

Curso de doctorado: Fármacos quirales.
Métodos de síntesis de compuestos enantioméricamente puros.

1. Introducción. Generalidades.
2. Síntesis EPC usando aminoácidos.
3. Péptidos. Inhibidores de proteasas. Híbridos péptido-molde.
4. Síntesis EPC usando hidroxiácidos.
5. Lactonas quirales como intermedios sintéticos.
6. Síntesis EPC usando terpenos.
7. Síntesis asimétrica con formación de enlace C-C. Introducción.
8. Síntesis asimétrica. Adición nucleófila.
9. Síntesis asimétrica. Enolatos.
10. Síntesis asimétrica. Reacción aldólica.
11. Síntesis asimétrica. Nucleófilos quirales.
12. Transposiciones sigmatrópicas.
13. Síntesis asimétrica. Reacciones diversas de olefinas:
isomerización de olefinas, hidroformilación/acilación, adición conjugada
14. Síntesis asimétrica. Formación de compuestos cíclicos: Diels-Alder, ciclopropanación, Staudinger.
15. Biocatálisis.

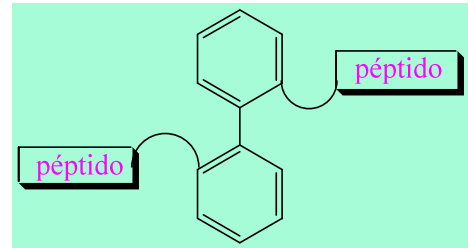
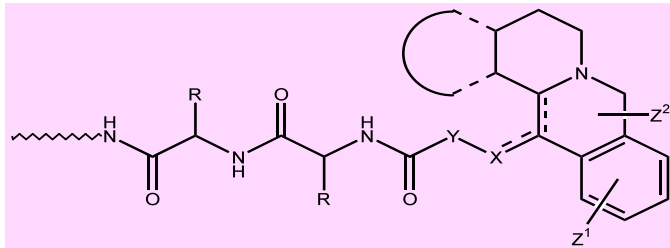
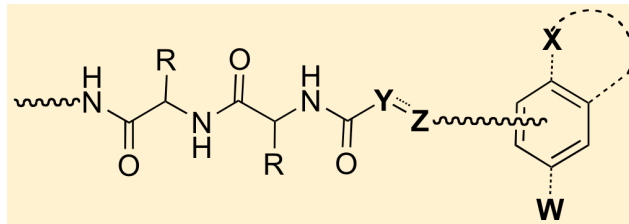
Síntesis EPC con aminoácidos

Aplicación a la preparación de híbridos péptido-molde

Inhibidores de proteasas con cisteína

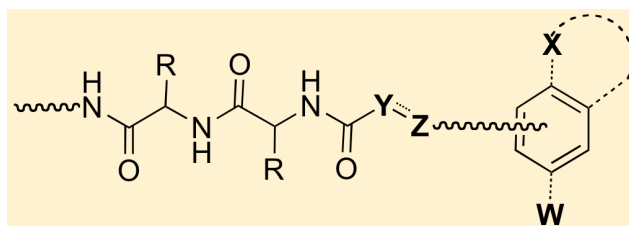
Calpaina

Híbridos péptido-areno: Heterociclos y bifenilos como moldes.



3

Híbridos péptido-molde. Híbridos péptido-areno.



CARACTERÍSTICAS DEL MOLDE:

El molde debe tener rigidez conformacional (disposición conformacional)

Funcionalidad adicional de la molécula (generación de diversidad molecular, útil desde un punto de vista de actividad biológica)

Su síntesis debe ser eficaz (corta, alto rendimiento y selectividad)

Hidrofobicidad del molde

Presencia de anillos aromáticos

4

COMPUESTOS AROMÁTICOS (ARENOS)

CARACTERÍSTICAS

Alta estabilidad termodinámica.

Reactividad: la sustitución es preferida a la adición.

Propiedades magnéticas: alta susceptibilidad diamagnética, que influyen en los desplazamientos químicos en RMN.

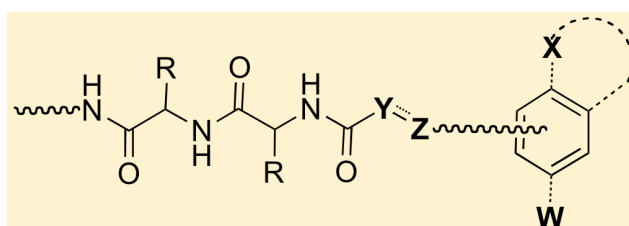
Propiedades electrostáticas: existencia de momentos de alto orden no nulos (i. e.: momento cuadrupolar), que pueden influir en la estructura y/o propiedades de arenos.

Rasgos estructurales moleculares: planaridad, distancias de enlace C-C intermedias entre sencillo y doble.

Rasgos estructurales supramoleculares: posibilidad de participar en una variedad de interacciones, que influyen en muchas propiedades físicas, químico-físicas, tecnológicas y biológicas.

5

Híbridos péptido-areno



Híbridos péptido-molde

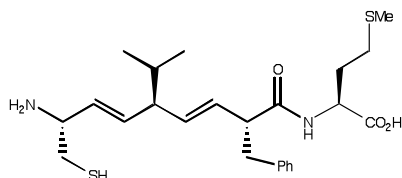
6

Peptidomiméticos/peptoides

Cualquier compuesto que imita la estructura o la actividad de un péptido.

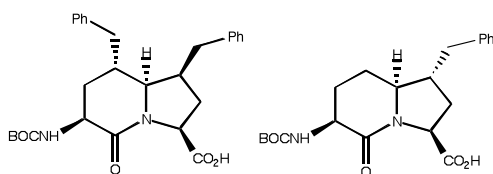
Estrategias

a) Sustitución isoestérica/iselectrónica.



M. D. Lewis y col.
J. Org. Chem. **1999**, 64, 242

b) Sistemas heterocíclicos rígidos.

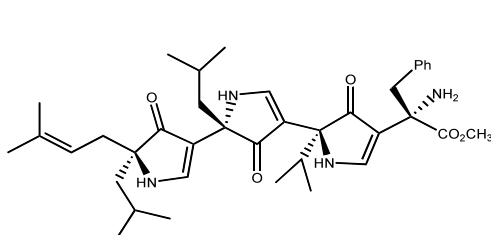


F. Polyack, W. D. Lubell,
J. Org. Chem. **1998**, 63, 5937

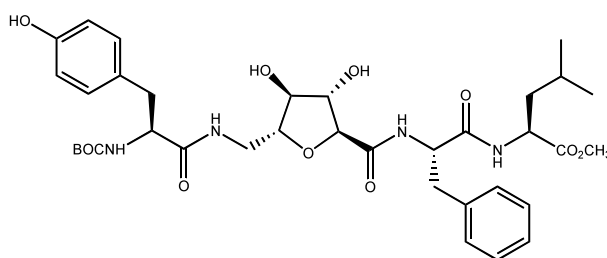
7

Peptidomiméticos/peptoides

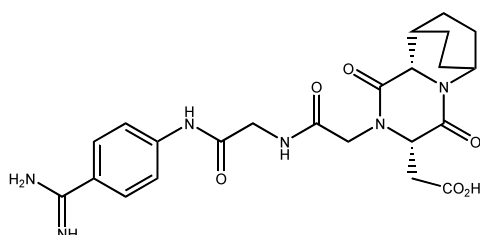
c) Híbridos péptido-molde.



