

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
FARMACÉUTICA**



**SÍNTESIS DE NUEVOS AMINOALCOHOLES Y  
DIAMINAS LIPÍDICAS ACTIVOS FRENTE A  
*MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS***

**Luis Antonio Bustos González**

**2013**



**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
FARMACÉUTICA**



Memoria de Tesis Doctoral para optar al  
Grado de Doctor en Farmacia, presentada por:

Vº Bº

**Luis Antonio Bustos González**

Prof. Dr. Manuel Medarde Agustín  
Director del Departamento

Salamanca, Mayo de 2013



**Esther del Olmo Fernández**, Profesora Titular de Química Farmacéutica, **Arturo San Feliciano Martín**, Catedrático de Química Farmacéutica y **José Luis López Pérez**, Catedrático de Química Farmacéutica del Departamento de Química Farmacéutica, de la Facultad de Farmacia, de la Universidad de Salamanca,

CERTIFICAN:

Que el Licenciado en Química y Farmacia por la Universidad Arturo Prat, Iquique, Chile **D. Luis Antonio Bustos González** ha realizado en este Departamento, bajo su dirección, la tesis titulada **“Síntesis de nuevos aminoalcoholes y diaminas lipídicas activos frente a *Mycobacterium tuberculosis*”**, para optar al Grado de Doctor en Farmacia por la Universidad de Salamanca.

Para que así conste, firman el presente en Salamanca a 24 de Mayo de 2013



## AGRADECIMIENTOS

*Quiero agradecer con toda sinceridad a la Dra. Esther del Olmo Fernández, que después de tantos años trabajando con ella, siempre me atendió con la misma dedicación que el primer día. Me brindó su amistad, sus conocimientos y me instó a seguir adelante con mis ideas. Tuvo la seriedad para poner mano dura conmigo cuando lo estimó correcto y estuvo en todos los momentos buenos como en los malos acompañándome y aconsejándome. Sus enseñanzas siempre serán algo que valoraré con mucho cariño de aquí en adelante.*

*Al Prof. Dr. Arturo San Feliciano, muchas gracias por ser un guía fantástico, cada vez que tuve la posibilidad de compartir con él, siempre aprendí algo nuevo y luego de cada una de nuestras charlas me contagiaba con la curiosidad de aprender mucho más.*

*A los profesores Drs. José Luis López Pérez, Esther Caballero, Fernando Tomé, Pilar Puebla, Concepción Pérez Melero, Rafael Peláez, Pablo García, Manuel Medarde y María Ángeles Castro, muchas gracias por todos los consejos, las charlas, las risas, los buenos y malos ratos, siempre los llevaré conmigo y recordaré con mucho cariño.*

*Al Dr. Ricardo Escarcena, muchas gracias por enseñarme a ser un químico de verdad, siempre tuviste el tiempo para enseñarme lo que sabías y compartir tus conocimientos, realmente valoro mucho tu compañía, paciencia y tiempo durante estos años, muchas gracias y ¡Hala Unión!.*

*Constantino y Rosa, mis eternos agradecimientos por vuestro buen humor y simpatía, siempre estuvieron ahí para darme unos minutos de su tiempo para charlar, bromear y siempre fueron y serán muy importantes para mi como personas y confidentes, son grandiosos. Los extrañaré mucho y gracias por todo.*

*Sobinson, nos acompañamos por mucho tiempo, mañanas y tardes, muchas veces solos, pero siempre apoyándonos y ayudándonos. Agradezco tu sinceridad y tu buen humor, siempre te recordaré con mucho cariño “compay”.*

*A los compañeros de laboratorio, a los que pasaron por ahí a los que siguen: Raquel, Laura, Elena, Angie, Younes, muchas gracias por hacer sentir a este Chileno como si fuera uno más del grupo. Mucha suerte en todo.*

*A los que estuvieron y formaron una parte importante durante mi etapa en el laboratorio, Carlos Mario, Jonathan, Carmen, Marcos y a todos los chicos de FP (Angélica, María Eugenia, Laura, David) que pasaron por ahí. A mi gran amigo José Vicente Rojas, el cual ha compartido muchas aventuras conmigo en esta Facultad y también fuera de ella, mucha suerte hermano.*

*También quiero agradecer a los Dres. Pedro Buc Calderón y Julien Verrax del Toxicology and Cancer Biology Research Group, Louvain Drug Research Institute (LDRI), Université Catholique de Louvain, Bruselas, Bélgica, por permitir mi estadía en el laboratorio de investigación y por dejarme ser parte de uno más del grupo.. También quiero aprovechar para agradecer a todos los profesores que han colaborado en este trabajo realizando ensayos de bioactividad:*

*A los Dres. Salvador Said Fernández y Gloria María Molina-Salinas del Centro de Investigaciones Biomédicas del Noreste (CIBIN) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) Monterrey, México, por realizar las pruebas de actividad antimicobacteriana.*

*A los Doctores Miguel Navarro, Rosario Díaz-González y Luis Carvalho del Instituto de Parasitología y Biomedicina “López Neyra”, CSIC, Granada (España) por realizar los ensayos de actividad anti Trypanosoma brucei*

*Al Dr. Antonio Muro, Dr. Juan C. Dib, Dra M<sup>a</sup> do Amparo Andrade y a la Msc. Ana Lucya Legarda, los laboratorios de Parasitología e Inmunología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca por realizar los ensayos de actividad anti Trypanosoma cruzi y ensayos de actividad moduladora de la producción de óxido nítrico.*

*Al Dr. Luis Rivas, del Centro de Investigaciones Biológicas CIB-CSIC, Madrid, por realizar los ensayos de actividad leishmanicida.*

*A la MSc Andrea Dantas de Souza del Centro de Estudios Tecnológicos Cantareira” de Sao Paulo, Brasil, por realizar los ensayos de actividad antifúngica fitopatogénica.*

*A la Dra. Fátima de Campos Buzzi y al Dr. Valdir Cechinel Filho del Núcleo de Investigaciones Químico Farmacéuticas (NIQFAR)/CCS, Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), Brasil, por realizar los ensayos de actividad antinociceptiva.*

*También quiero agradecer a mis amigos, a todos los que conocí durante estos años en Salamanca, gente que llego a ser y será una familia para mí. A mi querida y mejor amiga Odette, muchas gracias por todo, no hay palabras que puedan describir todo lo que te agradezco en este momento, se que cuando leas esto lo entenderás, muchas gracias por todo.*

*A María del Mar, Juan Carlos, Tomás, Diego, Carlos, Joao, Rudolfo, José Ramírez y muchos más, muchas gracias por todo chicos.*

*A mis amigos que conocí a través de Couchsurfing, Ana Claudia, Pedro, Alfonso, Claudia, José Rubio, Ana Cortina, Mia, Sofia, Víctor, Susanne, Sirly, Mercedes y a muchos más, a todos ustedes, gracias por vuestra amistad.*

*A Natalia, se que las cosas no salieron bien entre nosotros, pero si algún día llegas a leer esto, sólo quiero que sepas que sí fuiste y serás muy especial para mí, agradezco tu apoyo y los momentos que pasamos en los que me diste más de una mano para salir adelante. Mis deseos para ti son infinitamente positivos y siempre te recordaré.*

*A mis padres, Angelina y Jaime, ustedes son la fuente de energía principal para que yo pudiera salir adelante, es raro no poder expresarlo pero ustedes fueron lo que estuvo en mi cabeza todos estos años cada mañana y cada noche antes de dormir. Los amo mucho y este también es un logro de ustedes.*

*Mis hermanos Carolina y Jaime, agradezco todo vuestro apoyo y cariño. A Verónica y a mis sobrinos Aline, Darien y a la nueva integrante de la familia, Florencia, los quiero a todos.*

*Y por ultimo a todos mis amigos en Chile, a pesar de la distancia siempre los recuerdo con todo mi corazón.*

*Muchas gracias a todos.*



El presente trabajo de Tesis Doctoral ha sido realizado gracias a la concesión de una beca del programa del programa Becas Internacionales Universidad de Salamanca - Banco Santander (2007-2009) y del programa de Formación de capital humano avanzado (2010-2011), Becas Chile, CONICYT, Gobierno de Chile.

El trabajo que se presenta en esta memoria ha formado parte de proyectos de investigación y cooperación financiados por:

- MEC-AGL-2005-02168
- Proyecto CYTED X.11-PIBATUB
- Red CYTED 0284-RIBIOFAR
- Red RICET-ISCIH. RD06-0021/0022

Ha sido divulgado parcialmente a través de las publicaciones y comunicaciones a congresos siguientes:

***Publicación:***

**Diamine and aminoalcohol derivatives active against *Trypanosoma brucei*.**

del Olmo, E.; Díaz-González, R.; Escarcena, R.; Carvalho; L.; **Bustos, L. A.**; Navarro, M.; San Feliciano, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, pag. 440–443.  
doi: 10.1016/j.bmcl.2011.10.108

## Congresos

- 1- XIX Simposium Italo-Latinoamericano de Etnomedicina –SILAE-, “Fernando Cabieses Molina”  
*Comunicación Oral*  
**Título: Obtención de nuevos agentes antimicobacterianos a partir de modelos naturales y de síntesis.**  
*Autores:* E. del Olmo, R. Escarcena, **L.A. Bustos**, J. Pérez-Meseguer, B. Alanis, G. Molina-Salinas, S. Said-Fernández, A. San Feliciano, N. Waksman  
*Fecha:* 6 al 10 de septiembre, 2010, Cagliari (Villasimius), Italia.
  
- 2- 45º Congreso Mexicano de Química  
*Conferencia Invitada*  
**Título: Nuevos agentes antimicobacterianos por modificación de modelos naturales y de síntesis.**  
*Autores:* E. del Olmo, R. Escarcena, **L.A. Bustos**, J. Pérez-Meseguer, B. Alanis, G. Molina-Salinas, S. Said-Fernández, A. San Feliciano, N. Waksman  
*Fecha:* 18 al 22 de septiembre, 2010, Rivera Maya, Quintana Roo, México.
  
- 3- VII Congreso de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional –SEMTSI-  
*Cartel*  
**Título: Modulación de la producción de óxido nítrico mediante aminoalcoholes y diaminas alifáticas.**  
*Autores:* E. del Olmo, **L.A. Bustos**, J.L. López-Pérez, M<sup>a</sup> A. Andrade, J.V. Rojas, A. Muro, A. San Feliciano.  
*Fecha:* 2 al 5 de marzo, 2010, Salamanca, España.
  
- 4- VII Congreso de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional.  
*Cartel*  
**Título: Esfingoanálogos eficaces frente a la tuberculosis multiresistente.**  
*Autores:* E. del Olmo, **L.A. Bustos**, Ricardo Escarcena, J.L. López-Pérez, G.M. Molina-Salinas, S. Said-Fernández, R. Hernandez-Pando, A. San Feliciano.  
*Fecha:* 2 al 5 de marzo, 2010, Salamanca, España.
  
- 5- Frontiers in Medicinal Chemistry: Emerging Targets, Novel Candidates and Innovative Strategies.  
*Cartel*  
**Título: Dihydrospingosine related compounds highly active against multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*.**  
*Autores:* E. del Olmo, **L.A. Bustos**, J.L. López-Pérez, G.M. Molina-Salinas, S. Said-Fernández, A. San Feliciano.  
*Fecha:* 4 al 6 de Octubre, 2009, Barcelona, España.

# ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	1
I. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
I.1. Tuberculosis ayer y hoy	5
I.2. El problema de la multi-resistencia	6
I.3. Dianas en TB	7
I.4. Compuestos que actúan sobre la biosíntesis de la envoltura celular	11
I.4.1. <i>Biosíntesis del peptidoglicano</i>	12
I.4.2. <i>Biosíntesis de ácidos micólicos</i>	12
I.4.3. <i>Biosíntesis del arabinogalactano</i>	14
I.4.4. <i>Otros derivados</i>	18
I.5. Antecedentes del grupo de investigación	28
II. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTOS	33
- Consideraciones preliminares	36
- Códigos asignados a las estructuras	36
- Planteamiento	38
III. MÉTODOS Y RESULTADOS – QUÍMICA	43
III.1. Síntesis de 2-aminoalcoholes a partir de acetamido malonato de dietilo	45
III.2. Síntesis de derivados de 2-aminoalcoholes a partir de $\alpha$ -haloácidos	56
III.3. Obtención de 1-aminoalcan-2-oles	61
III.4. Obtención de 1,2-alcanodiaminas y derivados	67
- <i>Obtención de N<sup>1</sup>-alquilalcanodiaminas</i>	68
- <i>Obtención de N<sup>1</sup>-acilalcanodiaminas</i>	70
III.5. Obtención de aminoalcoholes quirales	73
III.6. Síntesis de análogos lipídicos de etambutol	78
IV. MÉTODOS Y RESULTADOS – BIOACTIVIDAD	83
IV.1. Actividad antimicobacteriana	85
- <i>Actividad sobre la cepa MDR-CIBIN-99</i>	88
- <i>Tamaño de la cadena alifática</i>	89
- <i>Localización de los grupos funcionales</i>	89
- <i>2-aminoalcoholes</i>	89
- <i>1-aminoalcan-2-oles y derivados</i>	90
- <i>1,2-alcanodiaminas</i>	90
- <i>1,2-dioles</i>	91
IV.2. Actividad anti <i>Trypanosoma brucei</i>	92
IV.3. Actividad anti <i>Trypanosoma cruzi</i>	97
IV.4. Actividad moduladora de la producción de óxido nítrico	101
IV.5. Actividad leishmanicida	104
IV.6. Actividad antifúngica fitopatogénica	104
IV.7. Actividad antinociceptiva	108

V. ENSAYOS REALIZADOS EN LA UCL .	111
V.1 Antitumoral actitivity	113
- Chemistry	113
- Bioevaluation	115
- Results and discussion	116
- <i>Citotoxicity of aminoalkanols and diamines on fibroblasts and cancer cells</i>	116
- <i>Effect of aminoalkanols 15b<sub>13</sub> and 15s<sub>9</sub> on T24 cells</i>	118
VI. PARTE EXPERIMENTAL – QUÍMICA	121
VI.1. Obtención de 2-aminoalcanoles a partir de acetamido malonato de dietilo	125
VI.1.1. <i>Obtención de los 2-Boc-aminoalcanoles (1)</i>	125
VI.1.2. <i>Obtención de los 2-Boc-aminoalcano bencil éteres (2)</i>	129
VI.1.3. <i>Obtención de los 2-aminoalcano bencil éteres (3)</i>	130
VI.1.4. <i>Funcionalización del grupo amino</i>	132
A) Alquilación	132
- Aminas terciarias	132
- Aminas secundarias	134
- <i>Desbencilación</i>	135
B) Acilación	136
VI.1.5. <i>Obtención de los 2-aminoalcanoles 6 a partir de 2-Boc-aminoalcanoles 1</i>	139
- <i>Reacciones de 5<sub>9-17</sub> con bromuro de etilo</i>	140
- <i>Con bromuro de butilox</i>	142
- <i>Con bromuro de hexilo</i>	144
- <i>Con bromuro de decilo</i>	146
VI.2. Obtención de 2-aminoalcanoles a partir de α-haloácidos	147
VI.2.1. <i>Derivados del ácido 2-cloroalcanoico</i>	147
- <i>Reacción de 8 con dietilamina</i>	148
- <i>Formación de derivado yodado a partir de 8</i>	149
- <i>Funcionalización con etilamina y hexilamina</i>	149
VI.2.2. <i>Derivados de ácido 2-bromoalcanoico</i>	150
- <i>Reacción de 11 con dietilamina</i>	152
• <i>Método A</i>	152
• <i>Método B</i>	152
• <i>Método C</i>	153
• <i>Método D</i>	153
• <i>Método E</i>	153
VI.2.3. <i>Reacción de 11<sub>15</sub> con etilamina</i>	154
- <i>Método A</i>	154
- <i>Método B</i>	154
• <i>Reducción del éster</i>	156
VI.2.4. <i>Reacción de 11<sub>15</sub> con hexilamina</i>	157
- <i>Método A</i>	157
• <i>Reducción de la amida</i>	158
- <i>Método B</i>	158
• <i>Reducción del éster</i>	160
VI.2.5. <i>Reacción de 11<sub>9</sub> con decilamina</i>	161

VI.3. Obtención de 1-aminoalcan-2-oles	162
- Reducción del compuesto <b>15u<sub>13</sub></b>	164
- Intento de obtención del compuesto <b>15i<sub>13</sub></b> a partir del aminoalcanol <b>5</b>	165
VI.4. Obtención de derivados de 1,2-alcanodiaminas	166
- Síntesis de <i>terc</i> -butoxicarbonil-1,2-alcanodiaminas	166
VI.4.1. Obtención de <i>N</i> <sup>1</sup> -alquilalcanodiaminas	169
- Método A	169
- Método B	171
- Eliminación del grupo Boc protector (método A)	173
VI.4.2. Obtención de <i>N</i> <sup>1</sup> -acilalcanodiaminas	175
- Eliminación del grupo Boc protector en <b>19x</b> (método B)	179
VI.5. Obtención de aminoalcanoles quirales	181
VI.5.1. Activación del catalizador y formación de ( <i>R</i> ) 1,2-hexadecanodiol ( <b>21R</b> ) y ( <i>S</i> ) 1,2-hexadecanodiol ( <b>21S</b> )	181
- Reacción con el <i>p</i> -toluensulfonato de piridinio (PPTS)	182
VI.5.2. Apertura de los epóxidos <b>14R</b> y <b>14S</b> con aminas alifáticas	184
VI.5.3. Apertura del 1,2-epoxihexadecano con Carbamato de <i>terc</i> -butilo	187
VI.5.4. Obtención de la ( <i>R</i> )-hexadecan-1,2-diamina <b>20</b>	188
VI.6. Síntesis de análogos lipídicos de etambutol	190
VI.6.1. Obtención del silil derivado <b>25</b>	190
VI.6.2. Acilación del compuesto <b>25</b>	191
- Formación de la amida <b>27</b>	192
- Desprotección del grupo TBMS	192
VI.6.3. Obtención de silil derivado <b>30</b>	194
- Formación de la hidroxiaminoamida <b>32</b>	195
- Desprotección del grupo TBDPS	196
VII. PROTOCOLOS BIOACTIVIDAD	197
VII.1. Actividad antimicobacteriana	199
VII.2. Actividad anti <i>Trypanosoma brucei</i>	200
VII.3. Actividad anti <i>Trypanosoma cruzi</i>	200
VII.4. Actividad moduladora de la producción de óxido nítrico	203
VII.4. Actividad leishmanicida	204
VII.5. Actividad antifúngica fitopatogénica	205
VII.6. Actividad antinociceptiva	206
VIII. CONCLUSIONES	209
-De la parte química	211
-De los resultados de bioactividad	212
IX. ANEXO – TABLAS	215
X. ANEXO – ESPECTROS	251
XI. ANEXO – ESTRUCTURAS	253



## LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetil salicílico
ACE	Acetaminofeno, paracetamol
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético glacial
<i>Alr</i>	Alanina racemasa
AMDE	AcetamidoMalonato de DiEtilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Bu	<i>n</i> -butilo
CCF	Cromatografía en capa fina
CMI	Concentración mínima inhibitoria
CS	Cicloserina
<i>d</i>	Doblete
<i>dd</i>	Doble doblete
<i>Ddl</i>	D-alanina ligasa
Dec	<i>n</i> -Decilo
DIPEA	Diisopropil etil amina
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
dTMPk	Timidina monofosfatoquinasa
EMB	Etambutol
EMA	“European Medicines Agency”
ETH	Etionamida
FAS I y II	Ácidos grasos de tipo I y II
FDA	“Food and Drug Administration”
Glut	glutarilo
Hex	<i>n</i> -hexilo
HRMS	“High Resolution Mass Spectrum”
IC <sub>50</sub>	Concentración inhibitoria 50%
ICL	Isocitrato liasa
INH	Isoniazida
IR	Infrarrojo
ISP-1	Myriocina
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
<i>m</i>	Multiplete
M <sup>+</sup>	Ión molecular
MDR	“Multi-Drug-Resistant”
<i>MTB</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
NO	Óxido nítrico
OMS	Organización Mundial de la Salud
p.f.	Punto de fusión

PAS	Ácido <i>p</i> -aminosalicílico
ppm	Partes por millón
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
PZA	Pirazinamida
<i>q</i>	Cuarteto
RIF	Rifampicina
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
<i>s</i>	Singlete
S1P	1-Fosfato de esfingosina-
<i>sa</i>	Singlete ancho
SM	Estreptomina
SPT	Transferasa de Serín Palmitoil Coenzima A
<i>t</i>	Triplete
TB	Tuberculosis
TBDMSiCl	Cloruro de <i>terc</i> -butil dimetil sililo
TBDPSiCl	Cloruro de <i>terc</i> -butil difenil sililo
TBME	<i>Terc</i> -butil metil éter
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana adquirida
XDR	Cepas extremadamente resistentes
$\delta$	Desplazamiento químico

# I. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES



## **I.1. TUBERCULOSIS, AYER Y HOY**

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa y mortal causada principalmente por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), una bacteria ácido-alcohol resistente y de crecimiento lento, que lleva en evolución más de 10.000 años. La TB se transmite por vía respiratoria y afecta principalmente a los pulmones. La Organización mundial de la salud (OMS), reporta unos 8 millones de casos nuevos de TB anualmente, que ocasionan unos 2 millones de muertes, y estima que un 32% de la población mundial está infectada por la micobacteria<sup>1,2,3</sup>.

La tuberculosis, que había sido erradicada en la mayoría de los países de Europa y América del Norte, ha resurgido con mayor virulencia e incidencia debido fundamentalmente a la inmigración de personas infectadas a estas zonas, al virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH), que ha generado poblaciones con un sistema inmunológico muy debilitado y sensibles a cualquier co-infección<sup>4</sup> y a la aparición de cepas multi-resistentes (MDR) a los agentes más eficaces y de primera

---

<sup>1</sup> Zhang, Y. *Annu. Rev. Pharm. Tox.* **2005**, 45, 52

<sup>2</sup> “Tuberculosis” *WHO Fact Sheet No 104. Health Communications, WHO, Geneva, 2012.* Disponible de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html> (acceso Marzo 2012);

<sup>3</sup> 2011/2012 *Tuberculosis Global Facts, WHO, Geneva, 2012.* Disponible de: [http://www.who.int/tb/publications/2011/factsheet\\_tb\\_2011.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2011/factsheet_tb_2011.pdf)

<sup>4</sup> *Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015: WHO progress report, 2011.* Disponible de: [http://www.who.int/tb/publications/2011/mdr\\_report\\_2011/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/2011/mdr_report_2011/en/index.html) (fecha de publicación: 23 de Marzo 2011)

elección, isoniazida (INH) y/o rifampicina (RIF). Mayor problema representa la aparición de cepas con resistencia extendida (XDR) a algunos agentes de segunda elección, la de cepas extremadamente resistentes (XXDR) y recientemente se mencionan cepas TDR, resistentes a todos los fármacos antituberculosis disponibles, o a todos frente a los cuales han sido ensayadas.

Desde el descubrimiento de las cualidades antimicobacterianas de la rifampicina hasta la época actual no se ha progresado mucho en el desarrollo de nuevos agentes que sean capaces de mejorar los perfiles terapéuticos frente a las formas multi-resistentes de la *MTB*. Sin embargo, durante la última década, se han realizado numerosos e intensos esfuerzos de investigación enfocados a descubrir y desarrollar nuevos candidatos o a modificar las moléculas activas ya existentes. Como consecuencia de ello, la FDA después de más de 40 años inactiva en esta área, aprobó recientemente el uso de bedaquilina (sirturo®) un bromoderivado de quinolina no exento de riesgos cardiovasculares importantes. Otros fármacos de familias estructurales ya establecidas como antimicrobianas ya han sido aprobados para su uso generalizado, y existe también una serie de nuevos fármacos anti-TB que se encuentran en fases avanzadas de investigación clínica.

## **I.2. EL PROBLEMA DE LA MULTI-RESISTENCIA**

Uno de los grandes problemas técnicos consiste en encontrar fármacos alternativos para el tratamiento de TB multi-resistente y se han encontrado resistencias para todos los fármacos de primera línea. Se han descrito los mecanismos involucrados en esas resistencias, tales como la inducción de impermeabilidad de la membrana celular, o la expulsión de aquellos por la micobacteria, o la producción de ciertas enzimas que desactivan los fármacos y también se han asociado a un factor genético y mutacional de la micobacteria<sup>5,6,7</sup>. Este problema ha hecho que el tratamiento de la TB

---

<sup>5</sup> a) Cole, S. T.; Brosch, R.; Parkhill, J.; Garnier, T.; Churcher, C.; Harris, D.; Gordon, S. V.; Eiglmeier, K.; Gas, S.; Barry, C. E., 3rd; Tekaia, F.; Badcock, K.; Basham, D.; Brown, D.; Chillingworth, T.; Connor, R.; Davies, R.; Devlin, K.; Feltwell, T.; Gentles, S.; Hamlin, N.; Holroyd, S.; Hornsby, T.; Jagels, K.; Krogh, A.; McLean, J.; Moule, S.; Murphy, L.; Oliver, K.; Osborne, J.; Quail, M. A.; Rajandream, M. A.; Rogers, J.; Rutter, S.; Seeger, K.; Skelton, J.; Squares, R.; Squares, S.; Sulston, J. E.; Taylor, K.; Whitehead, S.; Barrell, B. G. *Nature* **1998**, *393*, 537; b) Wilkinson, R. J. *J. Infect. Dis.* **2012**, *205*, 525.

<sup>6</sup> Kwon, H. H.; Tomioka, H.; Saito, H. *Tuber. Lung. Dis.* **1995**, *76*, 141.

resistente sea mucho más complejo, y se buscan alternativas que no solo incluyan fármacos, también vacunas, inmunoterapia y medios genómicos<sup>8,9,10</sup>.

Los tratamientos quimioterápicos actuales comprenden el uso simultáneo de varios agentes bien establecidos y ampliamente estudiados. Estos tratamientos duran generalmente seis meses y pueden alcanzar hasta los dos años para tratar la TB más resistente. Pero para entender bien la quimioterapia y el desarrollo de nuevos fármacos contra esta enfermedad, es esencial saber cuales son las dianas terapéuticas a las cuales se dirigen los fármacos en uso y las que puedan servir para el desarrollo de nuevas moléculas útiles.

### **I.3. DIANAS EN TB**

Los fármacos anti-TB pueden clasificarse de varias maneras, una de ellas responde a su acción bacteriostática o bactericida. Así, entre los fármacos bacteriostáticos se encuentran etambutol (EMB), ácido-*p*-aminosalicílico (PAS), pirazinamida (PZA), etionamida (ETH) y cicloserina (CS) y entre los bactericidas isoniazida (INH), rifampicina (RIF), estreptomycin (SM), kanamicina y las fluoroquinolonas (FQ). Hay que tener en cuenta que en algún caso, como en el de PZA, a dosis elevadas puede tener efecto bactericida (**Figura 1**).

Por otro lado, los fármacos anti-TB pueden clasificarse más apropiadamente según su mecanismo de acción o la diana molecular a la que afectan. Agentes que actúan sobre las rutas biosintéticas involucradas en la síntesis de macromoléculas vitales (proteínas, ácidos nucleicos, o polímeros)<sup>1</sup> que forman la envoltura celular.

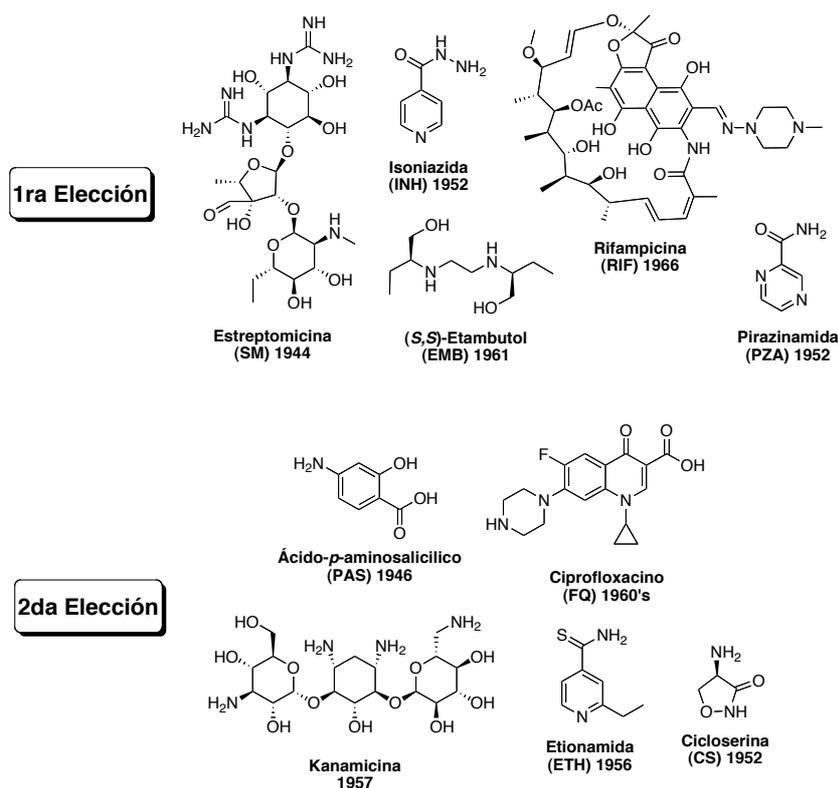
---

<sup>7</sup> Ainsa, J. A.; Perez, E.; Pelicic, V.; Berthet, F. X.; Gicquel, B.; Martin, C. *Mol. Microbiol.* **1997**, *24*, 431.

<sup>8</sup> Huygen, K.; Content, J.; Denis, O.; Montgomery, D. L.; Yawman, A. M.; Deck, R. R.; DeWitt, C. M.; Orme, I. M.; Baldwin, S.; D'Souza, C.; Drowart, A.; Lozes, E.; Vandenbussche, P.; Van Vooren, J. P.; Liu, M. A.; Ulmer, J. B. *Nature Med.* **1996**, *2*, 893.

<sup>9</sup> Skeiky, Y. A.; Owendale, P. J.; Jen, S.; Alderson, M. R.; Dillon, D. C.; Smith, S.; Wilson, C. B.; Orme, I. M.; Reed, S. G.; Campos-Neto, A. *J. Immunol.* **2000**, *165*, 7140.

<sup>10</sup> McMurray, D. N.; *Rev. Int. J. Parasitol.* **2003**, *33*, 547-554.



**Figura 1:** Estructuras y año de descubrimiento de los fármacos más frecuentemente usados en el tratamiento de la TB.

Los mecanismos de acción y resistencia a fármacos anti-TB, son específicos para *MTB* (**Tabla 1**). De esta forma los fármacos anti-TB pueden ser agrupados como:

- Inhibidores de la síntesis de proteínas. La mayoría de los aminoglicósidos actúan sobre ese proceso<sup>11</sup>.
- Inhibidores de la biosíntesis de nucleótidos, por ejemplo agentes que bloquean la biosíntesis del ácido tetrahidrofólico o la síntesis de purinas y pirimidinas<sup>12</sup>, como por ejemplo la timidina monofosfato kinasa dTMPk, es una buena diana en MDR-TB y pacientes de TB infectados con SIDA<sup>13</sup>.
- Agentes que inhiben la DNA-girasa, como los derivados quinolónicos<sup>8</sup>.

<sup>11</sup> Finken, M.; Kirschner, P.; Meier, A.; Wrede, A.; Bottger, E. C. *Mol. Microbiol.* **1993**, *9*, 1239.

<sup>12</sup> Winder, F, G, *Mode of action of the antimycobacterial agents and associated aspects of the molecular biology of the Mycobacteria*. In: Ratledge, C, Stanford, J, editors. *The biology of mycobacteria, Vol. 1. Physiology identification and classification*. London: Academic Press; **1982**. pp 353–438.

<sup>13</sup> de la Sierra, I.; Munier-Lehmann, H.; Gilles, A. M.; Barzu, O.; Delarue, M. *J. Mol. Biol.* **2001**, *311*, 87.

- Inhibidores de la biosíntesis de biomoléculas de la envoltura celular micobacteriana<sup>14</sup>, que es determinante de la virulencia y persistencia de la micobacteria, de ahí su especial relevancia.
- Inhibidores de la biosíntesis de ácidos grasos. La *MTB* biosintetiza ácidos grasos tipo I y tipo II (FAS-I y FAS-II)<sup>15</sup>. La regulación de FAS-I es semejante en mamíferos, mientras que FAS-II es específico de microorganismos. Recientemente se ha encontrado que la regulación de la biosíntesis de metilmalonil-CoA juega un papel muy importante en el crecimiento y patogénesis de la *MTB*<sup>16</sup>.
- Inhibidores de la isocitrato liasa (ICL), que juega un papel muy importante en el ciclo del glioxilato y en el catabolismo de los ácidos grasos. Esta enzima es también clave para la persistencia y la virulencia de la *MTB*<sup>17</sup>.

Este trabajo se enfoca, concretamente, hacia los fármacos que actúan inhibiendo específicamente alguno de los pasos de la biosíntesis de la envoltura celular de la micobacteria.

---

<sup>14</sup> Mdluli, K.; Spigelman, M. *Curr. Opin. Pharm.* **2006**, *6*, 459.

<sup>15</sup> Bloch, K. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* **1977**, *45*, 1.

<sup>16</sup> Gago, G.; Kurth, D.; Diacovich, L.; Tsai, S. C.; Gramajo, H. *J. Bacteriol.* **2006**, *188*, 477.

<sup>17</sup> Gould, T. A.; van de Langemheen, H.; Munoz-Elias, E. J.; McKinney, J. D.; Sacchettini, J. C. *Mol. Microbiol.* **2006**, *61*, 940.

Tabla 1: Fármacos comúnmente usados contra la TB, con sus mecanismos de acción y dianas terapéuticas

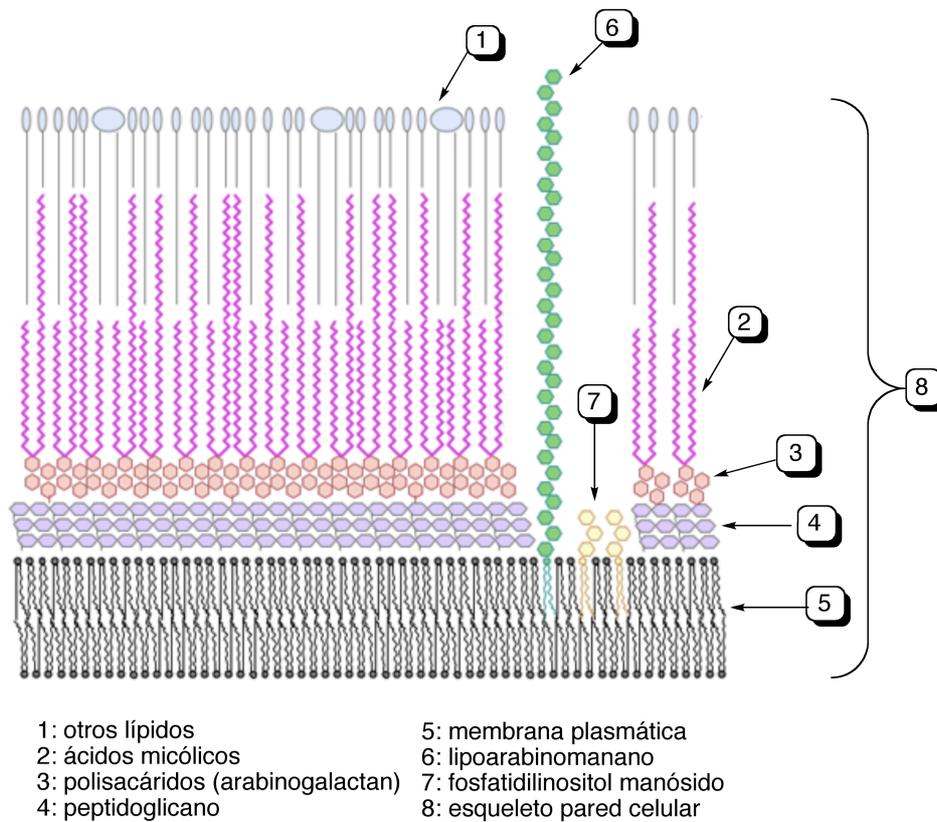
Fármaco (año de descubrimiento)	CIM (g/ml)	Efecto en la pared bacteriana	Mecanismo de acción	Diana terapéutica	Genes involucrados en la resistencia
Isoniazida (1952)	0,01-0,2	Bactericida	Inhibición de la síntesis de ácidos micólicos de la pared celular, otros múltiples efectos sobre ADN, lípidos, carbohidratos, y metabolismo de NAD	Dianas múltiples, incluyendo la proteína reductasa transportadora de acilos (inhA)	<i>KatG*</i> <i>inhA</i> <i>ndh</i>
Rifampicina (1966)	0,05-0,5	Bactericida	Inhibición de la ARN polimerasa	Subunidad $\beta$ de la ARN polimerasa	<i>rpoB</i>
Pirazinamida (1952)	20-100	Bacteriostático/ bactericida	Disrupción del transporte de membrana y disminución de energía	Metabolismo energético de la membrana	<i>pncA*</i>
Etambutol (1961)	pH 5,5 o 6,0 1-5	Bacteriostático	Inhibición del arabinogalactano en la pared celular	Arabinosil transferasa	<i>embCAB</i>
Estreptomicina (1944)	2-8	Bactericida	Inhibición de la síntesis de proteínas	Proteínas ribosomales S12 y 16S rRNA	<i>rpsL</i> , <i>rrs</i>
Kanamicina (1957)	1-8	Bactericida	Inhibición de la síntesis de proteínas	16S rRNA	<i>Rrs</i>
Quinolonas (1963)	0,2-4	Bactericida	Inhibición de la síntesis de ADN	ADN girasa	<i>gyrA</i>
Etionamida (1956)	0,6-2,5	Bacteriostático	Inhibición de la síntesis de ácidos micólicos	Proteína reductasa transportadora de acilos (InhA)	<i>inhA</i>
PAS (1946)	1-8	Bacteriostático	Inhibición del ácido fólico y metabolismo del hierro?	desconocido	<i>etaA/ethA*</i> Desconocido
Cicloserina (1952)	5-20	Bacteriostático	Inhibición de la síntesis de peptidoglicano	D-alanina racemasa	<i>alrA</i> , <i>Ddl</i>

\* *KatG*, *PncA* y *EtaA/ethA* son enzimas involucradas en la activación de los pro-fármacos INH, PZA y ETH, respectivamente

Tabla modificada de Zhang, Y.; *Annu. Rev. Pharm. Tox.* 2005, 45, 535 |

#### I.4. COMPUESTOS QUE ACTÚAN SOBRE LA BIOSÍNTESIS DE LA ENVOLTURA CELULAR

La *MTB* presenta una envoltura celular muy especial y compleja formada por 3 tipos de biomoléculas unidas covalentemente: el peptidoglicano (4), el arabinogalactano (3) y los ácidos micólicos (2)<sup>14</sup> (figura 2).



**Figura 2:** Esquema de la envoltura celular de *M. tuberculosis*.

Los lípidos representan más del 60% de la pared celular de la *MTB*, de ahí la resistencia a la tinción con colorantes, a los antibióticos, al ataque por ácidos y bases, a la lisis osmótica y a las oxidaciones letales, lo que justifica su supervivencia dentro de los macrófagos. La biosíntesis de la envoltura celular de la *MTB* es una buena fuente de dianas terapéuticas, debido a que las enzimas involucradas en esa biosíntesis no poseen homólogas en el mamífero, pudiendo actuar por lo tanto selectivamente sobre ellas. Algunos de los fármacos utilizados en la terapia anti-TB actúan precisamente sobre algunos procesos biosintéticos vitales para la micobacteria; así, el etambutol actúa

inhibiendo la biosíntesis del arabinogalactano, la isoniazida y la etionamida inhiben la síntesis de los ácidos micólicos y la cicloserina la del peptidoglicano<sup>14</sup>.

#### ***1.4.1 Biosíntesis del peptidoglicano***

La cicloserina (CS) actúa en ese proceso, bloquea la acción de la alanina racemasa (*Alr*) y de la D-alanina ligasa (*Ddl*). A la CS se le asocia un mecanismo de resistencia definido por parte de especies clonadas de *M. smegmatis* y *M. bovis*, sin embargo, el mecanismo de resistencia a CS en *MTB* aún está sin identificar<sup>14,18,19</sup>.

#### ***1.4.2 Biosíntesis de ácidos micólicos***

Tanto la INH como la ETH son pro-fármacos que deben ser activados por enzimas de la *MTB*, la catalasa-peroxidasa *KatG* y la monooxigenasa *EthA* respectivamente. Ambas actúan inhibiendo el mismo blanco, el gen descodificador *InhA*, de la síntesis de ácidos micólicos<sup>20,21,22,23</sup>. En el caso de INH, su fragmento acil-isonicotínico reacciona con el Nicotin-adenin-dinucleótido (NAD) para formar un aducto INH-NAD, el cual inhibe el gen *InhA* (**Figura 3**). Los cambios en el equilibrio NADH/NAD causados por mutaciones, son los responsables de la resistencia a INH por parte de la *MTB*<sup>24</sup>.

<sup>18</sup> Janin, Y. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2479.

<sup>19</sup> LeMagueres, P.; Im, H.; Ebalunode, J.; Strych, U.; Benedik, M. J.; Briggs, J. M.; Kohn, H.; Krause, K. L. *Biochemistry* **2005**, *44*, 1471.

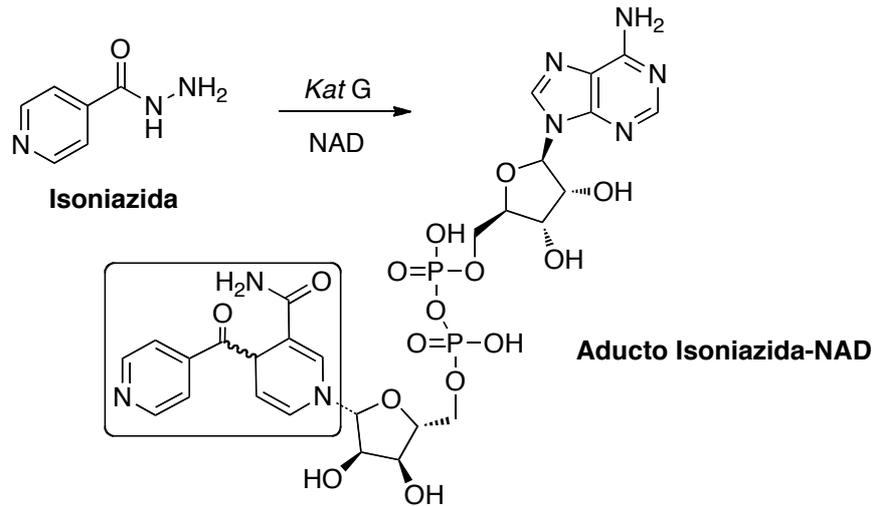
<sup>20</sup> Banerjee, A.; Dubnau, E.; Quemard, A.; Balasubramanian, V.; Um, K. S.; Wilson, T.; Collins, D.; de Lisle, G.; Jacobs, W. R., Jr. *Science* **1994**, *263*, 227.

<sup>21</sup> Zhang, Y.; Heym, B.; Allen, B.; Young, D.; Cole, S. *Nature* **1992**, *358*, 591.

<sup>22</sup> DeBarber, A. E.; Mdluli, K.; Bosman, M.; Bekker, L. G.; Barry, C. E., 3rd *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2000**, *97*, 9677.

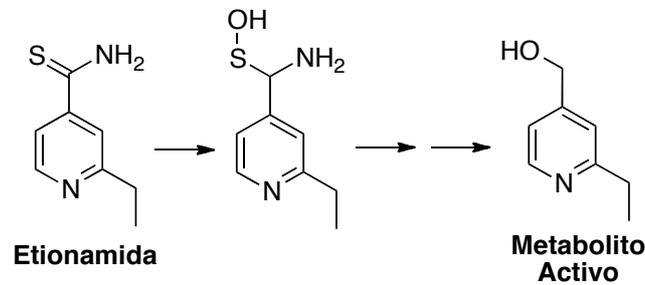
<sup>23</sup> Baulard, A. R.; Betts, J. C.; Engohang-Ndong, J.; Quan, S.; McAdam, R. A.; Brennan, P. J.; Loch, C.; Besra, G. S. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 28326.

<sup>24</sup> Lee, A. S.; Teo, A. S.; Wong, S. Y. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 2157.



**Figura 3:** formación del aducto Isoniazida-NAD

En el caso de la ETH, la monooxigenasa *EtaA*, transforma la ETH hasta su derivado sulfénico, la modificación continúa hasta una especie reducida, que es el compuesto realmente activo (**Figura 4**). Mutaciones en esta enzima y en el gen *InhA*, han sido asociadas a casos de resistencia<sup>22,25</sup>.

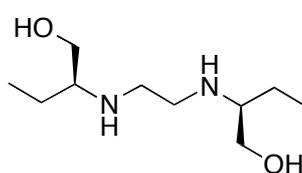


**Figura 4:** Metabolismo enzimático de etionamida

<sup>25</sup> Frenois, F.; Baulard, A. R.; Villeret, V. *Tuberculosis* **2006**, *86*, 110.

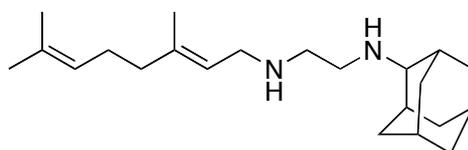
### I.4.3 Biosíntesis del Arabinogalactano

El **etambutol (EMB)** es conocido como el único fármaco bacteriostático que actúa sobre esta diana, convirtiéndolo en un buen agente para el tratamiento de la TB. Aún se desconoce con precisión dónde actúa a nivel enzimático, de ahí que a pesar de la antigüedad de este fármaco (descubierto en 1961) siga siendo objeto de numerosas investigaciones<sup>18</sup>. A pesar de su moderada potencia, con un valor de CMI de 10  $\mu$ M, aún es un fármaco de primera elección en la quimioterapia de TB, en parte debido a su baja toxicidad y a sus menores efectos adversos<sup>26</sup>.



(S,S)-Etambutol

Se han realizado numerosos estudios sobre el diseño y optimización de análogos y derivados del EMB. Así, se efectuó el análisis estructural de una biblioteca de más de 63.000 compuestos sobre el farmacóforo tipo 1,2-etilendiamina del etambutol, lo que condujo a la identificación del compuesto candidato **SQ109** (*N*-geranil-*N'*-(2-adamantil)etano-1,2-diamina)<sup>26,27,28</sup>. Este fármaco entró en ensayos clínicos en el año 2005 y completó su fase de prueba el año 2007. Actualmente la FDA y la EMEA le han otorgado la clasificación de fármaco huérfano contra *M. tuberculosis* y se encuentra en período de evaluación clínica<sup>26(a,b),29</sup>.



SQ109

Aunque su mecanismo de acción se asocia con la inhibición de la biosíntesis de la pared celular, su sitio de actividad o diana molecular sigue sin conocerse. El SQ109

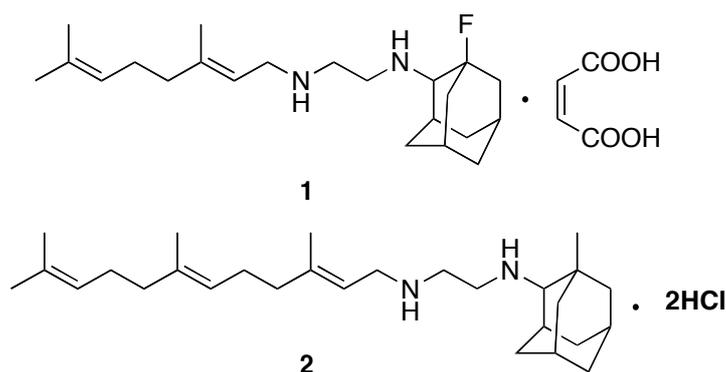
<sup>26</sup> a) Lee, R. E.; Protopopova, M.; Crooks, E.; Slayden, R. A.; Terrot, M.; Barry, C. E., 3rd *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 172.; b) Dover, L. G.; Coxon, G. D. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6157.

<sup>27</sup> Protopopova, M.; Hanrahan, C.; Nikonenko, B.; Samala, R.; Chen, P.; Gearhart, J.; Einck, L.; Nacy, C.A. *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *56*, 968.

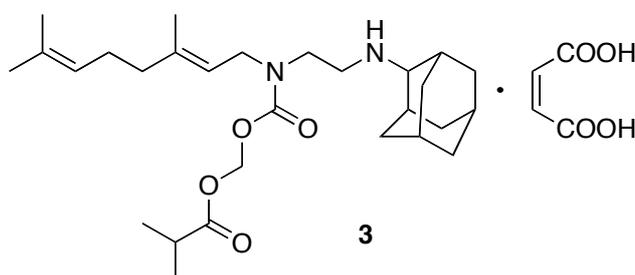
<sup>28</sup> Jia, L.; Tomaszewski, J. E.; Hanrahan, C.; Coward, L.; Noker, P.; Gorman, G.; Nikonenko, B.; Protopopova, M. *Br. J. Pharmacol.* **2005**, *144*, 80.

<sup>29</sup> Barry, C. E., 3rd; Blanchard, J. S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 456.

exhibió potente actividad y efectos de sinergia con EMB frente a *MTB*, incluyendo cepas multi-resistentes tanto *in vitro* como *in vivo*<sup>28,30</sup>, pero el SQ109 lamentablemente demostró tener una mala biodisponibilidad oral en ensayos con animales<sup>28</sup>. Se realizaron estudios sobre el metabolismo de esta molécula, para localizar cambios estructurales que pudieran constituir una guía hacia las modificaciones que convendría realizar. Gracias a esto se obtuvieron algunos compuestos con variación en el anillo adamantano (**1**) y la porción geranilamina (**2**), que mejoraron las propiedades antituberculosas y farmacocinéticas<sup>31,32</sup>.



También se obtuvo, un derivado de tipo carbamato (**3**) que actúa como pro-fármaco de SQ109. Gracias a esta sustitución, la biodisponibilidad de SQ109 después de la administración del pro-fármaco fue de un 91%, en comparación con el 21% al ser administrado el propio SQ109 por vía oral. Al ser liberado, el fármaco demuestra tener una distribución preferencial en ciertos tejidos, como pulmón y toda la zona del esplenio, los cuales también son tejidos preferenciales para la infección tuberculosa y la reproducción de la micobacteria<sup>33</sup>.



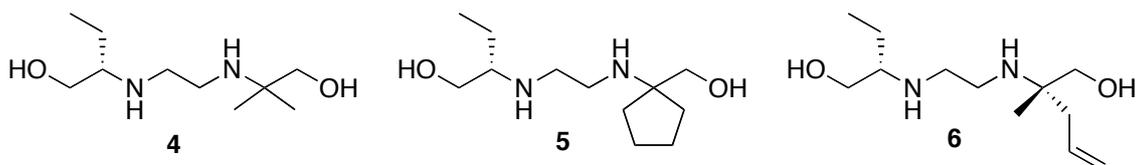
<sup>30</sup> Chen, P.; Gearhart, J.; Protopopova, M.; Einck, L.; Nacy, C. A. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, *58*, 332.

<sup>31</sup> Meng, Q.; Luo, H.; Chen, Y.; Wang, T.; Yao, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5372.

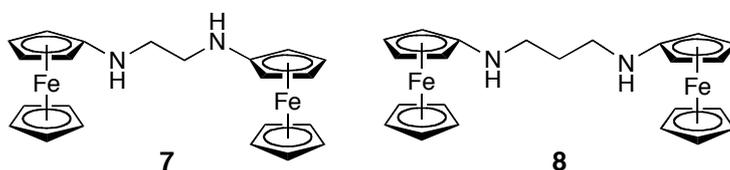
<sup>32</sup> Onajole, O. K.; Govender, P.; van Helden, P. D.; Kruger, H. G.; Maguire, G. E.; Wiid, I.; Govender, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2075.

<sup>33</sup> Meng, Q.; Luo, H.; Liu, Y.; Li, W.; Zhang, W.; Yao, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2808.

Se han encontrado en la bibliografía numerosos compuestos de variado interés biológico que presentan estructura base de etilendiamina, los cuales dieron buenos resultados en ensayos sobre *MTB*. Es interesante el caso de compuestos como **4**, **5** y **6**, que mantienen una gran analogía estructural con EMB, contienen variaciones estructurales en el ámbito estereoquímico y en la función etilo, y presentan valores de CMI similares a los del EMB<sup>34</sup>.



Otros compuestos sintetizados, llevaron mas allá las modificaciones que podrían mejorar la actividad del etambutol, como la formación de complejos con metales. De esta manera, se modificaron las porciones terminales de la molécula original de EMB, reemplazándolas por grupos ferrocenilo y variando el espaciador que separa los átomos de nitrógeno de la diamina, dando lugar a los compuestos **7** y **8** derivados de etileno y propilendiamina, con valores de CMI de 8  $\mu\text{g/mL}$ <sup>35</sup>.

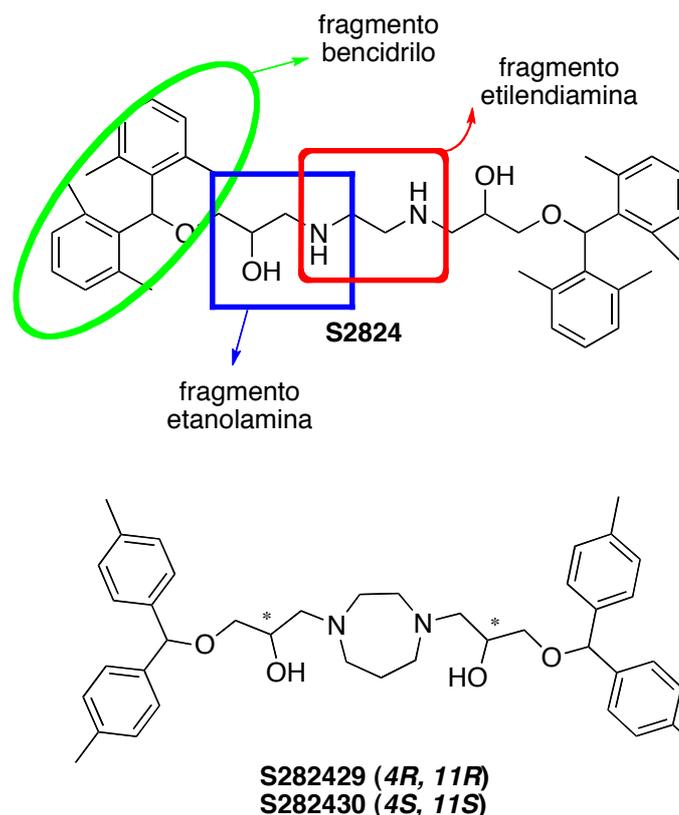


El compuesto **S2824**, cuya estructura se muestra en la página siguiente y es también un derivado de etilendiamina, demostró tener una actividad potente con una CMI de 6,25  $\mu\text{g/mL}$ . Este compuesto posee una gran similitud estructural con EMB. En los extremos de propilendiamina se añadieron fragmentos bencídricos voluminosos. Con el fin de mejorar su eficacia *in vitro* frente a *MTB*, llevaron a cabo la preparación de derivados heterocíclicos tipo homopiperazina (perhidro-1,4-diazepina), como los representados en los compuestos **S282429 (4R, 11R)** y **S282430 (4S, 11S)**, encontrando valores de CMI = 0,78-3,13  $\mu\text{g/mL}$  frente a una cepa multi-resistente, aumentando así el índice de selectividad unas diez veces<sup>36</sup>.

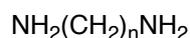
<sup>34</sup> Yendapally, R.; Lee, R. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1607.

<sup>35</sup> Andrianina Ralambomanana, D.; Razafimahefa-Ramilison, D.; Rakotohova, A. C.; Maugein, J.; Pelinski, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9546.

<sup>36</sup> Zhang, X.; Hu, Y.; Chen, S.; Luo, R.; Yue, J.; Zhang, Y.; Duan, W.; Wang, H. *Bioorg. Med. Chem.*

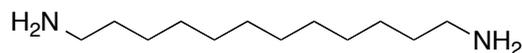


Debido a los excelentes resultados anti-TB encontrados en derivados de etilendiaminas, se realizaron algunos estudios para optimizar el tamaño de la cadena de separación entre las dos aminas. Estudios con  $\alpha,\omega$ -alcanodiaminas **9**, dieron como resultado que el compuesto con 12 átomos de carbono, **10**, logró superar la potencia anti-TB del EMB (2,5  $\mu\text{g/mL}$  frente a 3,12  $\mu\text{g/mL}$ )<sup>37</sup>.



$$n = 2-12$$

**9**



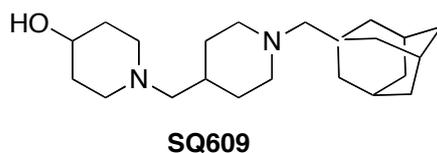
**10**

Se ha descrito la obtención de colecciones de compuestos por síntesis en fase sólida. Así se obtuvo una biblioteca de 10.358 diaminas, que fueron ensayadas frente a *M. tuberculosis*. Los estudios de relación estructura actividad indicaron que los

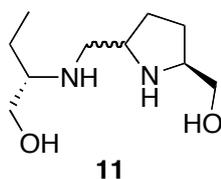
*Lett.* **2009**, *19*, 6074.

<sup>37</sup> Vergara, F. M.; Henriques, M. G.; Candea, A. L.; Wardell, J. L.; De Souza, M. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4937.

compuestos más activos eran aquellos que presentaban un fragmento de piperidina. Entre ellos, el compuesto **SQ609** demostró tener baja toxicidad en células sanas, y tener una CMI similar a EMB (6,25  $\mu\text{g/mL}$ ). Estructuralmente posee algunas mejoras en comparación con EMB, su estructura de dipiperidina más rígida, reduce la posibilidad de formar quelatos estables con metales divalentes, efecto asociado a la toxicidad ocular de etambutol. Esta nueva clase de compuestos se encuentra en estudios preclínicos *in vivo* frente a *MTB*<sup>38,26b</sup>.



El compuesto **11**, análogo rígido del EMB, mantuvo la estructura general de 1,2-diamina y 2-aminoetanol del etambutol, y también participa en la formación de quelatos divalentes. Sin embargo, en ensayos *in vitro* frente a *MTB* fue menos potente que EMB<sup>39</sup>.



#### 1.4.4 Otros derivados

En la actualidad, se siguen buscando nuevas moléculas con actividad anti-*MTB* que puedan presentar diferentes mecanismos de acción. Una de las dianas preferidas sigue siendo la interferencia sobre la biosíntesis de la envoltura bacteriana, responsable de la impermeabilidad de ésta a numerosos fármaco<sup>40</sup>. Como se ha indicado anteriormente, la envoltura celular micobacteriana posee una estructura compleja, formada por polisacáridos complejos, lipoarabinomanano y arabinogalactano, en los cuales la galactosa y la arabinosa son predominantes y son críticas para su integridad. Su alteración puede llegar a producir un desorden en la biosíntesis de la pared celular. Las enzimas responsables en la síntesis de estos polisacáridos extracelulares son

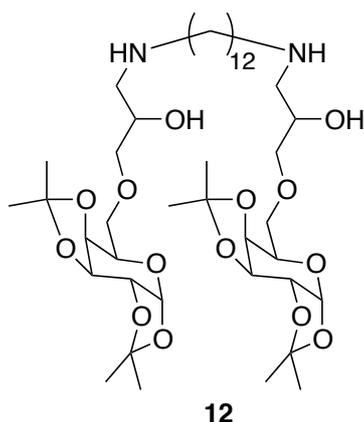
<sup>38</sup> Bogatcheva, E.; Hanrahan, C.; Chen, P.; Gearhart, J.; Sacksteder, K.; Einck, L.; Nacy, C.; Protopopova, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 201.

<sup>39</sup> Faugeroux, V.; Genisson, Y.; Salma, Y.; Constant, P.; Baltas, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5866.

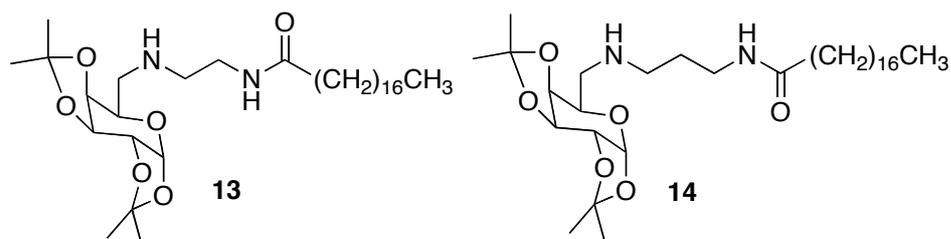
<sup>40</sup> Katz, A. H.; Caufield, C. E. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 857.

glicosiltransferasas, que pueden ser inhibidas por fármacos anti-TB específicos, como el etambutol<sup>41,42</sup>.

Teniendo en cuenta la importancia de la pared celular en esta micobacteria se han reportado derivados que puedan simular estructuralmente la pared celular de *M. tuberculosis* y provocar alguna disrupción. Se ha descrito un derivado glicosilado de un diamino polialcohol lipídico, compuesto **12**, que demostró ser un buen agente anti-*MTB*, llegando a superar a etambutol en ensayos *in vitro* (CIM: 1,56 µg/mL)<sup>43</sup>.



Los compuestos **13** y **14** son derivados de desoxigalactopiranos-6-il diaminas. La lipofilia de estos compuestos, asociada al largo de cadena lipídica, jugaba un papel importante en la inhibición de la glicosiltransferasa involucrada en la biosíntesis de la pared celular<sup>44</sup>.



Los intensos esfuerzos en la búsqueda de nuevos agentes eficaces para el tratamiento de la TB se han centrado también en el estudio de compuestos de origen biológico, que sean producidos por el organismo humano y que constituyan una nueva

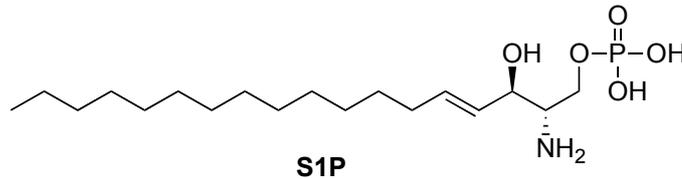
<sup>41</sup> Takayama, K.; Kilburn, J. O. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, 33, 1493.

<sup>42</sup> Belanger, A. E.; Besra, G. S.; Ford, M. E.; Mikusova, K.; Belisle, J. T.; Brennan, P. J.; Inamine, J. M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1996**, 93, 11919.

<sup>43</sup> Tewari, N.; Tiwari, V. K.; Tripathi, R. P.; Chaturvedi, V.; Srivastava, A.; Srivastava, R.; Shukla, P. K.; Chaturvedi, A. K.; Gaikwad, A.; Sinha, S.; Srivastava, B. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 329.

<sup>44</sup> de Almeida, M. V.; Le Hyaric, M.; Amarante, G. W.; Silva Lourenco, M. C.; Lima Brandao, M. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 1076.

alternativa terapéutica. Este es el caso del 1-fosfato de esfingosina (**S1P**), un producto del metabolismo de la esfingosina, involucrado en numerosas funciones en el organismo, como son, la regulación del crecimiento, supervivencia, diferenciación y quimiotaxis de varios tipos de células. También está implicado en procesos de señalización celular única, debido a que posee un mecanismo de acción dual intracelular y extracelular<sup>45</sup>.



Se sabe que el S1P puede actuar como segundo mensajero, implicado en procesos biológicos tales como la regulación de la homeostasis de calcio<sup>46</sup>, supresión de la apoptosis<sup>47</sup> y a nivel extracelular está relacionado con lipoproteínas séricas de alta densidad<sup>48</sup>. Después de unirse a sus receptores, el S1P es responsable de numerosos efectos biológicos, tales como, proliferación, supervivencia, respuesta al stress y migración celular entre otras<sup>49,50</sup>. Debido a esta variedad de funciones biológicas del S1P, así como a su implicación en el funcionamiento del sistema inmunológico, se ensayó en modelos animales infectados con *M. tuberculosis*, con el fin de investigar si existía algún papel protector por parte del mismo. Así, se encontró que el S1P disminuía la carga tuberculosa, quizá debido a un efecto sobre la respuesta inmune mediada por células T, que se traduce en una reparación del daño tisular asociado a la infección micobacteriana<sup>51</sup>. También se ha evaluado la posibilidad que S1P juegue un papel protector en la infección pulmonar por la micobacteria. Se ha encontrado una disminución de la carga tuberculosa en un modelo celular de pacientes infectados y se presume que el S1P puede jugar un papel importante en el procesamiento y presentación de antígenos, promoviendo el aumento de células T-CD4 específicas del antígeno<sup>52,53</sup>.

<sup>45</sup> Spiegel, S.; Merrill, A. H., Jr. *FASEB J.* **1996**, *10*, 1388.

<sup>46</sup> Meyer zu Heringdorf, D.; Lass, H.; Alemany, R.; Laser, K. T.; Neumann, E.; Zhang, C.; Schmidt, M.; Rauen, U.; Jakobs, K. H.; van Koppen, C. J. *EMBO J.* **1998**, *17*, 2830.

<sup>47</sup> Cu villier, O.; Pirianov, G.; Kleuser, B.; Vanek, P. G.; Coso, O. A.; Gutkind, S.; Spiegel, S. *Nature* **1996**, *381*, 800.

<sup>48</sup> Murata, N.; Sato, K.; Kon, J.; Tomura, H.; Yanagita, M.; Kuwabara, A.; Ui, M.; Okajima, F. *Biochem. J.* **2000**, *352 Pt 3*, 809.

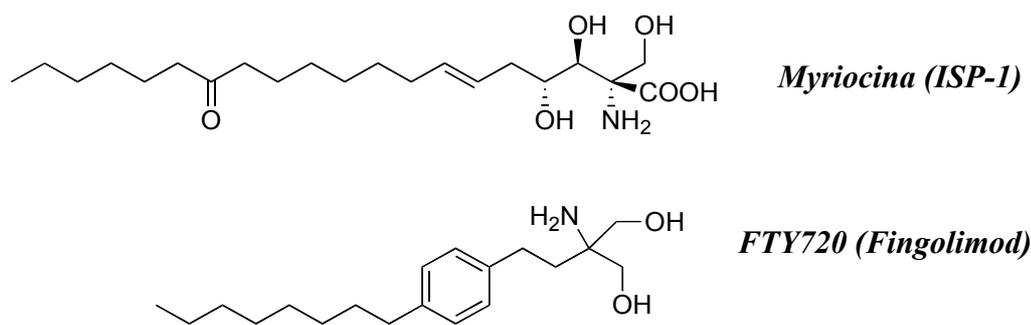
<sup>49</sup> Spiegel, S.; Milstien, S. *FEBS Lett.* **2000**, *476*, 55.

<sup>50</sup> Takabe, K.; Paugh, S. W.; Milstien, S.; Spiegel, S. *Pharmacol. Revs.* **2008**, *60*, 181.

<sup>51</sup> Garg, S. K.; Volpe, E.; Palmieri, G.; Mattei, M.; Galati, D.; Martino, A.; Piccioni, M. S.; Valente, E.; Bonanno, E.; De Vito, P.; Baldini, P. M.; Spagnoli, L. G.; Colizzi, V.; Fraziano, M. *J. Infect. Dis.* **2004**, *189*, 2129.

<sup>52</sup> Garg, S. K.; Santucci, M. B.; Panitti, M.; Pucillo, L.; Bocchino, M.; Okajima, F.; Bisen, P. S.; Saltini,

Considerando todo el potencial existente alrededor del S1P, se buscaron compuestos que pudieran modular sus receptores, de esta forma se encontraron algunos, tanto en modelos naturales como sintéticos. Uno de los más representativos de los compuestos descubiertos de fue el aminodiol **FTY720** (Fingolimod; 2-amino-2[2-(4-octilfenil)etil]-1,3-propanodiol) obtenido por Fujita y colaboradores<sup>54</sup>, haciendo optimización estructural a partir de Myriocina (**ISP-1**). El ISP-1 es un análogo de fitoesfingosina aislado del ascomiceto *Isaria sinclairii*<sup>54</sup> que inhibe la palmitoil CoA transferasa de serina (SPT, primera enzima en la biosíntesis de esfingolípidos). El FTY720 fue estudiado inicialmente como un fármaco con actividad antifúngica potencial, y posteriormente se encontró que poseía una interesante actividad inmunosupresora en ratones y actualmente ha sido aprobado bajo el nombre de fingolimod (Gilenya®) para el tratamiento de la esclerosis múltiple<sup>55</sup>.



El descubrimiento del FTY720 permitió disminuir la toxicidad gastrointestinal que producía el ISP-1, y también la eliminación de los centros quirales de la molécula original, así como tiene la habilidad de redistribuir los tipos de linfocitos que circulan en la sangre sin reducir los valores de linfocitos totales lo que ayuda a preservar muchas funciones necesarias del sistema inmunológico<sup>55b</sup>.

El FTY720 posee una gran similitud funcional con esfingosina<sup>56</sup> y en ensayos *in vivo* se fosforila por la enzima Sphk2<sup>57,58</sup> para formar enantioespecíficamente el

C.; Fraziano, M. *Clin. Immunol.* **2006**, *121*, 260.

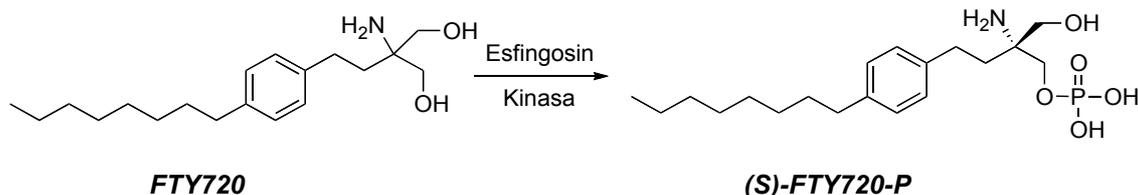
<sup>53</sup> Santucci, M. B.; Greco, E.; De Spirito, M.; Arcovito, G.; De Angelis, G.; Cauda, R.; Fraziano, M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2007**, *361*, 687.

<sup>54</sup> Adachi, K.; Kohara, T.; Nakao, N.; Arita, M.; Chiba, K.; Mishina, T.; Sasaki, S.; Fujita, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 853.

<sup>55</sup> a) Kiuchi, M.; Adachi, K.; Kohara, T.; Minoguchi, M.; Hanano, T.; Aoki, Y.; Mishina, T.; Arita, M.; Nakao, N.; Ohtsuki, M.; Hoshino, Y.; Teshima, K.; Chiba, K.; Sasaki, S.; Fujita, T. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2946. b) Strader, C. R.; Pearce, C. J.; Oberlies, N. H. *J Nat Prod* **2011**, *74*, 900. c) Hopkins, C. R. *ACS Chem. Neurosci.* **2011**, *2*, 116.

<sup>56</sup> Kiuchi, M.; Adachi, K.; Tomatsu, A.; Chino, M.; Takeda, S.; Tanaka, Y.; Maeda, Y.; Sato, N.;

metabolito activo (*S*)-FTY720-fosfato (**FTY720-P**), mientras que el enantiómero (*R*) no se forma<sup>59</sup>.



Brinkmann, Albert y col. han demostrado la actividad del FTY720 y derivados sobre algunos de los receptores del S1P. El (*S*)-FTY720-P se une con gran afinidad a los receptores S1P<sub>1</sub> (0,3 nM), S1P<sub>4</sub> (0,6 nM) y S1P<sub>5</sub> (0,3 nM), con mucha menos afinidad al S1P<sub>3</sub> (3,1 nM), y no presenta afinidad por el S1P<sub>2</sub> (>10.000 nM)<sup>58, 59</sup>, encontrándose que puede actuar como “antagonista” o “agonista”, dependiendo del subtipo de receptor de S1P con el que interactúe y de la célula/tejido a que se dirija.

Se ha estudiado ampliamente la actividad del FTY720-P con respecto a las enfermedades del sistema inmunológico. Si bien en un principio parecía un fármaco prometedor, ha fallado en estudios clínicos de fase III de trasplante renal no siendo significativamente mejor que el fármaco en uso actual: micofenolato de mofetilo en combinación con Ciclosporina<sup>60</sup>, pero demostró tener buena eficacia en esclerosis múltiple<sup>61(a,b)</sup>, enfermedad frente a la cual fue posteriormente autorizado. Los efectos adversos de FTY720-P más comunes en humanos son, bradicardia (común), disnea (4% de los pacientes) y edema macular (raro).

Además de lo expuesto, se han realizado numerosos estudios en modelos de enfermedad neoplásica<sup>62</sup>, aterosclerosis<sup>63</sup>, dolor<sup>64</sup>, angiogénesis<sup>65</sup>, daño pulmonar

Mitsutomi, N.; Sugahara, K.; Chiba, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 425.

<sup>57</sup> Zemann, B.; Kinzel, B.; Muller, M.; Reuschel, R.; Mechtcheriakova, D.; Urtz, N.; Bornancin, F.; Baumruker, T.; Billich, A. *Blood* **2006**, *107*, 1454.

<sup>58</sup> Brinkmann, V.; Davis, M. D.; Heise, C. E.; Albert, R.; Cottens, S.; Hof, R.; Bruns, C.; Prieschl, E.; Baumruker, T.; Hiestand, P.; Foster, C. A.; Zollinger, M.; Lynch, K. R. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 21453.

<sup>59</sup> Albert, R.; Hinterding, K.; Brinkmann, V.; Guerini, D.; Muller-Hartweg, C.; Knecht, H.; Simeon, C.; Streiff, M.; Wagner, T.; Welzenbach, K.; Zecri, F.; Zollinger, M.; Cooke, N.; Francotte, E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5373.

<sup>60</sup> Tedesco-Silva, H.; Szakaly, P.; Shoker, A.; Sommerer, C.; Yoshimura, N.; Schena, F. P.; Cremer, M.; Hmissi, A.; Mayer, H.; Lang, P. *Transplantation* **2007**, *84*, 885.

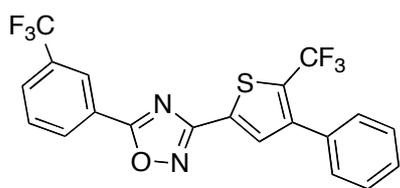
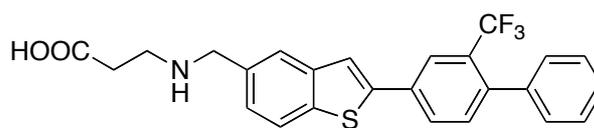
<sup>61</sup> a) Kappos, L.; Antel, J.; Comi, G.; Montalban, X.; O'Connor, P.; Polman, C. H.; Haas, T.; Korn, A. A.; Karlsson, G.; Radue, E. W. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *355*, 1124. b) Strader, C. R.; Pearce, C. J.; Oberlies, N. H. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 900

<sup>62</sup> LaMontagne, K.; Littlewood-Evans, A.; Schnell, C.; O'Reilly, T.; Wyder, L.; Sanchez, T.; Probst, B.; Butler, J.; Wood, A.; Liau, G.; Billy, E.; Theuer, A.; Hla, T.; Wood, J. *Cancer. Res.* **2006**, *66*, 221.

agudo<sup>66</sup> y actividad en el SNC<sup>67</sup>. Para FTY720 sin fosforilar se ha encontrado antagonismo en el receptor cannabinoide CB<sub>1</sub><sup>68</sup> y activación de la proteína-fosfatasa 2A<sup>69</sup>.

Desde el descubrimiento del FTY720, se han buscado otros agentes selectivos que puedan actuar sobre la familia de receptores S1P (agonistas ó antagonistas), con buena eficacia, y que carezcan de los efectos adversos del FTY720.

En el caso de los agonistas el objetivo principal es mejorar el tráfico de linfocitos y la selectividad, en comparación con FTY720, que es poco selectivo. Se han realizado estudios con **SEW02871**, un oxadiazol sustituido con una buena afinidad por el receptor S1P<sub>1</sub> (IC<sub>50</sub> = 14 ± 8 nM)<sup>70</sup>, que fue superado por el derivado de benzotiazol **AUY954** con una IC<sub>50</sub> = 1,2 nM, compuesto que ha demostrado su eficacia en modelos de trasplante de corazón en ratas<sup>71</sup>.

**SEW02871****AUY954**

Después del descubrimiento de estos agonistas se ha querido optimizar sus estructuras para poder obtener compuestos con mejor actividad para ser ensayados *in vivo*. Se ha obtenido una serie de agonistas S1P<sub>1</sub> que mejoran las cualidades

<sup>63</sup> Nofer, J. R.; Bot, M.; Brodde, M.; Taylor, P. J.; Salm, P.; Brinkmann, V.; van Berkel, T.; Assmann, G.; Biessen, E. A. *Circulation* **2007**, *115*, 501.

<sup>64</sup> Coste, O.; Pierre, S.; Marian, C.; Brenneis, C.; Angioni, C.; Schmidt, H.; Popp, L.; Geisslinger, G.; Scholich, K. *J. Cell. Mol. Med.* **2008**, *12*, 995.

<sup>65</sup> Schmid, G.; Guba, M.; Ischenko, I.; Papyan, A.; Joka, M.; Schrepfer, S.; Bruns, C. J.; Jauch, K. W.; Heeschen, C.; Graeb, C. *J. Cell. Biochem.* **2007**, *101*, 259.

<sup>66</sup> Peng, X.; Hassoun, P. M.; Sammani, S.; McVerry, B. J.; Burne, M. J.; Rabb, H.; Pearse, D.; Tuder, R. M.; Garcia, J. G. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2004**, *169*, 1245.

<sup>67</sup> Miron, V.; E, Schubart.; A, Antel. *J. P. J. Neurol. Sci.* **2008**, *274*, 13.

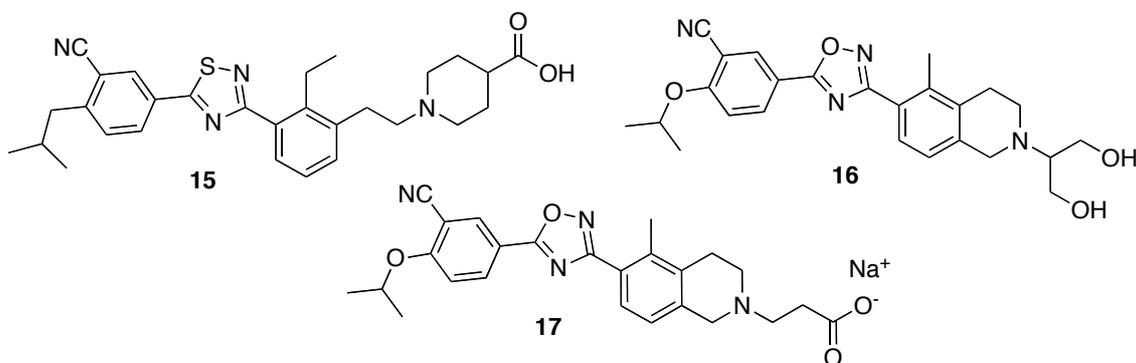
<sup>68</sup> Paugh, S. W.; Cassidy, M. P.; He, H.; Milstien, S.; Sim-Selley, L. J.; Spiegel, S.; Selley, D. E. *Mol. Pharmacol.* **2006**, *70*, 41.

<sup>69</sup> Neviani, P.; Santhanam, R.; Oaks, J. J.; Eiring, A. M.; Notari, M.; Blaser, B. W.; Liu, S.; Trotta, R.; Muthusamy, N.; Gambacorti-Passerini, C.; Druker, B. J.; Cortes, J.; Marcucci, G.; Chen, C. S.; Verrills, N. M.; Roy, D. C.; Caligiuri, M. A.; Bloomfield, C. D.; Byrd, J. C.; Perrotti, D. *J. Clin. Invest.* **2007**, *117*, 2408.

