

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA



SÍNTESIS Y EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA
DE AMINOALCOHOLES Y DIAMINAS
DERIVADOS DEL ÁCIDO HEXADECANOICO

-TESIS DOCTORAL-

MARIO ALVES SANTOS

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:**

Mario Alves Santos

Vº Bº

**Prof. D. Manuel Medarde Agustín
Director del Departamento**

Salamanca, Septiembre de 2013

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

CERTIFICAN:

Que el Licenciado en Farmacia por la Universidad de Salamanca, **D. Mario Alves Santos** ha realizado, en este Departamento y bajo su dirección, el trabajo titulado “**Síntesis y evaluación farmacológica de aminoalcoholes y diaminas derivados del ácido hexadecanoico**”, para optar al Grado de Doctor en Farmacia por la Universidad de Salamanca.

Para que así conste firman la presente.

Salamanca, Septiembre de 2013

Esther del Olmo

Arturo San Feliciano

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

- La Junta de Castilla y León SA25/00B
- MEC AGL2005-02168/EAN
- ISCIII-FIS PI060782
- CYTED.X.11: PIBATUB X-11
- MCYT AGL2000-0039-P4-02
- DGICYT PB 93-0608
- ISCIII-RICET RD06/0021/0022

Ha sido realizado gracias a la concesión de las becas y ayudas a la Cooperación:

- CIETUS (Mayo 2003-Dic 2004)
- FEDER (Abril 1999-Dic 2001)

Parte de este trabajo ha sido publicado en:

- *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, **19**, 5764-8
- *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 2004, **40**, 239-242
- *Biochem. Pharmacol.* 2003, **65**, 1539-1549
- *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, **12**, 2621-2626
- *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, **12**, 659-662
- *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, **10**, 285-288

Dedico este trabajo a mi hijo Tristán

AGRADECIMIENTOS

Al llegar al final de este trabajo es difícil enumerar a todas y cada una de las personas que de un modo u otro han participado.

Por ello, comenzaré agradeciendo a mis directores de Tesis la oportunidad que me dieron para continuar la formación en el Departamento, y con ello conocer y compartir con tanta gente experiencias y momentos buenos y no tan buenos. Profesores y personas que han hecho de mi larga estancia el desear continuar pues me he sentido/siento gracias a ellos como en casa.

He de recordar y agradecer también a aquellos que realizaron los ensayos, y a los que me permitieron trabajar con ellos lejos de Salamanca, puesto que ampliar campos siempre es muy positivo.

A todos aquellos que han trabajado codo con codo conmigo, que han compartido un café en el bar de la Facultad y muchas horas bajo los “efluvios” de los disolventes.

A mis compañeros de deportes, de ajedrez, de tertulias y discusiones, de naipes, etc., del pueblo o la ciudad, quintos o no, porque aparte de la compañía siempre hay algo que aprender, que muchas veces se puede aplicar, y nunca se deja de hacerlo.

A los ya no presentes y a los que siguen en contacto de “#salamanca”, CCR, tumtumneros, Rayo Oliva, ajedrecistas, l@s granjer@s....

A quienes me han dado grandes lecciones que no se encuentran en los libros o han compartido parte de su tiempo y su “merienda” conmigo: Adhara, Alvaro, Auxi, Carlitos, “Carrington”, Edu, L.A., MCG, MJCF, MFF, Magonegro, Miguel, Quir, Silvia, Víctor....

A mi familia, directa y política, porque tengo muchas cosas que agradecerles desde hace mucho tiempo.

A Ana Beatriz porque hay regalos que no se compran con dinero.

Y sobre todo a Esther por su trabajo, paciencia y perseverancia para que pudiera acabar esta Tesis, por darme la oportunidad de ampliar durante la mitad de mi vida no sólo el conocimiento del trabajo de laboratorio, sino por ayudarme en todo momento y ser mucho más que una jefa.

Y seguro que como en toda carta abierta, algún nombre se escapa de ella y aquí más de uno que espero no se sienta ofendido pues todos todos han aportado su granito de arena.

Gracias a todos y espero que el futuro nos depare el reunirnos por motivos agradables o de celebración, de nuevo, más de una ve



INDICE

Resumen	3
Abstract	5
Lista de abreviaturas	7
I.- INTRODUCCIÓN	9
SIGNIFICADO BIOLÓGICO Y FARMACOLÓGICO DE LAS AGRUPACIONES	
ETANOLAMINA Y ETILENDIAMINA	11
A.- LA AGRUPACIÓN ETANOLAMINA EN COMPUESTOS ENDÓGENOS	13
A.1 Funciones neurotransmisoras con agrupación etanolamina	14
A.2 Funciones estructurales con agrupación etanolamina	21
B.- FRAGMENTOS DE ETANOLAMINA Y ETILENDIAMINA EN LOS FÁRMACOS	26
B.1 Derivados de oxietilamina	27
1 Oxietilamina en fármacos	27
2 Oxietilamina/dioxietano en fármacos	50
3. Sales de amonio	56
B.2 Derivados de etilendiamina	63
1 Etilendiamina en fármacos	63
2 Sales de amonio	69
II.- OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO SINTETICO	71
III.- MÉTODOS Y RESULTADOS. QUÍMICA	77
1.- SÍNTESIS DE 2-BOC-AMINOHEXADECANOL (3), 6a Y 10.	79
2.- OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE AMINOHEXADECANOL	88
A.- A PARTIR DE 2-AMINOHEXADECANOL 6a	88
B.- A PARTIR DEL ÁCIDO 2-BROMOHEXADECANOICO	96
C.- OBTENCIÓN DE 1-AMINOALCAN-2-OLENOS A PARTIR DE TETRADECILOXIRANO	97
3.- OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE DIAMINAS	101
4.- PREPARACIÓN DE CARBAMATOS	105
5.- INTENTOS DE SEPARACIÓN DE RACÉMICOS	106

IV.- MÉTODOS Y RESULTADOS. BIOACTIVIDAD	111
1.- ACTIVIDAD CITOTÓXICA. ANTIANEoplÁSICA	113
2.- ACTIVIDAD APOPTÓTICA	116
3.- ACTIVIDAD INMUNOMODULADORA	121
4.- ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA	123
5.- ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA	129
6.- ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA: ANTILEISHMANIA	132
5.- ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA: MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	136
V.- PARTE EXPERIMENTAL. QUÍMICA	141
TÉCNICAS GENERALES.....	143
1.- SÍNTESIS DE 2-BOC-AMINOHEXADECANOL 3, 6a Y 10	147
2.- OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE AMINOHEXADECANOL	161
A.- A PARTIR DEL 2-AMINOHEXADECANOL 6a	161
B.- A PARTIR DEL ÁCIDO 2-BROMOHEXADECANOICO	176
C.- OBTENCIÓN DE 1-AMINOALCAN-2-OLES A PARTIR DE TETRADECILOXIRANO.....	177
3.- OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE DIAMINAS	183
A.- A PARTIR DE LA 2-BOC-DIAMINA 10	183
B.- A PARTIR DE 1-HEXADECENO	189
4.- PREPARACIÓN DE CARBAMATOS	192
5.- INTENTOS DE RESOLUCIÓN DE RACÉMICOS	194
A.- FORMACIÓN DE ÉSTERES	194
B.- FORMACIÓN DE SALES.....	195
C.- FORMACIÓN DE AMIDAS.....	196
VI.- CONCLUSIONES	199
VII.- ANEXOS	
1.- ESTRUCTURAS	205
2.- TABLAS	211
3.- ESPECTROS.....	223

RESUMEN

Las investigaciones llevadas a cabo durante la realización de este trabajo de Tesis Doctoral, están orientados hacia el diseño molecular, la síntesis química de sustancias bioactivas y el análisis de los resultados de su bioevaluación, para establecer relaciones entre las estructuras y la actividad en los ámbitos de utilidad terapéutica contemplados.

En esta memoria se describe la puesta a punto de diferentes metodologías y procedimientos para obtener derivados de 2-aminohexadecanol, 1-aminohexadecan-2-ol y hexadecan-1,2-diaminas. También se ha puesto a punto un método de obtención de carbamatos. Se describe, así mismo, los intentos de resolución diastereomérica/enantiomérica de algunos derivados.

Los compuestos preparados fueron remitidos a centros especializados para su evaluación preliminar y subsiguiente, en los ámbitos de citotoxicidad antineoplásica, muerte celular (*apoptosis*), inmunomodulación, anti-inflamación (*inhibición de PLA₂*), micosis (*Candida Cryptococcus, Saccharomyces, Aspergillus, Microsporum, Epidermophyton, Trichophyton*), actividad antiparasitaria (*Leishmania*), y actividad antibacteriana (*Mycobacterium tuberculosis*).

Los resultados de bioevaluación recibidos sirvieron para reorientar los trabajos de síntesis. Se considera haber descubierto nuevos tipos de agentes terapéuticos potenciales frente a inmunomodulación, anti-inflamación, candidiasis, leishmaniasis y tuberculosis.

ABSTRACT

Research carried out for the realization of this PhD Thesis are oriented towards molecular design, chemical synthesis of bioactive substances and analyzing their bioassessment results, to establish relationships between structure and activity in the scopes of therapeutic use contemplated.

This report describes the development of different methodologies and procedures for obtaining derivatives of 2-aminohexadecanol, 1-aminohexadecan-2-ol and hexadecan-1,2-diamines. Also has developed a method of obtaining carbamates. Described, also, attempts to resolve diastereomeric / enantiomeric mixtures of some derivatives.

The compounds were referred to specialized centers for preliminary evaluation and subsequent in antineoplastic cytotoxicity, cell death (*apoptosis*), immunomodulation, anti-inflammatory (*inhibition of PLA₂*), mycosis (*Candida, Cryptococcus, Saccharomyces, Aspergillus, Microsporum, Epidermophyton, Trichophyton*), antiparasitic activity (*Leishmania*) and antibacterial activity (*Mycobacterium tuberculosis*).

Bioassessment results received served to refocus the work of synthesis. It is believed to have discovered new types of potential therapeutic agents against immunomodulation, anti-inflammation, candidiasis, leishmaniasis and tuberculosis.

LISTA DE ABREVIATURAS

A		DMF	dimetilformamida
A	adrenalina	DMSO	dimetilsulfóxido
A-549	adenocarcinoma epitelial de pulmón humano	<i>dt</i>	doble triplete
abs	absoluto	E	
Ac	acetilo	Ed.	editorial
ACh	acetilcolina	EMB	etambutol
acetil-CoA	acetil Coenzima A	eq.	equivalente(s)
Ac ₂ O	anhídrido acético	Et	etilo
AcOEt	acetato de etilo	Et ₂ O	éter dietílico
AcOH	ácido acético	EtOH	etanol
ADME	acetamidomalonato de dietilo	EtONa	etóxido sódico
Antiang.	antianginoso	F	
Antihipert.	antihipertensivo	FAB-POSI	Fat Atom Bombardment
Antiarrít.	antiarrítmico	FITC-dUTP	Fluorescein IsoTioCianate [5-(3-aminoallyl)-2'-deoxyUridine 5' TriPhosphate
Ar	radical arilo	Fig.	figura
ATCC	American Type Culture Collection	G	
B		MS-GC	cromatografía de gases con espectrometría de masas
Bn	bencilo	glánd. secr.	glándula secretora
BnCl	cloruro de bencilo	Glut	glutarilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	H	
Bu	butilo	Hex	<i>n</i> -hexilo
C		<i>c</i> Hex	ciclohexilo
CB	cannabinoides	HRMS	espectro de masas de alta resolución
CCF	cromatografía de capa fina	HT-29	carcinoma de colon humano
CEREMIC	Centro de Referencia Micológica	HOBt	hidroxibenzotriazo
CI ₅₀	concentración inhibitoria 50	l	
CIBIN	Centro de Investigación Biomédica del Noreste (Monterrey, Mx)	I	
CIM	concentración inhibitoria mínima	IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
CV-1	fibroblastos de riñón de mono	IR	infrarrojo
col.	colaboradores	J	
COMT	Catecol- <i>O</i> -MetilTransferasa	<i>J</i>	constante de acoplamiento
CSA	ácido canfosulfónico	M	
D		<i>m</i>	multiplete
δ	desplazamiento químico	M ⁺	ión molecular
<i>d</i>	doblete	M	molaridad
DA	dopamina	μM	micromolar
<i>dd</i>	doble doblete	M	
DCC	diciclohexilcarbodiimida	M	
DCM	diclorometano	M	
DIEA	diisopropil etil amina	M	
DMAP	4-dimetilaminopiridina	M	

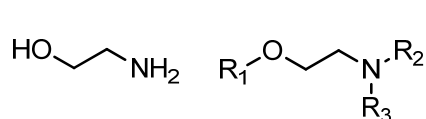
MAO	monoaminoxidasa	Q	
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico	<i>q</i>	cuarteto
Me	metilo		
MEL-28	melanoma maligno humano	R	
MeOH	metanol	R	radical alquílico
mmol	milimol(es)	RMN	resonancia magnética nuclear
MS	espectrometría de masas	recr.	recristalización
MsCl	cloruro de mesilo		
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	S	
MDR	resistentes a varios fármacos	<i>s</i>	singlete
MTT	bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio	<i>sa</i>	singlete ancho
<i>m/z</i>	relación masa/carga	<i>sat</i>	saturada
		SNA	sistema nervioso autónomo
		SNC	sistema nervioso central
		SNP	sistema nervioso periférico
N			
NA	noradrenalina, norepinefrina	T	
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida	<i>t</i>	tiempo
P		<i>t</i>	triplete
P-388	células de leucemia de ratón	<i>t.a.</i>	temperatura ambiente
PAF	factor de agregación plaquetaria	TB	tuberculosis
<i>p./pp.</i>	página/s	TBDMSCl	cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo
Pd/C	paladio/carbono	<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
P.f.	punto de fusión	TEA	trietilamina
PGH ₂	prostaglandina H ₂	TFA	ácido trifluoroacético
Ph	fenilo	THC	tetrahidrocannabinol
PhOH	fenol	THF	tetrahidrofurano
PI	yoduro de propidio	TMSCl	cloruro de trimetilsililo
PLA ₂	fosfolipasa A ₂	TR MTB	resistente a todos los fármacos
<i>c</i> PLA ₂	fosfolipasa A ₂ citosólica	TBDMSTf	triflato de trimetilsililo
<i>s</i> PLA ₂	fosfolipasa A ₂ secretora		
ppm	partes por millón	U	
Pr	propilo	ufc	unidades formadoras de colonias
Proced.	procedimiento	UV	ultravioleta
Prof.	Profesor		
PTK	palmitoil trifluorometil cetona	V	
PTSA	ácido <i>para</i> -toluensulfónico	VET	veterinario
Py	piridina	VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

Además, aparecen en el texto las abreviaturas de las revistas científicas que publican los artículos científicos citados, y otras no generales asociadas a su propia definición..

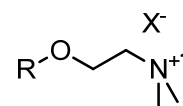
I.-INTRODUCCIÓN

SIGNIFICADO BIOLÓGICO Y FARMACOLÓGICO DE LAS AGRUPACIONES ETANOLAMINA Y ETILENDIAMINA

La etanolamina (aminoetanol, hidroxietilamina) es el aminoalcohol estable más sencillo. Tiene aplicación agroindustrial directa como agente dispersante¹ y principalmente como materia de partida para sintetizar numerosos fármacos y sustancias de interés industrial, biológico y terapéutico. Su utilización, en forma de oleato, como agente esclerosante antivaricoso², parece constituir su principal aplicación terapéutica; sin embargo, la presencia de sustituciones muy diversas sobre los heteroátomos, sobre el puente etilénico (*N*-alquil, *O*-alquil, *C*-alquil, *N*-acil, *O*-acil, polialquil, aril, fosforil, etc.), en sustancias biógenas (colina y relacionados, esfingosina, ceramida, etc.), su parentesco metabólico con varios aminoácidos sencillos (serina, treonina) y, particularmente, su incorporación en numerosos agentes de uso terapéutico diverso, justifican considerarla como un elemento estructural muy importante en el diseño y desarrollo de nuevos fármacos.



etanolamina y derivados



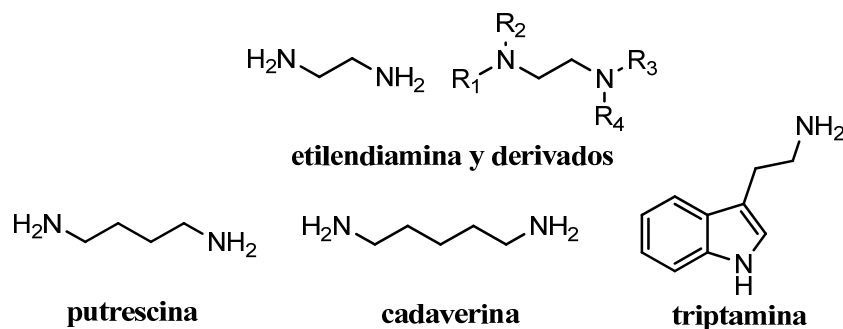
sales de colinio

La etilendiamina (diaminoetano) es la diamina estable más sencilla. Tiene aplicación industrial directa como disolvente de proteínas, anticongelante y estabilizante industrial. Es básica e irritante y su aplicación directa en terapéutica se reduce, casi exclusivamente, al uso

¹ Merck Index web Edition 14.9 Edition, © 2006, 2013 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

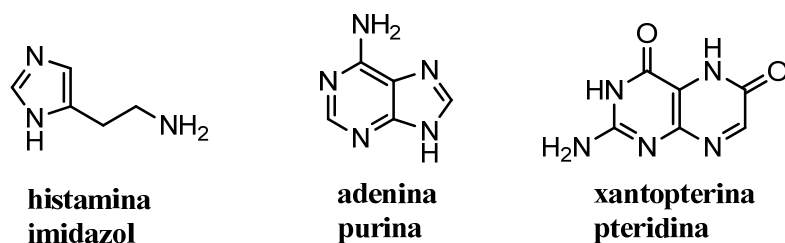
² Poquet, J. E.; Gangoso, A.B.; Hernández, T, *Farm. Hosp.* 1988, **22(3)**,145.

como auxiliar estabilizante de la aminofilina inyectable. La presencia de esta molécula o sus derivados en metabolitos endógenos es prácticamente nula; ya que las diaminas biogénicas más sencillas, putrescina, cadaverina, triptamina (derivadas de ornitina/arginina, lisina y triptófano respectivamente), mantienen sus átomos de nitrógeno separados por cadenas de cuatro o cinco eslabones.



Por el contrario, la presencia de dos átomos de nitrógeno, separados por un puente de dos átomos de carbono, tanto en sistemas alifáticos abiertos, como alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, constituye un patrón estructural bastante común para un gran número de agentes terapéuticos y sustancias bioactivas.

Por otra parte, es de destacar que existen excepciones relacionadas con otras sustancias endógenas, como histidina/histamina, algunos derivados de purinas y pterinas y otros metabolitos primarios y secundarios que, aunque contienen tres o más átomos de nitrógeno y quedarían fuera del planteamiento de este estudio, podrían mostrar gran interés para el mismo; ya que presentan la unidad imidazólica u otras fusionadas más complejas, en las que dos átomos de nitrógeno se encuentran separados por uno, dos o tres átomos de carbono solamente y también la de algunos compuestos, que debido a restricciones estéricas configuracionales o preferencias conformacionales, provocan el acercamiento de los dos heteroátomos hasta distancias próximas a la correspondiente a un puente etilénico.



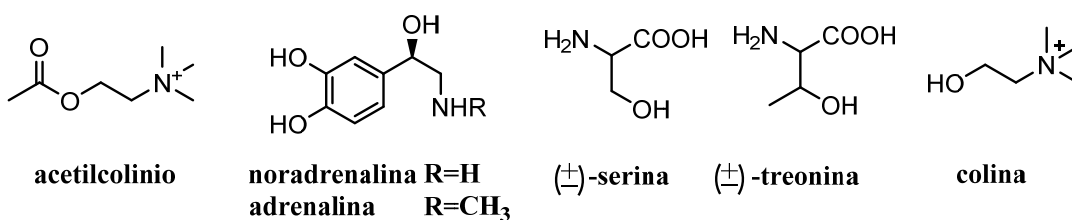
En los apartados que se desarrollan a continuación, se pretende analizar la presencia y el interés biológico y farmacológico de estas dos agrupaciones, como parte biofarmacológica para el diseño de los objetivos moleculares de este trabajo.

A.- LA AGRUPACIÓN ETANOLAMINA EN COMPUESTOS ENDÓGENOS

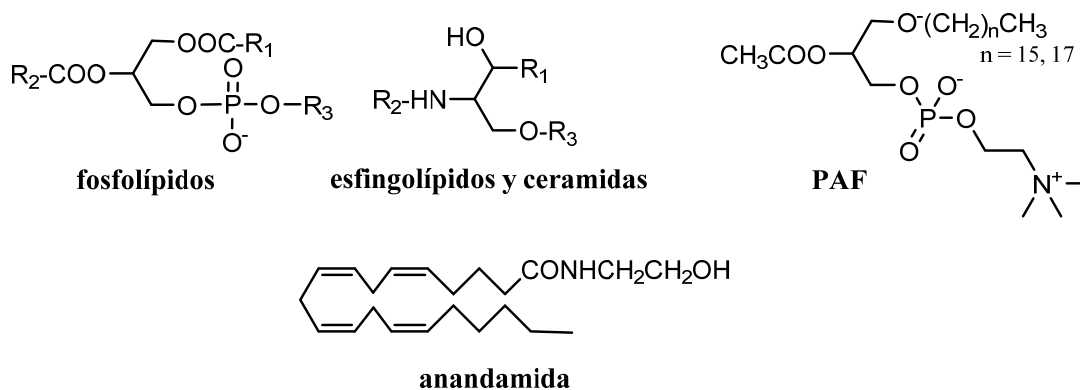
El fragmento correspondiente a la agrupación etanolamina (aminoetanol, oxietilamina, oxietilamonio) asociado a cadenas lineales lipídicas, está muy ampliamente representado en componentes del organismo, formando parte de moléculas que desempeñan funciones muy importantes dentro de él, relacionadas principalmente con la neurotransmisión y con la estructura de células y tejidos. En relación con las funciones neurotransmisoras, baste mencionar la presencia de esta agrupación en moléculas de pequeño tamaño como acetilcolina, noradrenalina y adrenalina, los neurotransmisores más importantes del sistema nervioso.

En relación con las funciones estructurales, la agrupación oxietilamina o sus derivados, se encuentra formando parte de algunos lípidos complejos, como los fosfolípidos, los esfingolípidos y las ceramidas, constituyentes que dan estabilidad a las membranas celulares y que desempeñan funciones importantes a través de sus metabolitos y también se encuentra en algunos aminoácidos, como la serina y la treonina y en los péptidos que los contienen.

Neurotransmisores y aminoácidos con agrupación oxietilamina



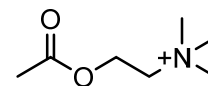
Derivados lipídicos con función oxietilamina



A.1.- FUNCIONES NEUROTRANSMISORAS CON AGRUPACIÓN ETANOLAMINA

ACETILCOLINA

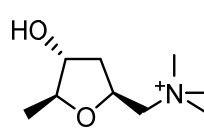
La acetilcolina (ACh), es uno de los neurotransmisores principales mayoritarios tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en el periférico (SNP). Está presente en todas las inervaciones parasimpáticas postganglionares y en todas las fibras preganglionares de los ganglios autónomos periféricos, nervios motores que activan el músculo esquelético, y en ciertas sinapsis del SNC.



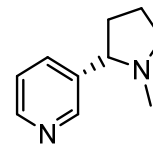
acetilcolina

La colina se sintetiza en el hígado y es transportada por vía sanguínea a los terminales nerviosos, salvo al cerebro, pues no pasa la barrera hematoencefálica. Una vez en el terminal se toma del espacio intersináptico mediante un proceso activo dependiente de Na^+ , paso limitante en la biosíntesis del neurotransmisor. En el interior del terminal, la colina reacciona con acetil-CoA para generar el transmisor, que se almacena en vesículas hasta su posterior liberación.

Los receptores para ACh se subdividieron en dos tipos principales: muscarínicos y nicotínicos, basados en su respuesta selectiva a dos alcaloides, muscarina y nicotina.



muscarina



nicotina

Ninguno de los dos compuestos es endógeno, por lo que ésta es una clasificación artificial. Además, mientras que la muscarina es un agonista verdadero, la nicotina tiene sólo un moderado efecto agonista de ACh en algunas zonas del sistema nervioso^{3,4,5,6,7}. Los receptores muscarínicos se encuentran en glicoproteínas asociadas a proteínas G, localizadas en la cara externa de las membranas de las células del órgano efector⁸ y se subclasifican en M_1 - M_4 según sus funciones y localización, mientras que los receptores nicotínicos son del tipo canal iónico y a su vez se subdividen en N_M (postsinápticos en la unión neuromuscular del músculo estriado) y N_N (ganglios del sistema nervioso autónomo)^{9,10}.

³ Casy, A. F. "The steric factor in medicinal chemistry. Dissymmetric probes of pharmacological receptors", New York, Plenum Press, 1993, pp. 258, 327.

⁴ Lundgren, G.; Malmberg, J. *Biochem. Pharmacol.*, 1968, **17**, 2051.

⁵ Chiou, C. Y.; Long, J. P. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1969, **182**, 269.

⁶ Chiou, C. Y.; Long, J. P. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1969, **132**, 732.

⁷ Chiou, C. Y.; Long, J. P. R. Potrepka, Spratt J. L., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1970, **187**, 88.

⁸ Wess, J. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1993, **14**, 308.

⁹ Weiss, J.; Buhl, T.; Lambrecht, G.; Mutschler, E. "Comprehensive medicinal chemistry", Vol. 3. Oxford, Pergamon Press, 1990, pp. 423-491.

¹⁰ Devillers-Thiery, A.; Galzi, J. L.; Eiselé, J. L.; Bertrand, S.; Bertrand, D.; Changeux, J.P. *J. Membrane Biol.*, 1993, **136**, 97.

Es importante destacar, como parte de la justificación para el diseño del trabajo que se describe en esta memoria, que la muscarina contiene la agrupación oxietilamina de la ACh, mientras que la nicotina, no tiene átomos de oxígeno y en cambio contienen dos átomos de nitrógeno separados por un fragmento carbonado de tres átomos, con disposición espacial parcialmente restringida por causa del anillo piridínico.

Aunque la ACh no tiene centros asimétricos, es capaz de producir una gran de efectos (**tabla 1**), debido a su habilidad de interacción multi-receptorial y a que sus receptores *in vivo* muestran discriminación efectiva entre sus confórmeros; así como frente a sus análogos naturales o sintéticos, sean activadores (agonistas colinérgicos) o bloqueadores (antagonistas), capaces de existir en formas enantioméricas o diastereoméricas.

Tabla 1.- Acciones de la ACh y su distribución

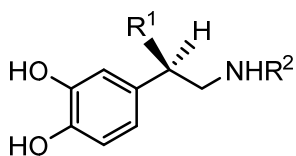
Tipo Muscarínico	Respuesta	Bloqueador
MÚSCULO LISO	Contracción esfínter del iris, miosis Contracción ciliar para visión cercana	Atropina
	Vasodilatación arteriolar	Atropina
	Broncoconstricción	Atropina
	Incremento motilidad gastrointestinal Relajación esfínteres	Atropina
	Contracción vejiga, relajación detrusor	Atropina
	Contracción uréteres	Atropina
	Estimulación vesícula biliar. Contracción conductos	Atropina
CORAZÓN	Disminución contractilidad	Atropina
	Dism. Veloc. Conduc. Nódulo A-V	Atropina
	Bradycardia sinusal	Atropina
	Disminución conductibilidad	Atropina
	Disminución consumo de O ₂	Atropina
GLÁNDULAS ENDOCRINAS	Incremento secreciones: bronquial, gástrica, intestinal, salival, pancreática, naso-faríngea, sudorípara y lacrimal	Atropina
HÍGADO	Estimula síntesis de glucógeno	---
ORG. SEXUALES	Erección viril	---
Tipo Nicotínico	Estimulación placa neuromuscular	Tubocurarina

Aunque las funciones de la ACh en todo el organismo son muy importantes, su rápida hidrólisis en el tracto intestinal o por esterases en la sangre y por acetilcolinesterasas en los límites de los tejidos neuronales, hacen que prácticamente carezca de interés clínico y que sea necesario desarrollar nuevos colinérgicos y anticolinérgicos, más resistentes a la degradación

química y metabólica y suficientemente selectivos, para que puedan ser aplicables en alguna de las patologías relacionadas con los procesos colinérgicos.

CATECOLAMINAS

Hay tres catecolaminas neurotransmisoras principales: dopamina (DA), adrenalina (A, epinefrina) y noradrenalina (NA, norepinefrina). Las dos últimas, poseen un resto de etanolamina en su molécula y un estereocentro de configuración *R*, fundamental para la actividad. La NA es el neurotransmisor genuino, que se libera en la terminal nerviosa por estimulación de los nervios adrenérgicos, mientras que A es una hormona circulante, liberada de la glándula adrenal al ser excitada.

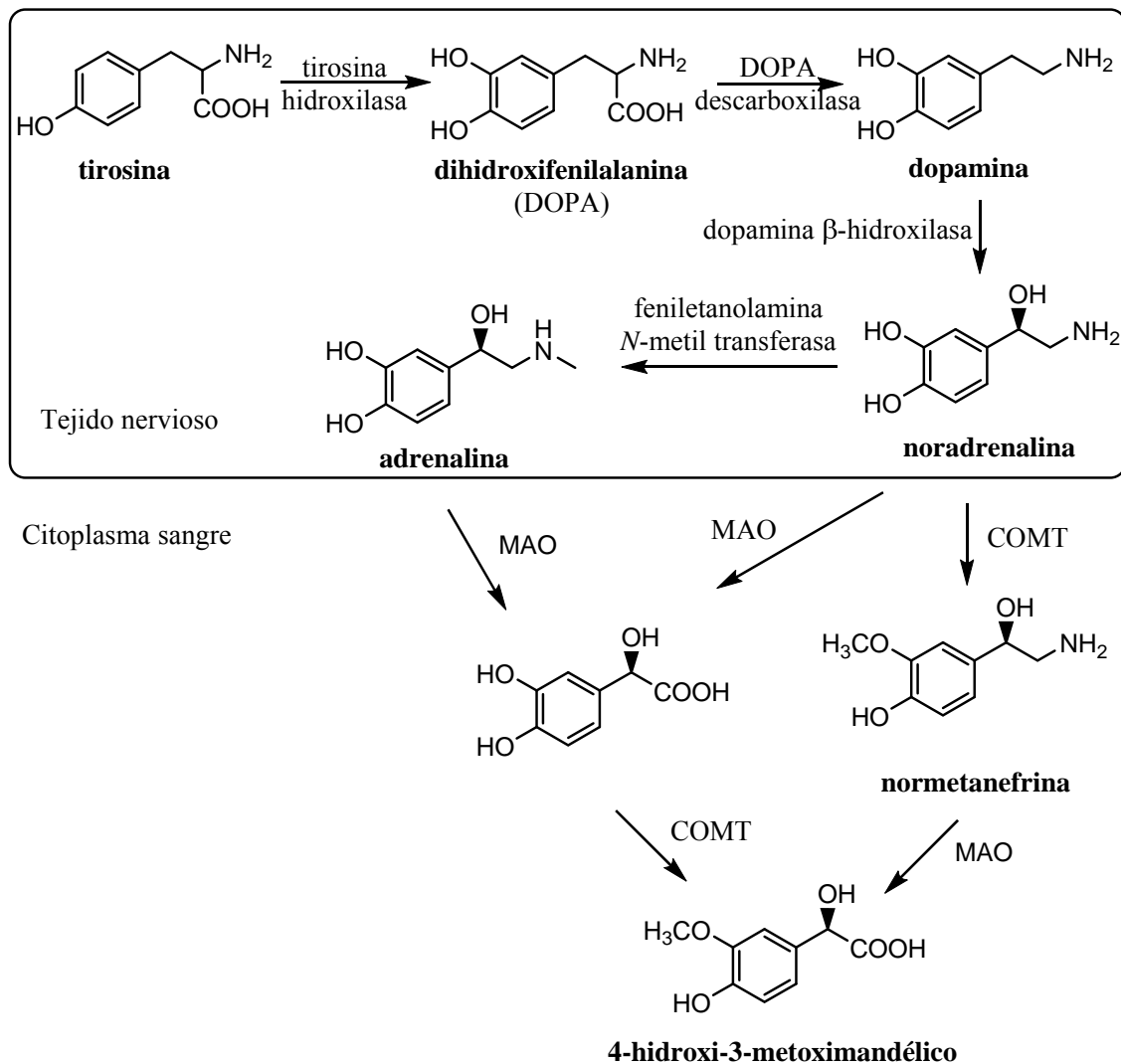


$R^1=R^2=H$ **dopamina (DA)**

$R^1=OH; R^2=H$ **noradrenalina (NA)**

$R^1=OH; R^2=CH_3$ **adrenalina (A)**

Los primeros pasos en la generación de NA a partir de tirosina (**esquema 1**) tienen lugar en el citoplasma de las neuronas, finalizando la síntesis en las vesículas sinápticas. La NA se almacena en vesículas y en cada estímulo se libera aproximadamente un 1% de la almacenada. La recaptación por el tejido neuronal conduce a la finalización del estímulo y se estima que un 80% de la NA es reutilizada. La recaptación puede ser bloqueada por diversas sustancias como la cocaína y algunos antidepresivos, manteniéndose niveles altos de NA en la sinapsis. La pequeña cantidad de NA no recaptada, entra en la circulación y es metabolizada por la monoaminooxidasa (MAO) y/o por la Catecol-*O*-Metil-Transferasa (COMT) principalmente en sangre, hígado y riñón, conduciendo finalmente, igual que la adrenalina (A), hasta ácido vanililmandélico (4-hidroxi-3-metoximandélico).



Esquema 1. Biosíntesis y Metabolismo de Catecolaminas

El sistema adrenérgico juega un papel fundamental en el control del SNA. Las funciones de estos neurotransmisores son muy variadas y en ocasiones se contraponen a las de ACh. Ahlquist¹¹, sobre la base del modo en que los neurotransmisores NA y A controlan las funciones corporales y centrándose fundamentalmente en el sistema cardiovascular, organizó este sistema en dos ramas, α y β definiendo estos dos tipos de receptores. Posteriormente, atendiendo a otros criterios, la clasificación ha sido ampliada, con la descripción o clonación de otros receptores y subreceptores y por la separación de los efectos asociados a cada uno de ellos. En la **tabla 2** se presentan las actividades asociadas con la activación adrenérgica.

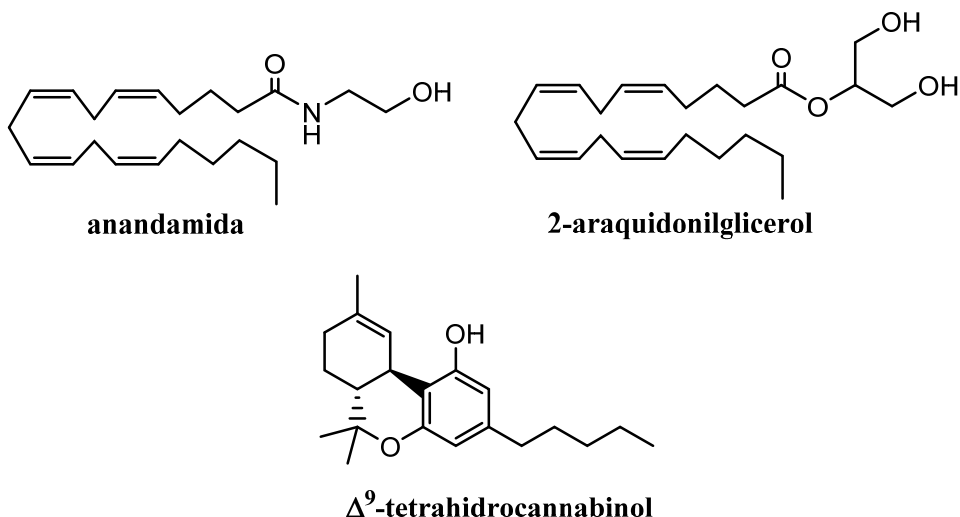
¹¹ Ahlquist, R. P. *Am. J. Physiol.*, 1948, **153**, 586.

Tabla 2. Activación adrenérgica

Órgano Efector	Activación Adrenérgica	Receptor
CORAZÓN	Incremento de potencia y ritmo	β_1
VASOS SANGUÍNEOS	Arterias: vasoconstricción	α_1
	Vasos músculo esquelético: vasodilatación	β_2
	Venas: vasoconstricción	α_2
TRACTO BRONQUIAL	Broncodilatación	β_2
TRACTO GASTROINTESTINAL	Relajación	α_2
OJO	Contracción circular y radial del iris (Midriasis)	α_1
	Relajación ciliar	β
SISTEMA URINARIO Y GENITAL	Riñón: secreción de renina	β_2
	Vejiga: relajación detrusor	β
	Contracción trigono y esfínter	α_1
	Contracción uréter	α_1
	Contracción útero	α_1
	Contracción vías deferentes	α_1
	Contracción cápsula prostática	α_1
PÁNCREAS	Disminución liberación de insulina	α_2
	Contracción cápsula esplénica	α_1
TEJIDO ADIPOSO	Lipolisis	β_3
HÍGADO	Incremento glicogenolisis	α_1
FOLÍCULOS PILOSOS	Contracción músculo liso (Piloerección)	α_1
GLÁNDULAS ENDOCRINAS	Incremento secreciones nasal, salival, sudorípara	α_1

Al igual que en el caso de la ACh, aunque NA y A no son tan inestables y pueden llegar a utilizarse directamente como agentes adrenérgicos, se ha hecho necesario obtener agonistas y antagonistas que interactúen más intensa, selectiva y prolongadamente con los distintos tipos de receptores adrenérgicos, para controlar diversas patologías.

ANANDAMIDA



La anandamida es la hidroxietilamida del ácido araquidónico, el primer ligando endógeno conocido de los receptores de cannabinoides (CB), se halló en la membrana del cerebro de ratón¹², después se encontró en el SNC de ratas y humanos y en tejido cardíaco humano¹³. Su presencia en el plasma sanguíneo sugiere que se sintetiza en un órgano o tejido concreto y que actúa sobre receptores distantes. Se une específicamente a los dos tipos de receptores CB₁ y CB₂ y mimetiza la inhibición inducida por los cannabinoides; cuyo uso potencial incluye analgesia, atenuación de las náuseas y vómitos de la quimioterapia anticáncer, estimulación del apetito, control de diarreas, glaucoma, anti-inflamatorio, antirreumático, antipirético y anticonvulsante¹⁴.

Los cannabinoides endógenos, anandamida y araquidonilglicerol, son de baja potencia y tienen una afinidad por los receptores CB semejante al tetrahidrocannabinol (Δ⁹-THC), además son metabólicamente inestables. La investigación sobre derivados y análogos de estos compuestos ya ha dado algunos frutos; pero se hace preciso ampliarla para tratar de obtener

¹² Devane, W. A.; Hanus, L.; Breuer, A.; Pertwee, R. G.; Stevenson, L. A.; Greiffin, G.; Gibson, D.; Mandelbaum, A.; Etinger, A.; Mechoulam, R. *Science*, 1992, **238**, 1946.

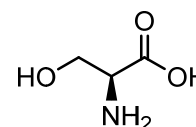
¹³ Felder, C. C.; Nielsen, A.; Briley, E. M.; Palkovits, M.; Priller, J.; Axelrod, J.; Nguyen, D. N.; Richardson, J. M.; Riggan, R. M.; Koppel, G. A.; Paul, S. M.; Becker, G. W. *FEBS Lett.*, 1996, **393**, 231.

¹⁴ Kulkarni, S.K.; Ninan, I. *Indian Journal of Pharm.*, 2001, **33**, 170.

sustancias estables y más potentes, que puedan servir en el control de alguna de las patologías o síntomas mencionados anteriormente.

SERINA

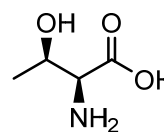
La serina es uno de los aminoácidos presentes en las proteínas animales y se aisló por primera vez en 1865 de las proteínas de la seda. En los mamíferos sólo aparece la L-serina, que no es esencial, ya que se puede biosintetizar a partir de otros aminoácidos como la glicina. Es precursora de la formación de glucosa en sangre y músculos y, de glucógeno en el hígado.



Ayuda a fortalecer el sistema inmune participando en la síntesis de inmunoglobulinas y anticuerpos. Genera etanolamina y participa en la biosíntesis de purinas y pirimidinas, cisteína, triptófano y un gran número de metabolitos. Cuando se encuentra incorporada en enzimas (quimiotripsina, tripsina y otras), la serina suele tener un importante papel en la función catalítica¹⁵. Los llamados gases nerviosos y muchas sustancias insecticidas actúan bloqueando la serina del sitio activo de la acetilcolinesterasa. También se ha mencionado su función co-agonista en el receptor NMDA¹⁶.

TREONINA

La treonina es un aminoácido esencial, homólogo de la serina. Se forma a partir de ácido aspártico y sólo se encuentra en mamíferos el estereoisómero L. También es glucogénico, como la serina, contribuyendo



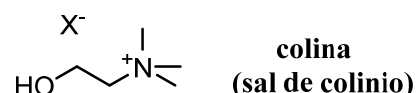
a estabilizar los niveles de azúcar en la sangre. Se encuentra en concentraciones mayores en el corazón, el músculo esquelético y en el SNC. La treonina forma parte del colágeno, la elastina, y las proteínas del esmalte. Ayuda a prevenir la formación de grasa en el hígado e interviene en la biosíntesis de las porfirinas junto con glicina y serina. Se metaboliza a succinil-CoA y se degrada a ácido pirúvico. El uso terapéutico de treonina puede provocar toxicidad amónica por formación excesiva de urea.

¹⁵ Betts, M.J.; Russell, R.B. "Chapter 14. *Amino acid properties and consequences of substitutions*". *Bioinformatics for Geneticists*, (Barnes, M.R.; Gray, I.C.), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 2003.

¹⁶ Mothet, J.P.; Parent, A.T.; Wolosker, H.; Brady, R.O.Jr.; Linden, D.J.; Ferris, C.D.; Rogawski, M.A.; Snyder, S.H. "D-serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, **97**, 4926.

COLINA

La colina, más propiamente ión colinio (hidroxietil trimetil amonio), constituye las sales de amonio endógenas más simple, de gran importancia para la estructura y funcionalidad de la membrana celular y es precursora



biosintética de la acetil colina. Ayuda a controlar los niveles de colesterol y el peso corporal y a mantener el balance hídrico renal, previene la formación de cálculos biliares, mejora las defensas frente a infecciones, facilita la transmisión nerviosa, el aprendizaje y la memoria. Consecuentemente, su deficiencia, poco frecuente, provoca trastornos hepáticos, renales y de memoria e incrementos del nivel de colesterol y de la presión sanguínea. Por otra parte, su exceso puede ocasionar olor corporal, náuseas, depresión, hipotensión, sudoración, salivación y diarrea y manifestación de epilepsias pre-existentes.

A.2.- FUNCIONES ESTRUCTURALES CON AGRUPACIÓN ETANOLAMINA

LÍPIDOS

Los lípidos triglicéridos fundamentalmente sirven como reserva energética para el organismo, pero los fosfolípidos y los glicolípidos son de gran importancia para la estructura de la membrana. Los más abundantes en las células de los mamíferos son los glicerolípidos y los esfingolípidos.

Los **glicerolípidos** constan de una unidad de glicerol, un alcohol fosforilado y dos cadenas con ácidos grasos. Lo habitual es que los ácidos grasos sean de cadena C_{14} a C_{20} , siendo por lo general uno saturado y el otro insaturado, este último suele estar en posición 2 (sn-2) y posee de 1 a 6 dobles enlaces. El alcohol más común es la colina, pero también se encuentran

etanolamina, serina o inositol, dando lugar a los distintos fosfolípidos: fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, etc.

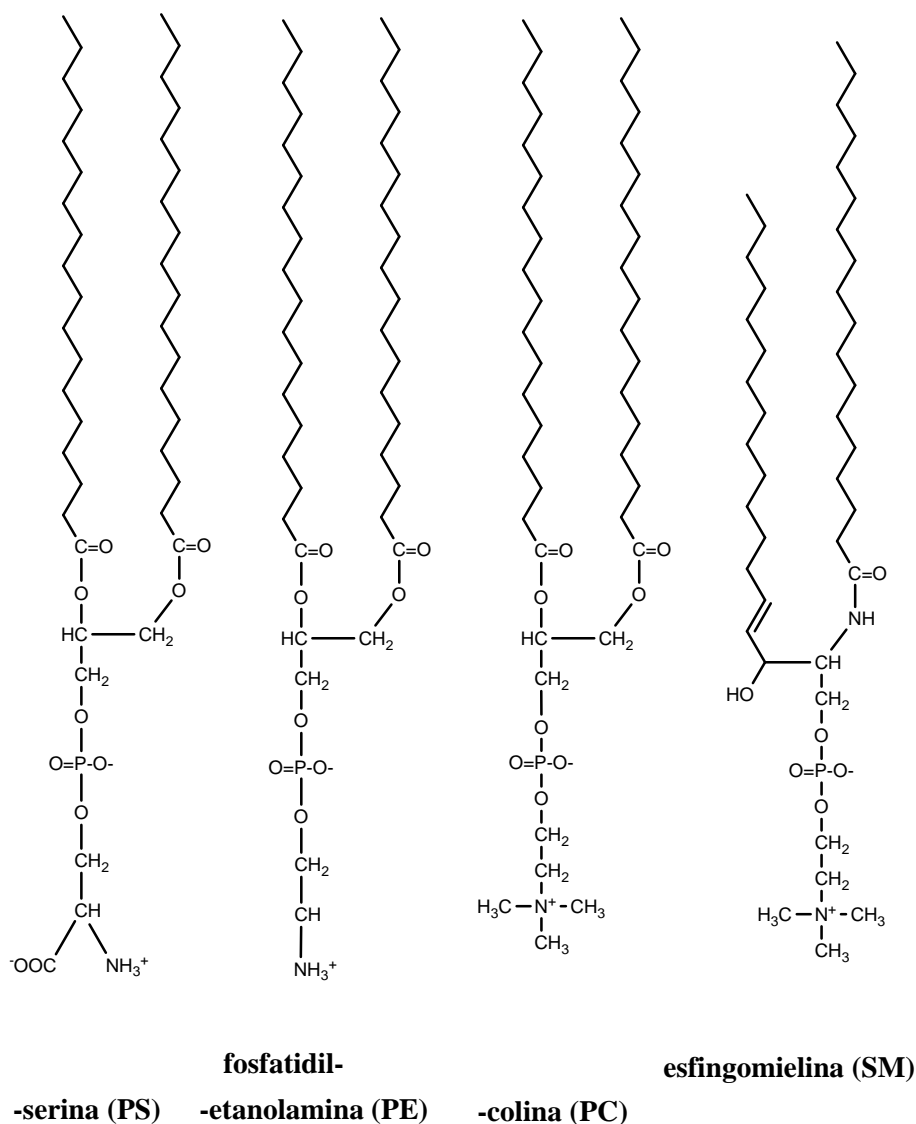
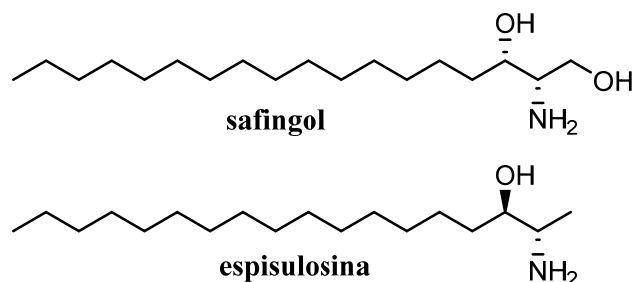


Figura 1. Estructura de algunos fosfolípidos

Los **esfingolípidos** son similares en estructura, pero la molécula central es un 2-amino-1,3-diol de cadena larga (esfingosina, esfinganina, etc.), en lugar de glicerol. El grupo amino se encuentra acilado por un ácido graso, que suele ser más largo que en los fosfolípidos, ácidos lignocérico (24:0) o nervónico (24:1) y a veces, por un α -hidroxiácido. Poseen un resto de colina como fosfodiéster y en la mayoría de los casos no se encuentran como tales, sino como derivados bioactivos más complejos, como ceramidas y otros esfingolípidos complejos. Algunos de los aminoalcoholes de esfingolípidos como safingol¹⁷ y espisulosina¹⁸ presentan citotoxicidad antineoplásica.

¹⁷ Menaldino, D.S.; Bushnev, A.; Sun, A.; Liotta, D.C.; Symolon, H.; Desai, K. "Sphingoid bases and de novo ceramide synthesis: enzymes involved, pharmacology and mechanisms of action" *Pharmacological Research* 2003, **47**, pp. 373-381.



Las **ceramidas** constan de una base de esfingolípido unida como amida a un ácido graso. La glicosidación del alcohol en posición C₁, da lugar a cerebrósidos (galactosa) o gangliósidos (oligosacáridos). Son componentes minoritarios de las membranas y se localizan en la cara en la que fueron sintetizadas. No se acumulan, salvo excepcionalmente en el estrato córneo de la piel.

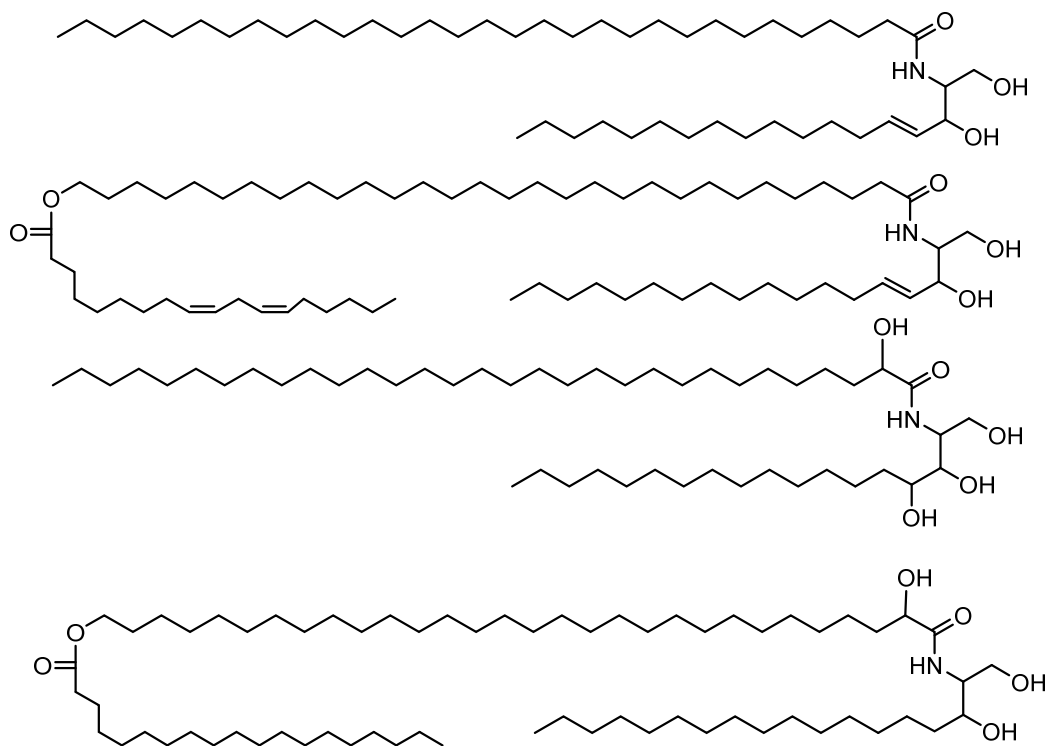


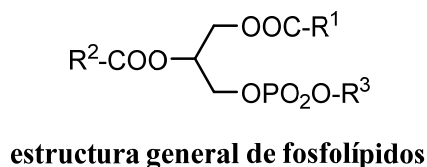
Figura 2. Ejemplos de ceramidas y O-acilceramidas

La función propuesta para estos lípidos es la de actuar como barrera, limitando la pérdida de agua y sales y el paso de sustancias potencialmente tóxicas. Junto con algunos esfingolípidos se

¹⁸ Cuadros, R.; Montejó de Garcini, E.; Wandosell, F.; Faircloth, G.; Fernández-Sousa, J. M.; Avila, J. "The marine compound spisulosine, an inhibitor of cell proliferation, promotes the disassembly of actin stress fibers" *Cancer Letters* 2000, **152**, pp. 23-29.

han relacionado con el crecimiento, la proliferación y apoptosis de las neuronas¹⁹. Los gangliósidos contienen ácido siálico y tienen importancia en las células como receptores para hormonas o toxinas.

Los **fosfolípidos** son los componentes mayoritarios de las células de membrana, con la excepción de los tejidos neuronales, que contienen una gran proporción de cerebrósidos y gangliósidos²⁰. Su contenido, distribución y composición está altamente regulado y varía de unas células a otras.



Las membranas celulares de los mamíferos contienen un gran porcentaje de fosfolípidos (40-80%), bastante superior al que se encuentra en plantas (30-40%)^{21,22}. La fosfatidilcolina y la fosfatidiletanolamina son los componentes mayoritarios, excepto en las membranas internas de las mitocondrias y los lisosomas, en las que predomina el difosfatidilglicerol (cardiolipina²³).

Los ácidos grasos del fosfolípido son específicos del tejido donde se encuentra. Los poli-insaturados, especialmente clase n-3 (ω -3), están más presentes en el tejido neuronal²⁴. Las proporciones fosfatidilcolina/esfingomielina y fosfolípidos/colesterol y el contenido total de fosfolípidos se incrementan de forma significativa en los tejidos adultos.

¹⁹ Macchia, M.; Antonello, M.; Bertini, S.; Di Bussolo, V.; Fogli, S.; Giovannetti, E.; Minutolo, F.; Rapposelli, S.; Danesi, R. "Conformationally restrained ceramide analogues: effects of lipophilic modifications on the antiproliferative" *Il Farmaco*, 1989, **58**, 85.

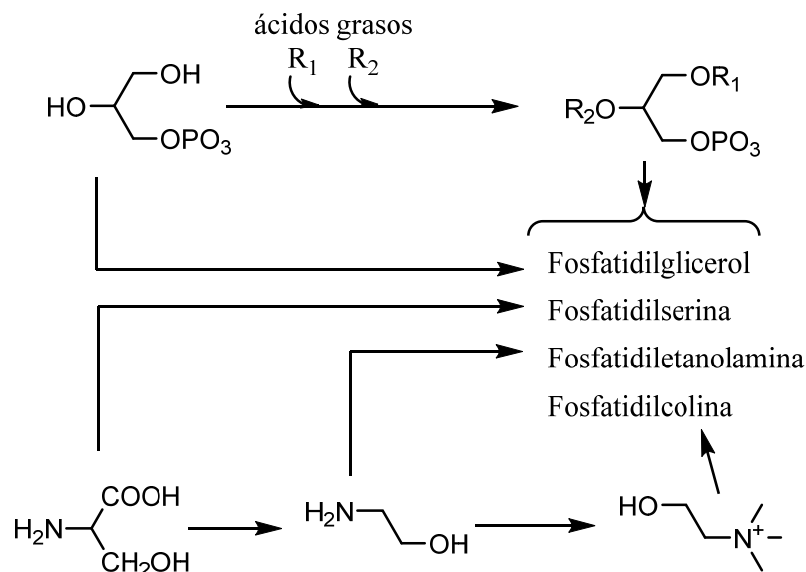
²⁰ Thompson, G. A. Jr. "Phospholipids: The regulation of membrane lipid metabolism", CRC Press, Boca Ratón, Fla., 1980, p. 175.

²¹ Lange, Y.; Swaisgood, M.H.; Ramos, B.V.; Steck, T.L. "Plasma membranes contain half the phospholipid and 90% of the cholesterol and sphingomyelin in cultured human fibroblasts" *J. Biol. Chem.* 1989, **264**, 3786.

²² Konings, A.W.; Ruitrok, A.C. "Role of membrane lipids and membrane fluidity in the thermosensitivity and thermotolerance of mammalian cells" *Radial. Res.* 1985, **702**, 86.

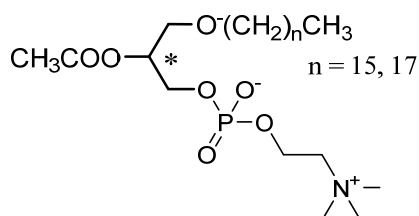
²³ Chapman, D. "Protein lipid interactions in model and natural biomembranes" *Membrane Reconstitution*, North-Holland, Amsterdam, 1982, pp. 1-41.

²⁴ Kapitulnik, J.; Weil, E.; Rabinowitz, R.; Krausz, M.M. "Fetal and adult human liver differ markedly in the fluidity and lipid composition of their microsomal membranes" *Hepatology* 1987, **7**, 55.



Esquema 2. Biosíntesis de fosfolípidos

Una pequeña parte de los fosfolípidos de colina da origen al factor de agregación plaquetaria (PAF)²⁵, y al 1,2-diacilglicerol (DAG)²⁶, que participa en la transducción de señales, además de liberar ácido araquidónico, que puede generar prostaglandinas y leucotrienos^{27,28,29}. Por otro lado, por acción de la fosfolipasa D se genera colina, que sirve de base para la síntesis de acetilcolina en el tejido neuronal³⁰.



PAF

²⁵ Snyder, F.; Lee, T.C.; Blank, M.L. "Platelet activating factor and related ether lipid mediators" *Ann. NY Acad. Sci.* 1989, **565**, 35.

²⁶ Rana, R.S.; Hokin, L.E. "Role of phosphoinositides in transmembrane signalin" *Phys.Rev.*1990, **70**, 115.

²⁷ Michell, R.H. "Phosphoinositides and inositol phosphates" *Biochem. Soc. Trans.*1988, **77**, 1.

²⁸ Margolis, B.; Zilberstein, A.; Franks, C.; Felder, S.; Kremer, S.; Ullrich, A.; Rhee, S.G.; Skorecki, K.; Schlessinger, J. "Effect of phospholipase-C- γ overexpression on PDGF induced second messengers and mitogenesis" *Science* 1990, **248**, 607.

²⁹ Nordoy, A.; Goodnight, S.H. "Dietary lipids and thrombosis" *Arteriosclerosis* 1990, **70**, 149.

³⁰ Blusztain, J.K.; Liscovitch, M.; Mauron, C.; Richardson, U.I.; Wurtman, R.J. "Phosphatidylcholine as a precursor of choline for acetylcholine synthesis" *J. Neural Trans.* 1987, **24**, 241.

B.- FRAGMENTOS DE ETANOLAMINA Y ETILENDIAMINA EN LOS FÁRMACOS

La presencia de estas agrupaciones en los fármacos es de tanta o mayor relevancia que en los compuestos endógenos. La función hidroxilo es muy débilmente ácida, capaz de producir interacciones con los receptores biológicos, por formación de puentes de hidrógeno; pero también de adicionarse a sistemas electrófilos, generando enlaces covalentes más energéticos con el biosustrato, aunque generalmente reversibles.

La función amina no ionizada proporciona una cierta basicidad a los compuestos que la contienen y una buena capacidad de interacción o reacción con grupos electrófilos de las biomoléculas receptoras. Por otra parte, en el medio biológico, la mayoría de las aminas se protonan equilibradamente, incrementando su solubilidad en él, mejorando su capacidad de difusión en el organismo, pero manteniendo, a través de la porción no ionizada, la capacidad de interacción con centros electrófilos receptoriales del biosustrato.

La alquilación completa del átomo de nitrógeno hasta generar una sal de amonio cuaternario, provoca en la amina un cambio muy sustancial de estructura y propiedades. La naturaleza permanentemente iónica del átomo de nitrógeno tetrasustituido da lugar a una mayor solubilidad acuosa y reorienta la capacidad de interacción de las aminas hacia receptores aniónicos o neutros con alta densidad electrónica.

Para tratar de cuantificar la realidad de la implicación de esas agrupaciones en los fármacos y sustancias bioactivas, se efectuó una revisión de la 14ª edición del *Merck Index*, examinando la presencia de etanolamina (oxietilamina, oxietilamonio) y etilendiamina y sus derivados alquilados, entre los compuestos bioactivos con posible interés terapéutico; hallándose alguna de las agrupaciones mencionadas en 433 de 11589 compuestos, sin considerar aquellos que contienen las agrupaciones de aminoalcohol o diamina formando parte de aminoazúcares, derivados polipeptídicos y antibióticos macrocíclicos.

De los 433 compuestos encontrados, la mayoría (370, 85%) presenta la agrupación oxietilamina; de ellos 51 compuestos (12%), contienen la agrupación oxietilamonio. La agrupación etilendiamina es bastante menos frecuente, aparece en 63 fármacos (15%), de los cuales, sólo en tres, se encuentra en forma de sal de amonio. Algunos compuestos presentan simultáneamente las dos agrupaciones oxietilamina/etilendiamina, habiéndose incluido en esta revisión, en el grupo que se ha considerado más apropiado.

En cuanto a la localización de las funciones en la estructura global de las moléculas consideradas, la agrupación oxietilamina/etilendiamina puede estar situada en una cadena lateral o en una posición intermedia entre dos restos moleculares más o menos complejos.

B.1.-DERIVADOS DE OXIETILAMINA

1- FRAGMENTOS DE OXIETILAMINA EN FÁRMACOS

El grupo más difícil de clasificar, obviamente, ha sido el de fármacos que contienen la agrupación etanolamina, debido a su amplio número y a la variedad estructural que presentan (**tablas 3-21**). Los compuestos se han agrupado según la localización del fragmento de oxietilamina en la estructura, atendiendo también a su parentesco estructural con colina y con noradrenalina. En paréntesis se indica el número que ocupa en el catálogo.

1.1.- AGRUPACIÓN OXIETILAMINA EN UN EXTREMO DE LA MOLÉCULA

La quimiomodulación estructural de la ACh, ha dado lugar a numerosos fármacos agonistas y antagonistas colinérgicos. Las modificaciones ensayadas afectan tanto a la sustitución sobre el átomo de nitrógeno, como al resto acetilo o al fragmento etilénico.

Al aumentar el tamaño de los sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno (etilo, propilo, butilo, etc.) la actividad disminuye y llega a hacerse antagonista. Lo mismo sucede con el tamaño del resto acilo y con la distancia entre el éster y la cabeza catiónica³¹; si bien, esta última modificación daría lugar a oxipropilaminas, que quedan fuera de consideración en este estudio. Sin embargo, la introducción de sustituyentes pequeños en el resto etilénico contribuye a dar estabilidad y selectividad de interacción con los receptores colinérgicos, tanto a los ésteres, como a los carbamatos isósteros. Así, un grupo β -metilo, reduce la actividad nicotínica, mientras un α -metilo la mantiene^{32,33}.

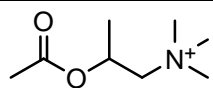
³¹ Scott, K.A.; Mautner, H.G. *Biochem. Pharmacol.* 1964, **13**, 907.

³² Taylor, P. Goodman and Gilman's "*The pharmacological basis of therapeutics*", 8th Ed. New York, Pergamon Press, 1990, p. 123.

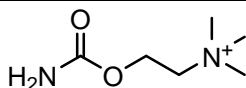
³³ Beckett, A.H., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1967, **144**, 675.

Tabla 3. Agonistas y antagonistas de ACh

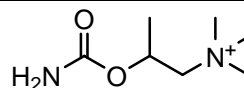
AGONISTA	BLOQUEADOR	TIPO DE RECEPTOR	LOCALIZACION
ACh (86)	Hemicolinio (4643), Clorisondamina (2101)	Nicotínico	Ganglio autónomo
	Gallamina (4343)		Unión neuromuscular
			Baro-receptores y quicio-receptores
ACh, metacolina (5940), Carbacol (1179), Betanecol (1185)		Muscarínico (en general)	Unión neuroefectora postganglionar
ACh, Carbacol, Betanecol,	Pirenzepina (7491)	Muscarínico (selectivo)	M₁ : glánd. secr. gástrica. Células parietales
ACh, Metacolina	AFDX-116		M₂ : cardiaco
ACh, Betanecol, Carbacol			M₃ : músculo liso, músculo liso G-I
ACh			M₄ : lacrimal. Páncreas SNC: M ₁ y M ₄



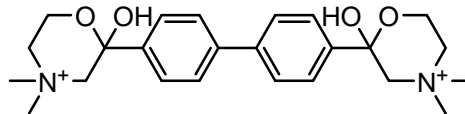
Metacolina (5940)



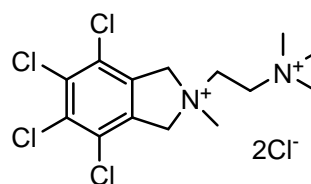
Carbacol (1179)



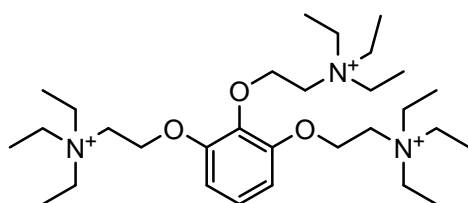
Betanecol (1185)



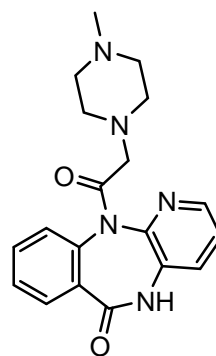
Hemicolinio (4643)



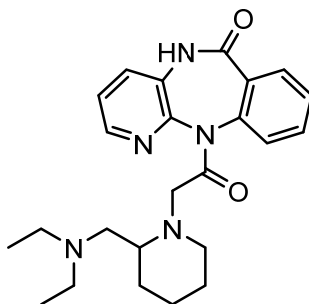
Clorisondamina (2101)



Gallamina (4343)

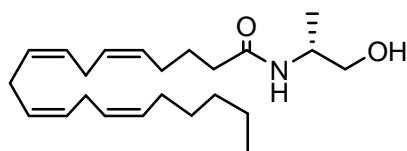
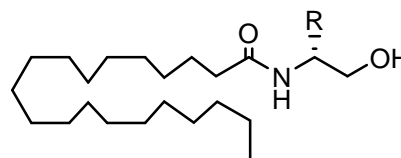


Pirenzepina (7491)



AFDX-116

En relación con la **anandamida (624)** se han sintetizado análogos más potentes y más estables que ella, como la (*R*)-metanandamida que ha mostrado mayor afinidad por los receptores canabinoides CB1³⁴. Otras amidas han mostrado selectividad sobre el receptor CB2, como el hidroxietil derivado (R=H), que reduce el edema y la hiperalgesia inflamatoria³⁵.

**(R)-Metanandamida****R= H, Ph, COOH**

En relación con los compuestos análogos del PAF, se ha observado que tanto la cadena C₁₆₋₁₈ saturada o insaturada, como la presencia de un pequeño resto acilo o equivalente en tamaño son casi siempre importantes para su actividad proagregante e hipotensora^{36,37,38,39,40}. Las sustituciones en la posición 2 en algunos casos llevan a la separación de ambos efectos biológicos, en el caso de *n*-propilo no se observa la acción hipotensora⁴¹ y en los análogos *O*-etilo la actividad disminuye cuando aumenta la distancia entre los grupos fosfato y el amonio, llegando a producir antagonistas puros en el caso de contener cinco o seis metilenos⁴².

³⁴ Della Valle, F.; Leon, A.; Marcolongo, G.; Lorenzi, S. WO9618391-A2 (1996) y WO9618600-A1 (1996).

³⁵ Jack, D.B. *Drug News Perspect.* 1996, **9**, 93.

³⁶ Mangold, H.K. "Platelet-Activating Factor and structurally related ether-lipids" Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1983, p. 23.

³⁷ Blank, M.L.; Cress, E.A.; Lee, T.C.; Malone, B.; Surles, J.R.; Piantadosi, C.; Hadju, J.; Snyder, F. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1982, **38**, 3.

³⁸ Hadvary, P.; Cassal, J.M.; Hirth, G.; Barner, R.; Baumgartner, H.R. "Platelet-Activating Factor and Structurally Related Ether-Lipids" Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1983, p. 57.

³⁹ Lance, M.; Coeffier, E.; Lalau Keraly, C.; Broquet, C. "Platelet-Activating Factor and Structurally Related Ether-Lipids" Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1983, p. 41.

⁴⁰ O'Flaherty, J.T.; Salzer, W.L.; Cousart, S.; McCall, C.E.; Piantadosi, C.; Surles, J.R.; Hammett, M.J.; Wykle, R.L. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1983, **39**, 291.

⁴¹ Wykle, R.L.; Surles, J.R.; Piantadosi, C.; Salter, W.L.; O'Flaherty, J.T. *FEBS Lett.* 1982, **141**, 29.

⁴² Hofmann, B.; Ostermann, G.; Kertscher, H.P.; Till, U. *Thrombosis Res.* 1988, **49**, 415.

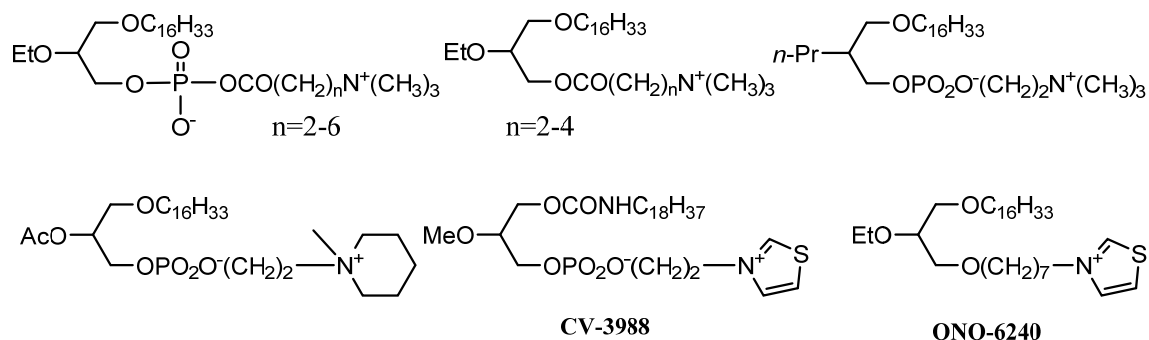


Figura 3. Agonistas y antagonistas del PAF

La sustitución del fosfato por carboxilos también conduce a antagonistas. Del mismo modo se obtienen hipotensores potentes con la sustitución del trimetil amonio por otros grupos alquílicos, así la potencia del derivado de metilpirrolidinio es 10 veces mayor que la del PAF⁴³. En el caso de sustituciones por sales de tiazolio (**CV-3988** y **ONO-6240**) se obtienen antagonistas específicos que actúan sobre la agregación inducida por PAF y no en la debida al ácido araquidónico^{44,45}.

El otro grupo principal de compuestos activos es el de las ariletanolaminas. La **tabla 4** reúne 49 sustancias, que debido a su semejanza estructural con los neurotransmisores adrenalina y noradrenalina y en función del tamaño del sustituyente R y de los sustituyentes R²-R⁵ dan lugar a agonistas o antagonistas α o β -adrenérgicos selectivos o no selectivos (R= *i*-Pr; *t*-Bu); así como acción preferente β_1 (corazón) con sustituyentes en R⁴, o β_2 (bronquial) con sustituyentes en R³/R⁵ preferentemente. Destacan algunos compuestos con otros tipos de actividades: así el **carbuterol** (*MI n° 1833*) se usa en veterinaria como agente de reparto; la **droxidopa** (*MI n° 3457*) con una función carboxilo en β presenta propiedades antiparkinsonianas; el **fepradinol** (**4011**) con propiedades anti-inflamatorias; macromerina (**5645**), **N-metilefedrina** (**6068**) y **nor-pseudoefedrina** (**6714**) con efectos alucinógenos, analépticos y anorexígenos, respectivamente ó vasoconstrictores tópicos como es el caso de la **nor-epinefrina** (noradrenalina, feniletanolamina, **7287**).

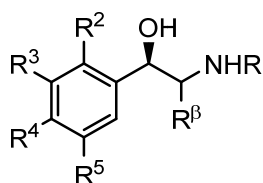
Los compuestos **791**, **1480**, **7759** y **9981**, presentan un sistema aromático distinto de fenilo (tiazol, benzoxazol, quinolina o pirrol,) y salvo **7759**, pueden encontrarse también casos mixtos de presencia simultánea de agrupaciones etanolamina/mercaptoetanol, etanolamina/etanodiol y diaminoetanol. Presentan las actividades del grupo, salvo el compuesto **9981**, que es un agente analgésico.

⁴³ Kasuya, Y.; Masuda, Y.; Shigenobu, K. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1984, **62**, 457.

⁴⁴ Terashita, Z.I.; Tsushima, S.; Yoshioka, Y.; Nomura, H.; Inada, Y.; Nishikawa, K. *Life Sci.* 1983, **32**, 1975.

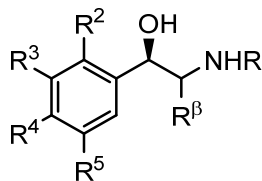
⁴⁵ Hamanaka, N.; Okada, T.; Imaki, K.; Tanouchi, T.; Ito, H.; Arai, Y.; Ohno, H.; Miyamoto, T. *Kyoto Conference on Prostaglandins*, Kyoto, Japan, November 24-28, 1984, poster P4-8.

Tabla 4. Derivados de 1-feniletanolamina (2-amino-1-feniletanol)

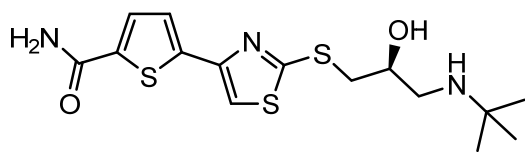


Nº M. Index	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^β	R	Actividad
216	H	CH ₂ OH	OH	H	H	<i>t</i> -Bu	Broncodilatador (Brc), Tocolítico
399	H	NHSO ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	Vasoconstrictor, Descongestivo nasal
954	H	H	OH	H	H	<i>n</i> -Bu	Vasodilatador periférico
1301522	H	-C ₄ H ₈ -		H	H	<i>sec</i> -Bu	Antiarrítmico
1833	H	NHCONH ₂	OH	H	H	<i>t</i> -Bu	Broncodilatador
2278	H	C≡N	NH ₂	H	H	<i>i</i> -Pr	Agente de repartición (VET)
2347	H	Cl	NH ₂	Cl	H	<i>t</i> -Bu	Broncodilatador
2408	Cl	H	H	H	H	<i>i</i> -Pr	Broncodilatador
3264	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	H	CH ₃	Antihipotensivo
3302	H	OH	OH	H	CH ₃	Et	Broncodilatador
3338	H	OCOt-Bu	OCOt-Bu	H	H	CH ₃	Adrenérgico, Antiglaucoma
3457	H	OH	OH	H	COOH	H	Antiparkinsoniano
3608	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Broncodilatador
3619	H	OH	OH	H	H	CH ₃	Brc, Cardioestimulante, Midriático, Antiglaucoma
3709	H	H	H	H	CH ₃	Et/CH ₃	Broncodilatador
3834	H	OH	OH	H	Et	H	Broncodilatador
3865	H	OH	H	H	H	Et	Antihipotensivo
4011	H	H	H	H	H	C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	Antiinflamatorio
4824	H	H	OH	H	CH ₃	CH ₃	Adrenérgico
5170	H	OH	OH	H	Et	<i>i</i> -Pr	Broncodilatador
5217	H	OH	OH	H	H	<i>i</i> -Pr	Broncodilatador
5642	H	CF ₃	NH ₂	Cl	H	<i>t</i> -Bu	Brc, Antiasmático
5645	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	CH ₃ /CH ₃	Alucinógeno
5931	H	OH	H	OH	H	<i>i</i> -Pr	Broncodilatador
5932	H	OH	H	H	CH ₃	H	Adrenérgico
5987	OCH ₃	H	H	OCH ₃	CH ₃	H	Antihipotensivo
6068	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃ /CH ₃	Analéptico
6069	H	OH	OH	H	H	CH ₃ /CH ₃	Adrenérgico
6184	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	CH ₂ CONH ₂	α-Adrenérgico, Antihipertensivo

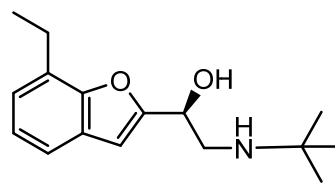
Tabla 4 (Cont.). Derivados de 1-feniletanolamina (2-amino-1-feniletanol)



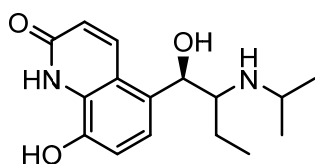
Nº M. Index	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^β	R	Actividad
953	H	OCON(CH ₃) ₂	H	OCON(CH ₃) ₂	H	<i>t</i> -Bu	Broncodilatador
1307	H	OCOP-CH ₃ Bn	OCOP-CH ₃ Bn	H	H	<i>t</i> -Bu	Broncodilatador
6530	H	H	NO ₂	H	H	<i>i</i> -Pr	Antianginoso, Antiarrítmico
6692	H	OH	OH	H	CH ₃	H	Vasoconstrictor
6695	H	OH	OH	H	H	H	Adrenérgico, Antihipotensivo
6699	H	OH	H	H	H	H	Adrenérgico
6714	H	H	H	H	CH ₃	H	Anoréxico
6759	H	H	OH	H	H	H	Adrenérgico
6962	H	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CO _m -CH ₃ OBn	Antianginoso
7286	H	OH	H	H	H	CH ₃	Midriático, Descongestivo
7287	H	H	H	H	H	H	Vasoconstrictor tópico
7307	H	H	H	H	CH ₃	H	Descongestivo, Anoréxico
7489	H	CH ₂ OH	OH	H	H	<i>t</i> -Bu	[2-piridilo] Broncodilatador
7790	H	<i>o</i> -fenileno		H	H	<i>i</i> -Pr	Antianginoso, Antiarrítmico, Antihipertensivo
8728	H	H	NHSO ₂ CH ₃	H	H	<i>i</i> -Pr	Antianginoso, Antiarrítmico, Antihipertensivo (clase II y III)
8729	H	NHSO ₂ CH ₃	OH	H	H	<i>i</i> -Pr	Broncodilatador
1309077	H	H	<i>S</i> - <i>i</i> -Pr	H	CH ₃	<i>n</i> -octilo	Vasodilatador periférico
9012	H	H	OH	H	H	CH ₃	Adrenérgico, Vasopresor
9159	H	OH	H	OH	H	<i>t</i> -Bu	Broncodilatador, Tocolítico
9811	Cl	H	H	H	H	<i>t</i> -Bu	Broncodilatador



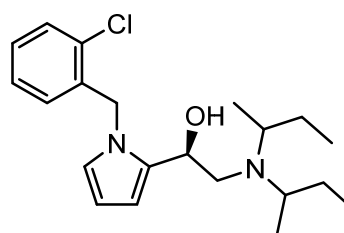
arotinolol (791)
antihipertensivo, antianginoso,
antiarrítmico



bufuralol (1480)
antihipertensivo, antianginoso,

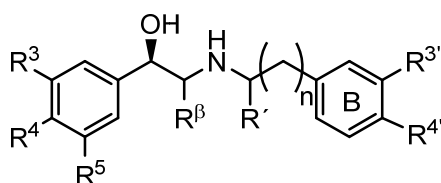


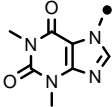
procatamol (7759)
broncodilatador



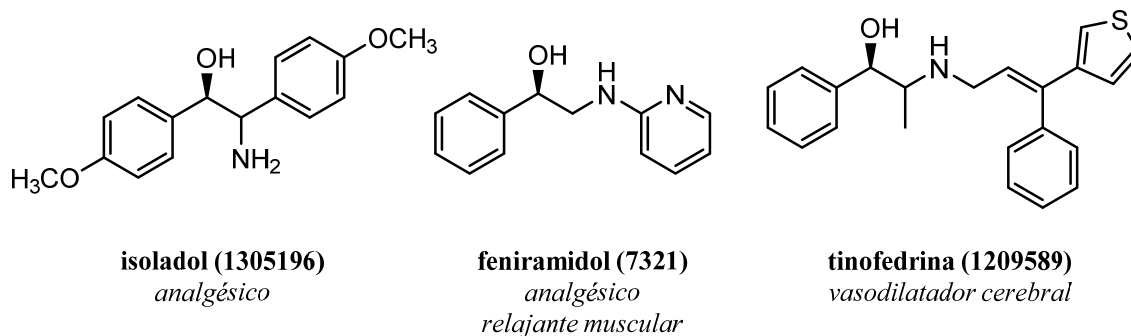
viminol (9981)
analgésico

La **tabla 5** recoge 17 compuestos estrechamente relacionados con los indicados en la **tabla 4**, pero con el sustituyente sobre el nitrógeno más voluminoso y de naturaleza aromática. Debido al tamaño de estos sustituyentes, el fragmento de etanolamina ocupa una posición intermedia y no terminal como ocurre en los anteriores, pero tanto el fragmento base como las actividades son muy semejantes, por lo que se incluyen aquí. El **bufeniode (1472)** presenta dos átomos de Yodo, halógeno no muy frecuente en fármacos no tiroideos, sobre uno de los anillos aromáticos. Las actividades de estos compuestos son semejantes a las que aparecen en la **tabla 4**: broncodilatadora, antihipertensiva y vasodilatatoria periférica, con las excepciones de **formoterol (4245)** antiasmático, de **ractopamina (8092)** promotora del crecimiento animal y de **cinnamedrina (2298)** antiespasmódica.

Tabla 5. Derivados de *N*-fenilalquil-1-feniletanolamina (2-amino-1-ariletanol)

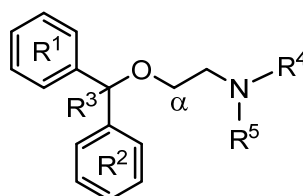
Nº M. Index	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^β	R ^γ	n	R ^{3'}	R ^{4'}	Actividad
575	SO ₂ NH ₂	CH ₃	H	H	H	CH ₂ O	[R ^{2'} = OCH ₃]		Antihipertensivo
772	OH	OH	H	H	H	3	H	OH	Diagnóstico enfermedades coronarias
1472	I	OH	I	CH ₃	CH ₃	2	H	H	Antihipertensivo, Vasodilatador periférico
2298	H	H	H	CH ₃	H	C≡C	H	H	Antiespasmódico
2894	H	OH	H	H	H	1	OCH ₃	OCH ₃	Cardiotónico
1203245	CONH ₂	OH	H	H	β-CH ₃	2	H	H	Antihipertensivo
3981	OH	H	OH	H	CH ₃	1	H	OH	Broncodilatador, Tocolítico
4245	NHCHO	OH	H	H	CH ₃	1	H	OCH ₃	Antiasmático
5238	H	OH	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ O	H	H	Vasodilatador periférico
5329	CONH ₂	OH	H	H	CH ₃	2	H	H	Antihipertensivo
6732	H	OH	H	CH ₃	CH ₃	2	H	H	Vasodilatador periférico
7895	OH	OH	H	H	CH ₃	1	OCH ₂ O		Broncodilatador
8092	H	OH	H	H	CH ₃	2	H	OH	Promotor crecimiento animal
8139	OH	H	OH	H	H	2	B=		Broncodilatador
8237	H	OH	H	CH ₃	H	1	H	OH	Tocolítico
8337	CH ₂ OH	OH	H	H	H	5-O-4	H	H	Broncodilatador
8948	SOCH ₃	OH	H	H	CH ₃	2	H	OCH ₃	Antihipertensivo

Los compuestos **1305196**, **7321** y **1209589** presentan también un fragmento intermedio de etanolamina y dos anillos aromáticos terminales, pero no obedecen a la estructura general representada en la **tabla 4** y sus actividades también son distintas: **Isoladol (1305196)** analgésico; **feniramidol (7321)** analgésico y relajante muscular esquelético y **tinofedrina (1209589)** vasodilatador cerebral.



Los trece compuestos agrupados en la **tabla 6** presentan una agrupación voluminosa sobre el oxígeno de arilbencilo y dos sustituyentes pequeños sobre la amina (dimetilo, dietilo). Presentan actividades antihistamínicas y anticolinérgicas incluso algunos sedante e hipnóticas [**doxilamina (3441)**; **mecloxamina (1205823)**] a excepción de **tofenacina (1309579)** con actividad antidepresiva y un protón sobre el nitrógeno.

Tabla 6. Bencidriléteres de etanolamina y heteroanálogos

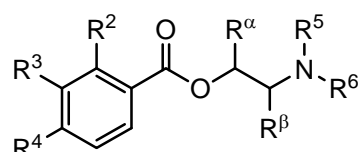


Nº M. Index	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Actividad
1418	4-Br		H	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico
1799	4-Cl	2-py	H	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico
2181	4-Cl		CH ₃	CH ₃	CH ₃	Anticolinérgico
3309			H	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico
3441		2-py	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico, Sedante Hipnótico
3556	4-Br		CH ₃	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico
1203813			H	Et	Et	Anticolinérgico, Antiparkinsoniano
1205823	4-Cl	[R _α =Me]	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico, Sedante Hipnótico
1205839	4-OCH ₃		H	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico
6053	4-CH ₃		H	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico
6287			CH ₃	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico
6879	2-CH ₃		H	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico, Relajante músculo esquelético
1309579	2-CH ₃		H	H	CH ₃	Antidepresivo

Los compuestos indicados en las **tablas 7 y 8** presentan una función hidrolizable que puede liberar el fragmento de etanolamina.

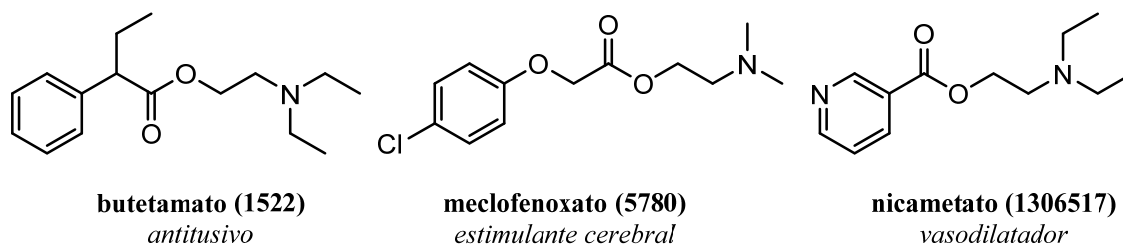
Los diecisiete compuestos representados en la **tabla 7** tienen propiedades de anestésicos locales, cuyo prototipo es la **procaína (7757)**. Únicamente el compuesto **xenisalato (1234)** presenta además actividad antibacteriana y antifúngica, cuya diferencia fundamental es la ausencia de una función hidrófila en R⁴ (OH, OR, NH₂) y la presencia de un anillo aromático adicional en R³.

Tabla 7. Derivados de benzoato de etanolamina



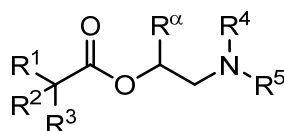
Nº M. Index	R ²	R ³	R ⁴	R ^α	R ^β	R ⁵	R ⁶	Actividad
1300383	On-Bu	H	NH ₂	H	H	Et	Et	Anestésico local
1047	H	On-Bu	NH ₂	H	H	Et	Et	Anestésico local
1234	OH	Ph	H	H	H	Et	Et	Anestésico local, Antibacteriano, Antifúngico
1523	H	H	NH ₂	H	H	H	sec-Bu	Anestésico local
1531	H	H	On-Bu	H	H	Et	Et	Anestésico local
2158	Cl	H	NH ₂	H	H	Et	Et	Anestésico local
4708	H	H	H	CH ₃	H	H	c-Hex	Anestésico local
4846	OH	H	NHn-Bu	H	H	CH ₃	CH ₃	Anestésico local
1205476	H	H	NH ₂	H	sec-Bu	Et	Et	Anestésico local
1205909	H	H	H	H	CH ₃ /CH ₃	H	n-Pr	Anestésico local
1205978	On-Bu	NH ₂	H	H	H	Et	Et	Anestésico local
1206435	H	H	NH ₂	H	H	H	n-Pent	Anestésico local
1307109	H	H	OEt	H	H	Et	Et	Anestésico local
7757	H	H	NH ₂	H	H	Et	Et	Anestésico local
7807	H	NH ₂	On-Pr	H	H	Et	Et	Anestésico tópico (Oftálmico)
7837	On-Pr	H	NH ₂	H	H	Et	Et	Anestésico local
9188	H	H	NHn-Bu	H	H	CH ₃	CH ₃	Anestésico local

Los ésteres fenilacéticos, como **butetamato (1522)** o fenoxiacéticos, como **meclofenoxato (5780)**, muestran actividades antitusivas y estimulantes centrales respectivamente. El **nicametato (1306517)** es un nicotinato análogo de los benzoatos **1205978** ó **7807** y, en cambio, presenta actividad vasodilatadora central y periférica.



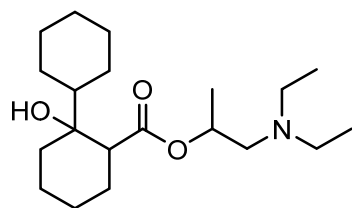
En la **tabla 8** están representados trece ésteres diarilacéticos (o derivados o análogos) de etanolamina dialquilada, con propiedades anticolinérgicas principalmente, y algunos además con propiedades antidepressivas, como la **benaprizina (1201057)**, analgésicas narcóticas, como el **dimenoxadol (3208)** o vasodilatadores, como el **nafronil (6353)**.

Tabla 8. Diarilacetatos y análogos de etanolamina

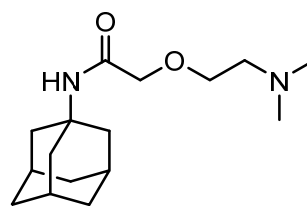


Nº M. Index	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^α	Actividad
161	Ph	Ph	H	Et	Et	H	Antiespasmódico
1029	Ph	Ph	OH	Et	Et	H	Antidepressivo, Anticolinérgico
1201057	Ph	Ph	H	Et	<i>n</i> -Pr	H	Anticolinérgico, Antidepressivo
1205	Ph		H	Et	Et	H	Antiespasmódico
1776	Ph	-(CH ₂) ₄ -		Et	Et	H	Anticolinérgico, Antitusivo
2719	Ph		H	Et	Et	H	Anticolinérgico
2746	Ph		H	CH ₃	CH ₃	H	Midriático
3097	Ph	-(CH ₂) ₅ -		Et	Et	H	Antiespasmódico
3132	Ph	Ph	OH	CH ₃	CH ₃	CH ₃ /CH ₃	Anticolinérgico, Antiespasmódico
3208	Ph	Ph	OEt	CH ₃	CH ₃	H	Analgésico, Narcótico
3445	Ph	<i>c</i> -Hex	H	Et	Et	H	Antiespasmódico
1205996		-(CH ₂) ₄ -		Et	Et	H	Anticolinérgico
6353			H	Et	Et	H	Vasodilatador

Otros ésteres de ácidos ciclohexanocarboxílicos sustituidos de etanolamina, como **rociverina (8245)**, también presentan propiedades anticolinérgicas; y la **tromantadina (9771)**, profármaco de **amantadina**, tiene fundamentalmente propiedades antivirales.



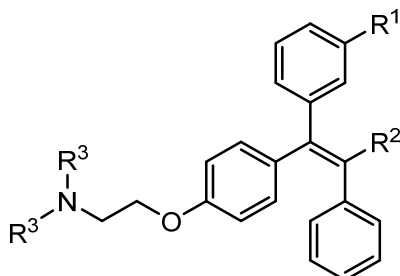
rociverina (8245)
antiespasmódico



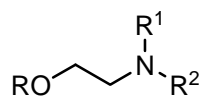
tromantadina (9771)
antiviral

En los compuestos agrupados en las **tablas 9** y **10** la agrupación aminoalcoxilo, no parece tener una función principal en la actividad, sino que podría actuar como moduladora de la solubilidad, el tamaño u otras propiedades estructurales y fisicoquímicas del compuesto, conducentes a variar la administración y farmacocinética del mismo. Así, los cuatro arilestilbenoides representados en la **tabla 9**, producen efectos estrogénicos o antiestrogénicos, mientras que los veintiocho de la **tabla 10**, muestran actividades muy variadas debido a la versatilidad de los farmacóforos asociados al fragmento de etanolamina. **Mexiletina (6169)** y **fedotozina (3949)** presentan sustituyentes en β y $\alpha+\beta$ respectivamente.

Tabla 9. Ariloxietanolaminas



Nº M. Index	R ¹	R ²	R ³	Actividad
2386	H	Cl	Et	Estimulante gónadas
3446	OH	Et	CH ₃	Antineoplásico hormonal
9048	H	Et	CH ₃	Antiestrógeno, Antineoplásico hormonal
9550	H	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃	Antiestrógeno, Antineoplásico

Tabla 10. Derivados de *O*-aryl etanolamina

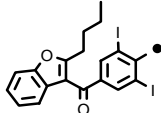
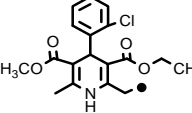

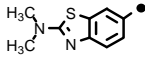
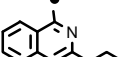
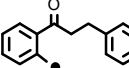
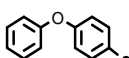
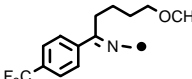
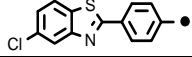
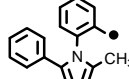
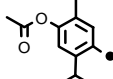
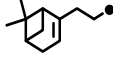
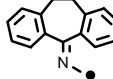
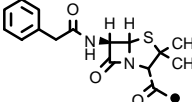
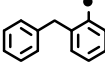
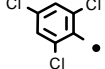

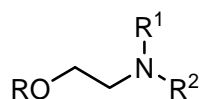
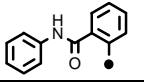
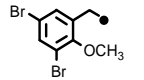
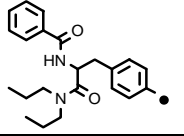
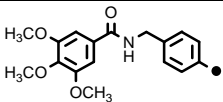
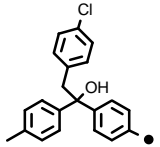
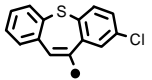
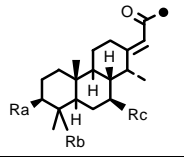
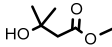
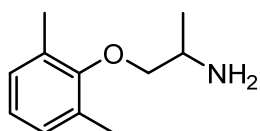
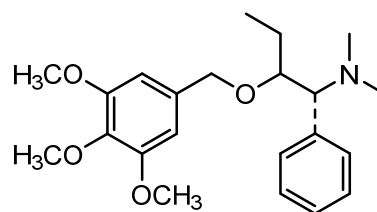
N° M. Index	R	R ¹	R ²	Actividad
482		Et	Et	Antiarrítmico (Clase III)
491		H	H	Antihipertensivo, Antianginoso
2890		H	CH ₃	Antidepresivo
1303009		Et	Et	Antifúngico
3218		CH ₃	CH ₃	Anestésico tópico
3710		Et	Et	Vasodilatador coronario
3987		H	COOEt	Insecticida
4219		H	H	Antidepresivo
1204622		Et	Et	Antiséptico, Antifúngico
1305453		Et	Et	Antiespasmódico
6292		CH ₃	CH ₃	Vasodilatador periférico
1206422		Et	Et	Anestésico local
1306757		CH ₃	CH ₃	Antidepresivo
7085		Et	Et	Antibacteriano
7316		CH ₃	CH ₃	Antihistamínico
7760		<i>n</i> -Pr		Fungicida

Tabla 10 (Cont.). Derivados de *O*-aril etanolamina

N° M. Index	R	R ¹	R ²	Actividad
8494		Et	Et	Analgésico
8888		Et	Et	Antiespasmódico
9607		Et	Et	Antiespasmódico
9839		CH ₃	CH ₃	Antiemético
9867		Et	Et	Antilipémico
10327		CH ₃	CH ₃	Antipsicótico
		CH ₃	CH ₃	Cardiotónicos de <i>Erythrophleum</i>
	Ra	Rb	Rc	
1890	OH	CH ₃	β-OH	Cassaidina
1891	OH	CH ₃	=O	Cassaina
1201939	OH	COOCH ₃	=O	Cassamina
2565		CH ₃	=O	Coumingina
1303721	H	COOCH ₃	β-OH	Eritrofleina
1203727	OH	COOCH ₃	=O	Eritroflamina



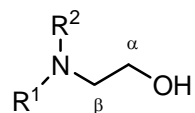
mexiletina (6169)
antiarrítmico
(clase IB)



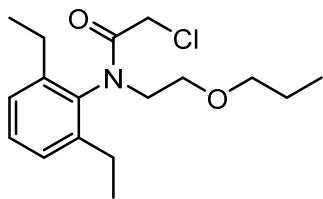
fedotozina (3949)
progastrrocínético

Los trece compuestos de la **tabla 11** muestran el grupo voluminoso sobre el átomo de nitrógeno en lugar de sobre el oxígeno y contienen un alcohol terminal.

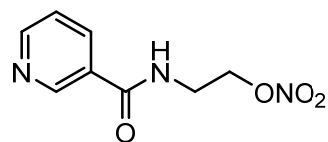
Tabla 11. Derivados de *N*-aril, *N'*-alquil etanolamina



Nº M. Index	R ¹	R ²	α	β	Actividad
244		H			Colerético, Antiespasmódico
955		Et			Broncodilatador
1631		Et	CH ₃		Antihipertensivo
1633		CH ₃			Descongestivo nasal
3655		H		CH ₃	Oxitócico
3713		H			Antineoplásico (Adyuvante)
4818		CH ₃			Antimalárico, Antirreumático, Supresión lupus eritematoso
4893		H			Relajante músculo esquelético
6137		H		Et	Antimigraña
6146		COCH ₂ Cl		CH ₃	Herbicida
1206615		CONH ₂			Anti-infeccioso
6823		H			Estimulante crecimiento (VET)
8927		H			Antibacteriano



pretilaclor (7740)
herbicida



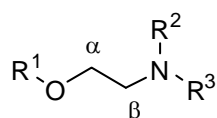
nicorandilo (6521)
antianginoso

El **pretilaclor (7740)**, con tres sustituyentes distintos sobre los heteroátomos, es un herbicida, y el **nicorandilo (6521)** es un antianginoso precisamente por la presencia del grupo nitrato.

1.2.- AGRUPACIÓN OXIETILAMINA EN LA PARTE CENTRAL DE LA MOLÉCULA

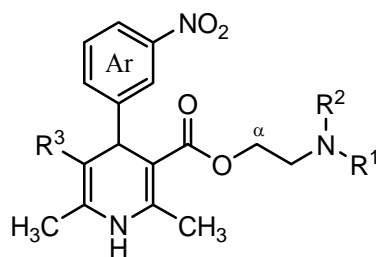
Los quince compuestos representados en las **tablas 12 y 13** contienen el fragmento de etanolamina con dos grupos voluminosos. Algunos de estos fragmentos son hidrolizables como por ejemplo el **benfluorex (1039)**, el detergente **cloruro de lapirio (5370)**, las dihidropiridinas de la **tabla 13** con propiedades antihipertensivas y antianginosas o el simétrico agente anestésico local **oxetazaína (6933)**. Predominan las propiedades antihipertensivas en estos agentes.

Tabla 12. Derivados de etanolamina con sustituciones voluminosas sobre ambos heteroátomos

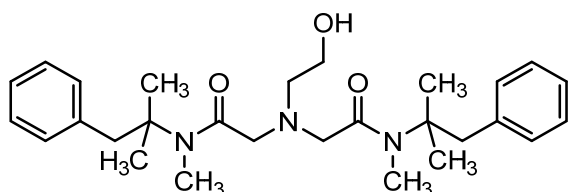


Nº M. Index	R ¹	R ²	R ³	α	β	Actividad
1039	COPh	H				Antihipertensivo
3409		CH ₃				Antiarrítmico (clase III)
1203996		H				Estimulante cardíaco, Anestésico local
1204595		H	NHC=NHNH ₂			Antihipertensivo
5370	CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	H				Emulsificante, Detergente
7256	Ph	Bn	CH ₂ CH ₂ Cl		CH ₃	Antihipertensivo
1307342	Ph	NH ₂	H		CH ₃	IMAO
7423	H		CH ₃	CH ₃		Antihipertensivo
1208273	Ph		H		CH ₃	Antiespasmódico
8446			CH ₃			Antihipertensivo, Antianginoso
9049			H			Hipertrofia prostática

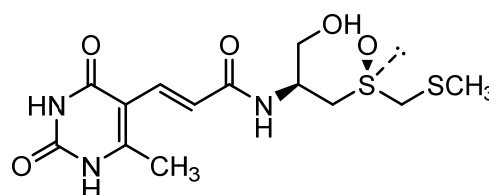
Tabla 13. Esteres dihidropiridíncarboxílicos de etanolamina



Nº M. Index	Ar	R ¹	R ²	R ³	Actividad
3524		Ph	Bn		Antihipertensivo
3546		CH ₃	<i>p</i> -F-Bn	COO <i>i</i> -Pr	Antianginoso
5446	($\alpha = \text{CH}_3/\text{CH}_3$)	CH ₃		COOCH ₃	Antihipertensivo
6495		CH ₃	Bn	COOCH ₃	Antihipertensivo, Antianginoso



oxetazaina (6933)
anestésico local

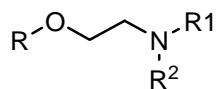


sparsomicina (8736)
inhibición biosíntesis proteica

1.3.- COMPUESTOS CON SUSTITUCIONES LINEALES

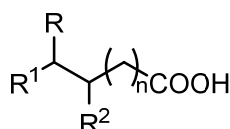
En este grupo se han incluido aquellos compuestos en los que aparece una cadena lineal de menor o mayor tamaño, aunque se puede encontrar algún resto cicloalquilo o sistema aromático (**tablas 16** y **17**). Las actividades son muy diversas y únicamente hay homogeneidad en los agentes que contienen mercurio, que son diuréticos (**tabla 17**). En los compuestos polifuncionales es fácil encontrar derivados de dietanolamina (**3534**) o con agrupación etanodiol adicional (**398**; **8745**).

Tabla 14. Derivados simples de etanolamina



Nº M. Index	R	R ¹	R ²	Actividad
2843	H	CH ₃	CH ₃	Precursor de colina Estimulante SNC
2884	PO ₃ H ₂	CH ₃	CH ₃	Precursor de fosfocolina Psicotónico
5246	NO ₂	H	H	Vasodilatador
6995	H	H	CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃	Antiinflamatorio

Tabla 15. Aminoácidos hidroxilados y derivados




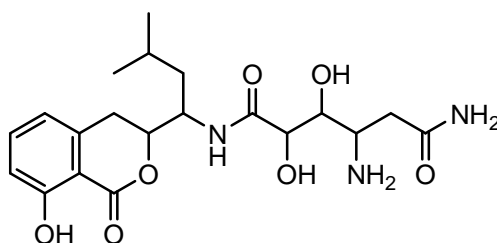
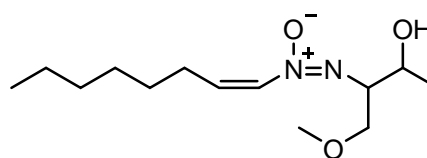
Nº M. Index	R	R ¹	R ²	n	Actividad
443	H	OH	NH ₂	1	Antiinflamatorio, Antifúngico
444	H	NH ₂	OH	1	Anticonvulsionante
5771		OH	NHCH ₃	0	(En ciclosporinas)
7363	H	OPO ₃ H ₂	NH ₂	0	Reconstituyente
8800	<i>sec</i> -Bu	NH ₂	OH	1	(En la pepstatina)

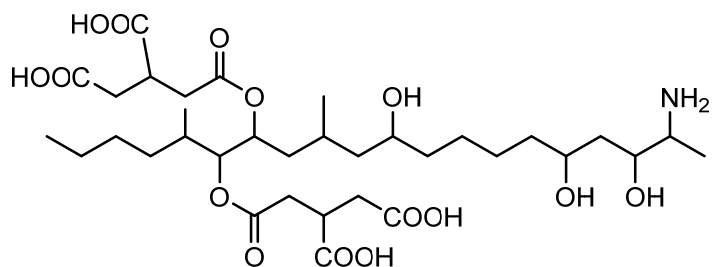
Tabla 16. Polifuncionales



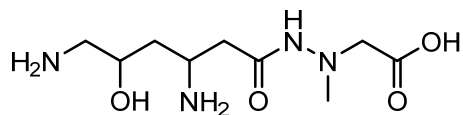
amicoumacina A (398)
antibiótico antiinflamatorio



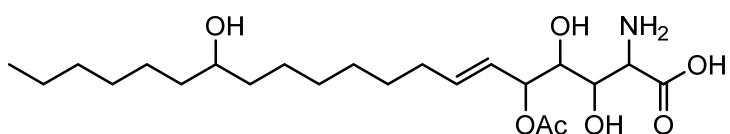
elaiomicina (3534)
antibiótico



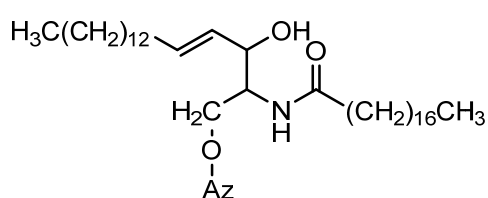
fumonisina B₁ (4289)
micotoxina



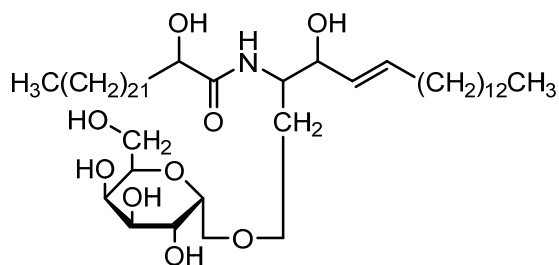
negamicina (6441)
antibacteriano



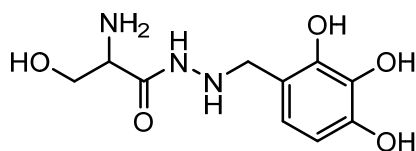
esfingofungina C (8745)
antifúngico



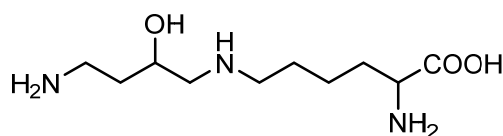
gangliosido (4364)
trat. neuropatías periféricas



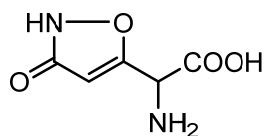
frenosina (7367)



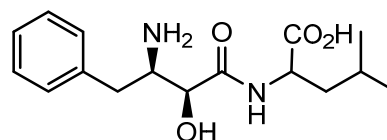
benserazida (1050)
antiparkinsoniano
(combinado con levodopa)



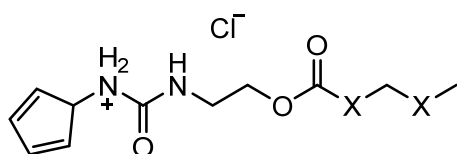
hypusine (4870)



ácido iboténico (4877)
herramienta neurobiológica

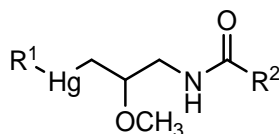


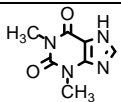


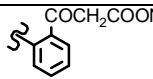
ubenimex (9842)
inmunomodulador, antineoplásico



cloruro de undecolinio (1209982)
antiséptico tópico

Tabla 17. Organomercuriales con agrupación oxietilamina

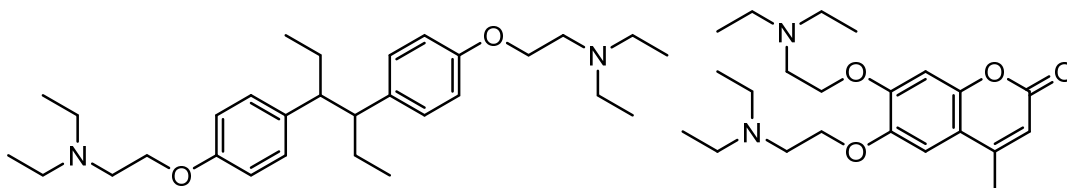


Nº M. Index	R ¹	R ²	Actividad
2105	Cl	NH ₂	Diurético
5866	OH	NHCO(CH ₂) ₂ COOH 	Diurético
1205915	OH		Diurético
5870	SCH ₂ COONa		Diurético
5901	OH		Diurético

1.4.-COMPUESTOS CON MÁS DE UN FRAGMENTO DE OXIETILAMINA

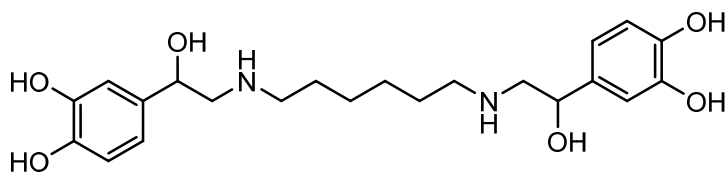
Se incluyen aquí catorce compuestos, que presentan más de un resto de oxietilamina, bien sea en forma duplicada completa (**6432**), o bien con agrupaciones de dietanolamina (**3346**, **3367**) o trietanolamina (**9665**). En el compuesto **3529** las agrupaciones oxietilamina se asocian además con un fragmento intermedio etilendióxido.

Como significativo, destaca la diferencia en actividad entre el **dipiridamol** (**3346**), que se usa como vasodilatador y hemostático y el **mopidamol** (**1306286**) antineoplásico, cuya única diferencia estructural consiste en la sustitución de un anillo de piperidina por la amina primaria.

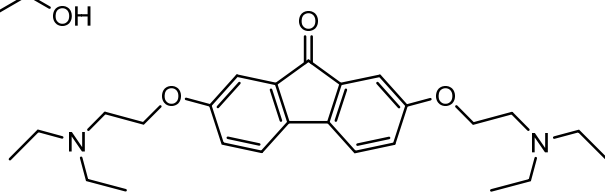


hexestrol Bis(β-dietilaminoetil éter) (4702)
vasodilatador coronario

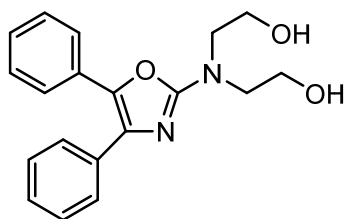
oxamarina (6915)
hemostático



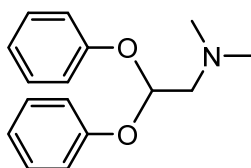
hexoprenalina (4707)
broncodilatador, tocolítico



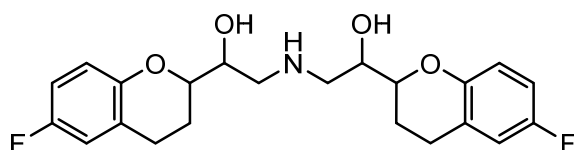
tilorona (9440)
antiviral



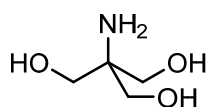
ditazol (3367)
antiinflamatorio



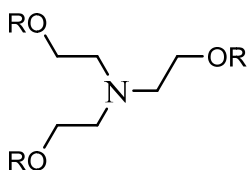
medifoxamina (5790)
antidepresivo



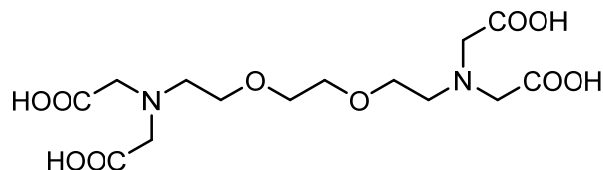
nebivolol (6432)
antihipertensivo



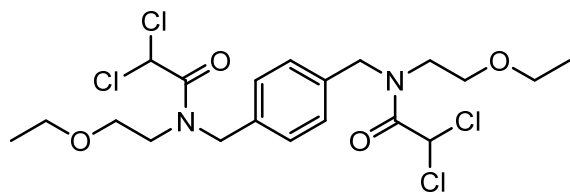
trometamina (9772)
alcalinizador



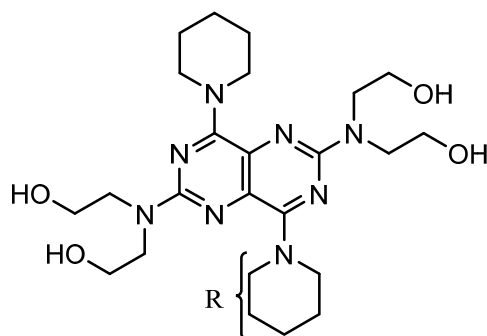
R=H **trietanolamina (9665)**
analgésico
R=NO₂ **trolnitrato (1309840)**
antianginoso



EGTA (3529)
agente quelante de iones calcio



teclozan (9105)
antiamebiano



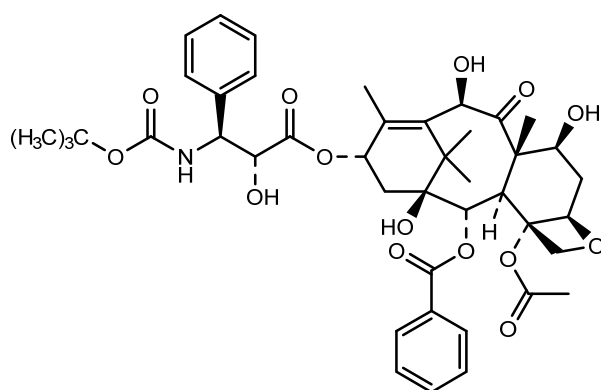
dipiridamol (3346)
vasodilatador coronario, antitrombótico

mopidamol (1306286)
R=H *antineoplásico*

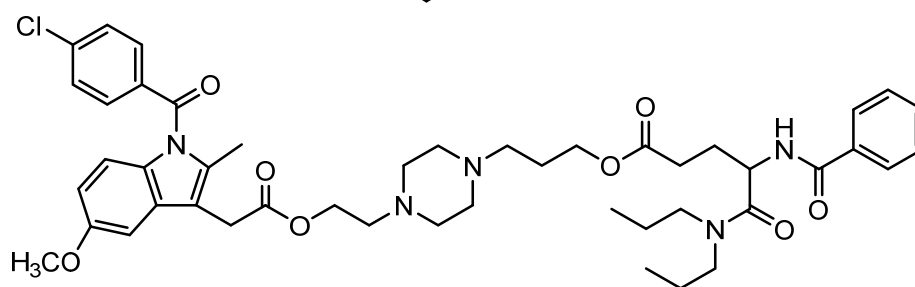
1.5.-OTROS

Se incluyen cinco compuestos que no han podido incluirse en ningún grupo anterior.

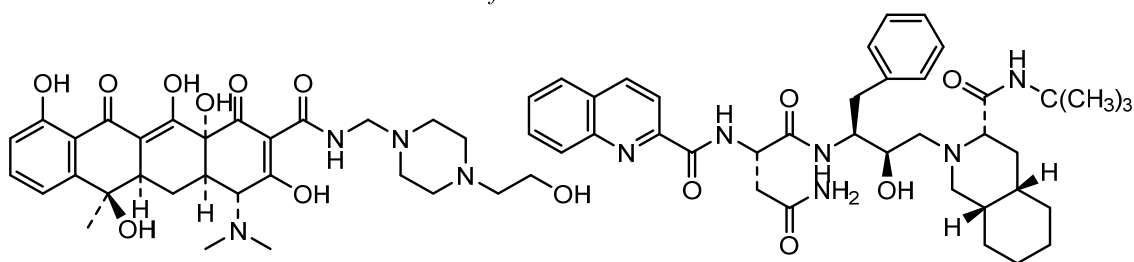
Proglumetacina (7774) es un derivado de **indometacina**, con actividad antiinflamatoria como cabe esperar. La presencia de la agrupación oxietilamina en los inhibidores de la proteasa aspártica del VIH en **8369** es fundamental para la actividad. En otros compuestos, forma parte de residuos de aminoácidos, como en **3397**, **9078**.



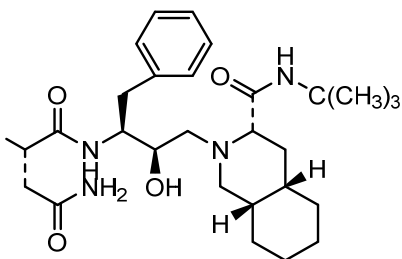
docetaxel (3397)
antineoplásico



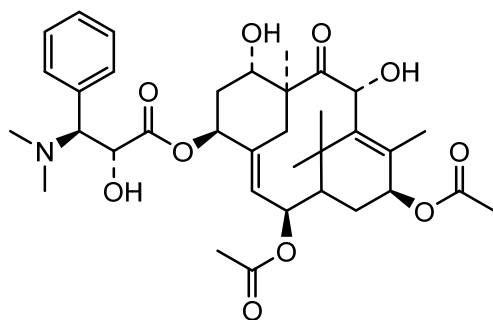
proglumetacina (7774)
anti-inflamatorio



pipacliclin (7453)
antibacteriano



saquinavir (8369)
antiviral



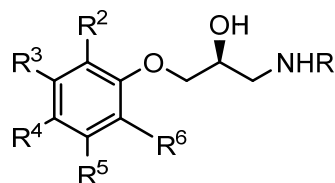
taxina (9078)
alcaloide tóxico

2- OXIETILAMINA/DIOXIETANO EN FÁRMACOS

2.1.- EN UN EXTREMO DE LA MOLÉCULA.

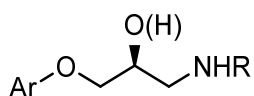
Los compuestos de las **tablas 18** y **19** serían paralelos a los indicados en la **tabla 4** añadiendo un fragmento oximetileno a la unidad de etanolamina, constituyendo un sistema característico, muy comun en los fármacos de oxipropanolamina. Además los indicados en la **tabla 19** presentan siempre un sistema bicíclico, tricíclico, como el **carazolol (1778)** o heterocíclico, como el **timolol (9444)**. Presentan actividades relacionadas fundamentalmente con receptores β -adrenérgicos: antihipertensivas, antiarrítmicas, antianginosas, etc; si bien, el **bupranolol (1496)** presenta también propiedades antitusivas y el **prenalterol (7735)** cardiotónicas.

Tabla 18. Ariloxipropanolaminas



N° M. Index	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R	Actividad
19	COCH ₃	H	NHCO n -Pr	H	H	<i>i</i> -Pr	Antiang., Antihipert., Antiarrít. (clase II)
313	alilo	H	H	H	H	<i>i</i> -Pr	Antiang., Antiarrít., Antihipert.
859	H	H	CH ₂ CONH ₂	H	H	<i>i</i> -Pr	Antiang., Antihipert., Antiarrít. (clase II)
1182	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ <i>c</i> -Pr	H	H	<i>i</i> -Pr	Antihipert., Antiglaucoma
1295	H	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O <i>i</i> -Pr	H	H	<i>i</i> -Pr	Antihipert.
1473		H	H	H	H	<i>t</i> -Bu	Antiang., Antiarrít.,
1489	C≡N	H	H	H	H	<i>t</i> -Bu	Antiang., Antiarrít., Antihipert.
1496	Cl	H	H	CH ₃	H	<i>t</i> -Bu	Antitusivo
1301527	CO n -Pr	H	F	H	H	<i>t</i> -Bu	Antihipert.
1960	COCH ₃	H	NHCONEt ₂	H	H	<i>t</i> -Bu	Antihipert., Antiang.
2018	OCH ₂ CONHCH ₃	H	H	H	H	<i>t</i> -Bu	Antihipert.
2402	Cl	H	H	Cl	H	<i>t</i> -Bu	Antiarrít.
3700	H	H	CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	H	H	<i>i</i> -Pr	Antiarrít.
6140	H	CH ₃	OCOCH ₃	CH ₃	CH ₃	<i>i</i> -Pr	Antihipert., Antiglaucoma
6151	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	<i>i</i> -Pr	Antiang., Antihipert., Antiarrít. (clase II)
6264	COCH ₃	H	H	H	H	<i>i</i> -Pr	Antihipert.
6952	aliloxi	H	H	H	H	<i>i</i> -Pr	Antiang., Antiarrít., Antihipert.
7082	ciclopent-1-ilo	H	H	H	H	<i>t</i> -Bu	Antiang., Antiarrít., Antihipert.
7700	H	H	NHCOCH ₃	H	H	<i>i</i> -Pr	Antiarrít.
7735	H	H	OH	H	H	<i>i</i> -Pr	Cardiotónico
7794	H	H		H	H	<i>n</i> -Pr	Antiarrít. (clase Ic)
9038	H	H		H	H	<i>t</i> -Bu	Antihipert., Antiarrít.
9516	H	CH ₃	H	H	H	<i>i</i> -Pr	Antiang., Antihipert.,
10075	CH ₃	CH ₃	H	H	H	<i>t</i> -Bu	Antiarrít.

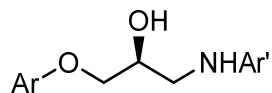
Tabla 19. Derivados de ariloxipropanolaminas



N° M. Index	Ar	(H)	R	Actividad
1022			<i>i</i> -Pr	Antiglaucoma
1467			<i>t</i> -Bu	Antiang., Antiarrit.
1778			<i>i</i> -Pr	Antiang., Antiarrit., Antihipert.
1866			<i>t</i> -Bu	Antiang., Antiarrit., Antihipert., Antiglaucoma
4940			<i>i</i> -Pr	Antiang., Antiarrit., Antihipert.
5462			<i>t</i> -Bu	Antiglaucoma
5856			<i>i</i> -Pr	Antiang., Antihipert.
1333			<i>t</i> -Bu	Antihipert.
6346			<i>t</i> -Bu	Antiang., Antihipert.
6562			<i>i</i> -Pr	Antiang., Antihipert.
7443			<i>i</i> -Pr	Antiang., Antiarrit., Antihipert., Antiglaucoma
7840			<i>i</i> -Pr	Antiang., Antihipert., Antiarrit. (clase II)
9173			<i>t</i> -Bu	Antihipert.
9438			<i>t</i> -Bu	Antihipert., Antiarrit.
9444			<i>t</i> -Bu	Antiang., Antihipert., Antiarrit. (clase II), Antiglaucoma

Los compuestos representados en la **tabla 20** serían análogos a los representados en la **tabla 5** y sus actividades son semejantes en ambos casos.

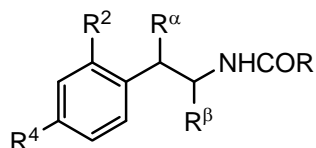
Tabla 20. Derivados *N*-arilderivados de ariloxipropanolaminas



Nº M. Index	Ar	Ar'	Actividad
1192			Antiang., Antihipert., Antiarrit.
1461			Antihipert., bloqueador β
1873			Antihipert., bloqueador β
10055			Cardiotónico

Se incluyen en la **tabla 21** diferentes análogos del prototipo **cloranfenicol (2077)**, todos ellos con propiedades antimicrobianas.

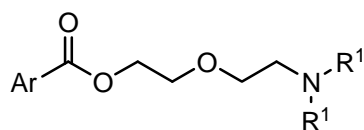
Tabla 21. Derivados de 1-Aril-2-aminopropano-1,3-dioles



Nº M. Index	R ²	R ⁴	R	R ^{α}	R ^{β}	Actividad
909	H	NO ₂	CH ₂ N ₃	OH	CH ₂ OH	Antibacteriano
2077	H	NO ₂	CHCl ₂	OH	CH ₂ OH	Antibacteriano (anti-rickettsia)
1302093	Cl	Cl	CHCl ₂	H	CH ₂ OH	Antiamebiano
1302199	H		CHCl ₂	H	CH ₂ OH	Antiamebiano
4109	H	SO ₂ CH ₃	CHCl ₂	OH	CH ₂ F	Antobacteriano (VET)
1309323	H	SO ₂ NH ₂	CHCl ₂	OH	CH ₂ OH	Antibacteriano
9301	H	SO ₂ CH ₃	CHCl ₂	OH	CH ₂ OH	Antibacteriano

Se puede ver una semejanza entre los tres compuestos representados en la **tabla 22** y alguno indicado anteriormente, como una variante de homólogos, conteniendo el fragmento $[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}]$; así **1047** (**tabla 7**) \cong **1187** anestésicos locales, **1522** (p. 37) \cong **1513** antitusivo y **1776** (**tabla 8**) \cong **1794** también antitusivo.

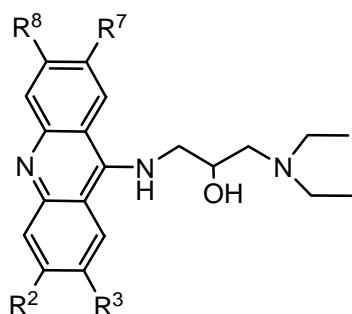
Tabla 22. Esteres de aminoetoxietanol



Nº M. Index	Ar	R ¹	Actividad
1187		Et	Anestésico local
1513		Et	Antitusivo
1794		Et	Antitusivo
1303249		CH ₃	Antitusivo
6930		Et	Antitusivo

La **tabla 23** incluye dos compuestos derivados de acridina con propiedades antiprotozoos y antisépticas.

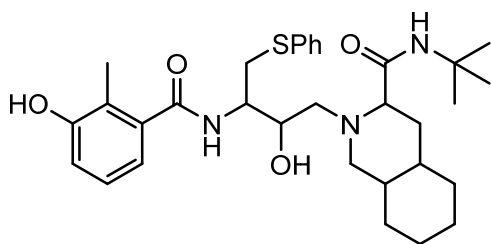
Tabla 23. Acridinildiaminopropanoles



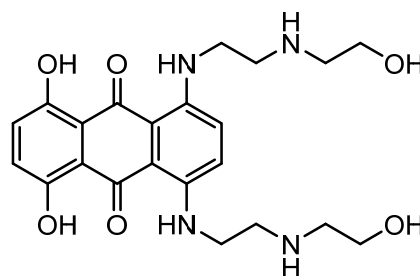
Nº M. Index	R ²	R ³	R ⁷	R ⁸	Actividad
121	H	OCH ₃	H	H	Antiprotozoos (Giardia)
1206678	NO ₂	H	OCH ₃	OCH ₃	Antiséptico

2.2.-OTROS

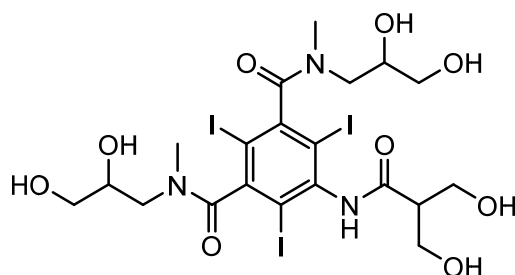
Se incluyen aquí tres agentes: **nelfinavir (6443)** inhibidor de la proteasa viral del VIH, en el que el fragmento de dietanolamina ocupa posición central; **mitoxantrona (6217)**, antineoplásico con dos cadenas laterales de etanolamina/etilendiamina e **iobitridol (5008)** agente de radiodiagnóstico con dos cadenas laterales de aminopropanodiol.



nelfinavir (6443)
antiviral



mitoxantrona (6217)
antineoplásico



iobitridol (5008)
radiodiagnóstico

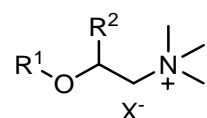
3.- SALES DE AMONIO

Entre los fármacos conteniendo fragmentos de oxietilamina, 51 compuestos se encuentran en forma de sal de amonio: 18 son derivados de ACh, 9 derivados de colina, 9 de etanolamina, 7 sales de bisamonioquatenario, 4 derivados de fosfatidilcolina y 4 podrían englobarse en un apartado de otros.

3.1.- SALES DE COLINIO SIMPLES

El primer grupo de nueve derivados sencillos salinos de hidroxietilamonio (colina, colinio), se recoge en la **tabla 24**. Como puede apreciarse, en algunos casos, salicilato (**2209**), colato (**1302227**) o teofilinato (**2210**), las propiedades farmacológicas derivan del contraión que compensa la carga positiva del resto de colinio. La introducción de grupos fosfato en R¹ conduce a actividades hepato biliares de la **fosforilcolina (7362)**, antineoplásicas de la **miltefosina (6198)** o neuroprotectoras de la **citicolina (2319)**.

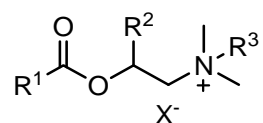
Tabla 24. Sales de colinio

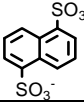


Nº M. Index	R ¹	R ²	X	Actividad
2204	H	H	Cl	Lipotrópico
1302227	H	H	dihidrocolato	Lipotrópico
2204	H	H	cittrato	Lipotrópico
2209	H	H	salicilato	Analgésico, Antipirético
2210	H	H	teofilinato	Broncodilatador
2319	citiosinadifosfatidilo	H	(interna)	Neuroprotector (ataque isquémico y trauma cerebral)
1849	H	-CH ₂ COO ⁻	(interna)	Antihiperproteinémico
6198	PO ₃ (CH ₂) ₁₅ CH ₃	H	(interna)	Antineoplásico
7362	H ₂ PO ₃	H	Cl	Disfunción Hepatobiliar

3.2.- DERIVADOS DE ACETILCOLINA (ACh, Acetil colinio)

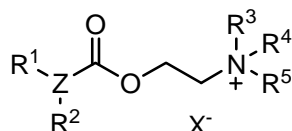
Los derivados o análogos de ACh tipo **Ia**, que presentan sustituyentes pequeños en R₁ R₂ y R₃ (**tabla 25**), son agonistas colinérgicos. La **acetilcarnitina (84)**, un α-acetoxiderivado, presenta propiedades nootrópicas.

Tabla 25. Sales de colinio (tipo Ia)**Ia**


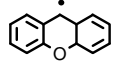
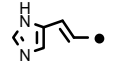

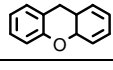
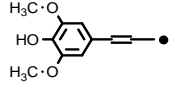
Nº M. Index	R ¹	R ²	R ³	X	Actividad
84	CH ₃	CH ₂ COO	CH ₃	Cl	Nootrópico
86	CH ₃	H	CH ₃	Br	Colinérgico
87	CH ₃	H	CH ₃	Cl	Colinérgico
114	[CH ₃ COOCH(CH ₃)	H	CH ₃]x2		Colinérgico
1779	NH ₂	H	CH ₃	Cl	Colinérgico / Miótico
5940	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	Colinérgico

La sustitución del grupo metilo del acetilo por agrupaciones mas voluminosas (tipo **Ib**), normalmente aromáticas o heteroaromáticas o agrupaciones alicíclicas (**tabla 26**), generan antagonismo colinérgico, específico o no.

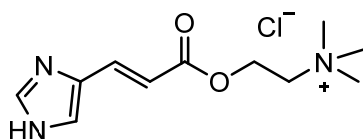
Tabla 26. Sales de colinio tipo Ib



Ib

Nº M. Index	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Actividad
1203082	[N	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	CH ₃	Et	CH ₃]x2	SO ₄	Anticolinérgico
1203402	CH	<i>c</i> -Pent	<i>c</i> -Pent	Et	Et	Et	Br	Antiespasmódico
1203612	C(OH)	Ph		CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br	Anticolinérgico
1305346	C(OH)	Ph	Ph	Et	CH ₃	CH ₃	Cl	Antag. muscarínico
5958				Et	Et	CH ₃	Br	Anticolinérgico
6307				CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	Bloq. neuromuscular
6975	C(OH)	Ph	<i>c</i> -Hex	Et	Et	CH ₃	Br	Anticolinérgico
1307204	C(OH)		<i>c</i> -Pent	Et	Et	CH ₃	Br	Anticolinérgico
7805				<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	CH ₃	Br	Anticolinérgico
8541				CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl, Br, I	---
9906	CH	Ph	<i>sec</i> -Bu	Et	Et	CH ₃	Br	Anticolinérgico

La **murexina (6307)** es un bloqueador colinérgico neuromuscular, seguramente debido a la distancia 8/9 enlaces, que separa el N del trimetilamonio de los N del grupo imidazol.

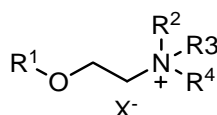


murexina (6307)
bloq. neuromuscular

3.3.-DERIVADOS DE ETANOLAMINA

Los derivados de etanolamina (**tabla 27**), suelen llevar grupos aromáticos o alicíclicos sobre el oxígeno (R^1), o ir directamente unidos, a través de un enlace éter (**1074**, **6023**) o de carbonilo (**1200390**). El nitrógeno lleva dos sustituyentes pequeños $R^2=R^4$ =metilo o etilo y el tercero (R^3) suele ser un aromático (bencilo, tienilmetil) o cadena alifática larga de 10 (**1200390**) o 12 átomos de carbono (**3415**). Predominan las actividades antisépticas y desinfectantes, y se encuentran dos agentes antihelmínticos (**hidronaftoato de befenio**, **1148**; **closilato de tenio**, **1309349**) con agrupaciones biarilo en R^1 y R^3 ; cuando R^3 es de tamaño pequeño: Metilo (**bromuro de bibenzonio**, **1301201**) presenta actividades antitusivas y si $R^3=H$, antieméticas (**dimenhidrinato**, **3207**).

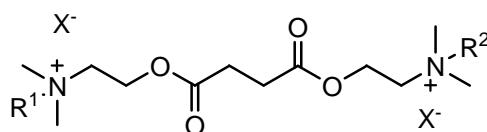
Tabla 27. Éteres de colinio y otros derivados de etanolamina



Nº M. Index	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Actividad
1200390	adamantanocarbonilo	CH ₃	<i>n</i> -decilo	CH ₃	Br	Antiséptico
1074		CH ₃	Bn	CH ₃	Cl	Antiséptico, Desinfectante
1148	Ph	CH ₃	Bn	CH ₃		Antihelmíntico
1301201	Ph(Bn)CH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br	Antitusivo
3207	Ph ₂ CH	CH ₃	H	CH ₃		Antiemético
3415	Ph	CH ₃	<i>n</i> -dodecilo	CH ₃	Br	Antiséptico, Desinfectante
6023		CH ₃	Bn	CH ₃	Cl	Antiséptico, Desinfectante
7240		Et	Bn	Et	Cl	Antiséptico, Desinfectante
1309349	Ph	CH ₃		CH ₃		Antihelmíntico

3.4.-SALES DE BISAMONIO CUATERNARIO

Las sales de bis-amoniocuaternario con función oxietilamina son diésteres del ácido succínico (**tabla 28**), dicarbamatos con hexametilendiamina (**1204713**), o éteres de fenilo o propilamonio (**1207693**) y son todos ellos inducen relajación muscular; aunque, **plegatil** (**1207693**), es más un bloqueador ganglionar.

Tabla 28. Derivados de ácido succínico

N° M. Index	R ¹	R ²	X	Actividad
8874	CH ₃	CH ₃	Br	Relajante Muscular
8875	CH ₃	CH ₃	Cl	Relajante Muscular
8876	CH ₃	CH ₃	I	Relajante Muscular
1209184	Et	Et	Br	Relajante Muscular

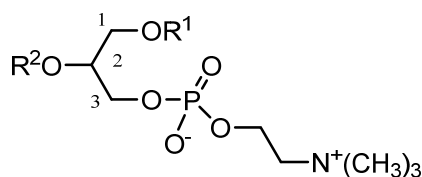
Tabla 29

	N° M. Index	Actividad
	4343	Relajante Muscular
	1204713	Relajante Muscular
	1207693	Bloqueante Ganglionar

3.5.- DERIVADOS LIPÍDICOS

Los cuatro derivados lipídicos encontrados en la revisión, contienen la subunidad de fosfatidilglicerol (**tabla 30**). Sin funcionalizar como ocurre en el **alfoscerato de colina (2205)**, con propiedades nootrópicas, o esterificado con grupos acilo de cadena larga en las posiciones *sn*-1 y *sn*-2 y propiedades surfactante pulmonar (**palmitato de colfoscerilo, 2477**), lipotrópicas (**lecitina, 5428**) o de inducción agregación plaquetaria **PAF (7524)**.

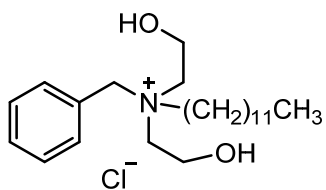
Tabla 30. Derivados lipídicos.



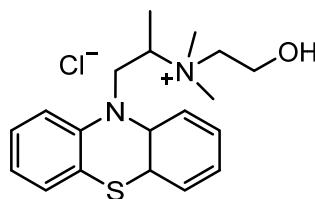
Nº M. Index	R ¹	R ²	Actividad
2205	H	H	Nootrópico
2477	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	Sulfactante pulmonar
5428	ácidos grasos	ácidos grasos	Lipotrópico
7524	CH ₃ (CH ₂) _n n=15,17	CH ₃ CO	PAF

3.6.- OTROS

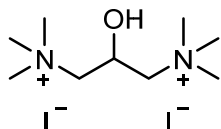
Finalmente en el apartado de **otros** se han englobado un bis-aminoalcohol, el **cloruro de benzalconio (1059)**, con propiedades antisépticas, el derivado fenotiazínico **1204870**, con propiedades antihistamínicas y para cuya actividad se asocia a la presencia del sistema tricíclico, junto con el fragmento de etilendiamina de la cadena lateral y no al aminoalcohol como tal; la sal del diaminopropanol simétrico **7782**, que constituye una forma de aporte de yodo y finalmente un complejo de tecnecio, que se usa como agente de radiodiagnóstico con seis unidades de iminoéter (**9102**).



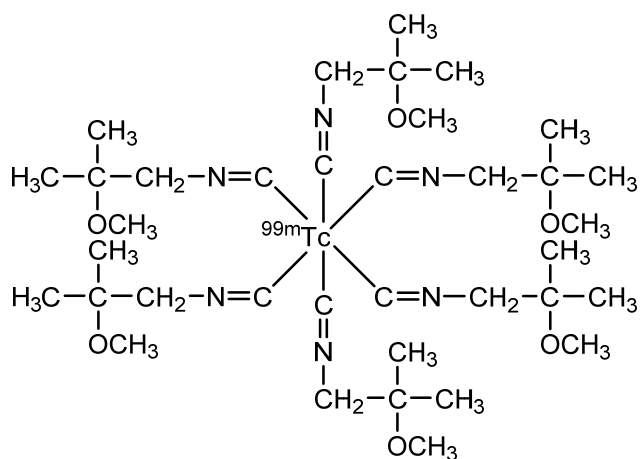
cloruro de benzalconio (1059)
antiséptico



cloruro de N-hidroxiethylprometazina (1204870)
antihistamínico



yoduro de pronio (7782)
aporte de I₂



tecnecio ^{99m}Tc Sestamibi (9102)
radiodiagnóstico

B.2.-DERIVADOS DE ETILENDIAMINA

Como se ha mencionado, son bastante menos numerosos que los de etanolamina. No obstante, entre ellos se encuentran fármacos de gran interés farmacológico y terapéutico. Son sustancias básicas en general, que se protonan y solubilizan con facilidad en el medio biológico y que se suelen administrar en forma de sulfatos hidroclozuros u otras sales.

Para esta presentación se han efectuado agrupaciones similares a las establecidas para los derivados de etanolamina.

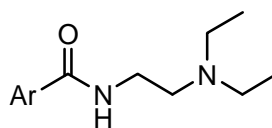
1.-ETILENDIAMINAS EN FARMACOS

De las 54 etilendiaminas presentes entre los compuestos bioactivos localizados en el *Merck Index*, 33 de ellas se localizan en el extremo de la molécula, 4 en una zona intermedia, 12 son compuestos lineales y 5 se podrían incluir en el apartado de otros.

De los fármacos donde ocupa una posición terminal: 13 presentan la agrupación dietilaminoetilamino terminal, 12 dimetilaminoetilamino y el resto presentan situaciones mixtas o son derivados de aminoetilamina.

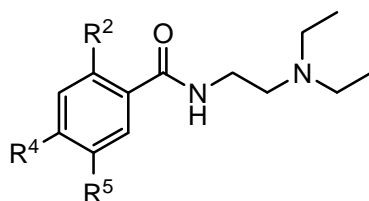
1.1.- BENZAMIDAS, ARILCARBOXAMIDAS DE ETILENDIAMINAS (I)

Atendiendo a la estructura básica, las amidas de etilendiamina se pueden agrupar en **benzamid** (Ia) y **arilcarboxamid** (Ib).



I

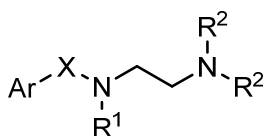
Todos las benzamid (tabla 31) presentan la agrupación dietilaminoetilo. La presencia de una única sustitución en posición 4 del resto benzoilo desencadena acciones normalizadoras del ritmo cardiaco. Si adicionalmente, existen sustituciones en posición 2, presentan propiedades antitusivas (1200263) y una tercera funcionalización en posición 5, genera propiedades antieméticas, en caso de derivado halogenado (1432, 6143) y antidiscinéticas si es una metilsulfona (9421).

Tabla 31. Derivados de *N*-fenil carbonilo

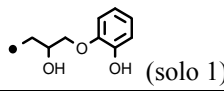
Ia

Nº M. Index	R ²	R ⁴	R ⁵	Actividad
20	H	NHCOCH ₃	H	Antiarrítmico
1200263	aliloxi	Cl	H	Antitusivo
1432	OCH ₃	NH ₂	Br	Antiemético
7756	H	NH ₂	H	Antiarrítmico
8442	H	NHSO ₂ CH ₃	H	Antiarrítmico
6143	OCH ₃	NH ₂	Cl	Antiemético
9421	OCH ₃	H	SO ₂ CH ₃	Antidiscinético

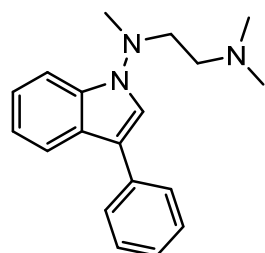
En los derivados **Ib** (tabla 32), se observa una mayor variación tanto del anillo aromático (Ar), como de la función carbonilo (X), sustituyentes alquílicos (R²), así como en las actividades.

