



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

UNIDAD ZACATENCO

DEPARTAMENTO DE QUIMICA

“Síntesis de β -aminoácidos enantioméricamente puros: β^2 -homo-*tert*-leucina, β^2 -aminoácidos 1,2,3-triazolil sustituidos y β^2 -homo-histidina, así como su aplicación como bloques de construcción de α/β -dipéptidos novedosos”.

T E S I S

Que presenta

Q.I. MARGARITA DEL ROSARIO ESCUDERO CASAO

Para obtener el grado de

DOCTORA EN CIENCIAS

En el especialidad de

CIENCIAS QUIMICAS

Director de la tesis

Dr. Eusebio Juaristi Cosío

México, D.F.

Enero, 2015

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV-IPN), con el apoyo de la beca No. 229301, otorgada por el Consejo de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

Dedicatorias

A la memoria de mi padre José Lázaro Escudero Moreno, que estoy seguro que me cuidas desde donde te encuentres.

A mi madre, María del Carmen Casao, me ha cuidado y apoyado siempre, todo lo que he logrado se lo debo a ella.

A mi hermano, Pepe por crecer y apoyarme toda la vida.

A toda mi familia, por estar siempre en las buenas y en las malas, en la salud y en la enfermedad, en especial a mi abuelita Charo, tía Nicha, tía Andrea, tía Laura, tío Demi y a mi tío Miguel que ya se nos adelantó.

A Alberto, porque desde que te conozco has hecho mi vida diferente, has sido mi amigo, mi confidente, mi apoyo y mi amor.

A todos mis amigos, en especial a Nalle, Alejandra, Copi, Bere, Chelo, Carlos Carrillo, Alejandra Miranda, que siempre han estado conmigo brindándome su apoyo y cariño.

Agradecimientos.

- ❖ Al Dr. Eusebio Juaristi, por su apoyo, confianza y dirección durante todo mi trabajo de tesis y por la oportunidad de pertenecer a su grupo de investigación.
- ❖ Al Departamento de Química del Cinvestav-IPN por permitirme desarrollar mi trabajo de tesis y al CONACyT por la beca otorgada.
- ❖ A la Dra. Alessandra Tolomelli y al Dr. Luca Gentilucci de la Universidad de Bologna, por su apoyo durante mis estancias en Italia.
- ❖ A los miembros del jurado, por el tiempo invertido en la revisión de la tesis y sus sugerencias para el mejoramiento de la misma.
- ❖ A la Q.F.B. Gloria Reyes Rangel, por sus sugerencias, apoyo y por compartir su valiosa experiencia y conocimientos.
- ❖ A la Dra. Claudia Gabriela Ávila Ortiz por su apoyo y sugerencias en el laboratorio y en las juntas de grupo.
- ❖ Al Dr. Alberto Vega Peñaloza por su apoyo y sugerencias al trabajo, pero sobre todo por su amor, apoyo y comprensión en los momentos más difíciles.
- ❖ Al I.Q. Jorge Vargas Caporali, por la obtención de espectros de RMN y cromatogramas de HPLC.
- ❖ A la Q.F.B. Elizabeth Machuca, por la obtención de cromatogramas de HPLC.
- ❖ A la Q.F.B. Teresa Cortez Picasso, por su excelente apoyo en la obtención de espectros de RMN DE 500 MHz.

-
- ❖ A la Q.F.B. María Luisa Rodríguez Pérez, por su apoyo en la obtención de espectros de RMN de 300 MHz.
 - ❖ Al M. en C. Víctor M. González Díaz, por su apoyo en la obtención de espectros de RMN de 400 MHz.
 - ❖ Al I. Q. Geiser Cuéllar por su apoyo en la obtención de los espectros de ESI-TOF.
 - ❖ A F. Marco Leyva Ramírez por su apoyo en el uso del Difractómetro de rayos X.
 - ❖ Al personal de la Biblioteca de Química: Alicia Hernández, Alejandra Rodríguez, Belén García y Gonzalo Trejo, por su apoyo en la búsqueda de artículos y su excelente servicio en la biblioteca.
 - ❖ Al Sra. Gabina Dionisio Cadena, por su apoyo en el laboratorio.
 - ❖ Al Sr. Antonio Gómez, por su apoyo en la destilación de disolventes y manejo de los equipos.
 - ❖ Al Sr. José Leonardo Romero Sánchez y Sr. Humberto Urieta González, por su apoyo en la reparación de material de vidrio.
 - ❖ A la secretaria Gloria León Maturano, por su apoyo secretarial por parte de la coordinación académica.
 - ❖ A Carlos González por su apoyo en las cuestiones informáticas.
 - ❖ A mis compañeros de laboratorio: Gloria, Gaby, Jorge, Carlos Cruz, Alberto, Arturo, Omar, Elizabeth, Rodrigo, Carlos González, Alex.

Durante la estancia doctoral se generaron hasta el momento las siguientes publicaciones:

1. **Asymmetric synthesis of β^2 -homo-*tert*-leucine via radical addition to enantiopure *N*-fumaroylhexahydrobenzooxazolidin-2-one.** Escudero-Casao, M.; Juaristi, E. *Helvetica Chimica Acta* **2012**, *95*, 1714-1722.
2. **Modulation of $\alpha_v\beta_3$ - and $\alpha_5\beta_1$ -integrin-mediated adhesion by dehydro- β -amino acids containing peptidomimetics.** Tolomelli, A.; Baiula, M.; Belvisi, L.; Viola, A.; Gentilucci, L.; Troisi, S.; Dattoli, S.; Spampinato, S.; Civera, M.; Juaristi, E.; Escudero, M. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *66*, 258-268.
3. **Stereoselective synthesis of chiral pyrrolidine derivatives of (+)- α -pinene containing a β -amino acid moiety.** Vega-Peñaloza, A.; Sánchez-Antonio, O.; Escudero-Casao, M.; Tásnadi, G.; Fülöp, F.; Juaristi, E. *Synthesis* **2013**, *45*, 2458-246.
4. **Enantiopure 1,2,3-Triazolyl- β -amino Acids via Click Cycloaddition Reaction on Racemic Alkynyl Precursors Followed by Separation of Stereoisomers.** Escudero-Casao, M.; Vega-Peñaloza, A.; Juaristi, E. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2014**, *14*, 1257-1270.
5. **An Alternative Synthesis of Chiral (*S*)-Proline Derivatives that Contain a Thiohydantoin Moiety and Their Application as Organocatalysts in the Asymmetric Michael Addition Reaction under Solvent-Free Conditions.** Vega-Peñaloza, A., Sánchez-Antonio, O., Ávila-Ortiz, C. G., Escudero-Casao, M.; Juaristi, E. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2014**, *3*, 487-496.

Presentaciones en congresos internacionales:

Escudero-Casao, M.; Juaristi, E. “Síntesis asimétrica de β^2 -homo-*tert*-Leucina”. 30° Congreso Latinoamericano de Química, del 27 al 31 de octubre del 2012. Cancún, Quintana Roo.

Estancias internacionales:

Departamento de Química “G. Ciamician”, Universidad de Boloña, Italia. Periodo comprendido de septiembre a noviembre del 2011.

Departamento de Química “G. Ciamician”, Universidad de Boloña, Italia. Periodo comprendido de septiembre a diciembre del 2013.

Índice

Resumen.	8
Abstract.	10
Abreviaturas y acrónimos.	12
Índice de compuestos.	15
1. Introducción.	19
2. Antecedentes Generales.	
2.1 β -Aminoácidos y β -péptidos. Generalidades.	28
2.2 Estructura e importancia biológica de los β -péptidos.	29
2.3 Síntesis de β -aminoácidos enantioméricamente puros.	33
2.4 Auxiliares quirales para la formación del enlace C(2)-C(3) en β^2 -aminoácidos.	36
3. Objetivos	
3.1 Objetivos generales.	39
3.2 Objetivos particulares.	39
4. Parte I: Síntesis asimétrica de β^2-homo-<i>tert</i>-leucina.	40
4.1. Importancia del grupo <i>tert</i> -butilo. Antecedentes.	40
4.2. Radicales en la formación estereoselectiva del enlace C-C.	42
4.2.1. Generación de radicales.	44
4.2.1.1. Método del hidruro de mercurio.	44
4.2.1.2. Método del hidruro de tributilestaño.	44
4.2.2. Control estereoquímico en reacciones de radicales libres.	46

4.3. Resultados y discusión. Síntesis asimétrica de β^2 -homo- <i>tert</i> -leucina vía adición radicalaria.	48
4.4. Conclusiones.	56
5. Parte II: Síntesis de peptidomiméticos enantiopuros basados en estructuras de β^2-aminoácidos 1,2,3-triazolil sustituidos.	
5.1 Cicloadición de Huisgen en química de peptidomiméticos.	57
5.2 Mecanismo para la cicloadición de Huisgen catalizada por Cu(I).	60
5.3 Bloques de construcción para la síntesis de peptidomiméticos triazol modificados.	61
5.4 Resultados y discusión. Síntesis de peptidomiméticos enantiopuros usando como bloques de construcción β^2 -aminoácidos 1,2,3-triazolil sustituidos.	64
5.5 Conclusiones.	79
6. Parte III. Síntesis enantioselectiva de β^2-aminoácidos 1,2,3-triazolil sustituidos y de la β^2-homo-histidina.	
6.1. Importancia de la síntesis enantioselectiva de β^2 -aminoácidos.	81
6.2. β^2 -homo-Histidina. Antecedentes.	81
6.3. Reacción Mannich en la generación de β^2 -aminoácidos.	83
6.4. Resultados y discusión. Síntesis enantioselectiva de β^2 -aminoácidos 1,2,3-triazolil sustituidos y de la β^2 -homo-histidina, a través de la reacción de Mannich.	85
6.5. Conclusiones.	96

7. Parte IV: Síntesis de α/β-dipéptidos y su análisis conformacional.	
7.1. α/β -dipéptidos. Antecedentes.	97
7.2. Nuevas estructuras secundarias para combinaciones sistemáticas en α/β -residuos.	98
7.3. Resultados y discusión. Síntesis de α/β -dipéptidos y su análisis conformacional por RMN.	100
7.4. Conclusiones.	110
8. Conclusiones generales.	112
9. Parte experimental.	117
10. Anexo.	159
11. Bibliografía.	166

RESUMEN

En el presente trabajo de tesis se reporta la síntesis de diversos β^2 -aminoácidos no naturales enantioméricamente puros, principalmente a través del uso de auxiliares quirales del tipo oxazolidinona y mediante resolución química, así como su aplicación como bloques de construcción de miméticos de péptidos y su análisis conformacional.

La primera parte de ésta tesis, abarca la síntesis asimétrica de ambos enantiómeros de la β^2 -homo-*tert*-leucina; usando cada uno de los enantiómeros de la *trans*-hexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-ona como auxiliares quirales. Se desarrolló una ruta sintética eficiente mediante la adición del radical *tert*-butilo a un sistema α,β -insaturado (*N*-fumaroilhexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-ona), por dos metodologías diferentes de generación de los radicales: (1) el método del hidruro de mercurio y (2) el método del hidruro de tributilestano. Ambas estrategias procedieron con buenos rendimientos y excelentes regio- y diastereoselectividades. Posteriormente, se lleva a cabo la remoción del auxiliar quiral y se continúa con un reordenamiento de *Curtius* para llegar al β -aminoácido *N*-protegido con altos excesos enantioméricos. Finalmente, la remoción de los grupos protectores conduce a la β^2 -homo-*tert*-leucina libre sin afectar la enantioselectividad del proceso.

En la segunda parte, se llevó a cabo la síntesis de un β^2 -aminoácido alquilil sustituido de forma racémica, a partir de la alquilación de un derivado aquiral de la β -alanina. También se reporta su uso como sustrato en la reacción “click” de cicloadición catalizada por cobre con varias azidas orgánicas, incluyendo algunas derivadas de α -aminoácidos, para la obtención de β^2 -aminoácidos triazolil sustituidos con excelentes rendimientos. La enantio- o diastereoseparación de estos β -aminoácidos se logró a través de la formación de sales diastereoméricas con (*R*)-(+)-feniletilamina o (*S*)-(-)-feniletilamina. La eficacia de la resolución o diastereoseparación fue excelente. La asignación de la configuración absoluta se llevó a cabo a través de la derivatización del β^2 -aminoácido alquilil sustituido y de los β^2 -

aminoácidos triazolil sustituidos con la (*S*)-naftiletilamina, seguida por el análisis de sus espectros de ^1H de RMN, así como de un estudio sistemático de modelado molecular con la búsqueda *MonteCarlo* y optimización de la geometría mediante cálculos DFT en el nivel de la teoría RB3LYP / 6-31G(*d*).

En la tercera parte de esta tesis, se presentan los resultados obtenidos en la síntesis de β^2 -aminoácidos triazolil sustituidos y de la β^2 -homohistidina, a través de la reacción *Mannich* asimétrica entre enolatos de titanio y el ion *N,N*-dibenciliminio, usando nuevamente las *trans*-hexahidrobencoxazolidin-2-onas como auxiliares quirales. Las relaciones diastereoméricas observadas van de excelentes (95:5) a moderadas (55:45), dependiendo del sustrato y de la temperatura. Una vez obtenidos los productos de la reacción de aminometilación estereoselectiva, se continuó con la remoción del auxiliar quiral con benciltiolato de litio, dando los tioésteres correspondientes. Posteriormente, mediante una hidrólisis suave con trifluoroacetato de mercurio, se obtuvieron los β -aminoácidos *N*-dibencil protegidos. Desafortunadamente, el análisis por HPLC quiral indicó la racemización de los productos. Una explicación a esto es que el uso de benciltiolato de litio sobre estos sustratos no es un método apropiado, ya que resulta ser una base muy fuerte, capaz de escindir el auxiliar quiral pero también de extraer el protón del centro quiral y provocar racemización. A pesar de los inconvenientes de nuestra metodología, la aplicación de la reacción *Mannich* estereoselectiva entre los enolatos de titanio correspondientes y el ion *N,N*-dibenciliminio, es un método efectivo para construir esqueletos de β^2 -aminoácidos.

Finalmente, en la cuarta parte, se presenta la síntesis de α/β -dipéptidos a partir de α -fenilalanina y algunos β^2 -aminoácidos 1,4-triazol sustituidos con buenos rendimientos, usando HOBt y EDC como reactivos de acoplamiento. Posteriormente, se llevó a cabo el análisis conformacional de los mismos, usando FT-IR, RMN y cálculos teóricos, los cuales revelan la existencia de anillos de puentes de hidrógeno de diferentes longitudes intramoleculares, entre los grupos amida y los grupos carbonilo de los residuos del péptido.

ABSTRACT

This thesis describes the synthesis of several enantiopure non-natural β^2 -amino acids, mainly through the use of chiral auxiliaries and chemical resolution. The application of these derivatives as building blocks for peptidomimetics and their conformational analysis is also described.

The first part of this thesis deals with the asymmetric synthesis of both enantiomers of β^2 -homo-*tert*-leucine using both enantiomers of *trans*-hexahydrobenzo-1,3-oxazolidin-2-one, as chiral auxiliaries. An efficient synthetic route was developed by addition of a *tert*-butyl radical to an α,β -unsaturated system (*N*-fumaroylhexahydrobenzo-1,3-oxazolidin-2-ones), by two different methodologies for the generation of radicals: (1) the “mercury hydride” method and (2) the “tributyltin hydride” method. Both methods resulted in good yields, as well as excellent regio- and diastereoselectivities. Subsequently, removal of the chiral auxiliary and *Curtius* rearrangement, gave the expected *N*-protected β -amino acids with high enantiomeric excess. Finally, elimination of the protecting groups afforded the desired β^2 -homo-*tert*-leucine.

In the second part of this work, the synthesis of racemic alkynyl-substituted β^2 -amino acids, via the alkylation of a derivative of β -alanine was performed. This included the use of alkynyl-substituted β^2 -amino acids as a substrate in a copper catalyzed “click” cycloaddition reaction with various organic azides including some derived from α -amino acids, to obtain substituted triazolyl β^2 -amino acids in excellent yields. The enantio- or diastereoseparation of these β^2 -amino acids was achieved through the formation of diastereomeric salts with (*R*)-(+)-phenylethylamine or (*S*)-(–)-phenylethylamine, with excellent efficiencies. The assignment of the absolute configuration of the 1,2,3-triazol-4-yl- β^2 -amino acid derivatives could be achieved by the derivatization of alkynyl-substituted β^2 -amino acids and 1,2,3-triazol-4-yl- β^2 -amino acids with (*S*)-naphthylethylamine (and chromatographic separation),

followed by ^1H NMR analysis and a systematic molecular modeling study with *MonteCarlo* search and geometry optimization using DFT calculations at the RB3LYP/6-31G(*d*) level of theory.

The third part of this thesis presents the results obtained for the synthesis of substituted triazolyl β^2 -amino acids and β^2 -homo-histidine, through the asymmetric Mannich reaction between titanium enolates and *N,N*-dibenzyliminium ion (using *trans*-hexahydrobenzo-1,3-oxazolidin-2-one as chiral auxiliary). The reaction proceeded with excellent to moderate diastereomeric ratios (from 95:5 to 55:45) depending on the substrate and the temperature. With the products of the stereoselective aminomethylation reaction as substrates, removal of the chiral auxiliary with lithium benzylthiolate provided the corresponding thioesters, which after mild hydrolysis with mercury trifluoroacetate, afforded the dibenzyl-*N*-protected β -amino acids in good yields. However, chiral HPLC analysis showed racemization of the products. One explanation for this outcome is that the use of lithium benzylthiolate on these substrates is not an appropriate method, because of the strong basicity of this compound capable not only of cleaving the chiral auxiliary but also of abstracting the proton of the chiral center, therefore causing racemization. Despite the drawbacks of our methodology, the application of the *Mannich* reaction between stereoselective titanium enolates and the corresponding *N,N*-dibenzyliminium ion, is an effective method for building the skeletons of β^2 -amino acids.

Finally, the synthesis of the α,β -dipeptides was carried out from α -phenylalanine and 1,4-triazole substituted β -amino acids (prepared in the second part of this thesis) in good yields using HOBt and EDCI as coupling reagents. Then, their conformational analysis was performed using FT-IR, NMR and theoretical calculations, which indicate the existence of intramolecular hydrogen bonds of different lengths, involving the amide and the carbonyl groups of the amino acids residues forming.

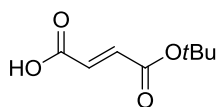
Abreviaturas y acrónimos.

AcOEt	Acetato de Etilo
Aib	α -Aminoisobutírico
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
Bn	Bencilo
Cat*	Catalizador quiral
Cbz	Benciloxicarbonilo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CuAAC	Cicloadición azida-alquino catalizada por cobre
δ	Desplazamiento químico en ppm
DIOZ	4-Isopropil-5,5-difeniloxazolidin-2-ona
DIPA	Diisopropilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
D ₂ O	Oxido de deuterio
EDC	<i>N</i> -Etil- <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Equiv.	Equivalentes
FT	Transformada de Fourier
HMBC	Correlación de enlaces múltiples heteronucleares (Heteronuclear Multiple Bond Coherence)

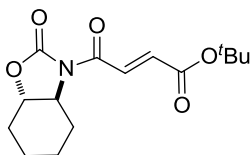
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HOMO	Orbital molecular ocupado de más alta energía
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto desempeño
IPA	Isopropanol
IR	Espectroscopía de Infrarrojo
LUMO	Orbital molecular desocupado de más baja energía
MS-TOF	Espectrometría de masas por tiempo de vuelo
<i>N</i> -MM	<i>N</i> -Metil morfolina
NOESY	Espectroscopía del efecto nuclear Overhauser (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)
p.f.	Punto de fusión
R _f	Factor de retención
rd	Relación diastereomérica
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RO, [α] _D ²⁴	Rotaciones específicas, rotación específica a 24 °C, con lámpara de sodio
ROESY	Marco rotacional del efecto nuclear Overhauser (Rotational frame Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)
RuAAC	Cicloaddición azida-alquino catalizada por Rutenio
SOMO	Orbital molecular ocupado por un solo electrón
t.a.	Temperatura ambiente

'Bu	<i>tert</i> -Butilo
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en placa fina
TMS	Trimetilsilano
TMSCl	Cloruro de trimetilsilano
Tr	Tritilo

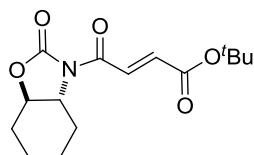
Índice de compuestos.



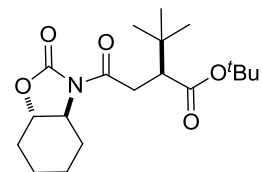
2



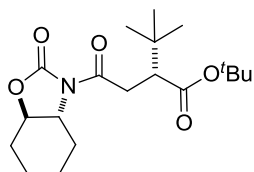
(S,S)-3



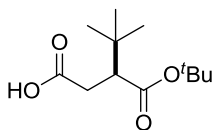
(R,R)-3



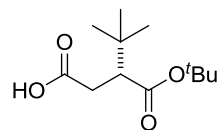
(S,S,S)-4



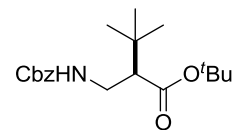
(R,R,R)-4



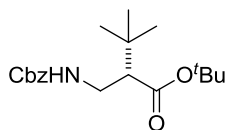
(S)-10



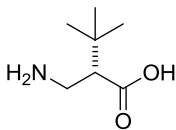
(R)-10



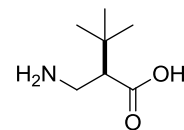
(R)-11



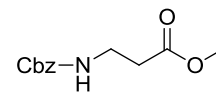
(S)-11



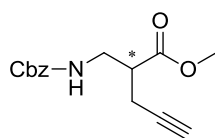
(S)-12



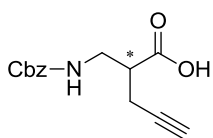
(R)-12



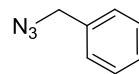
16



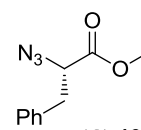
rac-(±)-17



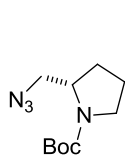
rac-(±)-18



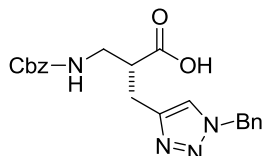
19a



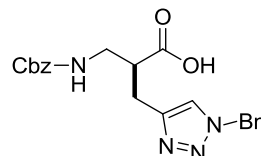
(S)-19b



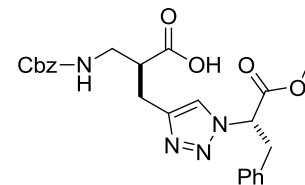
(S)-19c



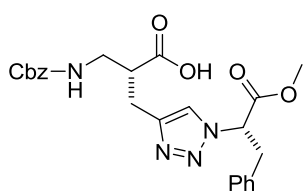
(R)-20a



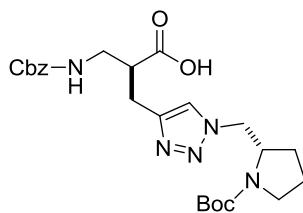
(S)-20a



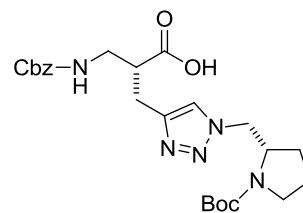
(S,S)-20b



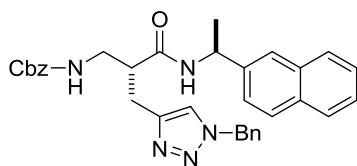
(*R,S*)-20b



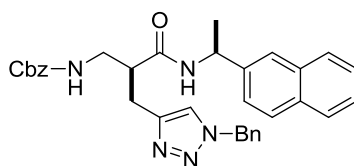
(*S,S*)-20c



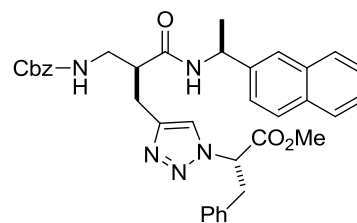
(*R,S*)-20c



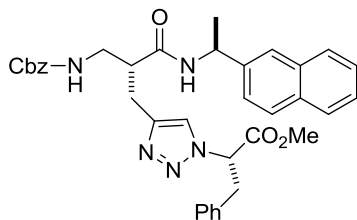
(*R,S*)-21a



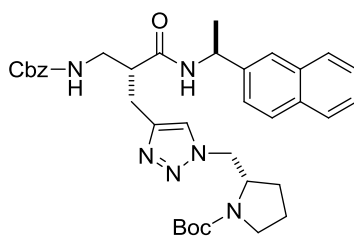
(*S,S*)-21a



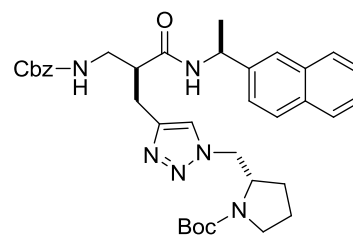
(*S,S,S*)-21b



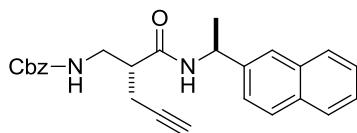
(*R,S,S*)-21b



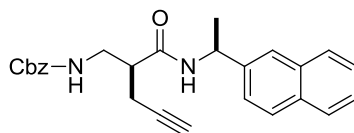
(*R,S,S*)-21c



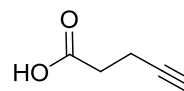
(*S,S,S*)-21c



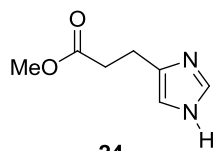
(*R,S*)-22



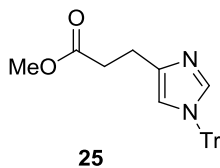
(*S,S*)-22



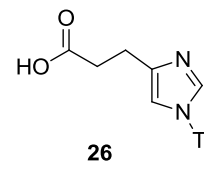
23



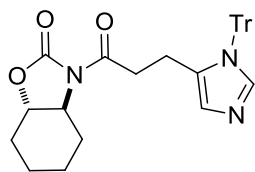
24



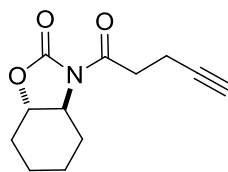
25



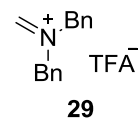
26



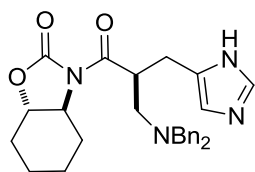
(S,S)-27



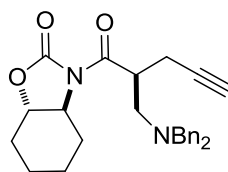
(S,S)-28



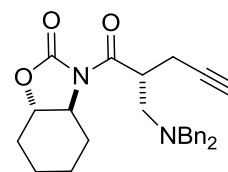
29



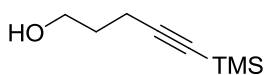
(S,S,S)-30



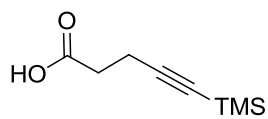
(S,S,S)-31



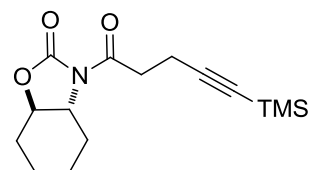
(S,S,R)-32



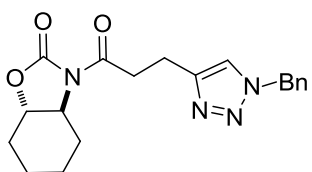
33



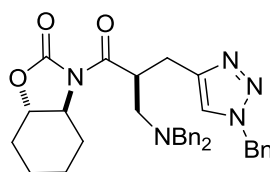
34



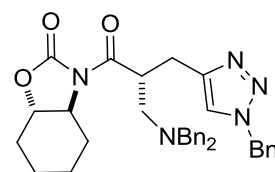
(R,R)-35



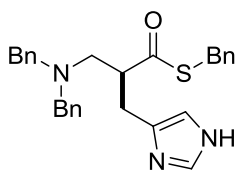
(S,S)-37



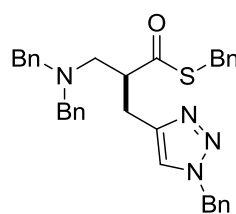
(S,S,S)-38



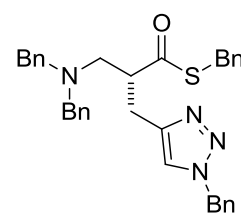
(S,S,R)-39



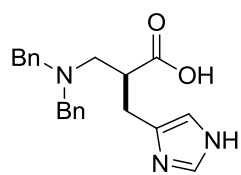
(S)-40



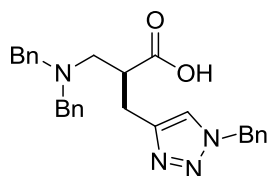
(S)-41



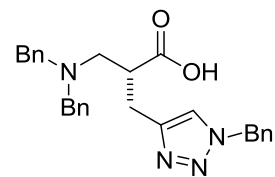
(R)-42



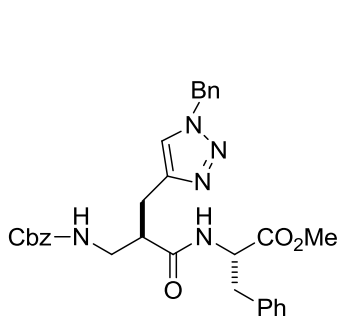
(S)-43



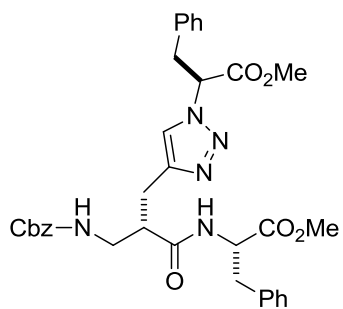
(S)-44



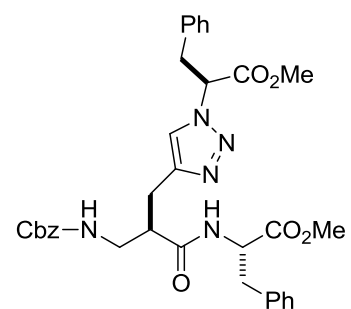
(R)-45



(R,S)-46



(S,S,S)-47



(R,S,S)-48

INTRODUCCIÓN.

La quiralidad es una propiedad de la materia que se encuentra en todos los sistemas biológicos, por ejemplo, en los bloques de construcción básicos de la vida como son los aminoácidos y carbohidratos. Se define formalmente como la propiedad geométrica de un objeto (como una molécula) de no ser superponible con su imagen en el espejo. Ambas imágenes del espejo de una molécula quiral se denominan enantiómeros, mientras que las moléculas que pueden ser superpuestas sobre sus imágenes especulares son aquirales. Por otro lado, los isómeros configuracionales que no son enantiómeros entre sí, se denominan diastereoisómeros. Una mezcla racémica es una mezcla de cantidades iguales de ambos enantiómeros de un compuesto quiral.¹

Muy a menudo, la quiralidad en moléculas surge de un átomo de carbono unido a 4 grupos diferentes, pero puede haber otras fuentes de quiralidad que incluyen átomos quirales tetravalentes, trivalentes, hipervalentes, policoordinados o debido a rotación restringida y forma helicoidal.

Ambas moléculas de un par de enantiómeros tienen la misma composición química pero diferente arreglo espacial de sus átomos; por lo tanto, tienen la misma energía, solubilidad en disolventes aquirales típicos, constantes físicas idénticas (como el punto de ebullición y de fusión), así como espectros idénticos de RMN e IR. No obstante, los enantiómeros rotan la luz polarizada en un plano en direcciones opuestas y en entornos quirales, como por ejemplo los receptores biológicos y enzimas, pueden comportarse de manera diferente. Es decir, los enantiómeros tienen propiedades idénticas a menos que se encuentren en ambientes quirales.

Debido a lo anterior, los enantiómeros tienen gran relevancia en química biológica y medicinal. La respuesta de un organismo a una molécula particular depende de la forma en el que se ajusta ésta al sitio del receptor en el organismo. Los receptores biológicos también están constituidos por bloques de construcción quirales por lo que son capaces de diferenciar compuestos enantioméricos. Debido a esto, los enantiómeros pueden tener diversas respuestas biológicas; por ejemplo: 1) que la

actividad biológica radique en uno de los enantiómeros, mientras que el otro sea inactivo; 2) que los dos enantiómeros tengan el mismo efecto; 3) que la actividad sea cualitativamente idéntica pero cuantitativamente distinta; 4) que la actividad de ambos enantiómeros sea cualitativamente diferente.^{2,3,4} En la Figura 1, se muestran pares de enantiómeros con diferentes propiedades biológicas.

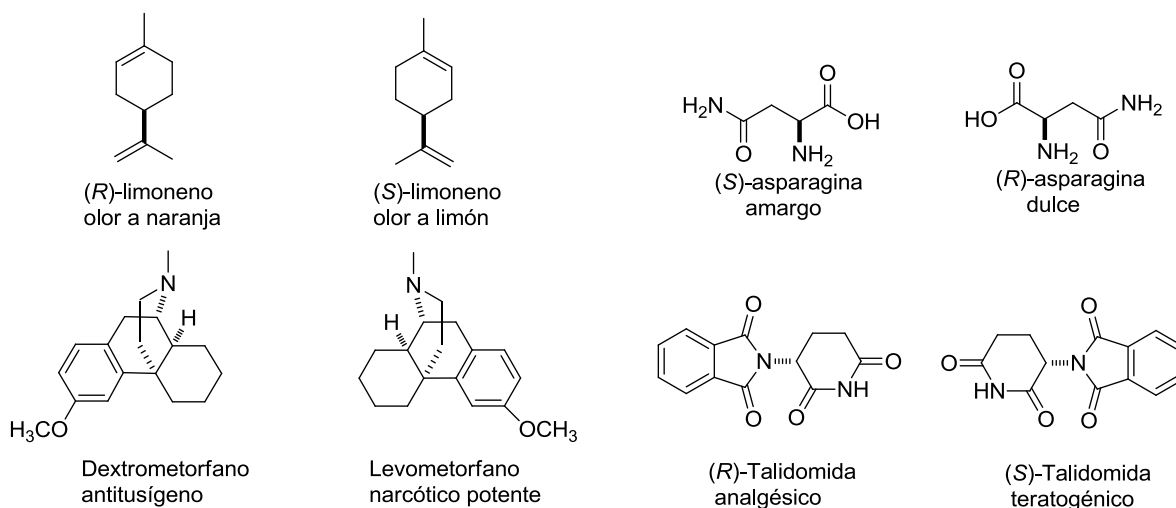


Figura 1. Pares de enantiómeros con diferentes propiedades biológicas.

La explicación a las diferentes respuestas biológicas entre los 2 enantiómeros de una molécula se ilustra en la Figura 2, utilizando una interacción hipotética entre una molécula quiral y su sitio de unión quiral. Las interacciones entre receptor y sustrato pueden ser puentes de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo, fuerzad de Van der Waals y fuerzas de polarización.⁵ En este caso, un enantiómero es biológicamente activo, mientras que el otro enantiómero no lo es. Las porciones del compuesto etiquetadas como **A**, **B**, y **C** deben interactuar con las regiones correspondientes del sitio de unión etiquetadas como **a**, **b**, y **c** para que el compuesto tenga su efecto biológico. El enantiómero activo tiene una estructura de 3 dimensiones que puede orientarse con el sitio de unión para permitir la interacción de **A** con **a**, **B** con **b**, y **C** con **c**. En contraste, el enantiómero inactivo no se puede unir de la misma manera, no importa cómo se haga girar en el espacio. Aunque el

enantiómero inactivo posee los mismos grupos **A**, **B**, **C**, y **D** que el enantiómero activo, no se encuentran todos alineados de forma simultánea con las regiones correspondientes del sitio de unión.⁵

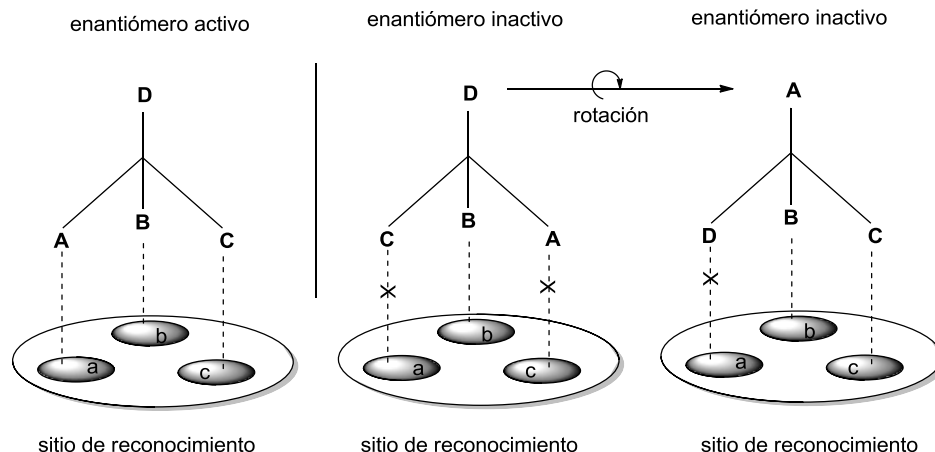


Figura 2. Representación de la interacción hipotética entre los dos enantiómeros de un compuesto quiral con el receptor.

No hay duda de que la producción de enantiómeros puros de compuestos con actividad biológica es de vital importancia. Los fármacos quirales utilizados en forma de racematos durante el periodo de 1982-2002, fueron disminuyendo con el paso de los años (Figura 3), de constituir un 43 %, a sólo representar un 34 % del total de fármacos aprobados en el mundo en el 2002.⁶

Actualmente, la mayoría de los fármacos quirales sintéticos recién comercializados son enantiómeros puros y sólo uno o dos racematos son introducidos al mercado.⁶ El empleo exclusivo del enantiómero útil puede representar una reducción en la dosis, manteniendo los efectos terapéuticos y posiblemente minimizando en los pacientes las consecuencias clínicas indeseables al reducir la toxicidad que puede producir el estereoisómero terapéuticamente inactivo.⁷

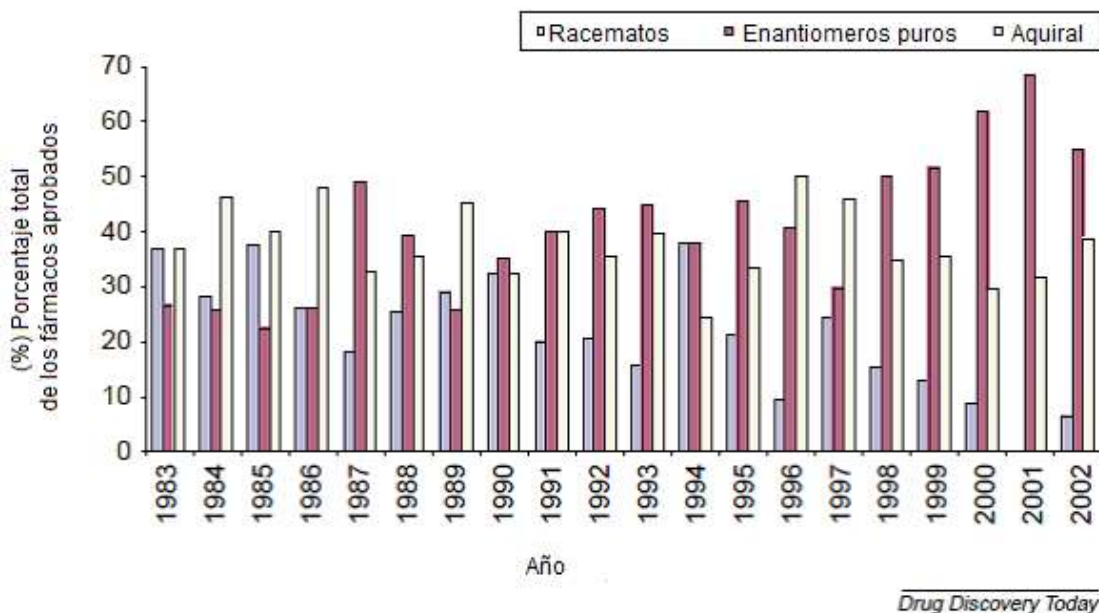


Figura 3. Distribución anual de los medicamentos aprobados en todo el mundo de acuerdo con la quiralidad en el periodo 1983-2002.⁶

Como consecuencia del incremento del interés en la producción de compuestos enantiopuros, se ha estimulado el desarrollo de estrategias para el acceso a productos ópticamente activos que se pueden clasificar en tres grupos principales (Figura 4):

- 1) Mediante un método de resolución para obtener un enantiómero puro a partir de un racemato.
- 2) A partir del enantiómero puro en un producto natural (acervo de quiralidad), que mediante transformaciones posteriores dar lugar a compuestos enantiopuros.
- 3) A través de una síntesis estereoselectiva (asimétrica).

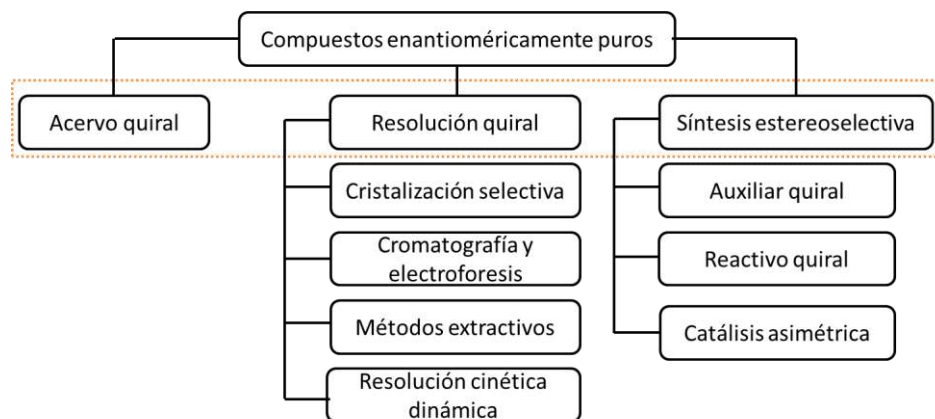


Figura 4. Rutas para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.

La separación de una mezcla racémica en los enantiómeros puros es conocida como **resolución** y tradicionalmente se considera como el mayor reto en el arte de las separaciones.⁸ Debido a que los isómeros enantioméricos presentan propiedades químicas y físicas idénticas en ambientes aquirales, los métodos de separación convencionales como la destilación no tienen éxito en la resolución de racematos. En algunos casos, la cristalización de enantiómeros permite la discriminación manual de los componentes enantioméricos de una mezcla. Otra posibilidad para resolver un racemato consiste en usar un agente de resolución quiral (formación de derivados diastereoisoméricos) o propiciando la separación enantiomérica en un ambiente quiral donde los enantiómeros pueden interactuar de forma diferente.

Se conocen diversos métodos para llevar a cabo la resolución de racematos basados en técnicas físicas, químicas y biológicas, los cuales caen dentro de la siguiente clasificación: métodos de cristalización (a través de la formación de una sal diastereomérica y su cristalización preferente), métodos de cromatografía de gases y líquidos, técnicas de electro-migración y resolución cinética.

La cristalización es un método físico de separación ampliamente usado para la resolución de pares de enantiómeros no sólo en escala de laboratorio, sino también es probable que sea la técnica de separación más predominante para resolver racematos

a escala industrial debido a que requiere de pocos procesos unitarios. Comparada con otros métodos, es a menudo simple, económica y sencilla.

Hay 3 principales técnicas de resolución de racematos a través de la cristalización, usadas principalmente en la industria químicas y farmacéutica:

- 1) **Cristalización diastereoisomérica**, donde el agente de resolución (enantiómero puro de un compuesto quiral) se une a los enantiómeros formando una mezcla diastereomérica, la cual puede ser separada fácilmente por cristalización fraccionada debido a la diferencia en solubilidad de los diastereómeros.
- 2) **Cristalización preferente** (o resolución por arrastre), se refiere al crecimiento estereoespecífico de un isómero de una disolución en 2 diferentes cristalizadores. Este proceso no requiere un agente de resolución.
- 3) **Resolución catalítica cinética**, el agente de resolución reacciona a diferentes velocidades con cada uno de los enantiómeros presentes en la mezcla racémica.

Probablemente, el mayor reto en el proceso de una **resolución a través de la formación de diastereoisómeros** es seleccionar un agente de resolución adecuado. No existe un criterio definido para seleccionar el agente de resolución más eficaz. La selección en muchos casos se lleva a cabo de forma de *ensayo y error*, realizando un barrido de potenciales agentes de resolución comercialmente disponibles (ver Figura 5).

Después de seleccionar el mejor agente de resolución, se procede a la cristalización del diastereoisómero menos soluble para ser separado del otro que subsiste remanente en disolución. Para incrementar la pureza óptica del isómero deseado, éste se somete a varias recrystalizaciones. Después de la purificación, los

diastereoisómeros separados pueden ser liberados del agente de resolución, por ejemplo, mediante una reacción ácido-base, obteniéndose los enantiómeros puros.

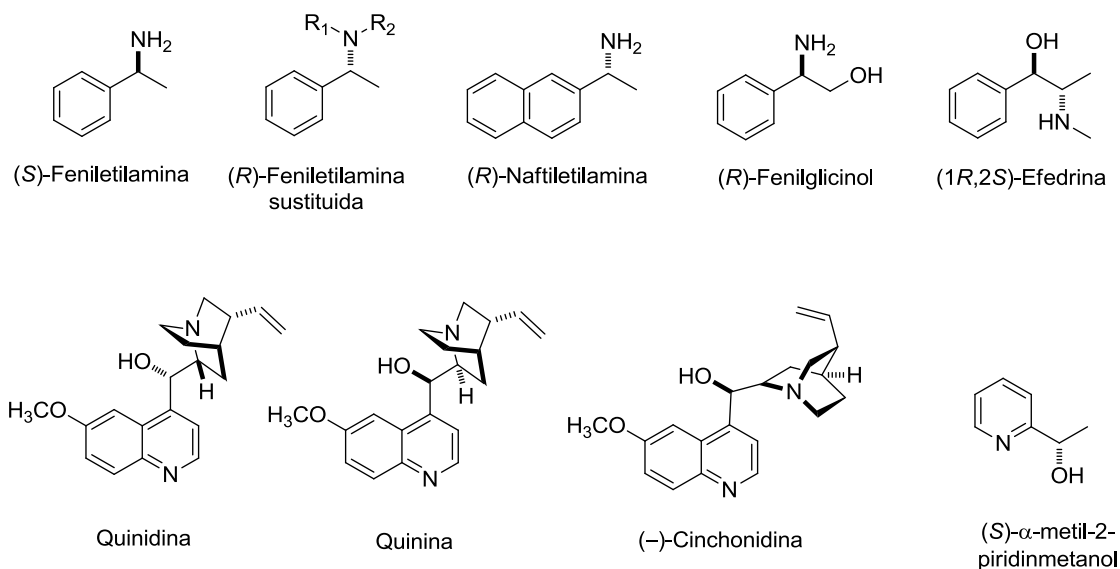


Figura 5. Agentes de resolución comercialmente disponibles.

Probablemente, el método preferido para la resolución de ácidos orgánicos o bases quirales, es la resolución vía formación de sales diastereoméricas, la cual involucra una reacción ácido-base de un racemato y el agente de resolución quiral.

La resolución clásica a través de la formación de sales diastereoméricas juega un papel importante en la industria farmacéutica y es usada frecuentemente en la producción de fármacos; por ejemplo, en la producción de la β-lactama ampicilina (cristalización con ácido D-canforsulfónico); en la obtención del antagonista de calcio diltiazem (usando (+)-feniletilamina);⁹ y en la preparación del agente anti-inflamatorio Naproxeno (vía cristalización con (-)-cinchonidina),¹⁰ entre otros (Figura 6).

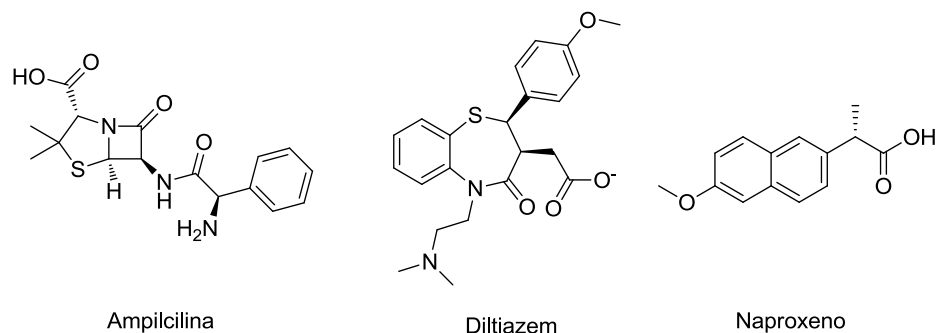


Figura 6. Fármacos enantiopuros obtenidos a través de la formación de sales diastereoméricas.

Por otro lado, la **síntesis estereoselectiva** es la ciencia concerniente con la construcción de estructuras quirales a partir de materias primas fácilmente disponibles a través del diseño racional de una serie de transformaciones sintéticas estereoselectivas. Esto incluye, la generación de uno o más centros estereogénicos, partiendo de precursores aquirales, ya sea mediante una inducción de la quiralidad a nivel de sustrato, haciendo uso de auxiliares quirales, o mediante inducción a nivel de reactivos, ó usando catalizadores quirales.¹¹

Durante las últimas décadas, la síntesis estereoselectiva ha tenido un crecimiento explosivo y un enorme número de nuevos métodos estereoselectivos han sido descubiertos y desarrollados.

Hay cuatro tipos de selectividad que pueden ser distinguidos en un proceso químico:

- 1) Quimioselectividad, se refiere a la preferencia en reactividad de un grupo funcional en la presencia de otro.
- 2) Regioselectividad, es la preferencia para efectuar una transformación química en un solo sitio sobre las demás posiciones con reactividad similar.
- 3) Diastereoselectividad, es la preferencia de un proceso químico por la formación de un diastereoisómero sobre otro.

4) Enantioselectividad, es la preferencia por la formación de uno de los posibles enantiómeros de un producto quiral durante un proceso químico.

Las estrategias para el desarrollo de síntesis estereocontroladas están divididas en 2 grupos: estrategias de control termodinámico y estrategias de control cinético. En el caso de las estrategias de control termodinámico, la reacción resultante es determinada por la energía libre relativa de los diastereómeros; por ejemplo, debido a repulsiones desestabilizantes de no enlace, efectos estereo-electrónicos, o interacciones estabilizantes no covalentes (tensión angular, interacciones torsionales o interacciones dipolo-dipolo). En el caso de estrategias de control cinético, la proporción de los productos está determinada por la diferencia en energía relacionada con los estados de transición diastereoméricos.

2. ANTECEDENTES GENERALES.

2.1. β -Aminoácidos y β -péptidos. Generalidades.

Los β -aminoácidos son homólogos de los α -aminoácidos, y de manera general se pueden clasificar como cíclicos o de cadena abierta. Los β -aminoácidos de cadena abierta se pueden subdividir dependiendo de la posición del sustituyente en el esqueleto del ácido 3-aminopropiónico. En particular, Seebach y colaboradores propusieron los términos β^2 , para la sustitución en el carbono α ; β^3 , para la sustitución en el carbono β ; y $\beta^{2,3}$, para el caso de doble sustitución (Figura 7).¹²

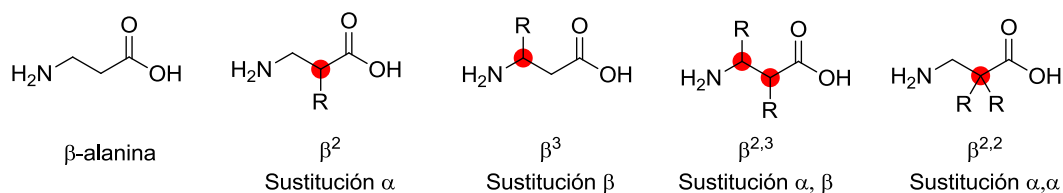


Figura 7. Clasificación de Seebach de los β -aminoácidos.

Como los β -aminoácidos no son parte del proteoma humano, son mucho menos estudiados que sus homólogos α . Sin embargo, los β -aminoácidos están presentes en diversos productos naturales y péptidos, y por sí solos pueden tener efectos biológicos interesantes.

El ejemplo más famoso de un fármaco que contiene en su esqueleto un β -aminoácido, es probablemente el anticancerígeno Paclitaxel (Taxol)^{13,14} el cual contiene una unidad de (2*R*,3*S*)-*N*-benzoil-3-fenilisoserina (ácido *N*-benzoil-3-amino-2-hidroxi-3-fenilpropiónico) como parte de su compleja estructura (marcado con rojo, en la Figura 8).

La fuente natural de este fármaco es la corteza del árbol *Taxus brevifolia*, pero las cantidades obtenidas por extracción de este terpeno son insuficientes, por lo que

en la actualidad la producción del Paclitaxel se lleva a cabo mediante semisíntesis uniendo la 10-desacetilbacalina III, disponible de fuentes naturales en mayor cantidad, y la cadena lateral que contiene el β -aminoácido.¹⁵ Por lo que el desarrollo de procedimientos sintéticos para la obtención de β -aminoácidos ha emergido como un importante campo de estudio en los últimos años.

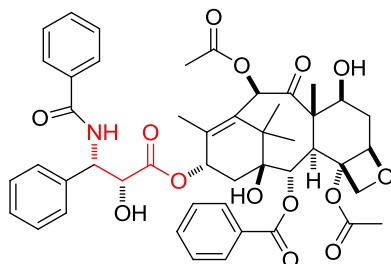


Figura 8. Taxol

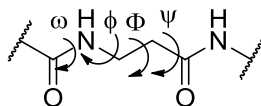
2.2. Estructura e importancia biológica de los β -péptidos.

En las últimas décadas del siglo XX, el interés de los químicos orgánicos en β -aminoácidos y los oligómeros formados a partir de estos bloques de construcción (β -péptidos) ha crecido exponencialmente.¹⁶ A pesar de que los β -péptidos presentan una mayor cantidad de conformeros (mayor grado de libertad) en comparación con el “mundo α ”, los β -péptidos son propensos a formar estructuras secundarias estables como hélices, giros β de enlace de hidrógeno de 10 átomos (análogos a los giros β_I y β_{II} de los α -péptidos) y láminas, incluso con cadenas tan cortas como cuatro residuos. Debido a la mayor variedad constitucional (β^3 , β^2 , $\beta^{2,3}$) y configuracional ((R) , (S) , *like*, *unlike*) de sus bloques, los β -péptidos tienen mayor diversidad de estructuras secundarias, lo que se traduce en un reto para su elucidación estructural, pero también representa una ventaja desde el punto de vista del campo de “peptidomiméticos” al incrementar el número de estructuras a imitar a nivel biológico.^{16,17} Los *peptidomiméticos* son sustancias que presentan sustituyentes de naturaleza y

disposición espacial análogos al del péptido natural al que imitan, lo cual les permite desplazar a éste de receptores o enzimas.

La estructura secundaria que adoptan los β -péptidos depende de la conformación de los β -aminoácidos que los constituyen, lo cuál puede ser analizado en términos de los ángulos de torsión de la cadena: ω , ϕ , θ y ψ (Tabla 1). Por ejemplo, un β -aminoácido no sustituido es altamente flexible; sin embargo, sustituyentes en las posiciones C^2 o C^3 , así como β -aminoácidos disustituidos en C_α y C_β con configuración relativa *like*, favorecen una conformación *gauche* en el enlace C_α - C_β (ángulo $\theta = 60^\circ$), lo que promueve la formación de hélices y giros. En cambio, conformaciones tipo *trans* en el enlace C^2 - C^3 promueven estructuras extendidas, lo cual se logra con β -aminoácidos disustituidos, pero con configuración relativa *unlike*.¹⁸

Tabla 1. Posibilidades estructurales de β -aminoácidos y sus potenciales estructuras secundarias como péptidos.