Smith, Hirschmann *et al.*
J. Am. Chem. Soc. **1994**, 116, 9947



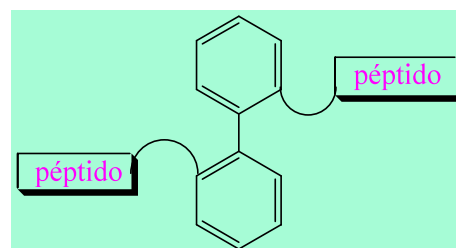
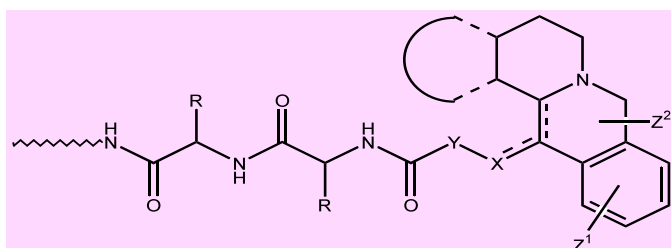
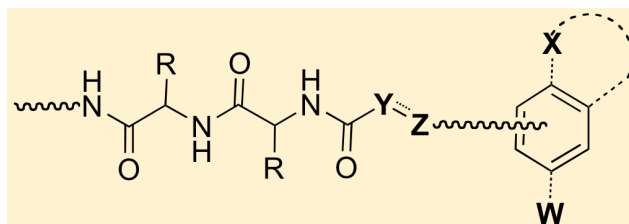
Chakraborty *et al.*
J. Am. Chem. Soc. **1998**, 120, 12962



Lazaro *et al. Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 853

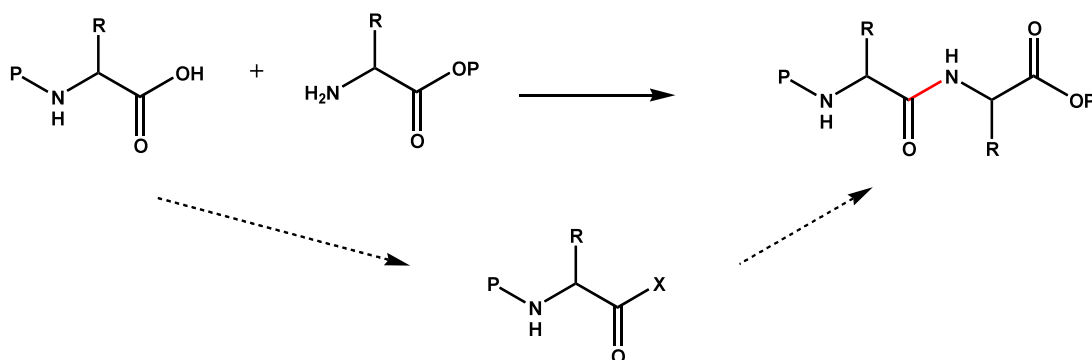
8

Híbridos péptido-areno: Heterociclos y bifenilos como moldes.



9

Síntesis de péptidos. Breve resumen.



Aspectos importantes: protección adecuada de grupos amino y carboxilo (*ortogonalidad*).

Necesidad de activar el electrófilo: uso de reactivos “preformados” o activación “*in situ*”.

Selección de reactivo activante o condensante adecuado.

Reacción rápida, sin racemización.

Barato.

Soluble en disolventes orgánicos.

No tóxico.

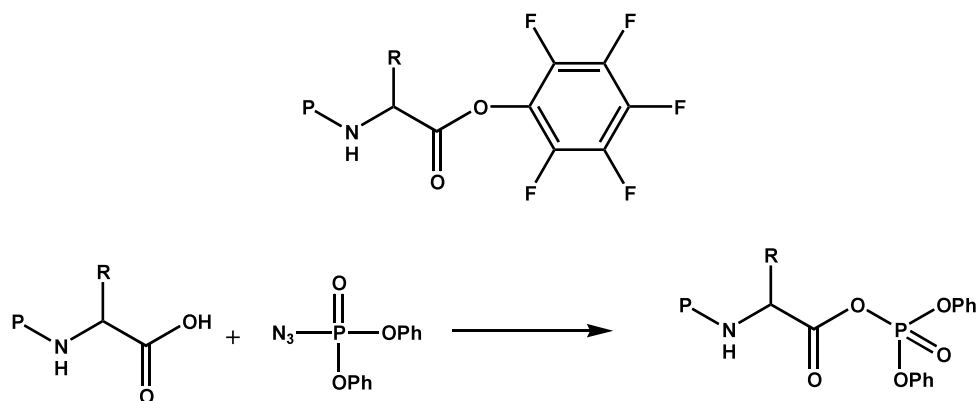
Estable.

10

Síntesis de péptidos. Activación del grupo carboxilo .

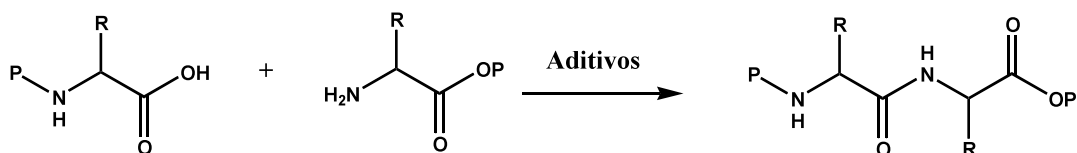


Reactivos electrófilos: haluros de acilo, anhídridos, acil azidas, ésteres activos, anhídridos mixtos con derivados de ácidos fosfórico y similares.

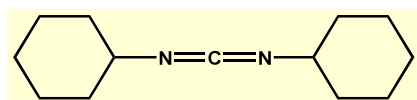


11

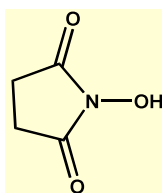
Síntesis de péptidos. Activación del grupo carboxilo .



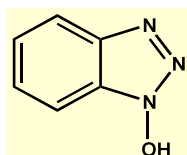
Aditivos: carbodiimidas (DCC, EDC), reactivos de fosfonio/uronio, HOSu, HOBT y compuestos relacionados.



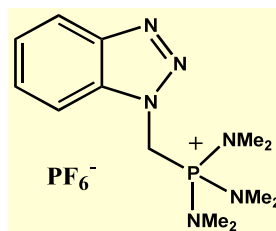
DCC



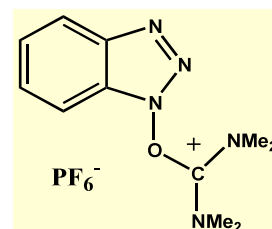
HOSu



HOBT



BOP

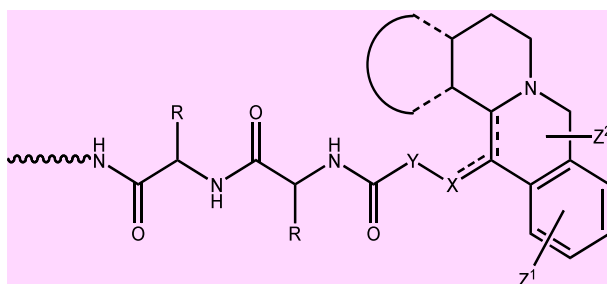
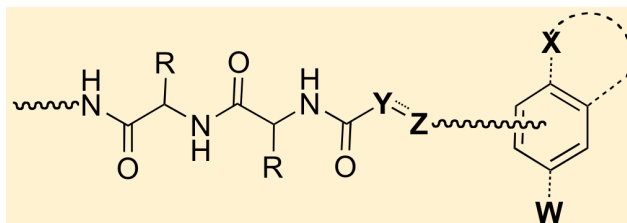


HBTU

Williams, Albericio, Giralt; *Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins*. CRC Press, 1997.

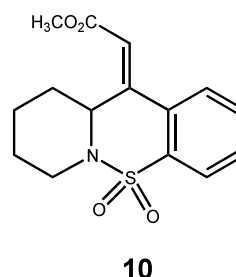
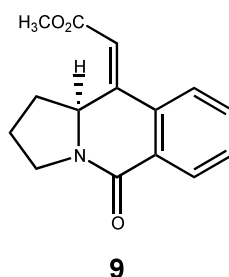
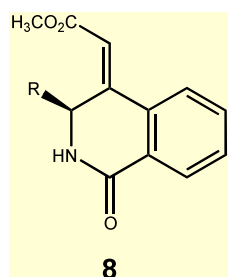
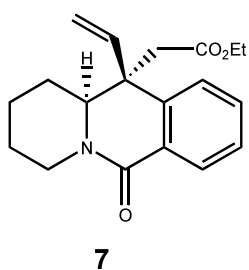
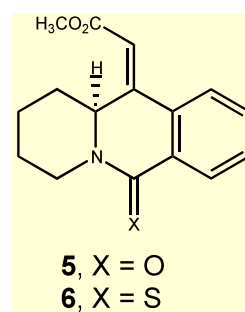
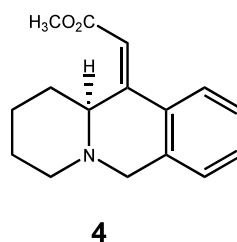
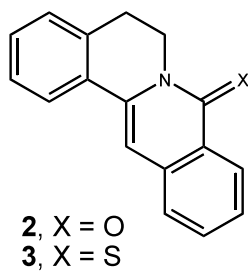
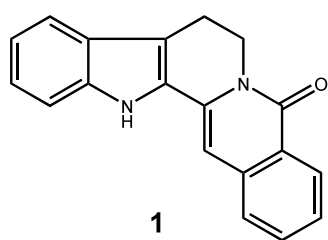
12

Híbridos péptido-areno: Heterociclos como moldes.