Tabla 32. Derivados de *N*-arilcarbonil y relacionados

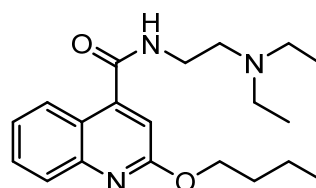
Ib

Nº M. Index	Ar	X	R ¹	R ²	Actividad
1485	α -naftilo	CO	<i>n</i> -Bu	Et	Antiarrítmico
1510	3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo		H	<i>n</i> -Bu	Vasodilatador
1203641	4-hidroxibencilo	CO	H	 (solo 1)	Antihipertensivo
5394	3-cloropiridin-6-ilo	CO	H	H	Antiparkinsoniano
1305823	4-metoxifenilo	OCH ₂ CO	H	Et	Estimulante SNC
7706	2-oxopirrolidin-1-ilo	CH ₂ CO	H	<i>i</i> -Pr	Nootrópico

Puede ser que la etilendiamina se encuentre asociada a un sistema bicíclico, de indol, como en la **binedalina** (1201266), con actividad antidepresiva o de quinolina, con propiedades anestésicas locales, como en la **dibucaína** (3031).



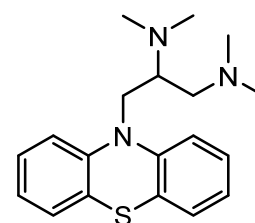
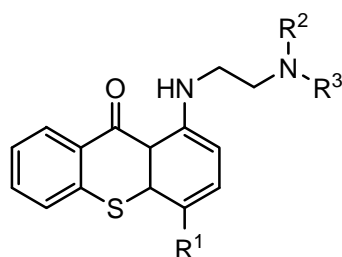
binedalina (1201266)
antidepresivo



dibucaina (3031)
anestésico local

También puede estar asociada a un sistema tricíclico (**tabla 33**), de tioxantona, con propiedades antihelmínticas o de fenotiazina (**467**), con propiedades antiespasmódicas. En este último caso, se ha considerado la unidad etilendiamina de la cadena como base para asociar el compuesto a este grupo; aunque para la actividad la presencia del resto fenotiazínico sea más importante.

Tabla 33. Derivados tricíclicos

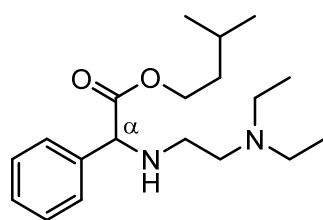


aminopromazina (467)
antiespasmódico

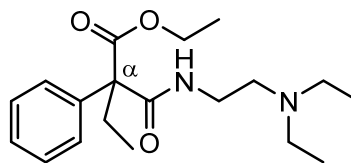
Nº M. Index	R ¹	R ²	R ³	Actividad
1201044	CH ₃	Et	CH ₂ COH(CH ₃) ₂	Antihelmíntico
4759	CH ₂ OH	Et	Et	Antihelmíntico
5591	CH ₃	Et	Et	Antihelmíntico

Los compuestos **1201784** y **1203995** son ésteres derivados del ácido fenilacético, con la cadena de dietilaminoetilamina directamente unida a la posición α como ocurre en la

camilofina (anticolinérgica), o formando una amida en el derivado malónico **fenalamida** (antiespasmódica).



camilofina (1201784)
anticolinérgica

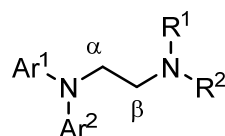


fenalamida (1203995)
antiespasmódica

1.2.- ETILENDIAMINAS *N,N*-DIARILSUSTITUIDAS

La mayoría de los compuestos que presentan la cadena de dimetilaminoetilamina (diez compuestos en la **tabla 34, IIa**), presentan un átomo de nitrógeno sustituido por *dos sistemas aromáticos o heteroaromáticos* y todos ellos se usan como antihistamínicos, con excepción del **fenoxedilo (3986)**, con $R^1=R^2=Et$ y un fragmento de fenoxiacetilo, que presenta actividad vasodilatadora.

Tabla 34. *N,N*-diaril derivados

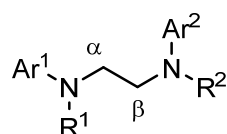


IIa

Nº M. Index	Ar ¹	Ar ²	R ¹	R ²	Actividad
2162	<i>p</i> -ClBn	2-Py	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico
2167	tienilmetilo	2-Py	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico
1305972	furometilo	2-Py	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico
1206026	tienilmetilo	Ph	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico
5959	tienilmetilo	2-Py	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico
7984	<i>p</i> -CH ₃ OBn	2-Py	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico
9280	tienilmetilo	2-Py	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico
9373	<i>p</i> -CH ₃ OBn	2-pirimidinilo	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico
9738	Bn	2-Py	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico
1210319	<i>p</i> -CH ₃ OBn	tiazol-2-ilo	CH ₃	CH ₃	Antihistamínico
1302032	Bn	Ph	H	H (β- =N-OH)	Antihistamínico
3986	4-BuOfenoxiacetilo	2,5-diEtOPh	Et	Et	Vasodilatador

1.3.- ETILENDIAMINAS N,N' -DIARILSUSTITUIDAS

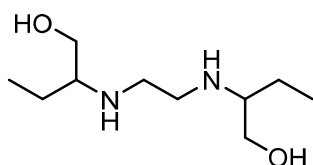
En este grupo, las sustituciones arílicas o heteroarílicas se presentan en ambos átomos de nitrógeno, quedando la agrupación etilendiamina en la zona central de la molécula, dando lugar a compuestos con actividades muy diversas, como se puede apreciar en la **tabla 35**.

Tabla 35. N,N' -diariletilendiaminas**IIb**

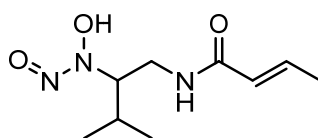
Nº M. Index	Ar ¹	Ar ²	R ¹	R ²	Actividad
1064	Bn	Bn	H	H	Coadyuvante de Penicilinas
1201846	fenetilo	EtOC(Ph) ₂ CO	CH ₃	CH ₃	Analgésico
2988	fenetilo	Ph	CH ₃	COEt (α -CH ₃)	Analgésico
3967	fenetilo (α -CH ₃)	xantin-8-ilo	H	CH ₃	Analéptico

1.4.- ETILENDIAMINAS CON SUSTITUCIONES ALIFÁTICAS

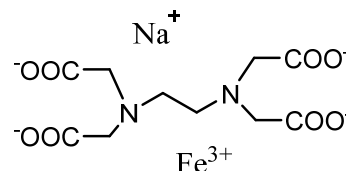
En este grupo, los sustituyentes de las etilendiaminas, suelen contener otras funciones diversas, como alcoholes, ácidos carboxílicos, amidas, grupos nitroso, e incluso metales: Fe (**4031**), Gd (**4327**), o Mn y/o Zn (**5716**; **10165**; **7819**) y suelen tener la subunidad básica repetida: dos (bis) o más veces (poli). En este grupo está incluido el agente tuberculostático de primera elección, **etambutol (3720)** y la nitrosodiamina **3423**, inhibidora de la dopamina β -hidroxilasa.



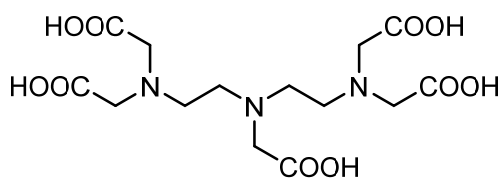
etambutol (3720)
tuberculostático



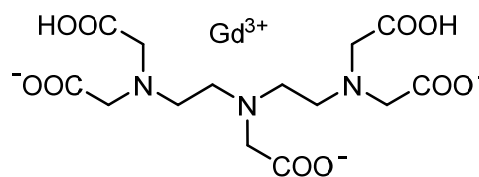
dopastin (3423)
inh. dopamina
 β -hidroxilasa



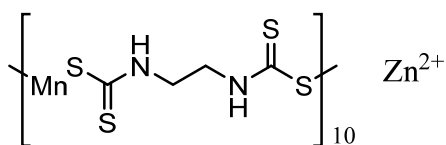
edetato sódico férrico (4031)
aporte de hierro



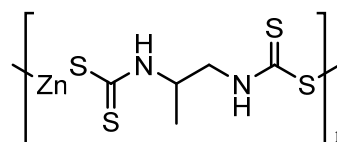
ácido pentético (7125)
agente quelante



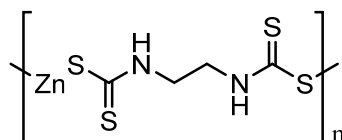
ácido gadopentético (4327)
agente de contraste



mancozeb (5716)
fungicida



propineb (7819)
fungicida

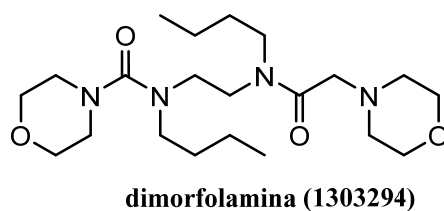
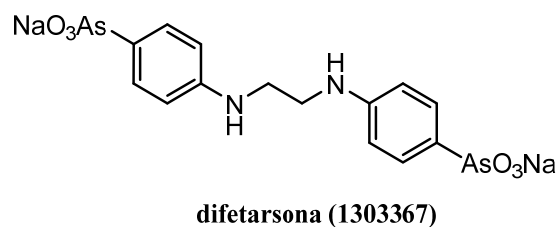
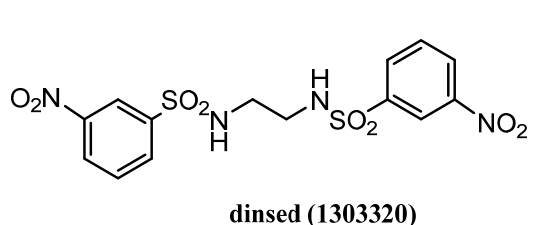
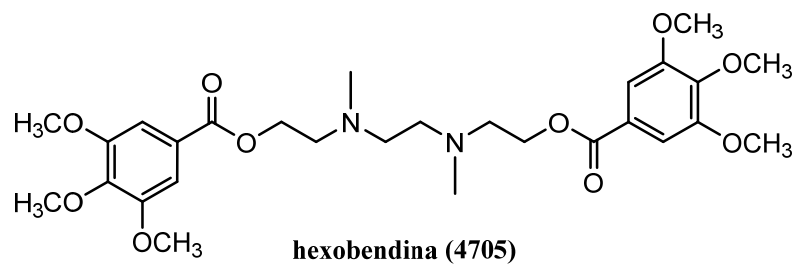
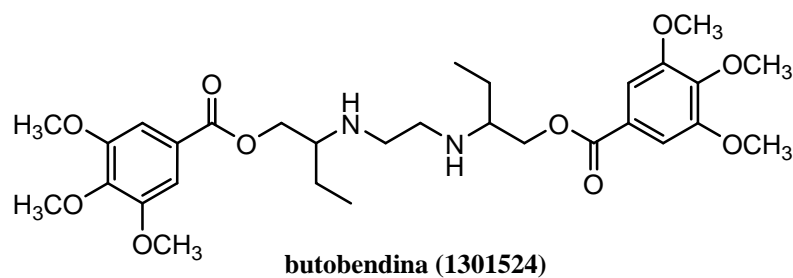


zineb (10165)
fungicida

1.5.- OTROS

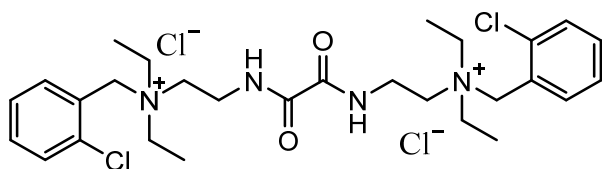
Finalmente, las etilendiaminas agrupadas en el apartado de **otros**, son todos compuestos dímeros y que presentan fragmentos de:

- ácido trimetoxibenzoico: **Butobendina (1301524)**; antiarrítmico)
Hexobendina (4705); vasodilatador coronario)
- benceno *m-/p*-disustituido: **Dinsed (1303320)**; coccidiostático)
Difetarsona (1303367); antiaméptico)
- urea: **Dimorfolamina (1303294)**; analéptico)

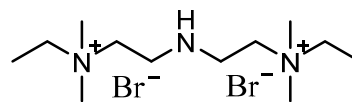


2-SALES DE AMONIO

De las tres sales de bisamonio cuaternario de etilendiamina encontradas en la revisión, dos son compuestos diméricos: uno **ambenonio (379)**, con función hidrolizable de diamida derivada de ácido oxálico, con actividad inhibitora de la acetilcolinesterasa y en el otro, **azametonio (1200929)**, uno de los átomos de nitrógeno es compartido por ambas agrupaciones etilendiamina, presentando actividad antihipertensiva.

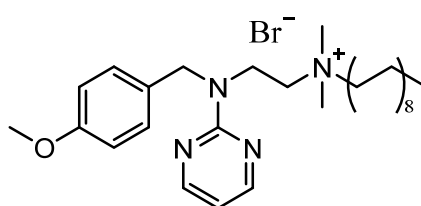


dicloruro de ambenonio (379)
inh. colinesterasa



bromuro de azametonio (1200929)
antihipertensivo

La otra sal se utiliza como detergente (**1309450**) y presenta sustituyentes aromáticos/heterocíclicos sobre uno de los nitrógenos, mientras que el otro soporta agrupaciones alquílicas.



bromuro de tonzonio (1309450)

Como resumen de esta revisión, se hace obvio constatar que las agrupaciones en estudio, con sus numerosas variantes de funcionalización, dan origen a compuestos con perfiles de actividad y usos terapéuticos extraordinariamente diferentes, desde sustancias antisépticas y antimicrobianas a antivirales, antiparasitarias o anticancerosas en el ámbito de la quimioterapia y desde la espasmólisis a la broncodilatación o estimulación cardíaca, pasando por la acción antihistamínica o anestésica.

Hay que notar también que en una buena parte de los casos analizados, aquellos de estructuras más simples, el grupo farmacóforo se identifica o argumenta en la propia estructura de estas agrupaciones y se modula por la incorporación de otros fragmentos o formación de derivados. Pero en otros casos, son estas agrupaciones las que asociadas a otros farmacóforos, les aportan la modulación de actividad, cinética u otros aspectos importantes para facilitar la optimización estructural y finalmente el uso terapéutico de los mismos.

Puede deducirse que cabe esperar una gran variedad de actividades para las etilendiaminas y los β-aminoalcoholes y derivados que se plantean obtener en este trabajo.

***II.- OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO
SINTETICO***

Hace algunos años, nuestro grupo de investigación se planteó la preparación de nuevos agentes inhibidores de fosfolipasa A₂, y su papel en los procesos inflamatorios, iniciando así una nueva línea de investigación. Tomando como base la estructura del ácido araquidónico y los fosfolípidos de membrana, se planteó la obtención de compuestos más sencillos de tipo alifático que contuvieran las funciones amina y alcohol simultáneamente.

De esta manera, se puso punto un método de obtención de derivados de 2-aminoalcoholes y alcano-1,2-diaminas (eligiendo una cadena alifática de catorce átomos de carbono), que fueron ensayados frente a varios tipos de fosfolipasas.

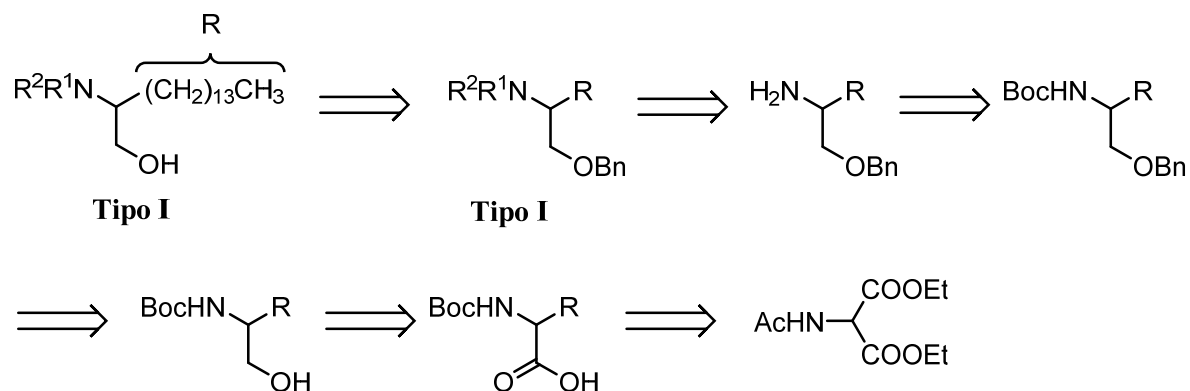
Teniendo en cuenta que las PLA₂, juegan también un papel muy importante en la supervivencia y virulencia de *Mycobacterium tuberculosis*, algunos 2-aminoalcoholes y alcano-1,2-diaminas fueron ensayados frente a MTB con resultados excelentes de inhibición *in vitro* del crecimiento de MTB, frente a la cepa 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, en comparación con el EMB, compuesto a la vez diamina y aminoalcohol.

Como **objetivos concretos** este trabajo de tesis Doctoral se plantearon:

- 1- Poner a punto un método sencillo de obtención de 2-aminohexadecan-1-ol y hexadecil-1,2-diamina a partir de acetamido malonato de dietilo.
- 2- Funcionalizar adecuadamente las funciones alcohol y/o amina.
- 3- Poner a punto los métodos de desprotección de los grupos protectores Boc y bencilo.
- 4- Plantear una ruta más corta de obtención de derivados 2-aminohexadecan-1-ol a partir de bromoácidos
- 5- Poner a punto un método de obtención de 1-aminohexadecan-2-ol, y derivados que pudieran actuar como bioisómeros de los anteriores.
- 6- Poner a punto un método de obtención de carbamatos.
- 7- Poner a punto un método de resolución de racémicos de estos tipos de compuestos.

PLANTEAMIENTO

Para la obtención de los aminoalcoholes **tipo I** se planteó la siguiente secuencia retrosintética, partiendo de acetamido malonato de dietilo (AMDE), un compuesto comercialmente accesible.



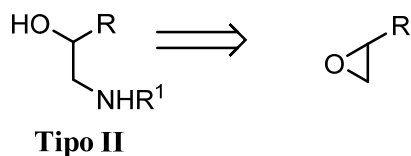
Esquema 3. Retrosíntesis de los compuestos tipo I

Alternativamente, se planteó una ruta más rápida que partiría del ácido 2-bromotetradecanoico.



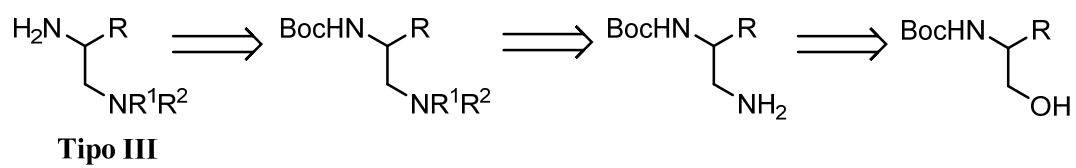
Esquema 4. Retrosíntesis de los compuestos I a partir del bromoácido

Así mismo, se planteó la obtención de derivados de 1-aminotetradecan-1-ol (**tipo II**) a partir de tetradeciloxirano



Esquema 5. Retrosíntesis de los compuestos tipo II

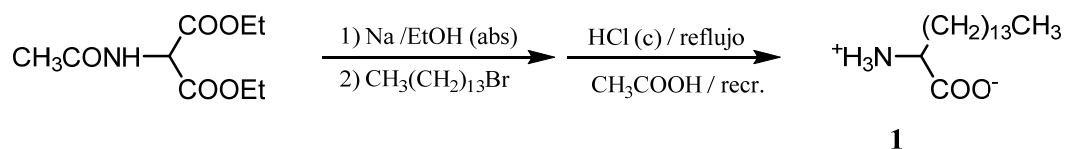
Para la preparación de diaminas tipo **III**, se propuso la secuencia retrosintética siguiente.



Esquema 6. Retrosíntesis de los compuestos tipo III

***III.- MÉTODOS Y RESULTADOS:
QUÍMICA***

1. SÍNTESIS DE 2-BOC-AMINOHEXADECANOL (3), 2-AMINOHEXADECANOL (BENCIL ÉTER) (6a) Y 2-(BOC-AMINO)HEXADECILAMINA (10)



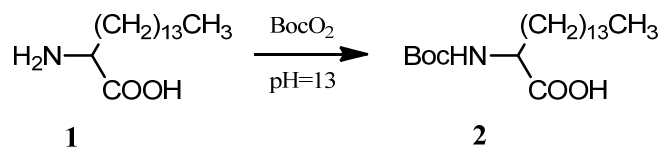
Para la obtención del ácido 2-aminohexadecanóico se utilizó el procedimiento puesto a punto por el Prof. W. Gibbons y col.⁴⁶. En primer lugar se preparó una disolución de etóxido sódico con sodio y etanol absoluto, y se añadió junto al acetamidomalonato de dietilo disuelto en etanol, dejándose reaccionar durante media hora. Después se añadió bromotetradecano gota a gota manteniendo la mezcla a reflujo y con agitación magnética durante 24 horas. Enfriada la mezcla de reacción se vertió sobre agua y hielo apareciendo un sólido blanquecino que correspondía al tetradecilacetamidomalonato de dietilo, que se filtró y lavó con agua en embudo de Büchner. Se disolvió el sólido obtenido en 150 mL de HCl concentrado y se mantuvo a reflujo durante 18 horas con el fin de saponificar los ésteres y producir la descarboxilación del gem-diácido. Enfriada la reacción se añadió una mezcla de EtOH/agua (3:1), se filtró y el sólido obtenido se recristalizó en ácido acético glacial en caliente, para finalmente obtener 17,3 g (69%) de un sólido que se identificó como ácido 2-aminohexadecanóico (**1**).

El espectro de masas de alta resolución del compuesto **1** mostraba un ión M^+ a m/z 272,2576 correspondiente con la fórmula $C_{16}H_{33}NO_2 + H^+$. En su espectro de masas realizado con bombardero con átomos rápidos (MS-FAB) (Fig. E002), además del ión correspondiente al peso molecular del compuesto más un protón a 272, se observaba otro a 226 correspondiente a la pérdida del grupo carboxilo y otro a 154 asignable al fragmento alquílico $C_{11}H_{22}$. En su espectro de IR (Fig. E002) se observaban bandas de absorción a 3200-2560 (NH_3^+) y 1584 cm^{-1} (COO^-) correspondientes al ácido y a 1420 cm^{-1} de la amina en forma de ión amonio.

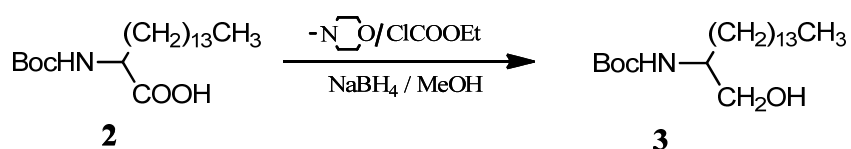
Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN 1H) y de carbono (RMN ^{13}C) se realizaron en cloroformo y ácido trifluoroacético (Fig. E001, tabla E01). En RMN 1H se observaba una señal múltiple a 4,23 ppm, correspondiente en RMN ^{13}C a otra 54,3 ppm,

⁴⁶ Gibbons, W. A.; Hughes, R. A.; Charalanobous, M.; Christodoulou, M.; Szeto, A.; Aulabauh, A. E.; Mascagni, P. y Toth. *Liebigs. Ann. Chem.* **1990**, 1175.

asignables conjuntamente al metino en C-2. Las señales correspondientes al metilo terminal aparecían en RMN ^1H a 0,88 ppm como un triple con $J = 6,6$ Hz, y en RMN ^{13}C a 13,8 ppm. La señal correspondiente al grupo carboxilo aparecía a 173,8 ppm en RMN ^{13}C .



Se realizó la protección del grupo amino en forma de derivado *tert*-butoxicarbonílico (Boc), para ello se disolvió el aminoácido en una mezcla *tert*-butanol/agua, añadiéndose lentamente una disolución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc_2O) en *tert*-butanol. Se mantuvo la reacción a pH 12-13 durante todo el proceso (16 horas). Finalizada la reacción se llevó a pH 3 con ácido cítrico, y se extrajo con AcOEt. Eliminando el disolvente en rotavapor se obtuvo el ácido 2-Boc-aminohexadecanoico (**2**) con un rendimiento del 69%. Su espectro de MS-FAB (Fig. E004) mostraba un ión M^+ a m/z 394, que coincide con la fórmula $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{NO}_4 + \text{Na}$, otro a m/z 272 que correspondía a la pérdida de grupo Boc. Su espectro de IR (Fig. E004) mostraba además de las bandas de absorción correspondientes a las funciones ácido y NH, bandas de absorción de carbamato a 1662 cm^{-1} (C=O); 1504 cm^{-1} (C-NH); 1250 cm^{-1} (C-O) y de *tert*-butilo a 1456 , 1394 , 1367 cm^{-1} . Los espectros de RMN de protón y carbono se realizaron en metanol deuterado (Fig. E003, tabla E01). El espectro de RMN ^1H mostraba una señal a 1,43 ppm, que aparecía como un single con una integral de nueve protones asignable a $(\text{CH}_3)_3$, una señal múltiple a 4,26 ppm correspondiente al protón metínico en **2**, una señal doblete $J = 8,0$ Hz, a 4,95 ppm que correspondía al protón amínico del carbamato, los carbonos de estas agrupaciones aparecían en RMN ^{13}C a 28,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃, 80,4 ($\underline{\text{C}}\text{CH}_3$)₃, 54,7 ($\underline{\text{C}}\text{H}$) y 158,0 ppm ($\text{N}\underline{\text{C}}=\text{O}$), respectivamente.



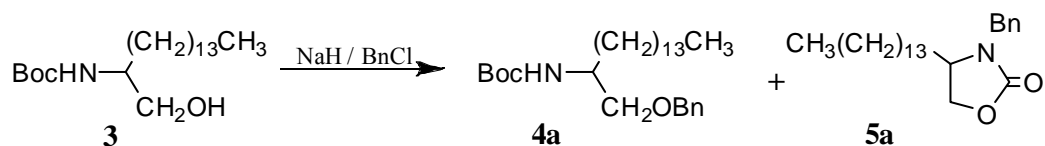
A continuación se realizó la reducción del grupo ácido a alcohol siguiendo el procedimiento de reducción de anhídrido mixtos descrito por Kokotos⁴⁷. Se formó el anhídrido mixto del Boc-

⁴⁷ Kokotos, G. *Synthesis*, **1990**, 191, 190

aminoácido con cloroformiato de etilo, usando *N*-metilmorfolina como catalizador de la reacción, y se redujo con borohidruro sódico, añadiendo metanol gota a gota desde un embudo de adición. Finalizada la reacción (3 horas), se trabajó adecuadamente según se indica en la parte experimental para obtener un sólido blanquecino con rendimiento 68% que correspondía con el 2-(*tert*-butoxicarbonil)amino-hexadecanol (**3**).

El espectro de MS-FAB (Fig. E006) del compuesto **3** mostraba un ión M^+ a m/z 380 correspondiente a la fórmula $C_{21}H_{43}NO_3 + Na$, otro a m/z 302 correspondiente a la pérdida de *tert*-butilo ($M^+ - C_4H_7$), y uno a m/z 258 correspondiente a la pérdida de *tert*-butoxicarbonil ($M^+ - C_5H_9O_2$). Su espectro de IR (Fig. E006) mostraba bandas de absorción características de funciones O-H, N-H a 3350 cm^{-1} , de carbamato a $1682\text{ (C=O)}\text{ cm}^{-1}$, $1252\text{ (C-O)}\text{ cm}^{-1}$ y de *tert*-butilo a $1468, 1390, 1367\text{ cm}^{-1}$.

Los espectros de RMN 1H y ^{13}C (Fig. E005, tabla E01) mostraban, entre otras, señales de un protón multiplete a 3,60 ppm cuyo valor en RMN ^{13}C era de 52,5 ppm y de dos protones multiplete del metileno unido a oxígeno a 3,52-3,65 ppm, cuyo carbono aparecía en RMN ^{13}C a 64,9 ppm.



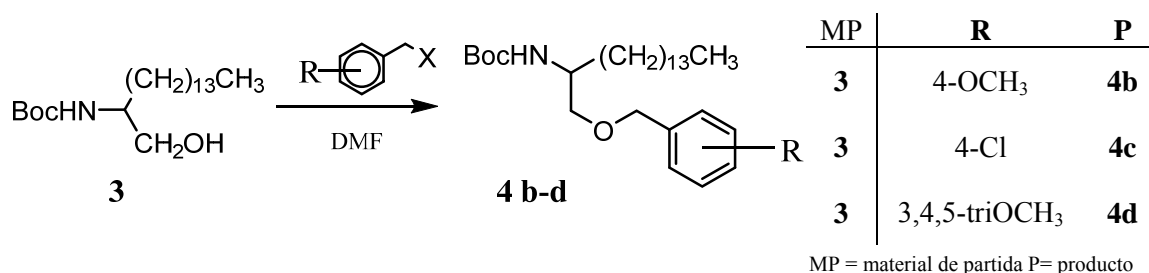
Se protegió el alcohol primario del Boc-aminoalcohol **3** en forma de éter bencílico. El Boc-aminoalcohol **3** se disolvió en DMF, se enfrió la mezcla a $0\text{ }^\circ\text{C}$, a continuación se trató con NaH para formar el alcoholato sódico y después se añadió el mismo número de moles de cloruro de bencilo, manteniéndose la mezcla durante 4 horas a t.a. trabajándose adecuadamente la reacción. Se obtuvo un crudo de reacción que fue purificado por cromatografía en columna, aislándose además del éter bencílico esperado **4a**, un compuesto cíclico, la oxazolidinona **5a** formada como consecuencia del ataque del alcoholato al carbono carbonílico del carbamato, con eliminación del *tert*-butóxido y posterior bencilación del nitrógeno amídico. El rendimiento en **4a** fue del 51%, y el 27% en **5a** quedando un 22% de material de partida sin reaccionar.

El éter bencílico **4a** presentaba en MS-FAB (Fig. E008) un ión M^+ a m/z 448 valor asignable al fragmento de fórmula $C_{28}H_{49}NO_3 + H^+$. Su espectro de RMN 1H (Fig. E007, tabla E01) mostraba, entre otras, señales del protón del metino a 3,72 ppm que aparecía como multiplete, y su carbono en su espectro RMN ^{13}C a 50,5 ppm, una señal de dos protones del CH_2O - a 3,45 ppm que aparecía como un doblete con constante de acoplamiento $J = 3,8\text{ Hz}$, (y su carbono en el espectro de RMN ^{13}C a 72,1 ppm), dos señales a 4,47 ppm y 4,55 ppm de dos

protones, que aparecían como sistema AB con constante de acoplamiento $J = 12,0$ Hz, correspondientes a los dos protones del CH_2 bencílico (con valor en RMN ^{13}C de 73,2 ppm) y una señal singlete ancho a 7,32 ppm de los cinco protones del anillo aromático, las señales de los carbonos aromáticos aparecían en RMN ^{13}C a 127,6 ppm (3 CH), 128,4 ppm (2 CH), y un carbono cuaternario a 138,4 ppm.

La oxazolidinona **5a** no presentaba señales de fragmento *terc*-butílico en el espectro de RMN ^1H (ausencia de singlete de 9H hacia 1,45 ppm), ni en el de RMN ^{13}C , (ausencia de las señales de 3 metilos hacia 28,5 ppm y de un carbono cuaternario a 79,0 ppm). Su espectro de IR (Fig. E010) no mostraba bandas de absorción de X-H por encima de 3100 cm^{-1} , sí aparecía una banda de carbonilo (C=O) a 1755 cm^{-1} , de carbamato en anillo de cinco eslabones. Su espectro de RMN ^1H (Fig. E009, tabla E01) mostraba, entre otras, señales que aparecían como multiplete a 3,57 ppm de un protón y el valor de su carbono se encontraba en RMN ^{13}C a 53,9 ppm, un sistema AB de dos protones bencílicos a 4,12 y 4,71 ppm doblete, $J = 15,2$ Hz, ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ a 45,7 ppm en RMN ^{13}C); las señales correspondientes a los protones unidos a oxígeno aparecían a 4,38 ppm como un triplete, $J = 8,5$ Hz y a 3,96 ppm, doblete de dobletes $J_1 = 8,4$ Hz y $J_2 = 8,5$ Hz (a 67,1 ppm en el espectro de RMN ^{13}C).

Con el fin de evitar la formación del derivado ciclado **5a** y para mejorar el rendimiento de reacción se repitió la bencilación con NaH, añadiendo el mismo número de moles de NaI y cambiando el cloruro de bencilo por bromuro de bencilo, de esta manera se obtuvo el aminoalcohol bencilado **4a** con un rendimiento del 83%, la oxazolidinona **5a** con un 16% y material de partida **3** un 1%.



El éter bencílico **4a**, intermedio de reacción en la secuencia sintética general, dió buenos resultados en ensayos *in vitro* frente a *Mycobacterium tuberculosis* por lo que se decidió preparar, siguiendo el segundo procedimiento, compuestos análogos con diferentes sustituciones sobre el fenilo, 4'-OCH₃ (**4b**), 4'-Cl (**4c**) y 3',4',5'-triOCH₃ (**4d**). Los rendimientos de **4b**, **4c** y **4d** fueron de 85, 45, y 53%, respectivamente.

Las principales diferencias espectroscópicas en los compuestos **4a-4d** se encontraban en el anillo bencénico. Los espectros de RMN ^1H de **4a** y **4d** (Fig. E007, E015; tablas E01 y E02) presentaban una señal singlete a 7,32 ppm (de cinco protones) para **4a** y a 6,55 ppm (de dos protones) para **4d**; mientras que en **4b** y **4c** aparecen dos señales de dos protones cada una a 6,88/7,24 ppm para **4b** (Fig. E011, tabla E02) y de 7,24/7,31 ppm para **4c** (Fig. E013, tabla E02) con constantes de acoplamiento $J \approx 8$ Hz. En los espectros de RMN ^{13}C se encontraban diferencias para el desplazamiento de carbono 1' en todos ellos, como se indica en la siguiente figura, al igual que en los carbonos 4'.

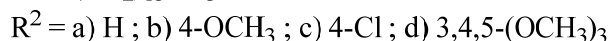
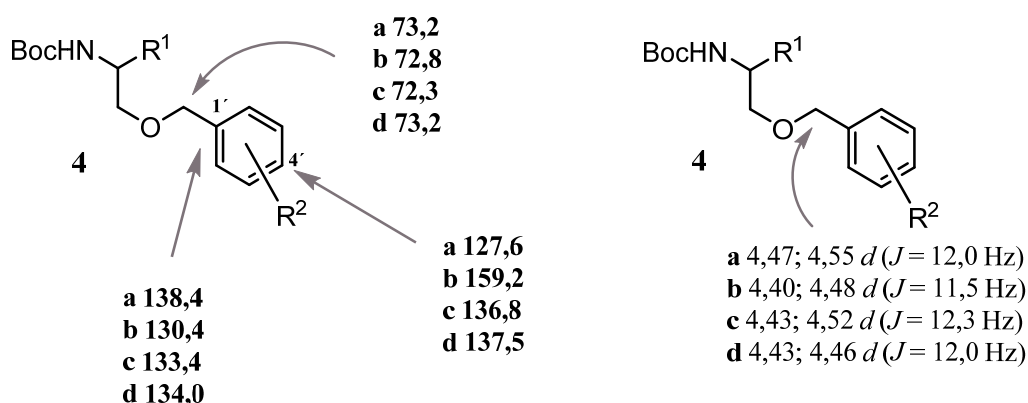
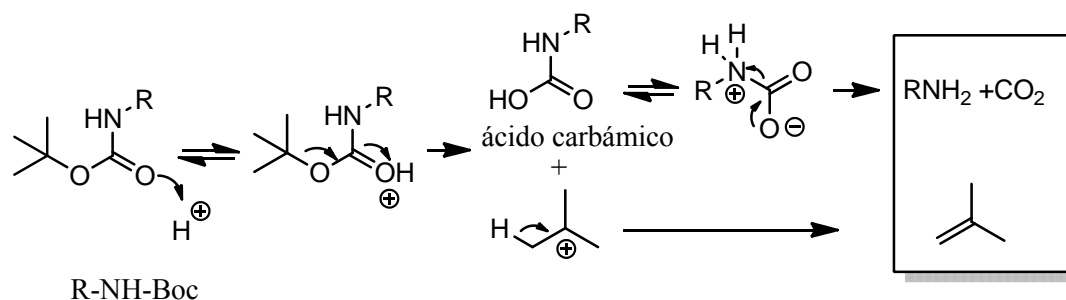


Figura 4. Algunos datos espectroscópicos de RMN ^1H y ^{13}C del fragmento bencílico de los compuestos 4a-4d

Desproteccion de la amina

El grupo Boc es muy resistente a medios básicos debido al impedimento estérico que presenta su carbonilo. Se sintetiza a partir del anhídrido del Boc (Boc_2O) en lugar del cloruro, ya que éste es muy inestable y se elimina quimiosselectivamente en condiciones suaves de acidez o hidrogenolisis. En ambos casos se genera un ácido carbámico inestable que se descarboxila *in situ* dando lugar a la amina libre, isobutileno y CO_2 que se desprende del medio de reacción, aumentando considerablemente el rendimiento.

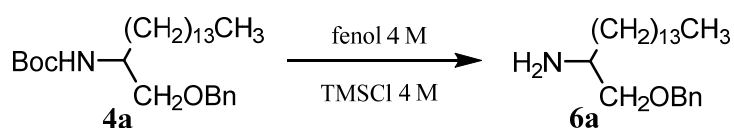


Esquema 7. Hidrólisis ácida de los Boc-derivados

En este trabajo de tesis se aplicaron cuatro procedimientos distintos de eliminación del grupo Boc protector.

- Procedimiento A

El *procedimiento A* implica la utilización de disoluciones de fenol 4M y cloruro de trimetilsililo 4M⁴⁸. La reacción es rápida y con buen rendimiento (92%), el crudo de reacción debe cromatografiarse para eliminar el exceso de fenol y productos secundarios de reacción que salen en la primera fracción con éter.



Por este procedimiento se desprotegió el compuesto **4a**, obteniéndose un sólido que en su espectro de MS-FAB (Fig. E018) presentaba un ión M⁺ a *m/z* 348 correspondiente al fragmento C₂₃H₄₁NO + H⁺. Su espectro de RMN ¹H (Fig. E017, tabla E03) no mostraba la señal a 1,45 ppm correspondiente a los metilos del *tert*-butilo, el hidrógeno metínico aparecía como una señal multiplete a 2,98 ppm, las señales del metileno oxigenado aparecían a 3,20 ppm como triplete y 3,43 ppm como doblete de dobletes, debido a la no equivalencia de ambos átomos por formación de un puente intramolecular entre los protones de la amina y el par de electrones sin compartir del oxígeno.

⁴⁸ Emil Kaiser Sr., F. Picart, T. Kubiak, J. P. Tam, R. B. Merrifield *J. Org. Chem.* 1993,**58**, 5167-5175

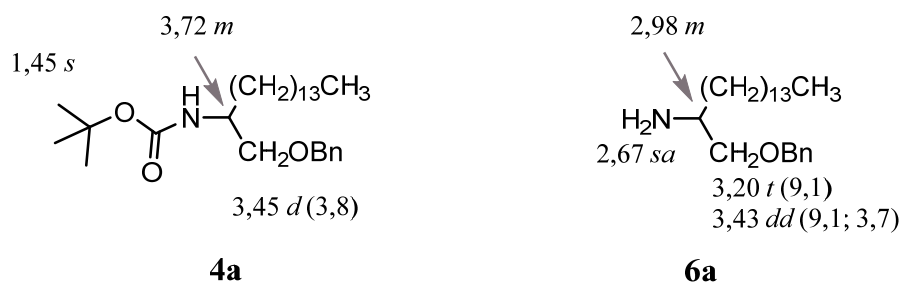


Figura 5. Datos espectroscópicos de RMN ^1H más relevantes de los compuestos 4a y 6a

- Procedimiento B

El *procedimiento B* consiste en añadir una disolución de HCl 4 M en THF⁴⁹ o éter etílico a una disolución de la mezcla a desproteger en el mismo disolvente. Manteniendo la mezcla en agitación magnética durante unos minutos y por eliminación del disolvente se obtiene la amina en forma de sal.

- Procedimiento C

El *procedimiento C*, consiste en añadir una disolución de ácido trifluoroacético⁵⁰ a otra del compuesto a desproteger en cloruro de metileno. Manteniendo la mezcla en agitación magnética durante unos minutos. Después se trataba con una disolución de NaOH 8M para neutralizar el exceso de ácido y la sal, obteniéndose el compuesto en forma no ionizada.

- Procedimiento D

El *procedimiento D*, implica el uso del triflato de trimetilsililo (TMSOTf) y 2,6-lutidina, una disolución del compuesto a desproteger en cloruro de metileno, seguido de una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF.

La elección de un método u otro dependerá de la presencia de determinados grupos funcionales en la molécula a desproteger. Como puede apreciarse en el apartado 1.5 de la parte experimental (p. 153) los rendimientos por uno u otro método son muy semejantes, aplicando los procedimientos A, B y C a la desprotección del Boc-aminobencilo (**4a**) se obtuvieron 92, 94 y 85%, respectivamente.

La desprotección del carbamato de los éteres bencílicos **4b-d** se realizó siguiendo el *procedimiento C* (TFA/NaOH) para **4c** y **4d**, con rendimiento del 100%, y el *procedimiento D*

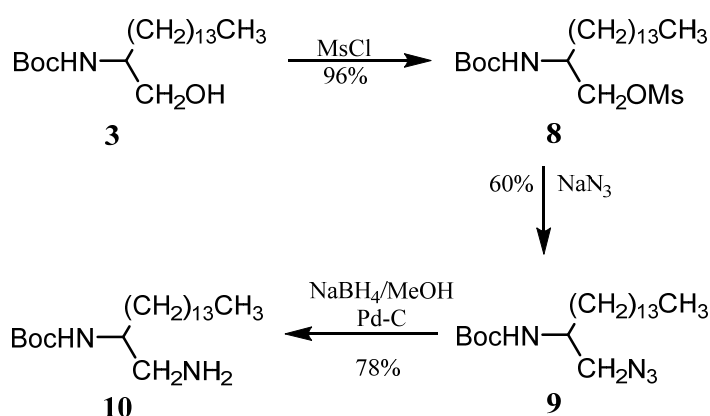
⁴⁹ Stahl G. L.; Walter R.; Smith C.W., *J. Org. Chem.* 1978, **43**(11), 2285

⁵⁰ Wojciechowski, F.; Hudson R.H.E., *J. Org. Chem.* 2008, **73**, 3807

para **4b** (TMSOTf, 2,6-lutidina), cuyo crudo de reacción ha de purificarse por cromatografía en columna, obteniéndose la amina primaria con un rendimiento del 85%.

Los espectros de IR de **6b**, **6c** y **6d** (Fig. E020, E022 y E024) no mostraban una banda de absorción a 1640 cm^{-1} del carbonilo de grupo carbamato, ni la señal singlete a 1,43 de los protones del *tert*-butilo en su espectro de RMN ^1H (Fig. E019, E021 y E023), y se observaba un apantallamiento en el desplazamiento del protón metínico de 3,68-3,80 a 2,95-3,00 ppm. El metileno bencílico se observaba en los derivados protegidos como una señal doblete y en los desprotegidos como un singlete.

La desprotección del Boc-aminoalcohol **3** se realizó según el *procedimiento B* (HCl/THF), obteniéndose 2-aminohexadecanol (**7**) en forma del cloruro con un rendimiento del 89%. El espectro de IR (Fig. E026) y el de RMN ^1H (Fig. E025, tabla E04) mostraban las características acabadas de exponer. Su espectro de masas mostaba un ión M^+ a m/z 258, que estaba de acuerdo con la fórmula $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{NO}$.



Esquema 8. Obtención de la Boc-diamina 10 a partir del 2-Boc-aminoalcohol 3

Se realizó la transformación del Boc-aminoalcohol **3** en la Boc-diamina **10**, sobre este último compuesto se realizaron distintas sustituciones para obtener diversos compuestos que fueron ensayados frente a *Mycobacterium tuberculosis*.

Así, se transformó el grupo hidroxilo en un mesil derivado (**8**) con cloruro de mesilo, que fue sustituido fácilmente por una azida (**9**) al ser tratado con azida sódica, y este último, reducido con NaBH_4 en presencia de metanol y catalizador de Pd. El rendimiento global del proceso fue del 45% en **10**.

El espectro de masas del 2-Boc-amino mesilo **8** (Fig. E028) mostraba un ión M^+ a m/z 458 (2%), asignable al fragmento de la fórmula $C_{22}H_{45}NO_5S + Na$. Su espectro de RMN 1H (Fig. E027, tabla E04) mostraba una a señal de 3 protones a 3,03 ppm que aparecía como singlete y correspondía al metilo del mesilo, la señal de su carbono aparecía en el espectro de RMN ^{13}C a 37,3 ppm (Fig. E027, tabla E04).

Del tratamiento del mesilato **8** con azida sódica a 60 °C se obtuvo una mezcla de reacción que una vez comatografiada llevó a la identificación de la azida **9** con un 60% de rendimiento y material de partida **8** con un 40%. El espectro de IR de la azida **9** (Fig E030) mostraba una banda de absorción a 2098 cm^{-1} correspondiente a la agrupación $-N=N^+=N^-$. Su espectro de RMN 1H (Fig. E029, tabla E04) mostraba una señal multiplete a 3,36 ppm de dos protones correspondientes al metileno unido al grupo azo; su carbono aparecía en RMN ^{13}C a 54,8 ppm (Fig. E029, tabla E04).

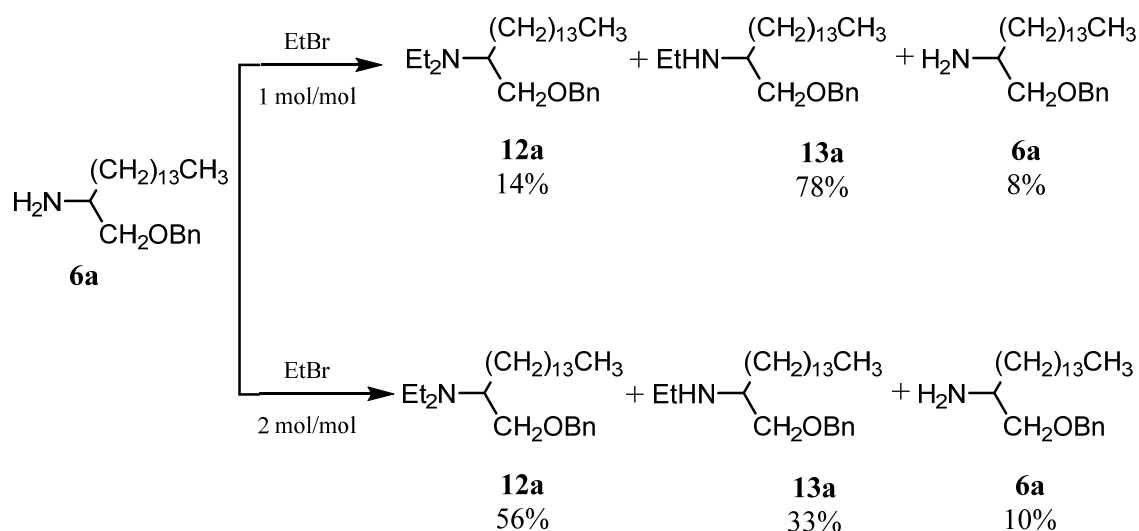
La reducción del grupo azo a amina se realizó con borohidruro sódico en metanol utilizando catalizador de Paladio sobre carbono. Después de purificar el crudo de reacción se obtuvo la Boc-diamina **10** con un 78% y material de partida **9** sin reaccionar con un 13%. El espectro de IR de **10** (Fig. E032) mostraba una señal ancha a 3319 cm^{-1} correspondiente a las agrupaciones $-NH_2$ y $-NH$ y no mostraba la señal hacia 2000 cm^{-1} de la agrupación azida. Su espectro de masas (Fig. E032) mostraba un ión M^+ a m/z 357 asignado a la molécula $C_{21}H_{44}N_2O_2 + H^+$. El espectro de RMN 1H (Fig. E031, tabla E04) mostraba dos señales a 2,61 ppm y 2,77 ppm que aparecían como doblete de dobletes con constantes de acoplamiento $J_1 = 13,0$; $J_2 = 6,9$ Hz y $J_1 = 13,0$; $J_2 = 4,4$ Hz, respectivamente, y correspondían al metileno unido a la amina primaria, su carbono aparecía en RMN ^{13}C a 45,8 ppm (Fig. E031, tabla E04).

La eliminación del grupo Boc protector en la Boc-diamina **10** se realizó según el *procedimiento B* (HCl/THF) obteniéndose 1,2-diaminohexadecano en forma de dicloruro (**11**) con un rendimiento del 87%. El espectro de masas del compuesto **11** (Fig. E034) mostraba un ión M^+ a m/z 257 (100%) asignable a la fórmula $C_{16}H_{36}N_2 + H^+$. Los espectros de RMN (Fig. E033) se realizaron con $CDCl_3+CD_3OD$, apareciendo en RMN 1H (Fig. E033, tabla E04) una señal de 3 protones a 0,88 ppm como un triplete con constante $J = 6,6$ Hz, una señal singlete a 1,26 ppm de la cadena alifática y señales a 3,27 y 3,37 ppm que aparecían como multipletes y correspondían al metino y metileno unidos a amina; los carbonos de estas últimas agrupaciones se encontraban en RMN ^{13}C (Fig. E033, tabla E04) a 50,0 y 41,4 ppm, respectivamente.

2. OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE AMINOHEXADECANOL

A- A PARTIR DEL 2-AMINOHEXADECANOL 6a

La obtención de derivados del 2-aminoalcohol se realizó fundamentalmente a partir de su bencil eter **6a**, con haloalcanos o anhídridos que en un paso sucesivo son debencilados para generar los alcoholes primarios.



Esquema 9. Compuestos obtenidos del tratamiento del aminobencilo **6a con 1 y 2 moles de bromuro de etilo**

Así del tratamiento de **6a** con el mismo número de moles de bromuro de etilo, en presencia de TEA y NaHCO_3 (p. 161) se obtuvieron además de la amina secundaria **13a** con un 78% de rendimiento, la amina terciaria **12a** (con 14%) y se recuperó material de partida **6a** con un 8%. Cuando se utilizó doble número de moles (p. 163) de bromuro de etilo, TEA y NaHCO_3 se obtuvo un 56% de la amina terciaria **12a**, 33% de amina secundaria **13a** y 6% de material de partida **6a** sin reaccionar.

El espectro de IR del compuesto **13a** (Fig. E038) muestra una banda de absorción a 3320 cm^{-1} del enlace N-H que no está presente en el compuesto **12a** (Fig. E036). Las diferencias más significativas en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C (Fig. E033 y E035, tabla E05) de los compuestos **12a** y **13a** se encontraban en el desplazamiento del metileno unido a la amina a 2,63 ppm en **13a** y 2,55 ppm en **12a**. En el espectro de RMN ^{13}C aparecían señales a 44,0 ppm (**12a**) y 41,2 ppm (**13a**).

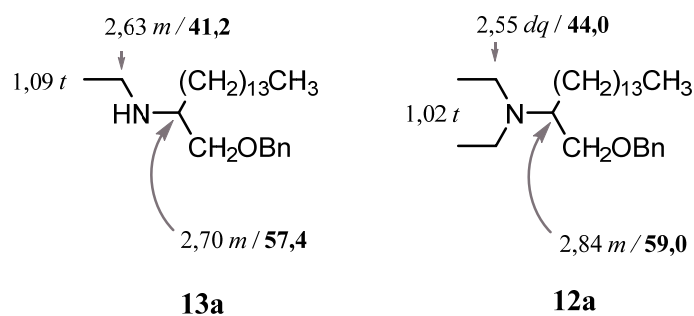


Figura 6. Datos espectroscópicos de RMN 1H y ^{13}C más relevantes de los compuestos 13a y 12a

La desprotección del grupo hidroxilo se realizó con hidrógeno y catalizador de Paladio-Carbono a 50 °C durante 2 horas. La hidrogenolisis de **13a** originó el etilaminoalcohol **14** con un rendimiento del 67% y partiendo de **12a** se originó el dietilaminoalcohol **15**, con un rendimiento del 80%. Los espectros de IR de los alcoholes **14** (Fig. E040) y **15** (Fig. E042) mostraban bandas anchas de absorción a 3320 y 3311 cm^{-1} de O-H y N-H. Las mayores diferencias en sus espectros de RMN 1H y ^{13}C (Fig. E041, tabla E05), se encontraban en las señales correspondientes al metileno unido a nitrógeno.

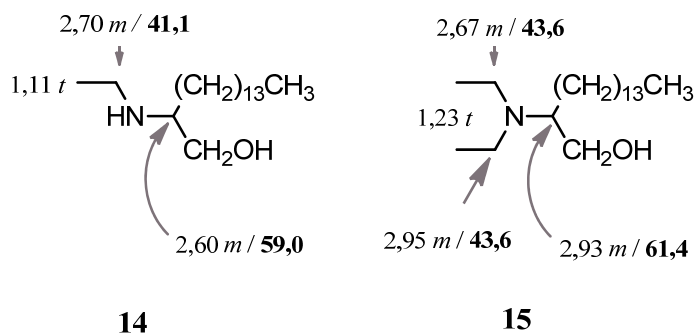
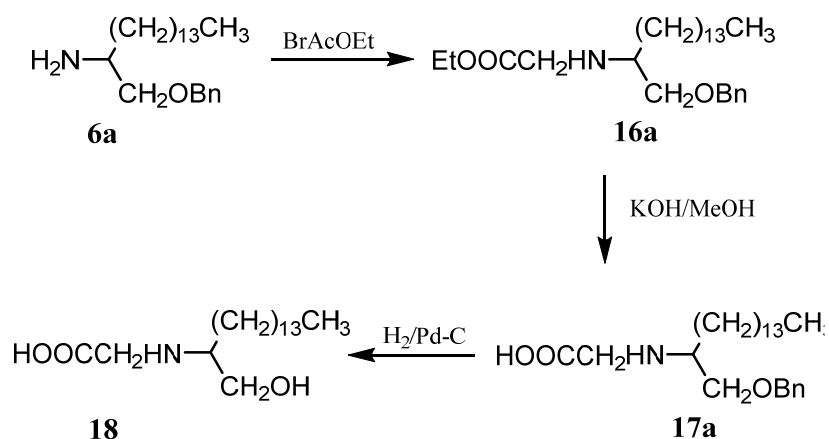


Figura 7. Datos espectroscópicos de RMN 1H y ^{13}C más relevantes de los compuestos 14 y 15



Esquema 10. Tratamiento del aminobencilo 6a con bromoacetato de etilo, saponificación e hidrogenolisis

Del tratamiento de **6a** con bromoacetato de etilo en las mismas condiciones indicadas en **2.A.1**, se obtuvo la amina secundaria **16a** con un 83% de rendimiento, recuperándose un 17% de material de partida. El espectro de IR del éster **16a** mostraba bandas de absorción de 3338 cm^{-1} de N-H y 1741 cm^{-1} de carbonilo de éster. Sus espectros de RMN ^1H y ^{13}C (Fig. E043, tabla E06) mostraban señales de éster etílico a 4,17 ppm (2H, *q*), su carbono aparecía en el espectro de carbono a 73,0 ppm, una señal a 1,22 ppm de los tres protones del metilo del éster que aparecía como un triplete ($J = 7,0$ Hz) y en el espectro de RMN ^{13}C a 14,1 ppm. La señal del carbono carbonílico aparecía a 172,4 ppm (C=O).

La saponificación del éster **16a** con KOH/MeOH 10% durante 1,5 h condujo a un sólido de punto de fusión 230-232 $^{\circ}\text{C}$ con un rendimiento del 44%. Compuesto que mostraba en IR (Fig. E046) bandas de absorción a 3400-3100 cm^{-1} correspondientes al O-H de ácido y 1693 de C=O. Sus espectros de RMN ^1H y ^{13}C (Fig. E045, tabla E06) mostraban la desaparición de señales correspondientes al fragmento etoxilo. Las diferencias más significativas se encontraban en el metino en 2 y el metileno en 1.

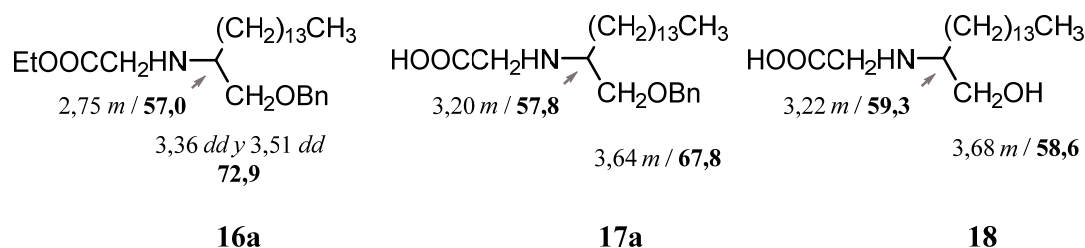
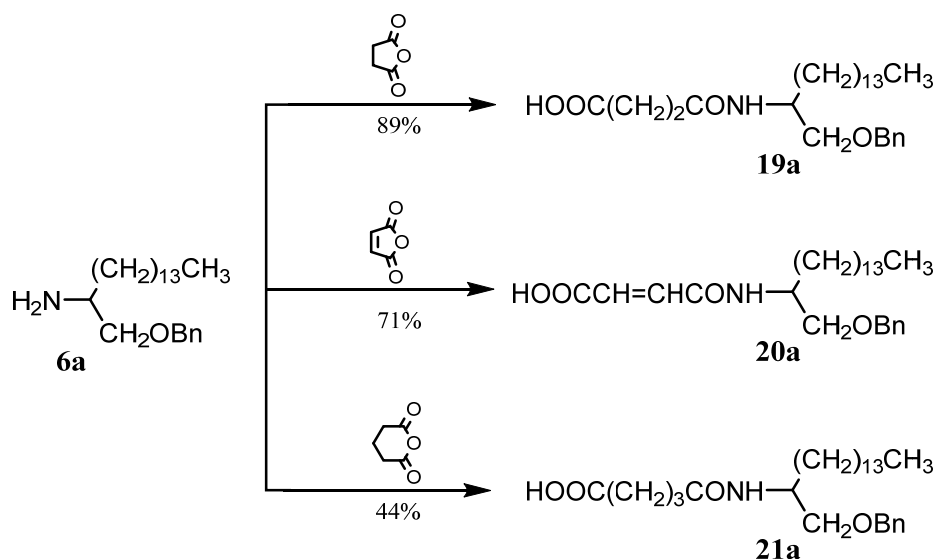


Figura 8. Datos espectroscópicos de RMN ^1H y ^{13}C más relevantes de los compuestos 16a, 17a y 18

A continuación se eliminó el grupo bencilo con H_2 y catálisis de Pd-C obteniéndose el ácido 2-[[[(1-hidroxi)hexadecan-2-*i*] amino] acético (**18**) con un rendimiento del 63%. En sus espectros de RMN 1H y ^{13}C (Fig. E047, tabla E06) no se detectaba la presencia de señales correspondientes a grupo fenilo, observándose unas señales a 3,70 ppm (*m*) de los protones geminales al hidroxilo, que en RMN ^{13}C aparecía a 58,6 ppm.



Esquema 11. Tratamiento del aminobencilo 6a con diferentes anhídridos

Los derivados amidoácidos **19a-21a** se obtuvieron por tratamiento directo de la amina **6a** con disoluciones del correspondiente anhídrido mol a mol. En sus espectros de IR (Fig. E050, E052 y E054) se observaban señales de grupo ácido a $3500-2700\text{ cm}^{-1}$ (O-H) y $1712-1697\text{ cm}^{-1}$ (C=O). Los espectros de RMN ^{13}C (Fig. E051, E053 y E055; tabla E07) de los compuestos **19a** y **21a** mostraban señales a 176,7-177,7 ppm, que en el caso de **20a** aparecía a 165,7 ppm debido a la conjugación entre amida/olefina/carbonilo. Los espectros de RMN 1H (Fig. E051, E053 y E055; tabla E07) mostraban algunas diferencias, el del compuesto **21a** con respecto al del **19a** una señal adicional a 1,93 ppm de dos protones que aparecían como un multiplete. En el caso del compuesto **20a** se observaban dos señales a 6,33 y 6,24 ppm que aparecían como dobletes con constante de acoplamiento de 12,8 Hz, correspondientes a los protones olefínicos, la señal de sus carbonos se encontraban a 136,4 y 135,5 ppm en el espectro de RMN ^{13}C .

Se llevó a cabo la hidrogenolisis del bencilo en el derivado del glutarilo obteniéndose el alcohol **22** con un rendimiento del 67%. En su espectro de RMN 1H (Fig. E055, tabla E07) se observaban dos señales, una a 4,02 ppm como doblete de dobletes ($J_1 = 8,4$ y $J_2 = 5,6$ Hz), y otra a 4,49 ppm como triplete ($J = 8,4$ Hz), correspondientes al metileno unido a oxígeno.

Para obtener una amina trisustituida semejante al compuesto **12a**, se realizó la alquilación de la amina secundaria **16a** con un mol de bromoacetato de etilo en presencia de *tert*-butóxido potásico, obteniéndose la amina terciaria **23a** con un rendimiento del 78%. Las mayores diferencias en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se encuentran representadas en la figura siguiente.

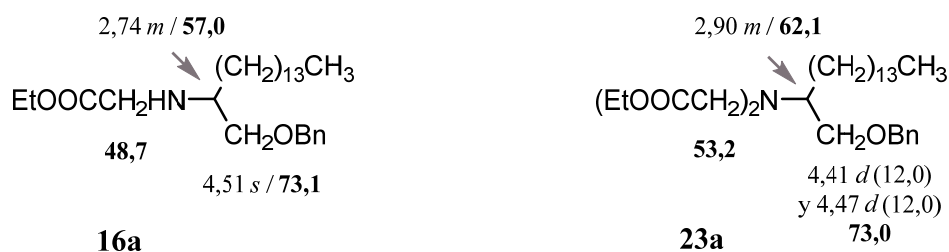
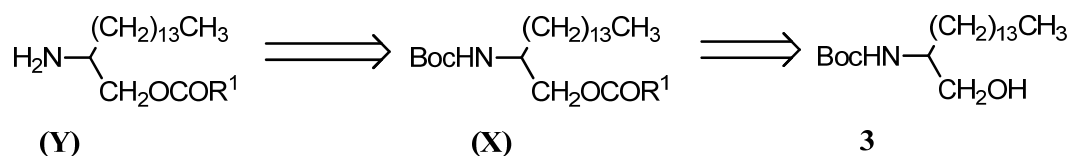


Figura 9. Diferencias espectroscópicas más significativas de RMN ^1H y ^{13}C de los compuestos 16a y 23a

Se planteó la obtención de compuestos con otras modificaciones diferentes a la bencilación sobre el hidroxilo en posición 1, concretamente la obtención de ésteres alifáticos de 7-16 átomos de carbono, según el esquema de retrosíntesis que se muestra a continuación.

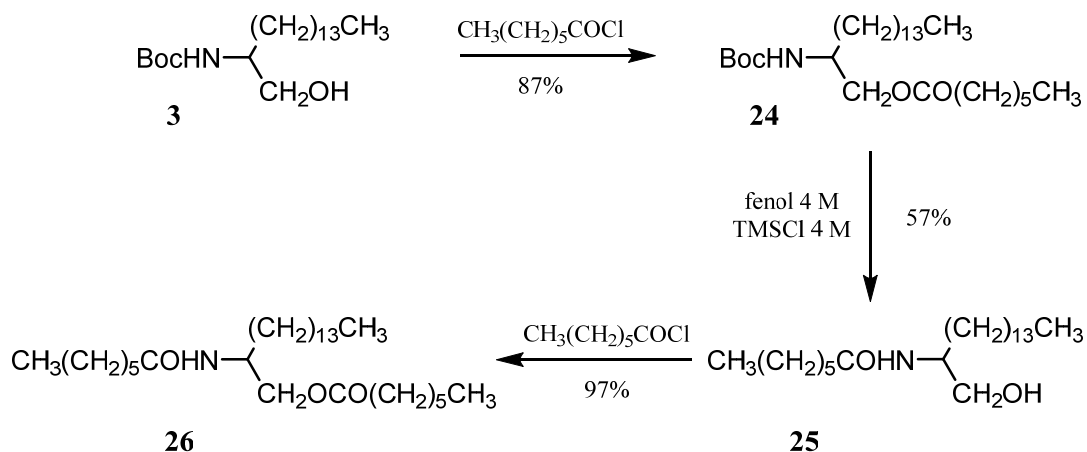


Esquema 12. Secuencia retrosintética de obtención de los aminoésteres (Y) a partir del 2-Boc-aminoalcohol 3

Así, partiendo del Boc-aminoalcohol **3** por tratamiento con cloruros de ácido se obtendrían los Boc-aminoésteres (**X**), que por eliminación del *tert*-butoxicarbonilo en condiciones suaves mediante el *procedimiento A*, permitiría obtener los aminoésteres (**Y**).

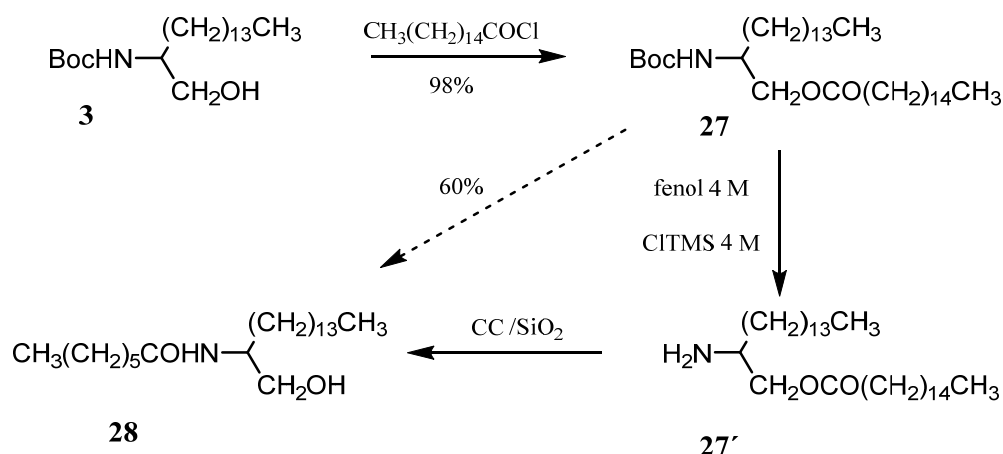
Se realizó la reacción del Boc-aminoalcohol **3** con cloruro de heptanoilo, obteniéndose el éster **24** con un rendimiento del 87%. Su espectro de RMN ^1H mostraba con respecto al compuesto **3** un desapantallamiento de las señales correspondientes al metileno en 1 de 3,52/3,65 ppm a 4,03/4,08 ppm (Fig. E059, tabla E08). En su espectro de RMN ^{13}C se apreciaba una señal de un carbono cuaternario a 173,8 ppm, de COO, y otra de un metileno unido a oxígeno a 66,0 ppm.

Se desprotegió la amina en condiciones suaves (PhOH/TMSCl, *procedimiento A*), observándose con respecto al compuesto **24** en el espectro de RMN ^1H (Fig. E061, tabla E08) un apantallamiento de las señales correspondientes al metileno de la posición 1 a 3,56/3,71 ppm, cuyo carbono se observaba en el espectro de RMN ^{13}C a 66,1 ppm, este cambio indicaba que junto a la eliminación del carbamato se había producido una transamidación, cambio del grupo éster por una amida, compuesto **25**.



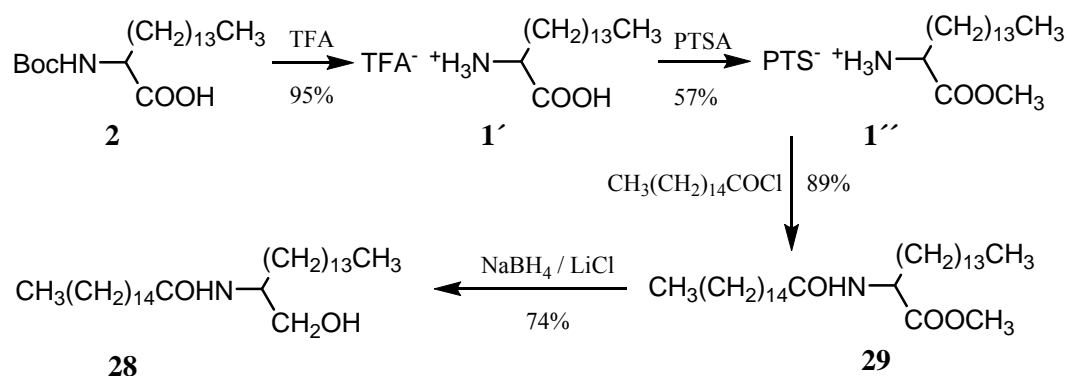
Esquema 13. Obtención del éster **24 a partir del Boc-aminoalcohol **3** y de los compuestos **25** y **26****

Se procedió a acilar de nuevo el alcohol, obteniéndose el amidoéster **26**. Se apreciaba en su espectro de RMN ^1H (Fig. E063, tabla E08) una concentración de señales en la zona de 3,97 a 4,23 ppm y dos señales a 2,32 y 2,17 ppm que aparecían como tripletes ($J=7,5$ y $7,7$ Hz, respectivamente) y correspondían a los metilenos en alfa de carbonilo de éster y amida, respectivamente. En el espectro de RMN ^{13}C (Fig. E063, tabla E08) se observaban dos señales de carbono carbonílico a 174,0 (CON) y 172,9 ppm (COO), junto a las de dos carbonos metilénicos a 34,3 (CH₂O) y 37,0 (CH₂N).



Esquema 14. Obtención del amidoalcohol 28 a partir del Boc-aminoalcohol 3

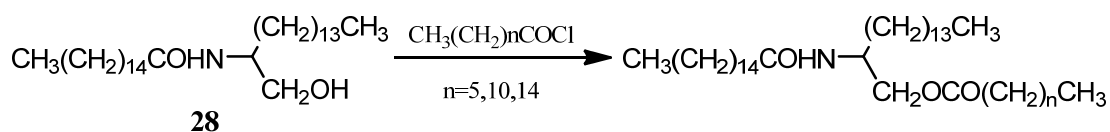
Se repitió el mismo procedimiento con un cloruro de ácido de tamaño mayor (cloruro de hexadecanoilo), obteniéndose el éster **27**, compuesto que presentaba unas características espectroscópicas muy semejantes a las del compuesto **24**. Su espectro de masas (Fig. E066) presentaba un ión M^+ a m/z 477, asignable a la fórmula $C_{28}H_{55}NO_4$. Se llevó a cabo la eliminación del grupo Boc según el *procedimiento A*, y el espectro de RMN 1H del crudo de reacción antes de purificar por cromatografía sobre gel de sílice, se observaban unas señales a 4,14 y 4,34 ppm de un protón cada una, que aparecían como doble dobles y correspondían al metileno esterificado en posición 1 (**27'**) (Fig. EA01). La purificación de **27'** por cromatografía sobre gel de sílice condujo al aislamiento de otro compuesto que presentaba en RMN 1H (Fig. E067) señales a 3,55 *dd*/ 3,68 *dd* y 3,94 *m*, lo que indicaba que se había producido de nuevo la transamidación del fragmento de acilo del alcohol a la amina.



Esquema 15. Obtención del amidoalcohol 28 a partir de Boc-amidoácido 2

Se puso a punto otro método (*método B*) de obtención del compuesto **28** a partir del Boc-aminoácido **2** según se indica en el **esquema 15**. Se eliminó el grupo Boc con ácido trifluoroacético (*procedimiento C*) obteniéndose la sal **1'**, esterificándose el ácido con metanol en presencia de ácido *p*-toluensulfónico para dar la sal **1''**. El compuesto **1''** fue tratado con el cloruro del ácido palmítico originando el amidoéster **29**, compuesto que presenta en su espectro de RMN ^{13}C (Fig. E069, tabla E09) dos señales a 170,1 y 161,7 ppm correspondientes a los carbonilos de amida y éster, respectivamente. Además se observaba una señal de un metilo a 53,7 ppm del metoxilo. La reducción del éster con NaBH_4 en presencia de cloruro de litio condujo al amidoalcohol **28**, con características espectroscópicas idénticas al obtenido por el método anterior (*método A*).

El rendimiento global de obtención del compuesto **28** por el *método A* era del 59%. Si se tiene en cuenta el rendimiento de obtención de **3** a partir de **2**, supondría un 40%, valor semejante al de obtención del compuesto **28** a partir del aminoácido por el *método B*, que corresponde a un 36%.

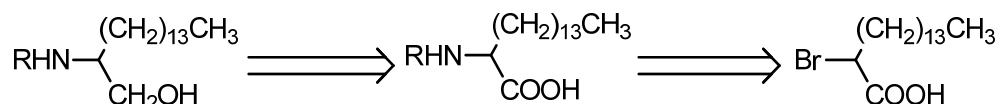


Compuesto	n	Rto (%)
30	5	56
31	10	44
32	14	47

Se procedió a efectuar la esterificación del alcohol **28** con cloruros de heptanoílo, laurilo y palmitoílo, generando los compuestos **30**, **31** y **32** con rendimientos de 56, 44 y 47%, después de cromatografiar, respectivamente. Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C (Fig. E071, E073 y E075, tabla E10) de los tres compuestos eran muy semejantes, mostrando todos ellos 2 señales triplete a 2,31-2,29 ppm del CH_2COO y a 2,16-2,14 ppm del CH_2CON . Sus espectros de masas mostraban un ión M^+ a m/z 579 ($\text{M}^+ - 28$) para **30**, fórmula $\text{C}_{39}\text{H}_{77}\text{NO}_3$; 476 ($\text{M}^+ - \text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}$) para **31**, fórmula $\text{C}_{44}\text{H}_{87}\text{NO}_3$ y 597 ($\text{M}^+ - \text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}$) para **32** coincidente con la fórmula $\text{C}_{48}\text{H}_{95}\text{NO}_3$.

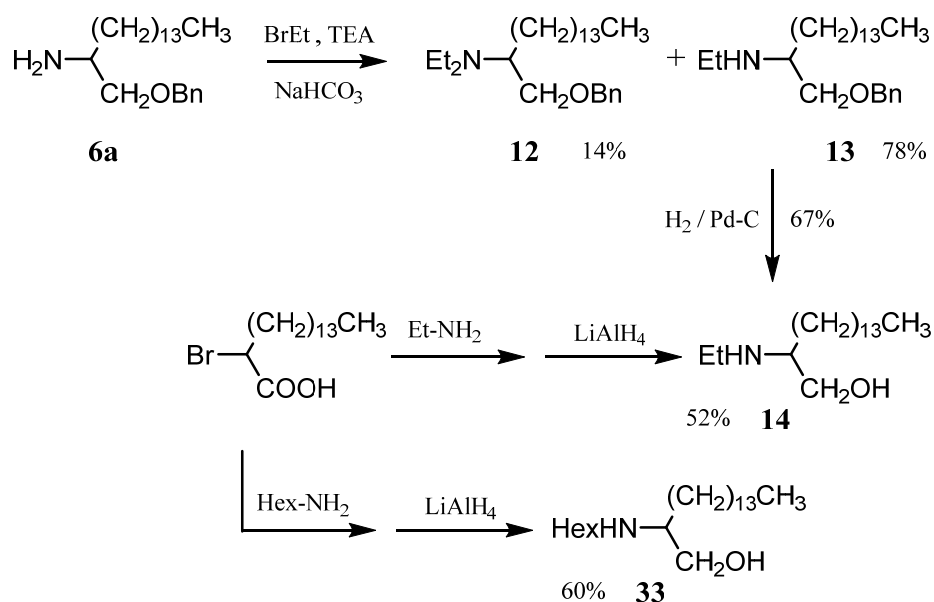
2.B.- A PARTIR DEL ÁCIDO 2-BROMOHEXADECANOICO

El proceso de obtención de 2-aminoalcoholes y derivados a partir del acetamido malonato de dietilo es un proceso largo, cinco pasos, lo que hace que los rendimientos finales no sean muy buenos. Por ello, se intentó poner a punto un procedimiento más rápido, utilizando el ácido 2-bromopalmítico.



Esquema 16. Secuencia retrosintética de obtención de 2-alkilaminohexadecanoles a partir del ácido 2-bromohexadecanoico

Por tratamiento del ácido 2-bromopalmítico con etilamina o hexilamina, seguido de reducción con hidruro de aluminio y litio se obtuvieron 2-etilaminohexadecanol (**14**) y 2-hexilaminohexadecanol (**33**) con rendimientos del 52% y del 60% respectivamente.



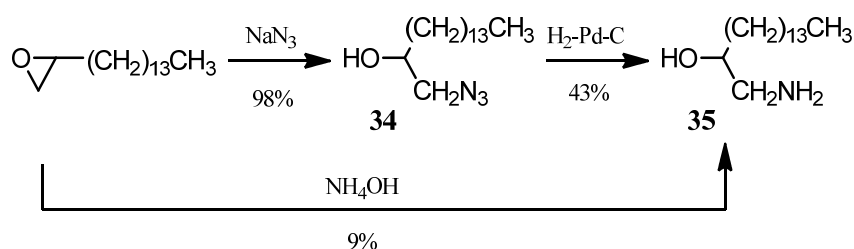
Esquema 17. Obtención del 2-etilaminohexadecanol 14 y del 2-hexilaminohexadecanol 33 de a partir del ácido 2-bromohexadecanoico

Esta ruta permitía obtener selectivamente las aminas secundarias y nada de las terciarias como ocurría cuando se trataba el bencil éter **6a**, con bromuro de etilo en presencia de TEA y NaHCO_3 . El rendimiento global desde **6a** a **14** era del 52%, igual al de obtención de **14** por esta vía; pero si se tiene en cuenta el proceso de obtención de **6a** a partir del malonato de dietilo el rendimiento baja al 13%. Siendo por tanto más rápido y eficiente este segundo proceso para la obtención de aminas secundarias.

El espectro de IR (Fig. E078) del compuesto **33** mostraba señales de grupo alcohol y amina a $3263, 3120 \text{ cm}^{-1}$. Su espectro de masa (Fig. E078) mostraba un ión M^+ m/z 323 asignable a $(\text{M}^+ - 18)$. Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C (Fig. E077) eran muy semejantes a los de la etilamina **14**.

2.C.- OBTENCIÓN DE 1-AMINOALCAN-2-OLES A PARTIR DE TETRADECIOXIRANO

El objetivo principal de este trabajo de tesis doctoral es la obtención de diferentes aminoalcoholes y alcanodiaminas para ser sometidos a diferentes ensayos biológicos, fundamentalmente frente a fosfolipasas, establecer relaciones entre la estructura y sustituyentes sobre las funciones alcohol y amina, y la actividad. Por ello se planteó la obtención de aminoalcoholes con los grupos funcionales invertidos de posición, el alcohol en la posición 2 y la amina en la 1. De esta manera, por tratamiento directo de 2-tetradecioxirano con aminas primarias alifáticas, alicíclicas o aromáticas o con azidas se obtendrían los derivados de 1-aminoalcan-2-oles, según se indica en el esquema.



Esquema 18. Obtención del 1-aminohexadecan-2-ol 35 a partir del 2-tetradecioxirano

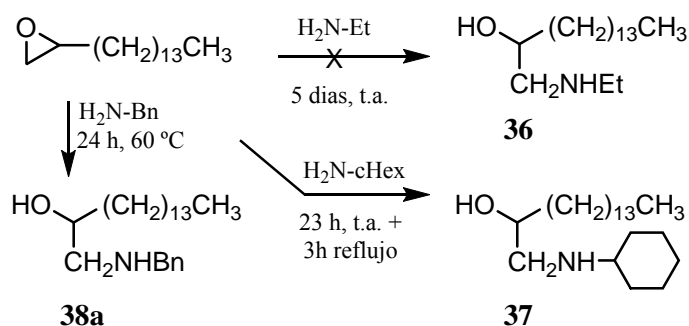
El espectro de IR (Fig. E080) de la hidroxiazida **34** mostraba una banda de absorción a 2102 cm^{-1} de la agrupación $-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$. Su espectro de RMN ^1H (Fig. E079, tabla E11) mostraba una señal de un protón a $3,77 \text{ ppm}$ que aparecía como multiplete y correspondía al

metino oxigenado y dos señales a 3,24 y 3,38 ppm, doble de dobletes, del metileno en 1, sus carbonos aparecían en el espectro de RMN ^{13}C a 70,5 y 56,7 ppm, respectivamente.

La hidrogenación de la azida **34** en presencia de paladio condujo al aminoalcohol **35** con un 43% de rendimiento. Su espectro de masas de alta resolución (Fig. E082) mostraba un ión M^+ a m/z 258,2806 concordante con la fórmula $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{NO}$. Su espectro de IR mostraba bandas de absorción a 3450, 3400, 3300 cm^{-1} de (O-H y N-H) y no mostraba la banda de 2102 cm^{-1} .

La apertura directa del tetradeciloxirano con amoniaco a temperaturas elevadas generaban el aminoalcohol **35** con muy bajo rendimiento (9%), quedando fundamentalmente material de partida sin reaccionar.

Se trató el tetradeciloxirano con las aminas primarias: etilamina, ciclohexilamina y bencilamina. En el primer caso no se consiguió evolución de la reacción después de 5 días, quizás debido a no aplicar calor en la reacción; en el segundo se obtuvo la amina secundaria después de 23 horas a temperatura ambiente y 3 horas a reflujo con un rendimiento del 93% y en el tercero se consiguió la bencilamina con un rendimiento del 41% después de 24 h a 160 °C. Los intentos de mejorar el rendimiento en este último compuesto modificando las condiciones de reacción en presencia de SiO_2 (método B)⁵¹ o añadiendo CeCl_3 como catalizador de la reacción (método C) fueron fallidos.

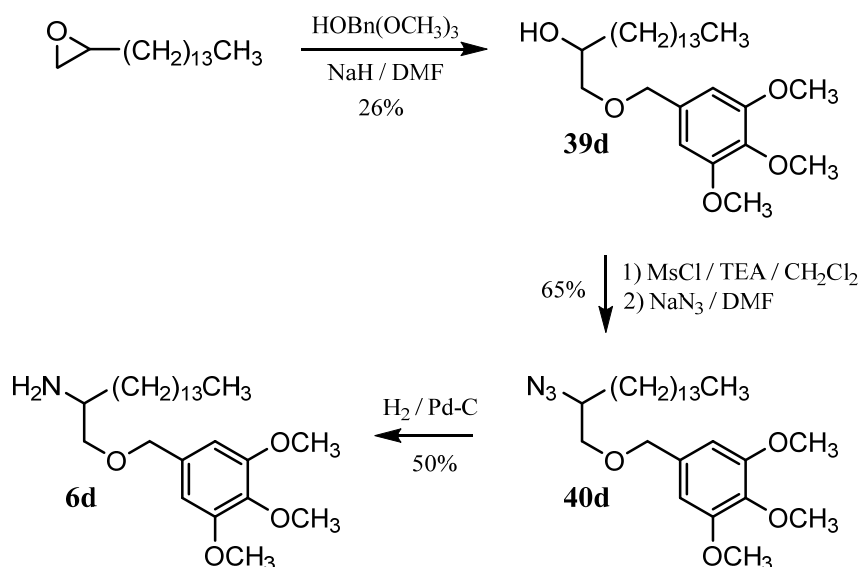


Esquema 19. Obtención de los 1-alkilaminohexadecan-2-oles 36, 37 y 38a a partir del 2-tetradeciloxirano

El espectro de IR (Fig. E084) del compuesto **37** mostraba una banda de absorción a 3383 cm^{-1} correspondiente a los enlaces O-H, N-H. En su espectro de RMN ^1H (Fig. E083, tabla E11) se observaba una señal a 3,56 ppm que aparecía como multiplete del metino oxigenado y dos señales a 2,80 y 2,42 ppm, doblete de dobletes, del metileno en posición 1, las señales de sus carbonos aparecían en RMN ^{13}C ^1H (Fig. E083, tabla E11) a 69,7 y 52,3 ppm, respectivamente.

⁵¹ Zeynizadeh B.; Sadighnia L. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2010, **31**(9), 2644

Los espectros de la bencilamina **38a** eran muy semejantes a los del compuesto **37**, mostrando en RMN ^1H (Fig. E085, tabla E11) las señales correspondientes al sistema bencénico a 7,33 ppm 5 protones aromáticos, dos señales a 3,84 y 3,76 ppm, doblete ($J= 13,1$ Hz) del metileno bencílico; sus carbonos aparecían en RMN ^{13}C (Fig. E085, tabla E11) a 127,2; 128,3; 128,5 ppm metinos aromáticos y 139,6 ppm carbono no protonado aromático y a 54,9 ppm (CH_2).



Esquema 20. Obtención de la bencilamina **6d** a partir del 2-tetradeciloxirano

Se puso a punto un método de obtención de la bencilamina **6d** a partir de tetradeciloxirano, según se indica en el esquema 20. Este proceso implicaba tres pasos, en lugar de los cinco a partir del acetamido malonato de dietilo.

Se trató el tetradeciloxirano con el alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico en presencia de hidruro de sodio y DMF, obteniéndose el producto de apertura y adición al oxirano, diol **39d**, que es isómero del compuesto **6d** obtenido en el apartado 1.5. El alcohol éter **39d** fue transformado en el bencil éter **6d**, vía mesilación, transformación en azida y reducción a amida. El rendimiento global en **6d** desde oxirano es del 14%, mientras que a partir del malonato era del 19%, las diferencias espectroscópicas más significativas para los compuestos **39d**, **40d** y **6d** se encuentran, como era de esperar, en las posiciones 1 y 2 según se muestra en la figura siguiente.

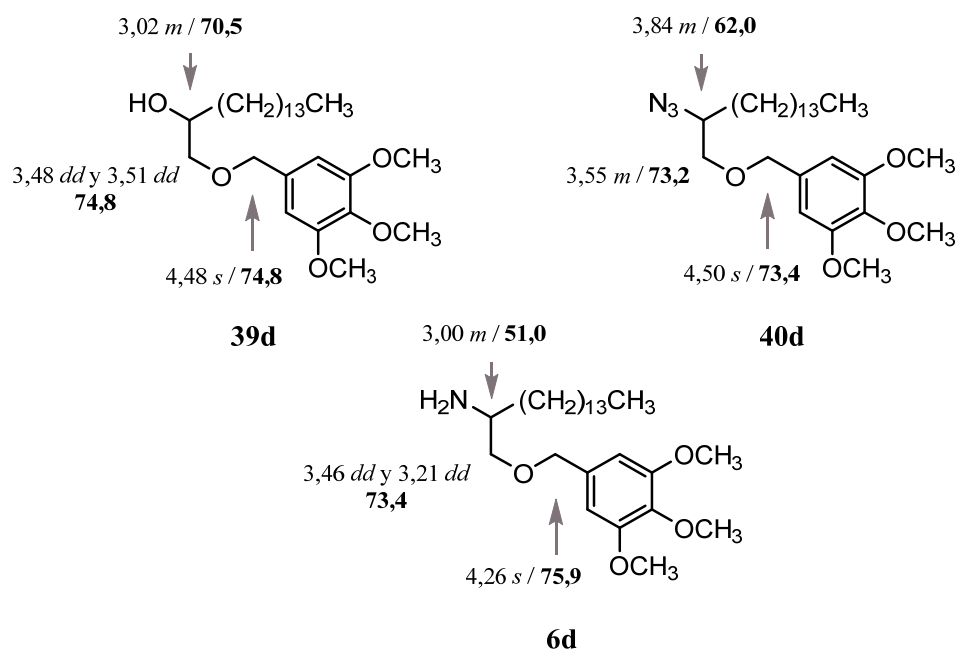
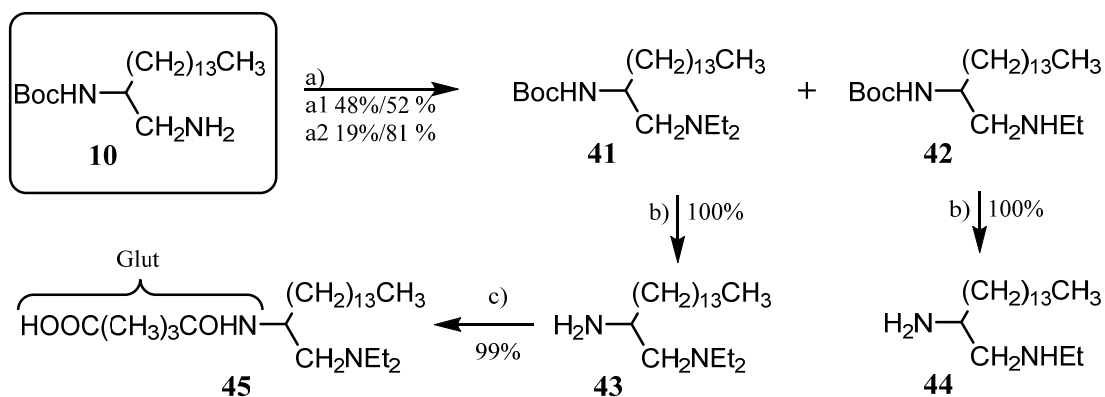


Figura 10. Datos espectroscópicos de RMN ^1H y ^{13}C más relevantes de los compuestos 39d, 40d y 6d

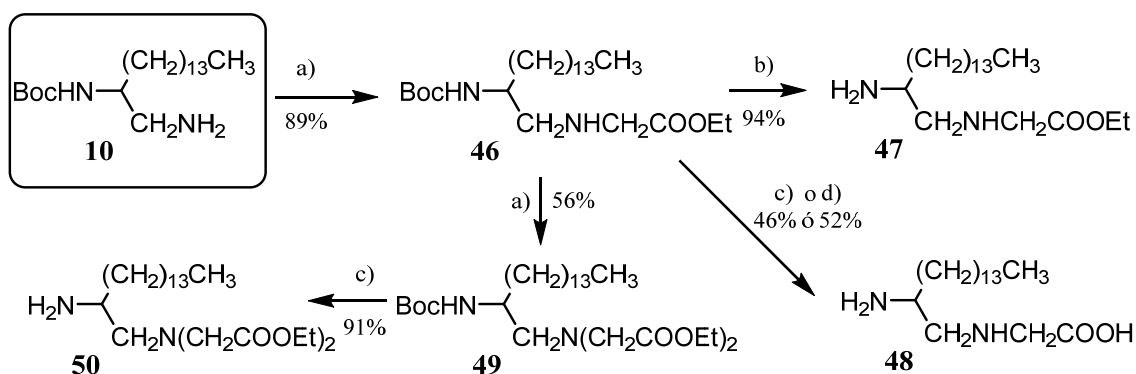
3. OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE DIAMINAS

La *N*²-*tert*-butoxicarbonil-hexadecano-1,2-diamina **10** fue utilizada para obtener distintos derivados sustituidos en el nitrógeno de la posición 1 por tratamiento con bromuro de etilo, bromoacetato de etilo y anhídrido glutárico, y a continuación se separó el grupo Boc protector sobre la amina en posición 2, según se indica en los **esquemas 21, 22 y 23**.



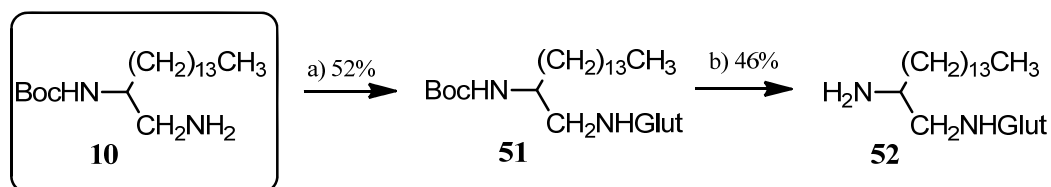
a) EtBr/TEA/NaHCO₃; a1: 1 mol **10** / 2 mol EtBr; a2: 1 mol **10** / 1 mol EtBr; b) *Proced. A* (PhOH/TMSCl); c) anhídrido glutárico/AcOEt

Esquema 21. Obtención de las diaminas 43, 44 y 45 a partir de la Boc-diamina 10



a) BrAcOEt/TEA/NaHCO₃; b) *Proced. C* (CF₃COOH); c) *Proced. A* (PhOH/TMSCl); d) *Proced. B* (HCl/THF)

Esquema 22. Obtención de las diaminas 48, 49 y 50 a partir de la Boc-diamina 10



a) anhídrido glutárico/AcOEt; b) *Proced. A* (PhOH/CITMS)

Esquema 23. Obtención de las diaminas 51 y 52 a partir de la Boc-diamina 10

Del tratamiento de la Boc-diamina **10** con 2 moles de bromuro de etilo se obtuvieron la amina terciaria **41** y la secundaria **42** en proporción 1:1; cuando se utilizó 1 mol de bromuro de etilo la proporción era de 1:4, aproximadamente. Las diferencias más significativas en sus espectros de RMN se relacionaban con las posiciones 1, 2 y 1'.

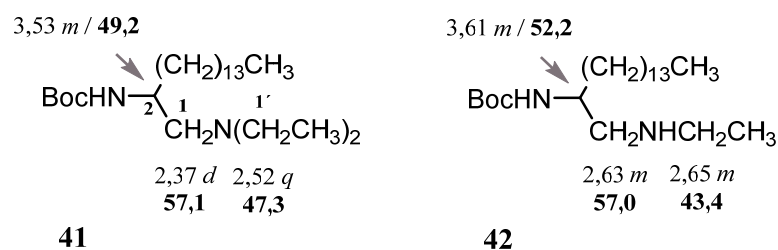


Figura 11. Datos espectroscópicos de RMN ¹H y ¹³C más relevantes de los compuestos 41 y 42

El tratamiento de la diamina **10** con bromoacetato de etilo (1 mol) condujo a la amina secundaria únicamente, compuesto **46**, con un rendimiento del 89%. La reacción con otro mol de reactivo sobre el compuesto **46** produjo la amina terciaria **49** con un rendimiento del 56% recuperándose 20% del material de partida sin reaccionar. A continuación se indican las señales más significativas de sus espectros de RMN.

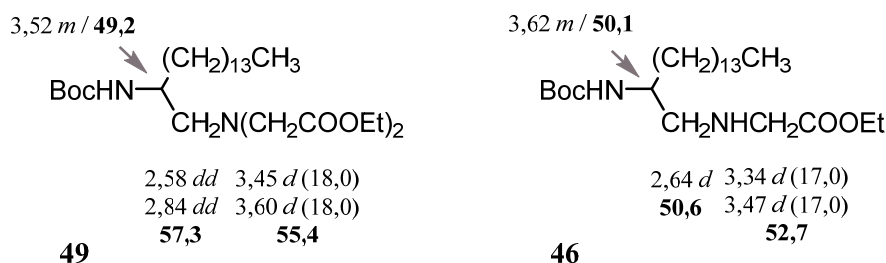


Figura 12. Datos espectroscópicos de RMN ¹H y ¹³C de los compuestos 49 y 46

De manera análoga a los derivados de 2-aminoalcan-1-oles, se trató la diamina **10** con una disolución de anhídrido glutárico en acetato de etilo, mol a mol, obteniéndose el amidoácido **51**. Que en el caso del compuesto **43** llevó a la obtención del aducto **45**.

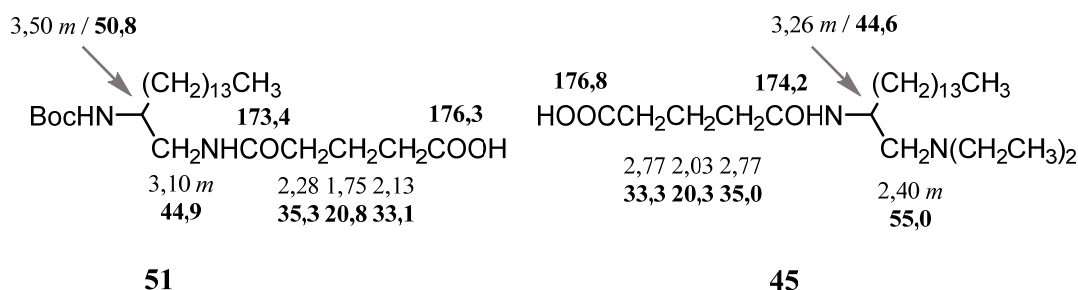
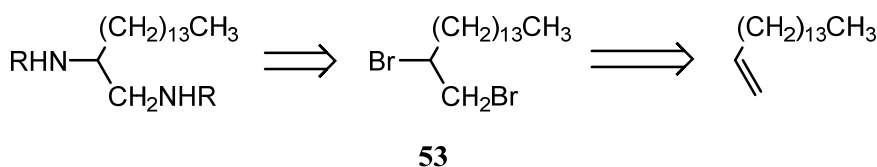


Figura 13. Datos espectroscópicos de RMN ^1H y ^{13}C más relevantes de los compuestos 51 y 45

La eliminación del grupo Boc protector se llevó a cabo principalmente por el *procedimiento A* (PhOH/TMSCl), dando lugar a los compuestos **43**, **44**, **50** y **52**, con rendimientos de 100, 100, 91 y 46 %, respectivamente. En el caso del compuesto **46**, simultáneamente a la eliminación del carbamato podría eliminarse el éster etílico, como ocurría aplicando los *procedimientos A y B*; sin embargo, aplicando el *procedimiento C* (CF₃COOH) se lograba mantener el éster obteniéndose el compuesto **47** con un rendimiento del 94 %. El compuesto **47** presentaba en su espectro de RMN ^1H una señal a 4,24 ppm que aparecía como cuarteto (a 63,1 ppm en RMN ^{13}C) y una señal a 0,87 ppm que aparecía como triplete (a 13,6 ppm en RMN ^{13}C) correspondientes al fragmento de etoxilo que no están presentes en los espectros del compuesto **48**. Curiosamente, cuando se aplicó el procedimiento A al bis acetato de etilo **49**, se logró eliminar el grupo Boc sin producir la saponificación de los ésteres, quizás debido a la proximidad entre ellos.

Se intentó poner a punto un método rápido de obtención de 1,2-diaminas sustituidas con un menor número de pasos que permitiera aumentar los rendimientos globales de reacción según la secuencia que se presenta a continuación.



Esquema 24. Proceso retrosintético de obtención de derivados de hexadecan-1,2-diaminas a partir de hexadec-1-eno

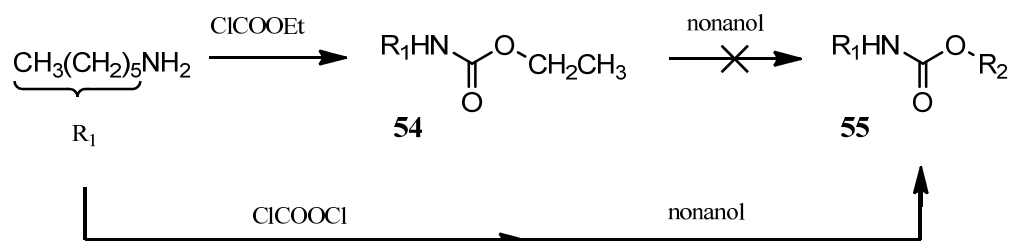
Se puede partir del 1,2-dibromohexadecano, pero se decidió obtenerlo en el laboratorio a partir del 1-hexadeceno por tratamiento con bromo, reacción descrita con buen rendimiento (80 %).

Se intentó poner a punto la reacción por tratamiento del compuesto **53** con hexilamina, de cinco maneras diferentes, sin observar evolución de la reacción:

- a) utilizando la propia amina como disolvente
- b) poniendo éter como disolvente
- c) con acetonitrilo y a reflujo
- d) en presencia de base débil y llevando a reflujo
- e) añadiendo una base fuerte y llevando a reflujo en tolueno

El cambio por una amina de menor tamaño, etilamina o dietilamina tampoco produjo evolución de la reacción, ni con el uso de una amina mayor en presencia de DMAP.

4. PREPARACIÓN DE CARBAMATOS



Esquema 25. Proceso sintético de obtención de carbamatos

Se puso a punto un método de obtención de carbamatos a partir de hexilamina. El primer método (*Método A*) consistía en tratar hexilamina con cloroformiato de etilo en presencia de DIPEA, obteniéndose el carbamato **54** con un rendimiento del 35 %. Los intentos de transesterificación para cambiar el grupo etilo por uno de mayor tamaño (nonilo) no funcionaron.

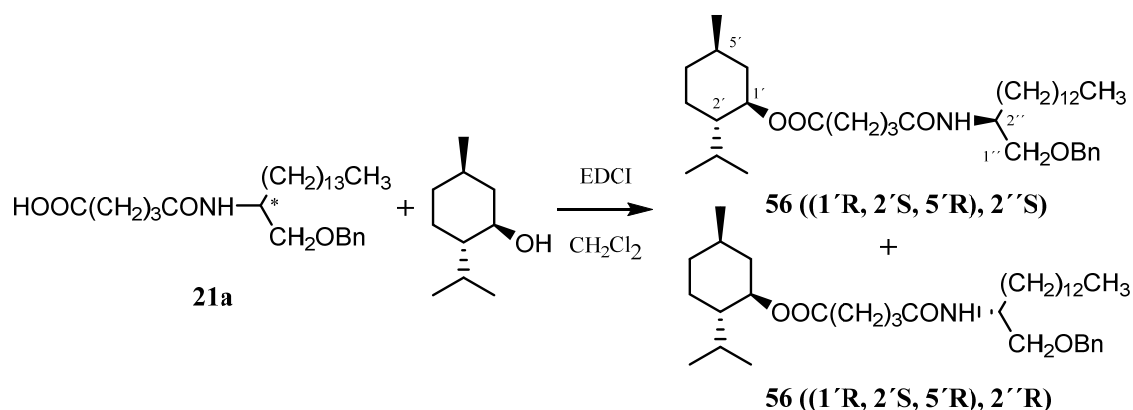
Se aplicó un segundo método (*Método B*), que consistió en tratar hexilamina con cloruro de oxalilo primero a temperatura ambiente (1 hora) y después a reflujo durante 7 horas, a continuación se llevó la mezcla a temperatura ambiente para añadir nonanol y de nuevo a reflujo durante 12 horas para finalmente obtener el *N*-hexil carbamato de nonanilo con un rendimiento del 62 %.

El compuesto **55** presentaba en su espectro de IR bandas de absorción a 3301 cm^{-1} de N-H, a 1643 cm^{-1} del carbonilo de carbamato, 1463 cm^{-1} de C-N y 1211 cm^{-1} de C-O. En su espectro de masas se observaba un ión M^+ a m/z 273,25 asignable a la fórmula $C_{16}H_{35}NO_2$. En su espectro de RMN 1H se observaba una señal a 7,85 ppm como un singlete ancho de la amina, una señal a 3,60 ppm que aparecía como un triplete ($J = 6,6\text{ Hz}$) del metileno unido a oxígeno (a 62,6 ppm en RMN ^{13}C), y una señal a 3,30 ppm, que aparecía como un doble triplete ($J_1 = 6,9; J_2 = 7,1\text{ Hz}$) del metileno unido a nitrógeno (a 39,7 ppm en RMN ^{13}C).

Este proceso podrá ser aplicado a otras aminas y alcoholes.

5. INTENTOS DE RESOLUCIÓN RACÉMICA

-FORMACIÓN DE UN ÉSTER ENTRE EL GRUPO ÁCIDO DE **21a** Y EL ALCOHOL DEL (-)-MENTOL

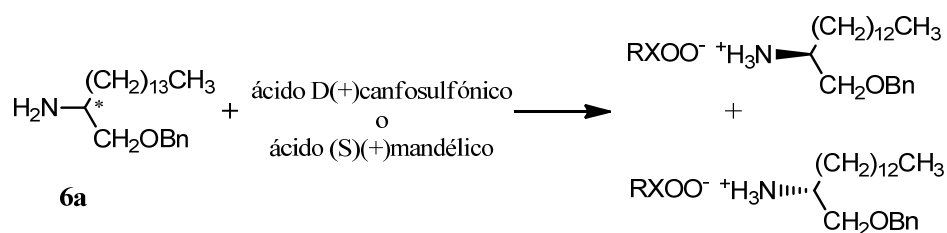


Esquema 26. Obtención de los amidoésteres **56** catalizados por EDCI

La glutaramida **21a** había presentado buenos resultados de actividad biológica en algunos de los ensayos realizados, por lo que se decidió separar los enantiómeros R y S. Se pensó en formar un éster entre el grupo ácido del resto de glutámico y el hidroxilo del (-)-mentol, catalizando la reacción con EDCI; sin embargo después de 15 h a temperatura ambiente sólo se detectaban los materiales de partida.

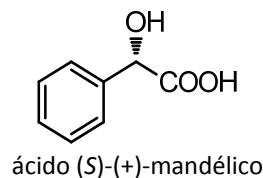
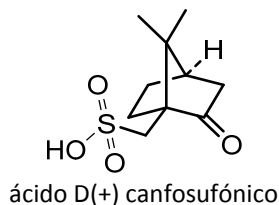
-FORMACIÓN DE SALES CON EL 2-AMINOBENCIL ÉTER **6a**

Se cambió de estrategia y se decidió intentar realizar la separación de la mezcla enantiomérica del 2-aminobencil éter **6a**, bien vía formación de sales o mediante formación de un enlace covalente tipo amida.



Esquema 27. Formación de sales de amonio del compuesto **6a**

Se intentó la cristalización selectiva de sales de las mezclas diastereoméricas entre el *R* o *S* del 2-aminobencil éter **6a** y ácidos enantioméricamente puros, D(+)-canfosulfónico (*ensayos 1-4*) o (*S*)-(+)-mandélico (*ensayo 5*), según las condiciones indicadas en las siguientes tablas. Desafortunadamente no se consiguió la cristalización en ningún caso.



ensayo	disolventes	reacción
1	Éter/metanol	n.c.
2	Metanol ^{a)}	n.c.
3	Benceno	n.c.
4	CH ₂ Cl ₂ /hexano	n.c.

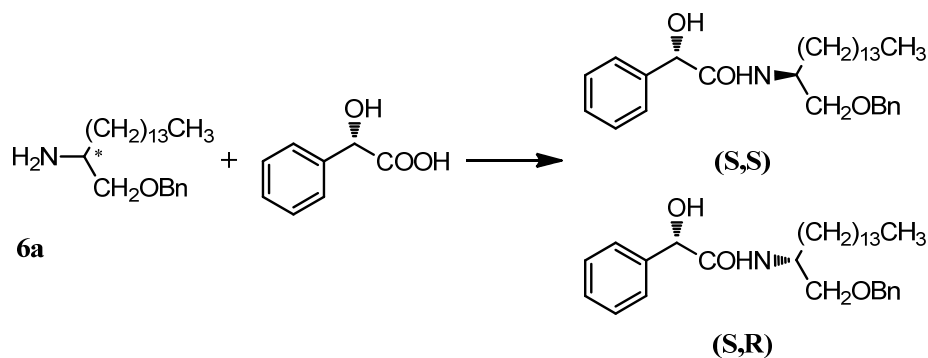
ensayo	disolventes	reacción
5	AcOEt/EtOH (3:1)	n.c.

n.c.= no cristaliza.

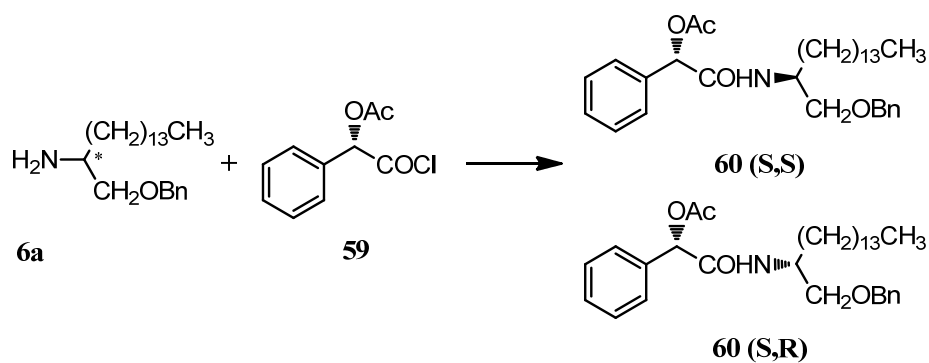
^{a)} Disuelto en metanol a 40° C y dejado evolucionar a temperatura ambiente.

-FORMACIÓN DE AMIDAS CON EL 2-AMINOBENCIL ÉTER **6a** Y EL ÁCIDO (*S*)-(+)-MANDÉLICO

Se intentó formar un enlace amida entre la amina de **6a** y el grupo ácido (*S*)-(+)-mandélico. Se ensayaron cuatro condiciones diferentes de reacción, no consiguiendo la evolución de la reacción en ningún caso.



Esquema 28. Formación de amidas del aminobencilo **6a con el ácido (*S*)-(+)-mandélico**



Esquema 30. Obtención de las amidas **60 a partir del aminobencilo **6a** con cloruro del ácido **59****

El cloruro del ácido **59** se hizo reaccionar con el aminobencilo **6a** en presencia de trietilamina a temperatura ambiente durante 24 horas, obteniéndose la mezcla de diastereoisómeros **60**, (*2S,2'S*) y (*2S,2'R*), según análisis de los espectros de RMN. Mezcla que no pudo separarse por cromatografía en columna, ni mediante preparativa, ni por HPLC. El espectro de IR (Fig EA12) de la mezcla mostraba una banda de absorción a 3284 cm^{-1} de N-H y dos de carbonilo a $1743\text{ (CCO)}\text{ cm}^{-1}$ y $1666\text{ (CONH)}\text{ cm}^{-1}$.

***IV.- MÉTODOS Y RESULTADOS:
BIOACTIVIDAD***

1.- CITOTOXICIDAD ANTINEOPLÁSICA

Ensayos realizados en el Instituto BioMar S.A. por Jesús Ángel de la Fuente.

Los compuestos sintetizados se sometieron a ensayos *in vitro* frente a diversas líneas celulares neoplásicas. Así, fueron probados frente a células de leucemia de ratón P-388, adenocarcinoma epitelial de pulmón humano A-549, carcinoma de colon humano resistente a fármacos quimioterápicos HT-29 y melanoma maligno humano MEL-28, para determinar su actividad antineoplásica potencial. Paralelamente, se ensayó su citotoxicidad frente a líneas de células normales (fibroblastos de riñón de mono) CV-1.

La finalidad del ensayo con P-388 es detectar la posible inhibición de la síntesis de ADN, ARN y proteínas, ya que este sistema progresa más rápidamente y estos procesos son claves en el control de tumores, puesto que determinan la velocidad de proliferación celular. En los dos carcinomas humanos, se pretende inhibir directamente un cultivo de las células de tumores de lento desarrollo, en fase de crecimiento, mediante la exposición continuada de dichas células a las muestras de ensayo.

El interés de los ensayos de la línea MEL-28 reside en ser una neoplasia muy resistente y de difícil tratamiento, además de presentar una gran tendencia a producir metástasis extensas. La HT-29 corresponde también a una línea cancerosa resistente a doxorubicina (adriamicina).

Los resultados obtenidos aparecen recogidos en la **tabla 37** y se indican en valores de CI_{50} : concentración de compuesto en μM que inhibe el 50% de la división celular.

Tabla 37. Citotoxicidad antineoplásica de aminoalcoholes y diaminas

Compuesto	$\begin{array}{c} \text{R}^3\text{R}^2\text{N}-\text{C}(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{OR}^1 \end{array}$			$\begin{array}{c} \text{R}^3\text{O}-\text{C}(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2 \end{array}$			$\begin{array}{c} \text{R}^3\text{HN}-\text{C}(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2 \end{array}$		
	I	II	III	P-388	A-549	HT-29	MEL-28		
<i>Tipo I</i>									
3	H	Boc	H	2,5	2,5	2,5	2,5		
7	H	H	H	5,0	5,0	5,0	5,0		
13a	Bn	Et	H	0,25	0,25	0,25	0,25		
14	H	Et	H	0,25	0,25	0,05	0,5		
16a	Bn	CH ₂ COOEt	H	>10	>10	>10	-		
18	H	CH ₂ COOH	H	2,5	2,5	2,5	2,5		
21a	Bn	CO(CH ₂) ₃ COOH	H	>10	>10	>10	-		
22	H	CO(CH ₂) ₃ COOH	H	>10	>10	>10	>10		
26	R ₆ CO	R ₆ CO	H	>10	>10	>10	-		
30	R ₆ CO	R ₁₅ CO	H	>10	>10	>10	-		
32	R ₁₅ CO	R ₁₅ CO	H	>10	>10	>10	-		
33	H	n-Hex	H	1,0	1,0	1,0	-		
<i>Tipo II</i>									
37	H	c-Hex	H	1,0	1,0	1,0	-		
38a	H	Bn	H	1,0	1,0	1,0	-		
<i>Tipo III</i>									
10	H	H	Boc	0,25	0,25	0,25	0,25		
41	Et	Et	Boc	0,25	0,25	0,25	0,5		
43	Et	Et	H	0,5	0,5	0,1	0,5		
44	H	Et	H	0,25	0,25	0,05	0,5		
45	Et	Et	CO(CH ₂) ₃ COOH	5,0	5,0	5,0	5,0		
46	H	CH ₂ COOEt	Boc	2,5	2,5	2,5	2,5		
48	H	CH ₂ COOH	H	>10	>10	>10	>10		
49	CH ₂ COOEt	CH ₂ COOEt	Boc	5,0	5,0	5,0	5,0		
50	CH ₂ COOEt	CH ₂ COOEt	H	5,0	5,0	5,0	-		
51	H	CO(CH ₂) ₃ COOH	Boc	5,0	5,0	5,0	-		
52	H	CO(CH ₂) ₃ COOH	H	5,0	5,0	5,0	5,0		
5a		oxazolidinona		5	5	5	5		
2		Boc-aminoácido		>10	>10	>10	>10		

Valores de CI₅₀ μM. **P-388**: células de leucemia de ratón; **A-549**: adenocarcinoma epitelial de pulmón humano; **HT-29**: carcinoma de colon humano resistente a fármacos quimioterápicos; **MEL-28**: melanoma maligno humano

Se han ensayado 14 derivados de aminoalcoholes (12 tipo I y 2 tipo II), además de 11 derivados de diaminas (tipo III) y 2 compuestos que se han englobado en un apartado de otros. Algunos compuestos ensayados, destacados en negrita, presentaron citotoxicidad considerable a nivel μM, y seis de ellos (en negrita y cursiva), derivados de aminoalcoholes **13a** y **14** y cuatro

de diaminas **10**, **41**, **43** y **44** alcanzaron niveles submicromolares. Dentro de los aminoalcoholes el compuesto **14** presenta cierta selectividad (50 nM) frente a la cepa HT-29, que se repite en la diamina **44**. Como característica común cabe señalar la presencia de uno o dos grupos etilo sobre los átomos de nitrógeno con independencia de localización de la amina correspondiente.

Dentro de los aminoalcoholes I, no hay mucha variación entre un alcohol libre y un éter bencílico **13a/14** aunque el alcohol libre (**14**) es mejor en la línea HT-29 como se acaba de indicar, y el éter bencílico **13a** en la MEL-28. Parece clara la conveniencia de tener grupos alquílicos sobre la amina (**14/33**).

En el caso de los aminoalcoholes tipo II, no se ha obtenido un número de compuestos suficiente para establecer relaciones entre la estructura actividad.

En los derivados de diaminas, en algunas parejas no hay diferencia en la presencia o ausencia del grupo Boc **51/52**; **49/50**; sin embargo en **41/43**, es algo más conveniente tener bloqueada una de las aminas en forma de Boc (menos para la cepa HT-29). Cuando se sustituye la amina terciaria (**43**), por una secundaria análoga (**44**) la actividad mejora en 3 de las cepas, menos en MEL-28 que se mantiene.

2.- ACTIVIDAD APOPTÓTICA

Ensayos realizados en el Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Córdoba (España) por los doctores Eduardo Muñoz y Antonio Macho.

Trabajo presentado en el XII Congreso de la SEQT, Sevilla, Septiembre 2001, P-62-106. “Bioactividad de diaminas y aminoalcoholes alifáticos”.

Trabajo presentado en el I Congreso Iberoamericano de Química Fina Farmacéutica CYTED, Salamanca, Abril 2002, C-36-90. “Diaminas y aminoalcoholes alifáticos inductores de apoptosis”.

Publicado en: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 2621–2626.

Se sintetizaron un grupo de diaminas y aminoalcoholes de cadena larga, y varios de sus alquil, acil y carbamoil derivados, y fueron evaluadas sus propiedades apoptóticas usando la línea celular Jurkat (linfoma T). La apoptosis se midió mediante citometría de flujo.

Se realizaron estudios de apoptosis con el fin de determinar si la citotoxicidad de estos compuestos era de tipo apoptótica o necrótica, así como de investigar en qué fase del ciclo celular intervenían.

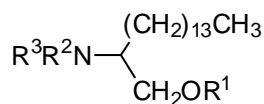
Se ensayó la capacidad de muerte de estos compuestos en líneas tumorales (entre 0,1 y 100 μM) y posteriormente se determinó la capacidad de inducir apoptosis a la concentración que provoca aproximadamente un 50% de muerte.

De la muerte producida, un 90% fue debido a apoptosis, según se determinó por análisis de la fragmentación de ADN mediante ensayo de ciclo celular.

Para estudiar la REA en estos compuestos, se midió la apoptosis inducida en esta línea celular después de 24 h de estimulación por análisis del cíclico celular, después de coloración con yoduro de propidio del DNA en células tratadas y no tratadas. Se utilizó el porcentaje de hipodiploides como indicador de células muertas por apoptosis (células con DNA fragmentado). Los resultados indicados en las **tablas 38-40** son valores de CI_{50} , calculados de experimentos con incrementos de concentración de los compuestos de 0,1 a 100 μM . Se puede observar de los datos en la **tabla 38**, que los tres tipos de compuestos, aminoalcoholes primarios (tipo I) y

secundarios (tipo II) y etilendiaminas (tipo III), contienen sustancias representativas inductoras de apoptosis.

Tabla 38. Valores de inducción de apoptosis de 2-aminoalcoholes y derivados



I

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	CI ₅₀ μM
3	H	Boc	H	28
4a	Bn	Boc	H	ne
6a	Bn	H	H	3
7	H	H	H	7
12a	Bn	Et	Et	20
13a	Bn	Et	H	6
14	H	Et	H	6
15	H	Et	Et	1
16a	Bn	CH ₂ COOEt	H	ne
17a	Bn	CH₂COOH	H	3
18	H	CH ₂ COOH	H	ne
19a	Bn	CO(CH ₂) ₂ COOH	H	30
21a	Bn	CO(CH ₂) ₃ COOH	H	>50
22	H	CO(CH ₂) ₃ COOH	H	24
26	C ₆ H ₁₃ CO	C ₆ H ₁₃ CO	H	na
30	C ₆ H ₁₃ CO	C ₁₄ H ₂₉ CO	H	na
32	C ₁₄ H ₂₉ CO	C ₁₄ H ₂₉ CO	H	na
33	H	n-Hex	H	6

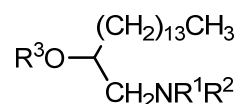
ne=no ensayado; na=no activo

Dentro de la serie de 2-aminoalcoholes (compuestos I), se puede observar, que la acilación del grupo amino (**6a/19a,21a; 7/22**) y la diacilación de ambos, el grupo amino y el alcohol, (**26, 30, 32**) o disminuye o anula la actividad apoptótica, respectivamente. Por otro lado, la monoalquilación del grupo amino no afecta a la potencia (**7/14**), mientras que la dialquilación (**7/15**) lleva al compuesto más potente de las series.

Con respecto a la bencilación del grupo hidroxilo, la diferente influencia sobre la capacidad apoptótica de estos compuestos depende del grado de sustitución de la amina. Un pequeño incremento en la potencia o ninguna influencia se observó en los casos de las aminas libres

(7/6a) o de las monoalquilaminas (14/13a), respectivamente, pero un descenso de 20 veces fue observado en el caso de la dialquilamina (15/12a). Estos resultados significan que, al menos, uno de los 3 átomos de hidrógeno intercambiables lábiles de la molécula debe mantenerse para conservar la actividad apoptótica.

Tabla 39. Valores de inducción de apoptosis de 1-amino-2-alcoholes

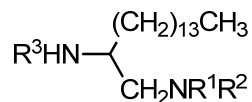


II

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ μM
35	H	H	H	ne
37	c-Hex	H	H	6
38a	Bn	H	H	27

ne=no ensayado; na=no activo

Tabla 40. Valores de inducción de apoptosis de 1,2-diaminas



III

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ μM
10	H	H	Boc	6
11	H	H	H	55
42	H	Et	Boc	6
44	H	Et	H	ne
41	Et	Et	Boc	21
43	Et	Et	H	7
45	Et	Et	CH ₂ (CH ₂) ₃ COOH	na
46	H	CH ₂ COOEt	Boc	28
47	H	CH ₂ COOEt	H	na
(Boc-N-COOH)	H	CH ₂ COOH	Boc	ne
48	H	CH ₂ COOH	H	31
49	CH ₂ COOEt	CH ₂ COOEt	Boc	>60
50	CH ₂ COOEt	CH ₂ COOEt	H	32
51	H	CO(CH ₂) ₃ COOH	Boc	18
52	H	CO(CH ₂) ₃ COOH	H	55

ne=no ensayado; na=no activo

En el caso de los 1-amino-2-alcoholes compuestos II y las diaminas III (**tablas 39 y 40**) el número de variaciones estructurales estudiadas han sido bastante menor que aquellas posibles por cambios de sustituyentes sobre los heteroátomos; así la REA no pudo analizarse completamente. Sin embargo, ambos tipos de compuestos parecen mostrar niveles de actividad similares a los mostrados por los aminoalcoholes primarios, y también presentan un comportamiento similar. Las diaminas trisustituidas son prácticamente inactivas (**45/49**) y los compuestos apoptóticos más potentes contienen uno (**10**) o dos (**42/43**) sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno. Es interesante, en contraste con el caso de los aminoalcoholes, que la acilación del grupo amino unido al átomo de carbono secundario de la cadena alifática, parece mejorar (**11/10**) en vez de disminuir (**7/3**) o anular (**26/30/32**) la actividad apoptótica.

Para investigar la vía de la apoptosis inducida por estos compuestos, se seleccionó para futuros estudios un compuesto representativo de cada grupo de aminoalcoholes (**7**) y (**37**) y la diamina (**11**). Las células Jurkat fueron tratadas con concentraciones crecientes de estos compuestos durante 24 h y el porcentaje de células subdiploides (células con DNA fragmentado) fue determinado por los valores de coloración de PI (Fig. 14).

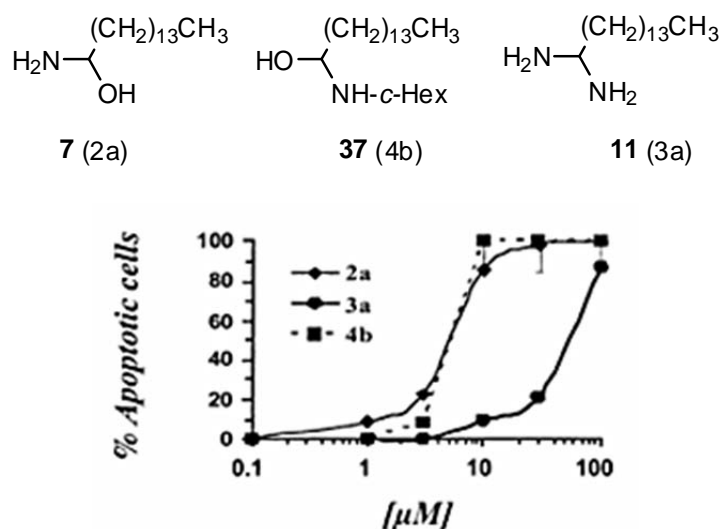


Figura 14. Inducción de apoptosis (*Biorg. Med.Chem. Lett.* 2002, **12**, 2621)

Finalmente, para examinar si la apoptosis inducida por el aminoalcohol en células Jurkat es dependiente de una fase específica del ciclo celular, se hicieron experimentos de doble coloración con PI y FITC-dUTP. Con esta técnica se puede establecer la fase del ciclo celular en que ocurre la fragmentación del DNA. La figura 15 muestra que en células Jurkat tratadas durante 24 h con el compuesto (**7**), la mayor parte de la fragmentación de DNA ocurre en la transición de las fases G_1/S del ciclo celular. Así, la apoptosis inducida por este compuesto será

primariamente dirigida a células en crecimiento, un hecho que convierte a este tipo de estructuras en modelos para el diseño de nuevos fármacos anticáncer.

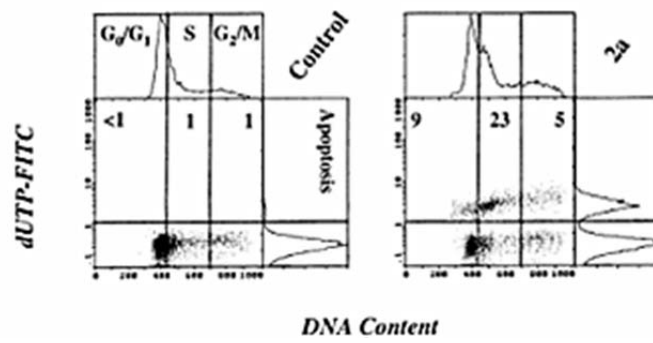


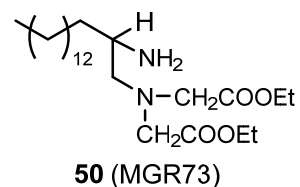
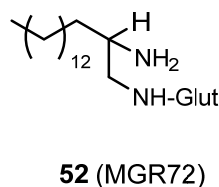
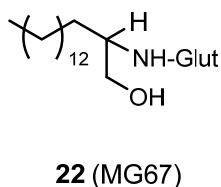
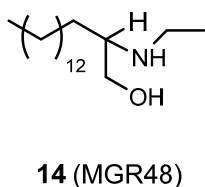
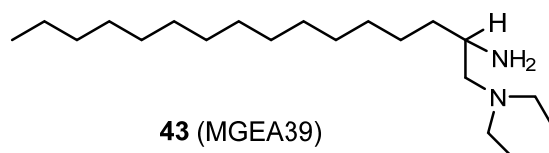
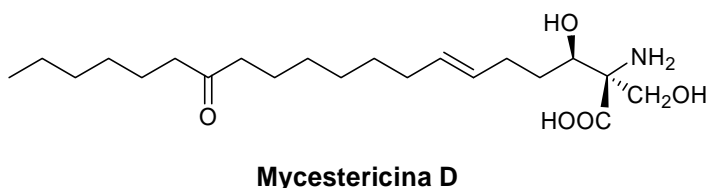
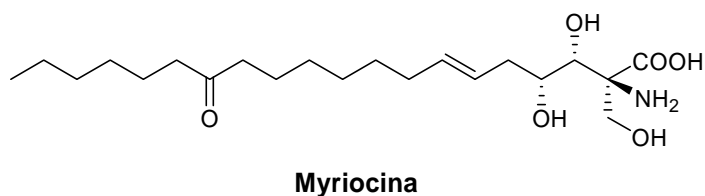
Figura 15. Dependencia del ciclo celular en la apoptosis inducida por el aminoalcohol 7 (2a) (10 μ M) sobre células Jurkat

3.- ACTIVIDAD INMUNOMODULADORA

Ensayos realizados en el Departamento de Inmunología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de Buenos Aires (Argentina) por la doctora Silvia E. Hajos.

Trabajo presentado en el XIII Congreso de la SEQT, Santiago de Compostela, Septiembre 2003, P-41-97. “Aminoalcoholes y diaminas alifáticas. Síntesis y propiedades inmunomoduladoras”.

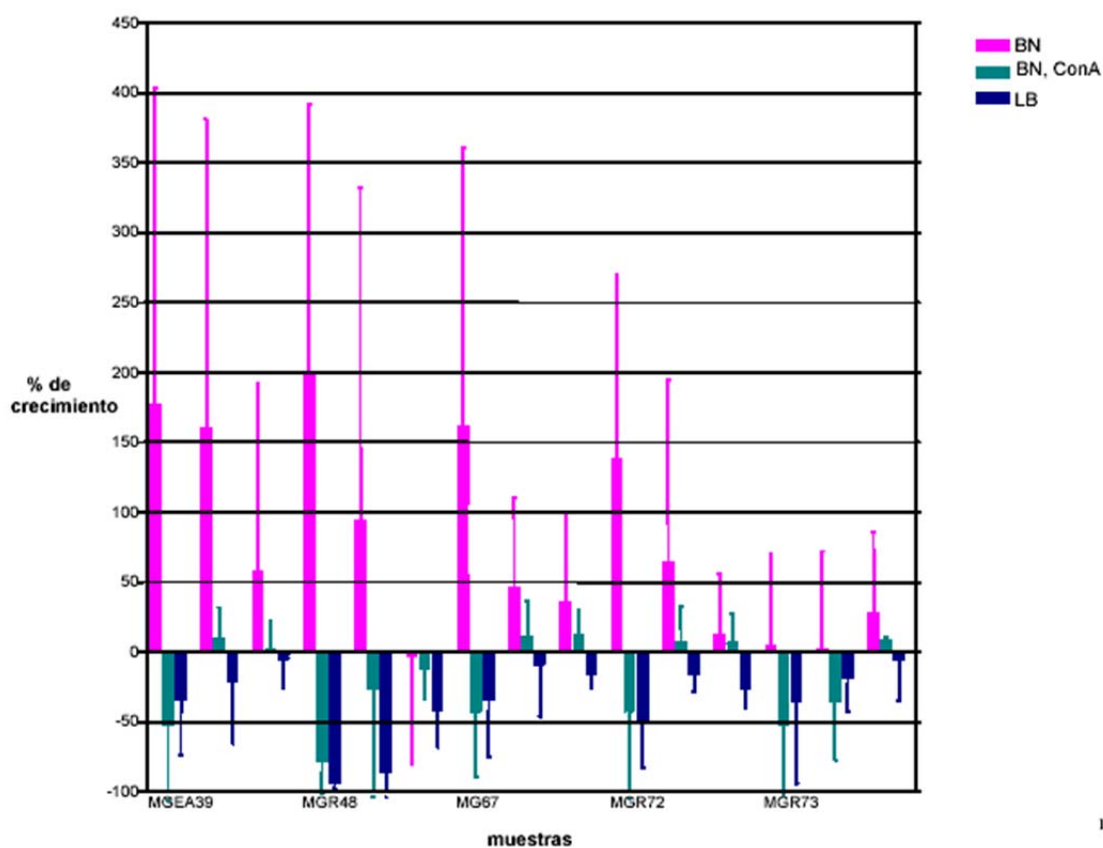
Los aminoalcoholes y diaminas sintetizados en este trabajo, algunos de los cuales se describen debajo, presentan estructuras relacionadas a las de myriocina y mycestericinas⁵² productos derivados de los hongos *Isaria (=Cordyceps) sinclairii* y *Mycelia sterilia* que presentaban propiedades inmunomoduladoras.



Por ello, se sometieron dos aminoalcoholes y tres diaminas a diferentes ensayos enfocados a establecer sus potenciales efectos sobre mecanismos de inmunomodulación. Así, el compuesto **43** disminuye la proliferación de todos los tipos de células, en proporción dependiente de la

⁵² Fujita, T.; Hirose, R.; Yoneta, M.; Sasaki, S.; Inoue, K.; Kiuchi, M.; Hirase, S.; Chiba, K.; Sakamoto, H.; Arita, M. "Potent immunosuppressants, 2-alkyl-2-aminopropane-1,3-diols." *J. Med. Chem.* 1996, **39**, 4451.

concentración en el medio de cultivo. Los cuatro compuestos presentan una acción estimulante de la proliferación sobre células normales (BN), mientras que inhiben el desarrollo de células estimuladas con concanavalina A (ConA) y de células leucémicas (LB). Los compuestos **43** y **14** adicionalmente dieron buenos resultados en los ensayos antitumorales, indicados en el apartado 4.1.



43 (MGEA39) **14** (MGR48) **22** (MG67) **52** (MGR72) **50** (MGR73)

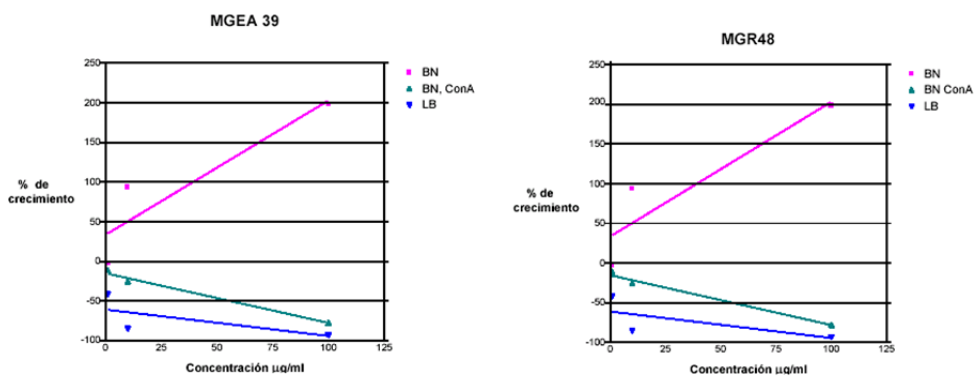


Fig. 16. Modulación del crecimiento celular por los compuestos **43**, **14**, **22**, **52** y **50**

4.- ACTIVIDAD SOBRE FOSFOLIPASAS (PLA₂): ANTI-INFLAMATORIA

Los ensayos preliminares fueron realizados en el Departamento de Farmacología de la Universidad de Valencia (España) por los doctores Miguel Payá, Rut Lucas y Amalia Úbeda.

Trabajo presentado en el XI Congreso de la SEQT (XXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología), Valencia, Septiembre 1999, P-51-90. “Synthesis and enzyme inhibitory activities of lipidic aminoalcohol and diamine derivatives on secretory and cytosolic Fosfolipasa A₂”

Los resultados fueron publicados en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 285-288.

Estudios sobre el mecanismo de acción del compuesto más potente (**21**) fueron realizados en el mismo Departamento de la Universidad de Valencia (España) por los doctores Miguel Payá y Rut Lucas.

Los resultados fueron publicados en *Biochem. Pharmacol.* 2003, 65, 1539–1549.

Adicionalmente se realizó un estudio de supervivencia de ratones infectados con *Candida albicans* en presencia del antiinflamatorio, estudios realizados en el Departamento de Microbiología y Ecología de la Universidad de Valencia (España) por los doctores Eva Villamón, Daniel Gonzalbo y M. Luisa Gil.

Resultados publicados en *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2004, 40, 239-242.

A continuación se hace una descripción y análisis de los trabajos de inhibición de PLA₂ de la publicación *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 285-288.

Existen evidencias de que las fosfolipasas A₂ (PLA₂) juegan un papel fisiopatológico importante en varias enfermedades inflamatorias, como en el shock séptico, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, la artritis y la pancreatitis aguda. La PLA₂ cataliza la hidrólisis del enlace éster del ácido graso en la posición sn-2 de un glicerofosfolípido, siendo la enzima responsable de la liberación de ácido araquidónico, elemento de partida para la síntesis de eicosanoides, incluyendo prostaciclina, y otras prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. El otro producto regulado por PLA₂ el factor de agregación plaquetaria (PAF), es también un potente mediador celular. Se conoce que la inhibición de PLA₂ puede modular la producción de

diferentes mediadores de la inflamación. Sin embargo, no está claro qué formas de PLA₂ deberían ser inhibidas, porque PLA₂ realmente comprende una superfamilia de enzimas de rápido crecimiento. Así se han caracterizado formas de PLA₂ que fundamentalmente se dividen en dos grupos de PLA₂ las secretoras (sPLA₂ grupos I, II, III, V, IX y X con un peso molecular relativamente pequeño), y las PLA₂ citosólicas (cPLA₂ grupos IV, VI, VII y VIII con un alto peso molecular). Ambas se diferencian también en los requerimientos de Ca²⁺ y las características moleculares.

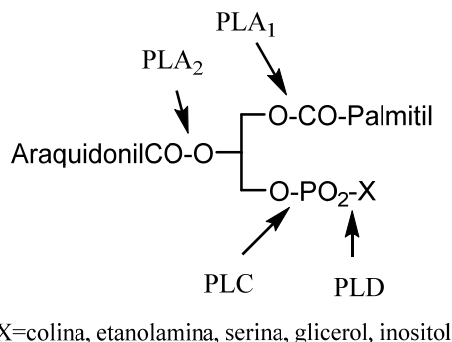


Fig. 17. Puntos de hidrólisis de las fosfolipasas A₁, A₂, C y D sobre los fosfolípidos

La sPLA₂ fue evaluada usando membranas marcadas con [³H]oleato. Se utilizaron las enzimas del veneno de *Naja naja*, enzima pancreática porcina, enzima sinovial recombinante humana y de veneno de abeja. Se midió la actividad de cPLA₂ por la liberación de ácido araquidónico “radiomarcado”, usando fracciones citosólicas de células de macrófagos de ratones (línea RAW 264.7) como origen de la enzima.

Para evaluar el posible efecto citosólico de los compuestos ensayados en neutrófilos humanos y en macrófagos de ratones, se usó el ensayo de reducción mitocondrial de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) a formazán, que pasa de un color ligeramente rojo a rojo intenso (forma reducida).

La inhibición de sPLA₂ específicas constituye una posibilidad potencial para el tratamiento de gran variedad de enfermedades inflamatorias. Desafortunadamente, no se dispone de ningún inhibidor de PLA₂ potente y absolutamente específico. En los años 1990-2000 aparecieron varios trabajos sobre manoalidas, inhibidor covalente de sPLA₂.

Por otro lado, debido al papel central de la cPLA₂ en la señal del ácido araquidónico se trabajó intensamente en el diseño de inhibidores de cPLA₂. Así, la palmitoil trifluorometil cetona (PTK) es el inhibidor mejor conocido de la cPLA₂. Se encontraron algunos trabajos sobre 3-amino-1,2-dioles de cadena larga que mostraban buenas propiedades antiinflamatorias pero no se habían evaluado sobre distintas PLA₂. En este trabajo de Tesis Doctoral se han sintetizado compuestos más sencillos, aminoalcoholes y diaminas alifáticas que han sido

ensayados frente a distintas PLA₂ citosólicas y secretoras (**Tablas 41 y 42**), llegándose a establecer una serie de relaciones entre la estructura y la actividad. Varios compuestos de estas series mostraron actividades inhibitorias potentes y, en algunos casos, incluso superiores a aquellas de referencia, PTK (en cPLA₂) y manoalida (en sPLA₂). Además ninguno de ellos mostró toxicidad a concentración 10 μM.

En la **tabla 41** se muestran los resultados de la evaluación de derivados de aminoalcoholes y diaminas de cadena lineal larga sobre cPLA₂. Debido a los interesantes valores de inhibición encontrados para algunos de los compuestos ensayados, posteriormente se sometieron a ensayos sobre diferentes sPLA₂, pertenecientes a los grupos de enzimas de veneno de *Naja naja* y porcina pancreática, de enzima recombinante sinovial humana y de enzima de veneno de abeja, así como sobre cPLA₂ de macrófagos de la línea RAW264.7, usando manoalida y PTK como inhibidores de referencia.

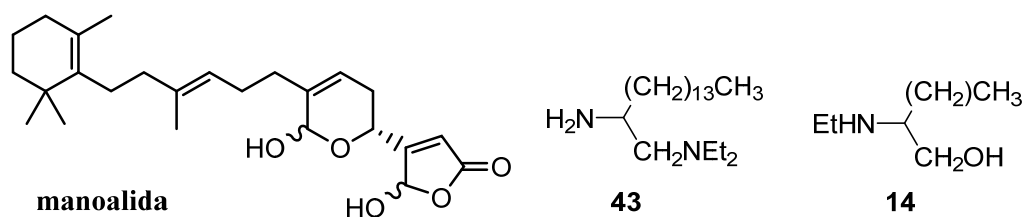
Tabla 41. Efecto de derivados de diamina and aminoalcoholes lipídicos sobre la actividad de cPLA₂

Compuesto	I			III		
	R ¹	R ²	R ³	cPLA ₂ %I (100 μM) ^a	IC ₅₀ (μM) ^b	
Tipo I						
12a	Bn	Et	Et	1,9 ± 1,9	ND ^d	
13a	Bn	Et	H	0,0 ± 0,0	ND	
14	H	Et	H	25,2 ± 3,8** ^c	ND	
18	H	CH ₂ COOH	H	25,0 ± 3,7**	ND	
19a	Bn	CO(CH₂)₂COOH	H	72,0 ± 3,5**	62,8	
20a	Bn	COCH=CHCOOH(E)	H	60,7 ± 6,1**	69,5	
21a	Bn	CO(CH₂)₃COOH	H	84,8 ± 9,6**	10,5	
22	H	CO(CH ₂) ₃ COOH	H	0,0 ± 0,0	ND	
26	R ₆ CO	R ₆ CO	H	2,3 ± 1,2	ND	
30	R ₆ CO	R ₁₅ CO	H	0,5 ± 0,5	ND	
32	R ₁₅ CO	R ₁₅ CO	H	5,1 ± 3,3	ND	
Tipo III						
43	Et	Et	H	90,6 ± 5,7**	11,9	
46	CH ₂ COOEt	H	Boc	0,0 ± 0,0	ND	
50	CH ₂ COOEt	CH ₂ COOEt	H	43,9 ± 10,9**	ND	
52	CO(CH ₂) ₃ COOH	H	H	0,0 ± 0,0	ND	
PTK	CH₃(CH₂)₁₄COCF₃			67,7 ± 3,1**	11,7	

^a%I=% efecto inhibitorio de los compuestos a 100 μM. ^bIC₅₀ determinados para los compuestos que alcanzaron el 50% de inhibición a 100 μM. ^c** P<0.01. ^dND=no determinado.

