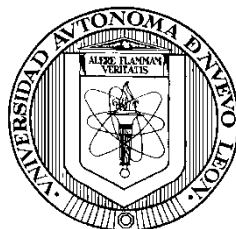


UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**SÍNTESIS DE PÉPTIDOS BICÍCLICOS MEDIANTE LA REACCIÓN DE UGI COMO
POTENCIALES INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA**

Por

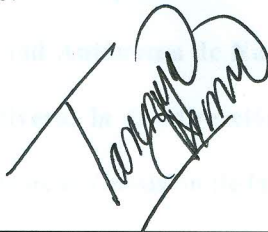
Q.F.B. VICTOR MANUEL NIÑO MENDIOLA

**Como requisito parcial para obtener el Grado de
MAESTRO EN CIENCIAS con Orientación en
Química Biomédica**

SEPTIEMBRE DE 2018

**SÍNTESIS DE PÉPTIDOS BICÍCLICOS MEDIANTE LA REACCIÓN DE
UGI COMO POTENCIALES INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-
ANGIOTENSINA**

Aprobación de la Tesis:



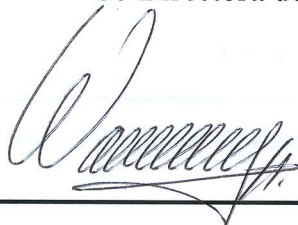
Dra. Q. Tannya Rocío Ibarra Rivera

Directora de Tesis



Dra. C. Verónica Mayela Rivas Galindo

Co-Directora de Tesis



Dra. C. Susana Thelma López Cortina

Miembro de la Comisión



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

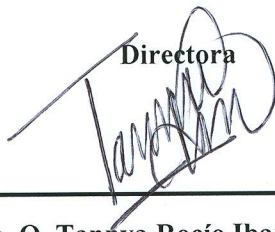
**SÍNTESIS DE PÉPTIDOS BICÍCLICOS MEDIANTE LA REACCIÓN DE UGI
COMO POTENCIALES INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA**

Presentado por:

Q.F.B. VICTOR MANUEL NIÑO MENDIOLA

Este trabajo se realizó en el Departamento de Química Analítica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, bajo la dirección de la Dra. Q. Tannya Rocío Ibarra Rivera, la Co-dirección de la Dra. C. Verónica Mayela Rivas Galindo y como Miembro de la Comisión de la Dra. C. Susana Thelma López Cortina.

Directora



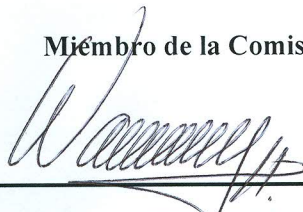
Dra. Q. Tannya Rocío Ibarra Rivera

Co-Directora



Dra. C. Verónica Mayela Rivas Galindo

Miembro de la Comisión



Dra. C. Susana Thelma López Cortina

DEDICATORIA

A mis padres y a mi hermano favorito (es el único)

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, agradecerle a mi comisión por todo lo que hicieron por mi durante esta estancia de maestría. A la Dra. Tannya ya que, a pesar de la diferente forma de trabajar, me tuvo mucha paciencia, disponibilidad y apoyo para lograr que el objetivo del proyecto se cumpliera y la estancia de maestría fuera muy amena, también gracias por los conocimientos en síntesis que me proporcionó y pido disculpa por los dolores de cabeza causados. A la Dra. Vero Rivas, que admiré siempre sus conocimientos en RMN, y su forma de ser a todo dar pero sobretodo el apoyo y las palabras de aliento que fueron importantes para mí y lograr que este proyecto saliera adelante. A la Dra. Susana por estar siempre dispuesta a apoyarnos en cada momento del proyecto y por sus aportaciones asertivas.

A los guaguacitos que me acompañaron durante toda la maestría, gracias por las risas, por los regaños, por las palabras de aliento y como dice la guaguacita Sara gracias por aguantar mis ataques hormonales, que fue casi siempre. La guaguacita Sara, no puedo describir lo importante que fue tenerte como amiga y compañera de maestría, el apoyo que me has dado pero aún más las risas y los llantos que pasamos. Al guaguacito Roberto fue un honor tenerte como compañero de maestría a una gran persona como tú, gracias por abrirme las puertas de tu amistad y tu casa también. A mamá Dinora, muchas gracias en serio por las risas, los regaños y haciéndome feliz llevándome a comer.

A mis compañeros de Posgrado con Orientación en Química Biomédica, se oyó tan caché. A Fernando por demostrarme su gusto por la síntesis. Al chido Omar, por los conocimientos analíticos valiosos dados y las risas. A Perli, gracias por las charlas que tuvimos y darme el honor de saber de la venida del pequeño. A Jazmín por sus palabras y consejos. Y a la Pposita Mitzi por hacerme reír, recordar la comida del sur y por los momentos musicales especiales.

A personas especiales del posgrado Teodoro, Juanito y papá Trujillo; por hacer muy agradable esta estancia de maestría y ser unos chavos geniales.

A mis padres y mi hermano, ya que siempre me dieron palabras de aliento cuando me achicopalaba y por las visitas que me fortalecían.

A mi buen amigo Orlando y su familia por abrirme las puertas de su casa y permitirme formar parte de la familia, muchas gracias por todos los momentos agradables que pase a lado de ustedes.

Al departamento de Química Analítica por haberme abierto las puertas de sus instalaciones para realizar mi estancia. A los profesores y el personal no docente.

A CONACYT por el apoyo económico que facilitó la estancia de maestría.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
LISTA DE FIGURAS	III
LISTA DE ESQUEMAS	V
LISTA DE ABREVIACIONES	VI
FICHA DE RESUMEN	VIII
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Péptidos Bioactivos.	1
1.2 Péptidos Bicíclicos.	2
1.3 Sistema Renina-Angiotensina.	3
1.4 Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina.	4
1.5 Síntesis del núcleo base del Omapatrilato.	10
1.6 <i>N</i> -aciliminio.	11
1.7 Reacción de multicomponentes.	12
1.7.1 Mecanismo de la reacción de Ugi.	13
1.7.2 Reacciones de multicomponentes en la preparación de péptidos conformacionalmente restringidos.	14
1.7.3 Reacciones de multicomponentes que incluyan la formación de iones <i>N</i> -aciliminio.	15
1.8 Estrategia sintética.	17
1.9 Justificación.	18
1.10 Objetivos.	19
1.10.1 Objetivo General.	19
1.10.2 Objetivos Específicos.	19
2. MATERIALES Y MÉTODOS	20
2.1 Material de laboratorio.	20
2.2 Equipos.	22
2.3 Reactivos.	22
2.4 Métodos.	24
2.4.1 Generalidades.	24
2.4.2 Síntesis de 4,4-dimetoxi-butiraldehído 2 .	24
2.4.3 Síntesis del ácido 4,4-dimetoxi-butanoico 3 .	25
2.4.4 Síntesis de <i>N</i> -(1-(<i>tert</i> -butilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-4-metoxibenzamida 13 .	26
2.4.5 Síntesis de <i>N</i> -(<i>tert</i> -butil)-2-(3-mercaptopropanamido)-5,5-dimetoxipentanamida 15 .	26

2.4.6 Síntesis de <i>N</i> -(<i>tert</i> -butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metilhex-5-enamida 17 .	27
2.4.7 Síntesis de <i>N</i> -(<i>tert</i> -butyl)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirrol-1-il)hex-5-enamida 19 .	27
2.4.8 Síntesis de 3-(but-3-en-1-il)-1-(<i>tert</i> -butil)-3-metiltetrahidro-5 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]imidazol-2,5(3 <i>H</i>)-diona 21 .	28
3. RESULTADOS	29
3.1 Compuestos sintetizados.	29
3.1.1 Síntesis del 4,4-dimetoxi-butiraldehído 2 .	29
3.1.2 Síntesis del ácido 4,4-dimetoxi-butanoico 3 .	29
3.1.3 Síntesis de <i>N</i> -(1-(<i>tert</i> -butilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-4-metoxibenzamida 13 .	30
3.1.4 Síntesis de <i>N</i> -(<i>tert</i> -butil)-2-(3-mercaptopropanamido)-5,5-dimetoxipentanamida 15 .	31
3.1.5 Síntesis de <i>N</i> -(<i>tert</i> -butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metilhex-5-enamida 17 .	32
3.1.6 Síntesis de <i>N</i> -(<i>tert</i> -butyl)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirrol-1-il)hex-5-enamida 19 .	33
3.1.7 Síntesis de 3-(but-3-en-1-il)-1-(<i>tert</i> -butil)-3-metiltetrahidro-5 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]imidazol-2,5(3 <i>H</i>)-diona 21 .	34
4. DISCUSIÓN	35
4.1 Explicación General.	35
4.2 Síntesis y análisis espectroscópico.	36
4.2.1 Síntesis de materias primas.	37
4.2.2. Síntesis de aductos de Ugi.	42
4.2.3 Ciclación de aductos de Ugi (Ruta A).	50
4.2.4 Ciclación de aductos de Ugi (Ruta B).	51
5. CONCLUSIONES	65
6. PERSPECTIVAS	67
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
ANEXOS	74

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Estructura química de compuestos bicíclicos donde uno de los ciclos que lo conforman es un residuo de prolina.	3
2. Esquema general del Sistema Renina-Angiotensina (SRA).	4
3. Esquema del SRA y de las posibilidades farmacológicas de inhibirlo (IDR: Inhibidores directos de la renina; IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina I; ARA=BRAs: Bloqueadores del receptor AT-1).	5
4. Estructura química del Aliskiren.	6
5. Estructura química de Candesartan cilexetil destacando en rojo el sitio que se transforma para adquirir su actividad.	6
6. Estructuras químicas de algunos IECA.	7
7. Compuestos aprobados por la FDA que poseen estructura tipo péptido conformacionalmente restringido.	8
8. Estructuras de los compuestos en investigación poseen actividad inhibitoria hacia la ECA.	9
9. Estructura química del Omapatrilato.	10
10. Esquema de síntesis para formar el Omapatrilato reportado por Robl y colaboradores en 1997.	11
11. Esquema de reacción de la formación del ión <i>N</i> -aciliminio y su posterior acoplamiento con un nucleófilo propuesto por Unsworth y colaboradores en 2014.	12
12. Mecanismo de reacción de la reacción de multicomponentes de Ugi.	14
13. Posibilidad para obtener un ciclo a partir de un aducto de Ugi.	15
14. Esquema de síntesis para generar péptidos conformacionalmente restringidos mediante reacción de multicomponentes de Ugi reportado por Vamos y colaboradores en 2013.	16
15. Mecanismo de reacción propuesto por Vamos y colaboradores para generar el péptido conformacionalmente restringido.	17
16. Espectro de ¹ H-RMN del 4,4-dimetoxi-butiraldehído 2 .	38
17. Espectro de ¹³ C-RMN del 4,4-dimetoxi-butiraldehído 2 .	39
18. Espectro de ¹ H-RMN del ácido 4,4-dimetoxi-butanoico 3 .	40
19. Espectro de ¹³ C-RMN del ácido 4,4-dimetoxi-butanoico 3 .	41
20. Espectro de ¹ H-RMN del <i>N</i> -(<i>tert</i> -butil)-2-(3-mercaptopropanamido)-5,5-dimetoxipentanamida 15 .	46

21. Espectro de ¹³ C-RMN del <i>N</i> -(<i>tert</i> -butil)-2-(3-mercaptopropanamido)-5,5-dimetoxipentanamida 15 .	47
22. Espectro de ¹ H-RMN del <i>N</i> -(<i>tert</i> -butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metilhex-5-enamida 17 .	49
23. Espectro de ¹³ C-RMN del <i>N</i> -(<i>tert</i> -butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metilhex-5-enamida 17 .	50
24. Reacción del Ugi 15 y su ccf.	51
25. Espectro de ¹ H-RMN del <i>N</i> -(<i>tert</i> -butyl)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirrol-1-il)hex-5-enamida 19 .	56
26. Espectro de ¹³ C-RMN del <i>N</i> -(<i>tert</i> -butyl)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirrol-1-il)hex-5-enamida 19 .	57
27. Espectro de ¹ H-RMN de 3-(but-3-en-1-il)-1-(<i>tert</i> -butil)-3-metiltetrahidro-5 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]imidazol-2,5(3 <i>H</i>)-diona 21 .	61
28. Espectro de ¹³ C-RMN de 3-(but-3-en-1-il)-1-(<i>tert</i> -butiyl)-3-metiltetrahidro-5 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]imidazol-2,5(3 <i>H</i>)-diona 21 .	62
29. Ruta de síntesis para la generación del núcleo de tetrahidro-5 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]imidazol-2,5(3 <i>H</i>)-diona por Xu y Chen en 2017 mediante una reacción de multicomponentes de Ugi.	63
30. Comparación estructural de los compuestos generados en el proyecto con compuestos reportados que poseen actividad biológica.	64

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema	Página
1. Esquema general de la estrategia de síntesis.	18
2. Estrategia de síntesis de péptidos bicíclicos partir de 2 y 3 .	36
3. Ruta sintética que se propuso para la generación de 7a y 7b .	42
4. Reacción del Ugi 17 con tricloruro de indio en diclorometano.	52
5. Mecanismo de reacción propuesto para la generación de <i>N</i> -(<i>tert</i> -butil)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirrol-1-il)hex-5-enamida 19 a partir del aducto de Ugi 17 .	54
6. Mecanismo de reacción propuesto para la generación de 3-(but-3-en-1-il)-1-(<i>tert</i> -butil)-3-metiltetrahidro-5 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]imidazol-2,5(3 <i>H</i>)-diona a partir del aducto 17 .	59

LISTA DE ABREVIACIONES

$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ = Carbonato de amonio

$^\circ\text{C}$ = Grados Celsius

^{13}C = Carbono 13

^1H = Hidrógeno 1

A = Amperes

AcOEt = Acetato de etilo

ACS = American Chemical Society (Sociedad Química Americana)

Ang I = Angiotensina I

Ang II = Angiotensina II

AT-1 = Receptores de Angiotensina II tipo 1

AT-2 = Receptores de Angiotensina II tipo 2

BRA = Bloqueadores de los Receptores de la Angiotensina II

C = Carbono

c = Cuarteto

ccf = Cromatografía en Capa Fina

CDCl_3 = Cloroformo deuterado

CH_2Cl_2 = Diclorometano

Cols = Colaboradores

d = Doblete

dd = Doble doblete

DEPT = Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (Mejoramiento de la Pérdida de Distorsión mediante la Transferencia de Polarización).

DIBAL = Hidruro de diisobutilaluminio

Ec = Ecuación

ECA = Enzima Convertidora de Angiotensina I

Eq = Equivalentes

Et = Etil

FDA = Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Fármacos)

H = Hidrógeno

h = Horas

H_2O = Agua destilada

$\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4]$ = Ácido fosfomolibdico

HCl = Ácido clorhídrico

Hex = Hexano

Hz = Hertz

i = Iso
IDR = Inhibidores Directos de la Renina
IECA = Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina I
InCl₃ = Tricloruro de Indio
J = Constante de acoplamiento.
L = Levógiro
M = Molar
m = Multiplete
MeCN = Acetonitrilo
MeOH = Metanol
mg = Miligramos
MHz = Megahertz
mL = Mililitros
mmol = Milimoles
N o *N* = Nitrógeno o Normal (se utiliza para hablar de concentración)
Na₂SO₄ = Sulfato de sodio
NaCl = Cloruro de sodio
NaOH = Hidróxido de sodio
NEt(*i*-Pr)₂ = Diisopropiletilamina
nm = Nanómetros
N° o No = Número
p = Posición para
pH = Potencial de hidrógeno
Phe = Fenilalanina
ppm = Partes por millón
Pr = Propil
R_f = Factor de retardo
RMCs = Reacciones de Multicomponentes
RMN = Resonancia Magnética Nuclear
s = Singulete
SOD = Síntesis Orientada a la Diversidad
SRA = Sistema Renina-Angiotensina
t = Triplete
T3P = Anhídrido propilfosfónico
TFA = Ácido 2,2,2-trifluoroacético
TFE = 2,2,2-trifluoroetanol
UV = Ultravioleta
V = Voltios
 ε = Épsilon

RESUMEN

Q.F.B. Victor Manuel Niño Mendiola
Universidad Autónoma de Nuevo León
Facultad de Medicina

Fecha de graduación: Septiembre, 2018

Título de estudio: Síntesis de péptidos bicíclicos mediante la reacción de Ugi como potenciales inhibidores del sistema renina-angiotensina.

Número de Páginas: 130

Candidato para el grado de Maestro en
Ciencias con Orientación en Química
Biomédica

Área de Estudio: Síntesis Orgánica y Bioquímica

Propósito y método de estudio:

Los péptidos desempeñan un papel clave en muchas funciones biológicas y fisiológicas de los organismos vivos pero poseen ciertas limitaciones que disminuyen su potencial uso como agentes terapéuticos. En varios trabajos se ha demostrado que las propiedades farmacológicas de ciertos péptidos mejoran con el aumento de la rigidez estructural, la cual puede obtenerse modificación química a través de procesos químicos como *N*-alquilaciones, α -alquilaciones y procesos de ciclación. Uno de los blancos atractivos de los péptidos bicíclicos es el Sistema Renina-Angiotensina. Las reacciones de multicomponentes que combinadas con un proceso de ciclación permiten en pocos pasos de reacción la obtención de péptidos bicíclicos. Por lo anterior, la estrategia de este trabajo consistió en combinar la reacción de Ugi con una ciclación de un ion *N*-aciliminio para la preparación de péptidos bicíclicos. El primer paso consistió en obtener aductos Ugi capaces de formar un ion *N*-aciliminio mediante la selección adecuada de las materias primas, por un lado, un grupo acetal en el componente ácido o carbonílico y un nucleófilo que reaccione con el ion *N*-aciliminio. Finalmente, los aductos de Ugi se hicieron reaccionar con un ácido de Bronsted o de Lewis para la reacción de ciclación. Todas las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina, los crudos purificados por extracción líquido-líquido y/o cromatografía en columna, y los compuestos puros se analizaron por espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C de una y dos dimensiones.

Conclusiones y contribuciones:

A partir de los resultados de este trabajo, se estableció que las mejores condiciones de reacción para generar los aductos de Ugi lineales incluyen el uso de carbonato de amonio como fuente de amina y trifluoroetanol como disolvente. Con estas condiciones se obtuvieron dos aductos de Ugi nuevos que no reportados en la literatura en rendimiento moderado. La transformación del aducto de Ugi lineal en el biciclo tipo tetrahydro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona fue favorecido por tricloruro de Indio en acetonitrilo a temperatura de reflujo. Hasta el momento la combinación de la reacción Ugi con una ciclación del ion *N*-aciliminio para este tipo de biciclos no se ha reportado.

Firma del Director de Tesis


Dra. Q. Tannya Rocío Ibarra Rivera

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1 Péptidos Bioactivos.

Los péptidos bioactivos son fragmentos de proteínas específicos con la capacidad de impartir una respuesta biológica que impacta positivamente en las funciones corporales y por lo tanto mejora la salud. Algunas actividades fisiológicas de que se han atribuido a los péptidos bioactivos son: antioxidante, antimicrobiana, antihipertensiva, citomoduladora e inmunomoduladora [1]. Además, poseen una alta especificidad que les confiere un buen perfil de seguridad, tolerabilidad y eficacia en humanos. Por lo anterior, los péptidos bioactivos representan una excelente opción para el diseño de nuevos agentes terapéuticos.

Por otro lado, los péptidos naturales poseen propiedades farmacológicas y diversidad estructural limitadas. Para prevenir estas limitaciones se han desarrollado varias estrategias químicas, en las que se incluyen ciclaciones. En comparación con los péptidos lineales, los péptidos cíclicos generalmente tienen una conformación restringida que aumenta la permeabilidad de membrana, estabilidad y resistencia a la degradación proteolítica [2]. Varios ejemplos exitosos de péptidos monocíclicos potentes y selectivos han sido reportados en la literatura [3], entre los cuales destacan los péptidos de anillos

pequeños ya que son más resistentes a proteasas y por lo tanto mejoran la biodisponibilidad oral [4].

1.2 Péptidos Bicíclicos.

Recientemente se ha demostrado que la estabilidad proteolítica de péptidos monocíclicos puede mejorar cuando se transforman en estructuras bicíclicas, al reducir el tamaño de anillo. Esto aumenta la rigidez conformacional y por lo tanto afinidad por el blanco y su selectividad.

Los péptidos bicíclicos han tenido un auge significativo en síntesis debido a la diversidad estructural que poseen, a que sirven como bloques de construcción para la generación de nuevas moléculas, que hacen que tengan cierta conformación espacial facilitando su unión a los blancos biológicos [2].

En los sistemas bicíclicos fusionados de péptidos se restringe la geometría del ángulo diedro lo que genera estructuras secundarias tales como giros β [5]. Por ejemplo, las azabicyclo [X.Y.0] alcanonas son estructuras químicas que restringen eficientemente la conformación en péptidos. Aquellas azabicyclo [X.Y.0] alcanonas, que poseen L-prolinas, se les han atribuido varias actividades biológicas, como peptidomiméticos [6, 7] e inhibidores de ciclofilina (Figura 1) [8].

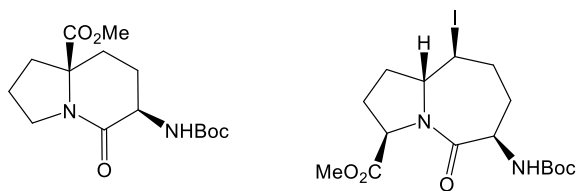


Figura 1. Estructura química de compuestos bicíclicos donde uno de los ciclos que lo conforman es un residuo de prolina.

1.3 Sistema Renina-Angiotensina.

El Sistema Renina-Angiotensina (SRA) (Figura 2) es un complejo hormonal que regula presión sanguínea, el volumen corporal y el balance de sodio y potasio. En el año 2000 se reportó que en el mundo el número total de adultos que padecen hipertensión fue de 972 millones y se prevé que aumente un 60% hasta 1.56 millones en el 2025 [9].

El SRA consiste de una cascada proteolítica conectada a un sistema de transducción de señales que comienza con la transformación del angiotensinógeno, precursor inicial, hacia Angiotensina I (Ang I) por acción de la Renina; posteriormente Ang I es transformada por la Enzima Convertidora de Angiotensina I (ECA) en Angiotensina II (Ang II). Ang II interacciona con los receptores tipo 1 (AT-1) y tipo 2 (AT-2) donde ocurre una cascada de señalizaciones para dar como uno de sus efectos la contracción del vaso sanguíneo y en consecuencia el aumento de la presión arterial [10, 11, 12].

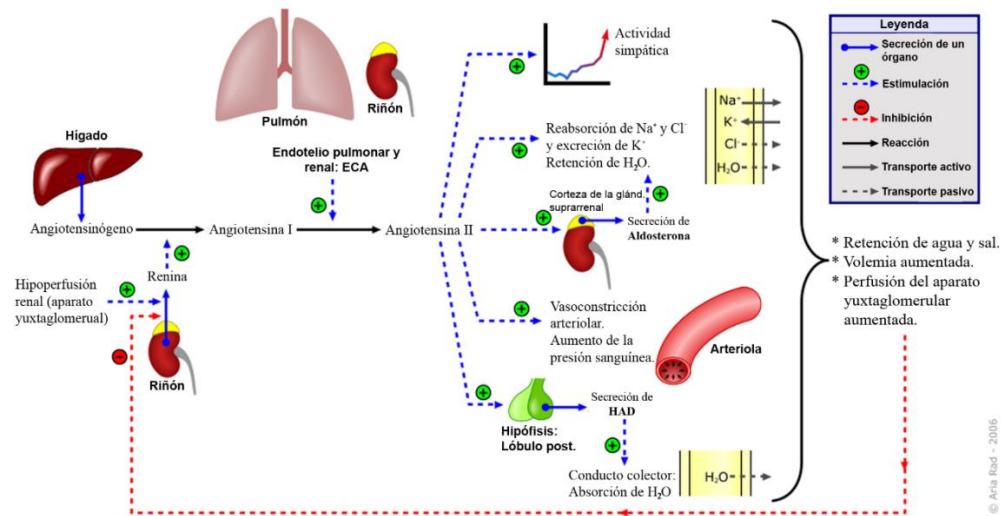


Figura 2. Esquema general del Sistema Renina-Angiotensina (SRA).

1.4 Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina.

Los inhibidores de SRA incluyen principalmente Inhibidores Directos de la Renina (IDR), Bloqueadores de los Receptores de la Angiotensina II (BRA) e Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina I (IECA) (Figura 3).

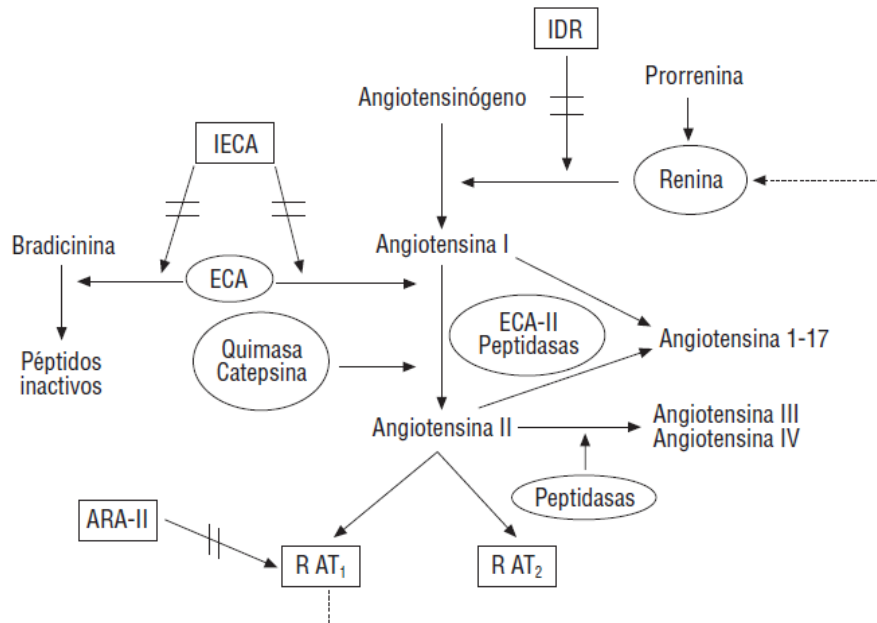


Figura 3. Esquema del SRA y de las posibilidades farmacológicas de inhibirlo (IDR: Inhibidores directos de la renina; IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina I; ARA=ARA-II: Bloqueadores del receptor AT-1).

Los IDR's bloquean el SRA mediante la inhibición competitiva con el angiotensinógeno por el sitio activo de la renina y como resultado no se produce la Ang I. Un IDR aprobado por la FDA es el aliskiren (Figura 4) [13, 14].

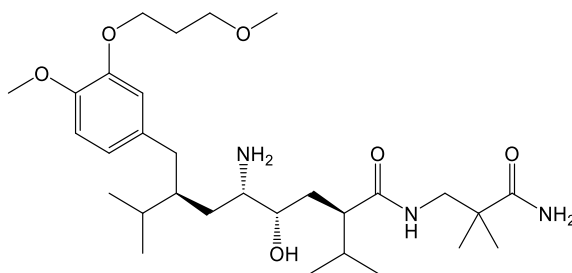


Figura 4. Estructura química del Aliskiren.

Los BRA actúan sobre SRA al interactuar con el receptor AT-1, causando inhibición competitiva con la Ang II. La ausencia de Ang II no permite la resorción de sodio y favorece la pérdida de iones potasio en los túbulos renales reduciendo así el volumen de circulación sanguínea, la carga cardíaca, la tensión periférica y la demanda de oxígeno. Los BRA más representativos incluyen la familia de los sartanes, un ejemplo es Candesartan cilexetil (Figura 5) [15, 16].

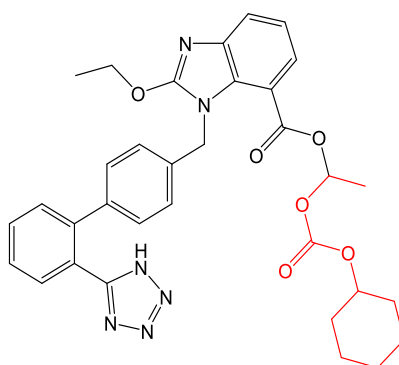


Figura 5. Estructura química de Candesartan cilexetil destacando en rojo el sitio que se transforma para adquirir su actividad.

Los IECA son los fármacos más utilizados para actuar sobre el SRA mediante la inhibición competitiva con Ang I por el sitio activo de la ECA impidiendo con ello la transformación de Ang I a Ang II y en consecuencia detener la cadena de reacciones del SRA. Su potencia depende de la afinidad que tengan los fármacos en unirse con el ligando de Zinc de la porción activa de la enzima.

En general los IECA's se pueden separar en tres grupos característicos: IECA's (Figura 6) que contienen grupos sulfhidrilos (Ej. captopril), los cuales tienen mayor afinidad por el Zinc, IECA's que contienen grupos carboxílicos (Ej. Enalapril) que son los IECA más comunes e, IECA's que contienen fósforo (Ej. fosinopril). Todos los IECA's comparten una similitud estructural que consiste en una forma dipeptídica de alanina con prolina la cual les confiere restricción conformacional [17].

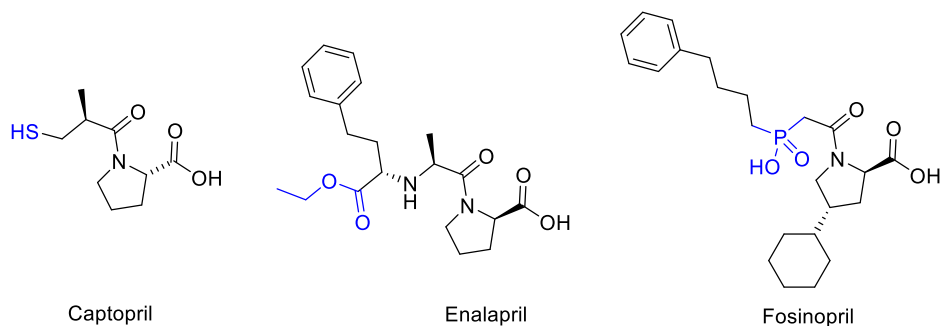


Figura 6. Estructuras químicas de algunos IECA.

Los IECA's recientemente aprobados por la FDA incluyen en su estructura péptidos bicíclicos conformacionalmente restringidos con dos anillos, entre ellos el

trandolapril, perindopril, etc. (Figura 7). Todos ellos presentan la característica que son más potentes y de más larga duración [17, 18].

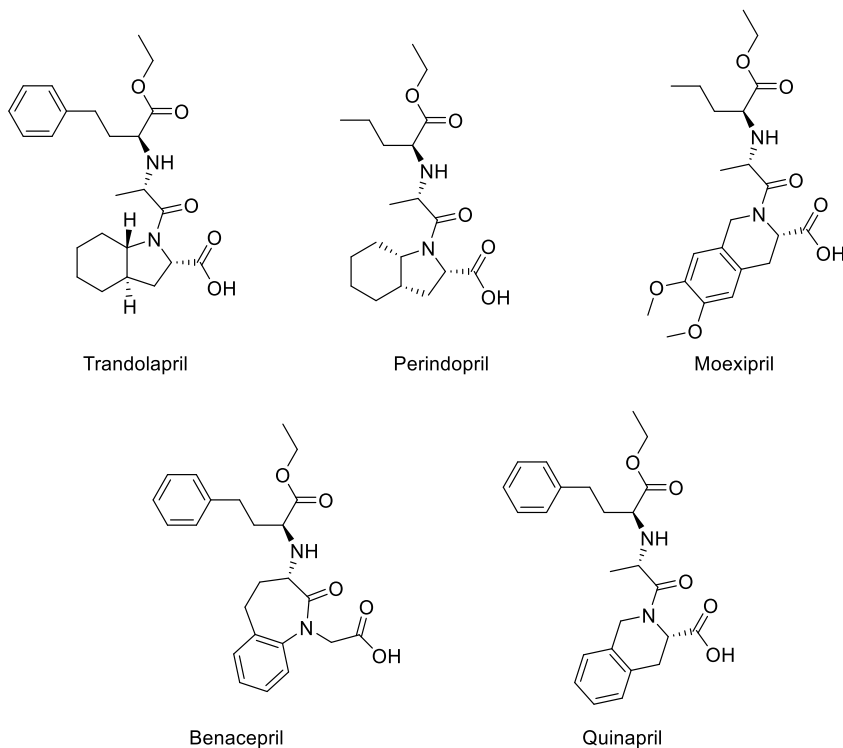


Figura 7. Compuestos aprobados por la FDA que poseen estructura tipo péptido conformacionalmente restringido.

Por otro lado, existen varios compuestos en investigación sobre los cuales se han reportado que tienen actividad inhibidora de la ECA y se caracterizan por tener estructura de péptidos bicíclicos conformacionalmente restringidos como los que se muestran en la Figura 8 [19].

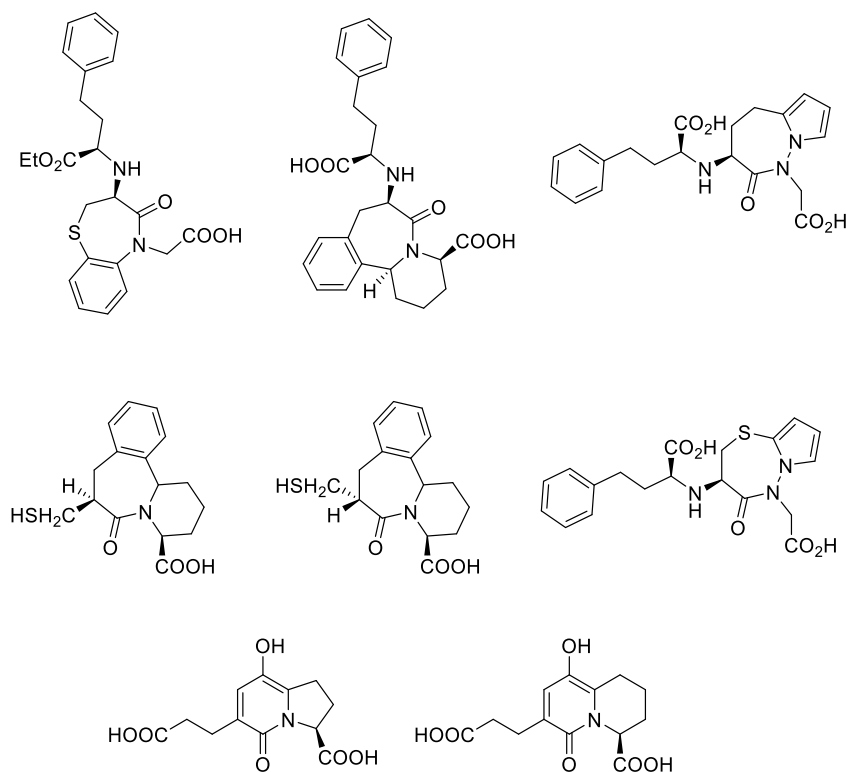


Figura 8. Estructuras de los compuestos en investigación poseen actividad inhibitoria hacia la ECA.

Dentro de esta categoría sobresale el omapatrilato, el cual es un nuevo y potente agente antihipertensivo en fase experimental (Figura 9). En un reporte reciente, se demostró que el omapatrilato causa una mayor reducción de la presión arterial que el lisinopril en individuos con hipertensión sensible a la sal que normalmente no responden bien a los inhibidores de la ECA [20].

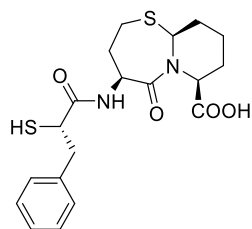


Figura 9. Estructura química del Omapatrilato.

1.5 Síntesis del núcleo base del Omapatrilato.

En general, las rutas sintéticas reportadas en la preparación del omapatrilato se basan en una ciclación, a partir de intermediarios tipo *N*-aciliminio. La materia prima incluye en su estructura un grupo funcional aldehído, el cual es capturado por un nitrógeno de la amida más cercana para formar el primer ciclo de 5 miembros como ion *N*-aciliminio. Este ion es atrapado estereoselectivamente por el tiol para así generar el núcleo base del omapatrilato. Por ejemplo, en el trabajo de Robl y colaboradores publicado en 1997, reportaron una metodología para la preparación del núcleo del Omapatrilato. En este trabajo el intermediario **I** contiene el grupo aldehído que reacciona internamente con el nitrógeno de la amida para formar el ion *N*-aciliminio y subsecuentemente reaccionar con el tiol obteniéndose la lactama bicíclica **II** en buen rendimiento (> 99%) que después de dos pasos se transformó al omapatrilato. (Figura 10) [21].

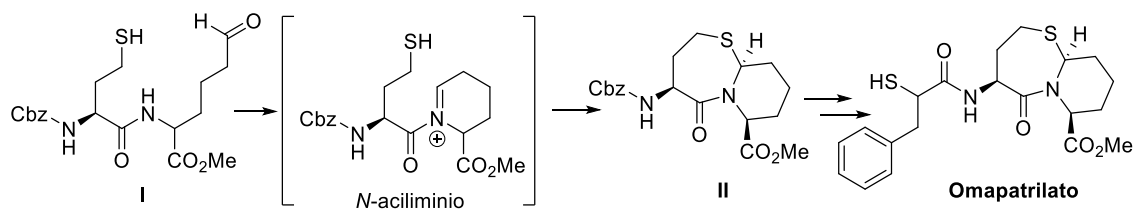


Figura 10. Esquema de síntesis para formar el Omapatrilato reportado por Robl y colaboradores en 1997.

1.6 *N*-aciliminio.

Los iones *N*-aciliminio son electrófilos muy reactivos que han sido ampliamente usados en síntesis para la elaboración de compuestos con estructuras muy diversas. Desde 1950 se han reportado un gran número de trabajos que usan los iones *N*-aciliminio en la preparación de productos biológicamente activos. Entre todas las reacciones que incluyen los iones *N*-aciliminio, la reacción de Mannich y la reacción de Pictet-Spengler han sido las más estudiadas [22].

Recientemente, Unsworth y colaboradores publicaron el aprovechamiento que puede tener el ión *N*-aciliminio para obtener bicíclicos con varios tipos de nucleófilos. Este trabajo se basó en acoplar varias iminas con diversos ácidos carboxílicos para dar iones *N*-aciliminio que pueden atraparse intramolecularmente por oxígeno, nitrógeno, azufre, inclusive carbonos nucleofílicos. Estas reacciones permitieron obtener diversos compuestos bicíclicos (Figura 11) [23].

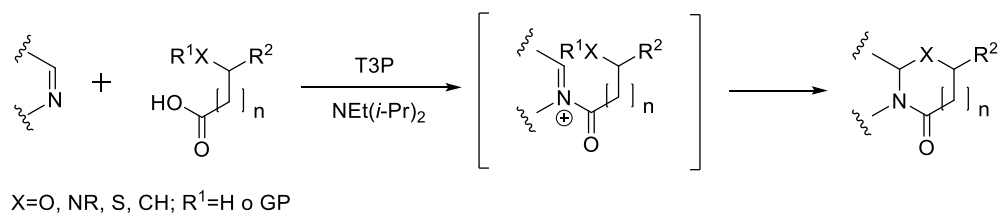


Figura 11. Esquema de reacción de la formación del ión *N*-aciliminio y su posterior acoplamiento con un nucleófilo propuesto por Unsworth y colaboradores en 2014.

1.7 Reacción de multicomponentes.

En este nuevo siglo, uno de los mayores desafíos de la química orgánica y de la química médica es la obtención de nuevos compuestos bioactivos de manera rápida, eficiente y económicamente redituable. Diversos reportes describen a las reacciones de multicomponentes (RMCs) como las estrategias sintéticas que más se acercan al concepto de síntesis ideal. Las RMCs armonizan con varios principios de la química verde como: prevención, economía atómica, uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida, utilizar disolventes y auxiliares más seguros con el medio ambiente, disminuir el consumo energético y minimizar el potencial de accidentes químicos [24].

Las RMCs son procesos químicos en los que tres o más reactivos reaccionan selectivamente para formar un solo producto y son transformaciones extremadamente eficientes en la síntesis orgánica.

Las RMCs han influido en la síntesis orientada a la diversidad (SOD) explorando dos áreas generales: primero, a los productos de RMC como insumos directos de la

biblioteca, y segundo, a los productos de RMC como puntos de partida para las reacciones posteriores que conducen a productos estructuralmente diversos [25].

La importancia de la reacción de multicomponentes de Ugi reside en el uso de isonitrilos, los cuales son especies químicas únicas y muy reactivas debido a alta polaridad del enlace $\text{C}\equiv\text{N}^+\text{-R}$. Esta característica hace que el carbono actúe como nucleófilo y posteriormente como electrófilo en la misma reacción.

1.7.1. Mecanismo de la reacción de Ugi.

La RMC de Ugi incluye una amina **I**, un compuesto carbonílico (aldehído o cetona) **II**, un componente ácido **III** (ácido carboxílico, ácidos hidrazoicos, cianatos, tiocianatos, monoésteres del ácido carbónico, sales de aminas secundarias, agua, ácido sulfhídrico y sulfuro de selenio) y un isonitrilo **IV**.

El mecanismo de la reacción de Ugi ya ha sido descrito en muchos reportes de la literatura y el primer paso incluye la formación de una imina **V** entre la amina **I** y el compuesto carbonílico **II**. La imina **V** resultante, es atacada nucleofílicamente por el isonitrilo **IV** generando el ion nitrilio **VI**, el cual sufre en el mismo carbono una adición electrofílica generando la acilamina **VII**. El último paso de la reacción de Ugi se le conoce como transposición de Mumm de la acilamina **VII** que conduce a la alfa-cetoacetamida **X** (Figura 12).

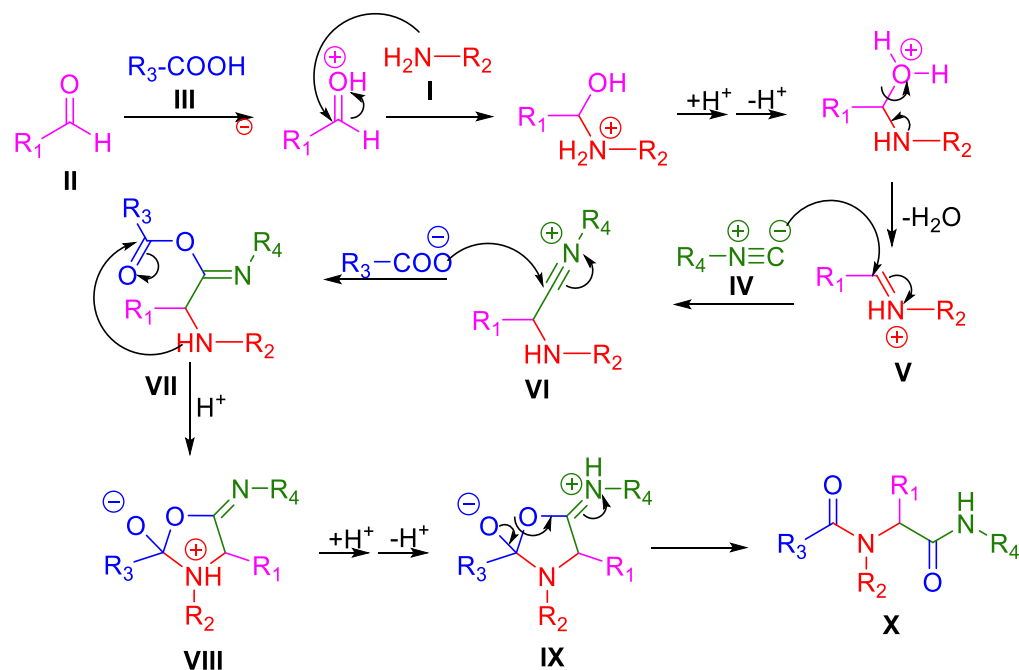


Figura 12. Mecanismo de reacción de la reacción de multicomponentes de Ugi.

1.7.2 Reacciones de multicomponentes en la preparación de péptidos conformacionalmente restringidos.

La reacción de Ugi es una poderosa transformación sintética, una de sus aplicaciones más importantes es el acoplamiento de péptidos y síntesis de α -aminoácidos. Entre todas las reacciones de multicomponentes que se conocen, la reacción de Ugi es quizá la única estrategia capaz de generar compuestos bicíclicos a través de ciclaciones de sus correspondientes aductos lineales (Figura 13) [26, 27, 28].

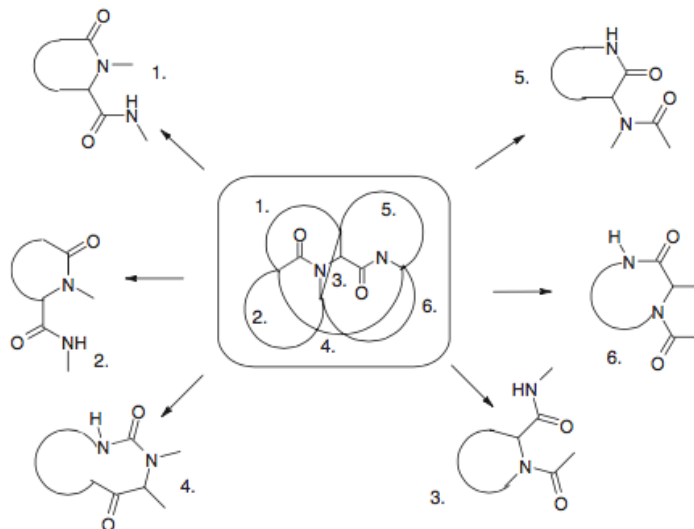


Figura 13. Posibilidad para obtener un ciclo a partir de un aducto de Ugi.

La principal ventaja de combinar las reacciones de multicomponentes con otras reacciones especialmente de ciclación se debe a que favorecen la preparación de compuestos estructuralmente diversos en pocos pasos de reacción [29].

1.7.3 Reacciones de multicomponentes que incluyen la formación de iones *N*-aciliminio.

Recientemente, Vamos y cols. reportaron una síntesis para generar péptidos conformacionalmente restringidos que tienen una estructura similar al omapatrilato mediante la combinación de la reacción de multicomponentes de Ugi con una ciclación con iones *N*-aciliminio. Esta metodología consiste de dos pasos, el primero incluye la preparación de un péptido lineal a través de la reacción de Ugi a partir de un aldehído protegido, un isonitrilo aromático, amoniaco como fuente de amina y un aminoácido

protegido en el nitrógeno haciendo la función de ácido carboxílico. Subsecuentemente, el Ugi resultante se convierte en un intermediario del tipo ión iminio, el cual reaccionara con nucleofilo más cercano para generar el peptido bicíclico (Figura 14) [30].

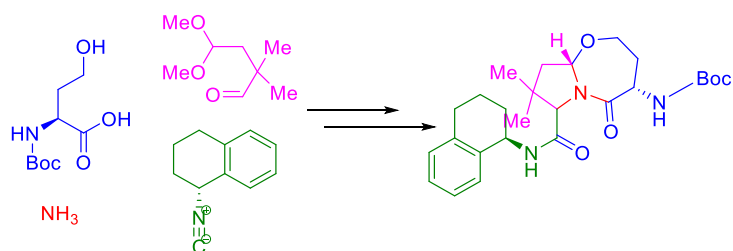


Figura 14. Esquema de síntesis para generar péptidos conformacionalmente restringidos mediante reacción de multicomponentes de Ugi reportado por Vamos y colaboradores en 2013.

El mecanismo por el cual se forma el biciclo se explica de la siguiente manera: primer paso fue obtener el aducto de Ugi a partir de las materias primas seleccionadas (**a**), después hacer reaccionar el aducto de Ugi en medio ácido para liberar el aldehído (**b**), seguido de la reacción intramolecular del aldehído con el nitrógeno de la amida para dar el ion *N*-aciliminio (**c**), el cual en el paso final fue atrapado estereoselectivamente por el grupo hidroxilo de la homoserina de la cadena lateral para generar el biciclo (**d**, Figura 15) [30].