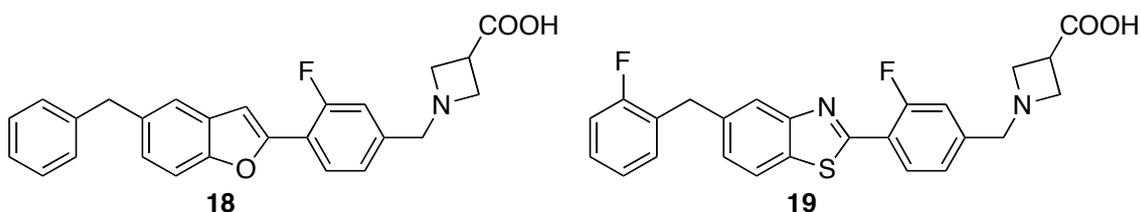
<sup>70</sup> Jo, E.; Sanna, M. G.; Gonzalez-Cabrera, P. J.; Thangada, S.; Tigyi, G.; Osborne, D. A.; Hla, T.; Parrill, A. L.; Rosen, H. *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 703.

<sup>71</sup> Pan, S.; Mi, Y.; Pally, C.; Beerli, C.; Chen, A.; Guerini, D.; Hinterding, K.; Nuesslein-Hildesheim, B.; Tuntland, T.; Lefebvre, S.; Liu, Y.; Gao, W.; Chu, A.; Brinkmann, V.; Bruns, C.; Streiff, M.; Cagnet, C.; Cooke, N.; Gray, N. *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 1227.

farmacológicas y también de ADME, como **15**, **16** y **17**, los cuales poseen una actividad similar a fingolimod disminuyendo sus efectos adversos, y sus estudios farmacocinéticos permiten administrarlos a dosis terapéuticas<sup>72,73,74</sup>.



Desde el origen de estos compuestos se ha logrado conseguir análogos optimizados con mucha mejor actividad sobre el receptor S1P<sub>1</sub>, como es el caso de **18**, el cual es un potente agonista S1P<sub>1</sub> (EC<sub>50</sub> = 57 nM) con un índice de selectividad mil veces mejor sobre S1P<sub>3</sub>. Gracias a esto ha sido sometido para su aprobación a la FDA para el tratamiento de la esclerosis múltiple junto con Fingolimod<sup>75</sup>. En la misma época, al reemplazar el núcleo benzofurano por uno benzotiazol, se obtuvo el compuesto **19**, más potente y selectivo para el receptor S1P<sub>1</sub> (EC<sub>50</sub> = 43 nM)<sup>76</sup>



<sup>72</sup> Demont, E. H.; Andrews, B. I.; Bit, R. A.; Campbell, C. A.; Cooke, J. W. B.; Deeks, N.; Desai, S.; Dowell, S. J.; Gaskin, P.; Gray, J. R. J.; Haynes, A.; Holmes, D. S.; Kumar, U.; Morse, M. A.; Osborne, G. J.; Panchal, T.; Patel, B.; Perboni, A.; Taylor, S.; Watson, R.; Witherington, J.; Willis, R. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 444.

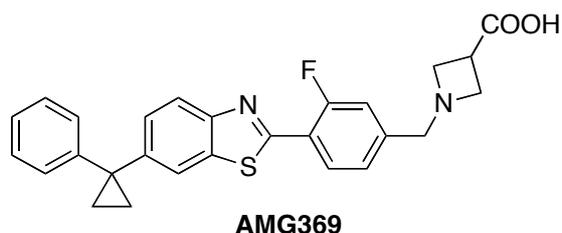
<sup>73</sup> Demont, E. H.; Arpino, S.; Bit, R. A.; Campbell, C. A.; Deeks, N.; Desai, S.; Dowell, S. J.; Gaskin, P.; Gray, J. R.; Harrison, L. A.; Haynes, A.; Heightman, T. D.; Holmes, D. S.; Humphreys, P. G.; Kumar, U.; Morse, M. A.; Osborne, G. J.; Panchal, T.; Philpott, K. L.; Taylor, S.; Watson, R.; Willis, R.; Witherington, J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6724.

<sup>74</sup> Ren, F.; Deng, G.; Wang, H.; Luan, L.; Meng, Q.; Xu, Q.; Xu, H.; Xu, X.; Zhang, H.; Zhao, B.; Li, C.; Guo, T. B.; Yang, J.; Zhang, W.; Zhao, Y.; Jia, Q.; Lu, H.; Xiang, J. N.; Elliott, J. D.; Lin, X. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4286.

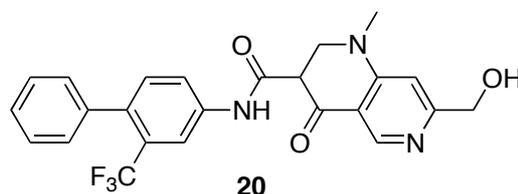
<sup>75</sup> Saha, A. K.; Yu, X.; Lin, J.; Lobera, M.; Sharadendu, A.; Chereku, S.; Schutz, N.; Segal, D.; Marantz, Y.; McCauley, D.; Middleton, S.; Siu, J.; Bürli, R. W.; Buys, J.; Horner, M.; Salyers, K.; Schrag, M.; Vargas, H. M.; Xu, Y.; McElvain, M.; Xu, H. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 97.

<sup>76</sup> Lanman, B. A.; Cee, V. J.; Cheruku, S. R.; Frohn, M.; Golden, J.; Lin, J.; Lobera, M.; Marantz, Y.; Muller, K. M.; Neira, S. C.; Pickrell, A. J.; Rivenzon-Segal, D.; Schutz, N.; Sharadendu, A.; Yu, X.; Zhang, Z.; Buys, J.; Fiorino, M.; Gore, A.; Horner, M.; Itano, A.; McElvain, M.; Middleton, S.; Schrag, M.; Vargas, H. M.; Xu, H.; Xu, Y.; Zhang, X.; Siu, J.; Bürli, R. W. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 102.

La optimización de series de estos compuestos se siguió llevando a cabo en busca de mayor afinidad para los receptores de S1P y una mayor eficacia en modelos de esclerosis múltiple. Así se modificó la estructura de **18** y se obtuvo el compuesto **AMG369**, que posee un sistema de benzotiazol y una azetidina. Este compuesto presentó una actividad mucho mejor que **18** sobre los receptores S1P<sub>1</sub> ( $EC_{50} = 2$  nM) y también sobre los S1P<sub>5</sub><sup>77</sup>.



Estudios más recientes han llevado a nuevas modificaciones de la estructura de **AMG369**. De esta forma se obtuvo el compuesto **20**, con mejores propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas, mejorando la circulación de linfocitos en sangre y con mejores resultados a dosis más altas en estudios con animales cuando se administra por vía oral<sup>78</sup>.

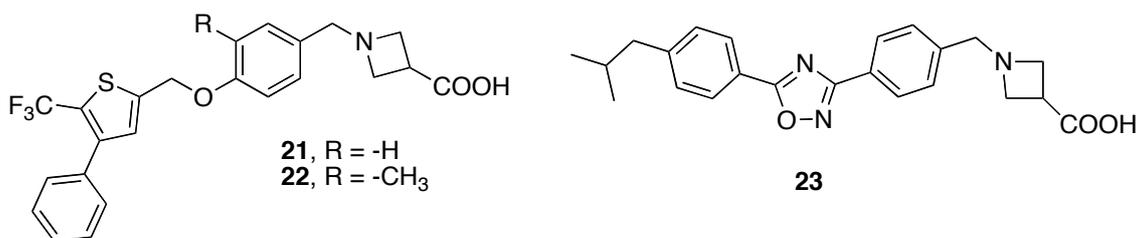


Mandala y cols. describieron una serie de compuestos con buena afinidad por los receptores S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>2</sub> y S1P<sub>3</sub>; entre ellos los compuestos **21**, **22**, derivados del ácido-1-bencilazetidín-3-carboxílico, que fueron muy selectivos sobre S1P<sub>1</sub> y S1P<sub>3</sub>, mientras que el compuesto **23**, derivado de oxadiazol, resultó afín por los receptores S1P<sub>2</sub> y S1P<sub>3</sub>, mejorando la duración de trasplantes de piel en ratas<sup>79,80</sup>.

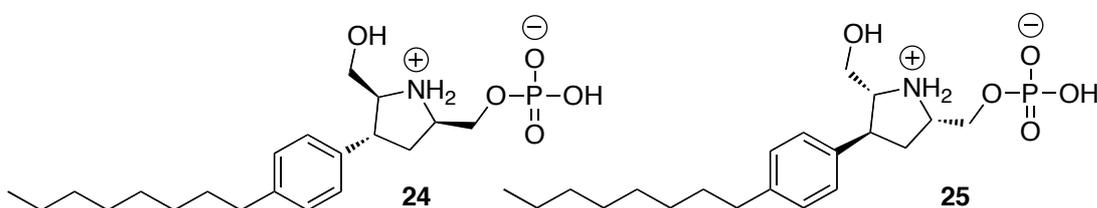
<sup>77</sup> Cee, V. J.; Frohn, M.; Lanman, B. A.; Golden, J.; Muller, K.; Neira, S.; Pickrell, A.; Arnett, H.; Buys, J.; Gore, A.; Fiorino, M.; Horner, M.; Itano, A.; Lee, M. R.; McElvain, M.; Middleton, S.; Schrag, M.; Rivenzon-Segal, D.; Vargas, H. M.; Xu, H.; Xu, Y.; Zhang, X.; Siu, J.; Wong, M.; Bürlí, R. W. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *2*, 107.

<sup>78</sup> Harrington, P. E.; Croghan, M. D.; Fotsch, C.; Frohn, M.; Lanman, B. A.; Pennington, L. D.; Pickrell, A. J.; Reed, A. B.; Sham, K. K. C.; Tasker, A.; Arnett, H. A.; Fiorino, M.; Lee, M. R.; McElvain, M.; Morrison, H. G.; Xu, H.; Xu, Y.; Zhang, X.; Wong, M.; Cee, V. J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 74.

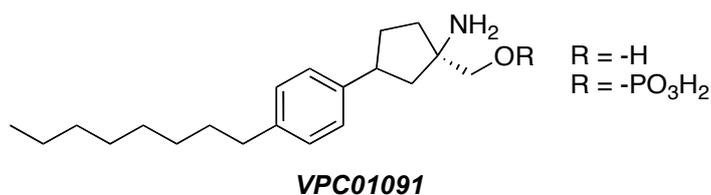
<sup>79</sup> Li, Z.; Chen, W.; Hale, J. J.; Lynch, C. L.; Mills, S. G.; Hajdu, R.; Keohane, C. A.; Rosenbach, M. J.; Milligan, J. A.; Shei, G. J.; Chrebet, G.; Parent, S. A.; Bergstrom, J.; Card, D.; Forrest, M.; Quackenbush, E. J.; Wickham, L. A.; Vargas, H.; Evans, R. M.; Rosen, H.; Mandala, S. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6169.



Hanessian y cols. utilizaron el ensayo de liberación de calcio, para evaluar la actividad biológica de unos derivados pirrolidínicos del FTY720, siendo los más potentes los compuestos **24** y **25**, con una buena actividad agonista sobre receptores  $\text{S1P}_4$  y  $\text{S1P}_5$ , sin tener actividad frente los otros subtipos<sup>81</sup>.



Se han obtenido análogos de FTY720 modificando el fragmento de fenetilo por fenilciclopentilo. Así, el **VPC01091** en forma fosforilada es un buen agonista del receptor  $\text{S1P}_1$ , no mostrando afinidad por el receptor  $\text{S1P}_3$ <sup>82</sup>.



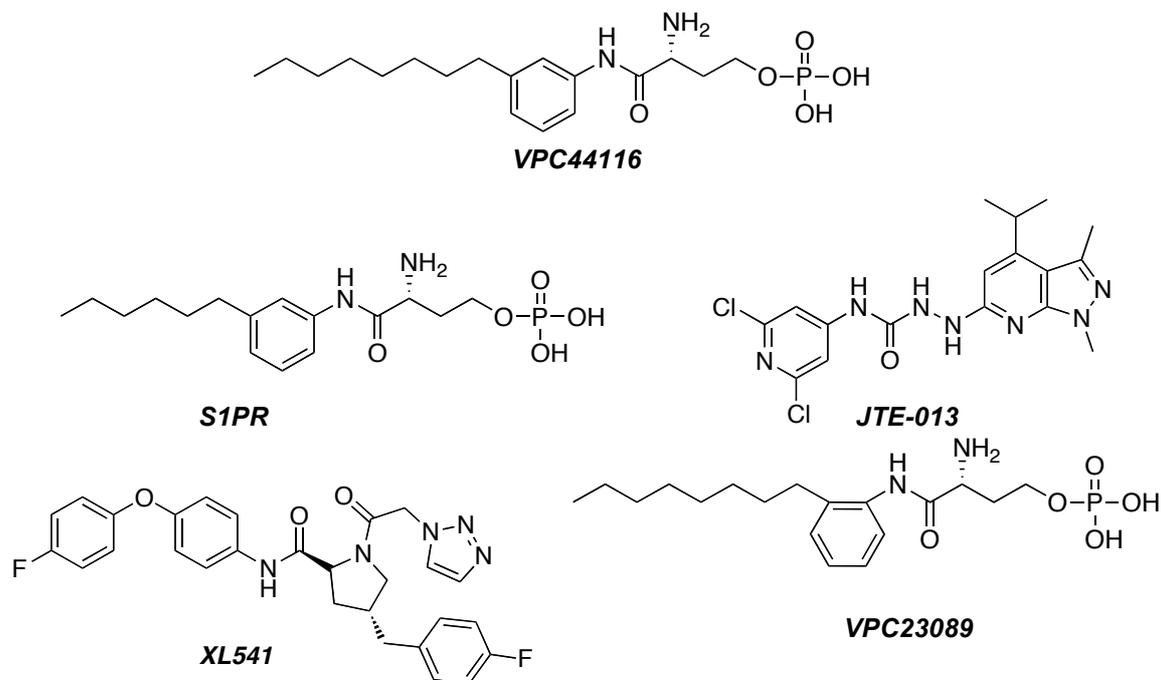
Los primeros antagonistas de escasa potencia relacionados con FTY720 se consiguieron reemplazando el fragmento fenetilo por una agrupación *N*-fenilamida. El cambio de los sustituyentes de la posición *para*, a las *meta* y *orto* del grupo fenilo, la reducción de la cadena alifática de 8 a 6 átomos de carbono y la introducción de una amina en posición alfa del carbonilo amídico, en configuración *R*, llevó a antagonistas

<sup>80</sup> Hale, J. J.; Lynch, C. L.; Neway, W.; Mills, S. G.; Hajdu, R.; Keohane, C. A.; Rosenbach, M. J.; Milligan, J. A.; Shei, G. J.; Parent, S. A.; Chrebet, G.; Bergstrom, J.; Card, D.; Ferrer, M.; Hodder, P.; Strulovici, B.; Rosen, H.; Mandala, S. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6662.

<sup>81</sup> Hanessian, S.; Charron, G.; Billich, A.; Guerini, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 491.

<sup>82</sup> Zhu, R.; Snyder, A. H.; Kharel, Y.; Schaffter, L.; Sun, Q.; Kennedy, P. C.; Lynch, K. R.; Macdonald, T. L. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6428.

selectivos de los receptores S1P<sub>1</sub>/S1P<sub>3</sub><sup>83,84,85</sup>, como los compuestos **VPC44116**, **S1PR** y **VPC23089**. También se preparó un antagonista selectivo del receptor S1P<sub>2</sub>, aunque con débil actividad y bajos rendimientos, el compuesto **JTE-013**<sup>86</sup> y más recientemente se ha descrito el antagonista **XL541**, derivado de prolina, que posee excelentes propiedades farmacocinéticas administrado por vía oral en las especies ensayadas<sup>87</sup>.



En estudios llevados a cabo con derivados directos de esfingosina, se ha descubierto una familia de compuestos análogos de 1-deoxy-esfingosina, con propiedades antineoplásicas; de los cuales, el enigmol presentó una actividad prometedora contra células de cáncer de próstata PC-3 ( $IC_{50} = 10,3 \mu M$ ) y LNCaP ( $9,7 \mu M$ )<sup>88</sup>; mientras que un análogo de estos, el *N*-metilenigmol, produjo resultados prometedores *in vitro* frente a dos cepas de *Plasmodium falciparum*, W2, sensible a cloroquina ( $IC_{50} = 1,6 \mu M$ ), y D6, resistente a cloroquina ( $IC_{50} = 4,7 \mu M$ ) y frente a

<sup>83</sup> Davis, M. D.; Clemens, J. J.; Macdonald, T. L.; Lynch, K. R. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 9833.

<sup>84</sup> Sanna, M. G.; Wang, S. K.; Gonzalez-Cabrera, P. J.; Don, A.; Marsolais, D.; Matheu, M. P.; Wei, S. H.; Parker, I.; Jo, E.; Cheng, W. C.; Cahalan, M. D.; Wong, C. H.; Rosen, H. *Nature Chem. Biol.* **2006**, *2*, 434.

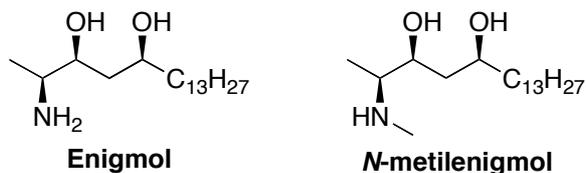
<sup>85</sup> Foss, F. W., Jr.; Snyder, A. H.; Davis, M. D.; Rouse, M.; Okusa, M. D.; Lynch, K. R.; Macdonald, T. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 663.

<sup>86</sup> Skoura, A.; Sanchez, T.; Claffey, K.; Mandala, S. M.; Proia, R. L.; Hla, T. *J. Clin. Invest.* **2007**, *117*, 2506.

<sup>87</sup> Ibrahim, M. A.; Johnson, H. W.; Jeong, J. W.; Lewis, G. L.; Shi, X.; Noguchi, R. T.; Williams, M.; Leahy, J. W.; Nuss, J. M.; Woolfrey, J.; Banica, M.; Bentzien, F.; Chou, Y. C.; Gibson, A.; Heald, N.; Lamb, P.; Mattheakis, L.; Matthews, D.; Shipway, A.; Wu, X.; Zhang, W.; Zhou, S.; Shankar, G. J. *Med. Chem.* **2012**, *55*, 1368.

<sup>88</sup> Garnier-Amblard, E. C.; Mays, S. G.; Arrendale, R. F.; Baillie, M. T.; Bushnev, A. S.; Culver, D. G.; Evers, T. J.; Holt, J. J.; Howard, R. B.; Liebeskind, L. S.; Menaldino, D. S.; Natchus, M. G.; Petros, J. A.; Ramaraju, H.; Reddy, G. P.; Liotta, D. C. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 438.

*Plasmodium knowlesi* ( $IC_{50} = 1,7 \mu M$ )<sup>89</sup>, dejando abierta la posibilidad de continuar los estudios para descubrir nuevos compuestos más activos.



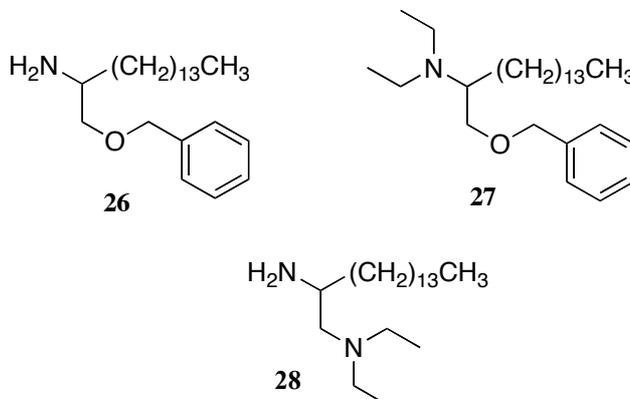
## I.5. ANTECEDENTES DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Hace algunos años, nuestro grupo de investigación se planteó la preparación de nuevos compuestos que pudieran tener actividad sobre la *MTB* y utilidad terapéutica frente a la TB. Se diseñaron y sintetizaron varias series de compuestos estructuralmente relacionados con la esfingosina, como componente esencial de los lípidos de la envoltura celular de la *MTB* y con el etambutol (EMB), como agente terapéutico eficaz contra la TB. Los compuestos sintetizados mantenían en común la presencia de una cadena alifática larga de 14 átomos de carbono y contenían funciones libres, sustituidas o protegidas de alcohol y amina en distintas configuraciones. De esta manera, se pudieron agrupar en dos familias principales: la de derivados de aminoalcoholes y la de derivados de etilendiamina. Inicialmente, una quincena de compuestos representativos de ambas familias fueron ensayados *in vitro* frente a una cepa de *MTB* (H37Rv) sensible a los agentes anti-TB de primera línea y frente a otras con diferentes grados de resistencia a alguno, varios o todos (cepa CIBIN-99) los agentes anti-TB de primera elección.

A la vista de los buenos resultados obtenidos, se amplió el número de compuestos preparados y evaluados hasta el centenar y entre ellos, se seleccionaron los aminoéteres **26** (CMI = 3,6  $\mu M$ ) y **27** (CMI = 3,1  $\mu M$ ) y la diamina **28** (CMI = 4,0  $\mu M$ ) por su buena actividad sobre ambas cepas y por su mayor potencia que la del fármaco control EMB (CMI = 9,9  $\mu M$ ), para llevar a cabo ensayos de eficacia *in vivo*, sobre ratones infectados según un modelo puesto a punto por el Dr. Rogelio Hernández Pando del INCMNSZ (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador

<sup>89</sup> Meyer, E. V. S.; Holt, J. J.; Girard, K. R.; Ballie, M. T.; Bushnev, A. S.; Lapp, S.; Menaldino, D. S.; Arrendale, R. F.; Reddy, G. P.; Evers, T. J.; Howard, R. B.; Culver, D. G.; Liotta, D. C.; Galinski, M. R.; Natchus, M. G. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 43.

Zubiran”) de Tlalpan, México DF, México<sup>90</sup>. Los compuestos demostraron una gran eficacia por vía oral, tanto sobre la TB sensible como sobre la producida por la cepa CIBIN-99, resistente SIREP a todos los fármacos de primera línea (S: eStreptomycin, I: Isoniazida, R: Rifampicina, E: Etambutol, P: Pirazinamida).



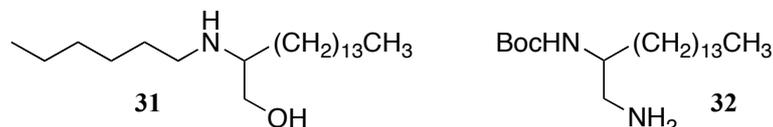
Como prolongación de esta línea de investigación y con ánimo de mejorar las cualidades de los nuevos fármacos, se diseñaron, sintetizaron y evaluaron varias series de análogos cíclicos, con anillos de 5 y seis miembros, con la estructura genérica que aparece en la figura 5, sobre los cuales se mantuvieron la cadena lateral, con o sin la insaturación representativa de la esfingosina, y las funciones mencionadas para las series alifáticas. Tanto los resultados *in vitro* como *in vivo*, en esta ocasión administrados por vía intraperitoneal, a dosis mínimas de 3 o 7 µg/kg/día fueron también muy sobresalientes. Las determinaciones de toxicidad aguda para los tres compuestos más eficaces, con valores de DL<sub>50</sub> superiores a los 2g/kg, refrendadas por la evaluación de la toxicidad subcrónica a través de los análisis histológicos de los órganos principales de los animales tratados, durante dos meses de administración diaria, condujeron a demostrar la práctica inocuidad de los nuevos fármacos para los animales de experimentación. Consecuentemente, los resultados de estas investigaciones se recogieron en patentes nacionales y una internacional<sup>91</sup>.

<sup>90</sup> del Olmo, E.; Molina-Salinas, G. M.; Escarcena, R.; Alves, M.; López-Pérez, J. L.; Hernandez-Pando, R.; Said-Fernández, S.; San Feliciano, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5764.

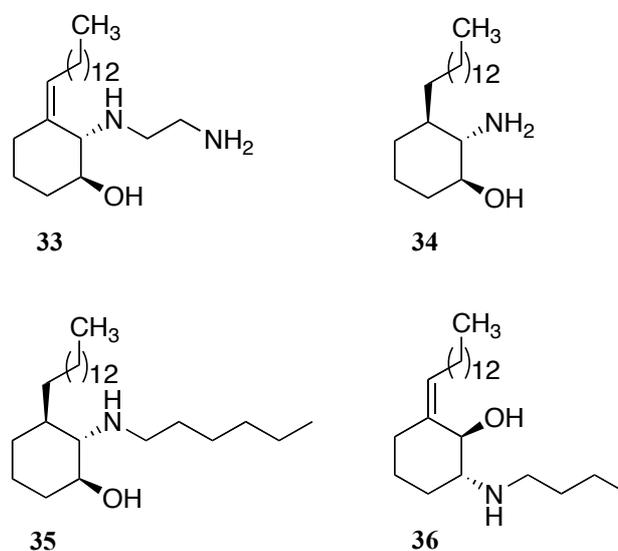
<sup>91</sup> San Feliciano, A.; del Olmo, E.; López-Pérez, J. L.; Rebollo, O.; Said-Fernández, S.; González-Hernández, S.; Molina-Salinas, G. M.; González-Ramírez, D.; Hernández-Pando, R. *Agentes antituberculosis (Antituberculosis Agents)*. Patente Española OPE: 200602940; PCT: PCT/EP2007/062381. Internacional: WO 2008 059014.



Es importante destacar que algunos de los compuestos obtenidos presentaban actividad inmunomoduladora y tenían efectos sobre la síntesis de óxido nítrico (NO)<sup>99</sup>. Los compuestos **31** y **32** inhibían la linfoproliferación con mayor eficacia que FTY720, por lo que fueron seleccionados y utilizados con éxito en estudios *in vivo* como adyuvantes de vacunas<sup>100</sup>.



Finalmente, en la familia de diaminas y aminoalcanoles cíclicos, se comprobó que los derivados ciclohexánicos demostraron ser más potentes que los análogos ciclopentánicos, mejorando también en general, la actividad encontrada para los compuestos lineales. Los aminoalcanoles **33**, **34**, **35** y **36** presentaron buena actividad antiparasitaria en estudios frente a *Leishmania sp*, *Plasmodium falciparum* y *Trypanosoma cruzi*<sup>101</sup>.



<sup>99</sup> del Olmo, E.; Plaza, A.; Muro, A.; Martínez-Fernández, A. R.; Nogal-Ruiz, J. J.; López-Pérez, J. L.; San Feliciano, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6091.

<sup>100</sup> a) Uribe, N.; Siles-Lucas, M.; López-Abán, J.; Esteban, A.; Suárez, L.; Martínez-Fernández, A.; del Olmo, E.; Muro, A. *Vaccine* **2007**, *25*, 4533. b) Siles-Lucas, M.; Uribe, N.; López-Abán, J.; Vicente, B.; Orfao, A.; Nogal-Ruiz, J. J.; San Feliciano, A.; Muro, A. *Vaccine* **2007**, *25*, 7217. c) López-Abán, J.; Nogal-Ruiz, J. J.; Vicente, B.; Morrondo, P.; Diez-Baños, P.; Hillyer, G. V.; Martínez-Fernández, A. R.; San Feliciano, A.; Muro, A. *Vet. Parasitol.* **2008**, *153*, 176.

<sup>101</sup> Rebollo, O.; del Olmo, E.; Ruiz, G.; López-Pérez, J. L.; Giménez, A.; San Feliciano, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 184.



## II. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO



Teniendo en cuenta los trabajos previos de síntesis de aminoalcanoles, diaminas y derivados, llevados a cabo por el grupo de investigación en años anteriores, y los resultados de su bioevaluación en distintos ámbitos farmacológico-terapéuticos, en este trabajo de doctorado se plantearon como objetivos concretos los siguientes:

- La modificación el tamaño de la cadena alifática, obteniendo series más cortas (de 12 átomos de carbono) y series más largas (de 18 y 20 átomos de carbono).
- La puesta a punto de una secuencia sintética más rápida y con mejor rendimiento en los compuestos finales.
- La resolución de los racémicos de algunos de los compuestos que presentaran mayor potencia en los ensayos frente a *M. tuberculosis*.
- La obtención de una familia nueva de compuestos, con mayor semejanza estructural con el compuesto de referencia etambutol, que presentaran simultáneamente fragmentos de etambutol y de etilendiamina y una cadena alifática de 14 átomos de carbono.
- La incorporación de restos heterocíclicos que contribuyeran a reducir la lipofilia y el carácter estrictamente lineal de los compuestos iniciales.

## Consideraciones preliminares

Códigos asignados a las estructuras:

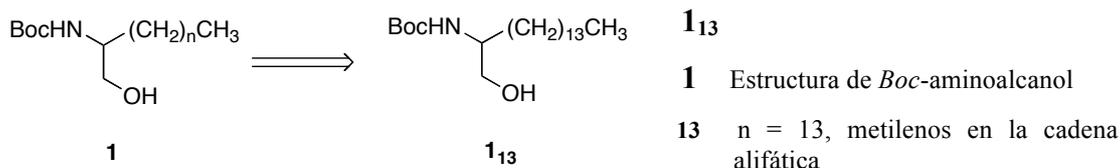
Con el fin de facilitar el acceso a la estructura de los compuestos que se presentan en esta Memoria, se emplean un código específico para cada compuesto, constituido por números y letras, con el formato **Xi<sub>n</sub>**. El número principal (**X**) que aparece debajo de las estructuras y en las tablas, se ha asignado generalmente según el orden de las preparaciones, se asocia a la constitución molecular de cada grupo de compuestos. La letra (**i**) se asocia a los sustituyentes sobre los átomos de nitrógeno u oxígeno y se identifican según se describe a continuación. El subíndice (**n**) indica el número de metilenos ( $n = 9, 13, 15$  ó  $17$ ) de la cadena alifática unida a la estructura base de aminoetanol, etilendiamina o etilenglicol.

Las letras que definen los sustituyentes son las siguientes:

<b>a</b> = Etilo (Et)	<b>g</b> = Ciclohexilo	<b>n</b> = Dibutilo (Bu <sub>2</sub> )	<b>t</b> = 4-(1-fenilpiperidin-4-il)- piperazin-1-ilo
<b>b</b> = <i>i</i> -propilo ( <i>i</i> -Pr)	<b>h</b> = Bencilo (Bn)	<b>o</b> = Dihexilo (Hex <sub>2</sub> )	<b>u</b> = Azido (N <sub>3</sub> )
<b>c</b> = <i>n</i> -Butilo ( <i>n</i> -Bu)	<b>i</b> = 2-aminoetilo	<b>p</b> = morfolin-4-ilo	<b>v</b> = HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-
<b>d</b> = <i>t</i> -Butilo ( <i>t</i> -Bu)	<b>j</b> = 3-(morfolin-1-il)-propilo	<b>q</b> = 4-metilpiperazin-1-ilo	<b>x</b> = HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO- (Glut)
<b>e</b> = <i>n</i> -Hexilo (Hex)	<b>k</b> = HOOCCH <sub>2</sub> -	<b>r</b> = 4-butilpiperazin-1-ilo	<b>y</b> = MeOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO- (MeGlut)
<b>f</b> = <i>n</i> -Decilo (Dec)	<b>m</b> = Dietilo (Et <sub>2</sub> )	<b>s</b> = 4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-ilo	<b>z</b> = <i>t</i> -BuOOC- (Boc)

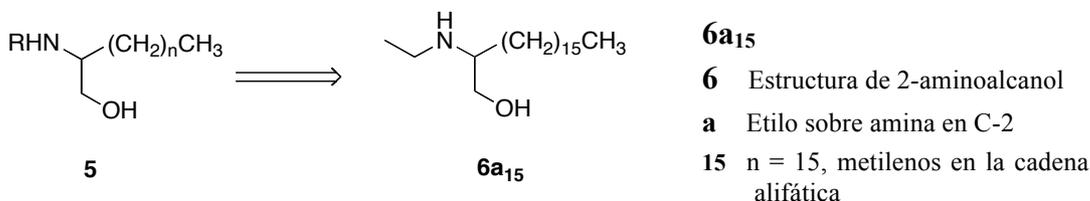
Para facilitar la interpretación de lo mencionado, se presentan varios ejemplos ilustrativos.

### Caso I



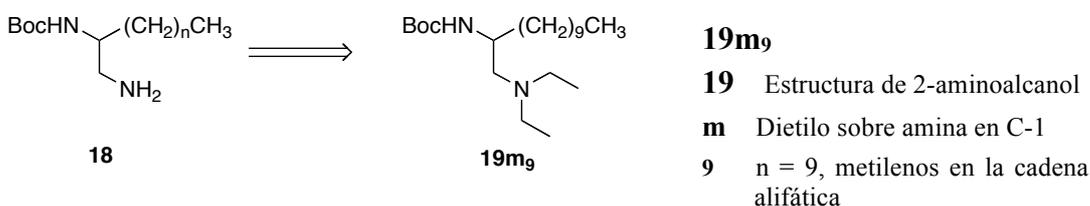
En este caso se presenta un *Boc*-aminoalcohol, a cuya estructura general, incluyendo el grupo *Boc*, se le asignó el número **1**, y de la cual se prepararon derivados con variación en la cadena lipídica. El compuesto con código **1<sub>13</sub>** corresponde al *Boc*-aminoetanol con cadena alifática de 14 carbonos ( $n = 13$ ) unida al carbono C-2.

### Caso II



En el segundo caso, se muestra un 2-aminoalcohol designado genéricamente con el número **5**, con variaciones en la cadena alifática y en el sustituyente sobre la amina en posición C-2. El compuesto **6a<sub>15</sub>** corresponde a un derivado de etil(**a**)aminoetanol, con una cadena de 16 átomos de carbono ( $n = 15$ ) unida a C-2.

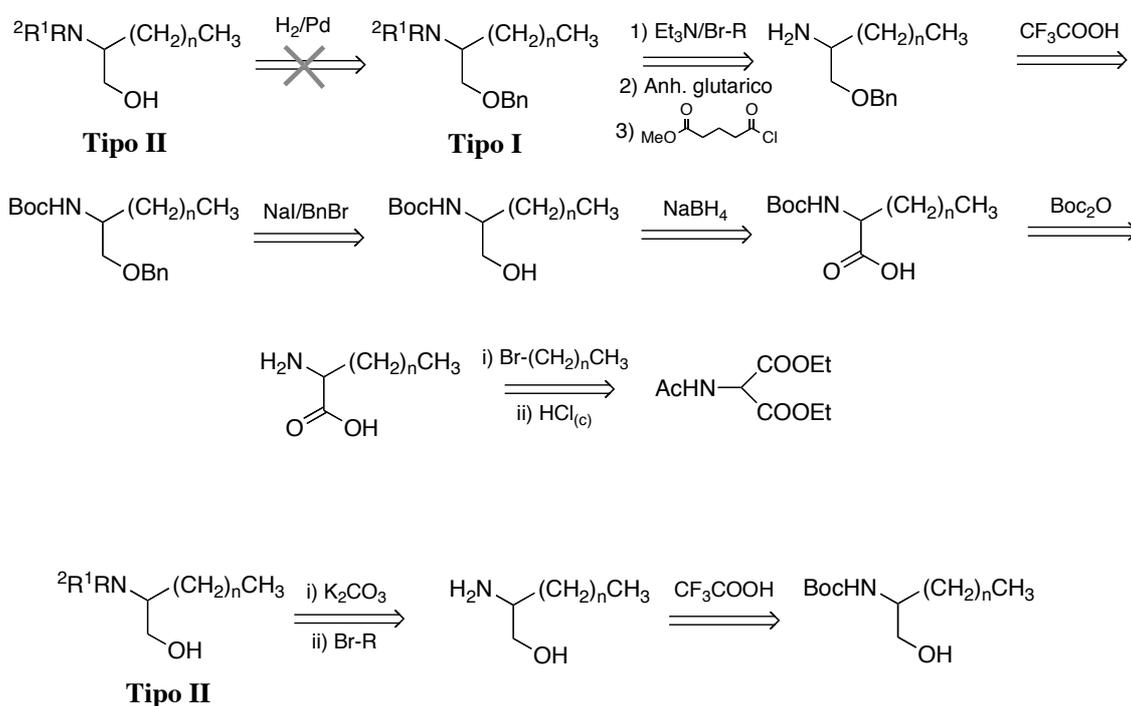
### Caso III



La mayoría de los compuestos han sido obtenidos en forma de mezcla racémica, salvo indicación contraria. Se utiliza la representación de enlaces en cuña para mostrar la configuración *R/S* cuando corresponde.

## PLANTEAMIENTO

En primer lugar se planteó la obtención de derivados de aminoalcoholes siguiendo la secuencia sintética de trabajos anteriores (**esquema 1**). Los compuestos del **tipo I** se obtienen por reacción de las benciloxialcano-2-aminas con bromuro de etilo, bromuro de hexilo, anhídrido glutárico o con el cloruro de 5-metoxi-5-oxo-pentanoilo; las benciloxialcano-2-aminas proceden de la hidrólisis de sus análogos protegidos en forma de *tert*-butoxicarbonilo (*Boc*); y éstos se obtienen por funcionalización de los 2-*Boc*-aminoalcoholes con bromuro de bencilo. Los 2-*Boc*-aminoalcoholes se obtienen por reducción de los correspondientes ácidos carboxílicos y éstos por protección de los ácidos 2-aminoalcanoicos en forma de *Boc* derivados. Estos últimos proceden de la condensación de acetamido malonato de dietilo con el bromoalcano correspondiente, seguida de hidrólisis y descarboxilación en medio ácido.

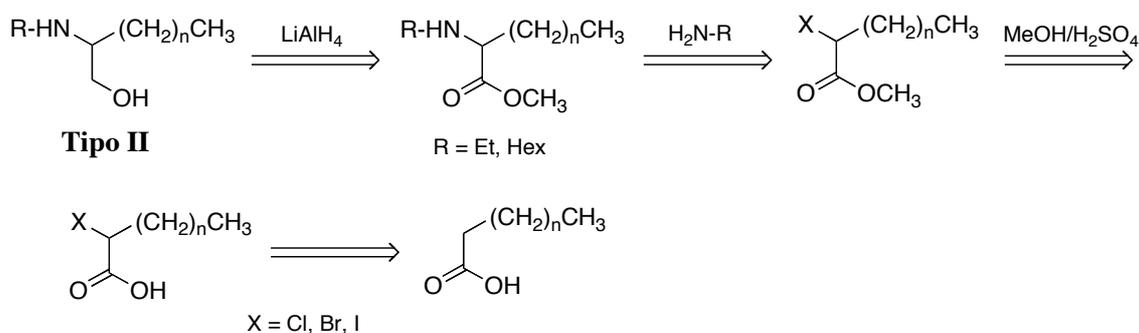


**Esquema 1:** Secuencia de síntesis de *Boc*-aminoalcoholes y derivados

En trabajos previos se había conseguido obtener los compuestos de **tipo II** por hidrogenólisis de los compuestos **tipo I**, no resultando eficaz en este caso, por lo que se abordó un proceso alternativo por funcionalización directa de los 2-aminoalcoholes con

bromuro de etilo, de butilo o de hexilo. Los 2-aminoalcoholes se obtienen por eliminación del grupo *Boc* en los 2-*Boc*-aminoalcoholes.

Se planteó también una ruta alternativa más corta para la obtención de compuestos **tipo II** a partir de  $\alpha$ -haloácidos (**esquema 2**). Los derivados de 2-aminoalcoholes (**tipo II**) se pueden obtener por reducción de sus correspondiente ésteres metílicos, éstos a su vez por desplazamiento del halógeno por la alquilamina, y los haloésteres por esterificación con metanol de los ácidos 2-haloalcanoicos, que son comerciales o se obtienen convenientemente a partir del ácido palmítico o esteárico. Este proceso es rápido y sencillo, pero no permite obtener todos los compuestos deseados, como los compuestos **tipo I**.

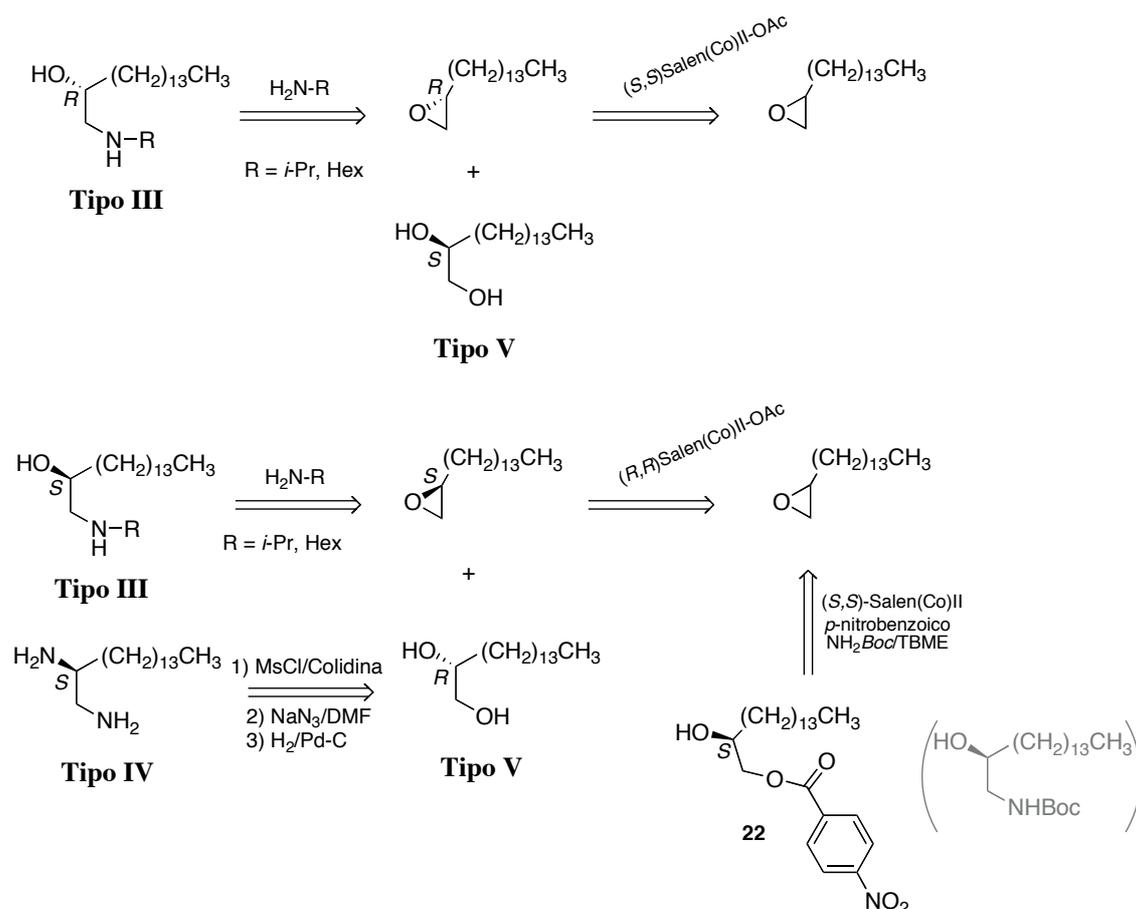


**Esquema 2:** Secuencia de síntesis de los compuestos **II** a partir de  $\alpha$ -haloácidos

En los trabajos previos solo se había obtenido un derivado de 1-amino-hexadecan-2-ol, compuestos **tipo III**, por apertura del 1,2-epoxihexadecano con aminas primarias. En este trabajo se describe la preparación por esa vía de 12 compuestos relacionados: 4 aminoalcoholes alifáticos, uno aromático, 6 heterocíclicos conteniendo un anillo de morfolina o piperazina y una azida (**esquema 3**).

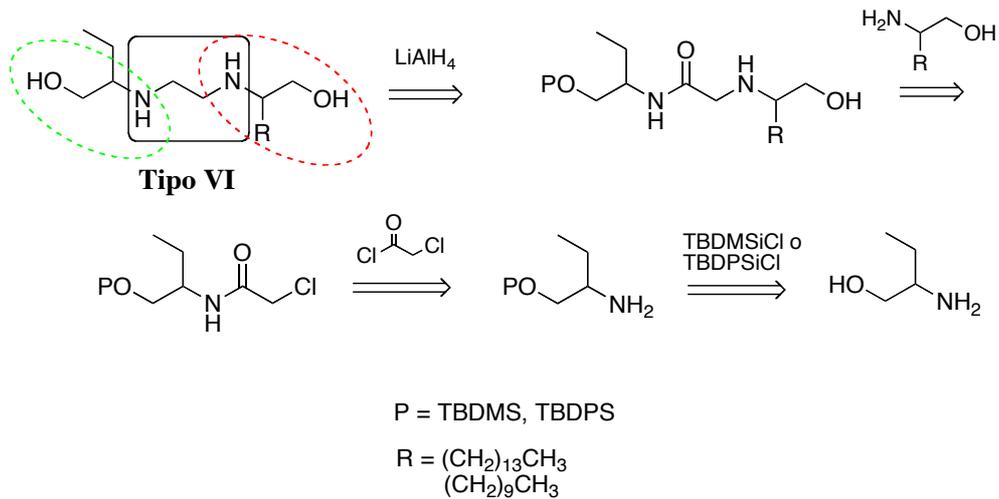


Para obtener compuestos **tipo III** enantioméricamente puros se puede aplicar el mismo procedimiento de apertura de epóxidos con hexilamina o isopropilamina, sobre epóxidos previamente resueltos (1,2*R*-epoxihexadecano y 1,2*S*-epoxihexadecano) por la presencia de sales de cobalto activadas. Como se describe en esta memoria, el intento de obtención del enantiómero *N*-Boc-aminohexadecan-2*S*-ol no da resultado favorable. En cambio, la aplicación del procedimiento análogo al indicado en el esquema 4 sobre el tetradecano-1,2*R*-diol (compuesto **tipo V**) permite obtener la tetradecano-1,2*R*-diamina. (**esquema 5**).



**Esquema 5:** Resolución racémica de epóxidos *R/S* y sus derivados

Finalmente se planteó la obtención de derivados que contuvieran simultáneamente las funciones de aminoetanol, etilendiamina y una cadena alifática de 14 átomos de carbono, compuestos **tipo VI**, según una secuencia retrosintética como la representada en el **esquema 6**.



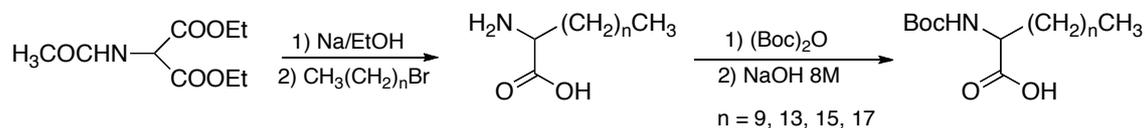
**Esquema 6:** Análisis retrosintético de compuestos derivados de etambutol

Los compuestos del **tipo VI** se puede obtener por eliminación del grupo protector y reducción de la amida correspondiente con hidruro de aluminio y litio, compuesto que se obtiene por desplazamiento del cloro en la haloamida por acción del 2-aminohexadecanol. La haloamida procede del tratamiento de la amina con el cloruro de 2-cloroacetilo, estando el hidroxilo del 2-aminobutanol protegido en forma de *terc*-butil dimetil silil éter. La eliminación del grupo protector se consigue en el último paso, pero no la reducción de la amida. No obstante, el cambio del grupo protector por el *terc*-butildifenilsililo y el acortamiento de la cadena alifática en 4 átomos de carbono permite llegar al compuesto final reducido.

### III. MÉTODOS Y RESULTADOS QUÍMICA



### III.1. SÍNTESIS DE 2-AMINOALCANOLES A PARTIR DE ACETAMIDO MALONATO DE DIETILO

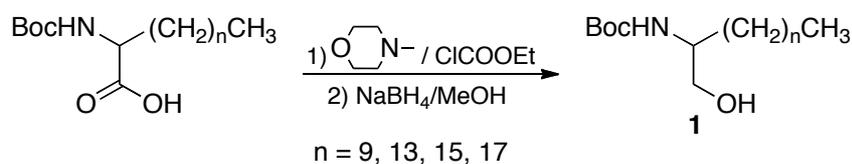


Se comenzó por la obtención de los aminoalcanoles con  $n = 13$ , derivados del alcohol palmítico, y después se obtuvieron los de tamaño  $C_{12}$  ( $n = 9$ ),  $C_{18}$  ( $n = 15$ ) y  $C_{20}$  ( $n = 17$ ). Se realizaron experimentos similares para obtener derivados con cadenas más cortas ( $n = 5$ ) y más largas ( $n = 22$  y  $24$ ), pero los rendimientos finales fueron muy bajos.

El procedimiento utilizado fue el puesto a punto por el Prof. Gibbons y col.<sup>102</sup>. Se preparó una disolución de etóxido sódico con sodio y etanol absoluto, que se añadió sobre el acetamidomalonato de dietilo (AMDE) disuelto en etanol, se dejó reaccionar durante media hora y sobre la mezcla se añadió una disolución del bromoalcano correspondiente (bromodecano, bromotetradecano, bromohexadecano, bromooctadecano) en etanol absoluto, gota a gota, manteniendo la mezcla a reflujo y con agitación magnética durante 24-48 h. Una vez fría, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y hielo apareciendo un sólido blanquecino correspondiente al 2-alkil-2-acetamidomalonato de dietilo, que se filtró y lavó con agua en embudo de Büchner. En el caso del compuesto de  $n=9$ , el crudo de reacción se obtuvo por extracción con AcOEt. El producto obtenido por una u otra vía se disolvió en 150 mL de  $HCl_{(c)}$  y se mantuvo a reflujo durante 18h. Enfriada la reacción se añadió una mezcla de EtOH/agua, se filtró, y el sólido obtenido se recrystalizó en ácido acético glacial caliente, para finalmente obtener los ácidos 2-aminododecanoico, 2-aminohexadecanoico, 2-aminooctadecanoico y 2-aminoeicosanoico con rendimientos 64, 80, 70 y 40%, respectivamente. El grupo amino de estos aminoácidos se protegió en forma de derivado *tert*-butoxicarbonílico (*Boc*), para ello se disolvió el aminoácido en una mezcla de *tert*-butanol/agua, añadiéndose lentamente una disolución de dicarbonato

<sup>102</sup> Gibbons, W. A.; Hughes, R. A.; Charalanobous, M.; Christodoulou, M.; Szeto, A.; Aulabauh, A. E.; Mascagni, P. y Toth. *Liebigs. Ann. Chem.* **1990**, 1175.

de di-*tert*-butilo ( $Boc_2O$ ) en *tert*-butanol. Se mantuvo el pH de la reacción entre 12-13 durante todo el proceso de adición de NaOH 8M, que se prolongó hasta 16h. Finalizada la reacción se llevó a pH 3 con ácido cítrico, y se extrajo con AcOEt. Eliminando el disolvente en rotavapor se obtuvieron los ácidos 2-*tert*-butoxicarbonilaminododecanoico (*N-Boc*-2-aminododecanoico), *N-Boc*-2-aminohexadecanoico, *N-Boc*-2-aminooctadecanoico y *N-Boc*-2-aminoeicosanoico con rendimientos de 50, 96, 70 y 59%, respectivamente y p.f. de 67-69, 74, 67 y 69-70°C respectivamente.



A continuación se realizó la reducción del grupo ácido a alcohol siguiendo el procedimiento de reducción de anhídridos mixtos descrito por Kokotos<sup>103</sup>. Se formó el anhídrido mixto del *Boc*-aminoácido con cloroformiato de etilo, usando *N*-metilmorfolina como catalizador, y se redujo con borohidruro sódico, añadiendo metanol gota a gota desde un embudo de adicción. Finalizada la reacción (3h), se enfrió y neutralizó con HCl 1N para obtener un crudo de reacción sólido que fue sometido a cromatografía de columna.

Los rendimientos globales del proceso desde el AMDE a los *Boc*-aminoalcanoles **1**<sub>9,17</sub> fueron de 12% para **1**<sub>9</sub>, 36% para **1**<sub>13</sub>, 25% para **1**<sub>15</sub> y 8% para **1**<sub>17</sub>.

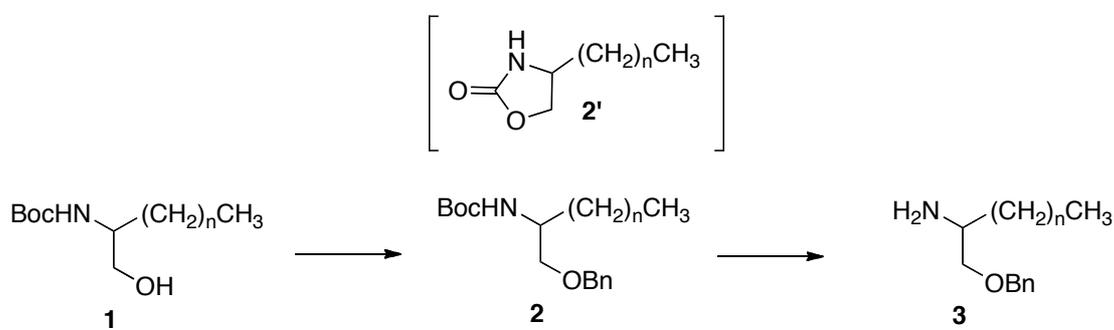
Los compuestos **1**<sub>9,17</sub> presentaban en sus espectros de IR (**figuras X.2, X.4, X.6 y X.8**) bandas de absorción características de funciones O-H y N-H a 3352-3366  $\text{cm}^{-1}$  y de carbamato a 1685-1688 (C=O) y 1250-1294 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

En sus espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN <sup>1</sup>H) (**figuras X.1, X.3, X.5 y X.7; tabla IX.1**) aparecían señales de metilo a 0,86-0,87 ppm, triplete,  $J = 6,8-7,0$  Hz; *tert*-butilo a 1,40-1,44, singlete (9H); metino a 3,51-3,53, multiplete y metileno geminal a oxígeno a 3,60-3,63, multiplete. En sus espectros de Resonancia Magnética Nuclear de carbono (RMN <sup>13</sup>C) (**figuras X.1, X.3, X.5 y X.7;**

<sup>103</sup> Kokotos, G. *Synthesis*, **1990**, 191, 190

**tabla IX.1**), se observaban las señales correspondientes a los carbonos de los grupos mencionados CH<sub>3</sub> (14,0-14,2 ppm); (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (28,3-28,4 ppm); CH (52,8-53,1 ppm); CH<sub>2</sub>-O (65,6-66,1 ppm), además de la correspondiente al carbonilo del carbamato -NH-COO- (156,5-156,6 ppm), entre otras.

Los valores de las masas moleculares exactas, determinados mediante espectros de masas de alta resolución (**figuras X.2, X.4, X.6 y X.8**) resultaron coincidentes con los esperados para las de estos compuestos: **1**<sub>9</sub>, M<sup>+</sup> = 324,2525 correspondiente a la fórmula C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>; **1**<sub>13</sub>, M<sup>+</sup> = 380,3144 (C<sub>21</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>); **1**<sub>15</sub> M<sup>+</sup> = 408,3436 (C<sub>23</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>) y **1**<sub>17</sub> M<sup>+</sup> = 436,3755 (C<sub>25</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>3</sub>).



**Esquema 7:** Obtención de 2-aminoalcoholes, intermedios y derivados

El alcohol primario en los compuestos **1** se protegió en forma de éter benílico (**esquema 7**). Se disolvió el *Boc*-aminoalcohol **1**<sub>9-17</sub> en DMF, la mezcla se llevó a 0 °C y se trató con NaH para formar el alcóxido. Se añadió el mismo número de moles de NaI y de bromuro de bencilo y se mantuvo a t.a. durante 2 horas aproximadamente. La presencia de NaI y el uso de bromuro de bencilo en lugar del cloruro, disminuye la formación de la correspondiente oxazolidinona **2'**. Los rendimientos globales del proceso fueron de 35-77%. Se formó **2'** en proporciones de 4-16% y quedó un 16-48% del compuesto **1** sin reaccionar. Salvo el uso de BrBn/INa no se hicieron más intentos para mejorar los rendimientos.

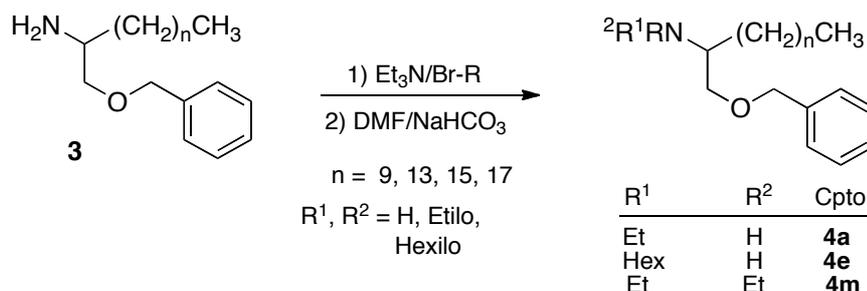
Las masas de alta resolución de los compuestos **2**<sub>9-17</sub> (**figuras X.10, X.12, X.14 y X.16**) M<sup>+</sup> = 414,3065; 470,3601; 498,3919 y 526,4209 correspondieron respectivamente a las fórmulas C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>3</sub>, C<sub>28</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>3</sub>, C<sub>30</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>3</sub> y C<sub>32</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>3</sub> (más Na<sup>+</sup> en todos los casos).

En sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (**figuras X.9, X.11, X.13, X15; tablas IX.2**) se observaban señales correspondientes a la agrupación bencílica. Señales de protones aromáticos 7,31-7,32 (5H, *m*) y del metileno bencílico a 4,50-4,55 (1H) y 4,44-4,45 (1H), con constante de acoplamiento geminal ( $J = 12$  Hz), que aparece en el espectro de  $^{13}\text{C}$  a 73,2 ppm. Se observó además en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  un cierto apantallamiento de  $\approx 0,16$  ppm, en las señales correspondientes al metileno  $\text{CH}_2\text{-O}$  sobre la posición C-1, que aparecían como dobletes de constante  $J = 3,6\text{-}4,3$  Hz, en comparación con los multipletes que presentaban los compuestos **1**. En los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **2**, se apreció un apantallamiento de 7,1-7,6 ppm en la señal del carbono metilénico  $\text{CH}_2\text{-O}$ , con respecto a sus equivalentes en los derivados **1** con la función alcohólica libre.

A continuación se retiró el grupo protector *Boc*, para obtener las aminas primarias **3**. El procedimiento elegido para liberar las aminas consistió en el tratamiento de los compuestos **2**, en cloruro de metileno, con una disolución de ácido trifluoroacético al 25%, en el mismo disolvente a temperatura ambiente y durante 10-15 minutos. Se destruyó la sal de amonio con NaOH 8M, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con agua hasta pH neutro para obtener los aminoéteres **3**<sub>9-17</sub>, con rendimientos muy altos o cuantitativos (88-100%). Los espectros de masas de los compuestos **3**<sub>9-17</sub> (**figuras X.18, X.20, X.22 y X.24**)  $M^+ = 292,2614; 348,3244; 376,3544$  y  $404,3847$  correspondieron a las formulas  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}$ ,  $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{NO}$ ,  $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{NO}$  y  $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{NO}$  (más  $\text{H}^+$ ). En sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  (**figuras X.17, X.19, X.21 y X.23; tabla IX.3**) se observaba con respecto a los derivados **2**, la desaparición de las señales correspondientes al grupo carbamato y un apantallamiento de  $\approx 0,7$  ppm de las señales correspondientes al metino en posición C-2. Las señales correspondientes al metileno oxigenado en posición 1 se observaban ahora como un doblete de dobletes a 3,46 y 3,24 ppm ( $J = 3,5$  y  $8,9$  Hz para el primero y  $8,9$  y  $7,9$  para el segundo), mientras que las del metileno bencílico aparecían como un singlete a 4,53 ppm. En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (**figuras X.17, X.19, X.21 y X.23; tabla IX.3**) se observaba un desapantallamiento de las señales de metino (en  $\approx 0,6$  ppm), metilenos en 1 y bencílico de  $\approx 1,2$  y  $1,6$  ppm, respectivamente.

Los rendimientos globales de obtención de los compuestos **3**<sub>9-17</sub> alcanzaron el 7% para **3**<sub>9</sub>, el 33% para **3**<sub>13</sub>, el 26% para **3**<sub>15</sub> y el 4% para **3**<sub>17</sub>. Estos éteres bencílicos de

2-aminododecanol (**3<sub>9</sub>**), 2-aminohexadecanol (**3<sub>13</sub>**), 2-aminooctadecanol (**3<sub>15</sub>**) y 2-aminoeicosanol (**3<sub>17</sub>**), sirvieron como punto de partida para la obtención de las alquilaminas secundarias **4a** (etilo) y **4e** (hexilo), de las aminas terciarias **4m** (dietilo) y de las amidas **4x** (glutarilo) y **4y** (metilglutarilo), (**Esquema 8**).



**Esquema 8:** Derivados alquilados de éteres bencílicos de 2-aminoalcoholes

Para la formación de aminas terciarias y secundarias se utilizaron como bases neutralizadoras bicarbonato sódico y trietilamina en proporción equimolar. En esas condiciones no selectivas se forman los compuestos con distinto nivel de alquilación y queda producto de partida sin reaccionar. Al cromatografiar los crudos de reacción se obtuvieron, en orden de polaridad, las aminas terciarias **4m<sub>9-17</sub>** y las aminas secundarias **4a<sub>9-17</sub>** y se recuperó material de partida sin reaccionar **3<sub>9-17</sub>**. Los porcentajes de cada uno de estos compuestos en el producto de reacción se presentan en la tabla 2.

**Tabla 2:** Porcentajes de aminas secundarias, terciarias y material sin reaccionar

Compuesto	Amina terciaria <b>4m</b>	Amina secundaria <b>4a</b>	material de partida <b>3</b>
<b>3<sub>9</sub></b>	35%	39%	26%
<b>3<sub>13</sub></b>	39%	47%	14%
<b>3<sub>15</sub></b>	33%	45%	22%
<b>3<sub>17</sub></b>	23%	31%	46%

Como puede observarse en la tabla 2, en todos los casos queda material de partida sin reaccionar, sobre todo en el caso de tamaños de cadenas más grande C<sub>20</sub> (46%) y más pequeño C<sub>12</sub> (26%). Los rendimientos en aminas secundarias son ligeramente superiores a sus respectivos en aminas terciaria, por lo que se confirma que

este proceso no es bueno para la obtención de aminas terciarias; pero las proporciones obtenidas y la recuperación de bastante material de partida, permiten deducir que no se habrían producido cantidades apreciables de sales de amonio derivadas de la peralquilación del átomo de nitrógeno. Es importante resaltar, por otro lado, que se pretende generalmente obtener las distintas opciones de mono y dialquilación para generar un mayor número de derivados que puedan ser sometidos a bioevaluación y así, obtener más resultados que permitan deducir mejores relaciones de estructura-actividad. Por esta causa, no se utilizan procedimientos conocidos de alquilación que pudieran conducir selectivamente a grados de alquilación únicos. Tampoco se desea generar compuestos cuaternarios, porque serían de naturaleza detergente y citotóxica para cualquier tipo de célula, incluyendo las ordinarias de mamífero que se utilizan como control.

En las primeras etapas del trabajo se eligió el tamaño C<sub>14</sub> de la cadena alifática para efectuar la preparación de los distintos tipos de compuestos y, concretamente, para el caso de la amina secundaria. Así, del tratamiento del éter bencilico del 2-aminohexadecanol **3**<sub>13</sub> con bromuro de etilo, mol a mol, según el procedimiento descrito en un trabajo anterior<sup>104</sup> se obtuvo un 90% del compuesto monosustituido **4a**<sub>13</sub> y un 6% del disustituido **4m**<sub>13</sub>.

Del tratamiento de los compuestos **3**<sub>9-17</sub> con bromuro de hexilo, en proporción equimolecular se obtuvieron las aminas secundarias **4e**<sub>9-17</sub> con rendimientos bajos 19-39%.

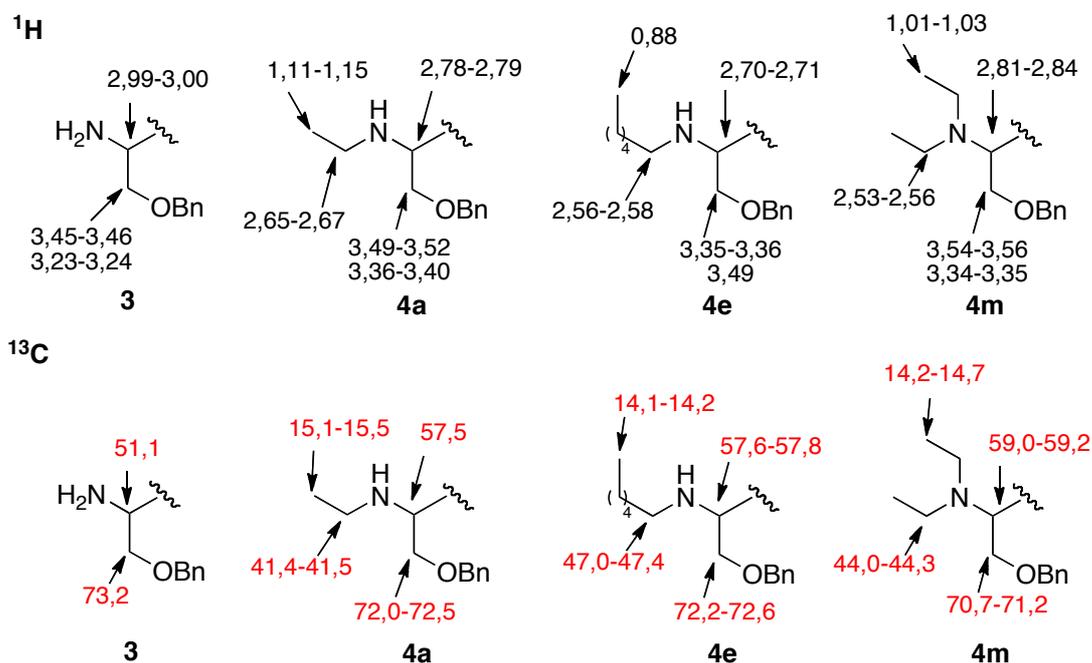
Los compuestos **4a**<sub>9-17</sub>, **4e**<sub>9-17</sub> y **4m**<sub>9-17</sub> fueron convenientemente caracterizados. Así, en los espectros de IR (**figuras X.26, X.28, X.30 y X.32**) de los compuestos **4m**<sub>9-17</sub> no se observaban bandas de absorción por encima de 3000 cm<sup>-1</sup>, asignables a la tensión de los enlaces en funciones amina. Los espectros de masas de alta resolución (**figuras X.26, X.28, X.30 y X.32**) mostraban un ión M<sup>+</sup> a m/z = 348,3266 para **4m**<sup>9</sup>, correspondiente a la fórmula C<sub>23</sub>H<sub>41</sub>NO + H<sup>+</sup>; 404,3906 para **4m**<sup>13</sup>, a la fórmula C<sub>27</sub>H<sub>49</sub>NO + H<sup>+</sup>; 432,4185 para **4m**<sup>15</sup>, a la fórmula C<sub>29</sub>H<sub>53</sub>NO + H<sup>+</sup> y 460,4527 para **4m**<sup>17</sup>, correspondiente a la fórmula C<sub>31</sub>H<sub>57</sub>NO + H<sup>+</sup>.

---

<sup>104</sup> Alves Santos, M., *Síntesis de inhibidores potenciales de fosfolipasas A2*. Trabajo presentado para la obtención del Grado por Salamanca, Noviembre, 1996, página 58.

Los espectros de IR de los compuestos **4a**<sub>9-17</sub> (figuras X.34, X.36, X.38 y X.40) mostraban bandas de absorción por encima de 3000 cm<sup>-1</sup> a 3302 y 3326 cm<sup>-1</sup> para **4a**<sub>9</sub>, **4a**<sub>13</sub>, **4a**<sub>15</sub> y **4a**<sub>17</sub>, respectivamente; al igual que en el caso de **4e**<sub>9-17</sub> a 3325, 3288, 3328 y 3318 cm<sup>-1</sup> para **4e**<sub>9</sub>, **4e**<sub>13</sub>, **4e**<sub>15</sub> y **4e**<sub>17</sub>, respectivamente, asignables a la tensión del enlace N-H. Los espectros de masas de alta resolución de los compuestos **4a**<sub>9-17</sub> (figuras X.34, X.36, X.38 y X.40) y **4e**<sub>9-17</sub> (figuras X.42, X.44, X.46 y X.48) mostraban un ión M<sup>+</sup> a m/z 320,2969 para **4a**<sub>9</sub> (C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>NO + H<sup>+</sup>); 376,3557 para **4a**<sub>13</sub> (C<sub>25</sub>H<sub>45</sub>NO + H<sup>+</sup>); 404,3881 para **4a**<sub>15</sub> (C<sub>27</sub>H<sub>49</sub>NO + H<sup>+</sup>); 432,4192 para **4a**<sub>17</sub> (C<sub>29</sub>H<sub>53</sub>NO + H<sup>+</sup>); 376,3573 para **4e**<sub>9</sub> (C<sub>25</sub>H<sub>45</sub>NO + H<sup>+</sup>); 432,4220 para **4e**<sub>13</sub> (C<sub>29</sub>H<sub>53</sub>NO + H<sup>+</sup>); 460,4509 para **4e**<sub>15</sub> (C<sub>31</sub>H<sub>57</sub>NO + H<sup>+</sup>); 488,4834 para **4e**<sub>17</sub> (C<sub>33</sub>H<sub>61</sub>NO + H<sup>+</sup>).

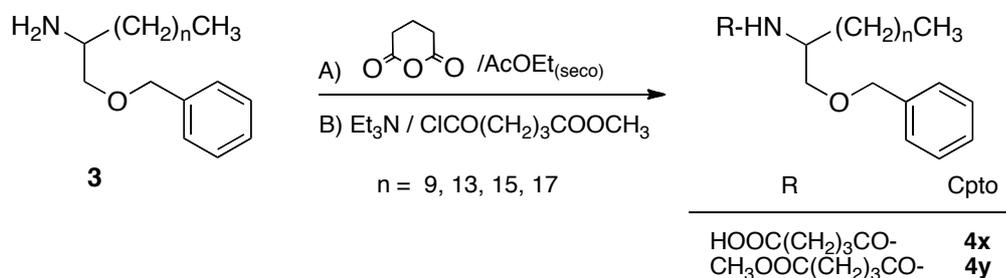
Los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de los compuestos **4m**<sub>9-17</sub> (figuras X.25, X.27, X.29 y X.31; tabla IX.4), **4a**<sub>9-17</sub> (figuras X.33, X.35, X.37 y X.39; tabla IX.5) y **4e**<sub>9-17</sub> (figuras X.41, X.43, X.45 y X.47; tabla IX.6) eran muy semejantes, encontrándose las mayores diferencias en la región próxima al grupo amina.



**Figura 5:** señales de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de derivados de éteres bencílicos de 2-aminoalcoholes

Así, las señales correspondientes a metilenos unidos a nitrógeno, CH<sub>2</sub>-N, en los compuestos **4m** aparecían a 2,53-2,56 ppm y para los **4a** a 2,65-2,67 ppm, y en los espectros de <sup>13</sup>C lo hacían a 44,0-44,3 y 41,4-41,5 respectivamente (Figura 5). En el

caso de los derivados hexilados **4e** el metileno CH<sub>2</sub>-N aparecía a 2,54-2,58 en los espectros de RMN <sup>1</sup>H y a 47,0-47,4 en los de <sup>13</sup>C.



**Esquema 9:** Derivados acilados de los éteres bencílicos de 2-aminoalcanoles

Los derivados acilados **4x<sub>9-17</sub>** se forman por tratamiento directo de las aminas **3**, con anhídrido glutárico en AcOEt (**Esquema 9**), separándose unos sólidos blanquecinos (compuestos **4x<sub>9-17</sub>**) o como aceite (compuesto **4x<sub>9</sub>**) con rendimientos entre 45-60% después de recrystalizar. Sus espectros de IR (**figuras X.50, X.52, X.54 y X.56**) mostraban bandas de absorción de tensión de función carboxílica a 3500-2600 cm<sup>-1</sup> (O-H) y 1697-1703 cm<sup>-1</sup> (C=O); de amida secundaria a 3305-3291 cm<sup>-1</sup> (N-H) y 1697-1646 cm<sup>-1</sup> (C=O); además de las correspondientes a la función éter bencílico.

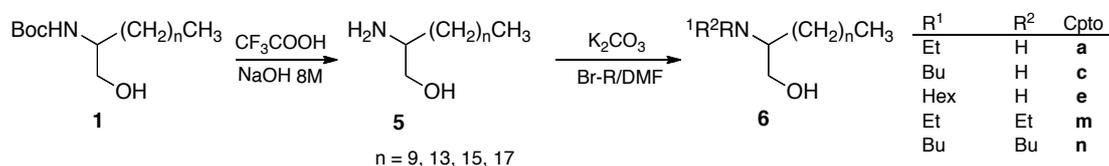
En sus espectros de RMN <sup>1</sup>H (**figuras X.49, X.51, X.53 y X.55; tablas IX.7**) destacaban como diferencias principales con respecto a los derivados alquilados **4a**, **4e** y **4m**, el desapantallamiento de la señal correspondiente al metino en 1,3 ppm aproximadamente (4,04-4,09 ppm), las señales correspondientes a los protones del metileno bencílico que aparecían como dobletes a 4,54-4,56 y 4,46-4,47 ppm, con constante de acoplamiento geminal, *J* = 11,5-12,0 Hz, y la señal correspondiente al protón de la amida, localizada a 5,88-6,03 ppm (*d*, *J* = 8,2-9,6 Hz).

En los espectros de RMN <sup>13</sup>C (**figuras X.49, X.51, X.53 y X.55; tablas IX.7**) se observaban las señales correspondientes a carbonilos de ácido (177,4-178,5 ppm) y amida (172,2-172,4 ppm) y el apantallamiento del carbono metínico (49,0-49,1 ppm) con respecto al de los compuestos **4a**, **4e** y **4m**.

Los derivados mixtos éster-amida **4y<sub>9-17</sub>** se obtuvieron con rendimiento excelente para **4y<sub>13,15</sub>** (100%) y mediano para tamaños más corto **4y<sub>9</sub>** (46%) o más largo

**4y<sub>17</sub>** (42%), por tratamiento directo de las aminas primarias con el cloruro de 4-metoxicarbonilbutiroilo (hemiéster glutárico). Los espectros de IR (**figuras X.58, X.60, X.62 y X.64**) mostraban bandas de absorción de carbonilo del éster a 1734-1736 cm<sup>-1</sup>. Como señales mas características en sus espectros de RMN (**figuras X.57, X.59, X.61 y X.63; tablas IX.8**) frente a los de los compuestos **4x** se encontraban las señales correspondientes al éster metílico a 3,55-3,65 ppm en espectros de RMN <sup>1</sup>H, que aparecían a 51,5-51,6 en los de <sup>13</sup>C y al carbonilo del éster, mas apantallada (173,6-173,7 ppm) que la correspondiente a los ácidos **4x** (177,4-178,5 ppm).

La obtención de los aminoalcanoles libres **6** se planteó llevarla a cabo a partir de los derivados bencilados **4** por hidrogenolisis de los éteres bencilicos con H<sub>2</sub>/Pd-C, tal y como se había realizado en trabajos anteriores<sup>104</sup>; sin embargo, no se consiguió que las reacciones evolucionaran, por lo que se aplicó un nuevo método, que implicaba la retirada del *Boc* en los compuestos **1<sub>9-17</sub>**, seguido del tratamiento de las aminas primarias resultantes **5<sub>9-17</sub>**, con el correspondiente derivado halogenado (bromuro de etilo, butilo o hexilo) en presencia de carbonato potásico (**esquema 10**).



**Esquema 10:** Obtención de aminoalcanoles **6** a partir de *Boc*-derivados **1**

La eliminación del grupo *Boc*-protector en los derivados **1** se realizó según el procedimiento ya indicado anteriormente con ácido trifluoroacético, obteniéndose los aminoalcanoles **5<sub>9-17</sub>** con rendimientos muy buenos (80-89%). Todos ellos eran de naturaleza sólida p.f.: 66-67 °C para **5<sub>9</sub>**; 68-70 °C para **5<sub>13</sub>**; 74-75 °C para **5<sub>15</sub>** y 97-99 °C para **5<sub>17</sub>**. Sus espectros de IR (**figuras X.66, X.68, X.70 y X.72**) mostraban bandas intensas de absorción a 3423-3356 cm<sup>-1</sup> (OH + NH). Sus espectros de RMN <sup>1</sup>H (**figuras X.65, X.67, X.69 y X.71; tablas IX.9**) mostraban las señales correspondientes a los metilenos oxigenados a 3,23-3,24/3,54-3,66 ppm, que resonaban como multipletes o doblete de dobletes con constantes de acoplamiento ( $J_1 = 3,6-3,9$  y  $7,5-10,4$  Hz y  $J_2 = 7,5-7,9$  y  $10,4$  Hz), y en los espectros de RMN <sup>13</sup>C (**figuras X.65, X.67, X.69 y X.71; tablas IX.9**) a 66,5-66,8 ppm. Aunque no se ha mencionado para otros compuestos

anteriores de naturaleza similar, cabe señalar que las constantes de acoplamiento entre el protón metínico nitrogenado y cada uno de los dos del metileno oxigenado no son iguales, lo cual se justifica por la existencia de enlace de hidrógeno entre las dos funciones, que determina la rotación restringida, la diferente disposición espacial y la no equivalencia entre los protones metilénicos, dando lugar a diferentes modelos de absorción.

Para la obtención de los aminoalcoholes **6** se utilizaron 2 moles del derivado halogenado/mol de **5** y 2 moles de  $K_2CO_3$ /mol de **5**. De esta manera, en el caso de los bromuros de etilo y butilo se obtuvieron tanto las aminas secundarias **6a** (Et) y **6c** (Bu), como las terciarias **6m** (Et) y **6n** (Bu), en proporción 1:2 aproximadamente, y con rendimientos globales de 71-91% (**tabla 3**).