Consideraciones de REA de los compuestos indicados en la **tabla 41**:

- (a) Ambas series tienen compuestos representativos capaces de inhibir exhaustivamente cPLA₂ a concentración 100 μM, la diamina (**43**) y el aminoácido bencilado (**21a**) se muestran como los más potentes de cada serie.
- (b) Compuestos con ambos grupos (diamino o aminoalcohol) acilados/alquilados se mostraron inactivos (**46**) o prácticamente inactivos (**26/30/32**), probablemente debido a su excesiva lipofilia o baja solubilidad.
- (c) Los compuestos que tienen ambas funciones libres o algún alquilo/acilo como sustituyente y separados por 8 enlaces (**52/22**) fueron inactivos, mientras que si la distancia es de sólo de 5 enlaces (**18**), se observa un 25 % de inhibición, así se observa una dependencia de REA.
- (d) Los compuestos que tienen sólo una de las funciones bloqueadas por alquilación o acilación son buenos inhibidores, independiente de la posición, 1 o 2, de la función bloqueada en la cadena; mostrando menor relevancia la localización de la cadena en la molécula. Una comparación ilustrando lo mencionado anteriormente se aprecia a través de la relación entre los compuestos (**21a**) y (**22**), para los cuales la presencia o ausencia del grupo bencilo es fundamental para la actividad. Este comportamiento parece paralelo al que se observa con (**43**) o (**50**) en relación con el aminoamidoácido (**52**) en la familia de las diaminas.
- (e) La sustitución por dietilo del grupo amino en C1 parece ser la transformación mas beneficiosa para la actividad de las diaminas para su actividad, porque la introducción de sustituyentes más largos (bis-etoxicarbonilmetilo, glicinil ester, (**50**)) en esta parte de la molécula disminuye la potencia sustancialmente. Por otro lado la presencia de un grupo acilo de cadena larga con un grupo ionizable carboxilo libre en el extremo (**52**), provoca la completa desaparición de la actividad inhibitoria.
- (f) Respecto al grupo más potente de derivados de los aminoalcoholes (los *O*-bencilados), parece claro que existe un tamaño óptimo, longitud de 5 atomos de carbono, para el acilo, y que la introducción de un doble enlace en *trans* disminuye la potencia inhibitoria.

Tabla 42. Efecto de los compuestos **43** y **14** sobre diferentes sPLA₂

Comp.	Veneno <i>Naja naja</i>		Páncreas		Sinovial Humano		Veneno Abeja	
	%I (10 μM) ^a	IC ₅₀ ^b	%I (10 μM)	IC ₅₀	%I (10 μM)	IC ₅₀	%I (10 μM)	IC ₅₀
43	51,5 ± 3,0** ^d	9,5	68,5 ± 4,9**	3,6	82,7 ± 1,6**	5,6	57,6 ± 3,9**	11,0
14	62,6 ± 3,2**	6,2	81,9 ± 5,1**	1,4	80,0 ± 1,3**	3,7	63,5 ± 3,6**	6,1
Manoalida	17,0 ± 1,7* ^c	ND ^e	32,3 ± 2,7**	ND	93,2 ± 0,2**	3,9	62,5 ± 3,8**	7,5

^a%I=% efecto inhibitorio de los compuestos a 100 μM. ^bIC₅₀ determinados para los compuestos que alcanzaron el 50 % de inhibición a 100 μM. ^c* P<0,05. ^d** P<0.01. ^eND=no determinado.

La evaluación de la diamina **43** y del aminoalcohol **14** frente a 4 clases diferentes de sPLA₂ (tabla BIO6) mostró que el primer compuesto dió una IC₅₀ levemente mejor que el encontrado para cPLA₂ pero no mostró selectividad apreciable. Sin embargo, en el caso del compuesto **14**, la potencia inhibitoria para sPLA₂ fue mucho mayor (IC₅₀=1,4±6,2 μM) que por cPLA₂ (≅ 200 μM), siendo la selectividad de 30 a 110 veces superior para sPLA₂s que para cPLA₂.

Resumen trabajo *Biochem. Pharmacol.* 2003, **65**, 1539–1549.

Demostradas las propiedades inhibitoras de PLA₂ del aminoácido bencil éster **21a**, se estudiaron sus propiedades antiinflamatorias “*in vitro*”, observando que reducía el incremento de las concentraciones de calcio de manera dosis dependiente, ya fuera mediado por ionomicina (ionóforo de calcio), tapsogarginina (inhibidor de los niveles de Ca²⁺-ATPasa del retículo endoplasmático) o por el tripéptido quimiotáctico *N*-formil-L-metionil-L-leucil-L-fenilalanina (fMLP), en neutrófilos humanos así como en macrófagos peritoneales de ratón, pero no el ATP,

El compuesto que atenuaba la activación de leucocitos por medio de efecto inhibitorio sobre el incremento repentino de la actividad respiratoria sobre ambos tipos de células ejercido por 13-acetato de 12-O-tetradecanoilforbol, por la inhibición del proceso de degranulación inducido

por citocalasin B + fMLP o citocalasina B + PAF, así como por la reducción de la síntesis de leucotrieno B₄ inducida por el ionóforo de calcio A23187.

Adicionalmente, en macrófagos peritoneales de ratón estimulados por zymosan, **21a** produjo una inhibición potente de la producción de nitritos y de prostaglandina E₂. Este compuesto **21a** mostraba efectos antiinflamatorios agudo y crónico por vía oral, que pudieran estar relacionados con varios mecanismos, como son la atenuación de la activación de leucocitos, inhibición de la óxido nítrico sintasa inducible, y de la expresión de ciclo-oxigenasa-2 y de fosfolipasa A₂ citosólica, así como por una reducción de la producción del factor de necrosis tumoral α .

Su perfil antiinflamatorio puede relacionarse claramente con su comportamiento como inhibidor de la movilización del calcio intracelular. El perfil y potencia del compuesto **21a** puede tener relevancia para la inhibición de la respuesta inflamatoria en distintos niveles y puede representar una nueva aproximación al desarrollo de nuevos fármacos antiinflamatorios.

Resumen trabajo *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2004, **40**, 239-242.

En un trabajo posterior se relacionaba la capacidad antiinflamatoria del compuesto **21a** con el incremento de la supervivencia de ratones infectados con *Candida albicans*.

Ratones ICR hembra (25-30 g) fueron infectados por vía intravenosa con *C. albicans* 10⁶ en volumen de 0,2 mL. Adicionalmente, se les administró el compuesto **21a** oralmente (25 mg/kg), 30 minutos antes de la infección y posteriormente una dosis al día durante siete días controlando la supervivencia de los ratones durante 14 días. 20% de los ratones control (sin el compuesto **21a**) se murieron al tercer día, el 70% al octavo día y todos al noveno día. Los ratones con el compuesto **21a** empezaron a morir aproximadamente uno a uno a partir del cuarto día, y los que llegaron al noveno día (el 40%), se mantuvieron durante todo el experimento (14 días). Estos resultados demostraban claramente el efecto protector del compuesto **21a**, por lo que se hicieron estudios del posible mecanismo de acción.

Así, se observó que no se inhibía la producción de citocinas proinflamatorias TNF α , pero sí la producción de PGE₂. Se estudió la producción de PGE₂ “*in vitro*” sobre macrófagos peritoneales en respuesta a levaduras y micelios de *C. albicans*, observando que el amidoácido **21a** disminuía la producción de manera dosis-dependiente. Por lo que se dedujo, que la reducción de la producción de PGE₂ podría ser un factor muy importante en el control de la infección y colonización por hongos.

5.-ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA

Ensayos realizados en el Departamento de Farmacognosia de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad Nacional de Rosario (Argentina) por los Doctores Susana Zachino y Marcos Derita.

Trabajo presentado en el XIII Congreso de la SEQT, Santiago de Compostela, Septiembre 2003, P-50-106. “Síntesis y evaluación de aminoalcoholes y diaminas con propiedades antifúngicas”.

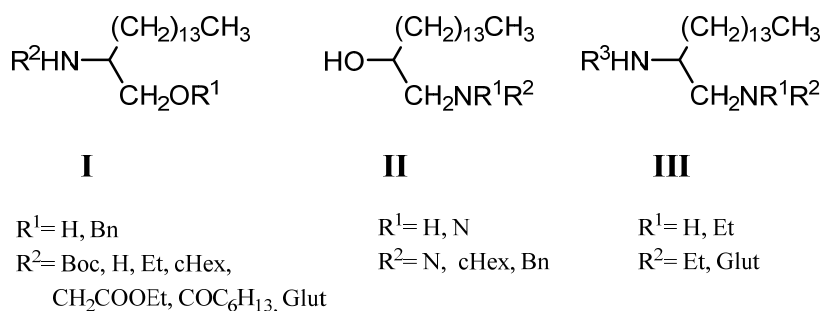
Los resultados de los compuestos ensayados están recogidos en forma de Concentraciones Inhibitorias Mínimas (CIM, en $\mu\text{g/mL}$), para cada compuesto, en las **tablas 43, 44 y 45**.

Los microorganismos usados para la evaluación antifúngica fueron adquiridos de la American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD, USA) o corresponden a aislados clínicos suministrados por Centro de Referencia Micológica (CEREMIC), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Rosario, Argentina. Los inóculos fueron preparados de acuerdo con las metodologías propuestas por el National Committee for Clinical Laboratory Standards NCCLS (2002 a,b)⁵³, se ajustaron a una concentración final de $1-5 \times 10^4$ unidades formadoras de colonias (ufc)/mL. La actividad antifúngica fue determinada usando las técnicas de microdilución para hongos levaduriformes M-27-A2 (NCCLS, 2002a) y filamentosos M-38-A (NCCLS, 2002b). Los compuestos fueron ensayados por duplicado. La concentración inhibitoria mínima (CIM) fue definida como la mínima concentración a la cual no hubo crecimiento del hongo. Para los hongos filamentosos, la CIM fue determinada visualmente. Para las levaduras, el crecimiento se evaluó mediante lectura espectrofotométrica de la turbidez.

Inicialmente, se ensayaron 15 compuestos: diez derivados de 2-aminohexadecanol, tres de 1-aminohexadecan-2-ol y dos de 1,2-hexadecilendiamina, que en algunos casos resultaron activos frente a todas las cepas de hongos filamentosos y levaduras ensayados, (**tabla 43**).

Tabla 43. Valores de CIM ($\mu\text{g/mL}$), aminoalcoholes y diaminas

⁵³ National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (2002a) y (2002b); Approved Standard, Second Edition, Wayne, Pa, Vol. 22, Number 15, pp. 1-29 y Vol. 22, Number 16, pp. 1-27.

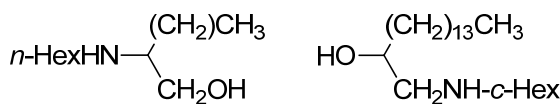


Compuestos	C.a. ¹	C.t. ²	C.n. ³	S.c. ⁴	A.fu. ⁵	A.fl. ⁶	A.n. ⁷	M.c. ⁸	M.g. ⁹	E.f. ¹⁰	T.r. ¹¹	T.m. ¹²
Tipo I												
3	>250	>250	>250	250	>250	>250	>250	>250	>250	250	>250	>250
7	125	125	62,5	25	100	125	100	---	250	---	25	32
14	250	125	50	100	100	250	125	50	50	50	50	50
16a	>250	250	250	250	>250	>250	>250	>250	>250	250	250	>250
21a	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	250	250	250	>250	>250
22a	>250	>250	>250	250	>250	>250	>250	>250	>250	250	>250	>250
23a	>250	>250	>250	250	>250	>250	>250	>250	>250	250	>250	>250
25	>250	>250	>250	250	>250	>250	>250	>250	>250	250	>250	>250
28	>250	>250	>250	250	>250	>250	>250	>250	>250	250	>250	>250
33	100	125	50	50	125	125	125	50	50	50	25	25
Tipo II												
34	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	---	>250	---	>250	>250
37	250	100	100	100	250	250	250	50	50	12,5	12,5	25
38a	>250	>250	>250	250	>250	>250	>250	>250	>250	250	>250	>250
Tipo III												
43	250	250	50	62,5	125	125	250	---	100	---	50	50
52	250	>250	>250	250	250	250	250	125	250	100	125	125
Anfotericina	0,75	0,62	0,40	6,25	3	3	0,90	50	6,25	0,3	25	6,25
Ketoconazol	8	5	2	5	20	30	12,5	15	6,25	25	15	12,5
Terbinafina								0,01	0,04	0,004	0,01	0,04

C.a.: *Candida albicans* ATCC 10231, **C.t.:** *Candida tropicalis* C131, **C.n.:** *Cryptococcus neoformans* ATCC 32264, **S.c.:** *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763; **A.fu.:** *A. fumigatus* ATCC 26934, **A.fl.:** *Aspergillus flavus* ATCC 9170, **A.n.:** *A. niger* ATCC 9029; **M.c.:** *Microsporum canis* C112, **M.g.:** *M. gypseum* C 115, **E.f.:** *Epidermophyton floccosum* C 114, **T.r.:** *T. rubrum* C 113, **T.m.:** *Trichophyton mentagrophytes* ATCC 9972.

El compuesto más activo resultó ser el 1-ciclohexilaminohexadecan-2-ol (**37**) con valor de CIM de 12,5 µg/mL frente a *Epidermophyton floccosum* C114 y *Trichophyton rubrum* C113 y de 25 µg/mL frente a *Trichophyton mentagrophytes* ATCC 9972 (12) (**tabla 43**). Por ello, se eligió este compuesto para realizar ensayos en diez cepas clínicas distintas de esta última especie, manteniéndose la CIM en 25 µg/mL para las cepas 108, 539, 943 y 130 (**tabla 44**).

Tablas 44. Valores de CIM (µg/mL) de los compuestos más activos frente a varias estirpes de *Trichophyton mentagrophytes*



	T.m. 108	T.m. 189	T.m. 364	T.m. 539	T.m. 726	T.m. 738	T.m. 943	T.m. 129	T.m. 130	T.m. 131
33	25	50	50	25	62,5	50	50	50	25	50
37	25	50	50	25	50	50	25	50	25	50

T.m.: *Trichophyton mentagrophytes*

El único compuesto que resultó activo frente a los 12 tipos de hongos filamentosos y levaduras fue el 2-hexilaminohexadecanol **33**, mostrando una mejor actividad frente a *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* con CIM de 25 µg/mL en ambos casos. Debido a ello se ensayó también frente a 10 cepas distintas de *T. mentagrophytes* encontrándose al igual que en **37** una mayor actividad frente a las cepas 108, 539 y 130. Dada su actividad frente a las dos especies de *Candida* ensayadas, se realizaron nuevos ensayos frente a 6 cepas distintas de *C. albicans* y otras 6 especies diferentes (**tabla 45**), mostrando actividad frente a todas ellas, con CIM entre 50-100 µg/mL, siendo más activo frente *C. parapsilosis*, *C. colliculosa* y *C. kefyr* con CIM = 50 µg/mL.

Tablas 45. Valores de CIM (µg/mL) del compuesto más activo frente a distintas especies de *Candida*

	C.a.2	C.a.3	C.a.4	C.a.5	C.a.6	C.a.7	C.p.	C.g.	C.c.	C.l.	C.kr.	C.ke.
33	62,5	62,5	100	100	62,5	62,5	50	62,5	50	62,5	50	62,5

C.a. *Candida albicans*; **C.p.** *Candida parapsilosis*; **C.g.** *Candida glabra*; **C.c.** *Candida colliculosa*
C.l. *Candida lusitanae*; **C.kr.** *Candida krusei*; **C.ke.** *Candida kefyr*

Se puede concluir que los aminoalcoholes fueron más potentes que las diaminas; que para que sean activas es necesaria la presencia de grupos alquílicos de tamaño pequeño o mediano sobre la amina: hexilo > butilo > etilo y que el grupo alcohol ha de estar libre.

Los derivados de diamina también necesitan tener uno de los extremos libres, sin funcionalizar y sobre la otra amina es preferible una agrupación dietilo frente a un resto de glutarilo.

6.- ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA: ANTILEISHMANIA

Los ensayos fueron realizados en el Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS) de la Universidad Nacional de Asunción, Paraguay por los Doctores Antonieta Rojas de Arias, Alba Inchausti y Gloria Yaluff.

Trabajo presentado en el I Congreso Iberoamericano de Química Fina Farmacéutica CYTED, Salamanca, Abril 2002, C-95-99. “Diaminas y aminoalcoholes alifáticos con actividad leishmanicida”

Publicado en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 659-662.

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria endémica de países tropicales de América, África y Asia, por globalización a Europa y la mayor parte de países del mundo. Afecta a unos 12 millones de personas en el mundo y 350 millones tienen riesgo de llegar a ser infectadas, de las cuales unos 2 millones serán infectadas cada año. Las variedades más comunes de leishmaniasis son la cutánea y la mucocutánea, no son directamente letales, pero provocan múltiples úlceras granulomatosas o difusas, autoinoculables e incluso tejidos metastáticos, parecidos a la lepra. Los fármacos actualmente en uso, como el derivado de antimonio glucantime, las bis-amidinas, pentamidina y estilbamidina, y la glicomacrolida anfotericina B, muestran alta toxicidad hepática y cardíaca, desarrollando resistencia clínica a las pocas semanas de tratamiento y se ha estimado que ello contribuye a incrementar las coinfecciones leishmaniasis-SIDA. Por estas razones es necesario descubrir nuevos agentes, naturales o de síntesis, más potentes y selectivos, que puedan servir para el tratamiento de esta creciente parasitosis⁵⁴.

Un gran número de compuestos naturales y sintéticos han sido ensayados en los años pasados como antileishmaniásicos. Sus estructuras son muy diversas. A menudo contienen heterociclos con nitrógeno como: quinolinas, acridinas, fenotiazinas, pirimidinas y purinas, pero otros tipos de compuestos como derivados de anilina, flavonoides⁵⁵, quinonas⁵⁶, ciertos aminoácidos, amidas y ésteres, además de alquillisofosfolípidos y complejos de Pt (II) y (IV), también han demostrado tal tipo de actividad. A pesar del gran número de compuestos evaluados, no se dispone desde mitad del siglo pasado de mejores sustancias que hayan sido introducidas en clínica que las ya conocidas.

⁵⁴ WHO (2010) Control of the leishmaniasis. World Health Organ Tech Rep Ser 949.

⁵⁵ Taleb-Contini, S.H.; Salvador, M.J.; Balanco, J.M.; Albuquerque, S; de Oliveira, D.C. “Antiprotozoal effect of crude extracts and flavonoids isolated from *Chromolaena hirsuta* (Asteraceae)” *Phytother Res.* 2004, **18**, 250.

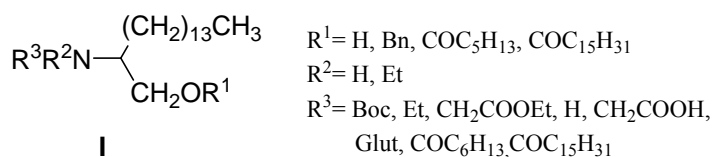
⁵⁶ Del Rayo Camacho, M.; Phillipson, J.D.; Croft, S.L.; Yardley, V.; Solis, P.N. “In vitro antiprotozoal and cytotoxic activities of some alkaloids, quinones, flavonoids, and coumarins.” *Planta Med.* 2004, **70**, 70.

Aquí se muestran los resultados de ensayos *in vitro* de algunos aminoalcoholes y diaminas lipídicos sobre variedades de leishmaniasis cutánea, mucocutánea y visceral. Esta clase de compuestos, que poseen una cadena lipídica unida por enlace covalente no hidrolizable a fragmentos de etanolamina o etilendiamina, son considerados capaces de interactuar con los lípidos de la membrana, así como de ser transportados al citoplasma con la posibilidad de interferir el transporte de lípidos o poliaminas o el propio metabolismo del parásito.

La actividad de los compuestos fue evaluada a las 48 horas, por observación de una gota de cada cultivo usando microscopio y comparando con el cultivo de células control y con aquellas tratadas con el fármaco de referencia (anfotericina B). Los compuestos que producían una lisis total de promastigotes a 100 µg/mL fueron ensayados a concentraciones menores.

Los resultados de la evaluación de los aminoalcoholes y sus derivados se muestran en la **tabla 46**, y aquellos correspondientes a las diaminas y sus derivados se incluyen en la **tabla 47**.

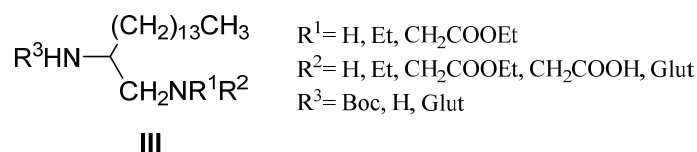
Tabla 46. Actividad *in vitro* de derivados lipídicos de aminoalcoholes sobre promastigotes de *Leishmania*



Compuesto µg/mL	<i>L. amazonensis</i> (PH8)				<i>L. brasiliensis</i> (2903)				<i>L. donovani</i> (PP75)			
	100	50	25	10	100	50	25	10	100	50	25	10
*BAE-OH	+++	++	+	+	+++	++	+	+	+++	++	+	+
2 (Boc/COOH)	++				++				++			
3	++				++				++			
4a	+				+				+			
6a	+				+				+			
7	++				++				++			
12a	++				++				++			
13a	+++	+++	++	+	+++	+++	++	+	+++	+++	++	+
14	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++
15	+++	+++	+	+	+++	+++	++	++	+++	+++	+	+
16a	++				++				++			
18	+++	+	+		+++	+	+		+++	+	+	
21a	++				++				++			
22	+++	++	+	+	+++	++	+	+	+++	++	+	+
25	++				+				++			
26	++				++				++			
28	+				+				+			
30	+				+				+			
32	+				+				+			
Anfotericina B	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

+++ : Total lisis de parásitos; ++ : 80-90% lisis; + : <70%; blanco : no lisis

*compuesto obtenido en un trabajo previo

Tabla 47. Actividad *in vitro* de diaminas lipídicas y derivados sobre promastigotes de *Leishmania*

Compuesto μg/mL	<i>L. amazonensis</i> (PH8)				<i>L. brasiliensis</i> (2903)				<i>L. donovani</i> (PP75)			
	100	50	25	10	100	50	25	10	100	50	25	10
10	++				++				++			
11	++				++				++			
41	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++
42	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	++	+++	+++	+	+
43	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+
44	+++	++	+	+	+++	++	+	+	+++	++	+	+
45	+++	+++	++	+	+++	+++	++	+	+++	+++	++	+
46	+++	+++	+	+	+++	++	+	+	+++	++	+	+
47	+++	+	+	+	+++	+	+	+	+++	+	+	+
48	++	+			++	+			+++	+		
49	++				++				++			
50	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++
52	+++	+++	++	+	+++	+++	++	+	+++	+++	++	+
Anfotericina B	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

+++ : Total lisis de parásitos; ++ : 80-90% lisis; + : <70%; blanco : no lisis

Como puede observarse, el aminoalcohol **14** y las diaminas **41**, **43** y **50** provocaron la total lisis de promastigotes de las tres variedades de parásitos, a concentraciones por debajo de 25 μg/mL y mas del 80% de lisis a 10 μg/mL, para todos ellos, excepto para el **43**, con un valor por debajo del 70%, pero hay que destacar que esos resultados se obtuvieron después de un relativamente corto periodo de tiempo (48 h) de incubación. Los compuestos con el alcohol desprotegido fueron más potentes que sus correspondientes análogos bencilados, revelando la conveniencia de la presencia de un grupo hidroxilo libre para mayor actividad. Una sustitución alquilo pequeña parece mejor que de tamaño intermedio (**14** / BAE-OH) o mayor (**25/28**, **26/30**, **32**). Finalmente, el compuesto con un grupo carboxílico libre al final de la cadena fue menos activo que una función éster (**18** / BAE-OH).

Con respecto a las diaminas, la mayoría de ellas producen lisis total de los parásitos a 50 μg/mL. En general los derivados Boc protegidos fueron más potentes que aquellos carentes del grupo protector (**42/41/46** vs **43/44/47**), excepto para el diéster **50**. Se puede observar cierta selectividad del compuesto **42** respecto a la variedad *L. brasiliensis* (2903): >80% lisis vs <70% lisis para las otras dos variedades, a 10 μg/mL. Como se apreció para aminoalcoholes y diésteres, cadenas largas sobre ambas aminas no son recomendables para la actividad (**43/45**) y, análogamente, los ácidos libres son menos potentes que sus correspondientes ésteres (**48/47** y

50). Sin embargo, el compuesto monosustituido más potente **52**, es casi tan potente como el disustituido **50**, quizás debido a la presencia del grupo amido o a la mayor separación entre ambos grupos funcionales. Las aminas disustituidas son más potentes que las monosustituidas (**41/42**, **43/44**, **50/47**), excepto el Boc diéster **49**.

Hemos encontrado, por lo tanto, un nuevo prototipo de moléculas leishmanicidas, menos tóxicas que la de referencia (Anfotericina B), que muestra como principales características una 1,2-diamina de cadena larga saturada con la amina en posición 1 disustituida por un pequeño grupo alquilo o etoxycarbonilmetilo y con la amina de la posición 2 preferiblemente libre.

7.- ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA: MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Los ensayos fueron realizados en el Instituto mexicano del Seguro Social por los Doctores Salvador L. Said Y Fernández y Gloria Molina Salinas.

Publicado en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 5764-8.

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) que afecta principalmente a los pulmones y se transmite de una persona a otra a través de gotículas presentes en la tos de pacientes con enfermedad pulmonar activa. La infección por MTB suele ser asintomática en personas sanas, debido a que su sistema inmunitario actúa formando una barrera alrededor de la bacteria.

La OMS⁵⁷ estima que un tercio de la población mundial, más de 2.000 millones de personas, están infectadas con el bacilo MTB, de las que una de cada diez contraerá TB activa en algún momento de su vida. Las personas afectadas por el VIH corren mayor riesgo. En 2011 se detectaron 8,7 millones de casos nuevos y 1,4 millones de muertes (aunque la mortalidad en los últimos 25 años ha caído más del 40%).

Para el tratamiento de la primera infección de TB no resistente se utilizan cuatro de los cinco fármacos de primera elección: rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol y estreptomycinina durante al menos 6 meses. Actualmente existen cepas de MTB resistentes a alguno, varios (MDR), varios extendida (XDR), extremadamente resistente (XXDR) o todos (TDR) los agentes de primera elección, en cuyo caso se utilizan fármacos de segunda elección. En el caso de cepas TR el tratamiento de la enfermedad es extremadamente difícil.

En los años 80 se incorporaron al arsenal terapéutico los últimos agentes útiles para el tratamiento de la TB. Durante los treinta años sucesivos sólo hubo como agentes nuevos en el arsenal terapéutico rifabutina y rifapentina (análogos de rifampicina), sin embargo, en los

⁵⁷ WHO: Global tuberculosis report 2012.

últimos años, gracias a los grandes esfuerzos realizados, hay varios compuestos en fase II, III y IV; y recientemente se ha aprobado por la FDA el uso de uno de ellos (bedaquilina)⁵⁸.

En un capítulo anterior se ha presentado la actividad de los compuestos sintetizados en este trabajo de Tesis frente a diferentes fosfolipasas, enzimas involucradas también en la infectividad del bacilo MTB. La integridad de los lípidos de membrana juega un papel muy importante en el desarrollo y supervivencia de la bacteria. Dada la similitud de los compuestos de este trabajo a los lípidos de membrana simplificados se decidió ensayarlos frente a la cepa de MTB H37Rv (sensible a todos los agentes de primera elección) y en vista de los buenos resultados obtenidos se ensayaron también frente a un aislado clínico de un paciente que ingresó en el Hospital de Monterrey (México) resistente a todos los fármacos de primera elección (CIBIN-99).

Tabla 48. Inhibición del crecimiento de MTB por 2-aminoalcan-1-oles y 1-aminoalcan-2-oles

Compuesto	H37Rv		CIBIN-99	
	CIM (μM)	P _E	CIM (μM)	P _E
3	84	0,12	84	>5
6a	3,6	2,8	3,6	>43
7	24	0,41	6	>43
12a	3,1	3,2	3,1	>50
13a	16,6	0,6	16,6	>9,5
15	20	0,5	40	>3,9
16a	72	0,13	72	>2,2
19a	140	0,07	140	>1,1
21a	68	0,14	68	>2,3
37	33	0,30	11	>14
38	36	0,28	72	>2,2
EMB	9,9	1	>158	1
RMP	0,152	650	>2,43	65

Potencia anti-MTB relativa al etambutol (EMB). P_E = MIC_E (μM)/MIC_{COMP} (μM)

Con respecto a la cepa sensible H37Rv, en los once aminoalcoholes ensayados puede apreciarse que los compuestos más activos **6a** (3,6 μM) y **12a** (3,1 μM), 3 veces más potentes que etambutol, eran ésteres bencílicos con amina libre (**6a**) o trisustituida (**12a**), sus análogos con alcohol libre **7** y **15**, respectivamente, eran seis veces menos potentes. La funcionalización de la amina en forma de amida, combinado con alcohol bencílico, compuestos **19a**, **21a** y **16a** daba lugar a compuestos poco potentes, al igual que el carbamato **3** (84 μM).

⁵⁸ <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm333695.htm> FDA, Enero 2013

No se han preparado los aminoalcoholes invertidos de los compuestos más potentes **6a** y **12a**, si bien en el compuesto **38a** se han permutado las funciones alcohol y amina aunque no las sustituciones (Bn, H) que siguen estando en posición 1 y 2 respectivamente. Este cambio produce una pérdida de potencia en un orden de magnitud 3,6 μM en **6a** frente a 36 μM en **38a**. El compuesto **37** presenta una potencia semejante.

Los once aminoalcoholes fueron más potentes frente a la cepa resistente CIBIN-99 que el compuesto de referencia EMB. Los compuestos más potentes de nuevo fueron **6a** (3,6 μM) y **12a** (3,1 μM), seguidos del aminoalcohol sin funcionalizar **7** (6 μM).

Tabla 49. Inhibición del crecimiento de MTB por alcano-1,2-diaminas

Compuesto	H37Rv		CIBIN-99	
	CIM (μM)	P _E	CIM (μM)	P _E
10	12,6	0,8	12,6	>12
41	15,2	0,65	15,2	>10
42	32	0,3	32	>4,9
43	4,0	2,5	8,0	>19
49	59	0,17	59	>2,7
51	133	0,07	133	>1,2
EMB	9,9	1	>158	1
RMP	0,152	650	>2,43	65

Potencia anti-MTB relativa al etambutol (EMB). $P_E = \text{CIM}_E (\mu\text{M}) / \text{CIM}_{\text{COMP}} (\mu\text{M})$

Solamente se ensayaron seis 1,2-alcanodiaminas, cinco de ellas presentaban la agrupación carbamato (Boc) sobre la amina en posición 2, compuestos **10**, **42**, **41**, **51** y **49**, el sexto compuesto no presentaba el grupo Boc, que fue además el más potente en ambas cepas, compuesto **43**, 4,0 μM frente a H37Rv y 8,0 μM frente a la cepa CIBIN-99.

De nuevo se observa que la transformación de la amina en 1 por una amida no es buena para la actividad 133 μM frente a ambas cepas. De los compuestos **10**, **42** y **41** se deduce para ambas cepas que sobre la amina en 1 es mejor una trisustitución (**41**), que la no sustitución (**10**) o que una amina secundaria (**42**).

Finalmente se eligieron los compuestos más potentes **6a**, **12a** y **43** para ser ensayados frente a cepas de MTB con diferente grado de resistencia (tabla 50). Los mejores valores de CIM se encontraron para el aminoalcohol **12a** frente a las cepas 366, 363 y 535 con valor de 3,9 μM pero sobre todo frente a las 332 con una CIM de 1,9 μM .

Tabla 50. Inhibición del crecimiento de distintas cepas de MTB por los compuestos 6a, 12a y 43

Cepa MTB ^a	Resistencia SIREP	CIM (μ M)		
		6a	12	43
160	R R R R R	9,0	7,7	40
331	R R R R R	9,0	15,5	40
332	R R R R R	36	1,9	40
363	S R S R S	18	3,9	40
366	R R R R S	4,5	3,9	20
401	R R R S R	4,5	7,7	40
411	R R R R R	4,5	7,7	40
429	S R R R R	9,0	7,7	40
494	R R R S R	9,0	7,7	40
528	R R R R R ^b	18	15,5	40
535	R R R R R	18	3,9	40
H37Rv	S S S S S	3,6	3,1	4,0

SIREP: eStreptomycin, Isoniazida, Rifampicina, Etambutol, Pirazinamida.

^a Número de caracterización de referencia dado por CIBIN-IMSS.

^b R: resistente y S: sensible, correspondiente al fármaco arriba mencionado.

Hay que tener en mente que todos los compuestos son racémicos, se deja para trabajos posteriores la resolución racémica de los compuestos más activos, para los cuales encontrar mejores valores de CIM.

***V.- PARTE EXPERIMENTAL:
QUÍMICA***

TÉCNICAS GENERALES

INSTRUMENTACIÓN

PUNTO DE FUSIÓN

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

ESPECTROS DE INFRARROJO (IR)

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

ESPECTROS DE MASAS

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

- Los ensayos se realizaron en un espectrómetro de masas modelo VG TS-250, empleando como técnica FAB+ y como matriz alcohol nitrobenzílico. Para bombardear la molécula se empleó xenon ionizado con 10 kilovoltios. También se utilizó un espectrómetro de masas QSTAR XL, empleando técnica de Electrospray, la ionización se realizó a 5 Kilovoltios.

ESPECTROS DE RMN ^1H Y ^{13}C

Los espectros se hicieron en un espectrómetro Bruker WP 200 SY (200 MHz para ^1H y 50,3 MHz para ^{13}C), Bruker AC-200 (200 MHz para ^1H y 50,3 MHz para ^{13}C) y en un espectrómetro Bruker Avance 400 MHz DRX (400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C). Se usó como referencia interna TMS y disolvente CDCl_3 , salvo indicación contraria. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

ANÁLISIS ELEMENTAL

Se realizaron en un aparato PERKIN-ELMER 2400 CHN.

TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS

CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA

Se utilizaron columnas de vidrio rellenas de gel de sílice Merck 60 (0,063-0,20 mm) normalmente en proporción de 40 g de sílice por gramo de sustancia a cromatografiar. 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.

CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

Se utilizaron láminas de poliéster Polychrom Si F₂₅₄ de 0,25 mm de espesor de capa, con recubrimiento de gel de sílice con indicador fluorescente UV₂₅₄ y placas Polychrom Al F₂₅₄ de 0,2 mm de espesor de capa, con recubrimiento de alúmina con indicador fluorescente UV₂₅₄.

Las sustancias que presentaron fluorescencia son visualizadas por iluminación con luz UV de $\lambda=254$ nm y $\lambda=336$ nm antes de ser reveladas. Todas las sustancias son finalmente reveladas pulverizando la placa con una disolución alcohólica de ácido fosfomolibdico al 10% en etanol, bien con una disolución de ácido sulfúrico al 10% en etanol, o con ninhidrina 5% en etanol, seguidos casos de calentamiento a 110 °C durante unos minutos

CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA PREPARATIVA

Se utilizaron placas prefabricadas Merck Si F₂₅₄ de 1 mm de espesor y 40 x 200 mm de superficie con zona de concentración.

PREPARACIÓN DE DISOLVENTES

Acetato de etilo (AcOEt): el acetato de etilo comercial se destiló en columna de rectificación.

Anhídrido acético (Ac₂O): se destila y se recoge sobre CaCl₂.

Diclorometano (CH₂Cl₂): se utilizó diclorometano comercial para análisis secado con tamiz molecular de 0,4 nm.

Dietil éter (Et₂O): se secó dietiléter comercial sobre láminas de sodio.

Hexano (Hex): el hexano comercial se destiló en columna de rectificación recogiendo sobre CaCl₂.

Piridina (py): tras destilar la piridina comercial, se almacena sobre BaO.

Tetrahidrofurano (THF): se destiló el comercial inmediatamente antes de usarse sobre sodio laminado, sobre atmósfera de argón y con benzofenona como indicador.

Cloruro de tionilo (SO₂Cl): el cloruro de tionilo se destila inmediatamente antes de su uso.

Dimetilsulfóxido (DMSO): se conserva con tamiz molecular de 0,4 nm.

Trietilamina (TEA): tras someter a ebullición la comercial sobre CaH₂, se destiló y se almacenó sobre KOH.

El resto de reactivos y disolventes mencionados en este trabajo se utilizaron comerciales, sin ningún tratamiento previo.

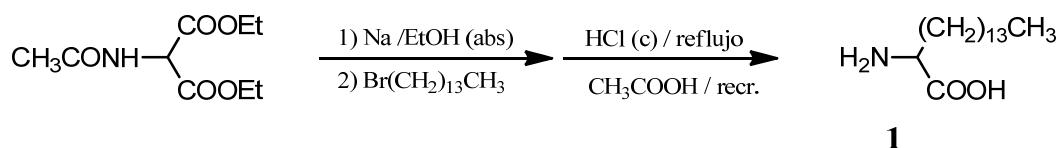
REACCIONES GENERALES

PREPARACIÓN DE CLORUROS DE ÁCIDO

Sobre el ácido (palmítico, láurico) en un matraz de dos bocas con embudo de adición y refrigerante, a temperatura aproximada de 30 °C, (con baño de agua es suficiente), se adiciona cloruro de tionilo recién destilado en exceso (doble número de moles). Se mantiene 12 horas controlando tras lo cual, comprobada por CCF la evolución de la reacción, se destila con vacío el exceso de SO₂Cl₂.

**1.- SÍNTESIS DE 2-BOC-AMINOHEXADECANOL (3), 2-AMINOHEXADECANOL
BENCIL ÉTER (6a) Y 2-(BOC-AMINO)HEXADECILAMINA (10)**

1.1.- FORMACIÓN DEL ÁCIDO 2-AMINOHEXADECANOICO



Se preparó una disolución de etóxido sódico con 2,12 g (92,2 mmoles) de sodio y 71 mL de etanol absoluto a la que se añadieron 20,0 g (92,1 mmoles) de acetamidomalonato de dietilo, manteniendo la mezcla en agitación magnética durante media hora hasta total disolución, añadiendo después 37 mL (124 mmoles) de bromotetradecano. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 24 horas con agitación magnética.

Después de enfriar se vertió la mezcla sobre agua/hielo apareciendo un sólido que se separó por filtración en Büchner. Y correspondía 2-acetamido-2-tetradecilmalonato de dietilo que fue disuelto en 150 mL de HCl(c), manteniendo la mezcla a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar se añadieron 500 mL de etanol/agua (3:1), calentando la mezcla hasta total disolución y filtrando con algodón en embudo cónico con el fin de eliminar el aceite que se formaba. El filtrado resultante se llevó a 4° C en nevera y después fue neutralizado con NH₄OH al 30%, apareciendo un sólido que fue filtrado en placa filtrante y recristalizado con ácido acético glacial en caliente, para dar 17,3 g (69%) del ácido 2-aminohexadecanoico (**1**). Sólido blanco con propiedades físico-químicas:

PF = 240-241 °C

IR (Fig. E002): 3200-2560 (N-H₃⁺), 2916, 2848 (CH, CH₂, alcano), 1584 (C=OO⁻), 1420 (NH₃⁺, amonio), 1347 (C-O, ácido), 1161 (C-N, amina) cm⁻¹.

Análisis elemental C, H, N (%):

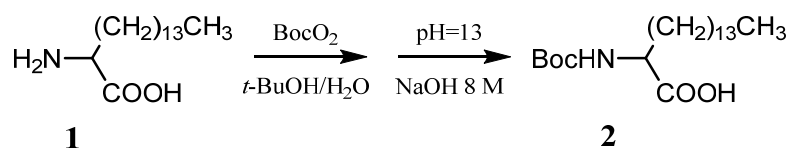
teórico= C (70,80); H (12,25); N (5,16).

experimental= C (70,66); H (12,55); N (5,30).

HRMS (FAB-POSI, M⁺ + H⁺): 272,2576 (encontrada); 272,2545 (calculada).

MS (FAB m/z (%)) (Fig. E002): 272 (M⁺ + H⁺, 20), 226 (M⁺ - COOH, 20), 154 (M⁺ - C₅H₁₁NO₂, 100).

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E001, tabla E01)

1.2.- PROTECCIÓN DE LA AMINA EN FORMA DE TERC-BUTOXICARBONILO (BOC)

17,3 g (63,7 mmoles) del ácido 2-aminohexadecanoico (**1**) fueron suspendidos en 200 mL de una mezcla de *tert*-butanol/agua (2:3) con agitación magnética, añadiendo a la suspensión NaOH 8M, gota a gota hasta pH=13, seguido de una disolución de di-*tert*-butildicarbonato (28,5 g, 95,6 mmoles) en *tert*-butanol (42 mL). Se dejó evolucionar la mezcla, comprobando el pH constantemente durante dos horas, añadiendo nuevas cantidades de NaOH 8M con el fin de mantenerlo entre 12-13. La mezcla de reacción fue mantenida durante 14 horas más a temperatura ambiente y con agitación magnética.

A continuación se añadieron 10 mL de agua y ácido cítrico sólido hasta pH=3 extrayéndose con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con una disolución de NaCl(s) hasta pH neutro, separándose y secándose sobre Na₂SO₄ anhidro. Por eliminación del disolvente en rotavapor se obtuvo un sólido que fue recristalizado en acetonitrilo para dar 16,4 g (69%) de un producto cristalino, ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)aminohexadecanoico (**2**), con las siguientes propiedades:

PF = 72-73 °C

IR (Fig. E004): 3400-2700 (O-H, ácido), 3323 (N-H, carbamato), 2925, 2854 (CH, CH₂, alcano), 1718 (C=O, ácido), 1662 (C=O, Boc), 1504 (C-NH, Boc), 1456, 1394 y 1367 (C-H, Boc), 1250 (C-O, Boc), 1247 (C-O, ácido), 1120, 721 (CH₂, alcano) cm⁻¹.

Análisis elemental C, H, N (%):

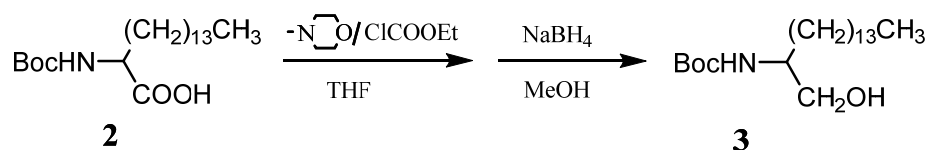
teórico= C (67,88); H (11,12); N (3,77).

experimental= C (67,67); H (11,32); N (3,97).

HRMS (FAB-POSI, M⁺ + H⁺): 394,2886 (encontrada); 394,2889 (calculada).

MS (FAB, m/z (%)) (Fig. E004): 394 (M⁺ + Na, 20), 316 (M⁺ - C(CH₃)₃ + 2H⁺, 25), 272 (M⁺ - C₅H₇O₂, 30), 226 (M⁺ - [Boc + NH + C₂H₅], 20), 154 (C₁₁H₂₃, 15).

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E003, tabla E01)

1.3.- REDUCCIÓN DEL GRUPO ÁCIDO A ALCOHOL

A una disolución de 16,4 g (44,1 mmoles) del ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-aminohexadecanoico (**2**) en THF (5 mL/mmol) a -10 °C y con agitación magnética, se añadieron 4,8 mL de *N*-metilmorfolina (1 mmol/mmol) y 4,0 mL de cloroformiato de etilo (1 mmol/mmol), manteniendo la mezcla de reacción durante 10 minutos. A continuación se añadieron 4,98 g de NaBH₄ (3 mmoles/mmol) y metanol (aprox. 15 mL/mmol) gota a gota desde un embudo de decantación. Finalizada la adición se mantuvo la mezcla a 0 °C durante 15 minutos más, seguido de 3 horas a temperatura ambiente.

Se detuvo la reacción por adición de ácido HCl 1N y se evaporó el THF en rotavapor. A continuación se añadieron 30 mL de acetato de etilo y se llevó a un embudo de decantación para lavar la fase orgánica con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, filtró y evaporó obteniéndose un crudo de reacción (17,0 g) que fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/AcOEt 8:2 para obtener 10,9 g (68%) de 2-(*tert*-butoxicarbonil)aminohexadecanol (**3**), sólido blanquecino con características físicas y espectroscópicas:

PF = 53-54 °C

IR (Fig. E006): 3350 (N-H, O-H), 2952, 2918, 2850 (CH, CH₂, alcano), 1682 (C=O, Boc), 1531 (C-NH, Boc), 1468, 1390, 1367 (C-H, Boc), 1252 (C-O, Boc), 1011 (OH, alcohol), 987, 719 (CH₂, alcano) cm⁻¹.

Análisis elemental C, H, N (%):

teórico= C (70,54); H (12,12); N (3,92).

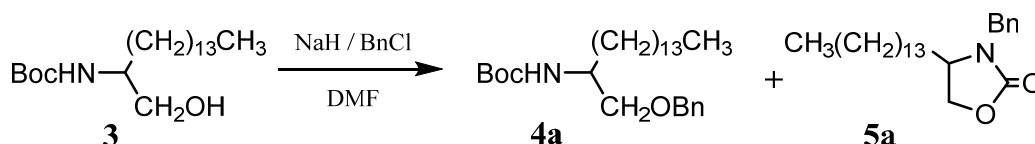
experimental= C (70,61); H (12,19); N (3,99).

HRMS (FAB-POSI, M⁺ + H⁺): 358,3321 (encontrada), 358,3276 (calculada).

MS (FAB *m/z* (%)) (Fig. E006): 380 (M⁺ + Na, 3); 358 (M⁺ + H⁺, 5); 302 (M⁺ - C(CH₃)₃ + H⁺, 58); 258 (M⁺ - Boc, 55); 226 (C₁₆H₃₃, 22).

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E005, tabla E01)

1.4.- PROTECCIÓN DEL ALCOHOLCARBAMATO 3 EN FORMA DE ÉTERES BENCÍLICOS



A 8,00 g (22,4 mmoles) del carbamato **3** disueltos en 25 mL de DMF y a 0 °C, se añadieron 619 mg de NaH (25,8 mmoles, al 80%), seguido de 3 mL (26,0 mmoles) de cloruro de bencilo, dejando evolucionar la mezcla en agitación magnética durante 4 horas a temperatura ambiente. Por eliminación del disolvente se obtuvo un crudo de reacción (8,35 g) que fue redisoluto en éter/AcOEt y lavado con agua hasta pH=7, la fase orgánica fue secada (Na₂SO₄ anhidro), filtrada y evaporada, y después purificada por cromatografía de flash, usando como eluyente hexano /éter 7:3, separándose las fracciones:

a) 4,81 g (48%) del compuesto **4a**, N-[1-(benciloxi)hexadecan-2-il] carbamato de *terc*-butilo, sustancia aceitosa de propiedades:

IR (Fig. E008): 3354 (N-H, Boc), 2979 (Ar), 2920, 2850, 1685 (N-C=O, Boc), 1531 (C=C, Ar), 1275, 1248, 1173, 1130, 738 y 720 (Ar monosustituido) cm⁻¹.

Análisis elemental C, H, N (%):

teórico= C (75,12); H (11,03); N (3,13).

experimental= C (75,16); H (11,24); N (3,01).

HRMS (FAB-POSI, M⁺ + H⁺): 448,3757 (encontrada), 448,3746 (calculada).

MS (FAB *m/z* (%)) (Fig. E008): 448 (M⁺ + H⁺, 2), 392 (M⁺ - C(CH₃), 8), 348 (M⁺ - Boc, 20), 284 (M⁺ - [BocO + Bn], 8), 226 (C₁₅H₃₁N, 8), 154 (C₁₁H₂₃, 15), 91 (Bn, 100).

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E007, tabla E01)

b) 480 mg de una mezcla de los compuestos **4a** y **5a** (3:2).

c) 2,13 g (25%) del compuesto **5a**, 3-bencil-4-tetradeciloxazolidin-2-ona, producto aceitoso de propiedades:

IR (Fig. E010): 3064, 2924, 2852, 1755 (C=O), 1456, 1417, 1360 (C-N), 1254, 1201, 1178, 1090 y 1030 (Ar), 1063 (C-O-C), 763, 702 cm⁻¹.

Análisis elemental C, H, N (%):

teórico= C (77,16); H (10,52); N (3,75).

experimental= C (77,02); H (10,96); N (3,87).

HRMS (FAB-POSI, $M^+ + H^+$): 374,3231 (encontrada), 374,3014 (calculada).

MS-GC (m/z (%)) (Fig. E010): 373 (M^+ , 30), 358 ($M^+ - CH_3$, 1), 330 ($M^+ - C_3H_7$, 1), 328 ($M^+ - [CO_2 + H^+]$, 1), 302 ($M^+ - C_5H_{11}$, 1), 282 ($M^+ - Bn$, 10), 260 ($M^+ - C_8H_{17}$, 1), 232 ($M^+ - C_{10}H_{21}$, 1), 218 ($M^+ - C_{11}H_{23}$, 2), 191 ($M^+ - [C_{13}H_{26} + H^+]$, 8), 176, 150 ($Bn + CO_2 + NH$, 40), 91 (Bn , 100).

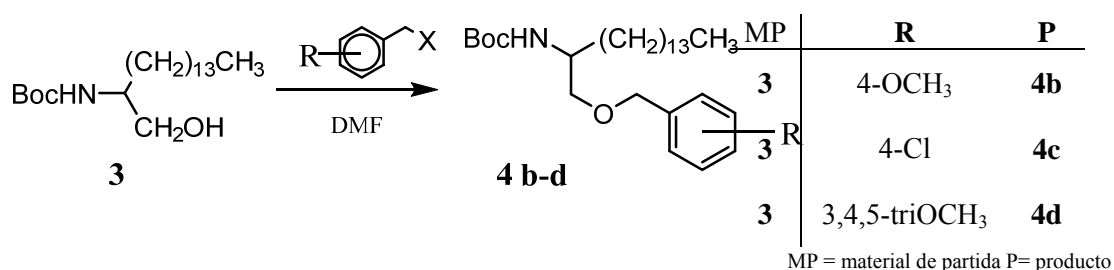
RMN 1H y RMN ^{13}C (Fig. E009, tabla E01)

d) 1,76 g (22%) del material de partida **3**.

Bencilación en presencia de NaI y con bromuro de bencilo

Se disolvieron 100 mg (0,28 mmoles) del compuesto **3** en 1 mL de DMF, y se llevó a 0° C para añadir 8,7 mg (0,36 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 42 mg (0,28 mmoles) de NaI y 33 μ L (0,28 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 Na_2SO_4 anhidro, se filtró y llevó a sequedad, obteniéndose 100 mg de un crudo de reacción que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un sistema hexano/éter 7:3, para dar 103 mg (83%) del compuesto **4a**, 15 mg (16%) de la oxazolidinona **5a** y 3 mg (1%) del material de partida **3**.



Se aplicó este mismo procedimiento para la obtención de los éteres bencílicos **4b-4c**. Primeramente hubo de obtenerse los derivados bromados del 4-metoxibencilo y 3,4,5-trimetoxibencilo a partir del alcohol correspondiente, según se indica a continuación.

Procedimiento general de obtención de bromuros de bencilo a partir de alcoholes bencílicos

Sobre una disolución del alcohol correspondiente en éter etílico seco a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió PBr_3 bajo atmósfera de argón y con agitación vigorosa, manteniendo la mezcla durante 2 horas. Finalizada la reacción se neutralizó el exceso de ácido con NaHCO_3 y se extrajo con éter (3 x 15 mL). El conjunto de fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de NaCl hasta pH neutro, se secó con Na_2SO_4 anhidro y por evaporación del disolvente a vacío se obtuvo un crudo de reacción que se purificó por cristalización en hexano caliente. Para el compuesto 4-metoxibencílico el rendimiento fue del 81% y para el 3,4,5-trimetoxibencilo del 97% .

Bromuro de 4-metoxibencilo

3,0 mL (24 mmoles) del alcohol 4-metoxibencílico disueltos en 16 mL éter con 1,1 mL (12 mmoles) de PBr_3 , durante 2h y posterior cristalización dieron 3,9 g (81%) del derivado bromado.

Bromuro de 3,4,5-trimetoxibencilo

7,83 g (39 mmoles) del alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico disueltos en 50 mL de éter con 1,9 mL (20 mmoles) de PBr_3 , durante 2 h y tras las cristalización dieron 10 g (97%) del bromuro.

En la tabla siguiente se indica la relación de moles, tiempo de reacción y rendimiento de obtención de los compuestos **4b**, **4c** y **4d** después de cromatografiar con hexano/ AcOEt 9:1.

Tabla 51. Condiciones de reacción para la obtención de los éteres 4b-d

	R-OH Cpto. 3	R-X	NaI	DMF	NaH	Tpo (h)	Rto (%)
4b	1,2 mmol	Bromuro <i>p</i> -metoxibencilo (1,4 mmol)	1,4 mmol	10 mL	1,4 mmol	24	85
4c	0,84 mmol	Cloruro de <i>p</i> -clorobencilo (0,93 mmol)	0,93 mmol	3 mL	0,93 mmol	24	45
4d	0,38 mmol	Bromuro de 3,4,5-trimetoxibencilo (0,44 mmol)	0,44 mmol	2 mL	0,44mmol	24	53

4b:

IR (Fig. E012): 3393 (N-H, Boc), 2918 (Ar), 2850, 1690 (NC=O, Boc), 1615, 1517 (C=C, Ar), 1465, 1365, 1251 (C-O, Boc), 1172, 1094, 1030, 818 (Ar, *p*-disustituido) cm^{-1} .

HRMS ($M^+ + \text{Na}$) (Fig. E012): 500,3740 (encontrada); 500,3716 (calculada).

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E011, tabla E02)

4c:

IR (Fig. E014): 3370, 2920, 2850, 1686, 1525 (C=C, Ar), 1467, 1363, 1303, 1271, 1244, 1170, 1128, 1090, 1018, 813 (Ar, *p*-disustituido), 738 (C-Cl) cm^{-1} .

HRMS (m/z $M^+ + \text{Na}$) (Fig. E014): 504,3220 (encontrada); 504,3224 (calculada).

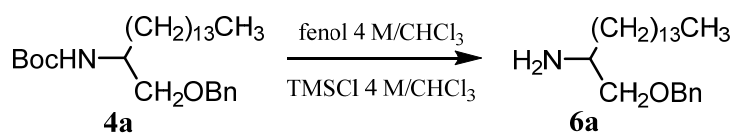
RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E013, tabla E02)

4d:

IR (Fig. E016): 3447, 3361, 2922, 2854, 1700, 1593 (C=C, Ar), 1505, 1460, 1424, 1363, 1333, 1238, 1169, 1125, 1015, 870 (Ar, *s*-trisustituido) cm^{-1}

MS-GC (m/z (%)) (Fig. E016): 463 ($M^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$, 45), 446, 355, 227, 207, 181 ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3$, 100), 151.

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E015, tabla E02)

1.5.- ELIMINACIÓN DEL GRUPO BOC PROTECTOR**Procedimiento A:**

Sobre el compuesto **4a** (286 mg, 0,6 mmoles) se añadieron secuencialmente las disoluciones siguientes: 3 mL (por cada 0,3 mmoles de sustancia) de fenol 4M en cloroformo y 1 mL (por cada 0,3 mmoles) de cloruro de trimetilsililo 4M en cloroformo, manteniendo la mezcla a temperatura ambiente y con agitación durante 3 minutos. Después se añadió de nuevo 3 mL (por cada 0,2 mmoles de sustancia) de fenol 4M y 1 mL (por 0,2 mmoles) de cloruro de trimetilsililo

4M, manteniendo la mezcla durante 17 minutos más a temperatura ambiente. Después de evaporar el cloroformo el producto bruto fue purificado en cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyentes, éter hasta la total eliminación del fenol y de otros productos secundarios de reacción, controlado por cromatografía de capa fina, seguido de CHCl₃/MeOH 9:1 para obtener la amina desprotegida **6a**, 1-(benciloxi)hexadecan-2-amina, con un rendimiento del 92%, sustancia cristalina de propiedades:

PF = 118-120 °C

IR (Fig. E018): 3320, 3064 (NH₂), 3029, 2924, 2852, 1558, 1466, 1201 y 1101 (C-O-C), 1027, 735, 698 cm⁻¹.

Análisis elemental C, H, N (%):

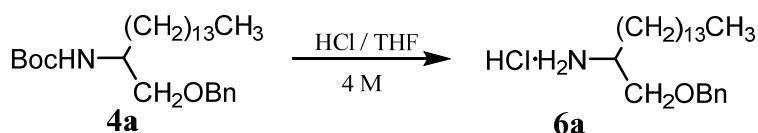
teórico= C (79,48); H (11,89); N (4,03).

experimental= C (79,24); H (11,91); N (4,31).

MS-GC (*m/z* (%)) (Fig. E018): 348 (M⁺ + H⁺, 0,1), 332 (M⁺ - NH₂, 0,1), 316 (M⁺ - [NH₂ + CH₃], 0,1), 303 (M⁺ - [NH₂ + C₂H₅], 0,1), 226 (M⁺ - [BnOCH₂], 100), 196 (C₁₄H₂₉, 0,1), 182 (C₁₃H₂₆, 0,1), 154 (C₁₁H₂₂, 1), 150 (BnOCH₂CHNH₂, 10), 126 (C₉H₁₈, 1), 112 (C₈H₁₆, 3), 91 (Bn, 55).

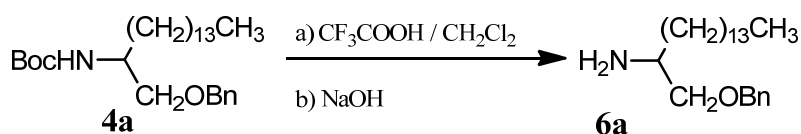
RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E017, tabla E03)

Procedimiento B:



10 mL de una solución 4 M de HCl(g) en THF anhidro fueron añadidos sobre 4,00 g (8,9 mmoles) del carbamato **4a**, manteniendo la mezcla de reacción bajo atmósfera de argón y con agitador magnético durante 1 hora. Por destilación del disolvente se obtuvieron 2,71 g (94%) de un sólido que correspondía con el compuesto **6a** en forma de clorhidrato,

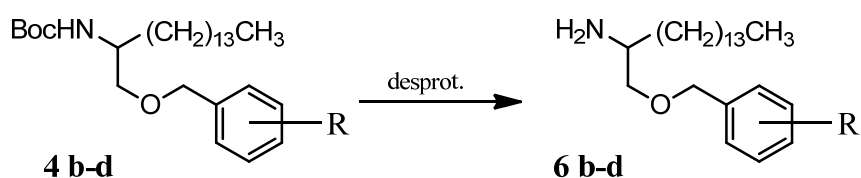
Procedimiento C:



Sobre una disolución del compuesto **4a** (400 mg, 0,89 mmoles) en 2 mL de cloruro de metileno se añadió 0,74 mL (9,7 mmoles) de una solución de ácido trifluoroacético (TFA) al

25% en cloruro de metileno, manteniendo la mezcla a temperatura ambiente y con agitación magnética durante 30 minutos. Después se añadió una disolución de NaOH 8M hasta pH ligeramente básico y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 mL). La fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro y secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y evaporó en rotavapor quedando el compuesto **6a** con un rendimiento del 85%.

Se realizó la desprotección de los derivados **4b-d** obtenidos en el apartado anterior. Los derivados **4c** y **4d** fueron desprotegidos aplicando el *Procedimiento C*, mientras que para el derivado metoxilado **4b** se aplicó un procedimiento nuevo, con el fin de evitar la pérdida de grupo metoxilo.



MP	R	Producto	Procedimiento	Rto
4b	4-OCH ₃	6b	D	85%
4c	4-Cl	6c	C	100%
4d	3,4,5-triOCH ₃	6d	C	100%

MP = material de partida

Procedimiento D

A una disolución del carbamato **4b** (150 mg, 0,31 mmoles) en 1 mL de diclorometano se añadieron 73 µL (0,63 mmol) de 2,6 lutidina y bajo atmósfera inerte, se añadieron 73 µL (0,3 mmoles) de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf) gota a gota, manteniendo la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió NH₄Cl (8 mL), extrayendo en embudo de decantación con éter (3 x 10 mL). El combinado de fases orgánicas fue lavado con una solución de NaCl(sat) y secada sobre Na₂SO₄ anhidro, por filtración y evaporación del disolvente se obtuvieron 162 mg de un crudo que se disolvió en 1 mL de THF y fue llevado de nuevo a 0 °C para añadir 310 µL (0,3 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio manteniendo la mezcla durante media hora en agitación. A continuación se añadió agua y extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). El combinado de fases orgánicas fue secado con Na₂SO₄,

filtrada y evaporada, para obtener 131 mg de un crudo de reacción que se cromatografió eluyendo con AcOEt/EtOH (9:1), para dar 100 mg (0,26 mmoles, 85%) de **6b** con propiedades:

6b:

IR (Fig. E020): 3300, 3250, 2922, 2850, 1612, 1589, 1513, 1465, 1364, 1301, 1250 (C-O), 1174, 1104, 1033, 898, 820 (Ar *p*-disustituido) cm^{-1} .

HRMS ($M^+ + H^+$) (Fig. E020): 378,3356 (encontrada); 378,3372 (calculada).

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E019, tabla E03)

Se disolvieron 146 mg (0,3 mmoles) del aminoalcohol en 4 mL de diclorometano a 0°C y agitación magnética, se añadió a continuación 1 ml de ácido trifluoroacético. A las 2 horas, concluida la reacción, se añadió NaOH (8M) hasta que varía a pH básico y se extrae con diclorometano. Se secó, filtró y evaporó obteniéndose 116 mg (0,3 mmoles, 100%) del producto deseado.

6c:

IR (Fig. E022): 2935, 2917, 2856, 1677, 1524, 1495, 1446, 1207, 1140, 843 (Ar *p*-disustituido), 804 (C-Cl) cm^{-1} .

HRMS ($M^+ + H^+$) (Fig. E020): 382,2753 (encontrada); 382,2798 (calculada).

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E021, tabla E03)

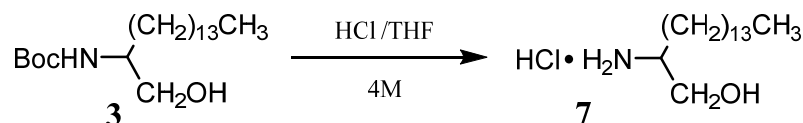
A 269 mg (0,5 mmoles) del aminoalcohol disueltos en 6 mL de diclorometano a 0°C, se añadieron con agitación magnética 1 ml de ácido trifluoroacético. A las 2 horas, concluida la reacción, se añadió NaOH (8M) hasta que varía a pH básico y se extrae con diclorometano. Se secó, filtró y evaporó obteniéndose 219 mg (0,5 mmoles, 100%) del producto deseado.

6d:

IR (Fig. E024): 3365, 3298, 2922, 2852, 1591, 1503, 1459, 1422, 1359, 1331, 1253 1250 (C-O), 1124, 1012, 828 cm^{-1} .

MS-GC (m/z (%)) (Fig. E024): 437 (M^+ , 3), 406 ($M^+ - 31$, 1), 256 ($M^+ - 181$, 1), 226 ($M^+ - C_{11}H_{15}O_4$, 100), 181 ($C_{10}H_{13}O_3$, 45), 148, 120, 69, 56.

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E023, tabla E03)

1.6.- PREPARACIÓN DEL 2-AMINOHEXADECAN-1-OL (7)

Sobre 50 mg (0,14 mmoles) del compuesto **3** se añadió 1 mL de una disolución de HCl 4M en THF. Siguiendo el *procedimiento B* de eliminación del Boc se obtuvieron 32 mg (89%) del compuesto **7**, 2-aminohexadecan-1-ol como sal de amonio, sólido de propiedades:

PF = 120-122 °C

IR (Fig. E026): 3290 (O-H) y 3100-2800 (NH₃⁺), 2914, 2848, 1655 (NH₃⁺), 1469, 1148, 1144, 804, 729 cm⁻¹.

Análisis elemental C, H, N (%):

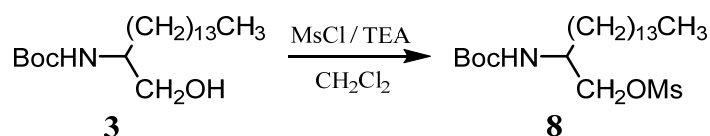
teórico= C (74,64); H (13,70); N (5,44).

experimental= C (74,51); H (13,43); N (5,26).

HRMS (FAB-POSI, M⁺ + H⁺): 258,2773 (encontrada), 258,2752 (calculada).

MS (FAB *m/z* (%)) (Fig. E026): 258 (M⁺ + H⁺, 100), 226 (M⁺ - CH₂OH, 14), 154 (C₁₁H₂₂, 17).

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E025, tabla E04)

1.7.- PREPARACIÓN DE LA HEXADECAN-1,2-DIAMINA (10)**1.7.A.- OBTENCIÓN DEL MESILO **8****

A 4,00 g (10,2 mmoles) del carbamato **3** disueltos en 100 mL de cloruro de metileno, se incorporaron en pequeñas porciones, en frío y con agitación magnética 2,4 mL (10,2 mmoles) de TEA y 1,2 mL (10,2 mmoles) de cloruro de mesilo, manteniendo la mezcla a 0 °C durante 30 minutos, seguido de 30 minutos a temperatura ambiente. Después, se lavó la fase orgánica con disoluciones acuosas de: NaCl(sat), H₂SO₄ 0,5M, NaCl(sat), NaHCO₃ 5% y NaCl(sat). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ anhidro, filtrada y por eliminación del disolvente en rotavapor se obtuvieron 4,28 g (96%) del derivado mesilado correspondiente **8**, metansulfonato de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexadecilo, sólido blanco de:

PF = 74-75 °C

IR (Fig. E028): 3354 (N-H), 2949, 2916, 2848, 1680, 1529, 1468, 1390, 1344, 1307 (OMs), 1242 (C-O), 1163 (OMs), 1059, 972, 958, 837, 750 cm⁻¹.

Análisis elemental C, H, N, S (%):

teórico= C (60,65); H (10,41); N (3,22); S (7,36).

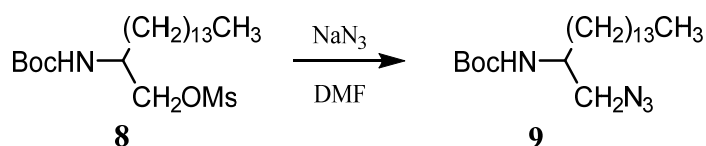
experimental= C (60,86); H (10,21); N (3,42); S (7,03).

HRMS (FAB-POSI, M⁺ + H⁺): 436,3099 (encontrada), 436,3052 (calculada).

MS (FAB *m/z* (%)) (Fig. E028): 458 (M⁺ + Na, 2), 380 (M⁺ - C(CH₃), 25), 336 (M⁺ - C₇H₁₅, 40), 284 (M⁺ - [BocO + Ms - H], 25), 226 (C₁₅H₃₁N, 20), 137 (NHCHCH₂OMs, 15).

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E027, tabla E04)

1.7.B.- OBTENCIÓN DE LA AZIDA **9**



Sobre una disolución del mesilato **8** (4,28 g, 9,8 mmoles) en 10 mL de DMF y con agitación magnética, se añadieron 1,79 g (27,6 mmoles) de azida sódica, llevando la mezcla de reacción a 50-60 °C, manteniendo a esa temperatura durante 6 horas. Por eliminación del disolvente en rotavapor se obtuvo un residuo que fue disuelto en acetato de etilo (40 mL) y lavado con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, filtró y evaporó, obteniendo un crudo de reacción (4,34 g) que fue purificada por cromatografía sobre gel de sílice, y eluida con hexano/AcOEt 9:1 y metanol para obtener:

a) 2,60 g (60%) de *N*-(1-azidohexadecan-2-ilo) carbamato de *tert*-butilo (**9**), sustancia cristalina de propiedades:

PF = 47-49 °C

IR (Fig. E030): 3338, 2916, 2848, 2098 (N₃), 1682, 1525, 1464, 1367, 1307, 1290, 1020, 719 cm⁻¹.

Análisis elemental C, H, N (%):

teórico= C (65,95); H (11,07); N (14,64).

experimental= C (66,09); H (10,97); N (14,36).

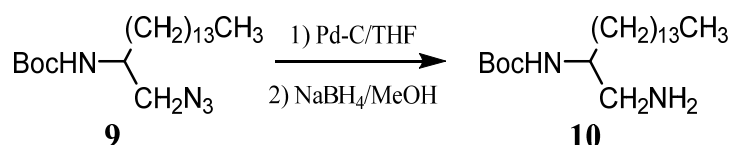
HRMS (FAB-POSI, M⁺ + H⁺): 383,3352 (encontrada), 383,3341 (calculada).

MS (FAB m/z (%)) (Fig. E030): 383 ($M^+ + H^+$, 2), 327 ($M^+ - [C(CH_3) + 2H^+]$, 15), 283 ($M^+ - Boc$, 13), 226 ($C_{15}H_{31}N$, 20), 154 ($C_{11}H_{22}$, 13).

RMN 1H y RMN ^{13}C (Fig. E029, tabla E04)

b) 1,70 g (40%) de material de partida.

1.7.C.- OBTENCIÓN DE LA AMINA 10



A una disolución de 2,50 g (6,5 mmoles) de la 2-Bocamino-azida **9** en 25 mL de THF seco y con agitación magnética, se añadió Paladio/Carbono en cantidad correspondiente al 20% del peso de la azida (500 mg) y 745 mg (19,7 mmoles) de NaBH_4 , seguido de 50 mL de metanol (gota a gota) desde un embudo de adición. Finalizada la adición del metanol, se mantuvo la mezcla en agitación durante 30 minutos y después se filtró en embudo cónico sobre papel de filtro para eliminar el catalizador. El filtrado fue neutralizado con HCl 1N y llevado a sequedad en rotavapor apareciendo un residuo que fue disuelto en acetato de etilo y lavado con agua hasta neutralidad. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y evaporó obteniendo 2,25 g de un producto bruto que fue cromatografiado en columna de sílica gel, usando como eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95:5 y 3:1 para dar:

a) 490 mg (13%) del material de partida **9**.

b) 1,74 g (78%) de *N*-(1-aminohexadecan-2-il) carbamato de *tert*-butilo (**10**), sustancia sólida de propiedades:

PF = 56-57 °C

IR (Fig. E032): 3319 (N-H), 2951, 2924, 2854, 1693, 1525, 1466, 1460, 1390, 1365, 1248, 1174, 721 cm^{-1} .

Análisis elemental C, H; N (%):

teórico= C (70,73); H (12,44); N (7,86).

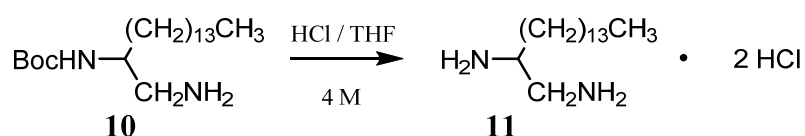
experimental= C (70,14); H (12,59); N (7,79).

HRMS (FAB-POSI, $M^+ + H^+$): 357,3454 (encontrada), 357,3436 (calculada).

MS (FAB m/z (%)) (Fig. E032): 357 ($M^+ + H^+$, 15); 301 ($M^+ - [C(CH_3) + 2H^+]$, 45); 240 ($C_{16}H_{34}N$, 15).

RMN 1H y RMN ^{13}C (Fig. E031, tabla E04)

1.8.- OBTENCIÓN DE LA HEXADECAN-1,2-DIAMINA (11)



Sobre 45 mg (0,13 mmoles) del compuesto **10** se añadió 1 mL de una disolución de HCl 4M en THF siguiendo el *procedimiento B* de eliminación del Boc. Por eliminación del disolvente a vacío se obtuvieron 29 mg (87%) del compuesto **11**, 1,2-hexadecildiamina en forma de cloruro amónico, sólido de propiedades:

IR (Fig. E034): 3002- 2800 (NH_3^+), 2952, 1653, 1558, 1471 (NH_3^+) cm^{-1} .

HRMS (FAB-POSI, $M^+ + H^+$): 257,2936 (encontrada), 257,2912 (calculada).

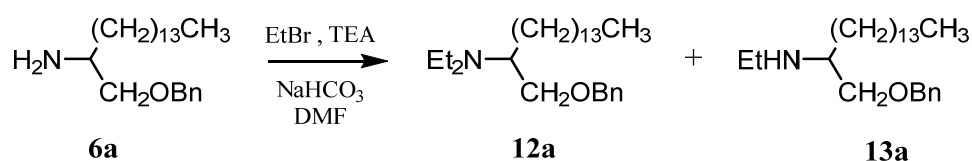
MS (FAB m/z (%)) (Fig. E034): 257 ($M^+ + H^+$, 100), 226 ($C_{15}H_{31}N$, 35), 240 ($C_{16}H_{34}N$, 15), 154 ($C_{11}H_{22}$, 70).

RMN 1H y RMN ^{13}C (Fig. E033, tabla E04)

2.- OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE AMINOHEXADECANOL

2.A.- A PARTIR DEL 2-AMINOHEXADECANOL 6a

2.A.1.- OBTENCIÓN DE 1-(BENCILOXI)-N-ETILHEXADECAN-2-AMINA (13a)



Sobre 700 mg (2,0 mmoles) del compuesto **6a** disueltos en 1,5 mL de DMF y con agitación magnética, se añadieron NaHCO₃ (202 mg, 2,4 mmoles) y TEA (0,17 mL/mmol), seguido de bromuro de etilo (0,2 mL, 2,4 mmoles) manteniendo la mezcla durante 48 horas a temperatura ambiente. Se llevó la mezcla a sequedad en alto vacío, obteniendo un residuo que fue extraído con CHCl₃ y lavado con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, filtró y evaporó, obteniendo 696 mg de un residuo, que fue purificado en cromatografía de flash sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/AcOEt 7:3 y MeOH.

a) De la primera fracción eluída con hexano/AcOEt 7:3 se obtuvieron 94 mg (14%) del compuesto **12a**, 1-(benciloxi)-N,N-dietilhexadecan-2-amina, sustancia aceitosa de propiedades:

IR (Fig. E036): 2920, 2835, 1520 (C=C, Ar), 1490, 1360, 1090, 720, 690 cm⁻¹.

Análisis elemental C, H, N (%):

teórico= C (80,33); H (12,23); N (3,47).

experimental= C (79,95); H (12,63); N (3,79).

MS-GC (*m/z* (%)) (Fig. E036): 402 (M⁺ - H⁺, 1), 388 (M⁺ - CH₃, 1), 282 (M⁺ - C₈H₉O, 100), 112, 91.

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig.E035, tabla E05)

b) De la segunda fracción eluida con hexano/AcOEt 7:3 se separaron 544 mg (78%) del compuesto **13a**, 1-(benciloxi)-*N*-etilhexadecan-2-amina, sustancia aceitosa con propiedades:

IR (Fig. E038): 3320 (N-H), 2900, 2854, 1662, 1459, 1367, 1280, 1026, 800, 735 cm^{-1} .

Análisis elemental C, H, N (%):

teórico= C (79,94); H (12,07); N (3,73).

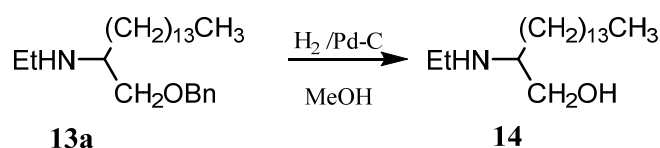
experimental= C (79,90); H (12,12); N (3,68).

MS-GC (m/z (%)) (Fig. E038): 374 ($M^+ + H^+$, 1), 282 ($M^+ - \text{Bn}$, 1), 254 ($M^+ - \text{CH}_2\text{OBn}$, 20), 91.

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E037, tabla E05)

c) De la fracción eluida con MeOH se recuperaron 57 mg del material de partida **6a**.

2.A.2.- HIDROGENOLISIS DEL GRUPO BENCILO. OBTENCIÓN DE 2-(ETILAMINO)HEXADECAN-1-OL, (**14**)



150 mg (0,4 mmoles) el compuesto **13a** fueron disueltos en 2,9 mL de metanol, añadiendo 0,7 mL de ácido acético glacial y 36 mg de Paladio/Carbono 10%, manteniendo la mezcla con agitación magnética, bajo atmósfera de hidrógeno y a 50 °C durante 2 horas, seguido de una hora a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla sobre papel de filtro en embudo cónico lavando el sólido con CHCl_3 y el filtrado se llevó a sequedad en rotavapor obteniendo 138 mg de un crudo de reacción, que fue purificado mediante cromatografía de flash, usando $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1 como eluyente, separándose las fracciones:

a) 92 mg del compuesto **14** (67%), 2-(etilamino)hexadecan-1-ol, sólido blanco de propiedades:

PF = 89-90 °C

IR (Fig. E040): 3320 (N-H, O-H), 2918, 2848, 1462, 1157, 1047, 719 cm^{-1} .

Análisis elemental C, H, N (%):

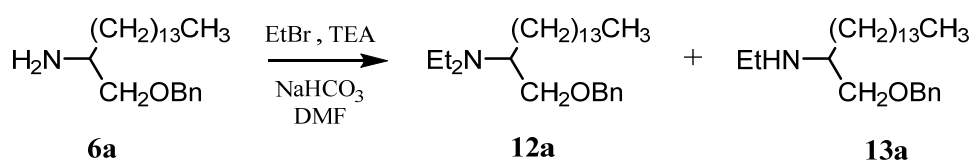
teórico= C (75,72); H (13,77); N (4,91).

experimental= C (75,47); H (13,82); N (4,92).

MS-GC (m/z (%)) (Fig. E040): 284 ($M^+ - H$, 1), 266 ($M^+ - CH_2OH$, 100), 254, 100, 84.
 RMN 1H y RMN ^{13}C (Fig. E039, tabla E05)

b) 46 mg del material de partida **13a**.

2.A.3.- OBTENCIÓN DE 1-(BENCILOXI)-*N,N*-DIETILHEXADECAN-2-AMINA (**12a**)



A 700 mg (2,0 mmoles) del aminobencilo **6a** disueltos en 1,5 mL de DMF, se añadieron $NaHCO_3$ (353 mg, 4,2 mmoles), TEA (0,17 mL/mmol) y bromuro de etilo (0,35 mL, 4,2 mmoles), siguiendo el mismo procedimiento indicado en el apartado **2.A.1**. El producto bruto resultante 734 mg, fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con éter/AcOEt 7:3, para separar las fracciones:

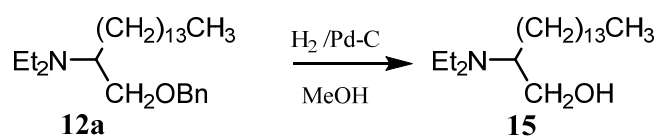
a) 311 mg (46%) de **12a**, 1-(benciloxi)-*N,N*-dietilhexadecan-2-amina descrito en **2.A.1.a**.

b) 177 mg de una mezcla de los compuestos **12a** y **13a** (2:1).

c) 194 mg (28%) de **13a**, 1-(benciloxi)-*N*-etilhexadecan-2-amina descrito en **2.A.1.b**.

d) 52 mg (10%) de material de partida **6a**.

2.A.4.- HIDROGENOLISIS GRUPO BENCILO: OBTENCIÓN DE 2-(DIETILAMINO)-HEXADECAN-1-OL (**15**)



20 mg (0,05 mmoles) de la benciloxidietilamina **12a** fueron disueltos en 1 mL de metanol y una gota de ácido acético glacial, añadiendo 5 mg de Paladio/Carbono 10%. Siguiendo el

mismo procedimiento indicado en la reacción **2.A.2** se obtuvieron 15 mg de un crudo de reacción, que fue purificado mediante cromatografía de flash, eluyendo con CHCl₃/MeOH 9:1, para separar las fracciones:

a) 12 mg (80%) del compuesto **15**, 2-(dietilamino)hexadecan-1-ol, aceite de propiedades:

IR (Fig. E042): 3311 (N-H, O-H), 2920, 2853, 1466, 1383, 1055 cm⁻¹.

Análisis elemental C, H, N (%):

teórico= C (78,70); H (12,93); N (3,91).

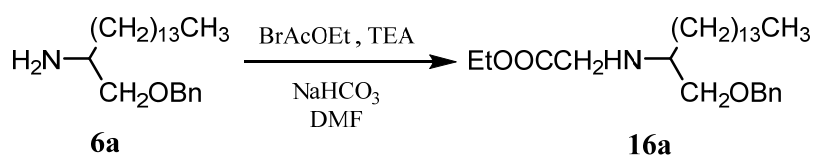
experimental= C (78,78); H (12,95); N (3,86).

HRMS (M⁺ + H⁺) (Fig. E042): 314,3428 (encontrada); 313,3345 (calculada).

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E041, tabla E05)

b) 3 mg del material de partida **12a**.

2.A.5.- OBTENCIÓN DE 2-[1-(BENCIOLOXI)HEXADECAN-2-ILAMINO]ACETATO DE ETILO **16a**



Se utilizó el mismo proceso y condiciones que el indicado en el apartado **2.A.1**. Por tratamiento de la benciloxiamina **6a** (150 mg, 0,4 mmoles) en 1,0 mL de DMF con NaHCO₃ (42 mg, 0,5 mmoles), TEA (0,17 mL/mmol) y bromoacetato de etilo (0,13 mL/mmol), se obtuvieron 374 mg de un crudo de reacción que fue purificado por cromatografía de flash, eluyendo con hexano/éter 8:2 y MeOH.

a) De la fracción eluida con hexano/éter 8:2, se aislaron 311 mg (83%) del compuesto **16a**, 2-[1-(benciloxi)hexadecan-2-ilamino]acetato de etilo, sustancia oleosa de propiedades:

IR (Fig. E044): 3338 (N-H), 2924, 2852, 1741 (C=O), 1496, 1465, 1299, 1198 (C-O), 1159, 1099, 1027, 735, 698 cm⁻¹.

Análisis elemental C, H, N (%):

teórico= C (74,78); H (10,92); N (3,23).

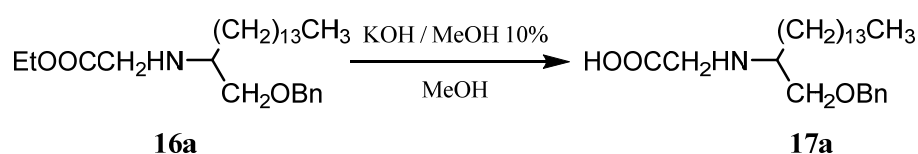
experimental= C (74,85); H (10,90); N (3,21).

MS-GC (m/z (%)) (Fig. E044): 434 ($M^+ + H^+$, 1), 418 ($M^+ - CH_3$, 1), 388 ($M^+ - OEt$, 1),
360 ($M^+ - COOEt$, 2), 312 ($M^+ - CH_2OBn$, 100), 254, 142, 91.

RMN 1H y RMN ^{13}C (Fig. E043, tabla E06)

b) Fracción eluída con MeOH, se recuperaron 63 mg del material de partida.

2.A.6.- SAPONIFICACIÓN DEL GRUPO ÉSTER: OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 2-[1-(BENCILOXI)HEXADECAN-2-ILAMINO]ACÉTICO (17a)



Sobre 336 mg (0,8 mmoles) del compuesto **16a** disuelto en 1 mL de MeOH se añadieron 2 mL de KOH/MeOH 10%, manteniendo la mezcla en agitación durante hora y media, primero a temperatura ambiente y después a 50-60 °C. Por eliminación del metanol se obtuvo un sólido que fue redisolto en acetato de etilo, añadiendo HCl 2N hasta pH ligeramente ácido. Después, se lavó la fase orgánica con agua hasta pH neutro, siguiendo a continuación el procedimiento habitual para obtener 142 mg (44%) de un sólido blanco, ácido 2-[1-(benciloxi)hexadecan-2-ilamino]acético (**17a**), de propiedades:

PF = 230-232 °C

IR (Fig. E046): 3400-3100 (O-H, N-H), 2924, 2854, 1693 (C=O), 1525, 1465, 1390,
1250 (C-O), 1174, 1047, 1022, 777, 721 cm^{-1}

Análisis elemental C, H, N (%):

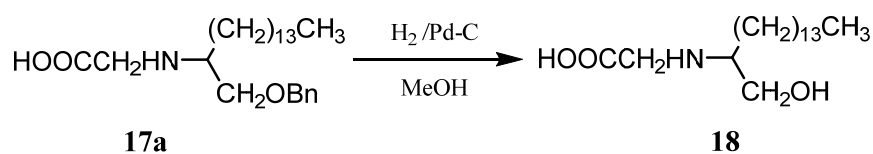
teórico= C (74,03); H (10,69); N (3,45).

experimental= C (74,10); H (10,65); N (3,40).

HMRS (FAB-POSI, $M^+ + H^+$) (Fig. E046): 406,3332 (encontrada); 406,3243 (calculada).

RMN 1H y RMN ^{13}C (Fig. E045, tabla E06)

2.A.7.-OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 2-[[1-(1-HIDROXI)HEXADECAN-2-IL]AMINO]ACÉTICO (18)



A una disolución del compuesto **17a** (48 mg, 0,12 mmoles) en 1 mL de metanol y 0,2 mL de ácido acético glacial, se añadieron 11 mg de Paladio/Carbono 10%, manteniendo la mezcla durante 36 horas a temperatura ambiente. Siguiendo el mismo procedimiento de la reacción **2.A.2.** y por eliminación del disolvente se obtuvieron 40 mg de un crudo de reacción (40 mg), que fue purificado mediante cromatografía de flash en gel de sílice, eluyendo con CHCl₃/MeOH 9:1, para separar las fracciones:

a) 25 mg (63%) del compuesto **18**, ácido 2-[(1-hidroxi)hexadecan-2-ilamino]acético sólido blanco de propiedades:

PF = 174-176 °C

IR (Fig. E048): 3500-3100, 2950, 2875, 1600, 1500, 1450, 1050, 700 cm⁻¹.

Análisis elemental C, H, N (%):

teórico= C (68,53); H (11, 82); N (4,44).

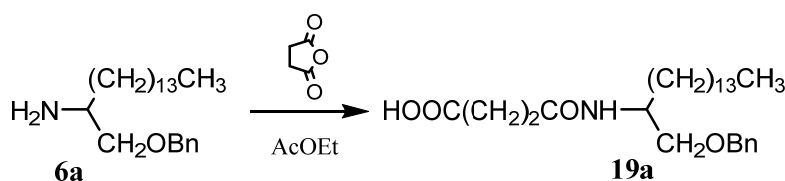
experimental= C (68,50); H (11,85); N (4,41).

MS-GC (*m/z* (%)) (Fig. E048): 311 (M⁺ - 4H⁺, 15), 252 (M⁺ - C₂H₅O₂, 62), 114 (C₅H₈NO₂, 100).

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E047, tabla E06)

b) Se recuperaron 12 mg del material de partida **17a**.

2.A.8.- OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 4-[[1-(BENCILOXI)HEXADECAN-2-IL]AMINO]-4-OXOBUTANOICO (**19a**)

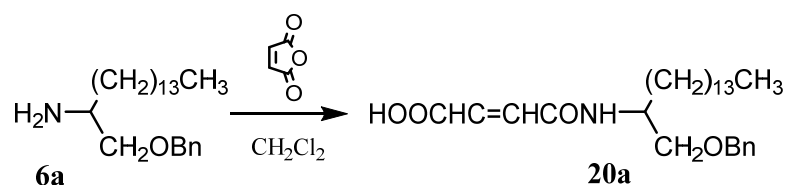


Sobre 67 mg (0,19 mmoles) del compuesto **6a** disueltos en 2 mL de acetato de etilo se añadieron 19 mg (0,19 mmoles) de anhídrido succínico disuelto en 1 mL de acetato de etilo. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente y con agitación durante 12 horas, originando un sólido blanquecino que fue separado por filtración en büchner para dar 76 mg (89%) del compuesto **19a**, ácido 4-[1-(benciloxi)hexadecan-2-ilamino]-4-oxobutanoico, de propiedades:

PF = 78-79 °C

IR (Fig. E050): 3327 (O-H, N-H), 2921, 2851, 1712 (OC=O), 1652 (NC=O), 1540, 1412, 1257, 1180, 1137 cm^{-1} .
 MS (FAB-POSI, $\text{M}^+ + \text{H}^+$) (Fig. E050): 448 (encontrada); 448 (calculada).
 RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E049, tabla E05)

2.A.9.- OBTENCIÓN DEL ÁCIDO (*E*)-4-[[1-(BENCILOXI)HEXADECAN-2-IL]AMINO]-4-OXOBUT-2-ENOICO (**20a**)



Sobre 17 mg (0,05 mmoles) de **6a** disueltos en 2 mL de cloruro de metileno se añadieron 4,8 mg (0,05 mmoles) de anhídrido maleico disuelto en 1 mL de cloruro de metileno. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente y agitación 12 h a temperatura ambiente dando lugar a un sólido blanquecino, que se filtró en büchner obteniendo 17 mg (79%) del compuesto **20a**, ácido (*E*)-4-[[1-(benciloxi)hexadecan-2-il]amino]-4-oxobut-2-enoico, de propiedades:

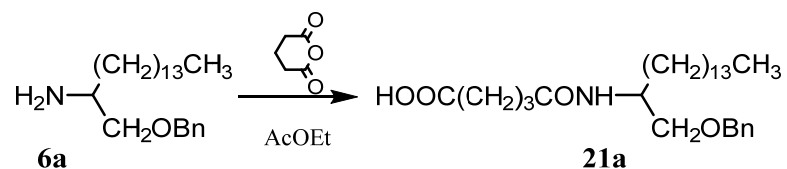
PF = 71-72 °C

IR (Fig. E052): 3300-3000 (O-H, N-H), 2924, 2854, 1712 (OC=O), 1631 (NC=O), 1554 (C=C), 1466, 1408, 1365, 1307, 1214, 1026, 852 cm^{-1} .

HRMS (FAB-POSI, $\text{M}^+ + \text{Na}$) (Fig. E052): 468,3073 (encontrada); 468,3090 (calculada).

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E051, tabla E07)

2.A.10.- OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 5-[[1-(BENCILOXI)HEXADECAN-2-IL]AMINO]-5-OXOPENTANOICO (**21a**)



150 mg (0,4 mmoles) de **6a** fueron disueltos en 2 mL de acetato de etilo, añadiendo 64 mg (0,6 mmoles) de anhídrido glutárico en 1 mL de acetato de etilo. La mezcla se mantuvo en

agitación magnética durante 12 horas a temperatura ambiente, apareciendo un precipitado que se separó por filtración en büchner para dar 80 mg (44%) del ácido 5-[[1-(benciloxi)hexadecan-2-il]amino]-5-oxopentanoico (**21a**).

PF = 93-94 °C

IR (Fig. E054): 3500-2700 (O-H, N-H), 3302, 2920, 2850, 1697 (OC=O), 1631 (NC=O), 1547, 1466, 1361, 1311, 1256, 1207, 1126, 1103, 922, 729 cm⁻¹.

Análisis elemental C, H, N (%):

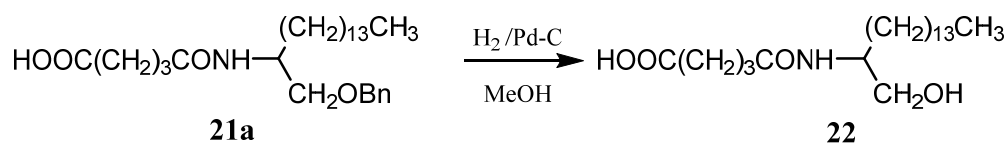
teórico= C (72,84); H (10,26); N (3,03).

experimental= C (72,44); H (10,29); N (3,07).

HRMS (FAB-POSI, M⁺ + H⁺) (Fig. E054): 462,3572 (encontrada), 462,3539 (calculada).

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E053, tabla E07)

2.A.11.- HIDROGENOLISIS DEL COMPUESTO **21a**



30 mg (0,06 mmoles) del compuesto **21a** se trataron con 0,4 mL de metanol, 0,1 mL de ácido acético glacial y 5 mg de Paladio/Carbono al 10% bajo atmósfera de hidrógeno, manteniendo la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente. Se procedió de forma análoga al resto de las reacciones de reducción con Paladio/Carbono (**2.A.2**), obteniendo 15 mg (67%) del ácido 5-[[1-(1-hidroxi)hexadecan-2-il]amino]-5-oxopentanoico (**22**) de propiedades:

IR (Fig. E056): 3300-2700 (O-H, N-H), 2925, 2854, 1738 (OC=O), 1650 (NC=O), 1415, 1244, 1090, 943, 771 cm⁻¹.

Análisis elemental C, H, N (%):

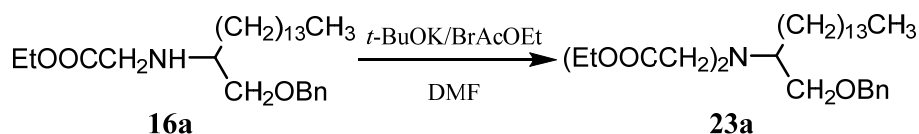
teórico= C (67,88); H (11,12); N (3,77).

experimental= C (67,91); H (11,12); N (3,76).

MS-GC (*m/z* (%)) (Fig. E056): 371 (1), 370 (4), 294 (80), 238 (100).

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E055, tabla E07)

2.A.12.- OBTENCIÓN DE 2,2'-[1-(BENCILOXI)HEXADECAN-2-IL]AMINOL)-BIS ACETATO DE DIETILO (23)



Sobre 215 mg (0,50 mmoles) del compuesto **16a** disueltos en 3 ml de DMF se añadió sucesivamente *tert*-butóxido potásico (86 mg, 0,67 mmoles) y 75 μL (0,67 mmoles) de bromoacetato de etilo, manteniendo la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente y con agitación magnética. Después, se añadió AcOEt y se lavó con agua y disolución NaCl(s). Por aplicación del procedimiento habitual se obtuvieron 302 mg de un crudo de reacción que fue cromatografiado en columna, eluyendo con hexano/AcOEt 2:8 y AcOEt para dar 203 mg (0,39 mmoles, 78%) del compuesto **23a**, 2,2'-[1-(benciloxi)hexadecan-2-il]amino) bis-acetato de dietilo.

IR (Fig. E058): 2919, 2854, 1746, 1652, 1459, 1378, 1274, 1158, 1075, 1033, 732 cm^{-1} .

Análisis elemental C, H, N (%):

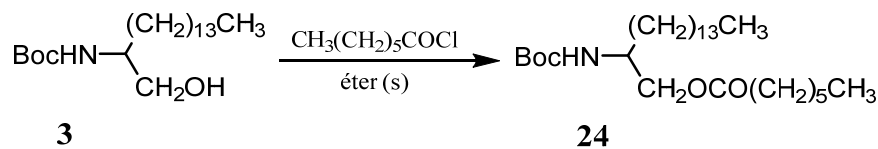
teórico= C (7,64); H (10,28); N (2,69).

experimental= C (71,68); H (10,30); N (2,63).

MS-GC (m/z (%)) (Fig. E058): 446 (M^+ - $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$, 10), 398 (M^+ - $\text{Bn}-\text{C}_2\text{H}_6$, 100).

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E057, tabla E06)

2.A.13.- OBTENCIÓN DE HEPTANOATO DE 2-[(*TERC*-BUTOXICARBONIL)AMINO]-HEXADECILLO (24)



Sobre 103 mg (0,29 mmoles) del Boc-aminoalcohol **3** disuelto en la mínima cantidad de éter seco se añadió 0,05 mL (0,32 mmoles) de cloruro de heptanoilo, manteniendo la mezcla a temperatura ambiente y con agitación magnética durante 4 horas, añadiendo en el transcurso de la reacción una nueva cantidad de cloruro de ácido para que la reacción evolucionara completamente. Por eliminación del disolvente a vacío se obtuvo un crudo de reacción que fue

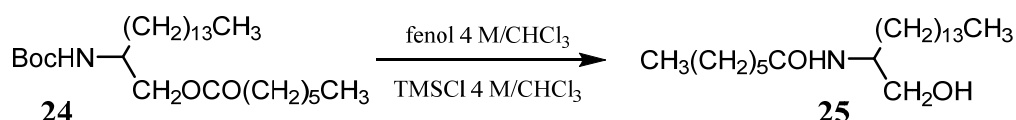
cromatografiado con hexano/AcOEt 85:15 para obtener 119 mg (87%) del compuesto **24**, heptanoato de 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]hexadecilo, aceite de propiedades:

IR (Fig. E060): 3350 (N-H), 2918, 2890, 1785 (OC=O), 1675 (NC=O), 1415, 1210, 1075, 750 cm^{-1} .

HRMS ($M^+ + H^+$) (Fig. E060): 470,4179 (encontrada), 470,4165 (calculada).

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E059, tabla E08).

2.A.14.- DESPROTECCIÓN DE GRUPO BOC PROTECTOR EN **24**



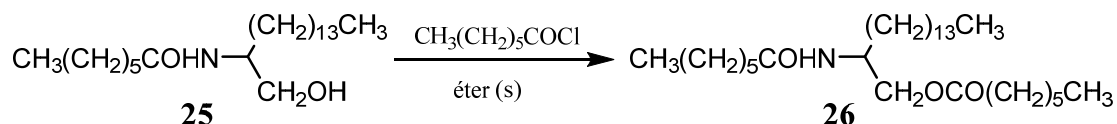
Sobre 100 mg (0,21 mmoles) del compuesto **24** se aplicó el *procedimiento A (1.5)* de desprotección del grupo *Boc*, con disoluciones de fenol 4M y cloruro de trimetilsililo 4M en cloroformo, obteniendo 89 mg de un crudo de reacción que fue cromatografiado sobre gel de sílice en columna, eluyendo con éter y hexano/AcOEt 2:8, para aislar 43 mg (57%) del compuesto **25**, que no correspondía con el producto esperado, sino con uno de transesterificación *N*-(1-hidroxihexadecan-2-il)heptanamida, de propiedades:

IR (Fig. E062): 3294 (N-H, O-H), 2920, 2890, 1643 (NC=O), 1593, 1466, 1419, 1261, 1122 cm^{-1} .

MS-GC (m/z (%)) (Fig. E062): 370 ($M^+ + H^+$, 1), 322 (15), 308 (21), 294 (80), 210 (40), 154 (100), 130 (75), 112 ($\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}$, 40), 99 (98).

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E061, tabla E08)

2.A.15.- OBTENCIÓN DEL HEPTANOATO DE 2-[(1-OXOHEPTAN-2-IL)AMINO]HEXADECILLO (**26**)



La reacción de acilación se realizó de manera análoga a la indicada **2.A.13**, a una disolución de 33 mg (0,09 mmoles) del compuesto **25** en 1 mL de éter seco, se añadieron 0,05 mL (0,10 mmoles) de cloruro de heptanoilo, manteniendo la mezcla con agitación magnética durante 6

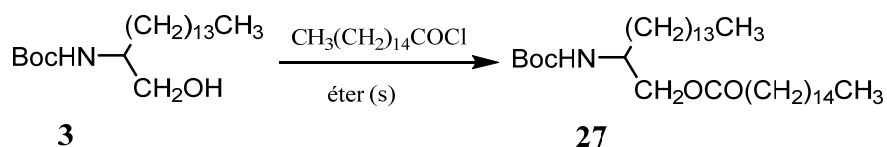
horas, añadiendo nuevas cantidades de cloruro de ácido hasta evolución completa del material de partida (controlado por CCF). Se evaporó el disolvente en rotavapor, obteniendo un crudo de reacción que fue cromatografiado sobre gel de sílice en columna, eluyendo en hexano para obtener 42 mg (97%) del compuesto **26**, heptanoato de 2-[(1-oxoheptan-2-il)amino]hexadecilo, aceite de propiedades:

IR (Fig. E064): 3290 (N-H), 2915, 2850, 1739 (OC=O), 1643 (NC=O), 1547, 1466, 1377, 1288, 1169, 1103 cm^{-1}

MS-GC (m/z (%)) (Fig. E064): 482 ($M^+ + H^+$, 1), 368 ($M^+ - C_7H_{13}O$, 1), 338 (14), 226 ($C_{15}H_{30}O$, 100), 130 (26).

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E063, tabla E08)

2.A.16.- OBTENCIÓN DE HEXADECANOATO DE 2-[(*TERC*-BUTOXICARBONIL)AMINO]-HEXADECILO (**27**)



Se realizó la acilación de manera análoga a la indicada en **2.A.13**, partiendo de 300 mg (0,84 mmoles) del aminoalcohol **3** en 1,5 mL de éter seco, se añadió un exceso del cloruro de palmitoilo (0,37 mL, 0,92 mmoles) obteniendo un crudo de reacción que una vez eliminado el disolvente en rotavapor fue purificado por cromatografía, eluyendo con hexano/AcOEt 9:1 para dar 491 mg (98%) del compuesto **27**, hexadecanoato de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-hexadecilo, aceite de propiedades:

IR (Fig. E066): 3348 (N-H), 2918, 2890, 1731 (OC=O), 1691 (NC=O), 1527, 1466, 1365, 1246, 1223, 1200, 1167 cm^{-1} .

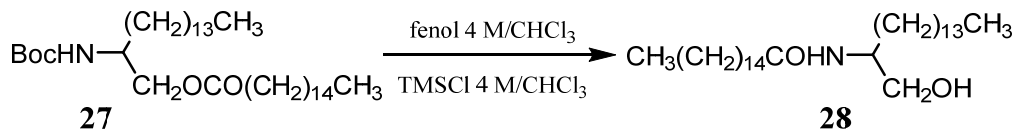
Análisis elemental C, H, N (%):

teórico= C (74,57); H (12,35); N (2,35).

experimental= C (74,62); H (12,70); N (2,33).

MS-GC (m/z (%)) (Fig. E066): 477 (1), 294 (20), 280 (18), 256 ($C_{16}H_{33}NO$, 22), 239 ($C_{16}H_{31}O$, 3), 99 (65), 57 (C_4H_9 , 70).

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E065, tabla E09)

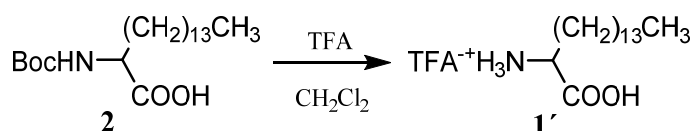
2.A.17.- OBTENCIÓN DE LA N-[(1-HIDROXI)HEXADECAN-2-IL]HEXADECANAMIDA(28)**Método A: Desprotección del compuesto 27**

La eliminación del *Boc* en el compuesto **27** (100 mg, 0,17 mmoles) según el *procedimiento A* (ver **1.5**) dió lugar inicialmente al aminoéster esperado **27'** (determinado por RMN ^1H y RMN ^{13}C , Fig. EA01) cuya purificación en columna sobre gel de sílice dió lugar a la transposición del grupo acilo del alcohol a la amina, para dar 51 mg (60%) del compuesto **28**, *N*-[(1-hidroxi)hexadecan-2-il]hexadecanamida, aceite de propiedades:

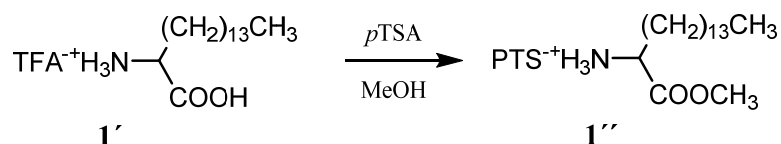
IR (Fig. E068): 3290, 2920, 2850, 1639 (NC=O), 1466, 1373, 1250, 1180, 1115, 1064, 1030 cm^{-1} .

MS-GC (m/z (%)) (Fig. E068): 479 ($\text{M}^+ - 16$, 1), 477 ($\text{M}^+ - 18$, 13), 434 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_9\text{O}$, 11), 392 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}$, 13), 350 ($\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_{21}\text{O}$, 20), 294 ($\text{M}^+ - \text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{O}$, 90), 256 ($\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NO}$, 75).

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E067, tabla E09)

Método B: A partir del Boc-aminoácido 2

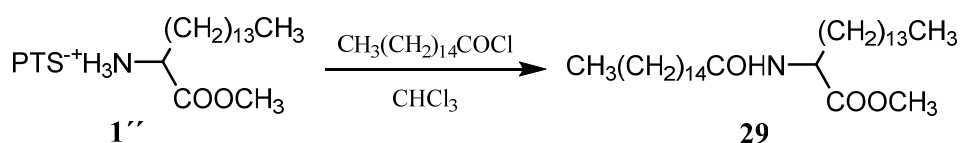
1,45 g (3,91 mmoles) del compuesto **2** fueron disueltos en 5 mL de una disolución de ácido trifluoroacético en diclorometano 50% (v/v), manteniéndose hora y media a temperatura ambiente con agitación magnética. Se llevó a sequedad en rotavapor, añadiendo repetidas veces éter seco para facilitar la eliminación del ácido trifluoroacético, obteniéndose 1,44 g (95%) del aminoácido **1'**.



La sal de trifluoroacetato de amonio **1'** fue disuelta en 19 mL de metanol, y se añadieron 1,48 g (8,6 mmoles) de ácido *p*-toluensulfónico, manteniendo la mezcla durante 36 h a reflujo. Después, se llevó a sequedad en rotavapor obteniendo un residuo sólido, que se disolvió parcialmente en éter y filtró en Büchner para dar 979 mg (57%) de un sólido blanco **1''**, soluble en cloroformo o en metanol, pero insoluble en éter o acetona, de PF 116 °C y RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. EA02).

RMN ¹H (δ, ppm): 8,20 (1H, *sa*), 7,75 (2H, *d*, *J*=8,0 Hz), 7,14 (2H, *d*, *J*=8,0 Hz), 3,93 (1H, *sa*), 2,35 (3H, *s*), 1,24 [(CH₂)_n], 0,88 (3H, *t*, *J*=6,0 Hz).

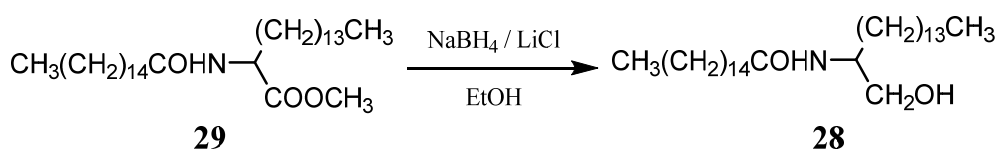
RMN ¹³C (δ, ppm): 169,80 (C) 141,54 (C); 140,33 (C); 128,86 (2xCH₂); 126,14 (2xCH₂); 53,18 (CH); 52,89 (CH₃); 32,01-22-75 (CH₂) 21,40(CH₃); 14,19.



907 mg (1,99 mmoles) del *p*-toluensulfonato amónico **1''** se disolvieron en 10 mL de cloroformo, añadiendo 0,27 mL (1,99 mmoles) de TEA y 243 mg (1,99 mmoles) de 4-DMAP. Después se añadió cloruro de palmitoilo (0,6 mL, 1,99 mmoles) gota a gota, manteniendo la mezcla con agitación magnética y a temperatura ambiente durante 24 horas. Finalizada la reacción, fue llevado a sequedad en rotavapor, extrayéndose con cloroformo y lavando con agua hasta pH neutro para obtener 952 mg (89%) del compuesto **29**, 2-[(1-oxo-hexadecan-1-il)amina]hexadecanoato de metilo, aceite de propiedades:

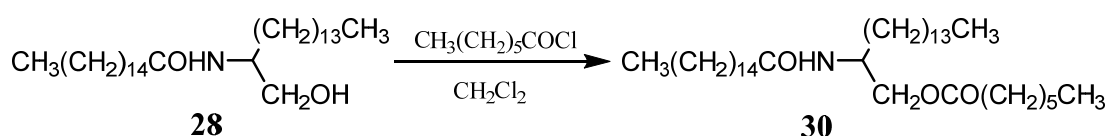
IR (Fig. E070): 3290, 2920, 2850, 1739, 1639, 1543, 1466, 1377, 1207, 1149, 721 cm⁻¹.

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E069, tabla E09)



Se disolvieron 100 mg (0,19 mmoles) del amidoester **29** en 20 mL de etanol, añadiendo 21 mg (0,55 mmoles) de NaBH₄ y 23 mg (0,55 mmoles) de cloruro de litio. Manteniendo la mezcla de reacción durante 7 horas a reflujo (50–60 °C) y con agitación magnética. Por eliminación del etanol en rotavapor se obtuvo un residuo que fue redisoluto en CHCl₃ (25 mL) y llevado a pH ligeramente ácido con HCl 2N. Después se lavó la fase orgánica varias veces con agua, y se siguió el proceso habitual para obtener 71 mg (74%) del compuesto **28**, *N*-(1-hidroxihexadecan-2-il)hexadecanamida, descrito anteriormente.

2.A.18.- OBTENCIÓN DEL HEPTANOATO DE 2-[(1-OXOHEXADECAN-2-IL)-AMINO]HEXADECILO (**30**)



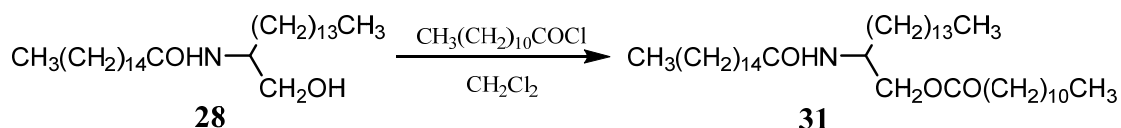
A una disolución de 51 mg (0,1 mmoles) del amidoalcohol **28** en 2 mL de cloruro de metileno seco se añadieron 0,1 mL (6,5 mmoles) de cloruro de heptanoilo, manteniendo la mezcla durante 2 horas y media, en las mismas condiciones indicadas anteriormente (**2.A.13**) para dar 35 mg (56%) del compuesto **30**, heptanoato de [(1-oxohexadecan-2-il)amino]hexadecilo, de propiedades:

IR (Fig. E072): 3278, 2920, 2850, 1732, 1643, 1554, 1469, 1377, 1296, 1184, 721 cm⁻¹.

MS-CG (*m/z* (%)) (Fig. E072): 579 (M⁺ - 28, 1), 464 (M⁺ - C₉H₁₉O, 15), 256 (C₁₆H₃₄NO, 35), 226 (C₁₈H₄₀NO, 100).

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E071, tabla E10)

2.A.19.- OBTENCIÓN DEL DODECANOATO DE 2-[(1-OXOHEXADECAN-2-IL)AMINO]-HEXADECILO (**31**)



El lauril derivado se obtuvo por tratamiento de 25 mg (0,05 mmoles) del amidoalcohol **28** disuelto en 2 mL de cloruro de metileno con 0,1 mL (0,44 mmoles) del cloruro del ácido láurico durante 18 horas en agitación magnética, según se describe en **2.A.13**. Se añadieron 10 mL de

cloruro de metileno, se trató la fase orgánica con NaOH 4%, con agua y por aplicación del procedimiento habitual se obtuvo un crudo de reacción que se cromatografió con hexano/éter (9:1) para dar 15 mg (44%) del compuesto **31**, dodecanoato de 2-[(1-oxo-hexadecan-1-il)amina]hexadecilo, de propiedades:

IR (Fig. E074): 3278, 2920, 2850, 1732, 1643, 1554, 1469, 1377, 1296, 1184, 721 cm^{-1} .

Análisis elemental C, H, N (%):

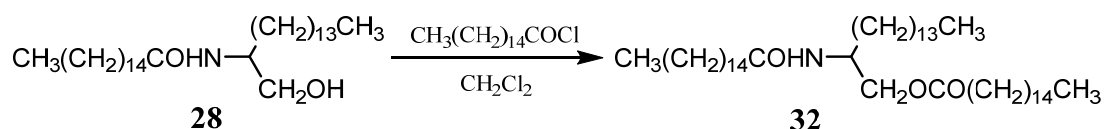
teórico= C (77,93); H (12,93); N (2,07).

experimental= C (77,27); H (13,05); N (1,99).

MS-GC (m/z (%)) (Fig. E074): 476 (M^+ - $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}$, 10), 438 (M^+ - $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}$, 5), 256 ($\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NO}$, 35), 196 ($\text{C}_{14}\text{H}_{28}$, 10), 183 ($\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}$, 8).

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E073, tabla E10)

2.A.20.- OBTENCIÓN DEL HEXADECANOATO 2-[(1-OXOHEXADECAN-2-IL)AMINO]-HEXADECILLO (**32**)



Análogamente se obtuvo el palmitil derivado, por tratamiento de 45 mg (0,09 mmoles) del amidoalcohol **28** disueltos en 2 mL de cloruro de metileno seco con 0,1 mL (0,33 mmoles) del cloruro del ácido palmítico durante 20 horas en agitación magnética, según se describe en **2.A.13**. Se añadieron 10 mL de cloruro de metileno, se trató la fase orgánica con NaOH 4%, con agua y por aplicación del procedimiento habitual se obtuvo un crudo de reacción que se cromatografió con hexano/AcOEt (4:1) para dar 31 mg (47%) del compuesto **32**, hexadecanoato de 2-[(1-oxo-hexadecan-1-il)amina]hexadecilo, aceite de propiedades:

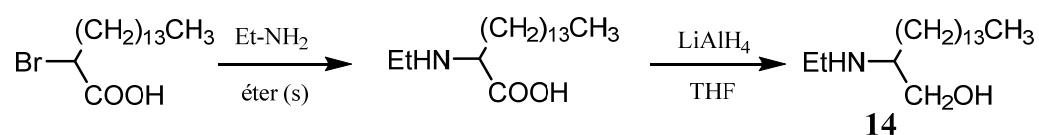
IR (Fig. E076): 3282, 2920, 2850, 1732, 1643, 1554, 1466, 1369, 1296, 1184, 721 cm^{-1} .

MS-GC (m/z (%)) (Fig. E076): 597 (M^+ -136, 1), 476 (M^+ - $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{O}_2$, 4), 256 ($\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{NO}$, 50).

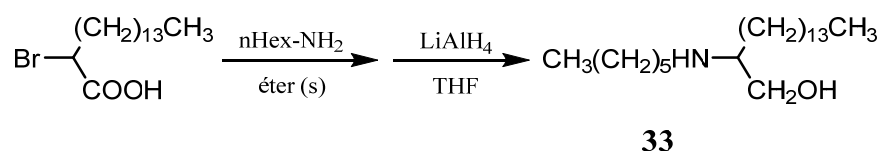
RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E075, tabla E10)

2.B.- A PARTIR DEL ÁCIDO 2-BROMOHEXADECANOICO**2.B.1.- OBTENCIÓN DEL 2-(ETILAMINO)HEXADECAN-1-OL (14)**

El aminoalcohol **14** fue obtenido alternativamente por un proceso sintético más corto, partiendo del ácido 2-bromohexadecanoico.



A una disolución de 100 mg (0,30 mmoles) del ácido 2-bromohexadecanoico en 5 mL de éter seco, se añadieron 22 µl (0,30 mmoles) de etilamina, manteniendo la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y con agitación magnética, para dar un sólido blanco que fue filtrado en Büchner y después re-suspendido en 4 mL de THF seco. A continuación se añadieron 17 mg (0,45 mmoles) de LiAlH₄ manteniendo la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente, con agitación magnética y atmósfera inerte. Después, se añadió éter saturado de agua (10 mL) y la fase orgánica fue tratada con disoluciones de NaOH 15%, de HCl 2N y con agua. Aplicando el proceso habitual sobre la fase orgánica se obtuvieron 45 mg (52%) del compuesto **14** cuyas propiedades físicas y espectroscópicas eran coincidentes con las descritas en el apartado 2.A.2.

2.B.2.- OBTENCIÓN DEL 2-(HEXILAMINO)HEXADECAN-1-OL (33)

Haciendo reaccionar 100 mg (0,30 mmoles) del ácido 2-bromohexadecanoico con 22 µl (0,30 mmoles) de hexilamina, seguido de tratamiento con LiAlH₄ (11 mg, 0,30 mmoles) en las condiciones indicadas en el apartado anterior, se obtuvieron 61 mg (60%) del 2-(hexilamino)hexadecan-1-ol (**33**) de propiedades:

IR (Fig. E078): 3263, 3120, 2920, 2848, 1464, 1373, 1126, 1078, 1054, 721 cm⁻¹

Análisis elemental C, H, N (%):

teórico= C (77,35); H (13,87); N (4,10).

experimental= C (77,15); H (13,70); N (4,40).

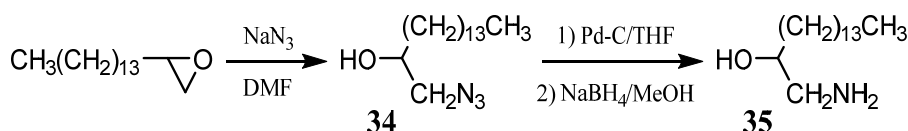
MS-GC (m/z (%)) (Fig. E078): 322 (M^+ - 19, 1), 252 (M^+ - 89, 30), 224 ($C_{16}H_{32}$, 1), 210 ($C_{15}H_{30}$, 1), 126.

RMN 1H y RMN ^{13}C (Fig. E077, tabla E05)

2.C.- OBTENCIÓN DE 1-AMINOALCAN-2-OLES A PARTIR DE TETRADECIOXIRANO

2.C.1.- OBTENCIÓN DEL 1-AMINOHEXADECAN-2-OL (35)

- A partir de la azida 34 intermedia



A una disolución de 2-tetradecioxirano (430 mg, 1,8 mmoles) en 2 mL de DMF se añadieron 300 mg (4,6 mmoles) de azida sódica, manteniendo la mezcla a 120-140 °C y con agitación magnética durante 24 h. Después, se eliminó la DMF a alto vacío y el residuo sólido resultante fue redisoluto con AcOEt, lavando la fase orgánica con agua hasta pH neutro, a continuación se siguió el procedimiento habitual obteniéndose 503 mg (98%) del 1-azidohectadecan-2-ol (**34**), sustancia sólida de propiedades:

PF = 89-90 °C

IR (Fig. E080): 3388 (O-H), 2924, 2852, 2102 (N_3), 1466, 1377, 1275, 1086, 760 cm^{-1} .

Análisis elemental C, H, N (%):

teórico= C (67,80); H (11,73); N (14,82).

experimental= C (67,63); H (11,75); N (14,75).

MS-GC (m/z (%)) (Fig. E80): 282 (M^+ - H, 1), 255 (M^+ - 28, 1), 227 (M^+ - CH_2N_3 , 20), 83.

RMN 1H y RMN ^{13}C (Fig. E79, tabla E11)

La reducción del azidoalcohol **34** se realizó de manera análoga a la indicada en el apartado 1.7.C. Sobre una disolución de 490 mg (1,71 mmoles) en 4 mL de THF, se añadieron con Pd-C (98 mg), NaBH_4 (146 mg, 3,84 mmoles) y metanol (10 mL). El proceso total de reacción duró 2

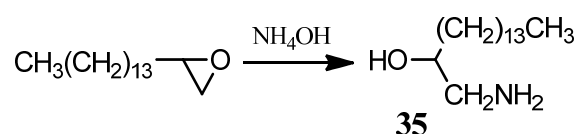
horas. Completada la reacción y manejado el crudo obtenido igualmente al indicado en el apartado **1.7.C**, se obtuvieron 230 mg de un crudo de reacción que fue purificado por cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con CHCl₃/MeOH 95:5 y 3:1 para dar 189 mg (43%) del compuesto **35**, 1-aminohexadecan-2-ol, aceite de propiedades:

IR (Fig. E082): 3450, 3400, 3300, 2915, 2850, 1471, 1393, 1325, 1077 cm⁻¹.

HRMS (M⁺ + H⁺) (Fig. E82): 258,2806 (encontrada); 258,2797 (calculada).

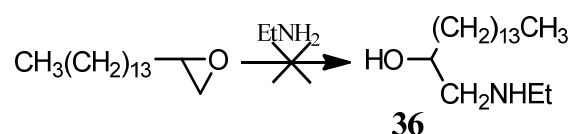
RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E81, tabla E11)

- Por apertura directo del 2-tetradeciloxirano

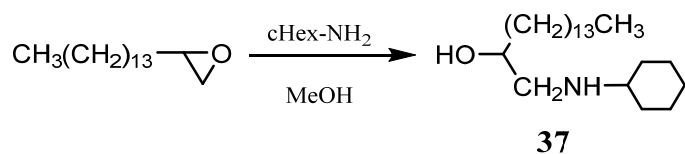


1,00 g (4,16 mmoles) de 2-tetradeciloxirano se mezclaron con 14 mL de NH₄OH en agitación magnética, calentando primero a 110-120 °C durante 4 horas, seguido de 2 horas a 160-170 °C y 72 horas más a 100 °C. Añadiendo nuevas cantidades de NH₄OH durante todo el proceso. El crudo de reacción fue extraído con AcOEt y cromatografiado con hexano/éter 8:2 para dar mayoritariamente el material de partida y tan sólo 100 mg (9%) del compuesto deseado **35**, 1-aminohexadecan-2-ol, descrito en el punto anterior.

2.C.2.- OBTENCIÓN DEL 1-(ETILAMINO)HEXADECAN-2-OL (36)



Sobre 283 mg (1,2 mmoles) de 2-tetradeciloxirano se añadieron 0,1 mL (1,2 mmoles) de etilamina, manteniendo la mezcla a temperatura ambiente durante 5 días sin observarse evolución en los controles de capa fina. Se añadió CHCl₃ (20 mL) y lavó la fase orgánica con agua hasta pH = 7, siguiendo a continuación el proceso habitual para recuperar 280 mg de material de partida.

2.C.3.- OBTENCIÓN DE 1-(CICLOHEXILAMINO)HEXADECAN-2-OL (37)

Sobre 690 mg (2,5 mmoles) de 2-tetradeciloxirano disuelto en 5 mL de metanol absoluto se añadieron 0,28 mL (2,5 mmoles) de ciclohexilamina, manteniendo la mezcla a temperatura ambiente durante 23 horas, seguido de 3 horas a reflujo hasta completar la reacción. Se eliminó el metanol en rotavapor y el crudo resultante fue redisoluto en acetato de etilo y tratado con una disolución de HCl 2 N, seguido de agua hasta pH neutro. Por tratamiento de la fase orgánica según procedimiento habitual se obtuvieron 786 mg (93%) del compuesto **37**, 1-(ciclohexilamino)hexadecan-2-ol, aceite de propiedades:

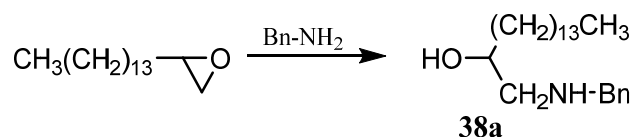
IR (Fig. E084): 3383, 2918, 2850, 1587, 1456, 1215, 1038, 1030, 758, 665 cm^{-1} .

Análisis elemental C, H, N (%):

teórico= C (77,81); H (13,36); N (4,12).

experimental= C (77,71); H (13,35); N (4,14).

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E085, tabla E11)

2.C.4.- OBTENCIÓN DEL 1-(BENCILAMINO)HEXADECAN-2-OL (38a)**Método A. Apertura del 2-tetradeciloxirano en presencia de dióxido de aluminio**

Sobre una mezcla viscosa de 3,15 g de alúmina en 87 mL de éter seco (4%) en agitación magnética, se añadieron 0,18 mL (1,69 mmoles) de bencilamina manteniendo la mezcla agitación magnética durante 10 min, a continuación se añadieron 100 mg (0,42 mmoles) de 2-tetradeciloxirano disueltos en 1 mL de éter. Manteniendo la mezcla en agitación y a temperatura ambiente durante 48 horas, seguido de 24 horas a 60-70 °C y 72 horas más a temperatura ambiente, sin observar evolución de la reacción según CCF.

Método B. En presencia de CeCl_3

Se utilizó CeCl_3 como catalizador, haciendo reaccionar 260 mg (0,92 mmoles) de 2-tetradeciloxirano, con 0,1 mL (0,92 mmoles) de bencilamina y 23 mg (0,09 mmoles) de CeCl_3 disuelto este último en (0,5 mL) de CH_2Cl_2 seco. Se mantuvo la mezcla hasta 8 días a temperatura ambiente con agitación magnética y bajo atmósfera de argón, sin observar evolución. (El tercer día se añadió una nueva cantidad de catalizador, 93 mg).

Método C. Apertura directa con bencilamina

133 mg (0,55 mmoles) de 2-tetradeciloxirano fueron disueltos en 0,45 mL (4,13 mmoles) de bencilamina, manteniendo la mezcla de reacción durante 1 hora a 100 °C, seguido de 6 horas a 130 °C y por último 4 horas a 160 °C. Se llevó la mezcla a sequedad en alto vacío obteniendo un crudo de reacción (152 mg), que fue cromatografiado eluyendo con hexano/éter 10:3 para dar 30 mg (16%) del compuesto **38a**, 1-(bencilamino)hexadecan-2-ol.

Se repitió la reacción manteniendo la temperatura mezcla a 160 °C durante 24 horas, obteniéndose el compuesto **38a** con un rendimiento del 41%.

El compuesto **38a** era un aceite de propiedades:

IR (Fig. E086): 3380, 2924, 2852, 1659, 1467, 1215, 758 cm^{-1} .

Análisis elemental C, H, N (%):

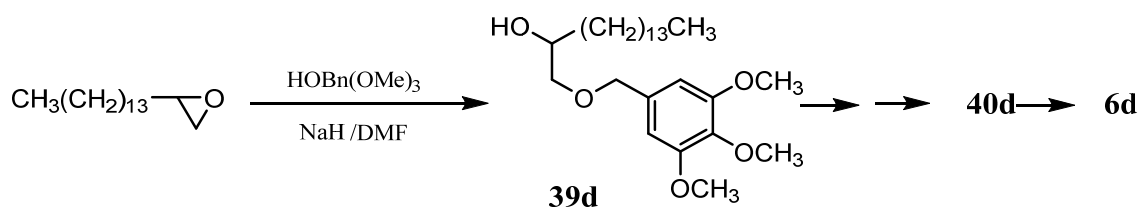
teórico= C (79,48); H (11,89); N (4,03).

experimental= C (79,41); H (11,91); N (3,98).

MS-GC (m/z (%)) (Fig. E086): 346 ($\text{M}^+ - \text{H}^+$, 1), 270 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$, 1), 256 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$, 1), 120 ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}$, 100), 91 (C_7H_7 , 75).

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E085, tabla E11)

2.C.5.- OBTENCIÓN DE LA 1-(3,4,5-TRIMETHOXYBENCIL)HEXADECAN-2-AMINA (6d) A PARTIR DE TETRADECILOXIRANO



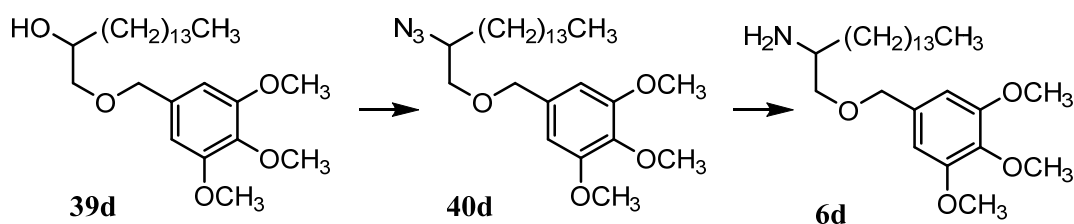
Apertura del epóxido

Se disolvieron 915 mg (3,24 mmoles) de 2-tetradeciloxirano y 1,00 g (5,05 mmoles) del alcohol 3,4,5-trimetoxibencilo en 5 mL de DMF. A continuación, se añadieron 200 mg (5,05 mmoles) de NaH al 80%, llevando la mezcla de reacción a 80 °C y manteniendo durante 24 horas con agitación magnética. Completada la reacción, se llevó la mezcla a 0°C para añadir AcOEt (20 mL) saturado en agua. La fase orgánica fue lavada con agua (5 x 20 mL) y finalmente con una disolución NaCl (sat), y siguiendo el procedimiento habitual se obtuvieron 1,10 g de un crudo de reacción que fue cromatografiado en columna eluyendo con hexano/AcOEt (8:2), para dar 375 mg (26%) del compuesto 1-(3,4,5-trimetoxibencil)hexadecan-2-ol (**39d**). Aceite incoloro de propiedades:

IR (Fig. E088): 3441 (O-H), 2923, 2853, 1692, 1590, 1503, 1236, 1009, 832 cm^{-1} .

MS-GC (m/z (%)) (Fig. E088): 438 (M^+ , 45), 196 ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$, 10), 181 ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3$, 100), 151, 123, 69, 57.

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E087, tabla E12)



Formación de la azida vía mesilato

Sobre una disolución del alcohol **39d** (375 mg, 0,86 mmoles) en 5 mL de CH_2Cl_2 se añadieron 334 μL (2,4 mmoles) de TEA y una cantidad catalítica de DMAP (24 mg, 0,20 mmoles), llevando la mezcla a 0 °C para añadir 93 μL (1,2 mmoles) de cloruro de mesilo bajo atmósfera inerte. Se mantuvo la mezcla durante 10 minutos a 0 °C, seguido de 2 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se añadieron 30 mL de AcOEt y la fase orgánica

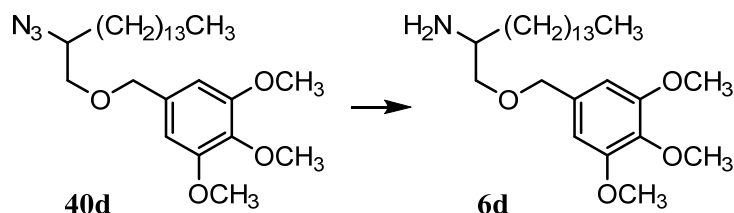
fue lavada con disoluciones de HCl 2N y agua hasta pH neutro. Se aplicó el proceso habitual a la fase orgánica para obtener 400 mg del mesil derivado (comprobado por RMN ^1H , señal a 3,16 ppm de 3H, s).

El mesil derivado obtenido fue disuelto en DMF (4 mL), añadiendo a continuación 224 mg (3,44 mmoles) de azida sódica, manteniendo la mezcla durante 4 horas a 80 °C. Después se añadió agua y se extrajo con AcOEt (30 mL) lavando la fase orgánica con agua (4 x 25 mL) y con una disolución de NaCl (sat) (3 x 20mL). Por aplicación del procedimiento habitual se obtuvo un crudo que fue cromatografiado sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/AcOEt (95:5) para dar 258 mg (65%) de la 1-(3,4,5-trimetoxibencil)hexadecan-2-azida (**40b**), sustancia aceitosa de propiedades:

IR (Fig. E090): 2923, 2854, 2100 ($-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$), 1592, 1505 (Ar), 1238, 1120 (C-O), 890 (Ar) cm^{-1} .

MS-GC (m/z (%)) (Fig. E090): 463 (M^+ , 5), 434 (M^+-29 , 100), 404 (M^+-59 , 100), 280 ($\text{M}^+-\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_3$, 20), 222, 195 ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4$, 13), 181 ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3$, 23), 154, 69, 55.

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E089, tabla E12)



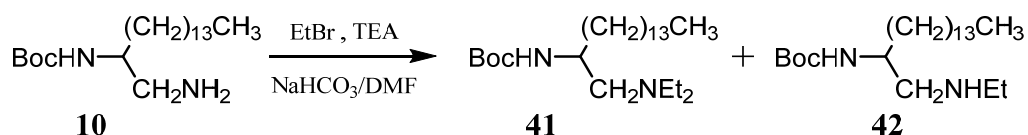
Reducción de la azida **40d**

A una disolución (258 mg, 0,56 mmoles) de la azida **40b** en 5 mL de metanol se añadió una cantidad catalítica de Pd-C, se puso en atmósfera de hidrógeno y agitación magnética. Pasadas 3 horas se filtró con celita obteniéndose 193 mg (0,44 mmoles, 80%) de la amina deseada **6d** descrita en el apartado 1.5.

3.- OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE DIAMINAS

3.A.- A PARTIR DE LA 2-BOC-DIAMINA 10

3.A.1.- OBTENCIÓN DE *N*-(1,1-DIETILAMINOHEXADECAN-2-IL) CARBAMATO DE *TERC*-BUTILO (41)



400 mg (1,1 mmoles) del compuesto **10** en 2 mL de DMF, se pusieron a reaccionar junto con 0,2 mL (2,4 mmoles) de bromuro de etilo, 0,8 mL de TEA y 228 mg (2,8 mmoles) de NaHCO₃, según el procedimiento de funcionalización de 1-(benciloxi)hexadecan-2-aminas **2.A.1**, obteniéndose 569 mg de un crudo de reacción que se purificó por cromatografía de Flash usando CHCl₃/MeOH 96:4 como eluyente, para dar las fracciones:

- a) 275 mg (48%) de **41**, *N*-(1,1-dietilaminohexadecan-2-il) carbamato de *terc*-butilo, sustancia sólida de propiedades:

PF = 36-37 °C

IR (Fig. E092): 3373, 2950, 1685, 1515, 1462, 1366, 1251, 1173, 1053 cm⁻¹.

Análisis elemental C, H, N (%):

teórico= C (72,76); H (12,70); N (6,79).

experimental= C (72,49); H (12,39); N (6,71).

HRMS (FAB-POSI, M⁺+H⁺) (Fig. E092): 413,4086 (encontrada); 413,4062 (calculada).

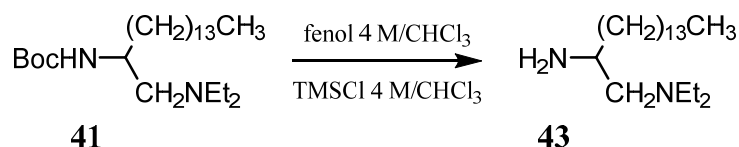
RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E091, Tabla E13)

- b) 219 mg (52%) del compuesto **42**,

IR (Fig. E094): 3400, 2950, 2855, 1717, 1526, 1462, 1368, 1235, 1173, 1075 cm⁻¹.

HRMS (FAB-POSI, M⁺+H⁺) (Fig. E094): 385,3776 (encontrada); 385,3749 (calculada).

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E093, Tabla E13)

3.A.2.- OBTENCIÓN DE N^1,N^1 -DIETILHEXADECAN-1,2-DIAMINA (43)

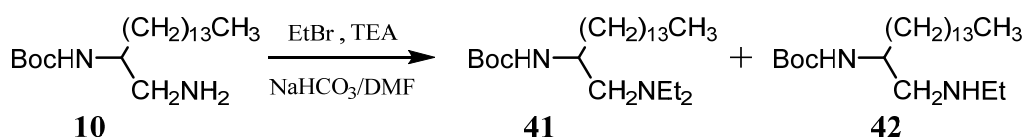
El aminocarbamato **41** fue desprotegido aplicando el *procedimiento A* de desprotección de aminas indicado en **1.5.A**. Utilizando 200 mg (0,48 mmoles) de **41**, 12,6 mL de fenol 4M y 4,2 mL de cloruro de trimetilsililo 4M. Finalizado todo el proceso se obtuvo un crudo (4,87 g) que fue purificado por cromatografía de Flash, eluyendo primero con éter hasta sacar todo el derivado fenólico y después con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1, para obtener 150 mg (100%) del compuesto **43**, N^1,N^1 -dietilhexadecan-1,2-diamina, sólido de propiedades:

PF = 43-45 °C

IR (Fig. E098): 3357, 3308, 2920, 2854, 1462, 1377, 1294, 1202, 1088 cm^{-1} .

HRMS (FAB-POSI, $\text{M}^+ + \text{H}^+$) (Fig. E100): 313,3608 (encontrada); 313,3538 (calculada).

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E097, Tabla E13)

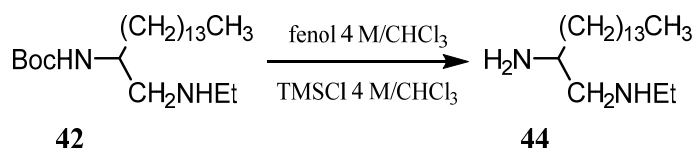
3.A.3.- OBTENCIÓN DEL N -(1-ETILAMINOHEXADECAN-2-IL) CARBAMATO DE *TERC*-BUTILO (42)

Sobre 400 mg (1,1 mmoles) del aminocarbamato **10**, en 2 mL de DMF, se añadieron 0,1 mL de bromuro de etilo (1,2 mmoles), 0,4 mL de TEA (0,17 mL/mmol) y 114 mg (1,4 mmoles) de NaHCO_3 , según el procedimiento de funcionalización de 1-(benciloxi)hexadecan-2-aminas **2.A.1**, obteniéndose 409 mg de un crudo de reacción que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 96:4, para dar las fracciones

a) 78 mg (19%) de **41**, N -(1,1-dietilaminohexadecan-2-il) carbamato de *terc*-butilo, descrito en **3.A.1.a**

b) 31 mg (81%) de N -(1-etilaminohexadecan-2-il) carbamato de *terc*-butilo (**42**), descrito en **3.A.1.b**.

3.A.4.- OBTENCIÓN DE *N*¹-ETILHEXADECAN-1,2-DIAMINA (**44**)



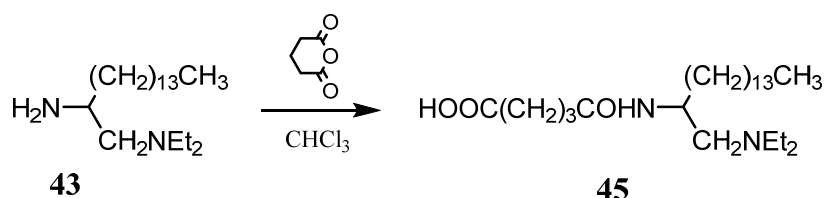
El aminocarbamato **42** fue desprotegido aplicando el *procedimiento A* de desprotección de aminos indicado en **1.5.A**. Sobre 60 mg (0,16 mmol) del aminocarbamato **42** se añadieron disoluciones de fenol 4M (4mL) y de cloruro de trimetil sililo 4M (1,3 mL). Finalizado todo el proceso se obtuvo un crudo de reacción 4,87 g que fue purificado por cromatografía de Flash, eluyendo primero éter hasta sacar todo el derivado fenólico de la columna y después con CHCl₃/MeOH 9:1, para obtener 45 mg (100 %) de *N*¹-etilhexadecan-1,2-diamina (**44**), sustancia aceitosa de propiedades:

IR (Fig. E096): 3320, 3254, 2917, 2853, 1672, 1482, 1380, 1127 cm⁻¹.

HRMS (FAB-POSI, M⁺+H⁺) (Fig. E096): 285,3284 (encontrada); 285,3225 (calculada).

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E095, tabla E013)

3.A.5.- OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 5-[(1,1-DIETILHEXADECAN-2-IL)AMINO]-5-OXO-PENTANOICO (**45**)

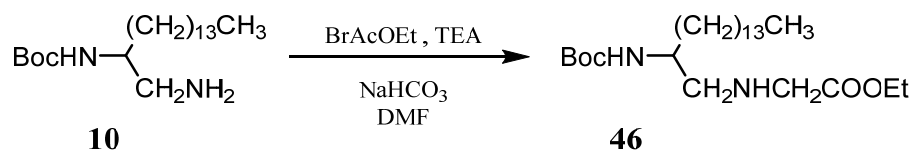


Sobre una disolución del compuesto **43** (29 mg, 0,09 mmoles) en 2 mL de CHCl₃, se añadió otra de anhídrido glutárico (12 mg, 0,11 mmoles) en 2 mL de CHCl₃, gota a gota. Finalizada la adición se mantuvo la mezcla en agitación y a temperatura ambiente durante 1 hora. Por eliminación del disolvente en rotavapor se obtuvieron 38 mg (99%) de un producto oleoso, ácido 5-[(1,1-dietilhexadecan-2-il)amino]-5-oxo-pentanoico (**45**).

IR (Fig. E100): 3600-3100, 2920, 2850, 1725, 1685, 1475, 1200, 1115 cm⁻¹.

MS-GC (*m/z* (%)) (Fig. E100): 426 (M⁺+H⁺), 408 (C₂₅H₄₈N₂O₂, 9), 295 (M⁺- C₅H₆NO₂, 14), 226.

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E099, Tabla E14)

3.A.6.- OBTENCIÓN DEL ÉTER 46

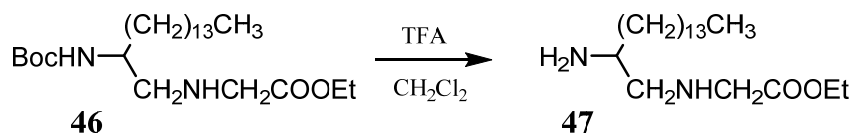
Utilizando el mismo proceso y condiciones de reacción a las indicadas en el punto **2.A.1**, se hizo reaccionar una disolución del compuesto **10** (200 mg, 0,5 mmoles) en 1,5 mL de DMF, con NaHCO₃ (46 mg, 0,5 mmoles), TEA (0,17 mL/mmol) y bromoacetato de etilo (0,13 mL/mmol) durante 24h, obteniéndose un crudo de reacción 237 mg, que fue purificado por cromatografía de flash en gel de sílice usando como eluyente hexano/AcOEt 8:2, para dar 198 mg (89%) de **46**, 2-[[2-*tert*-butoxicarbonilamino]hexadecan-1-il]amino]acetato de etilo, sólido blanquecino de propiedades:

PF = 50-52 °C

IR (Fig. E102): 3350, 2925, 2854, 1741, 1714, 1520, 1466, 1365, 1174, 1028 cm⁻¹.

MS-GC (*m/z* (%)) (Fig. E102): 442 (M⁺, 1), 295, 226, 116.

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E101, Tabla E14).

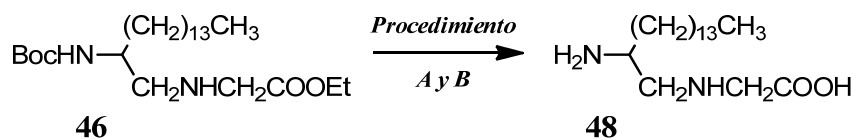
3.A.7.- OBTENCIÓN DE 2-[(2-AMINO)HEXADECAN-1-ILAMINO]ACETATO DE ETILO (47)

El compuesto **46** fue desprotegido siguiendo el *procedimiento C*. A una disolución de 24 mg (0,06 mmoles) del compuesto **46** en 1 mL de cloruro de metileno, se añadió en 0,6 mL de ácido trifluoroacético, manteniendo la mezcla con agitación magnética durante 1 hora. Después de trabajar la reacción se obtuvieron 18 mg (94%) del compuesto **47**, 2-[(2-amino)hexadecan-1-ilamino]acetato de etilo.

