



Tesis Doctoral

Natalia Mateu Sanchis

Facultad de Farmacia

Departamento de Química Orgánica

**Funcionalizaciones
estereoselectivas de iminolactonas
quirales: aplicación a la síntesis de
peptidomiméticos**

VNIVERSITAT Æ VALÈNCIA

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Química Orgánica

Programa de doctorado:

Química orgánica en la industria químico-farmacéutica



Funcionalizaciones estereoselectivas de iminolactonas quirales: aplicación a la síntesis de peptidomiméticos

Tesis Doctoral

Natalia Mateu Sanchis

Valencia, 2012

Dr. Santos Fustero Lardiés, Catedrático de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia y

Dr. José Luis Aceña Bonilla, Investigador contratado del Departamento de Química Orgánica I de la Universidad del País Vasco

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada **“Funcionalizaciones estereoselectivas de iminolactonas quirales: aplicación a la síntesis de peptidomiméticos”** ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia, por la licenciada en Farmacia **Dña. Natalia Mateu Sanchis** y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Valencia, Julio 2012

Fdo. Santos Fustero Lardiés

Fdo. José Luis Aceña Bonilla

Fdo. Natalia Mateu Sanchis

Agradecimientos

¡¡¡Y por fin los agradecimientos!!! Bufffff, qué recuerdos... Todo empezó en el 2006 cuando al terminar la carrera entré indecisa en el despacho del profesor de química farmacéutica y él me preguntó: “a ver muchacha ¿tú quieres hacer la tesis?” y yo contesté: “yo lo que quiero es trabajar en un laboratorio de química”. Por tanto, quiero agradecer al Prof. Santos Fustero la oportunidad que me ofreció de trabajar en su grupo y la confianza que ha depositado en mí. Ese mismo año, ya decidida a empezar la tesis doctoral, en el Centro de Investigación Príncipe Felipe conocí al Dr. José L. Aceña, mi codirector, quien con su profesionalidad, afán perfeccionista e infinita paciencia despertó mi vocación por la química. Gracias por todo lo que he aprendido.

También quiero agradecer al Dr. Francisco Javier González del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Oviedo por los estudios computacionales realizados en esta Tesis Doctoral.

Gracias también a la Universidad de Valencia por la concesión de la Beca Predoctoral “V Segles” y como no, al Centro de Investigación Príncipe Felipe porque sin darme cuenta se ha convertido en mi segundo hogar (esto último no sé si es bueno...).

A todos y cada uno de mis compañeros de grupo, que no han sido pocos, por los consejos que me han dado y por todos los buenos momentos que pasamos juntos. Muy especialmente a los amigos que he encontrado en el CIPF y que espero de corazón que sigan formando parte de mi vida.

A mis amigos con quienes me encanta compartir esas cervecitas de los viernes y esas largas tertulias que tanto me ayudan a desconectar. Y por supuestísimo a mi Paula por soportar mis ataques de histeria, por escucharme, por tratar de entenderme cuando más lo he necesitado... en resumen: por ser una gran amiga.

A mis padres por todo su amor incondicional y por apoyar mi decisión de emprender una carrera investigadora siendo sin duda lo que más tiempo me roba para estar con ellos. A mi hermano Álvaro por hacerme ser mejor persona. “Vos vull moltíssim!”.

A Paco, mi compañero de viaje, por quererme tal como soy, porque nunca abandona y porque sigue siendo y será el motor de mi vida.

Gracias a todos.

A Paco

ÍNDICE

Capítulo 0. Introducción y objetivos generales.

0.1. INTRODUCCIÓN GENERAL.....	3
0.1.1. Uso de péptidos como fármacos.	3
0.1.2. Aminoácidos conformacionalmente restringidos.	7
0.1.2.1. <i>α-Aminoácidos α,α-disustituidos.</i>	7
0.1.2.2. <i>Estrategias sintéticas para la preparación de aminoácidos cuaternarios quirales.</i>	9
0.1.3. Empleo de iminolactonas quirales en la síntesis de aminoácidos α,α -disustituidos.....	18
0.2. OBJETIVOS GENERALES.....	25

Capítulo 1. Síntesis diastereoselectiva de dipéptidos conformacionalmente restringidos.

1.1. ANTECEDENTES	29
1.1.1. Miméticos de giros- β	29
1.1.2. Estrategias sintéticas para la obtención de peptidomiméticos lactámicos.....	34
1.2. OBJETIVOS	45
1.3. RESULTADOS.....	49
1.3.1. Síntesis del dipéptido cíclico de siete miembros.....	49

1.3.1.1. Formación del ciclo de siete miembros.	49
1.3.1.2. Introducción de un grupo amino en posición α respecto al carbonilo lactámico.	53
1.3.1.3. Eliminación del auxiliar quiral.	61
1.3.2. Síntesis de peptidomiméticos lactámicos con otros tamaños de ciclo.	65
1.3.2.1. Formación de los intermedios comunes.	65
1.3.2.2. Ruta alternativa para la obtención de los compuestos cíclicos de cinco y ocho miembros.	69
1.3.2.3. Obtención del dipéptido cíclico de seis miembros.	73
1.3.3. Análisis conformacional del tripéptido 39.	77
1.3.3.1. Estudios espectroscópicos de RMN.	77
1.3.3.2. Estudios computacionales.	86
1.3.4. Conclusiones.	89
1.4. PARTE EXPERIMENTAL	91
1.4.1. Generalidades.	91
1.4.1.1. Técnicas físicas y espectroscópicas.	91
1.4.1.2. Técnicas cromatográficas.	92
1.4.1.3. Secado de disolventes.	93
1.4.1.4. Reactivos.	93
1.4.1.5. Reacciones en reactor de microondas.	94
1.4.2. Procedimientos generales de síntesis.	94

1.4.3. Síntesis y caracterización de nuevos compuestos.....	98
---	----

Capítulo 2. Síntesis diastereoselectiva de derivados cuaternarios de la prolina y del ácido piperídico: retropéptidos cíclicos parcialmente modificados.

2.1. ANTECEDENTES	121
2.1.1. Derivados cuaternarios de la prolina y ácido piperídico.....	121
2.1.2. Reacciones aza-Michael en la síntesis de compuestos β -aminocarbonílicos.....	125
2.1.2.1. <i>β-Aminoácidos.....</i>	126
2.1.2.2. <i>Retropéptidos parcialmente modificados.....</i>	130
2.1.2.3. <i>β-Homoprolina y ácido β-homopiperídico.....</i>	132
2.2. OBJETIVOS	135
2.3. RESULTADOS.....	137
2.3.1. Síntesis de derivados de la α -metil-prolina y del ácido α -metil-piperídico....	137
2.3.1.1. <i>Preparación de los aminoésteres cuaternarios 90 y 91.....</i>	137
2.3.1.2. <i>Formación de los sistemas piperidínicos y piperidínicos.....</i>	140
2.3.2. Síntesis de otros derivados cuaternarios del ácido piperídico.....	154
2.3.2.1. <i>Preparación de otros derivados α-alquilados del compuesto 104.....</i>	154
2.3.2.2. <i>Preparación del análogo fluorado del derivado del ácido α-metil-piperídico 105.....</i>	157
2.3.3. Síntesis de retopéptidos cíclicos parcialmente modificados.....	161

2.3.3.1. <i>Elongación del extremo C-terminal de la subunidad β-aminocarbonílica en el compuesto 107</i>	163
2.3.3.2. <i>Elongación de ambos extremos C-terminal en el compuesto 136</i>	166
2.4. PARTE EXPERIMENTAL	175
2.4.1. Generalidades.....	175
2.4.1.1. <i>Técnicas físicas y espectroscópicas</i>	175
2.4.1.2. <i>Técnicas cromatográficas</i>	176
2.4.1.3. <i>Secado de disolventes</i>	177
2.4.1.4. <i>Reactivos</i>	177
2.4.1.5. <i>Reacciones en reactor de microondas</i>	177
2.4.2. Procedimientos generales de síntesis.....	178
2.4.3. Síntesis y caracterización de nuevos compuestos.....	181

Capítulo 3. Adiciones diastereoselectivas intramoleculares de alil- y propargilsilanos a cationes iminio: síntesis de aminoácidos cíclicos y bicíclicos cuaternarios.

3.1. ANTECEDENTES	211
3.1.1. Ácidos 1-aminocicloalcanocarboxílicos.....	211
3.1.2. Derivados bicíclicos de la prolina y del ácido piperídico.....	216
3.1.3. Adición de alil- y propargilsilanos a cationes iminio.....	221
3.2. OBJETIVOS	231

3.3. RESULTADOS.....	233
3.3.1. Síntesis de sistemas espirocíclicos.....	233
3.3.1.1. <i>Estudio de la diastereoselectividad de la ciclación.</i>	234
3.3.1.2. <i>Asignación de la estereoquímica de los espirociclos 154 y 155.</i>	238
3.3.1.3. <i>Estudio del estado de transición de la ciclación vía catión iminio.</i>	239
3.3.1.4. <i>Determinación de la pureza óptica.</i>	240
3.3.2. Síntesis de ácidos 1-aminocicloalcanocarboxílicos (1-ACACs).....	242
3.3.3. Funcionalización de la cadena lateral.....	245
3.3.4. Síntesis de otros sistemas espirocíclicos.	247
3.3.5. Síntesis de aminoácidos bicíclicos: ácido biciclopipecólico y bicicloprolina... 249	
3.3.5.1. <i>Síntesis del ácido biciclopipecólico.</i>	250
3.3.5.2. <i>Síntesis de la bicicloprolina.</i>	256
3.4. PARTE EXPERIMENTAL	263
3.4.1. Generalidades.....	263
3.4.1.1. <i>Técnicas físicas y espectroscópicas.</i>	263
3.4.1.2. <i>Técnicas cromatográficas.</i>	264
3.4.1.3. <i>Secado de disolventes.</i>	265
3.4.1.4. <i>Reactivos.</i>	265
3.4.1.5. <i>Reacciones en reactor de microondas.</i>	265
3.4.2. Procedimientos generales de síntesis.....	266
3.4.3. Síntesis y caracterización de nuevos compuestos.....	268

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AA	aminoácido	DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
Å	angstroms	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
Ac	acetilo	DCC	<i>N,N'</i> -diclohexilcarbodiimida
ACAC	ácido 1-aminocicloalcanocarboxílico	DCE	1,2-dicloroetano
ACH	acetocianohidrina	DCM	diclorometano
ACPD	ácido 1-aminociclopentano-1,3-dicarboxílico	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
Aib	ácido 2-aminoisobutírico	DHP	dihidropirano
AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo	DIC	<i>N,N'</i> -diisopropilcarbodiimida
Ala	alanina	dis.	disolución
Ar	arilo	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
atm	atmósferas	DMAP	4-dimetilaminopiridina
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano	DME	dimetoxietano
BDZ	benzodiazepinas	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
Bn	bencilo	DMSO	dimetilsulfóxido
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	<i>ee</i>	exceso enantiomérico
BTD	<i>bicyclic β-turn dipeptide</i>	EI	impacto electrónico
Bu	butilo	EMAR	espectroscopía de masas de alta resolución
cat	catalizador	equiv	equivalentes
Cbz	benciloxicarbonilo	Et	etilo
CCF	cromatografía en capa fina	FAB	bombardeo de átomos rápidos
CM	metátesis cruzada	Gly	glicina
<i>col.</i>	colaboradores	h	horas
conc.	concentrado	Hex	hexilo
Cy	ciclohexilo	HMPA	hexametilfosforoamida
δ	desplazamiento químico en ppm	HOBt	hidroxibenzotriazol
		HPLC	<i>High-performance liquid</i>

	<i>chromatography</i>	R _f	factor de retención
Hz	hertzios	RMN	resonancia magnética nuclear
Iva	isovalina	ROM	metátesis con apertura de anillo
L	ligando		
LDA	diisopropilamiduro de litio	SNC	sistema nervioso central
LHMDS	hexametildisilazuro de litio	T ^º	temperatura
M	molar	t. amb.	temperatura ambiente
<i>m</i> -CPBA	ácido meta-cloroperbenzoico	TASF	difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio
Me	metilo	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
min	minutos	TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
mmol	milimol	TBAT	difluorotrifenilsilicato de tetrabutilamonio
m.o.	microondas	TBS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
Ms	metanosulfonilo	TEA	triethylamina
NBS	<i>N</i> -bromo succinimida	Tf	trifluorometanosulfonilo
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina	TFA	ácido trifluoroacético
<i>n</i> Oe	<i>Nuclear overhauser effect</i>	TFE	trifluoroetanol
NOESY	<i>Nuclear overhauser effect spectroscopy</i>	THF	tetrahidrofurano
Ox.	oxidación	TM	tamices moleculares
Ph	fenilo	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametilendiamina
PMP	<i>para</i> -metoxifenilo	TMP	trimetilpiridina
PMR	retropéptido parcialmente modificado	TMS	trimetilsililo
ppm	partes por millón	TMSE	2-(trimetilsilil)etilo
ppb	partes por billón	Ts	4-toluensulfonilo
Pr	propilo	uv	ultravioleta
<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -tolilo	VHC	virus de la hepatitis C
RCM	metátesis con cierre de anillo		
<i>rd</i>	relación diastereoisomérica		

Capítulo 0

Introducción y objetivos generales

0.1. INTRODUCCIÓN GENERAL

0.1.1. Uso de péptidos como fármacos.

En los últimos años, la elucidación del genoma humano y el descubrimiento de péptidos con importantes actividades biológicas tales como hormonas, neurotransmisores y neuromoduladores, ha provocado un aumento en el interés del uso de este tipo de moléculas con fines terapéuticos.¹ Entre las ventajas que aporta el empleo de péptidos como fármacos frente al de pequeñas moléculas orgánicas hay que destacar su alta especificidad y eficacia, su menor toxicidad, su mayor solubilidad y una síntesis e identificación más sencilla. Sin embargo presentan una serie de limitaciones:

- a) Tienen poca estabilidad metabólica al ser susceptibles de proteólisis, tanto en el tracto gastrointestinal como en el suero sanguíneo, por acción de diferentes proteasas.
- b) Su baja biodisponibilidad, ya que difícilmente atraviesan las membranas intestinal y hematoencefálica, debido principalmente a su elevado peso molecular y/o a la escasez de sistemas de transporte específicos, lo cual imposibilita la administración oral del fármaco.²
- c) La rápida eliminación a través del hígado y los riñones.
- d) La dificultad a la hora de conferir al péptido la estructura secundaria bioactiva: los péptidos pequeños (15-20 residuos como máximo), no se disponen en una estructura secundaria definida, y pueden interactuar con receptores alternativos distribuidos por todo el organismo, lo cual provoca una falta de especificidad. Por otra parte, los péptidos grandes necesitan de asistencia enzimática para adoptar la estructura deseada.

¹ *Peptides. Synthesis, Structure and Applications*; Gutte, B. Ed.; Academic Press, Inc., San Diego, **1995**.

² Loffet, A. J. *Peptide Sci.* **2002**, *8*, 1-7.

Uno de los principales objetivos de la química médica actual es el desarrollo de nuevas estrategias que permitan solventar los inconvenientes del uso clínico de péptidos. Gran parte de estas investigaciones van encaminadas hacia el diseño de moléculas que mimeticen la acción biológica de los péptidos, también conocidas como **peptidomiméticos**.³

Existen diferentes tipos de peptidomiméticos en función del grado de modificación que presenten. El concepto de *péptidos modificados* se asigna a aquellos peptidomiméticos donde la naturaleza de la cadena peptídica no se encuentra alterada. Este grupo presenta una amplia variedad de modificaciones, dirigidas principalmente a aumentar la estabilidad proteolítica de los mismos, entre la cuales encontramos:

- La protección de los extremos *N*- y *C*-terminal, mediante aminoacetilación, carboxiamidación o introducción de aminoácidos modificados.⁴ La protección de la posición *C*-terminal del péptido es una estrategia que permite aumentar la estabilidad enzimática del mismo mientras que la acetilación del extremo *N*-terminal mejora el paso de los péptidos a través de las membranas biológicas.
- La ciclación de la secuencia peptídica.⁵ Al reducir la flexibilidad conformacional, además de estabilidad metabólica, dotamos a la molécula de una mayor selectividad y biodisponibilidad.
- La alquilación de los nitrógenos del enlace peptídico.⁶ La metilación de los nitrógenos de los enlaces amida mejora la estabilidad evitando así su degradación por parte de las endopeptidasas.

³ (a) Hruby, V. J.; Balse, P. M. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 945-970. (b) Adessi, C.; Soto, C. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 963-978. (c) Hodgson D. R. W.; Sanderson J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 422-430. (d) Che, Y.; Brooks, B. R.; Marshall, G. R. *J. Comp. Aided Mol. Des.* **2006**, *20*, 109-130. (e) Grauer, A.; König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5099-5111. (f) Liskamp, R. M. J.; Rijkers, D. T. S.; Kruijtzter, J. A. W.; Kemmink, J. *ChemBioChem* **2011**, *12*, 1626-1653.

⁴ (a) Benuck, M.; Marks, N. *Life Sci.* **1976**, *19*, 1271-1276. (b) Heavner, G. A.; Kroon, D. J.; Audhya, T.; Goldstein, G. *Peptides* **1986**, *7*, 1015-1019.

⁵ Fairlie, D. P.; Abbenante, G.; March, D. R. *Curr. Med. Chem.* **1995**, *2*, 654-686.

⁶ (a) Beddell, C. R.; Clark, R. B.; Hardy, G. W.; Lowe, L. A.; Ubatuba, F. B.; Vane, J. R.; Wilkinson, S.; Chang, K. J.; Cuatrecasas, P.; Miller, R. J. *Proc. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* **1977**, *198*, 249-265. (b) Wormser, U.; Laufer, R.; Chorev, M.; Gilon, C.; Selinger, Z. *Neuropeptides* **1990**, *16*, 41-49.

- Los cambios de quiralidad. En este caso la estabilidad se consigue al sustituir L-aminoácidos por D-aminoácidos que son reconocidos con mayor dificultad por los enzimas proteolíticos.⁷

Existen estrategias alternativas que permiten obtener otro tipo de péptidos modificados y cuya estructura, pese a estar estrechamente relacionados con sus homólogos peptídicos naturales, no se corresponde con una cadena proteica. En este contexto encontramos los *peptoides*⁸ u oligómeros de *N*-alquilglicina, los *azapéptidos* o *azatidas*,⁹ donde los α -carbonos han sido sustituidos por átomos de nitrógeno, o incluso los conocidos *retropéptidos* donde se ha invertido la dirección de la secuencia peptídica (Figura 0.1).¹⁰

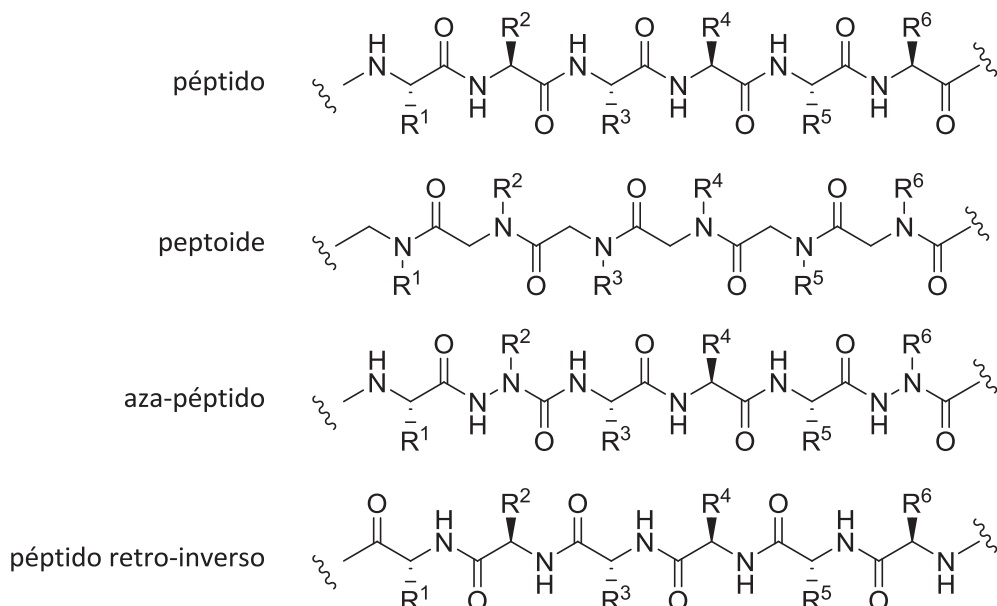


Figura 0.1.

Además de las modificaciones que se pueden llevar a cabo sobre la estructura peptídica original, existen otro tipo de compuestos cuya estructura difiere del concepto estructural de péptido. Estos compuestos son diseñados con la finalidad de imitar la

⁷ (a) Gill, T. J.; Hanna, J. G.; Doty, P. *Nature* **1963**, *197*, 746-747. (b) Taylor, E. M.; Otero, D. A.; Banks, W. A.; O'Brien, J. S. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, *295*, 190-194.

⁸ Simon, R. J.; Kania, R. S.; Zuckermann, R. N.; Huebner, V. D.; Jewell, D. A.; Banville, S.; Ng, S.; Wang, L.; Rosenberg, S.; Marlowe, C. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1992**, *89*, 9367-9371.

⁹ Magrath, J.; Abeles, R. H. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4279-4283.

¹⁰ Fletcher, M. O.; Campbell, M. M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 763-795.

estructura secundaria (lámina- β , α -hélice, giros) de determinados péptidos, íntimamente relacionada con su actividad biológica, o bien para ser empleados como *building blocks* en la síntesis de nuevos fármacos dotándolos de determinadas propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas. Para llevar a cabo un diseño racional de este tipo de peptidomiméticos se requiere información estructural detallada del péptido y de los grupos químicos responsables de la actividad biológica.¹¹

Entre algunas de las moléculas diseñadas que muestran la diversidad estructural de este tipo de peptidomiméticos, encontramos desde péptidos conformacionalmente restringidos¹² hasta sistemas policíclicos¹³ o aromáticos,¹⁴ que poco o nada tienen que ver con la estructura química de un péptido (Figura 0.2).

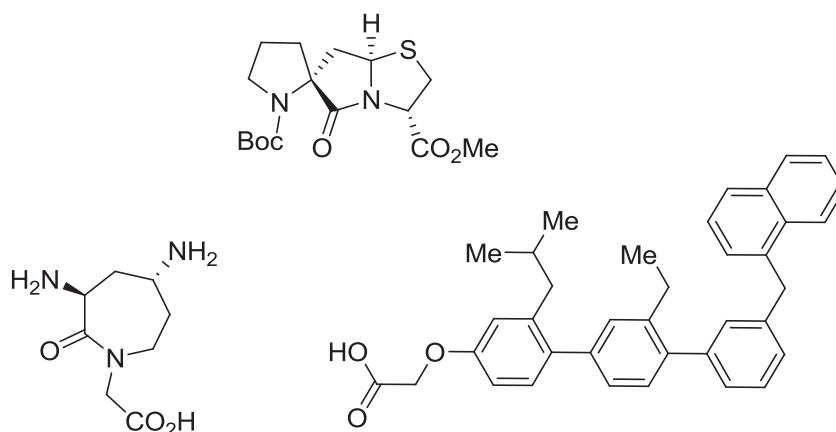


Figura 0.2.

¹¹ (a) Moore, G. J. *Trends Pharmacol. Sci.* **1994**, *15*, 124-129. (b) Nikiforovich, G. V. *Int. J. Pep. Protein Res.* **1994**, *44*, 513-531.

¹² Tanaka, K.; Nemoto, H.; Sawanishi, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1989-1995.

¹³ Genin, M. J.; Johnson, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8778-8783.

¹⁴ Ernst, J. T.; Kutzki, O.; Debnath, A. K.; Jiang, S.; Lu, H.; Hamilton, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 278-281.

0.1.2. Aminoácidos conformacionalmente restringidos.

0.1.2.1. α -Aminoácidos α,α -disustituidos.

La incorporación de elementos de restricción dentro de una secuencia peptídica constituye una herramienta clave para el estudio de la conformación bioactiva del péptido así como para mejorar sus propiedades biológicas. Los *aminoácidos conformacionalmente restringidos* son moléculas capaces de generar cambios conformacionales al ser introducidos en cadenas peptídicas. Entre las diferentes estrategias desarrolladas que permiten obtener este tipo de compuestos hay que destacar el empleo de *aminoácidos α,α -disustituidos*, caracterizados por presentar un sustituyente adicional en la posición α . Además, estos compuestos pueden ser a su vez acíclicos o presentar estructuras cíclicas que contribuyan a aumentar aún más la restricción conformacional (Figura 0.3).

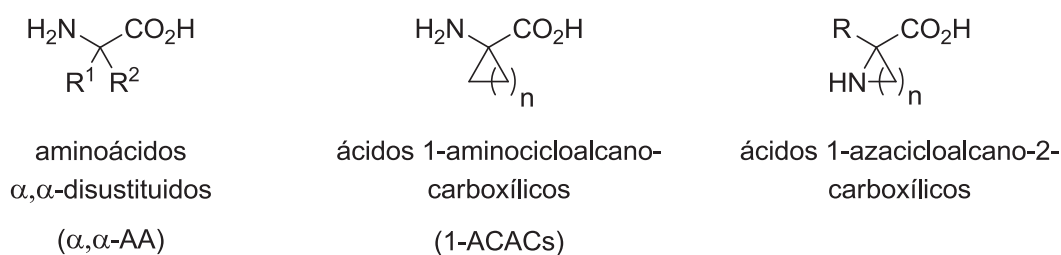


Figura 0.3.

La presencia en la naturaleza de aminoácidos α,α -disustituidos es escasa, sin embargo podemos encontrar algunos ejemplos de estas estructuras tanto en su forma libre como formando parte de moléculas de mayor tamaño con importantes actividades biológicas como antibióticos, inhibidores enzimáticos, bloqueantes de canales iónicos o antagonistas de receptores neuronales.¹⁵ En este contexto, los peptaibióticos son péptidos lineales de origen fúngico con actividad antibiótica que estructuralmente se

¹⁵ (a) Kobayashi, J.; Kanda, F.; Ishibashi, M.; Shigemori, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4574-4576. (b) Takahashi, A.; Kurasawa, S.; Ikeda, D.; Okami, Y.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1556-1561. (c) Horikawa, M.; Shigeri, Y.; Yumoto, N.; Yoshikawa, S.; Nakajima, T.; Ohfuné, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2027-2032. (d) Shimamoto, K.; Shigeri, Y.; Yasuda-Kamatani, Y.; Lebrun, B.; Yumoto, N.; Nakajima, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2407-2410.

caracterizan por poseer un alto contenido en aminoácidos α,α -disustituidos.¹⁶ Un ejemplo representativo de este tipo de estructuras naturales lo constituye la *alameticina* (Figura 0.4) que se trata de un péptido formado por una secuencia de 20 residuos aislado de *Trichoderma viride* rico en subunidades de tipo ácido 2-aminoisobutírico (Aib).¹⁷ Además, en los últimos años el interés por estos compuestos ha ido en aumento tras el descubrimiento de trazas de L-isovalina (L-Iva) en material orgánico procedente de meteoritos carbónicos con un ee de hasta el 15%.¹⁸

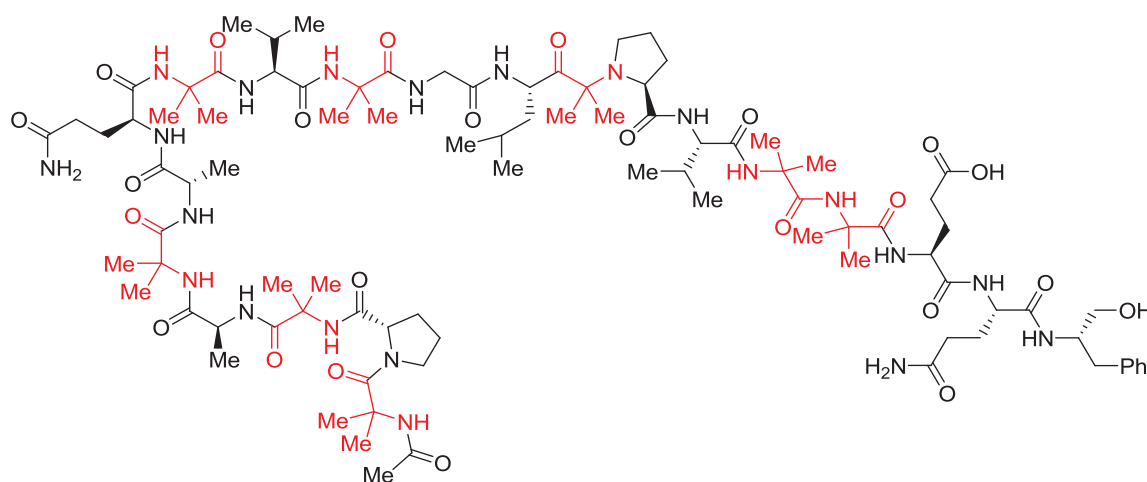


Figura 0.4.

La presencia de aminoácidos cuaternarios en moléculas de mayor tamaño limita la libertad conformacional de las mismas debido a que restringen la rotación de los ángulos diedros ω y ϕ . Este hecho se traduce en una mayor facilidad para fijar la estructura secundaria responsable de la actividad biológica del péptido. Al mismo tiempo, la presencia de sustituyentes en la posición α dota de una mayor estabilidad metabólica frente a la acción de las proteasas además de aumentar el carácter lipofílico de las moléculas que las contienen lo que repercute en una mejora de su biodisponibilidad en fluidos biológicos.

¹⁶ (a) Degenkolb, T.; Bruckner, H. *Chem. Biodivers.* **2008**, *5*, 1817-1843. (b) Gobbo, M.; Merli, E.; Biondi, B.; Oancea, S.; Toffoletti, A.; Formaggio, F.; Toniolo, C. *J. Pept. Sci.* **2012**, *18*, 37-44.

¹⁷ (a) Bak, M.; Bywater, R. P.; Hohwy, M.; Thomsen, J. K.; Adelhorst, K.; Jakobsen, H. J.; Sørensen, O. W.; Nielsen, N. C. *Biophysical Journal* **2001**, *81*, 1684-1698. (b) Meyer, C. E.; Reusser, F. *Experientia* **1967**, *23*, 85. (c) Nagaraj, R.; Balaram, P. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 356-362.

¹⁸ Pizzarello, S. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 231-237.

La posibilidad de modificar o incluso predecir la estructura secundaria de los péptidos mediante la incorporación de aminoácidos α,α -disustituidos constituye una herramienta muy potente ya que permite crear moléculas que posean una determinada conformación, conociéndose este concepto como *ingeniería peptídica*.¹⁹ De este modo, en compuestos naturales se ha observado que un predominio de subunidades de tipo ácido-2-aminoisobutírico (Aib) confiere una tendencia conformacional de tipo helicoidal mientras que en el caso de la isovalina (Iva) la tendencia es hacia giros- β (Figura 0.5).²⁰

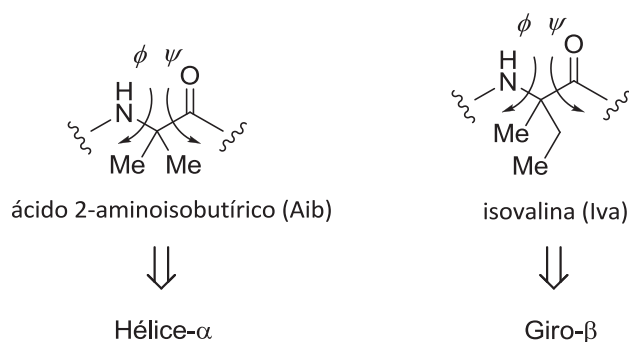


Figura 0.5.

Conociendo las propiedades estructurales de los aminoácidos α,α -disustituidos no es de extrañar que muchos de los esfuerzos de los químicos orgánicos se centren en el diseño de nuevas metodologías que permitan obtener este tipo de estructuras.

0.1.2.2. Estrategias sintéticas para la preparación de aminoácidos cuaternarios quirales.

Estructuralmente, los aminoácidos α,α -disustituidos pueden clasificarse como *simétricos* o *quirales* (ej. Aib) y *asimétricos* o *quirales* (ej. Iva). En la bibliografía encontramos numerosos trabajos de síntesis de aminoácidos cuaternarios simétricos

¹⁹ (a) Alías, M.; Ayuso-Tejedor, S.; Fernández-Recio, J.; Cativiela, C.; Sancho, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 788-792. (b) Cardoso, R. M. F.; Brunel, F. M.; Ferguson, S.; Zwick, M.; Burton, D. R.; Dawson, P.E.; Wilson, I. A. *J. Mol. Biol.* **2007**, *365*, 1533-1544.

²⁰ (a) Rodrigues, L. M.; Fonseca, J. I.; Maia, H. L. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8929-8936. (b) Benedetti, E.; Bavoso, A.; Di Blaso, B.; Pavone, V.; Perdone, C.; Toniolo, C.; Bonora, G. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1982**, *79*, 7951-7954. (c) Toniolo, C.; Formaggio, F.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B. *Synlett* **2006**, 1295-1310. (d) Toniolo, C.; Crisma, M.; Formaggio, F.; Peggion, C. *Biopolymers (Pept. Sci.)* **2001**, *60*, 396-419.

(Figura 0.6).²¹ Sin embargo, en los últimos años la demanda de aminoácidos α,α -disustituídos ópticamente puros ha generado la necesidad de crear nuevas metodologías que nos permitan acceder de un modo sencillo a una amplia variedad de este tipo de compuestos.²²

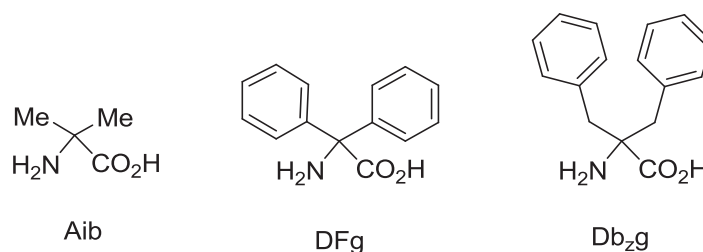


Figura 0.6.

En términos generales los α,α -AAs quirales pueden ser preparados a través de métodos clásicos basados en resoluciones enzimáticas o incluso mediante su aislamiento de productos naturales. No obstante, debido a las limitaciones que suponen estos métodos de obtención, en las últimas décadas han ido aumentando progresivamente los trabajos sobre síntesis asimétrica y organocatalítica, siendo estos últimos los que más interés generan entre los químicos orgánicos. En la figura 0.7 se resumen las principales metodologías en la síntesis de aminoácidos α,α -disustituídos susceptibles de ser empleadas en síntesis asimétrica.

²¹ Soloshonok, V. A.; Sorochinsky, A. E. *Synthesis* **2010**, 2319-2344.

²² Algunos reviews: (a) Ohfuné, Y.; Shinada, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5127-5143. (b) Vogt, H.; Bräse, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 406-430. (c) Tanaka, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 349-358. (d) Cativiela C.; Díaz-de-Villegas M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517-3599. (e) Cativiela C.; Díaz-de-Villegas M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645-732. (f) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584-4671.

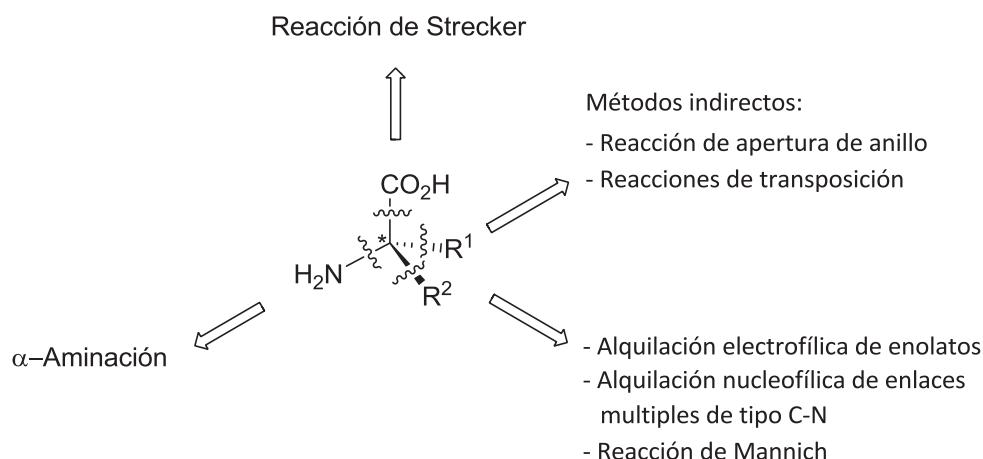


Figura 0.7.

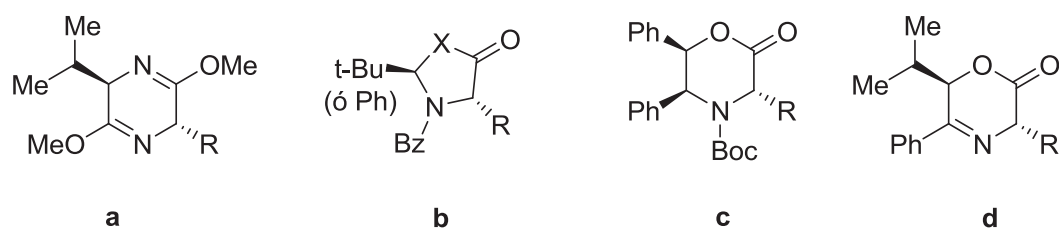
Entre las diferentes estrategias que podemos encontrar en la bibliografía la **alquilación electrofílica diastereoselectiva** de enolatos derivados de aminoácidos es sin duda la más empleada. Con la finalidad de alcanzar una mayor diastereoselectividad se han desarrollado estructuras cíclicas quirales que poseen en su estructura un aminoácido enmascarado, permitiendo así llevar a cabo diferentes transformaciones diastereoselectivas para la obtención de aminoácidos α,α -disustituidos. Algunos de los ejemplos más representativos son las bislactamas de *Schöllkopf* (a),²³ las oxa- e imidazolinonas de *Seebach* (b),²⁴ las difeniloxazinonas de *Williams* (c)²⁵ o las oxazinonas de *Nájera* (d)²⁶ entre otras (Figura 0.8).

²³ (a) Schöllkopf, U.; Groth, U.; Westphalen, K. O.; Deng, C. *Synthesis* **1981**, 969-971. (b) Groth, U.; Schöllkopf, U. *Synthesis* **1983**, 37-38.

²⁴ (a) Seebach, D.; Aebi, J. D.; Naef, R.; Weber, T. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 144-154. (b) Seebach, D.; Fadel, A. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1243-1250.

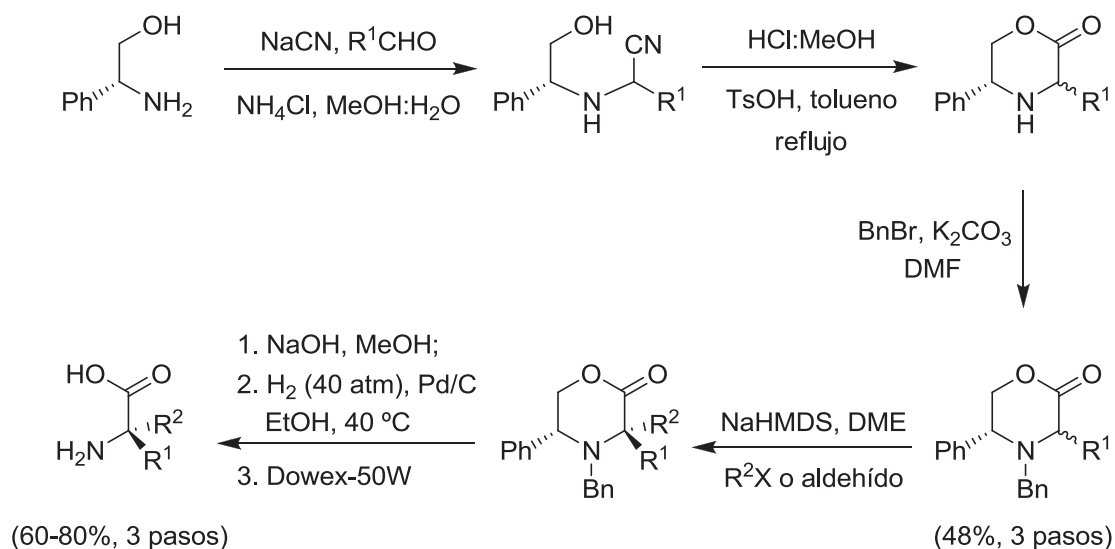
²⁵ Williams, R. M.; Im, M.-N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9276-9286.

²⁶ (a) Chinchilla, R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2769-2772. (b) Chinchilla, R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Synthesis* **1999**, 704-717. (c) Abellán, T.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2211-2214. (d) Nájera, C.; Abellán, T.; Sansano, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2809-2820. (e) Abellán, T.; Chinchilla, R.; Galindo, N.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 467-479.

**Figura 0.8.**

Un ejemplo del empleo de auxiliares quirales en la síntesis de aminoácidos cuaternarios a través de alquilaciones diastereoselectivas son las oxazinonas descritas por *Ma y Ding*.²⁷ En este trabajo se combinan dos métodos para la preparación de aminoácidos enantiopuros. El primero de ellos es la síntesis Strecker para la obtención de las oxazinonas de partida empleando (*R*)-fenilglicinol como auxiliar quiral seguido de una ciclación intramolecular con pérdida de quiralidad a partir de los dos diastereoisómeros obtenidos (Esquema 0.1). Una vez generadas las *N*-benciloxazinonas se llevaron a cabo adiciones de diferentes electrófilos dando lugar a los correspondientes intermedios dialquílicos con una diastereoselectividad superior a 200:1. La adición se produjo en *cis* respecto al grupo fenilo del auxiliar quiral excepto para el caso del bromoacetato de metilo. Cuando se emplearon aldehídos como electrófilos la proporción de diastereoisómeros en el crudo de reacción se vio modificada observándose mezclas de 8:1 a 10:1.

²⁷ (a) Ma, D.; Ding, K. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2515-2517. (b) Ding, K.; Ma, D. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6361-6366.



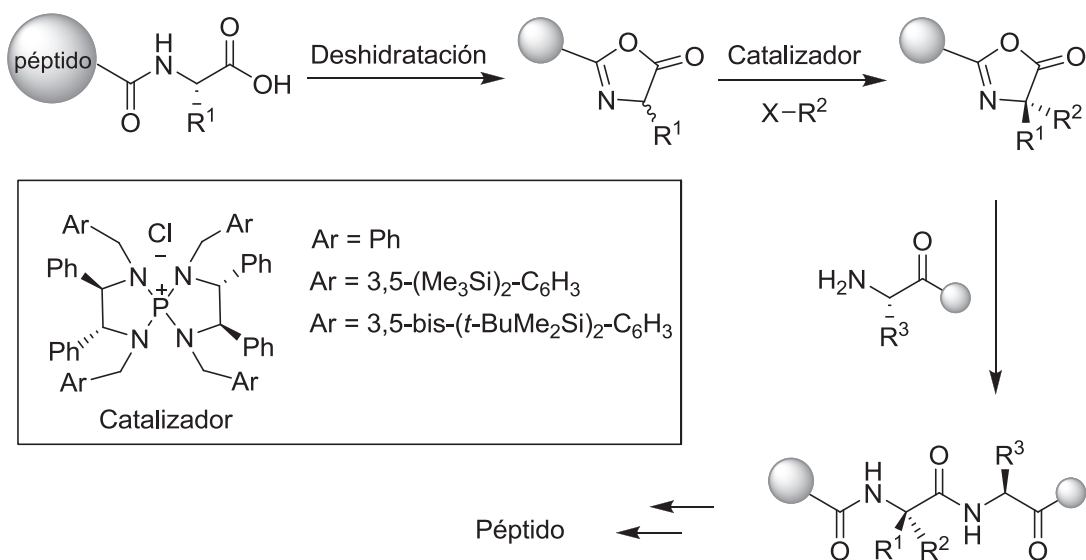
$\text{R}^1 = \text{Me, } n\text{-Pr, Bn, (CH}_2\text{)}_2\text{OBn}$

$\text{R}^2 = \text{Et, Bn, CH}_2\text{CH=CH}_2, \text{CH(OH)CH}_3, \text{CH(OH)}n\text{-Pr}$

Esquema 0.1.

La incorporación de aminoácidos α,α -disustituidos en posiciones concretas de la cadena peptídica constituye un proceso clave para poder modificar las propiedades estructurales de los péptidos mejorando así su actividad biológica. Sin embargo, las estrategias sintéticas que permiten introducir una amplia variedad de aminoácidos cuaternarios en sitios específicos de la cadena peptídica son muy limitadas. *Ooi* y *col.*²⁸ propusieron una solución a esta problemática mediante la formación de centros cuaternarios estereogénicos en los aminoácidos C-terminales de una cadena peptídica en construcción. Su novedosa propuesta se basaba en la alquilación diastereoselectiva de oxazolonas en presencia de una sal quiral de tetraaminofosfonio como catalizador de transferencia de fase (Esquema 0.2). Tras la activación del extremo C-terminal y la consiguiente formación de la oxazol-5-(4*H*)-ona se llevaron a cabo alquilaciones con diferentes catalizadores. Los mejores resultados en cuanto a diastereoselectividad se obtuvieron al emplear el catalizador que presentaba grupos 3,5-bis(trialquilsilil)benzilo en los átomos de nitrógeno llegando a una proporción de diastereoisómeros 94:6.

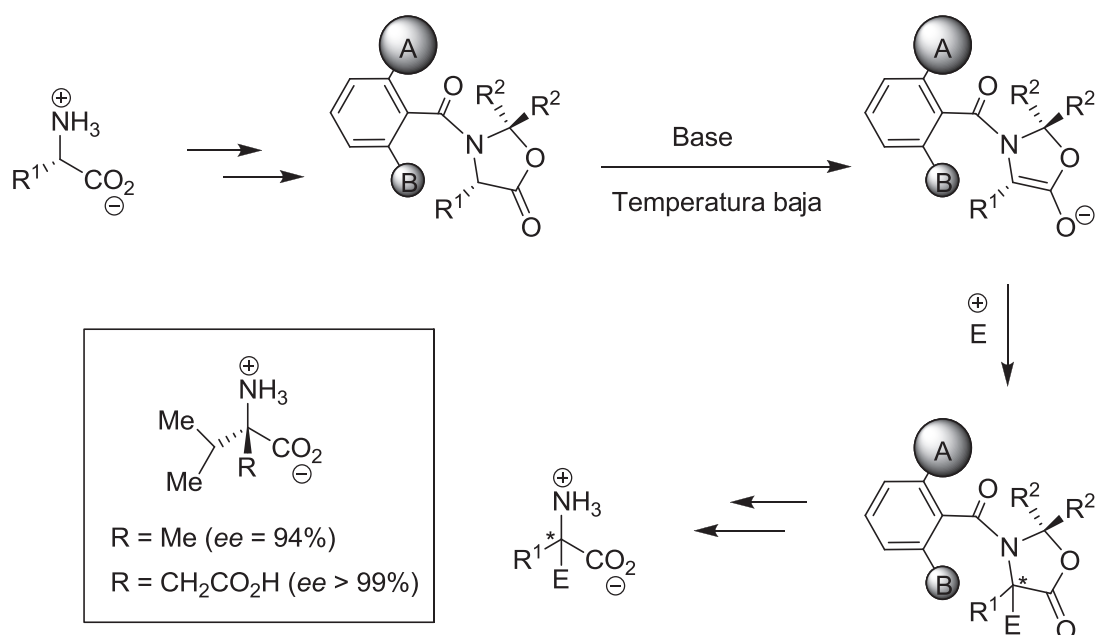
²⁸ Uraguchi, D.; Asai, Y.; Ooi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 733-737.