**Tabla 3:** Proporciones de aminoalcoholes **6** obtenidos

<b>n</b>	<b>6a</b>	<b>6c</b>	<b>6e</b>	<b>6m</b>	<b>6n</b>
<b>9</b>	18	26	54	62	55
<b>13</b>	26	29	60	65	63
<b>15</b>	26	32	55	60	69
<b>17</b>	28	np	np	43	53

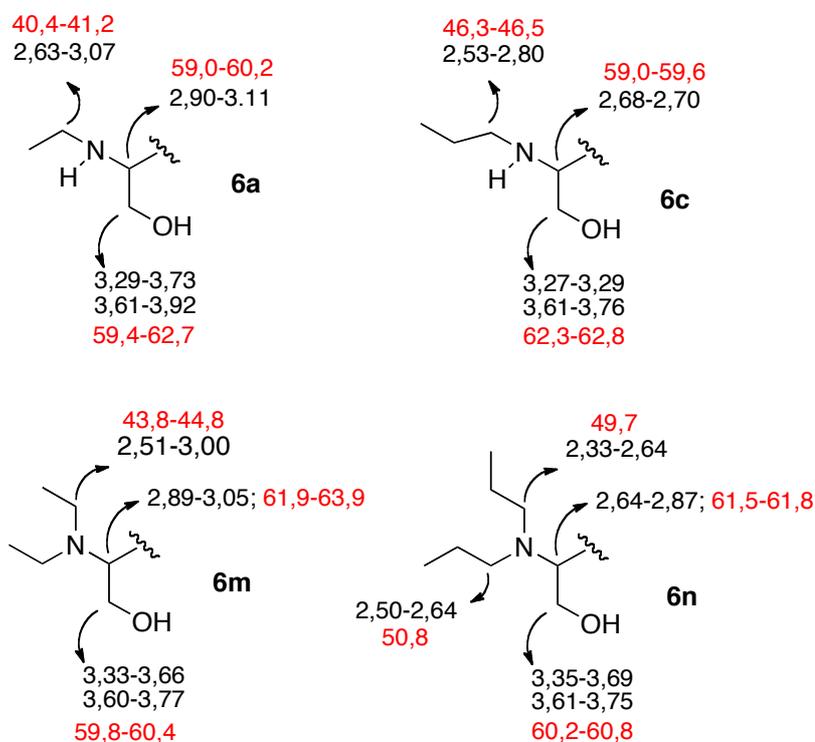
np = no preparado

Los espectros de IR (**figuras X.74, X.76, X.78 y X.80**) de los compuestos **6m**<sub>9-17</sub> mostraban bandas de absorción por encima de  $3000\text{ cm}^{-1}$  correspondientes al enlace de tensión O-H, a  $3311, 3326, 3330$  y  $3286\text{ cm}^{-1}$  para **6m**<sub>9</sub> (**figura X.74**), **6m**<sub>13</sub> (**figura X.76**), **6m**<sub>15</sub> (**figura X.78**) y **6m**<sub>17</sub> (**figura X.80**), respectivamente. También se encontraban bandas de absorción similares para los compuestos **6a**<sub>9-17</sub> correspondientes a los enlaces O-H y NH a  $3399\text{ cm}^{-1}$  para **6a**<sub>9</sub> (**figura X.82**),  $3322$  para **6a**<sub>13</sub> (**figura X.84**);  $3326$  para **6a**<sub>15</sub> (**figura X.86**) y doble banda a  $3429, 3320\text{ cm}^{-1}$ , en el caso de **6a**<sub>17</sub> (**figura X.88**).

Análogamente ocurría para los derivados butilados **6c**<sub>9-17</sub> y **6n**<sub>9-17</sub> como puede apreciarse en las figuras **X.90, X.92, X.94, X.96, X.98 y X.100**.

Los espectros de RMN <sup>1</sup>H de **6m**<sub>9-17</sub> (**figuras X.73, X.75, X.77 y X.79; tablas IX.10**) y **6n**<sub>9-15</sub> (**figuras X.89, X.91 y X.93; tablas IX.12**) eran muy semejantes entre si

al igual que los de las aminas secundarias **6a**<sub>9-17</sub> (figuras X.81, X.83, X.85 y X.87; tablas IX.11) y **6c**<sub>9-17</sub> (figuras X.95, X.97 y X.99; tablas IX.12) como puede observarse a continuación (figura 6).



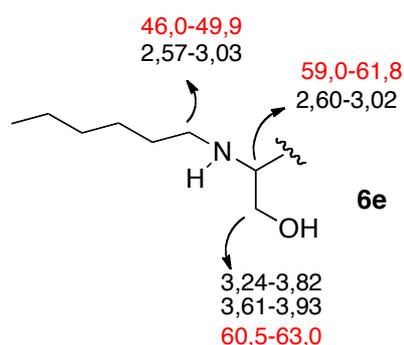
**Figura 6:** Diferencias espectroscópicas de RMN entre los compuestos **6**

Las diferencias más significativas entre **6m** y **6n** se encuentran en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  y particularmente, en los desplazamientos del grupo  $\text{CH}_2\text{-N}$ , que absorbe a 49,7 ppm en los aminoalcoholes dialquilados **6n** y a 44 ppm en los monoalquilados **6a**; lo que también se observa en los **6a/6c**, con señal hacia 46 ppm para los compuestos **6c** frente a los valores de 40-41 ppm para los **6a**. Estas diferencias concuerdan con los desapantallamientos esperados para los incrementos del tamaño y del número de cadenas alquílicas sobre el átomo de nitrógeno.

Se aplicó el mismo procedimiento para realizar las alquilaciones de los aminoalcoholes de  $n = 13$  con bromuro de hexilo, obteniéndose rendimientos muy bajos. Cambiando las proporciones del agente alquilante/sustrato a 1:1 y de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ /sustrato a 3/1 se obtuvieron con buen rendimiento (53-59%) las aminas secundarias **6e**<sub>9-17</sub>. Los espectros de IR de las hexilaminas secundarias (figuras X.102, X.104, X.106 y X.108) mostraban bandas de absorción de los enlaces O-H y N-H a

3328  $\text{cm}^{-1}$  en el caso de **6e**; 3524 y 3354  $\text{cm}^{-1}$ , en el de **6e<sub>13</sub>**, 3372  $\text{cm}^{-1}$  para **6e<sub>15</sub>** y 3332  $\text{cm}^{-1}$  en el caso de **6e<sub>17</sub>**.

Sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (**figuras X.101, X.103, X.105 y X.107; tablas IX.13**) eran semejantes a los encontrados para los compuestos **6c**, observándose en RMN  $^{13}\text{C}$  un desapantallamiento ligeramente superior al encontrado para los compuestos **6c**. Desplazamientos de 46,0/49,8 ppm en el caso de los compuestos **6e** frente a los de 40,4/41,2 ppm en el de los **6a** (**Figura 7**).

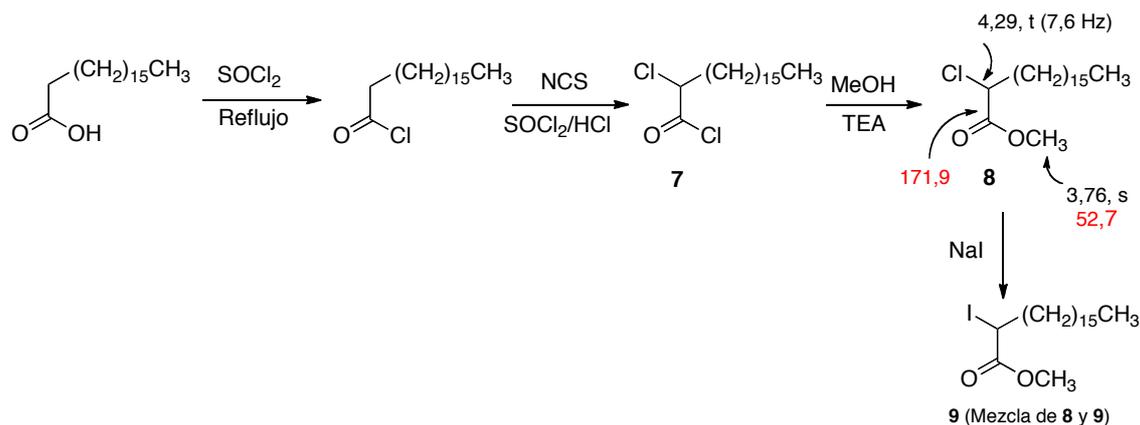


**Figura 7:** Señales espectroscópicas de los derivados **6e**

La aplicación de las nuevas proporciones mencionadas de sustrato/reactivos al caso del derivado decilado de **5**, (1 mol): DecBr (1 mol):  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 moles), no condujo a resultados apreciables.

### III.2. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 2-AMINOALCANOLES A PARTIR DE $\alpha$ -AMINOÁCIDOS

El proceso de obtención de 2-aminoalcanoles y derivados a partir de acetamidomalonato de dietilo es un proceso de 4 pasos (obtención de alcoholes **6** a partir de compuestos **5**), o de 5 pasos (obtención de éteres bencílicos **4** a partir de precursores **1**), lo que hace que los rendimientos de reacción finales no sean muy buenos. Por ello, se intentó poner a punto un procedimiento más rápido, utilizando ácidos grasos saturados  $\text{C}_{12}$ ,  $\text{C}_{18}$  y  $\text{C}_{20}$  como materiales de partida (**esquema 11**).



**Esquema 11:** obtención del compuesto **8** a partir de ácido esteárico

En primer lugar se transformó el ácido esteárico comercial en su cloruro de ácido por tratamiento con cloruro de tionilo, el cual se transformó en su cloruro de 2-cloroestearilo (**7**) por tratamiento con NCS, que se transformó en el 2-cloroestearato de metilo (**8**) por tratamiento con MeOH y TEA.

Los intentos de sustitución del Cl por dietilamina en el cloroéster **8** por dos métodos distintos resultaron fallidos. **Método A:** HNEt<sub>2</sub>/éter/t.a 24h; **Método B:** HNEt<sub>2</sub>/tolueno/60°C 15h, por lo que se decidió sustituir el cloro por yodo, un mejor grupo saliente, tratando **8** con NaI en acetona a reflujo. Los espectros de RMN <sup>1</sup>H del crudo de reacción demostraron que la reacción había transcurrido parcialmente, ya que mostraban señales triplete correspondientes al metino halogenado a 4,29 y 4,14 en proporción 1:1 aproximadamente. El espectro de masas también indicaba la presencia de Cl M<sup>+</sup> a m/z = 332 y 334 (3:1) y de yodo M<sup>+</sup> a m/z = 424. A pesar de la presencia del cloroderivado, se utilizó la mezcla de ambos para investigar si el yodo podría ser sustituido por etilamina o hexilamina, utilizando éter como disolvente, y manteniéndose a t.a. durante 10 y 8h respectivamente. No se observó evolución alguna por CCF y los espectros de los crudos de reacción recuperados coincidían con los de los haloderivados del material de partida.



Los espectros de IR de los compuestos **12a<sub>9</sub>** (**figura X.118**), **12a<sub>15</sub>** (**figura X.120**) y **12a<sub>17</sub>** (**figura X.122**) mostraban bandas de absorción a 3329 (**12a<sub>9</sub>**), 3379 (**12a<sub>15</sub>**) y 3463  $\text{cm}^{-1}$  (**12a<sub>17</sub>**) del enlace N-H y a 1738 (**12a<sub>9</sub>**), 1739 (**12a<sub>15</sub>**) y 1737  $\text{cm}^{-1}$  (**12a<sub>17</sub>**) del C=O del grupo éster.

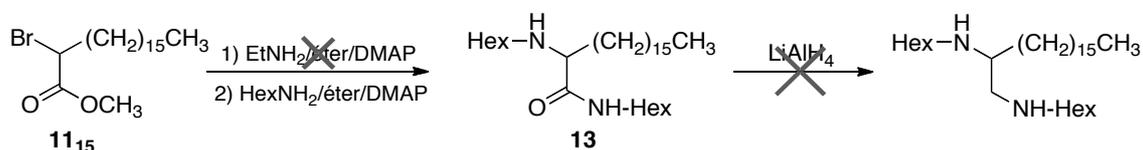
Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (**figuras X.117, X.119 y X.121; tablas IX.15**) mostraban señales de un protón metínico que resonaba como triplete ( $J = 6 \text{ Hz}$ ) a 3, 24-3,27 ppm, de un metileno unido a nitrógeno a 2,50-2,60 ppm, y de metoxilo a 3,71 ppm. Estas agrupaciones aparecían en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (**figuras X.117, X.119 y X.121; tablas IX.15**) a 61,3-61,4 ppm (CH); 42,4-45,8 ppm ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 51,5-52,9 ppm ( $\text{CH}_3\text{O}$ ) y 173,0-176,2 (COO).

Aplicando este mismo procedimiento a los bromoésteres **11**, en su tratamiento con hexilamina, se obtuvieron las aminas secundarias **12e** con rendimientos del 92% para **12e<sub>9</sub>**, 72% para **12e<sub>15</sub>** y 48% para **12e<sub>17</sub>**. Sus espectros de IR (**figuras X.124, X.126 y X.128**) mostraban bandas de absorción correspondientes a N-H  $\approx 3340 \text{ cm}^{-1}$  y de carbonilo de éster a  $\approx 1739 \text{ cm}^{-1}$ . En sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  (**figuras X.123, X.125 y X.127; tablas IX.15**) se observaban señales de metoxilo de éster a  $\approx 3,70 \text{ ppm}$  y de grupo  $\text{CH}_2\text{-N}$ , *m*, a  $\approx 2,46 \text{ ppm}$ , que en RMN de  $^{13}\text{C}$  (**figuras X.123, X.125 y X.127**) aparecían a  $\approx 61,3$  y  $48,1 \text{ ppm}$ , respectivamente, mientras que el carbonilo de éster aparecía a 175,6 - 176,0 ppm.

Desafortunadamente, este procedimiento no dio resultados positivos con aminas de mayor tamaño, como decilamina.

El intento de sustitución del bromo del haloéster **11<sub>15</sub>** por etilamina, en éter seco y DMAP con catalizador tampoco dio resultado. Cuando se cambió la amina por hexilamina si se logró la sustitución, produciéndose además la trans-amidación del éster dando lugar a la hexilamida **13** (**esquema 11**). El espectro de masas de alta resolución del compuesto obtenido mostraba un ión  $\text{M} + \text{H}^+$  a  $m/z = 467,4922$  correspondiente a la fórmula  $\text{C}_{30}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}$ . Su espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**figura X.129**) no mostraba la señal de metoxilo hacia 3,70 ppm, apareciendo más intensa la señal a 1,25 ppm de  $(\text{CH}_2)_n$ . El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (**figura X.129**) mostraba una señal aproximadamente a 174 ppm de carbonilo de amida, y la señal a 48,9 ppm correspondiente a los grupos  $\text{CH}_2\text{-N}$  aparecía bastante intensa.

El intento de reducción del grupo amida con hidruro de aluminio y litio, para obtener directamente una de las diaminas objetivo no dio resultado (**Esquema 13**).



**Esquema 13:** Formación de la aminoamida **13** e intento fallido de reducción

La reducción del grupo éster en los compuestos **12a** y **12e** se realizó con  $\text{AlLiH}_4$  con buen rendimiento; 70% para **6a<sub>9</sub>**, 90% para **6a<sub>15</sub>**, 63% para **6a<sub>17</sub>** y 38% para **6e<sub>9</sub>**, 60% para **6e<sub>15</sub>** y 44% para **6e<sub>17</sub>**. Los datos espectroscópicos de los compuestos **5b** y **5e** eran totalmente coincidentes con los descritos anteriormente, señalando como más significativa en el espectro de IR (**figuras X.102, X.104, X.106 y X.108**) la ausencia de absorciones correspondientes al grupo éster, y en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  la aparición de señales de un metileno oxigenado a  $\approx 3,60/3,85$  ppm y a  $\approx 60$  ppm respectivamente.

Este procedimiento de obtención de derivados de 2-aminoalcanoles a partir de ácidos alifáticos presenta el mismo número de pasos que el proceso a partir de acetamidomalonato de dietilo (4 pasos), con el inconveniente de que por este proceso sólo se pueden obtener aminas secundarias y no aminas terciarias, las cuales si pueden obtenerse por la primera vía. Con respecto a los rendimientos globales alcanzados por uno u otro procedimiento, y para el caso concreto de hexilamina, son muy semejantes (**tabla 4**).

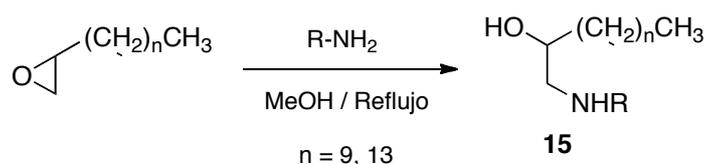
**Tabla 4:** Rendimientos de reacción para derivados de hexilamina **6e**

$  \begin{array}{c}  \text{Hex}-\text{HN} \\    \\  \text{C} - (\text{CH}_2)_n\text{CH}_3 \\    \\  \text{OH} \\  \mathbf{6e}  \end{array}  $	n	AMDE	Ácido
	9	28%	35%
	15	44%	30%
	17	23%	16%

Se observa un rendimiento ligeramente superior a partir de AMDE para  $n = 15$  y  $17$  y a partir de ácidos alquílicos para  $n = 9$ .

### III.3. OBTENCIÓN DE 1-AMINOALCAN-2-OLES

El objetivo principal de este trabajo de tesis doctoral es la obtención de diferentes aminoalcoholes y alcanodiaminas para ser ensayados frente a cepas de *Mycobacterium tuberculosis* y otros patógenos, y establecer relaciones entre la estructura (sustituyentes sobre las funciones alcohol y amina y el largo de cadena alifática para buscar el óptimo) y la actividad. Por ello, se planteó también efectuar la preparación de aminoalcoholes con las posiciones funcionales invertidas, el alcohol en la posición 2 y la amina en la 1. Consecuentemente, se llevo a cabo la preparación de los 1-aminoalcan-2-oles, compuestos **15** (Esquema 14), introduciéndose además otros tipos de sustituyentes sobre la amina, como alquilos de tamaño pequeño y medio: isopropilo (**15b<sub>13</sub>**), *terc*-butilo (**15d<sub>9</sub>**), 2-aminoetilo (**15i<sub>13</sub>**) y bencilo (**15h<sub>13</sub>**), y se hizo que el átomo de nitrógeno formara parte de restos heterocíclicos: morfolin-4-ilo (**15p<sub>13</sub>**), 3-(morfolin-1-il)propilo (**15j<sub>13</sub>**), 4-piperazin-1-ilo (**15q<sub>13</sub>**), 4-butilpiperazin-1-ilo (**15r<sub>13</sub>**), 4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-ilo (**15s<sub>9</sub>**), y 4(1-fenilpiperidin-4-il)-piperazin-1-ilo (**15t<sub>13</sub>**).



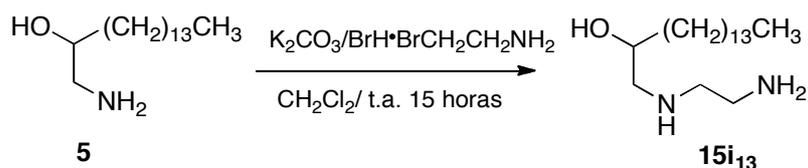
**Esquema 14:** Reacción general de obtención de 1-aminoalcan-2-oles

Con respecto a la función oxigenada, las dos variantes contempladas en este Trabajo de Tesis son dejarla como alcohol libre (compuestos del tipo **6**) o como éter bencílico (compuestos **4**), debido a que los derivados bencilados resultaron generalmente más potentes antimicobacterianos que los correspondientes alcoholes libres. Sin embargo, para este grupo de compuestos con función alcohólica secundaria, sólo se prepararon los alcoholes libres, resultantes de la apertura directa del epóxido por aminas. Aunque se sabía que el tamaño óptimo de la cadena oscila entre C<sub>12</sub> y C<sub>18</sub> según los tipos de compuestos, en este grupo las preparaciones se limitaron al tamaño de

referencia C<sub>14</sub> (tamaño total C<sub>16</sub>) y en algún caso a C<sub>10</sub> (total C<sub>12</sub>), para efectuar algunas comparaciones de actividad que sirvieran de referencia.

El procedimiento de obtención de los 1-aminoalcan-2-oles (**15**), es rápido y sencillo, en un único paso, basado en el tratamiento directo del 1,2-epoxihexadecano o 1,2-epoxidodecano con aminas primarias, y por esta vía se obtuvieron los compuestos **15**, con rendimientos moderados a bajos (57-16%).

La azida **15u**<sub>13</sub>, se obtuvo por apertura del epóxido con azida sódica, su reducción con H<sub>2</sub>/Pd-C generó el aminoalcohol **5**, que sirvió para comparar su actividad antimicobacteriana con la del 2-aminohexadecanol **5**<sub>13</sub>. Además, este compuesto se utilizó para tratar de obtener un derivado que contuviera fragmentos de etilendiamina y etanolamina y resultara estructuralmente más próximo al EMB (**esquema 15**).



**Esquema 15:** Obtención de derivados del compuesto **5**

Sin embargo, aplicando el procedimiento de alquilación de aminas que, según se ha indicado en los apartados anteriores **III.1** y **III.2**, implicaba la utilización de carbonato potásico y daba los mejores resultados, no se consiguió la funcionalización de la amina primaria del compuesto **5**.

La mayoría de los derivados de los 1-aminoalcan-2-oles resultaron ser precipitados sólidos amorfos a excepción de los compuestos **15d**<sub>9</sub>, **15j**<sub>13</sub>, **15u**<sub>13</sub> y **16** que eran de naturaleza aceitosa.

Los espectros de IR (**figuras X.132, X.134, X.136, X.138, X.140, X.142, X.147, X.152, X.157, X.159, X.167, X.169, X.171 y X.173**) de los compuestos **15** presentaban una banda de absorción a  $\approx 3380-3476 \text{ cm}^{-1}$  de X-H (O-H y N-H). La azida **15u**<sub>13</sub> presentaba una banda de absorción a  $2139 \text{ cm}^{-1}$  característica de la agrupación  $\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$ .

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los compuestos **15** (figuras X.131, X.133, X.135, X.137, X.139, X.141, X.143-146, X.148-151, X.153-156, X.158-161, X.163-166, X.168, X.170 y X.172) presentaban en común la señal asignable a un metino oxigenado a 3,5-3,7 ppm que aparecía en RMN  $^{13}\text{C}$  a 66-70 ppm y la de un metileno geminal a nitrógeno a 2,2-3,4 ppm, que aparecía en RMN  $^{13}\text{C}$  a 47-64 ppm.

Comparando los espectros de **6e<sub>13</sub>** y **15e<sub>13</sub>** se interpreta la inversión de localización entre las funciones alcohol y amina, con señales de metileno en C-1 para **6e<sub>13</sub>** a 3,61/3,24 frente a 2,76/2,45 ppm para **15e<sub>13</sub>** y de metino en C-2 para **6e<sub>13</sub>** a 2,60 ppm frente a 3,62 ppm para **15e<sub>13</sub>** (Figura 8).

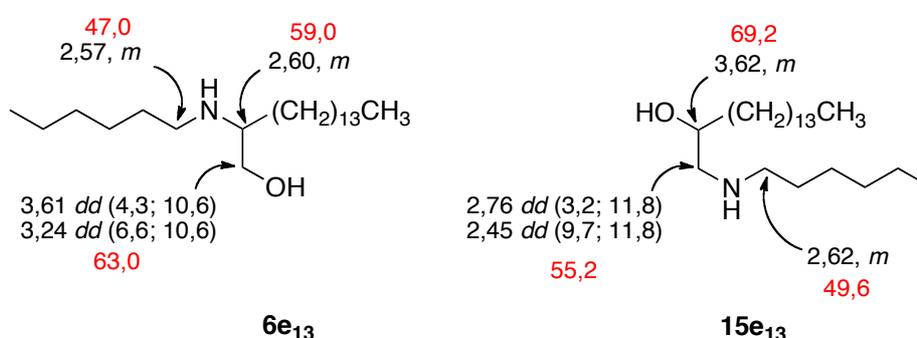


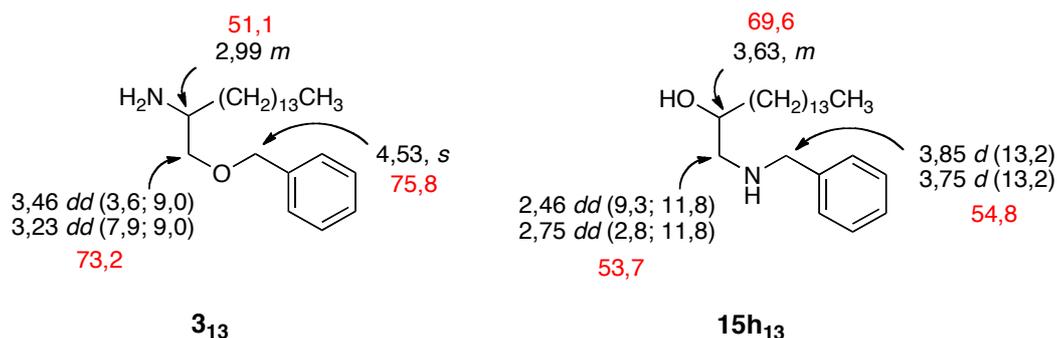
Figura 8: Diferencias espectroscópicas entre **6e<sub>13</sub>** y **15e<sub>13</sub>**

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (figura X.133) de **15b<sub>13</sub>** mostraba una señal a 1,09 ppm de 6H que aparecía con doblete  $J = 6,1$  Hz y correspondía al isopropilo. Este fragmento en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (figura X.133) aparecía a 22,8/23,0 (CH<sub>3</sub>) y 48,8 ppm (CH).

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (figura X.135) de **15d<sub>9</sub>**, se observaba una señal singlete de 9H a 1,09 ppm del fragmento *terc*-butílico, que aparecía en el de  $^{13}\text{C}$  (figura X.135) a 29,2 ppm (CH<sub>3</sub>) y 50,4 ppm (C).

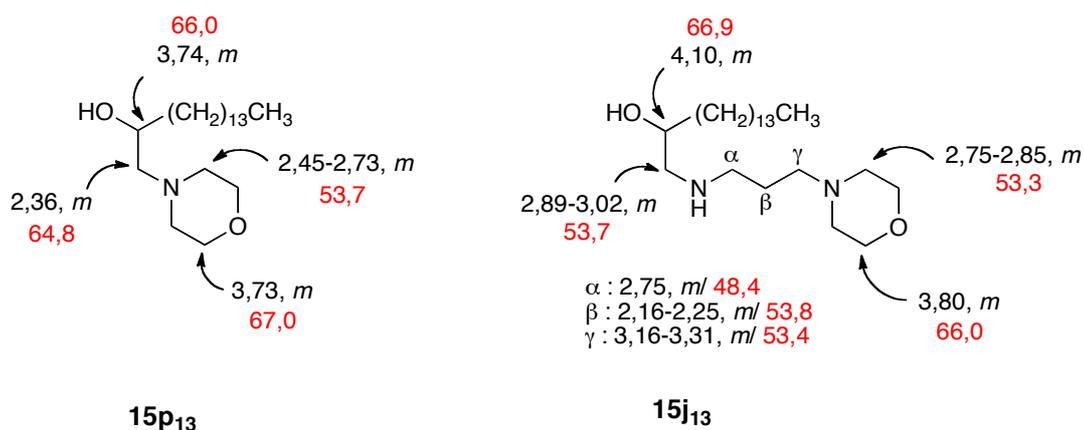
El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (figura X.137) de **15i<sub>13</sub>** mostraba una señal compleja a 2,73 ppm, de los protones metilénicos geminales a nitrógeno, y en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  aparecían a 40,6 y 51,0 ppm (2 x CH<sub>2</sub>) y 55,0 ppm (CH<sub>2</sub>).

Análogamente a lo observado para **6e<sub>13</sub>/15e<sub>13</sub>**, la comparación de los espectros de RMN de **3<sub>13</sub>** y **15h<sub>13</sub>**, confirma la inversión de localización de las funciones alcohol y amina (Figura 9).



**Figura 9:** Diferencias espectroscópicas entre **3<sub>13</sub>** y **15h<sub>13</sub>**

Los espectros de RMN de los compuestos **15p<sub>13</sub>** y **15j<sub>13</sub>** eran muy semejantes mostrando una mayor complejidad del del compuesto **15j<sub>13</sub>** en la zona de 2,16-3,31 en el espectro de RMN <sup>1</sup>H, que correspondía al fragmento propilénico entre los dos nitrógenos. En la figura 10 de abajo se muestra la asignación de las zonas más representativas de los compuestos **15p<sub>13</sub>** y **15j<sub>13</sub>**.



**Figura 10:** asignación de zonas más representativas de los compuestos **15p<sub>13</sub>** y **15j<sub>13</sub>**

Los compuestos **15q<sub>13</sub>**, **15r<sub>13</sub>**, **15s<sub>9</sub>** y **15t<sub>13</sub>** (**Figura 11**) presentan en común un fragmento de piperazina con sustituciones sobre el nitrógeno en posición 4 de metilo (**15q**), *n*-butilo (**15r**), 1-metilpiperidin-4-ilo (**15s**) o fenilo (**15t**).

Los desplazamientos correspondientes al fragmento intermedio **X** son muy semejantes tanto en el espectro de RMN <sup>1</sup>H como en el de <sup>13</sup>C. Debido al efecto de cuadrupolo magnético del nitrógeno, es difícil observar el carbono 1', que sólo pudo apreciarse con claridad en el espectro RMN <sup>13</sup>C de **15s<sub>9</sub>**, a 54,1 ppm como señal ancha.

Los protones asociados a este carbono, se observan como dos señales diferentes ( $a$  y  $a'$ ) encontradas a  $\approx 2,7$  y  $2,4$  ppm, mientras que los protones del metileno ( $b$  y  $b'$ ) aparecen como una única señal entre  $2,4$  y  $2,7$  ppm cuando el sustituyente sobre  $N^4$  es alifático.

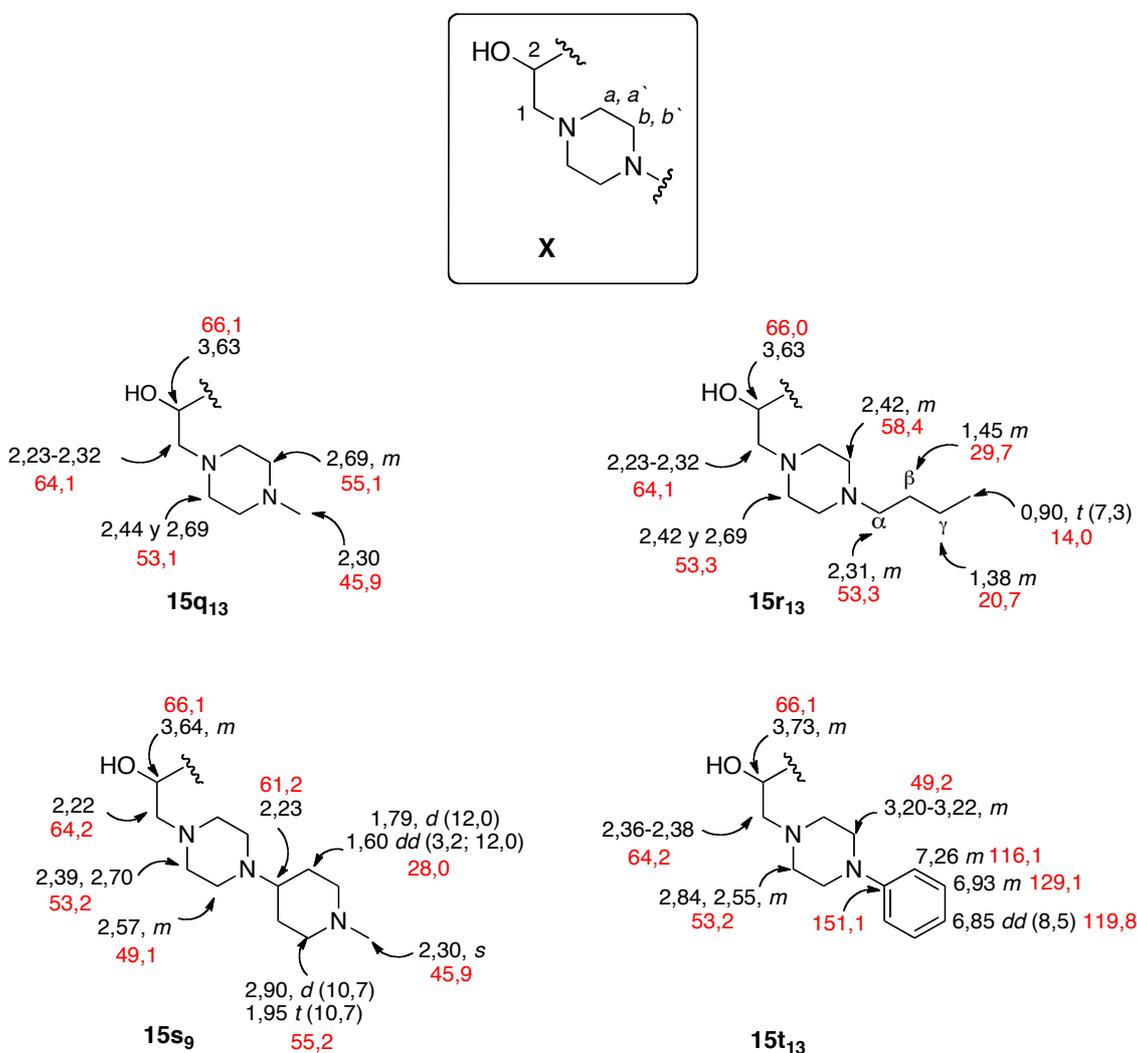


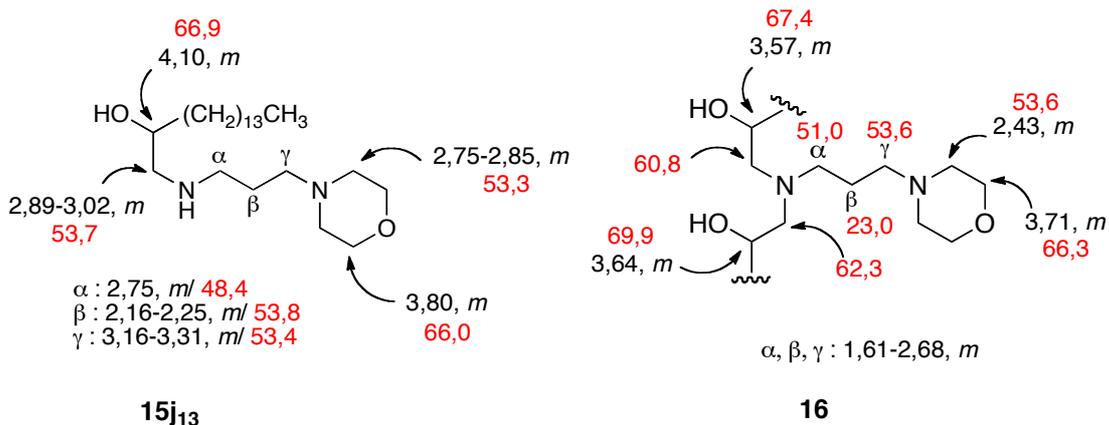
Figura 11: Fragmento X y señales RMN para los compuestos **15q<sub>13</sub>**, **15r<sub>13</sub>**, **15s<sub>9</sub>** y **15t<sub>13</sub>**

El compuesto dialquilado **16** se obtuvo como producto secundario de la reacción de obtención de **15j<sub>13</sub>**.

Los espectros de RMN de los compuestos **15j<sub>13</sub>** (figura X.143-146) y **16** (figura X.170) eran muy semejantes, observándose bastante complejidad en ellos. Sin embargo la diferencia de masas moleculares determinadas mediante sus espectros de masas permitieron establecer la diferencia. El espectro de **16** (figura X.171) presentaba un ión  $M^+$  a  $m/z = 625,6232$  correspondiente a la fórmula  $C_{39}H_{80}N_2O_3 + H^+$ ; mientras que el de

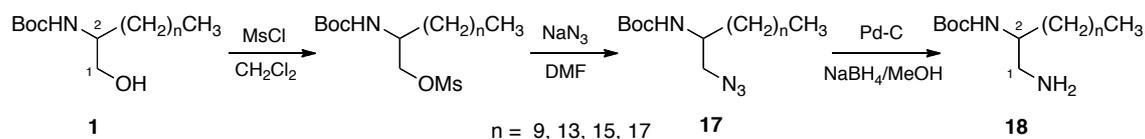
**15j<sub>13</sub>** presentaba el ión  $M^+$  a  $m/z = 385,3795$  correspondiente a la fórmula  $C_{23}H_{48}N_2O_2 + H^+$ . De ello se dedujo que **15j<sub>13</sub>** habría reaccionado con una nueva molécula de 1,2-epoxihexadecano originando para dar lugar a **16** con un rendimiento del 16%.

Para llevar a cabo la asignación completa de las señales espectrales de RMN, se obtuvieron espectros bidimensionales de HMQC (**figura X.144**), COSY (**figura X.145**) y HMBC (**figura X.146**) para el compuesto **15j<sub>13</sub>**. Del experimento COSY se pudieron sacar las relaciones entre el protón H-2 (4,10 ppm) y los protones H-1 (2,89-3,02 ppm); los protones H-b (3,80 ppm) con los protones H-a (2,75-2,85 ppm); los H- $\alpha$  (2,75 ppm) con los H- $\beta$  (2,16 y 2,25 ppm) y éstos con los H- $\gamma$  (3,16-3,31 ppm). Mediante el experimento HMQC se asignaron los carbonos asociados a esos protones (indicados en la figura 12), y finalmente se corroboraron las correlaciones en el espectro HMBC. Asignadas las señales de  $^1H$  y  $^{13}C$  para **15j<sub>13</sub>**, se asignaron las del compuesto **16** por comparación.



**Figura 12:** datos de HMQC de los compuestos **15j<sub>13</sub>** y **16**

### III.4 OBTENCIÓN DE 1,2-ALCANODIAMINAS Y DERIVADOS



**Esquema 16:** Obtención de 1,2-alkanodiaminas **18**

Para preparar las *N*<sup>2</sup>-*Boc*-1,2-alkanodiaminas **18** primero se efectuó la mesilación del grupo hidroxilo primario (**esquema 16**). Los mesilatos fueron utilizados sin purificación previa, si bien fueron caracterizados mediante sus espectros de IR, que presentaban absorciones del grupo mesilo a 1348 y 1180 cm<sup>-1</sup>, de RMN <sup>1</sup>H, en los que se observaban señales singlete del grupo mesilo a 3,00 ppm, y de RMN <sup>13</sup>C con señales hacia 37,3 ppm.

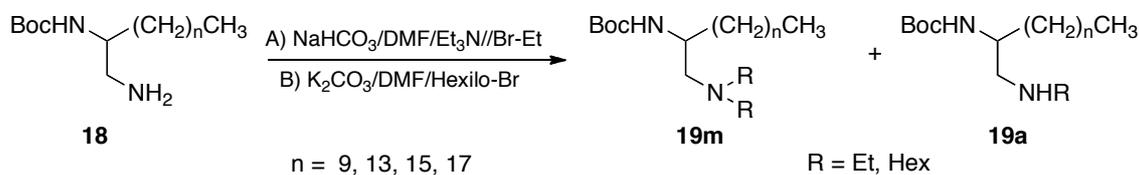
Los mesilatos fueron transformados en las azidas **17** por tratamiento con azida sódica en DMF. Los espectros de IR de las azidas mostraban una banda de absorción intensa y fina a 2100 cm<sup>-1</sup>, característica del grupo azida y en los de RMN <sup>1</sup>H se observaba, con respecto a los derivados **1**, un apantallamiento de la señal correspondiente al metileno unido al grupo azida (3,32-3,43 ppm).

Seguidamente, también sin purificación previa, se redujeron las azidas con NaBH<sub>4</sub> en MeOH y catalizador de Pd-C. Los rendimientos globales desde los aminoalcoholes **1**<sub>9-17</sub> a las diaminas **18**<sub>9-17</sub> fueron de 76, 87, 93 y 87% para **18**<sub>9</sub>, **18**<sub>13</sub>, **18**<sub>15</sub> y **18**<sub>17</sub>, respectivamente.

Los espectros de RMN de los compuestos **18** eran muy semejantes a los de los compuestos **1**, señalando como diferencia más significativa el desplazamiento de la señal del metileno C-1, que sufre un apantallamiento en RMN <sup>1</sup>H de 3,60 ppm en **1** a 2,60/2,80 ppm en **18**, observándose como doble de dobletes. En su espectro de RMN <sup>13</sup>C se observaba también un apantallamiento del carbono C-1 de 66 ppm en los compuestos **1** a 53 ppm en los compuestos **18**.

Los compuestos **18** se utilizaron como material de partida para la obtención de derivados alquilados o acilados sobre la amina en posición C-1.

### Obtención de $N^l$ -alquilalcanodiaminas

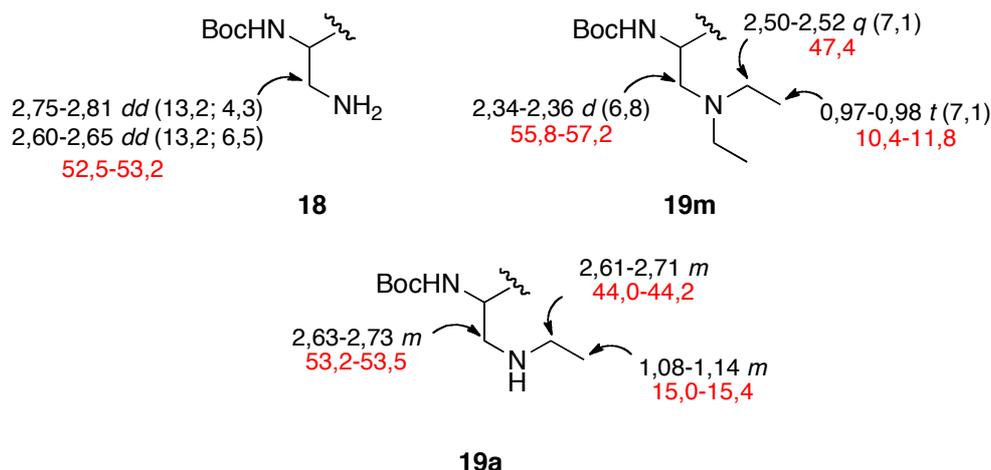


**Esquema 17:** obtención de  $N^l$ -alquilalcanodiaminas **19m** y **19a**

La obtención de las *Boc*-dietilaminas se realizó por el procedimiento **A** en presencia de trietilamina y bicarbonato sódico, poniendo doble número de moles de bromuro de etilo que de *Boc*-diamina **18**. En estas condiciones, además de producirse las aminas terciarias **19m**<sub>9-17</sub>, se obtuvieron las aminas monoalquiladas secundarias **19a**<sub>9-17</sub> (**esquema 17**), salvo el caso de *Boc*-dodecanodiamina **18**<sub>9</sub>, en que solo se obtuvo la amina terciaria **19m**<sub>9</sub>, con un rendimiento excelente del 97%. Los rendimientos globales para las análogas *Boc*-hexadecanodiamina, -octadecanodiamina y -eicosanodiamina (**19m** + **19a**) fueron de 90% (44 terciaria + 46 secundaria), 97% (63 + 34) y 76% (55 + 21), respectivamente.

En los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los derivados dietilados **19m**<sub>9-17</sub> (**figuras X.182, X.184, X.186 y X.188; tabla IX.17**) se observaba un apantallamiento de las señales correspondientes al metileno C-1 en  $\approx 3$  ppm con respecto a las de las *Boc*-diaminas no alquiladas, apareciendo además las señales correspondientes al grupo etilo, señales correspondientes a un metileno a 2,50-2,52 ppm (q,  $J \approx 7,1$  Hz) que aparecía en RMN  $^{13}\text{C}$  (**figuras X.182, X.184, X.186 y X.188; tabla IX.17**) a 47,4 ppm y una señal triplete ( $J \approx 6,8$  Hz) de un metilo a 0,97-0,98 ppm que aparecía en  $^{13}\text{C}$  a 10,4-11,8 ppm.

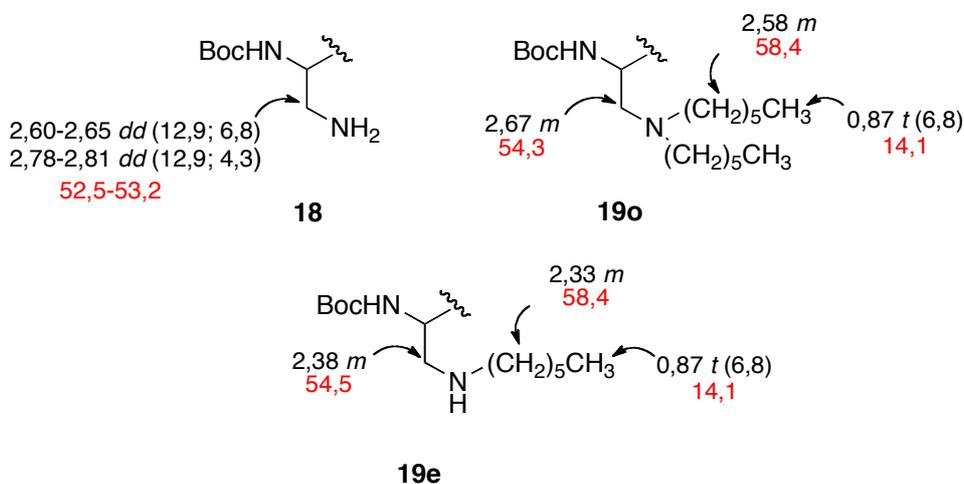
En los derivados monoetilados **19a**<sub>9-17</sub> el desplazamiento de las señales correspondientes al metileno C-1 era semejante al de las diaminas **18** en su espectros de RMN  $^1\text{H}$  y de RMN  $^{13}\text{C}$  (**Figura 13**). En las señales correspondientes al fragmento etílico se observaba en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  con respecto a los derivados dietilados un ligero desapantallamiento para el metileno de  $\approx 0,1$  ppm y un apantallamiento  $\approx 3$  ppm en los de RMN  $^{13}\text{C}$  (**figuras X.190, X.192 y X.194; tabla IX.18**), las señales correspondientes al metilo aparecían desapantalladas en  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .



**Figura 13:** datos de RMN de los compuestos **18**, **19m** y **19a**

Solo se obtuvo el derivado dihexilado de la *Boc*-hexadecanodiamina **18**<sub>13</sub>, cambiando la base bicarbonato sódico por carbonato potásico. En esas condiciones, se obtuvieron la amina terciaria **19o** (15%) y la secundaria **19e** (28%), el rendimiento global de la reacción fue moderado del 43%.

Comparando los espectros de RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C de los derivados hexilados, tanto del dihexilado **19o** (figura X.196) como del monohexilado **19e** (figura X.198), con los de la *Boc*-diamina **18** se observaba con respecto a las señales correspondientes al metileno C-1 un ligero apantallamiento en los derivados monoalquilados **19e** de ≈ 0,3 ppm (Figura 14). Con respecto a las señales correspondientes al fragmento de hexilo, las del metileno sobre nitrógeno aparecían hacia ≈ 2,58 ppm para **19o** y 2,33 ppm para **19e**. Las señales del resto de los metilenos aparecían junto con las de la cadena alquílica a 1,24 ppm.



**Figura 14:** datos de RMN de los compuestos **18**, **19o** y **19e**

El grupo *Boc*-protector en los derivados dietilados **19m**<sub>9-17</sub>, monoetilados **19a**<sub>13-15</sub> y monohexilado **19e**<sub>13</sub>, se eliminó por tratamiento con una disolución de trifluoruro acético (el procedimiento **A**). En la preparación de las etildiaminas **20a** y **20m** los rendimientos fueron excelentes 95-100%, mientras que en el de la hexildiamina **20e** solo alcanzó el 40%. En la figura 15 se indican los desplazamientos de las señales de los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de las posiciones más relevantes.

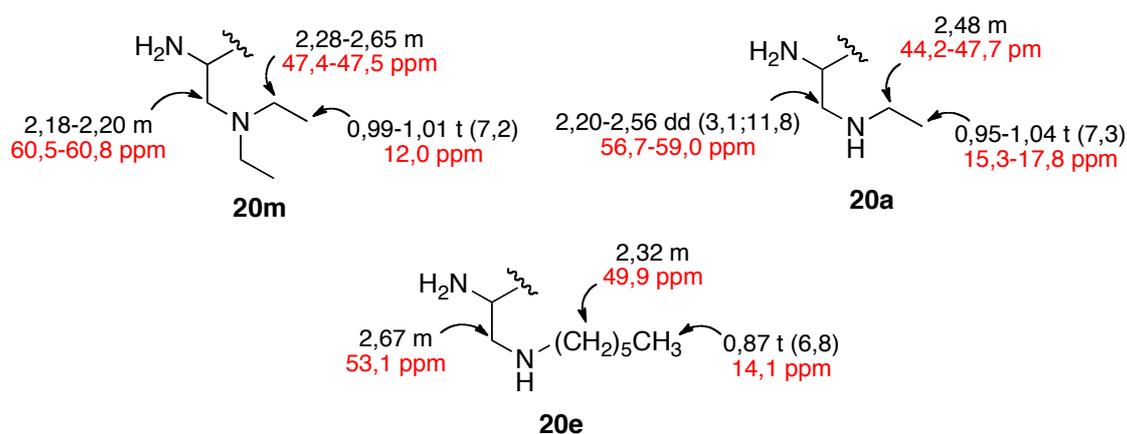
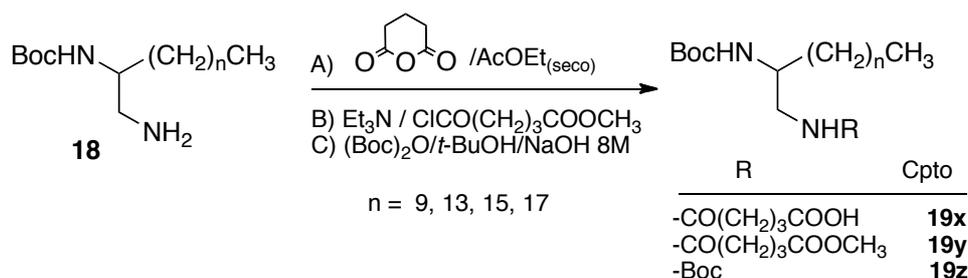


Figura 15: Señales más relevantes de los compuestos **20a**, **20e** y **20m**

### Obtención de *N*<sup>l</sup>-acilalcanodiaminas

La acilación de las *Boc*-diaminas **18** se realizó de manera análoga a la del amino-bencil éter **3**, utilizando las vías: A) tratamiento directo con anhídrido glutárico para obtener los amido-ácidos **19x**; B) tratamiento con cloruro del semiéster del ácido glutárico, para obtener los amido-ésteres **19y**. También se prepararon por la vía descrita anteriormente C) los dicarbamatos **19z** (esquema **18**).

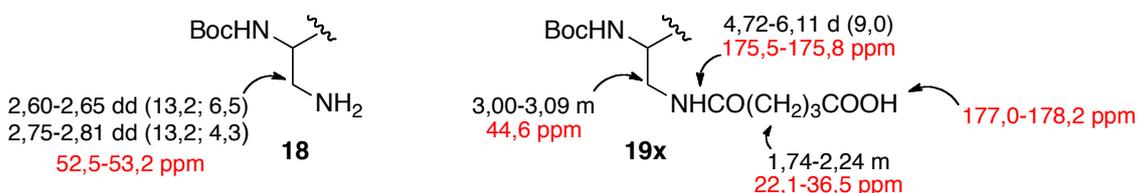


Esquema 18: derivados acilados del compuesto **18**

Los amido-ácidos **19x**<sub>13-17</sub> eran sólidos, mientras que **19x**<sub>9</sub> se obtuvo en forma de aceite. Los rendimientos de las reacciones variaron considerablemente en producto aislado (50-100%): 65% para **19x**<sub>9</sub>, 100% para **19x**<sub>13</sub>, 60% para **19x**<sub>15</sub> y 50% para **19x**<sub>17</sub>. Sus espectros de IR mostraban bandas de absorción características de grupo ácido a 3510-2800 cm<sup>-1</sup> (O-H) y 1741-1711 cm<sup>-1</sup> (C=O).

En los espectros de RMN <sup>1</sup>H (**figuras X.200, X.202, X.204 y X.206; tabla IX.19**) se observaba un desapantallamiento de las señales correspondientes al metileno 1 en <sup>1</sup>H ≈ 0,4 ppm y un apantallamiento en <sup>13</sup>C (**figuras X.200, X.202, X.204 y X.206; tabla IX.19**) ≈ 2 ppm, con respecto a las diaminas **18** (**Figura 16**). Se apreciaban en RMN <sup>1</sup>H señales correspondientes al protón amídico a 4,72-6,11 ppm, *d*, *J* ≈ 8,6 Hz (o singlete ancho) y señales correspondientes a los metilenos entre las funciones amida y ácido de 1,74-2,24 ppm.

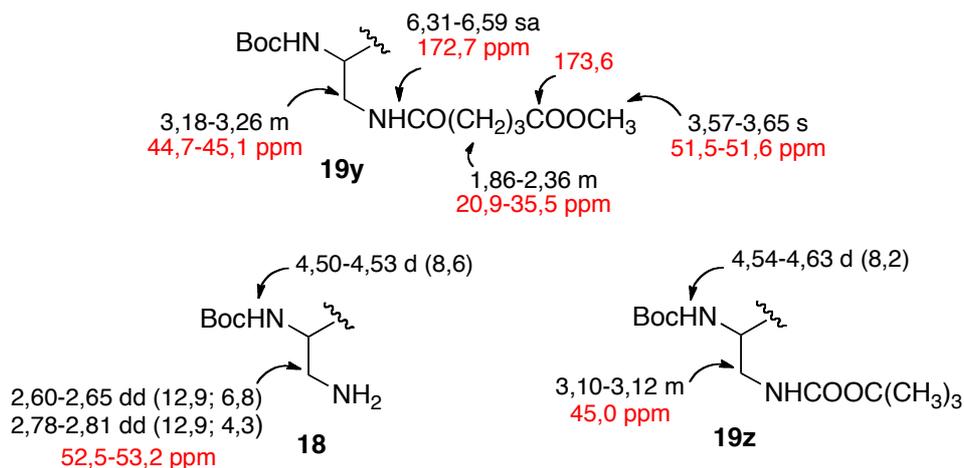
En RMN <sup>13</sup>C se observaban señales correspondientes a carbonilos de ácido (177,0-178,2 ppm) y de amida (175,5-175,8 ppm) y a los metilenos entre las funciones ácido y amida de 21,1-36,5 ppm.



**Figura 16:** Señales más relevantes de los compuestos **18** y **19x**

Los amido-ésteres **19y** se obtuvieron con muy buenos rendimientos de 82-100%. Sus espectros de IR (**figuras X.209, X.211, X.213 y X.215**) mostraban bandas de absorción de carbonilo de éster a 1734-1742 cm<sup>-1</sup>, la amida a 1645-1687 cm<sup>-1</sup>. En los espectros de RMN <sup>1</sup>H (**figuras X.208, X.210, X.212 y X.214; tabla IX.20**) se observaban señales singlete de metoxilo a 3,57-3,65 ppm, que aparecían en los espectros de <sup>13</sup>C (**figuras X.208, X.210, X.212 y X.214; tabla IX.20**) a 51,5-51,6 ppm, los carbonilos de éster aparecían a 173,6 ppm y de las amidas a 172,7 ppm.

Los dicarbamatos **19z**<sub>9-17</sub> se obtuvieron con rendimientos bajos, del 35-45% (**Figura 17**).

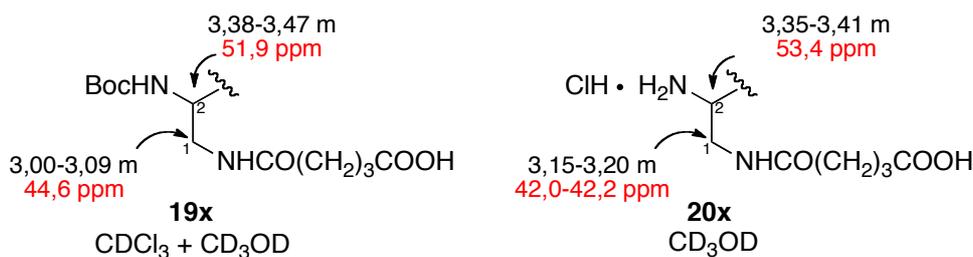


**Figura 17:** Señales más relevantes de los compuestos **19y**, **18** y **19z**

Como diferencias más significativas en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (**figuras X.216, X.218, X.220 y X.222; tabla IX.21**), se observó desapantallamiento de las señales correspondientes al metileno de la posición C-1 de  $\approx 0,4$  ppm en RMN  $^1\text{H}$  y el apantallamiento de  $\approx 1$  ppm de la señal correspondiente en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ .

La desprotección de los *Boc*-derivados se llevó a cabo en las glutamidas **19x**, **17** por tratamiento con disolución de HCl en éter 2 M. Los rendimientos fueron excelentes para los tamaños de cadena C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> (90-100%) y moderado para el tamaño C<sub>20</sub> (50%).

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (**figuras X.238, X.240, X.242 y X.244; tabla IX.24**) de los compuestos **20x** presentaban diferencias frente a sus derivados protegidos **19x** (**Figura 18**). Las señales correspondientes al metileno C-1 presentaban un ligero desapantallamiento en RMN  $^1\text{H}$   $\approx 0,1$  ppm y un apantallamiento en  $^{13}\text{C}$   $\approx 2$  ppm, al igual que las señales correspondientes al metino C-2  $\approx 2$  ppm de apantallamiento en RMN  $^{13}\text{C}$ .



**Figura 18:** Señales más relevantes de los compuestos **19x** y **20x**



(+/-)-epoxihexadecano disuelto en alcohol isopropílico, seguido de agua, apareciendo un sólido blanquecino con rendimiento 25%, que se separó por filtración y correspondía al (*S*)-1,2-hexadecanodiol **21S**, según se determinó por su rotación óptica específica  $[\alpha]_D = +7,5^\circ$  coincidente con el descrito en la bibliografía para el enantiómero *S* del 1,2-hexadecanodiol<sup>105b</sup>. En su espectro de IR (**figura X.247**) se observaban bandas de absorción de alcohol a  $3474\text{ cm}^{-1}$ . Su espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**figura X.246**) mostraban señales de un protón a 3,72 ppm correspondiente al metino en C-2 y señales a 3,45, *dd*,  $J_1 = 6,4$ ;  $J_2 = 14,7\text{ Hz}$  y 3,72 *m*, del metileno oxigenado. Las señales de los carbonos 1 y 2 aparecían en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (**figuras X.246**) a 63,5 y 69,3 ppm, respectivamente.

El filtrado resultante, dio lugar por evaporación a un aceite amarillo que contenía el enantiómero no reaccionado (*R*)-1,2-epoxihexadecano, contaminado con trazas de catalizador, según se identificó en el espectro de masas mediante el pico correspondiente a su masa molecular  $M^+$  a  $m/z = 603,3334$ . Para purificar el epóxido se trató con *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTS) siguiendo el protocolo de Kang y col<sup>106</sup> y el crudo de reacción se cromatografió en columna con Hexano/AcOEt (1:1), obteniéndose el (*R*)-1,2-epoxihexadecano con trazas de PPTS, apreciable en RMN  $^1\text{H}$  por la aparición de señales hacia  $\approx 7,4\text{ ppm}$  correspondientes a los protones de su anillo aromático. Fue necesaria una segunda cromatografía con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para purificar convenientemente el (*R*)-1,2-epoxihexadecano, que se obtuvo finalmente con un rendimiento del 35%. Resultó ser un compuesto aceitoso que no mostraba bandas de absorción de OH en su espectro de IR (**figura X.249**), y presentaba un poder rotatorio de  $[\alpha]_D = -7,3^\circ$  similar al descrito por Savle y cols<sup>107</sup>.

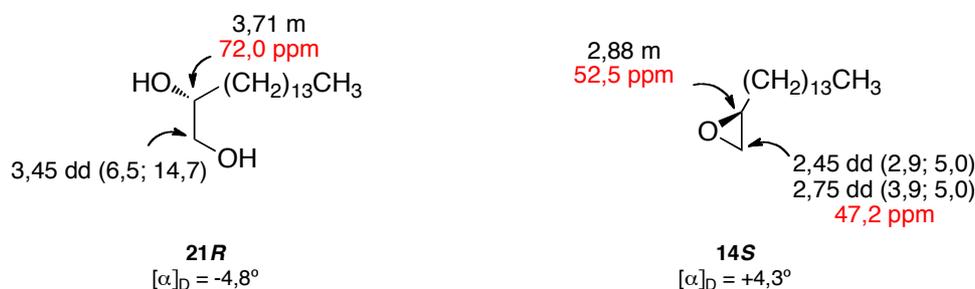
En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**figura X.248**) se observaban señales de un protón multiplete a 2,89 ppm correspondiente al metino oxiránico y señales a 2,45 ppm, *dd*,  $J_1 = 3,9$ ;  $J_2 = 5,0\text{ Hz}$  y 2,74 ppm, *dd*,  $J_1 = 2,8$ ,  $J_2 = 5,0\text{ Hz}$ , correspondientes al metileno oxiránico. Sus señales correspondientes de carbono aparecían en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 52,5 y 47,2 ppm, respectivamente.

Por el mismo procedimiento, pero utilizando la forma enantiómera del catalizador (*R,R*)-Salen (Co)II-OAc, el 1,2-epoxihexadecano racémico condujo al (*R*)-

<sup>106</sup> Kang, B.; Chang, S. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7353

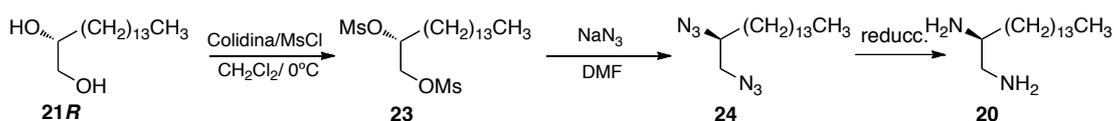
<sup>107</sup> Savle, P. S.; Lamoreux, M. J.; Berry, J. F.; Gandour, R.D. *Tetrahedron Asymm.* **1998**, *9*, 1843

1,2-hexadecanodiol **21R** y al (*S*)-1,2-epoxihexadecano **14S**, con rendimientos del 50 y 45%, respectivamente. El espectro de IR (**figura X.251**) del compuesto **21R** mostraba una banda de absorción de alcohol a  $3476\text{ cm}^{-1}$ , que no se encontraba en el del epóxido **14S**.



**Figura 19:** Señales más relevantes de los compuestos **21R** y **14S**

El poder rotatorio del diol **21R** resultó de signo contrario al del **21S**, como era de esperar, igual que sucedió para los epóxidos **14R** y **14S** (**Figura 19**). El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**figura X.252**) del epóxido **14S** mostraba señales a 2,45 ppm, *dd*,  $J_1 = 2,9$ ;  $J_2 = 5,0$  Hz y 2,75 ppm, *dd*,  $J_1 = 3,9$ ;  $J_2 = 5,0$  Hz, correspondiente al metileno del anillo oxiránico. Las señales correspondientes al metileno análogo en el diol **21R** aparecían a 3,45 ppm, *dd*,  $J_1 = 6,5$ ;  $J_2 = 14,7$  Hz y 3,71 ppm, *m*. Estos carbonos metilénicos aparecían en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 66,3 ppm para **21R** (**figura X.250**) y 47,2 ppm para **14S** (**figura X.252**).



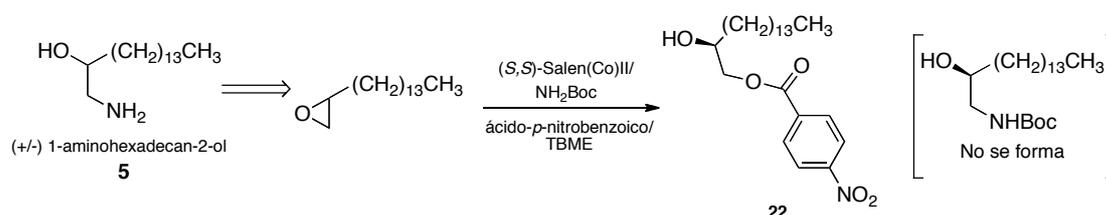
**Esquema 20:** Transformación del hexadecanodiol **21R** en la diamina quiral **20**

Se intentó transformar el diol **21R** en la correspondiente diamina **20** (**esquema 20**), y para ello, se preparó el derivado dimesilado **23** por tratamiento con cloruro de mesilo en colidina según el procedimiento de O'Donnell<sup>108</sup>, con un rendimiento del 75%. El espectro de IR del dimesilato **23** (**figura X.255**) no mostraba bandas de absorción por encima de  $3000\text{ cm}^{-1}$ . Su espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**figura X.254**) mostraba una señal singlete de 6 protones a 3,07 ppm correspondiente a los metilos del grupo mesilo. La sustitución de los grupos mesilo se realizó por tratamiento con azida sódica

<sup>108</sup> O'Donnell, C. J.; Burke, S. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8614

en DMF a 80°C durante 16h, obteniendo un sólido **24** (p.f. 78-80°C,  $[\alpha]_D = +31,4$ ) con un rendimiento de reacción del 92% que se identificó como la diazida. En su espectro de IR (**figura X.257**) se observa una banda a 2101  $\text{cm}^{-1}$  fina e intensa de la función azida.

Con el fin de obtener los enantiómeros **5R** y **5S** de los distintos 1-amino-2-alcanoles, se trató el (+/-) 2-tetradeciloxirano con (*S,S*)-Salen(Co)II, *Boc*-NH<sub>2</sub>/TBME y ácido *p*-nitrobenzoico según el procedimiento de Bartoli<sup>109</sup>.



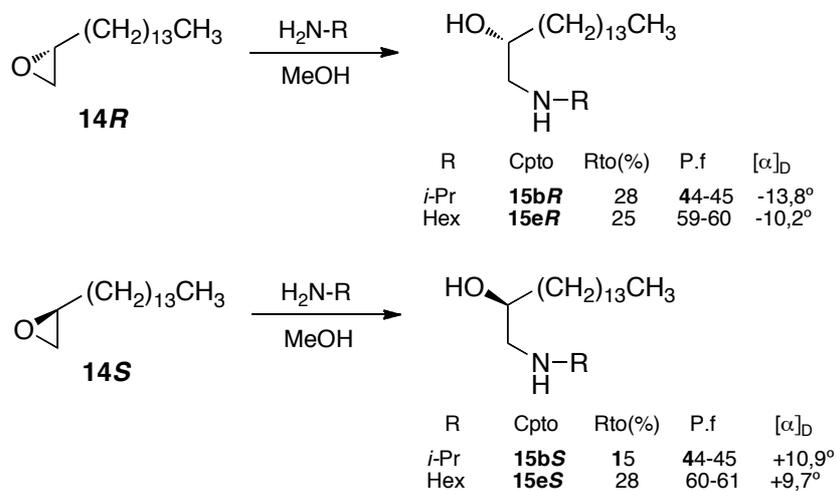
**Esquema 21:** Obtención del nitrobenzoato **22**

Sin embargo, no se obtuvo el producto la introducción del resto *Boc*-amino en la posición C-1 sino que se formó el *p*-nitrobenzoato **22** (**esquema 21**), compuesto sólido de p.f. = 58-60°C, con poder rotatorio positivo  $[\alpha]_D = +13^\circ$ , también se recuperó epóxido sin reaccionar. Su espectro de IR (**figura X.259**) mostraba bandas de absorción de grupo hidroxilo a 3474  $\text{cm}^{-1}$  (O-H) y 1111 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ , de carbonilo conjugado a 1700  $\text{cm}^{-1}$ , de anillo aromático para disustituido a 1609 y 820  $\text{cm}^{-1}$  y de grupo nitro a 1544 y 1348  $\text{cm}^{-1}$ . Su espectro de RMN <sup>1</sup>H (**figura X.258**) mostraba señales de 4 protones aromáticos que aparecían como un sistema AB a 8,24 ppm, 2H, *d*, *J* = 6,8 Hz y 8,26 ppm, 2H, *d*, *J* = 6,8 Hz; dos señales a 4,27, *dd*, *J*<sub>1</sub> = 6,8; *J*<sub>2</sub> = 11,5 Hz y 4,42 ppm, *dd*, *J*<sub>1</sub> = 3,2; *J*<sub>2</sub> = 11,5 Hz de los protones del metileno en C-1 y una señal de un protón a 4,00 ppm, *m*, del metino oxigenado. En el espectro de RMN <sup>13</sup>C (**figura X.258**) se observaban solapadas la señales del metino y metileno a 70,0 ppm y otra de un carbono no protonado a 154 ppm del carbonilo del éster, entre otras.

Los (*R*) 1,2-epoxihexadecano **14R** y (*S*) 1,2-epoxihexadecano **14S** se trataron separadamente con isopropil y hexilamina para dar los aminoalcanoles **15bR** y **15eS** y **15bS** y **15eR**, (**esquema 22**). Los rendimientos de reacción fueron bajos de 28-15%.

<sup>109</sup> Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Locatelli, M.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3973.

Los espectros de las parejas **15bR/15bS** y **15eR/15eS** eran totalmente coincidentes, al igual que sus p.f., y sus poderes rotatorios de signo contrario.



Esquema 22: tratamiento de compuestos **14R** y **14S** con isopropilamina y hexilamina

Los espectros de IR de **15bR** (figura X.261), **15eR** (figura X.261), **15bS** (figura X.263) y **15eS** (figura X.263) mostraban bandas de absorción a 3382-3121  $\text{cm}^{-1}$  de las agrupaciones hidroxilo y amina.

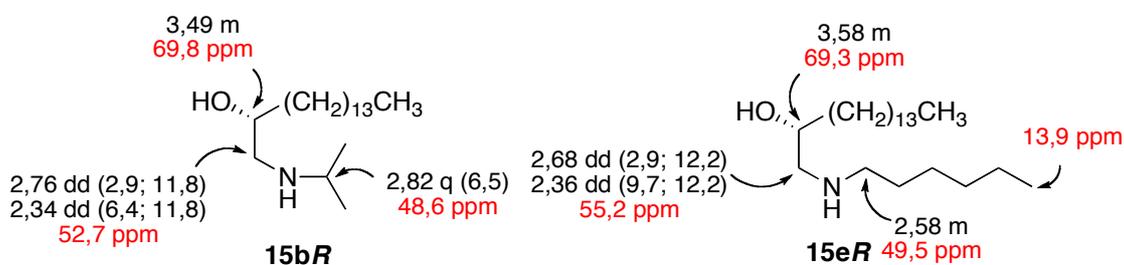


Figura 20: señales de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los compuestos **15bR** y **15eR**.

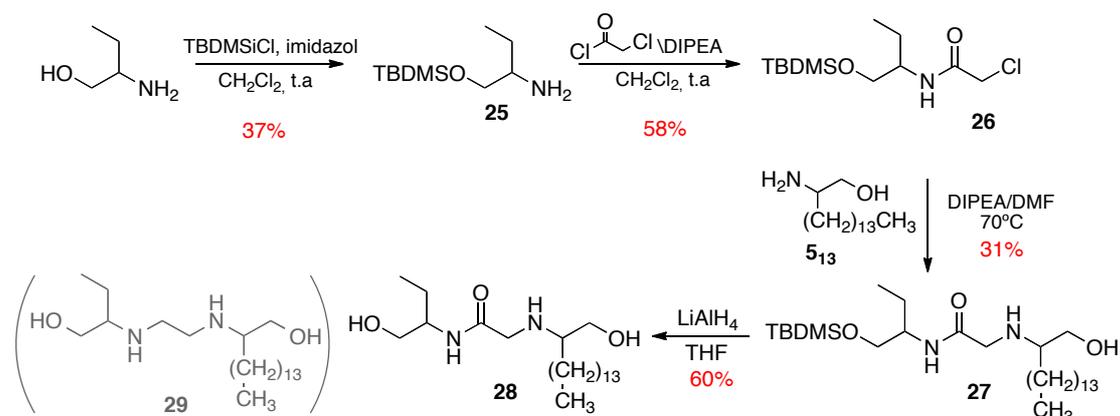
Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de **15bR** y **15bS** eran muy semejantes al de la mezcla de enantiómeros sin resolver, compuestos **15b**, observando señales de un metino a 2,82 ppm que aparecía como un cuartete con  $J = 6,1$  Hz y un señales de un metileno a 2,76 ppm ( $J_1 = 2,9$ ;  $J_2 = 11,8$  Hz) y 2,34 ppm ( $J_1 = 6,4$ ;  $J_2 = 11,8$  Hz), entre otras. Los carbonos de los fragmentos acabados de indicar, metino y metileno, aparecían en RMN  $^{13}\text{C}$  a 69,8 y a 52,7 ppm, respectivamente.

Análogamente, los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de **15eR** y **15eS** eran muy semejantes al encontrado para **15e**. Se observaba señales de dos metilenos unido a nitrógeno, uno

de ellos aparecía a 2,58 ppm como un multiplete, correspondiente al metileno en 1', y el otro daba dos señales a 2,68 ppm ( $J_1 = 2,9$ ;  $J_2 = 12,2$  Hz) y 2,36 ppm ( $J_1 = 9,7$ ;  $J_2 = 12,2$  Hz), entre otras. Los carbonos de estos fragmentos aparecían en RMN  $^{13}\text{C}$  a 49,5 y a 55,2 ppm, respectivamente.

### III.6 SÍNTESIS DE ANÁLOGOS LIPÍDICOS DE ETAMBUTOL

En la última parte de este trabajo se planteó llevar a cabo la preparación de análogos de etambutol del tipo **29**, que contuvieran una cadena alifática larga en lugar del resto etílico en uno de sus extremos. A tal efecto se diseñó el proceso sintético representado en el esquema 23.



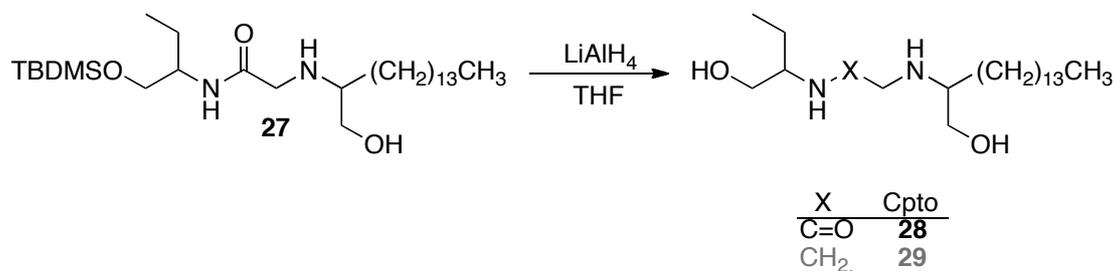
**Esquema 23:** Esquema de síntesis análogos lipídicos de etambutol.

Se comenzó el proceso sintético con la protección del 2-aminobutanol en forma silil derivado (TBDMS), el rendimiento de la reacción fue bajo, 37%. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (**figura X.264**) del compuesto **25** indicaban la presencia del fragmento *tert*-butildimetilsililo, mediante las señales de 6 protones singlete a 0,11 ppm y de 9 protones singlete a 0,90 ppm, que aparecían en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 25,8 y -5,6

ppm, respectivamente. El espectro de masas (**figura X.265**) mostraba un pico molecular  $M^+$  a  $m/z = 204,1769$  correspondiente con la fórmula  $C_{20}H_{25}NOSi + H^+$ .

El compuesto **25** se aciló con cloruro de cloroacetilo en presencia de diisopropiletilamina (DIPEA) a temperatura ambiente, dando lugar a la amida **26** con un rendimiento del 58%. Este compuesto presentaba en su espectro de IR (**figura X.267**) una banda de absorción a  $1701\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la función amida, y en su espectro de masas (**figura X.267**) se observaba el pico molecular  $M^+$  a  $m/z = 302,1316$  correspondiente con la fórmula  $C_{12}H_{26}NO_2Si + H^+$ . Su espectro de RMN  $^1H$  (**figura X.266**) mostraba una señal singlete de dos protones a 4,01 ppm correspondiente al grupo clorometilo. En el espectro de RMN  $^{13}C$  (**figura X.266**) se observaban dos señales adicionales, una a 165,3 ppm correspondiente al carbonilo amídico y otra a 42,7 ppm del metileno  $NHCO-CH_2-Cl$ .

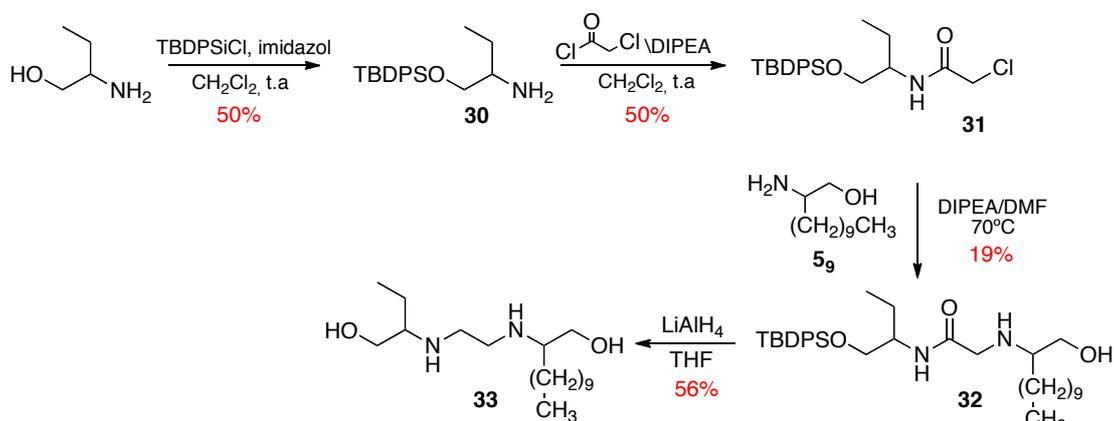
En el siguiente paso se introdujo el fragmento de 2-aminohexadecanol en presencia de DIPEA. La reacción tuvo lugar a  $80\text{ }^\circ\text{C}$  durante 15 horas. Por purificación en cromatografía de columna se obtuvo el producto de sustitución **27** con un rendimiento del 31%. Su espectro de masas (**figura X.269**) presentaba un pico molecular  $M^+$  a  $m/z = 501,4453$ , correspondiente con la fórmula  $C_{28}H_{60}N_2O_3Si + H^+$ . En su espectro de RMN  $^1H$  (**figura X.268**) se observaban las señales correspondientes al fragmento de aminohexadecanol, una señal multiplete a 2,65 ppm correspondiente al protón metínico, una señal multiplete a 3,34 ppm del metileno oxigenado, además de las correspondientes al metilo terminal a 0,88 ppm,  $t$ ,  $J = 6,0\text{ Hz}$ , y metilenos  $(CH_2)_{13}$  a 1,23 ppm. Estas señales aparecían en el espectro de RMN  $^{13}C$  (**figura X.268**) a 60,1 y 59,7 (CH); 63,5 y 63,4 ( $CH_2O$ ), 14,0 ( $CH_3$ ); 22,6-31,8 ppm  $(CH_2)_{13}$ .



**Esquema 24:** Reducción del compuesto **27**

La reducción con hidruro de aluminio y litio del compuesto **27** debería producir la desaparición del grupo protector TBDMS y la reducción de la amida (**esquema 24**), sin embargo, el compuesto obtenido mantenía la función amida, como indicaba su espectro de masas (**figura X.271**) con pico molecular  $M^+$  a  $m/z = 387,3601$  correspondiente con la fórmula  $C_{22}H_{46}N_2O_3 + H^+$ . Su espectro de IR (**figura X.271**) mostraba una banda de carbonilo de amida a  $1651\text{ cm}^{-1}$ .

Con el fin de obtener derivados de etilendiamina, se cambió el grupo protector TBDMS por el *tert*-butildifenilsililo (TBDPS) y se disminuyó el largo de la cadena del alquílica de 14 a 10 átomos de carbono. Estos cambios dieron el resultado deseado y permitieron finalmente llegar hasta el compuesto objetivo **33** en forma racémica (**esquema 25**).



**Esquema 25:** ruta de síntesis del compuesto **33**

En el primer paso de protección del alcohol mejoró el rendimiento de reacción del 37% en el compuesto **25** al 50% en el compuesto **30**. El espectro de masas de **30** mostraba un pico  $M^+$  a  $m/z = 327,2447$ , correspondiente con la fórmula  $C_{20}H_{29}NO_2Si$ . Su espectro de RMN  $^1H$  (**figura X.272**) mostraba señales del fragmento *tert*-butildifenílico, [multiplete a 7,39-7,69 ppm (10 H) de los anillos aromáticos y singlete a 1,08 ppm (9H), correspondiente al *tert*-butilo]. Su espectro de RMN  $^{13}C$  (**figura X.272**) mostraba las señales esperadas entre 127,6 y 135,6 de los carbonos de fenilo y a 26,9 ( $CH_3$ )<sub>3</sub> y 19,3 (C) ppm asociadas al grupo *tert*-butilo.