Residuos	Conformación preferente	Estructuras
No sustituidos, β^2 , β^3 , $\beta^{2,3}$ configuración relativa <i>like</i>	<i>gauche</i>	Hélices y giros
$\beta^{2,3}$ configuración relativa <i>unlike</i>	<i>anti</i>	Extendidas

A pesar del mayor número de posibilidades conformacionales, se han podido predecir y diseñar estructuras secundarias peptídicas a partir de β -aminoácidos, dentro de las cuáles podemos destacar: hélice 14, hélice 10/12, hélice 12, láminas paralelas y anti- paralelas, así como giros β mediante la formación de enlaces de hidrógeno de 10 átomos, entre otras (Figura 9).

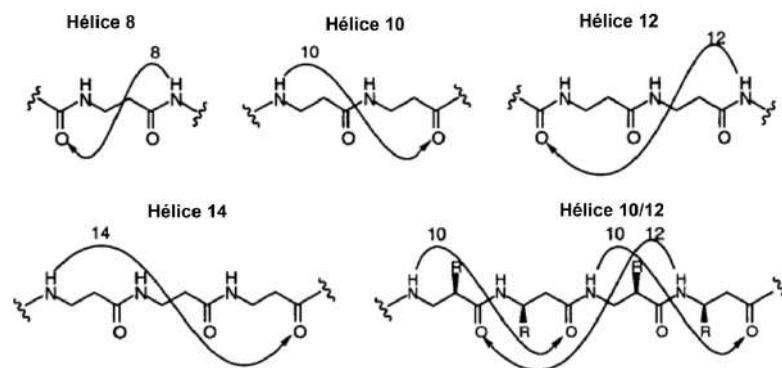


Figura 9. Nomenclatura de las hélices β -péptido basada en patrones de enlaces de hidrógeno.

Otra característica importante de los β -péptidos, desde el punto de vista biológico, es su estabilidad hacia enzimas proteolíticas en mamíferos, insectos, plantas e incluso microorganismos que junto a su capacidad de formar estructuras secundarias que pueden mimetizar superficies de proteínas e inhibir la interacción entre ellas, los hace un campo muy atractivo en química medicinal.¹⁹

Un ejemplo sobresaliente del uso de β -péptidos como imitadores de estructuras secundarias fue descrito por Seebach y colaboradores.^{18,20} En este trabajo se reporta que los compuestos diméricos formados por β^2 y β^3 aminoácidos de la misma configuración se pliegan formando un giro β estabilizado por un enlace de hidrógeno de 10 átomos y que es superponible con el correspondiente giro formado por α -aminoácidos llamado giro β_1 ; de esta manera, se puede imitar la superficie para la interacción con receptores biológicos (Figura 10). De modo que el grupo de Seebach sintetizó diversos β -di-, tri- y tetrapéptidos que forman un giro, orientando los grupos farmacóforos en la misma manera que el fármaco Sandostatina (un análogo peptídico de la hormona Somatostatina) (Figura 11a-b). El $\beta^3/\beta^2/\beta^3/\beta^3$ -tetrapéptido (Figura 11c) exhibe mayor estabilidad metabólica y una notable afinidad (100 veces mayor a la Sandostatina) por uno de los cinco receptores de la proteína G acoplada (hsst₄), cuya función es regular la hormona de crecimiento y que se encuentra relacionada con diversos tipos de cáncer.²⁰

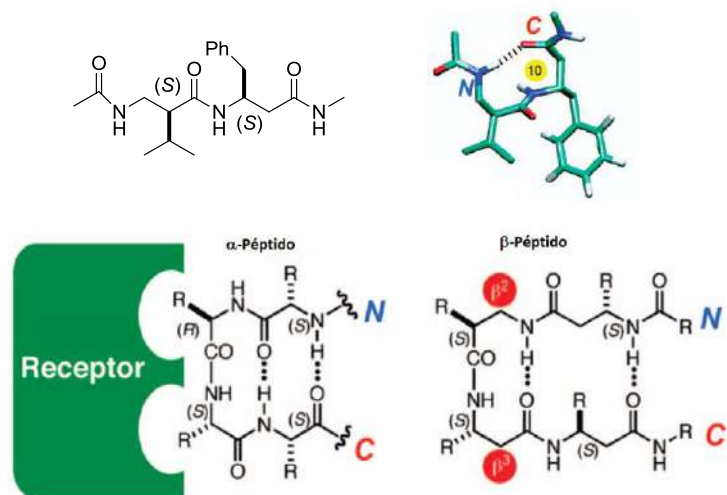


Figura 10. Giro estabilizado por un enlace de hidrógeno de 10 átomos, entre β^2 y β^3 aminoácidos.¹⁸

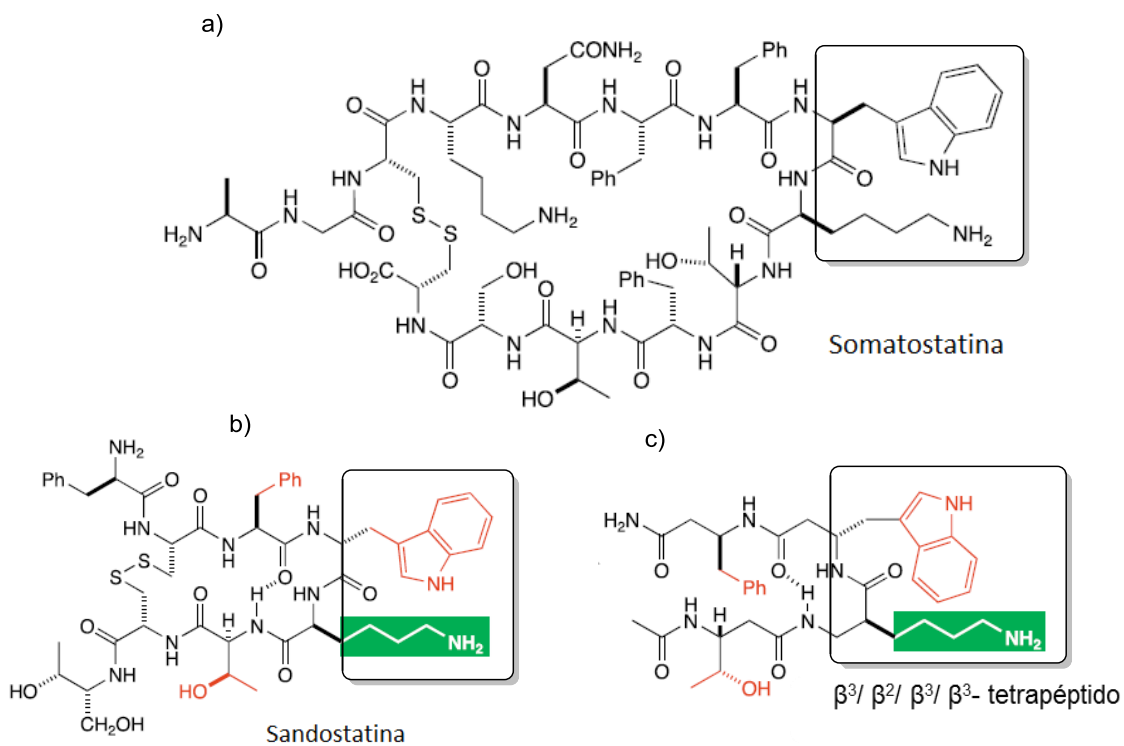
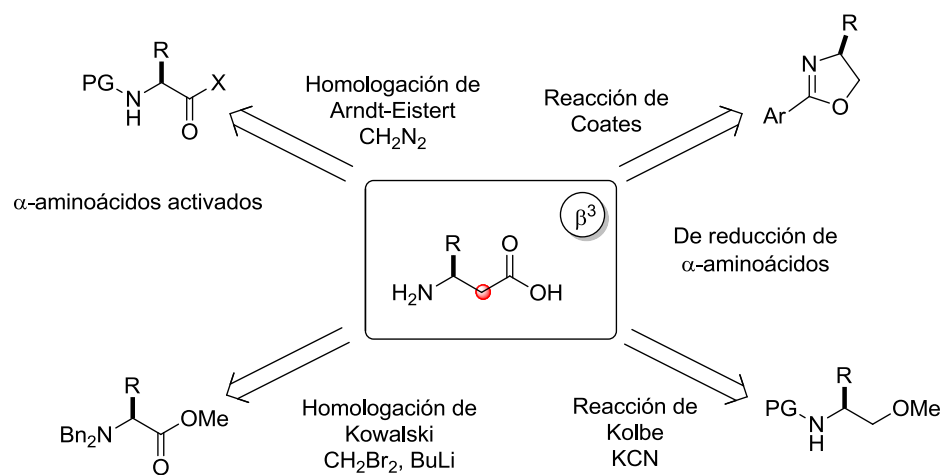


Figura 11. Somatostatina y sus miméticos α - y β -peptídicos.¹⁸

2.3. Síntesis de β -aminoácidos enantioméricamente puros.

A partir de las primeras publicaciones sobre estructuras de β -péptidos, se despertó un enorme interés en la preparación β -aminoácidos enantioméricamente puros, lo cual ha permitido hoy en día disponer de muchos métodos nuevos o incluso modificaciones a métodos antiguos.^{16,17}

De manera general, la ruta sintética más rápida para la preparación de β^3 -aminoácidos es la homologación de Arndt-Eistert²¹ a partir de α -aminoácidos (Esquema 1). A través de esta metodología, se han logrado obtener diversos β -aminoácidos incluyendo los 21 derivados homólogos de los α -aminoácidos proteinogénicos. Cabe señalar que esta metodología sólo da acceso a los derivados β^3 . Otros métodos incluyen la homologación de Kolbe²² o la homologación de Kowalski,²³ o la reacción de Coates.²⁴



Esquema 1. Estrategias para la preparación de β^3 -aminoácidos.

Por otro lado, la preparación de β^2 -aminoácidos representa un reto mayor, porque no pueden usarse los α -aminoácidos como materias de partida. En general, los métodos de síntesis de β^2 -aminoácidos, pueden ser divididos en dos: el primero abarca los métodos en los que el centro de quiralidad es creado, y el otro abarca los métodos en los que se forman los enlaces a la periferia del centro quiral (Figura 12).²⁵ La primera categoría puede dividirse en 4 variantes principales: a) la formación estereoselectiva del enlace C(2)-C(3); b) la formación del enlace C(2)-R; c) la

formación del enlace C(2)-H; y d) formación del enlace C(1)-C(2). La segunda categoría de formación de enlace incluye los enlaces N-C(3), C(3)-H, C(1)-O ó C(1)=O, y C(1')-R'. Por último, existe una tercera categoría de formación de enlace que incluye la elaboración de las cadenas laterales (RCH₂R') y la interconversión de grupos funcionales y/o reacciones de protección o manipulación de grupos en la cadena lateral en nitrógeno o en C(1). Estos procesos son importantes si se tiene en cuenta la necesidad de establecer una protección ortogonal del grupo amino, de los grupos funcionales de la cadena lateral, así como del ácido carboxílico en los β²-aminoácidos, con el fin de ser usados como bloques de construcción en síntesis de péptidos.

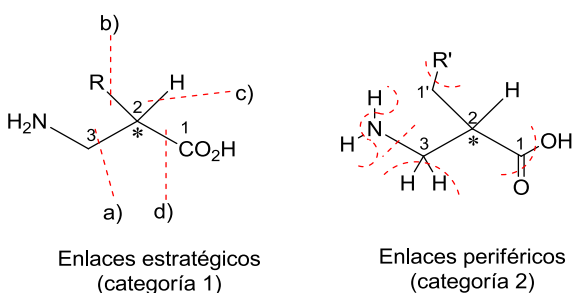


Figura 12. Clasificación de los métodos de síntesis de β²-aminoácidos. a) Formación del enlace C(2)-C(3). b) Formación del enlace C(2)-R. c) Formación del enlace C(2)-H. d) Formación del enlace C(2)-C(1).

En las Figuras 13 y 14 se muestran algunas estrategias sintéticas que pueden seguirse para la formación de los enlaces presentes en los β²-aminoácidos. Por ejemplo, para la formación estereoselectiva del enlace marcado en rojo en la Figura 13(a), se puede partir de un ácido carboxílico sin grupo amino, que lleve la cadena lateral apropiada o un grupo precursor de los mismos. Para el caso del enlace marcado en rojo en la Figura 13(b), el precursor del grupo R de la cadena lateral puede insertarse como un electrófilo (R-X) o bien como un reactivo nucleofílico (R-metal).

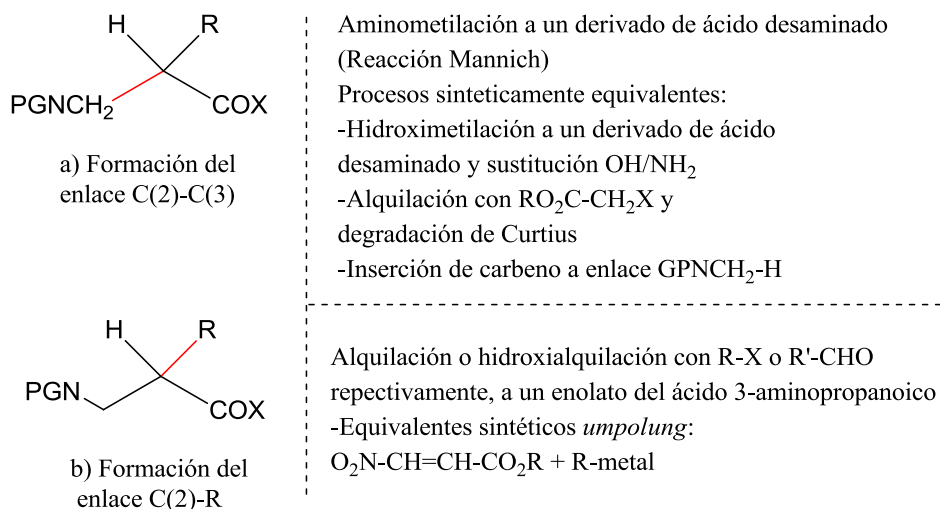


Figura 13. Tácticas sintéticas en la preparación de β²-aminoácidos.

Para la formación del enlace resaltado en rojo en la Figura 14(c) los sustratos deben contener todo el esqueleto del β²-aminoácido, incluyendo los patrones de funcionalidad adecuada y configuración uniforme *E* o *Z* del enolato correspondiente o enlaces dobles acrilato. El enlace señalado en la Figura 14(d), puede formarse mediante la adición de un nucleófilo que eventualmente es transformado en ácido carboxílico.

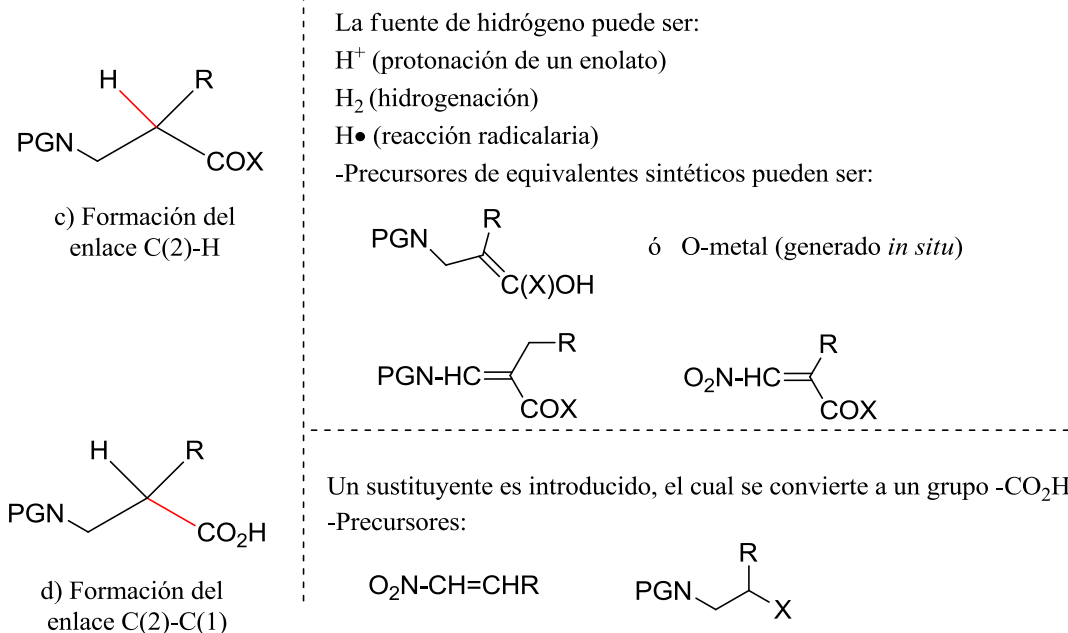


Figura 14. Tácticas sintéticas en la preparación de β²-aminoácidos.

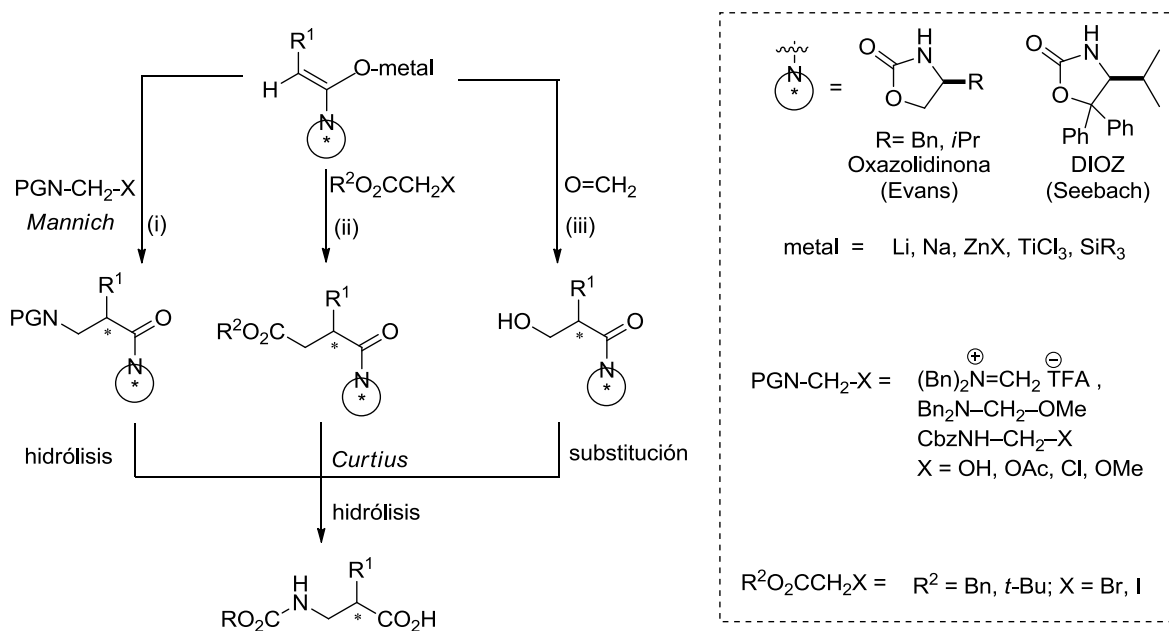
Los β^2 -aminoácidos en los que el grupo R es un residuo de hidrocarburo son más fáciles de preparar. Por otro lado, el caso de los β^2 -aminoácidos con cadenas funcionalizadas, tienen que ser protegidas, debido a la posibilidad de interacciones con los grupos vecinos, competencia de reactividades o incluso en algunos casos llevarse a cabo β -eliminaciones.²⁰

2.4 Auxiliares quirales para la formación del enlace C(2)-C(3) en β^2 -aminoácidos.

En la preparación enantioselectiva general de β^2 -aminoácidos con formación estereoselectiva del enlace C(2)-C(3), la inducción asimétrica se puede llevar a cabo a partir de un centro con quiralidad definida en el grupo R (del mismo aminoácido), un sustituyente quiral removible en el nitrógeno, o un fragmento auxiliar quiral en el grupo carboxilo.

El primer tipo de inducción es de menor importancia ya que entre los aminoácidos proteínogénicos, sólo isoleucina y treonina tienen un estereocentro en la cadena lateral. Los grupos amino con sustituyentes quirales se emplean directamente (organocatálisis) o indirectamente mediante la formación de un enlace C-N entre un ión amiduro y un carbono α de un éster. Un ejemplo se da en acrilatos que se pueden preparar por condensación aldólica entre un éster y formaldehído o por una metilación de un α -cetoéster. El método más utilizado para la formación estereoselectiva del enlace C(2)-C(3) en β^2 -aminoácidos, consiste en el uso de un auxiliar quiral que está unido al carbono carbonílico del ácido carboxílico, donde la aminometilación se puede conseguir de tres maneras (Esquema 2): (i) una reacción *Mannich* de aminometilación con un compuesto electrofílico ($X-CH_2-NGP$);^{26,27} (ii) la alcoxycarbonilmetilación ($X-CH_2-CO_2R$)^{28,29} con el consiguiente reordenamiento de *Curtius*; y (iii) la hidroximetilación (CH_2O)³⁰ seguida por la sustitución del grupo OH por un grupo NH_2 .

Los auxiliares quirales del tipo oxazolidinona de Evans³¹ y DIOZ (oxazolidinona modificada de Evans)³² son los más usados en la síntesis de estos β^2 -aminoácidos. Dado que los auxiliares quirales están disponibles en ambas formas enantioméricas, ambos enantiómeros de los β^2 -aminoácidos son accesibles por estos métodos.



Esquema 2. Preparación enantioselectiva de β -aminoácidos.

Juaristi y colaboradores reportaron la síntesis de ambos enantiómeros de las *trans*-hexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-onas (*R,R*)-**1** y (*S,S*)-**1**,³³ las cuáles han sido utilizadas exitosamente como auxiliares quirales en la preparación de ambos enantiómeros de diversos β^2 -aminoácidos,³⁴ como la β^2 -homo-valina y β^2 -homo-leucina,³⁵ β^2 -homo-lisina, β^2 -homo-fenilalanina,³⁶ entre otros, a través de la formación del enlace C(2)-C(3) por adición de bromoacetato de bencilo seguido de un reordenamiento de Curtius (Esquema 3).

3. OBJETIVOS.

3.1 Objetivos generales

Diseñar y sintetizar β -aminoácidos enantiopuros con posible actividad biológica. Sintetizar α/β -péptidos partiendo de β -aminoácidos enantiopuros sintetizados previamente y analizar su conformación.

3.2 Objetivos particulares.

Parte 1. Diseñar y sintetizar los enantiómeros de la β^2 -homo-*tert*-leucina, utilizando como auxiliares quirales ambos enantiómeros de la *trans*-hexahidrobenczo-1,3-oxazolidin-2-ona.

Parte 2. Diseñar y sintetizar β^2 -aminoácidos 1,2,3-triazolil sustituidos enantiopuros a través de la aplicación de la reacción “click” catalizada por cobre sobre β^2 -aminoácidos alquil sustituidos racémicos y diversas azidas orgánicas, seguida de resolución química mediante la formación de las sales diastereoméricas con (*S*)-FEA y (*R*)-FEA. Determinar la configuración absoluta de los triazolil- β^2 -aminoácidos enantiopuros sintetizados mediante RMN y cálculos computacionales.

Parte 3. Sintetizar triazolil- β^2 -aminoácidos y β^2 -homo-histidina enantiopuros, a través de una síntesis *Mannich* estereoselectiva utilizando como auxiliar quiral la *trans*-hexahidrobenczo-1,3-oxazolidin-2-ona.

Parte 4. Sintetizar α/β -péptidos a partir de α -fenilalanina y β^2 -aminoácidos triazolil sustituidos enantiopuros y su análisis conformacional por IR, RMN y modelado molecular.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Parte I. Síntesis asimétrica de β^2 -homo-*tert*-leucina

4.1 Importancia del grupo *tert*-butilo. Antecedentes.

A pesar de su estructura hidrocarbonada, el grupo *tert*-butilo ha atraído la atención de los químicos orgánicos debido a sus propiedades únicas. Este fragmento exhibe un patrón de reactividad que enriquece la caja de herramientas de la química en muchas maneras. Desde los aspectos simples, tales como el impedimento estérico o estabilidad asociada de su forma carbocationica hasta conceptos más complejos, que incluyen la catálisis asimétrica o la inducción de cambios conformacionales en macromoléculas.³⁷ Algunos compuestos que contienen en su estructura el grupo *tert*-butilo han destacado en el campo de la catálisis donde promueven de manera importante las regio- y estereoselectividades de las reacciones orgánicas.

La *tert*-leucina es un α -aminoácido que contiene el grupo *tert*-butilo como sustituyente. A pesar de no ser proteinogénico, ha podido encontrarse en la naturaleza y aislarse en ambas formas enantioméricas como componente de diversos productos naturales.³⁸ Sin embargo, este α -aminoácido no se encuentra fácilmente en el acervo de quiralidad, por lo que tiene que ser obtenido a través de la resolución de una mezcla racémica o por síntesis asimétrica. Algunas rutas para obtener los enantiómeros puros de *L-tert*-leucina se resumen en una revisión llevada a cabo por Bommarius.³⁹

Jacobsen y colaboradores han preparado organocatalizadores del tipo bases de Schiff que incorporan la *tert*-leucina en su estructura (Figura 15, marcado en rojo), los cuales son eficientes para la reacción asimétrica de Strecker, proporcionando el correspondiente producto con buenos rendimientos y hasta un 97% de *ee*.⁴⁰

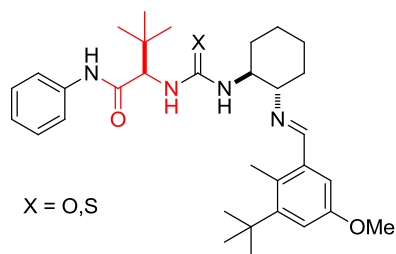


Figura 15. Estructura de Bases de Schiff que incorporan *tert*-leucina.

Entre los aminoácidos no proteínogénicos, la *tert*-leucina es sin duda uno de los más atractivos en la síntesis de péptidos bioactivos estables. La sustitución de valina, leucina y/o isoleucina por *tert*-leucina aumenta la estabilidad de los péptidos frente a la degradación química y/o hidrólisis enzimática, no sólo por la protección del carbonilo debido al impedimento estérico, sino también porque modifica drásticamente las estructuras secundarias.⁴¹

Algunos compuestos que contienen la subunidad *tert*-leucina han sido estudiados como inhibidores de la Proteasa NS3 del virus de hepatitis C o como posibles antibióticos (Figura 16). Cabe destacar el caso del Atazanavir,⁴² que ha sido utilizado como inhibidor de la proteasa del VIH.

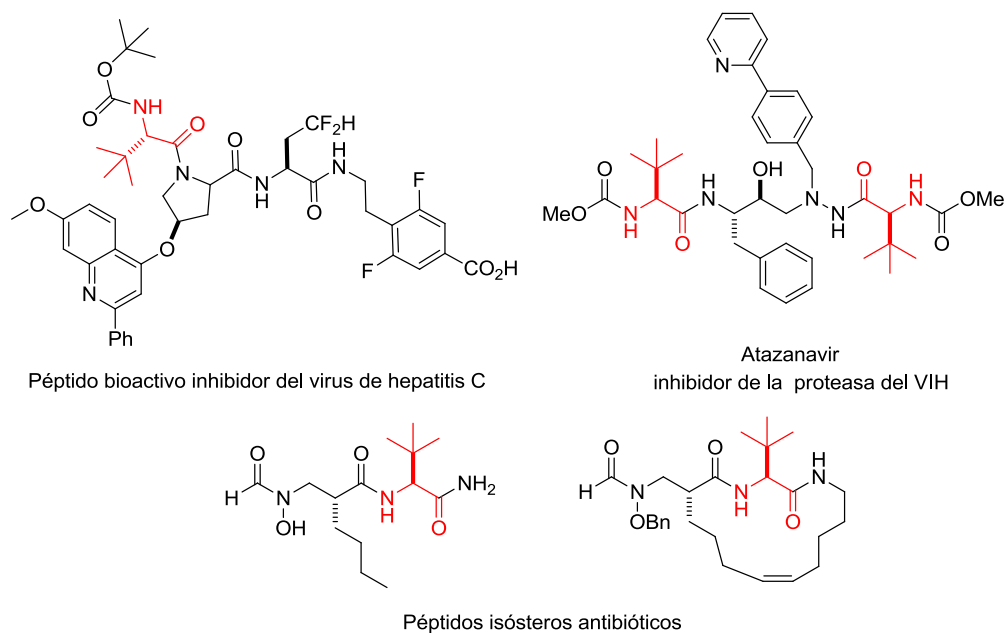
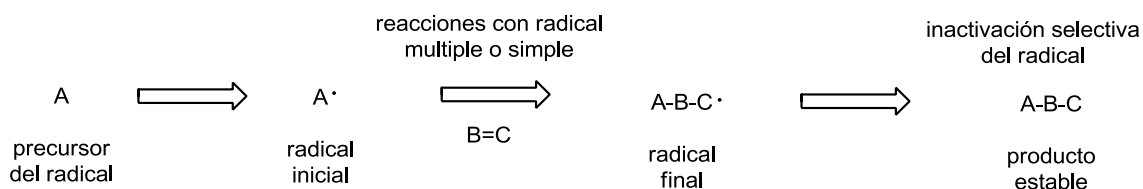


Figura 16. Ejemplo de compuestos activos que contienen la subunidad *tert*-leucina.

4.2 Radicales en la formación del enlace C-C.

La formación de enlaces carbono-carbono es un proceso fundamental en la construcción de una estructura molecular. Las estrategias que involucran reacciones con radicales libres han llegado a ser muy útiles en síntesis orgánica, debido a que los radicales pueden ser usados en transformaciones que difícilmente pueden llevarse a cabo por otros métodos. Las ventajas de los procesos radicalarios en la síntesis química incluyen: la alta tolerancia a grupos funcionales, las condiciones de reacción suaves y los altos niveles de regio- y estereoselectividad.

La reacción de adición mediada por radicales libres comprende 3 pasos principales: (1) la generación selectiva del radical, (2) la adición radicalaria, y (3) la conversión del nuevo radical en un producto final (Esquema 4). Las reacciones pueden ser llevadas en procesos en cadena o no, en donde el radical final es “desactivado” por reducción u oxidación.⁴³

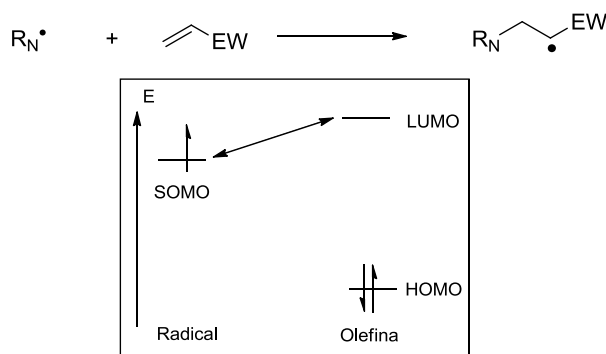


Esquema 4. Representación general de los procesos con radicales.

En los años 80's Stork⁴⁴ y Curran,⁴⁵ contribuyeron a una expansión rápida de las aplicaciones sintéticas de procesos con radicales, precedido por el trabajo de Barton⁴⁶ y Giese,⁴⁷ quienes habían iniciado una nueva era para la química de radicales mediante la introducción de nuevos métodos sintéticos. Estudios subsecuentes acerca de la estereoselectividad en reacciones con radicales fueron desarrollados entre otros por Curran y Giese,⁴⁸ y hacia finales del siglo pasado Sibi logró avances significativos en reacciones enantioselectivas con radicales libres.⁶²⁻⁶⁴

En las reacciones polares participan especies nucleofílicas cargadas negativamente y especies electrofílicas electrodeficientes. Por el contrario, los radicales libres son especies neutras. Sin embargo, pueden también dividirse en dos tipos: radicales nucleofílicos ($R\cdot_N$, el nivel de energía SOMO es alto, como en $c\text{-C}_6\text{H}_{12}\cdot$ y $t\text{-Bu}\cdot$) y los radicales electrofílicos ($R\cdot_E$, nivel de energía SOMO es bajo, como en $\text{EtO}_2\text{CCH}_2\cdot$). La reactividad de estos radicales con olefinas depende del carácter electrónico y de la densidad electrónica de estas últimas en las reacciones de adición. Por lo tanto, dependiendo de la densidad de electrones de los radicales, las olefinas deben ser seleccionadas ya sean ricas en electrones (ED: con grupos donador de electrones) o deficientes en electrones (EW: con grupos electroaceptores), para aumentar la interacción orbital SOMO-HOMO o la interacción orbital SOMO-LUMO. Los rendimientos pueden incrementarse cuando dichas brechas energéticas entre los orbitales se reducen (Figura 17).⁴⁹

a) Interacción de los orbitales SOMO-LUMO con olefinas electrodeficientes (Modo A)



b) Interacción de los orbitales SOMO-HOMO con olefinas ricas en electrones (Modo B)

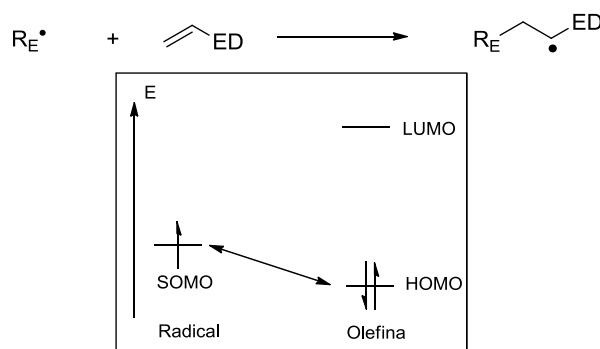


Figura 17. Interacciones entre los orbitales moleculares de los radicales y las olefinas.

La reacción donde radicales $R\cdot_N$ reaccionan con olefinas ricas en electrones, o $R\cdot_E$ con olefinas deficientes en electrones, no proceden de manera eficiente.⁴⁹

4.2.1. Generación de radicales.

Las reacciones de adición del modo A (Figura 17a) son comunes, y la mayoría de las reacciones de adición se clasifican en este grupo. Estos métodos, siguen un procedimiento experimental típico en el que se trata haluros de alquilo (RBr, RI) y olefinas deficientes en electrones con Bu_3SnH o $(TMS)_3SiH$ para generar las especies radicalarias y posteriormente reducir el aducto radical. El más común de los iniciadores de radicales libres, es el AIBN (2,2'-azo-bis-isobutirilnitrilo), el Et_3B es otra opción. A continuación se detallan los métodos de generación de radicales más importantes.

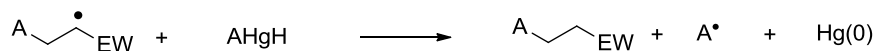
4.2.1.1 Método del hidruro de mercurio.

Las reacciones de adición reductora llevadas a cabo por el método del hidruro de mercurio también son llamadas reacciones de Giese^{50,51} por sus valiosas aportaciones en ésta área. Aunque el método basado en hidruro de mercurio ha sido superado en popularidad por el método más reciente del hidruro de tributilestano, conserva muchas características interesantes, incluyendo la facilidad de síntesis de precursores, la facilidad de llevar a cabo las reacciones a temperaturas bajas (0→25 °C), fácil aislamiento y purificación.

Las reacciones relacionadas con la generación *in situ* del hidruro de mercurio, se han usado para investigar temas de estereoselectividad,⁵² especialmente en adiciones de un radical nucleofílico a un alqueno pobre en electrones (Esquema 5).



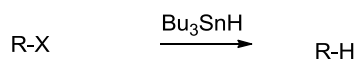
Mecanismo:



Esquema 5. Mecanismo de adición radicalaria a través del método del hidruro de mercurio.

4.2.1.2 Método del hidruro de tributilestaño.

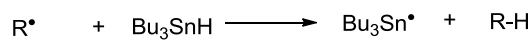
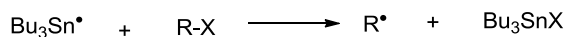
El hidruro de tributilestaño es posiblemente el reactivo más utilizado para llevar a cabo reacciones de radicales libres. La reducción simple de un haluro orgánico por hidruro de estaño implica una reacción en cadena controlada (Esquema 6).



Iniciación



Propagación



Esquema 6. Mecanismo de adición radicalaria a través del método del hidruro de tributilestaño.

Un radical específico $R\cdot$ se genera a partir de un sustrato orgánico RX por sustracción de un átomo o un grupo de átomos. El radical $R\cdot$ reacciona entonces con hidruro de tributilestaño para generar el producto reducido RH y para regenerar $Bu_3Sn\cdot$. La reacción global es dirigida por el intercambio de un enlace RX por un fuerte enlace RH , así como el intercambio de un enlace de $Sn-H$ por un enlace relativamente fuerte $Sn-X$.⁵³

El método del hidruro de tributilestaño tiene varias virtudes comparadas con otros métodos de radicales libres; condiciones suaves y selectivo, por lo que grupos carbonilos y alcoholes no necesitan ser protegidos. La simplicidad de su uso en el laboratorio y la comprensión mecanística del método del hidruro de estaño también hacen que sea accesible y fácil de usar. Sin embargo, la reactividad del tributilhidruro de estaño es tal que cuando un radical $R\cdot$ se genera a partir de un precursor de radicales en presencia de una baja concentración de hidruro de tributilestaño, se tiene una larga vida útil dentro de la cual reacciona pasando otra especie también radicalaria ($R\cdot \rightarrow R'\cdot$), antes de ser atrapado ($R\cdot \rightarrow R-H$). El tiempo de vida de un radical se puede variar en una amplia gama simplemente cambiando la concentración de hidruro de tributilestaño.

Una limitación de este método es la naturaleza reductora del hidruro de tributilestaño. Así mismo, la remoción completa de los subproductos que contienen estaño del producto deseado es con frecuencia un problema.

4.2.2. Control estereoquímico en reacciones de radicales libres.

Los radicales libres orgánicos han sido considerados como especies reactivas poco adecuadas para reacciones selectivas debido a su alta reactividad. En los últimos 40 años se ha hecho evidente que los radicales pueden reaccionar de una manera quimio, regio y estereoselectiva. Además, se han conseguido transformaciones estereoselectivas usando radicales libres. Durante este tiempo, se ha desarrollado una

variedad de métodos sintéticos útiles para las reacciones de formación de enlaces C-C basadas en radicales libres.

Las primeras transformaciones estereoselectivas con radicales libres se basaron en estrategias exitosas utilizadas para otros tipos de reacción, por ejemplo, el uso de auxiliares quirales utilizados en alquilaciones vía enolato.

Un ejemplo relevante es el uso de un complejo derivado del triácido de Kemp^{52,54} (Figura 18b) como auxiliar quiral en reacciones con radicales, representa el primer ejemplo de un auxiliar quiral que controla regioselectivamente la adiciones de radicales a alquenos. El caso de las sultamas (Figura 18a) desarrolladas por Yamakawa y colaboradores mostraron ser auxiliares eficientes en el control de la adición de radicales sobre unas de las caras de oximas, a través de un control de tipo dipolo-dipolo.⁵⁵

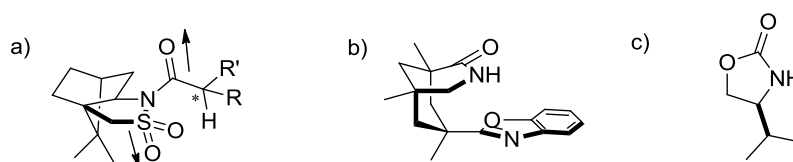
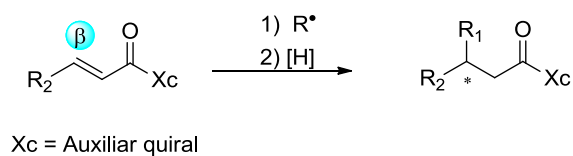


Figura 18. Auxiliares quirales eficientes en el control estereoselectivo en reacciones con radicales.

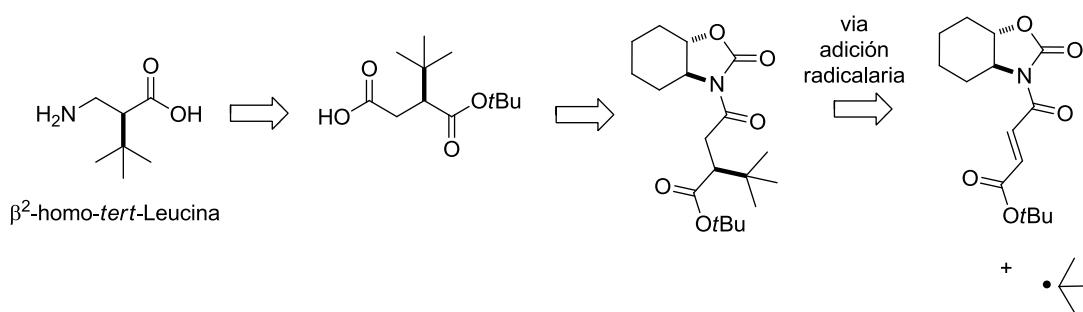
Los auxiliares quirales del tipo 1,3-oxazolidin-2-ona (Figura 18c) han mostrado ser eficientes en el control de la estereoselectividad de las adiciones de radicales a sistemas α,β -insaturados.^{56,57} Sin embargo, este tipo de adición se considera todo un reto, debido a la lejanía del centro quiral del auxiliar con respecto al sitio de adición del radical (Esquema 7).



Esquema 7. Adición estereoselectiva de radicales al carbono β de un sistema α,β -insaturado.

4.3 Síntesis asimétrica de β^2 -homo-*tert*-leucina vía adición radicalaria. Resultados y discusión.

En esta parte del trabajo se dan a conocer las rutas sintéticas empleadas para la preparación asimétrica de ambos enantiómeros de la β^2 -homo-*tert*-leucina inspirados por el enorme interés biológico y químico de la *tert*-leucina y los β -aminoácidos. La síntesis de estos β^2 -aminoácidos no había sido descrita previamente, posiblemente como consecuencia del reto sintético importante que representa la presencia del voluminoso grupo *tert*-butilo. Por lo anterior, consideramos como una opción el uso de la adición del radical *tert*-butilo a un sistema quiral α,β -insaturado: el derivado fumarato acoplado a un auxiliar quiral del tipo oxazolidinona (Esquema 8).



Esquema 8. Análisis retrosintético para la preparación de β^2 -homo-*tert*-Leucina.

Las *trans*-hexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-onas (*R,R*)-**1** y (*S,S*)-**1**,³³ (Figura 19) sintetizadas previamente por nuestro grupo de investigación, han demostrado ser auxiliares quirales eficientes induciendo alta estereoselectividad en alquilaciones y otros tipos de reacciones polares, por lo que decidimos probarlas como auxiliares quirales en la adición de radicales libres a un sistema insaturado.

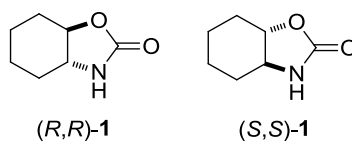
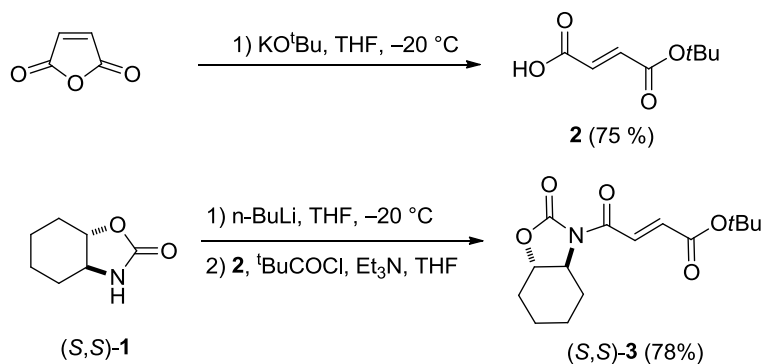


Figura 19. *trans*-Hexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-onas reportadas por Juaristi y colaboradores.

La ruta de síntesis inicia con la preparación de los sistemas α,β -insaturados que corresponden a las *N*-fumaroilhexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-onas (*S,S*)-**3** y (*R,R*)-**3** preparadas inicialmente a través del respectivo acoplamiento de (*S,S*)-**1** o (*R,R*)-**1**, con el anhídrido maléico en un procedimiento “*one pot*”, como lo describen Knol y Feringa.⁵⁸ En estas condiciones, el rendimiento del producto deseado fue de sólo 23 %. En contraste, cuando se preparó previamente el mono *tert*-butil-fumarato **2**,⁵⁹ por tratamiento del anhídrido maléico con ^tBuOK, seguido de la activación del ácido **2** mediante el método del anhídrido mixto y la adición del amiduro de litio del auxiliar quiral (utilizando *n*BuLi como base a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$), se obtuvieron las *N*-fumaroilhexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-onas (*S,S*)-**3** y (*R,R*)-**3** con un rendimiento del 78 % y 80 %, respectivamente (Esquema 9).

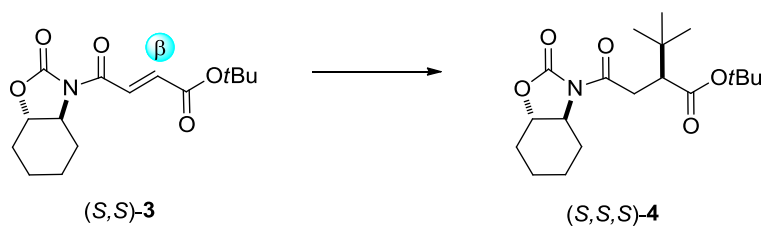


Esquema 9. Preparación de *N*-fumaroilhexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-onas (*S,S*)-**3**.

Una vez obtenidas las *N*-fumaroilhexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-onas (*S,S*)-**3** y (*R,R*)-**3** se procedió a llevar a cabo las reacciones de adición del radical *tert*-butilo sobre estos sistemas. Se ensayaron dos métodos diferentes, que corresponden al método del hidruro de mercurio y al método del hidruro de tributilestano, marcados como ensayos 1 y 3 respectivamente en la Tabla 2.

Para la preparación del cloruro *tert*-butilmercúrico⁶⁰ se partió del cloruro de *tert*-butilmagnesio (siguiendo la metodología reportada por Hofmann *et al*),⁶¹ seguido del tratamiento con cloruro mercúrico.

Tabla 2. Reacción de adición del radical *tert*-butilo a *N*-fumaroilhexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-onas.



Ensayo	Precursor del radical	Iniciador de radical	Aditivo	T (° C)	Rend. ^a %	rd ^b (S,S,S)/(S,S,R)-4
1	<i>t</i> BuHgCl	NaBH ₄	H ₂ O	0	70	90/10
2 ^c	<i>t</i> BuHgCl	NaBH ₄	H ₂ O	0	69 ^c	90/10 ^c
3	<i>t</i> BuI	Bu ₃ Sn ₃ H Et ₃ B/O ₂	Yb(OTf) ₃	- 78	65	94/6

^a Rendimiento aislado; ^b Determinado mediante RMN de ¹H; ^c Usando el sustrato (*R,R*)-3 se obtuvo el diastereómero (*R,R,R*)-4 como mayoritario.

Los ensayo 1 y 2 corresponden al método del mercurio, y se llevaron a cabo usando como disolvente CH₂Cl₂ a 0 °C durante 2.5 h. Para el ensayo 1, la reacción procedió con un 70 % de rendimiento y con una regioselectividad completa, dando exclusivamente la adición en el carbono β respecto al imidocarbonil, así como una diastereoselectividad 90:10 en favor del diastereoisómero (*S,S,S*)-4, deducida a partir del espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción y confirmada por análisis de difracción de rayos X de monocristal del producto mayoritario (Figura 20). El ensayo 2 corresponde a la reacción de adición sobre el sustrato (*R,R*)-3, bajo las mismas condiciones que el ensayo 1, solo que con el enantiómero opuesto.

El ensayo 3 corresponde al método del estaño, el cual se llevó a cabo en una mezcla de disolvente THF:CH₂Cl₂ (2:1) a -78 °C durante 2.5 h, utilizando como aditivo el Yb(OTf)₃. Se obtuvo el producto de adición con rendimiento y regioselectividad similares al ensayo 1. En ambos ensayos, las relaciones diastereoméricas obtenidas fueron altas a favor del diastereoisómero (S,S,S)-4, con un incremento en el caso del método del estaño.

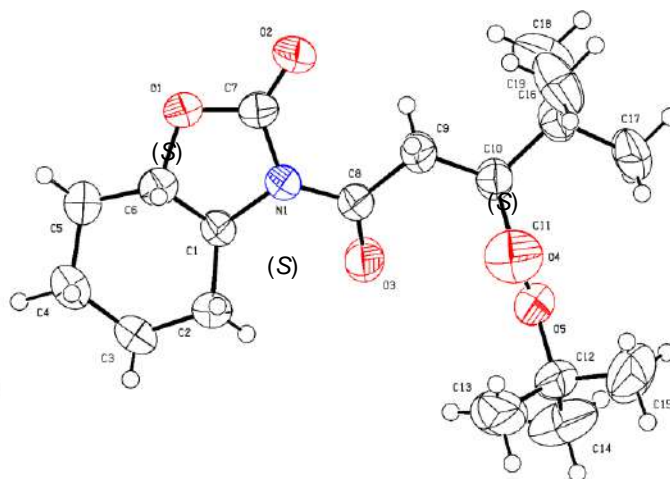
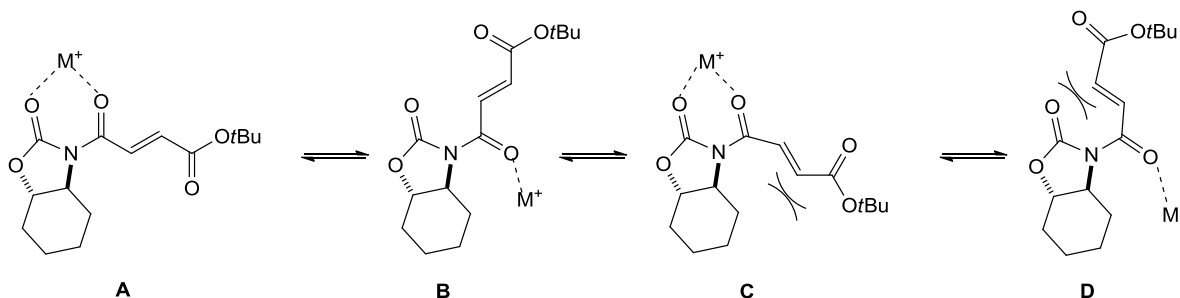


Figura 20. Estructura de rayos X del diastereoisómero mayoritario (S,S,S)-4, que permitió la asignación de su configuración absoluta. Depositada con el número de registro CCDC-895646 en la Base de Datos Cristalográfica de Cambridge.

Vale la pena mencionar que el método del mercurio no requirió temperaturas relativamente muy bajas ni atmósfera inerte, así como aislamiento y purificación más simples.

La alta diastereoselectividad encontrada puede explicarse mediante el análisis de los rotámeros de las *N*-fumaroilhexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-onas como lo sugiere Sibi,⁶² para el caso del uso de la oxazolidinona de Evans (Esquema 10). Para que exista una alta estereoselectividad se requiere un rotámero reactivo dominante en el que una de las caras esté efectivamente bloqueada. La aplicación de un ácido de Lewis quelante (Yb o Hg) es de vital importancia para alcanzar alta

estereoselectividad, ya que se pueden coordinar los grupos carbonilos *endo* y *exocíclico*, con lo que se minimiza la tensión alílica 1,3 de la *N*-aciloxazolidinona en una conformación *s-cis*. De esta manera, se fuerza a la reacción a que ocurra preferentemente vía el rotámero **A**, el cual tiene los sustituyentes del auxiliar quiral bloqueando una de las caras del alqueno y hace posible la adición en la posición β . En adición a esto, se incrementa la electrofilicidad del carbono β .



Esquema 10. Efecto del ácido de Lewis en el control de rotámeros presentes en la *N*-aciloxazolidin-2-ona (*S,S*)-3.

A pesar de la distancia entre el carbono β y los centros quirales del auxiliar, se observa un control excelente de la diastereoselectividad en la adición del radical *tert*-butilo (Figura 21).

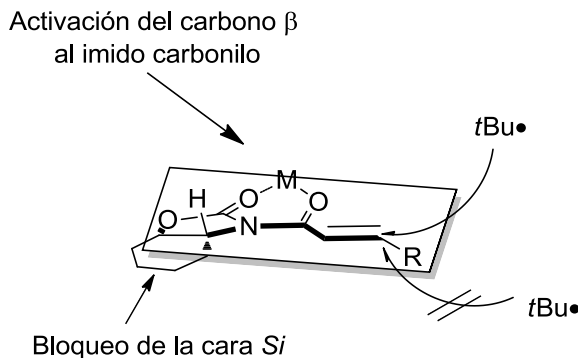
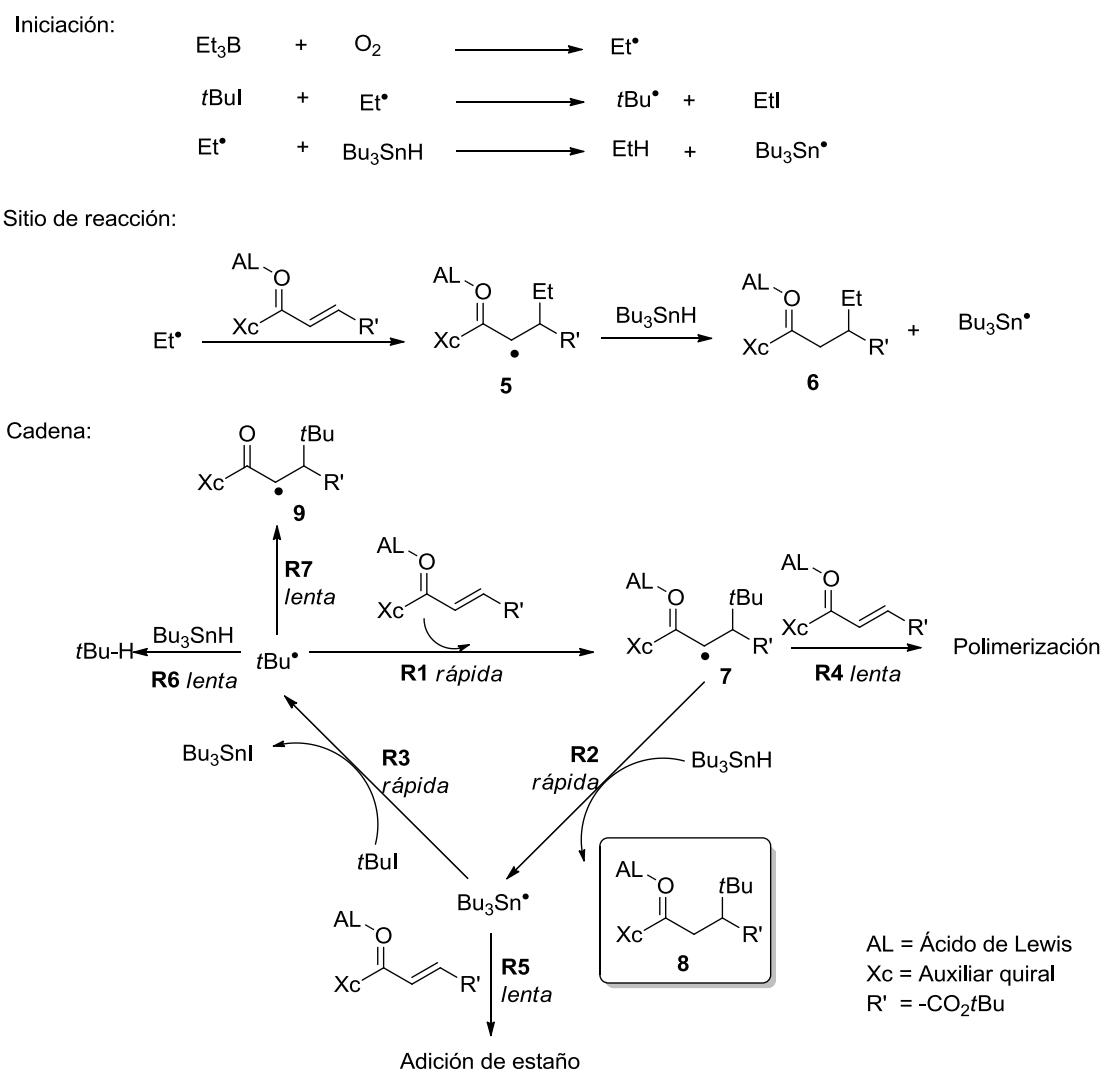


Figura 21. Modelo que predice la alta diastereoselectividad observada en la adición del radical *tert*-butilo al sistema α,β -insaturado (*R,R*)-3.