Las estrategias anteriormente comentadas se basan en alquilaciones electrofílicas mediante el empleo de auxiliares o catalizadores quirales. Sin embargo, uno de los métodos menos empleados pero que está despertando más interés es la preparación de α,α -AAs a partir de aminoácidos naturales basándose en el concepto de *memoria de la quiralidad*.²⁹ Aplicando este principio, *Kouklovsky y col.* han desarrollado una metodología para la síntesis enantiopura de α -aminoácidos cuaternarios a partir de L-aminoácidos terciarios sin ningún tipo de fuente externa de quiralidad.³⁰ La estrategia consistió en la introducción de una amida aromática terciaria en el α -aminoácido de partida con la finalidad de transferir la quiralidad central inicial hacia una quiralidad axial. Debido a las barreras rotacionales generadas por los sustituyentes presentes en el anillo aromático la quiralidad axial queda retenida durante el proceso de enolización/alquilación a baja temperatura induciendo un ataque estereoselectivo por el electrófilo. Con la finalidad de proteger los extremos C- y N-terminal del aminoácido durante el proceso de adición se prepararon las correspondientes oxazolidin-5-onas. Finalmente la desprotección y su posterior purificación generó los α -aminoácidos cuaternarios (Esquema 0.3).

²⁹ (a) Fuji, K.; Kawabata, T. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 373-376. (b) Eames, J.; Suggate, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 186-189.

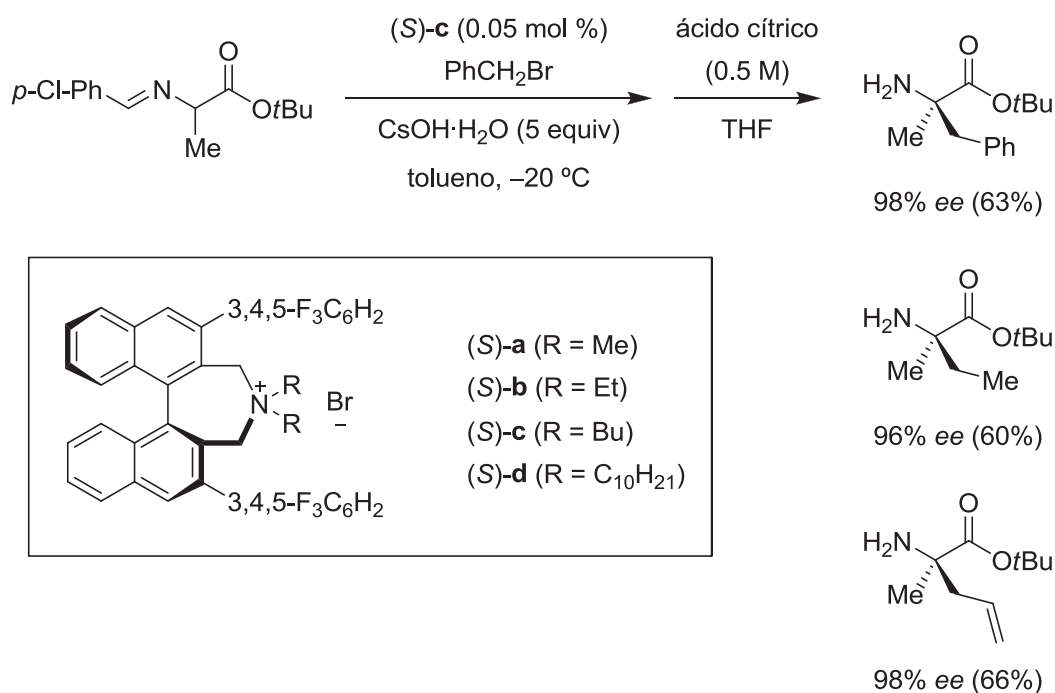
³⁰ Branca, M.; Pena, S.; Guillot, R.; Gori, D.; Alezra, V.; Kouklovsky, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1071-1078.



Esquema 0.3.

Otra estrategia para la obtención de α,α -AAs ópticamente puros consiste en la **alquilación enantioselectiva de la base de Schiff de la glicina**. En este campo, *Maruoka y col.* fueron pioneros al desarrollar un método *one-pot* basado en la doble alquilación enantioselectiva de la aldimina de la base de Schiff de la glicina empleando una sal de amonio cuaternario como catalizador bajo unas condiciones de catálisis de transferencia de fase.³¹ La eficiencia de los catalizadores, previamente sintetizados a partir del ácido (S)-1,1'-binaftil-2,2'-dicarboxílico comercial, se corroboró llevando a cabo diferentes alquilaciones asimétricas sobre el éster *tert*-butílico de la *N*-fenilmetilenglicina. Una vez identificado el catalizador más eficiente se aplicó a la síntesis de diferentes α,α -dialquilaminoácidos (Esquema 0.4). En tan solo 1 hora de reacción, empleando 0.05 mol % de catalizador, se obtuvieron excelentes enantioselectividades.

³¹ Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228-5229. (b) Kitamura, M.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1549-1551. (c) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222-4266.



Esquema 0.4.

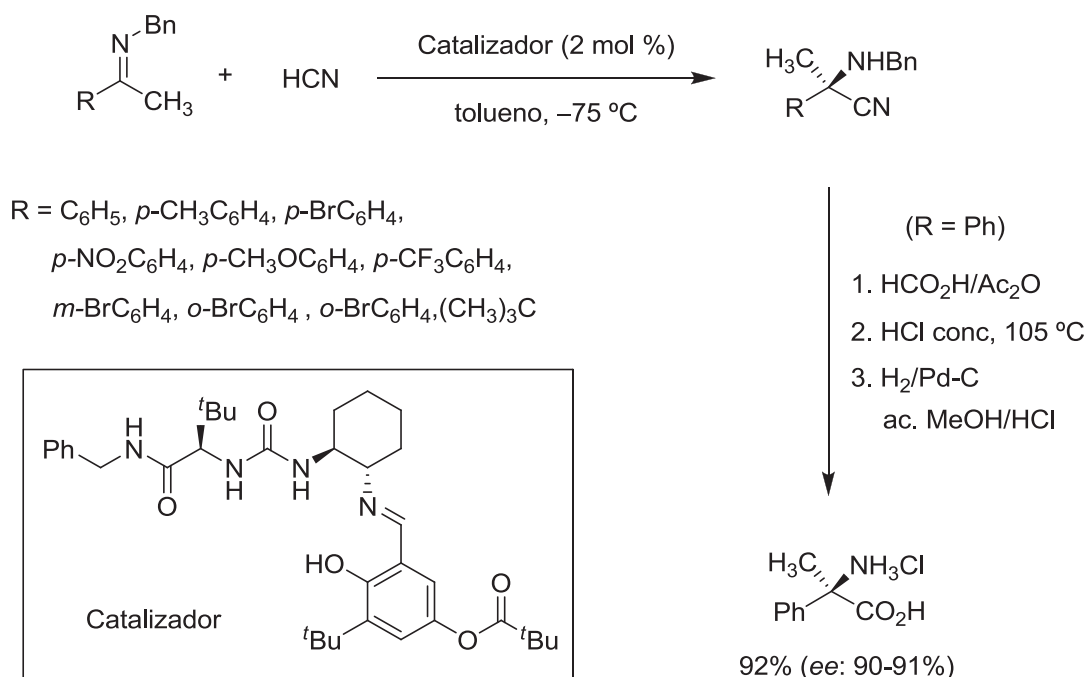
Un procedimiento clásico para la síntesis racémica de derivados de aminoácidos consiste en la **síntesis de Strecker**. La versión asimétrica de esta metodología permite acceder fácilmente a aminoácidos α -sustituidos mediante una reacción de hidrocianación de aldiminas. Sin embargo, la preparación de aminoácidos α,α -disustituidos resulta algo más compleja debido a la menor reactividad y fácil enolización de las cetiminas de partida.³²

Uno de los primeros ejemplos de reacción de Strecker enantioselectiva con la participación de cetiminas para la síntesis de aminoácidos cuaternarios fue descrita por *Jacobsen y col.* en el año 2000.³³ En este trabajo, la adición del grupo HCN al carbono imínico se llevó a cabo de forma enantioselectiva a través del empleo de catalizadores quirales reciclables de tipo base de Schiff (Esquema 0.5). Se ensayaron diferentes catalizadores observándose mejores resultados para el urea-derivado frente al tiourea-derivado ya que los tiempos de reacción se acortaron considerablemente. Además, la adición de CN sobre diferentes *N*-bencilcetiminas proporcionó muy buenas

³² (a) Gröger, H. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795-2827. (b) Connon, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1176-1178. (c) Wang, J.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6947-6983.

³³ Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867-870.

enantioselectividades tanto para iminas con grupos electrón dadores como electrón atrayentes. La reacción de hidrocianación sobre el derivado *meta*-bromo sustituido se llevó a cabo con excelentes rendimientos y *ee* (91%), mientras que en el derivado *orto*-sustituido no se superó el 45% de rendimiento. En contra, la imina alifática ($R = t\text{-Bu}$) proporcionó un 70% *ee*.

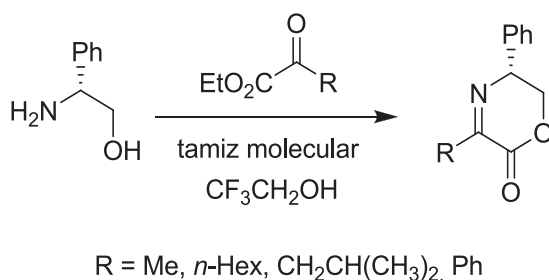


Esquema 0.5.

El grupo protector de la función amina también fue motivo de estudio ya que las *N*-alilaminas eran inestables bajo condiciones tanto ácidas como básicas. En cambio, las *N*-bencilaminas resultaban más estables y además la enantioselectividad de la adición se vio ligeramente mejorada. Otro de los retos de este trabajo fue demostrar que dicho grupo protector de la función amina podía ser eliminado manteniendo la integridad del centro cuaternario ya que se trataba también de una amina bencílica. La desbencilación selectiva se consiguió, tras la hidrólisis del grupo ciano, a través de una hidrogenólisis catalizada por Pd-C obteniéndose el clorhidrato de la α -metil- α -fenilglicina con buenos rendimientos. No obstante, los ejemplos de síntesis Strecker enantioselectivas siguen siendo escasos.

0.1.3. Empleo de iminolactonas quirales en la síntesis de aminoácidos α,α -disustituidos.

Como ya se ha comentado anteriormente la síntesis asimétrica de aminoácidos cuaternarios no resulta tarea fácil. En este contexto, los iminoésteres cíclicos quirales han sido empleados como sustratos de partida en la síntesis de compuestos nitrogenados de estereoquímica definida ya que sobre ellos se pueden llevar a cabo diferentes reacciones quimio- y estereoselectivas. En 1996 *Harwood* desarrolló una ruta estereoselectiva para la obtención de α -aminoácidos cuaternarios quirales a partir de deshidromorfolinonas, sintetizadas al condensar el correspondiente α -cetoéster y (*R*)- o (*S*)-fenilglicinol, empleando trifluoroetanol como disolvente³⁴ (Esquema 0.6).



Esquema 0.6.

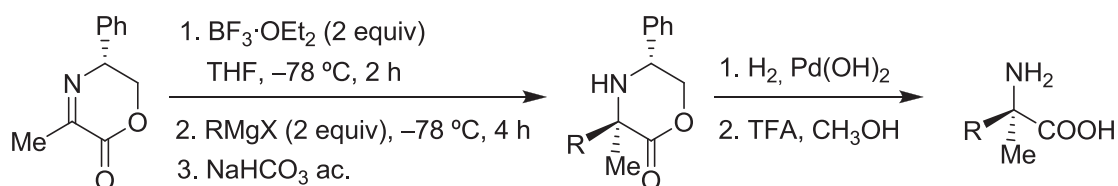
Hay que destacar que la formación de la morfolinona estuvo más favorecida cuando se emplearon cetoésteres alifáticos donde el sustituyente R era Me o *n*-Hex (78 y 65% respectivamente), mientras que los cetoésteres con grupos R impedidos estéricamente (R = CH₂CH(CH₃)₂, Ph) hicieron disminuir los rendimientos (48 y 19% respectivamente).

La *adición de diferentes reactivos de Grignard* sobre el iminoéster tuvo lugar de forma quimioselectiva sobre el carbono imínico (Esquema 0.7). Esta diferencia de reactividad del carbonilo del éster frente al carbono imínico fue posible gracias a la presencia de un ácido de Lewis, BF₃·OEt₂, en el medio de reacción. El ácido de Lewis se coordina preferentemente con el átomo de nitrógeno formándose un precomplejo que

³⁴ (a) Harwood, L. M.; Vines, K. J.; Drew, G. B. *Synlett* **1996**, 1051-1053. (b) Harwood, L. M.; Tyler, S. N. G.; Drew, G. B.; Jahans, A. *Arkivoc* **2000**, 820-831.

aumenta el carácter electrófilico del carbono imínico, favoreciendo de este modo la formación de la amina frente a la adición sobre el carbonilo del éster. En la bibliografía encontramos pocos ejemplos de adiciones quimioselectivas sobre iminoésteres de este tipo.³⁵ Además, en los crudos de reacción se observó la formación de un único diastereoisómero para cada caso. Análisis cristalográficos de rayos-X mostraron que el ataque nucleofílico tenía lugar en *anti* respecto al grupo fenilo ya que éste bloquea una de las caras de la imina.

Estructuralmente las aminolactonas resultantes tras la adición del organomagnesiano, contienen en su estructura un aminoácido encubierto donde se puede considerar que tanto la función amino como la función ácido se encuentran protegidas encerrando un ciclo. De este modo, la eliminación del auxiliar quiral por hidrogenólisis de las morfolinonas con Pd(OH)₂ a 5 atmósferas dio lugar a los aminoácidos cuaternarios en forma enantioméricamente pura.



R= Et (95%), *n*-Hex (48%), *i*-Pr (48%), *t*-Bu (20%),
CH₂CH(CH₃)₂ (49%), CH₂Ph (55%), CPh (57%).

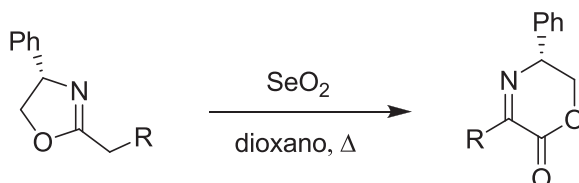
Esquema 0.7.

Ese mismo año, *Molinski y col.* descubrieron una nueva metodología que permitió obtener dehidromorfolinonas a partir de oxazolinas.³⁶ Durante la preparación de intermedios para la síntesis de un compuesto natural de origen marino con propiedades antifúngicas observaron una inesperada reacción de reordenamiento oxidativo sobre oxazolinas 2-sustituidas promovida por SeO₂. Tras calentar la oxazolina a

³⁵ (a) Bertrand, M. P.; Feray, L.; Nougier, R.; Perfetti, P. *Synlett* **1999**, 1148-1150. (b) Miyabe, H.; Yamaoka, Y.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3324-3327. (c) Shimizu, M.; Niwa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2829-2832. (d) Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Rodrigo, V.; del Pozo, C.; Sanz-Cervera, J. F.; Simón, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4129-4132.

³⁶ Shafer, C. M.; Molinski, T. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2044-2050.

reflujo de dioxano en presencia de SeO_2 se formó la correspondiente dihidrooxazinona como único producto (Esquema 0.8).

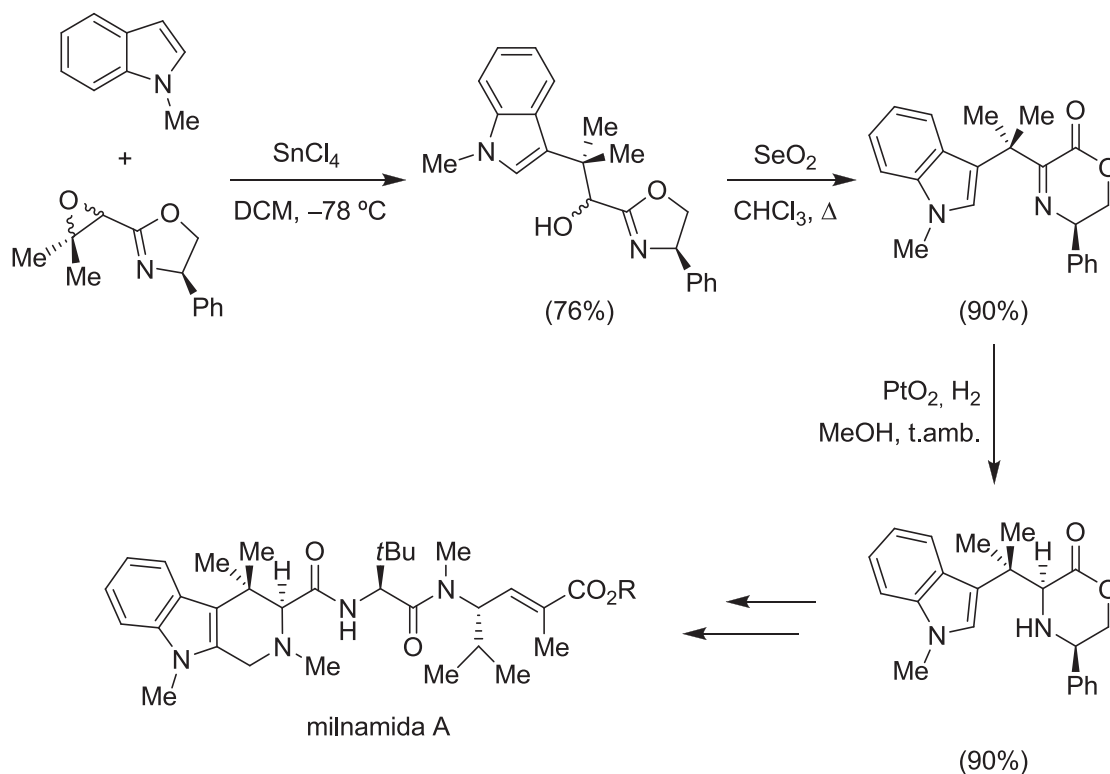


Esquema 0.8.

A diferencia de los resultados obtenidos por *Harwood*, se observó que la facilidad con la que transcurría el proceso oxidativo estaba relacionada con la capacidad migratoria del sustituyente R. Los mayores rendimientos se observaron cuando R era H, arilo o *terc*-alquilo (84-94%) mientras que para R secundarios o primarios los rendimientos fueron bajos (33%, *i*-Pr) o incluso la reacción no tuvo lugar (0%, Me).

Además de su aplicación en la síntesis de aminoácidos α,α -disustituidos los iminoésteres cíclicos quirales han sido empleados en la síntesis total de determinados compuestos de origen natural. Una de las etapas clave en la síntesis total de la milnamida A, potente citotóxico de origen marino, se llevó a cabo a través de un intermedio de tipo oxazolona el cual, tras ser sometido a las condiciones de reordenamiento oxidativo (SeO_2), generó la correspondiente dihidrooxazinona³⁷ (Esquema 0.9). La *hidrogenación diastereoselectiva* del enlace C=N permitió obtener la correcta formación del estereocentro en C3. La síntesis del otro enantiómero se podría llevar a cabo cambiando la configuración del fenilglicinol empleado en la síntesis de la oxazolona. Finalmente, la eliminación del auxiliar quiral se produjo mediante hidrogenólisis empleando $\text{Pd}(\text{OH})_2$ bajo 4 atmósferas de hidrógeno en presencia de TFA/ H_2O .

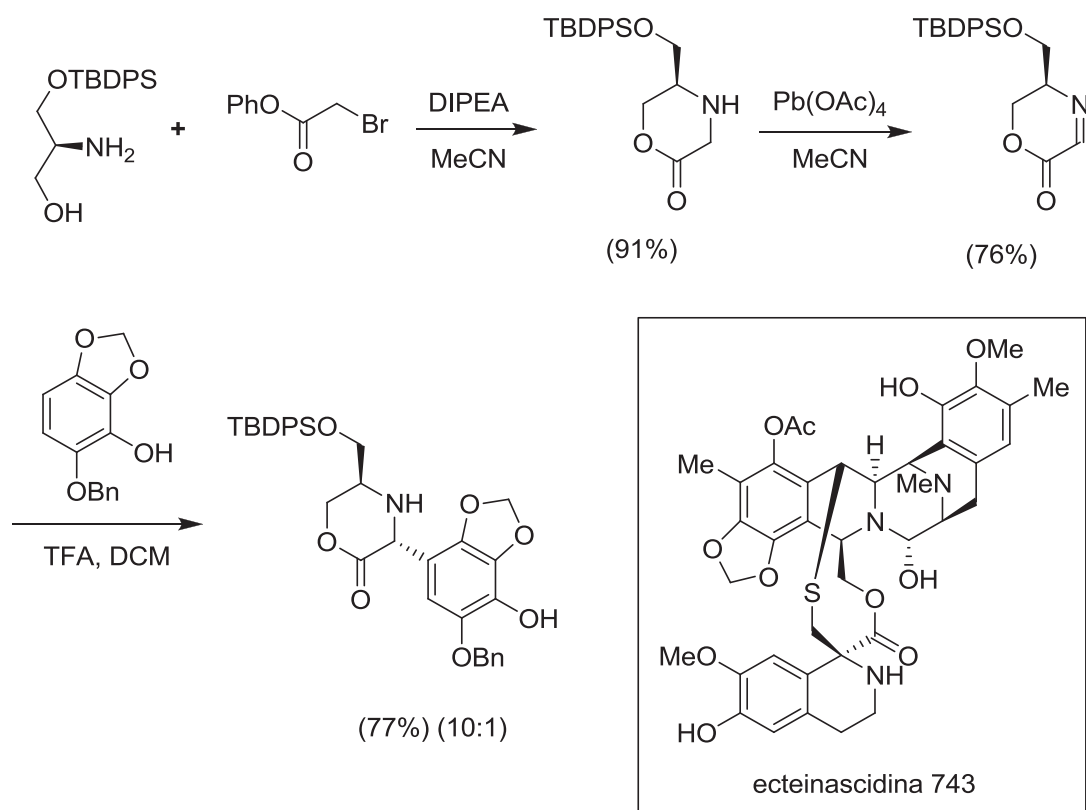
³⁷ Liu, C.; Masuno, M. N.; MacMillan, J. B.; Molinski, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5951-5954.



Esquema 0.9.

En estudios sintéticos dirigidos hacia la preparación del agente antitumoral ecteinascidina 743 se han utilizado como precursores oxazinonas no sustituidas, obtenidas por condensación del aminoalcohol quiral (en este caso un derivado de serinol) con un bromoacetato, y a continuación se llevó a cabo la oxidación del enlace C-N.³⁸ La funcionalización posterior se realizó de forma estereoselectiva por reacción con un fenol en medio ácido (Esquema 0.10).

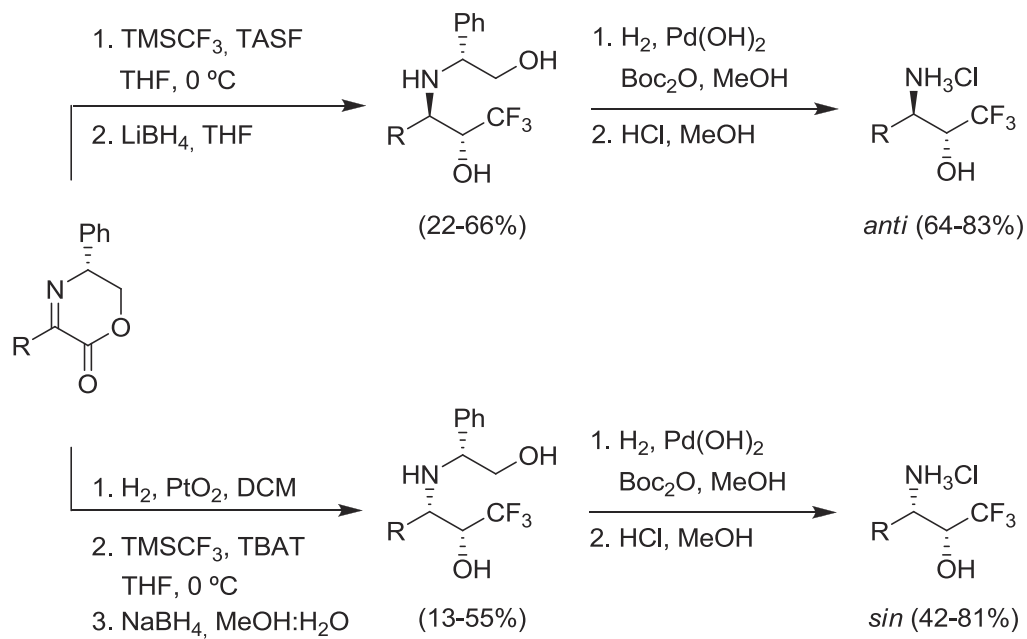
³⁸ Chen, X.; Chen, J.; Zhu, J. *Synthesis* **2006**, 4081-4086.



Esquema 0.10.

Por último, nuestro grupo de investigación ha descrito recientemente la síntesis de aminoalcoholes trifluorometilados donde la *adición del grupo CF_3* se llevó a cabo de forma estereoselectiva sobre el carbonilo del grupo éster de la dihidrooxazinona (Esquema 0.11). En este caso, el empleo del reactivo de Ruppert-Prakash (TMSCF_3) permitió obtener lactoles trifluorometilados a partir de los cuales, y en función de si la adición se llevó a cabo con anterioridad o posterioridad a la reducción de la imina, se obtuvieron los correspondientes aminoalcoholes fluorados *anti* o *sin*.³⁹

³⁹ Fustero, S.; Albert, L.; Aceña, J. L.; Sanz-Cervera, J. F.; Asensio, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 605-608.



Esquema 0.11.

0.2. OBJETIVOS GENERALES

Dado el creciente interés que despierta el empleo de péptidos con fines terapéuticos, el objetivo de la presente Tesis Doctoral se centra en el diseño y síntesis de peptidomiméticos conformacionalmente restringidos mediante funcionalizaciones estereoselectivas de iminolactonas quirales. Partiendo de un precursor común se pretende obtener aminoácidos tanto cíclicos como bicíclicos de diferente naturaleza que contengan en su estructura un centro cuaternario de estereoquímica definida (Figura 0.9).

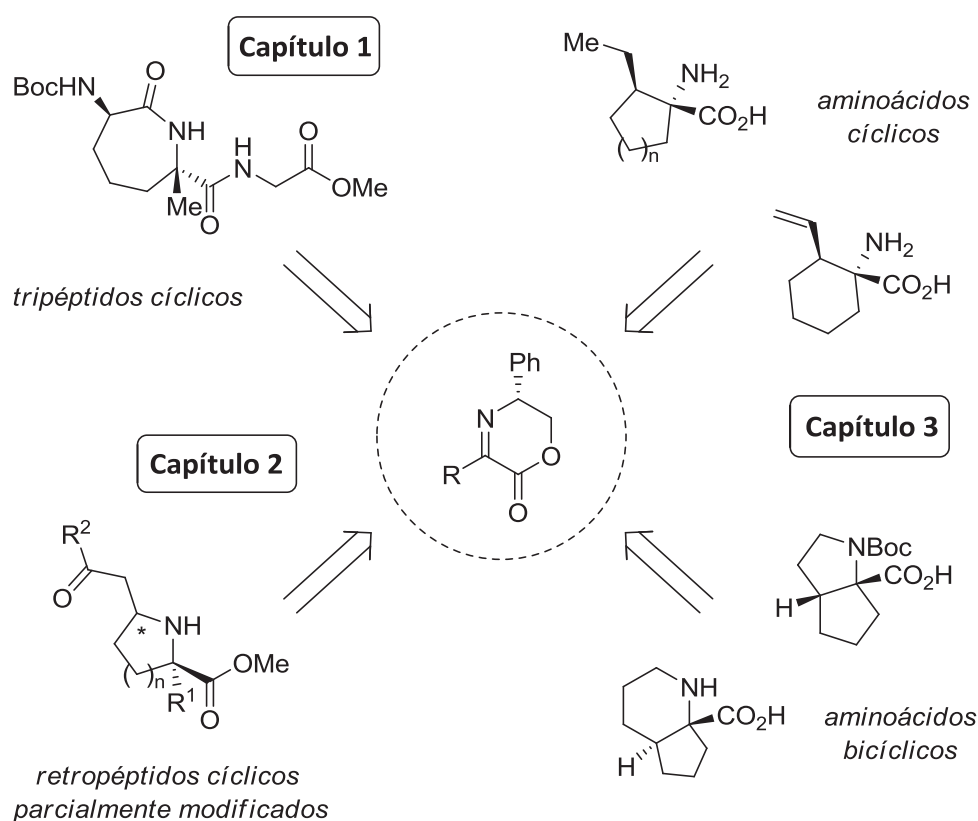


Figura 0.9.

De este modo, la estructura de la memoria que se presenta a continuación queda organizada en los siguientes capítulos:

Capítulo 1: *Síntesis diastereoselectiva de dipéptidos conformacionalmente restringidos.*

En este primer capítulo se llevará a cabo el diseño y síntesis de *dipéptidos conformacionalmente restringidos*. La elongación del extremo C-terminal generará un tripéptido cíclico que será objeto de análisis, tanto conformacional como teórico-computacional, para evidenciar la posible existencia de un puente de hidrógeno intramolecular que justifique la formación de un mimético de giro- β .

Capítulo 2: *Síntesis diastereoselectiva de derivados cuaternarios de la prolina y del ácido piperídico: retropéptidos cíclicos parcialmente modificados.*

Se pretenderá obtener aminoácidos cíclicos que a su vez contengan en su estructura una subunidad de tipo α,α -aminoácido disustituido y otra subunidad β -aminocarbonílica característica de los retropéptidos parcialmente modificados. De nuevo se tratará de evidenciar la posible formación de un puente de hidrógeno intramolecular, responsable de promover un giro en la molécula, mediante el análisis conformacional empleando técnicas de RMN de ^1H .

Capítulo 3: *Adiciones diastereoselectivas intramoleculares de alil- y propargilsilanos a cationes iminio: síntesis de aminoácidos cíclicos y bicíclicos cuaternarios.*

La adición intramolecular de sistemas alil- y propargilsililo a iminolactonas quirales, vía catión iminio, permitirá obtener estructuras espirocíclicas precursoras de *ácidos 1-aminocicloalcanocarboxílicos*. La posterior funcionalización del nitrógeno presente en la molécula seguido de una reacción de metátesis con cierre de anillo o una reacción de hidroaminación intramolecular generará *aminoácidos bicíclicos* derivados de la prolina y del ácido piperídico.

Capítulo 1

**Síntesis diastereoselectiva de
dipéptidos conformacionalmente
restringidos**

1.1. ANTECEDENTES

1.1.1. Miméticos de giros- β .

Los giros son un tipo de estructura secundaria habitual en péptidos y proteínas, siendo comunes en muchos péptidos con actividad biológica. De los distintos tipos de giro sin duda el más frecuente es el giro- β , en el cual se ven implicados cuatro aminoácidos y cuya estructura puede resultar estabilizada al componer un ciclo de 10 miembros, por formación de un enlace de hidrógeno entre el carbonilo del aminoácido i y el grupo NH del aminoácido $i+3$ (Figura 1.1). Los distintos ángulos diedros entre los enlaces de los residuos $i+1$ e $i+2$ determinan las diferentes posibilidades de giros- β que se pueden presentar.⁴⁰

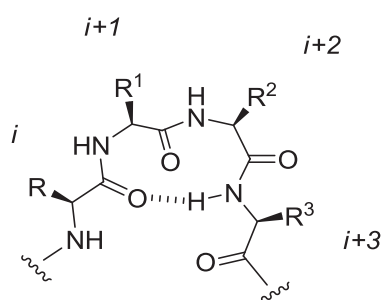


Figura 1.1.

Los giros- β desempeñan un importante papel tanto en el plegamiento de las proteínas como en procesos de reconocimiento molecular, incluyendo un significativo número de interacciones proteína-proteína o proteína-ligando. Por ello, no es de extrañar que se hayan diseñado numerosos miméticos de este motivo estructural.⁴¹ De hecho, la síntesis de estos miméticos es una buena aproximación con el propósito de

⁴⁰ Rotondi, K. S.; Gierasch, L. M. *Biopolymers (Pept. Sci.)* **2006**, *84*, 13-22.

⁴¹ (a) Souers, A. J.; Ellman, J. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7431-7448. (b) MacDonald, M.; Aube, J. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 417-438. (c) Burgess, K. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 826-835. (d) Pérez de Vega, M. J.; Martín-Martínez, M.; González-Muñiz, R. *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, *7*, 33-62.

investigar los requerimientos necesarios para la formación del giro, además de proporcionar compuestos con potencial actividad biológica.

Generalmente, los miméticos de giros- β son compuestos cíclicos o bicíclicos donde la geometría covalente de su estructura fuerza a la cadena peptídica a plegarse sobre sí misma, siendo la estrategia más habitual para fijar la conformación bioactiva⁴² generando moléculas de menor tamaño que pueden presentar ventajas farmacocinéticas.⁴³

Los miméticos de giros- β pueden ser clasificados como internos o externos.^{16a} Los miméticos **internos** se caracterizan por presentar una estructura macrocíclica covalente que se dispone con una conformación típica de giro- β . En el desarrollo de este tipo de estructuras fueron pioneros *Kahn*⁴⁴ y *Olson*⁴⁵ (Figura 1.2).

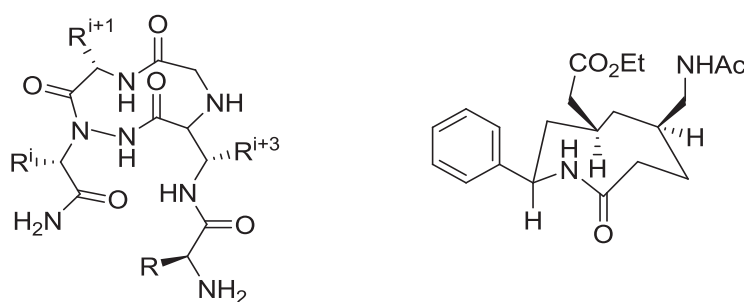


Figura 1.2.

Por el contrario, desde su introducción por *Freidinger*,⁴⁶ los miméticos de giros- β **externos** se caracterizan por ser dipéptidos que reducen la flexibilidad conformacional de la cadena peptídica orientándola hacia la formación de un giro- β . Estos compuestos no forman un esqueleto macrocíclico de manera covalente imitando la disposición de giro- β y se caracterizan por no contener cadenas funcionalizadas en las posiciones

⁴² (a) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789-12854. (b) Cluzeau, J.; Lubell, W. D. *Biopolymers (Pept. Sci.)* **2005**, *80*, 98-150. (c) Maison, W.; Prenzel, A. H. G. P. *Synthesis* **2005**, 1031-1048.

⁴³ Hummel, G.; Reineke, U.; Reimer, U. *Mol. Biosyst.* **2006**, *2*, 499-508.

⁴⁴ Kahn, M.; Wilki, S.; Chen, B.; Fujita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1638-1639.

⁴⁵ Olson, G. L.; Voss, M. E.; Hill, D. E.; Kahn, M.; Madison, V. S.; Cook, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 323-333.

⁴⁶ (a) Freidinger, R. M.; Veber, D. F.; Perlow, D. S.; Brooks, J. R.; Saperstein, R. *Science* **1980**, *210*, 656-658. (b) Freidinger, R. M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5553-5566.

centrales $i+1$ y $i+2$. Además, presentan dos ventajas principales frente a los miméticos internos: el proceso de reconocimiento por los receptores se puede modular gracias a la flexibilidad del enlace de hidrógeno $C=O\cdots HN$, y por otro lado la incorporación de un segmento $i+1$ y $i+2$, sustituto de un giro- β en la cadena peptídica, no se encuentra comprometido por reacciones de macrociclación que suelen ser difíciles de realizar (Figura 1.3).

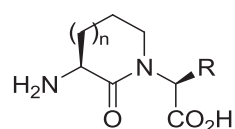


Figura 1.3.

Además de *Freidinger*, otros autores han trabajado en el desarrollo de nuevos peptidomiméticos cíclicos de giros- β . *Lubell*⁴⁷ y *Scolastico*⁴⁸ han desarrollado diferentes metodologías para la síntesis de aminoácidos de tipo azabicicloalcano (lactamas bicíclicas) también conocidos como BTD (*Bicyclic β -Turn Dipeptide*)⁴⁹ (Figura 1.4). Este tipo de estructuras han sido empleadas en la síntesis de compuestos con actividad biológica, como por ejemplo en inhibidores de proteínas RAS,⁵⁰ íntimamente relacionadas con procesos tumorales, en potentes antagonistas selectivos de receptores opioides,^{23b} en el diseño de peptidomiméticos de la melanotropina⁵¹ o más recientemente en el diseño de tocolíticos que actúan sobre los receptores de prostaglandinas F2 α .⁵²

⁴⁷ (a) Lombart, H. G.; Lubell W. D. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6147-6149. (b) Halab, L.; Becker, J. A.; Darula, Z.; Tourwe, D.; Kieffer, B. L.; Simonin, F.; Lubell, W. D. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 5353-5357. (c) Dietrich, E.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6988-6996. (d) Jeannotte, G.; Lubell, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14334-14335.

⁴⁸ (a) Gennari, C.; Mielgo, A.; Potenza, D.; Scolastico, C.; Piarulli, U.; Manzoni, L. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 379-388. (b) Belvisi, L.; Gennari, C.; Mielgo, A.; Potenza, D.; Scolastico, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 389-400. (c) Artale, E.; Banfi, G.; Belvisi, L.; Colombo, L.; Colombo, M.; Mazoni, L.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6241-6250. (d) Belvisi, L.; Colombo, L.; Manzoni, L.; Potenza, D., Scolastico, C. *Synlett* **2004**, 1449-1471.

⁴⁹ Nagai, U.; Sato, K.; Nakamura, R.; Kato, R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3577-3592.

⁵⁰ Liu, R.; Dong, D.; Sherlock, R.; Nestler, H. P.; Gennari, C.; Mielgo, A.; Scolastico, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 847-852.

⁵¹ Zhang, J.; Xiong, C.; Ying, J.; Wang, W.; Hruby, V. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3115-3118.

⁵² Bourguet, C. B.; Goupil, E.; Tassy, D.; Hou, X.; Thouin, E.; Polyak, F.; Hébert, T. E.; Claing, A.; Laporte, S. A.; Chemtob, S.; Lubell, W. D. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6085-6097.

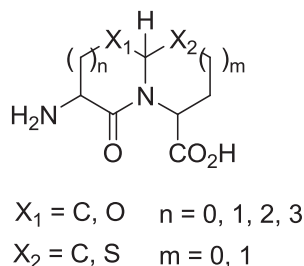


Figura 1.4.

Un ejemplo representativo de este tipo de análogos de giros- β son los sistemas bicíclicos de Nagai⁵³ y Baldwin⁵⁴ (Figura 1.5). En particular, las tiazopiperidonas han sido estudiadas posteriormente en numerosos péptidos bioactivos (ciclosporina A,⁵⁵ inhibidores de la trombina,⁵⁶ moduladores de la actividad del receptor de la dopamina,⁵⁷ etc).

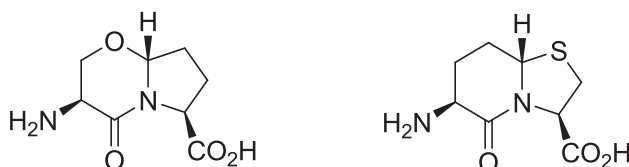


Figura 1.5.

Palomo y col.⁵⁸ centraron sus investigaciones en miméticos de giros- β donde, en este caso, el elemento de restricción lo constituye una lactama de cuatro miembros (Figura 1.6). El diseño de peptidomiméticos con lactamas “mínimas” como elementos de

⁵³ Nagai, U.; Sato, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 647-650.

⁵⁴ Baldwin, J. E.; Freeman, R. T.; Schofield, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4019-4020.

⁵⁵ Belshaw, P. J.; Meyer, S. D.; Johnson, D. D.; Romo, D.; Ikeda, Y.; Andrus, M.; Alerg, D. G.; Schultz, W. L.; Clardy, J.; Scheiber, S. L. *Synlett* **1994**, 381-392.

⁵⁶ (a) Wagner, J.; Kallen, J.; Ehrhardt, C.; Evenou, J.-P.; Wagner, D. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3664-3674. (b) Bachand, B.; DiMaio, J.; Siddiqui, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 913-918.

⁵⁷ (a) Subasinghe, N. L.; Bontems, R. J.; McIntee, E.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2356-2361. (b) Khalil, E. M.; Ojala, W. H.; Pradhan, A.; Nair, V. D.; Gleason, W. B.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 628-637. (c) Vartak, A. P.; Skoblenick, K.; Thomas, N.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6725-6729.

⁵⁸ (a) Palomo, C.; Aizpurúa, J. M.; Benito, A.; Miranda, J. I.; Fratila, R. M.; Matute, C.; Domercq, M.; Gago, F.; Martín-Santamaría, S.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16243-16260. (b) Palomo, C.; Aizpurúa, J. M.; Ganboa, I.; Benito, A.; Cuervo, L.; Fratila, R. M.; Jiménez, A.; Loinaz, I.; Miranda, J. I.; Pytlewska, K. R.; Micle, A.; Linden, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4443-4446. (c) Palomo, C.; Aizpurúa, J. M.; Balentová, E.; Jiménez, A.; Oyarbide, J.; Fratila, R. M.; Miranda, J. I. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 101-104.

restricción favorece el anclaje de los grupos R con el receptor minimizando de este modo la interacción de la lactama con el mismo.

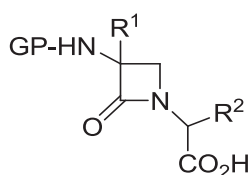


Figura 1.6.

El diseño de sistemas espirocíclicos también supone una alternativa para obtener peptidomiméticos conformacionalmente restringidos.⁵⁹ Recientemente se han publicado varios trabajos donde mediante el empleo de este tipo de estructuras se han logrado sintetizar análogos de la endomorfin-2⁶⁰ o derivados tipo espirobarbitúrico⁶¹ (Figura 1.7).

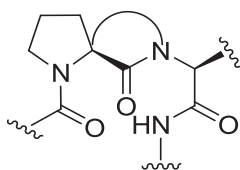


Figura 1.7.

Otras estructuras que también han sido objeto de numerosos estudios son las benzodiazepinas (BDZ)⁶² (Figura 1.8). Este tipo de compuestos presentan una amplia actividad biológica ya que han sido empleados como antagonistas de HIV, inhibidores de la transcriptasa inversa, estimulante del receptor de la melanocortina (MSH),⁶³ etc, pero su principal uso es como depresor del sistema nervioso central. Por todas estas propiedades farmacológicas se postuló la posibilidad de que su capacidad para

⁵⁹ Alonso, E.; López-Ortiz, F.; del Pozo, C.; Peralta, E.; Macías, A.; González, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6333-6338.

⁶⁰ Tömböly, C.; Ballet, S.; Feytens, D.; Kövér, K. E.; Borics, A.; Lovas, S.; Al-Khrasani, M.; Fürst, Z.; Tóth, G.; Benyhe, S.; Tourwé, D. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 173-177.

⁶¹ Lomlim, L.; Einsiedel, J.; Heinemann, F. W.; Meyer, K.; Gmeiner, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3608-3611.

⁶² (a) Hata, M.; Marshall, G. R. *J. Comp. Aided Mol. Des.* **2006**, *20*, 321-331. (b) Van Rompaey, K.; Ballet, S.; Tömböly, C.; De Wachter, R.; Vanommeslaeghe, K.; Biesemans, M.; Willem, R.; Tourwé, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2899-2911.

⁶³ Verdié, P.; Subra, S.; Feliu, S.; Sánchez, P.; Bergé, G.; Garcin, G.; Martínez, J. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 254-262.

reconocer una gran variedad de receptores biológicos estuviera relacionada con la formación de un mimético de giro- β , de tal forma que el anillo central era capaz de orientar a los sustituyentes igual que lo haría una estructura secundaria de este tipo. Una vez más se demostró la importancia de los miméticos de giros- β en los procesos de reconocimiento molecular.

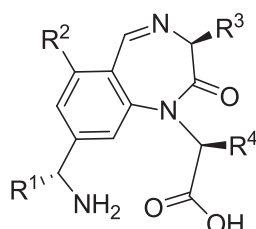


Figura 1.8.

1.1.2. Estrategias sintéticas para la obtención de peptidomiméticos lactámicos.

Estructuralmente los ejemplos mencionados hasta el momento se corresponden principalmente con peptidomiméticos de tipo *ácido 1-azacicloalcanona-2-carboxílicos* y se caracterizan por contener un anillo lactámico en su estructura. También pueden presentar un segundo o incluso un tercer ciclo lo que les confiere una restricción adicional (Figura 1.9). Como ya se ha comentado, el interés que despierta este tipo de compuestos es su aplicación en el diseño de nuevos miméticos de giros- β . La presencia del carbonilo en el anillo mantiene la integridad de los enlaces peptídicos de una cadena proteica en la que se ha introducido un ciclo para promover la torsión de la misma.

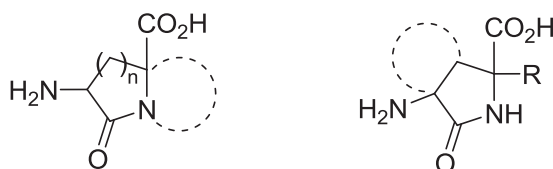
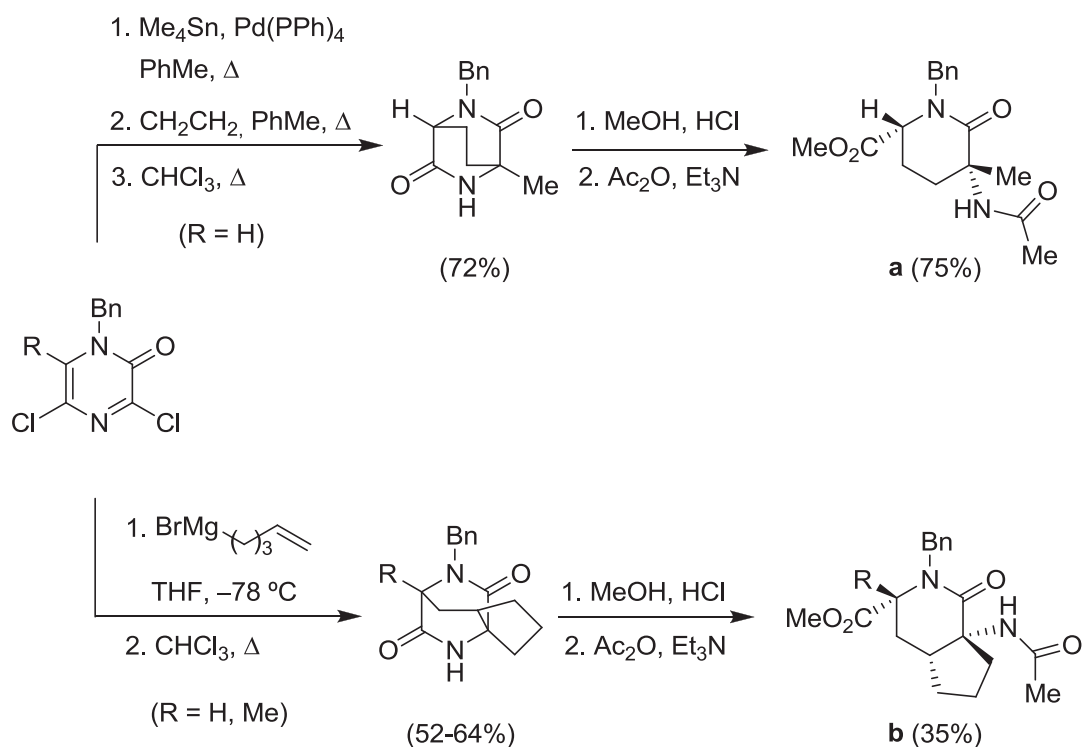


Figura 1.9.