El proceso de acilación del compuesto **30** se realizó de manera análoga al del compuesto **25**, obteniendo la cloroamida **31** con un rendimiento del 50%. Su espectro de masas mostraba un pico molecular  $M^+$  a  $m/z = 403,3771$ , correspondiente a la fórmula  $C_{22}H_{30}ClNO_2Si + H^+$ . En su espectro de RMN  $^1H$  (**figura X.274**) aparecían dos señales adicionales a 4,01 y 4,07 ppm,  $d, J = 7,6$  Hz, correspondientes al grupo clorometilo. En el espectro de RMN  $^{13}C$  se observaban señales a 165,2 ppm del carbonilo amídico y a 42,7 ppm (**figura X.274**) del metileno citado.

La sustitución del cloro en el compuesto **31** por el aminoalcohol **5**, se realizó en DMF y con presencia de DIPEA a 70°C, generando la hidroxiaminoamida **32**, con un rendimiento del 19%. Su espectro de masas (**figura X.277**) mostraba un pico molecular  $M^+$  a  $m/z = 569,4125$ , correspondiente con la fórmula  $C_{34}H_{56}N_2O_3Si + H^+$ . En su espectro de RMN  $^1H$  (**figura X.276**) se observaban las señales correspondientes al fragmento de aminododecanol, una señal multiplete a 2,53 ppm del protón metínico, una señal multiplete a 3,30 ppm del metileno alcohólico, además de las correspondientes al metilo terminal a 0,86 ppm,  $t, J = 7,1$  Hz y los metilenos de la cadena alifática hacia 1,24 ppm. Estas señales tenían sus correspondientes en el espectro RMN  $^{13}C$  (**figura X.276**) a 60,0 y 59,8 (CH); 63,7 (CH<sub>2</sub>O), 14,2 (CH<sub>3</sub>) y 22,7-31,9 ppm (CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>.

El tratamiento de **32** con hidruro de aluminio y litio llevó simultáneamente a la separación del grupo protector TBDPS y a la reducción del grupo amida, obteniéndose finalmente el derivado de etilendiamina **33** con un rendimiento del 56%. Su espectro de masas (**figura X.279**) mostraba un pico molecular  $M^+$  a  $m/z = 317,3150$ , correspondiente con la fórmula  $C_{18}H_{40}N_2O_2 + H^+$ . Su espectro de IR (**figura X.279**) mostraba bandas de absorción de alcohol y amina a 3257 y 3101  $cm^{-1}$  y no mostraba la banda de absorción de carbonilo a 1650  $cm^{-1}$ . En su espectro de RMN  $^1H$  (**figura X.278**) no aparecían señales asignables al grupo protector (TBDPS) y en el de RMN  $^{13}C$  (**figura X.278**) no se apreciaron señales de carbonilo de amida hacia 171 ppm.



## IV. MÉTODOS Y RESULTADOS BIOACTIVIDAD



#### IV.1. ACTIVIDAD ANTIMICOBACTERIANA

Las pruebas de actividad antimicobacteriana fueron realizadas en el Centro de Investigaciones Biomédicas del Noreste (CIBIN) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) Monterrey, México, por los Dres. Salvador Said Fernández y Gloria María Molina-Salinas, mediante la microtécnica de Alamar Azul<sup>110</sup>, y según el protocolo presentado en la sección de anexos VII.1. Las dos cepas de *M. tuberculosis* usadas fueron la de referencia internacional H37Rv, la cual es sensible a los fármacos de primera línea: isoniazida (INH), rifampicina (RMP), estreptomicina (STP), etambutol (EMB) y pirazinamida (PZA) y la cepa CIBIN/UMF 15:99 (CIBIN-99), que resultó resistente a todos ellos, que fue obtenida de aislados clínicos del Hospital del Seguro Social de Monterrey, NL, México, y que se utilizó esporádicamente para ensayar los compuestos más potentes.

Se evaluaron *in vitro*, como agentes antimicobacterianos, 75 compuestos, entre compuestos intermedios, productos finales y derivados; de ellos, 35 contenían la estructura base de 2-aminoalcanol, 21 de 1,2-alcanodiamina, 16 de 1-aminoalcan-2-ol y 3 de 1,2-alcanodiol. Como fármaco de referencia se utilizó EMB, por causa de su parentesco estructural con las sustancias a evaluar, y también se utilizó rifampicina (RIF).

Los resultados de los ensayos se muestran en las tablas 5, 6 y 7 en forma de Concentraciones Mínimas Inhibitorias absolutas (CMI<sub>100</sub>), mediante las cuales y en cada caso, se impide por completo el desarrollo de la micobacteria (Número de bacterias vivas al final del experimento = 0) .

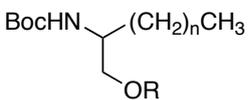
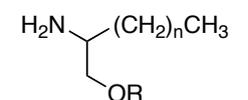
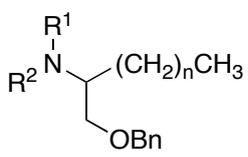
Como puede observarse en las tablas mencionadas, varios compuestos presentaron potencias antimicobacterianas similares o superiores a la del etambutol

---

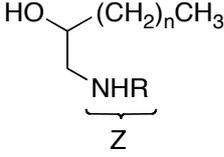
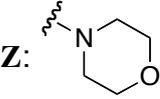
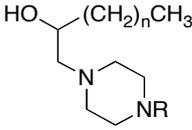
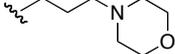
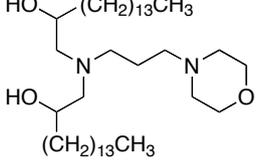
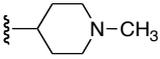
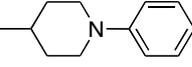
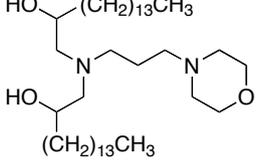
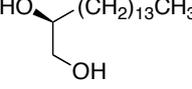
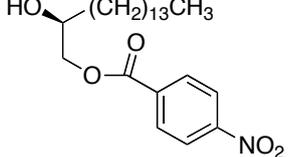
<sup>110</sup> Jimenez-Arellanes, A.; Meckes, M.; Ramirez, R.; Torres, J.; Luna-Herrera, J.; *Phytother. Res.* **2003**, *17*, 903.

(EMB). También se puede observar directamente que los compuestos más potentes se encuadran principalmente en los grupos de los derivados de 2-aminoalcoholes y 1,2-alcanodiaminas. Las observaciones generales que pueden constituirse en relaciones cualitativas entre estructura y actividad, considerando aspectos como el tamaño de las cadenas y la distinta funcionalidad de los compuestos se describen y analizan más adelante.

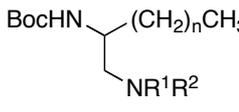
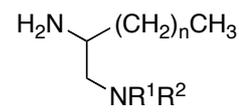
**Tabla 5. Resultados de actividad *in vitro* (CMI, µg/mL) de derivados de 2-amino-1-alcoholes frente a *M. tuberculosis* H37Rv sensible a fármacos antimicobacterianos.**

Compuesto	Estructura	R	H37Rv
<b>1<sub>9</sub></b>			25
<b>1<sub>13</sub></b>		H	>100
<b>1<sub>15</sub></b>			>100
<b>1<sub>17</sub></b>			>100
<b>2<sub>9</sub></b>			>100
<b>2<sub>13</sub></b>		Bn	>100
<b>2<sub>15</sub></b>			>100
<b>2<sub>17</sub></b>		>100	
<b>5<sub>9</sub></b>			12.5
<b>5<sub>13</sub></b>		H	50
<b>5<sub>15</sub></b>			25
<b>5<sub>17</sub></b>			12.5
<b>3<sub>9</sub></b>			100
<b>3<sub>13</sub></b>		Bn	12.5
<b>3<sub>15</sub></b>			≤3.13
<b>3<sub>17</sub></b>		6.25	
<b>4a<sub>9</sub></b>		<b>R<sup>1</sup>: Et; R<sup>2</sup>: H</b>	6.25
<b>4a<sub>15</sub></b>			3.13
<b>4a<sub>17</sub></b>			12.5
<b>4e<sub>9</sub></b>			6.25
<b>4e<sub>13</sub></b>		<b>R<sup>1</sup>: Hex; R<sup>2</sup>: H</b>	25
<b>4e<sub>15</sub></b>			100
<b>4e<sub>17</sub></b>			25
<b>4m<sub>9</sub></b>		<b>R<sup>1</sup>: Et; R<sup>2</sup>: Et</b>	≤3.13
<b>4m<sub>13</sub></b>			12.5
<b>4m<sub>17</sub></b>			50
<b>4x<sub>13</sub></b>		<b>R<sup>1</sup>: Glut; R<sup>2</sup>: H</b>	>100
<b>4x<sub>17</sub></b>			>100
<b>4y<sub>13</sub></b>		<b>R<sup>1</sup>: CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOMe; R<sup>2</sup>: H</b>	>100
<b>6a<sub>15</sub></b>		<b>R<sup>1</sup>: Et; R<sup>2</sup>: H</b>	6.25
<b>6e<sub>13</sub></b>	<b>R<sup>1</sup>: Hex; R<sup>2</sup>: H</b>	25	
<b>6m<sub>9</sub></b>		100	
<b>6m<sub>13</sub></b>	<b>R<sup>1</sup>: Et; R<sup>2</sup>: Et</b>	6.25	
<b>6m<sub>15</sub></b>		12.5	
<b>6m<sub>17</sub></b>		25	

**Tabla 6. Resultados de actividad *in vitro* (CMI, µg/mL) de derivados de 1-amino-2-alcanoles y 1,2-alcandioles frente a *M. tuberculosis* sensible H37Rv.**

Estructura	R	Compuesto	H37Rv
	R: Hex	<b>15e<sub>13</sub></b>	12.5
	R: <i>i</i> -Pr	<b>15b<sub>13</sub></b>	6.25
	R: <i>t</i> -Bu	<b>15d<sub>9</sub></b>	>100
	R: -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>15i<sup>13</sup></b>	100
	Z: 	<b>15p<sub>13</sub></b>	6.25
	Bn	<b>15h<sub>13</sub></b>	25
		<b>15j<sub>13</sub></b>	6.25
	R: Me	<b>15q<sub>13</sub></b>	50
	R: <i>n</i> -Bu	<b>15r<sub>13</sub></b>	25
		<b>15s<sub>9</sub></b>	25
		<b>15t<sub>13</sub></b>	>100
		<b>16</b>	100
		<b>21S</b>	<3.13
		<b>22</b>	50

**Tabla 7. Resultados de actividad *in vitro* (CMI,  $\mu\text{g/mL}$ ), de derivados 1,2-alcanodiaminas frente a *M. tuberculosis* H37Rv.**

Estructura general	R	Número	H37Rv
	$\text{R}^1, \text{R}^2: \text{H}$	<b>18</b> <sub>13</sub>	12.5
		<b>18</b> <sub>15</sub>	100
		<b>18</b> <sub>17</sub>	50
	$\text{R}^1: \text{Et}; \text{R}^2: \text{Et}$	<b>19m</b> <sub>9</sub>	12.5
		<b>19m</b> <sub>13</sub>	3.13
		<b>19m</b> <sub>15</sub>	6.25
		<b>19m</b> <sub>17</sub>	6.25
	$\text{R}^1: \text{Et}; \text{R}^2: \text{H}$	<b>19a</b> <sub>13</sub>	12.5
		<b>19y</b> <sub>13</sub>	>100
	$\text{R}^2: \text{H}$	<b>19y</b> <sub>15</sub>	>100
		<b>19z</b> <sub>9</sub>	>100
	$\text{R}^1: \text{Boc}; \text{R}^2: \text{H}$	<b>19z</b> <sub>13</sub>	>100
		<b>19z</b> <sub>15</sub>	>100
		<b>19z</b> <sub>17</sub>	>100
		<b>20m</b> <sub>9</sub>	50
	$\text{R}^1: \text{Et}; \text{R}^2: \text{Et}$	<b>20m</b> <sub>13</sub>	12.5
		<b>20m</b> <sub>15</sub>	25
		<b>20m</b> <sub>17</sub>	$\leq 3.13$
	$\text{R}^1: \text{Glut};$	<b>20x</b> <sub>9</sub>	50
		<b>20x</b> <sub>13</sub>	12.5
	$\text{R}^2: \text{H}$	<b>20x</b> <sub>15</sub>	100

#### *Actividad sobre la cepa MDR CIBIN-99*

Una selección de los compuestos que habían resultado más activos frente a la estirpe sensible de *MTB* y que aparecen en las tablas 5 – 7, fueron ensayados frente a la estirpe CIBIN-99, resistente a los cinco fármacos comunes SIREP (Streptomycin, Isoniazide, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamide). Los resultados de esta nueva evaluación se resumen a continuación:

**4a**<sub>15</sub>: MIC = 3,13; **19m**<sub>13</sub>: MIC = 3,13; **19a**<sub>13</sub> MIC = 12,5; **20m**<sub>17</sub>: MIC = 1,56  $\mu\text{g/mL}$

Destaca la actividad anti MDR-*MTB* de esta última diamina **20m**<sub>17</sub>, disustituida sobre el átomo de nitrógeno de la posición terminal; pero también son notables los efectos antimicobacterianos del bencil éter **4a**<sub>15</sub> y de la *N*<sup>2</sup>-Boc-diamina **19m**<sub>13</sub>.

*Tamaño de la cadena alifática:*

Más de la mitad de los compuestos ensayados presentaron una CMI menor que 50  $\mu\text{g/mL}$ , por lo que se consideran activos y, de manera general, los compuestos con cadena alifática de entre 10 y 16 átomos de carbono, presentaron mejores valores de CMI ( $\leq 3,13 \mu\text{g/mL}$ ); si bien, existen excepciones en función de los tipos de sustituyentes y de la localización de los grupos funcionales; por lo que no se puede descartar de forma general la conveniencia de que pueda existir una cadena alifática de tamaño más grande o más pequeño que los ensayados. Concretamente, en el de las diaminas **20** precisamente, pudiera ser que el tamaño óptimo de cadena quedara fuera del intervalo seleccionado.

*Localización de grupos funcionales:*

Dentro de los compuestos más activos, se encuentran los derivados de 2-aminoalcoholes **3<sub>15</sub>**, **4<sub>m9</sub>** y **4<sub>a15</sub>**, de diaminas **19<sub>m13</sub>** y **20<sub>m17</sub>** y el diol (**21<sub>S</sub>**), todos con valores muy notables de CMI  $\leq 3,13 \mu\text{g/mL}$ . Las características que podrían contribuir a determinar que estos compuestos sean más activos se han podido relacionar con varios factores que se analizan a continuación.

*2-aminoalcoholes*

Al analizar los resultados de los 2-aminoalcoholes (Tabla 5) ensayados se observa que el bloqueo de la amina en posición 2 con un grupo *Boc*, conduce a compuestos inactivos como **1<sub>9-17</sub>** y **2<sub>9-17</sub>** (CMI  $>100 \mu\text{g/mL}$ ). Por el contrario, la presencia de la amina primaria libre en dicha posición, aumenta considerablemente la actividad, sobre todo si va asociada a la presencia un éter bencilado en la posición C-1 (compuestos **3<sub>13-317</sub>**), siendo el compuesto **3<sub>15</sub>**, con una CMI de 3,13  $\mu\text{g/mL}$ , uno de los compuestos más potentes entre los evaluados.

La benzoxiamina monoetilada **4<sub>a15</sub>**, presentó gran actividad sobre las cepas sensible y MDR, con valores iguales de inhibición CMI = 3,13  $\mu\text{g/mL}$  ambas estirpes. El análogo dietilado **4<sub>m9</sub>**, mostro también muy buena actividad (CMI  $\leq 3,13 \mu\text{g/mL}$ ), pero solo se ensayó sobre la cepa H37Rv.

La sustitución con grupos alquilo de tamaño ligeramente mayor como *n*-hexilo disminuye la potencia antimicobacteriana (compuestos **4<sub>e9-17</sub>**) en comparación con la de los compuestos anteriores. La influencia del grupo bencilo para el caso de las aminas

alquiladas con alcohol primario libre **6**, no es tan regular como la observada para sus análogos de tipo bencil éter **3**.

La acilación de la amina con grupos glutarilo o su monometil éster lleva a compuestos prácticamente inactivos (subfamilias **4x** y **4y**), con valores de CMI >100 µg/mL.

Con respecto al tamaño de cadena, para estos compuestos se obtienen efectos dispersos y no se observa un patrón de preferencia.

#### *1-aminoalcan-2-oles y derivados*

Los 1-aminoalcan-2-oles sintetizados (Tabla 6) presentaban un largo de cadena constante (n = 13), con la excepción del compuesto **15d**, también se dejó la función alcohólica libre, modificándose únicamente el tipo y el tamaño de la sustitución sobre la amina, que consistió en grupos alquilo de cadena corta o en la introducción de restos heterocíclicos.

Los compuestos con anillo de morfolina ya sea unido directamente al grupo amino en posición C-1 o mediante un puente de tres grupos metileno, presentaron la misma actividad.

En este grupo de aminoalcoholes secundarios **15**, con restos alquilo o conteniendo heterociclos nitrogenados, solamente tres compuestos dieron buenos resultados antimicobacterianos, con valor de CMI = 6,25 µg/mL. Los de mayor potencia fueron el isopropil derivado simple **15b**<sub>13</sub> y los dos derivados con restos de morfolina **15p**<sub>13</sub> y **15j**<sub>13</sub>, seguidos de la hexilamina **15e**<sub>13</sub> (CMI = 12,5 µg/mL). Otros compuestos con sustituyentes alquílicos (**15f**<sub>13</sub>, **15q**<sub>13</sub>, **15r**<sub>13</sub>) o piperidínicos (**15s**<sub>9</sub>, **15t**<sub>13</sub>) demostraron actividades más discretas (CMI = 25 - 50 µg/mL). Sin embargo, el compuesto **16**, derivado hidroxialquilado duplicado de uno de compuesto más potentes de este grupo **15j**<sub>13</sub>, resultó prácticamente inactivo (CMI = 100 µg/mL).

#### *1,2-alcanodiaminas*

Algunas de las diaminas preparadas fueron sometidas a evaluación (Tabla 7) en forma de intermedios de reacción, con la función de la posición C-2 protegida mediante el carbamato reversible *Boc*, compuestos **18** y **19**. Otras, **20** fueron ensayadas en forma

de amina libre con distinto grado de sustitución sobre el átomo de nitrógeno de la posición C-1.

Como puede apreciarse en la tabla y de forma general los *Boc*-amino compuestos resultaron más potentes como antimicobacterianos que las aminas desprotegidas.

Dentro del grupo de los *N*<sup>2</sup>-*Boc*-aminoderivados, destacaron por su potencia antimicobacteriana los compuestos del grupo **19m**, con grupo dietilamino terciario sobre la posición C-1, resultando también activos, aunque menos potentes, las aminas secundarias como **19a**<sub>13</sub> y primarias como **18**<sub>13</sub>. El análisis del subgrupo **19m**<sub>9-17</sub>, permitió deducir el tamaño óptimo de la cadena, que corresponde a la de **19m**<sub>13</sub> (n = 13), con CMI = 3,13 µg/mL.

También dentro de este mismo grupo de diaminas **18-19** se puede señalar que tanto la acilación (compuestos **19y**), como la carbamoilación (compuestos **19z**) del átomo de nitrógeno en la posición C-1, conducen a la desaparición de la actividad.

Como se ha mencionado, la desprotección carbámica de la amina en posición C-2 provoca generalmente disminución de la actividad. Así sucede en el caso de las transformaciones de las aminas protegidas **19m**<sub>9-15</sub> en las correspondientes libres **20m**<sub>9-15</sub>. Sin embargo, la tendencia es contraria para el tamaño superior de cadena y la diamina **20m**<sub>17</sub> resulta incluso más potente que la *Boc*-protegida **19m**<sub>13</sub>.

Siguiendo el proceso aplicado en la evaluación de aminoalcoholes, se seleccionaron varias diaminas representativas para someterlas a evaluación frente a la estirpe CIBIN-99 con resistencia SIREP. Las *Boc*-diaminas terciaria **19m**<sub>13</sub> y secundaria **19a**<sub>13</sub>, presentaron valores respectivos de CMI = 3,13 y 12,5 iguales a los mostrados frente a la estirpe sensible H37Rv, mientras que en el caso de la diamina **19a**<sub>13</sub>, los resultados podrían, quizá, ser superiores (tabla 7).

### *1,2-dioles*

Los alcanodiolos (Tabla 6) se obtuvieron como productos secundarios en el proceso de síntesis de compuestos enantioméricamente puros. Dado que no pueden considerarse análogos de esfingosina o dihidroesfingosina debido a la ausencia de nitrógeno en su estructura, solo dos compuestos representativos **21S** y **22** fueron sometidos a evaluación frente a la cepa sensible de *MTB*. Como puede observarse en la

tabla 2, el diol libre **21S** mostró una potencia bastante relevante, con CMI < 3,13 µg/mL frente a H37Rv, mientras que en el compuesto **22**, con la función primaria esterificada, la actividad quedó muy reducida.

Aunque se dispone de información precedente sobre la escasa de sustancias de estos tipos, que fueron ensayadas sobre ratón (DL<sub>50</sub> > 2 g/kg), los compuestos más activos obtenidos en este trabajo, serán evaluados en su citotoxicidad frente a células de mamífero, para establecer los índices de selectividad que permitan estimar las posibilidades de progresar hacia ensayos preclínicos.

#### IV.2. ACTIVIDAD ANTI *TRYPANOSOMA BRUCEI*

*Trypanosoma brucei* es el agente principal que causa la Tripanosomiasis Africana (HAT), también conocida como la enfermedad del sueño, la cual está distribuida en 36 países sub-Saharianos con más de 7000 nuevos casos reportados en el año 2009 y más de 60 millones de personas en riesgo de contagio<sup>111</sup>. La manifestación clínica de la HAT depende de las subespecies involucradas. *T. b. rhodesiense* es la responsable de la forma aguda de la enfermedad y se encuentra ampliamente distribuida en el sur y este de África, mientras que en África central y oeste, *T. b. gambiense*, es la responsable de las infecciones crónicas que desarrollan sintomatología con el paso de los años. La evolución de esta infección comienza con una fase hemolinfática, donde el parásito se replica en la sangre y fluidos, provocando linfadenopatía y fiebre, seguida de una segunda fase donde las células infecciosas atraviesan la barrera hematoencefálica causando síntomas neurológicos, los cuales al no ser tratados pueden causar coma y muerte<sup>112</sup>. Los fármacos utilizados en la actualidad tienen disminución de la actividad y

<sup>111</sup> WHO. Fact sheet N° 259. October 2010. *African trypanosomiasis (sleeping sickness)*.

<sup>112</sup> Malvy, D.; Chappuis, F. *Clin. Microbiol. Infect.* **2011**, *17*, 986

potente toxicidad, por lo que es necesario el desarrollo de nuevos fármacos y nuevas estrategias terapéuticas para mejorar la eficacia del tratamiento y reducir la toxicidad<sup>113</sup>.

Los ensayos fueron realizados en el Instituto de Parasitología y Biomedicina “López Neyra”, CSIC, Granada (España), por los doctores Miguel Navarro, Rosario Díaz-González y Luis Carvalho. Una descripción más completa de lo que se presenta a continuación puede analizarse en una publicación reciente del grupo de investigación<sup>98</sup>. Se llevaron a cabo *in vitro*, frente a una cepa infecciosa de *Trypanosoma brucei rhodesiense* EATRO3, mediante la microtécnica del Alamar azul, durante 72 horas y según el protocolo presentado en la sección de anexos VII.2<sup>114</sup>.

En ensayos preliminares de inhibición del crecimiento de los parásitos se utilizó un número reducido pero representativo de sustancias y se evaluaron concentraciones límite de 1 y 100  $\mu$ M, que sirvieron para indicar el potencial anti-tripanosoma de las tres series. La evaluación se amplió a una veintena de sustancias representativas de las tres series, 1,2-alcanodiaminas (5 compuestos), 1-aminoalcan-2-oles (8 compuestos) y 2-aminoalcan-1-oles (7 compuestos). Se determinó el valor de la CE<sub>50</sub> para cada uno de los compuestos y se obtuvieron los resultados se presentan en la tabla 8, junto con los valores obtenidos para el control no tratado y para el cultivo tratado con el fármaco de referencia pentamidina. Se debe hacer notar que este fármaco condujo a un valor de CE<sub>50</sub> = 3,7 nM, significativamente inferior al encontrado en la bibliografía<sup>115,116</sup>

---

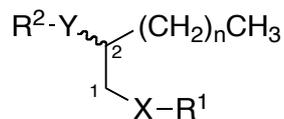
<sup>113</sup> Barrett, M. P.; Boykin, D. W.; Brun, R.; Tidwell, R. R. *British. J. Pharmacol* **2007**, *152*, 1155.

<sup>114</sup> Ráz, B.; Iten, M.; Grether-Bühler, Y.; Kaminsky, R.; Brun, R. *Acta Trop.* **1997**, *68*, 139

<sup>115</sup> Caffrey, C.R.; Steverding, D.; Swenerton, R.K.; Kelly, B.; Walshe, D.; Debnath, A.; Zhou, Y-M.; Doyle, P.S.; Fafarman, A.T.; Zorn, J.A.; Land, K.M.; Beauchene, J.; Schreiber, K.; Moll, H.; Ponte-Sucre, A.; Schirmeister, T.; Saravanamuthu, A.; Fairlamb, A.H.; Cohen, F.E.; McKerrow, J.H.; Weisman, J.L.; May, B.C.H. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2007**, *51*, 2164

<sup>116</sup> Bodley, A.L.; Shapiro, T.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 3726

**Tabla 8. Actividad de alcanodiaminas y aminoalcoholes frente a *Trypanosoma brucei rhodesiense* EATRO3**



Comp. <sup>a</sup>	X	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	<i>T. brucei</i> <i>rhodesiense</i> EC <sub>50</sub> (nM) ± SD
<b>18<sub>13</sub></b>	NH	NH	H	Boc	13	<b>961 ± 67</b>
<b>19a<sub>13</sub></b>	NH	NH	Et	Boc	13	<b>704 ± 55</b>
<b>19e<sub>13</sub></b>	NH	NH	<i>n</i> -hex	Boc	13	> 2500
<b>20k<sup>b</sup></b>	NH	NH	HOOCCH <sub>2</sub> -	H	13	> 2500
<b>19v<sup>b</sup></b>	NH	NH	HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	Boc	13	> 2500
<b>5<sub>13</sub></b>	O	NH	H	H	13	> 2500
<b>6a<sub>9</sub></b>	O	NH	H	Et	9	1087 ± 88
<b>6a<sub>13</sub></b>	O	NH	H	Et	13	1139 ± 26
<b>6a<sub>15</sub></b>	O	NH	H	Et	15	<b>584 ± 14</b>
<b>6c<sub>13</sub></b>	O	NH	H	<i>n</i> -Bu	13	<b>817 ± 57</b>
<b>4v<sup>b</sup></b>	O	NH	Bn	HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	13	> 2500
<b>6m<sub>9</sub></b>	O	N	H	Et <sub>2</sub>	9	<b>722 ± 58</b>
<b>6x<sup>b</sup></b>	O	NH	H	HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO-	13	> 2500
<b>15e<sub>13</sub></b>	NH	O	<i>n</i> -Hex	H	13	> 2500
<b>15g<sup>b</sup></b>	NH	O	Ciclohexil	H	13	<b>790 ± 36</b>
<b>15b<sub>13</sub></b>	NH	O	<i>i</i> -Propil	H	13	<b>436 ± 4</b>
<b>15m<sup>b</sup></b>	N	O	Et <sub>2</sub>	H	13	2001 ± 95
<b>15q<sub>13</sub></b>	NH	O	4-Me-piperazin-1-il	H	13	<b>524 ± 12</b>
<b>15r<sub>13</sub></b>	NH	O	4-Bu-piperazin-1-il	H	13	1781 ± 194
<b>15p<sub>13</sub></b>	NH	O	morfolin-1-il	H	13	> 2500
<b>pentamidina</b>						<b>3,7</b>

<sup>a</sup>: Todos los compuestos fueron obtenidos como mezclas racémicas y evaluados por triplicado.

<sup>b</sup>: Compuestos procedentes de un trabajo anterior a éste.

Los valores de EC<sub>50</sub> inferiores a 1 μM se indican en negrita para facilitar el análisis.

Como puede observarse en la tabla 8 las tres familias ensayadas contienen compuestos con actividad anti-tripanosoma a concentración submicromolar; sin embargo, ninguno alcanzó la potencia del fármaco de referencia pentamidina. En el caso de los derivados de 1,2-alcanodiaminas, dos de los cinco compuestos ensayados (**18<sub>13</sub>** y **19a<sub>13</sub>**) alcanzaron valores submicromolares de EC<sub>50</sub>, siendo la amina secundaria

protegida como carbamato **19a<sub>13</sub>** la que presentó mayor potencia de esta serie. Puede observarse, aunque no puede generalizarse a otras series, debido al pequeño número de compuestos evaluados, que la presencia del grupo protector *Boc* sobre la amina de la posición C-2 unida a la presencia de un sustituyente alquílico de tamaño pequeño y no polar (Etilo) sobre la amina en C-1, constituyen la mejor configuración para la actividad tripanocida.

Cinco de los ocho compuestos ensayados de la serie de 2-amino-1-alcánols alcanzaron valores micromolares o submicromolares de EC<sub>50</sub>. Para esta serie el sustituyente más común en los compuestos evaluados fue el grupo etilo sobre la amina de la posición C-2. Por ello fue elegido para comparar los valores de potencia en función del largo de la cadena alifática n = 9, 13 y 15. Se observó que el compuesto con mayor potencia fue el de tamaño molecular total de 18 átomos de carbono (**6a<sub>15</sub>**), correspondiente al del metabolito endógeno esfingosina. En función a la potencia anti-tripanicida los compuestos con largo de cadena n = 15 > 9 > 13 fueron más activos. Con respecto al sustituyente sobre la amina en C-2, debe ser poco polar y de tamaño pequeño Et, *n*-Bu. La dialquilación de la amina de la posición C-2, parece conducir a compuestos con mejor actividad **6m<sub>9</sub>** > **6a<sub>9</sub>** y mejor que una amina secundaria del mismo número de carbonos **6m<sub>9</sub>** > **6c<sub>9</sub>**.

En relación a la serie de derivados 1-aminoalcan-2-oles, los cuales son análogos invertidos de dihidroesfingosina, tres de los siete compuestos ensayados presentaron valores submicromolares de EC<sub>50</sub>. En esta serie de compuestos se mantuvo el largo de cadena y el alcohol de la posición C-2; únicamente se cambió el sustituyente sobre la amina en C-1. Sorprendentemente, en esta serie el dietilamino-alcanol **15m** mostró una menor actividad. De las aminas secundarias ensayadas conteniendo grupos alquilo de tamaño pequeño o ramificado, el compuesto **15b<sub>13</sub>** presentó la mayor potencia tripanocida, seguido del derivado de metilpiperazina **15q<sub>13</sub>**.

Con el fin de identificar el compuesto que pudiera reconocerse como el más útil entre los evaluados para el tratamiento de la HAT, tres de las sustancias más potentes frente a *T. brucei rhodesiense*, **6a<sub>15</sub>**, **15b<sub>13</sub>** y **15q<sub>13</sub>** fueron ensayados frente a *T. b. gambiense*, resultando entre un 20 y un 30% más potentes frente a este último parásito que frente a *T. b. rhodesiense*.

Por otra parte, para determinar los índices de selectividad (IS) parásito/mamífero, se evaluó la citotoxicidad de los compuestos más activos frente a células Vero. Los resultados de IS calculados para los distintos compuestos, se encuentran recogidos en la tabla 9 y demuestran una selectividad inicial suficiente, entre 35 y 40 veces más activas sobre el parásito que sobre células Vero.

**Tabla 9. Índices de selectividad (IS) y actividad comparada de algunos compuestos frente a *T. brucei rhodesiense* EATRO3 y *T. brucei gambiense* ELIANE**

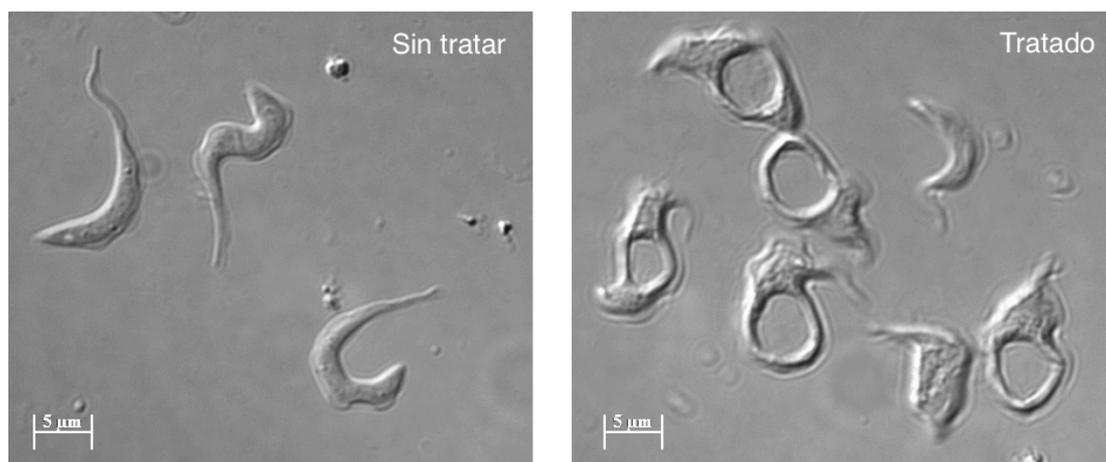
Comp.	EC <sub>50</sub> (nM)		Índice de selectividad (SI) <sup>a</sup>	
	<i>T. b. rhodesiense</i>	<i>T. b. gambiense</i>	<i>T. b. rhodesiense</i>	<i>T. b. gambiense</i>
<b>18</b> <sub>13</sub>	991 ± 67	nd	17.0	--
<b>19a</b> <sub>13</sub>	704 ± 25	nd	38.8	--
<b>6a</b> <sub>13</sub>	1139 ± 26	nd	39.1	--
<b>6a</b> <sub>15</sub>	<b>584 ± 14</b>	<b>451 ± 27</b>	27.7	35.9
<b>15b</b> <sub>13</sub>	<b>436 ± 04</b>	<b>329 ± 13</b>	27.1	35.8
<b>15m</b> <sup>b</sup>	2001 ± 95	nd	19.9	--
<b>15q</b> <sub>13</sub>	<b>524 ± 12</b>	<b>431 ± 25</b>	23.7	28.8

<sup>a</sup>: calculado mediante la ecuación: IS = CE<sub>50</sub> (Células Vero) / CE<sub>50</sub> (*T. brucei*). nd: no determinado. --: datos no disponibles. <sup>b</sup>: compuesto procedente de un trabajo anterior.

Se obtuvieron online los valores de log P<sup>117</sup> calculados para los compuestos más potentes **6a**<sub>15</sub>, **15b**<sub>13</sub> y **15q**<sub>13</sub>, resultando los valores 6,3; 5,8 y 5,3 respectivamente, los cuales aseguran para los tres compuestos su capacidad para poder atravesar la barrera hemato-encefálica y su potencial uso durante la fase neurológica de la Tripanosomiasis Africana provocada por *T. b. gambiense*.

Con el fin de investigar el tipo y modo de acción de estos compuestos, se obtuvieron imágenes de los parásitos después de 24 horas de tratamiento con algunos compuestos y se analizaron las diferencias que se muestran en la figura 21, con respecto a los parásitos no tratados.

<sup>117</sup> Los valores de LogP fueron calculados usando el software ChemBioDraw Suite 12.0. Cambridgesoft, USA



**Figura 21.** Alteración de la estructura flagelar de *Trypanosoma brucei rhodesiense* por el compuesto **6a<sub>15</sub>** observado en células vivas. Izquierda: cultivo de parásito sin tratar; derecha: cultivo tratado con **6a<sub>15</sub>** (2 M, 24 h).

Como se observa en la imagen de la derecha, el compuesto **6a<sub>15</sub>** induce una alteración morfológica profunda en la estructura de la bolsa flagelar del parásito. Esta alteración conocida como fenotipo del “Ojo grande”, que consiste en un aumento considerable del tamaño de la bolsa flagelar y conlleva una pequeña invaginación en la membrana plasmática desemboca en la muerte celular del parásito. Resultados similares se obtuvieron con los derivados **15b<sub>13</sub>** y **15q<sub>13</sub>**.

### IV.3. ACTIVIDAD ANTI *TRYPANOSOMA CRUZI*

Los ensayos fueron realizados en los laboratorios de Parasitología e Inmunología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca por la Msc. Ana Lucya Legarda, con supervisión de los Dres. Juan C. Dib y Antonio Muro,. Se utilizaron dos cepas infecciosas de *T. cruzi*, JEM y MG aisladas de pacientes colombianos de las regiones de Casanare y de Putumayo respectivamente, y se aplicó la metodología de Alamar azul y conteo visual por la cámara de Neubauer, que se describen en el anexo VII.3<sup>118</sup>.

<sup>118</sup> Martínez-Díaz, R. A.; Variabilidad intraespecífica en *Trypanosoma cruzi* y ensayo de nuevos métodos para el cribado farmacológico. UCM. 1996

Se realizaron ensayos a concentraciones de 1 a 10  $\mu\text{M}$  y se determinaron los valores de  $\text{CI}_{90}$  de los 16 compuestos ensayados, pertenecientes a las series de 1,2-alcanodiaminas y 2-amino-1-alcanoles. Como fármacos de control se utilizaron nifurtimox y benznidazol y los resultados observados se presentan en la tabla 10.

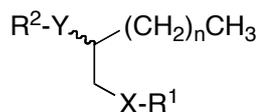
Se estudió la relevancia del tamaño de la cadena ( $n = 9, 13, 15$ ), los sustituyentes sobre la amina en posición C-2 (etilo, butilo, hexilo, *Boc*), manteniéndose el alcohol de la posición C-1 como hidroxilo libre, mientras que sobre la amina en posición C-1 se implementaron las variantes de etilo, hexilo o glutarilo.

Con respecto a la metodología utilizada se encontraron mayores valores de actividad por el método colorimétrico tanto en la cepa MG como en la JEM, sin embargo, se observa una mejor linealidad por el método de conteo ocular.

Para la cepa MG el compuesto más potente fue el aminoalcohol **6e<sub>13</sub>** ( $\text{CI}_{90} = 12,3 \mu\text{M}$ ), mucho mejor que el fármaco de referencia benznidazol ( $76,9 \mu\text{M}$ ), mientras que su análogo **6e<sub>15</sub>** resultó inactivo ( $\text{CI}_{90} > 100 \mu\text{M}$ ). Ninguno de los dos compuestos **6e<sub>13</sub>**, **6e<sub>15</sub>** mostró actividad frente a la cepa JEM ( $\text{CI}_{90} > 100 \mu\text{M}$ ).

Del resto de aminoalcoholes ensayados frente a la cepa MG, el compuesto **6a<sub>13</sub>** esto **5<sub>13</sub>** ( $35,2 \mu\text{M}$ ), demostrando con ello que el orden de sustitución  $\text{Hex} > \text{Et} > \text{H} > \text{Bu}$  en posición C-2 es preferente para una buena actividad. El orden de potencia y sustituciones para la cepa JEM es  $\text{H} > \text{Et} > \text{Bu}$  (**5<sub>13</sub>**; **6a<sub>13</sub>**; **6c<sub>13</sub>**).

**Tabla 10: Actividad de derivados de alcanodiaminas y aminoalcanoles de diferente longitud de cadena frente a cepas MG y JEM de *Trypanosoma cruzi*,**



Comp*	X	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Cepa	Cepa
						MG	JEM
						CI <sub>90</sub>	CI <sub>90</sub>
<b>5<sub>9</sub></b>	O	NH	H	H	9	58,2	66,1
<b>5<sub>13</sub></b>	O	NH	H	H	13	<b>35,2</b>	<b>32,3</b>
<b>6m<sub>13</sub></b>	O	N	H	Et <sub>2</sub>	13	>100	>100
<b>6a<sub>13</sub></b>	O	NH	H	Et	13	<b>34,3</b>	<b>40,3</b>
<b>6c<sub>13</sub></b>	O	NH	H	Bu	13	<b>54,3</b>	<b>51,8</b>
<b>6e<sub>13</sub></b>	O	NH	H	Hex	13	<b>12,3</b>	>100
<b>6e<sub>15</sub></b>	O	NH	H	Hex	15	>100	>100
<b>18<sub>9</sub></b>	NH	NH	H	Boc	9	<b>29,0</b>	<b>20,1</b>
<b>18<sub>13</sub></b>	NH	NH	H	Boc	13	<b>24,3</b>	<b>48,1</b>
<b>18<sub>15</sub></b>	NH	NH	H	Boc	15	<b>22,7</b>	<b>35,1</b>
<b>19o<sub>13</sub></b>	N	NH	Hex <sub>2</sub>	Boc	13	>60	>60
<b>19e<sub>13</sub></b>	NH	NH	Hex	Boc	13	<b>45,4</b>	<b>45,5</b>
<b>19x<sup>13</sup></b>	NH	NH	Glut	Boc	13	>60	>60
<b>20m<sub>13</sub></b>	N	NH	Et <sub>2</sub>	H	13	<b>59,7</b>	>100
<b>20e<sub>13</sub></b>	NH	NH	Hex	H	13	<b>52,3</b>	>100
<b>20<sup>#</sup></b>	NH	NH	H	H	13	<b>62,9</b>	<b>59,1</b>
<b>benznidazol</b>						76,9	74,8

\*Todos los compuestos fueron obtenidos como mezclas racémicas y evaluados por triplicado y sus valores se encuentran en  $\mu\text{M}$ . Los valores que superan la actividad de benznidazol se destacan en negrita.

Para las 1,2-alcanodiaminas sobre cepa MG es conveniente tener un grupo *Boc* sobre la amina en posición C-2. De los compuestos **18<sub>9-15</sub>**, se puede deducir el largo de cadena óptimo  $n = 15 > 13 > 9$ . **19e<sub>13</sub>** y **20e<sub>13</sub>** se diferencian en la presencia del grupo *Boc*, claramente favorable 45,4  $\mu\text{M}$  vs 52,3  $\mu\text{M}$ . La disustitución de la amina, aminas terciarias **19o<sub>13</sub>**, **20m<sub>13</sub>**, **20** o amidas **19x<sub>13</sub>** no son convenientes.

Con respecto a la cepa JEM el óptimo de cadena es  $n = 9 > 15 > 13$ . Es conveniente tener un grupo *Boc* sobre la amina en 2 y sobre la amina en 1  $\text{H} \approx \text{Hex}$ , tampoco es conveniente tener aminas terciarias al igual que es la cepa MG.

Con objeto de determinar la selectividad antiparasitaria de las sustancias activas se evaluó su citotoxicidad para macrófagos, obteniéndose los resultados que aparecen en la Tabla 11. los compuestos **5<sub>13</sub>**, **6a<sub>13</sub>**, **6c<sub>13</sub>**, **5<sub>9</sub>**, **18<sub>9</sub>**, **18<sub>13</sub>**, **18<sub>15</sub>**, **20** con el fin de determinar la de los compuestos y se determinó la CI<sub>50</sub> por la técnica microscopia (conteo en cámara de Neubauer).

**Tabla 11: Citotoxicidad de compuestos seleccionados sobre macrófagos J774**

Compuesto	Microscopía
	CI <sub>50</sub> μM
<b>5<sub>13</sub></b>	>> 77,8
<b>6a<sub>13</sub></b>	43,4
<b>6c<sub>13</sub></b>	>> 63,9
<b>5<sub>9</sub></b>	36,1
<b>18<sub>9</sub></b>	47,1
<b>18<sub>13</sub></b>	48,6
<b>18<sub>15</sub></b>	24,1
<b>20 *</b>	78,1
<b>Nifurtimox</b>	57,1

\*: compuesto procedente de un trabajo anterior.

El compuesto menos tóxico fue **18<sub>15</sub>**: 24,1 μM, seguido de los compuestos **5<sub>9</sub>**: 36,1 μM, **18<sub>9</sub>**: 47,1 μM, **18<sub>13</sub>**: 48,6 μM, **6c<sub>13</sub>**: 63,9 μM, **5<sub>13</sub>**: 77,8 μM y **20**: 78,1 μM. Se utilizó nifurtimox como control en todo el experimento. La toxicidad de los compuestos ensayados es semejante a la del fármaco de referencia nifurtimox.

Teniendo en cuenta los valores de CI<sub>50</sub> para la metodología de conteo óptico y los valores de citotoxicidad sobre macrófagos, el orden de potencia según margen de seguridad sería **18<sub>13</sub>>5<sub>13</sub>≤18<sub>9</sub>>18<sub>15</sub>≤6a<sub>13</sub>≤20>6c<sub>13</sub>**, siendo **5<sub>13</sub>** el más tóxico, no se utilizó el compuesto **6c<sub>13</sub>** ya que no presentó actividad alguna, siendo inactivo.

#### IV.4. ACTIVIDAD MODULADORA DE LA PRODUCCIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO

Los ensayos fueron realizados en el Departamento de Parasitología e Inmunología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca, por la Dra. M<sup>a</sup> do Amparo Andrade (Univ. Fed de Pernambuco, Recife, Brasil), bajo supervisión del Dr. Antonio Muro.

Se utilizaron macrófagos alveolares de rata macho BALB/c, normales y pre-estimulados con lipopolisacáridos (LPS), a concentraciones de 50 µg/mL, utilizando las metodologías Griess para la producción de nitritos y ensayo de reducción de MTT. Las metodologías se encuentran descritas en el anexo VII.4<sup>99</sup>.

Inicialmente se realizaron estudios de viabilidad de los macrófagos con 32 compuestos pertenecientes a las series de 1,2-alcanodiaminas (9 compuestos), 2-aminoalcanoles (18 compuestos) y 1-amino-2-alcanoles (7 compuestos). Los resultados de los ensayos se presentan parcialmente en la tabla 12, indicados como porcentajes de viabilidad a concentración de 50 µg/mL de los compuestos. Se han excluido los correspondientes a los compuestos que resultaron demasiado citotóxicos, y determinantes de viabilidades celulares menores que el 80% a esa concentración (**3<sub>13</sub>**, **4m<sub>15</sub>**, **6m<sub>9</sub>**, **6m<sub>13</sub>**, **6m<sub>15</sub>**, **6m<sub>17</sub>**, **6a<sub>9</sub>**, **6a<sub>17</sub>**, **6e<sub>9</sub>**, **6e<sub>13</sub>**, **6e<sub>15</sub>**, **6e<sub>17</sub>**, **15b<sub>13</sub>**, **15d<sub>9</sub>**, **15p<sub>13</sub>**, **15q<sub>13</sub>**, **15r<sub>13</sub>**, **15s<sub>9</sub>**, **18<sub>13</sub>**, **19a<sub>9</sub>**, **19a<sub>17</sub>**, **19x<sub>9</sub>**, **19x<sub>13</sub>**), en cuyas circunstancias no se llevaron a cabo los ensayos de producción de óxido nítrico. A la vista de la citotoxicidad encontrada para el compuesto **4m<sub>15</sub>**, que contrasta con la inocuidad de sus homólogos menores y mayores **4m<sub>9,13,17</sub>**, parece que debería revisarse o reconfirmarse este resultado sorprendente.

**Tabla 12: Viabilidad celular y producción de nitritos en macrófagos inducidas por 2-aminoalcanoles, 1,2-alcanodiaminas y 1-aminoalcan-2-oles**

Compuesto	Viabilidad (%)	Producción de nitritos (nM / 10 <sup>6</sup> macrófagos)		
		1 µg/mL	5 µg/mL	50 µg/mL
<b>4m<sub>9</sub></b>	80	<b>21,4 ± 3,4</b>	19,7 ± 1,2	<b>0,3 ± 0,3</b>
<b>4m<sub>13</sub></b>	89	40,1 ± 7,4	<b>13,2 ± 3,5</b>	0,6 ± 0,3
<b>4m<sub>17</sub></b>	98	24,2 ± 1,2	23,7 ± 0,8	0,7 ± 0,2
<b>4e<sub>15</sub></b>	95	23,5 ± 1,0	<b>1,6 ± 0,3</b>	0,4 ± 0,2
<b>6a<sub>13</sub></b>	99	n.d	n.d	n.d
<b>6a<sub>15</sub></b>	99	30,2 ± 3,8	26,3 ± 3,7	0,4 ± 0,2
<b>15t<sub>13</sub></b>	95	19,1 ± 0,2	<b>9,0 ± 1,6</b>	0,5 ± 0,2
<b>19x<sub>15</sub></b>	98	nd	nd	nd
<b>19x<sub>17</sub></b>	98	nd	nd	nd
<b>20a<sub>15</sub></b>	85	nd	nd	nd

Viabilidad = (D.O. células tratadas / D.O. células control) x 100

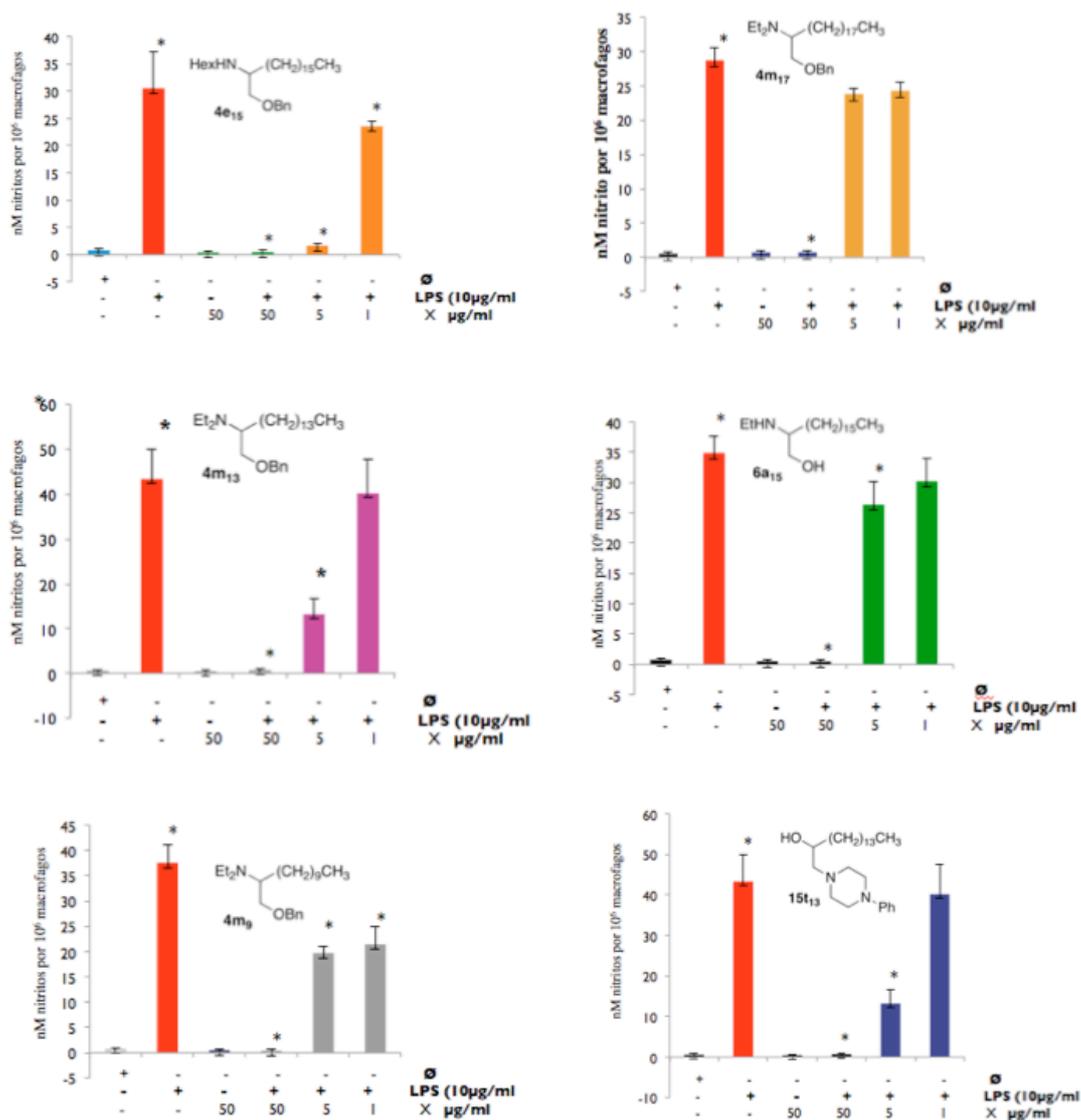
Valores en nM/10<sup>6</sup> ± S.E.M; nd: no determinado. Valores más representativos en **negrita**

Como puede observarse en la tabla, todos los compuestos no citotóxicos ensayados inhibieron significativamente la producción de óxido nítrico en los macrófagos estimulados con lipopolisacárido, en proporción a su concentración (1, 5 y 50 µg/mL).

Por otra parte, se aprecia que los valores de inhibición más altos se obtuvieron con los derivados de aminoalcoholes (cinco 2-aminoalcanoles y un piperazinilalcan-2-ol) y que la mayoría de los compuestos activos son éteres bencílicos, compuestos **4m<sub>9</sub>**, **4m<sub>13</sub>**, **4m<sub>17</sub>** y **4e<sub>15</sub>**, lo cual parece establecer la importancia de esa agrupación para la inhibición. Dado el escaso número de resultados obtenidos apenas pueden hacerse otras interpretaciones de relación estructura-actividad adicionales. Sólo en el caso de los compuestos **4m** se puede analizar la influencia del tamaño de la cadena, pero ha de hacerse con precaución. El análisis de la inhibición a la concentración máxima utilizada de 50 µg/mL para los tamaños n = 9, 13 y 16, conduciría a concluir erróneamente que el compuesto **4m<sub>9</sub>** es el inhibidor más potente de la producción de nitrito (0,3 nM). Se hace necesario analizar las inhibiciones a 5 y a 1 µg/mL, para advertir que el inhibidor más potente de los tres considerados es realmente el compuesto **4m<sub>13</sub>** y que, por otra parte, el bencil éter **4o<sub>15</sub>**, con sustituyente hexilo en lugar del dietilo de los **4m**, resulta ser el compuesto más potente de los seis evaluados, que aparecen en las gráficas de la

figura 22. Para estos compuestos, **4e<sub>15</sub>** y **4m<sub>13</sub>**, se estiman unos valores aproximados de  $CI_{50} = 2$  y  $3 \mu\text{g/mL}$  respectivamente.

Finalmente, cabe resaltar la potencia inhibitoria del fenilpiperazínalcan-2-ol **15t<sub>13</sub>** y que algunos derivados de diaminas poco citotóxicos (**19**) están pendientes de evaluar.



**Figura 22:** gráficos correspondientes a los 6 compuestos con mejor actividad inhibitoria en la producción de óxido nítrico; En las primeras dos barras se encuentran los valores de los macrófagos sin estimular y macrófagos pre estimulados con LPS (10 µg/mL) respectivamente, mientras que en las siguientes 4 barras muestran los valores de los compuestos a diferentes concentraciones, 50 µg/mL sin LPS y 50, 5 y 1 µg/mL en presencia de LPS 10 µg/mL).

#### IV.5. ACTIVIDAD LEISHMANICIDA

Se envió a ensayar una selección de 15 compuestos representativos de los tipos **5**, **4a**, **6a**, **6c**, y **6e** de 2-aminoalcanoles y 3 de tipo **19** de 1,2-alcanodiaminas al Dr. Luis Rivas, del Centro de Investigaciones Biológicas CIB-CSIC, Madrid. Además de confirmar la actividad leishmanicida frente a promastigotes de *Leishmania donovani*, el agente que causa la leishmaniasis visceral humana, la cual ya había sido establecida para este tipo de compuestos<sup>101</sup>, para que se efectúen varios estudios tendentes a establecer el mecanismo de acción, relacionados con aspectos bioenergéticos del parásito y su permeabilidad de membrana, a través de determinaciones de niveles de ATP y del potencial de membrana y su despolarización.

Hasta el momento, se han recibido algunos informes preliminares sobre el interés potencial de los compuestos **5e<sub>13</sub>** por sus efectos sobre los niveles de ATP del parásito y la polaridad de la membrana

#### IV.6. ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA FITOPATOGÉNICA

Los ensayos enfocados hacia la protección postcosecha de cítricos y otros frutos tropicales, fueron realizados en el Laboratorio de CEATEC Plant “Centro de Estudios Tecnológicos Cantareira” de Sao Paulo, Brasil, bajo la dirección de la Ingeniera Agrónoma y MSc Andrea Dantas de Souza.

Los estudios estuvieron motivados por los resultados hallados (no publicados) para compuestos de estos tipos, en experimentos anteriores frente a patógenos fúngicos humanos. Los compuestos incluidos en este trabajo se evaluaron frente a una cepa de *Penicillium digitarum*, utilizando la metodología de difusión en medio sólido con discos de papel impregnados con la disolución de la muestra, según se describe en el anexo VII.6.

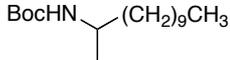
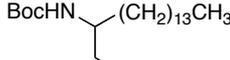
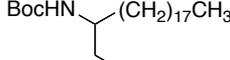
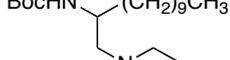
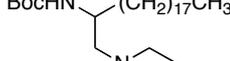
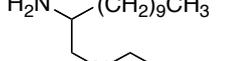
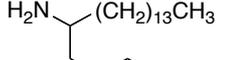
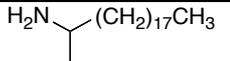
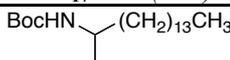
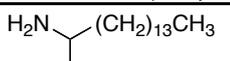
Se utilizaron diferentes volúmenes (cantidades) de muestra por disco y se analizaron los tamaños de los halos de inhibición del crecimiento del hongo. Los ensayos se hicieron independientemente y por duplicado. Nueve de los compuestos evaluados pertenecen a las series 1,2-alcanodiaminas. El 2-aminopalmitol se ha incluido para efectuar la prospección preliminar de aminoalcoholes.

En todas las placas se utilizaron DMSO, en cantidad equivalente a la de las muestras mas voluminosas como control negativo, y el antifúngico comercial CAPTAN [(3a*R*,7a*S*)-2-[(triclorometil)sulfanil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-isoindolo-1,3(2*H*)-diona] como control positivo antifúngico. Los datos experimentales y los resultados obtenidos para los compuestos ensayados se encuentran resumidos en la tabla 13.

Se trataba de determinar la capacidad antimicrobiana de estos tipos de sustancias frente a un *Penicillium* fitopatógeno al tiempo que se analizaba la influencia del tamaño de la cadena alifática (n = 9, 13, 15 y 18), de los sustituyentes sobre las aminas en posición C-1 y C-2 sobre la actividad antifúngica.

Como se puede observar en la tabla 13, los compuestos ensayados presentaron variaciones en el tamaño del halo de inhibición en función de la cantidad de muestra aplicada y, solamente, en el caso de los compuestos con cadena de 18 átomos de carbono (**18**<sub>17</sub>, **14a**<sub>17</sub> y **20m**<sub>17</sub>), no presentaron actividad antifúngica.

Tabla 13: Evaluación en placa de varios derivados de 1,2-alkanodiaminas frente a *Penicillium digitatum*

Compuesto (PM)	Condiciones µmoles totales D: DMSO	muestra aplicada µL	µm /disco	Halo (mm, 48h)	CMI <sup>a</sup> (µm/disco)
 <b>18<sub>9</sub></b> (300)	6,4 mg µms = 21,3 D: 500 µL	1	0,043	8,62	--
		5	0,210	8,03	--
		15	0,640	<b>12,62</b>	<b>&lt; 0,64</b>
 <b>18<sub>13</sub></b> (356)	5,0 mg, µms = 14,1 D: 500 µL	1	0,028	7,02	--
		5	0,141	6,44	--
		15	0,423	<b>11,1</b>	<b>&lt; 0,42</b>
 <b>18<sub>17</sub></b> (440)	5,2 mg µms = 11,8 D: 500 µL	1	0,023	na	--
		5	0,115	na	--
		15	0,345	na	<b>&gt; 0,35</b>
 <b>19a<sub>9</sub></b> (328)	3,8 mg µms = 11,6 D: 500 µL	1	0,023	8,04	--
		5	0,115	8,76	--
		15	0,345	10,04	<b>~ 0,34</b>
 <b>19a<sub>17</sub></b> (440)	6,0 mg µms = 13,6 D: 50 µL	1	0,273	na	--
		5	1,364	na	--
		15	4,090	na	<b>&gt;&gt; 4,1</b>
 <b>20m<sub>9</sub></b> (256)	5,6 mg µms = 21,9 D: 50 µL	1	0,437	<b>11,67</b>	<b>&lt; 0,44</b>
		5	1,312	<b>13,84</b>	--
		15	3,937	<b>22,29</b>	--
 <b>20m<sub>13</sub></b> (312)	5,3 mg µms = 17,0 D: 200µL	1	0,085	9,53	--
		5	0,425	9,47	--
		15	1,274	<b>10,26</b>	<b>~ 1,27</b>
 <b>20m<sub>17</sub></b> (368)	5,1 mg µms = 13,9 D: 200 µL	1	0,069	na	--
		5	0,347	na	--
		15	1,040	na	<b>&gt;&gt; 1,04</b>
 <b>19m<sup>13</sup></b> (468)	6,6 mg µms = 14,1 D: 200 µL	1	0,071	<b>13,98</b>	<b>&lt; 0,07</b>
		5	0,353	<b>18,97</b>	--
		15	1,058	<b>16,12</b>	--
 <b>5<sub>13</sub></b> (257)	6,6 mg µms = 21,4 D: 200 µL	1	0,107	<b>11,10</b>	<b>&lt; 0,11</b>
		5	0,535	<b>11,70</b>	--
		15	1,605	<b>15,18</b>	--
	<b>CAPTAN</b>	15	<b>0,06</b>	<b>26,4<sup>b</sup></b>	<b>&lt;&lt; 0,06</b>
	<b>DMSO</b>	15	--	0,00	--

a: Estimada equivalente a un halo de inhibición de 10 mm; b: calculada como promedio de 10 evaluaciones; na: no activo, halo no apreciable; --: estimación no aplicable.

Tanto la familia **19a** como **18** presentan un grupo carbamato (*Boc*) sobre la amina en posición C-2, mientras que la **19a** presenta un grupo etilo en la amina en 1, que no es favorable para una buena actividad antifúngica. La **18** presenta un H y es más potente que la **19a**. La introducción de un segundo etilo sobre la amina incrementa la potencia, compuesto **19m<sub>13</sub>** que presenta una buena actividad a 1  $\mu$ L. La eliminación del *Boc* en **19m<sub>13</sub>**, lleva al compuesto **20m<sub>13</sub>** mucho menos potente, sin embargo su análogo de cadena más corta, compuesto **20m<sub>9</sub>**, llega a producir un halo de 22,29 mm a 15  $\mu$ L.

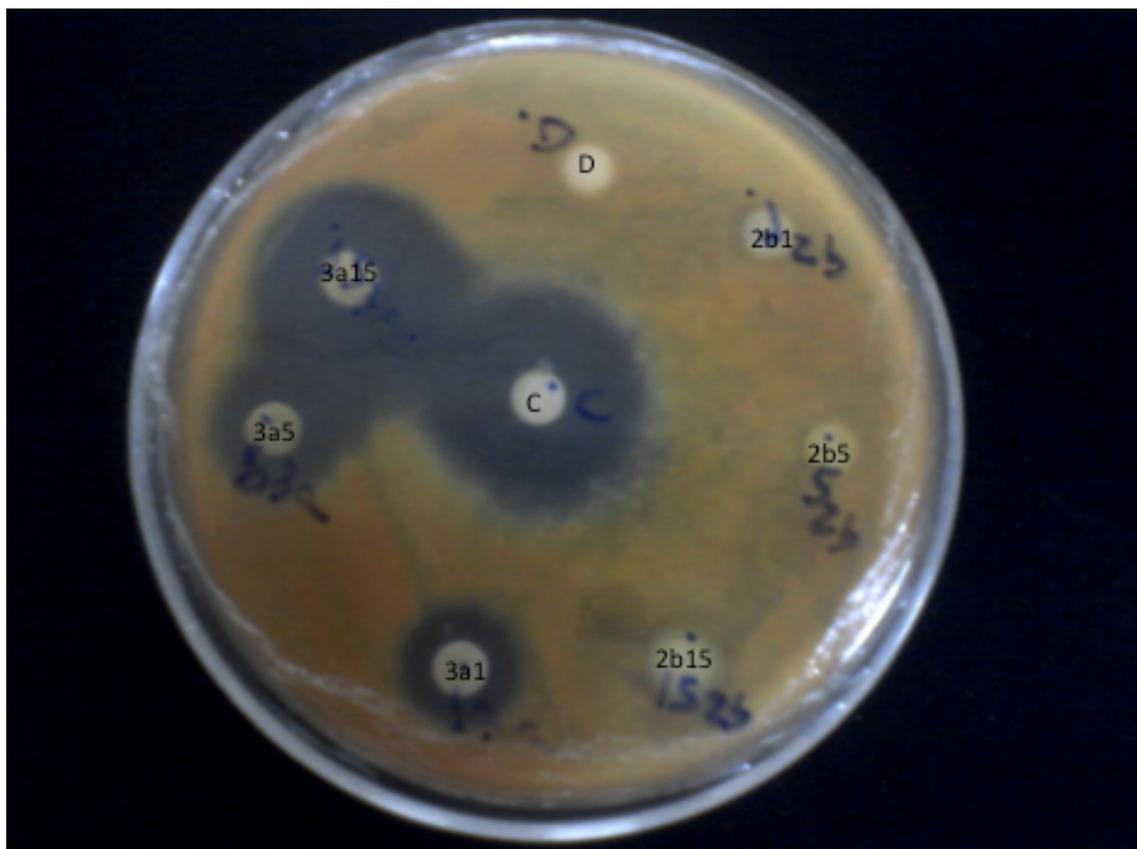
El único amino alcohol ensayado **5<sub>13</sub>** presentó una potencia ligeramente inferior al CAPTAN.



**Figura 23:** Aspecto de las placas después de 5 días de incubación del compuesto **20m<sub>9</sub>**, 0,4  $\mu$ m/disco (posición central 7), CAPTAN, 0,06  $\mu$ m/disco (posición 2) y DMSO (1).

Se realizó además un estudio comparativo con el compuesto **20m<sub>9</sub>**, más activo, frente al **19a<sub>17</sub>** menos activo, para poder observar con claridad las diferencias debidas a las diferentes concentraciones de los discos y sus halos de inhibición, los resultados se pueden observar en la figura 24.

Puede observarse que el compuesto **19a<sub>17</sub>** no muestra actividad a ninguna de las concentraciones ensayadas, mientras que el compuesto **20m<sub>9</sub>**, tiene un evidente potencial antifúngico en comparación con CAPTAN, corroborando de esta manera, la importancia para la actividad antifúngica del tamaño de cadena de 10 átomos de carbono y la di-sustitución sobre la amina en C-1.



**Figura 24:** Comparación de halos entre dos compuestos activo  $19a_{17}$  (2b) e inactivo  $20m_9$  (3a) frente a CAPTAN (c) y DMSO (D). 2b1:  $19a_{17}$  1  $\mu$ L; 2b5:  $19a_{17}$  5  $\mu$ L; 2b15:  $19a_{17}$  15  $\mu$ L; 3a1:  $20m_9$  1  $\mu$ L; 3a5:  $20m_9$  5  $\mu$ L; 3a15:  $20m_9$  15  $\mu$ L; C: CAPTAN 20  $\mu$ L; D: DMSO 15  $\mu$ L.

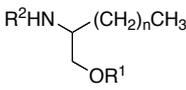
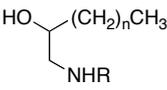
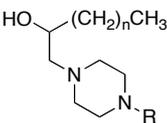
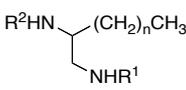
#### IV.7. ACTIVIDAD ANTINOCICEPTIVA

Los ensayos fueron realizados en el Núcleo de Investigaciones Químico Farmacéuticas (NIQFAR)/CCS, Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), Brasil, por la Doctora Fátima de Campos Buzzi, con supervisión del Dr. Valdir Cechinel Filho. Se utilizaron ratones Swiss Webster (25-35 g) y el método de contracciones abdominales inducidas por inyecciones intraperitoneales de ácido acético al 0,7%, utilizando ácido acetil salicílico (AAS) como fármaco control. Esta técnica está descrita en el anexo VII.7<sup>119</sup>.

<sup>119</sup> Collier, H. D. J.; Dinnin, L. C.; Johnson, C. A.; Schneider, C. *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, **1968**, 32, 295.

En un estudio realizado anteriormente por el grupo de investigación, los compuestos **4x<sub>13</sub>** y **19x<sub>13</sub>** produjeron buenos porcentajes de inhibición de las contorsiones en ratones (63% y 81% respectivamente)<sup>92</sup>, por lo que se ensayó una serie de análogos de estos dos compuestos, con diferentes tamaño de cadena. Diez derivados de 2-aminoalcan-1-oles cuatro derivados de aminoalcanoles secundarios y otros cuatro de diaminas. Los resultados de los ensayos se presentan en la tabla 14.

**Tabla 14: Actividad antinociceptiva de 2-aminoalcanoles y 1,2-alcanodiaminas**

Compuesto		Código	% inhibición después de administrar 1mg.kg <sup>-1</sup> , i.p.
Estructura general	R		
	R <sup>1</sup> : -Bn,	<b>4x<sub>9</sub></b>	29.41 (± 3.8)
	R <sup>2</sup> : -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	<b>4x<sub>13</sub></b>	63.7 (±2.1)
		<b>4x<sub>15</sub></b>	63.0 (±1.27)
		<b>4x<sub>17</sub></b>	30.8 (±3.38)
	-Hex	<b>15e<sub>13</sub></b>	87.0 (±0.67)
	-i-Pr	<b>15b<sub>13</sub></b>	69.4 (±3.75)
	-Ciclohexilo	<b>15g*</b>	38.2 (±4.30)
	-Bn	<b>15h<sub>13</sub></b>	82.4 (±1.36)
	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>15i<sub>13</sub></b>	43.1 (±2.17)
	-Morfolino	<b>15p<sub>13</sub></b>	42.9 (±1.39)
		<b>15q<sub>13</sub></b>	75.4 (±1.72)
	-Me	<b>15r<sub>13</sub></b>	50.8 (±3.60)
	-Bu	<b>15s<sub>9</sub></b>	74.2 (±1.40)
	-Metilpiperidin	<b>15t<sub>13</sub></b>	59.6 (±4.90)
	-Bn	<b>19x<sub>9</sub></b>	5.9 (±2.9)
	R <sup>1</sup> : -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	<b>19x<sub>13</sub></b>	81.2 (±0.5)
	R <sup>2</sup> : -Boc	<b>19x<sub>15</sub></b>	55.4 (±1.51)
		<b>19x<sub>17</sub></b>	83.2 (±1.44)

Todos los resultados están representados como medias ±S.E.M,

\*: compuesto procedente de un trabajo anterior.

Como se observa en la tabla 14, de la familia de compuestos **4x**, el **4x<sub>15</sub>** alcanzó un porcentaje de inhibición de contorsiones comparable al producido por **4x<sub>13</sub>** (63,0% vs 63,7%), mientras que los compuestos con cadena alifática de n = 9 y 17 resultaron no ser tan activos en comparación con **4x<sub>13</sub>** y el control AAS (35%).

En el caso de los derivados de 1,2-alcanodiaminas **19x**, el compuesto **19x<sub>17</sub>** presentó un valor de actividad un poco mayor que el compuesto **19x<sub>13</sub>** (83% vs 81%), siendo el compuesto **19x<sub>9</sub>** el que menor porcentaje de inhibición de contorsiones

provocó; lo cual indica que su tamaño de cadena no es óptimo; mientras que el compuesto **19x<sub>15</sub>** originó una inhibición del 55%, intermedia en comparación con los otros compuestos ensayados.

De los 2-aminoalcan-1-oles ensayados, los compuestos más activos fueron, el hexilaminoalcohol **15e<sub>13</sub>**, con un 87% de inhibición de contracciones, siendo el compuesto más potente de todas las series ensayadas, y el compuesto **15b<sub>13</sub>** con un grupo *i*-propilo, con un 69% de inhibición. Los derivados de 2-aminoalcan-1-oles con grupos aromáticos o heterociclos fueron bastante activos, como el compuesto **15h<sub>13</sub>** con un bencilo en su estructura, que resultó tener la mayor potencia antinociceptiva de todo este grupo, con un valor de inhibición de las contracciones del 82%, mientras que el derivado morfolínico y el de ciclohexilo no superaron el 50% de inhibición.

Entre estos compuestos, dos de los derivados de piperazina alcanzaron porcentajes de inhibición por encima del 70%; como el compuesto **15q<sub>13</sub>** con 75% y el **15s<sub>9</sub>** con 74%. Estos dos compuestos al ser comparados con los otros menos activos (**15r<sub>13</sub>**: 50%; **15t<sub>13</sub>**: 59%) permiten deducir que la presencia de grupos más voluminosos disminuye la actividad, como es el caso de **15r<sub>13</sub>**, que posee un grupo bencilo sobre el anillo de piperazina, mientras que **15q<sub>13</sub>** posee un grupo metilo. El compuesto **15s<sub>9</sub>** posee un anillo de piperidina pero la voluminosidad de éste se ve compensada con el largo de cadena de 10 átomos de carbono, siendo menos voluminoso que **15t<sub>13</sub>**, que posee un grupo fenilo...

## V. ENSAYOS REALIZADOS EN LA UCL



## **V.I. ANTITUMORAL ACTIVITY**

Considering a study carried out by our research group<sup>97</sup>, that was able to determine a few compounds active as apoptosis enhancers, but without leaving a clear path in the specific mechanism involved in the production of cell death, nowadays we have synthesised new related compounds as the one that were tested, so in this approximation we proposed the use of these structurally related compounds, separated in 3 families (**tables 15, 16 and 17**), to determine the cytotoxicity profiles of these compounds and to find a possible mechanism involved in the production of cell death.

Three different tumoral cell lines: DU145 (prostatic cancer), T24 (bladder cancer) and MCF7 (breast cancer) were chosen and fibroblasts BALB/3T3 as healthy cells.

For this purpose, the model of MTT [(3-(4,5-dimethylthiazolyl-2)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] reduction was chosen for cytotoxicity determination. After crystals dissolution a spectrophotometric reading was made. The optical densities are directly proportional to the number of cells that remains alive.

All the compound assays were made by triplicate in range  $\mu\text{M}$  concentrations (0.001; 0.01; 0.1; 1; 10 and 100  $\mu\text{M}$ ).

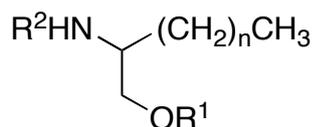
All assays were performed in the Toxicology and Cancer Biology Research Group, Louvain Drug Research Institute (LDRI), Universite Catholique de Louvain, Brussels, Belgium.

### **Chemistry**

All the tested compounds are shown in tables 16 to 18. Experimental conditions and details of characterization of the compounds are reported in a previous publication<sup>93</sup> as a representative preparation, and the previous chapters.

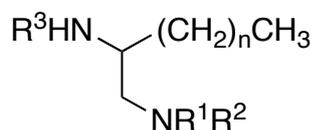
In total, more than one hundred compounds were synthesized, purified and characterized by IR, MS,  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN, from those 20 compounds were selected for antitumoral assays (see tables 15, 16 and 17).

**Table 15. Lipidic 2-aminoalkanols tested**



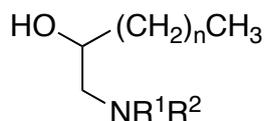
Product	MW	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Yield(%)
<b>3<sub>9</sub></b>	291	Bn	H	9	100
<b>3<sub>13</sub></b>	347	Bn	H	13	95
<b>3<sub>15</sub></b>	375	Bn	H	15	88
<b>3<sub>17</sub></b>	403	Bn	H	17	90
<b>6a<sub>15</sub></b>	313	H	Ethyl	15	85
<b>6c<sub>13</sub></b>	313	H	<i>n</i> -Butyl	13	29
<b>6e<sub>9</sub></b>	285	H	<i>n</i> -Hexyl	9	33

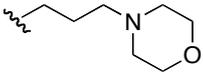
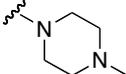
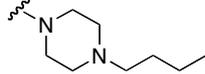
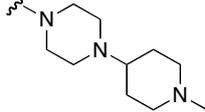
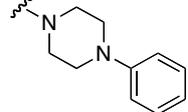
**Table 16. Lipidic diamines derivatives**



Product	MW	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	Yield(%)
<b>19m<sub>9</sub></b>	356	Ethyl	Ethyl	Boc	9	97
<b>19a<sub>15</sub></b>	412	Ethyl	H	Boc	15	54
<b>19a<sub>17</sub></b>	440	Ethyl	H	Boc	17	15
<b>20m<sub>9</sub></b>	256	Ethyl	Ethyl	H	9	97
<b>20a<sub>15</sub></b>	312	Ethyl	H	H	15	43

Table 17. Amino-2-alkan-1-ols, compounds 10.



Product	MW	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Yield (%)
15b <sub>13</sub>	299	<i>i</i> Propyl	H	13	45
15e <sub>13</sub>	341	<i>n</i> Hexyl	H	13	83
15h <sub>13</sub>	347	Bn	H	13	53
15j <sub>13</sub>	370		H	13	20
15q <sub>13</sub>	340			13	36
15r <sub>13</sub>	382			13	57
15s <sub>9</sub>	367			9	15
15t <sub>13</sub>	402			13	59

### Bioevaluation

To investigate the bioactivity of the aminoalkanol and diamine compounds, we tested them in a panel of four cell lines, three cancer cell lines derived from different human tumors, namely DU145 (prostate), T24 (bladder) and MCF7 (breast), and one non-tumor BALB/3T3 fibroblasts. We first calculated the EC<sub>50</sub> values of the aminoalcohols and diamines using the MTT reduction assay. We then determined the selectivity index of each compound by comparison of the EC<sub>50</sub> measured in cancer cells versus that obtained in normal fibroblasts. As a result of this screening, selected aminoalcohols were chosen for further studies. A selection of different cell death inhibitors were used in other MTT assay with the two most active compounds in T24 cells, the inhibitors were: *N*-Acetyl cysteine (NAC) for oxidative stress, Q-VD-OPh for apoptosis, 3-methyladenine (3-MA) for autophagy and BAPTA-AM for regulation of intracellular calcium.

## **Results and discussion**

### *Citotoxicity of aminoalcohols and diamines on fibroblasts and cancer cells*

Table 18 shows the EC<sub>50</sub> values expressed as  $\mu\text{M}$ , calculated for selected aminoalcohols and diamines. These values were calculated from the effects of the aminoalcohols and diamines on MTT reduction in three cancer cell lines, function of their concentration during 24 h of incubation.