13

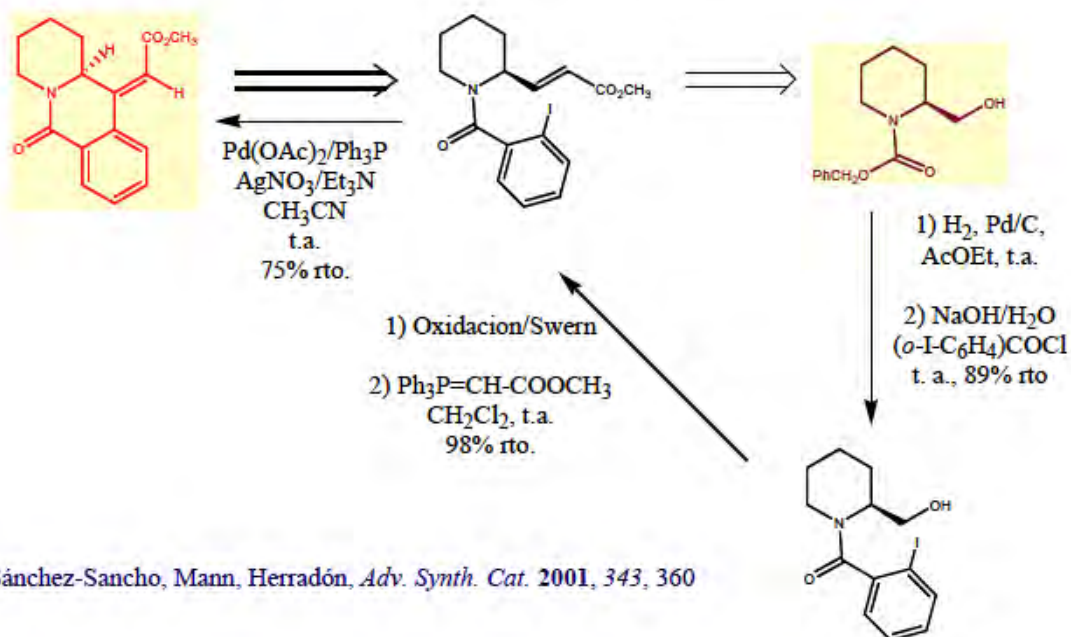
HETEROCICLOS POLIANULARES



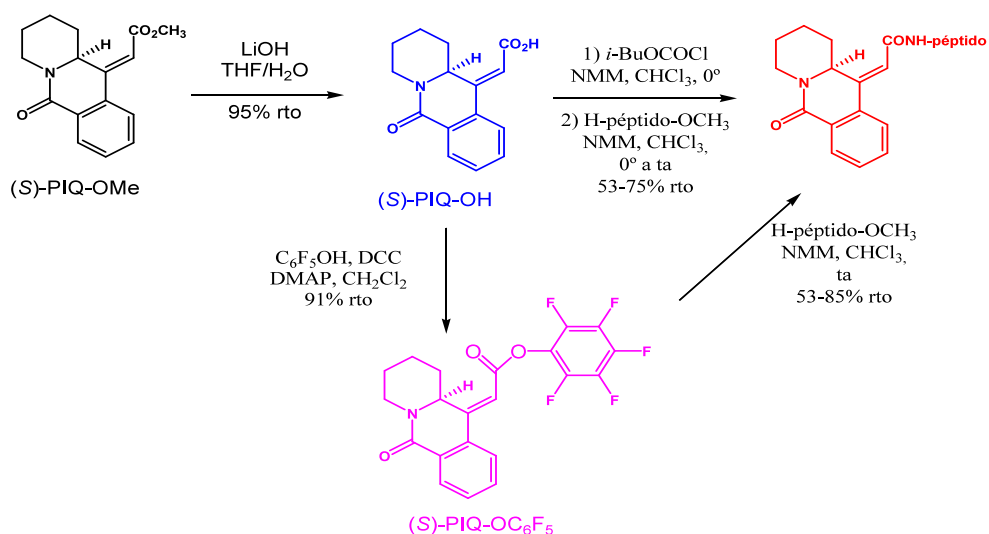
Sánchez-Sancho, Mann, Herradón, *Synlett* **2000**, 509
Sánchez-Sancho, Mann, Herradón, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 360
Salgado, Mann, Sánchez-Sancho, Herradón, *Heterocycles* **2003**, 60, 57

14

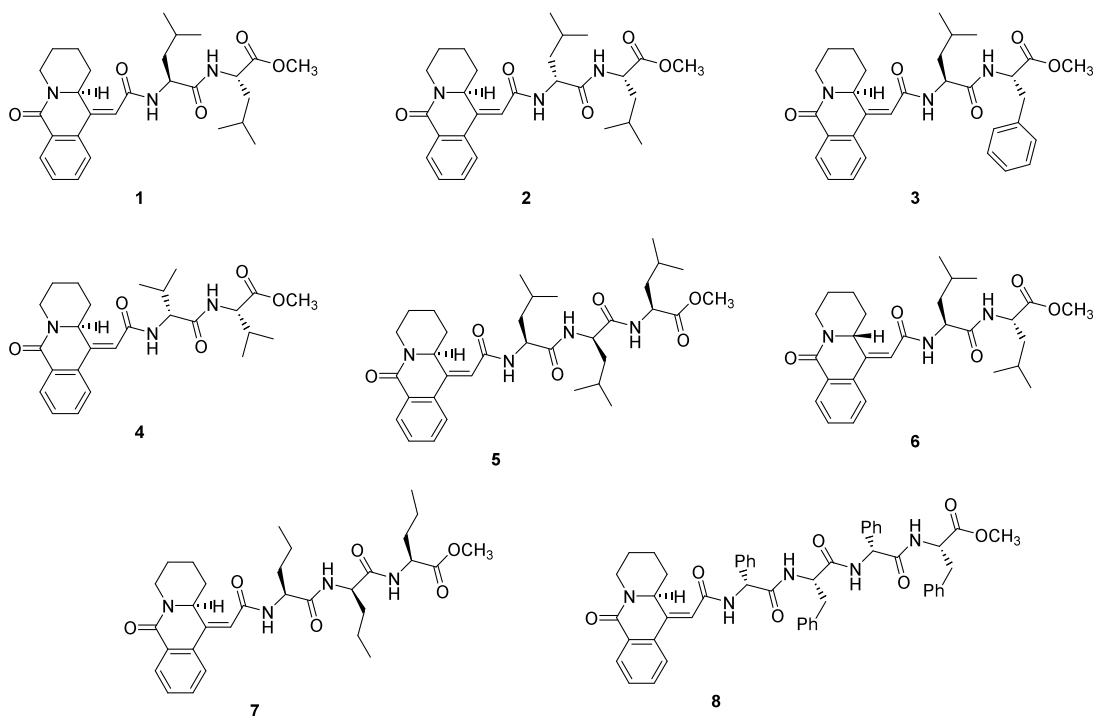
PIRIDO[1,2-*b*]ISOQUINOLINAS QUIRALES



SÍNTESIS DE HÍBRIDOS PÉPTIDO-HETEROCICLO CON PIRIDO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA COMO MOLDE

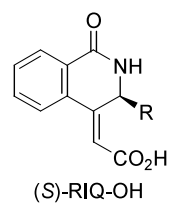
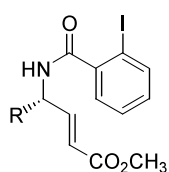
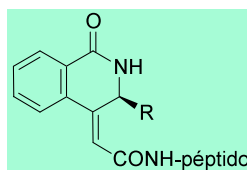
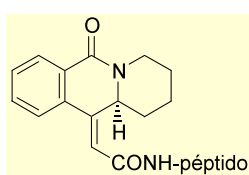