La búsqueda de nuevas lactamas cíclicas o bicíclicas, conteniendo al menos un centro cuaternario de estereoquímica definida,^{22d,e} y capaces de mimetizar la estructura de un giro-β ha dado lugar a una amplia variedad de compuestos. Sin embargo, es de destacar que la síntesis de este tipo de peptidomiméticos se ha realizado por medio de metodologías poco eficaces o que no permiten la preparación de distintos tamaños del ciclo.

Se han descrito derivados racémicos de piperidona partiendo de pirazinonas, sintetizadas a su vez a partir de aminonitrilos y cloruro de oxalilo.⁶⁴ La restricción conformacional en estos sistemas fue establecida a través de una reacción de Diels-Alder regio- y estereoselectiva con etileno seguida de la hidrólisis del intermedio de tipo cloruro de imidoílo por calentamiento en CHCl₃. Por otro lado, la introducción de una cadena olefínica permitió preparar sustratos que experimentan la cicloadición de manera intramolecular. Finalmente, la metanólisis y protección de estos compuestos dio

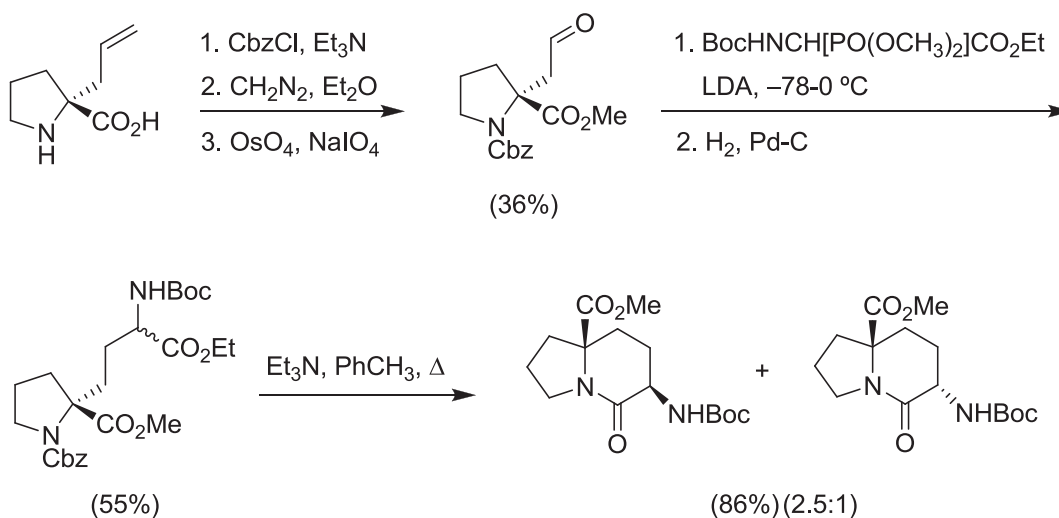


Esquema 1.1.

⁶⁴ (a) De Borggraeve, W. M.; Rombouts F. J. R.; Van der Eycken, E. V.; Toppet, S. M.; Hoornaert, G. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5693-5695. (b) Verbist, B. M. P.; De Borggraeve, W. M.; Toppet, S.; Compennolle, F.; Hoornaert G. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2941-2950.

lugar a la formación de lactamas cíclicas y bicíclicas (Esquema 1.1, a y b respectivamente). Con posterioridad, se ha realizado una versión asimétrica de la ruta sintética utilizando un auxiliar quiral en lugar del grupo bencilo en los sustratos de partida.⁶⁵

Empleando la alil-prolina como sustrato de partida, *Germanas y col.*⁶⁶ desarrollaron una metodología que les permitió obtener peptidomiméticos bicíclicos de forma enantioselectiva (Esquema 1.2). Para ello, tras la protección de los grupos amino y carboxilo de la prolina de partida se llevó a cabo la oxidación de la cadena olefínica para obtener el correspondiente aldehído, el cual se hizo reaccionar con el anión del fosfonato del éster etílico de *N*-Boc-glicina. La mezcla isomérica de alquenos resultante fue hidrogenada en presencia de Pd-C. Finalmente, la formación de la lactama se llevó a cabo a través de la termólisis del correspondiente aminoéster obteniendo una mezcla de diastereoisómeros que pudieron ser separados por cromatografía en columna de sílica gel.

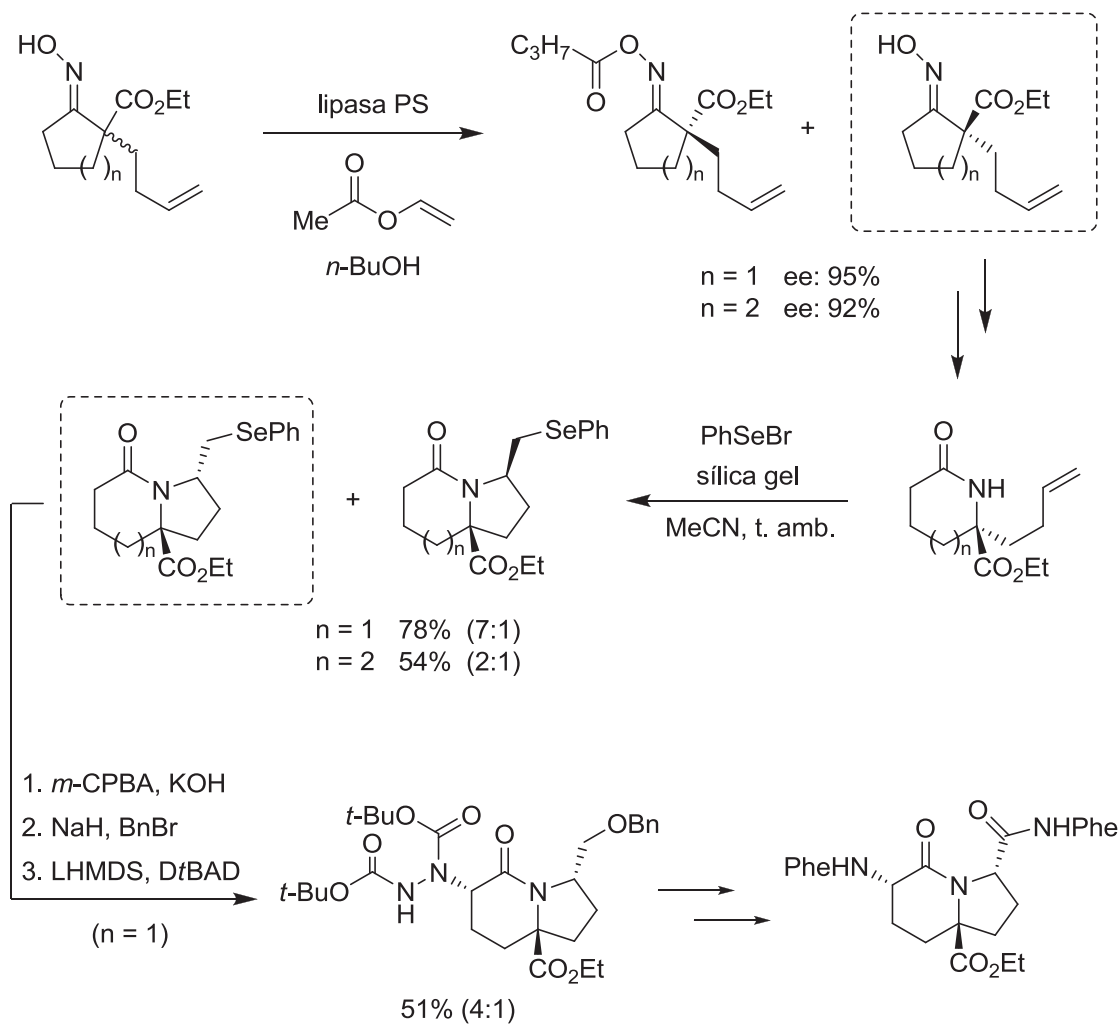


Esquema 1.2.

⁶⁵ Alen, J.; Smets, W. J.; Dobrzańska, L.; De Borggraeve, W. M.; Compernelle, F.; Hoornaert G. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 965-971.

⁶⁶ (a) Dumas, J.-P.; Germanas, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1493-1496. (b) Dumas, J.-P.; Germanas, J. P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3138-3144. (c) Kim, K.; Germanas, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2847-2852. (d) Kim, K.; Germanas, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2852-2860.

Otros autores como *Westermann* y *col.* han preparado análogos bicíclicos empleando como paso clave de su ruta sintética una transesterificación de oximas racémicas catalizada por lipasa junto con una ciclación regio- y diastereoselectiva promovida por bromuro de fenilselenilo (Esquema 1.3). Finalmente la oxidación del sustituyente fenilselenilo seguido de la introducción de un grupo amino en la posición α respecto al carbonilo lactámico condujo a la formación de los sistemas bicíclicos.⁶⁷



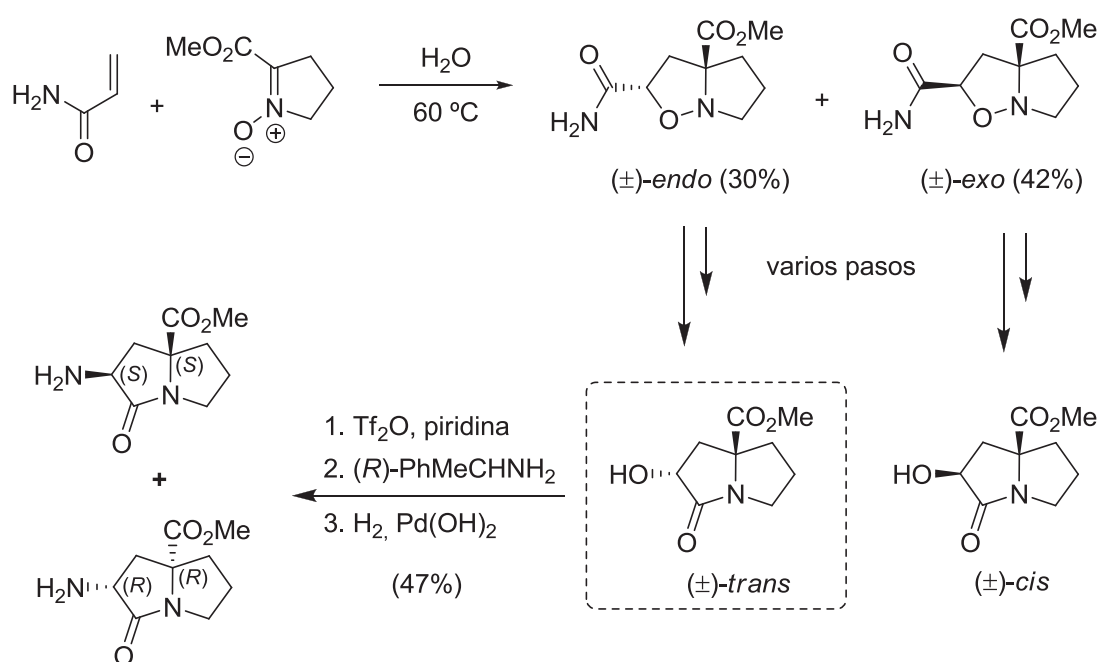
Esquema 1.3.

En cuanto a derivados bicíclicos de tipo pirrolizidínico, también encontramos algunos ejemplos en la bibliografía.⁶⁸ La síntesis de este tipo de compuestos se llevó a

⁶⁷ Westermann, B.; Diedrichs, N.; Krelaus, R.; Walter, A.; Gedrath, I. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5983-5986.

⁶⁸ (a) Cordero, F. M.; Pisaneschi, F.; Batista, K. M.; Valenza, S.; Machetti, F.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 856-867. (b) Salvati, M.; Cordero, F. M.; Pisaneschi, F.; Bucelli, F.; Brandi, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*,

cabo a través de una cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona obtenida a partir del éster de la prolina con la correspondiente acrilamida (Esquema 1.4). El principal inconveniente de esta metodología fue que la formación de la nitrona conduce a una pérdida de la quiralidad del sustrato de partida, por lo que la configuración absoluta tuvo que ser restablecida en un paso posterior de la ruta sintética. Tras la cicloadición 1,3-dipolar se obtuvieron los isómeros de 2-aminocarbonil[1,2-*b*]isoxazolidinas racémicas en sus formas *exo* y *endo*, a partir de las cuales se sintetizaron los correspondientes peptidomiméticos bicíclicos. La separación de los racematos se llevó a cabo a través del empleo de un auxiliar quiral al generar compuestos diastereoméricos separables.

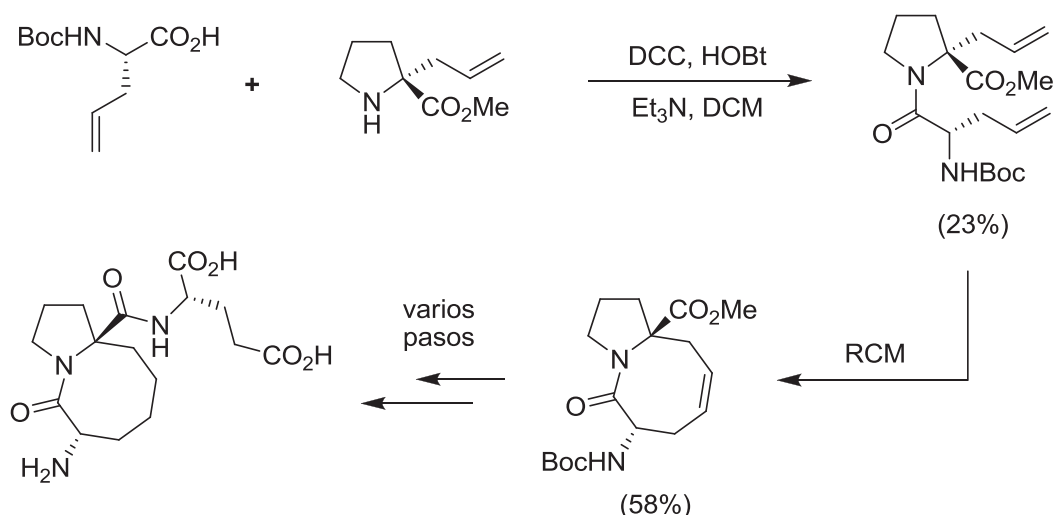


Esquema 1.4.

Por el contrario, el acceso a compuestos similares conteniendo ciclos de tamaño medio es mucho menos frecuente en la bibliografía. De hecho, no existe ningún ejemplo de anillos de 7 miembros, y hay un solo caso de ciclo de 8 miembros, cuya síntesis utilizó como paso clave una reacción de metátesis con cierre de anillo⁶⁹ (Esquema 1.5).

8836-8847. (c) Salvati, M.; Cordero, F. M.; Pisaneschi, F.; Cini, N.; Bottoncetti, A.; Brandi, A. *Synlett* **2006**, 2067-2070.

⁶⁹ Harris, P. W. R.; Brimble, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2696-2709.



Esquema 1.5.

Aplicaciones de la reacción de metátesis con cierre de anillo en la síntesis de peptidomiméticos lactámicos.

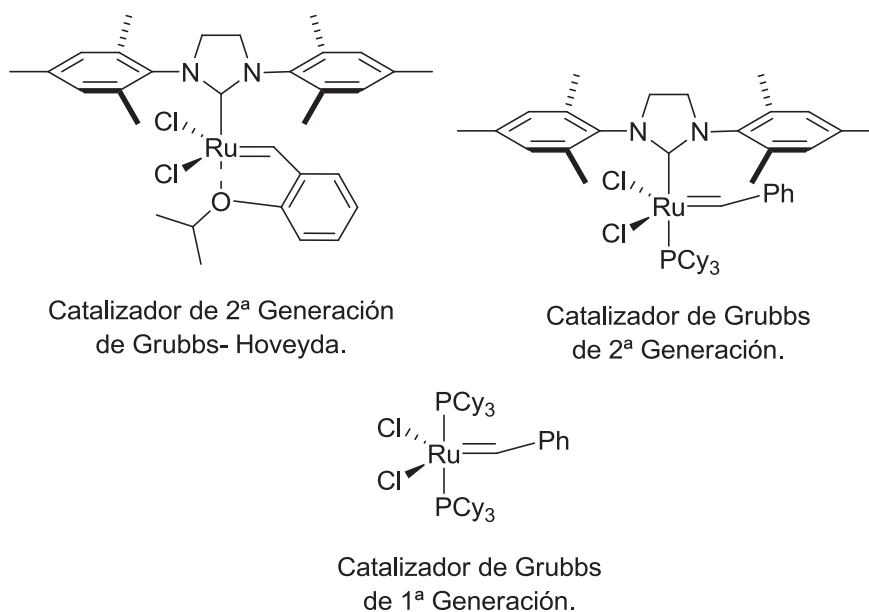
Entre las diferentes estrategias que se pueden emplear para llevar a cabo la síntesis de estructuras capaces de mimetizar un giro- β predomina, como ya hemos comentado, la formación de ciclos. Por este motivo, no es de extrañar que encontremos en la bibliografía abundantes trabajos que incluyan una etapa clave de metátesis con cierre de anillo en su ruta sintética.

La metátesis es uno de los procesos más empleados en la formación de enlaces carbono-carbono.⁷⁰ Gracias al desarrollo de nuevos catalizadores de rutenio, altamente reactivos frente a diversos sustratos diolefínicos y a la vez compatibles con un mayor número de grupos funcionales⁷¹ (Figura 1.10), esta reacción ha experimentado un fuerte crecimiento en los últimos años en el campo de la síntesis orgánica.⁷²

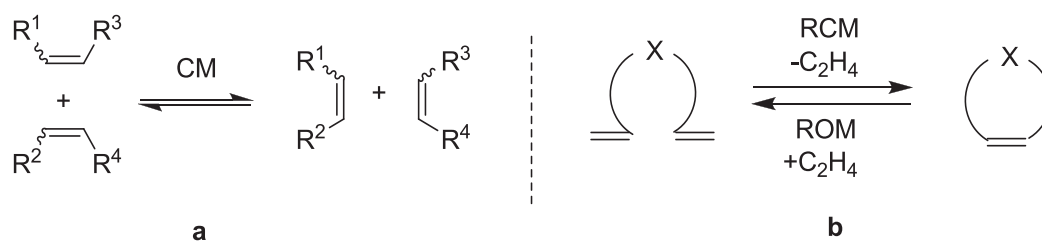
⁷⁰ (a) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450. (b) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043. (c) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140.

⁷¹ Schrodi, Y.; Pederson, R. L. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 45-52.

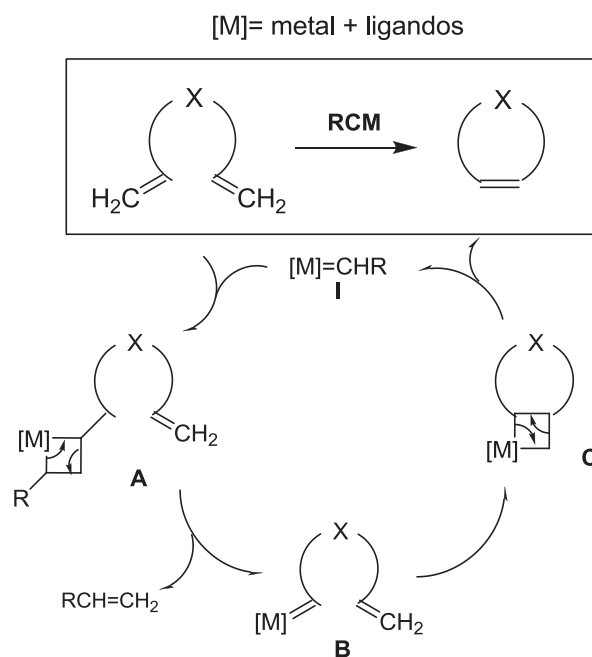
⁷² Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527.

**Figura 1.10.**

Existen diferentes variantes de la reacción de metátesis según los sustratos de partida y el tipo de transformación resultante. La *Cross Metathesis* (CM) o metátesis cruzada consiste en un proceso intermolecular en el que dos olefinas intercambian sus grupos alquílidos (Esquema 1.6, a). Por otra parte, la *Ring Closing Metathesis* (RCM) o metátesis con cierre de anillo es un proceso en el que dos dobles enlaces presentes en la misma molécula reaccionan entre sí para formar un ciclo y constituye una potente herramienta para la formación de ciclos y heterociclos (Esquema 1.6, b). El proceso contrario a la metátesis por cierre de anillo consiste en la apertura de un ciclo que posee una olefina en su estructura, esta variante se denomina metátesis con apertura de anillo o *Ring Opening Metathesis* (ROM).

**Esquema 1.6.**

El mecanismo de la reacción fue publicado en 1970 por *Chauvin y Hérrison*,⁷³ y su propuesta sigue vigente hasta hoy. Para una RCM (Esquema 1.7), la reacción comienza con la formación del metalaciclobutano **A** por cicloadición [2+2] del catalizador al enlace π menos impedido estéricamente del dieno. Tras una ciclorreversión en la que se libera una olefina de bajo peso molecular (normalmente etileno), se forma el complejo metal-carbeno **B** que sufre una nueva cicloadición [2+2], en este caso intramolecular, que conduce al metalaciclobutano **C**. Finalmente, una última ciclorreversión regenera el catalizador **I** ($R = H$) y proporciona el compuesto cíclico.



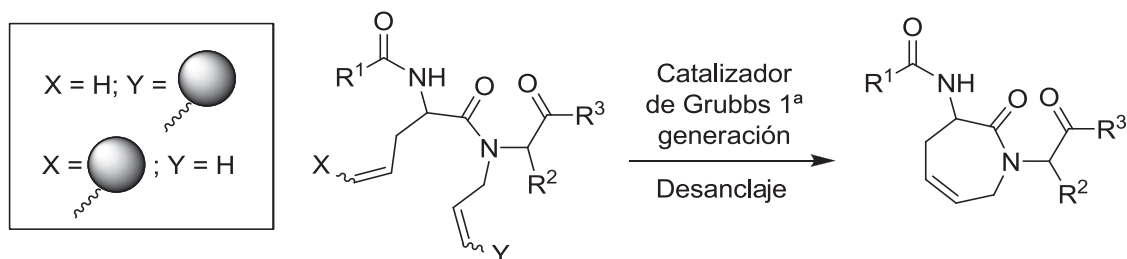
Desde que se inició su desarrollo, los procesos de metátesis se han convertido en una herramienta habitual para la preparación de peptidomiméticos cíclicos.⁷⁴ En este contexto, en 1999 se publicó uno de los primeros trabajos donde, a través de una RCM, se sintetizó un mimético de giro- β de tipo lactámico conteniendo un ciclo de siete miembros.⁷⁵ La metodología empleada fue mucho más sencilla a la descrita anteriormente por *Freidinger*⁴⁶ para la síntesis de estos miméticos ya que, además de

⁷³ Hérrison, J. P.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161-176.

⁷⁴ (a) Miller, S. J.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5855-5856. (b) Miller, S. J.; Blackwell, H. E.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9606-9614.

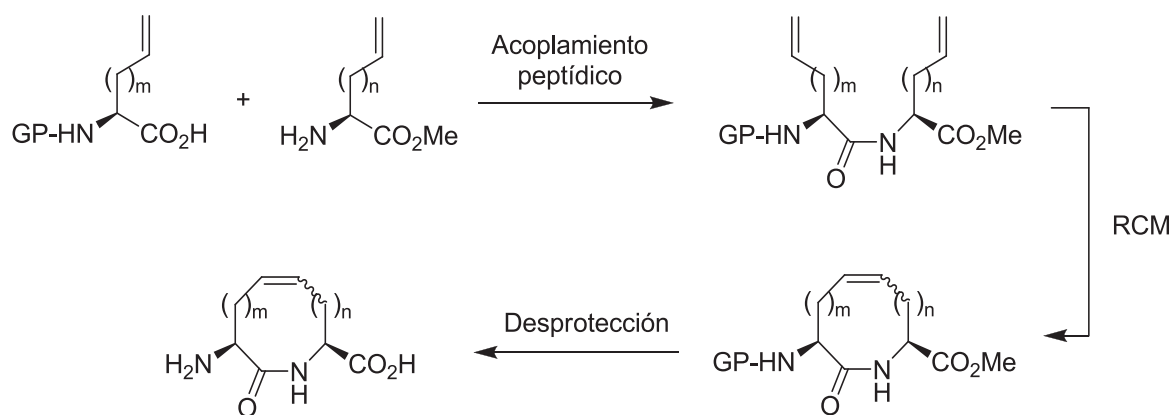
⁷⁵ Piscopio, A. D.; Miller, J. F.; Koch, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8189-8198.

llevar a cabo el cierre del anillo empleando el catalizador de *Grubbs*, la síntesis se realizó en fase sólida lo que a su vez facilitó la purificación de los productos (Esquema 1.8).



Esquema 1.8.

Otra metodología que permite obtener peptidomiméticos cíclicos con diferentes tamaños de anillo se basa en llevar a cabo una RCM empleando como precursor un dipéptido resultado del acoplamiento de dos aminoácidos que incorporan cadenas laterales de naturaleza olefínica, pudiendo ser de diferente longitud y permitiendo así, tras la RCM, obtener ciclos de diversos tamaños⁷⁶ (Esquema 1.9). Según el tipo de aminoácido empleado para llevar a cabo la reacción de acoplamiento, L o D, la conformación que adopte el anillo resultante de la RCM puede ser muy variable.



Esquema 1.9.

En cuanto a los dipéptidos de estructura bicíclica también podemos encontrar ejemplos donde el cierre de anillo se lleve a cabo a través de una reacción de RCM.

⁷⁶ (a) Fink, B. E.; Kym, P. R.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4334-4344. (b) Creighton, C. J.; Leo, G. C.; Du, Y.; Reitz, A. B. *Biorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4375-4385. (c) Abell, A. D.; Brown, K. M.; Coxon, J. M.; Jones, M. A.; Miyamoto, S.; Neffe, A. T.; Nikkel, J. M.; Stuart, B. G. *Peptides* **2005**, *26*, 251-258. (d) Kaul, R.; Surprenant, S.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3838-3844.

Gmenier y col. han desarrollado una metodología donde a partir de la α -alilprolina se llevó a cabo la *N*-acilación con cadenas insaturadas de diferente longitud (Esquema 1.10, a). La consiguiente reacción de metátesis empleando el catalizador de Grubbs de segunda generación condujo a los correspondientes compuestos bicíclicos conteniendo un ciclo de diferentes tamaños.⁷⁷

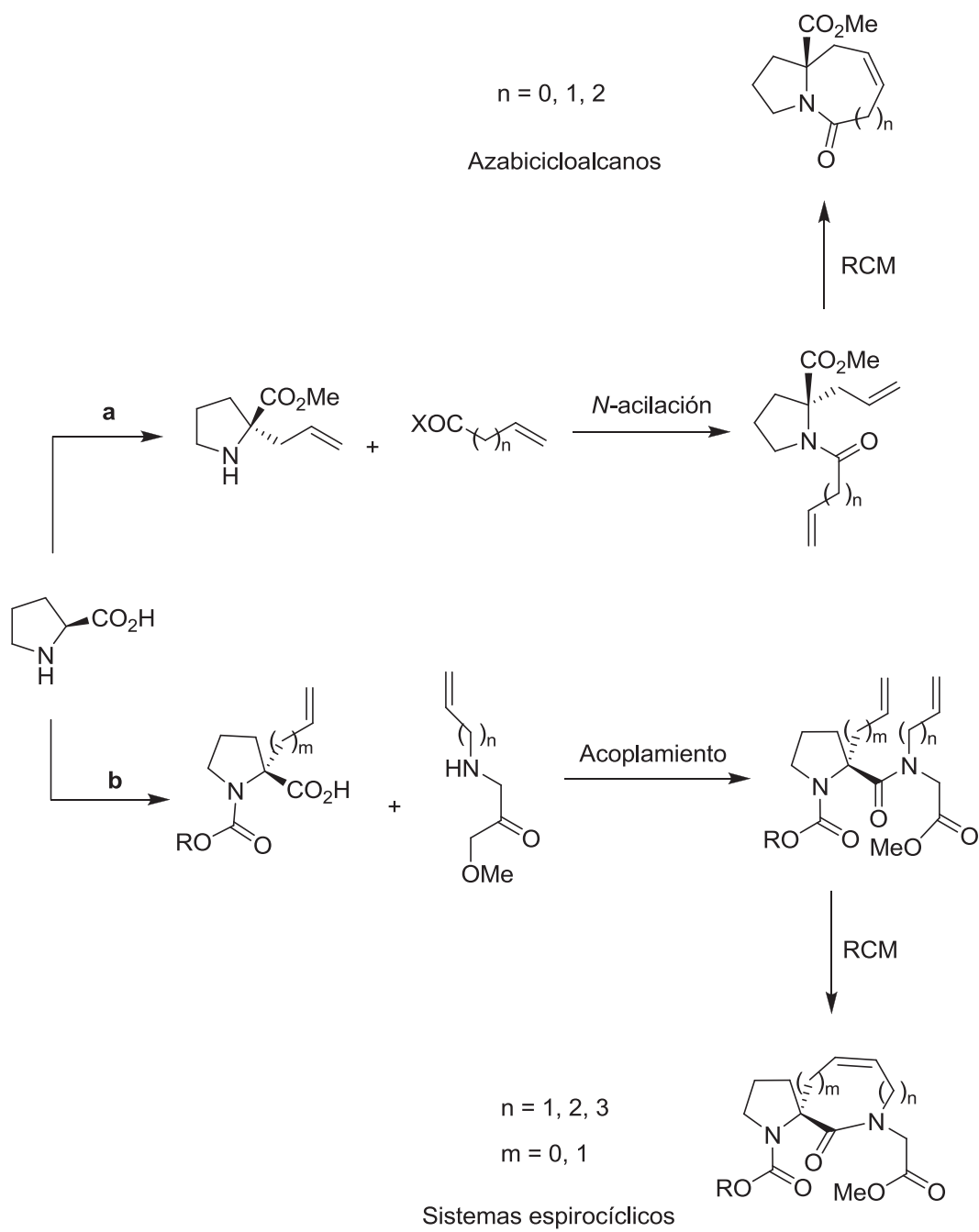
Para la síntesis de sistemas espirocíclicos este mismo grupo desarrolló una metodología sencilla que permitió obtener con elevados rendimientos miméticos de giros- β conteniendo un ciclo de entre seis y nueve miembros (Esquema 1.10, b). La *C*-alquilación de prolina *N*-protegidas con cadenas olefínicas de diferentes longitudes seguido del acoplamiento con *N*-alquenilaminoácidos dio lugar a precursores de metátesis que generaron compuestos espirocíclicos con un anillo de tamaño variable.⁷⁸

Además de los ejemplos que se han comentado, en la bibliografía encontramos una amplia variedad de peptidomiméticos cíclicos (macrocíclicos, bicíclicos, etc) donde se ha incorporado una reacción de metátesis con cierre de anillo en su síntesis con la finalidad de generar estructuras rígidas.⁷⁹

⁷⁷ Hoffmann, T.; Laning, H.; Waibel, R.; Gmenier, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3361-3364.

⁷⁸ Bittermann, H.; Böckler, F.; Einsidel, J.; Gmenier, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6315-6322.

⁷⁹ (a) Giovannoni, J.; Didierjean, C.; Durand, P.; Marraud, M.; Aubry, A.; Renaut, P.; Martinez, J.; Amblard, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3449-3452. (b) IJsselstijn, M.; Aguilera, B.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H.; van Delft, F. L.; Schoemaker, H. E.; Overkleeft, H. S.; Rutjes, F. P. T.; Overhand, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4379-4382. (c) Krelaus, R.; Westermann, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5987-5990. (d) Hanessian, S.; Sailes, H.; Munro, A.; Therrien, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7219-7233. (e) Dietrich, S. A.; Banfi, L.; Basso, A.; Damonte, G.; Guanti, G.; Riva, R. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 97-106. (f) Duggan, H. M. E.; Hitchcock, P. B.; Young, D. W. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2287-2295.



Esquema 1.10.

1.2. OBJETIVOS

La finalidad de este primer capítulo es el diseño, preparación y análisis conformacional de compuestos cuya estructura mimetice a un giro- β . En la aproximación que se pretende llevar a cabo se prepararán los dipéptidos con estructura general **1**, resultantes de la ciclación formal de una cadena peptídica y conteniendo distintos tamaños de anillo ($n = 0, 1, 2, \dots$) (Figura 1.11). Estos compuestos constituirán los aminoácidos $i+1$ e $i+2$ de un potencial giro- β .

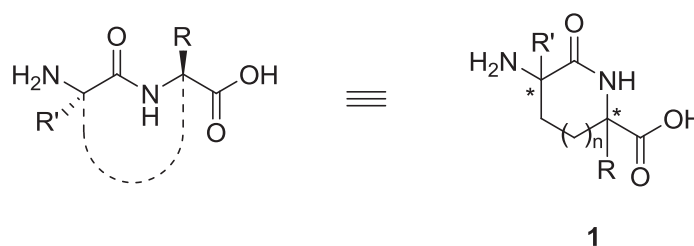
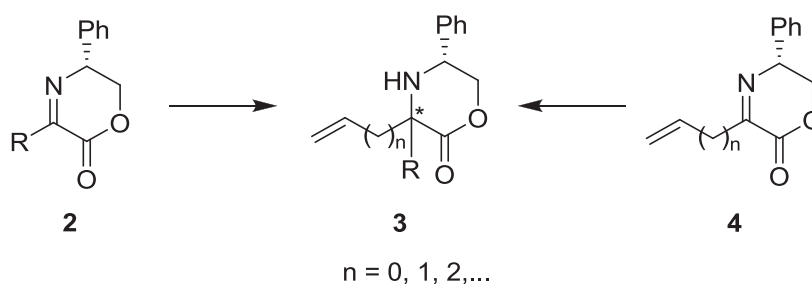


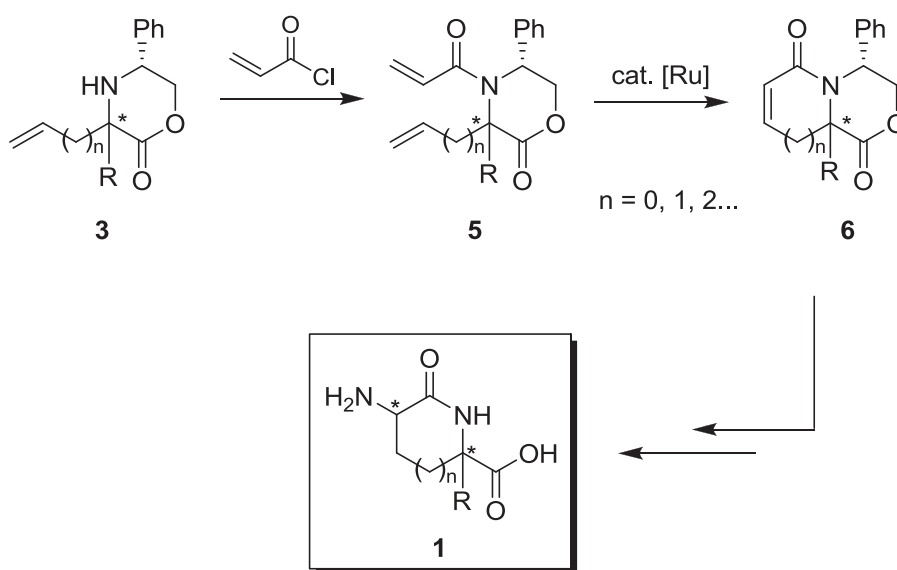
Figura 1.11.

La ruta de síntesis propuesta utilizará como sustratos de partida los iminoésteres cíclicos **2**, conteniendo un auxiliar quiral, en nuestro caso (*R*)-fenilglicinol, sobre los que se llevarán a cabo adiciones quimio- y estereoselectivas de compuestos organometálicos (Esquema 1.11). De esta forma se introducirán cadenas insaturadas de diferente longitud ($n = 0, 1, 2, \dots$) para obtener las aminas **3**. Es de destacar que la estereoquímica del nuevo centro quiral se podrá invertir cambiando la configuración del auxiliar quiral o bien por adición de un grupo R a un iminoéster **4** que ya incorpore la cadena olefínica.



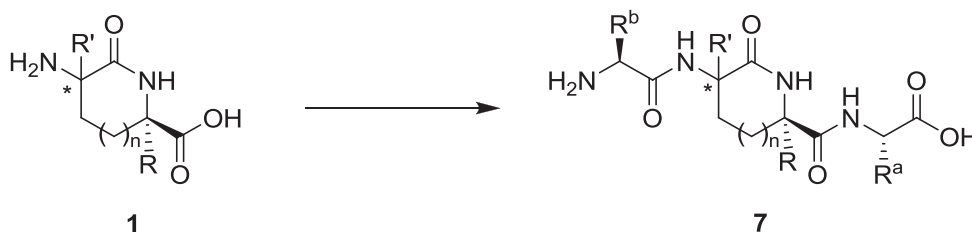
Esquema 1.11.

A partir de las aminas **3**, a continuación se formarán las acrilamidas **5** que serán sustratos idóneos para llevar a cabo una ciclación por metátesis con cierre de anillo en presencia de un catalizador de rutenio (Esquema 1.12). Los compuestos así obtenidos **6** serán elaborados finalmente en los dipéptidos cíclicos **1** ($R' = H$), que en este caso constituyen miméticos del dipéptido Gly-AA, siendo AA un aminoácido variable dependiendo del grupo R introducido. El tamaño del anillo junto a la estereoquímica de los centros quirales contribuirá a definir los distintos ángulos diedros que determinarán el posible mimético de giro- β creado.



Esquema 1.12.

Los dipéptidos cíclicos obtenidos **1** podrán elongarse selectivamente en sus extremos C- y N-terminal con el fin de obtener los compuestos **7** de forma que cumplan los requisitos estructurales mínimos de una disposición de giro- β (Esquema 1.13).



Esquema 1.13.

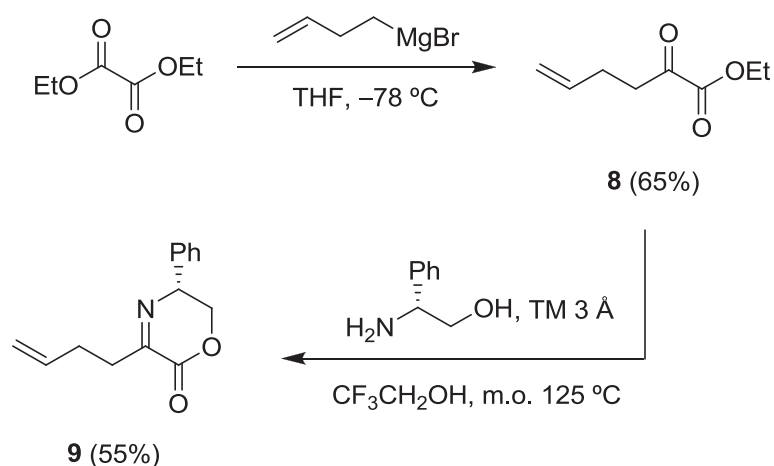
La posible formación de estructuras de tipo giro- β se determinará mediante el análisis conformacional de los compuestos obtenidos con el fin de demostrar la existencia de un enlace de hidrógeno intramolecular que estabilice la estructura de giro. Tanto el estudio de la variación del desplazamiento químico en los espectros de ^1H RMN de los protones NH en función del disolvente, la concentración y la temperatura como experimentos NOESY constituyen herramientas muy útiles para tal fin.

1.3. RESULTADOS

1.3.1. Síntesis del dipéptido cíclico de siete miembros.

1.3.1.1. Formación del ciclo de siete miembros.

La síntesis de los dipéptidos cíclicos de siete miembros parte de la imina **9**, sintetizada según la metodología descrita por *Harwood*.³⁴ A partir del 2-oxo-hex-5-enoato de etilo **8**, resultado de la adición de bromuro de but-3-enilmagnesio a oxalato de dietilo⁸⁰ (Esquema 1.14), se llevó a cabo una reacción de condensación con (*R*)-fenilglicinol. Para ello, empleando como disolvente trifluoroetanol, y adicionando al medio de reacción tamices moleculares para eliminar las moléculas de agua que se forman *in situ*, el proceso se completó en el reactor microondas a una temperatura de 125 °C durante 45 minutos y con un rendimiento del 55%.

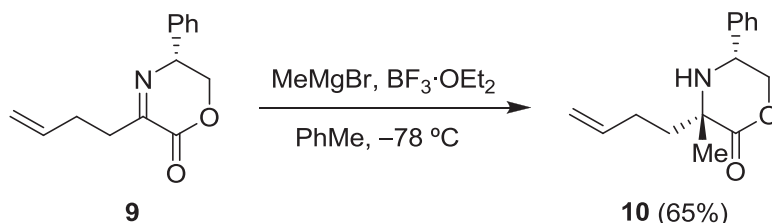


Esquema 1.14.

Para la formación del nuevo estereocentro se llevó a cabo una adición nucleofílica de bromuro de metilmagnesio sobre el carbono imínico del compuesto **9** según la metodología también desarrollada por *Harwood*.³⁴ De esta forma, se obtuvo la

⁸⁰ Macritchie, J. A.; Silcock, A.; Willis, C. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3895-3902.

amina **10** como único diastereoisómero (Esquema 1.15). Como ya se ha comentado en la introducción, el empleo de trifluoruro de boro como ácido de Lewis aumenta el carácter electrofílico del carbono imínico al coordinarse con los pares de electrones libres del átomo de nitrógeno, evitando así la adición sobre el carbonilo del éster. De hecho, se han descrito adiciones similares de organometálicos en ausencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ que tienen lugar sobre el carbonilo de la lactona.³⁶



Esquema 1.15.

Inicialmente, la asignación de la configuración relativa del nuevo estereocentro se realizó por analogía con los productos descritos por *Harwood*³⁴ quien demostró, mediante análisis por rayos X, que el Grignard se adicionaba con orientación *anti* respecto al grupo fenilo. Más adelante, en un producto posterior de nuestra ruta sintética, se ha confirmado la configuración del estereocentro creado mediante experimentos de tipo nOe (Figura 1.14), lo que no fue posible en el compuesto **10**.

La estereoquímica en la adición del bromuro de metilmagnesio al carbono imínico se justifica de forma análoga a los ejemplos descritos en la bibliografía.⁵⁵ El ataque del nucleófilo se produce por la cara *Re* de la imina, que se encuentra fijada en una conformación *sin* al formar parte del sistema cíclico de la deshidromorfolinona. El origen del completo estereocontrol con el que se produce la adición se explica según el modelo propuesto por *Harwood*,⁸¹ a través del cual el grupo fenilo actúa favoreciendo la conformación de tipo pseudo-bote que aparece en la Figura 1.12. De esta forma, la entrada del nucleófilo se produce a través de un acercamiento casi-axial y con orientación *anti* con respecto al fenilo.

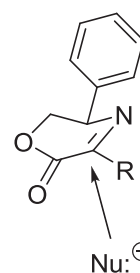
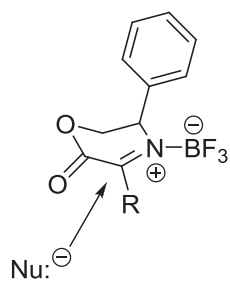


Figura 1.12.

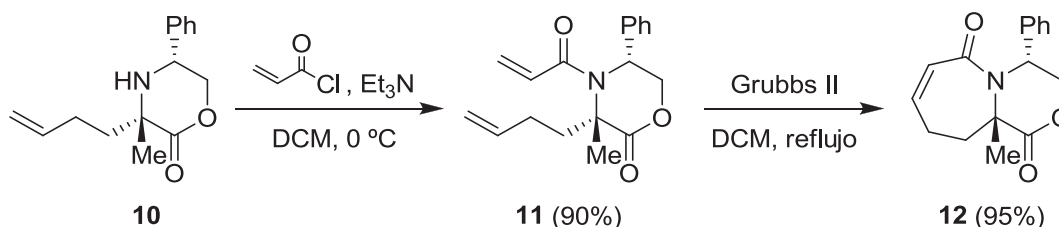
⁸¹ Harwood, L. M.; Cox, G. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1669-1672.



Otra visión puede ofrecerse si se tiene en cuenta el papel del trifluoruro de boro cuando se encuentra coordinado al nitrógeno imínico. El cambio conformacional que provocaría en la imina daría lugar a una nueva conformación más estable, en la que el sustituyente fenilo se encontraría en una disposición axial que minimiza la repulsión estérica con el trifluoruro de boro (Figura 1.13).

Figura 1.13. Así, el ataque nucleofílico ocurriría selectivamente por la cara *Re* de la imina, en *anti* al grupo fenilo (modelo tipo Felkin), ya que en este caso la cara *Si* se encuentra más impedida. Cálculos de mecánica molecular han confirmado esta opción.⁸²

A partir de la amina **10**, el siguiente paso a seguir fue la incorporación de la cadena acrílica en el átomo de nitrógeno por reacción con cloruro de acrilóilo para obtener el compuesto **11**. Este tipo de sustratos son idóneos para llevar a cabo una ciclación por metátesis con cierre de anillo en presencia de un catalizador de rutenio apropiado.⁸³ De este modo, a partir de la acrilamida **11**, empleando el catalizador de *Grubbs* de segunda generación, obtuvimos el ciclo de siete eslabones **12** con excelente rendimiento (Esquema 1.16).



Esquema 1.16.

Por medio de experimentos nOe realizados sobre el compuesto bicíclico **12** se comprobó la estereoquímica del centro cuaternario creado previamente al adicionar el bromuro de metilmagnesio sobre la correspondiente imina. En el espectro 2D NOESY que se muestra a continuación se observa un pico de cruce entre uno de los protones del ciclo de lactona y el grupo metilo (Figura 1.14). Puesto que no se observó ninguna constante *trans*-diaxial entre los protones del ciclo de lactona, se dedujo que su

⁸² Alvaro, G.; Savoia, D. *Synlett* **2002**, 651-673.

⁸³ *Handbook of Metathesis*, Vols 1-3. Grubbs, R. H. (ed). Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, Weinheim, **2003**.

conformación era de tipo *bote*, y así el efecto *nOe* observado entre los protones mencionados llevó a la conclusión de que el metilo se encuentra en disposición *trans* respecto al fenilo.