Las *N*-acil-1,3-oxazolidin-2-onas han jugado un papel central en el desarrollo de adiciones conjugadas estereoselectivas de radicales nucleófilos.⁶³ Sibi y colaboradores han propuesto que la adición a *N*-acil-1,3-oxazolidin-2-onas procede a través de un mecanismo en cadena, que requiere la activación del fragmento α,β -insaturado por algún ácido de Lewis (Esquema 11). La iniciación de la cadena se produce por la reacción de trietilborano con oxígeno molecular para producir una mezcla de radical acetato, que a su vez genera el radical alquilo R• a partir de los correspondientes haluros alquilo RI (Esquema 11).



Esquema 11. Mecanismo de reacción para adición del radical *tert*-butilo a la *N*-fumaroil-1,3-oxazolidin-2-ona por el método del hidruro de tributilestaño.

La concentración del iniciador debe permanecer baja para suprimir la adición del radical etilo a la *N*-acil-1,3-oxazolidin-2-onas, que forma el intermediario **5** y que conduce al subproducto **6** a través de una transferencia del átomo de hidrógeno del tributilestaño. Después de su formación, el radical alquilo R• se adiciona al alqueno activado con ácido de Lewis (**R1**), para dar el radical **7**, que reacciona con el hidruro de estaño para dar el producto de adición conjugada **8**, y el radical tributilestaño que reacciona rápidamente con el haluro de alquilo para regenerar R• y reiniciar el ciclo.

Estudios anteriores sobre estos sistemas no han detectado la polimerización o incorporación de tributilestaño en la *N*-aciloxazolidinona cuando se utilizan ácidos de Lewis.⁶² Estos resultados indican que la cinética de la reacción es tal que la formación de **R1**, **R2** y **R3** es significativamente más rápida que las reacciones secundarias de adición de un radical nucleófilo al sustrato activado con el ácido de Lewis. Además, esta activación por el ácido de Lewis resulta ser crucial para la reacción, debido a que la adición a *N*-aciloxazolidinona no activada para producir **9** *vía* **R7** es muy lenta. Por lo tanto, en ausencia de un ácido de Lewis la reducción *vía* **R6** es más favorable que la adición *vía* **R7** para dar R-H.^{64,65}

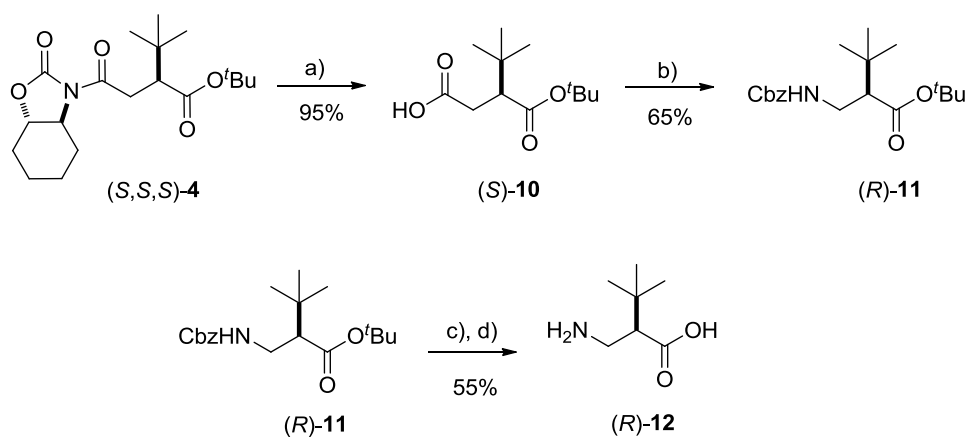
En estos sistemas, los triflatos de Sc, Yb, Y, La, o Sm son muy utilizados como ácidos de Lewis, dando lugar a diastereoselectividades excepcionalmente altas en reacciones promovidas por Et₃B/O₂, en CH₂Cl₂. La naturaleza del ácido de Lewis puede tener un efecto dramático; por ejemplo, Sibi y colaboradores han demostrado que ácidos de Lewis como MeAlCl₂, TiCl₄ y Bu₂BOTf, aumentan la electrofilicidad del sistema α,β-insaturado a tal grado que se observa la reducción directa *vía* adición de hidrógeno.

En resumen, los factores que contribuyen a la alta selectividad observada en las adiciones a *N*-fumaroil-1,3-oxazolidin-2-onas son: (1) la coordinación de ambos oxígenos de los carbonilos con el ácido de Lewis, (2) la minimización de la repulsión estérica limita el intermediario radical a una conformación *s-cis*, y (3) los

sustituyentes de la oxazolidinona bloquean selectivamente una de las caras diastereotópicas.

En relación con la ruta de síntesis de los β^2 -aminoácidos de interés, se procedió a la remoción del auxiliar quiral de los derivados (*S,S,S*)-**4** y (*R,R,R*)-**4** por ruptura hidrolítica con $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}_2$, como sugieren Evans *et al.*⁶⁶ Estas reacciones procedieron con un rendimiento del 95 % para ambos enantiómeros. Los ácidos resultantes (*S*)-**10** y (*R*)-**10** se transformaron en derivados acilazidas con difenilfosforilazida, los cuales en presencia de alcohol bencílico se descompusieron *in situ* a través de un reordenamiento *de Curtius*, generando los derivados de aminoésteres *N*-Cbz (*R*)-**11** y (*S*)-**11**, en buenos rendimientos (Esquema 12).

Los productos resultantes (*R*)-**11** y (*S*)-**11** se desprotegieron con ácido trifluoroacético para remover el éster *tert*-butílico y finalmente, una hidrogenólisis catalizada por Pd/C, proporcionó ambos enantiómeros de la β^2 -homo-*tert*-Leucina (*R*)-**12** y (*S*)-**12** (Esquema12).



a) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}_2$, THF-H₂O (1:1) 0 °C b) Et_3N , $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$, *BnOH*, Tolueno, 100 °C
c) TFA:CH₂Cl₂ 1:1, 0 °C- r.t d) Pd/C, H₂, MeOH, r.t

Esquema 12. Preparación de (*R*)- β^2 -homo-*tert*-Leucina, (*R*)-**12**.

El análisis por HPLC de (*R*)-**11** y (*S*)-**11** en una columna Chiracel OD-H confirmó la eficiencia de la estrategia utilizada para la preparación de (*R*)-**12** y (*S*)-**12** enriquecidos enantioméricamente con 84 y 98 % de *ee*, respectivamente (Figura 22).

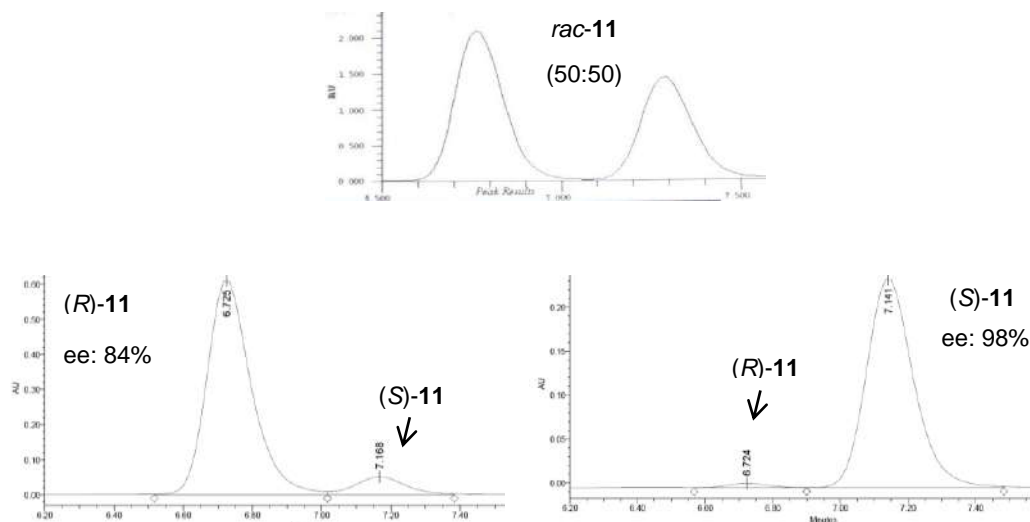


Figura 22. Determinación de la pureza enantiomérica de (*R*)-**11** y (*S*)-**11** por HPLC en una columna quiral *Chiracel OD-H*, hexano-isopropanol (90:10), 0.7 ml/min, 210 nm.

4.4 Conclusiones.

Se desarrolló una ruta sintética eficiente que proporciona ambos enantiómeros de la β^2 -homo-*tert*-leucina (*S*)-**12** y (*R*)-**12**, mediante la adición del radical *tert*-butílico a *N*- fumaroilhexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-onas (*S,S*)-**3** y (*R,R*)-**3**, por dos rutas diferentes de generación de los radicales: el método del hidruro de mercurio y el método del hidruro de tributilestaño. Ambas metodologías proceden con buenos rendimientos y buenas regioselectividades. El método del hidruro de tributilestaño produce diastereoselectividades ligeramente mayores que el método del hidruro de mercurio, pero la purificación del producto es más complicada, además de requerir temperaturas más bajas y atmósfera inerte.

Ambos enantiómeros de la *trans*-hexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-ona (*S,S*)-**1** y (*R,R*)-**1** son auxiliares quirales eficientes en las adiciones de radicales a enlaces dobles conjugados, controlando la adición regio y diastereoselectiva sobre el carbono β .

Parte II. Síntesis de peptidomiméticos enantiopuros basados en estructuras de β^2 -aminoácidos 1,2,3-triazolil sustituidos.

5.1 Cicloadición de Huisgen en química de peptidomiméticos.

La función biológica de las proteínas y péptidos depende de su capacidad para adoptar las conformaciones específicas que les permiten interactuar con los objetivos biológicos correspondientes. Una manera efectiva para acceder a las estructuras secundarias útiles es a través del uso de *peptidomiméticos*⁶⁷ apropiados, que son pequeñas moléculas similares a proteínas diseñados para imitar péptidos naturales o proteínas. Para ser eficientes, los peptidomiméticos deben tener la capacidad de unirse a los sustratos naturales de la misma manera que las secuencias de péptidos naturales lo hacen, y por lo tanto, inducir los mismos efectos biológicos. Es conveniente diseñar peptidomiméticos de tal manera que puedan inducir los efectos biológicos de interés al tiempo que pueden presentar valiosas propiedades adicionales, tales como: mayor estabilidad proteolítica, mayor biodisponibilidad y mayor selectividad.⁶⁸

Son los β -péptidos que contienen β^2 - y β^3 -aminoácidos aquellos que proporcionan una entrada útil para la síntesis de miméticos de péptidos con estructuras secundarias definidas.¹⁶ Otras estrategias, como la incorporación de un heterociclo en la cadena peptídica pueden definir la conformación, las propiedades metabólicas, y/o la reactividad química y bioquímica. Por ejemplo, la sustitución de un enlace peptídico con un tetrazol proporciona un mimético de un enlace peptídico *cis*.⁶⁹ Los triazoles son también una clase particularmente interesante de heterociclo en este contexto. Las estructuras resultantes presentan propiedades electrónicas similares, y capacidad de formar enlaces de hidrógeno al enlace peptídico, siendo más resistentes a la hidrólisis y metabólicamente más estables.⁷⁰

La versión de la cicloadición de Huisgen 1,3-dipolar entre azidas y alquinos terminales catalizada por Cu(I) (CuAAC), conduce a la construcción de 1,2,3-

triazoles, con tanta rapidez que frecuentemente es conocida como "reacción click"^{71,72} y se ha convertido en un método de síntesis importante en la química de peptidomiméticos. Algunas ventajas del uso de esta metodología son: amplio alcance, estereoselectividad, altos rendimientos y generación de subproductos no tóxicos. En este sentido, α -aminoácidos funcionalizados con el grupo alquino y β^3 -aminoácidos que incorporan cadenas laterales funcionalizadas con azidas terminales o acetilenos⁷³ han sido utilizados como bloques de construcción en la síntesis de peptidomiméticos efectivos para el desarrollo de nuevos fármacos.⁷⁴

Los peptidomiméticos modificados con el fragmento 1,2,3-triazolil pueden actuar como sustitutos de péptidos de interés. Por ejemplo, el residuo de 1,2,3-triazolilo se ha incorporado como un motivo estructural a diversos agentes antimicrobianos y anti-VIH en estructuras secundarias miméticas de giros- β .⁷⁵ Varios grupos de investigación han confirmado la bioequivalencia del enlace amida por el grupo 1,2,3-triazol en pequeñas moléculas biológicamente activas.

En particular, el compuesto AB2 (Figura 23) es un inhibidor potente de la proteasa del VIH. El fragmento de triazol en su estructura normalmente adopta la misma orientación que la unidad de amida de amprenavir.⁷⁶ Además, el átomo de nitrógeno central de la fracción de triazol se encuentra en una disposición adecuada que permite el enlace de hidrógeno con una molécula de agua presente en el sitio activo de la proteasa.

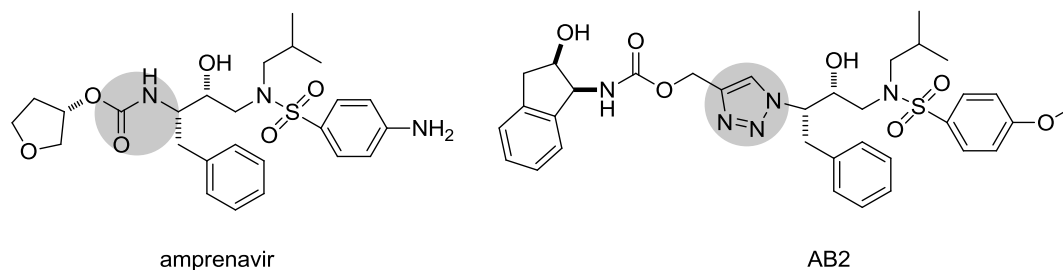


Figura 23. Amprenavir y su mimético AB2 que incorpora un fragmento de triazol en su estructura.

De esta forma, los derivados de 1,2,3-triazoles obtenidos mediante la "reacción click" proporcionan análogos que imitan la estructura y propiedades de los enlaces peptídicos. Entre sus características más relevantes, se encuentra: su planaridad, la presencia de un dipolo fuerte y su capacidad para formar enlaces de hidrógeno. Estas características les confieren propiedades farmacofóricas favorables.⁷⁷ Sin embargo, hay que señalar que existen algunas diferencias estructurales significativas entre el enlace de amida-*trans* y el triazol 1,4-disustituido (Figura 24). Entre las diferencias más notables se encuentra el aumento de la distancia entre las cadenas laterales de los aminoácidos, lo que provoca un aumento en la estabilidad proteolítica y metabólica.⁷⁸

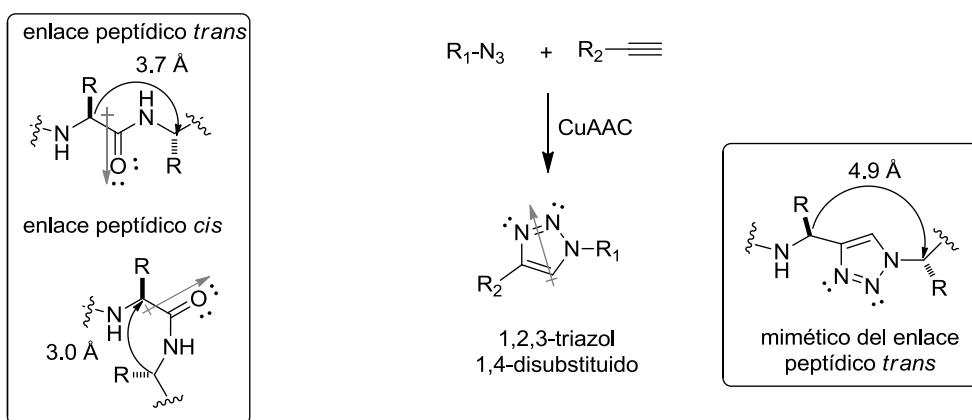


Figura 24. Cicloadición catalizada por cobre de azida-alquino (CuAAC) en la preparación de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos, como equivalentes estructurales de enlaces *trans*-peptídicos.

Un estudio reciente muestra el potencial de α -aminoácidos 1,2,3-triazolil sustituidos como miméticos selectivos del ácido (*S*)-amino-3-(3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-il)-2-propiónico (AMPA), que está implicado en una amplia gama de trastornos neurológicos como el dolor crónico, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la dependencia de las drogas, la depresión, entre otros. Los α -aminoácidos 1,4-triazolil sustituidos y los análogos 1,5-sustituidos se prepararon

usando protocolos estandarizados de CuAAC y RuAAC, respectivamente⁷⁹ (Figura 25).

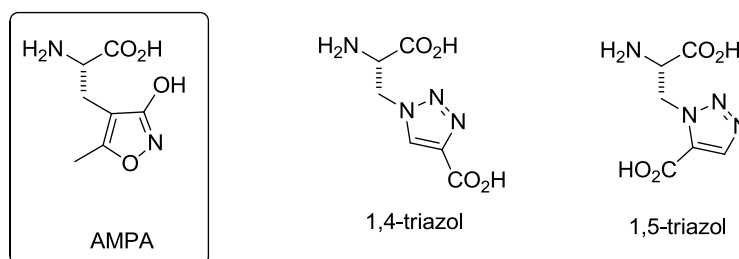


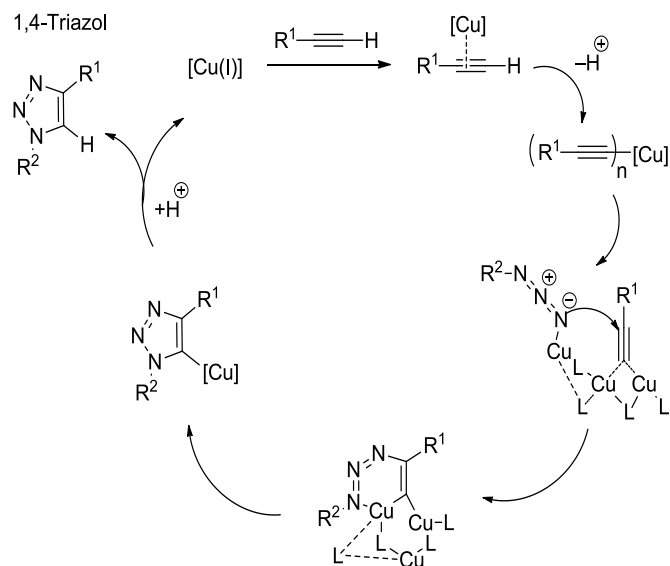
Figura 25. α-Aminoácidos 1,2,3-triazolil sustituidos como agonistas de los receptores de AMPA.

5.2 Mecanismo para la cicloadición de Huisgen catalizada por Cu(I).

La cicloadición de Huisgen catalizada por Cu(I) se puede llevar a cabo mediante la adición de una sal de Cu(I) o, alternativamente, por la generación de Cu(I) *in situ* mediante la reducción de una sal de Cu(II) o por reducción de Cu(II) y Cu(0). Una vasta variedad de reactivos de cobre, y una amplia gama de condiciones de reacción se han empleado con éxito, y se encuentran compiladas en una revisión llevada a cabo por Tornøe y Meldal.⁸⁰

El mecanismo para la cicloadición de Huisgen catalizada por cobre ha sido examinado por Bock *et al.*⁸¹ y más recientemente por Meldal y Tornøe (Esquema 13)⁸⁰ pero no ha elucidado plenamente.

La CuAAC, a diferencia de la cicloadición de Huisgen térmica requiere de acetilenos terminales ya que el mecanismo transcurre a través de un acetiluro de cobre. La reacción funciona bien en una variedad de disolventes orgánicos, incluyendo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), diisopropiletilamina, tetrahidrofurano (THF), diclorometano, así como en condiciones bifásicas, como *tert*-butanol/agua.⁸²



Esquema 13. Mecanismo para la cicloadición de Huisgen catalizada por Cu(I).

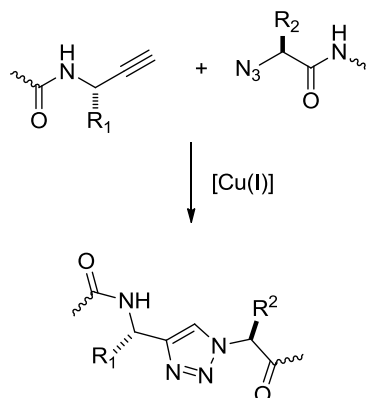
No parece haber una correlación general entre el método empleado para promover la CuAAC y el rendimiento del producto. El CuSO₄ es el precatalizador más utilizado debido a su facilidad de manejo. Sin embargo, los haluros de Cu(I) proporcionan en algunos casos un aumento significativo en la velocidad de reacción. Por otra parte, el CuI es parcialmente soluble en diversos disolventes orgánicos que son adecuados para síntesis de péptidos en fase sólida.⁸²

5.3 Bloques de construcción para la síntesis de peptidomiméticos triazol modificados.

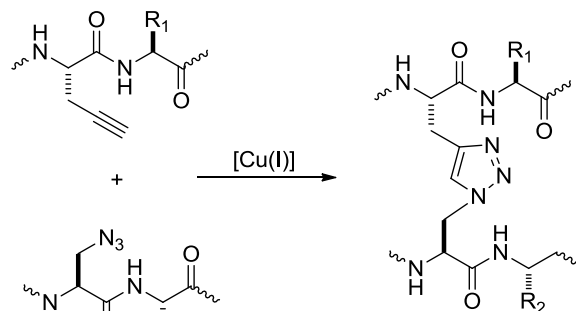
La reacción de Huisgen catalizada tanto por cobre como por rutenio, se ha utilizado para preparar peptidomiméticos que tienen esqueletos modificados, cadenas laterales, o esqueletos con modificación de la cadena lateral como se muestra en el Esquema 14. Estructuras de este tipo se preparan normalmente a partir de los bloques de construcción básicos que se muestran en la Figura 26, que a su vez se derivan de α -aminoácidos ópticamente activos o de miméticos de dipéptidos. Algunos de estos

bloques de construcción están disponibles comercialmente, por lo general a un alto costo.

Peptidomiméticos con esqueletos peptídicos modificados



Peptidomiméticos con cadena lateral modificadas



Esquema 14. Ejemplos de peptidomiméticos con esqueletos y con cadenas laterales modificadas, utilizando la reacción de Huisgen catalizada por cobre.

La síntesis de estos bloques de construcción no es trivial e implica muchas veces una alquilación asimétrica de derivados de glicina.^{83,84} Otros provienen de la modificación de la cadena lateral de la serina; en particular, la propargilación de la serina *N*-protegida representa un procedimiento muy accesible.⁸⁵ Otros bloques necesarios para la síntesis de peptidomiméticos con cadena principal modificada se sintetizan a partir del éster metílico del aminoácido de acuerdo con el método de Dickson *et al.* empleando el reactivo Bestmann-Ohira **13** (Esquema 15a).⁸⁶

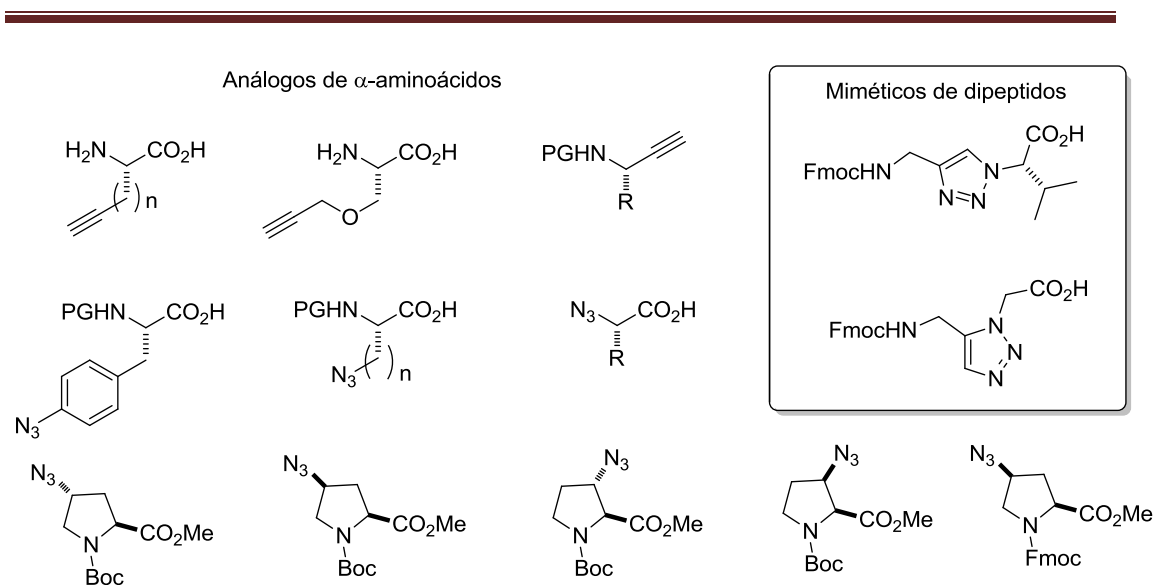
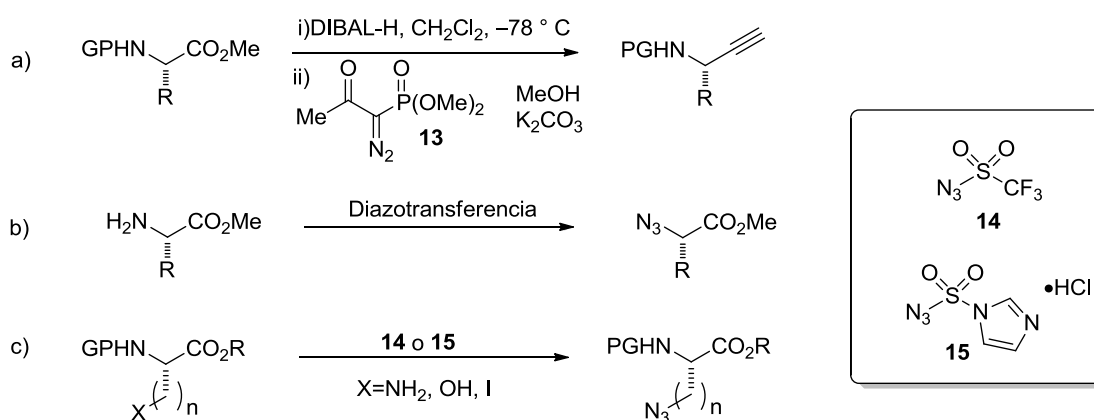


Figura 26. Bloques de construcción para preparar peptidomiméticos triazol modificados.

Las azidas son fácilmente accesibles a partir de la amina correspondiente por diazotransferencia utilizando las condiciones desarrolladas por Alper *et al.* (Esquema 15b-c).⁸⁷ Otros derivados de aminoácidos con grupos azidas han sido preparados haciendo uso de la azida de trifluorometilsulfonilo **14**, preparada bajo condiciones bifásicas de agua/diclorometano utilizando azida de sodio y un gran exceso de anhídrido trifílico debido a hidrólisis parcial.⁸⁸ Un procedimiento alternativo es el reportado más recientemente por Goddard-Borger *et al.*,⁸⁹ quienes utilizan un nuevo reactivo de diazotransferencia, sólido y estable: el clorhidrato de azida imidazol-1-sulfonilo **15**.



Esquema 15. Rutas generales para la preparación de derivados de α -aminoácidos con grupos alquinos o azidas.

También existen reportes de procedimientos sintéticos concisos para la síntesis de una nueva clase de β^3 -aminoácidos bifuncionales, como los que se muestran en la Figura 27 partiendo de materias primas fácilmente disponibles.⁹⁰

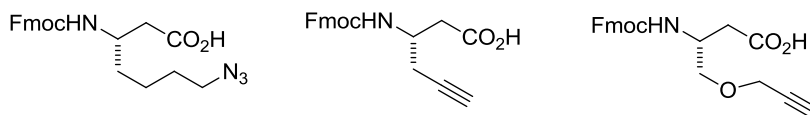
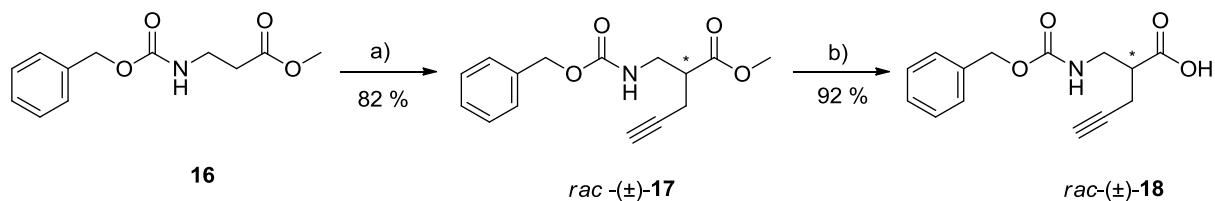


Figura 27. β^3 -aminoácidos bifuncionales con cadenas laterales que incorporan grupos alquinos o azidas.

5.4 Resultados y discusión. Síntesis de peptidomiméticos enantiopuros usando como bloques de construcción β^2 -aminoácidos 1,2,3-triazolil sustituidos.

En esta parte del trabajo se reportan los resultados obtenidos en la síntesis de peptidomiméticos enantiopuros, preparados a partir de los correspondientes β^2 -aminoácidos alquilil sustituidos racémicos, mediante la reacción de cicloadición de Huisgen 1,3-dipolar catalizada por cobre, bajo condiciones suaves y con muy alta eficiencia. Se incluyeron diferentes derivados de azida preparados a partir de α -aminoácidos. Los compuestos enantiopuros se obtuvieron a través de la formación y resolución de las sales diastereoméricas con adyuvantes quirales.

Cómo ya se mencionó anteriormente, los β^2 -aminoácidos no se pueden preparar de manera estereoselectiva por una metodología sintética general. Por lo tanto, para la síntesis del β^2 -aminoácido alquilil sustituido racémico, *rac-17*, se decidió realizar la alquilación del enolato del éster metílico del ácido *N*-Cbz-3-aminopropiónico **16** con bromuro de propargilo, la cual procedió con buen rendimiento. Esta reacción fue seguida por hidrólisis básica del éster de metilo con irradiación de microondas, dando el compuesto *rac-18*,⁹¹ con un excelente rendimiento (Esquema 16).



a) LDA, DMPU, bromuro de propargilo, -78°C , 15 h. b) MeOH, NaOH, MW 70°C , 75 watts, 3 h.

Esquema 16. Síntesis del β^2 -aminoácido alquínil sustituido racémico, *rac*-17.

Inicialmente, se intentó la separación del ácido carboxílico *rac*-18 utilizando los agentes quirales (*R*)-feniletilamina y su (*S*)-enantiómero [(*R*) - y (*S*)-FEA];^{34,92} sin embargo, no fue posible obtener las correspondientes sales diastereoméricas en forma cristalina. Se decidió entonces realizar la reacción “click” sobre el sustrato *rac*-18, usando diversos derivados de azida **19a-c** (Figura 28) en presencia de sulfato de cobre y ascorbato de sodio para dar los triazolil- β^2 -aminoácidos **20a-c** (Esquema 17). Es de señalar que los compuestos **20b-c** incorporan fragmentos de L- α -aminoácidos como *N*-sustituyente en el segmento de 1,2,3-triazolilo.

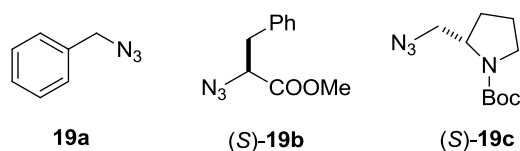
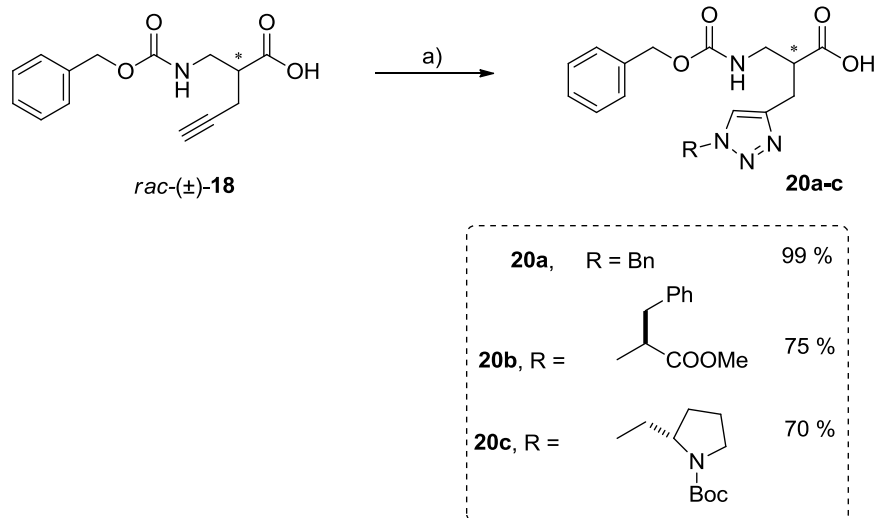


Figura 28. Bencil azida y azidas derivadas de α -aminoácidos.

En el caso del β -aminoácido **20a**, se obtuvo el producto como una mezcla racémica con un rendimiento cuantitativo, mientras que **20b** y **20c** se obtuvieron con buenos rendimientos como mezclas diastereoméricas 1:1. La relación diastereomérica en **20b-c** se comprobó por espectroscopía de RMN de ^1H de los productos crudos.



a) R-N₃ **19a-c**, sol. ac. 1N CuSO₄·5H₂O, sol. ac. 1N ascorbato de sodio, DMF, t.a, 1.5 h.

Esquema 17. Preparación de 1,2,3-triazolil-β-aminoácidos mediante de CuAAC.

En todos los casos, la CuAAC proporcionó los regioisómeros 1,4 (**20a-c**) exclusivamente. En este contexto, la forma más conveniente para verificar la regioselectividad de la reacción se basó en RMN de ¹³C; en particular, mediante el análisis de los desplazamientos químicos de los carbonos en el anillo heterocíclico. Puesto que se observó sólo un conjunto de señales, esto pone de manifiesto la completa regioselectividad de la reacción.

Como una confirmación adicional, los experimentos de HMBC de RMN en 2D respaldan la formación exclusiva del regioisómero 1,4-triazol como producto de la reacción de CuAAA. Tal es el caso del espectro de HMBC del compuesto *rac*-(±)-**20a** (Figura 29) donde se observó la interacción del C(15) del anillo de triazol con los protones bencílicos unidos a C(16); esta correlación a tres enlaces no sería posible si el producto de reacción fuera el regioisómero 1,5. Lo mismo ocurre en el caso del compuesto (*S,S*)-**20b**, donde el espectro de HMBC muestra la interacción del protón α H(16) proveniente del fragmento de fenilalanina y el C(15) del anillo de triazol (Figura 30). Estas observaciones ratifican están de acuerdo a lo esperado con base en la literatura.⁹³

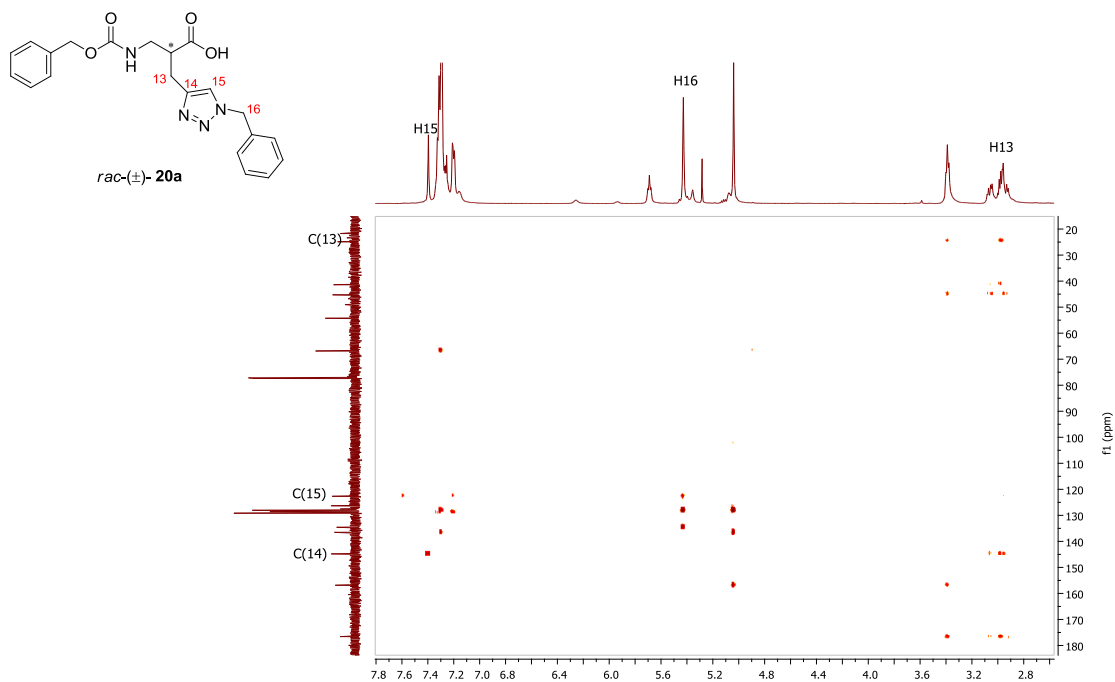


Figura 29. Espectro de HMBC del compuesto *rac*-(±)-**20a**, donde se observa la interacción a tres enlaces entre C(15)-H16.

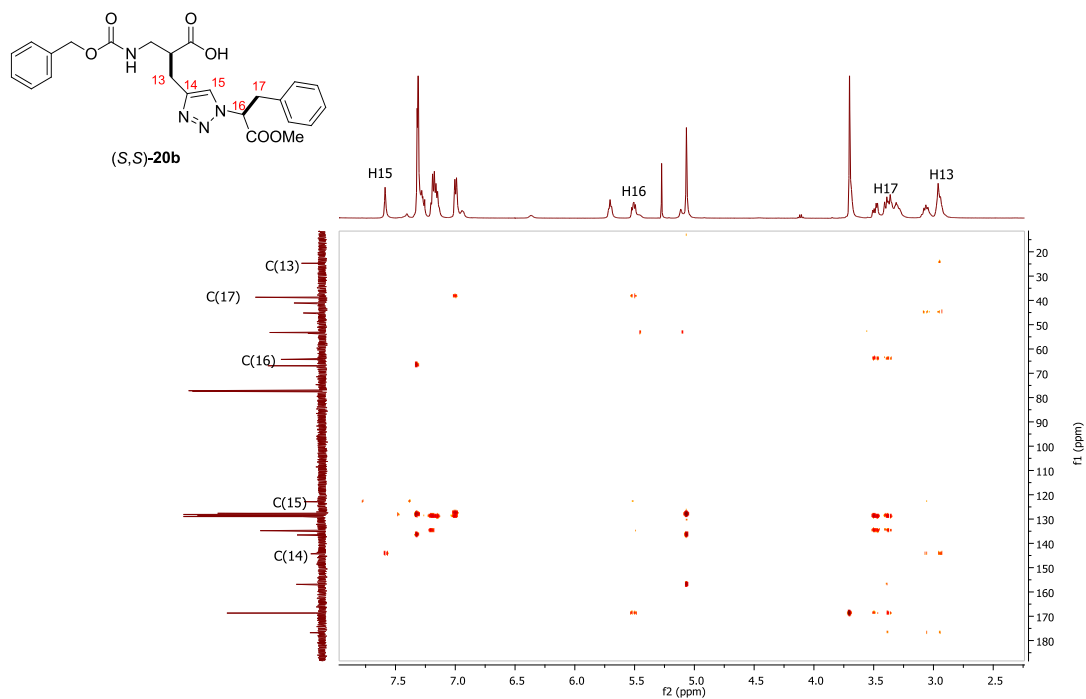


Figura 30. Espectro de HMBC del compuesto (*S,S*)-**20b**, donde se observa la interacción a tres enlaces entre C(15)-H16.

La mezcla racémica de **rac-20a** se separó a través de la formación y resolución de la sal diastereomérica con (*S*)-(-)-FEA, obteniendo de este modo el compuesto enantioméricamente puro (*S*)-(-)-**20a**. Del mismo modo, usando (*R*)-(+)-FEA fue posible separar el enantiómero (*R*)-(+)-**20a** (Esquema 17). El éxito en esta enantioseparación se confirmó por análisis de HPLC en una columna Chiralcel OD-H. Los compuestos enantioenriquecidos (*S*)-**20a** y (*R*)-**20a** se obtuvieron con 99 % y 97 % de exceso enantiomérico, respectivamente (Figura 31).

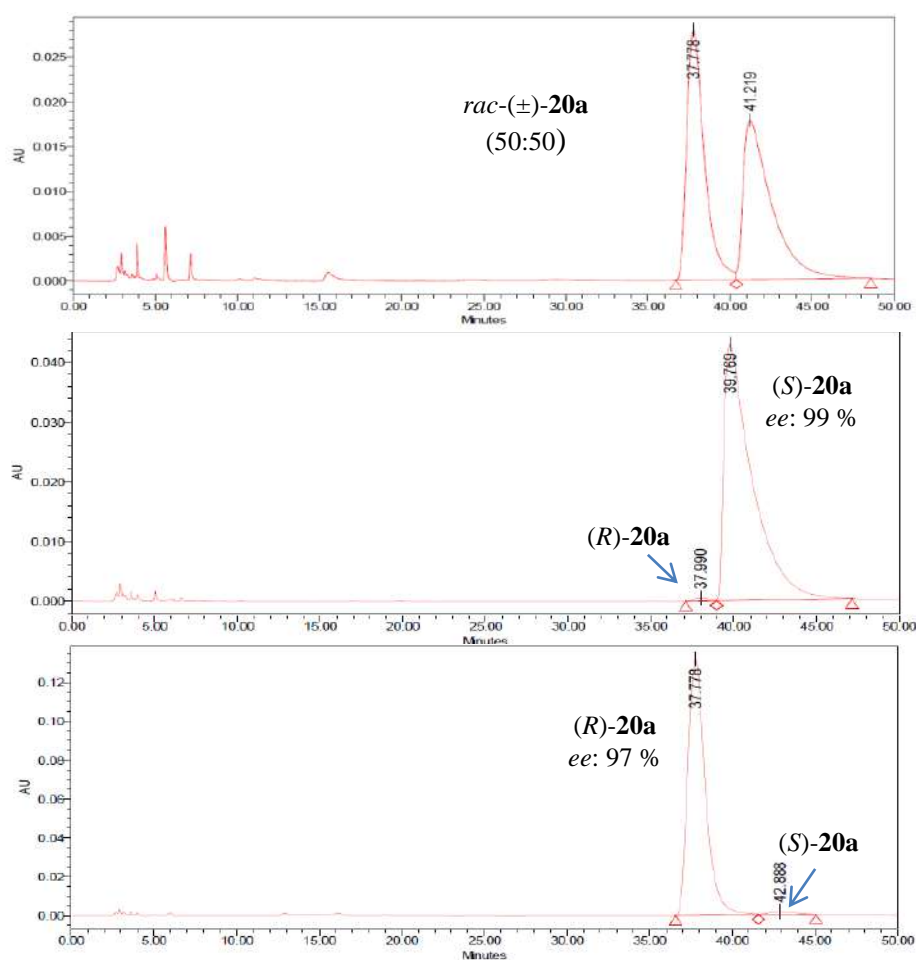
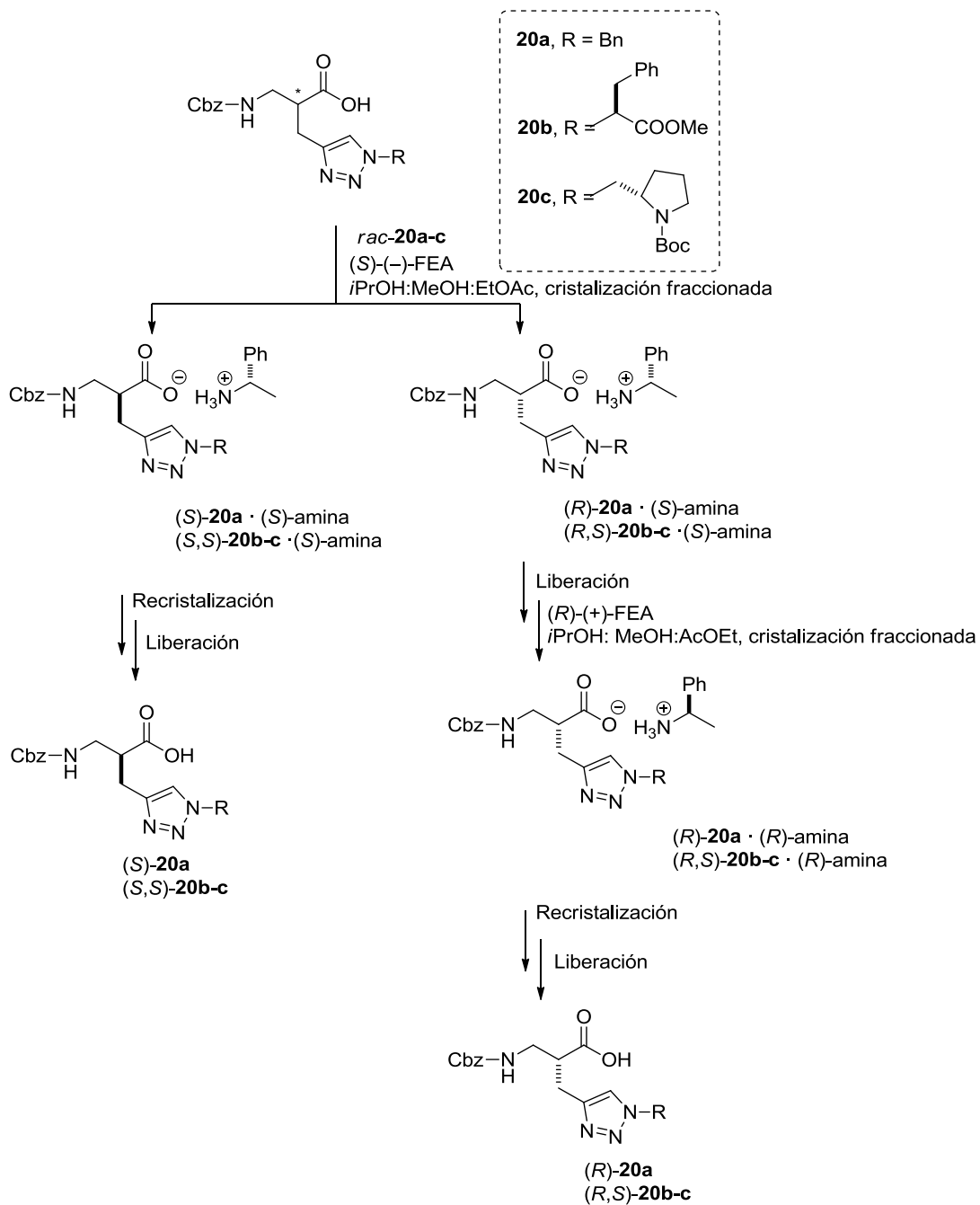


Figura 31. Determinación de la pureza enantiomérica de (*S*)-**20a** y (*R*)-**20a** por HPLC en una columna quiral *Chiralcel OD-H*, hexano-isopropanol (90:10), 1 mL/min, 210 nm.

A pesar de la presencia de un segundo centro estereogénico en **20b** y **20c**, los diastereoisómeros correspondientes no pudieron separarse por cromatografía en columna de sílica gel. Por lo que se utilizó como alternativa la formación de las sales diastereoméricas con (*S*)-(-)-FEA y (*R*)-(+)-FEA para facilitar la separación de los diastereoisómeros. Cuando se utilizó (*S*)-(-)-FEA, cristalizaron preferentemente los estereoisómeros (*S,S*)-**20b** y (*S,S*)-**20c**. El uso de (*R*)-(+)-FEA indujo la cristalización preferencial de los derivados (*R,S*)-**20b** y (*R,S*)-**20c** (Esquema 18). Estas separaciones se llevaron a cabo con una alta eficiencia.

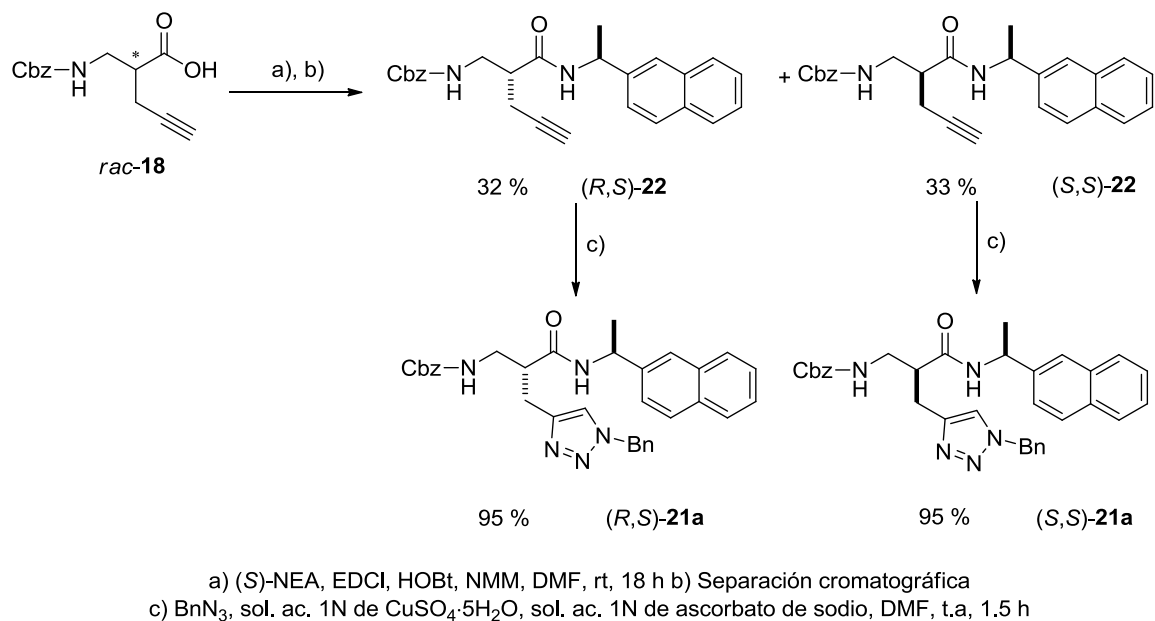


Esquema 18. Procedimiento para la separación de (*R*)- y (*S*)- **20a**, así como de (*R,S*)- y (*S,S*)-**20b-c** a través de la formación de sales diastereoméricas.

Uno de los métodos más convenientes para la asignación de la configuración absoluta de compuestos quirales es por medio de cristalografía de difracción rayos X de monocristal. Sin embargo, en nuestro caso no fuimos capaces de obtener monocristales adecuados para la difracción de rayos-X de los compuestos **20a-c** o de sus correspondientes sales de aminas quirales. Por lo tanto, la espectroscopía de RMN fue empleada para determinar la configuración absoluta de los β -aminoácidos aislados **20a-c**.

La espectroscopía de RMN se ha utilizado con frecuencia para la asignación de la configuración absoluta de los ácidos carboxílicos, usando agentes de derivación quirales (CDA por sus siglas en inglés). Los CDA por lo general contienen un anillo de arilo que induce cambios de desplazamientos de las señales de los segmentos moleculares del sustrato expuestos a la protección anisotrópica de cono del anillo aromático, proporcionando de ese modo información útil con respecto a la estructura tridimensional de la molécula quiral.⁹⁴

Con el fin de determinar la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico en C(2) en los derivados enantioméricamente puros **20a-c**, se llevó a cabo la derivatización de la mezcla racémica de *rac*-**20a** con (*S*)-1-(1-naftil)etilamina [(*S*)-NEA] usando HOBt y EDCI como reactivos de acoplamiento. Sin embargo, la mezcla diastereomérica de los productos (*R,S*)-**21a** y (*S,S*)-**21a** no pudo separarse de forma efectiva por cromatografía en columna, debido a la similitud de valores R_f . Para solucionar lo anterior, el sustrato *rac*-**18** se trató con (*S*)- α -NEA en las mismas condiciones, previendo que el centro quiral mantendría su configuración durante la reacción “click”, dando lugar a la mezcla diastereomérica de (*S,S*)-**22** y (*R,S*)-**22**, que se separó por cromatografía en columna con rendimientos de 33% y 32%, respectivamente. Por último, se llevó a cabo la reacción “click” sobre los alquinos diastereoisoméricos separados (*R,S*)-**22** y (*S,S*)-**22** con bencil azida proporcionando los 1,2,3-triazoles (*R,S*)-**21a** y (*S,S*)-**21a**, respectivamente (Esquema 19).



Esquema 19. La derivatización de β^2 -aminoácido alquinil sustituido *rac*-(±)-**18** con (*S*)-NEA, seguido de la reacción “click”.

Una ventaja de la derivatización del alquinil β^2 -aminoácido *rac*-**18**, fue observar sistemas más simples en los espectros de RMN, lo que permitió una asignación configuracional indirecta más segura del centro de quiralidad en los derivados triazolil β^2 -aminoácido **20a-c**. Con el fin de respaldar los resultados obtenidos, se llevaron a cabo cálculos teóricos DFT para con los derivados (*R,S*)-**22** y (*S,S*)-**22** (se detallan más adelante).

La interpretación de los espectros de RMN de ¹H de los diastereoisómeros (*R,S*)-**22** y (*S,S*)-**22** (Figura 32), junto con la evaluación computacional de sus conformaciones de baja energía predominantes (ver más adelante), permitió la asignación indirecta de la configuración absoluta del centro estereogénico en el C(2) de los derivados enantiopuros **20a-c**.

Específicamente, los espectros de RMN de ¹H permitieron la identificación de las amidas (*S,S*)-**22** y (*R,S*)-**22**, ya que estos compuestos mostraron diferencias significativas de desplazamiento químico de sus señales ($\Delta\delta^{SR} = \delta_S - \delta_R$), donde la *S* y

R, se refieren a los descriptores de la configuración del centro estereogénico C(2). Básicamente, los valores $\Delta\delta^{SR}$ surgen de la influencia del apantallamiento diamagnético del anillo aromático presente en el fragmento de (*S*)-NEA sobre las señales del espectro de RMN correspondientes a los protones de C(3)-H y C(6)-H en el diastereoisómero (*S,S*)-**22**, y C(13)-H y C(15)-H para el diastereoisómero (*R,S*)-**22** según el modelo representado en la Figura 33.