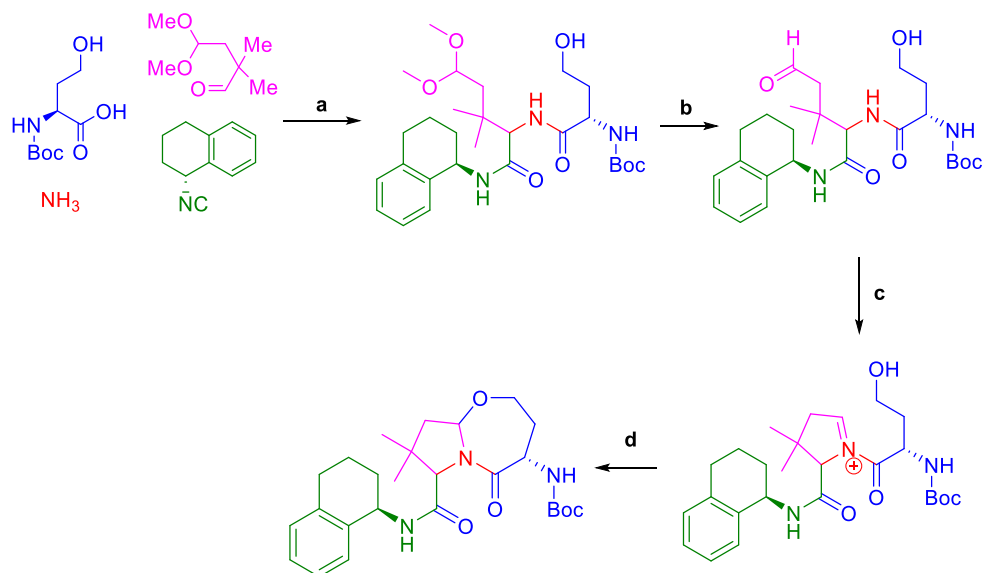
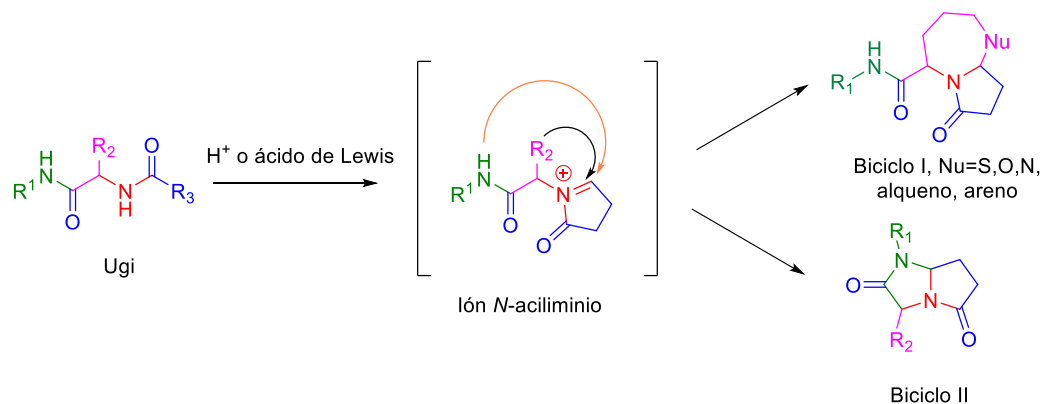


Figura 15. Mecanismo de reacción propuesto por Vamos y colaboradores para generar el péptido conformacionalmente restringido.

1.8 Estrategia sintética.

Debido a las evidencias que muestran la capacidad de la reacción de multicomponentes de Ugi para formar péptidos bicíclicos, la estrategia sintética de este trabajo para la preparación de péptidos bicíclicos se basa en la combinación de la reacción de Ugi con una ciclación de un ión aciliminio. Una vez formado el *N*-aciliminio en el aducto de Ugi, un nucleófilo insertado en el Ugi formará el segundo ciclo para generar el péptido bicíclico (Esquema 1). El nucleófilo (S, N, O, alqueno, areno, etc.) puede estar incluido en uno de los componentes de la reacción de Ugi, por ejemplo, en R₂ (Biciclo I). Si no se incorpora un nucleófilo en cualquiera de los componentes, potencialmente el nitrógeno proveniente del isonitrilo pudiera actuar como nucleófilo para dar el segundo tipo de péptido bicíclico (Biciclo II).



Esquema 1. Esquema general de la estrategia de síntesis.

1.9 Justificación.

En la actualidad, las terapias están orientadas al tratamiento de las enfermedades a través de la interacción de fármacos con diversos blancos biológicos. Los péptidos restringidos, son un grupo de compuestos atractivos para la inhibición de diversos blancos biológicos importantes, como el Sistema Renina-Angiotensina.

Las reacciones de multicomponentes presentan diversas ventajas para la preparación de péptidos conformacionalmente restringidos, como los péptidos bicíclicos que, en combinación con su conocida capacidad de generar diversidad estructural, podrían aportar nuevos péptidos con actividades más selectivas y potentes que los inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina existentes.

1.10 Objetivos.

1.10.1 Objetivo General.

Sintetizar y caracterizar nuevos péptidos bicíclicos orientados a la inhibición del Sistema Renina-Angiotensina.

1.10.2 Objetivos Específicos.

1.- Preparar las materias primas que se usarán en la reacción de multicomponentes de Ugi.

2.- Establecer las mejores condiciones de la reacción de multicomponentes de Ugi y caracterizar espectroscópicamente los compuestos obtenidos.

3. Establecer las mejores condiciones de la reacción de ciclación para la obtención de péptidos bicíclicos y caracterizar espectroscópicamente los compuestos obtenidos.

CAPÍTULO 2

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Material de laboratorio.

- Adaptador de termómetro con macho 24/40.
- Agitador magnético.
- Agitador de vidrio.
- Agujas
- Algodón.
- Bulbo de succión.
- Columnas cromatográficas abiertas de 1 y 2 cm de diámetro.
- Cromatofolios de Alúmina TLC Sílica Gel 60 F₂₅₄.
- Embudo de filtración al vacío de vidrio con disco sinterizado de vidrio.
- Embudos de filtración rápida de vidrio y plástico.
- Embudo de separación de 60 mL.
- Espátula de plástico y de metal.
- Frasco Dewar para baños de hielo seco.
- Gradilla metálica.
- Guillotina.
- Jeringas de 1, 5 y 10 mL de plástico.
- Jeringa de 10 mL de vidrio.

- Matraces bola de 10, 25, 50 y 100 mL.
- Matraces bola de dos bocas de 25, 50 y 100 mL.
- Matraz Erlenmeyer 50 mL.
- Papel aluminio.
- Parafilm.
- Pinzas de dos y tres dedos.
- Pinzas keck para la sujeción de uniones esmeriladas cónicas.
- Pinzas de disección.
- Pipetas Pasteur.
- Pipetas graduadas de 5 y 10 mL.
- Soporte para matraces de fondo redondo (corcho).
- Soporte universal.
- Tapones amarillos para matraces bola.
- Termómetro de -10 a 260°C y de -100 a 50°C.
- Tiras de papel pH.
- Tinas de vidrio para baño de agua y aceite.
- Trampa de vidrio para rotavapor.
- Tubos de ensayo.
- Vasos de precipitado de 10, 50, 100, 150, 250 y 500 mL.
- Viales.
- Vidrio de reloj.

2.2 Equipos.

- Agitador Magnético con Placa Calefactora marca IKA, modelo RCT B S1, no. de serie: 03 385470, 115 V, 50/60 Hz, 610 W.
- Balanza Analítica marca AND, no. de serie: 14209367, 12 V, 0.3 A.
- Bomba de Filtración marca KNF, modelo: UN811KVP, no. de serie: 5340122, 115 V, 60 Hz, 15 A.
- Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear de 400 MHz Bruker Avance III HD, equipado con gradiente de campo.
- Pistola de Calor de Alta Calidad marca ULINE, modelo: VT-750C, 120 V, 60 Hz, 14.5 A.
- Rotavapor marca Yamato, modelo: RE200, no. de serie: B3X00139, 115 V, 60 Hz, 0.6 A; con Baño de Agua marca Yamato, modelo: BM200, no. de serie: 3400033, 115 V, 50/60 Hz, 9 A; acoplado a un circulador de agua marca PolyScience, modelo: 9106, no. de serie: 106700062, 120 V, 60 Hz, 12 A.

2.3 Reactivos.

- 4,4-dimetoxi-butanoato de metilo
- 2,2,2-trifluoroetanol (TFE)
- Acetato de Etilo (AcOEt)
- Acetona
- Acetonitrilo (MeCN)
- Ácido clorhídrico (HCl)

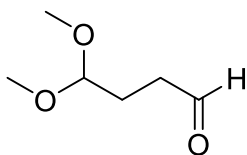
- Ácido fosfomolibdico $H_3[P(Mo_3O_{10})_4]$
- Ácido *p*-metoxi-benzoico
- Ácido 3-mercapto-propiónico
- Ácido 2,2,2-trifluoroacético (TFA)
- Agua destilada (H_2O)
- Carbonato de Amonio $((NH_4)_2CO_3)$
- Celite ®
- Cloruro de sodio (NaCl)
- Diclorometano (CH_2Cl_2)
- Gel de sílice 60 (malla 230-400)
- Hexano (Hex)
- Hidróxido de sodio (NaOH)
- Hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL)
- Hielo
- Hielo seco
- Isovaleraldehído
- Metanol (MeOH)
- Sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4)
- *Tert*-butil-isonitrilo
- Tricloruro de Indio ($InCl_3$)

2.4 Métodos.

2.4.1 Generalidades.

Todos los reactivos comerciales se usaron sin previa purificación. Los disolventes anhidros se obtuvieron de casas comerciales como Sigma-Aldrich y/o Alfa-Aesar. La purificación de los compuestos obtenidos se realizó a través de extracción líquido-líquido y/o columnas cromatográficas con gel de sílice 60 (malla 230-400). Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (ccf) utilizando placas de aluminio cubiertas con sílica gel. Para visualizar las placas se usó lámpara de luz UV a 254 nm o se tiñeron con ácido fosfomolibdico. Todos los espectros fueron obtenidos en un espectrómetro RMN que opera a 400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C . En general 10-30 mg de muestra se disolvieron en 0.5-0.7 mL de CDCl_3 . Los picos 7.26 ppm y 77.16 ppm fueron usados como referencia interna para espectros de ^1H y ^{13}C , respectivamente. Las multiplicidades de los carbonos, se determinaron a través de experimentos DEPT-135 y DEPT-90.

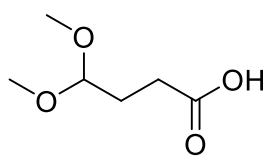
2.4.2 Síntesis de 4,4-dimetoxi-butiraldehído 2.



En un matraz bola de dos bocas previsto de una barra magnética y un termómetro acoplado en una de las bocas se colocó el 4,4-dimetoxi-butanoato de metilo (1 Eq., 1.23 mmol, 200 mg, 0.19 mL) en CH_2Cl_2 (9.55 mL 0.13 M) y se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Después se agregó DIBAL (1.26 Eq., 1.55 mmol, 1.55 mL en CH_2Cl_2 , 1 M) gota a gota evitando que la temperatura de la mezcla de reacción suba a más de $-65\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó por 3 h más. Después de comprobar la desaparición de la materia prima mediante una ccf (Sistema

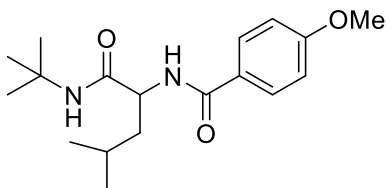
Hex:AcOEt 7:3) se adicionó MeOH (0.12 mL, 10.30 M) y solución saturada de Na₂SO₄ (0.48 mL, 2.57 M). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 h. Una vez pasado este tiempo, se adicionó Na₂SO₄ anhidro (3.3 Eq, 4.18 mmol, 593.70 mg) y se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La sal se filtró con celite a vacío y se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). El filtrado se concentró a vacío y el crudo resultante se purificó por columna de gel de sílice en un sistema Hex:AcOEt 7:3, proporcionando el aldehído **2**.

2.4.3 Síntesis del ácido 4,4-dimetoxi-butanoico **3**.



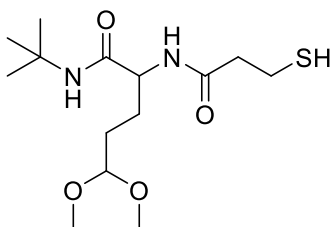
A una solución de 4,4-dimetoxi-butanoato de metilo (1 Eq., 0.62 mmol, 100 mg, 0.09 mL) en MeOH (3.10 mL, 0.2 M) se le añadió NaOH 10% (1.20 Eq., 0.74 mmol, 29.59 mg en 0.30 mL de agua) a 0 °C, luego la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación por 2 h. El metanol se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se diluyó con 6 mL más de agua y se extrajo con AcOEt (3 x 2 mL). La fase acuosa se enfrió en baño de hielo y se adicionó HCl 1 N hasta pH de 2. La fase acuosa resultante se extrajo con AcOEt (3 x 3 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a vacío proporcionando el ácido **3**.

2.4.4 Síntesis de *N*-(1-(*tert*-butilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-4-metoxibenzamida 13.



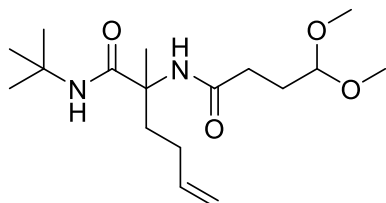
El $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1.2 Eq., 0.32 mmol, 30.37 mg) se agregó a una solución de isovaleraldehído (1.5 Eq., 0.26 mmol, 22.69 mg, 0.024 mL) en TFE (1 mL, 0.25 M) a 0 °C y se agitó 10 min. Después a la misma temperatura de 0 °C se agregó el ácido *p*-metoxibenzoico (1 Eq., 0.17 mmol, 26.72 mg) y *tert*-butil-isonitrilo (1.5 Eq., 0.26 mmol, 21.9 mg, 0.03 mL). La nueva mezcla se agitó a 0°C por 1 h y después toda la noche a temperatura ambiente. El crudo de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en un sistema Hex:AcOEt 8:2, proporcionando el péptido 13.

2.4.5 Síntesis de *N*-(*tert*-butil)-2-(3-mercaptopropanamido)-5,5-dimetoxipentanamida 15.



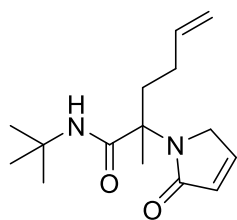
El $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1.2 Eq., 0.44 mmol, 42.56 mg) se agregó a una solución de 4,4-dimetoxi-butiraldehído (1.5 Eq., 0.55 mmol, 73.2 mg) en TFE (1.5 mL, 0.25 M) a 0 °C y se agitó por 10 min. Después a la misma temperatura se adicionó el ácido mercaptopropiónico (1 Eq., 0.37 mmol, 39.18 mg, 0.032 mL) y *tert*-butilisonitrilo (1.5 Eq., 0.55 mmol, 46.04 mg, 0.06 mL). La nueva mezcla se agitó a 0°C por 1 h y posteriormente toda la noche a temperatura ambiente. El crudo de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en un sistema Hex:AcOEt 8:2, proporcionando el péptido 15.

2.4.6 Síntesis de *N*-(*tert*-butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metilhex-5-enamida **17**.



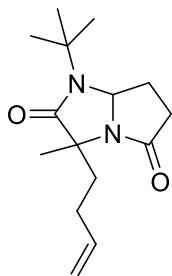
El $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1.2 Eq., 0.81 mmol, 77.82 mg) se agregó a una solución de adición 5-Hexen-2-ona (1.5 Eq, 1.01 mmol, 99.35 mg, 0.12 mL) en TFE (2 mL) a 0 °C y se agitó durante 10 min. Después a la misma temperatura se adicionó *tert*-butilisonitrilo (1.5 Eq., 1.01 mmol, 84.15 mg) y el ácido 4,4-dimetoxi-butanoico (1 Eq., 0.67 mmol, 100 mg), se agitó a 0°C por 1 h y después a temperatura ambiente por 4 días. El crudo de reacción se concentró a vacío y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en un sistema Hex:AcOEt 1:1, proporcionando el péptido **17**.

2.4.7 Síntesis de *N*-(*tert*-butyl)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hex-5-enamida **19**.



El aducto de Ugi **17** (1 Eq, 0.09 mmol, 32.3 mg) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (1.5 mL, 0.06 M) en ambiente inerte de N_2 , y se calentó a reflujo por 5 min (temp ~ 40°C). Después se agregó InCl_3 (1 Eq, 0.09 mmol, 21.67 mg) y se agitó a reflujo por 34 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó H_2O (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se dejó en reposo sin agitación hasta observar la separación de fases. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 2 mL) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en un sistema Hex:AcOEt 3:7, proporcionando el compuesto **19**.

2.4.8 Síntesis de 3-(but-3-en-1-il)-1-(*tert*-butil)-3-metiltetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona **21**.



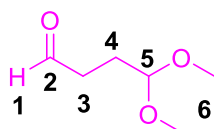
En atmósfera de N₂, el aducto de Ugi **17** (1 Eq, 0.09 mmol, 30 mg) previamente disuelto en MeCN (0.9 mL) se agregó a una solución de InCl₃ (1.5 Eq, 0.14 mmol, 30.28 mg) en MeCN anhidro (0.1 mL). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El crudo resultante se suspendió en CH₂Cl₂ (1.5 mL) y se lavó con agua (3 x 1 mL), NaOH 10% (1 x 1 mL) y agua (3 x 1 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el bicyclo **21**.

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

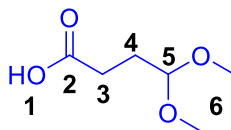
3.1 Compuestos sintetizados.

3.1.1 Síntesis del 4,4-dimetoxi-butiraldehído 2.



- Procedimiento 2.4.2, rendimiento 15 – 40%.
- Aceite incoloro con aroma característico dulce.
- $R_f = 0.5$ Hex:AcOEt (7:3)
- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.77 (s, 1H, H-1), 4.39 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-5), 3.33 (s, 6H, H-6), 2.52 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-3), 1.95 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-4).
- $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 201.69 (C-2), 103.76 (CH-5), 53.34 (CH_3 -6), 38.76 (CH_2 -3), 25.31 (CH_2 -4).

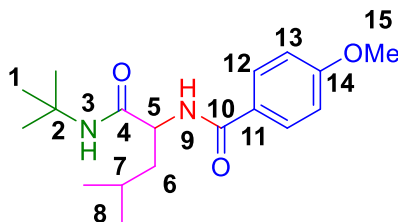
3.1.2 Síntesis del ácido 4,4-dimetoxi-butanoico 3.



- Procedimiento 2.4.3, rendimiento de 57%

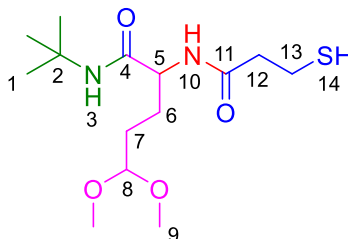
- Aceite incoloro
- $R_f = 0.2$ Hex:AcOEt (7:3)
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.96 (s, 1H, H-1), 4.42 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-5), 3.32 (s, 6H, H-6), 2.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-3), 1.92 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-4).
- $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz,) δ (ppm) 178.96 (C-2), 103.46 (CH-5), 53.15 (CH_3 -6), 29.02 (CH_2 -3), 27.47 (CH_2 -4).

3.1.3 Síntesis de *N*-(1-(*tert*-butilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-4-metoxibenzamida 13.



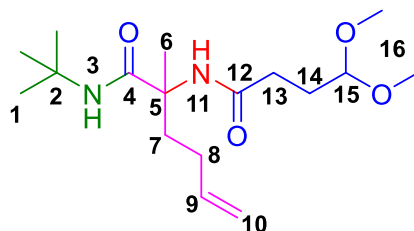
- Procedimiento 2.4.4, rendimiento 62 %.
- Cristales transparentes.
- $R_f = 0.42$ Hex:AcOEt (8:2)
- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-13), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-12), 5.90 (s, 1H, H-3,9), 5.32 (dd, $J = 8.9, 4.0$ Hz, 1H, H-5), 3.89 (s, 3H, H-15), 1.90 – 1.70 (m, 3H, H-6,7), 1.34 (s, 9H, H-1), 0.96 (dd, $J = 5.9, 4.7$ Hz, 6H, H-8).
- $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.61 (C-4), 165.18 (C-10), 163.85 (C-14), 131.78 (CH-13), 121.73 (C-11), 113.92 (CH-12), 73.28 (CH-5), 55.52 (CH_3 -15), 51.15 (C-2), 40.83 (CH_2 -6), 28.66 (CH_3 -1), 24.69 (CH-7), 23.23 (CH_3 -8A), 21.88 (CH_3 -8B).

3.1.4 Síntesis de *N*-(*tert*-butil)-2-(3-mercaptopropanamido)-5,5-dimetoxipentanamida 15.



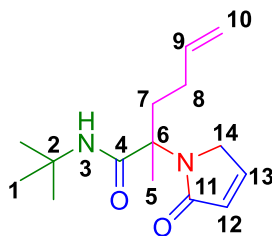
- Procedimiento 2.4.5, rendimiento 40%.
- Aceite incoloro.
- $R_f = 0.26$ Hex:AcOEt (7:3).
- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.00 (s, 1H, H-3,10), 5.06 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, H₅), 4.34 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-8), 3.29 (s, 6H, H-9), 2.84 – 2.76 (m, 2H, H₁₃), 2.75 – 2.68 (m, 2H, H-12), 1.95 – 1.80 (m, 2H, H-7), 1.73 – 1.58 (m, 3H, H-6,14), 1.33 (s, 9H, H-1).
- $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.37 (C-4), 168.34 (C-11), 104.06 (CH-8), 74.08 (CH-5), 53.12 (CH₃-9A), 52.88 (CH₃-9B), 51.42 (C-2), 38.45 (CH₂-12), 28.65 (CH₃-1), 27.78 (CH₂-6), 26.88 (CH₂-7), 19.81 (CH₂-13).

3.1.5 Síntesis de *N*-(*tert*-butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metilhex-5-enamida 17.



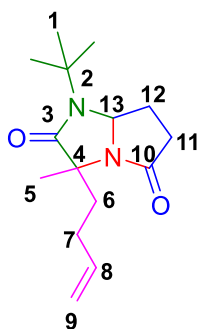
- Procedimiento 2.4.6, rendimiento 30 %.
- Aceite incoloro.
- $R_f = 0.40$ Hex:AcOEt (1:1).
- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.70 (s, 1H, H-3), 5.96 (s, 1H, H-11), 5.77 (ddt, $J = 10.2, 6.6$ Hz, 1H, H-9), 4.97 (dc, $J = 21.3, 13.7$ Hz, 2H, H-10), 4.38 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-15), 3.33 (s, 6H, H-16), 2.55 – 2.47 (m, 1H, H-7A), 2.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-13), 2.08-1.83 (m, 4H, H-8,14), 1.69 – 1.59 (m, 1H, H-7B) 1.55 (s, 3H, H-6), 1.36 (s, 9H, H-1).
- $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.94 (C-4), 171.80 (C-12), 137.67 (CH-9), 114.99 (CH₂-10), 103.89 (CH-15), 60.23 (C-5), 53.25 (CH₃-16), 51.39 (C-2), 36.23 (CH₂-7), 32.10 (CH₂-13), 28.62 (CH₃-1), 28.49 (CH₂-8), 28.27 (CH₂-14), 23.71 (CH₃-6).

3.1.6 Síntesis de *N*-(*tert*-butil)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hex-5-enamida 19.



- Procedimiento 2.4.7, rendimiento 20 %.
- Aceite incoloro.
- $R_f = 0.46$ Hex:AcOEt (3:7).
- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-12), 6.67 (s, 1H, H-3), 6.15 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-13), 5.81 (ddt, $J = 16.7, 10.6, 6.0$ Hz, 1H, H-9), 4.99 (dc, $J = 29.8, 13.4$ Hz, 3H, H-10), 4.10 (s, 2H, H-14), 2.48 – 2.36 (m, 1H, H-7A), 2.04 (m, 3H, H-7B, 8), 1.54 (s, 3H, H-5), 1.32 (s, 9H, H-1).
- $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.54 (C-4), 172.30 (C-11), 143.22 (CH-12), 137.73 (CH-9), 128.89 (CH-13), 114.95 (CH_2 -10), 63.55 (C-6), 52.38 (CH_2 -14), 51.11 (C-2), 35.46 (CH_2 -7), 28.62 (CH_3 -1), 28.50 (CH_2 -8), 21.24 (CH_3 -5).

3.1.7 Síntesis de 3-(but-3-en-1-il)-1-(*tert*-butil)-3-metiltetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona 21.



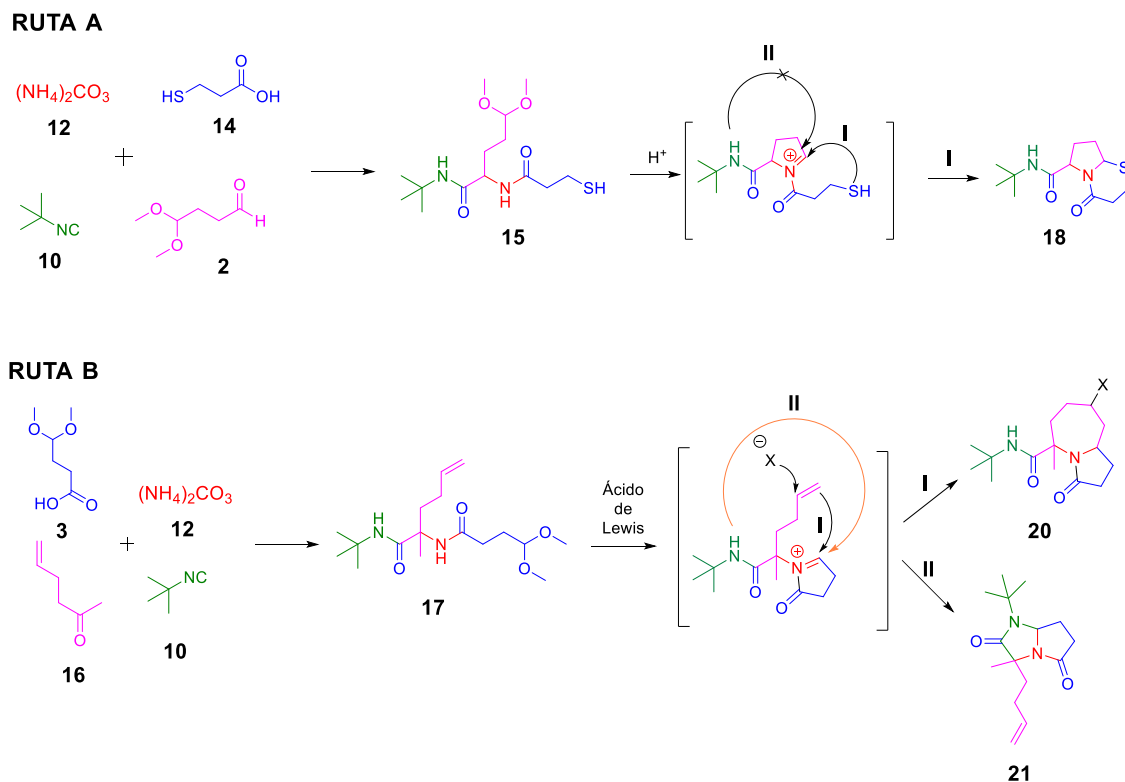
- Procedimiento 2.4.8, rendimiento 20 %.
- Aceite incoloro.
- $R_f = 0.5$ Hex:AcOEt (3:7).
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.76 (ddt, $J = 16.7, 10.2, 6.4$ Hz, 1H, H-8), 5.17 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H, H-13), 4.98 (dos ddd, $J_{HA} = 3.3, 17.1, 1.6$ Hz; $J_{HB} = 2.74, 10.0, 1.3$ Hz, 2H, H-9), 2.60 – 2.36 (m, 3H, H-11, 12A), 2.15 – 2.07 (m, 1H, H-7A), 2.05 – 1.93 (m, 2H, H-7B, 12B), 1.88 – 1.80 (m, 1H, H-6A), 1.79 – 1.73 (m, 1H, H-6B), 1.64 (s, 3H, H-5), 1.47 (s, 9H, H-1).
- $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 176.07 (C-3), 173.07 (C-10), 137.56 (CH-8), 114.94 (CH_2 -9), 73.91 (CH-13), 63.32 (C-4), 55.24 (C-2), 36.87 (CH_2 -6), 34.75 (CH_2 -12), 32.63 (CH_2 -11), 28.67 (CH_2 -7), 28.10 (CH_3 -1), 21.60 (CH_3 -5).

CAPÍTULO 4

DISCUSIÓN

4.1 Explicación general.

De acuerdo a la estrategia y la disponibilidad de las materias primas, se propusieron dos rutas que satisfacen el objetivo general de este trabajo. Ambas coinciden en la obtención de aductos de Ugi con componentes aminos libres (“NH₃”) que posterior a la formación del intermediario lineal, reaccione para formar fácilmente iones *N*-aciliminio. La ruta A, consistió en la obtención del aducto de Ugi **15**, para el cual el acetal se incluyó en el componente aldehído (**2**) y el nucleófilo (Ej. SH) en el ácido (**14**). Después de la formación del *N*-aciliminio, el biciclo **18** podría ser fácil de obtener. En la ruta B, el acetal se incluyó en el componente ácido (**3**) y el nucleófilo, un alqueno en el componente carbonílico **16**, para dar el biciclo **20**. El nitrógeno proveniente del isonitrilo **10** está en una posición en la que actúa como nucleófilo para dar el biciclo **21** (Esquema 2).



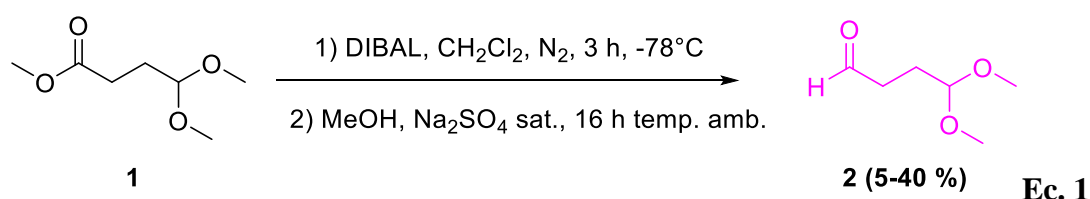
Esquema 2. Estrategia de síntesis de péptidos bicíclicos partir de **2** y **3**.

4.2 Síntesis y análisis espectroscópico.

Para el análisis espectroscópico, las estructuras de todos los compuestos nuevos fueron elucidadas y corroboradas mediante experimentos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de una y dos dimensiones. Los espectros se muestran en el apartado de Anexos. Las materias primas previamente descritas en la literatura solo se compararon sus espectros de una dimensión con los reportes encontrados en la literatura. [32, 33].

4.2.1 Síntesis de materias primas

La reacción de formación del aldehído **2** se realizó mediante la reducción de su respectivo éster usando DIBAL (Ec. 1). La metodología, aunque ya ha sido reportada en varios artículos en la literatura [31], no fue reproducible y no fue posible obtener cantidad suficiente para la preparación de los aductos de Ugi [32].



En el espectro de ¹H-RMN (Figura 16), se observa una señal a 9.77 ppm que integra para 1H que no aparece en el espectro de la materia prima (Ver Anexo 1), lo cual indica que es la señal H-1 de aldehído. La señal triplete de 4.39 ppm y que integra para 1H ($J = 4.8$ Hz) corresponde H-5 y en ¹³C-RMN corresponde a la señal CH-5 de 103.76 ppm (Figura 17). El singulete de 3.33 ppm y que integra para 6H corresponden a H-6 y a la señal CH₃-6 a 53.34 ppm. El triplete de 2.52 ppm y que integra para 2H ($J = 6.8$ Hz) corresponden a H-3 y a la señal CH₂-3 de 38.76 ppm. El cuarteto de 1.95 ppm y que integra para 2H ($J = 6.5$ Hz) corresponden H-4 y a la señal CH₂-4 de 25.31 ppm. La señal a 201.69 ppm corresponde a C-2. Al comparar los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de la materia prima (éster) con el producto, se confirmó que la señal del metilo del éster que se observa en 3.68 ppm y que en cuyo el espectro de ¹³C aparece en 51.62 ppm, y no aparece en el espectro del producto de la reducción (Figuras 16 y 17, Ver Anexo 2, 3 y 4).

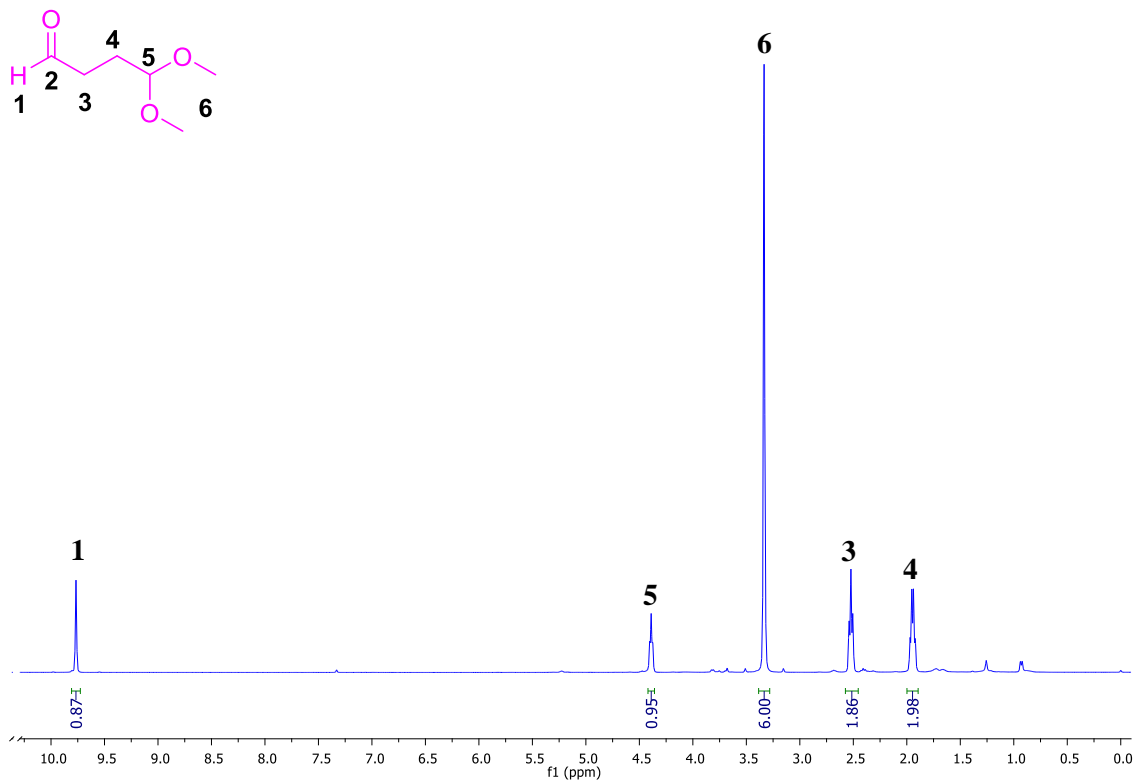


Figura 16. Espectro de ¹H-RMN del 4,4-dimetoxi-butiraldehído **2**.

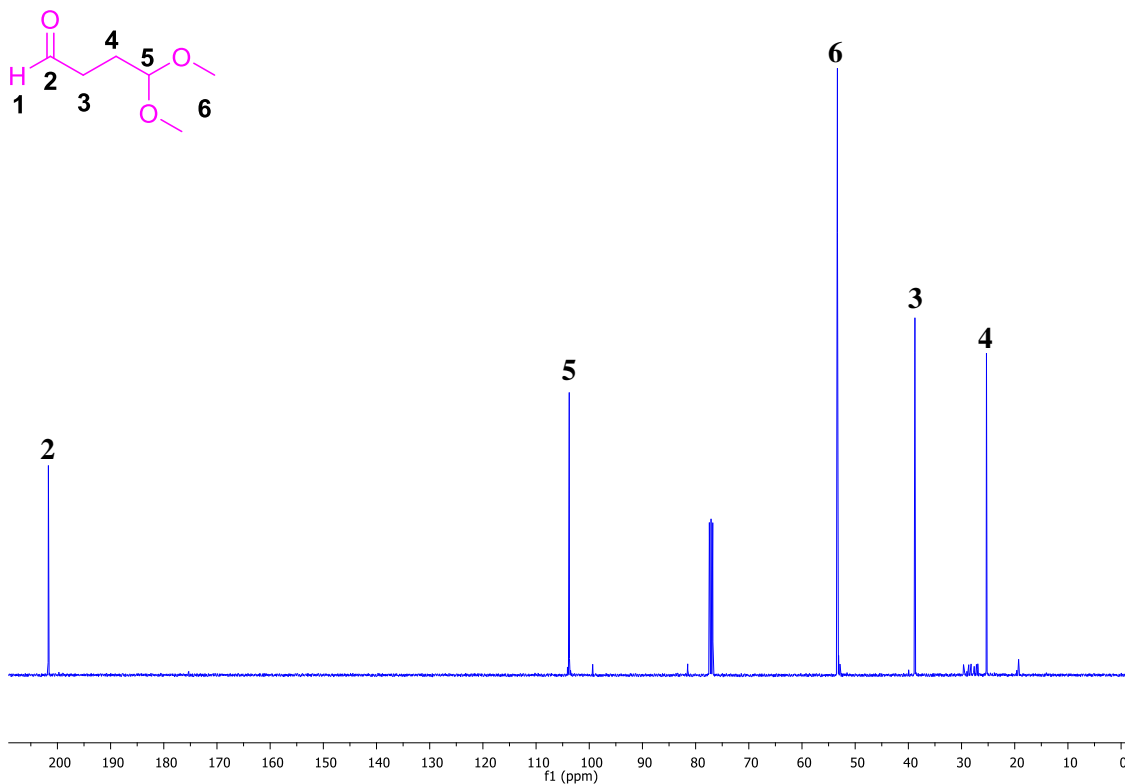
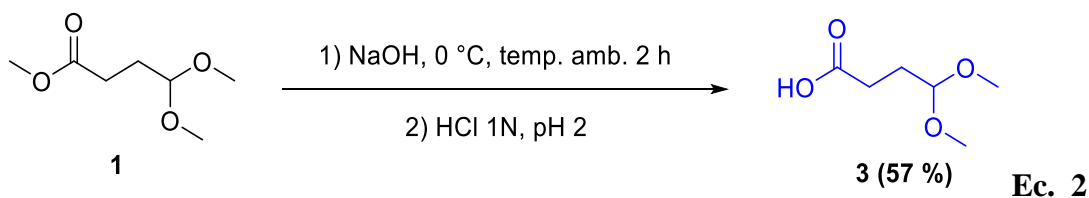


Figura 17. Espectro de ^{13}C -RMN del 4,4-dimetoxi-butiraldehído **2**.

El ácido carboxílico **3** con el grupo acetal, se obtuvo en rendimiento moderado con el procedimiento descrito en la sección 4.4.3 que ya ha sido reportado en la literatura. Consistió en una hidrólisis básica del 4,4-dimetoxi-butanoato de metilo (Ec. 2) [33].



En el espectro ^1H -RMN (Figura 18) se presenta la aparición de una señal ancha en 9.96 ppm que integra para 1H y no aparece en el espectro de la materia prima (Ver Anexo 1), lo cual indica que es la señal de hidrógeno de OH del ácido carboxílico. La señal

triplete de 4.42 ppm que integra para 1H ($J = 5.6$ Hz) corresponde a H-5 y en ^{13}C -RMN corresponde a la señal CH-5 de 103.46 ppm (Figura 19). El singulete de 3.32 ppm que integra para 6H corresponden a H-6 y a la señal CH_3 -6 de 56.66 ppm. El triplete de 2.41 ppm que integra para 2H ($J = 7.4$ Hz) corresponden a H-3 y a la señal CH_2 -3 de 29.02 ppm (t). El cuarteto de 1.92 ppm que integra para 2H ($J = 7.3$ Hz) corresponden a H-4 y a la señal CH_2 -4 de 27.47 ppm. La señal del carbonilo corresponde a C-2 a 178.96 ppm. Comparando los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la materia prima (éster) con el producto se confirmó se confirmó que la señal correspondiente al metilo del éster ($^1\text{H} = 3.68$ ppm y $^{13}\text{C} = 51.62$ ppm) no está presente en el espectro del producto de la hidrólisis (Ver Anexo 2, 5 y 6).

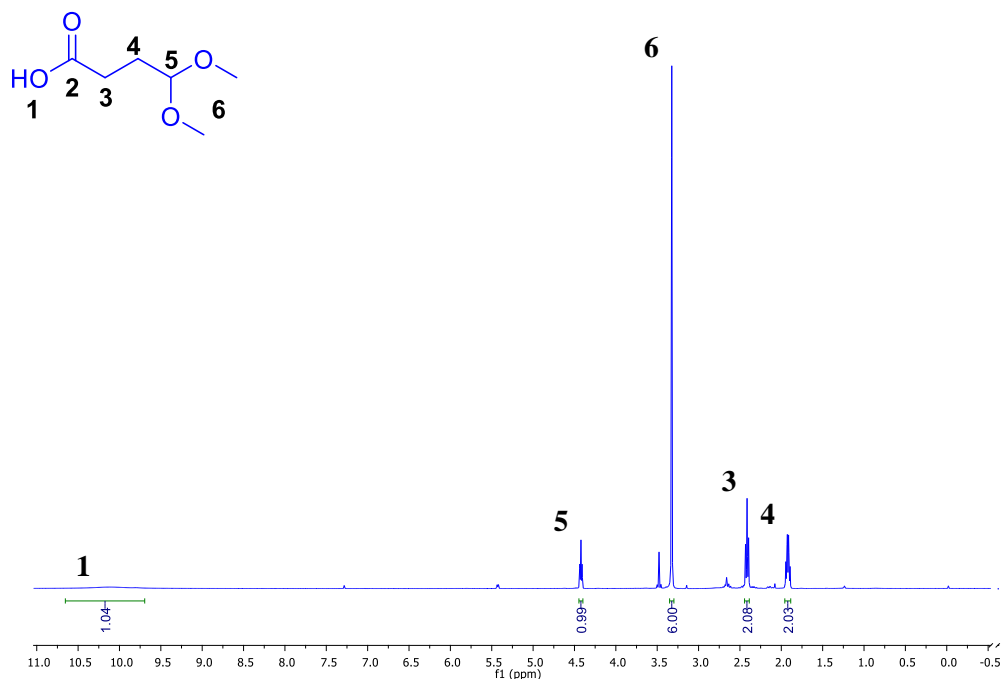


Figura 18. Espectro de ^1H -RMN del ácido 4,4-dimetoxi-butanoico **3**.

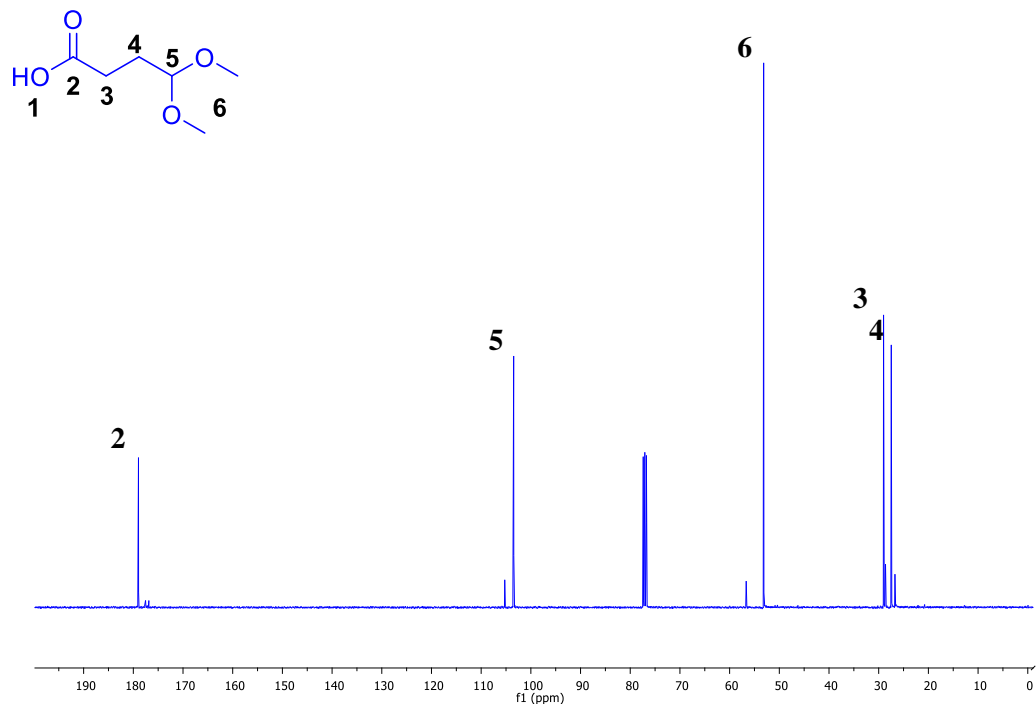
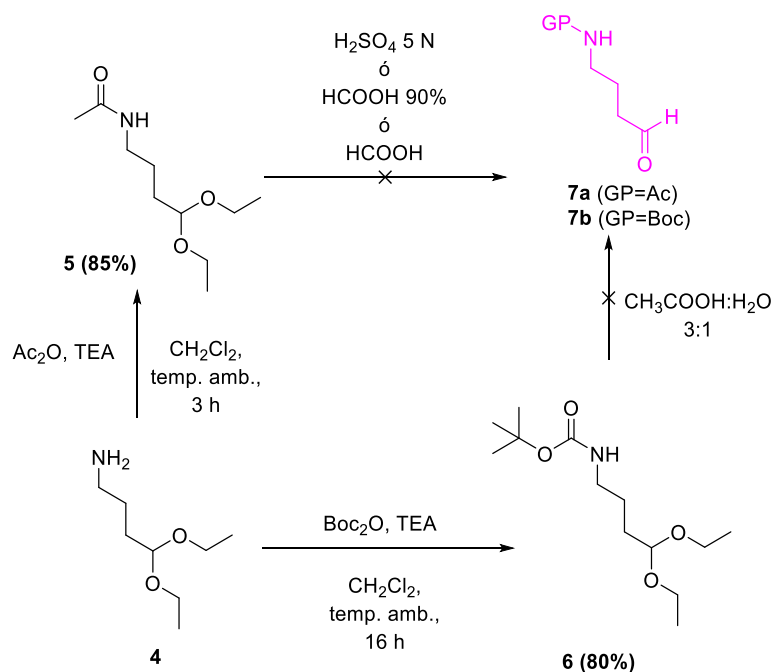


Figura 19. Espectro de ^{13}C -RMN del ácido 4,4-dimetoxi-butanoico **3**.

En un intento por obtener un aldehído que incluyera un nucleófilo como el nitrógeno se propuso la preparación del aldehído **7** a partir de la amina comercial **4**. Dado que se incluye la desprotección del acetal era necesaria la protección de la amina con el grupo Boc o Acetilo. Ambas reacciones de protección procedieron de manera suave en buen rendimiento. Después de probar varias condiciones de desprotección de los compuestos **5** y **6**, no fue posible la preparación del aldehído **7**, posiblemente que dicho no se logra fácilmente en condiciones con ácido de Bronsted sino que es más factible con ácidos de Lewis (Esquema 3).

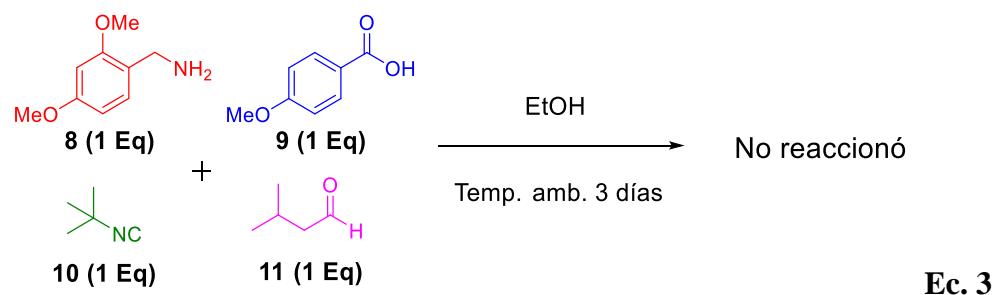


Esquema 3. Ruta sintética que se propuso para la generación de **7a** y **7b**.

4.2.2. Síntesis de aductos de Ugi.

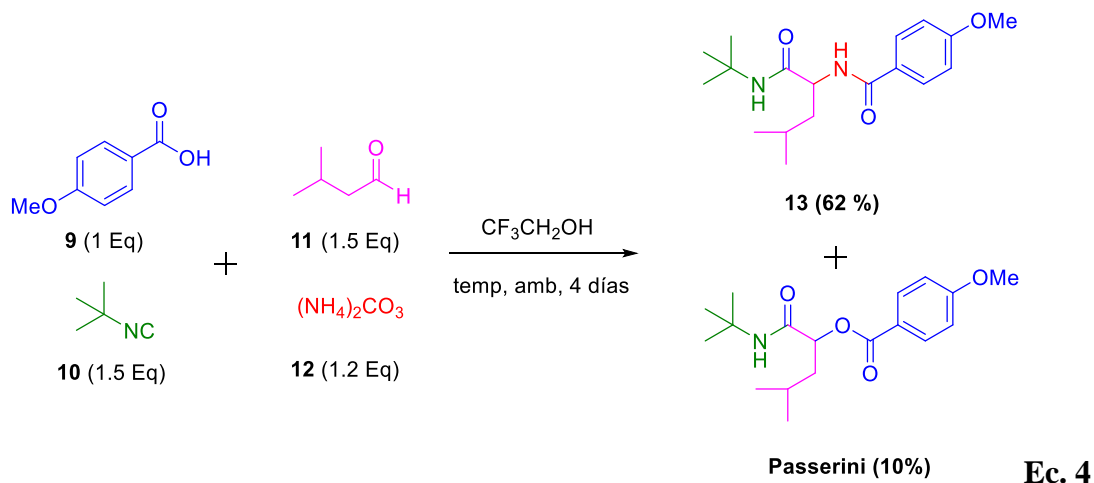
Para la obtención de los aductos de Ugi en los cuales se requería la amida secundaria en el nitrógeno proveniente del componente amino se probaron dos metodologías. Una en la que se usó 2,4-dimetoxibencilamina **8** y la segunda con carbonato de amonio **12**. Usualmente, los rendimientos de la reacción de Ugi con sales de amonio son de moderados a bajos por la baja nucleofilia del nitrógeno. Para prevenir esta limitación se usan bencilaminas de las cuales sea fácil eliminar el grupo bencilo mediante hidrólisis ácidas o hidrogenaciones. Varios autores reportan el uso de la 2,4-dimetoxibencilamina **8** con rendimientos altos, después de dos pasos de reacción que incluyen la preparación de Ugi y la eliminación del grupo bencilo [34, 35]. En este trabajo, la reacción de Ugi con la 2,4-dimetoxibencilamina **8**, el ácido *p*-metoxi-benzoico **9**, el *tert*-butilisonitrilo **10**, y el isovaleraldehído **11** en MeOH, no condujo a la formación del aducto de Ugi. Las materias

primas no se consumieron por lo cual se dedujo que no hubo reacción debido a que las bibliografías utilizaron MeOH anhidro como disolvente y esta reacción se desarrolló en EtOH y estaba anhidro [34, 35] (Ec. 3).