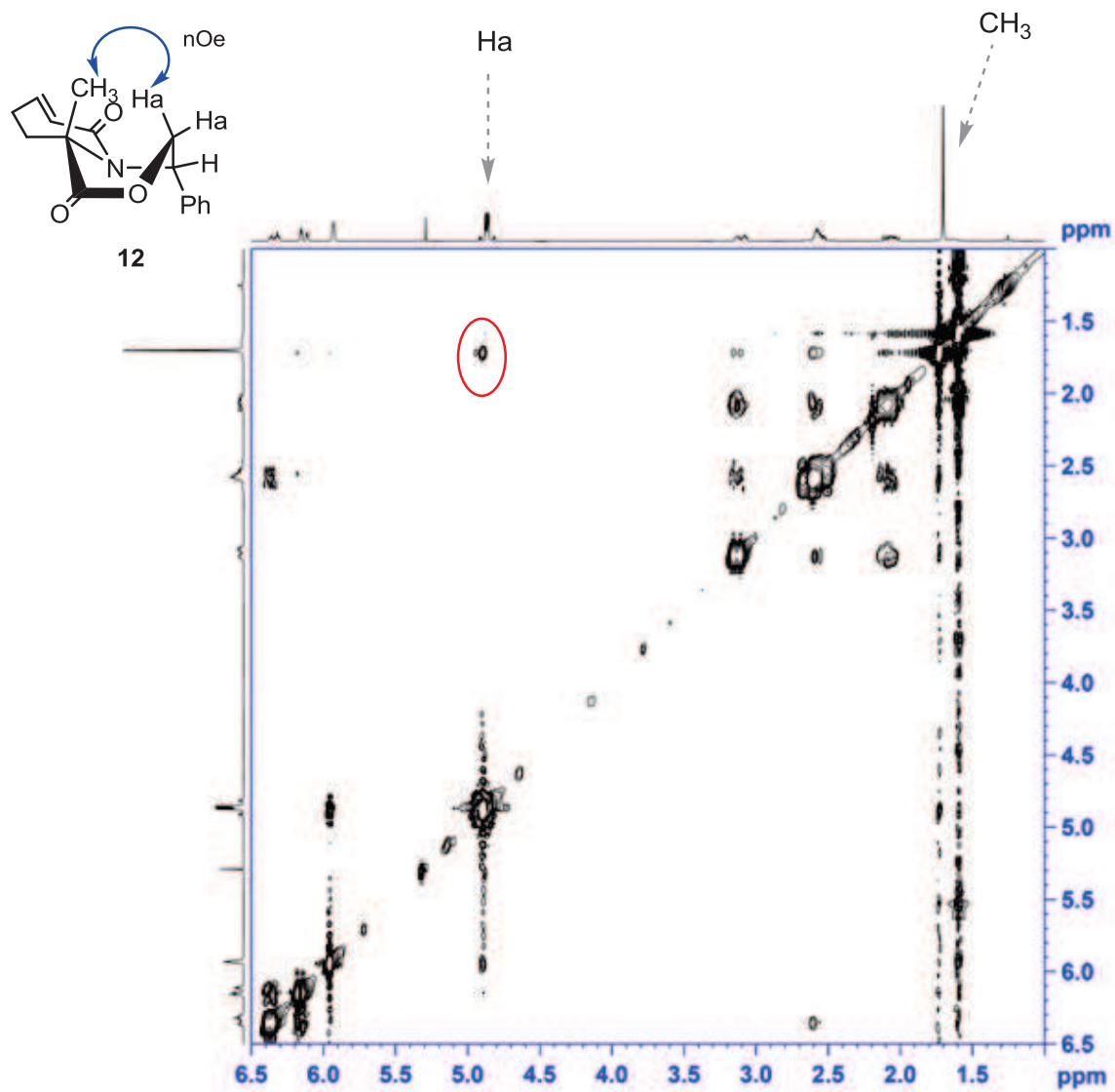
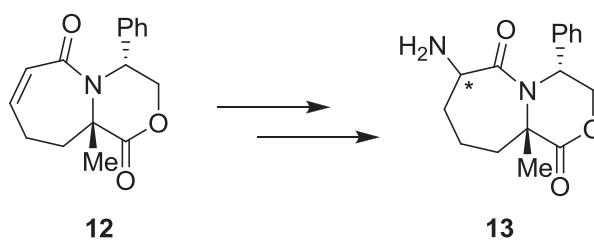


Figura 1.14.

1.3.1.2. Introducción de un grupo amino en posición α respecto al carbonilo lactámico.

Sobre el compuesto **12** se llevaron a cabo diferentes experimentos encaminados a introducir en la posición α respecto al carbonilo lactámico un grupo amino que, en un futuro, formaría parte del segundo aminoácido del dipéptido bicíclico **13** (Esquema 1.17).



Esquema 1.17.

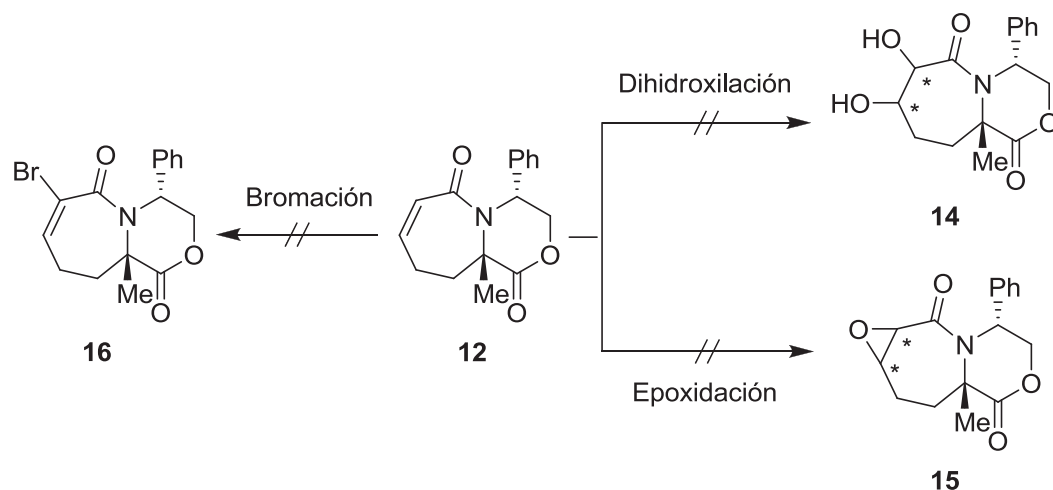
Con el propósito de funcionalizar el doble enlace se intentaron diferentes estrategias sobre el compuesto **12** como fueron la dihidroxilación (NMO/OsO₄, AD-mix- β /MeSO₂NH₂⁸⁴) o la epoxidación del mismo (Oxona/CF₃COCH₃,⁸⁵ *t*-BuOOH/BuLi, mPCBA, H₂O₂⁸⁶) pero en ningún caso se logró acceder al diol **14** o al epóxido **15**, respectivamente. Paralelamente, y con la finalidad de introducir un átomo de bromo en posición α respecto al carbonilo α,β -insaturado, se sometió el compuesto **12** a tratamiento con Br₂/AgNO₃⁸⁷ en una mezcla MeOH:H₂O. Tras 2 horas de reacción se recuperó el sustrato de partida inalterado (Esquema 1.18).

⁸⁴ Bennari, Y. L.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2079-2082.

⁸⁵ Yang, D.; Wong, M. K.; Yip, Y. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *60*, 3887-3889.

⁸⁶ Cottrell, I. F.; Davis, P. J.; Moloney, M. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1239-1242.

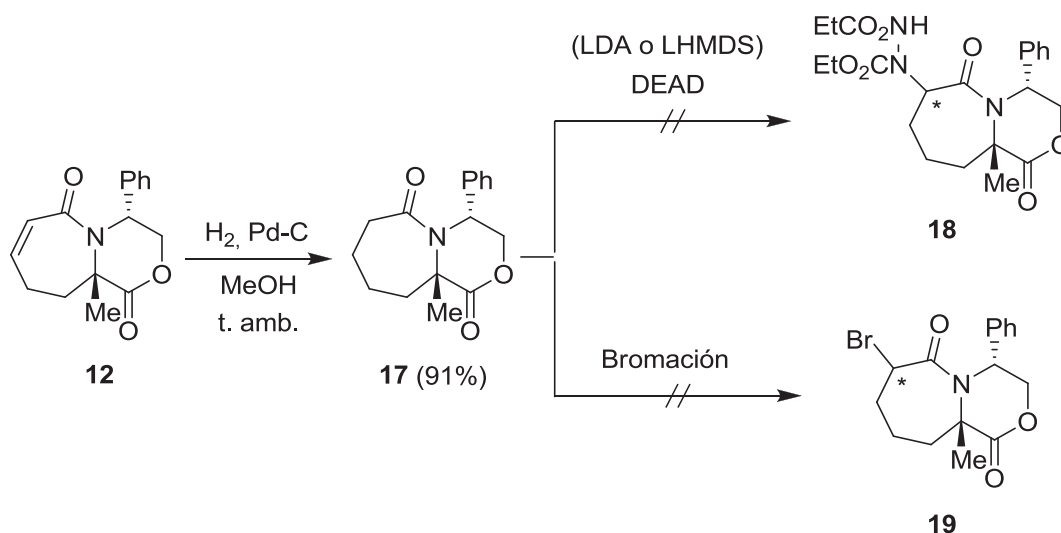
⁸⁷ Hajra, S.; Karmakar, A.; Maji, T.; Medda, A. K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8959-8965.

**Esquema 1.18.**

Por otro lado, se sintetizó también la lactona saturada **17** por hidrogenación del doble enlace de **12**. Sin embargo, la baja solubilidad de **17** en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ impidió la formación de su correspondiente enolato, que hubiera conducido al compuesto **18** por adición posterior de azodicarboxilato de dietilo (DEAD).⁵² La reacción tampoco tuvo lugar a temperaturas más altas o en presencia de aditivos (HMPA, TMEDA). Del mismo modo, el compuesto **17** fue sometido a tratamiento con Br_2/HBr en AcOH ⁸⁸ con el objetivo de introducir un átomo de bromo en la posición α respecto al carbonilo, pero en este caso tras 4 horas de reacción se produjo la descomposición del mismo ya que no fue posible su identificación, ni la del compuesto esperado **19**, por RMN (Esquema 1.19). El mismo resultado se obtuvo al someter **17** a tratamiento con $\text{NBS}/\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$.⁸⁹

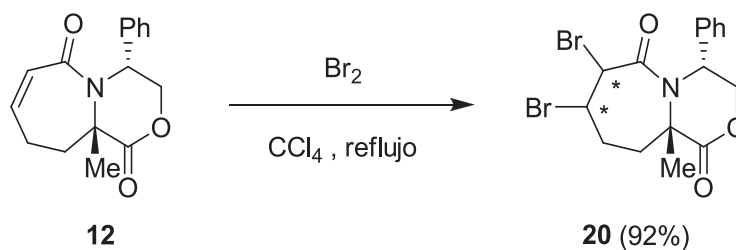
⁸⁸ Ikemoto, N.; Liu, J.; Brands, K. M. J.; McNamara, J. M.; Reider, P. J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1317-1325.

⁸⁹ Das, B.; Venkateswarlu, K.; Mahender, G.; Mahender, I. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3041-3044.



Esquema 1.19.

La reacción que sí tuvo lugar, y además con excelentes resultados (rendimiento del 92%), fue la bromación del doble enlace en **12** empleando Br_2 y calentando la mezcla de reacción a reflujo de CCl_4 . En este caso obtuvimos el dibromuro **20** como una mezcla de diastereoisómeros en proporción 5:1 los cuales no pudieron ser separados por cromatografía *flash* en columna de sílica gel (Esquema 1.20).

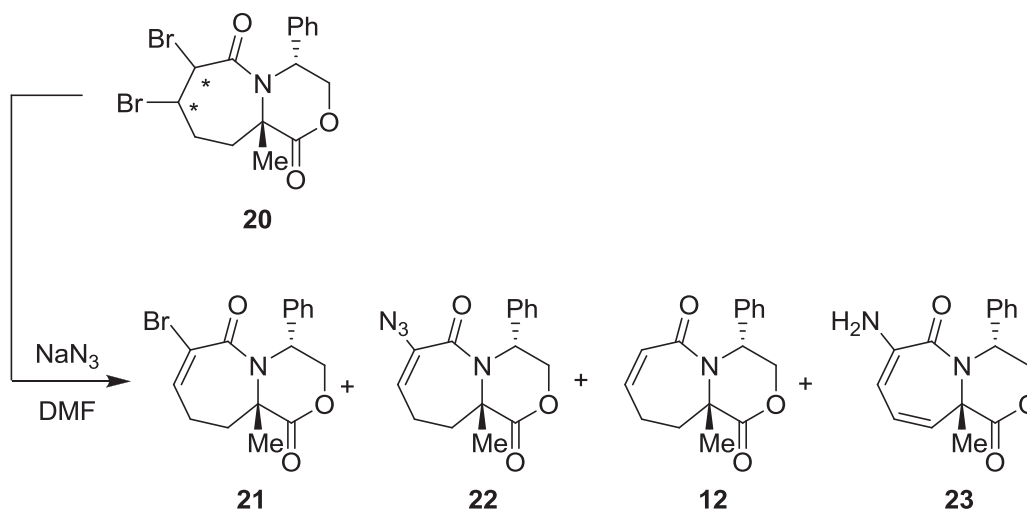


Esquema 1.20.

A partir de la mezcla **20** se pudo introducir un átomo de nitrógeno en la posición α respecto al carbonilo lactámico gracias al empleo de NaN_3 . No obstante, se observó que en función de las condiciones de tiempo y temperatura empleadas tras la adición de 3 equivalentes de NaN_3 al compuesto **20** en DMF, los productos obtenidos fueron diferentes. Cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, dejándola en agitación durante 24 horas, el resultado fue la formación del bromuro **21** y la azida **22** en proporción 2:1 (Tabla 1.1, entrada 1). Por el contrario, cuando la reacción se detuvo a los 2 días la proporción de **21** disminuyó, pero se observó también la formación del dieno

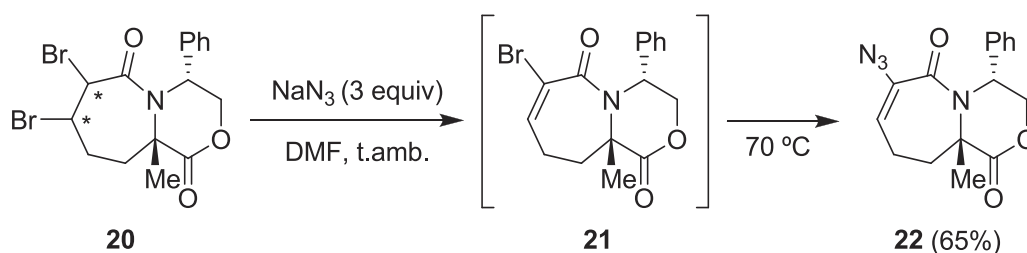
23 (entrada 2). Después de 3 días, se obtuvo una mezcla equimolecular de **22** y **23** (entrada 3). Al calentar la reacción a 60 °C la azida vinílica **22** se aisló junto con el producto precursor **12** (entrada 4), mientras que un sobrecalentamiento (100 °C) del sustrato de partida en presencia de NaN_3 generó únicamente el dieno **23** (entrada 5).

Tabla 1.1. Resultados obtenidos en la reacción con NaN_3 .



Entrada	Tiempo (h)	T ^a (°C)	21:22:12:23	Rendimiento global (%)
1	24	25	2:1:0:0	66
2	48	25	1:2:0:1	60
3	72	25	0:1:0:1	54
4	3	60	0:1:3:0	63
5	4	100	0:0:0:1	42

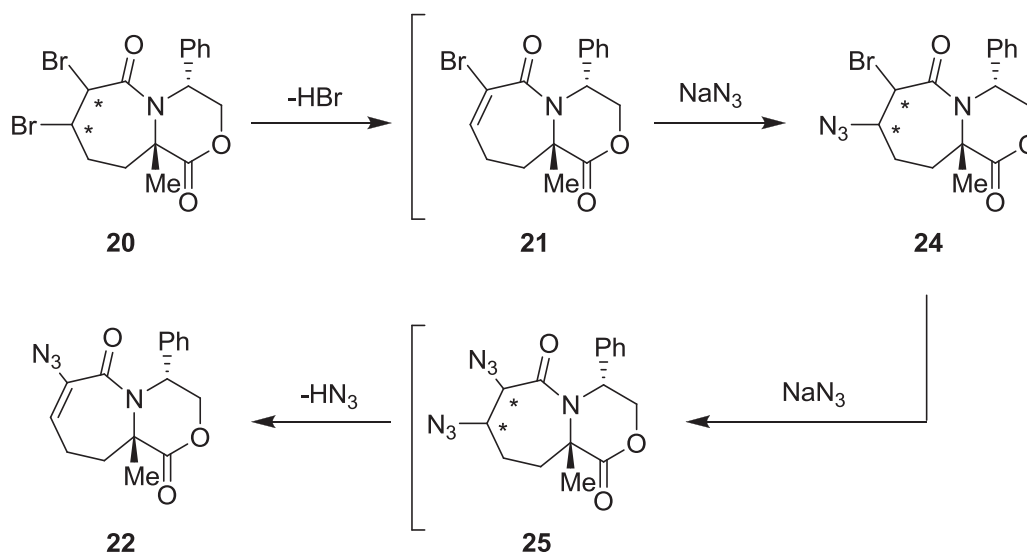
A la vista de estos resultados, la reacción finalmente se pudo optimizar hasta la obtención de la azida **22** como único producto con un rendimiento del 65%. Para ello se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta la formación de la α -bromovinil lactama **21**, detectada por capa fina. Sucedió esto, la reacción se calentó a 70 °C hasta la total formación de la azida vinílica **22** (Esquema 1.21).



Esquema 1.21.

La presencia de la vinilazida **22**, además de mediante datos espectroscópicos de RMN de ^1H y ^{13}C y EMAR, se evidenció por IR, ya que se observó un pico agudo a 2100 cm^{-1} que corresponde con una vibración de tipo N-N.

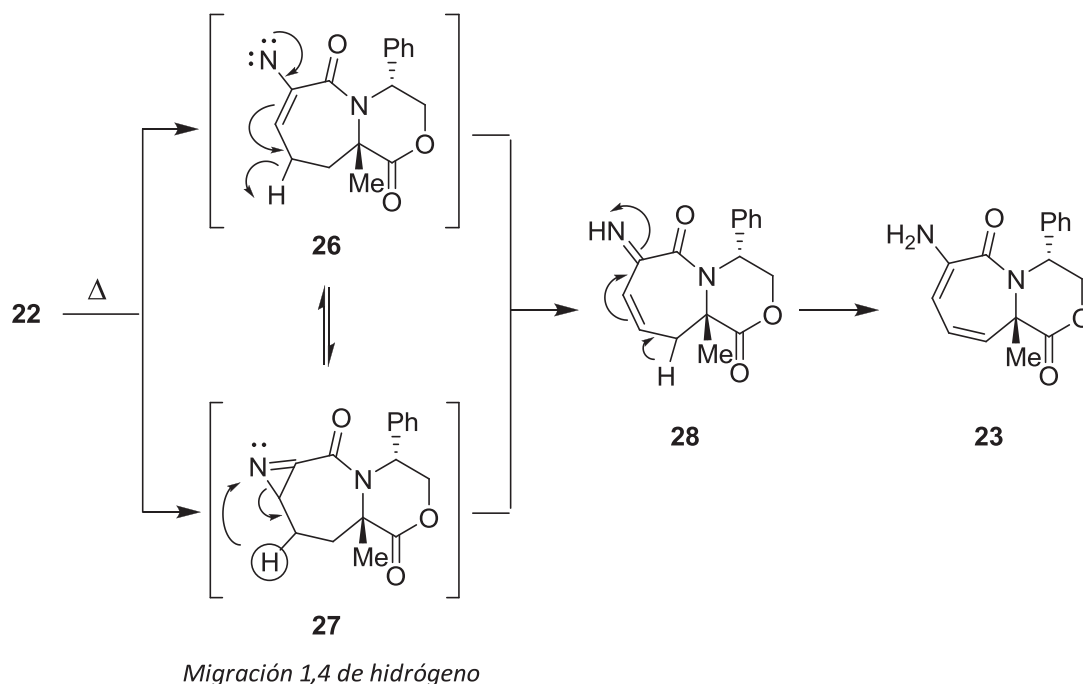
El mecanismo de esta reacción ha sido ampliamente estudiado por *Hassner y col.*⁹⁰ Según su propuesta (Esquema 1.22) tras la eliminación de HBr y la consecuente formación de la bromovinil lactama **21** se produce la adición conjugada de la azida al carbonilo α,β -insaturado para formar el intermedio **24**, donde rápidamente se produce la sustitución del Br por N_3 generándose la diazida **25**. Finalmente, la eliminación del protón en posición α respecto al carbonilo lactámico da lugar a la α -azidovinil lactama **22**.



Esquema 1.22.

⁹⁰ Hassner, A.; L'abbé, G.; Miller, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 981-985.

Ahora bien, la obtención del compuesto **23** podría explicarse a partir de la azida **22** (Esquema 1.23). Supuestamente, un sobrecalentamiento o tiempos largos de reacción de **22** puede generar un intermedio de tipo nitreno **26** o bien de tipo azirina⁹¹ **27** que, tras una migración 1,4 de hidrógeno daría lugar a la correspondiente imina **28**. Finalmente, mediante tautomería imina-enamina se formaría el dieno **23**.



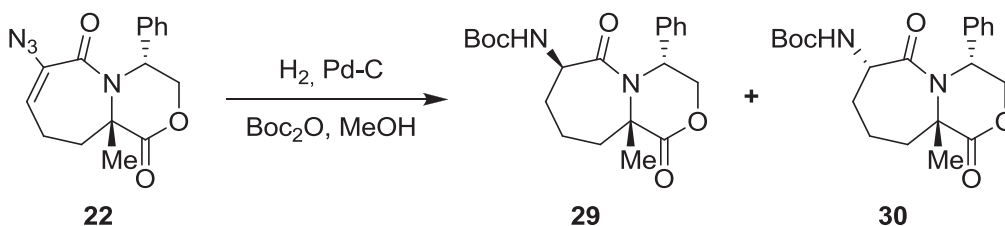
Esquema 1.23.

Una vez sintetizada la azida **22**, el siguiente paso fue hidrogenar el doble enlace empleando como catalizador Pd-C a una atmósfera de presión de hidrógeno. En esta misma reacción, la azida se redujo a amina protegiéndose, a su vez, como *tert*-butil carbamato (Boc) en presencia de (Boc)₂O. El resultado fue la obtención de una mezcla de los diastereoisómeros **29** y **30** en proporción 1:1 (Tabla 1.2, entrada 1). Hay que destacar que la estereoselectividad de esta reacción se pudo modificar en función de las condiciones de presión de hidrógeno empleadas. Así pues, conforme aumentamos la presión de hidrógeno el exceso diastereoisomérico se vio modificado en favor del compuesto **29**, el cual posee el grupo NHBoc en *cis* respecto al grupo metilo (entradas 2-4). Los compuestos **29** y **30** presentaron la ventaja de que pudieron ser perfectamente

⁹¹ Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188-5290.

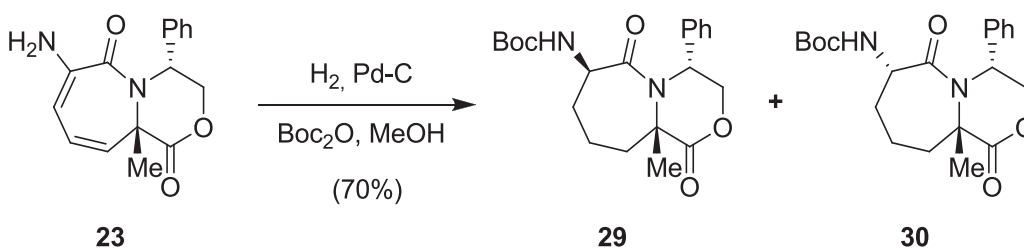
separados mediante cromatografía *flash* de sílica gel.

Tabla 1.2. Modificación de la estereoselectividad en la obtención de **29** y **30**.



Entrada	Presión H ₂ (bares)	Tiempo (h)	29:30	Rendimiento global (%)
1	1	24	1:1	74
2	5	12	6:1	69
3	20	2	8:1	72
4	40	2	9:1	70

Por otro lado, a partir del dieno **23** también se pudo sintetizar los bicíclicos **29** y **30**. Tras someter **23** a una presión de hidrógeno de 1 atmósfera en presencia de Pd-C se obtuvo una mezcla de los diastereoisómeros **29** y **30** en una proporción 1:1 (Esquema 1.24).

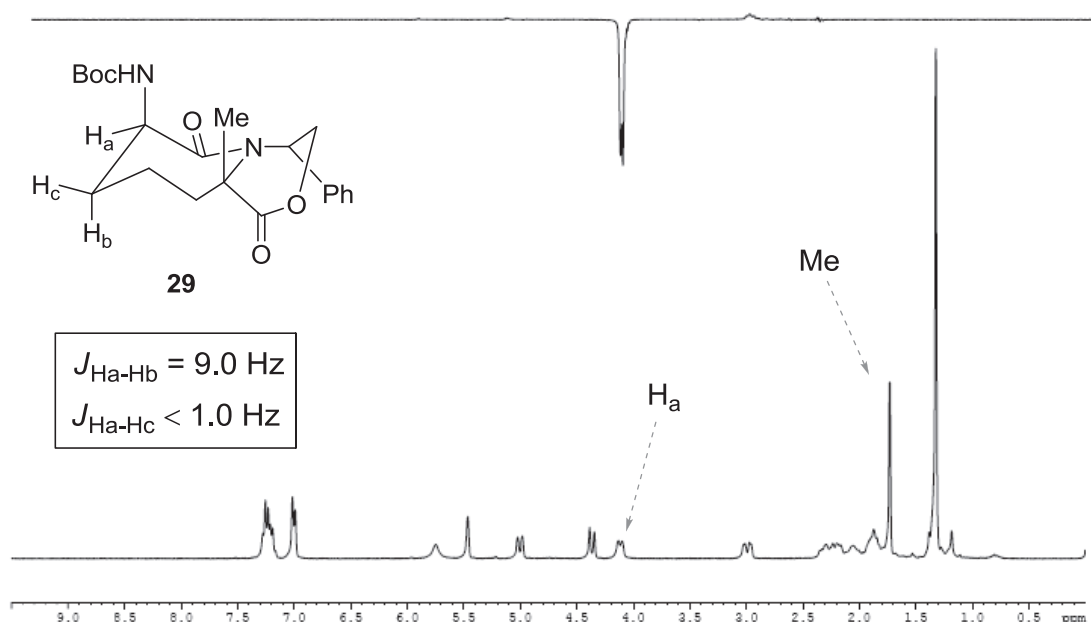


Esquema 1.24.

La configuración relativa del nuevo estereocentro se determinó mediante experimentos nOe donde se observó una interacción entre el CH₃ y el CH-NHBoc en el isómero minoritario **30**. De este modo se confirmó que el grupo metilo se encuentra en disposición *trans* respecto al grupo NHBoc. Por el contrario, no se observó este efecto

nOe entre los mismos protones en el isómero mayoritario **29**. Por otro lado, a partir del estudio de las constantes de acoplamiento se confirmaron los resultados obtenidos en los espectros nOe, puesto que en el compuesto **30** se observó una constante *trans*-diaxial de 12.1 Hz entre los protones H_a-H_b y otra de 2.6 Hz entre H_a-H_c. En cambio, en el compuesto **29** la constante de mayor magnitud observada para el protón H_a fue de 9.0 Hz correspondiente al acoplamiento con H_b, mientras que la constante de acoplamiento con H_c no pudo ser medida dado su escaso valor, lo que indica que el ángulo entre estos dos protones es cercano a 90° (Figura 1.15).

Por último, se observó que el desplazamiento químico del protón H_a en el compuesto **29** fue de 4.08 ppm mientras que en el compuesto **30** fue de 4.60 ppm. Estos valores no corresponden con las variaciones en el desplazamiento químico que debe mostrar un protón al cambiar de una conformación axial a ecuatorial ya que suele ser mayor en este último caso. Presumiblemente, el hecho de observar un mayor valor de desplazamiento químico para el protón axial (H_a) en **30** sea debido a la proximidad espacial existente entre este protón y el grupo CH₃.



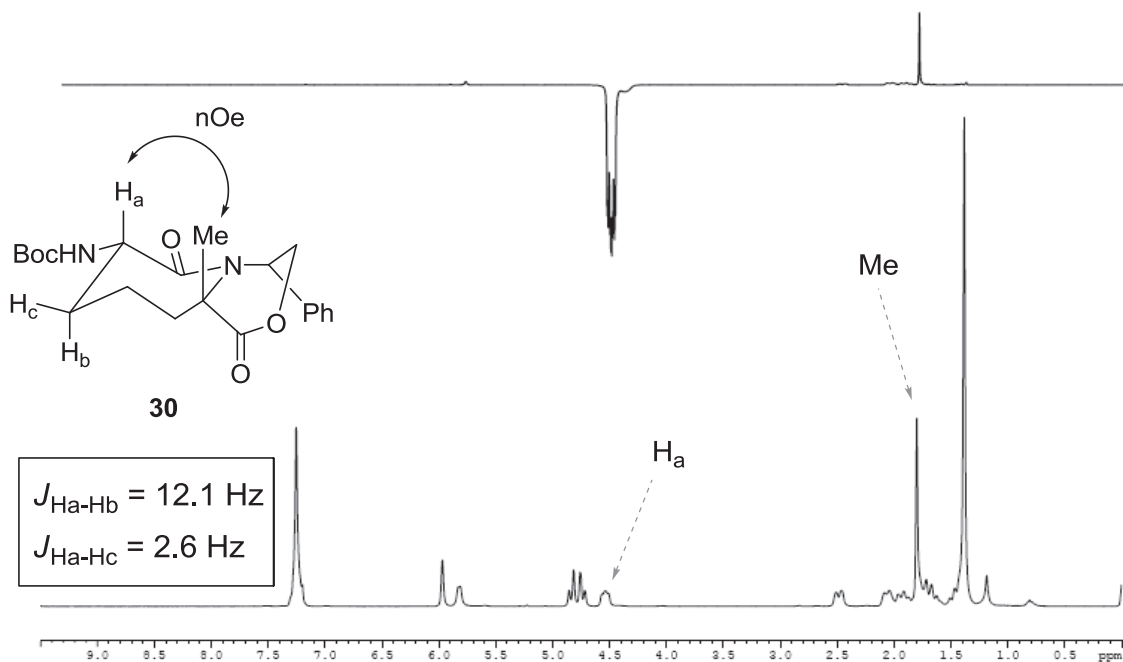
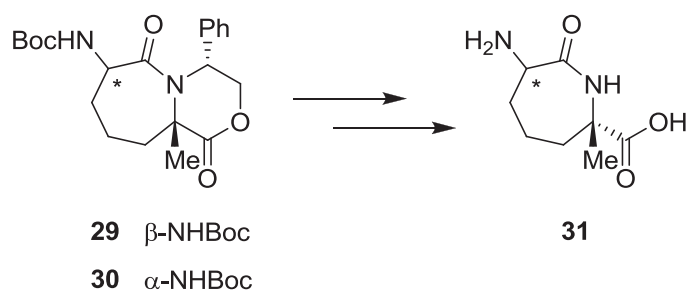


Figura 1.15.

1.3.1.3. Eliminación del auxiliar quiral.

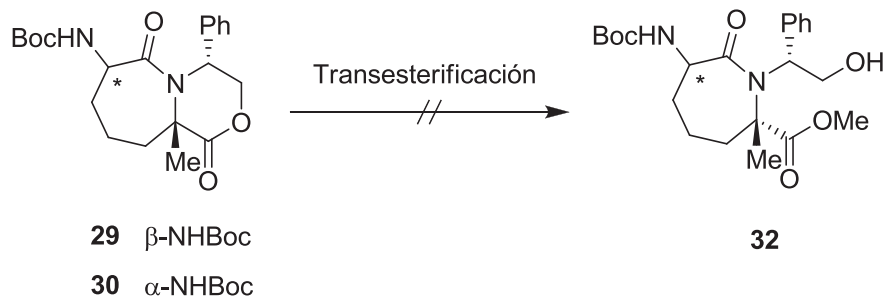
Una vez caracterizados los compuestos **29** y **30**, el siguiente paso fue la eliminación del fenilglicinol con liberación del grupo carboxilo del futuro dipéptido **31** (Esquema 1.25).



Esquema 1.25.

En primer lugar, con la finalidad de abrir la lactona, se llevó a cabo una reacción de transesterificación empleando diversas condiciones (NaOMe/MeOH , $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$,

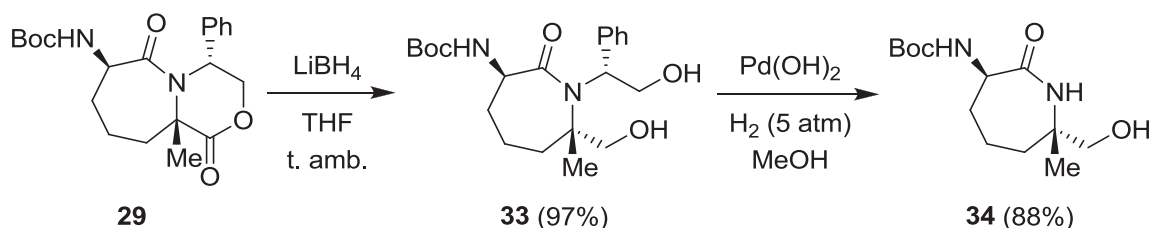
$K_2CO_3/MeOH$) con el objetivo de obtener el éster metílico **32** (Esquema 1.26). Sin embargo, en todos los casos ensayados se obtuvo una mezcla compleja de productos imposible de caracterizar.



Esquema 1.26.

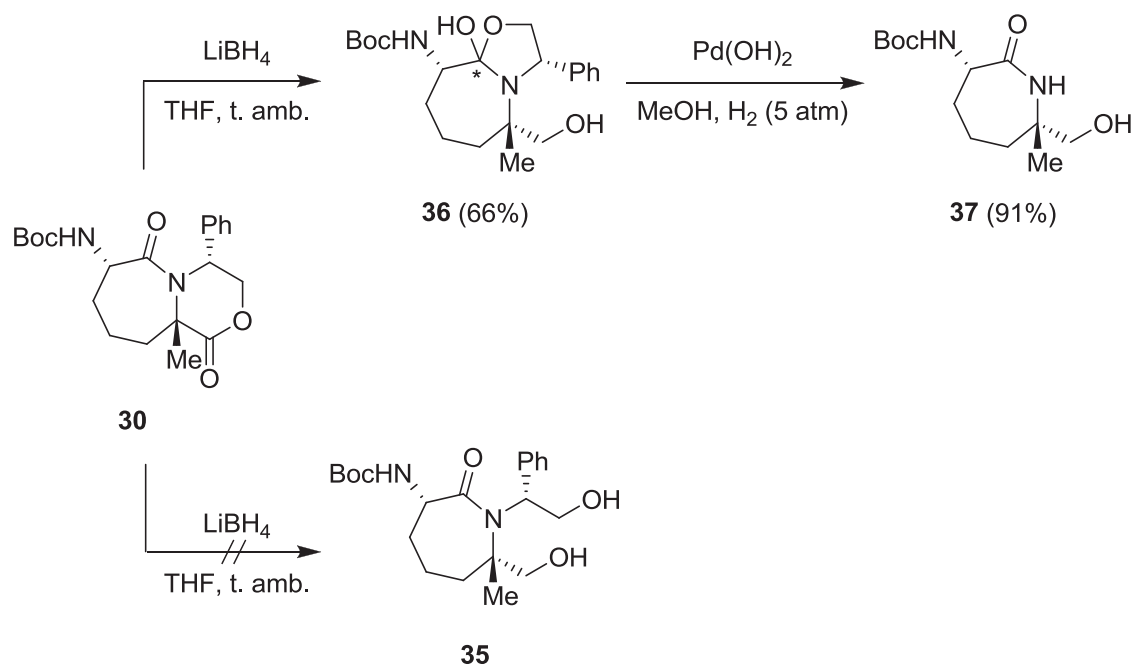
Se intentaron otras estrategias con el mismo fin, como llevar a cabo la hidrogenólisis de la lactona **29** en presencia de $Pd(OH)_2$ y bajo atmósfera de hidrógeno, procedimiento ya descrito por *Harwood* para la desprotección de un sistema morfolinónico similar,³⁴ pero en este caso el sustrato de partida se recuperó íntegramente. Tras la adición de TFA al medio de reacción el resultado empeoró ya que lo que se obtuvo fue una mezcla compleja de productos debida, probablemente, a la desprotección parcial del grupo Boc por efecto del ácido.

Una metodología alternativa que permitió llevar a cabo la apertura de la lactona consistió en someter al compuesto **29** a tratamiento con $LiBH_4$ para obtener el correspondiente diol **33**. Posteriormente, la eliminación del auxiliar quiral se consiguió a través de la hidrogenólisis de **33** empleando como catalizador $Pd(OH)_2$ y sometiendo la mezcla de reacción a 5 bares de presión de hidrógeno durante 12 horas. De este modo se generó el alcohol **34** con un rendimiento del 88% (Esquema 1.27).



Esquema 1.27.

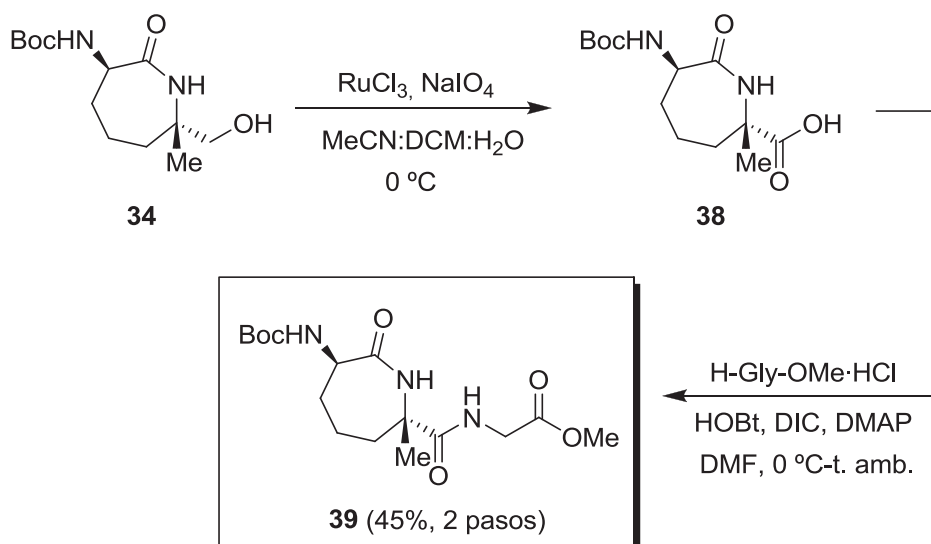
Inesperadamente, esta misma metodología aplicada sobre la lactona epímera **30** no generó el diol **35** tras la reducción con LiBH_4 , sino que en su lugar se aisló el acetal **36**. Durante el transcurso de la reacción, a diferencia de lo sucedido con su diastereoisómero **29**, se observó la formación de una mezcla compleja de productos por capa fina no identificables a continuación por ^1H RMN. Sin embargo, tras la purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna de sílica gel, se observó la formación de **36** como único producto. La formación del acetal se confirmó por ^{13}C RMN ya que, a diferencia de lo observado en el diol **33**, a 123.4 ppm se observó una señal correspondiente al carbono $\text{NC}(\text{OH})$ no observándose señal alguna del carbonilo lactámico. Sin embargo, no se ha podido determinar hasta el momento la estereoquímica del nuevo centro cuaternario. Finalmente, la eliminación del auxiliar quiral se llevó a cabo a través de la hidrogenólisis de **36** empleando las mismas condiciones a las descritas anteriormente obteniéndose el producto desprotegido **37** con un rendimiento del 91% (Esquema 1.28).



Esquema 1.28.

Por último, una vez sintetizado el aminoalcohol *N*-Boc protegido **34** y con la finalidad de introducir un aminoácido en su extremo C-terminal, se procedió a la regeneración del grupo carboxilo. Para ello se empleó RuCl_3 como catalizador en

presencia de NaIO_4 ⁹² obteniéndose el análogo cíclico de la Gly-Ala **38** a partir del cual, y sin previa purificación, se generó el tripéptido **39** por acoplamiento con el éster metílico de glicina con un rendimiento del 64% empleando HOBt, DIC y DMAP en DMF (Esquema 1.29).



Esquema 1.29.

Los datos espectroscópicos de RMN del tripéptido **39** confirmaron la presencia de cuatro carbonilos y tres protones NH de amida (Figura 1.16). Más adelante, en el apartado 4.3, se discutirán los resultados obtenidos a partir de diferentes estudios tanto espectroscópicos como computacionales realizados sobre el tripéptido **39** así como su diastereoisómero aún no sintetizado.

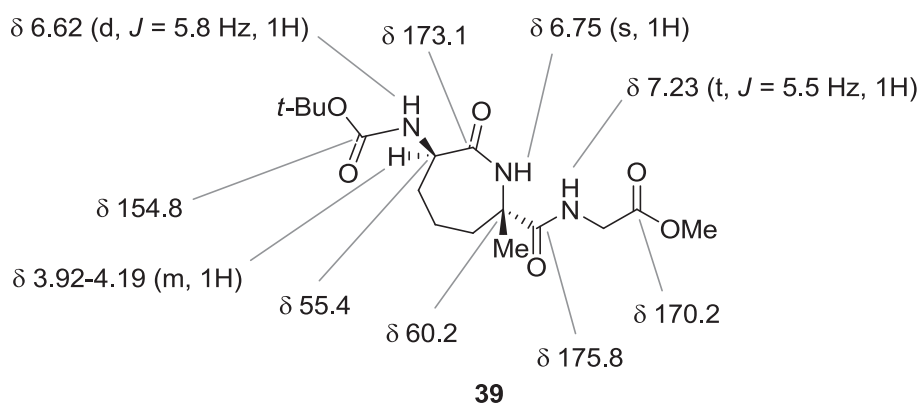


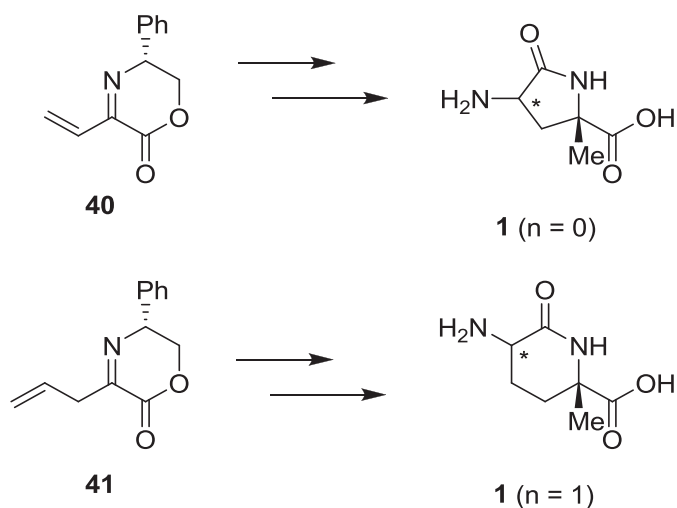
Figura 1.16.

⁹² Wang, Q.; Linhardt, R. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2668-2672.

1.3.2. Síntesis de peptidomiméticos lactámicos con otros tamaños de ciclo.

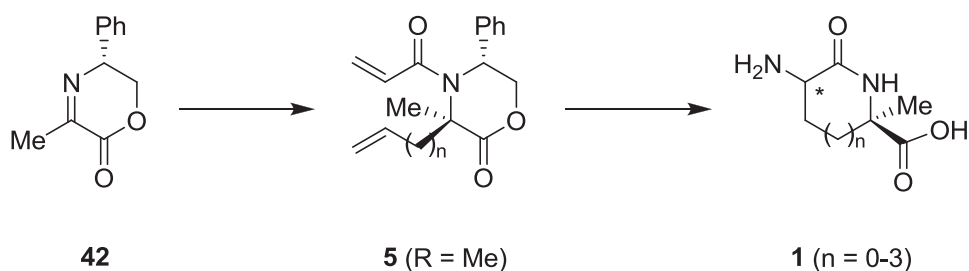
1.3.2.1. Formación de los intermedios comunes.

A la vista de los resultados obtenidos se planteó la posibilidad de sintetizar otros peptidomiméticos cíclicos, análogos al descrito anteriormente, con diferentes tamaños de ciclo. Sin embargo, los sustratos de partida necesarios para llevar a cabo la síntesis de ciclos de cinco y seis miembros (iminas con vinilo **40** y alilo **41**) no son fáciles de obtener (Esquema 1.30).



Esquema 1.30.

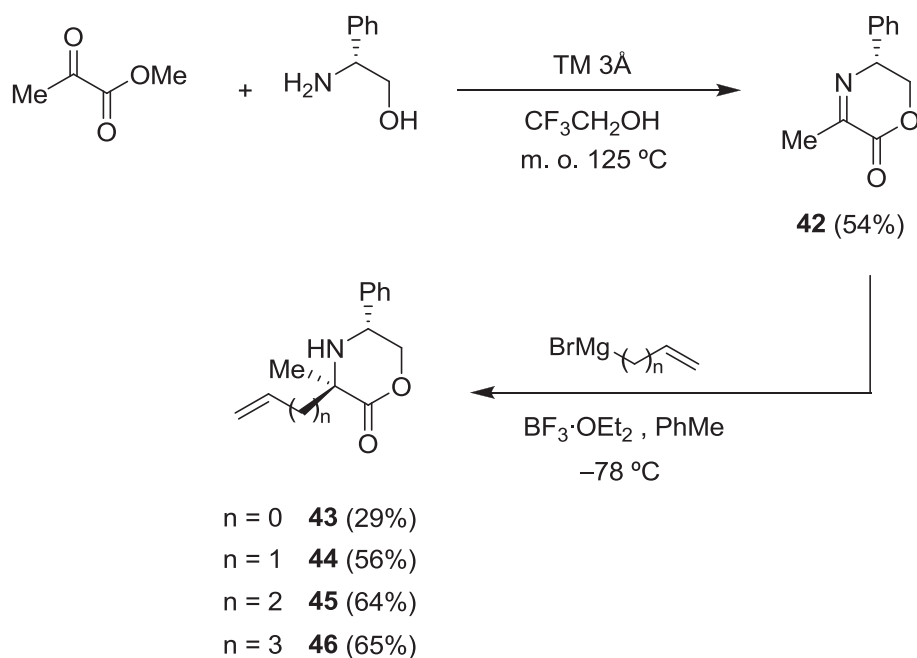
De este modo, y con la finalidad de unificar la ruta sintética, se diseñó una estrategia que permitiera obtener dichos tamaños de ciclo partiendo de un sustrato común, en este caso la imina cíclica **42**. Según esta metodología, tras la adición selectiva sobre el carbono imínico de cadenas insaturadas de diferente longitud se generarían las acrilamidas **5**, las cuales, a través de la correspondiente reacción de metátesis con cierre de anillo proporcionarían los correspondientes compuestos bicíclicos. A continuación, la funcionalización del doble enlace, con introducción de un nuevo grupo amino, y la posterior eliminación del auxiliar quiral conduciría a las lactamas **1**, análogos cíclicos del dipéptido Gly-Ala, conteniendo un anillo de 5, 6, 7 u 8 miembros (Esquema 1.31).