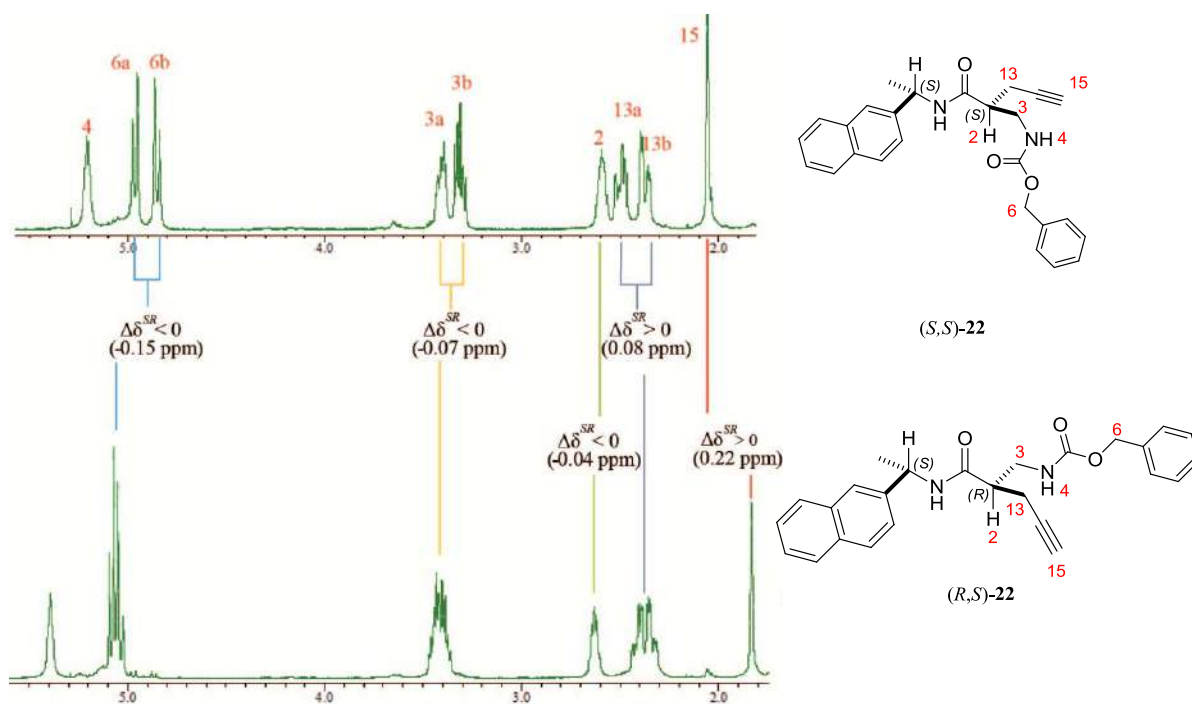


Figura 32. Espectro parcial de RMN de ¹H ilustrando la $\Delta\delta^{SR}$ para C(2)-H, C(3)-H, C(4)-H, C(13)-H, C(15)-H en (*R,S*)-**22** y (*S,S*)-**22**.

Las diferencias de desplazamiento químico $\Delta\delta^{SR}$ entre ambos diastereoisómeros de **22** se pueden entender usando la representación de la Figura 33. En el caso de (*S,S*)-**22**, la disposición de los sustituyente alrededor del centro estereogénico C(2), en la conformación predominante de la amida, debe ser aquella en el que la orientación del cono de anisotropía magnética impuesta por el grupo naftilo de la fracción de (*S*)- α -NEA afecta principalmente a los protones unidos a C(3) y C(6), mientras que los protones en C(13) y C(15) permanecen relativamente

inalterados. Por otro lado, para el caso del diastereoisómero (*R,S*)-**22**, los protones de C(13) y C(15) se encuentran protegidos por el efecto de protección paramagnético del grupo naftilo. De hecho, estos protones experimentan un cambio significativo de desplazamiento (0.08 y 0.22 ppm, respectivamente, Figura 32), mientras que los protones de C(3) y C(6) permanecen esencialmente sin cambios.

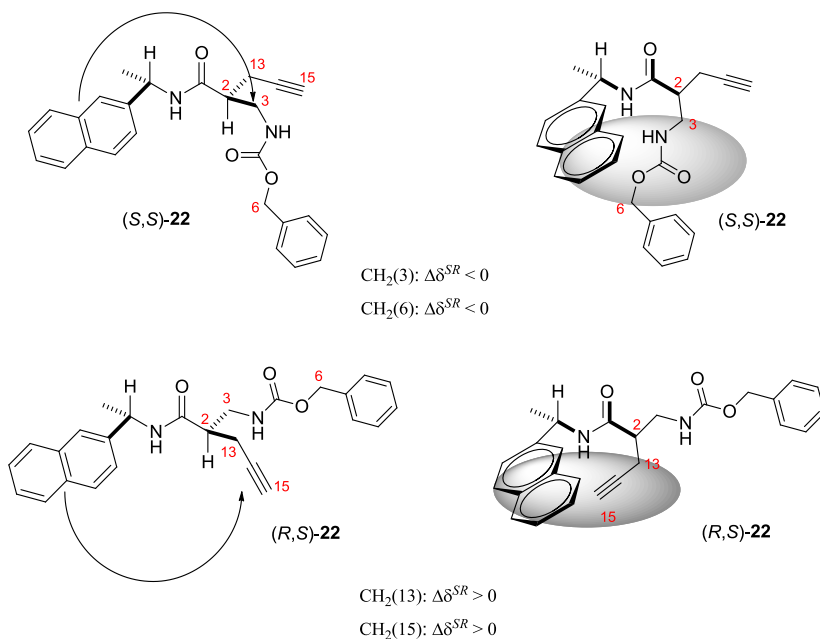


Figura 33. Modelos propuestos para la asignación de la configuración mediante espectroscopia de ^1H RMN, mostrando la protección paramagnética (desplazamiento a frecuencias bajas) en C(3)-H, C(6)-H, C(13)-H, C(15)-H, en (*S,S*)-**22** y (*R,S*)-**22**.

El equilibrio entre las poblaciones relativas y la influencia del fragmento aromático del grupo naftilo en cada conformero se refleja (como promedio) en el desplazamiento químico de las señales del espectro de RMN de ^1H resultante. Por lo tanto, para correlacionar la información obtenida a partir de los espectros de RMN (valores de $\Delta\delta$) con la configuración absoluta, se requirió de una comprensión adecuada de la estructura y la energía de los conformeros principales. Se observaron preferencias conformacionales en los espectros de RMN de ^1H de los derivados (*S,S*)-**22** y (*R,S*)-**22**, lo que representa un “apantallamiento” diferencial de los rotámeros *anti* y *sin*, por lo que fue posible determinar la configuración absoluta de estos productos.⁹⁵

En este sentido, con base en el análisis de los espectros de RMN de ^1H de (*S,S*)-**22** y (*R,S*)-**22** se observa disposiciones *sin*-periplanar (*sp*) tanto en el (O=C)(NH)-(C1-H1) como en H-N-(C=O)-(C2-H2) (conformeros **II** en la Figura 34), como consecuencia de la tensión alílica 1,3,^{1,96,97} que se apoya en cálculos DFT para ambos diastereómeros.

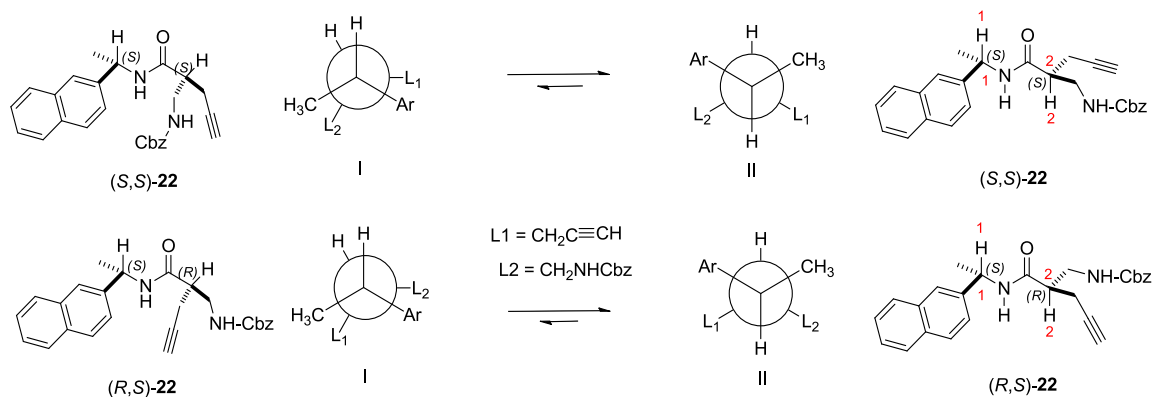


Figura 34. Conformaciones preferidas de (*S,S*)-**22** y (*R,S*)-**22**.

Evidencia adicional que respalda la interpretación de los valores $\Delta\delta^{SR}$ ilustrados en la Figura 33 fueron obtenidos a través de un estudio de modelado molecular con el protocolo de búsqueda de *MonteCarlo*⁹⁸ y la optimización de la geometría mediante cálculos DFT en el nivel de la teoría RB3LYP/6-31G(*d*)^{99,100} para las amidas (*S,S*)-**22** y (*R,S*)-**22**. De acuerdo con la estabilidad relativa estimada, sólo 5 conformeros contribuyen significativamente para (*R,S*)-**22** y sólo 5 conformeros contribuyen significativamente en (*S,S*)-**22** (Figuras 35 y 36). Los estudios de modelos computacionales son consistentes con las observaciones experimentales ya que el análisis de la población de conformeros mostró que para (*S,S*)-**22** el equilibrio conformacional tiene un predominio de (*S,S*)-**22A** (69 %), seguido de (*S,S*)-**22B** y (*S,S*)-**22C** (25.1 % y 5.7 %, respectivamente).

En el caso del análisis conformacional de *(R,S)*-**22**, los principales conformeros que contribuyen son *(R,S)*-**22A** (65 %) y *(R,S)*-**22B** (21 %), así como *(R,S)*-**22C** y *(R,S)*-**22D** (10.5 % y 2.8 %, respectivamente), muestran que el efecto anisotrópico se ejerce sobre los protones unidos a C(13) y C(15). Con base en estos resultados, pudimos corroborar las asignaciones configuracionales basadas en el comportamiento de las señales del espectro de RMN de ¹H descrito anteriormente.

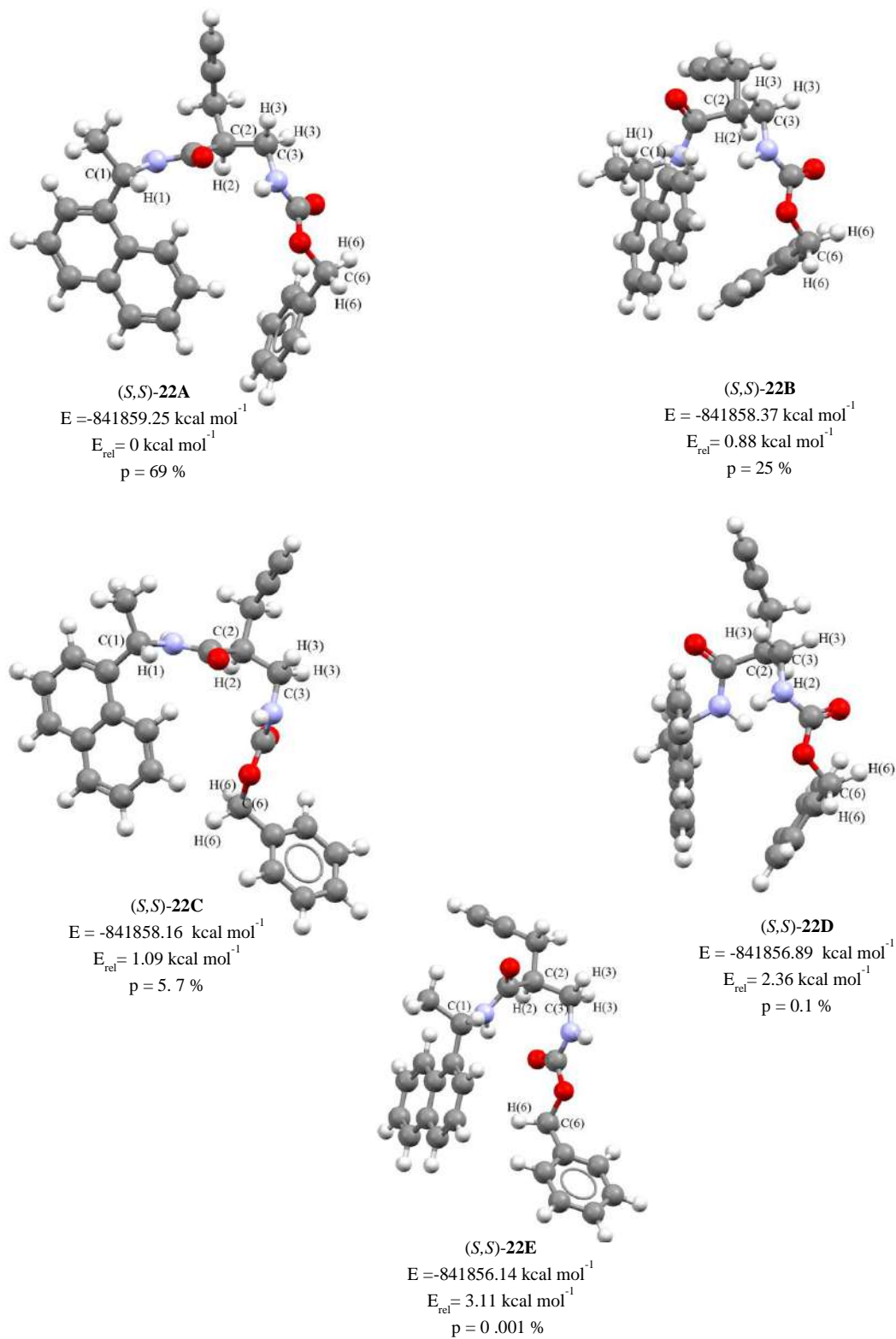


Figura 35. Geometrías optimizadas (cálculos DFT con nivel de teoría RB3LYP/6-31G(*d*)), energías calculadas ($E/\text{kcal/mol}$), Diferencias relativas energéticas ($E_{\text{rel}}/\text{kcal/mol}$) y población (p en %) para (*S,S*)-22.

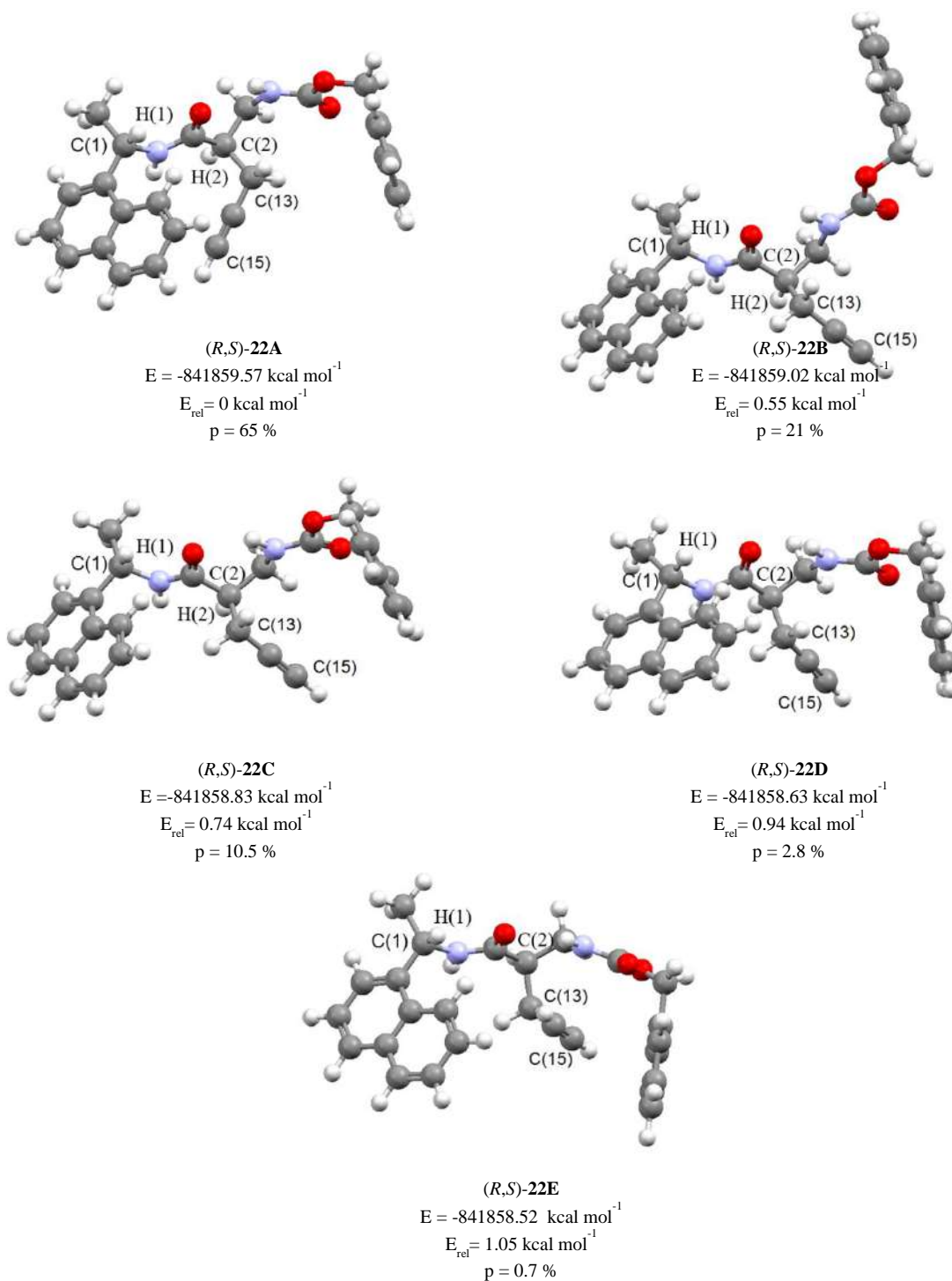
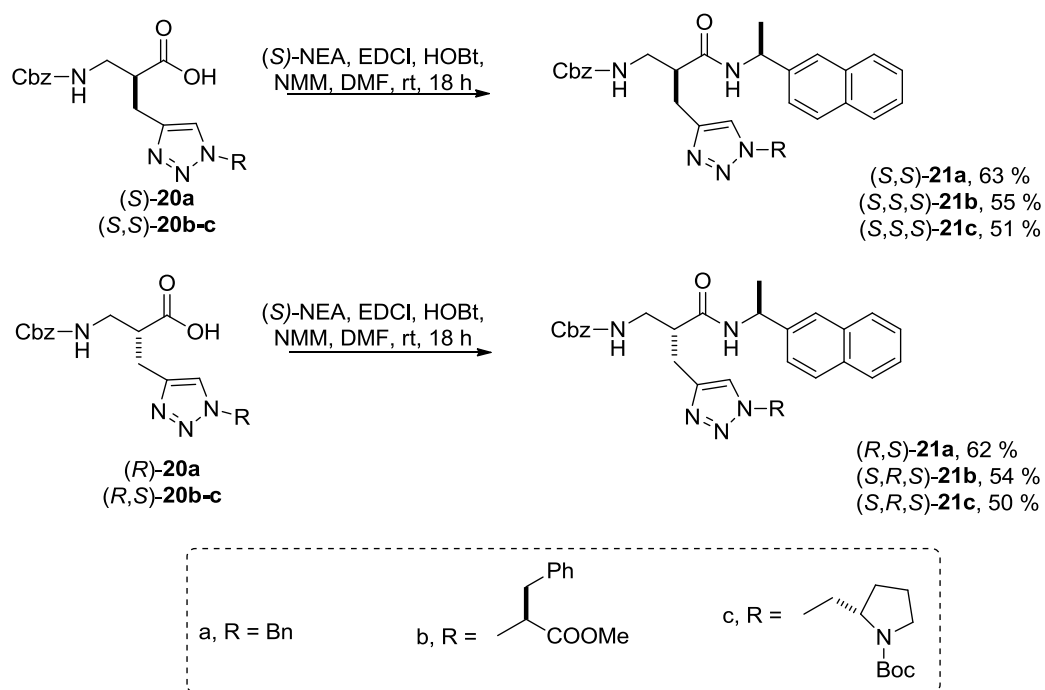


Figura 36. Geometrías optimizadas (cálculos DFT con nivel de teoría RB3LYP/6-31G(*d*)), energías calculadas ($E/\text{kcal/mol}$), Diferencias relativas energéticas ($E_{\text{rel}}/\text{kcal/mol}$) y población (p en %) para (*R,S*)-22.

La derivatización de los compuestos enantiopuros de (*S*)-**20a** y (*R*)-**20a** con (*S*)- α -NEA proporcionó los productos (*S,S*)-**21a** y (*R,S*)-**21a**, respectivamente (Esquema 20). De la misma forma, al hacer reaccionar los productos (*S,S*)-**20b-c** y (*R,S*)-**20b-c** con (*S*)- α -NEA, se obtuvieron los productos (*S,S,S*)-**21b-c** y (*R,S,S*)-**21b-c**, respectivamente. El análisis de los espectros de RMN de ^1H de los derivados **21a-c** mostró el mismo patrón de efectos anisotrópicos inducidos por el anillo de naftilo que en los diastereómeros **22**, lo que confirma la asignación de la configuración absoluta de los compuestos **20a-b** (Figura 37).



Esquema 20. Derivatización de los 1,2,3-triazolil- β^2 -aminoácidos **20a-c** con (*S*)- α -NEA.

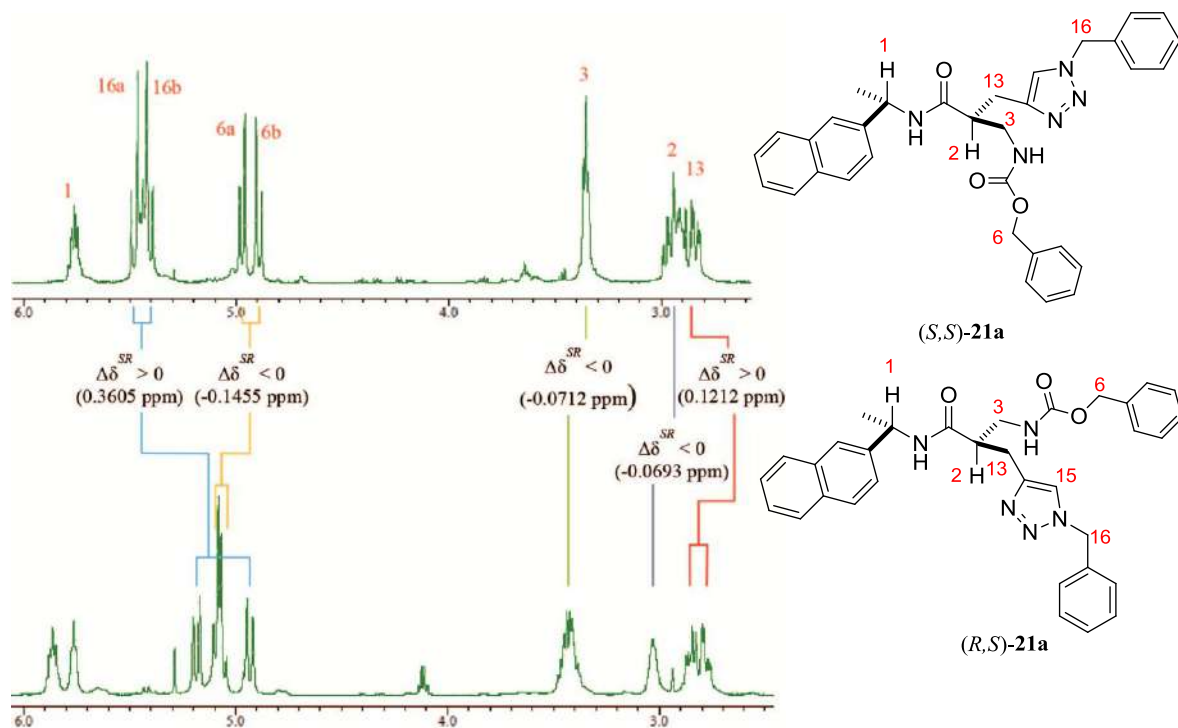


Figura 27. Espectro parcial de RMN de ^1H ilustrando la $\Delta\delta^{SR}$ para C(2)-H₂, C(3)-H₃, C(6)-H₆, C(13)-H₁₃, C(16)-H₆ en (*S,S*)-**21a** y (*R,S*)-**21a**.

5.5 Conclusiones

En esta parte del trabajo, se realizó la síntesis de un β^2 -aminoácido alquil sustituido y se utilizó como sustrato en la reacción “click” de cicloadición catalizada por cobre con varias azidas orgánicas, para la obtención de β^2 -aminoácidos triazolil sustituidos **20a-c** con excelentes rendimientos. Estos compuestos son considerados peptidomiméticos, porque incluyen los fragmentos de α - y β -aminoácidos. La enantio- o diastereoseparación de **20a-c** se logró a través de la formación de las sales diastereoméricas con (*R*)-(+)-FEA o (*S*)-(–)-FEA. Las eficiencias de la resolución y de las separaciones diastereoméricas fueron excelentes. La asignación de la configuración absoluta de los derivados 1,2,3-triazol-4-il- β^2 -aminoácidos **20a-c** se logró mediante la derivación del β^2 -aminoácido alquil sustituido *rac*-**18** con la (*S*)-NEA, con la subsecuente separación de los diastereoisómeros resultantes y análisis de los espectros de RMN de ^1H de las correspondientes amidas diastereoméricas **22**. La

aplicación de la reacción de “click” de cicloadición con bencil azida en las amidas **22** permitió obtener los derivados **21a**.

Por otro lado, se llevó a cabo la derivatización de los productos enantioméricamente puros con la (*S*)-NEA, con el fin de asignar la configuración absoluta en los derivados **20a-c** enantiopuros. El análisis de los espectros de RMN de ¹H de los derivados (*S,S*)-**21a** y (*S,S,S*)-**21b-c** muestran el mismo patrón de “apantallamiento” que en el correspondiente precursor (*S,S*)-**22**, donde la conformación predominante es aquella en la que los protones de los C(3) y C(6) son inducidos a desplazarse a frecuencia bajas. Así mismo, los derivados (*R,S*)-**21a** y (*S,R,S*)-**21b-c** al igual que (*R,S*)-**22** muestran el mismo patrón de apantallamiento sobre los protones en C(13) y C(16). Estos argumentos fueron apoyados por el estudio sistemático de modelado molecular con el método de MonteCarlo, dónde se llevó a cabo la búsqueda y optimización de la geometría de los derivados **22** utilizando cálculos DFT en el nivel de teoría RB3LYP/6-31G(*d*), lo que permitió asignar la configuración en los 1,2,3-triazol-4-il-β²-aminoácidos **20a-c**.

Parte III. Síntesis enantioselectiva de β^2 -aminoácidos 1,2,3-triazolil sustituidos y β^2 -homohistidina.

6.1 Importancia de la síntesis enantioselectiva de β^2 -aminoácidos.

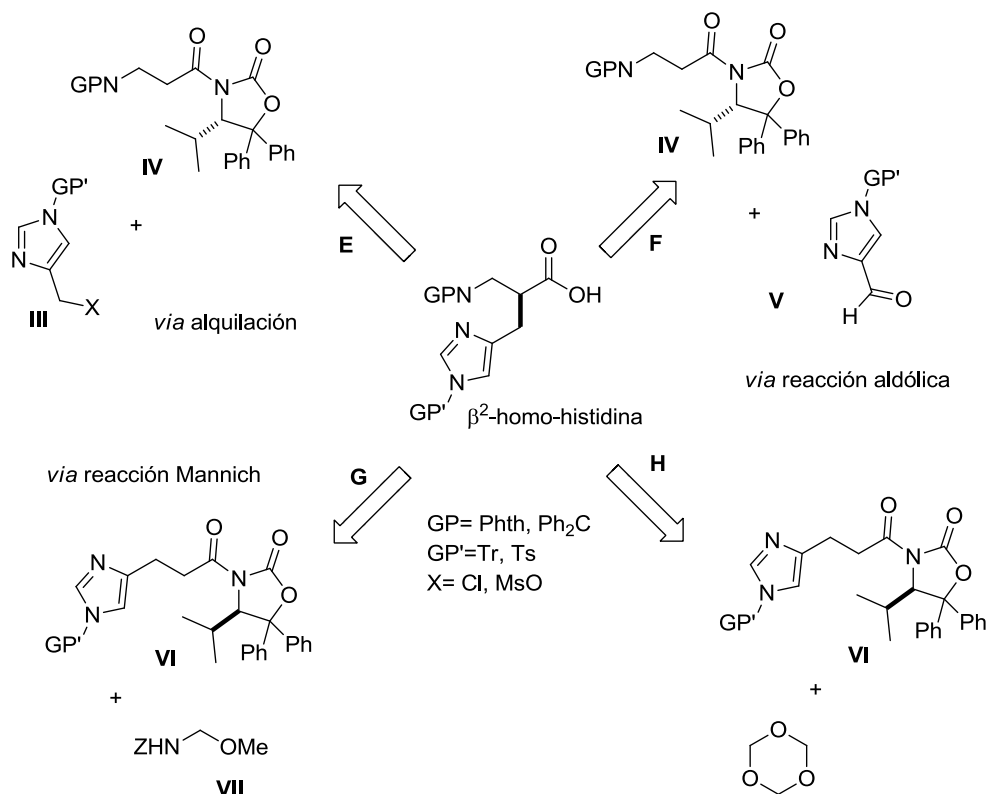
Existe un número muy amplio de β -aminoácidos que podrían llegar a ser componentes básicos de β -péptidos. En particular, los β^2 -aminoácidos desempeñan un papel especial en la química y la biología de los β -péptidos ya que homologan a los α -aminoácidos proteinogénicos, manteniendo la posición de la cadena lateral respecto al grupo carbonilo del ácido carboxílico. En contraste con los β^3 -aminoácidos, los β^2 -aminoácidos no se pueden preparar de forma estereoselectiva por una metodología de síntesis estándar a partir de los correspondientes α -aminoácidos. Además, los derivados de los β^2 -aminoácidos son susceptibles a racemización o epimerización, mientras que los β^3 -aminoácidos no. Lo anterior hace de los β^2 -aminoácidos sustratos de interés para el diseño estructural de β -péptidos (para aplicaciones biológicas y biomédicas), pero son un desafío desde el punto de vista de su síntesis enantioselectiva.

6.2 β^2 -homo-Histidina. Antecedentes.

La histidina es un α -aminoácido importante en el que su grupo funcional básico, el 1H-imidazolil, es crucial en la actividad biológica de muchas proteínas y péptidos.¹⁰¹ Es un aminoácido proteinogénico, y su anillo de imidazol presenta 2 átomos de nitrógeno con diferentes propiedades, uno está unido a un átomo de hidrógeno y dona su par de electrones libre al anillo aromático, por lo tanto es ligeramente ácido, mientras que el otro nitrógeno presenta un par de electrones libre y es básico.

El carácter nucleofílico del anillo de 1H-imidazolil representa un desafío en la síntesis de los homólogos β de la histidina, por lo que se requieren grupos protectores, tales como tosilo, tritilo, o Boc.

Los reportes iniciales para la preparación enantioselectiva de la β^2 -homo-histidina, de Seebach y colaboradores, incluyen intentos infructuosos de alquilaciones diastereoselectivas de derivados *N*-aciloxazolidinona **IV** con electrófilos del tipo **III** (Esquema 21) que contienen el grupo metil (1H-imidazol-4-il). Modificaciones que incluyen mejores grupos salientes al electrófilo (I, Br) originaron derivados inestables (vía **E**, Esquema 21). En una segunda estrategia, intentaron llevar a cabo una adición aldólica entre el derivado *N*-aciloxazolidinona **VI** y el aldehído **V**, seguido de la desoxigenación bajo condiciones *Barton-McCombie*, pero obtuvieron productos de degradación originados por reacciones retro-aldólicas durante el paso de desoxigenación (vía **F**, Esquema 21). Intentaron una tercera aproximación a través de una reacción de aminometilación *vía* un enolato de titanio. El tratamiento de la *N*-aciloxazolidinona **VI** con el electrófilo **VII** resultó en un mezcla compleja de productos. A pesar de que el compuesto deseado era obtenido, se requerían largos tiempos de reacción para una buena conversión, causando la ruptura parcial del grupo protector tritilo (vía **G**, Esquema 21). Finalmente, decidieron hacer uso de un electrófilo más reactivo, el 1,3,5-trioxano, seguido de una subsecuente sustitución de OH por NH₂ (vía **H**, Esquema 21). Esta ruta eventualmente mostró ser adecuada para obtener el derivado deseado de la β^2 -homo-histidina.³⁰



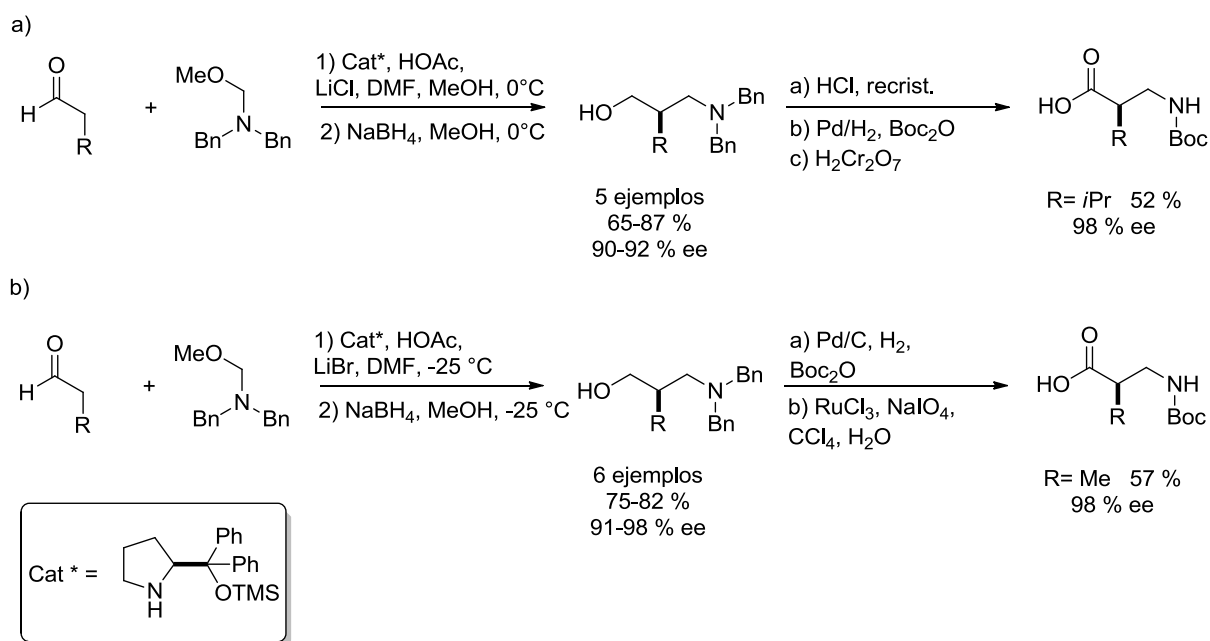
Esquema 21. Análisis retrosintético para la síntesis de la β^2 -homo-histidina de Seebach *et al.*³⁰

6.3 Reacción Mannich para generar β^2 -aminoácidos.

La reacción de Mannich es una reacción importante de formación de enlaces C-C que implica la adición de nucleófilos, principalmente enolatos a iminas. La versatilidad y el potencial de la reacción de Mannich para formar compuestos aminocarbonílicos, la han convertido en un importante método para sintetizar β^2 -aminoácidos.¹⁶

La aminometilación enantioselectiva de aldehídos fue utilizada por Gellman y colaboradores para llevar a cabo la síntesis de β^2 -aminoácidos empleados en la síntesis de β -péptidos (Esquema 22a).¹⁰² Una especie iminio se genera *in situ* por eliminación de metanol del *N,N*-dibencil-1-metoximetanamina. El catalizador de Jörgensen-Hayashi¹⁰³ promueve la adición de aldehídos alifáticos para dar los aductos con buenos rendimientos y con ee altos (hasta 92%). Los β -aminoaldehídos fueron

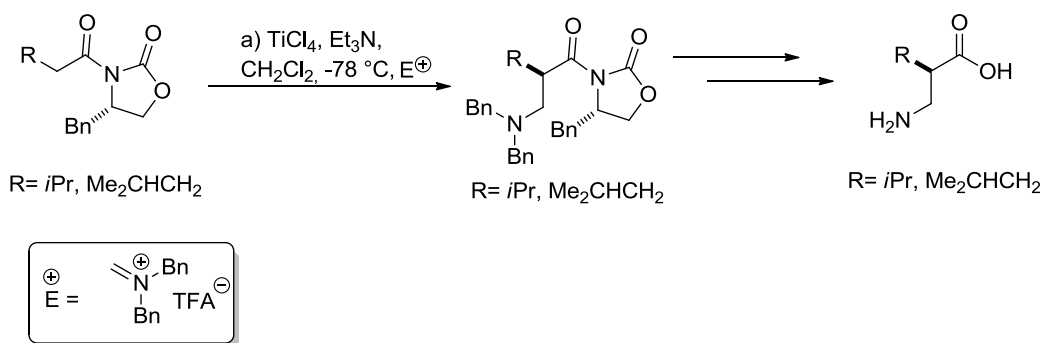
reducidos *in situ* a los alcoholes correspondientes. Posteriormente, se siguió con una recristalización de los clorhidratos correspondientes para aumentar el ee. Los grupos protectores se eliminaron por hidrogenación seguida de una protección con Boc, y finalmente el alcohol se oxidó al correspondiente ácido carboxílico, proporcionando el β -aminoácido *N*-protegido. En éste sentido, Córdova y colaboradores ensayaron esta misma reacción pero examinaron otros aditivos y encontraron que el LiBr aumenta la enantioselectividad (ee hasta 98 %) (Esquema 22b).¹⁰⁴



Esquema 22. Aminometilación organocatalizada para la síntesis de β^2 -aminoácidos.

En los últimos años, la reacción de Mannich organocatalizada ha encontrado aplicación en la síntesis de β^2 -aminoácidos. Tanto, β^2 -aminoácidos como β^3 -aminoácidos son accesibles con altas diastereoselectividades *sin*- y *anti*- en función de catalizador y del sustrato. Sin embargo, cuando la prolina o sus derivados se utilizan como catalizadores, en la mayoría de los casos, se requieren de altas cantidades de catalizador (20 a 30 % mol) para lograr una buena estereoselectividad.^{102,103}

Más recientemente, la síntesis de β^2 -aminoácidos a través de la reacción Mannich estereoselectiva usando auxiliares quirales, fue reportada por Overhand y colaboradores,¹⁰⁵ quienes realizaron la reacción de aminometilación, entre el dibenciliminio y el enolato de titanio del derivado acilado de la oxazolidinona de Evans, obteniendo la β^2 -homo-valina y la β^2 -homo-leucina en ambas configuraciones, enantioméricamente puras (Esquema 23).



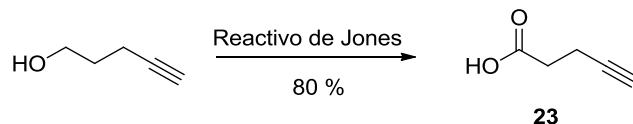
Esquema 23. Reacción Mannich estereoselectiva usando auxiliares quirales de Overhand *et al.*¹⁰⁵

6.4 Resultados y discusión. Síntesis enantioselectiva de β^2 -aminoácidos 1,2,3-triazolil sustituidos y β^2 -homo-histidina, a través de la reacción de Mannich.

En esta parte del trabajo se dan a conocer los resultados sobre la síntesis enantioselectiva de β^2 -aminoácidos, que contienen un fragmento de 1,2,3-triazolil, así como para la β^2 -homo-histidina, haciendo uso del auxiliar quiral la (*S,S*)-*trans*-hexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-ona.³³ Específicamente, la reacción Mannich estereoselectiva entre el enolato de titanio de la aciloxazolidinona y el dibenciliminio promovió la formación del enlace C(2)-C(3)-N en el esqueleto del β^2 -aminoácido.

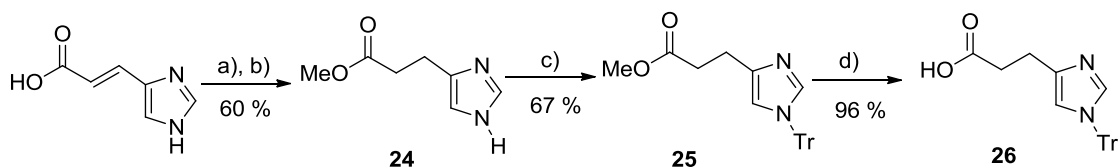
Para la síntesis de los β^2 -aminoácidos, se prepararon previamente los derivados carbonílicos de las cadenas funcionalizadas de los β^2 -aminoácidos que posteriormente se acoplarían al auxiliar quiral. Para el caso de los 1,2,3-triazolil- β^2 -aminoácidos, se partió del 4-pentin-1-ol, disponible comercialmente, el cual se

sometió a una oxidación con el reactivo de Jones dando el correspondiente ácido **23** en 80 % de rendimiento (Esquema 24).¹⁰⁶



Esquema 24. Oxidación del 4-pentin-1-ol para obtener el ácido pent-4-inoico **23**.

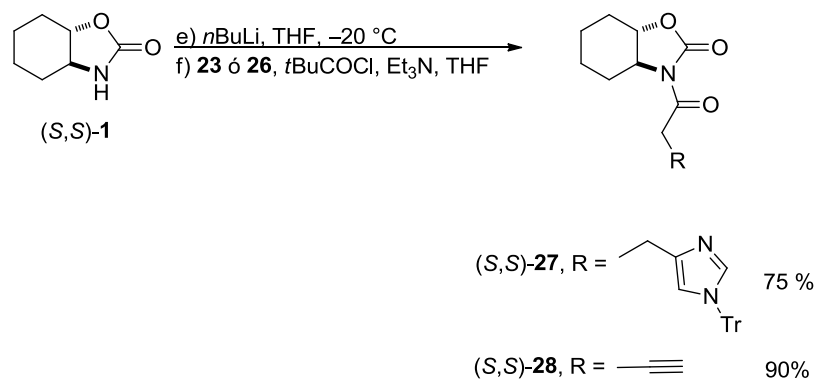
Para el caso de la síntesis de la β^2 -homo-histidina, se partió del ácido uracónico, el cual se sometió a una reacción de esterificación con cloruro de trimetilsilano seguida de la hidrogenación catalítica con Pd/C para dar el compuesto **24**, que posteriormente se protegió con el grupo tritilo bajo condiciones básicas dando lugar al precursor **25**, que finalmente después de la saponificación del éster metílico condujo al compuesto **26** (Esquema 25). Se siguió una ruta modificada (que incluye optimizaciones en algunos pasos de reacción) a la reportada por Seebach y colaboradores en 2004.³⁰



a) TMSCl, MeOH b) MeOH, Pd/C, H₂ c) TrCl, Et₃N, DMF d) LiOH, THF/H₂O

Esquema 25. Preparación de ácido 3-(1-tritilo-1H-imidazol-4-il)propanoico **26**.

La *N*-acilación de la *trans*-hexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-ona se realizó de acuerdo con el método del anhídrido mixto de pivalóilo, utilizando los ácidos carboxílicos previamente preparados **23** y **26**, seguido de la adición del amiduro del auxiliar quiral (utilizando *n*BuLi a -20°C), generando los derivados (*S,S*)-**27** y (*S,S*)-**28**, respectivamente, en buenos rendimientos (Esquema 26).

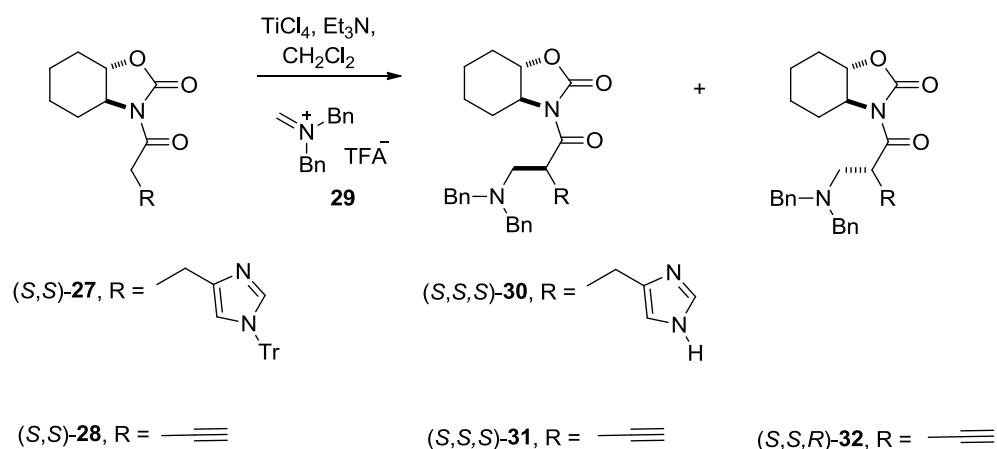


Esquema 26. Preparación de las *N*-acil-oxazolidin-2-onas (*S,S*)-**27** y (*S,S*)-**28**.

La versión asimétrica de la reacción de Mannich entre los enolatos de titanio derivados de (*S,S*)-**27** y (*S,S*)-**28** permitió obtener los productos (*S,S,S*)-**30**, (*S,S,S*)-**31**, y (*S,S,R*)-**32** con buenos rendimientos. En esta reacción, se buscó que los grupos protectores del componente iminio fueran fácilmente removidos. Por tanto, el dibenciliminio **29** (Tabla 3) fue seleccionado como agente aminometilante. El compuesto **29** se generó a partir de la metilénbis(dibencilamina), un compuesto estable y que a su vez, puede sintetizarse a partir de dibencilamina y formaldehído acuoso en altos rendimientos.

En el caso del sustrato (*S,S*)-**27**, la reacción se llevó a cabo a $-78 \text{ } ^\circ\text{C}$, obteniéndose los productos Mannich (*S,S,S*)-**30** y su diastereómero, con buenos rendimientos y alta diastereoselectividad (95:5) determinada a partir del espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción. Los diastereoisómeros se separaron por cromatografía en columna de gel de sílice; sin embargo, fue inevitable remover el grupo protector tritilo del anillo de imidazol. El espectro de RMN de ^1H y la comparación con reportes previos, permitieron la asignación de la configuración del nuevo centro estereogénico creado en el producto (*S,S,S*)-**30**.

Tabla 3. Reacción de Mannich asimétrica entre el ion dibenciliminio **29** y los enolatos de titanio derivados de (*S,S*)-**27** y (*S,S*)-**28**.



Entrada	Sustrato	Tiempo	Temperatura	Rendimiento ^a	rd ^b
		h	°C	%	(<i>S,S,S</i>)/(<i>S,S,R</i>)
1	(<i>S,S</i>)- 27	18	-78	71	95:5
2	(<i>S,S</i>)- 28	18	-78	49	60:40
3	(<i>S,S</i>)- 28	18	-100	0	-
4	(<i>S,S</i>)- 28	24	0	79	55:45

^a Rendimiento aislado; ^b Determinado mediante RMN de ¹H.

Por otro lado, la reacción entre el sustrato (*S,S*)-**28** y el dibenciliminio trifluoroacetato **29** a -78 °C, condujo a los productos (*S,S,S*)-**31**, y (*S,S,R*)-**32** como mezcla diastereoisomérica (60:40), identificada por RMN de ¹H y ¹³C, en un rendimiento moderado del 49 %. En esta etapa de la síntesis fue imposible separar los diastereoisómeros por cromatografía sobre sílice, por lo que ensayamos su separación en cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC), corroborando las relaciones diastereoméricas obtenidas en el espectro de RMN de ¹H.

Decidimos optimizar el rendimiento y la diastereoselectividad de la reacción, bajando aún más la temperatura del sistema. Al efectuar la alquilación a -100 °C, al cabo de 18 h de reacción, no se detectaron los productos Mannich (entrada 3, Tabla 3). Al aumentar la temperatura de reacción de -78 °C a 0 °C y aumentando el tiempo

de reacción de 18 h a 24 h se incrementó el rendimiento de la reacción hasta un 79 %; sin embargo, la relación diastereomérica paso de una relación 60:40 a 55:45 (entrada 4, Tabla 3).

Las relaciones diastereoméricas observadas en las entradas 2 y 4 de la Tabla 3 al giro libre en $-C-C\equiv CH$, lo que hace posibles múltiples conformaciones y por lo tanto no contribuye de manera efectiva en el bloqueo de una de las caras del enolato (Figura 38). A medida que se desciende en el rango de temperatura de la reacción, el estado de transición de los enolatos es un poco más rígido y se ve reflejado en el incremento de la relación diastereomérica de los productos.

Atacando el problema de la baja diastereoselectividad, se resolvió sintetizar un derivado protegido con el grupo trimetilsililo con la finalidad de tener un grupo voluminoso y ayudar al bloqueo efectivo de unas de las caras del enolato de la *N*-aciloxazolidinona. Así se protegió el 4-pentin-1-ol con cloruro de trimetilsilano dando el compuesto **33**, seguido por la oxidación con dicromato de piridinio (PDC) para el obtener el ácido **34**, que finalmente se acopló con el auxiliar quiral (*R,R*)-**1** usando el método del anhídrido mixto de pivaloilo, dando el compuesto (*S,S,S*)-**35** con un 45 % de rendimiento. Con este nuevo sustrato, se ensayó la reacción de aminometilación; sin embargo, la reacción no procedió como se esperaba, recuperándose la mayor parte del material de partida, así como algunos subproductos pero ninguno correspondía al producto esperado (Esquema 27).

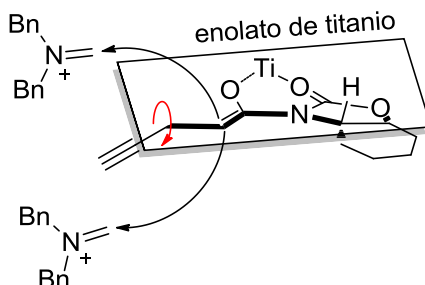
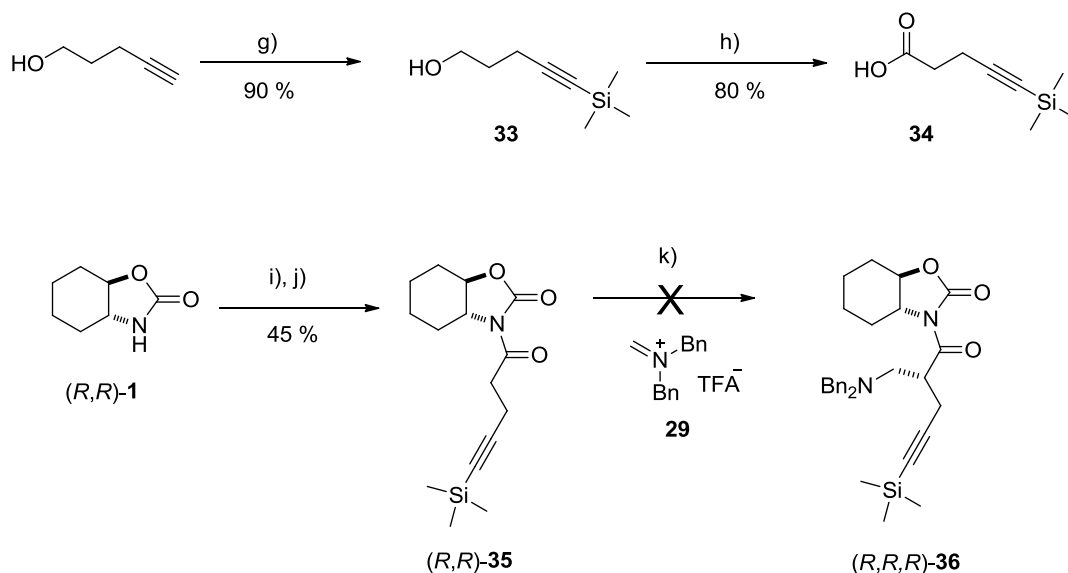


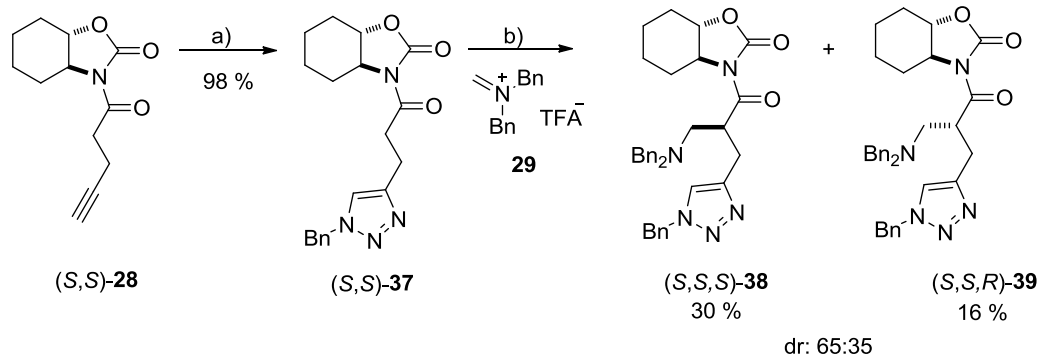
Figura 38. Modelo propuesto para el ataque del ion iminio al enolato de la *N*-aciloxazolidinona (*S,S*)-



g) $n\text{BuLi}$, TMSCl, THF, -78°C h) PDC, DMF, 24 h, t.a. i) $n\text{BuLi}$, THF, 0°C j) **34**, THF, Et_3N , PivCl, -20°C k) TiCl_4 , Et_3N , **29**, -78°C , 18 h.

Esquema 27. Preparación del ácido 5-(trimetilsilil)pent-4-inoico **34** y acoplamiento al auxiliar quiral (R,R) -**1**. Reacción Mannich asimétrica entre (R,R) -**35** y el ion dibenciliminio **29**.

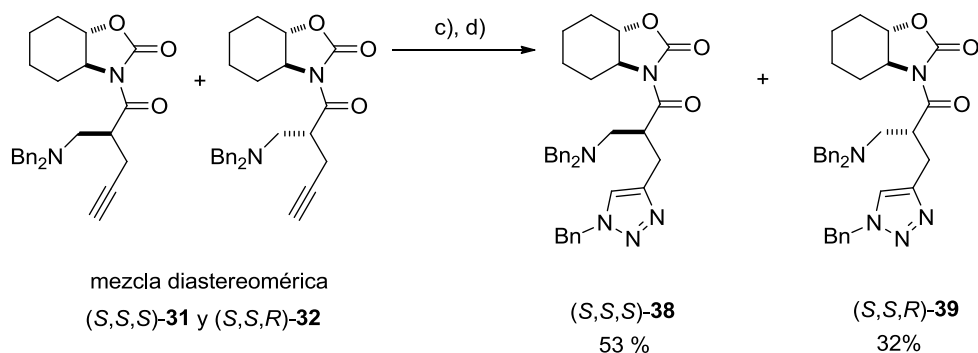
Como el objetivo final correspondía a la síntesis enantioselectiva de β^2 -aminoácidos 1,2,3-triazolil sustituidos, y tras no obtener éxito en las reacciones con el derivado trimetilsilil alquínico **35**, acordamos modificar la ruta de síntesis y efectuar la reacción de cicloadición de Huisgen catalizada con cobre sobre el sustrato (S,S) -**28**, formando el derivado 1,4-triazolil (S,S) -**37**. Posteriormente, se llevó a cabo la reacción Mannich, con el ion iminio **29** y el sustrato (S,S) -**37**, que permitió obtener los productos (S,S,S) -**38** y (S,S,R) -**39** con una relación diastereomérica de 65:35 medida en el espectro de ^1H RMN del crudo de reacción. Los rendimientos de los productos aislados por cromatografía en columna sobre sílica gel fueron 30 % y 16 % respectivamente (Esquema 28).



a) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, ascorbato de sodio, BnN_3 , DMF, t.a., 1 h. b) TiCl_4 , Et_3N , CH_2Cl_2 , **29**, -78°C , 18 h.