In general, aminoalkanol and 1,2-alkanediamine derivatives tested were not very active: for example, DU145 cells seemed to be more resistant while T24 and MCF7 cells exhibited variable activity. Aminoalkanols **3**<sub>15</sub> and **15t**<sub>13</sub> had no cytotoxic effects on cancer cells, while aminoalcohols and diamines **3**<sub>9</sub>, **3**<sub>13</sub>, **3**<sub>17</sub>, **6e**<sub>9</sub>, **6c**<sub>13</sub>, **6a**<sub>15</sub>, **19m**<sub>9</sub>, **19a**<sub>15</sub>, **19a**<sub>17</sub>, **20m**<sub>9</sub>, **20a**<sub>15</sub>, **15e**<sub>13</sub>, **15h**<sub>13</sub>, **15q**<sub>13</sub>, **15r**<sub>13</sub> and **15j**<sub>13</sub> had no selectivity, affecting cancer cells in a similar manner.

From the seven 2-aminoalkanols tested, the aminobenzyl **3**<sub>13</sub> and the aminoalkanol **6a**<sub>15</sub> were the most potent compounds with a clear selectivity for the line MCF7. From the five diamines tested only **19a**<sub>17</sub> (*N*<sup>1</sup>-ethyl, *N*<sup>2</sup>-*tert*-butoxycarbonyl hexadecyl-1,2-diamine displayed a GI<sub>50</sub> = 9,203 respecting MCF7.

Ten 1-amino-2-alkanols were tested, and isopropyl residue on the amine showed GI<sub>50</sub> = 5,814 on MCF7 and 2,276 on T24. From the piperazine derivatives tested the best one was compound **15s**<sub>9</sub>, GI<sub>50</sub> = 4,769, 3,483 and 1,864 respecting DU145, MCF7 and T24, that was also the most potent compound from 20 tested.

Table 18. GI<sub>50</sub> values of lipidic aminoalkanols and 1,2-alkanediamines

Product	Cell lines <sup>a</sup>			
	DU145 cancerous	MCF7 cancerous	T24 cancerous	BALB/3T3 fibroblasts
<b>3</b> <sub>9</sub>	45,85	30,47	36,87	n.t
<b>3</b> <sub>13</sub>	24,18	14,45	17,47	n.t
<b>3</b> <sub>15</sub>	>100	>100	>100	n.t
<b>3</b> <sub>17</sub>	36,31	23,89	31,9	n.t
<b>6a</b> <sub>15</sub>	16,18	12,24	12,63	n.t
<b>6c</b> <sub>13</sub>	26,03	20,72	18,96	n.t
<b>6e</b> <sub>9</sub>	21,21	19,71	23,11	n.t
<b>19a</b> <sub>15</sub>	43,13	23,33	40,01	n.t
<b>19a</b> <sub>17</sub>	28,54	9,203	30,69	n.t
<b>19m</b> <sub>9</sub>	47,98	31,58	41,87	n.t
<b>20a</b> <sub>15</sub>	45,89	36,03	63,97	n.t
<b>20m</b> <sub>9</sub>	48,73	35,24	45,64	n.t
<b>15b</b> <sub>13</sub>	15,93	5,814	2,276	3,57
<b>15e</b> <sub>13</sub>	29,2	16,63	12,42	6,89
<b>15h</b> <sub>13</sub>	28,44	10,85	19,69	5,29
<b>15j</b> <sub>13</sub>	25,72	10,32	26,01	4,87
<b>15q</b> <sub>13</sub>	36,48	24,03	23,73	7,37
<b>15r</b> <sub>13</sub>	32,25	21,57	31,66	6,54
<b>15s</b> <sub>9</sub>	4,769	3,483	1,864	5,82
<b>15t</b> <sub>13</sub>	>100	>100	>100	7,24

<sup>a</sup> Cells (10 000 cells/well) were incubated for 48 h with or without the compounds at varying concentrations. They were then washed twice with warm PBS and incubated with MTT (0.5 mg/ml) for 2 h at 37°C. Blue formazan crystals were solubilized by DMSO and the colored solution was read at 550 nm. n.t: not tested

Compounds **15b**<sub>13</sub> and **15s**<sub>9</sub> had a similar profile with a better selectivity index (1,55 and 2,00, respectively) respecting other compounds of the family on the fibroblasts line (**table 19**). Their LogP values were 5,82 and 3,57 respectively<sup>120</sup>, being the second one the lowest hydrophobicity value of the entire family of compounds and the only one with 10 carbon atoms on his side chain.

Because we were interested in obtaining more information on the possible mechanisms underlying cytotoxicity, the aminoalkanols **15b**<sub>13</sub> and **15s**<sub>9</sub> were, therefore, selected for further experiments.

<sup>120</sup> LogP values were calculated using the ChemBioDraw Suite 12.0. Cambridgesoft, USA.

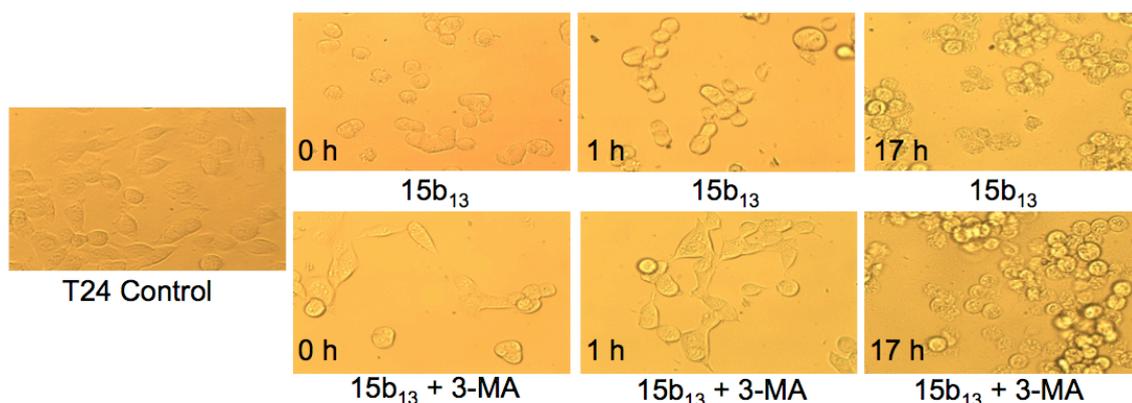
**Table 19. Index of efficacy and safety and physico-chemical properties of aminoalkanols 15**

Product	DU145C/T <sup>a</sup>	MCF7C/T	T24C/T	Mean C/T	logP
<b>15b<sub>13</sub></b>	0,43	1,19	3,03	1,55	5,82
<b>15e<sub>13</sub></b>	0,12	0,21	0,29	0,21	7,24
<b>15h<sub>13</sub></b>	0,19	0,49	0,27	0,31	6,89
<b>15j<sub>13</sub></b>	0,19	0,47	0,19	0,28	4,87
<b>15q<sub>13</sub></b>	0,20	0,31	0,31	0,27	5,29
<b>15r<sub>13</sub></b>	0,20	0,30	0,21	0,24	6,54
<b>15s<sub>9</sub></b>	1,22	1,67	3,12	2,00	3,57
<b>15t<sub>13</sub></b>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	7,37

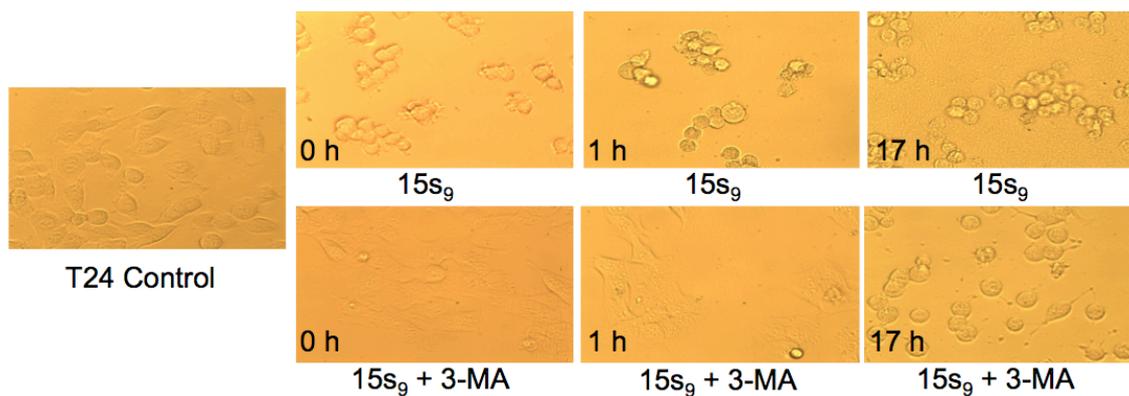
<sup>a</sup> C/T = EC50 values fibroblasts/GI50 values tumor cells, n.d = not determined.

*Effect of aminoalkanols 15b<sub>13</sub> and 15s<sub>9</sub> on T24 cancer cells*

Regarding the potential impairment of cell proliferation induced by aminoalkanol and 1,2-alkanediamine, their effects (at concentrations ranging from 0.001  $\mu$ M to 100  $\mu$ M) were tested on T24 cells using the MTT assay with **15b<sub>13</sub>** and **15s<sub>9</sub>** at 10  $\mu$ M concentration and the addition of some cell death inhibitors, such as: N-acetyl cysteine (NAC) for oxidative stress, Q-VD-OPh for apoptosis, 3-methyladenine (3-MA) for autophagy and BAPTA-AM for intracellular calcium regulation. After a 24 h incubation period, no evidencial protection factor was observed for almost all the inhibitors, only the wells treated with 3-MA and the compounds showed a little activity, only in the case of **15s<sub>9</sub>**, 1 hour protection factor was observed, while in the cells treated with **15b<sub>13</sub>** was not observed. (fig 25-27)

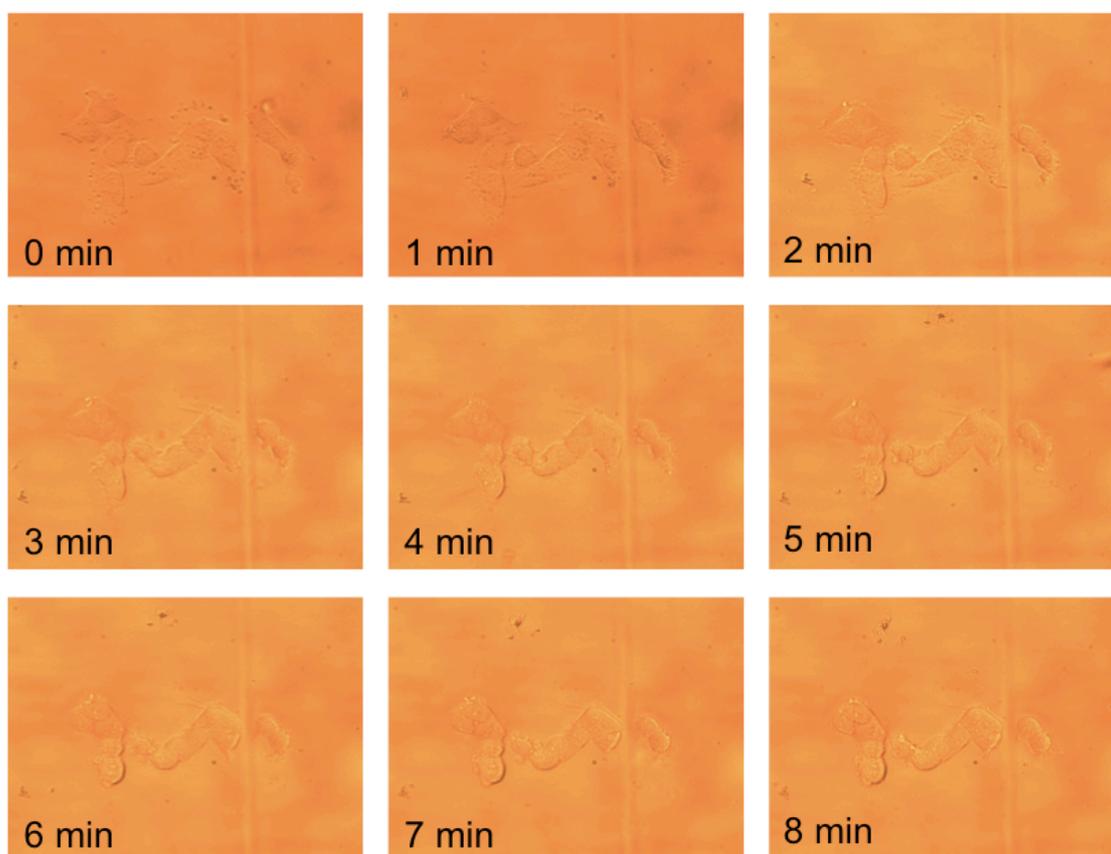


**Fig. 25:** T24 cells exposed to **15b<sub>13</sub>** in the presence of 3-MA



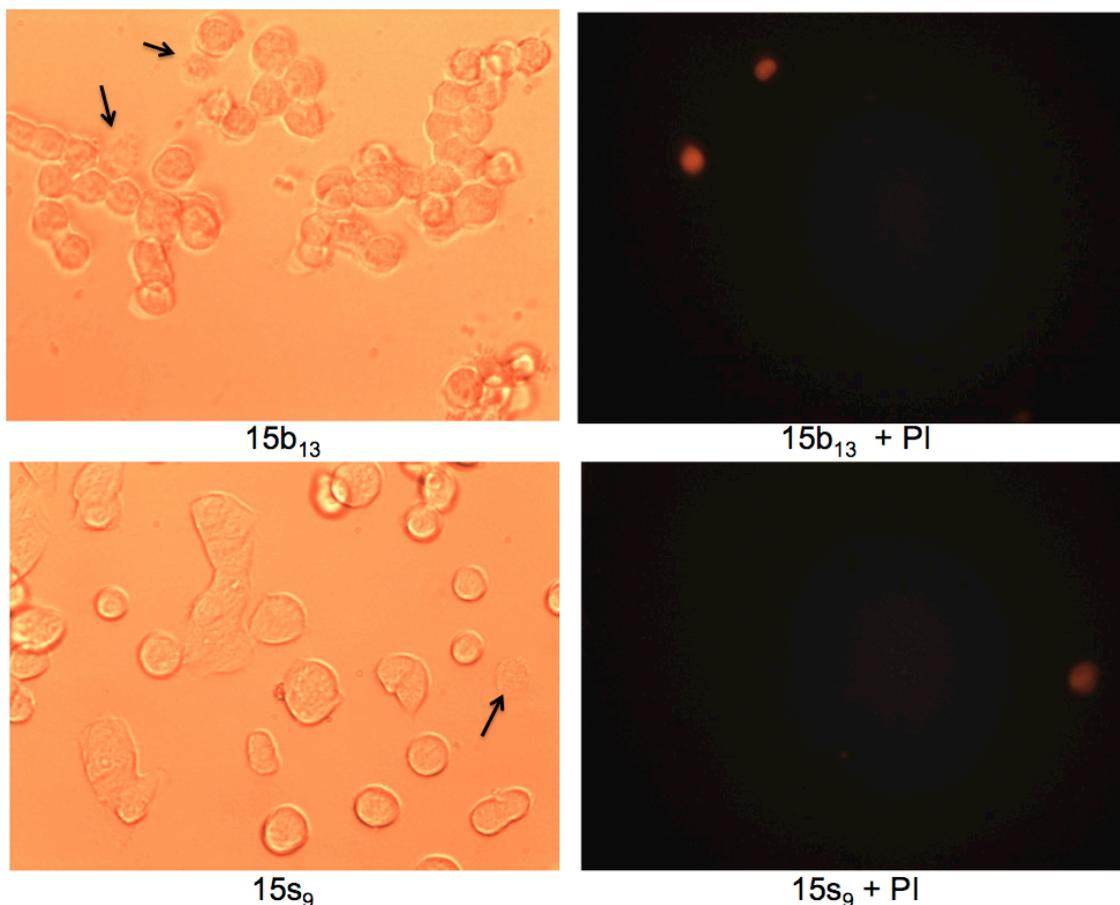
**Fig. 26:** T24 cells exposed to **15s<sub>9</sub>** in the presence of 3-MA

Other interesting observation was that the compounds seemed to be really active at the moment of their incubation, Regarding this, an *in situ* incubation was made, observing using the microscope the morphology changes of the T24 cells in a 10 minutes period since the compound **15b<sub>13</sub>** was added. Cell death was observed on the first 5 minutes after the addition of the compound (**Fig 27**)



**Fig 27:** First 8 minutes exposure of T24 cells to **15b<sub>13</sub>**

To understand the quick activity of **15b<sub>13</sub>** over the T24 cells, the assumption that the compound was acting as a detergent over the cells was made, killing the cells without recognition of a specific target, especially the cellular membrane destruction, for this, on the same incubation plate, propidium iodide (PI) was added in a well containing cells and the compounds **15b<sub>13</sub>** and **15s<sub>9</sub>**. The PI recognize the DNA of any cytoplasmic organelle, provoking fluorescence, showing that the cells had a membrane destruction, and this can be translated as detergent effect (**Fig 28**).



**Fig. 28:** PI activity on T24 cells incubated with **15b<sub>13</sub>** and **15s<sub>9</sub>**

The results showed that only a few cells were marked with the PI, this totally discard the theory of the detergent activity of the compounds **15b<sub>13</sub>** and **15s<sub>9</sub>**, the results makes us take another direction about the cytotoxicity mechanism activity of these compounds.

In order to confirm the citotoxicity of this two compounds, an additional assay on non-adherent K562 cells was carried out. The results showed that the cytotoxicity of the compounds **15b<sub>13</sub>** and **15s<sub>9</sub>** was similar to the one presented over the T24 cells, discarding the possibility of activity loss due to manipulation or other external agents.

## VI. PARTE EXPERIMENTAL QUIMICA



## TÉCNICAS GENERALES

### INSTRUMENTACIÓN

#### Punto de Fusión

Se determinaron en aparato BUCHI 510, en baño de silicona. No fueron corregidos.

#### Espectros de IR

Fueron obtenidos en un espectrofotómetro NICOLET Impact 410, en pastilla de KBr para las muestras solidas o en pastilla de NaCl para muestras aceitosas. Los valores de  $\nu_{\max}$  se expresan en  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Espectros de Masas

Se utilizaron:

- Cromatógrafo de gases/espectrómetro de masas HEWLET-PACKARD modelo 5890 serie II, equipado con columnas capilares y distintas condiciones de flujo y temperaturas para optimizar la resolución.

- Espectrómetro de masas modelo QSTAR XL, empleando técnica de Electrospray. La ionización se realizó a 5 kilovoltios.

#### Espectroscopia de RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$

Se realizaron en espectrómetro BRUKER AC-200 (200 MHz para  $^1\text{H}$  y 50,3 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) y BRUKER Avance 400 MHz (400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Se usó como referencia interna el TMS y  $\text{CDCl}_3$  como disolvente, salvo indicación contraria. Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ ) se expresan en ppm y las contantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz.

## **TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS**

### **Cromatografía en Columna**

Se utilizaron columnas de vidrio rellenas de gel de sílice MERCK 60 (0,063-0,2 mm), normalmente en proporción 40g de sílice por gramo de sustancia. El diámetro y la altura de las columnas variaron de acuerdo con la cantidad de material a cromatografiar, y la elución fue hecha con disolventes orgánicos en orden creciente de polaridad. En algunos casos se mezclaron los disolventes con algunas gotas de disolución de amoníaco 30% ó ácido acético glacial.

### **Cromatografía en Capa Fina**

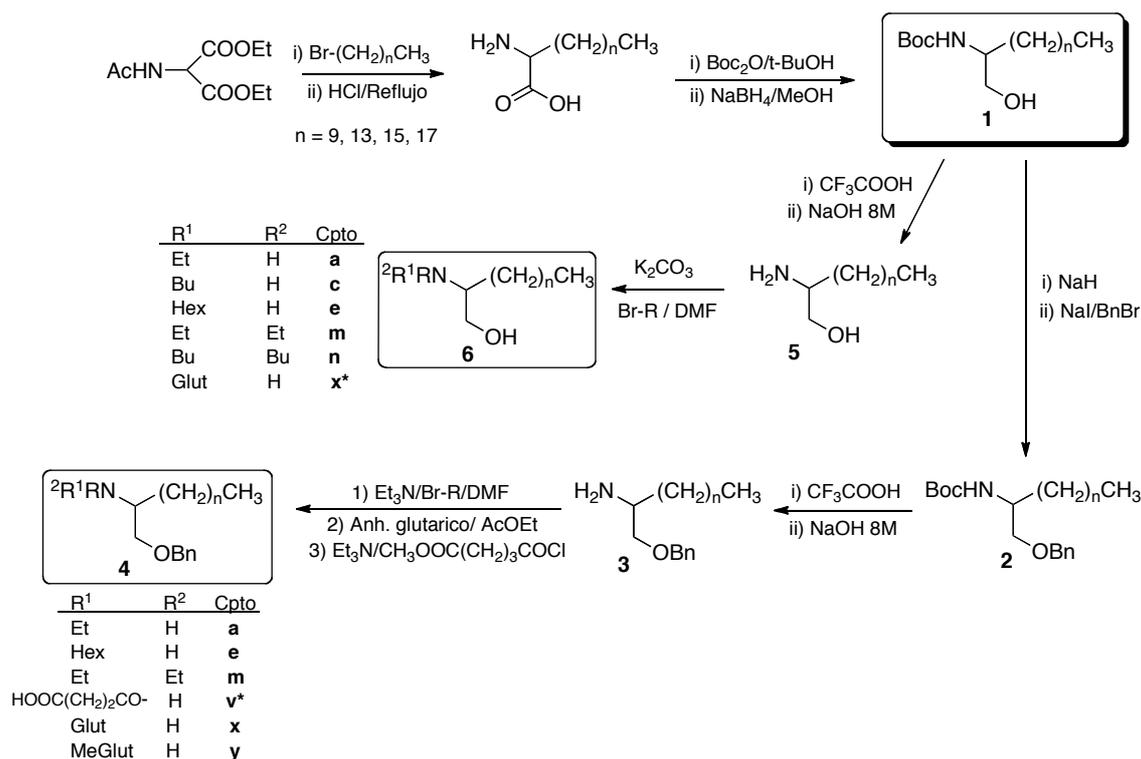
Se utilizaron placas de aluminio recubiertas por gel de sílice 60 F<sub>254</sub>, SDS de 0,2 mm de espesor de capa. Después de la elución fueron reveladas por pulverización con una de las disoluciones siguientes: ácido fosfomolibdico en etanol al 7%; ninhidrina en etanol al 30% o ácido sulfúrico al 10%, calentando posteriormente a 100°C durante algunos minutos.

## **PREPARACIÓN DE DISOLVENTES Y REACTIVOS**

Todos los reactivos utilizados fueron de las marcas Sigma-Aldrich, Merck y Fluka. Los disolventes de SDS.

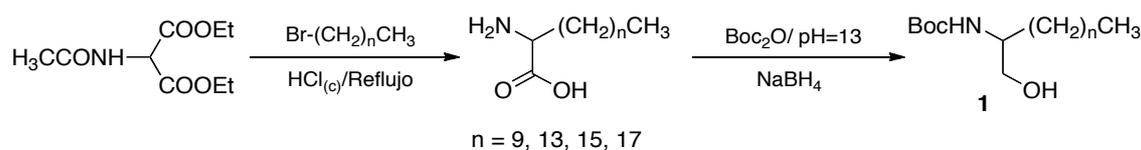
## VI.1. OBTENCIÓN DE 2-AMINOALCANOLES A PARTIR DE ACETAMIDO MALONATO DE DIETILO

### Esquema de síntesis



\* = compuestos obtenidos en estudio anterior a este.

### VI.1.1 Obtención de los 2-Boc-aminoalcanoles (1)



La obtención de los 2-Boc-aminoalcanoles se realizó mediante procedimientos anteriormente descritos por el grupo de investigación. A continuación se describe el

procedimiento de obtención del 2-*terc*-butoxicarbonilhexadecanol. Se trataron 20 g (92 mmoles) de Acetamido malonato de dietilo (AMDE) con 37 mL (124 mmoles) de bromotetradecano, manteniendo la mezcla a reflujo durante 24h. Después se llevó a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se vertió sobre agua y hielo apareciendo un sólido blanquecino, que se filtró y lavó con agua en embudo de Büchner para separar 30,0 g (79%) de 2-tetradecil-2-acetamidomalonato de dietilo.

- En la obtención del 2-decil-2-acetamidomalonato de dietilo se hicieron reaccionar 20 g (92 mmoles) de AMDE con 26 mL (124 mmoles) de bromodecano durante 24h. Enfriada la reacción se extrajo con AcOEt en embudo de decantación, lavando la fase orgánica con agua hasta pH neutro. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y por eliminación del disolvente se obtuvieron 25 g (76%) de un aceite, 2-decil-2-acetamidomalonato de dietilo.
- Para la obtención del 2-hexadecil-2-acetamidomalonato de dietilo se hicieron reaccionar 20 g (92 mmoles) de AMDE con 38 mL (124 mmoles) bromohexadecano durante 24h, obteniéndose 35 g (86%) de un sólido blanquecino, de p.f. 150°C
- En la preparación del 2-octadecil-2-acetamidomalonato de dietilo se utilizaron 20 g (92 mmoles) de AMDE con 42 mL (124 mmoles) bromooctadecano durante 24h, obteniéndose 39 g (90%) de un sólido blanquecino, p.f. 165°C

30 g del 2-tetradecil-2-acetamidomalonato de dietilo se trataron con una solución de ácido clorhídrico concentrado (150 mL), se llevó a reflujo y mantuvo durante 18h. Enfriada la reacción se añadió una mezcla de EtOH/agua 400 mL (3:1), obteniendo un sólido que fue separado por filtración en embudo de Büchner y después se recristalizó en ácido acético glacial en caliente, para finalmente obtener 15,7 g (80%) del ácido 2-aminohexadecanoico.

- 25 g (70 mmoles) de 2-decil-2-acetamidomalonato de dietilo se trataron con 150 mL de HCl(c) a reflujo y mantuvo durante 18h para dar 10 g (64%) del ácido 2-aminododecanoico.
- 30 g (72 mmoles) de 2-hexadecil-2-acetamidomalonato de dietilo se trataron con 150 mL de HCl(c) a reflujo y mantuvo durante 18h para dar 15,7 g (80%) del ácido 2-aminooctadecanoico.

- 39 g (83 mmoles) de 2-octadecil-2-acetamidomalonato de dietilo se trataron con 200 mL de HCl(c) a reflujo y mantuvo durante 18h para dar 18,3 g (67%) del ácido 2-aminoeicosanoico.

El ácido 2-aminohexadecanoico (15,7 g, 58 mmol) se disolvió en una mezcla 2:3 de *tert*-butanol/agua (200 mL), añadiéndose lentamente 16,5 g (75 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo ( $Boc_2O$ ) disueltos en 10 mL de *tert*-butanol. El pH de la reacción debe mantenerse entre 12-13 durante el proceso de adición (unas 2 horas), que se consiguió por adición de NaOH 8M. Se dejó evolucionar la reacción a temperatura ambiente durante 14h y después se llevó a pH = 3 con ácido cítrico extrayéndose con AcOEt. Por eliminación del disolvente en rotavapor se obtuvieron 18,2 g (96%) del ácido 2-*Boc*-aminohexadecanoico, sólido blanquecino de p.f. 74 °C.

- 10,0 g (45 mmol) del ácido 2-aminododecanoico en 100 mL de *tert*-butanol/agua (2:3) se trataron con 12 g (59 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo ( $Boc_2O$ ) disueltos en 7 mL de *tert*-butanol durante 16h, para obtener 7,2 g (50%) del ácido 2-*tert*-butilamino dodecanoico, sólido blanquecino de p.f. 67-69°C.
- 14,4 g (48 mmol) del ácido 2-aminooctadecanoico en 200 mL de *tert*-butanol/agua (2:3) tratados con 13,6 g (62 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo ( $Boc_2O$ ) disueltos en 8 mL de *tert*-butanol durante 16h, produjeron 13,5 g (70%) del ácido 2-*tert*-butilamino octadecanoico, sólido blanquecino de p.f. 67°C.
- 18,3 g (55 mmol) del ácido 2-aminoeicosanoico en 200 mL de *tert*-butanol/agua (2:3) se trataron con 15,8 g (72 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo ( $Boc_2O$ ) disueltos en 9,5 mL de *tert*-butanol durante 16h, para obtener 13,4 g (59%) del ácido 2-*tert*-butilamino eicosanoico, sólido blanquecino de p.f. 69-70°C.

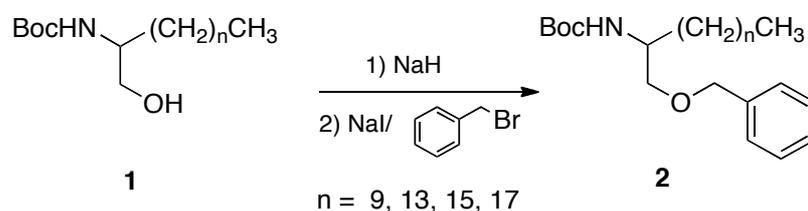
El ácido 2-*tert*-butilamino hexadecanoico (18,2 g, 49 mmol) disuelto en 200 mL de THF se trató con cloroformiato de etilo (4,6 mL; 49 mmol) formándose el anhídrido mixto, que a continuación se redujo con borohidruro sódico (5,6 g; 147 mmoles) y 330 mL de metanol, añadido gota a gota desde un embudo de adición. La mezcla de reacción se mantuvo a 0°C durante 20 minutos, seguido de temperatura ambiente durante 10 minutos.

Completada la reacción, se evaporaron los disolventes, se añadió AcOEt (150 mL) y se llevó a un embudo de decantación para lavar la fase orgánica con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó, para dar 12 g (67%) del 2-*terc*-butilaminohexadecan-1-ol, compuesto **1**<sub>13</sub>, sólido blanquecino de p.f. 53-54 °C.

- En la obtención del 2-*terc*-butilaminododecan-1-ol se hicieron reaccionar 7 g (22 mmol) del ácido 2-*Boc*-aminododecanoico con cloroformiato de etilo 2,0 mL; 22 mmoles) y borohidruro sódico (2,5 g; 66 mmoles) / metanol (126 mL), obteniendo 3,3 g (49%) del compuesto **1**<sub>9</sub>, sólido blanquecino de p.f. 46-47°C.
- Para el 2-*terc*-butilaminooctadecan-1-ol se hicieron reaccionar 13,5 g (33 mmol) del ácido 2-*Boc*-aminooctadecanoico con cloroformiato de etilo (3,2 mL; 33 mmoles) y borohidruro sódico (3,8 g; 101 mmoles) / metanol (244 mL), obteniendo 9,2 g (69%) del compuesto **1**<sub>15</sub>, sólido blanquecino de p.f. 53-55°C.
- En 2-*terc*-butilaminoeicosan-1-ol se hicieron reaccionar 5,8 g (13 mmol) del ácido 2-*Boc*-aminoeicosanoico con cloroformiato de etilo (1,3 mL; 13 mmoles) y borohidruro sódico (1,6 g; 40 mmoles) / metanol (105 mmoles), obteniéndose 2,9 g (56%) del compuesto **1**<sub>17</sub>, sólido blanquecino de p.f. 53-55°C.

En la tabla siguiente se presentan algunas características fisicoquímicas de los 2-*terc*-butilaminoalcanoles **1**<sub>9</sub>-**1**<sub>17</sub>

Comp.	Rto%	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>1</b> <sub>9</sub>	49	46-47	3355; 2924; 2855; 1688; 1534; 1460; 1386; 1367; 1289; 1177 cm <sup>-1</sup>	Calc: 324,2515 (M+ Na <sup>+</sup> , 100); Enc: 324,2525	X.1	IX.1
<b>1</b> <sub>13</sub>	67	53-54	3352; 2921; 2852; 1687; 1534; 1420; 1366; 1294; 1177 cm <sup>-1</sup>	Calc: 380,3141 (M+ Na <sup>+</sup> , 38); Enc: 380,3144	X.3	
<b>1</b> <sub>15</sub>	69	53-55	3365; 2920; 2852; 1686; 1527; 1460; 1387; 1367; 1250; 1172 cm <sup>-1</sup>	Calc: 408,3454 (M+ Na <sup>+</sup> , 100); Enc: 408,3436	X.5	
<b>1</b> <sub>17</sub>	56	53-55	3366; 2920; 2851; 1685; 1527; 1460; 1388; 1367; 1250; 1173 cm <sup>-1</sup>	Calc: 436,3767 (M+ Na <sup>+</sup> , 100); Enc: 436,3755	X.7	

VI.1.2 Obtención de los 2-*Boc*-aminoalcano bencil éteres (2)

Se disolvió 1,00 g (2,80 mmoles) del compuesto **1**<sub>13</sub> en 5 mL de DMF, y se llevó a 0°C para añadir 87 mg (3,64 mmoles) de NaH 80% en aceite mineral, manteniendo la mezcla de reacción durante 10-15 minutos a 0°C, después se dejó evolucionar a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadieron 420 mg (2,80 mmoles) de NaI y 330  $\mu\text{L}$  (2,80 mmoles) de bromuro de bencilo, se dejó reaccionar a temperatura ambiente y con agitación magnética durante 2 horas aproximadamente, controlándose la evolución de la reacción por CCF.

Se evaporó el disolvente a vacío, y el residuo resultante se redisolvió en AcOEt lavándolo con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y llevó a sequedad, obteniéndose 1,00 g de un crudo de reacción que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un sistema hexano/éter 7:3, para dar 684 mg (54%) del compuesto **2**<sub>13</sub>, 120 mg (10%) de la oxazolidinona **2'** y de las fracciones más polares de la cromatografía se recuperaron 450 mg (36%) de material de partida **1**<sub>13</sub> sin reaccionar.

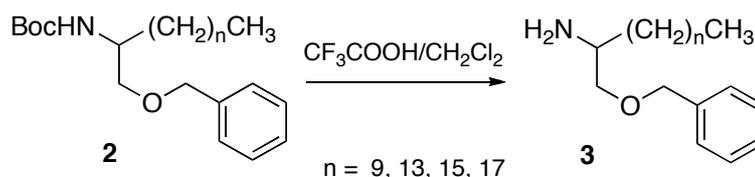
- En la obtención del **2**<sub>9</sub> se hicieron reaccionar 1,00 g (3,30 mmol) del 2-*Boc*-aminododecan-1-ol con NaH (102 mg, 4,20 mmoles), se añadió NaI (491 mg; 3,30 mmoles) y bromuro de bencilo (392  $\mu\text{L}$ , 3,30 mmoles), dejando en agitación durante 2 horas. Después de cromatografiar en columna usando el mismo eluyente anterior se obtuvieron 456 mg (35%) del compuesto **2**<sub>9</sub>, sólido blanquecino de p.f. 52°C, 300 mg (23%) de **2'** y 553 mg (42%) de material de partida sin reaccionar.
- Para el **2**<sub>15</sub> se hicieron reaccionar 2,00 g (5,10 mmol) del 2-*Boc*-aminooctadecan-1-ol con NaH (159 mg, 6,63 mmoles) y se añadió NaI (759 mg; 5,10 mmoles) y bromuro de bencilo (606  $\mu\text{L}$ , 5,10 mmoles), dejando en agitación durante 2 horas. Después de cromatografiar en columna utilizando hexano/éter 7:3, se obtuvieron 1,20 g (46%) del compuesto **2**<sub>15</sub>, sólido

- blanquecino de p.f. 70-71°C, 123 mg (4%) de la oxazolidinona **2'** y 1,30 g (48%) de material de partida sin reaccionar.
- En el **2<sub>17</sub>** se hicieron reaccionar 1,27 g (3,19 mmol) del 2-*Boc*-aminoeicosan-1-ol con NaH (100 mg; 4,16 mmoles) y se añade NaI (482 mg; 3,19 mmoles) y bromuro de bencilo (380 μL; 3,19 mmoles) manteniendo en agitación durante 2 horas. Después de cromatografiar en columna utilizando hexano/éter 7:3, se obtuvieron 1,25 g (77%) del compuesto **2<sub>17</sub>**, sólido blanquecino de p.f. 74-75°C, 98 mg (6%) de la oxazolidinona **2'** y 258 mg (16%) de material de partida sin reaccionar.

En la tabla siguiente se presentan algunas características fisicoquímicas de los compuestos **2<sub>9-17</sub>**

Compuesto	Rto%	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>2<sub>9</sub></b>	35	52	3357; 2921; 2853; 1688; 1530; 1433; 1364; 1304; 1173; 1129; 900; 737 cm <sup>-1</sup>	Calc: 414,2984 (M <sup>+</sup> + Na, 100); Enc: 414,3065	X.9	IX.2
<b>2<sub>13</sub></b>	54	73	3354; 2920; 2851; 1687; 1531; 1465; 1364; 1303; 1172; 1128, 900, 737 cm <sup>-1</sup>	Calc: 470,3610 (M <sup>+</sup> + Na, 100); Enc: 470,3601	X.11	
<b>2<sub>15</sub></b>	46	70-71	3353; 2920; 2851; 1687; 1532; 1433; 1364; 1303; 1173; 1129; 905; 737 cm <sup>-1</sup>	Calc: 498,3923 (M <sup>+</sup> + Na, 100); Enc: 498,3919	X.13	
<b>2<sub>17</sub></b>	77	74-75	3353; 2920; 2850; 1687; 1532; 1433; 1364; 1303; 1173; 1128; 900; 737 cm <sup>-1</sup>	Calc: 526,4236 (M <sup>+</sup> + Na, 100); Enc: 526,4209	X.15	

### VI.1.3 Obtención de los 2-aminoalcano bencil éteres (**3**)



Se disolvieron 438 mg (0,97 mmoles) de **2**<sub>13</sub> en 8 mL de una solución de ácido trifluoroacético (TFA) al 25% en cloruro de metileno, manteniéndose la mezcla durante 40 minutos a temperatura ambiente y con agitación magnética. A continuación se añadió NaOH 8M hasta pH básico y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro y por aplicación del procedimiento habitual se obtuvieron 333 mg (98%) de la bencilamina **3**<sub>13</sub>, compuesto sólido que se recristalizó en hexano/éter, para dar 323 mg (95%) un sólido blanquecino de p.f. 72-73°C.

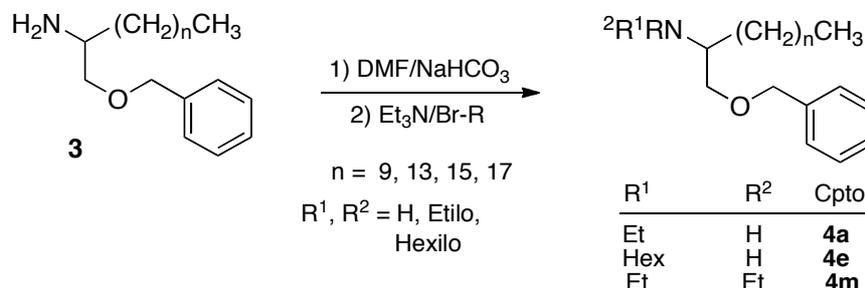
- En la obtención de la bencilamina **3**<sub>9</sub> se hicieron reaccionar 96 mg (0,2 mmol) del bencil éter del 2-*Boc*-aminododecan-1-ol con 2 mL TFA al 25% en cloruro de metileno durante 40 minutos, obteniendo 69 mg (100%) del compuesto **3**<sub>9</sub>, aceitoso.
- 670 mg (1,5 mmol) del bencil éter del 2-*Boc*-aminooctadecan-1-ol se trataron con 12 mL TFA al 25% en cloruro de metileno durante 40 minutos, obteniendo 510 g (88%) del compuesto **3**<sub>15</sub>, sólido blanquecino de p.f. 39-40°C.
- Haciendo reaccionar 82 mg (0,1 mmol) del bencil éter del 2-*Boc*-aminoeicosan-1-ol con 1,5 mL TFA en cloruro de metileno durante 40 minutos, se obtuvieron 60 mg (90%) del compuesto **3**<sub>17</sub>, aceitoso.

En la tabla siguiente se presentan algunas características fisicoquímicas de los bencil éteres de 2-aminoalcoholes **3**<sub>9</sub>-**3**<sub>17</sub>

Compuesto	Rto%	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>3</b> <sub>9</sub>	100	aceite	3371; 2924; 2855; 1675; 1588, 1458; 1202; 1102; 827; 736 cm <sup>-1</sup>	Calc: 292,2640 (M <sup>+</sup> + H, 100); Enc: 292,2614	X.17	IX.3
<b>3</b> <sub>13</sub>	98	72-73	3379; 2923; 1589; 1459; 1362; 1204; 1102; 900; 736 cm <sup>-1</sup> .	Calc: 348,3266 (M <sup>+</sup> + H, 100); Enc: 348,3244	X.19	
<b>3</b> <sub>15</sub>	88	39-40	3361; 3291; 2921; 2850; 1675; 1592; 1465; 1364; 1204; 1110; 899; 730 cm <sup>-1</sup>	Calc: 376,3579 (M <sup>+</sup> + H, 100); Enc: 376,3544	X.21	
<b>3</b> <sub>17</sub>	90	aceite	3372; 3294; 2933; 2854; 1678; 1601; 1459; 1369; 1204; 1103; 902; 735 cm <sup>-1</sup>	Calc: 404,3892 (M <sup>+</sup> + H, 100); Enc: 404,3847	X.23	

## VI.1.4 Funcionalización del grupo amino

### A) Alquilación



### Aminas terciarias

Para la obtención de los derivados disustituídos se disolvieron 115 mg (0,33 mmoles) del compuesto **3**<sub>13</sub> en 3 mL de DMF y se mantuvo con agitación magnética y a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 60 mg (0,72 mmoles) de bicarbonato sódico; 220  $\mu\text{L}$  (1,40 mmoles) de TEA y 50  $\mu\text{L}$  (0,72 mmoles) de bromuro de etilo, manteniéndose a temperatura ambiente y con agitación magnética durante 48h.

Se añadió AcOEt (25 mL) y se llevó a un embudo de decantación, lavándose con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtró y evaporó obteniéndose 109 mg de un crudo de reacción que se purificó por cromatografía con un sistema hexano/AcOEt 8:2, para dar 12 mg (39%) del compuesto **4m**<sub>13</sub>. De las fracciones más polares de la cromatografía y en orden de elución, se aislaron 43 mg (47%) del derivado monosustituído **4a**<sub>13</sub> y se recuperaron 10 mg (14%) de material de partida sin reaccionar **3**<sub>13</sub>.

Se aplicó el mismo procedimiento sobre las aminas primarias **3**<sub>9</sub>, **3**<sub>15</sub> y **3**<sub>17</sub> según las proporciones que se indican en la tabla siguiente.

	Amina mg (mmol)	DMF mL	NaHCO <sub>3</sub> mg (mmol)	Et <sub>3</sub> N $\mu\text{L}$ (mmol)	BrEt $\mu\text{L}$ (mmol)	Tpo h	Crudo de reacción
<b>3</b> <sub>9</sub>	113 mg (0,38)	3	71 (0,85)	267 (1,70)	63 $\mu\text{L}$ (0,85)	48h	121 mg
<b>3</b> <sub>15</sub>	300 mg (0,80)	5	147 (1,70)	550 (3,60)	131 $\mu\text{L}$ (1,70)	48h	320 mg
<b>3</b> <sub>17</sub>	100 mg (0,24)	3	43 (0,52)	165 (1,10)	39 $\mu\text{L}$ (0,52)	48h	107 mg

La purificación de los crudos de reacción por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt 8:2, propocionó análogamente a lo acabado de exponer,

las aminas terciaras, secundarias y materiales de partida sin reaccionar, según se indica a continuación.

En la reacción de **3**<sub>9</sub> se obtuvieron 45 mg (35%) de **4m**<sub>9</sub>, 50 mg (39%) de **4a**<sub>9</sub> y 32 mg (25%) de **3**<sub>9</sub>; en la reacción de **3**<sub>15</sub> se obtuvieron 110 mg (33%) de **4m**<sub>15</sub>, 150 mg (45%) de **1a**<sub>15</sub> y 68 mg (20%) de **3**<sub>15</sub> y en la reacción de **3**<sub>17</sub> se obtuvieron 25 mg (23%) de **4m**<sub>17</sub>, 33 mg (31%) de **4a**<sub>17</sub> y 46 mg (43%) de **3**<sub>17</sub>.

A continuación se presentan las proporciones y características espectroscópicas de los compuestos **4m**<sub>9-17</sub>.

Compuesto	Rto%	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>4m</b> <sub>9</sub>	35	aceite	2925; 2854; 1605; 1458; 1371; 1205; 1106; 734 cm <sup>-1</sup>	Calc: 348,3271 (M <sup>+</sup> + H, 100); Enc: 348,3266	X.25	IX.4
<b>4m</b> <sub>13</sub>	39	aceite	2923; 2854; 1696; 1459; 1371; 1205; 1107; 906; 734 cm <sup>-1</sup>	Calc: 404,3892 (M <sup>+</sup> + H, 100); Enc: 404,3906	X.27	
<b>4m</b> <sub>15</sub>	33	aceite	2922; 2852; 1660; 1463; 1385; 1208; 1122; 738 cm <sup>-1</sup>	Calc: 432,4205 (M <sup>+</sup> + H, 100); Enc: 432,4185	X.29	
<b>4m</b> <sub>17</sub>	23	aceite	2922; 2854; 1604; 1460; 1366; 1204; 1104; 906; 734 cm <sup>-1</sup>	Calc: 460,4518 (M <sup>+</sup> + H, 100); Enc: 460,4527	X.31	

Las aminas secundarias **4a**<sub>9-4a</sub><sub>17</sub> eran aceites amarillentos y presentaban las siguientes características fisicoquímicas:

Compuesto	Rto%	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>4a</b> <sub>9</sub>	39	aceite	3302; 2924; 2855; 1665; 1556; 1458; 1369; 1104; 909; 738 cm <sup>-1</sup>	Calc: 320,2953 (M <sup>+</sup> + H, 100); Enc: 320,2967	X.33	IX.5
<b>4a</b> <sub>13</sub>	47	aceite	3326; 2923; 2854; 1662; 1459; 1367; 1098; 1026; 735 cm <sup>-1</sup>	Calc: 376,3579 (M <sup>+</sup> + H, 100); Enc: 376,3557	X.35	
<b>4a</b> <sub>15</sub>	45	aceite	3326; 2923; 2854; 1604; 1460; 1366; 1204; 1104; 906; 735 cm <sup>-1</sup>	Calc: 404,3892 (M <sup>+</sup> + H, 100); Enc: 404,3881	X.37	
<b>vbbb4a</b> <sub>17</sub>	31	aceite	3326; 2922; 2853; 1605; 1460; 1365; 1204; 1104; 906; 734 cm <sup>-1</sup>	Calc: 432,4205 (M <sup>+</sup> + H, 100); Enc: 432,4192	X.39	

### Aminas secundarias

Para la obtención de los derivados monosustituídos se disolvieron 100 mg (0,28 mmoles) del compuesto **3**<sub>13</sub> en 2 mL de DMF y se mantuvo con agitación magnética y a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 28 mg (0,33 mmoles) de NaHCO<sub>3</sub>; 94 μL (0,67 mmoles) de TEA y 25 μL (0,33 mmoles) de bromuro de etilo, manteniéndose a temperatura ambiente y con agitación magnética durante 48h. Finalizada la reacción se trabajó de manera análoga a las aminas terciarias, obteniéndose un crudo de reacción que se purificó en columna cromatográfica sobre gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt 8:2, para dar 73 mg (90%) del compuesto monosustituído **4a**<sub>13</sub>, 8 mg (6%) del disustituído **4m**<sub>13</sub> y 6 mg (4%) de material de partida sin reaccionar.

La bencilamina **3**<sub>13</sub> (100 mg; 0,28 mmoles) se disolvió en 2 mL de DMF y se trató con NaHCO<sub>3</sub> (28 mg; 0,33 mmoles), TEA (94 μL; 0,67 mmoles) y bromuro de hexilo (47 μL; 0,33 mmoles), manteniendo la mezcla temperatura ambiente y con agitación magnética durante 48h. Se trabajó la reacción de manera análoga a las aminas terciarias, obteniéndose un crudo de reacción que se purificó por cromatográfica sobre gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt 8:2, generando 47 mg (39%) del compuesto monosustituído **4e**<sub>13</sub> y material de partida sin reaccionar **3**<sub>13</sub> (50 mg, 40%).

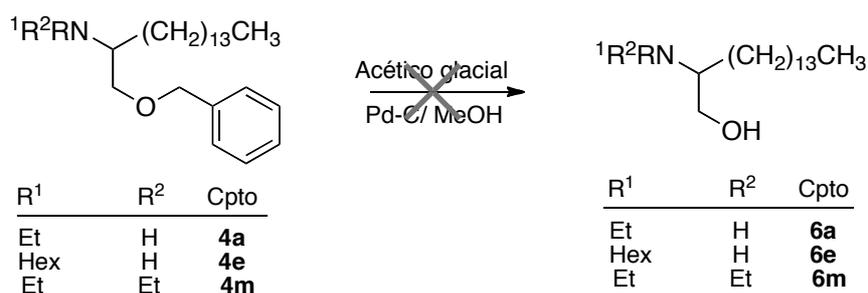
- En la obtención del bencil éter del 2-hexilaminododecan-1-ol se hicieron reaccionar 100 mg (0,34 mmol) de **3**<sub>9</sub> disueltos en 2 mL de DMF con NaHCO<sub>3</sub> (34 mg; 0,41 mmoles), TEA (113 μL; 0,81 mmoles) y bromuro de hexilo (57 μL; 0,41 mmoles) durante 48h, obteniendo después de purificar por cromatografía 31 mg (24%) de un aceite **4e**<sub>9</sub>, y 52 mg (41%) de material de partida sin reaccionar **3**<sub>9</sub>.
- Para el bencil éter del 2-hexilaminooctadecan-1-ol se hicieron reaccionar 200 mg (0,53 mmol) de **3**<sub>15</sub> disueltos en 4 mL de DMF con NaHCO<sub>3</sub> (53 mg; 0,63 mmoles), TEA (178 μL; 1,27 mmoles) y bromuro de hexilo (88 μL; 0,63 mmoles) durante 48h, obteniendo después de purificar por cromatografía 67 mg (27%) del compuesto **4e**<sub>15</sub>, aceitoso y 170 mg (69%) de material de partida sin reaccionar **3**<sub>15</sub>.
- En el bencil éter del 2-hexilaminoeicosan-1-ol se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) de **3**<sub>17</sub> disueltos en 3 mL de DMF con NaHCO<sub>3</sub> (25 mg; 0,29

mmoles), TEA (80  $\mu$ L; 0,57 mmoles) y bromuro de hexilo (40  $\mu$ L; 0,29 mmoles) durante 48h, obteniendo después de purificar por cromatografía 23 mg (19%) del compuesto **4e<sub>17</sub>**, aceitoso y 90 mg (77%) de material de partida sin reaccionar **3<sub>17</sub>**.

En la tabla siguiente se presentan algunas características fisicoquímicas de los bencil éteres de 2-hexilaminoalcoholes **4e<sub>9</sub>**, **4e<sub>15</sub>** y **4e<sub>17</sub>**

Compuesto	Rto%	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>4e<sub>9</sub></b>	24	aceite	3325; 2923; 2855; 1672; 1459; 1366; 1105; 905; 736 $\text{cm}^{-1}$	Calc: 376,3579 ( $\text{M}^+$ + H, 100); Enc: 376,3573	X.41	IX.6
<b>4e<sub>13</sub></b>	39	aceite	3288; 2922; 2853; 1647; 1364; 1102; 904; 734 $\text{cm}^{-1}$	Calc: 432,4205 ( $\text{M}^+$ + H, 23); Enc: 432,4220	X.43	
<b>4e<sub>15</sub></b>	27	aceite	3328; 2923; 2854; 1691; 1460; 1364; 1103; 904; 734 $\text{cm}^{-1}$	Calc: 460,4518 ( $\text{M}^+$ + H, 100); Enc: 460,4509	X.45	
<b>4e<sub>17</sub></b>	19	aceite	3318; 2921; 2854; 1650; 1462; 1366; 1106; 900; 733 $\text{cm}^{-1}$	Calc: 488,4831 ( $\text{M}^+$ + H, 95); Enc: 488,4834	X.47	

### Desbencilación

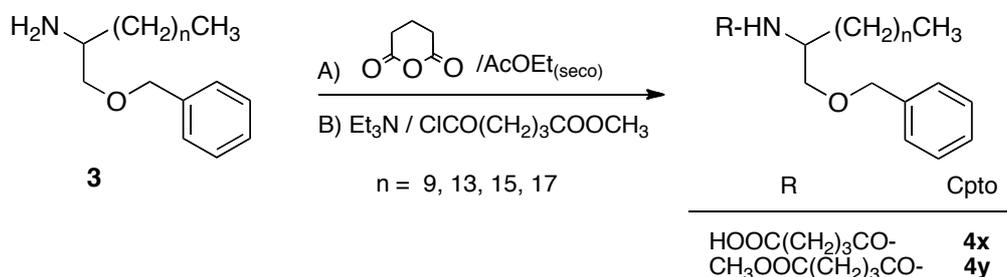


Se disolvieron 50 mg (0,10 mmoles) de **4m<sub>13</sub>** en 3 mL de metanol seco, añadiéndose 500  $\mu$ L (8,6 mmoles) de ácido acético glacial, manteniendo la mezcla en agitación magnética y a temperatura ambiente hasta total disolución. Seguidamente se añadieron 10 mg de paladio / carbono activo 10%, manteniéndose en agitación, bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> y a 50°C durante 2 horas, seguido de 3 horas a temperatura ambiente.

Se filtró la mezcla sobre celita, lavando el sólido varias veces con AcOEt. El combinado de fases orgánicas se lavó con agua hasta pH neutro en embudo de decantación y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, obteniéndose 45 mg de un crudo que correspondía en su mayoría al material de partida **4m**<sub>13</sub> sin reaccionar.

Se aplicó el mismo procedimiento con los compuestos **4a**<sub>13</sub> y **4e**<sub>13</sub> sin conseguir que evolucionarán a los productos deseados.

### B) Acilación



Para la obtención de los derivados 2-glutarilamino se disolvieron 300 mg (0,84 mmol) del compuesto **3**<sub>13</sub> en 5 mL de AcOEt seco. Por otro lado, se preparó una disolución con 100 mg (0,84 mmol) de anhídrido glutárico en 2 mL de AcOEt seco.

La primera disolución se mantenía en agitación magnética y a temperatura ambiente, mientras se añadía gota a gota la disolución con el anhídrido glutárico. Finalizada la adición se mantenía en agitación (unas dos horas) hasta la formación de un precipitado blanco, que se filtraba en Büchner, lavando con AcOEt, para dar 236 mg (60%) del compuesto **4x**<sub>13</sub>, sólido blanco que era recristalizado en éter.

- En la obtención del bencil éter del 2-glutarilaminododecan-1-ol se hicieron reaccionar 100 mg (0,34 mmol) de la bencilamina **3**<sub>9</sub> en 1,5 mL de AcOEt con 39 mg (0,34 mmol) de anhídrido glutárico en 0,7 mL de AcOEt, obteniéndose 89 mg (50%) del compuesto aceitoso **4x**<sub>9</sub>.
- Para el bencil éter del 2-glutarilaminooctadecan-1-ol se hicieron reaccionar 100 mg (0,26 mmol) de la bencil amina **3**<sub>15</sub> en 1,5 mL de AcOEt, con 30 mg (0,26 mmoles) de anhídrido glutárico en 0,6 mL de AcOEt, obteniéndose 64 mg (50%) del compuesto **4x**<sub>15</sub>, sólido blanquecino de p.f. 75°C.

- En el bencil éter del 2-glutarilaminoeicosan-1-ol se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) de la bencilamina **3<sub>17</sub>** en 1,5 mL de AcOEt con 28 mg (0,24 mmoles) de anhídrido glutárico en 0,5 mL de AcOEt seco, obteniéndose 56 mg (45%) del compuesto **4<sub>x17</sub>**, sólido blanquecino de p.f. 70-71°C.

En la tabla siguiente se presentan algunas características fisicoquímicas de los bencil éteres de 2-glutarilaminoalcoholes **4<sub>x9</sub>**, **4<sub>x15</sub>** y **4<sub>x17</sub>**

Compuesto	Rto%	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>4<sub>x9</sub></b>	50	aceite	3500-2600; 3305; 2923; 2854; 1697; 1630; 1546; 1439; 1127; 750 cm <sup>-1</sup>	Calc: 428,2777 (M <sup>+</sup> + Na, 48); Enc: 428,2779	X.49	IX.7
<b>4<sub>x13</sub></b>	60	75-76	3500-2610; 3302; 2920; 2853; 1703; 1696; 1629; 1546; 1463; 1315; 1209; 1128; 726 cm <sup>-1</sup>	Calc: 484,3404 (M <sup>+</sup> + Na, 100); Enc: 484,3384	X.51	
<b>4<sub>x15</sub></b>	50	75	3500-2600; 3291; 2918; 2850; 1703; 1648; 1551; 1463; 1162; 746 cm <sup>-1</sup>	Calc: 512,3716 (M <sup>+</sup> + Na; 100); Enc: 512,3701	X.53	
<b>4<sub>x17</sub></b>	45	70-71	3500-2610; 3293; 2918; 2851; 1703; 1646; 1551; 1465; 1161; 723 cm <sup>-1</sup>	Calc: 540,4029 (M <sup>+</sup> + Na; 100); Enc: 540,4017	X.55	

La obtención de los metoxiglutaroilamino derivados **4<sub>y</sub>**, se realizó disolviendo 100 mg (0,28 mmoles) del compuesto **3<sub>13</sub>** en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, manteniéndose con agitación magnética y a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 40 µL (0,28 mmoles) de TEA, manteniendo en agitación durante 5 minutos, y posteriormente se incorporaron 40 µL (0,28 mmoles) del cloruro de 4-metoxicarbonilbutiroílo, manteniendo mezcla en agitación magnética y a temperatura ambiente durante 2 horas.

Completada la reacción se llevó la mezcla a sequedad, el residuo resultante fue redisolto en AcOEt (100 mL) y llevado a un embudo de decantación para lavarlo con agua hasta pH neutro. Aplicando el procedimiento habitual se obtuvieron 136 mg (100%) del compuesto **4<sub>y13</sub>**.

- En la obtención del compuesto **4<sub>y9</sub>** se hicieron reaccionar 100 mg (0,34 mmol) del bencil éter del 2-aminododecan-1-ol disuelto en 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con TEA (52 µL, 0,34 mmoles) y cloruro de 4-metoxicarbonilbutiroílo (47 µL, 0,34 mmoles), obteniendo 68 mg (46%) del compuesto **4<sub>y9</sub>**, aceitoso.

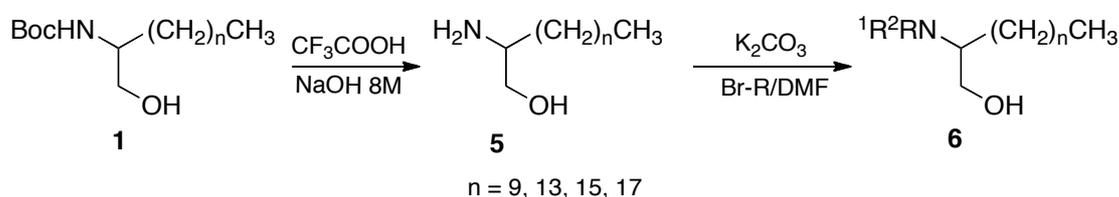
- Para el compuesto **4y<sub>15</sub>** se hicieron reaccionar 100 mg (0,26 mmol) del bencil éter del 2-aminooctadecan-1-ol disuelto en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con TEA (40 µL; 0,26 mmoles) y cloruro de 4-metoxicarbonilbutiroílo (36 µL; 0,26 mmoles), obteniendo 136 mg (100%) del compuesto **4y<sub>15</sub>**, sólido blanquecino de p.f. 69-70°C.
- En el **4y<sub>17</sub>** se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) del bencil éter del 2-aminoeicosan-1-ol disuelto en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con TEA (35 µL; 0,24 mmoles) y cloruro de 4-metoxicarbonilbutiroílo (32 µL; 0,24 mmoles), obteniendo 53 mg (42%) del compuesto **4y<sub>17</sub>**, aceitoso.

En la tabla siguiente se presentan algunas características fisicoquímicas de los bencil éteres de 2-glutarilaminoalcoholes **4y<sub>9</sub>**, **4y<sub>15</sub>** y **4y<sub>17</sub>**

Compuesto	Rto%	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>4y<sub>9</sub></b>	46	aceite	3438; 2921; 2853; 1735; 1650; 1552; 1447; 1226; 1196; 1029; 744 cm <sup>-1</sup>	Calc: 442,2933; Enc: 442,2918 (M <sup>+</sup> + Na, 100)	X.57 X.59 X.61 X.63	IX.8
<b>4y<sub>13</sub></b>	100	53-54	3286; 2919; 2851; 1734; 1648; 1552; 1450; 1224; 1119; 1020; 996; 746 cm <sup>-1</sup>	Calc: 498,3559; Enc: 498,3669 (M <sup>+</sup> + Na, 100)		
<b>4y<sub>15</sub></b>	100	69-70	3285; 2920; 2852; 1734; 1647; 1552; 1462; 1224; 1197; 1119; 1024; 899; 743 cm <sup>-1</sup>	Calc: 504,4053; Enc: 504,4070 (M <sup>+</sup> + H, 60)		
<b>4y<sub>17</sub></b>	42	aceite	3434; 3286; 2919; 2850; 1736; 1648; 1551; 1462; 1223; 1196; 1024; 741 cm <sup>-1</sup>	Calc: 554,4185; Enc: 554,4173 (M <sup>+</sup> + Na, 100)		

### VI.1.5 Obtención de los 2-aminoalcanoles **6** a partir de los 2-*Boc*-aminoalcanoles **1**

#### Esquema de síntesis



Se disolvieron 300 mg (0,84 mmoles) del Boc-aminoalcohol **1**<sub>13</sub> en 10 mL de una disolución al 50% de ácido trifluoroacético/diclorometano, dejando evolucionar la mezcla durante 4 horas a 0°C y con agitación magnética, controlando la evolución de la reacción por CCF.

Completada la reacción, se añadió NaOH 8M hasta pH neutro y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 40 mL). Se lavó fase orgánica con agua y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, obteniéndose 197 mg (89%) de un sólido blanco **5**<sub>13</sub> con las siguientes características:

**p.f.:** 68-70 °C

**IR:** 3410, 3356, 2921, 2852, 1568, 1478, 1386, 1079 cm<sup>-1</sup>

**MS:** Calc: 258,2797; Enc: 258,2811 (M + H<sup>+</sup>)

**RMN <sup>1</sup>H:** figura. X.67, tabla IX.9

**RMN <sup>13</sup>C:** figura. X.67, tabla IX.9

En la obtención del compuesto **5**<sub>9</sub>, se hicieron reaccionar 300 mg (0,99 mmol) del 2-*Boc*-aminododecan-1-ol con 10 mL de una disolución al 50% de ácido trifluoroacético/diclorometano, en las mismas condiciones anteriores, obteniéndose 186 mg (93%) del compuesto **5**<sub>9</sub>, sólido blanquecino de p.f. 66-67°C.

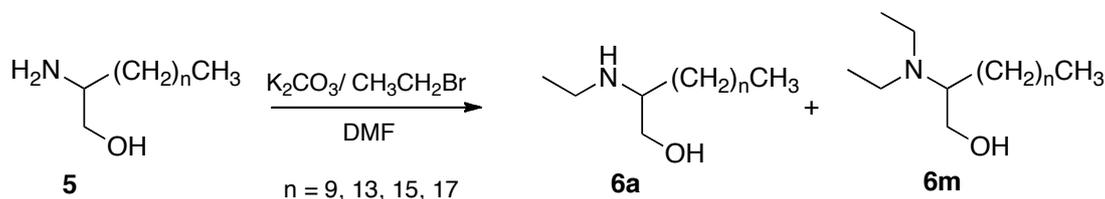
- Para el compuesto **5**<sub>15</sub> se hicieron reaccionar 300 mg (0,77 mmol) del 2-*Boc*-aminooctadecan-1-ol en 10 mL de una disolución al 50% de ácido trifluoroacético/diclorometano, obteniendo 198 mg (89%) del compuesto **5**<sub>15</sub>, sólido blanquecino de p.f. 74-75°C.

- En el **5<sub>17</sub>** se hicieron reaccionar 300 mg (0,72 mmol) del 2-*Boc*-aminoeicosan-1-ol en 10 mL de una disolución al 50% de ácido trifluoroacético/diclorometano, obteniendo 183 g (80%) del compuesto **5<sub>17</sub>**, sólido blanquecino de p.f. 97-99°C.

En la tabla siguiente se presentan algunas características fisicoquímicas de los 2-aminoalcan-1-oles **5<sub>9</sub>**, **5<sub>15</sub>** y **5<sub>17</sub>**

Compuesto	Rto %	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>5<sub>9</sub></b>	93	66-67	3420, 3368, 2922, 2852, 1568, 1477, 1388 1079 cm <sup>-1</sup>	Calc: 202,2171 Enc: 202,2157 (M+H <sup>+</sup> )	X.65	
<b>5<sub>15</sub></b>	89	74-75	3386, 3357, 2921, 2852, 1568, 1438, 1386, 1079 cm <sup>-1</sup>	Calc: 286,3110 Enc: 286,3112 (M+H <sup>+</sup> )	X.69	IX.9
<b>5<sub>17</sub></b>	80	97-99	3423, 3359, 2921, 2852, 1568, 1477, 1386, 1311, 1079 cm <sup>-1</sup>	Calc: 314,3134 Enc: 314,3134 (M+H <sup>+</sup> )	X.71	

#### Reacción de **5<sub>9-17</sub>** con bromuro de etilo



52 mg (0,38 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> fueron suspendidos en 2 mL de DMF, manteniéndose en agitación magnética. A continuación se añadió el aminoalcohol **5<sub>13</sub>** (50 mg, 0,19 mmoles), manteniéndose en agitación y a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadió bromuro de etilo (28 µL, 0,38 mmoles), dejando evolucionar la mezcla en agitación magnética y a temperatura ambiente durante 15 horas, controlando la reacción por CCF hasta su total evolución.

Se añadió AcOEt (3 x 40 mL) y lavando la fase orgánica con agua hasta pH neutro en embudo de decantación. Por aplicación del procedimiento habitual se obtuvieron 54 mg de un crudo de reacción, que se purificó por cromatografía de columna eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1, para obtener finalmente 38 mg (65%) de un compuesto aceitoso **6m<sub>13</sub>**, que presentaba las siguientes propiedades fisicoquímicas:

**IR:** 3311, 2922, 2853, 1466, 1382, 1055  $\text{cm}^{-1}$

**MS:** Calc: 314,5695; Enc: 314,3428 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )

**RMN  $^1\text{H}$ :** figura X.75, tabla XX

**RMN  $^{13}\text{C}$ :** figura X.75, tabla XX

- En la obtención del compuesto **6m<sub>9</sub>**, se añadieron 50 mg (0,24 mmol) de 2-aminododecan-1-ol a una suspensión de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (67 mg, 0,49 mmoles) en 2 mL de DMF, seguido de bromuro de etilo (36  $\mu\text{L}$ ; 0,49 mmoles) manteniendo la mezcla de durante 15h, para obtener 38 mg (62%) del compuesto aceitoso **6m<sub>9</sub>**.
- Para el compuesto **6m<sub>15</sub>** se hicieron reaccionar 50 mg (0,17 mmol) del 2-aminooctadecan-1-ol en una suspensión de 2 mL de DMF con 46 mg (0,34 mmoles) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a la que se le añadió bromuro de etilo (25  $\mu\text{L}$ ; 0,34 mmoles) durante 15h, para obtener 34 mg (60%) del compuesto aceitoso **6m<sub>15</sub>**.
- En el **6m<sub>17</sub>** se hicieron reaccionar 50 mg (0,15 mmol) del 2-aminoeicosan-1-ol en una suspensión de 2 mL de DMF con 44 mg (0,30 mmoles) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a la que se le añadió bromuro de etilo (23  $\mu\text{L}$ ; 0,30 mmoles) durante 15h, obteniendo 24 mg (43%) del compuesto aceitoso **6m<sub>17</sub>**.

En la tabla siguiente se presentan algunas características fisicoquímicas de los compuestos **6m<sub>9</sub>**, **6m<sub>15</sub>** y **6m<sub>17</sub>**

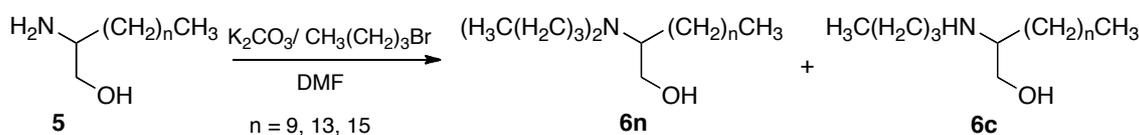
Comp	Rto %	IR	MS	RMN	
				Figura	Tabla
<b>6m<sub>9</sub></b>	62	3326, 2924, 2854, 1462, 1379, 1042 $\text{cm}^{-1}$	Calc: 258,2719 Enc: 258,2780 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )	X.73	IX.10
<b>6m<sub>15</sub></b>	60	3330, 2921, 2853, 1463, 1188, 720 $\text{cm}^{-1}$	Calc: 342,3658 Enc: 342,3714 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )	X.77	
<b>6m<sub>17</sub></b>	43	3286, 2919, 2851, 1699, 1466, 1185, 1068, 723 $\text{cm}^{-1}$	Calc: 370,3971 Enc: 370,4037 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )	X.79	

Las fracciones mas polares de las cromatografías contenían los derivados monoalquilados **6a<sub>9</sub>** (11 mg; 18%), **6a<sub>13</sub>** (13 mg; 22%), **6a<sub>15</sub>** (15 mg; 26%) y **6a<sub>17</sub>** (15 mg; 28%) que presentaban las siguientes características espectroscópicas:

Compuesto	Rto%	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>6a<sub>9</sub></b>	18	64-65	3399, 2922, 2851, 1549, 1463, 1089, 929 cm <sup>-1</sup>	Calc: 230,2406 Enc: 230,2480 (M+H <sup>+</sup> )	X.81	IX.11
<b>6a<sub>13</sub></b>	26	67	3322, 2922, 2847, 1460, 1379, 1128, 1078 cm <sup>-1</sup>	Calc: 286,3110 Enc: 286,3111 (M <sup>+</sup> +H)	X.83	
<b>6a<sub>15</sub></b>	26	69-70	3326, 2921, 2851, 1553, 1465, 1089, 1050 cm <sup>-1</sup>	Calc: 314,3423; Enc: 314,2435 (M +H <sup>+</sup> )	X.85	
<b>6a<sub>17</sub></b>	28	79-80	3429, 3320, 2920, 2850, 1635, 1465, 1089 cm <sup>-1</sup>	Calc: 342,3736 Enc: 342,3723 (M+H <sup>+</sup> )	X.87	

También se aislaron 12 mg (19%) de **5<sub>9</sub>**, 7 mg (12%) de **5<sub>13</sub>**, 8 mg (14%) de **5<sub>15</sub>** y 16 mg (29%) de **5<sub>17</sub>**, que correspondía a material de partida sin reaccionar

### Con bromuro de butilo



Análogamente a la reacción anterior, se suspendieron 273 mg (1,98 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 3 mL de DMF, para añadir después 200 mg (0,99 mmoles) de **5<sub>9</sub>**, manteniendo la mezcla en agitando durante 15 minutos. A continuación, se añadieron 217 μL (1,98 mmoles) de bromuro de butilo, dejando evolucionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y con agitación magnética durante 15 horas, controlando la reacción por CCF.

Finalizada la reacción, se añadió AcOEt (20 mL) y llevó a un embudo de decantación para lavar la fase orgánica con agua hasta pH neutro. Aplicando el procedimiento habitual se obtuvieron 305 mg de un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1, para dar 140 mg (54%) del compuesto **6n<sub>9</sub>**, amina terciaria que presentaba las siguientes propiedades:

**IR:** 3413, 2922, 2852, 1695, 1462, 1372, 1181, 1048 cm<sup>-1</sup>

**MS:** Calc: 314,3423 ; Enc: 314,3403 (M + H<sup>+</sup>)

**RMN <sup>1</sup>H:** figura X.89, tabla IX.12

**RMN <sup>13</sup>C:** figura X.89, tabla IX.12

De las fracciones mas polares de la cromatografía se aislaban 67 mg (26%) de un sólido que correspondía con el derivado monoalquilado **6c9**, amina secundaria que presentaba las siguientes propiedades:

**IR:** 3261, 3150, 2916, 2849, 1654, 1464, 1373, 1138, 1056 cm<sup>-1</sup>

**MS:** Calc: 258,2797; Enc: 258,2817 (M + H<sup>+</sup>)

**RMN <sup>1</sup>H:** figura X.95, tabla IX.12

**RMN <sup>13</sup>C:** figura X.95, tabla IX.12

- En la obtención del compuesto **6n<sub>13</sub>**, se suspendieron 25 mg (0,38 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 1,5 mL de DMF, añadiendo a continuación 50 mg (0,19 mmol) del 2-aminohexadecan-1-ol, seguido de bromuro de butilo (40 μL; 0,38 mmoles). La mezcla se mantuvo reaccionando durante 15h, trabajandose de manera análoga a la reacción con **59**. Por purificación cromatográfica del crudo de reacción se obtuvieron 35 mg (60%) del compuesto **6n<sub>13</sub>**, sólido blanquecino de p.f. 35°C.
- Para el compuesto **6n<sub>15</sub>** se hicieron reaccionar 150 mg (0,52 mmol) del 2-aminooctadecan-1-ol con una suspensión de 143 mg (1,04 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 3 mL de DMF a la que se le añadió bromuro de butilo (111 μL; 1,04 mmoles) durante 15h, obteniendo 79 g (55%) del compuesto aceitoso **6n<sub>15</sub>**.

En la tabla siguiente se presentan algunas características fisicoquímicas de los compuestos **6n<sub>13</sub>** y **6n<sub>15</sub>**

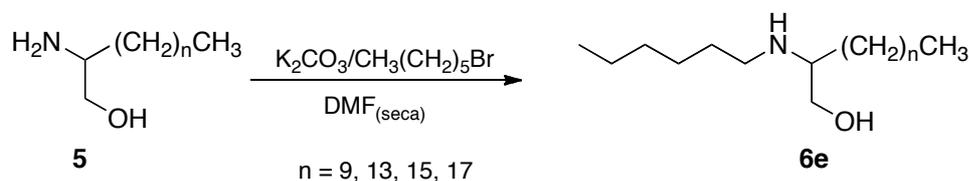
Compuesto	Rto %	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>6n<sub>13</sub></b>	60	35	3370, 2919, 2849, 1697, 1633, 1564, 1466, 1210 cm <sup>-1</sup>	Calc: 370,4049 Enc: 370,4051 (M+H <sup>+</sup> )	X.91	IX.12
<b>6n<sub>15</sub></b>	55	Aceite	3425, 2951, 2927, 2857, 1683, 1426, 1377, 1176, 1048 cm <sup>-1</sup>	Calc: 398,4362 ; Enc: 398,4342 (M+H <sup>+</sup> )	X.93	

De las fracciones mas polares de las cromatografías se aislaron los derivados monoalquilados **6c<sub>13</sub>** (17 mg; 29%) y **6c<sub>15</sub>** (61 mg; 32%) que presentaban las siguientes características espectroscópicas:

Comp	Rto %	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>6c<sub>13</sub></b>	29	54	3431, 3292, 2922, 2848, 1465, 1374, 1063 cm <sup>-1</sup>	Calc: 314,3345 Enc: 314,3410 (M+H <sup>+</sup> )	X.97	IX.12
<b>6c<sub>15</sub></b>	32	56-59	3445, 3263, 2922, 2848, 1645, 1465, 1374, 1064 cm <sup>-1</sup>	Calc: 342,3736 Enc: 342,3747 (M+H <sup>+</sup> )	X.99	

También se recuperó material de partida sin reaccionar de 49 mg (19%) de **5**, 5 mg (8%) de **5<sub>13</sub>** y 19 mg (10%) de **5<sub>17</sub>**.

#### Con bromuro de hexilo



Se suspendieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (80 mg, 0,58 mmoles) en 2 mL de DMF, manteniéndose en agitación magnética, para después añadir el aminoalcohol **5<sub>13</sub>** (50 mg, 0,19 mmoles), manteniendo la mezcla en agitación y a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadió bromuro de hexilo (27 μL, 0,19 mmoles), dejando evolucionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y con agitación magnética durante 15 horas, controlando la reacción por CCF hasta su total evolución.

Finalizada la reacción, se añadió con AcOEt (3 x 40 mL), y la fase orgánica se lavó con agua en embudo de decantación hasta pH neutro. Por aplicación del procedimiento habitual se obtuvieron 55 mg de un crudo de reacción que se purificó por cromatografía de columna eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1, para obtener 20 mg (63%) de un compuesto aceitoso **6e<sub>13</sub>** y 30 mg (35%) de material de partida sin reaccionar. El compuesto **6e<sub>13</sub>** presentaba las siguientes propiedades fisicoquímicas:

**IR:** 3524, 3354, 2921, 2849, 1629, 1461, 1372, 1062  $\text{cm}^{-1}$

**MS:** Calc: 342,3736 ; Enc: 342,3736 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )

**RMN  $^1\text{H}$ :** figura X.103, tabla IX.13

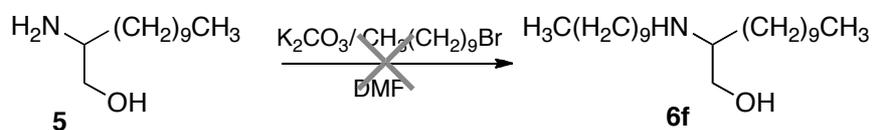
**RMN  $^{13}\text{C}$ :** figura X.103, tabla IX.13

- Para la obtención del compuesto **6e<sub>9</sub>** se hicieron reaccionar 50 mg (0,24 mmol) del 2-aminododecan-1-ol con una suspensión de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (99 mg; 0,72 mmoles) en 2 mL de DMF, a la que se le añadió bromuro de hexilo (31  $\mu\text{L}$ ; 0,24 mmoles) durante 15h, obteniendo 37 mg (55%) del compuesto aceitoso **6e<sub>9</sub>** y 30 mg (44%) de material de partida sin reaccionar.
- Para el compuesto **6e<sub>15</sub>** se hicieron reaccionar 55 mg (0,19 mmol) del 2-aminooctadecan-1-ol con una suspensión de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (79 mg; 0,57 mmoles) en 2 mL de DMF, a la que se le añadió bromuro de hexilo (27  $\mu\text{L}$ ; 0,19 mmoles) durante 15h, obteniendo 48 mg (69%) del compuesto aceitoso **6e<sub>15</sub>** y 19 mg (27%) de material de partida sin reaccionar.
- En el **6e<sub>17</sub>** se hicieron reaccionar 50 mg (0,15 mmol) del 2-aminoeicosan-1-ol con una suspensión de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a (66 mg; 0,47 mmoles) en 2 mL de DMF, a la que se le añadió bromuro de hexilo (19  $\mu\text{L}$ ; 0,15 mmoles) durante 15h, obteniendo 31 mg (53%) del compuesto **6e<sub>17</sub>**, sólido de p.f. 63-65°C y 26 mg (44%) de material de partida sin reaccionar.