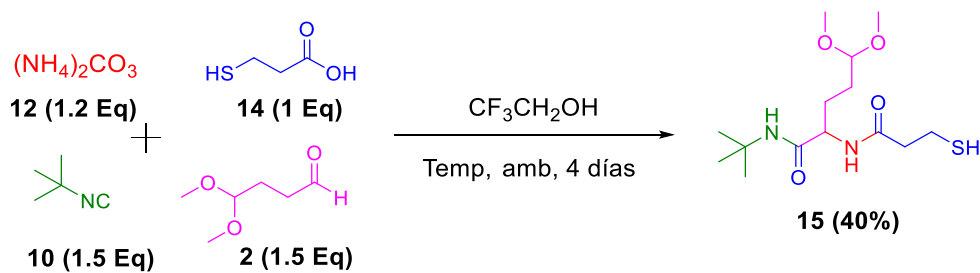


Paralelamente, se usaron las sales de amonio, las cuales directamente proporcionarían el aducto de Ugi necesario para este trabajo. Entre las sales de amonio que se probaron, el carbonato de amonio **12** fue el que mejor resultados dio. Para prevenir la limitación de la baja nucleofilicidad de las sales de amonio se usó como disolvente el TFE, el cual es poco nucleofílico y favorece la reacción con nucleófilos débiles. La reacción entre el ácido *p*-metoxi-benzoico **9**, el *tert*-butilisonitrilo **10**, el isovaleraldehído **11** y el $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3 **12** en TFE después de varias horas de reacción produjo el aducto de Ugi deseado en rendimiento moderado del 62% (Ec. 4) [36]. La estructura del aducto de Ugi **13** fue confirmada con el análisis espectral de RMN y todas las señales fueron asignadas inequívocamente (Ver Anexos 7-16). En estas condiciones también se favorece la formación del producto de Passerini el cual se obtuvo en un 10% de rendimiento; esta reacción involucra isonitrilo, un aldehído (o cetona) y un ácido carboxílico para formar una α -aciloxiamida que es una secuencia de adiciones nucleofílicas. dentro del cual se llega a estado de transición en forma de un anillo de 5 miembros con enlace parcial$

covalente o doble para que al final suceda una transferencia de acilo al grupo hidroxilo vecino [37].



Estas condiciones fueron exitosamente aplicadas con las materias primas necesarias para la preparación de los péptidos bicíclicos propuestos en este trabajo. El aducto de Ugi **15**, resultante de la reacción entre el aldehído **2**, el ácido **14**, el isonitrilo **10** y el carbonato de amonio **12** en TFE, fue obtenido en un 40% de rendimiento. También se observa la formación de un segundo producto más polar probablemente el producto de Passerini, el cual no pudo ser aislado en suficiente cantidad para su confirmación espectroscópica. En el caso particular de la reacción con un ácido que contiene un grupo sulfhidrilo, el rendimiento fue ligeramente bajo en comparación a otras reacciones de Ugi con sales de amonio. Una posible explicación se basa en los resultados publicados por Parnes y Cols., donde se hace mención que el azufre reacciona con grupos carbonilos de los oxocompuestos en medios ácidos (Ec. 5) [38].



Ec. 5

La estructura del aducto de Ugi **15** fue confirmada con el análisis espectral de RMN y todas las señales fueron asignadas inequívocamente (Ver Anexos 17-23). En el espectro de ^1H -RMN (Figura 20) se presenta un singulete amplio a 6.00 ppm que, aunque integra para 1H, corresponde a H-3 y H-10, la integración puede no coincidir debido a que se conoce que estos hidrógenos son intercambiables y es difícil integrarlos de manera adecuada. La señal triplete a 5.06 ppm que integra para 1H ($J = 5.5$ Hz) corresponde a H-5 que además en el espectro de ^{13}C -RMN (Figura 21) presenta la señal CH-5 a 74.08 ppm. La señal triplete en 4.34 ppm que integra para 1H ($J = 6.0$ Hz) corresponde a H-8, en el espectro de ^{13}C -RMN presenta la señal CH-8 a 104.06 ppm. La señal singulete a 3.29 ppm que integra para 6H, presentan dos señales de carbono que son CH_3 -9A a 53.12 y CH_3 -9B a 52.88 ppm ya que no son magnéticamente equivalentes. La señal multiplete entre 2.84 – 2.76 ppm que integra para 2H corresponden a H-13 y en el espectro de ^{13}C -RMN presenta una señal CH_2 -13 a 19.81 ppm. El multiplete de 2.75 – 2.68 ppm que integra para 2H corresponden a H-12 donde en el espectro de ^{13}C -RMN presenta una señal CH_2 -12 a 38.45 ppm. La señal multiplete que va de 1.95 – 1.80 ppm que integra para 2H corresponden a H-6 donde en el espectro de ^{13}C -RMN presenta una señal CH_2 -6 a 26.88 ppm. La señal multiplete que va de 1.73 – 1.58 ppm que integra para 3H corresponden a

H-7 y SH-14, que en el espectro de ^{13}C -RMN el carbono CH_2 -7 presenta una señal a 27.78 ppm. El singlete que tiene un desplazamiento químico de 1.33 ppm y que integra para 9H corresponden a H-1, en el espectro de ^{13}C -RMN presenta una señal CH_3 -1 a 28.65 ppm. En el espectro de ^{13}C -RMN la señal de 170.37 ppm corresponde a C-4, 168.34 ppm a C-11 y 51.42 ppm a C-2.

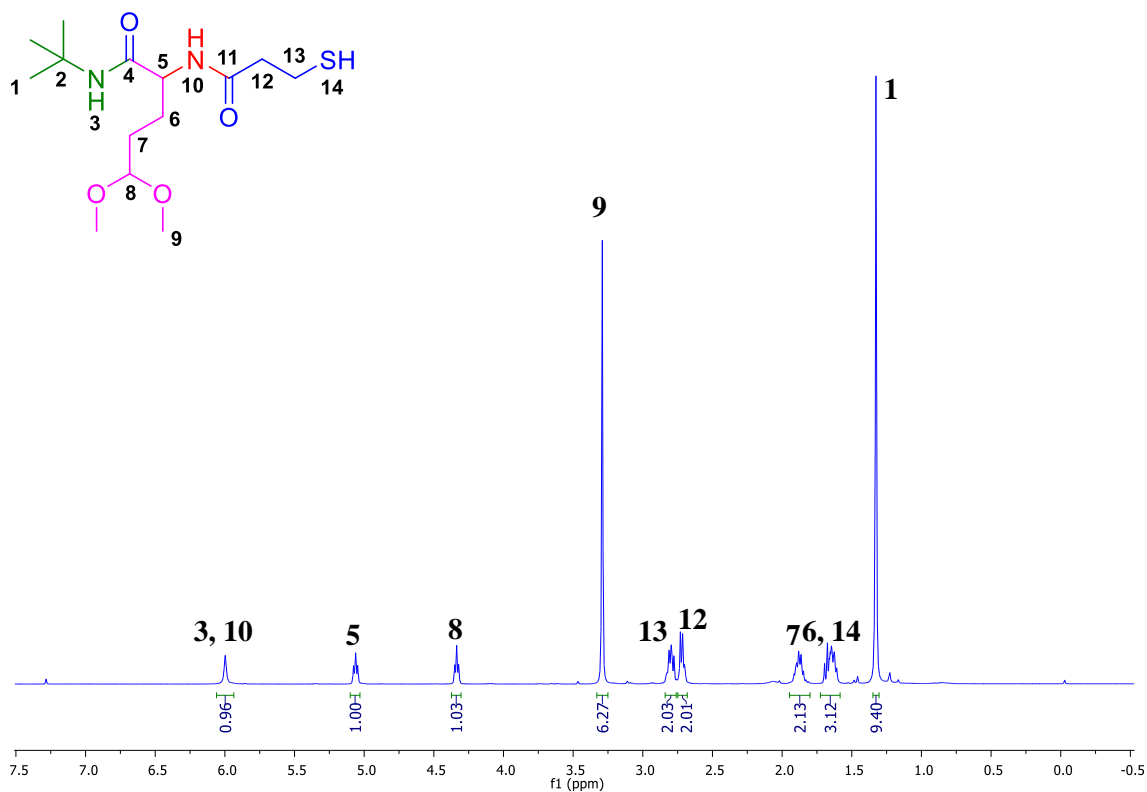


Figura 20. Espectro de ^1H -RMN del *N*-(*tert*-butil)-2-(3-mercapto-propanamido)-5,5-dimetoxipentanamida **15**.

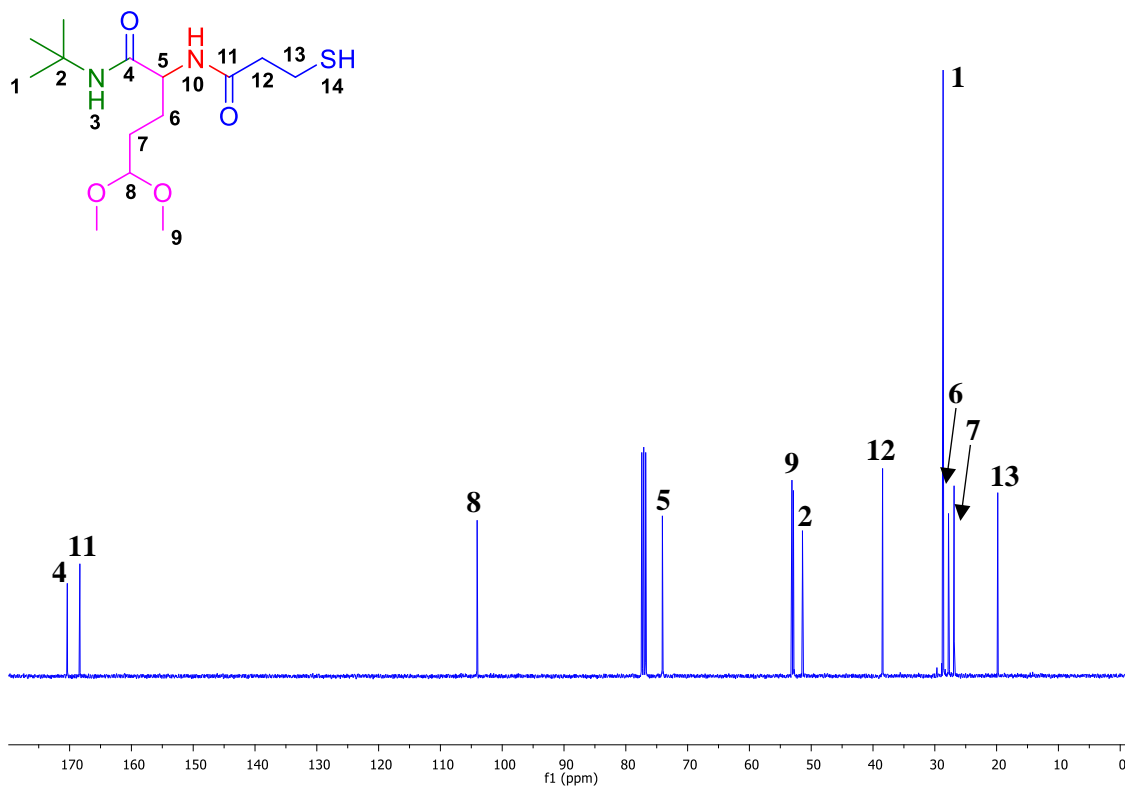
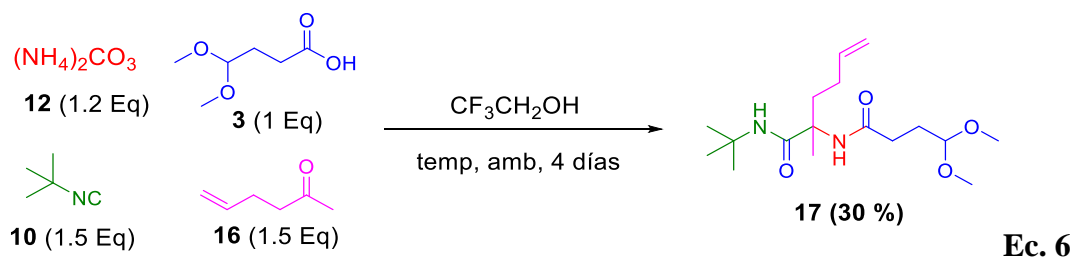


Figura 21. Espectro de ¹³C-RMN del *N*-(*tert*-butil)-2-(3-mercaptoopropanamido)-5,5-dimetoxipentanamida **15**.

El aducto de Ugi **17** se preparó en 30% de rendimiento. Para su preparación se usó el (NH₄)₂CO₃ **12**, la 5-hexen-2-ona **16**, el ácido 4,4-dimetoxibutanoico **3**, y el *tert*-butilisonitrilo **10** (Ec. 6). El bajo rendimiento pudo deberse a reacciones secundarias como la reacción de Passerini [37] o la adición del doble enlace a intermediarios del Ugi como la imina o el ión nitrilio [39].



La estructura del aducto de Ugi **17** fue confirmada con el análisis espectral de RMN y todas las señales fueron asignadas inequívocamente (Ver anexos 24-35). En el espectro de ^1H -RMN (Figura 22) se presenta una señal singulete amplio a 6.70 ppm que integra para 1H que corresponde a H-11, también se presenta una señal singulete amplio a 5.96 ppm que integra para 1H que corresponde a H-3. La señal doble de doble de triple (ddt) en 5.77 ppm que integra para 1H ($J = 16.5, 10.2, 6.6$, Hz) corresponde a H-9, en el espectro de ^{13}C -RMN (Figura 23) se encuentra la señal CH-9 en 137.67 ppm. La señal doble cuarteto a 4.97 ppm que integra para 2H ($J = 21.3, 13.7$ Hz) corresponden a H-10 que en ^{13}C -RMN se observa su señal CH_2 -10 en 114.99 ppm. La señal triplete en 4.38 ppm que integra para 1H ($J = 5.4$ Hz) corresponde a H-15 y en el espectro de ^{13}C -RMN corresponde a la señal CH-15 a 103.89 ppm. La señal singulete en 3.33 ppm que integra para 6H corresponden a H-16 y la señal de carbono CH_3 -16 sale en 53.25 ppm. El multiplete de 2.55 – 2.47 ppm que integra para 1H corresponde a H-7A, es un hidrógeno diastereotópico y esto se debe a la presencia de un centro estereogénico en la molécula, el otro hidrógeno se encuentra en la señal H-7B multiplete que integra para 1H de 1.69 – 1.59 ppm; en el espectro de ^{13}C -RMN corresponde a CH_2 -7 a 36.23 ppm. La señal triplete en 2.25 ppm que integra para 2H ($J = 7.3$ Hz) corresponden a H-13, su señal en el espectro de ^{13}C -RMN corresponde a CH_2 -13 a 32.10 ppm. Otro multiplete de 2.08 a 1.83 ppm integra para 4H corresponden a H-8 y H-14, las señales en el espectro de ^{13}C -RMN aparecen en 28.49

ppm para CH₂-8 y 28.27 ppm para CH₂-14. El singlete cuyo desplazamiento químico es de 1.55 ppm y que integra para 3H corresponde a H-6 y en el espectro de ¹³C-RMN presenta la señal CH₃-6 a 23.71 ppm. El singlete que aparece en 1.36 ppm y que integra para 9H corresponden a H-1, su señal CH₃-1 aparece en 28.62 ppm. En el espectro de ¹³C-RMN las señales de 172.94 ppm corresponde a C-4, 171.80 ppm a C-12, la señal en 60.23 ppm a C-5 y 51.39 ppm a C-2.

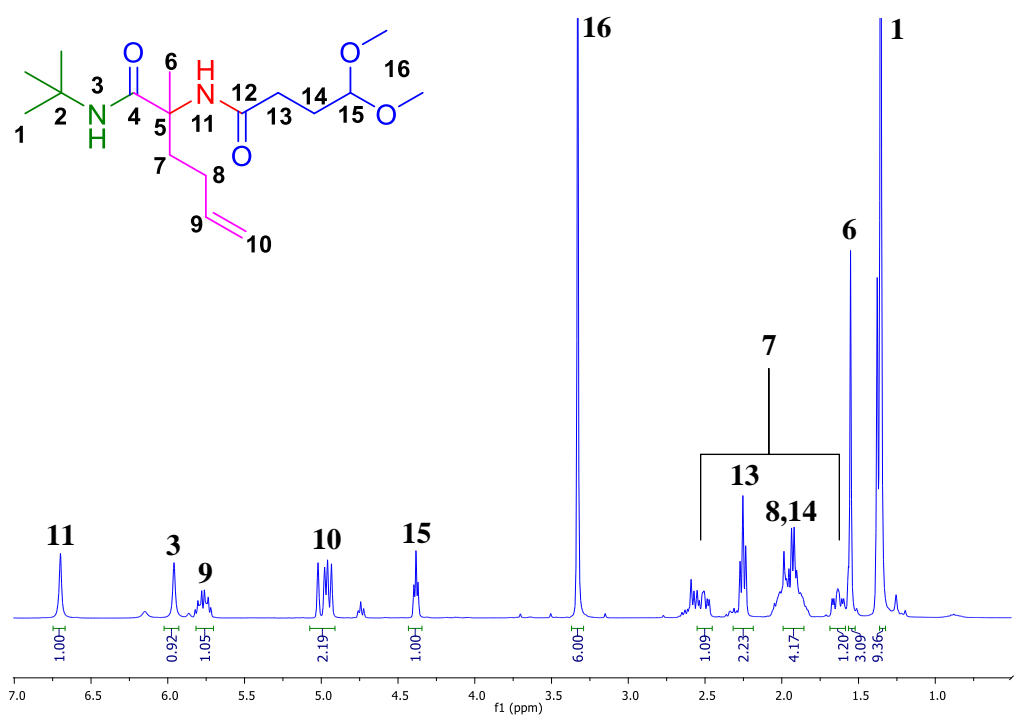


Figura 22. Espectro de ¹H-RMN del *N*-(*tert*-butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metilhex-5-enamida **17**.

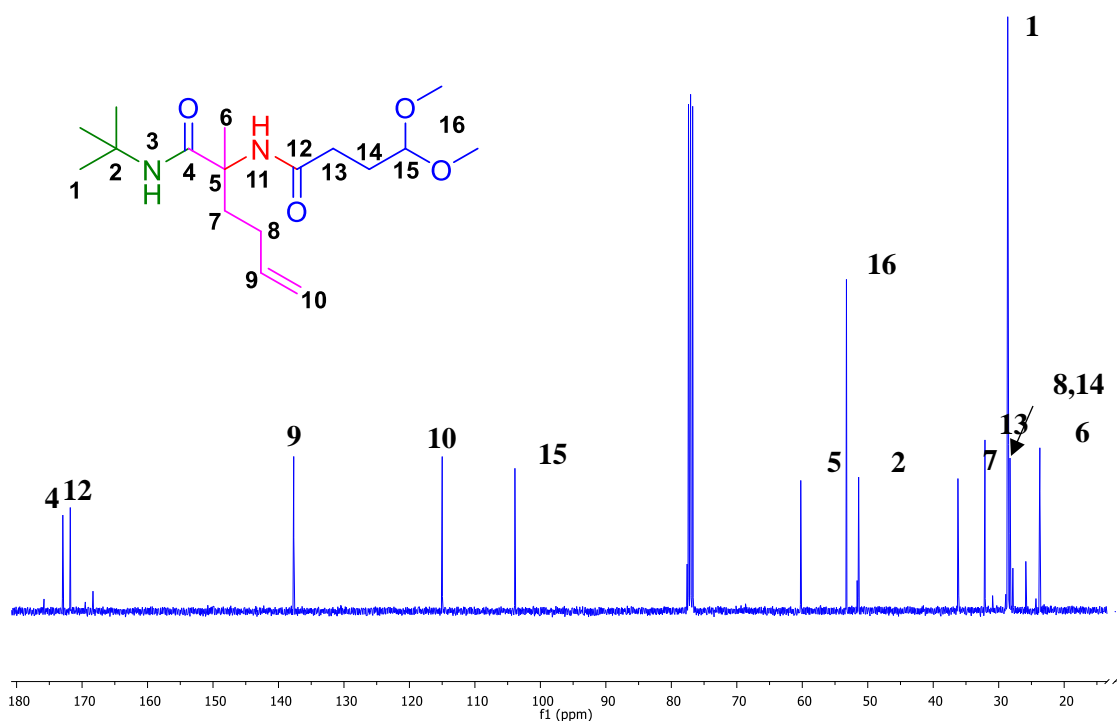


Figura 23. Espectro de ^{13}C -RMN del *N*-(*tert*-butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metil-hex-5-enamida **17**.

4.2.3 Ciclación de aductos de Ugi (Ruta A).

El aducto de Ugi **15**, el cual contiene un acetal en la porción del oxocompuesto y grupo tiol, en la porción del ácido se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético (TFA) a temperatura ambiente por 14 h (Figura 24). Como se puede observar en la ccf, el Ugi **15** no está presente en el crudo de reacción y se observa la formación de uno o varios compuestos. Hasta el momento no se ha podido identificar si hubo la formación del biciclo. De acuerdo a Vamos y cols. en 2013 (Figura 14) [30], cuando el nucleófilo es oxígeno en aductos de Ugi similares, los biciclos se obtienen en rendimientos moderados usando estas mismas condiciones. Bagiyany y cols. en 2003 reportó que los grupos tioles

libres tienden a dimerizarse por efecto oxidativo del oxígeno presente en la reacción, lo cual pudo impedir la formación de los biciclos. [40]. En otro reporte, Vishwanatha en el 2007 menciona que los compuestos de Ugi son susceptibles a formar enlaces disulfuro si poseen grupos tioles libres [41].

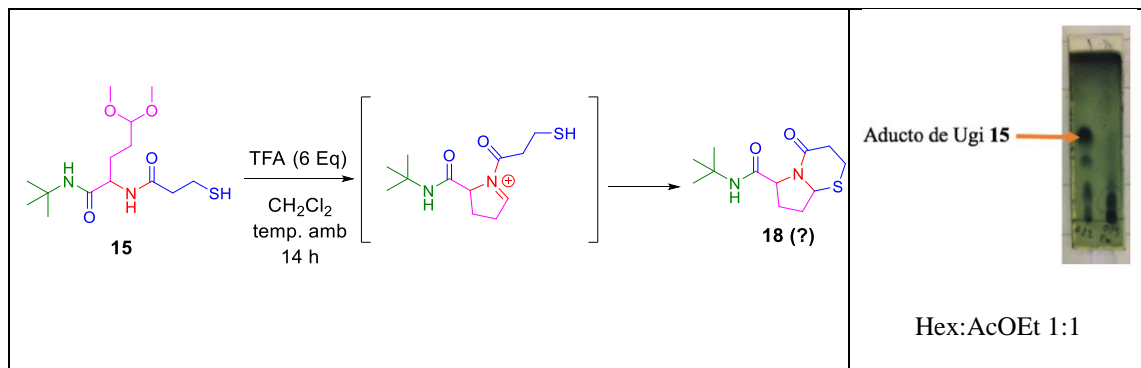


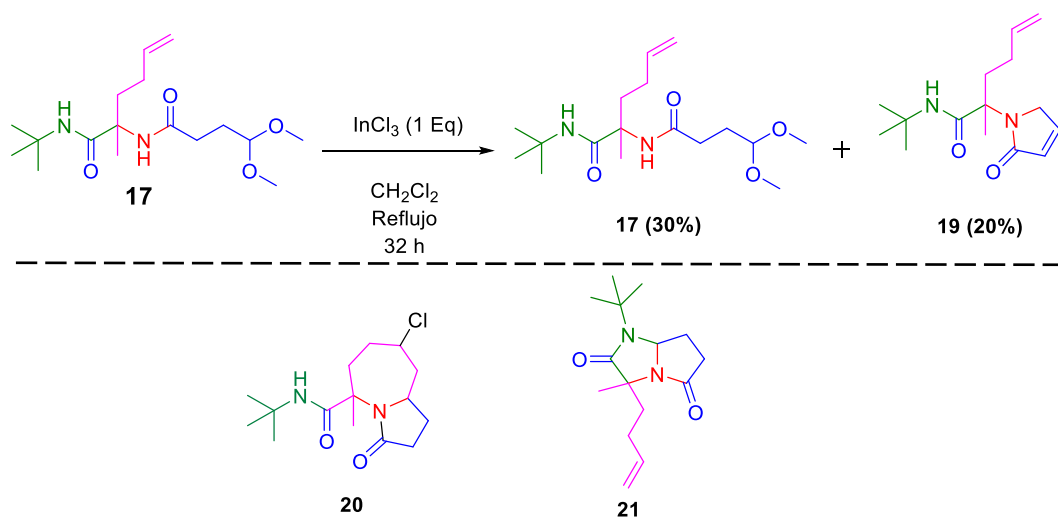
Figura 24. Reacción del Ugi **15** y su ccf.

4.2.4 Ciclación de aductos de Ugi (Ruta B).

A continuación, se describen los resultados en la ciclación del aducto de Ugi **17** para satisfacer la Ruta B propuesta en este trabajo. El aducto **17** posee la porción del acetal en el componente del ácido, de tal manera que para la obtención de un biciclo después de la formación del *N*-aciliminio están disponibles como nucleófilos el doble enlace proveniente del oxocompuesto o el nitrógeno que proviene del isonitrilo. Se revisó la literatura para la búsqueda de unas condiciones de reacción para compuestos similares. Al menos dos reportes mencionan la preparación de un sistema bicíclico a través de un ataque nucleofílico de alquenos hacia iones *N*-aciliminio con el uso de ácidos de Lewis como el tricloruro de indio o hierro. El proceso es descrito como ciclación Aza-Prins [42, 43]. Más

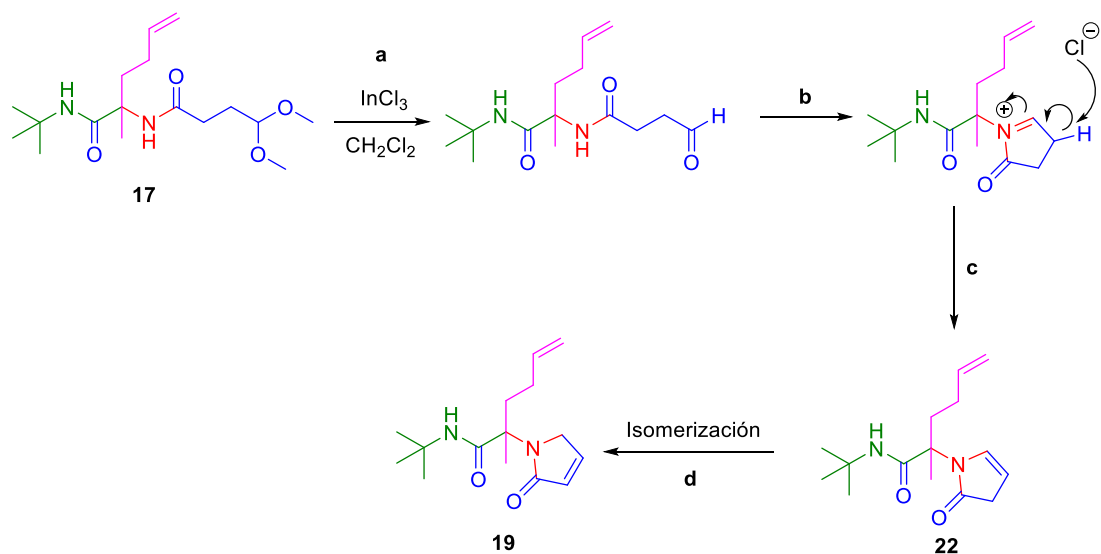
reportes sobre la misma metodología soportan el uso de alquenos para la ciclación con iones *N*-aciliminio [44, 45, 46, 47].

El aducto de Ugi **17** se sometió a reflujo por 32 h en CH₂Cl₂, bajo un flujo de nitrógeno con InCl₃ como ácido de Lewis (Esquema 4). Antes de la separación de los productos, se observó en la ccf la presencia de tres compuestos que fueron purificados y analizados por RMN. Un 30% del crudo de reacción se confirmó que era materia prima sin reaccionar y un 20% de un nuevo compuesto del cual se dedujo que su estructura corresponde al compuesto **19**. Con respecto a las otras dos fracciones de la cromatografía, se concluyó que era una mezcla ya que en los espectros de RMN se observan señales que indican que probablemente sean los compuestos **20** o **21**, los cuales aún no se han logrado separar.



Esquema 4. Reacción del Ugi **17** con tricloruro de indio en diclorometano.

La existencia de la *N*-(*tert*-butil)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hex-5-enamida **19** fue comprobada con el espectro de RMN donde se pudo observar que se conservaron las señales de la olefina terminal, además que las señales del acetal no estaban presentes. Se observa una nueva olefina que de igual forma por el análisis de RMN se comprobó que se formó dentro de un nuevo anillo. El mecanismo (Esquema 5) que se formó compuesto **19** comenzó con la desprotección por acción del InCl_3 (a). Kobayashi y cols. reportaron desde el 2011 que los acetales pueden ser convertidos a su respectivo aldehído usando ácidos de Lewis como el InCl_3 [48]. Una vez libre el aldehído, éste se une al nitrógeno más próximo para generar el ión *N*-aciliminio (b), el hidrógeno ácido alfa al ión iminio es abstraído por el ión cloruro, proveniente del ácido de Lewis cuando se desprotegió el acetal, para generar una enamina (c) [49]. Finalmente, el doble enlace se isomeriza (d) probablemente por la presencia de un ácido de Lewis [50, 51].



Esquema 5. Mecanismo de reacción propuesto para la generación de *N*-(*tert*-butil)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hex-5-enamida **19** a partir del aducto de Ugi **17**.

A continuación, se describe la asignación de señales de los espectros de RMN para el compuesto **19**. En el espectro de ^1H -RMN (Figura 25) se presenta una señal doblete a 7.09 ppm que integra para 1H ($J = 4.8$ Hz) que corresponde a H-12, el cual aparece la señal CH-12 a 143.22 ppm en el espectro de ^{13}C -RMN (Figura 26). También se presenta un singulete amplio en 6.67 ppm que integra para 1H que corresponde a H-3. El doblete en 6.15 ppm que integra para 1H ($J = 4.7$ Hz), corresponde a H-13 y en el espectro de ^{13}C -RMN corresponde a la señal CH-13 a 128.89 ppm. Un doble de doble de triple en 5.81 ppm que integra para 1H ($J = 16.7, 10.6, 6.0$ Hz) corresponde a H-9 de la que en el espectro de ^{13}C -RMN presenta la señal CH-9 a 137.73 ppm. La señal doble cuarteto en 4.99 ppm que integra para 2H ($J = 29.8, 13.4$ Hz) corresponden a H-10 de la que en el espectro de ^{13}C -RMN presenta la señal a CH_2 -10 a 114.95 ppm. El singulete a 4.10 ppm que integra para 2H ($J = 5.4$ Hz) corresponde a H-14 y, en el espectro de ^{13}C -RMN presenta la señal CH_2 -14 a 52.38 ppm. La señal multiplete que va de 2.48 – 2.36 ppm que integra para 1H,

corresponde a H-7A, debido a la presencia de centros estereogénicos, los hidrógenos de C-7 (35.46 ppm en ^{13}C -RMN) son diastereotópicos, el otro hidrógeno se encuentra en el multiplete que aparece en 2.04 ppm. En ese mismo multiplete de 2.04 ppm se encuentran las señales de H-8 (Señal de carbono CH_2 -8 a 28.50 ppm). El singulete en 1.54 ppm que integra para 3H corresponde a H-5, en el espectro de ^{13}C -RMN presenta la señal CH_3 -6 en 21.24 ppm. El singulete de 1.32 ppm que integra para 9H corresponde a H-1 cuya señal en el espectro de ^{13}C -RMN corresponde a CH_3 -1 en 28.62 ppm. Las señales en el espectro de ^{13}C -RMN en 172.54 ppm corresponde a C-4, el de 172.30 ppm para C-11, además la señal a 63.55 ppm corresponde a C-6 y la señal a 51.11 ppm a C-2. Todas las señales fueron asignadas inequívocamente mediante RMN de doble dimensión (Ver anexos 36-45).

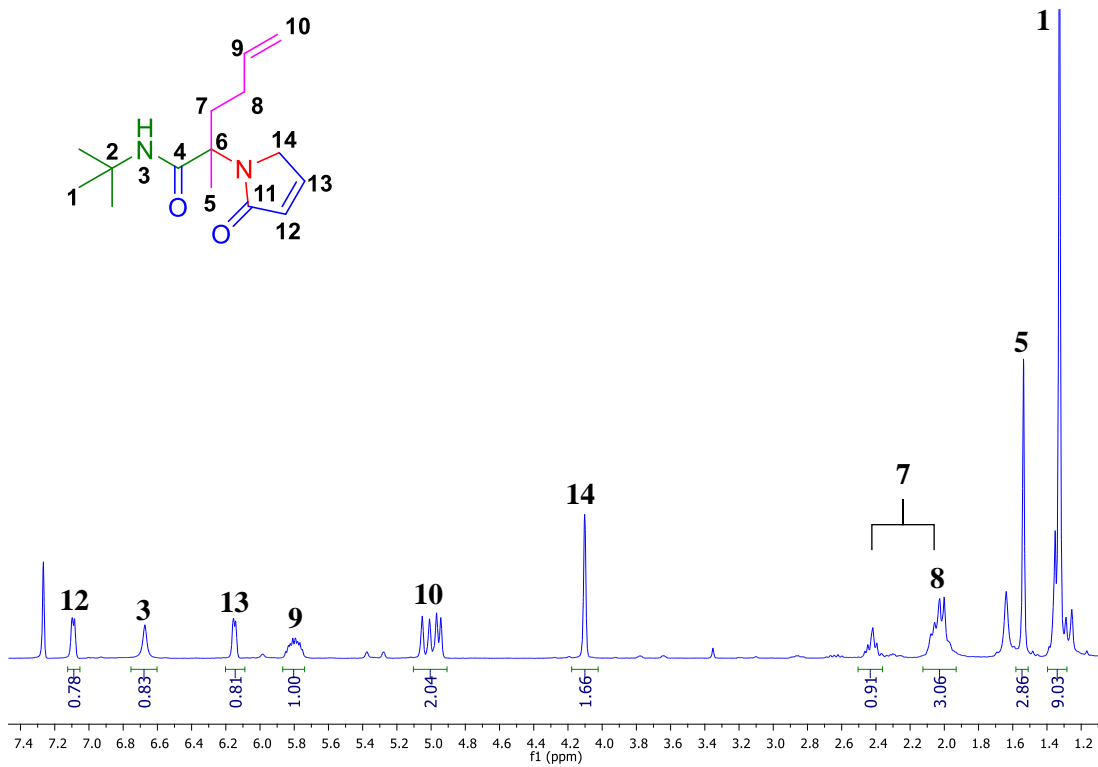


Figura 25. Espectro de ¹H-RMN del *N*-(*tert*-butil)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hex-5-enamida **19**.

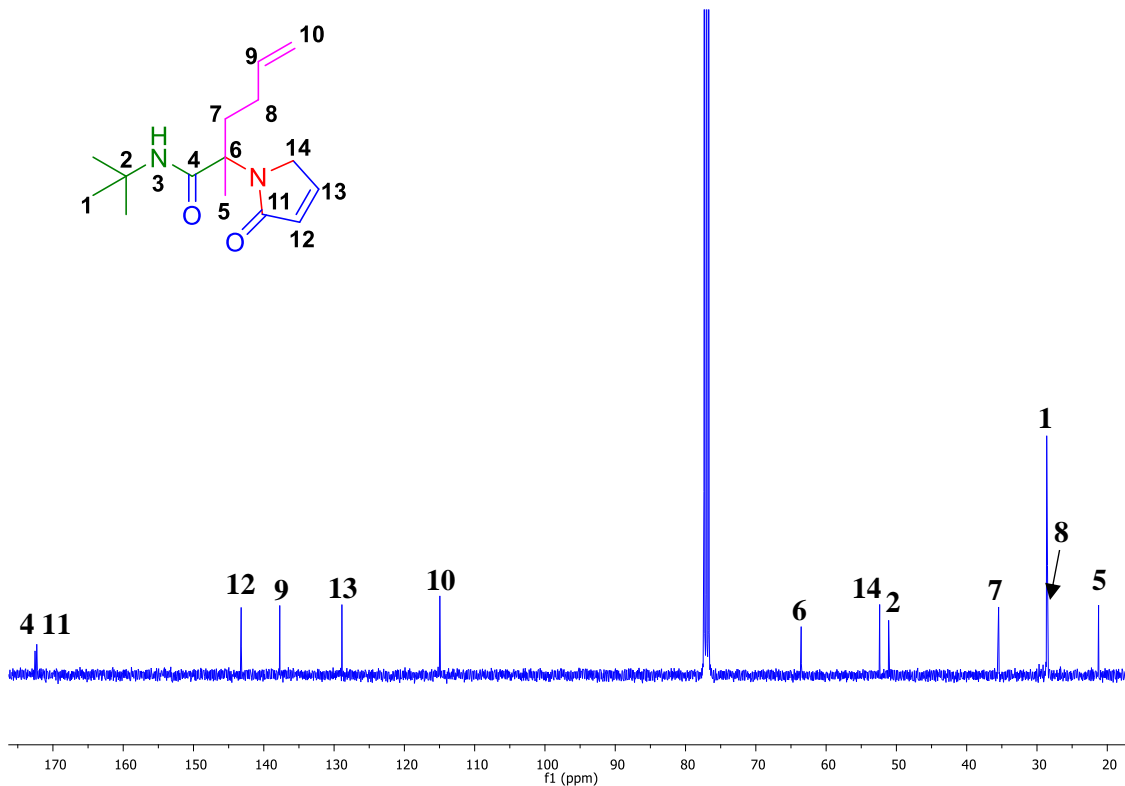
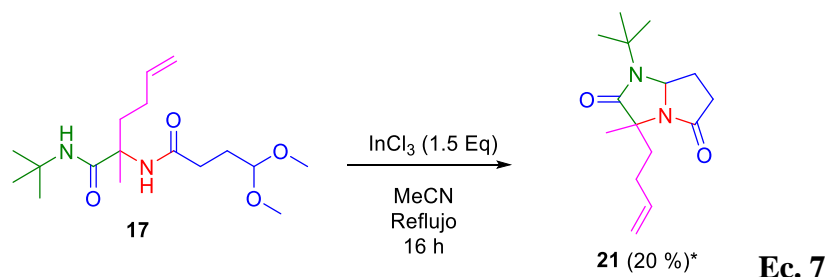


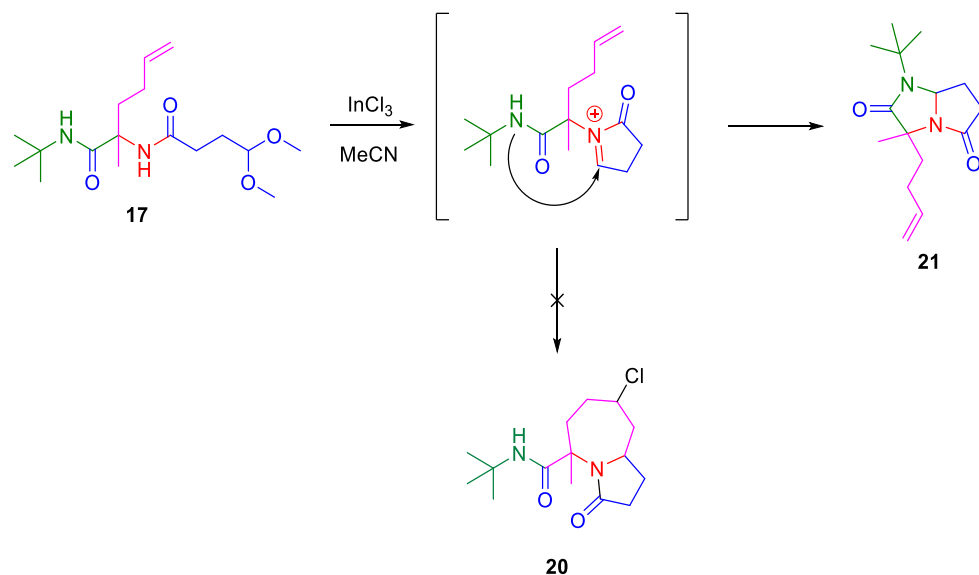
Figura 26. Espectro de ^{13}C -RMN del *N*-(*tert*-butil)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hex-5-enamida **19**.

El aislamiento en buen rendimiento del compuesto **19** evidenció la generación del ion *N*-aciliminio y que probablemente se requería mayor energía para el ataque nucleofílico y así formar el biciclo esperado **21**. De manera que el Aducto de Ugi **17** se volvió a someter a las condiciones de ciclación con InCl_3 (Ec. 7) con dos modificaciones que consistieron en cambiar el disolvente de diclorometano por acetonitrilo con el fin de aumentar la temperatura y proporcionar más energía a la reacción y, aumentar los equivalentes del InCl_3 de 1 a 1.5. Después de 15 h de reacción se observó por ccf la ausencia completa de la materia prima y durante el análisis del crudo por ^1H -RMN se comprobó la obtención de un solo producto que después de completar todos los

experimentos de RMN, se corroboró que correspondía al 3-(but-3-en-1-il)-1-(*tert*-butil)-3-metiltetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona **21**. Dicho compuesto se aisló mediante una extracción líquido-líquido para eliminar el InCl_3 y fue recuperado en 20%. El porcentaje de recuperación bajo puede no estar relacionado con la reacción, ya que es probable que parte del compuesto **21** se haya solubilizado en la fase acuosa afectando el rendimiento, debido a que el espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción es prácticamente idéntico al compuesto puro.



La formación del compuesto **21** se explica mediante la selectiva adición nucleofílica del nitrógeno hacia el ion *N*-aciliminio (Esquema 6). No se observó la formación del compuesto **20** probablemente a que la distancia entre la olefina terminal y el ión *N*-aciliminio era mayor en comparación con el nitrógeno. Dada la estructura del Ugi **17** en las condiciones usadas se favorece la formación de un ciclo de 5 miembros sobre el de 7 miembros y el nitrógeno es más nucleofílico que el alqueno.



Esquema 6. Mecanismo de reacción propuesto para la generación de 3-(but-3-en-1-il)-1-(*tert*-butil)-3-metiltetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona a partir del aducto **17**.

A continuación, se describen las asignaciones de las señales de ^1H y ^{13}C , todas las señales fueron asignadas inequívocamente (Ver anexos 46-57). En el espectro de ^1H -RMN (Figura 27) se presenta una señal doble de doble de triple en 5.76 ppm que integra para 1H ($J = 16.7, 10.2, 6.4$ Hz) corresponde a H-8, su respectivo carbono en el espectro de ^{13}C -RMN (Figura 28) se relaciona con la señal CH-8 a 137.56 ppm. La señal doble de doble a 5.17 ppm que integra para 1H ($J = 8.4, 4.8$ Hz) corresponde a H-13 el cual su señal CH-13 en el espectro de ^{13}C -RMN aparece en 73.91 ppm. La señal dos doble de doble de doble en 4.98 ppm que integra para 2H ($J_{\text{HA}} = 3.3, 17.1, 1.6$ Hz; $J_{\text{HB}} = 2.74, 10.0, 1.3$ Hz), corresponden a H-9cuya señal CH₂-9 en el espectro de ^{13}C -RMN se encuentra en 114.94 ppm. El multiplete en 2.60 – 2.36 ppm integra para 3H corresponden a H-11 (Señal CH₂-11 a 32.73 ppm) y H-12A que es uno de los hidrógenos diasterotópicos de dicho carbono (Señal CH₂-12 a 34.75 ppm); el otro hidrógeno diasterotópico (H-12B) se encuentra en el

multiplete que está entre 2.05 – 1.93 ppm solapándose con la señal de otro hidrógeno. El multiplete de 2.15 – 2.07 ppm que integra para 1H corresponde a uno de los hidrógenos (H-7A) diastereotópicos del carbono CH₂-7 (28.67 ppm), el otro hidrógeno (H-7B) se encuentra solapado con H-12-B en el multiplete de 2.05 – 1.93 ppm. La señal multiplete que va de 1.88 – 1.80 ppm integra para 1H corresponde a H-6A que es uno de los hidrógenos diastereotópicos del carbono CH₂-6 (36.87 ppm), el otro hidrógeno (H-6B) se presenta en el multiplete de 1.79 – 1.73 ppm. El singulete de 1.64 ppm y que integra para 3H corresponden a H-5 cuyo carbono CH₃-5 en el espectro de ¹³C-RMN aparece en 21.60 ppm. La señal singulete en 1.47 ppm que integra para 9H corresponden a H-1, que en el espectro de ¹³C-RMN presenta la señal CH₃-1 en 28.10 ppm. Las señales en el espectro de ¹³C-RMN de 176.07 ppm corresponde a C-3. 173.07 ppm a C-10, la señal en 63.32 ppm a C-4 y la señal de 55.24 ppm a C-2.

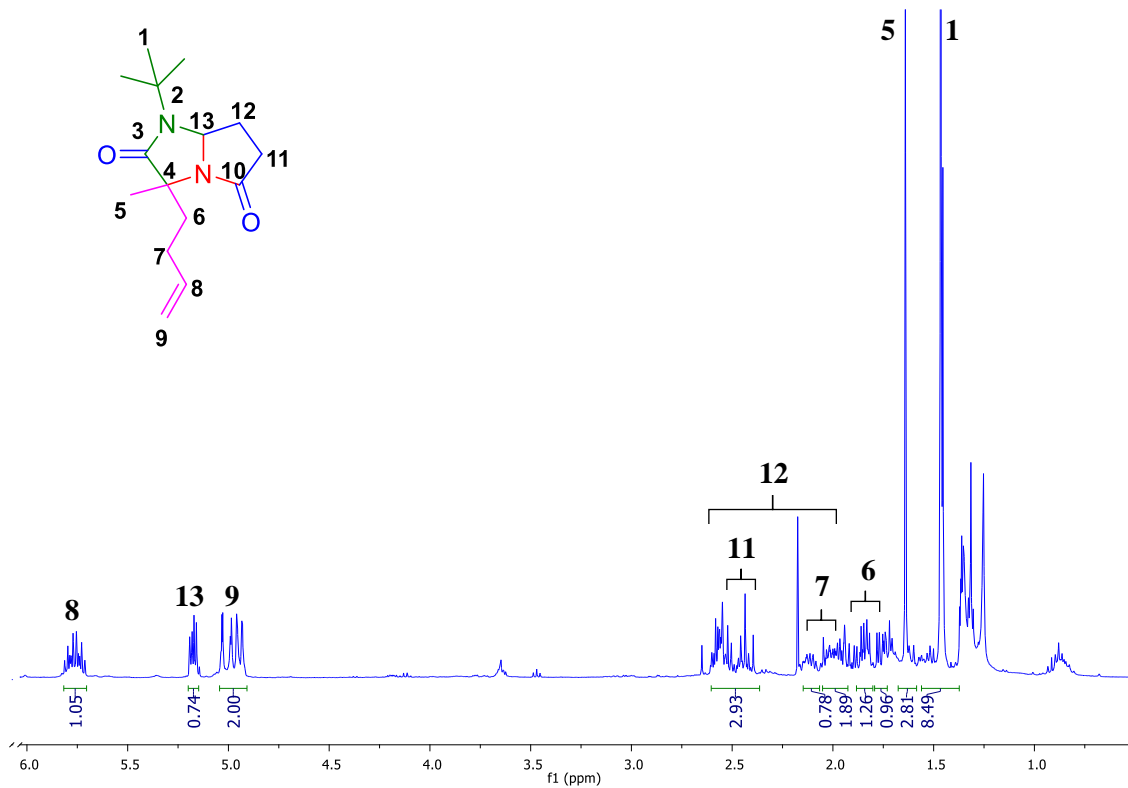


Figura 27. Espectro de RMN de ¹H de 3-(but-3-en-1-il)-1-(*tert*-butil)-3-metiltetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-a]imidazol-2,5(3*H*)-diona **21**.