Esquema 28. Reacción “click” sobre el sustrato (S,S)-**28**, seguido de la reacción Mannich asimétrica entre (S,S)-**37** y el ion dibenciliminio **29**.

Con base en los resultados anteriores se decidió continuar con la “reacción click” de cicloadición catalizada por cobre sobre la mezcla diastereoisomérica preparada anteriormente de (S,S,S)-**31** y (S,S,R)-**32** y que no fue posible separar por cromatografía en columna. De esta manera, se obtuvieron los 1,4-triazoles (S,S,S)-**38** y (S,S,R)-**39** con 53 % y 32 % de rendimiento respectivamente (Esquema 29).



c) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, ascorbato de sodio, BnN_3 , DMF, t.a., 1 h. d) cromatografía en columna

Esquema 29. Reacción “click” sobre los sustratos (S,S,S)-**31** y (S,S,R)-**32**, seguida de la separación de sus productos por cromatografía en columna.

Los espectros de RMN de ^1H de los compuestos obtenidos, fueron analizados como una posible herramienta para la asignación de la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico creado durante la reacción de Mannich para los productos (*S,S,S*)-**38** y (*S,S,R*)-**39**. Las diferencias más notables en los espectros de RMN de ^1H de estos diastereoisómeros, son las relacionadas con las señales de los protones benfílicos unidos al C(24) y C(25). En caso de uno de los diastereómeros, estos protones dan lugar a dos señales dobles en 3.32 y 3.88 ppm, mientras que el otro diastereoisómero presentan el mismo patrón de desdoblamiento pero a 3.51 y 3.57 ppm. Es evidente que en el primer caso, los protones en C(24) y C(25) presentan un ambiente químico considerablemente diferente (Figura 39). Sin embargo este primer análisis no permite hacer una asignación confiable de la configuración debido a los grados de libertad de los compuestos. Sin embargo, se propone que el producto mayoritario de la reacción corresponda al compuesto (*S,S,S*)-**38**, basado en reportes previos del uso de la (*S,S*)-*trans*-hexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-ona donde se favorece la formación del diastereoisómero (*S,S,S*).^{35,36}

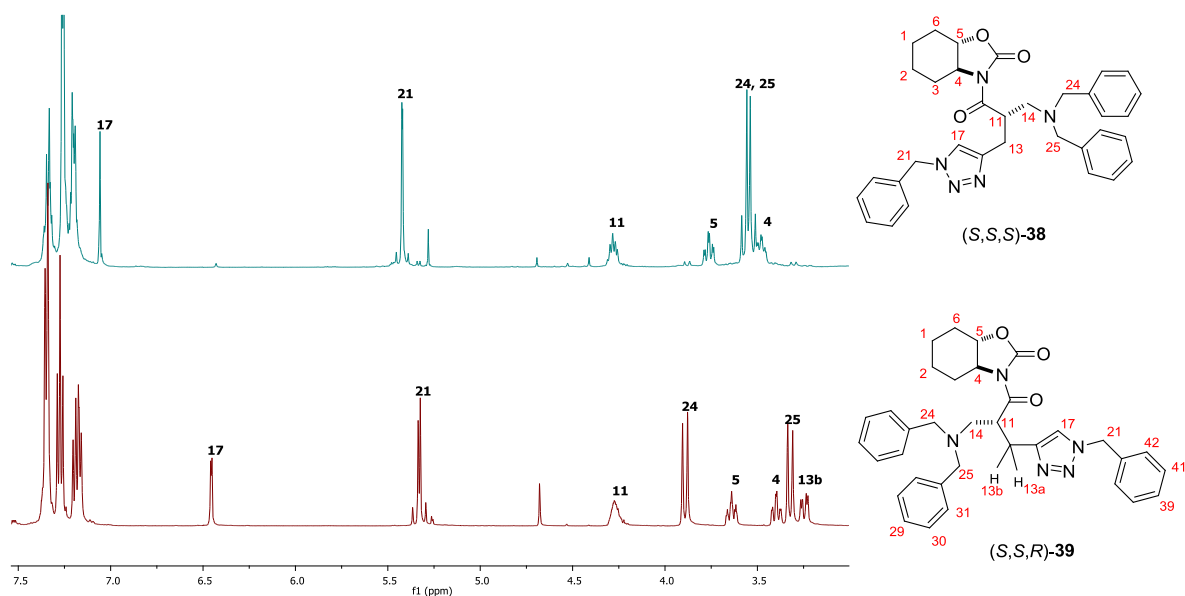


Figura 39. Espectro parcial de RMN de ^1H de (*S,S,S*)-**38** y (*S,S,R*)-**39**.

En la Figura 40 se muestra el espectro de NOESY del compuesto (*S,S,S*)-**38**, donde se observan interacciones esperadas, como la de los protones unidos a los C(24) y C(25) que tienen un Efecto Nuclear Overhauser (NOE) con el protón unido al C(11). Esta correlación también se observa en el espectro de *t*-ROESY del compuesto (*S,S,R*)-**39** (Figura 41). No fue posible observar otra correlación que permitiera llevar a cabo una asignación inequívoca de la configuración absoluta.

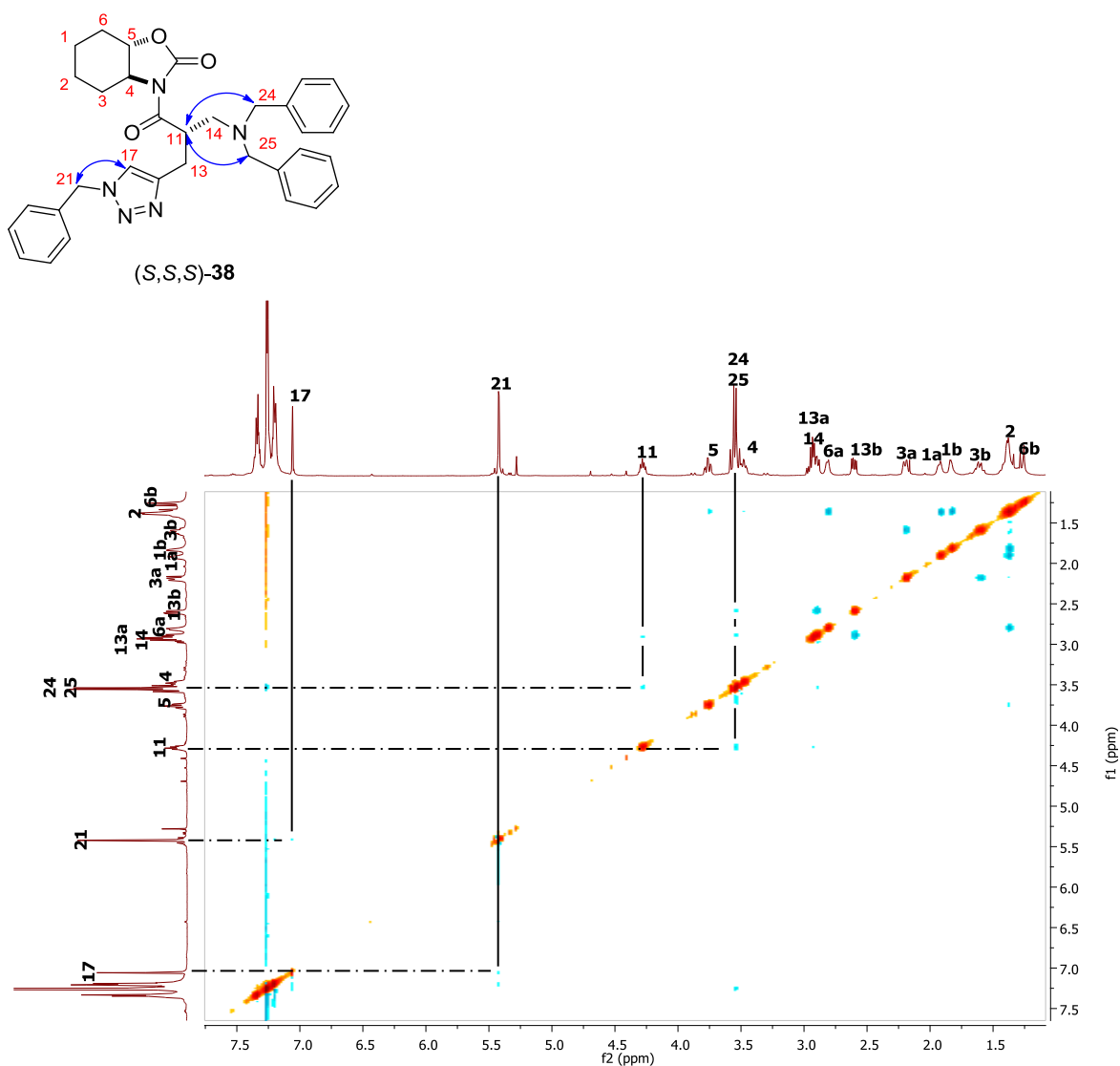


Figura 40. Espectro de RMN en 2D de NOESY del compuesto (*S,S,S*)-**38**.

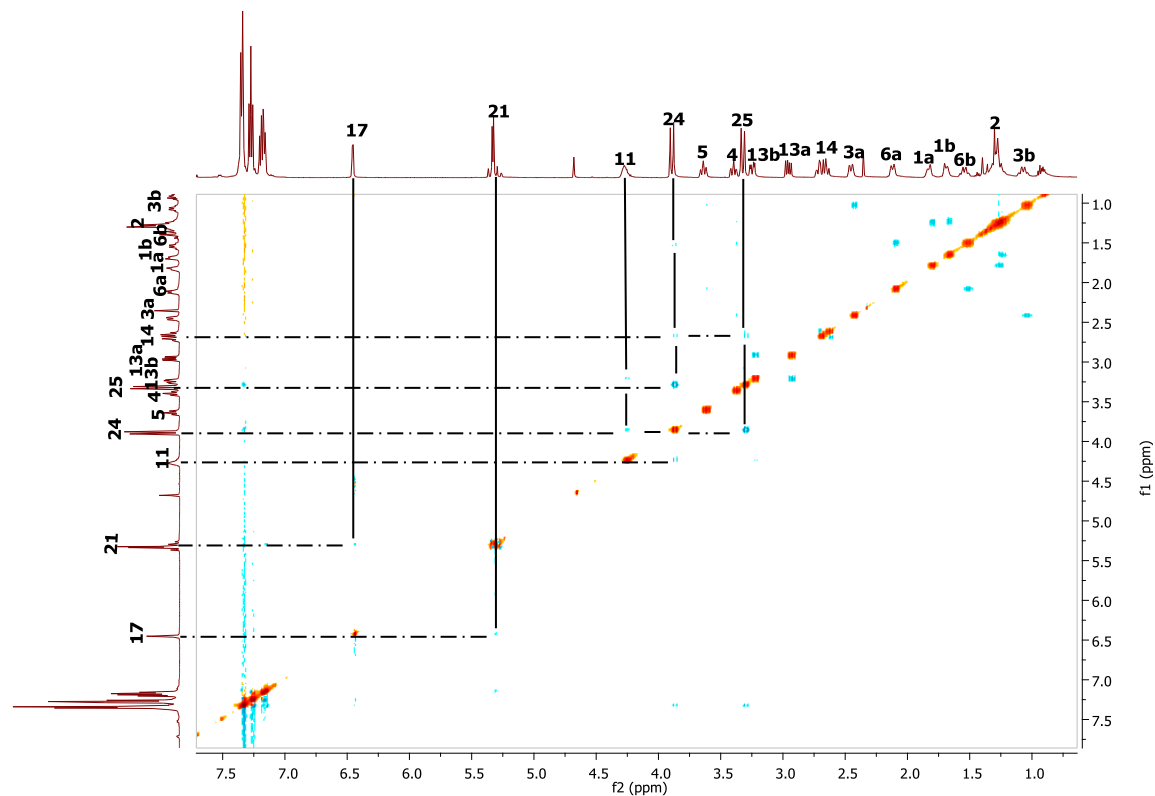
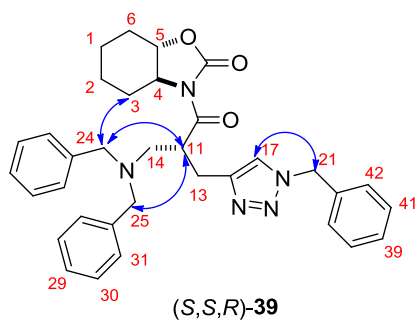
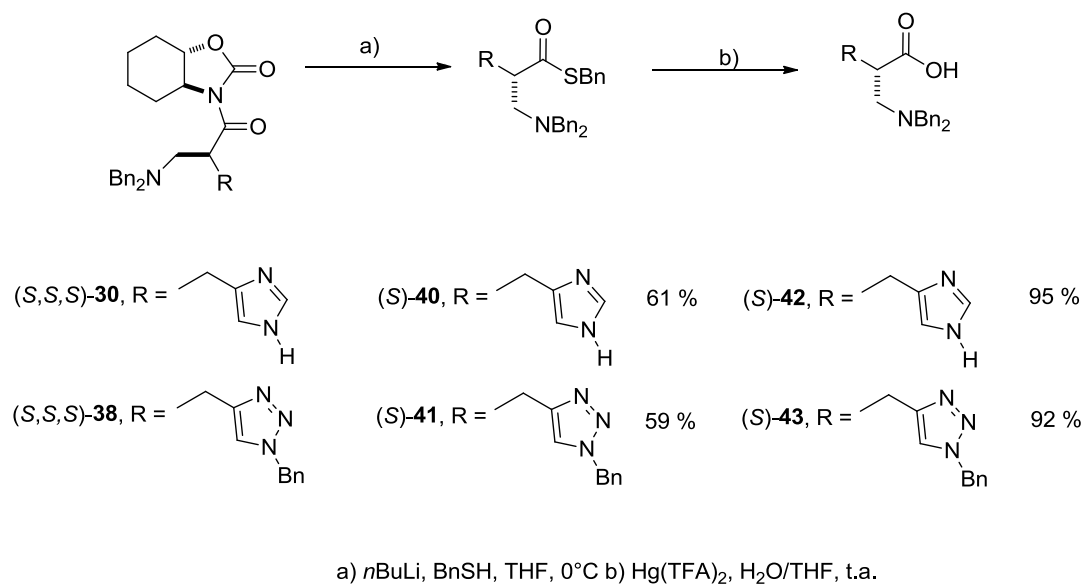


Figura 41. Espectro de RMN de 2D de NOESY del compuesto (*S,S,R*)-39.

Para completar la síntesis de los β -aminoácidos de interés, fue necesario efectuar la remoción del auxiliar quiral, para lo cual se probaron las condiciones básicas con $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}_2$, como sugieren Evans *et al.*⁶⁶ Desafortunadamente, la reacción no procedió como se esperaba.

En la síntesis de β -aminoácidos reportada por Overhand *et al.*,¹⁰⁵ se describe la aplicación de etiltiolatos de litio para remover auxiliares quirales, dando los

tioésteres en buenos rendimientos. Esta habilidad del grupo tiol se puede explicar con base a la alta nucleofilicidad del anión tiolato, comparado con el alcoholato. Este protocolo se aplicó en la remoción del auxiliar quiral en los sustratos (*S,S,S*)-**30** y (*S,S,S*)-**38**, proporcionando efectivamente los tioésteres (*S*)-**40** y (*S*)-**41** respectivamente, con rendimientos del 59 al 61 % (Esquema 30). La rotación óptica de los productos obtenidos fue cercana a cero, pero a pesar de esto se decidió continuar con la siguiente reacción de hidrólisis usando trifluoroacetato de mercurio, que permitió el acceso a los β -aminoácidos *N,N*-dibencil protegidos (*S*)-**42** y (*S*)-**43** con buenos rendimientos. Las sales de mercurio pudieron ser eliminadas por precipitación con solución saturada de NaCl y subsiguiente filtración.

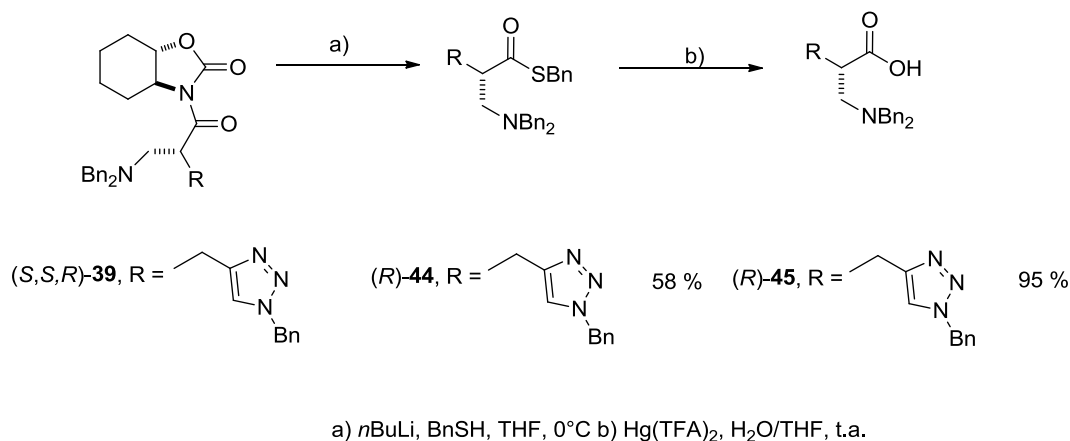


Esquema 30. Remoción del auxiliar quiral de los sustratos (*S,S,S*)-**30** y (*S,S,S*)-**38**, seguida de la hidrólisis para dar los ácidos (*S*)-**42** y (*S*)-**43**.

Este procedimiento de remoción del auxiliar quiral con el anión tiolato fue usado para el caso del diastereoisómero (*S,S,R*)-**39**, seguido de la hidrólisis, proporcionando el compuesto (*S*)-**44**, con rendimientos buenos (Esquema 31).

La rotación óptica y los análisis de HPLC quiral de los compuestos (*S*)-**42**, (*S*)-**43** y (*R*)-**45** no mostraron excesos enantioméricos. Lo que sugiere que el

benciltiolato es una base muy fuerte capaz de abstraer el protón del centro estereogénico y provocar racemización en los compuestos quirales.



Esquema 31. Remoción del auxiliar quiral del sustrato (*S,S,R*)-**39**, seguida de la hidrólisis para dar el ácido (*R*)-**45**.

6.5 Conclusiones.

En esta parte del trabajo se realizó la síntesis asimétrica de los β^2 -aminoácidos *N*-dibencil 1,2,3-triazolil sustituidos (*S*)-**42** y (*R*)-**45**, así como de la β^2 -homohistidina (*S*)-**43** mediante la reacción Mannich entre los enolatos de titanio correspondientes y el ion dibenciliminio **29**, usando como auxiliar quiral la *trans*-hexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-ona (*S,S*)-**1**. Las reacciones Mannich procedieron con relaciones diastereoméricas de excelente a moderadas dependiendo del sustrato. Una vez separados los productos de la reacción *Mannich* estereoselectiva, se continuó con la remoción del auxiliar quiral con benciltiolato de litio, dando los tioésteres correspondientes. Mediante una hidrólisis suave con trifluoroacetato de mercurio, se lograron obtener los β -aminoácidos *N*-dibencil protegidos. El análisis de los productos por HPLC quiral mostró racemización de los productos, por lo que se concluye que el uso de benciltiolato de litio sobre estos sustratos en particular no es un método eficiente de remoción del auxiliar quiral.

A pesar de los inconvenientes de la remoción del auxiliar quiral, la aplicación de reacción Mannich entre los enolatos de titanio correspondientes y el dibenciliminio **29**, corresponde a un método efectivo para acceder al esqueleto de los β^2 -aminoácidos de interés. Como perspectivas se puede incluir otras opciones de eliminación del

auxiliar quiral con condiciones reductivas usando LiBH_4 que conduzcan a la formación de los alcoholes que posteriormente podrían oxidarse al ácido carboxílico correspondiente.

Parte IV. Síntesis de α/β -dipéptidos y su análisis conformacional.

7.1 α/β -Dipéptidos. Antecedentes.

Los foldámeros sintéticos que contienen tanto α - como β -aminoácidos (α/β péptidos) han sido de estudiados recientemente y su importancia es cada vez mayor. Estos oligómeros de subunidades heterogéneas añaden una mayor diversidad a la colección estructural mediante el control de la posición y patrón de las subunidades α y β . Mezclando diferentes clases de aminoácidos es posible cambiar el tipo de estructuras secundarias; por ejemplo, mediante anillos de puentes de hidrógeno dando lugar a una variedad más amplia de presentaciones estructurales.

El diseño de los foldámeros basados en esqueletos heterogéneos ofrece beneficios con respecto al uso de esqueletos homogéneos. En particular, el número de estructuras secundarias para un determinado conjunto de monómeros, es mucho mayor si se incluyen unidades heterogéneas a que si se limita a esqueletos homogéneos; por ejemplo, si se consideran α o β -aminoácidos como bloques de construcción bajo un enfoque homogéneo, se limita a la existencia de α -péptidos o β -péptidos. En cambio, bajo un enfoque heterogéneo son posibles muchas combinaciones diferentes (por ejemplo, α - β - α - β - α - β , α - α - β - α - α - β , α - β - β - α - β - β , α - α - β - β , sólo para nombrar algunos). Cada uno de estos esqueletos heterogéneos ofrece una forma potencialmente distintiva de proyectar los conjuntos de cadenas laterales en el espacio.¹⁰⁷

Los α/β -péptidos, en particular, se benefician de los α -aminoácidos por la incorporación de las cadenas laterales proteinogénicas, y su disponibilidad

comercial, mientras que la incorporación de β -aminoácidos, ofrece un uso potencial en funciones biológicas novedosas y la generación de estructuras más robustas.

La búsqueda de nuevos conformeros en péptidos no naturales sigue siendo un reto atractivo y científicamente desafiante. Lo más intrigante entre estos nuevos patrones de plegamiento, son las llamadas hélices mixtas, que contienen dos familias de enlaces de hidrógeno entrelazados, uno en la dirección de avance y una segunda en la dirección contraria.

7.2 Nuevas estructuras secundarias en combinaciones de α/β -residuos.

Para los α/β -péptidos, Hofmann *et al.*¹⁰⁸ han clasificado las hélices mixtas en dos tipos, denominadas como: 1) Hélice 9/11 que presenta un puente de hidrógeno de nueve átomos entre el residuo α NH(i) y el O=C($i + 1$) del residuo β , en la dirección de avance (interacción α_i/β_{i+1}) y un enlace de hidrógeno de once átomos entre el residuo β NH($i + 3$) y el O=C (i) del residuo α en la dirección reversa (interacción β_{i+3}/α_i); 2) la hélice 11/9 (Figura 42d), presenta un enlace de hidrógeno de nueve átomos entre el residuo β NH(i) y el O=C($i + 1$) del residuo α (interacción β_i/α_{i+1}) y un enlace de hidrógeno de once átomos entre el residuo α NH($i + 3$) y el O=C(i) del residuo β en la dirección opuesta (interacción α_{i+3}/β_i). Curiosamente, las hélices 11/9 fueron los primeros patrones de plegamiento observados experimentalmente en α/β -péptidos, que también pueden adoptar otras conformaciones de una sola hélice que contiene enlaces de hidrógeno bifurcados inusuales, donde cada grupo C=O puede interactuar simultáneamente con dos grupos NH del esqueleto y viceversa. (Puente de hidrógeno simultáneo entre $i \rightarrow i + 3$ y otro entre los residuos $i \rightarrow i + 4$ C=O $\cdot \cdot$ H-N). Estas conformaciones se designan como hélice 11 y hélice 14/15, respectivamente (Figura 42a-c), con base al tamaño del anillo formado por el puente de hidrógeno.^{107,109}

Las primeras series de α/β -péptidos, fueron diseñadas a partir de la disposición 1:1 de α - y β - aminoácidos.^{107,109,110} Gellman *et al.*,¹⁰⁷ en sus estudios

pioneros sobre los α/β -péptidos, derivados de L-Ala y del ácido *trans*-(*S,S*)-2-aminociclopentanocarboxílico (ACPC), encontró un equilibrio rápido entre una estructura hélice 11 y 14/15. Tal comportamiento está bien documentado entre las proteínas y péptidos que contienen residuos de α -aminoácidos exclusivamente, y que con frecuencia existen tanto en conformaciones α y hélices 10 en solución.

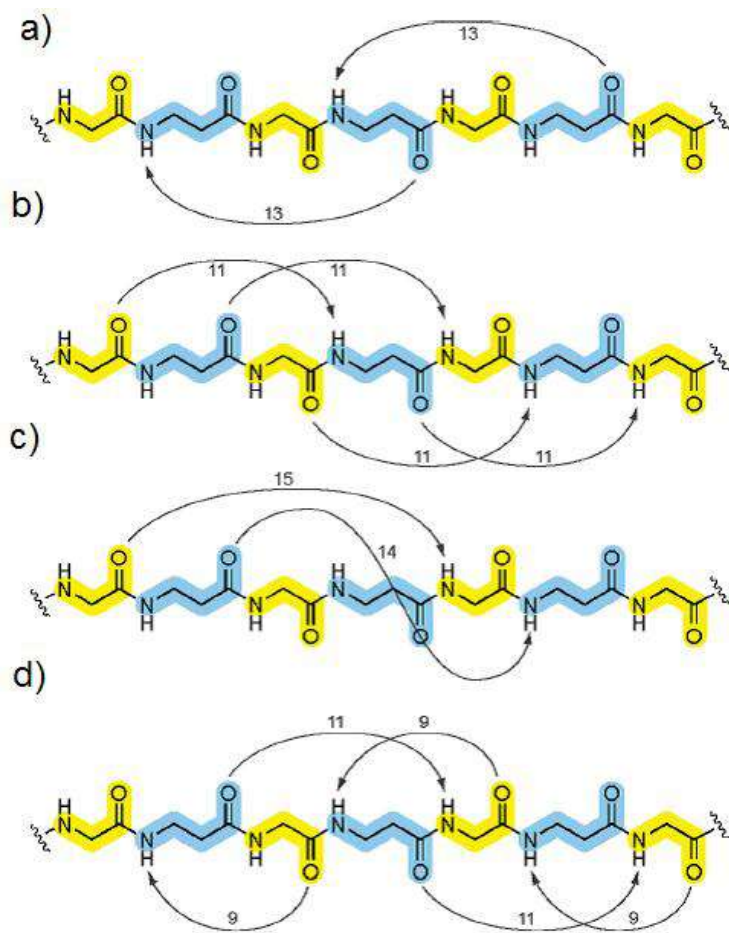


Figura 42. Estructuras secundarias α/β -péptidos.¹⁰⁷

Jagadeesh *et al.*,¹¹¹ por otra parte, demostraron la presencia simultánea de pliegues 11 y 14/ 15-helicoidales, inducidos por enlaces de hidrógeno bifurcados en α/β -péptidos que contienen β -aminoácidos derivados de azúcares. Con el objeto de distinguir entre estas dos posibilidades, Gellman *et al.*¹¹² llevaron a cabo estudios

estructurales utilizando difracción de rayos X de monocristal de un gran número de α/β -péptidos. Estos estudios revelaron que los oligómeros más pequeños presentan hélices 11, mientras que los más largos prefieren girar como hélice 14/15, una tendencia observada en los péptidos y proteínas naturales con respecto a α -hélices y hélices 10.

Del mismo modo, Seebach *et al.*¹¹³ reportaron que los α/β -péptidos que contienen residuos del ácido α -aminoisobutírico (Aib) que giran en una hélice 14/15 hacia la derecha, resultado del efecto inductivo acumulado por los residuos de Aib en la conformación local que en lugar de la estabilización a través de puente de hidrógeno.

Gellman *et al.*¹¹⁴ también han demostrado que el uso de un híbrido $\alpha + \alpha/\beta$ -péptido, puede inhibir interacciones proteína-proteína. En estos sistemas, el fragmento α/β -péptido toma una estructura helicoidal 14/15 exclusivamente, probablemente impulsado por la α -hélice generada por el fragmento de α -péptido.¹¹⁴ Este es un concepto similar a la "hélice híbrida" propuesto por Sharma *et al.*¹¹⁵ La ventaja de los α/β -péptidos es su habilidad para imitar características propias de la superficie de una de las proteínas que interactúan, debido a la presencia de los α -aminoácidos con las cadenas laterales naturales, mientras que los β -aminoácidos juegan un papel importante en la organización del espacio conformacional.

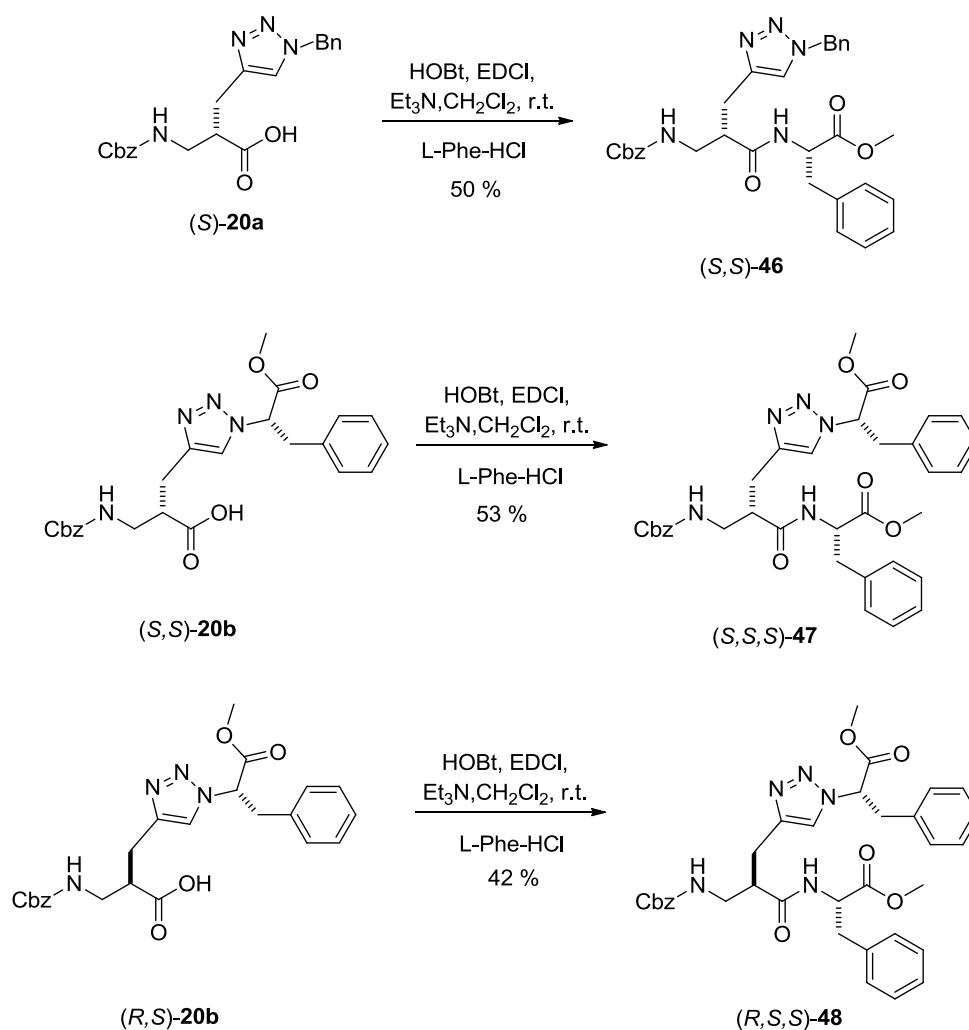
7.3 Resultados. Síntesis de α/β -dipéptidos y su análisis conformacional.

En esta parte de la tesis, se muestran los resultados obtenidos en la síntesis de α/β -dipéptidos usando algunos de los β^2 -aminoácidos enantiopuros sintetizados previamente. También se incluye su análisis conformacional llevado a cabo por RMN e IR, y complementado con cálculos teóricos.

La síntesis de α/β -dipéptidos se llevó a cabo usando los β -aminoácidos enantiopuros (*S*)-**20a**, (*R,S*)-**20b** y (*S,S*)-**20b** que incluyen el fragmento 1,2,3-triazolil

con diversos sustituyentes (reportados previamente en la parte 2 de esta tesis), y como α -aminoácido la (*S*)-fenilalanina.

El acoplamiento se promovió usando HOBt y EDCI, en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente por 2 días proporcionando los α/β -dipéptidos **46-48** enantioméricamente puros con rendimientos moderados (42-52 %) (Esquema 32). Los α/β -dipéptidos (*S,S,S*)-**47** y (*R,S,S*)-**48** son considerados miméticos de tripéptidos, debido a la naturaleza del sustituyente del anillo de triazol, el cual proviene de otro α -aminoácido enantiopuro.



Esquema 32. Síntesis de los α/β -dipéptidos (*S,S*)-**46**, (*S,S,S*)-**47** y (*R,S,S*)-**48**.

Una vez sintetizados los α/β -péptidos de interés, se procedió a su análisis conformacional, Iniciando con la optimización de su geometría mediante cálculos DFT en el nivel de la teoría RB3LYP/6-31G(d).^{99,100} Para el compuesto (S,S,S)-**47** se obtuvo una estructura optimizada extendida en la que se observa la presencia de un anillo de puente de hidrógeno corto (2.7 Å) de 6 miembros entre el residuo β NH(*i*) y el O=C(*i*) del mismo residuo. No fue posible observar ninguna otra interacción entre alguno de los grupos NH y algún otro grupo carbonilo (Figura 43).

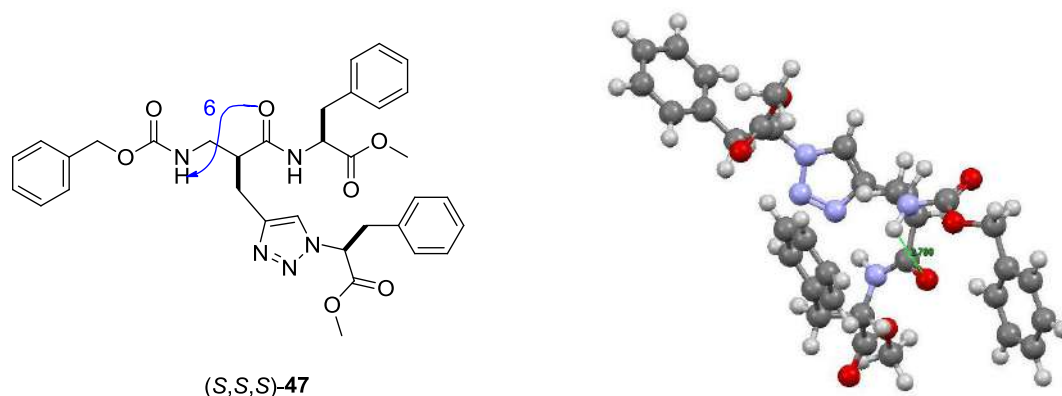


Figura 43. Geometría optimizada mediante cálculos DFT en el nivel de la teoría RB3LYP/6-31G(d) del compuesto (S,S,S)-**47**, donde se observa un puente de hidrógeno fuerte (2.7 Å) de 6 miembros entre el residuo β NH(*i*) y el O=C(*i*) del mismo residuo.

Por otro lado, la geometría optimizada de (R,S,S)-**48** sugiere la posibilidad de la formación de un puente de hidrógeno de 11 miembros débil (debido a la distancia aproximada de 4.0 Å) entre el residuo α NH(*i+1*) y el O=C del residuo correspondiente al sustituyente en la posición 4 del anillo de triazol. Asimismo, existe la posibilidad de la formación de otro puente de hidrógeno débil de 8 miembros (aproximadamente 3.1 Å) entre el residuo α NH(*i+1*) y el O=C del residuo correspondiente al grupo Cbz, unido al NH del β -aminoácido (Figura 44).

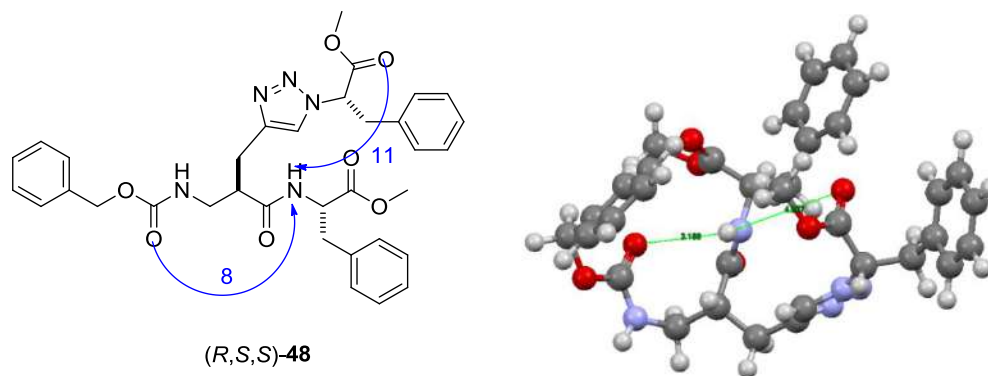


Figura 44. Geometría optimizada mediante cálculos DFT en el nivel de la teoría RB3LYP/6-31G(*d*) del compuesto (*R,S,S*)-**48**, donde se observa dos puentes de hidrógeno débiles, uno de 8 miembros (3.1 Å) entre el residuo α NH(*i*+1) y el O=C del residuo correspondiente al grupo Cbz; y otro débil (4.0 Å) de 11 miembros entre el residuo α NH(*i*+1) y el O=C del residuo correspondiente al sustituyente en la posición 4 del anillo de triazol.

Aunque se esperaban otras interacciones importantes correspondientes a la formación de un anillo de 9 miembros formado por un puente de hidrógeno entre el residuo β NH(*i*) y el O=C(*i* + 1) del residuo α (interacción β_i/α_{i+1}) estas no se observaron. Tampoco se observó un anillo formado por un enlace de hidrógeno de 11 átomos entre el residuo β entre NH(*i*) y el O=C del residuo correspondiente al sustituyente en la posición 4 del anillo de triazol del β -aminoácido (Figura 45).

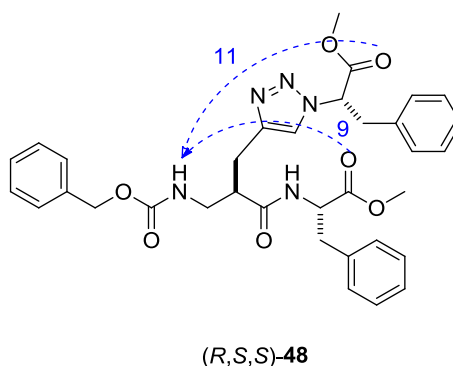


Figura 45. Algunas otras interacciones que se esperan para el compuesto (*R,S,S*)-**48**, pero no se observaron en los cálculos teóricos.

En este contexto, la espectroscopía FT-IR es muy útil para analizar regiones de estiramiento del grupo amida N-H. En particular, los protones de amida que no forman puentes de hidrógeno muestran una banda de absorción por encima de 3400 cm^{-1} , mientras que protones de amida que forman puentes de hidrógeno exhiben absorción por debajo de 3400 cm^{-1} .¹¹⁶ Los espectros FT-IR de (*S,S,S*)-**47** y (*R,S,S*)-**48** muestran una banda aproximadamente a 3340 cm^{-1} , más pronunciada en el segundo, sugiriendo la existencia de una población de conformaciones significativa donde los grupos amida participan en puentes de hidrógeno. En el caso del espectro de transmitancia FT-IR de (*S,S*)-**46** con un grupo bencilo en vez de una cadena carbonílica no se observa esta banda (Figura 46).

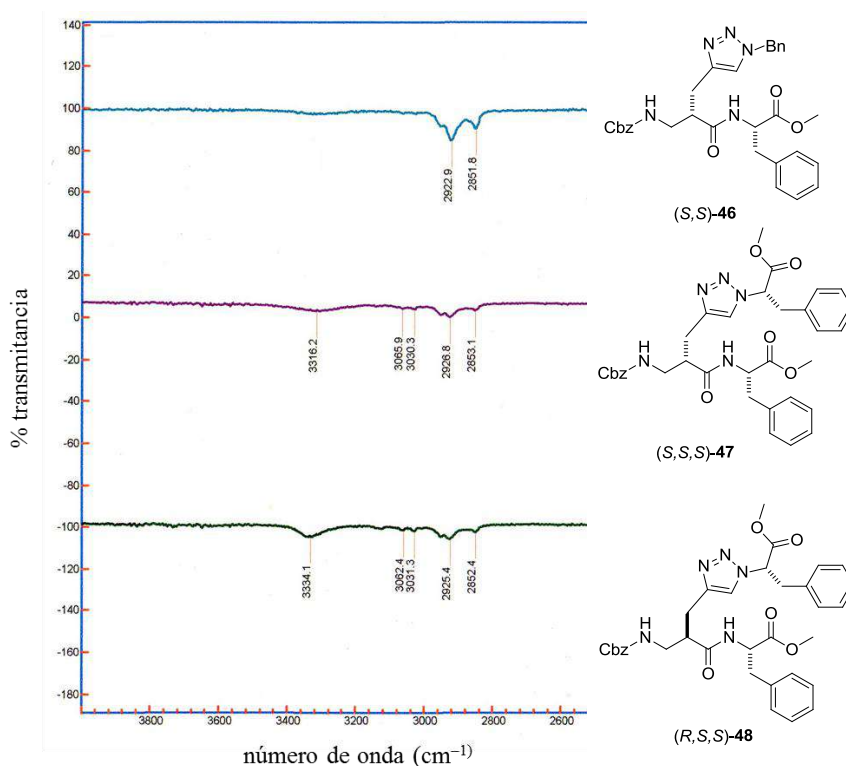


Figura 46. Espectro parcial de FT-IR de (*S,S*)-**46**, (*S,S,S*)-**47** y (*R,S,S*)-**48**, donde se observa en los dos últimos una banda en 3340 cm^{-1} , indicativa de que los grupos amida participan en puentes de hidrógeno.

La espectroscopía de RMN ha progresado hasta convertirse en el método más efectivo para la determinación de estructuras de proteínas y péptidos en solución,

principalmente gracias a los trabajos de Wüthrich.¹¹⁷ Dado que las escalas de tiempo (frecuencias de observación) de la espectroscopía de resonancia magnética nuclear son mucho más cortas que los de la espectroscopía de UV y de IR, se obtienen estructuras promedio.²⁸

Se decidió llevar a cabo el análisis por RMN de los α/β -dipéptidos (*S,S*)-**46**, (*S,S,S*)-**47** y (*R,S,S*)-**48**, a una concentración de 0.09 M en CDCl₃. Primeramente se realizó la asignación de cada señal en los espectros de ¹H y ¹³C, con la ayuda de los espectros de 2D COSY, HETCOR, APT y HMBC. A continuación, el análisis de los espectros de *t*-ROESY, permitió determinar las interacciones más importantes en estos peptidomiméticos.

El caso del compuesto (*S,S*)-**46** ayudó a determinar la importancia del grupo carbonilo sustituyente del residuo unido al anillo de triazol. En el espectro de *t*-ROESY se observó correlación entre el protón unido al C(8) con los protones unido al C(6), así como el protón unido al C(8) con el protón unido al C(5), además de las interacciones esperadas (Figura 47).

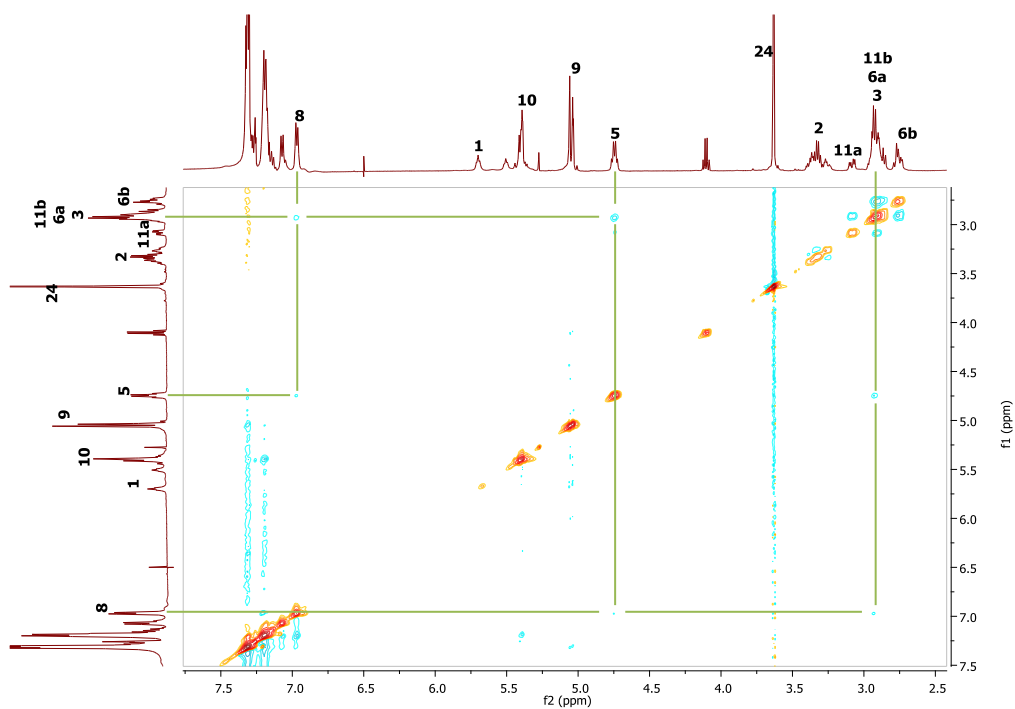
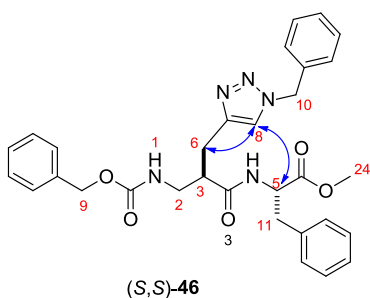


Figura 47. Espectro de *t*-ROESY del compuesto (S,S)-46, donde se observan las interacciones NOEs entre el protón unido al C(8) con los protones unido al C(6), así como entre el protón unido al C(8) con el protón unido al C(5).

Por otra parte, en el espectro de *t*-ROESY del compuesto (S,S,S)-47 se observaron algunos NOEs importantes, como los presentados entre el NH(4) con los protones unido al C(6) o al protón unido a C(3), el protón unido a C(5) con los protones del metilo C(21) y finalmente los protones unidos a C(9) con los protones metílicos del C(26), además de las correlaciones esperadas. Esto puede representar una evidencia de la formación de una estructura plegada en solución, como se muestra en la Figura 48.

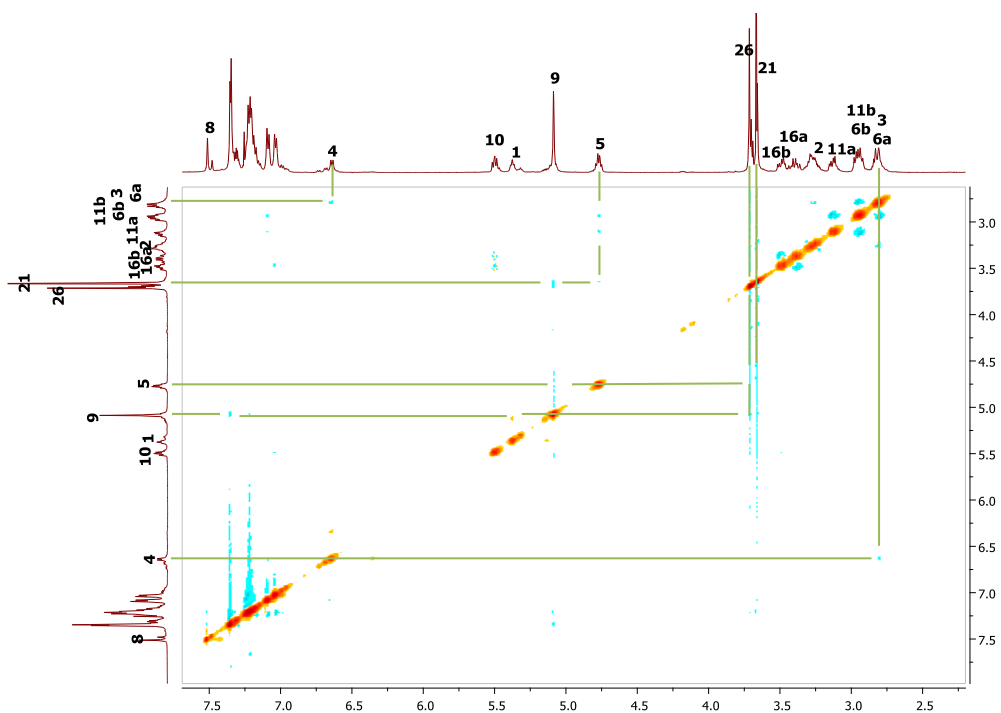
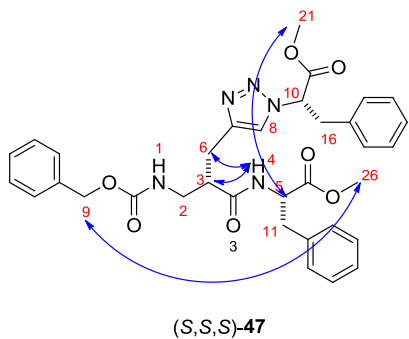


Figura 48. Espectro de *t*-ROESY del compuesto (S,S,S)-47, donde se observan algunas las interacciones NOEs, representadas en la estructura de arriba.

En el espectro de *t*-ROESY del compuesto (R,S,S)-48 no se observaron NOEs importantes, sólo una correlación entre el protón unido a C(3) con el protón unido a C(16) (Figura 49), puede ser indicio de la existencia de estructuras plegadas en solución, sin embargo al no observarse más interacciones entre los protones de los NH(1) y NH(4) no puede ser concluyente.

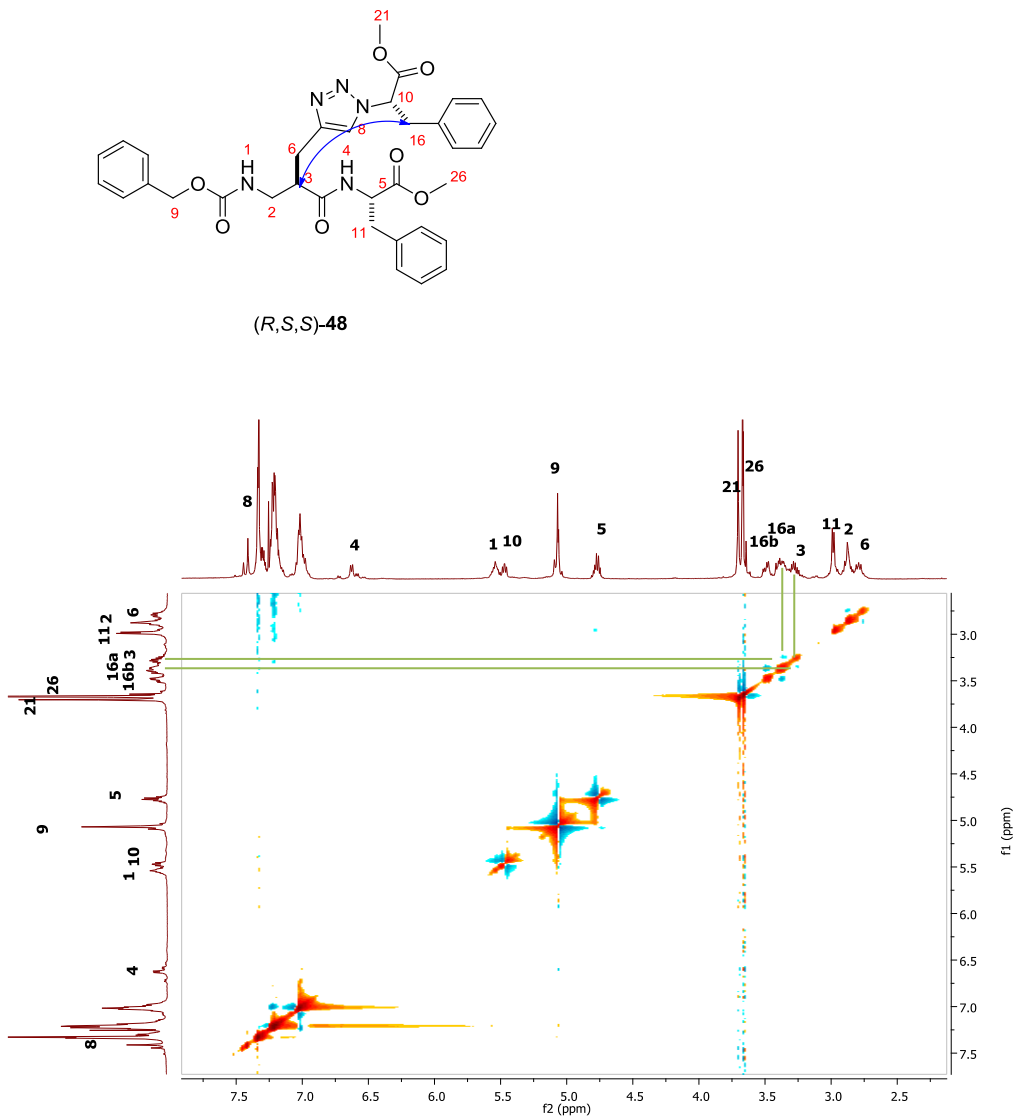


Figura 49. Espectro de *t*-ROESY del compuesto (*R,S,S*)-**48**, donde se observan algunas las interacciones NOEs, representadas en la estructura de arriba.

Con lo anterior, podemos concluir que las interacciones observadas en el espectro de NOESY del compuesto (*R,S,S*)-**48**, entre los protones unidos a C(3) y C(16), están de acuerdo a lo observado en las estructuras de mínima energía calculadas teóricamente, probablemente corresponden a la formación de un puente de hidrógeno intramolecular de 11 miembros entre el residuo α NH(*i*+1) y el O=C del residuo correspondiente al sustituyente en la posición 4 del anillo de triazol. En el espectro NOESY del compuesto (*S,S,S*)-**47** se observan más interacciones entre los

residuos de α y β -aminoácido, a consecuencia del equilibrio conformacional que existe en solución, probablemente puedan existir más puentes de hidrógeno que los encontradas a través de los cálculos teóricos.

Finalmente, para conocer la fuerza de los puentes de hidrógeno intramoleculares en (*S,S,S*)-**47** y (*R,S,S*)-**48** en solución, como lo sugirieron los cálculos teóricos y los espectros ROESY, se llevó a cabo un experimento de titulación en RMN de ^1H , dónde se adicionó progresivamente $\text{DMSO-}d_6$. Se pretendía observar el cambio de desplazamiento químico de los protones de amida que no participan en la formación de puentes de hidrógeno en función de la adición gradual de una base de Lewis (en este caso $\text{DMSO-}d_6$) en un medio aprótico.¹¹⁸ Se observó que el desplazamiento químico del NH(1) del Cbz permanece esencialmente constante en diferentes mezclas de CDCl_3 - $\text{DMSO-}d_6$ (pequeño desplazamiento químico de 5.41 a 5.56 ppm), lo cual es indicativo de un enlace de hidrógeno molecular fuerte. El grupo amida NH(4) del fragmento de fenilalanina muestra un pequeño desplazamiento químico hacia frecuencias altas conforme se incrementa la concentración de $\text{DMSO-}d_6$ (de 6.70 a 7.1 ppm aproximadamente, difícil de determinar porque se traslapa con las señales de los protones aromáticos), indicativo de un enlace de hidrógeno débil (Figura 50).