HÍBRIDOS PÉPTIDOS-HETEROCICLO CON MOLDE DE PIRIDO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA

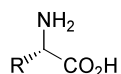


17

HÍBRIDOS PÉPTIDO/HETEROCICLO: INFLUENCIA DE LA RIGIDEZ DEL ANILLO

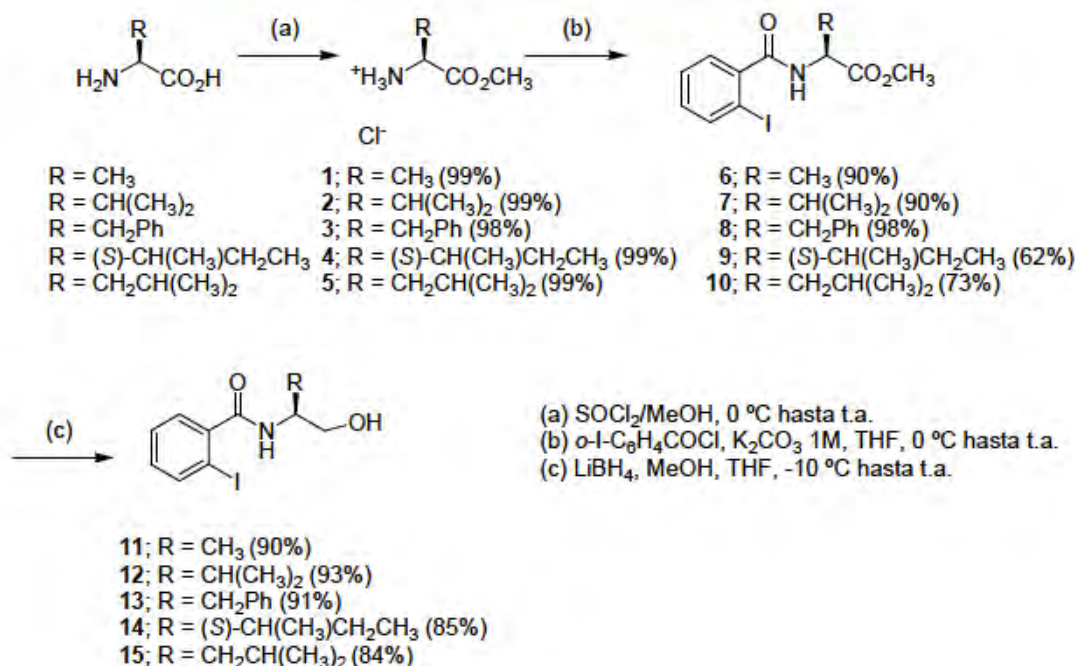


R = CH₃, CH₂Ph, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃



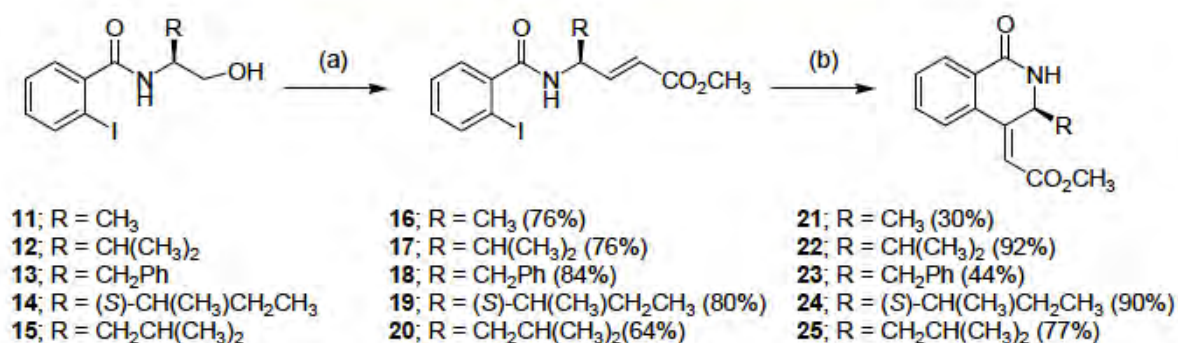
18

SÍNTESIS DE ISOQUINOLINONAS



19

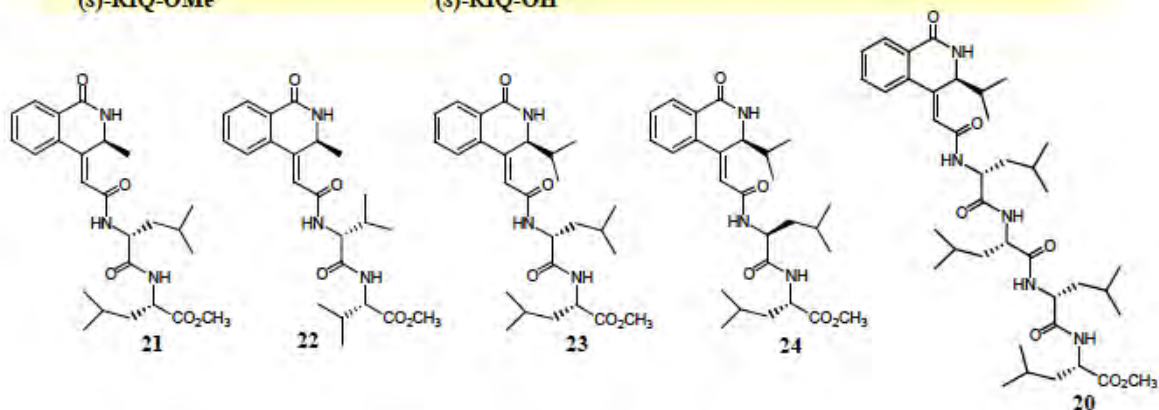
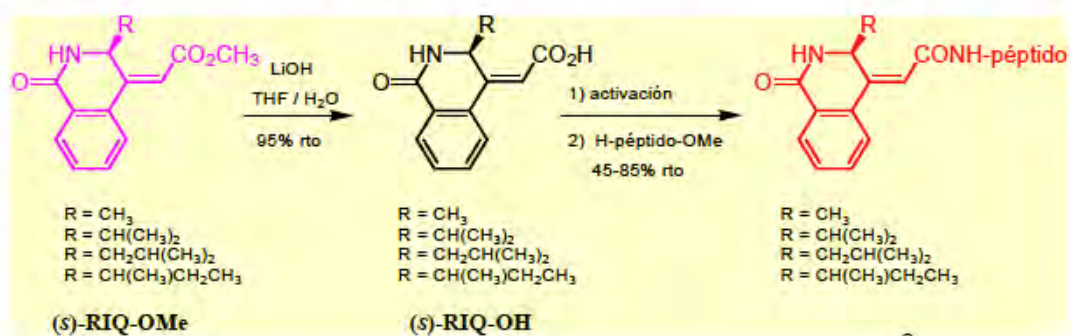
SÍNTESIS DE ISOQUINOLINONAS