Esquema 1.31.

El interés de este tipo de compuestos peptídicos radica en que, en función del tamaño del ciclo que contengan, la estructura secundaria que pueden adoptar puede ser significativamente diferente. Es decir, podríamos modular los ángulos o el tipo de giro del péptido en función del tamaño de ciclo del elemento que genera dicha restricción.

Para ello, a partir de la imina **42**,³⁴ disponible por condensación de piruvato de metilo y (*R*)-fenilglicinol en el reactor microondas a 125 °C durante 45 minutos (Esquema 1.32), se llevaron a cabo adiciones de cadenas insaturadas de diferente longitud sobre el carbono imínico. Para la obtención de las metilmorfolinonas **43** y **44** se emplearon los bromuros de vinil- y alilmagnesio comerciales y, para el caso de **45** y **46**, los organomagnesianos fueron previamente sintetizados a partir del 4-bromobut-1-eno y 5-bromopent-1-eno, respectivamente. En la reacción se empleó un ácido de Lewis, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, cuya finalidad ya ha sido discutida anteriormente, y se llevó a cabo a -78 °C. Las adiciones de las cadenas insaturadas de 4 y 5 carbonos se llevaron a cabo con rendimientos aceptables (64 y 65% respectivamente) al igual que la adición de alilo (56% rendimiento). Por el contrario, la adición de vinilo tuvo lugar únicamente con un 29% de rendimiento. En estos casos, a diferencia del anterior, el grupo metilo se orienta en *cis* respecto al grupo fenilo, ya que es la cadena insaturada la que se adiciona en *anti* respecto al grupo fenilo del auxiliar quiral.

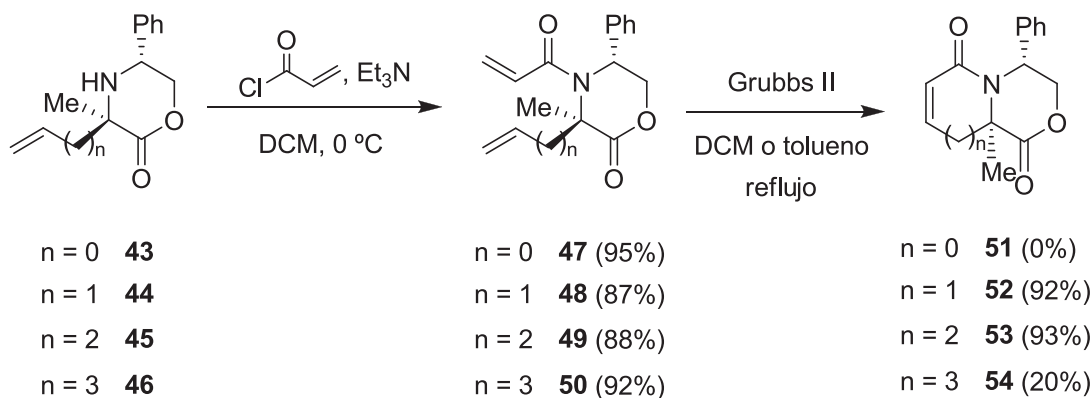


Esquema 1.32.

Una vez obtenidos los compuestos **43-46** el paso siguiente, según la estrategia ya desarrollada, fue la síntesis de las *N*-acrilólmorfolinonas **47-50** (Esquema 1.33). Estos compuestos incorporan una segunda cadena insaturada lo que los convierte, en un principio, en buenos sustratos para que, empleando el catalizador de *Grubbs* de segunda generación, se lleve a cabo el cierre de anillo. Sin embargo, tras someter las acrilamidas **47-50** a condiciones de RCM para generar los ciclos correspondientes encontramos algunos inconvenientes.

En la formación de los ciclos de seis y siete miembros **52** y **53** ($n = 1, 2$) la metátesis tuvo lugar con excelentes resultados (rendimientos del 92 y 93% respectivamente). Hay que señalar que el compuesto **53** es epímero a la lactama bicíclica **12** previamente obtenida. En cambio, cuando se hizo reaccionar el compuesto **50** ($n = 3$) en presencia del catalizador de *Grubbs* de segunda generación, la reacción a reflujo de DCM no tuvo lugar. Por ello, se empleó otro disolvente que permitiera llevar a cabo la reacción a mayor temperatura. Cuando se sustituyó el DCM por tolueno, calentando así a 80 °C, sí se observó producto de ciclación **54**, pero el rendimiento no superó el 20%, recuperándose mayoritariamente el sustrato de partida incluso con tiempos de reacción más prolongados.

Cuando se trató de formar el ciclo de cinco miembros **51** ($n = 0$), empleando las mismas condiciones que para el ciclo de seis, la reacción tampoco tuvo lugar. Se ensayó también aumentando la temperatura de reacción hasta 80 °C, como se probó en el ciclo de ocho miembros, pero tampoco se produjo la ciclación (Esquema 1.33).



Esquema 1.33.

El empleo de irradiación por microondas ha permitido acceder a productos de metátesis en casos que no tenía lugar por calentamiento convencional.⁹³ Esto es debido a que posibilita utilizar una temperatura superior a la de ebullición del propio disolvente, y además se consigue que la temperatura de la mezcla de reacción sea homogénea, a diferencia de lo que sucede en las reacciones llevadas a cabo por calentamiento convencional a reflujo, donde la temperatura máxima se alcanza en las paredes del matraz y disminuye conforme nos alejamos de ellas. Como consecuencia de estas ventajas descritas, se intentó la reacción de cierre de ciclo en el dieno **47** utilizando el reactor microondas en DCM o tolueno a una temperatura de 100 °C, pero tras 3 horas se recuperó de nuevo el sustrato de partida.

Ya que un aumento de la temperatura no supuso ninguna mejora de la reacción, se plantearon nuevas soluciones. Tanto la distancia entre las cadenas olefínicas, implicadas en el cierre del anillo, como la presencia de determinados grupos funcionales en el sustrato de partida (ésteres, cetonas, amidas, etc) son factores que pueden influir

⁹³ (a) Coquerel, Y.; Rodríguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1125-1132. (b) Fustero, S.; Jiménez, D.; Sánchez-Roselló, M.; del Pozo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6700-6701.

negativamente en el proceso de RCM.⁹⁴ La presencia de $Ti(Oi-Pr)_4$ en el medio de reacción evitaría la formación de un complejo entre la amida del sustrato de partida y el metal del catalizador favoreciendo así la formación del ciclo de cinco miembros.⁹⁵ Sin embargo, tampoco en este caso se observó producto de ciclación. Como última alternativa se optó por sustituir el catalizador de *Grubbs* de segunda generación por el *Hoveyda-Grubbs*, pero tampoco en este caso se observaron cambios en los resultados.

A la vista de estos resultados se dedujo que las cadenas insaturadas del compuesto **47** se encuentran a una distancia tal que, independientemente de las condiciones de reacción empleadas, imposibilitan su acercamiento y como consecuencia que se lleve a cabo la ciclación. La presencia de un centro cuaternario puede ser una dificultad añadida que impida el proceso de metátesis. Ciertamente, existen pocos ejemplos en la bibliografía que utilizan dienos cíclicos como precursores de lactamas bicíclicas conteniendo un ciclo de cinco miembros.⁹⁶

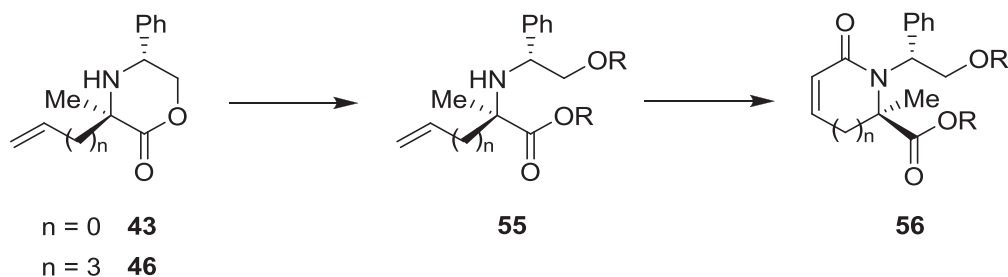
1.3.2.2. Ruta alternativa para la obtención de los compuestos cíclicos de cinco y ocho miembros.

En la búsqueda de nuevas alternativas que nos permitieran, por un lado optimizar la reacción de metátesis que nos condujera al ciclo de ocho miembros, y por otro lado la obtención del ciclo de cinco miembros, se planteó una variación en la ruta sintética (Esquema 1.34). A partir de las metilmorfolinonas **43** y **46** se generarían los intermedios acíclicos **55** donde, al eliminar el anillo de lactona como elemento de restricción, en un principio la aproximación de las cadenas olefinicas responsables del cierre del anillo estaría más favorecida. Tras llevar a cabo el cierre de anillo empleando el catalizador de *Grubbs* de segunda generación obtendríamos los compuestos cíclicos **56** a partir de los cuales, y siguiendo la metodología descrita para la formación del dipéptido cíclico de siete miembros, generaríamos los correspondientes análogos cíclicos de cinco y ocho miembros.

⁹⁴ Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136.

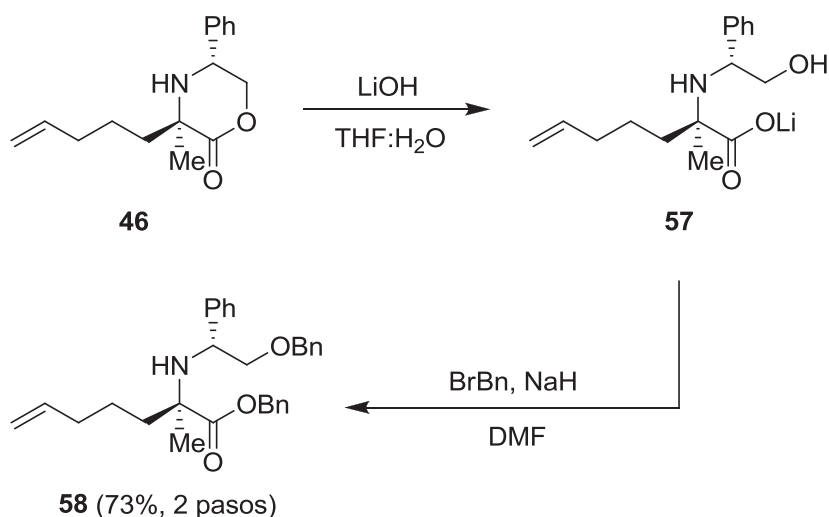
⁹⁵ Rodríguez, S.; Castillo, E.; Cardá, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1185-1192.

⁹⁶ Lim, S. H.; Ma, S.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9056-9062.



Esquema 1.34.

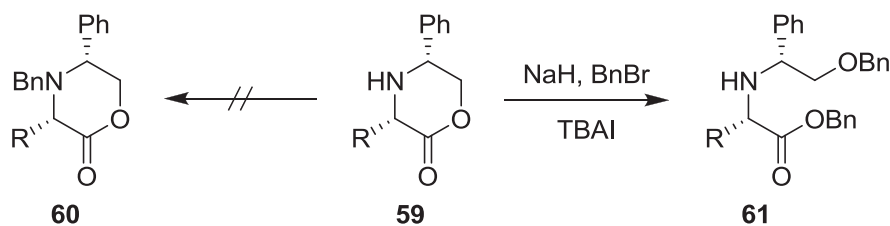
Partiendo del compuesto **46** se llevó a cabo la apertura de la lactona empleando LiOH en una mezcla THF:H₂O. Tras formar el correspondiente carboxilato **57** se trató a continuación con NaH y BnBr para obtener el compuesto dibencilado **58** (Esquema 1.35).



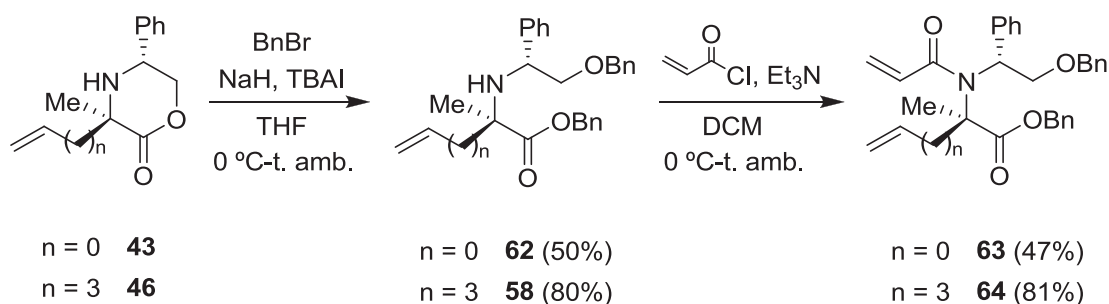
Esquema 1.35.

De forma paralela, en nuestro grupo de investigación, con la finalidad de proteger el grupo amino del compuesto **59** con BnBr se observó que, tras la adición de NaH a la mezcla de reacción dejando transcurrir aproximadamente 30 minutos, y adicionar entonces BnBr y TBAI en cantidades catalíticas, no se formaba el compuesto esperado **60**.⁹⁷ Sin embargo, el resultado de esta reacción fue la apertura de la lactona con la consiguiente formación del compuesto dibencilado **61** (Esquema 1.36).

⁹⁷ L. Albert, Tesis Doctoral, Universidad de Valencia, **2010**.

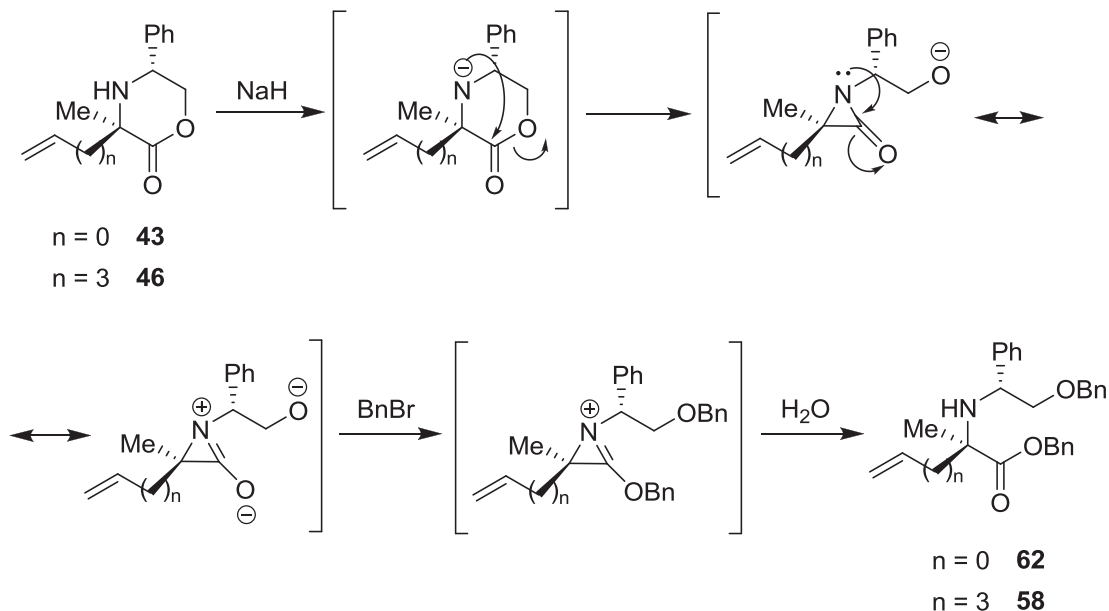
**Esquema 1.36.**

Por analogía de estos compuestos con los derivados metilmorfolínicos descritos en esta tesis doctoral, se llevó a cabo esta misma reacción sobre los compuestos **43** y **46**. El resultado en ambos casos, al hacerlos reaccionar con NaH y BnBr en presencia de cantidades catalíticas de TBAI y empleando como disolvente THF, fue la apertura de la lactona acompañada de la protección de ésta como bencil éster y bencil éter para dar lugar a los compuestos **62** y **58** (Esquema 1.37). El haber obtenido previamente el compuesto **58**, empleando condiciones diferentes (LiOH; BrBn/NaH) nos permitió corroborar, por comparación con los datos espectroscópicos de RMN de ^1H y ^{13}C , que se trataba del mismo compuesto. A continuación se llevó a cabo la formación de las acrilamidas **63** y **64**. Las condiciones empleadas en esta reacción fueron las mismas a las ya comentadas para la síntesis de los análogos cíclicos pero, en este caso, los rendimientos obtenidos fueron inferiores a los esperados.

**Esquema 1.37.**

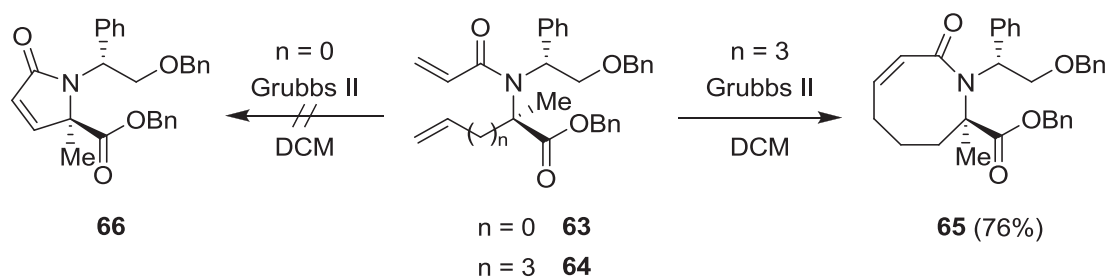
El mecanismo propuesto que justificaría la formación de los productos **62** y **58** se muestra a continuación en el Esquema 1.38. La carga negativa del átomo de nitrógeno, generada tras la desprotonación de la amina (**43**, **46**) en presencia de NaH, provoca el ataque del nitrógeno al carbonilo lactónico generando un intermedio de tipo aziridinona. Es en este momento donde se produce una reorganización de las cargas de

tal forma que, tanto el azaenolato resultante como el alcóxido son bencilados en presencia de BnBr. La hidrólisis de la imina regenera a continuación el carbonilo obteniéndose los compuestos dibencilados **62** ($n = 0$) y **58** ($n = 3$).



Esquema 1.38.

El siguiente paso a seguir, clave para la obtención de los ciclos de cinco y ocho miembros, fue la reacción de metátesis empleando, una vez más, el catalizador de *Grubbs* de segunda generación. Al emplear esta nueva metodología se consiguió llevar a cabo la formación del ciclo de ocho miembros **65** con un 76% de rendimiento. Por el contrario, el ciclo de cinco **66**, una vez más, no pudo ser sintetizado en ninguna de las condiciones ensayadas (Esquema 1.39).



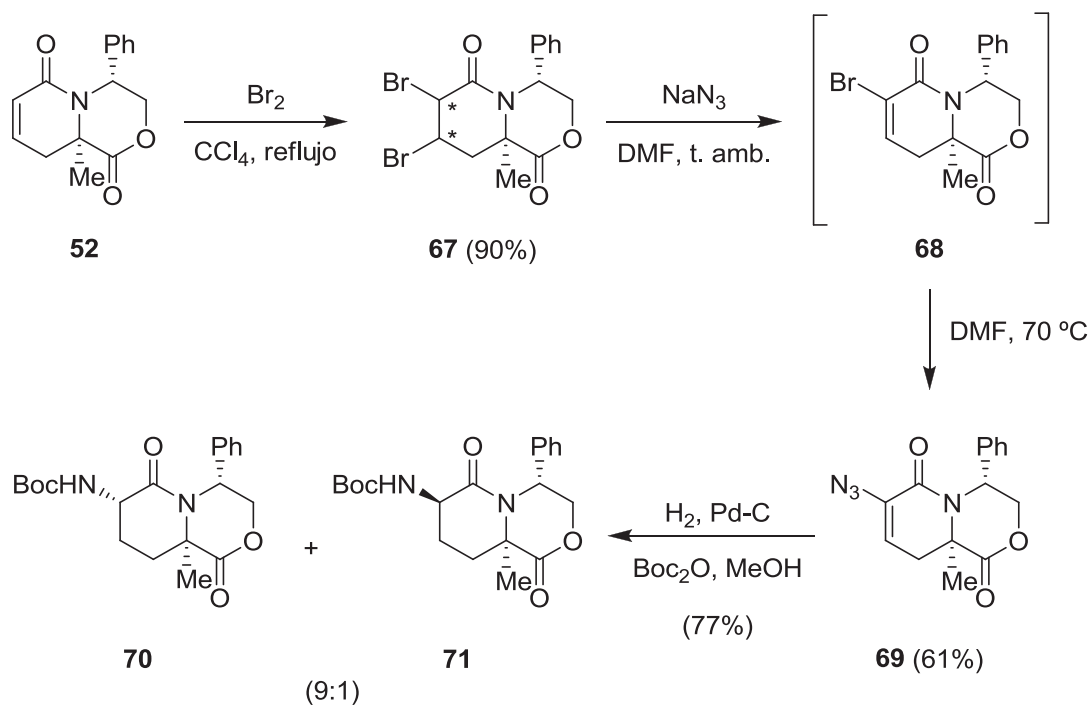
Esquema 1.39.

1.3.2.3. Obtención del dipéptido cíclico de seis miembros.

A partir del compuesto bicíclico **52**, se trató de seguir la misma metodología empleada en la síntesis del dipéptido de siete miembros, para sintetizar su análogo de seis (Esquema 1.40). Tal y como se ha descrito anteriormente, la funcionalización de la posición α respecto al carbonilo lactámico se llevó a cabo a través de una reacción de bromación del doble enlace. Empleando las mismas condiciones que para el ciclo de siete miembros, por tratamiento con Br_2 y a reflujo de CCl_4 se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros **67** en proporción 2:1 también imposible de separar por cromatografía *flash* en sílica gel.

El tratamiento de la mezcla **67** con NaN_3 generó el compuesto **69** con un 61% de rendimiento. Hay que destacar que, en este caso también, un sobrecalentamiento inicial de la reacción puede eliminar la vinilazida formándose de nuevo el compuesto α,β -insaturado **52**. Es por ello que la reacción se optimizó de tal modo que, tras agitar durante 3 horas el compuesto **67** en presencia de un exceso de NaN_3 a temperatura ambiente, se observó por capa fina la formación del compuesto **68**. A partir de este momento se calentó la mezcla de reacción a 70 °C hasta la total formación de la vinilazida **69**.

Una vez obtenida la azida **69**, se llevó a cabo la hidrogenación del doble enlace. Para ello, siguiendo la misma metodología anterior, se adicionó al medio de reacción Pd-C y $(\text{Boc})_2\text{O}$. De este modo, al hidrogenarse el doble enlace la azida también se redujo a la correspondiente amina protegiéndose *in situ* como carbamato. Una vez más se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros que, en este caso, a una presión de 1 atmósfera de hidrógeno la proporción diastereoisomérica fue de 9:1 para **70** y **71** respectivamente. Tras llevar a cabo esta misma reacción bajo una mayor presión de hidrógeno (25 atmósferas) no se observaron variaciones en la estereoselectividad de la hidrogenación a diferencia de lo que sucedía en su análogo cíclico de siete miembros. La separación de ambos isómeros se realizó fácilmente por cromatografía en columna.



Esquema 1.40.

La estereoquímica del nuevo estereocentro creado tras la hidrogenación del doble enlace no pudo ser determinada mediante experimentos de tipo nOe en ninguno de los dos isómeros **70** y **71**, ya que al disponerse el grupo metilo en *cis* respecto al grupo fenilo no se observaron interacciones con otros protones del ciclo lactámico. Por otro lado, los desplazamientos químicos observados para los protones H_a fueron de 3.82 ppm para el compuesto **70** y de 4.17 ppm para **71** (Figura 1.17). Generalmente, los protones en disposición ecuatorial se encuentran sensiblemente más desapantallados que los dispuestos en axial por lo que, tentativamente se asignó que en el compuesto **70** los restos Me y NHBoc se encuentran en disposición relativa *cis* mientras que en el compuesto **71** se encuentran en disposición *trans* (Figura 1.17). Además, en el compuesto **70** se observó una constante de acoplamiento *trans*-diaxial de 11.5 Hz entre H_a - H_b no observándose ninguna constante de esta magnitud en el isómero **71**.

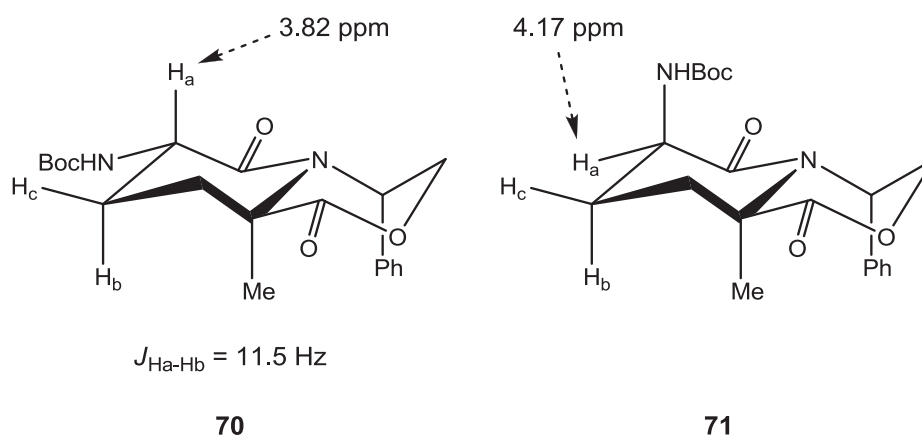
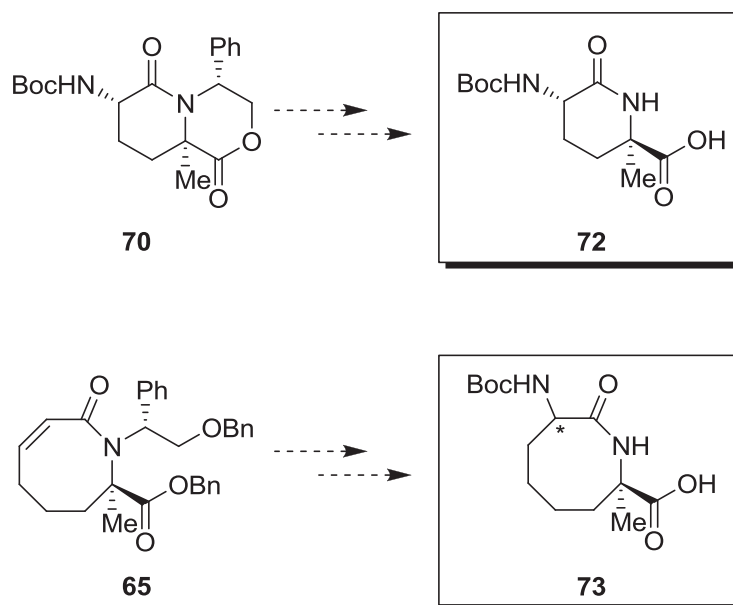


Figura 1.17.

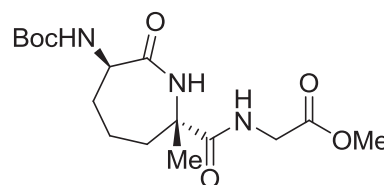
Actualmente en nuestro grupo de investigación se está desarrollando la obtención de los dipéptidos de seis y ocho miembros, **72** y **73** respectivamente (Esquema 1.41). A partir del isómero mayoritario **70** y empleando la misma metodología que en su análogo cíclico de siete miembros se podría obtener el correspondiente dipéptido cíclico conteniendo un anillo de seis eslabones. La reducción del anillo de lactona seguida de la eliminación del auxiliar quiral por hidrogenólisis dará lugar al correspondiente aminoalcohol que podrá ser finalmente oxidado al ácido **72** empleando el catalizador de RuCl_3 en presencia de NaIO_4 . Del mismo modo, a partir de la lactona de 8 miembros **65** se podría llevar a cabo la funcionalización del doble enlace con un grupo amino, empleando las mismas condiciones a las ya descritas en este trabajo de investigación, generando de este modo el compuesto **73**. En este caso la estereoselectividad en la formación del nuevo centro quiral no estará condicionada por la presencia de un anillo de lactona con un grupo fenilo ya que para la obtención del ciclo de ocho miembros se eliminó dicho elemento de restricción. Además, la eliminación del auxiliar quiral por hidrogenólisis dará lugar al dipéptido cíclico de ocho miembros **73** sin necesidad de la posterior regeneración del grupo ácido ya que en un mismo paso se desprotegerá el grupo amino y se hidrolizará el éster bencílico liberándose el aminoácido **73**.



Esquema 1.41.

1.3.3. Análisis conformacional del tripéptido 39.

Con la finalidad de evidenciar la posible formación de un giro- β en el tripéptido **39** previamente sintetizado se llevaron a cabo diferentes estudios tanto espectroscópicos como computacionales. Nuestro compuesto representa un peptidomimético conformacionalmente restringido en el cual se ha introducido un tercer aminoácido $i+3$ (glicina) y donde el grupo Boc sustituye al aminoácido i (Figura 1.18). Generalmente, los giros- β se caracterizan por la implicación de cuatro aminoácidos ya que en ellos se puede establecer un puente de hidrógeno entre el residuo (i) y el situado tres aminoácidos después ($i+3$).

**39****Figura 1.18.**

1.3.3.1. Estudios espectroscópicos de RMN.

A) Análisis del espectro 2D NOESY de **39** en CDCl_3 .

La disposición espacial de las cadenas laterales del sistema lactámico **39** en CDCl_3 se puede deducir a partir de su espectro 2D NOESY (Figura 1.19). En él observamos que existe un pico de cruce entre los protones NH del resto glicina (H_a) y CH-NHBoc del ciclo (H_b). Este hecho indica la existencia de una proximidad espacial entre ambos protones de la molécula. En un principio, y a la vista de estos resultados, se pensó que este efecto era debido a que la molécula se plegaba sobre sí misma de tal forma que aproximaba los dos protones implicados en el efecto nOe observado. El plegamiento de la molécula podría ser debido a la formación de un enlace de hidrógeno entre el NH del resto glicina ($i+3$) y el CO del grupo Boc, el cual actúa como sustituto del aminoácido i . Así, se planteó que en una conformación extendida de **39** que no estuviera estabilizada por este enlace de hidrógeno, no sería factible detectar este pico de cruce.

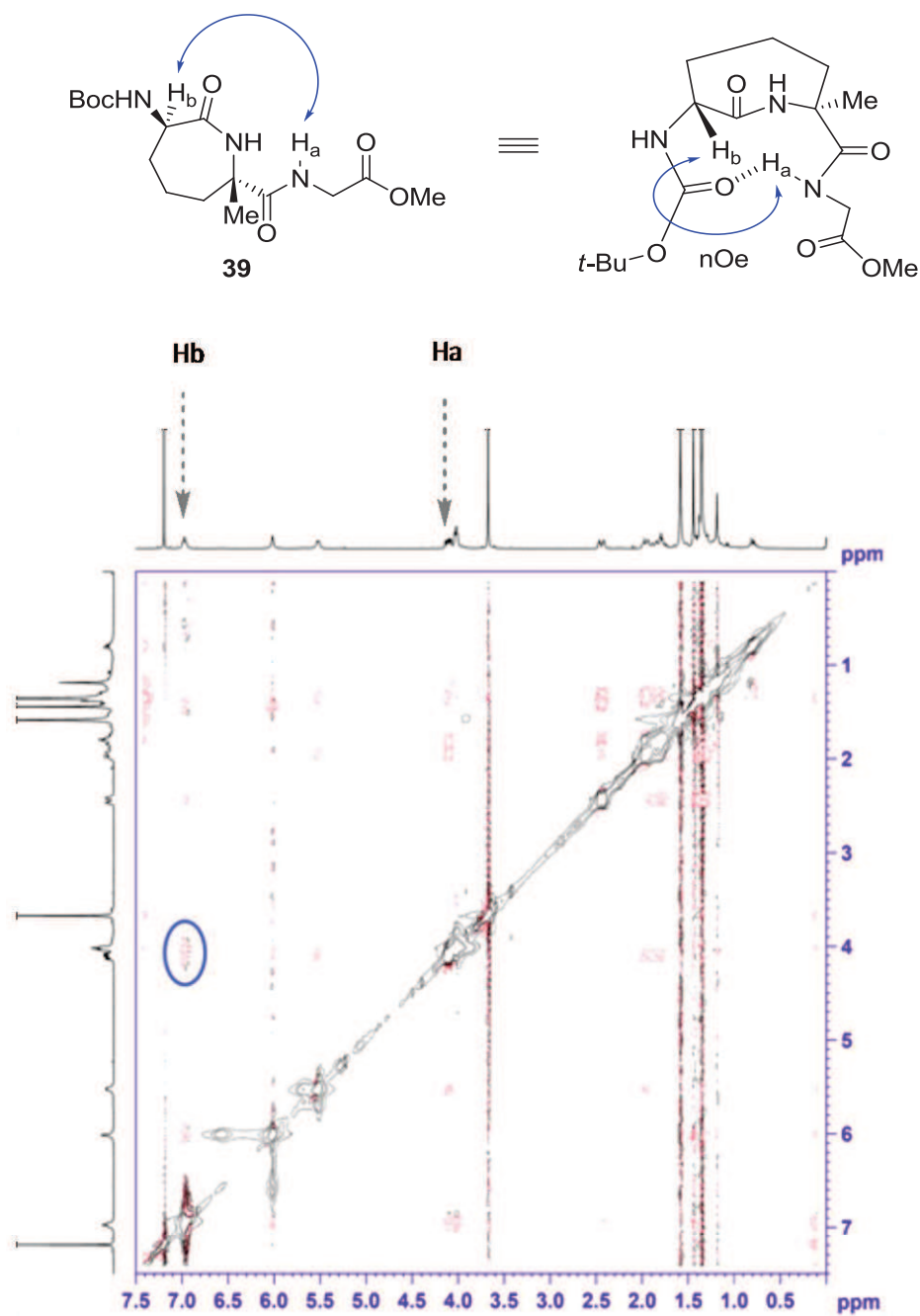


Figura 1.19.

B) Estudios del desplazamiento químico de los protones NH en función del disolvente y de la temperatura.

El desplazamiento químico de los protones NH de enlaces amida en disolventes que no forman puentes de hidrógeno (CDCl₃) puede aportar información acerca de la

participación de dichos protones en un enlace por puente de hidrógeno intramolecular. En este tipo de disolventes, los protones NH se encuentran más desapantallados cuando están implicados en un enlace de hidrógeno apareciendo a unos valores de $\delta > 7$ ppm.

La variación de los desplazamientos químicos de los NH que se produce como consecuencia de cambiar un disolvente que no forma puentes de hidrógeno (CDCl_3) por otro que sí los forma ($\text{DMSO-}d_6$), aporta datos adicionales sobre la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular. Una mayor variación de los desplazamientos químicos, al pasar de CDCl_3 a $\text{DMSO-}d_6$, refleja un mayor cambio en el entorno químico del protón, por lo que puede interpretarse de forma que el protón pasa de un estado donde no formaba enlace de hidrógeno (expuesto al disolvente) a otro estado donde sí lo forma. Por el contrario, si la variación de los desplazamientos químicos no es muy notable, el cambio del entorno químico de un protón implicado en un enlace de hidrógeno es mínimo, puesto que al cambiar de disolvente sigue formando un enlace de hidrógeno pero en este caso con el disolvente.

Otro de los experimentos que permite deducir la existencia de un puente de hidrógeno, y con ello la formación de un giro- β , es el estudio de la variación del desplazamiento químico de los protones NH del enlace peptídico en función de la temperatura y del disolvente.⁹⁸

La variación del desplazamiento químico de los protones NH en función de la temperatura, denominado coeficiente de temperatura ($\Delta\delta/\Delta T$), es un dato comúnmente empleado para distinguir protones que forman parte de un enlace de hidrógeno intra- o intermolecular. Dependiendo del disolvente en el que se realizan las medidas (si es capaz o no de formar puentes de hidrógeno) los resultados obtenidos tienen una distinta interpretación. Por ejemplo, en $\text{DMSO-}d_6$ los protones que forman parte de enlaces de hidrógeno intermoleculares o con el disolvente se “rompen” fácilmente al incrementar la temperatura, por lo que en este caso el valor de ($\Delta\delta/\Delta T$) que presentan es mayor que para aquellos que forman enlaces de hidrógeno intramoleculares y por tanto no expuestos al disolvente. Como criterio se ha establecido que los protones cuyo

⁹⁸ (a) Liang, G.; Rito, C. J.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4440-4442. (b) Gellman, S. H.; Dado, G. P.; Liang, G.; Adams, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1164-1173.

valor de $(\Delta\delta/\Delta T)$ es superior a -4.0 ppb/K se encuentran expuestos al disolvente, mientras que aquellos que poseen un $(\Delta\delta/\Delta T)$ inferior a -3.0 ppb/K se encuentran formando un enlace de hidrógeno intramolecular en el DMSO- d_6 .⁹⁹

Por el contrario, cuando el disolvente empleado no es capaz de formar enlaces de hidrógeno con la molécula (CDCl_3) los valores establecidos de $(\Delta\delta/\Delta T)$ varían. De este modo, según la clasificación establecida por *Scolastico y col.*⁴⁸ para el coeficiente de temperatura en CDCl_3 , los protones de amida fuertemente enlazados por puente de hidrógeno presentan un valor de $(\Delta\delta/\Delta T) \leq -2.6$ ppb/K ($\delta > 7$ ppm); los protones que no forman puente de hidrógeno $(\Delta\delta/\Delta T) \leq -2.6$ ppb/K ($\delta < 7$ ppm) y por último, los protones que se encuentran en equilibrio entre conformaciones con y sin puente de hidrógeno $(\Delta\delta/\Delta T) > -2.6$ ppb/K (Tabla 1.3).

Tabla 1.3. Parámetros establecidos para el estudio del estado de los NH por *Kessler* (DMSO- d_6) y *Scolastico* (CDCl_3).

Estado de NH	CDCl_3		$\text{DMSO-}d_6$
	δ (ppm)	$\Delta\delta/\Delta T$ ppb/K	$\Delta\delta/\Delta T$ ppb/K
PH	> 7	≤ -2.6	< -3.0
No PH	< 7	≤ -2.6	> -4.0
Equilibrio PH-no PH	-	> -2.6	-

PH = puente de hidrógeno.

En nuestro caso, el compuesto **39** presenta tres protones amida pero únicamente se esperaba observar variaciones en el desplazamiento químico en el protón NH_C ya que su valor es de 6.96 ppm, muy próximo al valor a partir del cual se puede considerar como un protón implicado en un puente de hidrógeno (Figura 1.20).

⁹⁹ Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 512-520.

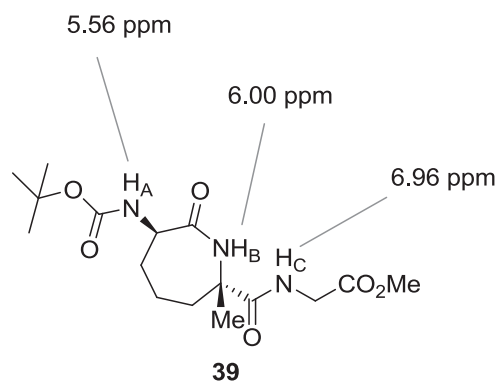
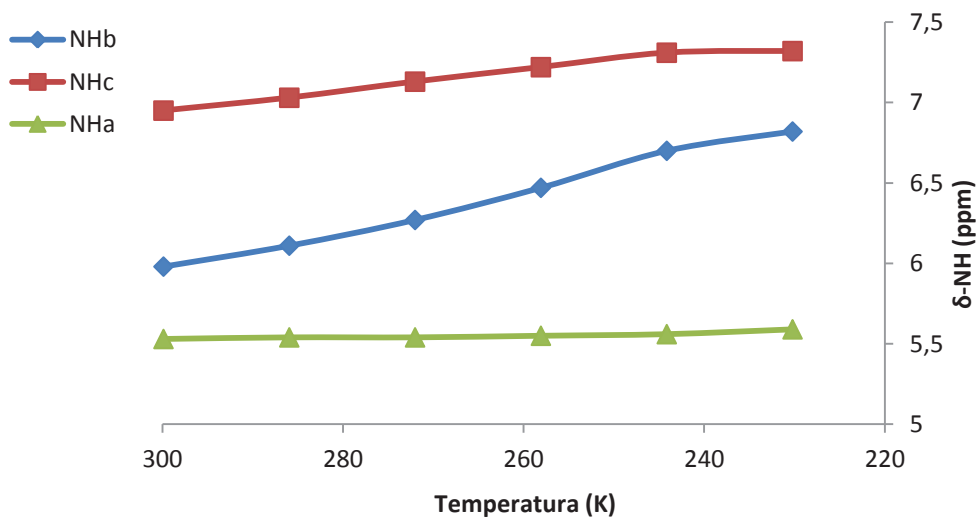


Figura 1.20.

Tras someter una disolución 5 mM del tripéptido **39** en CDCl_3 (la muestra debe de estar diluida para evitar efectos de agregación¹⁰⁰) a diferentes temperaturas y representar gráficamente los desplazamientos químicos observados para cada protón NH se obtuvo la gráfica que se muestra a continuación (Gráfica 1.1):

Gráfica 1.1. Variación del desplazamiento químico de los protones NH al disminuir la temperatura (CDCl_3).



El protón de amida correspondiente a NH_c presenta un valor de $(\Delta\delta/\Delta T)$ de -5.3 ppb/K (Tabla 1.4, entrada 3) por lo que, según los valores descritos por *Scolastico*⁴⁸ (Tabla 1.3) el protón podría encontrarse en un estado de equilibrio entre la formación y no formación de un puente de hidrógeno ($\Delta\delta/\Delta T > -2.6$). NH_a , pese a presentar un valor

¹⁰⁰ Boussard, G.; Marraud, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1825-1828.

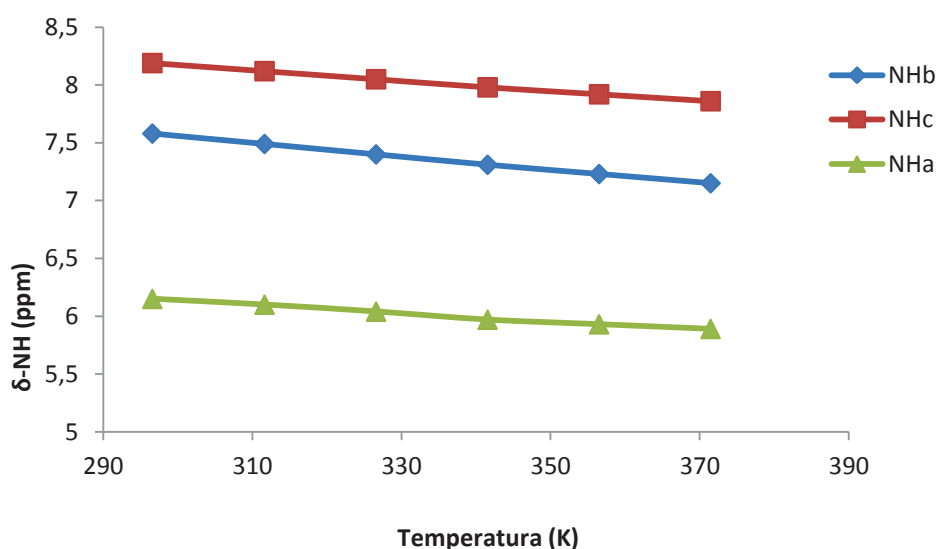
de $\Delta\delta/\Delta T$ de -0.86 ppb/K (entrada 1), su valor inicial de desplazamiento químico (5.56 ppm) no se encuentra suficientemente desapantallado como para considerarlo parte de un enlace de hidrógeno. Del mismo modo, en NH_B (entrada 2) se descartó su implicación en la formación de un enlace de hidrógeno ya que su valor de desplazamiento químico fue de 6.0 ppm.

Tabla 1.4. Variación del desplazamiento químico de los protones NH al disminuir la temperatura (CDCl_3).

Entrada	Protón NH	δ (ppm)	$\Delta\delta$	$\Delta\delta/\Delta T$ (ppb/K)
1	NH_A	5.56	0.06	-0.86
2	NH_B	6.00	0.88	-12.60
3	NH_C	6.96	0.37	-5.30

Tras realizar este mismo ensayo, empleando como disolvente $\text{DMSO}-d_6$, en primer lugar se observó que la variación del desplazamiento químico experimentado por el protón NH_C , al cambiar de un disolvente que no forma enlaces de hidrógeno (CDCl_3) con la molécula a uno que sí los forma ($\text{DMSO}-d_6$), no responde al comportamiento de un protón NH implicado en un puente de hidrógeno. La variación en el desplazamiento químico observada fue de 1.24 ppm, valor que nos indica un cambio brusco en el entorno químico de dicho protón (Tabla 1.5). Al igual que en el caso anterior, los desplazamientos químicos observados al aumentar progresivamente la temperatura se representaron gráficamente (Gráfica 1.2).

Grafica 1.2. Variación del desplazamiento químico de los protones NH al aumentar la temperatura (DMSO- d_6).



En este caso, los valores de $\Delta\delta/\Delta T$ no coinciden, en ninguno de los tres casos, con los valores establecidos por *Kessler* para determinar la implicación de un NH en un puente de hidrógeno. El valor de $\Delta\delta/\Delta T$ que debería observarse para NHc (Tabla 1.5, entrada 3) tendría que ser inferior a -3.0 ppb/K, y no superior a -4.0 ppb/K, valor a partir del cual se considera expuesto al disolvente y no implicado en un enlace de hidrógeno.⁹⁹

Tabla 1.5. Variación del desplazamiento químico de los protones NH al aumentar la temperatura (DMSO- d_6).

Entrada	Protón NH	δ (ppm)	$\Delta\delta$	$\Delta\delta/\Delta T$ (ppb/K)
1	NH _A	6.15	-0.27	-3.60
2	NH _B	7.58	-0.43	-5.74
3	NH _C	8.20	-0.33	-4.41

C) Estudios del desplazamiento químico de los protones NH tras la adición acumulativa de un disolvente competitivo (MeOD).

