

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 495 096**

21 Número de solicitud: 201330177

51 Int. Cl.:

C07K 5/06 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

12.02.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

16.09.2014

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/ES2014/070096

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (100.0%)
Serrano nº 117
28006 Madrid ES**

72 Inventor/es:

**ROMERO ESTUDILLO, Iván Omar y
BOTO CASTRO, Alicia**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE MODIFICACIÓN DE DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS Y PÉPTIDOS,
COMPUESTOS OBTENIDOS Y UTILIZACIÓN**

57 Resumen:

La presente invención describe un nuevo procedimiento para la modificación de aminoácidos cíclicos hidroxilados, particularmente la 4-hidroxi prolina, que es un aminoácido natural, comercial y relativamente barato, para dar otros aminoácidos de alta pureza óptica. El paso inicial del proceso es una escisión radicalaria, y el producto de escisión se convierte en aminoácidos no proteinogénicos usando reacciones como por ejemplo la reducción, la aminación reductiva, y la Horner-Wadsworth-Emmons. Es de destacar la aplicación del procedimiento a la modificación selectiva de péptidos. También se describen los productos de dicho procedimiento, como amino ácidos N-alquilados y/o con cadenas laterales con grupos amino, hidroxilo, alqueno, etc. y sus derivados peptídicos, de interés como fármacos, catalizadores, sondas para imagen molecular, etc.

ES 2 495 096 A1

DESCRIPCIÓN

5 Procedimiento de modificación de derivados de aminoácidos y péptidos, compuestos obtenidos y utilización.

SECTOR DE LA TÉCNICA

10 La presente invención se sitúa dentro del sector químico y se refiere al desarrollo de nuevos amino ácidos “modulables”, y su conversión en amino ácidos no naturales de alta pureza óptica, incluyendo *N*-alquil amino ácidos de alto valor comercial.

15 Más aún, los amino ácidos “modulables” pueden ser incorporados a péptidos y ser modificados selectivamente, incluso si el péptido presenta unidades del mismo amino ácido, lo que permitiría la conversión directa de un péptido comercial en muchos otros, que podrían servir como reactivos químicos.

La presente invención también se sitúa dentro del sector farmacéutico ya que algunos de los péptidos resultantes, o sus derivados, podrían servir como fármacos.

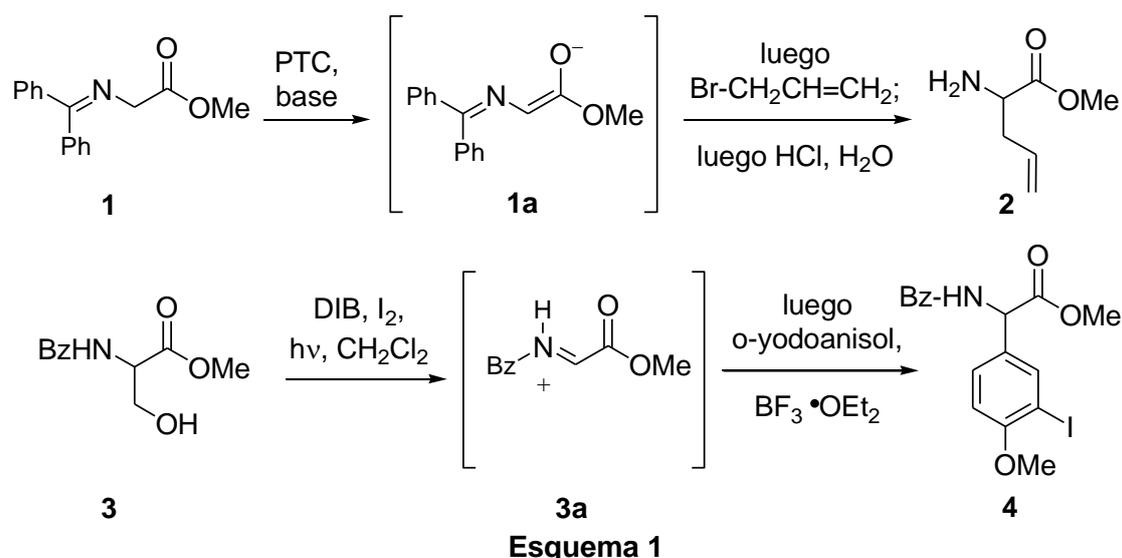
OBJETO DE LA INVENCION

20 El objeto de la invención es un nuevo procedimiento para la modificación de amino ácidos cíclicos hidroxilados, particularmente la 4-hidroxi prolina, que es un amino ácido natural, comercial y relativamente barato, para dar otros amino ácidos de alta pureza óptica, así como la aplicación del procedimiento a la modificación selectiva de péptidos. También se protegen los productos de dicha modificación, como amino ácidos *N*-alquilados y/o con cadenas laterales con grupos amino, hidroxilo, alqueno, etc. y sus derivados peptídicos, de interés como fármacos, sondas para imagen molecular, etc.

ESTADO DE LA TÉCNICA

30 La transformación de amino ácidos de bajo precio en otros no naturales, de alto valor comercial, tiene gran interés para obtener nuevos reactivos químicos, fármacos, y sondas médicas, entre otros.

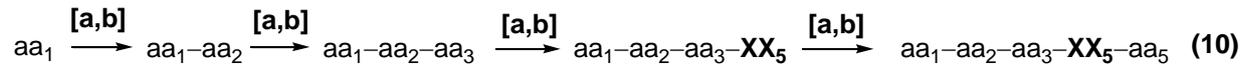
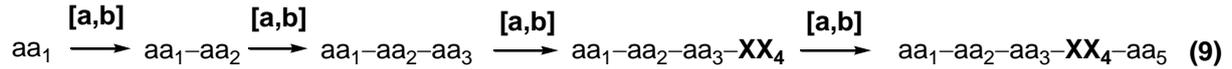
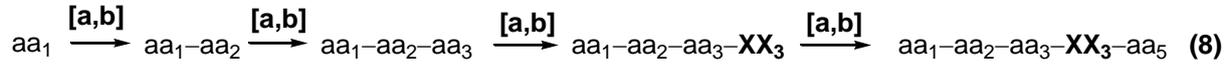
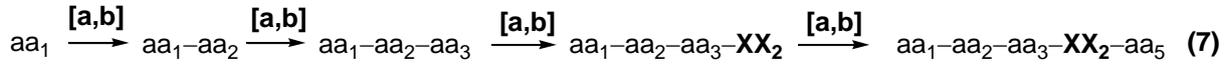
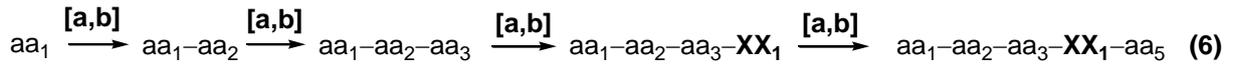
35 El amino ácido más usado es la glicina, principalmente por formación de enolatos y alquilación, como muestra la conversión del derivado de glicina (1) (Esquema 1) en la 2-alquil glicina (2) en condiciones de transferencia de fase, tal como se describe en Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* 2007, 107, 5656–5682, así como en Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4222–4266. Menos usados son la serina y la treonina, bien por deshidratación para dar deshidroaminoácidos o por procesos de escisión–adición de nuevas cadenas laterales, como muestra la conversión (3)→(4). Así, Boto y Hernández han escindido derivados sencillos de serina como (3) con el sistema (diacetoxiyodo)benceno y yodo en presencia de luz visible, generando un ión aciliminio como (3a) que era atrapado por nucleófilos de oxígeno, nitrógeno, azufre o carbono [Boto, A.; Gallardo, J. A.; Hernández, D.; Hernández, R. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 7260–7269 y también Boto, A.; Gallardo, J. A.; Hernández, R.; Ledo, F.; Muñoz, A.; Murguía, J. R.; Menacho-Márquez, M.; Orjales, A.; Saavedra, C. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 6073–6077].



5 Estos amino ácidos no naturales son muy útiles como constituyentes de péptidos
 10 modificados de interés farmacológico, bien por modular su actividad biológica, por aumentar
 su resistencia a la hidrólisis *in vivo*, o por mejorar su biodisponibilidad [(a) *Acc. Chem. Res.*
2008, 41, N°10, Número Especial sobre Peptidomimetics. (b) Sieburth, S. M.; Chen, C. A.
Eur. J. Org. Chem. 2006, 311–322. (c) *Chem. Rev.* 2006, 106, N°7, Número Especial sobre
Process Chemistry]. Por otra parte, los amino ácidos no naturales pueden servir como
 unidades fluorescentes o radioactivas en péptidos usados como sondas médicas en imagen
 molecular. Todas estas aplicaciones han despertado el interés de las compañías
 farmacéuticas, y la mayoría están investigando activamente en este campo.

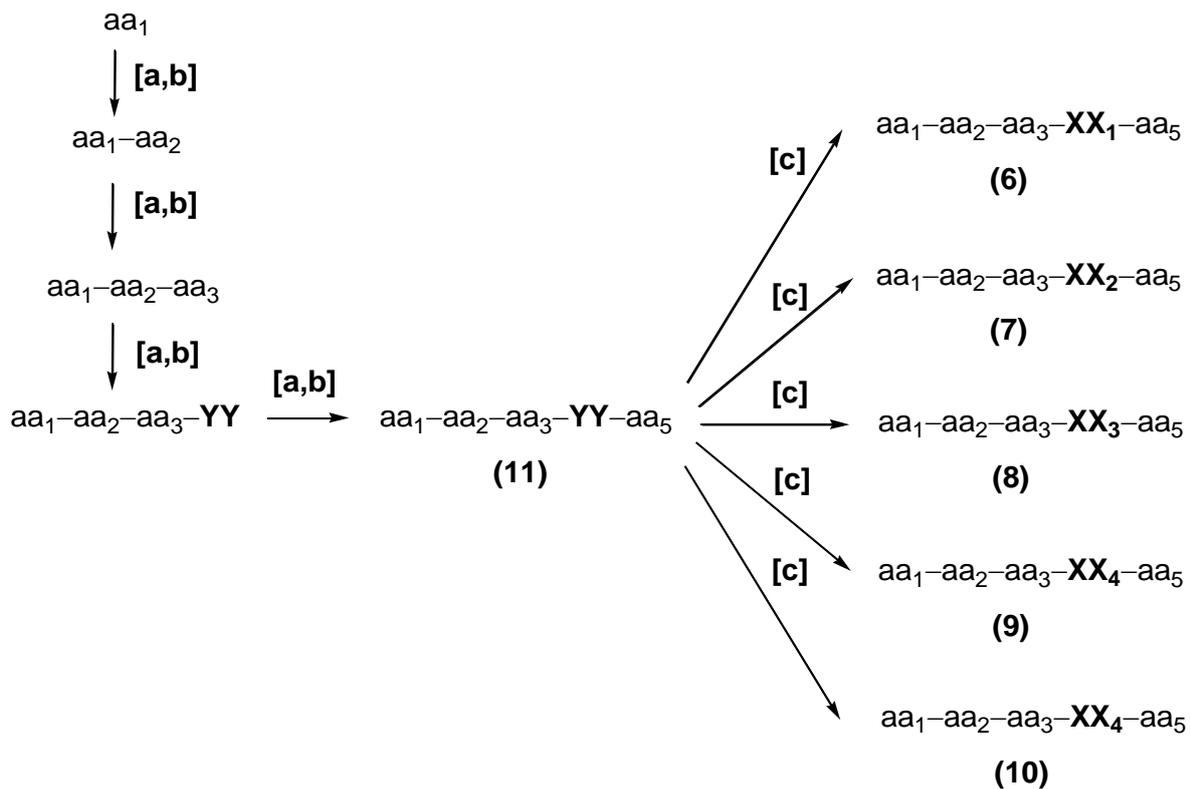
15 Por otra parte, se están desarrollando péptidos sintéticos como catalizadores de procesos
 químicos, por ejemplo acilaciones, fosforilaciones regio- y enantioselectivas, epoxidación
 asimétrica, resoluciones cinéticas, etc. [Colby-Davie, E. A.; Mennen, S. M.; Xu, Y.; Miller, S.
J. Chem. Rev. 2007, 107, 5759–5812]. La introducción de amino ácidos no naturales para el
 reconocimiento de sustratos o como centros reactivos amplía las posibilidades de estos
 catalizadores.

20 Para desarrollar péptidos bioactivos o catalíticos con amino ácidos no naturales, se generan
 bibliotecas de compuestos y se estudia la relación entre su estructura y su actividad. En el
 proceso tradicional de generar bibliotecas, cada compuesto se sintetiza *de novo*,
 introduciendo una modificación respecto al péptido de referencia (Esquema 2). Por ejemplo,
 25 supongamos que se quieren obtener cinco análogos de un péptido bioactivo aa₁-aa₂-aa₃-
 aa₄-aa₅ (5), modificados en la posición 4, que se considera clave para la actividad. Para
 preparar los cinco péptidos modificados aa₁-aa₂-aa₃-XX_n-aa₅ (6-10) por el proceso
 convencional, se necesitarían al menos cuarenta reacciones, ya que para unir cada unidad
 aa_n, se necesita un paso de desprotección del residuo terminal del péptido [a] y un paso de
 30 acoplamiento [b].



Esquema 2

- 5 Este procedimiento implica un gasto considerable de tiempo y materiales. Una estrategia alternativa (Esquema 3) consiste en partir de un único péptido (o de unos pocos) que se pudiera manipular selectivamente en determinadas posiciones, sin afectar a las otras.



Esquema 3

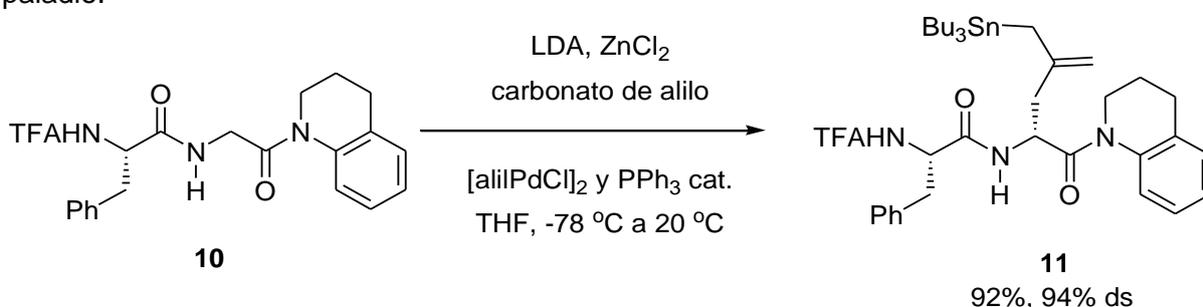
- 10 Por ejemplo, para preparar los cinco péptidos (6-10), se sintetizaría un único péptido de partida (11), y luego se modificaría selectivamente la posición 4 [etapa c]. En condiciones ideales, [c] supone un sólo paso de reacción, y así, el proceso para obtener los cinco productos implicaría sólo trece pasos. Lógicamente, cuanto mayor sea el péptido a modificar, mayor es la diferencia entre el número de pasos del proceso convencional y el del proceso de modificación selectiva.
- 15

Sin embargo, la modificación selectiva de péptidos es muy difícil, dada la reactividad similar de sus amino ácidos, tal como se comenta en Qi, D.; Tann, C. M.; Distefano, M. D. *Chem. Rev.* 2001, 101, 3081–3112 y en Antos, J. M.; Francis, M. B. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2006, 10, 253–262. De hecho, aunque hay muchos métodos descritos para la modificación de residuos sencillos de amino ácidos, hay pocos que describan la modificación selectiva de residuos que formen parte de un péptido.

La mayor parte del trabajo descrito en esta área se refiere a la modificación de residuos de glicina. Así, la cadena lateral de la glicina (H) es reemplazada por otras cadenas de tipo alquilo, alilo, etc. Por ejemplo, Seebach y Skrydstrup han generado enolatos de residuos de glicina a bajas temperaturas, y luego los atrapaban con distintos electrófilos. [Seebach, D.; Bech, A. K.; Studer, A. *Modern Synthetic Methods*, vol. 7, Eds. Ernst, B.; Leumann, C.; VCH, Weinheim, 1995, así como Ricci, M.; Madariaga, L.; Skrydstrup, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 242-245].

El método de Skrydstrup transcurre en condiciones más suaves que el de Seebach, pero consta de varios pasos de reacción; pese a ello, el rendimiento global de la transformación es bueno. En este método se genera un α -tioglicina a partir de la cual se forma un enolato que es atrapado por nucleófilos. Steglich y Beck han descrito una aproximación similar, pero donde la α -tioglicina era usada para generar un catión que era atrapado por nucleófilos [Dialer, H.; Steglich, W.; Beck, W. *Tetrahedron* 2001, 57, 4855-4861].

Kazmaier ha logrado una modificación selectiva muy eficaz donde la etapa [c] consta de un sólo paso (Esquema 4), tal como se describe en Deska, J.; Kazmaier, U. *Chem. Eur. J.* 2007, 13, 6204-6211 y en Datta, S.; Kazmaier, U. *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, 872–880. El método consiste en la alilación o alquilación de enolatos de zinc catalizada por complejos de paladio.

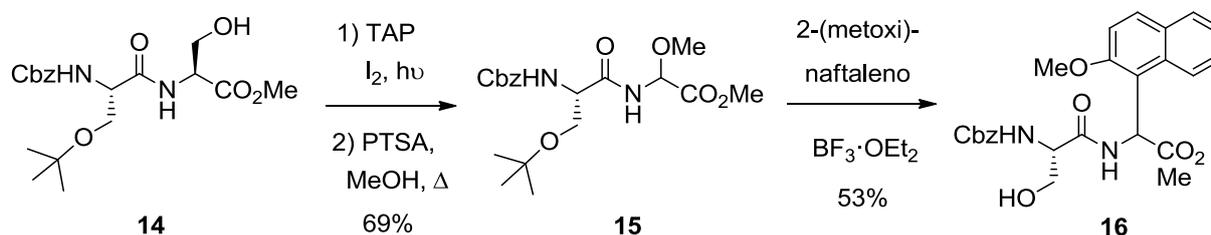


Esquema 4

Pese a su eficacia, este método tiene una desventaja: si el péptido posee varios residuos de glicina, pueden producirse problemas para la funcionalización selectiva de uno sólo. De hecho, estos documentos no comunican ningún ejemplo de péptido con dos o más residuos de glicina, donde se modifique uno sólo de ellos.

Para solucionar el problema de la modificación selectiva de péptidos con varias unidades “convertibles”, la glicina ha sido reemplazada por residuos de serina o treonina. La ventaja de la serina respecto a la glicina es que su cadena lateral puede ser protegida de distintas formas, y pueden haber distintos residuos de serina en el péptido con grupos protectores ortogonales, es decir, grupos que pueden introducirse o eliminarse de forma independiente [Boto, A.; Hernández, R.; Fernández, C. Sol. Patente P201131095, Proceso químico para la modificación selectiva de péptidos]. Como muestra la conversión (14)→(16) (Esquema 5), las unidades de serina con el grupo OH libre y con el grupo OH protegido tienen distinta reactividad: mientras la primera unidad se transforma, la segunda permanece inalterada. Al

final del proceso se desprotege el segundo residuo de serina, con lo que podría realizarse una segunda modificación selectiva si se deseara.



Esquema 5

5

Una ventaja de esta estrategia es que en el mercado existen muchos derivados de serina con grupos protectores diferentes, que son fáciles de obtener y relativamente baratos. Estos derivados protegidos se pueden incorporar al péptido de partida en la forma comentada anteriormente en el Esquema 3.

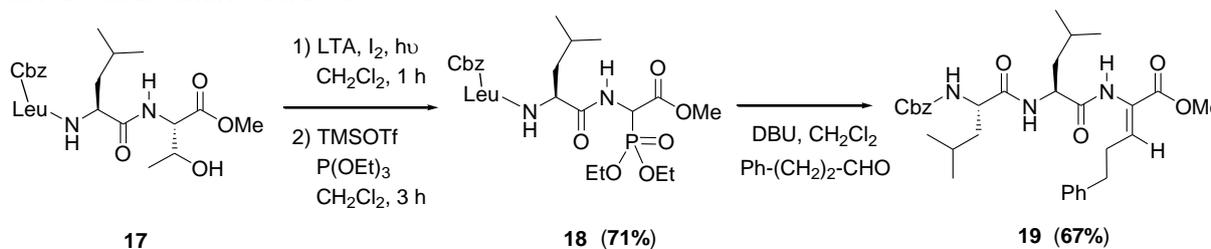
10

Esta metodología podría aplicarse a péptidos de distintos tamaños, con tantos residuos de serina como se deseen, mientras tengan grupos protectores ortogonales, y pudiendo ocupar estas serinas cualquiera de las posiciones del péptido, tanto las terminales como las interiores.

15

En la bibliografía hay muy pocos precedentes de transformaciones selectivas de residuos de serina o treonina incorporados a péptidos, donde la cadena lateral de estos amino ácidos sea eliminada y reemplazada por otra cadena. En una variante del método anterior, Boto et al [Sol. Patente P201131095, Proceso químico para la modificación selectiva de péptidos] realizan una escisión radicalaria oxidativa de la treonina, seguido de la adición de trietilfosfito, como muestra la conversión 17→19 (Esquema 6) y como se describe en Saavedra, C. J.; Boto, A.; Hernández, R. *Org. Lett.*, 2012, 14, 3788-3791. El aminofosfonato resultante es usado en una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons para dar deshidroamino ácidos.

20



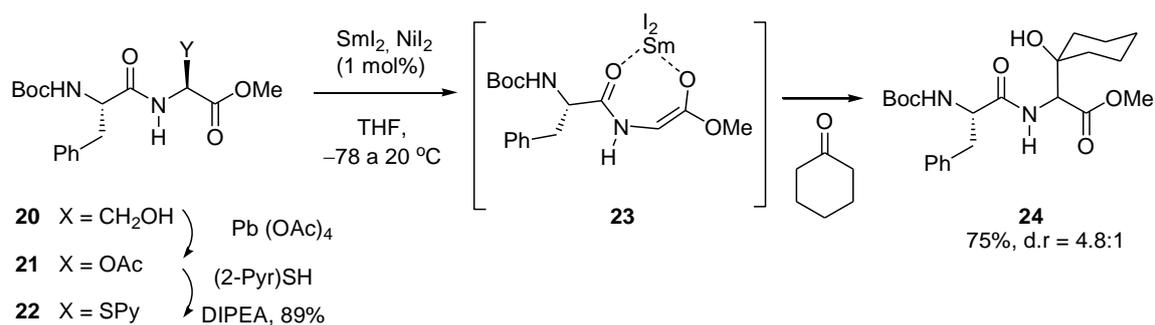
25

Esquema 6

30

Mientras en los métodos descritos por Boto et al. la escisión de la cadena lateral genera un catión glicilo que es atrapado por nucleófilos, Skrydstrup et al. realizan la escisión y posteriormente generan un enolato que es atrapado por electrófilos, como muestra la conversión (20)→(24) (Esquema 7) y como se describe en Blakskjær, P.; Gavrila, A.; Andersen, L.; Skrydstrup, T. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 9091-9094 y Ebran, J. P.; Jensen, C. M.; Johannesen, S. A.; Karaffa, J.; Lindsay, K. B.; Taaning, R.; Skrydstrup, T. *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 3553-3564.