En la tabla siguiente se presentan algunas características fisicoquímicas de los compuestos **6e<sub>9</sub>**, **6e<sub>15</sub>** y **6e<sub>17</sub>**

Comp	Rto %	PF(°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>6e<sub>9</sub></b>	55	Aceite	3328, 2925, 2855, 1463, 1056, 727 $\text{cm}^{-1}$	Calc: 286,3032 Enc: 286,3097 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )	X.101	IX.13
<b>6e<sub>15</sub></b>	69	Aceite	3372, 2922, 2853, 1740, 1556, 1464, 1381, 1057 $\text{cm}^{-1}$	Calc: 370,3971 Enc: 370,4046 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )	X.105	
<b>6e<sub>17</sub></b>	53	63-65	3332, 2921, 2852, 1556, 1465, 1094, 1059 $\text{cm}^{-1}$	Calc: 398,4363 Enc: 398,4363 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )	X.107	

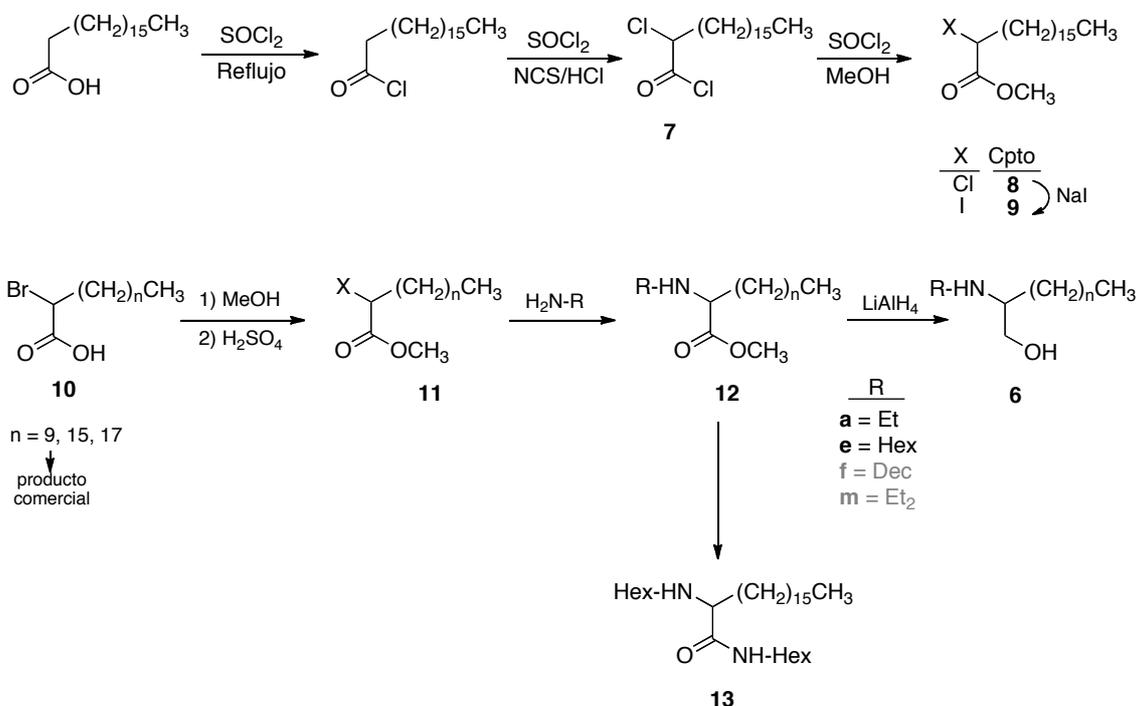
**Con bromuro de decilo**



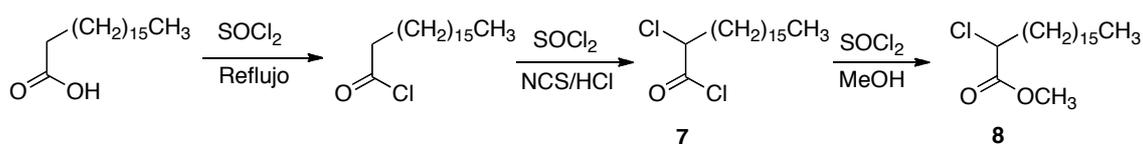
Se suspendieron 102 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,72 moles) en 2 mL de DMF, para añadir después 50 mg (0,24 mmoles) de **5**, manteniendo la mezcla en agitación durante 15 minutos. A continuación, se añadieron 49  $\mu\text{L}$  (0,24 mmoles) de bromuro de decilo, dejando en agitación magnética y a temperatura ambiente durante 15 horas, controlando la reacción por CCF. Después de ese tiempo no se observó evolución de la reacción por lo que se trabajó la mezcla de manera análoga a los casos acabados de indicar, recuperándose 67 mg de un crudo de reacción que contenía material de partida sin reaccionar.

## VI.2. OBTENCIÓN DE 2-AMINOALCANOLES A PARTIR DE $\alpha$ -HALOÁCIDOS

### Esquema de síntesis



### VI.2.1 Derivados del ácido 2-cloroalcanoico



En un matraz esmerilado de dos bocas se disolvió 1,0 g de ácido esteárico (3,50 mmol) en 1 mL de cloruro de tionilo ( $\text{SOCl}_2$ ), manteniéndose la reacción en agitación magnética, con atmosfera inerte y a  $70^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. A continuación se llevó a temperatura ambiente para añadir *N*-clorosuccinimida (NCS, 0,93 g; 7,01 mmoles) disuelta en 1 mL de  $\text{SOCl}_2$  y 2 gotas de  $\text{HCl}_{(c)}$ , manteniendo la mezcla de reacción en agitación magnética y a  $85^\circ\text{C}$  durante 1,5 horas. Después, se llevó la mezcla a sequedad para eliminar completamente el  $\text{SOCl}_2$ .

Simultáneamente, se preparó una disolución de MeOH/SOCl<sub>2</sub>, para ello se fue añadiendo 25 mL MeOH (seco) gota a gota desde un embudo de adición a un matraz que contenía 2,7 mL SOCl<sub>2</sub> a 0°C. Esta mezcla fue añadida sobre el derivado diclorado 7, manteniéndose en agitación magnética y a 80°C durante 12 horas controlando la evolución de la reacción por CCF.

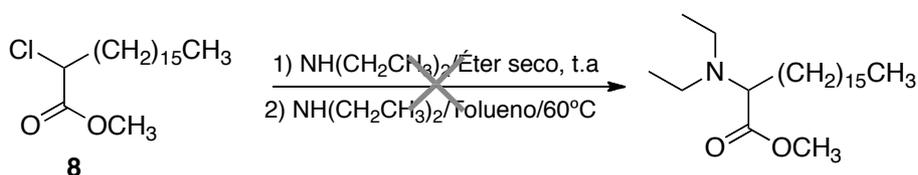
Se llevó la mezcla a sequedad en rotavapor, obteniéndose 1,5 g de un crudo de reacción que fue purificado por cromatografía de columna, eluyendo con un sistema hexano/AcOEt 95:5, para aislar 950 mg (81%) de un compuesto aceitoso **8** que presenta las siguientes propiedades fisicoquímicas y fue utilizado para las reacciones siguientes:

**MS:** Calc: 342,2380 ; Enc: 355,2724 (M + Na<sup>+</sup>)

**RMN <sup>1</sup>H:** (δ, ppm): 0,87 (*t*, *J*= 6,7 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>); 1,25 (*sa*, 30H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>); 4,29 (*t*, *J*= 7,6 Hz, 1H, -CH-); 3,76 (*s*, 3H, -OCH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C** (δ, ppm): 14,0; 20,6; 24,9; 28,6; 29,2; 29,4; 29,5; 29,6; 31,8; 46,0; 52,7; 171,9

#### Reacción de **8** con dietilamina



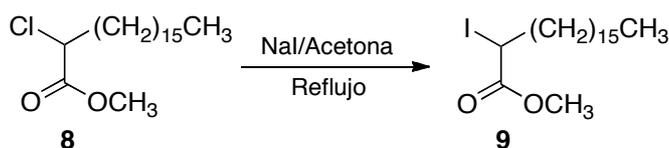
En un matraz esmerilado se disolvieron 100 mg (0,30 mmoles) de **8** en 3 mL de éter seco (*método 1*), manteniéndose en agitación magnética y a temperatura ambiente durante 10 minutos, a continuación se añadió dietilamina en exceso (92 μL, 0,90 mmoles), manteniendo la mezcla en agitación durante 24 horas, controlando la evolución de la reacción por CCF.

Después de 24 horas no se observó evolución de la reacción, por lo que se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, recuperándose 93 mg de material de partida.

Se disolvieron 90 mg (0,27 mmoles) del cloroéster **8** en 2,5 mL de tolueno seco (*método 2*), añadiendo a continuación dietilamina en exceso (84 μL, 0,81 mmoles). Se

mantuvo la mezcla en agitación a 60°C durante 15 horas, sin observar evolución de la reacción, según CCF. Se evaporó el disolvente bajo campana y el crudo de reacción se extrajo con AcOEt, se lavó con agua y secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, obteniéndose 85 mg del material de partida sin reaccionar.

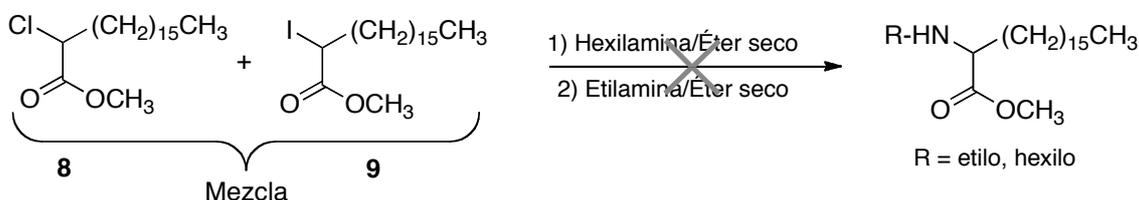
### Formación de derivado yodado a partir de 8



Se disolvieron 100 mg (0,30 mmoles) del cloroester **8** en 4 mL de acetona seca, manteniéndose en agitación magnética, atmósfera inerte de nitrógeno y a temperatura ambiente hasta total disolución. A continuación se añadieron 44 mg (0,30 mmoles) de yoduro sódico, manteniéndose la mezcla a 65°C durante 7 horas.

Posteriormente, se eliminó el disolvente en rotavapor y el residuo se redisolvió en éter seco, se lavó con agua y secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, obteniéndose 107 mg de un crudo de reacción complejo (que contenía el derivado yodado y clorado, según análisis de los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C), que se utilizó para funcionalizar con aminas alifáticas.

### Funcionalización con hexilamina y etilamina



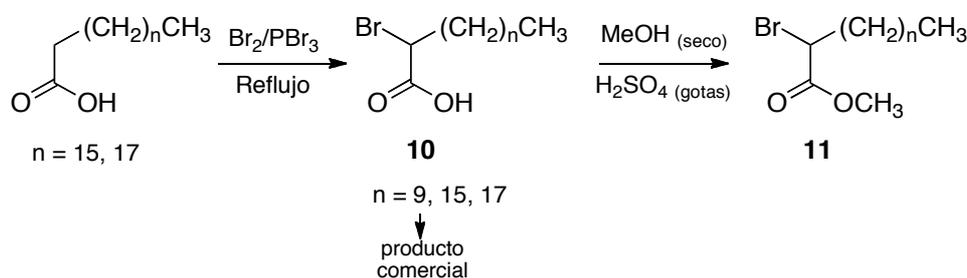
En un matraz esmerilado se disolvieron 100 mg de la mezcla de compuestos **8** y **9** en 2 mL de éter seco, manteniéndose con agitación magnética y a temperatura ambiente hasta total disolución.

A continuación se añadieron 0,13 mL (0,50 mmoles) de hexilamina seca, manteniendo la mezcla en agitación durante 8 horas, controlando evolución de la reacción por CCF. Después de 8 horas no se observó evolución de la reacción, por se añadió éter, se llevó a un embudo de decantación y lavó la fase orgánica con agua hasta pH neutro. Aplicando el procedimiento habitual se recuperaron 90 mg de la mezcla inicial de compuestos.

Se repitió el mismo procedimiento con etilamina (0,03 mL; 0,47 mmoles). Después de 10 horas de reacción no se observó evolución, por lo que se trabajó la reacción para recuperar 89 mg de la mezcla inicial de reacción.

## VI.2.2 Derivados del ácido 2-bromoalcanoico

### Esquema de síntesis



Se pesaron los ácidos esteárico (1 g, 4,6 mmoles) y eicosanoico (1 g, 3,2 mmoles) en matraces esmerilados de dos bocas, y se disolvieron en PBr<sub>3</sub> [450 μL (4,6 mmol) y 290 μL (3,2 mmol), respectivamente], añadiéndose un ligero exceso para favorecer la disolución de los ácidos grasos, manteniendo la mezcla con agitación magnética hasta total disolución de los ácidos.

A continuación se añadió Br<sub>2</sub>, 240 μL (4,6 mmol) para el ácido esteárico y 170 μL (3,2 mmol) para el ácido eicosanoico, teniendo cuidado con los vapores que se desprende, hasta lograr una coloración rojiza permanente (característico del Br<sub>2</sub>) de la mezcla de reacción, manteniendo la mezcla en agitación magnética y a 85-90°C durante 18 horas.

Finalizadas las reacciones se añadió AcOEt (50 mL) y llevó a un embudo de decantación para lavar la fase orgánica con agua (3 x 30 mL). Se aplicó el procedimiento habitual sobre las fases orgánicas para obtener unos crudos de reacción que fueron disueltos en 15 mL de MeOH (seco) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,5 mL), manteniendo en agitación magnética, atmosfera inerte nitrógeno y a reflujo de durante 20 minutos. Después se eliminó el disolvente y los residuos resultantes se extrajeron con éter (60 mL), lavando las fases orgánicas con agua hasta pH neutro. Aplicando el procedimiento habitual se obtuvieron unos crudos de reacción que fueron purificados por cromatografía de columna, utilizando como eluyente hexano/AcOEt 9:1, para dar 0,93 g (70%) de 2-bromoestearato de metilo (**11**<sub>15</sub>) y 0,96 g (74%) de 2-bromoeicosanoato de metilo (**11**<sub>17</sub>).

Por otro lado el derivado **11**<sub>9</sub>, 2-bromodecanoato de metilo, se obtuvo directamente por esterificación del ácido 2-bromodecanoico comercial (0,5 g, 1,79 mmoles) con MeOH (15 mL) en medio ácido (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 0,5 mL) durante 30 minutos, con un rendimiento del 99%.

Los bromoesteres **11**<sub>9</sub>, **11**<sub>15</sub> y **11**<sub>17</sub> fueron caracterizados adecuadamente y presentaban las siguientes propiedades:

Comp	Rto %	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>11</b> <sub>9</sub>	99	Aceite	2925, 2855, 1745, 1637, 1457, 1269, 1153 cm <sup>-1</sup>	Calc: 315,0936 Enc: 315,0932 (M+Na <sup>+</sup> )	X.111	
<b>11</b> <sub>15</sub>	70	Aceite	2924, 2854, 1746, 1458, 1270, 1154, 1020, 720 cm <sup>-1</sup>	Calc: 399,1875 Enc: 399,1865(M+Na <sup>+</sup> )	X.113	IX.14
<b>11</b> <sub>17</sub>	74	Aceite	2923, 2854, 1746, 1459, 1357, 1270, 1154, 1020, 720 cm <sup>-1</sup>	Calc: 427,2188 Enc: 427,2182 (M+H <sup>+</sup> )	X.115	

## Reacción de 11 con dietilamina



### Método A

Se disolvieron 200 mg (0,53 mmoles) del compuesto **11**, en 3 mL de éter seco, manteniéndose en agitación magnética. Una vez disuelto, se añadió la dietilamina (109  $\mu$ L, 1,0 mmol) y se dejó reaccionar durante 14 horas a temperatura ambiente, controlando la reacción por CCF.

Al no observar evolución de la reacción se añadieron 10 mg de DMAP como agente catalizador, manteniendo en agitación y a temperatura ambiente de 6 a 8 horas, controlando por CCF. No se observó evolución de la reacción, por lo que se aumentó la cantidad de catalizador (relación de mol a mol con respecto al producto de partida, 63 mg; 0,53 mmol) y se dejó en agitación durante 14 horas más. No se observó evolución en la reacción y se decidió cambiar el disolvente para llevar la reacción a reflujo.

### Método B

Al crudo de reacción anterior se le añadieron 2 mL de benceno, se llevó a 50°C con agitación magnética durante 14 horas.

Se evaporó el disolvente, y el residuo se extrajo con AcOEt (50 mL), se lavó con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y por eliminación del disolvente se obtuvieron 92 mg de un crudo de reacción complejo según se observaba en el espectro de RMN <sup>1</sup>H, que presenta como componente mayoritario el material de partida sin reaccionar.

### Método C

En un matraz esmerilado de 25 mL se disolvieron 72 mg (0,24 mmol) de **11**<sub>15</sub> en 3 mL de DMF seca, manteniéndose en agitación y a temperatura ambiente hasta total disolución. A continuación se añadieron 102 mg (0,74 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se dejó reaccionar 15 minutos con agitación magnética y se añadieron 24 µL (0,24 mmol) de dietilamina, manteniéndose la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, controlándose por CCF.

A continuación se añadió AcOEt (40 mL) y se llevó a un embudo de decantación lavando con agua hasta pH neutro. Por aplicación del procedimiento habitual se obtuvieron 64 mg de un aceite que era coincidente con el material de partida.

### Método D

En un matraz de dos bocas se disolvieron 45 mg (0,11 mmoles) de **11**<sub>15</sub> en 4 mL de DMF seca, manteniendo en agitación magnética y a temperatura ambiente hasta total disolución, a continuación se añadieron 13 µL (0,33 mmol) de *N*-metilmorfolina, dejando reaccionar la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después se añadieron 11 µL de dietilamina, 37 mg de CuBr y una cantidad catalítica de Cu polvo. Se dejó reaccionar la mezcla durante 8 horas con agitación magnética y a temperatura ambiente.

A continuación se añadió AcOEt (40 mL) y la fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro. Por aplicación del procedimiento habitual se obtuvieron 10 mg de un crudo de reacción, que no tenía relación con el compuesto deseado, ni con el material de partida según el espectro de RMN <sup>1</sup>H realizado.

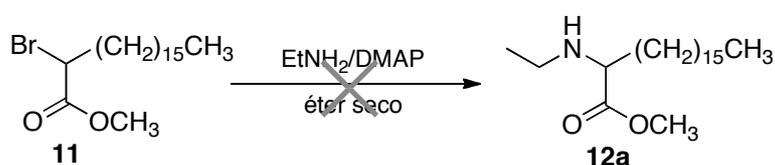
### Método E

Se suspendieron 100 mg (0,24 mmol) del compuesto **11**<sub>15</sub> en 1 mL de *N*-metilpirrolidinona (NMP), manteniendo la mezcla con agitación magnética hasta total disolución, añadiendo después 24 µL (0,24 mmol) de dietilamina. La mezcla se

mantuvo con agitación magnética y a temperatura ambiente durante 48 horas, controlando la reacción por CCF. Después se añadió AcOEt (30 mL), se lavó con agua en embudo de decantación y por eliminación del disolvente se obtuvieron 57 mg de un crudo que contenía material de partida y restos de NMP, según su espectro de RMN  $^1\text{H}$ .

### VI.2.3 Reacción de **11**<sub>15</sub> con etilamina

#### Método A

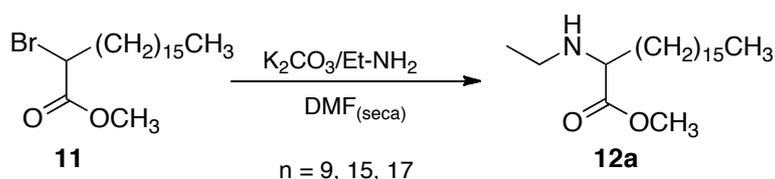


Se pesaron 200 mg (0,53 mmoles) del compuesto **11**<sub>15</sub> en un matraz esmerilado añadiendo 2 mL de éter seco y 59  $\mu\text{L}$  (1,06 mmoles) de etilamina, manteniendo la mezcla con agitación magnética durante 48 horas y a temperatura ambiente controlando por CCF.

Al no observar evolución de la reacción, se añadió 1 mol más de etilamina y una cantidad catalítica de DMAP, manteniéndose la mezcla en agitación magnética y temperatura ambiente.

A continuación se añadió AcOEt (40 mL) y la fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro. Por aplicación del procedimiento habitual se obtuvieron aproximadamente 150 mg de producto de partida sin reaccionar.

#### Método B



Se suspendieron 219 mg (1,59 mmoles) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en 3 mL de DMF, añadiéndose 30  $\mu\text{L}$  (0,53 mmol) de etilamina, manteniendo la mezcla en agitación

magnética y a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añadió el compuesto **11<sub>15</sub>** (200 mg, 0,53 mmol) disuelto en 1 mL de DMF, manteniendo la mezcla con agitación magnética y a temperatura ambiente durante 15 horas controlando la evolución por CCF.

Finalizada la reacción, se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL), se lavó con agua y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, obteniéndose 96 mg de un crudo de reacción que se purificó por cromatografía de columna con un sistema hexano/AcOEt 9:1, para dar 92 mg (51%) de un aceite incoloro que correspondía al 2-etilaminoestearato de metilo (**12a<sub>15</sub>**), y poseía las siguientes propiedades:

**IR:** 3379, 2924, 2854, 1739, 1459, 1201, 1165, 767 cm<sup>-1</sup>

**MS:** Calc: 342,3372; Enc: 342,3361 (M + H<sup>+</sup>)

**RMN <sup>1</sup>H:** figura X.119, tabla IX.15

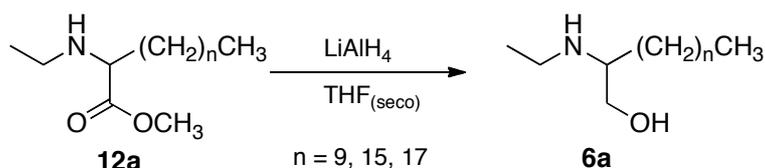
**RMN <sup>13</sup>C:** figura X.119, tabla IX.15

- Para la obtención del compuesto **12a<sub>9</sub>**, se hicieron reaccionar 200 mg (0,68 mmol) del 2-bromodecanoato de metilo con una suspensión de 283 mg (2,05 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 3 mL de DMF, a la que se le añadió 89 µL (0,68 mmoles) de etilamina, y se dejó reaccionar durante 15h, obteniendo 174 mg (62%) del compuesto aceitoso **12a<sub>9</sub>**.
- Para la obtención del compuesto **12a<sub>17</sub>** se hicieron reaccionar 200 mg (0,49 mmol) del 2-bromoeicosanoato de metilo con una suspensión de 204 mg (1,48 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 2,5 mL de DMF, a la que se le añadió 65 µL (0,49 mmoles) de etilamina durante 15h, obteniendo 63 mg (34%) del compuesto aceitoso **12a<sub>17</sub>**.

En la tabla siguiente se presentan algunas características fisicoquímicas de los compuestos **12a<sub>9</sub>** y **12a<sub>17</sub>**.

Compuesto	n	Rto %	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>12a<sub>9</sub></b>	9	62	3329, 2925, 2855, 1738, 1460, 1166 cm <sup>-1</sup>	Calc: 258,2355 Enc: 258,2414 (M+H <sup>+</sup> )	X.117	IX.15
<b>12a<sub>17</sub></b>	17	34	3463, 2918, 2851, 1737, 1469, 1165 cm <sup>-1</sup>	Calc: 370,3685 Enc: 370,3662 (M+H <sup>+</sup> )	X.121	

### Reducción del éster



Se disolvieron 92 mg (0,26 mmoles) del compuesto **12a<sub>15</sub>** en 5 mL de THF seco, manteniéndose en agitación magnética hasta total disolución, después, se añadieron cuidadosamente 30 mg (0,80 mmoles) de LiAlH<sub>4</sub> y se dejó en agitación a temperatura ambiente y en atmosfera inerte de nitrógeno durante 16 horas, controlando la reacción por CCF hasta su total evolución.

Terminada la reacción, se añadió éter saturado en agua (gota a gota) y se neutralizó con HCl 1M. Se añadió éter de nuevo (3 x 40 mL), se lavó con agua y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Por eliminación del disolvente se obtuvieron 107 mg de un crudo de reacción que se purificó por cromatografía de columna con un sistema de elución CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5, obteniéndose 89 mg (90%) el compuesto sólido **6a<sub>15</sub>**, cuyas propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas eran coincidentes con las descritas en el apartado 1.5.

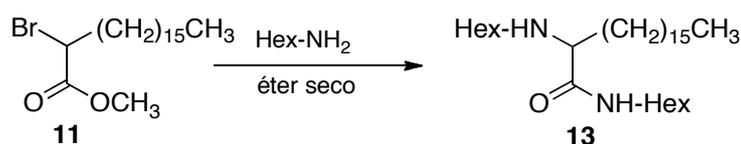
- Para la obtención de **6a<sub>9</sub>**, se disolvieron 100 mg (0,38 mmoles) del compuesto **12a<sub>9</sub>** en 5 mL de THF seco y se añadieron 44 mg (1,16 mmoles) de LiAlH<sub>4</sub>, dejando en agitación a temperatura ambiente y atmosfera inerte durante 16 horas. La reacción se trabajó análogamente al caso acabado de indicar, obteniéndose un crudo de reacción que fue purificado por cromatografía de columna con el mismo sistema para dar 55 mg (70%) de un compuesto **6a<sub>9</sub>**.
- Para la obtención de **6a<sub>17</sub>** se disolvieron 92 mg (0,24 mmoles) del compuesto **12a<sub>17</sub>** en 5 mL de THF seco y se añadieron 28 mg (0,74 mmoles) de LiAlH<sub>4</sub>,

dejando en agitación a temperatura ambiente y atmosfera inerte durante 16 horas. La reacción se trabajó análogamente al caso acabado de indicar, obteniéndose un crudo de reacción que fue purificado por cromatografía de columna con el mismo sistema para dar 51 mg (63%) de un compuesto **6a**<sub>17</sub>.

Las propiedades fisicoquímicas de estos compuestos coinciden con las descritas en el apartado 1.5.

## VI.2.4 Reacción de **11**<sub>15</sub> con hexilamina

### Método A



Se pesaron 200 mg (0,53 mmol) del compuesto **11**<sub>15</sub> en un matraz esmerilado, se añadió éter seco, manteniendo la mezcla en agitación magnética y a temperatura ambiente hasta total disolución, después se añadieron 69  $\mu\text{L}$  (0,53 mmol) de hexilamina, e inmediatamente una cantidad catalítica de DMAP. La reacción se dejó en agitación durante 16 horas controlando la reacción por CCF.

Finalizada la reacción, se evaporó el disolvente y el residuo resultante se redisolvió en AcOEt (50 mL), lavando la fase orgánica con agua hasta pH neutro. Por aplicación del procedimiento habitual se obtuvo un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un sistema  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1, para dar 80 mg de una mezcla compleja y 104 mg (42%) de un producto de sustitución y transesterificación **13** que presentaba las siguientes propiedades:

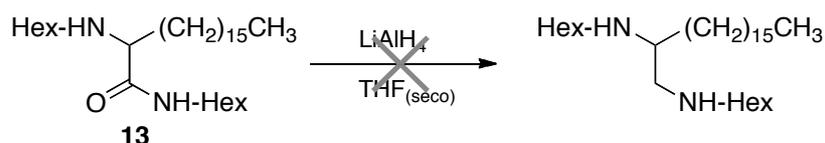
**IR:** 3298, 2923, 2855, 1648, 1551, 1461, 1374, 1126, 716  $\text{cm}^{-1}$

**MS:** Calc: 467,4970; Enc: 467,4922 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )

**RMN <sup>1</sup>H** (δ, ppm): 0,88 (*m*, 9H, -CH<sub>3</sub>); 1,25 (*sa*, 46H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>); 4,08 (*m*, 1H, -CH-); 3,26 (*m*, 2H, CON-(CH<sub>2</sub>-)); 3,61 (*m*, 2H, -(CH<sub>2</sub>)-N-)

**RMN <sup>13</sup>C** (δ, ppm): 14,1; 22,6; 22,7; 26,0; 26,7; 26,9; 29,4; 29,7; 30,0; 31,5; 31,7; 32,0; 33,7; 38,9; 48,9; 63,3; 174,2

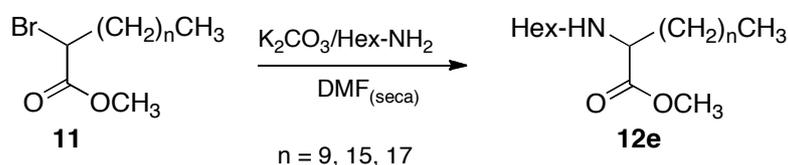
### Reducción de la amida



Se disolvieron 40 mg (0,25 mmoles) del compuesto **13** en THF seco, manteniéndose la mezcla en agitación magnética hasta su total disolución, después, se añadieron 19 mg (0,5 mmoles) de LiAlH<sub>4</sub>, y se dejó agitando bajo atmosfera inerte de nitrógeno durante 16 horas, controlando la reacción por CCF.

Se añadieron 10 mL de éter saturado en agua (gota a gota) y se neutralizó con una disolución de HCl 1N. Se añadieron 10 mL de éter y la fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro. Aplicando el procedimiento habitual sobre la fase orgánica se obtuvieron 38 mg de material de partida sin reaccionar.

### Método B



Se suspendieron 220 mg (1,5 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 3 mL de DMF, añadiendo a continuación 69 μL (0,53 mmol) de hexilamina, manteniendo la mezcla en agitación magnética y a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añadió, el compuesto **11**<sub>15</sub> (200 mg, 0,53 mmol) disuelto en 1 mL de DMF, manteniéndose la

mezcla con agitación magnética y a temperatura ambiente durante 15 horas, controlando la evolución por CCF.

Finalizada la reacción, se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), se lavó con agua y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, obteniéndose 208 mg de un crudo de reacción que se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyéndose con una mezcla de hexano/AcOEt 8:2, para dar 151 mg (72%) de un aceite que correspondía el 2-hexilaminoestearato de metilo (**12e<sub>15</sub>**), y poseía las siguientes propiedades:

**IR:** 3340, 2924, 2855, 1739, 1581, 1460, 1374, 1195, 1166 cm<sup>-1</sup>

**MS:** Calc: 398,3998; Enc: 398,3974 (M + H<sup>+</sup>; 100)

**RMN <sup>1</sup>H:** figura X.125, tabla IX.15

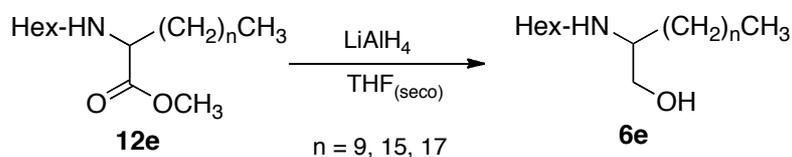
**RMN <sup>13</sup>C:** figura X.125, tabla IX.15

- Para la obtención del compuesto **12e<sub>9</sub>**, se hicieron reaccionar 200 mg (0,68 mmol) del 2-bromodecanoato de metilo con una suspensión de 283 mg (2,05 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 3 mL de DMF, a la que se le añadió 89 µL (0,68 mmoles) de hexilamina, dejando reaccionar durante 15h. Se trabajó la reacción de manera análoga al derivado **12e<sub>15</sub>** para dar 194 mg (92%) del un compuesto aceitoso **12e<sub>9</sub>**.
- Para la obtención del compuesto **12e<sub>17</sub>** se hicieron reaccionar 200 mg (0,49 mmol) del 2-bromoeicosanoato de metilo con una suspensión 204 mg (1,48 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 3 mL de DMF, a la que se le añadió 64 µL (0,49 mmoles) de hexilamina durante 15h. Se trabajó la reacción de manera análoga al derivado **12e<sub>15</sub>** para dar 100 mg (48%) del compuesto aceitoso **12e<sub>17</sub>**.

En la tabla siguiente se presentan algunas características fisicoquímicas de los compuestos **12e<sub>9</sub>** y **12e<sub>17</sub>**.

Compuesto	Rto %	IR	MS	RMN	
				Figura	Tabla
<b>12e<sub>9</sub></b>	92	3334, 2924, 2855, 1739, 1581, 1460, 1374, 1195, 1166 cm <sup>-1</sup>	Calc: 314,3059 Enc: 314,3038 (M+H <sup>+</sup> )	X.123	IX.15
<b>12e<sub>17</sub></b>	48	3440, 2919, 2853, 1736, 1466, 1376, 1166, 1135, 722 cm <sup>-1</sup>	Calc: 426,4311 Enc: 426,4303 (M+H <sup>+</sup> )	X.127	

### Reducción del éster

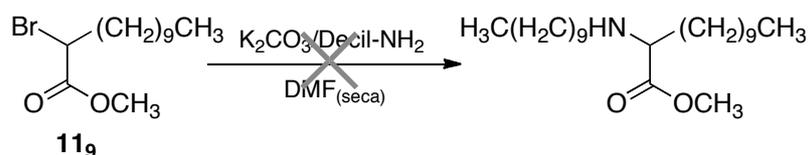


Se disolvieron 150 mg (0,38 mmoles) del compuesto **12e<sub>15</sub>** en 5 mL de THF seco, manteniéndose la mezcla en agitación magnética hasta su total disolución, pasados 5 minutos, se añadieron cuidadosamente 43 mg (1,14 mmoles) de LiAlH<sub>4</sub> y se dejó agitando a temperatura ambiente y en atmosfera de nitrógeno durante 16 horas, controlando la reacción por CCF hasta su total evolución. Finalizada la reacción, se añadieron 25 mL de éter saturado de agua (gota a gota) y se neutralizó con HCl 1M. Se añadió éter (3 x 35 mL), se lavó con agua y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para obtener un 123 mg de un crudo de reacción que se purificó por cromatografía de columna con un sistema de elución CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5, obteniéndose 85 mg (60%) de un aceite que correspondía al compuesto **6e<sub>15</sub>**, sus propiedades físicas y espectroscópicas eran coincidentes con las descritos en el apartado 1.5.

- Para la obtención de **6e<sub>9</sub>** se disolvieron 100 mg (0,31 mmoles) del compuesto **12e<sub>9</sub>** en 5 mL de THF seco y se añadieron 36 mg (0,96 mmoles) de LiAlH<sub>4</sub> y se dejó en agitación a temperatura ambiente y atmosfera inerte durante 16 horas. La reacción se trabajó de manera análoga al compuesto **6e<sub>15</sub>** y por purificación cromatográfica con el mismo eluyente acabado de indicar, se obtuvieron 34 mg (38%) del compuesto **6e<sub>9</sub>**.
- Para la obtención de **6e<sub>17</sub>** se disolvieron 100 mg (0,23 mmoles) del compuesto **12e<sub>17</sub>** en 5 mL de THF seco y se añadieron 26 mg (0,70 mmoles) de LiAlH<sub>4</sub> y se dejó en agitación a temperatura ambiente y atmosfera inerte durante 16 horas. La reacción se trabajó de manera análoga al compuesto **6e<sub>15</sub>** y por purificación cromatográfica con el mismo eluyente indicado anteriormente, se obtuvieron purificándose por cromatografía en columna, obteniéndose 39 mg (44%) de un compuesto **6e<sub>17</sub>**.

Las propiedades fisicoquímicas de estos compuestos coinciden con las descritas en el apartado 1.5.

### VI.2.5 Reacción de **11**, con decilamina

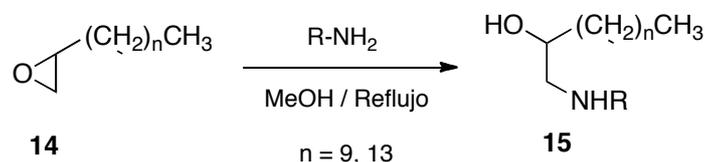


Se preparó una disolución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (141 mg, 1,00 mmoles) en 1 mL de DMF, añadiendo a continuación y decilamina (67  $\mu\text{L}$ , 0,34 mmoles). La mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, se añadió una disolución del éster **11**, (100 mg, 0,34 mmoles) en 2 mL de DMF, manteniendo la mezcla en agitación magnética y a temperatura ambiente durante 15 horas, controlando la reacción por cromatografía en capa fina.

No se observó evolución de la reacción, por lo que se llevó a un embudo de decantación añadiendo AcOEt (30 mL), se lavó la fase orgánica con agua y por aplicación del procedimiento habitual, se recuperaron 61 mg de material de partida sin reaccionar.

## VI.3. OBTENCIÓN DE 1-AMINOALCAN-2-OLES

## Esquema de síntesis



Se disolvieron 500 mg (2,00 mmol) de 1,2-epoxihexadecano en 10 mL de MeOH seco, manteniendo en agitación magnética durante 10 minutos. A continuación se añadieron 221  $\mu\text{L}$  (2,0 mmol) de hexilamina y se mantuvo 4 horas a reflujo, seguido de 20 horas a temperatura ambiente, controlando la evolución de la reacción por CCF.

Finalizada la reacción, se evaporó el MeOH, y el residuo resultante se extrajo con AcOEt (50 mL), lavando la fase orgánica con disoluciones de HCl 2N y NaHCO<sub>3</sub>, seguido de agua hasta pH neutro. Por aplicación del procedimiento habitual se obtuvieron 579 mg de un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna con un sistema CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1, para separar 251 mg (35%) de un sólido blanco **15e<sub>13</sub>** que poseía las siguientes propiedades:

**p.f.:** 67-69°C

**IR:** 3268, 2953, 2919, 2853, 1468, 1121, 923 cm<sup>-1</sup>

**MS:** Calc: 342,3736; Enc: 342,3721 (M + H<sup>+</sup>)

**RMN <sup>1</sup>H:** figura X.131, tabla IX.25

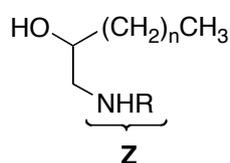
**RMN <sup>13</sup>C:** figura X.131, tabla IX.25

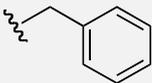
Los compuestos **15b<sub>13</sub>**, **15d<sub>9</sub>**, **15h<sub>13</sub>**, **15i<sub>13</sub>**, **15j<sub>13</sub>**, **15p<sub>13</sub>**, **15q<sub>13</sub>**, **15r<sub>9</sub>**, **15s<sub>13</sub>**, **15t<sub>13</sub>**, **15u<sub>13</sub>** y **16** fueron obtenidos utilizando las mismas condiciones de tiempo y temperatura. En la tabla 20 se indican las relaciones molares y rendimientos de reacción, y en la tabla 21 las propiedades fisico-químicas de los compuestos obtenidos.

Tabla N°20: relaciones molares y rendimientos de los 1-aminoalcan-2-oles

Compuestos	mmoles epóxido	mmoles NH <sub>2</sub> -R	Relación molar	% Rto
15b <sub>13</sub>	2,0	2,0	1:1	45
15d <sub>9</sub>	2,7	2,7	1:1	27
15e <sub>13</sub>	2,0	2,0	1:1	35
15h <sub>13</sub>	1,2	1,2	1:1	53
15i <sub>13</sub>	0,8	0,8	1:1	23
15j <sub>13</sub>	1,2	1,2	1:1	14
15p <sub>13</sub>	2,0	2,0	1:1	35
15q <sub>13</sub>	2,0	2,0	1:1	36
15r <sub>13</sub>	2,0	2,0	1:1	57
15s <sub>9</sub>	1,6	1,6	1:1	18
15t <sub>13</sub>	2,0	2,0	1:1	56
15u <sub>13</sub>	2,0	2,0	1:1	50
16	1,2	1,2	1:1	16

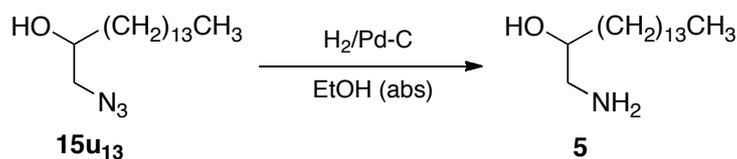
Tabla N°21: propiedades fisicoquímicas de los 1-aminoalcan-2-oles



Cpto	R	p.f. (°C)	IR	MS
15b <sub>13</sub>	<i>i</i> -Pr	50-53	3389, 2954, 2917, 2849, 1466, 1377, 1076 cm <sup>-1</sup>	Calc: 300,3266 Enc: 300,3262 (M+H <sup>+</sup> )
15d <sub>9</sub>	<i>t</i> -Bu	Aceite	3430, 3300, 2955, 2921, 2854, 1463, 1365, 1223, 1124, 1088, 1024, 724 cm <sup>-1</sup>	Calc: 258,2719 Enc: 258,2788 (M+H <sup>+</sup> )
15h <sub>13</sub>		55-56	3380, 2921, 2848, 1465, 1386, 1119, 889, 725 cm <sup>-1</sup>	Calc: 348,3266 Enc: 348,3253 (M+H <sup>+</sup> )
15i <sub>13</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	104-108	3445, 3371, 3272, 2920, 1568, 1467, 1118 cm <sup>-1</sup>	Calc: 301,3141 Enc: 301,3210 (M+H <sup>+</sup> )

Cpto	Z	p.f. (°C)	IR	MS
15j <sub>13</sub>		Aceite	3454, 3400, 2923, 2812, 1464, 1310, 1118, 1069 cm <sup>-1</sup>	Calc: 385,3794 Enc: 385,3795 (M+H <sup>+</sup> )
15p <sub>13</sub>		32-35	3385, 2918, 2851, 1341, 1293, 1113, 1077, 868 cm <sup>-1</sup>	Calc: 328,3137 Enc: 328,3219 (M+H <sup>+</sup> )
15q <sub>13</sub>		38-39	3462, 2921, 2840, 1459, 1288, 1113, 1077, 812 cm <sup>-1</sup>	Calc: 341,3454 Enc: 341,3524 (M+H <sup>+</sup> )
15r <sub>13</sub>		42-44	3434, 2922, 2850, 1464, 1308, 1282, 1162, 1118 cm <sup>-1</sup>	Calc: 383,4001 Enc: 383,3971 (M+H <sup>+</sup> )
15s <sub>9</sub>		47-49	3445, 2925, 2852, 1457, 1287, 1142, 870 cm <sup>-1</sup>	Calc: 368,3641 Enc: 368,3630 (M+H <sup>+</sup> )
15t <sub>13</sub>		74-76	3408, 2917, 2849, 1604, 1504, 1463, 1243, 1142, 1004, 758 cm <sup>-1</sup>	Calc: 403,3688 Enc: 403,3689 (M+H <sup>+</sup> )
15u <sub>13</sub>	-N <sub>3</sub>	Aceite	3392, 2920, 2851, 2139, 1465, 1288, 1084 cm <sup>-1</sup>	Calc: 306,2521 Enc: 306,2522 (M+H <sup>+</sup> )
16		Aceite	3476, 3378, 2923, 2853, 1460, 1356, 1272, 1119, 1071, 716 cm <sup>-1</sup>	Calc: 625,6247 Enc: 625,6232 (M+H <sup>+</sup> )

### Reducción del compuesto 15u<sub>13</sub>



Se disolvieron 600 mg (2,1 mmol) del compuesto **15u<sub>13</sub>**, en 2 mL de EtOH absoluto, manteniendo en agitación magnética hasta total disolución, luego se añadió una cantidad catalítica de paladio/carbono (correspondiente al 20% en peso del compuesto de partida) y la mezcla se mantuvo en agitación, a temperatura ambiente y en atmosfera inerte de H<sub>2</sub> durante 3 horas hasta su total evolución.

Finalizada la reacción, se filtró el crudo sobre celita, lavándose el residuo sólido con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con agua en embudo de decantación y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, obteniéndose 413 mg (76%) del aminoalcohol **5**, sólido blanco de propiedades espectroscópicas:

**p.f.:** 80-82 °C

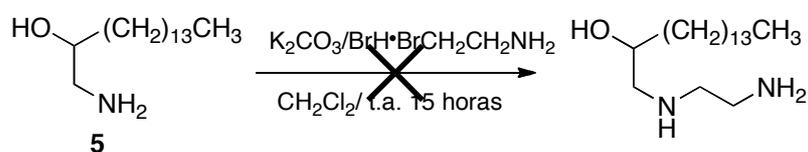
**IR:** 3401, 3330, 2918, 2849, 1595, 1470, 1324, 1076 cm<sup>-1</sup>

**MS:** Calc: 258,2797; Enc: 258,2774 (M + H<sup>+</sup>;100)

**RMN <sup>1</sup>H:** figura X.172, tabla IX.29

**RMN <sup>13</sup>C:** figura X.172, tabla IX.29

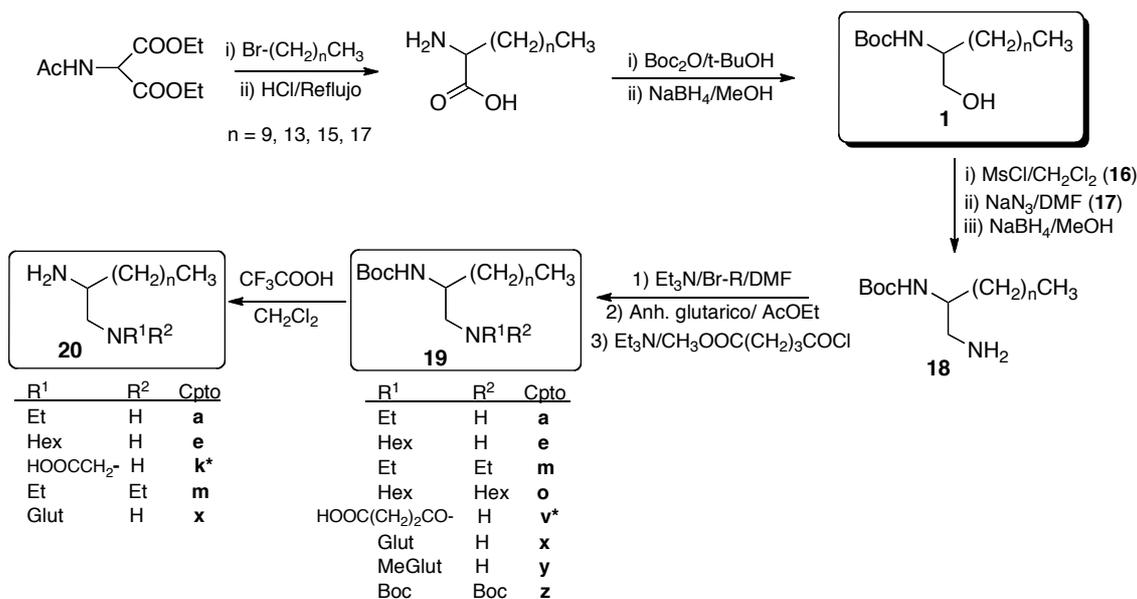
### Intento de obtención del compuesto 15i<sub>13</sub> a partir del aminoalcohol 5



Sobre una disolución del aminoalcohol **5** (100 mg, 0,38 mmol) en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y con agitación magnética se añadieron 107 mg (1,14 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> manteniéndose con agitación durante 30 minutos. Después se añadió la 2-bromoetilamina en forma de sal de bromuro (79 mg, 0,38 mmoles) disuelta en 1 mL de MeOH, dejando en agitación magnética y a temperatura ambiente durante 15 horas, controlando la evolución por CCF. A continuación, se llevó la mezcla a sequedad en rotavapor y el residuo obtenido se redisolvió en AcOEt (30 mL), lavándose con agua hasta pH neutro en embudo de decantación. Por aplicación del procedimiento habitual, se obtuvieron 90 mg de una mezcla compleja de reacción, que correspondía con el producto deseado.

## VI.4. OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE 1,2-ALCANODIAMINAS

### Esquema de obtención de derivados de 1,2-alcanodiaminas



\* = compuestos obtenidos en estudio anterior a este.

### Síntesis de 2-*tert*-butoxicarbonil-1,2-alcanodiaminas

1,00 g (2,80 mmoles) del compuesto **1**<sub>13</sub> se disolvió en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se mantuvo a 0°C y con agitación magnética, a continuación se añadieron 0,42 mL (2,80 mmoles) de trietilamina y 0,15 mL (2,80 mmoles) de cloruro de mesilo. La mezcla se mantuvo a 0°C durante 30 minutos, seguido de 30 minutos a temperatura ambiente, controlándose por CCF (hexano/AcOEt 1:1). Finalizada la reacción se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 mL), lavando la fase orgánica con disoluciones de cloruro sódico saturado, HCl 2 N y agua hasta pH neutro en embudo de decantación.

La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y evaporó, obteniéndose 1,20 g (2,70 mmoles) del mesilo **16**<sub>13</sub> (97%), que fueron disueltos en 5 mL de DMF y se mantuvo en agitación magnética hasta total disolución, después se

añadieron 526 mg (8,10 mmoles) de azida sódica y se calentó a 50-60°C durante 6 horas. Se evaporó el disolvente a alto vacío y se extrajo con AcOEt (100 mL), lavándose con agua. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtró y por eliminación del disolvente, se obtuvieron 900 mg de una mezcla de reacción que se purificó por cromatografía, separándose 710 mg (1,8 mmoles) del derivado azido **17**<sub>13</sub> (65%), que se disolvió en 5 mL de THF seco, añadiendo 142 mg de paladio/carbono (20% en peso con respecto al compuesto de partida), 200 mg (5,4 mmoles) de NaBH<sub>4</sub> en 40 mL de MeOH (añadido gota a gota, desde un embudo de adición) manteniéndose en agitación durante 30 minutos.

Finalizada la reacción se filtró sobre celita, llevando el filtrado a sequedad en rotavapor. Se resuspendió el crudo resultante en AcOEt (100 mL) y se lavó con agua en embudo de decantación. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtró y llevó a sequedad, obteniéndose 660 mg de un crudo de reacción que se purificó por cromatografía, obteniéndose 578 mg (87%) de un compuesto sólido **18**<sub>13</sub> 2-*terc*-butoxicarbonil-hexadecano-1,2-alcanodiamina.

Para la obtención de **18**<sub>9</sub> se disolvieron 500 mg (1,66 mmoles) de **1**<sub>9</sub> en 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, añadiendo 448 µL (1,66 mmoles) de TEA y 184 µL (1,66 mmoles) de cloruro de mesilo manteniendo la mezcla en agitación a 0°C durante 30 minutos, seguido de 30 minutos a temperatura ambiente. Se trabajó la reacción de manera análoga a la reacción de mesilación de **1**<sub>13</sub> obteniendo 673 mg (1,77 mmoles) del derivado mesilado **16**<sub>9</sub> (99%), que fue disuelto en 5 mL de DMF, manteniendo en agitación hasta total disolución, después se añadieron 335 mg (5,30 mmoles) de azida sódica y se calentó durante 6 horas. Se trabajó la reacción de manera análoga a la azida del compuesto **1**<sub>13</sub> obteniendo 365 mg (75%) del derivado azido, que se disolvió en 4 mL de THF seco, añadiendo 73 mg de paladio/carbono (20% en peso con respecto al compuesto de partida), 125 mg (1,00 mmoles) de NaBH<sub>4</sub> en 30 mL de MeOH (añadido gota a gota, desde un embudo de adición) manteniéndose en agitación durante 30 minutos. Finalizada la reacción se filtró, se evaporó y se extrajo, siguiendo el procedimiento habitual indicado en el párrafo anterior para dar 236 mg (76%) del compuesto aceitoso **18**<sub>9</sub>.

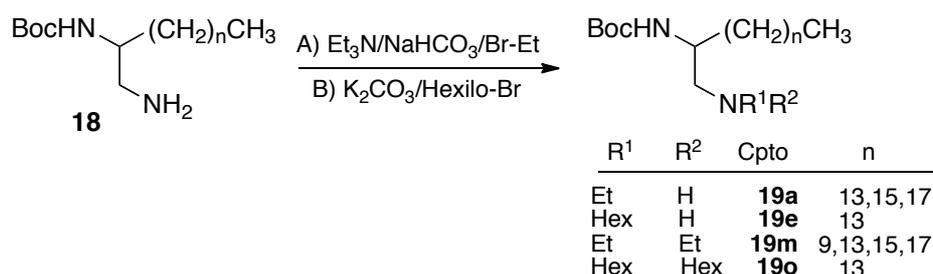
En la obtención de **18<sub>15</sub>** se disolvieron 2,00 g (5,20 mmoles) de **1<sub>15</sub>** en 8 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, añadiendo 730 mL (5,20 mmoles) de TEA y 392 μL (5,20 mmoles) de cloruro de mesilo manteniendo la mezcla en agitación a 0°C durante 30 minutos, seguido de 30 minutos a temperatura ambiente. Se trabajó la reacción de manera análoga a la reacción de mesilación de **1<sub>13</sub>** obteniendo 2,21 g (4,75 mmoles) del mesilo **16<sub>15</sub>** (85%) que fue disuelto en 10 mL de DMF y se mantuvo en agitación hasta su total disolución, añadiendo 930 mg (14,25 mmoles) de azida sódica, calentando durante 6 horas. Se trabajó la reacción de manera análoga a la azida del compuesto **1<sub>13</sub>** obteniendo 1,21 g (57%) del derivado azido, que se disolvió en THF seco, añadiendo 240 mg de paladio/carbono (20% en peso con respecto al compuesto de partida), 395 mg (8,70 mmoles) de NaBH<sub>4</sub> en 40 mL de MeOH (gota a gota) manteniéndose en agitación durante 30 minutos. Finalizada la reacción se filtró, se evaporó y se extrajo, siguiendo el procedimiento habitual indicado en el párrafo anterior para dar 790 mg (93%) del compuesto **18<sub>15</sub>**, sólido de p.f. 45-46°C.

Para la obtención de **18<sub>17</sub>** se disolvieron 1,00 g (2,42 mmoles) de **1<sub>17</sub>** en 8 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, añadiendo 350 μL (2,42 mmoles) de TEA y 192 μL (2,42 mmoles) de cloruro de mesilo manteniendo la mezcla en agitación. Se trabajó la reacción de manera análoga a la reacción de mesilación de **1<sub>13</sub>** obteniendo 1,18 g (100%) del derivado mesilado que fue disuelto en 5 mL de DMF y se mantuvo en agitación hasta su total disolución, añadiendo 471 mg (7,26 mmoles) de azida sódica y se calentó durante 6 horas. Se trabajó la reacción de manera análoga a la azida del compuesto **1<sub>13</sub>** obteniendo 594 mg (52%) del derivado azido, que se disolvió en THF seco, añadiendo 118 mg de paladio/carbono (20% en peso con respecto al compuesto de partida), 154 mg (4,0 mmoles) de NaBH<sub>4</sub> en 40 mL de MeOH (gota a gota) manteniéndose en agitación durante 30 minutos. Finalizada la reacción se filtró, se evaporó y se extrajo, siguiendo el procedimiento habitual indicado anteriormente para dar 399 mg (87%) del compuesto **18<sub>17</sub>**, sólido blanquecino de p.f. 52°C.

A continuación se indican las propiedades fisicoquímicas de los compuestos **18<sub>9</sub>-18<sub>17</sub>**

Compuesto	Rto%	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>18<sub>9</sub></b>	76	aceite	3362; 2925; 2855; 1689; 1524; 1388; 1367; 1250; 1173; 1054; 894 cm <sup>-1</sup>	Calc: 323,1500 (M+Na <sup>+</sup> ) Enc: 323,2674	X.174	IX.16
<b>18<sub>13</sub></b>	87	45-46	3375; 2922; 2852; 1709; 1547; 1386; 1367; 1176; 1052; 893 cm <sup>-1</sup>	Calc: 357,3481 (M+H <sup>+</sup> ) Enc: 357,3441	X.176	
<b>18<sub>15</sub></b>	93	51-53	3352; 2924; 2853; 1691; 1528; 1387; 1366; 1250; 1173; 1058 cm <sup>-1</sup>	Calc: 385,3794 (M+H <sup>+</sup> ) Enc: 385,3772	X.178	
<b>18<sub>17</sub></b>	87	52	3462; 2921; 2852; 1708; 1548; 1366; 1345; 1262; 893 cm <sup>-1</sup>	Calc: 413,4107 (M+H <sup>+</sup> ) Enc: 413,4093	X.180	

#### VI.4.1 Obtención de N<sup>1</sup>-alquilalcanodiaminas



#### Método A

Se disolvieron 200 mg (0,56 mmoles) del compuesto **18<sub>13</sub>** en 3 mL de DMF manteniendo con agitación magnética y a temperatura ambiente hasta total disolución. A continuación se añadieron 103 mg (1,23 mmoles) de bicarbonato sódico; 345 μL (2,46 mmoles) de trietilamina y 91 μL (1,23 mmoles) de bromuro de etilo manteniendo la mezcla con agitación magnética y a temperatura ambiente durante 48 horas.

Finalizada la reacción, se evaporó la DMF a alto vacío y el residuo se extrajo con AcOEt (50 mL), lavándose con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y llevó a sequedad, obteniendo 282 mg de un crudo de reacción que fue purificado por cromatografía, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98:2, para dar 72 mg (44%) del compuesto **19m<sub>13</sub>**.

De las fracciones más polares de las cromatografías se aisló un aceite amarillento que correspondía con la amina monosustituida, compuesto **19a<sub>13</sub>** con un 46% de rendimiento.

- En la obtención de **19m<sub>9</sub>** se hicieron reaccionar 200 mg (0,66 mmol) de **18<sub>9</sub>** disueltos en 3 mL de DMF con 120 mg (1,45 mmoles) de NaHCO<sub>3</sub>, TEA (407 μL; 2,90 mmoles) y bromuro de hexilo (108 μL; 1,45 mmoles) durante 48h. Se trabajó la reacción de manera análoga a **18<sub>13</sub>**, obteniendo después de purificar, 228 mg (97%) de un aceite **19m<sub>9</sub>**.
- Para obtener **19m<sub>15</sub>** se hicieron reaccionar 200 mg (0,52 mmoles) de **18<sub>15</sub>** disueltos en 3 mL de DMF con 95 mg (1,14 mmoles) de NaHCO<sub>3</sub>, TEA (320 μL; 2,28) y bromuro de hexilo (85 μL; 1,14 mmoles) durante 48h. Se trabajó la reacción de manera análoga a **18<sub>13</sub>**, obteniendo después de purificar, 143 mg (63%) de un aceite **19m<sub>15</sub>**. De las fracciones más polares de la cromatografía se aislaron 74 mg (34%) de la amina monosustituida **19a<sub>15</sub>**.
- Finalmente en la obtención de **19m<sub>17</sub>** se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmoles) de **18<sub>17</sub>** disueltos en 3 mL de DMF con 88 mg (1,05 mmoles) de NaHCO<sub>3</sub>, TEA (296 μL; 2,11 mmoles) y bromuro de hexilo (78 μL; 1,05 mmoles) durante 48h. Se trabajó la reacción de manera análoga a **18<sub>13</sub>**, obteniendo después de purificar, 124 mg (55%) de un aceite **19m<sub>17</sub>**. De las fracciones mas polares de la cromatografía se aislaron 44 mg (21%) de la amina monosustituida **19a<sub>17</sub>**.

A continuación se indican las propiedades fisicoquímicas de los compuestos **19m<sub>9</sub>-19m<sub>17</sub>**.

Compuesto	Rto%	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>19m<sub>9</sub></b>	97	aceite	3347; 2960; 2855; 1700; 1524; 1385; 1367; 1173; 1058; 775 cm <sup>-1</sup>	Calc: 357,3344 (M+H <sup>+</sup> ) Enc: 357,3481	X.182	IX.17
<b>19m<sub>13</sub></b>	44	aceite	3373; 2922; 2852; 1691; 1519; 1389; 1366; 1251; 1173; 1053 cm <sup>-1</sup>	Calc: 413,4107 (M+H <sup>+</sup> ) Enc: 413,4086	X.184	
<b>19m<sub>15</sub></b>	63	aceite	3347; 2924; 2854; 1700; 1523; 1385; 1367; 1247; 1172; 1056; 775; 723 cm <sup>-1</sup>	Calc: 441,4392 (M+H <sup>+</sup> ) Enc: 441,4420	X.186	
<b>19m<sub>17</sub></b>	55	aceite	3354; 2923; 2854; 1705; 1699; 1367; 1245; 1172; 1061; 775; 721 cm <sup>-1</sup>	Calc: 469,4727 (M+H <sup>+</sup> ) Enc: 469,4733	X.188	

A continuación se indican las propiedades fisicoquímicas de los compuestos **19a<sub>13</sub>**, **19a<sub>15</sub>** y **19a<sub>17</sub>**.

Compuesto	Rto%	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>19a<sub>13</sub></b>	46	aceite	3327; 2925; 2855; 1717; 1526; 1368; 1173 cm <sup>-1</sup>	Calc: 385,3776 (M <sup>+</sup> + H, 100); Enc: 385,3794	X.190	IX.18
<b>19a<sub>15</sub></b>	34	aceite	3345; 2923; 2854; 1700; 1523; 1367; 1172 cm <sup>-1</sup>	Calc: 413,4107 (M <sup>+</sup> + H,100); Enc: 413,4111	X.192	
<b>19a<sub>17</sub></b>	21	aceite	3351; 2922; 2851; 1689; 1530; 1366; 1174 cm <sup>-1</sup>	Calc: 441,4420 (M <sup>+</sup> + H, 100); Enc: 441,4426	X.194	

### Método B

Se suspendieron 115 mg (0,84 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 2 mL de DMF seca, manteniendo en agitación magnética, después se añadieron 100 mg (0,28 mmoles) del compuesto **18<sub>13</sub>** disuelto en DMF (1 mL) y se dejó en agitación durante 20 minutos. A continuación se añadieron 78 µL (0,56 mmoles) de bromuro de hexilo y se dejó evolucionar a temperatura ambiente durante 8 horas controlando por CCF.

Finalizada la reacción, se añadió AcOEt (30 mL), y la fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro en embudo de decantación. Se separó la fase orgánica y se secó

con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtró y evaporó obteniéndose un crudo de reacción de 115 mg que se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un sistema CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98:2, para aislar el compuesto **19o**<sub>13</sub> (31 mg; 25%) derivado dihexilado que presentaba las siguientes características fisicoquímicas:

**IR:** 3317, 2927, 2856, 1702, 1522, 1461, 1366, 1247, 1171, 1057 cm<sup>-1</sup>

**MS:** Calc: 525,5400; Enc: 525,5356 (M + H<sup>+</sup>;100)

**RMN <sup>1</sup>H** (δ, ppm): 0,87 (*t*, *J*=6,4 Hz, 9H, -CH<sub>3</sub>), 1,24 (*sa*, 42H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-), 1,43 (*s*, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,58 (*m*, 4H, -N-(CH<sub>2</sub>-), 2,67 (*m*, 2H, -CH<sub>2</sub>-N), 3,67 (*m*, 1H, -CH-), 4,79 (*m*, 1H, CONH-).

**RMN <sup>13</sup>C** (δ, ppm): 14,1; 22,7; 26,0; 26,9; 27,1; 28,6; 29,4; 29,7; 31,7; 32,0; 49,5; 49,9; 54,3; 58,4; 78,9; 156,2.

De las fracciones mas polares de la cromatografía se aisló un compuesto que correspondía con el derivado monohexilado **19e**<sub>13</sub> (47 mg; 38%), y presentaba las siguientes características fisicoquímicas:

**IR:** 3332, 2924, 2855, 1701, 1517, 1461, 1367, 1296, 1172, 1070, 723 cm<sup>-1</sup>

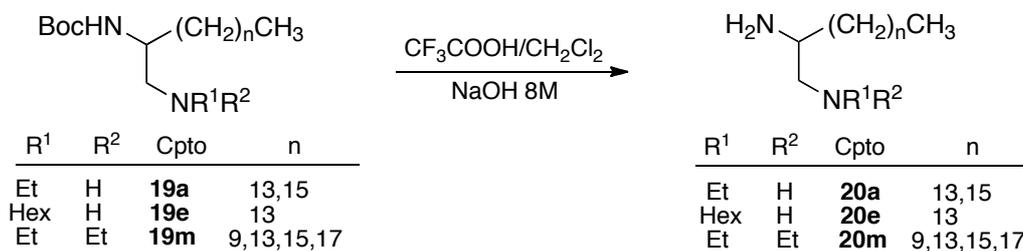
**MS:** Calc: 441,4420; Enc: 441,4400 (M + H<sup>+</sup>;100)

**RMN <sup>1</sup>H** (δ, ppm): 0,87 (*t*, *J*=6,8 Hz, 6H, -CH<sub>3</sub>), 1,24 (*sa*, 34H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-), 1,43 (*s*, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,33 (*m*, 2H, -N-CH<sub>2</sub>-), 2,38 (*m*, 2H, -CH<sub>2</sub>-N), 3,48 (*m*, 1H, -CH-), 4,61 (*m*, 1H, -CONH-).

**RMN <sup>13</sup>C** (δ, ppm): 14,1; 22,7; 25,8; 27,1; 28,5; 29,4; 29,7; 31,9; 33,7; 49,3; 54,5; 58,4; 78,7; 156,0.

Se recuperaron 40 mg (32%) de material de partida **18**<sub>13</sub> sin reaccionar.

### Eliminación del grupo Boc protector (método A)



Se disolvieron 200 mg (0,48 mmoles) de **19m**<sub>13</sub>, en 6 mL de una disolución de ácido trifluoroacético (TFA) en cloruro de metileno al 25%, manteniendo la mezcla durante 40 minutos a temperatura ambiente y con agitación magnética. Después se añadió NaOH 8M, hasta pH básico y se extrajo con cloruro de metileno, lavando la fase orgánica con agua hasta pH neutro. Por aplicación del procedimiento habitual se obtuvieron 151 mg (100%) de compuesto aceitoso **20m**<sub>13</sub>.

En la obtención del compuesto **20m**<sub>9</sub>, se hicieron reaccionar 200 mg (0,56 mmol) del compuesto **19m**<sub>9</sub>, con 6 mL de una disolución al 25% de ácido trifluoroacético/diclorometano, manteniendo la mezcla en agitación durante 40 minutos. Se trabajó la reacción de manera análoga a la acabada de indicar, obteniéndose 136 mg (95%) del compuesto aceitoso **20m**<sub>9</sub>.

- Para el compuesto **20m**<sub>15</sub> se hicieron reaccionar 200 mg (0,45 mmol) del compuesto **19m**<sub>15</sub> en 6 mL de una disolución al 25% de ácido trifluoroacético/diclorometano, manteniendo la mezcla en agitación durante 40 minutos. Se trabajó la reacción de manera análoga a la acabada de indicar, obteniéndose 148 mg (96%) del compuesto aceitoso **20m**<sub>15</sub>.
- En el **20m**<sub>17</sub> se hicieron reaccionar 200 mg (0,42 mmol) del compuesto **19m**<sub>17</sub> en 6 mL de una disolución al 25% de ácido trifluoroacético/diclorometano, manteniendo la mezcla en agitación durante 40 minutos. Se trabajó la reacción de manera análoga a la indicada anteriormente, obteniéndose 152 mg (97%) del compuesto aceitoso **20m**<sub>17</sub>.

A continuación se indican las propiedades fisicoquímicas de los compuestos **20m**<sub>9</sub>-**20m**<sub>17</sub>.

Compuesto	Rto%	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>20m<sub>9</sub></b>	95	aceite	3356; 3305; 2924; 2854; 1462; 1378; 1068; 824 cm <sup>-1</sup>	Calc: 257,2957 (M+H <sup>+</sup> ) Enc: 257,2949	X.224	IX.22
<b>20m<sub>13</sub></b>	100	aceite	3357; 3308; 2959; 2854; 1462; 1202; 1068; 822 cm <sup>-1</sup>	Calc: 313,3583 (M+H <sup>+</sup> ) Enc: 313,3608	X.226	
<b>20m<sub>15</sub></b>	96	aceite	3357; 3308; 2924; 2854; 1462; 1202; 1068; 827 cm <sup>-1</sup>	Calc: 341,3896 (M+H <sup>+</sup> ) Enc: 341,3897	X.228	
<b>20m<sub>17</sub></b>	97	aceite	3355; 3305; 2919; 2851; 1463; 1202; 1068; 829 cm <sup>-1</sup>	Calc: 369,4209 (M+H <sup>+</sup> ) Enc: 369,4213	X.230	

- En la obtención del compuesto **20a<sub>13</sub>** se hicieron reaccionar 200 mg (0,52 mmol) del compuesto **19a<sub>13</sub>** con 6 mL de una disolución al 25% de ácido trifluoroacético/diclorometano, manteniendo la mezcla en agitación durante 40 minutos. Se trabajó la reacción de manera análoga a la indicada para los compuestos **20m**, obteniéndose 140 mg (95%) del compuesto aceitoso **20a<sub>13</sub>**.
- Para obtener el compuesto **20a<sub>15</sub>** se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) del compuesto **19a<sub>15</sub>** con 6 mL de una disolución al 25% de ácido trifluoroacético/diclorometano, manteniendo la mezcla en agitación durante 40 minutos. Se trabajó la reacción de manera análoga a la indicada anteriormente, obteniéndose 151 mg (100%) del compuesto aceitoso **20a<sub>15</sub>**.

A continuación se indican las propiedades fisicoquímicas de los compuestos **20a<sub>13</sub>** y **20a<sub>15</sub>**.

Compuesto	Rto%	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>20a<sub>13</sub></b>	95	aceite	3291, 2918, 2852, 1630, 1567, 1373, 1294, 1181, 719 cm <sup>-1</sup>	Calc: 258,3284 (M+H <sup>+</sup> ) Enc: 258,3270	X.232	IX.23
<b>20a<sub>15</sub></b>	100	aceite	3323, 2923, 2853, 1672, 1592, 1462, 1127, 754 cm <sup>-1</sup>	Calc: 313,3558 (M+H <sup>+</sup> ) Enc: 313,3583	X.234	

50 mg del compuesto **19e<sub>13</sub>** fueron disueltos en 2 mL de una disolución al 25% de ácido trifluoroacético/diclorometano, manteniéndose la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente y con agitación magnética. Finalizada la reacción se trabajó de manera análoga a las acabadas de indicar, aislándose 15 mg (40%) de **20e<sub>13</sub>**, que presentaba las siguientes características fisicoquímicas:

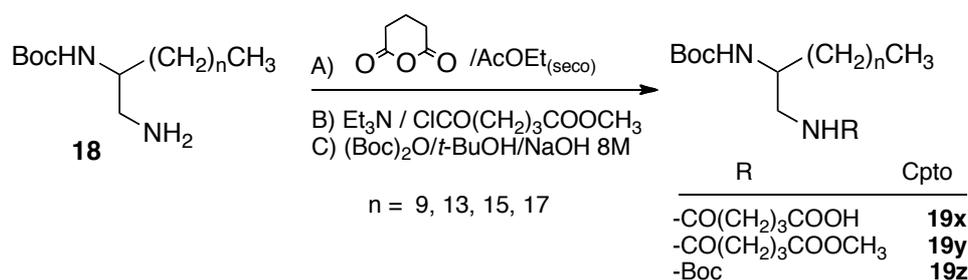
**IR:** 3210, 2925, 2854, 1669, 1462, 1127, 714 cm<sup>-1</sup>

**MS:** Calc: 341,3896; Enc: 341,3870 (M + H<sup>+</sup>;100)

**RMN <sup>1</sup>H:** δ=0,87 (t, J=6,8 Hz, 6H, -CH<sub>3</sub>), 1,24 (sa, 34H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-), 2,76 (m, 1H, -CH-), 2,61 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N), 2,32 ppm (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>-)

**RMN <sup>13</sup>C:** δ=14,1; 22,7; 26,0; 28,5; 29,4; 31,7; 32,0; 49,4; 49,9; 53,1 ppm

#### VI.4.2 Obtención de N<sup>1</sup>-acilalcanodiaminas



Para la obtención del N<sup>1</sup>-glutaril derivado **19x<sub>13</sub>** se disolvieron, 300 mg (0,84 mmol) del compuesto **18<sub>13</sub>** en 5 mL de AcOEt (secado sobre tamiz molecular). Por otro lado, se preparó una disolución con 100 mg (0,84 mmol) de anhídrido glutárico en 2 mL de AcOEt seco. Se añadió la segunda disolución, gota a gota, sobre la primera y se mantuvo durante 2 horas en agitación magnética y a temperatura ambiente, separándose un precipitado blanco que se filtró en Büchner, para dar 236 mg (100%) de un sólido blanco, **19x<sub>13</sub>**, que fue recristalizado en éter. (p.f. 55-56 °C).

- En la obtención del compuesto **19x<sub>9</sub>**, se hicieron reaccionar 100 mg (0,33 mmol) de la Boc-diamina **18<sub>9</sub>**, disueltos en 3 mL de AcOEt con 37 mg (0,33 mmol) de

- anhídrido glutárico en 1 mL de AcOEt seco, obteniendo 89 mg (65%) del compuesto aceitoso **19x<sub>9</sub>**.
- Para el compuesto **19x<sub>15</sub>** se hicieron reaccionar 100 mg (0,26 mmol) de la *Boc*-diamina **18<sub>15</sub>** disueltos en 3 mL de AcOEt con 30 mg (0,26 mmoles) de anhídrido glutárico en 1 mL de AcOEt seco, obteniendo 78 mg (60%) del compuesto **19x<sub>15</sub>**, sólido blanquecino de p.f. 79-80°C.
  - Para el compuesto **19x<sub>17</sub>** se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) de la *Boc*-diamina **18<sub>17</sub>** disueltos en 5 mL de AcOEt con 55 mg (0,48 mmoles) de anhídrido glutárico en 2 mL de AcOEt seco, obteniendo 126 mg (50%) del compuesto **19x<sub>17</sub>**, sólido blanquecino de p.f. 80-81°C.

En la tabla siguiente se presentan algunas características fisicoquímicas de los compuestos **19x<sub>9</sub>**, **19x<sub>15</sub>**, **19x<sub>15</sub>** y **19x<sub>17</sub>**.

Compuesto	Rto%	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>19x<sub>9</sub></b>	65	aceite	3500-2800; 3328; 2923; 2856; 1712; 1658; 1532; 1247; 1171; 1061 cm <sup>-1</sup>	Calc: 437,2991(M+Na <sup>+</sup> ) Enc: 437,2970	X.200	IX.19
<b>19x<sub>13</sub></b>	100	55-56	3510-2800; 3328; 2922; 2851; 1741; 1686; 1645; 1535; 1250; 1171 cm <sup>-1</sup>	Calc: 493,3617 (M+Na <sup>+</sup> ) Enc: 493,3599	X.202	
<b>19x<sub>15</sub></b>	60	79-80	3500-2800; 3343; 2920; 2852; 1711; 1690; 1653; 1535; 1245; 1172 cm <sup>-1</sup>	Calc: 521,3930 (M+Na <sup>+</sup> ) Enc: 521,3916	X.204	
<b>19x<sub>17</sub></b>	50	80-81	3500-2800; 3344; 2919; 2852; 1711; 1688; 1651; 1536; 1246; 1171 cm <sup>-1</sup>	Calc: 549,4243 (M+Na <sup>+</sup> ) Enc: 549,4240	X.206	

Para la obtención de los ésteres **19y** se disolvieron 100 mg (0,28 mmoles) del compuesto **18<sub>13</sub>**, en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, con agitación magnética y a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 42 µL (0,28 mmoles) de TEA y se dejó en agitación durante 5 minutos, posteriormente se añadieron 38 µL (0,28 mmoles) de cloruro de 4-metoxicarbonilbutiroílo y se dejó en agitación magnética y a temperatura ambiente durante 2 horas.

Completada la reacción se evaporó el disolvente, en rotavapor y el residuo obtenido fue disuelto en AcOEt (30 mL), lavando con agua hasta pH neutro. Por aplicación del procedimiento habitual se obtuvieron 135 mg (100%) del compuesto **19y<sub>13</sub>**, sólido blanco que se recrystalizó en hexano/éter (p.f. 75-76 °C).

- En la obtención del compuesto **19y<sub>9</sub>** se hicieron reaccionar 100 mg (0,33 mmol) del compuesto **18<sub>9</sub>** disuelto en 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con TEA (50 µL, 0,33 mmoles) y cloruro de 4-metoxicarbonilbutiroílo (45 µL, 0,33 mmoles) durante 2h. Se trabajó la reacción de manera análoga a la acabada de indicar para dar 121 mg (85%) del compuesto **19y<sub>9</sub>**, aceitoso.
- Para el compuesto **19y<sub>15</sub>** se hicieron reaccionar 100 mg (0,26 mmol) del compuesto **18<sub>15</sub>** disuelto en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con TEA (39 µL; 0,26 mmoles) y cloruro de 4-metoxicarbonilbutiroílo (35 µL; 0,26 mmoles) durante 2h. Se trabajó la reacción de manera análoga a la acabada de indicar para dar 111 mg (85%) del compuesto **19y<sub>15</sub>**, sólido amarillento de p.f. 55°C.
- En el **19y<sub>17</sub>** se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) del compuesto **18<sub>15</sub>** disuelto en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con TEA (36 µL; 0,24 mmoles) y cloruro de 4-metoxicarbonilbutiroílo (27 µL; 0,24 mmoles) durante 2h. Se trabajó la reacción de manera análoga a la acabada de indicar para dar 108 mg (82%) del compuesto **19y<sub>17</sub>**, sólido amarillento de p.f. 60-61°C.

A continuación se indican las propiedades fisicoquímicas de los compuestos **19y<sub>9</sub>-19y<sub>17</sub>**:

Compuesto	Rto%	p.f. (°C)	IR	MS	RMN	
					Figura	Tabla
<b>19y<sub>9</sub></b>	85	aceite	3327; 2927; 2855; 1734; 1646; 1532; 1367; 1246; 1171; 1069; 783 cm <sup>-1</sup>	Calc: 451,3148 (M+Na <sup>+</sup> ) Enc: 451,3129	X.208	IX.20
<b>19y<sub>13</sub></b>	100	75-76	3327; 2919; 2851; 1742; 1687; 1536; 1366; 1302; 1251; 1171; 1090 cm <sup>-1</sup>	Calc: 507,3774 (M+Na <sup>+</sup> ) Enc: 507,3726	X.210	
<b>19y<sub>15</sub></b>	85	55	3327; 2919; 2850; 1741; 1645; 1536; 1366; 1290; 1249; 1172; 1065; 723 cm <sup>-1</sup>	Calc: 535,4087 (M+Na <sup>+</sup> ) Enc: 535,4070	X.212	
<b>19y<sub>17</sub></b>	82	60-61	3327; 2919; 2850; 1741; 1687; 1646; 1536; 1462; 1365; 1284; 1172; 1070; cm <sup>-1</sup>	Calc: 563,4400 (M+Na <sup>+</sup> ) Enc: 563,4419	X.214	

Para la obtención de los dicarbamatos **19z** se disolvieron 50 mg (0,14 mmoles) de **18<sub>13</sub>** en 5 mL de *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O (3:2), añadiendo NaOH 8M hasta pH básico. Después se añadió di-*terc*-butil dicarbonato (39 mg; 0,18 mmoles) disueltos en 1,5 mL de *t*-BuOH (comprobando el pH de la reacción que debe permanecer entre 12-13). La reacción se mantuvo en agitación magnética y a temperatura ambiente durante 16 horas, controlándose por CCF. Después, se añadieron 5 mL de una solución saturada de ácido cítrico hasta pH 3, y se extrajo en embudo de decantación con AcOEt (30 mL). Se lavó la fase orgánica con agua hasta pH neutro y por aplicación del procedimiento habitual se obtuvieron 26 mg (40%) de **19z<sub>13</sub>**.