La señal del grupo amida NH(1) en el espectro de RMN de ^1H del diastereoisómero (*R,S,S*)-**48** al realizar la titulación con $\text{DMSO-}d_6$ se desplazó desde 5.5 a 5.8 ppm, indicando un enlace débil. El grupo amida NH(4) también se corrió desde 6.53-7.1 ppm, indicativo de un enlace de hidrógeno débil también.

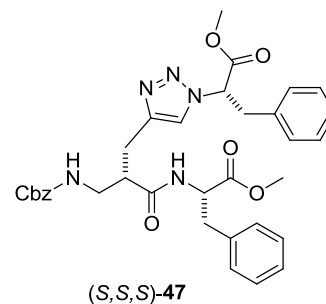
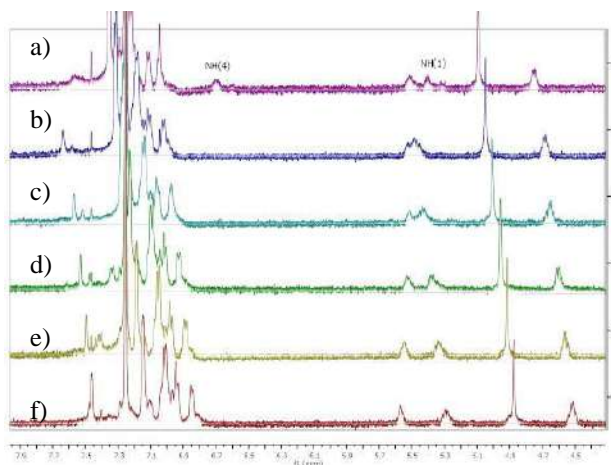


Figura 50. RMN de ^1H , Titulación con $\text{DMSO-}d_6$ de (S,S,S)-47 a una concentración de 2 mM en CDCl_3 (500 MHz): a) CDCl_3 – $\text{DMSO-}d_6$, 10:0; b) CDCl_3 – $\text{DMSO-}d_6$, 9.8:0.2; c) CDCl_3 – $\text{DMSO-}d_6$, 9.6:0.4; d) CDCl_3 – $\text{DMSO-}d_6$, 9.4:0.6 e) CDCl_3 – $\text{DMSO-}d_6$, 9.2:0.8; f) CDCl_3 – $\text{DMSO-}d_6$, 9.0:1.0.

Los cálculos teóricos son una herramienta que permiten un acercamiento a las conformaciones de los α/β -dipéptidos (S,S,S)-47 y (R,S,S)-48; sin embargo, no reproducen las condiciones experimentales en su totalidad. Desafortunadamente, estos derivados peptídicos no cristalizaron adecuadamente para realizar el estudio en estado sólido y completar el análisis conformacional de los mismos.

7.4 Conclusiones.

En esta parte del trabajo, se presentó la síntesis de los α/β -dipéptidos (S,S)-46, (S,S,S)-47 y (R,S,S)-48, a partir de α -fenilalanina y β -aminoácidos 1,4-triazol sustituidos (sintetizados previamente) enantiopuros, con buenos rendimientos.

Se optimizó la geometría de éstos péptidos usando cálculos teóricos DFT en el nivel de teoría RB3LYP/6-31G(d), dónde se observó la formación de estructuras plegadas, como resultado de la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares entre los grupos NH y O=C de los compuestos. En particular, en la estructura de mínima energía del péptido (S,S,S)-47 se observó la existencia de un anillo puente de hidrógeno de 6 miembros entre el residuo β NH(i) y el O=C(i) del mismo residuo β .

Por otro lado, la estructura de mínima energía del péptido (*R,S,S*)-**48** reveló la posibilidad de la existencia de 2 puentes de hidrógeno, uno de 11 miembros, entre el residuo α NH(*i+1*) y el O=C del residuo correspondiente al sustituyente en la posición 4 del anillo de triazol, y el otro de 8 miembros entre el residuo α NH(*i+1*) y el O=C del residuo correspondiente al grupo Cbz.

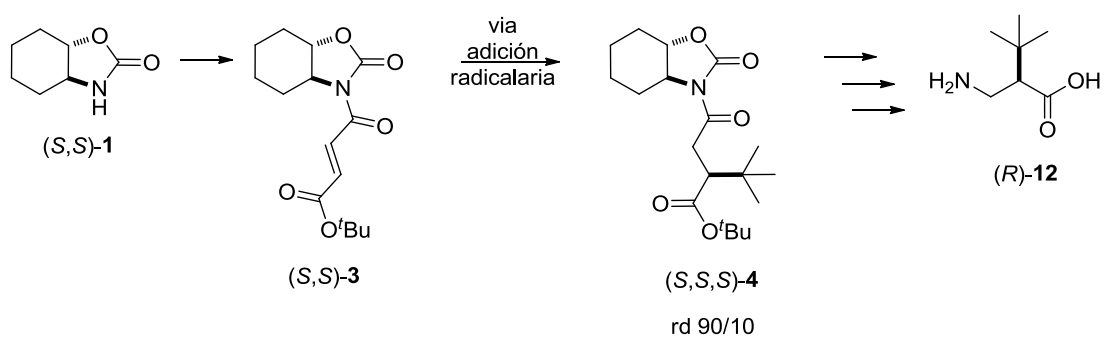
Evidencia que apoya los resultados computacionales se encontró en el análisis del espectro de transmitancia FT-IR de los compuestos (*S,S,S*)-**47** y (*R,S,S*)-**48**, que sugiere la existencia de conformaciones donde los grupos amidas participan en enlaces de hidrógeno.

Así mismo, en el análisis por RMN en 2D, los experimentos *t*-ROESY mostraron algunas interacciones importantes NOE en los α/β -dipéptidos (*S,S*)-**46**, (*S,S,S*)-**47** y (*R,S,S*)-**48**, indicio de estructuras plegadas. Algunas de las interacciones observadas experimentalmente están de acuerdo a los cálculos teóricos. La titulación con DMSO δ_6 permitió observar la fuerza del puente de hidrógeno en los compuestos.

9. Conclusiones generales.

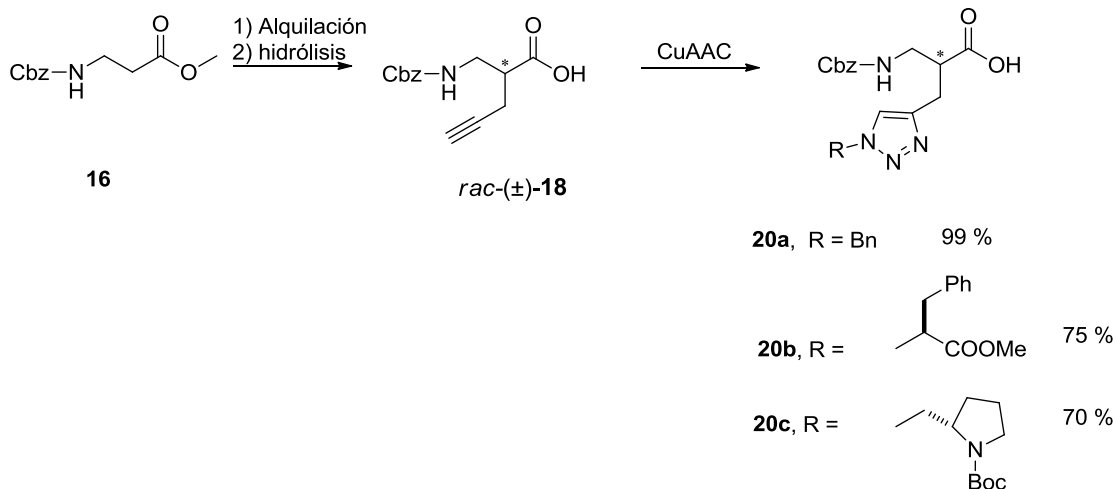
En el presente trabajo, se llevó a cabo la síntesis de diversos β -aminoácidos no naturales enantiopuros mediante el uso de auxiliares quirales y resolución química. Varios de ellos se acoplaron posteriormente a la α -fenilalanina para formar α/β -dipéptidos, cuya conformación en solución se determinó por diferentes metodologías.

En la primera parte de esta tesis, se desarrolló una ruta sintética eficiente que proporciona ambos enantiómeros de la β^2 -homo-*tert*-leucina (*S*)-**12** y (*R*)-**12** mediante adición del radical *tert*-butilo a *N*-fumaroilhexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-onas (*S,S*)-**3** y (*R,R*)-**3**, por dos rutas diferentes de generación de los radicales: el método del hidruro de mercurio y el método del hidruro de tributilestaño. Ambas metodologías procedieron con buenos rendimientos y total regioselectividad. Se comprobó el uso de ambos enantiómeros de las *trans*-hexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-onas (*S,S*)-**1** y (*R,R*)-**1** como auxiliares quirales eficientes en las adiciones de radicales, facilitando la adición de forma regio y diastereoselectiva de radicales *tert*-butilos sobre el carbono β de los sistema α,β -insaturados (*S,S*)-**3** y su enantiómero.

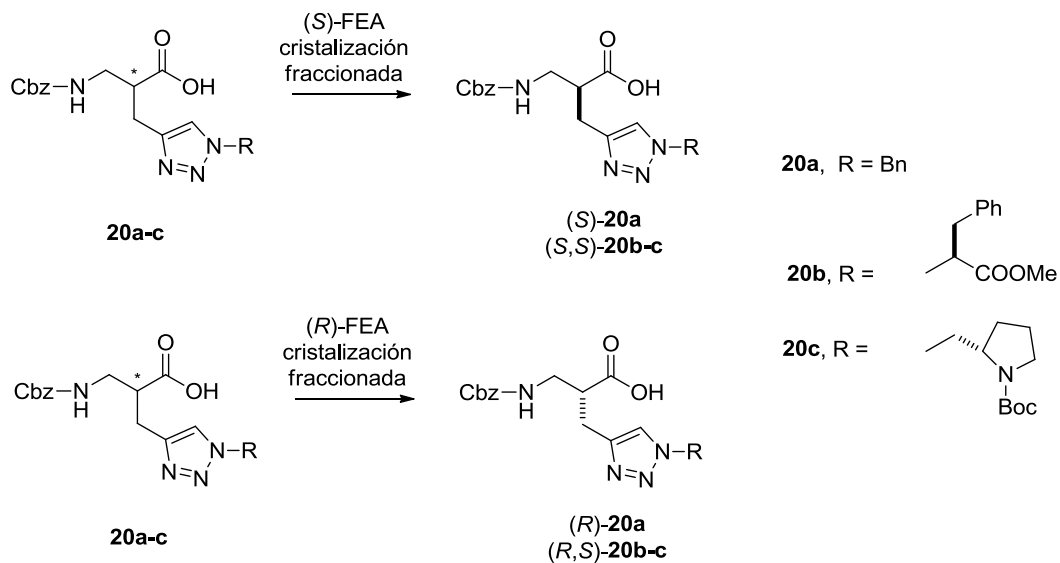


En la segunda parte de esta tesis, se reporta la síntesis de un β^2 -aminoácido alquil sustituido, a partir de la alquilación de un derivado de la β -alanina, así como su uso como sustrato en la reacción “click” de cicloadición catalizada por cobre con

varias azidas orgánicas, incluyendo algunas derivadas de α -aminoácidos, para la obtención de los β^2 -aminoácidos triazolil sustituidos **20a-c**, con excelentes rendimientos.

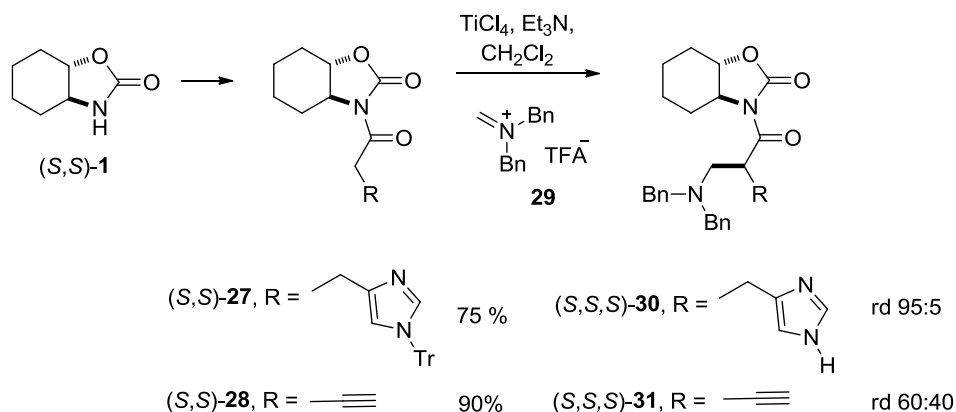


La enantio- o diastereoseparación de **20a-c** se logró a través de la formación de sales diastereoméricas con (*R*)-(+)-FEA o (*S*)-(–)-FEA. La eficiencia de la resolución o diastereoseparación fue excelente.



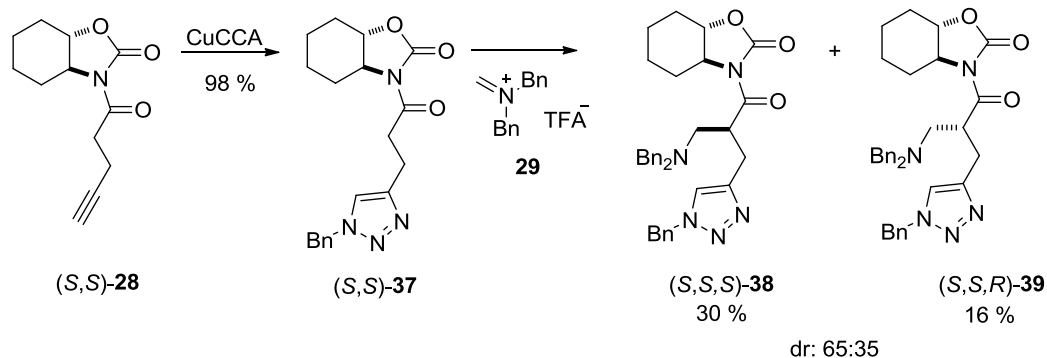
La asignación de la configuración absoluta de los derivados 1,2,3-triazol-4-il- β^2 -aminoácidos **20a-c** se logró mediante derivatización del β^2 -aminoácido alquilil sustituido *rac*-**18** con la (*S*)-NEA, con la subsecuente separación de los diastereoisómeros. El análisis de los espectros de RMN de ^1H y el estudio sistemático de modelado molecular con el método de MonteCarlo, utilizando cálculos DFT en el nivel de teoría RB3LYP/6-31G(*d*) de las correspondientes amidas diastereoméricas **22** permitió la asignación de su configuración. Por otro lado, se llevó a cabo la derivatización de los productos enantioméricamente puros con la (*S*)-NEA, con el fin de confirmar la configuración absoluta en los derivados **20a-c** enantiopuros.

En la tercera parte de esta tesis, se realizó la síntesis asimétrica de los β^2 -aminoácidos *N*-dibencil 1,2,3-triazolil sustituidos (*S*)-**42** y (*R*)-**45**, así como de la β^2 -homo-histidina (*S*)-**43**, a partir de la reacción *Mannich* entre los enolatos de titanio correspondiente y el dibenciliminio **29**, usando como auxiliar quiral la *trans*-hexahidrobenczo-1,3-oxazolidin-2-ona (*S,S*)-**1**, resultando en relaciones diastereoméricas de excelente a moderadas dependiendo del sustrato.



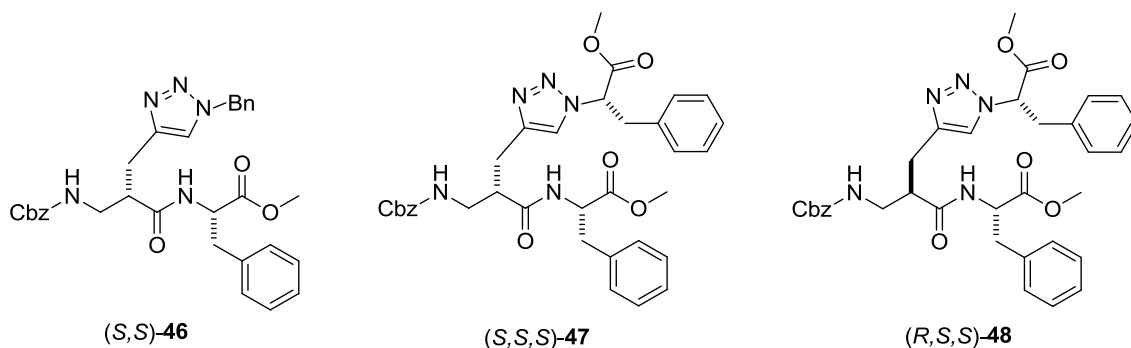
Con el objetivo de realizar la síntesis enantioselectiva de β^2 -aminoácidos 1,2,3-triazolil sustituidos, se efectuó la reacción de ciclo-adición de Huisgen catalizada con cobre sobre el sustrato (*S,S*)-**28** formando el derivado 1,4-triazolil (*S,S*)-**37**. Posteriormente, se llevó a cabo la reacción Mannich, entre el ion iminio **29** y el sustrato (*S,S*)-**37**, que permitió obtener los productos (*S,S,S*)-**38** y (*S,S,R*)-**39** con

una relación diastereomérica de 65:35. Se propone una asignación de la configuración absoluta a través del análisis por RMN de ^1H , sin embargo no es concluyente.

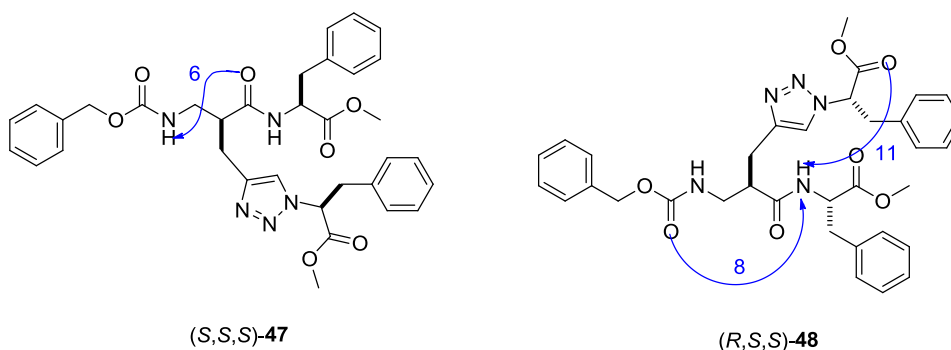


Una vez separados los productos de la reacción *Mannich* estereoselectiva se continuó con la remoción del auxiliar quiral con benciltiolato de litio, dando los tioésteres correspondientes. Mediante una hidrólisis suave con trifluoroacetato de mercurio, se logró obtener los β -aminoácidos *N*-dibencil protegidos; sin embargo, el análisis de los productos por HPLC quiral mostró racemización de los productos. Se concluyó que el uso de benciltiolato de litio sobre éstos sustratos en particular no constituye un método eficiente para la remoción del auxiliar quiral. A pesar de los inconvenientes encontrados en la remoción del auxiliar quiral, la aplicación de la reacción Mannich entre los enolatos de titanio correspondientes y el ion dibenciliminio **29**, es un método novedoso y efectivo para acceder al esqueleto de los β^2 -aminoácidos de interés.

Finalmente, se describe la síntesis de los α/β -dipéptidos (S,S) -**46**, (S,S,S) -**47** y (R,S,S) -**48** a partir de α -fenilalanina y β -aminoácidos 1,4-triazol sustituidos, en buenos rendimientos, usando los reactivos de acoplamiento HOBt y EDCI.



Se optimizó la geometría de los péptidos **46-48** mediante cálculos teóricos DFT en el nivel de teoría RB3LYP/6-31G(*d*). En la estructura de mínima energía del péptido (*S,S,S*)-**47** se observó la existencia de un anillo puente de hidrógeno de 6 miembros entre el residuo β NH(*i*) y el carbonilo O=C(*i*) del mismo residuo β . Por otro lado, la estructura de mínima energía del péptido (*R,S,S*)-**48** reveló la posibilidad de la existencia de 2 puentes de hidrógeno, uno de 11 miembros, entre el residuo α NH(*i+1*) y el carbonilo O=C del residuo correspondiente al sustituyente en la posición 4 del anillo de triazol, y el otro de 8 miembros entre el residuo α NH(*i+1*) y el carbonilo O=C del residuo correspondiente al grupo Cbz.



Se realizó el análisis conformacional en solución de (*S,S,S*)-**47** y (*R,S,S*)-**48**, a través de experimentos en RMN incluyendo espectros de *t*-ROESY, NOESY y una titulación con DMSO δ_6 . Se observó la existencia de estructuras plegadas, algunas corresponden a las encontradas a través de los cálculos teóricos; sin embargo, los resultados no son concluyentes debido a la existencia de varias estructuras conformacionales en equilibrio, además de la interacción con el disolvente.

Parte experimental.

El material utilizado: barras de agitación magnética, cánulas, matraces, embudos de adición, tapones y columnas de vidrio fueron secados en la estufa a 150°C antes de utilizarse. La cromatografía en placa fina se realizó en cromatofolios Merck de sílica gel 60 F₂₅₄, utilizando luz UV y vapores de yodo como reveladores. La purificación mediante cromatografía en columna se realizó con sílica gel Merck de 230-400 mesh (tamaño de partícula) y disolventes de grado técnico. Todos los disolventes para las reacciones fueron grado analítico, solo aquellos empleados en las reacciones anhidras fueron destilados antes de su uso bajo atmósfera de N₂; el CH₂Cl₂ con P₂O₅, el THF y el éter etílico con Na⁰ y benzofenona como indicador de humedad. El *n*-BuLi se valoró de acuerdo con el método de Juaristi, *et al.*¹¹⁹

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C fueron obtenidos en un equipo JEOL-ECA 500 a 500.15 y 125.76 MHz respectivamente. Se indica la temperatura en aquellos experimento a temperatura variable. Se utilizaron CDCl₃, D₂O y DMSO-*d*₆ como disolventes. Los desplazamientos químicos están expresados en ppm con respecto a la referencia interna de tetrametilsilano (TMS). Para indicar la multiplicidad de las señales, se utilizan las abreviaturas, (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (m) múltiple, (a) ancha y combinaciones de las anteriores.

Los análisis de masas se realizaron en un Espectrómetro de Masa HP 5989A acoplado a un cromatogrado de gases 5890 Serie II. Los espectrómetros de masas de alta resolución (EMAR) fueron obtenidos en un equipo HPLC 1100 acoplado a MSDTOF Agilent Series HR-MSTOF modelo 1969 A.

En las determinaciones de la relación diastereomérica se obtuvo por medio del espectro de RMN ¹H del crudo de reacción. Para el caso de los % ee, los productos se purificaron por cromatografía en columna (CC), y una vez obtenidos, se inyectaron en un equipo HPLC Waters 600 provisto con detector UV-Vis, a través de una

columna quiral Chiralpak OD-H a un flujo y una fase correspondientes para cada caso. Los excesos enantioméricos fueron determinados en función de las áreas obtenidas en el cromatograma.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Electrothermal utilizando un tubo capilar abierto y no están corregidos. Las rotaciones ópticas, fueron obtenidas en un polarímetro Perkin Elmer modelo 241, utilizando celdas de 0.1 dm., de longitud, para la determinación se empleó la línea D del Sodio (589 nm), la temperatura del compartimiento de la celda se reporta en cada una de las lecturas realizadas junto con la concentración de la muestra en g/100 mL, así como el disolvente en el que se realizó la determinación. Los reactivos utilizados fueron adquiridos en Sigma-Aldrich.

Los espectros de IR fueron obtenidos en un equipo Varian FT-IR Serie 640-IR y las condiciones de obtención de los espectros se detallan en cada caso. Para indicar la intensidad de las señales, se utilizan las abreviaturas, (*s*) fuerte, (*m*) media, (*w*) débil.

Las reacciones activadas en microondas se realizaron en un equipo CEM Discover de 175 watts de potencia máxima.

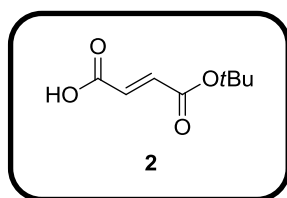
Los análisis elementales se realizaron en un analizador elemental CHNS-O Thermo Finningan mod. Flash 112.

Los análisis cristalográficos de rayos X se efectuaron en un difractómetro Enraf-Nonius Kappa CCD.

Procedimiento general de *N*-acilación de (*R,R*)-1 o (*S,S*)-1.

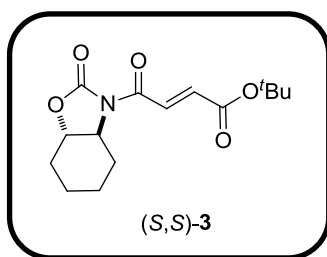
A una suspensión del correspondiente ácido (20.9 mmol, 1 equiv.) en THF (0.25 M) a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se adicionó Et_3N (3.21 mL, 23.0 mmol, 1,1 equiv.), seguido de cloruro de pivaloilo (2.6 mL, 20.9 mmol, 1 equiv.) gota a gota. La mezcla se agitó durante 120 min a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Mientras tanto, un solución de *n*-BuLi (2.49 M en hexano; 8.39 mL, 1 equiv.) se añadió a una suspensión enfriada en baño de hielo de la hexahidrobenzooxazolidin-2-ona (*R,R*)-1 ó (*S,S*)-1 en THF (0,25 M) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solución resultante se añadió a la solución del anhídrido mixto previamente preparada. Se continuó agitando durante 15 h y la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó por adición de una solución saturada de NH_4Cl (100 mL) y se diluyó con AcOEt (200 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 mL), mientras que la fracción acuosa se volvió a extraer con AcOEt (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida.

Ácido (*E*)-4-(*tert*-butoxi)-4-oxobut-2-enoico, 2.



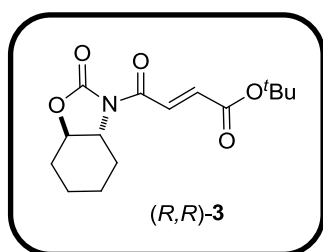
Se añadieron 5.00 g de anhídrido maléico en polvo (50.99 mmol) a una solución de *tert*-butóxido de potasio (5.78 g, 51.50 mmol) en THF (100 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 3 h. Posteriormente la mezcla se diluyó con AcOEt (200 mL) y agua (100 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 M hasta pH 2. A continuación la fase acuosa, se extrajo repetidamente con AcOEt (aprox. 2 x 100 mL) hasta que el color se pasó por completo a la fase orgánica. El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando hexano: AcOEt (70:30) como eluyente para dar 2.1 g (25 % de rendimiento) del producto deseado, como un sólido blanco. Las propiedades del producto concuerdan con los datos de la literatura.⁵⁹ ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.50 (s, 9H), 6.73 (d, $J=15.9$, 1H), 6.85 (d, $J=15.9$, 1H), 10.3 (b, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 28.0, 82.4, 131.7, 137.8, 163.94, 170.6.

(E)-tert-butyl 4-oxo-4-((3a*S*,7a*S*)-2-oxohexahidrobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-il)but-2-enoato, (*S,S*)-3.



El procedimiento general fue seguido, a partir de **2** (3.59 g, 20.9 mmol) y (*S,S*)-**1** (2.95 g, 20.9 mmol, 1 equiv.). El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando hexano: AcOEt (80:20) como eluyente para dar 4.81 g (78% de rendimiento) del producto deseado, como un sólido blanco. R_f 0.5 (Hexano: AcOEt 7:3). Punto de fusión 80-81 °C. $[\alpha]_D^{25} = +85$ ($c = 1.0$, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{max} 2978 w , 2936 w , 2872 w , 1793 d , 1712 s , 1681 s , 1305 m , 1146 s , 1036 s , 681 s , 619 s . ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.42 (m, 3H), 1.48 (s, 9H, ^tBu), 1.66 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.93 (td, $J_1 = 3.6$, $J_2 = 11.2$, 1H), 6.78 (d, $J = 15.5$, 1H), 7.75 (d, $J = 15.5$, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 23.6 (3C), 23.7, 28.0, 28.4, 28.4, 63.1, 81.9 (2C), 132.8, 135.4, 154.4, 164.1, 165.9. HR-ESI-TOF calculado para C₁₅H₂₂NO₅ [M⁺+H]: 296.1492; encontrado: 296.1494. C₁₅H₂₁NO₅Na [M⁺+Na]: 318.1311 encontrado: 318.1315. Análisis Elemental calculado para C₁₅H₂₂NO₅ (295.1420): C 61.0, H 7.17, N 4.74; encontrado: C 60.85, H 7.12, N 4.8.

(E)-tert-butyl 4-oxo-4-((3a*R*,7a*R*)-oxohexahidrobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-il)but-2-enoato, (*R,R*)-3.



El procedimiento general fue seguido, a partir de **2** (3.59 g, 20.9 mmol) y (*R,R*)-**1** (2.95 g, 20.9 mmol, 1 equiv.). El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando hexano: AcOEt (80:20) como eluyente para dar 4.93 g (80% de rendimiento) del producto deseado, como un sólido blanco. R_f 0.5 (hexano: AcOEt 7:3). Punto de fusión 80-81 °C. $[\alpha]_D^{25} = -98$ ($c = 1.1$, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{max} 2978 w , 2936 w , 2872 w , 1793 d , 1712 s , 1681 s , 1305 m , 1146 s , 1036 s , 681 s , 619 s . Los datos de RMN de ¹H y ¹³C fueron idénticos a los registrados para el enantiómero (*S,S*)-**3**. HR-ESI-TOF calculado para C₁₅H₂₂NO₅ [M⁺+H]: 296.1492; encontrado 296.1494. C₁₅H₂₁NO₅Na [M⁺+Na]: 318.1311; encontrado: 318.1314.

Procedimiento general para la adición estereoselectiva del radical *tert*-butilo.

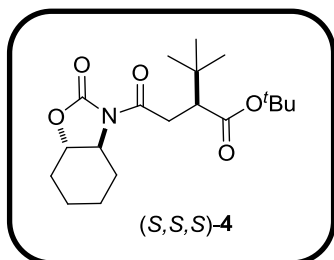
Método del Mercurio.

De acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura,^{50,51} el correspondiente compuesto (*R,R*)-**3** o (*S,S*)-**3** (2 g, 6.77 mmol, 1 equiv.) se disolvió en CH₂Cl₂ (0,2 M) y se enfrió a 0 °C, antes de la adición de ^tBuHgCl (2.97 g, 10.15 mmol, 1.5 equiv.). La mezcla se agitó 30 min a 0 °C, posteriormente se añadieron NaBH₄ sólido (0.382 g, 10.15 mmol, 1.5 equiv.) y H₂O (3 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida.

Método del Estaño.

De acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura,⁶³ el compuesto (*S,S*)-**3** (1.17 g, 3.97 mmoles, 1 equiv.) y el ácido de Lewis Y(OTf)₃ (0.640 g, 1.1 mmol, 0.3 equiv.) se disolvieron en una mezcla CH₂Cl₂: THF (2:1) (30 mL) y se agitó durante 0.5 h a temperatura ambiente, después la mezcla se enfrió a -78 °C. El precursor del radical ^tBuI (4.73 mL, 39.7 mmol, 10 equiv.), Bu₃SnH (3.2 mL, 11.9 mmol, 3 equiv.) y Et₃B (3.97 mL en solución 1 M de hexano, 3.97 mmol, 1 equiv.) se añadieron a la mezcla de reacción, seguido por O₂ (15 mL). Cuando la reacción se completó (TLC), la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de gel de sílice (3 g), y se diluyó con Et₂O (20 mL). Después de la eliminación de los disolventes, el gel de sílice se lavó con hexano (20 mL), seguido de Et₂O (30 mL). La solución orgánica se concentró para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ para obtener el producto puro.

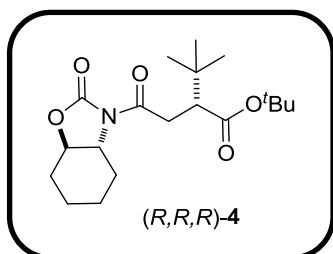
(*S*)-*tert*-Butil-2-(*tert*-butil)-4-oxo-4-((3*aS*,7*aS*)-2-oxohexahidrobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-il)butanoato, (*S,S,S*)-**4**.



El procedimiento general para la adición estereoselectiva del radical *tert*-butilo tanto por el método del hidruro mercurio como por el método del tributilestaño fueron seguidos a partir de (*S,S*)-**3**, en ambos casos el producto

crudo se purificó por cromatografía flash usando hexano: AcOEt (90:10) como eluyente para dar 1.67 g (70 % de rendimiento en el caso del método del hidruro mercurio y 65 % de rendimiento para el método del tributilestaño) del producto deseado, como un sólido blanco. R_f (hexano: AcOEt 70:30) 0.52. Punto de fusión: 148-149 °C. $[\alpha]_D^{25} = +48$ (c = 1.0, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 2960w, 2900w, 1781s, 1763s, 1362s, 1221m, 1121s, 1110s, 860s, 763s, 705s, 695s. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.98 (s, 9H, ^tBu), 1.34 (m, 3H), 1.42 (s, 9H, ^tBu-O-), 1.63 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.60 (dd, $J_1 = 3.9$, $J_2 = 11.6$, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 3.49 (td, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 11$, 1H), 3.93 (td, $J_1 = 3.6$, $J_2 = 11.6$, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 23.6, 23.7, 28.0, 28.1, 28.5, 28.6, 32.4, 35.6, 51.6, 63.1, 80.2, 81.5, 154.8, 173.5, 174.7. HR ESI-TOF calculado para C₁₉H₃₂NO₅ [M⁺+H]: 354.2274; encontrado: 354.2279. C₁₉H₃₁NO₅Na [M⁺+Na]: 376.2094; encontrado: 376.2099.

(R)-tert-Butil-2-(tert-butil)-4-oxo-4-((3aR,7aR)-2-oxohexahidrobenzo[d]oxazol-3(2H-il)butanoato, (R,R,R)-4.

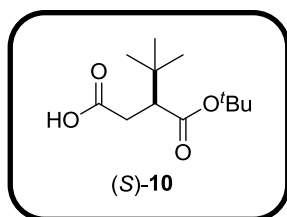


El procedimiento general para la adición estereoselectiva del radical *tert*-butilo por el método del hidruro de mercurio fue seguido a partir de (*R,R*)-**3**, y el producto crudo se purificó por cromatografía flash usando hexano: AcOEt (90:10) como eluyente para dar 1.64 g (69% de rendimiento) del producto deseado, como un sólido blanco. R_f (hexano: AcOEt 70:30) 0.52. Punto de fusión: 149-150 °C. $[\alpha]_D^{25} = -51$ (c = 1.0, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 2955w, 2874w, 1758s, 1704s, 1365s, 1238m, 1143s, 1115s, 860s, 763s, 705s, 695s. Los datos de ¹H y ¹³C RMN fueron idénticos a los registrados para el enantiómero (*S,S,S*)-**4**. HR ESI-TOF calculado para C₁₉H₃₁NO₅Na [M⁺+Na]: 376.2094; encontrado: 376.2094. Análisis Elemental calculado para C₁₉H₃₁NO₅ (353.2202): C 64.56, H 8.84, N 3.96; encontrado: C 64.57, H 9.16, N 3.91.

Procedimiento general para la remoción de los auxiliares quirales.

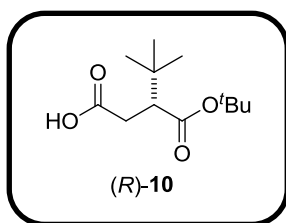
La reacción se llevó a cabo en dos pasos: en el matraz A se colocó LiOH·H₂O (0.47 g, 11.3 mmol, 2 equiv.), se disolvió en una mezcla de THF-H₂O (1:1), se adicionó H₂O₂ (al 30 % v/v; 2.56 mL, 2.6 mmol, 4 equiv.) enfriada a 0 ° C. La mezcla resultante se agitó a 0 ° C durante 3 min. Mientras tanto en el Matraz B provisto de agitación se colocó una solución de compuesto (*S,S,S*)-**4** o (*R,R,R*)-**4** (2.0 g, 5,6 mmol, 1 equiv.) en THF (70 mL) y se enfrió a 0 ° C antes de la adición de la solución previamente preparada en el matraz de A (vía cánula). La mezcla de reacción se agitó a 0 ° C durante 30 min adicionales antes de la adición de Na₂SO₃ (2.31 g, 22.6 mmol, 4 equiv.) en H₂O (20 mL). La mezcla se agitó a 0 ° C durante 30 minutos más, se trató con H₂O (70 mL) y se extrajo con AcOEt (2 x 70 mL). La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 1 M a 0 ° C, precipitando un sólido blanco, que se extrajo con AcOEt (3 x 70 mL), mientras que la fase orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de tartrato de sodio y de potasio, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado.

Ácido (*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-dimetilpentanoico, (*S*)-**10**.



El procedimiento general para la remoción del auxiliar quiral a partir de (*S,S,S*)-**4** fue seguido dando 1.23 g (95% de rendimiento) del producto (*S*)-**10**, como un aceite amarillo pálido. $[\alpha]_D^{25} = +10$ (c = 1.0, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 2966_w, 2875_w, 1717_w, 1367_s, 1291_m, 1241_s, 1145_s, 848_s, 763_s, 591_s, 557_s. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.95 (s, 9H, ^tBu), 1.42 (s, 9H, ^tBu-O-), 2.44 (d, J = 3.2, 1H), 2.47(m, 1H), 2.5 (d, J = 3.2, 1H), 2.75 (m, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 27.9, 28.0, 32.5, 32.7, 51.9, 80.7, 172.9, 178.9. HR ESI-TOF calculado para C₁₂H₂₂NaO₄ [M⁺+Na]: 253.1410; encontrado: 253.1412.

Ácido (*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-dimetilpentanoico, (*R*)-10.

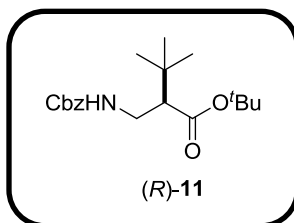


El procedimiento general para la remoción del auxiliar quiral a partir de (*R,R,R*)-4 fue seguido dando 1.23 g (95 % de rendimiento) del producto (*R*)-10, como un aceite amarillo pálido. $[\alpha]_D^{25} = -14$ ($c = 1.0$, CHCl_3). IR (ATR, cm^{-1}): ν_{max} 2960 w , 2900 w , 1781 s , 1763 s , 1362 s , 1221 m , 1121 s , 1110 s , 860 s , 763 s , 705 s , 695 s . Los datos de RMN ^1H y ^{13}C fueron idénticos a los registrados para el enantiómero (*S*)-10. HR ESI-TOF calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$]: 253.1410; encontrado: 253.1411.

Procedimiento general para la transposición de Curtius.

A una solución provista de agitación que contiene el compuesto (*S*)-10 o (*R*)-10 (0.400 g, 1.73 mmol, 1 equiv.) en tolueno (15 mL) y Et_3N (0.48 mL, 3.47 mmol, 2 equiv.), se añadió difenilfosforilazida [$(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$, 0.44 mL, 2.07 mmol, 1.2 equiv.] y BnOH (0.35 mL, 3.47 mmol, 2 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo durante 3 h adicionales. El disolvente tolueno se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en AcOEt (30 mL) y HCl 2 M (15 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con HCl 1M, seguido de un lavado con solución saturada de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida.

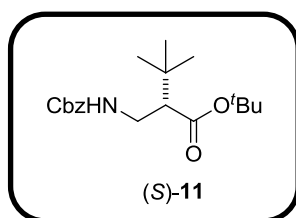
(*R*)-*tert*-Butil-2-(benciloxycarbonilaminometil)-3,3-dimetilbutanoato, (*R*)-11.



El procedimiento general para la transposición de Curtius fue seguido a partir de (*S*)-10 (0.400 g, 1.73 mmol, 1 equiv.). El producto crudo se purificó por cromatografía *flash* usando hexano: AcOEt (90:10) como eluyente para dar 0.126 g (66 % de rendimiento) del producto deseado, como un aceite de color amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -41$ ($c = 1.0$, CHCl_3) para 84 % ee. *Chiracel OD-H*, hexano-IPA (90:10), 0.7 mL/min, 210 nm, $t_R = 6.7$. IR (ATR, cm^{-1}): ν_{max} 2995 w , 2638 w , 1996, 1716 s , 1616 w , 1471 w , 1398 w , 1367 s , 1145 s , 848 s , 587 s , 560 s . ^1H NMR (500

MHz, DMSO δ_6 , 120 °C): 0.93 (s, 9H, ^tBu), 1.37 (s, 9H, ^tBu-O-), 2.32 (dd, $J_1 = 4.0$, $J_2 = 10.5$, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.55 (b, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.29 (m, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO δ_6 , 120 °C): 28.1, 28.3, 32.3, 57.1, 65.8, 80.2, 127.9, 128.0, 128.6, 137.9, 156.4, 172.7. HR ESI-TOF calculado para C₁₉H₃₀NO₄ [M⁺+H]: 336.2169; encontrado: 336.2166.

(S)-tert-Butil-2-(benciloxycarbonilaminometil)-3,3-dimetilbutanoato, (S)-11.

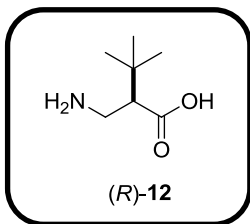


El procedimiento general para la transposición de Curtius fue seguido a partir de (*R*)-**10** (0.400 g, 1.73 mmol, 1 equiv.). El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando hexano: AcOEt (90:10) como eluyente para dar 0.124 g (65 % de rendimiento) del producto deseado, como un aceite de color amarillo. $[\alpha]_D^{25} = +46$ ($c = 1.0$, CHCl₃) para 98 % ee. *Chiracel OD-H*, hexano-IPA (90:10), 0.7 mL/min, 210 nm, $t_R = 7.2$. IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 2996_w, 2638_w, 1996_s, 1716_s, 1471_w, 1396_w, 1367_s, 1146_s, 847_s, 587_s, 557_s. Los datos de RMN ¹H y ¹³C fueron idénticos a los registrados para el enantiómero (*R*)-**11**. HR ESI-TOF calculado para C₁₉H₂₉NO₄Na [M⁺+Na]: 358.1988; encontrado: 358.1990.

Procedimiento general para la hidrólisis de ésteres de tert-butílicos en (S)-11 o (R)-11 seguido de la hidrogenólisis para dar β -aminoácidos libres.

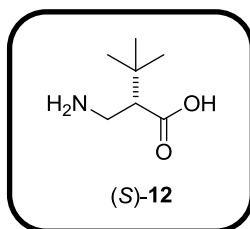
El sustrato correspondiente (*S*)-**11** o (*R*)-**11** (0.140 g, 1.73 mmol, 1 equiv.), se disolvió en el volumen mínimo de CH₂Cl₂ y se enfrió a 0 ° C, y se adicionó la misma cantidad de ácido trifluoroacético. La solución se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente. La reacción fue seguida por TLC hasta la completa desaparición de la materia prima. El exceso de disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EtOH (0.1 M) y se añadió Pd/C (10 % w/w) a la mezcla resultante, se agitó bajo una atmósfera de H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante 4 h. El catalizador de Pd/C se filtró, se lavó con EtOH, y el filtrado combinado se concentró al vacío.

Ácido (*R*)-2-(aminometil)-3,3-dimetilbutanoico, (*R*)-12.



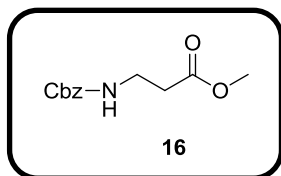
El procedimiento general para la hidrólisis del éster *tert*-butílico y la hidrogenólisis del grupo Cbz fue seguido a partir de (*R*)-11 (0.140 g, 1.73 mmol, 1 equiv.). El producto bruto se purificó utilizando resina de intercambio iónico DOWEX 50WX8-100 para dar 0.033 g (55 % de rendimiento) del producto deseado, como una espuma blanca $[\alpha]_D^{25} = -6.0$ (c = 1.0, H₂O). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 2958w, 2638w, 1545w, 1406w, 1308w, 1226s, 853w, 731s, 655s, 628s, 593s. NMR (500 MHz, D₂O): 0.82 (s, 9H, ^tBu), 2.16 (dd, $J_1 = 4.3$, $J_2 = 10.6$, 1H), 3.01 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz): 27.4 (3C), 31.5, 39.2, 56.4, 179.0. HR ESI-TOF calculado para C₇H₁₆NO₂ [M⁺+H]: 146.1175; encontrado 146.1177.

Ácido (*S*)-2-(aminometil)-3,3-dimetilbutanoico, (*S*)-12.



El procedimiento general para la hidrólisis del éster *tert*-butílico y la hidrogenólisis del grupo Cbz fue seguido a partir de (*S*)-11 (0.140 g, 1.73 mmol, 1 equiv.). El producto bruto se purificó utilizando una resina de intercambio iónico DOWEX 50WX8-100 para dar 0.032 g (53 % de rendimiento) del producto deseado, como una espuma blanca. $[\alpha]_D^{25} = +9$ (c = 1.0, H₂O). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 2995w, 2638w, 1996, 1716s, 1616w, 1471w, 1398w, 1367s, 1145s, 848s, 587s, 560s. Los datos de RMN ¹H y ¹³C fueron idénticos a los registrados para el enantiómero (*R*)-12. HR ESI-TOF Calculado para C₇H₁₆NO₂ [M⁺+H]: 146.1175; encontrado: 146.1176.

Metil 3-(benciloxycarbonilamino)propanoato, 16.

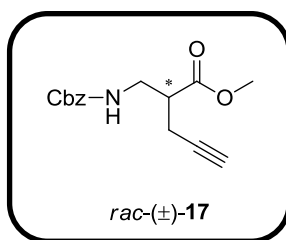


A una suspensión de β-alanina (5.0 g, 56 mmol, 1 equiv.), en NaOH 1 N (45 mL, 56 mmol, 1 equiv.) a 0 °C, simultáneamente se añadieron 8.70 mL gota a gota cloroformiato de bencilo (10.40 g, 61.6 mmol, 1 equiv.) y NaOH 1 N (45 mL, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante toda la noche. La solución se extrajo con AcOEt (3 × 50 mL) y la fase acuosa se acidificó hasta pH 2 con HCl 6 M y el producto se extrajo con AcOEt (3 × 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por recristalización a partir de hexano: AcOEt 80:20 para dar el aminoácido *N*-protegido como un sólido blanco (10.4 g, 89 % de rendimiento).

Se continuó con la reacción de esterificación, partiendo de una suspensión provista de agitación magnética del aminoácido *N*-protegido (6.0 g, 26.9 mmol) en MeOH (42 mL) a la que se añadió 1.0 mL de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agitó 30 min a temperatura de reflujo. El disolvente se evaporó al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash (hexano: AcOEt, 70:30) proporcionando el β-aminoéster **16** como un aceite color amarillo pálido (6.37 g, 99 % de rendimiento). R_f 0.4 (hexano: AcOEt, 7:3). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 3348_w, 3032_w, 2951_w, 1699_s, 1250_s, 1438_s, 1241_s, 1197_s, 1175_s, 997_s, 696_s. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.28 (m, 5H), 5.30 (b, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.44 (q, J = 6, 2H), 2.54 (t, J = 6, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 172.8, 156.4, 136.5, 128.6, 128.2, 128.2, 66.8, 51.9, 36.6, 34.3. HR-ESI-TOF Calculado para: C₁₂H₁₅NO₄ [M⁺+H]: 238.1073; encontrado: 238.1074.

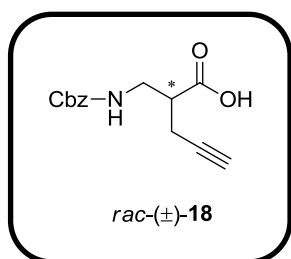
Metil 2-((benciloxicarbonilamino)metil)pent-4-inoato, *rac*-(±)-**17**.



A una solución de DIPA (5.56 g, 55 mmol, 2.2 equiv.) en THF anhidro (30 mL) a -20 ° C y bajo atmósfera de argón, se añadieron gota a gota 22.9 mL de una solución de *n*-BuLi (2.4 M en hexano; 2.2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -20 ° C, antes de la adición de la solución de compuesto **16** (6.0 g, 25 mmol, 1 equiv.) En THF (60 mL). La mezcla resultante se enfrió a -78 ° C y se agitó durante 60 min adicionales antes de la adición lenta de una solución de bromuro de propargilo (6.5 g, 8.2 mL, 55 mmol, 2.2 equiv.) en THF anhidro (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 ° C toda la noche. La reacción se inactivó por adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 mL) y la mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) y AcOEt (50 mL). El producto se

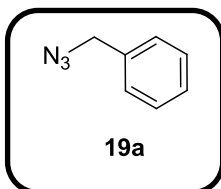
extrajo con AcOEt (2 × 50 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂: hexano: AcOEt 70:20:10) para dar *rac*-(±)-**17** (5.7 g, 82 % de rendimiento). R_f 0.66 (CH₂Cl₂: hexano: AcOEt 70:20:10). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 3344_w, 3295_w, 3065_v, 2952_m, 1702_s, 1519_s, 1438_m, 1240_s, 991_s, 696_s. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.29 (m, 5H), 5.19 (b, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.59-3.47 (m, 2H), 2.82 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 2.53 (dd, J₁ = 2.5, J₂ = 6.3, 2H), 2.02 (m, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 173.3, 156.4, 136.5, 128.6, 128.3, 128.3, 80.1, 71.0, 67.0, 52.3, 44.0, 41.3, 19.1. HR-ESI-TOF Calculado para C₁₅H₁₈NO₄ [M⁺+H]: 276.1230; encontrado: 276.1231.

Ácido 2-((benciloxycarbonilamino)metil)pent-4-inoico, *rac*-(±)-**18**.



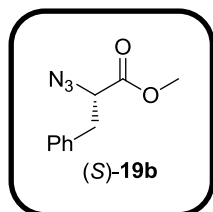
A una solución provista de agitación magnética del ácido *rac*-(±)-**17** (3.0 g, 10.9 mmol, 1 equiv.) en MeOH (50 mL) se añadió 1.09 g de NaOH (27.27 mmol, 2.5 equiv.) disuelto en la mínima cantidad de agua. La solución resultante se calentó a reflujo bajo irradiación de microondas (75 watt, 70 ° C) durante 60 min. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (50 mL) y AcOEt (50 mL). La fase acuosa se acidificó lentamente hasta pH 2 con HCl 6 M y el producto se extrajo con AcOEt (2 × 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂: MeOH, 95:5) para dar *rac*-(±)-**18** como un aceite amarillo (2.62 g, 92 % de rendimiento). R_f 0.46 (CH₂Cl₂: MeOH, 95:5). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 3292_w, 2948_w, 1703_s, 1524_s, 1429_s, 1246_m, 1145_s, 983_s, 696_s, 636_s. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.09 (b, 1H), 7.35-7.29 (m, 5H), 5.28 (b, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.50(m, 1H), 2.85 (q, J= 6, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.04 (s, 1H) ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 177.8, 156.6, 136.3, 128.7, 128.3, 128.3, 80.0, 71.2, 67.1, 43.9, 41.1, 18.9. HR-ESI-TOF Calculado para C₁₄H₁₆NO₄ [M⁺+H]: 262.1073; encontrado: 262.1073.

Bencil azida, **19a**.



A una solución de bromuro de bencilo (5.1 g, 29.7 mmol) en DMSO (66 ml) a 0 ° C se añadieron 1.93 g de azida de sodio (29.7 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, antes de la adición de agua (150 mL) y AcOEt (360 mL). El producto se extrajo con AcOEt (2 × 150 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto **19a** se obtuvo como un aceite incoloro (3.97 g, 99 % de rendimiento). R_f 0.68 (hexano: AcOEt, 95:5). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 3412_w, 2092_s, 1496_s, 1445_s, 1253_s, 1017_s, 736_s, 726_s. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41-7.35 (m, 5H), 4.34 (s, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 135.5, 129.0, 128.4, 128.4, 54.9.

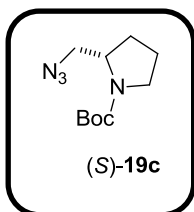
(S)-Metil 2-azido-3-fenilpropanoato, (S)-**19b**.



A una solución del clorhidrato del éster metílico de L-fenilalanina (1.5 g, 7.53 mmol, 1 equiv.) en MeOH (38 mL), se añadieron 1.87 g del clorhidrato del imidazol-1-sulfonilo azida **15** (9.03 mmol, 1.3 equiv.) (preparada como sugiere la literatura⁸⁹), seguido de K₂CO₃ (2.28 g, 16 mmol, 2 equiv.) y CuSO₄·5H₂O (18 mg, 0.07 mmol, 0.01 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con metanol (50 mL), se filtró, se lavó con MeOH y se filtró nuevamente sobre Celita, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano: AcOEt, 90:10) para dar **19b** como un aceite incoloro (2.62 g, 92 % de rendimiento). R_f 0.32 (hexano: AcOEt, 95:5). $[\alpha]_D = -50.0$ (c = 1.0, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 3030_w, 2955_w, 2105_s, 1741_s, 1438_m, 1259_s, 1205_s, 1172_s, 1014_m, 747_m, 689_s. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.22 (m, 5H), 4.05 (dd, $J_1 = 5.4$, $J_2 = 8.7$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.18 (dd, $J_1 = 5.4$, $J_2 = 14$, 1H), 3.01 (dd, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 14$, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 170.5, 136.0, 129.3, 128.8, 127.4, 63.4, 52.8, 37.8.

HR-ESI-TOF Calculado para $C_{10}H_{11}N_3O_2$ $[M^++Na]$: 228.0743; encontrado: 228.0748.

(S)-tert-Butil-2-(azidometil)pirrolidina-1-carboxilato, (S)-19c.



Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la referencia.¹²⁰ A una solución provista de agitación magnética del (S)-prolinol *N*-Boc protegido (1.0 mmoles, 1 equiv.) en benceno (0,13 mL) se enfrió a 0 ° C, se añadió Ph_3P sólido (1.1 mmol, 1.1 equiv.), seguido de la adición gota a gota de solución de HN_3 en tolueno (1.1 mmol, 1.1 equiv.) y DIAD (1.1 mmol, 1.1 equiv.). La solución resultante se agitó durante 50 min a temperatura ambiente, después el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash (hexano-AcOEt. 3:1).

Procedimiento general para la reacción click. A una solución agitada del alquino correspondiente (7.69 mmol) en DMF (5 mL) se añadió la correspondiente azida (23.07 mmol, 3 equiv.), seguido de una solución acuosa recién preparada de $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ 1 N (0.769 mL, 0.19 g, 0.769 mmoles, 0.1 equiv.), y una solución acuosa recién preparada de ascorbato de sodio 1 N (0.227 g, 1.15 mmoles, 0.15 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, se diluyó con agua (20 mL) y AcOEt (30 mL). El producto se extrajo con AcOEt (2 × 50 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2 (CH_2Cl_2 : MeOH).

Procedimiento general para la separación de estereoisómeros mediante formación de sales diastereoméricas.

