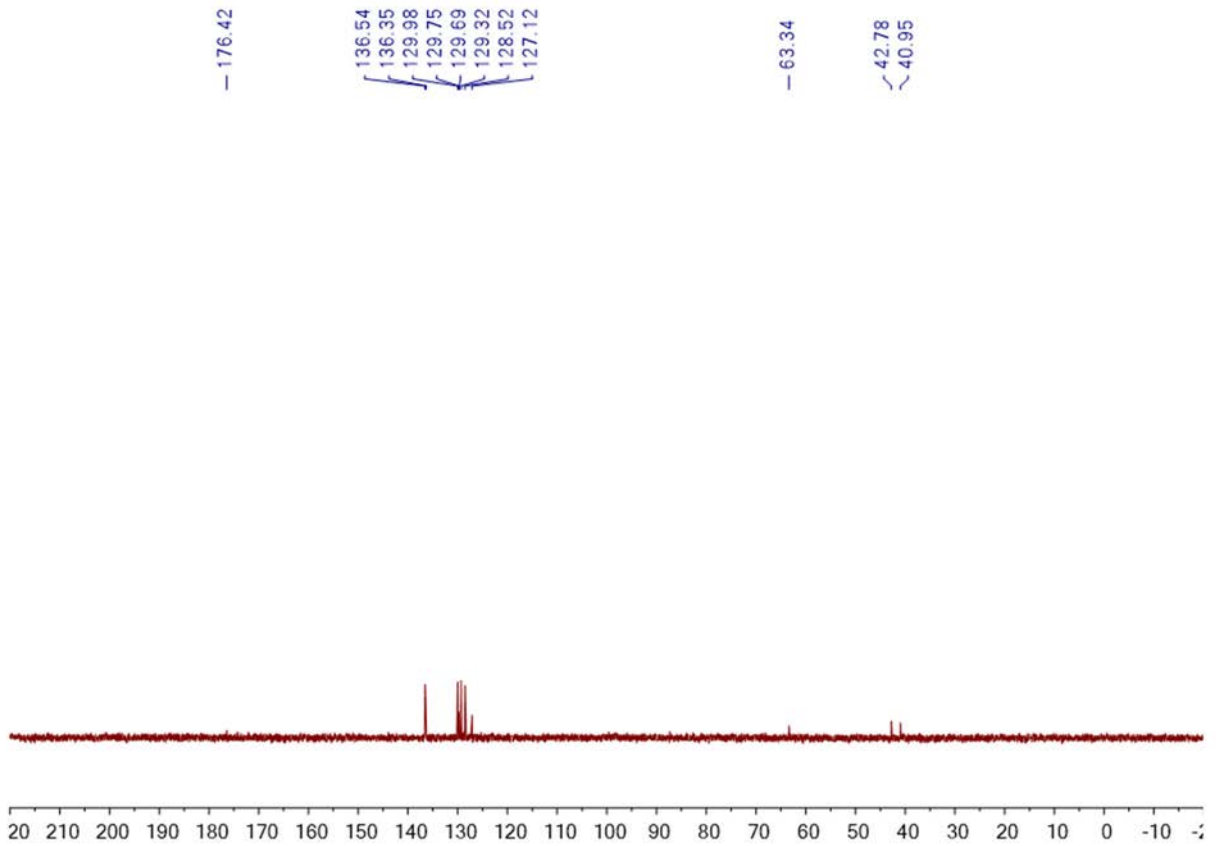
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

COSY in CD<sub>3</sub>ClHSQC in CD<sub>3</sub>Cl

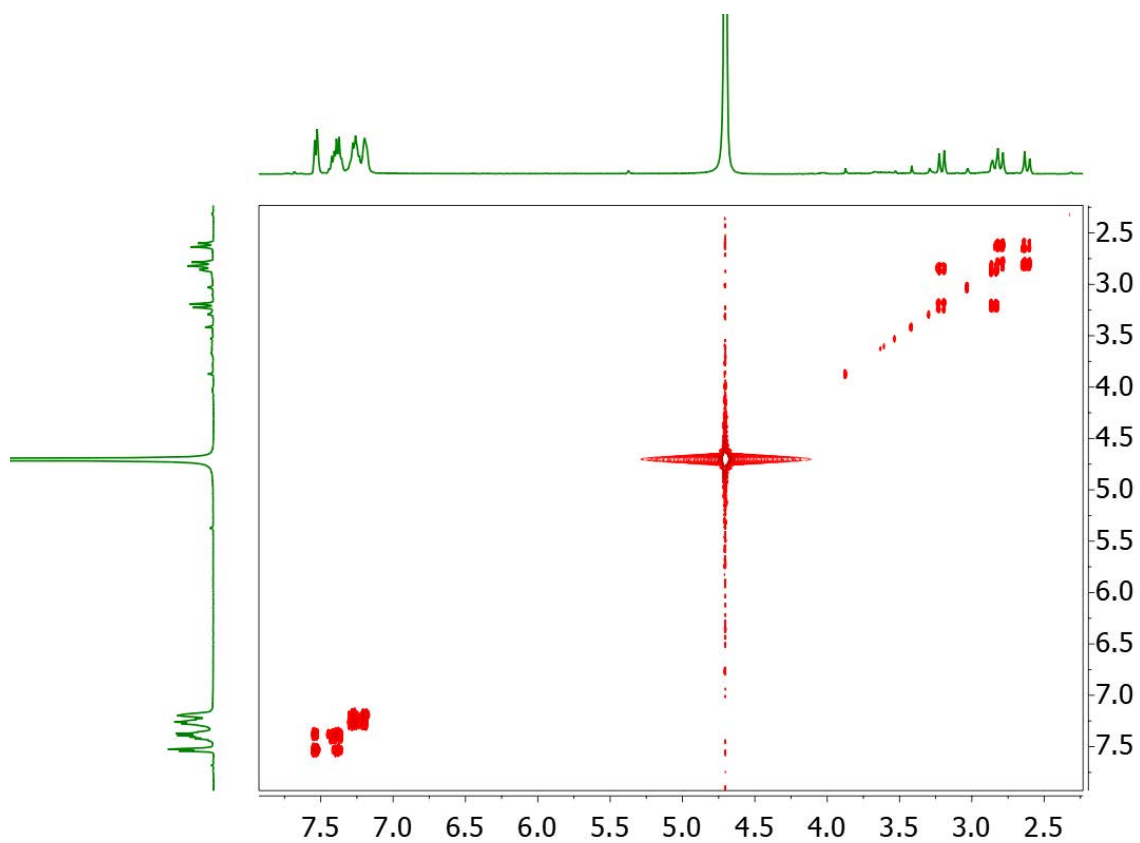
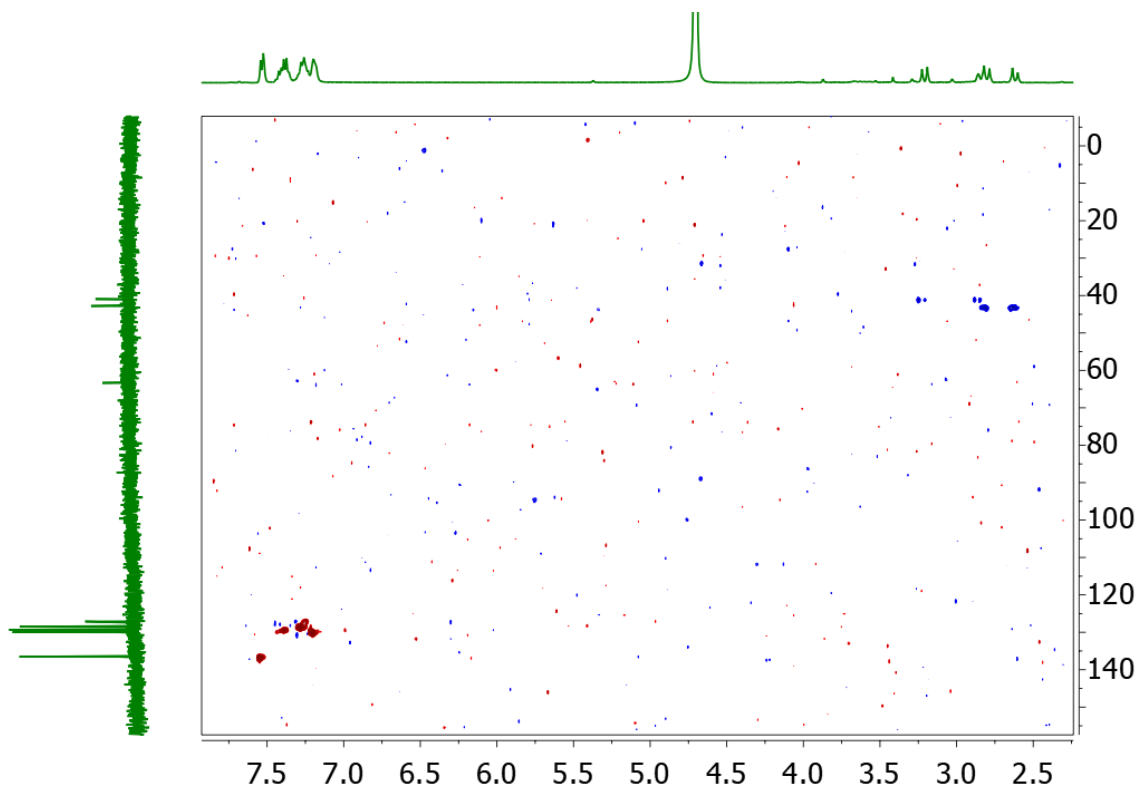
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{D}_2\text{O}$



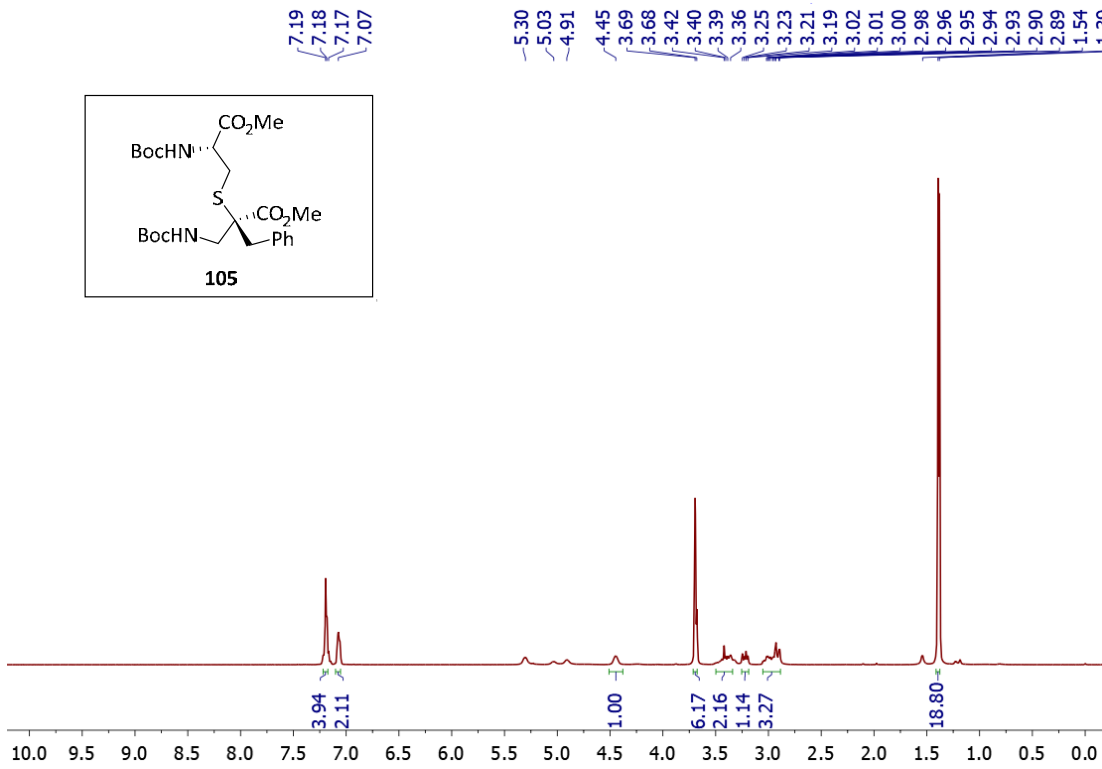
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{D}_2\text{O}$



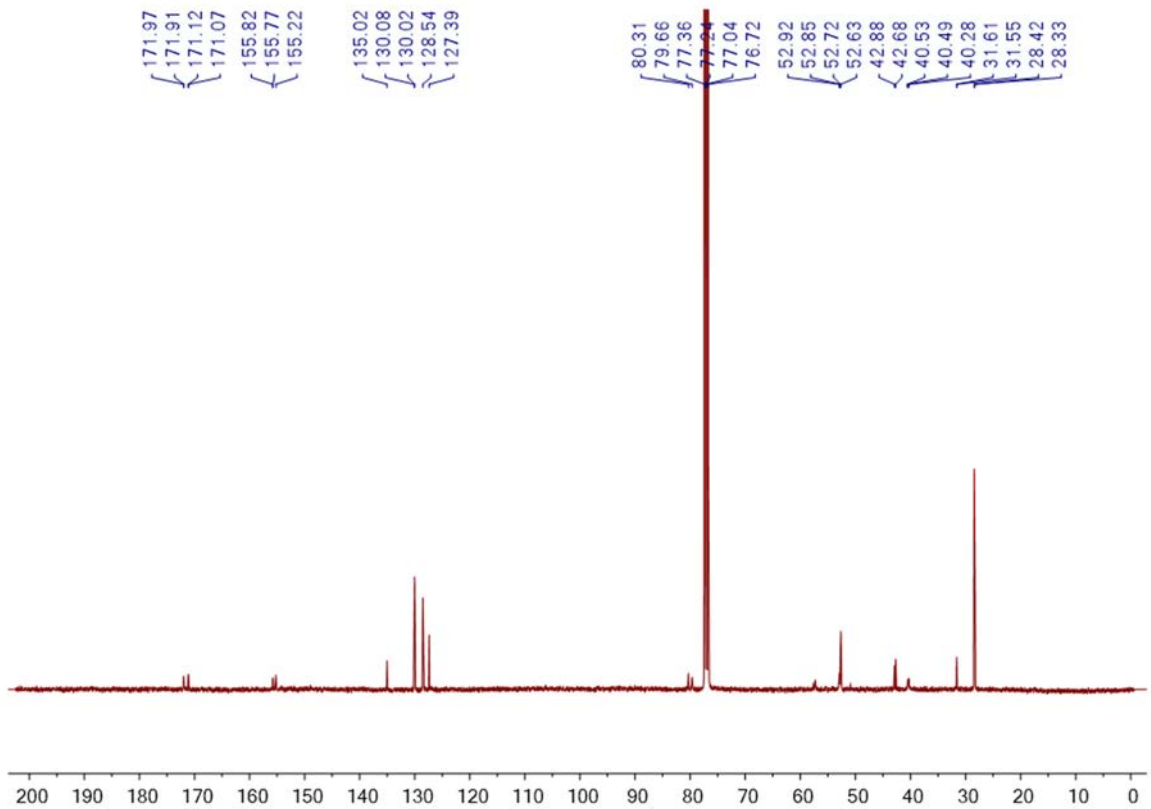
COSY in  $\text{D}_2\text{O}$

HSQC in  $\text{D}_2\text{O}$ 

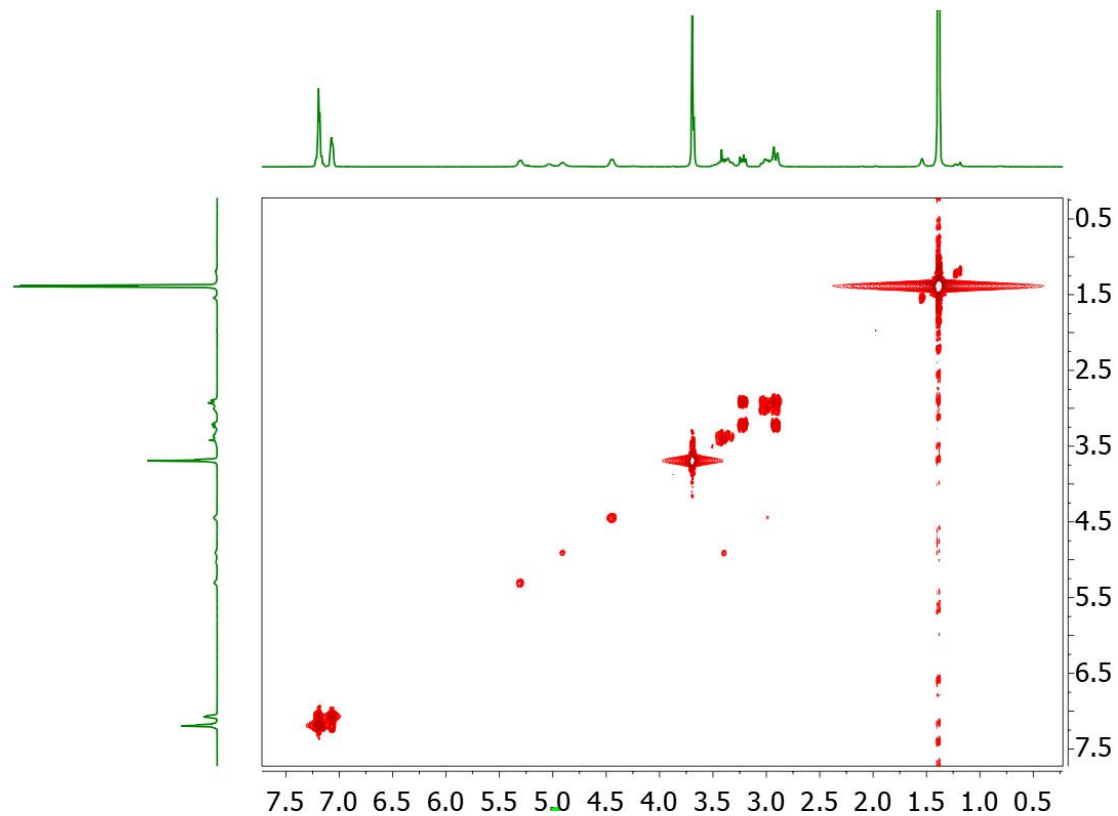
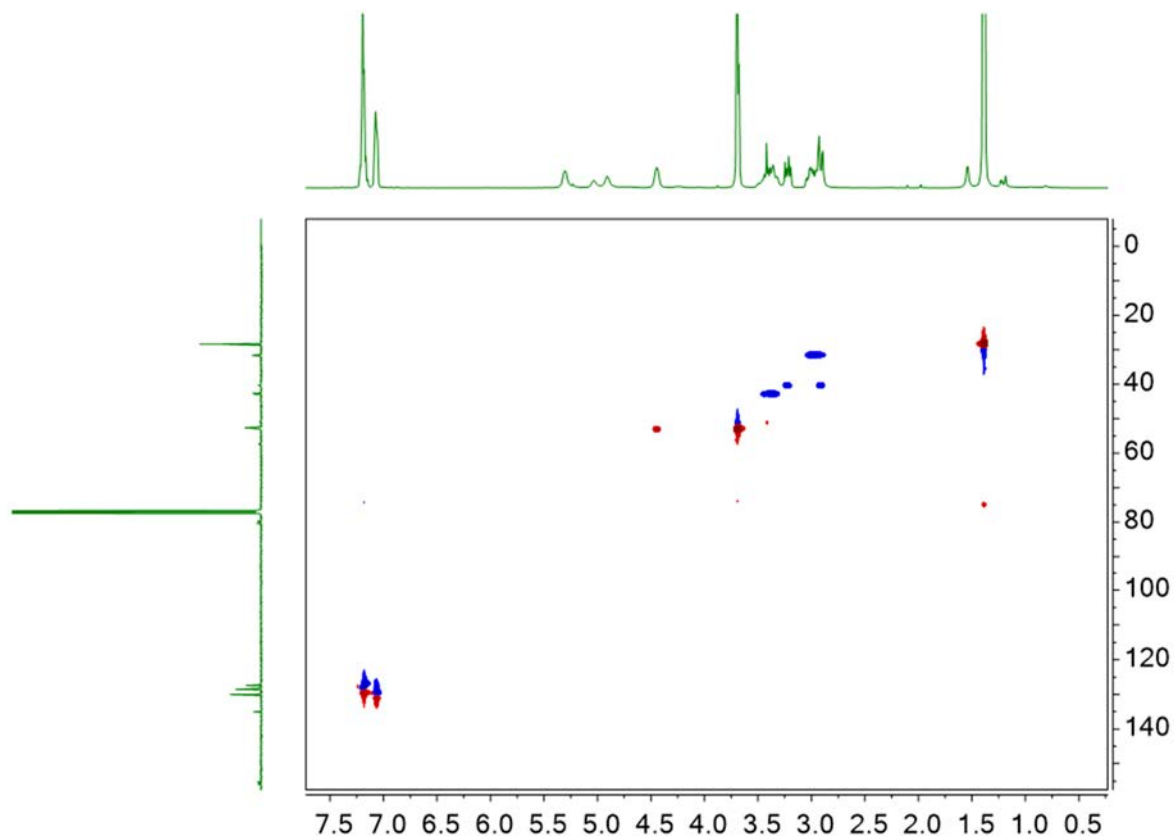
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$

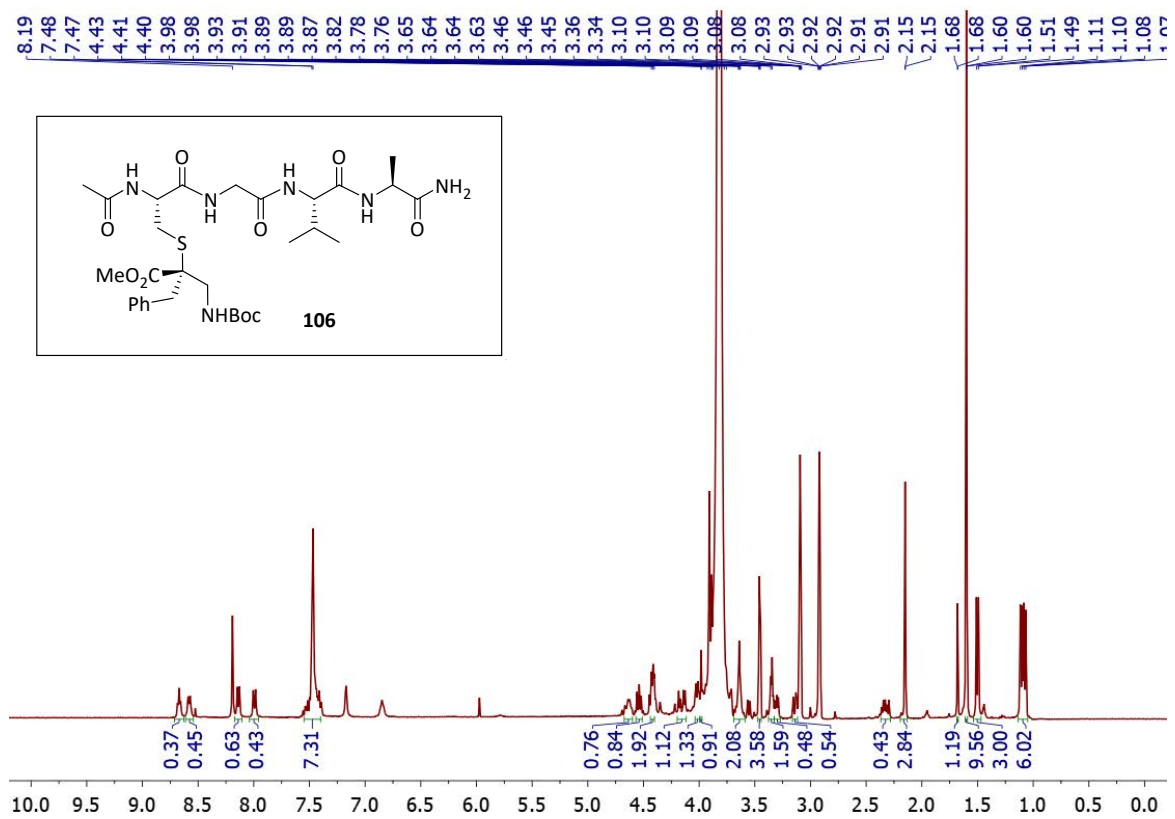
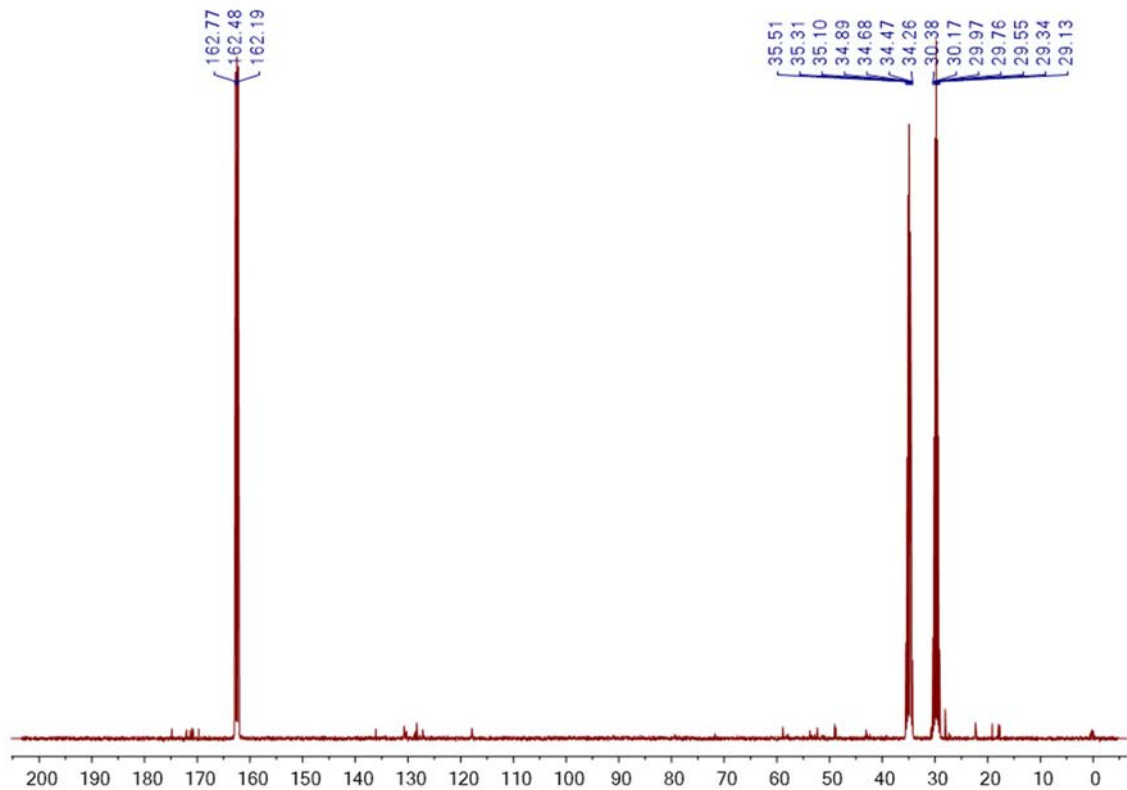