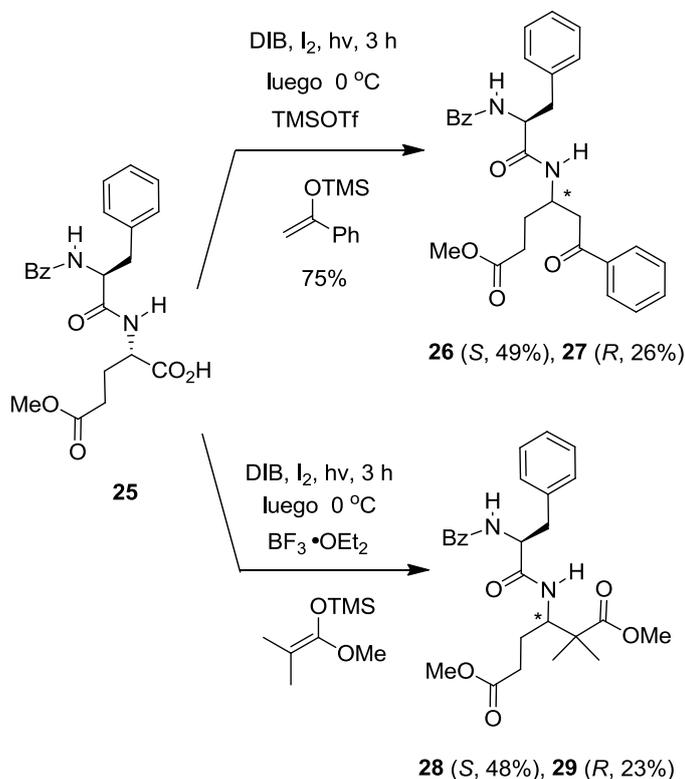
35



Esquema 7

Para la primera etapa, Skrydstrup ha usado una escisión radicalaria oxidativa comunicada anteriormente por Steglich [Schuemann, S.; Zeitler, K.; Jäger, M.; Polborn, K.; Steglich, W. *Tetrahedron* 2000, 56, 4187–4195], transformando la serina en una α -acetoxiglicina, y formando así el dipéptido (21). La sustitución del grupo acetoxi por otras funciones oxigenadas, nitrogenadas o por tioles es relativamente fácil de realizar, pero la introducción de cadenas carbonadas en condiciones suaves, que no afecten a los otros amino ácidos del péptido, es más complicada. Por ello Skrydstrup sigue una ruta en varios pasos, donde el grupo acetoxi es reemplazado por una tiopiridina, dando lugar al compuesto (22). A continuación, en presencia de SmI₂, se genera un anión (23) que reacciona con electrófilos, por ejemplo compuestos carbonílicos. De esta forma, el residuo de serina se puede transformar en amino ácidos con cadenas no naturales, tal como se observa en el compuesto (24).

Otras unidades “convertibles” que se han usado para la modificación selectiva son las de glutámico, tal como muestra la conversión del péptido (25) en los productos (26)-(29) (Esquema 8) y como se describe en Saavedra, C. J.; Boto, A.; Hernández, R. *Org. Lett.*, 2012, 14, 3542-3545.



Esquema 8

Este proceso en un paso de descarboxilación–alquilación permite la conversión de péptidos con residuos de ácido glutámico en péptidos híbridos α,γ , que presentan γ -amino ácidos no naturales. El proceso tiene lugar bajo condiciones suaves y buen rendimiento global. A partir de un único péptido de partida, se puede generar una colección de péptidos- α,γ . Puesto que los grupos carboxilo de las unidades de glutámico pueden protegerse con grupos ortogonales, el péptido de partida puede contener varios residuos de glutámico, pero sólo se transformarán las unidades desprotegidas. Los grupos protectores pueden ser eliminados secuencialmente para hacer modificaciones posteriores.

En este ejemplo, tal como ocurre con los anteriores, la modificación selectiva origina mezclas de epímeros, pero los isómeros pueden separarse. Para lograr productos ópticamente puros, habría que recurrir a catalizadores o reactivos quirales, que tendrían que optimizarse para cada tipo de productos. En la presente solicitud de patente se propone una solución alternativa, basada en el uso de residuos “convertibles” que al escindir-se dan amino ácidos con alta pureza óptica, que pueden servir a su vez de precursores de otros amino ácidos no proteinogénicos.

BREVE DESCRIPCIÓN

La modificación selectiva de péptidos supone un reto difícil, especialmente cuando hay varias unidades modificables del mismo tipo. Anteriormente, se han desarrollado unos pocos métodos que permiten la modificación selectiva de unidades de serina, treonina o glutámico, en presencia de otras unidades similares. Sin embargo, aunque este procedimiento es muy eficaz, la estereoselectividad del proceso no es alta. Por ello se han buscado métodos que permitan obtener productos con una alta pureza óptica, partiendo de un nuevo tipo de unidad modificable.

En la solicitud de patente que ahora se presenta, se describe el uso de hidroxiamino ácidos cíclicos, particularmente la 4*R*-hidroxi-L-prolina, como residuos modificables en procesos secuenciales de escisión-adición, dando lugar a **aminoácidos con una alta pureza óptica**, que presentan gran variedad de cadenas alquílicas (con funciones hidroxilo, amino, alquenoilo, sustituyentes aromáticos, etc.). Más aún, es posible introducir en esa posición **nuevas cadenas peptídicas**. También es posible obtener amino ácidos *N*-alquilados, que alcanzan un alto valor comercial.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se basa en la observación de que es posible modificar ciertos amino ácidos cíclicos hidroxilados mediante el procedimiento que se protege, obteniendo nuevos amino ácidos no naturales ópticamente puros, y que este procedimiento puede ser también utilizado en la modificación selectiva de péptidos.

A lo largo del texto de la presente solicitud de patente, se entiende por unidad “modificable” o “convertible” a aquel residuo de amino ácido que puede ser transformado selectivamente en presencia de otros amino ácidos del péptido, sin que estos resulten afectados. En concreto, en la descripción de la invención, unidad “modificable” o “convertible” se refiere a residuos de amino ácidos cíclicos hidroxilados que al ser tratados en las condiciones del proceso protegido, experimentan una escisión para dar lugar a amino ácidos acíclicos no proteinogénicos.

Las ventajas competitivas del procedimiento y del uso de la presente invención se mencionan a continuación:

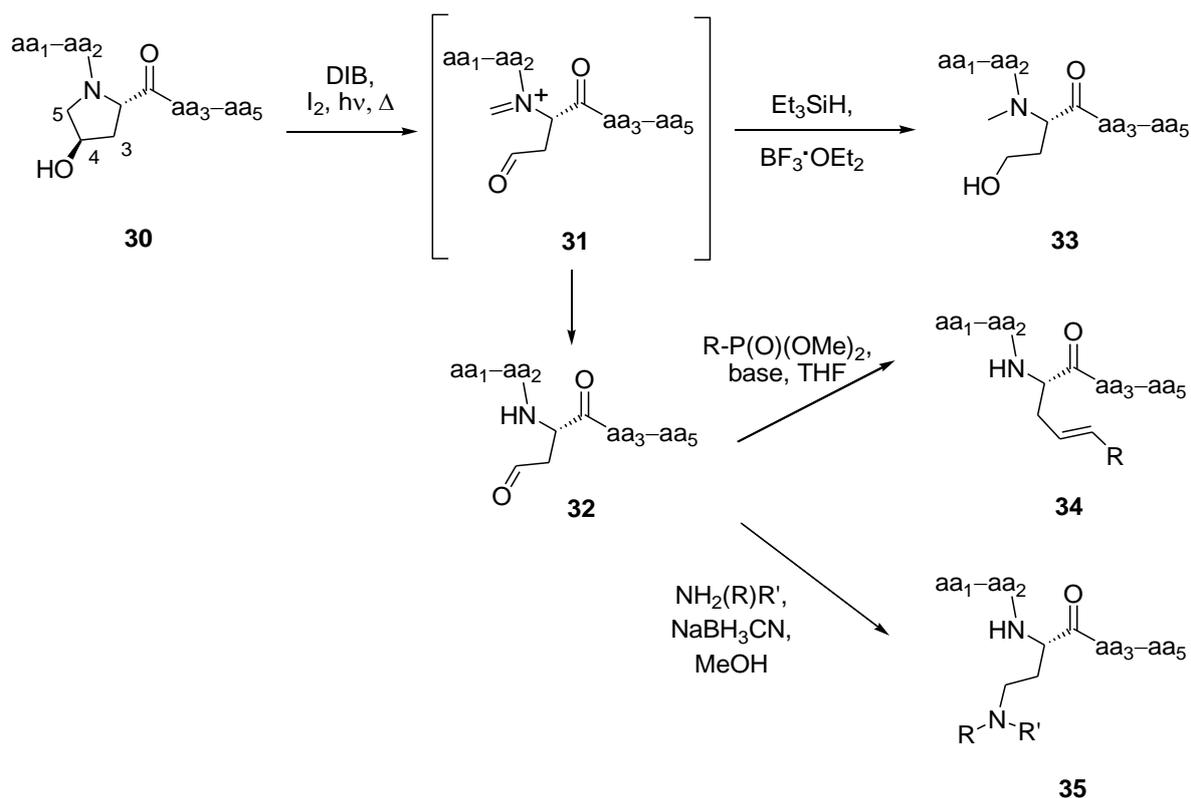
- 1) Permite obtener amino ácidos con una alta pureza óptica.

- 2) Permite transformar en péptidos una sola unidad “modificable”, aún en presencia de otras del mismo tipo.
- 3) Utiliza condiciones muy suaves de reacción y reactivos compatibles con la mayor parte de los grupos funcionales durante la etapa de escisión radicalaria.
- 5 4) Permite transformar los productos de escisión en otros donde se pueden introducir grupos hidroxilo, amino, alquenilo, funciones aromáticas o heteroaromáticas, e incluso cadenas peptídicas.
- 10 5) Permite obtener amino ácidos con grupos NH o N-alquilo, según las condiciones de reacción. Los N-alquil derivados (como los N-metilo) alcanzan altos precios en el mercado. Además, no existen métodos para metilar selectivamente una posición (no activada previamente) en un péptido de partida.
- 6) Permite la conversión directa de un péptido de partida en muchos otros, que a su vez podrían servir como precursores de otros péptidos, y por tanto como reactivos químicos.

15 La presente invención propone un nuevo proceso de transformación de amino ácidos y péptidos, en el que se usan amino ácidos cíclicos hidroxilados, en particular al amino ácido comercial 4-hidroxiprolina, como unidad “convertible”. Como muestran las conversiones (30)→(32–35) (Esquema 9), se produciría primero una escisión radicalaria oxidativa, que
 20 estaría favorecida por tratarse de la ruptura de un alcohol secundario. La escisión podría tener lugar por los enlaces C₄-C₅ o C₃-C₄; sin embargo, en el primer caso se generaría un C-radical primario estabilizado por el nitrógeno adyacente, que se oxidaría rápidamente a un ión aciliminio (31). La escisión del enlace C₃-C₄ produciría un C-radical primario no estabilizado, que estaría desfavorecido. Al producirse la escisión por un punto alejado a la
 25 posición- α del amino ácido, se conservaría este centro quiral, dando lugar a derivados de 4-(oxo)homoalanina ópticamente puros, como (32).

La evolución del ión iminio (31) bajo distintas condiciones daría lugar a una gran variedad de amino ácidos. La reducción del intermedio (31) generaría una homoserina N-metilada (33),
 30 que puede transformarse en otros amino ácidos N-metilados. Por el contrario, un work-up acuoso conduciría a la formación del aldehído (32), que también podría convertirse en muchos derivados, como la alilglicina (34) o el diamino ácido (35). Esta última reacción sería muy útil para introducir grupos fluorescentes para sondas de imagen molecular.

35 La conversión (30)→(32) es de particular interés. A diferencia de la escisión de la serina o la treonina, que genera un ión glicilo, la escisión de la hidroxiprolina da lugar a un ión iminio (31) en que la posición- α del amino ácido no resulta modificada, conservándose así la estereoquímica del producto de partida. El intermedio (31) se estabilizaría por formación de un N,O-acetal. Este grupo funcional es muy versátil, y puede ser transformado en una gran
 40 variedad de funciones: cadenas olefínicas, alquilicas, bencílicas, alquilfosfonatos, etc. La generación de amino ácidos N-sustituidos como (33) es muy importante desde un punto de vista comercial, pues estos derivados alcanzan un alto valor en el mercado. Con este método, se podrían obtener de forma sencilla a partir de un precursor relativamente barato.



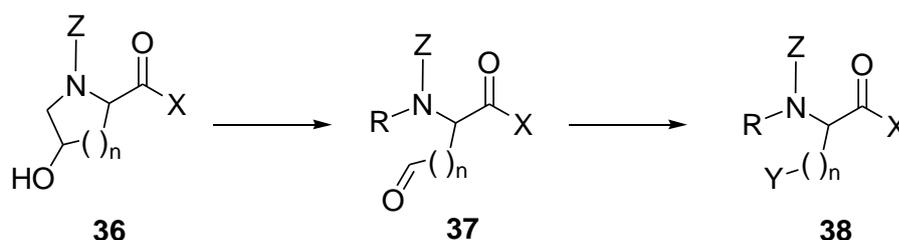
Esquema 9

5 En resumen, ninguno de los métodos descritos hasta el momento para la modificación de amino ácidos y péptidos tiene la doble ventaja de generar amino ácidos quirales y que puedan estar *N*-sustituidos, de ahí el interés e innovación de la presente invención.

La modificación de unidades de hidroxiprolina en derivados de péptidos permitiría conseguir varios objetivos:

- 10 1) Estudiar la influencia de la hidrofiliidad de los amino ácidos en la conformación y actividad biológica del péptido, ya que se podrían introducir cadenas menos polares (con sustituyentes alquilo, arilo, etc.) o más polares (grupos NH_2 , OH , etc) [Waldmann, H.; Janning, P. *Chemical Biology*, Capítulos 3, 5 y 8, Wiley-VCH, Weinheim, 2004].
- 15 2) Introducir cadenas laterales de distinta longitud con puntos de anclaje para fluoróforos, marcadores radioactivos, etc., para estudiar el sistema biológico en que actúan.
- 20 3) Transformar amino ácidos cíclicos en aminoácidos con una cadena lineal. Este cambio podría afectar a la conformación del péptido, y así se podría modular la actividad biológica o catalítica del péptido.

Es por ello que un objeto de la presente invención es un procedimiento de modificación selectiva de un derivado de aminoácido cíclico hidroxilado de fórmula general (36) para obtener un derivado de fórmula general (37), y la conversión de éste en derivados de amino ácidos (38), en adelante procedimiento de la invención,



donde

Z representa el *N*-sustituyente del derivado de amino ácido, y se elige entre hidrógeno, alquilo, acilo, carbamoilo, amino acilo y peptidilo;

R representa uno de los *N*-sustituyentes de los productos de transformación (37) o (38) y se elige entre H y alquilo;

n es un valor entero entre 1 y 5;

X representa el extremo *C*-terminal del derivado de amino ácido, y se elige entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo, amino, aminoalquilo, amido, alquilo, acilo, arilo, amino acilo y peptidilo;

Y representa a grupos de la cadena lateral del derivado de amino ácido (38), y se elige entre carbonilo, carboxilo, CH₂OH, CH₂-amino, alquilo, acilo, CH₂-amino acilo, CH₂-peptidilo, o bien ser alquilo o acilo y estar unido directamente al grupo X del amino ácido modificado (38), siendo entonces X = O ó NH ó *N*-alquilo.

Un aspecto del procedimiento de la invención, consiste en que en la conversión del compuesto de fórmula general (36) en un derivado de fórmula general (37) se usa un proceso de escisión radicalaria que transcurre conservando la estereoquímica de la posición- α del amino ácido modificable, y por tanto la pureza óptica del producto resultante.

Otro aspecto del procedimiento de la invención consiste en que la conversión del compuesto de fórmula general (37) al compuesto de fórmula general (38), se utiliza alguna reacción elegida, a título ilustrativo y no limitativo, de entre las siguientes, aminación reductiva, reducción-lactonización, o de adición al carbonilo, incluyendo las Horner-Wadsworth-Emmons.

Un aspecto particular del procedimiento de la invención, consiste en que el derivado de amino ácido de fórmula general (37) se obtiene por un procedimiento de escisión radicalaria oxidativa.

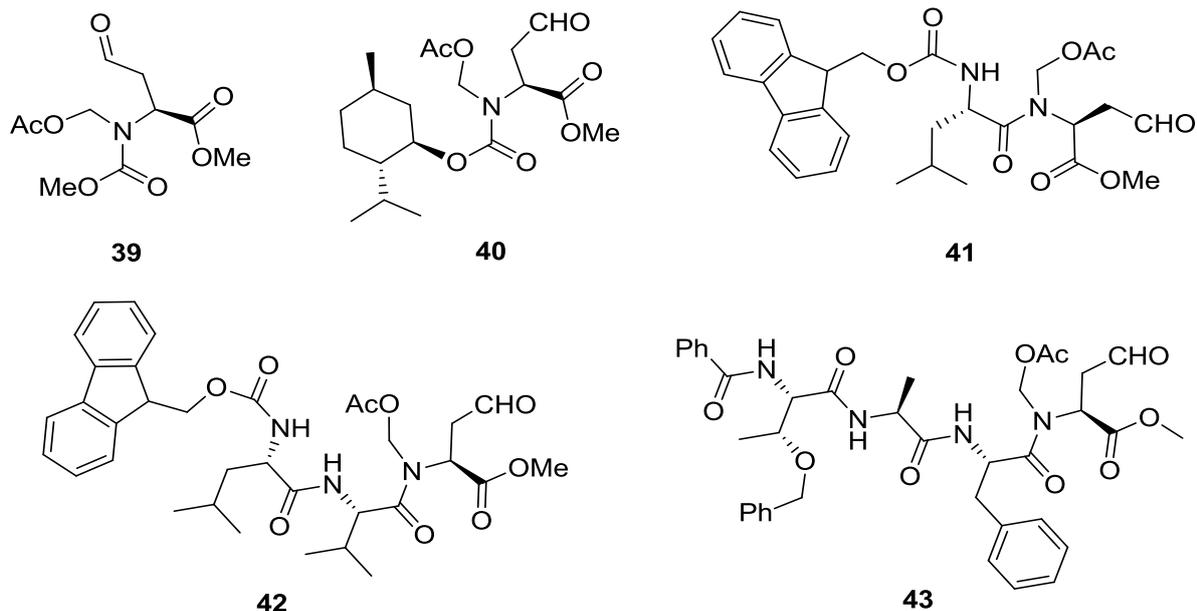
Un aspecto particular del procedimiento de la invención, consiste en que el derivado de amino ácido de fórmula general (36) es un derivado de 4-hidroxiprolina donde $n = 1$.

Un aspecto particular del procedimiento de la invención, consiste en la utilización de un derivado de amino ácido de fórmula general (36) donde Z es acilo o carbamoilo y X es alcoxilo o amino, y el producto (37) consta de un solo residuo de amino ácido.

Otro aspecto particular del procedimiento de la invención lo constituye la utilización de un derivado de amino ácido de fórmula general (36) en el que cualquiera de los dos grupos Z y X, o bien ambos, son grupos amino acilo o peptidilo, y el producto (37) es un péptido.

Un aspecto particular del procedimiento de la invención, consiste en que el procedimiento de escisión radicalaria oxidativa del compuesto de fórmula general (36) genera un ión aciliminio intermedio que es atrapado por *O*-nucleófilos, para dar productos (37) donde *N*-R es *N*-H si el *O*-nucleófilo es agua, o compuestos (37) donde *N*-R es un grupo *N,O*-acetal en caso de que el *O*-nucleófilo sea alcohol, alcoxilato, ácido o sales de éstos.

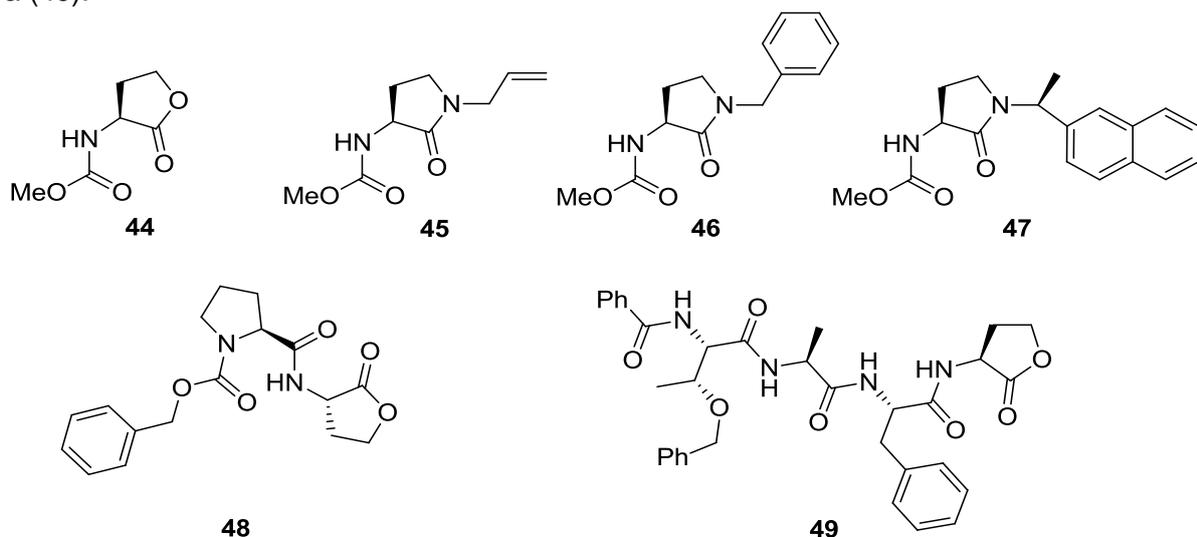
- Una realización particular del procedimiento de la invención lo constituye el hecho de que la escisión radicalaria que convierte un derivado de amino ácido de fórmula general (36) en un derivado de fórmula general (37) utiliza el (diacetoxiyodo)benceno-yodo como reactivo de escisión radicalaria oxidativa. Para el experto en la materia puede resultar evidente, que también pueden utilizarse otros reactivos de escisión radicalaria, como TAP, TAP-yodo, HgO-yodo, etc. Para el experto en la materia también es evidente que pueden usarse escisiones radicalarias reductivas, para dar derivados reducidos del aldehído (37).
- 5
- 10 En una realización preferida del procedimiento de la invención, el procedimiento de modificación de un compuesto de fórmula general (36) en un derivado de fórmula general (37) utiliza, en la etapa de escisión radicalaria oxidativa, un aporte de energía de activación que se elige a título indicativo y no limitativo de entre las siguientes: energía térmica, radiación luminosa y radiación microondas.
- 15 En otra realización más preferida del procedimiento de la invención, la modificación de un compuesto de fórmula general (36) en un derivado de fórmula general (37) utiliza radiación luminosa visible en la etapa de escisión radicalaria oxidativa.
- 20 En una realización preferida del procedimiento de la invención se usan disolventes orgánicos apróticos, como el diclorometano. Para un experto en la materia, también resulta evidente que pueden utilizarse otros disolventes de este tipo, como hexano, dicloroetano, tolueno, acetonitrilo, acetato de etilo, etc.
- 25 Otro aspecto particular del procedimiento de la invención lo constituye la conversión de un derivado de amino ácido de fórmula general (37) que posee una agrupación N-R de tipo N,O-acetal, preferentemente cuando $R = CH_2OAc$, en compuestos de fórmula general (38) donde el acetal se ha hidrolizado y R es H, o bien el acetal se ha reducido y R es metilo, o bien el acetal ha reaccionado con nucleófilos para dar grupos alquilo, amino, etc.
- 30 Un objeto de la presente invención es el compuesto de fórmula general (37), procedente de la escisión radicalaria de precursores de fórmula general (36).
- 35 En una realización particular de la presente invención, el compuesto de fórmula general (37) obtenido a través del procedimiento de la invención, se elige de entre los compuestos de fórmula general (39) a (43).