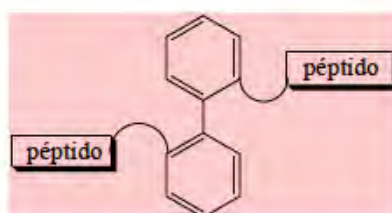
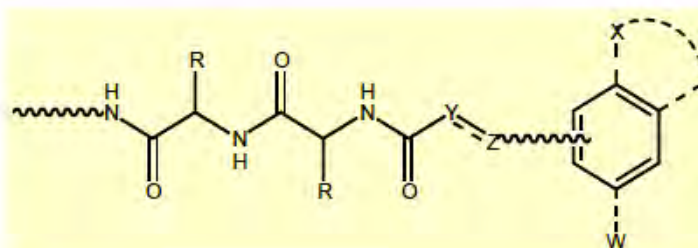
(a) (i) DMSO/(COCl)₂, CH₂Cl₂, -78 °C hasta t.a.
 (ii) Ph₃P=CHCO₂CH₃, CH₂Cl₂, t.a.
 (b) Pd(OAc)₂, Ph₃P, Et₃N, CH₃CN, 70 °C

20

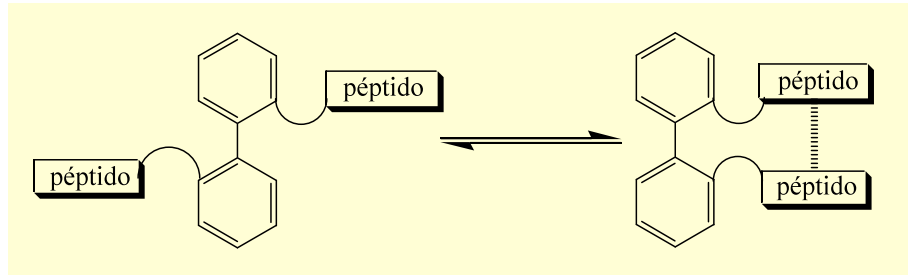
SINTESIS DE HÍBRIDOS PÉPTIDO-ISOQUINOLINA



Híbridos péptido-areno: Bifenilo como molde.



Híbridos péptido-biarilo



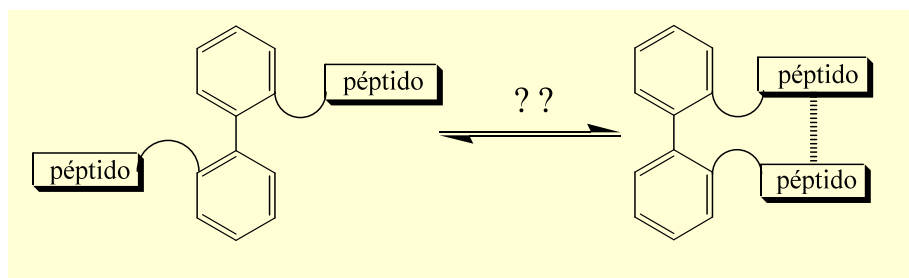
Anillo aromático: interacciones entre átomos no-enlazados covalentemente.

Estructura: estereoquímica de biarilos (aspectos estáticos y dinámicos), conformación de péptidos.

Propiedades. Actividad biológica.

23

Híbridos péptido-bifenilo

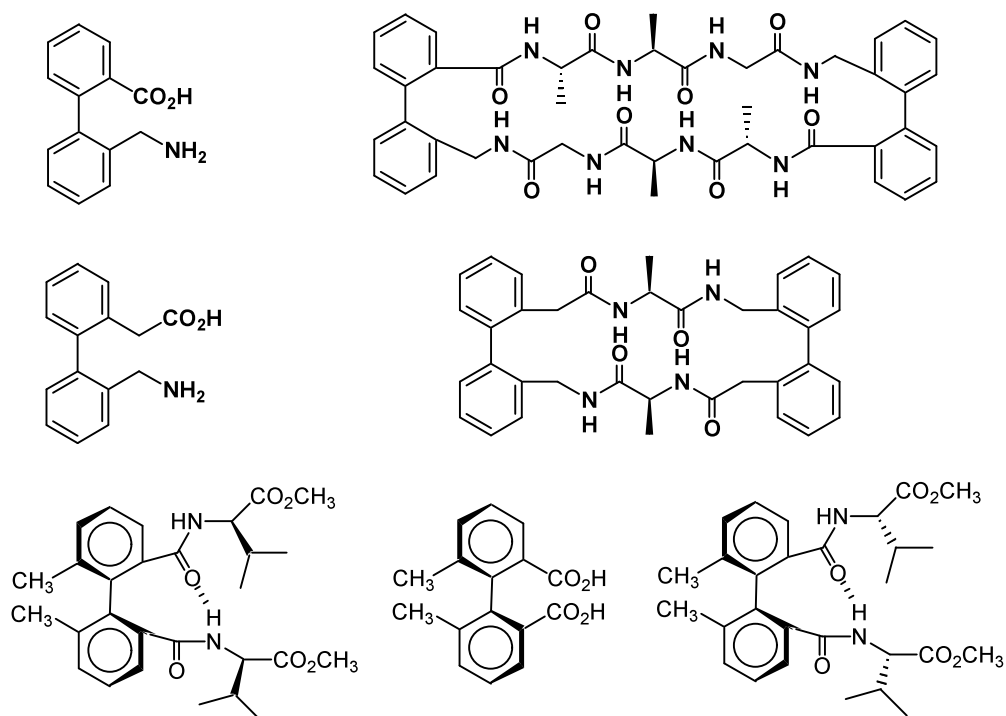


Híbridos péptido-bifenilo: un nuevo tipo de derivados peptídicos.

¿Influencia mutua de los dos rasgos estructurales?

24

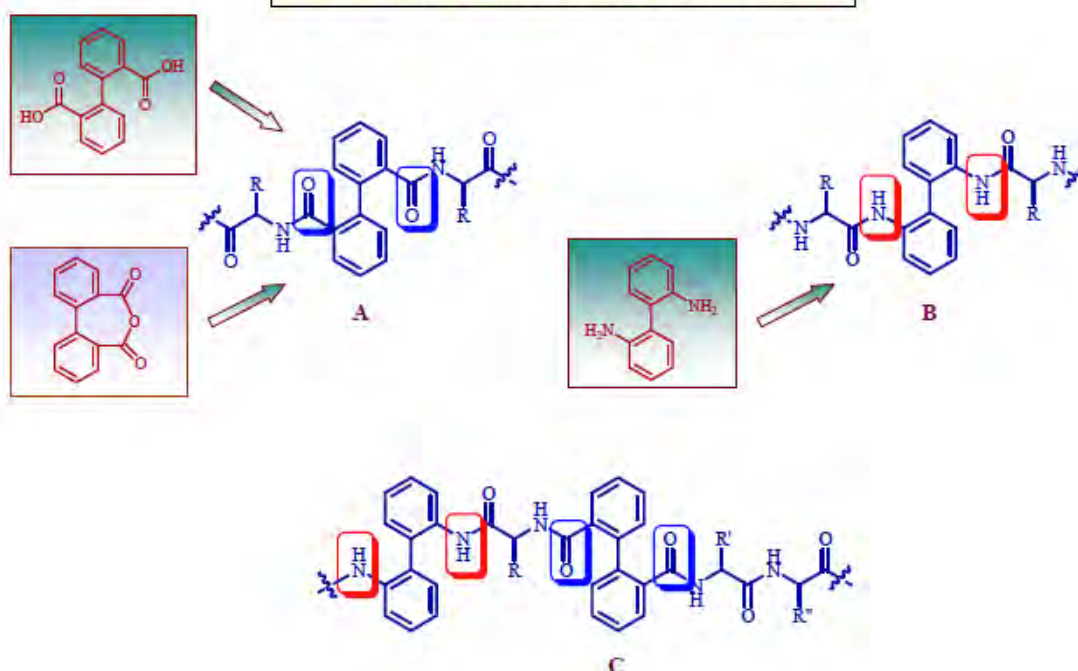
Híbridos péptido-bifenilo. Antecedentes.



Feigel y col. *Chem. Comm.* **1998**, 679; *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 70.