Una solución provista de agitación magnética de la mezcla correspondiente de estereoisómeros (3.8 mmol, 1 equiv.) en AcOEt (20 mL) se calentó a 50 ° C antes de la adición lenta de (*R*)- o (*S*)-FEA (0.23 g, 0.24 mL, 1.9 mmol, 0.5 equiv.). Se agitó a

temperatura ambiente durante la noche. La sal diastereomérica que precipitó se filtró y se recrystalizó (tres veces) a partir de una mezcla de IPA: AcOEt: MeOH, 60:39:1. Después se añadió se adicionó HCl 0.1 N (20 mL) a la suspensión de la sal diastereoisomérica en AcOEt (50 mL) para liberar el aminoácido en forma enantioméricamente pura. El producto se extrajo con AcOEt (1 x 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida.

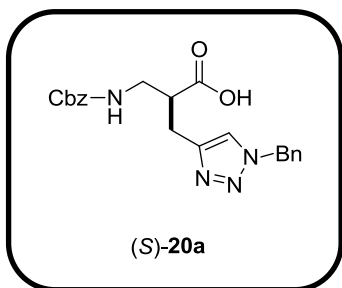
Ácido 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-

benciloxycarbonilaminometilpropanoico, *rac*-(±)-**20a**.

El procedimiento general para la reacción click se siguió con el alquino *rac*-(±)-**18** (2.0 g) y bencil azida **19a** (3.06 g). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂: MeOH, 98:2) para dar *rac*-(±)-**20a** como un aceite amarillo (3.0 g, 99 % de rendimiento).

Ácido (*S*)-3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-

benciloxycarbonilaminometilpropanoico, (*S*)-**20a**.

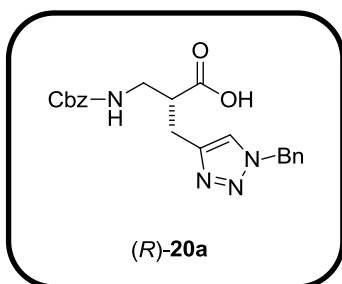


Se siguió el procedimiento general para la separación de los estereoisómeros a través de la formación de la sal diastereomérica de *rac*-(±)-**20a** (1.5 g) y (*S*)-FEA. Se obtuvo el enantiómero puro (*S*)-**20a** como un aceite de color amarillo pálido (1.0 g, 33 % de rendimiento). R_f 0.43 (CH₂Cl₂: MeOH, 98:2). $[\alpha]_D = -10.0$ (c = 1.0, CHCl₃). IR

(ATR, cm⁻¹): ν_{max} 3334_w, 3138_w, 3033_b, 2941_b, 1705_s, 1522_m, 1454_m, 1246_s, 1139_m, 1052_m, 720_s, 696_s. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (b, 1H), 7.37-7.26 (m, 10H), 7.25-7.17 (m, 1H), 5.69 (b, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.07 (m, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 176.4, 156.9, 144.7, 136.5, 134.5, 129.2, 128.9, 128.6, 128.2, 128.1, 128.1, 122.9, 66.9, 54.5, 45.2, 41.4, 24.8. HR-ESI-TOF Calculado para C₂₁H₂₃N₄O₄ [M⁺+H]: 395.1713; encontrado: 395.1713.

Ácido (*R*)-3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-

benciloxycarbonilaminometilpropanoico, (*R*)-20a.

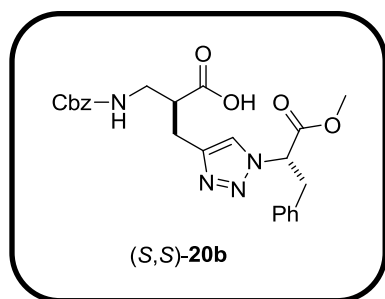


Se siguió el procedimiento general para la separación de los estereoisómeros a través de la formación de la sal diastereomérica de *rac*-(±)-**20a** (1.5 g) y (*R*)-FEA. Se obtuvo el enantiómero puro (*R*)-**20a** como un aceite de color amarillo pálido (1.05 g, 35 % de rendimiento). $[\alpha]_D = +10.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3). Los datos espectroscópicos de IR, RMN de ^1H y ^{13}C y los datos HR-ESI-TOF fueron idénticos a los registrados para el enantiómero (*S*)-**20a**.

Ácido (*S*)-3-benciloxycarbonilamino-2-((1-((*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)propanoico y Ácido (*R*)-3-benciloxycarbonilamino-2-((1-((*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)propanoico, 20b.

El procedimiento general para la reacción click se siguió con *rac*-(±)-**18** (2.0 g, 7.69 mmol) y azida (*S*)-**19b** (4.73 g). El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 : MeOH: AcOH, 95:5:0.1) para dar la mezcla de diastereoisómeros (*S,S*)-**20b** y (*S,R*)-**20b** como un aceite amarillo (2.68 g, 75 % de rendimiento).

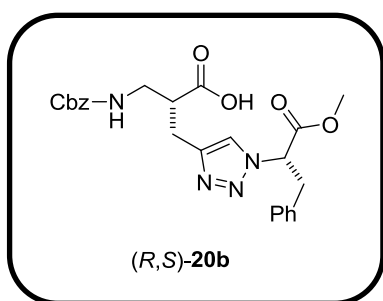
Ácido (*S,S*)-3-benciloxycarbonilamino-2-((1-((*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)propanoico, (*S,S*)-20b.



Se siguió el procedimiento general para la separación de estereoisómeros a través de formación de la sal diastereoisomérica, partiendo de la *mezcla de diastereoisómeros* **20b** (1.77 g) y (*S*)-FEA, se separó (*S,S*)-**20b** como un aceite de color amarillo pálido (0.62 g, 35 % de rendimiento). R_f 0.35 (CH_2Cl_2 : MeOH: AcOH, 95:5:0.1). $[\alpha]_D = -27.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3). IR (ATR, cm^{-1}): ν_{max} 3070w, 3032w, 2954w, 2361w, 2037w, 1972w, 1894w, 1707s, 1521m, 1454m, 1338w, 1234m, 1176m, 1054m, 1000m, 922w, 822w, 750m, 698s, 560s. ^1H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ 8.21 (b, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32-7.22 (m, 5H), 7.21-7.11 (m, 3H), 7.0 (d, J = 7.1, 2H), 5.66 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.49 (dd, J₁=5.8, J₂=14.1, 1H) 3.35 (m, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.96 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 176.8, 168.7, 156.9, 144.3, 136.5, 134.8, 129.98, 128.88, 128.61, 128.2, 128.1, 127.6, 122.8, 66.9, 64.3, 53.2, 45.2, 41.1, 38.7, 24.7. HR-ESI-TOF Calculado para C₂₄H₂₇N₄O₆ [M⁺+H]: 467.1925; encontrado: 467.1922.

Ácido (*R*)-3-benciloxycarbonilamino-2-((1-((*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)propanoico, (*R,S*)-20b



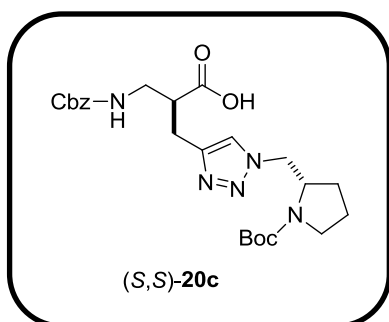
Se siguió el procedimiento general para la separación de estereoisómeros a través de la formación de sal diastereomérica, a partir de una mezcla de diastereoisómeros **5b** (1.77 g) y (*R*)-FEA, se separó (*R,S*)-**20b** como un aceite amarillo (0.6 g, 33 % de rendimiento). *R_f* (0.35 CH₂Cl₂: MeOH: AcOH,

95:5:0.1). [α]_D = - 32 (c = 1.0, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{max} 3146w, 3065w, 3031w, 2928b, 2852w, 2361w, 2162w, 2035w, 1961w, 1708s, 1520m, 1455m, 1437m, 1233s, 1176m, 1143m, 1050m, 995m, 827w, 741s, 698s, 567s. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.78 (b, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31-7.20 (m, 5H), 7.19-7.10 (m, 3H), 7.97 (d, J = 6.7, 2H), 5.68 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.48 (dd, J₁= 5.9, J₂=14.1, 1H), 3.35 (m, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.96 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 176.8, 168.7, 156.9, 144.3, 136.5, 134.8, 129.0, 128.9, 128.6, 128.2, 128.1, 127.6, 122.8, 66.9, 64.3, 53.2, 45.2, 41.1, 38.7, 24.7. HR-ESI-TOF calculado para C₂₄H₂₇N₄O₆ [M⁺+H]: 467.1925; encontrado: 467.1921.

Ácido (S)-3-Benciloxicarbonilamino-2-((1-(((S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)propanoico y Ácido (R)-3-benciloxicarbonilamino-2-((1-(((S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)propanoico, 20c.

El procedimiento general para la reacción click se siguió a partir de *rac*-(±)-**18** (2.0 g, 7.69 mmol) y la azida (S)-**19c** (5.20 g). El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂: MeOH: AcOH, 95:5:0.1) para dar la mezcla esperada de diastereoisómeros (S,S)-**20c** y (R,S)-**20c** como un aceite amarillo (2.62 g, 70 % de rendimiento).

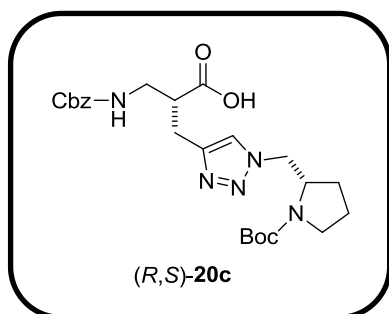
Ácido (S)-3-Benciloxicarbonilamino-2-((1-(((S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)propanoico, (S,S)-20c.



Se siguió el procedimiento general para la separación de estereoisómeros a través de formación de la sal diastereoisomérica, partiendo de la *mezcla de diastereoisómeros 20c* (1.89 g) y (S)-FEA, se separó el estereoisómero (S,S)-**20c** como un aceite amarillo (0.68 g, 36 % de rendimiento). R_f 0.38 (CH₂Cl₂:

MeOH: AcOH, 95:5:0.1). $[\alpha]_D = -58.0$ (c = 1.0, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{max} 3416b, 2975w, 2932w, 2890w, 2164w, 2015w, 1963w, 1715m, 1686m, 1540m, 1456m, 1396m, 1367m, 1253m, 1167m, 1117m, 1049s, 1024s, 1002s, 823m, 759m, 699m, 576s. ¹H NMR (500 MHz, DMSO *d*₆, 120 °C): δ 8.04 (b, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42-7.22 (m, 5H), 6.68 (b, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.41 (dd, $J_1 = 4.1$, $J_2 = 13.7$, 1H), 4.36 (dd, $J_1 = 6.4$, $J_2 = 13.7$, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.32-3.04 (m, 2H), 2.90-2.79 (m, 4H), 2.47 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.43-1.41 (m, 1H), 1.39 (s, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 174.7, 156.7, 154.4, 144.8, 137.7, 128.8, 128.1, 127.9, 123.5, 79.6, 66.1, 57.2, 52.1, 46.9, 45.9, 42.6, 28.7, 28.7, 25.8, 22.9. HR-ESI-TOF Calculado para C₂₄H₃₄N₅O₆ [M⁺+H]: 488.2503; encontrado 488.2503.

Ácido (*R*)-3-Benciloxycarbonilamino-2-((1-(((*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metil)-1,2,3-triazol-4-il)metil)propanoico, (*S,S*)-20c.



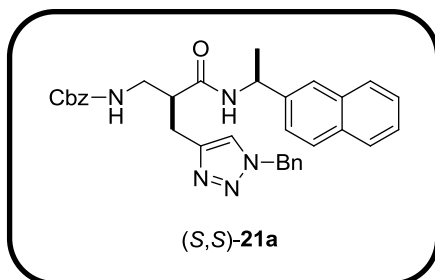
Se siguió el procedimiento general para la separación de estereoisómeros a través de la formación de la sal diastereomérica, a partir de una mezcla de diastereoisómeros **20c** (1.89 g) y (*R*)-FEA, se separó el estereoisómero (*R,S*)-**20c** como un aceite amarillo (0.567 g, 30 % de rendimiento). R_f 0.38 (CH₂Cl₂:

MeOH: AcOH, 95:5:0.1). $[\alpha]_D = -60$ (c = 1.0, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 2976w, 2881w, 2013w, 1972w, 1913w, 1693s, 1681s, 1526m, 1455m, 1455m, 1394s, 1367m, 1250s, 1217m, 1164s, 1123m, 1060w, 910w, 776w, 736s, 698s, 588s, 557s. ¹H NMR (500 MHz, DMSO δ_6 , 120 °C): δ 7.55 (s, 1H), 7.31-7.21 (m, 5H), 6.75 (b, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.43 (dd, $J_1 = 4$, $J_2 = 13.8$, 1H), 4.35 (dd, $J_1 = 6.6$, $J_2 = 13.8$, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.39-3.19 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 3H), 2.46 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.41 (s, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 174.6, 156.6, 154.2, 144.8, 137.8, 128.8, 128.6, 128.2, 123.4, 79.5, 66.0, 57.3, 52.1, 46.9, 46.0, 42.7, 28.9, 28.8, 25.9, 23.0. HR-ESI-TOF calculado para C₂₄H₃₄N₅O₆ [M⁺+H]: 488.2503; encontrado 488.2508.

Procedimiento general para la preparación de amidas.

A una solución agitada del correspondiente ácido carboxílico (1 equiv.) en DMF anhidra (5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió hidroxibenzotriazol (HOBT) (1.2 equiv.), clorhidrato *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI) (1.2 equiv.), (*S*)-NEA (1.2 equiv.), y *N*-metilmorfolina (1.2 equiv.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y AcOEt (30 mL). El producto se extrajo con AcOEt (2 × 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 M (2 x 20 mL), con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 x 20 mL) y con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna.

Bencil ((*S*)-2-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metil)-3-(((*S*)-1-(naftalen-2-il)etil)amino)-3-oxopropil)carbamato, (*S,S*)-**21a**.

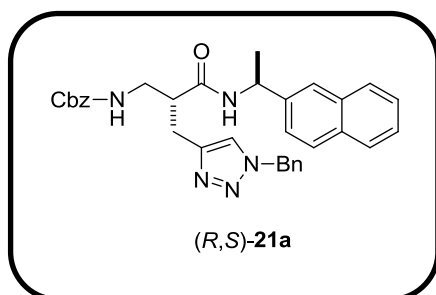


El procedimiento general para la reacción click fue seguido a partir de (*S,S*)-**22** (0.105 g, 0.25 mmol) y bencil azida **19a** (0.102 g, 0.75 mmol, 3 equiv.). El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando (CH₂Cl₂: MeOH: AcOH, 95:5:0.1) como eluyente para dar (*S,S*)-**21a** (0.125 g, 95 % de

rendimiento) como un sólido blanco. Alternativamente, se siguió el procedimiento general para la preparación de amidas, con (*S*)-**20a** (0.098 g, 0.25 mmol) y (*S*)-NEA (0.043 g, 0.04 mL, 0.3 mmol, 1.2 equiv.). El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando CH₂Cl₂: MeOH: AcOH (95:5:0.1) como eluyente para dar (*S,S*)-**21a** (0.086 g, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco. Punto de fusión 179-180 °C. R_f 0.35 (CH₂Cl₂: MeOH: AcOH, 95:5:0.1). $[\alpha]_D^{25} = +21.0$ (c = 1, CHCl₃).

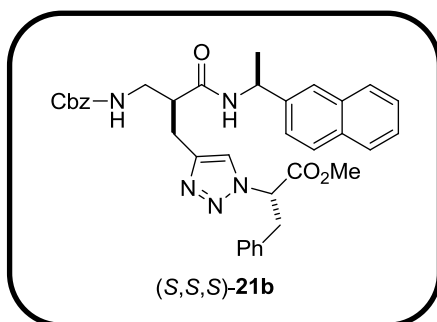
IR (ATR, cm⁻¹): ν_{max} 3317 m , 3125 w , 3064 w , 2975 w , 1930 w , 2165 w , 1967 w , 1693 s , 1638 m , 1538 s , 1454 m , 1257 s , 1220 m , 1049 m , 774 s , 696 s . ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (d, J = 8.4, 1H), 7.80 (d, J = 7.6, 1H), 7.73 (d, J = 7.4, 1H), 7.45-7.22 (m, 15H), 6.57 (d, J = 8.2, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.43 (b, 1H), 5.48 (d, J=14.8, 1H), 5.41 (d, J=14.8, 1H), 4.97 (d, J = 12.3, 1H), 4.89 (d, J = 12.3, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.90 (m, 3H), 1.31 (d, J = 6.8, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 172.4, 156.7, 145.2, 138.3, 138.6, 134.7, 133.9, 131.0, 129.2, 128.9, 128.9, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 126.5, 125.9, 125.3, 123.1, 122.5, 122.1, 66.7, 54.2, 46.2, 44.6, 42.5, 26.1, 20.6. HR-ESI-TOF calculado para C₃₃H₃₄N₅O₃ [M⁺+H]: 548.2656; encontrado: 548.2656. Análisis Elemental calculado para C₃₃H₃₃N₅O₃ (547.6468): C, 72.37; H, 6.07; N, 12.79; encontrado: C, 72.37, H, 6.22, N, 12.44.

Bencil ((*R*)-2-((1-bencil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-3-(((*S*)-1-(naftalen-2-il)etil)amino)-3-oxopropil)carbamato, (*R,S*)-21a.



El procedimiento general para la reacción click fue seguido con (*R,S*)-22 (0.105 g, 0.25 mmol) y bencil azida **19a** (0.102 g, 0.75 mmol, 3 equiv.). El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando (CH₂Cl₂: MeOH: AcOH, 95:5:0.1) como eluyente para dar (*R,S*)-21a (0.125 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. Alternativamente, se siguió el procedimiento general para la preparación de amidas, con (*R*)-20a (0.098 g, 0.25 mmol) y (*S*)-NEA (0.043 g, 0.04 mL, 0.3 mmol, 1.2 equiv.). El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando CH₂Cl₂: MeOH: AcOH (95:5:0.1) como eluyente para dar (*R,S*)-21a (0.086 g, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco. Punto de fusión 196-198 °C. R_f 0.41 (CH₂Cl₂: MeOH: AcOH 95:5:0.1). $[\alpha]_D = -3.0$ (c = 1, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{max} 3317b, 3126w, 3064w, 2973w, 2928w, 2877w, 2165w, 2035w, 1686s, 1638s, 1537s, 1454m, 1257s, 1220m, 1133m, 791m, 773s, 696s. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.2, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 10H), 7.03 (d, J = 5.8, 2H), 6.9 (s, 1H), 6.8 (b, 1H) 5.86 (m, 1H), 5.76 (b, 1H), 5.18 (d, J = 14.9, 1H), 5.07 (q, J = 12.3, 2H), 4.93 (d, J₁ = 14.9, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.8, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 172.3, 156.8, 145.0, 138.9, 136.7, 134.6, 133.9, 130.9, 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 126.4, 125.8, 125.4, 123.4, 122.4, 122.1, 66.7, 53.8, 45.7, 44.5, 42.5, 26.0, 21.5. HR-ESI-TOF calculado para C₃₃H₃₄N₅O₃ [M⁺+H]: 548.2656; encontrado: 548.2647.

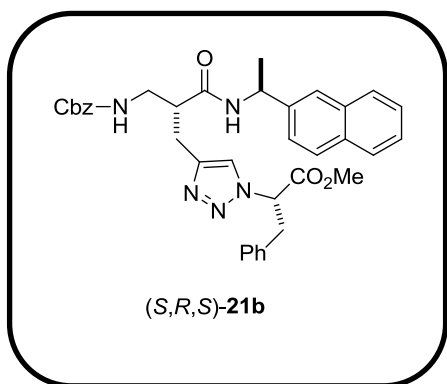
(S)-Metil 2-(4-((S)-2-(benciloxycarbonilaminometil)-3-(((S)-1-(naftalen-2-il)etil)amino)-3-oxopropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fenilpropanoato, (S,S,S)-21b.



Se siguió el procedimiento general para la preparación de amidas, con (S,S)-20b (0.05 g, 0.1 mmol) y (S)-NEA (0.022 g, 0.02 mL, 0.128 mmol, 1.2 equiv.). El producto crudo fue purificado por recristalización de Hexano: AcOEt (90:10) dando (S,S,S)-21b (0.036 g, 55 % de rendimiento) como una espuma blanca. R_f 0.34 (CH₂Cl₂: MeOH:

AcOH, 95:5:0.1). $[\alpha]_D = -20$ (c = 1, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 3336b, 3041w, 2935w, 2483w, 2254w, 2232w, 2165m, 2008m, 1965m, 1741s, 1698s, 1643s, 1520s, 1454m, 1346m, 1251s, 1203s, 1050m, 998m, 800m, 778s, 700s, 584s. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (d, J = 8.1, 1H), 7.82 (d, J = 7.8, 1H), 7.73 (d, J = 8, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.39-7.25 (m, 9H), 7.17 (m, 3H), 6.96 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.10 (d, J = 12.1, 1H), 5.07 (d, J = 12.4, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.37 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.29-2.8 (m, 3H), 1.55 (d, J = 6.7, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 172.5, 168.6, 156.9, 144.7, 138.8, 136.6, 134.8, 133.9, 130.9, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.2, 128.1, 127.1, 127.6, 126.5, 125.8, 125.4, 123.2, 122.4, 122.3, 66.8, 64.1, 53.1, 45.5, 44.8, 42.0, 38.7, 25.8, 21.4. HR-ESI-TOF calculado para C₃₆H₃₈N₅O₅ [M⁺+H]: 620.2867; encontrado: 620.2869.

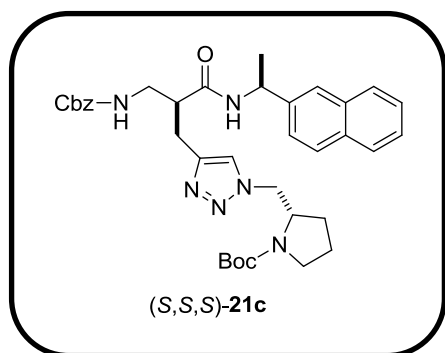
(S)-Metil 2-(4-((R)-2-(benciloxycarbonilaminometil)-3-(((S)-1-(naftalen-2-il)etil)amino)-3-oxopropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fenilpropanoato, (S,R,S)-21b.



Se siguió el procedimiento general para la preparación de amidas, con (R,S)-20b (0.05 g, 0.1 mmol) y (S)-NEA (0.022 g, 0.02 mL, 0.12 mmol, 1.2 equiv.). El producto crudo se purificó por recristalización a partir de (hexano: AcOEt, 90:10) dando (S,R,S)-21b (0.035 g, 54 % de rendimiento) como una espuma blanca. R_f 0.37 (CH₂Cl₂: MeOH:

AcOH, 95:5:0.1). $[\alpha]_D = + 3.0$ ($c = 1$, CHCl_3). IR (ATR, cm^{-1}): ν_{max} 3311 b , 3151 w , 3063 w , 2931 w , 2851 w , 2480 w , 2157 m , 2025 m , 1977 m , 1741 m , 1692 s , 1640 s , 1534 s , 1454 m , 1255 s , 1143 m , 1049 m , 999 m , 775 s , 698 s , 577 s , 558 s . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.02 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.73 (d, $J = 8$, 1H), 7.48-7.04 (m, 15H), 6.57 (d, $J_1 = 7.94$, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.99 (dd, $J_1 = 6.25$, $J_2 = 12.2$, 2H), 3.73 (d, $J = 8.2$, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 1.37 (dd, $J_1 = 6.7$, $J_2 = 11.3$, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 172.3, 168.7, 156.7, 144.8, 138.4, 136.6, 134.9, 134.0, 131.0, 129.0, 128.9, 128.9, 128.9, 128.5, 128.1, 128.0, 127.6, 126.5, 125.8, 125.3, 123.1, 122.5, 122.2, 66.7, 64.1, 53.2, 45.9, 44.7, 42.5, 38.7, 26.1, 20.7. HR-ESI-TOF calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_5$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 620.2867; encontrado: 620.2865.

(*S*)-*tert*-Butil 2-((4-((*S*)-2-benciloxycarbonilaminometil-3-(((*S*)-1-(naftalen-2-il)etil)amino)-3-oxopropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato,
(*S,S,S*)-21c.

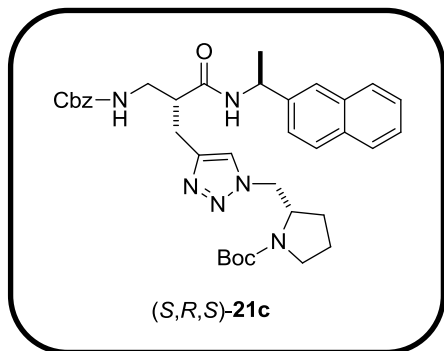


Se siguió el procedimiento general para la preparación de amidas, con (*S,S*)-**20c** (0.05 g, 0.1 mmol) y (*S*)-NEA (0.021 g, 0.02 mL, 0.12 mmol, 1.2 equiv.). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando CH_2Cl_2 : MeOH, 95:5 como eluyente para dar (*S,S,S*)-**21c** (0.033 g, 51 % de rendimiento) como una espuma blanca. R_f 0.34

(CH_2Cl_2 : MeOH: AcOH, 95:5:0.1). $[\alpha]_D = - 21.0$ ($c = 1$, CHCl_3). IR (ATR, cm^{-1}): ν_{max} 3309 b , 2976 w , 2013 w , 1936 w , 1693 s , 1650 s , 1538 s , 1454 m , 1393 s , 1249 s , 1168 m , 1120 m , 1050 m , 909 m , 778 m , 728 s , 697 m , 594 m . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.04 (m, 1H), 7.8-7.7 (m, 2H), 7.51-7.19 (m, 10H), 6.82 (s, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 12.2$, 1H), 5.05 (d, $J = 12.3$, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.5-3.4 (m, 2H), 3.22-2.77 (m, 5H), 1.6 (b, 4H), 1.51 (m, 4H), 1.42 (s, 9H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 172.3, 156.8, 154.5, 144.8, 138.7, 136.7, 133.8, 131.1, 128.8, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 126.5, 125.8, 125.3, 123.5, 123.2, 122.7,

79.9, 66.7, 57.1, 56.9, 52.4, 51.9, 46.6, 45.9, 44.3, 42.7, 28.5, 23.3, 20.7. HR-ESI-TOF calculado para C₃₆H₄₅N₆O₅ [M⁺+H]: 641.3445; encontrado: 641.3446.

(S)-tert-Butil 2-((4-((R)-2-benciloxycarbonilaminometil-3-(((S)-1-(naftalen-2-il)etil)amino)-3-oxopropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato, (S,R,S)-21c.



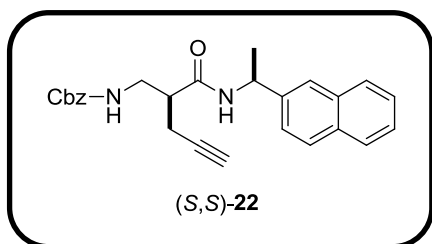
Se siguió el procedimiento general para la preparación de amidas, a partir de (R,S)-20c (0.05 g, 0.1 mmol) y (S)-NEA (0.021 g, 0.02 mL, 0.12 mmol, 1.2 equiv.). El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando CH₂Cl₂: MeOH, 95:5 como eluyente para dar (S,R,S)-21c (0.032 g, 50 % de rendimiento) como una espuma blanca. R_f 0.39

(CH₂Cl₂: metanol: AcOH, 95:5:0.1). $[\alpha]_D = -23.0$ (c = 1, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 3323b, 2962w, 2935w, 2881w, 2171w, 2028w, 1982w, 1689s, 1651s, 1538m, 1454m, 1394s, 1253m, 1167m, 1121m, 1053m, 977w, 776s, 697m, 577s, 552s. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (d, J = 8.02, 1H), 7.81 (d, J = 8.1, 1H), 7.73 (d, J = 8.1, 1H), 7.49-7.23 (m, 11H), 6.67 (d, J = 3.3, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.46 (b, 1H), 4.98 (d, J = 12.3, 1H), 4.91 (d, J = 12.3, 1H), 4.49-4.32 (m, 2H), 4.04 (b, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.27-3.1 (m, 2H), 3.03-2.83 (m, 3H), 1.89-1.7 (m, 4H), 1.50 (b, 9H), 1.42 (b, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 172.4, 156.7, 154.9, 144.8, 138.4, 136.6, 133.9, 131.0, 128.9, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 126.5, 125.9, 125.3, 123.2, 123.2, 122.5, 80.1, 66.7, 57.2, 52.5, 51.7, 47.1, 46.0, 44.6, 44.5, 42.7, 28.6, 23.5, 20.7. HR-ESI-TOF calculado para C₃₆H₄₅N₆O₅ [M⁺+H]: 641.3445; encontrado: 641.3452.

Bencil ((S)-2-(((S)-1-(naftalen-2-il)etil)carbamoil)pent-4-in-1-il)carbamato y **Bencil ((R)-2-(((S)-1-(naftalen-2-il)etil)carbamoil)pent-4-in-1-il)carbamato**, (S,S)-**22** y (R,S)-**22**.

Se siguió el procedimiento general para la preparación de amidas, con *rac*-(±)-**18** (0.5 g) para dar la *mezcla de diastereoisómeros* que se separaron por cromatografía en columna sobre sílica-gel (CH₂Cl₂: hexano: AcOEt, 8:1:1).

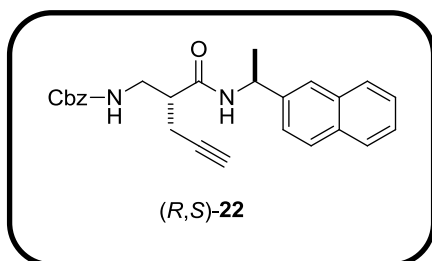
Bencil ((S)-2-(((S)-1-(naftalen-2-il)etil)carbamoil)pent-4-in-1-il)carbamato, (S,S)-**22**.



Se obtuvo como un sólido blanco (0.260 g, 33 % de rendimiento). R_f 0.38 (CH₂Cl₂: hexano: AcOEt 8:1:1). Punto de fusión: 184-186 °C. $[\alpha]_D^{25} = +14.0$ (c = 0.7, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{max} 3393m,

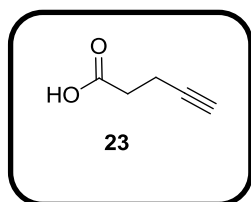
3051w, 2921m, 2801s, 2168w, 2116w, 2019w, 1825w, 1699s, 1633s, 1529s, 1450m, 1318w, 1260s, 1150m, 1052m, 800m, 776m, 634s. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, J = 8.4, 1H), 7.81 (d, J = 8.1, 1H), 7.75 (d, J = 8, 1H), 7.48-7.37 (m, 4H), 7.31-7.21 (m, 5H), 6.25 (d, J = 7.7, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.20 (b, 1H), 4.96 (d, J = 12.2, 1H), 4.85 (d, J = 12.1, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.59 (b, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.65 (d, J = 6.3, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 171.3, 156.6, 138.2, 136.4, 134.0, 131.1, 129.0, 128.6, 128.5, 128.2, 128.0, 126.7, 126.0, 125.3, 123.2, 122.5, 81.2, 71.0, 66.8, 45.7, 44.9, 42.4, 20.8, 19.8. HR-ESI-TOF Calculado para C₂₂H₂₇N₂O₃ [M⁺+H]: 415.2016; encontrado: 415.2016. Análisis Elemental; Calculado para C₂₆H₂₆N₂O₃ (414.4962): C, 75.34; H, 6.32; N, 6.76; O, 11.58; encontrado: C, 75.19, H, 6.52, N, 6.54.

Bencil ((R)-2-(((S)-1-(naftalen-2-il)etil)carbamoil)pent-4-in-1-il)carbamato, (R,S)-22.



Se obtuvo como un sólido blanco (0.252 g, 32 % de rendimiento). Punto de fusión 182-184 °C. R_f 0.29 (CH₂Cl₂: hexano: EtOAc, 8:1:1). $[\alpha]_D = -10.0$ (c = 0.8, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 3310_m, 3048_w, 2967_w, 2923_w, 2160_w, 1974_w, 1639_s, 1638_s, 1531_s, 1453_m, 1262_s, 1150_m, 1052_m, 994_m, 800_m, 776_s, 649_s. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (d, J = 8.1, 1H), 7.84 (d, J = 7.6, 1H), 7.78 (d, J = 8.2, 1H), 7.52-7.41 (m, 4H), 7.33-7.25 (m, 5H), 6.30 (d, J = 7.6, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.39 (b, 1H), 5.08 (d, J = 12.2, 1H), 5.04 (d, J = 12.2, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.63 (b, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.61 (d, J = 6.7, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 171.3, 156.7, 138.1, 136.5, 134.0, 131.1, 128.9, 128.6, 128.5, 128.18, 128.0, 126.6, 125.9, 125.3, 123.2, 122.6, 81.1, 71.0, 66.9, 45.5, 45.0, 42.4, 20.9, 19.7. HR-ESI-TOF calculado para C₂₂H₂₇N₂O₃ [M⁺+H]: 415.2016; encontrado: 415.2015. Análisis Elemental calculado para C₂₆H₂₆N₂O₃ (414.4962): C, 75.34; H, 6.32; N, 6.76; encontrado: C, 75.30, H, 6.57, N, 6.61.

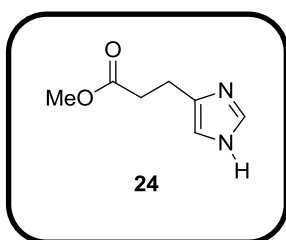
Ácido pent-4-inoico, 23.



Se colocaron 178 mL de reactivo de Jones previamente preparado a partir de 50 mmol Na₂Cr₂O₇ disuelto en 50 mL de H₂O, H₂SO₄ concentrado (200 mmol) adicionado lentamente. La solución se diluyó con 100 mL de H₂O dando el Reactivo de Jones a una concentración de 0.5 M de H₂Cr₂O₇ en 46 mL de acetona. La solución se enfrió a 0 °C y se adicionó 5 g (11.8 mmol, 1 equiv.) de 4-pentin-1-ol disuelto en 50 mL de acetona gota a gota a través de un embudo de adición. Una vez completada la adición, se permitió alcanzar la temperatura ambiente a la mezcla de reacción y se continuó la agitación por 2 horas más. A continuación se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en agua (100 mL) y se extrajo con éter etílico (4 x 50

mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (50 mL). El volumen fue reducido a la mitad bajo presión reducida. Posteriormente, la solución etérea fue extraída con NaOH 3M (2 x 50 mL). Las fases acuosas básicas combinadas se enfriaron y acidificaron por adición gota a gota de HCl concentrado. La solución ácida fue finalmente extraída con éter etílico (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por recristalización de hexano: Et₂O, como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.9 (t, J = 2.6, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.7, 2H), 11.0 (b, 1H). HR-ESI-TOF calculada para C₅H₇O₂ [M⁺+H]: 99.044055; encontrado: 99.0448. Datos espectroscópicos de acuerdo con lo reportado en la literatura.¹²¹

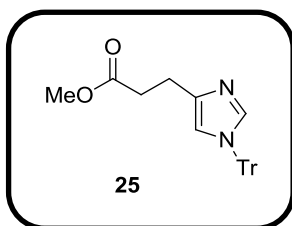
Metil 3-(1H-imidazol-4-il) propanoato, 24.



Se colocaron 2.01 g (14.48 mmol, 1 equiv.) de ácido uracónico, seguido de la adición gota a gota de 3.7 mL de TMSCl (28.98 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó agitar por 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó lentamente 81 mL de MeOH. La suspensión se continuó agitando por 1.5 h más a temperatura ambiente, misma que al cabo de éste tiempo se disolvió completamente. La reacción fue terminada por adición de solución de NH₄OH al 28 % hasta pH 8. Se evaporó el MeOH a presión reducida. Se adicionó agua (50 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 75 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el exceso de disolvente a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido blanco con R_f 0.6 (CH₂Cl₂: MeOH: NH₄OH, 90:10:1). Se utilizó sin previa purificación para la siguiente reacción, donde se colocó 0.92 g del crudo disuelto en MeOH (50 mL), se adicionó 0.092 g de Pd/C. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmosfera de H₂ por 3.5 h. La reacción fue monitoreada por TLC. Cuando la reacción se completó, se filtró sobre celita y se lavó con MeOH (3 x 50 mL). El exceso de disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano: AcOEt 8:2), se obtuvo como un aceite amarillo en 60 % de rendimiento de ambas etapas. R_f 0.4 (hexano: AcOEt 8:2

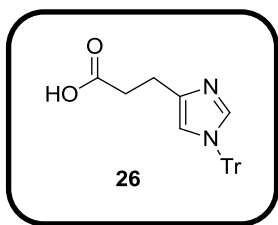
revelado en cámara de Iodo). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.6 (t, $J = 23.5$, 2H), 2.9 (t, $J = 23.5$, 2H), 3.6 (s, 3H), 6.7 (s, 1H), 7.54 (1H), 7.9 (b, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.1, 135.5, 134.4, 116.2, 51.1, 33.4, 21.8. Datos espectroscópicos de acuerdo con lo reportado en la literatura.³⁰

Metil 3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il) propanoato, 25.



Se disolvieron 0.93 g (6.03 mmol, 1 equiv.) del éster **24** en 8.9 mL de DMF anhidra. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó por 30 min, seguido por la adición de 2.53 mL (18.09 mmol, 3 equiv.) de Et_3N y de 1.67 g (6.03 mmol, 1 equiv.) de TrCl en 4.8 mL DMF anhidra. La mezcla de adición se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se continuó agitando toda la noche. La mezcla de adición se vertió sobre hielo, donde se formó un precipitado blanco. Se dejó alcanzar la temperatura ambiente a la mezcla, seguido de la extracción con AcOEt (3 x 75 mL). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por recristalización de CH_2Cl_2 : hexano, como un sólido blanco con un 67 % de rendimiento (1.6 g). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.65 (t, $J = 7.5$, 2H), 2.8 (t, $J = 7.5$, 1H), 3.61 (s, 3H), 7.12-7.13 (m, 6H), 7.3-7.34 (m, 11H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 23.8, 33.8, 51.4, 76.7, 117.9, 127.9, 129.7, 138.3, 139.9, 142.4, 173.5. Datos espectroscópicos de acuerdo con lo reportado en la literatura.³⁰

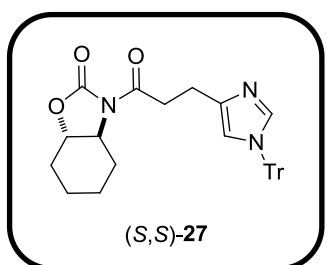
Ácido 3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il) propanoico, 26.



Se disolvió el compuesto **25** (1.28 g, 3.24 mmol, 1 equiv.) en 5 mL de THF, a continuación se adicionaron 0.31 g (7.54 mmol, 2.33 equiv.) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ disueltos en 13 mL de H_2O . Se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se terminó por adición de 30 mL de H_2O y se ajustó a pH 2 con HCl concentrado. El producto se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por recristalización de CH_2Cl_2 : hexano,

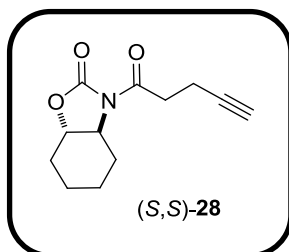
como un sólido blanco con un 96 % de rendimiento (1.19 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.7 (t, $J = 6.6$, 2H), 2.9 (t, $J = 6.5$, 2H), 6.7 (s, 1H), 7.04-7.08 (m, 6H), 7.26-7.37 (m, 9H), 7.82 (s, 1H), 11.73 (b, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 174.7, 140.3, 135.7, 135.4, 129.5, 128.9, 128.6, 119.7, 77.7, 33.6, 21.1. Datos espectroscópicos de acuerdo con lo reportado en la literatura.³⁰

(3*S*,7*S*)-3-(3-(1-Tritil-1*H*-imidazol-4-il)propanoil)hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2-ona,
(*S,S*)-27.



Se siguió el procedimiento general para la *N*-acilación de (*S,S*)-1 con el ácido **25** (2.5 g). El producto bruto se purificó por cromatografía flash usando CH_2Cl_2 : MeOH (98:2) como eluyente para dar 2.47 g (75 % de rendimiento) del producto deseado, como un sólido blanco. R_f 0.3 (CH_2Cl_2 : MeOH, 98:2). Punto de fusión 178-180 °C. $[\alpha]_D^{25} = +30$ ($c = 1.0$, CHCl_3). IR (ATR, cm^{-1}): ν_{max} 2940 w , 2922 w , 2864 w , 2161 w , 1976 w , 1783 s , 1698 s , 1443 m , 1307 m , 1229 s , 1205 s , 1116 s , 1043 m , 1016 s , 936 m , 744 s , 702 s . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.24-1.39 (m, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 3.11-3.30 (m, 2H), 3.51 (td, $J_1 = 3.6$, $J_2 = 11.2$, 1H), 3.80 (td, $J_1 = 3.6$, $J_2 = 11.2$, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.09-7.12 (m, 6H), 7.25-7.33 (m, 10H) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 23.3, 23.6, 23.7, 28.5, 28.8, 36.3, 63.1, 81.4, 83.8, 118.1, 128.1, 128.0, 129.9, 138.4, 140.1, 142.6, 154.8, 174.9. HR-ESI-TOF calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 506.2438; encontrado: 506.2438.

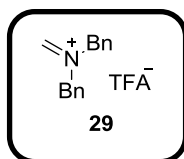
(3*S*,7*S*)-3-(Pent-4-inoil)hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona, (*S,S*)-28.



Se siguió el procedimiento general para la *N*-acilación de (*S,S*)-1 con el ácido **23** (0.64 g). El producto bruto se purificó por cromatografía flash usando hexano: AcOEt (80:20) como eluyente para dar 0.88 g (90 % de rendimiento) del producto

deseado, como un sólido blanco. R_f 0.35 (hexano: AcOEt, 80:20). Punto de fusión 72-74 °C. $[\alpha]_D^{25} = +19$ (c = 1.0, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 3274s, 2952m, 2924m, 2255w, 2160w, 1974w, 1780s, 1695s, 1433w, 1364s, 1305s, 1263s, 1209s, 1146s, 1117s, 1040s, 1007s, 928s, 765s, 691s, 677s. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.33-1.43 (m, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.82-1.85 (m, 1H), 1.91-1.95 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.0 (dt, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 17.8$, 1H), 3.2 (dt, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 17.8$, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.87 (td, $J_1 = 3.6$, $J_2 = 11.2$). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.7, 23.6, 23.8, 28.5, 28.9, 35.6, 63.3, 68.9, 81.6, 82.8, 154.7, 173.4. HR-ESI-TOF calculado para C₁₂H₁₆NO₃ [M⁺+H]: 222.1124; encontrado: 222.1126.

***N,N*- Dibenciliminium trifluoroacetato, 29.**



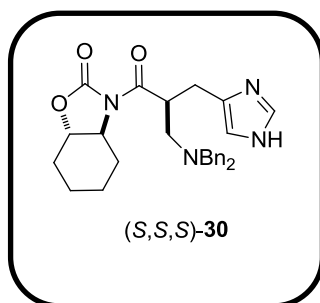
Se añadieron 22.25 mL de formaldehído (37 % en agua, 275 mmol,) gota a gota a dibencilamina pura (500 mmol, 95.5 mL). Después de la adición, la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. Se dejó enfriar a temperatura ambiente. Posteriormente se añadieron 250 mL de hexano y los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con hexano para dar el producto *N,N,N',N'*-tetrabencilmetanodiamina con 65 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos estuvieron de acuerdo a la literatura.¹²² ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.14 (s, 2H), 3.66 (s, 8 H), 7.21-7.38 (m, 20H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 56.2, 72.4, 126.9, 128.3, 129.1, 139.9. El aminal *N,N,N',N'*-tetrabencilmetanodiamina (1 equiv.) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (1 M) y se enfrió a 0 °C, se añadió el anhídrido trifluoroacético (1 equiv.), se retiró el enfriamiento y se continuó la agitación durante 30 min más. La solución se utilizó sin cualquier otra purificación o trabajo.

Procedimiento general para aminometilación.

La *N*-Acilhexahidrobenzo-1,3-oxazolidin-2-ona correspondiente (2.97 mmol, 1 equiv.) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (0.1 M) y se enfrió en un baño de hielo a 0 °C. Se añadió lentamente TiCl₄ (2.96 ml, solución 1 M en CH₂Cl₂, 1 equiv.), la solución se volvió de color amarillo brillante. La mezcla se agitó durante 5 min, a continuación, Et₃N (0.42 ml, 1 equiv.) Se añadió gota a gota, volviéndose la solución de color rojo oscuro. Después de agitar durante 45 min, la mezcla se enfrió a -78 °C

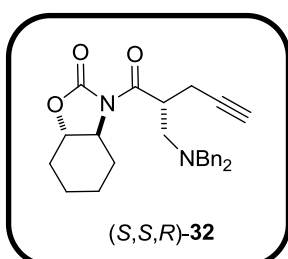
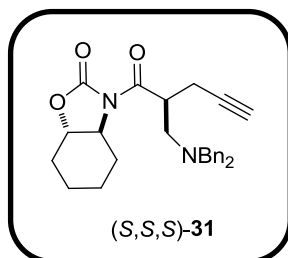
y posteriormente se añadió una solución de *N,N*- dibenciliminium trifluoroacetato **29** en CH₂Cl₂ (0.85 equiv.). La mezcla se dejó en agitación durante 16 h a -78 ° C. La reacción se inactivó a -78 ° C mediante la adición de solución saturada de NH₄Cl (30 mL). Se dejó alcanzar la temperatura ambiente a la mezcla, se ajustó el pH a 6, y se extrajo con AcOEt (2 x 75 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ (1 x 30 mL) y salmuera (1 x 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida.

(3*S*,7*S*)-3-((*S*)-2-((1*H*-Imidazol-4-il)metil)-3-(dibencilamino)propanoil) hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona, (*S,S,S*)-30.



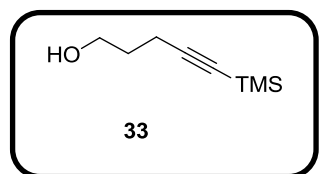
El procedimiento general para aminometilación fue seguido a partir de (*S,S*)-**27** (1.5 g). El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando CH₂Cl₂: MeOH (98:2) como eluyente para dar 1.06 g (71 % de rendimiento) del producto (*S,S,S*)-**30**, como un aceite amarillo. *R_f* 0.67 (CH₂Cl₂: MeOH, 98:2). $[\alpha]_D^{25} = +3$ (c = 1.0, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 3060_w, 3027_w, 2942_w, 2798_w, 1782_s, 1703_s, 1646_w, 1601_w, 1493_s, 1448_s, 1304_m, 1232_s, 1203_m, 1130_s, 1038_s, 909_m, 729_s, 689_s, 570_m. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.3-1.45 (m, 4H), 1.59 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.55 (dd, *J*₁ = 5.4, *J*₂ = 12.5, 1H), 2.69 (dd, *J*₁ = 5.7, *J*₂ = 14.4, 1H), 2.88 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.40 (d, *J*₁ = 14, 2H), 3.66 (d, *J*₁ = 14, 2H), 3.71 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 11H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 23.75, 23.96, 28.56, 29.11, 29.21, 42.96, 50.1, 57.52, 58.58, 63.31, 80.86, 118.55, 127.97, 128.17, 128.50, 138.22, 139.3, 154.41, 177.80. HR-ESI-TOF calculado para C₂₈H₃₃N₄O₃ [*M*⁺+*H*]: 473.2547; encontrado: 473.2545.

(3*S*,7*S*)-3-((*S*)-2-((Dibencilamino)metil)pent-4-inoil)hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona y (3*S*,7*S*)-3-((*R*)-2-((dibencilamino)metil)pent-4-inoil)hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona, (S,S,S)-31** y (S,S,R)-**32**.**



El procedimiento general para aminometilación fue seguido a partir de (S,S)-**28**. El producto crudo se purificó por cromatografía *flash* usando hexano: AcOEt (95:5) como eluyente para dar 0.62 g (49 % de rendimiento) de los productos (S,S,S)-**31** y (S,S,R)-**32**, como mezcla de diastereoisómeros 60:40 deducidas a partir del espectro ¹H-RMN, como un amarillo aceite. *R_f* (0.3) hexano: AcOEt (90:10). IR (ATR,cm⁻¹): ν_{\max} 3290_w, 3028_w, 2946_w, 2877_w, 2804_w, 1784_s, 1702_s, 1494_m, 1450_m, 1366_m, 1305_m, 1234_m, 1203_s, 1144_m, 1113_m, 1037_s, 936_m, 737_m, 698_s, 640_m. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.35-1.43 (m, 6H), 1.59 -1.98 (m, 3H), 1.84 (m, 3H), 1.96 (m, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.67–2.80 (m, 5H), 2.81-2.87 (m, 1H), 3.35 (d, J= 13.8), 3.55 (m, 1H), 3.56 (d, J=3.6, 1H), 3.63 (d, J=3.6, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.85 (d, J=13.8, 2H), 3.87 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.16-7.26 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 7H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, diastereoisómero minoritario*): δ 18.8*, 20.1, 23.5, 23.6*, 23.7, 23.8*, 28.4*, 28.5, 28.5*, 28.8*, 42.4*, 42.5, 53.6, 56.3*, 58.5, 58.6*, 63.3*, 63.3, 69.6*, 69.7, 81.2, 81.5*, 81.7, 81.8*, 127.1*, 128.3, 128.9*, 129.1, 139.0*, 139.1, 154.5*, 154.6, 175.76, 176.0*. HR-ESI-TOF calculado para C₂₇H₃₁N₂O₃ [M⁺+H]: 431.2329; encontrado: 431.2332.

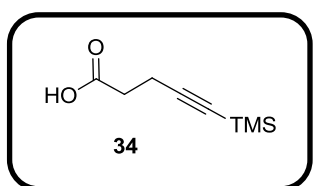
5-(Trimetilsilil)pent-4-in-1-ol, **33**.



Se colocaron 4.2 g (49 mmol, 1 equiv.) de 4-pentin-1-ol disueltos en 95 mL de THF anhidro y se enfrió a -78 °C. Se adicionó gota a gota 30 mL de *n*-BuLi (en hexano, 2.04 M, 147 mmol, 3 equiv.) y se continuó agitando por 45 min más a -78 °C, seguido por la adición gota a gota de 18.7 mL de TMSCl (147 mmol, 3

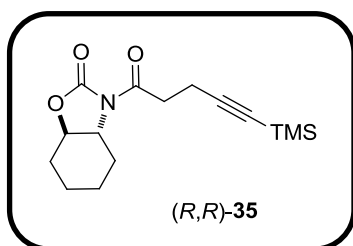
equiv.). Se permitió a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente y se continuó la agitación toda la noche. La solución se enfrió a 0 °C y se adicionó 50 mL de HCl al 5 %. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa se extrajo con éter etílico (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida, dando 7.27 g (95 % de rendimiento) del producto como un aceite incoloro, el cual fue usado directamente para la siguiente reacción. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.11 (s, 9H), 1.73 (p, J = 6.5, 2H), 2.6 (b, 1H), 2.31 (t, J = 6.9, 2H), 3.71 (t, J = 6.1, 2H). HR-ESI-TOF Calculado para C₈H₁₇OSi [M⁺+H]: 157.1043; encontrado: 157.1043. Datos espectroscópicos de acuerdo con la literatura.¹²³

Ácido 5-(trimetilsilil)pent-4-inoico, **34**.



Se colocaron 7.0 g de 5-(trimetilsilil)pent-4-in-1-ol **33** (44 mmol) y el dicromato de piridinio (42.7 g, 112.1 mmol) en DMF (50 mL). La solución oscura resultante fue agitada por 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua (300 mL) y extraída con Et₂O (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con HCl 1M (2 x 100 mL), con salmuera (100 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con sílica gel usando hexano: AcOEt 80:20→70:30, dando el compuesto como un sólido blanco (6.1 g, 80 % de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.11 (s, 9H), 2.05 (m, 2H), 2.58 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 0.06, 15.54, 33.34, 85.68, 104.68, 177.80. Datos espectroscópicos de acuerdo con la literatura.¹²⁴

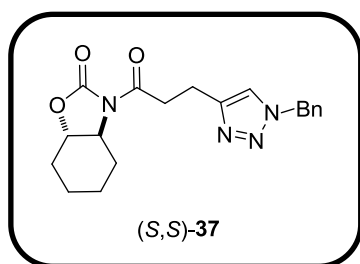
(*3R,7R*)-3-(5-(Trimetilsilil)pent-4-inoil)hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3H)-ona, (*R,R*)-**35**.



El procedimiento general para la *N*-acilación fue seguido, a partir del ácido 5-(trimetilsilil)pent-4-inoico, **34** (2.5 g, 14 mmol, 1 equiv.) y (*R,R*)-**1** (2.07 g, 14

mmol, 1 equiv.). El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando hexano: AcOEt (80:20) como eluyente para dar 1.78 g (41 % de rendimiento) del producto deseado, como un sólido blanco. R_f 0.62 (hexano: AcOEt, 80:20). Punto de fusión 70-72 °C. $[\alpha]_D^{25} = -43$ ($c = 1.0$, CHCl_3). IR (ATR, cm^{-1}): ν_{max} 2963 b , 2866 w , 1775 s , 1685 s , 1470 w , 1389 w , 1327 m , 1309 s , 1280 m , 1220 s , 1206 s , 1142 s , 1117 s , 1044 s , 999 s , 938 m , 834 m , 760 s , 573 m . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.11 (s, 9H), 1.39 (m, 3 H), 1.64 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 3.02 (ddd, $J_1 = 6.6$, $J_2 = 8.2$, $J_3 = 17.6$, 1H), 3.19 (ddd, $J_1 = 6.4$, $J_2 = 8.4$, $J_3 = 17.6$, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.87 (td, $J_1 = 11.6$, $J_2 = 3.6$, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 0.15, 15.1, 23.3, 23.6, 23.7, 28.5, 28.8, 35.7, 63.2, 76.8, 77.3, 81.6, 85.2, 105.2, 154.7, 174.4. HR-ESI-TOF calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Si}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 294.1519; encontrado: 294.1519.

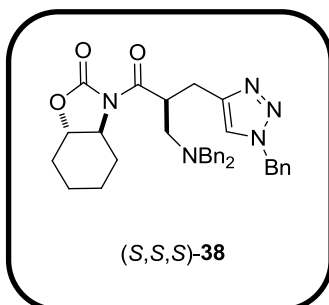
(3*S*,7*S*)-3-(3-(1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanoil)hexahidrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona, (*S,S*)-37.



Se siguió el procedimiento general de la reacción click catalizada con cobre, partiendo del compuesto (*S,S*)-**28** (0.750 g, 3.39 mmol, 1 equiv.) y bencil azida. El producto crudo se purificó por recristalización de hexano: AcOEt para dar 1.12 g (93 % de rendimiento) del producto deseado, como un sólido blanco. R_f 0.3 (CH_2Cl_2 : MeOH, 98:2). Punto de fusión 190-192 °C. $[\alpha]_D^{25} = +51$ ($c = 1.0$, CHCl_3). IR (ATR, cm^{-1}): ν_{max} 3070 w , 2936 w , 2861 w , 1789 s , 1696 s , 1660 w , 1559 w , 1438 w , 1350 m , 1314 m , 1265 m , 1221 s , 1205 s , 1145 s , 1117 s , 1061 s , 1014 s , 939 m , 712 s , 575 s . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.19 (m, 5H), 5.41 (s, 2H), 3.76 (dt, $J_1 = 3.57$, $J_2 = 11.58$, 1H), 3.44 (td, $J_1 = 2.7$, $J_2 = 10.9$, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.30 (m, 4H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 174.1, 154.6, 134.9, 129.0, 128.8, 128.2, 128.0, 81.4, 63.1, 54.8, 35.9, 31.4, 28.7, 28.4, 23.7, 23.5. HR-ESI-TOF calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 355.1764; encontrado: 355.1765.