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$

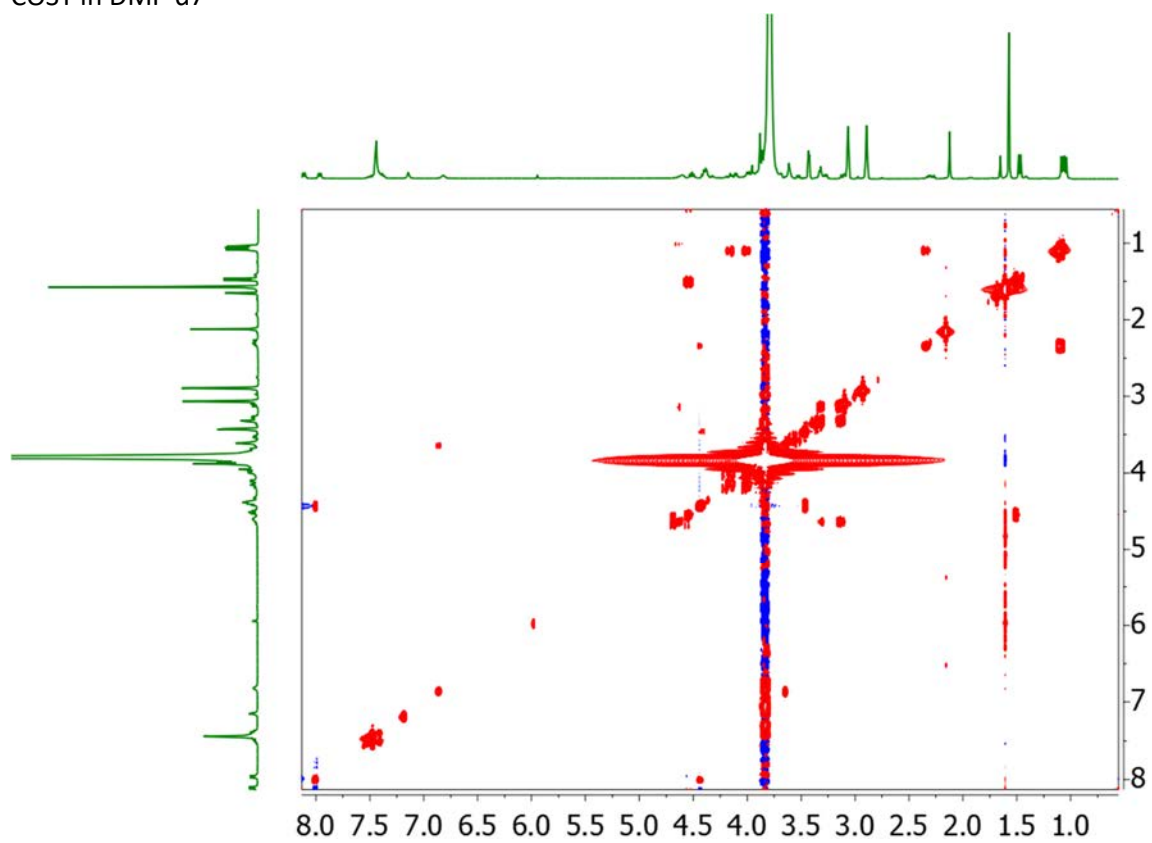




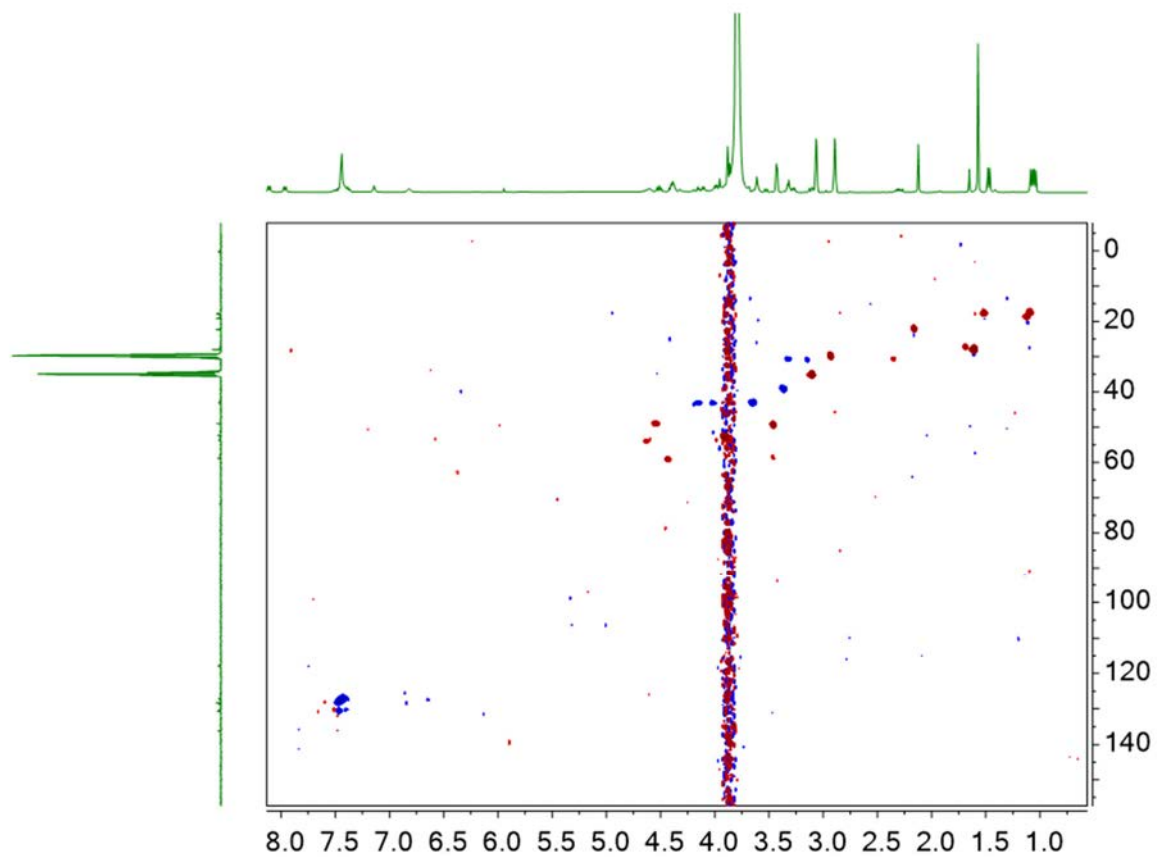
COSY in CDCl<sub>3</sub>HSQC in CDCl<sub>3</sub>

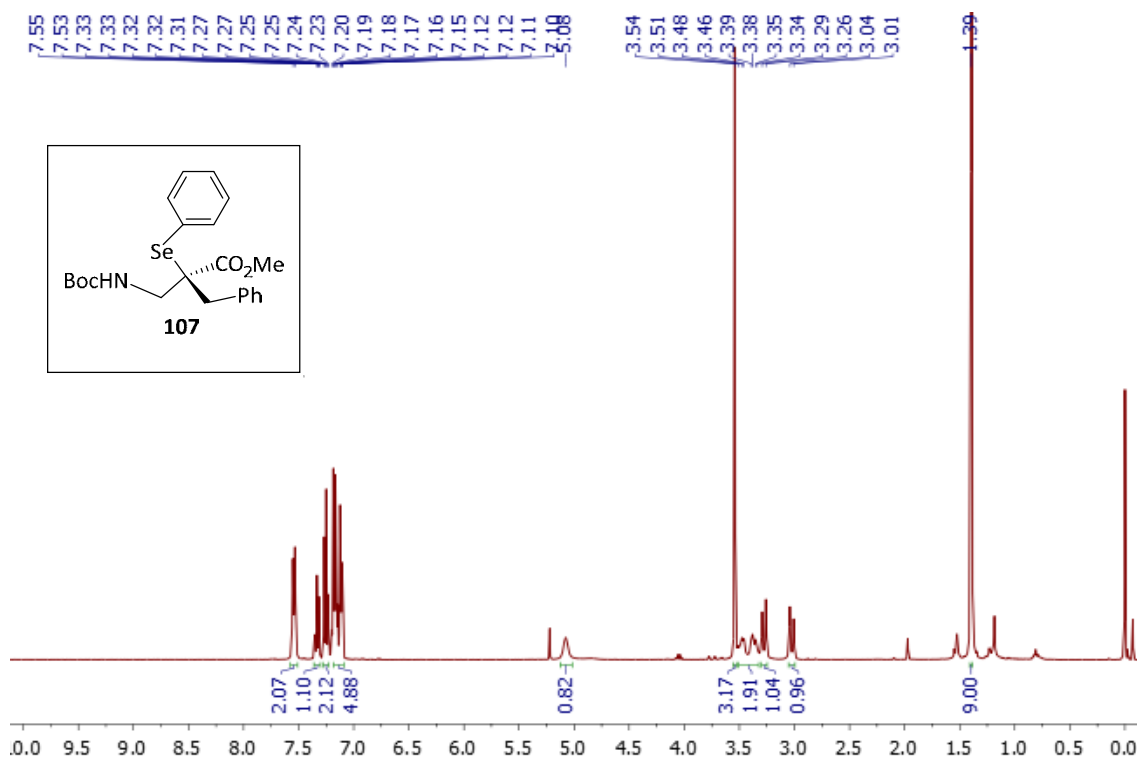
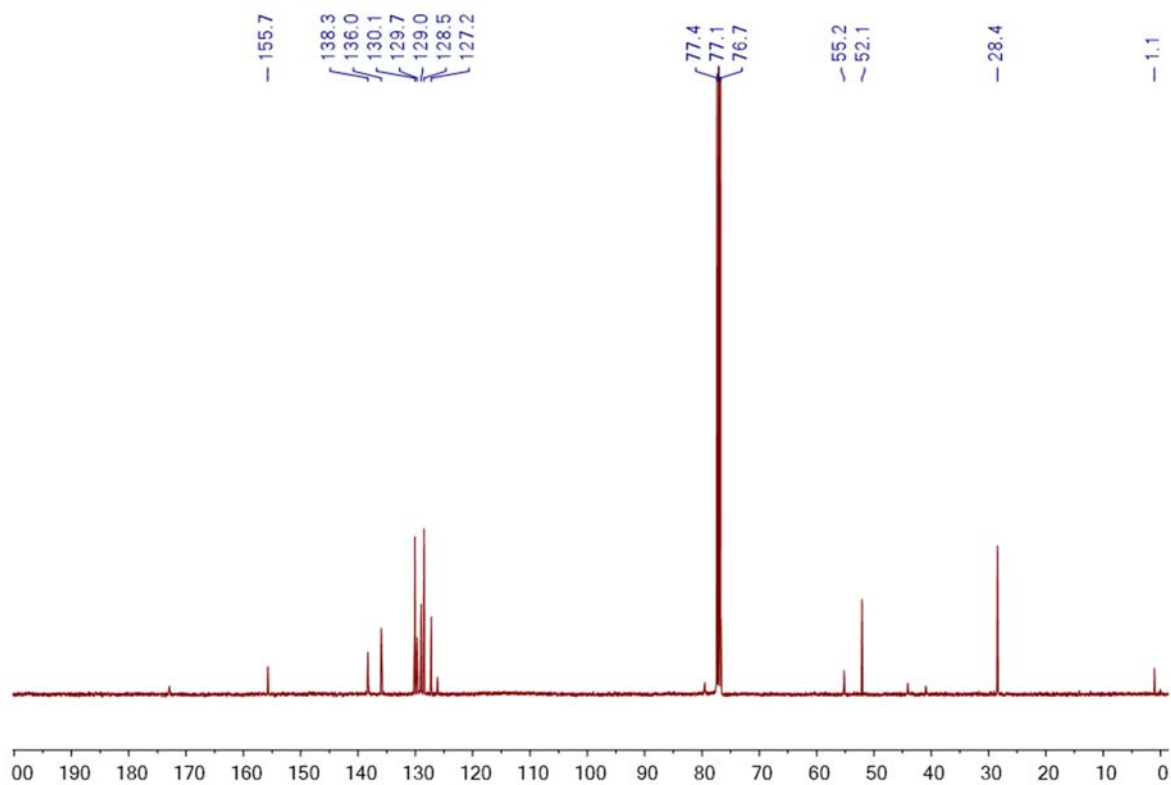
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in DMF-d7 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in DMF-d7

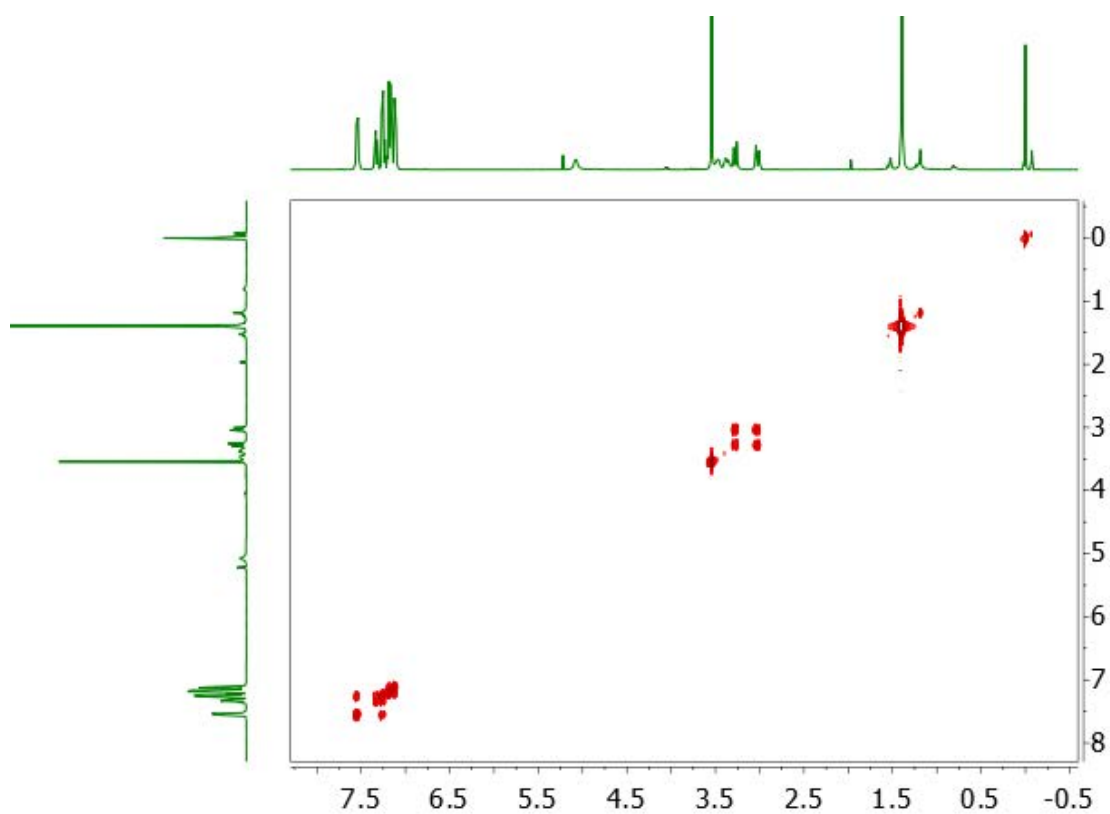
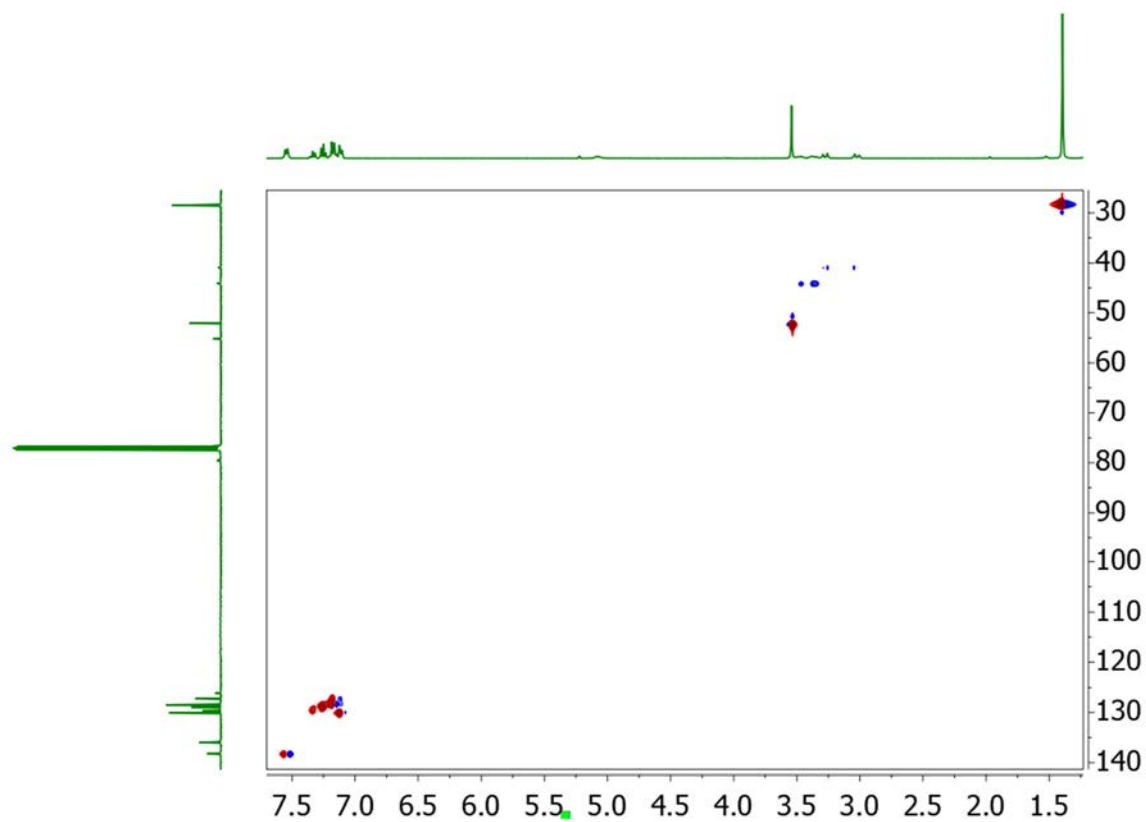
COSY in DMF-d7

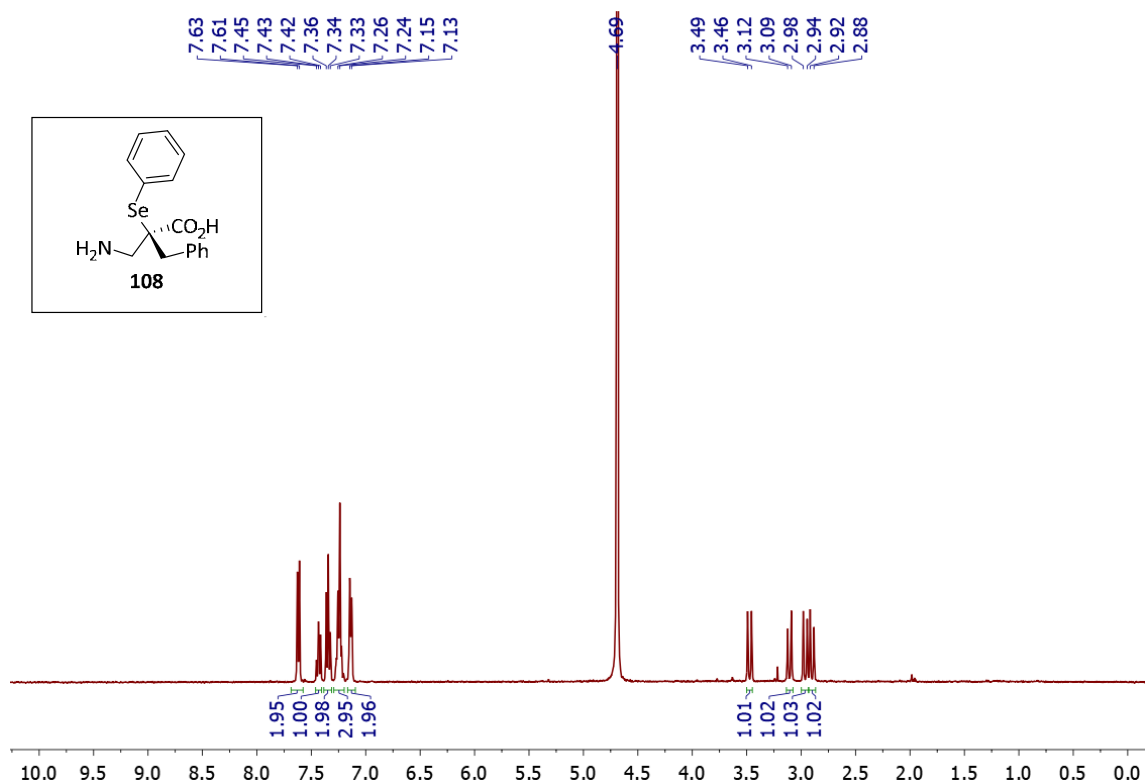
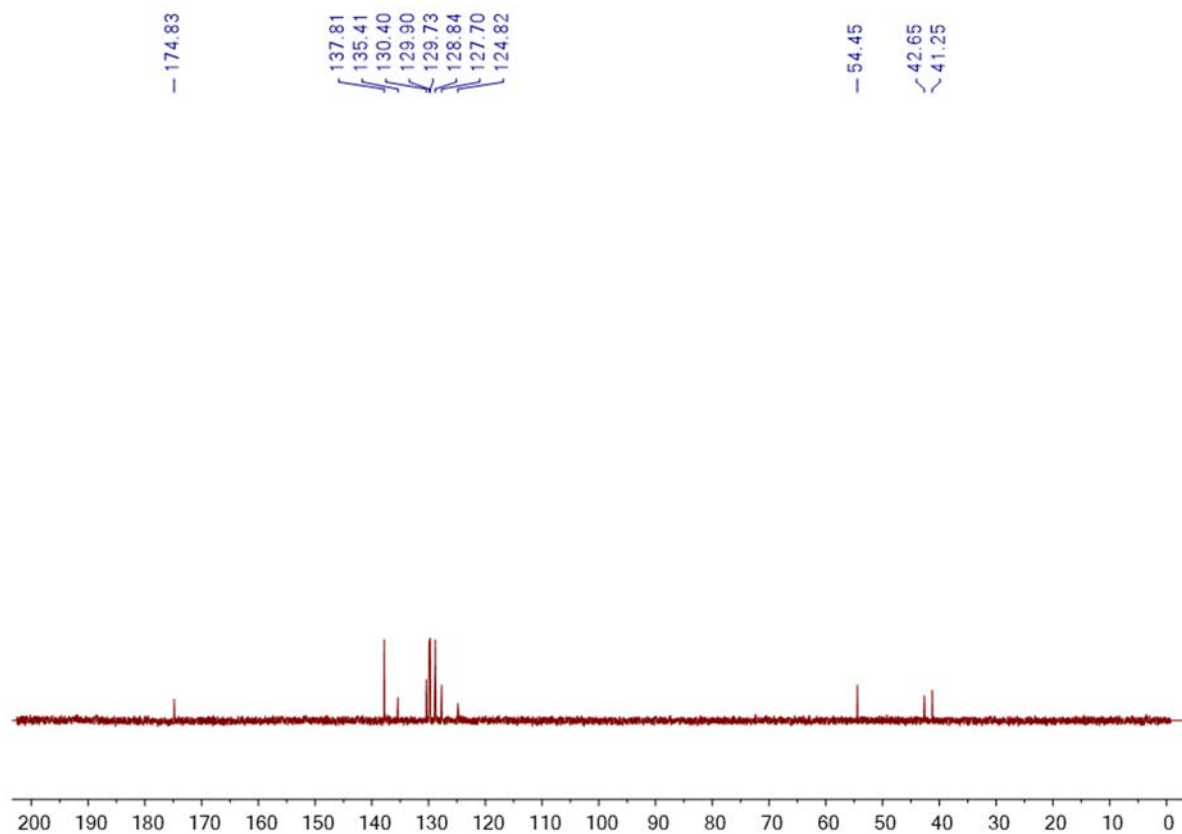