IR (Fig. E104): 3406 ancha, 2920, 2850, 1689, 1467, 1261, 1101, 798 cm⁻¹.

MS-GC (*m/z* (%)) (Fig. E104): 342 (M⁺, 1), 295, 226, 116

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E103, Tabla E14).

3.A.8.- OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 2-[(2-AMINO)HEXADECAN-1-ILAMINO]ACÉTICO (48)

Aplicando el *procedimiento B* de desprotección de aminas Boc protegidas, se pusieron 70 mg (0,16 mmoles) del compuesto **46** con 3 mL de HCl/THF 4 M, dejando reaccionar durante 1 h. Por eliminación del disolvente a vacío se obtuvieron 86 mg de un crudo de reacción, que fue purificado por cromatografía de flash en gel de sílice, utilizando como eluyentes hexano/AcOEt 1:1 y CHCl₃/MeOH 9:1, para obtener:

- 20 mg (23%) del material de partida **46**.
- 45 mg (52%) del compuesto **48**, ácido 2-[(2-amino)hexadecan-1-ilamino]acético, sustancia sólida de propiedades:

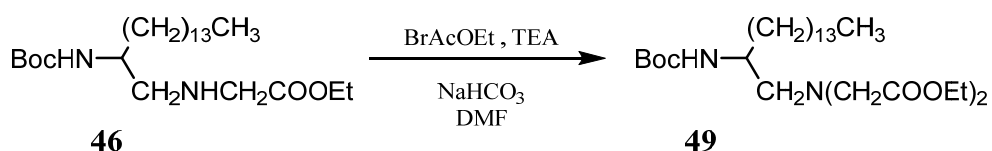
PF = 154-156 °C

IR (Fig. E106): 3380-3000, 2922, 2850, 1658, 1462, 1319, 1236, 1120, 719 cm⁻¹.

MS-GC (*m/z* (%)) (Fig. E106): 314 (M⁺, 10), 294, 281, 207, 113.

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E105, Tabla E14)

También se aplicó el *procedimiento A* de desprotección de aminas Boc protegidas. Así, se pusieron 70 mg (0,23 mmoles) del compuesto **46** con disoluciones de 2,3 mL de fenol 4M y 0,8 mL de cloruro de trimetilsililo 4M en cloroformo, y de nuevo 3,5 mL de fenol 4M y 1,2 mL de cloruro de trimetilsililo 4M, durante 17 minutos. Por eliminación del CHCl₃ en rotavapor se obtuvieron 2,88 g de un crudo de reacción, que después de purificar por cromatografía de flash dio lugar a 33 mg (46%) del compuesto **48** descrito arriba.

3.A.9.- OBTENCIÓN DE BIS ACETATO DE ETILO 49

Sobre el compuesto **46** se repitió el procedimiento indicado en 3.A.6. De esta manera, a una disolución de **46** (100 mg, 0,23 mmoles) en 1,5 mL de DMF, se añadieron NaHCO₃ (46 mg, 0,5 mmol), TEA (0,17 mL/mmol) y bromoacetato de etilo (0,13 mL/mmol), manteniendo la mezcla

en agitación durante 120 horas. Se llevó a sequedad en rotavapor obteniendo un sólido que fue tratado análogamente a indicado en 3.A.6 para dar 54 mg de un crudo, que fue purificado por cromatografía de flash con gel de sílice, eluyendo con hexano/AcOEt 9:1 y 7:3 para obtener:

a) 30 mg (56%) del compuesto **49**, 2,2'-[[*(2-terc*-butoxicarbonilamino)hexadecan-1-il]amino]bis acetato de dietilo, sustancia aceitosa de propiedades:

IR (Fig. E108): 3369, 2925, 2854, 1741, 1712, 1520, 1456, 1392, 1174, 1095, 721 cm^{-1} .

Análisis elemental C, H, N (%):

teórico= C (65,87); H (10,67); N (5.30).

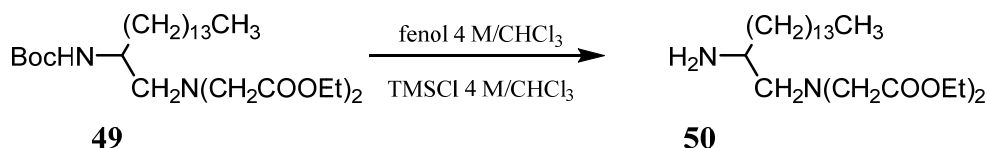
experimental= C (65,38); H (10,83); N (5.66).

HRMS (FAB-POSI, M + 1): 529,3761 (encontrada), 529,4172 (calculada)

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E107, tabla E15)

b) 11 mg (20%) del material de partida **46**.

3.A.10.- OBTENCIÓN DE 2,2'-[[*(2-AMINO)HEXADECAN-1-IL*]AMINO]BIS ACETATO DE DIETILO (**53**)



Se aplicó el *procedimiento A* de desprotección de aminas Boc protegidas al compuesto **49**. 88 mg (0,17 mmoles) del compuesto **49** fueron tratados con disoluciones clorofórmicas de fenol 4M (1,9 mL) y cloruro de trimetilsililo 4M (0,6 mL), y de nuevo fenol 4M (2,9 mL) y cloruro de trimetilsililo 4M (1,0 mL). El producto bruto de reacción después de eliminar el disolvente pesó 2,40 g, y fue purificado por cromatografía de flash con éter seguido de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 8:2 para dar 65 mg (91%) de 2,2'-[[*(2-amino)hexadecan-1-il*amino]bis acetato de dietilo (**50**), sustancia cristalina de propiedades:

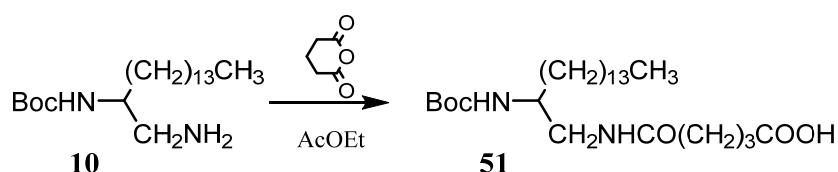
PF = 212-214 $^{\circ}\text{C}$

IR (Fig. E110): 3320, 2950, 2860, 1710, 1650, 1550, 1275, 1190 cm^{-1} .

MS-GC (m/z (%)) (Fig. E110): 429, 405, 382 (10), 309 (100).

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E109, Tabla 15)

3.A.11.- OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 5-[[2-(*TERC*-BUTOXICARBONILAMINO)HEXADECAN-1-IL]AMINO]-5-OXOPENTANOICO (51)



Se disolvieron 150 mg (0,4 mmoles) del compuesto **10** en 2 mL de AcOEt, y análogamente 46 mg (0,4 mmoles) de anhídrido glutárico en 1 mL de AcOEt. A continuación, y siempre con agitación, se añadió la disolución de anhídrido glutárico sobre la del compuesto **10** gota a gota, dando lugar a una reacción casi instantánea que proporcionó unos cristales blanquecinos que fueron filtrados a vacío en Büchner, obteniendo 121 mg (64%) del compuesto **51**, ácido 5-[(2-*tert*-butoxicarbonilamino)hexadecan-1-ilamino]-5-oxopentanoico, de propiedades:

PF = 110-112 °C

IR (Fig. E112): 3500-3200, 3328, 2950, 2851, 1741, 1666, 1645, 1535, 1483, 1302, 1250, 1170, 1063 cm^{-1} .

Análisis elemental C, N, H (%):

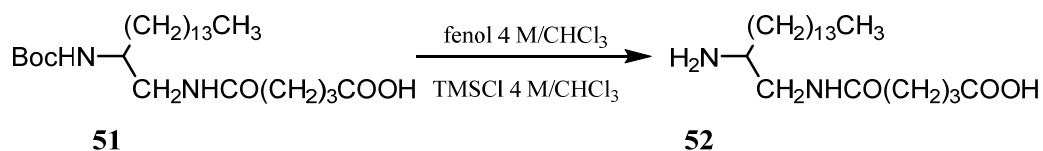
teórico= C (66,35); H (10,71); N (5,95).

experimental= C (66,36); H (11,01); N (6,14).

HRMS (FAB-POSI, $\text{M}^+ + \text{Na}$) (Fig. E112): 493,3599 (encontrada), 493,3612 (calculada).

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. E111, Tabla E16)

3.A.12.- OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 5-[[2-(AMINO)HEXADECAN-1-IL]AMINO]-5-OXOPENTANOICO (52)



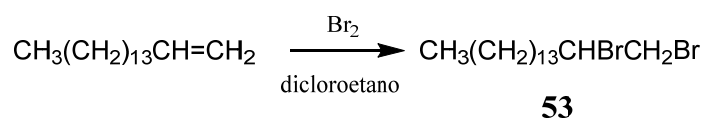
Por el *procedimiento A* de desprotección de aminas Boc protegidas se pusieron 96 mg (0,2 mmoles) del compuesto **51** con disoluciones clorofórmicas de fenol 4M (2,0 mL) y de cloruro de trimetilsililo 4M (0,7 mL), y de nuevo fenol 4M (3,0 mL) y de cloruro de trimetilsililo 4M (1,0 mL). El crudo de reacción después de eliminar el disolvente pesó 3,11 g y se purificó por

cromatografía de flash en gel de sílice usando como eluyentes éter, seguido de CHCl₃/MeOH 8:2 y 1:1.

- a) La fracción de CHCl₃/MeOH 8:2, contenía 62 mg del material de partida **51**.
- b) De la fracción de CHCl₃/MeOH 1:1 se aislaron 37 mg (46%) del ácido 5-[(2-amino)hexadecan-1-ilamino]-5-oxo-pentanoico (**52**), sustancia sólida de propiedades:
 PF = 244-246 °C
 IR (Fig. E114): 3500-3000, 2910, 2853, 1734, 1660, 1526, 1463, 1195 cm⁻¹.
 HRMS (FAB-POSI, M⁺ + H): 371,3415 (encontrada), 371,3229 (calculada).
 RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E113, tabla E16).

3.B.- SÍNTESIS DE DIAMINAS A PARTIR DE 1-HEXADECENO

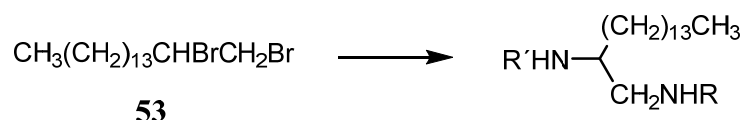
3.B.1.- OBTENCIÓN DE 1,2-DIBROMOHEXADECANO



A una solución de 3,5 g (21,9 mmoles) de Br₂ en 100 mL de 1,2-dicloroetano se añadió otra de 5 g (21,9 mmoles) de 1-hexadeceno en 100 mL de 1,2-dicloroetano, manteniéndola mezcla en agitación y temperatura ambiente hasta desaparición del color marrón. La eliminación del disolvente en rotavapor dió lugar a una sustancia oleosa correspondiente al compuesto 1,2-dibromohexadecano (**53**) con un rendimiento del 80% de propiedades:

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig.E115, tabla E16)

3.B.2.- OBTENCIÓN DE N¹,N²-DIALQUILHEXADECAN-1,2-DIAMINAS



Se hizo reaccionar el derivado dibromado **53** con diferentes aminas en las condiciones indicadas en la **tabla 52**, en ningún caso hubo evolución de la reacción según CCF.

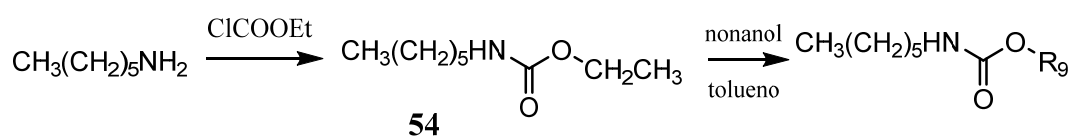
Tabla 52. Condiciones de reacción aplicadas en los intentos de sustitución del derivado dibromado 53

R-NH₂	reactivos	T^a	Prod
Hex-NH ₂	<i>a</i>) amina en exceso	24 h, Reflujo	N.e.
	<i>b</i>) 2 moles amina / 1 mol 53 / éter	48 h, T.a.	N.e.
	<i>c</i>) 2 moles amina / 1 mol 53 / acetonitrilo	10 días T.a. + 2 días Reflujo	N.e.
	<i>d</i>) 2 moles amina / 1 mol 53 / NaHCO ₃ / tolueno	24 h, Reflujo	N.e.
	<i>e</i>) 2 moles amina / 1 mol 53 / Na ₂ CO ₃ / tolueno	24 h, Reflujo	N.e.
	<i>f</i>) 2 moles amina / 1 mol 53 / NaHCO ₃ / benceno	24 h, Reflujo	N.e.
Et-NH ₂	2 moles amina / 1 mol 53 / éter	48 h, T.a.	N.e.
Et ₂ -NH ₂	2 moles amina / 1 mol 53 / éter	6 días, T.a.	N.e.
Dec-NH ₂	2 moles amina / 1 mol 53 / DMAP /tolueno	24 h, 60 °C	N.e.

N.e.: no evoluciona

4.- PREPARACIÓN DE CARBAMATOS

PUESTA A PUNTO DEL MÉTODO DE OBTENCIÓN DE CARBAMATOS



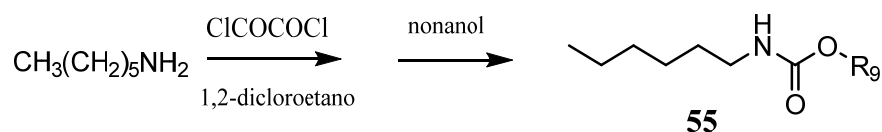
En un matraz de tres bocas provisto de agitador magnético se introdujeron 0,5 mL (3,75 mmoles) de hexilamina y 5 mL de éter, llevándose la mezcla 5° C con baño de agua/hielo. A continuación se añadieron 180 µL (1,87 mmoles) de cloroformiato de etilo, seguido de 325 µL (1,87 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamine (DIPEA), manteniendo la mezcla con agitación energética durante 15 minutos. A continuación se añadieron de nuevo las mismas cantidades de cloroformiato de etilo (180 µL, 1,87 mmoles) y de DIPEA (325 µL, 1,87 mmoles), manteniendo la mezcla con agitación energética durante 20 minutos. Después se añadieron 10 mL de éter y se llevó la mezcla a un embudo decantación para lavar la fase orgánica con agua, seguido de disoluciones de NaHCO₃(s), HCl 2N y agua hasta neutro. Por aplicación del proceso habitual se obtuvieron 227 mg (35%) del *N*-hexil carbamato de etilo (**54**), aceite de propiedades:

IR (Fig. E116): 3336, 2931, 2858, 1697, 1539, 1466, 1253, cm⁻¹.

MS-GC (m/z (%)) (Fig. E116): 173 (M⁺, 10), 144 (M⁺ - CH₂CH₃, 13), 102 (100).

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E117, tabla E16)

Sobre una disolución de nonanol en 2 mL de tolueno se añadieron 50 mg (0,29 mmol) del compuesto **54**, manteniendo la mezcla reflujo durante 12 h. No se observó evolución de la reacción por CCF. Se llevó la mezcla sequedad en alto vacío, obteniendo un aceite cuyo espectro de RMN ¹H era coincidente con los materiales de partida.

Método B

A un matraz de tres bocas con agitador magnético se adaptó un termómetro y un refrigerante provisto de un tubo de cloruro cálcico en la parte superior, a continuación se introdujeron 1,32 mL (10 mmoles) de hexilamina disueltos en 4 mL de 1,2-dicloroetano, llevando la mezcla a 2 °C con un baño de hielo/agua, para añadir 1,16 mL (12 mmoles) de cloruro de oxalilo (de una sola vez). Se retiró el baño de agua/hielo y se mantuvo la mezcla 1 hora a temperatura ambiente, seguido de 7 horas a reflujo (85 °C).

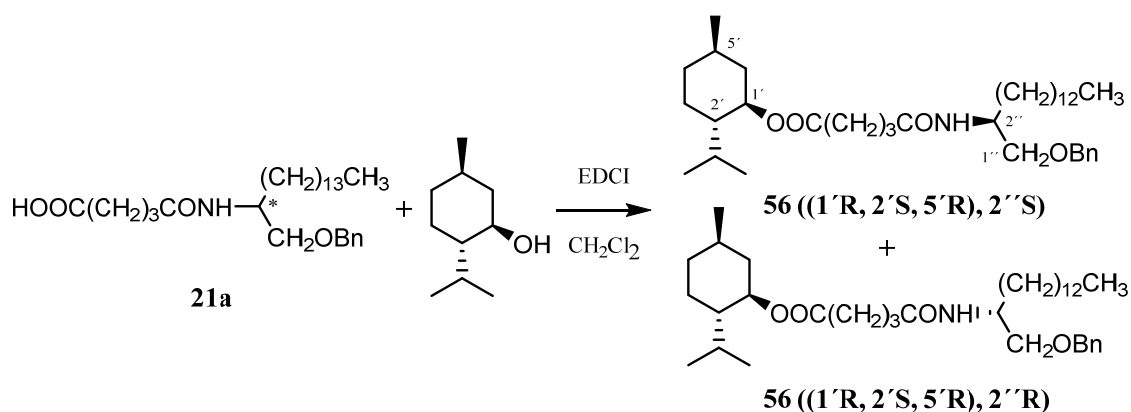
A continuación, se llevó la mezcla a temperatura ambiente para añadir (2,12 mL, 12,2 mmoles) de nonanol, manteniéndose a reflujo y con agitación magnética durante 12 h. Después, se llevó a sequedad en alto vacío, y el residuo resultante (insoluble en acetato de etilo y soluble en cloroformo), se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con CHCl₃/MeOH 9:1 para dar 1,69 g (62%) del *N*-hexil carbamato de nonanilo **55**, aceite de propiedades:

IR (Fig. E118): 3301, 2924, 2854, 1643, 1516, 1473, 1211, 1052 cm⁻¹.

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. E119, tabla E16)

5. INTENTOS DE RESOLUCIÓN DE RACÉMICOS

5.A.- FORMACIÓN DE UN ÉSTER ENTRE EL GRUPO ÁCIDO DE 21a Y EL ALCOHOL DE (-)MENTOL



Intento de separación directa de los racémicos *R* y *S* mediante formación de un enlace éster entre el grupo ácido de **21a** y el alcohol de (-)-mentol catalizado con EDCI, seguido de separación adecuada de los diastereoisómeros por cromatografía y posterior saponificación con recuperación de los racémicos *R* y *S* de manera independiente.

Sobre una disolución de **21a** (80 mg, 0,17 mmoles) en 3 mL de CH_2Cl_2 a -20°C , se añadió hidroxibenzotriazol (HOBt) (29 mg, 0,18 mmoles), *N*-metilmorfolina (74 μL , 0,68 mmoles) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (36 mg, 0,22 mmoles), manteniendo la reacción en agitación durante 20 minutos, a continuación se añadieron 27 mg, (0,17 mmoles) de (-)-mentol disueltos en 1,5 mL de CH_2Cl_2 manteniendo la mezcla en agitación de -20 a -10°C durante 45 min, dejando evolucionar a temperatura ambiente durante toda la noche. Después, se añadieron 10 mL CH_2Cl_2 y se llevó a un embudo de decantación para lavar la fase orgánica con NaHCO_3 saturado (2 x 30 mL), 1N HCl (3 x 25 mL), y agua saturada de sal (3 x 30 mL). Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 , por filtración y evaporación del disolvente se obtuvo una mezcla que coincidía con los materiales de partida, según CCF.

Se cambió el procedimiento intentando realizar la separación sobre la 1-(benciloxi)-hexadecan-2-amina (**6a**), bien vía formación de sales (**5.B**) o mediante formación de un enlace covalente tipo amida (**5.C**).

5.B.- FORMACIÓN DE SALES CON EL 2-AMINOBENCILÉTER 6A

La realizó la separación de los enantiómeros mediante la precipitación selectiva de la sal de amonio del *R* o *S* de la 1-(benciloxi)hexadecan-2-amina (**6a**) con ácidos enantioméricamente puros. Para ello se mezclaron cantidades equimoleculares de amina **6a** (50 mg, 0,13 mmoles) y del ácido: D(+)-canfosulfónico (*ensayos 1-4*) o (*S*)-(+)-mandélico (*ensayo 5*), en las condiciones indicadas en la **tabla 53**. Desafortunadamente no se consiguió la precipitación en ningún caso.

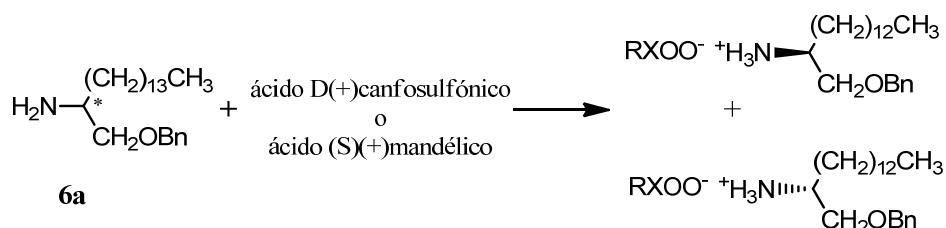
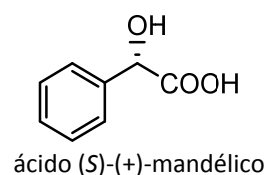
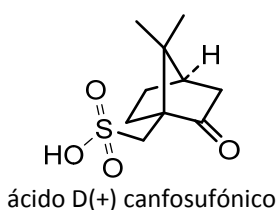


Tabla 53. Intentos de precipitación selectiva de la (*R/S*) 1-(benciloxi)hexadecan-2-amina (6a**) con los ácidos D(+)-canfosulfónico y (*S*)-(+)-mandélico**



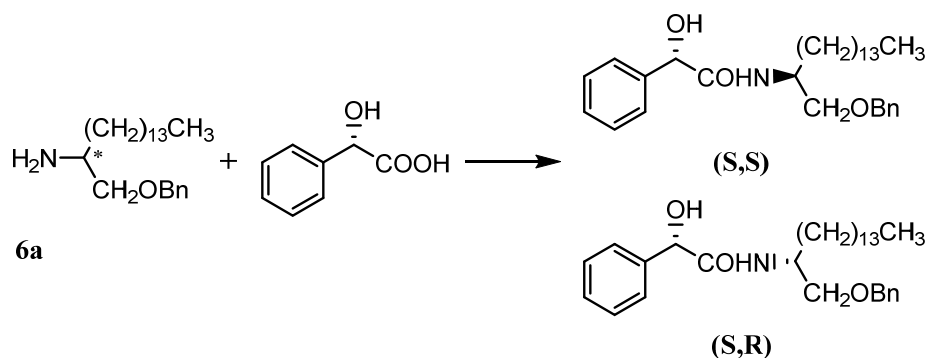
ensayo	disolventes	reacción
<i>1</i>	Éter/metanol	n.c.
<i>2</i>	Metanol ^{a)}	n.c.
<i>3</i>	Benceno	n.c.
<i>4</i>	CH ₂ Cl ₂ /hexano	n.c.

ensayo	disolventes	reacción
<i>5</i>	AcOEt/EtOH (3:1)	n.c.

n.c.= no cristaliza.

^{a)} Disuelto en metanol a 40° C y dejado evolucionar a temperatura ambiente.

5.C.- FORMACIÓN DE AMIDAS CON EL 2-AMINO BENCIL ÉTER **6a** Y EL ÁCIDO (S)-(+)-MANDÉLICO



Por último se realizó la condensación entre la amina del 2-aminobenciléter **6a** y el ácido del ácido (S)-(+)-mandélico, según las condiciones que se indican en la **tabla 54**.

Tabla 54. Proporciones y condiciones de reacción en la formación de la amida entre la amina **6a y el ácido (S)-(+)-mandélico**

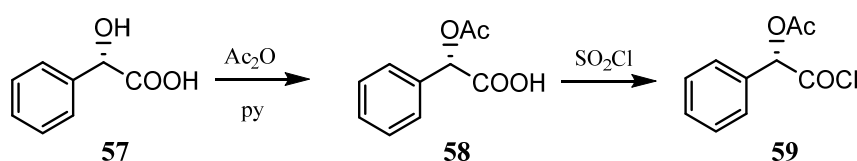
Ensayo	Ácido mándelico	Amina 6a	reactivos	disolvente	t	Condiciones
1	0,28 mmol	0,28 mmol	EDCI, 0,33 mmol HOBt, 0,33 mmol DIPEA, 0,81 mmol	CH ₂ Cl ₂ (2mL)	15.h	1), 3)
2	2,5 mmol	3,8 mmol	CDI, 3,55 mmol	THF (6 mL)	14 h	2)
3	1,0 mmol	1,0 mmol	DCC, 1 mmol HOBt, 1 mmol	THF (4 mL)	21 h	1)
4	0,43 mmol	0,51 mmol	EDCI, 0,51 mmol DMAP, 0,51 mmol	CH ₂ Cl ₂ (3mL)	48 h	2), 3)

- 1) Sobre el ácido disuelto en el disolvente indicado se añadió la carbodiimida y el HOBt, manteniendo la mezcla durante 1h, después se llevó a 0° C para añadir después el resto de los reactivos, dejando evolucionar la reacción a t.a. el tiempo indicado
- 2) Adición de todos los reactivos a temperatura ambiente
- 3) En atmósfera inerte

El **procedimiento general de reacción** fue: disolver el ácido S(+) mandélico en la cantidad indicada de disolvente, añadir a continuación la carbodiimina seguido del HOBt o el DMAP (nada en la ensayo 2) dejando evolucionar durante 1 hora (en algunos se llevó la mezcla a 0° C), para añadir la amina **6a** disuelta en la mitad de volumen del mismo disolvente, manteniendo la

mezcla durante 20 h a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en la tabla. No se observó evolución de la reacción en ningún caso, según CCF, por lo que las reacciones no fueron trabajadas.

Por último se decidió transformar el ácido (*S*)-(+)-mandélico en el cloruro de (*S*) 2-acetoxi-2-fenilacétilo y hacerlo reaccionar con la 1-(benciloxi)hexadecan-2-amina (**6a**).



Formación del ácido (*S*) 2-acetoxi-2-fenilacético

Sobre una disolución del ácido (*S*)-(+)-mandélico (100 mg, 0,66 mmoles) en 2 mL de piridina y a 0 °C se añadió 2 mL de anhídrido acético, manteniendo la mezcla durante 10 minutos a 0 °C, dejando después evolucionar a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación se vertió la mezcla sobre agua/hielo y añadió AcOEt (20 mL) pasándolo a un embudo de decantación, se separó la fase acuosa y sobre la orgánica se añadieron disoluciones de: HCl 2N (3 x 20 mL), NaHCO₃ (3 x 20 mL) y agua hasta pH neutro. Por aplicación del procedimiento habitual se obtuvieron 128 mg (99%) del ácido del ácido (*S*)-(+)-2-acetoxi-2-fenilacético (**58**), sustancia aceitosa de propiedades:

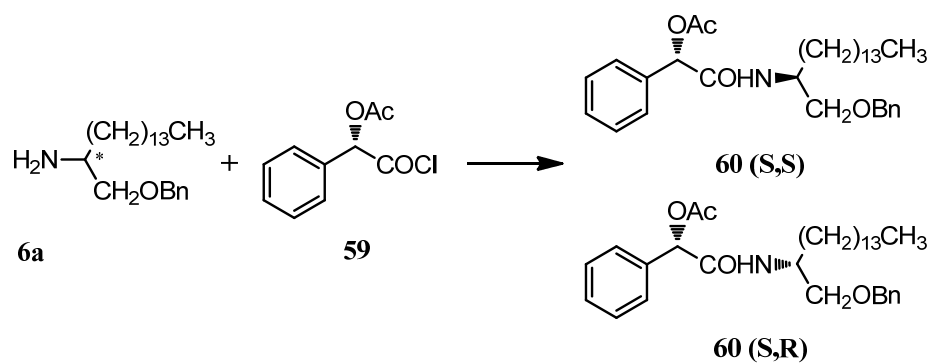
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +153^{\circ} \text{ (c=2, en acetona)}$$

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. EA09, tabla E17)

Formación del cloruro de (*S*) 2-acetoxi-2-fenilacétilo

Se disolvieron 132 mg (0,66 mmoles) del ácido *S*(+) 2-acetoxi-2-fenilacético en 1,5 mL (2,1 mmoles) de cloruro de tionilo, llevando la mezcla a reflujo y manteniendo durante 4 horas. Por aplicación del procedimiento habitual se obtuvieron 113 mg (81%) del cloruro de (*S*) 2-acetoxi-2-fenilacétilo (**59**), sustancia aceitosa de propiedades:

RMN ¹H y RMN ¹³C (Fig. EA10, tabla E17)



Formación de las amidas **60**

150 mg (0,44 mmoles) de la amina **6a** fueron disueltos en 4 ml de THF seco, añadiendo a continuación 113 mg (0,53 mmoles) de cloruro de (S) 2-acetoxi-2-fenilacétilo seguido de 73 μ L (0,53 mmoles) de TEA, manteniendo la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación se añadieron 15 mL de AcOEt sobre la mezcla de reacción y fue llevada a un embudo de decantación, para tratar la fase orgánica con agua (2 x 15 mL), disoluciones de HCl 2N (3 x 15 mL), NaHCO_3 (3 x 15 mL) y agua hasta pH neutro. Por aplicación del procedimiento habitual se obtuvieron 128 mg de un crudo de reacción que correspondía con la mezcla de diastereoisómeros **60**, $2S,2'S$ y $2S,2'R$ (según sus espectros de RMN), que no pudieron ser separados por cromatografía en columna.

IR (Fig. EA12): 3284, 2921, 2851, 1743, 1666, 1560, 1454, 1371, 1234, 1030, 734 cm^{-1}

RMN ^1H y RMN ^{13}C (Fig. EA11, EA13)

VI.- 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 presentan a continuación.

De la parte química:

- 1) Se puso a punto un método de obtención de 2-aminohexadecan-1-ol (bencil éter) (**6a**) y de 2-*terc*-butilcarbonil-hexadecan-1,2-diamina (**10**) a partir de acetamidomalonato de dietilo con rendimientos ambos del 15 %.
- 2) Además del éter **6a**, se obtuvieron los éteres 4-metoxi (**6b**), 4-cloro (**6c**) y 3,4,5-trimetoxibencilo (**6d**), con buenos rendimientos.
- 3) Para la eliminación del grupo *terc*-butoxicarbonil (Boc) se aplicó fundamentalmente el *procedimiento A* (solución de fenol y TMSCl 4M). También se aplicaron el *procedimiento B* (solución de HCl/THF 4N) y *procedimiento C* (ácido trifluoroacético en cloruro de metileno). En presencia de trimetoxibencilo se aplicó el *procedimiento D* (lutidina/TBDMS).
- 4) Se han obtenido 23 derivados de 2-aminohexadecan-1-ol con rendimientos muy buenos. A partir del 2-aminohexadecanol **6a**, se puso a punto un método más rápido y eficiente de obtención de alquilaminohexadecan-1-oles, a partir del ácido bromohexadecanoico. Los rendimientos globales eran semejantes a los obtenidos a partir de acetamidomalonato de dietilo.
- 5) Se intentó obtener compuestos del tipo 2-amino-1-éster a partir del 2-*terc*-butoxicarbonilaminohexadecanol (**3**), por acilación del alcohol en 1 seguido de eliminación del grupo Boc protector. Sin embargo, en el proceso cromatográfico de purificación se producía una transesterificación de éster a amina obteniéndose los amidoalcoholes **25** (heptanoilo, 57 %), y **28** (palmitoilo, 98 %). Estos alcoholes fueron acilados de nuevo para obtener los amidoésteres **26** (N-C₇/O-C₇, 97 %), **30** (N-C₁₆/O-C₇, 56 %), **31** (N-C₁₆/O-C₁₂, 31 %) y **32** (N-C₁₆/O-C₁₆, 47 %).
- 6) Se puso a punto un método de obtención de 1-aminohexadecan-2-oles por apertura directa del 2-tetradeciloxirano con aminas primarias (alquílicas, cicloalquílicas, bencílicas) o con azida sódica, seguida de reducción de la azida intermedia obtenida. También por apertura del 2-tetradeciloxirano, se puso a punto otro método de obtención del aminobencilo **6d**. Este proceso implicaba cuatro pasos un rendimiento global del 14%, frente a los cinco pasos y rendimiento del 17% a partir del acetamidomalonato de dietilo.

- 7) Se han obtenido 12 derivados de hexadecan-1,2-diaminas a partir de la 2-Boc-hexadecan-1,2-diamina **10**, con buenos rendimientos. Se intentó poner a punto un método más rápido de obtención de estos derivados partiendo de 1,2-dibromohexadecano. A pesar de los diversos intentos realizados no se consiguió la sustitución de los átomos de bromo por alquilaminas.
- 8) Se ha puesto a punto un método de obtención de dialquilcarbamatos a partir de hexilamina y cloruro de oxalilo, con un rendimiento del 62%.
- 9) Se intentó poner a punto un método de resolución de los enantiómeros R y S del aminoácido **21a** por formación de un éster con (-)-mentol catalizado por EDCI, pero no dió resultado.

La separación de los enantiómeros R/S del 2-aminohexadecanol bencil éter **6a** por formación de sales con el ácido D(+) canfosulfónico o el ácido (S)-(+)-mandélico en distintos disolventes no dio resultado.

La formación de amidas del 2-aminohexadecanol bencil éter **6a** con el ácido D(+) canfosulfónico o del ácido (S)-(+)-mandélico en diferentes condiciones y catalizadores de reacción no llevó a la amida esperada. Únicamente cuando se transformó el ácido (S)-(+)-mandélico en el cloruro de 2-acetoxi-2-fenilacético, haciéndolo reaccionar con el 2-aminohexadecanol (bencil éter) **6a**, se obtuvieron las amidas **60** (2S,2'S) y (2S,2'R), que no pudieron ser separadas por cromatografía de columna ni por HPLC.

De los resultados de bioactividad:

- 1) Citotoxicidad antineoplásica. Se han ensayado doce derivados de 2-aminohexadecanol (tipo I), dos derivados de 1-aminohexadecanol (tipo II) y doce de hexadecan-1,2-diamina (tipo III) frente a las líneas celulares neoplásicas: P-388, A-549, HT-29 y MEL 28. De ellos los compuestos tipo I: **13a** y **14**, y los tipo III: **10**, **41**, **43** y **44** alcanzaron valores submicromolares. Encontrándose una cierta selectividad en **14** (0,05 μ M), **43** (0,1 μ M) y **44** (0,05 μ M) frente a la línea HT-29.
- 2) Se investigó la actividad apoptótica (en la línea celular Jurkat) de 18 compuestos tipo I, 3 compuestos de tipo II y 15 compuestos de tipo III. Los mejores valores de inducción de apoptosis fueron encontrados para los compuestos tipo I: **6a** (CI₅₀=3 μ M), **7** (7 μ M), **13a** y **14** (6 μ M), **15** (1 μ M), **17a** (3 μ M) y **33** (6 μ M); **37** (tipo II, CI₅₀=6 μ M) y **10**, **42** (tipo III ambos CI₅₀=6 μ M). Los compuestos **7**, **37** y **11** fueron seleccionados para investigar la vía apoptótica inducida y fase del ciclo celular interrumpido (ocurre en la de fragmentación del DNA).
- 3) Los compuestos **14**, **22**, (tipo I) y **43**, **50**, **52** (tipo III) fueron seleccionados para realizar estudios de actividad inmunomoduladora debido a su semejanza estructural con

myriocina. El compuesto **43** disminuye la proliferación de todo tipo de células, mientras que los otros cuatro estimulan la proliferación de células normales, inhibiendo la de células leucémicas y estimuladas con concavalina A.

- 4) Actividad sobre fosfolipasa A₂. Objetivo fundamental de este trabajo de Tesis Doctoral. Se ensayaron 11 compuestos tipo I y 4 tipo III sobre fosfolipasas A₂ citosólicas, los compuestos más activos fueron **21a** (tipo I) con IC₅₀=10,5 μM y **43** (tipo III) con IC₅₀=11,9 μM.

Ambos compuestos fueron ensayados frente a diferentes PLA₂ sinoviales (veneno de Naja naja, porcina pancreática, recombinante sinovial humana y veneno de abejas) mostrando la mayor inhibición frente a la sinovial humana con valores del 83% (compuesto **43**) y 80% (compuesto **14**) a concentración 10 μM, muy próximo al compuesto de referencia manoalida (93%). También se evaluó la actividad antiinflamatoria del compuesto **21a**.

- 5) Se evaluó la actividad antifúngica de 10 compuestos tipo I, 3 compuestos tipo II y 2 tipo III frente a especies de hongos filamentosos y tres de *Candidas*. El compuesto más activo fue el 1-ciclohexilaminohexadecan-2-ol **37** del tipo II, mostrando selectividad frente a *E. floccosum* 114 y *T. rubrum* c con valores de CI=12,5 μM, ligeramente superiores a los del ketoconazol de referencia.

El compuesto **37** y el 2-aminohexadecanol **33** fueron ensayados frente a diez cepas distintas de *T. mentagrophytes*, manteniéndose la CIM en 25 μg/mL para las cepas 108, 130, 539 y 943. El compuesto **33** fue seleccionado para ser ensayado frente a seis cepas distintas de *Candida albicans*. Los mejores valores de CIM se encontraron para *C. parapsilosis*, *C. colliculosa* y *C. krusei*, todos ellos de 50 μg/mL.

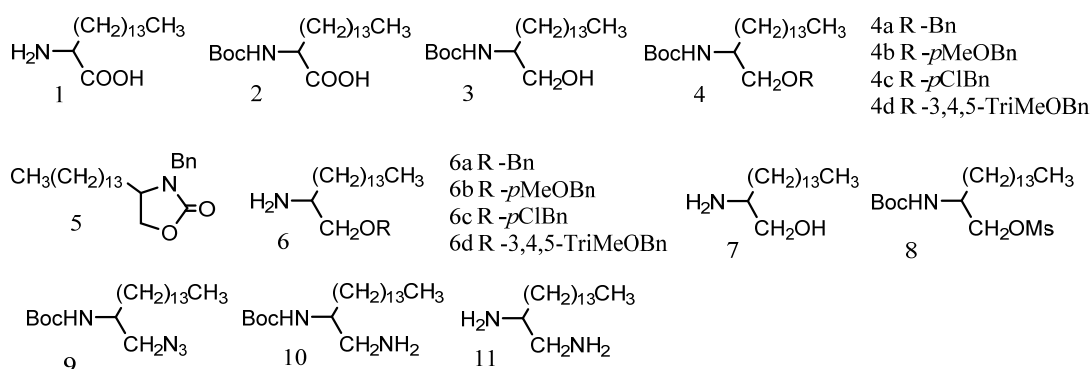
- 6) Actividad leishmanicida. 19 compuestos tipo I y 13 compuestos tipo III fueron ensayados frente a tres especies de Leishmania: *L. amazonensis* (PH8), *L. brasiliensis* (2903) y *L. donovani* (PP75). Los mejores valores de actividad leishmanicida fueron encontrados para el aminoalcohol **14** que producía lisis total de las 3 especies a concentración de 25 μg/mL y del 80-90% a concentración 10 μg/mL. Estos mismos valores fueron encontrados para lasalconodiaminas **41** y **50**.

- 7) Actividad antimicobacteriana. 19 compuestos tipo I, 2 compuestos tipo II y 6 tipo II fueron ensayados frente a la cepa sensible de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) H37Rv y la resistente a todos los fármacos de primera elección CIBIN-99 aislada de un paciente mexicano. Los compuestos más activos fueron **6^a** (CIM=3,6 μM frente a ambas cepas), **12a** (CIM=3,1 μM frente a ambas cepas), y **43** (CIM=4,0 μM frente H37Rv y 8,0 μM frente a CIBIN-99). Estos valores eran superiores al de referencia etambutol (CIM=9,9 μM frente a H37Rv y >158 μM frente a CIBIN-99).

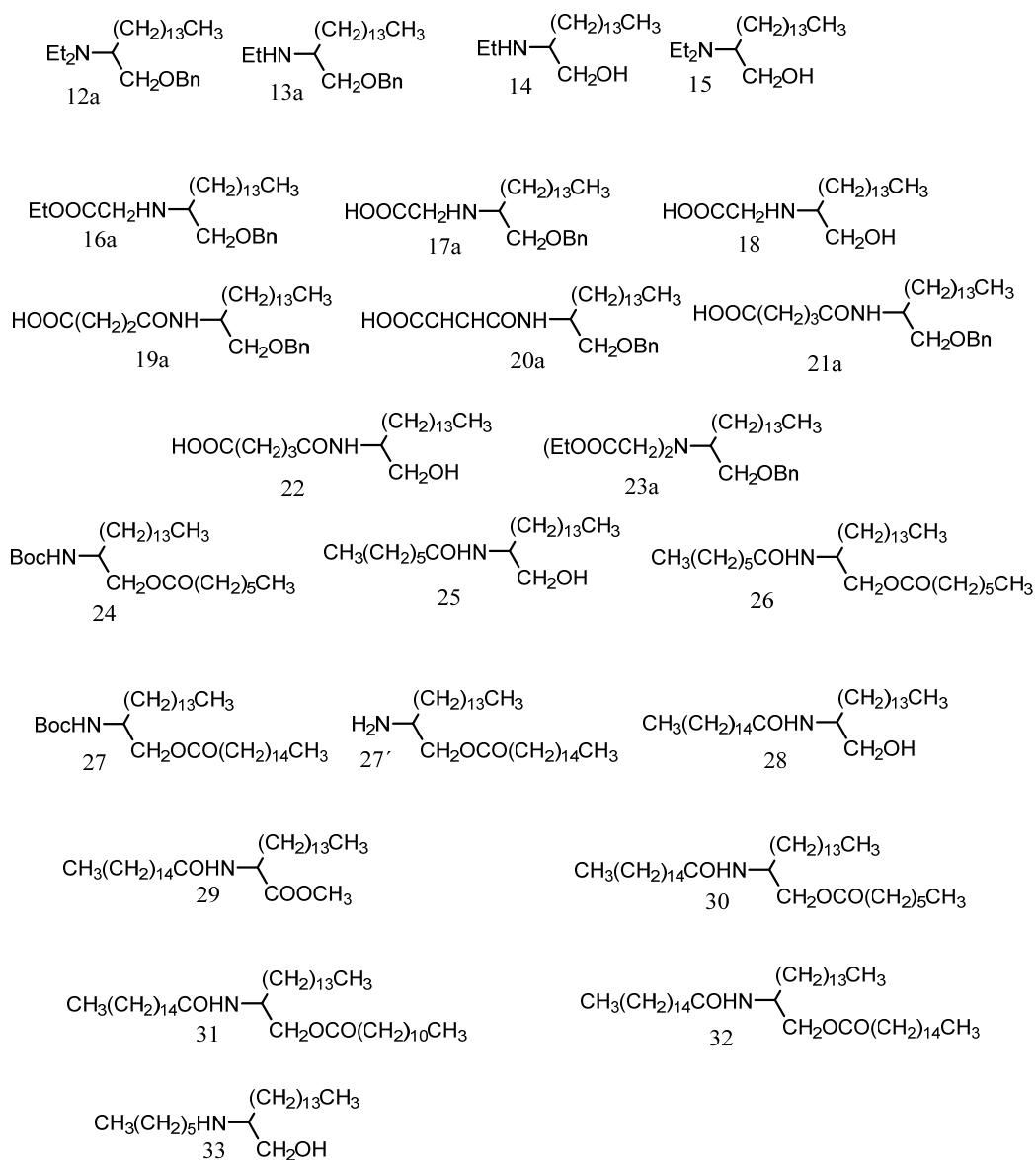
Estos tres compuestos fueron ensayados de nuevo frente a 11 cepas diferentes de MTB con distinto grado de resistencia a cada uno de los fármacos de primera elección. El compuesto **12a** mostró una gran selectividad frente a la cepa todo resistente 332 con una CIM=1,9 μ M.

VII.- ANEXOS

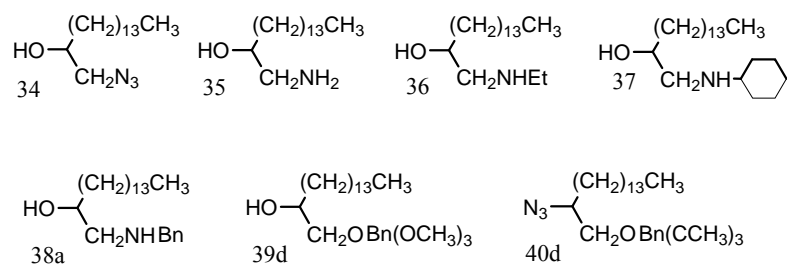
ESTRUCTURAS



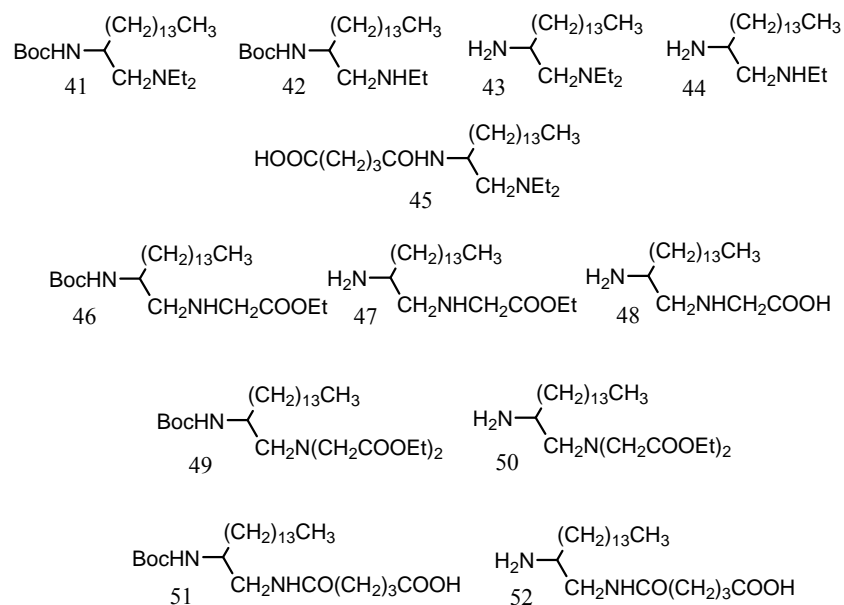
Tipo I. Derivados de 2-aminohexadecan-1-ol



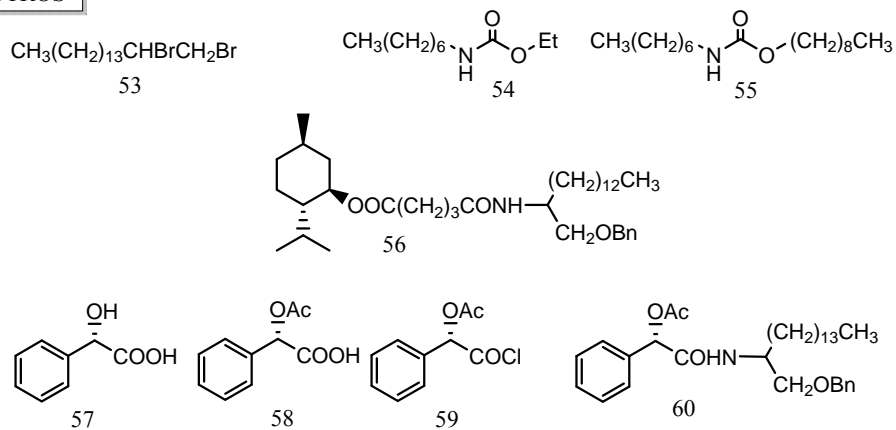
Tipo II . Derivados de 1-aminohexadecan-2-ol



Tipo III . Derivados de hexadecan-1,2-diaminas

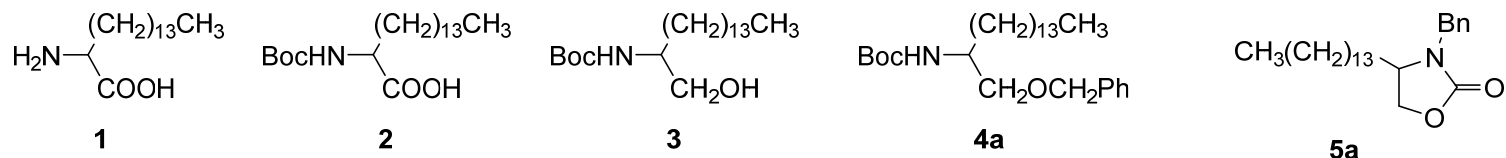


OTROS



TABLAS

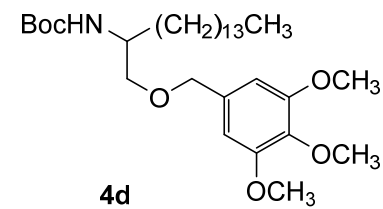
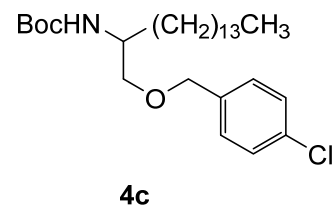
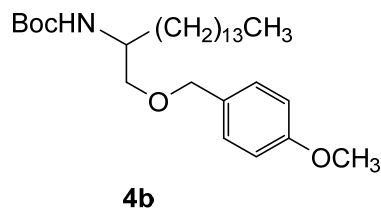
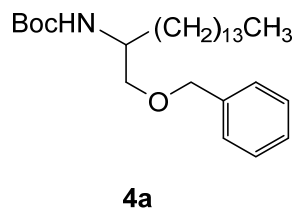
Tabla E01. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C



	H [♦]	C [♦]	H*	C*	H	C	H	C	H	C
CH₃-(CH₂)₁₃-	0,88 <i>t</i> (6,6)	13,81	0,86 <i>t</i> (6,6)	14,53	0,87 <i>t</i> (6,9)	14,03	0,89 <i>t</i> (6,9)	14,18	0,88 <i>t</i> (7,1)	13,91
CH₃-(CH₂)₁₃-	1,27 <i>s</i>	22,59 24,51 28,70 28,92 29,32 29,61 30,09 31,89	1,23 <i>s</i>	23,71 26,80 30,22 30,55 30,77 32,87 33,05	1,24 <i>s</i>	22,63 26,05 28,32 29,32 29,61 31,56 31,89	1,27 <i>s</i>	22,78 26,12 29,47 29,76 32,00 32,29	1,26 <i>s</i>	22,48 23,51 29,17 29,44 31,30 31,71
HN-CH-	4,23 <i>m</i>	54,28	4,26 <i>m</i>	54,73	3,60 <i>m</i>	52,55	3,72 <i>m</i>	50,45	3,57 <i>m</i>	53,93
HN-CH-	--	--	4,95 <i>d</i> (8,0)	--	4,60 <i>d</i> (8,1)	--	4,76 <i>d</i> (8,1)	--	--	--
-CH₂-OH	--	--	--	--	3,52 <i>m</i> 3,65 <i>m</i>	64,94	3,45 <i>d</i> (3,8)	72,07	3,96 <i>dd</i> (8,4; 8,5) 4,38 <i>t</i> (8,5)	67,07
-COOH	--	173,83	--	176,35	--	--	--	--	--	--
(CH₃)₃C-O-CO-	--	--	1,43 <i>s</i>	28,79	1,44 <i>s</i>	28,33	1,45 <i>s</i>	28,47	--	--
(CH₃)₃C-O-CO-	--	--	--	80,35	--	79,05	--	79,01	--	--
(CH₃)₃C-O-CO-	--	--	--	158,01	--	156,45	--	155,72	--	--
PhCH₂-X	--	--	--	--	--	--	7,32 <i>sa</i>	1': 138,37 2',6': 128,41 3',4',5': 127,60	7,30 <i>m</i>	1': 135,82 2',6': 128,52 3',5': 127,84 4': 127,60
PhCH₂-X	--	--	--	--	--	--	4,47 <i>d</i> (12) 4,55 <i>d</i> (12)	73,17	4,12 <i>d</i> (15,2) 4,71 <i>d</i> (15,2)	45,68
NH-CO-O	--	--	--	--	--	--	--	--	--	159,00

^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz); CDCl_3 ; δ en ppm (*J* en Hz); $^\bullet\text{CDCl}_3+\text{CF}_3\text{COOH}$; $^*\text{CD}_3\text{OD}$
 Boc \equiv $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-CO-}$ (*tert*-butoxicarbonilo); Bn \equiv PhCH_2 \equiv $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (bencilo)

Tabla E02. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C

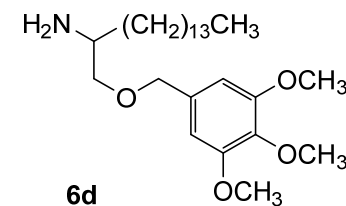
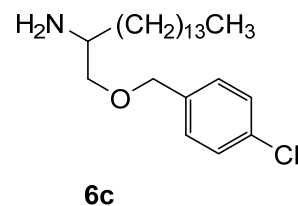
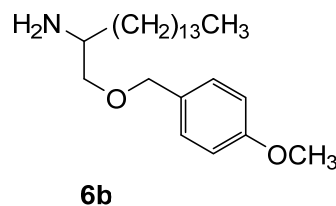
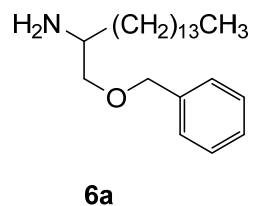


	H	C	H	C	H	C	H	C
CH₃-(CH₂)₁₃-	0,89 <i>t</i> (6,9)	14,18	0,88 <i>t</i> (6,1)	14,18	0,88 <i>t</i> (6,1)	14,18	0,88 <i>t</i> (6,6)	14,14
CH₃-(CH₂)₁₃-	1,27 <i>s</i>	22,78	1,25 <i>sa</i>	22,74	1,26 <i>s</i>	22,74	1,25 <i>s</i>	22,70
		26,12		26,09		26,09		26,09
		29,47		29,43		29,72		29,69
		29,76		31,97		31,97		31,93
		32,00		32,26		32,19		32,33
		32,29						
HN-CH-	3,72 <i>m</i>	50,45	3,68 <i>m</i>	50,45	3,69 <i>m</i>	50,34	3,80 <i>m</i>	50,42
HN-CH-	4,76 <i>d</i> (8,1)	--	4,65 <i>d</i> (8,1)	--	4,65 <i>d</i> (8,0)	--	4,70 <i>d</i> (8,1)	--
-CH₂-O-	3,45 <i>d</i> (3,8)	72,07	3,42 <i>d</i> (3,6)	71,70	3,44 <i>d</i> (3,9)	72,32	3,45 <i>d</i> (3,9)	72,06
(CH₃)₃C-O-CO-	1,45 <i>s</i>	28,47	1,44 <i>s</i>	28,48	1,44 <i>s</i>	28,44	1,43 <i>s</i>	28,44
(CH₃)₃C-O-CO-	--	79,01	--	79,01	--	79,12	--	79,08
(CH₃)₃C-O-CO-	--	155,72	--	155,68	--	155,68	--	155,68
PhCH₂-O	7,32 <i>sa</i>	1': 138,37	6,88 <i>d</i> (8,0)	1': 130,39	7,24 <i>d</i> (8,3)	1': 133,37	6,55 <i>s</i>	1': 134,03
		2',6': 128,41		2',6': 129,25		2',6': 128,89		2',6': 104,48
		3',4',5': 127,60		7,24 <i>d</i> (8,0)		3',5': 128,55		3',5': 153,33
				3',5': 113,78		4': 136,82		4': 137,50
		4': 159,20						
PhCH₂-O	4,47 <i>d</i> (12)	73,17	4,40 <i>d</i> (11,5)	72,84	4,43 <i>d</i> (12,3)	72,32	4,43 <i>d</i> (12,0)	73,24
	4,55 <i>d</i> (12)		4,48 <i>d</i> (11,5)		4,52 <i>d</i> (12,3)		4,46 <i>d</i> (12,0)	
CH₃O-Ph	--	--	3,81 <i>s</i>	55,31	--	--	3,84 <i>s</i> (1)	56,08 (2)
			3,86 <i>s</i> (2)				60,82 (1)	

^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz); CDCl_3 ; δ en ppm (*J* en Hz)

Boc \equiv $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-CO-}$ (*tert*-butoxycarbonilo); Bn \equiv $\text{PhCH}_2 \equiv \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (bencilo)

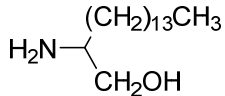
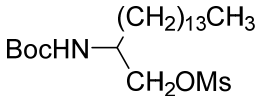
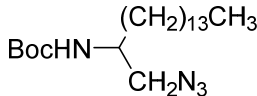
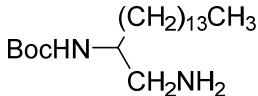
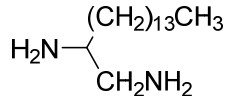
Tabla E03. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C



	H	C	H	C	H	C	H	C
CH₃-(CH₂)₁₃-	0,86 <i>t</i> (6,9)	14,18	0,87 <i>t</i> (6,4)	14,13	0,86 <i>t</i> (6,5)	14,18	0,87 <i>t</i> (6,2)	14,10
CH₃-(CH₂)₁₃-	1,24 <i>s</i>	22,74 25,61 29,43 29,72 31,97	1,25 <i>sa</i>	22,74 26,16 29,43 29,72 32,00 34,06	1,23 <i>s</i>	22,74 26,12 29,43 29,72 31,97 34,25	1,25 <i>s</i>	22,67 26,12 29,36 29,65 31,93 34,25
HN-CH-	2,98 <i>m</i>	52,07	2,95 <i>sa</i>	51,08	2,95 <i>sa</i>	51,01	3,00 <i>sa</i>	51,00
HN-CH-	2,67 <i>sa</i>	--	3,78 <i>m</i>	--	4,48 <i>sa</i>	--	3,80 <i>m</i>	--
-CH₂-O-	3,20 <i>t</i> (9,1) 3,43 <i>dd</i> (9,1; 3,7)	69,09	3,20 <i>dd</i> (9,0; 7,9) 3,43 <i>dd</i> (9,0; 3,9)	72,91	3,41 <i>dd</i> (3,6; 9,0) 3,19 <i>dd</i> (7,9; 9,0)	72,43	3,46 <i>dd</i> (9,1; 3,6) 3,23 <i>dd</i> (9,1; 7,6)	73,39
PhCH₂-O	7,30 <i>m</i>	1': 137,67 2',6': 128,41 3',4',5': 127,79	6,87 <i>d</i> (8,6) 7,25 <i>d</i> (8,6)	1': 130,50 2',6': 129,36 3',5': 113,82 4': 159,24	7,23 <i>d</i> (8,4) 7,29 <i>d</i> (8,4)	1': 136,93 2',6': 128,96 3',5': 128,55 4': 133,37	6,56 <i>s</i>	1': 134,10 2',6': 103,52 3',5': 153,29 4': 137,41
PhCH₂-O	4,49 <i>s</i>	73,35	4,45 <i>s</i>	75,41	4,46 <i>s</i>	76,07	4,62 <i>s</i>	75,92
CH₃O-Ph	--	--	3,79 <i>s</i>	55,31	--	--	3,86 <i>s</i> 3,78 <i>s</i> 3,83 <i>s</i>	56,04 60,78

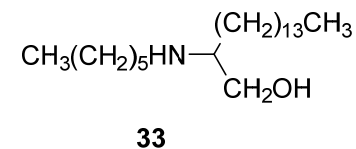
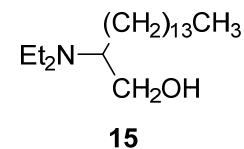
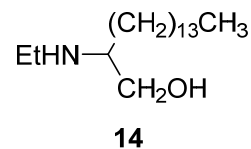
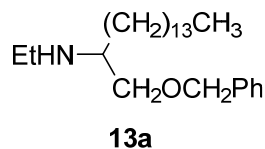
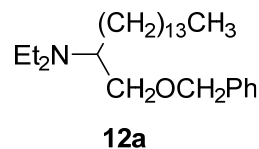
^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz); CDCl_3 δ en ppm (*J* en Hz)

Tabla E04. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C

	 7		 8		 9		 10		 11	
	H*	C*	H	C	H	C	H	C	H*	C*
<u>CH₃</u> -(CH ₂) ₁₃ -	0,89 <i>t</i> (6,6)	14,47	0,88 <i>t</i> (6,4)	14,18	0,88 <i>t</i> (6,5)	14,11	0,88 <i>t</i> (6,6)	13,93	0,86 <i>t</i> (6,6)	14,14
CH ₃ - <u>(CH₂)</u> ₁₃ -	1,29 <i>s</i>	23,75 26,47 30,49 30,78 33,11	1,26 <i>s</i>	22,74 25,83 26,09 29,39 29,58 29,69 31,23 31,60 31,97	1,26 <i>s</i>	22,68 25,88 29,37 31,90 32,31	1,26 <i>s</i>	22,49 25,84 29,18 29,48 31,72 32,71	1,26 <i>s</i>	22,79 25,32 29,48 29,81 31,17 32,05
<u>HN-CH-</u>	3,16 <i>m</i>	54,68	3,82 <i>m</i>	49,79	3,67 <i>m</i>	50,43	3,52 <i>m</i>	52,89	3,37 <i>m</i>	50,02
<u>HN-CH-</u>	--	--	4,66 <i>sa</i>	--	4,52 <i>d</i> (6,6)	--	4,90 <i>d</i> (8,8)	--	--	--
- <u>CH₂-X-</u>	3,53 <i>dd</i> (11,9; 7,0) 3,75 <i>dd</i> (11,9; 4,5)	62,15	4,19 <i>m</i>	71,22	3,36 <i>m</i>	54,76	2,61 <i>dd</i> (13,0; 6,9) 2,77 <i>dd</i> (13,0; 4,4)	45,83	3,37 <i>m</i> 3,27 <i>m</i>	41,38
- <u>O-Ms</u>			3,03 <i>s</i>	37,33	--	--	--	--	--	--
(CH ₃) ₃ C- <u>O-CO-</u>			1,45 <i>s</i>	28,36	1,45 <i>s</i>	28,34	1,45 <i>s</i>	28,23	--	--
(CH ₃) ₃ C- <u>O-CO-</u>			--	79,82	--	79,65	--	78,73	--	--
(CH ₃) ₃ C- <u>O-CO-</u>			--	155,46	--	155,32	--	155,91	--	--

^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz); CDCl_3 en ppm (*J* en Hz); * $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$; * CD_3OD
Boc \cong $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-CO-}$ (*terc*-butoxicarbonilo).

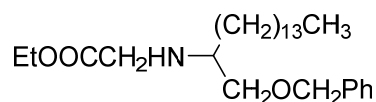
Tabla E05. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C



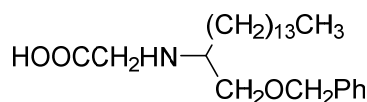
	H	C	H	C	H	C	H	C	H	C
CH₃-(CH₂)₁₃-	0,88 <i>t</i> (7,0)	14,10	0,88 <i>t</i> (6,9)	14,05	0,85 <i>t</i> (6,6)	14,14	0,86 <i>t</i> (6,3)	14,11	0,87 <i>t</i> (6,4)	14,18
CH₃-(CH₂)₁₃-	1,25 <i>s</i>	22,68	1,25 <i>s</i>	22,61	1,23 <i>s</i>	22,71	1,26 <i>s</i>	22,71	1,25 <i>s</i>	22,74
		27,12		25,91		25,58		26,20		
		29,34		29,30		27,09		29,72		
		29,67		29,60		29,69		29,66		
		29,87		29,77		31,31		29,92		
31,91	30,96	31,97	31,94							
HN-CH-	2,84 <i>m</i>	58,99	2,70 <i>m</i>	57,38	2,60 <i>m</i>	58,98	2,93 <i>m</i>	61,41	2,73 <i>m</i>	58,72
HN-CH-	--	--	--	--	2,56 <i>m</i>	--	--	--	--	--
-CH₂-O	3,34 <i>dd</i> (9,7; 5,5)	71,10	3,35 <i>dd</i> (9,5; 6,9)	71,68	3,29 <i>dd</i> (10,6; 6,6)	62,73	3,50 <i>dd</i> (11,7; 8,8)	60,42	3,24 <i>dd</i> (10,6; 6,6)	63,06
3,55 <i>dd</i> (9,7; 5,7)	3,48 <i>dd</i> (9,5; 4,4)		3,61 <i>dd</i> (10,6; 3,7)		3,72 <i>dd</i> (11,7; 4,0)		3,60 <i>dd</i> (10,6; 4,0)			
CH₃-CH₂-N	1,02 <i>t</i> (6,9)		14,60		1,09 <i>t</i> (7,0)		14,78		1,11 <i>t</i> (7,3)	
CH₃-CH₂-N	2,55 <i>dq</i> (6,9; 2,4)	43,98	2,63 <i>m</i>	41,24	2,70 <i>m</i>	41,15	2,67 <i>m</i> 2,95 <i>m</i>	43,59	2,58 <i>m</i>	41,19
PhCH₂-O	7,33 <i>m</i>	1':138,06 2',6': 128,24 3',4',5': 127,42	7,33 <i>m</i>	1':138,50 2',6': 128,30 3',4',5': 127,60	--	--	--	--	--	--
PhCH₂-O	4,50 <i>s</i>	73,11	4,52 <i>s</i>	73,14	--	--	--	--	--	--

^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz); δ en ppm (*J* en Hz); Bn \equiv PhCH₂ \equiv C₆H₅CH₂ (bencilo)

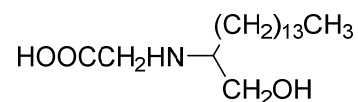
Tabla E06. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C



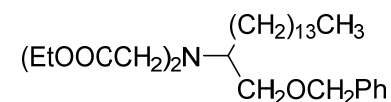
16a



17a



18

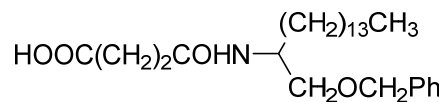


23a

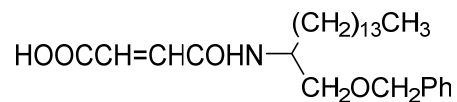
	H	C	H	C	H [♦]	C [♦]	H	C
CH₃-(CH₂)₁₃-	0,88 <i>t</i> (6,6)	14,09	0,88 <i>t</i> (6,6)	14,15	0,89 <i>t</i> (6,6)	13,20	0,88 <i>t</i> (6,9)	14,18
CH₃-(CH₂)₁₃-	1,25 <i>s</i>	22,63	1,25 <i>s</i>	22,72	1,27 <i>s</i>	22,02	1,25 <i>s</i>	22,74
		25,60		25,77		25,03		26,67
		29,30		28,04		27,20		29,43
		29,60		29,44		29,04		29,72
		29,87		29,55		31,32		31,97
		31,61		29,70				
31,86	31,94							
HN-CH-	2,75 <i>m</i>	57,00	3,20 <i>m</i>	57,81	3,22 <i>m</i>	59,28	2,90 <i>m</i>	62,07
HN-CH-	--	--	--	--	--	--		
-CH₂-O-	3,36 <i>dd</i> (9,5; 7,3) 3,51 <i>dd</i> (9,5; 13,1)	72,89	3,64 <i>m</i>	67,85	3,68 <i>m</i>	58,55	3,60 <i>m</i>	71,55
CH₃CH₂O-	1,22 <i>t</i> (7,0)	14,09	--	--	--	--	1,18 <i>t</i> (6,9)	14,18
CH₃CH₂O-	4,17 <i>q</i> (7,0)	60,65	--	--	--	--	4,09 <i>q</i> (6,9)	60,34
O-CO-CH₂	--	172,45	--	170,28	--	171,20	--	172,40
O-CO-CH₂	3,42 <i>d</i> (9,6)	48,74	3,40 <i>d</i> (15,3)	47,12	3,70 <i>m</i>	47,48	3,51 <i>d</i> (4,7)	53,21
	3,48 <i>d</i> (9,6)		3,60 <i>d</i> (15,3)				3,62 <i>d</i> (6,2)	
PhCH₂-O	7,33 <i>m</i>	1':138,24	7,28 <i>m</i>	1':137,35	--	--	7,31 <i>m</i>	1':138,55
		2',6': 128,28		2',6': 128,49				2',6': 128,33
		3',4', 5': 127,53		3',4', 5': 127,83				3',4', 5': 127,41
PhCH₂-O	4,51 <i>s</i>	73,07	4,54 <i>s</i>	73,32	--	--	4,41 <i>d</i> (12,0)	73,02
							4,47 <i>d</i> (12,0)	

^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz); δ en ppm (*J* en Hz); $^\bullet\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$. Bn \cong PhCH₂ \cong C₆H₅CH₂ (bencilo)

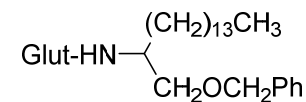
Tabla E07. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C



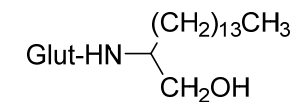
19a



20a



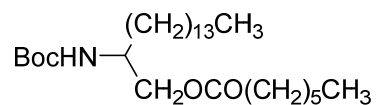
21a



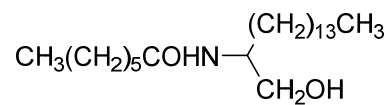
22

	H	C	H	C	H	C	H	C
CH₃-(CH₂)₁₃-	0,88 <i>t</i> (6,4)	14,18	0,88 <i>t</i> (6,6)	14,18	0,87 <i>t</i> (6,6)	14,18	0,87 <i>t</i> (6,6)	14,10
CH₃-(CH₂)₁₃-	1,24 <i>s</i>	22,74	1,25 <i>s</i>	22,74	1,24 <i>s</i>	22,74	1,25 <i>s</i>	22,67
		26,09		26,05		26,12		25,13
		29,43		29,43		29,43		29,36
		29,76		29,73		29,72		29,65
		30,13		31,23		31,71		31,93
		31,05		31,97		31,97		32,99
HN-CH-	4,07 <i>m</i>	49,42	4,12 <i>m</i>	50,71	4,06 <i>m</i>	49,24	3,86 <i>m</i>	52,84
HN-CH-	6,05 <i>d</i> (8,5)	--	7,11 <i>d</i> (8,8)	--	6,01 <i>d</i> (8,8)	--	6,26 <i>sa</i>	--
-CH₂-OH	3,46 <i>d</i> (3,6)	71,29	3,54 <i>d</i> (3,6)	70,60	3,46 <i>d</i> (3,3)	71,37	4,49 <i>t</i> (8,4) 4,02 <i>dd</i> (8,4; 5,6)	70,52
HOOC-CH₂	--	176,74	--	165,73	--	177,40	--	177,73
-CH₂-CH₂- CH₂	--	--	--	--	1,93 <i>m</i>	20,98	1,99 <i>m</i>	19,91
HOOC-CH₂	2,64 <i>t</i> (6,2)	32,00	(CH) 6,33 <i>d</i> (12,8)	136,39	2,37 <i>t</i> (6,9)	35,46	2,45 <i>t</i> (6,9)	35,27
CH₂-CONH	2,45 <i>t</i> (6,2)	31,75	(CH) 6,24 <i>d</i> (12,8)	131,53	2,24 <i>t</i> (6,9)	33,11	2,38 <i>t</i> (6,9)	32,99
CH₂-CONH	--	171,92	--	165,50	--	172,69	--	161,16
PhCH₂-O	7,31 <i>m</i>	1':138,04 2',6': 128,48 3',4', 5': 121,82	7,33 <i>m</i>	1':137,71 2',6': 128,04 3',4', 5': 127,86	7,31 <i>m</i>	1':137,89 2',6': 128,52 3',4', 5': 127,86	--	--
PhCH₂-O	4,53 <i>d</i> (12,0) 4,45 <i>d</i> (12,0)	73,24	4,56 <i>d</i> (12,0) 4,48 <i>d</i> (12,0)	73,39	4,54 <i>d</i> (12,1) 4,45 <i>d</i> (12,1)	73,20	--	--

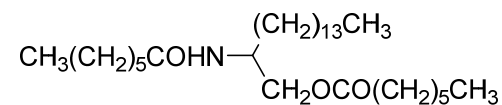
^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz); CDCl_3 ; δ en ppm (*J* en Hz); Bn \equiv PhCH₂ \equiv C₆H₅CH₂ (bencilo); Glut \equiv HOOC-(CH₂)₃-CO

Tabla E08. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C 

24



25

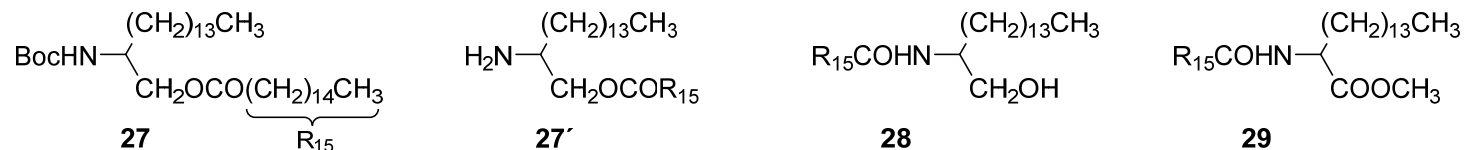


26

	H	C	H	C	H	C	
<u>CH</u> ₃ -(CH ₂) ₁₃ -	0,88 <i>t</i> (6,2)	14,14	0,88 <i>t</i> (6,6)	14,17	0,88 <i>t</i> (6,6)	14,07	
CH ₃ - <u>CH</u> ₂ -	1,26 <i>s</i>	22,52	1,25 <i>s</i>	22,56	31,60	22,56	31,53
		22,70		22,74	31,97	22,74	31,60
		24,91		25,87	24,98	31,75	
		25,83		26,20	25,86	34,97	
		28,84		28,99	28,88		
		29,58		29,43	28,99		
		29,69		29,58	29,54		
		31,49		29,72	29,61		
31,97	31,23	29,72					
<u>HN-CH-</u>	3,81 <i>m</i>	49,65	3,92 <i>m</i>	52,03	4,05 <i>m</i>	48,32	
<u>HN-CH-</u>	4,57 <i>d</i> (8,7)	--	5,71 <i>d</i> (7,7)	--	5,53 <i>d</i> (8,4)	--	
-CH ₂ -X-	4,03 <i>dd</i>	66,04	3,56 <i>dd</i>	66,11	4,01 <i>dd</i>	65,82	
	(4,0; 10,9)		(5,9; 11,0)		(5,11; 11,1)		
	4,08 <i>dd</i>		3,71 <i>dd</i>		4,16 <i>dd</i>		
(6,9; 10,9)	(3,3; 11,0)	(3,3; 11,1)					
-X-CO-CH ₂ -(CH ₂) ₄ CH ₃	--	173,76	--	174,35	--	X=N 174,06 X=O 172,92	
-X-CO- <u>CH</u> ₂ -(CH ₂) ₄ CH ₃	2,32 <i>t</i> (7,5)	34,25	2,21 <i>t</i> (7,5)	36,97	X=N 2,17 <i>t</i> (7,7) X=O 2,32 <i>t</i> (7,5)	X=N 37,00 X=O 34,28	
-X-CO-CH ₂ - <u>CH</u> ₂ -(CH ₂) ₄ CH ₃	1,28 <i>s</i>	(↑)	1,29 <i>s</i>	(↑)	1,29 <i>s</i>	(↑)	
-X-CO-CH ₂ -(CH ₂) ₄ CH ₃	0,88 <i>t</i> (6,2)	14,03	0,88 <i>t</i> (6,6)	14,10	0,88 <i>t</i> (6,6)	14,07	
(CH ₃) ₃ C-O-CO-	1,44 <i>s</i>	28,40	--	--	--	--	
(CH ₃) ₃ C-O-CO-	--	79,27	--	--	--	--	
(CH ₃) ₃ C-O-CO-	--	155,90	--	--	--	--	

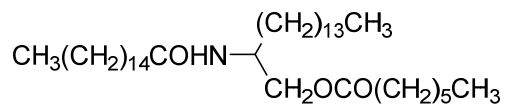
 ^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz); CDCl₃; δ en ppm (*J* en Hz); Boc ≡ (CH₃)₃C-O-CO- (*tert*-butoxicarbonilo)

Tabla E09. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C

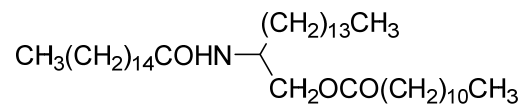


	H	C	H	C	H	C	H	C
CH₃-(CH₂)₁₃-	0,88 <i>t</i> (6,9)	14,10	0,87 <i>t</i> (6,6)	14,18	0,88 <i>t</i> (6,2)	14,11	0,88 <i>t</i> (6,6)	14,18
CH₃-(CH₂)₁₃-	1,25 <i>s</i>	22,71 24,95 25,83 29,17 29,39 29,72 31,96	1,25 <i>s</i>	22,74 31,23 25,02 31,97 25,90 32,59 28,10 29,43 29,73	1,25 <i>s</i>	22,57 31,24 22,75 31,61 25,87 31,98 26,21 28,99 29,44 29,59 29,73	1,25 <i>s</i>	22,75 24,62 28,85 29,11 29,43 29,70 30,32
HN-CH-	3,81 <i>m</i>	49,65	3,92 <i>m</i>	52,03	3,94 <i>m</i>	52,04	4,11 <i>m</i>	53,73
HN-CH-	4,53 <i>d</i> (8,4)	--	5,69 <i>d</i> (7,7)	--	5,72 <i>d</i> (8,0)	--	--	--
-CH₂-X-	4,05 <i>m</i>	66,00	3,62 <i>m</i> 4,14 <i>m</i>	66,07	3,55 <i>dd</i> (5,8; 11,0) 3,68 <i>dd</i> (11,0; 3,3)	66,12	--	--
-X-CO-CH₂-(CH₂)_nCH₃	--	173,65	--	174,46	--	174,36	--	170,10
-X-CO-CH₂-(CH₂)_nCH₃	2,31 <i>t</i> (7,5)	34,21	2,28 <i>t</i> (7,3)	38,93	2,21 <i>t</i> (7,6)	36,97	1,94 <i>m</i>	31,98
-X-CO-CH₂-(CH₂)_nCH₃	1,25 <i>s</i>	(↑)	1,25 <i>s</i>	(↑)	1,25 <i>s</i>	(↑)	(↑)	(↑)
-X-CO-CH₂-(CH₂)_nCH₃	0,88 <i>t</i> (6,9)	14,10	0,87 <i>t</i> (6,6)	14,18	0,88 <i>t</i> (6,2)	14,19	0,88 <i>t</i> (6,6)	14,18
(CH₃)₃C-O-CO-	1,44 <i>s</i>	28,36	--	--	--	--	--	--
(CH₃)₃C-O-CO-	--	79,20	--	--	--	--	--	--
(CH₃)₃C-O-CO-	--	155,46	--	--	--	--	--	--
COOCH₃	--	--	--	--	--	--	3,84 <i>s</i>	53,85
COOCH₃	--	--	--	--	--	--	--	161,72

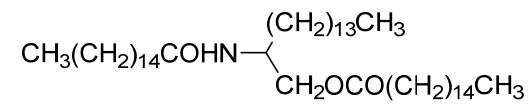
^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz); CDCl_3 ; δ en ppm (J en Hz); Boc \equiv $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-CO-}$ (*tert*-butoxicarbonilo); $\text{R}_{15} \equiv \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}$; (↑) señales incluidas la cadena de metilenos

Tabla E10. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C 

30



31

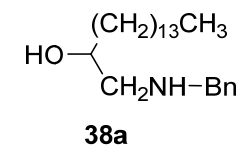
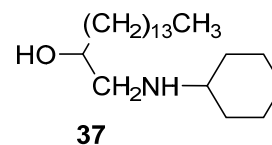
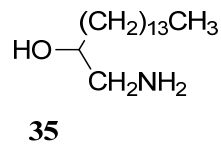
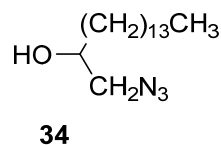


32

	H	C	H	C	H	C
<u>CH₃</u> -(CH ₂) ₁₃ -	0,87 <i>t</i> (6,6)	14,18	0,87 <i>t</i> (6,6)	14,18	0,86 <i>t</i> (6,2)	14,17
CH ₃ - <u>(CH₂)₁₃</u> -	1,24 <i>s</i>	22,74	1,25 <i>s</i>	22,74	1,23 <i>s</i>	22,56
		24,97		25,02		22,74
		25,87		25,87		24,98
		29,43		29,43		25,87
		29,73		29,73		28,88
		31,53		31,75		29,43
		31,75		31,97		29,73
31,97	31,53	31,75				
31,97	31,97	31,97				
33,91	33,91	33,91				
<u>HN-CH-</u>	4,20 <i>m</i>	48,33	4,30 <i>m</i>	48,36	4,29 <i>m</i>	48,36
<u>HN-CH-</u>	5,44 <i>d</i> (8,8)	--	5,44 <i>d</i> (8,6)	--	5,53 <i>d</i> (8,4)	--
<u>-CH₂-X-</u>	4,01 <i>m</i>	65,79	3,99 <i>m</i>	65,78	4,00 <i>m</i>	65,78
	4,14 <i>m</i>		4,15 <i>m</i>		4,10 <i>m</i>	
<u>-O-CO-CH₂-(CH₂)_nCH₃</u>	--	172,86	--	172,92	--	172,95
<u>-O-CO-CH₂-(CH₂)_nCH₃</u>	2,30 <i>t</i> (7,3)	34,28	2,31 <i>t</i> (7,3)	34,28	2,29 <i>t</i> (7,4)	34,28
<u>-O-CO-CH₂-(CH₂)_nCH₃</u>	0,87 <i>t</i> (6,6)	14,18	0,87 <i>t</i> (6,6)	14,18	0,86 <i>t</i> (6,2)	14,07
<u>-CO-NH-</u>	--	174,04	--	174,06	--	174,02
<u>-CH₂CO-NH-</u>	2,15 <i>t</i> (7,3)	37,04	2,16 <i>t</i> (7,3)	37,00	2,14 <i>t</i> (7,5)	37,00

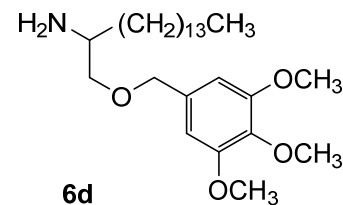
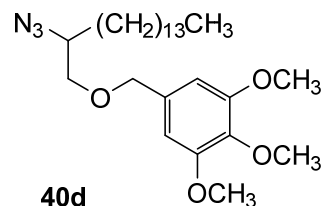
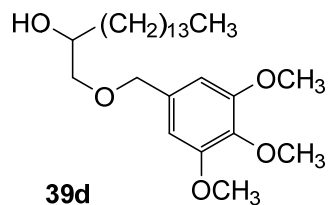
 ^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz); CDCl_3 ; δ en ppm (*J* en Hz)

Tabla E11. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C



	H	C	H*	C	H	C	H	C
<u>CH</u>₃-(CH₂)₁₃-	0,88 <i>t</i> (6,8)	13,89	0,76 <i>t</i> (6,1)	14,18	0,88 <i>t</i> (6,2)	14,17	0,88 <i>t</i> (6,6)	14,18
CH₃-(CH₂)₁₃-	1,25 <i>s</i>	22,57	1,14 <i>s</i>	22,74	1,25 <i>s</i>	22,74	1,26 <i>s</i>	22,74
		25,47		25,50		25,06		25,76
		29,29		29,43		29,43		28,62
		29,62		29,61		29,72		29,43
		31,83		29,73		31,96		32,00
34,37	31,97	33,80	35,35					
34,36	34,36							
HO-CH-	3,77 <i>m</i>	70,46	3,40 <i>m</i>	70,89	3,56 <i>m</i>	69,68	3,63 <i>sa</i>	69,71
-CH₂-N-	3,24 <i>dd</i>	56,75	2,41 <i>dd</i>	57,14	2,42 <i>dd</i>	52,26	2,47 <i>dd</i>	53,69
	(7,1; 12,5)		(10,7; 12,9)		(2,9; 12,0)		(9,5; 12,1)	
	3,38 <i>dd</i>		2,63 <i>dd</i>		2,80 <i>dd</i>		2,75 <i>dd</i>	
(3,2; 12,5)	(3,2; 12,9)	(9,5; 12,0)	(2,9; 12,1)					
-NH-CH-(CH₂)₅	--	--	--	--	2,57 <i>m</i>	56,70	--	--
-NH-CH-(CH₂)₅	--	--	--	--	1,30-1,95 <i>m</i>	26,05	--	--
					33,33			
					35,20			
Ph-CH₂-X	--	--	--	--	--	--	3,76 <i>d</i> (13,1)	54,90
							3,84 <i>d</i> (13,1) <i>d</i>	
Ph-CH₂-X	--	--	--	--	--	--	7,33 <i>m</i>	1': 139,58 2', 6': 128,26 3', 5': 128,48 4': 127,16

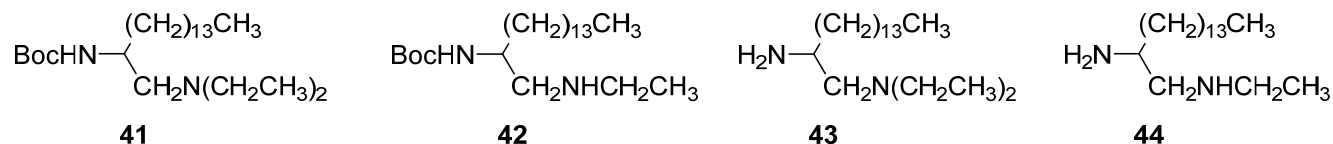
^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz); CDCl_3 ; δ en ppm (*J* en Hz); * CD_3OD ; Bn \cong $\text{PhCH}_2 \cong \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (bencilo)

Tabla E12. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C 

	H	C	H	C	H	C
CH₃-(CH₂)₁₃-	0,86 <i>t</i> (6,4)	14,21	0,88 <i>t</i> (6,8)	14,18	0,87 <i>t</i> (6,2)	14,10
CH₃-(CH₂)₁₃-	1,24 <i>s</i>	22,78	1,26 <i>sa</i>	22,74	1,25 <i>s</i>	22,67
		25,61		26,12		26,12
		29,49		29,69		29,36
		29,72		30,90		29,65
		32,00		31,97		31,93
		33,25				34,25
X-CH-	3,00 <i>m</i>	70,52	3,80 <i>m</i>	62,03	3,00 <i>sa</i>	51,00
HO-CH-	2,35 <i>sa</i>				3,80 <i>m</i>	--
-CH₂-X-	3,33 <i>dd</i> (9,3; 7,9)	73,61	3,55 <i>m</i>	73,24	3,46 <i>dd</i> (9,1; 3,6)	73,39
	3,52 <i>dd</i> (9,3; 3,2)				3,23 <i>dd</i> (9,1; 7,6)	
PhCH₂-X	6,55 <i>s</i>	1': 133,77	6,60 <i>s</i>	1': 133,63	6,56 <i>s</i>	1': 134,10
		2',6': 104,66		2',6': 104,22		2',6': 103,52
		3',5': 153,40		3',5': 153,36		3',5': 153,29
		4': 137,60		4': 137,34		4': 137,41
PhCH₂-X	4,47 <i>s</i>	74,82	4,51 <i>s</i>	73,43	4,62 <i>s</i>	75,92
CH₃O-Ph	3,80; 3,83; 3,85 <i>s</i>	56,15 (2C)	3,87; 3,86; 3,84 <i>s</i>	56,08 (2C)	3,86 <i>s</i> ; 3,78 <i>s</i> ; 3,83 <i>s</i>	56,04 (2C)
		60,49		60,85		60,78

^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz); CDCl_3 ; δ en ppm (*J* en Hz); * CD_3OD ; Bn \cong PhCH₂ \cong C₆H₅CH₂ (bencilo)

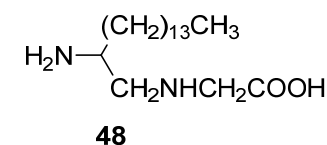
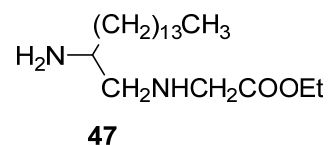
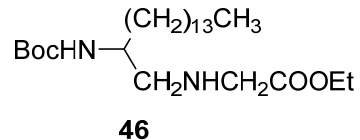
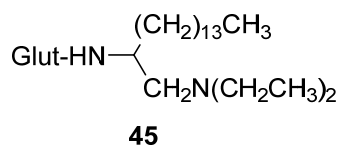
Tabla E13. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C



	H	C	H	C	H	C*	H	C
CH₃-(CH₂)₁₃-	0,88 <i>t</i> (6,9)	13,97	0,84 <i>t</i> (6,8)	13,89	0,88 <i>t</i> (6,8)	13,71	0,88 <i>t</i> (6,6)	13,97
CH₃-(CH₂)₁₃-	1,26 <i>s</i>	22,53	1,22 <i>s</i>	22,45	1,26 <i>s</i>	22,38	1,26 <i>s</i>	22,53
		25,66		25,62		25,40		25,66
		29,22		25,77		29,11		26,83
		29,55		29,44		29,37		29,22
		31,79		31,72		31,61		29,55
		33,63		33,52				31,28
HN-CH-	3,53 <i>m</i>	49,18	3,61 <i>m</i>	52,19	2,84 <i>m</i>	48,99	3,29 <i>m</i>	49,25
HN-CH-	4,67 <i>d</i> (5,1)	--	4,71 <i>sa</i>	--	--	--	5,85 <i>sa</i>	--
-CH₂-N-	2,37 <i>d</i> (6,6)	57,08	2,63 <i>m</i>	56,97	2,20 <i>m</i>	55,68	2,92 <i>m</i>	51,86
-N-CH₂-CH₃	2,52 <i>q</i> (6,9)	47,27	2,65 <i>m</i>	43,44	2,37 <i>q</i> (6,8) 2,52 <i>q</i> (6,8)	46,72	3,00 <i>q</i> (6,9)	43,37
-N-CH₂-CH₃	0,99 <i>t</i> (6,9)	11,62	1,08 <i>t</i> (7,2)	11,47	1,01 <i>t</i> (6,8)	10,62	1,37 <i>t</i> (6,9)	12,24
(CH₃)₃C-O-CO-	1,44 <i>s</i>	28,30	1,41 <i>s</i>	28,19			--	--
(CH₃)₃C-O-CO-	--	78,58	--	78,91			--	--
(CH₃)₃C-O-CO-	--	155,87	--	155,80			--	--

^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz); CDCl_3 ; * $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$; δ en ppm (*J* en Hz)

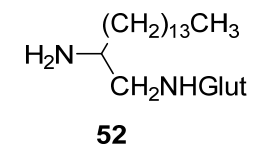
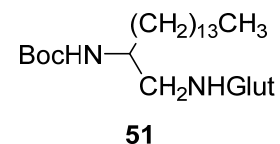
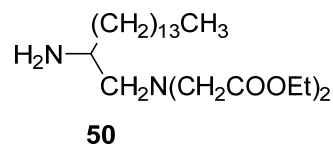
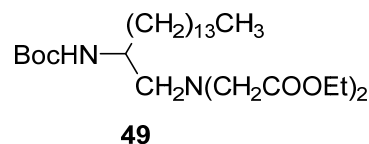
Tabla E14. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C



	H	C	H	C	H	C	H*	C*
CH₃-(CH₂)₁₃-	0,87 <i>t</i> (5,6)	14,04	0,88 <i>t</i> (6,7)	13,82	0,87 <i>t</i> (6,6)	14,04	0,88 <i>t</i> (6,9)	14,47
CH₃-(CH₂)₁₃-	1,25 <i>s</i>	22,33 29,59 25,66 29,88 29,26 31,83 29,40 32,97	1,25 <i>s</i>	22,38 25,73 29,07 29,40 31,65 33,01	1,25 <i>s</i>	22,64 24,59 25,03 29,33 29,66 31,21 31,87	1,26 <i>s</i>	23,75 25,98 30,49 30,78 33,07 34,82
HN-CH-	3,26 <i>m</i>	44,58	3,62 <i>m</i>	50,13	3,39 <i>m</i>	63,14	3,40 <i>m</i>	52,35
HN-CH-	7,89 <i>d</i>	--	4,65 <i>d</i> (6,3)	--	--	--	--	--
-CH₂-N-	2,40 <i>m</i>	54,98	2,64 <i>d</i> (5,1)	50,61	3,90 <i>m</i>	48,11	2,65 <i>dd</i> (8,8; 12,8) 2,96 <i>dd</i> (3,2; 12,8)	48,15
-N-CH₂-CH₃	2,77 <i>m</i>	48,66	--	--	--	--	--	--
-N-CH₂-CH₃	0,87 <i>t</i> (5,6)	8,82; 7,65	--	--	--	--	--	--
-N-CO-(CH₂)₃-COOH	--	174,17	--	--	--	--	--	--
-N-CO-(CH₂)₃-COOH	α, γ : 2,77 <i>t</i> (6,6) β : 2,03 <i>m</i>	α : 34,99 β : 20,32 γ : 33,30	--	--	--	--	--	--
-N-CO-(CH₂)₃-COOH	9,56 <i>sa</i>	176,79	--	--	--	--	--	--
-N-CH₂-CO-			3,34 <i>d</i> (17,0) 3,47 <i>d</i> (17,0)	52,70	3,90 <i>m</i>	49,36	3,47 <i>m</i>	47,72
-N-CH₂-CO-			--	172,15	--	166,12	--	178,10
-N-CO-O-CH₂-CH₃			4,18 <i>q</i> (7,0)	60,35	4,24 <i>q</i> (6,6)	63,14	--	--
-N-CO-O-CH₂-CH₃			1,26 <i>t</i> (7,0)	13,89	0,87 <i>t</i> (6,6)	13,56	--	--
(CH₃)₃C-O-CO-			1,44 <i>s</i>	28,12; 78,54; 155,62		--	--	--

^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz); CDCl_3 ; δ en ppm (J en Hz); * CD_3OD ; Glut \equiv $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}$; Boc \equiv $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{CO}$ - (*tert*-butoxicarbonilo)

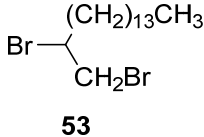
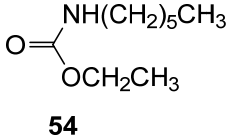
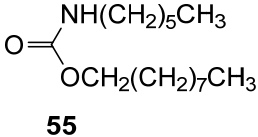
Tabla E15. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C



	H	C	H [•]	C [•]	H	C	H [•]	C [•]
CH₃-(CH₂)₁₃-	0,86 <i>t</i> (6,9)	14,15	0,88 <i>t</i> (6,4)	13,28	0,78 <i>t</i> (6,8)	14,08	0,88 <i>t</i> (6,6)	14,30
CH₃-(CH₂)₁₃-	1,23 <i>s</i>	22,64	1,19 <i>s</i>	21,99	1,16 <i>s</i>	22,64	1,26 <i>s</i>	23,13
		25,62		24,52		25,88		25,92
		29,29		28,68		29,37		28,09
		29,62		28,97		29,62		29,92
		31,87		29,93		31,87		30,15
		33,37		31,21				31,65
			33,45				35,69	
HN-CH-	3,52 <i>m</i>	49,25	3,27 <i>m</i>	51,68	3,50 <i>m</i>	50,76	3,35 <i>m</i>	52,60
HN-CH-	5,15 <i>sa</i>	--	--	--	6,12 <i>d</i> (8,6)	--	--	--
-CH₂-N-	2,58 <i>dd</i>	57,30	2,10 <i>m</i>	56,68	3,10 <i>m</i>	44,88	3,36 <i>m</i>	41,94
	(8,4; 13,5)							
	2,84 <i>dd</i>							
	(4,4; 13,5)							
-X-CH₂-CO-	3,45 <i>d</i> (18,0) 3,60 <i>d</i> (18,0)	55,39	3,71; 3,60 <i>d</i> (15,3) 3,67; 3,64 <i>d</i> (14,0)	55,62	α : 2,21 <i>t</i> (6,9) β : 1,75 <i>m</i> γ : 2,13 <i>t</i> (6,9)	α : 35,28 β : 20,80 γ : 33,12	α : 2,31 <i>t</i> (6,9) β : 1,96 <i>m</i> γ : 2,38 <i>t</i> (6,9)	α : 36,76 β : 22,24 γ : 32,42
-N-CH₂-CO-	--	171,46		171,80				
-X-CO-O-CH₂-CH₃	4,15 <i>q</i> (6,9)	60,50	4,19 <i>q</i> (6,9)	60,75				
-X-CO-O-CH₂-CH₃	1,26 <i>t</i> (6,9)	14,15	1,24 <i>t</i> (6,9)	13,28				
(CH₃)₃C-O-CO-	1,43 <i>s</i>	28,38	--	--	1,32 <i>s</i>	28,30	--	--
(CH₃)₃C-O-CO-	--	78,76	--	--	--	79,87	--	--
(CH₃)₃C-O-CO-	--	156,07	--	--	--	157,05	--	--
-NH-CO-(CH₂)₃-COOH					--	173,44	--	176,75
-NH-CO-(CH₂)₃-COOH					--	176,27		183,63

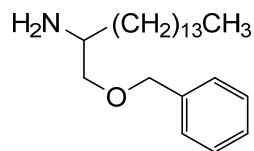
^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz); δ en ppm (J en Hz); $^{\bullet}\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$; $^*\text{CD}_3\text{OD}$; Glut \cong $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}$; Boc \cong $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{CO}-$ (*terc*-butoxicarbonilo)

Tabla E16. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C

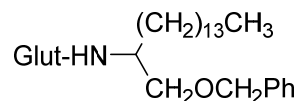
	 53		 54		 55		
	H	C	H	C	H	C	
<u>CH₃</u> -(CH ₂) _n -	0,88 <i>t</i> (6,6)	14,22	0,89 <i>t</i> (6,6)	14,59	0,88 <i>t</i> (6,6)	14,00	<u>CH₃</u> -(CH ₂) ₅ -
CH ₃ - <u>(CH₂)_n</u> -	1,26 <i>s</i>	22,79 26,83 28,93 29,77 30,05 36,31	1,29 <i>s</i>	22,53 26,39 29,95 31,46	1,29 <i>s</i>	22,60 26,50 31,39 32,75	CH ₃ - <u>(CH₂)₅</u> -
<u>Br-CH-</u>	4,16 <i>m</i>	53,11	5,10 <i>sa</i>	--	7,85 <i>sa</i>	--	<u>HN-CH-</u>
- <u>CH-CH₂</u> -Br	3,61 <i>t</i> (9,9) 3,83 <i>dd</i> (4,4; 9,9)	36,09	3,13 <i>dt</i> (6,3; 6,9)	40,91	3,30 <i>dt</i> (6,9; 7,1)	39,69	- <u>CH-CH₂</u> -NH-
	--	--	1,23 <i>t</i> (7,1)	13,93	0,88 <i>t</i> (6,6)	13,89	<u>CH₃</u> -(CH ₂) _n - <u>O-CO-</u>
	--	--	--	--	1,29 <i>s</i>	22,49 25,80 29,11 29,26 29,48 29,59 31,87	CH ₃ - <u>(CH₂)_n</u> - <u>O-CO-</u>
			4,10 <i>q</i> (7,1)	60,46	3,60 <i>t</i> (6,6)	62,63 ((*))	(CH ₂) _n - <u>CH₂</u> - <u>O-CO-</u>
	--	--	--	156,79	--	159,99	CH ₃ - <u>(CH₂)_n</u> - <u>O-CO-</u>

 ^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz); δ en ppm (J en Hz)

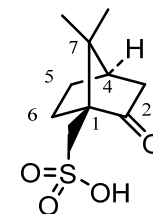
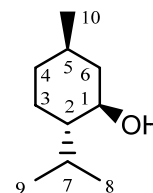
Tabla E17. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C



6a



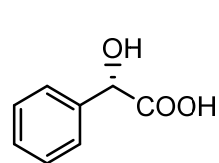
21



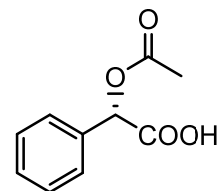
	H	C	H	C	H	C	H	C
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-}$	0,86 <i>t</i> (6,9)	14,18	0,87 <i>t</i> (6,6)	14,18	1- 3,41 <i>m</i>	1- 71,62	1	58,58
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-}$	1,24 <i>s</i>	22,74 25,61 29,43 29,72 31,97	1,24 <i>s</i>	22,74..31,97 26,12 29,43 29,72 31,71	2- 1,63	2- 50,23	2	218,17
HN-CH-	2,98 <i>m</i>	52,07	4,06 <i>m</i>	49,24	3- 0,83	3- 23,22	3	2,53 <i>m</i> ; 2,25 <i>m</i>
HN-CH-	2,67 <i>sa</i>	--	6,01 <i>d</i> (8,8)	--	4- 0,94	4- 34,61	4	1,51 <i>m</i>
$\text{-CH}_2\text{-OH}$	3,20 <i>t</i> (8,8) 3,43 <i>dd</i> (9,1; 3,7)	69,09	3,46 <i>d</i> (3,3)	71,37	5- 2,17	5- 31,71	5	2,13 <i>m</i>
-COOH			--	177,40	6- 1,65	6- 45,13	6	1,44 <i>m</i>
$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$			1,93 <i>m</i>	20,98	7- 1,98	7- 25,94	7	--
$\text{HOOC-CH}_2\text{-}$			2,37 <i>t</i> (6,9)	35,46	8- 0,91 <i>d</i> (6,9)	8- 16,16	$\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$	3,09 <i>d</i> 14,6 3,45 <i>d</i> 14,6
$\text{-CH}_2\text{-CONH}$			2,24 <i>t</i> (6,9)	33,11	9- 0,81 <i>d</i> (6,9)	9- 21,05	OH	7,31 <i>sa</i>
$\text{PhCH}_2\text{-X}$	7,30 <i>m</i>	1': 137,67 2',6': 128,41 3',4',5': 127,79	--	172,69	10- 0,93 <i>d</i> (9,1)	10- 22,26	CH}_3	0,97 <i>s</i> ; 1,02 <i>s</i>
$\text{PhCH}_2\text{-X}$	4,49 <i>s</i>	73,35	7,31 <i>m</i>	1':137,89 2',6': 128,52 3',4', 5': 127,86				
NH-CO-	--	--	4,54 <i>d</i> (12,1) 4,45 <i>d</i> (12,1)	73,20				

^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz); δ en ppm (*J* en Hz); * CDCl_3 + CD_3OD ; * CD_3OD ; Glut \equiv $\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_3\text{-CO}$; Boc \equiv $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-CO-}$ (*tert*-butoxicarbonilo)

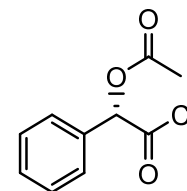
Tabla E18. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C



57



58

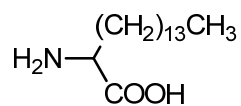
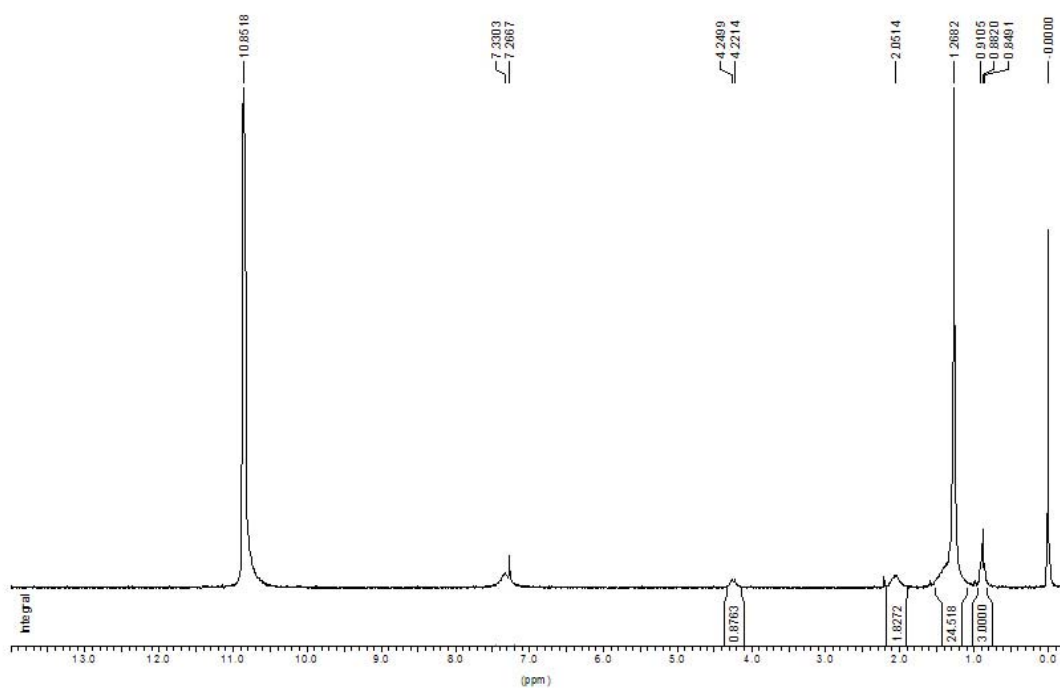


59

	H	C	H*	C*	H	C
-COOH	--	176,90	--	178,93	--	--
-CH-O	5,25 <i>s</i>	72,62	5,65 <i>s</i>	81,16	6,09	80,93
Ph-C	7,25-7,45 <i>m</i>	1': 137,42 2', 6': 126,60 3', 5': 128,87 4': 128,76	7,17-7,36 <i>m</i>	1': 140,78 2', 6': 131,48 3', 5': 131,92 4': 131,92	7,46	1': 130,92 2', 6': 128,49 3', 5': 129,26 4': 130,33
-CH-OH	--	--	--	--	--	--
CH₃-COO-	--	--	2,00 <i>s</i>	23,75	2,19	20,51
CH₃-COO-	--	--	--	175,22	--	169,95
-COCl	--	--	--	--	--	170,83

^1H (200 MHz), ^{13}C (50,3 MHz); δ en ppm (*J* en Hz); *CD₃OD;

ESPECTROS



1

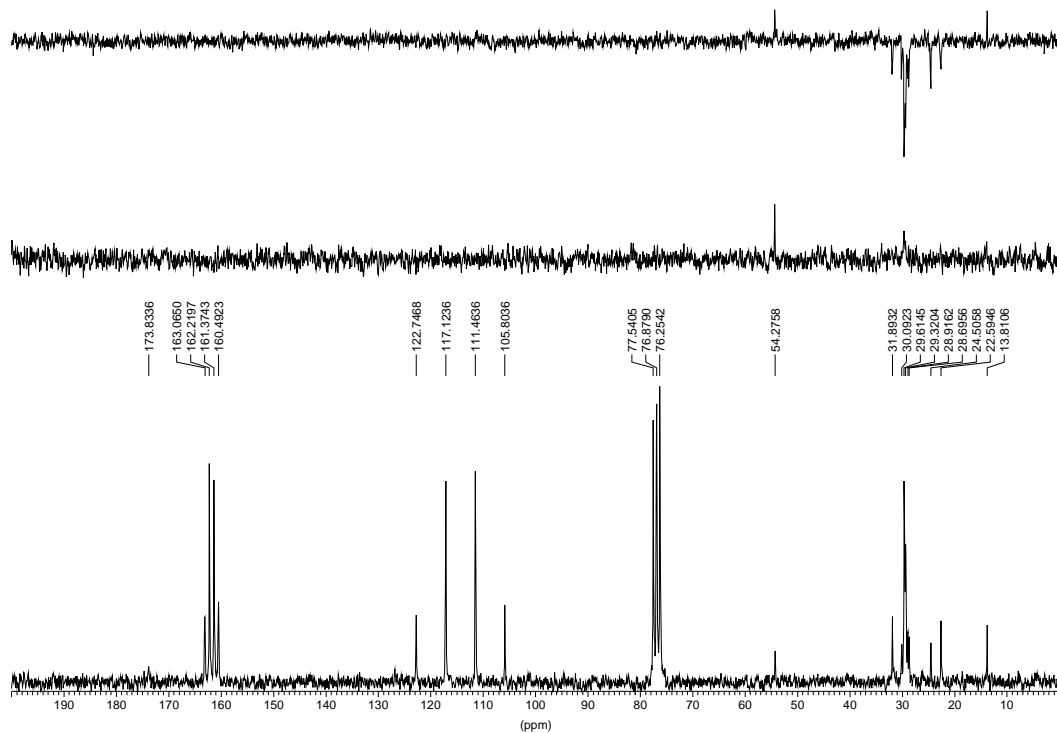


Figura E001. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto 1 ($\text{CDCl}_3+\text{CF}_3\text{COOH}$)

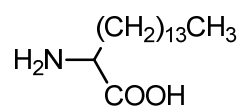
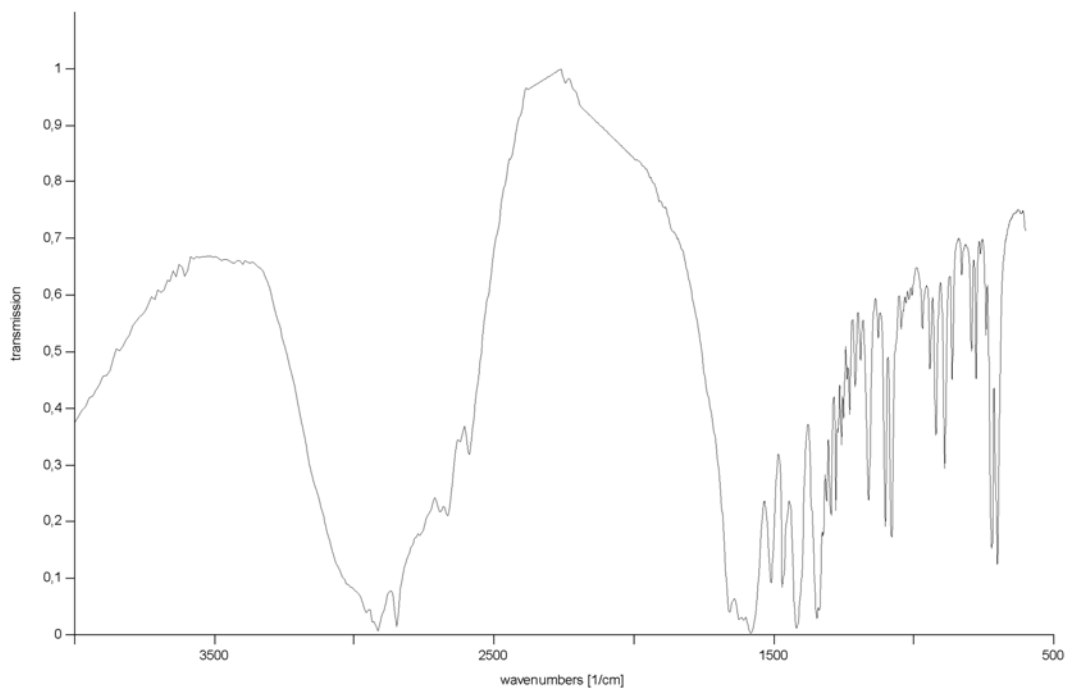
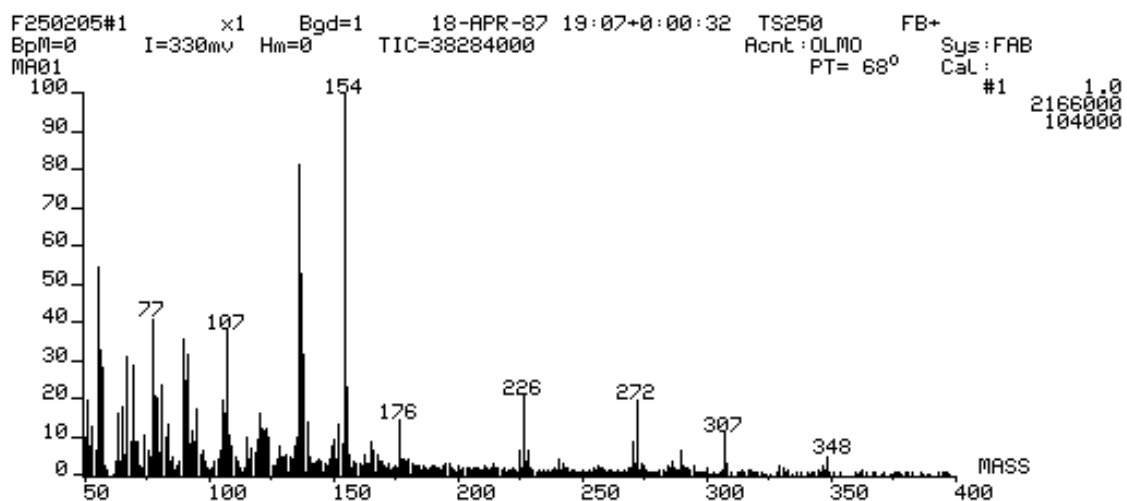
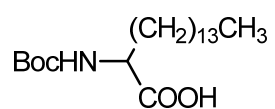
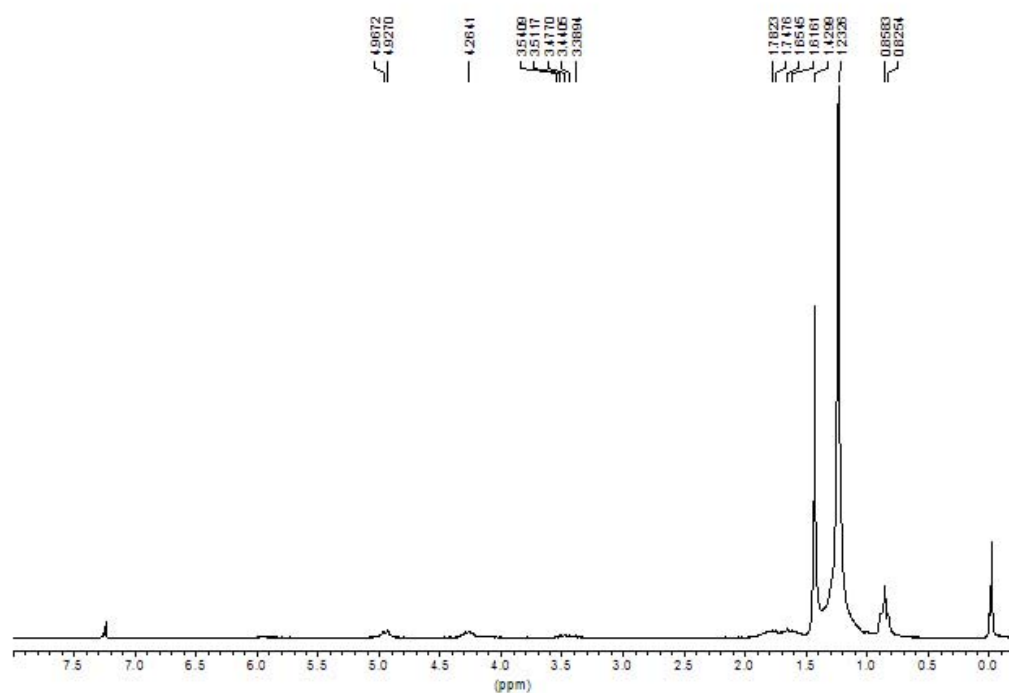
**1**

Figura E002. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **1** ($\text{CDCl}_3+\text{CF}_3\text{COOH}$)



2

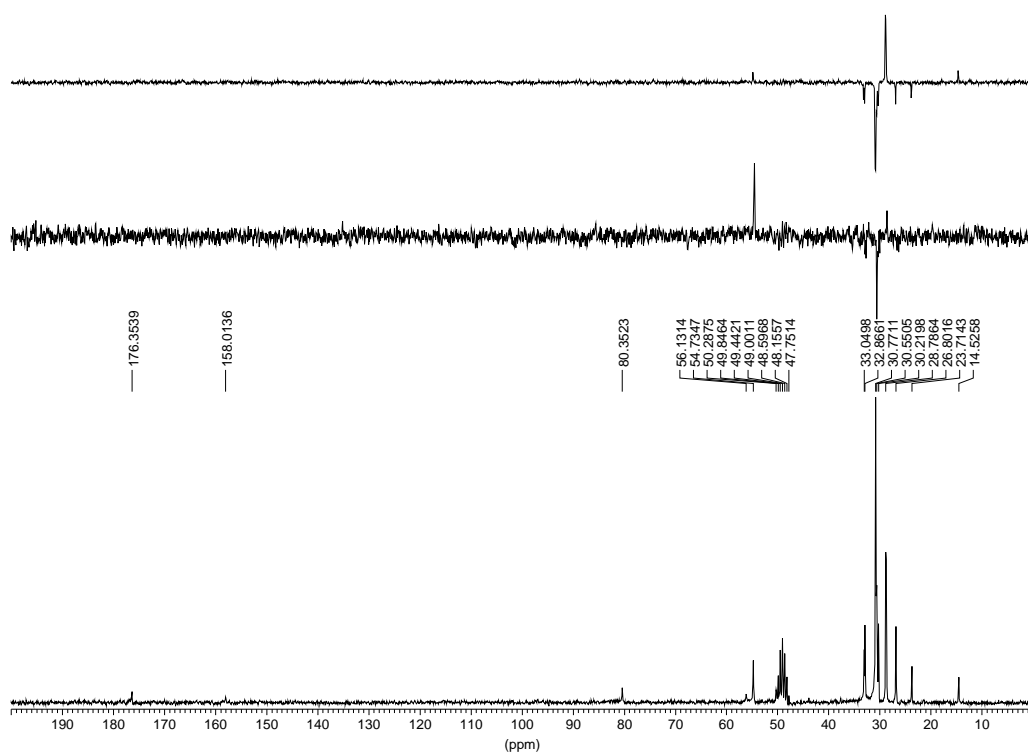
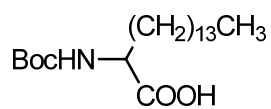
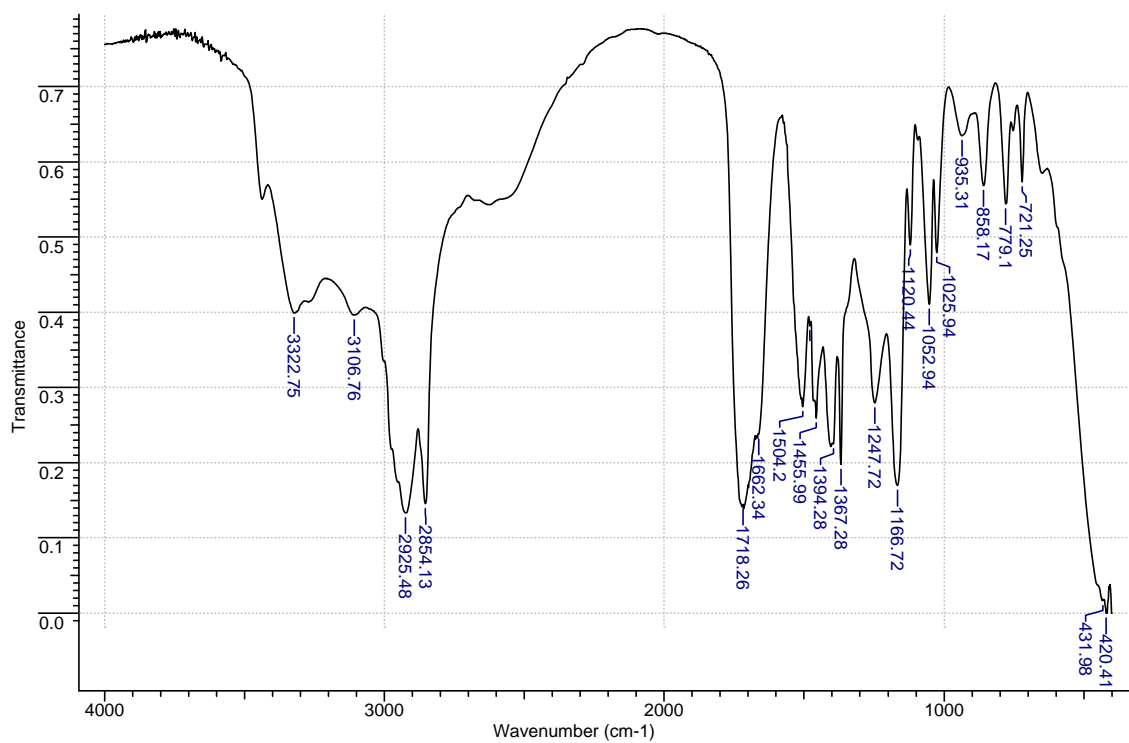


Figura E003. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto 2 (CD_3OD)



2

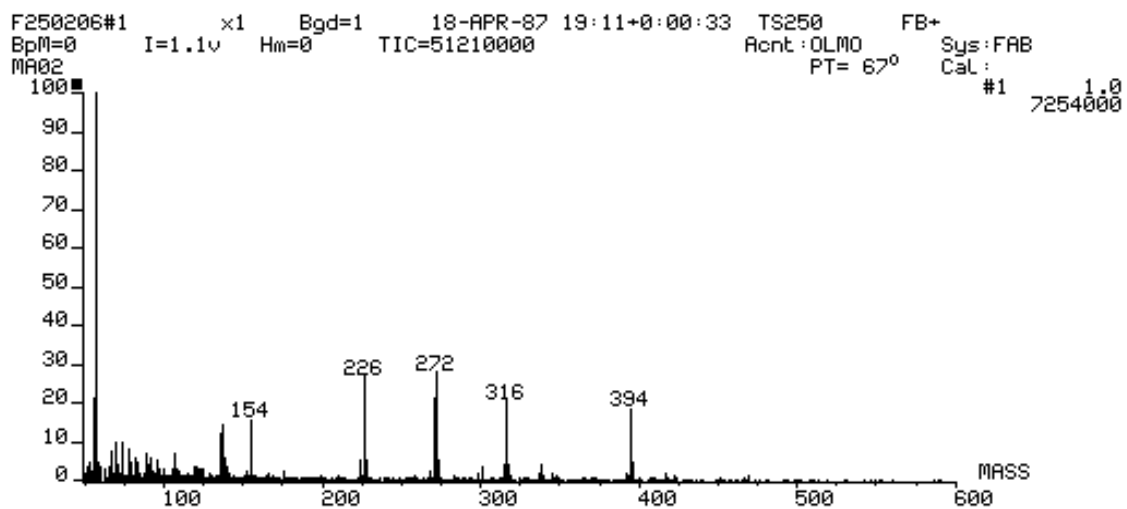


Figura E004. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto 2 (CD₃OD)

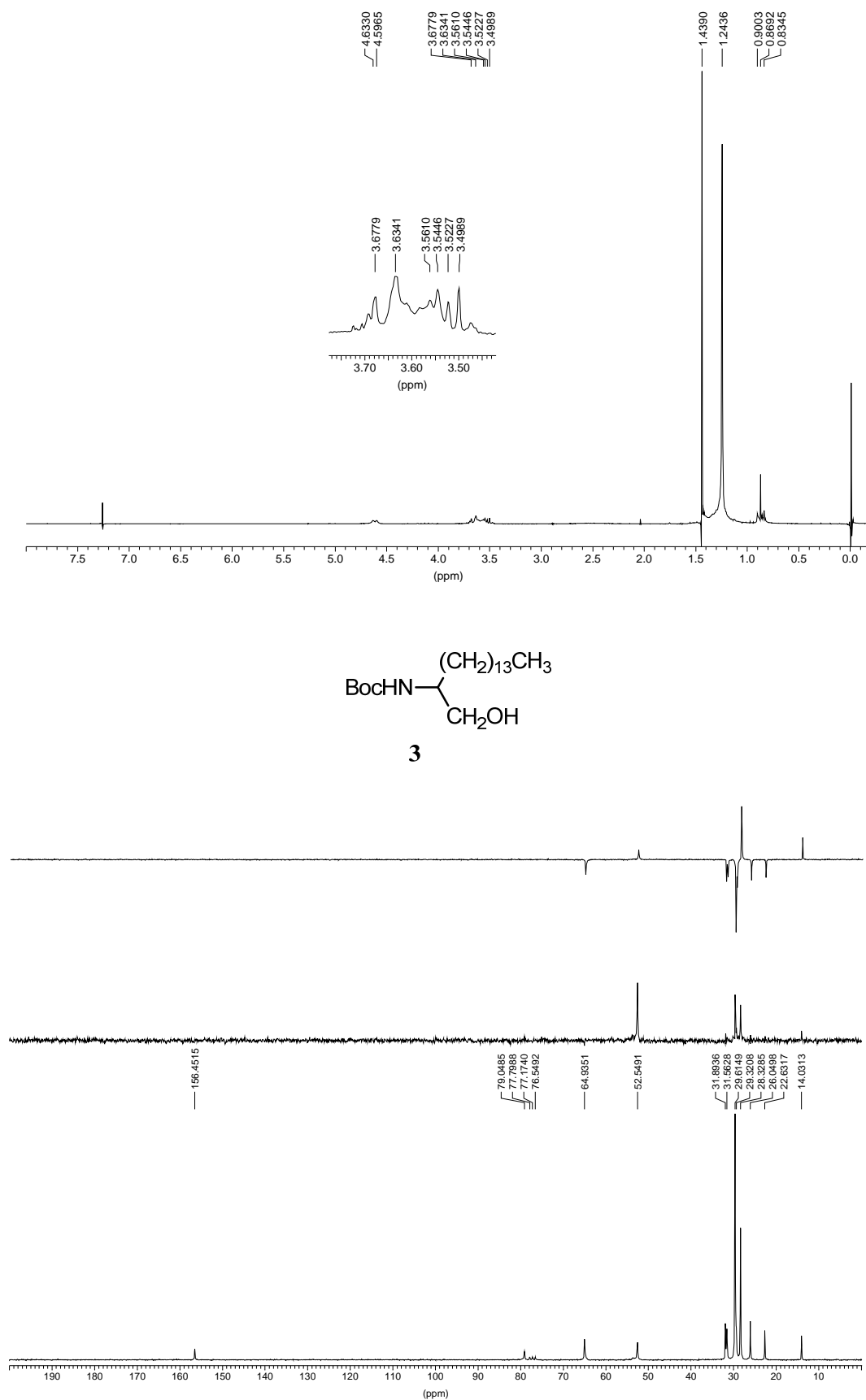


Figura E005. Espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C del compuesto **3**

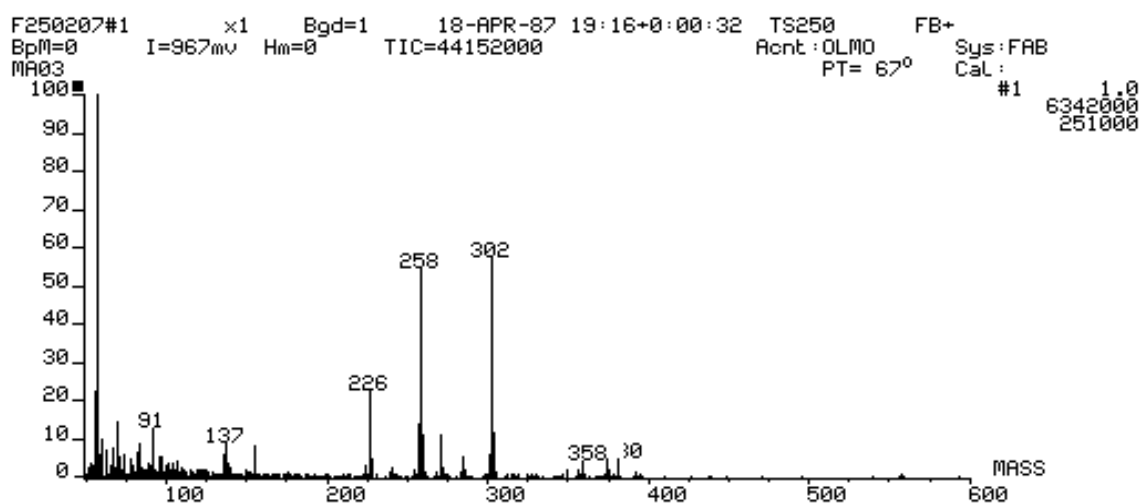
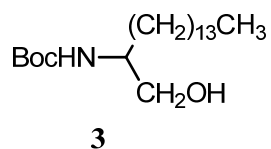
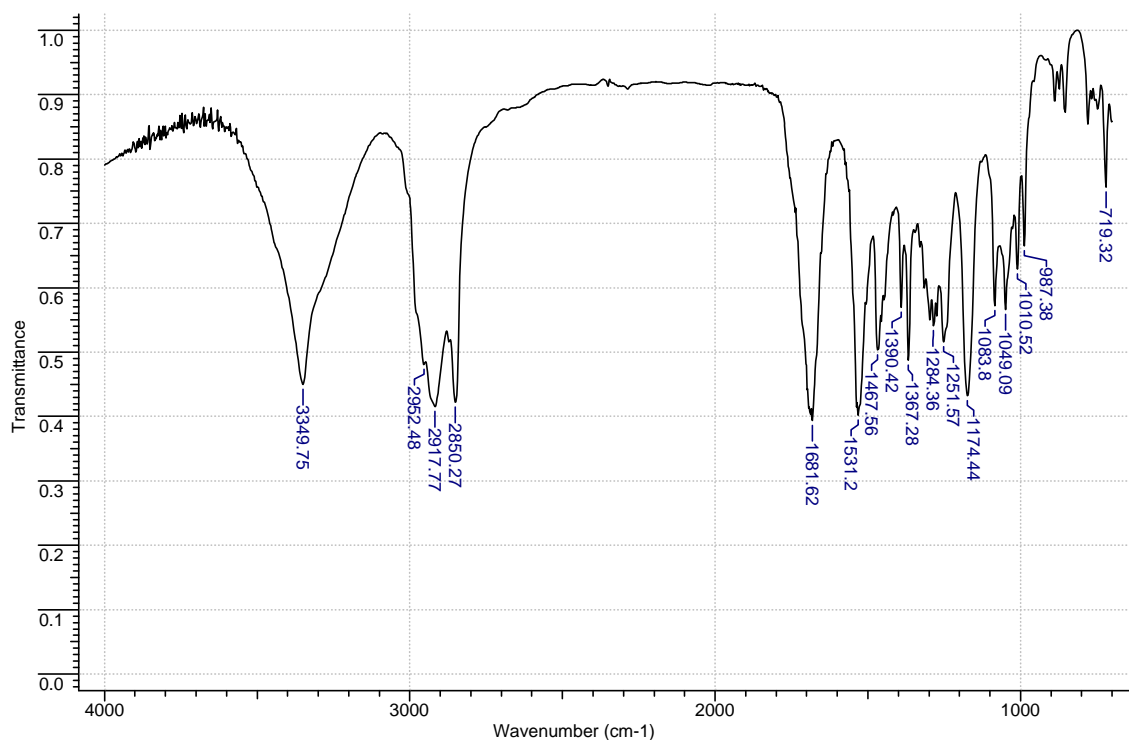


Figura E006. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **3**

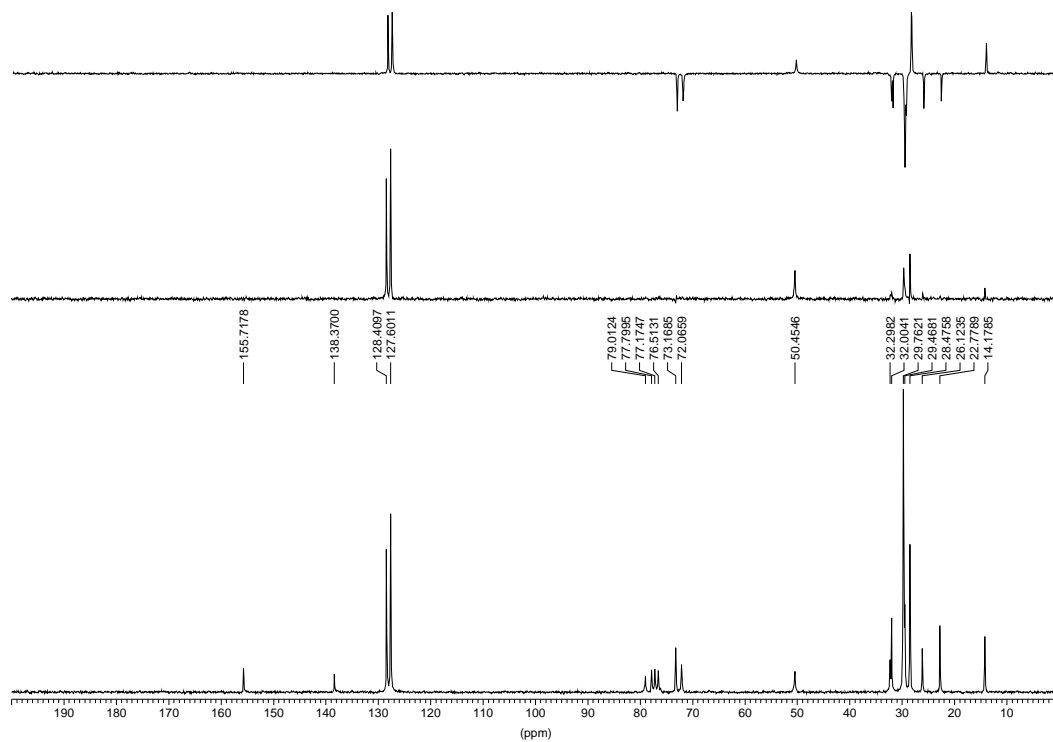
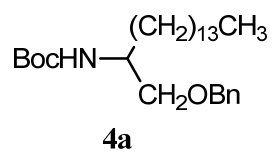
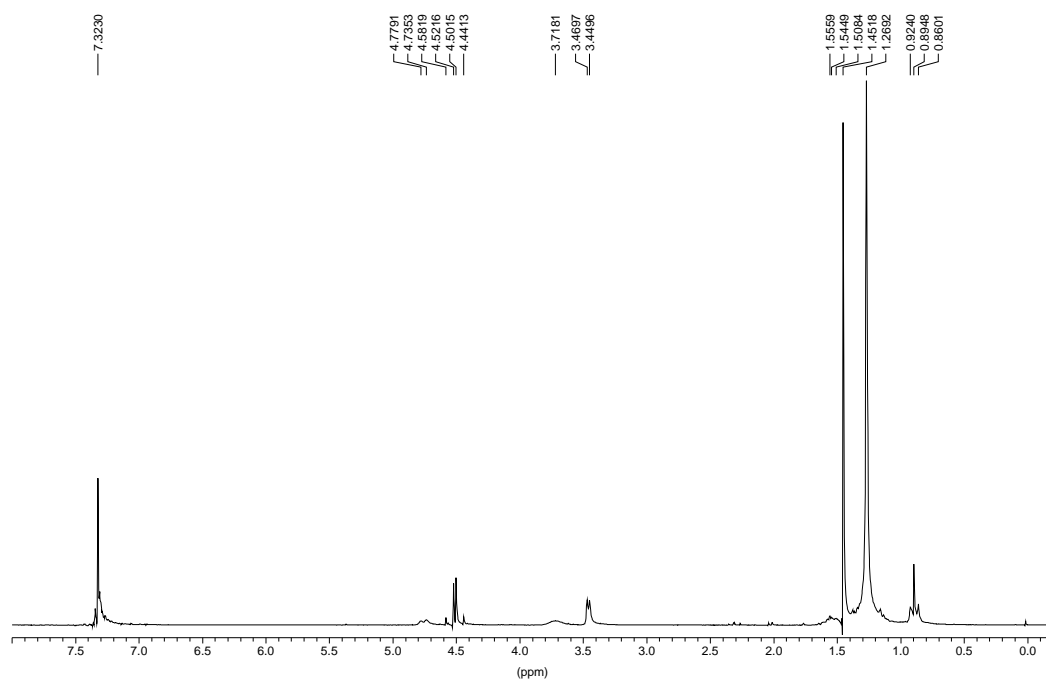


Figura E007. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto **4a**.