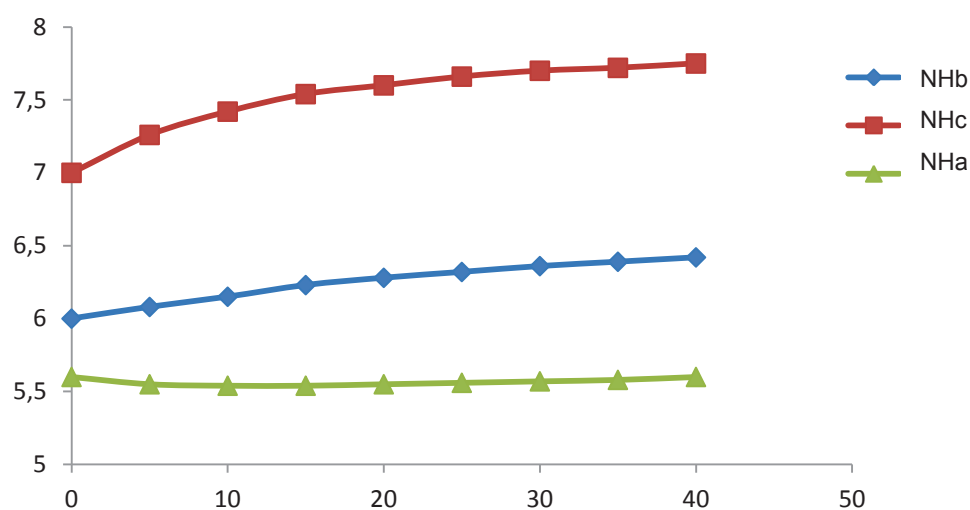
La adición acumulativa de un disolvente capaz de competir por la formación de enlaces de hidrógeno con la molécula en estudio es otro de los experimentos que permite conocer el estado de un determinado protón NH. De este modo, tras la adición de un pequeño volumen de disolvente, si el protón NH se encuentra estabilizado en la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular, y como consecuencia inaccesible al disolvente, la presencia del disolvente competitivo no supondrá ninguna variación en su desplazamiento químico, ya que la concentración de disolvente en el medio no es capaz de desplazar el enlace intramolecular hacia la formación de un enlace intermolecular con el disolvente. Ahora bien, una concentración elevada de disolvente en el medio, consecuencia de una adición acumulativa del mismo, es capaz de “romper” el enlace de hidrógeno intramolecular para formar un enlace de hidrógeno intermolecular con el disolvente. Este efecto, representado gráficamente, genera una línea inicialmente invariable que aumenta tras alcanzarse una concentración de disolvente tal que es capaz de desplazar el enlace de hidrógeno intramolecular hacia la formación de un enlace intermolecular con el disolvente. Este aumento es debido a una variación de los valores de desplazamiento químico, tras la adición de cantidades constantes de disolvente, hacia campos más bajos.¹⁰¹

Por el contrario, si el protón NH no forma parte de un puente de hidrógeno se encontrará expuesto al disolvente por lo que, a bajas concentraciones de disolvente competitivo, la molécula establecerá enlaces de hidrógeno con el mismo, lo que se traduce en una rápida variación de los valores de desplazamiento químico hacia campos más bajos. Gráficamente se observa una línea variable desde el origen.

Al llevar a cabo este estudio sobre el compuesto **39**, empleando MeOD como disolvente competitivo, y representar los datos obtenidos gráficamente se demostró, una vez más, que el protón NHc no cumple con los valores requeridos para considerarse implicado en la formación de un enlace de hidrógeno (Gráfica 1.3).

¹⁰¹ (a) Estiarte, M. A.; Rubiralta, M.; Díez, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6992-6999. (b) Dutt, A.; Dutta, A.; Mondal, R.; Spencer, E. C.; Howard, J. A.; Pramanika, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10282-10289.

Gráfica 1.3. Variación del desplazamiento químico de los protones NH tras la adición acumulativa de MeOD.



Según *Scolastico*,⁴⁸ un valor de $\Delta\delta \leq 0.2$ ppm es propio de un protón NH implicado en un enlace de hidrógeno intramolecular, mientras que en el caso contrario, no formando parte de un enlace de hidrógeno, se asigna un valor de $\Delta\delta \geq 0.2$ ppm. En nuestro caso, desde la adición de los primeros 5 μl de MeOD se observó un aumento del valor de desplazamiento químico para NHc que no cesó durante las sucesivas adiciones de 5 μl de MeOD (Tabla 1.6).

Tabla 1.6. Variación del desplazamiento químico de los protones NH tras la adición acumulativa de MeOD.

Entrada	Protón NH	$\Delta\delta$ (ppm)
1	NH _A	0.03
2	NH _B	0.42
3	NH _C	0.75

1.3.3.2. Estudios computacionales.

Los estudios teóricos computacionales se llevaron a cabo en colaboración con el grupo del Dr. Javier González del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Oviedo. Estos estudios se realizaron sobre el compuesto **39** y sobre su diastereoisómero **74**, todavía no sintetizado (Figura 1.21), con la finalidad de evidenciar la existencia de un posible giro β aplicando diferentes métodos de cálculo (métodos *ab initio* y métodos del funcional de la densidad electrónica) que permitieron encontrar los mínimos de energía y su correspondiente geometría.

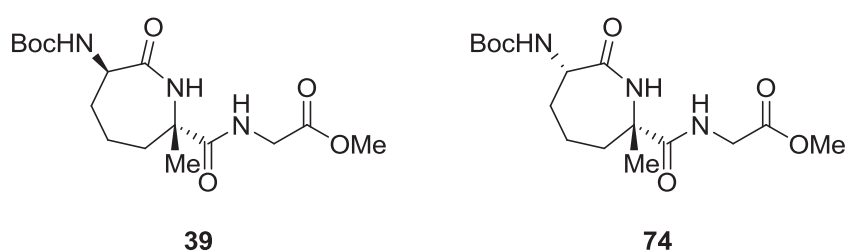


Figura 1.21.

La geometría de la estructura del compuesto **39** se optimizó al nivel de cálculo Becke3LYP/6-31+G* localizándose el punto estacionario mostrado en la Figura 1.22. Así pues, se concluyó que en este compuesto el ciclo de siete miembros adopta una conformación de tipo “seudo-silla” donde los residuos NH-Boc y glicina se encuentran en posición relativa *trans*. Del mismo modo se concretó que la aparición del pico de cruce en el espectro NOESY (Figura 1.19), correspondiente a la interacción entre los hidrógenos NH de la glicina y del CH en α respecto al grupo NHBoc, se puede explicar debido a que la distancia entre ambos hidrógenos, en esta conformación, es de 2.798 Å, suficientemente próxima como para observar este efecto sin necesidad de que la estructura se encuentre plegada sobre sí misma como consecuencia de un enlace de hidrógeno. Por lo tanto el efecto nOe descrito anteriormente es independiente a la proximidad de las cadenas, ya que se ha demostrado que una conformación extendida del dipéptido también experimentaría este efecto.

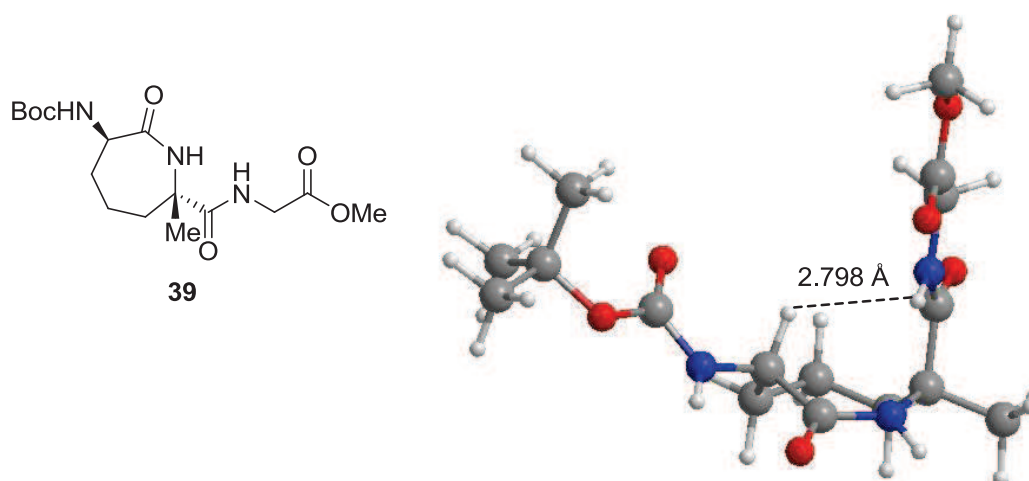


Figura 1.22.

Paralelamente, la optimización (B3LYP/6-31+G*) de la estructura **74**, pese a que todavía no se ha logrado sintetizar, concluyó que, al igual que en el caso anterior, el ciclo adopta una conformación de tipo “pseudo-silla”. Esta conformación permitiría la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el carbonilo del fragmento de glicina y el NH del C-7 ya que estos dos residuos se encuentran en una posición relativa *cis* siendo la longitud de este enlace de 1.995 Å (Figura 1.23). Esta estructura no corresponde a un giro- β convencional ya que, como se ha comentado anteriormente,

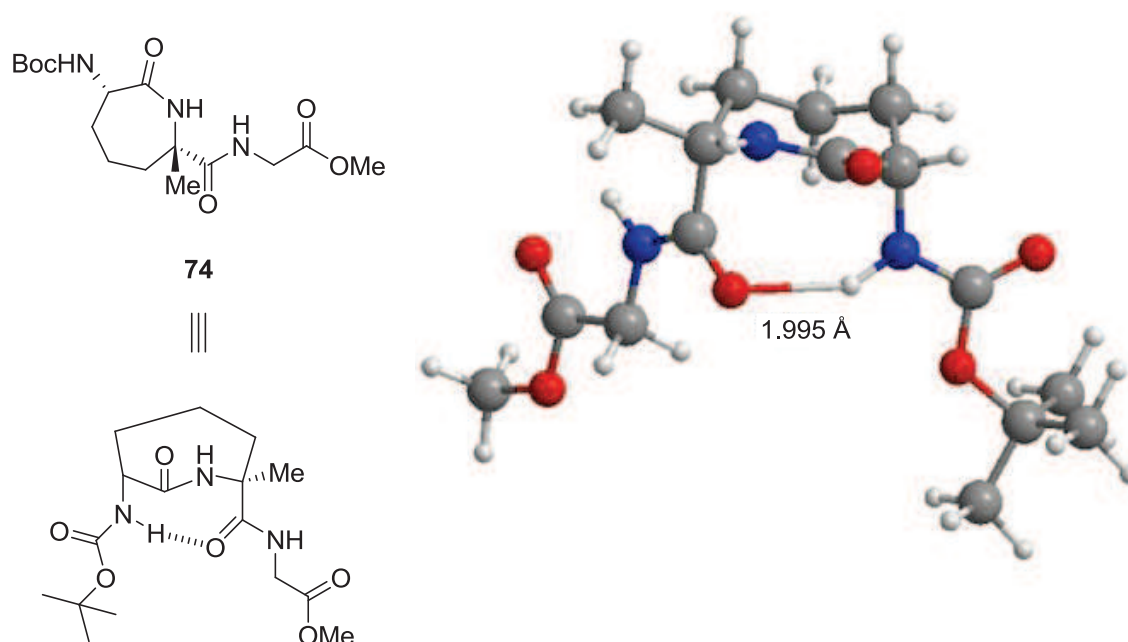


Figura 1.23.

en un giro- β se encuentran implicados cuatro aminoácidos que encierran un ciclo de 10 miembros estabilizado por la presencia de un enlace de hidrógeno. En nuestro caso, el ciclo que se forma como consecuencia de la presencia del enlace de hidrógeno es de 8 miembros.

Tanto los estudios de tipo espectroscópico como los teóricos computacionales han concluido que en la estructura **39** la formación de un giro- β no es factible ya que las variaciones de los desplazamientos químicos así lo confirman al igual que los cálculos realizados sobre el mismo. Sin embargo, los estudios computacionales llevados a cabo sobre el diastereoisómero **74** muestran que la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular es posible y con ello la formación de un giro.

En un trabajo futuro la obtención del dipéptido **74** y de sus derivados elongados, tanto en su extremo C- como N-terminal (Figura 1.24), nos permitan acceder a estructuras de mayor complejidad sobre las que realizar los correspondientes estudios espectroscópicos que evidencian un cambio de dirección en la secuencia peptídica generado por el peptidomimético conformacionalmente restringido **74**.

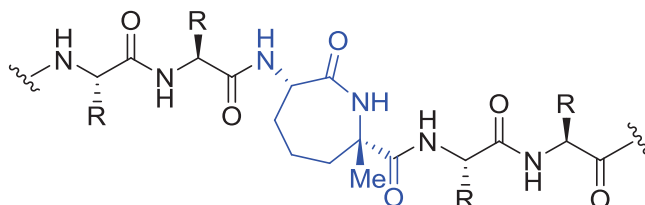


Figura 1.24.

1.3.4. Conclusiones.

Se ha llevado a cabo la síntesis estereoselectiva de dipéptidos conformacionalmente restringidos conteniendo un ciclo de siete miembros y un centro cuaternario de estereoquímica definida. Los pasos claves de la secuencia sintética son la adición de MeMgBr a la iminolactona quiral de partida, la ciclación por metátesis con cierre de anillo y la introducción selectiva de un grupo amino en el doble enlace formado.

La eliminación del auxiliar quiral se ha realizado por reducción del ciclo de lactona, hidrogenólisis del resto fenilglicinol y posterior reoxidación del alcohol primario a ácido carboxílico. El producto obtenido se ha transformado finalmente en un tripéptido cíclico por acoplamiento con glicina en el extremo C-terminal.

Se ha diseñado una metodología alternativa que permite la obtención de derivados cíclicos conteniendo diferentes tamaños de anillo, por introducción de cadenas insaturadas a una iminolactona funcionalizada con un grupo metilo. Se han preparado de este modo análogos de seis y siete eslabones, siendo este último epímero del obtenido a través de la secuencia original.

La apertura del anillo de lactona antes del proceso de metátesis ha permitido también obtener un anillo de ocho miembros. Por el contrario, no se ha logrado preparar hasta el momento el correspondiente ciclo de cinco eslabones.

Se han efectuado diferentes estudios tanto espectroscópicos como computacionales sobre el tripéptido previamente preparado con la finalidad de evidenciar la posible formación de un enlace de hidrógeno intramolecular. Los resultados obtenidos han mostrado que el compuesto no se dispone con una conformación típica de giro- β . Por el contrario, se ha determinado que el correspondiente tripéptido epímero, aún no sintetizado, sí adoptaría una conformación plegada por formación de un enlace de hidrógeno intramolecular.

1.4. PARTE EXPERIMENTAL

1.4.1. Generalidades.

1.4.1.1. Técnicas físicas y espectroscópicas.

Espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C .

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) y de carbono 13 (^{13}C RMN) se obtuvieron con un espectrómetro BRUKER ADVANCE AC-300 (300 MHz) del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia.

Los disolventes empleados para la obtención de los espectros de ^1H y ^{13}C fueron: deuterocloroformo (CDCl_3), metanol deuterado (CD_3OD) y dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$).

Los valores de los desplazamientos químicos de los núcleos se expresan en valores de δ (ppm), tomando como referencia interna el cloroformo (CHCl_3) (7.26 ppm) para los espectros de protón y la señal intermedia del triplete del cloroformo deuterado (77.00 ppm) para los espectros de carbono. Cuando el espectro se realizó en metanol, los espectros de ^1H fueron referenciados con la señal del tetrametilsilano (TMS) (0.00 ppm), y con la señal intermedia del quintuplete (49.86 ppm) los espectros de ^{13}C . Los espectros de ^1H realizados en dimetilsulfóxido deuterado se referenciaron como en los anteriores casos, y en los ^{13}C se escogió el singulete (40.45 ppm) para tal fin. Las constantes de acoplamiento se dan en hertzios (Hz). La composición de las mezclas de isómeros se establecieron cuantitativamente a partir de los espectros de ^1H RMN. (Abreviaturas: (a) ancho, (c) cuadruplete, (d) doblete, (h) heptuplete, (Hz) hertzios, (m) multiplete, (q) quintuplete, (s), singulete, (t) triplete).

Espectroscopía de masas.

Para la obtención de los espectros de masas se utilizó un equipo VG AUTOESPEC (*micromass*) del SCSIE. Los espectros de impacto electrónico (EI) fueron realizados a 70 eV mientras que la velocidad de aceleración del haz de iones de Cs⁺ en los espectros realizados por FAB fue de 30.000 V.

Determinación de puntos de fusión.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato "Büchi Melting point P-450".

Determinación de la rotación óptica.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Jasco P-1020.

*1.4.1.2. Técnicas cromatográficas.***Cromatografía en capa fina.**

Salvo que se indique lo contrario, la evolución de todas las reacciones aquí descritas se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatoplasmas de sílica gel activas al UV Kieselgel 60 F₂₅₄ sobre aluminio y se visualizaron utilizando una luz UV de 254 nm de longitud de onda.

En determinados casos el revelado de las placas se llevó a cabo empleando diferentes tipos de reactivos como Vainillina y KMnO₄.

Cromatografía en columna.

En la purificación de productos por cromatografía en columna *flash* se empleó sílica gel Kiesel gel 60 (0.040-0.063 mm) de la casa comercial *Merck*. La fase móvil empleada se ha especificado en cada caso.

1.4.1.3. Secado de disolventes.

El DCM se secó sobre CaH_2 , almacenándose, a continuación, bajo atmósfera de nitrógeno.

El THF y el tolueno se secaron sobre sodio metálico almacenándolo, posteriormente, en atmósfera de nitrógeno. El color azul de la benzofenona confirma la sequedad del disolvente.

El CCl_4 anhidro se obtuvo a partir de CCl_4 comercial, calentándose a reflujo, en atmósfera de argón, sobre CaCl_2 . Posteriormente se destiló y se conservó en atmósfera inerte.

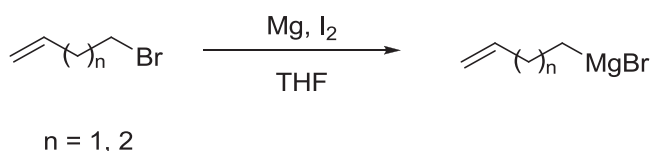
La DMF, el MeOH y el CHCl_3 anhidros empleados proceden de la casa comercial Aldrich.

El resto de disolventes utilizados, AcOEt, acetona, hexano, etanol, MeCN, eter dietílico, se destilaron antes de su uso siguiendo procedimientos estándar.

1.4.1.4. Reactivos.

Los reactivos utilizados en las reacciones que proceden de fuentes comerciales (*Aldrich, Fluka, Alfa Aesar*) no se sometieron a una purificación previa, excepto el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, que fue destilado bajo atmósfera de nitrógeno.

Los reactivos bromuro de but-3-enil magnesio y bromuro de pent-4-enilmagnesio se prepararon siguiendo el siguiente procedimiento experimental:



A una mezcla de Mg (3 equivalentes) y una punta de espátula de I_2 , se adicionó lentamente una disolución del correspondiente bromuro (1 equivalente) en THF (1.5 mL/mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 horas. Transcurrido

este tiempo la disolución resultante se empleó para llevar a cabo las reacciones sucesivas.

1.4.1.5. Reacciones en reactor de microondas.

Las reacciones que han requerido calentamiento a través de irradiación por microondas se han llevado a cabo en un reactor monomodo Biotage modelo Initiator. Para cada experimento se han definido los parámetros de tiempo y temperatura siendo la potencia variable y controlada por el aparato.

NOTA: todas las reacciones, salvo que se especifique lo contrario, se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno.

1.4.2. Procedimientos generales de síntesis.

Síntesis de iminas cíclicas (Procedimiento general A).

En un vial de microondas se disolvió 1 equivalente del α -cetoéster correspondiente en trifluoroetanol (3 mL/mmol). A continuación se adicionó 1 equivalente de (*R*)-fenilglicinol y, tras su completa disolución, se añadieron tamices moleculares (3 Å) previamente activados y molturados (0.5 g/mmol). La reacción se llevó a cabo en un reactor microondas a 125 °C, durante 45 minutos. Transcurrido este tiempo el crudo de reacción se filtró sobre celite, se lavó con metanol y, finalmente, el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía *flash* de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de Hexano:AcOEt.

Adición de Grignards a iminas cíclicas (Procedimiento general B).

A una disolución de la imina correspondiente en tolueno (10 mL/mmol) enfriada a -78 °C se adicionaron, gota a gota, 2 equivalentes de BF₃·OEt₂ dejando la mezcla en agitación

durante 2 horas. Transcurrido este tiempo se adicionó lentamente 2 equivalentes de una disolución del correspondiente Grignard y se dejó en agitación a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas hasta la total desaparición de la imina de partida. El crudo de reacción se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo tres veces la fase acuosa con AcOEt . La fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 , y se eliminó el disolvente a vacío. Finalmente, la purificación del producto se llevó a cabo mediante columna *flash* de sílica gel empleando como eluyente una mezcla de Hexano: AcOEt .

Síntesis de acrilamidas (Procedimiento general C).

A una disolución de la correspondiente amina en DCM (8 mL/mmol), enfriada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se adicionaron 2 equivalentes de Et_3N y 1.5 equivalentes de cloruro de acrilóilo. Tras 2 horas de reacción, el crudo se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . Tras la extracción repetida de la fase acuosa con DCM, la fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 y, tras ser filtrada, el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto se llevó a cabo mediante cromatografía *flash* de SiO_2 empleando como eluyente una mezcla de Hexano: AcOEt .

Reacción de metátesis con cierre de anillo (Procedimiento general D).

A una disolución de la correspondiente acrilamida en DCM (10 mL/mmol) se adicionó catalizador de *Grubbs* de segunda generación (5 mol %). La mezcla se dejó en agitación calentando a reflujo durante 3 horas hasta la total desaparición del sustrato de partida. El disolvente se eliminó a vacío y, finalmente, el producto se purificó por cromatografía *flash* de SiO_2 empleando como eluyente una mezcla de Hexano: AcOEt .

Bromación del doble enlace α,β -insaturado (Procedimiento general E).

A una disolución del compuesto α,β -insaturado correspondiente en CCl_4 (5 mL/mmol) se adicionaron 3 equivalentes de Br_2 y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas.

Transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de Na_2SO_3 y se extrajo la fase acuosa con AcOEt repitiendo este proceso hasta tres veces. La fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Posteriormente el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía *flash* de sílica gel empleando como eluyente una mezcla de Hexano:AcOEt.

Preparación de las vinilazidas (Procedimiento general F).

A una disolución del correspondiente compuesto dibromado en DMF (5 mL/mmol) se adicionaron 3 equivalentes de NaN_3 y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación la mezcla se calentó a 70 °C durante 4 horas hasta la total formación de la azida vinílica. El crudo de reacción se hidrolizó con H_2O y se extrajo con AcOEt tres veces. La fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró, posteriormente se eliminó el disolvente a vacío. El producto se purificó por cromatografía *flash* de SiO_2 empleando una mezcla de Hexano:AcOEt como eluyente.

Hidrogenación del doble enlace y reducción de la azida a amina (Procedimiento general G).

A una disolución de la correspondiente azida vinílica en MeOH (20 mL/mmol) se adicionó 3 equivalentes de $(\text{Boc})_2\text{O}$ y 1 equivalente de Pd-C al 10%. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas bajo atmósfera de hidrógeno a la presión indicada en cada caso. Transcurrido este tiempo la mezcla se filtró y se evaporó el disolvente a vacío obteniéndose una mezcla de diastereoisómeros que se aislaron mediante cromatografía en columna de SiO_2 empleando como eluyente una mezcla de Hexano:AcOEt.

Reducción de la lactona (Procedimiento general H).

A una disolución de la correspondiente morfolinona en THF (16 mL/mmol) se adicionó 2 equivalentes de LiBH_4 (2 M en THF) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, el crudo de reacción se hidrolizó con H_2O y se extrajo tres veces con AcOEt. La fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía *flash* en columna de sílica gel empleando como eluyente una mezcla de Hexano:AcOEt.

Eliminación del auxiliar quiral (Procedimiento general I).

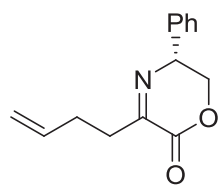
A una disolución del correspondiente diol en MeOH (20 mL/mmol) se adicionó 1 equivalente de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20% y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (5 bares). Tras 18 horas de reacción el crudo se filtró y concentró a vacío. El producto resultante se purificó mediante cromatografía *flash* en columna de sílica gel empleando como eluyente una mezcla de Hexano:AcOEt.

Reacción de transesterificación (Procedimiento general J).

A una disolución de la correspondiente lactona en THF (10 mL/mmol) enfriada a 0 °C se adicionaron 3 equivalentes de NaH. Tras dejar la mezcla en agitación durante 30 minutos, se adicionó 0.5 equivalentes de TBAI y 3 equivalentes de BnBr. A las 12 horas se hidrolizó el crudo de reacción con H_2O y se llevó a cabo la extracción de la fase acuosa con AcOEt repitiendo este proceso tres veces. La fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. La purificación del producto se realizó mediante cromatografía en columna *flash* de sílica gel empleando una mezcla de Hexano:AcOEt como eluyente.

1.4.3. Síntesis y caracterización de nuevos compuestos.

Síntesis de (*R*)-3-(but-3-enil)-5-fenil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ona (**9**).



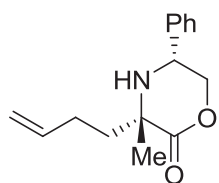
Siguiendo el procedimiento general A, a partir de 1.225 g de 2-oxohex-5-enoato de etilo **8**⁸⁰ (7.85 mmol) se obtuvieron 990 mg de **9** como un aceite incoloro (4.32 mmol). Rendimiento: 55%. R_f : 0.18 (Hexano:AcOEt, 20:1). $[\alpha]_D^{25}$ -176.0 (c 1.3, CHCl_3).

¹H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.44-2.54 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.82 (ddd, $J = 15.7, 7.7, 2.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.93 (ddd, $J = 15.7, 7.9, 2.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.18 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.54 (dd, $J = 11.5, 4.5$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.82-4.90 (m, 1H, CH_2CHPh), 5.06 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.10 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.82-5.97 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.32-7.45 (m, 5H, **Ph**).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 30.0, 33.5, 59.6, 71.4, 115.6, 127.1, 128.2, 128.9, 136.9, 137.1, 155.3, 162.5.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 229.1103, experimental: 229.1065.

Síntesis de (*3S,5R*)-3-(but-3-enil)-5-fenil-3-metilmorfolin-2-ona (**10**).



De acuerdo con el procedimiento general B, partiendo de 990 mg de **9** (4.32 mmol) y 2.9 mL de una disolución 3 M de bromuro de metilmagnesio en Et_2O , se obtuvieron 687 mg de **10** como un sólido blanco (2.80 mmol). Rendimiento: 65%. R_f : 0.16 (Hexano:AcOEt, 15:1).

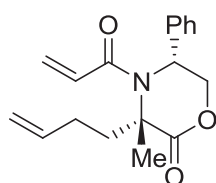
Punto de fusión: 78-79 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -11.9 (c 0.9, CHCl_3).

¹H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 3H, **Me**), 1.55 (s, 3H, **Me**), 1.57-1.66 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.08-2.23 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.44-2.61 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.23 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.30 (dd, $J = 10.4, 3.4$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.40 (dd, $J = 10.5, 3.4$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 5.00 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.10 (dc, $J = 17.1, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.79-5.94 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.30-7.47 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 27.5, 28.8, 41.5, 53.2, 60.7, 75.3, 115.0, 127.2, 128.6, 128.8, 137.9, 138.1, 173.0.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 245.1416, experimental: 245.1410.

Síntesis de (3*S*,5*R*)-4-acriloil-3-(but-3-enil)-5-fenil-3-metilmorfolin-2-ona (**11**).



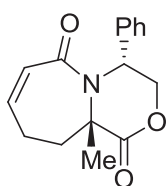
De acuerdo con el procedimiento general C, partiendo de 687 mg de **10** (2.8 mmol) se obtuvieron 754 mg de **11** como un aceite incoloro (2.52 mmol). Rendimiento: 90%. R_f : 0.15 (Hexano:AcOEt, 10:1). $[\alpha]_D^{25}$ -97.0 (c 1.5, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70-1.99 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.90 (s, 3H, **Me**), 2.38 (ddd, $J = 13.9, 11.9, 5.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.69 (ddd, $J = 13.9, 11.9, 5.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.78 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.88 (dd, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.87-5.00 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.25 (s a, 1H, CH_2CHPh), 5.65-5.80 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{COCH}=\text{CH}_2$), 6.38 (dd, $J = 16.6, 2.8$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}_2$), 6.47 (dd, $J = 16.6, 9.4$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}_2$), 7.31-7.44 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 24.9, 30.1, 35.6, 55.7, 64.4, 68.1, 114.8, 127.1, 128.6, 129.2, 129.5, 136.9, 137.8, 166.8, 171.3.

EMAR (FAB): calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 300.1600, experimental: 300.1591.

Síntesis de (4*R*,10*aS*)-4-fenil-10*a*-metil-3,4,10,10*a*-tetrahidro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3- α]azepino-1,6(9*H*)-diona (**12**).



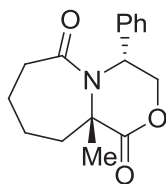
Siguiendo el procedimiento general D, a partir de 754 mg (2.52 mmol) de **11** se obtuvieron 648 mg de **12** como un sólido blanco (2.39 mmol). Rendimiento: 95%. R_f : 0.16 (Hexano:AcOEt, 2:1). Punto de fusión: 208-209 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -30.7 (c 0.9, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70 (s, 3H, **Me**), 2.07 (ddd, $J = 15.5, 11.3, 5.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.44-2.69 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.11 (dddd, $J = 14.9, 6.0, 3.2, 1.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.84 (dd, $J = 12.0, 2.6$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.89 (dd, $J = 12.0, 2.6$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 5.93 (s, 1H, CH_2CHPh), 6.13 (dc, $J = 12.5, 1.3$ Hz, 1H, COCH=CH), 6.34 (dtd, $J = 12.5, 3.9, 0.9$ Hz, 1H, COCH=CH), 7.24-7.37 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 22.5, 27.2, 34.7, 53.7, 61.5, 69.3, 126.7, 126.7, 128.0, 128.9, 136.9, 140.9, 165.9, 171.5.

EMAR (FAB): calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 272.1287, experimental: 272.1292.

Síntesis de (4*R*,10*a*S)-4-fenil-10*a*-metilhexahidro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]azepino-1,6(7*H*)-diona (**17**).



A una disolución de 92 mg de **12** (0.34 mmol) en 3.4 mL de MeOH se añadieron 180 mg de Pd-C al 10% (0.17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm.) durante 16 horas, y a continuación se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. El

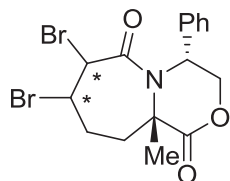
producto se purificó mediante cromatografía de columna *flash* en SiO_2 empleando como eluyente una mezcla de Hexano:AcOEt (2:1) obteniéndose 85 mg de **17** como un sólido blanco (0.31 mmol). Rendimiento: 91%. R_f : 0.15 (Hexano:AcOEt, 2:1). Punto de fusión: 178-179 °C. $[\alpha]_D^{25} -86.5$ (c 1.0, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.55-1.69 (m, 3H, CH_2CH_2), 1.81 (s, 3H, **Me**), 1.84-1.99 (m, 2H, CH_2CH_2), 2.66-2.80 (m, 2H, CH_2CH_2), 2.84-2.94 (m, 1H, CH_2CH_2), 4.79 (dd, $J = 12.0, 2.7$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.93 (dd, $J = 12.0, 1.9$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 6.09 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 7.24-7.37 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 23.6, 23.9, 24.5, 36.7, 38.8, 52.4, 63.1, 68.4, 127.1, 128.0, 128.9, 136.2, 171.9, 174.4.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 273.1365, experimental: 273.1351.

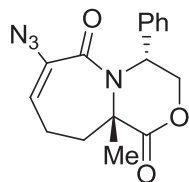
Síntesis de (4*R*,7*RS*,8*RS*,10*aS*)-7,8-dibromo-4-fenil-10*a*-metilhexahidro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]azepino-1,6(7*H*)-diona (20**).**



Según el procedimiento general E, partiendo de 648 mg de **12** (2.39 mmol), se obtuvieron 948 mg de **20** como un aceite transparente (2.20 mmol). Rendimiento: 92%. R_f : 0.30 (Hexano:AcOEt, 5:1).

El producto se obtuvo como una mezcla inseparable de diastereoisómeros en proporción 5:1 determinada por integración de su espectro de ^1H RMN.

Síntesis de (4*R*,10*aS*)-7-azido-4-fenil-10*a*-metil-3,4,10,10*a*-tetrahidro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]azepino-1,6(9*H*)-diona (22**).**

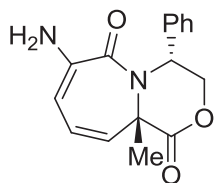


Siguiendo el procedimiento general F, a partir de 900 mg de **20** (2.17 mmol) se obtuvieron 443 mg de **22** como un sólido blanco (1.42 mmol). Rendimiento: 65%. R_f : 0.36 (Hexano:AcOEt, 2:1). Punto de fusión: 215-216 °C. $[\alpha]_D^{25} -182.9$ (c 1.1, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70 (s, 3H, **Me**), 1.88-2.04 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.21-2.45 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.65 (dt, $J = 14.8, 6.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.76 (dd, $J = 12.1, 2.7$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.83 (dd, $J = 12.1, 1.6$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 5.97 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 6.04 (s a, 1H, CH_2CHPh), 7.34-7.20 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 23.1, 25.6, 35.9, 51.4, 61.8, 69.0, 123.3, 127.1, 128.4, 129.1, 133.3, 136.1, 162.8, 171.4.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$:312.1222, experimental: 312.1216.

Síntesis de (4R,10aS)-7-amino-4-fenil-10a-metil-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]azepino-1,6(10aH)-diona (23).

A una disolución de 54 mg de **20** (0.13 mmol) en 0.65 mL de DMF se adicionaron 25 mg de NaN₃ (0.39 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 horas. El crudo de reacción se hidrolizó con H₂O y se extrajo con AcOEt tres veces. La fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró, posteriormente se eliminó el disolvente a media presión. El

producto se purificó por cromatografía *flash* de SiO₂ empleando una mezcla Hexano: AcOEt como eluyente obteniéndose 14 mg de **23** como un aceite incoloro. Rendimiento: 42%. R_f: 0.34 (Hexano:AcOEt, 2:1). [α]_D²⁵ -87.6 (c 1.1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.84 (s, 3H, **Me**), 4.29 (s a, 2H, **NH₂**), 4.80 (dd, *J* = 12.0, 2.5 Hz, 1H, **CH₂CHPh**), 4.94 (dd, *J* = 12.0, 1.8 Hz, 1H, **CH₂CHPh**), 5.68 (dd, *J* = 4.5, 2.7 Hz, 1H, **C(Me)CH=CHCH**), 6.10-6.18 (m, 2H, **C(Me)CH=CHCH**), 6.30 (s a, 1H, **CH₂CHPh**), 7.20-7.36 (m, 5H, **Ph**).

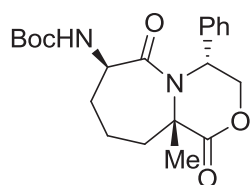
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 22.0, 52.7, 60.8, 69.4, 103.4, 125.4, 126.5, 127.0, 128.0, 128.9, 135.5, 142.7, 163.5, 170.9.

EMAR (EI): calculada para C₁₆H₁₆N₂O₃ [M]⁺: 284.1161, experimental: 284.1160.

Síntesis de (4R,7R,10aS)-7-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fenil-10a-metilhexahidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]azepino-1,6-(7H)-diona (29) y (4R,7S,10aS)-7-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fenil-10a-metilhexahidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]azepino-1,6-(7H)-diona (30).

Siguiendo el procedimiento general G, a partir de 200 mg de **22** (0.64 mmol) a una presión de hidrógeno de 40 atm se obtuvieron 105 mg (0.27 mmol) de **29** (Rendimiento: 63%) y 69 mg (0.17 mmol) de **30** (Rendimiento: 7%).

Isómero mayoritario (29).



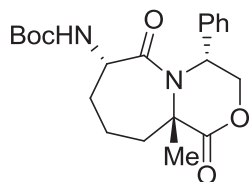
R_f: 0.22 (Hexano:AcOEt, 2:1). Punto de fusión: 106-107 °C. $[\alpha]_D^{25}$
 -77.2 (c 1.2, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (s, 9H, **t-Bu**), 1.82 (s, 3H, **Me**), 1.87-2.04 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.05-2.22 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.22-2.46 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH), 3.07 (dd, *J* = 16.3, 5.2 Hz, 1H, CH₂CH₂CH₂CH), 4.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, CHNH), 4.49 (dd, *J* = 12.0, 1.3 Hz, 1H, CH₂CHPh), 5.08 (dd, *J* = 12.4, 3.4 Hz, 1H, CH₂CHPh), 5.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH₂CHPh), 5.83 (s a, 1H, NH), 7.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, **Ph**), 7.26-7.42 (m, 3H, **Ph**).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 18.6, 25.1, 28.0, 28.3, 32.2, 54.1, 57.2, 63.4, 68.9, 79.6, 125.2, 127.8, 129.0, 139.8, 155.4, 170.7, 172.0.

EMAR (EI): calculada para: C₂₁H₂₈N₂O₅ [M]⁺: 388.1998, experimental: 388.1990.

Isómero minoritario (30).



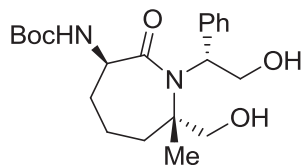
R_f: 0.34 (Hexano:AcOEt, 2:1). Punto de fusión: 123-124 °C. $[\alpha]_D^{25}$
 -86.5 (c 1.1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.34-1.60 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH), 1.44 (s, 9H, **t-Bu**), 1.64-2.19 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 1.86 (s, 3H, **Me**), 2.55 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, CH₂CH₂CH₂CH), 4.60 (ddd, *J* = 12.1, 6.8, 2.6 Hz, 1H, CHNH), 4.80 (dd, *J* = 12.1, 2.7 Hz, 1H, CH₂CHPh), 4.89 (dd, *J* = 12.1, 1.8 Hz, 1H, CH₂CHPh), 5.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, NH), 6.02 (s a, 1H, CH₂CHPh), 7.22-7.40 (m, 5H, **Ph**).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 24.8, 28.3, 31.9, 36.0, 53.0, 54.6, 63.5, 68.2, 79.6, 127.2, 128.2, 129.0, 135.9, 155.2, 171.4, 172.7.

EMAR (EI): calculada para: C₂₁H₂₈N₂O₅ [M]⁺: 388.1998, experimental: 388.2003.

Síntesis de (3R,7S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-((R)-1-fenil-2-hidroxi-etil)-7-(hidroximetil)-7-metilazepan-2-ona (33).



(c 0.9, CHCl₃).

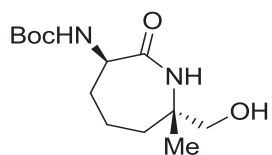
Siguiendo el procedimiento general H, a partir de 205 mg de **29** (0.52 mmol) se obtuvieron 197 mg de **33** como un sólido blanco (0.50 mmol). Rendimiento: 97%. R_f: 0.36 (Hexano:AcOEt, 2:1). Punto de fusión: 121-123 °C. [α]_D²⁵ +172.0

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (s, 3H, **Me**), 1.40 (s, 9H, **t-Bu**), 1.58-2.11 (m, 5H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.46 (dd, J = 14.9, 10.8 Hz, 1H, CH₂CH₂CH₂CH), 3.46 (dd, J = 12.1, 9.7 Hz, 1H, CH₂CHPh), 3.76-3.95 (m, 2H, HOCH₂), 4.43-4.65 (m, 3H, HOCH₂, CH₂CHPh), 4.70 (dd, J = 10.1, 6.2 Hz, 1H, HOCH₂CH), 4.80-4.93 (m, 1H, CHNH), 5.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H, NH), 7.14-7.34 (m, 5H, **Ph**).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 17.5, 25.5, 28.2, 28.6, 35.5, 53.0, 62.2, 63.5, 63.9, 67.8, 80.5, 126.7, 126.9, 128.1, 139.1, 157.6, 174.4.

EMAR (FAB): calculada para C₂₁H₃₃N₂O₅ [M+H]⁺: 393.2389, experimental: 393.2383.

Síntesis de (3R,7S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-7-(hidroximetil)-7-metilazepan-2-ona (34).



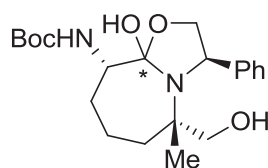
Según el procedimiento general I, a partir de 180 mg de **33** (0.46 mmol) se obtuvieron 109 mg de **34** como un sólido blanco (0.40 mmol). Rendimiento: 88%. R_f: 0.21 (Hexano:AcOEt, 1:1). Punto de fusión: 122-124 °C. [α]_D²⁵ -26.0 (c 1.1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (s, 3H, **Me**), 1.42 (s, 9H, **t-Bu**), 1.46-1.60 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH, CH₂CH₂CH₂CH), 1.70-2.00 (m, 3H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.05-2.20 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH), 3.16 (s, 1H, OH), 3.52 (d, J = 11.3 Hz, 1H, HOCH₂), 3.75 (d, J = 11.3 Hz, 1H, HOCH₂), 4.25-4.44 (m, 1H, CHNH), 5.73 (d, J = 6.1 Hz, 1H, CHNH), 6.01 (s, 1H, C(Me)NH).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 20.8, 27.6, 28.4, 31.2, 34.7, 52.9, 56.7, 67.2, 79.6, 155.5, 174.0.

EMAR (FAB): calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 273.1814, experimental: 273.1820.

Síntesis de (3*R*,5*S*,9*S*)-9-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-(hidroximetil)-3-fenil-5-metiloctahidrooxazolo[3,2-*a*]azepin-9a-ol (36).



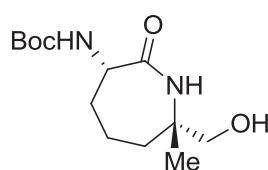
Siguiendo el procedimiento general H, a partir de 136 mg de **30** (0.35 mmol) se obtuvieron 90 mg de **36** como un sólido blanco (0.23 mmol). Rendimiento: 66%. R_f : 0.30 (Hexano:AcOEt, 3:1). Punto de fusión: 116-118 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -40.1 (c 1.0, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (s, 3H, **Me**), 1.44 (s, 9H, **t-Bu**), 1.49-1.63 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.63-1.75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.09-2.25 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.59 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 3.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.79 (d, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H, HOCH_2), 4.05-4.15 (m, 1H, CHNH), 4.25 (dd, $J = 8.6, 6.3$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.47 (dd, $J = 9.2, 6.3$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 5.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, **NH**), 7.22-7.37 (m, 3H, **Ph**), 7.37-7.47 (m, 2H, **Ph**).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 19.5, 20.6, 28.4, 31.9, 43.7, 55.1, 62.6, 65.0, 72.6, 73.7, 78.9, 123.4, 126.7, 127.5, 128.5, 140.4, 155.5

EMAR (FAB): calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{OH}]^+$: 375.2284, experimental: 375.2279.

Síntesis de (3*S*,7*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-7-(hidroximetil)-7-metilazepan-2-ona (37).



Según el procedimiento general I, a partir de 90 mg de **36** (0.23 mmol) se obtuvieron 57 mg de **37** como un sólido blanco (0.21 mmol). Rendimiento: 91%. R_f : 0.30 (Hexano:AcOEt, 1:1). Punto

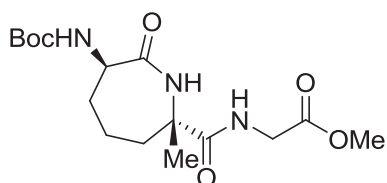
fusión: 119-120 °C. $[\alpha]_D^{25} +25.8$ (c 1.1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (s, 3H, **Me**), 1.43 (s, 9H, **t-Bu**), 1.53-1.62 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH), 1.72-2.20 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 3.42 (s, 2H, HOCH₂), 3.70 (s, 1H, OH), 4.25-4.37 (m, 1H, CHNH), 5.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, CHNH), 7.23 (s, 1H, C(Me)NH).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 21.2, 22.0, 28.4, 32.0, 35.7, 53.9, 56.0, 71.8, 79.5, 155.3, 174.8.

EMAR (FAB): calculada para C₁₃H₂₅N₂O₄ [M+H]⁺: 273.1814, experimental: 273.1810.

Síntesis de 2-((2*S*,6*R*)-6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-metil-7-oxoazepan-2-carboxiamido)acetato de metilo (**39**).



A una disolución de 90 mg (0.33 mmol) de **34** en una mezcla MeCN:DCM:H₂O (2:1:1.5) enfriada a 0 °C, se adicionaron 706 mg (3.30 mmol) de NaIO₄ y 2 mg (0.01 mmol) de RuCl₃·2H₂O. Tras 3 horas en agitación, la reacción se hidrolizó con H₂O y la fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Tras secar la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró y eliminó el disolvente a vacío. El residuo seco resultante se disolvió en 2.4 mL de DMF, se enfrió a 0 °C y se le adicionó 0.07 mL de DIC (0.48 mmol), 65 mg de HOBt (0.48 mmol), 60 mg de Gly-OMe (0.48 mmol) y 15 mg de DMAP (0.12 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 12 horas desde 0 °C hasta temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo tres veces con AcOEt. La fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna *flash* de sílica gel empleando como eluyente una mezcla de Hexano:AcOEt (1:10) obteniéndose 54 mg de **39** como un sólido blanco (0.15 mmol). Rendimiento: 45%. R_f: 0.23 (Hexano:AcOEt, 1:10). Punto de fusión: 151-152 °C. $[\alpha]_D^{25} -13.7$ (c 1.0, CHCl₃).

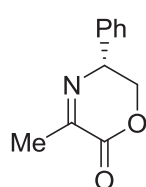
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (s, 9H, **t-Bu**), 1.33-1.46 (m, 2H, C(Me)CH₂CH₂), 1.50 (s, 3H, **Me**CNH), 1.72-2.09 (m, 3H, C(Me)CH₂CH₂CH₂), 2.46 (dt, *J* = 14.3, 3.3 Hz, 1H,

C(Me)CH₂CH₂), 3.69 (s, 3H, MeO), 3.92-4.19 (m, 3H, CHNH, CH₂CO₂Me), 6.62 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, CHNH), 6.75 (s, 1H, NHC(Me)), 7.23 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, NHCH₂).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 23.7, 28.3, 30.3, 30.5, 37.9, 41.4, 52.2, 54.5, 60.2, 79.4, 154.8, 170.2, 173.1, 175.8.

EMAR (FAB): calculada para C₁₆H₂₈N₃O₆ [M+H]⁺: 358.1978, experimental: 358.1961.

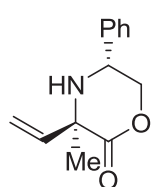
Síntesis de (R)-5-fenil-3-metil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ona (42).



Según el procedimiento general A, a partir de 1.53 g (15 mmol) de piruvato de metilo se obtuvieron 1.53 g de **42** como un sólido blanco (8.1 mmol). Rendimiento: 54%.

Su caracterización se realizó por comparación con los datos espectroscópicos publicados por *Harwood*.³⁴

Síntesis de (3R,5R)-5-fenil-3-metil-3-vinilmorfolin-2-ona (43).



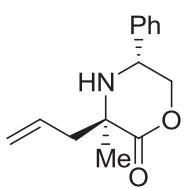
Siguiendo el procedimiento general B, a partir de 256 mg de **42** (1.35 mmol) y 2.7 mL de una disolución 1M de bromuro de vinilmagnesio en Et₂O se obtuvieron 85 mg de **43** (0.39 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 29%. R_f: 0.29 (Hexano:AcOEt, 5:1). Punto de fusión: 93-94

°C. [α]_D²⁵ -41.4 (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.56 (s, 3H, Me), 1.86 (s a, 1H, NH), 4.25-4.40 (m, 3H, CH₂CHPh), 5.27 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.31 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.89 (dd, *J* = 17.4, 10.6 Hz, 1H, CH=CH₂), 7.30-7.40 (m, 5H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 27.8, 52.8, 62.8, 75.5, 114.9, 127.0, 128.6, 128.9, 137.6, **140.5, 170.7**.