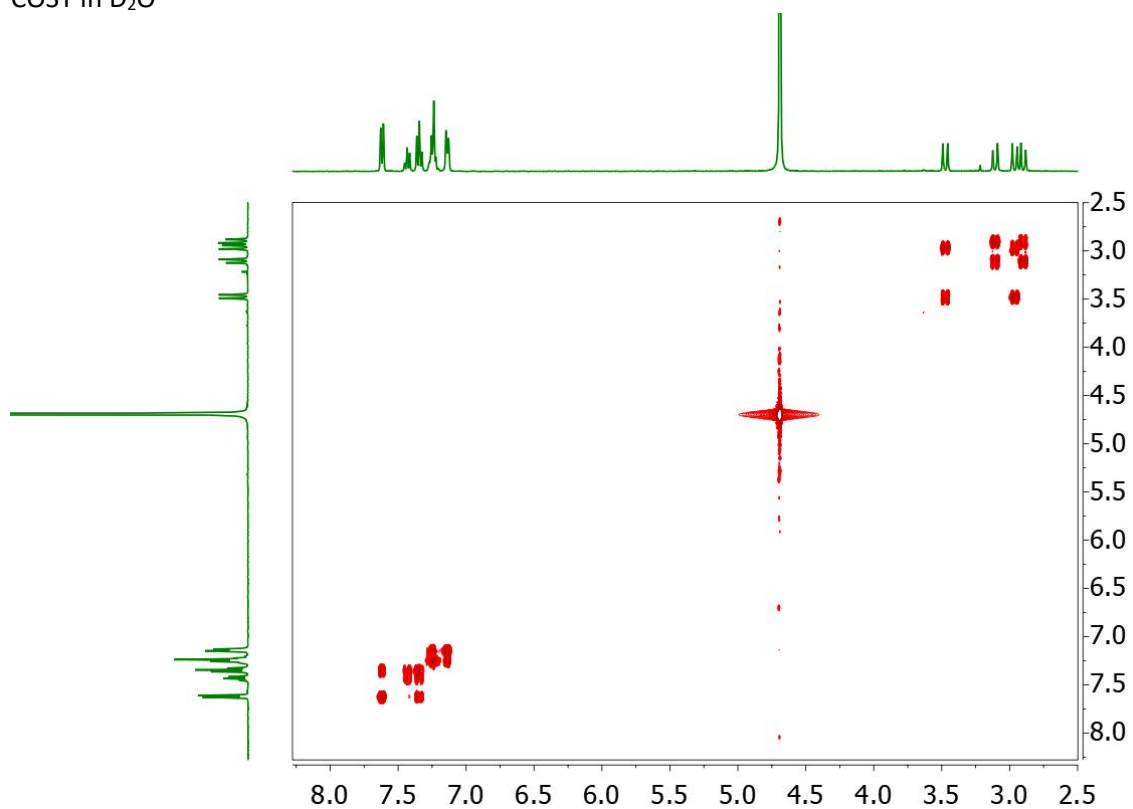
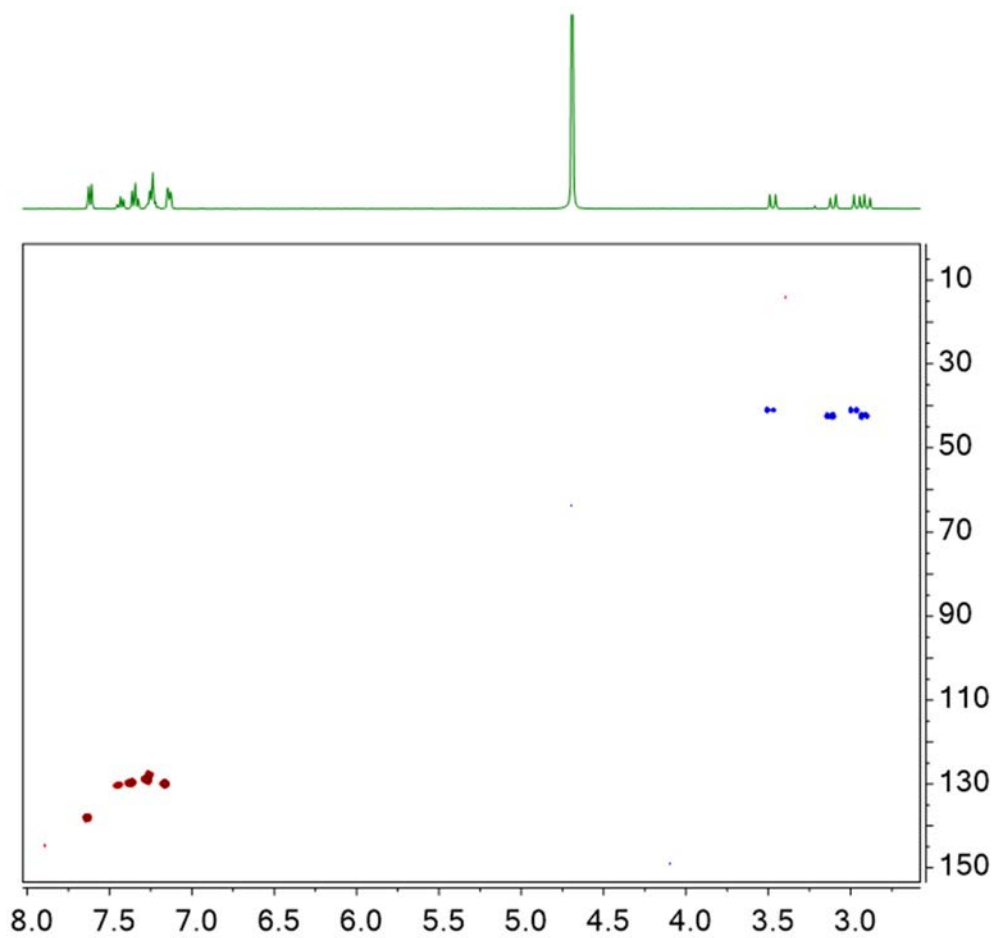
HSQC in DMF-d7

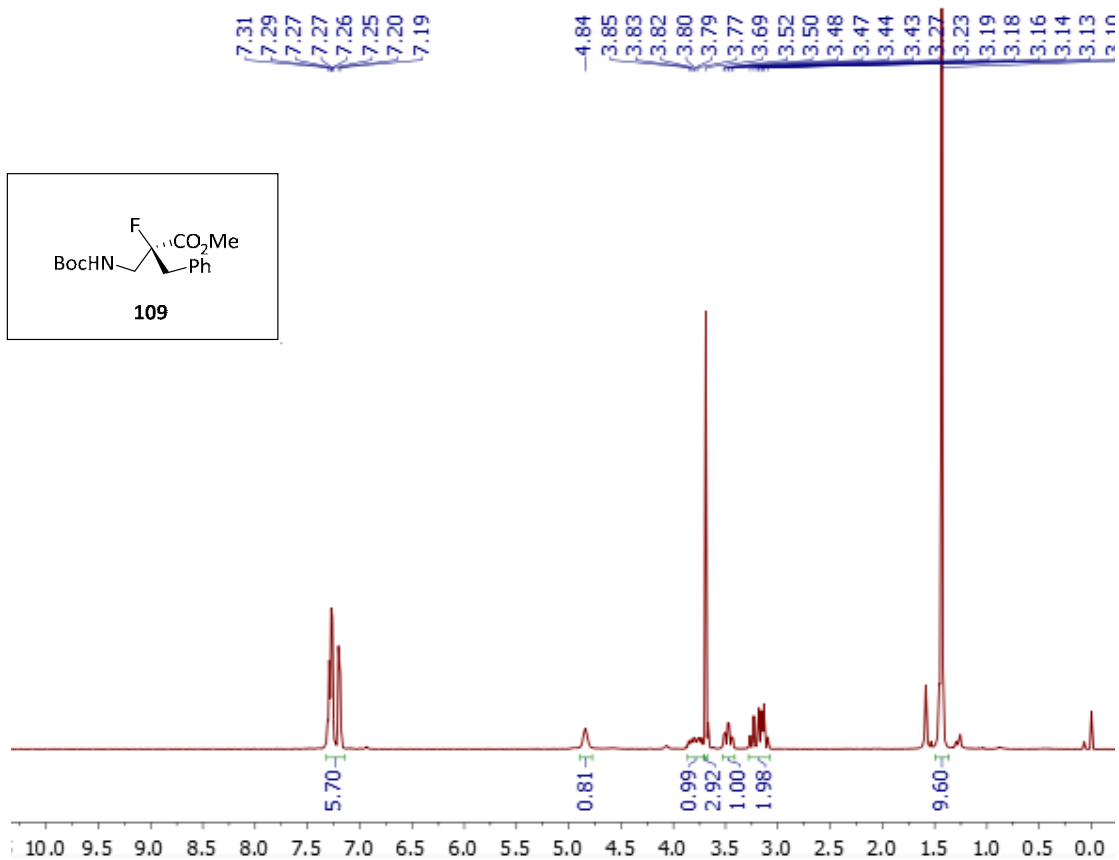
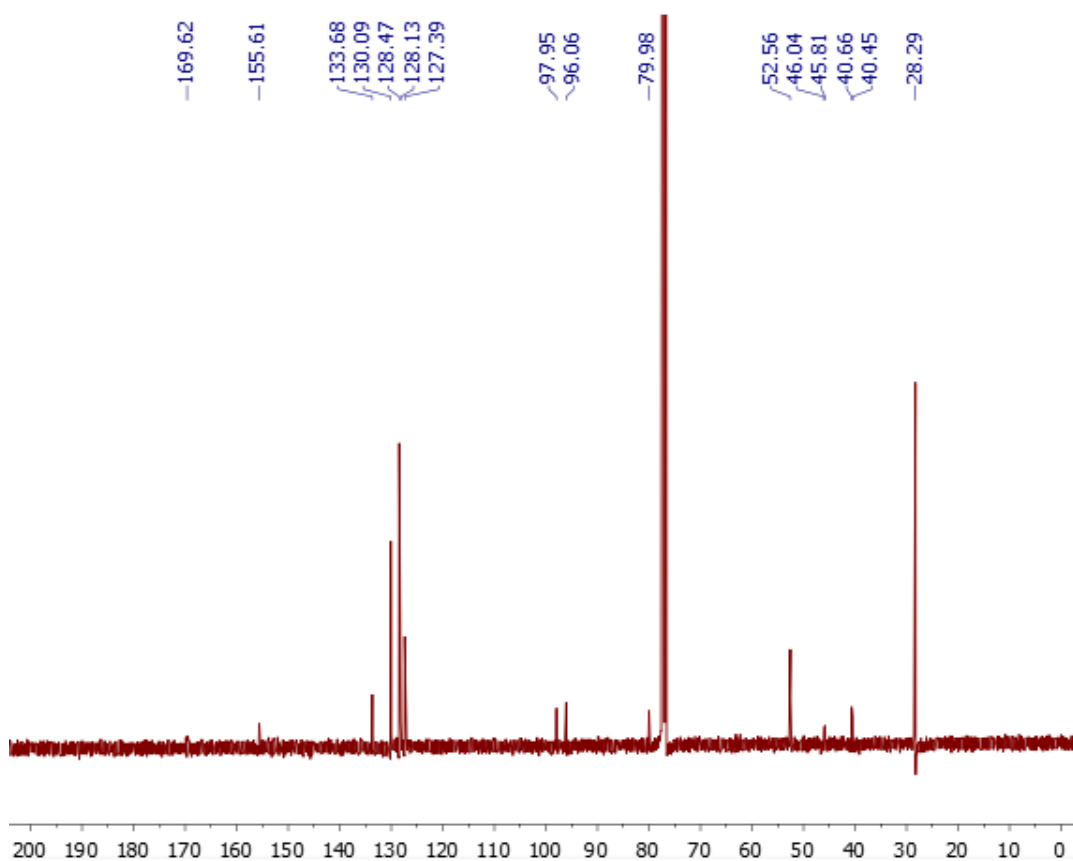


$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

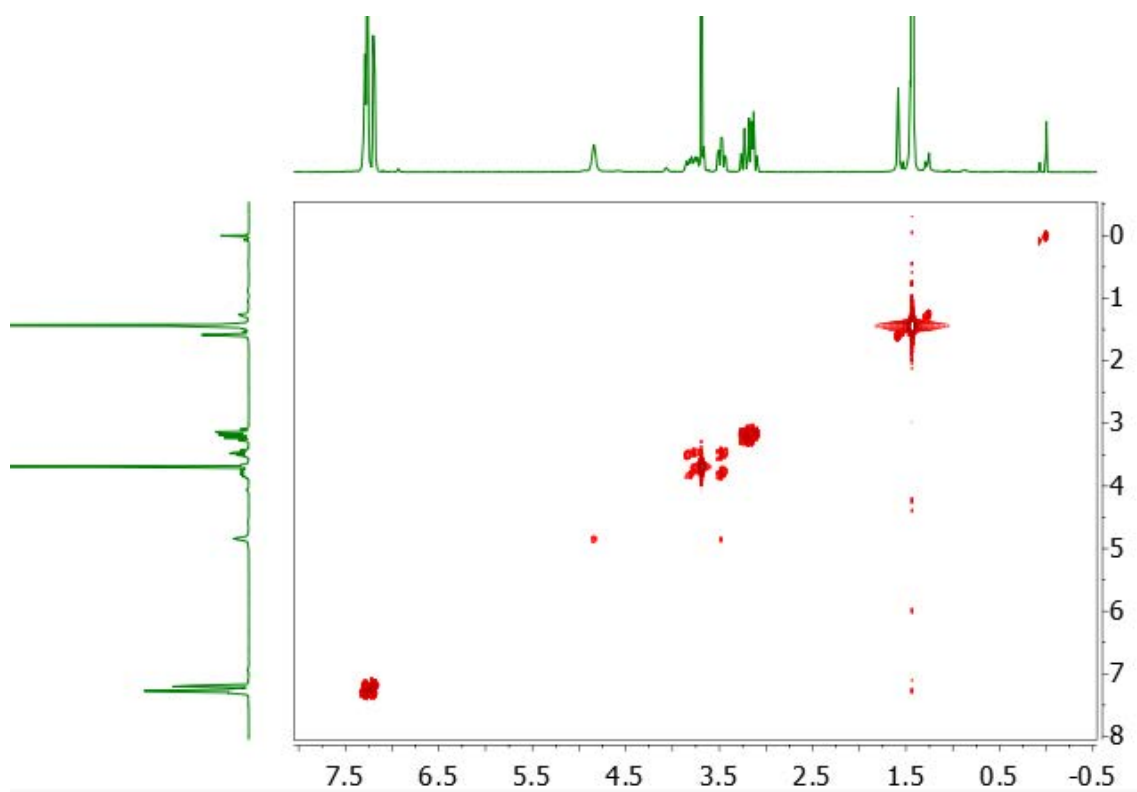
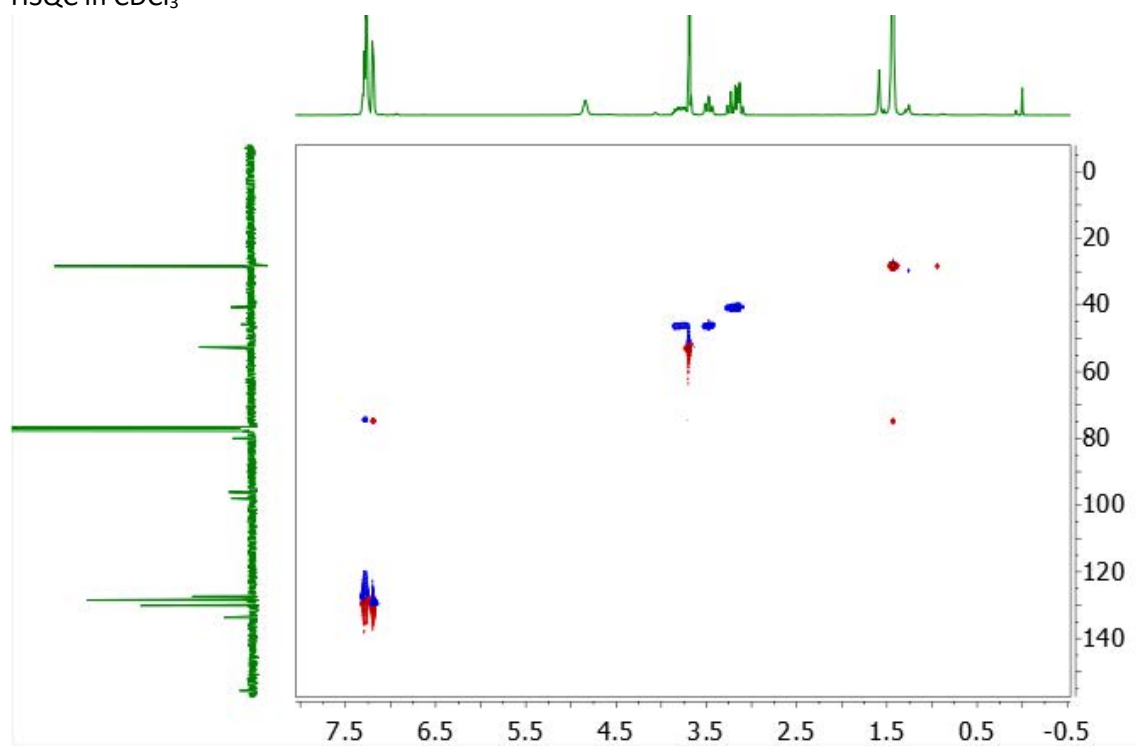
COSY in CDCl<sub>3</sub>HSQC in CDCl<sub>3</sub>

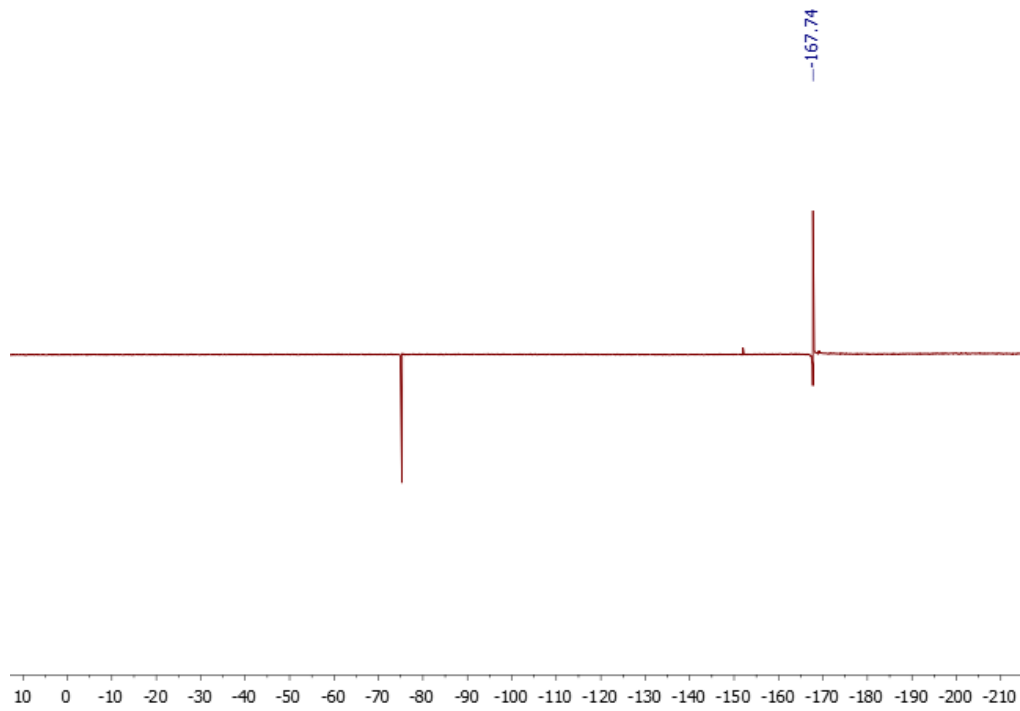
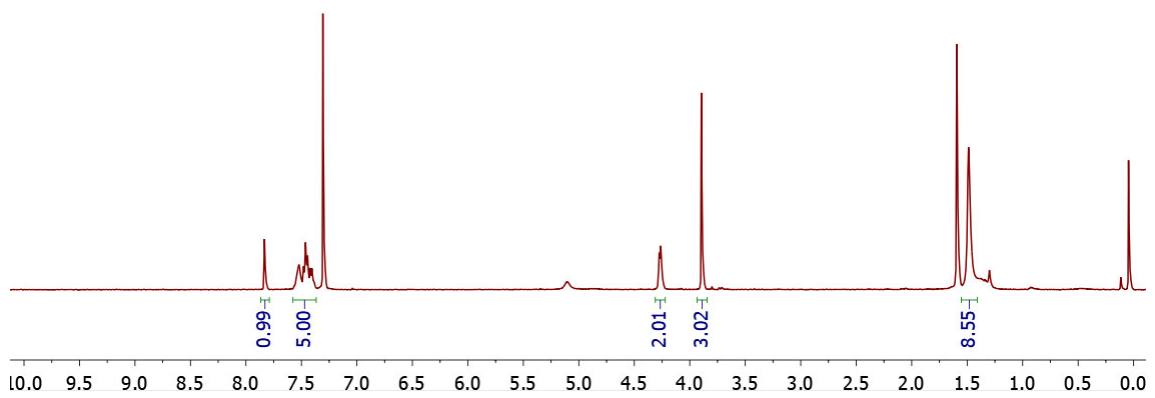
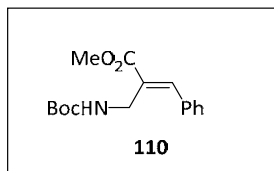
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{D}_2\text{O}$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 75 MHz in  $\text{D}_2\text{O}$ 