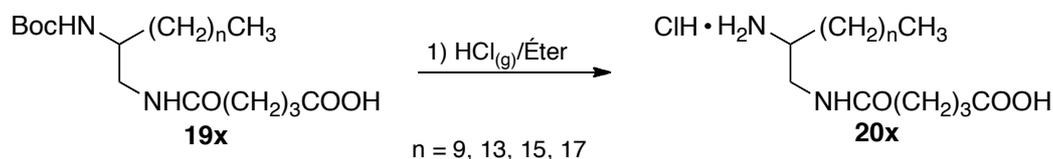
- En la obtención de **19z<sub>9</sub>**, 50 mg (0,16 mmol) del compuesto **18<sub>9</sub>** en 5 mL de *terc*-butanol/agua (2:3) se trataron con 47 mg (0,21 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo (*Boc*<sub>2</sub>O) disueltos en 1,5 mL de *terc*-butanol durante 16h. Se trabajó la reacción de manera análoga a la acabada de indicar para obtener 22 mg (35%) del compuesto aceitoso **19z<sub>9</sub>**.
- Para la obtención de **19z<sub>15</sub>**, 50 mg (0,13 mmol) del compuesto **18<sub>15</sub>** en 5 mL de *terc*-butanol/agua (2:3) tratados con 36 mg (0,16 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo (*Boc*<sub>2</sub>O) disueltos en 1,5 mL de *terc*-butanol durante 16h. Se trabajó la reacción de manera análoga a la acabada de indicar para dar 28 mg (45%) del compuesto aceitoso **19z<sub>15</sub>**.
- En el compuesto **19z<sub>17</sub>**, 100 mg (0,34 mmol) del compuesto **18<sub>17</sub>** en 5 mL de *terc*-butanol/agua (2:3) se trataron con 68 mg (0,31 mmol) de dicarbonato de di-

*tert*-butilo ( $Boc_2O$ ) disueltos en 3 mL de *tert*-butanol durante 16h. Se trabajó la reacción de manera análoga a la acabada de indicar para obtener 49 mg (40%) del compuesto aceitoso **19z<sub>17</sub>**.

A continuación se indican las propiedades fisicoquímicas de los compuestos **19z<sub>9</sub>-19z<sub>17</sub>**.

Compuesto	Rto%	IR	MS	RMN	
				Figura	Tabla
<b>19z<sub>9</sub></b>	35	3349; 2828; 2855; 1680; 1533; 1459; 1367; 1323; 1251, 1171 $cm^{-1}$	Calc: 423,3191 (M+Na <sup>+</sup> ) Enc: 423,3199	X.216	IX.21
<b>19z<sub>13</sub></b>	40	3359; 2829; 2852; 1680; 1532; 1463; 1388; 1364; 1252; 1174 $cm^{-1}$	Calc: 479,3839 (M+Na <sup>+</sup> ) Enc: 479,3825	X.218	
<b>19z<sub>15</sub></b>	45	3366; 2922; 2852; 1680; 1530; 1465; 1387; 1364; 1253; 1172 $cm^{-1}$	Calc: 507,4137 (M+Na <sup>+</sup> ) Enc: 507,4138	X.220	
<b>19z<sub>17</sub></b>	40	3371; 2921; 2852; 1680; 1530; 1364; 1251; 1178 $cm^{-1}$	Calc: 535,4438 (M+Na <sup>+</sup> ) Enc: 535,4451	X.222	

### Eliminación del grupo *Boc* protector en **19x** (método B)



Se disolvieron 100 mg (0,21 mmoles) del compuesto **19x<sub>13</sub>** en 2 mL de éter seco, añadiendo 2,0 mL de una disolución 2M de HCl en éter, manteniendo la mezcla con agitación magnética y a temperatura ambiente durante 50 minutos hasta la formación de un precipitado, que se filtró en Büchner y se lavó con éter, para dar 69 mg (90%) de un sólido blanco **20x<sub>13</sub>**.

- Para la obtención de **20x<sub>9</sub>**, se disolvieron 100 mg (0,24 mmoles) del compuesto **19x<sub>9</sub>** en 2 mL de éter seco, añadiendo 2,0 mL de una disolución 2M de HCl en éter, manteniendo la mezcla en agitación durante 50 minutos hasta la formación

de un precipitado, que se filtró y se lavó, obteniendo 75 mg (100%) del compuesto **20x<sub>9</sub>**.

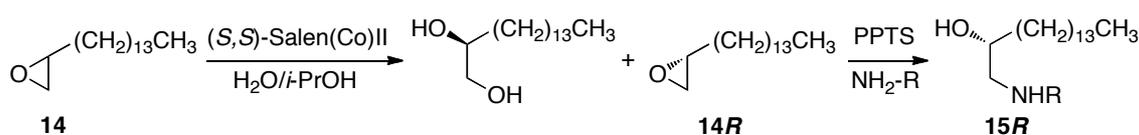
- Para la obtención de **20x<sub>15</sub>**, se disolvieron 100 mg (0,20 mmoles) del compuesto **19x<sub>15</sub>** en 2 mL de éter seco, añadiendo 2,0 mL de una disolución 2M de HCl en éter, manteniendo la mezcla en agitación durante 50 minutos hasta la formación de un precipitado, que se filtró y se lavó, obteniendo 79 mg (100%) del compuesto **20x<sub>15</sub>**.
- Para la obtención de **20x<sub>17</sub>**, se disolvieron 100 mg (0,19 mmoles) del compuesto **19x<sub>17</sub>** en 2 mL de éter seco, añadiendo 2,0 mL de una disolución 2M de HCl en éter, manteniendo la mezcla en agitación durante 50 minutos hasta la formación de un precipitado, que se filtró y se lavó, obteniendo 40 mg (50%) del compuesto **20x<sub>17</sub>**.

A continuación se indican las propiedades fisicoquímicas de los compuestos **20x<sub>9</sub>-20x<sub>17</sub>**.

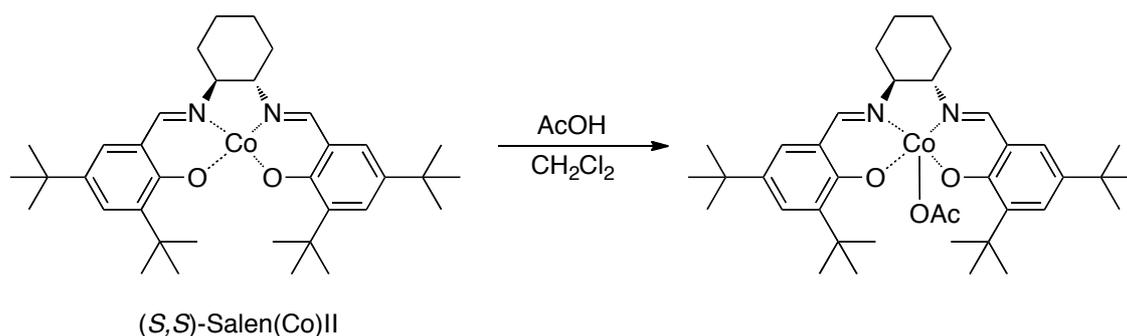
Compuesto	Rto%	IR	MS	RMN	
				Figura	Tabla
<b>20x<sub>9</sub></b>	100	3340-2800; 3270; 2924; 2856; 1733; 1649; 1548; 1379; 1226; 1089; 715 cm <sup>-1</sup>	Calc: 315,2648 (M+H <sup>+</sup> ) Enc: 315,2619	X.238	IX.24
<b>20x<sub>13</sub></b>	90	3500-2800; 3450; 2924; 2854; 1734; 1650; 1525; 1463; 1196; 1088; 722 cm <sup>-1</sup>	Calc: 371,3274 (M+H <sup>+</sup> ) Enc: 371,3286	X.240	
<b>20x<sub>15</sub></b>	100	3430-2800; 3340; 2922; 2851; 1703; 1636; 1550; 1462; 1151; 1092; 700 cm <sup>-1</sup>	Calc: 399,3587 (M+H <sup>+</sup> ) Enc: 399,3596	X.242	
<b>20x<sub>17</sub></b>	50	3540-2800; 2922; 2853; 1741; 1658; 1562; 1381; 1159; 700 cm <sup>-1</sup>	Calc: 441,4052 (M+H <sup>+</sup> ) Enc: 441,4068	X.244	

## VI.5. OBTENCIÓN DE AMINOALCANOLES QUIRALES

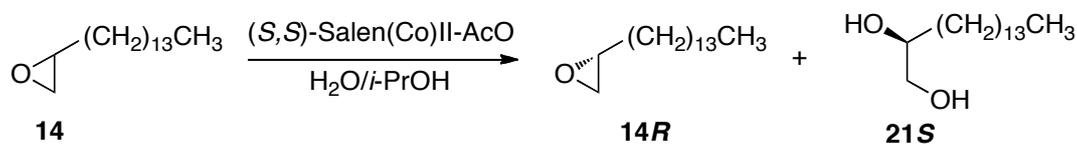
### Esquema de síntesis



### VI.5.1 Activación del catalizador y formación de (*R*) 1,2-hexadecanodiol (21*R*) y (*S*) 1,2-hexadecanodiol (21*S*)



En un balón de 3 bocas se disolvieron 18 mg (31  $\mu$ moles) del catalizador (*S,S*)-Salen(Co)II inactivado en 0,5 mL de cloruro de metileno, manteniendo la mezcla con agitación magnética hasta la formación de una solución de color rojo intenso, luego se añadieron 19  $\mu$ L de ácido acético glacial (AcOH) y se dejó en agitación hasta el cambio de color de la disolución de rojo intenso a marrón oscuro. Después, se evaporó el disolvente, obteniendo un sólido, correspondiente al catalizador activado en forma de acetato.



Sobre 20 mg (31  $\mu$ moles) del catalizador activado, se añadieron 1,5 g (6,25 mmoles) de (+/-)-1,2-epoxihexadecano **14** disuelto en *i*-PrOH (5 mL), calentando ligeramente el balón para favorecer la disolución del epóxido, manteniendo la mezcla de reacción con agitación enérgica durante 15 minutos. Después se llevó la mezcla a 0°C con baño de hielo para añadir 113  $\mu$ L (6,28 mmoles) de agua con agitación y atmosfera de N<sub>2</sub>, dejando que la reacción evolucionara a t.a durante 6h. En el transcurso de la reacción se observaba la formación de una solución de apariencia turbia en el fondo del balón. Después se añadieron 13 mL de hexano para lavar, observando la aparición de un sólido blanquecino que quedaba suspendido en la solución. Se filtró el sólido en Büchner lavándose con hexano, que se identificó como (*S*)-1,2-hexadecanodiol **21S** (445 mg; 30%), presentaba las siguientes características fisicoquímicas:

**p.f.:** 70-72 °C

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>:** +7,5°

**IR:** 3474, 3408, 2918, 2850, 1467, 1080 cm<sup>-1</sup>

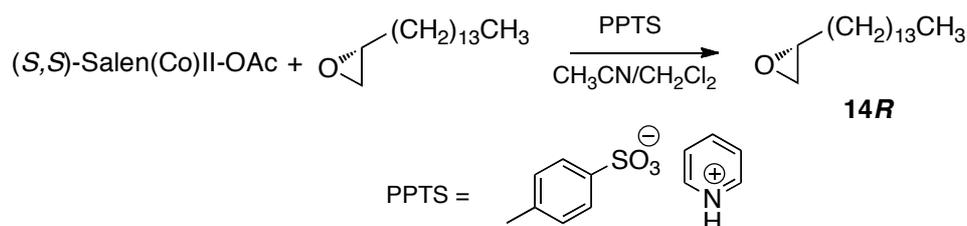
**MS:** Calc: 281,2457; Enc: 281,2452 (M + Na<sup>+</sup>; 100)

**RMN-<sup>1</sup>H:** figura X.246, tabla IX.30

**RMN-<sup>13</sup>C:** figura X.246, tabla IX.30

El filtrado resultante se llevó a sequedad en rotavapor obteniéndose 830 mg (56%) de un aceite amarillento que se identificó como (*R*)-1,2-epoxihexadecano **14R** y contenía trazas del catalizador, purificándose en el siguiente paso.

### Reacción con el *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTS)



Se disolvieron 830 mg (3,45 mmoles) del epóxido **14R** que contenía trazas del catalizador Salen(Co)-OAc en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN 1:1 (1 mL), dejando en agitación magnética durante diez minutos, a continuación se añadió PPTS (17 mg; 68 μmoles) dejándolo en agitación hasta su total disolución (30 minutos).

El crudo de reacción resultante fue purificado por percolación en columna eluyendo con hexano/AcOEt 1:1, para dar 513 mg del epóxido sin catalizador, pero con trazas del PPTS. La mezcla obtenida se precoló de nuevo eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, para dar 389 mg (35%) del (*R*)-1,2-epoxihexadecano **14R** puro, que presentaba siguientes características fisicoquímicas:

**[α]<sub>D</sub>**: -7,3°

**IR**: 2924, 2854, 1462, 836, 719 cm<sup>-1</sup>

**MS**: Calc: 263,2351; Enc: 263,2355 (M + Na<sup>+</sup>; 100)

**RMN-<sup>1</sup>H**: figura X.248, tabla IX.30

**RMN-<sup>13</sup>C**: figura X.248, tabla IX.30

Para la obtención de los compuestos **14R** y **21S**, primero se llevo a cabo la activación del catalizador (*R,R*)-Salen(Co)II en un balón de 3 bocas, añadiendo 18 mg (31 μmoles) del catalizador (*R,R*)-Salen(Co)II inactivado en 0,5 mL de cloruro de metileno, manteniendo en agitación, luego se añadieron 19 μL de AcOH y se dejó en agitación hasta el cambio de color. Se evaporó el disolvente, obteniendo el catalizador activado en forma de acetato.

Sobre 20 mg (31 μmoles) del catalizador activado se añadieron 1,5 g (6,25 mmoles) de (+/-)-1,2-epoxihexadecano **14** disuelto en *i*-PrOH (5 mL), con agitación durante 15 minutos. Se llevó la mezcla a 0°C y se añadieron 113 μL (6,28 mmoles) de agua dejando reaccionar a T.a durante 6h. Se filtró el sólido en Büchner lavándose con hexano, que se identificó como (*R*)-1,2-hexadecanodiol **21R** (400 mg; 27%), presentaba las siguientes características fisicoquímicas:

(*R*)-1,2-hexadecanodiol **21R**

**p.f.**: 69-71 °C

**[α]<sub>D</sub>**: -4,8°

**IR**: 3476, 3347, 2918, 2850, 1467, 1080, 993 cm<sup>-1</sup>

**MS:** Calc: 281,2457; Enc: 281,2451 (M + Na<sup>+</sup>; 100)

**RMN-<sup>1</sup>H:** figura X.250, tabla IX.30

**RMN-<sup>13</sup>C:** figura X.250, tabla IX.30

El filtrado resultante se llevó a sequedad en rotavapor obteniéndose 820 mg (53%) de un aceite amarillento que se identificó como (*S*)-1,2-epoxihexadecano **14S** y contenía trazas del catalizador, purificándose en el siguiente paso.

Se disolvieron 820 mg (3,41 mmoles) del epóxido **14S** que contenía trazas del catalizador Salen(Co)-OAc en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN 1:1 (1 mL), dejando en agitación, se añadió PPTS (17 mg; 68 μmoles) dejándolo en agitación hasta su total disolución. El crudo de reacción fue percolado hexano/AcOEt 1:1, para dar 525 mg del epóxido sin catalizador, pero con trazas del PPTS; La mezcla obtenida se precoló de nuevo eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, para dar 250 mg (23%) del (*S*)-1,2-epoxihexadecano **14S** puro, que presentaba siguientes características fisicoquímicas:

(*S*)-1,2-epoxihexadecano **14S**

[α]<sub>D</sub>: +4,3°

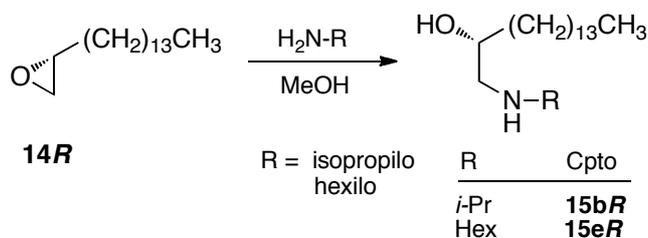
**IR:** 2924, 2855, 1463, 1258, 836, 722 cm<sup>-1</sup>

**MS:** Calc: 263,2351; Enc: 263,2364 (M + Na<sup>+</sup>; 100)

**RMN-<sup>1</sup>H:** figura X.252, tabla IX.30

**RMN-<sup>13</sup>C:** figura X.252, tabla IX.30

### VI.5.2 Apertura de los epóxidos **14R** y **14S** con aminas alifáticas



Se disolvieron 100 mg (0,41 mmoles) del (*R*)-1,2-epoxihexadecano **14R** en 2 mL de MeOH (previamente secado) y se mantuvo en agitación magnética y a

temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadieron las correspondientes aminas alifáticas [35  $\mu\text{L}$  (0,41 mmoles) de isopropilamina y 54  $\mu\text{L}$  (0,41 mmoles) de hexilamina] manteniéndose las reacciones 1 hora a reflujo, seguido de temperatura ambiente durante 16 horas, controlando por CCF.

Completadas las reacciones se evaporó el MeOH, y el residuo restante fue redisolto en AcOEt (40 mL), lavado con HCl 2N y con agua hasta pH neutro. Por aplicación del procedimiento habitual se obtuvieron unos crudos de reacción que fueron purificados por cromatografía en columna, eluyendo con un sistema  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  98:2, para dar 34 mg (28%) de un sólido blanco **15bR** y 31 mg (25%) de un sólido **15eR** que presentaban las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Compuesto **15bR**:

**p.f.:** 44-45°C

**$[\alpha]_D$ :** -13,82°

**IR:** 3386, 2953, 2917, 2849, 1466, 1377, 1074  $\text{cm}^{-1}$

**MS:** Calc: 300,3300 ; Enc: 300,3274 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ; 100)

**RMN- $^1\text{H}$ :** figura X.260, tabla IX.32

**RMN- $^{13}\text{C}$ :** figura X.260, tabla IX.32

Compuesto **15eR**:

**p.f.:** 59-60°C

**$[\alpha]_D$ :** -10,27°

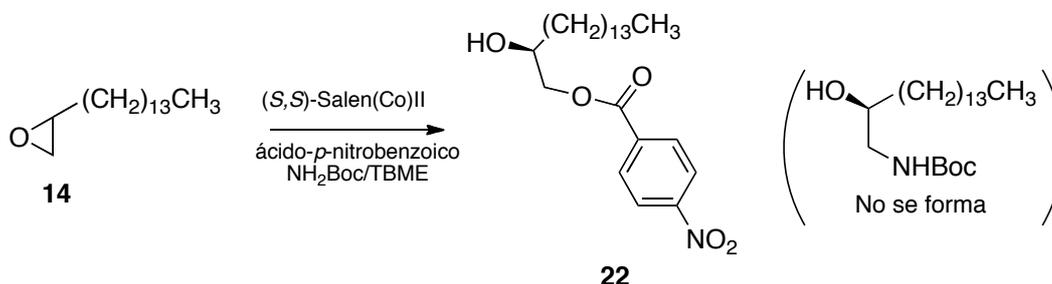
**IR:** 3121, 2919, 2848, 1465, 1123, 840  $\text{cm}^{-1}$

**MS:** Calc: 342,3736 ; Enc: 342,3717 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ; 100)

**RMN- $^1\text{H}$ :** figura X.262, tabla IX.32

**RMN- $^{13}\text{C}$ :** figura X.262, tabla IX.32



VI.5.3 Apertura del 1,2-epoxihexadecano con carbamato de *tert*-butilo

En un balón de dos bocas se disolvió el complejo catalizador (114 mg; 0,19 mmoles) en TBME (1 mL), y se añadió ácido-*p*-nitrobenzoico (22 mg; 0,19 mmol). Se cerró el sistema y mantuvo en agitación magnética y a temperatura ambiente hasta que la coloración del complejo pasó de rojo a marrón oscuro. Después se añadió el carbamato (49 mg; 0,42 mmol) disuelto en 0,5 mL de TBME, manteniendo la mezcla en agitación durante 10 minutos para finalmente añadir el epóxido (100 mg; 0,42 mmol), manteniendo la mezcla de reacción a temperatura ambiente y con agitación magnética durante 12 horas.

Finalizada la reacción, se percoló el crudo en una columna de silica gel eluyendo con hexano/AcOEt 1:1. El filtrado obtenido fue llevado a sequedad y el residuo purificado por cromatografía en columna utilizando un sistema CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1, para dar 35 mg (40%) del compuesto **22**, producto de apertura del oxirano por el ácido *p*-nitrobenzoico, recuperandose 50 mg (50%) de del epóxido **14** sin reaccionar y no detectandose la existencia del *Boc*-aminoalcohol deseado. El compuesto **22** presentaba las siguientes características fisicoquímicas.

**p.f.:** 58-60°C

**[α]<sub>D</sub>:** +13,0°

**IR:** 3474, 2920, 2849, 1700, 1609, 1544, 1348, 1278, 1111, 876, 718 cm<sup>-1</sup>

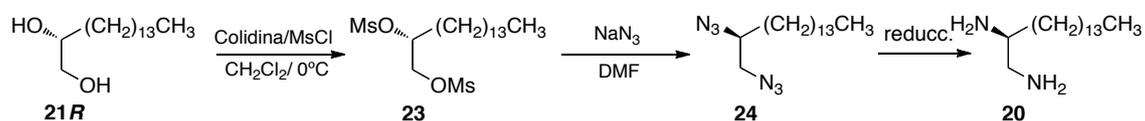
**MS:** Calc: 430,2569 ; Enc: 430,2553 (M + H<sup>+</sup>; 90)

**RMN-<sup>1</sup>H:** figura X.258, tabla IX.31

**RMN-<sup>13</sup>C:** figura X.258, tabla IX.31

El alcanodiol **21R** fue transformado en su correspondiente alcano-diamina via mesilato y azida según se indica en el esquema siguiente:

#### VI.5.4 Obtención de la (*R*)-hexadecan-1,2-diamina (**20**)



Se disolvieron 200 mg (0,77 mmol) del compuesto **21R** en 8 mL de cloruro de metileno seco, se dejó en agitación magnética y a temperatura ambiente hasta su total disolución, después se añadió 1,0 mL (7,75 mmol) de colidina, llevando la mezcla de reacción a 0°C y con agitación magnética durante 30 minutos. A continuación se añadió el cloruro de mesilo (830  $\mu\text{L}$ ; 0,85 mmol), manteniendo la mezcla en agitación, durante 2 horas a 0°C, después se dejó evolucionar a temperatura ambiente durante 8 horas.

Terminada la reacción se evaporó el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se añadió AcOEt (70 mL), lavando la fase orgánica con agua hasta pH neutro. Por aplicación del procedimiento habitual se obtuvieron 240 mg (75%) del dimesilo **23** que presentaba las siguientes características espectroscópicas.

**p.f.:** 53-56°C

**$[\alpha]_D$ :** -30,2°

**IR:** 3031, 2918, 2852, 1466, 1354, 920  $\text{cm}^{-1}$

**MS:** Calc: 437,2008; Enc: 437,2023 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ; 90)

**RMN-<sup>1</sup>H:** figura X.254, tabla IX.31

**RMN-<sup>13</sup>C:** figura X.254, tabla IX.31

El compuesto **23** (100 mg; 0,24 mmoles) se disolvió en 2 mL de DMF seca, manteniendo en agitación magnética hasta su disolución, después se añadieron 46 mg (0,72 mmoles) de  $\text{NaN}_3$ , manteniéndose con agitación y a 80°C durante 16 horas.

Se añadió AcOEt (50 mL), lavando con agua hasta pH neutro. Por aplicación del procedimiento habitual se obtuvieron 70 mg (92%) de un compuesto que se identificó

como hexadecil-1,2-diazida **24**, y presentaba las siguientes características espectroscópicas:

**p.f.:** 78-80°C

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>:** +31,4°

**IR:** 2925, 2855, 2101, 1460, 1345, 1272, 721 cm<sup>-1</sup>

**MS:** Calc: 331,2586; Enc: 331,2586 (M + Na<sup>+</sup>; 15)

**RMN-<sup>1</sup>H:** figura X.256, tabla IX.31

**RMN-<sup>13</sup>C:** figura X.256, tabla IX.31

El compuesto **24** (70 mg; 0,22 mmoles) fue disuelto en 2 mL de etanol absoluto añadiendo una cantidad catalítica de Pd-C y se puso atmosfera de hidrogeno, manteniendo la mezcla en agitación y a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se filtró el crudo de reacción sobre celita y el filtrado resultante se llevo a sequedad, para después ser purificado por cromatografía en columna eluyendo con un sistema CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2 para dar 36 mg (64%) de la diamina **20**, que presentaba las siguientes propiedades espectroscópicas:

**p.f.:** 80-82°C

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>:** +98,0°

**IR:** 3008, 2918, 2850, 1653, 1558, 720 cm<sup>-1</sup>

**MS:** Calc: 257,2957; Enc: (M + H<sup>+</sup>; 90)

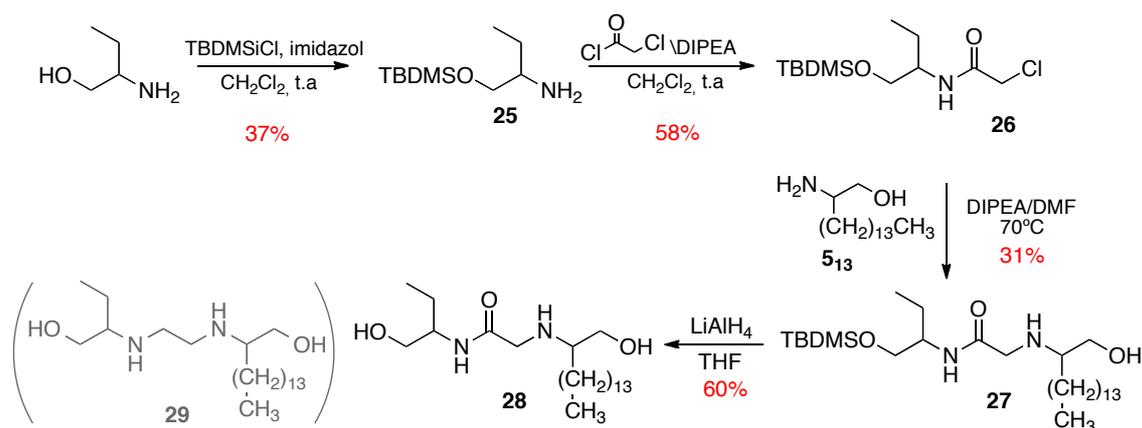
**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$ =0,88 (t,  $J$ =6,3 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1,27 (sa, 26H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-), 3,51 (m, 1H, -CH-), 3,23 ppm (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N)

**RMN <sup>13</sup>C:**  $\delta$ =17,9; 26,6; 29,1; 33,0; 33,6; 34,9; 35,8; 45,2; 53,8 ppm

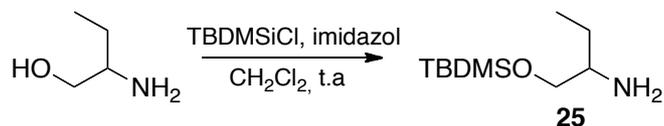
## VI.6. SÍNTESIS ANÁLOGOS LIPÍDICOS DE ETAMBUTOL

### Protección del alcohol en forma de *tert*-butildimetilsililo

#### Esquema de síntesis



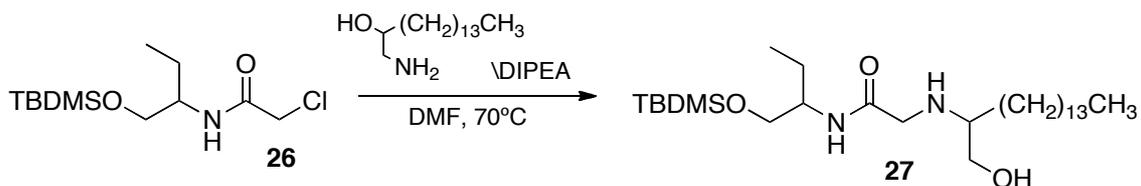
#### VI.6.1 Obtención del silil derivado 25



Se disolvieron 212  $\mu$ L (2,24 mmoles) de 2-aminobutanol en 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, seguido de 152 mg (2,24 mmoles) de imidazol, dejando evolucionar durante 30 minutos. A continuación, se llevó la mezcla a 0°C para añadir 386  $\mu$ L (2,24 mmoles) de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBDMSiCl) disueltos en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, manteniendo la mezcla en agitación magnética y a temperatura ambiente durante 1,5 horas, controlando por CCF. Observada la desaparición del compuesto de partida, se añadieron 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaCl saturado en embudo de decantación, seguido de agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtró y evaporó obteniéndose un crudo de reacción que fue purificado por cromatografía de columna eluyendo con un sistema CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5, para separar 168 mg (37%) de **25**, el cual presentaba las siguientes características espectroscópicas:



### Formación de la amida 27



Se disolvieron 200 mg (0,72 mmoles) del aminoalcohol **5**<sub>13</sub> en 5 mL de DMF seca, aplicando agitación y calor hasta su total disolución. A continuación se añadieron 271  $\mu$ L (1,64 mmoles) de DIPEA, dejando reaccionar durante 30 minutos con agitación magnética y a temperatura ambiente. Después se añadieron 217 mg (0,72 mmoles) del compuesto **26** disuelto en 1 mL de DMF, manteniendo la mezcla en agitación y a 80°C durante 15 horas, controlando por CCF.

Finalizada la reacción, se añadió con AcOEt (50 mL) y se lavó la fase orgánica con agua hasta pH neutro. Por aplicación del procedimiento habitual se obtuvieron 289 mg de un crudo, que fue purificado por cromatografía en columna con un sistema CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5, para dar 122 mg (31 %) del compuesto **27**, que presentaban las siguientes características fisicoquímicas:

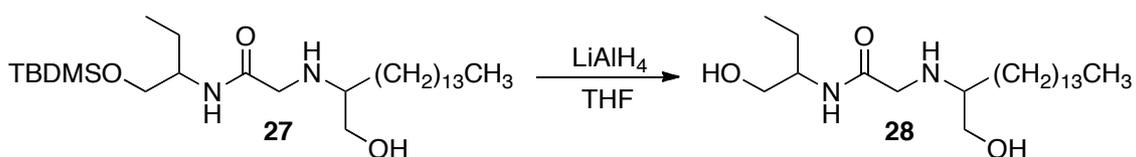
**IR:** 3330, 3296, 2922, 2855, 1680, 1531, 1463, 1384, 1256, 1113, 839, 778 cm<sup>-1</sup>

**MS:** Calc: 501,4451 ; Enc: 501,4453 (M + H<sup>+</sup>; 100)

**RMN-<sup>1</sup>H:** figura X.268, tabla IX.33

**RMN-<sup>13</sup>C:** figura X.268, tabla IX.33

### Desprotección del grupo TBDMS



Se disolvieron 50 mg (0,10 mmoles) del compuesto **27** en 1,5 mL de THF seco hasta su total disolución. A continuación se añadieron 11 mg (0,29 mmoles) de LiAlH<sub>4</sub>

y se dejó reaccionando en agitación magnética y bajo una atmosfera inerte durante 2 horas. Controlando la reacción por CCF hasta su total evolución.

Finalizada la reacción, se añadieron 3 mL de éter saturado de agua y 3 mL de  $\text{NaHCO}_{3(s)}$  manteniendo la mezcla en agitación durante 15 minutos. Después se llevó la mezcla a un embudo de decantación para añadir 15 mL de éter, se separó la fase acuosa y se añadió HCl 1M hasta pH ligeramente ácido, se separó de nuevo la fase acuosa y la fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro. Aplicando el procedimiento habitual se obtuvieron 18 mg (60%) de un aceite, que correspondía a la amida **28**, sus propiedades físicas y espectroscópicas se presentan a continuación:

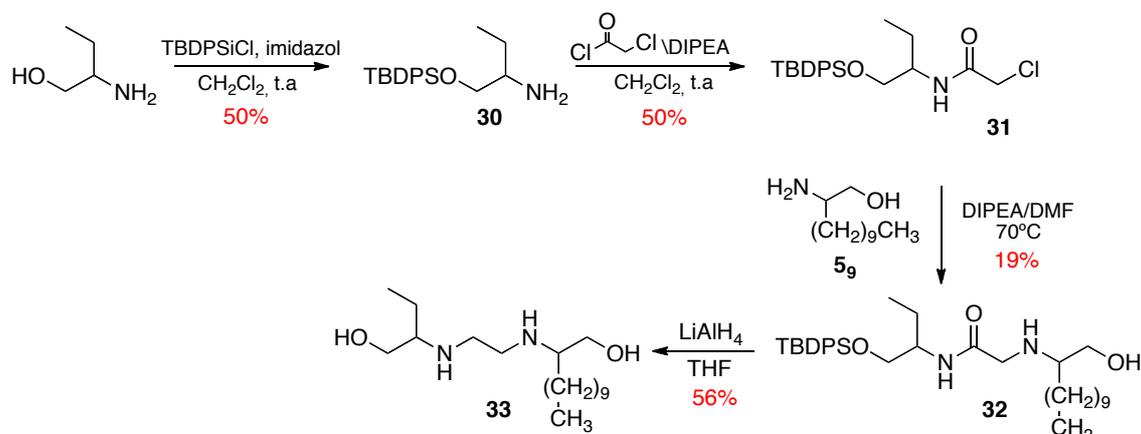
**IR:** 3401, 3330, 3296, 2922, 2855, 1651, 1531, 1384, 1258, 1113, 839, 778  $\text{cm}^{-1}$

**MS:** Calc: 387,3587; Enc: 387,3601 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ; 100)

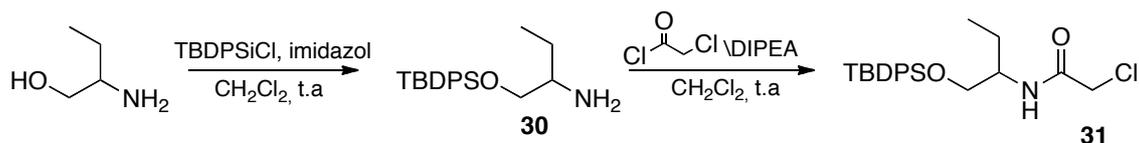
**RMN-<sup>1</sup>H:** figura X.270, tabla IX.33

**RMN-<sup>13</sup>C:** figura X.270, tabla IX.33

### Protección del alcohol en forma de *tert*-butidifenilsililo



#### VI.6.3 Obtención de silil derivado **30**



Se disolvieron 212  $\mu\text{L}$  (2,24 mmoles) de 2-aminobutanol en 3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, seguido de 140 mg (2,20 mmoles) de imidazol, dejando evolucionar durante 30 minutos. A continuación, se llevó la mezcla a  $0^\circ\text{C}$  para añadir 680  $\mu\text{L}$  (2,20 mmoles) de cloruro de *tert*-butildifenilsililo (TBDPSCl) disueltos en 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , manteniendo la mezcla en agitación magnética y a temperatura ambiente durante 1,5 horas, controlando por CCF. Observada la desaparición del compuesto de partida, se añadieron 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con NaCl saturado en embudo de decantación, seguido de agua. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtró y evaporó obteniéndose un crudo de reacción que fue purificado por cromatografía de columna eluyendo con un sistema  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95:5, para separar 355 mg (50%) de **30**, el cual presentaba las siguientes características espectroscópicas:

**MS:** Calc: 372,2018; Enc: 372,2447 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )

**RMN- $^1\text{H}$ :** figura X.271, tabla IX.35

**RMN- $^{13}\text{C}$ :** figura X.271, tabla IX.35

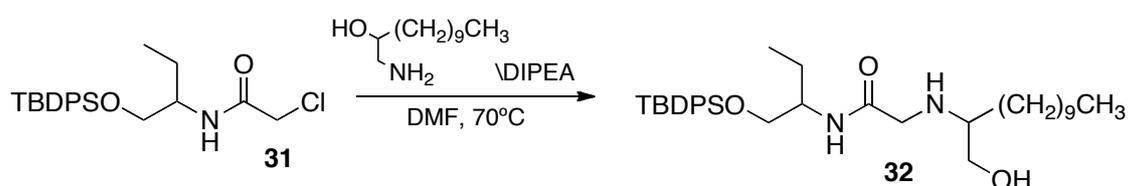
Se disolvieron 350 mg (0,94 mmoles) de la amina **30** en 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se puso agitación magnética, añadiendo a continuación se añadieron 309 μL (1,88 mmoles) de diisopropiletilamina (DIPEA). Se llevó la mezcla a 0°C con baño de hielo/agua y se añadió lentamente el cloruro de cloroacetilo (84 μL; 1,07 mmoles) dejando en agitación y a temperatura ambiente durante 16 horas controlando la evolución por CCF. Observada la desaparición del material de partida, se añadió AcOEt (40 mL) y se lavó con agua hasta pH neutro. Por aplicación del proceso habitual sobre la fase orgánica, se obtuvieron un crudo de reacción que se purificó por cromatografía de columna utilizando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5, para dar 260 mg (60%) de **31**, compuesto aceitoso de color marrón oscuro que presentaba las siguientes características fisicoquímicas:

**MS:** Calc: 403,1734; Enc: 403,3771 (M + H<sup>+</sup>)

**RMN-<sup>1</sup>H:** figura X.273, tabla IX.35

**RMN-<sup>13</sup>C:** figura X.273, tabla IX.35

### Formación de la hidroxiaminoamida **32**



Se disolvieron 90 mg (0,45 mmoles) del aminoalcohol **59**, en 2,5 mL de DMF seca, aplicando agitación y calor hasta su total disolución. A continuación, se añadieron 157 μL (0,95 mmoles) de DIPEA, dejando evolucionar durante 30 minutos con agitación magnética. Después, se añadieron 181 mg (0,45 mmoles) del compuesto **31** disuelto en 1 mL de DMF y se mantuvo en agitación y a 80°C durante 15 horas, controlando por CCF.

Una vez finalizada la reacción, se añadió AcOEt (25 mL) y se lavó la fase orgánica con agua hasta pH neutro. Aplicando el procedimiento habitual se obtuvieron 249 mg de un crudo, que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5, obteniéndose 58 mg (19 %) del compuesto **32**, que presentaban las siguientes características fisicoquímicas:

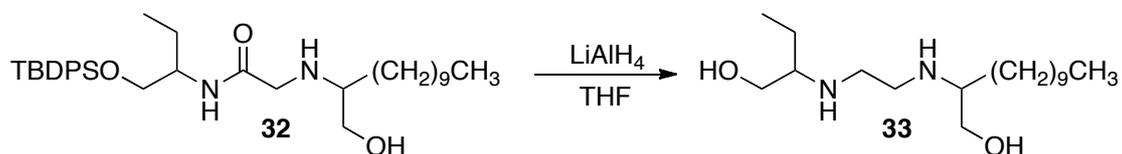
**IR:** 3347, 3326, 2926, 2857, 1655, 1525, 1464, 1428, 1110, 1062, 820, 739 cm<sup>-1</sup>

**MS:** Calc: 569,4138 ; Enc: 569,4125 (M + H<sup>+</sup>; 100)

**RMN-<sup>1</sup>H:** figura X.275, tabla IX.35

**RMN-<sup>13</sup>C:** figura X.275, tabla IX.35

### Desprotección del grupo TBDPS



A una disolución del compuesto **32** (50 mg; 0,088 mmoles) en 2 mL de THF seco y en agitación magnética, se añadieron 10 mg (0,26 mmoles) de LiAlH<sub>4</sub>, manteniendo la mezcla en agitación magnética y atmosfera inerte durante 2 horas, controlando la reacción por CCF hasta su total evolución.

Finalizada la reacción, se realizó el mismo procedimiento para la obtención del compuesto **28**. Por aplicación del procedimiento habitual se obtuvieron 14 mg (56%) de un aceite que correspondía con el aminoalcohol **33**, sus propiedades físicas y espectroscópicas se presentan a continuación:

**IR:** 3257, 3101, 2922, 2852, 1462, 1110, 1063, 809 cm<sup>-1</sup>

**MS:** Calc: 317,3168; Enc: 317,3150 (M + H<sup>+</sup>; 100)

**RMN-<sup>1</sup>H:** figura X.277, tabla IX.35

**RMN-<sup>13</sup>C:** figura X.277, tabla IX.35

## VII. PROTOCOLOS BIOACTIVIDAD



### VII.1. Actividad antimicobacteriana

Los ensayos de susceptibilidad antituberculosa fueron llevados a cabo en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) Monterrey-México. La cepa H37Rv fue obtenida de la “American Type Culture Collection” (ATCC), Rockville, MD, USA; y la multirresistente CIBIN/UMF 15:99 fue obtenida de pacientes ingresados en distintos hospitales de México.

La determinación de las CMI fueron realizadas mediante la técnica del Alamar Azul modificada por Jiménez-Arellanes<sup>121</sup>, que se detalla a continuación:

Las cepas fueron cultivadas a 37 °C en medio caldo Meddlebrook (7H9), suplementado con 0,2% de glicerol y 10% de OADC enriquecido (ácido oleico, albumina, dextrosa, catalasa), hasta fase logarítmica del crecimiento. El inóculo del ensayo colorimétrico se preparó por dilución de los cultivos en fase logarítmica de crecimiento con 7H9 estéril hasta el valor estándar de turbidez Mc.Farland No. 1, y nuevamente diluidas 1:20 en 7H9. Dicha suspensión fue preparada previamente antes de la inoculación en las microceldas.

El ensayo fue realizado en microceldas estériles (Nunc). El compuesto fue diluido a la concentración deseada con caldo estéril 7H9, y a partir de esta solución se prepararon soluciones consecutivas a mitad de concentración. 100 mL de cada solución fueron colocados en las microceldas, de tal manera que la concentración final de DMSO no pasara el 1% v/v, además de una celda control (solo medio 7H9). Las celdas fueron cultivadas durante 5 días a 37°C, pasado este tiempo, un control se trata con 20mL de solución de Alamar azul (Trek Diagnostics, Westlake, Ohio) y 12 mL de Tween 80 al 10%, y reincubadas a 37 °C por 24h. Después de la incubación, si la celda se torna de color rosa, todas las celdas se tratan con la solución de Alamar azul y Tween, e igualmente se incuban durante 24 horas adicionales. Las celdas con un color rosa bien definido fueron tomadas como un valor positivo del crecimiento. Las CMIs fueron determinadas como la concentración mas baja del compuesto que previene el cambio de color de azul a rosa. Cada compuesto fue ensayado por triplicado.

---

<sup>121</sup> Jimenez-Arellanes, A.; Meckes, M.; Ramirez, R.; Torres, J.; Luna-Herrera, J.; *Phytother. Res.* **2003**, *17*, 903.

## VII.2. Actividad anti *Trypanosoma brucei*

Estos estudios fueron llevados a cabo en el Instituto de Parasitología y Biomedicina “López Neyra”, CSIC, Granada-España. La determinación de la actividad antitripanosomal y citotoxicidad se midieron según el método del Alamar azul, que se describe a continuación:

Las cepas infecciosas de *Trypanosoma brucei rhodesiense* EATRO3 y *T. b. Gambiense* ELIANE fueron cultivadas en un medio HMI-9 (Invitrogen) a 37 °C y con un 5% de CO<sub>2</sub>. Ambos tipos celulares fueron cultivados y ensayados como formas que se encuentran en el torrente sanguíneo. Células Vero, derivadas del riñón de mono verde Africano, fueron cultivadas de una forma similar con un 10% de HIFBS a 37 °C a un 5% de CO<sub>2</sub>.

Los ensayos antitripanosomales y de citotoxicidad *in vitro* fueron llevados a cabo incubando *T.b. rhodesiense* EATRO3 (2 × 10<sup>3</sup> células/ml) y *T.b. gambiense* ELIANE (2 × 10<sup>4</sup> células/ml) en placas de 96 pocillos con concentraciones que van de 0,05 a 2,5 µM de los compuestos a ensayar por 72 h a 37 °C con 5% de CO<sub>2</sub> en medio de cultivo. Las células Vero (5 × 10<sup>4</sup> células/ml) fueron incubadas en placas de 96 pocillos con varias concentraciones que van de 4 a 35 µM de los diferentes compuestos por un periodo de 72 h a 37 °C con 5% de CO<sub>2</sub> en medio de cultivo. Los valores de concentración al 50% de efectividad/citotoxicidad fueron determinadas por el método de Alamar azul ya descrito anteriormente. La fluorescencia fue medida con un lector de microplacas Infinite F200 (Tecan Austria GmbH, Austria) equipado con filtros de longitudes de onda de 550 y 590 nm, para excitación y emisión respectivamente.

## VII.3. Actividad anti *Trypanosoma cruzi*

Estos estudios fueron llevados a cabo en el departamento de Parasitología e inmunología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca, Salamanca-España. La actividad fue ensayada sobre epimastigotes de *T. cruzi* cepa, cultivados en

medio LIT (liver infusion tryptose), suplementado con suero fetal bovino (SFB) al 3% e incubados a 28+/-2°C hasta alcanzar fase logarítmica para su uso.

La actividad in vitro es ensayada sobre cultivos durante la fase de crecimiento exponencial con anotación de la disminución del crecimiento tras 3 días de incubación en presencia del fármaco<sup>122</sup>.

Para la obtención de epimastigotes en crecimiento se procede a:

- Verificar el estado de las cepas en cultivo a través de la observación al microscopio de fase invertida y elegir el tubo donde se presente cepas con características ideales.
- Para la obtención de epimastigotes se parte de tendrá en frascos para cultivo lo cual se añadirán suero bovino fetal en frascos que contengan medio LIT y se incubaba a 28°C.
- Posteriormente se realizan subcultivos en medio fresco de estos cultivos originales efectuándose al menos dos pases en medio LIT antes de su utilización para realizar los ensayos.
- Del tubo elegido se realizar dilución 1/10 de cultivo de parásitos al 1% de formaldehído para inmovilizar los parásitos.
- Se toma con micropipeta de la dilución preparada para hacer el conteo a través de la cámara de Neubauer y realizar la lectura con el objetivo 40x.
- El control de crecimiento y viabilidad se lleva a cabo con ayuda de una cámara de Neubauer donde se obtiene el promedio de lectura de los parásitos en los cuatro cuadrantes de la cámara de Neubauer.

#### **Cálculo para determinar el número de parásitos por mL**

Promedio de parásitos de los cuatro cuadrantes x Factor de dilución (10) x Factor de Corrección (10 000) mL = No. De parásitos / mL

- A partir de la solución madre se prepara las concentraciones a ensayar (20µg/mL, 10 µg/mL, 5 µg/mL, 1 µg/mL, 0,5 µg/mL y 0,1 µg/mL )

<sup>122</sup> Ruiz, G.; Sagua, H.; Ortega, E.; Paredes, M.; Vargas, F.; Rojas, A.; Romero, L.; San Feliciano, A. Manual de técnicas de Laboratorio para la evaluación de sustancias tripanocidas y leishmanicidas. CYTED – SP X. Proyecto X.5. Búsqueda, obtención y evaluación de nuevos agentes antiparasitarios. 2004.UMSA – CYTED – OEA – IRD. ISBN 99905-0-604-3

- Dispensar 50  $\mu$ L de la dilución de parásitos en cada pocillo en las placas de 96 pocillos.
- Agregar a cada pocillo un volumen similar de cada compuesto a evaluar (productos sintéticos y extractos naturales) de las concentraciones indicadas.
- Se realiza un control de parásitos con solvente DMSO 2% para evaluar la viabilidad.
- Fármaco control utilizado, Nifurtimox.
- Llevar a la incubadora a 28°C durante 72 horas.
- La actividad tripanocida se mide por porcentaje de lisis, mortalidad, disminución de la motilidad de los parásitos, cambios morfológicos y lisis de los parásitos.
- De los productos activos se calcula el IC<sub>50</sub> e IC<sub>90</sub>.

Para el estudio de la actividad de los productos sintéticos, para validar la efectividad y eficacia anti-*T. cruzi*, y el usar los medicamentos de referencia que son utilizados para el tratamiento de la enfermedad (Nifurtimox) permitirá valorar los procesos experimentales sobre epimastigotes de *T. cruzi* y obtener resultados favorables con pequeñas cantidades del material y una fácil lectura e interpretación de los resultados.

Cada fármaco se disuelve previamente en Dimetilsulfóxido puro (DMSO) con lo que se consigue su esterilización y las diluciones a utilizar se realizan en PBS 1X estéril.

Mediante una micropipeta se dispensa en cada pocillo la cantidad determinada de cada dilución del producto, obteniendo siempre una concentración de DMSO igual o menor al 2% en el medio final.

Para cada concentración de producto probada se realiza el ensayo se hace por triplicado, por lo que se hace la siembra en tres pocillos diferentes e igualmente se hace con los controles.

Los resultados del recuento se calculan para cada producto y dosis:

- Índice de crecimiento  
IC = (No. de parásitos al final / No. parásitos al inicio)  
Expresa la multiplicación de los epimastigotes en presencia de cada una de las concentraciones ensayadas.

- Porcentaje de crecimiento  
 Si IC fármaco < 1: % C = 0  
 Si IC fármaco > 1: % C = (IC fármaco/ IC control) x 100  
 Expresa el crecimiento con respecto al control y su posible inhibición.
- Porcentaje de reducción  
 (Cuando no hay crecimiento IC fármaco < 1)  
 % C= 100-((IC fármaco/ IC control) x 100)  
 Expresa la reducción del inóculo por la acción del fármaco cuando, además de inhibir el crecimiento, existe efecto tripanocida.
- Actividad citostática (% inhibición del crecimiento)  
 Si IC fármaco < 1: Act. citostática = 100  
 Si IC fármaco > 1: Act. citostática = 100- (IC fármaco / ICcont x 100)
- Actividad citocida: cuando IC<1  
 Si IC fármaco > 1: Act. citocida = 0  
 Si IC fármaco < 1: Act. citocida = 100- (IC fármaco x 100)
- Eficacia = Porcentaje de reducción con respecto al control (en cualquier caso).

#### VII.4. Actividad moduladora de la producción de óxido nítrico

Los ensayos fueron realizados en el Departamento de Parasitología e Inmunología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca. Para evaluar la producción de óxido nítrico *in vitro* se utilizaron macrófagos alveolares de rata obtenidos mediante lavado broncoalveolar. Estos fueron cultivados y expuestos a dosis crecientes de antígenos de *S. venezuelensis*, determinándose su viabilidad. En todas las condiciones estudiadas se recogió el sobrenadante para medir la producción de óxido nítrico mediante la técnica colorimétrica de Griess.

Utilizamos el método que se basa en la transformación de MTT por la mitocondria de la célula viva en cristales de formazán solubles en alcohol etílico o

DMSO que son fácilmente cuantificables por espectrofotometría<sup>123</sup>. Esta determinación se realiza una vez terminada la incubación. Se ponen 500 µl de colorante MTT al 20% en cada pocillo e incubar 15 minutos en una estufa a 37°C, desechando la fase acuosa. Se ponen 200 µl de DMSO y se colocan en una placa de 96 pocillos para leer la absorbancia a 550 nm con filtro de 620 nm como referencia. La expresión de la viabilidad se determina como porcentaje en proporción a la viabilidad de los pocillos de los cultivos de macrófagos no sometidos a tratamiento.

Para medir óxido nítrico en el sobrenadante de los cultivos celulares se empleó la técnica de Griess que está basada en la propiedad que tienen los nitritos de reaccionar con amins primarias aromáticas en medio ácido, originando compuestos de diazonio que dan coloración rosada<sup>124,125</sup>.

Para realizar este experimento se procede a hacer distintas diluciones de los compuestos a ensayar, en el medio en el que se deba determinar los nitritos desde 1 µM a 100 µM. Se prepara del reactivo Griess mezclando la solución A (solución acética de ácido sulfanílico) y B (solución acética de dimetil alfa naftilamina) a partes iguales, inmediatamente antes de su utilización se añadieron 100 µl por pocillo de blanco, patrones (positivos y negativos) y muestras problemas por triplicado en una placa de 96 pocillos. Se añaden 50 µl de reactivo de Griess por pocillo, se esperan al menos 15 minutos y no más de 60 para leer la absorbancia a 550 nm en un espectrofotómetro.

## VII.5. Actividad Leishmanicida

Los experimentos se llevaron a cabo según los protocolos utilizados en el centro de Investigaciones Biológicas del CSIC, Madrid, España, a cargo del Dr. Luis Rivas, el cual involucra ensayos frente a promastigotes de *Leishmania donovani*.

<sup>123</sup> Colangelo, D.; Guo, H. Y.; Connors, K. M.; Silvestro, L.; Hoffman, R. M. *Anal Biochem* **1992**, *205*, 8.

<sup>124</sup> Campisi, J.; Leem, T. H.; Fleshner, M. *Physiol. Behav.* **2002**, *77*, 291.

<sup>125</sup> Green, L. C.; Wagner, D. A.; Glogowski, J.; Skipper, P. L.; Wishnok, J. S.; Tannenbaum, S. R. *Anal. Biochem.* **1982**, *126*, 131.

## VII.6. Actividad antifúngica fitopatogénica.

La cepa estudiada de *Penicillium digitatum*, causante del moho verde en cítricos, se obtuvo a partir de muestras biológicas recogidas en el Laboratorio de CEATEC Plant (Centro de Estudios Tecnológicos Cantareira). Responsable del Grupo evaluador fue Andrea Dantas de Souza. Ingeniera Agrónoma. Faculdade Cantareira. Sao Paulo, Brasil.

En los ensayos de viabilidad y susceptibilidad de hongos se realizan utilizando un Agar Papa Dextrosa BDA (Difco Laboratories, Inc.), preparado de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y antifúngicos tales como: CAPTAN, como fungicida patrón y DMSO como blanco.

El hongo fue inoculado en tubos de ensayo que contenían una solución salina estéril ajustada a una concentración de  $10^6$  células.mL<sup>-1</sup>. El conteo de conidios fue realizada en una cámara de Newbauer. Se añadió una gota de Tween por ml, y se agita en el vortex durante 5 minutos

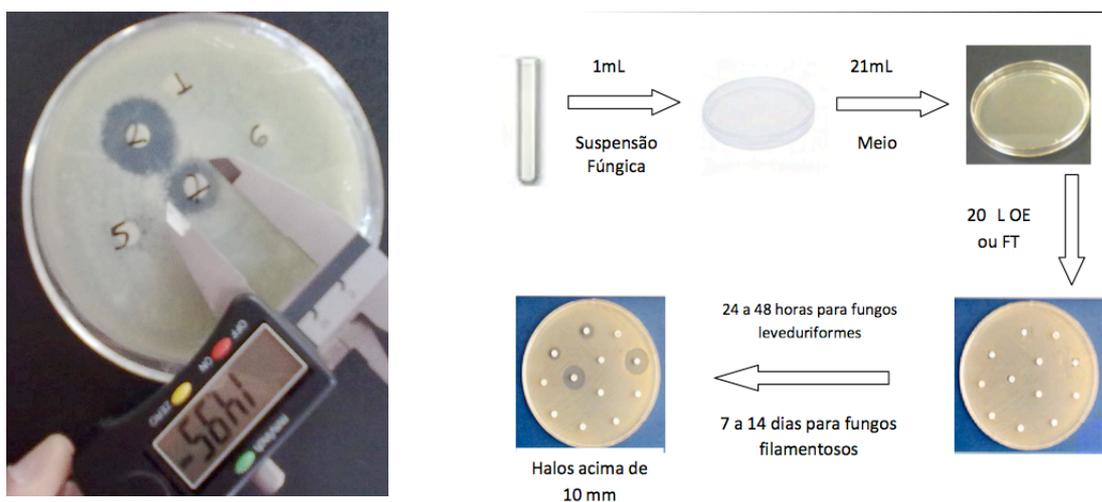
Los ensayos para la validación de la actividad antifúngica fueron realizados por la técnica de difusión en medio sólido, BDA, tanto para la detección como para la determinación de la concentración inhibitoria mínima – CMI.

### *Detección microbiológica*

Para evaluar la actividad antifúngica, se realizó un cribado de compuestos mediante la técnica de difusión en discos sólidos con PDA estéril.

Se colocó 1 ml de suspensión para cada cepa en solución salina a 0,85%. A continuación se añadieron 21 ml de medio sólido fundido a 45-50°C. Después de la solidificación, se depositan los discos de papel de filtro humedecido con 1, 5 y 15 µL de los 10 compuestos a ensayar. Los ensayos se realizaron por triplicado y fueron incubados a temperatura ambiente (28°C) durante 24-48 h para hongos levaduriformes (7-14 días para filamentosos), las lecturas fueron tomadas por una pinza digital (**figura 29**) y el resultado es la media de los halos de inhibición del crecimiento alrededor de los

discos de papel. Se consideró activo, el producto que inhibía el crecimiento de microorganismos produciendo zonas de inhibición mayor de 10 mm de diámetro. CMI se define como la concentración más baja capaz de inhibir el desarrollo de microorganismos, los halos de inhibición con menos de 10 mm de diámetro.



**Figura 29.** Pinza de lectura para medir halo de actividad y esquema inicial de la detección inicial de los antifungicos

### VII.7. Actividad antinociceptiva

Para estos estudios se utilizaron ratones Swiss Webster machos, con un peso entre 25-35 g. Los animales fueron asignados al azar en los distintos grupos y para cada experimento se utilizó un grupo de 6 a 8 animales, se mantuvieron con dieta comercial y agua *ad libitum*, se colocaron en un ambiente climatizado de  $22 \pm 2$  °C y se mantuvieron mediante un cronómetro en ciclos de 12 h de luz y oscuridad. Todas las experiencias fueron aprobadas por el comité de ética de la UNIVALI (113/2005-03).

#### *Test del ácido acético (Writhing test)*

El fundamento de este test consiste en la inducción de contorsiones abdominales en el ratón mediante la inyección de ácido acético (AcH) 0,7% i.p. llevado a cabo de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente por Collier con algunas

modificaciones. Los ratones fueron pre-tratados con los compuestos a ensayar (1-3 mg/kg, i.p.) 30 minutos antes de la inyección de ácido acético. Como control negativo se inyectaron 10 mg/kg, i.p. de una solución de NaCl al 0,9% y como control positivo los animales fueron tratados con los fármacos de referencia acetaminofeno y ácido acetil salicílico (10 mg/kg, i.p.). Todos los experimentos fueron llevados a cabo a temperatura ambiente. Después del tratamiento, pares de ratones fueron separados y durante 20 minutos fueron contadas de forma acumulativa las contorsiones abdominales y estiramiento. La actividad antinociceptiva está expresada por el número de contracciones abdominales entre los animales control y los pretratados.



## VIII. CONCLUSIONES



Del trabajo de química realizado y descrito en esta memoria y de los resultados de las bioevaluaciones efectuadas por los grupos colaboradores, se han deducido las conclusiones que se presenta a continuación.

#### De la parte química:

1. Se han preparado cuarenta nuevos 2-aminoalcanoles y derivados y veintiocho 1,2-alcanodiaminas y derivados, con tamaños de cadena de 12, 18 y 20 átomos de carbono, además de catorce 2-aminoalcanoles y nueve 1,2-alcanodiaminas ya conocidas con 16 átomos de carbono.
2. Para obtener estos compuestos se han aplicado dos metodologías con rendimientos similares, una partiendo de acetamidomalonato de dietilo y otra a de  $\alpha$ -haloácidos. La primera, aunque con más pasos de reacción, permitió obtener algunos derivados de 1,2-alcanodiaminas que no pudieron obtenerse por la segunda.
3. Se han obtenido 12 derivados de 1-aminoalcan-2-oles por apertura directa de 1,2-epoxialcanos con aminas primarias con rendimientos moderados.
4. Se ha realizado la resolución racémica de (+/-) epoxihexadecano con sales de (*S,S*) y (*R,R*) Salen-Co(II) activadas. Los epóxidos **14R** y **14S** tratados con isopropilamina y hexilamina condujeron a los respectivos enantiómeros de los 1-aminoalcan-2-oles **15bR**, **15eR** (levógiros) y **15bS**, **15eS** (dextrógiros).

Del tratamiento con sales de cobalto, demás de los epóxidos resueltos **14R** y **14S**, se obtuvieron los alcan-1,2-dioles enantiómeros **21S** y **21R**. El (*R*)-1,2-hexadecanodiol (**21R**) fue transformado, vía mesilato y azida, en la (*S*)-1,2-hexadecanodiamina **20**, con un rendimiento del 55%.

Un intento de obtener 1-*terc*-butoxicarbonilamino-hexadecan-(2*S*)-ol a partir del (+/-) epoxihexadecano, condujo, en su lugar, al *p*-nitrobenzoato de (2*S*)-hidroxihexadecanilo (**22**), con un rendimiento del 40%.

5. Se ha puesto a punto un método para obtener dodecil/tetradecilderivados de etambutol, a partir de 2-aminobutan-1-ol.

La protección del alcohol con un grupo *terc*-butildimetilsililo llevó a la obtención de hidroxiamidas con rendimientos del 11%. La protección mediante el grupo *terc*-butildifenilsililo permitió obtener el derivado de etilendiamina **33**, con un rendimiento global del 4%.

6. En total se han sintetizado, aislado, purificado y caracterizado 138 compuestos: 54 2-aminoalcan-1-oles; 11 halo/amino-ésteres; 14 1-aminoalcan-2-oles; 14 alcan-1.2-diaminas; 11 derivados de 1-aminoalcan-2-oles enantioméricamente puros y 12 compuestos relacionados con etambutol.

#### De los resultados de bioactividad:

1. Frente a *M. tuberculosis*, se ensayaron 75 compuestos diferentes, de ellos 3 derivados de 2-aminoalcanoles, 1 diol y 1 diamina mostraron  $CMI \leq 3 \mu M$  frente a la cepa H37Rv y a la MDR CIBIN-99 (aislado clínico de un paciente mexicano resistente a los cinco fármacos de 1ª línea).

Para los 2-aminoalcanoles se observó la conveniencia de su eterificación benílica y de un largo de cadena  $C_{18}$ , siendo menos significativa la presencia de amina primaria (**3<sub>15</sub>**), secundaria (**4a<sub>15</sub>**) o terciaria (**4m<sub>9</sub>**) en C-2.

Solo se ensayó un alcanodiol, compuesto **21S**, por lo que no se pueden establecer relaciones entre la estructura y la actividad.

En los derivados de diaminas el largo de cadena óptimo estaba entre  $C_{16}$  y  $C_{20}$  y resultaron, en general, más potentes los carbamatos (compuestos **19m**), que las aminas libres (compuestos **20m**), aunque el compuesto más potente del grupo frente a ambas cepas fue el **20m<sub>17</sub>**. Se observó también mayor potencia antimicobacteriana para los derivados con grupos dietilamino.

2. Se ensayaron 20 compuestos (siete 2-aminoalcan-1-oles, ocho 1-aminoalcan-2-oles y cinco 1,2-alcanodiaminas) frente a *Trypanosoma brucei rhodesiense*. De ellos, dos 1,2-alcanodiaminas (**18**<sub>13</sub>, **19a**<sub>13</sub>), tres 2-aminoalcan-1-oles (**6a**<sub>15</sub>, **6c**<sub>13</sub>, **6m**<sub>9</sub>) y tres 1-aminoalcan-2-oles (**15g**, **15b**<sub>13</sub>, **15q**<sub>13</sub>), mostraron valores de EC<sub>50</sub> submicromolares. Los tres últimos compuestos fueron ensayados también frente a *T. b. gambiense* mostrando una actividad ligeramente superior (20-30%) sobre esta última cepa.
3. Se ensayaron 16 compuestos (siete 2-aminoalcan-1-oles y nueve 1,2-alcanodiaminas) frente a cepas MG y JEM de *Trypanosoma cruzi*, aisladas de pacientes colombianos. Ninguno de los compuestos llegó a superar la potencia del nifurtimox de referencia, pero excepto dos de ellos, frente a la cepa MG, y cinco frente a la cepa JEM, la mayoría superaron al segundo fármaco de referencia benznidazol. Los 8 compuestos más potentes frente a ambas cepas (**5**<sub>13</sub>, **6a**<sub>13</sub>, **6c**<sub>13</sub>, **5**<sub>9</sub>, **18**<sub>9</sub>, **18**<sub>13</sub>, **18**<sub>15</sub> y **20**<sub>13</sub>) presentaron valores de citotoxicidad similares a los de nifurtimox frente a macrófagos.
4. Se determinó el efecto sobre la producción de óxido nítrico en macrófagos normales y preestimulados para 34 compuestos (dieciocho 2-aminoalcan-1-oles, nueve 2-diaminas y siete 1-aminoalcan-2-oles). De ellos, cuatro derivados de 2-alquiaminoalcano bencil éter, [tres 2-dietilos (**4m**<sub>9</sub>, **4m**<sub>13</sub>, **4m**<sub>17</sub>) y un 2-hexilo (**4e**<sub>15</sub>)], un 2-aminoalcanol (**6a**<sub>15</sub>) y un 1-amino-2-alcanol (**15t**<sub>13</sub>), mostraron los mayores valores de inhibición, destacando el compuesto **4m**<sub>9</sub>.
5. Se evaluaron 18 compuestos (tres 1,2-alcanodiaminas y quince 2-aminoalcan-1-oles) frente a *Leishmania donovani*. Se observó mayor potencia para los 2-aminoalcan-1-oles. Para ellos se dedujeron como funcionalidades mejores el tamaño C<sub>14</sub> de cadena, la presencia de grupo hidroxilo libre y de un grupo alquilo de tamaño intermedio (*n*-hexilo) sobre la amina.
6. Se ensayó la actividad antifúngica de 10 compuestos (nueve 1,2-alcanodiaminas y un 2-aminoalcan-1-ol) frente al hongo fitopatígeno para cítricos *Penicillium*

*digitalum*. Los dos compuestos más potentes **19m<sub>13</sub>** y **20m<sub>9</sub>**, contenían un grupo dietilamino. Se seleccionó el compuesto **20m<sub>9</sub>** para progresar en los estudios.

7. Se determinó la actividad antinociceptiva de 18 compuestos (cuatro 2-aminoalcan-1-oles, diez 1-aminoalcan-2-oles y cuatro 1,2-alcanodiaminas). Los más potentes fueron los aminoalcanoles **15e<sub>13</sub>** y **15h<sub>13</sub>** y las diaminas **19x<sub>13</sub>** y **19x<sub>17</sub>**, con inhibición de las contorsiones inducidas por ácido acético superior al 0,7%, a dosis intraperitoneales de 1 mg/kg de peso y sustancialmente más potentes que el ácido acetilsalicílico (35% inhibición, 10 mg/kg, i.p).

## IX. ANEXO TABLAS



Tabla IX.1. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos 1

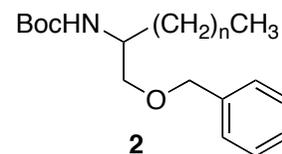
**1**

$^1\text{H}$	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>15*</b>	<b>17*</b>
<b>n</b>				
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	0,87 <i>t</i> (6,8)	0,87 <i>t</i> (6,8)	0,86 <i>t</i> (7,0)	0,86 <i>t</i> (7,0)
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	1,25 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>
<b>-CH-</b>	3,53 <i>m</i>	3,52 <i>m</i>	3,51 <i>m</i>	3,51 <i>m</i>
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	3,60 <i>m</i>	3,63 <i>m</i>	3,62 <i>m</i>	3,61 <i>m</i>
<b>-NHCOOCC<sub>3</sub>H<sub>9</sub></b>	4,60 <i>sa</i>	4,71 <i>sa</i>	4,66 <i>d</i> (7,4)	4,67 <i>sa</i>
<b>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></b>	1,44 <i>s</i>	1,44 <i>s</i>	1,43 <i>s</i>	1,40 <i>s</i>

\*: 400 MHz

$^{13}\text{C}$	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>15*</b>	<b>17*</b>
<b>n</b>				
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	14,1	14,2	14,1	14,0
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	22,7; 26,0; 29,4; 29,6*; 31,6; 32,0	22,7; 26,1; 29,4; 29,7*; 31,6; 32,0	22,7; 26,0; 29,3; 29,5*; 29,7; 31,5; 31,9	22,6; 26,0; 29,3; 29,5*; 29,6; 31,5; 31,8
<b>-CH-</b>	52,8	53,1	52,9	52,9
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	65,6	66,1	66,1	65,8
<b>-NHCOOCC<sub>3</sub>H<sub>9</sub></b>	156,6	156,7	156,6	156,5
<b>-NHCOOCC<sub>3</sub>H<sub>9</sub></b>	79,5	79,7	79,6	79,5
<b>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></b>	28,4	28,4	28,2	28,3

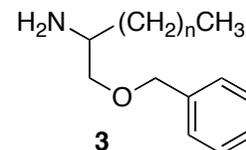
\*: 400 MHz

Tabla IX.2. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos 2 $^1\text{H}$ 

n	9	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,88 <i>t</i> (6,5)	0,88 <i>t</i> (6,5)	0,88 <i>t</i> (6,5)	0,88 <i>t</i> (7,1)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,25 <i>sa</i>	1,26 <i>sa</i>	1,26 <i>sa</i>	1,25 <i>sa</i>
$\text{-CH-}$	3,70 <i>m</i>	3,69 <i>m</i>	3,70 <i>m</i>	3,68 <i>m</i>
$\text{-CH}_2\text{-}$	3,46 <i>d</i> (3,9)	3,46 <i>d</i> (4,3)	3,45 <i>d</i> (4,0)	3,45 <i>d</i> (3,6)
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	4,45 <i>d</i> (12)	4,44 <i>d</i> (12)	4,45 <i>d</i> (12)	4,44 <i>d</i> (12)
	4,51 <i>d</i> (12)	4,51 <i>d</i> (12)	4,55 <i>d</i> (12)	4,54 <i>d</i> (12)
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	7,32 <i>m</i>	7,31 <i>m</i>	7,32 <i>m</i>	7,32 <i>m</i>
$\text{-NHCOOCC}_3\text{H}_9$	4,69 <i>d</i> (8,1)	4,70 <i>d</i> (8,9)	4,68 <i>d</i> (8,2)	4,67 <i>m</i>
$\text{-C(CH}_3\text{)}_3$	1,44 <i>s</i>	1,44 <i>s</i>	1,44 <i>s</i>	1,44 <i>s</i>

 $^{13}\text{C}$ 

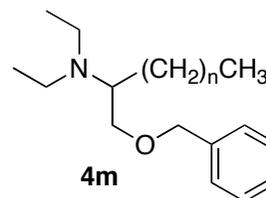
n	9	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,2	14,2	14,2	14,2
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,7; 26,0; 29,4; 29,6*; 32,0; 32,3	22,7; 26,1; 29,4; 29,7*; 30,6; 32,0; 33,2	22,7; 26,1; 29,4; 29,5*; 32,0; 32,3	22,7; 26,1; 29,4*; 31,0; 32,0; 32,3
$\text{-CH-}$	50,5	50,5	50,5	50,5
$\text{-CH}_2\text{-}$	72,0	72,0	72,0	72,0
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	73,2	73,2	73,2	73,2
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	1':138,3; 2',6':128,4; 3',4',5': 127,6	1':138,3; 2',6': 128,4; 3',4',5': 127,6	1':138,3; 2',6': 128,4; 3',4',5': 127,6	1':138,3; 2',6': 128,4; 3',4',5': 127,6
$\text{-NHCOOCC}_3\text{H}_9$	155,7	155,7	155,7	155,7
$\text{-NHCOOCC}_3\text{H}_9$	79,0	79,1	79,0	79,1
$\text{-C(CH}_3\text{)}_3$	28,4	28,5	28,5	28,5

Tabla IX.3. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos 3 $^1\text{H}$ 

n	9	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,88 <i>t</i> (5,7)	0,88 <i>t</i> (6,4)	0,88 <i>t</i> (6,1)	0,88 <i>t</i> (6,1)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,26 <i>m</i>	1,25 <i>m</i>	1,25 <i>m</i>	1,26 <i>m</i>
$\text{-CH-}$	3,00 <i>m</i>	2,99 <i>m</i>	2,99 <i>m</i>	3,00 <i>m</i>
$\text{-CH}_2\text{-}$	3,46 <i>dd</i> (3,6;9,0) 3,24 <i>dd</i> (7,9;9,0)	3,46 <i>dd</i> (3,6;9,0) 3,23 <i>dd</i> (7,5;9,0)	3,45 <i>dd</i> (3,6;8,9) 3,23 <i>dd</i> (7,9;9,0)	3,46 <i>dd</i> (3,9;8,9) 3,24 <i>dd</i> (7,9; 9,0)
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	4,53 <i>s</i>	4,53 <i>s</i>	4,52 <i>s</i>	4,53 <i>s</i>
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	7,33 <i>m</i>	7,33 <i>m</i>	7,33 <i>m</i>	7,34 <i>m</i>

 $^{13}\text{C}$ 

n	9	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,2	14,2	14,2	14,2
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,7; 26,1; 29,4; 29,7*; 32,0	22,7; 26,1; 29,4; 29,7*; 32,0; 34,2	22,7; 26,2; 29,4; 29,8*; 32,0; 34,2	22,7; 26,1; 29,4; 29,8*; 32,0; 33,9
$\text{-CH-}$	51,1	51,1	51,0	51,1
$\text{-CH}_2\text{-}$	73,2	73,2	73,2	73,3
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	75,6	75,8	75,9	75,4
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	1': 138,4; 2',6': 128,4; 3',4',5': 127,7			

Tabla IX.4. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **4m** $^1\text{H}$ 

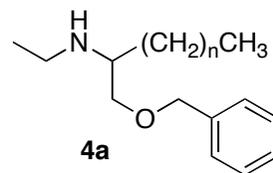
n	9	13	15*	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,88 <i>t</i> (6,8)	0,88 <i>t</i> (6,8)	0,88 <i>t</i> (7,1)	0,88 <i>t</i> (6,1)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,25 <i>s</i>	1,26 <i>s</i>	1,25 <i>s</i>	1,26 <i>s</i>
$\text{-CH-}$	2,82 <i>m</i>	2,81 <i>m</i>	2,83 <i>m</i>	2,84 <i>m</i>
$\text{-CH}_2\text{-}$	3,54 <i>dd</i> (5,7;9,7)	3,56 <i>dd</i> (5,7;9,6)	3,56 <i>dd</i> (5,4;10,2)	3,56 <i>dd</i> (5,3;9,6)
	3,34 <i>dd</i> (5,7;9,7)	3,35 <i>dd</i> (5,3;9,6)	3,35 <i>dd</i> (5,8;10,2)	3,35 <i>dd</i> (5,3;9,6)
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	4,49 <i>s</i>	4,51 <i>s</i>	4,54 <i>d</i> (11,5)	4,50 <i>s</i>
			4,46 <i>d</i> (11,5)	
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	7,33 <i>m</i>	7,33 <i>m</i>	7,34 <i>m</i>	7,32 <i>m</i>
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	1,01 <i>t</i> (7,1)	1,02 <i>t</i> (7,1)	1,01 <i>t</i> (7,1)	1,03 <i>t</i> (7,1)
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	2,53 <i>m</i>	2,53 <i>m</i>	2,56 <i>m</i>	2,55 <i>m</i>

\*RMN 400 MHz.