(3*S*,7*S*)-3-((*S*)-3-(1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-

((dibencilamino)metil)propanoil) hexahidrobenczo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona, (*S*,*S*,*S*)-38.

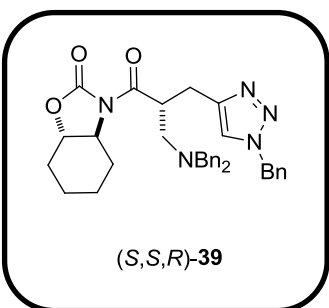


El producto (*S*,*S*,*S*)-38 se obtuvo como aceite de color amarillo. R_f 0.38 (CH₂Cl₂: tolueno: AcOEt, 70:20:10). $[\alpha]_D^{25} = +7$ (c = 1.0, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{max} 3284_w, 2944_w, 2800_w, 2392_w, 2298_w, 1744_s, 1724_s, 1454_m, 1306_m, 1229_m, 1149_m, 1117_s, 1030_s, 933_s, 748_s, 694_s, 569_s, 558_s. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.38 (m, 6H), 1.59 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.6 (dd, $J_1 = 6.2$, $J_2 = 12.6$, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.93 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.54 (q, $J = 13.7$, 4H), 3.75 (td, $J_1 = 3.62$, $J_2 = 11.6$, 1H), 4.27 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.17-7.30 (m, 11H), 7.31-7.39 (m, 4H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 23.7, 23.9, 25.9, 28.5, 28.9, 43.3, 53.9, 56.8, 58.9, 63.3, 81.2, 121.6, 127.0, 127.9, 128.2, 128.5, 128.9, 129.1, 135.2, 139.4, 146.1, 154.6, 176.9. HR-ESI-TOF calculado para C₃₄H₃₈N₅O₃ [M⁺+H]: 564.2969 encontrado: 564.2974.

(3*S*,7*S*)-3-((*R*)-3-(1-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-

((dibencilamino)metil)propanoil) hexahidrobenczo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona, (*S*,*S*,*R*)-39.

El procedimiento general de la reacción click catalizada con cobre fue seguido a partir de la mezcla de diastereoisómeros (rd 60:40) de (*S*,*S*,*S*)-31 y (*S*,*S*,*R*)-32 (0.924 g, 2.15 mmol) y bencil azida (0.857 g, 6.45 mmol) La purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂: tolueno: AcOEt, 70:20:10) permitió la separación de los diastereómeros (*S*,*S*,*R*)-39 (0.39 g, 32 % de rendimiento) como primer producto de



elución seguido por (*S*,*S*,*S*)-38 para dar 0.65 g, (53 % de rendimiento).

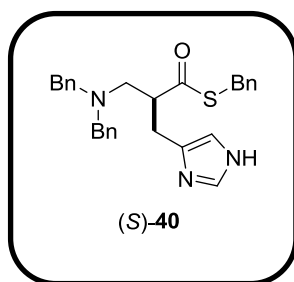
El producto (*S*,*S*,*R*)-39 se obtuvo como aceite de color amarillo. R_f 0.48 (CH₂Cl₂: tolueno: AcOEt, 70:20:10). $[\alpha]_D^{25} = -27$ (c = 1.0, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{max}

3285w, 3060w, 3026w, 2944m, 2803w, 2394w, 2118w, 1784s, 1702s, 1494m, 1450m, 1367m, 1324m, 1305m, 1234m, 1203s, 1114s, 1037s, 935m, 7445s, 698s, 575s. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.08 (m, 1H), 1.28 (m, 6H), 1.56 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.94 (dd, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 14.6$, 1H), 3.24 (dd, $J_1 = 4.7$, $J_2 = 14.7$, 1H), 3.30 (d, $J = 13.4$, 2 H), 3.39 (dt, $J_1=3.1$, $J_2=11.3$, 1H), 3.64 (dt, $J_1 = 3.5$, $J_2 = 11.7$, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.87 (d, $J = 13.6$, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.31 (q, $J = 14.9$, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 4H), 7.27-7.24 (m, 5H), 7.34-7.32 (m, 8H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 23.4, 23.7, 26.2, 27.8, 28.4, 29.8, 42.8, 53.1, 53.3, 53.8, 58.9, 63.2, 81.2, 121.7, 127.0, 127.8, 127.89, 128.3, 128.5, 128.6, 129.0, 129.3, 135.2, 139.5, 145.0, 154.5, 176.1. HR-ESI-TOF calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_3$ [M^+H]: 564. 2969 encontrado: 564. 2976.

Procedimiento general para la remoción tiolítica del auxiliar quiral.

Se añadió *n*-BuLi (1.1 equiv.) gota a gota a una solución provista de agitación magnética de BnSH (3 equiv.) en THF anhidro (0.3 M) a 0 °C. La solución se agitó durante 15 min. Entonces, a una solución del tiol en THF (1M) a 0°C se añadió lentamente la solución del tiolato preparado previamente. Cuando la TLC indicó la finalización, la reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente. El producto se extrajo con Et_2O y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna.

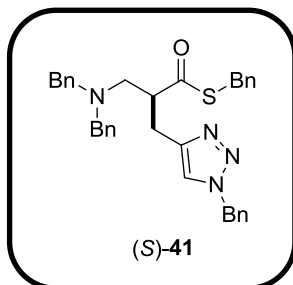
(*S*)-*S*-Bencil 2-((1*H*-imidazol-4-il)metil)-3-(dibencilamino)propanoato, (*S*)-40.



Se siguió el procedimiento general para la remoción tiolítica del auxiliar quiral a partir de (*S,S,S*)-**30** (0.595 g, 1.26 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando hexano: AcOEt (70:30) como eluyente para dar 0.349 g (61 % de rendimiento) del producto (*S*)-**40**, como un aceite amarillo. R_f 0.5 (hexano: AcOEt, 60:40). $[\alpha]_D^{25} = -1$

(c = 1.0, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 3059w, 3029w, 2922w, 2796w, 1683s, 1600w, 1493s, 1445s, 1237m, 1128s, 1029m, 980m 935s, 746s, 697s, 585m, 554m. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.47 (dd, *J* = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 2.71 (qd, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 2H), 2.88 (dd, *J* = 12.8, 9.4 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 13.6, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.67 (d, *J* = 13.6, 2H), 3.92 (d, *J* = 13.7, 1H), 4.19 (d, *J* = 13.7, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.05-7.3 (m, 16H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 30.1, 33.3, 52.8, 56.5, 58.4, 119.1, 128.1, 129.1, 129.9, 138.5, 139.1, 142.5, 201.3. HR-ESI-TOF calculado para C₂₈H₃₀N₃OS [M⁺+H]: 456.2104 encontrado: 456.2108.

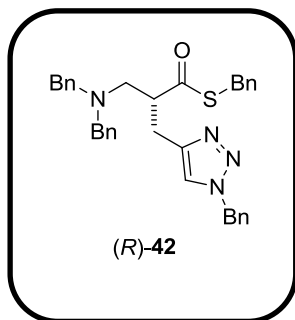
**(S)-S-Bencil 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-
((dibencilamino)metil)propanotioato,
(S)-41.**



Se siguió el procedimiento general para la remoción tiolítica del auxiliar quiral a partir de (*S,S,S*)-**38** (0.134 g, 0.237 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando hexano: AcOEt (70:30) como eluyente para dar 0.076 g (59 % de rendimiento) del producto (*S*)-**41**, como un aceite amarillo. *R_f* 0.56 (hexano: AcOEt, 60:40). $[\alpha]_D^{25} = -1$ (c =

1.0, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 3061w, 3028w, 2923w, 2802w, 1809w, 1755w, 1681s, 1602w, 1549w, 1494s, 1453m, 1365w, 1320w, 1124m, 1073m, 1049m, 1028m, 937m, 908s, 727s, 697s. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.54 (dd, *J* = 12.9, 6.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.97 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.44 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.60 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.98 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.05 - 4.11 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 5.36 (q, *J* = 14.98, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.1 - 7.35 (m, 20 H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 27.1, 33.3, 52.7, 53.9, 56.3, 58.7, 121.7, 127.1, 127.3, 127.9, 128.3, 128.7, 129.1, 129.2, 135.1, 137.9, 138.9, 145.1, 201.1. HR-ESI-TOF calculado para C₃₄H₃₅N₄OS [M⁺+H]: 547.2526 encontrado: 547.2530.

**(R)-S-bencil 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-
((dibencilamino)metil)propanotioato (R)-42.**

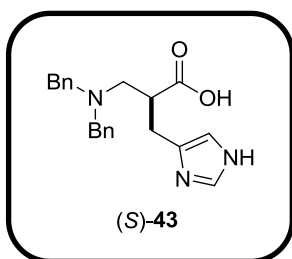


Se siguió el procedimiento general para la remoción tiolítica del auxiliar quiral a partir de (*S,S,R*)-**39** (0.037 g). El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando hexano: AcOEt (80:20) como eluyente para dar 0.020 g (58 % de rendimiento) del producto deseado, como un aceite amarillo. R_f 0.56 (hexano: AcOEt, 60:40). $[\alpha]_D^{25} = +1$ ($c = 1.0$, CHCl_3). Los datos espectroscópicos IR, ^1H y ^{13}C NMR fueron idénticos a (*R*)-**10**. HR-ESI-TOF calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{OS}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 547.2526 encontrado: 547.2525.

Procedimiento general para la hidrólisis del tioéster.

El tioéster (1 equiv.) se disolvió en THF: H_2O (5:1) (0.2 M, v/v) y se añadió $\text{Hg}(\text{TFA})_2$ (1.5 equiv.), la solución se volvió amarilla después de algunos minutos. Cuando el análisis por TLC indicó la finalización, se añadió salmuera, y la suspensión se filtró sobre un filtro Whatman doble. Se añadió AcOEt (5 mL) y agua (5 mL), se separaron las fases. La fase orgánica, se lavó con salmuera (5 x 5 mL), H_2O (5 x 5 mL), se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna.

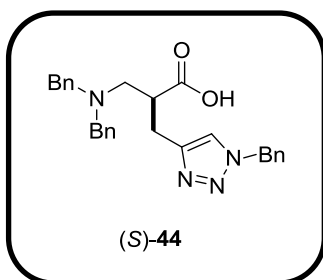
Ácido (*S*)-2-((1H-imidazol-4-il)metil)-3-(dibencilamino)propanoico, (*S*)-43.



Se siguió el procedimiento general para la hidrólisis del tioéster a partir de (*S*)-**40** (0.08 g, 0.175 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando CH_2Cl_2 : MeOH: AcOH (95:5:0.1) como eluyente para dar 0.058 g (95 % de rendimiento) del producto deseado, como un aceite amarillo. R_f (0.21) CH_2Cl_2 : metanol (95:5). $[\alpha]_D^{25} = 0$ ($c = 1.0$, CHCl_3). IR (ATR, cm^{-1}): ν_{max} 3347 b , 1685 m , 1557 s , 1412 s , 1212 m , 1185 m , 1018 m , 698 s , 649 s , 615 s . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.7- 6.6 (m, 12H), 3.7 (m, 1H), 3.4 (m, 4H), 3.06 (m, 2H), 2.7 (m, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 175.5, 142.3, 138.18, 135.8, 131.0,

129.8, 129.5, 128.6, 128.1, 119.4, 68.25, 57.7, 38.8, 31.6 HR-ESI-TOF Calculado para $C_{21}H_{24}N_3O_2$ $[M^+ + H]$: 350.1863 encontrado: 350.1865.

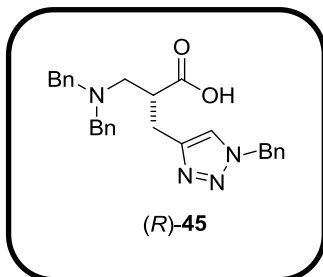
Ácido (S)-3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((dibencilamino)metil)propanoico, (S)-44.



El procedimiento general para la hidrólisis del tioéster fue seguido a partir de (S)-41 (0.068 g, 0.124 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía flash usando CH_2Cl_2 : MeOH: AcOH (95:5:0.1) como eluyente para dar 0.050 g (92 % de rendimiento) del producto deseado, como un aceite amarillo. R_f 0.26 (CH_2Cl_2 : MeOH, 95:5).

$[\alpha]_D^{25} = 0$ (c = 1.0, $CHCl_3$). IR (ATR, cm^{-1}): ν_{max} 3063b, 2948w, 2934w, 1980w, 1714m, 1601b, 1494s, 1454s, 1371b, 1333b, 1214m, 1181w, 1049m, 1028m, 924w, 811w, 734s, 697s, 581s. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2.85 (m, 3H), 2.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 3.75, J = 15 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 13.4, 2H), 3.93 (d, J = 13.4, 2H), 5.38 (d, $J_1 = 14.8$, 1H), 5.48 (d, $J_1 = 14.8$, 1H), 7.21-7.36 (m, 16H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 174.8, 145.1, 134.7, 134.5, 129.8, 129.1, 128.9, 128.7, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 122.6, 57.6, 54.1, 53.7, 39.5, 24.6. HR-ESI-TOF Calculado para $C_{27}H_{29}N_4O_2$ $[M^+ + H]$: 441.2285 encontrado: 441.2287.

Ácido (R)-3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-((dibencilamino)metil)propanoico, (R)-45.

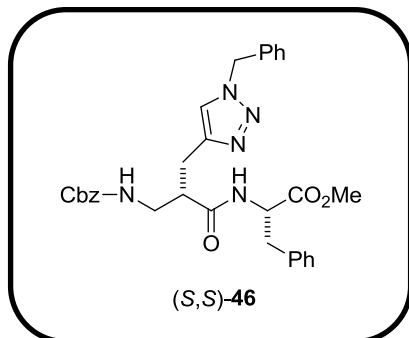


El procedimiento general para la hidrólisis del tioéster fue seguido a partir de (S)-42 (0.057 g, 0.1 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía *flash* usando CH_2Cl_2 : metanol: AcOH (95:5:0.1) como eluyente para dar 0.045g (95 % rendimiento) del producto deseado, como un aceite amarillo. R_f 0.26 (CH_2Cl_2 : MeOH, 95:5). $[\alpha]_D^{25} = 0$ (c =

1.0, $CHCl_3$). Los datos espectroscópicos IR, 1H y ^{13}C NMR fueron idénticos a (S)-44. HR-ESI-TOF Calculado para $C_{27}H_{29}N_4O_2$ $[M^+ + H]$: 441.2285 encontrado: 441.2288.

(S)-Metil 2-((S)-3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-

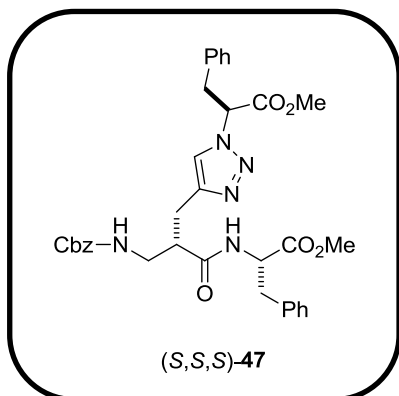
(benciloxycarbonilaminometilpropanamido)-3-fenilpropanoato, (S,S)-46.



Se siguió el procedimiento general para la preparación de amidas, a partir de (S,S)-20a (0.040 g, 0.101 mmol, 1 equiv.) y el clorhidrato de éster metílico de L-fenilalanina (0.021g, 0.101 mmol, 1 equiv.). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando CH₂Cl₂: MeOH (95:5) como eluyente para dar (S,S)-46 (0.028 g,

50 % rendimiento) como una espuma blanca. R_f (0.27) CH₂Cl₂: metanol (95:5). $[\alpha]_D^{25} = +16$ (c = 0.9, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{max} 2922b, 2851b, 2161w, 1731b, 1660b, 1530b, 1455s, 1231s, 1219s, 1048m, 698s, 613s, 555s. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.76 (m, 1H), 2.91 (m, 3H), 3.07 (dd, $J_1 = 5.4$, $J_2 = 13.8$, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.75 (dd, $J_1 = 6.59$, $J_2 = 14.0$, 1H), 5.03 (d, $J = 13.9$, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.51 (t, $J = 5.5$, 1H), 5.7 (t, $J = 5.8$, 1H), 6.97 (d, $J = 6.8$, 1H), 7.02 (d, $J = 7.2$, 1H), 7.13-7.21 (m, 5H), 7.25-7.35 (m, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 173.4, 172.0, 156.7, 145.0, 136.7, 136.1, 134.8, 129.2, 129.1, 128.7, 128.5, 128.1, 128.0, 127.1, 126.3, 122.3, 66.7, 54.1, 53.3, 52.4, 45.9, 42.53, 37.8, 37.6, 25.6. HR-ESI-TOF Calculado para C₃₁H₃₄N₅O₅ [M⁺+H]: 556.2554 encontrado: 556.2557.

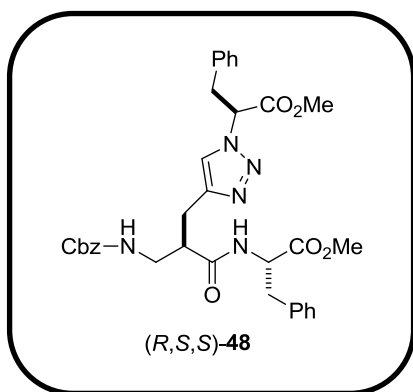
(S)-Metil 2-((S)-3-benciloxycarbonilamino)-2-((1-((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)propanamido)-3-fenilpropanoato, (S,S,S)-47.



Se siguió el procedimiento general para la preparación de amidas, con (S,S)-20b (g, mmol, 1 equiv.) y el clorhidrato de éster metílico de L-fenilalanina (0.015 g, 0.073 mmol, 1 equiv.) El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando CH₂Cl₂: MeOH, 95:5 como eluyente para dar (S,S,S)-47 (0.024 g, 53 % de rendimiento) como una espuma blanca. R_f

0.25 (CH₂Cl₂: MeOH, 95:5). $[\alpha]_D^{25} = +3$ (c = 0.8, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 3316b, 3065w, 3030w, 2926b, 2853w, 2358w, 2223w, 2160w, 1976w, 1739s, 1654s, 1521s, 1496m, 1455s, 1436s, 1241b, 1211s, 1048b, 748s, 698s, 590s, 578s. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.82 (dd, J₁ = 17.9, J₂ = 7.0, 1H), 2.95 (dt, J₁ = 16.6, J₂ = 8.4, 1H), 3.13 (dd, J₁ = 13.8, J₂ = 5.6, 1H), 3.26 (ddd, J₁ = 6.1, J₂ = 10.1, J₃ = 14.2, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.77 (dd, J₁ = 13.2, J₂ = 7.4, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.38 (t, J = 6.0, 1H), 5.50 (dd, J₁ = 9.0, J₂ = 6.4, 1H), 6.64 (d, J = 7.7, 1H), 7.04 (d, J = 6.6, 1H), 7.09 (d, J = 7.2, 1H), 7.28 – 7.13 (m, 3H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.93-7.1 (m, 4H), 7.12-7.26 (m, 6H), 7.27-7.33 (m, 5H), 7.41 (s, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 25.6, 37.8, 38.6, 41.9, 45.7, 52.4, 53.0, 53.4, 64.1, 66.7, 122.2, 127.5, 128.1, 128.2, 128.6, 128.7, 128.8, 129.0, 129.2, 134.9, 136.0, 136.6, 144.5, 156.6, 168.7, 171.8, 173.3. HR-ESI-TOF Calculado para C₃₄H₃₈N₅O₇ [M⁺+H]: 628.2765 encontrado: 628.2767.

(S)-Metil 2-((R)-3-benciloxycarbonilamino)-2-((1-((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)propanamido)-3-fenilpropanoato, (R,S,S)-48.



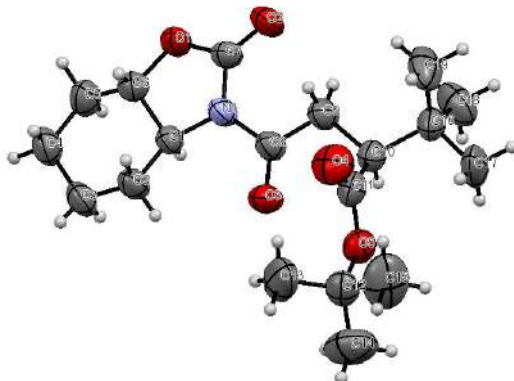
Se siguió el procedimiento general para la preparación de amidas, con (R,S)-**20b** (0.035 g, 0.075 mmol, 1 equiv.) y clorhidrato de éster metílico de L-fenilalanina (0.016 g, 0.076 mmol, 1 equiv.). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando CH₂Cl₂: MeOH (95:5) como eluyente para dar (R,S,S)-**48** (0.020 g, 42 % de rendimiento) como una espuma blanca. R_f

0.27 (CH₂Cl₂: MeOH, 95:5). $[\alpha]_D^{25} = +7$ (c = 1.0, CHCl₃). IR (ATR, cm⁻¹): ν_{\max} 3334b, 3062w, 3031w, 2925b, 2859w, 1739s, 1694s, 1655s, 1534s, 1454m, 1437m, 1346w, 1246b, 1044m, 1001m, 905w, 749m, 699s, 604m, 590m, 576s. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.79 (m, 1H), 2.87 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 3.28 (dd, J₁ = 6.8, J₂ = 13.7, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.77 (m, 1H), 5.06 (dd, J₁ = 3.8, J₂ = 12, 2H), 5.47 (dd, J₁ = 6.5, J₂ = 8.7, 1H), 5.55 (m, 1H), 6.63 (d, J =

7.6, 1H), 6.93-7.1 (m, 4H), 7.12-7.26 (m, 6H), 7.27-7.33 (m, 5H), 7.41 (s, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 26.7, 37.6, 38.6, 42.3, 45.8, 52.4, 53.1, 53.3, 64.0, 66.7, 122.21, 127.2, 127.6, 128.0, 128.1, 128.5, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 134.9, 135.8, 136.6, 144.5, 156.6, 168.6, 172.1, 173.4. HR-ESI-TOF Calculado para C₃₄H₃₈N₅O₇ [M⁺+H]: 628.2765 encontrado: 628.2769.

Anexo.

Tabla 1. Datos del cristal y refinamiento de la estructura (*S,S,S*)-4.



Código de Identificación	ej157
Fórmula empírica	C ₁₉ H ₃₁ NO ₅
Peso molecular	353.45
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 21
Dimensiones de la celda unitaria	a = 6.300 Å alpha = 90 ° b = 9.321 Å beta = 98.80 ° c = 17.461 Å gamma = 90 °
Volumen	1013.3 Å ³
Z, densidad calculada	2, 1.158 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.083 mm ⁻¹
F(000)	384
Tamaño del cristal	0.50 x 0.45 x 0.10 mm
Rango Theta para la recopilación de datos	4.95 to 27.47 deg.
Límites de índices	-8<=h<=7, -11<=k<=12, -18<=l<=22
Reflexiones colectadas/únicos	6059 / 3794 [R(int) = 0.0317]
Integridad de Theta = 27.47°	95.9 %
Max. y min. Transmisión	0.9918 y 0.9597
Método de Refinamiento	Matriz completa de mínimos cuadrados en F ²
Datos/ sistemas de retención/parámetros	3794 / 50 / 268
Goodness-of-fit on F²	1.032
Índices R Finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0548, wR2 = 0.1378
Índices R (all data)	R1 = 0.0767, wR2 = 0.1534
Parámetro de la estructura absoluta	-0.8(14)

Diferencia del pico mayor y el agujero0.216 y -0.161 e.Å⁻³

Tabla 2. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalente isotrópico de desplazamiento (Å² $\times 10^3$) para (S,S,S)-**4**. U(eq) se define como un tercio de la traza de Tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	5128(4)	6150(3)	3930(1)	48(1)
C(2)	4735(6)	4739(3)	3506(2)	62(1)
C(3)	5437(6)	3582(4)	4107(2)	70(1)
C(4)	7688(6)	3766(4)	4557(2)	75(1)
C(5)	8163(5)	5273(3)	4878(2)	71(1)
C(6)	7462(4)	6285(3)	4219(2)	57(1)
C(7)	6257(4)	8523(3)	3891(2)	57(1)
C(8)	2719(4)	7901(3)	3124(1)	55(1)
C(9)	2449(5)	9347(3)	2746(2)	63(1)
C(10)	188(4)	9603(3)	2331(2)	54(1)
C(11)	-234(4)	8628(3)	1627(2)	59(1)
C(12)	-2802(5)	6870(4)	983(2)	69(1)
C(13)	-1115(7)	5801(5)	880(3)	119(2)
C(14)	-4704(7)	6191(6)	1262(3)	122(2)
C(15)	-3512(9)	7717(7)	251(2)	128(2)
C(16)	-245(4)	11201(3)	2097(2)	60(1)
C(17)	-2401(6)	11333(5)	1587(3)	117(2)
C(18)	-342(8)	12083(4)	2835(3)	100(1)
C(19)	1520(7)	11854(5)	1698(3)	100(1)
O(5)	-2044(3)	7907(2)	1609(1)	64(1)
O(1)	7753(3)	7802(2)	4378(1)	64(1)
O(3)	1310(3)	7004(2)	3075(1)	78(1)
O(2)	6283(3)	9797(2)	3824(1)	78(1)
O(4)	947(4)	8563(3)	1149(2)	90(1)
N(1)	4739(3)	7545(2)	3535(1)	53(1)

Tabla 3. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para (S,S,S)-4.

C(1)-N(1)	1.474(3)
C(1)-C(6)	1.486(4)
C(1)-C(2)	1.510(4)
C(1)-H(1)	0.96(2)
C(2)-C(3)	1.522(4)
C(2)-H(2A)	0.94(3)
C(2)-H(2B)	0.87(3)
C(3)-C(4)	1.522(5)
C(3)-H(3A)	0.82(3)
C(3)-H(3B)	0.91(4)
C(4)-C(5)	1.525(5)
C(4)-H(4A)	0.88(3)
C(4)-H(4B)	1.06(3)
C(5)-C(6)	1.501(4)
C(5)-H(5A)	0.9700
C(5)-H(5B)	0.9700
C(6)-O(1)	1.447(4)
C(6)-H(6)	0.85(3)
C(7)-O(2)	1.194(4)
C(7)-O(1)	1.348(3)
C(7)-N(1)	1.397(3)
C(8)-O(3)	1.212(3)
C(8)-N(1)	1.402(3)
C(8)-C(9)	1.500(4)
C(9)-C(10)	1.515(4)
C(9)-H(9B)	0.93(4)
C(9)-H(9A)	0.88(4)
C(10)-C(11)	1.519(4)
C(10)-C(16)	1.557(4)
C(10)-H(10)	0.90(3)
C(11)-O(4)	1.201(3)
C(11)-O(5)	1.320(4)
C(12)-O(5)	1.483(3)
C(12)-C(13)	1.488(5)
C(12)-C(14)	1.500(6)
C(12)-C(15)	1.510(6)
C(13)-H(13A)	0.9600
C(13)-H(13B)	0.9600
C(13)-H(13C)	0.9600
C(14)-H(14A)	0.9600
C(14)-H(14B)	0.9600
C(14)-H(14C)	0.9600
C(15)-H(15A)	0.9600

C(15)-H(15B)	0.9600
C(15)-H(15C)	0.9600
C(16)-C(17)	1.511(4)
C(16)-C(19)	1.527(4)
C(16)-C(18)	1.538(5)
C(17)-H(17A)	0.9600
C(17)-H(17B)	0.9600
C(17)-H(17C)	0.9600
C(18)-H(18A)	0.9600
C(18)-H(18B)	0.9600
C(18)-H(18C)	0.9600
C(19)-H(19A)	0.9600
C(19)-H(19B)	0.9600
C(19)-H(19C)	0.9600
N(1)-C(1)-C(6)	99.73(19)
N(1)-C(1)-C(2)	122.4(2)
C(6)-C(1)-C(2)	108.7(2)
N(1)-C(1)-H(1)	105.9(16)
C(6)-C(1)-H(1)	106.3(13)
C(2)-C(1)-H(1)	112.2(16)
C(1)-C(2)-C(3)	105.7(2)
C(1)-C(2)-H(2A)	98.3(17)
C(3)-C(2)-H(2A)	116.9(17)
C(1)-C(2)-H(2B)	107.5(19)
C(3)-C(2)-H(2B)	108.4(19)
H(2A)-C(2)-H(2B)	118(2)
C(4)-C(3)-C(2)	115.2(3)
C(4)-C(3)-H(3A)	112(2)
C(2)-C(3)-H(3A)	107(2)
C(4)-C(3)-H(3B)	108(2)
C(2)-C(3)-H(3B)	101(3)
H(3A)-C(3)-H(3B)	113(3)
C(3)-C(4)-C(5)	114.1(3)
C(3)-C(4)-H(4A)	101(2)
C(5)-C(4)-H(4A)	104(2)
C(3)-C(4)-H(4B)	113.8(17)
C(5)-C(4)-H(4B)	108.8(18)
H(4A)-C(4)-H(4B)	114(3)
C(6)-C(5)-C(4)	106.2(2)
C(6)-C(5)-H(5A)	110.5
C(4)-C(5)-H(5A)	110.5
C(6)-C(5)-H(5B)	110.5
C(4)-C(5)-H(5B)	110.5
H(5A)-C(5)-H(5B)	108.7
O(1)-C(6)-C(1)	103.8(2)
O(1)-C(6)-C(5)	116.9(2)

C(1)-C(6)-C(5)	111.5(2)
O(1)-C(6)-H(6)	103(2)
C(1)-C(6)-H(6)	111(2)
C(5)-C(6)-H(6)	110(2)
O(2)-C(7)-O(1)	122.6(2)
O(2)-C(7)-N(1)	128.6(2)
O(1)-C(7)-N(1)	108.7(2)
O(3)-C(8)-N(1)	118.1(2)
O(3)-C(8)-C(9)	123.8(2)
N(1)-C(8)-C(9)	118.1(2)
C(8)-C(9)-C(10)	112.8(2)
C(8)-C(9)-H(9B)	105(3)
C(10)-C(9)-H(9B)	118(2)
C(8)-C(9)-H(9A)	110(3)
C(10)-C(9)-H(9A)	118(2)
H(9B)-C(9)-H(9A)	90(3)
C(9)-C(10)-C(11)	109.1(2)
C(9)-C(10)-C(16)	113.0(2)
C(11)-C(10)-C(16)	111.0(2)
C(9)-C(10)-H(10)	108.6(18)
C(11)-C(10)-H(10)	107.9(19)
C(16)-C(10)-H(10)	107(2)
O(4)-C(11)-O(5)	125.7(3)
O(4)-C(11)-C(10)	122.8(3)
O(5)-C(11)-C(10)	111.5(2)
O(5)-C(12)-C(13)	111.7(3)
O(5)-C(12)-C(14)	102.6(3)
C(13)-C(12)-C(14)	112.2(4)
O(5)-C(12)-C(15)	107.7(3)
C(13)-C(12)-C(15)	111.9(4)
C(14)-C(12)-C(15)	110.3(4)
C(12)-C(13)-H(13A)	109.5
C(12)-C(13)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(12)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
C(12)-C(14)-H(14A)	109.5
C(12)-C(14)-H(14B)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5
C(12)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5
C(12)-C(15)-H(15A)	109.5
C(12)-C(15)-H(15B)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5

C(12)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
C(17)-C(16)-C(19)	110.5(3)
C(17)-C(16)-C(18)	107.6(3)
C(19)-C(16)-C(18)	107.1(3)
C(17)-C(16)-C(10)	109.8(3)
C(19)-C(16)-C(10)	113.0(2)
C(18)-C(16)-C(10)	108.6(3)
C(16)-C(17)-H(17A)	109.5
C(16)-C(17)-H(17B)	109.5
H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5
C(16)-C(17)-H(17C)	109.5
H(17A)-C(17)-H(17C)	109.5
H(17B)-C(17)-H(17C)	109.5
C(16)-C(18)-H(18A)	109.5
C(16)-C(18)-H(18B)	109.5
H(18A)-C(18)-H(18B)	109.5
C(16)-C(18)-H(18C)	109.5
H(18A)-C(18)-H(18C)	109.5
H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5
C(16)-C(19)-H(19A)	109.5
C(16)-C(19)-H(19B)	109.5
H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5
C(16)-C(19)-H(19C)	109.5
H(19A)-C(19)-H(19C)	109.5
H(19B)-C(19)-H(19C)	109.5
C(11)-O(5)-C(12)	121.9(2)
C(7)-O(1)-C(6)	108.09(19)
C(7)-N(1)-C(8)	125.4(2)
C(7)-N(1)-C(1)	108.32(19)
C(8)-N(1)-C(1)	121.39(19)

Transformaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:

Tabla 4. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para ej157. El exponente factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2 [h^2 a^* 2U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	50(1)	41(1)	52(1)	7(1)	1(1)	-2(1)
C(2)	68(2)	45(2)	69(2)	-1(1)	-9(1)	-6(1)
C(3)	83(2)	40(2)	82(2)	1(2)	-1(2)	2(2)
C(4)	84(2)	51(2)	86(2)	7(2)	-5(2)	12(2)
C(5)	69(2)	60(2)	76(2)	3(1)	-14(1)	7(1)
C(6)	52(1)	51(2)	63(1)	-2(1)	1(1)	-2(1)
C(7)	53(1)	48(2)	65(2)	2(1)	-2(1)	-10(1)
C(8)	58(1)	45(1)	57(1)	7(1)	-6(1)	-5(1)
C(9)	60(2)	51(2)	70(2)	16(1)	-8(1)	-4(1)
C(10)	50(1)	55(1)	57(1)	5(1)	4(1)	4(1)
C(11)	53(1)	62(1)	61(1)	4(1)	5(1)	13(1)
C(12)	72(2)	62(2)	67(2)	-16(1)	-9(1)	3(1)
C(13)	93(3)	78(3)	176(4)	-46(3)	-11(3)	21(2)
C(14)	97(3)	132(4)	133(3)	-51(3)	8(2)	-40(3)
C(15)	150(4)	139(4)	78(2)	-21(2)	-40(2)	23(3)
C(16)	54(1)	55(2)	72(1)	10(1)	8(1)	10(1)
C(17)	87(2)	62(2)	183(4)	10(3)	-40(3)	26(2)
C(18)	132(3)	58(2)	115(3)	-14(2)	39(2)	3(2)
C(19)	105(2)	73(2)	132(3)	48(2)	49(2)	22(2)
O(5)	62(1)	65(1)	60(1)	-3(1)	-4(1)	1(1)
O(1)	59(1)	46(1)	79(1)	-4(1)	-15(1)	-5(1)
O(3)	60(1)	61(1)	103(2)	25(1)	-18(1)	-16(1)
O(2)	78(1)	43(1)	104(2)	7(1)	-15(1)	-12(1)
O(4)	88(1)	100(2)	90(1)	-15(1)	36(1)	0(1)
N(1)	57(1)	40(1)	58(1)	7(1)	-6(1)	-5(1)

Bibliografía.

- [1] a) Juaristi, E. *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*. Wiley: New York, **1991**. b) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*. Wiley: New York, **1994**.
- [2] a) Van't Hoff, J. H., *Ach. Neer.*, **1874**, 9, 445; *Bull. Soc. Chim. France*, **1875**, 23, 295. b) Le Bel, J. A. *Bull. Soc. Chim. France*, **1874**, 22, 337.
- [3] a) Guijarro, A.; Yus, M., *The Origin of Chirality in the Molecules of Life*. Cambridge, Royal Society of Chemistry, **2009**. b) Buschmann, H.; Thede, R.; Heller, D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 4033. c) Juaristi, E.; Peimbert, M.; Rodríguez, L. F. *La Química y el Universo*. El Colegio Nacional, **2012**. d) Blackmond, D. G. *Cold Spring Harb Perspect. Biol.*, **2010**, 2, 5.
- [4] Sheldon, R. A. *Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*. Marcel Dekker, New York, **1993**.
- [5] Francotte, E.; Linder, W. *Chirality in Drug Research*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, **2006**.
- [6] Caner, H., Groner, E., Levy, L., Agranat, I. *Drug Discovery Today*, **2004**, 9,105.
- [7] Leonard, B. *Hum Psychopharmacol*, **2001**, 16(S2), S79.
- [8] Wilen, S.H.; Collet, A.; Jacques J. *Tetrahedron*, **1977**, 33, 2725.
- [9] a) Kugita, H.; Inoue, H.; Ikazaki, M.; Konda, M.; Takeo, S. *Chem. Pharm. Bull.*, **1971**, 19, 595. b) Muneyoshi, I.; Satoshi, T. Ger. Pat. 1.805.714 (**1968**).
- [10] Harrison, T.; Lewis, B.; Nelson, P.; Rooks, W.; Roszkowski, A.; Tomolonis, A.; Fried, J. *J. Med. Chem.* **1970**, 13(2), 203.

-
- [11] Andrushko, V.; Andrushko, N. *Principles, Concepts and Strategies of Stereoselective Synthesis*, en *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*. Andrushko, V.; Andrushko, N. Vol. 2, 1^o Edición, John Wiley & Sons, New York, **2013**, 733- 768.
- [12] a) Hintermann, T.; Seebach, D. *Synlett*, **1997**, 437. b) 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
- [13] a) Nicolaou, K.C.; Yang, Z.; Liu, J.J.; Ueno, H.; Nantermet, P.G.; Guy, R.K.; Claiborne, C.F.; Renaud, J. *Nature* **1994**, *367*, 630. b) Nicolaou, K.C.; Ueno, H.; Liu, J.J.; Nantermet, P.G.; Yang, Z.; Renaud, J.; Paulvannan, K.; Chadha, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 653. c) Nicolaou, K.C.; Yang, Z.; Liu, J.J.; Nantermet, P.G.; Claiborne, C.F.; Renaud, J.; Guy, R.K.; Shibayama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 645.
- [14] Danishefsky, S.J.; Masters, J.J.; Young, W.B.; Link, J.T.; Snyder, L.B.; Magee, T.V.; Jung, D.K.; Isaacs, R.C.A.; Bornmann, W.G.; Alaimo, C.A.; Coburn, C.A.; Di Grandi li, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843.
- [15] Nicolaou, K.C.; Valiulin, R.A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4154.
- [16] a) Juaristi, E.; Soloshonok, V. A. *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, 2nd ed.; Wiley: Hoboken, **2005**. b) Juaristi, E. *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, 1st ed.; Wiley: Hoboken (**1997**).
- [17] Fülöp, F.; Martinek, T. A.; Tóth, G. K., *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, *35*, 323. d) Seebach, D.; Gardiner, J., *Acc.Chem.Res.* **2008**, *41*, 1366.
- [18] a) Seebach, D.; Beck, A. K.; Bierbaum, D. J. *Chem. Biodivers.*, **2004**, *1*, 1111. b) Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado W. F., *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219.

-
-
- [19] Kritzer, J. A.; Stephens, O. M.; Guarracino, D. A.; Reznika, D. A.; Schepartz, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 11.
- [20] a) Seebach, D.; Widmer, H.; Capone, S.; Ernst, R.; Bremi, T.; Kieltsch, I.; Tognid, A.; Monnae, D.; Langeneggere, D.; Hoyer, D. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 2577. b) Gademann, K.; Kimmerlin, T.; Hoyer, D.; Seebach, D. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2460.
- [21] a) Arndt, F.; Eistert, B.; Partale, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 1364. b) Bachmann, W.E.; Struve, W.S. *The Arndt-Eistert Synthesis*, en *Organic Reactions*, Vol. 1, Ed. John Wiley & Sons, New York, **1942**, 38.
- [22] Caputo, R.; Cassano, E.; Longobardo, L.; Palumbo, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12337.
- [23] Gray, D.; Concellón, C.; Gallagher, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4849.
- [24] a) Byrne, C. M.; Church, T. L.; Kramer, J. W.; Coates, G. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3979; b) Byrne, C. M.; Church, T. L.; Kramer, J. W.; Coates, G. W. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4043.
- [25] Seebach, D.; Beck, A.K.; Capone, S.; Deniau, G.; Grosej, U.; Zass, E. *Synthesis*, **2009**, *1*, 1.
- [26] Seebach, D.; Abele, S.; Gademann, K.; Guichard, G.; Hintermann, T.; Jaun, B.; Matthews, J. L.; Schreiber, J. V.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta*, **1998**, *81*, 932.
- [27] Hintermann, T.; Seebach, D. *Synlett*, **1997**, 437.

-
- [28] Seebach, D.; Namoto, K.; Mahajan, Y. R.; Bindschädler, P.; Sustmann, R.; Kirsch, M.; Ryder, N. S.; Weiss, M.; Sauer, M.; Roth, C.; Werner, S.; Beer, H.-D.; Munding, C.; Walde, P.; Voser, M. *Chem. Biodiversity*, **2004**, *1*, 65.
- [29] Arvanitis, E.; Ernst, H.; Ludwig, A. A.; Robinson, A. J.; Wyatt, P. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 521.
- [30] Lelais, G.; Micuch, P.; Josien-Lefebvre, D.; Rossi, F.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 3131.
- [31] a) Evans, D. A.; *Aldrichim. Acta*, **1982**, *15*, 23. b) Anaya de Parrodi, C.; Clara-Sosa, A.; Pérez, L. Quintero, L.; Marañón, V.; Toscano, R. A.; Aviña, J. A.; Rojas-Lima, S.; Juaristi, E. *Tetrahedron Asymm.* **2001**, *12*, 1249.
- [32] a) Hintermann, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093. b) Hintermann, T.; Seebach, D. *Synlett* **1997**, 437. c) Micuch, P.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1567.
- [33] Anaya de Parrodi, C.; Juaristi, E.; Quintero, L.; Clara-Sosa, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1075.
- [34] Juaristi, E.; León-Romo, J. L.; Reyes, A.; Escalante, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2441.
- [35] Reyes-Rangel, G.; Jiménez-González E.; Olivares-Romero, J. L.; Juaristi, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2839.
- [36] Bandala, Y.; Reyes-Rangel, G.; Obregón-Zúñiga, A.; Cruz-Hernández, C.; Corzo, G.; Juaristi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2275.

-
- [37] Bisel, P.; Al-Momani, L.; Müller, M. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2655.
- [38] a) Schipper, D. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1076. b) Matsunaga, S.; Fusetani, N.; Konosu, S. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 236. c) Gulavita, N. K.; Gunasekera, S.P.; Pomponi, S.A.; Robinson, E.V. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1767. d) Fusetani, N.; Matsunaga, S. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1793. e) Hamada, T.; Sugawara, T.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 609. f) Hamada, T.; Sugawara, T.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 719.
- [39] Brommarius, A. S.; Schwarm, M.; Stingl, K.; Kottenbahn, M.; Huthmacher, K.; Drauz, K.H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 2851.
- [40] Sigman, M.S.; Vachal, P.; Jacobsen, E.N. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, *39*, 1279.
- [41] Formaggio, F.; Baldini, C.; Moretto, V.; Crisma, M.; Kaptein, B.; Broxterman, Q.; Toniolo, C. *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 2395.
- [42] Fan, X.; Song, Y.; Long, Y. *Org. Process Res. Development*, **2008**, *12*, 69.
- [43] Bonjoch, J.; Bradshaw, B.; Diaba, F. *Radicals in Stereoselective C-C Bond Formation*, en *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*. Andrushko, V.; Andrushko, N. Vol. 2, 1° Edición, John Wiley & Sons, New York, **2013**, 733-776.
- [44] Stork, G. ; Baine, N.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2321.
- [45] Curran, D.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1448.
- [46] Barton, D.H; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574.
- [47] Giese, B. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1983**, *22*, 753.

-
-
- [48] Curran, D.P.; Porter, N.A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions: Concepts, Guidelines, and Synthetic Applications*. VCH: Weinheim, **1996**.
- [49] Togo, H. *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*. Elsevier, Japón, **2004**.
- [50] Giese, B.; Meixner, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *32*, 2783.
- [51] Giese, B.; Kretzschmar, G. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3175.
- [52] Stack, J.G.; Curran, D.P.; Ceib, S.V.; Rebek, J.; Ballester, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7007.
- [53] Jaspersen, C.P. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237.
- [54] a) Kemp, D. S.; Petrakis, K. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5140. b) Askew, B.; Ballester, P.; Buhr, C.; Jeong, K. S.; Parris, K.; Williams, K.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1082. c) Rebek, J., Jr.; Askew, B.; Killoran, M.; Nemeth, D.; Lin, F.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2426.
- [55] Naito, T.; Miyabe, H.; Ushiro, C.; Ueda, M.; Yamakawa, K.J. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 176.
- [56] Sibi, M.P.; Rheault, T.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8873.
- [57] Sibi, M.P.; Liu, P.J.; Ji, J.; Hajra, S.; Chen, J. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1738.
- [58] Knol, J.; Feringa, B.L. *Synlett*, **1995**, 1025.
- [59] Clarke, P.A.; Davie, R.L.; Peace, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2753.
- [60] Giese, B.; Meixner, J. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 2588.

-
-
- [61] Eisenträger, F.; Göthlich, A.; Gruber, I.; Heiss, H.; Kiener, C.A.; Krüger, C.; Notheis, J.U.; Rominger, F.; Scherhag, G.; Schultz, M.; Straub, B.; Volland, M.; Hofmann, P. *New. J. Chem.*, **2003**, *27*, 540.
- [62] Sibi, M.P.; Ji, J.; Sausker, J.B.; Jasperse, C.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7517.
- [63] a) Sibi, M.P.; Manyem, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2929. b) Minakata, S.; Ezoë, T.; Nakamura, K.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5205. c) Sibi, M.P.; Ji, J.; Sausker, J.B.; Jasperse, C.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10779.
- [64] Sibi, M.P.; Ji, J.; Wu, J.H.; Guertler, S.; Porter, N.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9200.
- [65] Giese, B.; Harnisch, H.; Lachhein, S. *Synthesis* **1983**, 733.
- [66] Evans, D.A.; Britton, T.C.; Ellman, J.A.; Dorow, R.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011.
- [67] Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **1993**, *32*, 1244.
- [68] Grauer, A.; Koenig, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5099.
- [69] a) May, B.C.; Abell, A.D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 172. b) Abell, A.D.; Foulds, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2475.
- [70] Hughes, A.B. *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*, Vol. 4, Wiley-VCH: Weinheim, **2011**.

-
- [71] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- [72] Meldal, M.; Wenzel, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
- [73] Sminia, T. J., Pedersen, D.S. *Synlett*, **2012**, *23*, 2643.
- [74] Thirumurugan, P.; Matosiuk, D.; Jozwiak, K. *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 4905.
- [75] Holub, J.; Kirshenbaum K. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1325.
- [76] Brik, A.; Alexandratos, J.; Lin, Y. C.; Elder, J. H.; Olson, A. J.; Wlodawer, A.; Goodsell, D. S.; Wong, C. H. *ChemBioChem*, **2005**, *6*, 1167.
- [77] Angell, Y. L.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674.
- [78] Pedersen, D.; Abell, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2399.
- [79] Stanley, N. J.; Pedersen, D. S.; Nielsen, B.; Kvist, T.; Bräuner-Osbrone, H.; Taylor, D. K. ; Abell, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7512.
- [80] Meldal, M.; Tornøe, C.W. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 2952
- [81] Bock, V.D., Hiemstra, H., and van Maarseveen, J.H. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 51.
- [82] Lee, B.Y.; Park, S.R.; Jeon, H.B.; Kim, K.S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5105.
- [83] Middleton, M.D.; Peppers, B.P.; Diver, S.T. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10528.
- [84] Le Chevalier Isaad, A.; Barbetti, F.; Rovero, P.; D'Ursi, A.M.; Chelli, M.; Chorev, M.; Papini, A.M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 5308.

-
-
- [85] Ten Brink, H.; Rijkers, D.T.S.; Liskamp, R.M.; *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 1817.
- [86] Dickson, H.D., Smith, S.C., and Hinkle, K.W. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5597.
- [87] Alper, P.B.; Hung, S.C.; Wong, C.H. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6029.
- [88] Lundquist, J.T.; Pelletier, J.C. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 781.
- [89] Goddard-Borger, E.; Stick, R. V. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3797.
- [90] Sminia, T.J., Pedersen, D.S. *Synlett*, **2012**, *23*, 2643.
- [91] En estrecha relación con *rac-17*, el análogo racémico protegido con *N*-Boc se ha reportado anteriormente, consulte: Seebach, D.; Boog, A.; Schweizer, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 335.
- [92] Para una revisión reciente sobre la aplicación de (*R*)- y (*S*)-feniletilamina en la preparación de compuestos enantiopuros, ver: Bandala, Y., Juaristi, E. *Aldrichim. Acta* **2010**, *43*, 65.
- [93] Rostovtsev, V.; Green, L.; Fokin, V.; Sharpless, B.K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- [94] a) Seco, J. M., Quiñoa, E., Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17. b)
- [95] Wenzel T. J. *Discrimination of Chiral Compounds Using NMR Spectroscopy*, Wenzel, T. J., Ed. Wiley: New York, **2007**.
- [96] Seebach, D.; Lamatsch, B.; Amstutz, R.; Beck, A. K.; Dobler, M.; Egli, M.; Fitzi, R.; Gautschi, M.; Herradón, B.; Hidber, P. C.; Irwin, J. J.; Locher, R.;

-
- Maestro, M.; Maetzke, T.; Mouriño, A.; Pfammatter, E.; Plattner, D. A.; Schickli, C.; Schweizer, W. B.; Seiler, P.; Stucky, G.; Petter, W.; Escalante, J.; Juaristi, E.; Quintana, D.; Miravittles, C.; Molins, E. *Helv. Chim. Acta*, **1992**, *75*, 913.
- [97] Hernández-Rodríguez, M.; Melgar-Fernández, R.; Juaristi, E. *J. Phys. Org. Chem.*, **2005**, *18*, 792.
- [98] Chang, G.; Guida, W. C.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4379.
- [99] Hehre, W.J.; Radom, L.; Schleyer, P.R.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*. Wiley: New York, **1986**.
- [100] Spartan'08 Wavefunction, Inc. Irvine, CA. Shao, Y.; Molnar, L.F.; Jung, Y.; Kussmann, J.; Ochsenfeld, C.; Brown, S.T.; Gilbert, A.T.B.; Slipchenko, L.V.; Levchenko, S.V.; O'Neill, D.P.; DiStasio Jr. R.A.; Lochan, R.C.; Wang, T.; Beran, G.J.O.; Besley, N.A.; Herbert, J.M.; Lin, C.Y.; Van Voorhis, T.; Chien, S.H.; Sodt, A.; Steele, R.P.; Rassolov, V.A.; Maslen, P.E.; Korambath, P.P.; Adamson, R.D.; Austin, B.; Baker, J.; Byrd, E.F.C.; Dachsel, H.; Doerksen, R.J.; Dreuw, A.; Dunietz, B.D.; Dutoi, A.D.; Furlani, T.R.; Gwaltney, S.R.; Heyden, A.; Hirata, S.; Hsu, C.P.; Kedziora, G.; Khalliulin, R.Z.; Klunzinger, P.; Lee, A.M.; Lee, M.S.; Liang, W.Z.; Lotan, I.; Nair, N.; Peters, B.; Proynov, E.I.; Pieniazek, P.A.; Rhee, Y.M.; Ritchie, J.; Rosta, E.; Sherrill, C.D.; Simmonett, A.C.; Subotnik, J.E.; Woodcock III, H.L.; Zhang, W.; Bell, A.T.; Chakraborty, A.K.; Chipman, D.M.; Keil, F.J.; Warshel, A.; Hehre, W.J.; Schaefer, H.F.; Kong, J.; Krylov, A.I.; Gill, P.M.W.; Head-Gordon, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2006**, *8*, 3172.
- [101] Mrozek, A.; Karolak-Wojciechowska, J.; Kieć-Kononowicz, K. *J. of Molecular Structure* **2003**, *655*, 397.

-
- [102] Chi, Y.G.; Gellman, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6804.
- [103] a) Marigo, M.; Fielenbach, D.; Braunton, A.; Kjaersgaard, A.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703. (b) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.
- [104] Ibrahim, I.; Zhao, G.-L.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 683.
- [105] Van der Knaap M.; Basalan, F.; van de Mei, H.; Henk, B.; Busscher, H.; Van der Marel, G.; Overkleeft, H.; Overhand. *Chem. Biodiversity*, **2012**, *9*, 2494.
- [106] Abbiati, G.; Contini, A.; Nava, D.; Rossi, E. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4664.
- [107] Horne, S.W.; Gellman, S. *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1399.
- [108] Baldauf, C.; Günther, R.; Hofmann, H.J. *Biopolymers* **2006**, *84*, 408.
- [109] Pilsl, L.K.A.; Reiser, O. *Amino Acids*, **2011**, *41*, 709.
- [110] a) Hayen, A.; Schmitt, M. A.; Nagassa, N.; Thomson, K. A.; Gellman, S. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 505. b) De Pol, S.; Zorn, C.; Klein, C. D.; Zerbe, O.; Reiser, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 511.
- [111] Jagadeesh, B.; Prabhakar, A.; Sharma, G. D.; Chandrasekhar, S.; Chandrashekar, G.; Reddy, M. S.; Jagannadh, B. *Chem. Commun.* **2007**, 371.
- [112] Schmitt, M. A.; Choi, S. H.; Guzei, I. A.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13130.
- [113] Seebach, D.; Jaun, B.; Sebesta, R.; Mathad, R. I.; Flogel, O.; Limbach, M. *Helv. Chim. Acta*, **2006**, *89*, 1801.

-
- [114] Schmitt, M. A.; Choi, S. H.; Guzei, I. A.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4538.
- [115] Sharma, G.V.M; Chandramouli, N.; Choudhary, M.; Nagendar, P.; Ramakrishna, K.V.S.; Kunwar, A. C.; Schramm, P.; Hofmann, H.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17335.
- [116] De Marco, R.; Greco, A.; Rupiani, S.; Tolomelli, A.; Tomasini, C.; Pieraccini, S.; Gentilucci, L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4316.
- [117] Wüthrich, K. *NMR of Proteins and Nucleic Acids*, John Wiley & Sons, New York, **1986**.
- [118] Para ejemplos de experimentos de titulación en RMN ver: a) Luppi, G.; Lanci, D.; Trigari, V.; Garavelli, M.; Garelli, A.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1982. b) Vasbinder, M. M.; Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2824. c) Fischer, L.; Didierjean, C.; Jolibois, F.; Semetey, V.; Lozano, J. M.; Briand, J.-P.; Marraud, M.; Poteau, R.; Guichard, G. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2596. d) Copeland, G. T.; Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6784.
- [119] Juaristi, E.; Martínez-Richa, A.; García-Rivera, A.; Sánchez-Cruz, J.S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2603.
- [120] Vega-Peñaloza, A.; Sánchez-Antonio, O.; Escudero-Casao, M.; Tasnádi, G.; Fülöp, F.; Juaristi, E. *Synthesis*, **2013**, *45*, 2458.
- [121] Wulff, W.; McCallum, J.S; Kunng, F.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7419.
- [122] Millot, N.; Britton, Piazza, C.; Avolio, S.; Knochel, P. *Synthesis* **2000**, 941.
- [123] Dener, J.M.; Hart, D.J.; Ramesh, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6022.

-
-
- [124] a) Spencer, R.; Tam, T.F; Thomas, E.; Robinson, V. J.; Krantz, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5589. b) Duan, M.; Paquette, L. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3632.