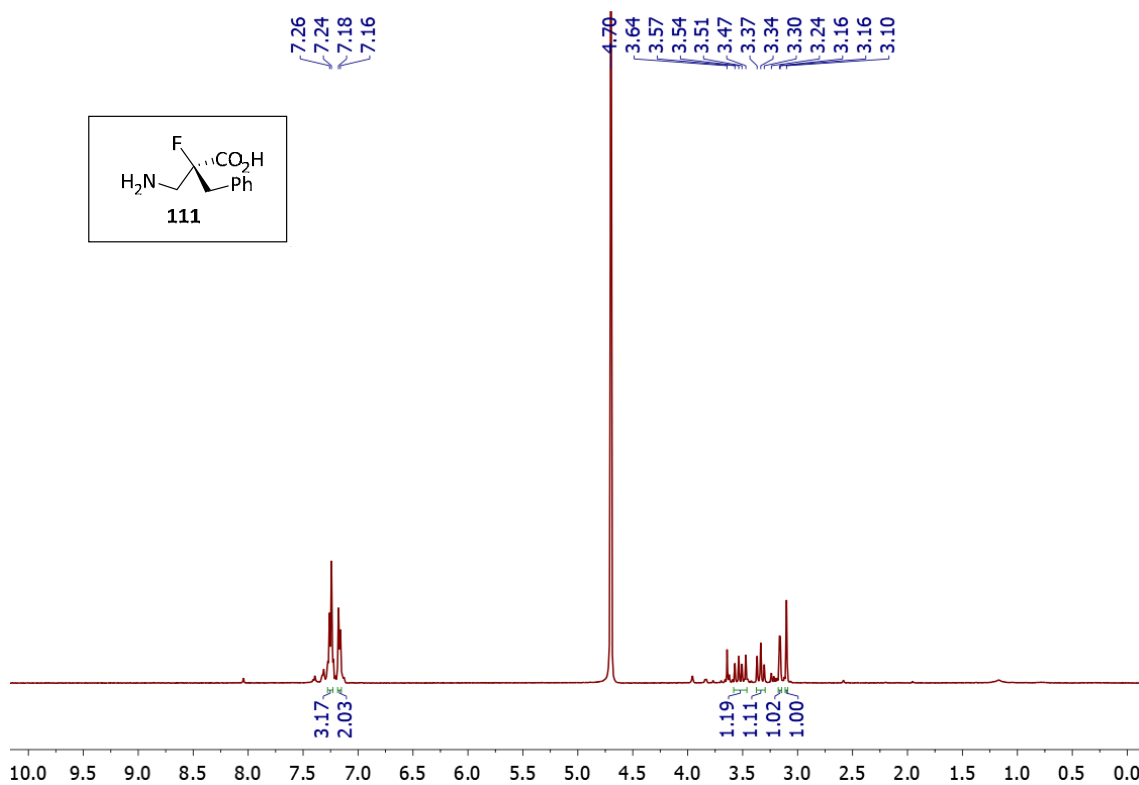
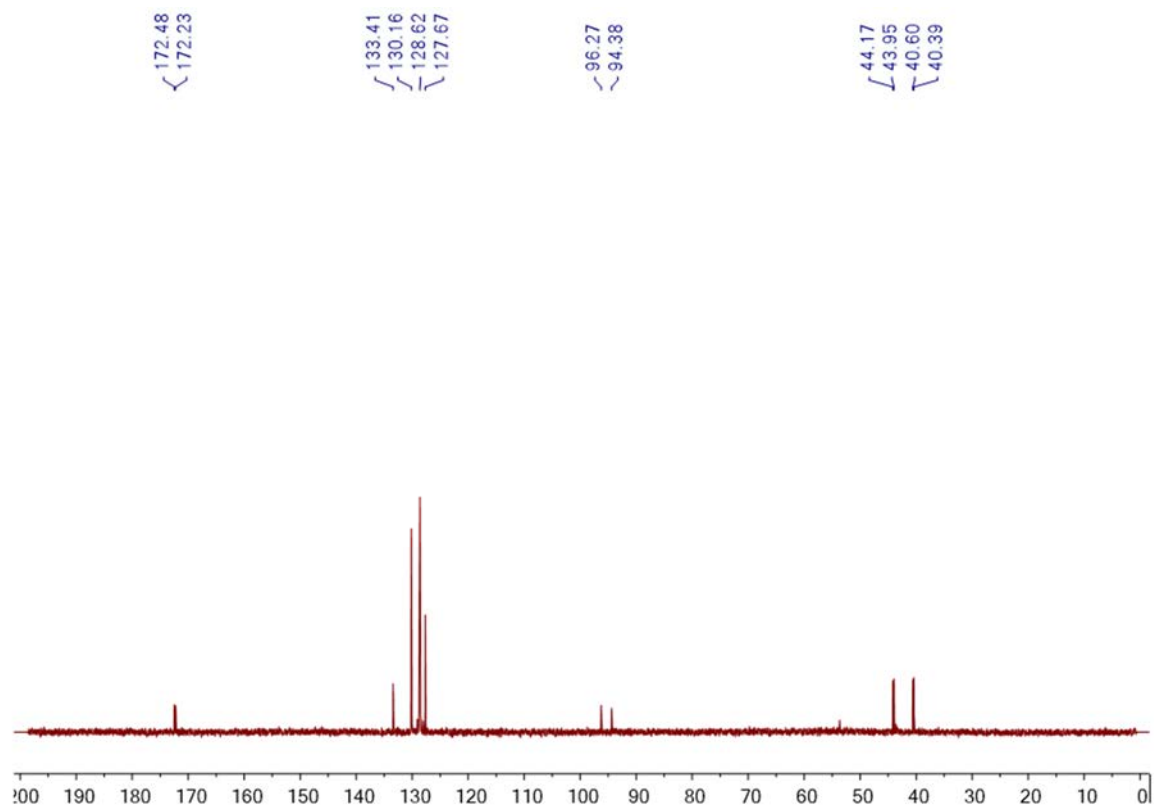
COSY in D<sub>2</sub>OHSQC in D<sub>2</sub>O

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

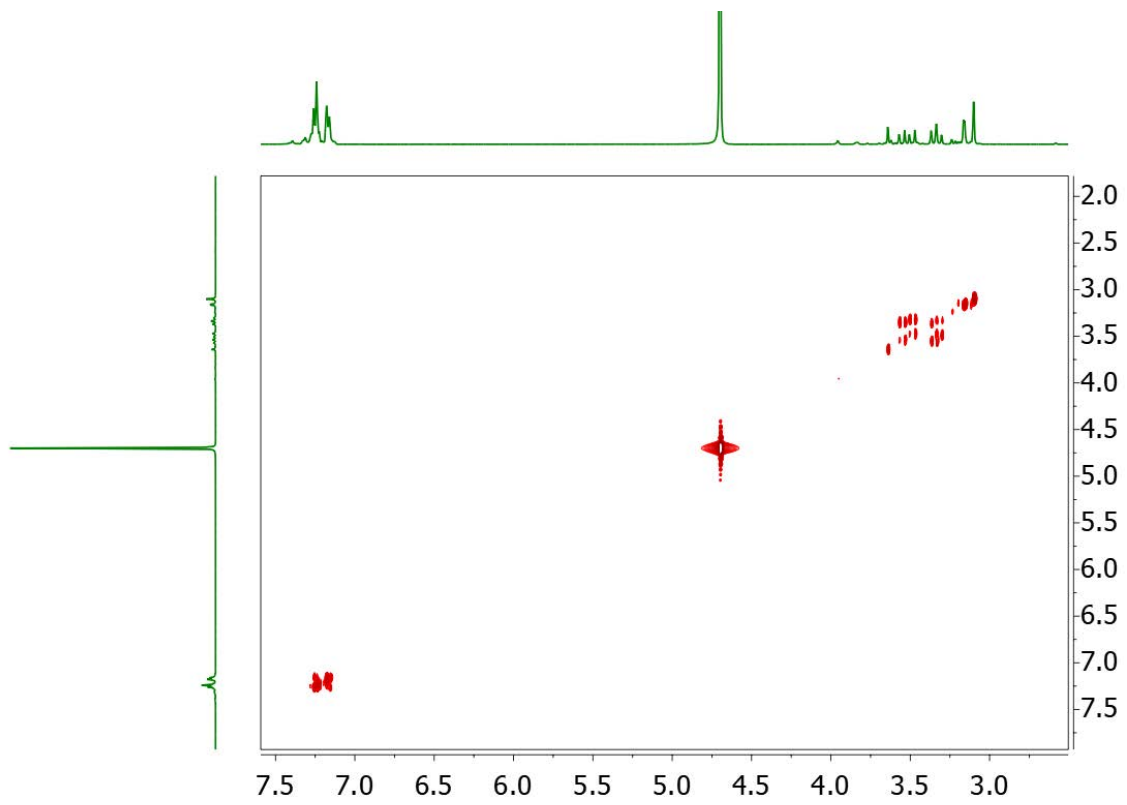


COSY in  $\text{CDCl}_3$ HSQC in  $\text{CDCl}_3$ 

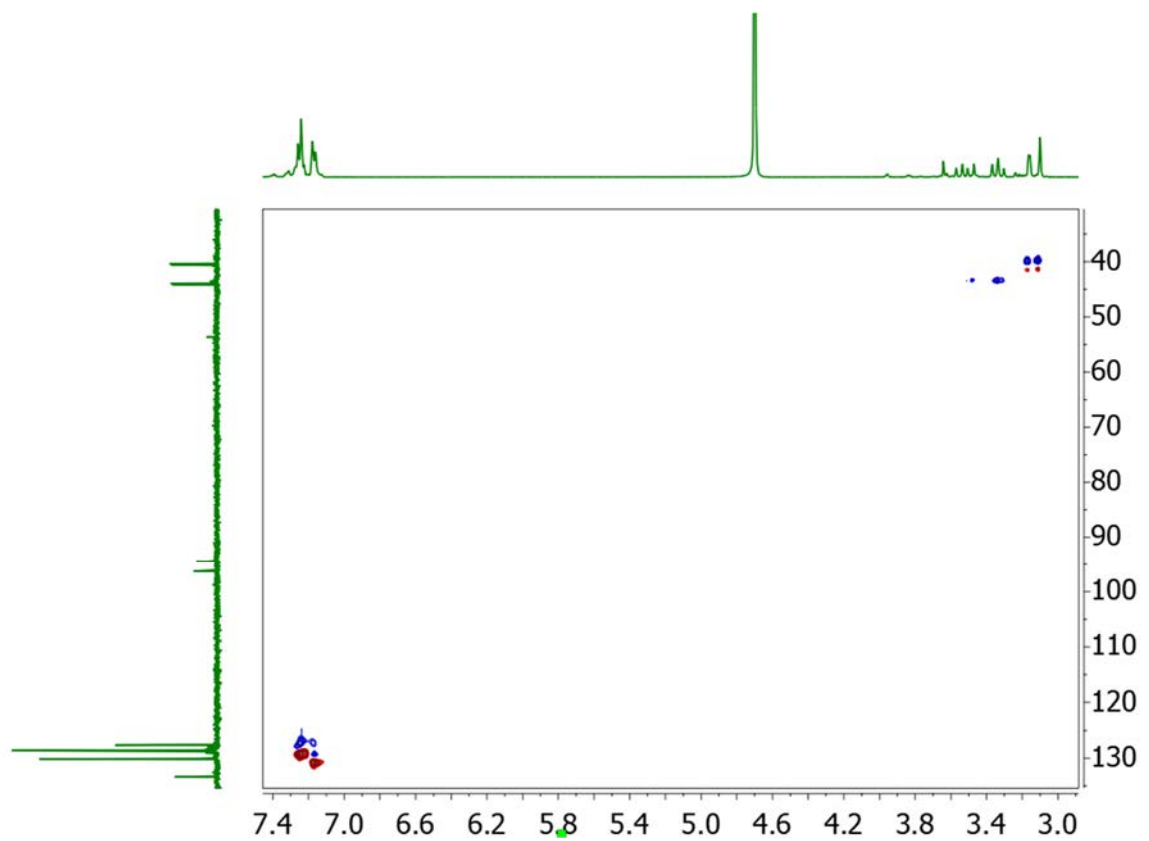
$^{19}\text{F}$  NMR 281.25 MHz in  $\text{CDCl}_3$  $^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz in  $\text{D}_2\text{O}$  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 100 MHz in  $\text{D}_2\text{O}$ 

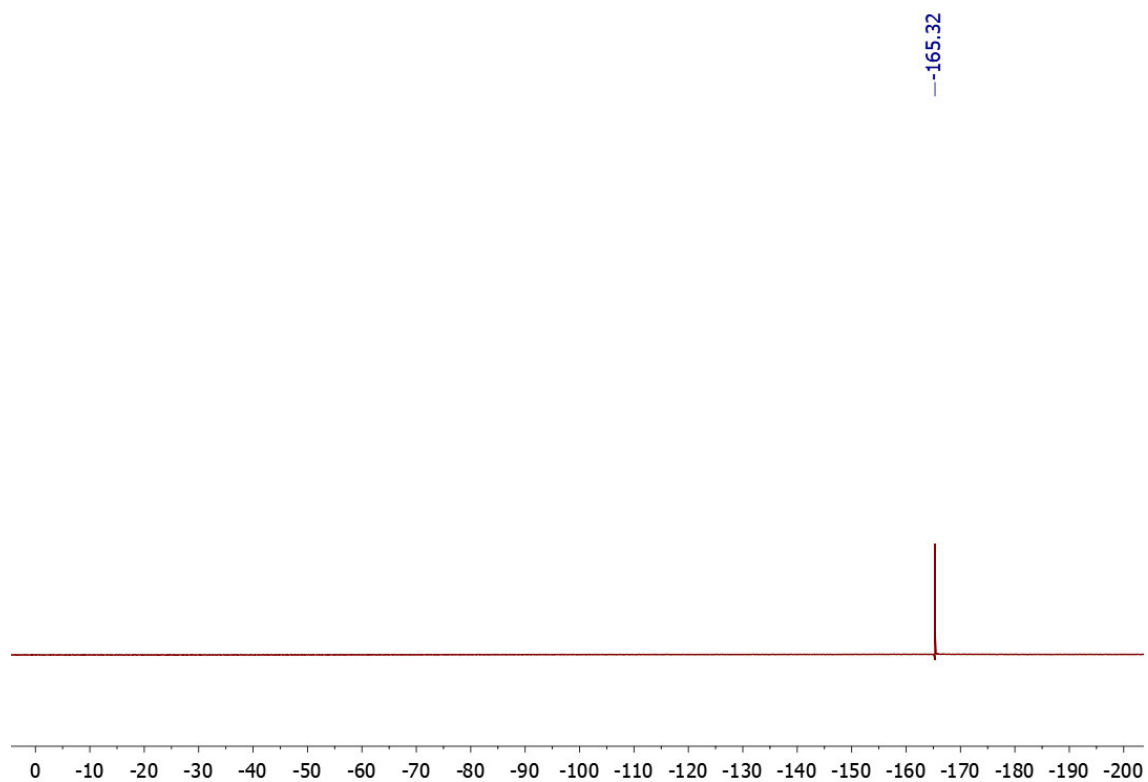
COSY in D<sub>2</sub>O



HSQC in D<sub>2</sub>O



$^{19}\text{F}$  NMR 282 MHz in  $\text{D}_2\text{O}$



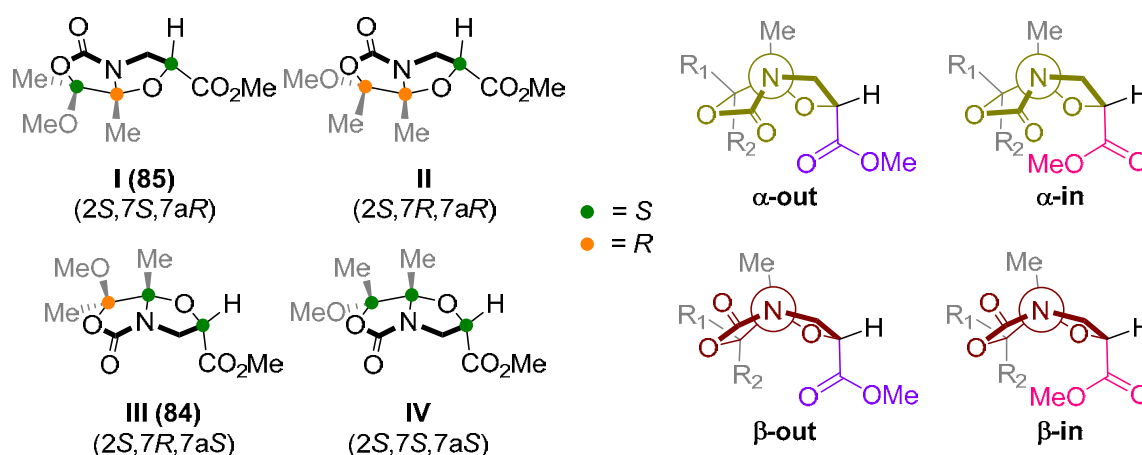


**ANEXO II.**  
**DETALLES COMPUTACIONALES**





**Table A2.1.** Energies, enthalpies, free energies and entropies of all the conformers of diastereomers I-IV calculated with PCM(toluene)/M062x/6-31+G(d,p).



All possible conformers and ring isomers were investigated. Some structures converged to the same stationary point upon optimization; redundant isomers were discarded and only the unique structures were included in the Boltzmann distribution of Gibbs free energies, summarized in the following table. Bold entries are the minimum energy structures for each diastereomer. The index in last position of each structure names corresponds to the approximate value of dihedral angle formed between Me<sub>7</sub>-C<sub>7</sub>-O<sub>7</sub>-OMe<sub>7</sub>.

Structure	E <sub>elec</sub> (Hartree) <sup>a</sup>	E <sub>elec</sub> + ZPE (Hartree) <sup>a</sup>	H (Hartree) <sup>a</sup>	S (cal mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>	Lowest freq. (cm <sup>-1</sup> )	G (Hartree) <sup>a,b</sup>	G (Hartree) <sup>a,b</sup>	p (%)	cumulative p (%)
I-α-in-60	-895.896008	-895.634610	-895.606992	148.3	28.7	-895.695952	5.5	0.0	25.5
I-α-in-180	-895.900938	-895.639530	-895.611854	148.4	24.2	-895.700896	2.4	1.6	
I-α-in-300	-895.901896	-895.640657	-895.612855	149.6	23.9	-895.702378	1.5	5.3	
I-α-out-60	-895.897292	-895.635821	-895.608233	148.5	22.9	-895.697173	4.7	0.1	
I-α-out-180	-895.902043	-895.640776	-895.613019	148.7	26.5	-895.702384	1.5	5.3	
I-α-out-300	<b>-895.903045</b>	<b>-895.641726</b>	<b>-895.613981</b>	<b>148.5</b>	<b>33.0</b>	<b>-895.703487</b>	<b>0.8</b>	<b>13.1</b>	
II-α-in-60	-895.896364	-895.634918	-895.607300	148.7	25.3	-895.696357	5.3	0.0	0.7
II-α-in-180	-895.896428	-895.635212	-895.607408	150.3	23.9	-895.696817	5.0	0.1	
II-α-in-300	-895.893544	-895.632030	-895.604432	149.2	21.8	-895.693094	7.3	0.0	
II-α-out-60	-895.897451	-895.636006	-895.608387	148.5	27.3	-895.697534	4.5	0.1	
II-α-out-180	-895.897857	-895.636362	-895.608733	148.6	25.4	-895.697664	4.4	0.1	

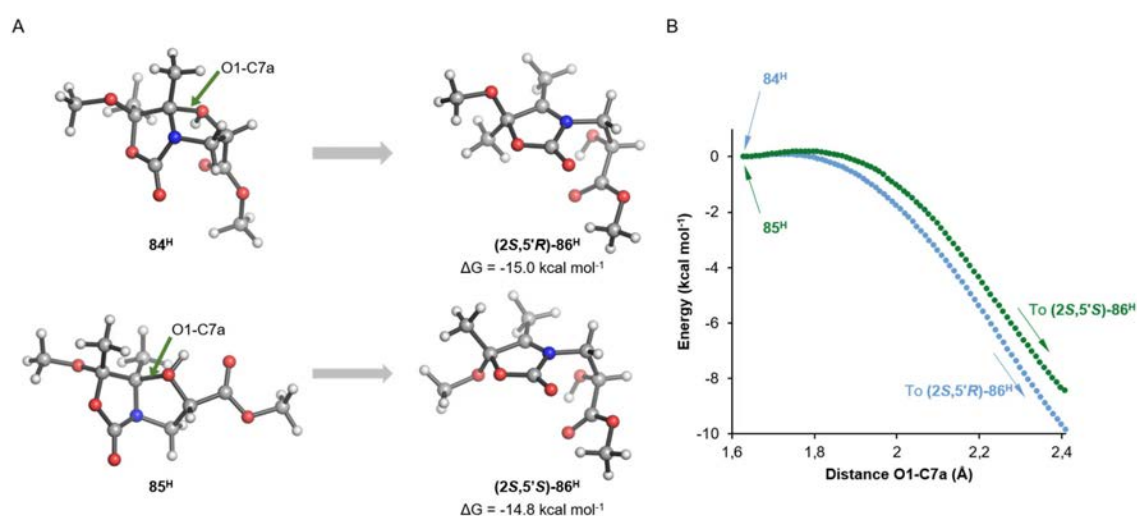
<b>II-<math>\alpha</math>-out-300</b>	-895.894893	-895.633425	-895.605824	148.6	25.1	-895.694680	6.3	0.0	
<b>II-<math>\beta</math>-in-60</b>	-895.897568	-895.636318	-895.608583	149.3	23.9	-895.697823	4.3	0.1	
<b>II-<math>\beta</math>-in-300</b>	-895.894820	-895.633599	-895.605920	148.8	29.2	-895.694787	6.2	0.0	
<b>II-<math>\beta</math>-out-60</b>	<b>-895.898160</b>	<b>-895.637036</b>	<b>-895.609264</b>	<b>149.3</b>	<b>28.6</b>	<b>-895.698623</b>	<b>3.8</b>	<b>0.3</b>	
<b>II-<math>\beta</math>-out-300</b>	-895.895603	-895.634384	-895.606717	149.1	21.1	-895.695565	5.8	0.0	
<b>III-<math>\alpha</math>-in-60</b>	<b>-895.905267</b>	<b>-895.643851</b>	<b>-895.616333</b>	<b>146.5</b>	<b>42.1</b>	<b>-895.704741</b>	<b>0.0</b>	<b>36.4</b>	72.9
<b>III-<math>\alpha</math>-in-180</b>	-895.904377	-895.642780	-895.615392	145.3	41.7	-895.703225	1.0	10.6	
<b>III-<math>\alpha</math>-in-300</b>	-895.899429	-895.637991	-895.610562	146.1	38.6	-895.698714	3.8	0.3	
<b>III-<math>\alpha</math>-out-60</b>	-895.904562	-895.642967	-895.615520	146.4	32.7	-895.703877	0.5	18.0	
<b>III-<math>\alpha</math>-out-180</b>	-895.903363	-895.641982	-895.614492	146.2	33.2	-895.702807	1.2	7.5	
<b>III-<math>\alpha</math>-out-360</b>	-895.898699	-895.637295	-895.609857	146.4	33.2	-895.698107	4.2	0.2	
<b>IV-<math>\alpha</math>-in-60</b>	-895.895947	-895.634462	-895.607036	146.7	31.9	-895.694992	6.1	0.0	0.8
<b>IV-<math>\alpha</math>-in-180</b>	<b>-895.899342</b>	<b>-895.637800</b>	<b>-895.610273</b>	<b>147.3</b>	<b>34.3</b>	<b>-895.698383</b>	<b>4.0</b>	<b>0.2</b>	
<b>IV-<math>\alpha</math>-in-300</b>	-895.898115	-895.636612	-895.609161	147.2	30.7	-895.697279	4.7	0.1	
<b>IV-<math>\alpha</math>-out-60</b>	-895.892875	-895.631549	-895.604019	148.0	24.2	-895.692288	7.8	0.0	
<b>IV-<math>\alpha</math>-out-180</b>	-895.898651	-895.637154	-895.609618	147.4	29.4	-895.697974	4.2	0.1	
<b>IV-<math>\alpha</math>-out-300</b>	-895.896251	-895.634948	-895.607360	149.2	24.0	-895.695874	5.6	0.0	
<b>IV-<math>\beta</math>-in-60</b>	-895.899139	-895.637205	-895.610169	142.3	50.9	-895.697136	4.8	0.1	
<b>IV-<math>\beta</math>-in-300</b>	-895.898320	-895.636565	-895.609328	144.1	47.7	-895.697050	4.8	0.1	
<b>IV-<math>\beta</math>-out-60</b>	-895.897193	-895.635188	-895.608222	142.5	46.0	-895.694961	6.1	0.0	
<b>IV-<math>\beta</math>-out-300</b>	-895.898649	-895.637399	-895.609794	148.2	16.5	-895.698367	4.0	0.2	

<sup>a</sup>Energy values calculated with PCM(toluene)/M06-2X/6-31+G(d,p). 1 Hartree = 627.51 kcal mol<sup>-1</sup>.