 $^{13}\text{C}$ 

n	9	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,2	14,2	14,1	14,2
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,8; 27,2; 29,4; 30,0*; 30,2; 32,0	22,8; 27,1; 29,0; 29,4; 29,8*; 32,0	22,7; 26,0; 27,1; 29,0; 29,3; 29,4; 29,7*; 30,0; 31,7; 32,0	22,8; 27,2; 29,5; 29,8*; 32,0
$\text{-CH-}$	59,1	59,2	59,0	59,1
$\text{-CH}_2\text{-}$	71,2	70,7	71,1	71,1
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	73,2	73,2	73,2	73,2
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	1': 138,8; 2',6': 128,3; 3',4',5': 127,5	1': 138,7; 2',6': 128,4; 3',4',5': 127,6	1': 138,7; 2',6': 128,3; 3',4',5': 127,4	1': 138,8; 2',6': 128,4; 3',4',5': 127,5
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	14,7	14,2	14,6	14,6
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	44,1	44,3	44,0	44,1

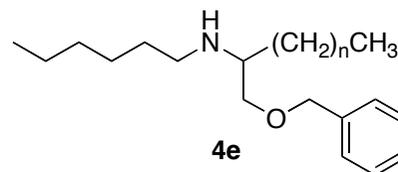
\*RMN 400 MHz

Tabla IX.5. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos 4a $^1\text{H}$ 

n	9	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,87 <i>t</i> (6,8)	0,88 <i>t</i> (6,8)	0,88 <i>t</i> (6,1)	0,88 <i>t</i> (6,8)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,25 <i>m</i>	1,25 <i>m</i>	1,25 <i>m</i>	1,25 <i>m</i>
$\text{-CH-}$	2,79 <i>m</i>	2,79 <i>m</i>	2,78 <i>m</i>	2,78 <i>m</i>
$\text{-CH}_2\text{-}$	3,50 <i>dd</i> (4,3;9,3) 3,36 <i>dd</i> (6,8;9,3)	3,52 <i>dd</i> (3,9;9,3) 3,40 <i>dd</i> (6,8;9,3)	3,49 <i>dd</i> (4,2;9,3) 3,36 <i>dd</i> (6,3;9,3)	3,50 <i>dd</i> (4,3;9,3) 3,37 <i>dd</i> (6,4;9,3)
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	4,52 <i>s</i>	4,53 <i>s</i>	4,51 <i>s</i>	4,52 <i>s</i>
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	7,30 <i>s</i>	7,31 <i>s</i>	7,32 <i>s</i>	7,33 <i>s</i>
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-}$	1,12 <i>t</i> (7,1)	1,15 <i>t</i> (7,1)	1,11 <i>t</i> (7,1)	1,12 <i>t</i> (7,1)
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-}$	2,67 <i>m</i>	2,67 <i>m</i>	2,65 <i>m</i>	2,65 <i>m</i>

 $^{13}\text{C}$ 

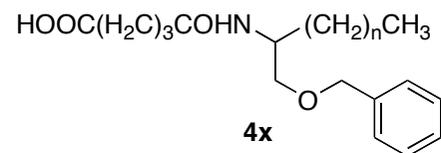
n	9	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,2	14,2	14,2	14,2
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,7; 26,0; 29,4; 29,7*; 30,0; 31,5; 32,0	22,8; 26,0; 29,4; 29,7*; 31,3; 32,0	22,8; 26,1; 29,4; 30,0*; 31,6; 32,0	22,8; 26,0; 29,4; 29,8*; 30,0; 31,5; 32,0
$\text{-CH-}$	57,5	57,5	57,5	57,5
$\text{-CH}_2\text{-}$	72,3	72,0	72,5	72,4
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	73,2	73,3	73,3	73,3
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	1': 138,4; 2',6': 128,4; 3',4'5': 127,7	1': 138,3; 2',6': 128,4; 3',4'5': 127,7	1': 138,5; 2',6': 128,4; 3',4'5': 127,7	1': 138,4; 2',6': 128,4; 3',4'5': 127,7
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-}$	15,4	15,1	15,5	15,5
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-}$	41,4	41,4	41,5	41,5

Tabla IX.6. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos 4e $^1\text{H}$ 

n	9	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,88 <i>t</i> (6,8)	0,88 <i>t</i> (6,8)	0,88 <i>t</i> (6,8)	0,88 <i>t</i> (6,8)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,26 <i>s</i>	1,25 <i>s</i>	1,25 <i>s</i>	1,25 <i>s</i>
<b>-CH-</b>	2,71 <i>m</i>	2,71 <i>m</i>	2,70 <i>m</i>	2,71 <i>m</i>
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	3,49 <i>dd</i> (3,9;9,1)	3,49 <i>dd</i> (7,1;9,3)	3,49 <i>dd</i> (4,3;9,3)	3,49 <i>dd</i> (4,3;9,3)
	3,35 <i>dd</i> (6,8;9,1)	3,35 <i>dd</i> (4,3;9,3)	3,36 <i>dd</i> (6,8;9,3)	3,35 <i>dd</i> (6,8;9,3)
<b>-O-CH<sub>2</sub>-Ar</b>	4,52 <i>s</i>	4,52 <i>s</i>	4,52 <i>s</i>	4,51 <i>s</i>
<b>-O-CH<sub>2</sub>-Ar</b>	7,34 <i>m</i>	7,33 <i>m</i>	7,34 <i>s</i>	7,35 <i>s</i>
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-NH-}$	0,88 <i>t</i> (6,8)	0,88 <i>t</i> (6,8)	0,88 <i>t</i> (6,8)	0,88 <i>t</i> (6,8)
$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{-CH}_2\text{-NH-}$	2,57 <i>m</i>	2,57 <i>m</i>	2,58 <i>m</i>	2,56 <i>m</i>

 $^{13}\text{C}$ 

n	9	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,1	14,2	14,2	14,1
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,7; 26,0; 27,1; 29,4; 29,6*; 30,1; 30,4; 31,7; 31,9; 32,0	22,7; 26,2; 27,1; 29,4; 29,7*; 30,3; 31,5; 31,8; 32,0	22,8; 26,1; 27,0; 29,7; 29,8*; 30,7; 31,7; 32,0	22,7; 26,1; 27,2; 29,4; 29,8*; 30,4; 31,6; 31,9; 32,0
<b>-CH-</b>	57,6	57,6	57,8	57,6
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	72,6	72,4	72,2	72,5
<b>-O-CH<sub>2</sub>-Ar</b>	73,2	73,2	73,3	73,2
<b>-O-CH<sub>2</sub>-Ar</b>	1': 138,5; 2',6': 128,4; 3',4',5': 127,7	1': 138,4; 2',6': 128,4; 3',4',5': 127,7	1': 138,2; 2',6': 128,5; 3',4',5': 127,8	1': 138,5; 2',6': 128,4; 3',4',5': 127,7
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-NH-}$	14,1	14,2	14,2	14,1
$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{-CH}_2\text{-NH-}$	47,4	47,3	47,0	47,4

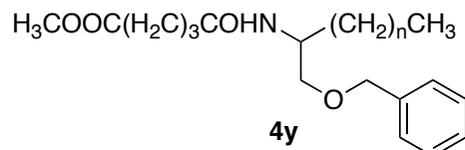
Tabla IX.7. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **4x** $^1\text{H}$ 

n	9*	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,87 <i>t</i> (7,1)	0,88 <i>t</i> (6,5)	0,87 <i>t</i> (6,1)	0,88 <i>t</i> (6,8)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,24 <i>s</i>	1,25 <i>s</i>	1,25 <i>s</i>	1,25 <i>m</i>
$\text{-CH-}$	4,07 <i>m</i>	4,05 <i>m</i>	4,04 <i>m</i>	4,09 <i>m</i>
$\text{-CH}_2\text{-}$	3,47 <i>d</i> (3,6)	3,48 <i>d</i> (2,1)	3,47 <i>d</i> (3,6)	3,48 <i>d</i> (3,6)
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	4,53 <i>d</i> (12,0)	4,55 <i>d</i> (11,5)	4,54 <i>d</i> (12,0)	4,54 <i>d</i> (12,0)
	4,47 <i>d</i> (12,0)	4,46 <i>d</i> (11,5)	4,46 <i>d</i> (12,0)	4,46 <i>d</i> (12,0)
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	7,32 <i>m</i>	7,32 <i>m</i>	7,35 <i>m</i>	7,32 <i>m</i>
$\text{NHCO(CH}_2\text{)}_3\text{COO-}$	$\alpha$ : 2,41 <i>t</i> (7,1) $\beta$ : 1,95 <i>m</i> $\gamma$ : 2,26 <i>t</i> (7,5)	$\alpha$ : 2,40 <i>t</i> (6,4) $\beta$ : 1,95 <i>m</i> $\gamma$ : 2,25 <i>t</i> (7,1)	$\alpha$ : 2,40 <i>t</i> (6,8) $\beta$ : 1,96 <i>m</i> $\gamma$ : 2,26 <i>t</i> (7,2)	$\alpha$ : 2,40 <i>t</i> (7,1) $\beta$ : 1,98 <i>m</i> $\gamma$ : 2,26 <i>t</i> (7,5)
$\text{NHCO(CH}_2\text{)}_3\text{COO-}$	6,03 <i>d</i> (8,3)	5,93 <i>d</i> (8,2)	5,88 <i>d</i> (9,6)	5,92 <i>d</i> (8,6)

 $^{13}\text{C}$ 

n	9*	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,1	14,2	14,2	14,2
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,6; 26,0; 29,3; 29,4; 29,5*; 29,6; 31,6; 32,0	22,7; 26,2; 29,4; 29,7*; 31,8; 32,0	22,7; 26,1; 29,8*; 31,7; 32,0	22,8; 26,1; 29,4; 29,8*; 30,0; 31,8; 32,0
$\text{-CH-}$	49,0	49,1	49,1	49,1
$\text{-CH}_2\text{-}$	71,2	71,4	71,3	71,4
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	73,2	73,2	73,2	73,2
$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	1': 137,7; 2',6': 128,4; 3',4',5': 127,8	1': 137,9; 2',6': 128,5 3',4',5': 127,9	1': 137,9; 2',6': 128,5; 3',4',5': 127,9	1': 137,9; 2',6': 128,5; 3',4',5': 127,8
$\text{NHCO(CH}_2\text{)}_3\text{COO-}$	$\alpha$ : 33,0; $\beta$ : 20,8; $\gamma$ : 35,4	$\alpha$ : 33,1; $\beta$ : 20,9; $\gamma$ : 35,5	$\alpha$ : 33,1; $\beta$ : 20,9; $\gamma$ : 35,5	$\alpha$ : 33,1; $\beta$ : 20,9; $\gamma$ : 35,5
$\text{NHCO(CH}_2\text{)}_3\text{COO-}$	172,3	172,2	172,4	172,2
$\text{-COOH}$	178,5	177,4	177,6	177,4

\*RMN 400 MHz.

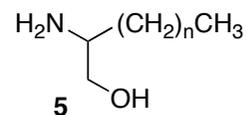
Tabla IX.8. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **4y**

$^1\text{H}$	<b>n</b>	<b>9*</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	<b>17</b>
	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_n\text{-}$	0,78 <i>t</i> (6,7)	0,87 <i>t</i> (6,1)	0,86 <i>t</i> (6,8)	0,87 <i>t</i> (6,8)
	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_n\text{-}$	1,16 <i>m</i>	1,24 <i>m</i>	1,24 <i>m</i>	1,25 <i>m</i>
	$\text{-CH-}$	3,99 <i>m</i>	4,01 <i>m</i>	4,01 <i>m</i>	4,04 <i>m</i>
	$\text{-CH}_2\text{-}$	3,36 <i>d</i> (4,3)	3,45 <i>d</i> (3,9)	3,45 <i>d</i> (4,3)	3,45 <i>d</i> (4,3)
	$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	4,43 <i>d</i> (12,0)	4,50 <i>d</i> (13,6)	4,52 <i>d</i> (12,6)	4,53 <i>d</i> (12,2)
		4,38 <i>d</i> (12,0)	4,45 <i>d</i> (13,6)	4,45 <i>d</i> (12,6)	4,45 <i>d</i> (12,2)
	$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	7,24 <i>m</i>	7,31 <i>m</i>	7,32 <i>m</i>	7,32 <i>m</i>
	$\text{-COO-CH}_3$	3,55 <i>s</i>	3,65 <i>s</i>	3,65 <i>s</i>	3,65 <i>s</i>
	$\text{NHCO(CH}_2)_3\text{COO-}$	$\alpha$ : 2,26 <i>t</i> (6,8); $\beta$ : 1,85 <i>m</i> ; $\gamma$ : 2,13 <i>t</i> (7,5)	$\alpha$ : 2,36 <i>t</i> (6,8); $\beta$ : 1,93 <i>m</i> ; $\gamma$ : 2,20 <i>t</i> (7,1)	$\alpha$ : 2,36 <i>t</i> (6,8); $\beta$ : 1,96 <i>m</i> ; $\gamma$ : 2,20 <i>t</i> (7,1)	$\alpha$ : 2,46 <i>t</i> (7,1); $\beta$ : 1,91 <i>m</i> ; $\gamma$ : 2,20 <i>t</i> (6,8)
	$\text{NHCO(CH}_2)_3\text{COO-}$	6,01 <i>d</i> (8,9)	5,75 <i>d</i> (8,9)	5,71 <i>d</i> (9,3)	5,70 <i>d</i> (8,6)

$^{13}\text{C}$	<b>n</b>	<b>9*</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	<b>17</b>
	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_n\text{-}$	14,2	14,2	14,2	14,2
	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_n\text{-}$	22,7; 26,0; 29,3; 29,5*; 31,7; 31,9	22,7; 26,1; 29,4; 29,7*; 32,0	22,7; 26,1; 29,4; 29,7*; 32,0	22,7; 26,1; 29,7*; 31,9
	$\text{-CH-}$	49,0	49,0	49,0	48,9
	$\text{-CH}_2\text{-}$	71,5	71,5	71,5	71,6
	$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	73,2	73,2	73,2	73,2
	$\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$	1': 138,1; 2',6': 128,4; 3',4',5': 127,7	1': 138,1; 2',6': 128,4; 3',4',5': 127,7	1': 138,1; 2',6': 128,5; 3',4',5': 127,7	1': 138,1; 2',6': 128,4; 3',4',5': 127,7
	$\text{-COO-CH}_3$	51,5	51,6	51,6	51,6
	$\text{NHCO(CH}_2)_3\text{COO-}$	$\alpha$ : 33,0; $\beta$ : 21,0; $\gamma$ : 35,5	$\alpha$ : 33,1; $\beta$ : 21,0; $\gamma$ : 35,6	$\alpha$ : 33,1; $\beta$ : 21,0; $\gamma$ : 35,7	$\alpha$ : 33,1; $\beta$ : 21,0; $\gamma$ : 35,7
	$\text{NHCO(CH}_2)_3\text{COO-}$	171,7	171,6	171,6	171,6
	$\text{-COOCH}_3$	173,6	173,7	173,7	173,7

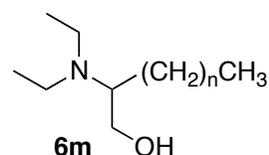
\*RMN 400 MHz.

Tabla IX.9. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos 5 $^1\text{H}$ 

n	9	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,87 <i>t</i> (6,5)	0,86 <i>t</i> (6,8)	0,86 <i>t</i> (6,8)	0,86 <i>t</i> (6,8)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,25 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>
<b>-CH-</b>	2,78 <i>m</i>	2,79 <i>m</i>	2,78 <i>m</i>	2,80 <i>m</i>
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	3,24 <i>m</i> ; 3,54 <i>m</i>	3,59 <i>dd</i> (10,4; 7,5) 3,27 <i>dd</i> (3,6; 7,5)	3,24 <i>m</i> ; 3,62 <i>m</i>	3,55 <i>dd</i> (7,9; 10,4) 3,23 <i>dd</i> (3,9; 10,4)

 $^{13}\text{C}$ 

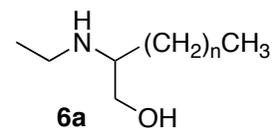
n	9	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,1	14,2	14,2	14,2
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,7; 26,2; 29,4; 29,6*; 32,0; 34,1	22,7; 26,2; 29,4; 29,7*; 32,0; 34,7	22,7; 26,2; 29,4; 29,7*; 32,0; 34,6	22,7; 26,2; 27,6; 29,7*; 30,9; 32,0; 34,7
<b>-CH-</b>	52,8	52,8	52,8	52,8
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	66,5	66,8	66,8	66,8

Tabla IX.10. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **6m** $^1\text{H}$ 

n	9	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,87 <i>t</i> (6,8)	0,87 <i>t</i> (6,8)	0,87 <i>t</i> (6,8)	0,87 <i>t</i> (6,8)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,25 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>	1,25 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>
$\text{-CH-}$	2,93 <i>m</i>	3,05 <i>m</i>	2,95 <i>m</i>	2,89 <i>m</i>
$\text{-CH}_2\text{-}$	3,67 <i>dd</i> (9,7;11,5)	3,77 <i>dd</i> (3,6;12,0)	3,77 <i>dd</i> (3,2; 11,4)	3,60 <i>dd</i> (4,6; 11,0)
	3,42 <i>dd</i> (7,1;11,5)	3,57 <i>dd</i> (8,9;12,0)	3,66 <i>dd</i> (9,7; 11,4)	3,33 <i>dd</i> (10,7; 11,0)
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	1,22 <i>t</i> (7,1)	1,32 <i>t</i> (7,1)	1,16 <i>t</i> (7,1)	1,16 <i>t</i> (7,1)
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	2,89 y 2,60 <i>m</i>	3,00 y 2,70 <i>m</i>	2,83 y 2,51 <i>m</i>	2,79 y 2,51 <i>m</i>

 $^{13}\text{C}$ 

n	9	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,2	14,2	14,2	14,1
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,7; 25,3; 27,0; 29,3; 29,6*; 29,8; 32,0	22,7; 25,1; 26,9; 29,4; 29,7*; 32,0	22,7; 25,4; 27,0; 29,4; 29,7*; 32,0	22,7; 25,5; 27,4; 29,4; 29,7*; 32,0
$\text{-CH-}$	62,6	63,9	61,9	61,9
$\text{-CH}_2\text{-}$	60,2	59,8	60,3	60,4
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	12,9	11,7	13,5	13,5
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	44,1	44,8	43,8	43,8

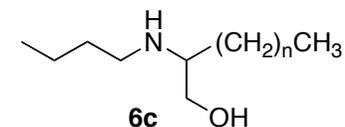
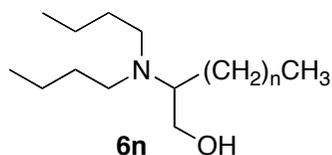
Tabla IX.11. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **6a**

$^1\text{H}$	<b>9</b>	<b>13*</b>	<b>15</b>	<b>17*</b>
<b>n</b>				
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	0,77 <i>t</i> (6,8)	0,85 <i>t</i> (6,5)	0,81 <i>t</i> (6,8)	0,86 <i>t</i> (6,8)
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	1,15 <i>sa</i>	1,22 <i>sa</i>	1,19 <i>sa</i>	1,25 <i>sa</i>
<b>-CH-</b>	2,90 <i>m</i>	3,11 <i>m</i>	3,00 <i>m</i>	3,00 <i>m</i>
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	3,83 <i>dd</i> (2,9; 12,5) 3,60 <i>dd</i> (6,1; 12,5)	3,61 <i>dd</i> (4,0; 11,0) 3,29 <i>dd</i> (6,5; 11,0)	3,88 <i>dd</i> (3,2; 11,5) 3,72 <i>dd</i> (6,5; 11,5)	3,92 <i>dd</i> (3,1; 12,6) 3,73 <i>dd</i> (6,5; 12,6)
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-</b>	1,30 <i>t</i> (7,2)	1,10 <i>t</i> (7,0)	1,42 <i>t</i> (7,2)	1,45 <i>t</i> (7,5)
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-</b>	2,97 <i>m</i>	2,63 <i>m</i>	3,05 <i>m</i>	3,07 <i>m</i>
<b>OH/NH</b>	4,45 <i>m</i>	-	-	-

$^{13}\text{C}$	<b>9</b>	<b>13*</b>	<b>15</b>	<b>17*</b>
<b>n</b>				
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	14,0	14,1	14,1	14,0
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	22,6; 25,7; 27,3; 29,2; 29,5*; 31,8	22,7; 26,2; 29,7*; 31,3; 32,0	22,7; 25,9; 27,3; 29,4; 29,5; 29,7*; 31,9	22,6; 25,7; 27,3; 29,4; 29,5*; 31,8
<b>-CH-</b>	59,6	59,0	60,2	59,6
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	59,4	62,7	59,9	59,4
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-</b>	11,2	15,2	11,5	11,2
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-</b>	40,4	41,2	40,8	40,4

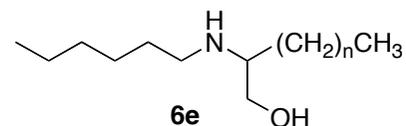
\*: CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD

Tabla IX.12. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **6n** y **6c** $^1\text{H}$ 

n	9	13	15	9	13	15
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,87 <i>t</i> (7,1)	0,88 <i>t</i> (7,1)	0,87 <i>t</i> (7,0)	0,87 <i>t</i> (6,8)	0,87 <i>t</i> (6,8)	0,88 <i>t</i> (6,8)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,25 <i>sa</i>	1,26 <i>sa</i>	1,25 <i>sa</i>	1,25 <i>sa</i>	1,25 <i>sa</i>	1,25 <i>sa</i>
$\text{-CH-}$	2,74 <i>m</i>	2,64 <i>m</i>	2,87 <i>m</i>	2,70 <i>m</i>	2,68 <i>m</i>	2,69 <i>m</i>
$\text{-CH}_2\text{-}$	3,70 <i>dd</i> (4,1; 10,4) 3,51 <i>dd</i> (4,8; 10,4)	3,69 <i>dd</i> (4,1; 11,0) 3,75 <i>dd</i> (4,2; 11,0)	3,61 <i>m</i> 3,35 <i>m</i>	3,61 <i>dd</i> (3,9; 10,7) 3,29 <i>dd</i> (2,9; 10,7)	3,62 <i>dd</i> (3,9; 10,4) 3,27 <i>dd</i> (6,4; 10,4)	3,76 <i>m</i>
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-N-}$	0,91 <i>t</i> (6,3)	0,93 <i>t</i> (7,3)	0,92 <i>t</i> (7,3)	0,91 <i>t</i> (7,2)	0,91 <i>t</i> (6,8)	0,94 <i>t</i> (7,1)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-N-}$	2,33 y 2,51 <i>m</i>	2,50 <i>m</i>	2,44 y 2,64 <i>m</i>	2,53-2,70 <i>m</i>	2,54 <i>m</i>	2,60-2,80 <i>m</i>

 $^{13}\text{C}$ 

n	9	13	15	9	13	15
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,0	14,0	14,1	14,0	14,2	14,1
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	20,5; 20,6; 22,6; 25,3; 27,1; 29,3; 29,4; 29,5*; 30,0; 30,3; 31,0; 31,2; 31,8	22,6; 25,8; 29,3; 29,4; 29,5; 29,6*; 31,0; 32,0	20,5; 22,6; 25,2; 29,3; 29,4; 29,5; 29,6*; 29,8; 31,9	20,3; 22,6; 26,1; 29,3; 29,4; 29,5; 29,6*; 31,4; 31,8; 32,3	20,5; 22,7; 26,3; 29,3; 29,7*; 31,5; 32,0; 32,4	20,3; 22,6; 26,1; 29,3; 29,4; 29,5; 29,6*; 30,8; 31,5; 31,9
$\text{-CH-}$	61,5	61,8	61,5	59,0	59,1	59,6
$\text{-CH}_2\text{-}$	60,8	60,5	60,2	62,7	62,8	62,3
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-N-}$	13,9	14,0	13,9	13,9	14,0	13,8
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-N-}$	49,7	50,7	50,8	46,4	46,5	46,3

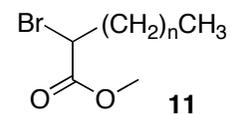
Tabla IX.13. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **6e** $^1\text{H}$ 

n	9	13	15	17*
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,86 <i>t</i> (6,8)	0,88 <i>t</i> (5,1)	0,73 <i>t</i> (6,8)	0,87 <i>m</i>
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,24 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>	1,25 <i>sa</i>
$\text{-CH-}$	2,90 <i>m</i>	2,60 <i>m</i>	2,80 <i>m</i>	3,02 <i>m</i>
$\text{-CH}_2\text{-}$	3,93 <i>dd</i> (2,8; 12,9) 3,76 <i>dd</i> (7,1; 12,9)	3,61 <i>dd</i> (4,3; 10,6) 3,24 <i>dd</i> (6,6; 10,6)	3,74 <i>m</i>	3,93 <i>dd</i> (5,6; 6,7) 3,82 <i>dd</i> (2,8; 6,7)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-N-}$	0,86 <i>t</i> (6,8)	0,88 <i>t</i> (5,1)	0,87 <i>t</i> (6,8)	0,89 <i>m</i>
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-N-}$	3,03 <i>m</i>	2,57 <i>m</i>	2,85 <i>m</i>	2,90 <i>m</i>

 $^{13}\text{C}$ 

n	9	13	15	17*
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,2	14,0	14,0	14,0
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,5; 22,7; 26,0; 26,2; 26,5; 27,3; 29,4; 29,5; 29,6*; 31,3; 31,9	22,6; 26,2; 27,0; 29,7*; 30,5; 31,7; 31,9	26,3; 26,6; 29,7; 29,8; 30,3; 31,2; 33,6*; 35,1; 35,8	22,4; 22,6; 25,9; 26,1; 26,5; 27,2; 29,3; 29,5; 29,6; 31,1; 31,8
$\text{-CH-}$	61,3	59,0	61,6	61,8
$\text{-CH}_2\text{-}$	60,5	63,0	60,7	60,7
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-N-}$	14,0	14,0	14,0	14,0
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-N-}$	46,0	47,0	49,9	46,1

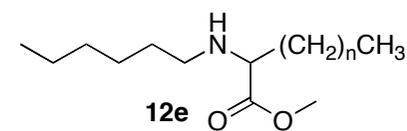
\*: 400 MHz

Tabla IX.14. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **11** $^1\text{H}$ 

n	9	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,86 <i>t</i> (6,4)	0,87 <i>t</i> (7,2)	0,87 <i>t</i> (6,1)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,24 <i>sa</i>	1,25 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>
-CH-	4,20 <i>t</i> (7,2)	4,21 <i>t</i> (7,2)	4,20 <i>t</i> (7,2)
-COOH	-	-	-
-COOCH <sub>3</sub>	3,76 <i>s</i>	3,77 <i>s</i>	3,77 <i>s</i>

 $^{13}\text{C}$ 

n	9	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,2	14,2	14,2
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,7; 27,9; 28,9; 29,4; 29,5*; 31,9; 35,0	22,7; 27,3; 28,9; 29,4; 29,5; 29,7; 32,0; 35,0	22,7; 27,3; 27,6; 28,9; 29,4; 29,5; 29,7*; 32,0; 34,9
-CH-	45,8	45,8	45,8
-COOH	170,5	170,5	170,5
-COOCH <sub>3</sub>	52,9	52,9	52,9

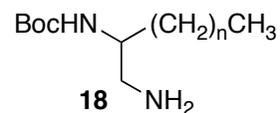
Tabla IX.15. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **12a** y **12e**

$n$	<b>9</b>	<b>15</b>	<b>17</b>	<b>9</b>	<b>15*</b>	<b>17</b>
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,87 <i>t</i> (6,8)	0,87 <i>t</i> (6,5)	0,87 <i>t</i> (6,8)	0,86 <i>t</i> (7,2)	0,87 <i>t</i> (7,0)	0,84 <i>t</i> (6,8)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,24 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>	1,26 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>
$\text{-CH-}$	3,25 <i>t</i> (6,4)	3,24 <i>t</i> (6,8)	3,27 <i>m</i>	3,21 <i>t</i> (6,8)	3,22 <i>t</i> (6,7)	3,20 <i>t</i> (6,7)
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-}$	1,09 <i>t</i> (7,2)	1,08 <i>t</i> (7,2)	1,08 <i>t</i> (7,1)	-	-	-
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-}$	2,50 <i>m</i>	2,57 <i>m</i>	2,60 <i>m</i>	-	-	-
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-NH-}$	-	-	-	0,86 <i>t</i> (7,2)	0,87 <i>t</i> (7,0)	0,86 <i>t</i> (6,9)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-NH-}$	-	-	-	2,46 <i>m</i>	2,45 <i>m</i> 2,53 <i>m</i>	2,47 <i>m</i>
$\text{-COOCH}_3$	3,72 <i>s</i>	3,71 <i>s</i>	3,71 <i>s</i>	3,71 <i>s</i>	3,71 <i>s</i>	3,69 <i>s</i>
$\text{-NH-}$	-	-	-	4,75 <i>m</i>	4,73 <i>m</i>	4,73 <i>m</i>

$n$	<b>9</b>	<b>15</b>	<b>17</b>	<b>9</b>	<b>15*</b>	<b>17</b>
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,1	14,1	14,2	14,0	14,0	14,2
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,7; 25,7; 29,3; 29,4*; 29,5; 31,9; 33,6	22,7; 24,0; 24,8; 25,7; 29,5; 29,7*; 32,0; 33,5; 36,7	22,7; 24,0; 27,3; 29,0; 29,4; 29,5; 29,7*; 31,0; 32,0; 35,0; 35,2	22,5; 25,6; 28,9; 29,3; 29,4; 29,5; 31,0; 31,1; 32,0	22,5; 22,6; 27,4; 28,9; 29,1; 29,2; 29,3; 29,6*; 30,0; 31,6; 32,0	22,6; 22,7; 25,8; 29,4; 29,7*; 31,7; 31,9
$\text{-CH-}$	61,4	61,4	61,3	61,3	61,6	61,5
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-}$	15,2	15,1	13,0	-	-	-
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-}$	42,4	42,4	45,8	-	-	-
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-NH-}$	-	-	-	14,0	14,0	14,2
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-NH-}$	-	-	-	26,1; 27,4; 33,2; 40,0; 48,1	25,7; 26,1; 33,5; 40,0; 48,2	26,9; 27,1; 33,2; 40,0; 48,2
$\text{-COOCH}_3$	176,2	176,1	176,0	175,7	176,0	175,6
$\text{-COOCH}_3$	51,5	51,7	52,9	51,7	51,4	51,7

\*: 400 MHz

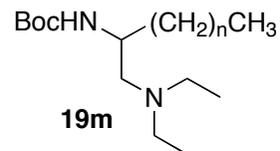
Tabla IX.16. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos 18 $^1\text{H}$ 

n	9	13	15	17*
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,87 <i>t</i> (6,8)	0,87 <i>t</i> (6,8)	0,87 <i>t</i> (6,8)	0,87 <i>t</i> (7,0)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,25 <i>m</i>	1,24 <i>m</i>	1,25 <i>m</i>	1,25 <i>m</i>
<b>-CH-</b>	3,52 <i>m</i>	3,49 <i>m</i>	3,54 <i>m</i>	3,50 <i>m</i>
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	2,78 <i>dd</i> (4,3; 12,9) 2,61 <i>dd</i> (6,8; 12,9)	2,76 <i>dd</i> (4,6; 12,8) 2,60 <i>dd</i> (6,8; 12,8)	2,65 <i>dd</i> (6,8; 13,2) 2,81 <i>dd</i> (4,6; 13,2)	2,60 <i>dd</i> (6,5; 13,0) 2,75 <i>dd</i> (4,5; 13,0)
<b>-NHCOOCC<sub>3</sub>H<sub>9</sub></b>	4,53 <i>d</i> (9,3)	4,52 <i>d</i> (8,6)	4,52 <i>d</i> (8,6)	4,50 <i>m</i>
<b>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></b>	1,44 <i>s</i>	1,44 <i>s</i>	1,45 <i>s</i>	1,44 <i>s</i>

 $^{13}\text{C}$ 

n	9	13	15	17*
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,1	14,2	14,1	14,0
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,7; 26,0; 29,4; 29,6*; 30,5; 31,9; 32,9	22,7; 26,0; 29,4; 29,7*; 31,7; 33,0	22,7; 26,0; 29,4; 29,7*; 30,5; 32,0; 32,9; 34,7	22,6; 26,0; 29,3; 29,5; 29,6*; 32,0; 32,9
<b>-CH-</b>	53,2	53,2	52,5	53,0
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	46,2	46,2	45,6	46,1
<b>-NHCOOCC<sub>3</sub>H<sub>9</sub></b>	156,1	156,1	156,2	156,0
<b>-NHCOOCC<sub>3</sub>H<sub>9</sub></b>	79,1	79,5	79,2	79,1
<b>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></b>	28,4	28,4	28,4	28,4

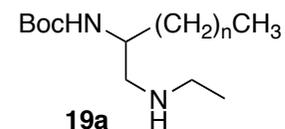
\*: 400 MHz

Tabla IX.17. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **19m** $^1\text{H}$ 

n	9	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,86 <i>t</i> (6,4)	0,87 <i>t</i> (6,5)	0,86 <i>t</i> (6,5)	0,86 <i>t</i> (6,1)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,24 <i>s</i>	1,24 <i>s</i>	1,23 <i>s</i>	1,24 <i>s</i>
$\text{-CH-}$	3,50 <i>m</i>	3,52 <i>m</i>	3,50 <i>m</i>	3,51 <i>m</i>
$\text{-CH}_2\text{-N-}$	2,35 <i>d</i> (6,8)	2,34 <i>d</i> (6,8)	2,34 <i>d</i> (7,1)	2,36 <i>d</i> (6,8)
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	0,98 <i>t</i> (6,8)	0,98 <i>t</i> (7,1)	0,97 <i>t</i> (7,1)	0,98 <i>t</i> (7,1)
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	2,50 <i>q</i> (6,8)	2,50 <i>q</i> (7,1)	2,50 <i>q</i> (7,1)	2,52 <i>q</i> (7,1)
$\text{-NHCOOCC}_3\text{H}_9$	4,58 <i>m</i>	4,59 <i>m</i>	4,59 <i>m</i>	4,61 <i>m</i>
$\text{-C(CH}_3\text{)}_3$	1,43 <i>s</i>	1,44 <i>s</i>	1,42 <i>s</i>	1,43 <i>s</i>

 $^{13}\text{C}$ 

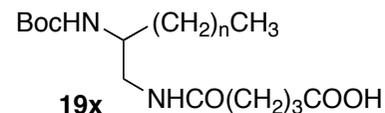
n	9	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,2	14,2	14,2	14,2
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,7; 25,8; 29,4; 29,7*; 31,9; 33,8	22,7; 25,8; 29,4; 29,7*; 31,9; 33,8	22,7; 25,8; 29,4; 29,7*; 30,6; 31,9; 33,8	22,7; 25,8; 29,7*; 32,0; 33,6
$\text{-CH-}$	49,3	49,4	49,2	48,2
$\text{-CH}_2\text{-N-}$	57,2	57,2	57,0	55,8
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	11,8	11,8	11,6	10,4
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	47,4	47,4	47,4	47,4
$\text{-NHCOOCC}_3\text{H}_9$	156,1	156,1	156,0	156,0
$\text{-NHCOOCC}_3\text{H}_9$	78,9	78,9	78,9	79,4
$\text{-C(CH}_3\text{)}_3$	28,5	28,5	28,5	28,4

Tabla IX.18. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **19a** $^1\text{H}$ 

n	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,84 <i>t</i> (6,8)	0,84 <i>t</i> (6,8)	0,87 <i>t</i> (6,8)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,22 <i>sa</i>	1,23 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>
-CH-	3,61 <i>m</i>	3,66 <i>m</i>	3,65 <i>m</i>
-CH <sub>2</sub> -N-	2,63 <i>m</i>	2,65 <i>m</i>	2,73 <i>m</i>
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-}$	1,08 <i>t</i> (7,2)	1,08 <i>t</i> (7,2)	1,14 <i>t</i> (7,1)
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-}$	2,61 <i>m</i>	2,65 <i>m</i>	2,71 <i>m</i>
-NHCOOCC <sub>3</sub> H <sub>9</sub>	4,71 <i>m</i>	4,73 <i>m</i>	4,67 <i>m</i>
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1,41 <i>s</i>	1,42 <i>s</i>	1,44 <i>s</i>

 $^{13}\text{C}$ 

n	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,1	14,1	14,2
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,7; 26,0; 29,4; 29,7*; 30,5; 32,0; 33,5	22,7; 26,0; 29,4; 29,7*; 32,0; 33,5	22,7; 26,1; 29,7*; 32,0; 33,6
-CH-	50,2	50,3	50,5
-CH <sub>2</sub> -N-	53,2	53,2	53,5
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-}$	15,0	15,0	15,4
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-}$	44,0	44,0	44,2
-NHCOOCC <sub>3</sub> H <sub>9</sub>	156,0	156,1	156,0
-NHCOOCC <sub>3</sub> H <sub>9</sub>	79,1	79,1	79,0
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	28,4	28,4	28,4

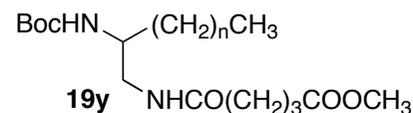
Tabla IX.19. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **19x** $^1\text{H}$ 

n	9*	13*	15*	17*
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,76 <i>t</i> (5,7)	0,78 <i>t</i> (5,7)	0,70 <i>t</i> (5,7)	0,76 <i>t</i> (5,7)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,15 <i>sa</i>	1,16 <i>sa</i>	1,08 <i>sa</i>	1,15 <i>sa</i>
<b>-CH-</b>	3,47 <i>m</i>	3,48 <i>m</i>	3,38 <i>m</i>	3,44 <i>m</i>
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	3,08 <i>m</i>	3,08 <i>m</i>	3,00 <i>m</i>	3,09 <i>m</i>
<b>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></b>	1,31 <i>s</i>	1,32 <i>s</i>	1,26 <i>s</i>	1,31 <i>s</i>
<b>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COO-</b>	$\alpha$ : 2,20 <i>m</i>	$\alpha$ : 2,24 <i>m</i>	$\alpha$ : 2,17 <i>t</i> (7,2)	$\alpha$ : 2,23 <i>t</i> (7,2)
	$\beta$ : 1,78 <i>m</i>	$\beta$ : 1,74 <i>m</i>	$\beta$ : 1,74 <i>m</i>	$\beta$ : 1,80 <i>m</i>
	$\gamma$ : 2,12 <i>m</i>	$\gamma$ : 2,17 <i>m</i>	$\gamma$ : 2,07 <i>t</i> (7,2)	$\gamma$ : 2,20 <i>t</i> (7,2)
<b>-NHCO</b>	6,04 <i>d</i> (9,0)	6,11 <i>d</i> (8,6)	5,17 <i>s</i>	4,72 <i>s</i>

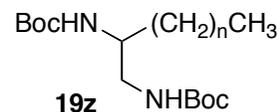
 $^{13}\text{C}$ 

n	9	13	15	17	
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,7	14,9	14,7	14,8	
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,4; 23,8; 27,1; 29,1; 30,7*; 33,0; 33,7	22,7; 23,8; 27,1; 30,6; 30,8*; 33,1; 33,8	23,8; 27,1; 29,0; 30,8*; 33,1; 33,7	23,8; 27,1; 29,1; 30,8*; 33,1; 33,8	
<b>-CH-</b>	51,9	51,9	51,8	51,9	
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	44,6	44,6	44,6	44,6	
<b>-NHCOOCC<sub>3</sub>H<sub>9</sub></b>	158,3	158,3	158,3	158,3	
<b>-NHCOOCC<sub>3</sub>H<sub>9</sub></b>	80,1	80,2	80,1	80,3	
<b>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></b>	30,7	29,2	30,5	30,5	
<b>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COO-</b>	$\alpha$ : 34,5; $\beta$ : 21,3; $\gamma$ : 36,2	$\alpha$ : 22,1; $\beta$ : 35,3; $\gamma$ : 36,5	$\alpha$ : 22,3; $\beta$ : 34,3; $\gamma$ : 36,2	$\alpha$ : 22,5; $\beta$ : 34,8; $\gamma$ : 36,4	
	<b>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COO-</b>	175,5	175,8	175,6	175,7
	<b>-COOH</b>	177,1	178,2	177,0	177,5

\*: CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD

Tabla IX.20. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **19y**

$^1\text{H}$	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	<b>17</b>
<b>n</b>				
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,78 <i>t</i> (6,1)	0,86 <i>t</i> (6,1)	0,85 <i>t</i> (6,1)	0,85 <i>t</i> (6,1)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,16 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>	1,23 <i>sa</i>	1,23 <i>sa</i>
<b>-CH-</b>	3,56 <i>m</i>	3,64 <i>m</i>	3,65 <i>m</i>	3,60 <i>m</i>
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	3,18 <i>m</i>	3,26 <i>m</i>	3,25 <i>m</i>	3,25 <i>m</i>
<b>-NHCOOCC<sub>3</sub>H<sub>9</sub></b>	4,85 <i>d</i> (8,2)	4,59 <i>d</i> (8,3)	4,64 <i>d</i> (8,3)	4,66 <i>d</i> (8,3)
<b>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></b>	1,34 <i>s</i>	1,42 <i>s</i>	1,42 <i>s</i>	1,41 <i>s</i>
<b>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COO-</b>	$\alpha$ : 2,28 <i>t</i> (7,5) $\beta$ : 1,86 <i>m</i> $\gamma$ : 2,15 <i>t</i> (7,5)	$\alpha$ : 2,36 <i>t</i> (7,2) $\beta$ : 1,95 <i>m</i> $\gamma$ : 2,21 <i>t</i> (7,2)	$\alpha$ : 2,36 <i>t</i> (7,2) $\beta$ : 1,95 <i>m</i> $\gamma$ : 2,21 <i>t</i> (7,2)	$\alpha$ : 2,34 <i>t</i> (7,2) $\beta$ : 1,94 <i>m</i> $\gamma$ : 2,20 <i>t</i> (7,2)
<b>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COO-</b>	6,59 <i>sa</i>	6,31 <i>sa</i>	6,37 <i>sa</i>	6,38 <i>sa</i>
<b>-COOCH<sub>3</sub></b>	3,57 <i>s</i>	3,65 <i>s</i>	3,65 <i>s</i>	3,64 <i>s</i>
$^{13}\text{C}$				
<b>n</b>				
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,1	14,1	14,2	14,2
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,6; 25,9; 29,3; 29,5*; 31,6; 33,0	22,7; 25,9; 29,4; 29,7*; 31,9; 33,2	22,7; 25,9; 29,2; 29,7*; 32,0; 33,2	22,7; 25,9; 29,7*; 32,0; 33,2
<b>-CH-</b>	50,8	50,8	50,8	50,8
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	44,7	45,0	45,1	45,1
<b>-NHCOOCC<sub>3</sub>H<sub>9</sub></b>	156,7	156,8	156,8	156,8
<b>-NHCOOCC<sub>3</sub>H<sub>9</sub></b>	79,3	79,6	79,6	79,6
<b>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></b>	28,3	28,4	28,5	28,4
<b>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COO-</b>	$\alpha$ : 33,1; $\beta$ : 20,9; $\gamma$ : 35,4	$\alpha$ : 33,1; $\beta$ : 20,9; $\gamma$ : 35,4	$\alpha$ : 31,1; $\beta$ : 20,9; $\gamma$ : 35,5	$\alpha$ : 33,1; $\beta$ : 20,9; $\gamma$ : 35,5
<b>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COO-</b>	172,8	172,7	172,7	172,7
<b>-COOCH<sub>3</sub></b>	173,6	173,6	173,5	173,6
<b>-COOCH<sub>3</sub></b>	51,5	51,6	51,6	51,6

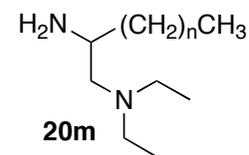
Tabla IX.21. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **19z** $^1\text{H}$ 

n	9*	13*	15*	17*
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,83 <i>t</i> (6,5)	0,85 <i>t</i> (6,8)	0,87 <i>t</i> (6,8)	0,85 <i>t</i> (6,8)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,22 <i>sa</i>	1,22 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>	1,22 <i>sa</i>
<b>-CH-</b>	3,55 <i>m</i>	3,55 <i>m</i>	3,57 <i>m</i>	3,54 <i>m</i>
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	3,12 <i>m</i>	3,10 <i>m</i>	3,13 <i>m</i>	3,10 <i>m</i>
<b>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></b>	1,40 <i>s</i>	1,40 <i>s</i>	1,42 <i>sa</i>	1,41 <i>s</i>
<b>-NH-</b>	4,93 <i>sa</i> 4,63 <i>d</i> (8,2)	4,90 <i>m</i> 4,60 <i>m</i>	4,87 <i>m</i> 4,54 <i>m</i>	-

 $^{13}\text{C}$ 

n	9	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,2	14,1	14,2	14,2
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,7; 25,9; 29,4*; 29,6; 32,0;	22,7; 25,9; 29,4; 29,7*; 32,0;	22,7; 25,9; 29,4; 29,7*; 31,2;	22,7; 25,9; 27,6; 29,4; 29,7*;
	33,1	33,1; 34,6	32,0; 33,1; 34,6	31,9; 33,1; 34,6
<b>-CH-</b>	51,3	51,3	51,3	51,3
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	45,0	45,0	45,0	45,0
<b>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></b>	28,4	28,4	28,4	28,4
<b>-NHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></b>	156,3; 156,6	156,3; 156,5	156,3; 156,6	156,3; 156,5
<b>-NHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></b>	79,4	79,2	79,2	79,3

\*:  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$

Tabla IX.22. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **20m** $^1\text{H}$ 

n	9	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,86 <i>t</i> (6,2)	0,88 <i>t</i> (6,1)	0,84 <i>t</i> (6,1)	0,86 <i>t</i> (6,1)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,24 <i>sa</i>	1,25 <i>sa</i>	1,25 <i>sa</i>	1,23 <i>sa</i>
<b>-CH-</b>	2,81 <i>m</i>	2,81 <i>m</i>	2,81 <i>m</i>	2,76 <i>m</i>
<b>-CH<sub>2</sub>-N-</b>	2,18 <i>m</i>	2,20 <i>m</i>	2,20 <i>m</i>	2,19 <i>m</i>
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	0,99 <i>t</i> (7,2)	1,01 <i>t</i> (7,2)	0,99 <i>t</i> (7,2)	0,98 <i>t</i> (7,2)
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	2,42-2,60, 2H <i>m</i>	2,39-2,65, 2H <i>m</i>	2,28-2,63, 2H <i>m</i>	2,28-2,64, 2H <i>m</i>

 $^{13}\text{C}$ 

n	9	13	15	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,1	14,2	14,2	14,1
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,7; 26,4; 29,4; 29,7*; 29,9; 32,0; 35,7	22,7; 26,4; 29,4; 29,7*; 29,9; 32,0; 35,7	22,7; 26,4; 29,4; 29,7*; 32,0; 35,9	22,7; 26,3; 29,7*; 32,0; 35,6
<b>-CH-</b>	48,9	48,9	48,9	48,9
<b>-CH<sub>2</sub>-N-</b>	60,6	60,7	60,8	60,5
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	12,0	12,0	12,0	12,0
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	47,5	47,5	47,5	47,4

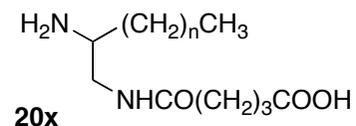
Tabla IX.23. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **20a**

n	13	15
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,81 <i>t</i> (6,8)	0,68 <i>t</i> (6,8)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,18 <i>sa</i>	1,06 <i>sa</i>
<b>-CH-</b>	2,70 <i>m</i>	2,60 <i>m</i>
<b>-CH<sub>2</sub>-N-</b>	2,56 <i>dd</i> (3,1; 11,7)	2,48 <i>dd</i> (3,2; 11,8)
	2,28 <i>dd</i> (8,8; 11,7)	2,20 <i>dd</i> (9,0; 11,8)
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	1,04 <i>t</i> (7,3)	0,95 <i>t</i> (7,1)
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	2,48 <i>m</i>	2,48 <i>m</i>

$^{13}\text{C}$

n	13	15
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,1	18,0
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,7; 26,2; 29,6; 31,9*; 35,8; 36,6; 39,6	26,5; 29,9; 33,2; 33,6*; 35,8; 39,6
<b>-CH-</b>	51,1	54,2
<b>-CH<sub>2</sub>-N-</b>	56,7	59,0
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	15,3	17,8
$\text{(CH}_3\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-N-}$	44,2	47,7

CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD

Tabla IX.24. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **20x** $^1\text{H}$ 

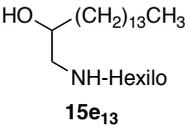
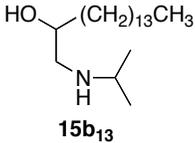
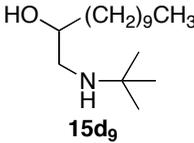
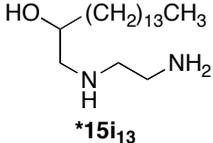
n	9	13	15	17
$\underline{\text{CH}_3}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,79 <i>t</i> (6,1)	0,79 <i>t</i> (6,1)	0,76 <i>t</i> (6,1)	0,77 <i>t</i> (6,1)
$\text{CH}_3\text{-(}\underline{\text{CH}_2}\text{)}_n\text{-}$	1,18 <i>sa</i>	1,18 <i>sa</i>	1,15 <i>sa</i>	1,15 <i>sa</i>
<b>-CH-</b>	3,41 <i>m</i>	3,35 <i>m</i>	3,36 <i>m</i>	3,37 <i>m</i>
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	3,15 <i>m</i>	3,20 <i>m</i>	3,20 <i>m</i>	3,20 <i>m</i>
<b>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COO-</b>	$\alpha$ : 2,23 <i>m</i>	$\alpha$ : 2,25 <i>m</i>	$\alpha$ : 2,24 <i>m</i>	$\alpha$ : 2,27 <i>m</i>
	$\beta$ : 1,80 <i>m</i>	$\beta$ : 1,80 <i>m</i>	$\beta$ : 1,80 <i>m</i>	$\beta$ : 1,81 <i>m</i>
	$\gamma$ : 2,23 <i>m</i>	$\gamma$ : 2,21 <i>m</i>	$\gamma$ : 2,21 <i>m</i>	$\gamma$ : 2,22 <i>m</i>

 $^{13}\text{C}$ 

n	9	13	15	17
$\underline{\text{CH}_3}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,5	14,4	14,5	14,7
$\text{CH}_3\text{-(}\underline{\text{CH}_2}\text{)}_n\text{-}$	23,7; 26,4; 30,5; 31,6; 33,1; 33,8; 34,0	23,7; 26,3; 30,4; 31,5; 33,0; 33,7; 34,0	21,3; 23,7; 26,3; 30,5; 31,5; 33,1; 33,9; 34,1	21,8; 23,7; 26,4; 30,5; 31,7; 33,1; 34,1
<b>-CH-</b>	53,5	53,4	53,5	53,4
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	42,0	42,0	42,0	42,2
<b>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COO-</b>	$\alpha$ : 30,7;	$\alpha$ : 30,7;	$\alpha$ : 30,8;	$\alpha$ : 21,8;
	$\beta$ : 21,8;	$\beta$ : 21,7;	$\beta$ : 21,8;	$\beta$ : 30,8;
	$\gamma$ : 35,8	$\gamma$ : 35,7	$\gamma$ : 35,8	$\gamma$ : 35,9
<b>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COO-</b>	175,3	175,3	176,8	176,7
<b>-COOH</b>	176,7	176,7	176,8	176,7

CD<sub>3</sub>OD

Tabla IX.25. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **15e<sub>13</sub>**, **15b<sub>13</sub>**, **15d<sub>9</sub>** y **15i<sub>13</sub>**

$^1\text{H}$				
	<b>15e<sub>13</sub></b>	<b>15b<sub>13</sub></b>	<b>15d<sub>9</sub></b>	<b>*15i<sub>13</sub></b>
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	0,88 <i>t</i> (6,4)	0,88 <i>t</i> (6,1)	0,87 <i>t</i> (6,8)	0,83 <i>t</i> (6,8)
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	1,25 <i>sa</i>	1,25 <i>sa</i>	1,25 <i>sa</i>	1,20 <i>sa</i>
<b>-CH-</b>	3,62 <i>m</i>	3,59 <i>m</i>	3,48 <i>m</i>	3,57 <i>m</i>
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	2,76 <i>dd</i> (3,2; 11,8) 2,45 <i>dd</i> (9,7; 11,8)	2,83 <i>dd</i> (6,9; 12,0) 2,41 <i>dd</i> (8,6; 12,0)	2,70 <i>dd</i> (3,2; 11,8) 2,31 <i>dd</i> (9,3; 11,8)	2,61 <i>dd</i> (2,2; 12,2) 2,42 <i>dd</i> (8,6; 12,2)
<b>-NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>	-	2,77 <i>m</i>	-	-
<b>-NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>	-	1,09 <i>d</i> (6,1)	-	-
<b>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub></b>	2,62 <i>m</i>	-	-	-
<b>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub></b>	0,88 <i>t</i> (6,4)	-	-	-
<b>-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></b>	-	-	1,09 <i>s</i>	-
<b>-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></b>	-	-	-	2,73 <i>m</i>
<b>-NH-/OH</b>	2,27 <i>sa</i>	-	2,40 <i>sa</i>	-
$^{13}\text{C}$				
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	14,1	14,1	14,2	14,0
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	22,7; 25,7; 26,9; 29,4; 29,8*; 31,7; 32,0; 35,2	22,7; 25,7; 29,4; 29,7*; 32,0; 35,3	22,7; 25,8; 29,3; 29,7*; 29,8; 32,0; 35,2	22,6; 25,6; 29,3; 29,6*; 31,9; 35,2
<b>-CH-</b>	69,2	69,8	70,2	69,6
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	55,2	52,9	48,2	55,0
<b>-NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>	-	48,8	-	-
<b>-NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>	-	23,0; 22,8	-	-
<b>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub></b>	49,6	-	-	-
<b>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub></b>	14,1	-	-	-
<b>-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></b>	-	-	50,4	-
<b>-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></b>	-	-	29,2	-
<b>-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></b>	-	-	-	α: 51,0; β: 40,6

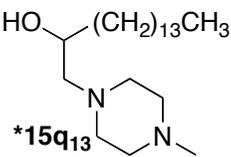
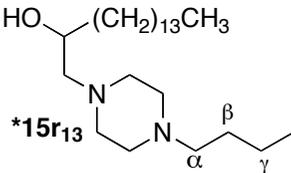
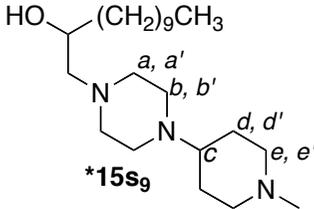
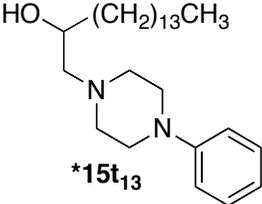
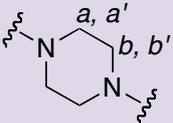
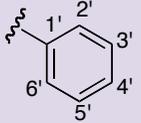
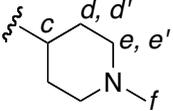
\* : CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD

Tabla IX.26. Datos de RMN  $^1\text{H}$  de los compuestos **15q**<sub>13</sub>, **15r**<sub>13</sub>, **15s**<sub>9</sub> y **15t**<sub>13</sub>

$^1\text{H}$	<b>*15q</b> <sub>13</sub>	<b>*15r</b> <sub>13</sub>	<b>*15s</b> <sub>9</sub>	<b>*15t</b> <sub>13</sub>
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	0,86 <i>t</i> (7,0)	0,87 <i>t</i> (7,0)	0,86 <i>t</i> (6,9)	0,88 <i>t</i> (7,1)
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	1,23 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>	1,26 <i>sa</i>
<b>-CH-</b>	3,63 <i>m</i>	3,63 <i>m</i>	3,64 <i>m</i>	3,73 <i>m</i>
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	2,32 <i>dd</i> (2,0; 12,2) 2,23 <i>dd</i> (3,2; 12,2)	2,32 <i>m</i> , 2,23 <i>m</i>	2,22 <i>m</i>	2,38 <i>dd</i> (12,8; 6,8) 2,36 <i>dd</i> (3,2; 12,5)
	a: 2,69 <i>m</i> a': 2,44 <i>m</i> b, b': 2,69 <i>m</i>	a: 2,69 <i>m</i> a': 2,42 <i>m</i> b, b': 2,42 <i>m</i>	a: 2,70 <i>m</i> a': 2,39 <i>m</i> b, b': 2,57 <i>m</i>	a: 2,84 <i>m</i> ; a': 2,55 <i>m</i> b: 3,22 <i>m</i> ; b': 3,20 <i>m</i>
<b>N-CH<sub>3</sub></b>	2,30 <i>s</i>	-	2,30 <i>s</i>	-
<b>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub></b>	-	$\alpha$ : 2,31 <i>m</i> ; $\beta$ : 1,45 <i>m</i> ; $\gamma$ : 1,38 <i>m</i>	-	-
<b>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub></b>	-	0,90 <i>t</i> (7,3)	-	-
	-	-	-	2' + 6': 7,26 <i>m</i> 3' + 5': 6,93 <i>m</i> 4': 6,85 <i>d</i> (8,5)
	-	-	c: 2,23 <i>d</i> (12,0) d: 1,79 <i>d</i> (12,3) d': 1,60 <i>dd</i> (3,2; 12,0) e: 2,90 <i>d</i> (10,7) e': 1,95 <i>t</i> (10,7)	-

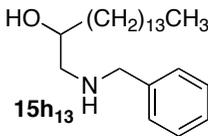
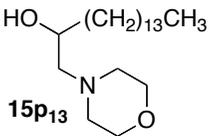
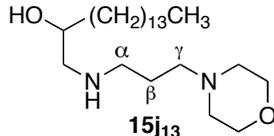
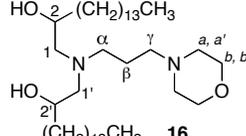
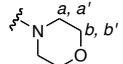
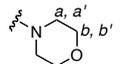
\*: 400 MHz

Tabla IX.27. Datos de RMN <sup>13</sup>C de los compuestos **15q<sub>13</sub>**, **15r<sub>13</sub>**, **15s<sub>9</sub>** y **15t<sub>13</sub>**

<sup>13</sup> C	<b>*15q<sub>13</sub></b>	<b>*15r<sub>13</sub></b>	<b>*15s<sub>9</sub></b>	<b>*15t<sub>13</sub></b>
				
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	14,0	14,0	14,1	14,2
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	22,6; 25,5; 29,3; 29,5; 29,6; 29,7*; 31,9; 34,9	22,6; 25,6; 29,0; 29,3; 29,5*; 29,6; 29,7; 31,9; 34,9	22,6; 25,6; 29,3; 29,6; 29,7*; 31,9; 34,9	22,7; 25,6; 29,3; 29,5*; 29,7; 31,9; 34,9
<b>-CH-</b>	66,1	66,0	66,1	66,1
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	64,1	64,1	64,2	64,2
	a, a': 53,1 b, b': 55,1	a, a': 53,3 b, b': 58,4	a, a': 53,2 b, b': 49,1	a, a': 53,2 b, b': 49,2
<b>N-CH<sub>3</sub></b>	45,9	-	45,9	-
<b>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub></b>	-	53,3; 29,7; 20,7	-	-
<b>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub></b>	-	14,0	-	-
	-	-	-	1': 151,1 2' + 6': 116,1 3' + 5': 129,1 4': 119,8
	-	-	c: 61,2; d, d': 28,0 e, e': 55,2	-

\*: 400 MHz

Tabla IX.28. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **15h**<sub>13</sub>, **15p**<sub>13</sub>, **15j**<sub>13</sub> y **16**

$^1\text{H}$				
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,88 <i>t</i> (6,8)	0,89 <i>t</i> (6,1)	0,87 <i>t</i> (7,0)	0,86 <i>t</i> (7,0)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,26 <i>sa</i>	1,25 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>	1,23 <i>sa</i>
$\text{-CH-}$	3,63 <i>m</i>	3,74 <i>m</i>	4,10 <i>m</i>	2: 3,57 <i>m</i> ; 2': 3,64 <i>m</i>
$\text{-CH}_2\text{-}$	2,75 <i>dd</i> (2,8; 11,8) 2,46 <i>dd</i> (11,8; 9,3)	2,36 <i>m</i>	3,02 <i>m</i> 2,89 <i>dd</i> (6,9; 11,2)	1: 2,28 <i>m</i> ; 1': 2,33 <i>m</i>
$\text{-NH-CH}_2\text{-Ar}$	3,85 <i>d</i> (13,2) 3,75 <i>d</i> (13,2)	-	-	-
$\text{-NH-CH}_2\text{-Ar}$	7,3 <i>m</i>	-	-	-
$\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	-	-	$\alpha$ : 2,75 <i>m</i> ; $\beta$ : 2,16-2,25 <i>m</i> ; $\gamma$ : 3,16-3,31 <i>m</i>	$\alpha$ : 2,68 <i>m</i> ; $\beta$ : 1,61 <i>m</i> ; $\gamma$ : 2,31 <i>m</i>
	-	a: 2,73 <i>m</i> a': 2,45 <i>m</i> b, b': 3,73 <i>m</i>	a, a': 2,75-2,85 <i>m</i> ; b, b': 3,80 <i>m</i>	a, a': 2,43 <i>m</i> b, b': 3,71 <i>m</i>
$^{13}\text{C}$				
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,2	14,2	14,1	14,0
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,8; 25,7; 29,4; 29,7*; 32,0; 35,1	22,7; 25,6; 29,4; 29,7*; 32,0; 34,9	22,6; 25,4; 29,3; 29,5; 29,6*; 29,9; 31,2; 31,9; 35,1	22,6; 25,7; 25,8; 29,3; 29,5; 29,6*; 29,7; 31,8; 34,8
$\text{-CH-}$	69,6	66,0	66,9	2: 69,9; 2': 67,4
$\text{-CH}_2\text{-}$	53,7	64,8	53,7	1: 62,3; 1': 60,8
$\text{-NH-CH}_2\text{-Ar}$	54,8	-	-	-
$\text{-NH-CH}_2\text{-Ar}$	1': 139,8; 2',6': 128,6; 3',5': 128,2; 4': 127,2	-	-	-
$\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	-	-	$\alpha$ : 48,4; $\beta$ : 53,8; $\gamma$ : 53,4	$\alpha$ : 55,7; $\beta$ : 52,5; $\gamma$ : 55,9
	-	a, a': 53,7 b, b': 67,0	a, a': 53,3; b, b': 66,0	a, a': 53,6 b, b': 66,3

\* =  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz

Tabla IX.29. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **15u<sub>13</sub>** y **5**

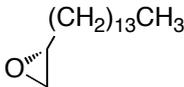
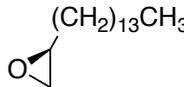
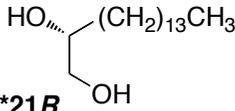
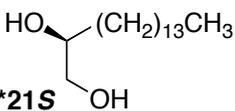
$^1\text{H}$	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>3</sub> N <sub>3</sub> <b>15u<sub>13</sub></b>	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> <b>*5</b>
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	0,88 <i>t</i> (6,2)	0,84 <i>t</i> (7,0)
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	1,25 <i>sa</i>	1,22 <i>sa</i>
<b>-CH-</b>	3,45 <i>m</i>	3,42 <i>m</i>
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	3,38 <i>dd</i> (3,2; 12,6) 3,24 <i>dd</i> (7,2; 12,6)	2,48 <i>m</i>

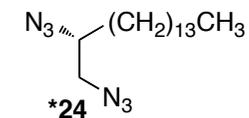
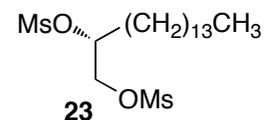
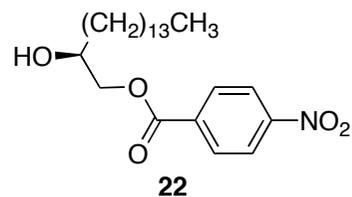
$^{13}\text{C}$		
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	14,2	14,0
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-</b>	22,7; 25,5; 29,3; 29,4; 29,6*; 29,7; 31,7; 32,0; 34,3	22,6; 25,5; 29,2; 29,6*; 31,9; 34,8
<b>-CH-</b>	70,9	50,3
<b>-CH<sub>2</sub>-</b>	57,1	47,0

\* = CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz

Tabla IX.30. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **14R**, **14S**, **21R** y **21S**

$^1\text{H}$	 <b>14R</b>	 <b>14S</b>	 <b>*21R</b>	 <b>*21S</b>
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	0,87 <i>t</i> (6,8)	0,88 <i>t</i> (6,8)	0,88 <i>t</i> (6,8)	0,88 <i>t</i> (6,8)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	1,25 <i>sa</i>	1,25 <i>sa</i>	1,25 <i>sa</i>	1,25 <i>sa</i>
$\text{-CH-}$	2,89 <i>m</i>	2,88 <i>m</i>	3,71 <i>m</i>	3,72 <i>m</i>
$\text{-CH}_2\text{-}$	2,74 <i>dd</i> (2,8; 5,0) 2,45 <i>dd</i> (3,9; 5,0)	2,75 <i>dd</i> (3,9; 5,0) 2,45 <i>dd</i> (2,9; 5,0)	3,71 <i>m</i> 3,45 <i>dd</i> (6,5; 14,7)	3,72 <i>m</i> 3,45 <i>dd</i> (6,4; 14,7)
$^{13}\text{C}$			*	*
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	14,2	14,2	13,7	11,1
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$	22,7; 25,0; 26,0; 29,4; 29,7*; 32,0; 32,6; 34,3	22,7; 24,9; 26,0; 29,4; 29,7*; 32,0; 32,6; 34,2	22,4; 25,4; 29,1; 29,5*; 31,7; 32,9	19,8; 22,8; 26,5; 26,8*; 29,1; 30,4
$\text{-CH-}$	52,5	52,5	72,0	69,3
$\text{-CH}_2\text{-}$	47,2	47,2	66,3	63,5

\*:  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$

Tabla IX.31. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **22**, **23** y **24**

$^1\text{H}$	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>*24</b>
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_n\text{-}$	0,86 <i>t</i> (6,5)	0,87 <i>t</i> (7,1)	0,88 <i>t</i> (6,6)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_n\text{-}$	1,24 <i>sa</i>	1,24 <i>sa</i>	1,26 <i>sa</i>
$\text{-CH-}$	4,00 <i>m</i>	4,86 <i>m</i>	3,45 <i>m</i>
$\text{-CH}_2\text{-}$	4,42 <i>dd</i> (3,2; 11,5) 4,27 <i>dd</i> (6,8; 11,5)	4,39 <i>dd</i> (3,2; 11,8) 4,25 <i>dd</i> (6,4; 11,8)	3,38 <i>dd</i> (4,0; 12,6) 3,30 <i>dd</i> (7,3; 12,6)
$\text{-OSO}_2\text{CH}_3$	-	3,07 <i>s</i>	-
$\text{-OCO.Ar-NO}_2$	8,26 2H, <i>d</i> (6,8) 8,24 2H, <i>d</i> (6,8)	-	-

$^{13}\text{C}$	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>*24</b>
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_n\text{-}$	14,2	14,2	14,0
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_n\text{-}$	22,7; 25,4; 29,7*; 30,9; 31,9; 33,6	22,7; 24,9; 29,2; 29,3; 29,5; 29,7*; 31,2; 32,0	22,6; 25,8; 29,2; 29,3; 29,4; 29,5; 29,6*; 31,7; 32,0
$\text{-CH-}$	70,0	79,4	54,8
$\text{-CH}_2\text{-}$	70,0	69,6	62,0
$\text{-OSO}_2\text{CH}_3$	-	37,7 y 38,8	-
$\text{-OCO.Ar-NO}_2$	164,9	-	-
$\text{-OCO.Ar-NO}_2$	1': 135,4; 2',6': 123,6 3',5': 130,9 4': 154,0	-	-

\*: 400 MHz

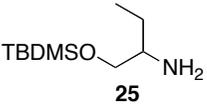
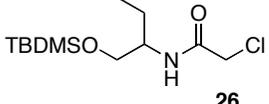
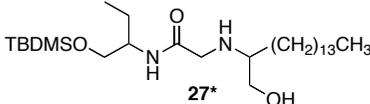
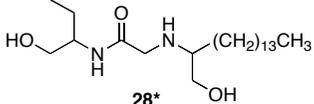
Tabla IX.32. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **15bR**, **15eR**, **15bS** y **15eS**

$^1\text{H}$	<b>15bR</b>	<b>15eR</b>
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_n\text{-}$	0,86 <i>t</i> (6,1)	0,85 <i>t</i> (6,5)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_n\text{-}$	1,23 <i>sa</i>	1,22 <i>sa</i>
$\text{-CH-}$	3,49 <i>m</i>	3,58 <i>m</i>
$\text{-CH}_2\text{-}$	2,76 <i>dd</i> (2,9; 11,8)	2,68 <i>dd</i> (2,9; 12,2)
$\text{-CH}_2\text{-}$	2,34 <i>dd</i> (6,4; 11,8)	2,36 <i>dd</i> (9,7; 12,2)
$\text{-NH-CH(CH}_3)_2$	2,82 <i>q</i> (6,5)	-
$\text{-NH-CH(CH}_3)_2$	1,04 <i>d</i> (6,5)	-
$\text{-NH-(CH}_2)_5\text{CH}_3$	-	2,58 <i>m</i>
$\text{-NH-(CH}_2)_5\text{CH}_3$	-	0,85 <i>t</i> (6,5)
$\text{OH/NH}$	3,49 <i>m</i>	2,46 <i>m</i>

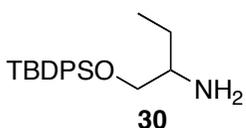
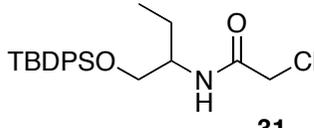
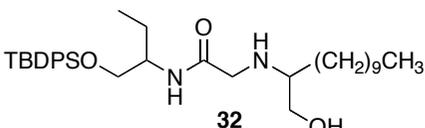
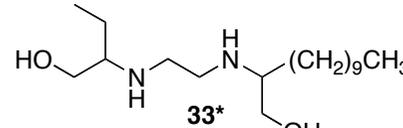
$^{13}\text{C}$	<b>15bR</b>	<b>15eR</b>
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_n\text{-}$	14,0	14,0
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_n\text{-}$	22,6; 25,6; 29,3; 29,6*; 31,8;	26,8; 29,2; 29,6*;
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_n\text{-}$	35,1	31,6; 31,8
$\text{-CH-}$	69,8	69,3
$\text{-CH}_2\text{-}$	52,7	55,2
$\text{-NH-CH(CH}_3)_2$	48,6	-
$\text{-NH-CH(CH}_3)_2$	23,2; 22,9	-
$\text{-NH-(CH}_2)_5\text{CH}_3$	-	49,5; 35,0; 25,6; 22,5
$\text{-NH-(CH}_2)_5\text{CH}_3$	-	13,9

Tabla IX.33. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **25**, **26**, **27** y **28**

$^1\text{H}$				
	<b>25</b>	<b>26</b>	<b>27*</b>	<b>28*</b>
<b>CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-</b>	1,02 <i>t</i> (7,5)	0,92 <i>t</i> (7,5)	0,88 <i>t</i> (7,5)	0,95 <i>t</i> (7,2)
<b>CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-</b>	1,75 <i>m</i>	1,59 <i>m</i>	1,57 <i>m</i>	1,56 <i>m</i>
<b>-CH-</b>	3,14 <i>m</i>	3,83 <i>m</i>	3,83 <i>m</i>	3,86 <i>m</i>
<b>-O-CH<sub>2</sub>-</b>	3,84 <i>dd</i> (4,3; 10,7) 3,72 <i>dd</i> (5,3; 10,7)	3,60 <i>m</i>	3,60 <i>m</i>	3,51 <i>m</i>
<b>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-</b>	0,11 <i>s</i>	0,03 <i>s</i>	0,03 <i>s</i>	-
<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-Si</b>	0,90 <i>s</i>	0,88 <i>s</i>	0,88 <i>s</i>	-
<b>-CO-CH<sub>2</sub>-</b>	-	4,01 <i>s</i>	3,33 <i>m</i>	3,45 <i>m</i>
<b>-NH-CH-</b>	-	-	2,65 <i>m</i>	2,92 <i>m</i>
<b>-CH<sub>2</sub>-OH</b>	-	-	3,34 <i>m</i>	3,60 <i>m</i>
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>-</b>	-	-	0,88 <i>t</i> (6,0)	0,88 <i>t</i> (7,2)
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>-</b>	-	-	1,23 <i>sa</i>	1,26 <i>sa</i>
<b>NH/OH</b>	-	-	-	OH: 29,2 <i>sa</i> ; NH: 2,64 <i>sa</i>
$^{13}\text{C}$			*	*
<b>CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-</b>	10,5	10,5	10,5	10,6
<b>CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-</b>	26,4	24,3	24,3	24,2
<b>-CH-</b>	54,3	52,2	51,6	53,4 (52,9)
<b>-O-CH<sub>2</sub>-</b>	67,8	63,4	64,2 (64,0)	64,7 (64,0)
<b>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-</b>	-5,6	-5,6	-5,6	-
<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-Si</b>	25,8	25,8	25,8	-
<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-Si</b>	18,1	18,1	18,1	-
<b>-CO-CH<sub>2</sub>-</b>	-	165,3	171,9 (171,7)	173,1 (172,9)
<b>-CO-CH<sub>2</sub>-</b>	-	42,7	50,3 (49,7)	50,8 (49,1)
<b>-NH-CH-</b>	-	-	60,1 (59,7)	60,6 (59,7)
<b>-CH<sub>2</sub>-OH</b>	-	-	63,5 (63,4)	63,5 (62,3)
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>-</b>	-	-	14,0	14,2
<b>CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>-</b>	-	-	22,6; 26,1; 29,3; 29,6*; 29,7; 31,4; 31,7; 31,8	22,7; 26,3; 29,4; 29,7*; 31,1; 31,7; 31,8

\*: 400 MHz

Tabla IX.34. Datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **30**, **31**, **32** y **33**

$^1\text{H}$				
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$	0,89 <i>t</i> (7,5)	0,90 <i>t</i> (7,4)	0,88 <i>t</i> (7,4)	0,92 <i>t</i> (7,2)
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$	1,45 y 1,30 <i>m</i>	1,69 <i>m</i>	1,60 <i>m</i>	1,42 <i>m</i>
$\text{-CH-}$	2,80 <i>m</i>	3,92 <i>m</i>	3,89 <i>m</i>	2,68 <i>m</i>
$\text{-O-CH}_2\text{-}$	3,44 <i>dd</i> (9,8; 7,1) 3,63 <i>dd</i> (9,8; 4,0)	4,01 <i>d</i> (15,0) 4,08 <i>d</i> (15,0)	3,67 <i>m</i>	3,31; 3,61 <i>m</i>
$\text{-Si(Ph)}_2\text{-}$	7,68 y 7,41 <i>m</i>	7,41; 7,66 <i>m</i>	7,40; 7,63 <i>m</i>	-
$(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$	1,08 <i>s</i>	1,09 <i>s</i>	1,07 <i>s</i>	-
$\text{-C-CH}_2\text{-}$	-	3,70 <i>d</i> (3,2)	3,36 <i>m</i>	2,84 <i>m</i>
$\text{-NH-CH-}$	-	-	2,53 <i>m</i>	2,68 <i>m</i>
$\text{-CH}_2\text{-OH}$	-	-	3,30 <i>m</i>	3,31; 3,61 <i>m</i>
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_9\text{-}$	-	-	0,86 <i>t</i> (7,1)	0,88 <i>t</i> (7,1)
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_9\text{-}$	-	-	1,24 <i>sa</i>	1,25 <i>sa</i>
$\text{NH/OH}$	1,65 <i>sa</i>	6,94 <i>d</i> (4,2)	2,18 <i>sa</i>	-
$^{13}\text{C}$				
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$	10,5	10,4	10,6	10,3
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$	26,5	24,4	24,6	23,7
$\text{-CH-}$	54,5	52,4	51,6	59,1 (59,0)
$\text{-O-CH}_2\text{-}$	68,7	64,4	64,9	63,2
$\text{-Si(Ph)}_2\text{-}$	127,6; 129,6; 135,5; 133,6 (C)	127,8; 129,8; 133,0 (C); 135,5	127,8; 129,7; 133,2 (C); 135,6	-
$(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$	26,9	26,8	29,4	-
$(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$	19,3	19,2	19,4	-
$\text{-CO-CH}_2\text{-}$	-	165,2	171,8	-
$\text{-CO-CH}_2\text{-}$	-	42,7	50,3 (50,1)	46,1 (45,9)
$\text{-NH-CH-}$	-	-	60,0 (59,8)	60,5 (60,4)
$\text{-CH}_2\text{-OH}$	-	-	63,7	62,8
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_9\text{-}$	-	-	14,2	14,0
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_9\text{-}$	-	-	22,7; 26,9; 29,3; 29,7*; 29,9; 31,6; 31,9	22,5; 26,1; 29,2; 29,5; 29,8*; 30,1; 31,1; 31,8

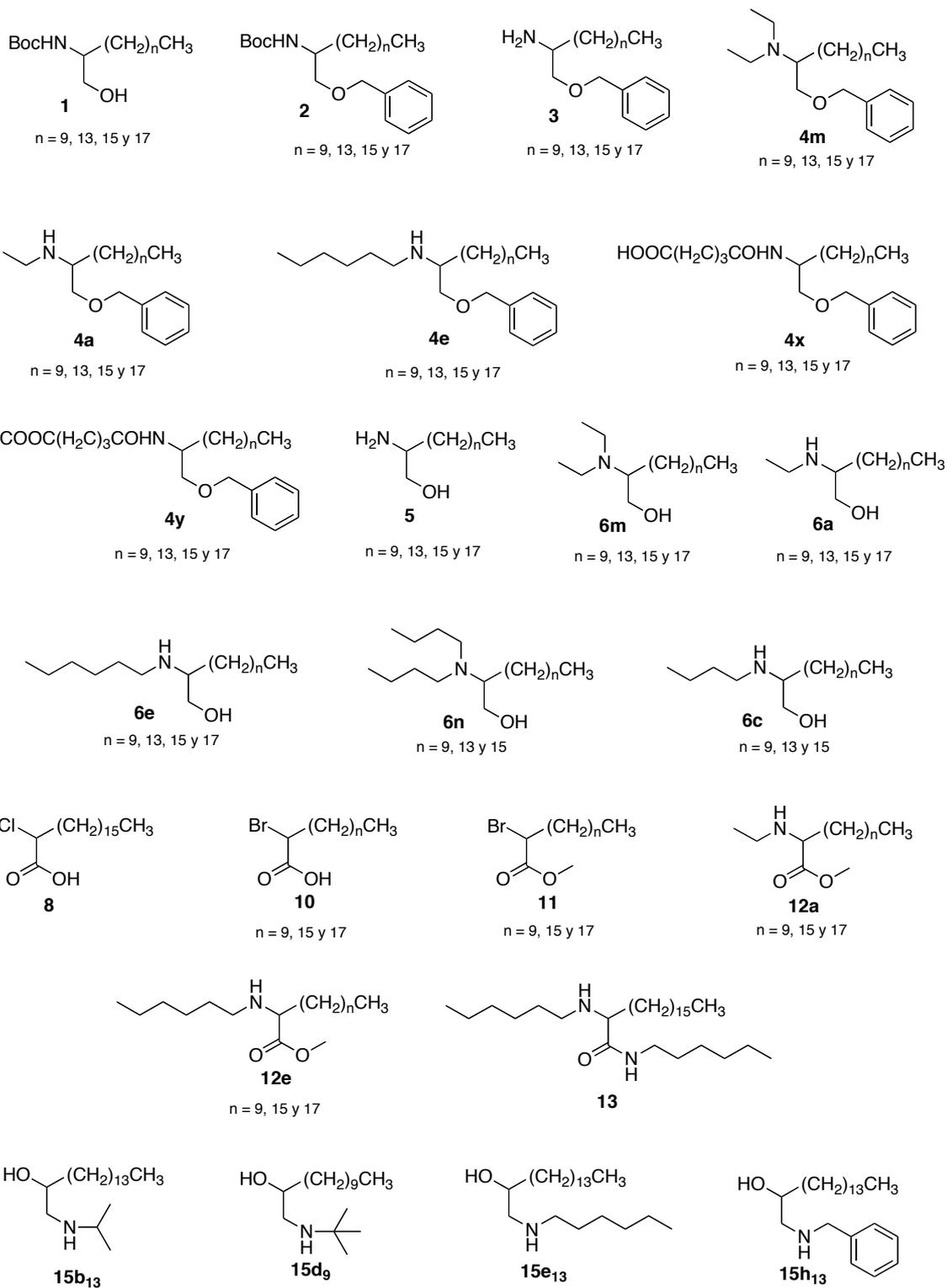
\*:  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$

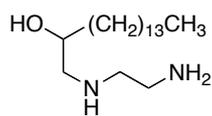
## X. ANEXO ESPECTROS

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IR y MS de los compuestos sintetizados, se presentan en un archivo pdf adjunto.

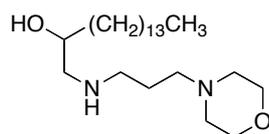
## XI. ANEXO ESTRUCTURAS



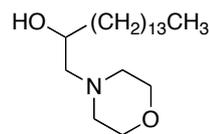




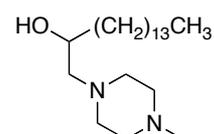
**15i<sub>13</sub>**



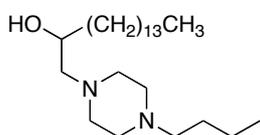
**15j<sub>13</sub>**



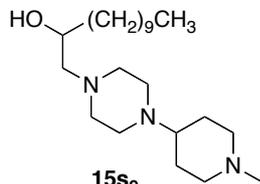
**15p<sub>13</sub>**



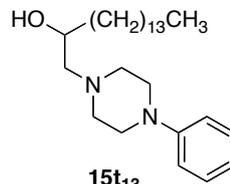
**15q<sub>13</sub>**



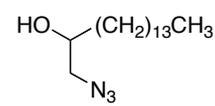
**15r<sub>13</sub>**



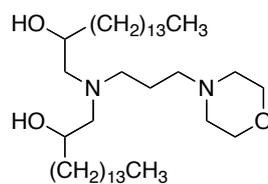
**15s<sub>9</sub>**



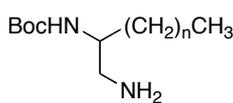
**15t<sub>13</sub>**



**15u<sub>13</sub>**

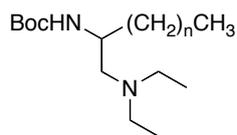


**16**



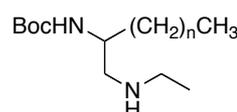
**18**

n = 9, 13, 15 y 17



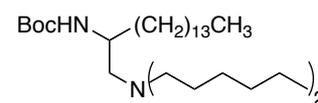
**19m**

n = 9, 13, 15 y 17

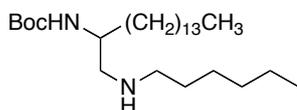


**19a**

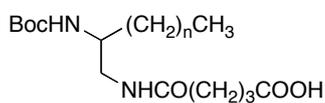
n = 13, 15 y 17



**19o<sub>13</sub>**

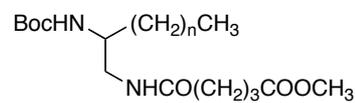


**19e<sub>13</sub>**



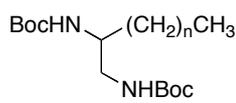
**19x**

n = 9, 13, 15 y 17



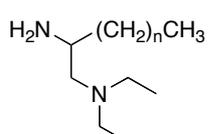
**19y**

n = 9, 13, 15 y 17



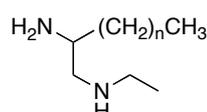
**19z**

n = 9, 13, 15 y 17



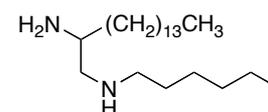
**20m**

n = 9, 13, 15 y 17

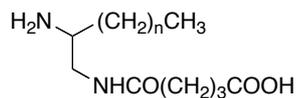


**20a**

n = 13 y 15



**20e<sub>13</sub>**



**20x**

n = 9, 13, 15 y 17