25

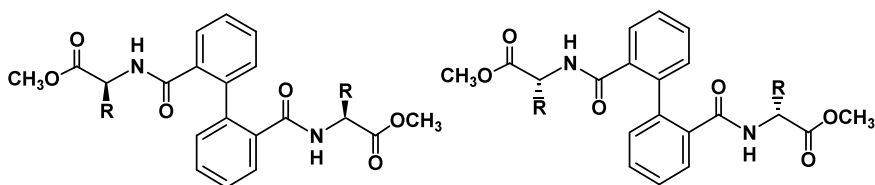
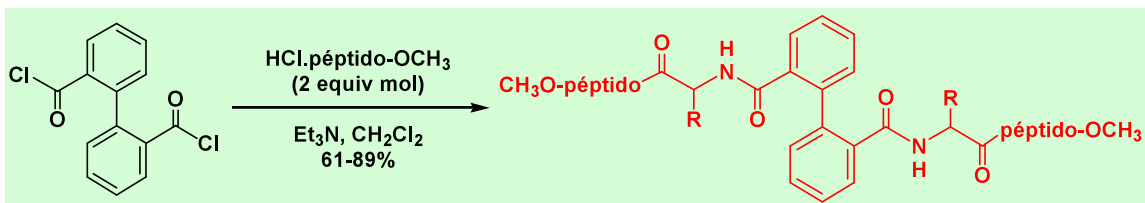
SÍNTESIS DE HÍBRIDOS PÉPTIDO-BIFENILO



26

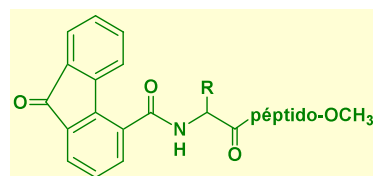
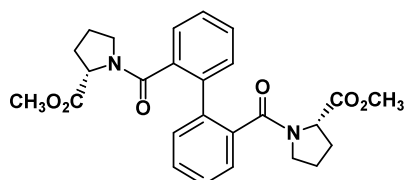
Síntesis de híbridos péptido-bifenilo.

Método A: Compuestos con simetría C₂.



R = H (Gly), CH₃ (Ala), CH₂OH (Ser),
CH₂Ph (Phe), CH₂CH₂SCH₃ (Met)

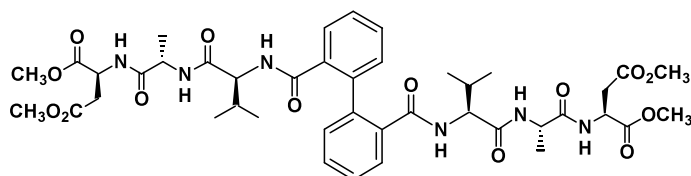
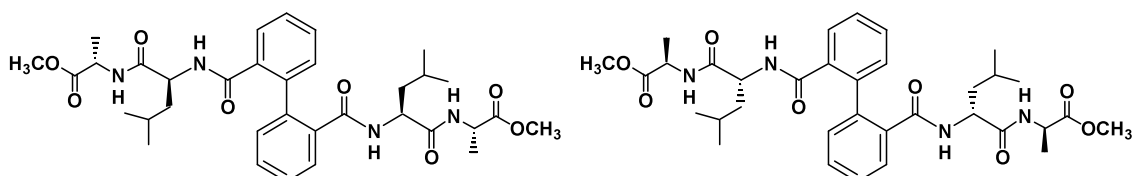
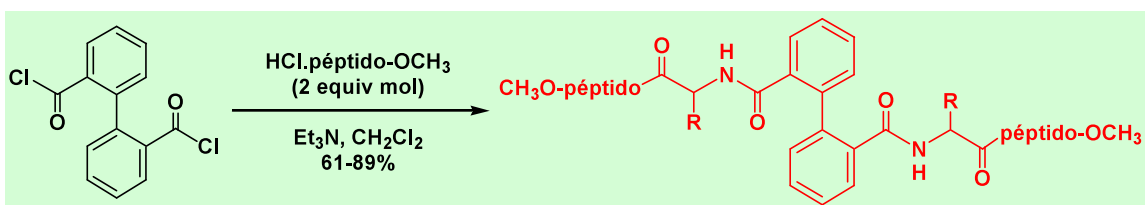
R = CH₃ (Ala), CH₂Ph (Phe),



Producto secundario (5-15%)

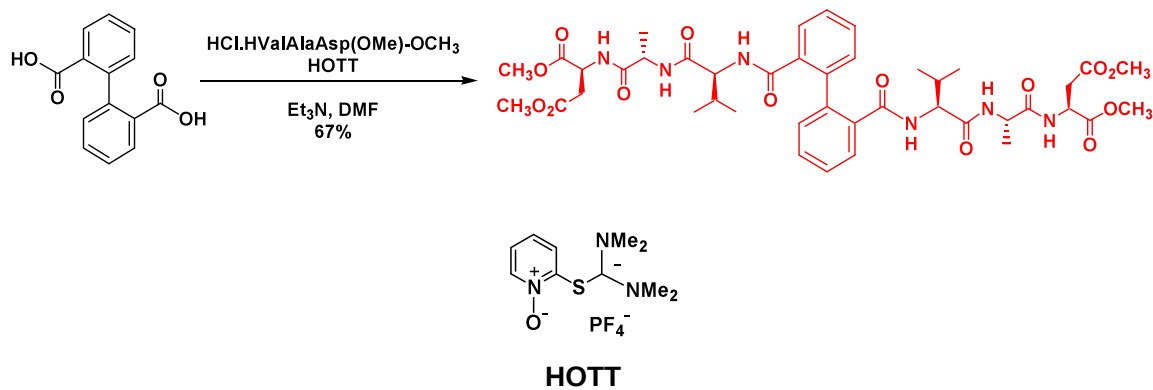
Síntesis de híbridos péptido-bifenilo.

Método A: Compuestos con simetría C₂.



Síntesis de híbridos péptido-bifenilo.

Método B: Compuestos con simetría C₂.

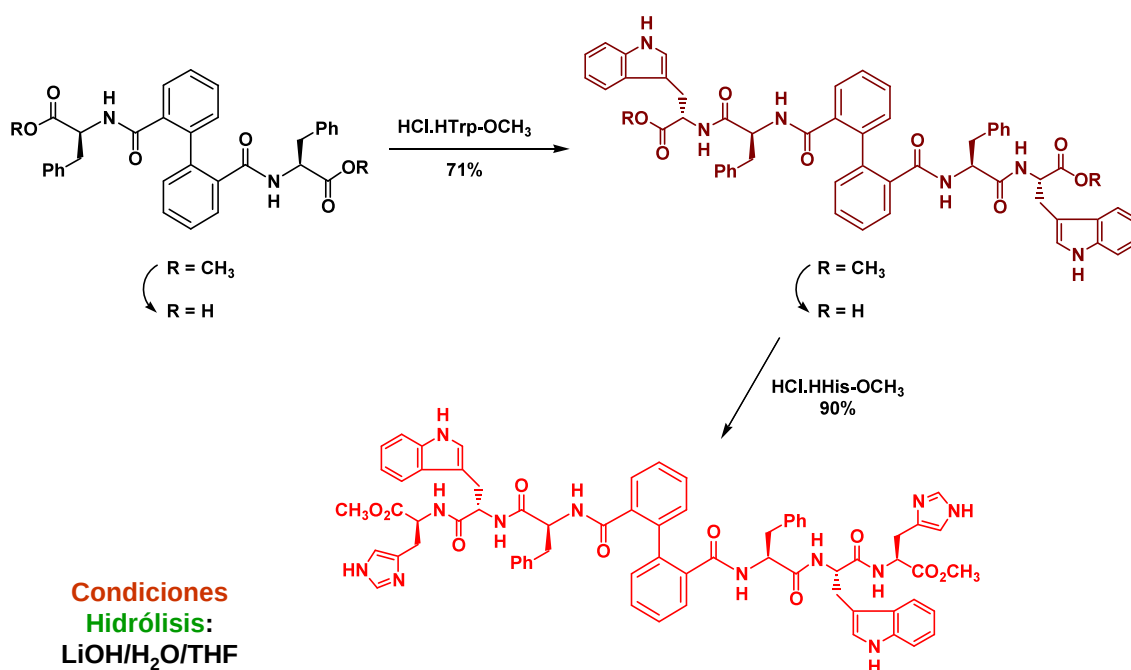


Bailén, Chinchilla, Dodsworth, Nájera, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8936

29

Síntesis de híbridos péptido-bifenilo.