<sup>b</sup>Thermal corrections at 388.15 K.

### Acid-catalyzed elimination to form enecarbamates 86

Protonation at O1 in all the conformers calculated for I (compound **85**) and III (compound **84**) led to the spontaneous cleavage of the O1-C7a bond and formation of enammonium cations (**86<sup>H</sup>**) upon optimization of the corresponding structures. Only one structure of each diastereoisomers (**84<sup>H</sup>** and **85<sup>H</sup>**) kept these atoms bonded to each other. Potential energy scan along the O1-C7a bond revealed a barrierless ( $\Delta E^\ddagger < 0.2$  kcal mol<sup>-1</sup>) and highly exergonic process ( $\Delta E \approx -15.0$  kcal mol<sup>-1</sup>) for both diastereomers.



**Figure A2.1.** A) Lowest-energy structures for the protonated bicyclic scaffolds (**84<sup>H</sup>** and **85<sup>H</sup>**) and the corresponding enammonium cations (**4<sup>H</sup>**) formed upon cleavage of the O1-C7a bond. B) Potential energy scan along the O1-C7a bond calculated with PCM(toluene)/M06-2X/6-31+G(d,p).

**Table A2.2.** Energies, enthalpies, free energies and entropies of the lowest-energy structures for the protonated compounds **2<sup>H</sup>**-**4<sup>H</sup>** calculated with PCM(toluene)/M062x/6-31+G(d,p).

Structure	$E_{\text{elec}}$ (Hartree) <sup>a</sup>	$E_{\text{elec}} + \text{ZPE}$ (Hartree) <sup>a</sup>	H (Hartree) <sup>a</sup>	S (cal mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>	G (Hartree) <sup>a,b</sup>	Lowest freq. (cm <sup>-1</sup> )	# of imaginary frequencies
<b>2<sup>H</sup></b>	-896.263391	-895.989469	-895.961270	148.9	-896.051515	43.3	0
<b>3<sup>H</sup></b>	-896.263619	-895.990495	-895.962321	147.9	-896.052205	45.7	0
<b>(2S,5'R)-4<sup>H</sup></b>	-896.286615	-896.012925	-895.983912	152.1	-896.076140	40.5	0
<b>(2S,5'S)-4<sup>H</sup></b>	-896.285306	-896.012075	-895.982940	153.1	-896.075134	37.3	0

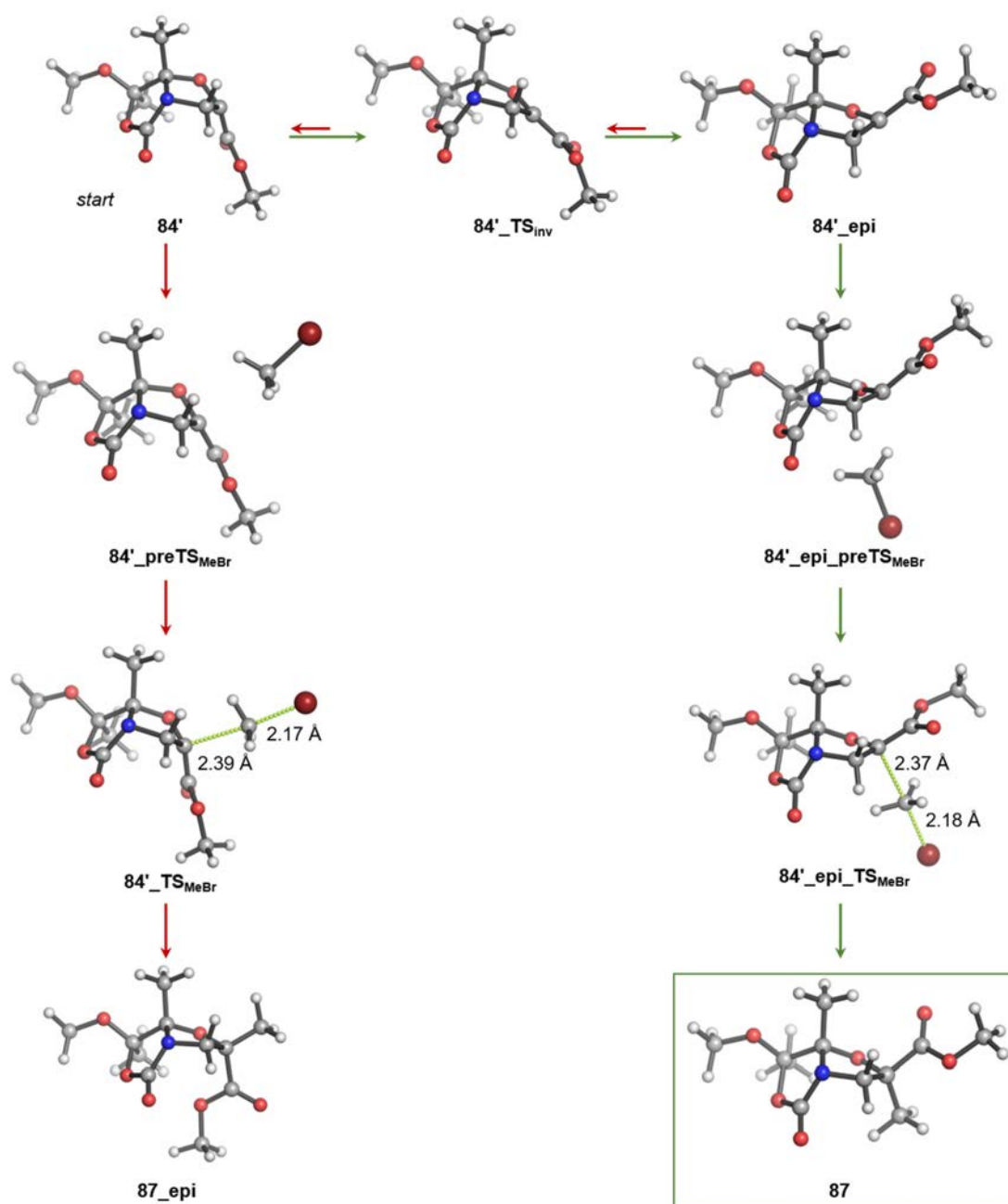
<sup>a</sup>Energy values calculated with PCM(toluene)/M06-2X/6-31+G(d,p). 1 Hartree = 627.51 kcal mol<sup>-1</sup>.

<sup>b</sup>Thermal corrections at 388.15 K.

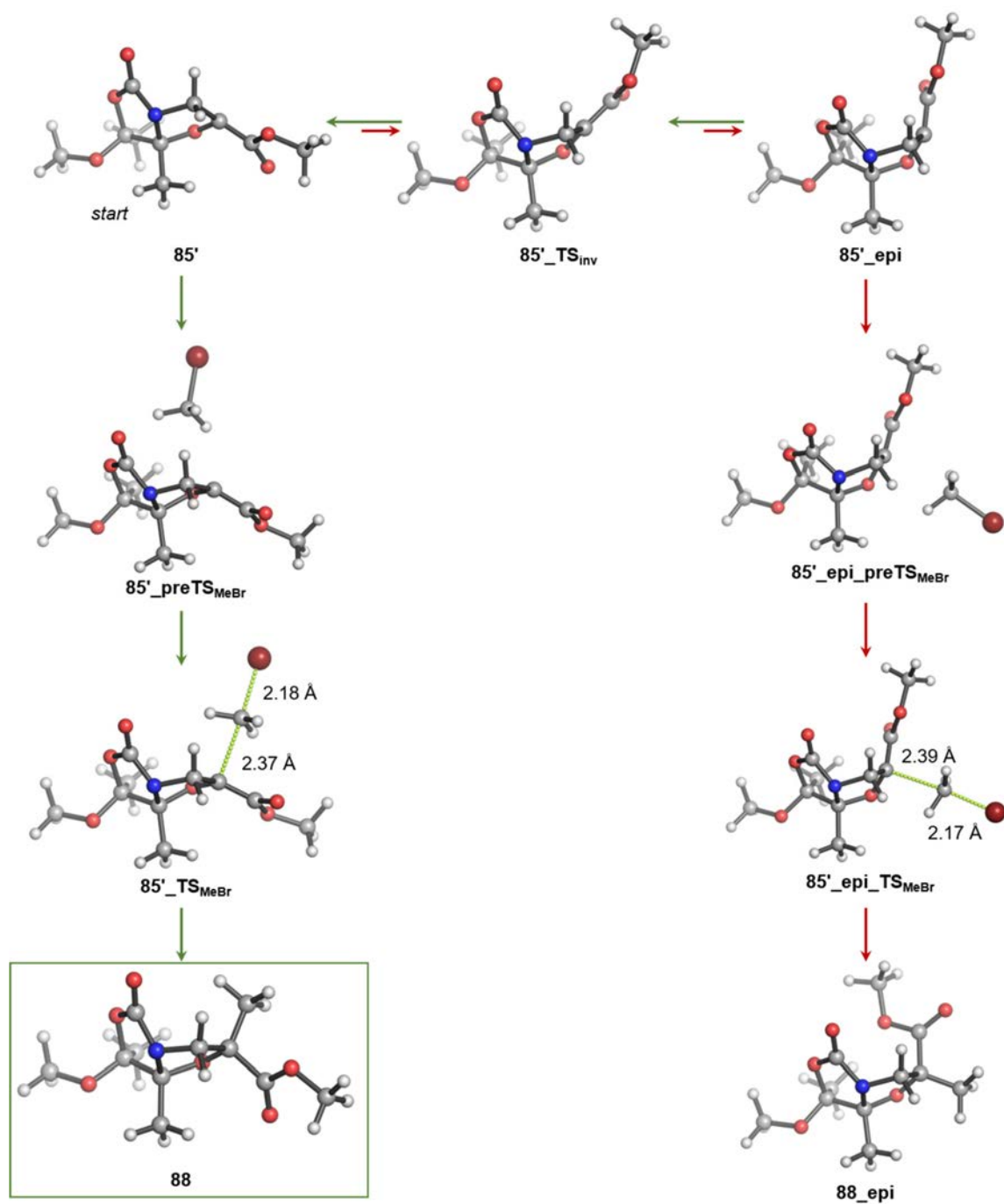
**Table A2.3.** Energies, enthalpies, free energies and entropies of the lowest-energy structures for the alkylation reaction of enolates 2' and 3' with bromomethane calculated with PCM(THF)/M062x/6-31+G(d,p).

Structure	E <sub>elec</sub> (Hartree) <sup>a</sup>	E <sub>elec</sub> + ZPE (Hartree) <sup>a</sup>	H (Hartree) <sup>a</sup>	S (cal mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>	G (Hartree) <sup>a,b</sup>	Lowest freq. (cm <sup>-1</sup> )	# of imag freq
2'	-895.385429	-895.139171	-895.130778	105.8	-895.162455	32.6	0
2'_TS <sub>inv</sub>	-895.383295	-895.137343	-895.129284	102.7	-895.160568	-49.7	1
2'_epi	-895.386465	-895.140164	-895.131624	106.5	-895.163771	44.4	0
MeBr	-2611.678064	-2611.640379	-2611.637871	54.8	-2611.654906	619.7	0
2'_preTS <sub>MeBr</sub>	-3507.079438	-3506.794090	-3506.783029	131.1	-3506.819923	14.6	0
2'_TS <sub>MeBr</sub>	-3507.072730	-3506.787764	-3506.777132	125.9	-3506.813518	-533.6	1
5a_epi	-935.213258	-934.924431	-934.915493	108.1	-934.948056	39.5	0
2'_epi_preTS <sub>MeBr</sub>	-3507.082843	-3506.797538	-3506.786279	129.4	-3506.823998	26.7	0
2'_epi_TS <sub>MeBr</sub>	-3507.074239	-3506.789171	-3506.778460	126.9	-3506.814996	-546.4	1
5a	-935.210622	-934.922044	-934.912860	110.9	-934.945962	31.1	0
3'	-895.386465	-895.140164	-895.131624	106.5	-895.163771	44.4	0
3'_TS <sub>inv</sub>	-895.383295	-895.137343	-895.129284	102.7	-895.160568	-49.7	1
3'_epi	-895.385429	-895.139171	-895.130778	105.8	-895.162455	32.6	0
3'_preTS <sub>MeBr</sub>	-3507.082843	-3506.797538	-3506.786279	129.4	-3506.823998	26.7	0
3'_TS <sub>MeBr</sub>	-3507.074239	-3506.789171	-3506.778460	126.9	-3506.814996	-546.4	1
6a	-935.210622	-934.922044	-934.912860	110.9	-934.945962	31.1	0
3'_epi_preTS <sub>MeBr</sub>	-3507.079438	-3506.794090	-3506.783029	131.1	-3506.819923	14.6	0
3'_epi_TS <sub>MeBr</sub>	-3507.072730	-3506.787764	-3506.777132	125.9	-3506.813518	-533.6	1
6a_epi	-935.213258	-934.924431	-934.915493	108.1	-934.948056	39.5	0
Br <sup>-</sup>	-2571.959141	-2571.959141	-2571.957596	36.9	-2571.969074		0

<sup>a</sup>Energy values calculated with PCM(THF)/M06-2X/6-31+G(d,p). 1 Hartree = 627.51 kcal mol<sup>-1</sup>. <sup>b</sup>Thermal corrections at 195.15 K.



**Figure A2.2.** Lowest-energy structures for the alkylation reaction of enolates **84'** with bromomethane calculated with PCM(THF)/M06-2X/6-31+G(d,p).



**Figure A2.3.** Lowest-energy structures for the alkylation reaction of enolates **85'** with bromomethane calculated with PCM(THF)/M06-2X/6-31+G(d,p).

## Cartesian coordinates of the lowest-energy calculated structures.

<b>Structure I-<math>\alpha</math>-in-180</b>				H	1.781044	-2.219680	1.614335
O	-0.529474	-0.279341	0.885654	H	2.989103	-1.012976	2.123636
O	2.318519	0.771788	0.662455	H	1.261617	-0.707676	2.397287
O	1.681909	2.747980	-0.210286	C	-1.425934	0.735463	0.518839
N	0.595225	0.773956	-0.786735	H	-0.950812	2.454723	-0.811283
O	2.805406	-1.352839	-0.123915	H	-1.399535	1.465302	1.332944
C	1.888629	-0.599742	0.605913	H	-1.480153	0.987352	-1.677545
C	0.136469	-1.682750	-0.959260	C	-2.863065	0.264850	0.385981
H	0.882208	-1.856844	-1.734451	O	-3.805418	0.972050	0.659792
H	0.066797	-2.571996	-0.327874	O	-2.965821	-0.960452	-0.124328
H	-0.841405	-1.514402	-1.414612	C	-4.304505	-1.433533	-0.330099
C	-0.753147	1.322335	-0.849796	H	-4.840739	-1.458465	0.619834
C	1.545280	1.556906	-0.119768	H	-4.200558	-2.435187	-0.741003
C	0.500586	-0.495890	-0.092594	H	-4.829944	-0.779181	-1.027763
C	3.324987	-0.784327	-1.322682	<b>Structure I-<math>\alpha</math>-in-60</b>			
H	3.937116	-1.563165	-1.776076	O	-0.448595	-0.213399	0.835601
H	2.532110	-0.493477	-2.020194	O	2.238117	1.135833	0.463572
H	3.947909	0.085497	-1.098811	O	1.356433	3.034956	-0.362851
C	1.845168	-1.173759	2.001740	N	0.454365	0.958495	-0.893741
H	1.495180	-2.207677	1.956863	O	2.891293	-0.755999	-0.538579
H	2.856429	-1.157181	2.411263	C	1.969957	-0.268022	0.395568
H	1.172092	-0.592368	2.629830	C	0.241057	-1.512675	-1.085430
C	-1.362480	0.796564	0.484504	H	0.987533	-1.595843	-1.875979
H	-0.720970	2.409458	-0.907437	H	0.234289	-2.420094	-0.475557
H	-1.347138	1.571084	1.256499	H	-0.753098	-1.406577	-1.524110
H	-1.275380	0.921318	-1.721448	C	-0.944989	1.360872	-0.869201
C	-2.811429	0.386263	0.289932	C	1.352890	1.835581	-0.277838
O	-3.733630	1.144373	0.483288	C	0.533871	-0.315022	-0.206092
O	-2.942246	-0.853415	-0.178121	C	3.391722	-2.075104	-0.379428
C	-4.288447	-1.276987	-0.436900	H	4.029123	-2.251586	-1.245539
H	-4.874600	-1.236164	0.482439	H	3.991314	-2.171786	0.530236
H	-4.208720	-2.299585	-0.798685	H	2.590049	-2.821810	-0.370564
H	-4.745774	-0.632230	-1.189304	C	2.093832	-0.845889	1.788331
<b>Structure I-<math>\alpha</math>-in-300</b>				H	1.834438	-1.907315	1.798085
O	-0.518740	-0.317141	0.806685	H	3.118147	-0.716449	2.144054
O	2.236931	0.901179	0.502887	H	1.409558	-0.316800	2.449914
O	1.474622	2.882001	-0.250103	C	-1.415837	0.767500	0.493653
N	0.449508	0.887715	-0.862885	H	-1.030199	2.445717	-0.915703
O	2.691644	-1.058795	-0.618837	H	-1.439832	1.535493	1.271795
C	1.883241	-0.488920	0.358774	H	-1.476554	0.913303	-1.712173
C	0.098926	-1.561434	-1.175435	C	-2.819311	0.200630	0.378095
H	0.803268	-1.606625	-2.004720	O	-3.807414	0.849442	0.633619
H	0.128384	-2.503196	-0.621257	O	-2.839218	-1.043284	-0.097762
H	-0.918200	-1.419418	-1.546068	C	-4.143157	-1.611404	-0.285375
C	-0.925029	1.365867	-0.816147	H	-4.675217	-1.644949	0.666634
C	1.397328	1.682241	-0.211760	H	-3.972488	-2.615304	-0.667619
C	0.454792	-0.423831	-0.242506	H	-4.712763	-1.014653	-0.999796
C	4.080026	-1.132985	-0.312495	<b>Structure I-<math>\alpha</math>-out-180</b>			
H	4.580889	-1.375439	-1.249070	O	-0.387924	-0.541535	0.883383
H	4.450318	-0.173241	0.059771	O	2.295330	0.843835	0.751452
H	4.281069	-1.922726	0.418124				
C	1.986211	-1.150770	1.715549				

O	1.396932	2.827671	0.177618
N	0.542301	0.833436	-0.660382
O	3.003093	-1.078867	-0.332594
C	2.029555	-0.549666	0.511081
C	0.356236	-1.617344	-1.149639
H	1.080389	-1.591998	-1.963680
H	0.420834	-2.583848	-0.644321
H	-0.654879	-1.518886	-1.550152
C	-0.863058	1.217997	-0.646100
C	1.408259	1.627553	0.099204
C	0.617504	-0.519785	-0.140347
C	3.405751	-0.297602	-1.453944
H	4.099856	-0.923460	-2.013695
H	2.559970	-0.029012	-2.095770
H	3.916608	0.611968	-1.127429
C	2.101215	-1.310633	1.813225
H	1.874497	-2.363298	1.629321
H	3.116676	-1.227273	2.203732
H	1.385657	-0.907185	2.527876
C	-1.408228	0.379714	0.556218
H	-0.958886	2.292848	-0.497212
H	-1.599493	1.015959	1.425210
H	-1.338653	0.937802	-1.588685
C	-2.698494	-0.327899	0.175309
O	-2.806431	-1.493564	-0.113580
O	-3.704411	0.552587	0.158204
C	-4.980638	0.033738	-0.242550
H	-4.920504	-0.365834	-1.256341
H	-5.666449	0.876608	-0.199321
H	-5.293050	-0.755896	0.442527

**Structure I- $\alpha$ -out-300**

O	-0.384437	-0.519897	0.817044
O	2.208810	0.987913	0.573651
O	1.217789	2.930987	0.013275
N	0.406233	0.897583	-0.767571
O	2.841687	-0.809646	-0.721686
C	2.002080	-0.415472	0.314145
C	0.297690	-1.542292	-1.273660
H	0.974773	-1.441819	-2.120732
H	0.442839	-2.517353	-0.802230
H	-0.740300	-1.486156	-1.608631
C	-1.011651	1.218299	-0.683112
C	1.272700	1.730962	-0.057129
C	0.562349	-0.452854	-0.257097
C	4.236790	-0.766902	-0.441963
H	4.738517	-0.873702	-1.403034
H	4.516325	0.189632	0.009525
H	4.533378	-1.592581	0.212445
C	2.206653	-1.175478	1.606430
H	2.114986	-2.247743	1.415117
H	3.197861	-0.964279	2.011767
H	1.454252	-0.873732	2.333740
C	-1.458770	0.357217	0.543995

H	-1.148558	2.287692	-0.527203
H	-1.631579	0.985112	1.422976
H	-1.522111	0.917042	-1.600619
C	-2.736425	-0.404298	0.231351
O	-2.815271	-1.578139	-0.032515
O	-3.773950	0.439417	0.245989
C	-5.046916	-0.131231	-0.088491
H	-5.017281	-0.547267	-1.096992
H	-5.760026	0.687694	-0.029176
H	-5.300732	-0.918409	0.623173

**Structure I- $\alpha$ -out-60**

O	-0.315052	-0.384112	0.867430
O	2.189556	1.249500	0.517436
O	1.079100	3.085490	-0.162941
N	0.402962	0.958351	-0.814865
O	3.014922	-0.496049	-0.616586
C	2.074190	-0.169101	0.366930
C	0.441963	-1.508439	-1.142464
H	1.164172	-1.465045	-1.958436
H	0.552084	-2.443078	-0.586732
H	-0.572437	-1.492885	-1.546973
C	-1.032090	1.199748	-0.757760
C	1.211410	1.889941	-0.158205
C	0.636636	-0.336418	-0.203844
C	3.659138	-1.759896	-0.551541
H	4.281582	-1.815938	-1.444272
H	4.296525	-1.842075	0.333573
H	2.943180	-2.588891	-0.565242
C	2.299056	-0.813772	1.717020
H	2.153788	-1.895502	1.664311
H	3.313633	-0.596668	2.057562
H	1.581777	-0.402628	2.425775
C	-1.439621	0.400819	0.524465
H	-1.231728	2.267609	-0.677172
H	-1.663643	1.075959	1.355342
H	-1.517420	0.807450	-1.654248
C	-2.660315	-0.463061	0.253633
O	-2.654682	-1.652756	0.056246
O	-3.754104	0.304857	0.216220
C	-4.981798	-0.372104	-0.088230
H	-4.916349	-0.842283	-1.070899
H	-5.750820	0.396750	-0.078099
H	-5.184415	-1.132962	0.667107

**Structure II- $\alpha$ -in-180**

O	-0.347525	-0.442164	0.590352
O	2.488256	0.668637	0.127715
O	1.749066	2.753821	-0.287399
N	0.567769	0.888319	-1.016916
O	2.151210	-1.416150	1.098170
C	2.022716	-0.683733	-0.068898
C	0.030939	-1.494650	-1.533000
H	0.623558	-1.489390	-2.448477