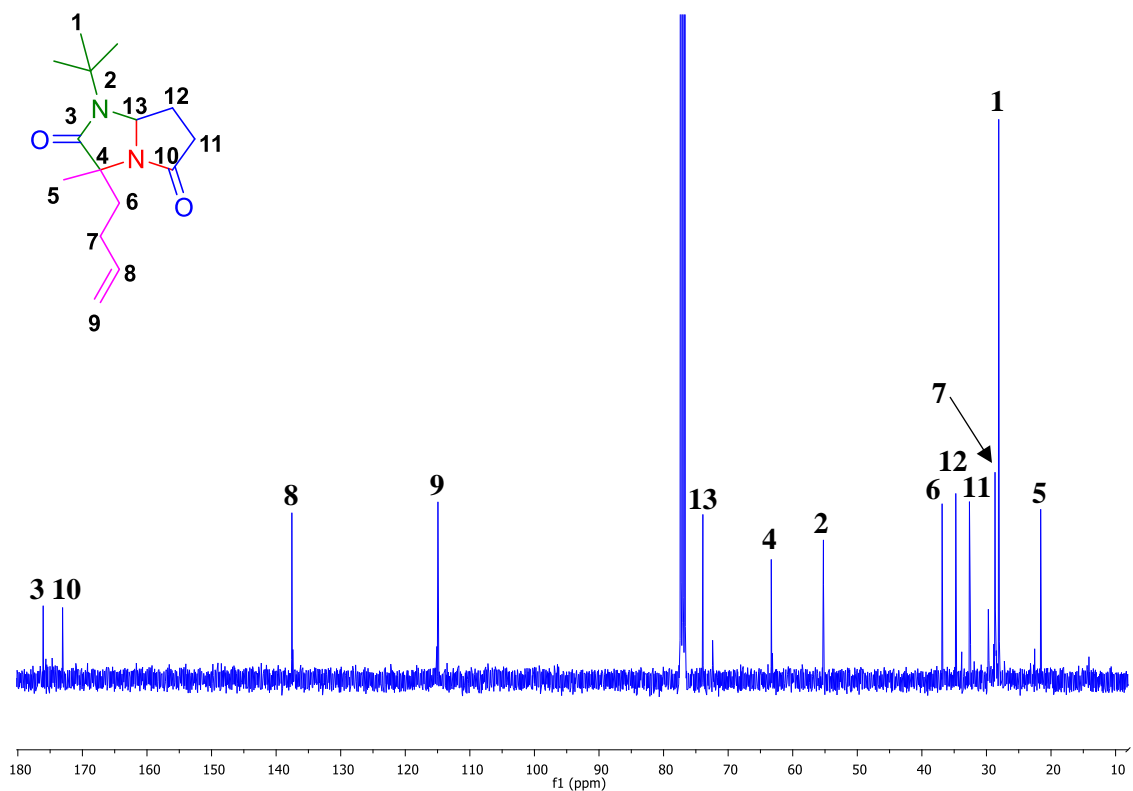


Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C de 3-(but-3-en-1-il)-1-(*tert*-butil)-3-metiltetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona **21**.

La adición nucleofílica por parte de nitrógeno de amidas de péptidos a iones *N*-aciliminio ya ha sido reportada recientemente por Meldal. Dicho reporte describe varios nucleófilos que reaccionan con el ion *N*-aciliminio para la formación de biciclo peptidomiméticos [52].

Hasta donde sabemos, existe al menos un reporte de la generación de compuestos de la clase tetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona mediante reacciones de multicomponentes de Ugi. Xu y Cols. en 2017 reportaron la preparación de aductos de Ugi a partir de ácidos carboxílicos que tenía un carbonilo en posición α y el componente amina unido a un indol protegido con Boc, varios isonitrilos y aldehídos. Posteriormente,

los aductos de Ugi se sometieron a condiciones ácidas y la mezcla de reacción se irradió con microondas para obtener compuestos tipo espiroindolina, la cual posee el núcleo de tetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona (Figura 48) [53].

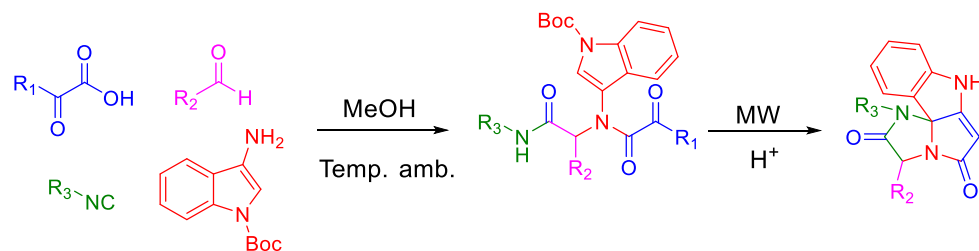


Figura 29. Ruta de síntesis para la generación del núcleo de tetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona por Xu y Chen en 2017 mediante una reacción de multicomponentes de Ugi.

Por otro lado, los compuestos cíclicos obtenidos en este trabajo la lactama **19** y la tetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona **21**, tienen similitud estructural con Piracetam, Levetiracetam, Nefiracetam y Dimiracetam, los cuales son compuestos bioactivos. Hasta el momento se ha reportado que poseen actividad como fármacos para en el alivio de dolor neuropático (Figura 30) [54, 55].

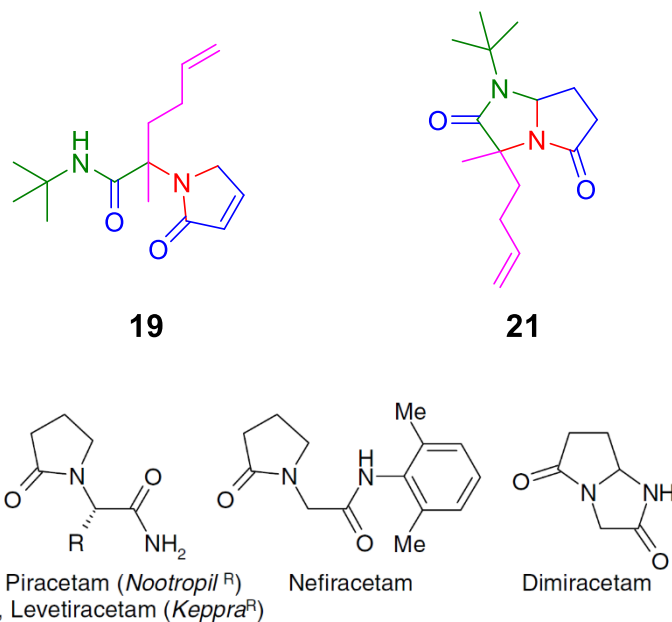


Figura 30. Comparación estructural de los compuestos generados en el proyecto con compuestos reportados que poseen actividad biológica.

Con los resultados obtenidos y discutidos se ve la versatilidad que tiene la reacción de multicomponentes de Ugi para generar diversidad de productos y que dichos productos pueden sufrir una segunda transformación; además la importancia de las señales características de algunos grupos funcionales ayuda a determinar los cambios químicos que sufren durante las reacciones químicas.

CAPITULO 5

CONCLUSIONES

- Se obtuvieron las materias primas necesarias para la preparación de los aductos de Ugi.
- Los mejores rendimientos en la reacción de Ugi se obtuvieron con carbonato de amonio como fuente de amina y trifluoroetanol como disolvente.
- Los aductos de Ugi se obtuvieron en rendimientos de bajos a moderados, de acuerdo a la literatura.
- Se obtuvieron dos nuevos aductos de Ugi que hasta el momento no se han encontrado en la literatura.
- Se obtuvo el péptido bicíclico, tetrahydro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona **21** en rendimiento cuantitativo de acuerdo al análisis por ¹H-RMN.
- La formación del tetrahydro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona **21** se explica mediante el ataque nucleofílico del nitrógeno proveniente del isonitrilo actúa en el ion *N*-aciliminio obtenido del aducto de Ugi.
- No se observó la formación del péptido bicíclico esperado por la adición del doble enlace al ion *N*-aciliminio.

- El tricloruro de indio facilitó la desprotección del acetal y ciclación en los aductos de Ugi.
- La formación del tetrahydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona 21 es endotérmica y requiere temperaturas superiores a 60 °C.
- Hasta nuestro conocimiento estos son los primeros resultados sobre la obtención de tetrahydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona mediante la combinación de Ugi-*N*-aciliminio.

CAPITULO 6

PERSPECTIVAS

- Con los resultados obtenidos, diseñar y preparar nuevos aductos de Ugi que permitan la obtención de nuevos péptidos bicíclicos.
- Obtener nuevos péptidos bicíclicos del tipo tetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona mediante la estrategia de Ugi-*N*-aciliminio.
- Definir la estereoquímica de los compuestos generados.
- Evaluar la potencial actividad biológica de los compuestos generados.
- Incorporar en los aductos de Ugi nuevos nucleófilos más fuertes para la obtención de péptidos bicíclicos diferentes.

CAPÍTULO 7

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Danquah, M. y Agyei, D. (2012). Pharmaceutical applications of bioactive peptides. *OA Biotechnology*, 1(2), pp.1-7.
2. Cini, E., Bifulco, G., Menchi, G., Rodriguez, M. Y Taddei, M. (2012). Synthesis of Enantiopure 7-Substituted Azepane-2-carboxylic Acids as Templates for Conformationally Constrained Peptidomimetics. *European Journal of Organic Chemistry*, 2012(11), pp.2133-2141.
3. Deb, P., Ooi, I., El-Rabie, D., Shuaib, F., Rajasingam, R. y Junaid, A. (2015). Design, Synthesis and Pharmacological Properties of Peptidomimetics. *Asian Journal of Chemistry*, 27(9), pp. 3137-3142.
4. Goodman, M. y Shao, H. (1996). Peptidomimetic building blocks for drug discovery: An overview. *Pure and Applied Chemistry*, 68(6), pp. 1303-1308.
5. Surprenant, S. y Lubell, W. (2006). From Macrocyclic Dipeptide Lactams To Azabicyclo[X.Y.0]alkanone Amino Acids: A Transannular Cyclization Route for Peptide Mimic Synthesis. *Organic Letters*, 8(13), pp. 2851-2854.
6. Kim, K., Dumas, J. y Germanas, J. (1996). Novel Bicyclic Lactams as XaaPro Type VI β Turn Mimics: Design, Synthesis, and Evaluation. *The Journal of Organic Chemistry*, 61(9), pp. 3138-3144.
7. Ventosa-Andrés, P., Hradilová, L. y Krchňák, V. (2014). Privileged Structures as Peptide Backbone Constraints: Polymer-Supported Stereoselective Synthesis of Benzimidazolinopiperazinone Peptides. *ACS Combinatorial Science*, 16(7), pp. 359-366.
8. Wang, H., Kim, K., Bakhtiar, R. y Germanas, J. (2001). Structure–Activity Studies of Ground- and Transition-State Analogue Inhibitors of Cyclophilin. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(16), pp. 2593-2600.
9. Kearney, P., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P. y He, J. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*, 365(9455), pp. 217-223.

10. Santeliz-Contra, H., Romano-Estrada, L., González-Chávez, A. y Hernández-y Hernández, H. (2008). El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial. *Rev Mex Cardiol*, 19(1), pp. 21-29.
11. Ram, C. (2007). Direct Renin Inhibitors: A New Approach to Antihypertensive Drug Treatment. *The Journal of Clinical Hypertension*, 9(8), pp. 615-621.
12. Higuchi, S., Ohtsu, H., Suzuki, H., Shirai, H., Frank, G. y Eguchi, S. (2007). Angiotensin II signal transduction through the AT1receptor: novel insights into mechanisms and pathophysiology. *Clinical Science*, 112(8), pp. 417-428.
13. Morales Olivas, F. y Estañ Yago, L. (2009). Aliskiren: el primer inhibidor directo de la renina introducido en terapéutica. *Rev Esp Cardiol Supl*, 9, pp. 41A-48A.
14. Staessen, J., Li, Y. y Richart, T. (2006). Oral renin inhibitors. *The Lancet*, 368(9545), pp.1449-1456.
15. Stolarczyk, M., Apola, A., Maślanka, A. y Krzek, J. (2015). Pharmacological and therapeutic properties of new derivatives of renin inhibitors and endothelin receptor antagonists, and the methods of their determination. *Anal. Methods*, 7(11), pp.4419-4442.
16. Stoukides, C., McVoy, H. y Kaul, A. (1999). Candesartan Cilexetil: An Angiotensin II Receptor Blocker. *Annals of Pharmacotherapy*, 33(12), pp.1287-1298.
17. Ferrario, C. y Mullick, A. (2017). Renin angiotensin aldosterone inhibition in the treatment of cardiovascular disease. *Pharmacological Research*, 125, pp. 57-71.
18. U.S. Food and Drug Administration (2017). *Center for Drug Evaluation and Research. FDA approved drug products*. [En línea] Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>. [Consulta: 3-Sep-2017].
19. Lima, D. (1999). Synthesis of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors: an important class of antihypertensive drugs. *Química Nova*, 22(3), pp. 375-381.
20. Drugbank.ca. (2017). Omapatrilat - DrugBank. [En línea] Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00886#pharmacology> [Consulta 13-Sep-2017].
21. Robl, J., Sun, C., Stevenson, J., Ryono, D., Simpkins, L., Cimarusti, M., Dejneka, T., Slusarchyk, W., Chao, S., Stratton, L., Misra, R., Bednarz, M., Asaad, M., Cheung, H., Abboa-Offei, B., Smith, P., Mathers, P., Fox, M., Schaeffer, T., Seymour, A. y Trippodo, N. (1997). Dual Metalloprotease Inhibitors: Mercaptoacetyl-Based Fused Heterocyclic Dipeptide Mimetics as Inhibitors of Angiotensin-Converting

- Enzyme and Neutral Endopeptidase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40(11), pp.1570-1577.
22. Wu, P. y Nielse, T. (2017). Scaffold Diversity from N-Acyliminium Ions, *Chemical Reviews*, 117, pp. 7811-7856.
 23. Unsworth, W., Coulthard, G., Kitsiou, C. y Taylor, R. (2014). Direct Imine Acylation for Molecular Diversity in Heterocyclic Synthesis. *The Journal of Organic Chemistry*, 79(3), pp.1368-1376.
 24. Ingold, M., Dapuelto, R., Lopez, G. y Porcal, W. (2016). Una reacción multicomponente verde en el laboratorio de química orgánica. *Educación Química*, 27(1), pp.15-20.
 25. Trabocchi, A. (2013). *Diversity-oriented synthesis*. Hoboken, New Jersey: Wiley, pp.29-30.
 26. Koopmanschap, G., Ruijter, E. y Orru, R. (2014). Isocyanide-based multicomponent reactions towards cyclic constrained peptidomimetics. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 10(s.d.), pp.544-598.
 27. Kürti, L. y Czakó, B. (2005). *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*. 1ª Ed. Londres, Reino Unido: Elsevier, pp.462.
 28. Orru, R. y Ruijter, E. (2013). *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I*. 1ª Ed. Berlin: Springer Berlin, pp.1-32.
 29. Sunderhaus, J. y Martin, S. (2009). Applications of Multicomponent Reactions to the Synthesis of Diverse Heterocyclic Scaffolds. *Chemistry - A European Journal*, 15(6), pp.1300-1308.
 30. Vamos, M., Welsh, K., Finlay, D., Lee, P., Mace, P., Snipas, S., Gonzalez, M., Ganji, S., Ardecky, R., Riedl, S., Salvesen, G., Vuori, K., Reed, J. y Cosford, N. (2013). Expedient Synthesis of Highly Potent Antagonists of Inhibitor of Apoptosis Proteins (IAPs) with Unique Selectivity for ML-IAP. *ACS Chemical Biology*, 8(4), pp.725-732.
 31. Davis, F., Zhang, H. y Lee, S. (2001). Masked Oxo Sulfinimines (N-Sulfinyl Imines) in the Asymmetric Synthesis of Proline and Pípecolic Acid Derivatives. *Organic Letters*, 3(5), pp.759-762.
 32. Bellus, D. (2008). *Science of synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*. 44ª Ed. New York: Thieme, pp.114.

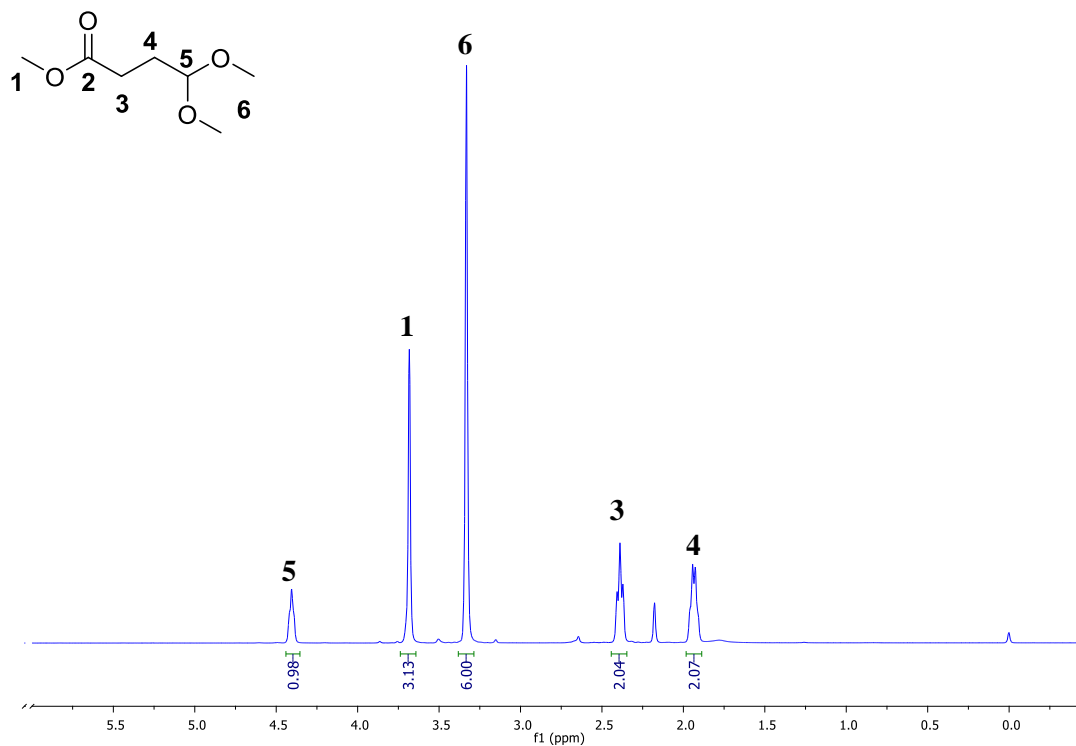
33. Yin, Z., Liu, Z., Huang, Z., Chu, Y., Chu, Z., Hu, J., Gao, L. y Song, Z. (2015). Synthesis of Functionalized γ -Lactone via Sakurai exo-Cyclization/Rearrangement of 3,3-Bis(silyl) Enol Ester with a Tethered Acetal. *Organic Letters*, 17(6), pp.1553-1556.
34. Plant, A., Thompson, P. y Williams, D. (2009). Application of the Ugi Reaction for the One-Pot Synthesis of Uracil Polyoxin C Analogues. *The Journal of Organic Chemistry*, 74(13), pp.4870-4873.
35. Shaw, A., Xu, Z. y Hulme, C. (2012). Ugi/Robinson–Gabriel reactions directed toward the synthesis of 2,4,5-trisubstituted oxazoles. *Tetrahedron Letters*, 53(15), pp.1998-2000.
36. Abbas, M. y Wessjohann, L. (2012). Direct synthesis of sensitive selenocysteine peptides by the Ugi reaction. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 10(47), pp.9330-9333.
37. Ramozzi, R. y Morokuma, K. (2015). Revisiting the Passerini Reaction Mechanism: Existence of the Nitrilium, Organocatalysis of Its Formation, and Solvent Effect. *The Journal of Organic Chemistry*, 80(11), pp.5652-5657.
38. Parnes, R., Narute, S. y Pappo, D. (2014). Thiol-Promoted Selective Addition of Ketones to Aldehydes. *Organic Letters*, 16(22), pp.5922-5925.
39. Masterorganicchemistry.com. (2018). *The three types of nucleophiles you meet in organic chemistry — Master Organic Chemistry*. [En línea] Disponible en: <https://www.masterorganicchemistry.com/2011/03/04/the-three-classes-of-nucleophiles/> [Consulta: 20-Agosto-2018].
40. Bagiyan, G., Koroleva, I., Soroka, N. y Ufimtsev, A. (2003). Oxidation of thiol compounds by molecular oxygen in aqueous solutions. *Russian Chemical Bulletin*, 52(5), pp.1135—1141.
41. Vishwanatha, T., Bergamaschi, E. y Dömling, A. (2017). Sulfur-Switch Ugi Reaction for Macrocyclic Disulfide-Bridged Peptidomimetics. *Organic Letters*, 19(12), pp.3195-3198.
42. Subba Reddy, B., Nair, P., Antony, A., Lalli, C. y Grée, R. (2017). The Aza-Prins Reaction in the Synthesis of Natural Products and Analogues. *European Journal of Organic Chemistry*, 2017(14), pp.1805-1819.
43. Barbero, A., Diez-Varga, A., Pulido, F. y González-Ortega, A. (2016). Synthesis of Azepane Derivatives by Silyl-aza-Prins Cyclization of Allylsilyl Amines: Influence of the Catalyst in the Outcome of the Reaction. *Organic Letters*, 18(9), pp.1972-1975.

44. Hanessian, S., Tremblay, M. y Petersen, J. (2004). The N-Acyloxyiminium Ion Aza-Prins Route to Octahydroindoles: Total Synthesis and Structural Confirmation of the Antithrombotic Marine Natural Product Oscillarin. *Journal of the American Chemical Society*, 126(19), pp.6064-6071.
45. Coldham, I., Jana, S., Watson, L. y Martin, N. (2009). Cascade condensation, cyclization, intermolecular dipolar cycloaddition by multi-component coupling and application to a synthesis of (\pm)-crispine A. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 7(8), pp.1674.
46. Nallasivam, J. y Fernandes, R. (2015). A Cascade Aza-Cope/Aza-Prins Cyclization Leading to Piperidine Derivatives. *European Journal of Organic Chemistry*, 2015(9), pp.2012-2022.
47. Chio, F., Guesné, S., Hassall, L., McGuire, T. y Dobbs, A. (2015). Synthesis of Azabicycles via Cascade Aza-Prins Reactions: Accessing the Indolizidine and Quinolizidine Cores. *The Journal of Organic Chemistry*, 80(20), pp.9868-9880.
48. Kobayashi, S., Arai, K., Yamakawa, T., Chen, Y., Salter, M. y Yamashita, Y. (2011). Lewis Acid-Mediated Acetal Substitution Reactions: Mechanism and Application to Asymmetric Catalysis. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 353(11-12), pp.1927-1932.
49. Haindl, M., Hioe, J. y Gschwind, R. (2015). The Proline Enamine Formation Pathway Revisited in Dimethyl Sulfoxide: Rate Constants Determined via NMR. *Journal of the American Chemical Society*, 137(40), pp.12835-12842.
50. Crossley, S., Barabé, F. y Shenvi, R. (2014). Simple, Chemoselective, Catalytic Olefin Isomerization. *Journal of the American Chemical Society*, 136(48), pp.16788-16791.
51. Michelet, V., Toullec, P. y Genêt, J. (2008). Cycloisomerization of 1,n-Enynes: Challenging Metal-Catalyzed Rearrangements and Mechanistic Insights. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(23), pp.4268-4315.
52. Nielsen, T., Le Quement, S. y Meldal, M. (2005). Solid-Phase Synthesis of Bicyclic Dipeptide Mimetics by Intramolecular Cyclization of Alcohols, Thiols, Amines, and Amides with N-acyliminium Intermediates, *Organic Letters*, 7 (17), pp. 3601-3604.
53. Xu, Z. y Chen, Z. (2017). *Preparation method of spiroindoline compound*. CN 107226816 A.
54. Farina, C., Gagliardi, S., Ghelardini, C., Martinelli, M., Norcini, M., Parini, C., Petrillo, P. y Ronzoni, S. (2008). Synthesis and biological evaluation of novel

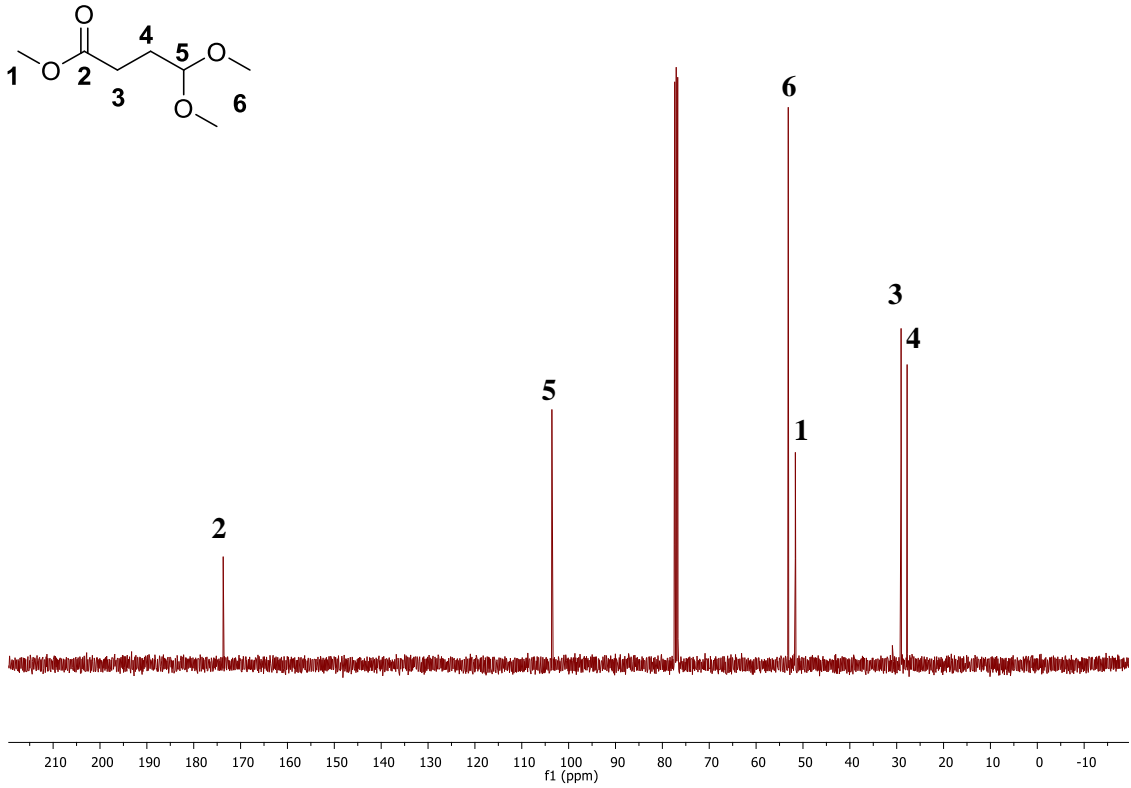
dimiracetam derivatives useful for the treatment of neuropathic pain. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(6), pp.3224-3232.

55. Fariello, R., Ghelardini, C., Di Cesare Mannelli, L., Bonanno, G., Pittaluga, A., Milanese, M., Misiano, P. y Farina, C. (2014). Broad spectrum and prolonged efficacy of dimiracetam in models of neuropathic pain. *Neuropharmacology*, 81, pp.85-94.

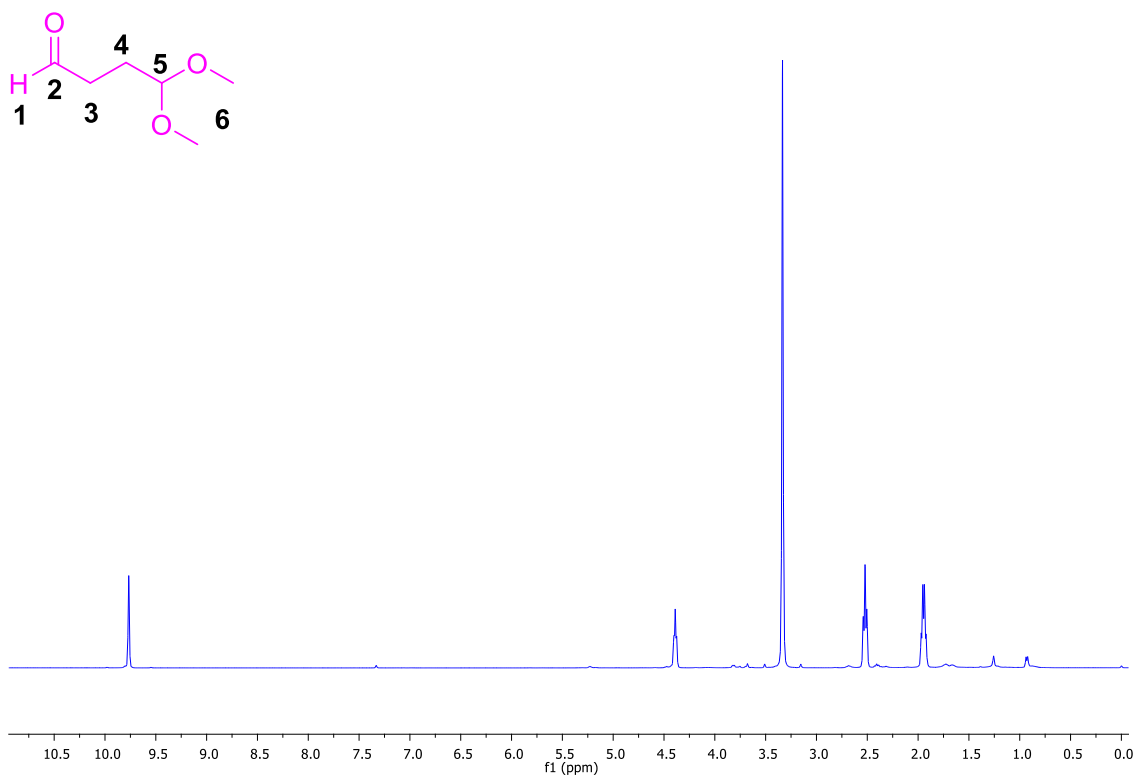
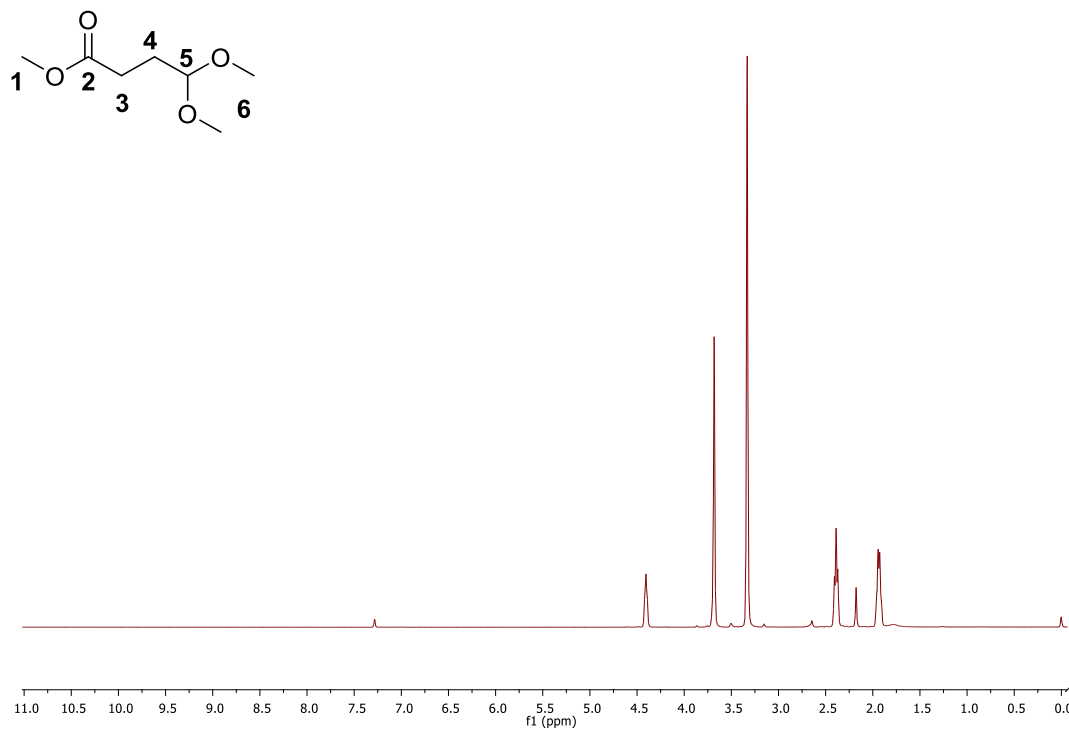
ANEXOS



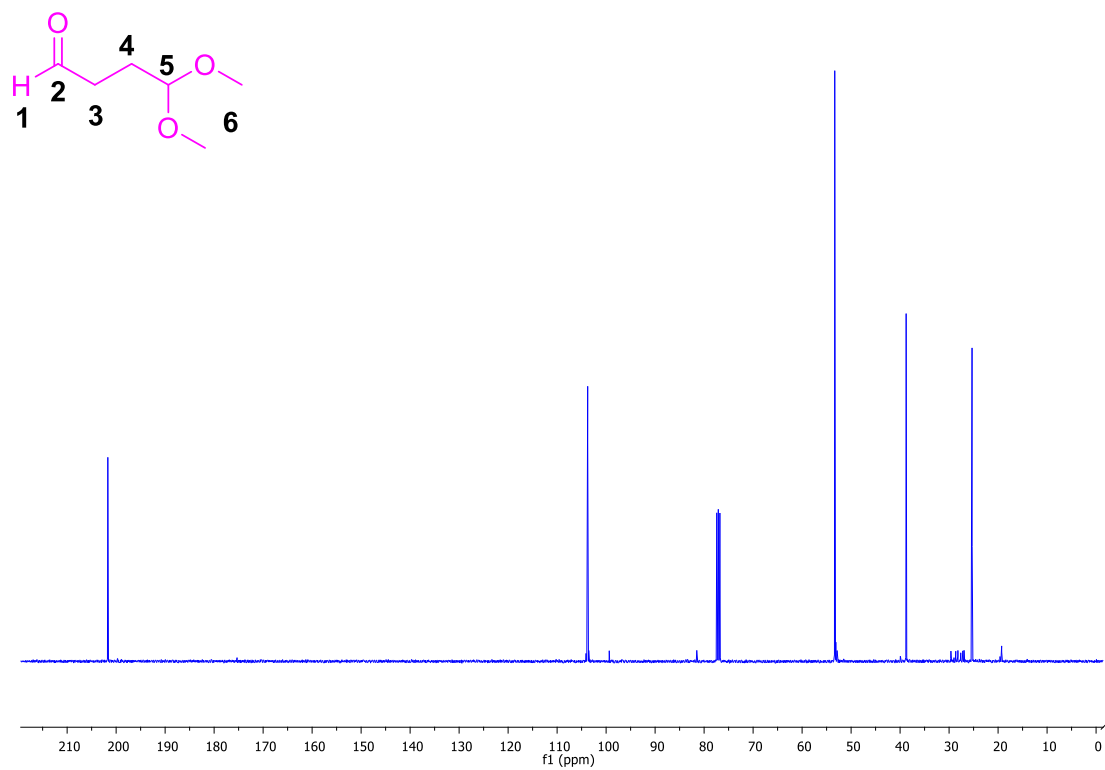
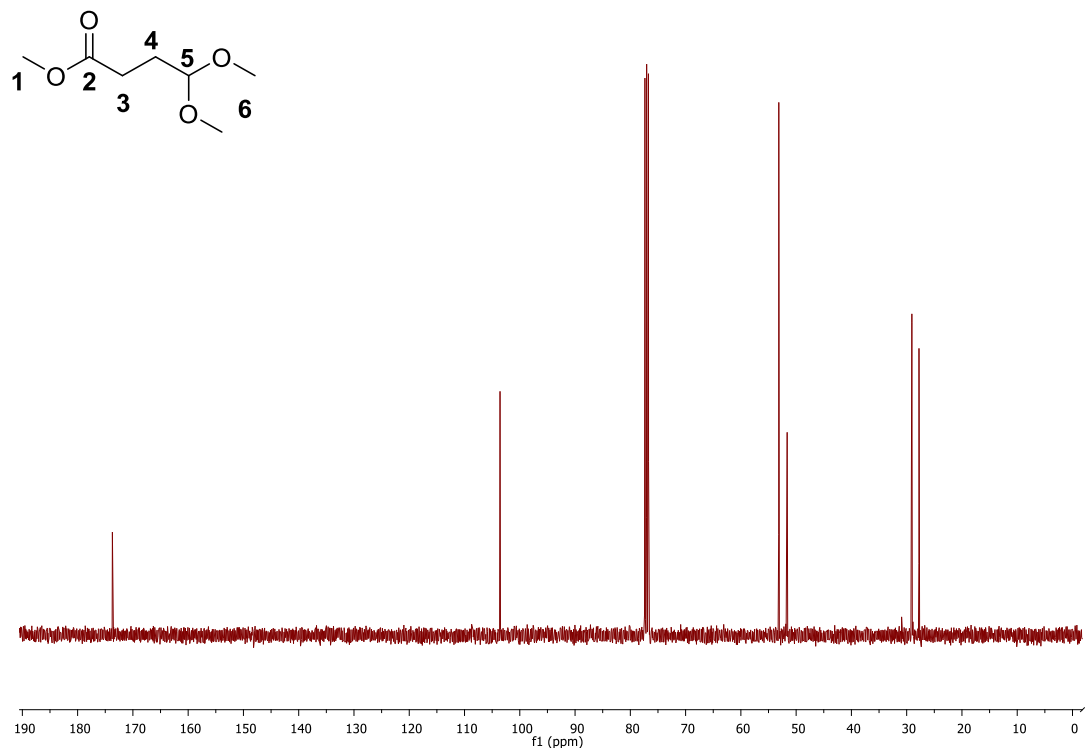
ANEXO 1.- Espectro de RMN de ¹H de la materia prima 4,4-dimetoxi-butanoato de metilo.



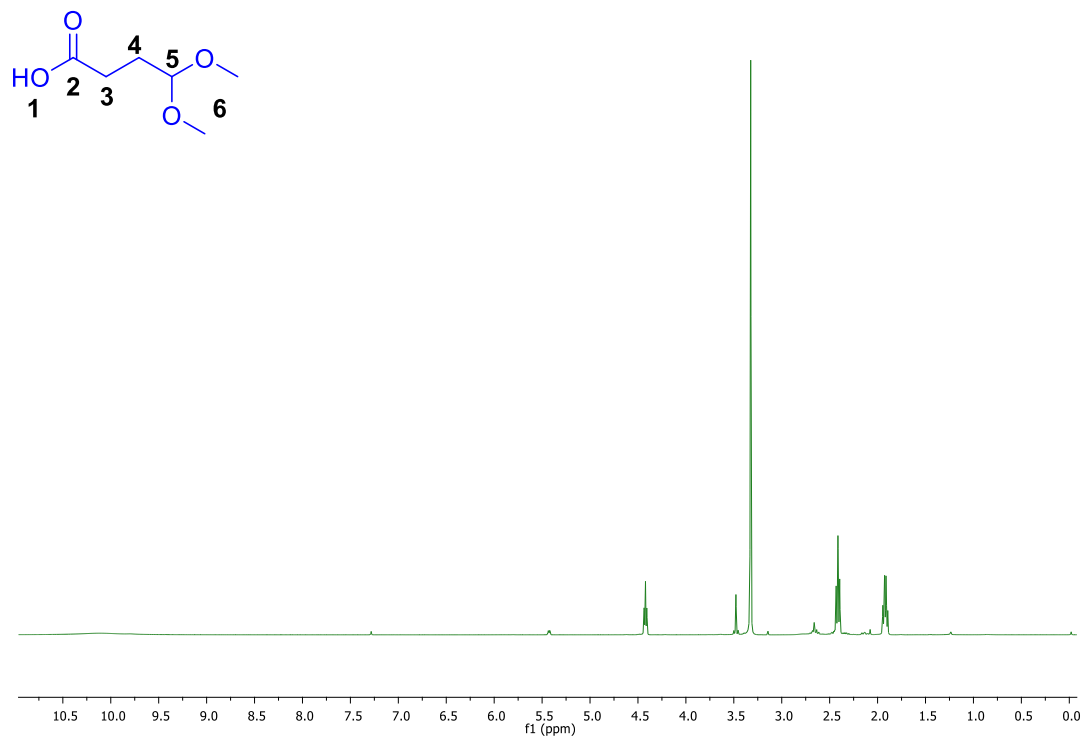
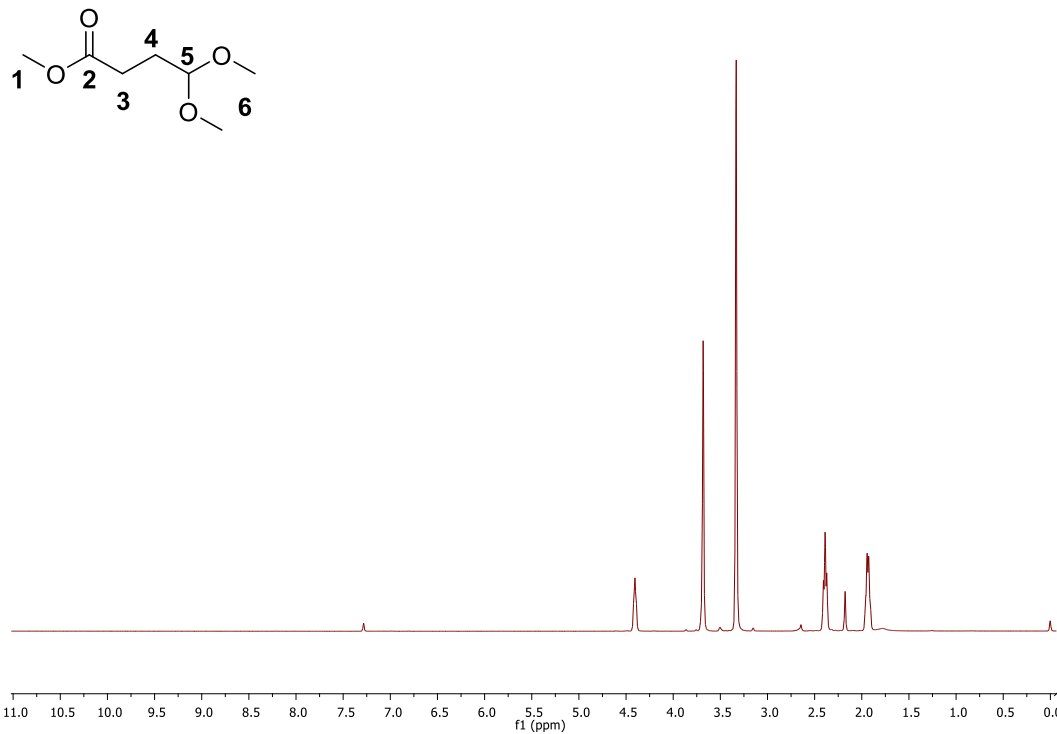
ANEXO 2.- Espectro de RMN de ^{13}C de la materia prima 4,4-dimetoxi-butanoato de metilo.



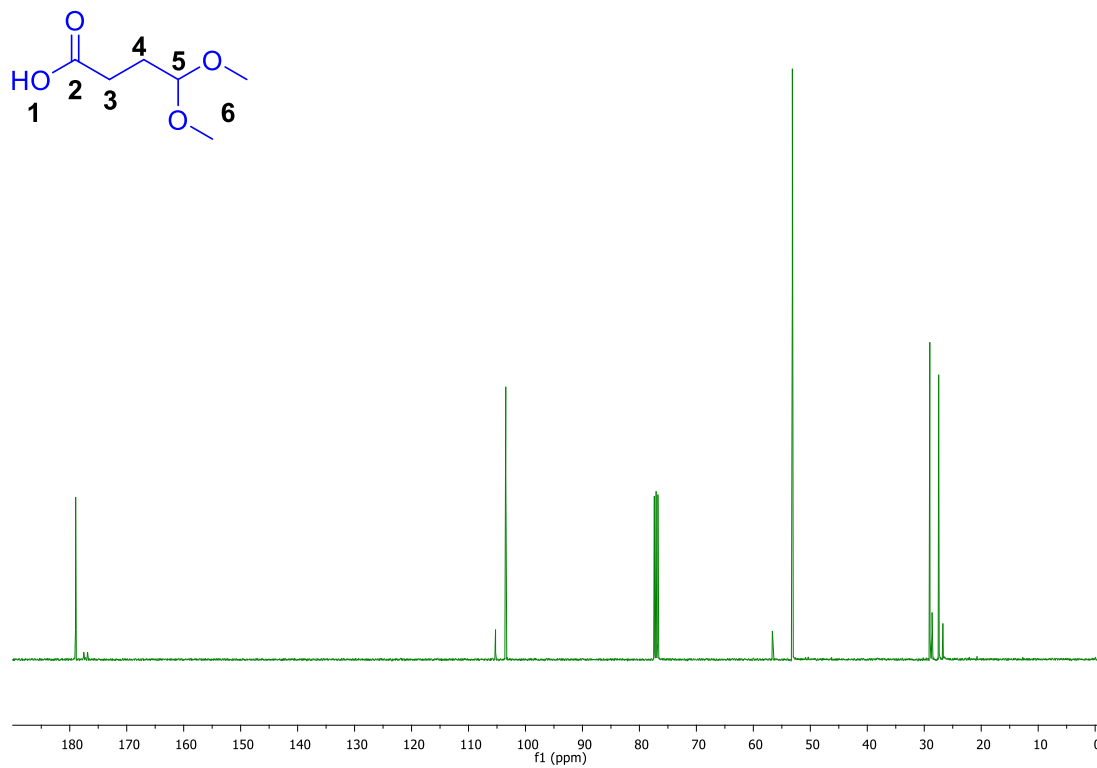
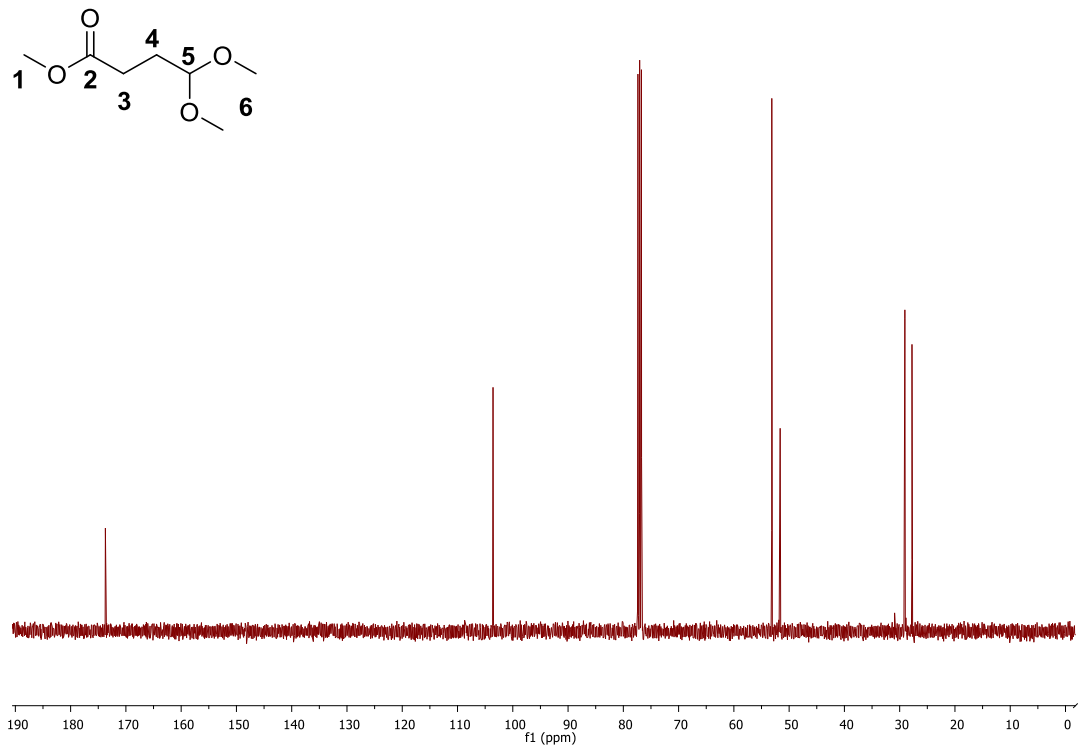
ANEXO 3.- Comparación de espectros de RMN de ¹H de la materia prima 4,4-dimetoxi-butanoato de metilo y el 4,4-dimetoxi-butiraldehído **2**.



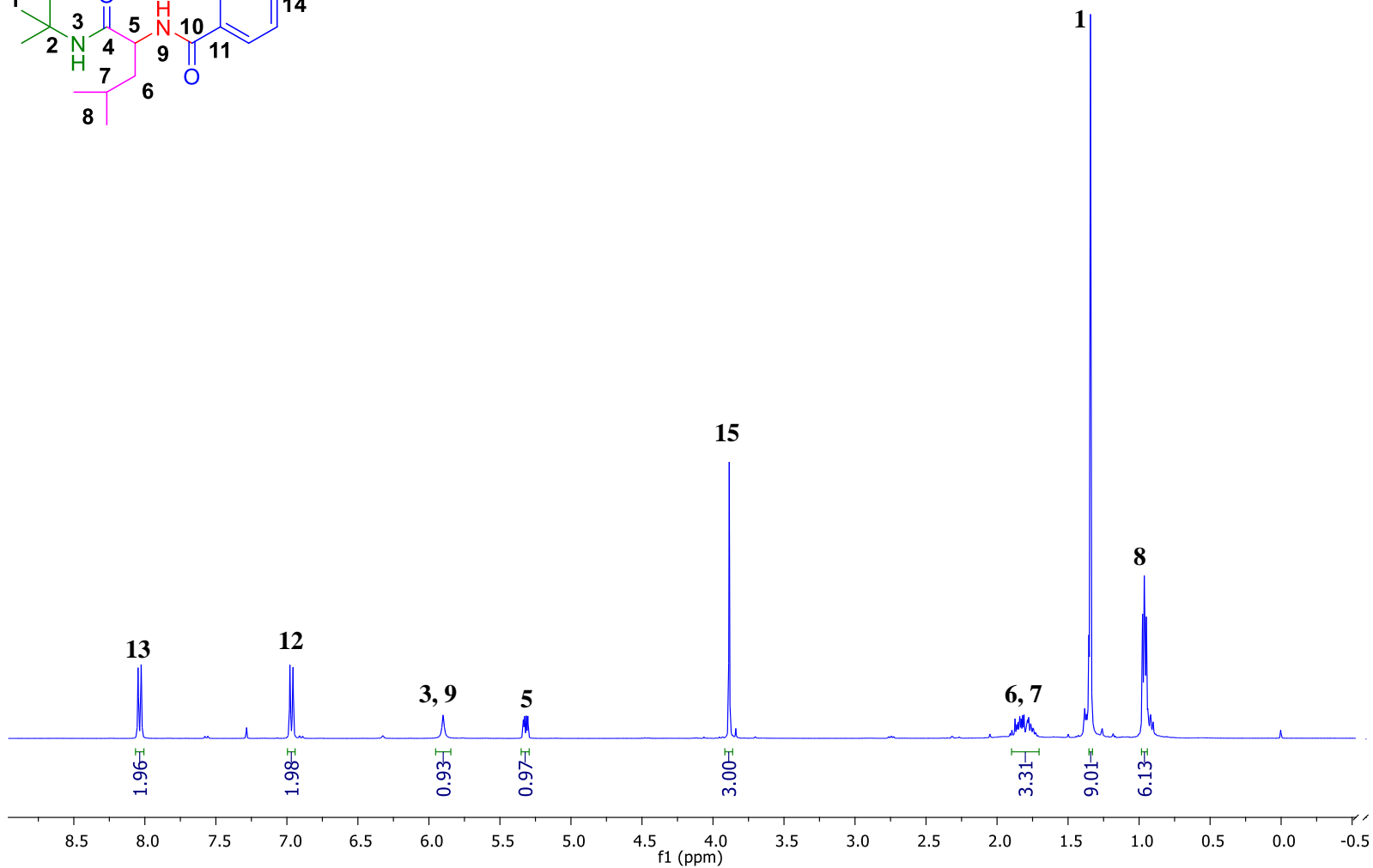
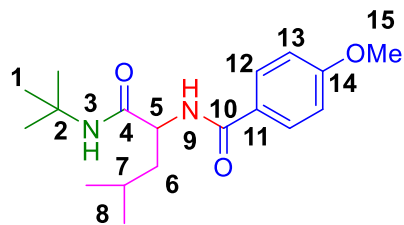
ANEXO 4.- Comparación de espectros de RMN de ¹³C de la materia prima 4,4-dimetoxi-butanoato de metilo y el 4,4-dimetoxi-butiraldehído **2**.