Un objeto de la presente invención es el compuesto de fórmula general (38), obtenido a partir de un compuesto de fórmula general (37), preferentemente por transformación de los grupos aldehído o acetal generados en la escisión radicalaria, en otros grupos funcionales.

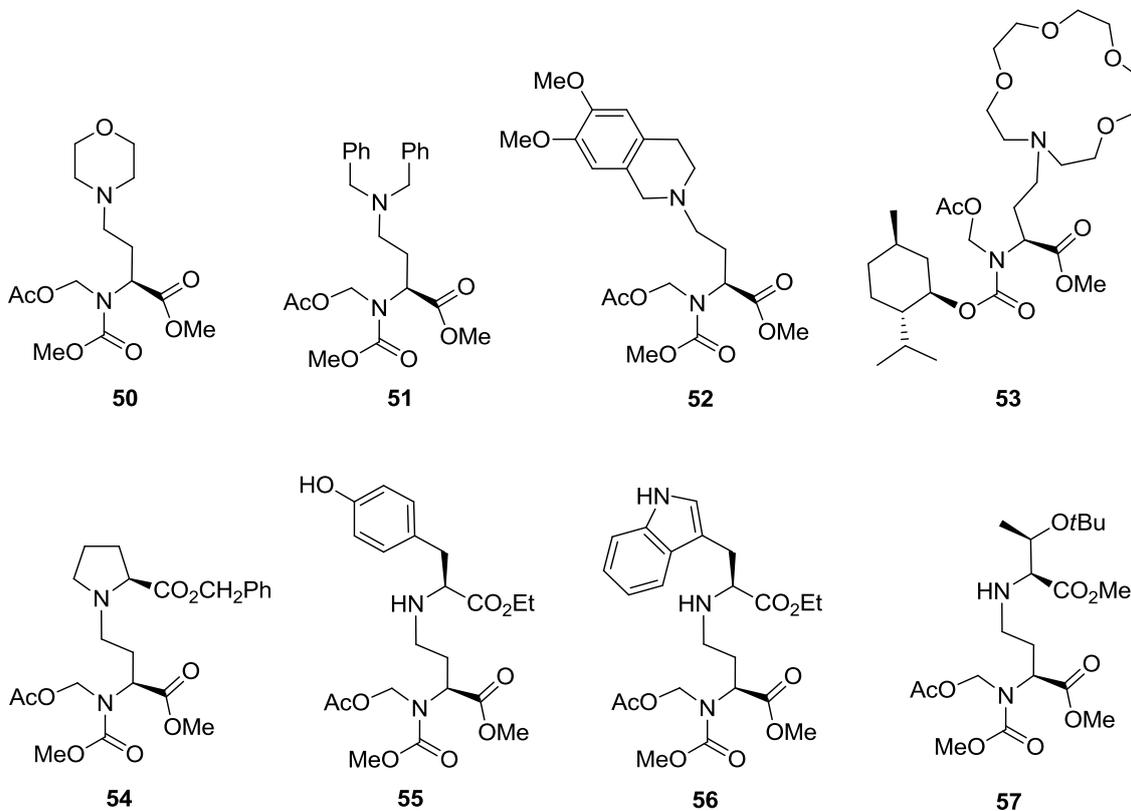
Así, un objeto de la presente invención es el compuesto de fórmula general (38), caracterizado por un anillo de lactona o lactama, siendo X = O, NH o N-alquilo, y siendo Y un grupo alquilo que está unido directamente al grupo X, y que procede de la reducción o de la aminación reductiva de compuestos de fórmula general (37).

En una realización particular de la presente invención, el compuesto de fórmula general (38) con un anillo de lactona o lactama, se elige de entre los compuestos de fórmula general (44) a (49).



Otro objeto de la presente invención es el compuesto de fórmula general (38), caracterizado porque Y = metilnamino, que procede de la aminación reductiva de compuestos de fórmula general (37).

En una realización particular de la presente invención, el compuesto de fórmula general (38) con un grupo Y = metilnamino, se elige de entre los compuestos de fórmula general (50) a (57).



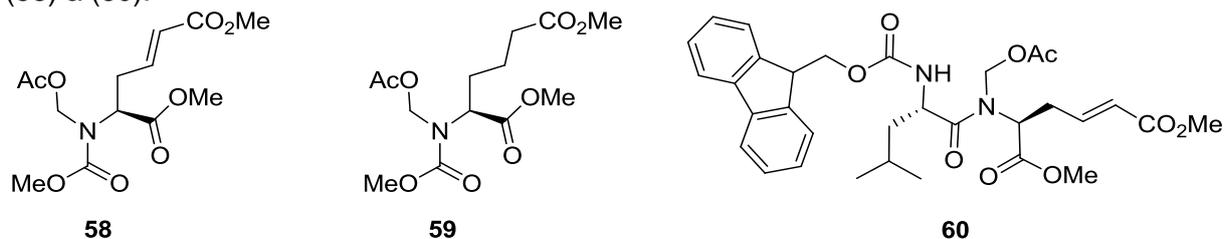
5

10

15

Otro objeto de la presente invención es el compuesto de fórmula general (38), caracterizado porque Y = alquenilo o alquilo, que procede de la transformación de compuestos de fórmula general (37) por medio de una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), seguidas o no por reducción de la olefina. Para un experto en la materia es evidente que pueden usarse reacciones similares a la HWE, como la Wittig, u otras reacciones convencionales como serían, a título orientativo y no limitativo, la adición de ciertos organometálicos al aldehído, seguido de transformación del alcohol resultante. También resulta evidente al experto en la materia que un grupo alquenilo generado inicialmente puede transformarse en otro mediante una reacción de metátesis de olefinas.

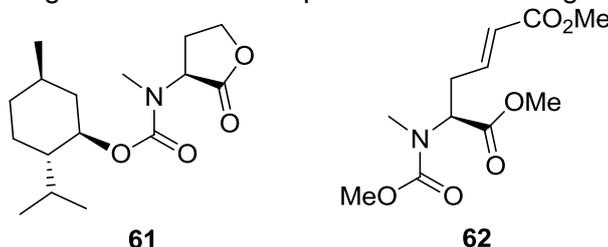
En una realización particular de la presente invención, el compuesto de fórmula general (38) con un grupo Y = alquenilo o alquilo, se elige de entre los compuestos de fórmula general (58) a (60).



20

Otro objeto de la presente invención es el compuesto de fórmula general (38), caracterizado porque R = Me, que procede de la reducción de compuestos (37) o (38) donde N-R es un N,O-acetal, preferentemente NCH₂OAc.

En una realización particular de la presente invención, el compuesto de fórmula general (38) con un grupo R = Me, se elige de entre los compuestos de fórmula general (61) o (62).



5

Los compuestos de fórmula general (37) o (38) podrían ser precursores químicos muy útiles de otras moléculas más complejas y/o de mayor tamaño, tal como es evidente para un experto en la materia.

10 Por ello, otro objeto adicional de la presente invención es un compuesto de fórmula general (37) o (38) tal como se ha descrito en la presente solicitud de patente, o de sus derivados tal como los describe el párrafo anterior, para usar en la identificación de nuevos compuestos con actividad catalítica, biológica y/o farmacológica. En efecto, estos compuestos permitirían llevar a cabo estudios de relación estructura-actividad, e identificar factores que
15 incrementen la actividad, estabilidad o biodisponibilidad. Ello permitirá diseñar péptidos de segunda o tercera generación de superior eficacia.

Otro objeto adicional de la presente invención es un péptido de fórmula general (38) que comprende al menos un anclaje para fluoróforos o marcadores radioactivos en cadenas laterales, para usar en la identificación de nuevas sondas de interés médico. Por ejemplo,
20 para un experto en la materia resulta evidente que compuestos (38) donde Y = metilnamino pueden incluir el fluoróforo de Imperiali [Loving, G.; Imperiali, B. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 13630-13638], u otros fluoróforos como el dansilo, NBD, derivados de cumarin carbonilo, FIT, Rodamina, BODIPY, TAMRA, Cy5,5 y otros [(a) Waldmann, H.; Janning, P. *Chemical Biology*, Wiley-VCH, Weinheim, 2004. (b) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* 2007, 107, 4891-4932. (c) Katritzky, A. R.; Narindoshvili, T. *Org. Biomol. Chem.*, 2009, 7, 627-634. (d) Lee, S.; Xie, J.; Chen, X. *Chem. Rev.* 2010, 110, 3087-3111. (e) Sinkeldam, R. W.; Greco, N. J.; Tor, Y. *Chem. Rev.* 2010, 110, 2579-2619]. También resulta evidente que compuestos (38) con éteres corona, como ilustra el caso particular del compuesto (53),
30 podrían complejarse con lantánidos generando sondas para imagen molecular, por ejemplo para localizar tumores [(a) Dirscherl, G.; König, B. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 597-634. (b) Haas, K. L.; Franz, K. J. *Chem. Rev.* 2009, 109, 4921-4960. (c) Bünzli, C. G. C. *Chem. Rev.* 2010, 110, 2729-2755. (d) Glunde, K.; Artemov, D.; Penet, M. F.; Jacobs, M. A.; Bhujwala, Z. M. *Chem. Rev.* 2010, 110, 3043-3059. (e) Yim, C. B.; van der Wildt, B.; Dijkgraaf, I.; Joosten, L.; Eek, A.; Versluis, C.; Rijkers, D. T. S.; Boerman, O. C.; Liskamp, R. M. J. *ChemBioChem* 2011, 12, 750-760].

Otro objeto adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula general (38), tal como se ha descrito en la presente solicitud de patente, que posea una agrupación
40 N-R de tipo N,O-acetal, siendo preferentemente R = CH₂OAc, para modificarlo por reducción o adición de nucleófilos, generando compuestos donde N-R es N-alquilo, preferentemente N-metilo.

Otro objeto adicional de la presente invención es la utilización de un compuesto de fórmula general (37) o (38), tal como se ha descrito en la presente solicitud de patente, para la
45 obtención de un péptido de mayor tamaño, de un depsipéptido o de un conjugado del

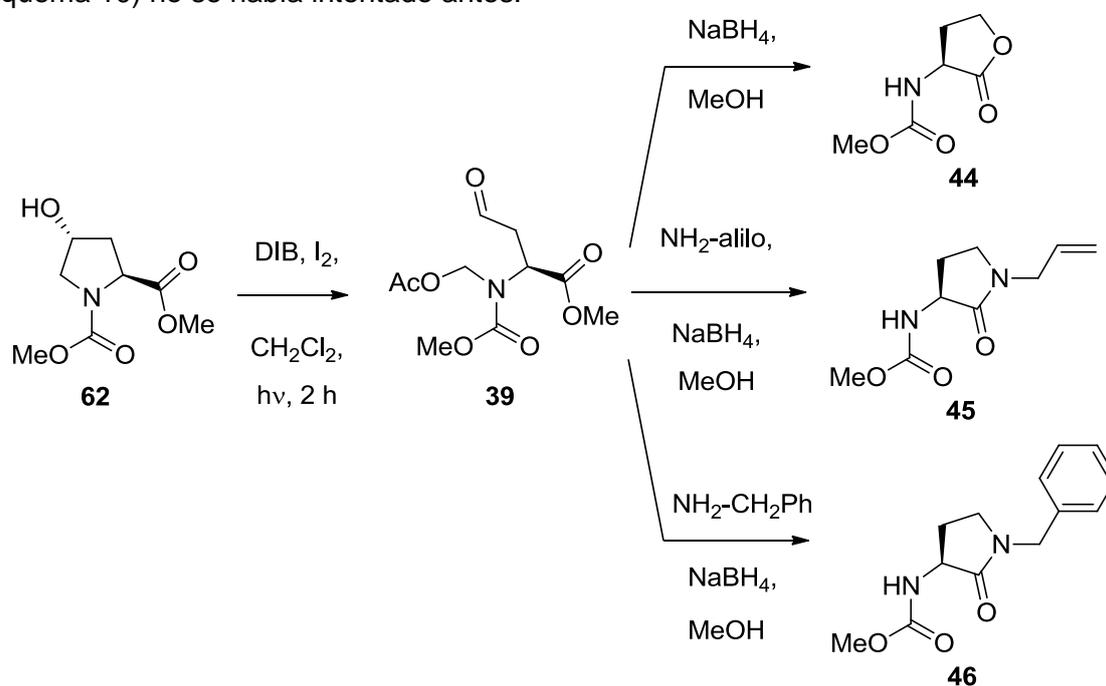
péptido con otros compuestos como lípidos, carbohidratos, terpenos, etc., de acuerdo a los métodos convencionales de acoplamiento de péptidos con otros sustratos.

EJEMPLOS DE LA INVENCION

5

Ejemplo 1: Escisión-oxidación de derivados sencillos de hidroxiprolina y su aplicación a la formación de α -aminolactonas y α -aminolactamas ópticamente puras.

10 A continuación se describirá la transformación de derivados sencillos de hidroxiprolina, es decir derivados de fórmula general (36) donde $n = 1$. Los precedentes del proceso de escisión de hidrox aminoácidos se han comentado en la discusión del estado de la técnica. Ahora bien, la escisión de derivados de hidroxiprolina como el metil carbamato (62) (Esquema 10) no se había intentado antes.



15

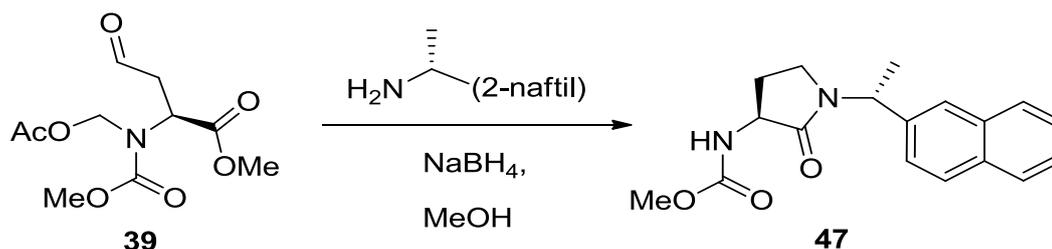
Esquema 10

La escisión se realizó con (diacetoxiyodo)benceno y yodo, en presencia de luz visible. El proceso se completó en dos horas a temperatura ambiente, dando lugar al aldehído (39) en buenos rendimientos.

El aldehído (39) se redujo a un derivado de homoserinol, que tras una lactonización intramolecular generó la lactona (44), un producto de alto valor comercial.

25 Por otra parte, cuando se estudió la aminación reductiva con aminas primarias como la alilo o la bencilamina, se produjo la lactamización intramolecular para dar las lactamas (45) y (46) ópticamente puras.

30 Para confirmar que no se había producido racemización del centro quiral, se estudió la aminación reductiva del producto (39) (Esquema 11), usando la amina quiral (S) 1-(naftil)etilamina. Tras la aminación reductiva, se produjo la lactamización, para dar lugar a la lactama (47) como un solo isómero.



Esquema 11

Procedimiento experimental del ejemplo 1: Procedimiento de Escisión–Oxidación de derivados de hidroxiprolina y su aplicación a la formación de α -aminolactonas y α -aminolactamas ópticamente puras.

Me₂OC-Hyp-OMe (62): Descrito en a) Barrett, A. G. M.; Pilipauskas, D. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2787–2800. b) Pickering, L.; Malhi, B. S.; Coe, P. L.; Walker, R. T. *Tetrahedron* 1995, 51, 2719-2728. c) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S.; Kanazawa, T.; Aoki, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 6697-6703.

Metil éster de la (2S)-N-metoxicarbonil-N-(acetoximetil)-2-(2-oxoetil)glicina (39): A una solución del metil carbamato de la 4*R*-hidroxi-L-prolina (54) (500 mg, 2.46 mmol) en diclorometano seco (20 mL), se le añadieron (diacetoxiyodo)benceno (1584 mg, 4.92 mmol) y yodo (312 mg, 1.23 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h, bajo irradiación con luz visible (lámpara de filamento de wolframio de 80W); luego se vertió sobre 10% tiosulfato sódico acuoso, y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/AcOEt, 80:20), obteniéndose el producto de fragmentación (39) (510 mg, 79%), como un aceite ligeramente amarillo: $[\alpha]_D = -84.5$ (c 0.35, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{max} . 1728, 1480, 1441 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 2.04 (3H, s, Ac), 3.02 (1H, m, CH_aCHO), 3.30 (1H, dd, $J = 5.7, 18.3$ Hz, CH_bCHO), 3.72 (3H, s, OMe), 3.75 (3H, s, OMe), 4.90 (1H, dd, $J = 5.7, 5.7$ Hz, CHN), 5.43 (2H, s, OCH₂N), 9.75 (1H, s, CHO); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_C 20.7 (CH₃), 44.7 (CH₂), 52.7 (CH₃), 53.4 (CH₃), 55.6 (CH), 72.5 (CH₂), 155.6 (C), 170.2 (C), 170.6 (C), 198.0 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 218 (M⁺ – CH₂CHO, 7), 202 (M⁺ – CO₂Me, 9), 158 (M⁺ – CH₂CHO – AcOH, 36), 142 ([CH₂=N-CH(CO₂Me)CH₂CHO – H]⁺, 100), 129 ([N-CH(CO₂Me)CH₂CHO + H]⁺, 54). EMAR Calculado para C₈H₁₂NO₆, 218.0665, encontrado 218.0657; calculado para C₈H₁₂NO₅, 202.0715, encontrado 202.0709; calculado para C₆H₈NO₄, 158.0453, encontrado 158.0450; calculado para C₆H₈NO₃, 142.0504, encontrado 142.0507. Análisis elemental: Calculado para C₁₀H₁₅NO₇: C, 45.98; H, 5.79; N, 5.36; encontrado C, 45.67; H, 5.91; N, 5.46.

Lactona de N-(metoxicarbonil)homoserina (44): Una solución del aldehído (39) (53 mg, 0.20 mmol) en metanol seco (3 mL), se trató con borohidruro sódico (10 mg, 0.26 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rotatoria (hexano/AcOEt, 60:40), obteniéndose la lactona (44) (25 mg, 77%), como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_H 2.22 (1H, m, 3-H_a), 2.74 (1H, m, 3-H_b), 3.70 (3H, s, OMe), 4.25 (1H, m, 2-H), 4.20–4.30 (2H, m, 4-H₂), 5.44 (1H, br b, NH); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_C 30.3 (CH₂), 50.5 (CH), 52.6 (CH₃), 65.7 (CH₂), 156.7 (C), 175.0 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 159 (M⁺, 5), 128 (M⁺ – OMe, 16), 115 (M⁺ – CO₂, 100), 100 (M⁺ – CO₂Me, 60). EMAR Calculado para C₆H₉NO₄, 159.0532, encontrado 159.0531; calculado para C₅H₆NO₃, 128.0348, encontrado 128.0349; calculado para C₅H₉NO₂, 115.0633, encontrado 115.0634;

calculado para $C_4H_6NO_2$, 100.0399, encontrado 100.0402. Análisis elemental: Calculado para $C_6H_9NO_4$: C, 45.28; H, 5.70; N, 8.80; encontrado C, 45.13; H, 5.80; N, 8.56.

5 (S) 1-Alil-3-(N-metoxicarbonil)amino-2-pirrolidinona (45): Una solución del aldehído (39) (53 mg, 0.20 mmol) en metanol seco (3 mL) se trató con alilamina (20 μ L, 0.27 mmol) y trietilamina (38 μ L, 0.27 mmol), y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente (26 °C). Luego se agregó borohidruro sódico (10 mg, 0.26 mmol). La mezcla se calentó a 45°C durante 20 h, luego se dejó alcanzar temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó y concentró de la forma usual y el residuo se
10 purificó mediante cromatografía rotatoria (hexano/AcOEt, 40:60), obteniéndose la lactama (45) (31 mg, 77 %) como un sólido blanco: p.f. 92–94 °C; $[\alpha]_D = -9.16$ (c 0.3, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) ν_{max} . 3426, 1722, 1695, 1513 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 26 °C) δ_H 1.89 (1H, m, 3- H_a), 2.61 (1H, m, 3- H_b), 3.25–3.35 (2H, m, 4- H_2), 3.67 (3H, s, OMe), 3.86 (1H, dd, $J = 6.2, 15.2$ Hz, NCH $_a$ -vinil), 3.93 (1H, dd, $J = 6.0, 15.2$ Hz, NCH $_b$ -vinil), 4.22 (1H, dd, $J = 9.2,$
15 9.3 Hz, 2-H), 5.18 (1H, dddd, $J = 1.3, 1.3, 1.4, 8.8$ Hz, 3'- H_a), 5.20–5.22 (1H, m, 3'- H_b), 5.70 (1H, m, 2'-H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$, 26 °C) δ_C 27.7 (CH_2), 43.6 (CH_2), 45.8 (CH_2), 52.2 (CH_3), 52.8 (CH), 118.4 (CH_2), 131.6 (CH), 157.0 (C), 171.8 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 198 (M^+ , 33), 123 ($M^+ - NH_2CO_2Me$, 100). EMAR Calculado para $C_9H_{14}N_2O_3$, 198.1004, encontrado 198.1011; calculado para $C_8H_{11}N_2O_2$, 167.0821,
20 encontrado 167.0822; calculado para C_7H_9NO , 123.0684, encontrado 123.0682. Análisis elemental: Calculado para $C_9H_{14}N_2O_3$: C, 54.53; H, 7.12; N, 14.13; encontrado C, 54.35; H, 7.20; N, 14.36.