H	0.063338	-2.488693	-1.079159
H	-1.010413	-1.269101	-1.771053
C	-0.767108	1.430863	-0.801364
C	1.614146	1.561746	-0.377391
C	0.545776	-0.479187	-0.532627
C	1.987694	-0.743302	2.348198
H	1.992350	-1.532900	3.099073
H	2.823438	-0.062110	2.523441
H	1.042431	-0.201462	2.395972
C	2.908805	-1.334203	-1.112975
H	3.937725	-1.286225	-0.752976
H	2.626088	-2.379549	-1.248739
H	2.834719	-0.806686	-2.066826
C	-1.183012	0.701964	0.509620
H	-0.727757	2.514144	-0.696821
H	-1.013287	1.338819	1.383962
H	-1.415899	1.162175	-1.638055
C	-2.659842	0.348750	0.491951
O	-3.505566	1.048379	0.999312
O	-2.915955	-0.761716	-0.197011
C	-4.301410	-1.120580	-0.298143
H	-4.719138	-1.275867	0.697752
H	-4.323214	-2.043090	-0.873820
H	-4.856424	-0.330769	-0.807204

**Structure II- $\alpha$ -in-300**

O	0.333394	-0.429111	-0.593197
O	-2.487282	0.880256	-0.345902
O	-1.663941	2.968666	-0.187821
N	-0.562513	1.161004	0.769548
O	-2.156478	-1.131187	-1.233762
C	-2.070812	-0.451592	-0.025256
C	-0.174594	-1.121863	1.658725
H	-0.820913	-0.953177	2.521286
H	-0.208709	-2.178244	1.380259
H	0.856606	-0.881678	1.926101
C	0.798013	1.614132	0.516767
C	-1.576476	1.791959	0.044785
C	-0.595890	-0.260169	0.481783
C	-1.735433	-2.487350	-1.219924
H	-1.868495	-2.849166	-2.238872
H	-0.678504	-2.570721	-0.948038
H	-2.349829	-3.094738	-0.546097
C	-3.030045	-0.984797	1.026271
H	-4.030868	-0.999405	0.590053
H	-2.761298	-1.992021	1.349693
H	-3.030719	-0.327435	1.898918
C	1.223931	0.673605	-0.648696
H	0.802275	2.668000	0.241449
H	1.122743	1.172124	-1.616742
H	1.413589	1.462961	1.406709
C	2.677548	0.261660	-0.500147
O	3.583883	0.864088	-1.026971
O	2.841383	-0.773296	0.323205

C	4.201266	-1.168887	0.552645
H	4.670073	-1.454808	-0.390197
H	4.148750	-2.017928	1.230479
H	4.760165	-0.346303	1.002041

**Structure II- $\alpha$ -in-60**

O	0.389541	-0.438454	-0.626541
O	-2.332556	0.871413	-0.258336
O	-1.452191	2.930951	-0.035159
N	-0.406551	1.067016	0.883614
O	-2.023788	-1.294215	-1.012022
C	-1.958838	-0.486644	0.099264
C	0.002815	-1.295405	1.588865
H	-0.570163	-1.177741	2.509397
H	-0.098163	-2.319240	1.219256
H	1.059888	-1.116898	1.793581
C	0.959036	1.500175	0.616085
C	-1.403555	1.745727	0.167489
C	-0.468850	-0.336840	0.513185
C	-3.325848	-1.539506	-1.534014
H	-3.172431	-2.003672	-2.507278
H	-3.889483	-2.224765	-0.892986
H	-3.877653	-0.603175	-1.661071
C	-2.877583	-0.906624	1.236067
H	-3.917453	-0.766244	0.936166
H	-2.712101	-1.955450	1.492846
H	-2.693045	-0.284369	2.114579
C	1.312833	0.637616	-0.631974
H	0.988318	2.570964	0.420378
H	1.190735	1.212812	-1.554303
H	1.597325	1.262834	1.470334
C	2.759916	0.181716	-0.577073
O	3.660000	0.809498	-1.085723
O	2.931171	-0.925182	0.144010
C	4.287802	-1.371821	0.276103
H	4.707105	-1.585009	-0.708406
H	4.240711	-2.275916	0.878996
H	4.888481	-0.605695	0.769390

**Structure II- $\alpha$ -out-180**

O	-0.188408	-0.652381	0.488287
O	2.416840	0.871983	0.399798
O	1.379108	2.869334	0.370506
N	0.537383	1.055382	-0.818100
O	2.458793	-1.408406	0.826004
C	2.182835	-0.456276	-0.131168
C	0.342455	-1.240933	-1.788091
H	0.918307	-0.962705	-2.671660
H	0.536845	-2.286306	-1.534680
H	-0.724069	-1.147321	-2.002810
C	-0.871352	1.351889	-0.593508
C	1.439019	1.717694	0.025127
C	0.701221	-0.371900	-0.600152
C	1.929555	-1.277414	2.149224

H	2.687449	-1.698492	2.810964
H	1.768110	-0.228956	2.407024
H	0.994756	-1.830088	2.242701
C	3.163915	-0.678948	-1.266125
H	4.170809	-0.552458	-0.865630
H	3.059798	-1.690719	-1.661458
H	2.998811	0.046822	-2.065764
C	-1.246245	0.286282	0.485917
H	-0.992655	2.376122	-0.243960
H	-1.317199	0.741252	1.478721
H	-1.434937	1.211836	-1.518748
C	-2.573657	-0.371712	0.148412
O	-2.713038	-1.438660	-0.396077
O	-3.578601	0.438602	0.494561
C	-4.896101	-0.027963	0.170071
H	-4.987707	-0.169433	-0.908157
H	-5.575188	0.747114	0.517441
H	-5.092233	-0.972434	0.679852

**Structure II- $\alpha$ -out-300**

O	0.186070	-0.574400	-0.587728
O	-2.403786	1.083984	-0.460196
O	-1.299003	3.044370	-0.434437
N	-0.479918	1.181282	0.687228
O	-2.372542	-1.025313	-1.168573
C	-2.184844	-0.262610	-0.023009
C	-0.392011	-1.078762	1.707337
H	-1.000406	-0.767611	2.557812
H	-0.574282	-2.134739	1.494051
H	0.664716	-0.975522	1.963079
C	0.936029	1.430143	0.452556
C	-1.381289	1.888291	-0.112010
C	-0.701326	-0.238901	0.481417
C	-2.111052	-2.416564	-1.045877
H	-2.337590	-2.846904	-2.020738
H	-1.058589	-2.601087	-0.809729
H	-2.756629	-2.885214	-0.294726
C	-3.207923	-0.560393	1.060923
H	-4.201346	-0.454924	0.620541
H	-3.094548	-1.569967	1.460148
H	-3.103418	0.152556	1.882295
C	1.289252	0.308047	-0.576792
H	1.079996	2.434869	0.056858
H	1.419217	0.720055	-1.581593
H	1.498599	1.323034	1.382897
C	2.566519	-0.408698	-0.170622
O	2.630387	-1.489545	0.361093
O	3.622338	0.363055	-0.445517
C	4.899525	-0.165350	-0.060894
H	4.927165	-0.329539	1.017703
H	5.628354	0.585808	-0.356224
H	5.083197	-1.108218	-0.578272

**Structure II- $\alpha$ -out-60**

O	0.259273	-0.616917	-0.583148
O	-2.276859	1.015324	-0.366962
O	-1.150212	2.961988	-0.279837
N	-0.363928	1.063271	0.810521
O	-2.226974	-1.223755	-0.948892
C	-2.078422	-0.347110	0.099925
C	-0.245847	-1.278771	1.680007
H	-0.800295	-1.022128	2.583682
H	-0.476342	-2.304677	1.381805
H	0.825396	-1.229597	1.884559
C	1.051183	1.310124	0.565956
C	-1.253319	1.799516	0.015443
C	-0.589002	-0.347138	0.534720
C	-3.542833	-1.352752	-1.477280
H	-3.435554	-1.909104	-2.407459
H	-4.192609	-1.911615	-0.796341
H	-3.975749	-0.370368	-1.689127
C	-3.055061	-0.563740	1.245214
H	-4.066165	-0.320058	0.914647
H	-3.022993	-1.602436	1.582073
H	-2.804142	0.095912	2.078890
C	1.360807	0.267395	-0.556314
H	1.205708	2.340289	0.248161
H	1.445483	0.754280	-1.532305
H	1.627581	1.117903	1.473826
C	2.659068	-0.464248	-0.259004
O	2.756070	-1.562317	0.230167
O	3.697794	0.318410	-0.570554
C	4.994507	-0.221996	-0.281256
H	5.085124	-0.427009	0.786871
H	5.705652	0.540687	-0.590068
H	5.147184	-1.144529	-0.843521

**Structure II- $\beta$ -in-300**

O	0.484747	-0.722602	0.296784
O	-2.679623	0.688075	-0.084341
O	-1.651522	-0.894585	-1.274285
O	-1.971474	2.765482	-0.646389
N	-0.613050	1.274758	0.497285
C	0.709889	1.580894	-0.020230
C	-0.694534	-0.146451	0.828714
C	-0.724830	-0.402479	2.321371
H	-1.609215	0.056268	2.769555
H	0.169348	0.037519	2.768446
H	-0.730615	-1.476193	2.524982
C	-1.759761	1.692596	-0.146442
C	-2.920372	-1.549596	0.709086
H	-3.772802	-1.733433	0.051109
H	-3.285641	-1.141860	1.651990
H	-2.409648	-2.494289	0.908355
C	1.119657	0.198752	-0.576709
C	-1.993247	-0.558302	0.042170
C	-1.302744	-2.250174	-1.529921
H	-0.901040	-2.266642	-2.543284

H	-2.184778	-2.897114	-1.486917	C	-0.892715	-0.159098	0.860325
H	-0.538503	-2.606248	-0.833213	C	-1.226832	-0.414282	2.315346
H	0.765463	0.070264	-1.604588	H	-2.128698	0.131973	2.601267
H	1.377095	1.892155	0.788348	H	-0.393135	-0.070396	2.931155
H	0.652197	2.360495	-0.780505	H	-1.377814	-1.482212	2.490698
C	2.623914	0.004811	-0.563154	C	-1.564895	1.787460	-0.247915
O	3.312244	0.161434	-1.545099	C	-3.190821	-1.317964	0.304876
O	3.094277	-0.281483	0.648196	H	-3.922009	-1.410154	-0.501447
C	4.519147	-0.418628	0.739775	H	-3.679589	-0.876377	1.173611
H	4.723314	-0.656912	1.781068	H	-2.824592	-2.310993	0.574570
H	4.859549	-1.221973	0.084437	C	1.165502	-0.009092	-0.185459
H	5.004712	0.515548	0.452321	C	-2.060321	-0.426995	-0.158865
<b>Structure II-<math>\beta</math>-in-60</b>				C	-1.273274	-2.175176	-1.621832
O	-0.602197	-0.866371	0.016833	H	-0.705783	-2.229136	-2.551252
O	2.598231	0.507781	-0.394829	H	-2.210701	-2.726349	-1.747339
O	1.530687	-0.452202	1.405380	H	-0.682515	-2.612585	-0.812051
O	1.921594	2.656558	-0.653083	H	0.978744	-0.090512	-1.263525
N	0.488943	0.867882	-1.002692	H	1.358889	1.656488	1.227557
C	-0.796522	1.387769	-0.566369	H	0.976052	2.188430	-0.435991
C	0.551707	-0.572240	-0.737868	C	2.604045	-0.382267	0.110947
C	0.520807	-1.400623	-2.006064	O	2.976830	-1.176979	0.935822
H	1.382621	-1.170099	-2.636642	O	3.417103	0.340073	-0.668080
H	-0.394015	-1.158940	-2.551135	C	4.821131	0.123551	-0.469800
H	0.519926	-2.466487	-1.765376	H	5.321730	0.785972	-1.172103
C	1.678803	1.477835	-0.671357	H	5.095806	0.368303	0.557619
C	2.761435	-1.870825	-0.145290	H	5.070105	-0.918840	-0.675014
H	3.711230	-1.747666	0.378373	<b>Structure II-<math>\beta</math>-out-60</b>			
H	2.976250	-2.003504	-1.205543	O	-0.419536	-1.093594	-0.212594
H	2.253015	-2.758914	0.238311	O	2.551134	0.772475	-0.169022
C	-1.176818	0.336191	0.501837	O	1.417483	-0.391623	1.462145
C	1.886856	-0.658215	0.075956	O	1.586293	2.800608	-0.482579
C	2.604810	-0.348972	2.335129	N	0.507532	0.827605	-1.046527
H	2.172040	0.054205	3.250097	C	-0.888378	1.127579	-0.771277
H	3.377735	0.331982	1.966803	C	0.761937	-0.595779	-0.796080
H	3.036941	-1.332020	2.546203	C	1.035676	-1.370529	-2.068750
H	-0.760372	0.600278	1.478144	H	1.928610	-0.985806	-2.567007
H	-1.512969	1.386853	-1.392769	H	0.178221	-1.252589	-2.734188
H	-0.686070	2.396949	-0.168166	H	1.169444	-2.432099	-1.847651
C	-2.680216	0.202005	0.645019	C	1.534752	1.599845	-0.551767
O	-3.307259	0.786864	1.498271	C	3.046440	-1.560774	0.079361
O	-3.225848	-0.555669	-0.302695	H	3.887837	-1.311036	0.728295
C	-4.654507	-0.670708	-0.252768	H	3.417888	-1.627630	-0.943051
H	-4.923599	-1.326566	-1.077536	H	2.634189	-2.526679	0.381736
H	-4.961007	-1.102331	0.701414	C	-1.230101	-0.015602	0.211543
H	-5.114125	0.312093	-0.371700	C	1.973711	-0.502072	0.190458
<b>Structure II-<math>\beta</math>-out-300</b>				C	2.332097	-0.160639	2.529254
O	0.296520	-0.856657	0.541029	H	1.728043	0.149828	3.381243
O	-2.579545	0.885747	-0.377656	H	3.038551	0.634955	2.274641
O	-1.519957	-0.791246	-1.399967	H	2.872128	-1.076534	2.788286
O	-1.569180	2.878269	-0.754547	H	-0.980687	0.276459	1.238085
N	-0.604168	1.248665	0.582643	H	-1.486190	1.058349	-1.684886
C	0.814599	1.410877	0.310867	H	-0.989010	2.122887	-0.337783
				C	-2.688820	-0.418819	0.137617

O	-3.122992	-1.438267	-0.334426
O	-3.443393	0.559348	0.653253
C	-4.859431	0.335446	0.617973
H	-5.307024	1.218356	1.068495
H	-5.194152	0.214839	-0.413763
H	-5.109793	-0.560044	1.189033

**Structure III- $\alpha$ -in-180**

C	-0.900430	0.901283	-0.254399
N	-0.392160	0.658493	1.079719
C	-0.195307	-0.717975	1.240606
O	0.454159	-1.250231	2.102110
O	-0.868161	-1.391243	0.284976
C	-1.482025	-0.492994	-0.654912
C	-1.883744	2.048857	-0.373989
H	-1.394723	2.974842	-0.061374
H	-2.181055	2.153117	-1.420219
H	-2.775130	1.887888	0.231066
C	-1.142616	-0.921864	-2.061777
H	-1.567741	-1.912749	-2.230649
H	-1.582865	-0.217598	-2.771860
H	-0.061426	-0.940373	-2.191195
O	-2.867797	-0.553006	-0.516932
C	-3.388140	-0.629967	0.807231
H	-4.461957	-0.469318	0.714440
H	-3.198843	-1.616099	1.237999
H	-2.963426	0.137215	1.464565
C	0.776036	1.514248	1.251756
H	0.464420	2.517925	1.544716
H	1.444707	1.102715	2.008659
C	1.364626	1.507874	-0.185623
O	0.262251	1.237290	-1.033456
H	1.821578	2.462351	-0.454308
C	2.432750	0.426560	-0.279982
O	3.596281	0.622383	-0.016882
O	1.912246	-0.758226	-0.590713
C	2.799654	-1.881355	-0.495868
H	3.177199	-1.963800	0.524795
H	2.196771	-2.749334	-0.753788
H	3.630954	-1.759961	-1.191957

**Structure III- $\alpha$ -in-300**

C	-0.886285	0.867153	-0.112493
N	-0.149459	0.861155	1.133170
C	0.080407	-0.462204	1.517267
O	0.875731	-0.841382	2.336929
O	-0.736322	-1.283929	0.830359
C	-1.512584	-0.567363	-0.134805
C	-1.883850	2.003031	-0.229145
H	-1.362271	2.952713	-0.085577
H	-2.317396	2.010795	-1.232539
H	-2.671903	1.903704	0.517399
C	-1.392613	-1.278895	-1.465076
H	-1.816352	-2.281755	-1.377045

H	-1.910989	-0.728899	-2.254374
H	-0.336167	-1.345361	-1.722518
O	-2.800110	-0.540910	0.414924
C	-3.914719	-0.535436	-0.463888
H	-4.791680	-0.446991	0.177063
H	-3.892482	0.315302	-1.153667
H	-3.982667	-1.465860	-1.034952
C	1.021200	1.706203	0.938411
H	0.761394	2.753813	1.097950
H	1.817288	1.418823	1.626304
C	1.345813	1.431918	-0.556300
O	0.113037	1.035602	-1.133075
H	1.735800	2.313227	-1.069268
C	2.393144	0.330312	-0.640729
O	3.582556	0.546150	-0.640630
O	1.840293	-0.880375	-0.616191
C	2.743522	-1.984686	-0.466247
H	3.308514	-1.871688	0.460573
H	2.113269	-2.870498	-0.425710
H	3.426176	-2.026852	-1.316317

**Structure III- $\alpha$ -in-60**

C	-0.783428	1.054694	-0.178965
N	-0.159616	0.877241	1.116288
C	-0.117514	-0.483611	1.424884
O	0.549967	-1.002290	2.282055
O	-0.954553	-1.161408	0.614523
C	-1.558049	-0.285156	-0.358932
C	-1.636298	2.302377	-0.293006
H	-1.004929	3.179909	-0.131870
H	-2.059166	2.362302	-1.298811
H	-2.444382	2.285398	0.436313
C	-1.416386	-0.925293	-1.722966
H	-1.880445	-1.913436	-1.721394
H	-1.903098	-0.297069	-2.473786
H	-0.358840	-1.026191	-1.963389
O	-2.871384	-0.034444	0.024278
C	-3.748302	-1.155378	0.012951
H	-4.642215	-0.842008	0.551213
H	-4.022777	-1.431463	-1.009997
H	-3.297099	-2.010426	0.524931
C	1.109457	1.591000	1.076793
H	0.953697	2.648798	1.293955
H	1.808148	1.168223	1.799791
C	1.526660	1.380029	-0.405231
O	0.311823	1.165380	-1.103123
H	2.052214	2.242609	-0.819420
C	2.450431	0.173225	-0.491858
O	3.652807	0.250486	-0.393243
O	1.767796	-0.965508	-0.590457
C	2.532171	-2.172274	-0.461556
H	3.033532	-2.186020	0.507715
H	1.808892	-2.981928	-0.531018
H	3.269673	-2.234786	-1.263191

**Structure III- $\alpha$ -out-180**

O	-0.125305	1.498756	0.559117
O	1.021626	-1.429460	0.284257
O	3.030682	-0.323441	0.574227
O	-0.406790	-2.012095	-1.356680
N	0.430034	0.150148	-1.206010
C	-0.792423	0.844683	-1.598080
C	1.002265	0.895072	-0.101768
C	1.951441	2.009302	-0.495278
H	2.817096	1.634546	-1.039953
H	1.417327	2.733908	-1.114772
H	2.296348	2.516962	0.408766
C	0.275341	-1.185522	-0.809434
C	1.400937	-0.087880	2.248140
H	1.845839	0.845092	2.603014
H	0.328213	-0.079443	2.437316
H	1.875082	-0.927923	2.758503
C	-1.293184	1.339839	-0.219698
C	1.652941	-0.230390	0.767159
C	3.479848	-0.900863	-0.648022
H	4.550578	-0.703343	-0.694781
H	3.303753	-1.979250	-0.651537
H	2.991842	-0.453939	-1.521881
H	-1.828757	2.290180	-0.286210
H	-0.552302	1.681836	-2.255306
H	-1.476789	0.162471	-2.102373
C	-2.199337	0.291588	0.418174
O	-1.860980	-0.467289	1.292819
O	-3.403821	0.300453	-0.156447
C	-4.312475	-0.715611	0.294667
H	-5.222930	-0.571536	-0.282396
H	-3.884899	-1.702243	0.108546
H	-4.506066	-0.595053	1.361641

**Structure III- $\alpha$ -out-360**

O	0.010238	1.067463	-1.052972
O	-0.902427	-1.400862	0.702224
O	-2.941506	-0.546900	0.379309
O	0.747491	-1.156646	2.214066
N	-0.230691	0.685058	1.193103
C	0.983460	1.479378	1.047524
C	-0.981310	0.833171	-0.037418
C	-1.939833	2.007561	-0.031711
H	-2.723380	1.862102	0.711888
H	-1.384500	2.920901	0.195969
H	-2.383602	2.125981	-1.023492
C	-0.048413	-0.678134	1.448172
C	-1.574484	-1.161649	-1.575199
H	-2.072222	-0.519637	-2.306391
H	-0.521784	-1.251135	-1.841605
H	-2.040598	-2.149444	-1.575304
C	1.274730	1.286292	-0.460887
C	-1.659953	-0.570699	-0.185195

C	-4.060083	-0.428894	-0.486389
H	-4.929265	-0.354634	0.166956
H	-4.006645	0.470526	-1.109801
H	-4.168677	-1.308873	-1.126820
H	1.749579	2.162074	-0.910545
H	0.779013	2.525930	1.278781
H	1.767865	1.102933	1.704101
C	2.163615	0.065549	-0.674949
O	1.776011	-1.006999	-1.068984
O	3.422976	0.336018	-0.326313
C	4.335484	-0.770651	-0.391402
H	5.294147	-0.379510	-0.058734
H	3.992107	-1.571405	0.265579
H	4.401259	-1.139358	-1.416232

**Structure III- $\alpha$ -out-60**

O	0.158458	1.233184	-1.000621
O	-1.077466	-1.281137	0.472753
O	-3.001195	-0.091320	0.056625
O	0.468969	-1.315261	2.109477
N	-0.257519	0.685518	1.183862
C	1.028377	1.372314	1.180383
C	-0.912877	1.011573	-0.067796
C	-1.763530	2.264528	-0.015438
H	-2.556526	2.161505	0.723238
H	-1.125451	3.115498	0.235992
H	-2.206815	2.444225	-0.997975
C	-0.219675	-0.703929	1.333512
C	-1.584070	-0.779950	-1.812454
H	-2.076566	-0.065610	-2.477930
H	-0.530346	-0.865148	-2.076551
H	-2.058987	-1.757539	-1.914358
C	1.396655	1.284358	-0.321463
C	-1.697463	-0.298230	-0.382863
C	-3.882515	-1.202055	-0.066628
H	-4.761626	-0.954598	0.527602
H	-4.182902	-1.353829	-1.108039
H	-3.421956	-2.112602	0.327743
H	1.972970	2.148063	-0.662280
H	0.901837	2.409307	1.495243
H	1.733115	0.868547	1.842185
C	2.186985	0.009005	-0.593290
O	1.724439	-0.996760	-1.073355
O	3.450368	0.143300	-0.184571
C	4.266964	-1.031883	-0.299816
H	5.242527	-0.749994	0.089454
H	3.832625	-1.842880	0.287108
H	4.339047	-1.334002	-1.345817

**Structure IV- $\alpha$ -in-180**

O	0.023863	-0.617555	-1.239086
O	1.063122	1.042640	1.089132
O	1.920055	1.433688	-1.037401
O	-0.458414	0.255120	2.552396

N	0.483365	-1.122424	0.930576
C	-0.701728	-1.909390	0.617717
C	1.119495	-0.817544	-0.334421
C	2.004612	-1.922088	-0.879650
H	2.780750	-2.204038	-0.167405
H	1.394214	-2.800389	-1.104452
H	2.466655	-1.583698	-1.810634
C	0.276707	0.084420	1.615549
C	3.266257	0.320391	0.493932
H	3.627287	1.284331	0.855511
H	3.287353	-0.403205	1.312194
H	3.911620	-0.022149	-0.316679
C	-1.117667	-1.317495	-0.766183
C	1.848241	0.518954	-0.010261
C	0.733312	2.079374	-1.511147
H	1.051923	3.070459	-1.836578
H	0.303762	1.525809	-2.346804
H	-0.006554	2.168093	-0.715443
H	-1.417825	-2.093099	-1.474479
H	-0.442706	-2.965520	0.534188
H	-1.455341	-1.782588	1.396179
C	-2.294982	-0.375650	-0.571626
O	-3.445699	-0.703983	-0.744002
O	-1.905465	0.804100	-0.096542
C	-2.949329	1.701829	0.303911
H	-2.442033	2.587774	0.680048
H	-3.581054	1.945313	-0.551769
H	-3.550808	1.240995	1.089190