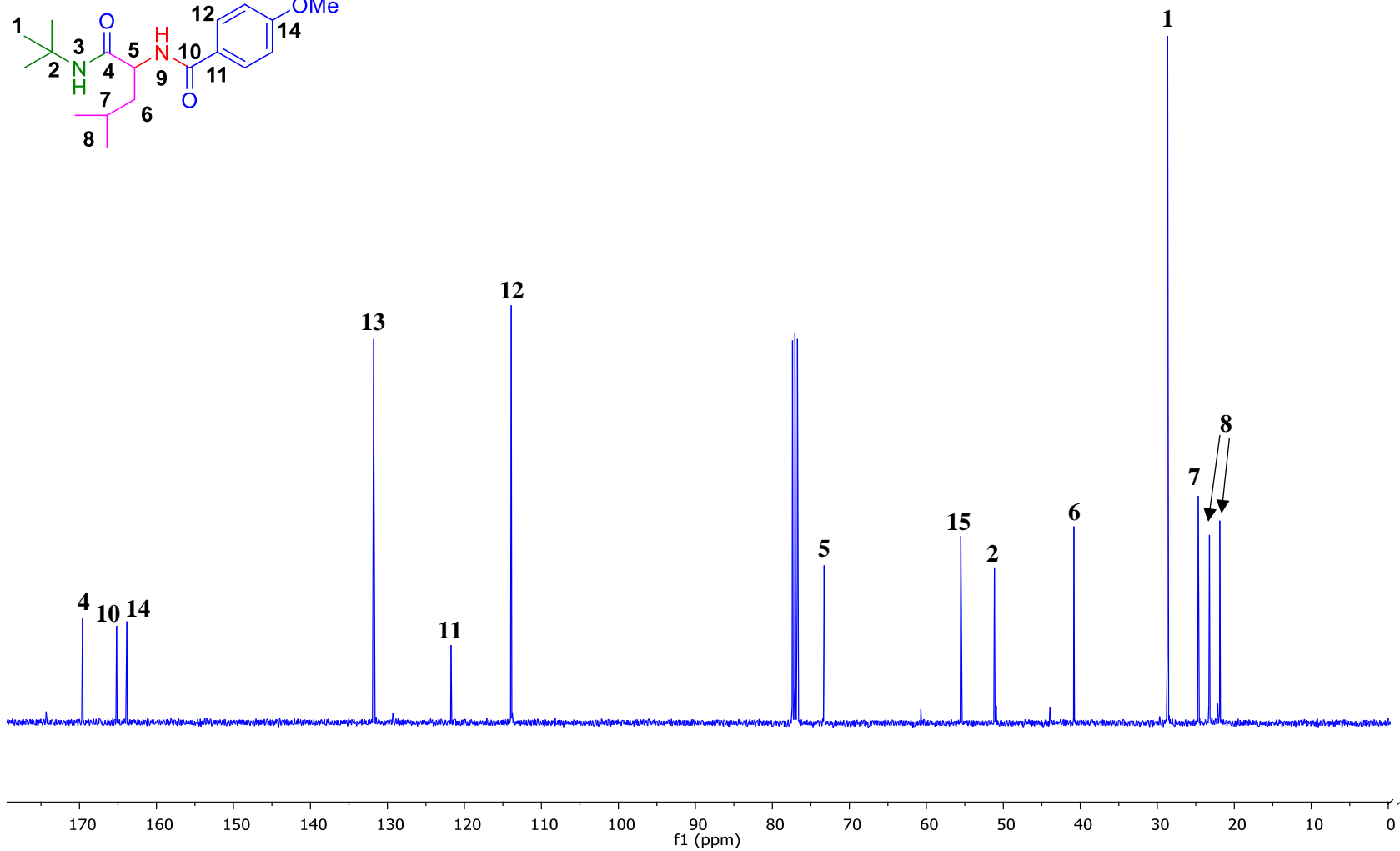
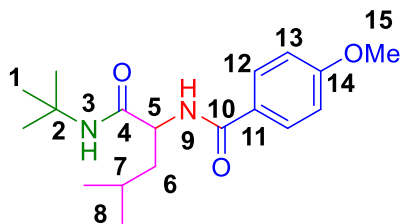
ANEXO 5.- Comparación de espectros de RMN de ¹H de la materia prima 4,4-dimetoxi-butanoato de metilo y el ácido 4,4-dimetoxi-butanoico **3**.



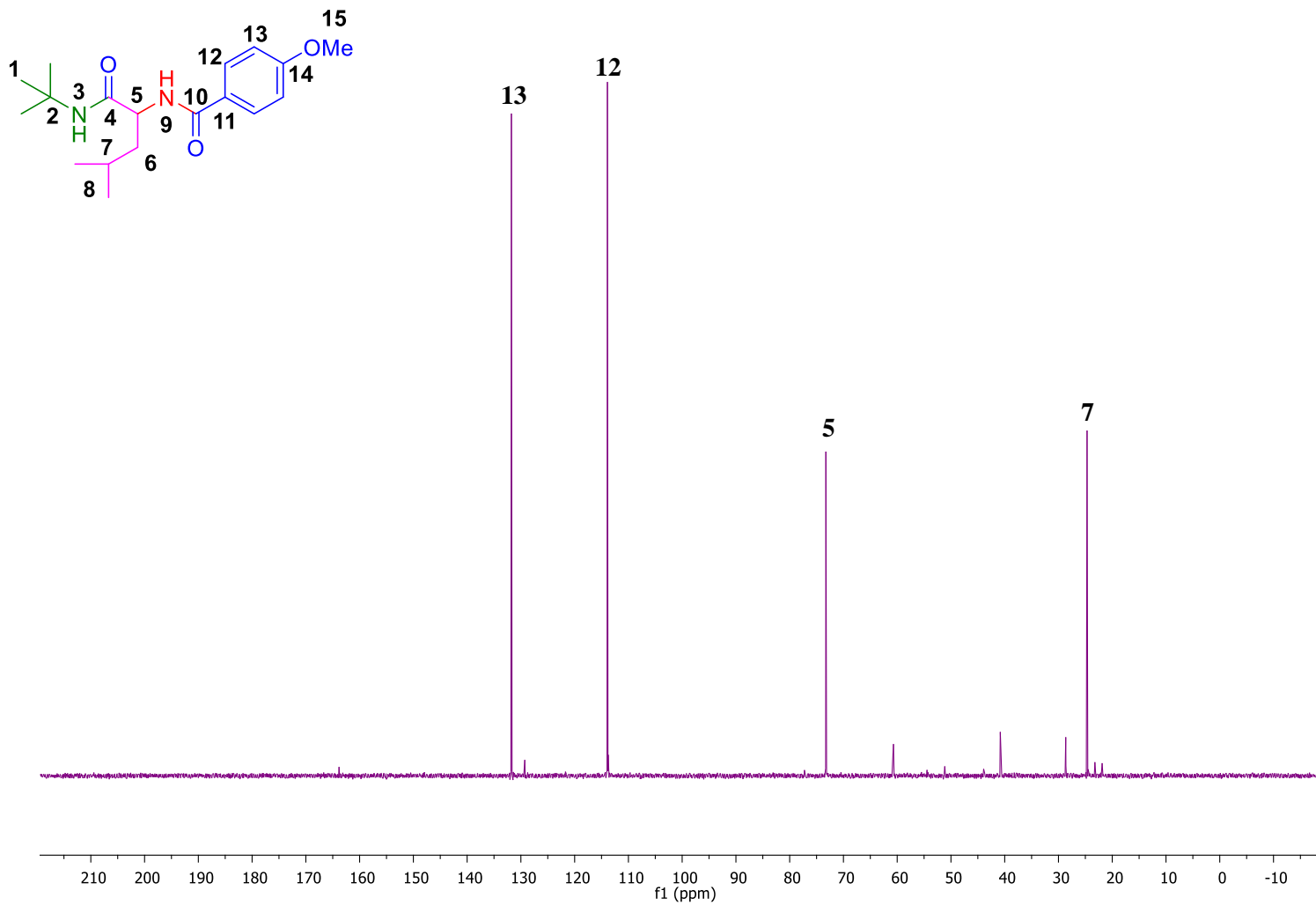
ANEXO 6.- Comparación de espectros de RMN de ¹³C de la materia prima 4,4-dimetoxi-butanoato de metilo y el ácido 4,4-dimetoxi-butanoico **3**.



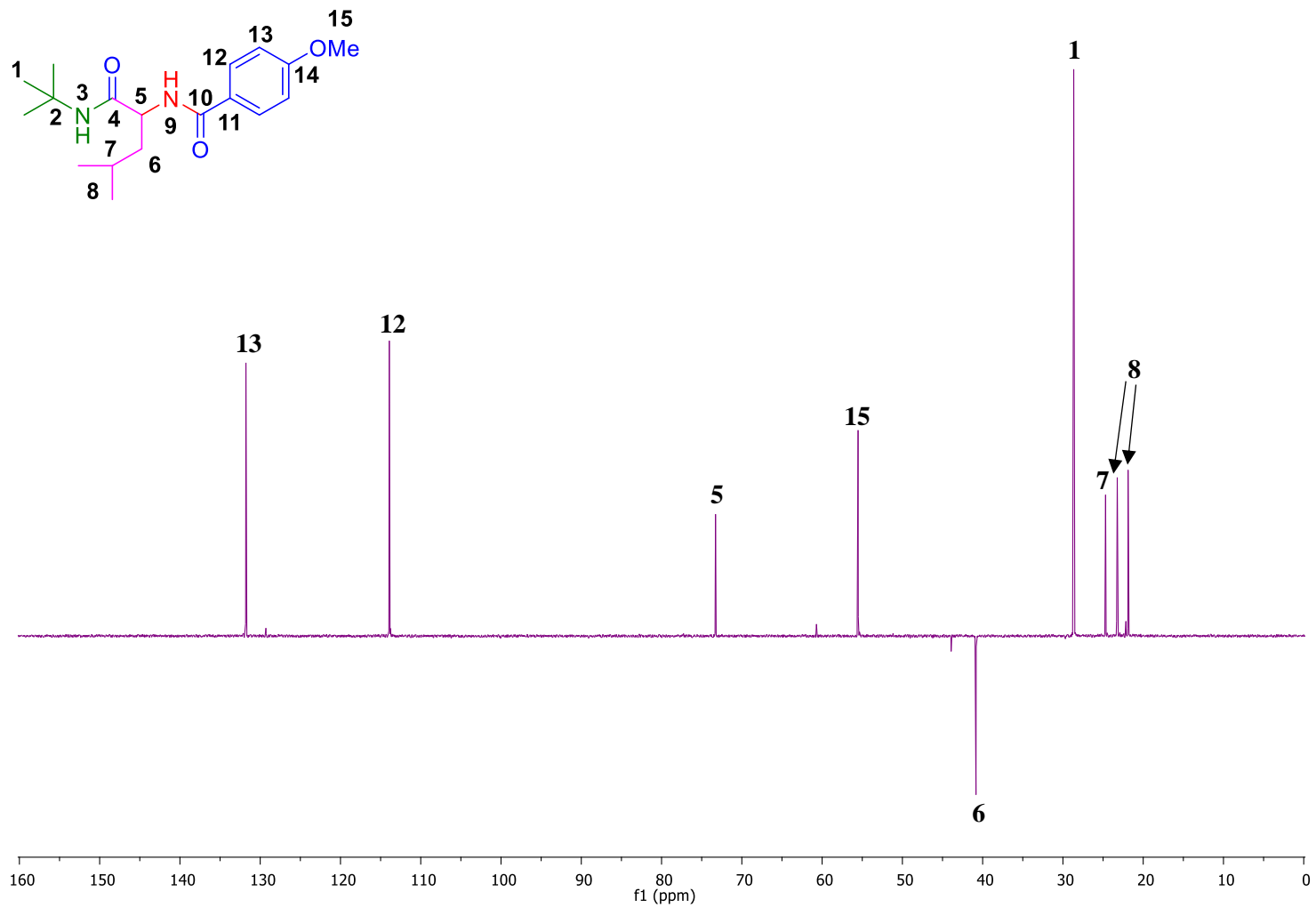
ANEXO 7.- Espectro de de RMN de ^1H de *N*-(1-(*tert*-butilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-4-metoxibenzamida **13**.



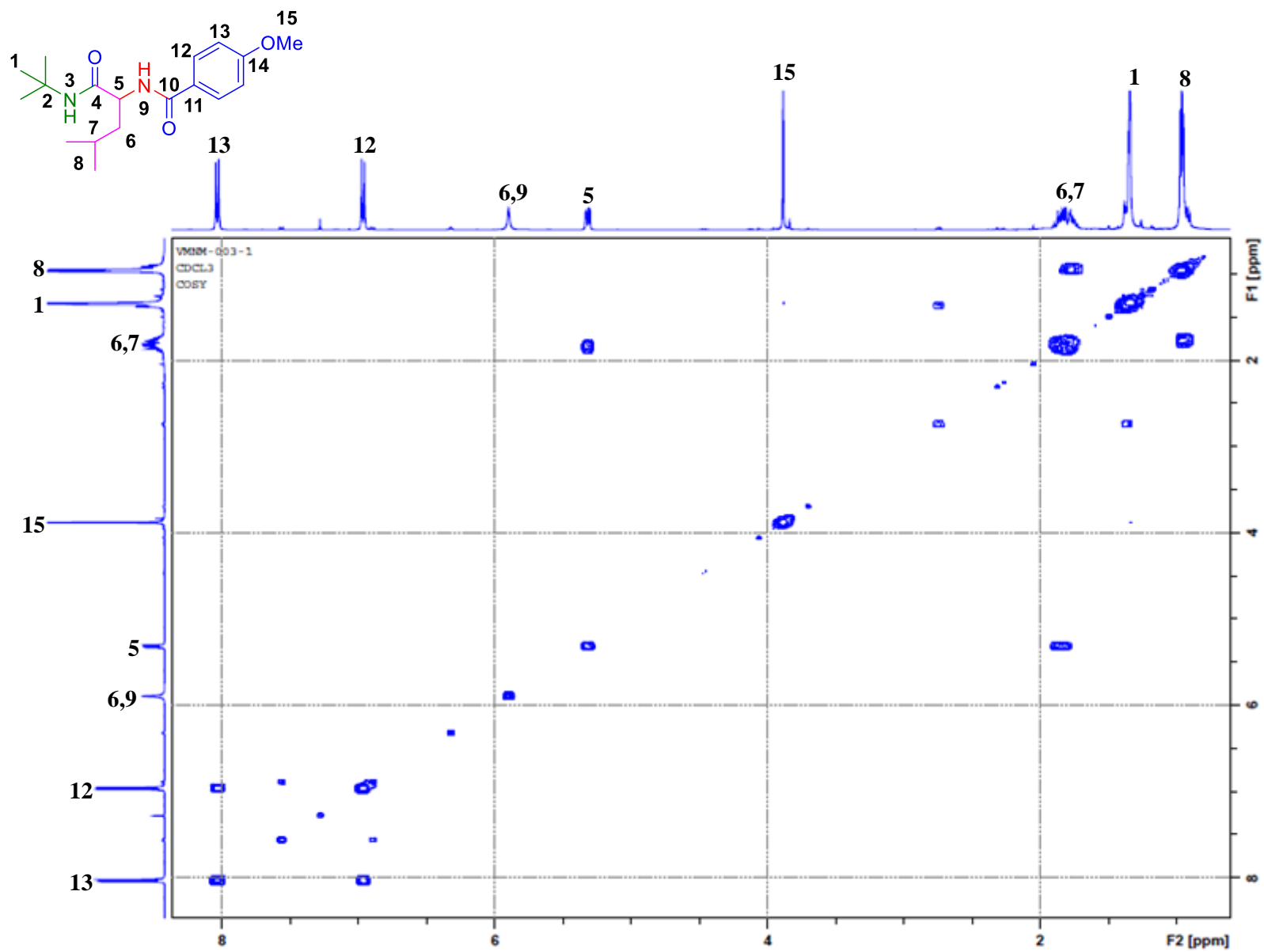
ANEXO 8.- Espectro de de RMN de ¹³C de *N*-(1-(*tert*-butilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-4-metoxibenzamida **13**.



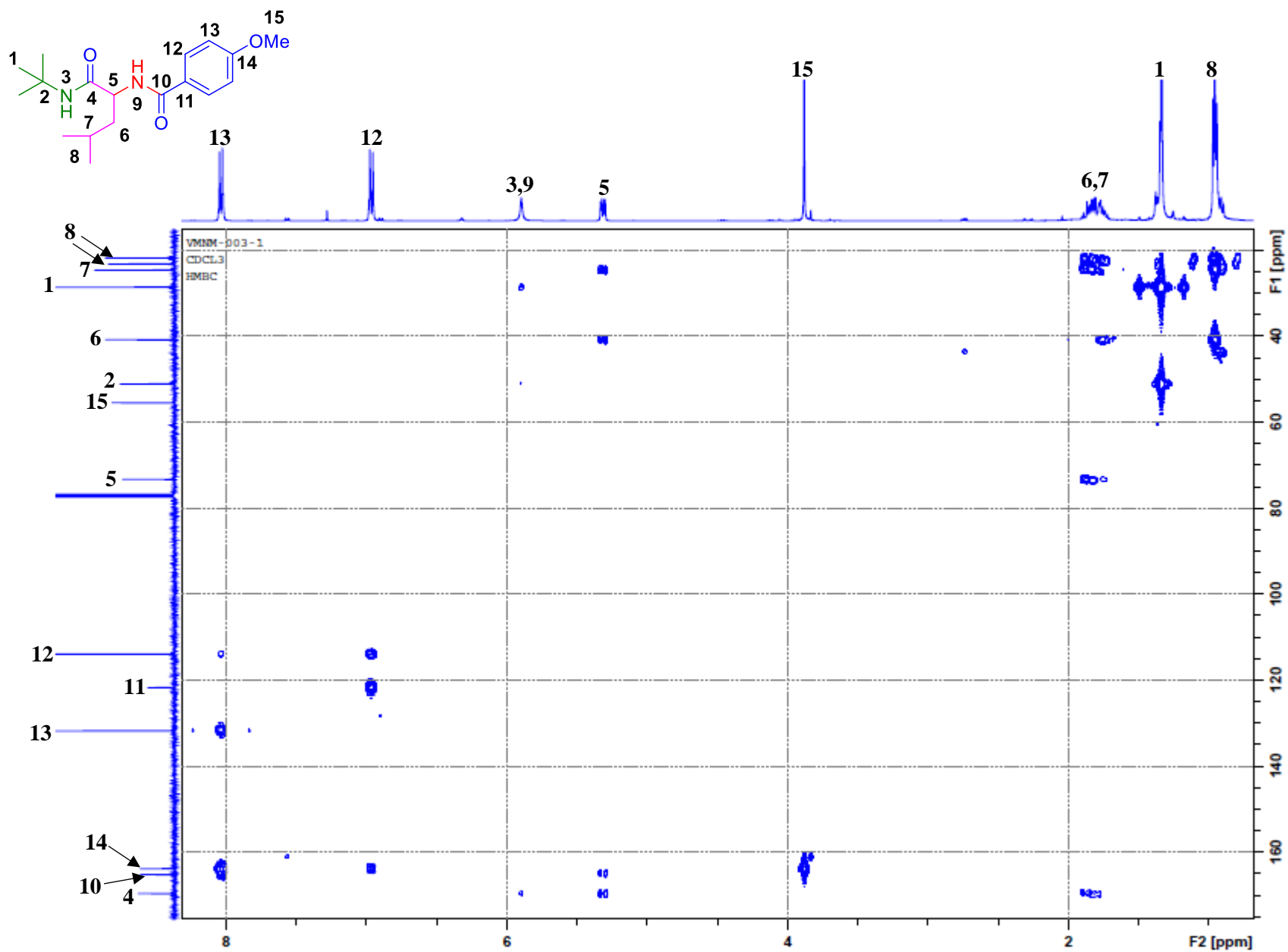
ANEXO 9.- Experimento DEPT 90 de *N*-(1-(*tert*-butilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-4-metoxibenzamida **13**.



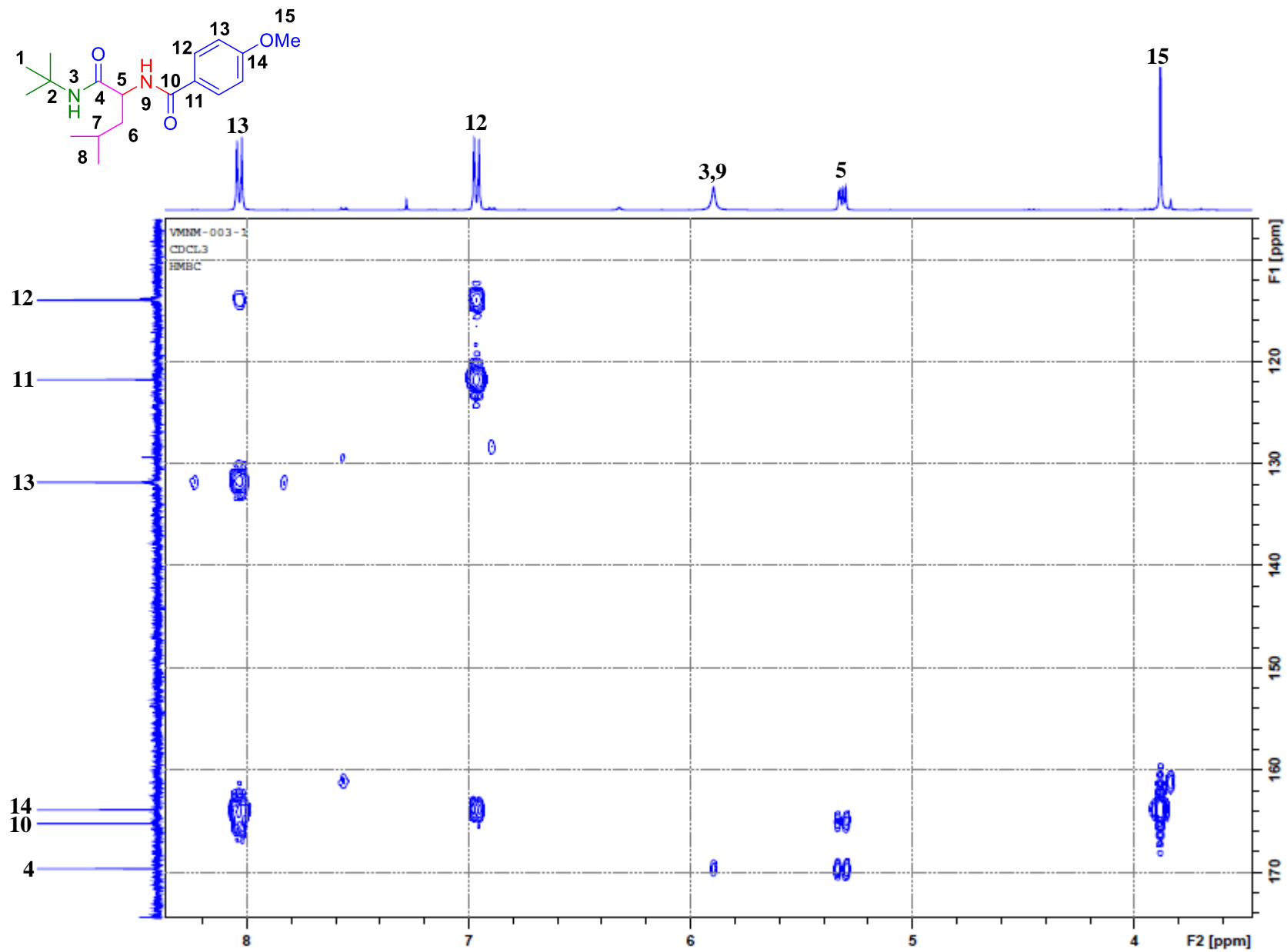
ANEXO 10.- Experimento DEPT 135 de *N*-(1-(*tert*-butilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-4-metoxibenzamida **13**.



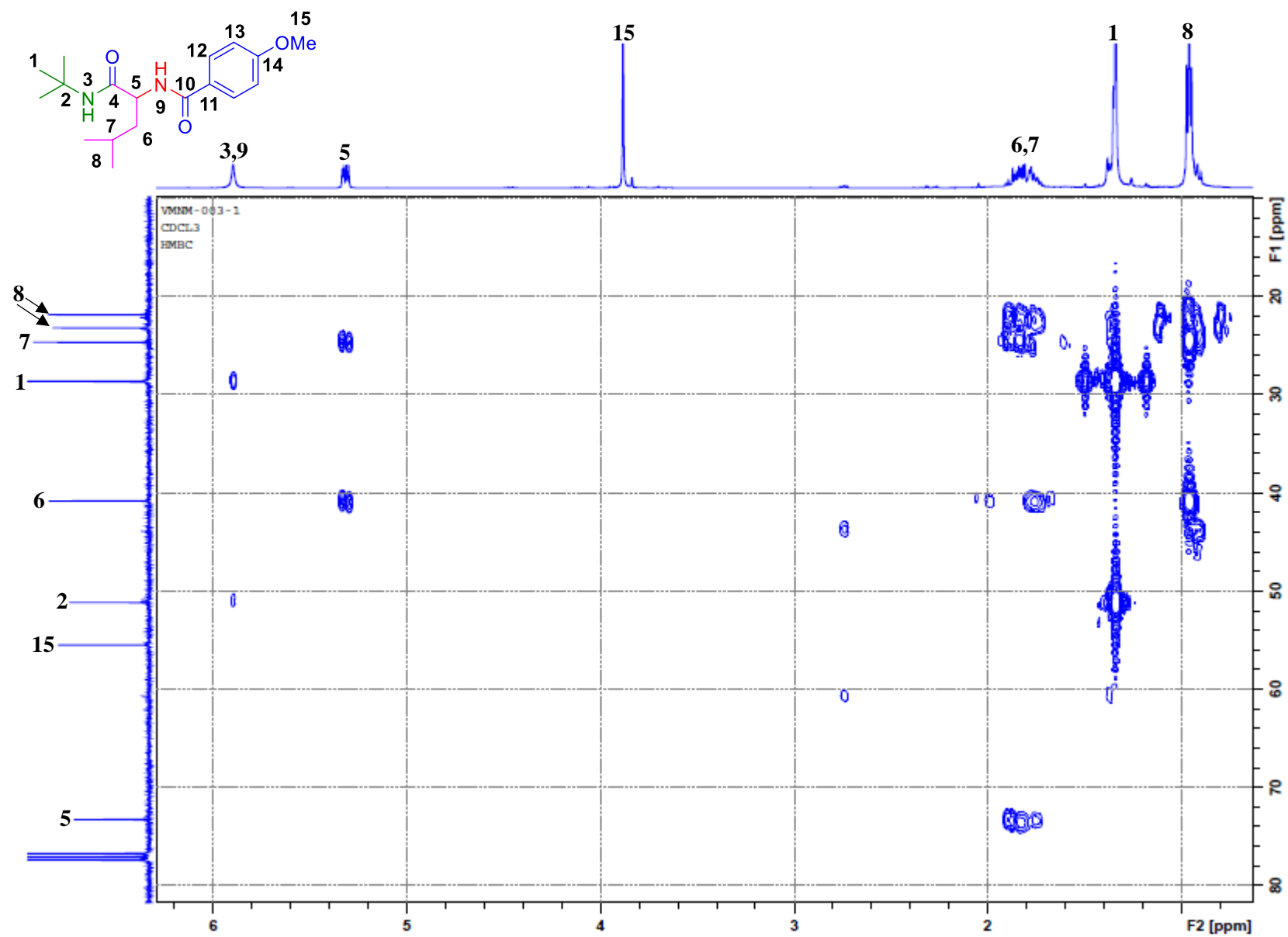
ANEXO 11.- Experimento COSY de *N*-(1-(*tert*-butilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-4-metoxibenzamida **13**.



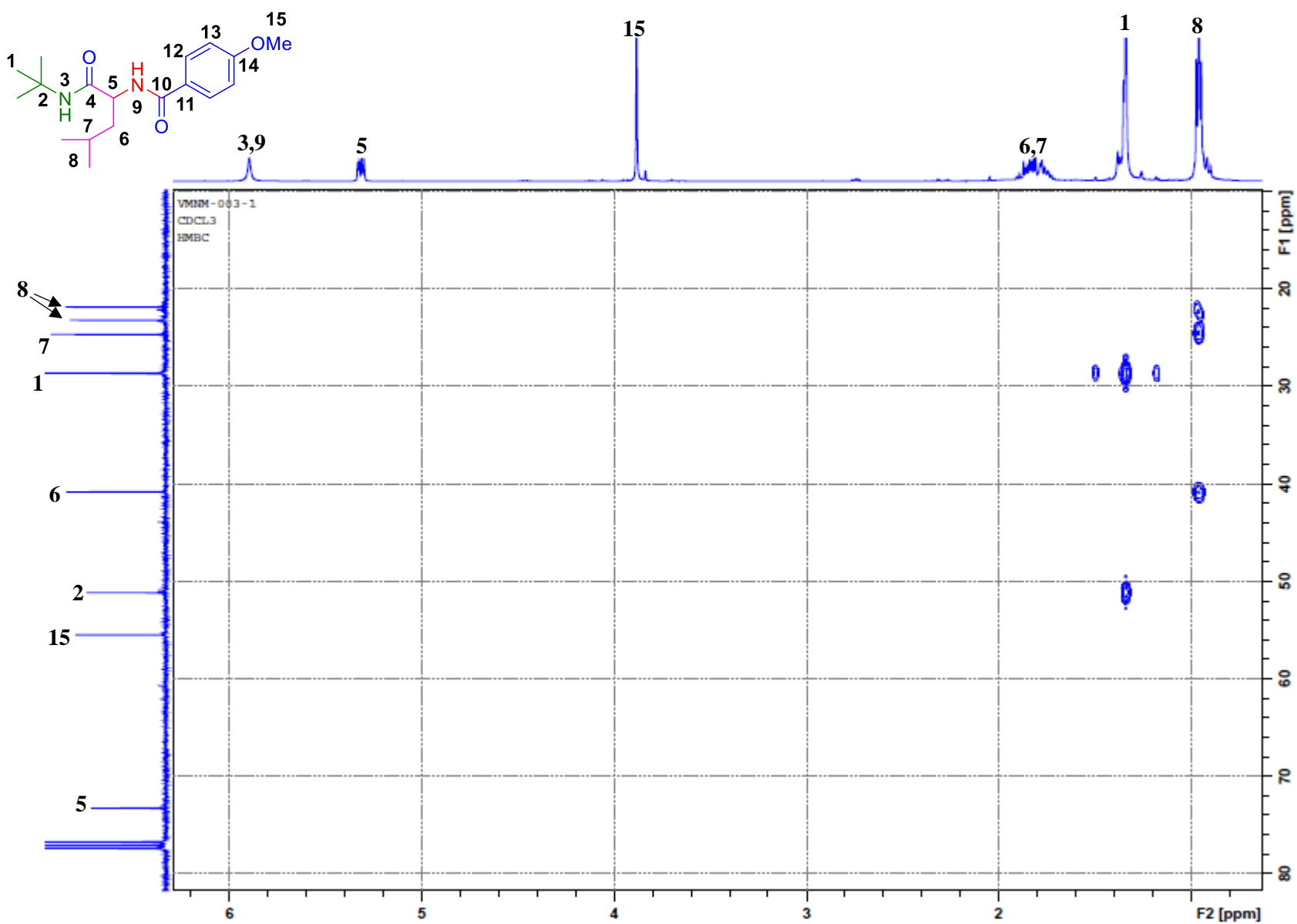
ANEXO 12.- Experimento HMBC de *N*-(1-(*tert*-butilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-4-metoxibenzamida **13**.



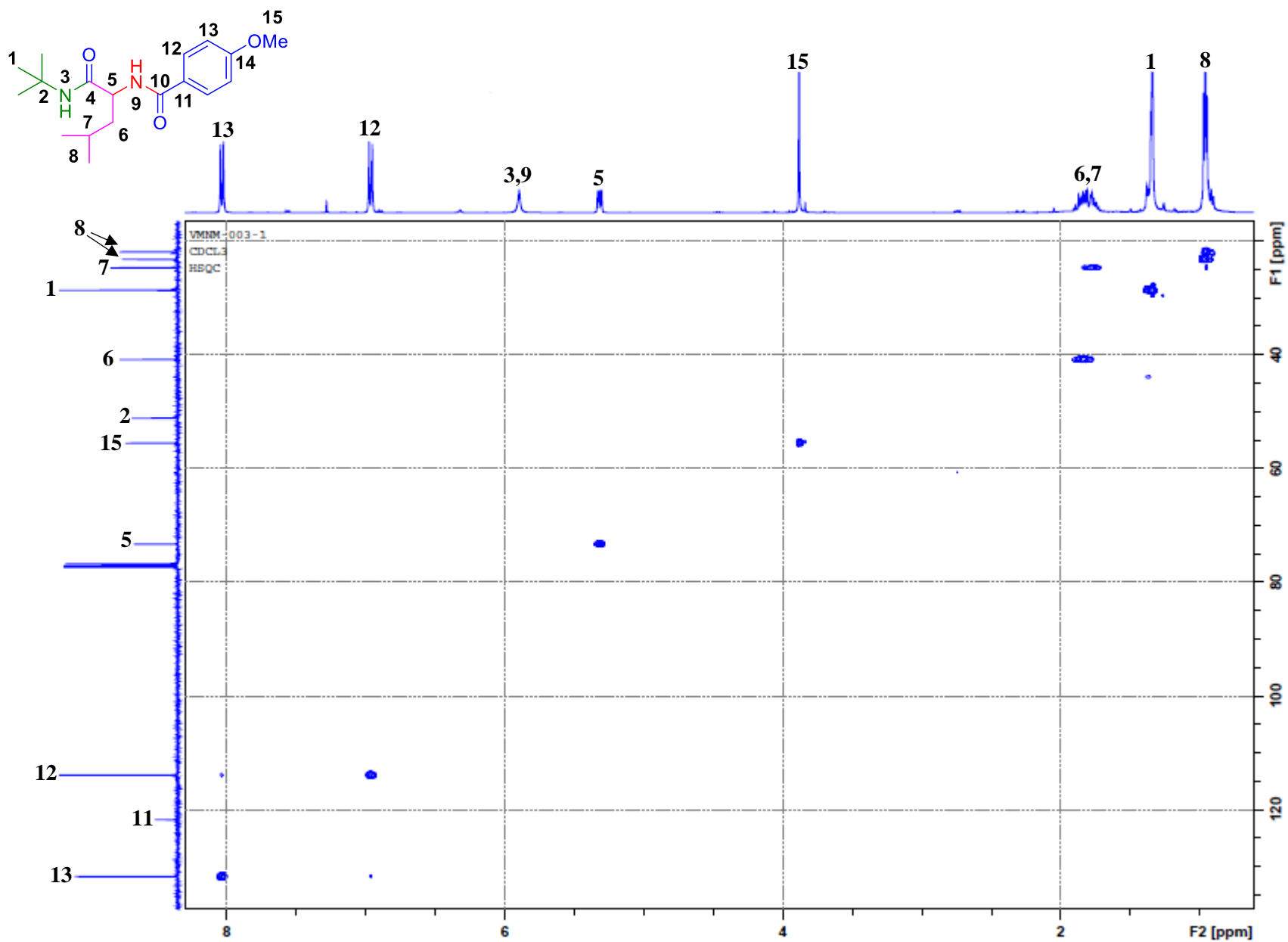
ANEXO 13.- Ampliación A del experimento HMBC de *N*-(1-(*tert*-butilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-4-metoxibenzamida **13**.



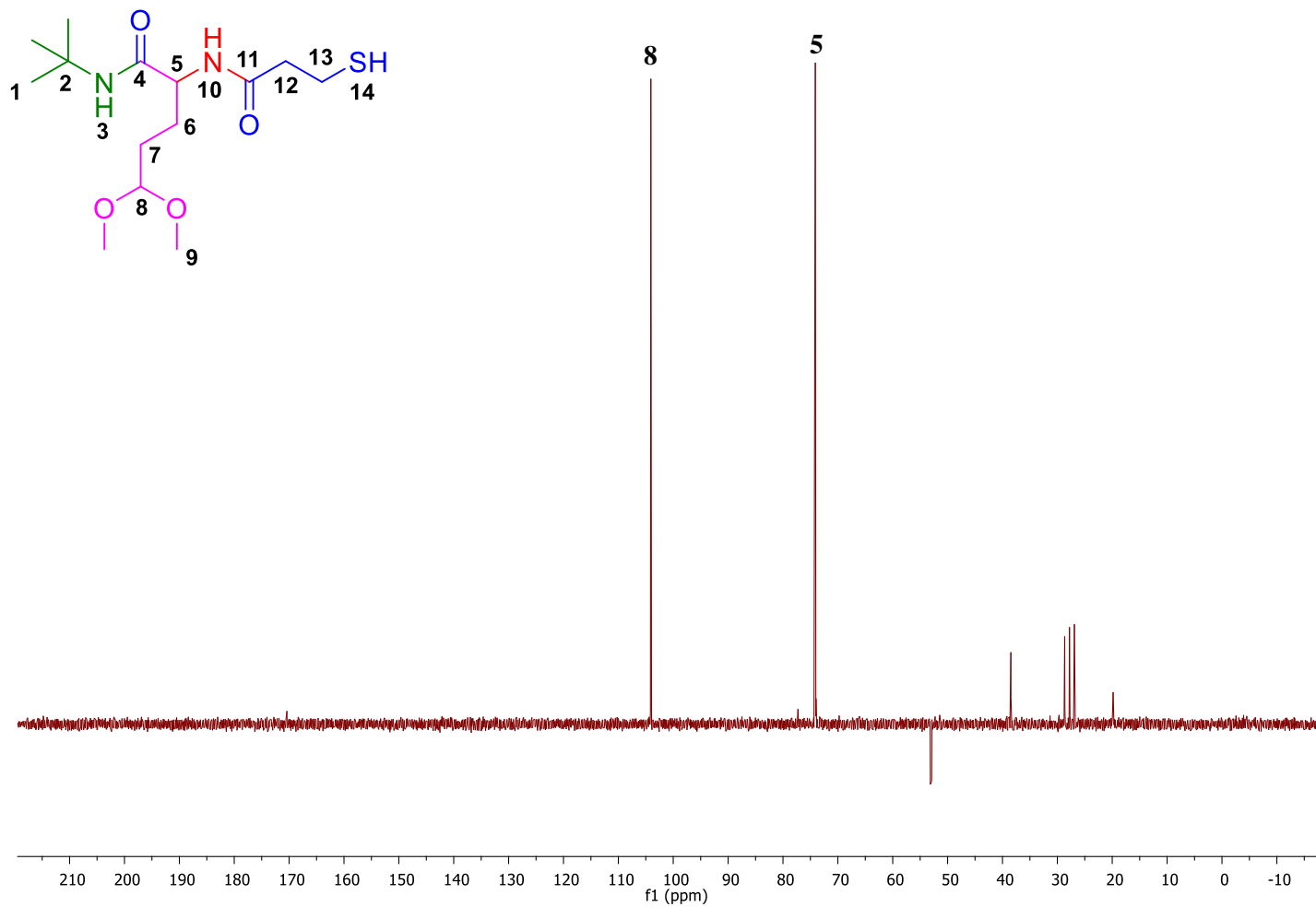
ANEXO 14.- Ampliación B del experimento HMBC de *N*-(1-(*tert*-butilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-4-metoxibenzamida **13**.



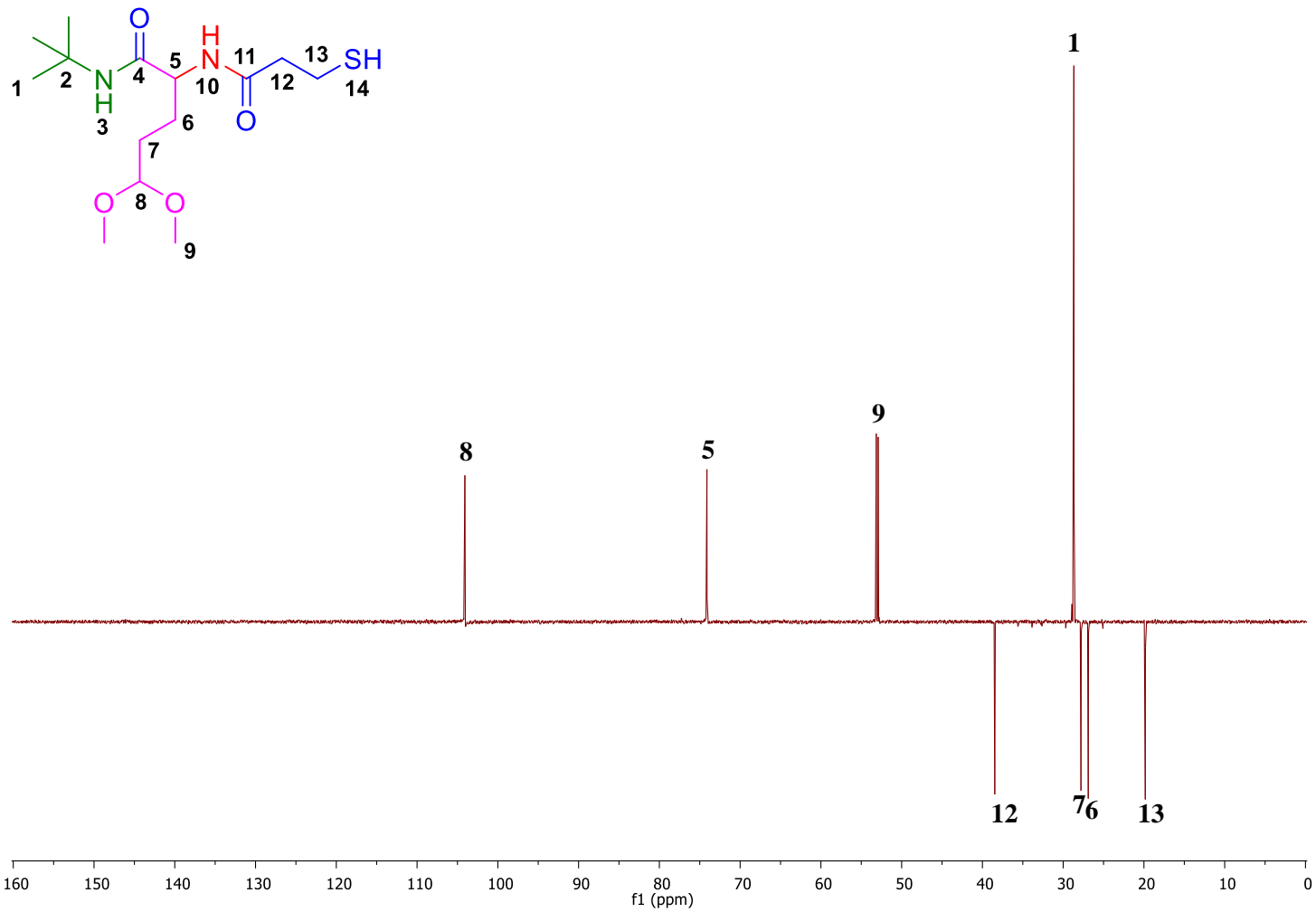
ANEXO 15.- Ampliación C del experimento HMBC de *N*-(1-(*tert*-butilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-4-metoxibenzamida **13**.



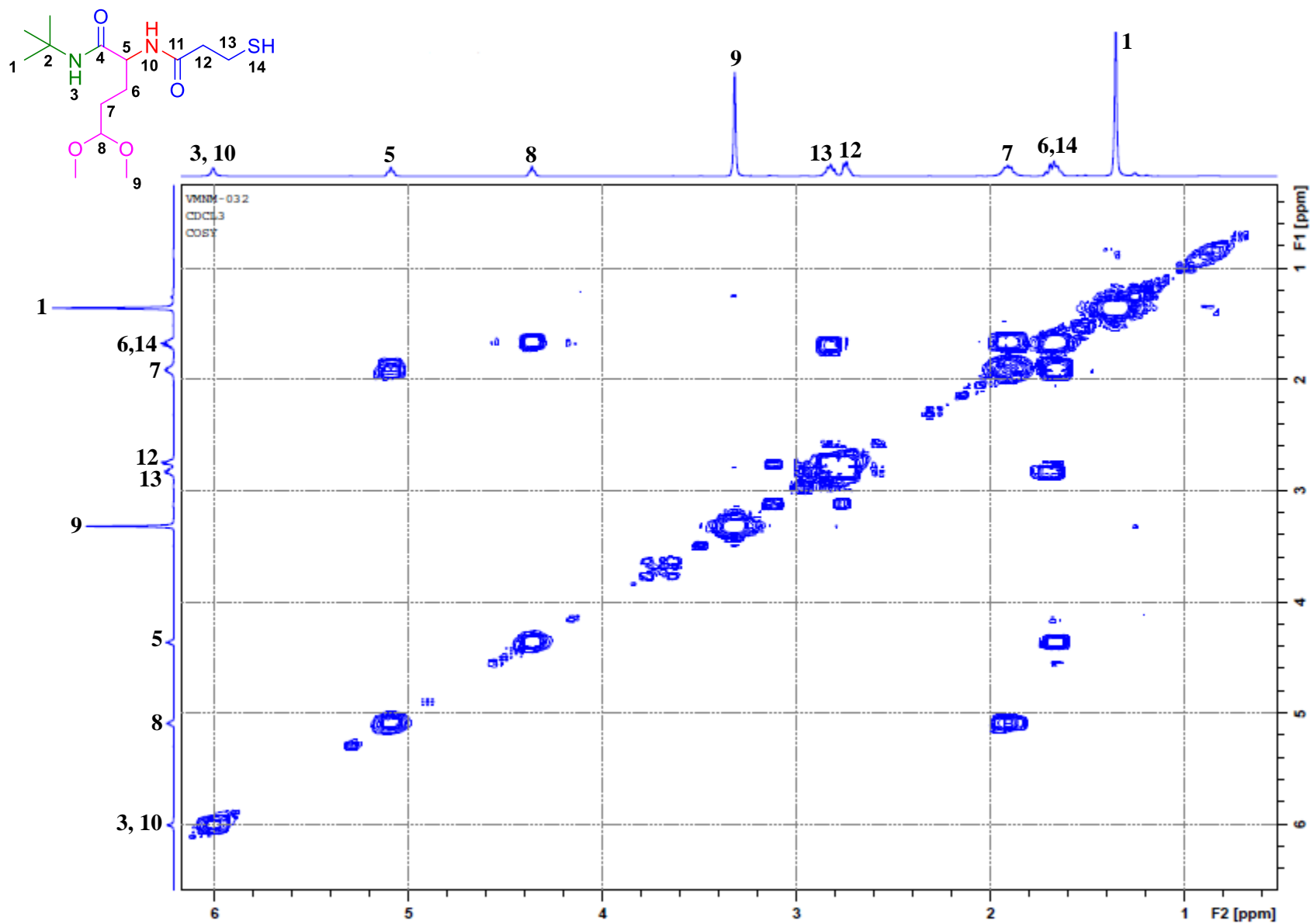
ANEXO 16.- Experimento HSQC de *N*-(1-(*tert*-butilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-4-metoxibenzamida **13**.