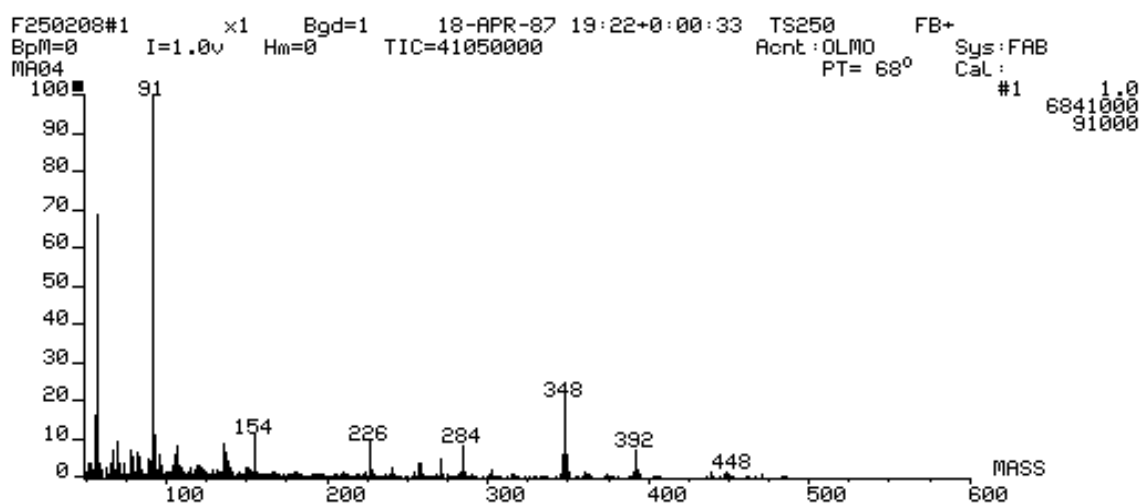
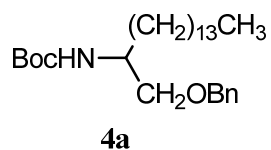
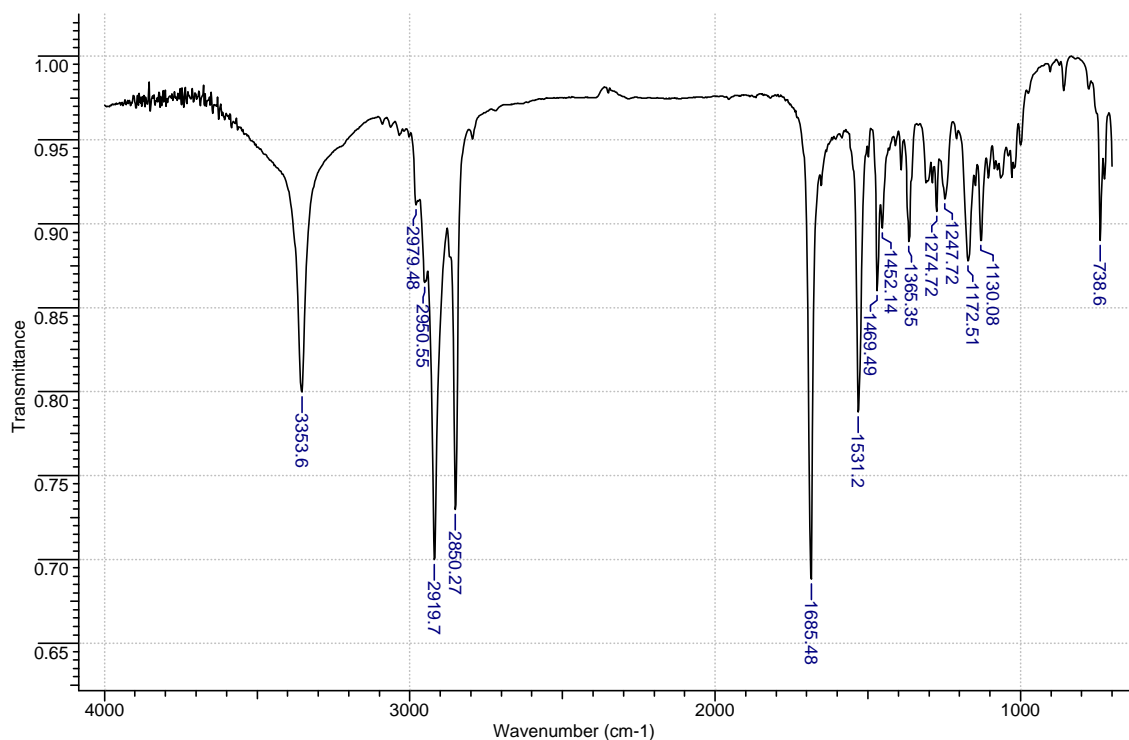


Figura E008. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **4a**

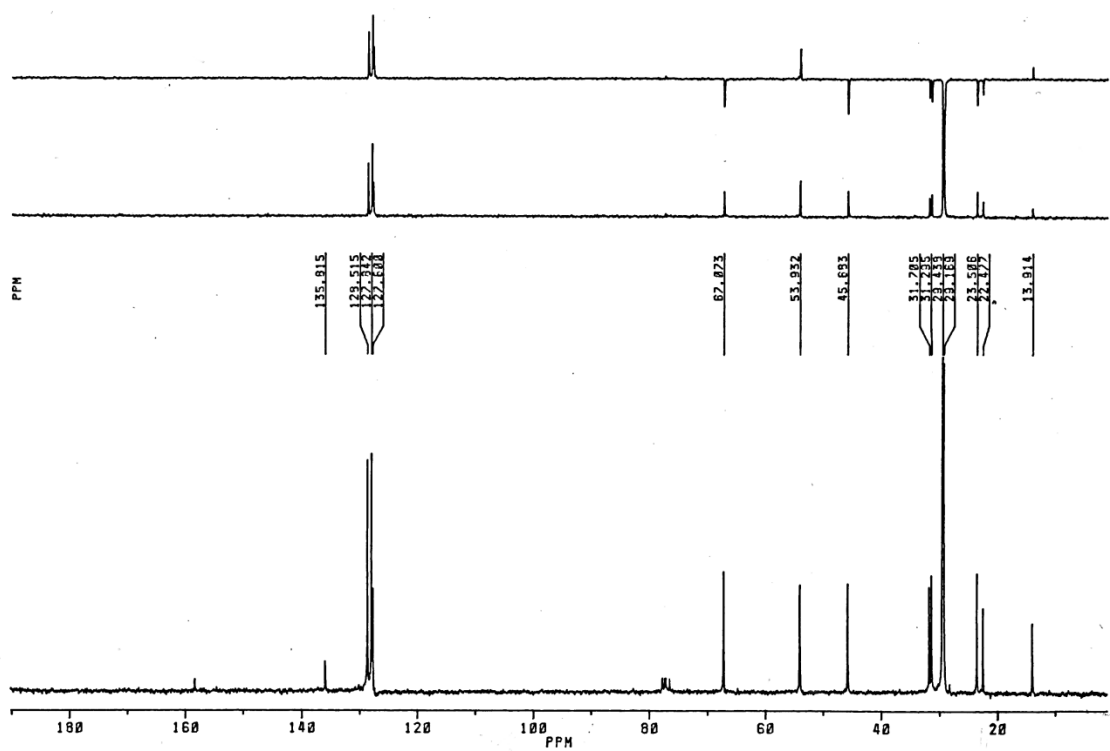
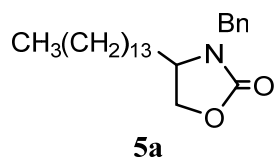
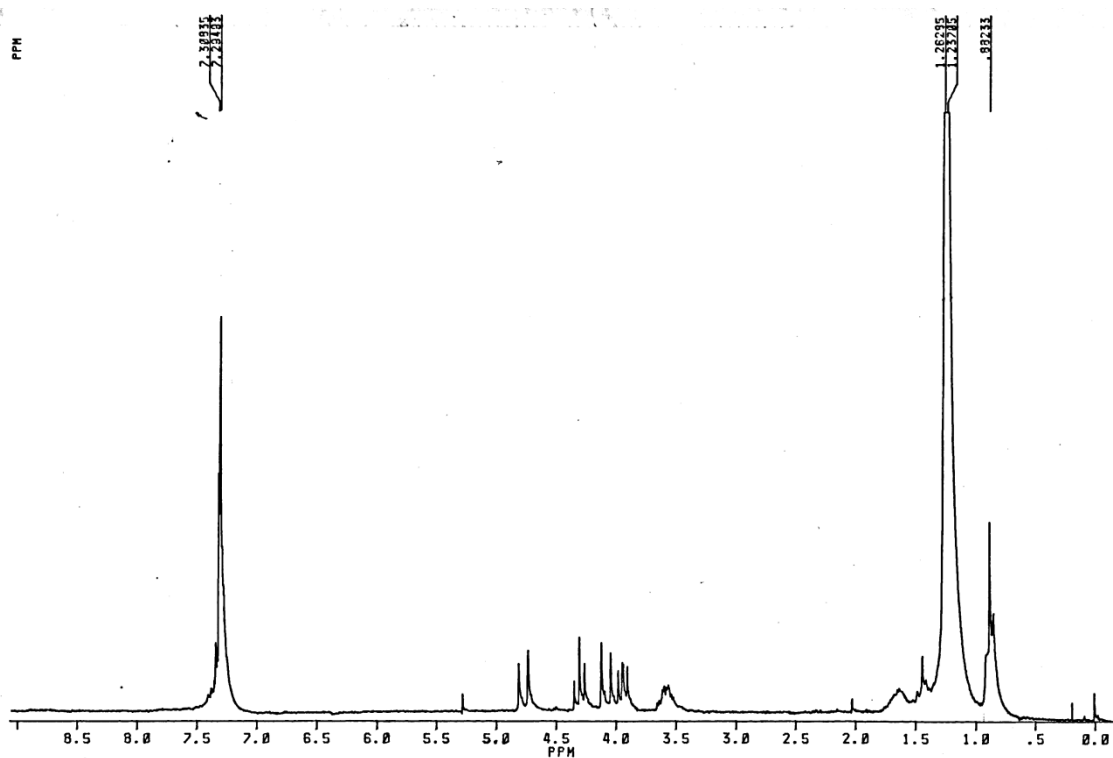


Figura E009. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto **5**

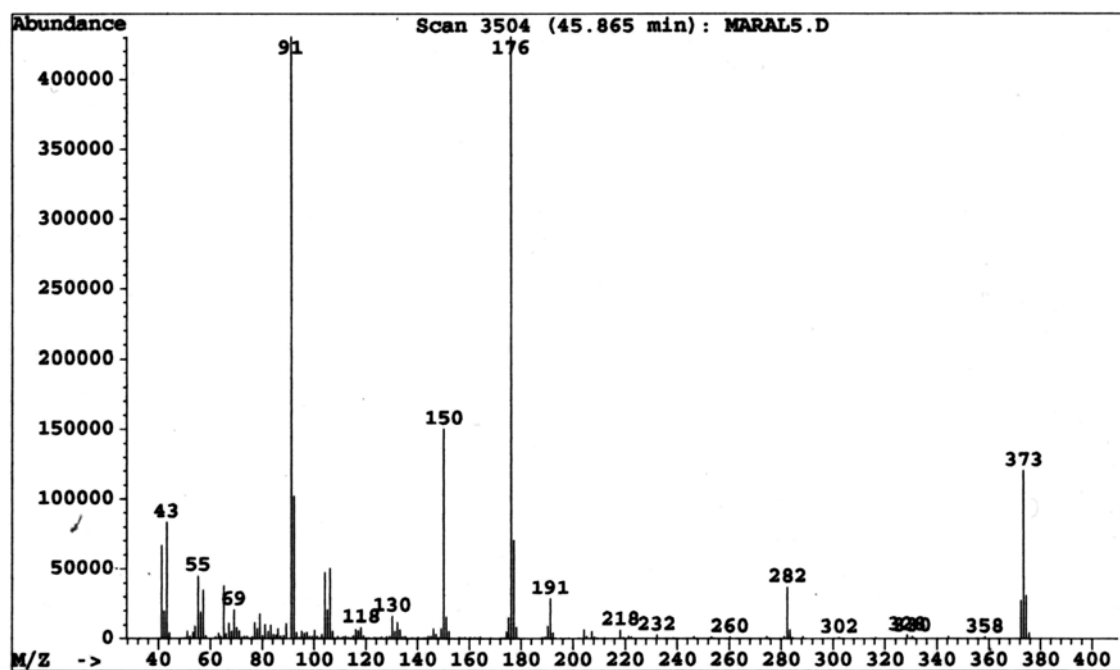
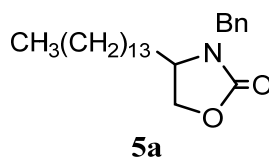
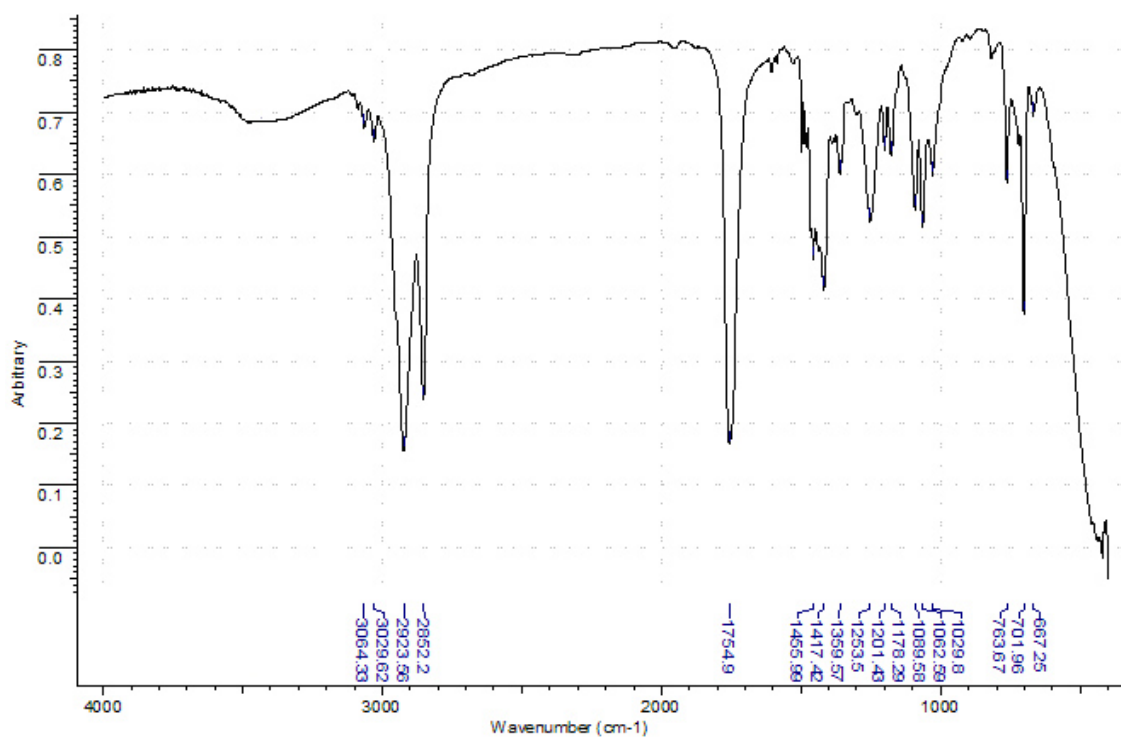


Figura E010. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto 5

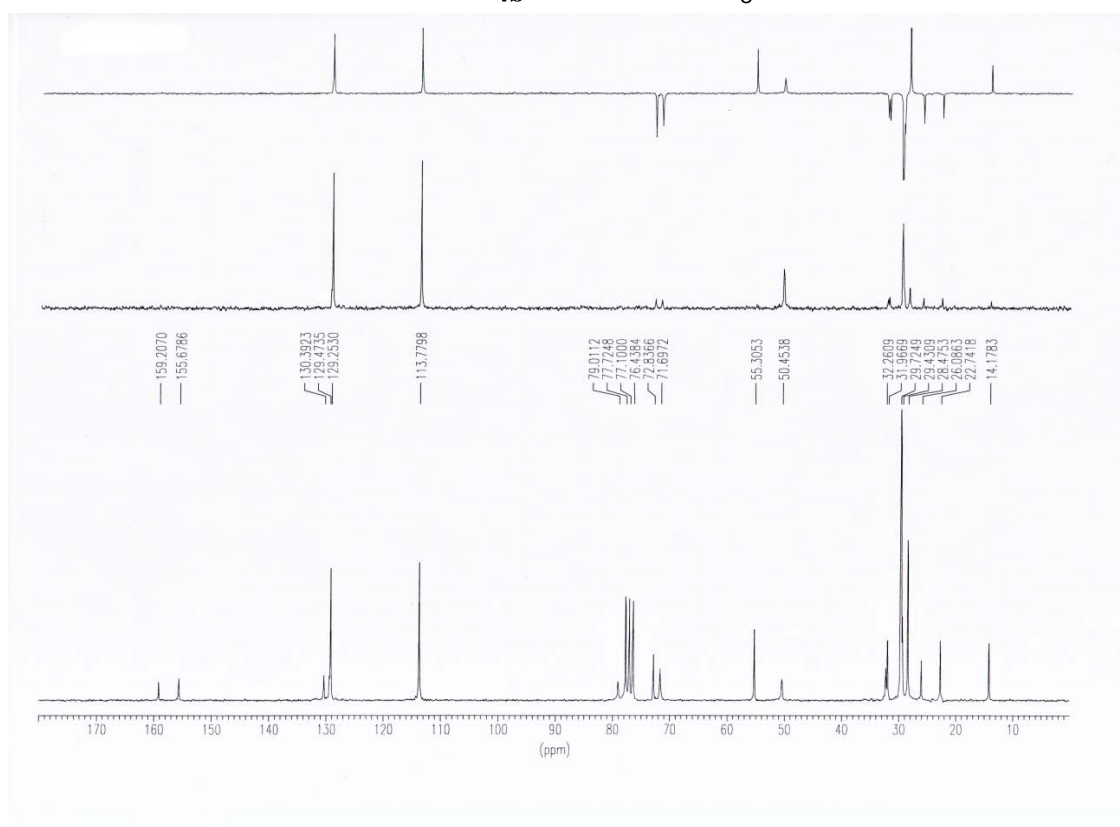
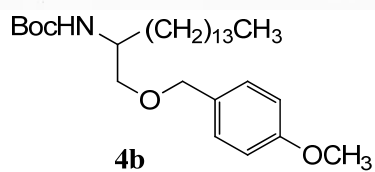
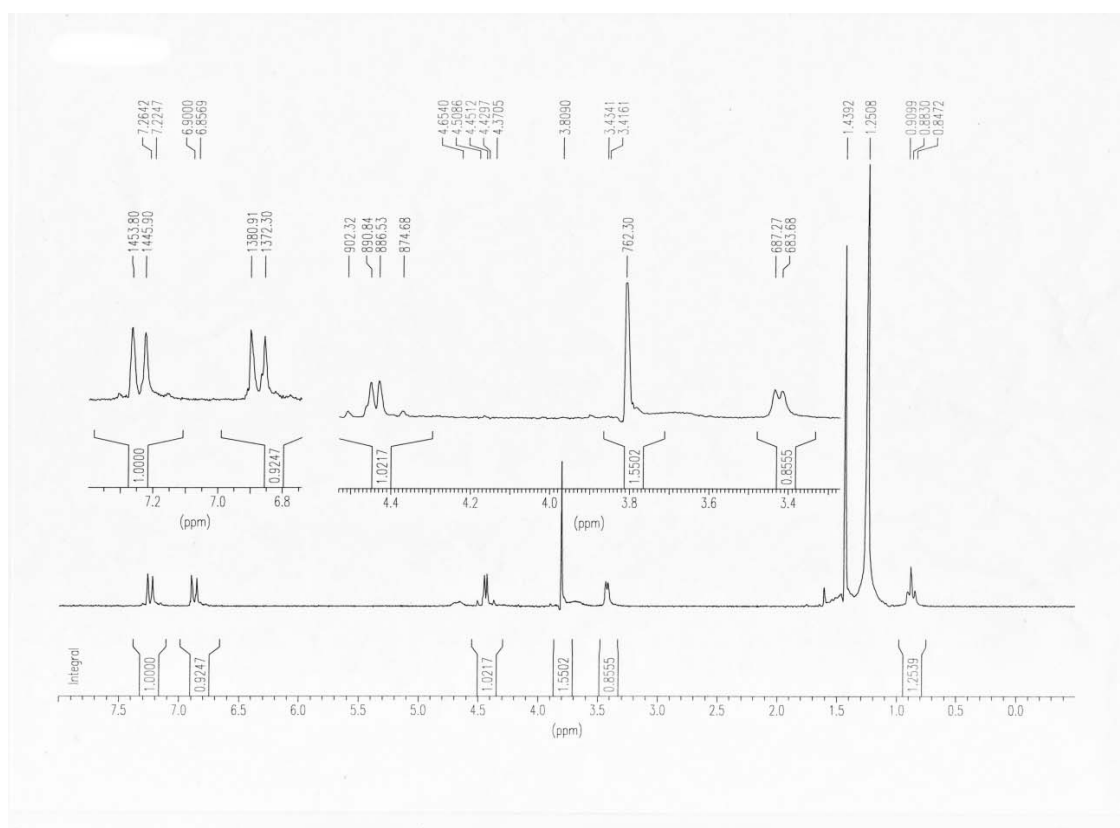


Figura E011. Espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C del compuesto **4b**

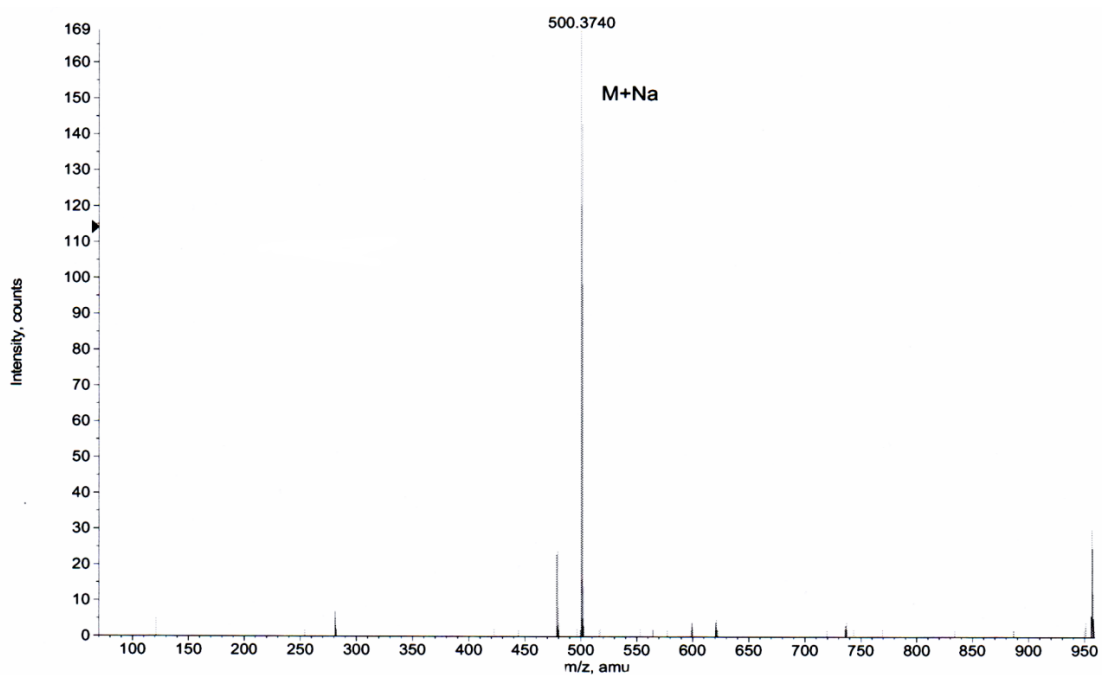
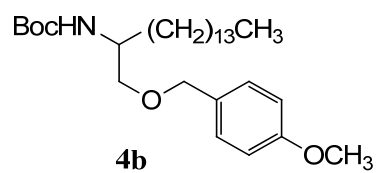
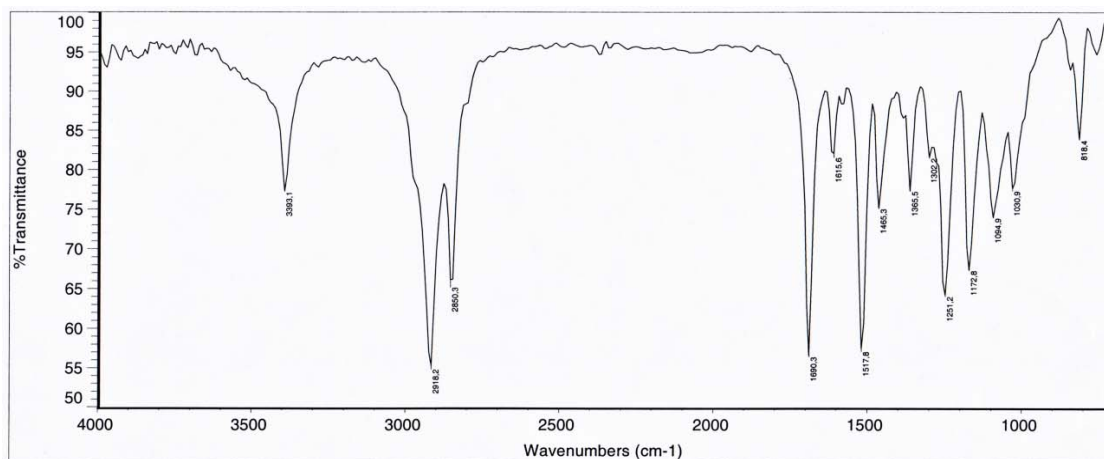


Figura E012. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **4b**

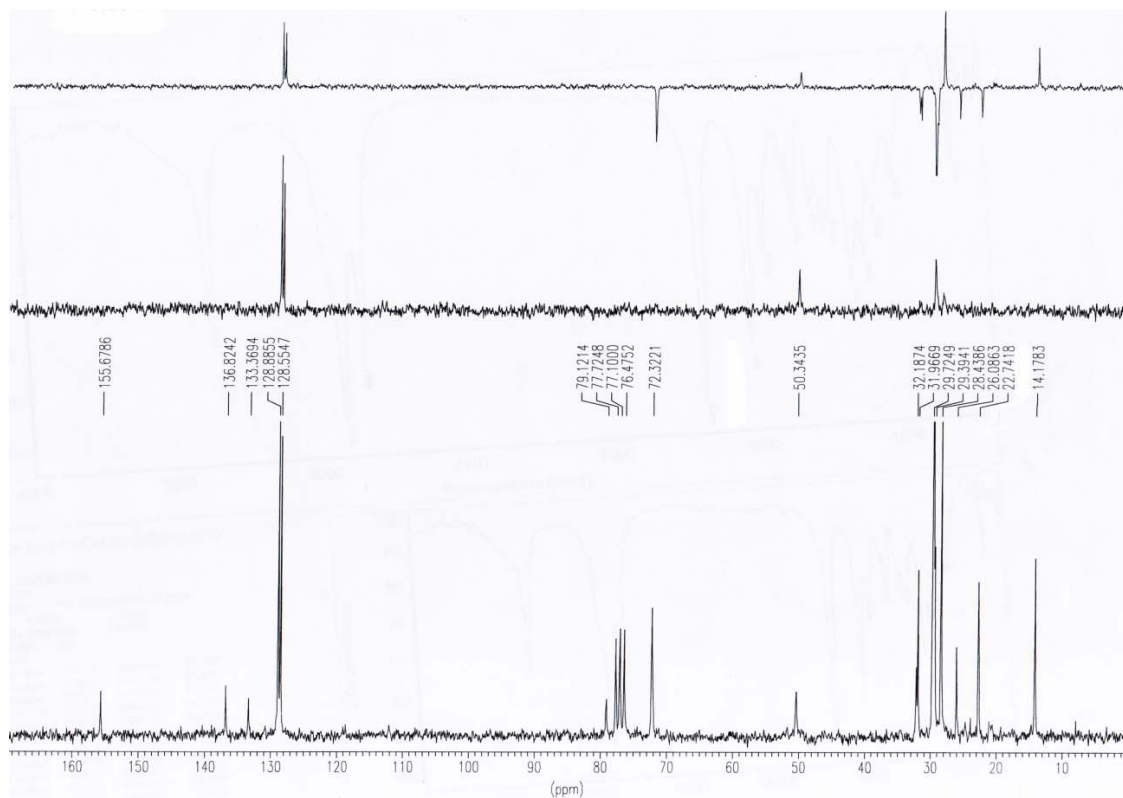
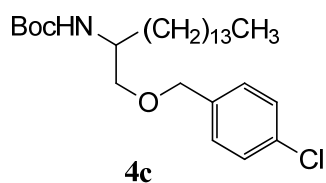
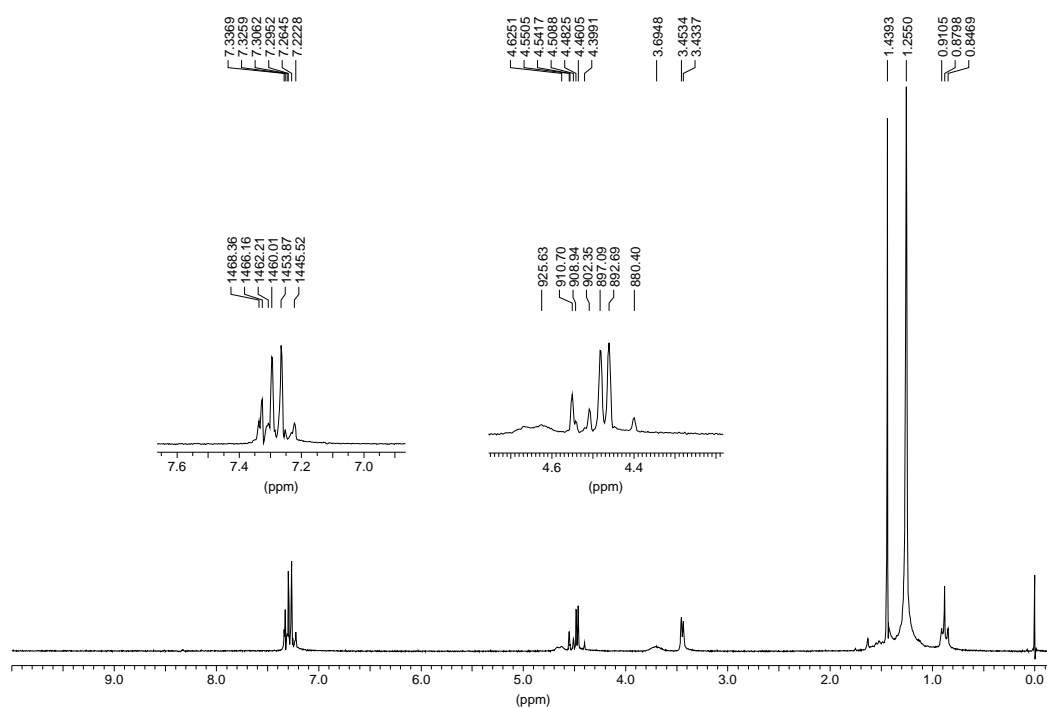


Figura E013. Espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C del compuesto 4c

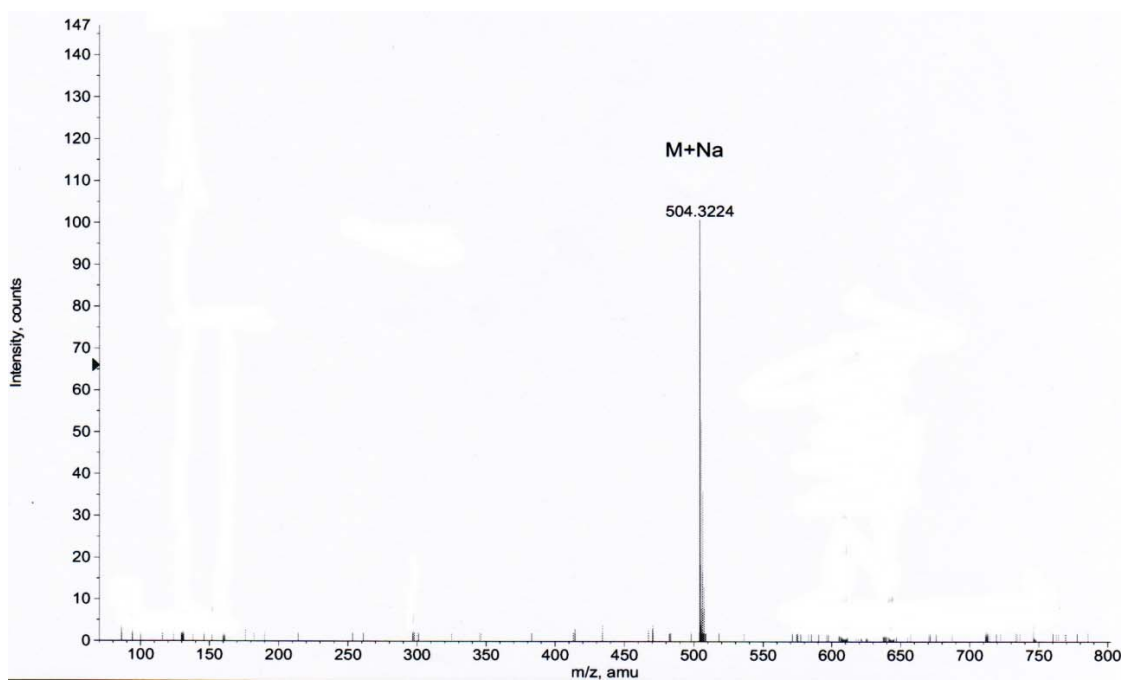
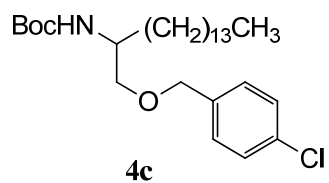
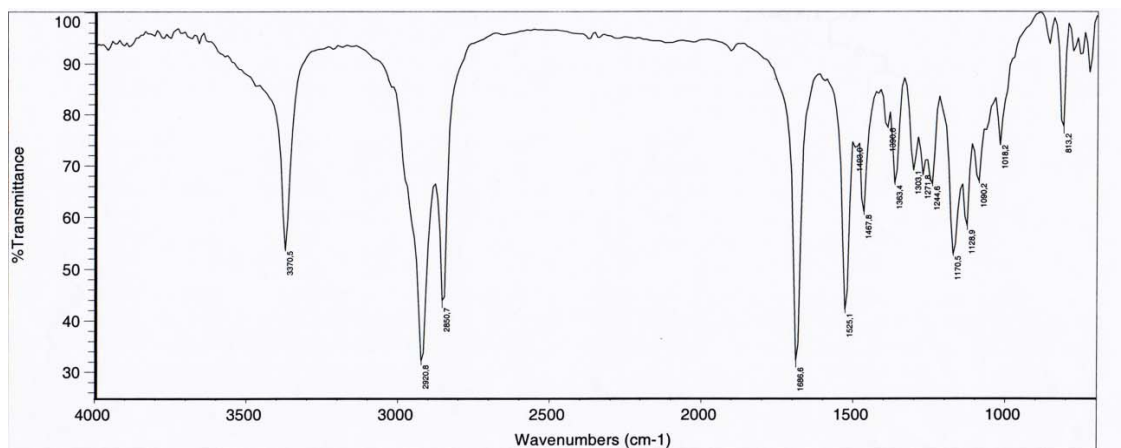


Figura E014. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **4c**

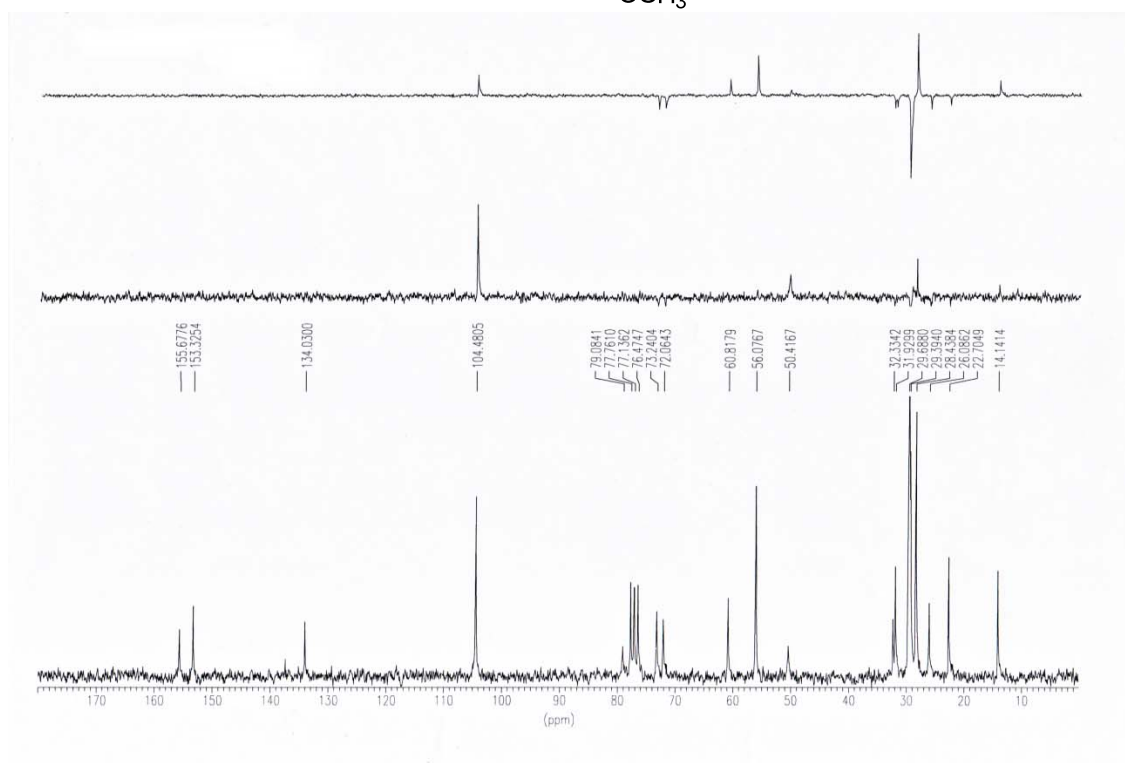
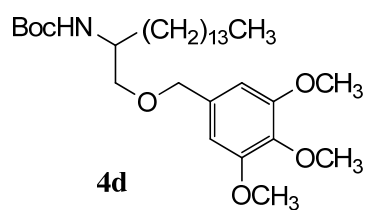
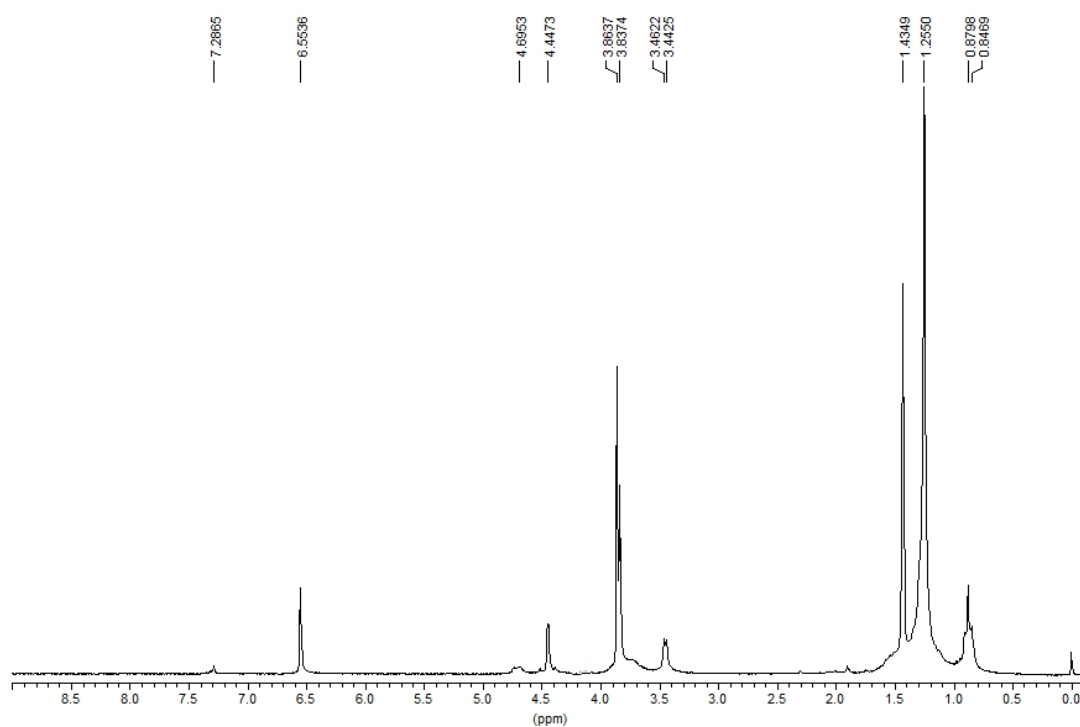


Figura E015. Espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C del compuesto **4d**

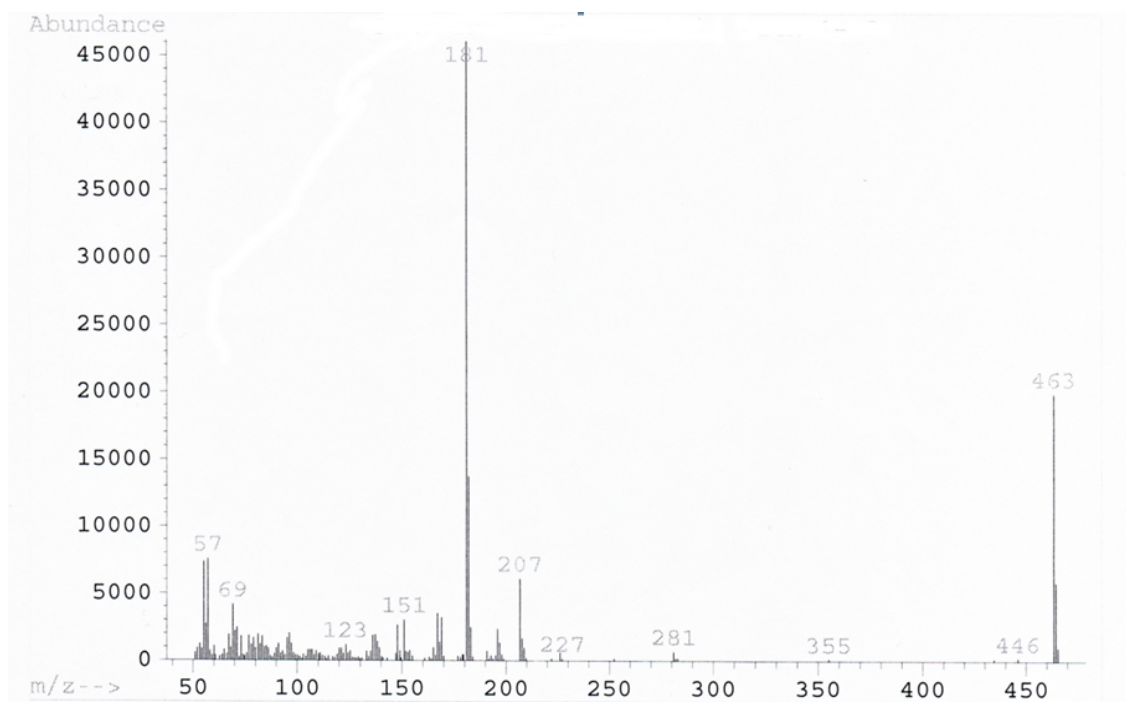
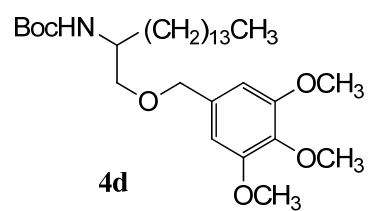
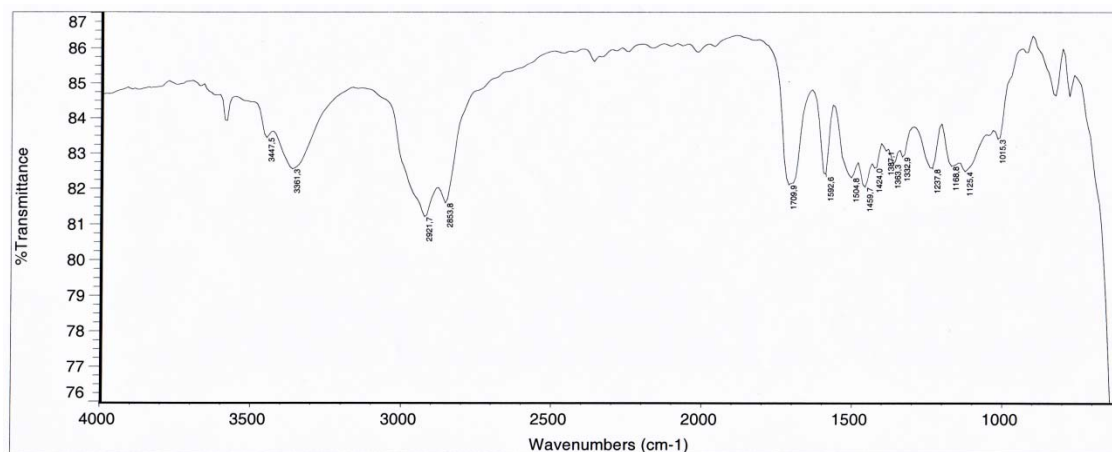


Figura E016. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **4d**

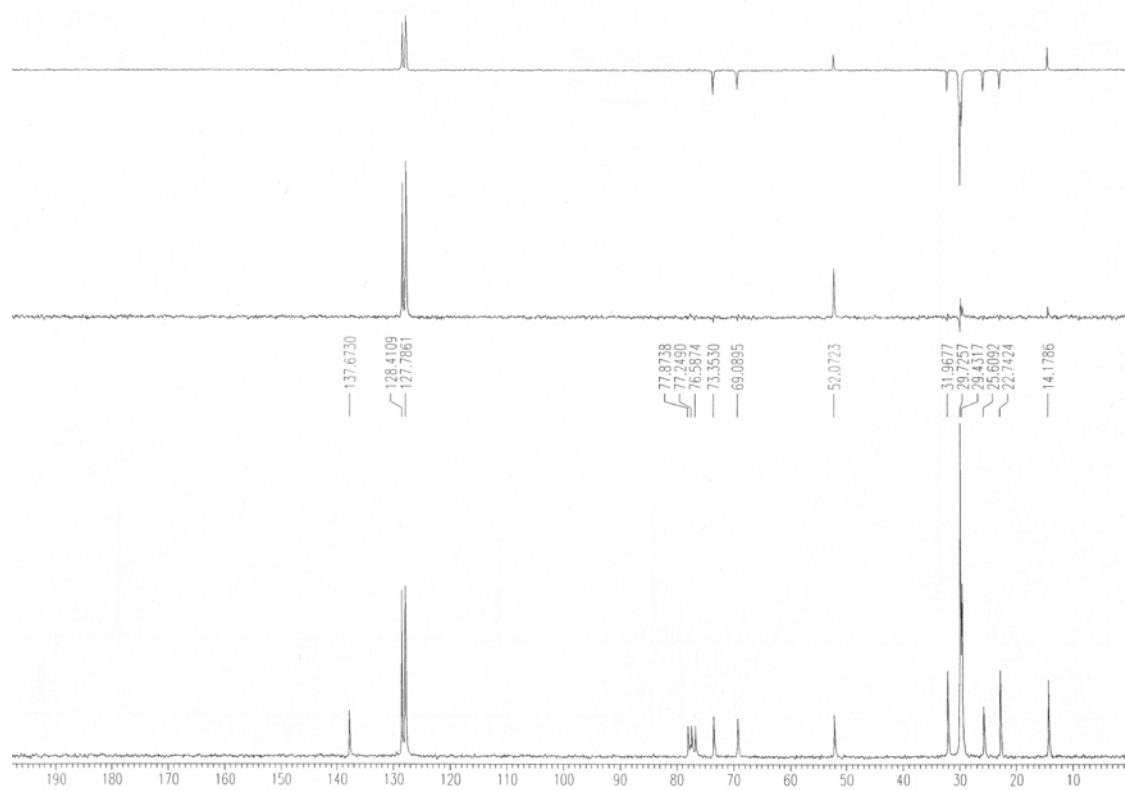
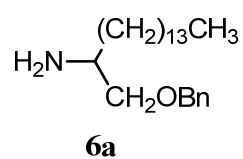
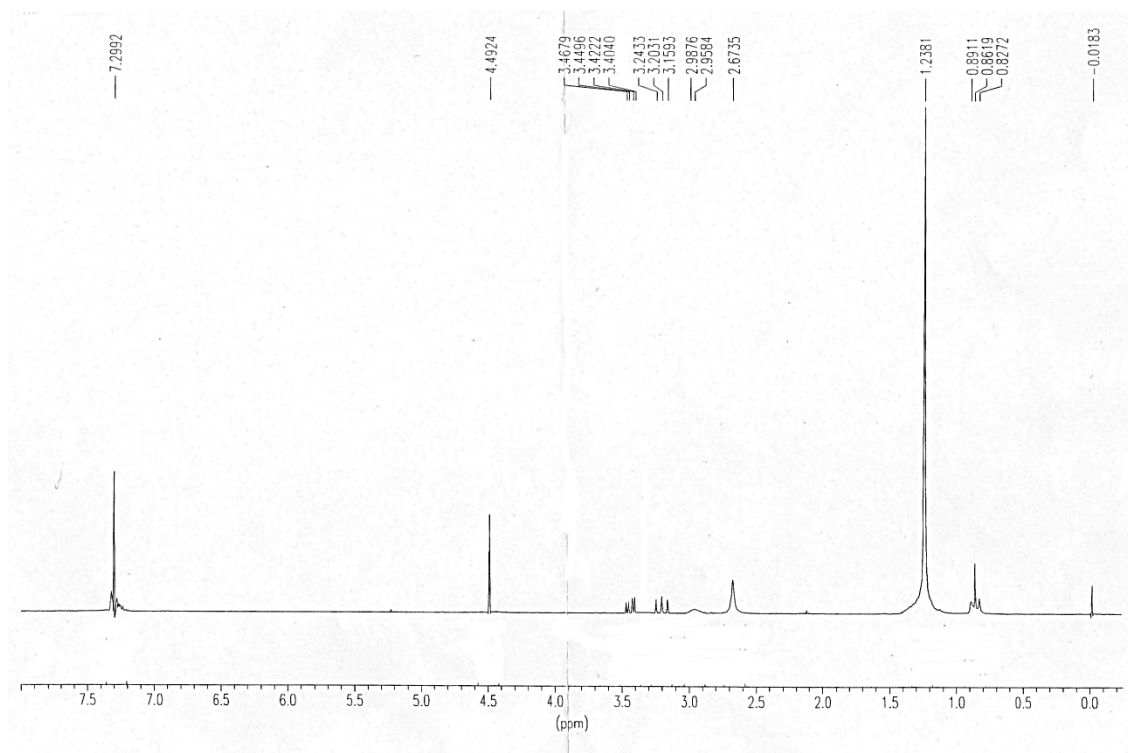
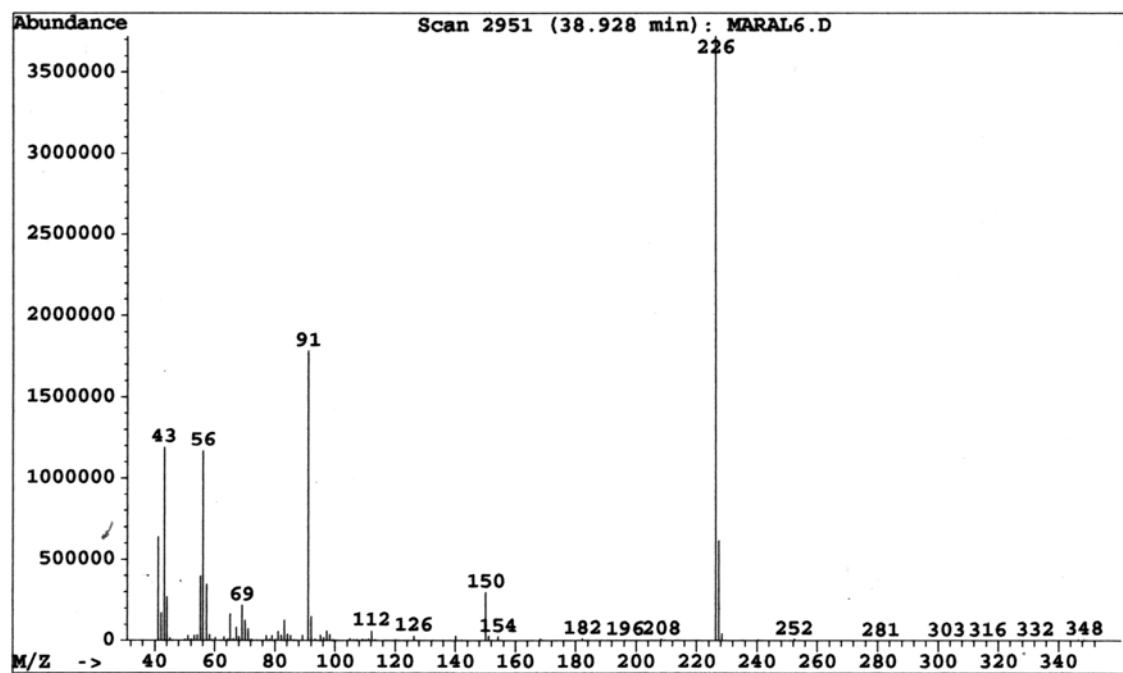
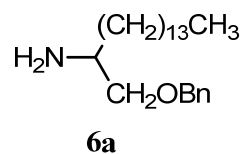
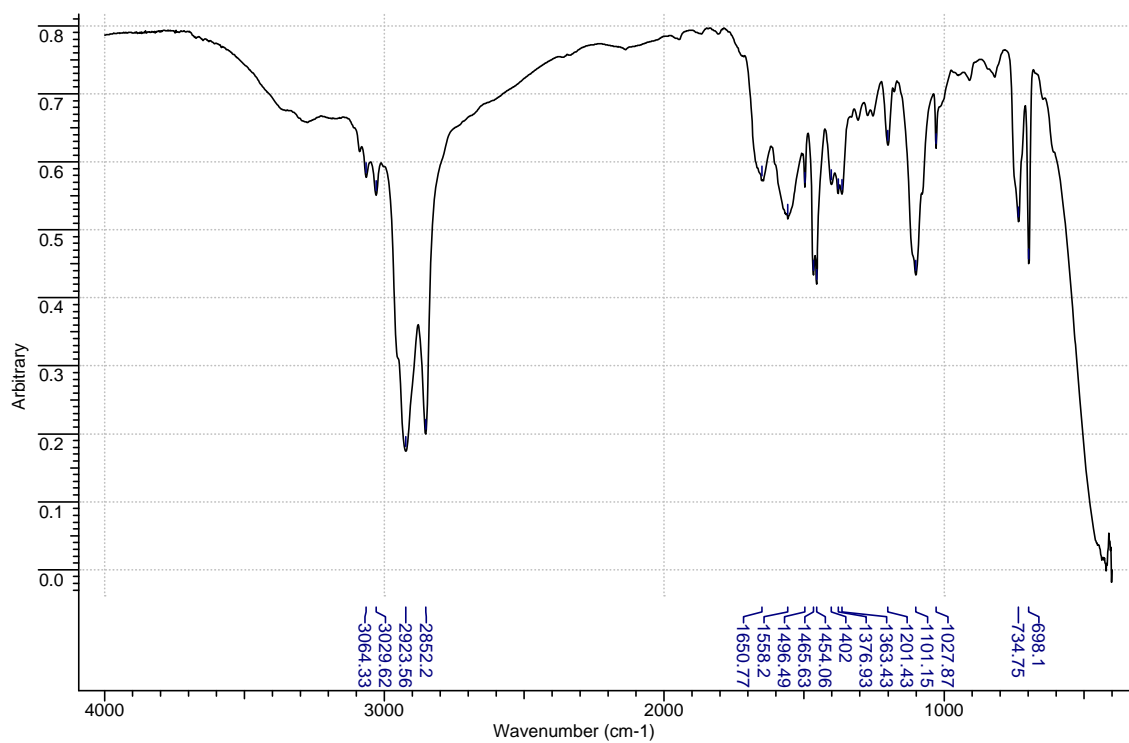


Figura E017. Espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C del compuesto **6a**

Figura E018. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **6a**

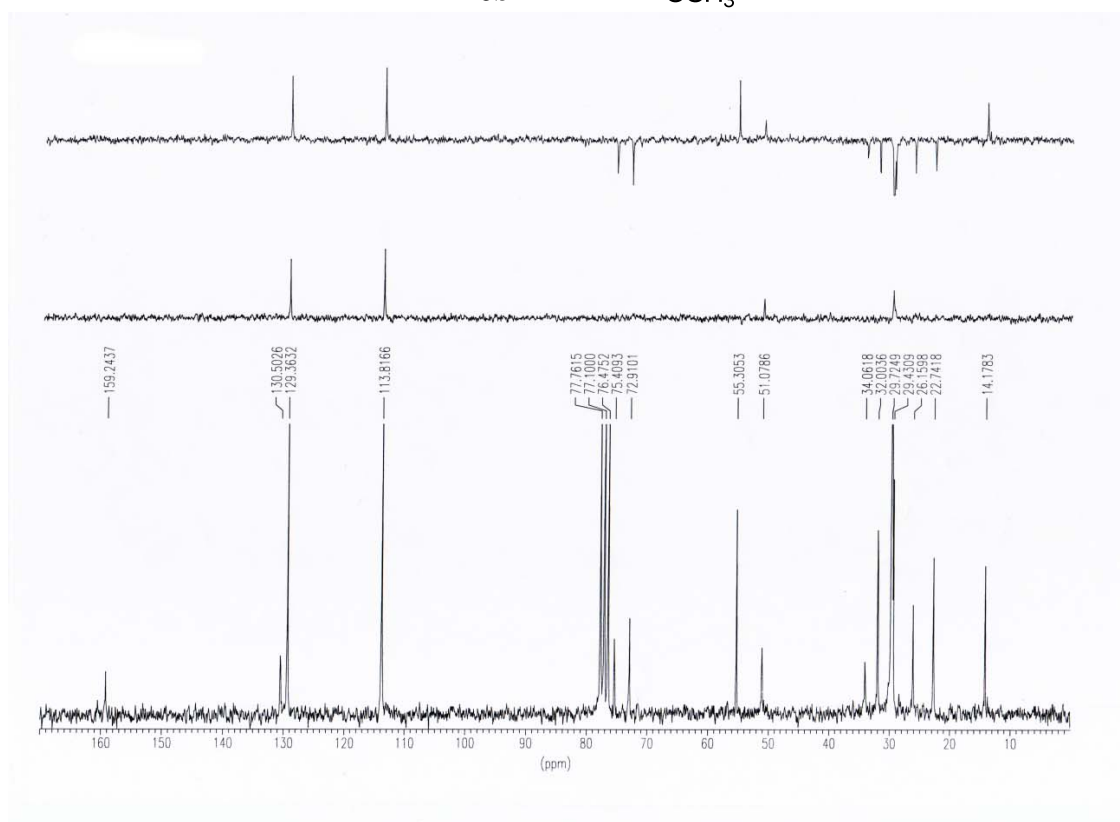
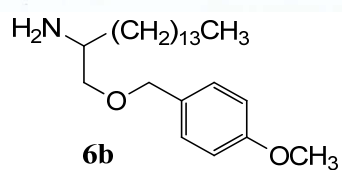
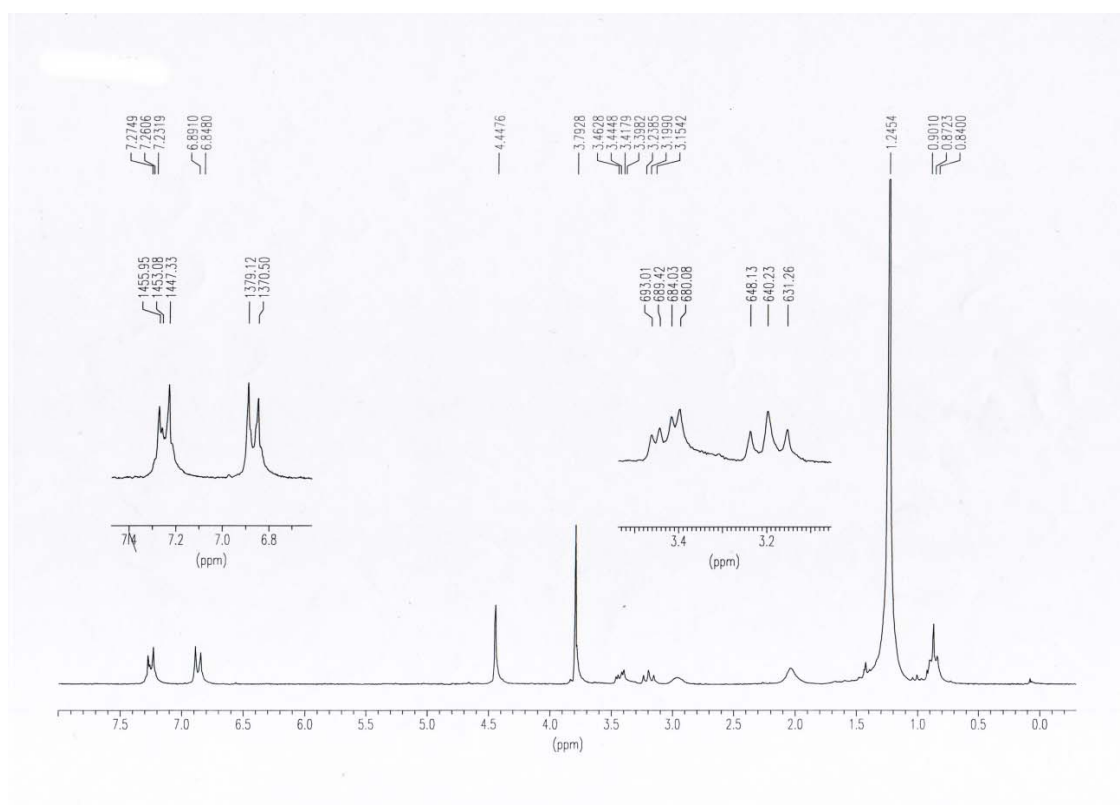


Figura E019. Espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C del compuesto **6b**

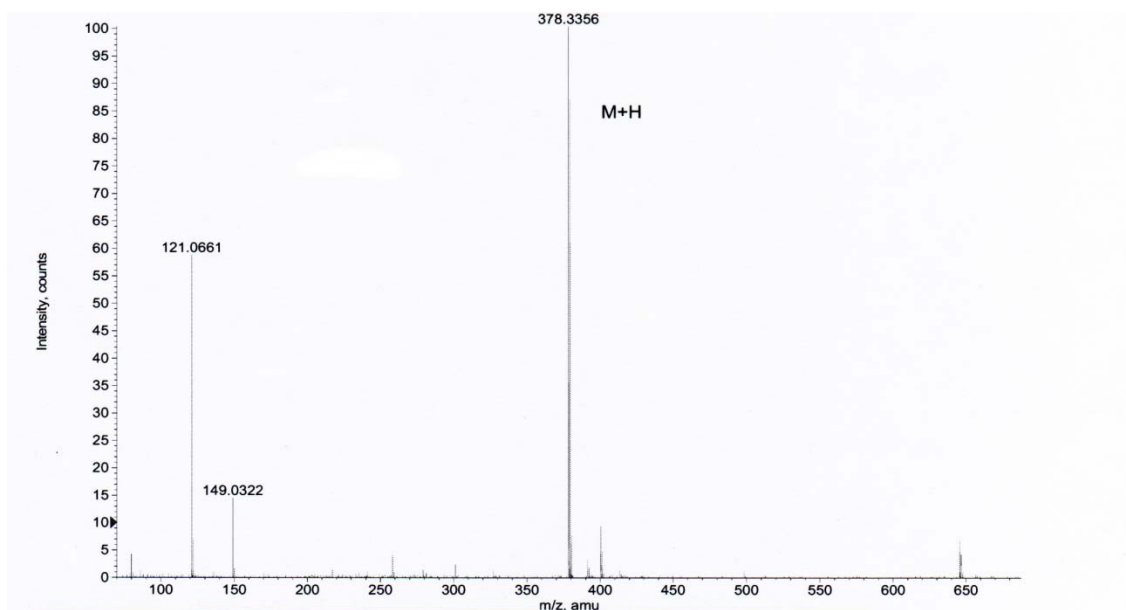
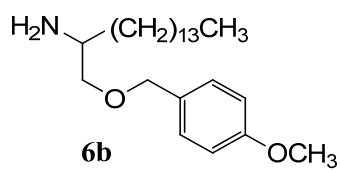
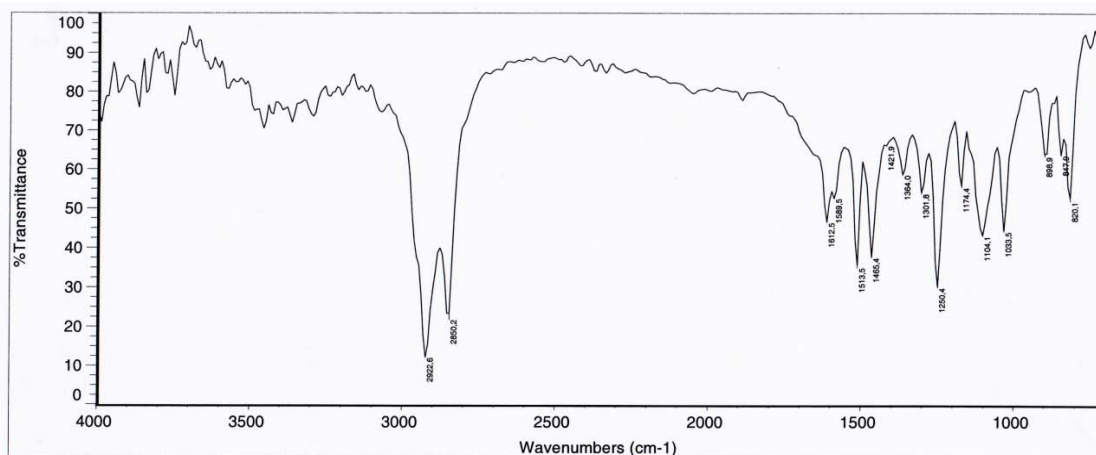


Figura E020. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **6b**

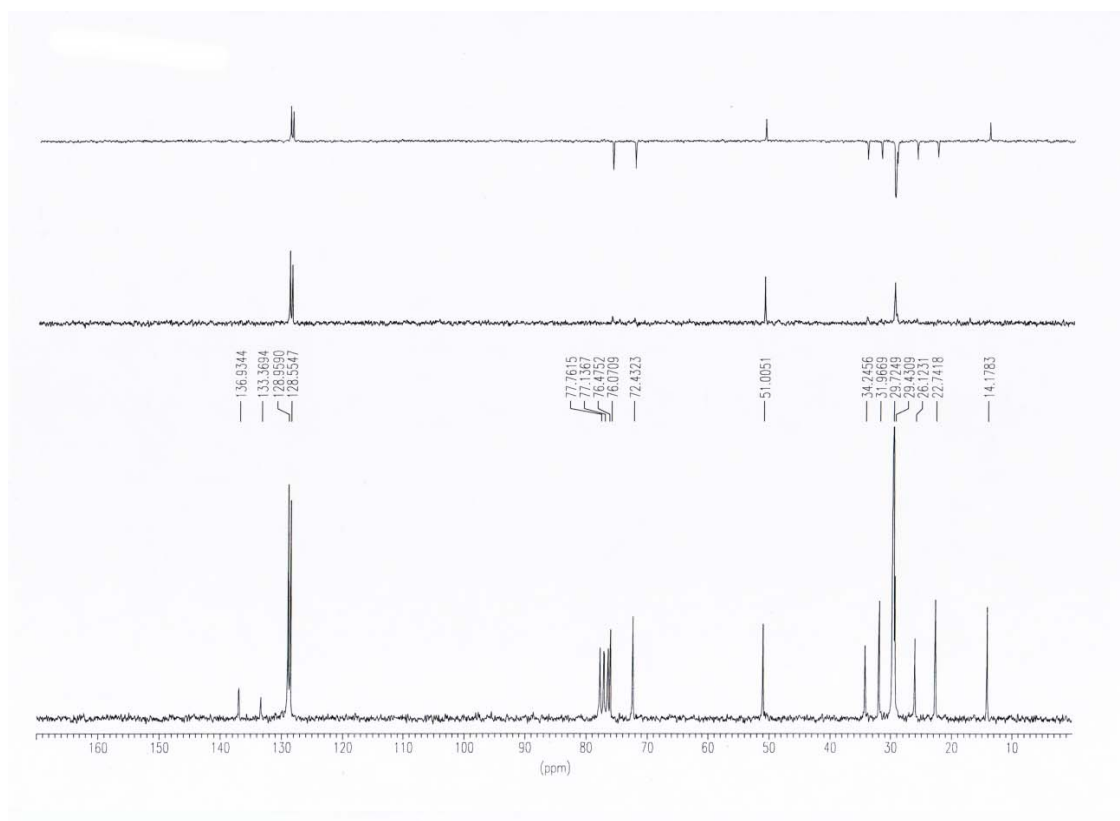
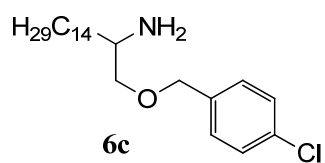
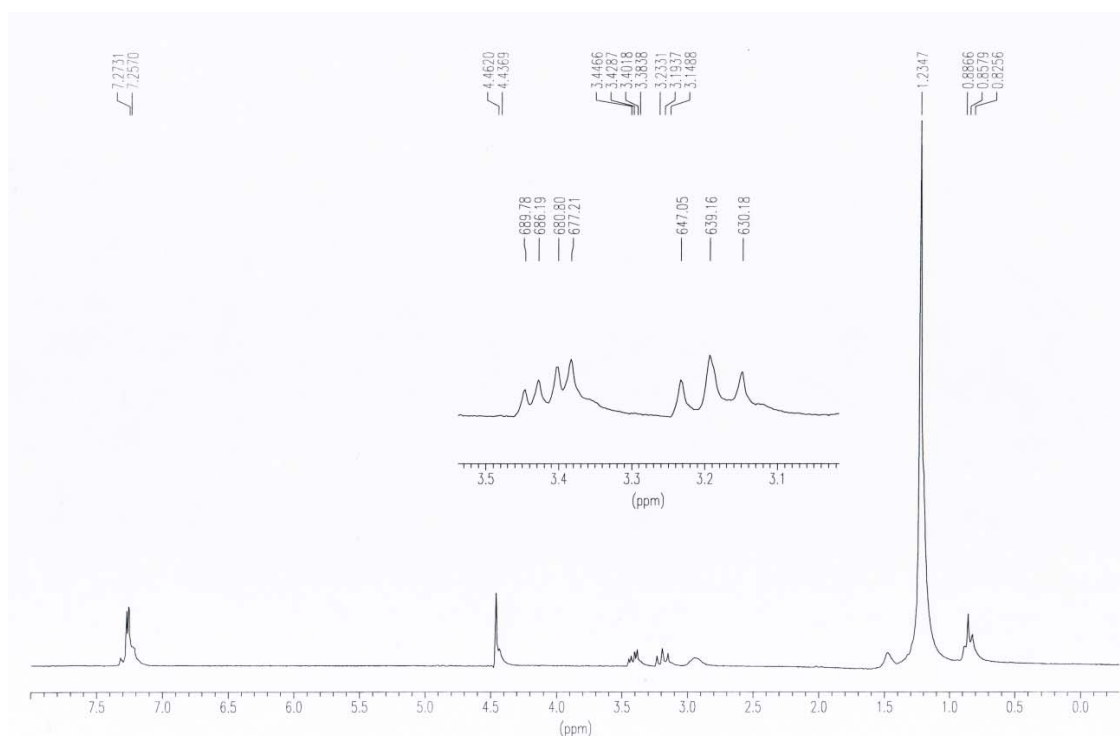


Figura E021. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto **6c**

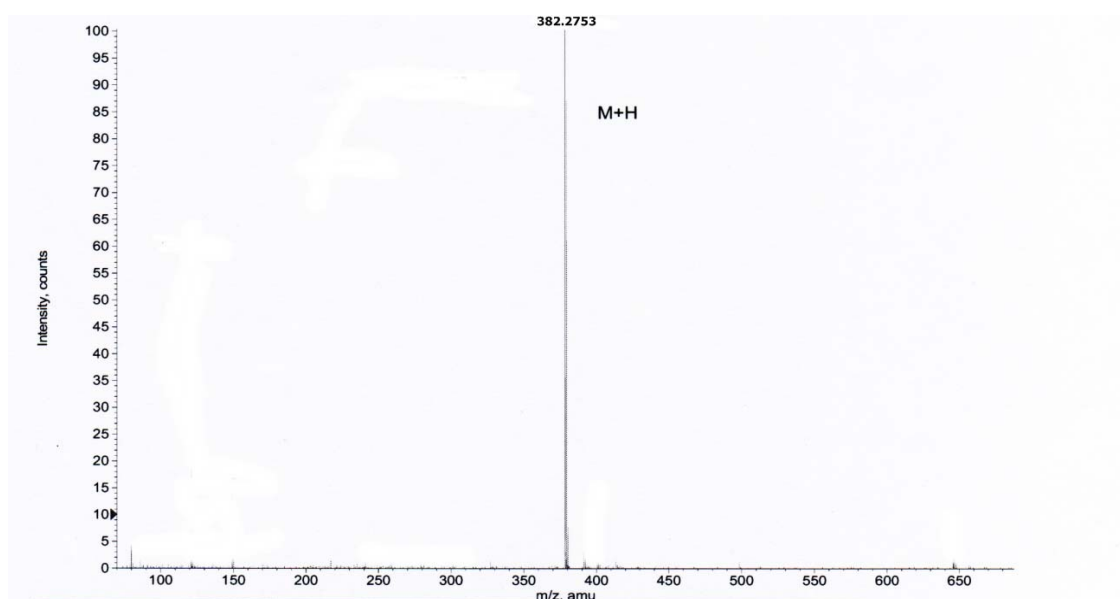
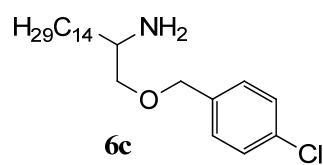
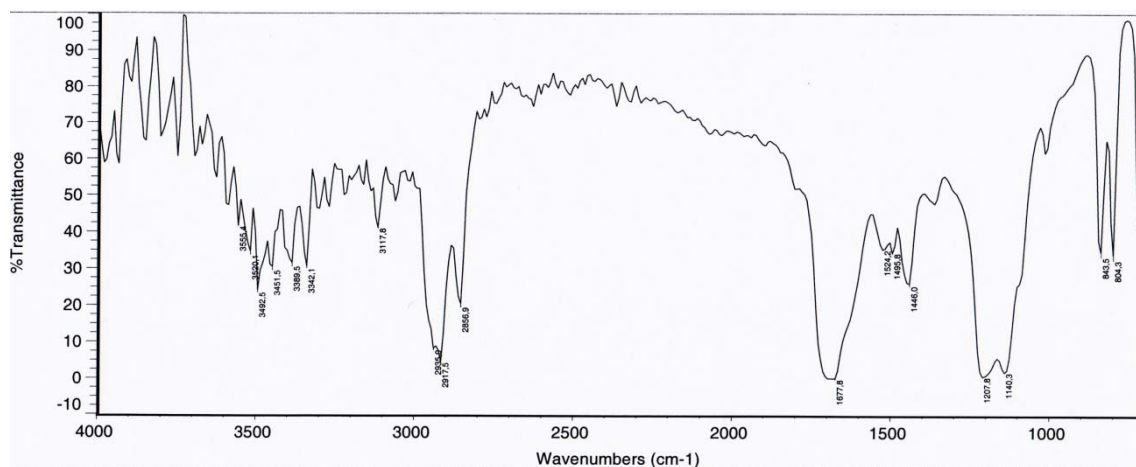


Figura E022. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **6c**

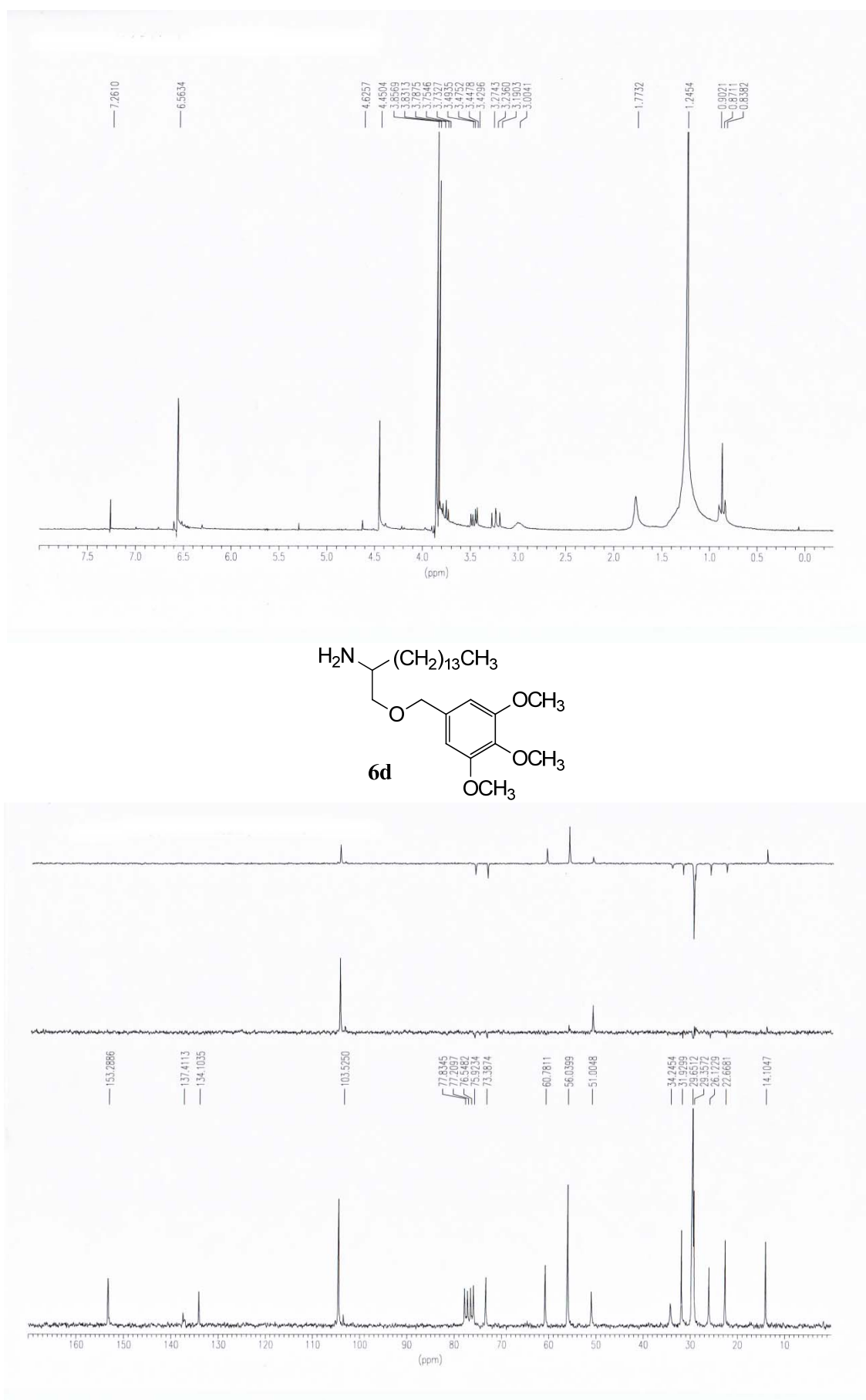


Figura E023. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto **6d**

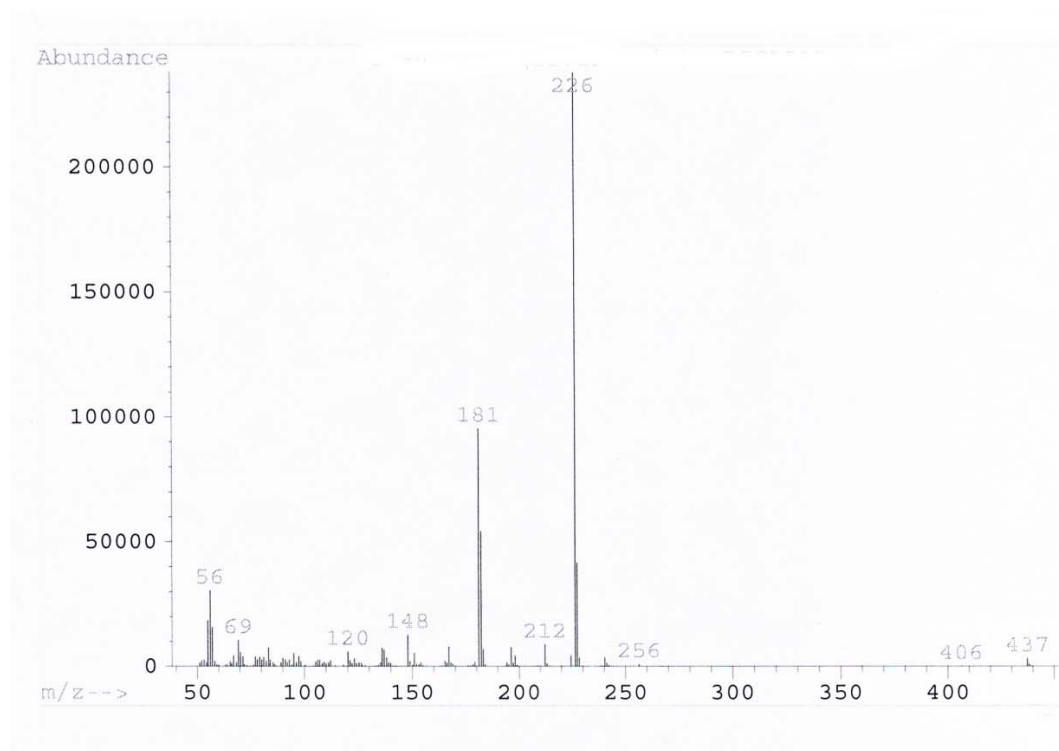
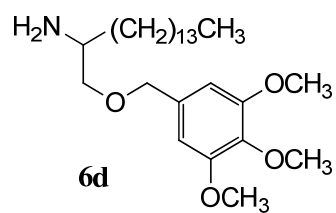
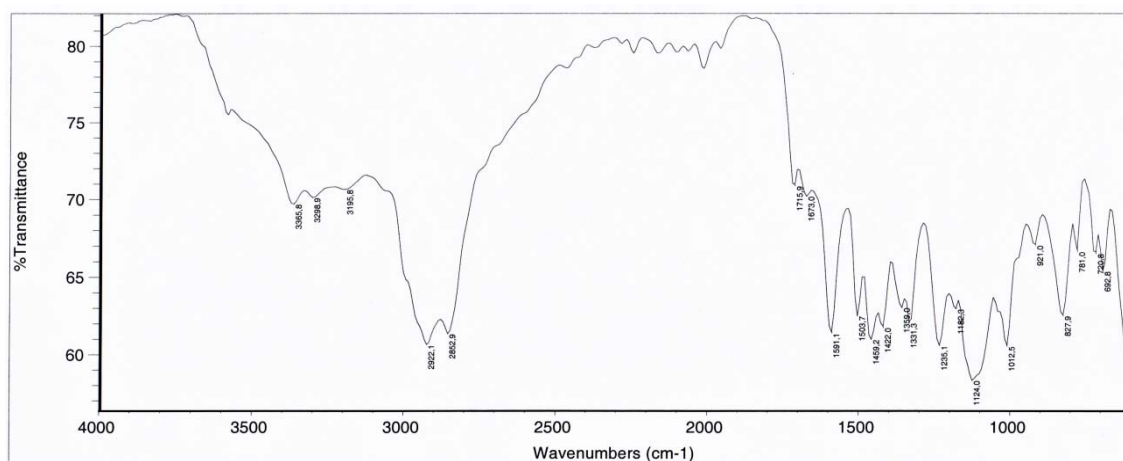


Figura E024. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **6d**

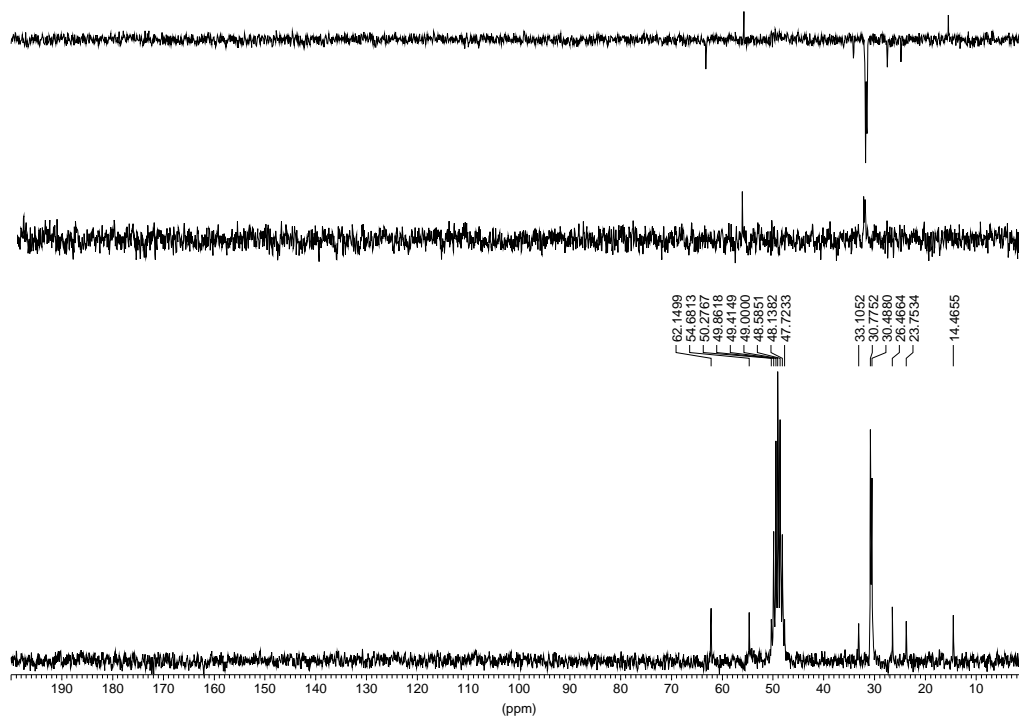
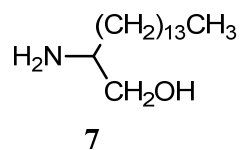
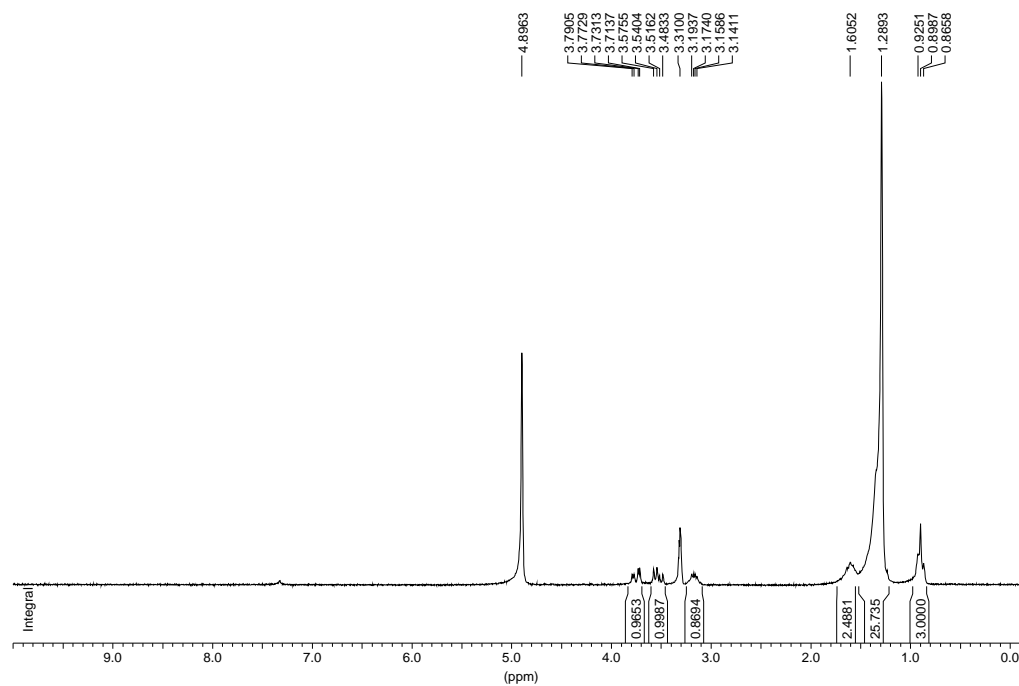
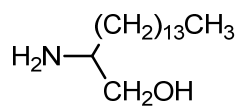
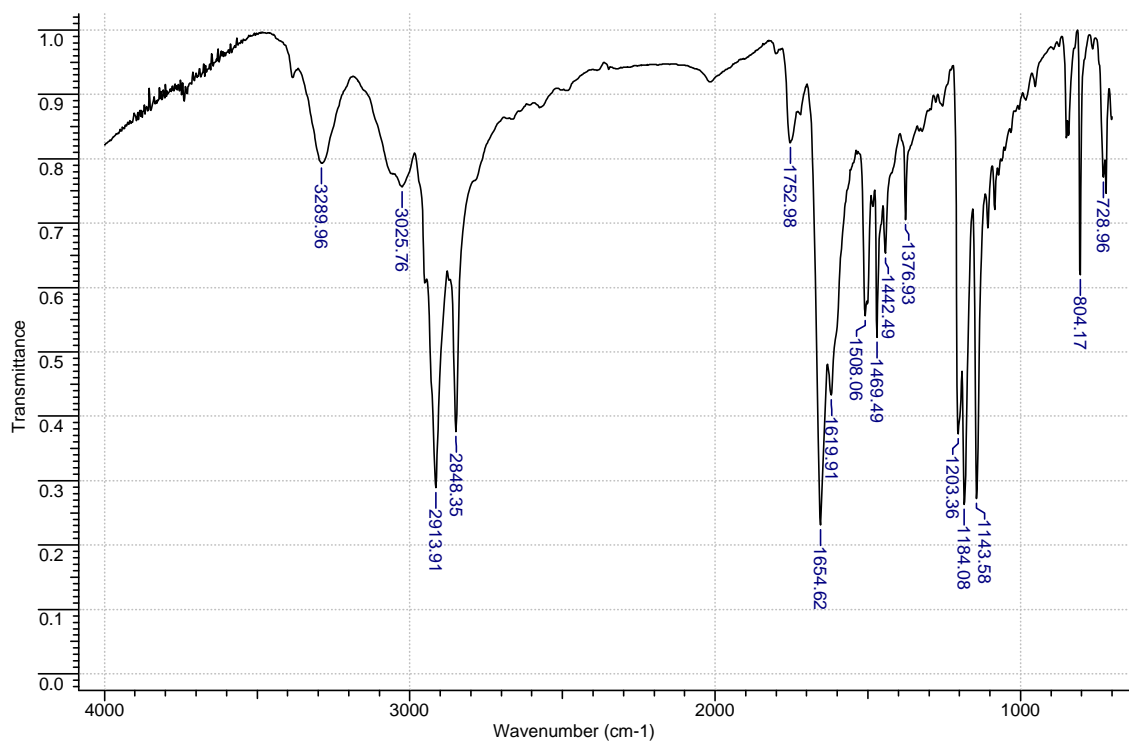


Figura E025. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto **7** (CD_3OD)



7

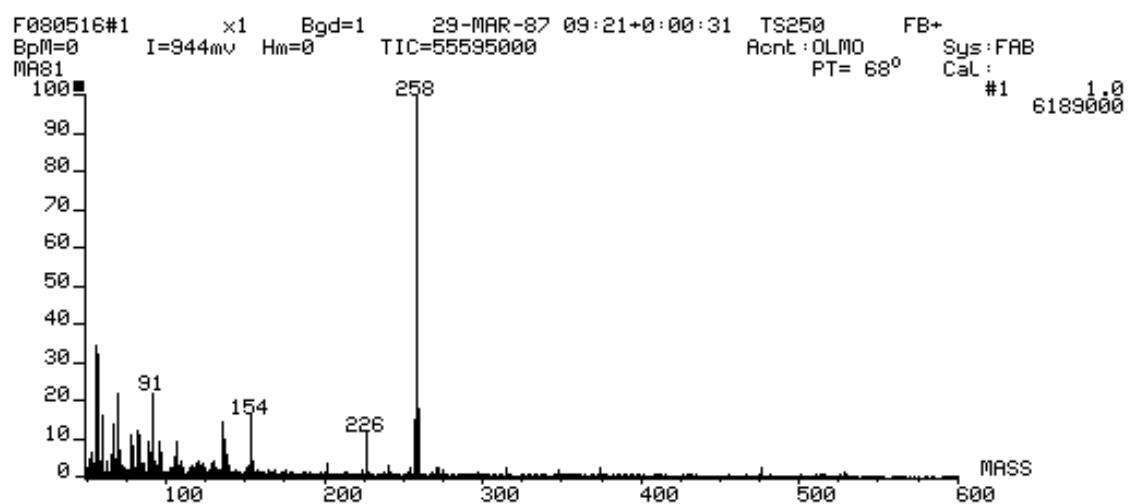
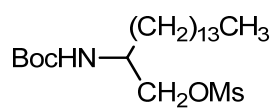
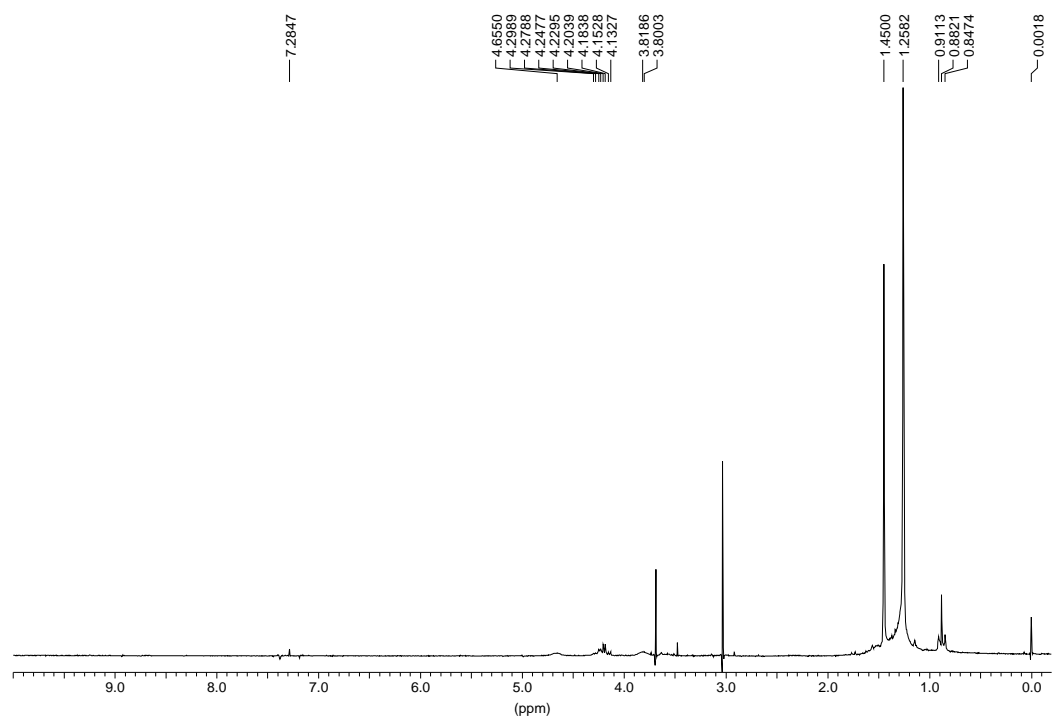


Figura E026. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto 7



8

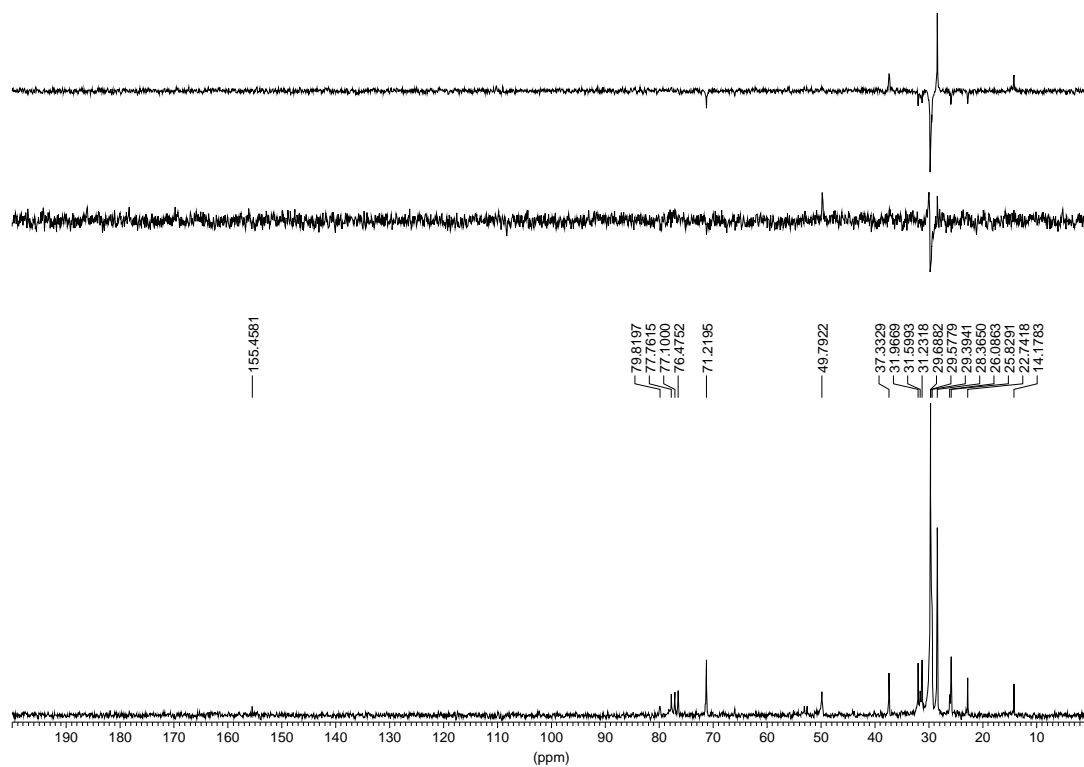
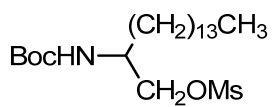
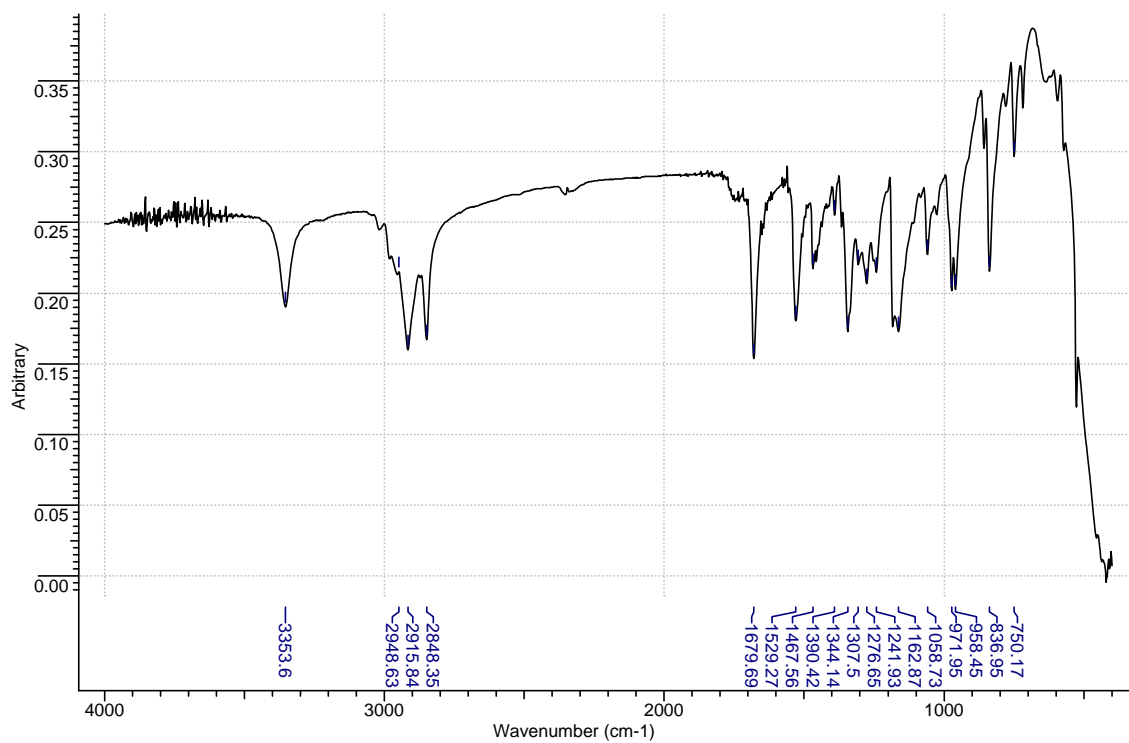


Figura E027. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto 8



8

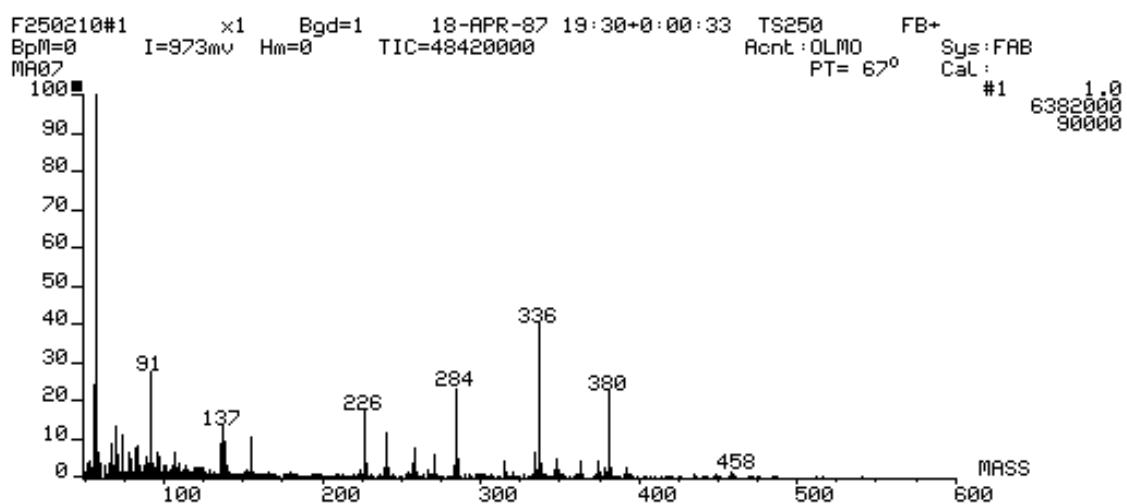


Figura E028. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto 8

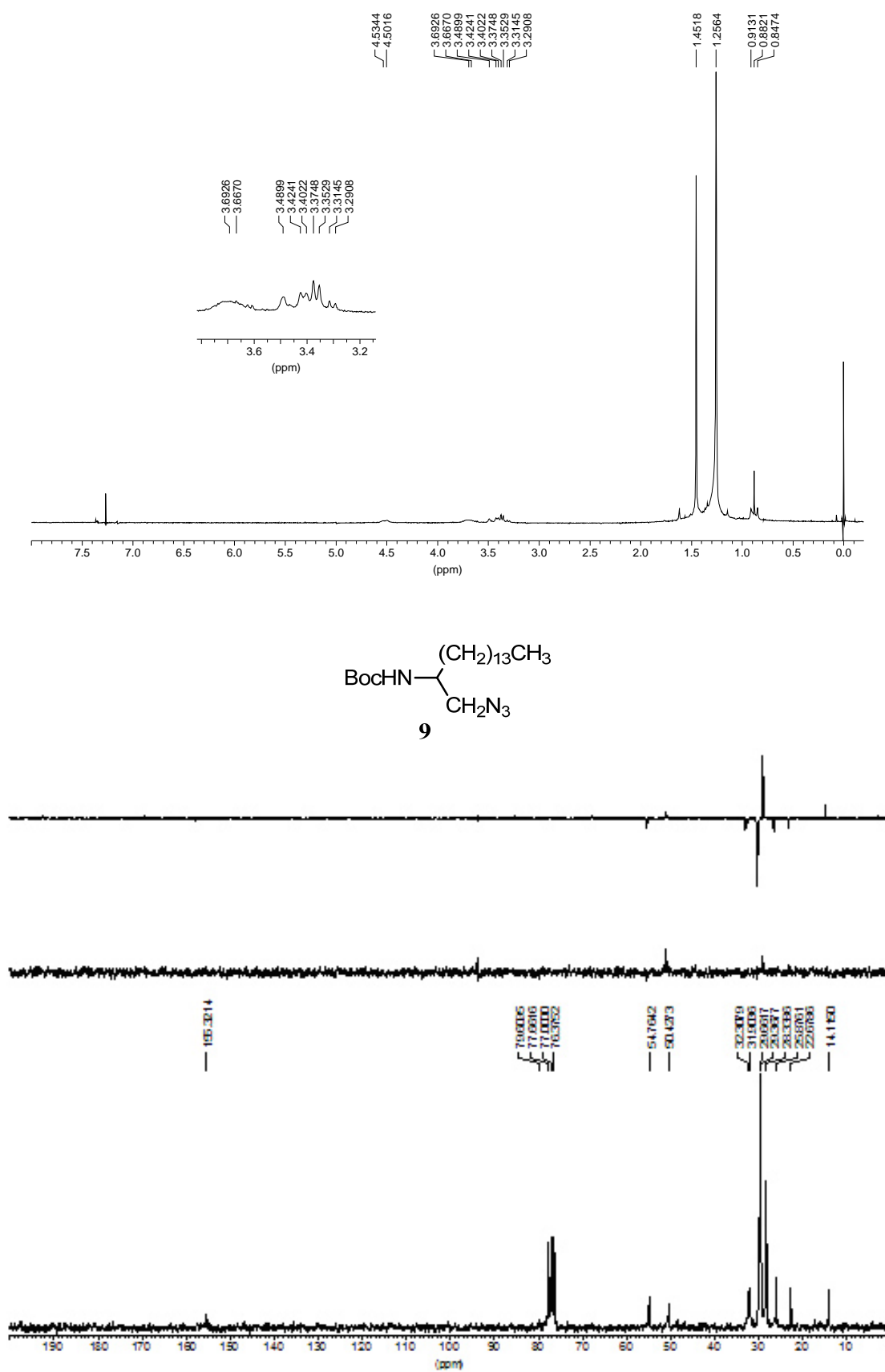


Figura E029. Espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C del compuesto **9**

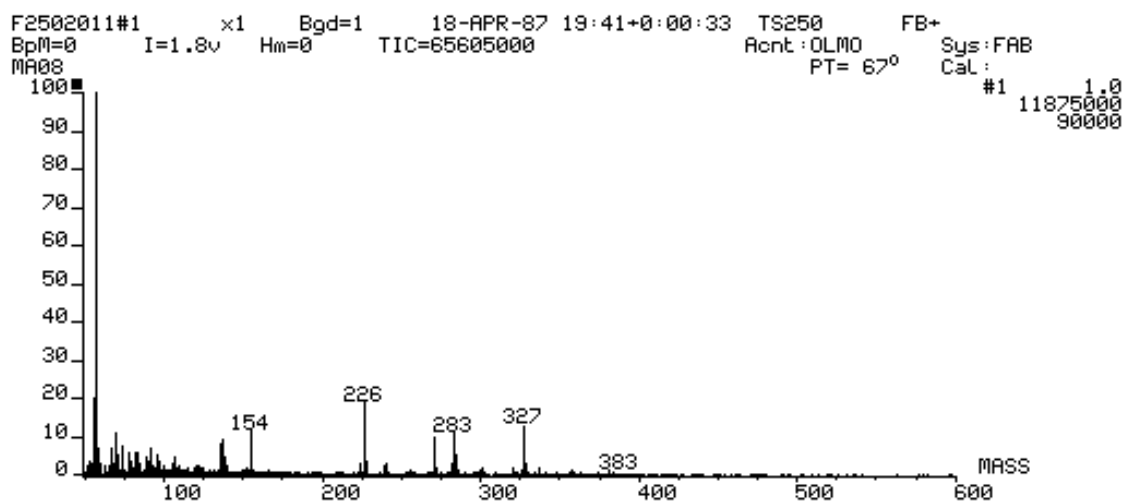
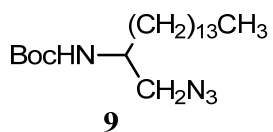
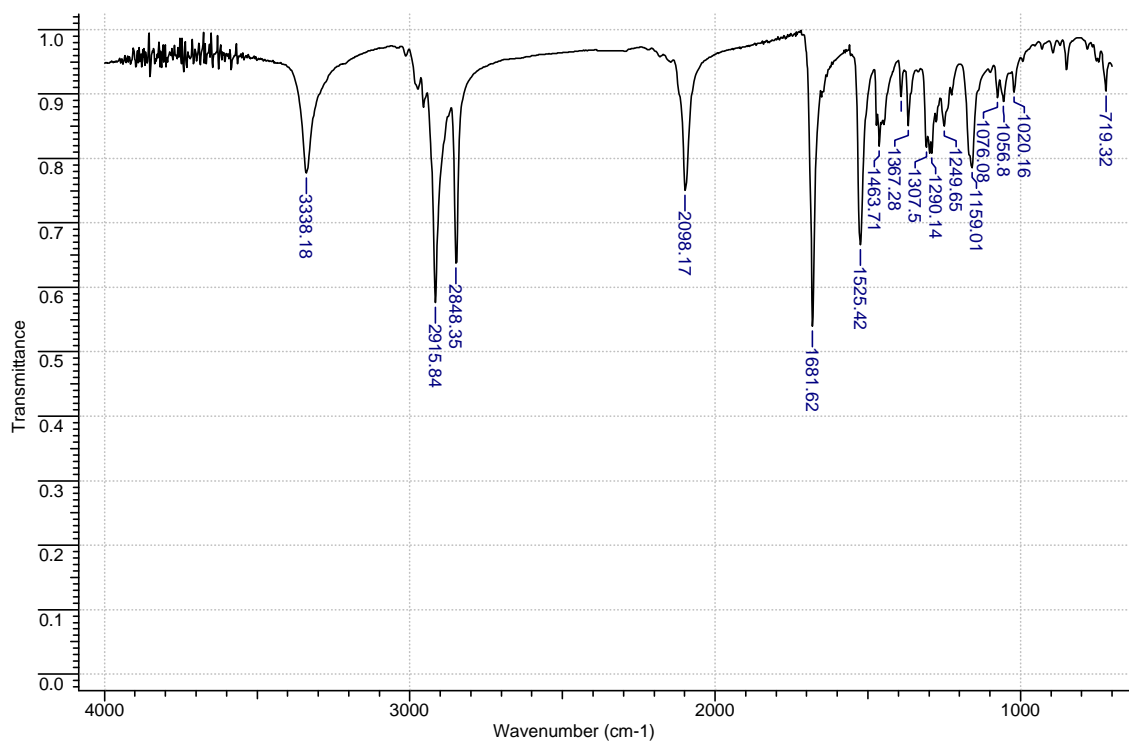


Figura E030. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto 9

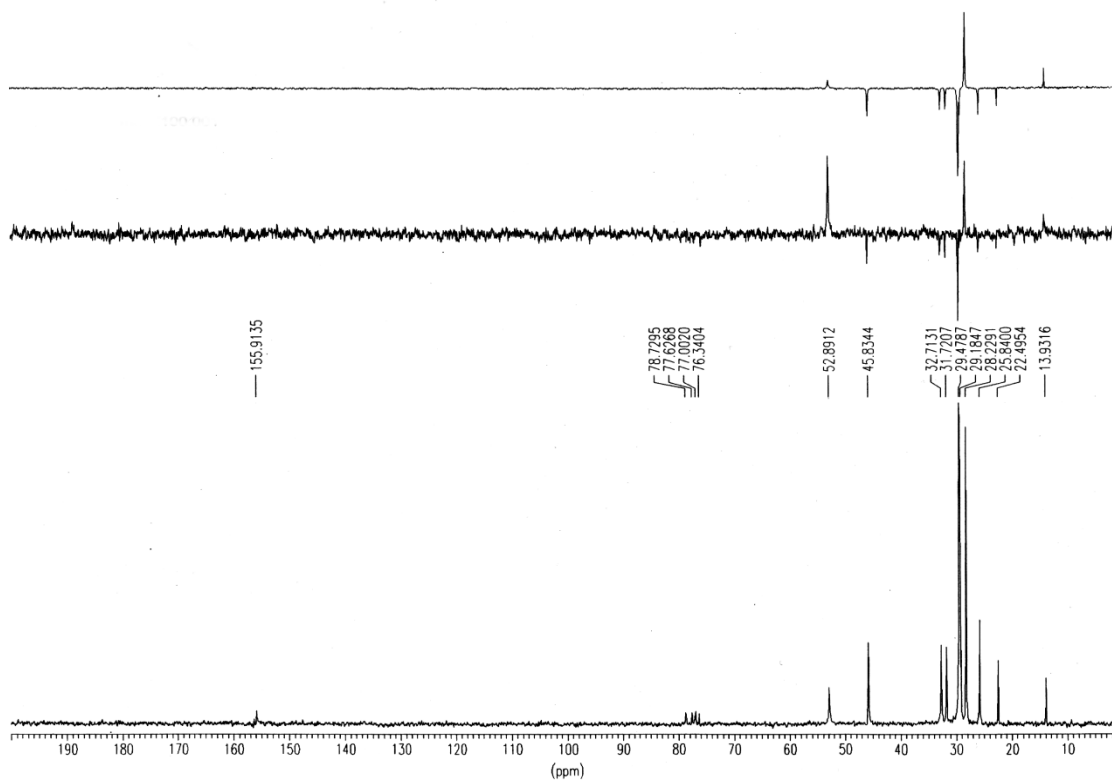
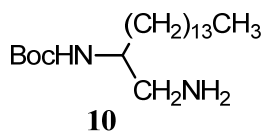
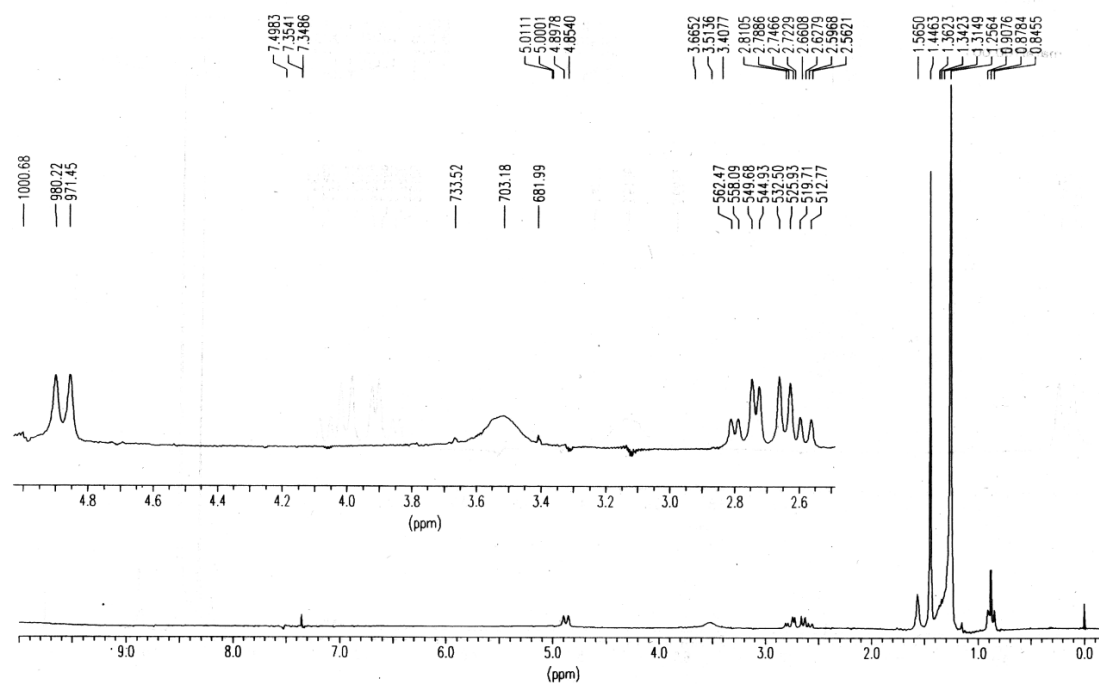


Figura E031. Espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C del compuesto 10

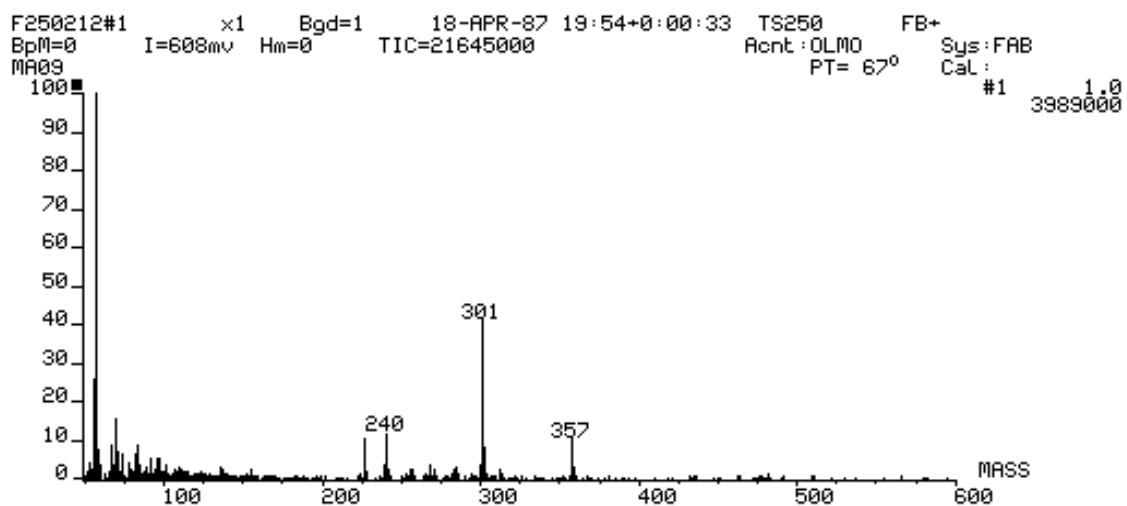
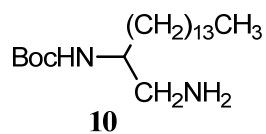
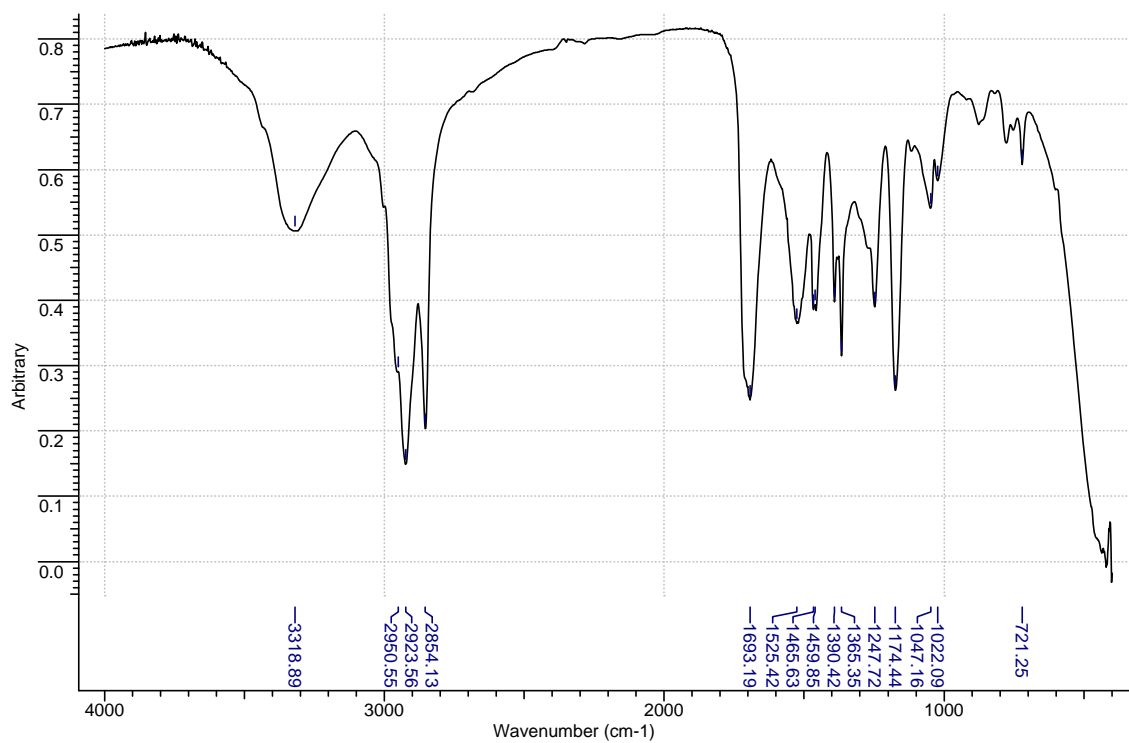


Figura E032. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **10**

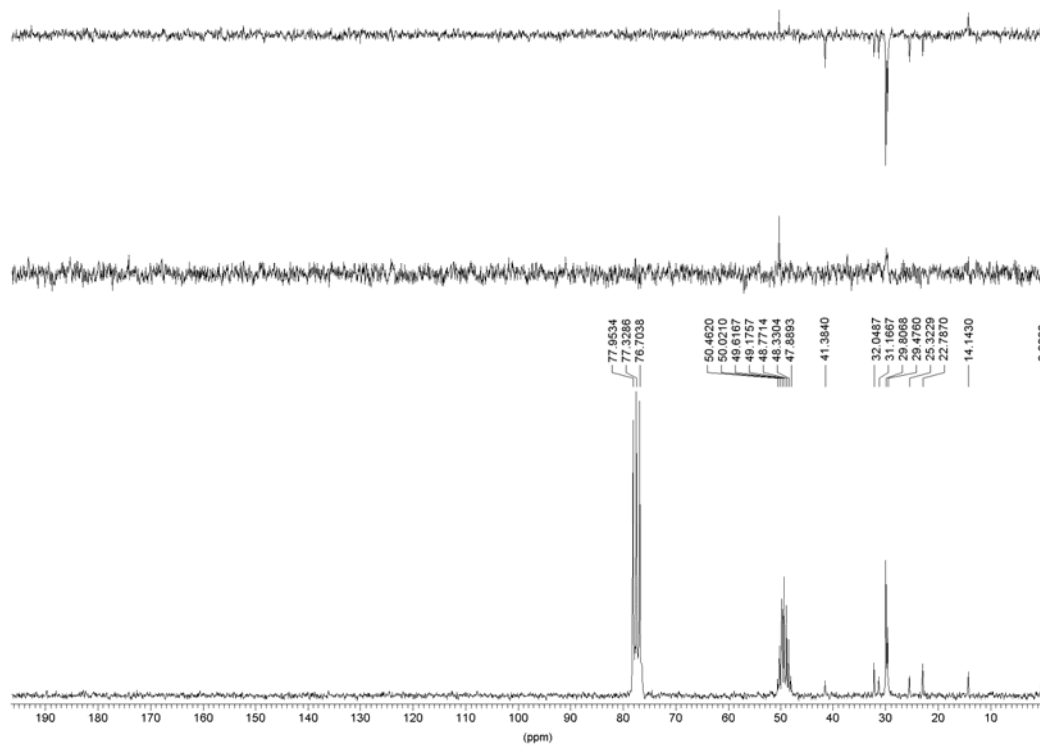
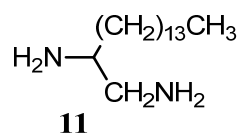
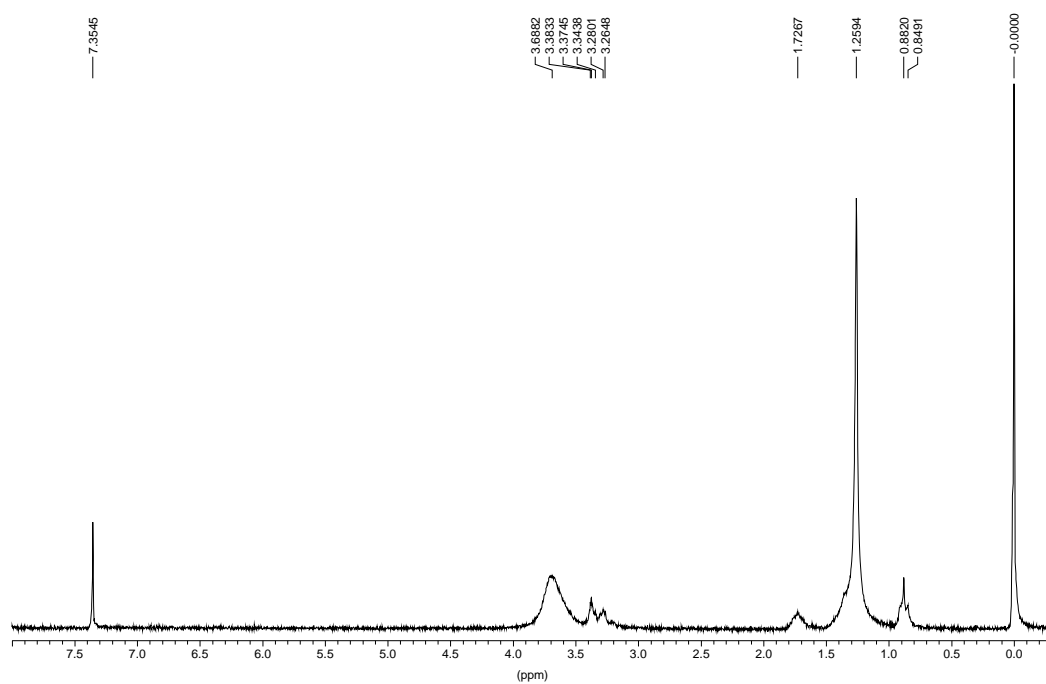


Figura E033. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto **11** ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)

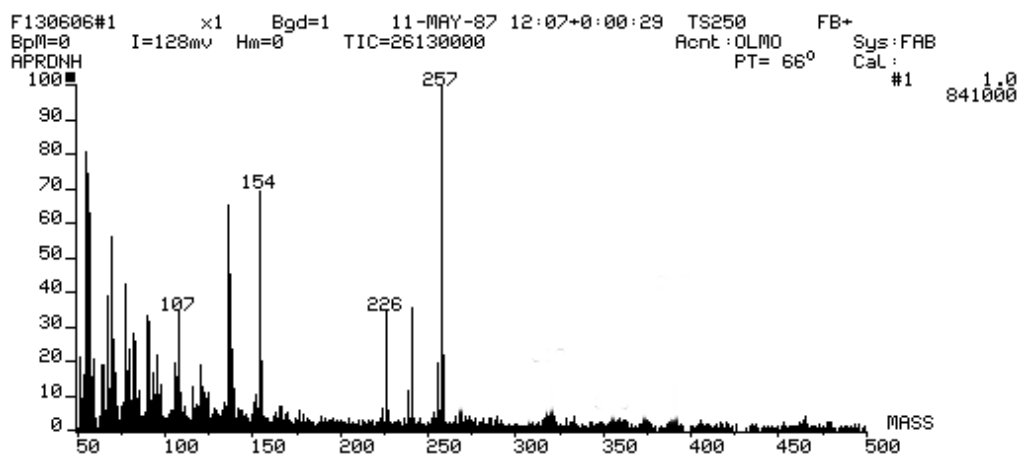
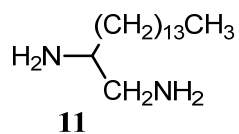
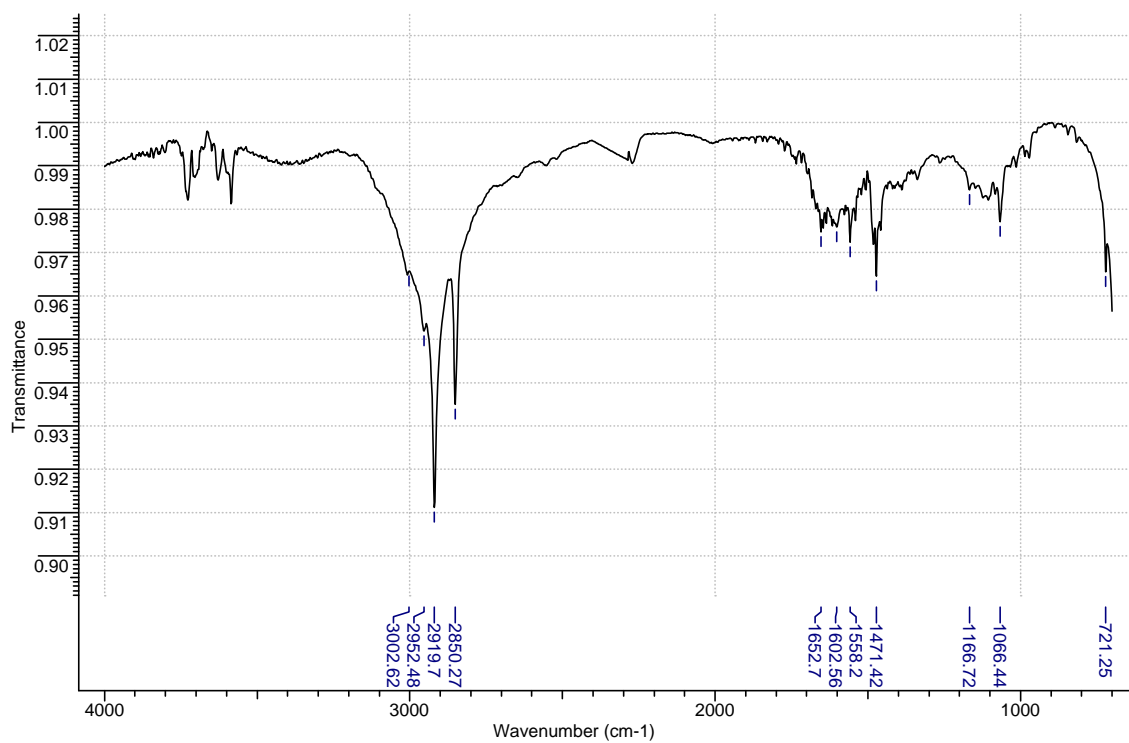


Figura E034. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **11**

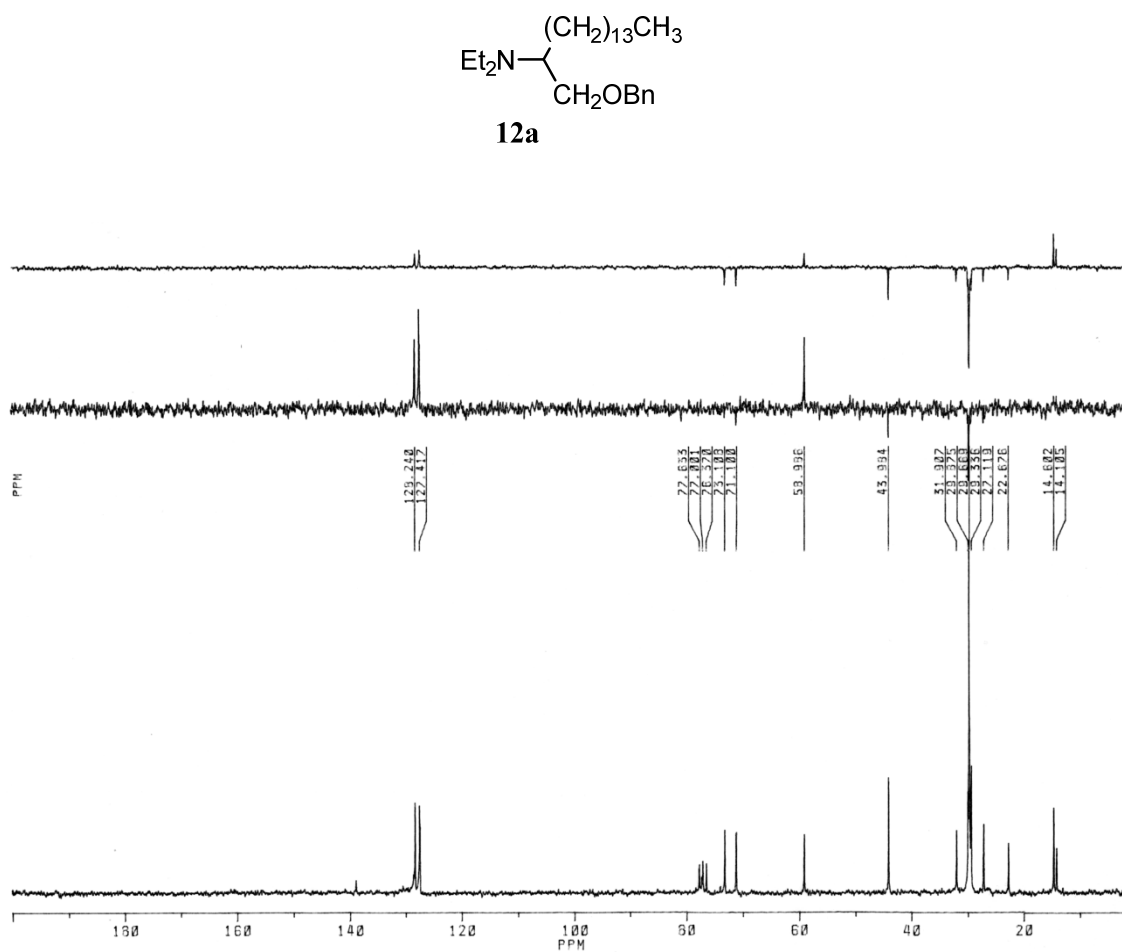
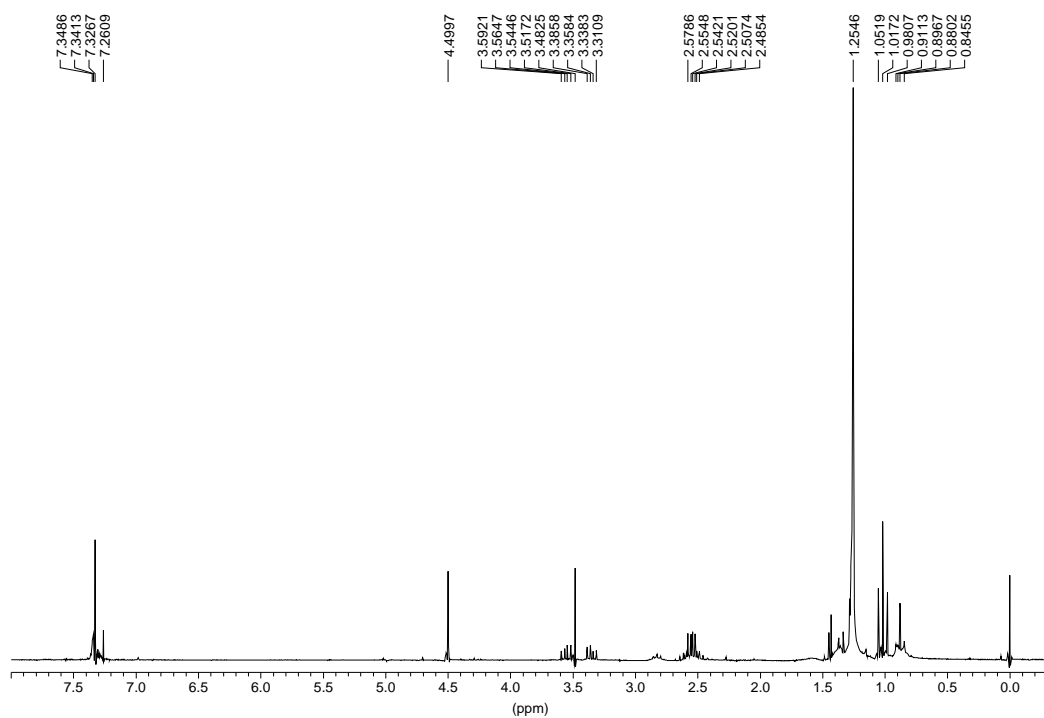


Figura E035. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto **12a**

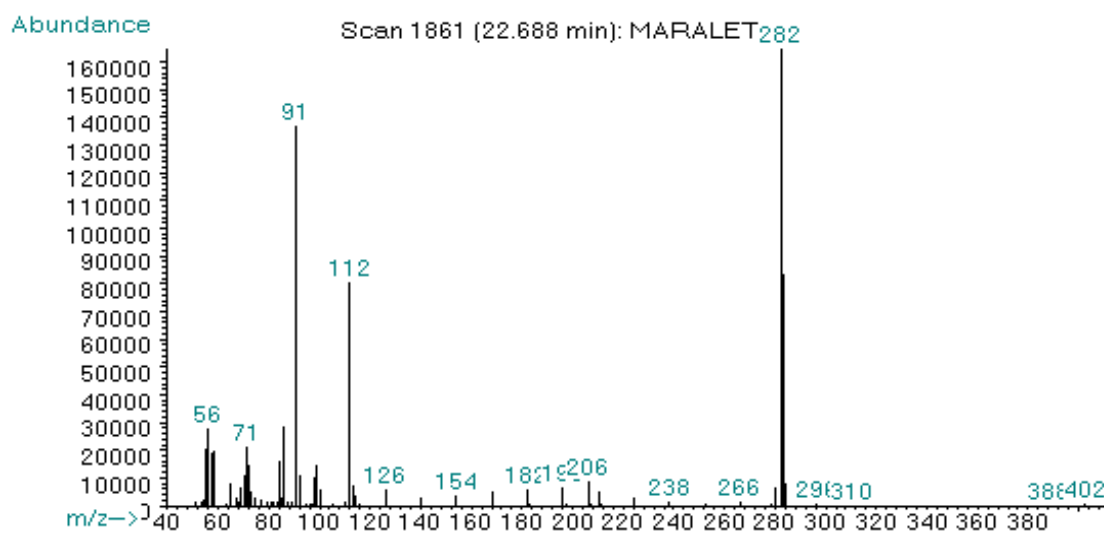
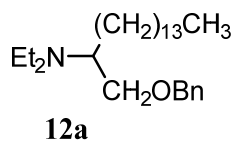
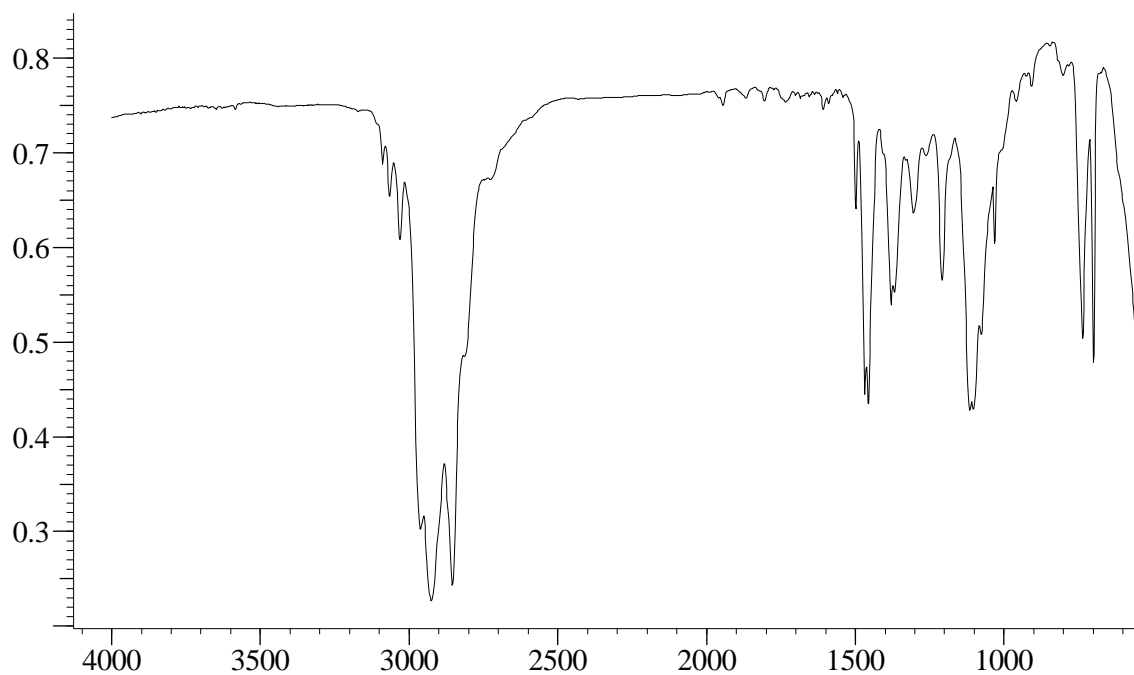


Figura E036. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **12a**

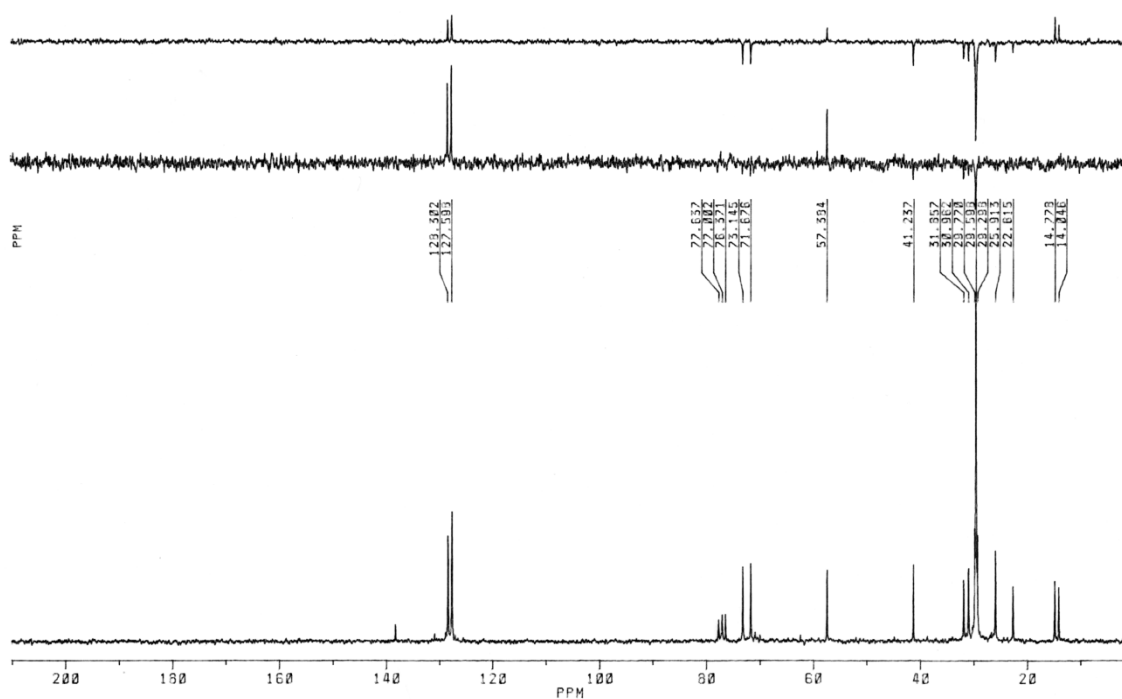
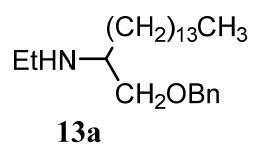
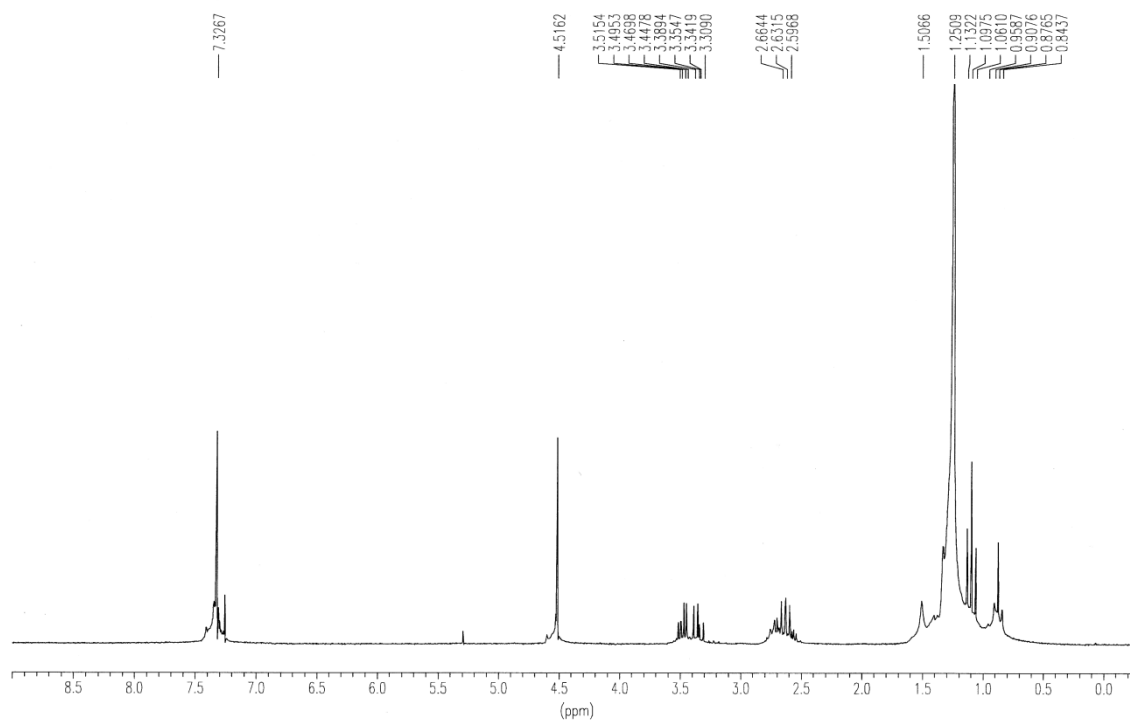