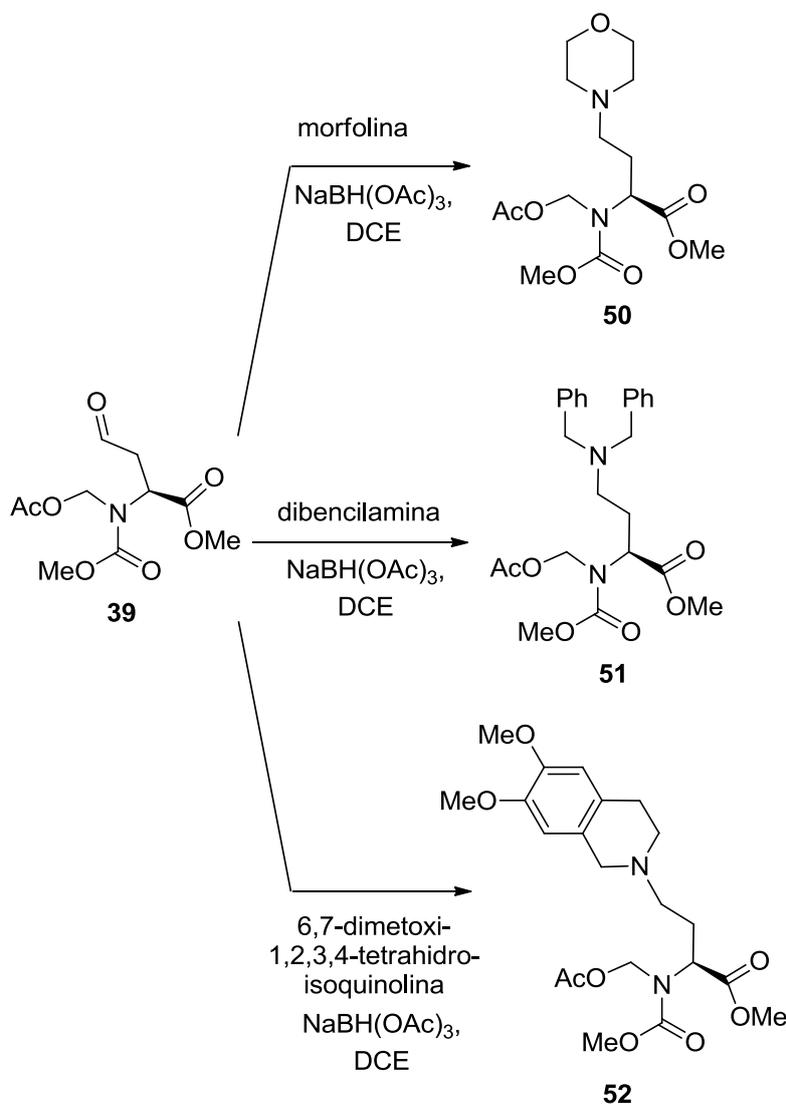
25 (S) 1-Bencil-3-(N-metoxicarbonil)amino-2-pirrolidinona (46): Una solución del aldehído (39) (53 mg, 0.20 mmol) en metanol seco (3 mL) se trató con bencilamina (30 μ L, 0.28 mmol) y trietilamina (38 μ L, 0.27 mmol), y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente (26 °C). Luego se agregó borohidruro sódico (10 mg, 0.26 mmol), y se calentó la mezcla a 45°C durante 20 h. Tras dejar que alcanzase temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó y concentró de la forma usual, y el residuo se
30 purificó mediante cromatografía rotatoria (hexano/AcOEt, 50:50), obteniéndose el producto (46) (39 mg, 77%), como un sólido blanco. p.f. 121–123 °C; $[\alpha]_D = -7.96$ (c 0.33, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) ν_{max} . 1722, 1697, 1510 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ con TMS, 26 °C) δ_H 1.86 (1H, m, 4- H_a), 2.61 (1H, m, 4- H_b), 3.18–3.25 (2H, m, 5- H_2), 3.70 (3H, s, OMe), 4.26 (1H, m, 3-H), 4.46 (1H, d, $J = 15$ Hz, OCH $_a$ Ph), 4.51 (1H, d, $J = 14.7$ Hz, OCH $_b$ Ph), 5.45 (1H, brb, NH), 7.23 (2H, br d, $J = 7.8$ Hz, Ar), 7.27–7.36 (8H, m, Ar); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$, 26 °C) δ_C 27.7 (CH_2), 43.3 (CH_2), 47.1 (CH_2), 52.2 (CH_3), 52.8 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (2 \times CH),
35 128.7 (2 \times CH), 135.7 (C), 157.0 (C), 171.9 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 248 (M^+ , 34), 173 ($M^+ - NH_2CO_2Me$, 54), 91 ([OCH $_2$ Ph] $^+$, 100). EMAR Calculado para $C_{13}H_{16}N_2O_3$, 248.1161, encontrado 248.1162; calculado para $C_{11}H_{11}NO$, 173.0841, encontrado 173.0846.
40 Análisis elemental: Calculado para $C_{13}H_{16}N_2O_3$: C, 62.89; H, 6.50; N, 11.28; encontrado C, 63.11; H, 6.75; N, 10.95.

45 (S) 1-((S)-1-(2-Naftalenil)etil)-3-(N-metoxicarbonil)amino-2-pirrolidinona (47): Una solución del aldehído (39) (53 mg, 0.20 mmol) en metanol seco (3 mL) se trató con (R)-(+)-1-(2-naftil)etilamina (48 mg, 0.28 mmol) y trietilamina (38 μ L, 0.27 mmol). Tras agitar durante 1 h a 26 °C, se añadió borohidruro sódico (10 mg, 0.26 mmol), y luego se calentó la mezcla a 45 °C durante 20 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente, se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó y concentró de la forma usual, y el residuo se purificó mediante cromatografía rotatoria (hexano/AcOEt 50:50), obteniéndose la
50 lactama (47) (42 mg, 66%) como un sólido blanco; p.f. 148–150 °C; $[\alpha]_D = +217.9$ (c 0.36, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) ν_{max} . 3426, 3018, 1721, 1688, 1511 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 26 °C) δ_H 1.66 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, Me), 1.85 (1H, m, 4- H_a), 2.52 (1H, m, 4- H_b), 2.85 (1H, ddd, $J =$

6.8, 6.8, 9.8 Hz, 5-H_a), 3.32 (1H, dd, $J = 9.3, 9.7$ Hz, 5-H_b), 3.69 (3H, s, OMe), 4.22 (1H, m, 3-H), 5.56 (1H, b.a., NH), 5.64 (1H, ddd, $J = 7.0, 7.0, 7.1$ Hz, CH(Me)Ar), 7.35 (1H, dd, $J = 1.5, 8.6$ Hz, Ar), 7.45–7.52 (2H, m, Ar), 7.72 (1H, s, Ar), 7.78–7.88 (3H, m, Ar); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_c 15.9 (CH₃), 27.7 (CH₂), 39.4 (CH₂), 50.0 (CH), 52.2 (CH₃), 53.2 (CH), 125.5 (2 × CH), 126.1 (CH), 126.3 (CH), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 132.8 (C), 133.1 (C), 136.9 (C), 157.0 (C), 171.6 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 312 (M⁺, 10), 280 (M⁺ – MeOH, 20), 155 ([Me-CH-naftil]⁺, 100). EMAR Calculado para C₁₈H₂₀N₂O₃, 312.1474, encontrado 312.1472; calculado para C₁₂H₁₁, 155.0861, encontrado 155.0859. Análisis elemental: Calculado para C₁₈H₂₀N₂O₃: C, 69.21; H, 6.45; N, 8.97; encontrado C, 68.96; H, 6.42; N, 8.79.

Ejemplo 2: Aminación reductiva de los aldehidos procedentes de la escisión radicalaria oxidativa de derivados sencillos de hidroxiprolina.

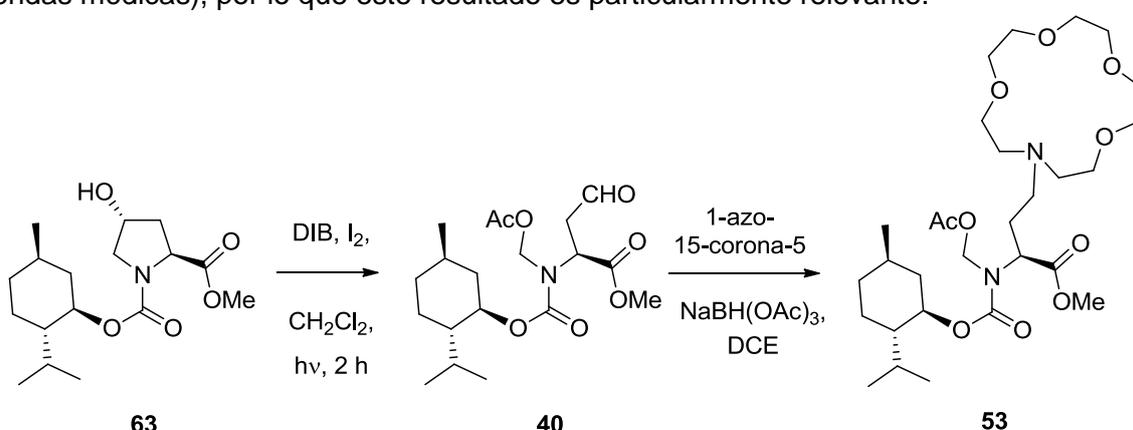
15 Cuando el proceso de aminación reductiva se realizó con aminas secundarias, como la morfolina, difenilbencilamina o 6,7-dimetoxi 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, se obtuvieron los derivados de 4-amino homoalanina (50)-(52) con altos rendimientos (Esquema 12).



Esquema 12

Para comprobar que no se había producido isomerización del centro quiral, se repitió la reacción con sustratos que poseían auxiliares quirales, como el grupo mentoxicarbonilo. Así, se preparó el mentilderivado (63) (Esquema 13), que fue sometido a las condiciones de escisión-oxidación, obteniéndose únicamente el aldehído (40), lo que confirmó que la reacción transcurre sin racemización. Sin embargo, hay que indicar que este aldehído se epimeriza lentamente en solución, por ejemplo, disuelto en cloroformo con trazas de ácido se observó una isomerización del 20% al cabo de quince días.

El aldehído (40) fue sometido a una reacción de aminación reductiva con el éter corona 1-azo-15-corona-5, obteniéndose el amino ácido no natural (53) de forma ópticamente pura. Estos amino ácidos que incorporan éteres corona a su estructura son de gran interés académico y comercial, por su uso como quelantes, como componentes de canales iónicos artificiales, o para formar complejos con lantánidos u otros metales para imagen molecular (sondas médicas), por lo que este resultado es particularmente relevante.



Esquema 13

Procedimiento experimental del ejemplo 2: Procedimiento de Aminación Reductiva con aminas secundarias, para dar derivados de 4-amino homoalanina.

(S) *N*-metoxicarbonil-*N*-acetoximetil-4-(morfolino)homoalanina metil éster (50): Una solución del aldehído (39) (53 mg, 0.20 mmol) en dicloroetano seco (3 mL) se trató con morfolina (23 μ L, 0.26 mmol) y trietilamina (38 μ L, 0.27 mmol). Tras agitar durante 10 min. a 26 °C se agregó (triacetoxi)borohidruro sódico (69 mg, 0.32 mmol) y se continuó agitando durante 2.5 h. Luego se vertió la mezcla sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera y posteriormente se secó y concentró de la forma usual. El residuo se purificó mediante cromatografía rotatoria (hexano/AcOEt, 60:40), obteniéndose el producto (50) (59 mg, 88%), como un líquido viscoso ligeramente amarillo. $[\alpha]_D = -35.1$ (c 0.34, CHCl_3); IR (CHCl_3) ν_{max} . 1740, 1717, 1447 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 26 °C) 2:1 Mezcla rotámeros δ_{H} 2.04 (3H, s, Me), 2.03 (1H, m, 3- H_a), 2.52 (1H, m, 3- H_b), 2.30–2.55 (6H, m, 4- H_2 + 1'- H_2), 3.70 (3H, s, OMe), 3.72/3.75 (3H, s/s, OMe), 3.65–3.75 (4H, m, 2'- H_4), 4.59 (1H, m, 2-H), 5.35–5.51 (2H, m, OCH_2N); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3 , 26 °C) δ_{C} 20.9 (CH_3), 26.3/27.0 (CH_2), 52.4 (CH_3), 53.5 (CH_3 + 2 x CH_2), 54.6/54.8 (CH_2), 58.2/58.3 (CH), 66.7 (2 x CH_2), 71.5/72.2 (CH_2), 155.8/156.4 (C), 170.7 (C), 171.5 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 332 (M^+ , 4), 273 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$, 4), 100 ($[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{Me}]^+$, 100). EMAR Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$, 332.1584, encontrado 332.1575; calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$, 273.1450, encontrado 273.1464. Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 50.59; H, 7.28; N, 8.43; encontrado C, 50.53; H, 7.26; N, 8.44.

(S) *N*-metoxicarbonil-*N*-acetoximetil-4-(dibencilamino)homoalanina metil éster (51): Una solución del aldehído (39) (53 mg, 0.20 mmol) en dicloroetano seco (3 mL) se trató con dibencilamina (50 μ L, 0.26 mmol) y trietilamina (38 μ L, 0.27 mmol). Tras agitar durante 10 min. a 26 °C se agregó (triacetoxi)borohidruro sódico (69 mg, 0.32 mmol) y se continuó agitando durante 4 h. Luego se vertió la mezcla sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera y posteriormente se secó y concentró de la forma usual. El residuo se purificó mediante cromatografía rotatoria (hexano/AcOEt, 95:5), obteniéndose el producto (51) (68 mg, 76%), como un líquido ligeramente amarillo. $[\alpha]_D = -52.02$ (c 0.33, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{\max} . 1740, 1716, 1479, 1450 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C) 3:2 Mezcla rotámeros δ_H 1.94 (3H, s, Ac), 1.95 (1H, m, 3-H_a), 2.30 (1H, m, 3-H_b), 2.50 (1H, m, 4-H_a), 2.55 (1H, m, 4-H_b), 3.50 (2H, m, 2 x OCH_aPh), 3.61 (3H, s, OMe), 3.62 (2H, m, 2 x OCH_bPh), 3.66 (3H, s, OMe), 4.66 (1H, m, 2-H), 5.06/5.14 (1H, d, $J = 10.9$ Hz/ 1H, d, $J = 10.6$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 11.3$ Hz/ 1H, d, $J = 11.0$ Hz), 7.22–7.38 (10H, m, Ar); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_C 20.8 (CH₃), 27.2/28.1 (CH₂), 49.7 (CH₂), 52.3 (CH₃), 53.3 (CH₃), 57.6/57.9 (CH), 58.4 (2 x CH₂), 71.1/71.6 (CH₂), 127.0 (2 x CH₂), 128.3 (4 x CH), 129.0 (4 x CH), 139.2 (2 x C), 155.9 (C), 170.6 (C), 171.7 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 442 (M⁺, 1), 383 (M⁺ – CO₂Me, 3), 291 (M⁺ – AcOH – CH₂Ph, 9), 210 ([[(PhCH₂)₂N=CH₂]⁺, 95), 91 ([PhCH₂]⁺, 100). EMAR Calculado para C₂₄H₃₀N₂O₆, 442.2104, encontrado 442.2119; calculado para C₂₂H₂₇N₂O₄, 383.1971, encontrado 383.1975; calculado para C₁₅H₁₉N₂O₄, 291.1345, encontrado 291.1359; calculado para C₁₅H₁₆N, 210.1283, encontrado 210.1292; calculado para C₇H₇, 91.0548, encontrado 91.0547. Análisis elemental: Calculado para C₂₄H₃₀N₂O₆: C, 65.14; H, 6.83; N, 6.33; encontrado C, 65.16; H, 6.96; N, 6.31.

(S) *N*-metoxicarbonil-*N*-acetoximetil-4-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinil)homoalanina metil éster (52): Una solución del aldehído (53 mg, 0.20 mmol) en dicloroetano seco (3 mL), se trató con hidrocloreuro de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (61 mg, 0.26 mmol) y trietilamina (38 μ L, 0.27 mmol). Tras agitar durante 10 min. a 26 °C se agregó (triacetoxi)borohidruro sódico (69 mg, 0.32 mmol) y se continuó agitando durante 5 h. Luego se vertió la mezcla sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera y posteriormente se secó y concentró de la forma usual. El residuo se purificó mediante cromatografía rotatoria (hexano/AcOEt, 50:50), obteniéndose el producto (52) (64 mg, 72%), como un líquido viscoso amarillo. $[\alpha]_D = -36.03$ (c 0.34, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{\max} . 1739, 1717, 1518 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C) 2:1 Mezcla rotámeros δ_H 2.03 (3H, s, Ac), 2.09 (1H, m, 3-H_a), 2.36 (1H, m, 3-H_b), 2.57 (1H, m, 4-H₂), 2.68 (1H, m, 1'-H_a), 2.74 (1H, m, 1'-H_b), 2.80 (2H, dd, $J = 5.6, 5.7, 2'-H_2$), 3.51 (1H, brd, $J = 13.3$ Hz), 3.60 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.68 (3H, s, OMe), 3.76/3.71 (3H, s, OMe), 3.82 (3H, s, OMe), 3.83 (3H, s, OMe), 4.62 (1H, m, 2-H), 5.36/5.33 (1H, [d, $J = 11.3$ Hz/ d, $J = 11$ Hz], NCH_aO), 5.48/5.44 (1H, [d, $J = 11.2$ Hz/ d, $J = 11$ Hz], NCH_bO), 6.50 (1H, s, Ar), 6.58 (1H, s, Ar); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_C 20.9 (CH₃), 27.0/27.8 (CH₂), 28.5 (CH₂), 50.8 (CH₂), 52.3 (CH₃), 53.4 (CH₃), 54.0/54.2 (CH), 55.4 (CH₂), 55.8 (CH₃), 58.2/58.6 (CH), 71.7/72.3 (CH₂), 109.4 (CH), 111.3 (CH), 126.1 (2 x C), 147.2 (C), 147.5 (C), 155.8/156.2 (C), 170.6/170.8 (C), 171.6 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 438 (M⁺, 3), 379 (M⁺ – CO₂Me, 7), 206 ([2-metilen-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina]⁺, 90), 210 ([6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina –H]⁺, 100). EMAR Calculado para C₂₁H₃₀N₂O₈, 438.2002, encontrado 438.2017; calculado para C₁₉H₂₇N₂O₆, 379.1869, encontrado 379.1854; calculado para C₁₂H₁₆NO₂, 206.1181, encontrado 206.1171. Análisis elemental: Calculado para C₂₁H₃₀N₂O₈: C, 57.52; H, 6.90; N, 6.39; encontrado C, 57.62; H, 6.96; N, 6.42.

N-[(1*R*,2*S*,5*R*)-Mentiloxicarbonil]-4*R*-hidroxi-*L*-prolina metil éster (63): El hidrocloreuro de la 4*R*-hidroxi-*L*-prolina metil éster (600 mg, 3.3 mmol) se añadió a una disolución acuosa

saturada de NaHCO₃ (10 mL). Tras enfriar a 0 °C, se agregó una disolución de (-)-cloroformato de mentilo (0.85 mL, 3.96 mmol) en THF (10 mL) y se dejó alcanzar temperatura ambiente durante 3 h. Posteriormente se vertió sobre agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó, filtró y concentró de la forma usual, obteniéndose el carbamato de mentilo (63) (1014 mg, 94%) como un aceite. $[\alpha]_D = -99.27$ (c 0.37, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{\max} . 3417, 1746, 1694, 1420 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 0.81 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me), 0.80–0.91 (2H, m, 4'-H_a + 6'-H_a), 0.89 (3H, d, $J = 5.7$ Hz, Me), 1.07 (1H, m, 3'-H_a), 1.33 (1H, m, 2'-H), 1.46 (1H, m, 5'-H), 1.64–1.73 (2H, m, 3'-H_b + 4'-H_b), 1.85 (1H, br b, OH), 1.93 (1H, m, 2''-H), 2.04 (1H, m, 6'-H_b), 2.11 (1H, ddd, $J = 5.1, 7.0, 13.3$ Hz, 3-H_b), 2.27 (1H, m, 3-H_a), 3.52 (1H, m, 5-H_a), 3.67 (1H, dd, $J = 4.7, 11.7$ Hz, 5-H_b), 3.71 (3H, s, OMe), 4.44 (1H, m, 2-H), 4.48 (1H, m, 4-H), 4.55 (1H, ddd, $J = 4.4, 10.7, 11.0$ Hz, 1'-H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_C 16.9 (CH₃), 20.7 (CH₃), 21.9 (CH₃), 24.2 (CH₂), 26.8 (CH), 31.5 (CH), 34.5 (CH₂), 38.8 (CH₂), 41.7 (CH₂), 47.7 (CH), 52.0 (CH₃), 54.8 (CH₂), 57.9 (CH), 69.4 (CH), 75.9 (CH), 154.2 (C), 173.1 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 327 (M⁺, <1), 268 (M⁺ – CO₂Me, 6), 138 ([mentil – H]⁺, 31), 95 ([mentil – CHMe₂ – H]⁺, 100), 81 ([ciclohexenil]⁺, 89). EMAR Calculado para C₁₇H₂₉NO₅, 327.2046, encontrado 327.2053; calculado para C₁₅H₂₆NO₃, 268.1913, encontrado 268.1908; calculado para C₁₀H₁₈, 138.1409, encontrado 138.1410; calculado para C₇H₁₁, 95.0861, encontrado 95.0864; calculado para C₆H₉, 81.0704, encontrado 81.0704. Análisis elemental: Calculado para C₁₇H₂₉NO₅: C, 62.36; H, 8.93; N, 4.28; encontrado C, 62.30; H, 8.80; N, 4.35.

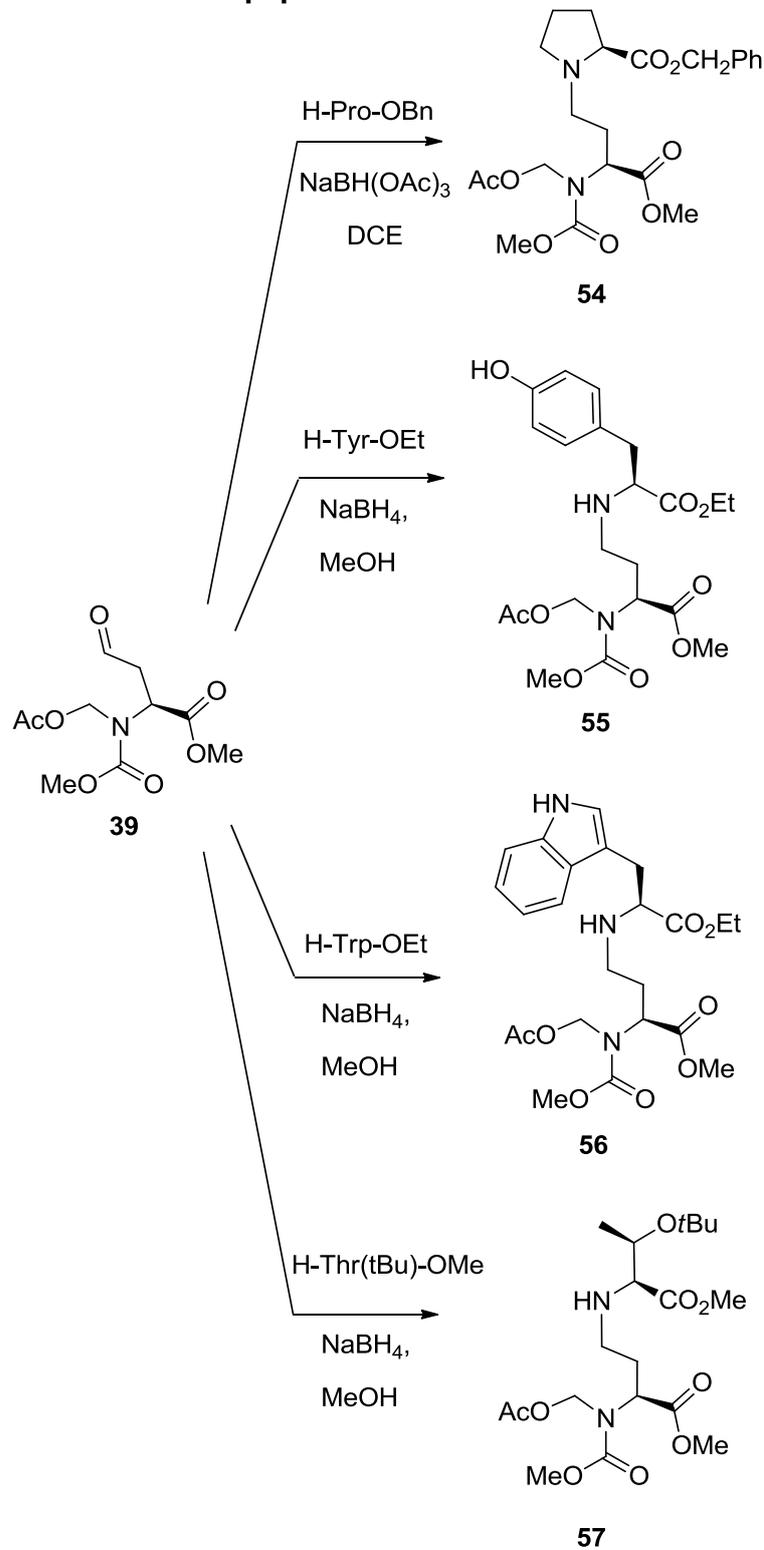
(2S) *N*-(Acetoximetil)-*N*-[(1*R*,2*S*,5*R*)-mentiloxicarbonil]-2-(2-oxoetil)glicina metil éster (40): Una disolución del carbamato (63) (425 mg, 1.29 mmol) en diclorometano seco (15 mL) se trató con (diacetoxiyodo)benceno (836 mg, 2.59 mmol) y yodo (164 mg, 0.64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2.5 h, bajo irradiación con luz visible (lámpara de filamento de wolframio de 80 W). Luego se vertió sobre 10% Na₂S₂O₃ acuoso y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó, filtró y concentró de la forma usual, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt, 85:15), obteniéndose el producto de escisión (40) (401 mg, 80%) como un aceite ligeramente amarillo. $[\alpha]_D = -95.7$ (c 0.87, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{\max} . 1741, 1707, 1458, 1420 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 0.78 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, Me), 0.86 (1H, m, 4'-H_a), 0.89 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, Me), 0.91 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, Me), 0.98–1.10 (2H, m, 3'-H_a + 6'-H_a), 1.37 (1H, m, 2'-H), 1.47 (1H, m, 5'-H), 1.64–1.72 (2H, m, 3'-H_b + 4'-H_b), 1.83 (1H, m, 2''-H), 2.02 (3H, s, Ac), 2.03 (1H, m, 6'-H_b), 2.95 (1H, m, 3-H_a), 3.31 (1H, dd, $J = 6.0, 17.9$ Hz, 3-H_b), 3.70 (3H, s, OMe), 4.63 (1H, br ddd, $J = 4.1, 10.7, 10.8$ Hz, 1'-H), 4.86 (1H, dd, $J = 6.6, 6.7$ Hz, 2-H), 5.40 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, OCH_aN), 5.43 (1H, brd, $J = 11.4$ Hz, OCH_bN), 9.75 (1H, s, CHO); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_C 16.3 (CH₃), 20.5 (CH₃), 20.6 (CH₃), 21.8 (CH₃), 23.7 (CH₂), 26.4 (CH), 31.4 (CH), 34.2 (CH₂), 41.1 (CH₂), 44.8 (CH₂), 47.4 (CH), 52.4 (CH₃), 55.5 (CH), 72.4 (CH₂), 77.2 (CH), 154.8 (C), 170.2 (C), 170.4 (C), 197.9 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 370 (M⁺ – Me, <1), 144 (CH₂=N-CH(CO₂Me)CH₂CHO + H, 34), 83 ([H(O)C-CH₂-CH-CO₂Me – MeOH]⁺, 100). EMAR Calculado para C₁₈H₂₈NO₇, 370.1866, encontrado 370.1861; calculado para C₆H₁₀NO₃, 144.0661, encontrado 144.0666; calculado para C₄H₃O₂, 83.0133, encontrado 83.0136. Análisis elemental: Calculado para C₁₉H₃₁NO₇: C, 59.20; H, 8.11; N, 3.63; encontrado C, 59.21; H, 8.16; N, 3.70.