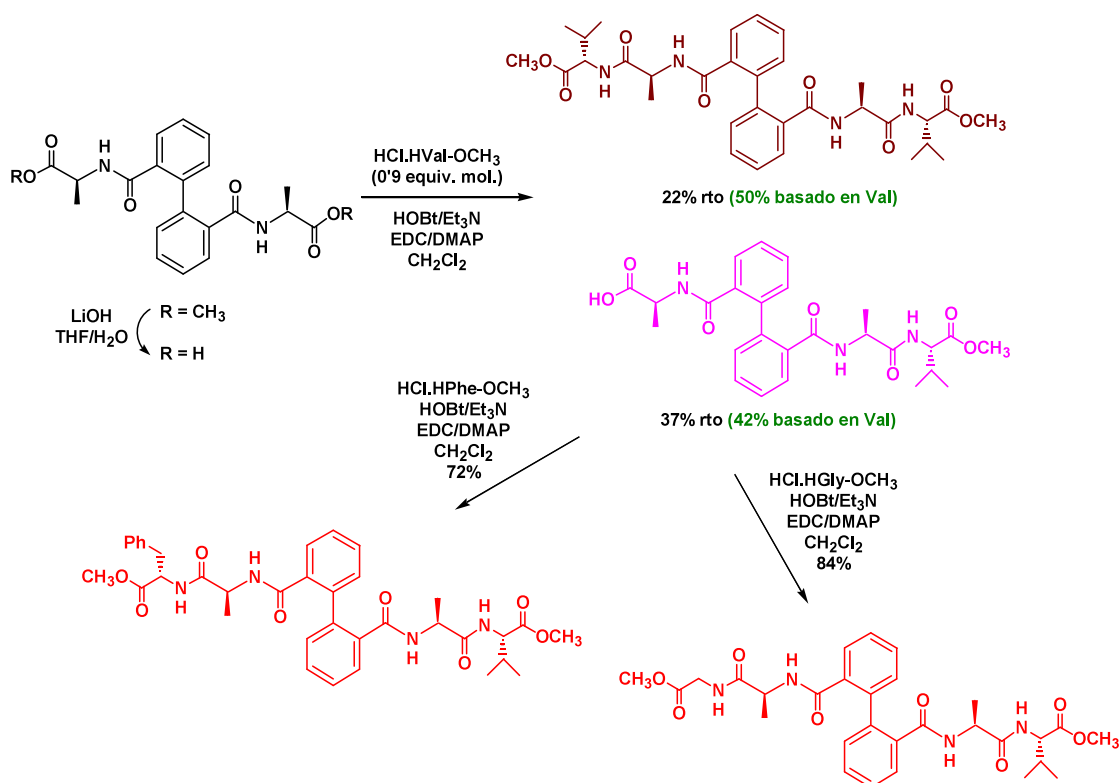
Método C: Síntesis secuencial.



30

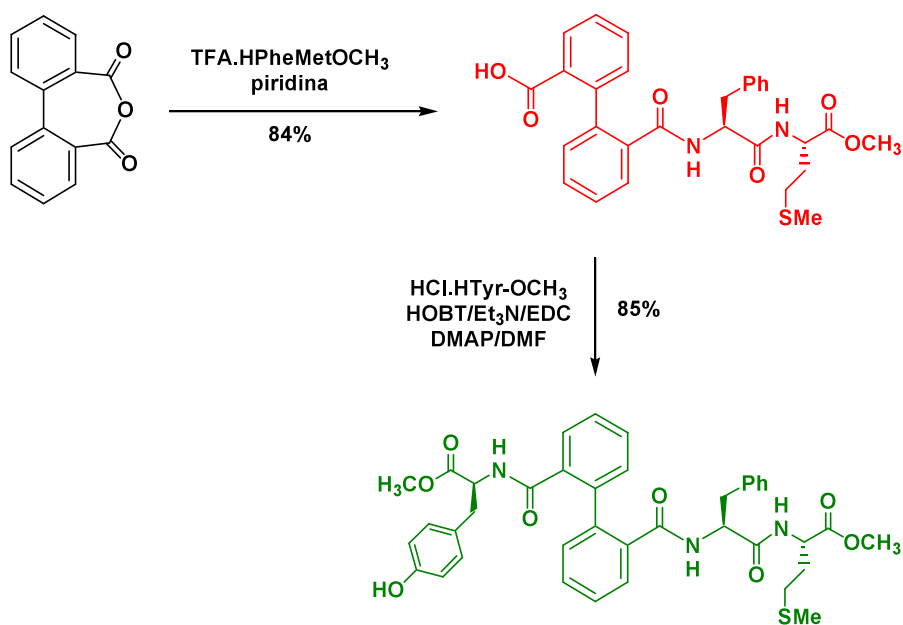
Síntesis de híbridos péptido-bifenilo.

Método D: Síntesis secuencial de híbridos sin simetría C₂.

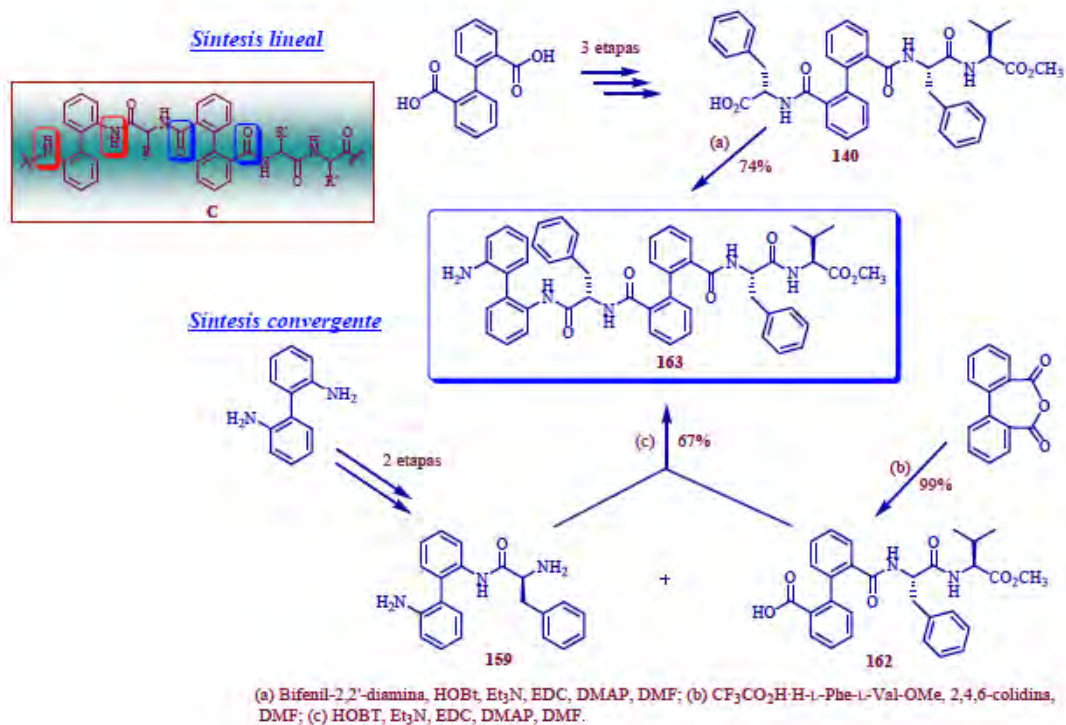


Síntesis de híbridos péptido-bifenilo.

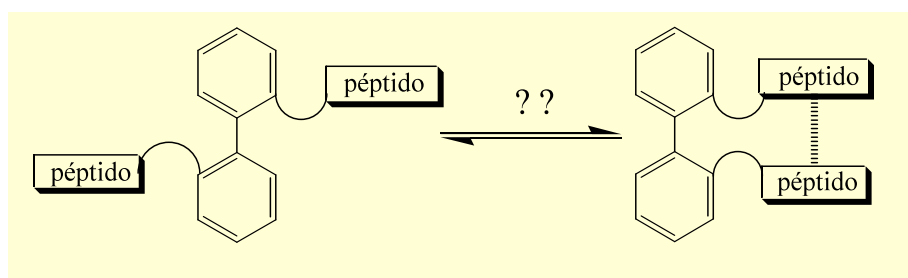
Método E: Compuestos sin simetría C₂.