Figura E037. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto **13a**

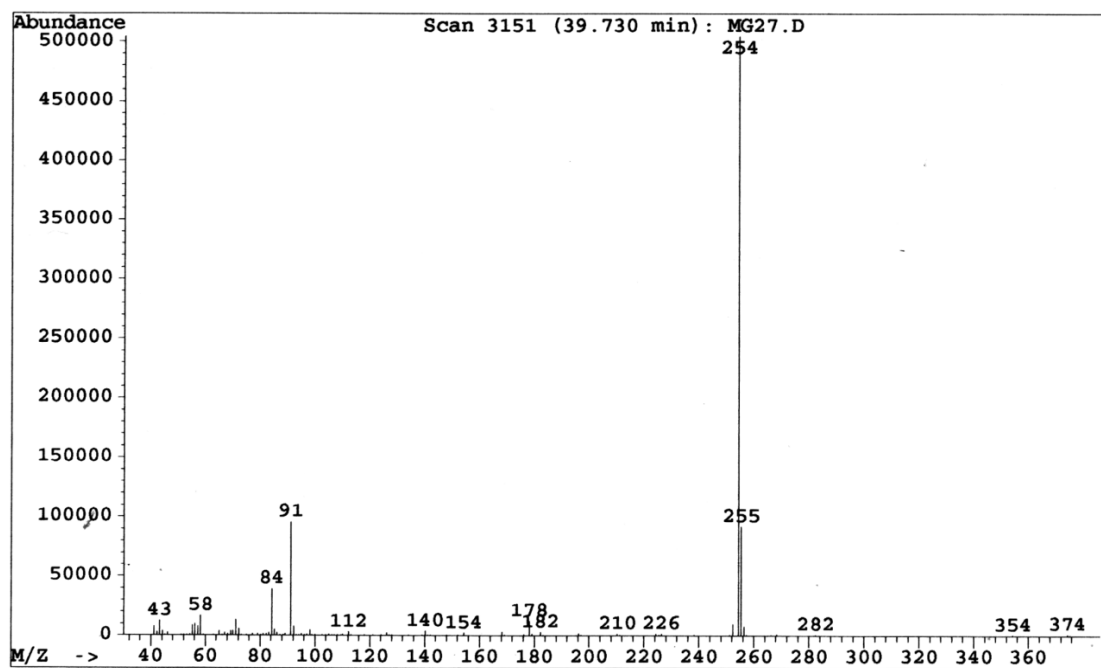
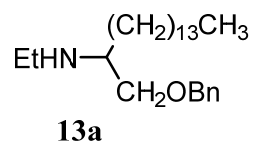
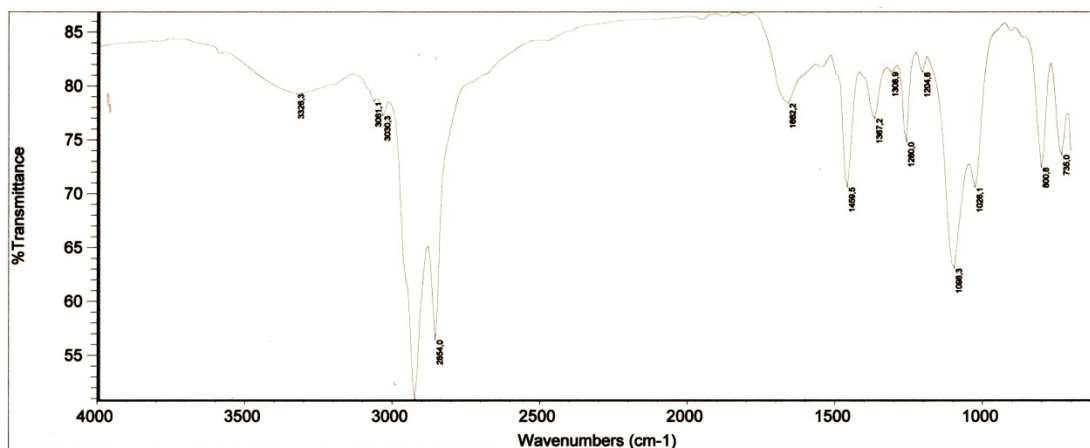


Figura E038. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **13a**

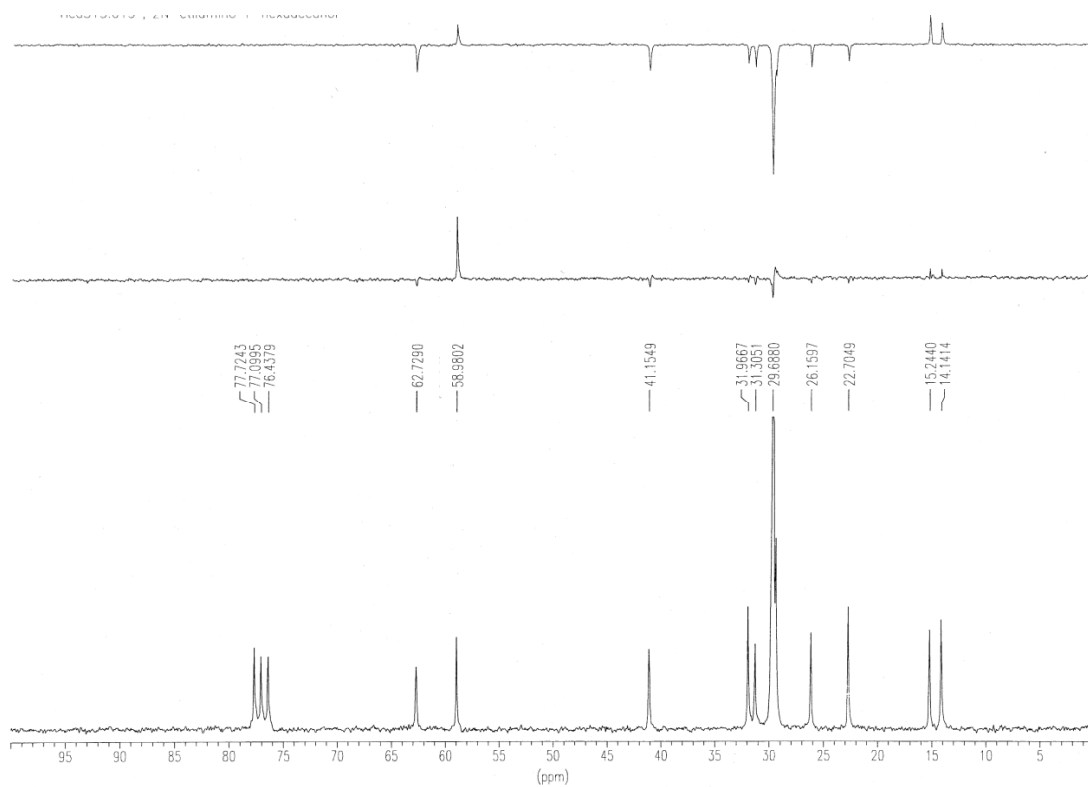
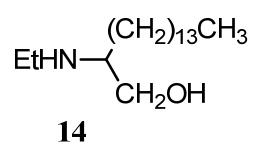
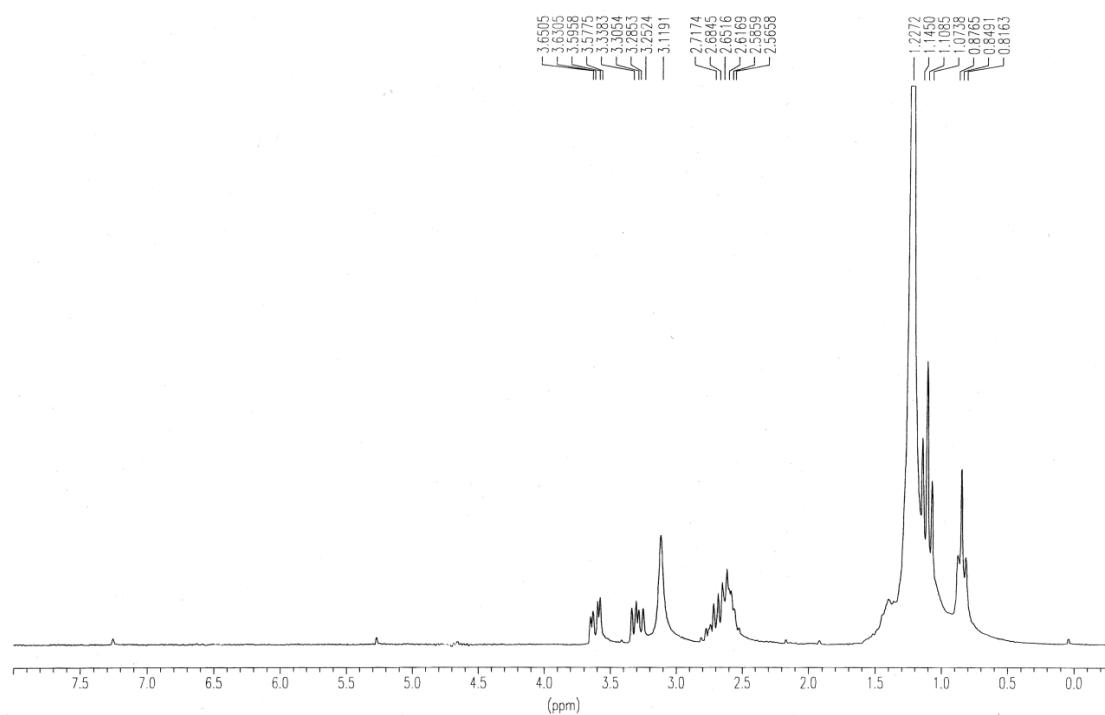


Figura E039. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto **14**

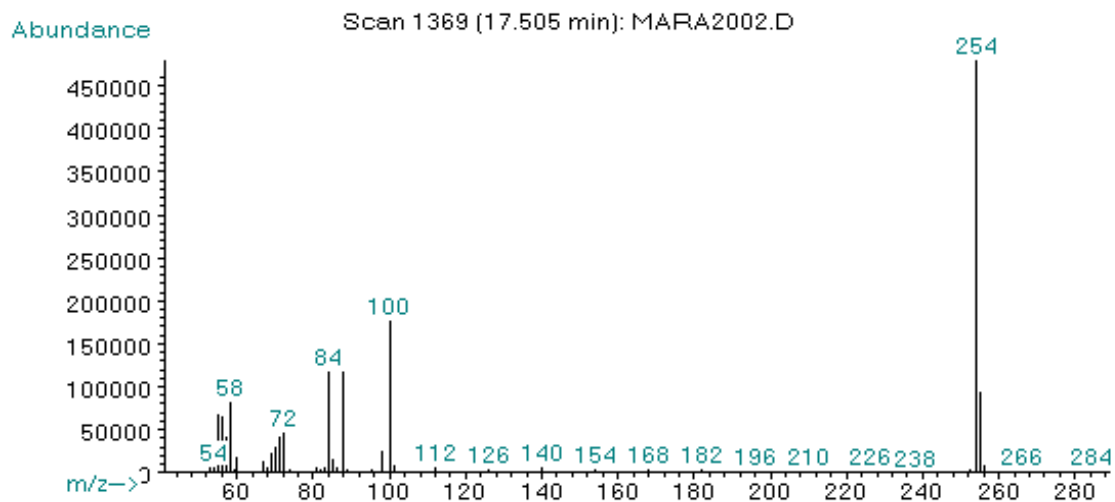
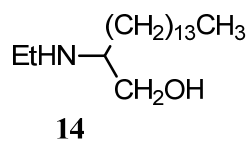
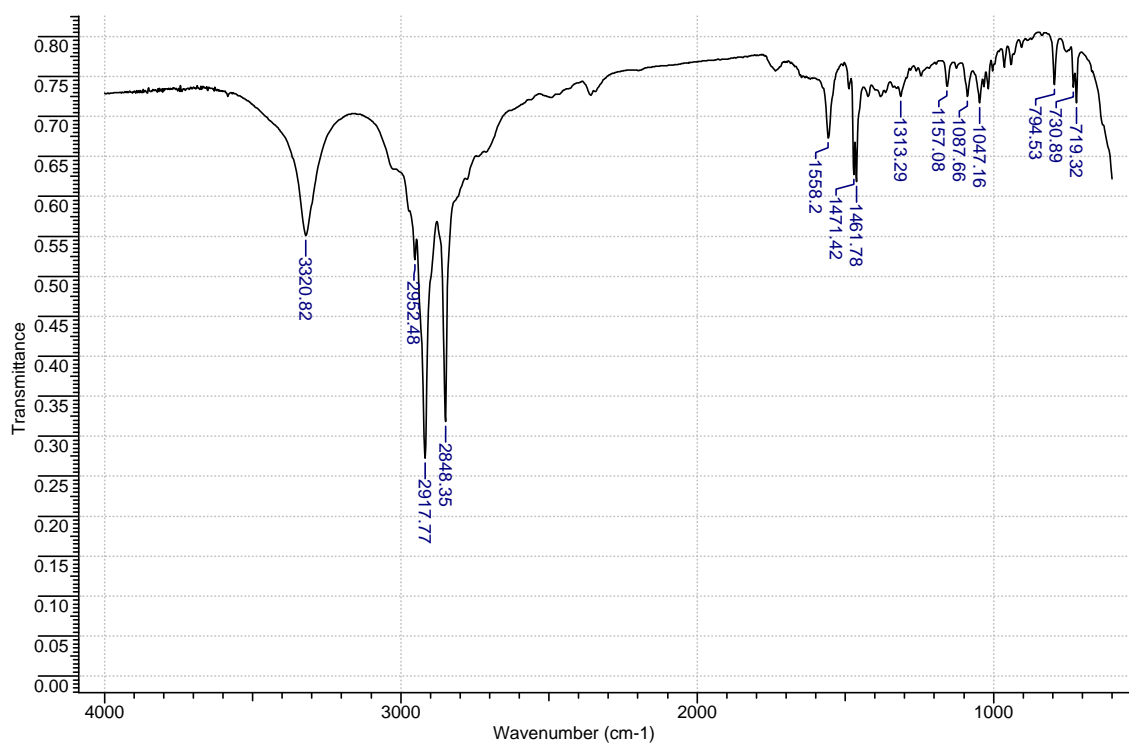


Figura E040. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **14**

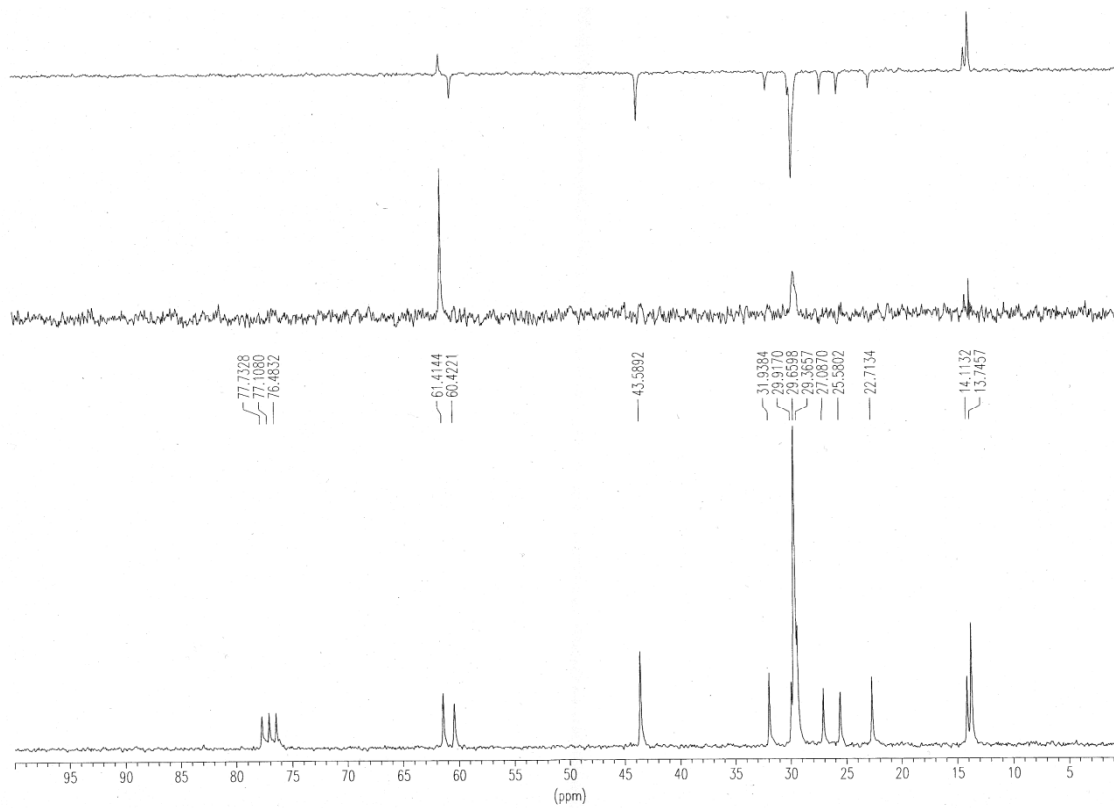
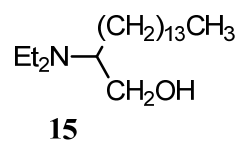
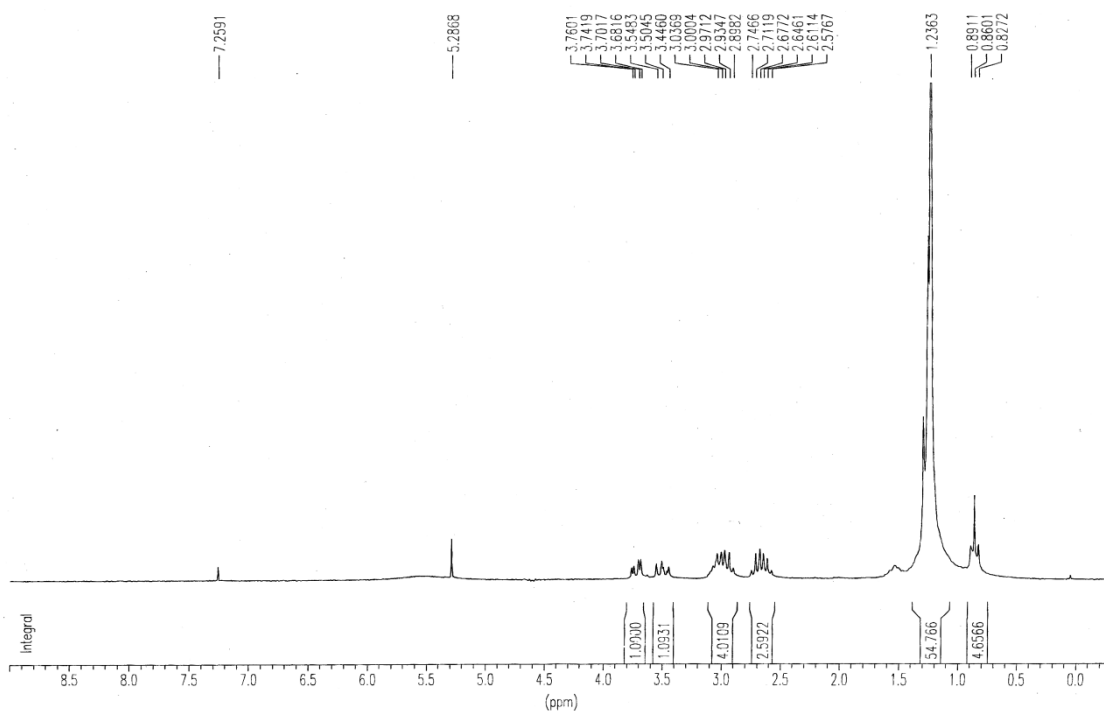


Figura E041. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto **15** ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)

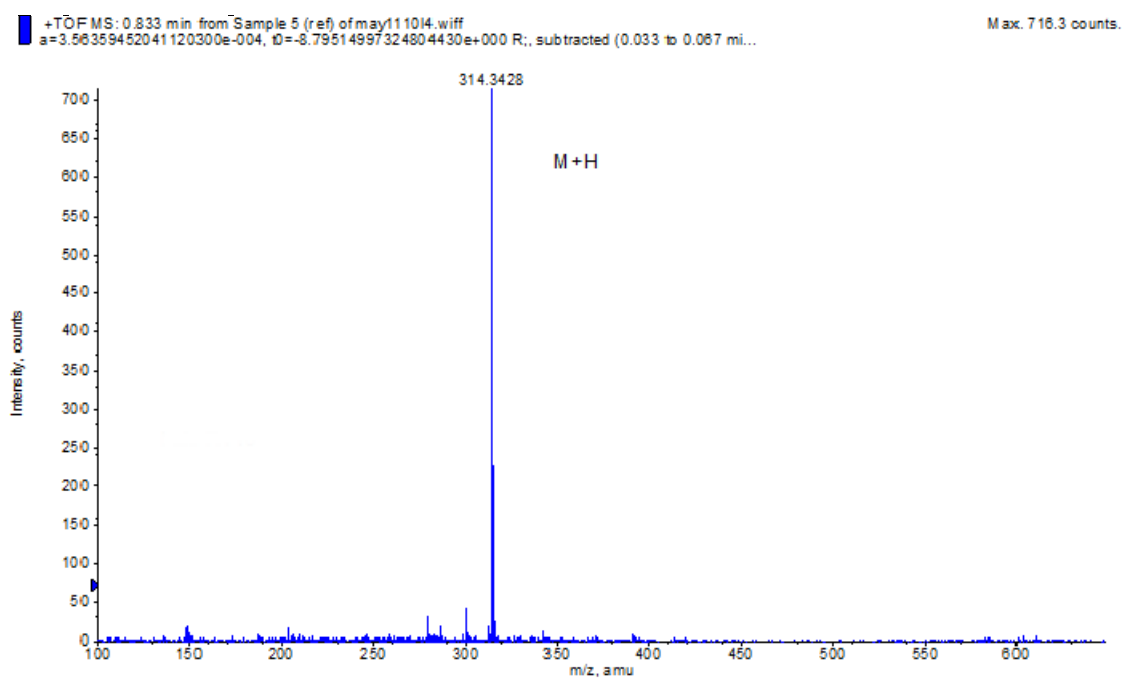
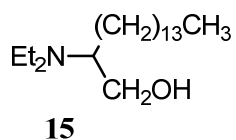
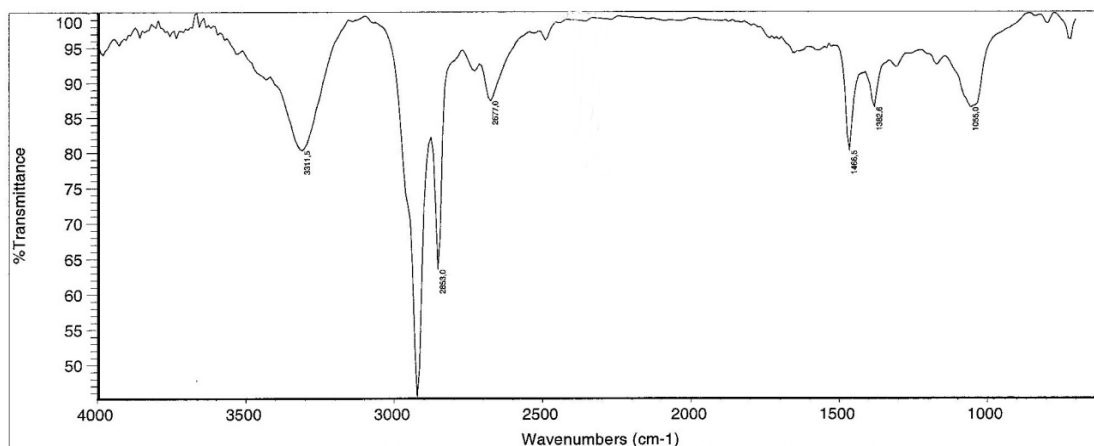


Figura E042. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **15**

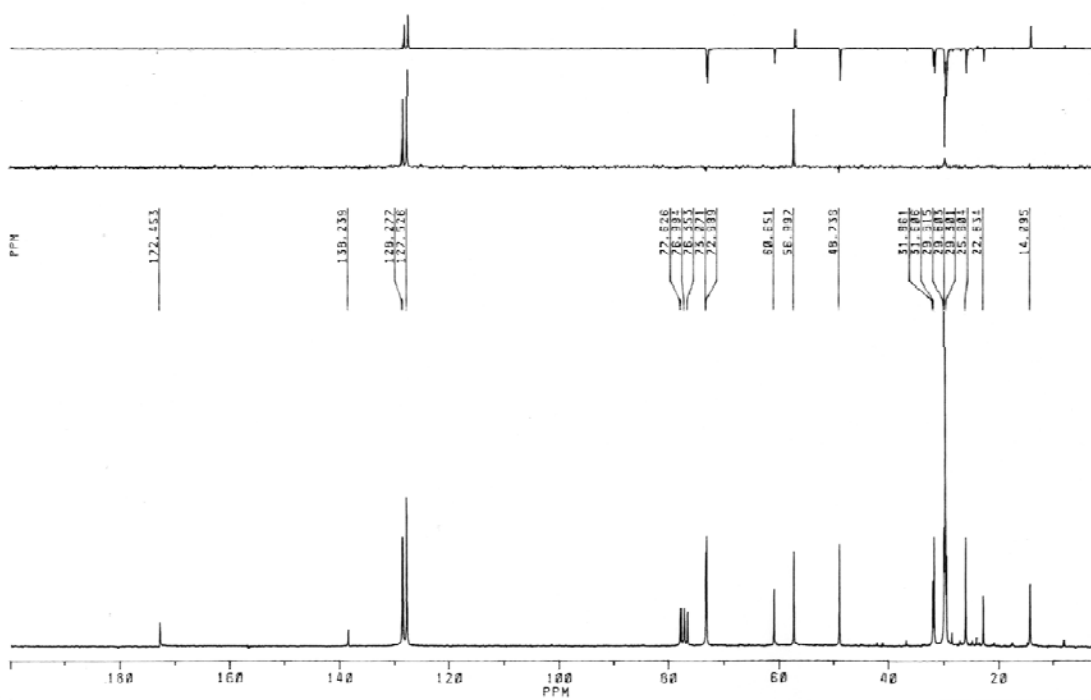
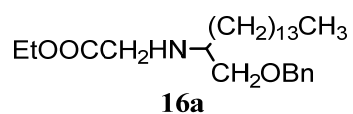
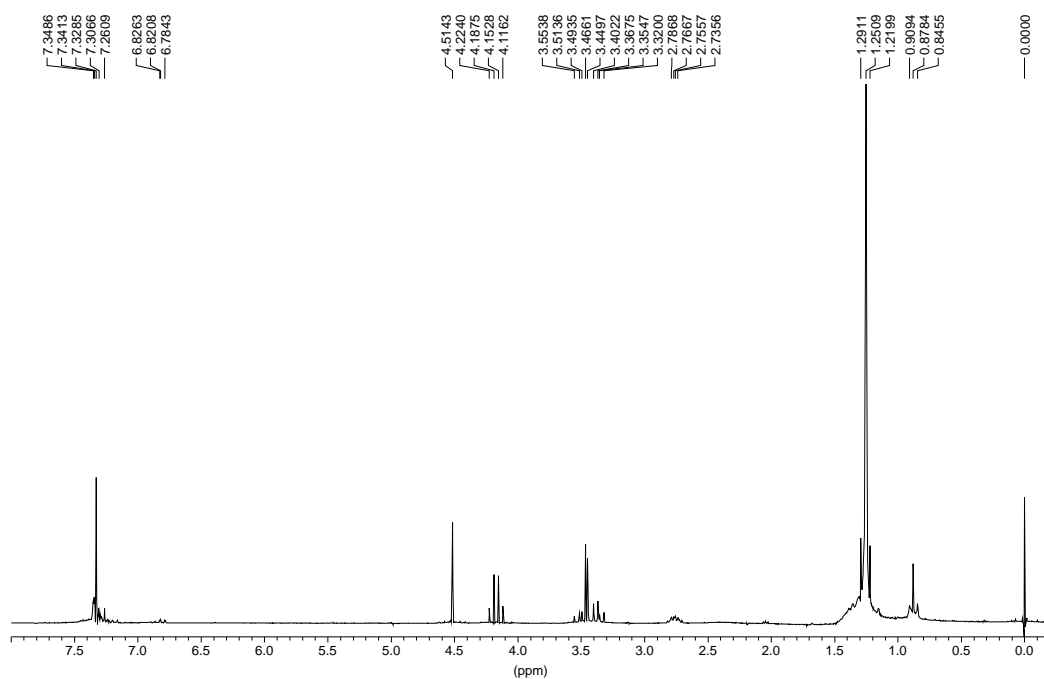


Figura E043. Espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C del compuesto **16a**

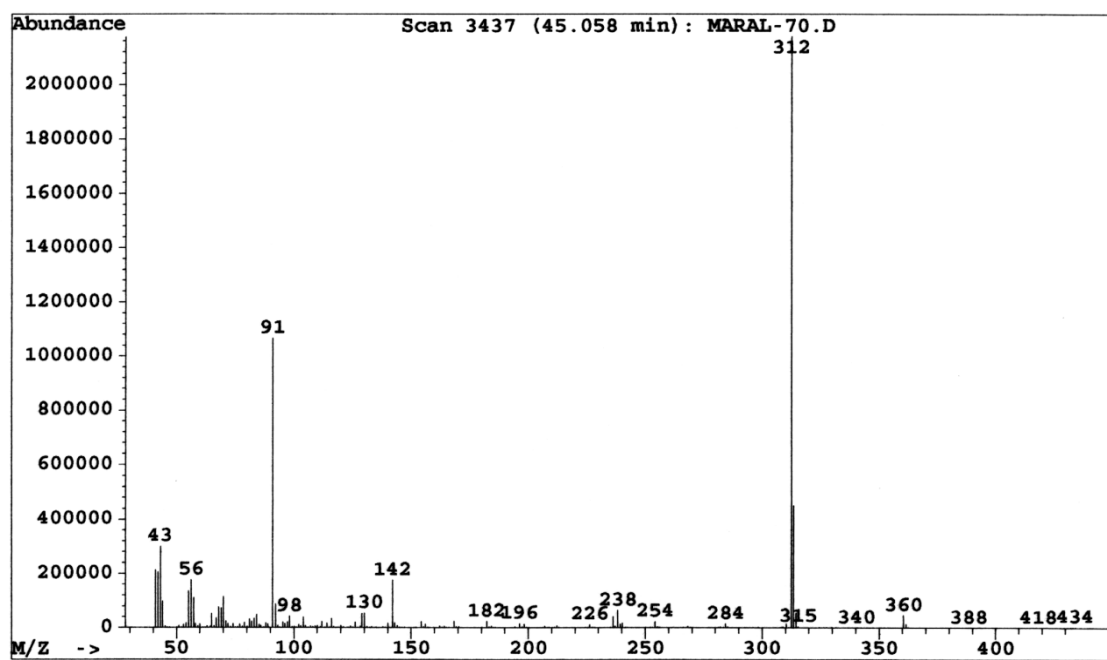
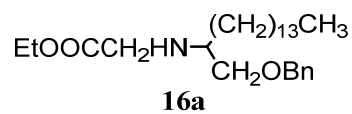
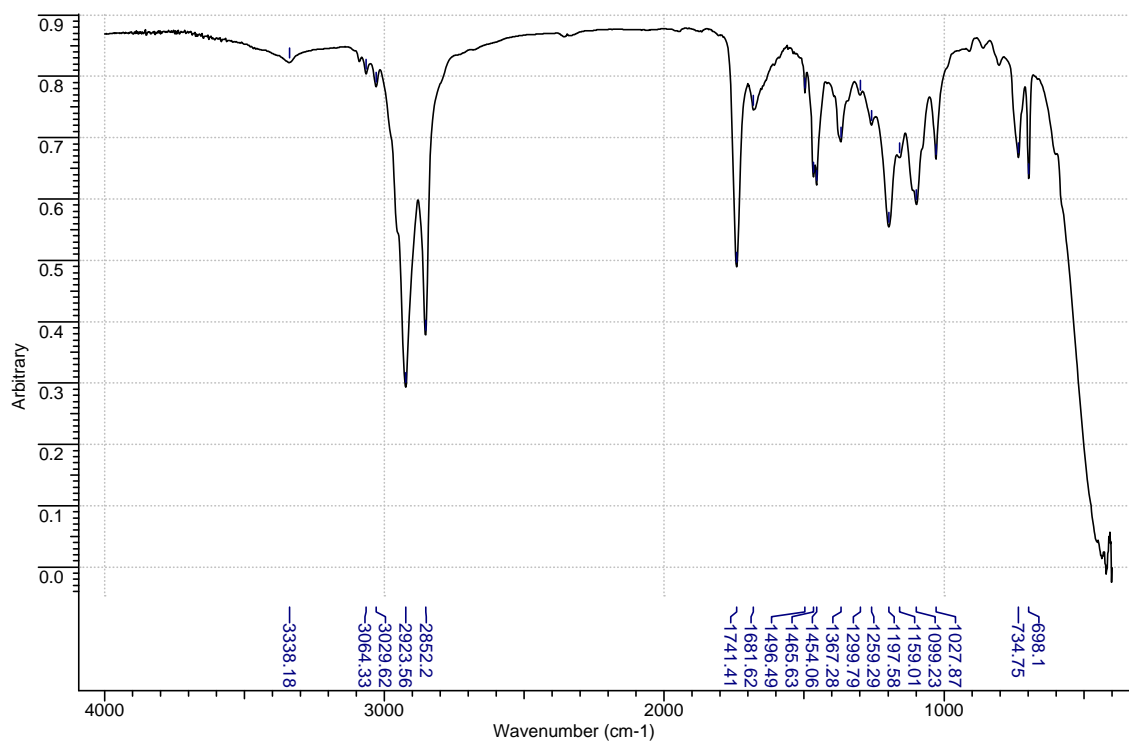


Figura E044. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **16a**

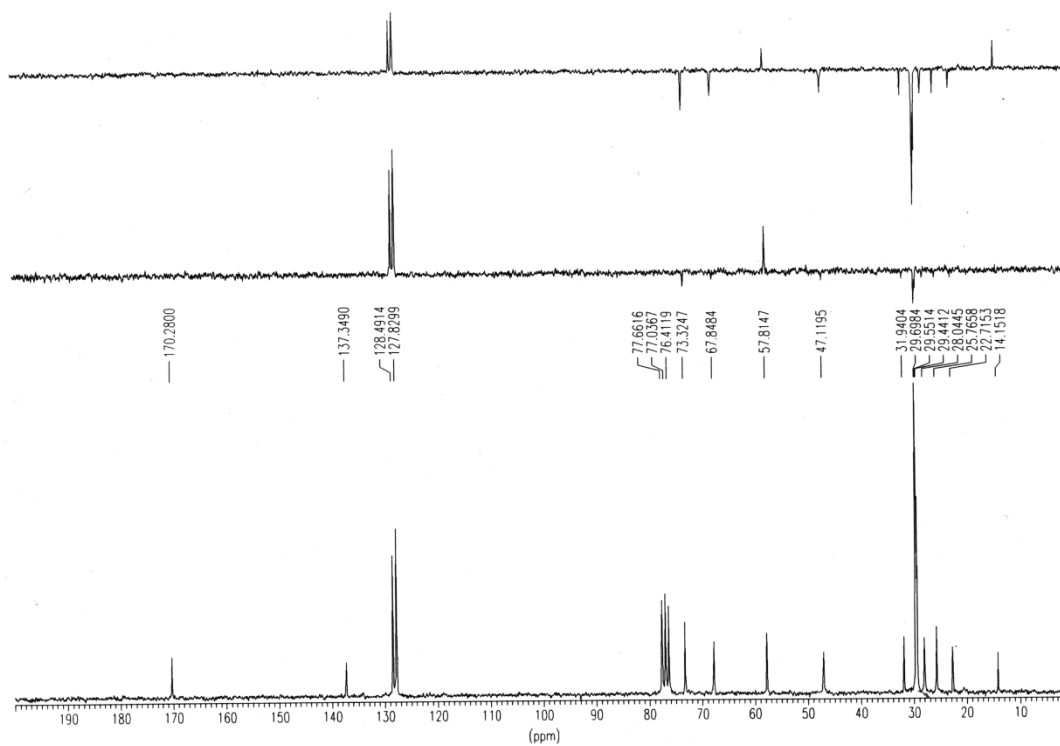
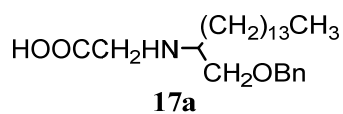
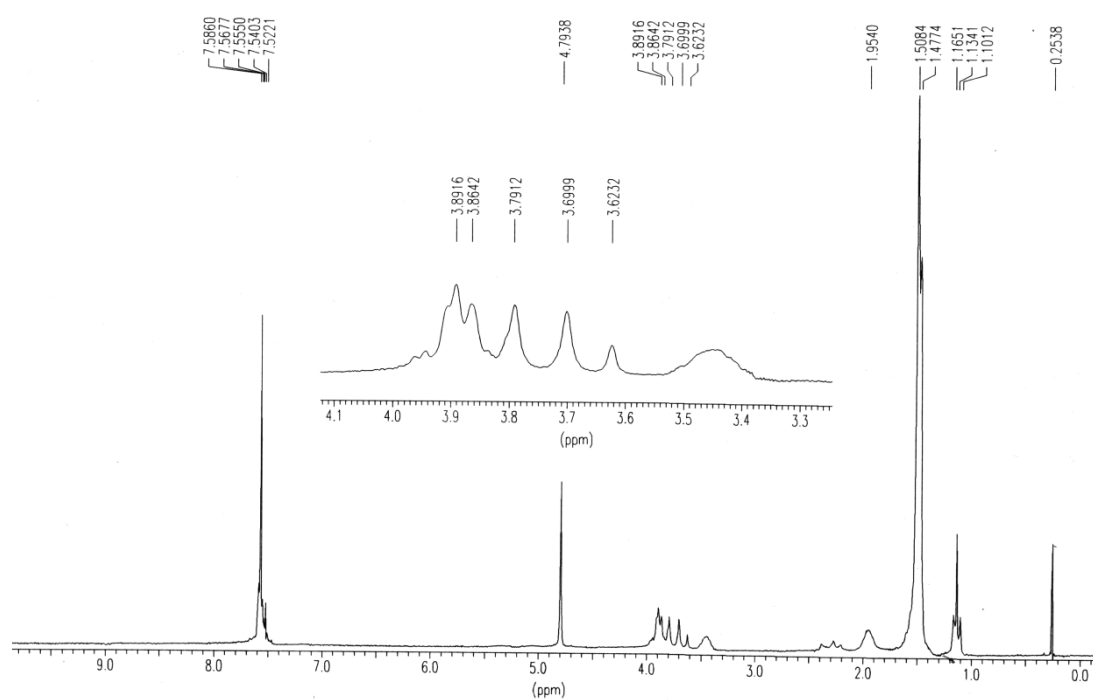


Figura E045. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto **17a**

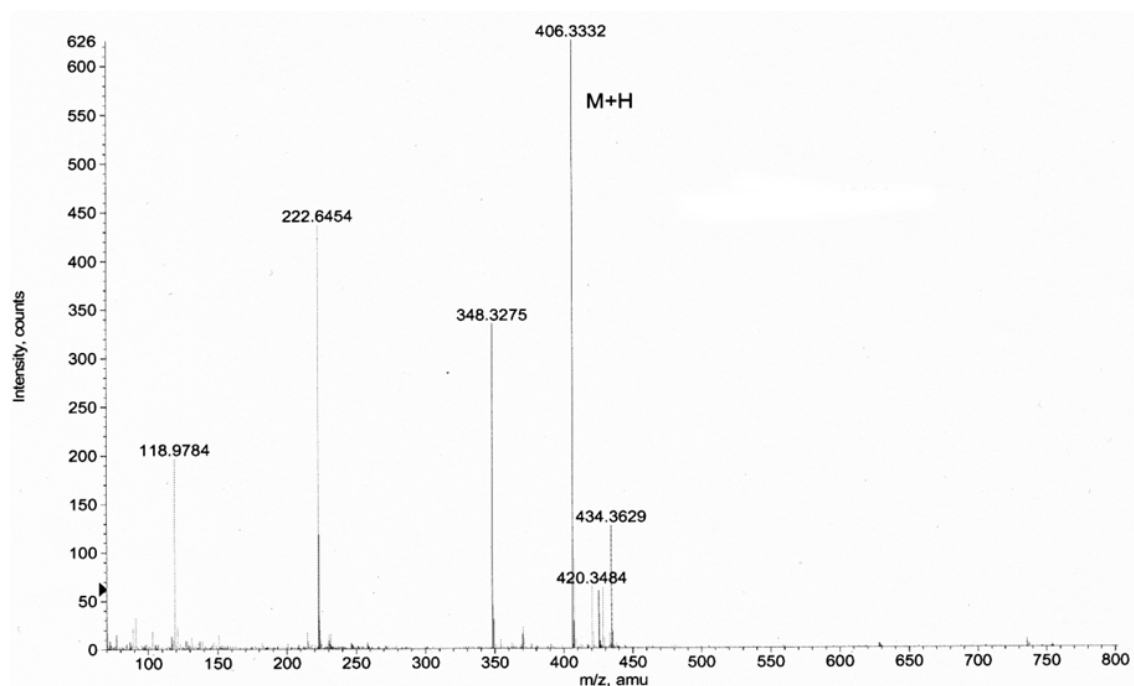
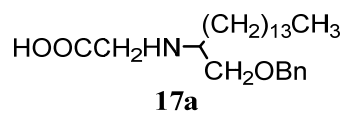
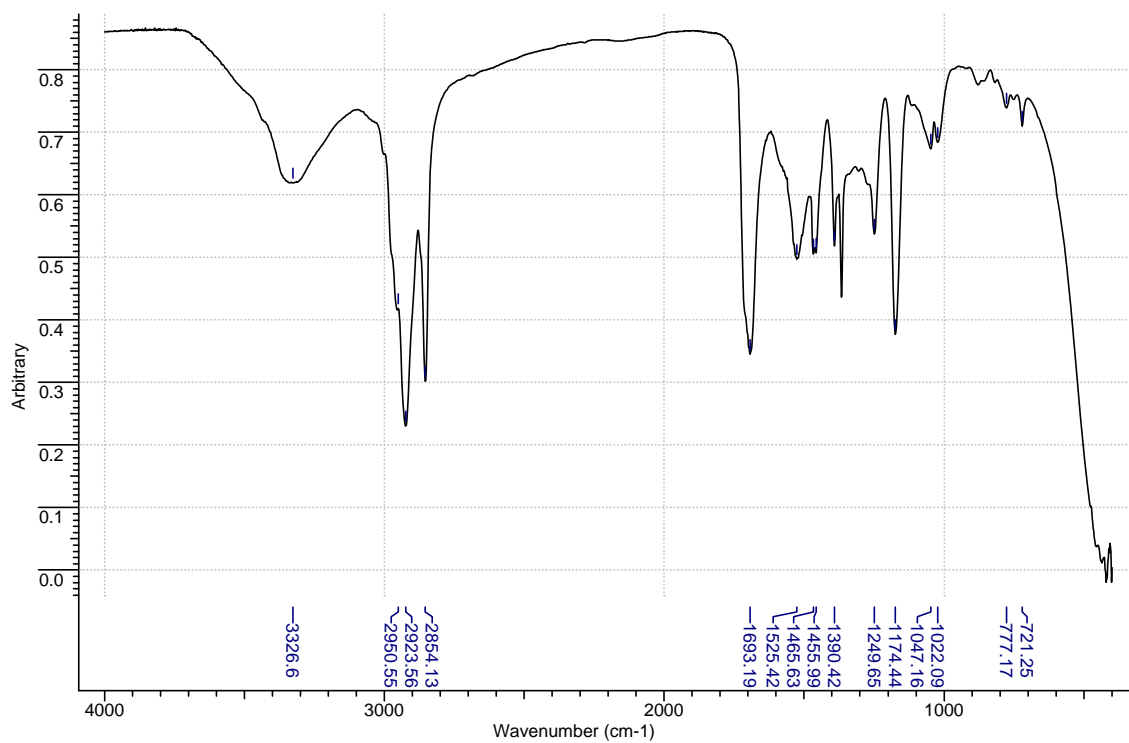


Figura E046. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **17a**

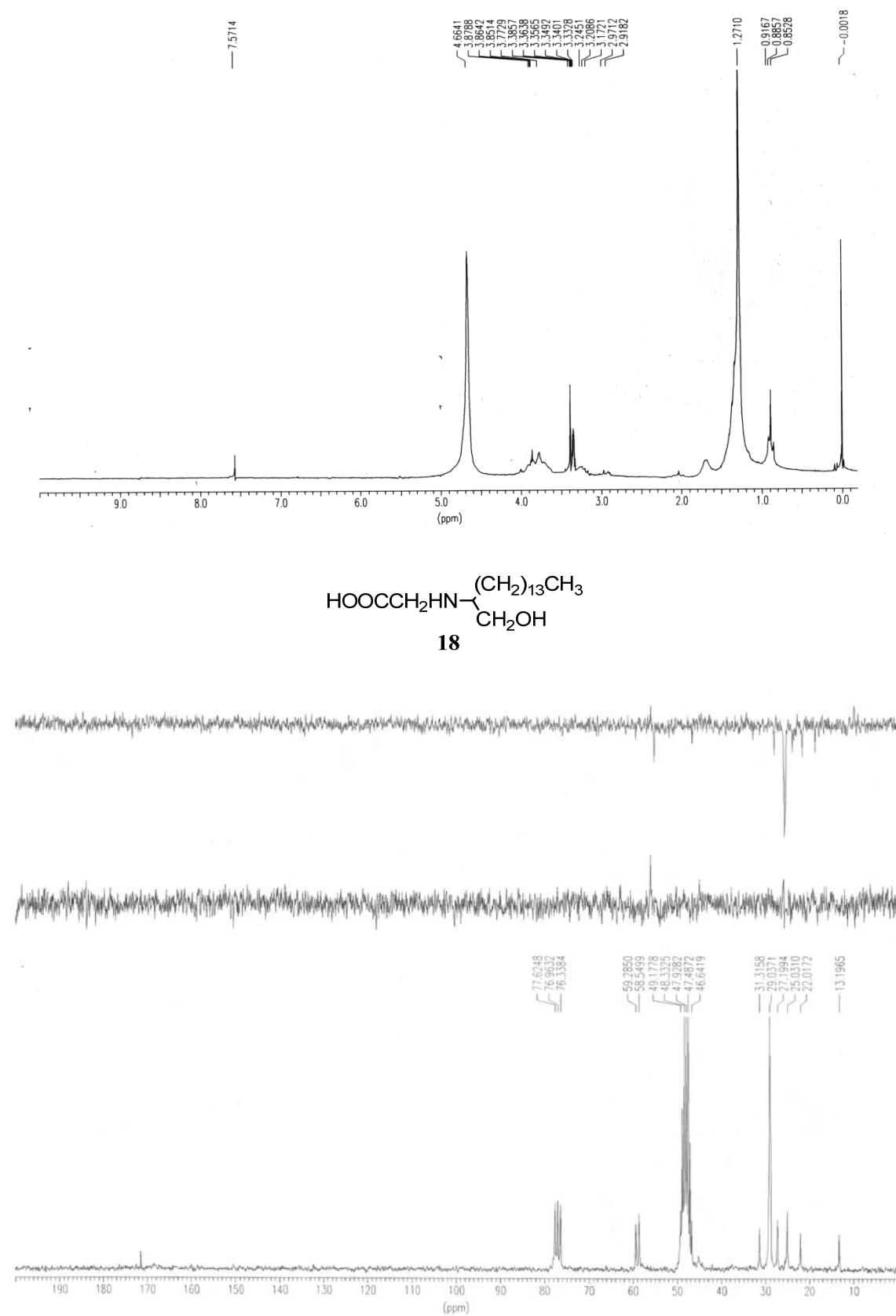


Figura E047. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto **18** ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)

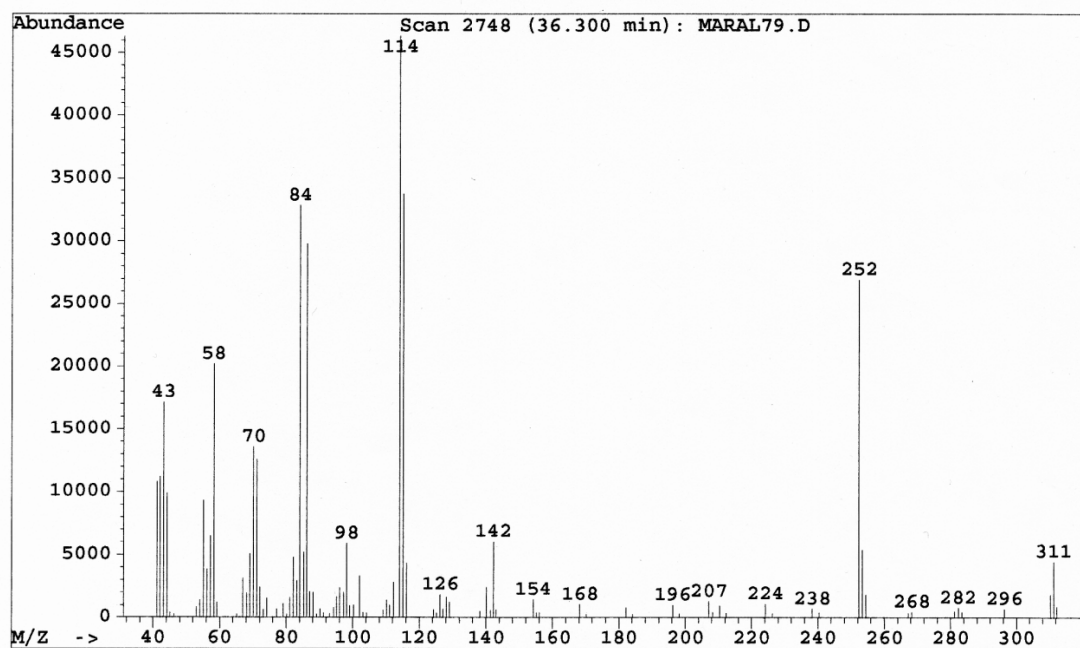
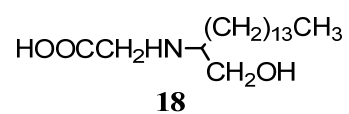
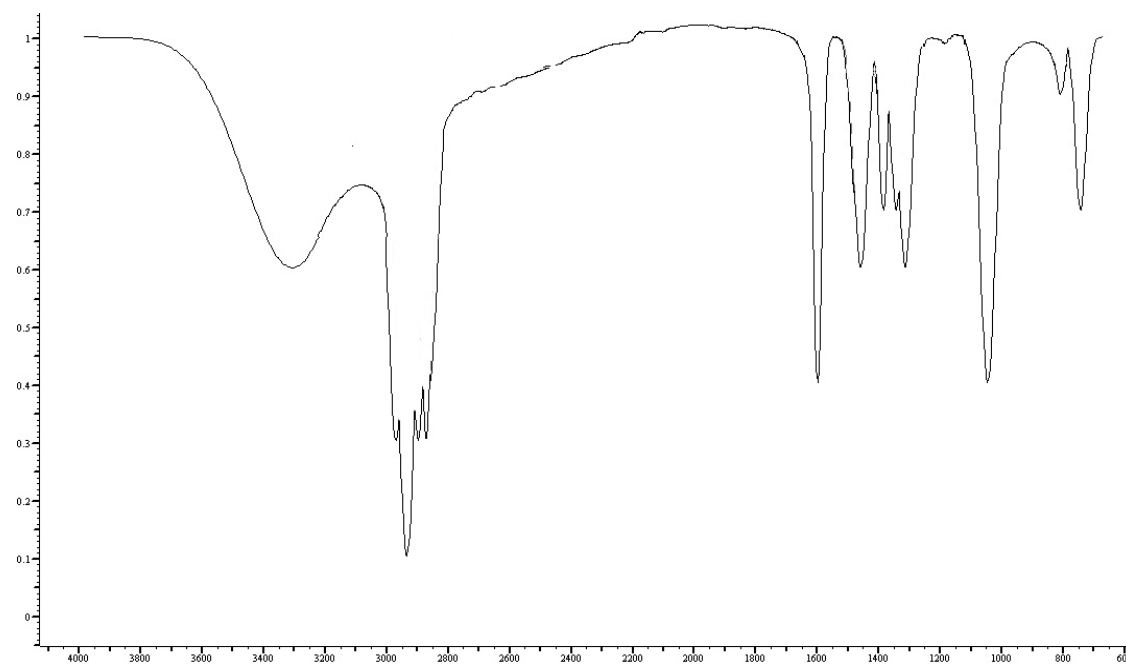


Figura E048. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **18**

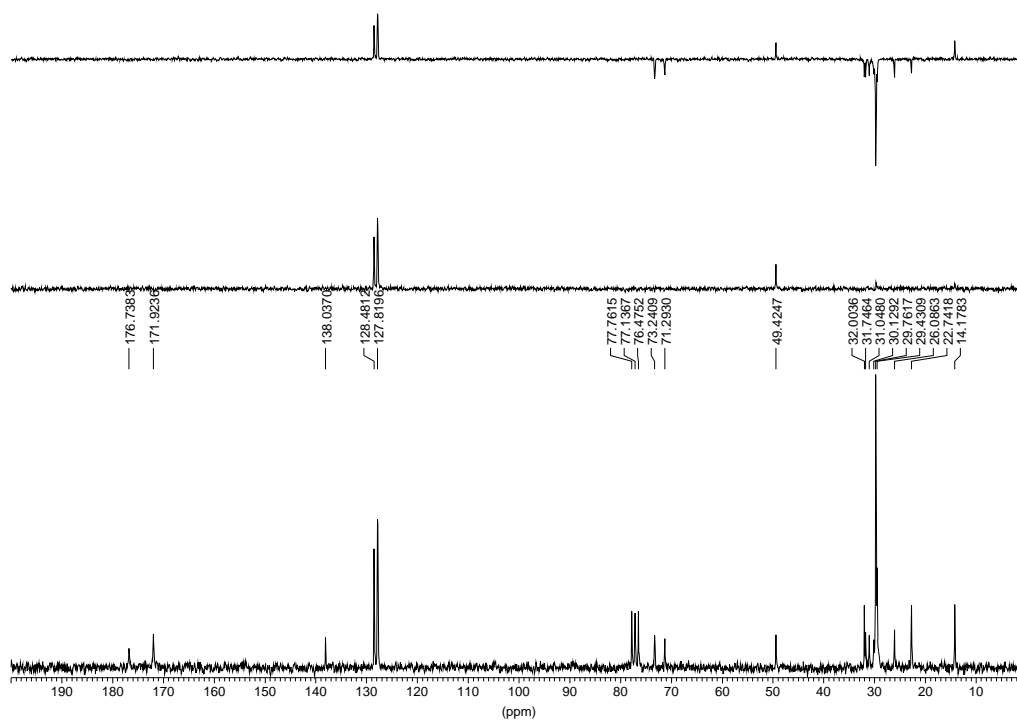
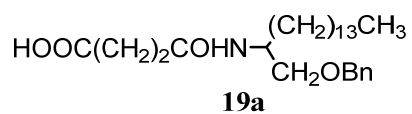
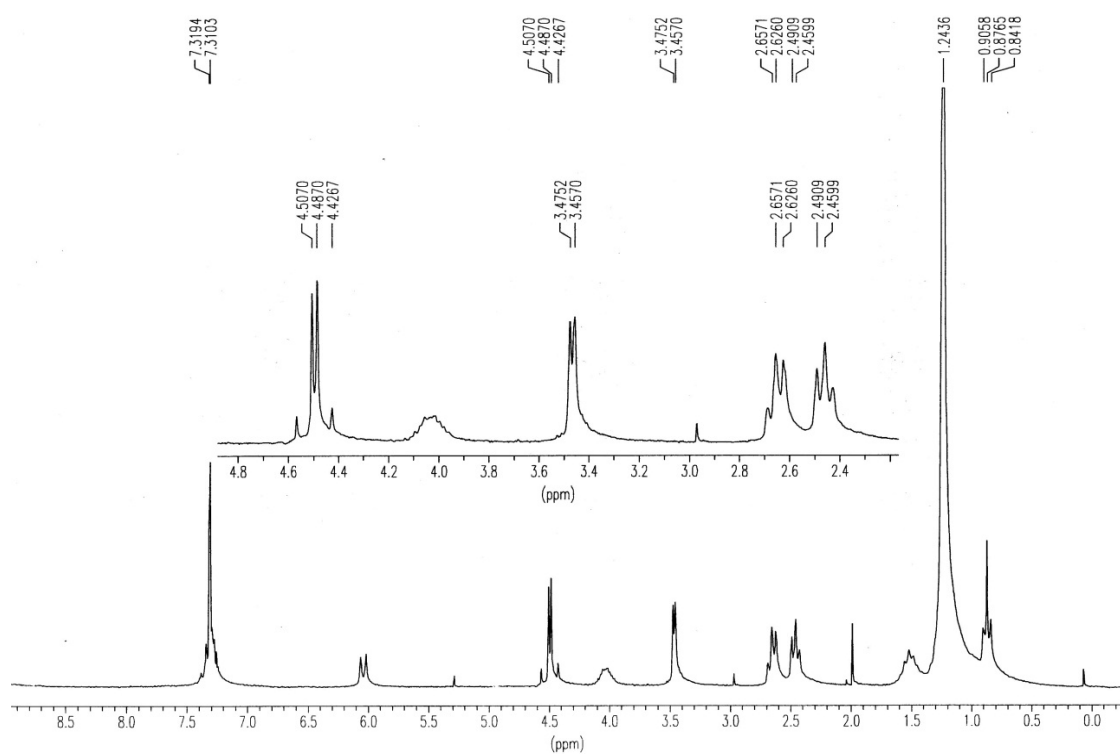


Figura E049. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto **19a**

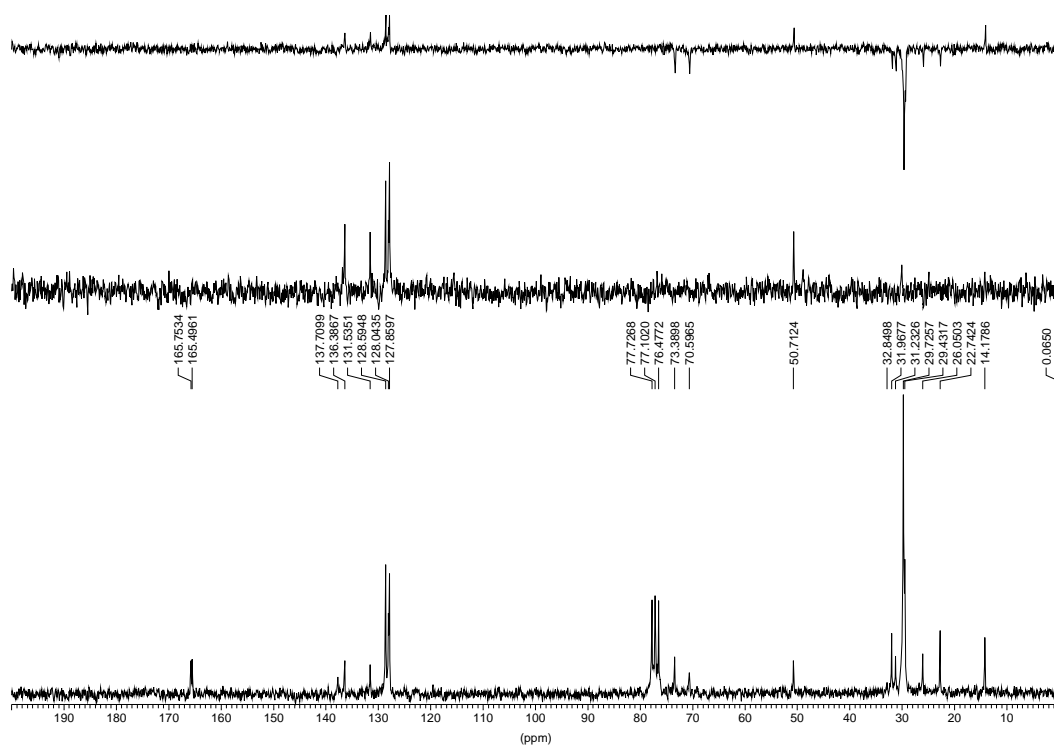
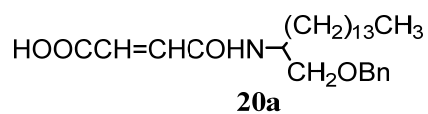
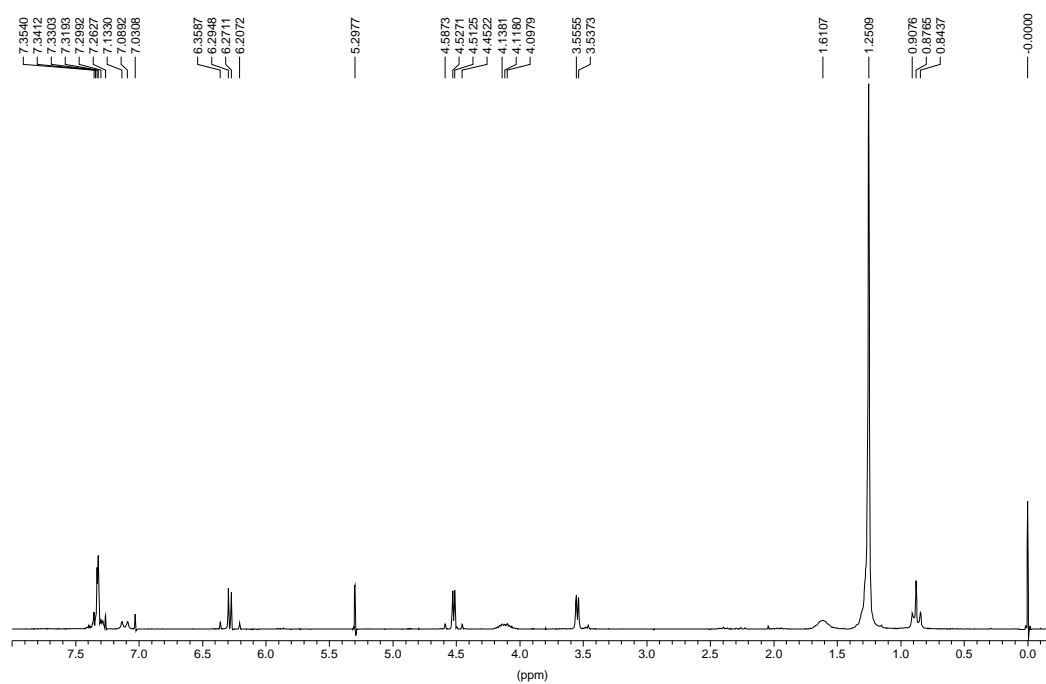


Figura E051. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto 20a

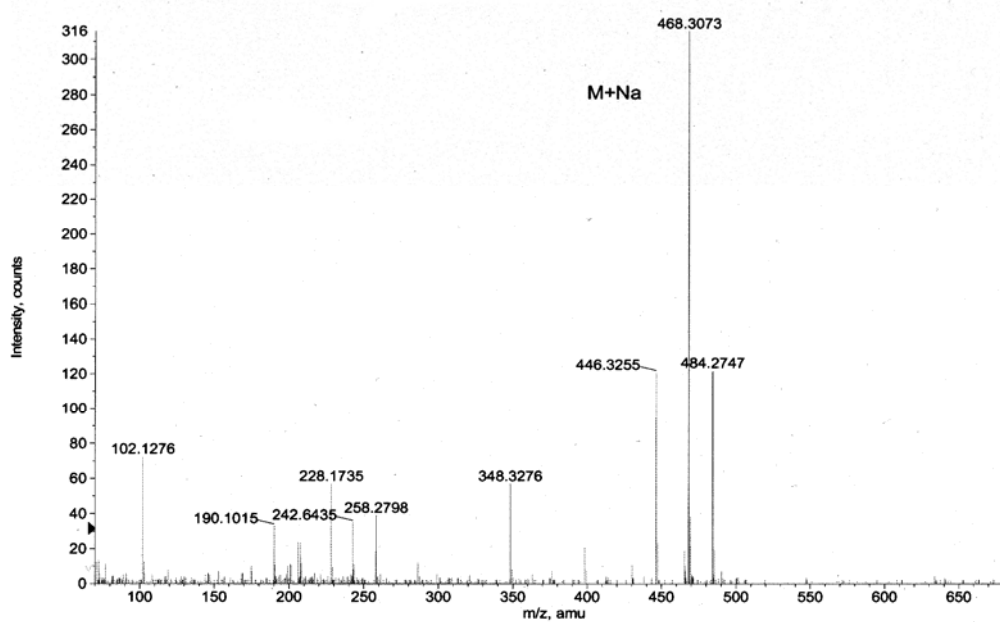
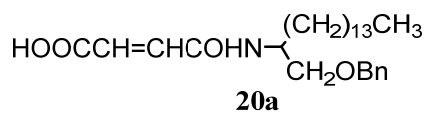
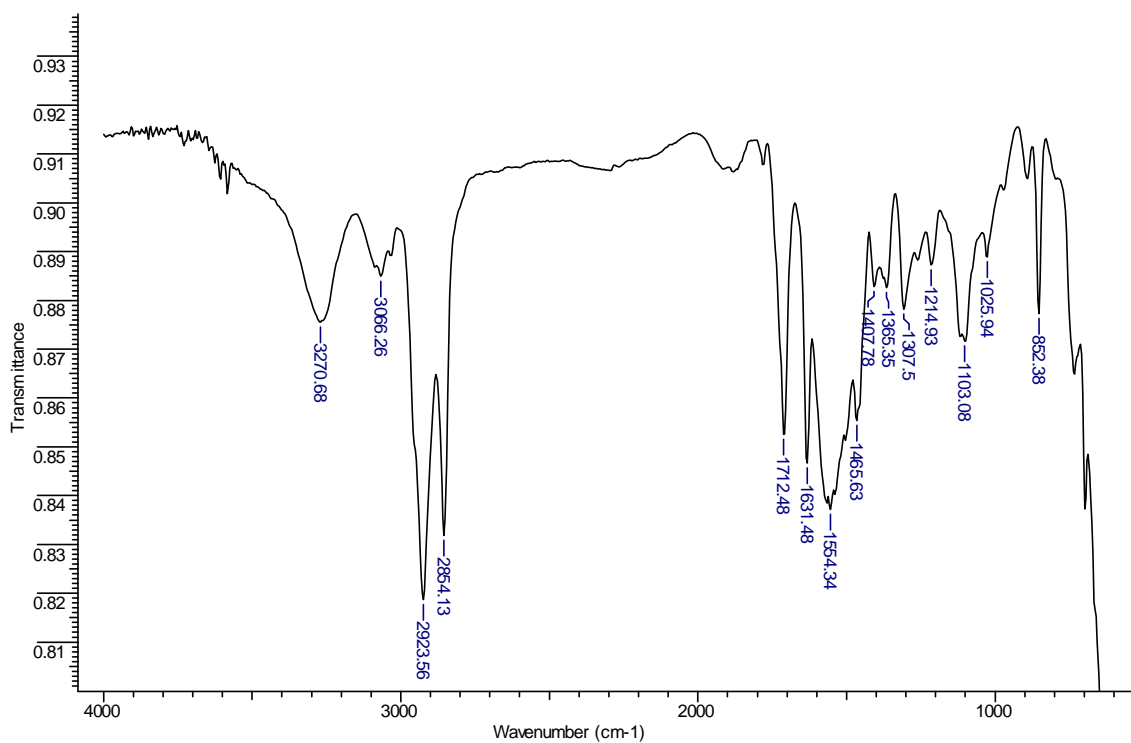


Figura E052. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **20a**

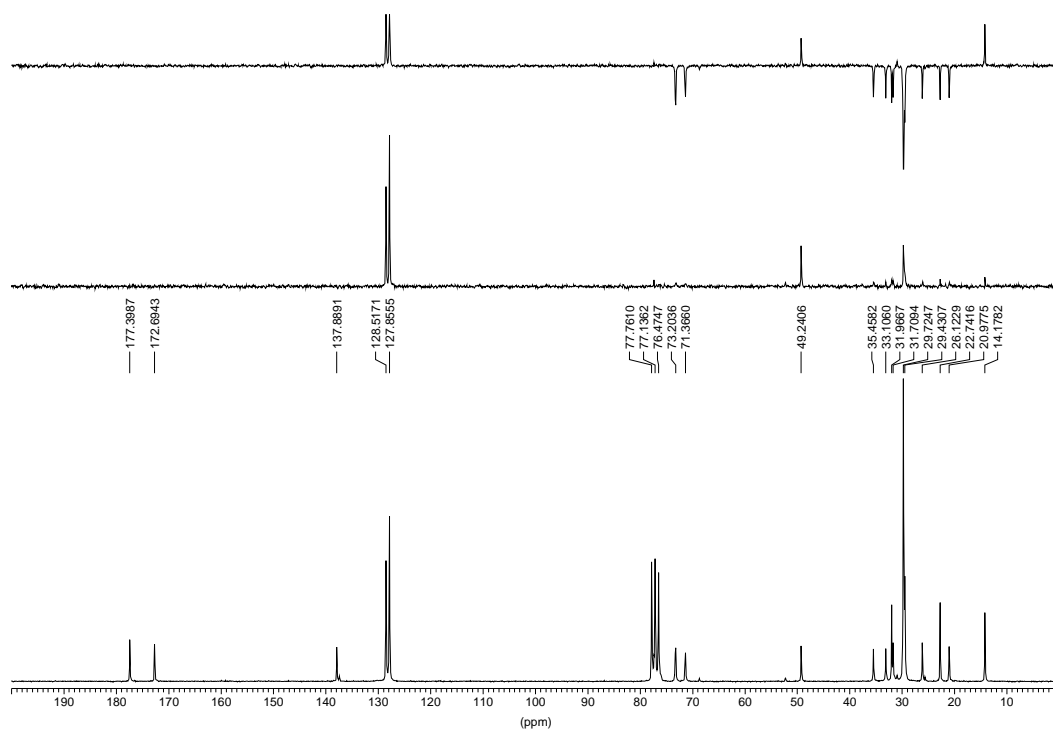
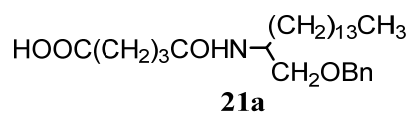
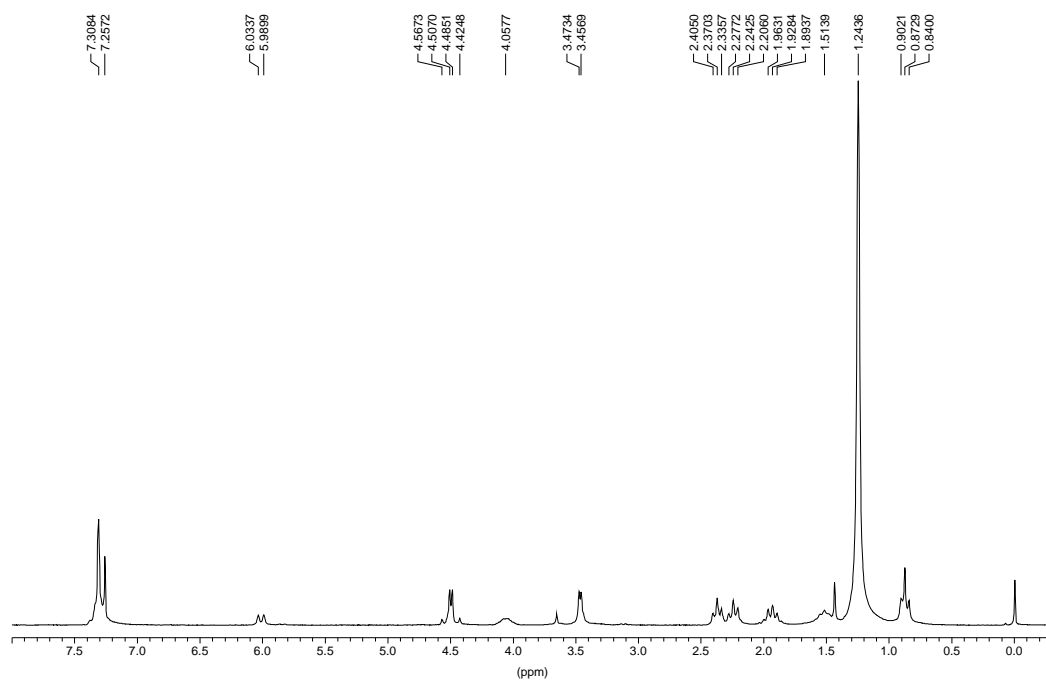


Figura E053. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto **21a**

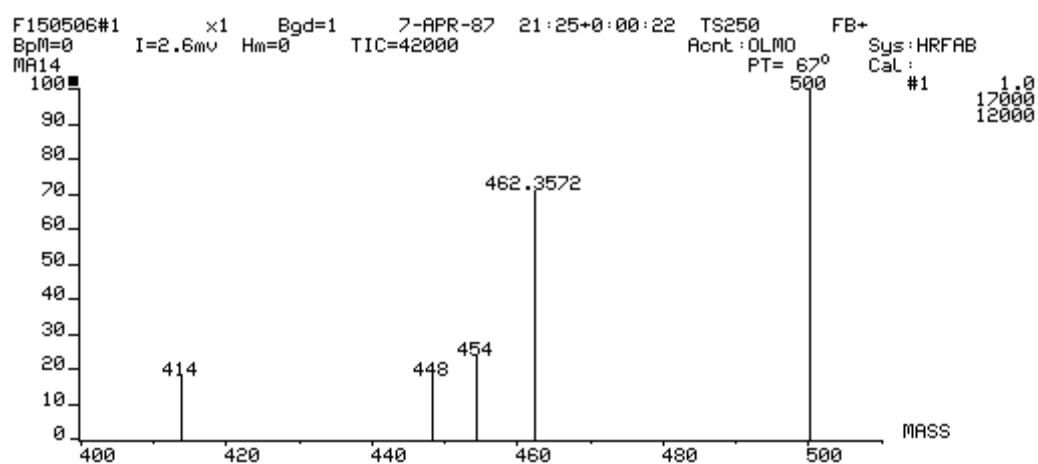
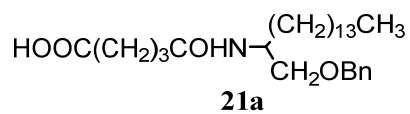
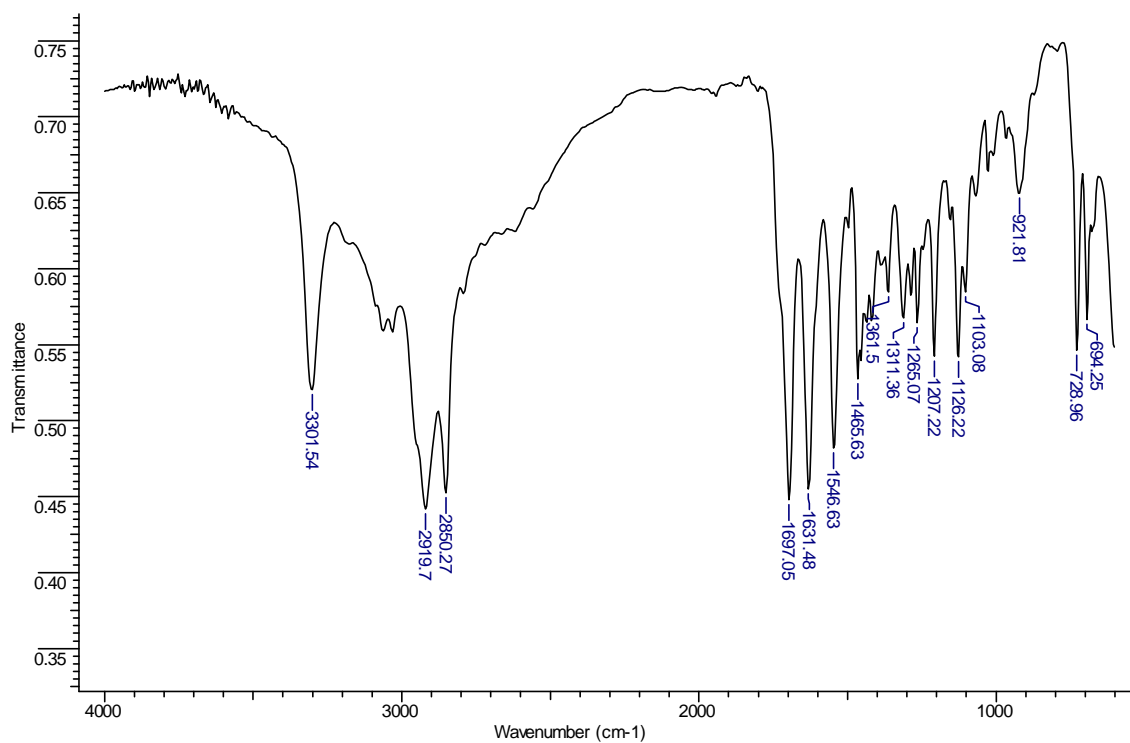


Figura E054. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **21a**

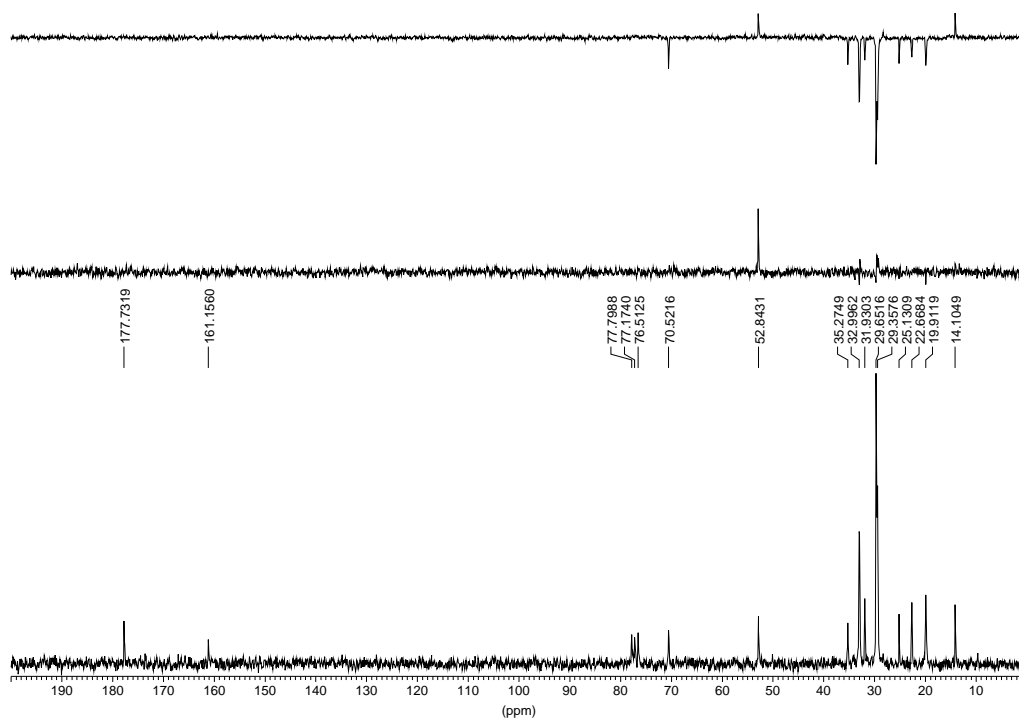
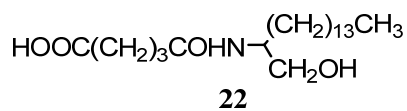
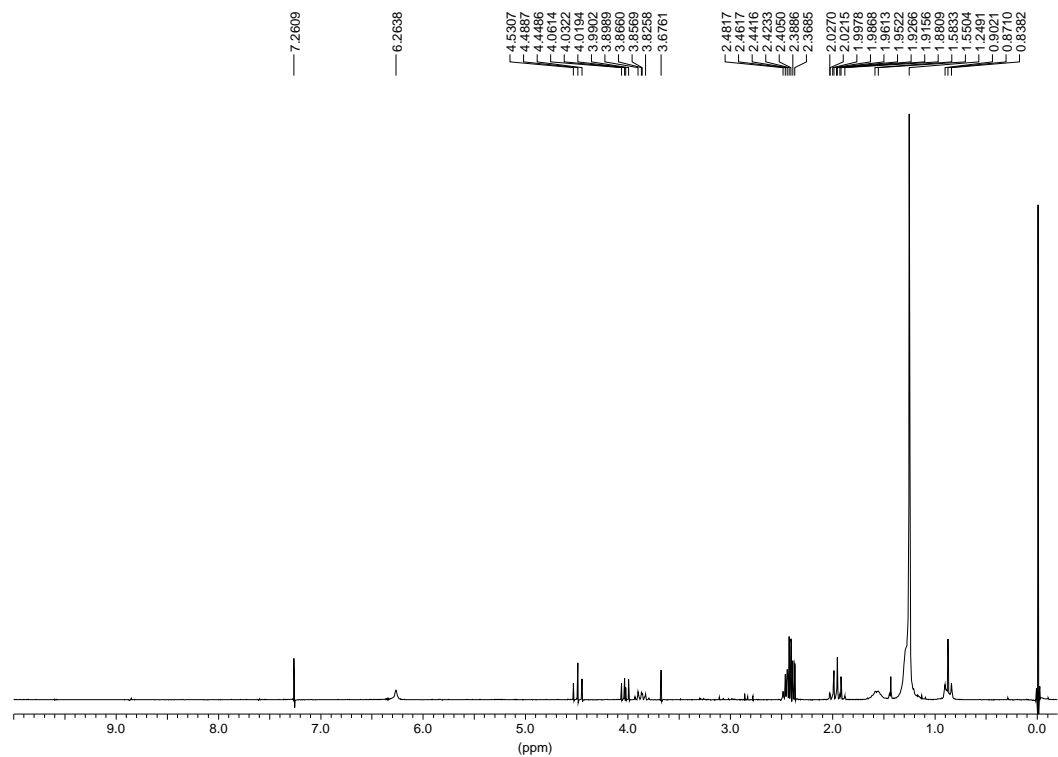


Figura E055. Espectros de RMN ¹H y ¹³C del compuesto **22**

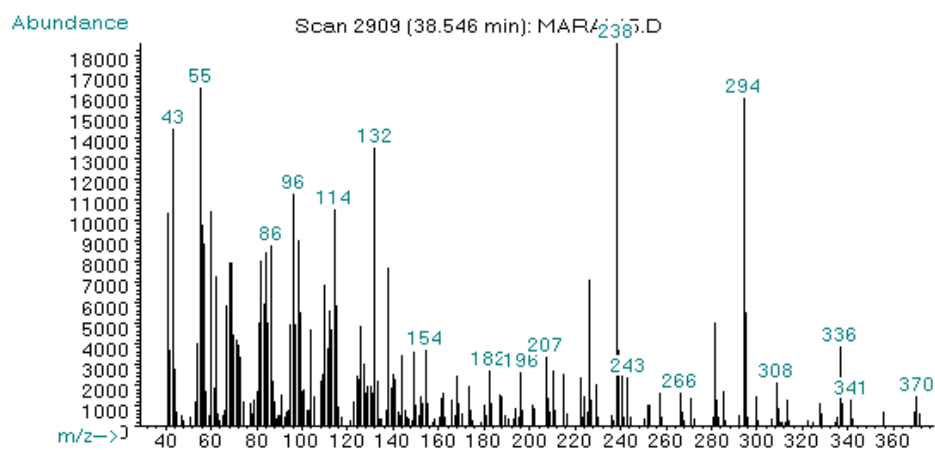
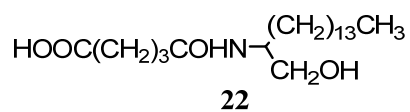
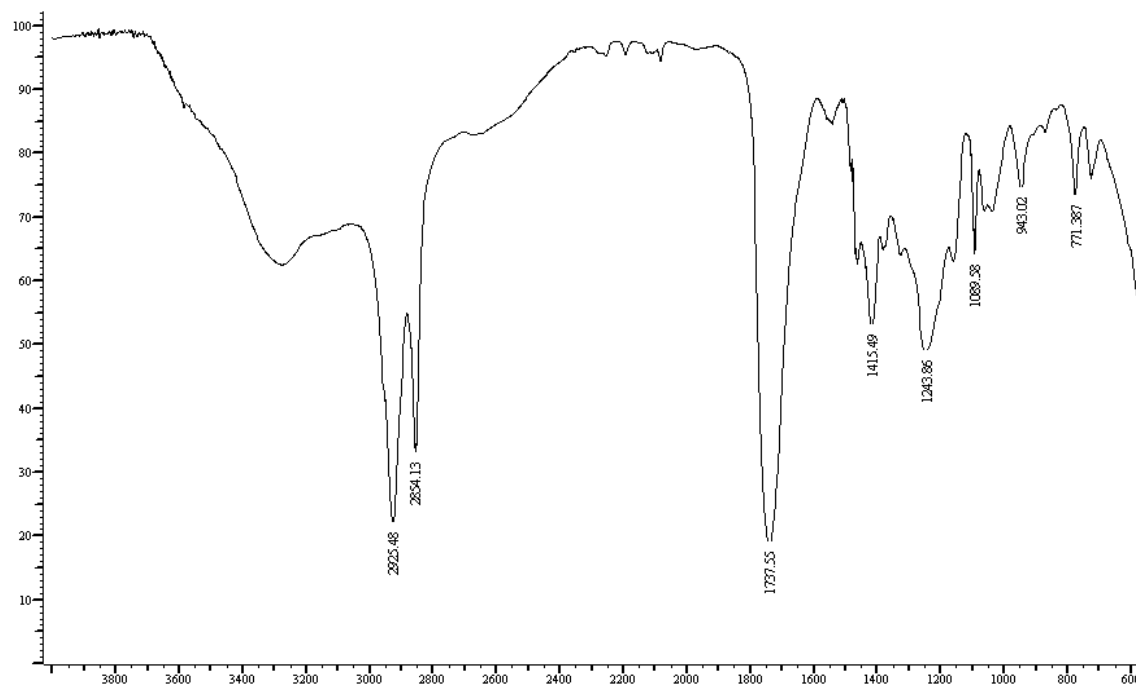


Figura E056. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **22**

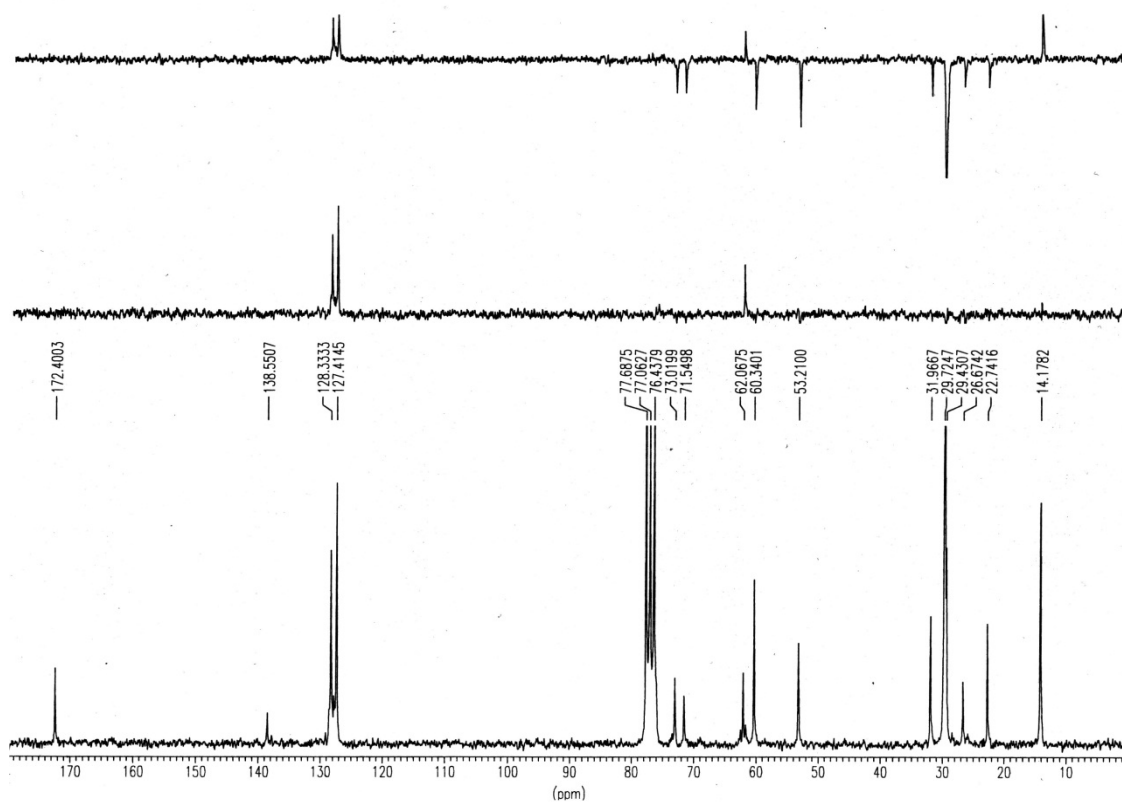
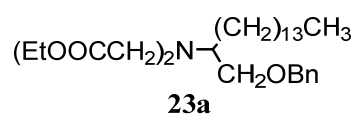
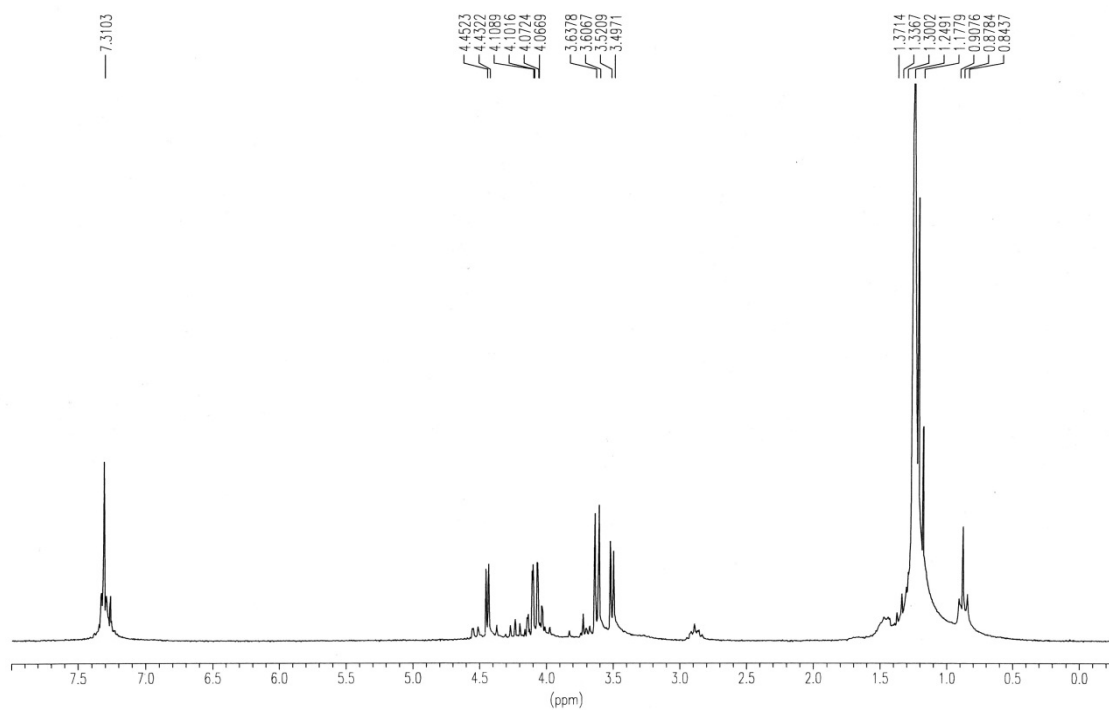


Figura E057. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto **23a**

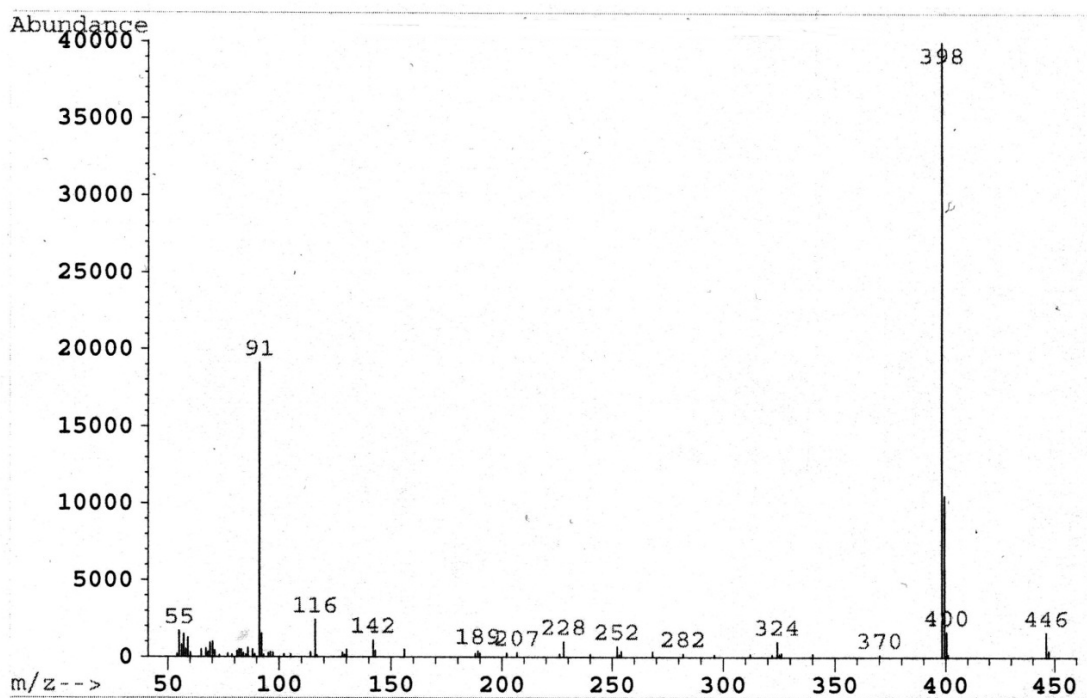
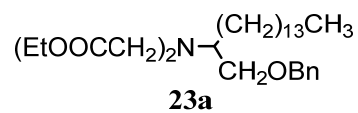
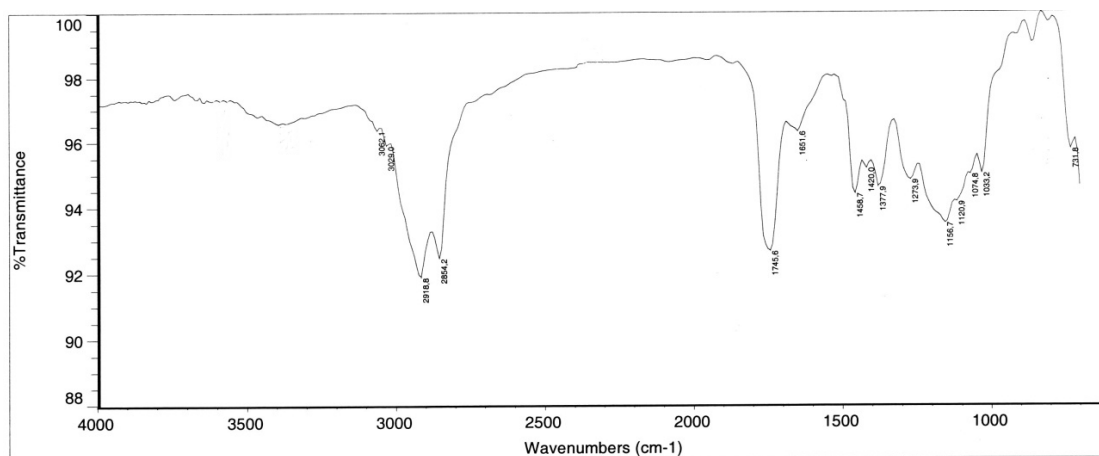


Figura E058. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **23a**

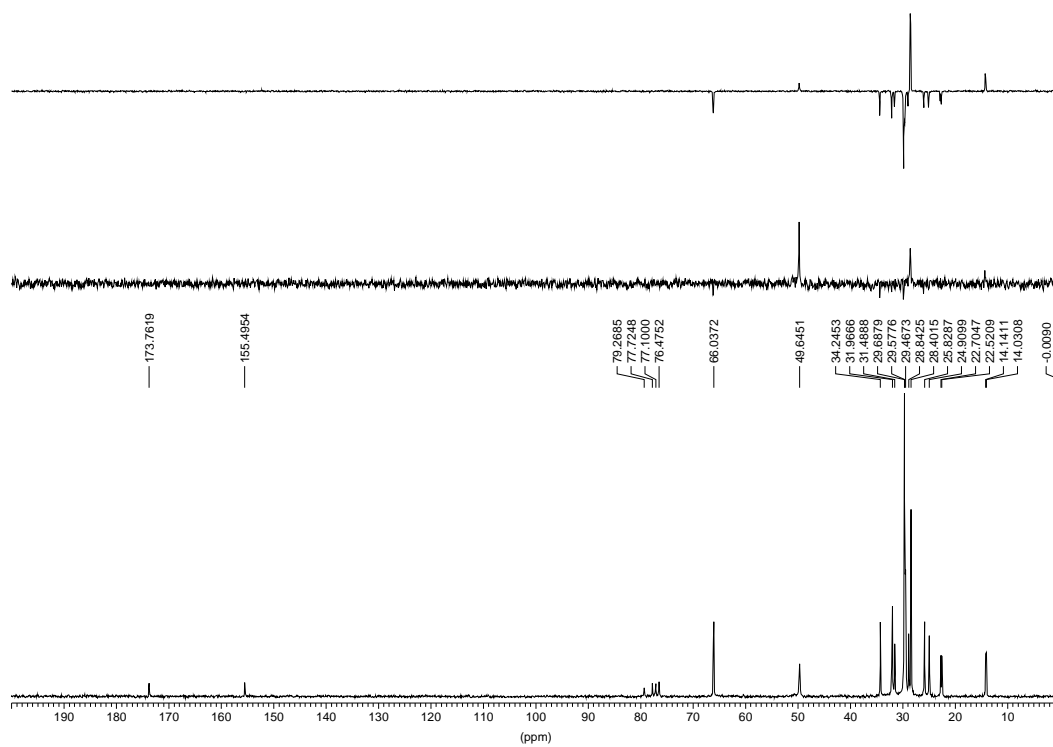
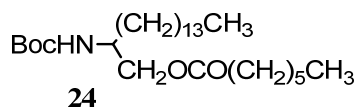
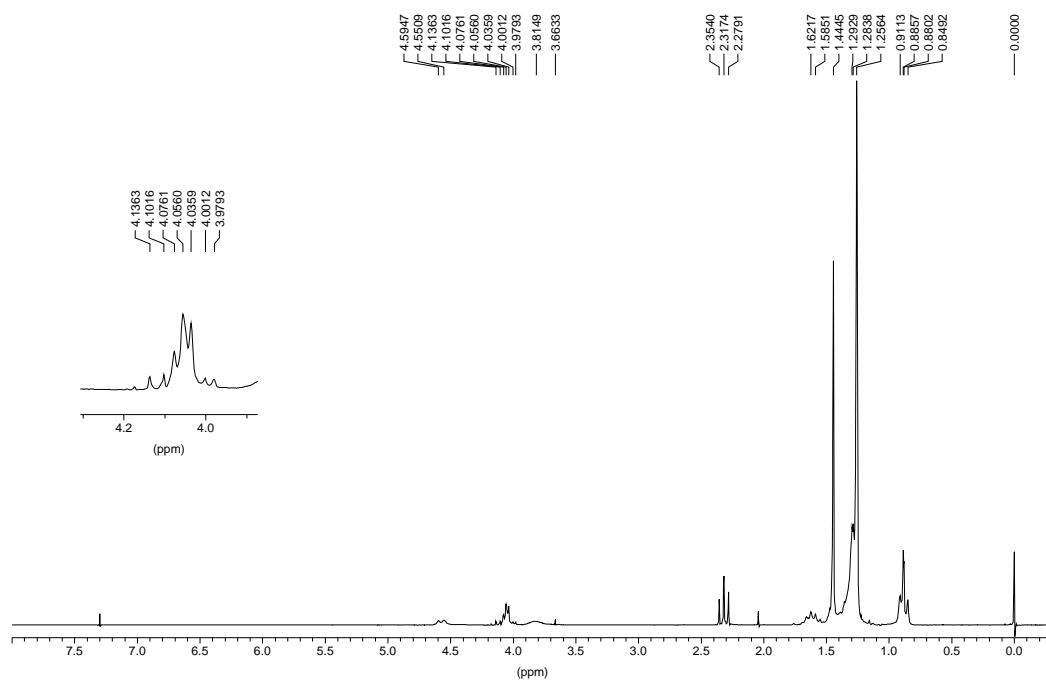


Figura E059. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto **24**

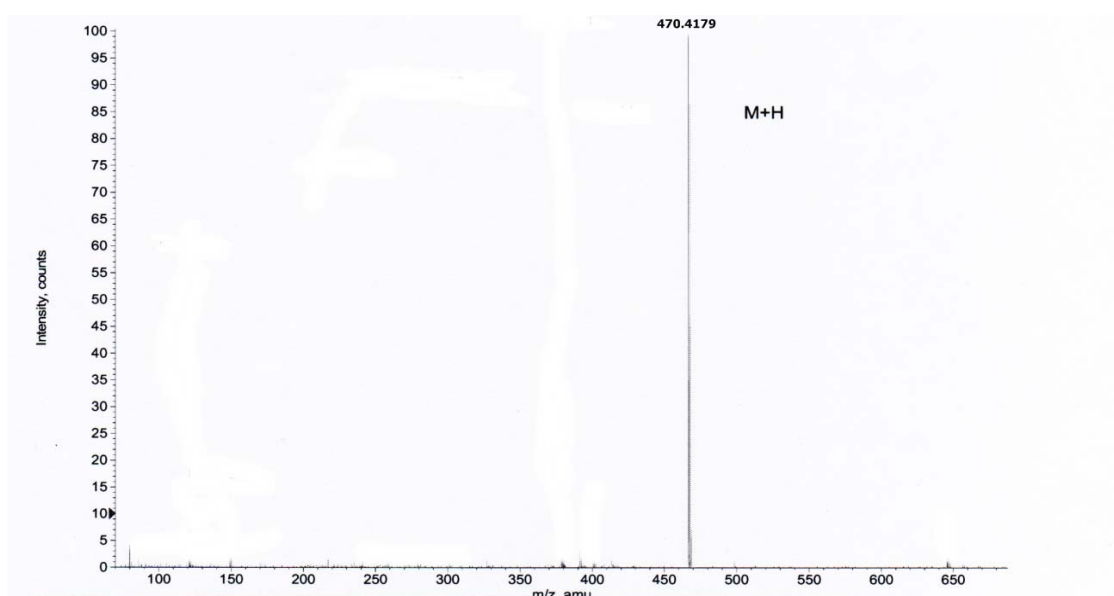
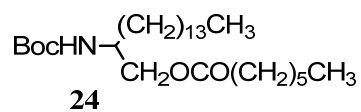
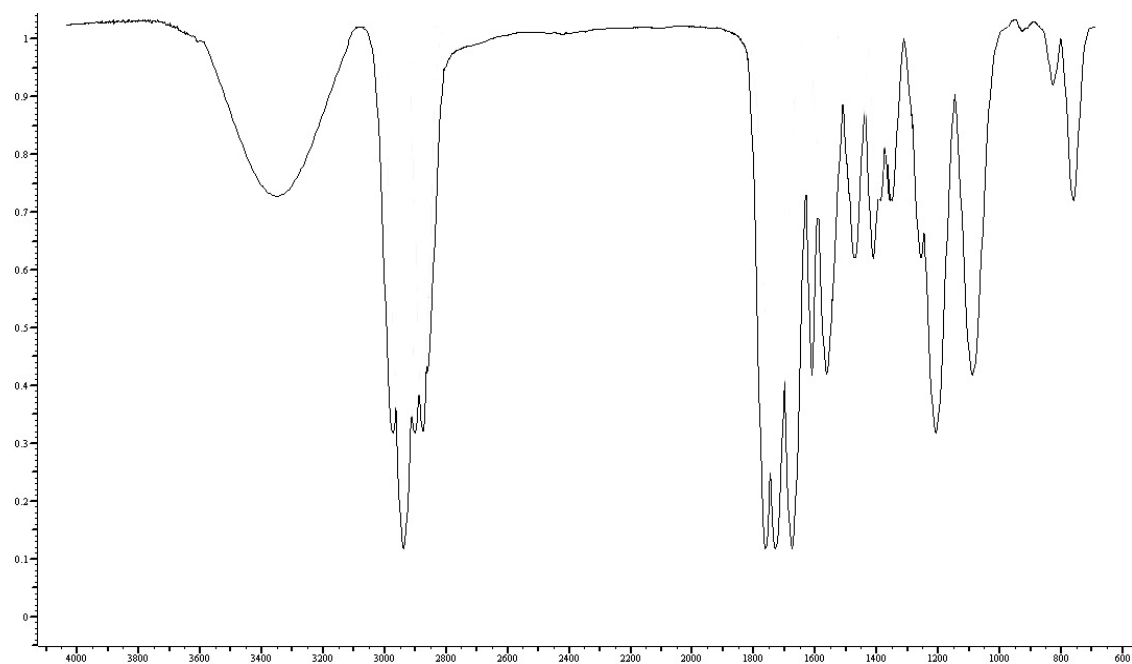


Figura E060. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **24**

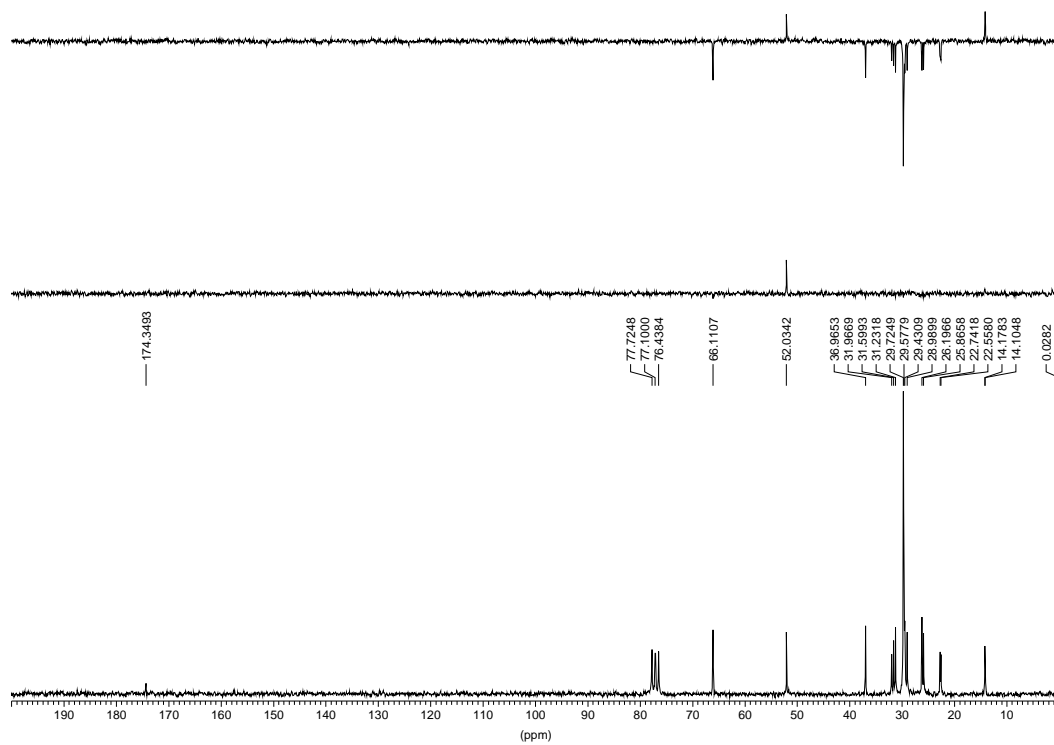
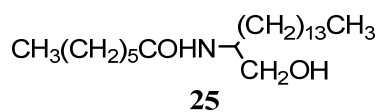
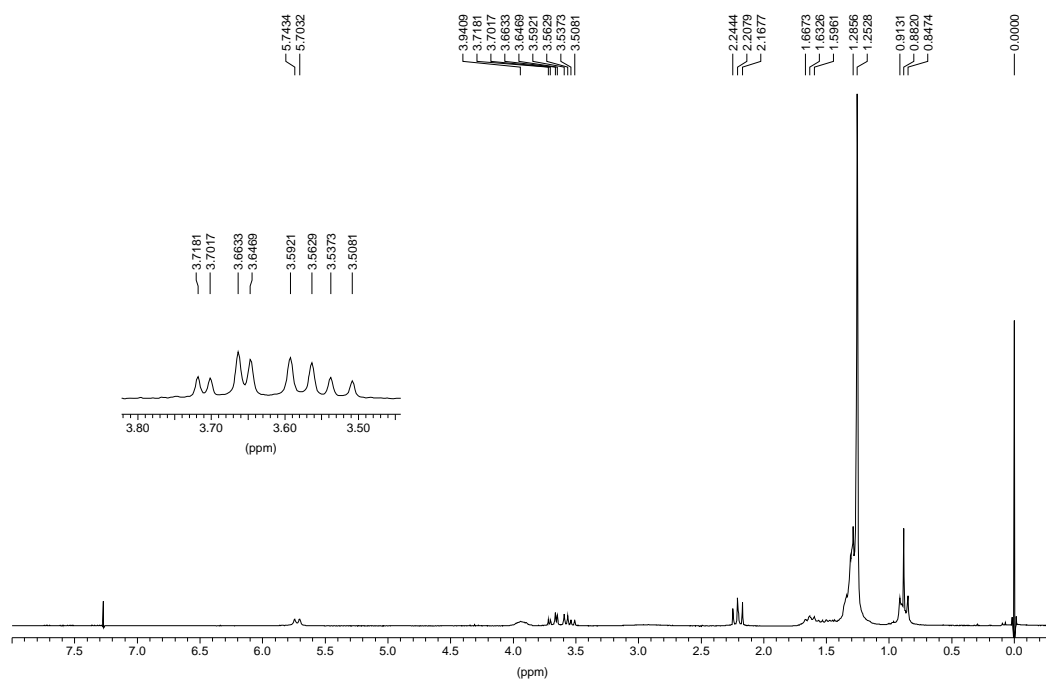


Figura E061. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto **25**

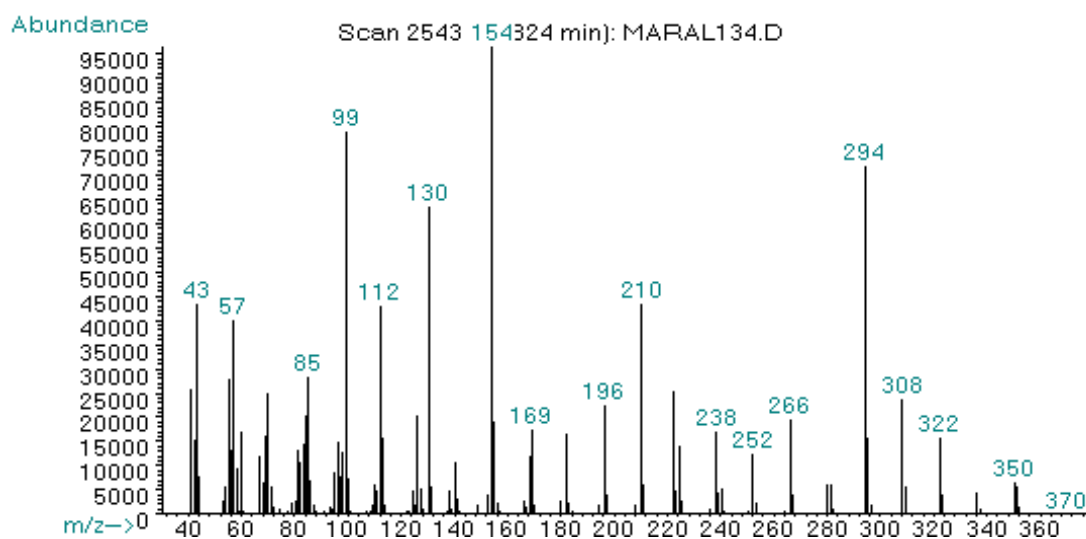
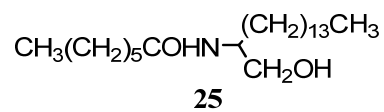
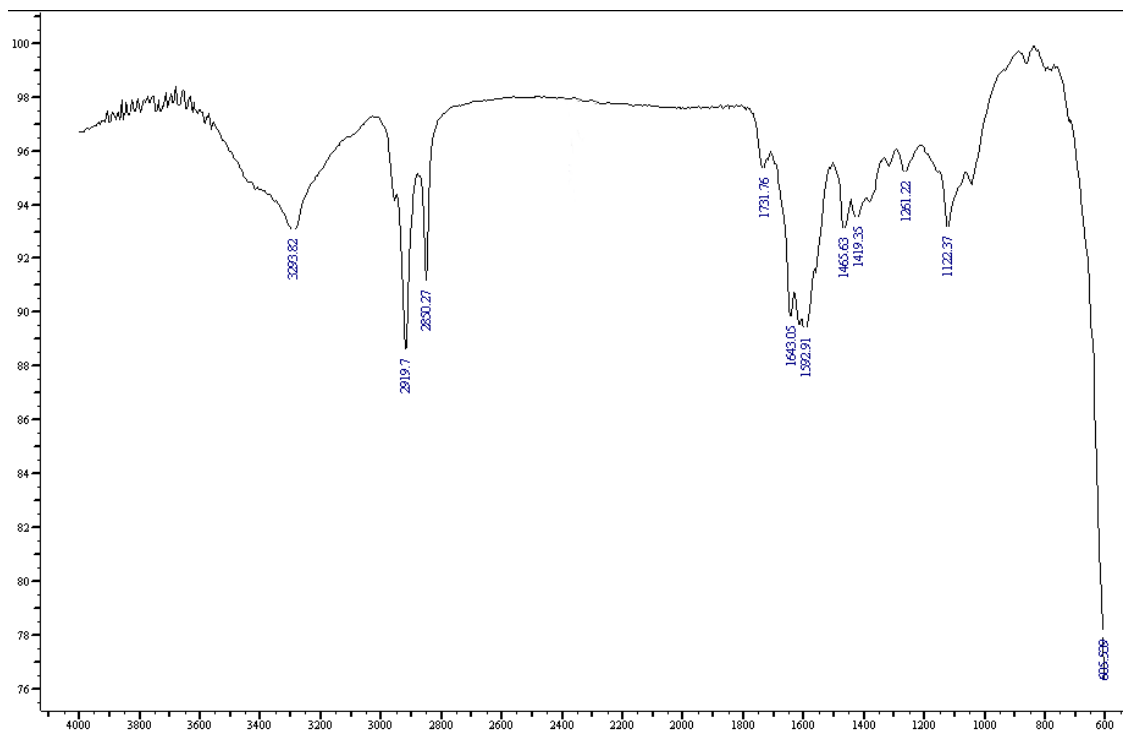


Figura E062. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **25**

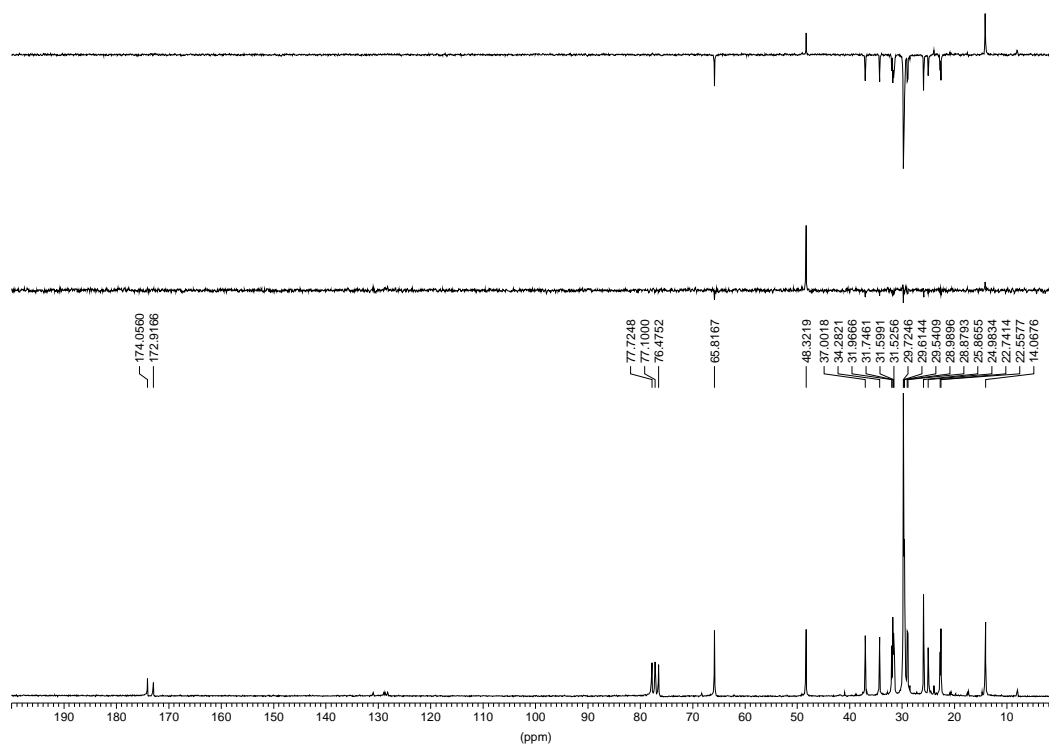
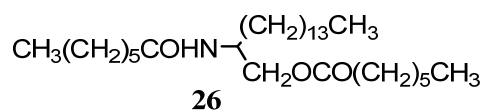
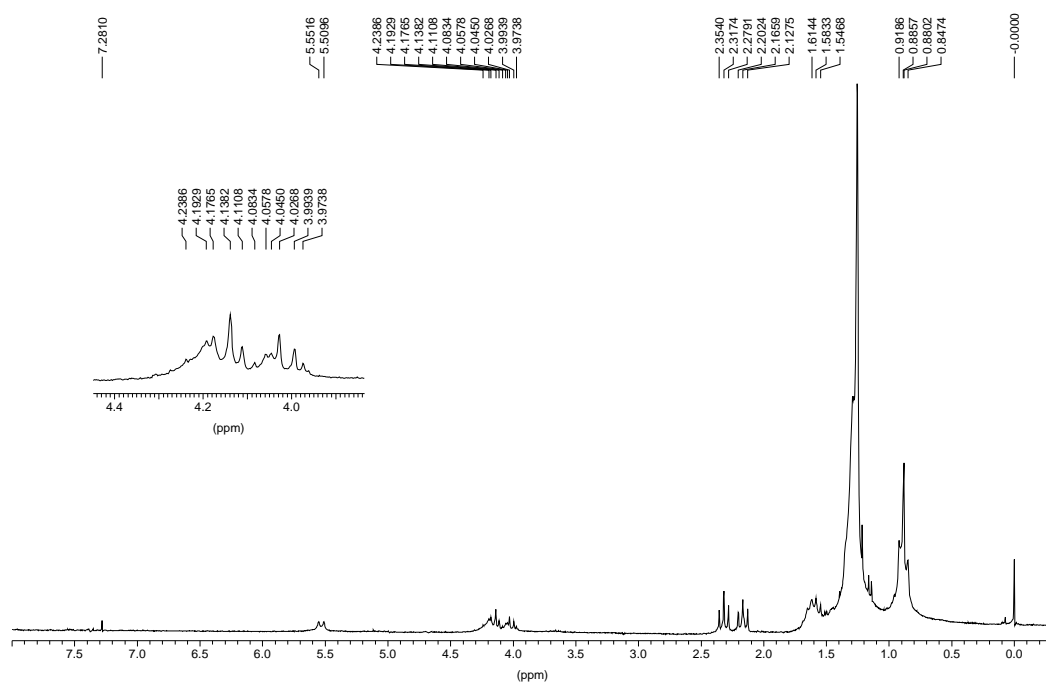


Figura E063. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto 26

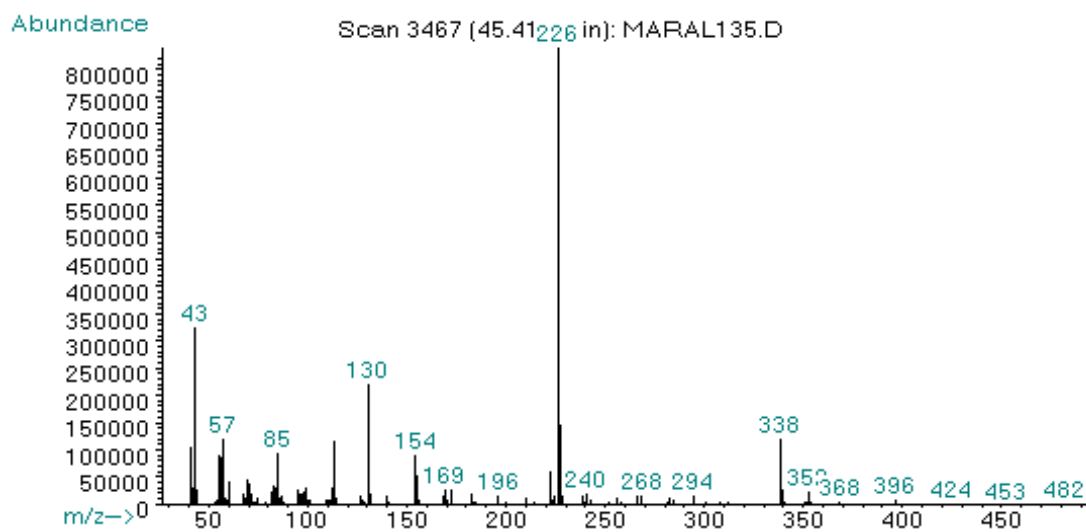
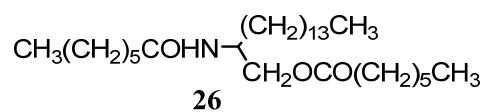
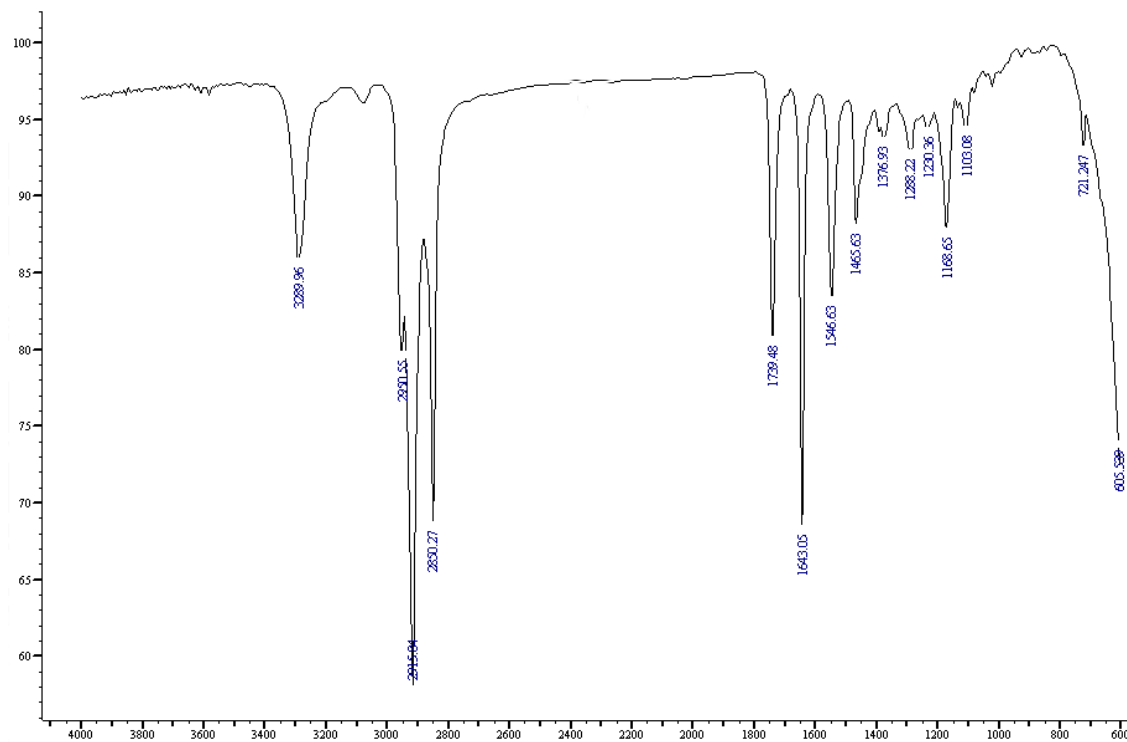


Figura E064. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **26**

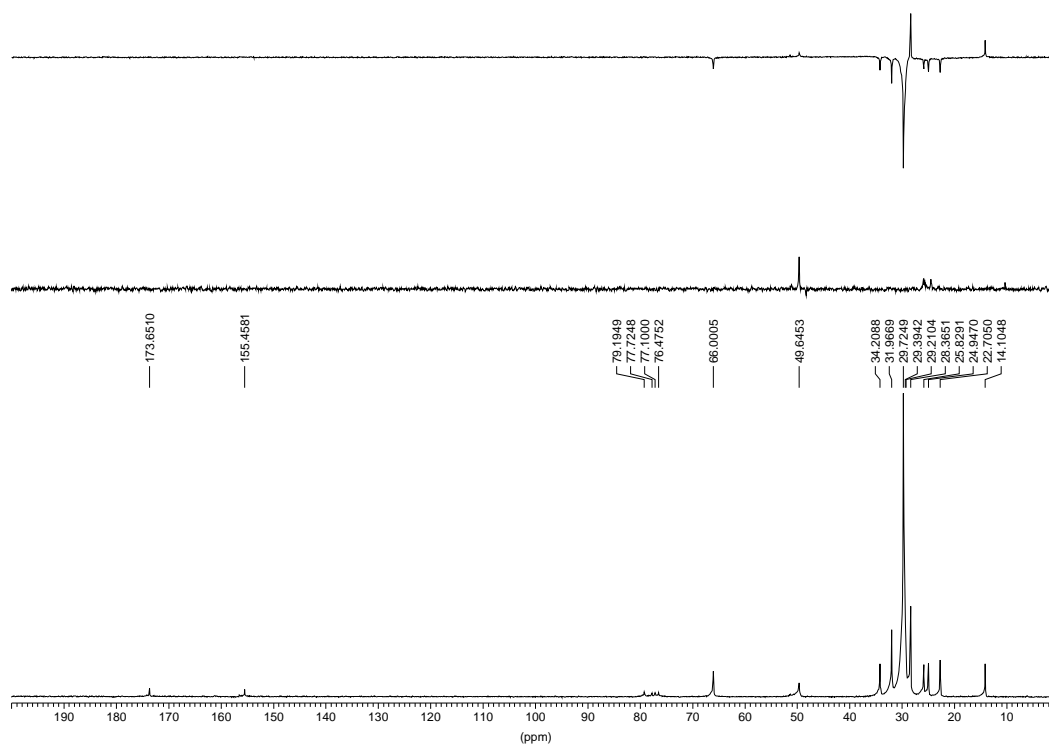
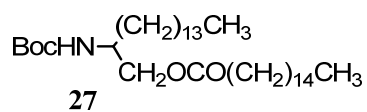
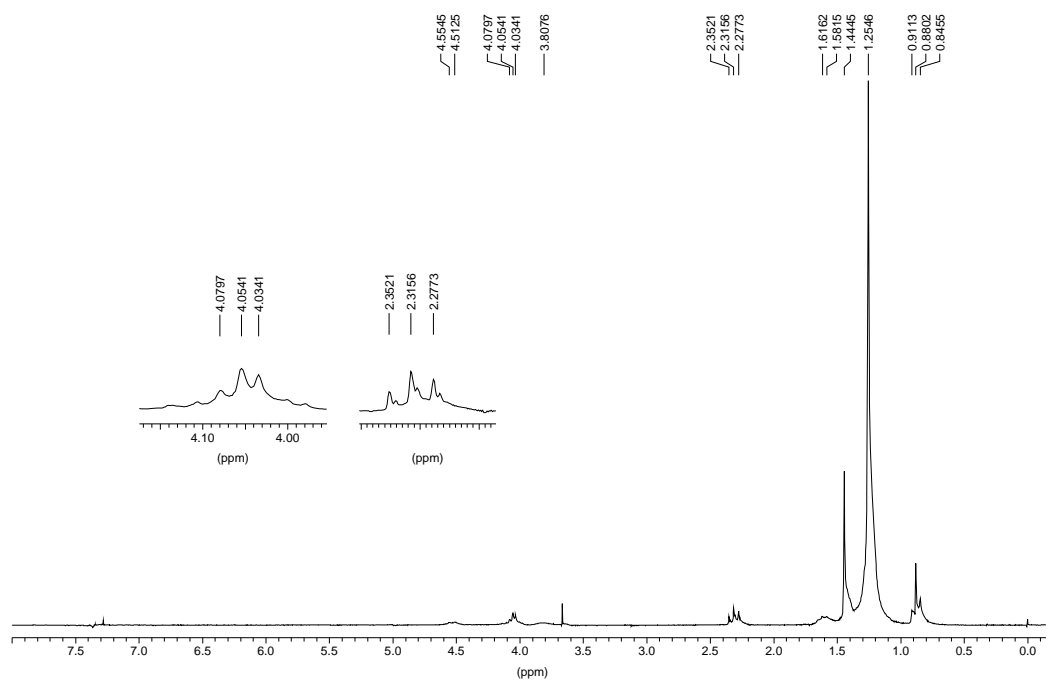


Figura E065. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto **27**

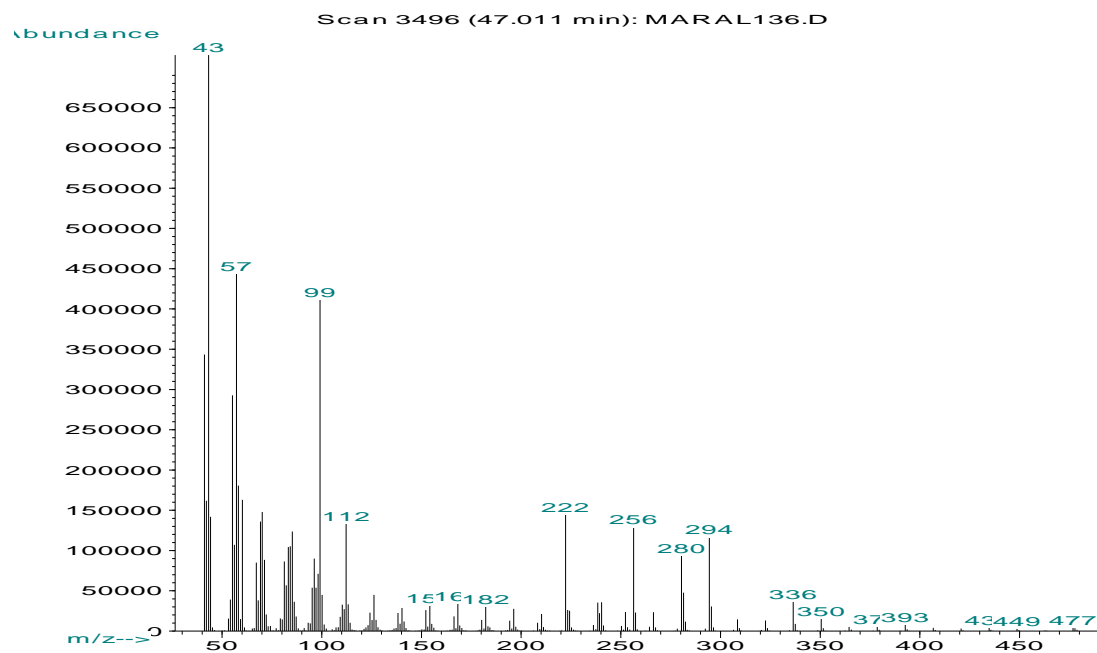
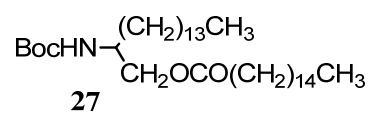
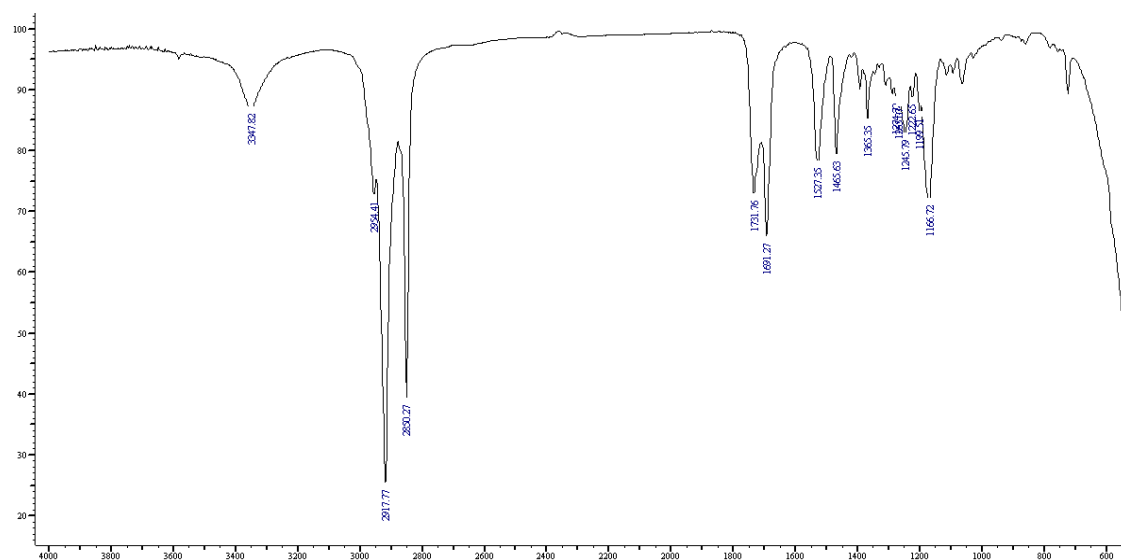


Figura E066. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **27**

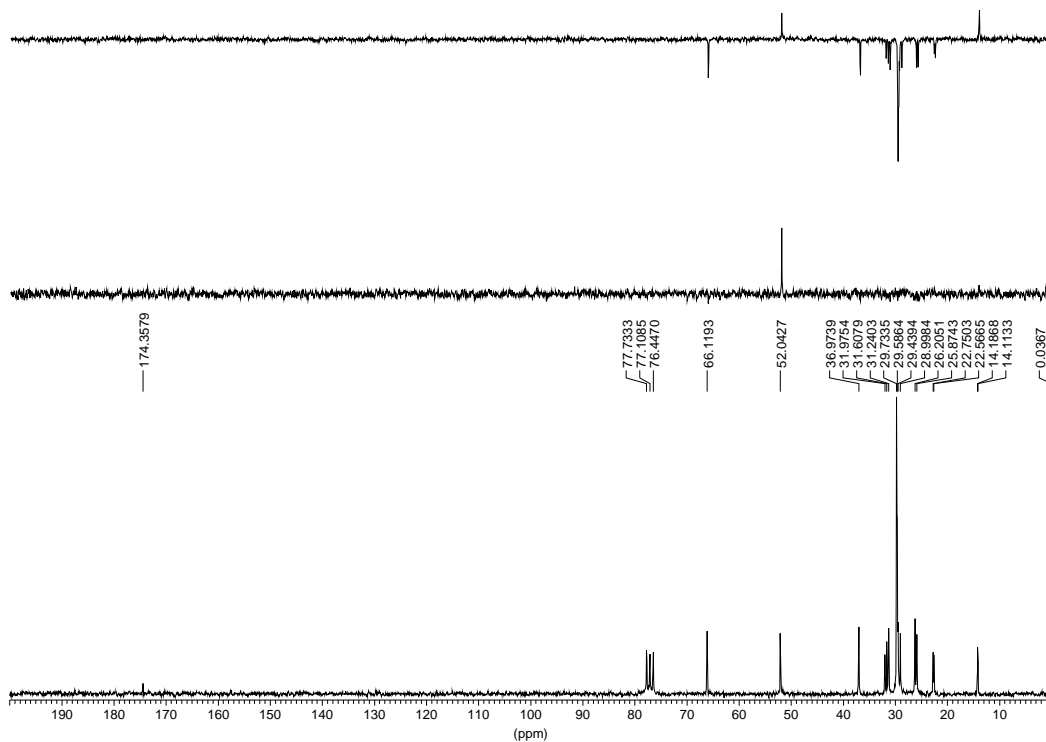
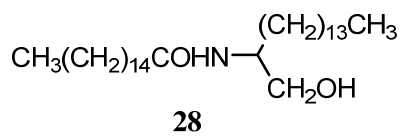
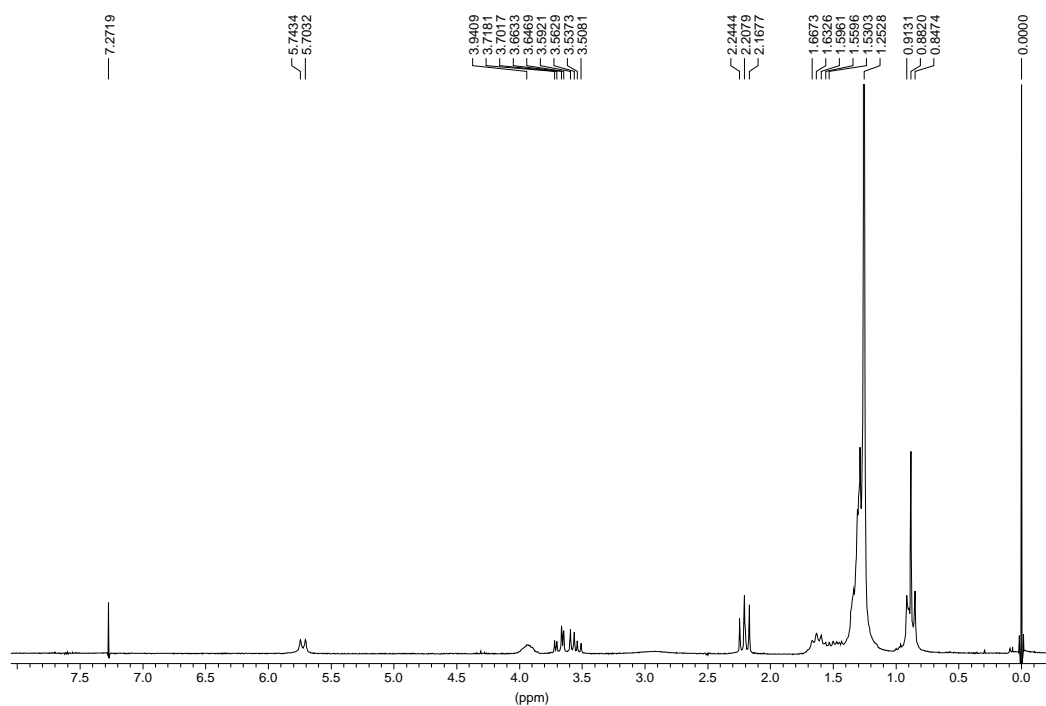


Figura E067. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto **28**

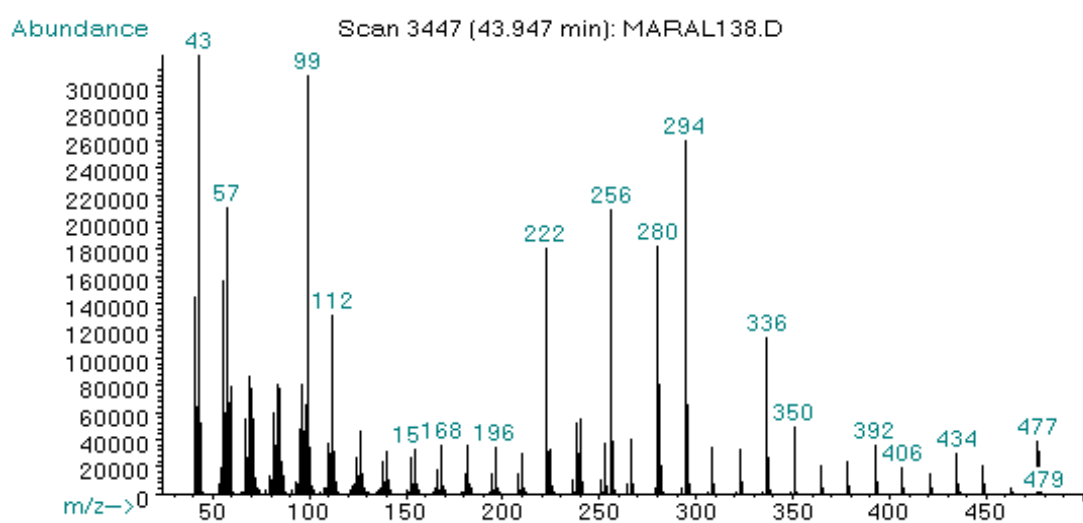
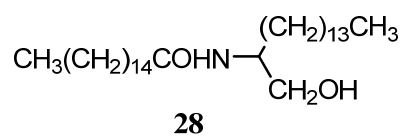
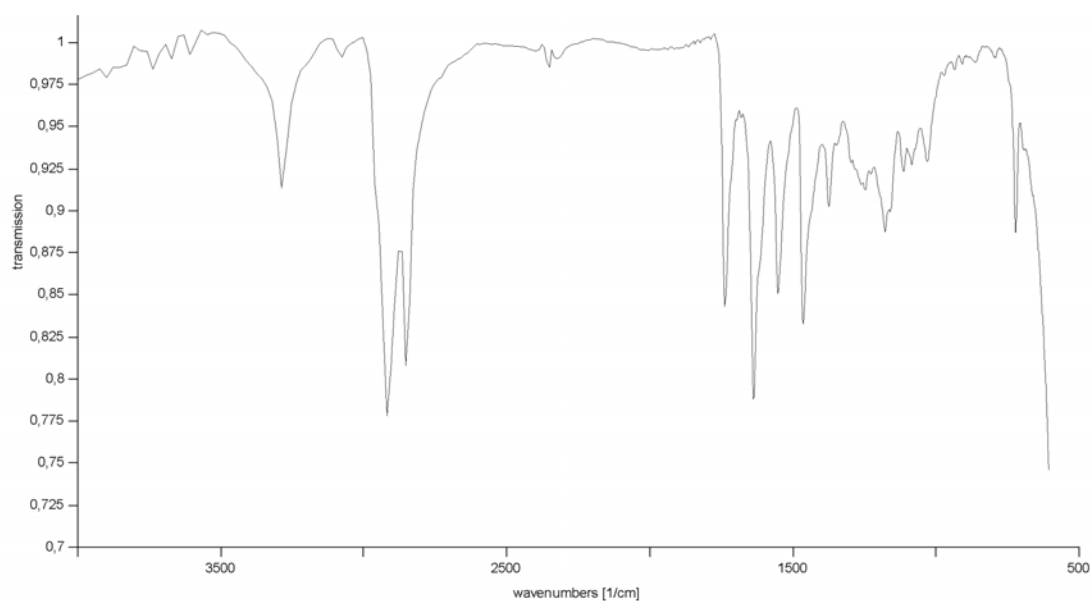