(S) *N*-(acetoximetil)-*N*-[(1*R*,2*S*,5*R*)-mentiloxicarbonil]-4-(1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciclopentadecan-13-il)homoalanina metil éster (53): A una solución del aldehído (40) (78 mg, 0.20 mmol) en dicloroetano seco (3 mL) se trató con 1-aza-15-corona-5 (58 mg, 0.26 mmol) y trietilamina (38 μ L, 0.27 mmol). Tras agitar durante 10 min. a 26 °C se agregó (triacetoxi)borohidruro sódico (69 mg, 0.32 mmol) y se continuó agitando durante 2.5 h. Luego se vertió la mezcla sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera y posteriormente se secó

y concentró de la forma usual. El residuo se purificó mediante cromatografía rotatoria (hexano/AcOEt, 98:2), obteniéndose el producto (53) (108 mg, 91%) como un aceite viscoso amarillento: $[\alpha]_D = -51.22$ (*c* 0.41, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 0.77 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me), 0.80–0.90 (1H, m, 4'-H_a), 0.88 (3H, d, *J* = 7.3 Hz, Me), 0.89 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me), 0.96 (1H, m, 6'-H_b), 1.05 (1H, m, 3'-H_a), 1.36 (1H, m, 2'-H), 1.55 (1H, m, 5'-H), 1.62–1.69 (2H, m, 4'-H_b + 3'-H_b), 1.86 (1H, m, 2''-H), 1.96 (1H, m, 3-H_a), 2.00 (3H, s, Ac), 2.02 (1H, m, 6'-H_a), 2.23 (1H, m, 3-H_b), 2.57–2.69 (2H, m, 4-H₂), 2.72–2.82 (4H, m, 2 x CH₂N), 3.58–3.64 (16H, m, 8 x CH₂O), 3.66 (3H, s, OMe), 4.52 (1H, br b, 2-H), 4.60 (1H, ddd, *J* = 4.4, 10.8, 11.0 Hz, 1'-H), 5.35 (1H, br d, *J* = 11.0 Hz, OCH_aN), 5.45 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, OCH_bN); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_C 16.3 (CH₃), 20.7 (CH₃), 21.8 (CH₃), 23.6 (CH₂), 25.9 (CH), 28.0 (CH₂), 31.4 (CH), 34.3 (CH₂), 41.1 (CH₂), 47.4 (CH), 51.9 (CH₃), 53.0 (CH₂), 54.7 (2 x CH₂), 58.3 (CH), 69.8 (2 x CH₂), 70.3 (2 x CH₂), 70.6 (2 x CH₂), 71.1 (2 x CH₂), 76.7 (CH), 155.3 (C), 170.3 (C), 171.7 (C); EM (IE) *m/z* (intensidad relativa) 588 (M⁺, 1), 545 (M⁺ – CHMe₂, 2), 529 (M⁺ – OAc, 4), 232 ([1-metilen-1-aza-15-corona-5]⁺, 100).

15 EMAR Calculado para C₂₉H₅₂N₂O₁₀, 588.3622, encontrado 588.3626; calculado para C₂₆H₄₅N₂O₁₀, 545.3074, encontrado 545.3077; calculado para C₂₅H₄₁N₂O₁₀, 529.2761, encontrado 529.2758; calculado para C₁₁H₂₂NO₄, 232.1549, encontrado 232.1542. Análisis elemental: Calculado para C₂₉H₅₂N₂O₁₀: C, 59.16; H, 8.90; N, 4.76; encontrado C, 59.24; H, 8.90; N, 4.88.

Ejemplo 3: Transformación del producto de escisión-oxidación de derivados sencillos de hidroxiprolina en derivados dipeptídicos.



Esquema 14

5 Cuando el proceso de aminación reductiva se realizó con ésteres de α -amino ácidos (Esquema 14), como H-Pro-OBn, H-Tyr-OEt, H-Trp-OEt, y H-Thr(tBu)OMe, se obtuvieron los

dipéptidos (54)-(57) con altos rendimientos y sin que se observaran productos de racemización. La formación de estos derivados es muy interesante, pues supone la posibilidad de usar los derivados de 4-oxohomoalanina como soportes o *scaffold* para la introducción de cadenas peptídicas en distintos puntos: no sólo en los extremos N- y C-terminal, sino también en la cadena lateral.

Procedimiento experimental del ejemplo 3: Procedimiento de Aminación Reductiva con α -amino ácidos, para dar derivados dipeptídicos.

10 *N*-(*N*-metoxycarbonil-*N*-acetoximetil-1-metoxi-4-*L*-homoalanil)-*L*-prolina bencil éster (54). A una solución del aldehído (39) (53 mg, 0.20 mmol) en dicloroetano seco se le añadió H-Pro-OBn·HCl (64 mg, 0.26 mmol) y trietilamina (38 μ L, 0.27 mmol). Tras agitar durante 10 min. a 26 °C se agregó (triacetoxi)borohidruro sódico (69 mg, 0.32 mmol) y se continuó agitando durante 4.5 h. Luego se vertió la mezcla sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera y posteriormente se secó y concentró de la forma usual. El residuo se purificó mediante cromatografía rotatoria (hexano/AcOEt, 60:40), obteniéndose el producto (54) (73 mg, 80%), como un líquido viscoso ligeramente amarillo. $[\alpha]_D = -76.6$ (*c* 0.34, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{max} . 1740, 1721, 1447 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C) 4:1 Mezcla rotámeros δ_H 1.82 (1H, m, 4'-H_a), 1.90-2.02 (2H, m, 4'-H_b + 3'-H_a), 2.02/2.05 (3H, s/s, Ac), 2.06-2.16 (2H, m, 3'-H_b + 3-H_a), 2.25 (1H, m, 3-H_b), 2.34 (1H, m, 5'-H_a), 2.46 (1H, m, 4-H_a), 2.79 (1H, m, 4-H_b), 3.15 (1H, m, 5'-H_b), 3.24 (1H, m, 2'-H), 3.67 (3H, s, OMe), 3.71/3.74 (3H, s/s, OMe), 4.55 (1H, dd, *J* = 4.6, 10.0 Hz, 2-H), 5.11 (1H, d, *J* = 10.4 Hz, OCH_aPh), 5.14 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, OCH_bPh), 5.33–5.50 (2H, m, OCH₂N), 7.26–7.40 (5H, m, Ar); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_C 20.9 (CH₃), 23.1 (CH₂), 28.2 (CH₂), 29.2 (CH₂), 50.5 (CH₂), 52.3 (CH₃), 52.8 (CH₂), 53.3/53.5 (CH₃), 58.2/58.5 (CH), 65.6 (CH), 66.2 (CH₂), 72.0/72.4 (CH₂), 128.2 (2 x CH + CH), 128.5 (2 x CH), 135.8 (C), 155.7 (C), 170.7 (C), 171.6 (C), 173.5 (C); EM (IE) *m/z* (intensidad relativa) 419 (M⁺ – OMe, <1), 391 (M⁺ – CO₂Me, 3), 315 (M⁺ – CO₂CH₂Ph, 100). EMAR Calculado para C₂₁H₂₇N₂O₇, 419.1818, encontrado 419.1804; calculado para C₂₀H₂₇N₂O₆, 391.1869, encontrado 391.1872; calculado para C₁₄H₂₃N₂O₆, 315.1556, encontrado 315.1559. Análisis elemental: Calculado para C₂₂H₃₀N₂O₈: C, 58.66; H, 6.71; N, 6.22; encontrado C, 58.64; H, 6.89; N, 6.39.

35 *N*-(*N*-metoxycarbonil-*N*-acetoximetil-1-metoxi-4-*L*-homoalanil)-*L*-tirosina etil éster (55). Una solución del aldehído (39) (53 mg, 0.20 mmol) en metanol seco (3 mL) se trató con H-Tyr-OEt·HCl (70 mg, 0.28 mmol) y trietilamina (38 μ L, 0.27 mmol). Tras agitar durante 1 h a 26 °C se agregó borohidruro sódico (10 mg, 0.26 mmol) y se continuó agitando durante 7 h. Luego se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía rotatoria (hexano/AcOEt, 70:30), obteniéndose el producto (55) (72 mg, 78%), como un líquido viscoso ligeramente amarillo. $[\alpha]_D = -27.4$ (*c* 0.07, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{max} . 3388, 1747, 1710, 1477 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C) 2:1 Mezcla rotámeros δ_H 1.18 (3H, dd, *J* = 7.1, 7.2 Hz, OEt), 1.94 (1H, brb, 3-H_a), 2.01 (3H, s, Ac), 2.13 (1H, m, 3-H_b), 2.56 (1H, m, 4-H_a), 2.67 (1H, m, 4-H_b), 2.82 (1H, dd, *J* = 7.0, 13.7 Hz, 3'-H_a), 2.89 (1H, dd, *J* = 6.5, 13.7 Hz, 3'-H_b), 3.44 (1H, dd, *J* = 6.7, 7.5 Hz, 2'-H), 3.65 (3H, s, OMe), 3.67/3.73 (3H, brs, OMe), 4.10 (2H, ddd, *J* = 7.1, 7.1, 7.1 Hz, OEt), 4.43/4.50 (1H, m/m, 2-H), 5.26/5.31 (1H, [d, *J* = 11.4 Hz / d, *J* = 11.0 Hz], OCH_aN), 5.32/5.38 (1H, [d, *J* = 10.8 Hz / d, *J* = 11.1 Hz], OCH_bN), 6.69 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 6.98 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_C 14.1 (CH₃), 20.8 (CH₃), 29.3/30.0 (CH₂), 38.5 (CH₂), 44.1 (CH₂), 52.4 (CH₃), 53.4/53.5 (CH₃), 57.9 (CH), 60.9 (CH₂), 62.5 (CH), 71.6/72.4 (CH₂), 115.3 (2 x CH), 128.2 (C), 130.3 (2 x CH), 155.1 (C), 156.0/156.4 (C), 170.8/171.0 (C), 171.6 (C), 174.2 (C); EM (IE) *m/z* (intensidad relativa) 455 (M⁺ + H, 1), 395 (M⁺ – CO₂Me, 9), 321 (M⁺ – CH₂OAc – CO₂Me – H, 18), 287 (M⁺ – CH₂Ph-OH – CO₂Me – H, 100). EMAR Calculado para C₂₁H₃₁N₂O₉, 455.2030, encontrado 455.2017; calculado

para $C_{19}H_{27}N_2O_7$, 395.1818, encontrado 391.1831; calculado para $C_{16}H_{21}N_2O_5$, 321.1450, encontrado 321.1436; calculado para $C_{12}H_{19}N_2O_6$, 287.1243, encontrado 287.1240. Análisis elemental: Calculado para $C_{21}H_{30}N_2O_9$: C, 55.50; H, 6.65; N, 6.16; encontrado C, 55.61; H, 6.82; N, 5.90.

5

N-(*N*-metoxicarbonil-*N*-acetoximetil-1-metoxi-4-*L*-homoalanil)-*L*-triptófano etil éster (56). Una solución del aldehído (39) (53 mg, 0.20 mmol) en metanol seco (3 mL) se trató con el H-Trp-OEt·HCl (77 mg, 0.29 mmol) y trietilamina (38 μ L, 0.27 mmol). Tras agitar durante 60 min. a 26 °C se agregó borohidruro sódico (10 mg, 0.26 mmol) y se continuó agitando durante 8 h. Luego se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía rotatoria (hexano/AcOEt, 70:30), obteniéndose el producto (56) (77 mg, 80%), como un líquido viscoso ligeramente amarillo. $[\alpha]_D = -21.35$ (c 0.17, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) ν_{max} . 1737, 1721, 1224, 1203 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 26 °C) 2:1 Mezcla rotámeros δ_H 1.26 (3H, dd, $J = 7.1, 7.2$ Hz, OEt), 2.06 (1H, m, 3- H_a), 2.07 (3H, s, Ac), 2.29 (1H, m, 3- H_b), 2.72 (1H, m, 4- H_a), 2.82 (1H, m, 4- H_b), 3.23 (1H, dd, $J = 6.9, 14.5$ Hz, CH_aAr), 3.35 (1H, m, CH_bAr), 3.71 (3H, brs, OMe), 3.76/3.80 (3H, s/s, OMe), 4.21 (2H, ddd, $J = 7.1, 7.2, 7.2$ Hz, OCH_2Me), 4.63 (1H, m, CHN), 5.37/5.39 (1H, [d, $J = 11.4$ Hz/ brb], CH_aAr), 5.46/5.48 (1H, [d, $J = 11.0$ Hz/ m], CH_bAr), 7.08 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, Ar), 7.11 (1H, brb, 2'-H), 7.14 (1H, dd, $J = 7.8, 8.0$ Hz, Ar), 7.33 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar), 7.57 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, Ar), 8.52 (1H, brs, CHO); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$, 26 °C) δ_C 14.0 (CH_3), 20.8 (CH_3), 29.0/29.2 (CH_2), 29.6/30.1 (CH_2), 44.2 (CH_2), 52.3 (CH_3), 53.4 (CH_3), 58.1 (CH), 60.9 (CH_2), 61.3 (CH_3), 71.6/72.5 (CH_2), 110.4/111.2 (CH), 118.6 (CH), 119.3 (CH), 121.9 (CH), 123.5 (CH), 127.4 (C), 136.2 (C), 155.9/156.3 (C), 170.7/170.9 (C), 171.5 (C), 174.0 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 417 ($M^+ - AcOH$, 9), 344 ($M^+ - CO_2Me - CH_2OAc$, 15), 287 ($M^+ - CH_2Ar - AcOH$, 100). EMAR Calculado para $C_{21}H_{27}N_3O_6$, 417.1900, encontrado 417.1915; calculado para $C_{18}H_{22}N_3O_4$, 344.1610, encontrado 344.1614; calculado para $C_{12}H_{19}N_2O_6$, 287.1243, encontrado 287.1252. Análisis elemental: Calculado para $C_{23}H_{31}N_3O_8$: C, 57.85; H, 6.54; N, 8.80; encontrado C, 57.70; H, 6.870; N, 8.68.

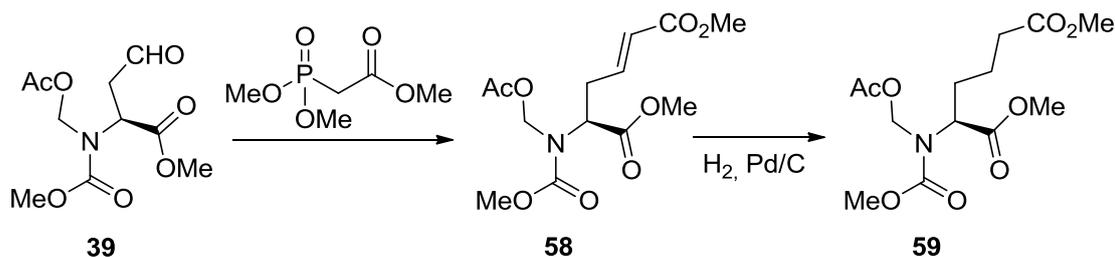
30

N-(*N*-Metoxicarbonil-*N*-acetoximetil-1-metoxi-4-*L*-homoalanil)-*O*-tert-butil-*L*-treonina metil éster (57). Una solución del aldehído (39) (53 mg, 0.20 mmol) en metanol seco (3 mL), se trató con H-Thr(*t*Bu)-OMe·HCl (64 mg, 0.28 mmol) y trietilamina (38 μ L, 0.27 mmol). Tras agitar durante 60 min. a 26 °C se agregó borohidruro sódico (10 mg, 0.26 mmol) y se continuó agitando durante 5 h. Luego se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía rotatoria (hexano/AcOEt, 85:15), obteniéndose el producto (57) (73 mg, 83%), como un líquido viscoso ligeramente amarillo: $[\alpha]_D = -41.76$ (c 0.33, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) ν_{max} . 1740, 1476, 1442 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 70 °C) δ_H 1.18 (9H, s, *t*Bu), 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, 3'-Me), 2.06 (3H, s, Ac), 2.07 (1H, brb, 3- H_a), 2.50 (1H, brb, 3- H_b), 2.65 (1H, brb, 4- H_a), 2.96 (1H, brb, 4- H_b), 3.42 (1H, brb, 2'-H), 3.72 (3H, s, OMe), 3.76 (6H, s, 2 x OMe), 4.20 (1H, m, 3'-H), 4.68 (1H, br dd, $J = 6.9, 7.1$ Hz, 2-H), 5.40 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, OCH_aN), 5.48 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, OCH_bN); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$, 26 °C) Mezcla rotámeros δ_C 20.6/20.9 (CH_3), 28.6 (3 x CH_3), 29.6/30.4 (CH_2), 44.5 (CH_2), 51.8 (CH_3), 52.4 (CH_3), 53.4/53.5 (CH_3), 58.0 (CH), 66.6 (CH), 68.2 (CH), 71.6/72.4 (CH_2), 74.0 (C), 156.0 (C), 170.7 (C), 171.0 (C), 171.8 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 375 ($M^+ - CO_2Me$, <1), 315 ($M^+ - AcOH - CO_2Me$, 5), 301 ($M^+ - CH_2OAc - CO_2Me - H$, 9), 273 ($M^+ - AcOCH_2NCO_2Me - Me$, 100), 57 (*t*Bu, 91). EMAR Calculado para $C_{17}H_{31}N_2O_7$ 375.2131, encontrado 375.2138; calculado para $C_{15}H_{27}N_2O_5$ 315.1920, encontrado 315.1929; calculado para $C_{14}H_{25}N_2O_5$ 301.1763, encontrado 301.1778; calculado para $C_{13}H_{23}NO_5$ 273.1576, encontrado 273.1588; calculado para C_4H_9 , 57.0704, encontrado 57.0702. Análisis elemental: Calculado para $C_{19}H_{34}N_2O_9$: C, 52.52; H, 7.89; N, 6.45; encontrado C, 52.33; H, 7.64; N, 6.44.

50

Ejemplo 4: Extensión de la cadena alquílica del producto de escisión-oxidación de la hidroxiprolina.

Una vez producida la escisión-oxidación, la cadena lateral del amino ácido se puede transformar en otras cadenas alquílicas, por ejemplo por medio de una reacción de Wittig o de Horner-Wadsworth-Emmons. En el Esquema 15 se observa la transformación del aldehído (39) en un derivado del ácido 4,5-deshidro-L-homoglutámico (58), que es reducido al derivado de L-homoglutámico (59). Estos derivados son productos de gran valor comercial. El procedimiento es extensible a la preparación de otras cadenas alquílicas u olefínicas.

**Esquema 15**Procedimiento experimental ejemplo 4: Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons seguido de hidrogenación, para obtener derivados de ácido homoglutámico.

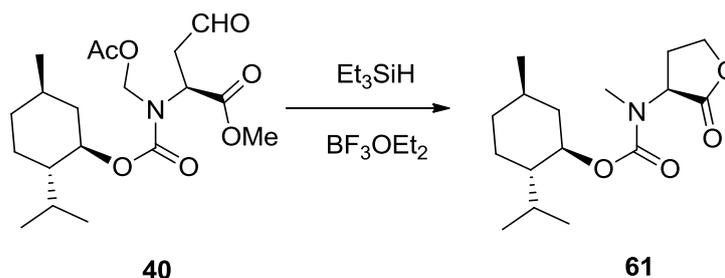
N-Acetoximetil-*N*-(metoxicarbonil)-4,5-deshidro-*L*-homoglutamato de dimetilo (58). A una suspensión de hidruro sódico (60 % en aceite mineral, 6 mg, 0.15 mmol) en THF seco (1.5 mL) enfriada a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, se le añadió lentamente una solución de 2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (27 mg, 0.15 mmol) en THF seco (1 mL). Tras agitar durante 45 minutos, a la mezcla de reacción se le agregó lentamente una solución del aldehído (39) (27 mg, 0.10 mmol) en THF seco (1 mL), manteniendo la temperatura a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 35 minutos. Luego la mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con dietil éter. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rotatoria (hexano/AcOEt, 80:20), obteniéndose el producto (58) (26 mg, 79%) como un líquido viscoso amarillento. $[\alpha]_{\text{D}} = -37.32$ (c 0.41, CHCl_3); IR (CHCl_3) ν_{max} . 3026, 1720, 1440 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , $70\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ_{H} 2.03 (3H, s, Ac), 2.82 (1H, m, 3- H_{a}), 2.92 (1H, m, 3- H_{b}), 3.70 (3H, s, OMe), 3.71 (3H, s, OMe), 3.76 (3H, s, OMe), 4.47 (1H, dd, $J = 5.6, 9.6$ Hz, 2-H), 5.34 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, $\text{OCH}_{\text{a}}\text{N}$), 5.40 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, $\text{OCH}_{\text{b}}\text{N}$), 5.88 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, 5-H), 6.85 (1H, ddd, $J = 7.1, 7.5, 15.7$ Hz, 4-H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3 , $26\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ_{C} 20.6 (CH_3), 32.5 (CH_2), 51.3 (CH_3), 52.4 (CH_3), 53.4 (CH_3), 59.7 (CH), 71.7 (CH_2), 124.0 (CH), 143.7 (CH), 155.8 (C), 166.3 (C), 170.3 (C), 170.5 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 317 (M^+ , 2), 258 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$, 11), 218 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$, 64), 198 ($\text{M}^+ - (2 \times \text{CO}_2\text{Me}) - \text{H}$, 100); EMAR Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_8$, 317.1111, encontrado 317.1112; calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_6$, 258.0978, encontrado 258.0975; calculado para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_6$, 218.0665, encontrado 218.0665; calculado para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_4$, 198.0766, encontrado 198.0767. Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_8$: C, 49.21; H, 6.04; N, 4.41; encontrado C, 49.54; H, 6.32; N, 4.45.