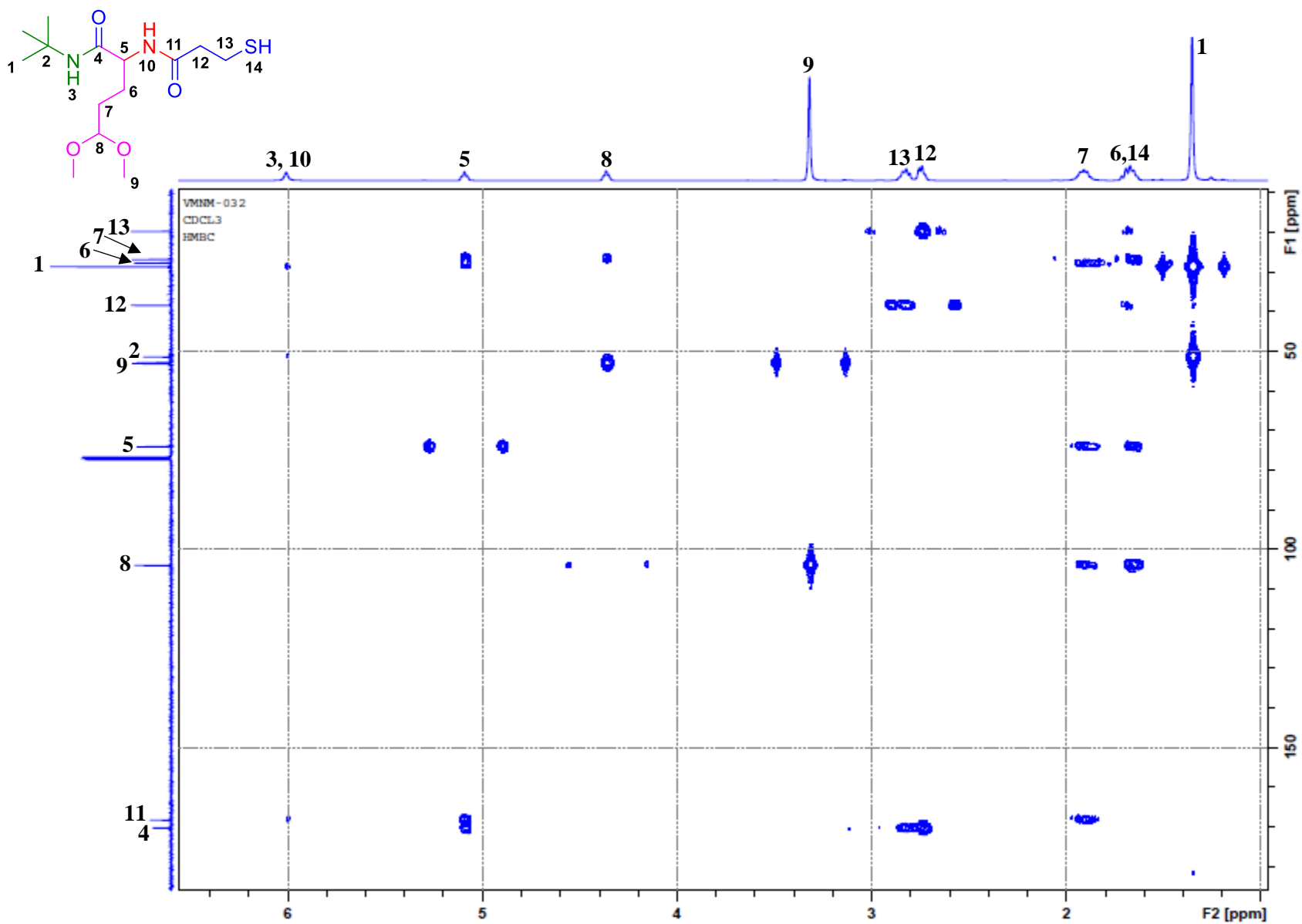
ANEXO 17.- Experimento DEPT 90 de *N*-(*tert*-butil)-2-(3-mercaptopropanamido)-5,5-dimetoxipentanamida **15**.



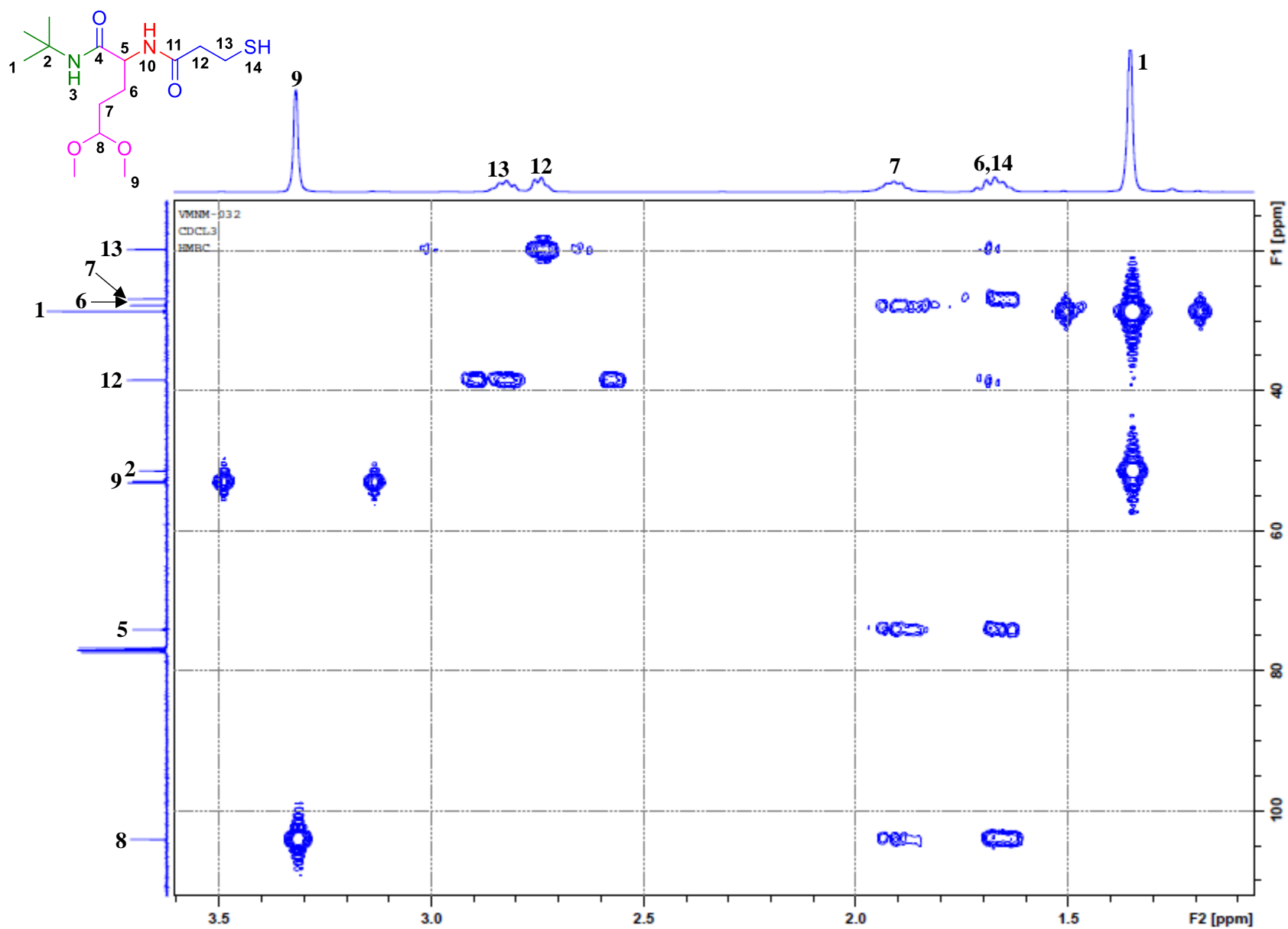
ANEXO 18.- Experimento DEPT 135 de *N*-(*tert*-butil)-2-(3-mercapto-3-(dimetilamino)propil)pentanamida **15**.



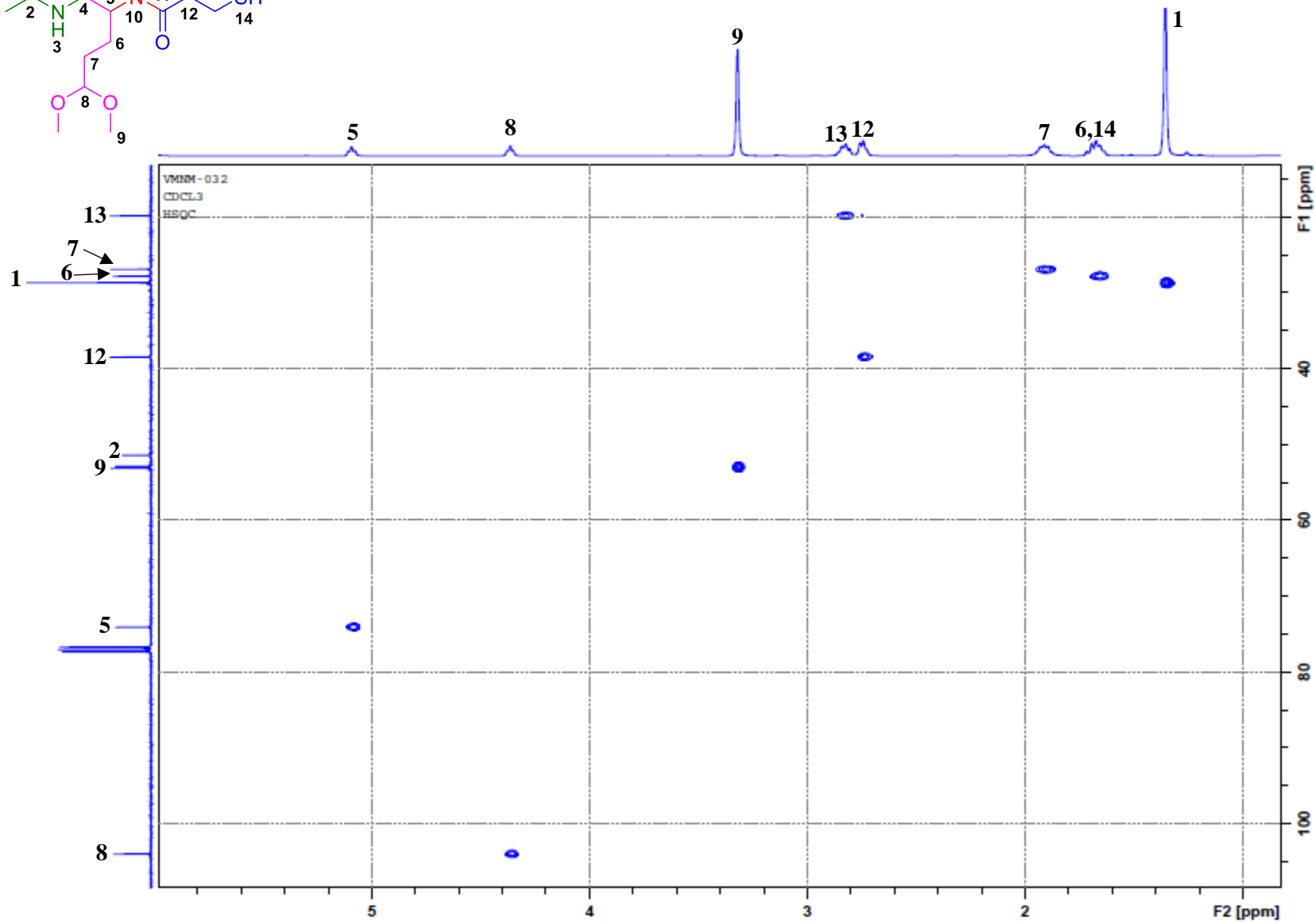
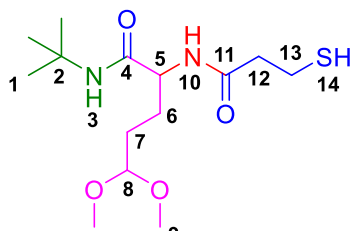
ANEXO 19.- Experimento COSY de *N*-(*tert*-butil)-2-(3-mercaptopropanamido)-5,5-dimetoxipentanamida **15**.



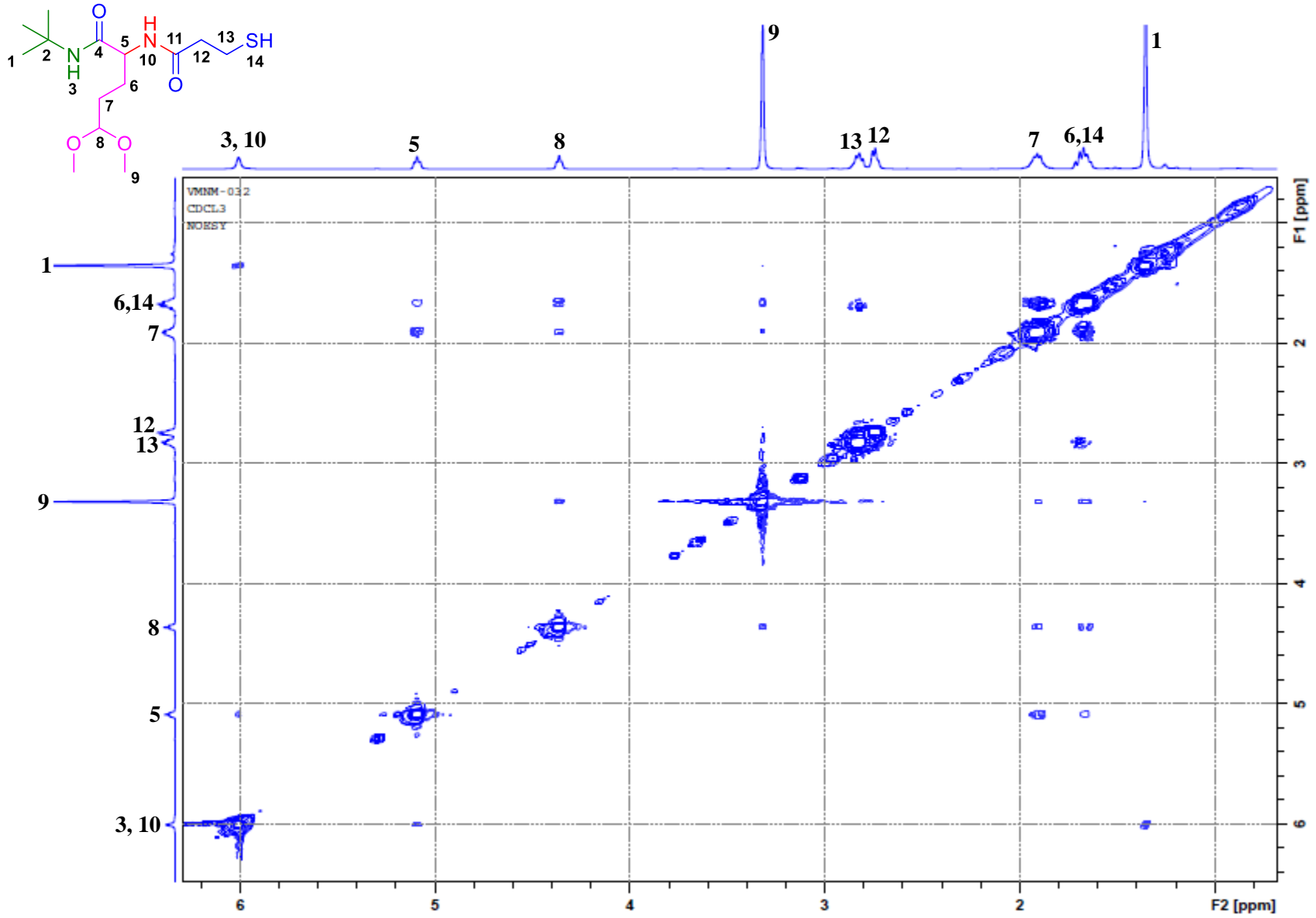
ANEXO 20.- Experimento HMBC de *N*-(*tert*-butil)-2-(3-mercapto)propanamido)-5,5-dimetoxipentanamida 15.



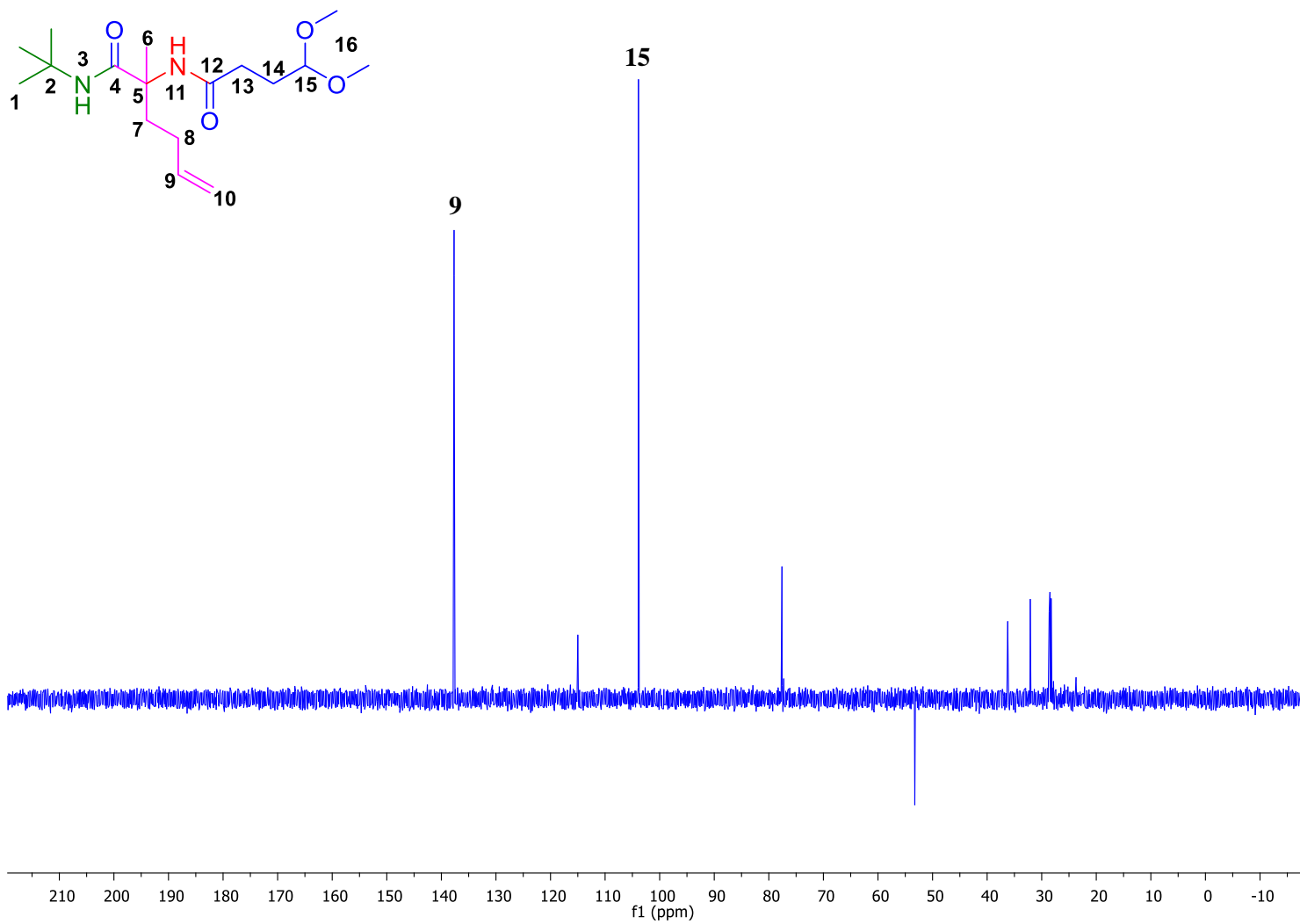
ANEXO 21.- Ampliación de experimento HMBC de *N*-(*tert*-butil)-2-(3-mercaptopropanamido)-5,5-dimetoxipentanamida **15**.



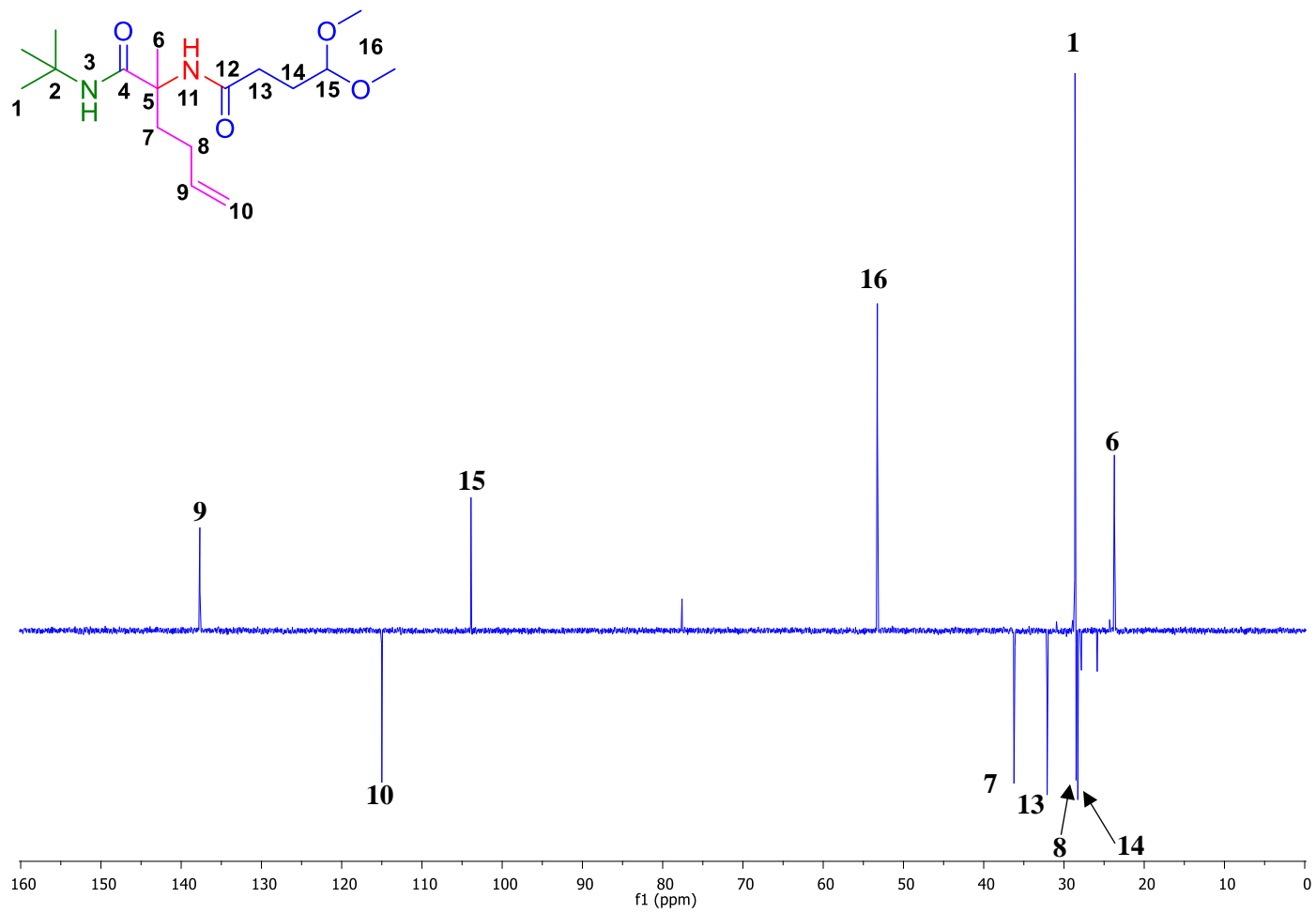
ANEXO 22.- Experimento HSQC de *N*-(*tert*-butil)-2-(3-mercaptopropanamido)-5,5-dimetoxipentanamida **15**.



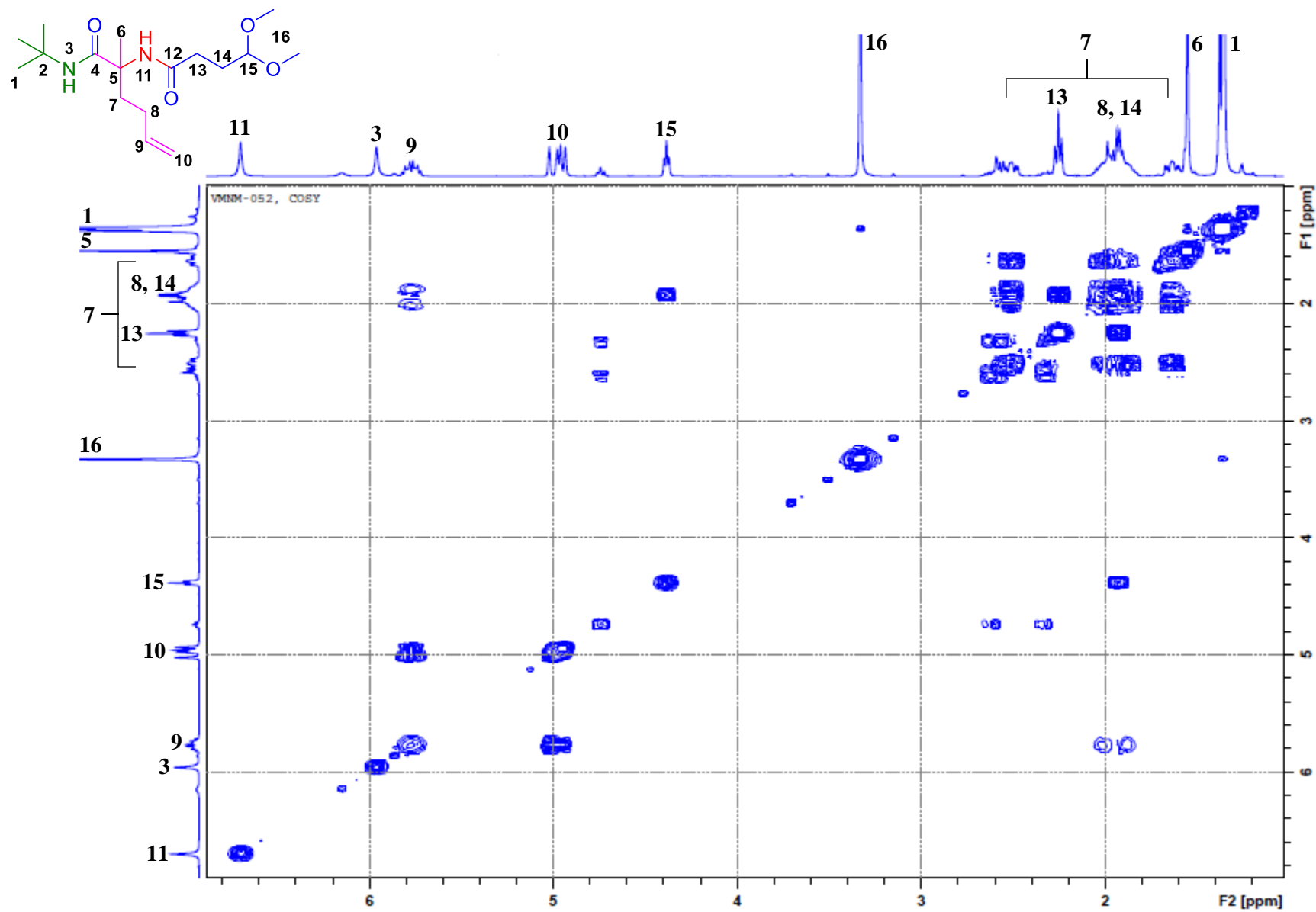
ANEXO 23.- Experimento NOESY de *N*-(*tert*-butil)-2-(3-mercapto)propanamido)-5,5-dimetoxipentanamida **15**.



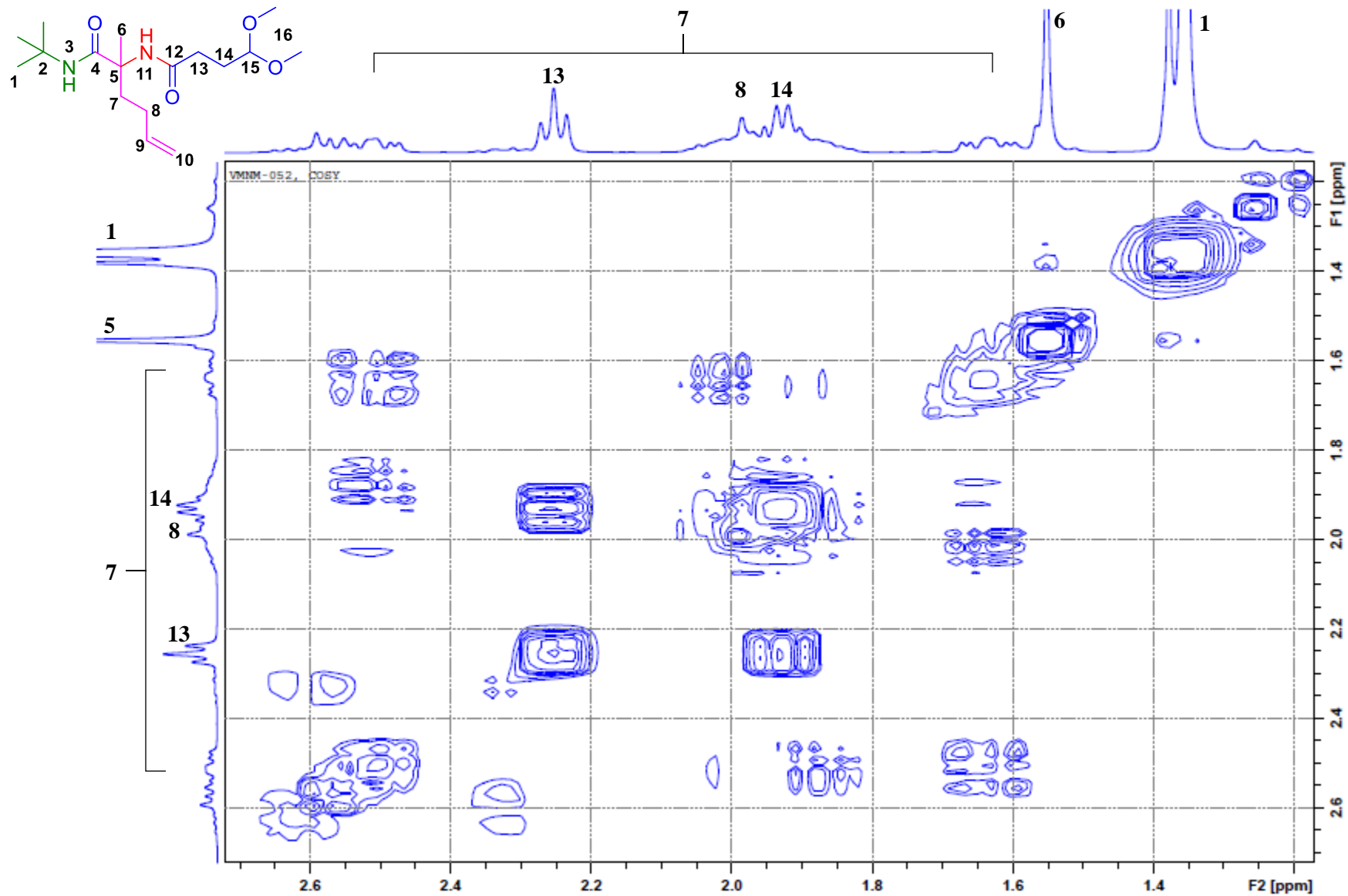
ANEXO 24.- Experimento DEPT 90 de *N*-(*tert*-butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metilhex-5-enamida **17**.



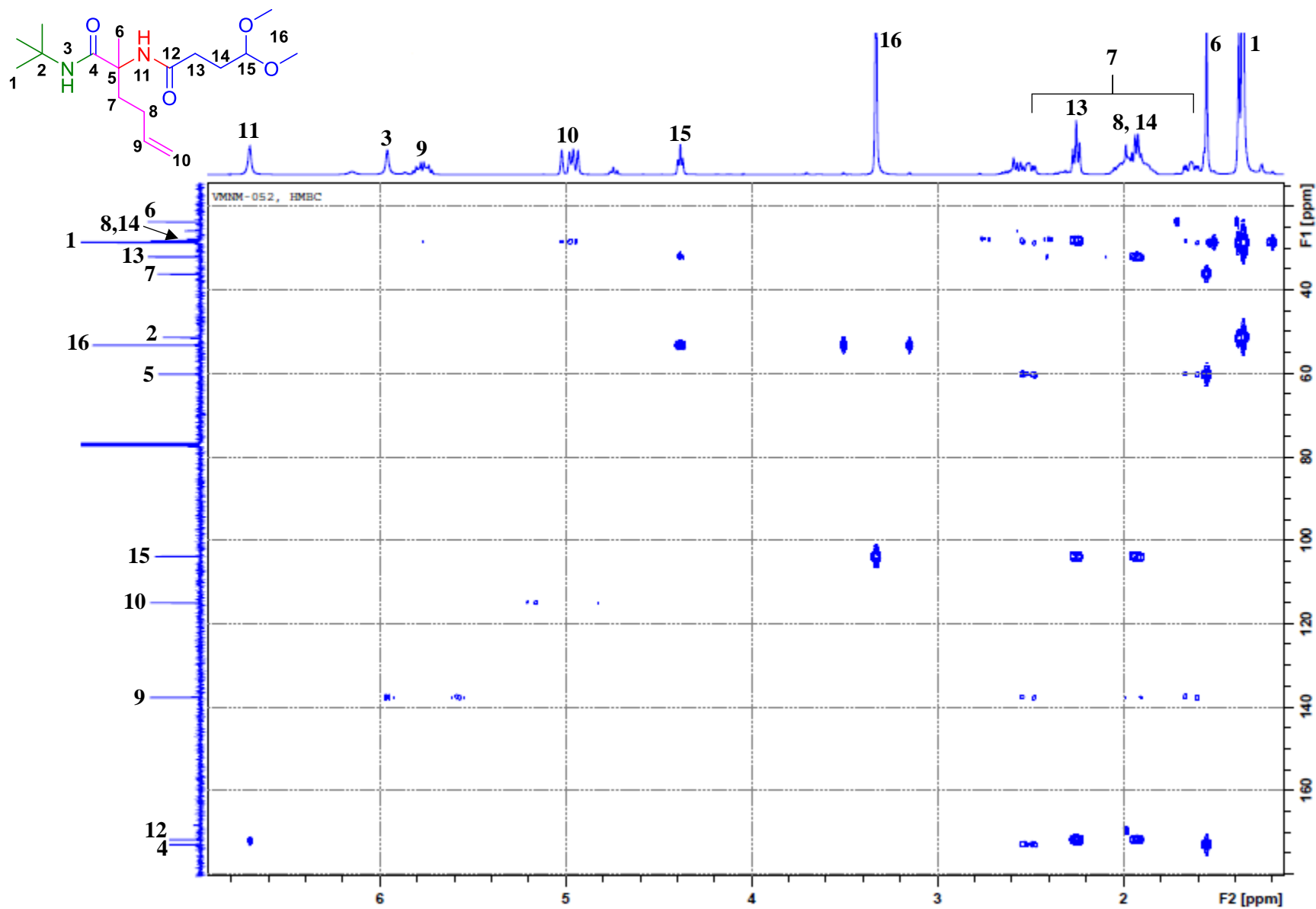
ANEXO 25.- Experimento DEPT 135 de *N*-(*tert*-butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metilhex-5-enamida **17**.



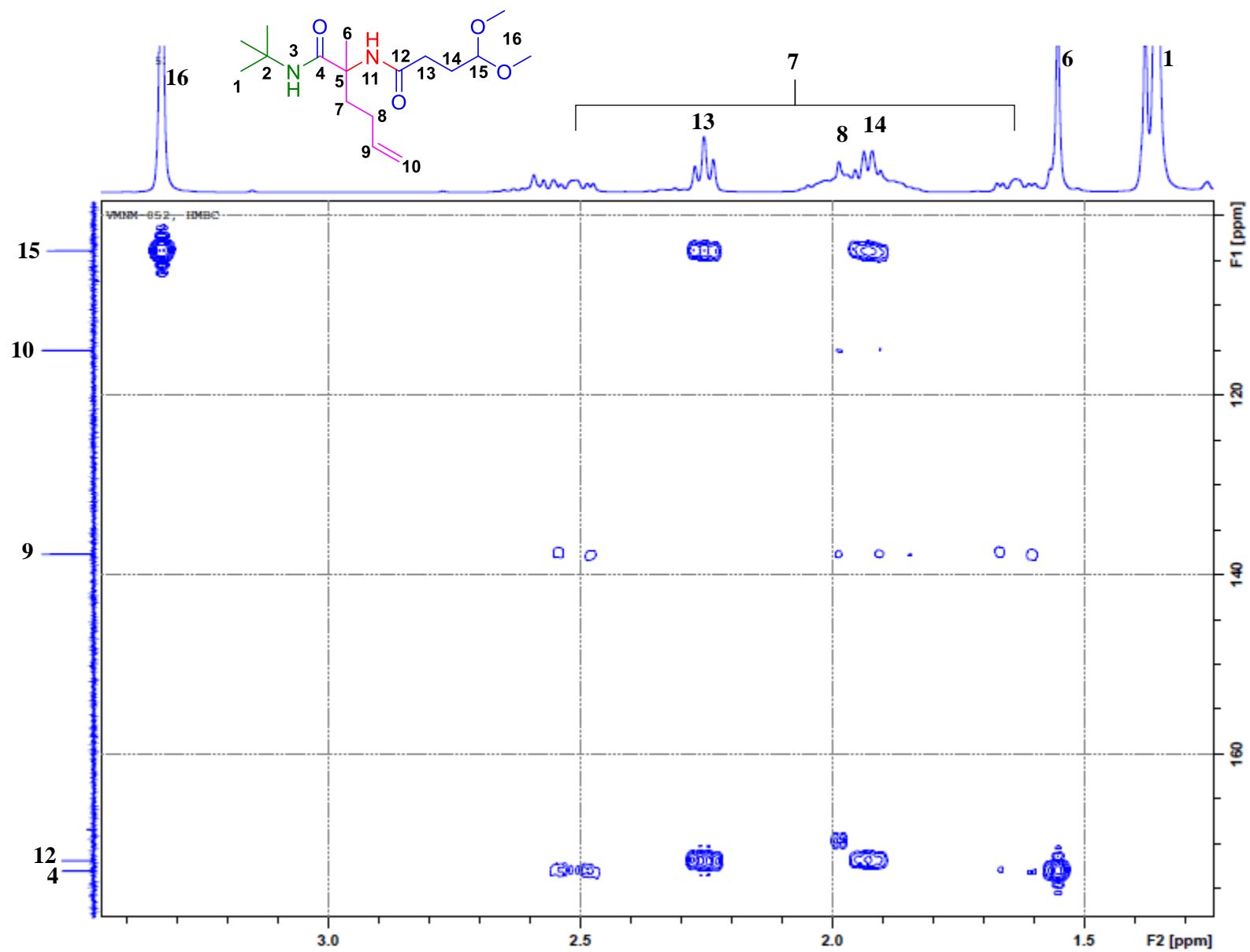
ANEXO 26.- Experimento COSY de *N*-(*tert*-butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metilhex-5-enamida **17**.



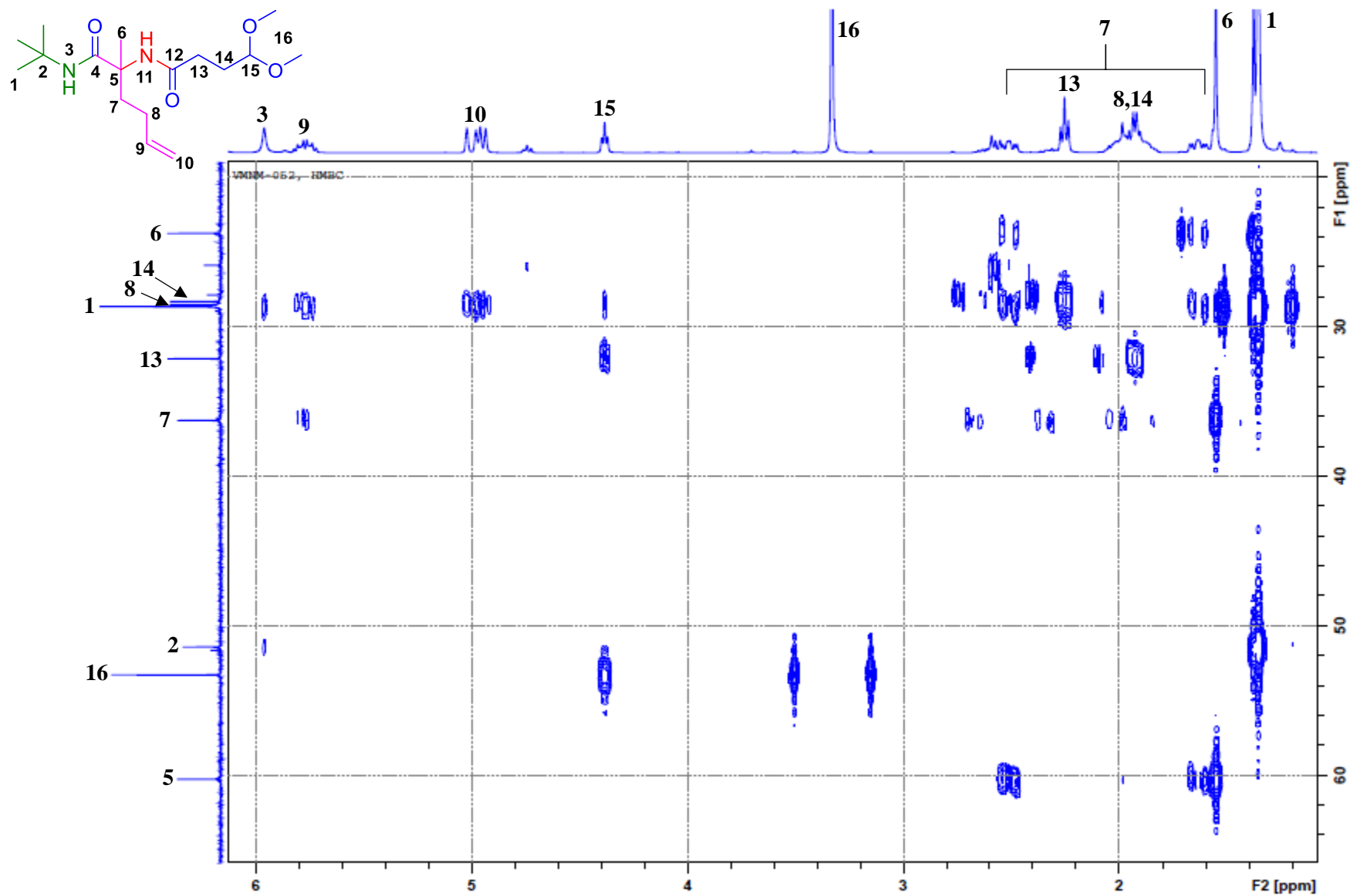
ANEXO 27.- Ampliación de experimento COSY de *N*-(*tert*-butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metilhex-5-enamida **17**.



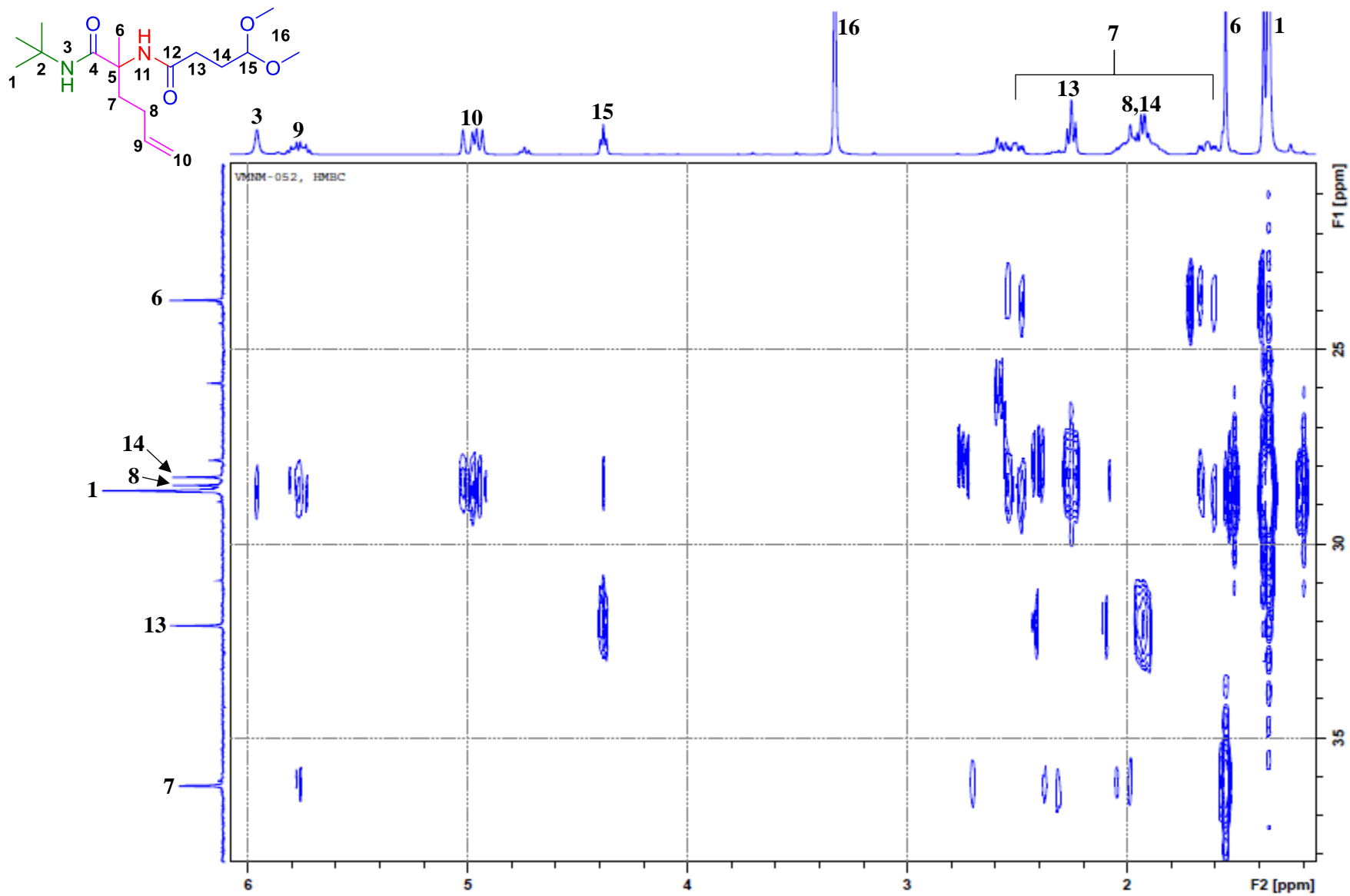
ANEXO 28.- Experimento HMBC de *N*-(*tert*-butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metilhex-5-enamida 17.



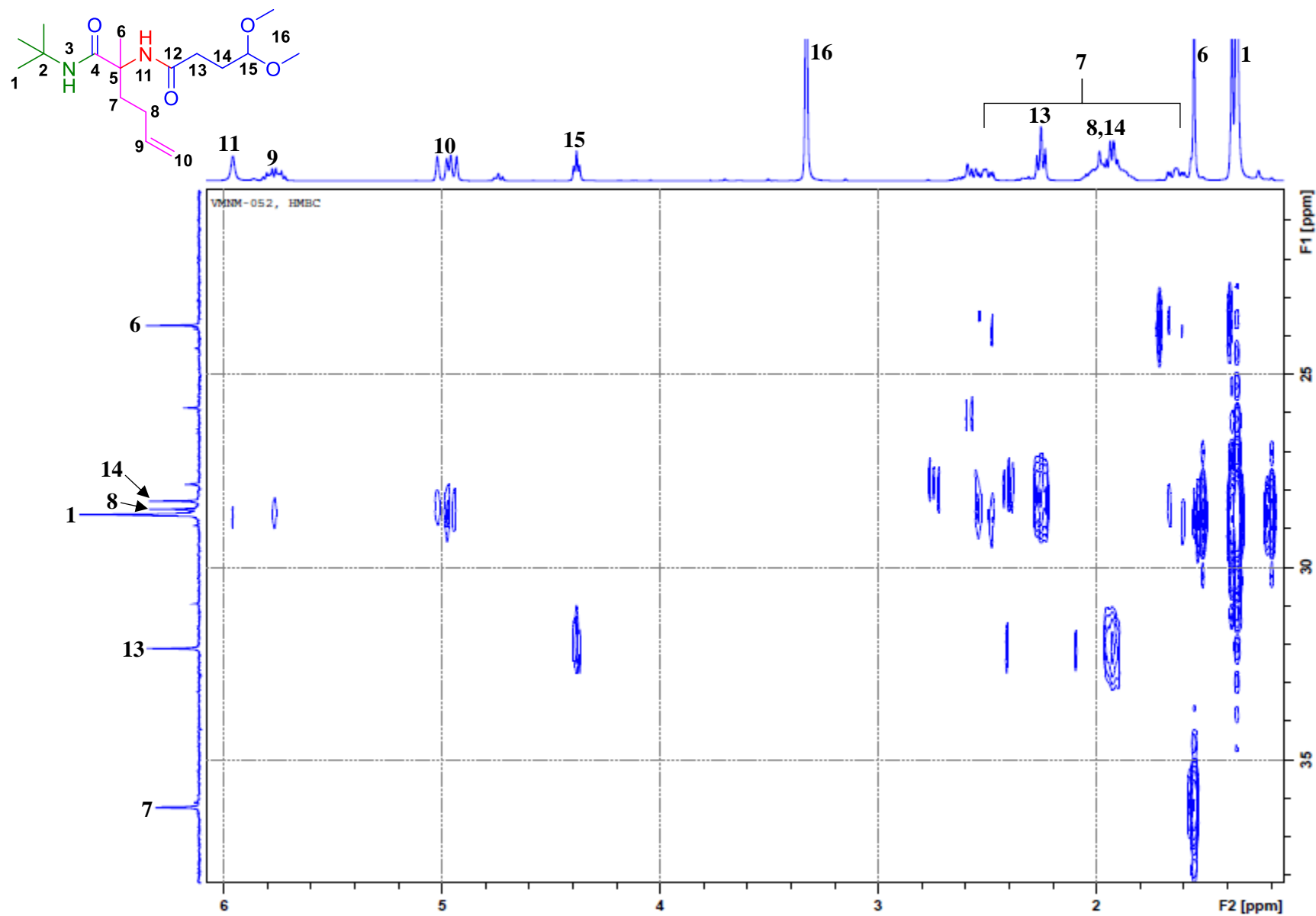
ANEXO 29.- Ampliación A del experimento HMBC de *N*-(*tert*-butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metilhex-5-enamida **17**.