Figura E068. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **28**

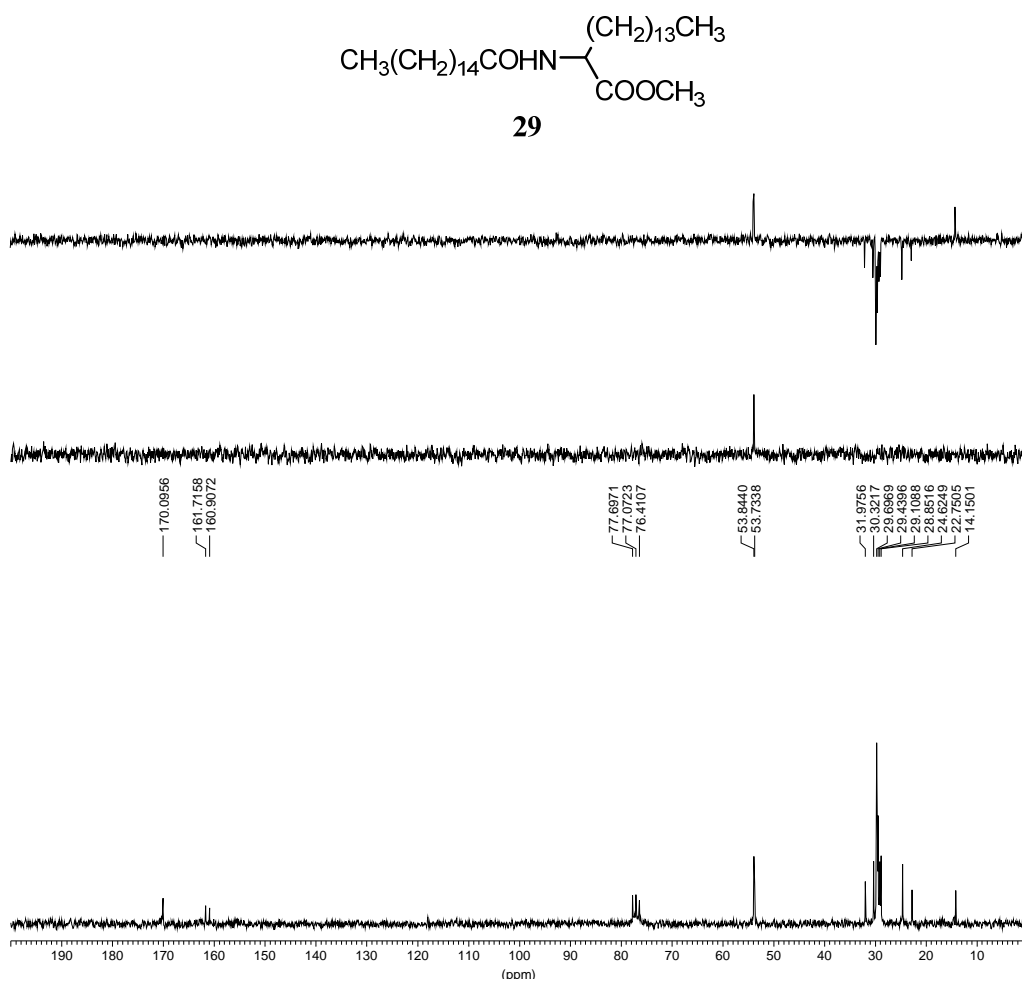
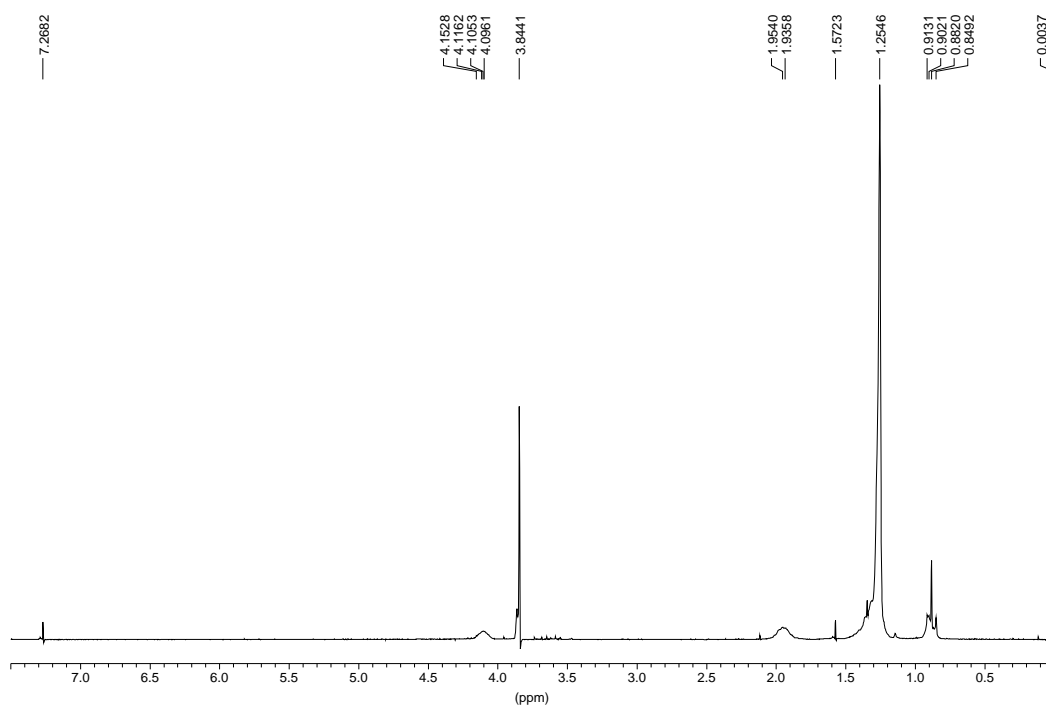


Figura E069. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto 29

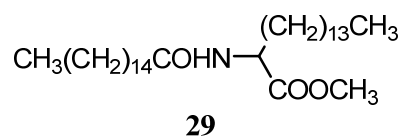
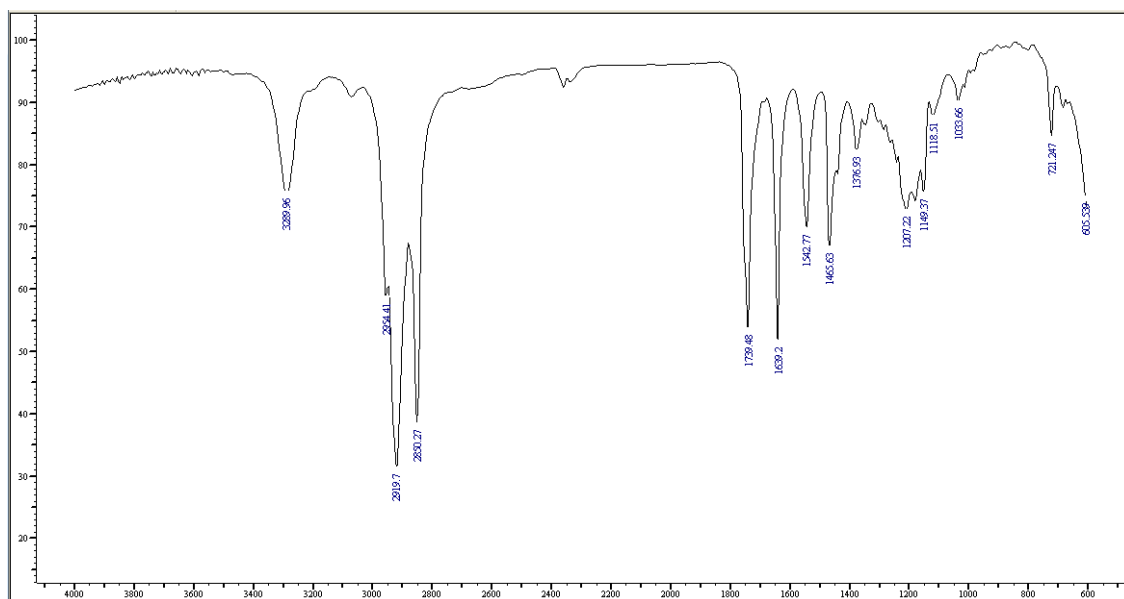


Figura E070. Espectros de IR (KBr) del compuesto **29**

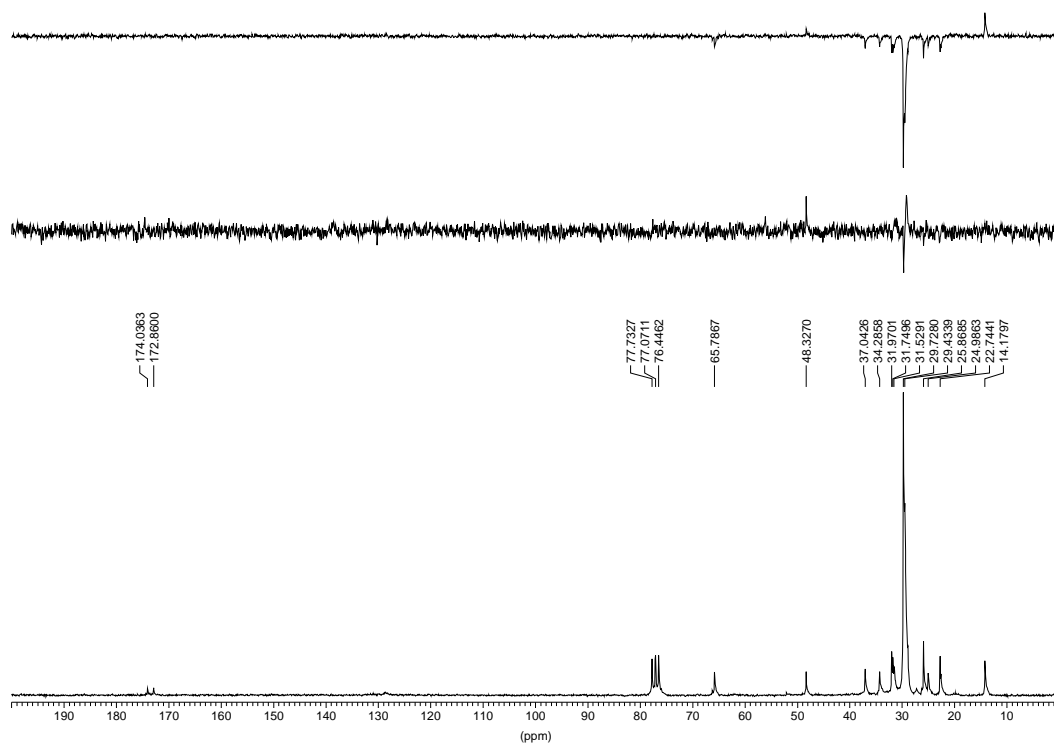
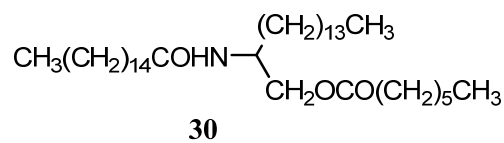
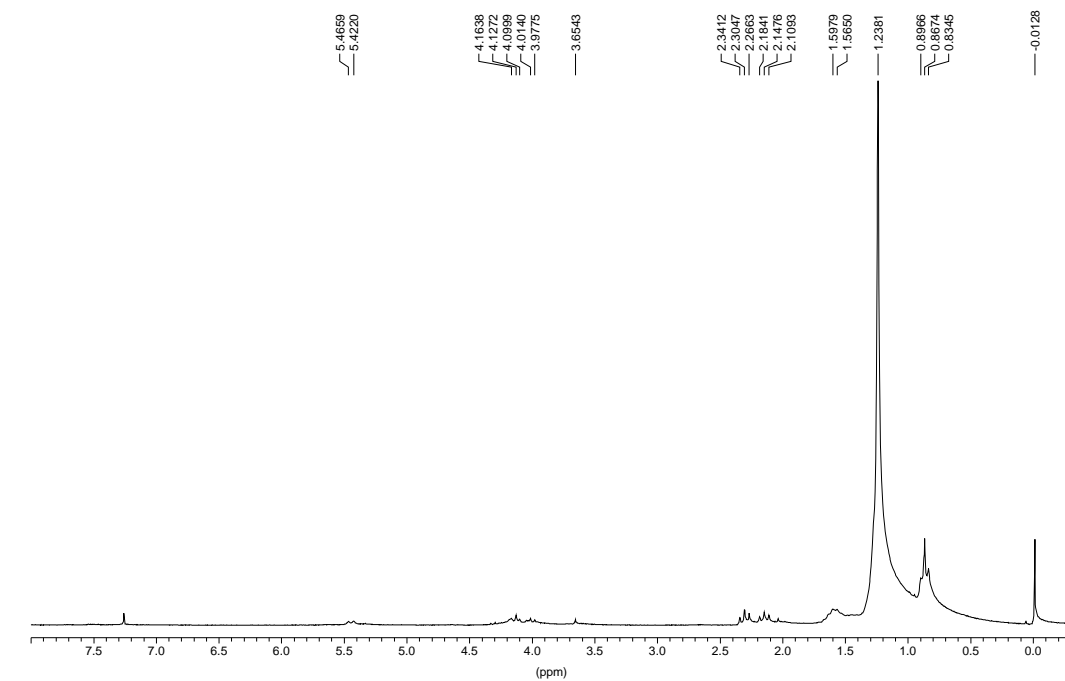


Figura E071. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto **30**

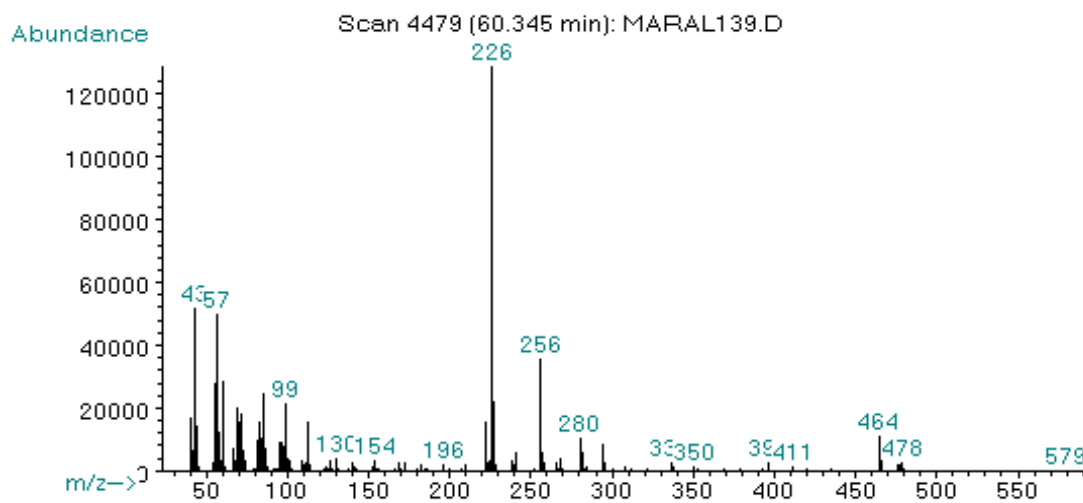
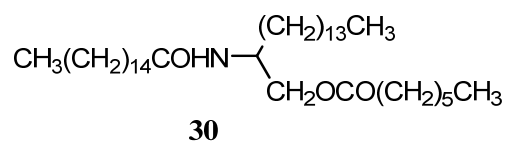
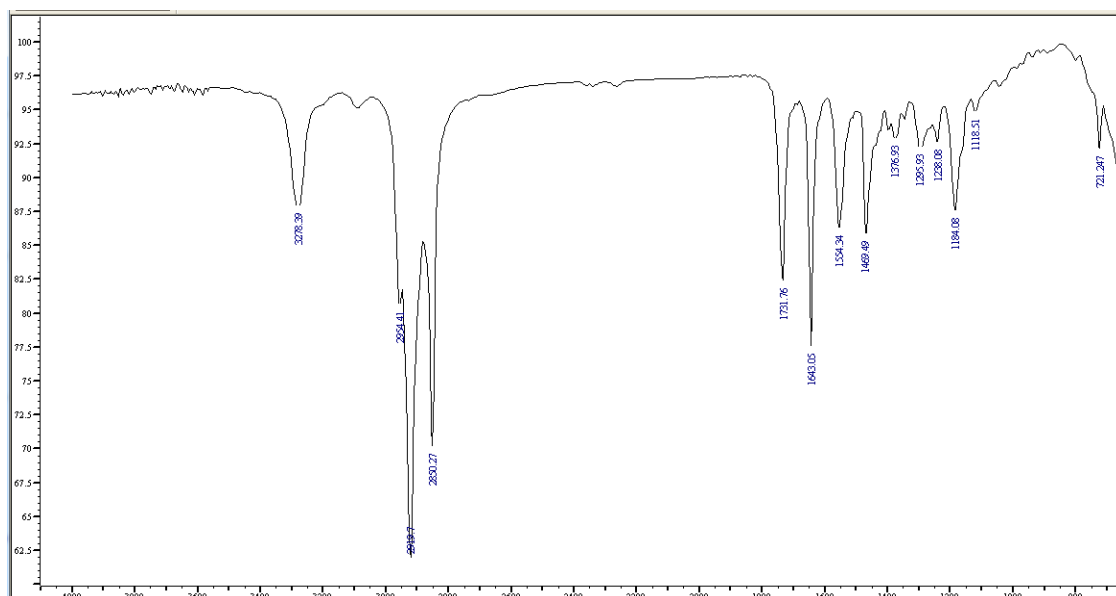


Figura E072. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **30**

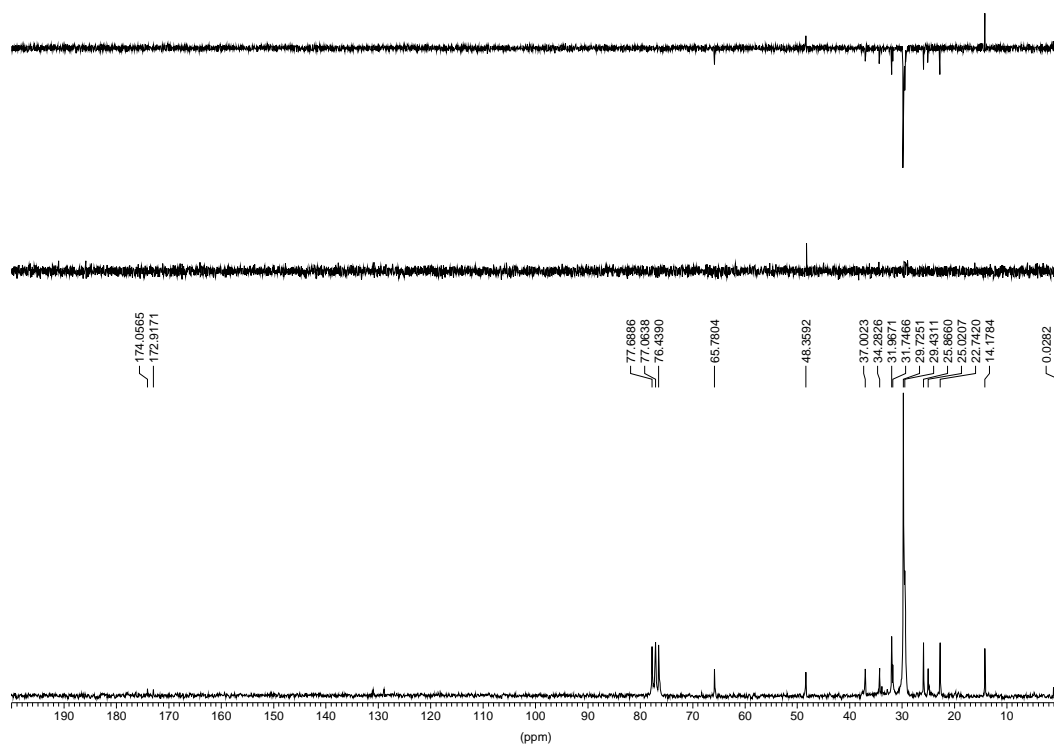
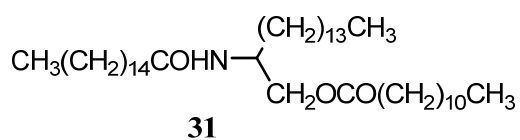
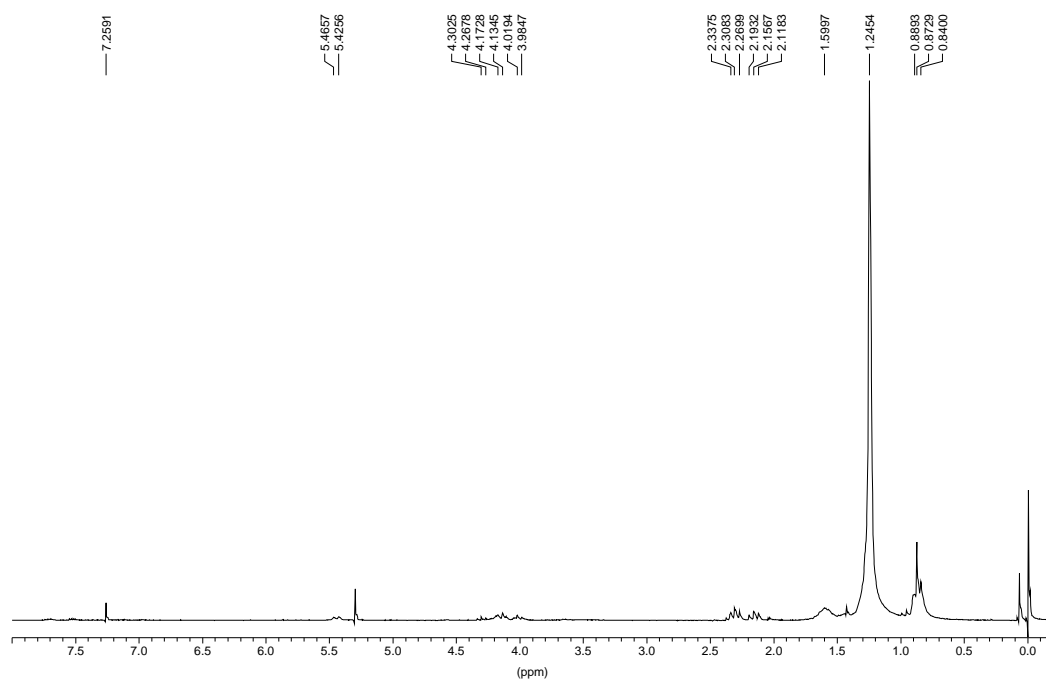


Figura E073. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto 31

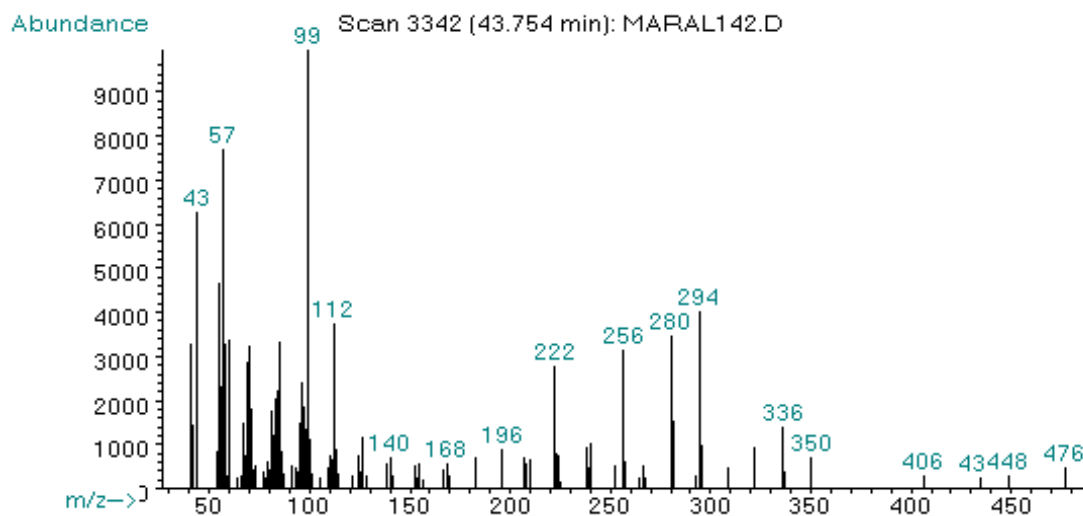
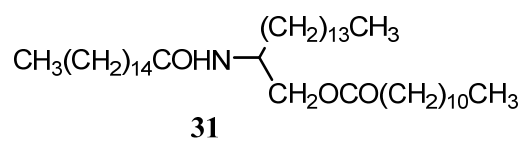
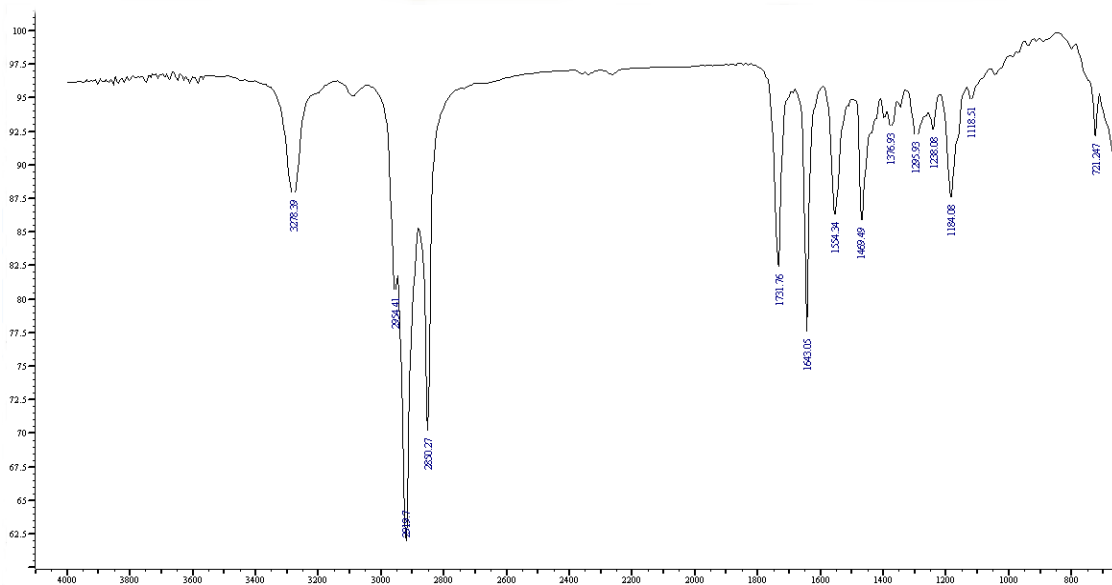


Figura E074. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **31**

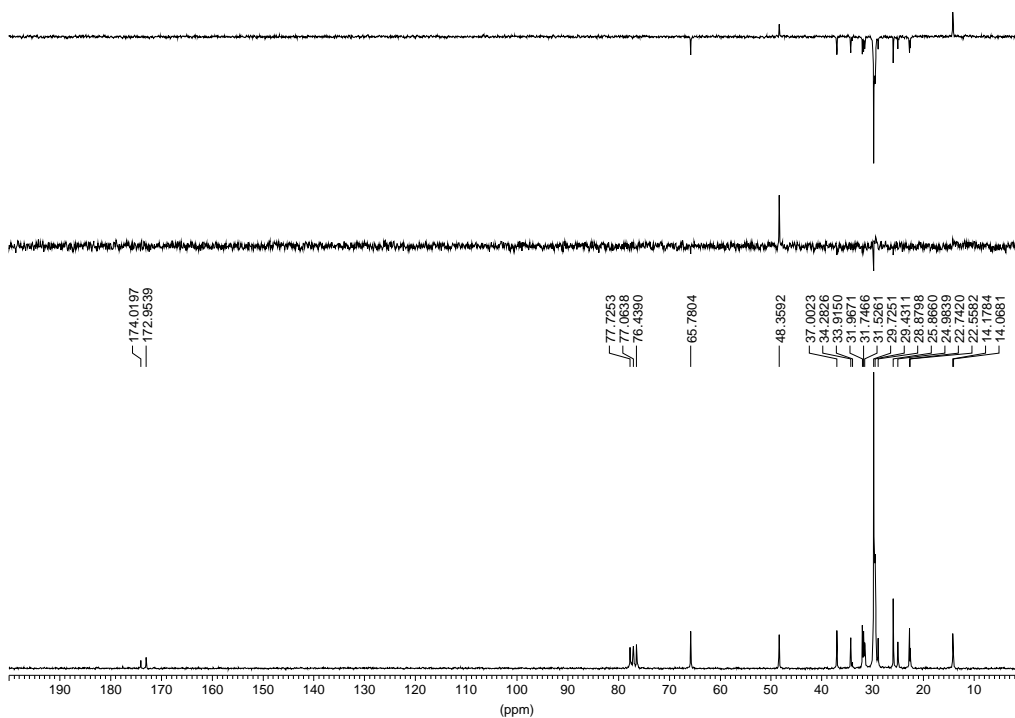
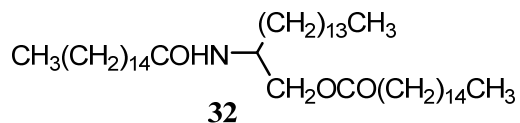
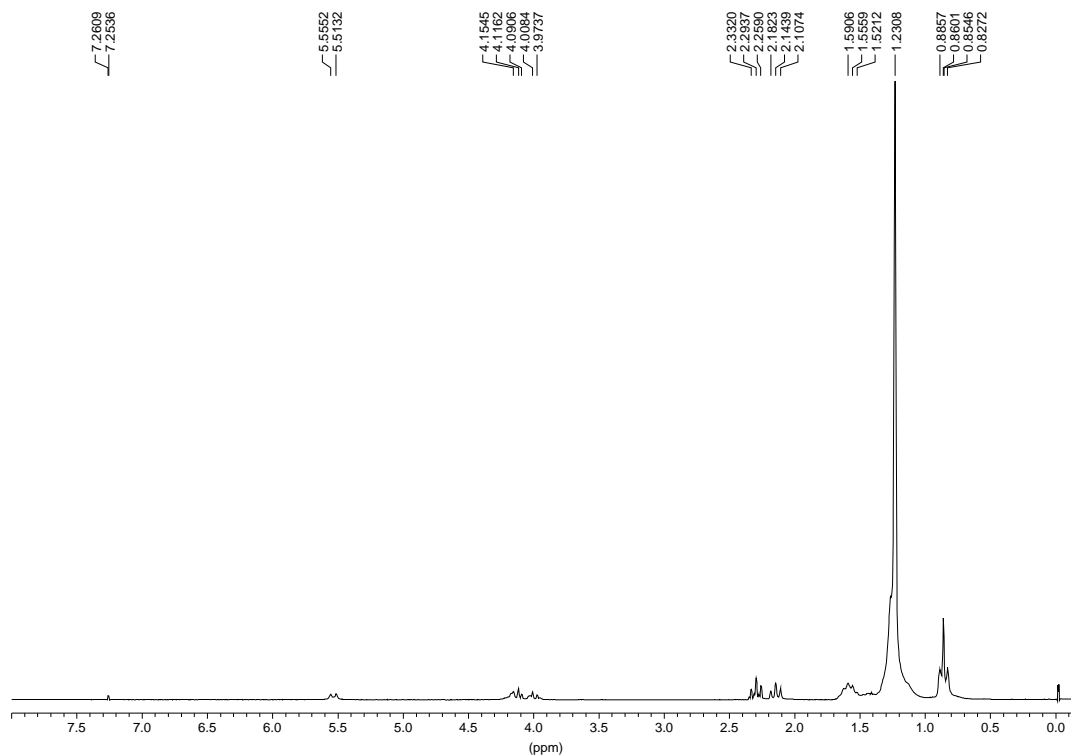


Figura E075. Espectros de RMN ¹H y ¹³C del compuesto **32**

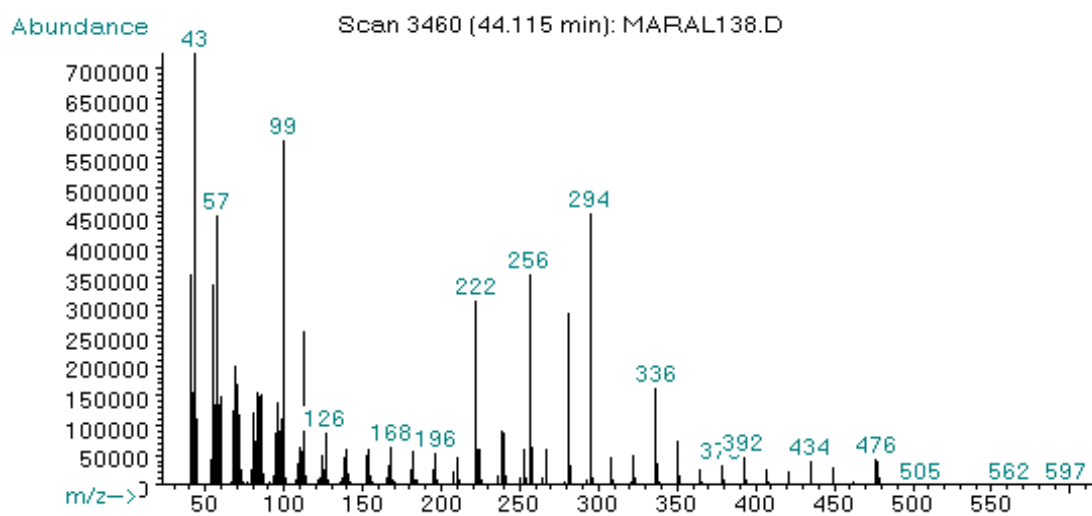
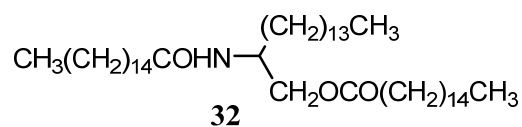
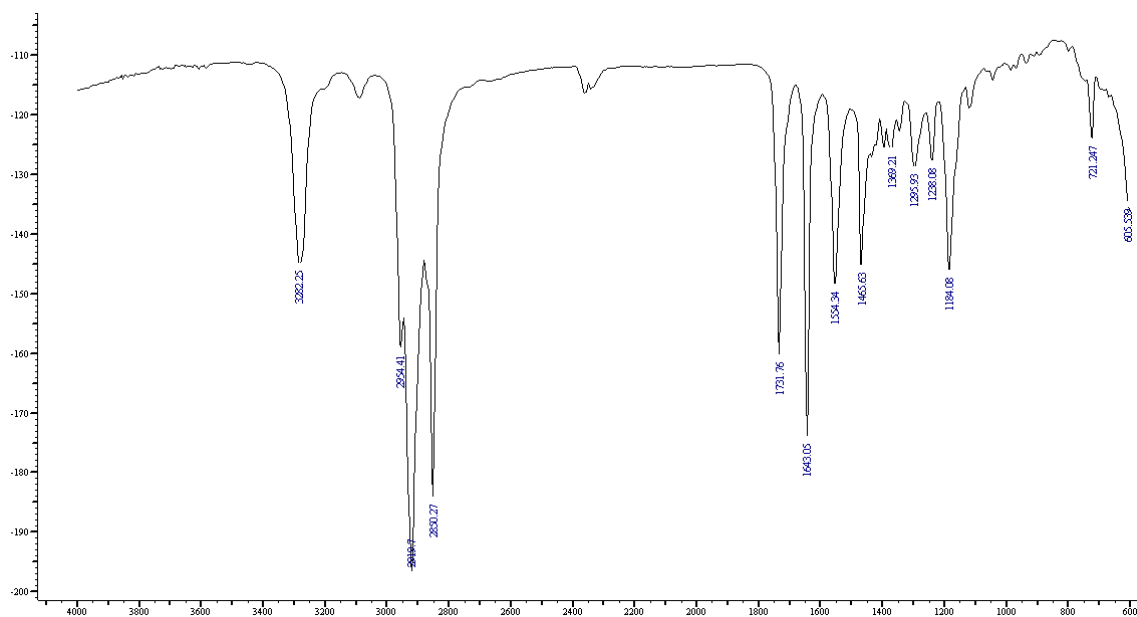


Figura E076. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **32**

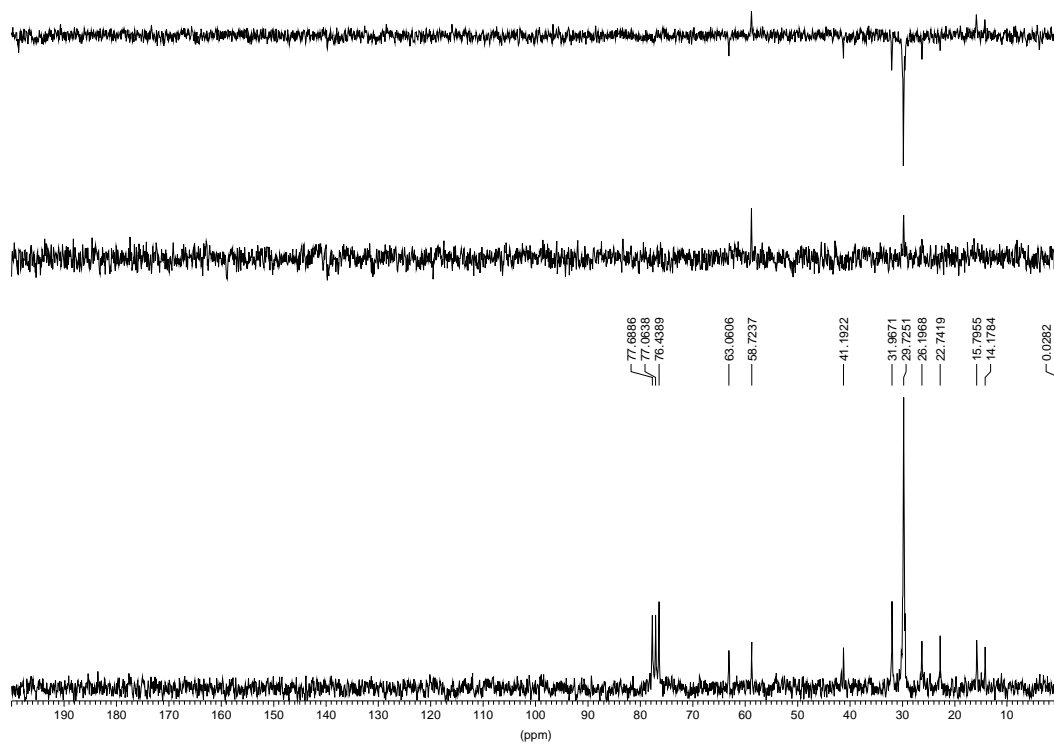
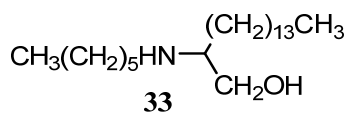
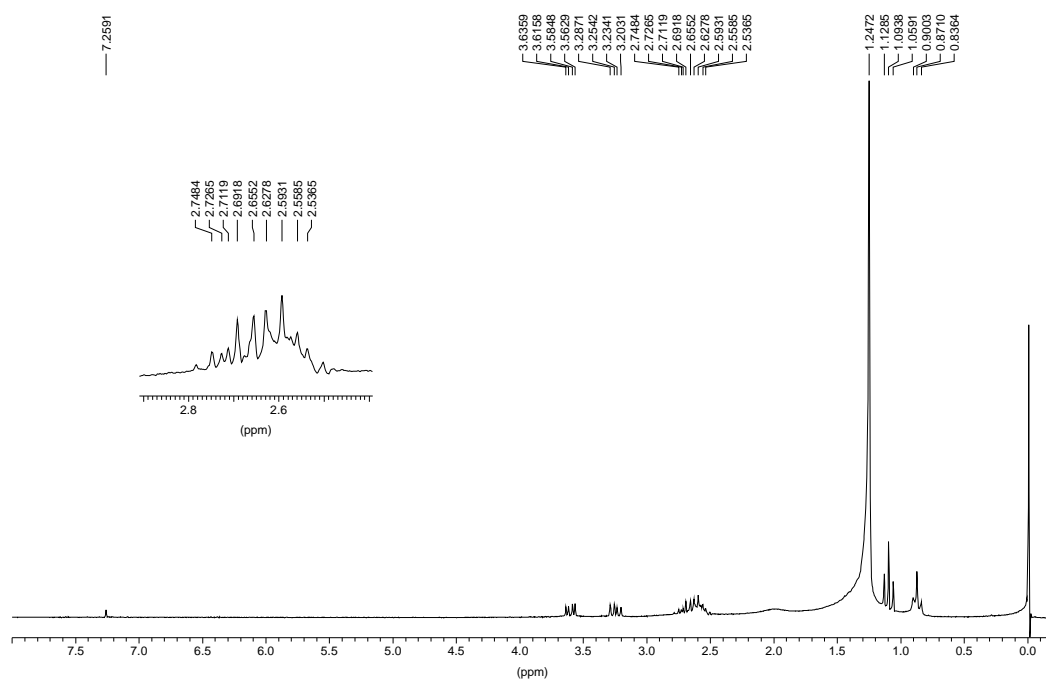


Figura E077. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto 33

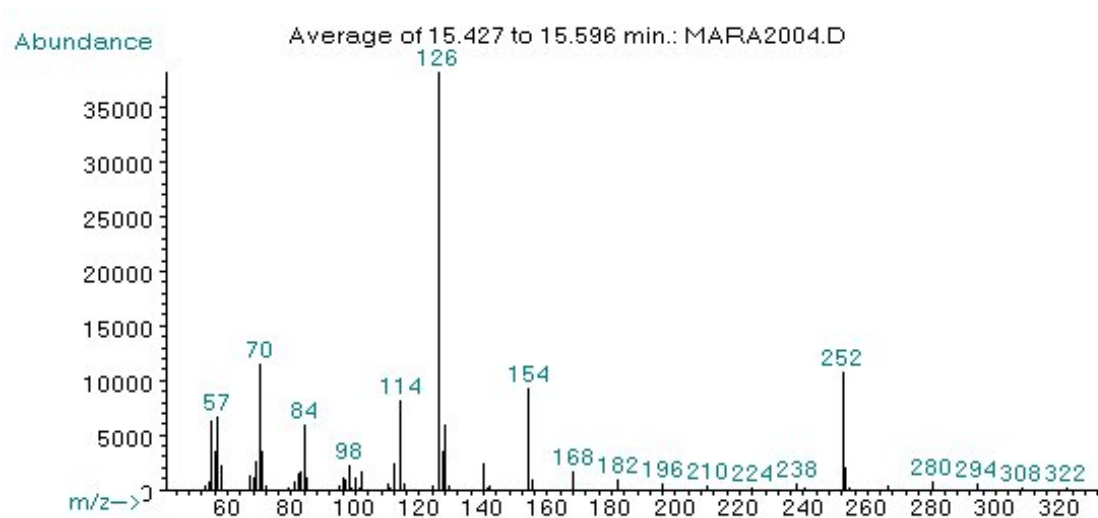
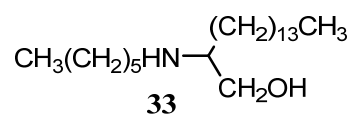
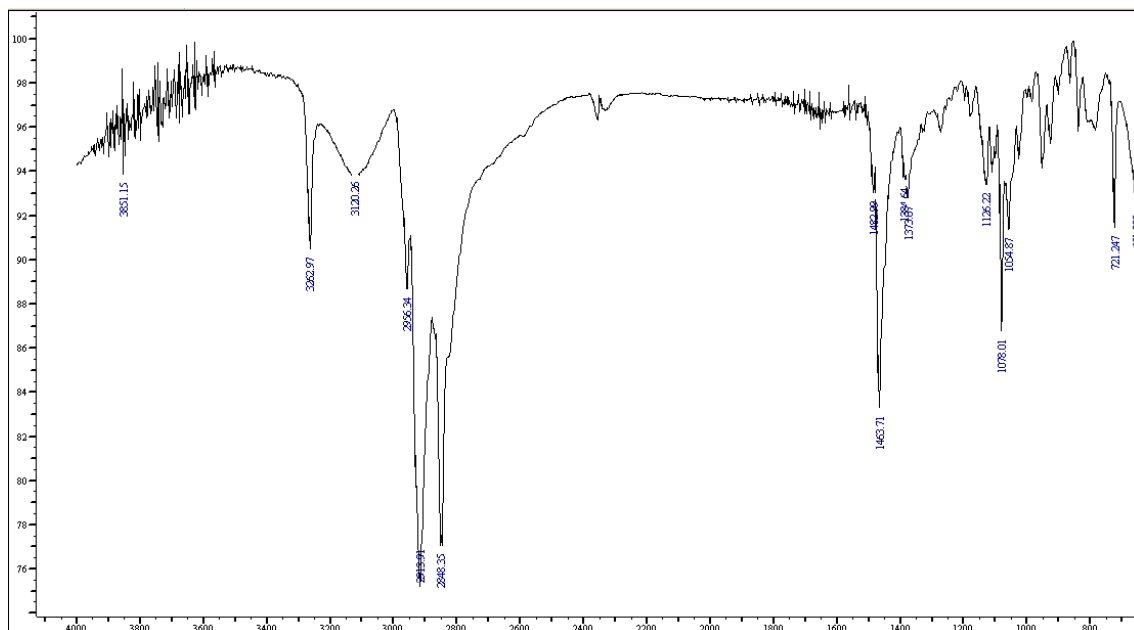


Figura E078. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **33**

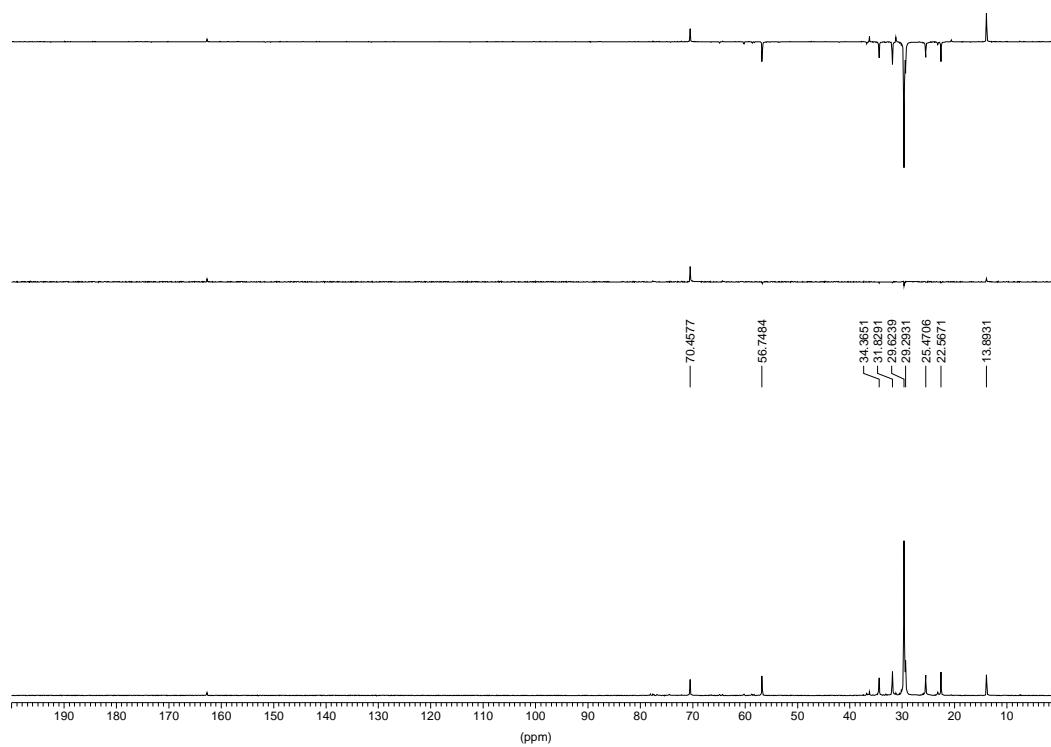
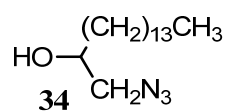
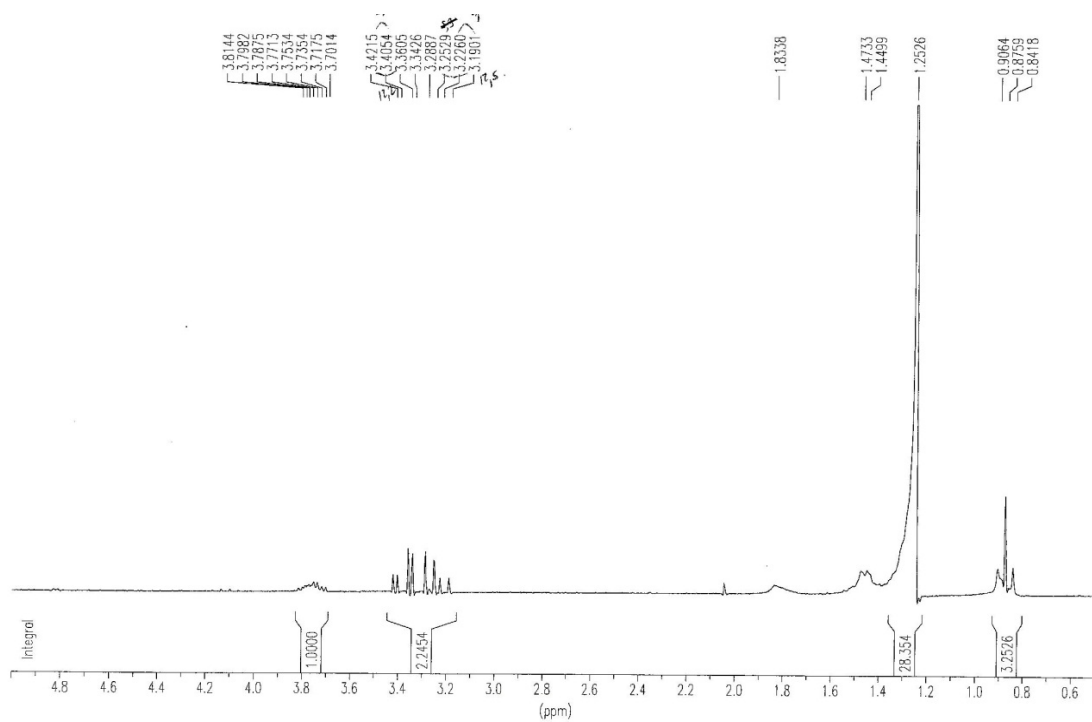


Figura E079. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto **34**

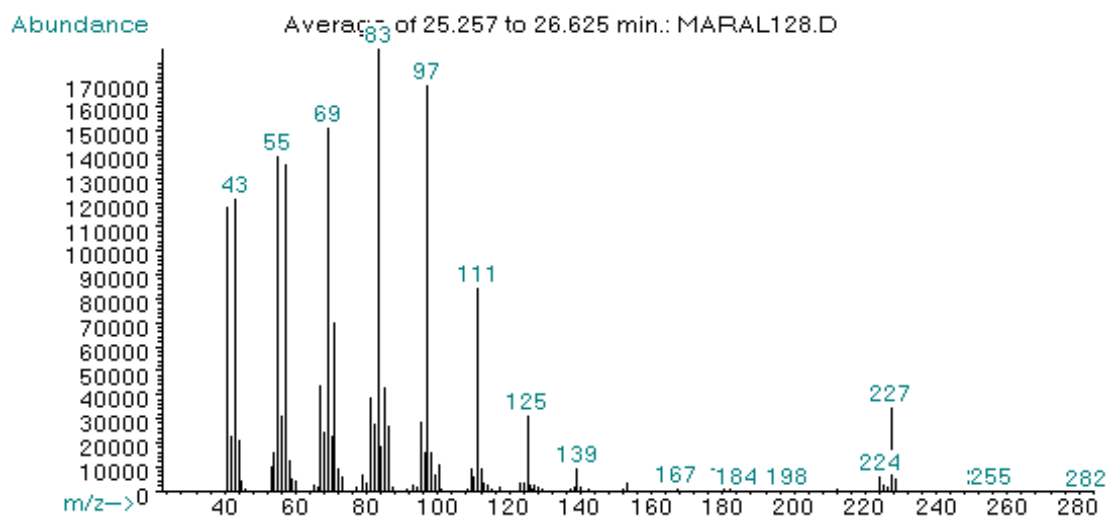
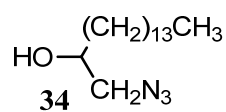
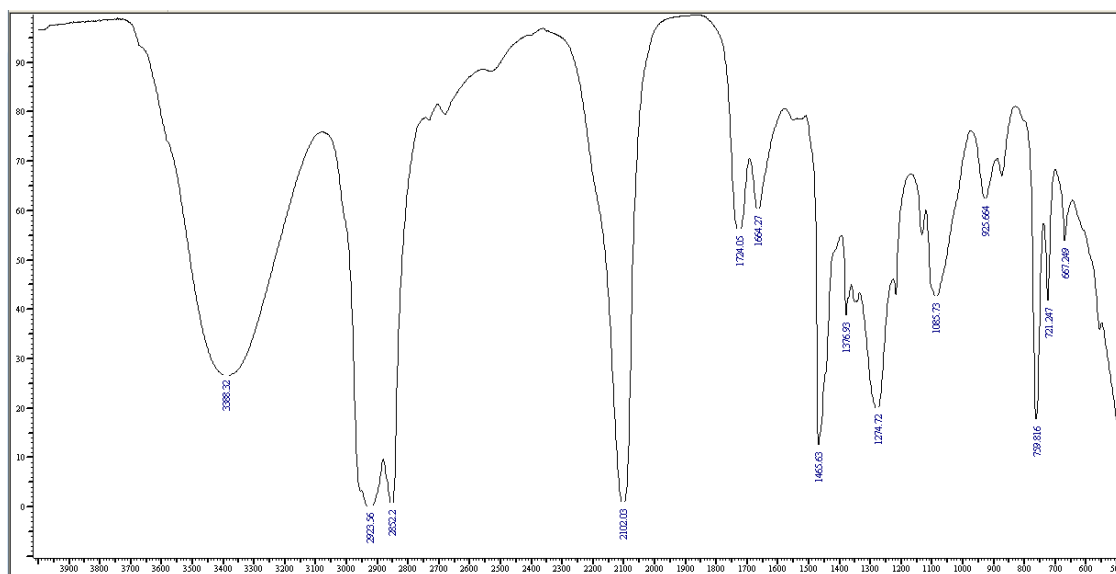


Figura E080. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **34**

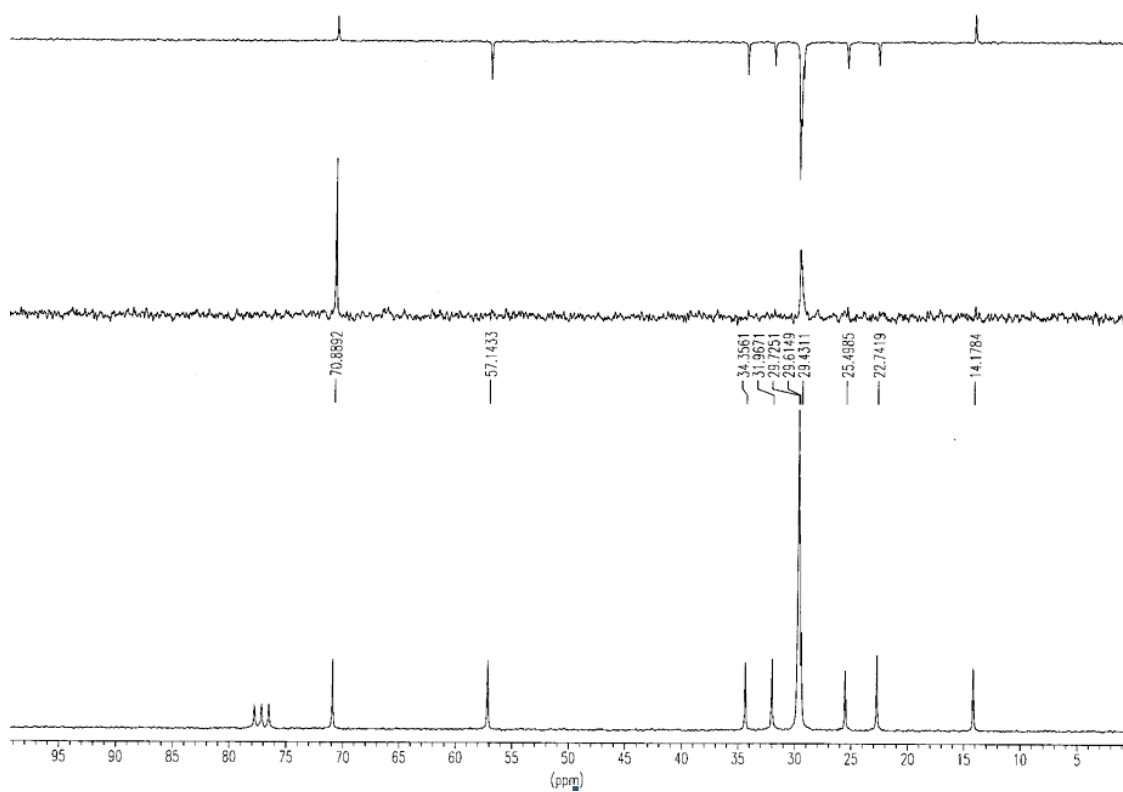
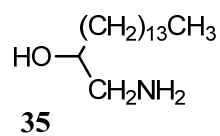
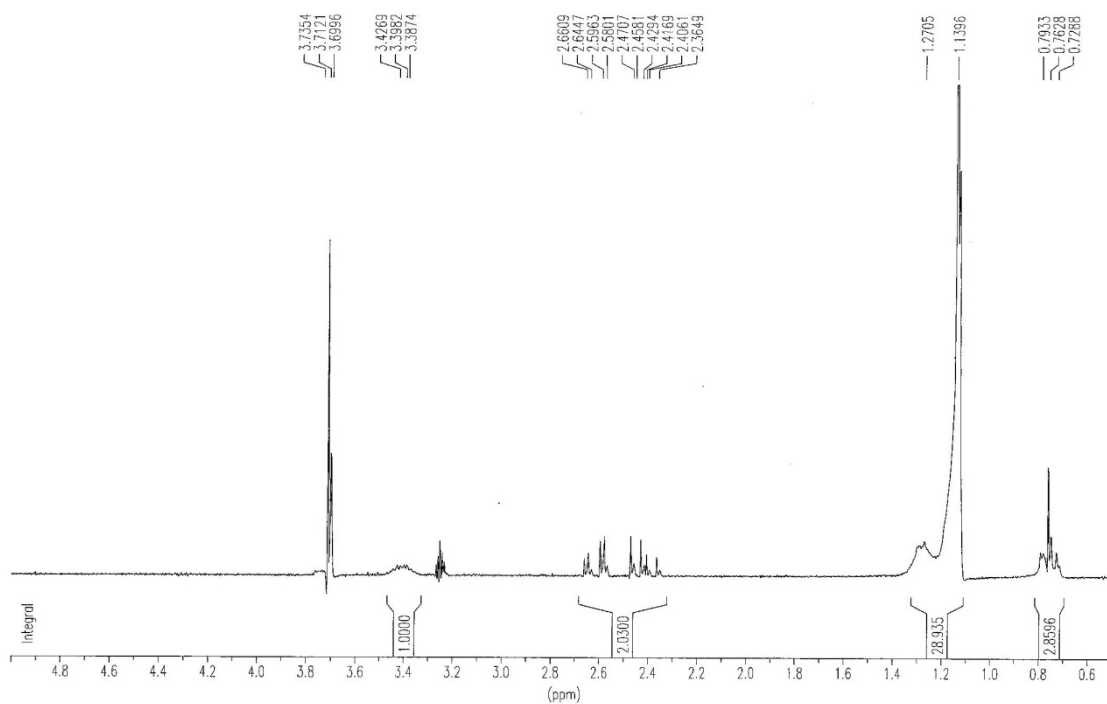


Figura E081. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto 35

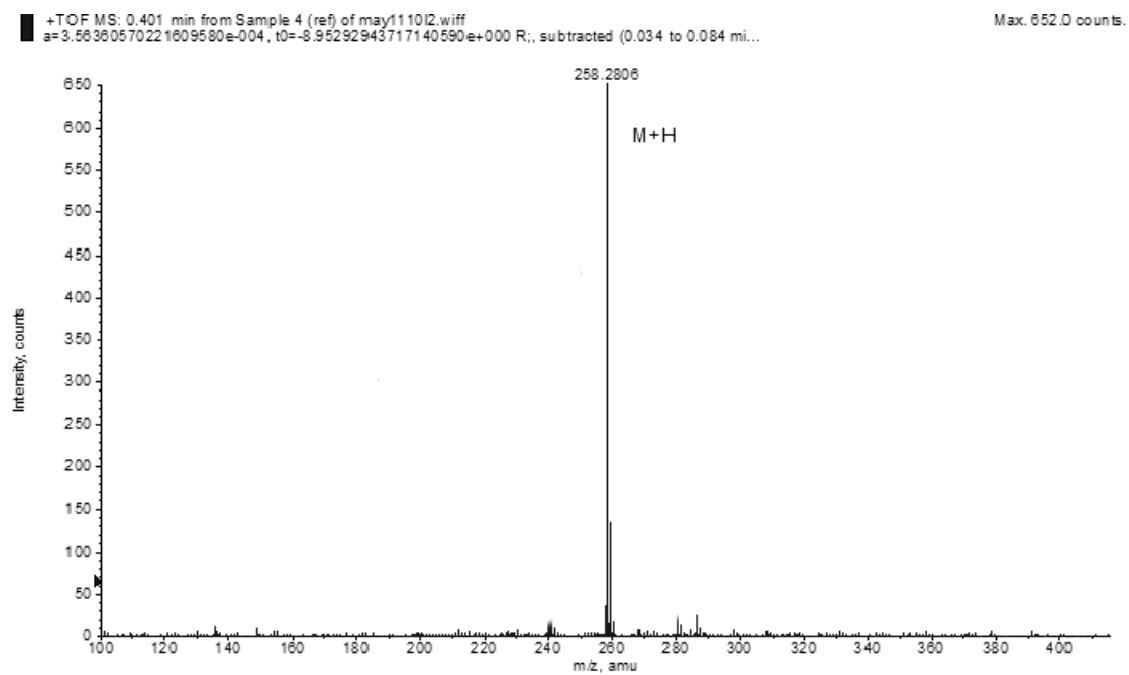
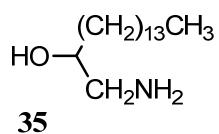
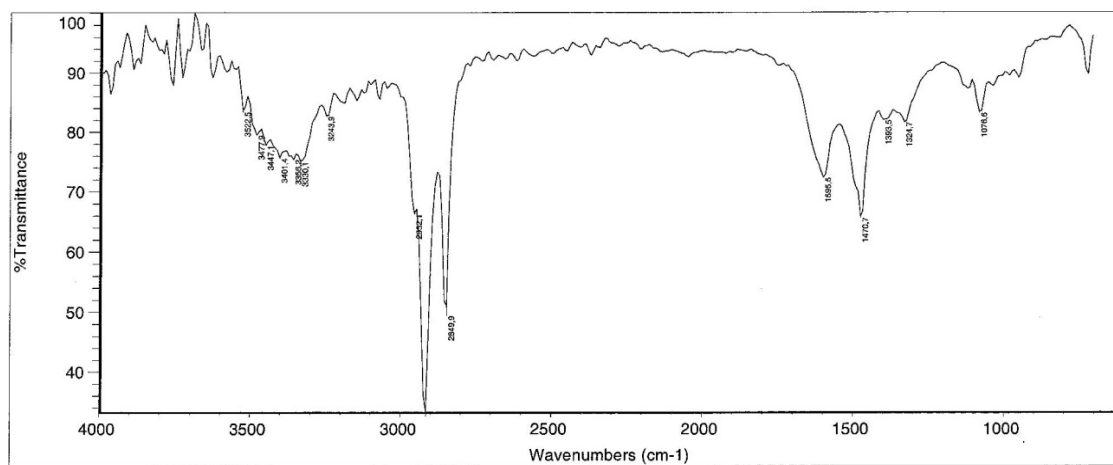


Figura E082. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto 35

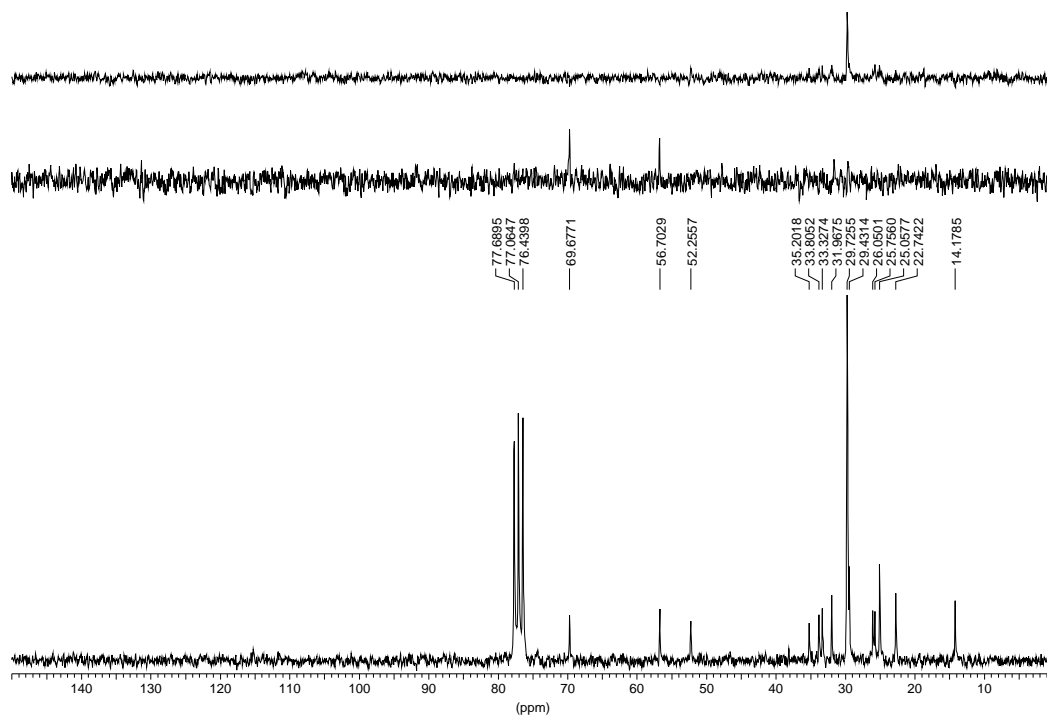
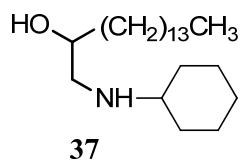
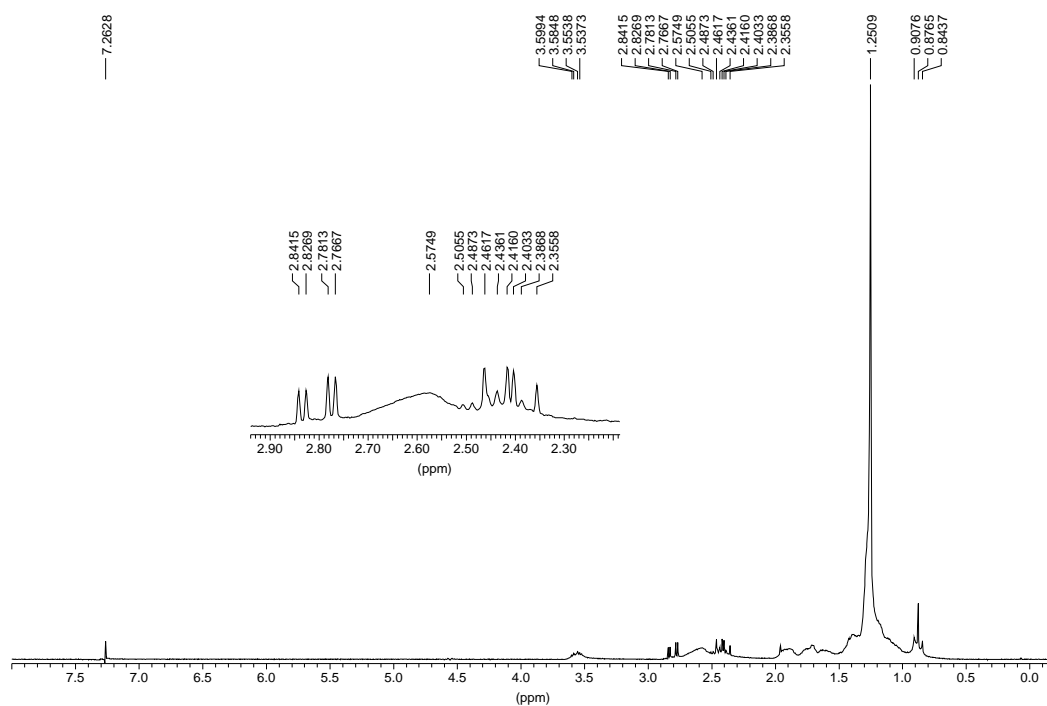


Figura E083. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto **37**

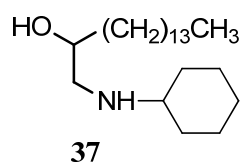
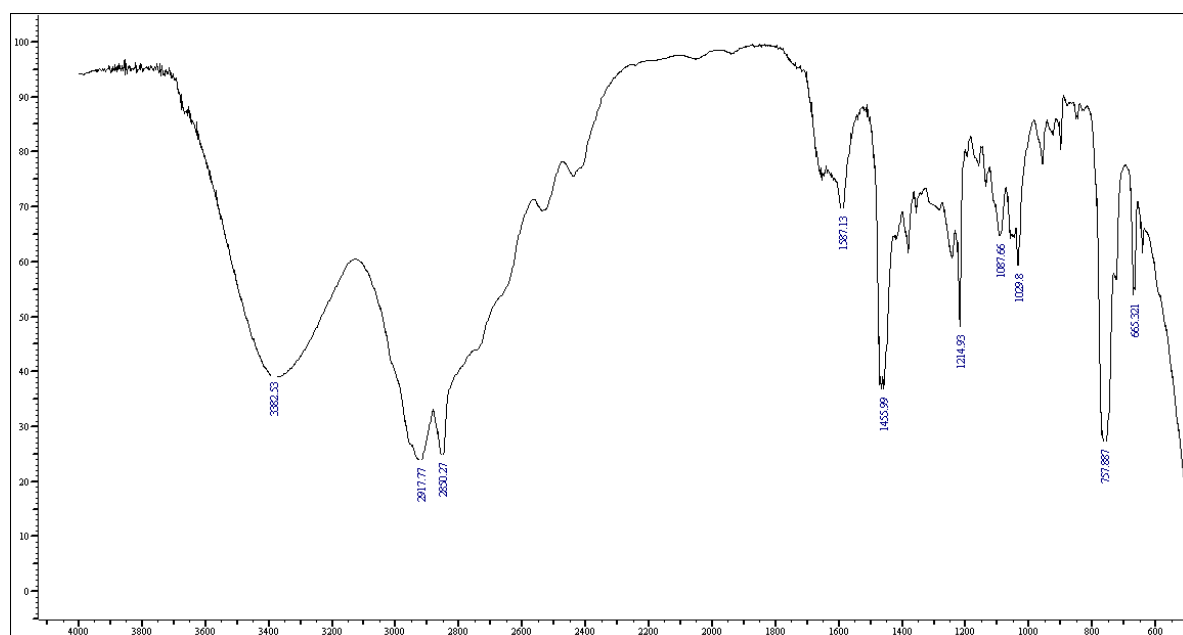


Figura E084. Espectros de IR (KBr) del compuesto 37

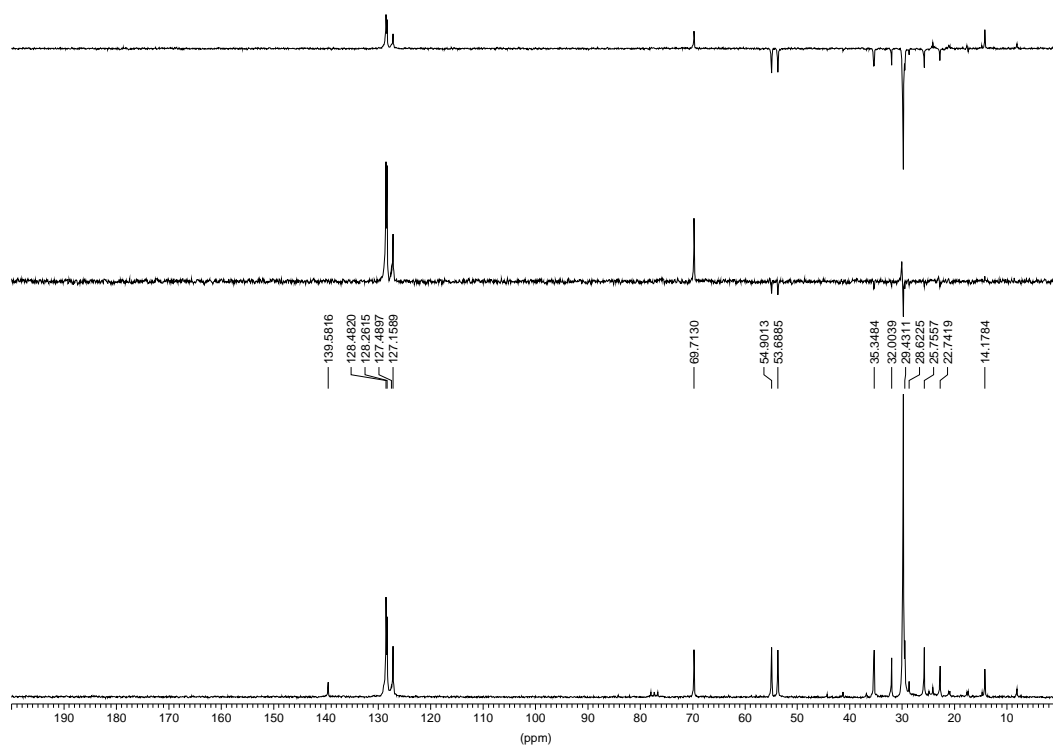
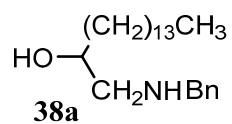
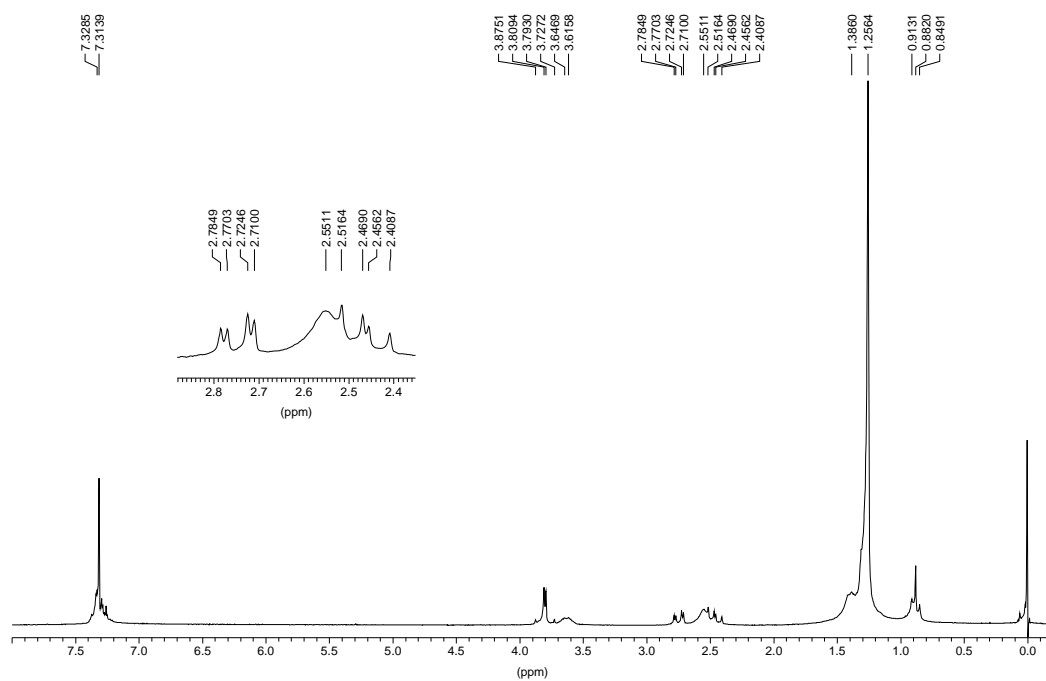


Figura E083. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto **38a**

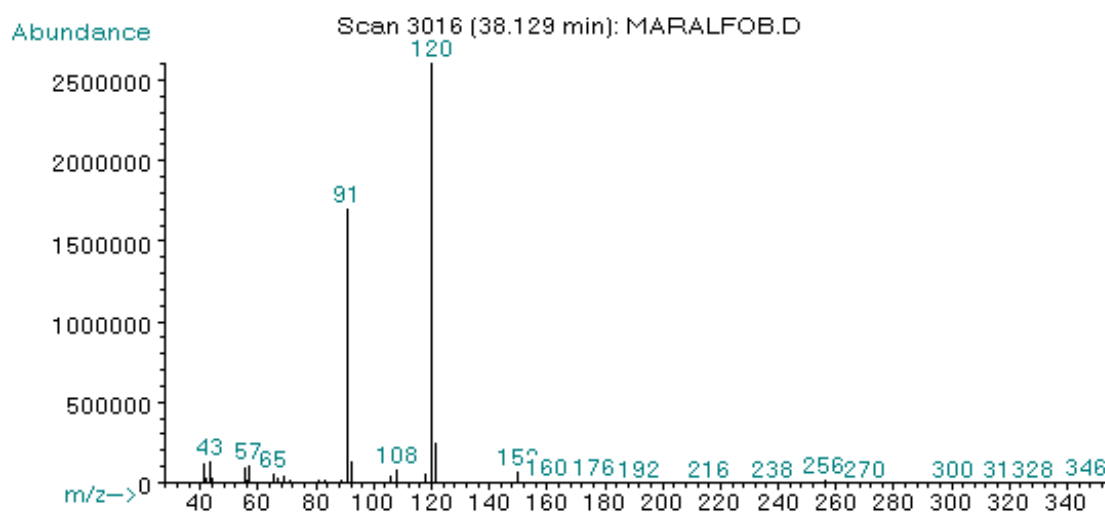
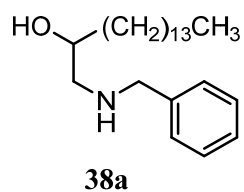
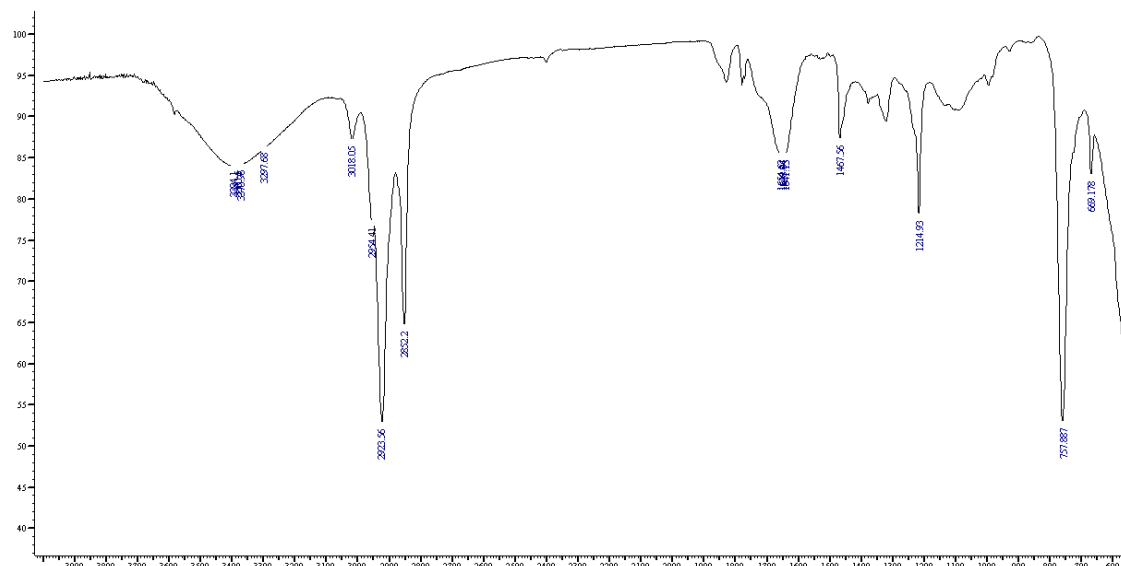


Figura E086. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **38a**

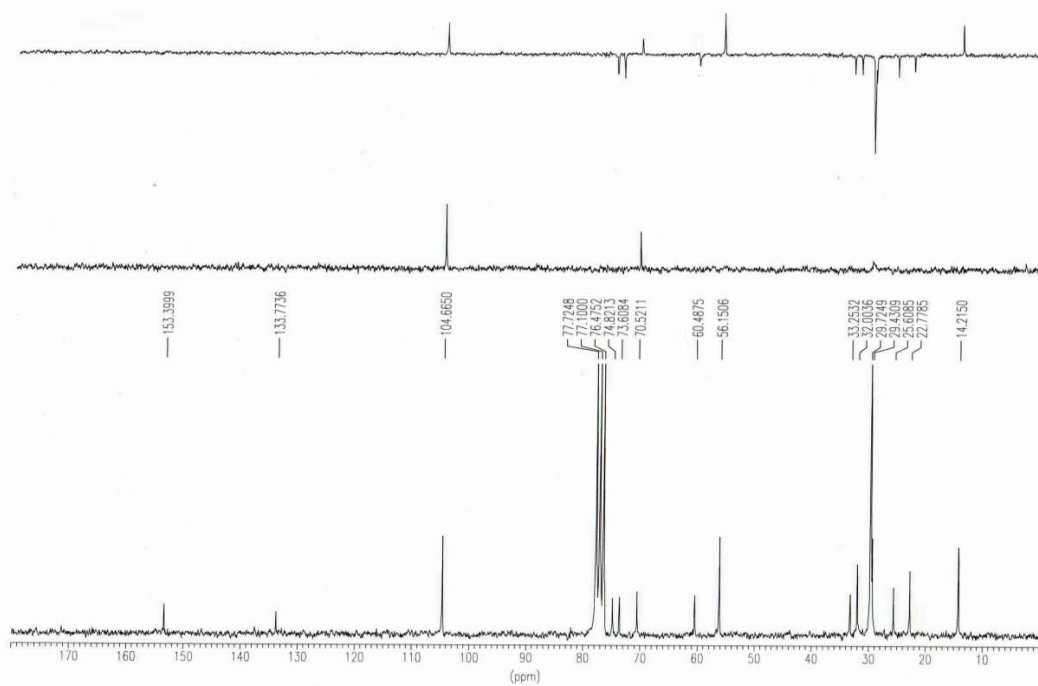
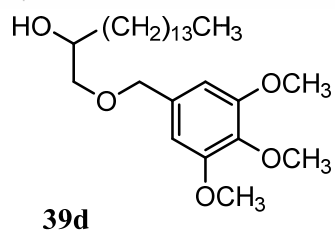
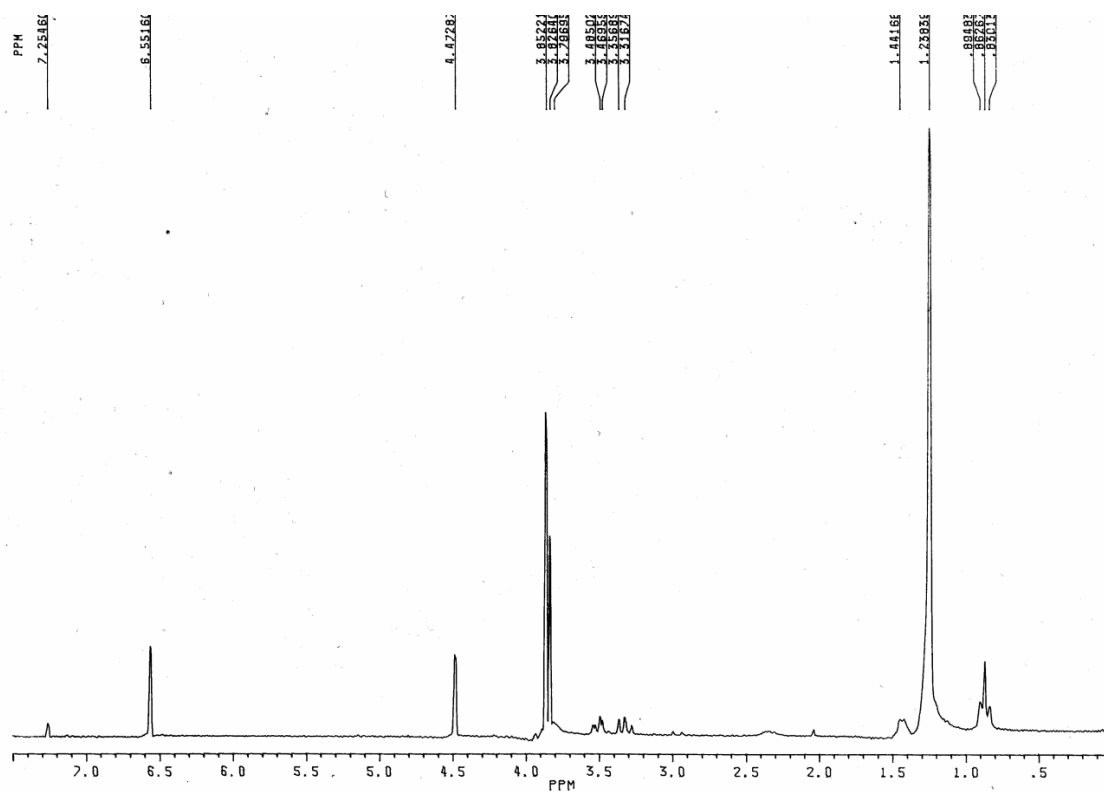


Figura E087. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto **39d**

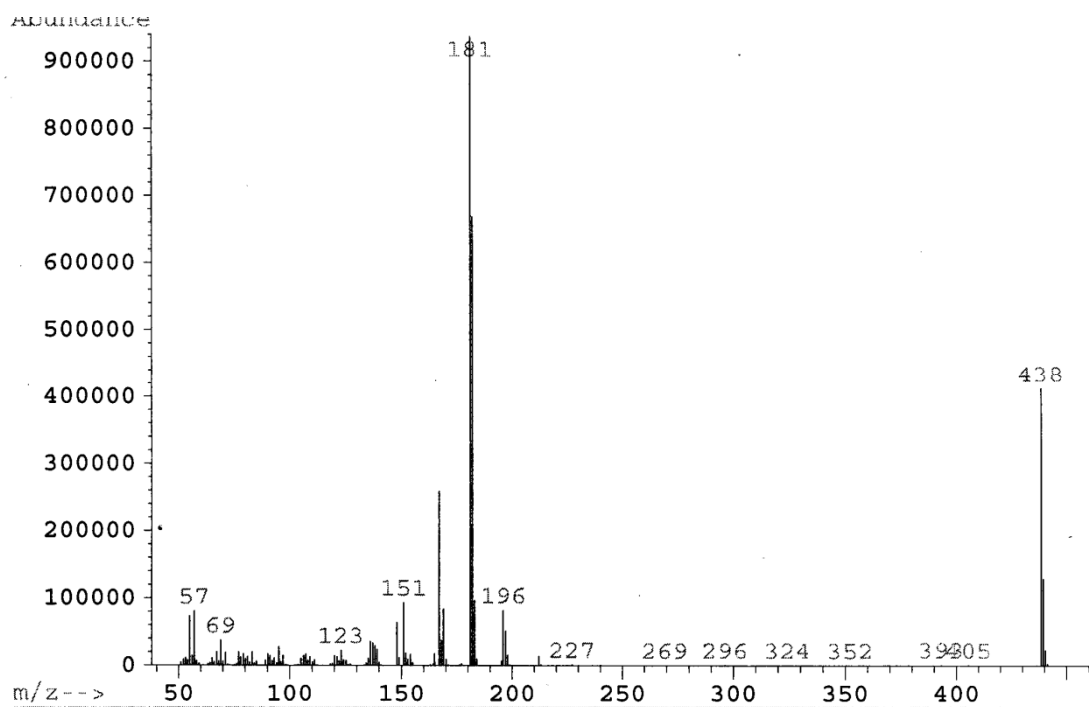
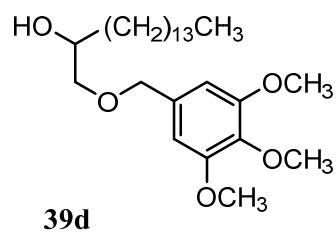
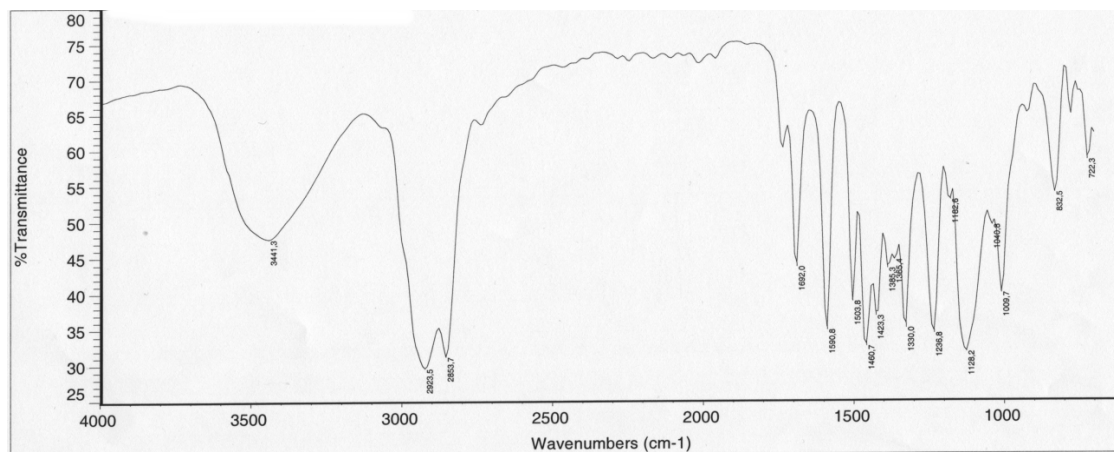


Figura E088. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **39d**

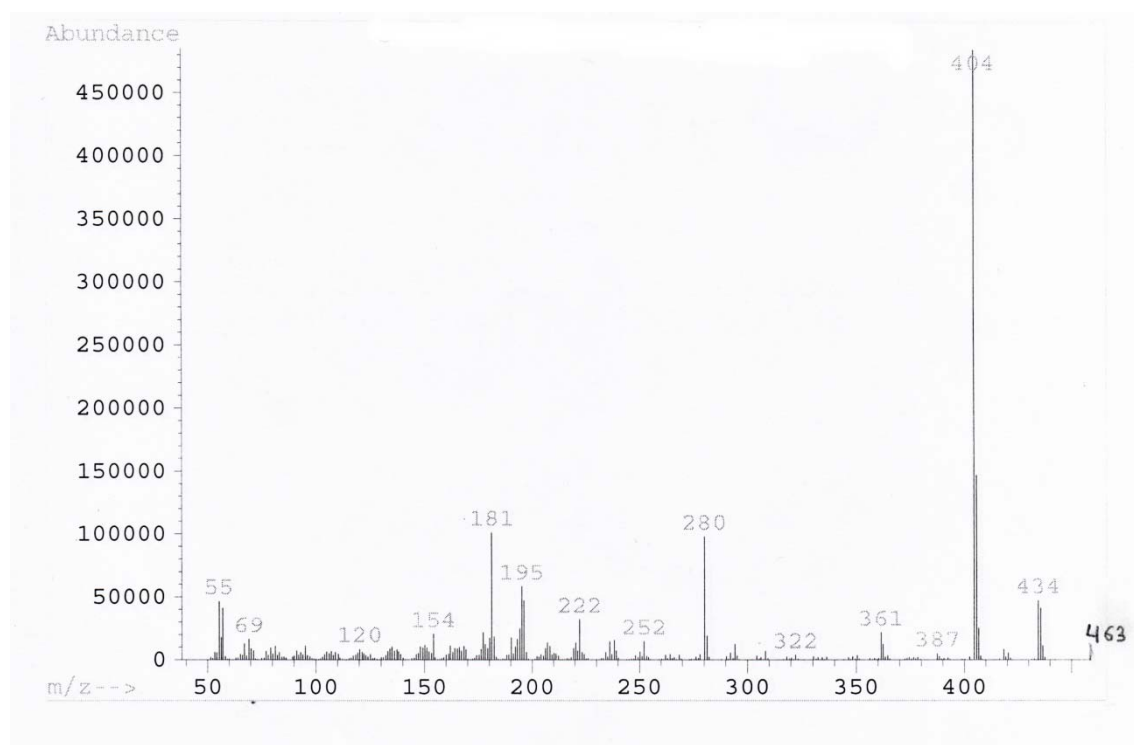
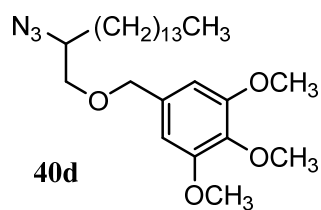
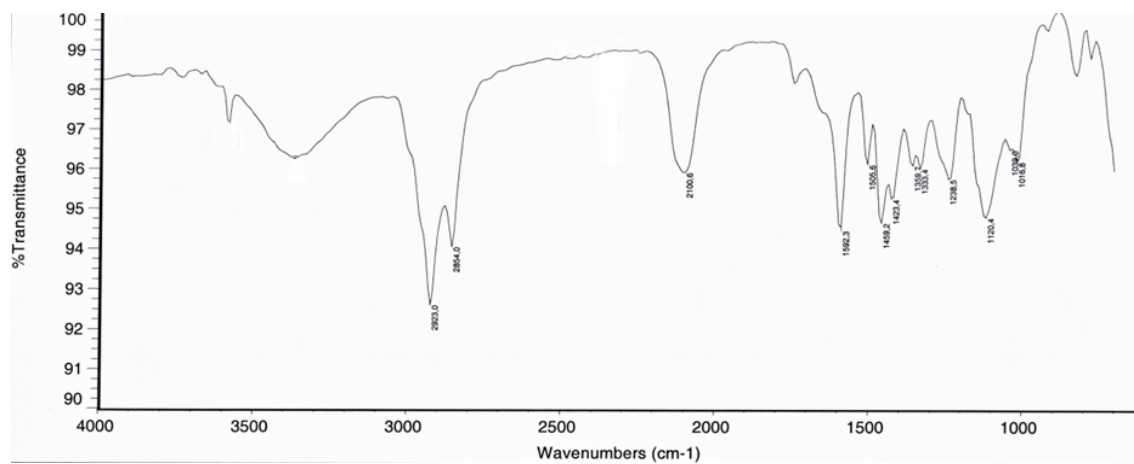
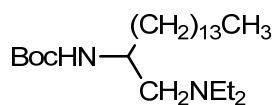
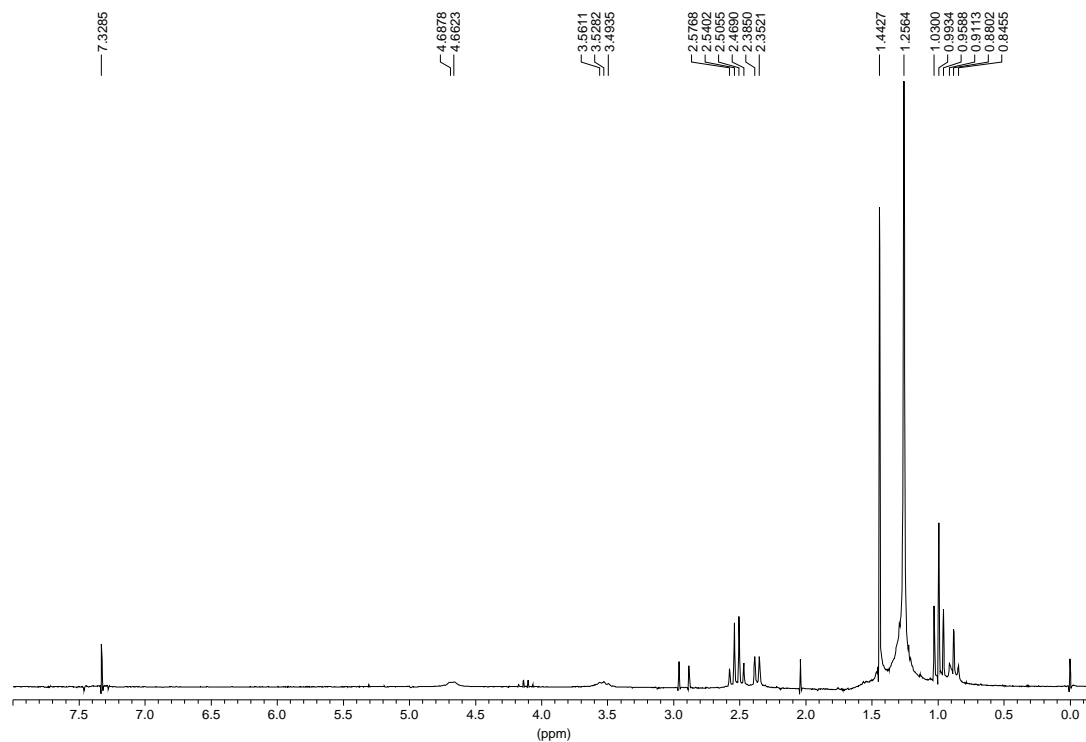


Figura E090. Espectros de IR (KBr) y Masas del compuesto **40d**



41

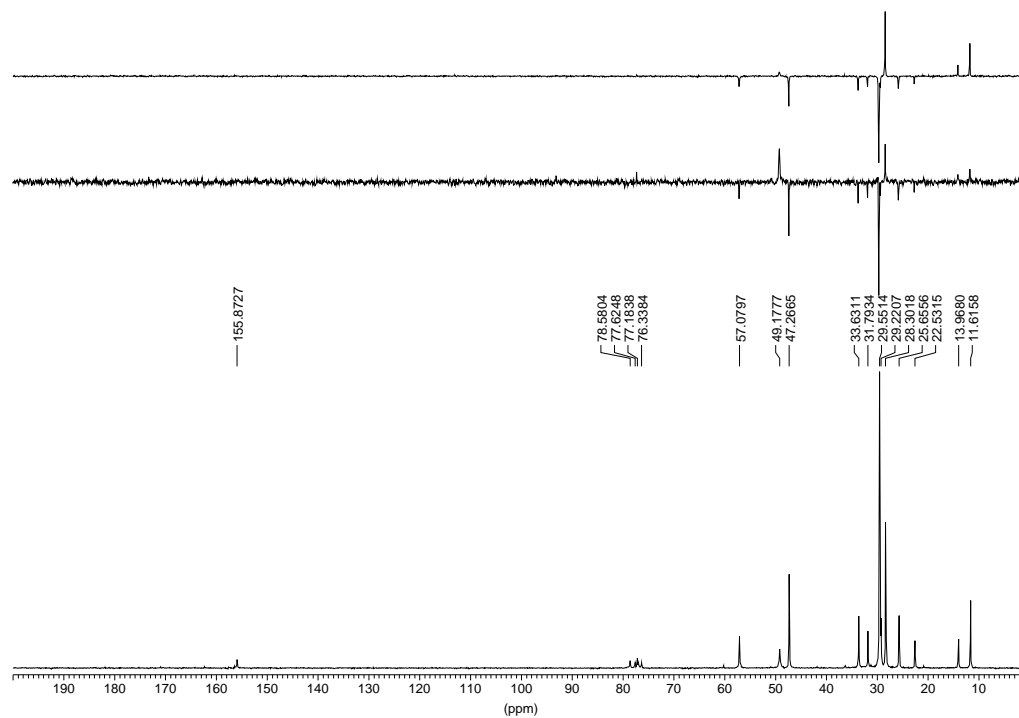


Figura E091. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto 41

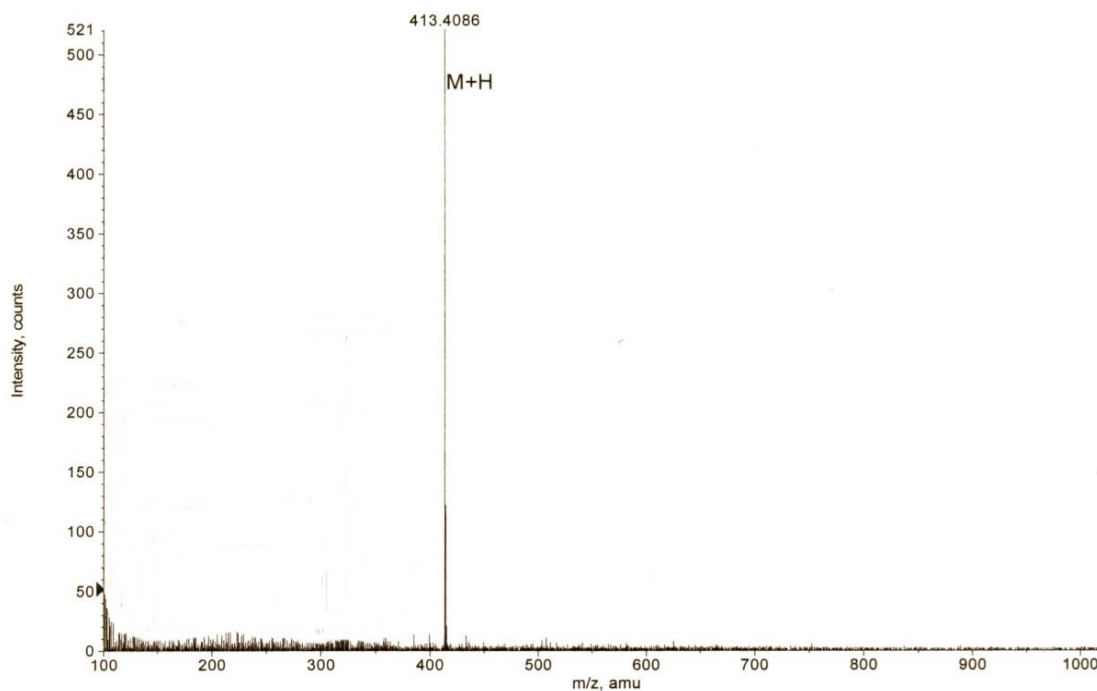
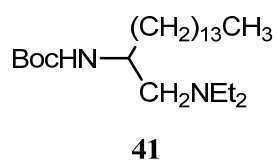
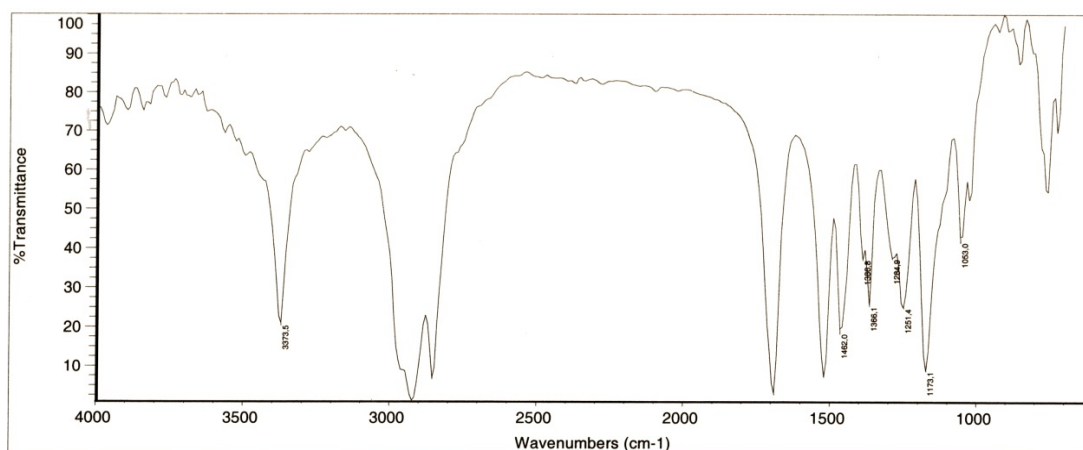


Figura E092. Espectros de IR y Masas del compuesto **41**

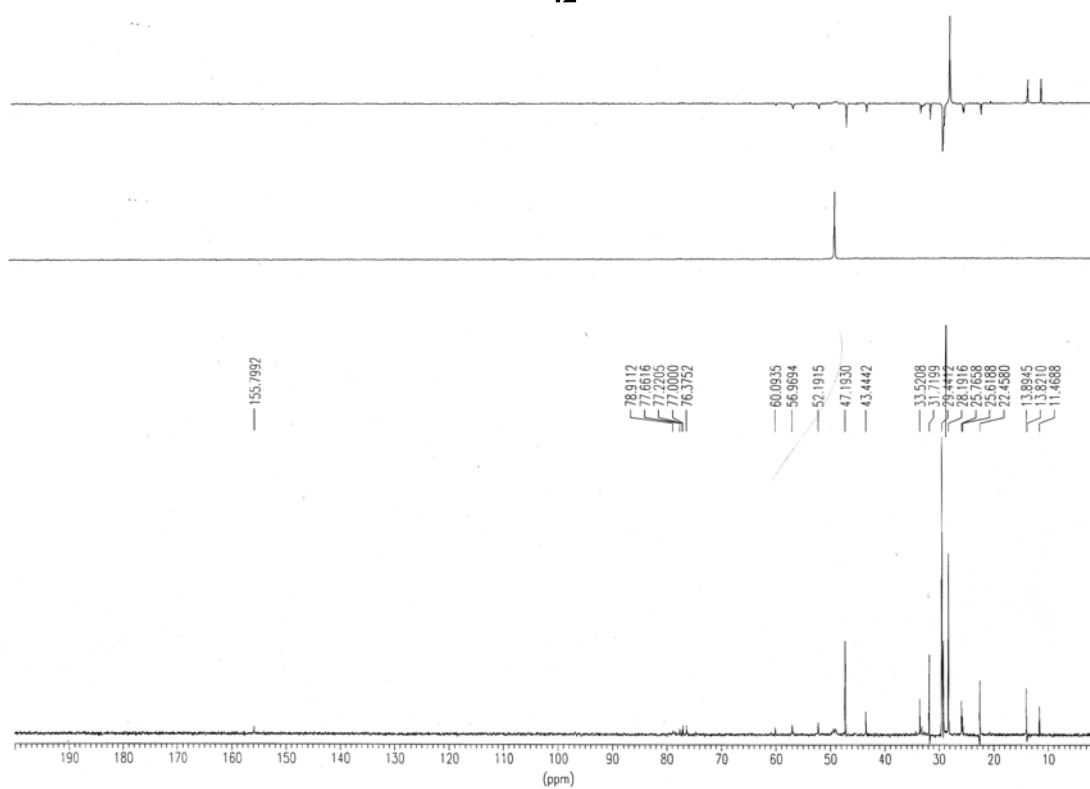
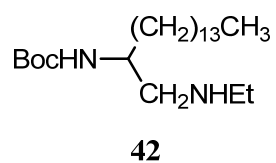
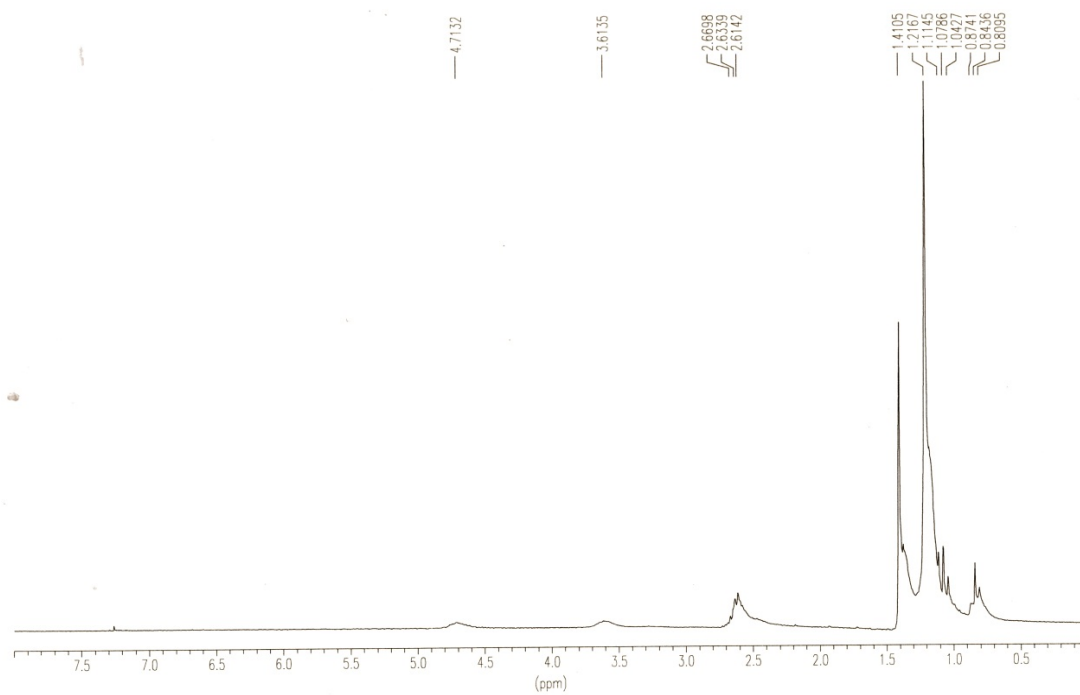


Figura E093. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto **42**

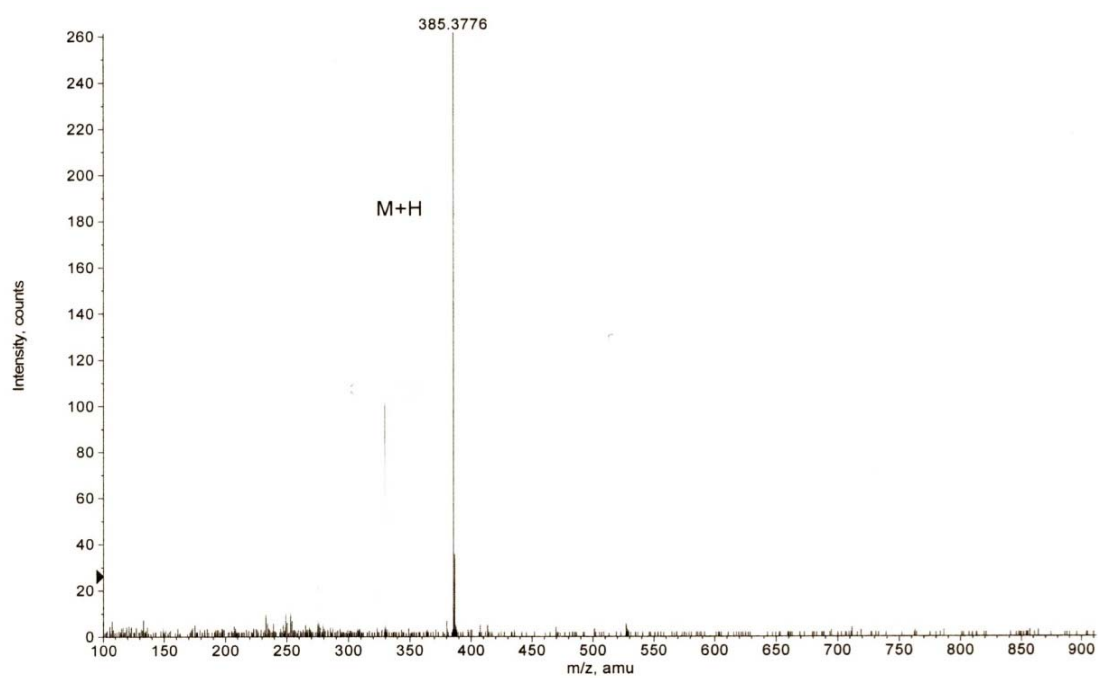
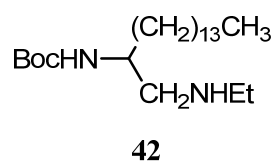
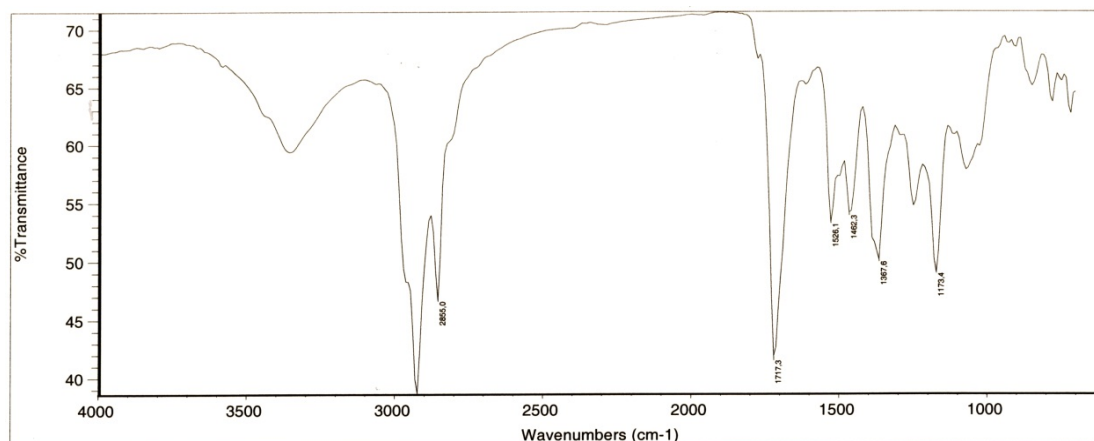
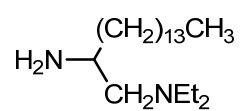
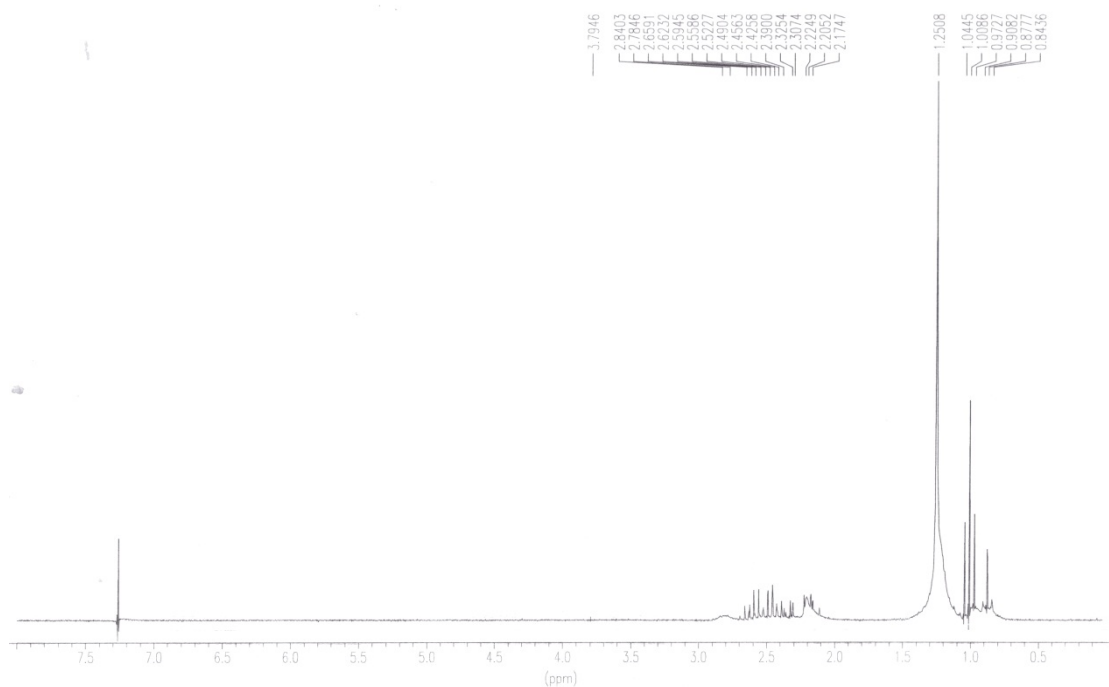


Figura E094. Espectros de IR y Masas del compuesto 42



43

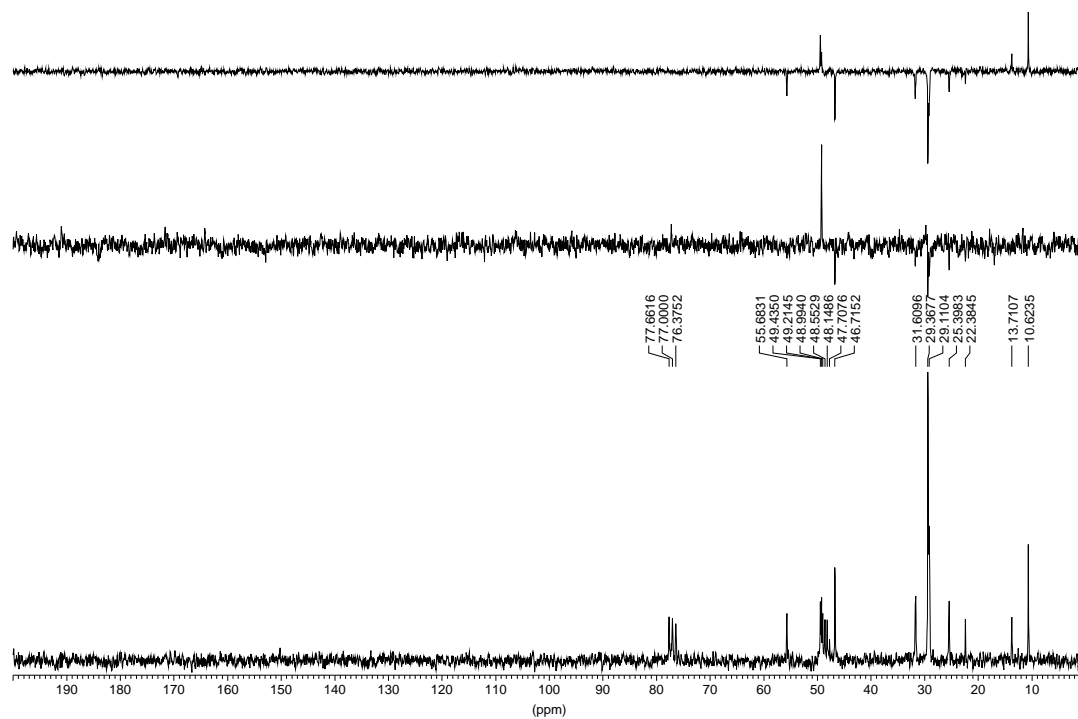
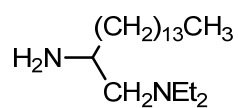
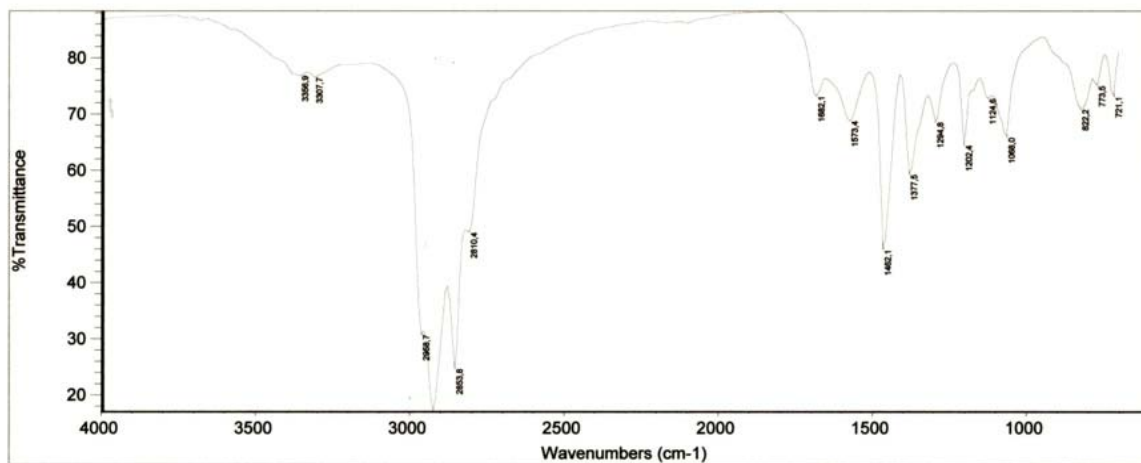


Figura E095. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto 43



43

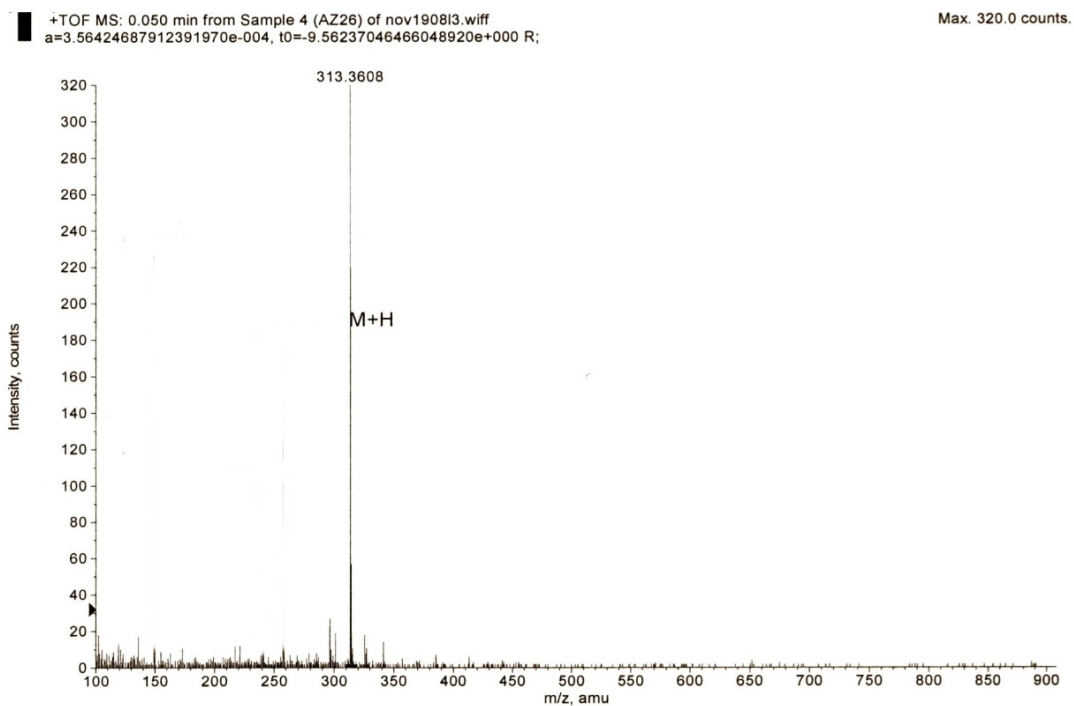
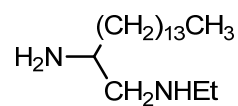
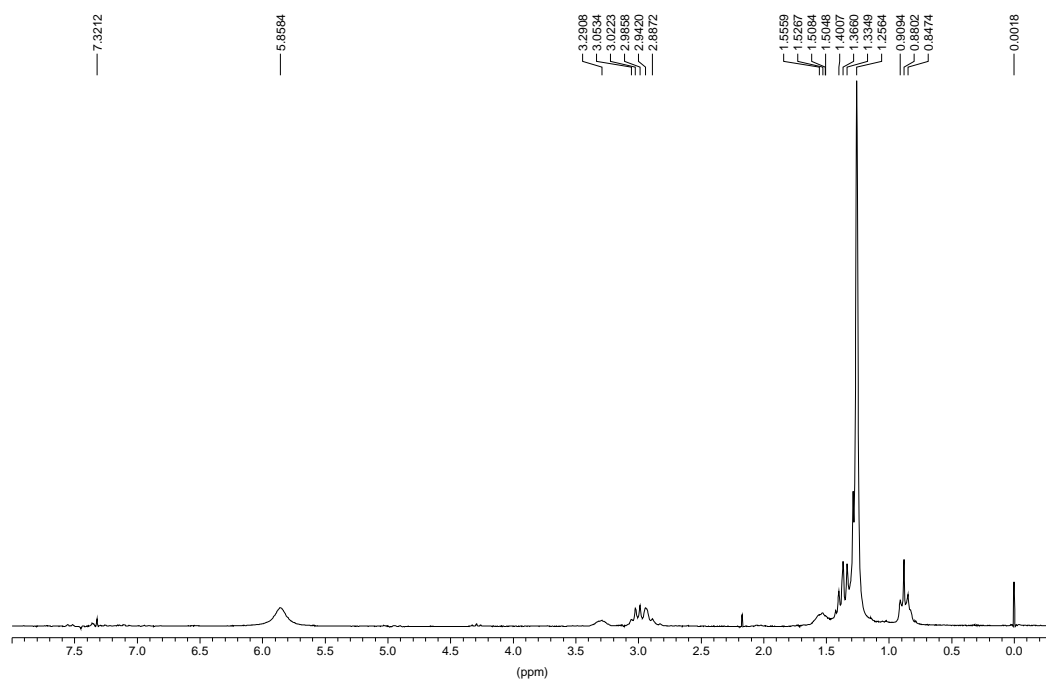


Figura E098. Espectros de IR y Masas del compuesto 43



44

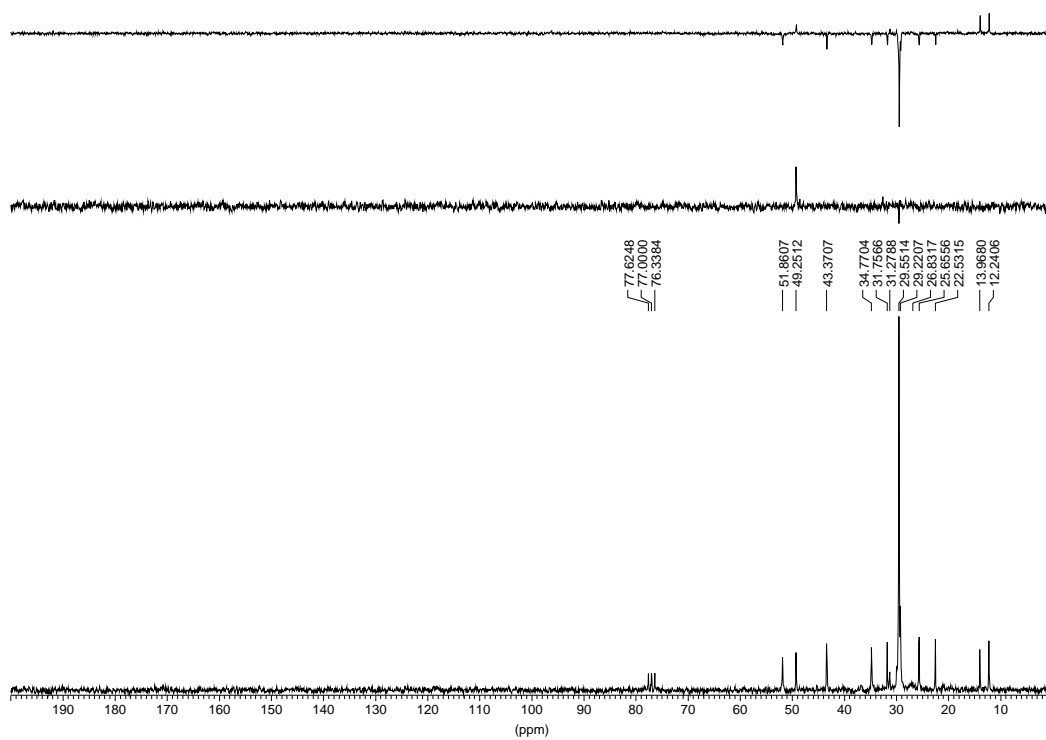
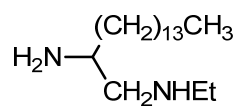
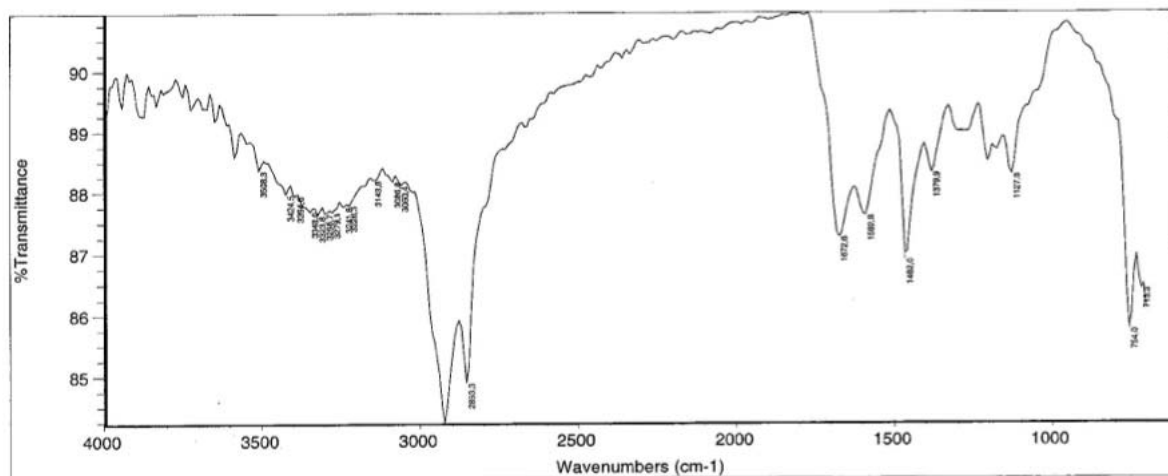


Figura E097. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto 44



44

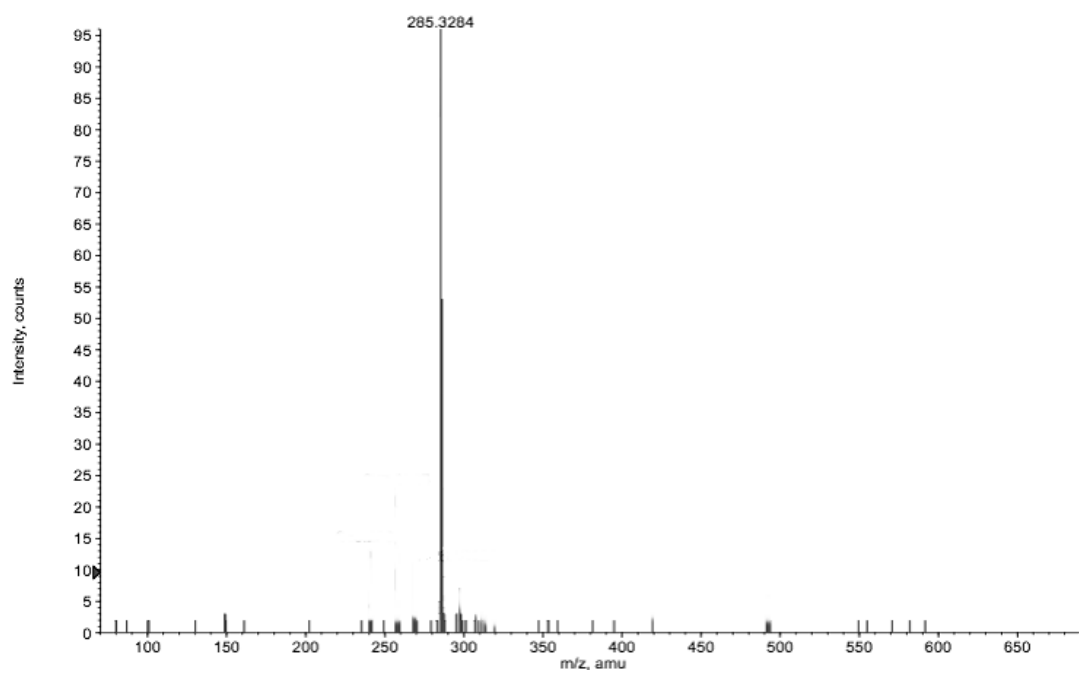
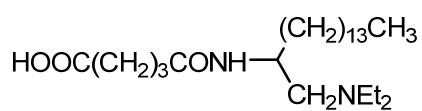
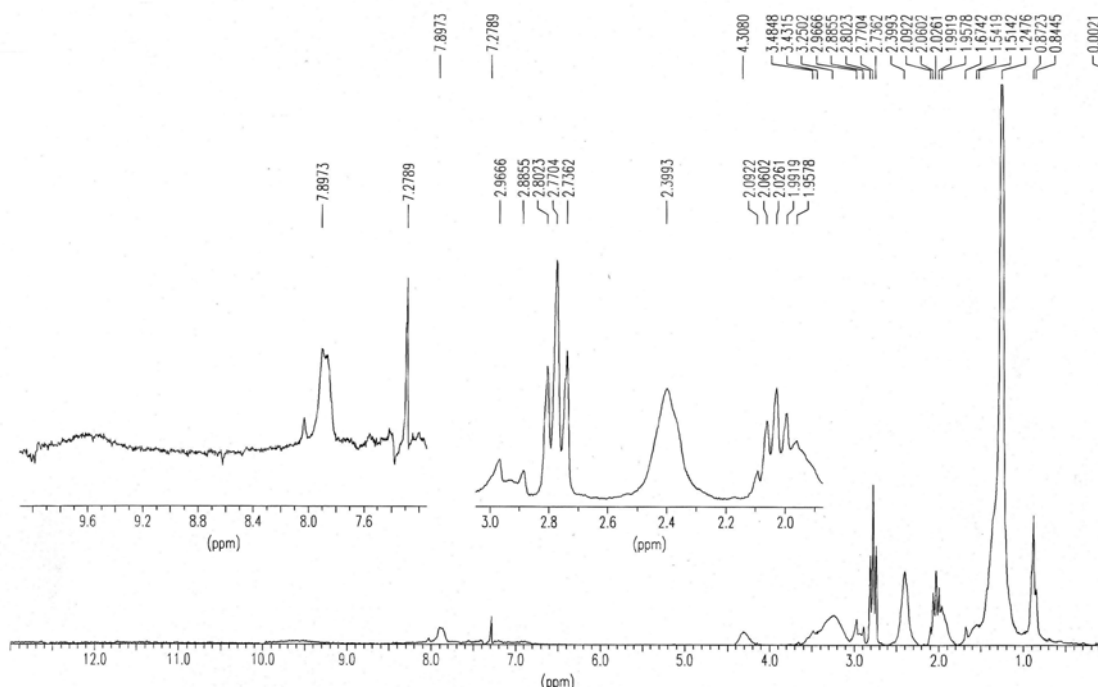


Figura E096. Espectros de IR y Masas del compuesto 44



45

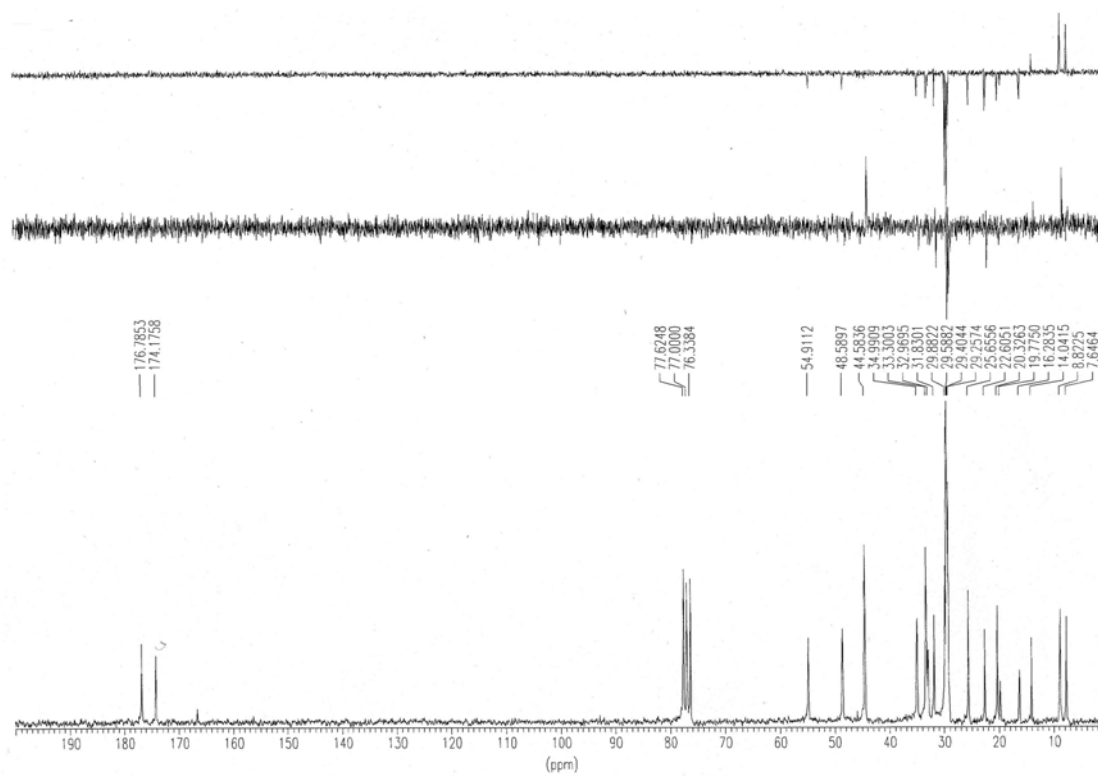
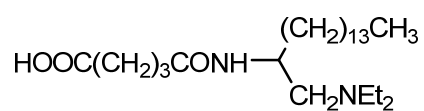
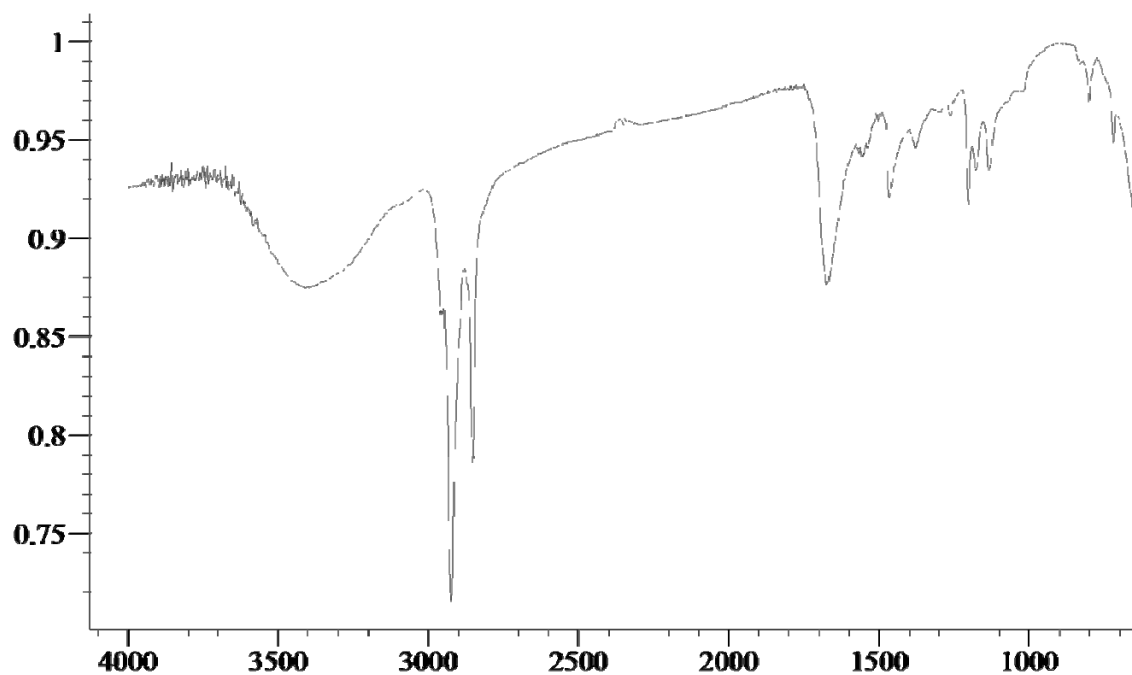