N-Acetoximetil-*N*-(metoxicarbonil)-*L*-homoglutamato de dimetilo (59). A una solución del deshidroamino ácido (58) (14 mg, 0.044 mmol) en MeOH (5 mL) se le agregó Pd (10% sobre C, 5 mg). La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) por 18 h, luego se filtró sobre celita, eluyendo con AcOEt. La fase orgánica se concentró a vacío, obteniéndose el derivado hidrogenado (59) (13 mg, 93%) como un aceite amarillento: $[\alpha]_{\text{D}} = -28.22$ (c 0.39, CHCl_3); IR (CHCl_3) ν_{max} . 1737, 1442 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , $26\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ_{H} 1.66-1.80 (2H, m, 4- H_2), 1.87 (1H, m, 3- H_{a}), 2.05 (1H, m, 3- H_{b}), 2.04 (3H, s, Ac), 2.28-2.40 (2H, m, 5-

5 H₂), 3.66 (3H, s, OMe), 3.70 (3H, s, OMe), 3.76 (3H, s, OMe), 4.50 (1H, m, 2-H), 5.35 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, OCH_aN), 5.49 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, OCH_bN); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_C 20.7 (CH₃), 21.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 33.6 (CH₂), 51.4 (CH₃), 52.2 (CH₃), 53.3 (CH₃), 59.7 (CH), 71.2 (CH₂), 156.3 (C), 170.4 (C), 171.3 (C), 173.2 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 288 (M⁺ – OMe, 2), 260 (M⁺ – CO₂Me, 11), 259 (M⁺ – CO₂Me – H, 14), 200 (M⁺ – CO₂Me – AcOH, 100); EMAR Calculado para C₁₂H₁₈NO₇, 288.1083, encontrado 288.1069; calculado para C₁₁H₁₈NO₆, 260.1134, encontrado 260.1134; calculado para C₁₁H₁₇NO₆, 259.1056, encontrado 259.1047; calculado para C₉H₁₄NO₄, 200.0923, encontrado 200.0927. Análisis elemental: Calculado para C₁₃H₂₁NO₈: C, 48.90; H, 6.63; N, 4.39; encontrado C, 48.92; H, 6.42; N, 4.36.

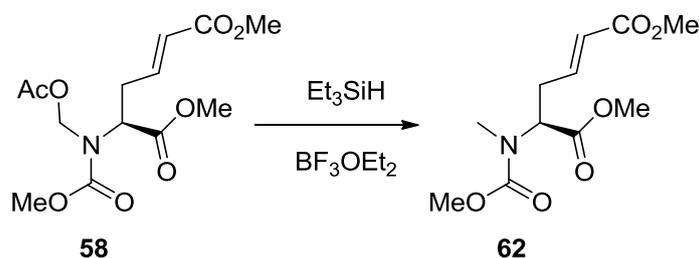
Ejemplo 5: Formación de amino ácidos *N*-metilados por reducción del *N,O*-acetal del producto de escisión-oxidación de la hidroxiprolina.

15 La generación de amino ácidos *N*-sustituídos es muy importante desde un punto de vista comercial, pues estos derivados alcanzan un alto valor en el mercado. El grupo acetoximetilo puede ser transformado en otros grupos por adición de nucleófilos o por reducción. Dada la importancia de los derivados *N*-metilados, se estudió la reducción del compuesto (40) con trietilsilano (Esquema 16, produciéndose la reducción simultánea del grupo acetoximetilo y el grupo aldehído, y generándose la lactona con sustituyente metilamino (61).



Esquema 16

25 La reducción también transcurrió con buenos rendimientos con el derivado de deshidrohomoglutámico (58) (Esquema 17), dando lugar al *N*-metil derivado (62) sin que se observaran productos secundarios.



Esquema 17

30 Procedimiento experimental del ejemplo 5: Procedimiento de Reducción del grupo acetoximetileno.

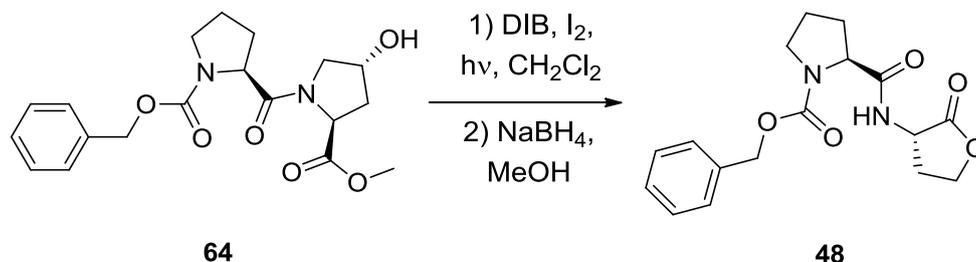
35 *Lactona de N-[(1R,2S,5R)-mentiloxicarbonil]-N-metil-L-homoserina (61):* A una solución del aldehído (40) (39 mg, 0.10 mmol) en diclorometano seco (2 mL) se le agregó BF₃·OEt₂ (25 μL, 0.2 mmol) y Et₃SiH (40 μL, 0.25 mmol), y se agitó a 26 °C durante 16 h. La mezcla se vertió luego sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Tras secar y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía rotatoria, (hexano/AcOEt, 80:20), obteniéndose la lactona *N*-metilada (61) (21 mg, 70%) como un líquido ligeramente

amarillo. $[\alpha]_D = -60.3$ (c 0.34, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 70 °C) δ_{H} 0.81 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me), 0.87 (1H, m, 4'-H_a), 0.91 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, Me), 0.92 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me), 0.98 (1H, ddd, $J = 11.4, 11.7, 12$ Hz, 6'-H_a), 1.08 (1H, dddd, $J = 3.2, 12.6, 12.9, 13.0$ Hz, 3'-H_a), 1.39 (1H, br dd, $J = 11, 12$ Hz, 2'-H), 1.50 (1H, m, 5'-H), 1.66–1.73 (2H, m, 3'-H_b + 4'-H_b), 1.92 (1H, m, 2''-H), 2.09 (1H, m, 6'-H_a), 2.38 (1H, m, 4-H_a), 2.45 (1H, m, 4-H_b), 2.92 (3H, s, NMe), 4.23 (1H, ddd, $J = 7.0, 9.5, 9.8$ Hz, OCH_a), 4.43 (1H, ddd, $J = 2.6, 9.2, 9.2$ Hz, OCH_b), 4.63 (1H, ddd, $J = 4.4, 10.7, 11.1$ Hz, 1'-H), 4.71 (1H, br dd, $J = 9.2, 9.8$ Hz, CHN); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , 70 °C) δ_{C} 16.6 (CH₃), 20.8 (CH₃), 21.9 (CH₃), 24.0 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.6 (CH), 31.0 (CH), 31.5 (CH), 32.4 (CH₃), 34.5 (CH₂), 41.6 (CH₂), 47.7 (CH), 56.4 (CH), 65.1 (CH₂), 76.6 (CH), 156.1 (C), 173.4 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 297 (M^+ , <1), 239 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{CH}_2$, 1), 83 ([ciclohexenil + H]⁺, 100). EMAR Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4$, 297.1940, encontrado 297.1946; calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ 239.1885, encontrado 239.1889; calculado para C_6H_{11} , 83.0861, encontrado 83.0858. Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: C, 64.62; H, 9.15; N, 4.71; encontrado C, 64.39; H, 9.14; N, 4.67.

N-Metil-*N*-(metoxicarbonil)-4,5-deshidro-*L*-homoglutamato de dimetilo (62). A una solución del deshidroamino ácido (58) (32 mg, 0.10 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 mL) se le agregó $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (25 μL , 0.2 mmol) y Et_3SiH (40 μL , 0.25 mmol), y se agitó a 26 °C durante 9 h. La mezcla se vertió luego sobre una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. Tras secar y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía rotatoria, (hexano/AcOEt, 90:10), obteniéndose el derivado *N*-metilado (62) (19 mg, 73%) como un aceite amarillento; $[\alpha]_D = -23.73$ (c 0.45, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 70 °C) δ_{H} 2.67 (1H, m, 3-H_a), 2.86 (1H, m, 3-H_b), 2.85 (3H, s, NMe), 3.72 (6H, s, 2 x OMe), 3.73 (3H, s, OMe), 4.78 (1H, m, 2-H), 5.91 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, 5-H), 6.87 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.9, 14.5$ Hz, 4-H); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , 70 °C) δ_{C} 31.4 (CH₂), 31.9 (CH₃), 51.3 (CH₃), 52.2 (CH₃), 52.9 (CH₃), 58.4 (CH), 124.0 (CH), 143.4 (CH), 166.3 (C), 170.7 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 259 (M^+ , <1), 200 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$, 41), 160 ($\text{MeO}_2\text{C-N(Me)=CH-CO}_2\text{Me}$, 100); EMAR Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_6$, 259.1056, encontrado 259.1050; calculado para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_4$, 200.0923, encontrado 200.0928; calculado para $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_4$, 160.0610, encontrado 160.0610. Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_6$: C, 50.96; H, 6.61; N, 5.40; encontrado C, 50.67; H, 6.48; N, 5.19.

Ejemplo 6: Aplicación del proceso de escisión-oxidación de derivados de hidroxiprolina a la modificación selectiva de dipéptidos.

A continuación el proceso de escisión se realizó en péptidos de pequeño tamaño, como el dipéptido (64) (Esquema 18). En estos derivados era posible que la reacción de escisión compitiera con otras reacciones indeseadas, como la abstracción de hidrógeno. Sin embargo, la escisión transcurrió rápidamente, y para facilitar su manipulación del producto de escisión, se realizó acto seguido la reducción del aldehído, dando lugar al derivado de lactona de homoserina (48).

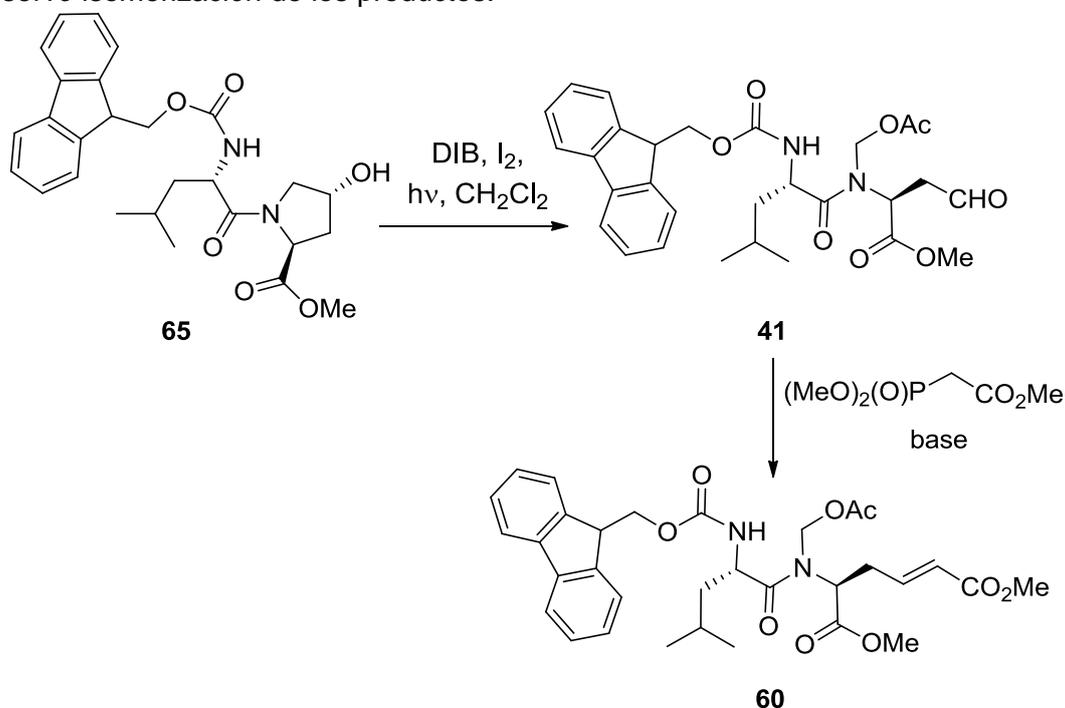


Esquema 18

En otro ejemplo, el dipéptido (65) (Esquema 19) fue tratado en las condiciones de escisión-oxidación, dando lugar al derivado de 4-oxohomoalanina (41) (Esquema 19). A continuación

se realizó una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, para dar el derivado de 3,4-deshidrohomo-glutámico (60) con buenos rendimientos y estereoselectividad. Estos derivados son de gran interés comercial, y alcanzan elevados precios en el mercado. Es de destacar que las condiciones de reacción no afectaron ni a los grupos protectores usados ni se observó isomerización de los productos.

5



Procedimiento experimental del ejemplo 6: Procedimiento de Escisión-Oxidación del Dipéptido (55) seguido de Reducción-Lactonización

10 *N*-(*N*-benciloxycarbonil-*L*-prolil)-4*R*-hidroxi-*L*-prolina metil éster (64). A una solución de Cbz-Pro-OH (600 mg, 2.41 mmol) y H-Hyp-OMe·HCl (479 mg, 2.65 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) a 0°C, se le agregó DIPEA (0.82 mL, 4.71 mmol), HOBt·H₂O (404 mg, 2.64 mmol) y EDAC (506 mg, 2.64 mmol). Tras agitar a 0°C durante 1 h, se permitió que la mezcla de reacción
 15 alcanzara temperatura ambiente y luego se agitó durante otras 20 h. A continuación se vertió sobre una solución saturada de NaHCO₃ y la fase orgánica se lavó luego con 10% HCl acuoso. Tras secar y concentrar de la forma habitual, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt, 40:60), obteniéndose el dipéptido Cbz-Pro-Hyp-OMe (64) (753 mg, 83%), como un sólido espumoso de color blanco. [α]_D =
 20 −98.9 (c 0.18, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{max}. 3440, 1744, 1684, 1658, 1449, 1436 cm^{−1}; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C) 3:1 Mezcla rotámeros δ_H 1.88 (1H, m, 4'-H_a), 1.96 (1H, ddd, *J* = 4.6, 8.5, 13.3 Hz, 3-H_a), 1.98–2.20 (3H, m, 3'-H₂ + 4'-H_b), 2.34 (1H, m, 3-H_b), 3.50 (1H, m, 5'-H_a), 3.54–3.68 (2H, m, 5'-H_b + 5-H_a), 3.70/3.71 (3H, s, OMe), 4.01 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, 5-H_b), 4.43–4.53 (2H, m, 2'-H + 4-H), 4.70 (1H, dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 2-H), 5.03/5.04 (1H, [d, *J* = 12.5 Hz/ d, *J* = 12.4 Hz], OCH_aPh), 5.10/5.14 (1H, [d, *J* = 12.3 Hz/ d, *J* = 12.5 Hz], OCH_bPh),
 25 7.30–7.34 (5H, m, Ar); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 26 °C) Mezcla rotámeros δ_C 23.5/24.3 (CH₂), 29.3/30.1 (CH₂), 37.0/37.6 (CH₂), 46.9/47.2 (CH₂), 52.3 (CH₃), 54.4/54.9 (CH₂), 57.6 (CH), 57.9 (CH), 67.0/67.2 (CH₂), 70.3/70.5 (CH), 127.7 (2 x CH), 128.0 (CH), 128.5 (2 x CH), 136.5/136.9 (C), 154.2/155.2 (C), 171.3/171.6 (C), 172.6/172.9 (C); EM (IE) *m/z* (intensidad relativa) 376 (M⁺, 1), 204 (M⁺ – CO-Hyp-OMe, 22), 91 ([OCH₂Ph]⁺, 100). EMAR Calculado para C₁₉H₂₄N₂O₆, 376.1634, encontrado 376.1628; calculado para C₁₂H₁₄NO₂, 204.1025, encontrado 204.1018; calculado para C₇H₇, 91.0548, encontrado 91.0552.

30

Análisis elemental: Calculado para $C_{19}H_{24}N_2O_6$: C, 60.63; H, 6.43; N, 7.44; encontrado C, 60.31; H, 6.53; N, 7.28.

5 *Lactona de N-(N-benciloxicarbonil-L-prolil)-L-homoserina* (48). Una solución del dipéptido Cbz-Pro-Hyp-OMe (64) (300 mg, 0.80 mmol) en DCM seco (10 mL), se trató con (diacetoxiyodo)benceno (508 mg, 1.58 mmol) y yodo (100 mg, 0.39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, bajo irradiación de luz visible (lámpara de filamento de wolframio de 80 W). Terminada la reacción se vertió sobre 10% $Na_2S_2O_3$ acuoso y se extrajo con diclorometano. Tras secar y filtrar la fase orgánica de la forma habitual, se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt, 60:40), obteniéndose el correspondiente aldehído (215 mg, 62%), como una goma amarillenta. Se tomó una porción de este aldehído intermedio (44 mg, 0.10 mmol) y se disolvió en metanol seco (2 mL). Tras añadir borohidruro sódico (5 mg, 0.13 mmol), la mezcla se calentó a 45°C durante 20 h, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con AcOEt, y la fase orgánica se secó, filtró y concentró de la forma usual. El residuo se purificó mediante cromatografía rotatoria (hexano/AcOEt, 50:50), obteniéndose la lactona (48) (27 mg, 80%), como un sólido espumoso de color amarillento. $[\alpha]_D = -68.75$ (c 0.2, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) ν_{max} . 3419, 1783, 1729, 1688 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 70 °C) δ_H 1.89 (1H, m, 4'-H_a), 1.94–2.14 (3H, m, 4'-H_b + 3'-H_b + 3-H_b), 2.28 (1H, m, 3'-H_a), 2.65 (1H, m, 3-H_a), 3.48–3.58 (2H, m, 5'-H₂), 4.20 (1H, ddd, $J = 6.3, 9.3, 10.6$ Hz, 4-H_a), 4.32–4.44 (3H, m, 4-H_b + 2'-H + 2-H), 5.13 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, OCH_aPh), 5.18 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, OCH_bPh), 7.27–7.40 (5H, m, Ar); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$, 70 °C) δ_C 24.3 (CH₂), 29.8 (2 x CH₂), 47.3 (CH₂), 49.2 (CH), 60.6 (CH), 65.7 (CH₂), 67.5 (CH₂), 128.0 (2 x CH), 128.1 (CH), 128.5 (2 x CH), 136.5 (C), 172.5 (C), 174.5 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 332 (M⁺, <1), 204 ([Cbz-pyrrolidino – H]⁺, 22), 91 ([CH₂Ph]⁺, 100). EMAR Calculado para $C_{17}H_{20}N_2O_5$, 332.1372, encontrado 332.1375; calculado para $C_{12}H_{14}NO_2$, 204.1025, encontrado 204.1018; calculado para C_7H_7 , 91.0548, encontrado 91.0545.

30 Procedimiento experimental del ejemplo 6: Procedimiento de Escisión-Oxidación del Dipéptido (65) seguido de reacción de Horner- Wadsworth-Emmons

N-(N-Fluorenilmetiloxicarbonil-L-leucil)-4R-hidroxi-L-prolina metil éster (65). A una disolución de Fmoc-Leu-OH (700 mg, 1.98 mmol) y H-Hyp-OMe-HCl (400 mg, 2.20 mmol) en diclorometano (30 mL) a 0°C, se le agregó DIPEA (0.67 mL, 3.85 mmol), HOBt (333 mg, 2.17 mmol) y EDAC (417 mg, 2.17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y posteriormente se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Luego se vertió sobre una solución saturada de $NaHCO_3$, y la fase orgánica se extrajo y se lavó con 10% HCL acuoso. Tras secar y concentrar de la forma usual, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt, 60:40), obteniéndose el dipéptido (65) (771 mg, 81%), como una espuma de color blanco. $[\alpha]_D = -58.13$ (c 0.16, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) ν_{max} . 3430, 1745, 1711, 1650, 1511 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 70 °C) δ_H 0.96 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, Me), 0.98 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, Me), 1.50–1.65 (2H, m, 3'-H₂), 1.75 (1H, m, 4'-H), 2.01 (1H, m, 3-H_a), 2.31 (1H, br dd, $J = 8.2, 13.4$ Hz, 3-H_b), 2.89 (1H, br b, OH), 3.60–3.75 (1H, m, 5-H_a), 3.72 (3H, s, OMe), 3.91 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, 5-H_b), 4.17 (1H, dd, $J = 7.2, 7.5$ Hz, CH_{Fmoc}), 4.25–4.40 (2H, m, CH₂O), 4.45–4.55 (2H, m, 2'-H/2-H), 4.66 (1H, dd, $J = 8.2, 8.4$ Hz, 4-H), 5.59 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, NH), 7.29 (2H, dd, $J = 7.4, 7.5$ Hz, Ar), 7.38 (2H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, Ar), 7.55–7.57 (2H, m, Ar), 7.74 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, Ar); ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, 26 °C) δ_C 22.0 (CH₃), 23.1 (CH₃), 24.5 (CH), 37.5 (CH₂), 41.6 (CH₂), 47.1 (CH), 50.9 (CH), 52.2 (CH₃), 55.2 (CH₂), 57.6 (CH), 67.2 (CH₂), 70.3 (CH), 119.9 (2 x CH), 125.1 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 141.3 (2 x C), 143.7/143.8 (2 x C), 156.5 (C), 171.8 (C), 172.4 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 480 (M⁺, <1), 226 (M⁺ – fluorenilmetil-OCO – H_{OMe}, 17), 196 ([fluorenil-CH₂OH]⁺, 16), 179 ([fluorenil-CH₂]⁺, 100), 178 ([fluorenil-CH₂ –

H]⁺, 77); EMAR Calculado para C₂₇H₃₂N₂O₆, 480.2260, encontrado 480.2242; calculado para C₁₁H₁₈N₂O₃, 226.1317, encontrado 226.1321; calculado para C₁₀H₁₄N₂O, 178.1106, encontrado 178.1098. Análisis elemental: Calculado para C₂₇H₃₂N₂O₆: C, 67.48; H, 6.71; N, 5.83; encontrado C, 67.78; H, 6.67; N, 5.55.