EMAR (FAB): calculada para C₁₃H₁₆NO₂ [M+H]⁺: 218.1181, experimental: 218.1175.

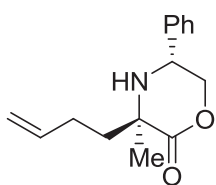
Síntesis de (3R,5R)-3-alil-5-fenil-3-metilmorfolin-2-ona (44).

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de 500 mg de **42** (2.64 mmol) y 5.28 mL de una disolución 1M de bromuro de alilmagnesio en Et₂O (5.28 mmol) se obtuvieron 342 mg de **44** como un aceite incoloro (1.48 mmol). Rendimiento: 56%. R_f: 0.37 (Hexano:AcOEt, 5:1). [α]_D²⁵ +19.5 (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 3H, **Me**), 1.95 (s a, 1H, **NH**), 2.50 (dd, J = 13.7, 7.0 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 2.84 (dd, J = 13.7, 8.0 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 4.23-4.38 (m, 3H, CH₂CHPh), 5.11-5.24 (m, 2H, CH=CH₂), 5.73-5.90 (m, 1H, CH=CH₂), 7.24-7.44 (m, 5H, **Ph**).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 26.8, 42.2, 52.8, 59.3, 74.9, 120.6, 127.1, 128.5, 128.7, 131.6, 137.7, 173.0.

EMAR (FAB): calculada para C₁₄H₁₈NO₂ [M+H]⁺: 232.1338, experimental: 232.1331.

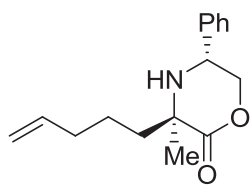
Síntesis de (3R,5R)-3-(but-3-enil)-5-fenil-3-metilmorfolin-2-ona (45).

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de 350 mg de **42** (1.85 mmol) y 4.2 mL de una disolución 1M de bromuro de but-3-enilmagnesio en THF se obtuvieron 293 mg de **45** como un sólido blanco (1.19 mmol). Rendimiento: 64%. R_f: 0.36 (Hexano:AcOEt, 5:1). Punto de fusión: 101-102 °C. [α]_D²⁵ -32.4 (1.2 c, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 3H, **Me**), 1.77 (s a, 1H, **NH**), 1.80-1.92 (m, 1H, C(Me)CH₂CH₂), 2.04-2.21 (m, 3H, C(Me)CH₂CH₂), 4.21-4.40 (m, 3H, CH₂CHPh), 4.98 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H, CH=CH₂) 5.06 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.74-5.90 (m, 1H, CH=CH₂), 7.29-7.44 (m, 5H, **Ph**).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 26.8, 27.6, 37.5, 52.8, 59.4, 75.1, 115.2, 126.9, 128.4, 128.7, 137.5, 137.8, 173.0.

EMAR (EI): calculada para C₁₅H₁₉NO₂ [M]⁺: 245.1416, experimental: 245.1405.

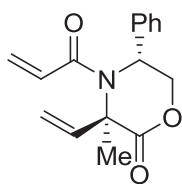
Síntesis de (3*R*,5*R*)-5-fenil-3-metil-3-(pent-4-enil)morfolin-2-ona (46).

De acuerdo con el procedimiento general B, partiendo de 553 mg de **42** (2.92 mmol) y 9.5 mL de una disolución 1M de bromuro de pent-4-enilmagnesio en THF, se obtuvieron 490 mg de **46** como un sólido blanco (1.89 mmol). Rendimiento: 65%. R_f : 0.32 (Hexano:AcOEt, 5:1). Punto de fusión: 76-77 °C. $[\alpha]_D^{25} -40.4$ (c 1.2, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.41-1.56 (m, 2H, C(Me)CH₂CH₂), 1.47 (s, 3H, Me), 1.70 (s a, 1H, NH), 1.67-1.82 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 1.97-2.15 (m, 3H, CH₂CH₂CH₂CH=CH₂), 4.22-4.41 (m, 3H, CH₂CHPh), 4.98 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.03 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.72-5.86 (m, 1H, CH=CH₂), 7.30-7.45 (m, 5H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 22.5, 26.9, 33.6, 38.1, 53.0, 59.5, 75.1, 115.1, 127.0, 128.5, 128.8, 137.9, 138.0, 173.2.

EMAR (EI): calculada para C₁₆H₂₁NO₂ [M]⁺: 259.1572, experimental: 259.1571.

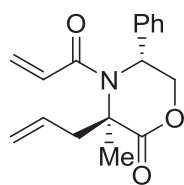
Síntesis de (3*R*,5*R*)-4-acriloil-5-fenil-3-metil-3-vinilmorfolin-2-ona (47).

De acuerdo con el procedimiento general C, partiendo de 85 mg de **43** (0.39 mmol) se obtuvieron 100 mg de **47** como un sólido blanco (0.37 mmol). Rendimiento: 95%. R_f : 0.33 (Hexano: AcOEt, 2:1). Punto de fusión: 102-103 °C. $[\alpha]_D^{25} -154.0$ (c 1.1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2.05 (s, 3H, Me), 4.69 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH₂CHPh), 4.86 (dd, $J = 11.8, 2.6$ Hz, 1H, CH₂CHPh), 5.24-5.40 (m, 2H, C(Me)CH=CH₂), 5.42 (sa, 1H, CH₂CHPh), 5.66 (dd, $J = 9.7, 2.6$ Hz, 1H, COCH=CH₂), 6.22-6.44 (m, 2H, C(Me)CH=CH₂, COCH=CH₂), 6.40 (dd, $J = 16.6, 2.4$ Hz, 1H, COCH=CH₂), 7.27-7.45 (m, 5H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 23.9, 56.2, 65.9, 68.5, 116.8, 126.3, 128.4, 129.3, 129.4, 129.6, 136.5, 137.7, 166.4, 169.0.

EMAR (EI): calculada para C₁₆H₁₇NO₃ [M]⁺: 271.1208, experimental: 271.1201.

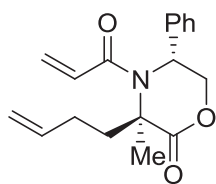
Síntesis de (3*R*,5*R*)-4-acriloil-3-alil-5-fenil-3-metilmorfolin-2-ona (48).

De acuerdo con el procedimiento general C, partiendo de 342 mg de **44** (1.48 mmol) se obtuvieron 368 mg de **48** como un sólido blanco (1.29 mmol). Rendimiento: 87%. R_f : 0.30 (Hexano: AcEt, 2:1). Punto de fusión: 101-102 °C. $[\alpha]_D^{25} +67.1$ (c 1.2, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.68 (s, 3H, **Me**), 2.80 (dd, $J = 13.8, 7.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.37 (dd, $J = 13.8, 7.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.66 (dd, $J = 11.9, 2.0$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.78 (dd, $J = 11.9, 2.9$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 5.05-5.13 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.16 (s a, 1H, CH_2CHPh), 5.56 (dd, $J = 9.9, 2.4$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}_2$), 5.59-5.73 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.23 (dd, $J = 16.7, 2.4$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}_2$), 6.34 (dd, $J = 16.7, 9.9$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}_2$), 7.17-7.33 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 22.5, 42.4, 55.2, 65.5, 68.0, 120.0, 126.5, 128.4, 128.9, 129.1, 129.3, 132.1, 135.8, 166.4, 171.1.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 285.1365, experimental: 285.1359.

Síntesis de (3*R*,5*R*)-4-acriloil-3-(but-3-enil)-5-fenil-3-metilmorfolin-2-ona (49).

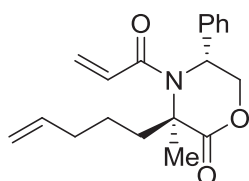
De acuerdo con el procedimiento general C, partiendo de 230 mg de **45** (0.94 mmol) se obtuvieron 315 mg de **49** como un sólido blanco (1.05 mmol). Rendimiento: 88%. R_f : 0.26 (Hexano:AcOEt, 2:1). Punto de fusión: 92-93 °C. $[\alpha]_D^{25} -53.2$ (c 1.3, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.69 (s, 3H, **Me**), 1.83-2.06 (m, 2H, $\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.26-2.55 (m, 2H, $\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.66 (dd, $J = 12.0, 2.1$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.74 (dd, $J = 12.0, 2.8$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.85 (dc, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.92 (dc, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.18 (s a, 1H, CH_2CHPh), 5.53 (dd, $J = 9.3, 2.9$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}_2$), 5.56-5.72 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.21 (dd, $J = 16.6, 2.9$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}_2$), 6.30 (dd, $J = 16.6, 9.3$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}_2$), 7.12-7.32 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 22.0, 29.0, 36.9, 55.5, 64.9, 68.3, 115.3, 126.4, 128.4, 129.0, 129.1, 129.3, 136.0, 136.7, 166.2, 170.8.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 299.1521, experimental: 299.1529.

Síntesis de (3*R*,5*R*)-4-acriloil-5-fenil-3-metil-3-(pent-4-enil)morfolin-2-ona (50).



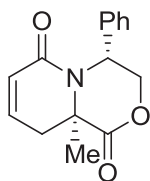
De acuerdo con el procedimiento general C, partiendo de 91 mg de **46** (0.35 mmol) se obtuvieron 101 mg de **50** como un sólido blanco (0.32 mmol). Rendimiento: 92%. R_f : 0.30 (Hexano:AcOEt, 2:1). Punto de fusión: 104-105 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -57.2 (c 1.4, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.29-1.54 (m, 2H, $\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.80 (s, 3H, **Me**), 1.98-2.13 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.31-2.54 (m, 2H, $\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2$), 4.78 (dd, $J = 11.9, 1.9$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.87 (dd, $J = 11.9, 2.8$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.92-5.06 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.26 (s, 1H, CH_2CHPh), 5.67 (dd, $J = 8.6, 3.7$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}_2$), 5.70-5.84 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.30-6.45 (m, 2H, $\text{COCH}=\text{CH}_2$), 7.25-7.44 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 22.5, 24.3, 33.4, 37.9, 55.7, 65.5, 68.4, 115.1, 126.7, 128.5, 128.8, 129.3, 129.7, 136.4, 137.8, 166.4, 171.0.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 313.1678, experimental: 313.1675.

Síntesis de (4*R*,9*aR*)-4-fenil-9*a*-metil-3,4,9*a*-tetrahidropirido[2,1-*c*][1,4]oxazino-1,6-diona (52).



Siguiendo el procedimiento general D, a partir de 368 mg (1.29 mmol) de **48** se obtuvieron 306 mg de **52** como un sólido blanco (1.19 mmol). Rendimiento: 92%. R_f : 0.39 (Hexano:AcOEt, 1:2). Punto de fusión: 146-147 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -84.0 (c 1.1, CHCl_3).

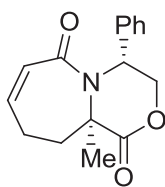
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (s, 3H, **Me**), 2.52 (dd, $J = 17.9, 6.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.75 (dt, $J = 17.9, 2.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 4.67 (dd, $J = 11.8, 3.8$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 5.00

(dd, $J = 11.8, 1.6$ Hz, 1H, CH₂CHPh), 6.00 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, CH₂CHPh), 6.04 (dd, $J = 9.9, 2.8$ Hz, 1H, CH₂CH=CH), 6.52 (ddd, $J = 9.9, 6.3, 2.2$ Hz, 1H, CH₂CH=CH), 7.20-7.32 (m, 3H, Ph), 7.45-7.49 (m, 2H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 24.0, 35.8, 46.7, 58.8, 70.0, 124.3, 127.7, 128.2, 128.8, 136.5, 137.2, 161.8, 170.1.

EMAR (EI): calculada para C₁₅H₁₅NO₃ [M]⁺: 257.1052, experimental: 257.1058.

Síntesis de (4R,10aR)-4-fenil-10a-metil-3,4,10,10a-tetrahidro-1H-[1,4]oxazino[4,3- α]azepino-1,6(9H)-diona (53).

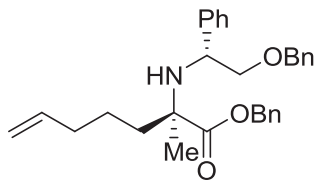


Siguiendo el procedimiento general D, a partir de 315 mg (1.05 mmol) de **49** se obtuvieron 265 mg de **53** como un sólido blanco (0.98 mmol). Rendimiento: 93%. R_f: 0.36 (Hexano:AcOEt, 1:2). Punto de fusión: 192-193 °C. [α]_D²⁵ +2.7 (c 1.4, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (s, 3H, Me), 2.27-2.34 (m, 2H, C(Me)CH₂CH₂), 2.55-2.64 (m, 2H, C(Me)CH₂CH₂), 4.75 (dd, $J = 11.8, 2.9$ Hz, 1H, CH₂CHPh), 5.07 (dd, $J = 11.8, 1.7$ Hz, 1H, CH₂CHPh), 6.19 (dt, $J = 12.6, 1.8$ Hz, 1H, CH=CHCO), 6.29 (dt, $J = 12.6, 3.6$ Hz, 1H, CH=CHCO), 6.37 (s a, 1H, CH₂CHPh), 7.24-7.46 (m, 5H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 21.2, 27.5, 38.2, 50.4, 62.1, 68.8, 126.5, 127.8, 128.2, 128.8, 135.6, 140.1, 166.0, 173.0.

EMAR (EI): calculada para C₁₆H₁₇NO₃ [M]⁺: 271.1208, experimental: 271.1208.

Síntesis de (R)-2-[(R)-2-(benciloxi)-1-feniletilamino]-2-metilhept-6-enoato de bencilo (58).*Método A:*

A una disolución de 27 mg de **46** (0.10 mmol) en 0.65 mL de THF se adicionaron 0.13 mL de una disolución acuosa de LiOH 1M. Tras dejar la mezcla durante 2 horas en agitación a temperatura ambiente se adicionó H₂O al medio de reacción. La fase acuosa se lavó tres veces con Et₂O y posteriormente se concentró a vacío. El residuo seco resultante se disolvió en una mezcla THF:DMF (10:1) y se adicionó 13 mg de NaH (0.31 mmol), 0.04 mL de BnBr (0.31 mmol) y 19 mg de TBAI (0.05 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se hidrolizó con H₂O y, tras extraerse la fase acuosa repetidas veces con AcOEt, la fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Finalmente, el producto se purificó mediante cromatografía en columna *flash* de sílica gel empleando una mezcla Hexano:AcOEt como eluyente, obteniéndose 33 mg de **58** como un aceite incoloro. Rendimiento: 73%.

Método B:

Según el procedimiento general J, partiendo de 135 mg de **46** (0.52 mmol) se obtuvieron 190 mg de **58** como un aceite incoloro (0.42 mmol). Rendimiento: 80%.

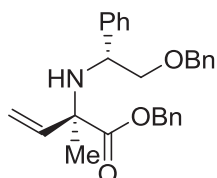
R_f: 0.38 (Hexano:AcOEt, 2:1). [α]_D²⁵ -25.5 (c 1.2, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.08-1.24 (m, 2H, C(Me)CH₂CH₂), 1.17 (s, 3H, Me), 1.29-1.44 (m, 1H, C(Me)CH₂CH₂), 1.51-1.83 (m, 3H, C(Me)CH₂CH₂CH₂), 2.36 (s, 1H, NH), 3.35-3.47 (m, 2H, CH₂CHPh), 3.90 (t, J = 6.4 Hz, 1H, CH₂CHPh), 4.42 (s, 2H, PhCH₂OCH₂), 4.75-4.90 (m, 4H, CH=CH₂, PhCH₂OCO), 5.50-5.66 (m, 1H, CH=CH₂), 7.11-7.31 (m, 15H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 23.0, 23.1, 33.8, 37.8, 57.8, 62.0, 66.1, 73.0, 75.5, 114.4, 127.1, 127.4, 127.5, 127.7, 128.0, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 136.2, 138.3, 138.4, 142.9, 175.6.

EMAR (EI): calculada para $C_{30}H_{35}NO_3$ $[M]^+$: 457.2617, experimental: 457.2625.

Síntesis de (R)-2-[(R)-2-(benciloxi)-1-feniletilamino]-2-metilbut-3-enoato de bencilo (62).



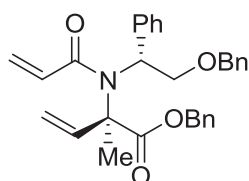
Según el procedimiento general J, partiendo de 148 mg de **43** (0.68 mmol) se obtuvieron 141 mg de **62** como un aceite incoloro (0.34 mmol). Rendimiento: 50%. R_f : 0.36 (Hexano:AcOEt, 5:1). $[\alpha]_D^{25}$ -39.1 (c 1.0, $CHCl_3$).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.23 (s, 3H, **Me**), 2.84 (s a, 1H, **NH**), 3.47 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 3.47 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.03 (dd, $J = 7.3, 6.1$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.49 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $PhCH_2OCH_2$), 4.54 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $PhCH_2OCH_2$), 4.98 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, $PhCH_2OCO$), 5.09 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, $PhCH_2OCO$), 5.21 (dd, $J = 10.6, 0.8$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 5.25 (dd, $J = 17.5, 0.8$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 5.88 (dd, $J = 17.5, 10.7$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 7.18-7.40 (m, 15H, **Ph**).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 21.9, 57.3, 63.4, 66.6, 72.9, 75.3, 116.0, 127.1, 127.5, 127.5, 127.6, 127.8, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 135.9, 138.1, 140.4, 143.1, 174.2.

EMAR (EI): calculada para $C_{27}H_{30}NO_3$ $[M+H]^+$: 416.2226, experimental: 416.2228.

Síntesis de (R)-2-[N-((R)-2-(benciloxi)-1-feniletil)acrilamido]-2-metilbut-3-enoato de bencilo (63).



Según el procedimiento general C, partiendo de 110 mg de **62** (0.26 mmol) se obtuvieron 56 mg de **63** como un aceite incoloro (0.12 mmol). Rendimiento: 47%. R_f : 0.20 (Hexano:AcOEt, 5:1). $[\alpha]_D^{25}$ $+76.3$ (c 1.0, $CHCl_3$).

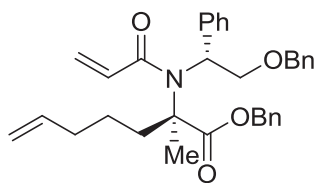
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.76 (s, 3H, **Me**), 3.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.17 (dd, $J = 9.7, 7.2$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $PhCH_2OCH_2$), 4.57 (d, $J = 12.0$ Hz,

¹H, PhCH₂OCH₂), 5.04 (s a, 1H, CH₂CHPh), 5.16 (s, 2H, PhCH₂OCO), 5.24-5.43 (m, 3H, C(Me)CH=CH₂, COCH=CH₂), 5.98 (s a, 1H, C(Me)CH=CH₂), 6.19 (s a, 1H, COCH=CH₂), 6.20 (dd, *J* = 1.6, 2.0 Hz, 1H, COCH=CH₂), 7.20-7.51 (m, 15H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 19.4, 57.7, 67.2, 73.1, 73.2, 73.2, 117.9, 126.1, 127.1, 127.7, 127.8, 128.0, 128.3, 128.3, 128.4, 128.4, 128.6, 129.9, 136.0, 136.9, 137.6, 140.6, 167.4, 171.8.

EMAR (EI): calculada para C₃₀H₃₁NO₄ [M]⁺: 469.2253, experimental: 469.2239.

Síntesis de (R)-2-[N-((R)-(benciloxi)-1-feniletil)acrilamido]-2-metilhept-6-enoato de bencilo (64).



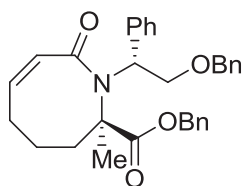
Según el procedimiento general C, partiendo de 122 mg de **58** (0.27 mmol) se obtuvieron 110 mg de **64** como un aceite incoloro (0.21 mmol). Rendimiento: 81%. R_f: 0.25 (Hexano:AcOEt, 5:1). [α]_D²⁵ +52.1 (c 0.8, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (s, 3H, Me), 1.49-1.68 (m, 2H, C(Me)CH₂CH₂), 1.91-2.13 (m, 4H, C(Me)CH₂CH₂CH₂), 3.93 (dd, *J* = 9.4, 3.5 Hz, 1H, CH₂CHPh), 4.15 (dd, *J* = 9.4, 6.6 Hz, 1H, CH₂CHPh), 4.53 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, PhCH₂OCH₂), 4.60 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, PhCH₂OCH₂), 4.86-5.10 (m, 3H, CH₂CHPh, CH₂CH=CH₂), 5.17 (s, 2H, PhCH₂OCO), 5.39 (dd, *J* = 10.3, 1.8 Hz, 1H, COCH=CH₂), 5.64-5.90 (m, 2H, COCH=CH₂, CH₂CH=CH₂), 6.26 (dd, *J* = 16.5, 2.0 Hz, 1H, COCHCH₂), 7.13-7.24 (m, 3H, Ph), 7.28-7.41 (m, 10H, Ph), 7.49-7.58 (m, 2H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 22.3, 23.7, 34.1, 36.6, 57.4, 65.7, 67.0, 73.4, 77.2, 114.8, 126.1, 127.1, 127.5, 127.8, 127.9, 128.0, 128.4, 128.5, 128.6, 128.6, 130.4, 136.3, 137.7, 138.4, 141.2, 167.5, 173.4.

EMAR (FAB): calculada para C₃₃H₃₈NO₄ [M+H]⁺: 512.2801, experimental: 512.2797.

Síntesis de (R)-1-[(R)-2-(benciloxi)-1-(feniletíl)-2-(benciloxicarbonil)]-2-metil-1,2,3,4,5,8-hexahidroazocin-8-ona (65).



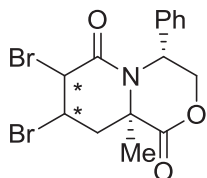
Según el procedimiento general D, partiendo de 90 mg de **64** (0.18 mmol) se obtuvieron 65 mg de **65** como un sólido blanco (0.13 mmol). Rendimiento: 76%. R_f: 0.35 (Hexano:AcOEt, 2:1). Punto de fusión: 102-104 °C. $[\alpha]_D^{25} +53.7$ (c 2.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (s, 3H, **Me**), 1.60-1.76 (m, 1H, C(Me)CH₂CH₂), 1.77-1.98 (m, 2H, C(Me)CH₂CH₂), 2.09-2.26 (m, 1H, C(Me)CH₂CH₂), 2.26-2.43 (m, 2H, CH₂CHCH), 4.21 (dd, *J* = 9.6, 5.3 Hz, 1H, CH₂CHPh), 4.43 (dd, *J* = 9.6, 5.9 Hz, 1H, CH₂CHPh), 4.54 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, PhCH₂OCH₂), 4.59 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, PhCH₂OCH₂), 4.65-4.72 (m, 1H, CH₂CHPh), 4.97 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, PhCH₂OCO), 5.21 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, PhCH₂OCO), 5.55 (dt, *J* = 12.7, 1.3 Hz, 1H, CH₂CH=CH), 5.66 (dt, *J* = 12.6, 5.1 Hz, 1H, CH₂CH=CH), 7.13-7.21 (m, 3H, **Ph**), 7.26-7.43 (m, 10H, **Ph**), 7.44-7.53 (m, 2H, **Ph**).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 20.5, 29.3, 29.3, 36.2, 59.9, 66.6, 67.4, 73.1, 73.6, 123.9, 126.5, 126.5, 127.6, 127.8, 128.0, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 134.8, 134.9, 138.1, 140.3, 170.2, 173.8.

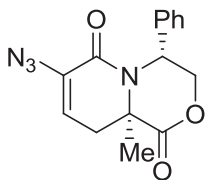
EMAR (EI): calculada para C₃₁H₃₃NO₄ [M]⁺: 483.2410, experimental: 483.2413.

Síntesis de (4R,7RS,8RS,9aR)-7,8-dibromo-4-fenil-9a-metilhexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazino-1,6-diona (67).



Según el procedimiento general E, partiendo de 230 mg de **52** (0.89 mmol) se obtuvieron 330 mg de **67** como un aceite transparente (0.80 mmol). Rendimiento: 90%. R_f: 0.37 (Hexano:AcOEt, 5:1).

El producto se obtuvo como una mezcla inseparable de diastereoisómeros en proporción 2:1 determinada por integración de su espectro de ¹H RMN.

Síntesis de (4*R*,9*aR*)-7-azido-4-fenil-9*a*-metil-3,4,9,9*a*-tetrahidropirido**[2,1-*c*][1,4]oxazino-1,6-diona (69).**

Siguiendo el procedimiento general F, a partir de 148 mg de **67** (0.36 mmol) se obtuvieron 66 mg de **69** como un sólido blanco (0.22 mmol). Rendimiento: 61%. R_f : 0.34 (Hexano:AcOEt, 2:1). Punto de fusión: 141-142 °C. $[\alpha]_D^{25} +10.7$ (c 1.0, CHCl₃).

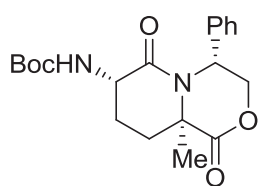
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (s, 3H, **Me**), 2.60 (dd, $J = 17.9, 6.9$ Hz, 1H, C(Me)CH₂), 2.87 (dd, $J = 17.9, 2.7$ Hz, 1H, C(Me)CH₂), 4.74 (dd, $J = 11.9, 3.8$ Hz, 1H, CH₂CHPh), 5.08 (dd, $J = 11.9, 1.6$ Hz, 1H, CH₂CHPh), 6.00 (dd, $J = 6.9, 2.7$ Hz, 1H, CH=CN₃), 6.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, CH₂CHPh), 7.29-7.40 (m, 3H, **Ph**), 7.47-7.57 (m, 2H, **Ph**).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 24.2, 34.7, 47.8, 59.0, 70.2, 117.9, 127.9, 128.7, 129.1, 130.7, 135.9, 158.9, 169.7.

EMAR (EI): calculada para C₁₅H₁₄N₄O₃ [M]⁺: 298.1066, experimental: 298.1039.

Síntesis de ((4*R*,7*S*,9*aR*)-7-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-fenil-9*a*-metilhexahidropirido[2,1-*c*][1,4]oxacino-1,6-diona (70) y (4*R*,7*R*,9*aR*)-7-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-fenil-9*a*-metilhexahidropirido[2,1-*c*][1,4]oxacino-1,6-diona (71).

Siguiendo el procedimiento general G, a partir de 70 mg de **69** (0.23 mmol) a una presión de hidrógeno de 1 atm se obtuvieron 56 mg (0.15 mmol) de **70** (Rendimiento: 69%) y 8 mg (0.02 mmol) de **71** (Rendimiento: 8%).

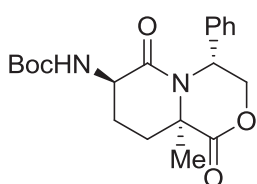
Isómero mayoritario (70).

R_f: 0.25 (Hexano:AcOEt, 3:1). Punto de fusión: 86-87 °C. $[\alpha]_D^{25} -57.6$ (c 1.1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (s, 3H, **Me**), 1.43 (s, 9H, **t-Bu**), 2.05-2.40 (m, 4H, CH₂CH₂CH), 3.88 (dtd, *J* = 11.5, 6.2, 2.3 Hz, 1H, CHNH), 4.59 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 1H, CH₂CHPh), 4.79 (dd, *J* = 12.4, 6.1 Hz, 1H, CH₂CHPh), 5.32 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 5.78 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, CH₂CHPh), 7.26-7.42 (m, 5H, **Ph**).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 23.1, 26.5, 28.3, 33.3, 51.6, 52.3, 60.3, 68.4, 79.9, 126.8, 128.1, 128.9, 136.9, 155.9, 169.3, 171.0.

EMAR (EI): calculada para C₂₀H₂₆N₂O₅ [M]⁺: 374.1842, experimental: 374.1850.

Isómero minoritario (71).

R_f: 0.38 (Hexano:AcOEt, 3:1). $[\alpha]_D^{25} -58.7$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H, **t-Bu**), 1.46 (s, 3H, **Me**), 1.63-1.81 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2.00-2.15 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2.47-2.62 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 4.24 (qd, *J* = 5.5, 2.8 Hz, 1H, CHNH), 4.68 (dd, *J* = 12.2, 5.8 Hz, 1H, CH₂CHPh), 4.78 (dd, *J* = 12.2, 6.8 Hz, 1H, CH₂CHPh), 5.51 (s a, 1H, NH), 5.89 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH₂CHPh), 7.27-7.40 (m, 5H, **Ph**).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 25.6, 26.6, 28.3, 33.3, 50.3, 51.7, 60.9, 68.4, 80.0, 126.6, 128.4, 129.1, 136.3, 155.8, 170.0, 170.4.

EMAR (EI): calculada para C₂₀H₂₆N₂O₅ [M]⁺: 374.1842, experimental: 374.1821.

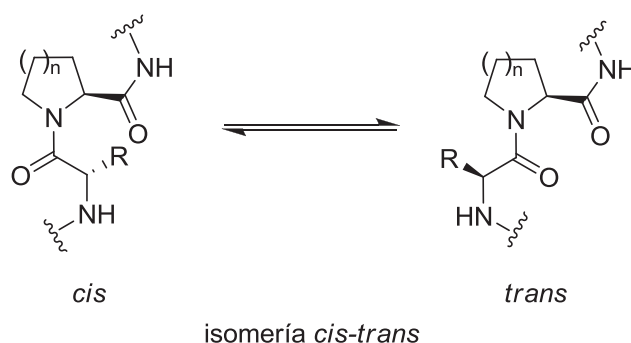
Capítulo 2

**Síntesis diastereoselectiva de
derivados cuaternarios de la
prolina y del ácido piperídico:
retropéptidos cíclicos
parcialmente modificados**

2.1. ANTECEDENTES

2.1.1. Derivados cuaternarios de la prolina y ácido pipercolico.

La prolina, siendo el único aminoácido cíclico proteínogénico, y el ácido pipercolico, análogo a la prolina que contiene un anillo de 6 miembros, han sido ampliamente utilizados en la síntesis de fármacos gracias a la restricción conformacional que inducen en las moléculas en las que son incorporados mejorando de este modo su actividad biológica.⁴² Así mismo, tanto el tamaño del anillo como la isomerización *cis/trans* del enlace peptídico constituye una herramienta clave para fijar la conformación bioactiva.¹⁰² (Esquema 2.1).



Esquema 2.1.

Actualmente los derivados de la prolina y del ácido pipercolico que presentan un sustituyente adicional en la posición α generan todavía más interés. Estructuralmente pertenecen a la familia de los ácidos 1-azacicloalcano-2-carboxílicos cuaternarios caracterizados por presentar un heterociclo que contiene un átomo de nitrógeno y un sustituyente adicional en la posición 2 donde se encuentra la agrupación ácido del

¹⁰² (a) Zhao, Z.; Liu, X.; Shi, Z.; Danley, L.; Huang, B.; Jiang, R.-T.; Tsai, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3535-3536. (b) Dai, N.; Felicia, A.; Etzkorn, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13728-13732. (c) Cipolla, L.; Airolidi, C.; Bini, D.; Gregori, M.; Marcelo, F.; Jiménez-Barbero, J.; Nicotra, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 128-136.

mismo. Además de variar el tamaño del anillo también se pueden encontrar estructuras de mayor complejidad donde se ha introducido un segundo ciclo (Figura 2.1).

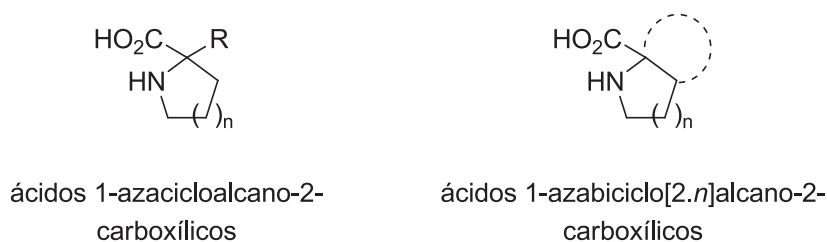


Figura 2.1.

Los ácidos 1-azacicloalcano-2-carboxílicos cuaternarios permiten llevar a cabo interesantes estudios de tipo relación estructura-actividad dirigidos hacia la elucidación de las conformaciones biológicamente activas de determinados péptidos.¹⁰³ En la literatura encontramos numerosos estudios que revelan el enorme potencial que presentan las prolina α -metiladas al ser introducidas en péptidos bioactivos y otros sistemas biológicos.¹⁰⁴ Adicionalmente, en el ámbito de la organocatálisis, el empleo de derivados de la prolina y del ácido piperídico como catalizadores orgánicos en procesos de síntesis asimétrica ha sido objeto de estudio durante los últimos años debido a los excelentes resultados que proporcionan.¹⁰⁵

En general, las estrategias destinadas a la preparación de derivados alquilados de la prolina y del ácido piperídico se basan en diferentes transformaciones a partir de los propios aminoácidos enantioméricamente puros.¹⁰⁶ En este contexto, el primer ejemplo de la síntesis enantiopura de prolina α -sustituidas fue descrito en 1983 por Seebach y

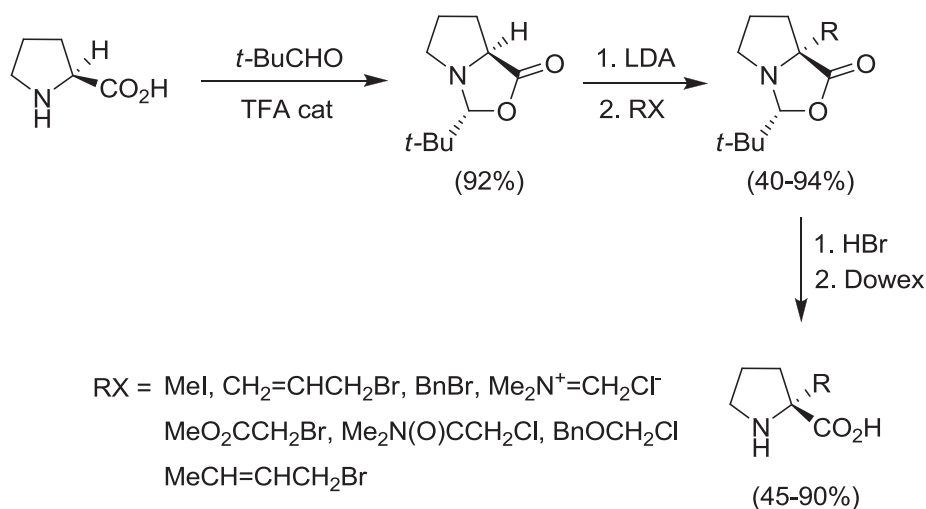
¹⁰³ (a) Sugase, K.; Horikawa, M.; Sugiyama, M.; Ishiguro, M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 489-492. (b) Quancard, J.; Karoyan, P.; Lequin, O.; Wenger, E.; Aubry, A.; Laviellea, S.; Chassainga, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 623-625.

¹⁰⁴ (a) Doherty, G. A.; Yang, G. X.; Borges, E.; Tong, S.; McCauley, E. D.; Treonz, K. M.; Van Riper, G.; Pacholok, S.; Si, Q.; Koo, G. C.; Shah, K.; Mumford, R. A.; Hagmann, W. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1891-1895. (b) Alonso de Diego, S. A.; Muñoz, P.; González-Muñiz, R.; Herranz, R.; Martín-Martínez, M.; Cenarruzabeitia, E.; Frechilla, D.; del Río, J.; Jimeno, M. L.; García-López, M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2279-2283. (c) Kobayashi, S.; Chikushi, A.; Tougu, S.; Imura, Y.; Nishida, M.; Yano, Y.; Matsuzaki, K. *Biochemistry* **2004**, *43*, 15610-15616.

¹⁰⁵ (a) Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Longbottom, D. A.; Gold, J. B.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84-96. (b) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748. (c) List, B. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5573-5590. (d) Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *Science*, **2002**, *298*, 1904-1905.

¹⁰⁶ Calaza, M. I.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3427-3448.

col.¹⁰⁷ a través de una metodología que permitía la alquilación directa de L-prolina sin perder la pureza óptica y manteniendo su configuración inicial basándose en el concepto de auto-reproducción de la quiralidad.¹⁰⁸ La condensación de la L-prolina con pivalaldehído proporcionó un único diastereoisómero que, tras ser desprotonado en presencia de LDA, condujo al correspondiente enolato. El posterior tratamiento con diferentes haluros de alquilo dio lugar a los derivados alquilados como únicos diastereoisómeros. Finalmente, la hidrólisis ácida de los compuestos bicíclicos regeneró los derivados alquilados de la prolina con buenos rendimientos (Esquema 2.2).



Esquema 2.2.

Algunas de las estrategias más recientes para la síntesis asimétrica de derivados de la prolina se basan en cicloadiciones 1,3-dipolares,¹⁰⁹ reordenamiento estereoselectivo de prolin-sulfonamidas¹¹⁰ o incluso a través de modulaciones en la regioselectividad de procesos apertura de anillo-metátesis cruzada.¹¹¹

Por otro lado, entre las diferentes metodologías existentes para la síntesis estereoselectiva de derivados alquilados del ácido piperídico el método descrito por

¹⁰⁷ Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390-5398.

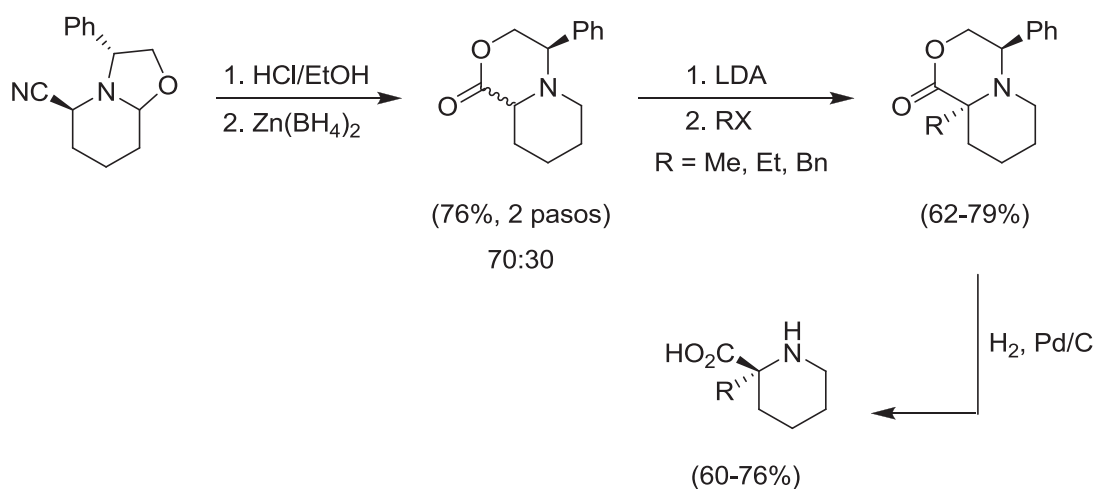
¹⁰⁸ Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708-2748.

¹⁰⁹ Nájera, C; Sansano, J. M. *Monatsh Chem* **2011**, *142*, 659-680.

¹¹⁰ Foschi, F.; Landini, D.; Lupi, V.; Mihali, V.; Penso, M.; Pilati, T.; Tagliabue, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10667-10670.

¹¹¹ (a) Carreras, J.; Avenoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1736-1739. (b) Carreras, J.; Avenoza, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *Synthesis* **2010**, 3353-3357.

Royer y Husson en el año 1994 es considerado una de las estrategias más prácticas hasta el momento (Esquema 2.3).¹¹² A partir de la (*R*)-2-ciano-6-feniloxazolopiperidina se sintetizó una mezcla 70:30 de aminolactonas a través de la hidrólisis del grupo ciano y posterior ciclación en presencia de $Zn(BH_4)_2$. El tratamiento con LDA seguido de la adición de diferentes haluros de alquilo, proporcionó los intermedios alquilados que fueron finalmente transformados en los correspondientes derivados del ácido (*S*)-pipecólico α -sustituído.

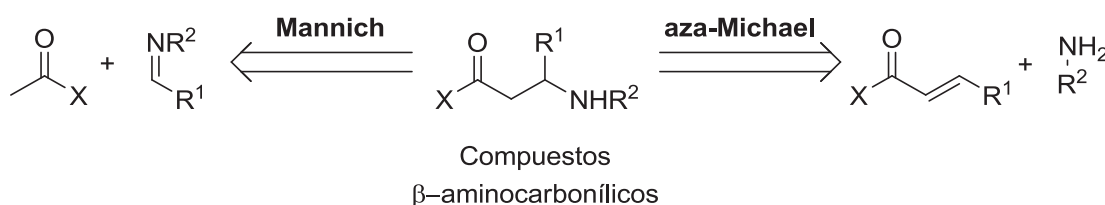


Esquema 2.3.

¹¹² Berrien, J.-F.; Royer, J.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3769-3774.

2.1.2. Reacciones aza-Michael en la síntesis de compuestos β -aminocarbonílicos.

Entre las diferentes estrategias sintéticas destinadas a la síntesis de compuestos β -aminocarbonílicos, la reacción tipo Mannich de enolatos sobre iminas y la reacción aza-Michael se encuentran entre las más empleadas (Esquema 2.4). En este contexto, la adición conjugada de nucleófilos nitrogenados sobre compuestos α,β -insaturados es una de las estrategias más simples y directas para la creación de enlaces C-N en la posición β de una carbonilo, accediendo de este modo a una amplia variedad de derivados de tipo β -amino carbonílicos.¹¹³



Esquema 2.4.

La abundancia de nucleófilos de base nitrogenada (aminas, oximas, carbamatos, amidas, azidas, hidrazonas, heterociclos con átomos de nitrógeno) junto con la gran variedad de aceptores (aldehídos, cetonas, ésteres, amidas, nitroolefinas, vinilsulfonas α,β -insaturadas) hace que la reacción aza-Michael sea extensamente empleada en síntesis orgánica. Además, la posibilidad de llevarla a cabo bajo catálisis ácida o básica, o incluso en ausencia de catálisis, ofrece a los químicos orgánicos una gran gama de alternativas para la aplicación de la reacción en diferentes rutas sintéticas. Además, la versión asimétrica de las adiciones conjugadas de nucleófilos nitrogenados a compuestos carbonílicos α,β -insaturados se puede llevar a cabo mediante el uso de aceptores quirales,¹¹⁴ aminas quirales¹¹⁵ o catalizadores quirales.¹¹⁶

¹¹³ (a) Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11058-11076. (b) Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L. *Synthesis* **2007**, 2065-2092. (c) Xu, L-W.; Xia, C-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 633-639.

¹¹⁴ Shimano, M.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6437-6438.

¹¹⁵ Bull, S. D.; Davies, S. G.; Robert, P. M.; Savory, E. D.; Smith, A. D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4629-4642.

¹¹⁶ Guerin, D. J.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2134-2136.

En cuanto a las aplicaciones de la reacción aza-Michael, tanto inter- como intramolecular, en la síntesis de peptidomiméticos que contienen subunidades β -aminocarbonílicas en su estructura, hay que destacar la síntesis de β -aminoácidos, de retropéptidos parcialmente modificados y de β -aminoácidos derivados de la prolina y del ácido pipecólico.

2.1.2.1. β -Aminoácidos.

Los **β -aminoácidos** y sus derivados son unidades estructurales presentes en numerosos compuestos con interesantes propiedades farmacológicas.¹¹⁷ Los β -péptidos, análogos a los α -péptidos naturales, son estables a la degradación enzimática tanto *in vivo* como *in vitro*, son capaces de atravesar membranas celulares y además pueden mimetizar a los α -péptidos en interacciones de tipo péptido-proteína y proteína-proteína.

*Seebach*¹¹⁸ y *Gellman*¹¹⁹ entre otros autores, centraron gran parte de sus investigaciones en el estudio del comportamiento estructural de este tipo de moléculas. Observaron que la introducción de β -aminoácidos en cadenas peptídicas induce cambios conformacionales que se traducen en la formación de estructuras secundarias definidas; de hecho oligómeros de tan solo cuatro unidades de β -aminoácidos son capaces de formar determinadas estructuras secundarias (hélices, giros, láminas).¹²⁰

Estructuralmente los β -aminoácidos están caracterizados por presentar un carbono adicional en la cadena que separa la agrupación amina de la agrupación ácido.

¹¹⁷ (a) Specker, E.; Bottcher, J.; Lilie, H.; Heine, A.; Schoop, A.; Muller, G.; Griebenow, N.; Klebe, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3140-3144. (b) Karlsson, A. J.; Pomerantz, W. C.; Weisblum, B.; Gellman, S. H.; Palecek, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12630-12631. (c) Benedek, G.; Palkó, M.; Wéber, E.; Martinek, T. A.; Forró, E.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3724-3730.

¹¹⁸ (a) Seebach, D.; Overhand, M.; Kühnle, F. N. M.; Martinoni, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 913-941. (b) Seebach, D.; Beck, A. K.; Bierbaum, D. J. *Chemistry & Biodiversity* **2004**, *1*, 1111-1239.

¹¹⁹ (a) Dado, G. P.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1054-1062. (b) Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13071-13072. (c) Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Klein, D. A.; Powell, D. R.; Huang, X.; Barchi, J. J.; Gellman, S. H. *Nature* **1997**, *387*, 381-384. (d) Krauthäuser, S.; Christianson, L. A.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11719-11720. (e) Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado, W. F. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219-3232.

¹²⁰ Seebach, D.; Hook, D. F.; Glättli, A. *Biopolymers (Peptide Sci.)* **2006**, *84*, 23-37.

Además ofrecen una gran diversidad estructural al poder ser funcionalizados en diferentes puntos de la cadena peptídica, lo que repercutirá en su posterior tendencia conformacional por adoptar estructuras secundarias concretas (Figura 2.2).¹²¹

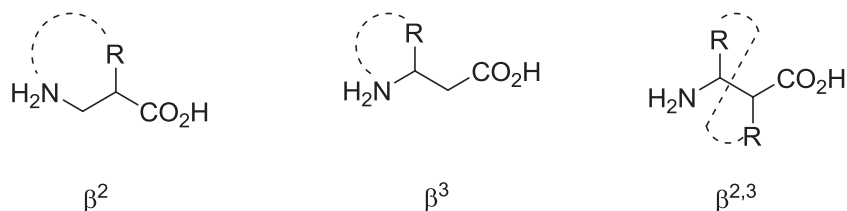


Figura 2.2.

En la bibliografía encontramos amplia variedad de metodologías destinadas a la síntesis racémica de β -aminoácidos. Algunas de estas metodologías, consisten en hidrólisis de β -aminonitrilos,¹²² homologación de α -aminoácidos,¹²³ adiciones de Michael,¹²⁴ condensación de aldehídos con ácido malónico en presencia de acetato amónico (tipo Knoevenagel),¹²⁵ oxidación de aminoalcoholes, amidometilación de ésteres aril acéticos o malónicos,¹²⁶ apertura de lactamas,¹²⁷ reordenamientos de Curtius o Hofmann, aminación reductiva vía enamina,¹²⁸ aminación reductiva vía enamina¹²⁹ o reducción de ésteres α -ciano carboxílicos.¹³⁰

¹²¹ Glättli, A.; Seebach, D.; van Gunsteren, W. F. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 2487-2506. (b) Acevedo-Vélez, C.; Andre, G.; Dufrêne, Y. F.; Gellman, S. H.; Abbott, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3981-3988.