**Structure IV- $\alpha$ -in-300**

O	-0.101917	-0.853257	-1.328309
O	0.988211	0.809273	1.144124
O	-0.704443	0.212258	2.502858
N	0.140445	-1.254280	0.910561
O	1.574773	1.095356	-1.078172
C	1.688704	0.250469	0.002424
C	1.735169	-2.245405	-0.728335
H	2.464908	-2.511469	0.036784
H	2.250568	-2.014056	-1.663909
H	1.080337	-3.101801	-0.905703
C	-1.117563	-1.887500	0.533842
C	0.054481	-0.041134	1.602959
C	0.889157	-1.053897	-0.315667
C	2.216647	2.359247	-0.956519
H	1.842517	2.962823	-1.782679
H	3.304034	2.266741	-1.043880
H	1.956024	2.839863	-0.008433
C	3.119970	0.013222	0.459251
H	3.539061	0.945606	0.841588
H	3.733087	-0.346470	-0.370279
H	3.138009	-0.717788	1.270249
C	-1.379964	-1.233034	-0.850516
H	-1.886117	-1.678543	1.278923
H	-1.856025	-1.918546	-1.554452

H	-0.983313	-2.966285	0.440645
C	-2.295995	-0.030820	-0.667972
O	-3.500125	-0.092860	-0.768718
O	-1.618256	1.049092	-0.294926
C	-2.400526	2.182331	0.099648
H	-3.040232	1.912930	0.942143
H	-1.680323	2.943295	0.392537
H	-3.012072	2.523885	-0.737018

**Structure IV- $\alpha$ -in-60**

O	0.091144	-0.456888	-1.413899
O	0.851708	0.576055	1.555166
O	-0.841688	-0.510229	2.564700
N	0.196147	-1.377380	0.677764
O	1.326772	1.658141	-0.334311
C	1.606412	0.478672	0.344547
C	2.027142	-1.772265	-0.942560
H	2.727802	-2.112100	-0.178938
H	2.580812	-1.302062	-1.759235
H	1.498874	-2.639193	-1.347231
C	-0.963497	-1.985356	0.039231
C	-0.028892	-0.435102	1.680736
C	1.010965	-0.798093	-0.369918
C	2.007095	1.835508	-1.567052
H	1.593813	2.742146	-2.007994
H	1.824144	0.997781	-2.248114
H	3.083766	1.972016	-1.417171
C	3.069723	0.356240	0.741232
H	3.356165	1.276605	1.254923
H	3.718360	0.208872	-0.124328
H	3.201964	-0.485618	1.424209
C	-1.182713	-1.030514	-1.164585
H	-1.801362	-2.023767	0.736960
H	-1.535985	-1.550728	-2.056674
H	-0.724561	-2.995154	-0.298849
C	-2.212206	0.026771	-0.790838
O	-3.378828	-0.034298	-1.105475
O	-1.679969	0.957402	-0.008582
C	-2.581604	1.919144	0.552076
H	-3.333100	1.410377	1.158686
H	-1.963194	2.568770	1.167392
H	-3.068191	2.482209	-0.245985

**Structure IV- $\alpha$ -out-180**

O	0.069666	-0.042217	-1.307496
O	1.325464	0.566385	1.388282
O	-0.293143	-0.501735	2.536714
N	0.500395	-1.333904	0.515287
O	2.206743	1.585193	-0.506590
C	2.035214	0.382257	0.137102
C	1.889715	-1.587900	-1.545185
H	2.638953	-2.183871	-1.022992
H	2.374219	-0.987678	-2.319660
H	1.178628	-2.259826	-2.032596

C	-0.775787	-1.824277	0.011746
C	0.430876	-0.419070	1.579352
C	1.148477	-0.666465	-0.595791
C	1.095179	2.475854	-0.675546
H	1.509881	3.480718	-0.584209
H	0.334685	2.311058	0.086779
H	0.649726	2.338139	-1.661605
C	3.422395	-0.136297	0.471066
H	3.897562	0.590847	1.131200
H	4.017744	-0.236307	-0.438106
H	3.362388	-1.101145	0.980144
C	-1.141730	-0.717586	-1.022832
H	-1.494237	-1.920640	0.826244
H	-1.571077	-1.140567	-1.935312
H	-0.641840	-2.792570	-0.471706
C	-2.135620	0.256720	-0.406421
O	-1.851023	1.309896	0.106597
O	-3.370918	-0.249321	-0.463366
C	-4.389780	0.530320	0.180505
H	-4.468535	1.507599	-0.298337
H	-5.311231	-0.034521	0.059344
H	-4.147571	0.659158	1.236705

**Structure IV- $\alpha$ -out-300**

O	-0.006433	-0.582762	-1.347025
O	1.170871	0.794088	1.180222
O	-0.549882	0.177643	2.496595
N	0.255745	-1.227229	0.829576
O	1.880958	1.164518	-0.994909
C	1.877148	0.252476	0.032909
C	1.752319	-2.148017	-0.943738
H	2.470162	-2.540384	-0.222797
H	2.274044	-1.847290	-1.855886
H	1.043409	-2.937622	-1.203917
C	-1.035210	-1.766596	0.417534
C	0.209067	-0.047669	1.589882
C	0.992108	-0.956428	-0.391342
C	2.603241	2.368694	-0.763071
H	2.321335	3.043107	-1.570491
H	3.684462	2.198735	-0.795928
H	2.320006	2.813529	0.195366
C	3.263099	-0.134362	0.527851
H	3.732320	0.728662	1.003480
H	3.885462	-0.472895	-0.303771
H	3.187253	-0.928967	1.273470
C	-1.287282	-0.959239	-0.883720
H	-1.782622	-1.602728	1.193928
H	-1.804233	-1.551377	-1.643489
H	-0.946891	-2.834486	0.212832
C	-2.112449	0.282936	-0.567442
O	-1.667182	1.388580	-0.395957
O	-3.405771	-0.042166	-0.450601
C	-4.274848	1.024450	-0.044760
H	-4.257097	1.823628	-0.787612

H	-5.267248	0.584663	0.024928
H	-3.954222	1.417358	0.921651

**Structure IV- $\alpha$ -out-60**

O	-0.156350	0.779561	1.162272
O	-1.037251	-0.716404	-1.514700
O	0.714520	-2.130792	-1.481450
N	-0.284155	-1.400767	0.482886
O	-1.647966	1.362049	-1.003494
C	-1.798550	0.051544	-0.576690
C	-2.023293	-0.467421	1.984184
H	-2.719802	-1.284586	1.793120
H	-2.585796	0.444640	2.199356
H	-1.425664	-0.711160	2.865999
C	0.925776	-1.307210	1.291043
C	-0.108939	-1.470959	-0.903143
C	-1.095185	-0.242837	0.802530
C	-2.290301	2.352215	-0.216876
H	-2.024564	3.307387	-0.668580
H	-1.927570	2.337364	0.815904
H	-3.380545	2.241768	-0.236650
C	-3.236625	-0.437063	-0.665160
H	-3.592437	-0.240724	-1.678712
H	-3.885829	0.071848	0.049763
H	-3.281548	-1.511814	-0.474974
C	1.136462	0.226991	1.317611
H	1.740008	-1.860362	0.822434
H	1.576252	0.571554	2.256688
H	0.741645	-1.701101	2.291801
C	2.030629	0.643478	0.154996
O	1.640608	1.084623	-0.895024
O	3.312276	0.393196	0.448759
C	4.245568	0.634048	-0.614212
H	4.222796	1.687042	-0.899341
H	5.220656	0.362422	-0.216104
H	3.991530	0.016514	-1.477502

**Structure IV- $\beta$ -in-300**

O	0.363774	-1.019450	-1.510376
O	1.145441	0.811575	1.334981
O	0.200963	1.386702	-0.692344
O	-0.033718	-0.460601	2.785358
N	0.686714	-1.286087	0.740921
C	-0.390006	-2.189220	0.356116
C	1.272368	-0.710648	-0.465487
C	2.610139	-1.333375	-0.816754
H	3.331975	-1.179829	-0.012209
H	2.463949	-2.406564	-0.956804
H	2.999650	-0.906405	-1.743973
C	0.515791	-0.331214	1.722767
C	2.607618	1.557834	-0.397760
H	2.572087	2.556769	0.040348
H	3.461499	1.036398	0.033801
H	2.740087	1.644298	-1.479016

C	-0.842619	-1.545595	-0.962296
C	1.319800	0.818642	-0.097872
C	-0.027205	2.765759	-0.431730
H	-0.997254	2.993718	-0.873448
H	-0.051276	2.962990	0.645035
H	0.730074	3.392398	-0.912364
H	-1.241321	-2.258099	-1.687429
H	0.002103	-3.193065	0.176331
H	-1.152443	-2.216898	1.133484
C	-1.880064	-0.425386	-0.805911
O	-2.447077	0.087317	-1.739668
O	-2.093861	-0.107326	0.472375
C	-3.022055	0.953544	0.715036
H	-3.023828	1.098970	1.793135
H	-2.695150	1.858507	0.200800
H	-4.013930	0.671650	0.356616

**Structure IV- $\beta$ -in-60**

O	-0.353158	0.357839	1.670514
O	-1.060123	-0.488288	-1.609463
O	-0.131056	1.364442	-0.772037
O	0.110197	-2.420425	-1.646190
N	-0.638298	-1.484610	0.340391
C	0.439773	-1.795233	1.271511
C	-1.245145	-0.215310	0.722186
C	-2.592252	-0.389915	1.395815
H	-3.306252	-0.856046	0.713655
H	-2.465402	-1.036187	2.267224
H	-2.983227	0.575383	1.726885
C	-0.444748	-1.553067	-1.025650
C	-2.553383	1.268278	-1.021572
H	-2.419722	1.753711	-1.991085
H	-3.369405	0.549666	-1.100000
H	-2.816789	2.021716	-0.276412
C	0.867813	-0.384137	1.693701
C	-1.267095	0.554850	-0.657835
C	-0.216372	2.672655	-0.213002
H	0.803207	3.056857	-0.205138
H	-0.850017	3.318156	-0.829356
H	-0.586671	2.641574	0.815751
H	1.263292	-0.324357	2.709501
H	0.054105	-2.351525	2.129010
H	1.215753	-2.370487	0.767542
C	1.869970	0.296857	0.753908
O	2.356732	1.376790	0.992484
O	2.118508	-0.421502	-0.338368
C	2.880333	0.232249	-1.360521
H	2.963018	-0.491103	-2.168633
H	2.339874	1.121896	-1.690437
H	3.864158	0.508802	-0.977990

**Structure IV- $\beta$ -out-300**

O	-0.057839	-0.809381	-1.528908
O	1.745376	0.799041	1.003822

O	-0.131444	1.414873	-0.200458
O	1.333952	-0.723116	2.632140
N	1.127754	-1.242727	0.380300
C	0.041963	-2.210943	0.346794
C	1.146380	-0.477330	-0.863965
C	2.306764	-0.856181	-1.763367
H	3.258336	-0.643442	-1.270899
H	2.248233	-1.926840	-1.970934
H	2.254795	-0.308065	-2.707052
C	1.372853	-0.434115	1.465811
C	2.051045	1.981068	-1.062005
H	2.006479	2.954932	-0.570730
H	3.092870	1.660717	-1.093501
H	1.666606	2.083908	-2.079085
C	-0.909300	-1.542249	-0.651668
C	1.194546	0.987807	-0.308774
C	-0.390530	2.389638	0.807558
H	-1.328019	2.871567	0.530110
H	-0.493897	1.909877	1.784699
H	0.397709	3.146374	0.855021
H	-1.465894	-2.255719	-1.265115
H	0.393874	-3.173251	-0.031517
H	-0.387836	-2.326903	1.342314
C	-1.916494	-0.619067	0.038718
O	-2.001999	-0.460582	1.234645
O	-2.728375	-0.058597	-0.854552
C	-3.718453	0.827017	-0.321664
H	-4.261260	1.214425	-1.180910
H	-4.387990	0.283042	0.347413
H	-3.238296	1.636691	0.229952

**Structure IV- $\beta$ -out-60**

O	0.010335	0.158554	1.592622
O	-1.450843	-0.009070	-1.524104
O	0.126045	1.375289	-0.747663
O	-1.068103	-2.205662	-1.883659
N	-1.128429	-1.313844	0.256942
C	-0.102460	-2.082613	0.950949
C	-1.179465	0.027782	0.820006
C	-2.359006	0.228814	1.751699
H	-3.301789	0.116371	1.212750
H	-2.312946	-0.525980	2.540037
H	-2.318975	1.219509	2.211441
C	-1.176424	-1.280661	-1.125474
C	-2.220738	2.017818	-0.560502
H	-2.090201	2.558396	-1.500903
H	-3.217348	1.576011	-0.548540
H	-2.136747	2.718882	0.272094
C	0.859150	-0.960935	1.353007
C	-1.173253	0.923825	-0.483640
C	0.519189	2.567167	-0.076267
H	1.582862	2.689681	-0.276745
H	-0.018931	3.434682	-0.470648
H	0.371804	2.482489	1.004564



H	1.410775	-1.156722	2.276208	H	-1.073405	3.087198	0.435180
H	-0.521211	-2.575698	1.830820	H	-2.142371	2.498818	-0.857876
H	0.338419	-2.813830	0.273788	C	-0.129808	-0.864792	1.150637
C	1.858719	-0.657132	0.232584	C	-1.816868	-0.567929	-1.864818
O	1.972372	-1.315571	-0.773859	H	-2.314292	0.260717	-2.373460
O	2.610551	0.403089	0.525390	H	-0.827030	-0.743718	-2.292437
C	3.521033	0.800562	-0.508075	H	-2.389450	-1.481022	-2.034024
H	4.024177	1.689697	-0.132633	C	1.459734	1.391592	-0.135825
H	4.240927	0.003932	-0.703338	C	-1.754043	-0.295403	-0.375167
H	2.964857	1.018691	-1.423034	C	-3.892830	-1.256727	0.088570
<b>Structure 84H</b>				H	-4.658145	-1.101283	0.845977
O	-0.486571	-0.607761	0.697681	H	-4.351420	-1.242435	-0.902785
O	2.171731	0.985384	0.666744	H	-3.385814	-2.208127	0.267466
O	1.109968	2.918654	0.176237	H	1.973710	2.317659	-0.393997
N	0.434606	0.902138	-0.762766	H	0.760146	2.308369	1.732645
O	2.946101	-0.699185	-0.709700	H	1.675017	0.795977	1.976686
C	2.048669	-0.401641	0.294240	C	2.250625	0.156259	-0.568942
C	0.444067	-1.510358	-1.440613	O	1.771670	-0.565318	-1.428140
H	1.173284	-1.364478	-2.238498	O	3.373944	0.001128	0.059218
H	0.615603	-2.494238	-0.997001	C	4.146919	-1.183264	-0.276070
H	-0.563228	-1.467039	-1.859112	H	5.024269	-1.135839	0.361544
C	-0.988951	1.195023	-0.785680	H	3.547404	-2.067895	-0.063151
C	1.249984	1.741125	0.046772	H	4.418875	-1.144571	-1.330675
C	0.676470	-0.429780	-0.425713	H	0.446183	0.509601	-1.546852
C	4.333983	-0.673378	-0.349977	<b>Structure (2S,5'R)-86H</b>			
H	4.877998	-0.688399	-1.292245	O	-1.208722	2.231831	0.662519
H	4.572613	0.241356	0.198120	O	1.245461	-1.410057	-0.082413
H	4.596611	-1.555793	0.238573	O	3.211394	-0.232430	-0.434218
C	2.173996	-1.248225	1.542314	O	-0.745262	-1.754087	-1.114333
H	2.097569	-2.306332	1.279029	N	0.147924	0.393201	-0.864140
H	3.146646	-1.066725	2.001264	C	-1.030449	1.075119	-1.408007
H	1.403072	-0.986612	2.266331	C	1.204841	0.900015	-0.325692
C	-1.495254	0.428657	0.468336	C	1.633462	2.303439	-0.271920
H	-1.148965	2.269057	-0.698655	H	2.684748	2.344802	-0.573908
H	-1.516706	1.059700	1.357542	H	1.015263	2.958274	-0.881451
H	-1.446206	0.831402	-1.707054	H	1.568945	2.639303	0.770138
C	-2.796702	-0.333740	0.275131	C	0.139886	-1.072410	-0.716097
O	-2.793150	-1.548808	0.280346	C	2.125774	-0.163136	1.776282
O	-3.814046	0.459295	0.091128	H	2.788343	0.656458	2.062576
C	-5.102727	-0.174581	-0.118798	H	1.132629	-0.004865	2.206190
H	-5.056165	-0.797303	-1.011865	H	2.519687	-1.104530	2.163308
H	-5.802659	0.645919	-0.245225	C	-1.947133	1.440320	-0.224734
H	-5.352090	-0.776972	0.754145	C	2.036155	-0.234742	0.261749
H	-0.973098	-1.477767	0.638446	C	4.205339	-1.181762	-0.012645
<b>Structure 85H</b>				H	4.989755	-1.127686	-0.763967
O	0.243091	1.295255	-0.944126	H	4.608851	-0.905774	0.963967
O	-0.999913	-1.353704	0.250514	H	3.783069	-2.189170	0.011186
O	-2.979524	-0.160319	0.238437	H	-2.814692	1.976910	-0.622942
O	0.656983	-1.505571	1.780638	H	-0.707236	1.978137	-1.925424
N	-0.258216	0.548889	1.194841	H	-1.516421	0.392281	-2.105976
C	0.968150	1.317471	1.330856	C	-2.402876	0.159615	0.470570
C	-0.983137	0.973372	0.077466	O	-1.890057	-0.205511	1.508354
C	-1.729081	2.271266	0.126218	O	-3.331719	-0.477957	-0.204309
H	-2.544138	2.161492	0.841996	C	-3.729219	-1.763455	0.319921

H	-4.514941	-2.113695	-0.343522	H	-1.605551	-2.634578	-0.334720
H	-2.871675	-2.437183	0.302143	C	1.370552	0.790279	-0.862840
H	-4.098440	-1.643589	1.338469	C	-1.613850	-0.496768	-0.102100
H	-1.266785	1.835589	1.546850	C	-3.777350	-1.345146	0.449010
<b>Structure (2S,5'S)-86H</b>				H	-4.765730	-0.932366	0.651400
O	-1.002155	2.040492	1.124331	H	-3.865311	-2.134466	-0.304210
O	1.288418	-1.372609	-0.636405	H	-3.361951	-1.758917	1.373250
O	2.309388	-0.368213	1.186106	H	0.929223	2.847220	-0.257100
O	-0.838520	-1.493075	-1.418405	H	1.698292	1.853269	1.014630
N	0.155646	0.556731	-0.887833	C	2.213151	-0.298401	-0.641890
C	-1.047885	1.350364	-1.158336	O	2.196660	-1.422961	-1.192090
C	1.287779	0.937460	-0.401244	O	3.243881	0.003808	0.251110
C	1.742361	2.295466	-0.080851	C	4.216660	-1.010053	0.422170
C	0.113228	-0.910353	-1.017685	H	4.942590	-0.612544	1.133280
C	3.414557	-0.314615	-1.010518	H	3.774319	-1.927653	0.821420
H	3.861788	-1.309322	-0.979144	H	4.716110	-1.248044	-0.521990
H	3.173219	-0.077272	-2.048649	<b>Structure 84'_Tsinv</b>			
H	4.124462	0.417710	-0.619539	O	-0.292369	-1.230111	0.217309
C	-1.844047	1.491705	0.152899	O	1.497243	1.014112	-0.918284
C	2.153203	-0.296968	-0.169968	O	3.129362	-0.157510	0.205359
C	3.133857	-1.441048	1.673532	O	0.191103	2.723566	-0.273468
H	3.006825	-1.431596	2.753461	N	0.390799	0.810515	1.031565
H	2.793306	-2.396539	1.267796	C	-1.038019	0.670233	1.413612
H	4.181632	-1.263203	1.421555	C	0.844086	-0.543149	0.714291
H	-2.701196	2.142549	-0.050941	C	1.391099	-1.288913	1.917287
H	-0.739530	2.330696	-1.521323	H	2.221961	-0.749516	2.370781
H	-1.621281	0.828290	-1.925880	H	0.584050	-1.412604	2.643933
C	-2.343162	0.120289	0.601581	H	1.729401	-2.281158	1.606812
O	-1.834235	-0.457500	1.537281	C	0.639642	1.620266	-0.062157
O	-3.317347	-0.332065	-0.157842	C	1.853501	-1.266125	-1.557358
C	-3.777267	-1.669430	0.129816	H	2.204795	-2.240507	-1.207137
H	-4.569909	-1.861372	-0.588067	H	0.831853	-1.365284	-1.922267
H	-2.951748	-2.370080	-0.001658	H	2.495814	-0.922019	-2.370415
H	-4.154085	-1.713931	1.151896	C	-1.449092	-0.445052	0.506909
H	-0.984836	1.438796	1.887761	C	1.882874	-0.278371	-0.411698
H	0.992000	3.054555	-0.283121	C	4.219155	0.156456	-0.653559
H	1.991075	2.306278	0.986782	H	5.046680	0.437337	-0.002343
H	2.668606	2.493867	-0.631980	H	4.513043	-0.710413	-1.253751
<b>Structure 84'</b>				H	3.973113	0.997340	-1.309185
O	0.138091	0.542770	-1.541420	H	-1.066401	0.448439	2.488934
O	-1.107730	-0.621739	1.244700	H	-1.571697	1.603424	1.232208
O	-2.987669	-0.263277	-0.027970	C	-2.609780	-0.668972	-0.171506
O	0.237501	0.508960	2.635910	O	-2.872377	-1.530918	-1.058197
N	-0.334088	1.382301	0.562340	O	-3.644875	0.186009	0.274862
C	1.038962	1.834740	0.147660	C	-4.599877	0.495589	-0.722387
C	-0.938618	0.807921	-0.642010	H	-5.327753	1.163138	-0.256782
C	-1.889948	1.763172	-1.337420	H	-4.132682	1.007506	-1.574019
H	-2.723467	2.032163	-0.689650	H	-5.103991	-0.402253	-1.088978
H	-1.327917	2.659291	-1.612210	<b>Structure 84'_epi</b>			
H	-2.278358	1.299402	-2.248290	O	0.375272	-0.521911	0.883879
C	-0.342809	0.442191	1.574280	O	-2.310528	0.894919	0.564219
C	-1.234201	-1.751269	-0.859130	O	-2.728448	-0.851491	-0.874201
H	-1.668191	-1.714528	-1.862540				
H	-0.146611	-1.804829	-0.947890				

O	-1.443079	2.939429	0.230759
N	-0.373718	1.040129	-0.572431
C	1.031662	1.438999	-0.279151
C	-0.503358	-0.378461	-0.217751
C	-0.129828	-1.318061	-1.348761
H	-0.693558	-1.085221	-2.251871
H	0.940882	-1.219511	-1.542901
H	-0.338558	-2.348951	-1.050181
C	-1.365838	1.740149	0.076279
C	-2.217358	-1.324921	1.465379
H	-2.043348	-2.374621	1.214279
H	-1.527838	-1.027161	2.254319
H	-3.242848	-1.203281	1.819759
C	1.520972	0.249649	0.522309
C	-1.979378	-0.468191	0.240369
C	-4.133668	-0.941471	-0.674361
H	-4.576108	-1.019681	-1.667301
H	-4.395368	-1.832171	-0.094291
H	-4.518808	-0.046401	-0.176201
H	1.601002	1.581359	-1.202621
H	0.987461	2.397789	0.249009
C	2.717592	-0.410140	0.309659
O	3.054472	-1.576260	0.627459
O	3.662852	0.424690	-0.304351
C	4.983052	-0.083580	-0.342591
H	5.038752	-1.022050	-0.901511
H	5.585772	0.678230	-0.840241
H	5.371182	-0.258070	0.666369