5

N-Acetoximetil-*N*-(*N*-fluorenilmetiloxicarbonil-*L*-leucil)-4-oxo-*L*-homoalanina metil éster (41). Una disolución del dipéptido (65) (460 mg, 0.96 mmol) en DCM seco (10 mL), se trató con (diacetoxiyodo)benceno (612 mg, 1.90 mmol) y yodo (121 mg, 0.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, bajo irradiación de luz visible (lámpara de filamento de wolframio de 80 W). Terminada la reacción se vertió sobre 10% Na₂S₂O₃ acuoso y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y concentró de la forma usual, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt, 70:30), obteniéndose el aldehído (41) (315 mg, 61%), como un sólido gomoso amarillento. [α]_D = -35.74 (c 0.15, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{max}. 3430, 1745, 1724, 1669, 1570 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 0.94 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me), 1.00 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me), 1.51 (2H, m, 3'-H₂), 1.68 (1H, m, 4'-H), 2.09 (3H, s, Ac), 3.03 (1H, dd, *J* = 7.5, 18.8 Hz, 3-H_a), 3.39 (1H, dd, *J* = 5.3, 18.6 Hz, 3-H_b), 3.66 (3H, s, OMe), 4.22 (1H, dd, *J* = 7.1, 7.2 Hz, CH_{Fmoc}), 4.36 (1H, dd, *J* = 7.1, 10.2 Hz, OCH_a-fluorenil), 4.41 (1H, dd, *J* = 7.2, 10.5 Hz, OCH_b-fluorenil), 4.80-4.92 (2H, m, 2'-H + 2-H), 5.34 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, NH), 5.46 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, NCH_aO), 5.64 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, NCH_bN), 7.31 (2H, dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, Ar), 7.40 (2H, dd, *J* = 7.3, 7.6 Hz, Ar), 7.59 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, Ar), 7.76 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, Ar), 9.75 (1H, s, CHO); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_C 20.6 (CH₃), 21.7 (CH₃), 23.3 (CH₃), 24.7 (CH), 42.7 (CH₂), 43.9 (CH₂), 47.2 (CH), 49.8 (CH), 52.7 (CH₃), 55.5 (CH), 67.0 (CH₂), 72.1 (CH₂), 120.0 (2 x CH), 125.1 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 141.3 (2 x C), 143.8 (2 x C), 155.9 (C), 169.7 (C), 170.4 (C), 174.7 (C), 198.4 (CH); EM (IE) *m/z* (intensidad relativa) 538 (M⁺, <1), 308 ([Fmoc-NHCHCH₂CHMe₂]⁺, 4), 180 ([fluorenil-CH₂ + H]⁺, 7), 178 ([fluorenil-CH₂ - H]⁺, 100); EMAR Calculado para C₂₉H₃₄N₂O₈, 538.2315, encontrado 538.2332; calculado para C₂₀H₂₂NO₂, 308.1651, encontrado 308.1654; calculado para C₁₄H₁₁, 179.0861, encontrado 179.0861; calculado para C₁₄H₁₀, 178.0783, encontrado 178.0782. Análisis elemental: Calculado para C₂₉H₃₄N₂O₈: C, 64.67; H, 6.36; N, 5.20; encontrado C, 64.51; H, 6.19; N, 5.54.

30

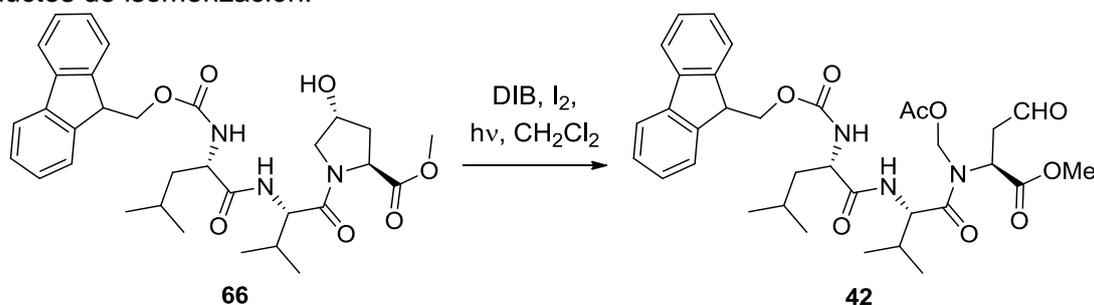
N-Acetoximetil-*N*-(*N*-fluorenilmetiloxicarbonil-*L*-leucil)-*N*-acetoximetil-4,5-deshidro-*L*-homoglutamato de dimetilo (60). A una suspensión de hidruro sódico (60 % en aceite mineral, 6 mg, 0.15 mmol) en THF seco (1.5 mL) enfriada a -10 °C, se le añadió lentamente una solución de 2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (27 mg, 0.15 mmol) en THF seco (1 mL). Tras agitar durante 45 minutos, a la mezcla de reacción se le agregó lentamente una solución del aldehído (41) (54 mg, 0.10 mmol) en THF seco (1 mL), manteniendo la temperatura a -10 °C durante 35 minutos. Luego la mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con dietil éter. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rotatoria (hexano/AcOEt, 80:20), obteniéndose el producto (60) (49 mg, 82%) como un líquido viscoso amarillento. [α]_D = -22.30 (c 0.38, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{max}. 3431, 1745, 1721, 1674, 1511 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_H 0.94 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me), 0.98 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me), 1.42-1.56 (2H, m, 3'-H₂), 1.70 (1H, m, 4'-H), 2.10 (3H, s, Ac), 2.92 (2H, dd, *J* = 7.3, 7.4 Hz, 3-H₂), 3.67 (3H, s, OMe), 3.68 (3H, s, OMe), 4.21 (1H, dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, CH_{Fmoc}), 4.34 (1H, dd, *J* = 7.0, 10.6 Hz, OCH_a-fluorenil), 4.40 (1H, dd, *J* = 7.4, 10.6 Hz, OCH_b-fluorenil), 4.55 (1H, dd, *J* = 7.0, 8.3 Hz, 2-H), 4.83 (1H, ddd, *J* = 4.2, 9.1, 9.4 Hz, 2'-H), 5.34 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, NH), 5.43 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, NCH_aO), 5.55 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, NCH_bO), 5.85 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, 5-H), 6.80 (1H, ddd, *J* = 7.6, 8.1, 15.6 Hz, 4-H), 7.30 (2H, dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, Ar), 7.39 (2H, dd, *J* = 7.4, 7.5 Hz, Ar), 7.58 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, Ar), 7.75 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, Ar); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_C 20.6 (CH₃), 21.6 (CH₃), 23.2 (CH₃), 24.7 (CH), 31.6 (CH₂), 42.9 (CH₂),

50

47.2 (CH), 49.9 (CH), 51.4 (CH₃), 52.6 (CH₃), 59.6 (CH), 67.1 (CH₂), 71.7 (CH₂), 120.0 (2 x CH), 124.0 (CH), 125.1 (2 x CH), 127.0 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 141.3 (2 x C), 143.8 (CH), 143.9 (2 x C), 156.5 (C), 166.3 (C), 169.9 (C), 170.5 (C), 174.9 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 594 (M⁺, <1), 339 (M⁺ - fluorenilmetil-OCO - H₂O, <1), 308 ([Fmoc-NH-CHCH₂CHMe₂]⁺, 3), 279 ([Fmoc-NH-CHCO]⁺, 3), 200 ([CH₂=NH-CH(CO₂Me)CH₂CH=CHCO₂Me + H]⁺, 6), 179 ([fluorenil-CH₂]⁺, 60), 178 ([fluorenil-CH₂ - H]⁺, 100), 165 ([fluorenil]⁺, 25); EMAR Calculado para C₃₂H₃₈N₂O₉, 594.2577, encontrado 594.2573; calculado para C₁₆H₂₃N₂O₆, 339.1556, encontrado 339.1564; calculado para C₂₀H₂₂NO₂, 308.1651, encontrado 308.1647; calculado para C₁₄H₁₁, 179.0861, encontrado 179.0857; calculado para C₁₄H₁₀, 178.0783, encontrado 178.0790; calculado para C₁₃H₉, 165.0704, encontrado 165.0707. Análisis elemental: Calculado para C₃₂H₃₈N₂O₉: C, 64.63; H, 6.44; N, 4.71; encontrado C, 64.75; H, 6.68; N, 4.88.

15 Ejemplo 7: Aplicación del proceso de escisión-oxidación de derivados de hidroxiprolina a la modificación selectiva de tripéptidos.

El tripéptido (66) (Esquema 20) fue tratado en las condiciones de escisión-oxidación, dando lugar al derivado de 4-oxohomoalanina (42), con buen rendimiento y sin que se observaran productos de isomerización.



20

Esquema 20

Procedimiento experimental del ejemplo 7: Procedimiento de Escisión-Oxidación del Tripéptido (66).

25 *N*-Fluorenilmetiloxycarbonil-*L*-leucil-*L*-valil-4*R*-hidroxi-*L*-prolina metil éster (66). A una solución de Boc-Val-OH (700 mg, 3.23 mmol) y H-Hyp-OMe·HCl (1504 mg, 8.30 mmol) en diclorometano (30 mL) a 0°C, se le añadió DIPEA (3.5 mL, 20.1 mmol) y HBTU (2878 mg, 7.59 mmol) y se agitó a 0°C durante 1 h. Tras dejar que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente, se prosiguió la agitación durante 3 h. Luego se vertió la mezcla sobre una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo y la fase orgánica se lavó con 10% HCl acuoso. Tras secar y concentrar de la forma usual, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 80:20), obteniéndose el dipéptido intermedio Boc-Val-Hyp-OMe (1051 mg, 3.05 mmol, 95%), como una espuma de color blanco. El dipéptido se disolvió en CH₂Cl₂ (15 mL) a 0°C, y se trató con ácido trifluoroacético (15 mL). Se dejó alcanzar temperatura ambiente a la mezcla de reacción, y se agitó durante 2h. A continuación se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en diclorometano (30 mL) a 0°C y se trató con Cbz-Leu-OH (1140 mg, 4.30 mmol), DIPEA (2.95 mL, 16.94 mmol), HOBt·H₂O (722 mg, 4.71 mmol), y EDAC (904 mg, 4.71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, y posteriormente se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante otras 20 h. Luego se vertió sobre una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo y la fase orgánica se lavó con 10% HCl acuoso. Tras secar y concentrar de la manera habitual, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt, 20:80), obteniéndose el tripéptido Fmoc-Leu-Val-Hyp-OMe (66) (1592 mg, 90%; rendimiento global para los dos pasos 86%), como una espuma de color blanco. [α]_D²⁰ = -78.60 (c 0.16, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{max}. 3428, 1744, 1718, 1651, 1646 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26

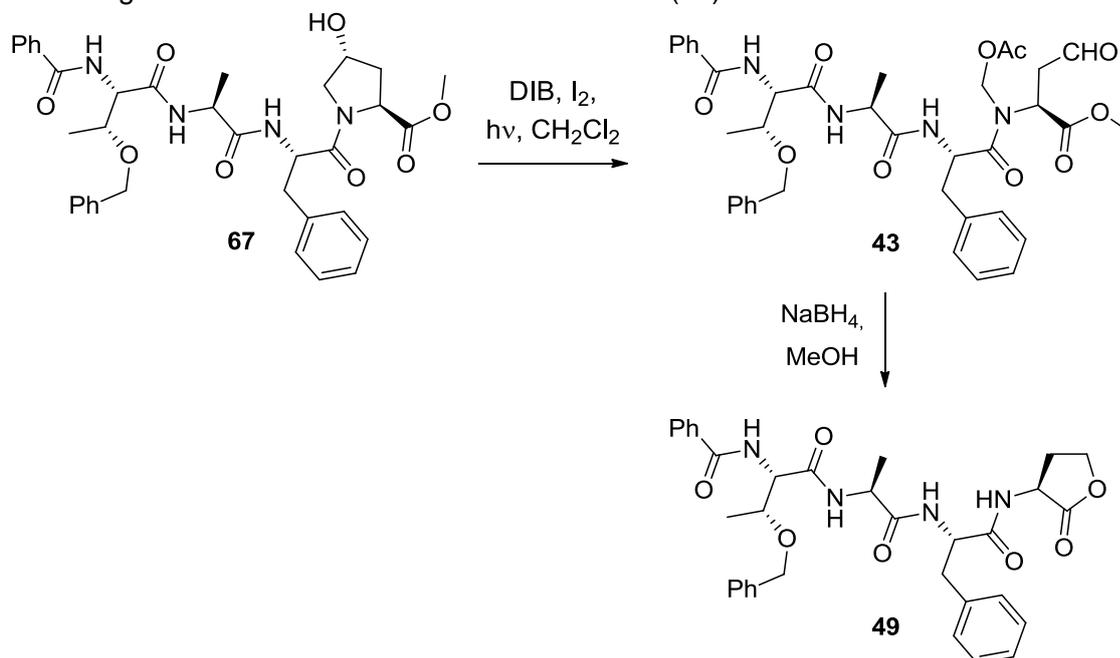
$^{\circ}\text{C}$ δ_{H} 0.87 (3H, d, $J = 5.9$ Hz, 2 x Me), 0.92 (3H, brd, $J = 5.3$ Hz, Me), 0.99 (3H, d, $J = 5.3$ Hz, Me), 1.54 (2H, m, 3''-H₂), 1.63 (1H, m, 4''-H), 1.96 (1H, m, 3-H_a), 2.09 (1H, m, 3'-H), 2.33 (1H, m, 3-H_b), 3.68 (1H, m, 5-H_a), 3.71 (3H, s, OMe), 4.04 (1H, m, 5-H_b), 4.16 (1H, m, fluorenil), 4.28 (2H, m, CHN + OCH_a-fluorenil), 4.38 (1H, brd, $J = 7.4, 9.2$ Hz, OCH_b-fluorenil), 4.40–4.50 (2H, m, 4-H + 2'-H), 4.64 (1H, m, 2-H), 5.88 (1H, br b, NH), 7.19 (1H, br b, NH), 7.22–7.30 (2H, m, Ar), 7.36 (2H, dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, Ar), 7.55 (2H, br dd, $J = 8.0, 8.8$ Hz, Ar), 7.72 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, Ar); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 26 $^{\circ}\text{C}$) δ_{C} 18.0 (CH₃), 19.1 (CH₃), 21.7 (CH₃), 23.0 (CH₃), 24.6 (CH), 30.8 (CH), 37.4 (CH₂), 41.1 (CH₂), 47.1 (CH), 52.2 (CH₃), 53.6 (CH), 55.9 (CH₂), 56.4 (CH), 57.8 (CH), 67.0 (CH₂), 70.1 (CH), 119.9 (2 x CH), 125.1 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 141.2 (2 x C), 143.6 (C), 143.8 (C), 156.3 (C), 170.9 (C), 172.4 (C), 173.3 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 579 (M^+ , <1), 435 (M^+ – Hyp-OMe, <1), 229 ([H-Val-Hyp-OMe – Me + H], 12), 211 (M^+ – Fmoc – Hyp-OMe – H, 30), 178 ([fluorenil-CH₂ – H]⁺, 100), 165 ([fluorenil]⁺, 42); EMAR Calculado para C₃₂H₄₁N₃O₇, 579.2945, encontrado 579.2946; calculado para C₂₆H₃₁N₂O₄, 435.2284, encontrado 435.2279; calculado para C₁₀H₁₆N₂O₄, 229.1188, encontrado 229.1180; calculado para C₁₁H₁₉N₂O₂, 211.1447, encontrado 211.1437; para C₁₄H₁₀, 178.0783, encontrado 178.0776; calculado para C₁₃H₉, 165.0704, encontrado 165.0699. Análisis elemental: Calculado para C₃₂H₄₁N₃O₇: C, 66.30; H, 7.13; N, 7.25; encontrado C, 66.01; H, 7.00; N, 7.29.

N-Acetoximetil-*N*-(*N*-fluorenilmetiloxycarbonil-*L*-leucil-*L*-valil)-4-oxo-*L*-homoalanina metil éster (42). Una solución del tripéptido (66) (500 mg, 0.86 mmol) en DCM seco (10 mL), se trató con (diacetoxiyodo)benceno (554 mg, 1.72 mmol) y yodo (109 mg, 0.43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, bajo irradiación de luz visible (lámpara de filamento de wolframio de 80 W). Luego se vertió sobre 10% Na₂S₂O₃ acuoso y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y concentró de la forma usual, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt, 60:40), obteniéndose el aldehído (42) (363 mg, 66%) como un sólido gomoso amarillento. $[\alpha]_{\text{D}} = -53.48$ (c 0.15, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{max} . 3424, 1744, 1724, 1665, 1509, 1503 cm⁻¹; ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 $^{\circ}\text{C}$) δ_{H} 0.86 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me), 0.87–1.00 (9H, m, 3 x Me), 1.53 (1H, m, 3''-H_a), 1.60–1.70 (2H, m, 3''-H_b + 4''-H), 1.98 (1H, m, 3'-H), 2.08 (3H, s, Me), 2.98 (1H, dd, $J = 7.4, 18.6$ Hz, CH_a-CHO), 3.40 (1H, dd, $J = 5.2, 18.7$ Hz, CH_b-CHO), 3.65 (3H, s, OMe), 4.15–4.25 (2H, m, 2''-H + fluorenil), 4.30–4.50 (2H, m, OCH₂-fluorenil), 4.80–5.00 (2H, m, 2'-H + 2-H), 5.28 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, NH), 5.50 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, OCH_aN), 5.69 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, OCH_bN), 6.53 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, NH), 7.30 (2H, dd, $J = 7.5, 7.8$ Hz, Ar), 7.39 (2H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, Ar), 7.58 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, Ar), 7.76 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, Ar), 9.72 (1H, s, CHO); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 26 $^{\circ}\text{C}$) δ_{C} 17.6 (CH₃), 19.3 (CH₃), 20.7 (CH₃), 22.1 (CH₃), 22.9 (CH₃), 24.6 (CH), 31.9 (CH), 41.5 (CH₂), 43.9 (CH₂), 47.2 (CH), 52.7 (CH₃), 53.5 (CH), 54.3 (CH), 55.6 (CH), 67.0 (CH₂), 72.4 (CH₂), 120.0 (2 x CH), 125.1 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 141.3 (2 x C), 143.7 (C), 143.9 (C), 156.1 (C), 169.7 (C), 170.5 (C), 172.0 (C), 173.5 (C), 198.4 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 435 (M^+ – N(CH₂OAc)CH(CO₂Me)CH₂CHO, 1), 211 (H-Leu-Val + H, 8), 180 ([fluorenil-CH₂ + H]⁺, 7), 178 ([fluorenil-CH₂ – H]⁺, 100); EMAR Calculado para C₂₆H₃₁N₂O₄, 435.2284, encontrado 435.2273; calculado para C₁₁H₁₉N₂O₂, 211.1447, encontrado 211.1438; calculado para C₁₄H₁₂, 180.0939, encontrado 180.0932; calculado para C₁₄H₁₀, 178.0783, encontrado 178.0783. Análisis elemental: Calculado para C₃₄H₄₃N₃O₉: C, 64.03; H, 6.80; N, 6.59; encontrado C, 63.90; H, 6.70; N, 6.58.

Ejemplo 8: Aplicación del proceso de escisión-oxidación de derivados de hidroxiprolina a la modificación selectiva de tetrapéptidos.

El tetrapéptido (67) (Esquema 21) fue tratado en las condiciones de escisión-oxidación, dando lugar al derivado de 4-oxohomoalanina (43), con buen rendimiento y sin que se

observaran productos de isomerización. A continuación se realizó la reducción del aldehído, dando lugar al derivado de lactona de homoserina (49).



5

Este ejemplo es notable porque puede observarse que en el tetrapéptido (67) hay dos posibles unidades modificables: el residuo de treonina del extremo *N*-terminal y la unidad de hidroxiprolina. Sin embargo, gracias a la protección del grupo reactivo del primero, sólo se transforma el residuo de hidroxiprolina. Tanto esta reacción como la siguiente, consistente en la formación de la lactona (49), transcurren bajo condiciones suaves dando productos con una elevada pureza óptica.

10

Procedimiento experimental del ejemplo 8: Procedimiento de Escisión-Oxidación del Tetrapéptido (67) seguido de Reducción-Lactonización del derivado (43)

15 *N*-Benzoil-(*O*-bencil-*L*-treonil)-*L*-alanil-*L*-fenilalanil-*L*-*trans*-4-hidroxiprolina metil éster (67): A una solución de Boc-Thr(Bn)-Ala-Phe-OH (500 mg, 0.94 mmol) y H-Pro-OMe·HCl (206 mg, 1.13 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) a 0 °C, se le agregó DIPEA (0.3 mL, 1.72 mmol), HOBt·H₂O (159 mg, 1.04 mmol) y EDAC (199 mg, 1.04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y posteriormente se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 20 h.

20 Luego se vertió sobre una solución saturada de NaHCO₃, y la fase orgánica se extrajo y se lavó con 10% HCl acuoso. Tras secar y concentrar de la forma usual, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt, 10:90), obteniéndose el tetrapéptido Boc-Thr(Bn)-Ala-Phe-Hyp-OMe (507 mg, 82%), como un sólido espumoso de color blanco. Para poder manipular fácilmente el producto en los siguientes pasos, se sustituyó el grupo Boc por Bz. Para ello, el tetrapéptido (507 mg, 0.78 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) y tras enfriar a 0 °C se agregó ácido trifluoroacético (10 mL) y se agitó a 0 °C durante 2h. Luego se dejó a la mezcla de reacción alcanzar 26 °C y se concentró a vacío. El residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 mL), se añadió THF (10 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Tras añadir lentamente BzCl (0.1 mL, 0.85 mmol), se permitió a la mezcla alcanzar 26 °C y se agitó durante 18 h. Luego se vertió sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó, filtró y concentró de la forma usual, y el residuo se recristalizó en AcOEt/hexano, obteniéndose el tetrapéptido Bz-Thr(Bn)-Ala-Phe-Hyp-OMe (67) (389 mg, 77%; rendimiento global de los dos pasos 63%) como un sólido blanco: p.f. 200–203 °C; [α]_D = –40.9 (c 0.19,

30

CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_H 1.20 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, Me), 1.22 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me), 1.88 (1H, ddd, *J* = 4.1, 8.8, 13.3 Hz, 3-H_a), 2.26 (1H, dd, *J* = 7.9, 13.3 Hz, 3-H_b), 2.68 (1H, brb, OH), 2.89 (1H, dd, *J* = 6.0, 13.9 Hz, 3'-H_a), 3.10 (1H, dd, *J* = 7.3, 13.6 Hz, 3'-H_b), 3.16 (1H, dd, *J* = 3.5, 11.0 Hz, 5-H_a), 3.70 (3H, s, OMe), 3.74 (1H, d, *J* = 11.3 Hz, 5-H_b), 4.20 (1H, m, 3'''-H/CH(Me)OR), 4.36 (1H, m, 4-H), 4.43 (1H, m, 2''-H), 4.56 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 4.60 (1H, d, *J* = 11.7 Hz, OCH_aN), 4.71 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, OCH_bN), 4.82 (1H, dd, *J* = 3.8, 6.6 Hz, 2'''-H), 4.89 (1H, ddd, *J* = 6.7, 7.3, 7.6 Hz, 2'-H), 7.06 (1H, br d, *J* = 8.0 Hz, NH), 7.15–7.40 (12H, m, 2NH + 10Ar), 7.44 (2H, dd, *J* = 7.4, 7.8 Hz, Ar), 7.52 (1H, dd, *J* = 7.3, 7.5 Hz, Ar), 7.81 (2H, d, *J* = 7.3 Hz, Ar); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_C 15.5 (CH₃), 18.1 (CH₃), 37.4 (CH₂), 38.2 (CH₂), 49.4 (CH), 52.2 (CH + CH₃), 55.2 (CH₂), 56.7 (CH), 58.0 (CH), 70.1 (CH), 71.8 (CH₂), 74.7 (CH), 126.9 (CH), 127.3 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 128.0 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 129.8 (2 x CH), 132.0 (CH), 133.6 (C), 136.0 (C), 137.9 (C), 167.6 (C), 169.6 (C), 169.9 (C), 171.6 (C), 172.4 (C); EM (IE) *m/z* (intensidad relativa) 658 (M⁺ + H, <1), 105 (Bz, 100), 91 (CH₂Ph, 60), 77 (Ph, 66); EMAR Calculado para C₃₆H₄₂N₄O₈, 658.3003, encontrado 658.2990; calculado para C₇H₅O, 105.0340, encontrado 105.0341; calculado para C₆H₅, 77.0391, encontrado 77.0392. Análisis elemental: Calculado para C₃₆H₄₁N₄O₈: C, 65.64; H, 6.43; N, 8.51; encontrado C, 65.38; H, 6.54; N, 8.73.