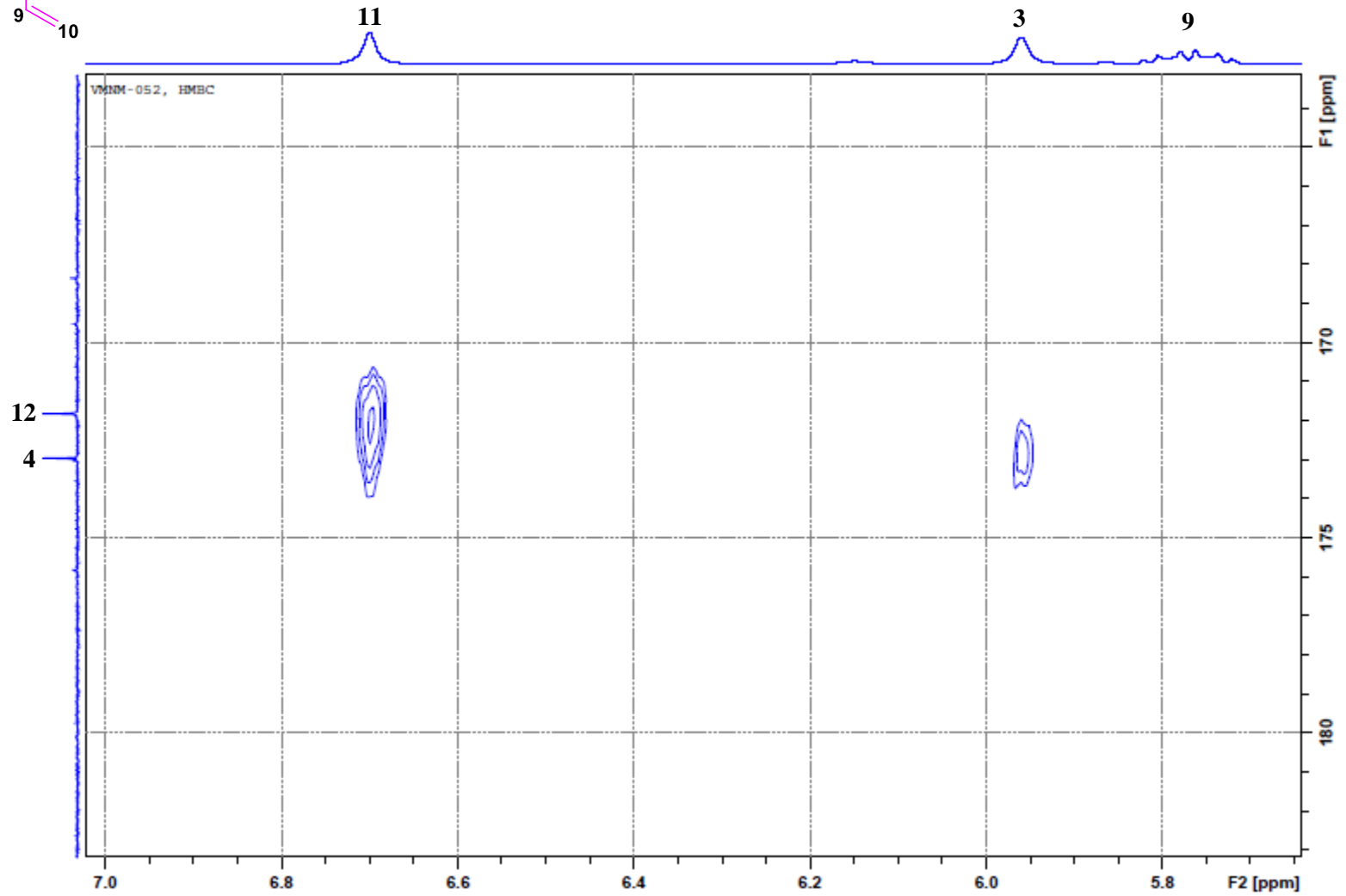
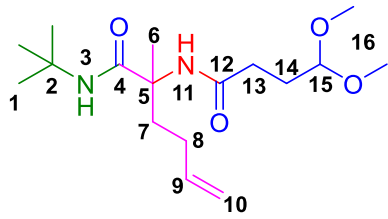
ANEXO 30.- Ampliación B del experimento HMBC de *N*-(*tert*-butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metilhex-5-enamida **17**.



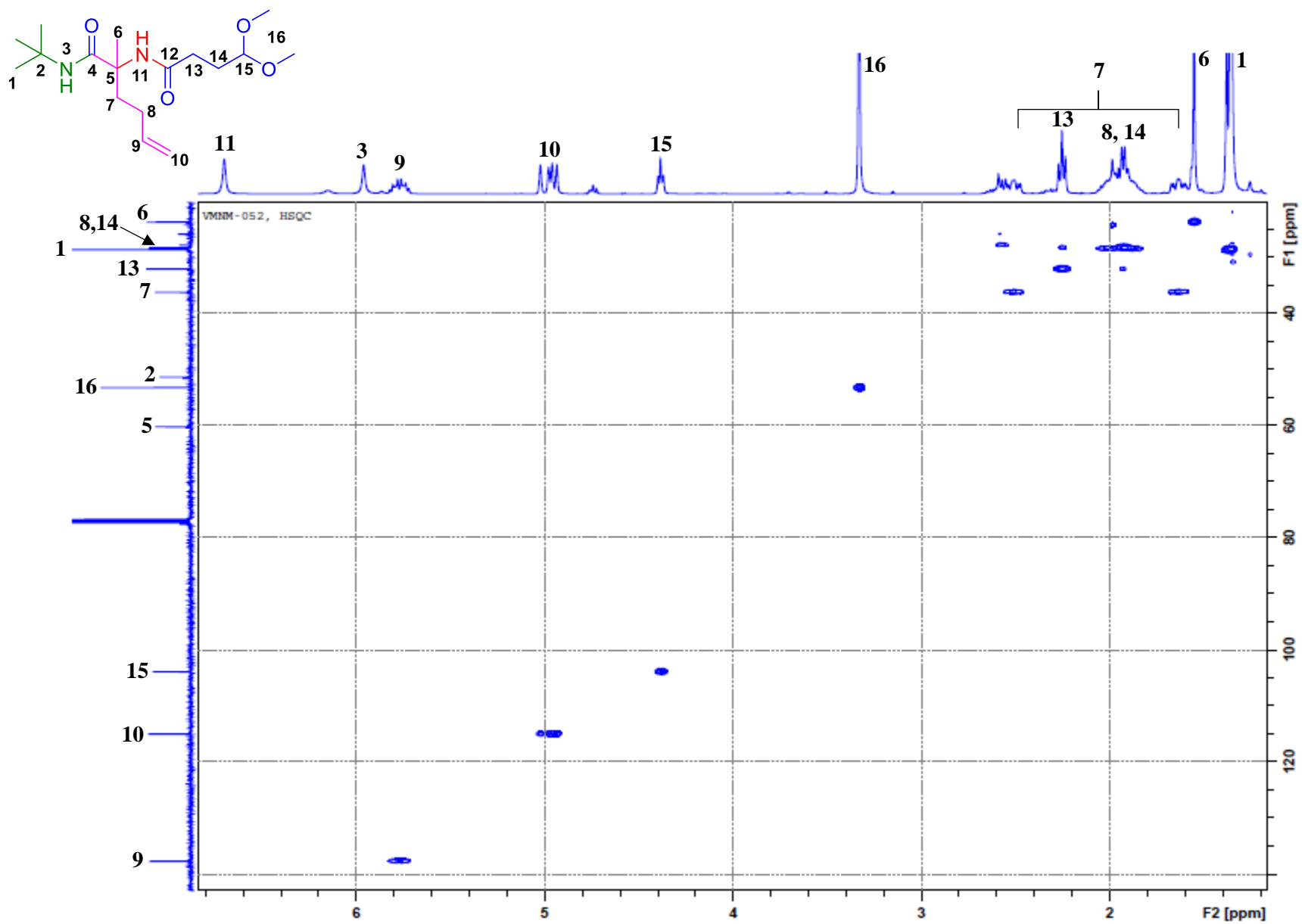
ANEXO 31.- Ampliación C del experimento HMBC de *N*-(*tert*-butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metilhex-5-enamida **17**.



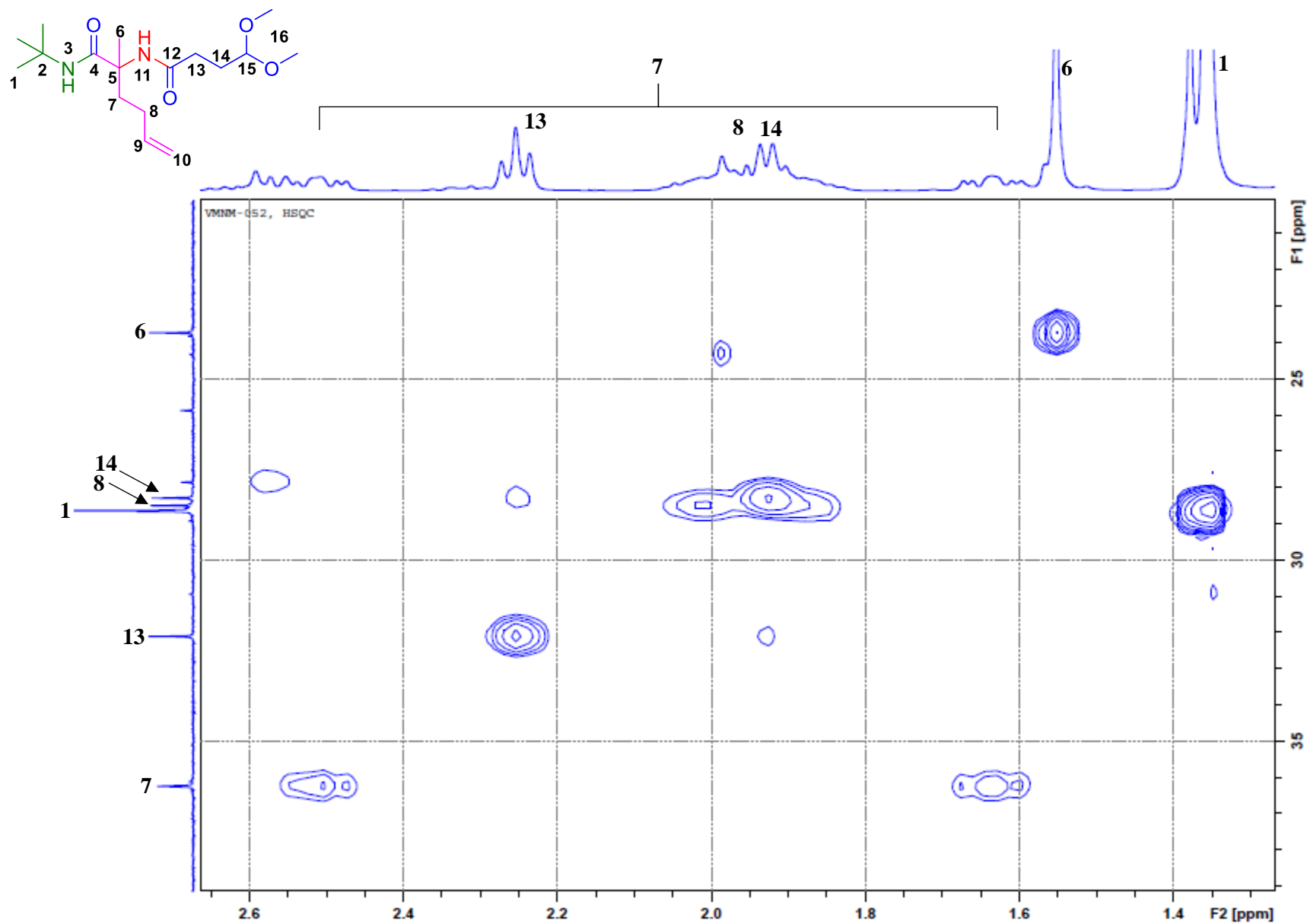
ANEXO 32.- Ampliación D del experimento HMBC de *N*-(*tert*-butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metilhex-5-enamida **17**.



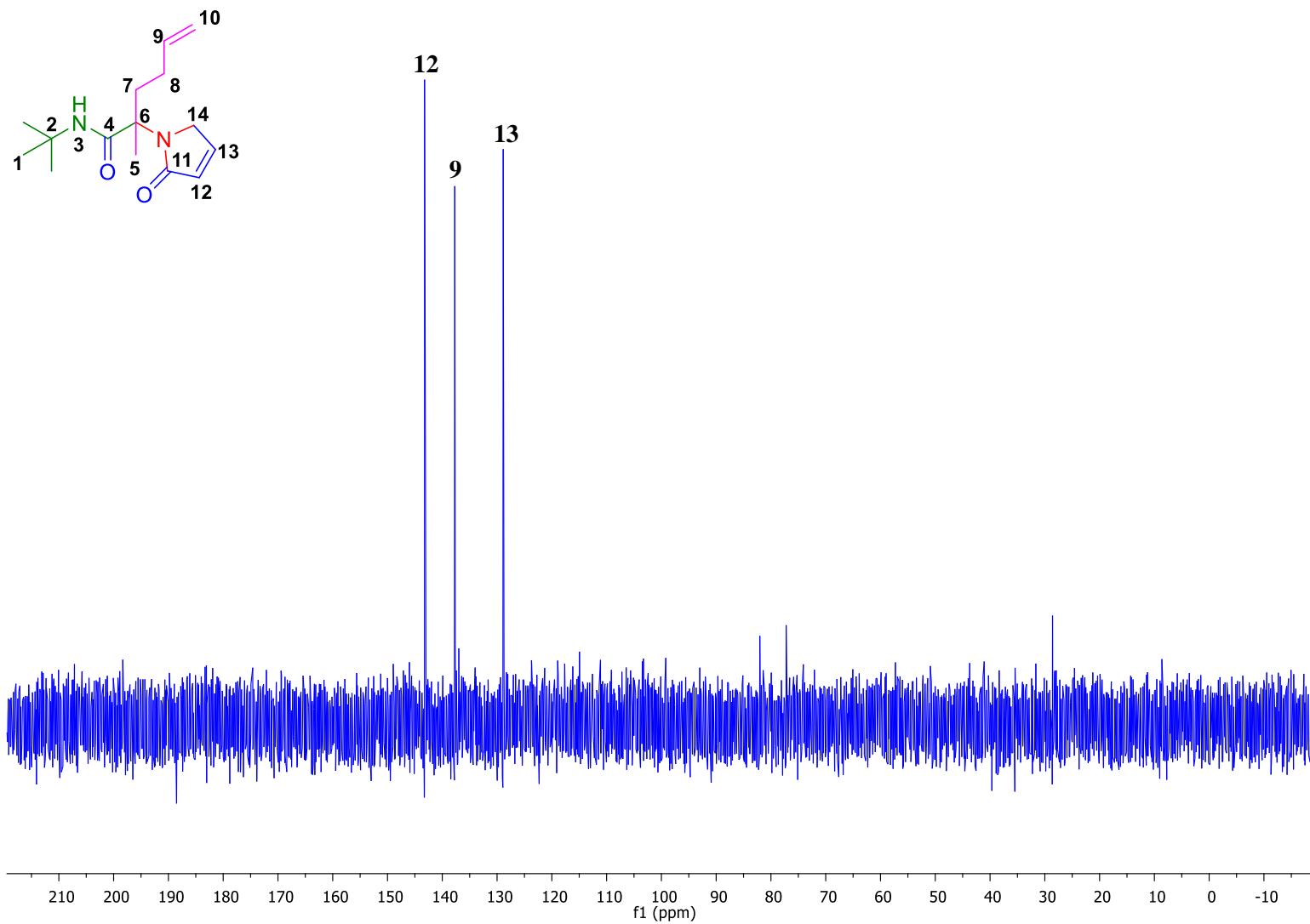
ANEXO 33.- Ampliación E del experimento HMBC de *N*-(*tert*-butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metilhex-5-enamida **17**.



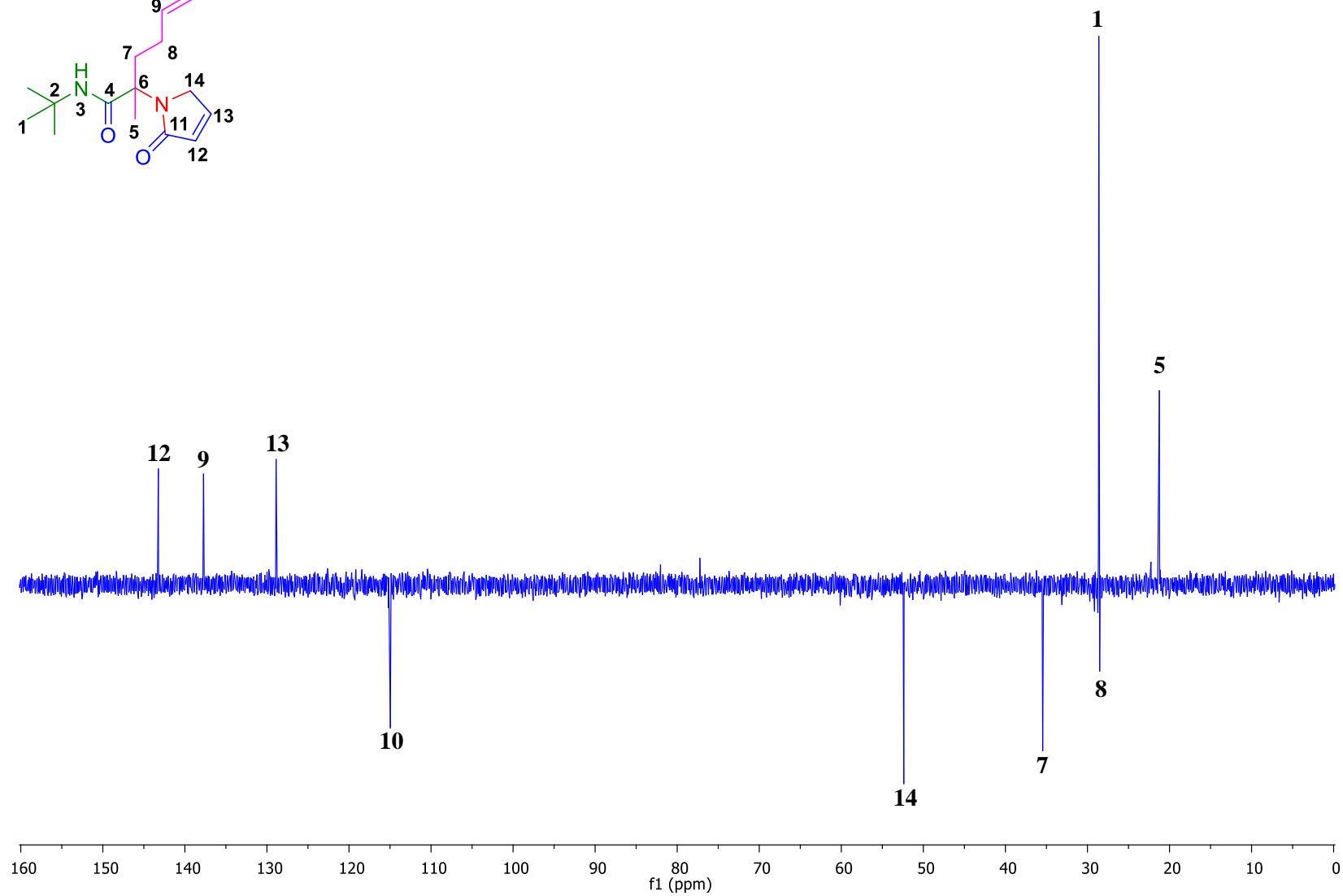
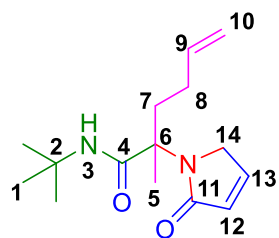
ANEXO 34.- Experimento HSQC de *N*-(*tert*-butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metilhex-5-enamida **17**.



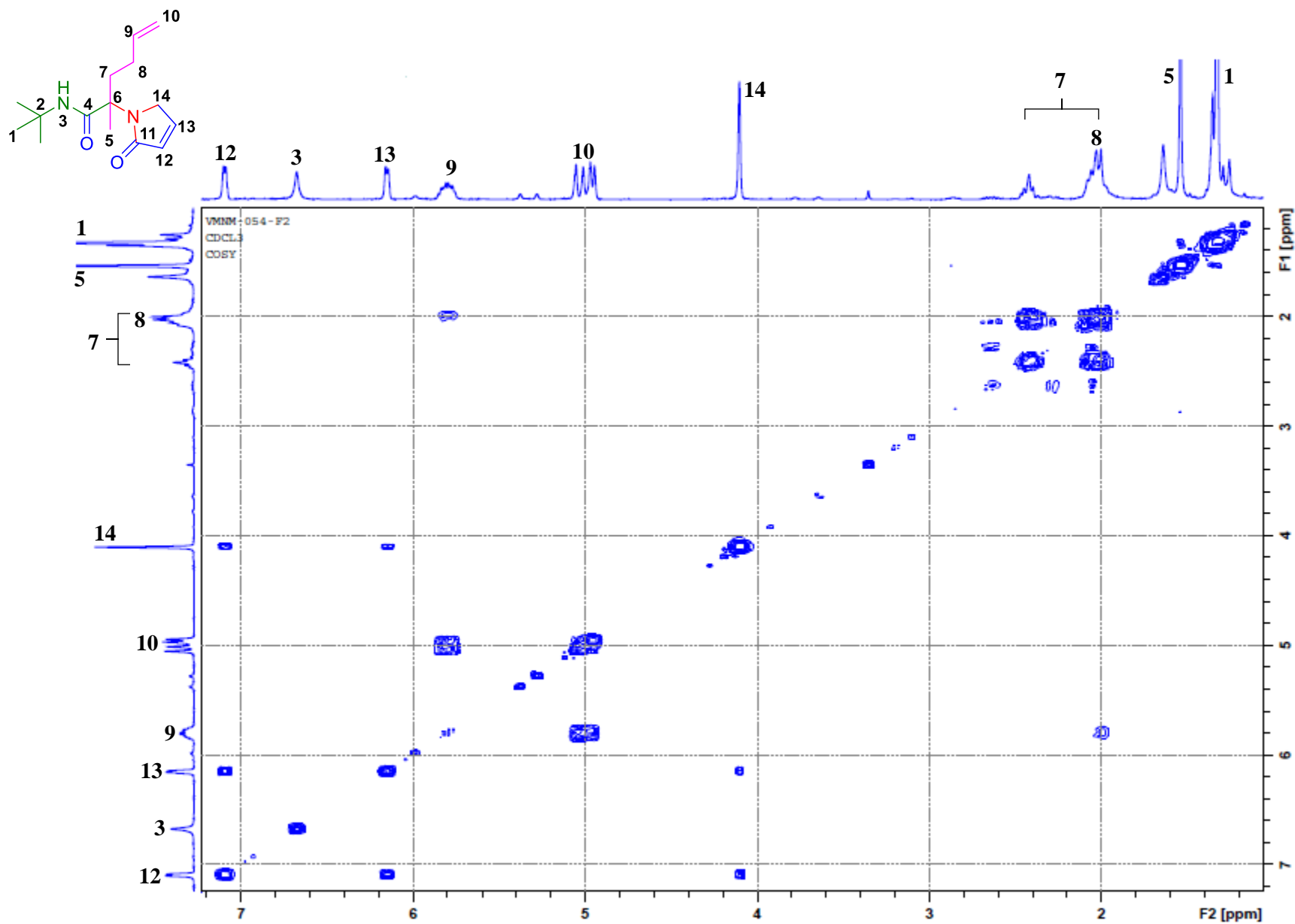
ANEXO 35.- Ampliación del experimento HSQC de *N*-(*tert*-butil)-2-(4,4-dimetoxibutanamido)-2-metilhex-5-enamida **17**.



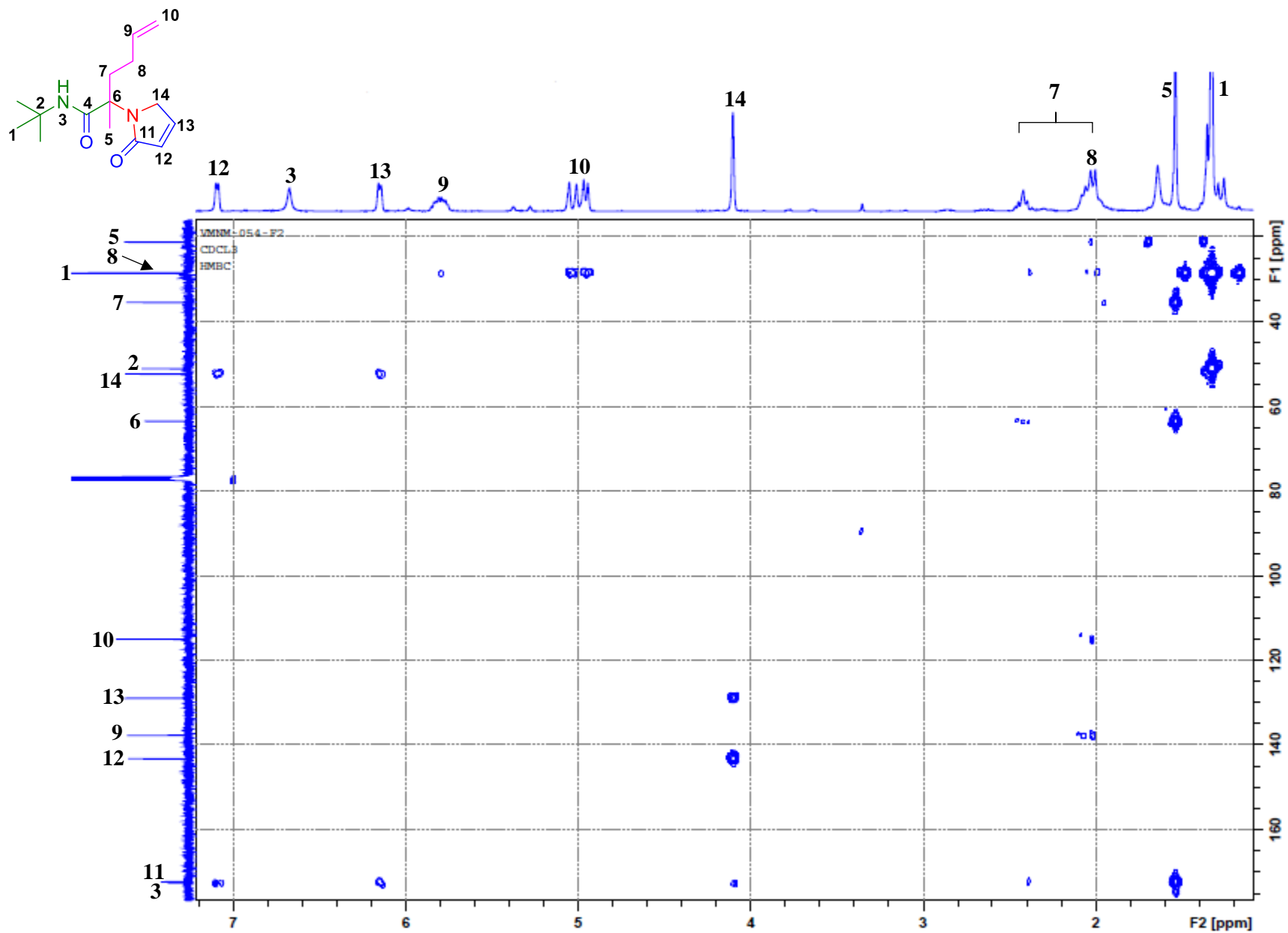
ANEXO 36.- Experimento DEPT 90 de *N*-(*tert*-butyl)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hex-5-enamida **19**.



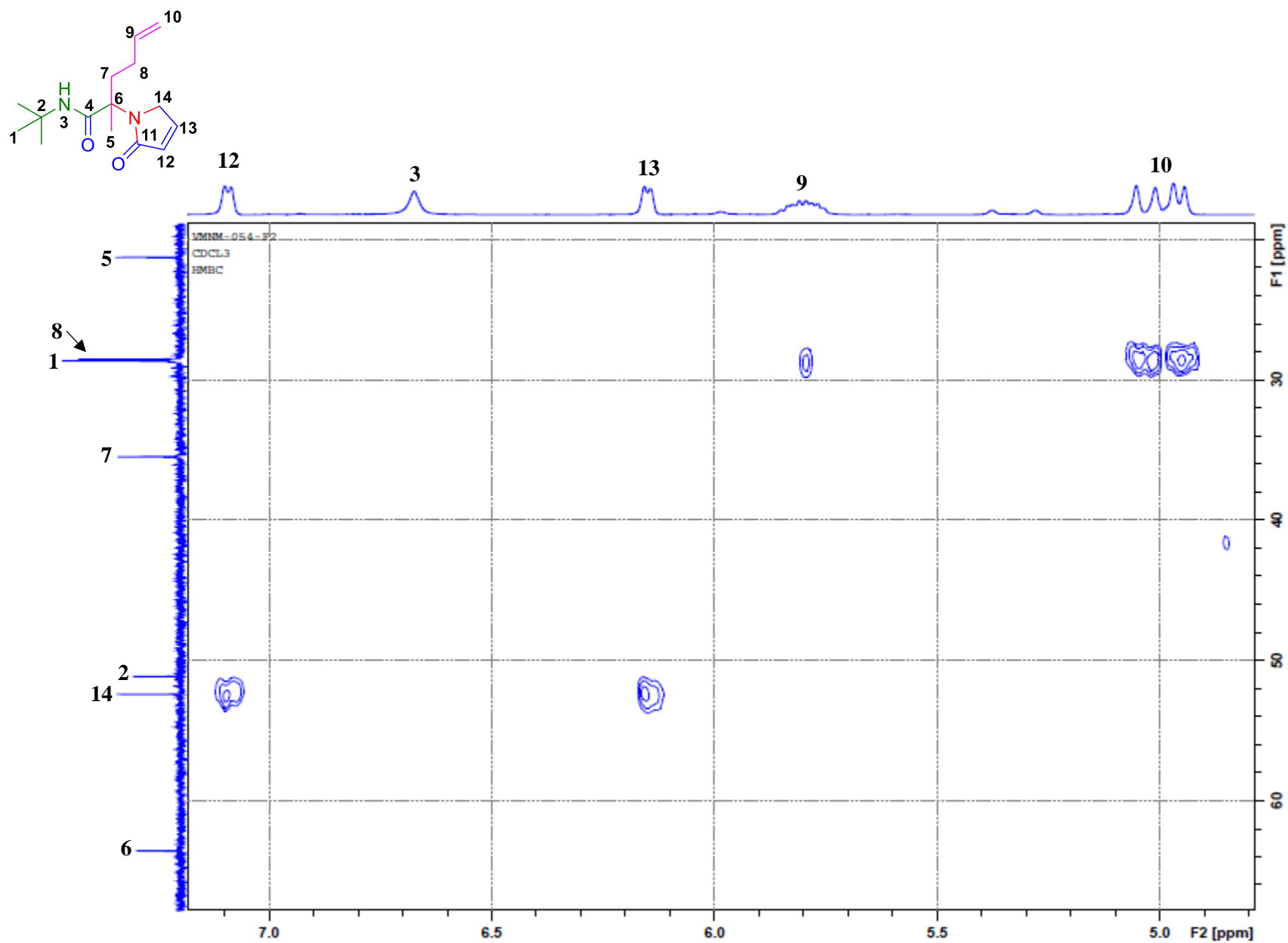
ANEXO 37.- Experimento DEPT 135 de *N*-(*tert*-butyl)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hex-5-enamida **19**.



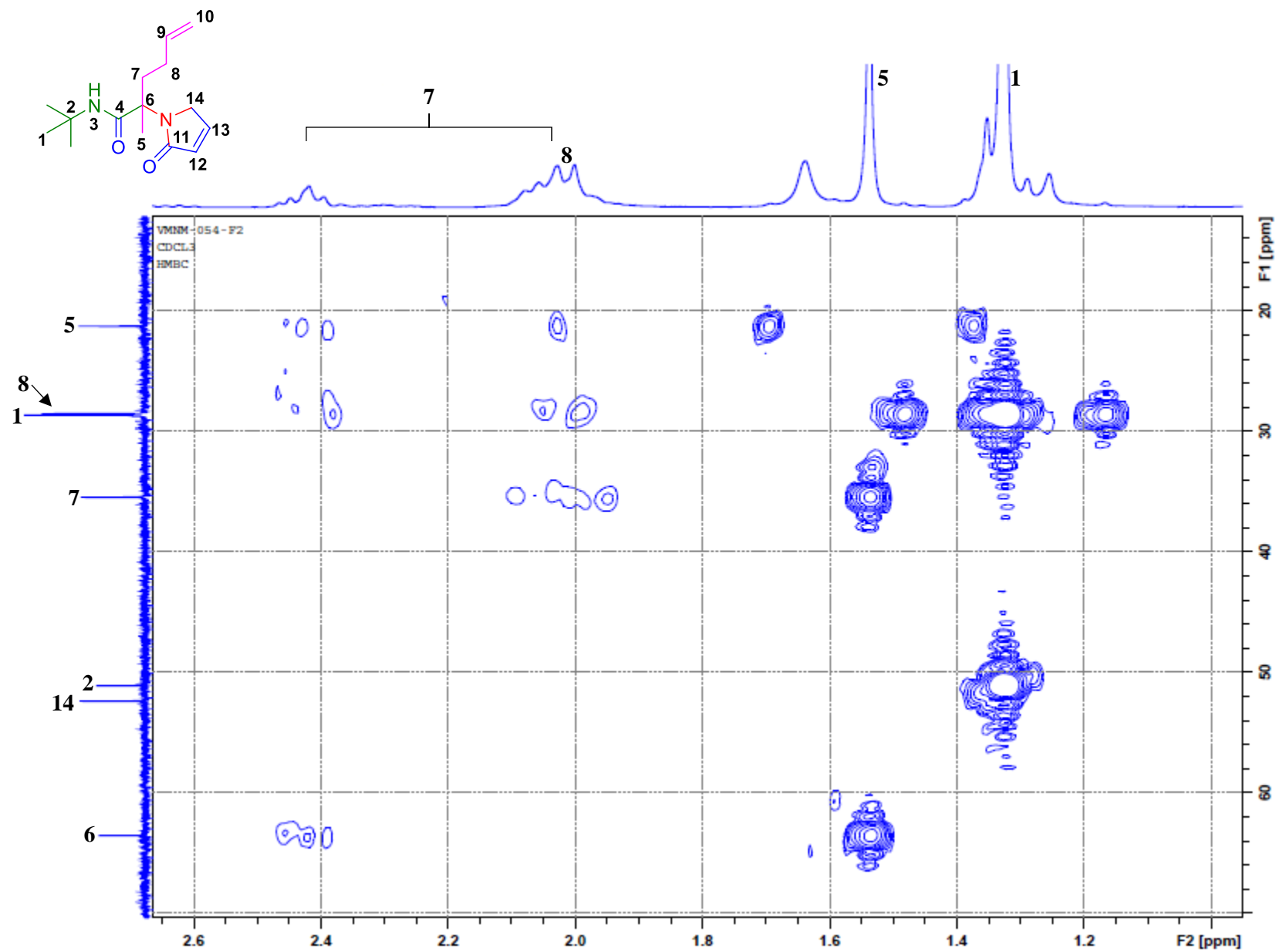
ANEXO 38.- Experimento COSY de *N*-(*tert*-butyl)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hex-5-enamida **19**.



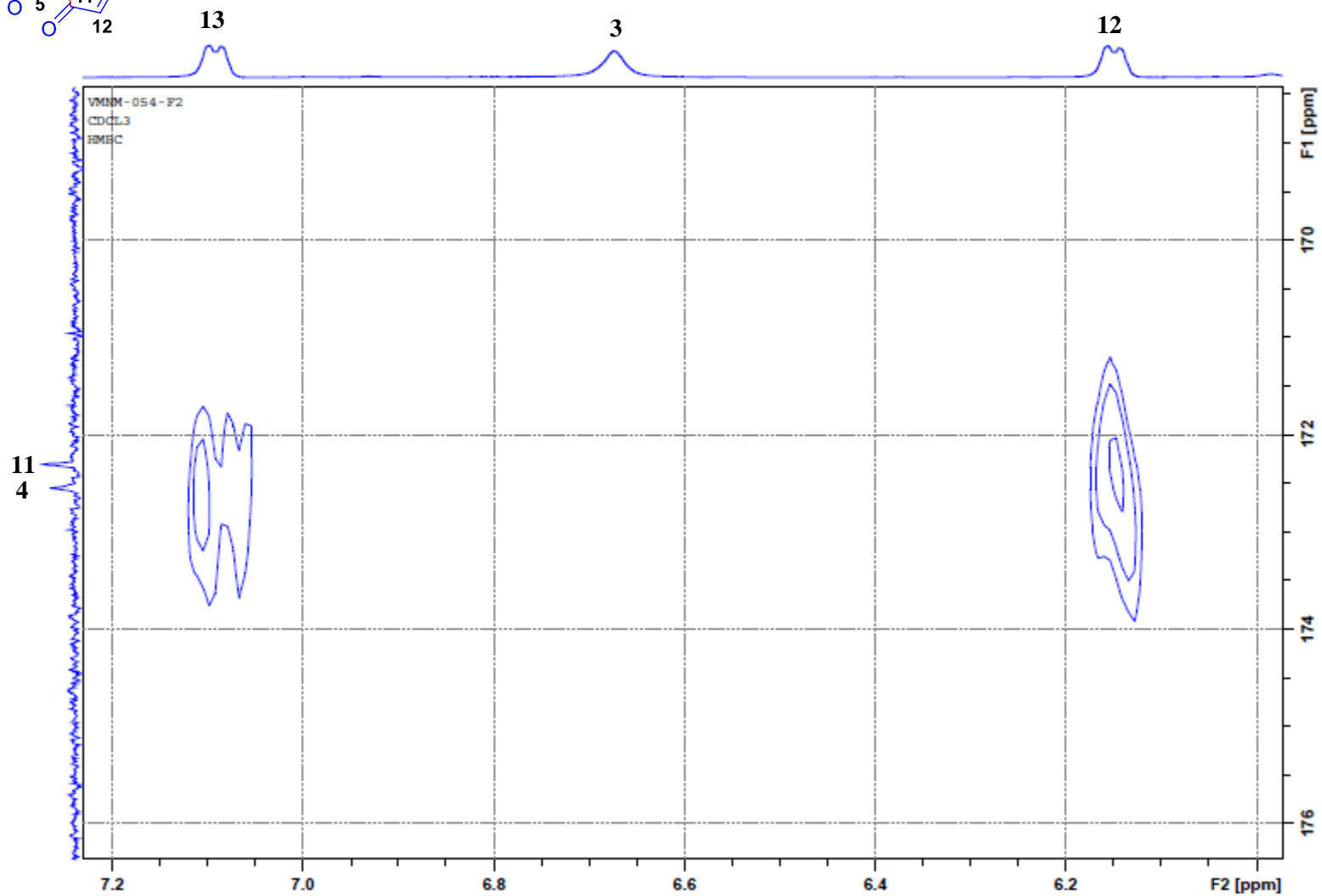
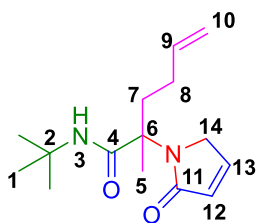
ANEXO 39.- Experimento HMBC de *N*-(*tert*-butyl)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hex-5-enamida **19**.



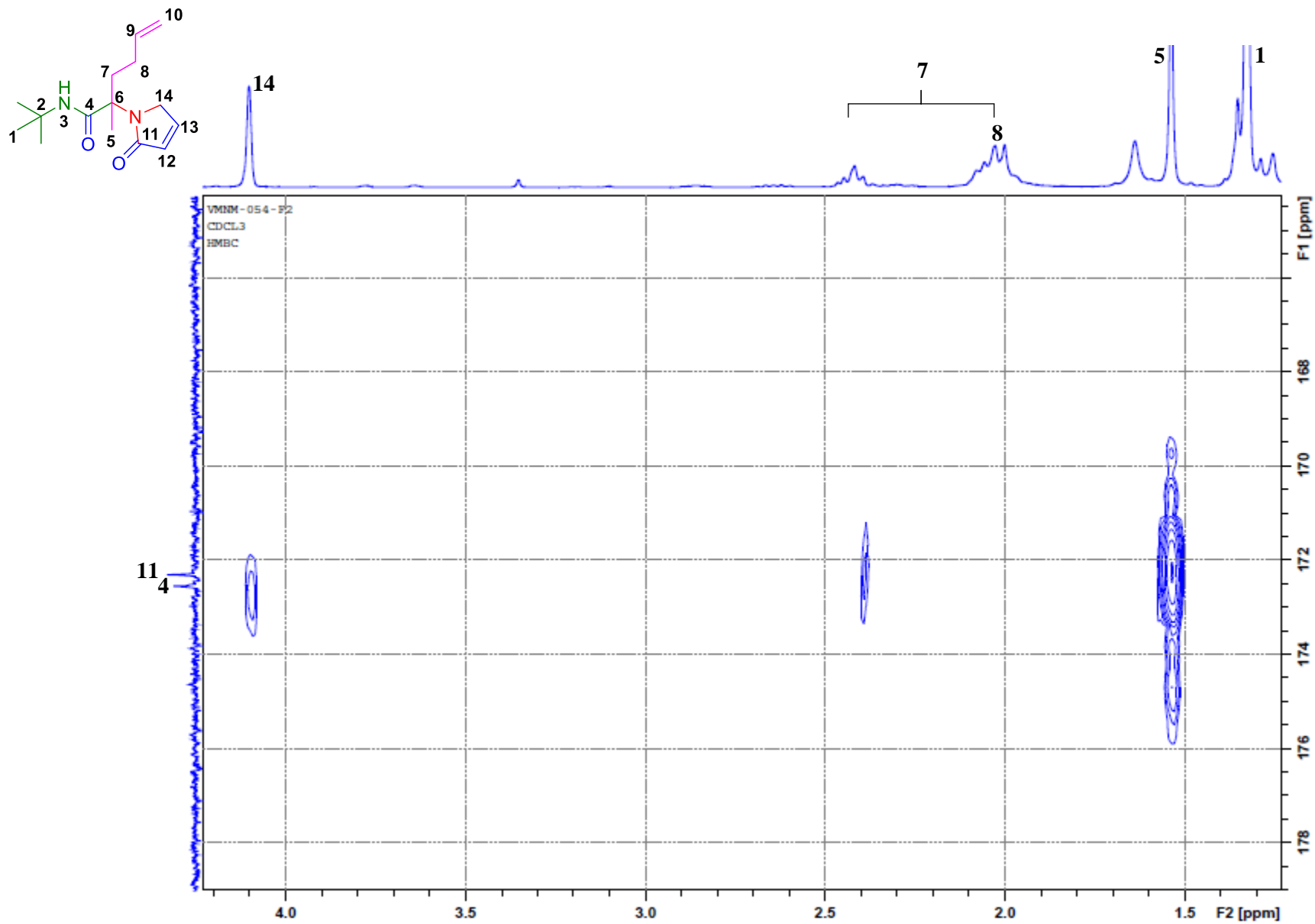
ANEXO 40.- Ampliación A de experimento HMBC de *N*-(*tert*-butyl)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hex-5-enamida **19**.



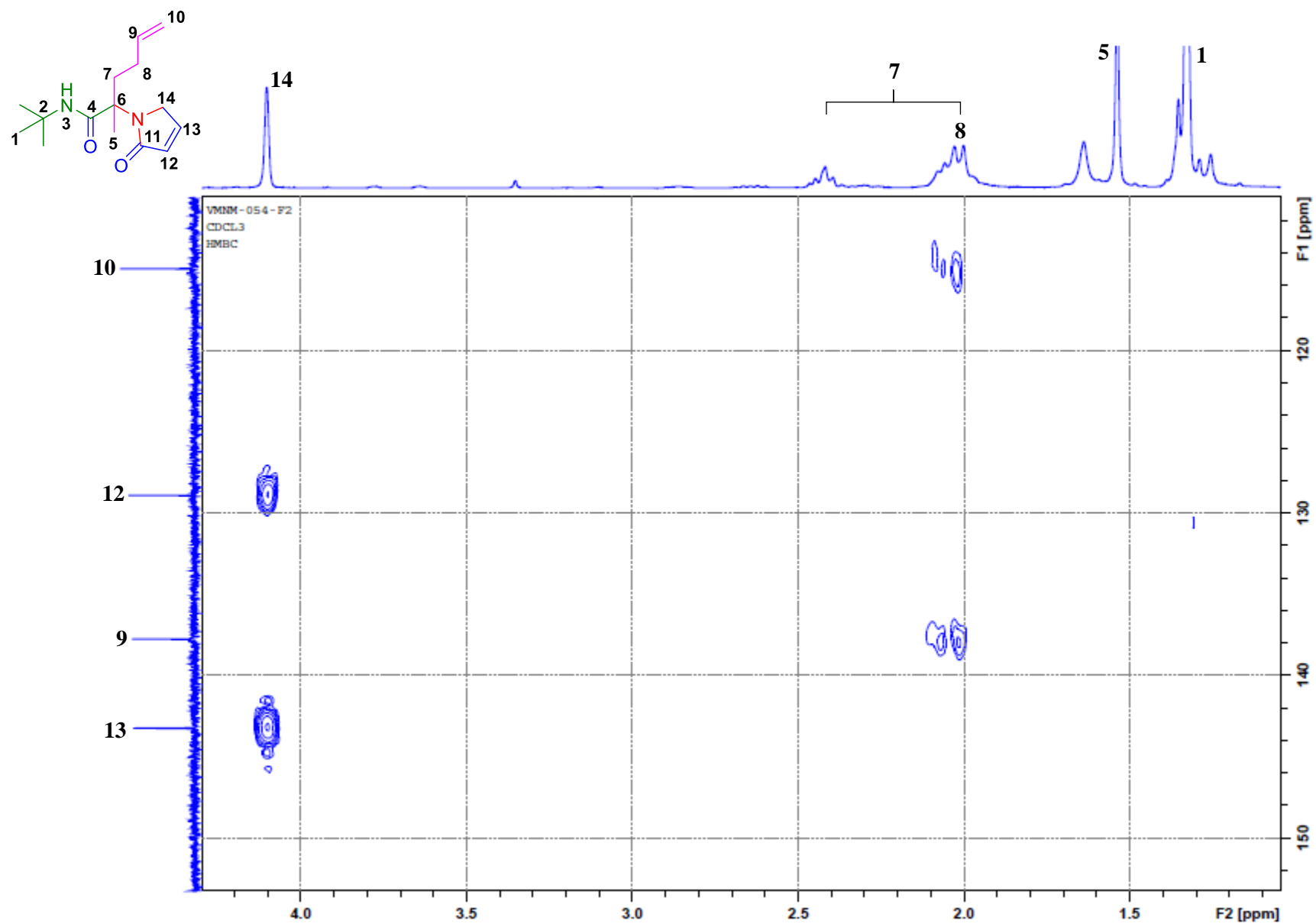
ANEXO 41.- Ampliación B de experimento HMBC de *N*-(*tert*-butyl)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hex-5-enamida **19**.