Figura E099. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto 45



45

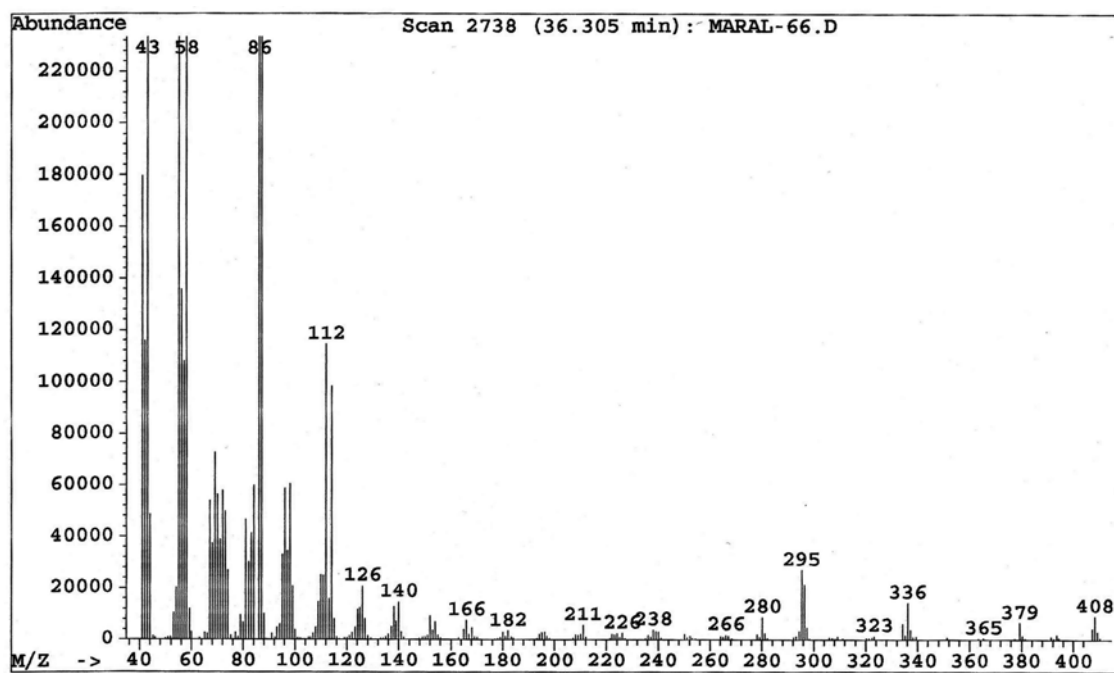
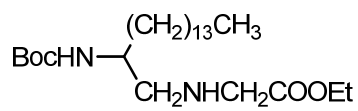
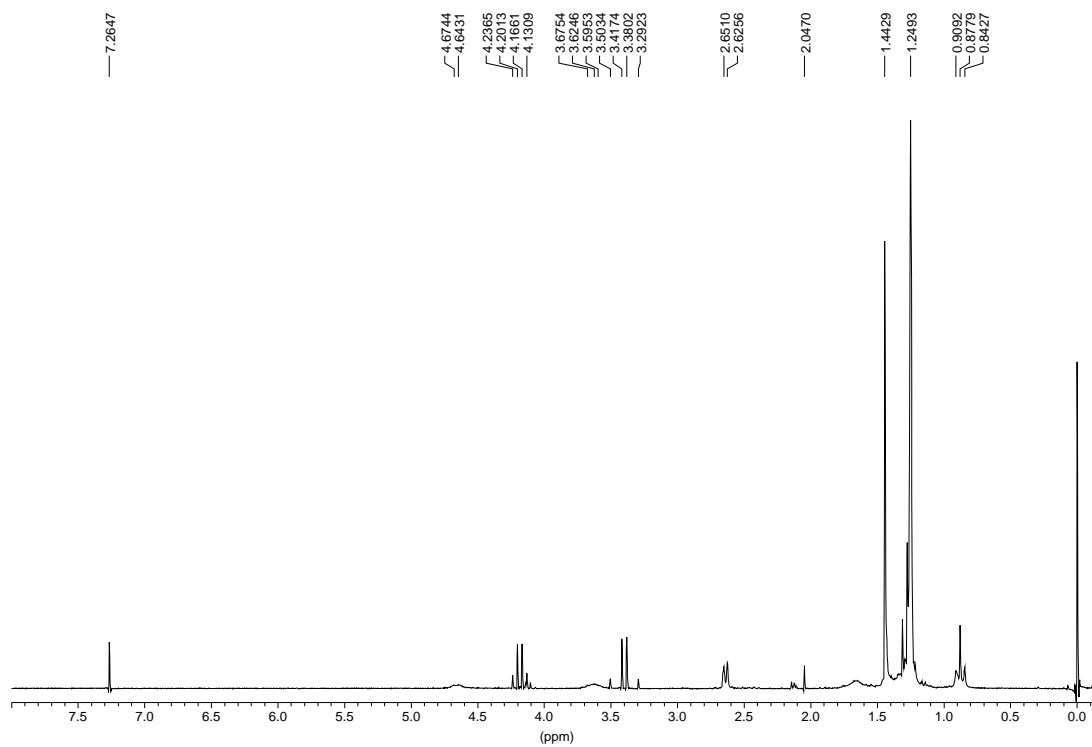


Figura E100. Espectros de IR y Masas del compuesto 45



46

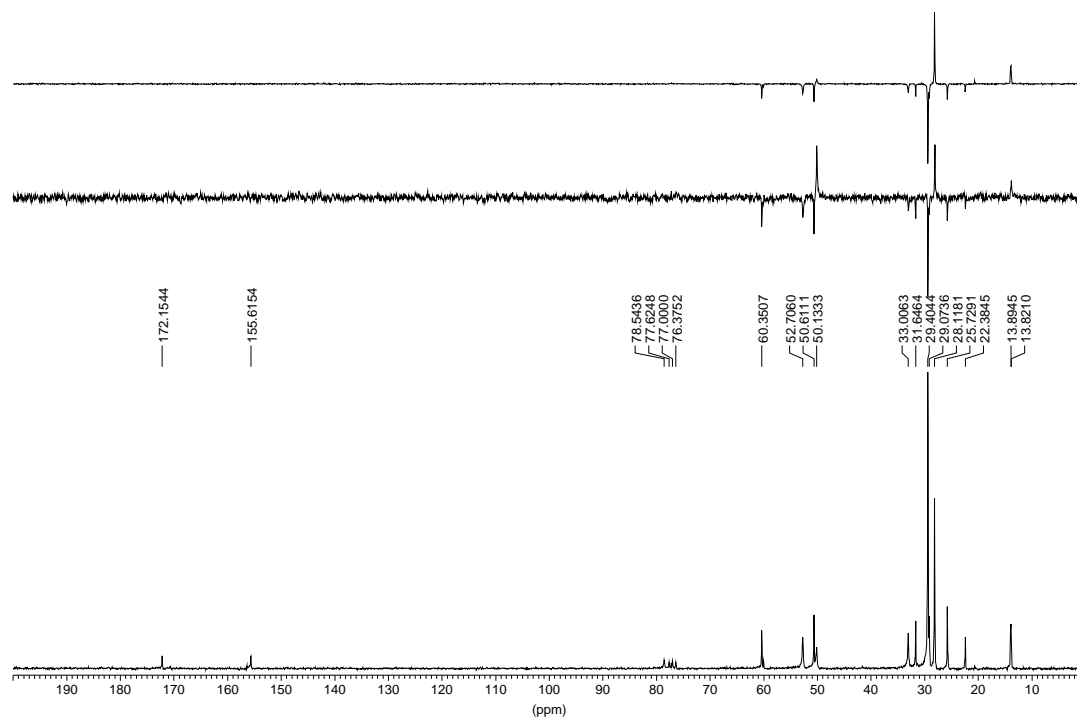
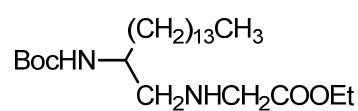
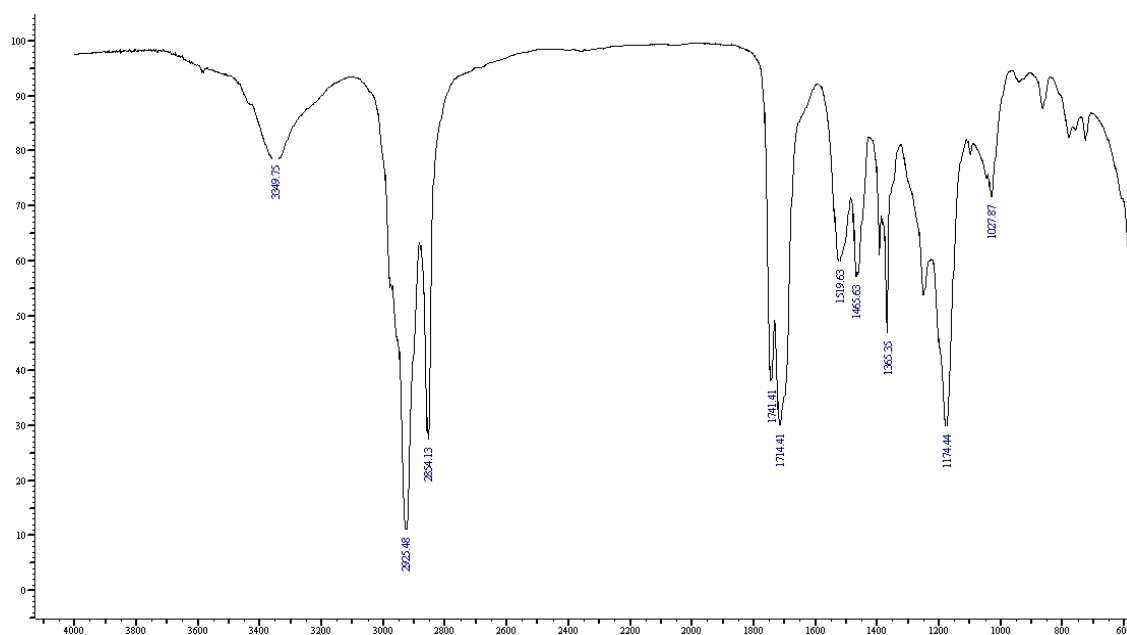


Figura E101. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto 46



46

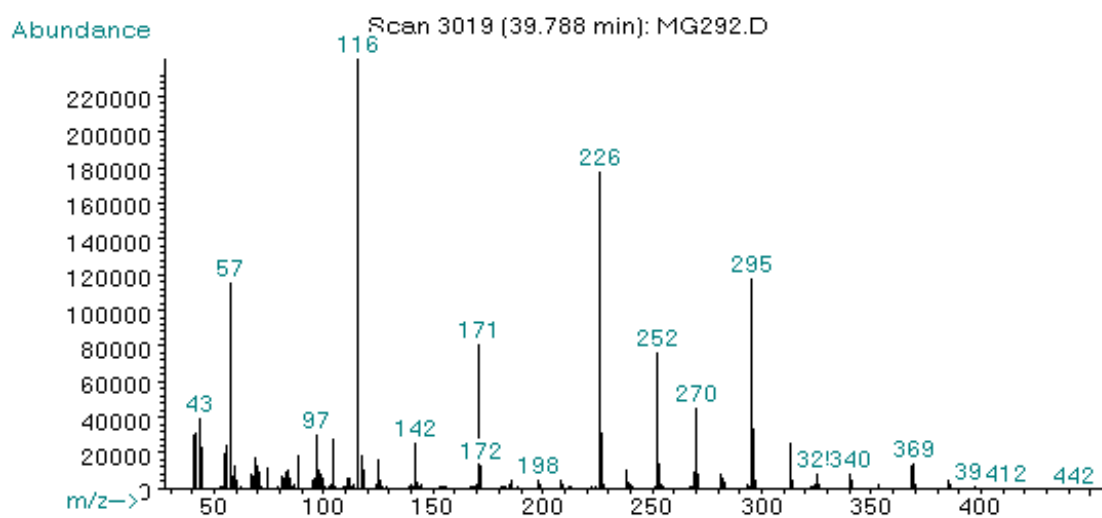
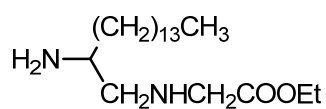
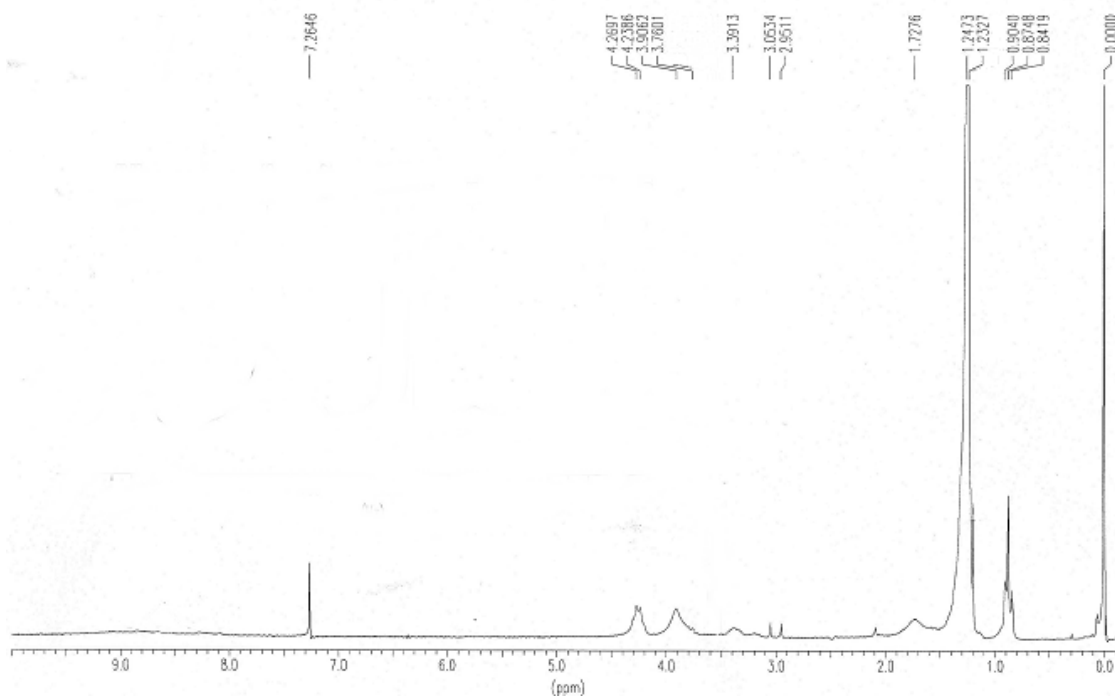


Figura E102. Espectros de IR y Masas del compuesto 46



47

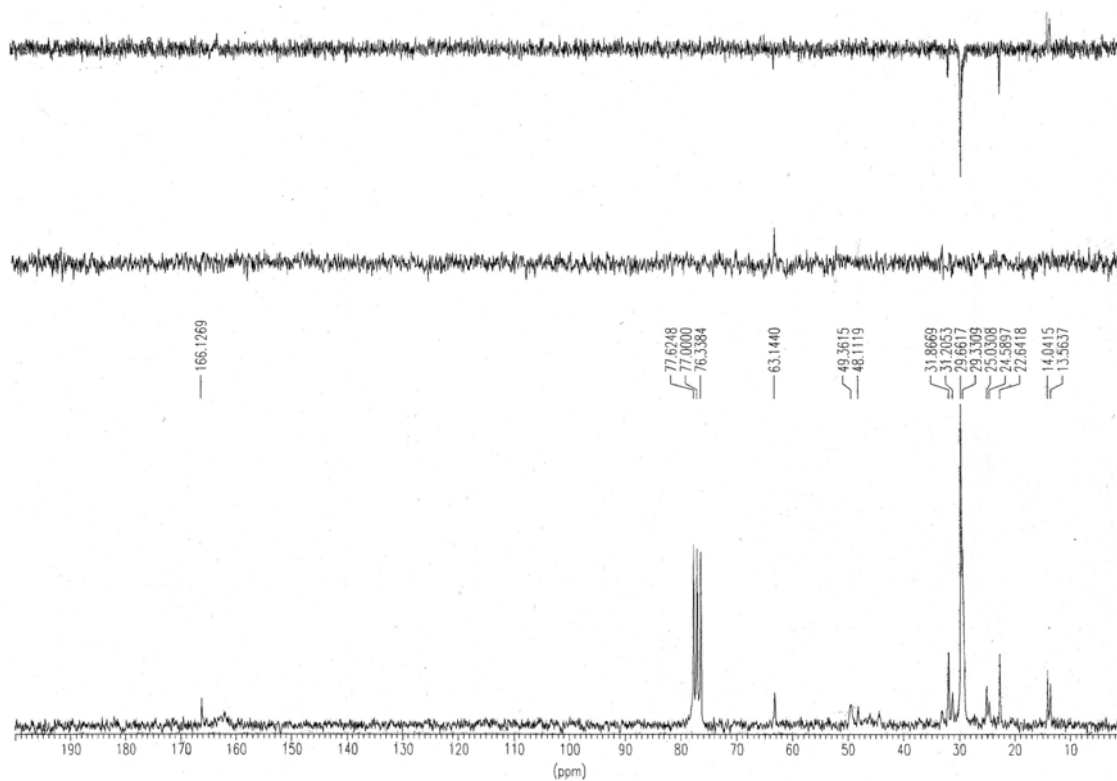
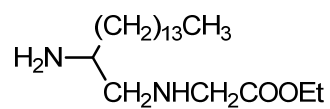
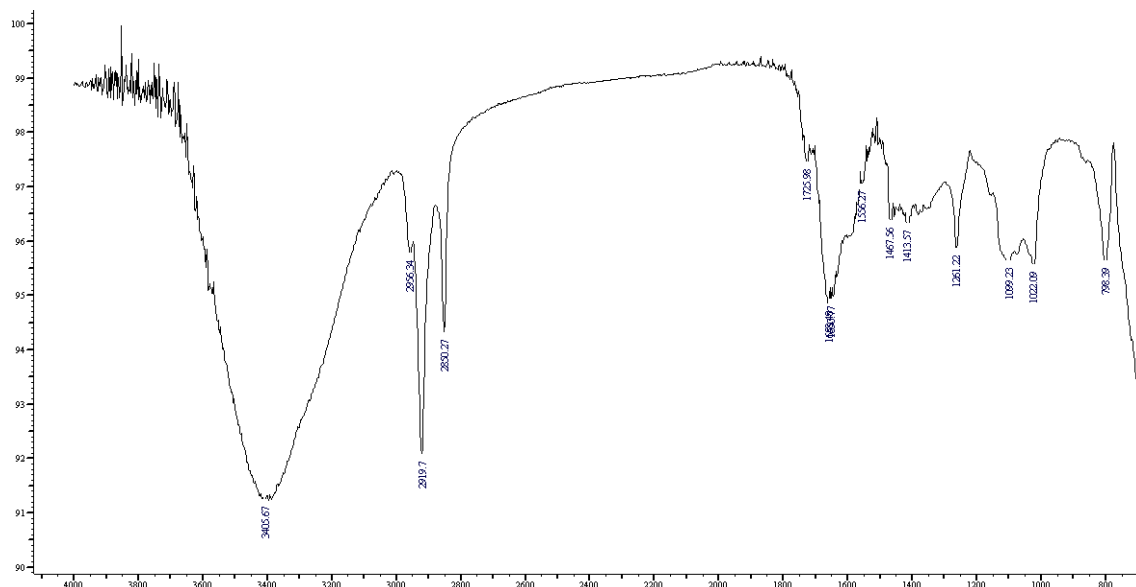


Figura E103. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto 47



47

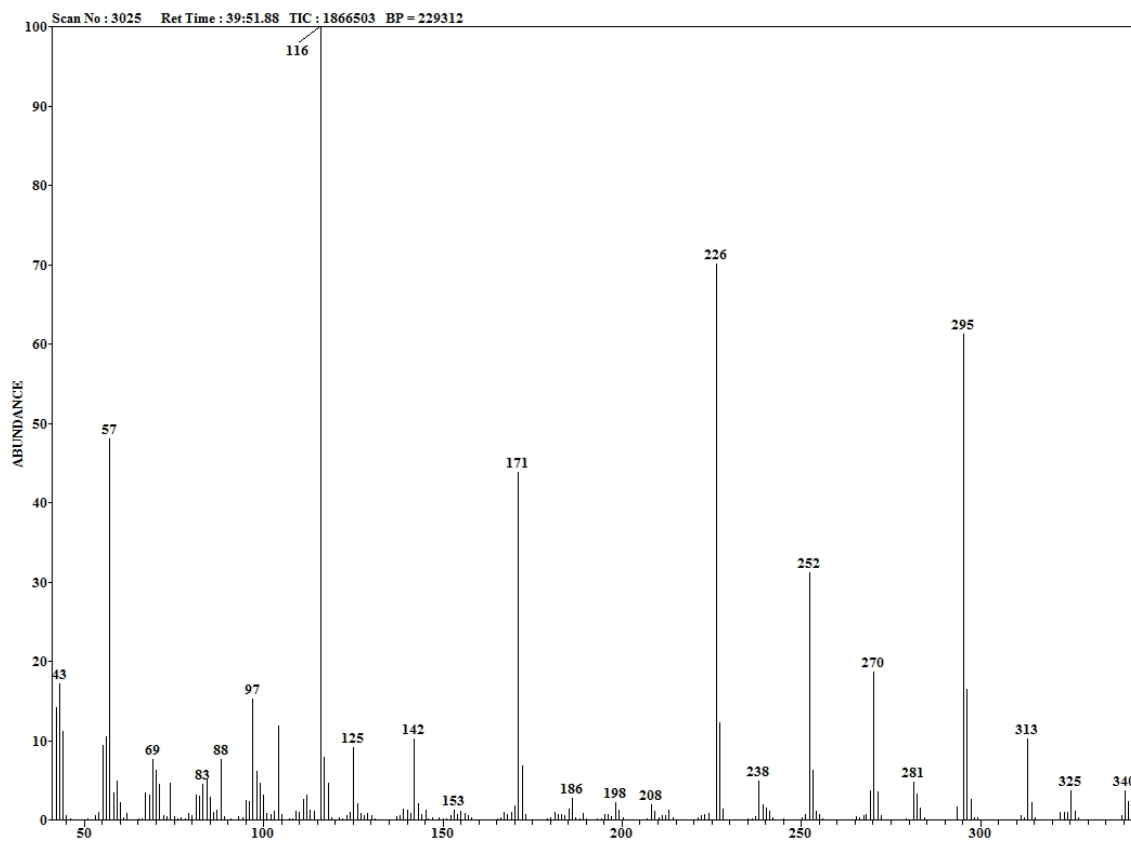
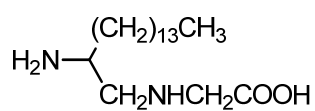
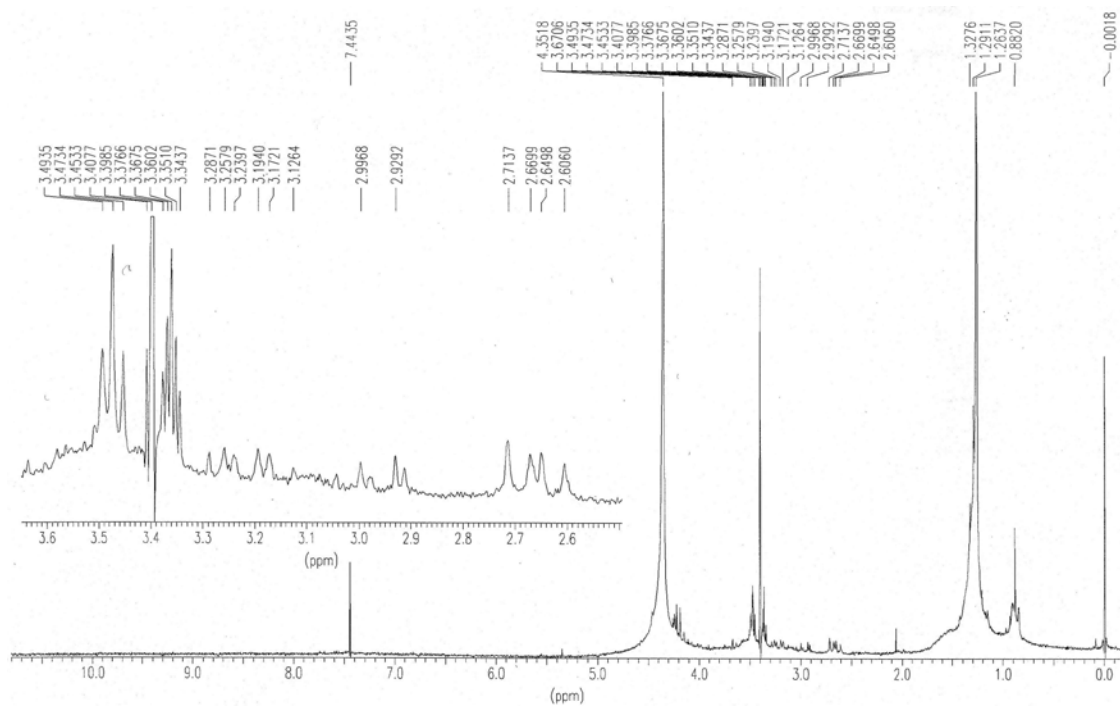


Figura E104. Espectros de IR y Masas del compuesto 47



48

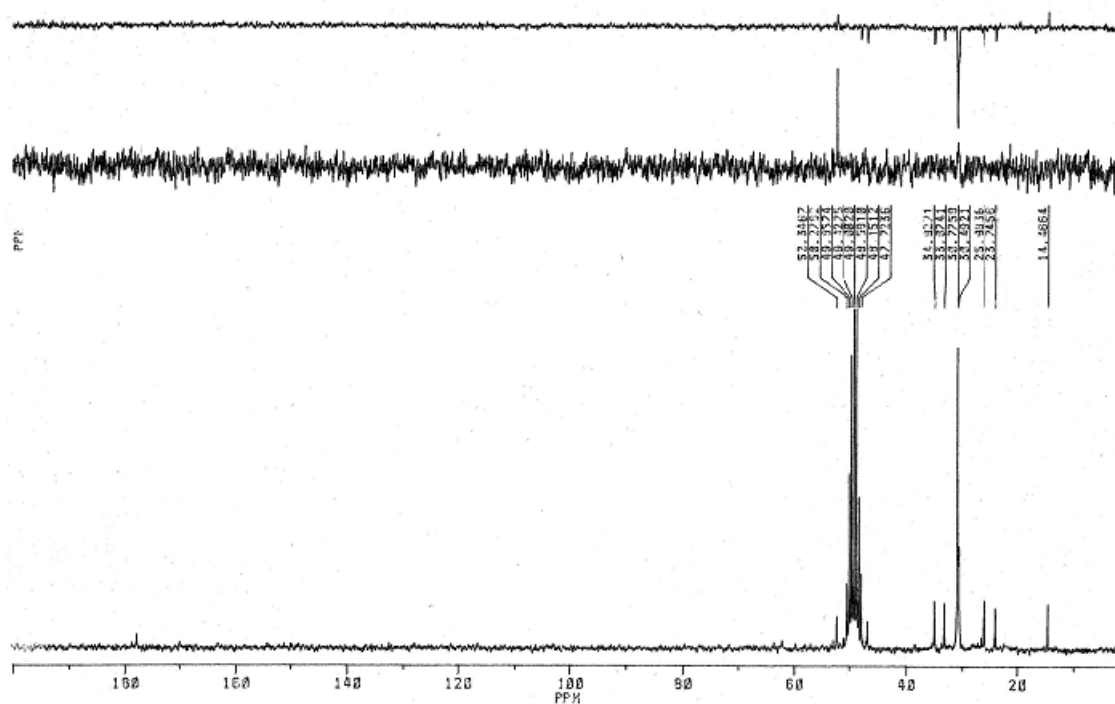
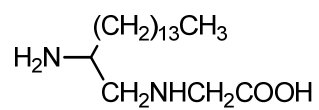
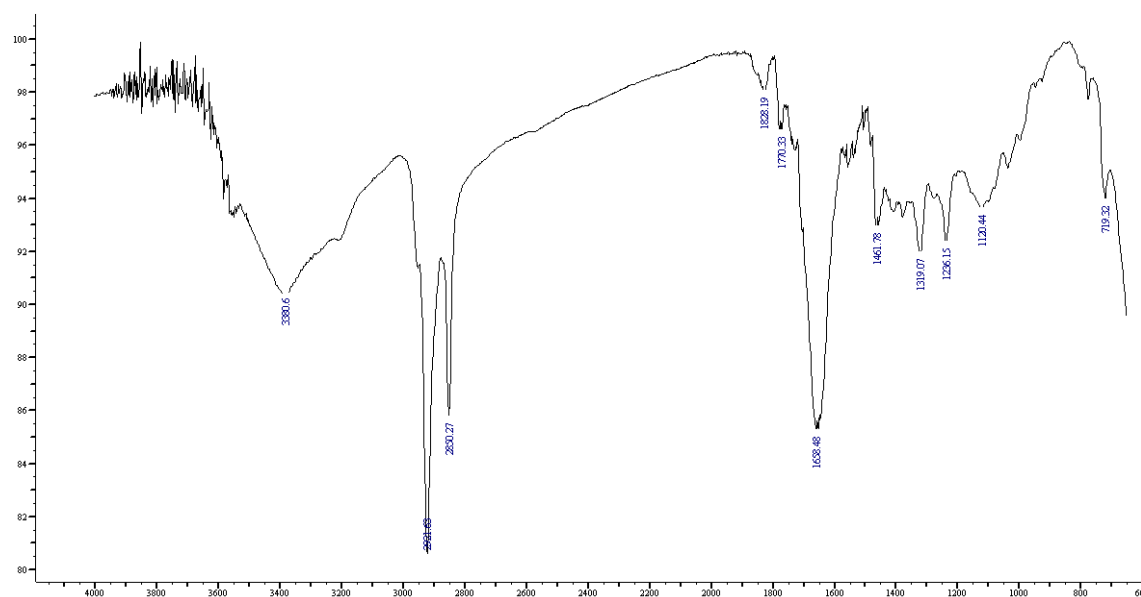


Figura E105. Espectros de RMN ^1H ^{13}C del compuesto 48



48

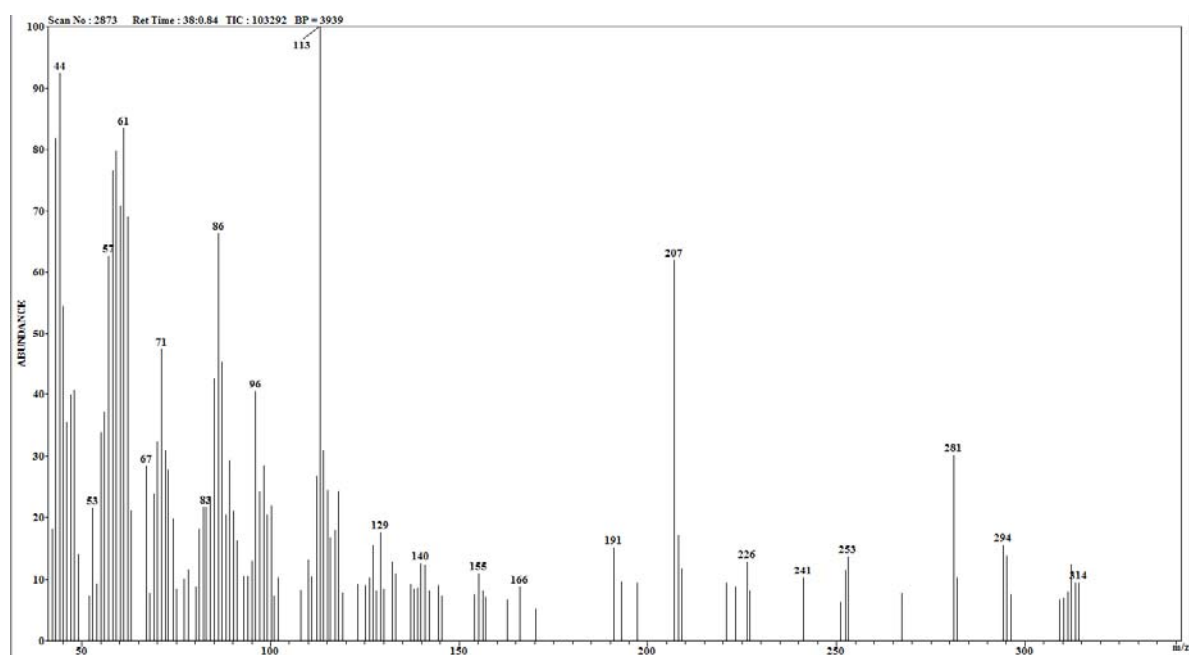
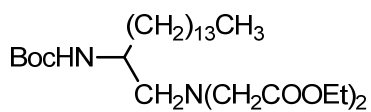
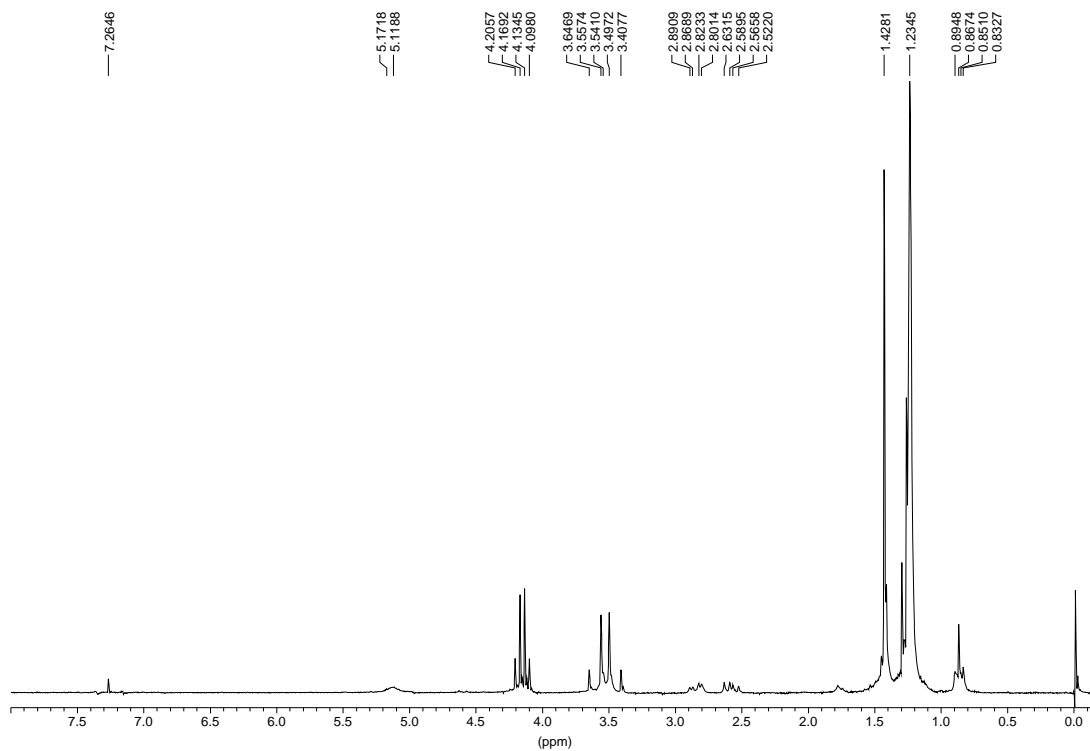


Figura E106. Espectros de IR y Masas del compuesto 48



49

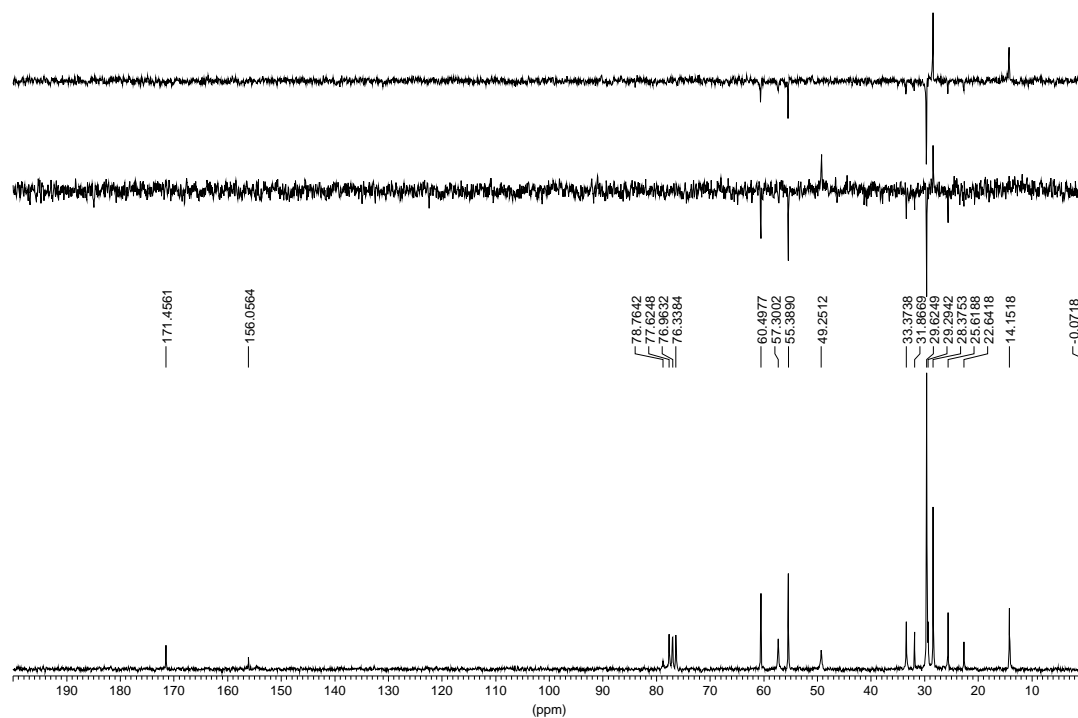
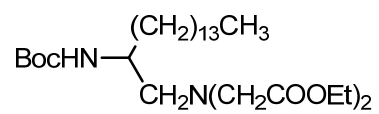
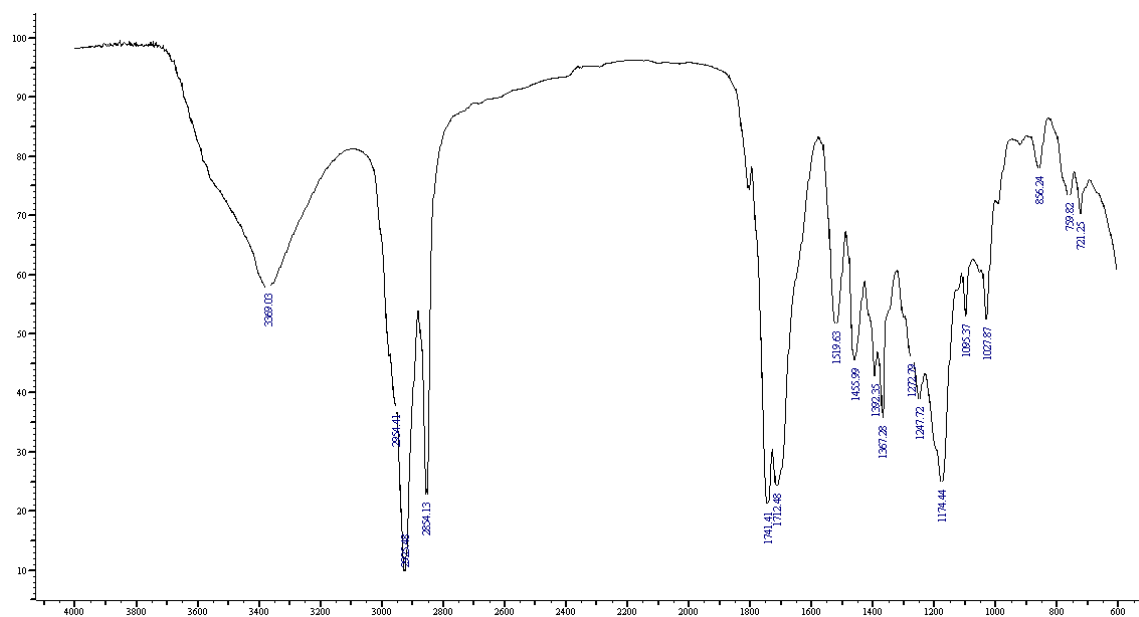
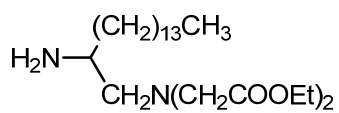
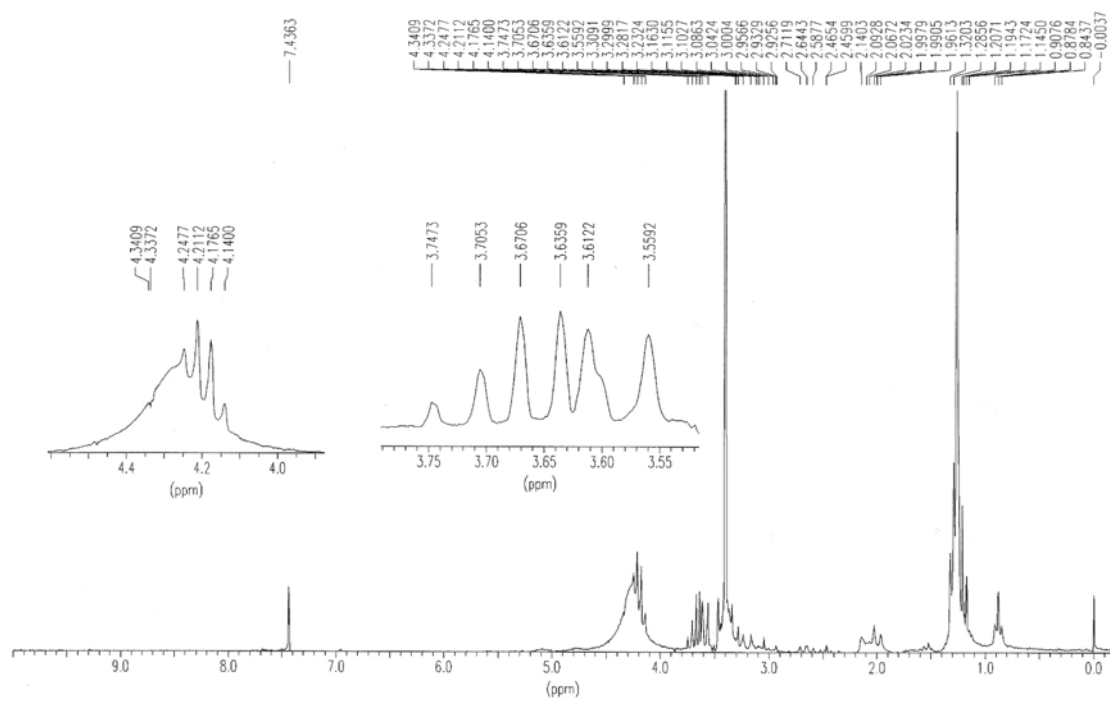


Figura E107. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto 49



49

Figura E108. Espectros de IR del compuesto 49



50

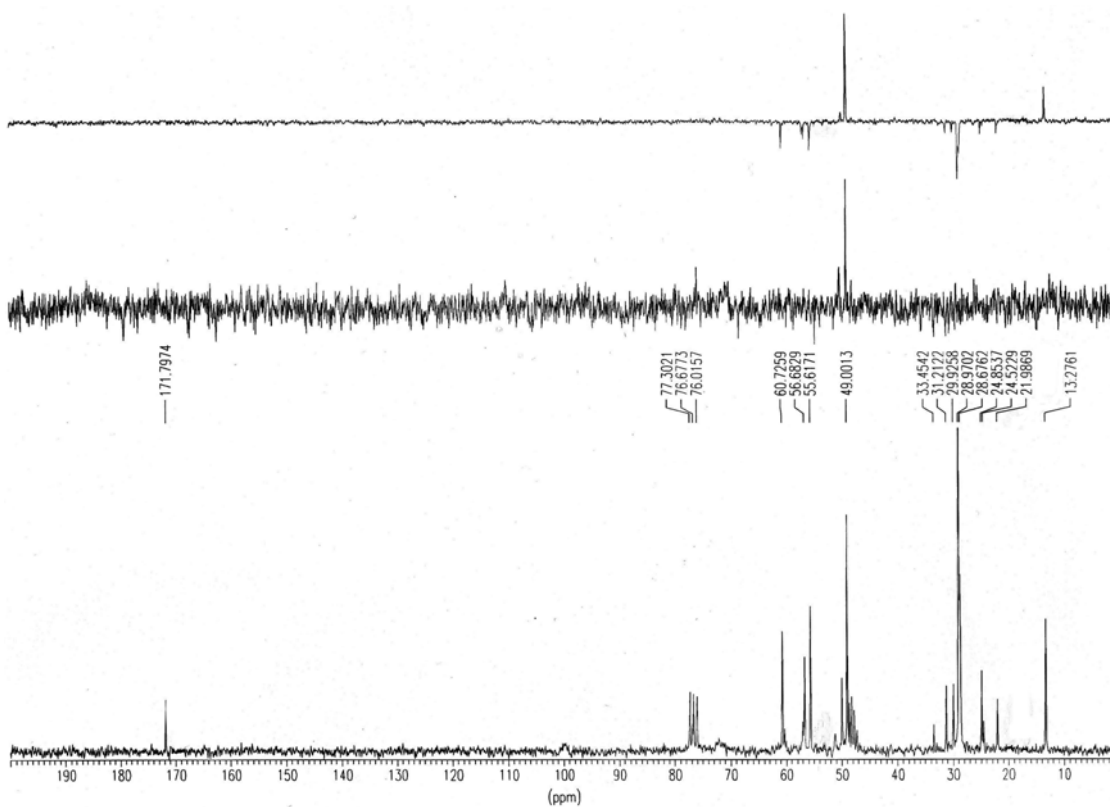


Figura E109. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto 50

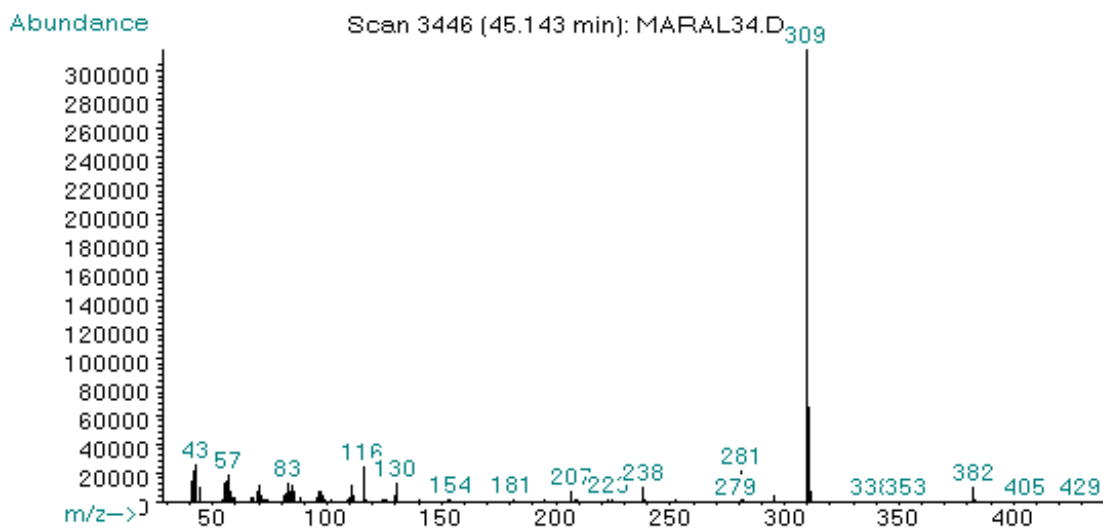
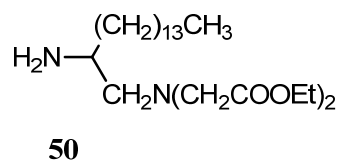
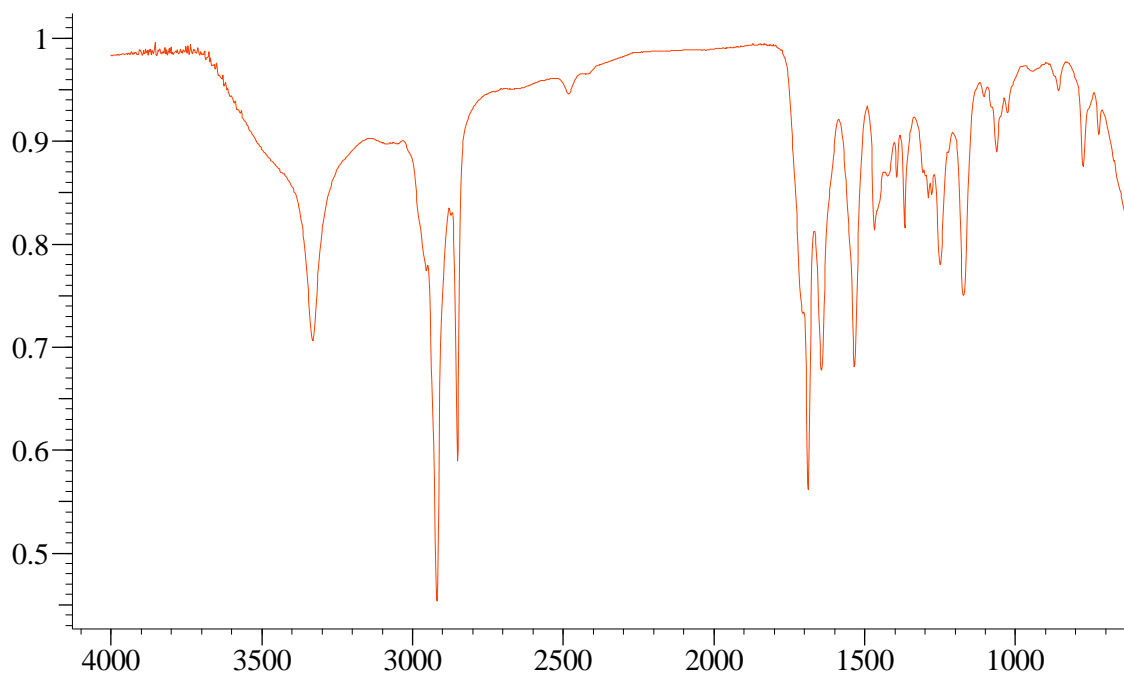
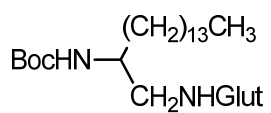
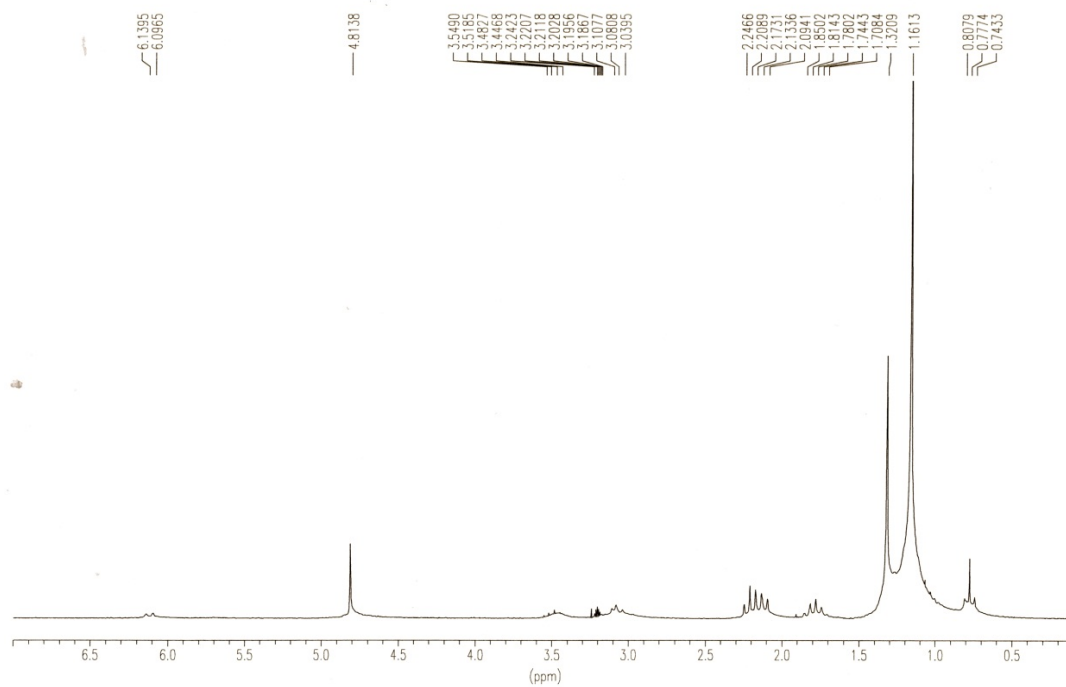


Figura E110. Espectros de IR y Masas del compuesto **50**



51

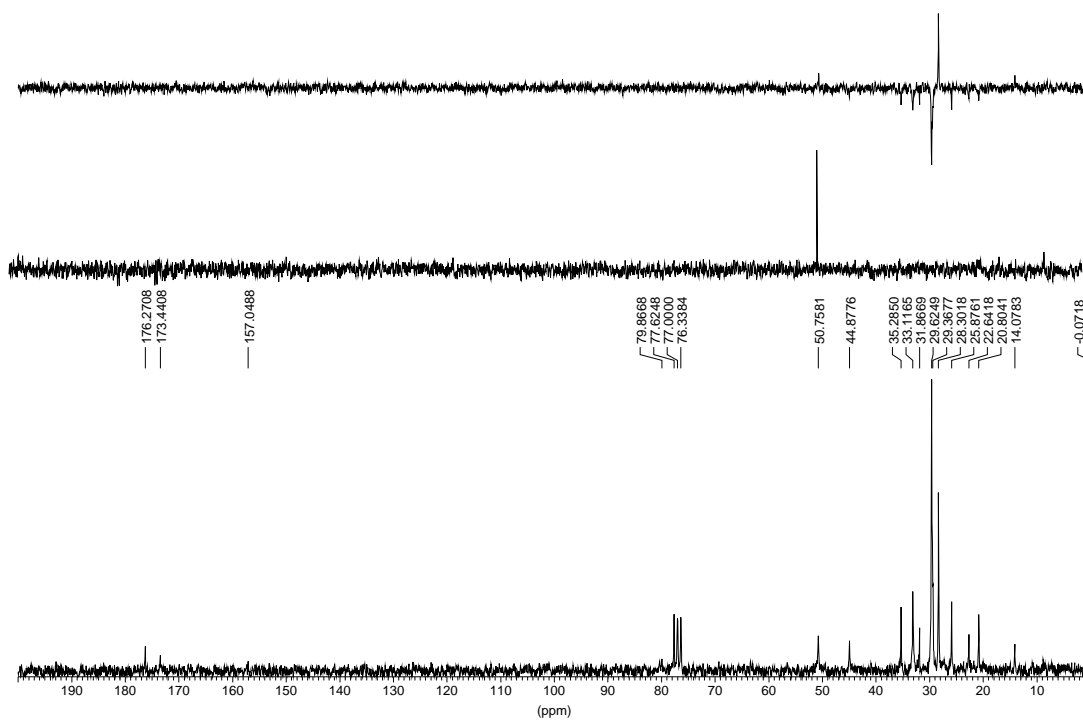
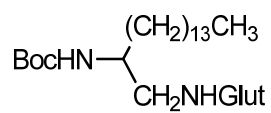
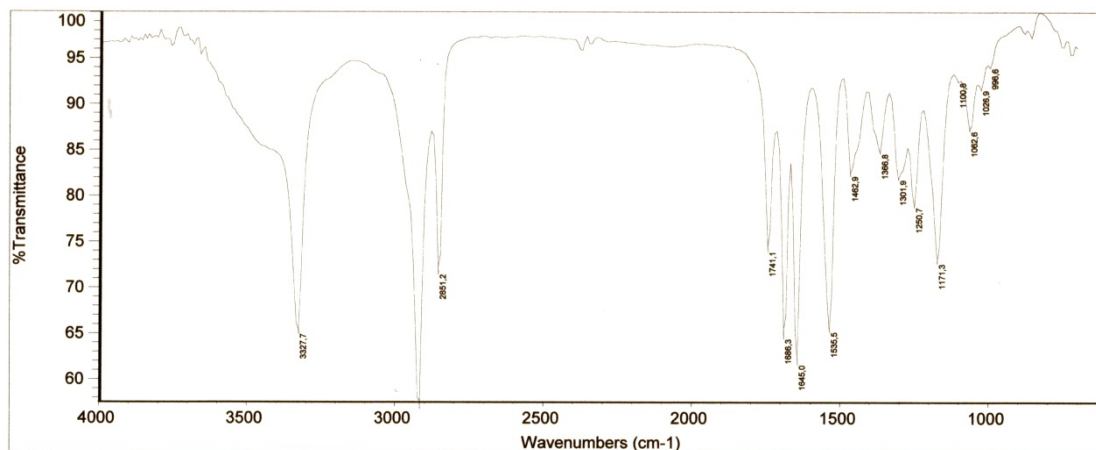


Figura E111. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto 51



51

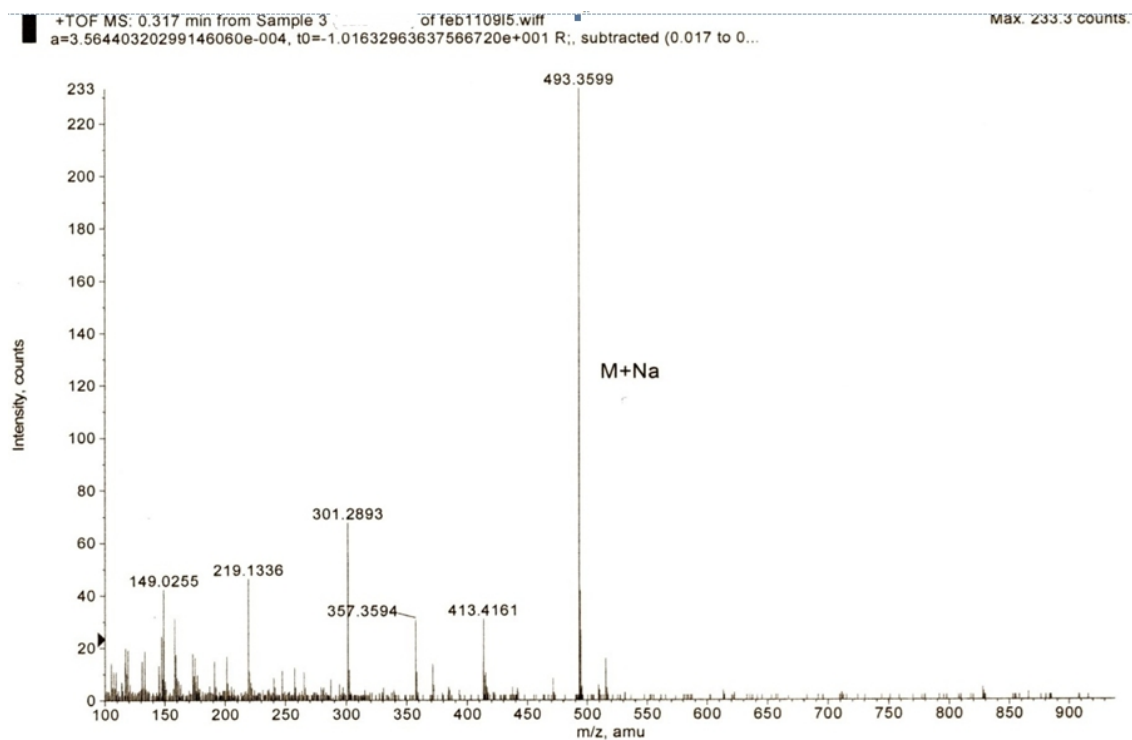
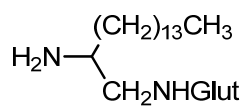
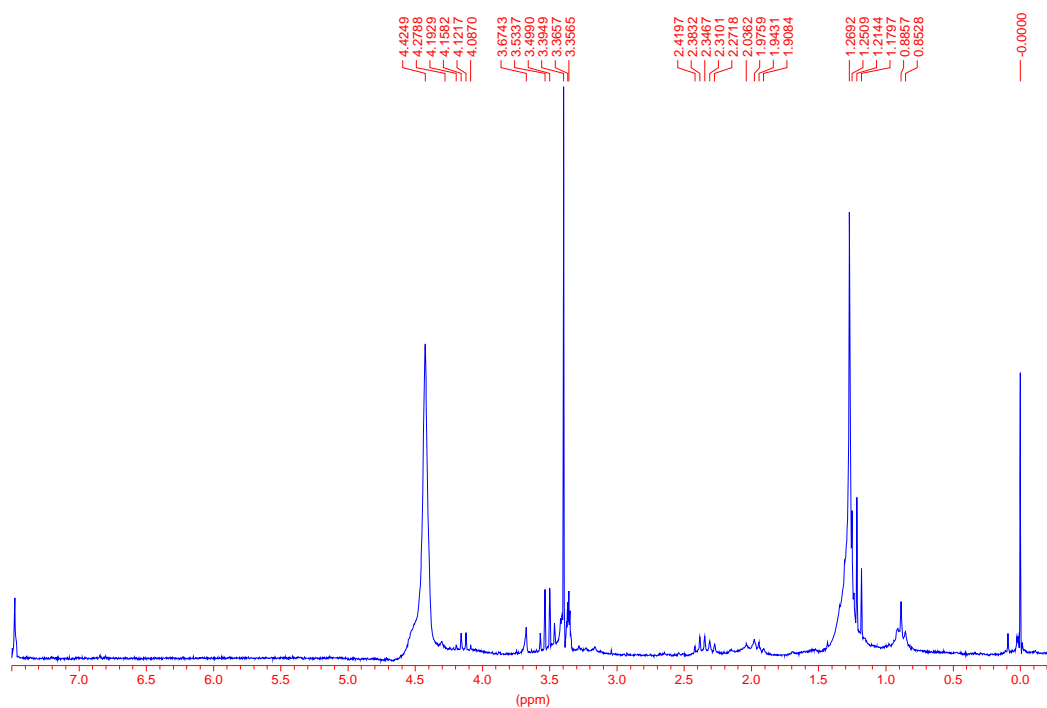


Figura E112. Espectros de IR y Masas del compuesto 51



52

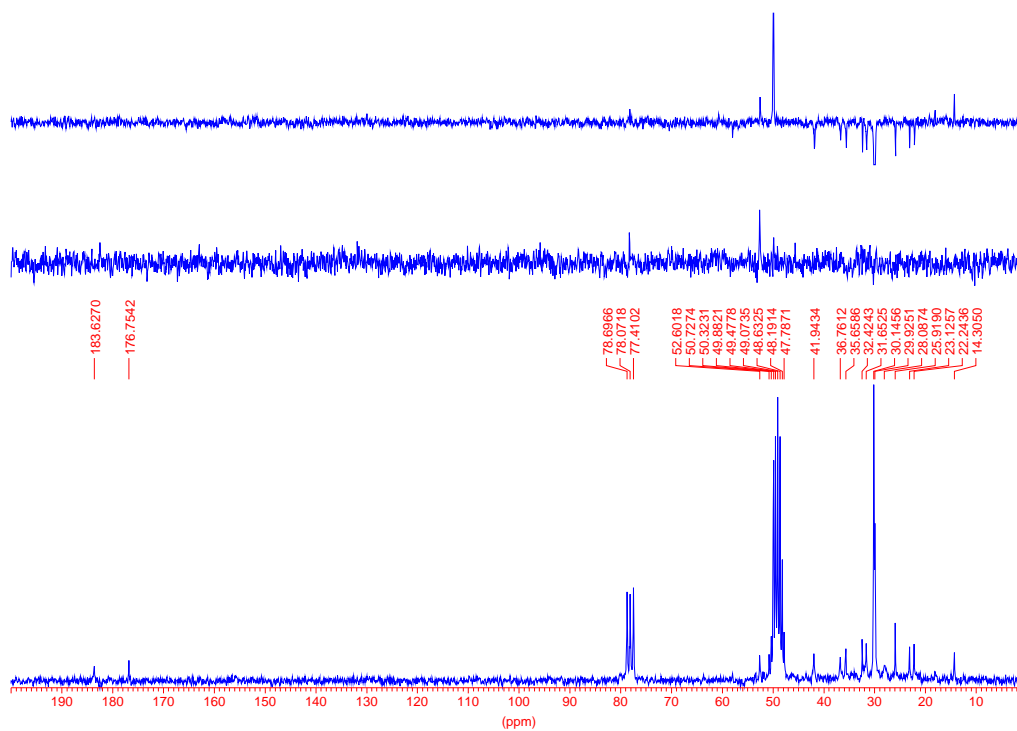
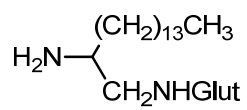
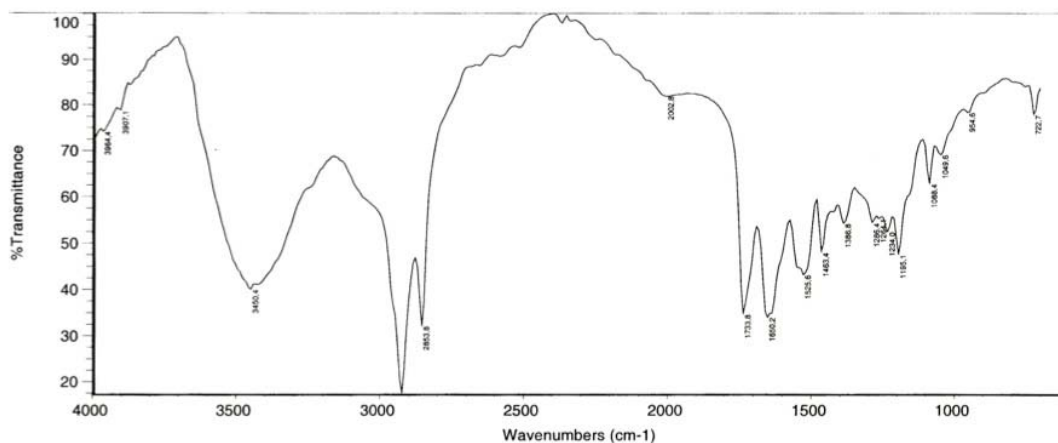


Figura E113. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto **52**



52

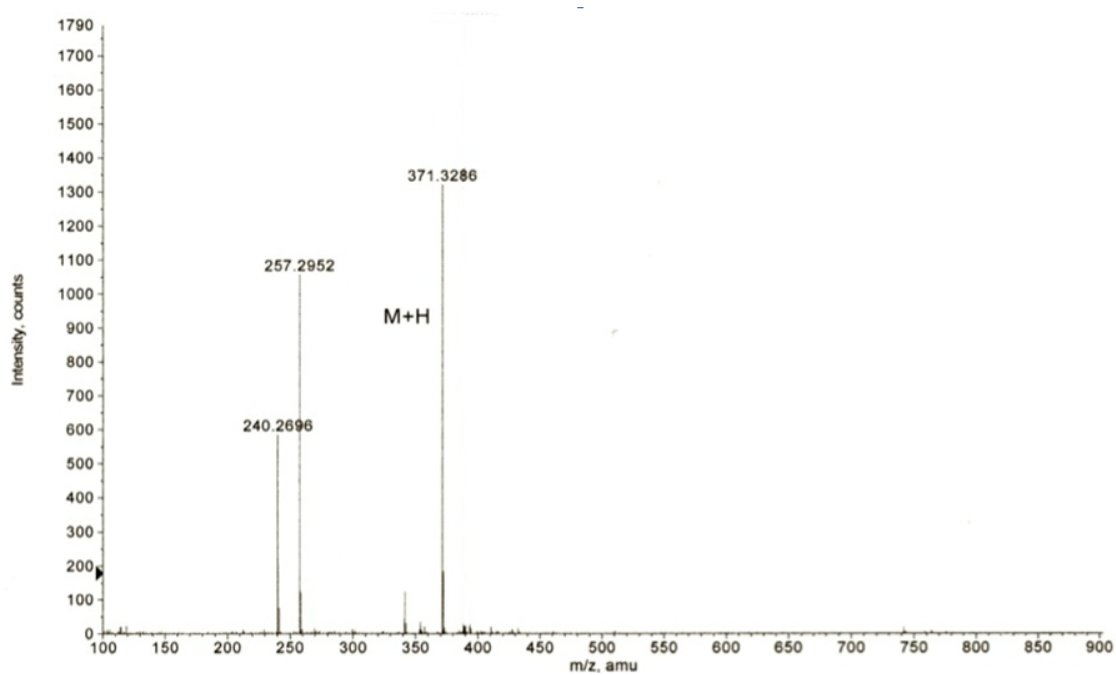


Figura E114. Espectros de IR y Masas del compuesto 52

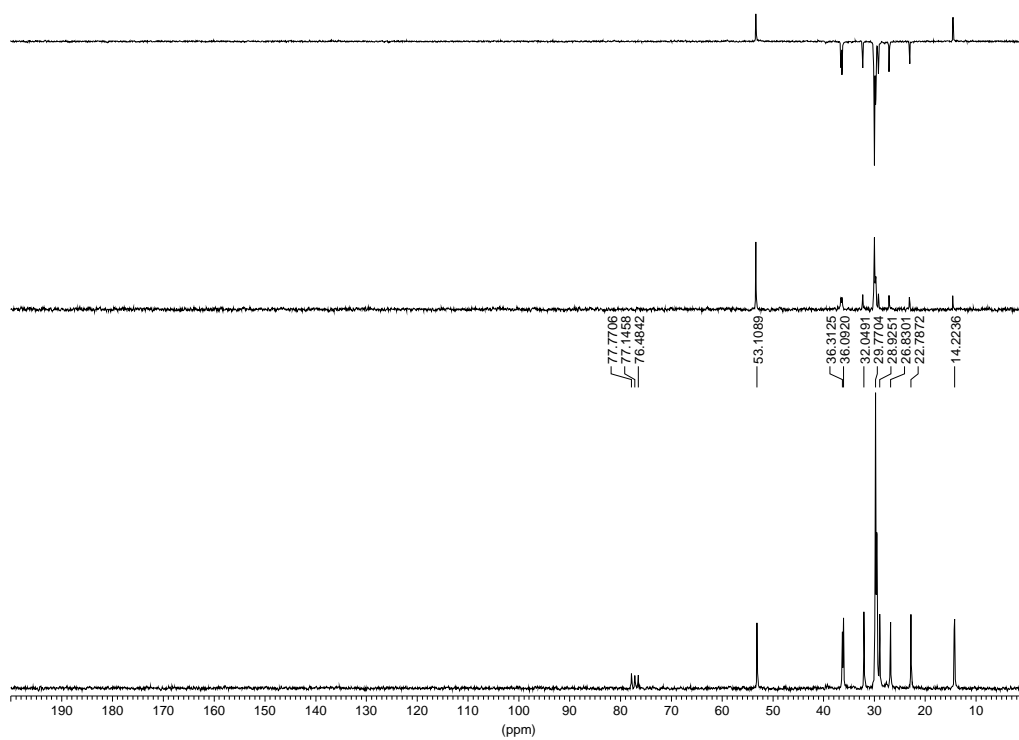
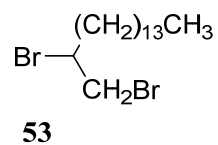
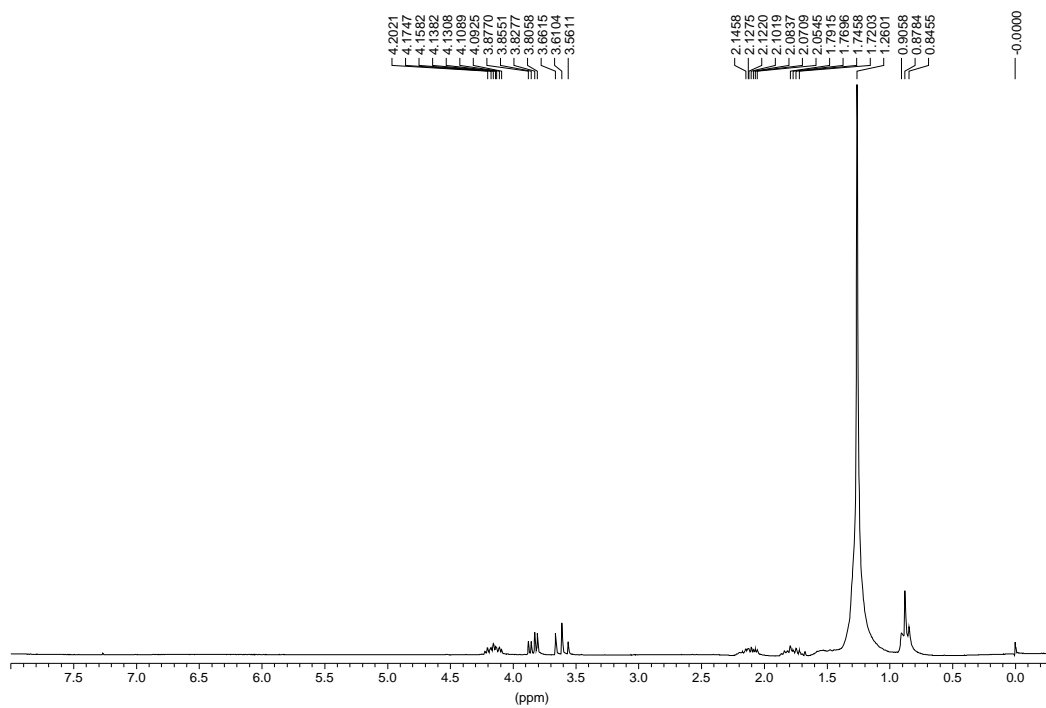


Figura E115. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto **53**

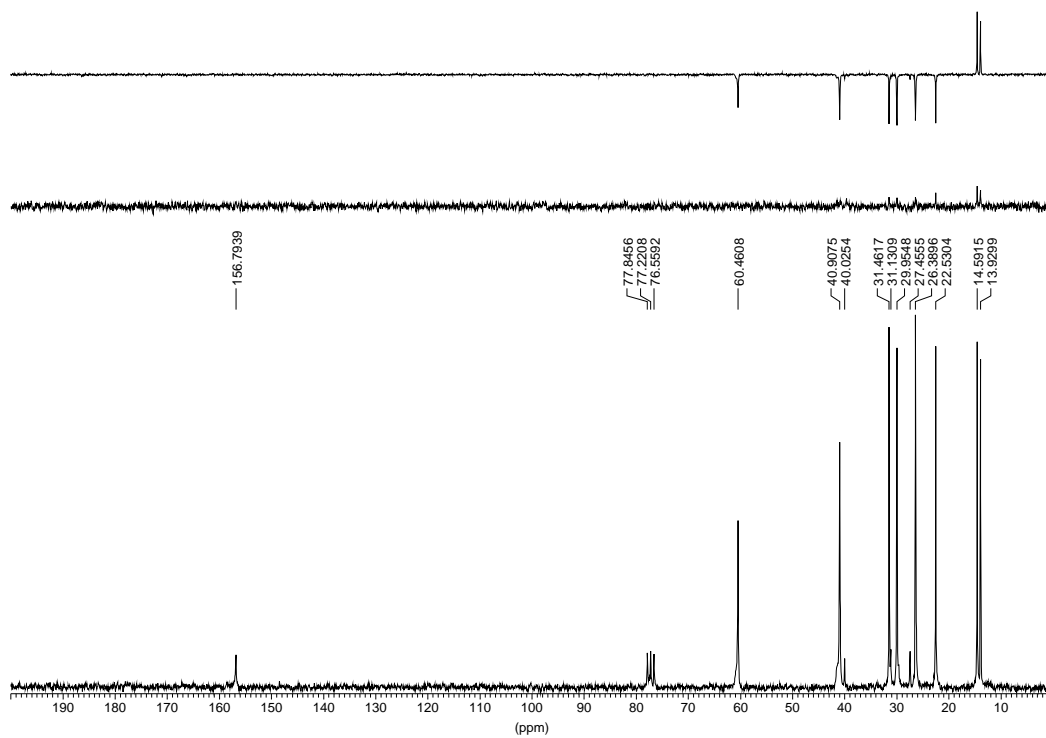
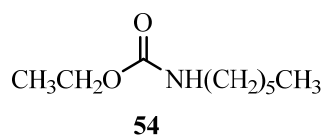
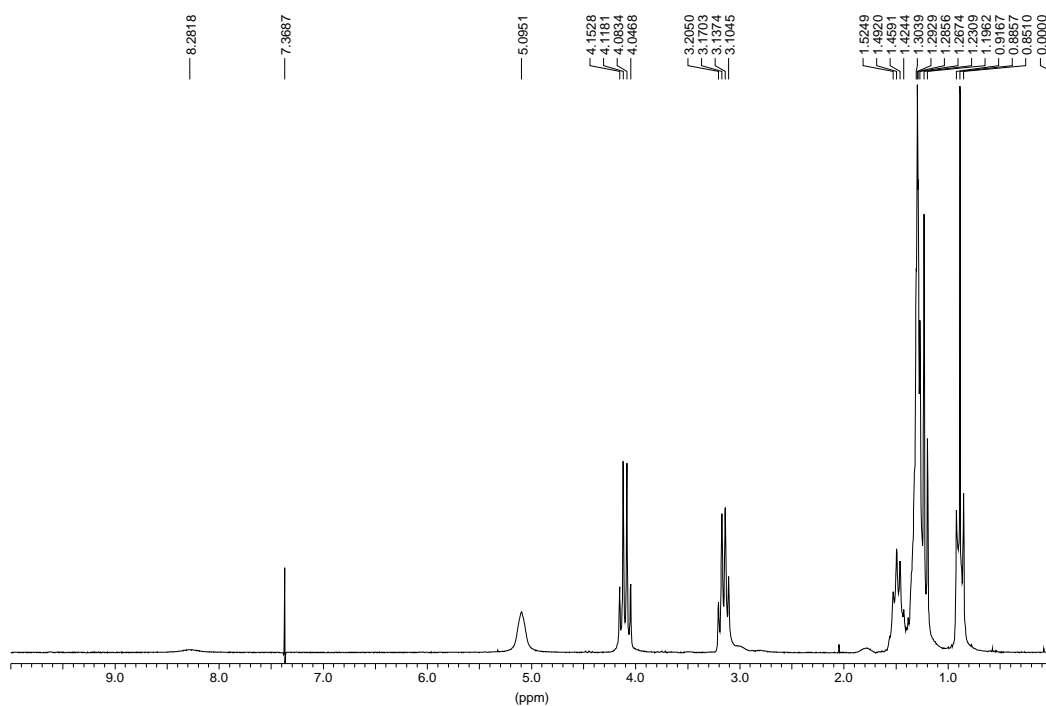


Figura E116. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto **54**

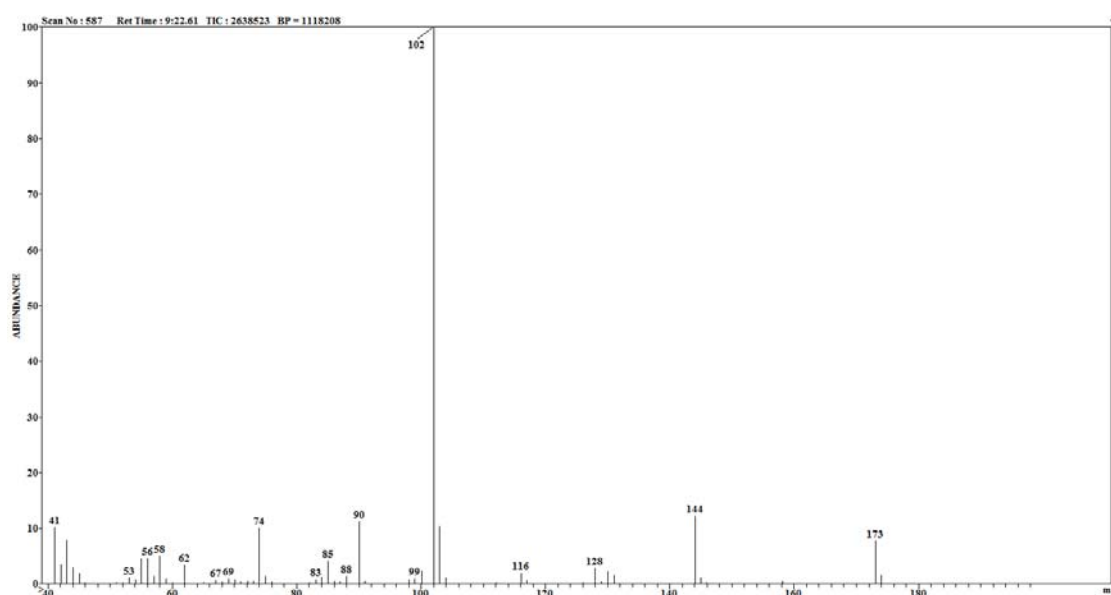
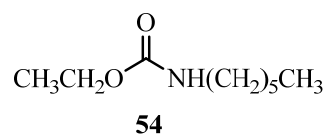
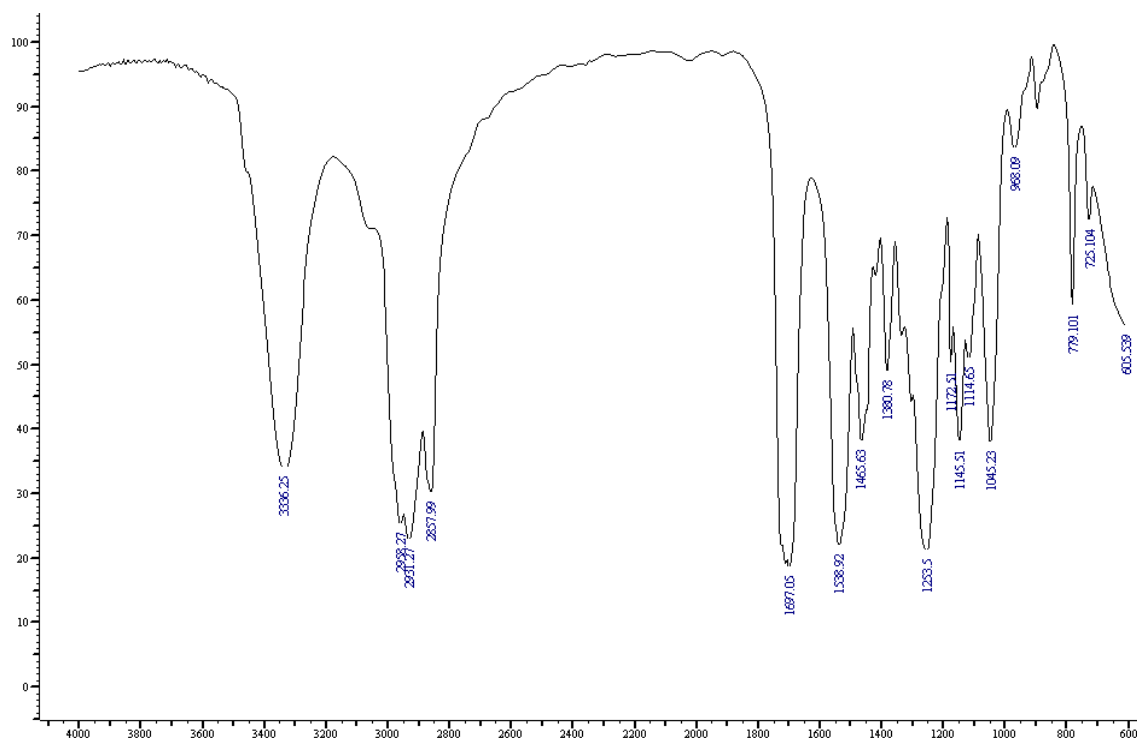


Figura E117. Espectros de IR y Masas del compuesto 54

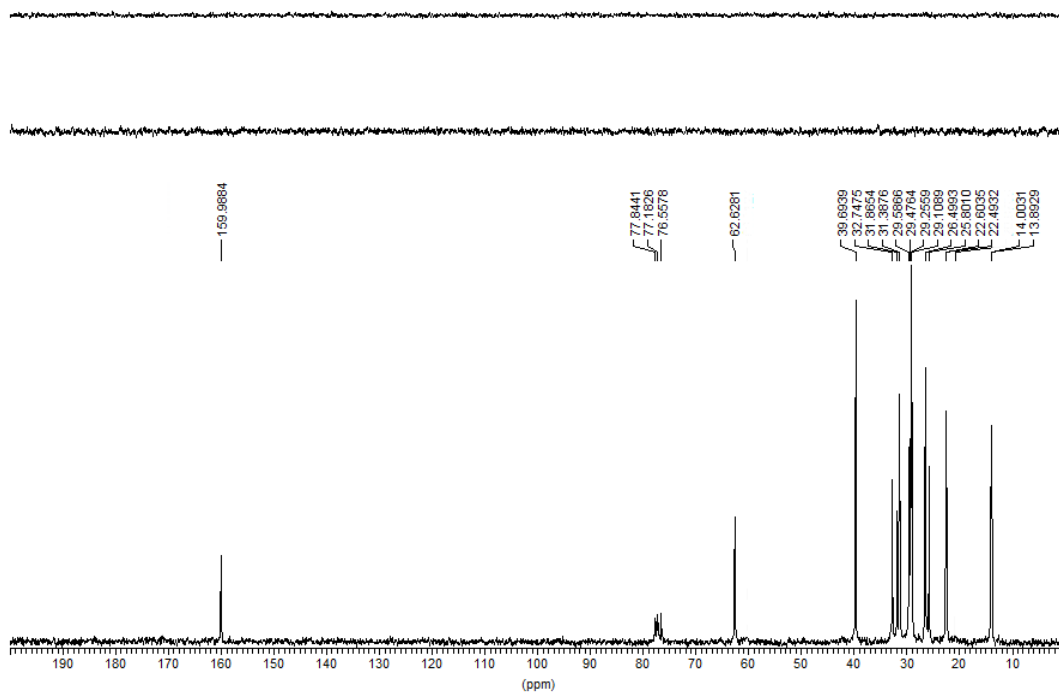
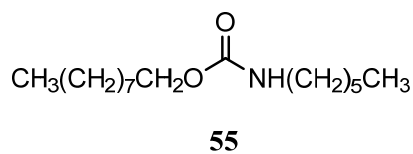
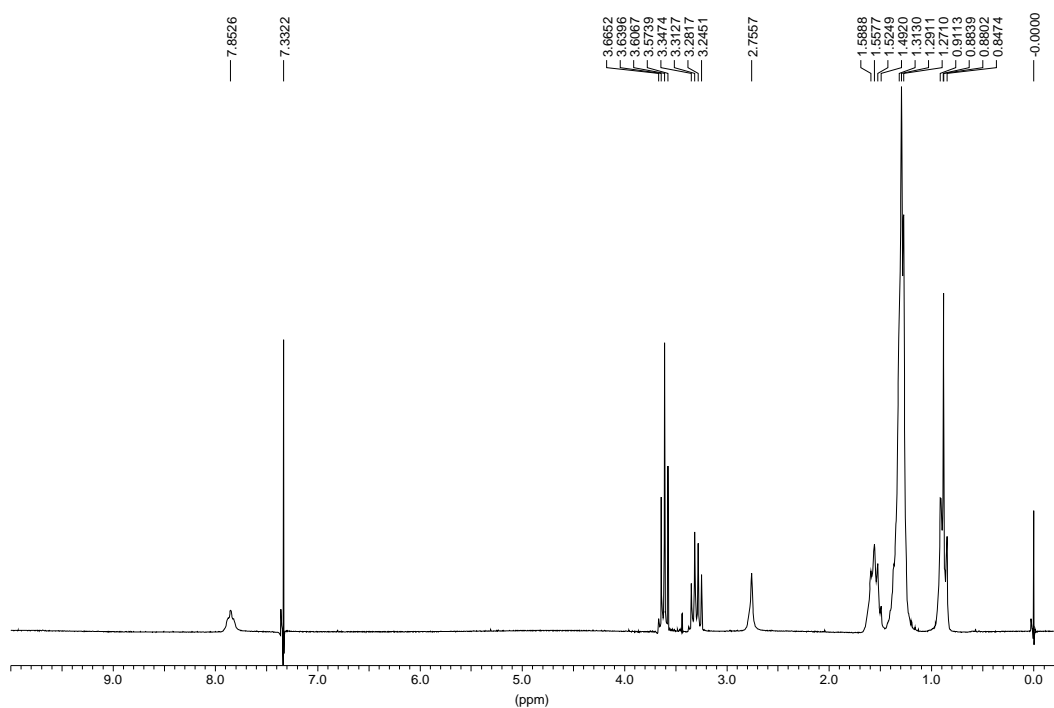


Figura E118. Espectros de RMN ¹H y ¹³C del compuesto 55

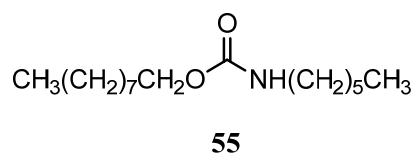
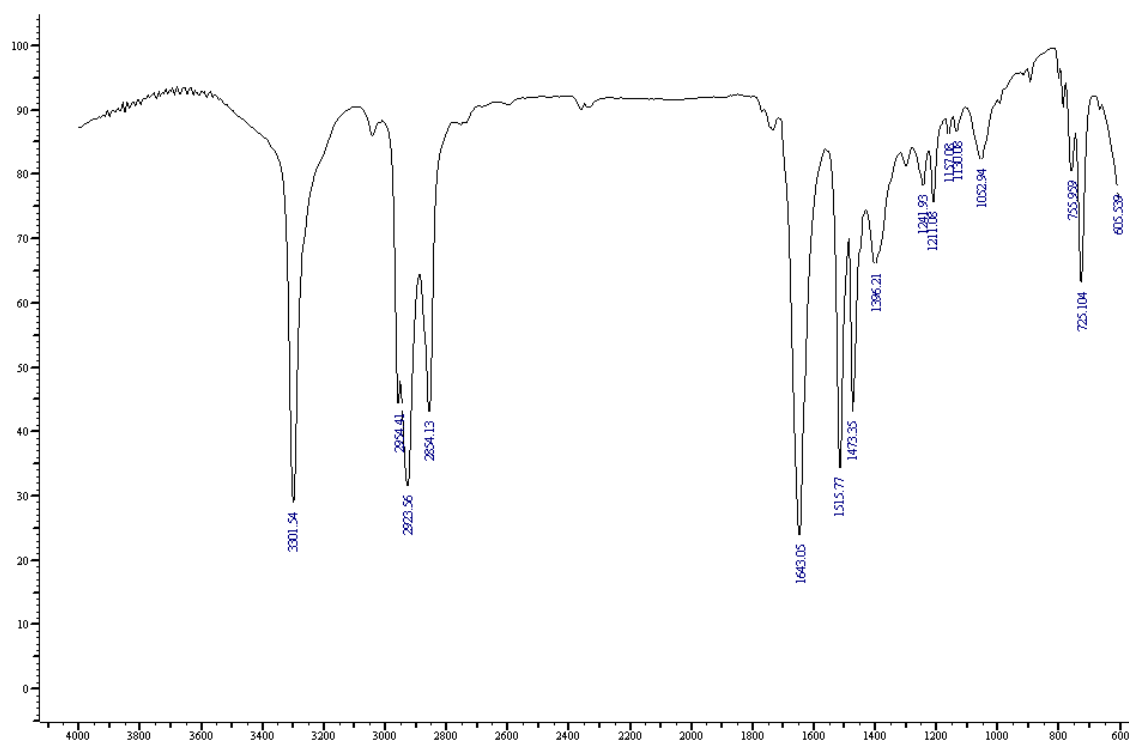


Figura E119. Espectros de IR y Masas del compuesto **55**

ESPECTROS ANEXO

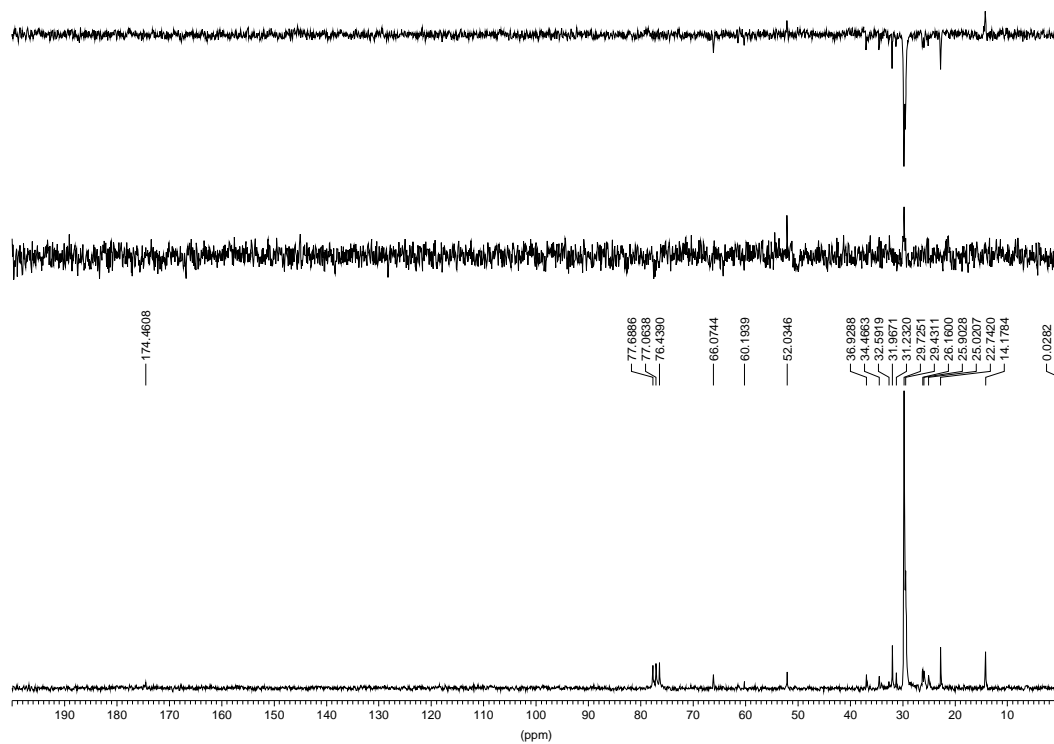
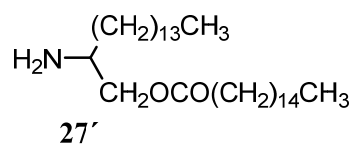
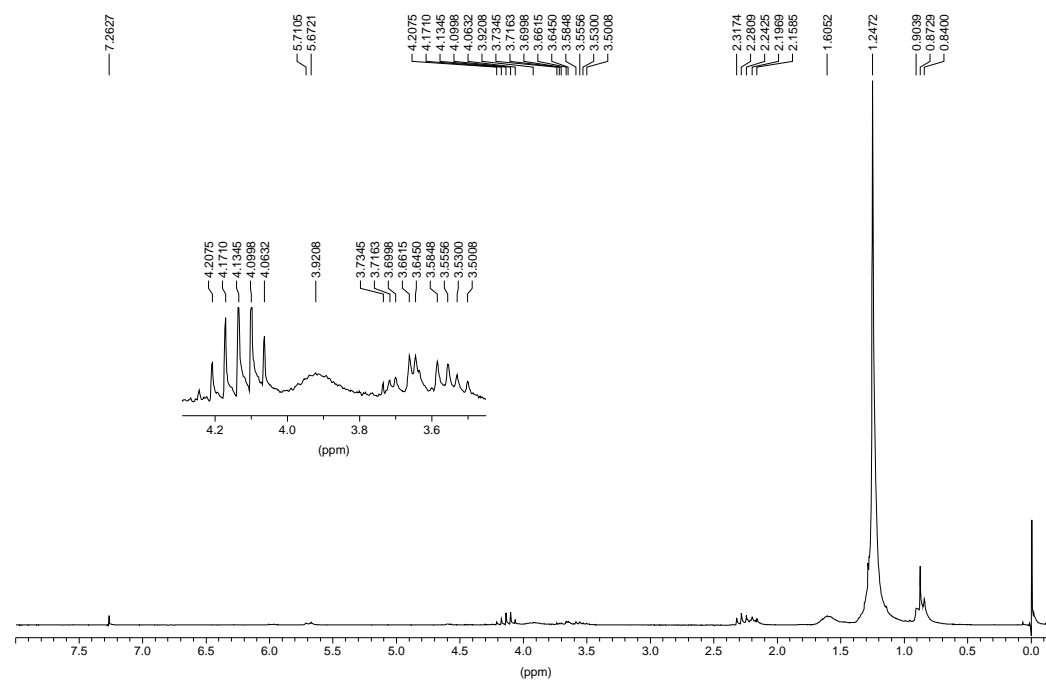


Figura EA01. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto 27'

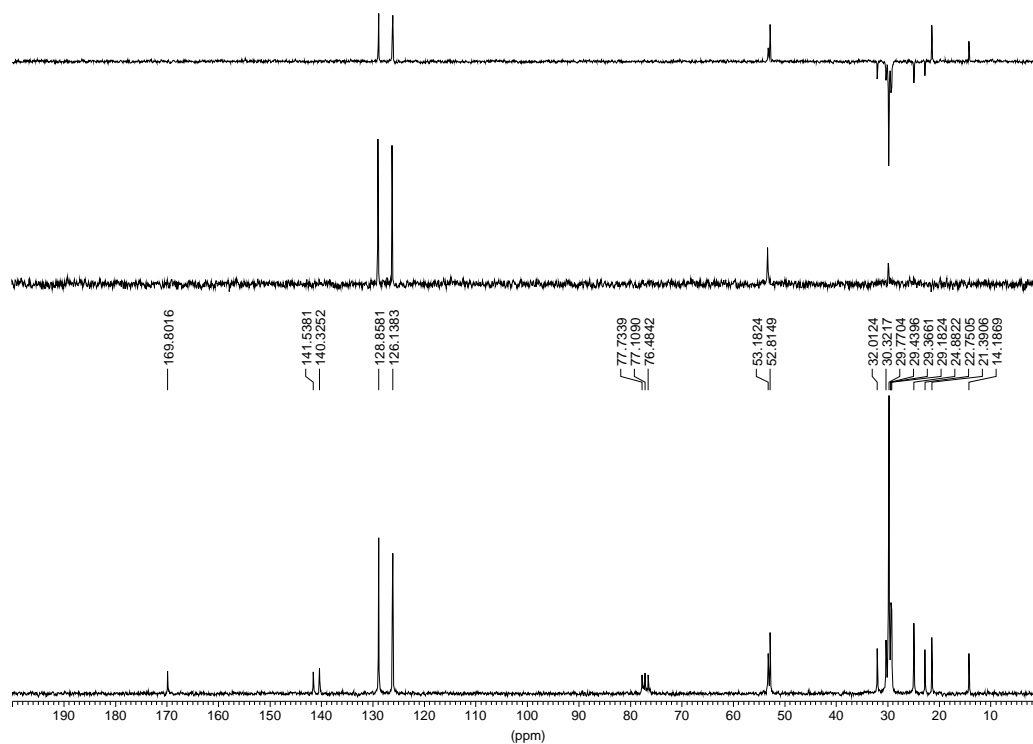
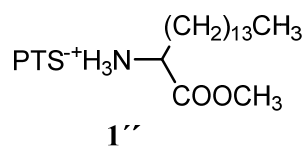
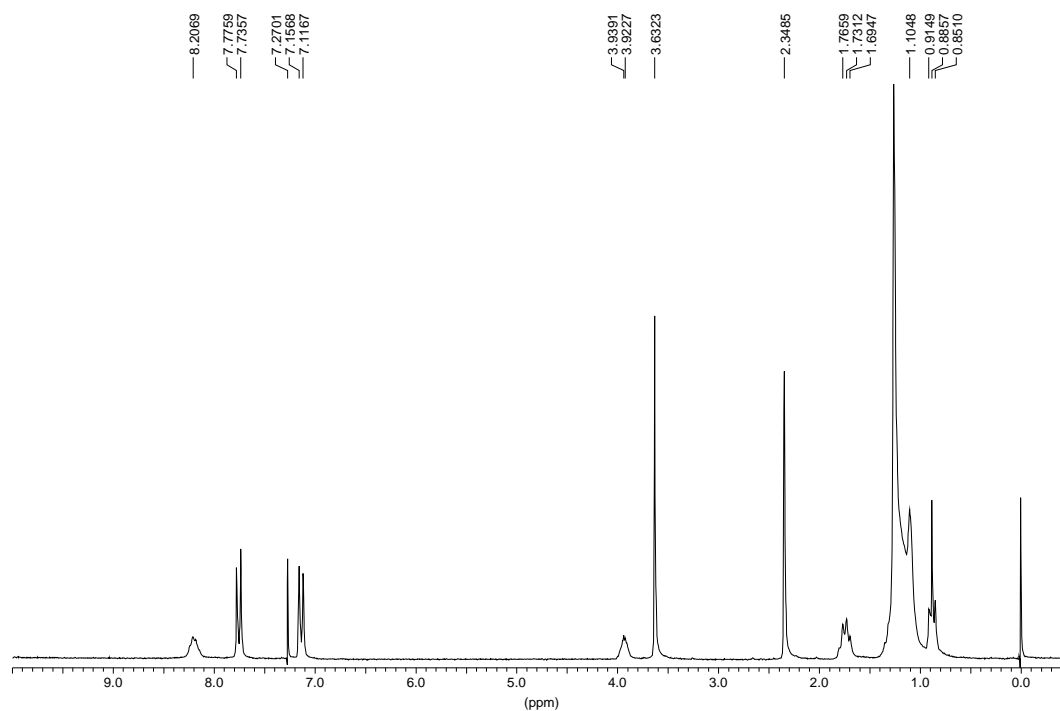


Figura EA02. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto **1''**

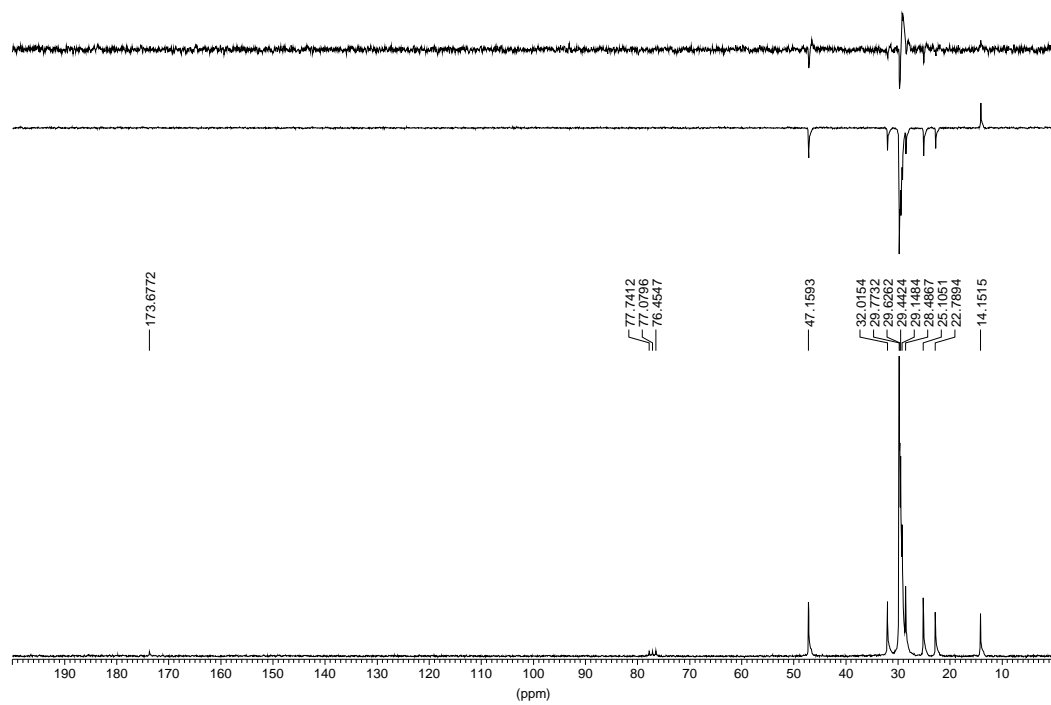
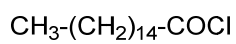
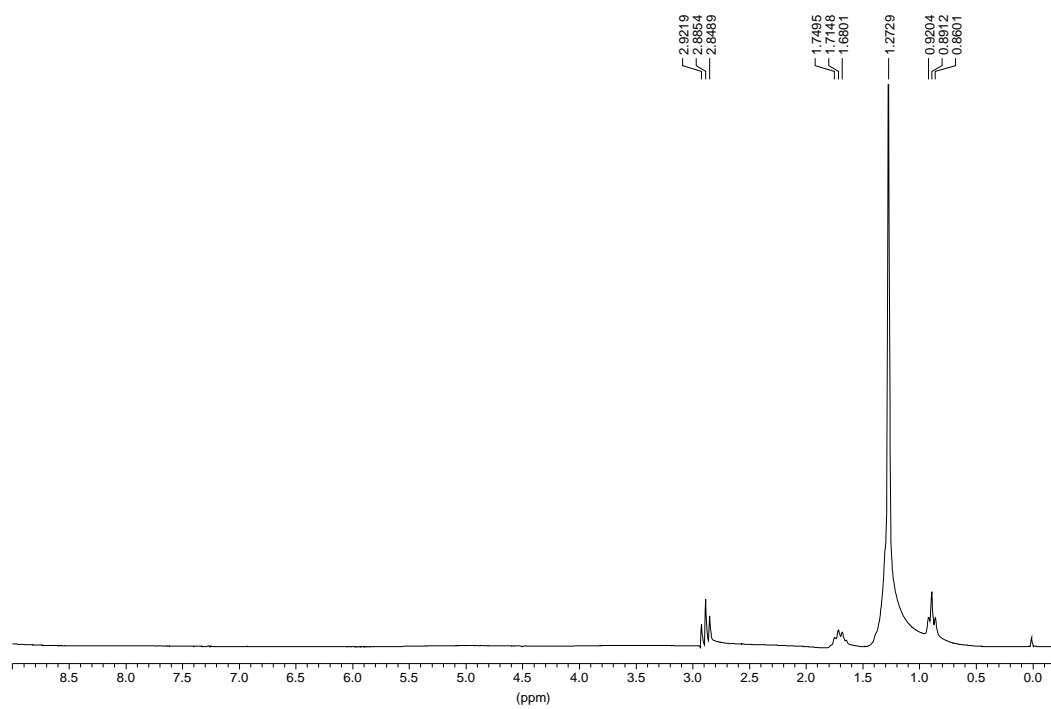


Figura EA03. Espectros de $\text{RMN } ^1\text{H}$ y $\text{RMN } ^{13}\text{C}$ del cloruro de palmitoilo.

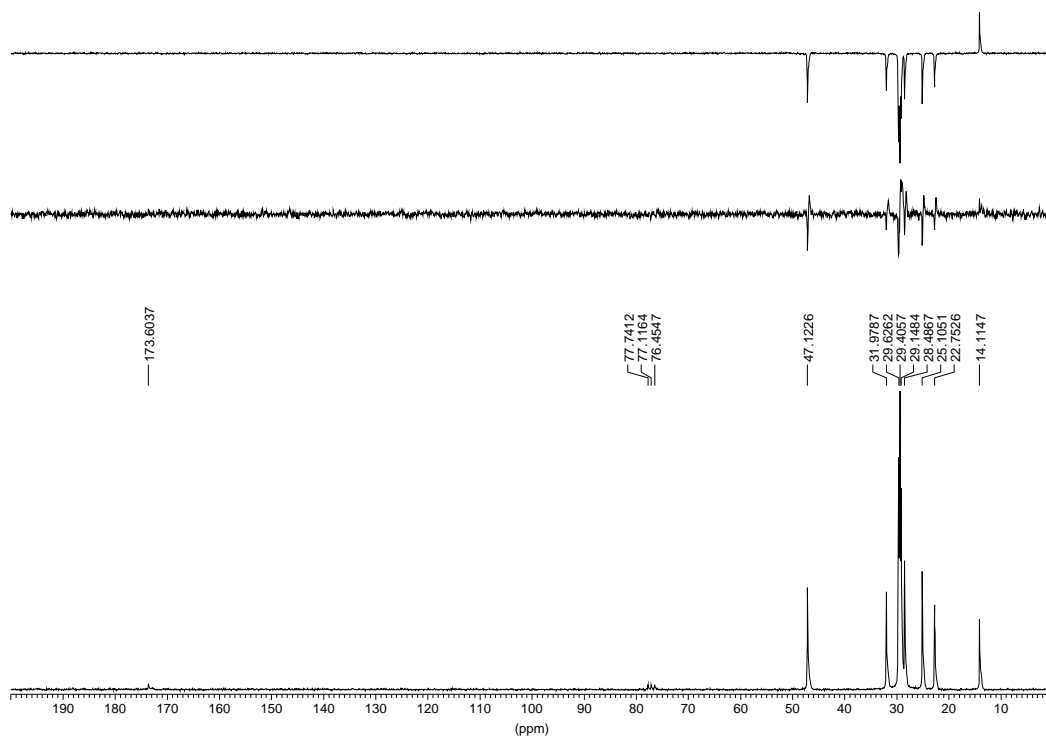
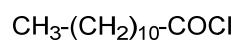
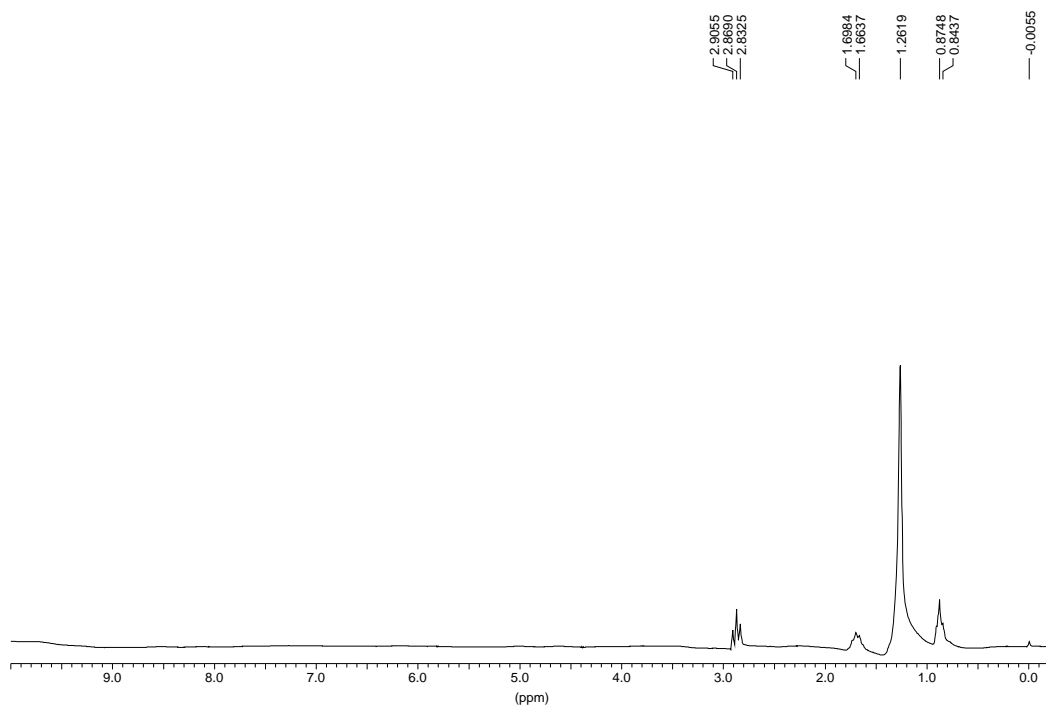


Figura EA04. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del cloruro de laurilo

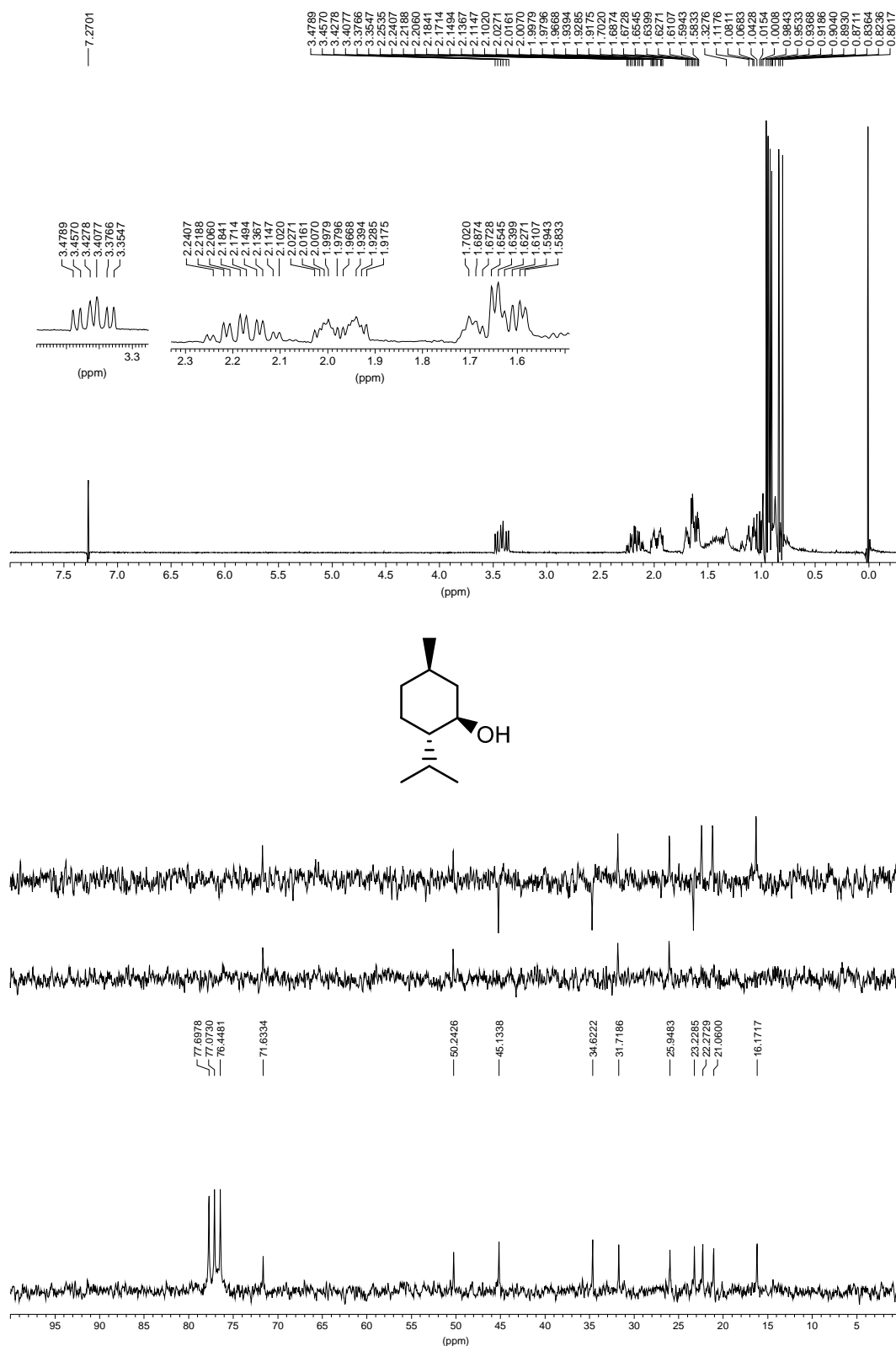


Figura EA05. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del (-)-mentol

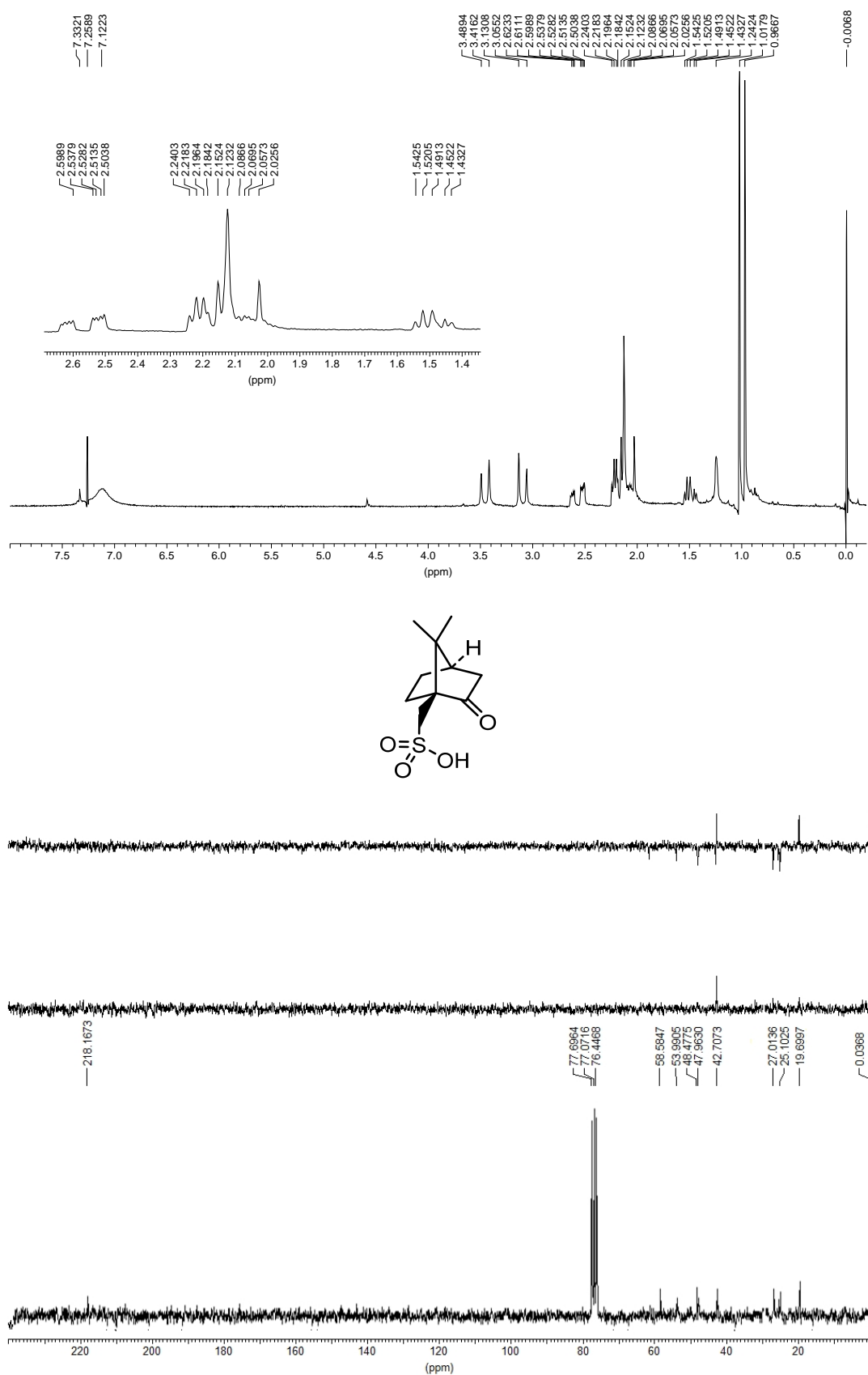
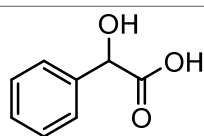
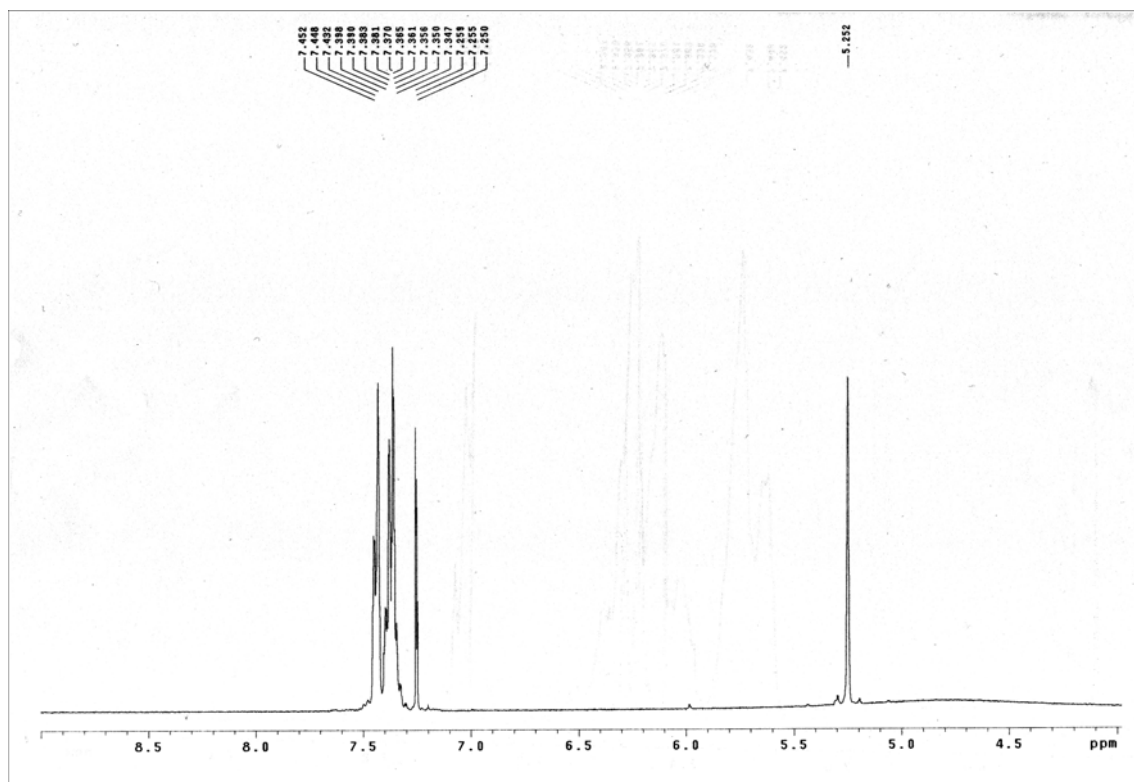
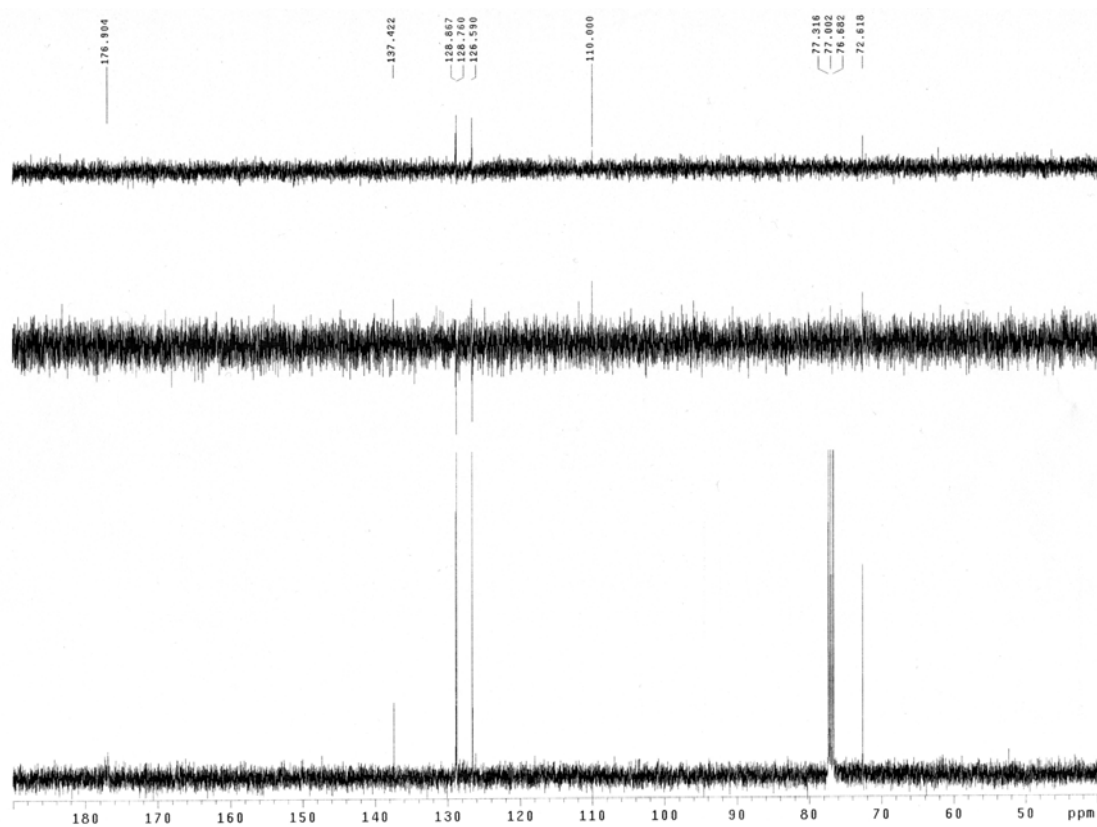


Figura EA06. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del ácido canfosulfónico



57

Figura EA08. Espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C del compuesto 57

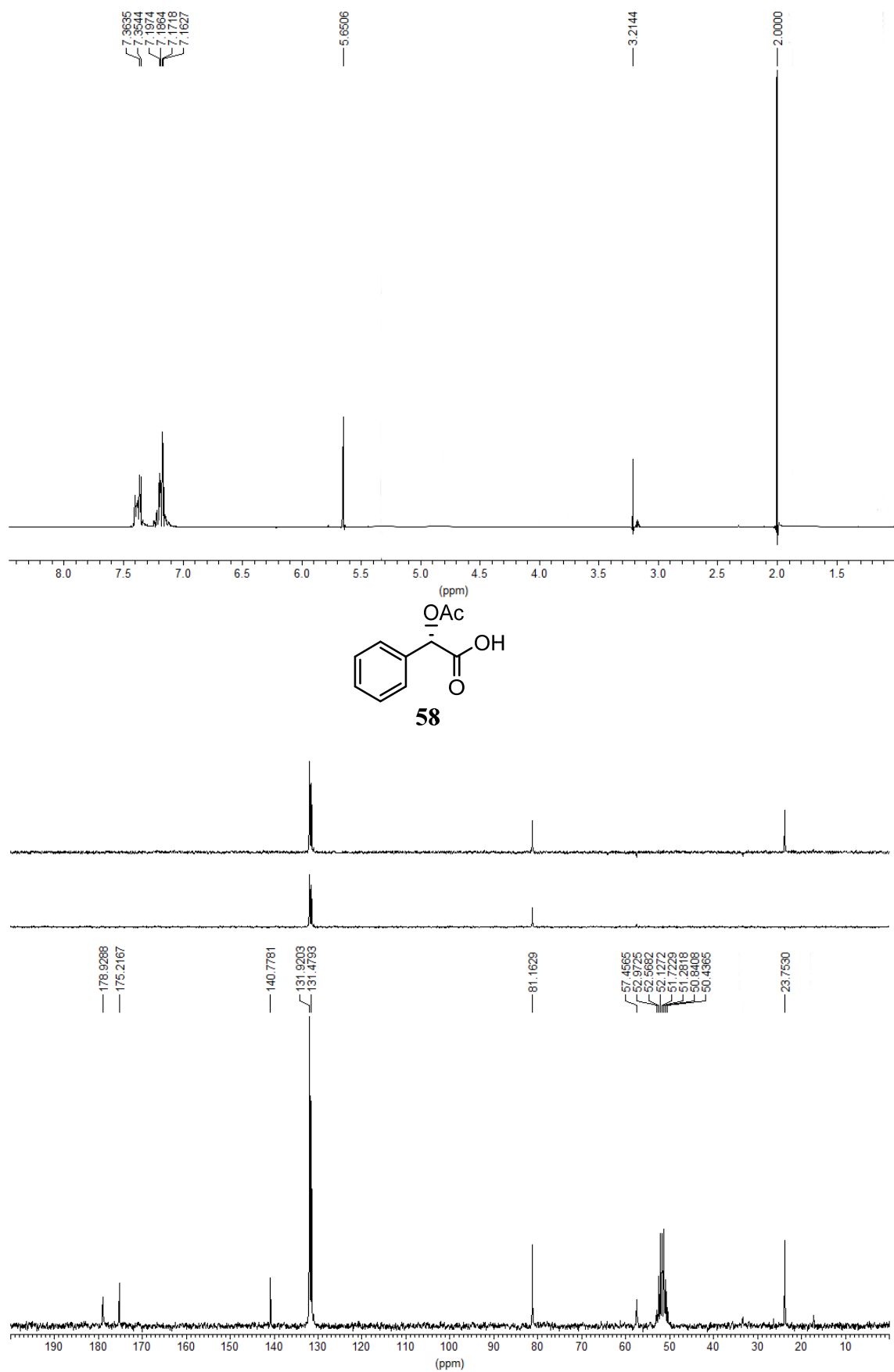
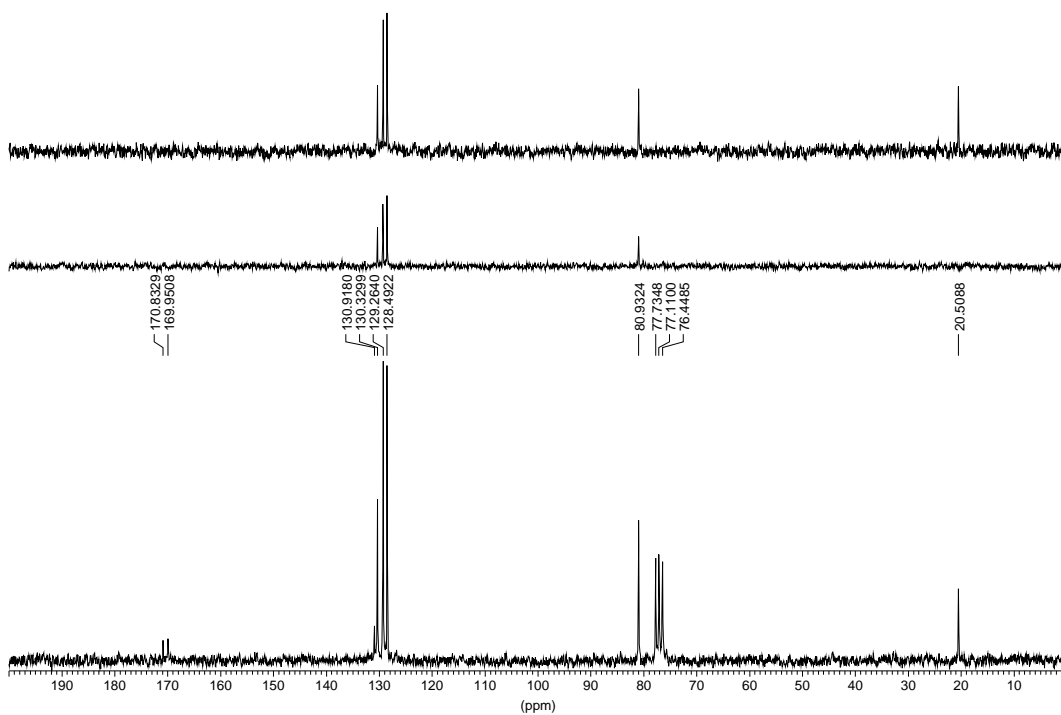
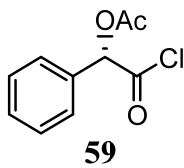
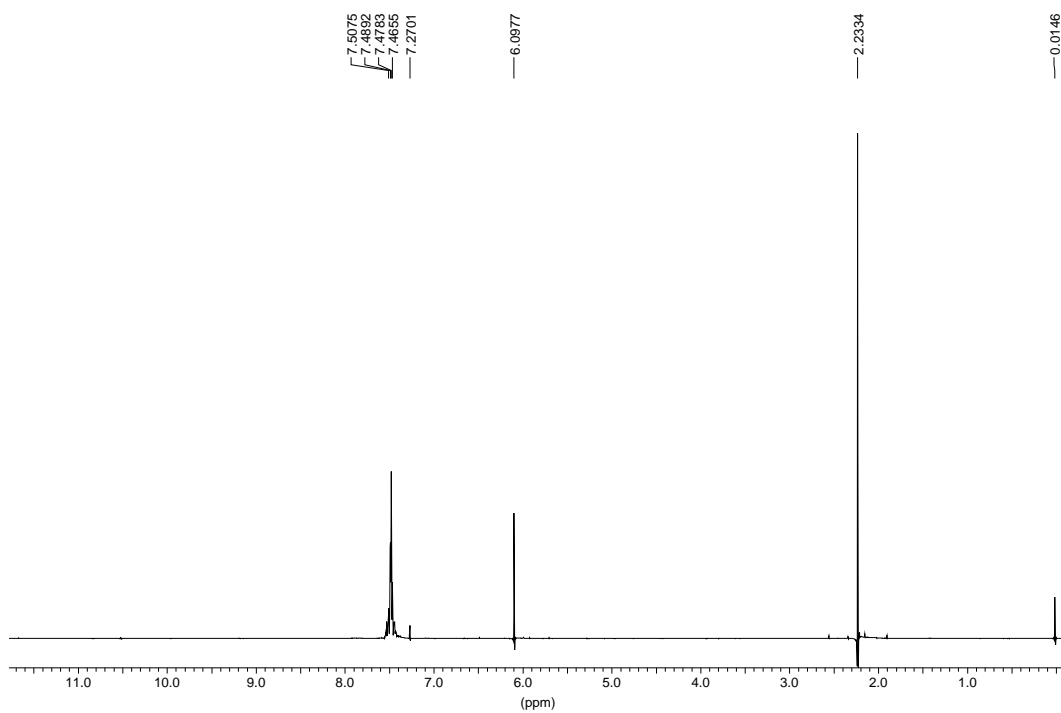


Figura EA09. Espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto **58**

Figura EA10. Espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C del compuesto **59**

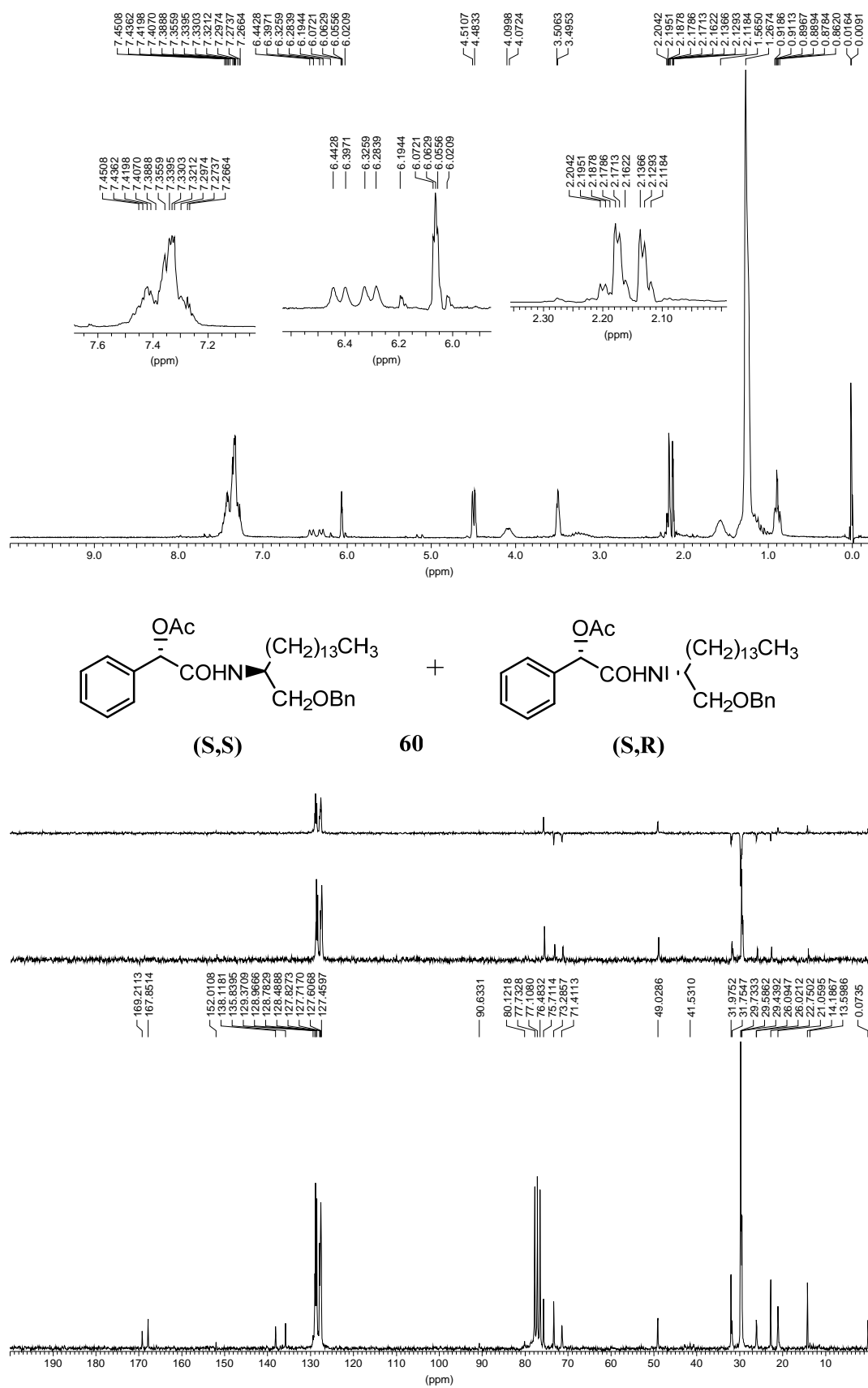


Figura EA11. Espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C de los compuestos **60**

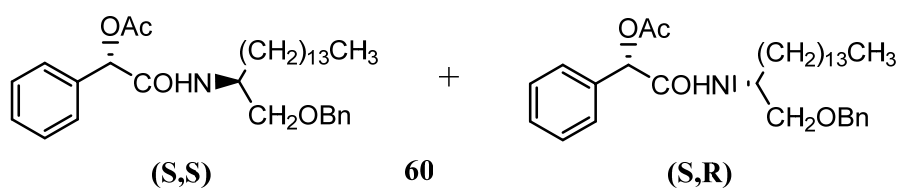
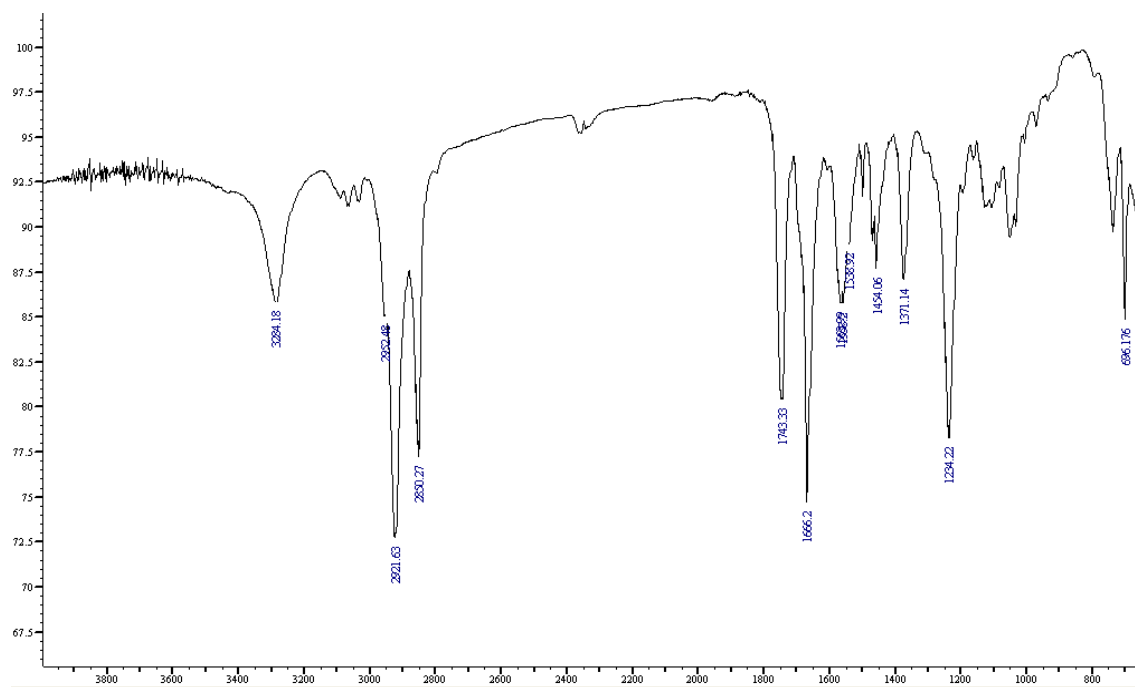


Figura EA12. Espectros de IR de los compuestos **60**

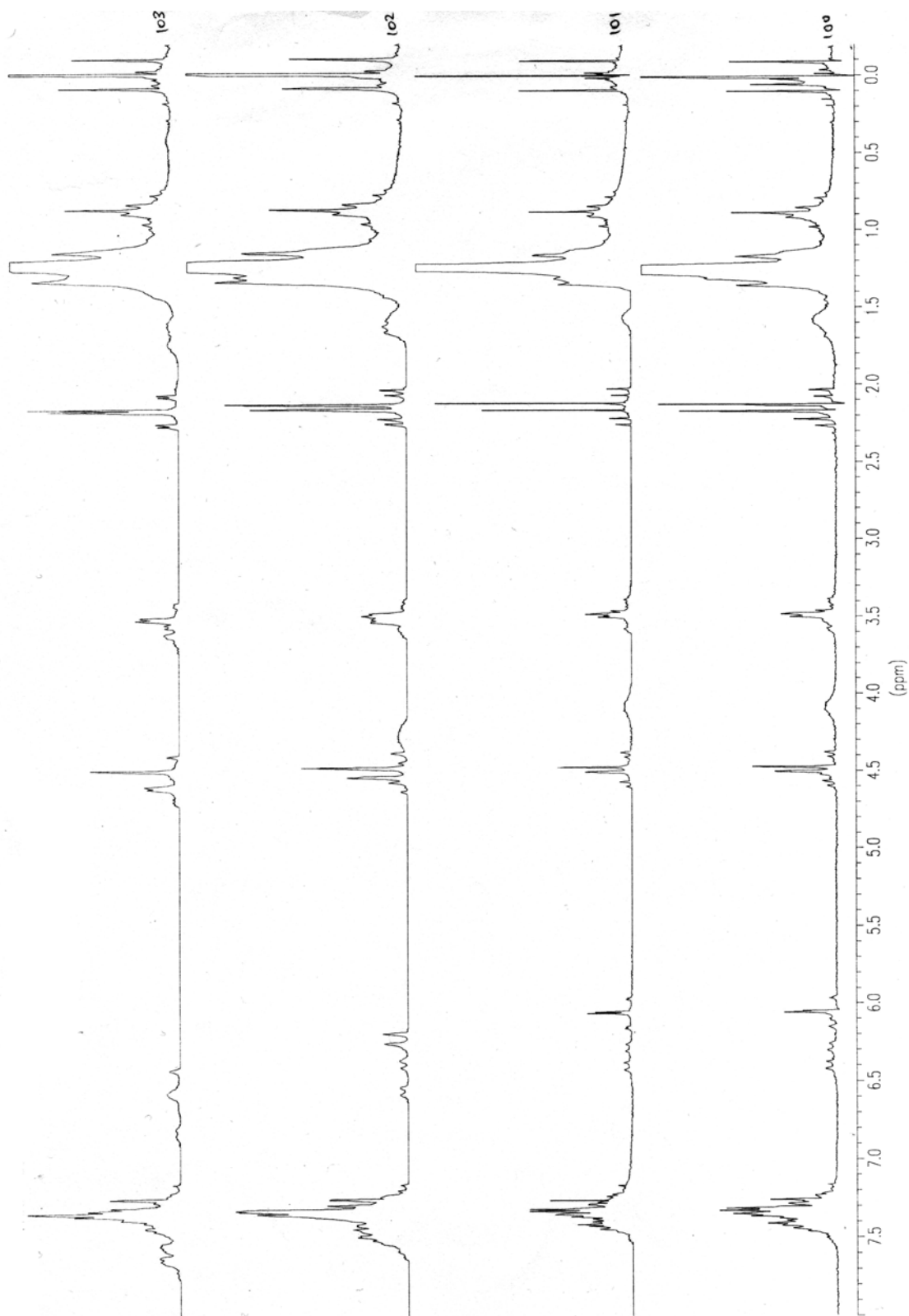


Figura EA13. Espectros de RMN ^1H del compuesto **60**