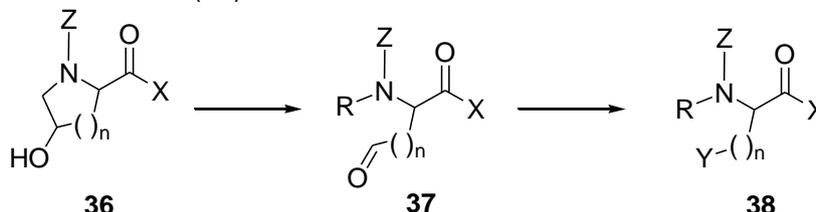
20 *N*-Acetoximetil-*N*-(*N*-benzoil-(*O*-bencil-*L*-treonil))-*L*-alanil-*L*-fenilalanil)-4-oxo-*L*-homoalanina metil éster (43): Una solución del tetrapéptido (67) (330 mg, 0.5 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) se trató con DIB (322 mg, 1.0 mmol) y yodo (127 mg, 0.5 mmol). La mezcla se agitó a 26 °C por 4 h, bajo irradiación con luz visible. Luego se vertió sobre 10% Na₂S₂O₃ acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂. Tras secar y concentrar la fase orgánica de la forma usual, el residuo se purificó por cromatografía rotatoria (hexano/AcOEt 40:60), obteniéndose el aldehído (43) (186 mg, 52%) como una espuma blanca: [α]_D = -31.64 (c 0.18, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_H 1.20 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, Me), 1.30 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me), 1.98 (3H, s, Ac), 2.76 (1H, dd, *J* = 7.4, 18.6 Hz, 3-H_a), 2.93 (1H, dd, *J* = 5.9 Hz, 13.4 Hz, 3'-H_a), 2.99 (1H, dd, *J* = 8.2, 13.3 Hz, 3'-H_b), 3.33 (1H, dd, *J* = 5.4, 18.9 Hz, 3-H_b), 3.63 (3H, s, OMe), 4.27 (1H, m, 3'''-H/CHOR), 4.47 (1H, dddd, *J* = 7.0, 7.2, 7.3, 7.3 Hz, 2''-H), 4.66 (1H, d, *J* = 11.7 Hz, OCH_aPh), 4.69 (1H, dd, *J* = 5.4, 7.3 Hz, 2-H/CHNR₂), 4.76 (1H, d, *J* = 11.7, OCH_bPh), 4.79 (1H, dd, *J* = 3.5, 6.3 Hz, 2'''-H/CHN), 5.15 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, OCH_aN), 5.26 (1H, m, 2'-H), 5.40 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, OCH_bN), 6.85 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, NH), 7.07 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, NH), 7.13 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, Ar), 7.18–7.26 (4H, m, 3Ar + NH), 7.29 (1H, dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, Ar), 7.35 (2H, dd, *J* = 7.3, 8.2 Hz, Ar), 7.40 (2H, d, *J* = 7.7 Hz, Ar), 7.45 (2H, dd, *J* = 7.3, 7.9 Hz, Ar), 7.53 (1H, dd, *J* = 7.3, 7.6 Hz, Ar), 7.83 (2H, d, *J* = 7.9 Hz, Ar), 9.61 (1H, s, CHO); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_C 15.3 (CH₃), 18.0 (CH₃), 20.6 (CH₃), 39.3 (CH₂), 43.8 (CH₂), 49.0 (CH), 50.6 (CH), 52.6 (CH₃), 55.6 (CH), 56.4 (CH), 71.7 (CH₂), 72.0 (CH₂), 74.3 (CH), 127.1 (3 x CH), 127.9 (3 x CH), 128.5 (5 x CH), 129.4 (3 x CH), 131.9 (CH), 133.6 (C), 135.5 (C), 137.9 (C), 167.3 (C), 169.2 (C), 169.5 (C), 170.4 (C), 171.0 (C), 172.8 (C), 198.3 (CH); EM (ESI) *m/z* (intensidad relativa) 739 ([M + Na]⁺, 60), EMAR calculado para C₃₈H₄₄N₄O₁₀Na 739.2955, encontrado 739.2955. Análisis elemental: Calculado para C₃₈H₄₄N₄O₁₀: C, 63.67; H, 6.19; N, 7.82; encontrado C, 63.87; H, 6.32; N, 8.13.

45 *Lactona de N*-(*N*-benzoil-(*O*-bencil-*L*-treonil))-*L*-alanil-*L*-fenilalanil)-*L*-homoserina (49): Una solución del aldehído (43) (36 mg, 0.05 mmol) en metanol seco (1.5 mL) se trató con NaBH₄ (3 mg, 0.08 mmol) y la mezcla se agitó a 26 °C por 20 h. Luego se vertió sobre agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó, se concentró y purificó por cromatografía rotatoria (hexano/AcOEt, 40:60) obteniéndose el producto (49) (22 mg, 72%) como un sólido espumoso amarillento: [α]_D = -19.44 (c 0.42, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_H 1.32 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, Me), 1.33 (3H, d, *J* = 7.3 Hz, Me), 2.26 (1H, m, 4-H_a), 2.48 (1H, m, 4-H_b), 3.03 (1H, dd, *J* = 8.5, 13.9 Hz, 3'-H_a), 3.23 (1H, dd, *J* = 5.7, 13.9 Hz, 3'-H_b), 4.20 (1H, m,

3'''-H/CHOBn), 4.32 (1H, m, 5-H_a), 4.40 (1H, m, 2'''-H/CHN), 4.45 (1H, m, 4-H_b), 4.58 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, OCH_aPh), 4.59-4.63 (2H, m, 2'-H + 3-H), 4.69 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, OCH_bPh), 4.75 (1H, d, $J = 4.1$ Hz, 2'''-H/CHN), 7.19 (1H, m, Ar), 7.22-7.25 (4H, m, Ar), 7.32 (1H, dd, $J = 7.0, 7.2$ Hz, Ar), 7.36 (2H, dd, $J = 7.6, 7.8$ Hz, Ar), 7.41 (2H, d, $J = 6.9$ Hz, Ar), 7.53 (2H, dd, $J = 7.6, 7.9$ Hz, Ar), 7.62 (1H, dd, $J = 7.2, 7.6$ Hz, Ar), 7.91 (2H, d, $J = 7.3$ Hz); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_C 15.6 (CH₃), 16.5 (CH₃), 28.1 (CH₂), 37.1 (CH₂), 48.5 (CH), 49.4 (CH), 54.5 (CH), 58.3 (CH), 65.8 (CH₂), 71.2 (CH₂), 75.0 (CH), 126.4 (CH), 127.1 (2 x CH), 127.5 (CH), 127.8 (2 x CH), 128.0 (4 x CH), 128.2 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 131.7 (CH), 133.6 (C), 136.8 (C), 138.2 (C), 169.0 (C), 171.0 (C), 171.8 (C), 173.0 (C), 175.6 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 614 (M⁺, <1), 296 (BzNHCH(CO)CH(Me)OBn, 2), 105 ([PhCO]⁺, 100), 91 ([PhCH₂]⁺, 81); EMAR Calculado para C₃₄H₃₈N₄O₇, 614.2741, encontrado 614.2742; calculado para C₁₈H₁₈NO₃, 296.1287, encontrado 296.1286; calculado para C₇H₅O, 105.0340, encontrado 105.0345; calculado para C₇H₇, 91.0548, encontrado 91.0548. Análisis elemental: Calculado para C₃₄H₄₁NO₉: C, 66.43; H, 6.23; N, 9.11; encontrado C, 66.09; H, 6.62; N, 9.10.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de modificación selectiva de un derivado de aminoácido hidroxilado de fórmula general (36) para obtener un derivado de fórmula general (37) y su conversión en productos de transformación (38)



donde

- Z representa el *N*-sustituyente del derivado de amino ácido, y se elige entre hidrógeno, alquilo, acilo, carbamoilo, amino acilo y peptidilo;
- 10 R representa uno de los *N*-sustituyentes de los productos de transformación (37) o (38) y se elige entre H y alquilo;
- n es un valor entero entre 1 y 5;
- X representa el extremo *C*-terminal del derivado de amino ácido, y se elige entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo, amino, amido, alquilo, acilo, arilo, amino acilo y peptidilo;
- 15 Y representa a grupos de la cadena lateral del derivado de amino ácido (38), y se elige entre carbonilo, carboxilo, CH₂OH, CH₂-amino, alquilo, acilo, CH₂-amino acilo, CH₂-peptidilo, o bien ser alquilo o acilo y estar unido directamente al grupo X del amino ácido modificado (38), siendo entonces X = O ó NH ó N-alquilo; y

caracterizado porque:

- 20 a) En la conversión del compuesto de fórmula general (36) al compuesto de fórmula general (37) se utiliza un proceso de escisión radicalaria que transcurre conservando la estereoquímica de la posición- α del amino ácido modificable, y por tanto la pureza óptica del producto resultante,
- 25 b) En la conversión del compuesto de fórmula general (37) al compuesto de fórmula general (38), se utiliza alguna reacción elegida, a título ilustrativo y no limitativo, de entre las siguientes: aminación reductiva, reducción-lactonización, o de adición al carbonilo, incluyendo las Horner-Wadsworth-Emmons.

- 30 2. Procedimiento de modificación selectiva de un derivado de amino ácido de fórmula general (36) en un derivado (37) según la reivindicación 1, caracterizado porque la escisión radicalaria es oxidativa.

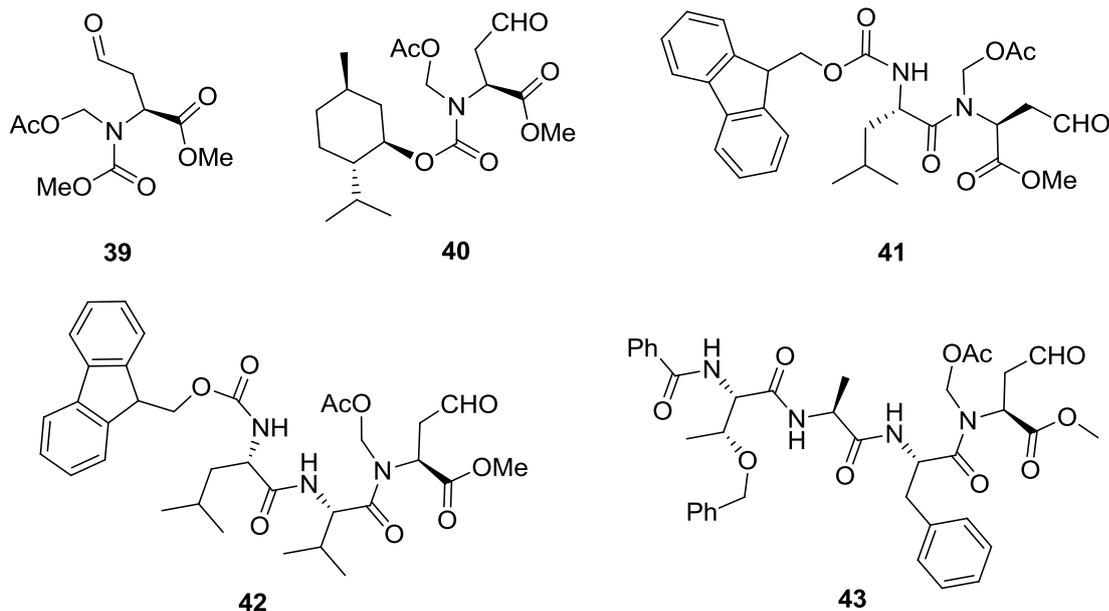
- 35 3.- Procedimiento de modificación selectiva de un compuesto de fórmula general (36) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque n = 1 y por tanto el amino ácido convertible es un derivado de 4-hidroxiprolina.

- 4.- Procedimiento de modificación selectiva de un compuesto de fórmula general (36) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde Z es acilo o carbamoilo y X es alcoxilo o amino, y el producto (37) consta de un solo residuo de amino ácido.

- 40 5.- Procedimiento de modificación selectiva de un compuesto de fórmula general (36) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque cualquiera de los grupos Z y X, o bien ambos, son amino acilo o peptidilo, y el producto (37) es un péptido.

- 45 6.- Procedimiento de modificación selectiva de un compuesto de fórmula general (36) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde se genera un intermedio catiónico que es atrapado por *O*-nucleófilos, para dar un compuesto (37) caracterizado porque N-R es N-H o un N,*O*-acetal, particularmente NCH₂OAc.

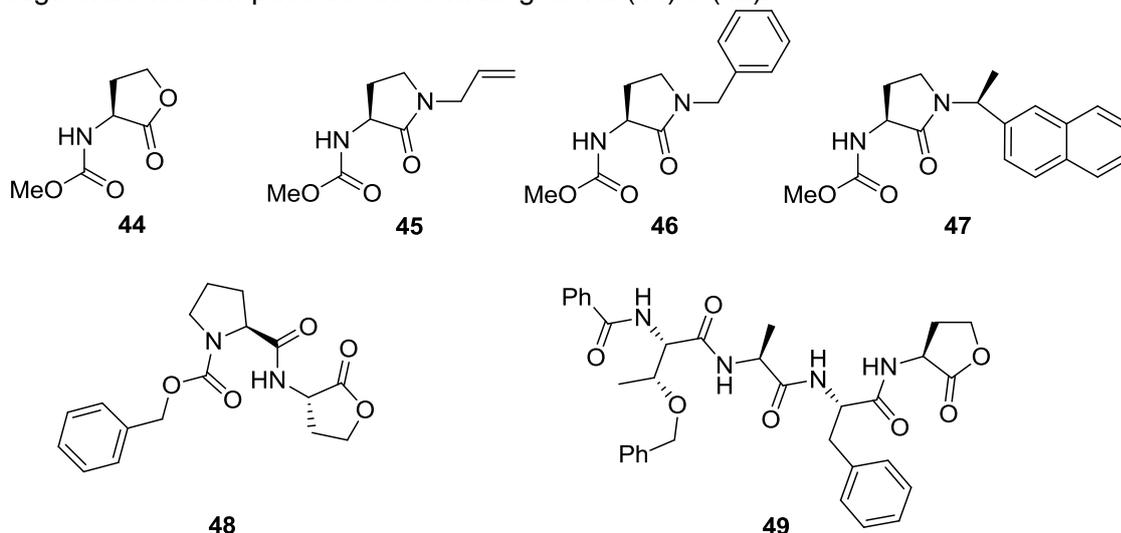
- 5 7.- Procedimiento de modificación selectiva de un compuesto de fórmula general (36) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el reactivo de escisión radicalaria oxidativa es (diacetoxiyodo)benceno-yodo.
- 10 8.- Procedimiento de modificación selectiva de un compuesto de fórmula general (36) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la etapa de escisión radicalaria oxidativa tiene lugar con un aporte de energía y ésta se elige entre energía térmica, radiación luminosa y de microondas.
- 15 9.- Procedimiento de modificación selectiva de un compuesto de fórmula general (36) según la reivindicación 8, caracterizado porque el aporte de energía se realiza con radiación luminosa visible.
- 20 10.- Procedimiento de modificación selectiva de un compuesto de fórmula general (36) según las reivindicaciones 1-9 caracterizado porque el disolvente empleado en la etapa de escisión radicalaria es aprótico.
- 25 11.- Procedimiento de modificación selectiva de un aminoácido según la reivindicación 1, caracterizado porque en la modificación del compuesto (37), donde el grupo N-R es un N,O-acetal, preferentemente cuando $R = CH_2OAc$, a compuestos de fórmula general (38), se produce una hidrólisis y N-R se convierte en un grupo N-H.
- 30 12.- Procedimiento de modificación selectiva de un aminoácido según la reivindicación 1, caracterizado porque en la modificación del compuesto (37), donde el grupo N-R es un N,O-acetal, preferentemente cuando $R = CH_2OAc$, a compuestos de fórmula general (38), se produce una reducción y N-R se convierte en un grupo N-Me.
- 35 13.- Procedimiento de modificación selectiva de un aminoácido según la reivindicación 1, caracterizado porque en la modificación del compuesto (37), donde el grupo N-R es un N,O-acetal, preferentemente cuando $R = CH_2OAc$, a compuestos de fórmula general (38), se produce una adición de nucleófilos al acetal.
- 14.- Compuesto de fórmula general (37), obtenido por un procedimiento tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
- 15- Compuesto de fórmula general (37) según la reivindicación 14, caracterizado porque se elige entre los compuestos (39) a (43).



5 16.- Compuesto de fórmula general (38) obtenido mediante un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 11 a 13, a partir de un compuesto de fórmula general (37) según la reivindicación 14.

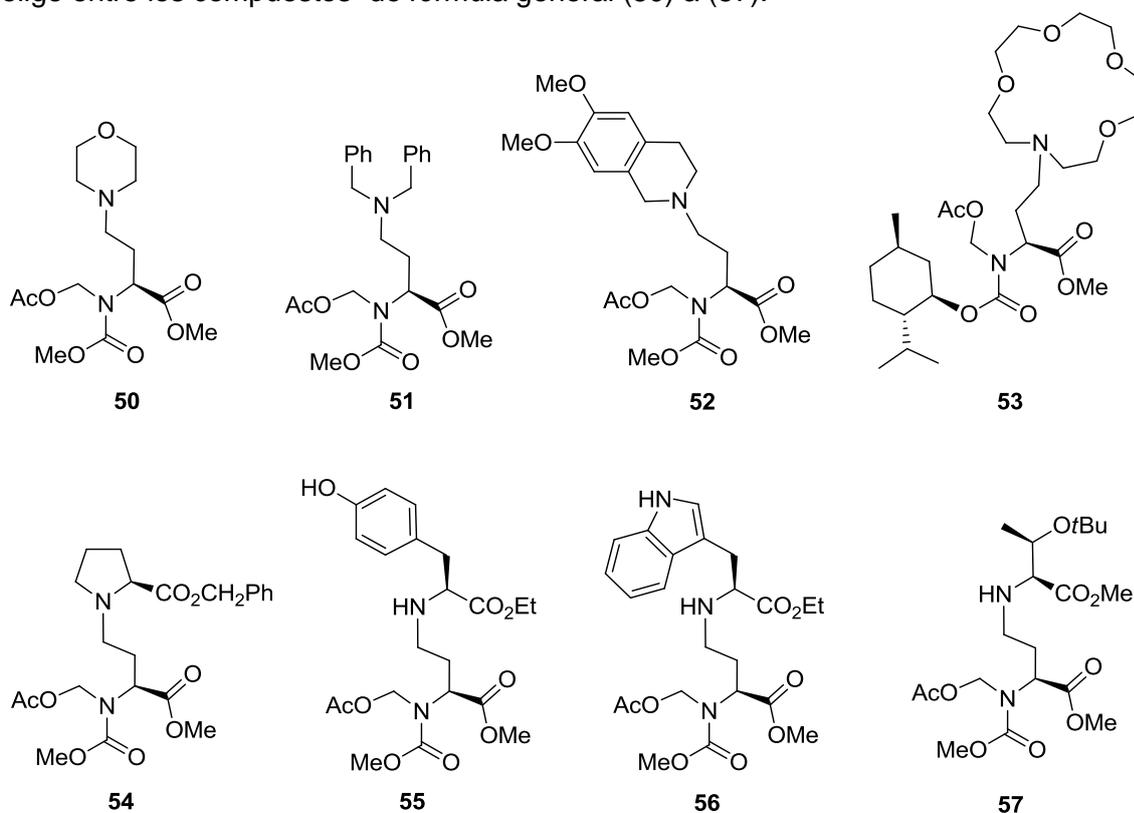
10 17.- Compuesto de fórmula general (38) según la reivindicación 16, caracterizado por un anillo de lactona o lactama, siendo X = O, NH o N-alquilo, y siendo Y un grupo alquilo que está unido directamente al grupo X, y que procede de la reducción o de la aminación reductiva de compuestos de fórmula general (37).

18.- Compuesto de fórmula general (38) según la reivindicación 17, caracterizado porque se elige entre los compuestos de fórmula general (44) a (49).



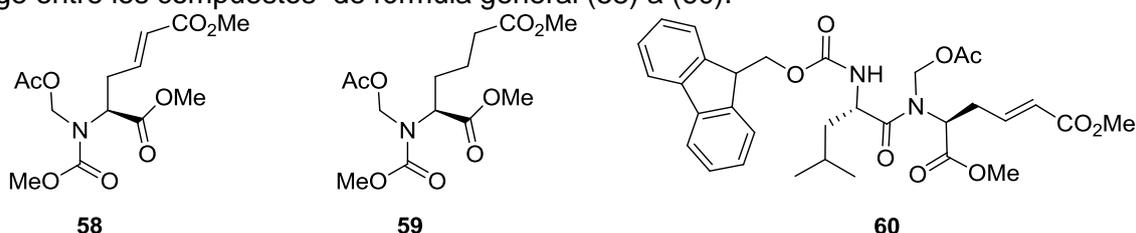
15 19.- Compuesto de fórmula general (38) según la reivindicación 16, caracterizado porque Y = metilnamino, que procede de la aminación reductiva de compuestos de fórmula general (37).

20.- Compuesto de fórmula general (38) según la reivindicación 19, caracterizado porque se elige entre los compuestos de fórmula general (50) a (57).



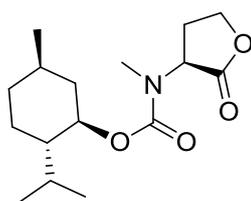
5 21.- Compuesto de fórmula general (38) según la reivindicación 16, caracterizado porque Y = alqueno o alquilo, que procede de la transformación de compuestos de fórmula general (37) por medio de una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons seguida o no por reducción de la olefina.

10 22.- Compuesto de fórmula general (38) según la reivindicación 21, caracterizado porque se elige entre los compuestos de fórmula general (58) a (60).

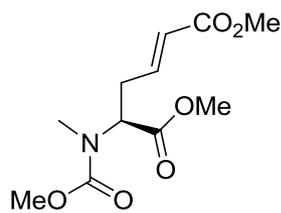


15 23.- Compuesto de fórmula general (38) según las reivindicación 16, caracterizado porque R = Me, que procede de la reducción de compuestos (37) donde N-R es un N,O-acetal, preferentemente NCH₂OAc.

24.- Compuesto de fórmula general (38) según la reivindicación 23, caracterizado porque se elige entre los compuestos de fórmula general (61) o (62).



61



62

- 25.- Uso de un compuesto de fórmula general (37) según la reivindicación 14 para la identificación de nuevos compuestos con actividad catalítica, biológica y/o farmacológica.
- 5
- 26.- Uso de un compuesto de fórmula general (38) según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 24, para la identificación de nuevos compuestos con actividad catalítica, biológica y/o farmacológica o utilidad como sondas médicas en imagen molecular.
- 10
- 27.- Uso de un compuesto de fórmula general (38), según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22, en el cual la agrupación N-R es de tipo *N,O*-acetal, siendo preferentemente $R = CH_2OAc$, para modificarlo por reducción o adición de nucleófilos, generando derivados de amino ácidos donde N-R es N-alkilo, preferentemente N-metilo.
- 15
- 28.-Uso de un compuesto de fórmula general (37) o (38) según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 24, para la obtención de un derivado de mayor tamaño, como un péptido, depsipéptido o de un conjugado.