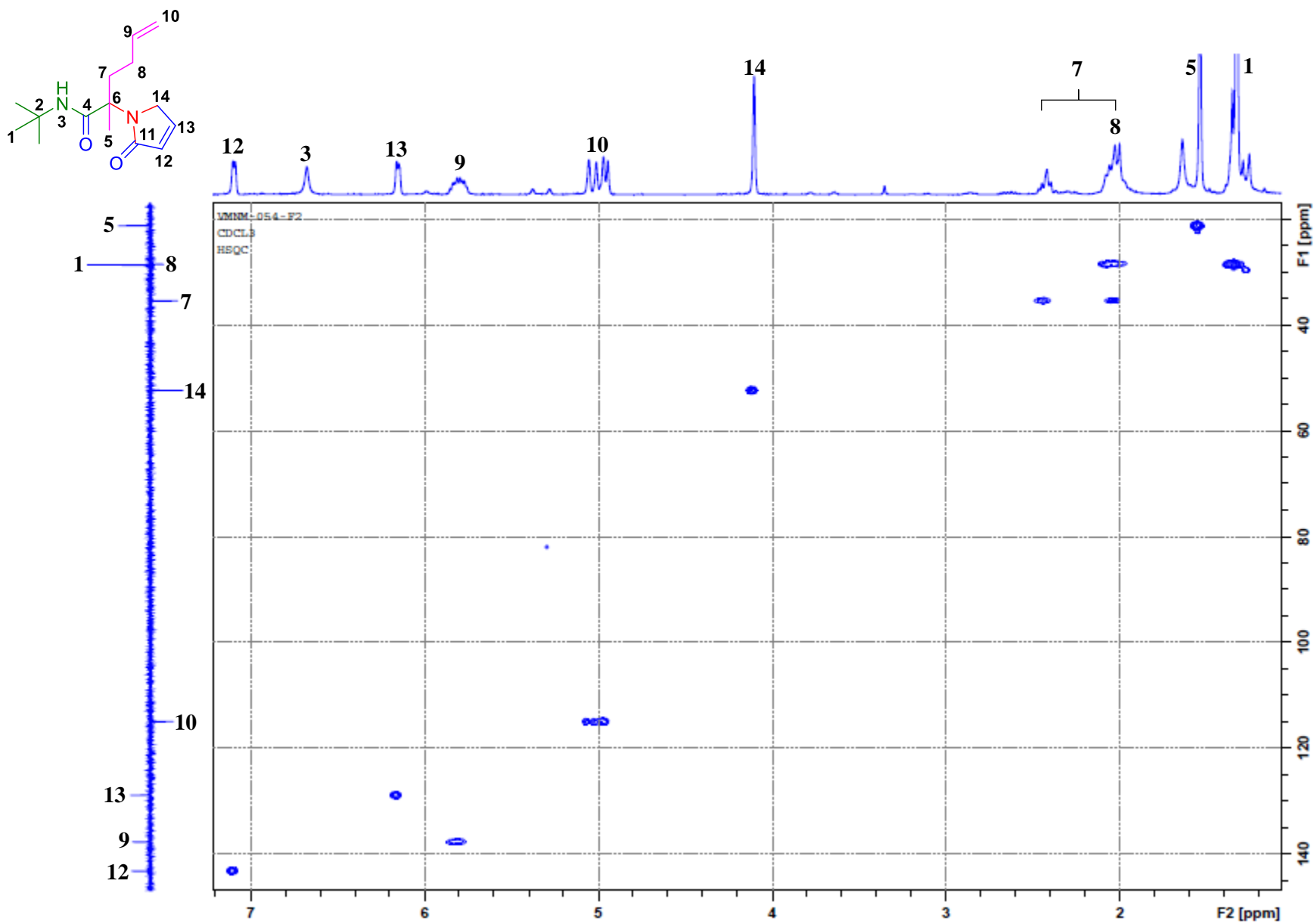
ANEXO 42.- Ampliación C de experimento HMBC de *N*-(*tert*-butil)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hex-5-enamida **19**.



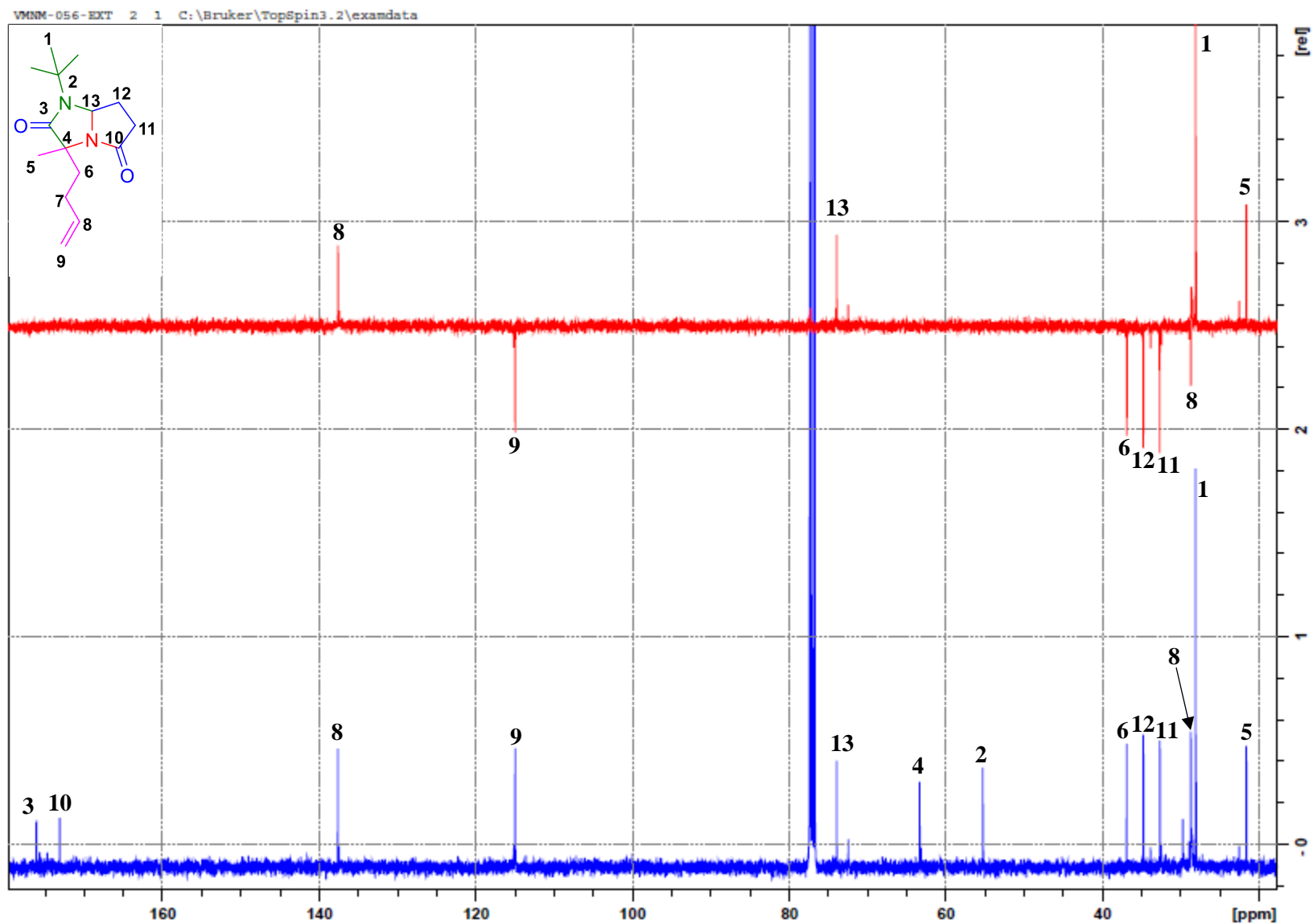
ANEXO 43.- Ampliación D de experimento HMBC de *N*-(*tert*-butil)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hex-5-enamida **19**.



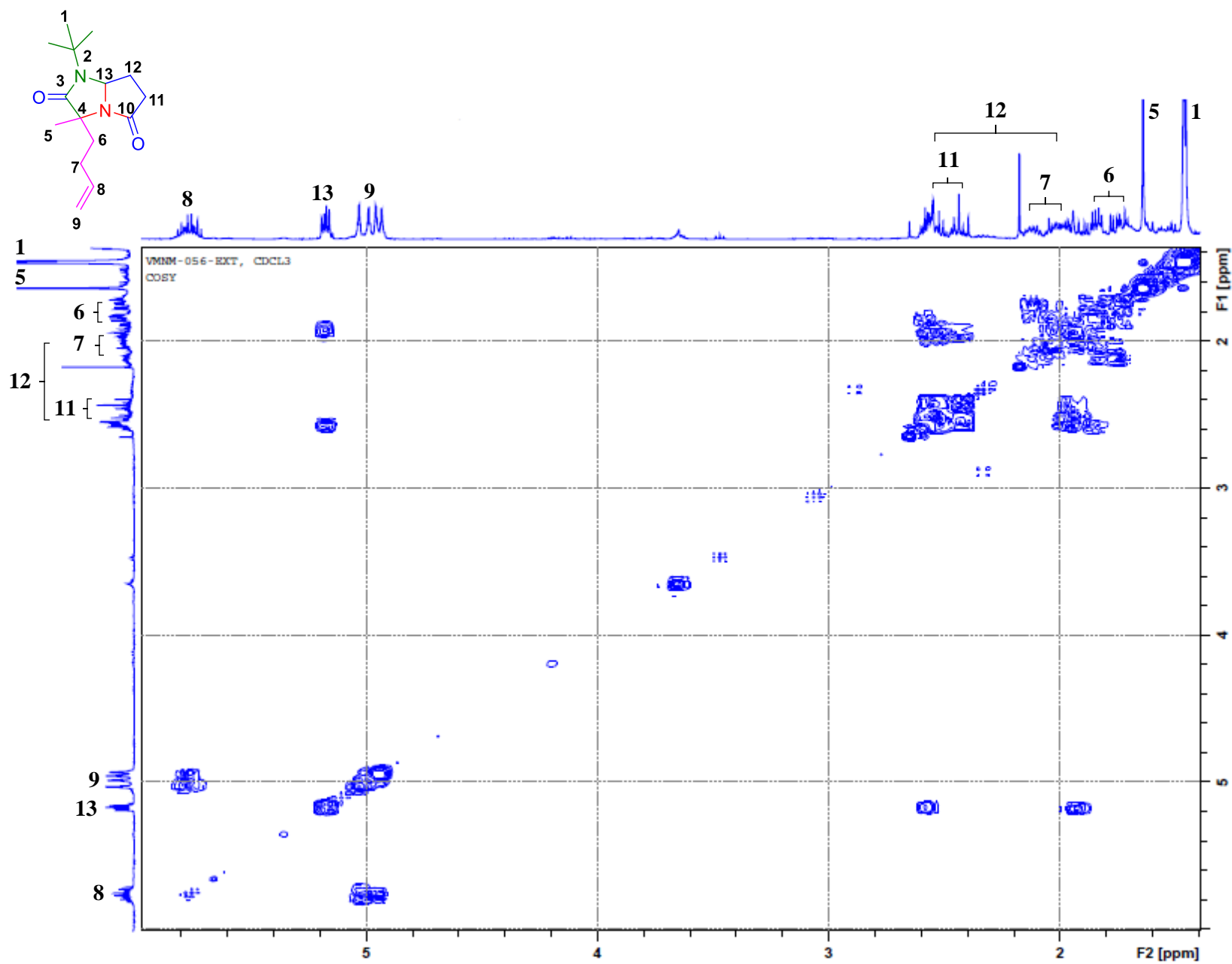
ANEXO 44.- Ampliación E de experimento HMBC de *N*-(*tert*-butyl)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hex-5-enamida **19**.



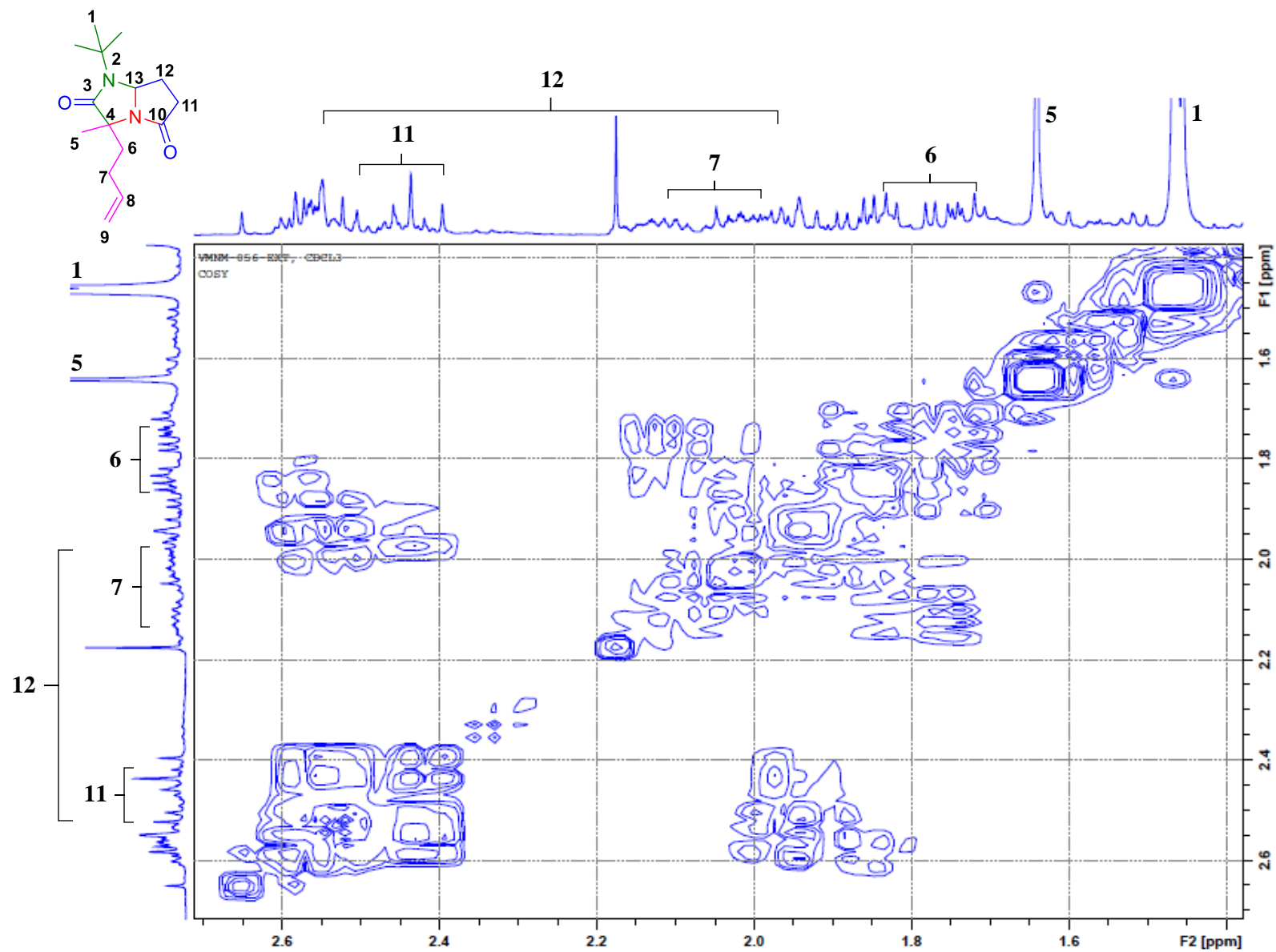
ANEXO 45.- Experimento HSQC de *N*-(*tert*-butil)-2-metil-2-(2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hex-5-enamida **19**.



Anexo 46.- Experimento DEPT 135 de 3-(but-3-en-1-il)-1-(*tert*-butil)-3-metiltetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona **21**.

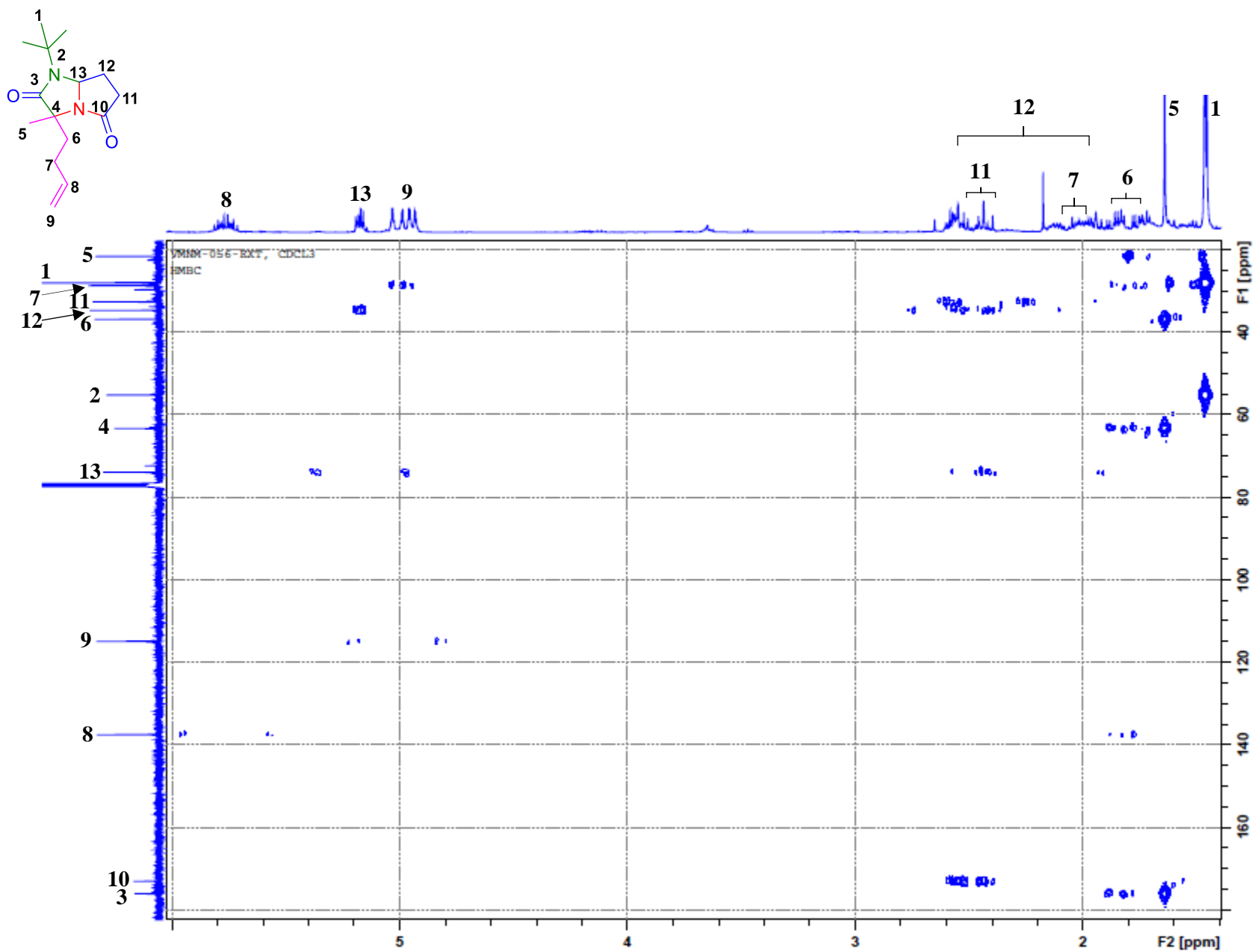


Anexo 47.- Experimento COSY de 3-(but-3-en-1-il)-1-(*tert*-butyl)-3-metiltetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-a]imidazol-2,5(3*H*)-diona **21**.

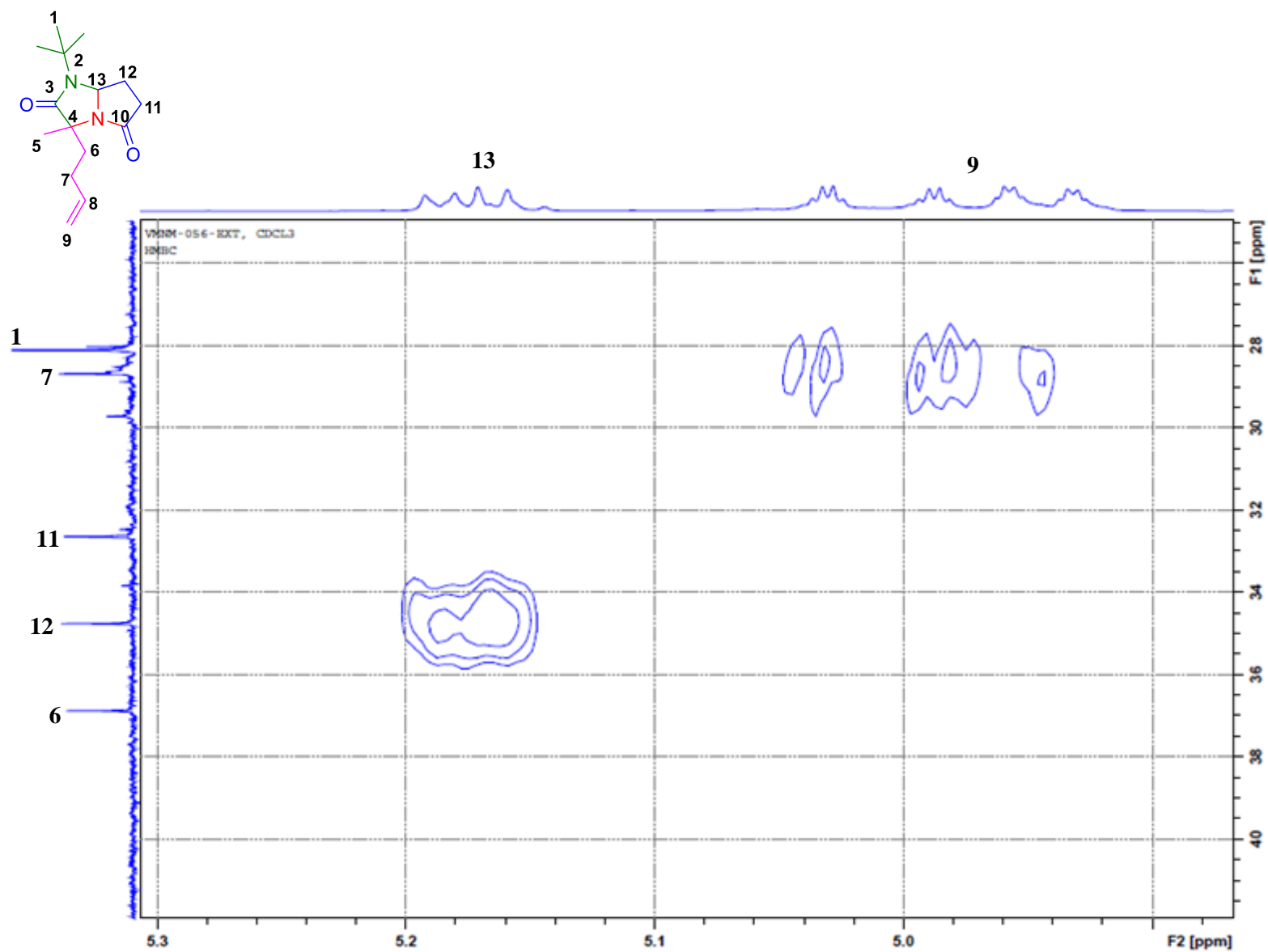


Anexo 48.- Ampliación de experimento COSY de 3-(but-3-en-1-il)-1-(*tert*-butyl)-3-metiltetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-a]imidazol-2,5(3*H*)-diona

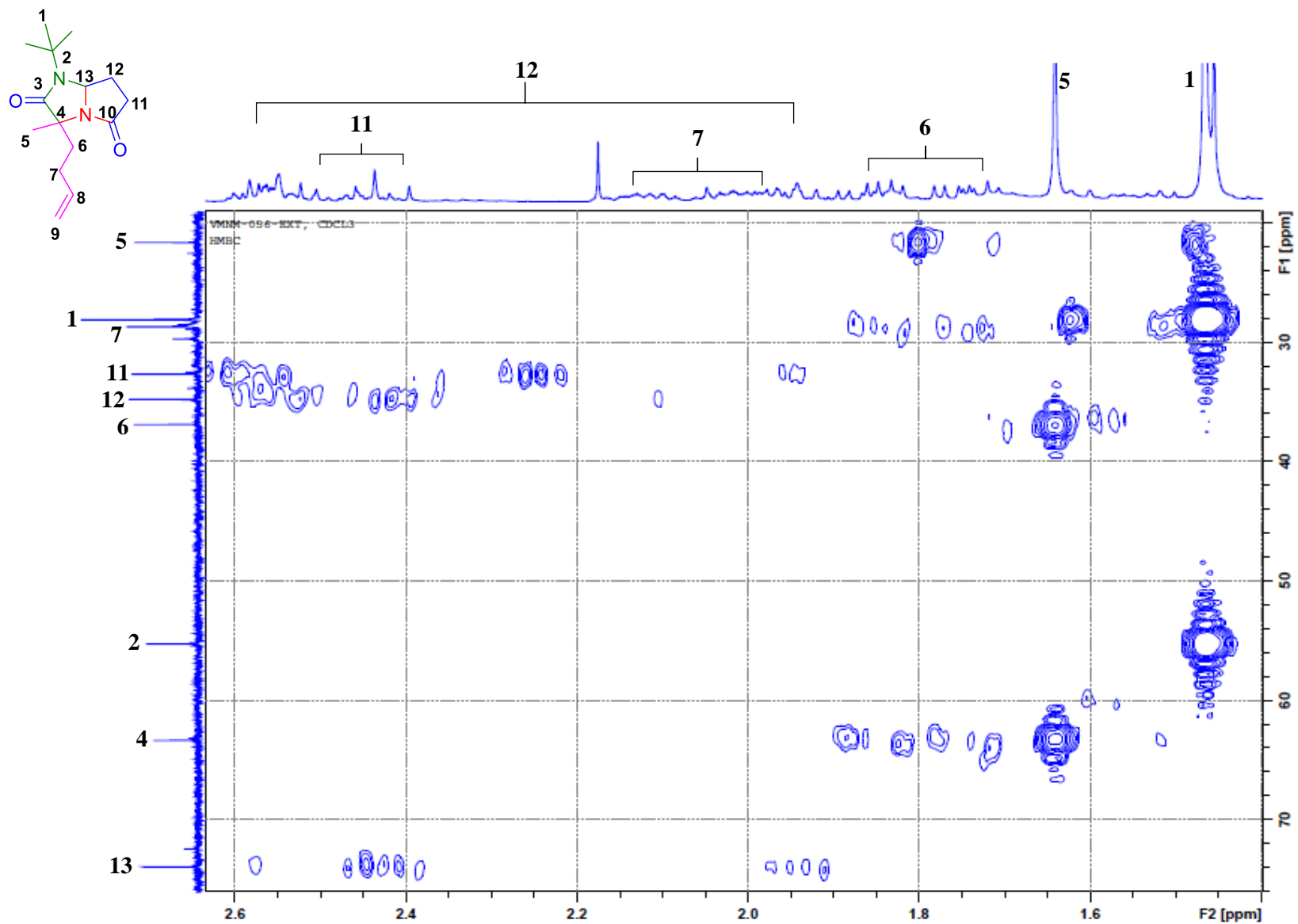
21.



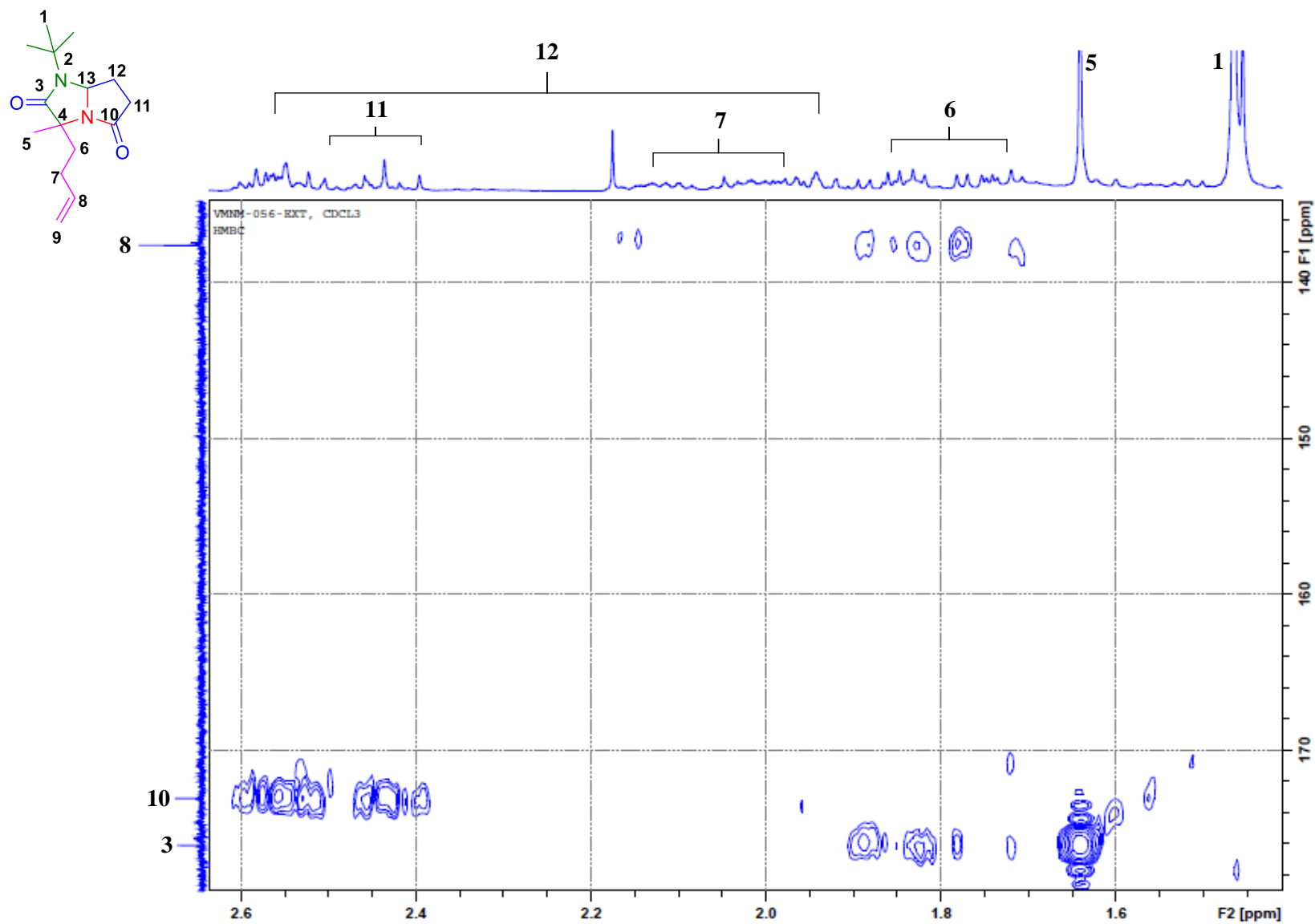
Anexo 49.- Experimento HMBC de 3-(but-3-en-1-il)-1-(*tert*-butyl)-3-metiltetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona **21**.



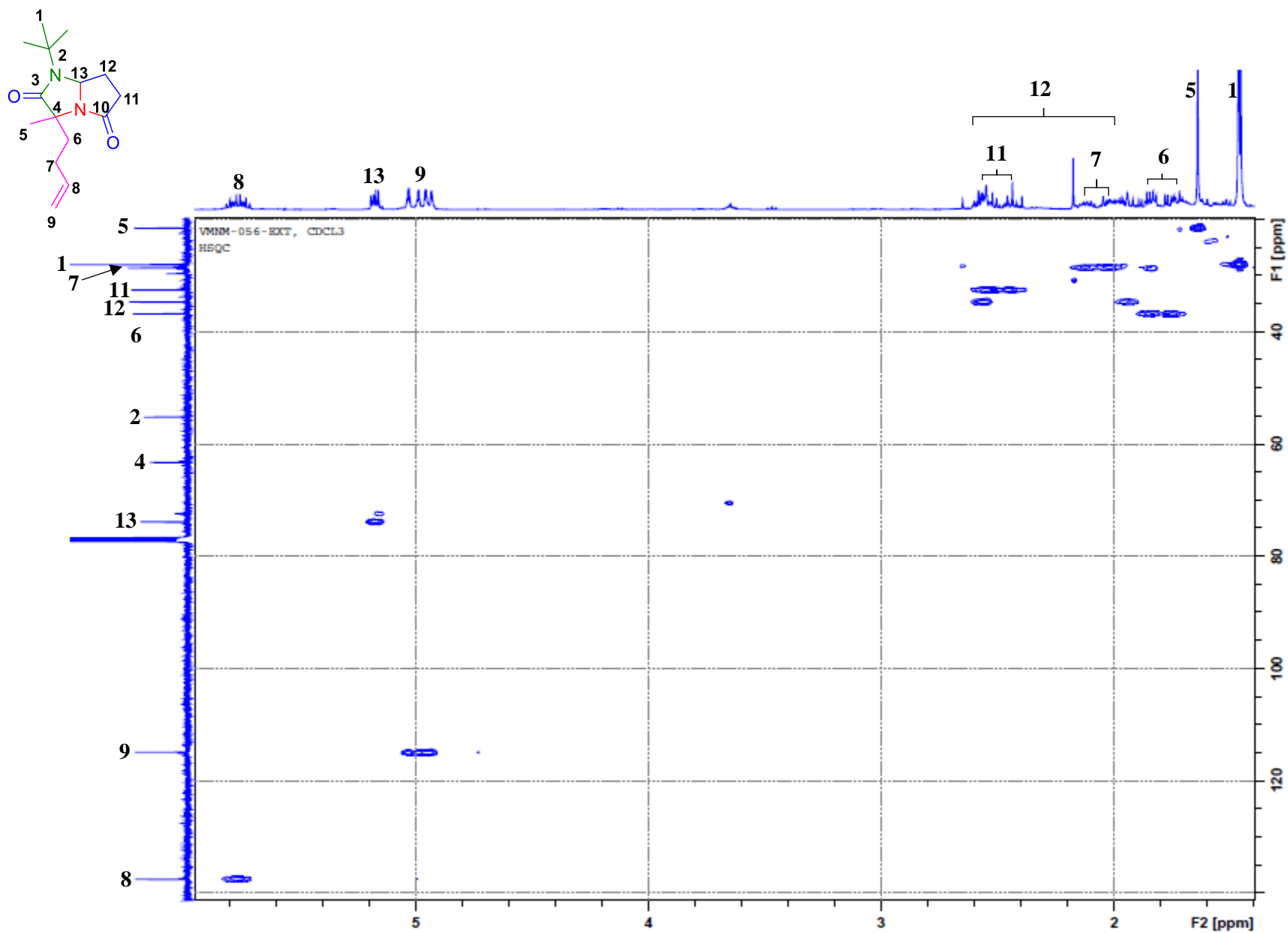
Anexo 50.- Ampliación A de experimento HMBC de 3-(but-3-en-1-il)-1-(*tert*-butyl)-3-metiltetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona **21**.



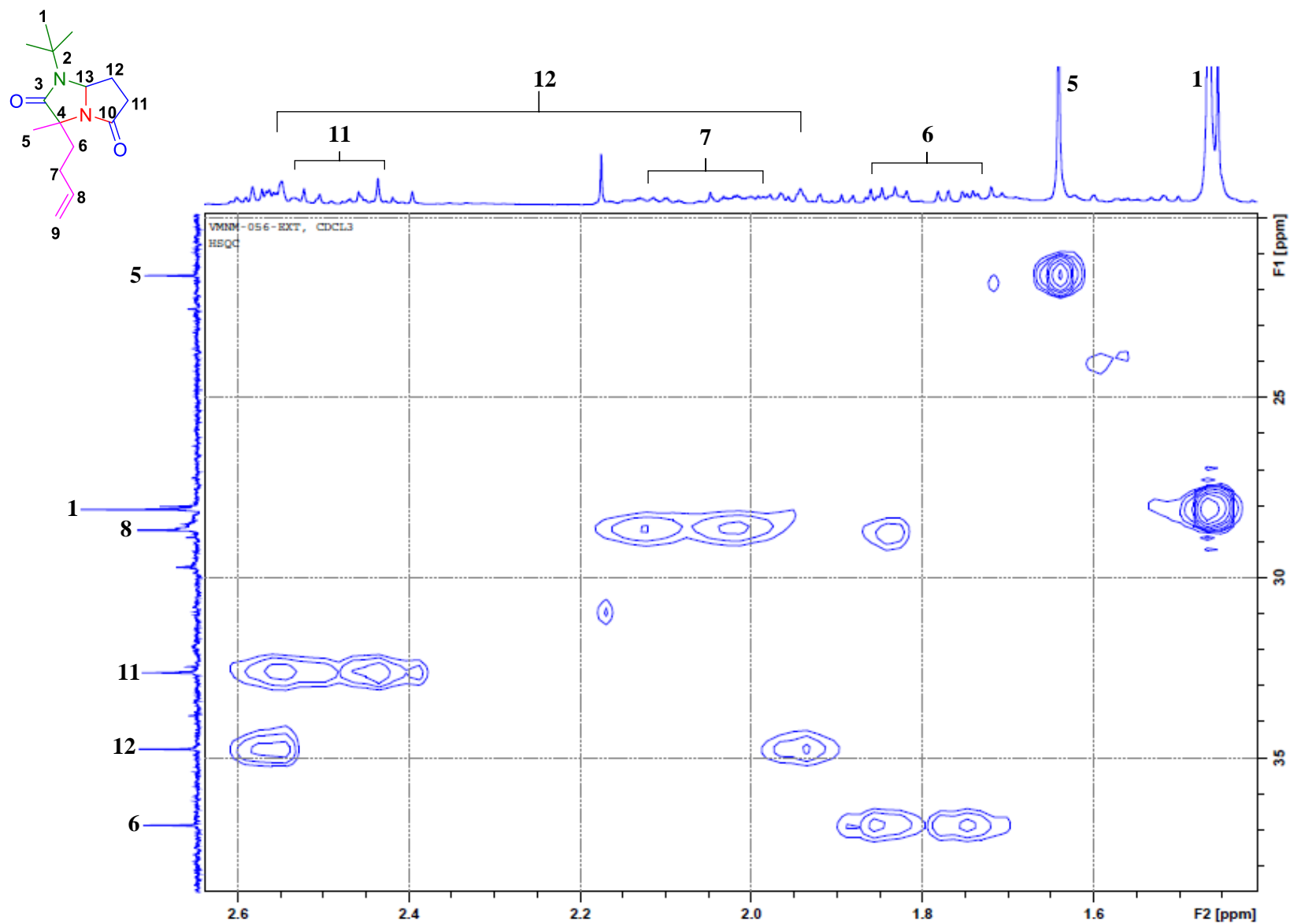
Anexo 51.- Ampliación B de experimento HMBC de 3-(but-3-en-1-il)-1-(*tert*-butyl)-3-metiltetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona **21**.



Anexo 52.- Ampliación C de experimento HMBC de 3-(but-3-en-1-il)-1-(*tert*-butyl)-3-metiltetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona **21**.

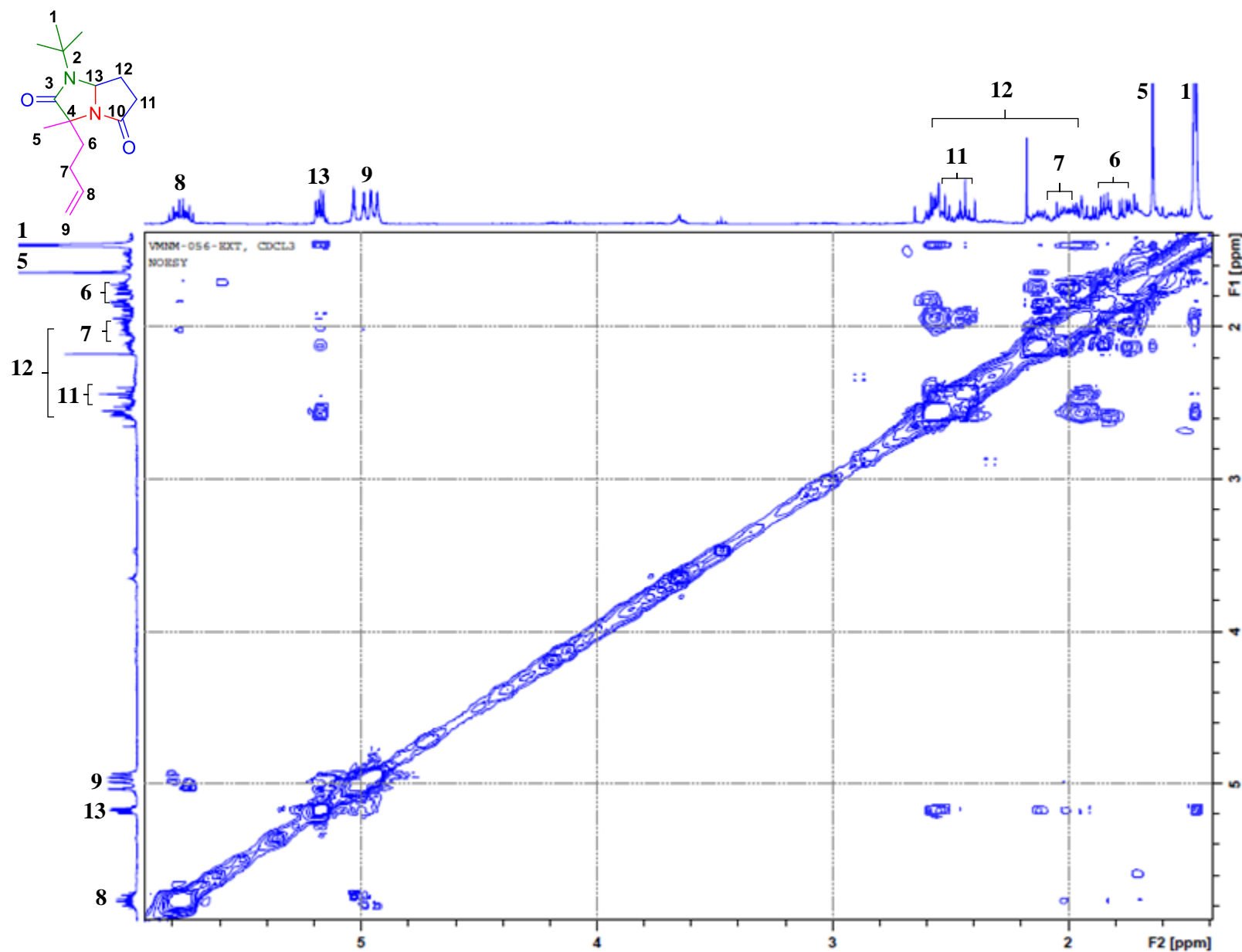


Anexo 53.- Experimento HSQC de 3-(but-3-en-1-il)-1-(*tert*-butyl)-3-metiltetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-a]imidazol-2,5(3*H*)-diona 21.

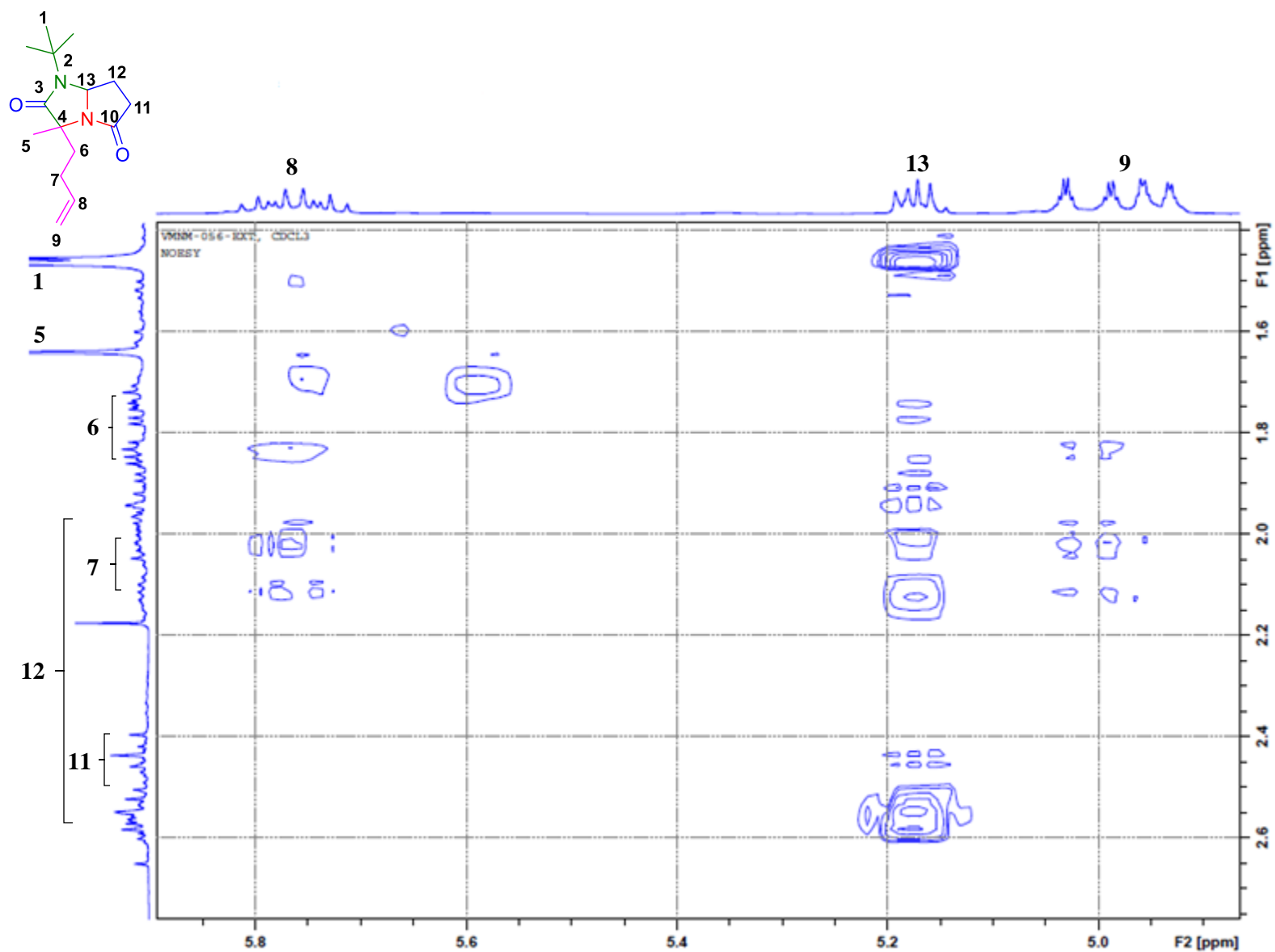


Anexo 54.- Ampliación de experimento HSQC de 3-(but-3-en-1-il)-1-(*tert*-butyl)-3-metiltetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-a]imidazol-2,5(3*H*)-diona

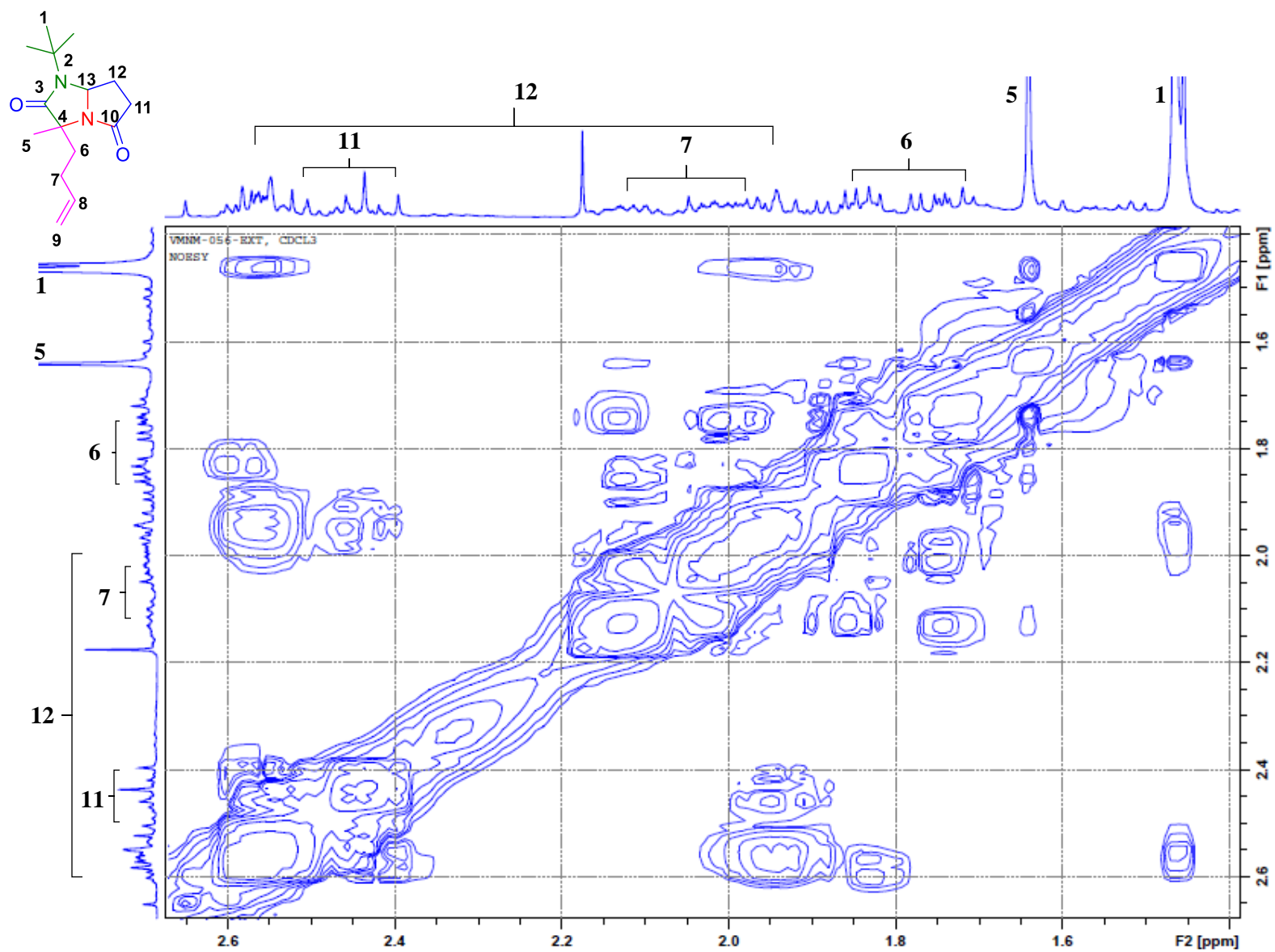
21.



Anexo 55.- Experimento NOESY de 3-(but-3-en-1-il)-1-(*tert*-butyl)-3-metiltetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona **21**.



Anexo 56.- Ampliación A de experimento NOESY de 3-(but-3-en-1-il)-1-(*tert*-butyl)-3-metiltetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona **21**.



Anexo 57.- Ampliación B de experimento NOESY de 3-(but-3-en-1-il)-1-(*tert*-butyl)-3-metiltetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5(3*H*)-diona **21**.