**Structure MeBr**

C	0.000000	0.000000	-1.526468
H	-0.000000	1.035642	-1.854660
H	0.896892	-0.517821	-1.854660
H	-0.896892	-0.517821	-1.854660
Br	0.000000	0.000000	0.420651

**Structure 84'\_preTSMBr**

O	0.238142	-0.513021	-0.517439
O	3.369376	0.190254	0.439701
O	3.460792	-1.918396	-0.470791
O	2.830190	1.411383	2.241113
N	1.411861	-0.248223	1.458976
C	0.120073	0.505089	1.552530
C	1.340129	-1.034635	0.220551
C	1.064252	-2.502678	0.479061
H	1.866398	-2.955585	1.061441
H	0.121890	-2.575871	1.028363
H	0.965377	-3.035805	-0.469772
C	2.549311	0.531829	1.456377
C	2.603278	-0.067700	-1.814143
H	2.217074	-0.784266	-2.544074
H	1.904156	0.769533	-1.752800
H	3.581290	0.294749	-2.138243
C	-0.171186	0.692510	0.108721

C	2.721069	-0.739624	-0.461013
C	4.752263	-1.835486	-1.061404
H	5.265136	-2.760365	-0.797743
H	4.686126	-1.758987	-2.151183
H	5.312302	-0.984052	-0.662477
H	-0.593053	-0.142032	2.083401
H	0.262970	1.429313	2.111591
C	-0.309868	1.848542	-0.625481
O	-0.264621	1.999314	-1.872975
O	-0.630958	2.949302	0.183722
C	-0.779904	4.178159	-0.503149
H	-0.982649	4.927425	0.264067
H	0.129509	4.447011	-1.049247
H	-1.612639	4.144594	-1.212291
C	-2.902007	-0.269581	-0.011118
H	-2.810869	0.271583	-0.947973
H	-2.873970	0.403862	0.839255
H	-2.149423	-1.048527	0.066102
Br	-4.660585	-1.134121	-0.000386

**Structure 84'\_TSMBr**

O	-0.296432	-0.699831	0.519691
O	-3.191561	0.544611	-0.234869
O	-3.722122	-1.650939	0.194151
O	-2.490910	1.788820	-1.963939
N	-1.435311	-0.207800	-1.429789
C	-0.029801	0.283599	-1.558299
C	-1.450522	-1.063700	-0.243269
C	-1.336943	-2.539450	-0.570869
H	-2.172943	-2.872610	-1.184369
H	-0.396633	-2.697771	-1.105459
H	-1.314423	-3.120930	0.354741
C	-2.375841	0.796820	-1.280319
C	-2.634371	-0.310429	1.927651
H	-2.379002	-1.214080	2.488321
H	-1.830031	0.418750	2.046421
H	-3.567171	0.105571	2.314291
C	0.354689	0.390288	-0.117779
C	-2.784862	-0.654609	0.461191
C	-5.020182	-1.446578	0.739351
H	-5.668633	-2.178557	0.258171
H	-5.026652	-1.616108	1.820521
H	-5.385071	-0.438847	0.518261
H	0.536579	-0.475592	-2.113049
H	-0.011280	1.226739	-2.102949
C	0.384030	1.609258	0.594891
O	0.184390	1.782629	1.808051
O	0.833201	2.653248	-0.190819
C	1.016702	3.889568	0.483921
H	1.386262	4.587498	-0.267569
H	0.073642	4.254419	0.899651
H	1.744342	3.791827	1.293801
C	2.641089	-0.279253	-0.002779
H	2.787129	0.528337	-0.703969

H	2.537719	-0.021083	1.040511	C	0.353941	-1.909085	1.936927
H	2.131248	-1.167943	-0.344859	H	1.133481	-1.735278	2.683483
Br	4.671018	-1.058755	0.032451	H	-0.356148	-1.083321	1.966179
<b>Structure 87_epi</b>				H	-0.166974	-2.840045	2.169262
O	0.406531	1.093060	-0.851831	C	0.868591	1.433636	-0.499373
O	-1.358260	-1.208559	0.443179	C	0.982994	-1.987794	0.561965
O	-2.994690	0.326722	-0.060081	C	1.673854	-4.252751	0.856705
O	0.018299	-1.586110	2.182059	H	2.485199	-4.888480	0.502970
N	-0.222410	0.536090	1.273329	H	1.601833	-4.335232	1.945849
C	1.150511	1.001650	1.389929	H	0.734905	-4.574254	0.395805
C	-0.735659	1.030641	0.010669	H	1.721919	1.071073	-2.461735
C	-1.353889	2.412741	0.098389	H	-0.015702	0.708167	-2.419540
H	-2.190819	2.419901	0.794869	C	1.568781	2.611981	-0.306245
H	-0.590279	3.121731	0.428549	O	1.874134	3.444202	-1.198827
H	-1.704429	2.717871	-0.890571	O	1.895400	2.883107	1.018334
C	-0.465600	-0.828720	1.376709	C	2.443185	4.168330	1.254031
C	-1.588110	-0.556629	-1.850861	H	1.741164	4.958842	0.970343
H	-1.897890	0.250511	-2.519981	H	2.638549	4.218917	2.326517
H	-0.548880	-0.815239	-2.050121	H	3.375065	4.316444	0.701060
H	-2.216231	-1.432129	-2.025341	C	-2.156109	0.339496	0.050229
C	1.617411	1.029370	-0.098191	H	-1.959253	-0.729623	0.055266
C	-1.720940	-0.101709	-0.413851	H	-1.904241	0.787128	-0.907544
C	-4.057140	-0.585958	-0.322391	H	-1.630940	0.842117	0.855925
H	-4.922410	-0.200928	0.215859	Br	-4.063688	0.572816	0.336376
H	-4.286280	-0.626668	-1.391341	<b>Structure 84'_epi_TSMeBr</b>			
H	-3.814581	-1.586158	0.048229	O	-0.513320	0.638881	-0.548451
H	1.178631	2.008200	1.814339	O	-2.302180	-1.698209	0.114929
H	1.728600	0.327110	2.023789	O	-3.989230	-0.206309	-0.368851
C	2.321750	-0.297641	-0.397451	O	-1.265690	-2.194429	2.045489
O	3.522800	-0.443321	-0.418001	N	-1.544370	0.011121	1.365329
O	1.443660	-1.286580	-0.550081	C	-0.237340	0.541481	1.813869
C	1.984589	-2.610501	-0.660991	C	-1.802570	0.585251	0.043019
H	1.122869	-3.270150	-0.736871	C	-2.442790	1.958081	0.092739
H	2.610339	-2.683851	-1.551611	H	-3.362380	1.936021	0.676489
H	2.573209	-2.844561	0.227629	H	-1.735650	2.660101	0.542769
C	2.514921	2.207519	-0.424131	H	-2.668230	2.292141	-0.923461
H	3.421751	2.169709	0.183289	C	-1.660710	-1.361459	1.261979
H	2.801491	2.190189	-1.477781	C	-2.350070	-0.760669	-2.091631
H	1.978011	3.135559	-0.215231	H	-2.675560	0.101361	-2.680001
<b>Structure 84'_epi_preTSMeBr</b>				H	-1.277470	-0.900109	-2.220651
O	0.799347	0.444280	0.531389	H	-2.871190	-1.653669	-2.441911
O	-0.041817	-2.328571	-0.391497	C	0.363200	1.019471	0.504879
O	2.009506	-2.927715	0.461788	C	-2.654430	-0.515689	-0.629381
O	-0.676012	-1.684813	-2.447562	C	-4.946810	-1.139769	-0.856121
N	1.142456	-0.696354	-1.391943	H	-5.890620	-0.882978	-0.375821
C	0.906500	0.708041	-1.826731	H	-5.061930	-1.057788	-1.941461
C	1.540223	-0.649561	0.020403	H	-4.669910	-2.163459	-0.586511
C	3.030393	-0.452499	0.223680	H	-0.368630	1.355681	2.534049
H	3.600245	-1.212307	-0.310384	H	0.303500	-0.273429	2.309779
H	3.303278	0.541345	-0.139218	C	1.079330	2.220391	0.440519
H	3.262130	-0.512368	1.290577	O	1.713190	2.724201	1.390969
C	0.084799	-1.568319	-1.512155	O	1.166840	2.763281	-0.822571
				C	2.070730	3.852111	-0.952291

H	3.089320	3.549731	-0.693811
H	2.026440	4.153081	-1.999221
H	1.778860	4.687061	-0.310561
C	2.174860	-0.433089	0.025719
H	2.207520	0.133911	-0.892631
H	2.601380	0.012581	0.912049
H	1.362170	-1.134869	0.147199
Br	3.771020	-1.854549	-0.400731

**Structure 87**

O	0.294159	-0.480860	0.798271
O	-2.276921	1.033270	0.353591
O	-2.957571	-0.930320	-0.639439
O	-1.275111	2.847220	-0.522819
N	-0.489821	0.705270	-0.967299
C	0.937269	1.000060	-0.946249
C	-0.664681	-0.552500	-0.258339
C	-0.438101	-1.785110	-1.108039
H	-1.123341	-1.796650	-1.954339
H	0.594909	-1.801820	-1.462729
H	-0.598221	-2.676910	-0.497009
C	-1.338351	1.648990	-0.395859
C	-2.298891	-0.943020	1.712371
H	-2.224121	-2.033340	1.693351
H	-1.534291	-0.540280	2.375371
H	-3.282761	-0.656280	2.087691
C	1.383899	0.346010	0.404881
C	-2.097631	-0.401010	0.314721
C	-4.349121	-0.843540	-0.342789
H	-4.868301	-1.085160	-1.269349
H	-4.632471	-1.565550	0.428621
H	-4.619421	0.168570	-0.027889
H	1.427739	0.547050	-1.810269
H	1.103059	2.077660	-0.962959
C	2.623959	-0.517820	0.176521
O	2.671919	-1.721070	0.264601
O	3.661109	0.250231	-0.167499
C	4.889709	-0.439879	-0.443609
H	4.749329	-1.132029	-1.275349
H	5.608249	0.333881	-0.702869
H	5.214859	-0.988989	0.441231
C	1.626079	1.377470	1.502701
H	1.826729	0.874930	2.452251
H	2.471829	2.018630	1.248501
H	0.729459	1.993720	1.615311

**Structure 85'**

O	-0.375272	0.521911	-0.883879
O	2.310528	-0.894919	-0.564219
O	2.728448	0.851491	0.874201
O	1.443079	-2.939429	-0.230759
N	0.373718	-1.040129	0.572431
C	-1.031662	-1.438999	0.279151
C	0.503358	0.378461	0.217751

C	0.129828	1.318061	1.348761
H	0.693558	1.085221	2.251871
H	-0.940882	1.219511	1.542901
H	0.338558	2.348951	1.050181
C	1.365838	-1.740149	-0.076279
C	2.217358	1.324921	-1.465379
H	2.043348	2.374621	-1.214279
H	1.527838	1.027161	-2.254319
H	3.242848	1.203281	-1.819759
C	-1.520972	-0.249649	-0.522309
C	1.979378	0.468191	-0.240369
C	4.133668	0.941471	0.674361
H	4.576108	1.019681	1.667301
H	4.395368	1.832171	0.094291
H	4.518808	0.046401	0.176201
H	-1.601002	-1.581359	1.202621
H	-0.987461	-2.397789	-0.249009
C	-2.717592	0.410140	-0.309659
O	-3.054472	1.576260	-0.627459
O	-3.662852	-0.424690	0.304351
C	-4.983052	0.083580	0.342591
H	-5.038752	1.022050	0.901511
H	-5.585772	-0.678230	0.840241
H	-5.371182	0.258070	-0.666369

**Structure 88'\_TS<sub>inv</sub>**

O	0.292369	1.230111	-0.217309
O	-1.497243	-1.014112	0.918284
O	-3.129362	0.157510	-0.205359
O	-0.191103	-2.723566	0.273468
N	-0.390799	-0.810515	-1.031565
C	1.038019	-0.670233	-1.413612
C	-0.844086	0.543149	-0.714291
C	-1.391099	1.288913	-1.917287
H	-2.221961	0.749516	-2.370781
H	-0.584050	1.412604	-2.643933
H	-1.729401	2.281158	-1.606812
C	-0.639642	-1.620266	0.062157
C	-1.853501	1.266125	1.557358
H	-2.204795	2.240507	1.207137
H	-0.831853	1.365284	1.922267
H	-2.495814	0.922019	2.370415
C	1.449092	0.445052	-0.506909
C	-1.882874	0.278371	0.411698
C	-4.219155	-0.156456	0.653559
H	-5.046680	-0.437337	0.002343
H	-4.513043	0.710413	1.253751
H	-3.973113	-0.997340	1.309185
H	1.066401	-0.448439	-2.488934
H	1.571697	-1.603424	-1.232208
C	2.609780	0.668972	0.171506
O	2.872377	1.530918	1.058197
O	3.644875	-0.186009	-0.274862
C	4.599877	-0.495589	0.722387

H	5.327753	-1.163138	0.256782	C	-0.868591	-1.433636	0.499373
H	4.132682	-1.007506	1.574019	C	-0.982994	1.987794	-0.561965
H	5.103991	0.402253	1.088978	C	-1.673854	4.252751	-0.856705
<b>Structure 88'_epi</b>				H	-2.485199	4.888480	-0.502970
O	-0.138091	-0.542770	1.541420	H	-1.601833	4.335232	-1.945849
O	1.107730	0.621739	-1.244700	H	-0.734905	4.574254	-0.395805
O	2.987669	0.263277	0.027970	H	-1.721919	-1.071073	2.461735
O	-0.237501	-0.508960	-2.635910	H	0.015702	-0.708167	2.419540
N	0.334088	-1.382301	-0.562340	C	-1.568781	-2.611981	0.306245
C	-1.038962	-1.834740	-0.147660	O	-1.874134	-3.444202	1.198827
C	0.938618	-0.807921	0.642010	O	-1.895400	-2.883107	-1.018334
C	1.889948	-1.763172	1.337420	C	-2.443185	-4.168330	-1.254031
H	2.723467	-2.032163	0.689650	H	-1.741164	-4.958842	-0.970343
H	1.327917	-2.659291	1.612210	H	-2.638549	-4.218917	-2.326517
H	2.278358	-1.299402	2.248290	H	-3.375065	-4.316444	-0.701060
C	0.342809	-0.442191	-1.574280	C	2.156109	-0.339496	-0.050229
C	1.234201	1.751269	0.859130	H	1.959253	0.729623	-0.055266
H	1.668191	1.714528	1.862540	H	1.904241	-0.787128	0.907544
H	0.146611	1.804829	0.947890	H	1.630940	-0.842117	-0.855925
H	1.605551	2.634578	0.334720	Br	4.063688	-0.572816	-0.336376
C	-1.370552	-0.790279	0.862840	<b>Structure 85'_TS<sub>MeBr</sub></b>			
C	1.613850	0.496768	0.102100	O	0.513320	-0.638881	0.548451
C	3.777350	1.345146	-0.449010	O	2.302180	1.698209	-0.114929
H	4.765730	0.932366	-0.651400	O	3.989230	0.206309	0.368851
H	3.865311	2.134466	0.304210	O	1.265690	2.194429	-2.045489
H	3.361951	1.758917	-1.373250	N	1.544370	-0.011121	-1.365329
H	-0.929223	-2.847220	0.257100	C	0.237340	-0.541481	-1.813869
H	-1.698292	-1.853269	-1.014630	C	1.802570	-0.585251	-0.043019
C	-2.213151	0.298401	0.641890	C	2.442790	-1.958081	-0.092739
O	-2.196660	1.422961	1.192090	H	3.362380	-1.936021	-0.676489
O	-3.243881	-0.003808	-0.251110	H	1.735650	-2.660101	-0.542769
C	-4.216660	1.010053	-0.422170	H	2.668230	-2.292141	0.923461
H	-4.942590	0.612544	-1.133280	C	1.660710	1.361459	-1.261979
H	-3.774319	1.927653	-0.821420	C	2.350070	0.760669	2.091631
H	-4.716110	1.248044	0.521990	H	2.675560	-0.101361	2.680001
<b>Structure 85'_preTS<sub>MeBr</sub></b>				H	1.277470	0.900109	2.220651
O	-0.799347	-0.444280	-0.531389	H	2.871190	1.653669	2.441911
O	0.041817	2.328571	0.391497	C	-0.363200	-1.019471	-0.504879
O	-2.009506	2.927715	-0.461788	C	2.654430	0.515689	0.629381
O	0.676012	1.684813	2.447562	C	4.946810	1.139769	0.856121
N	-1.142456	0.696354	1.391943	H	5.890620	0.882978	0.375821
C	-0.906500	-0.708041	1.826731	H	5.061930	1.057788	1.941461
C	-1.540223	0.649561	-0.020403	H	4.669910	2.163459	0.586511
C	-3.030393	0.452499	-0.223680	H	0.368630	-1.355681	-2.534049
H	-3.600245	1.212307	0.310384	H	-0.303500	0.273429	-2.309779
H	-3.303278	-0.541345	0.139218	C	-1.079330	-2.220391	-0.440519
H	-3.262130	0.512368	-1.290577	O	-1.713190	-2.724201	-1.390969
C	-0.084799	1.568319	1.512155	O	-1.166840	-2.763281	0.822571
C	-0.353941	1.909085	-1.936927	C	-2.070730	-3.852111	0.952291
H	-1.133481	1.735278	-2.683483	H	-3.089320	-3.549731	0.693811
H	0.356148	1.083321	-1.966179	H	-2.026440	-4.153081	1.999221
H	0.166974	2.840045	-2.169262	H	-1.778860	-4.687061	0.310561
				C	-2.174860	0.433089	-0.025719

H	-2.207520	-0.133911	0.892631
H	-2.601380	-0.012581	-0.912049
H	-1.362170	1.134869	-0.147199
Br	-3.771020	1.854549	0.400731

**Structure 88**

O	-0.294159	0.480860	-0.798271
O	2.276921	-1.033270	-0.353591
O	2.957571	0.930320	0.639439
O	1.275111	-2.847220	0.522819
N	0.489821	-0.705270	0.967299
C	-0.937269	-1.000060	0.946249
C	0.664681	0.552500	0.258339
C	0.438101	1.785110	1.108039
H	1.123341	1.796650	1.954339
H	-0.594909	1.801820	1.462729
H	0.598221	2.676910	0.497009
C	1.338351	-1.648990	0.395859
C	2.298891	0.943020	-1.712371
H	2.224121	2.033340	-1.693351
H	1.534291	0.540280	-2.375371
H	3.282761	0.656280	-2.087691
C	-1.383899	-0.346010	-0.404881
C	2.097631	0.401010	-0.314721
C	4.349121	0.843540	0.342789
H	4.868301	1.085160	1.269349
H	4.632471	1.565550	-0.428621
H	4.619421	-0.168570	0.027889
H	-1.427739	-0.547050	1.810269
H	-1.103059	-2.077660	0.962959
C	-2.623959	0.517820	-0.176521
O	-2.671919	1.721070	-0.264601
O	-3.661109	-0.250231	0.167499
C	-4.889709	0.439879	0.443609
H	-4.749329	1.132029	1.275349
H	-5.608249	-0.333881	0.702869
H	-5.214859	0.988989	-0.441231
C	-1.626079	-1.377470	-1.502701
H	-1.826729	-0.874930	-2.452251
H	-2.471829	-2.018630	-1.248501
H	-0.729459	-1.993720	-1.615311

**Structure 85'\_epi\_preTS<sub>MeBr</sub>**

O	-0.238142	0.513021	0.517439
O	-3.369376	-0.190254	-0.439701
O	-3.460792	1.918396	0.470791
O	-2.830190	-1.411383	-2.241113
N	-1.411861	0.248223	-1.458976
C	-0.120073	-0.505089	-1.552530
C	-1.340129	1.034635	-0.220551
C	-1.064252	2.502678	-0.479061
H	-1.866398	2.955585	-1.061441
H	-0.121890	2.575871	-1.028363
H	-0.965377	3.035805	0.469772

C	-2.549311	-0.531829	-1.456377
C	-2.603278	0.067700	1.814143
H	-2.217074	0.784266	2.544074
H	-1.904156	-0.769533	1.752800
H	-3.581290	-0.294749	2.138243
C	0.171186	-0.692510	-0.108721
C	-2.721069	0.739624	0.461013
C	-4.752263	1.835486	1.061404
H	-5.265136	2.760365	0.797743
H	-4.686126	1.758987	2.151183
H	-5.312302	0.984052	0.662477
H	0.593053	0.142032	-2.083401
H	-0.262970	-1.429313	-2.111591
C	0.309868	-1.848542	0.625481
O	0.264621	-1.999314	1.872975
O	0.630958	-2.949302	-0.183722
C	0.779904	-4.178159	0.503149
H	0.982649	-4.927425	-0.264067
H	-0.129509	-4.447011	1.049247
H	1.612639	-4.144594	1.212291
C	2.902007	0.269581	0.011118
H	2.810869	-0.271583	0.947973
H	2.873970	-0.403862	-0.839255
H	2.149423	1.048527	-0.066102
Br	4.660585	1.134121	0.000386

**Structure 85'\_epi\_TS<sub>MeBr</sub>**

O	0.296432	0.699831	-0.519691
O	3.191561	-0.544611	0.234869
O	3.722122	1.650939	-0.194151
O	2.490910	-1.788820	1.963939
N	1.435311	0.207800	1.429789
C	0.029801	-0.283599	1.558299
C	1.450522	1.063700	0.243269
C	1.336943	2.539450	0.570869
H	2.172943	2.872610	1.184369
H	0.396633	2.697771	1.105459
H	1.314423	3.120930	-0.354741
C	2.375841	-0.796820	1.280319
C	2.634371	0.310429	-1.927651
H	2.379002	1.214080	-2.488321
H	1.830031	-0.418750	-2.046421
H	3.567171	-0.105571	-2.314291
C	-0.354689	-0.390288	0.117779
C	2.784862	0.654609	-0.461191
C	5.020182	1.446578	-0.739351
H	5.668633	2.178557	-0.258171
H	5.026652	1.616108	-1.820521
H	5.385071	0.438847	-0.518261
H	-0.536579	0.475592	2.113049
H	0.011280	-1.226739	2.102949
C	-0.384030	-1.609258	-0.594891
O	-0.184390	-1.782629	-1.808051
O	-0.833201	-2.653248	0.190819

C	-1.016702	-3.889568	-0.483921	H	2.216231	1.432129	2.025341
H	-1.386262	-4.587498	0.267569	C	-1.617411	-1.029370	0.098191
H	-0.073642	-4.254419	-0.899651	C	1.720940	0.101709	0.413851
H	-1.744342	-3.791827	-1.293801	C	4.057140	0.585958	0.322391
C	-2.641089	0.279253	0.002779	H	4.922410	0.200928	-0.215859
H	-2.787129	-0.528337	0.703969	H	4.286280	0.626668	1.391341
H	-2.537719	0.021083	-1.040511	H	3.814581	1.586158	-0.048229
H	-2.131248	1.167943	0.344859	H	-1.178631	-2.008200	-1.814339
Br	-4.671018	1.058755	-0.032451	H	-1.728600	-0.327110	-2.023789

**Structure 88\_epi**

O	-0.406531	-1.093060	0.851831	O	-3.522800	0.443321	0.418001
O	1.358260	1.208559	-0.443179	O	-1.443660	1.286580	0.550081
O	2.994690	-0.326722	0.060081	C	-1.984589	2.610501	0.660991
O	-0.018299	1.586110	-2.182059	H	-1.122869	3.270150	0.736871
N	0.222410	-0.536090	-1.273329	H	-2.610339	2.683851	1.551611
C	-1.150511	-1.001650	-1.389929	H	-2.573209	2.844561	-0.227629
C	0.735659	-1.030641	-0.010669	C	-2.514921	-2.207519	0.424131
C	1.353889	-2.412741	-0.098389	H	-3.421751	-2.169709	-0.183289
H	2.190819	-2.419901	-0.794869	H	-2.801491	-2.190189	1.477781
H	0.590279	-3.121731	-0.428549	H	-1.978011	-3.135559	0.215231
H	1.704429	-2.717871	0.890571				
C	0.465600	0.828720	-1.376709				
C	1.588110	0.556629	1.850861				
H	1.897890	-0.250511	2.519981				
H	0.548880	0.815239	2.050121				