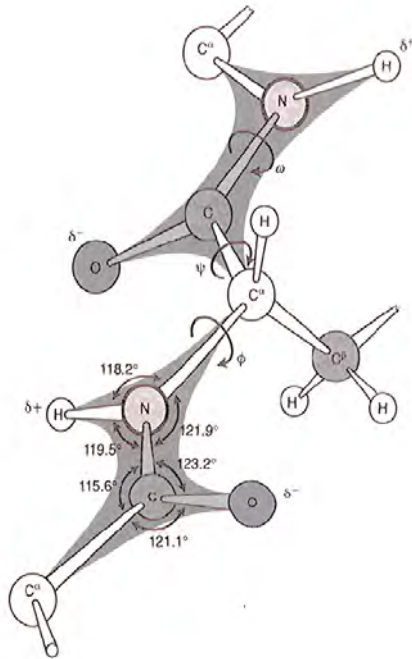
SÍNTESIS DE HÍBRIDOS PÉPTIDO-BIFENILO TIPO C



Estructura de híbridos péptido-bifenilo



Conformación de péptidos. Parámetros geométricos de la cadena peptídica



Las variaciones en los ángulos dihedros ϕ and ψ genera las distintas estructuras secundarias en péptidos.

Hélice α .

Hélice 3_{10} .

Hélice π .

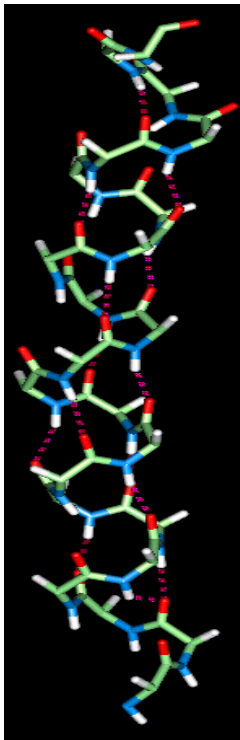
Lámina β (paralela/antiparalela).

Giro β .

Giro γ .

35

Conformación de péptidos: hélice α



Hélice α dextrógira

Pauta de enlace de H: CO (residuo i) con NH ($i+4$).

$$\phi = -57^\circ, \psi = -47^\circ, \omega = 180^\circ$$

3'6 Residuos por giro de hélice

Traslado: 1'4 Å por cada residuo

Hélice 3_{10}

Pauta de enlace de H: CO (residuo i) con NH ($i+3$).

$$\phi = -49^\circ, \psi = -26^\circ, \omega = 180^\circ$$

3'0 Residuos por giro de hélice

Traslado: 2'0 Å por cada residuo

36

Conformación de péptidos: lámina β .

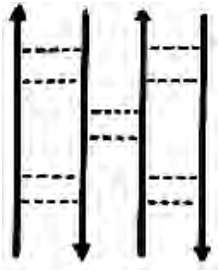


Lámina β antiparalela

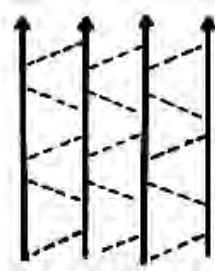


Lámina β paralela

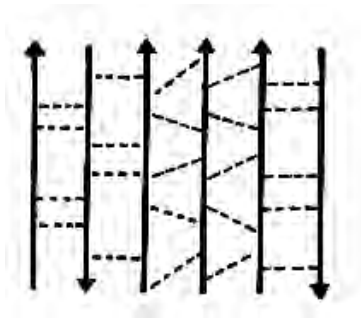


Lámina β mixta

37

Conformación de péptidos: lámina β antiparalela.

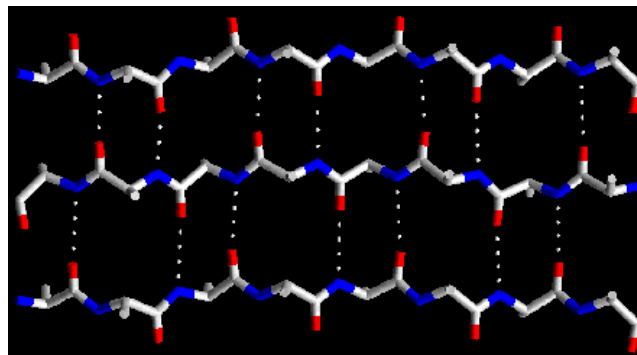


Lámina β antiparalela:

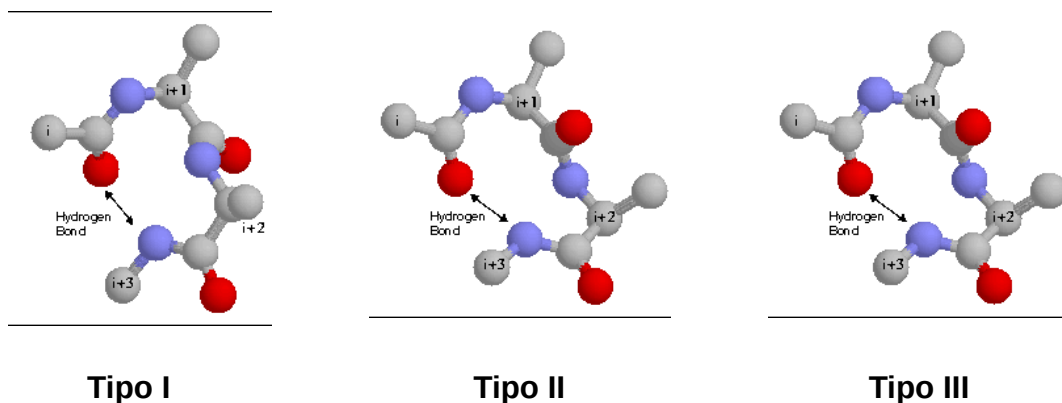
$$\phi = -139^\circ, \psi = +135^\circ, \omega = -178^\circ$$

Lámina β paralela:

$$\phi = -119^\circ, \psi = +113^\circ, \omega = -178^\circ$$

38

Conformación de péptidos: giro β .



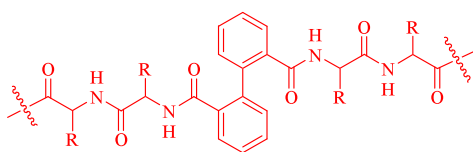
Cambios de dirección en la cadena peptídica.

Enlace de hidrógeno entre el grupo CO del residuo i y el grupo NH del residuo $i+3$.

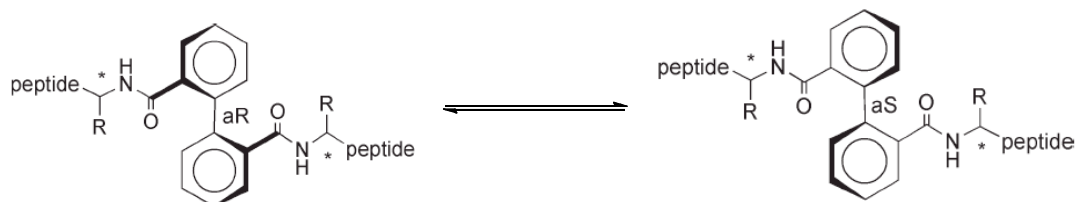
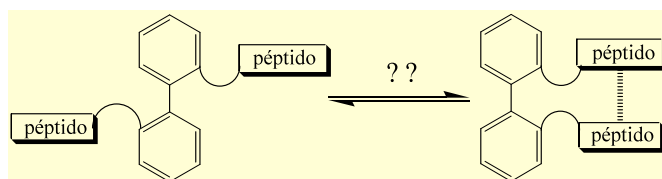
Hay 7 tipos, que se diferencian en los ángulos dihedros de los amino ácidos centrales.

39

Híbridos péptido-bifenilo: Aspectos estructurales.



IR
RMN
Difracción de rayos X



Aspectos dinámicos: equilibrio entre atropisómeros.

40