¹²² (a) Wu, J.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1344-1348. (b) Sutton, P. W.; Bradley, A.; Farràs, J.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7947-7958. (c) Farràs, J.; Ginesta, X.; Sutton, P. W.; Taltavull, J.; Egeler, F.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7665-7674.

¹²³ Balenovic, K.; Cerar, D.; Fuks, Z. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3316-3317.

¹²⁴ (a) Zilkha, A.; Rivlin, J. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 94-96. (b) Fink, K.; Henderson, R. B.; Fink, R. M. *J. Biol. Chem.* **1952**, *197*, 441-452. (c) Baldwin, J. E.; Harwood, L. M.; Lombard, M. J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4363-4370.

¹²⁵ (a) Johnson, T. B.; Livak, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 299-303. (b) Lázár, L.; Martinek, T.; Bernáth, G.; Fülöp, F. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 219-224.

¹²⁶ (a) Calmès, M.; Escale, F.; Glot, C.; Rolland, M.; Martinez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2459-2466. (b) Tan, C. Y. K.; Wainman, D.; Weaver, D. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 113-121.

¹²⁷ Rasmussen, J. K.; Hassner, A. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 389-408.

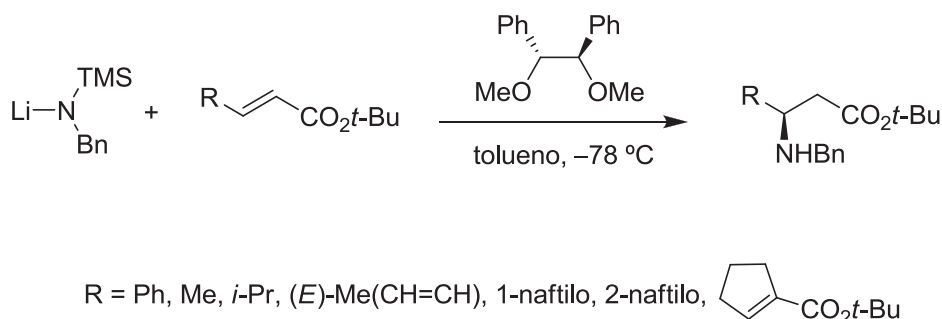
¹²⁸ Kobayashi, S.; Kamiyama, K.; Iimori, T.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2557-2560.

¹²⁹ Bartoli, G.; Cimarrelli, C.; Marcantoni, E.; Palmieri, G.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5328-5335.

¹³⁰ (a) Hessler, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1913**, *35*, 990-994. (b) Lee, J.; Gauthier, D.; Rivero, R. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3060-3065.

Por otro lado, la obtención de β -aminoácidos ópticamente puros se basa principalmente en resoluciones enzimáticas de los productos resultantes de las rutas anteriormente mencionadas.¹³¹ Sin embargo, en los últimos años los avances en la síntesis asimétrica de β -aminoácidos han sido notables.¹³²

Dentro de las adiciones conjugadas asimétricas de nucleófilos nitrogenados a compuestos carbonílicos α,β -insaturados, Tomioka y col.¹³³ en el año 2003 desarrollaron una nueva metodología basada en el empleo de ligandos quirales externos para generar β -aminoésteres con elevadas enantioselectividades. La adición de diferentes amidas de litio sobre cinamato de *tert*-butilo se llevó a cabo en presencia del ligando quiral observándose los resultados más prometedores para la *N*-benciltrimetilsililamida de litio (Esquema 2.5). Para mejorar la eficiencia del proceso, evitando la formación de complejos terciarios no deseados, se adicionó TMSCl junto con el carbonilo α,β -insaturado alcanzándose un rendimiento del 97% y un *ee* del 97%. La reacción se estudió con una amplia variedad de enoatos comparando los resultados en presencia y en ausencia de TMSCl.



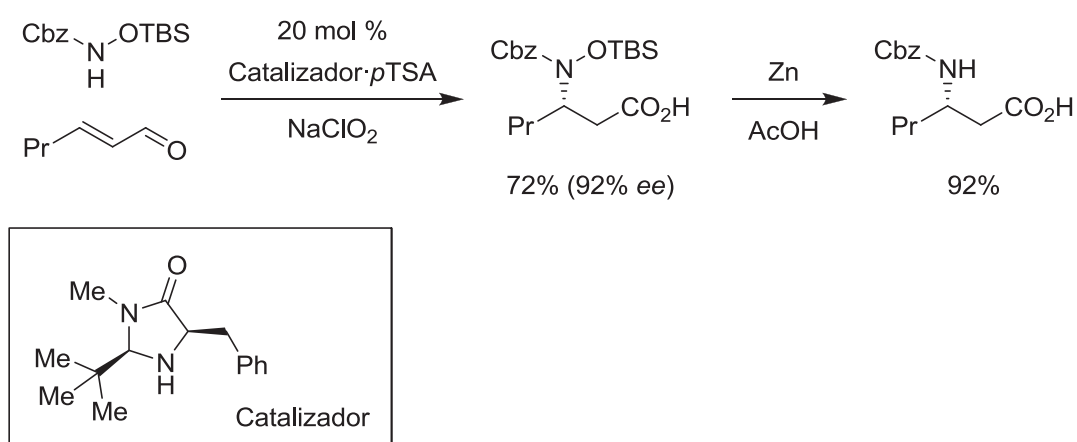
Esquema 2.5.

¹³¹ (a) Liljebblad, A.; Kanerva, L. T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5831-5854. (b) Dhake, K. P.; Tambade, P. J.; Singhal, R. S.; Bhanage, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4455-4458.

¹³² (a) Juaristi, E.; Soloshonok, V. *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, 2nd ed.; Wiley: NJ, **2005**. (b) Bruneau, C.; Renaud, J.-L.; Jerphagnon, T. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 532-544. (c) Haldar, D. *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 61. (d) Davies, S. G.; Smith, A. D.; Price, P. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2833-2891. (e) Lelais, G.; Seebach, D. *Biopolymers* **2004**, *76*, 206-243. (f) Ma, J.-A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4290-4299. (g) Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7991-8035. (h) Cole, D. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9517-9582.

¹³³ Doi, H.; Sakai, T.; Iguchi, M.; Yamada, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2886-2887.

Entre los trabajos más recientes de organocatálisis para la obtención de β -aminoácidos *MacMillan y col.*¹³⁴ describieron un procedimiento que permitió sintetizar de forma rápida y predecible β -aminoaldehídos y sus correspondientes β -aminoácidos empleando un catalizador de tipo amina muy accesible (Esquema 2.6). Se establecieron unas condiciones para asegurar el éxito de la metodología: 1) la amina debería ser selectiva para la adición de tipo 1,4 manteniéndose al margen del proceso de activación del carbonilo α,β -insaturado, 2) el catalizador de tipo amina no debería actuar como nucleófilo sino como un catalizador imínico y 3) asegurar que la reacción se llevase a cabo bajo control asimétrico (cinético).



Esquema 2.6.

La variabilidad en el aldehído α,β -insaturado de partida también fue motivo de estudio obteniéndose muy buenos resultados para los enal-sustituyentes de tipo alquilo, alquenilo, arilo, éter, amino, y grupos éster. Los grupos protectores de la función amina fueron sustituidos por otros carbamatos (Fmoc, Boc) o silanos (TBDPS) sin pérdida del enantiocontrol. Finalmente, la eficacia de esta metodología quedó demostrada mediante la aplicación de la aminación asimétrica, seguido de una oxidación de Pinnick *in situ*, en la síntesis de β -aminoácidos enriquecidos enantioméricamente.

¹³⁴ Chen, Y. K.; Yoshida, M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328-9329.

2.1.2.2. *Retropéptidos parcialmente modificados.*

Una familia muy interesante de peptidomiméticos son aquellos que han sido obtenidos a partir de modificaciones en la estructura original del péptido (Figura 2.3). La ventaja que presentan estos compuestos es que conservan las propiedades biológicas del péptido original habiendo mejorado su resistencia a la degradación enzimática y por tanto su biodisponibilidad se ve considerablemente mejorada. Existen dos vías clásicas para la preparación de este tipo de miméticos: mediante la sustitución del enlace peptídico por otro tipo de unidades,¹³⁵ que generalmente se simbolizan como $\psi(X)$, o induciendo un cambio de sentido en uno o más de los enlaces peptídicos de la molécula, es decir NHCO en lugar de CONH, conociéndose estos últimos como **retropéptidos** (cuando se han invertido todos los enlaces peptídicos) o **retropéptidos-parcialmente-modificados (PMR)** (cuando no se han invertido todos) (Figura 2.3, **b**).¹³⁶ Si además la estereoquímica del segmento invertido es opuesta al original el pseudopéptido resultante se conoce como retroinverso (Figura 2.3, **c**). Dentro de los PMR encontramos una variedad de peptidomiméticos caracterizados por presentar subunidades de tipo β -aminocarbonílicas debido a que, además de la inversión del enlace peptídico, se ha sustituido el grupo carbonilo por un grupo CH₂ o CHR (Figura 2.3, **d**).

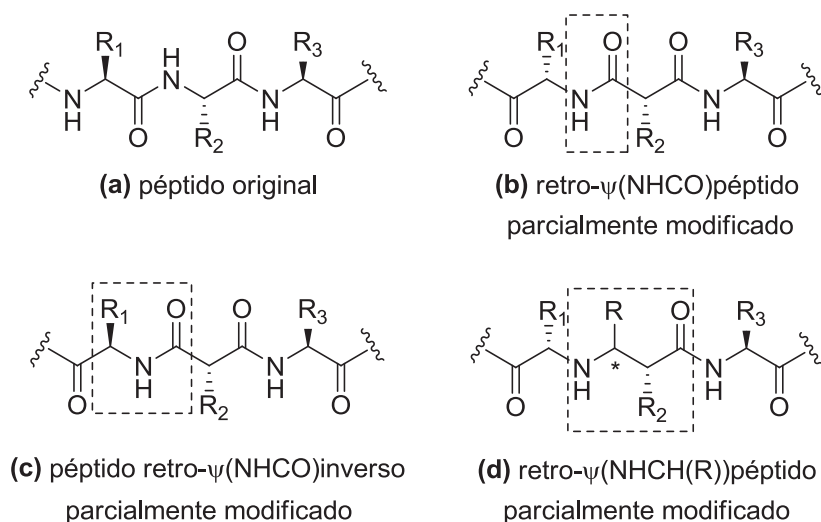


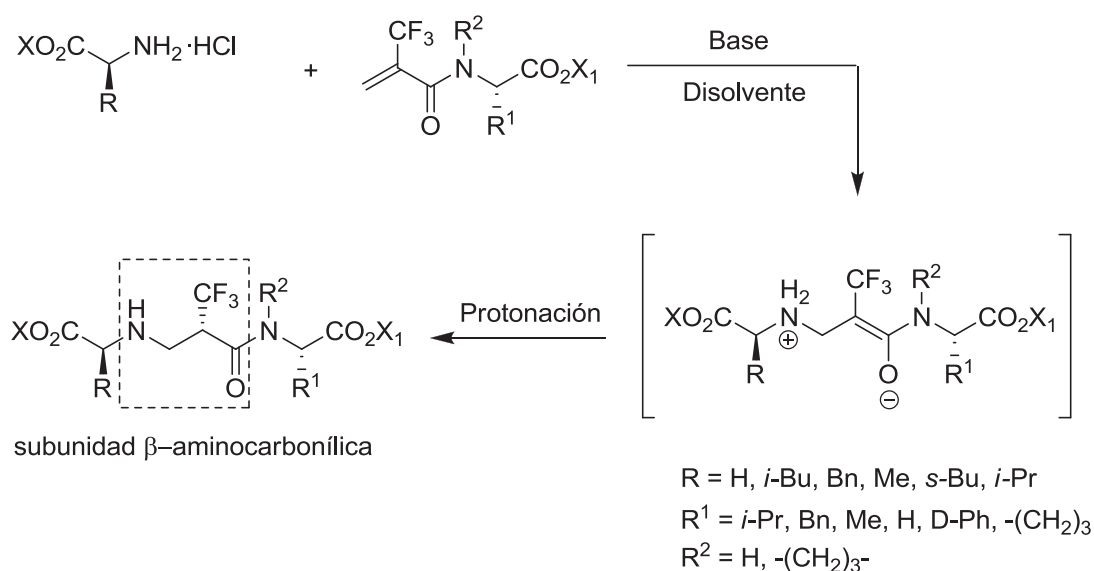
Figura 2.3.

¹³⁵ (a) Gante, J. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699-1720. (b) D. Leung, D.; Abbenante, G.; Fairlie, D. *P. J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 305-341.

¹³⁶ (a) Chorev, M.; Goodman, M. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 266-273. (b) Chorev, M.; Goodman, M. *Trends Biotechnol.* **1995**, *13*, 438-445. (c) Fletcher, M. D.; Campbell, M. M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 763-795.

En este contexto, un ejemplo a destacar dentro de las aplicaciones de la reacción aza-Michael en la preparación de retropéptidos parcialmente modificados lo constituye el trabajo publicado por el grupo de Zanda en colaboración con nuestro grupo de investigación.¹³⁷ A través de una adición asimétrica aza-Michael fueron capaces de sintetizar tripéptidos PMRψ[NHCH₂] que incorporaban un grupo CF₃ con una estereoquímica definida (Esquema 2.7).

Observaron que tanto el disolvente empleado como la base ejercían una fuerte influencia sobre la diastereoselectividad de la adición. Para alcanzar las condiciones óptimas de reacción investigaron los efectos sobre la selectividad al emplear como base diferentes aminas terciarias (TMP, DMAP, TEA, DIPEA, DABCO,...) siendo el DABCO la base que proporcionó mejores resultados. Respecto al disolvente se observó que el uso de CH₂Cl₂ proporcionó el mejor rendimiento (98%) y en cambio, el empleo de disolventes apolares como CCl₄ mejoraba la diastereoselectividad (94.9% *ed*). Aplicando estas condiciones de reacción sobre sustratos que contenían diferentes sustituyentes en la cadena lateral se consiguió sintetizar una librería de tripéptidos PMRψ[NHCH₂] con excelentes rendimientos.



Esquema 2.7.

¹³⁷ (a) Sani, M.; Bruché, L.; Chiva, G.; Fustero, S.; Piera, J.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2060-2063. (b) Volonterio, A.; Chiva, G.; Fustero, S.; Piera, J.; Sánchez-Roselló, M.; Sani, M.; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7019-7022. (c) Fustero, S.; Chiva, G.; Piera, J.; Sanz-Cervera, J. F.; Volonterio, A.; Zanda, M.; Ramírez de Arellano, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3122-3132.

2.1.2.3. β -Homoprolina y ácido β -homopípecólico.

Todos los ejemplos comentados anteriormente se corresponden con adiciones conjugadas *intermoleculares* de nucleófilos nitrogenados sobre compuestos carbonílicos α,β -insaturados. Sin embargo, la versión *intramolecular* de la reacción aza-Michael ofrece la posibilidad de obtener de una forma sencilla una amplia variedad de heterociclos nitrogenados de estructura β -aminocarbonílica presentes en un gran número de productos naturales con interesantes propiedades biológicas (Figura 2.4).¹³⁸

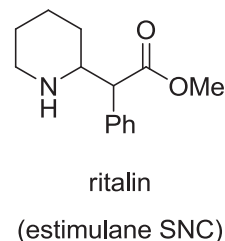
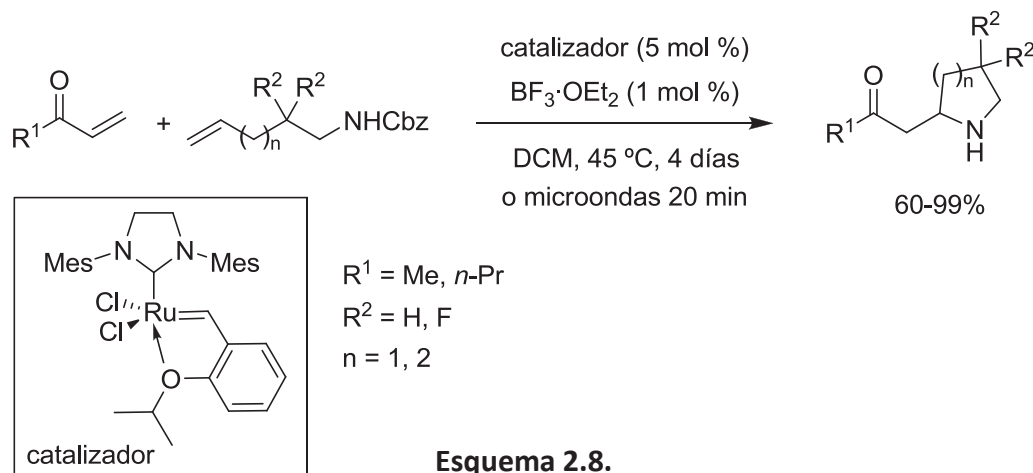


Figura 2.4

En este campo, nuestro grupo de investigación ha sido pionero en el desarrollo de reacciones tipo aza-Michael intramoleculares para la preparación de derivados β -amino carbonílicos cíclicos.¹³⁹ En el año 2007 se publicó un trabajo que permitió sintetizar derivados de la β -homoprolina y del ácido β -homopípecólico a través de una reacción tándem metátesis cruzada/aza-Michael intramolecular empleando irradiación por microondas como fuente de calor. La reacción de cetonas α,β -insaturadas con



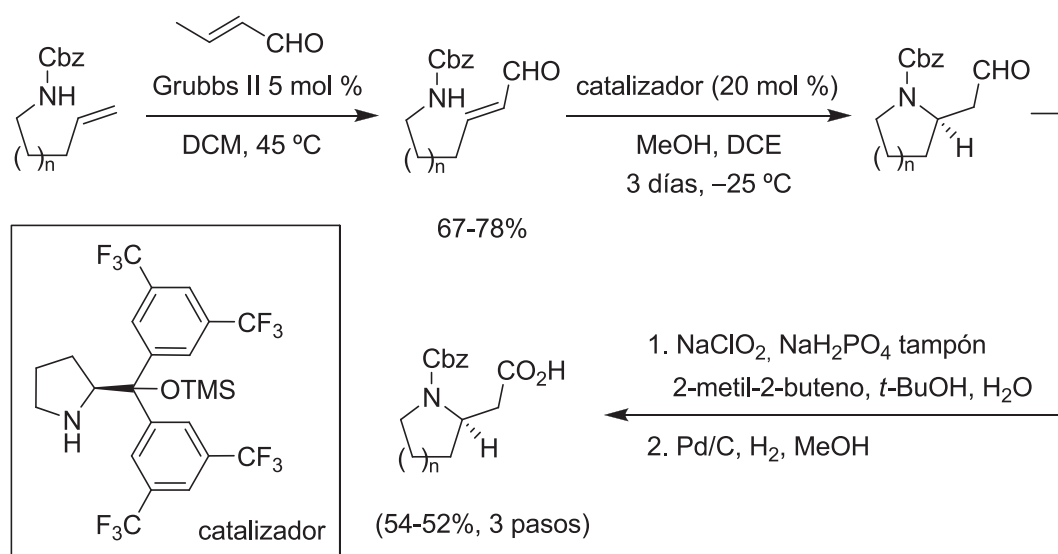
¹³⁸ Matsumura, Y.; Kanda, Y.; Shirai, K.; Onomura, O.; Maki, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7411-7422.

¹³⁹ (a) Fustero, S.; Jiménez, D.; Sánchez-Roselló, M.; del Pozo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6700-6701. (b) Fustero, S.; Jiménez, D.; Moscardó, J.; Catalán, S.; del Pozo, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5283-5286. (c) Fustero, S.; Moscardó, J.; Jiménez, D.; Pérez-Carrión, M. D.; Sánchez-Roselló, M.; del Pozo, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9868-9872. (d) Fustero, S.; Monteagudo, S.; Sánchez-Roselló, M.; Flores, S.; Barrio, P.; del Pozo, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9835-9845. (e) Fustero, S.; Catalán, S.; Sánchez-Roselló, M.; Simón-Fuentes, A.; del Pozo, C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3484-3487. (f) Fustero, S.; Moscardó, J.; Sánchez-Roselló, M.; Rodríguez, E.; Barrio, P. *Org. Lett.* **2010**, 5494-5497. (g) Fustero, S.; del Pozo, C.; Mulet, C.; Lázaro, R.; Sánchez-Roselló, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14267-14272

diferentes aminas en presencia del catalizador Hoveyda-Grubbs y empleando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1 mol %) como aditivo del proceso generó los correspondientes derivados cíclicos Cbz- protegidos en un solo paso (Esquema 2.8). Los mejores resultados se obtuvieron al emplear la metil vinilcetona y la amina no fluorada ($n = 1$).

Paralelamente se estudió la reacción tándem sobre aminas sustituidas enriquecidas enantioméricamente. Cuando el proceso de ciclación se llevaba a cabo a reflujo durante 4 días se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros donde el producto *trans* fue el mayoritario, sorprendentemente al repetir esta reacción aplicando irradiación por microondas el producto mayoritario en este caso fue el *cis*.

Posteriormente, otro trabajo interesante que describe la síntesis asimétrica de la homoprolina y del ácido homopípecólico fue el publicado por Carter y col.¹⁴⁰ A partir del aldehído insaturado, preparado a través de una reacción de metátesis cruzada del alqueno monosustituido con crotonaldehído, se llevó a cabo una reacción aza-Michael intramolecular organocatalítica (Esquema 2.9). El catalizador trifluorometilado derivado del TMS-difenilprolinol (catalizador de Jørgensen) fue el que mejor enantioselectividad proporcionó frente a la prolina y el TMS difenilprolinol alcanzando un 95% de *ee*. La oxidación del aldehído seguido de la desprotección de la amina generó la homoprolina y el ácido homopípecólico con buenos rendimientos.



Esquema 2.9.

¹⁴⁰ Carlson, E. C.; Rathbone, L. K.; Yang, H.; Collett, N. D.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5155-5158.

2.2. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta los antecedentes bibliográficos anteriormente comentados, el objetivo de este segundo capítulo es el diseño y síntesis de nuevos derivados de la prolina y del ácido pipercolico que contengan en su estructura un centro cuaternario de estereoquímica definida mediante adiciones aza-Michael intramoleculares (Figura 2.5).

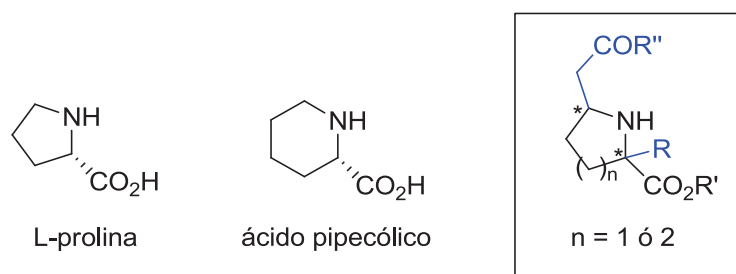
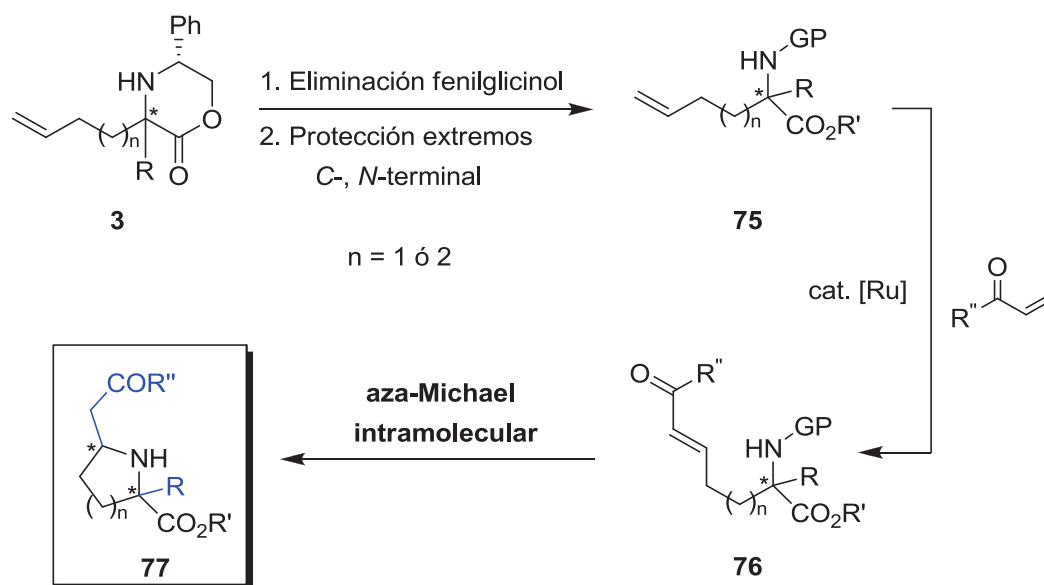


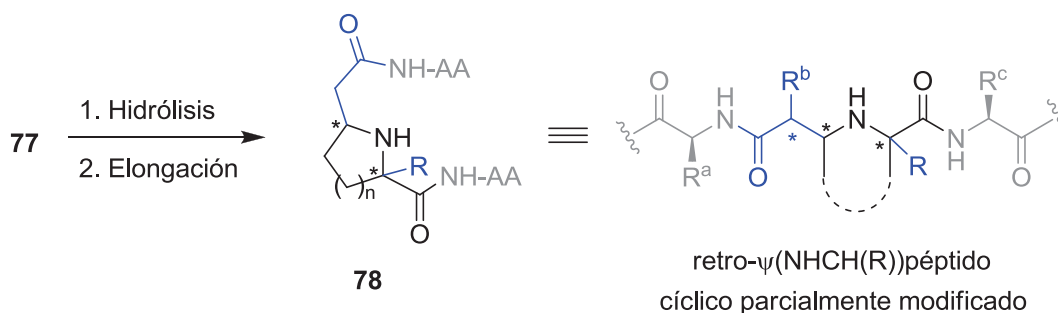
Figura 2.5.

La ruta sintética se iniciará con las aminolactonas **3**, cuya síntesis se abordó en el capítulo anterior, donde se llevará a cabo la eliminación del fenilglicinol y posterior protección de los extremos *N*- y *C*-terminal de los aminoácidos intermedios obteniéndose los aminoésteres insaturados α,α -disustituidos **75** (Esquema 2.10). Posteriormente, la metátesis cruzada con diferentes reactivos vinílicos en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación proporcionará los compuestos carbonílicos α,β -insaturados **76** que serán empleados como sustratos en una reacción de adición aza-Michael intramolecular para dar lugar a los derivados cuaternarios de la prolina y del ácido pipercolico **77**.



Esquema 2.10.

Posteriormente, con la finalidad de obtener los *retropéptidos cíclicos parcialmente modificados* **78**, los derivados **77** podrán ser elongados selectivamente por cualquiera de sus dos extremos C-terminales (Esquema 2.11). Los péptidos **78** resultantes son compuestos susceptibles de formar giros a través de enlaces intramoleculares por puente de hidrógeno. Para demostrar la formación de posibles estructuras secundarias se llevarán a cabo estudios espectroscópicos basados en el análisis del comportamiento en disolución de las amidas presentes en la molécula frente a distintas variables como la temperatura, la concentración o el disolvente, con la finalidad de evidenciar la existencia de puentes de hidrógeno intramoleculares.



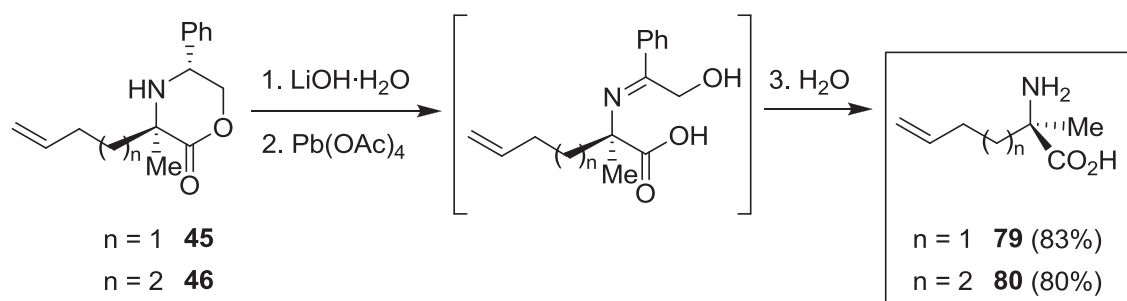
Esquema 2.11.

2.3. RESULTADOS

2.3.1. Síntesis de derivados de la α -metil-prolina y del ácido α -metil-pipecólico.

2.3.1.1. Preparación de los aminoésteres cuaternarios **90** y **91**.

El primer paso para la obtención de los derivados cuaternarios de la prolina y del ácido pipecólico consistió en la eliminación de la agrupación fenilglicinol de las aminolactonas de partida **45** y **46** sintetizadas según el procedimiento anteriormente descrito (Esquema 1.32). La desprotección mediante hidrogenólisis empleando catalizadores de paladio en presencia de hidrógeno es un método muy utilizado para la desprotección de este tipo de sistemas tal y como se demostró en el capítulo anterior.³⁴ Sin embargo, la presencia de una cadena insaturada en los compuestos **45** y **46** impide aplicar estas condiciones de reacción ya que la reducción del doble enlace presente en la molécula sería inevitable. Por este motivo se aplicó una estrategia sintética alternativa de desprotección basada en tres etapas consecutivas (Esquema 2.12).¹⁴¹ En primer lugar se generó la apertura de la lactona por tratamiento con un exceso de LiOH en medio acuoso y a continuación, al hidroxycarboxilato resultante se le adicionó 1.5 equivalentes de Pb(OAc)₄ lo que proporcionó la imina intermedia que fue finalmente hidrolizada a pH

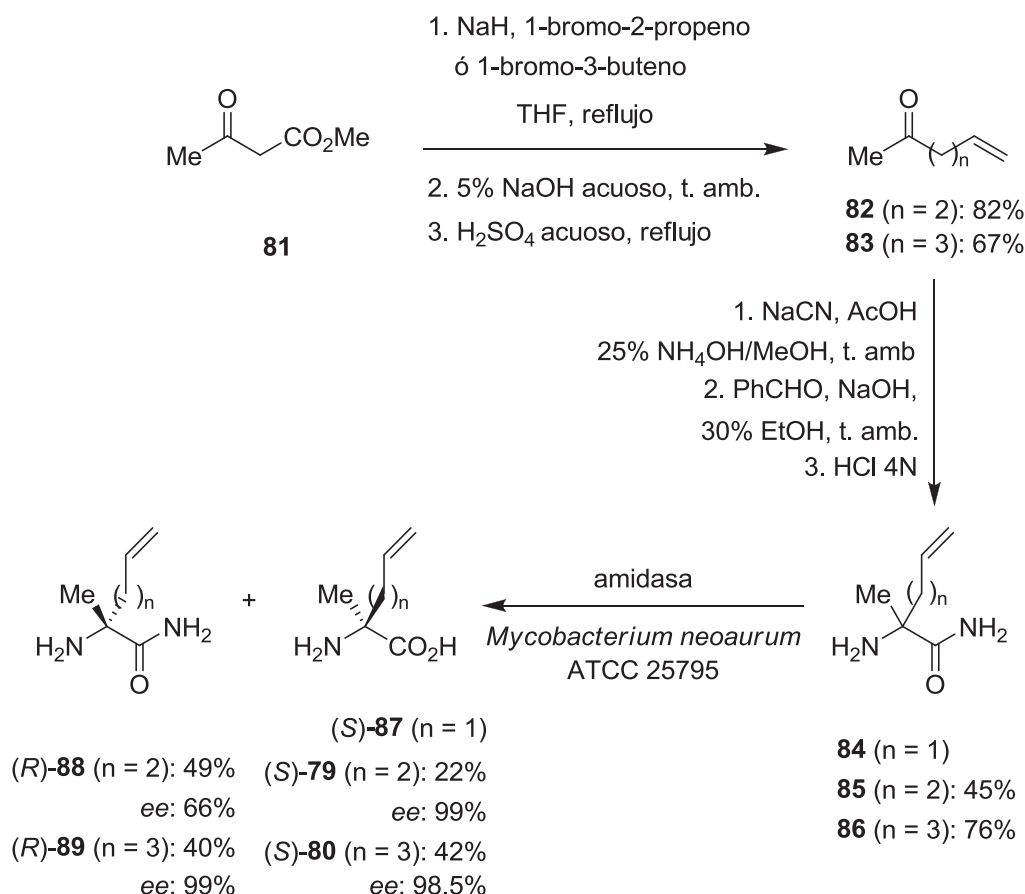


Esquema 2.12.

¹⁴¹ Chaume, G.; Van Severen, M.-C.; Marinkovic, S.; Brigaud, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6123-6126.

neutro. La purificación de los productos se consiguió a través de una resina DOWEX obteniéndose los aminoácidos **79** y **80** con excelentes rendimientos.

En 2007 *Rutjes y col.* habían descrito la síntesis quimioenzimática de diferentes α -metil α -aminoácidos insaturados funcionalizados en posición ω .¹⁴² La ruta sintética se iniciaba con una alquilación estándar del acetoacetato de metilo **81** con la correspondiente olefina seguida de una reacción de saponificación promovida por hidróxido sódico (Esquema 2.13). A continuación se llevó a cabo una descarboxilación dando lugar a las cetonas **82** y **83** con buenos rendimientos. La introducción del grupo NH_2 se consiguió vía reacción de Strecker, hidrólisis parcial del nitrilo e hidrólisis de la base de Schiff obteniéndose las amidas **85** y **86**. Estos compuestos fueron sometidos a



Esquema 2.13.

¹⁴² Storcken, R. P. M.; Panella, L.; van Delft, F. L.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Schoemaker, H. E.; Rutjes, F. P. J. T. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 161-164.

una resolución enzimática empleando una amidasa aislada de *Mycobacterium neoaurum*. Tras 18 horas de reacción se procedió a la separación de los productos que fueron purificados a través de una cromatografía en columna de intercambio iónico. Se calcularon los *ee* obteniéndose un 99 y 98.5% para **79** y **80** respectivamente.

La ventaja que aporta la ruta sintética descrita en nuestro trabajo frente al publicado anteriormente por *Rutjes y col.* es la pureza enantiomérica obtenida en los compuestos finales sin necesidad de introducir resoluciones enzimáticas. Hay que tener en cuenta que, en nuestro caso, la obtención del enantiómero *S* se llevaría a cabo de un modo sencillo sustituyendo el (*R*)-fenilglicinol por (*S*)-fenilglicinol.

Aunque alejado de nuestro trabajo, hay que destacar que estos aminoácidos olefínicos se han utilizado para su introducción en posiciones específicas de una cadena peptídica lo que permite estabilizar conformaciones de tipo α -hélice tras llevar a cabo una reacción de metátesis con cierre de anillo.¹⁴³ Por ejemplo, se ha demostrado que la introducción de estos puentes cruzados macrocíclicos entre las posiciones *i*, *i+4* e *i, i+7* puede incrementar el carácter α -helicoidal, la estabilidad química y térmica, la resistencia a proteasas, la afinidad por determinadas dianas biológicas e incluso la permeabilidad celular (Figura 2.6).¹⁴⁴

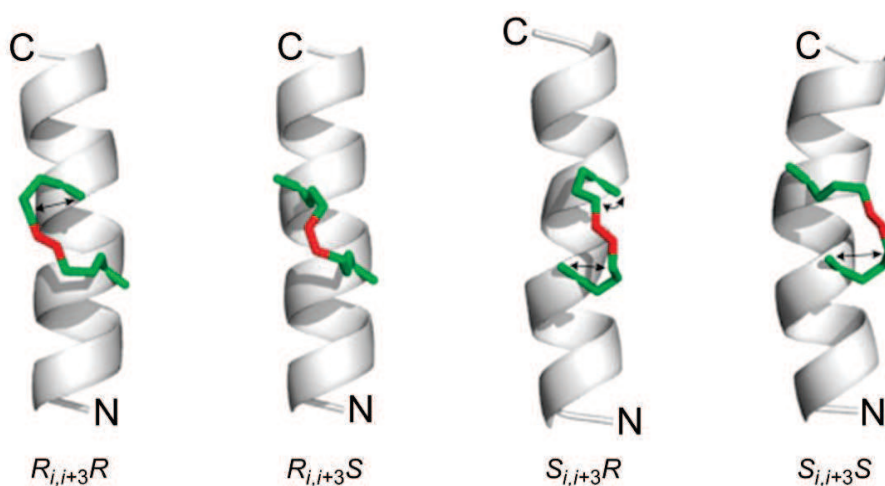
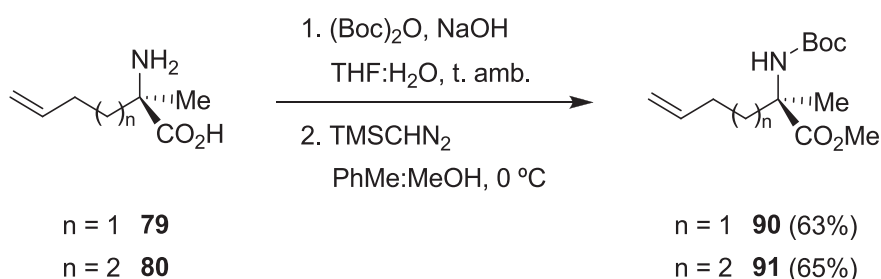


Figura 2.6.

¹⁴³ Henchey, L. K.; Jochim, A. J.; Arora, P. S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 692-697.

¹⁴⁴ (a) Schafmeister, C. E.; Po, J.; Verdine, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5891-5892. (b) Kim, Y.-W.; Kutchukian, P. S.; Verdine, G. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3046-3049. (c) Bernal, F.; Tyler, A. F.; Korsmeyer, S. J.; Walensky, L. D.; Verdine, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2456-2457.

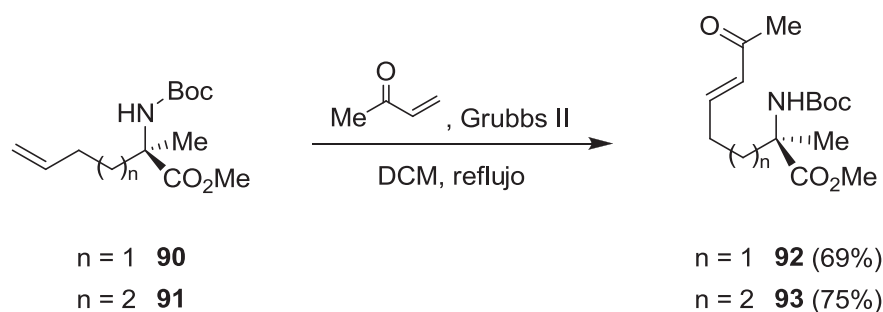
Una vez obtenidos los aminoácidos **79** y **80** el siguiente paso fue la debida protección de sus extremos *N*- y *C*-terminal. Se eligió como grupo protector de la función amina el grupo Boc, ya que su posterior eliminación sería compatible con otros grupos funcionales presentes en la molécula, y para el caso del extremo *C*-terminal se optó por la formación del éster metílico. El tratamiento de los compuestos **79** y **80** con un exceso de anhídrido de Boc en medio básico generó los correspondientes carbamatos a los que, sin previa purificación, se les adicionó 1.5 equivalentes de TMSCHN₂ en una mezcla de disolventes PhMe:MeOH enfriada a 0 °C (Esquema 2.14). Los aminoésteres cuaternarios **90** y **91** se obtuvieron con buenos rendimientos tras ser purificados por cromatografía en columna de sílica gel.



Esquema 2.14.

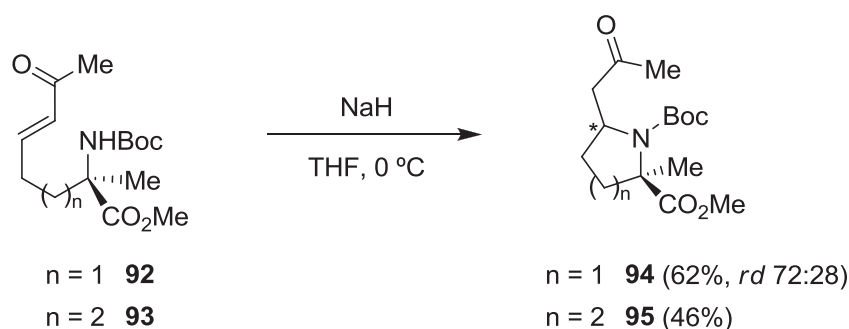
2.3.1.2. Formación de los sistemas pirrolidínicos y piperidínicos.

Debido a los buenos resultados obtenidos en trabajos anteriores¹³⁹ y dada su mayor reactividad en procesos de adición de tipo Michael, en una primera aproximación se empleó la metil vinil cetona como sustrato para generar los aceptores de Michael mediante una reacción de metátesis cruzada en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación. De este modo a partir de los aminoésteres **90** y **91** se obtuvieron los compuestos **92** y **93** detectándose únicamente los isómeros *trans* en los espectros de RMN de ¹H de los crudos de reacción para ambos casos (Esquema 2.15).



Esquema 2.15.

A continuación se procedió a ciclar los compuestos **92** y **93** mediante una reacción aza-Michael experimentando bajo diferentes condiciones. En primer lugar se empleó LiHMDS como base en una disolución del compuesto **92** en THF a temperatura ambiente. A tiempos cortos de reacción únicamente se identificó el sustrato de partida por CCF por lo que la reacción se mantuvo durante 72 horas en esas mismas condiciones. Transcurrido dicho tiempo y tras el tratamiento del crudo de reacción, el espectro de RMN de ^1H mostraba una mezcla compleja de compuestos donde no se pudo identificar el producto de la ciclación. Esta misma reacción se repitió adicionando 3 equivalentes de la base a temperatura ambiente y dejando la reacción durante 2 horas. En este caso el resultado fue nuevamente la recuperación del sustrato de partida **92**. Como segunda alternativa se cambió la base por NaH y se llevó a cabo la reacción a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. Bajo estas condiciones se consiguió finalmente la transformación de los sustratos de partida en los correspondientes derivados cíclicos **94** y **95** (Esquema 2.16).



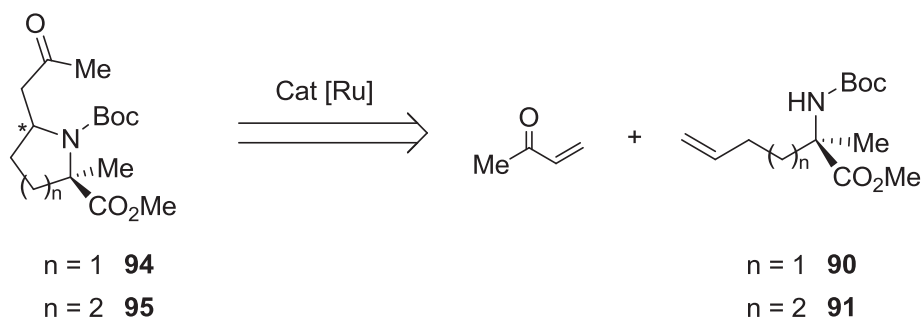
Esquema 2.16.

El compuesto **94** se obtuvo como una mezcla inseparable de diastereoisómeros en una proporción 72:28 determinada a partir del análisis del espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción. La eliminación del grupo protector, por tratamiento con exceso de TFA, tampoco facilitó la separación de ninguno de los diastereoisómeros. Por otro lado, en el crudo de reacción del compuesto **95** únicamente se pudo identificar un isómero junto con un subproducto de estructura no identificada en una proporción 50:50. La purificación de éste único isómero se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de sílica gel.

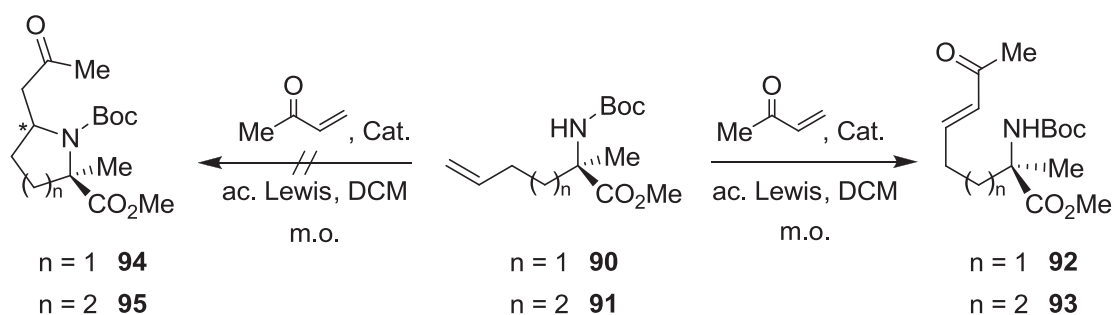
Con la finalidad de simplificar la síntesis de los sistemas piperidínicos y pirrolidínicos así como de estudiar la posible variación de la diastereoselectividad observada en los compuestos **94** y **95**, se planteó la posibilidad de llevar a cabo una reacción de tipo *tándem*. Los procesos *tándem* o *cascada*¹⁴⁵ permiten llevar a cabo multitud de reacciones químicas en un solo paso evitándose de este modo la manipulación y purificación de los intermedios sintéticos. Constituyen una herramienta muy potente en síntesis orgánica, pero para llevarse a cabo se han de tener en cuenta una serie de requisitos: una notable compatibilidad entre los reactivos empleados y los productos formados en cada paso y una elevada conversión de cada reacción para que el rendimiento global sea favorable.

Teniendo en cuenta este concepto y los antecedentes de nuestro grupo de Investigación en este campo (Esquema 2.8),^{139b} a partir de los aminoésteres cuaternarios **90** y **91** se trató de llevar a cabo una reacción tipo *tándem metátesis cruzada/aza-Michael intramolecular* (Esquema 2.17).

¹⁴⁵ (1) (a) De Meijere, A.; von Zezschwitz, P.; Bräse, S. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 413-422. (b) Wasilke, J.-C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001-1020. (c) Ajamian, A.; Gleason, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3754-3760. (d) Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365-2379. (e) Lee, J. M.; Na, Y.; Han, H.; Chang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 302-312.


Esquema 2.17.

Se ensayaron diferentes condiciones que permitiesen la obtención de los compuestos ciclados **94** y **95** (Esquema 2.18). Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando DCM como disolvente y calentando vía irradiación con microondas durante el tiempo necesario hasta la consumición total del sustrato de partida. Puesto que los carbamatos son nucleófilos débiles, el empleo de aditivos es normalmente necesario para la activación del carbonilo haciendo más reactivo el sistema carbonílico α,β -insaturado. Sin embargo, tras el empleo de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como aditivo¹⁴⁶ solamente se observó la formación de los aceptores de Michael **92** y **93**. Al sustituir el ácido de Lewis, en este caso por $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, el resultado no mejoró ya que se obtuvo una mezcla compleja de productos. Finalmente, al cambiar el catalizador por el de *Hoveyda-Grubbs* de nuevo se observó únicamente la formación de las cetonas α,β -insaturadas, producto de la reacción de metátesis cruzada.


Esquema 2.18.

¹⁴⁶ Vedrenne, E.; Dupont, H.; Oualef, S.; Elkaïm, L.; Grimaud, L. *Synlett* **2005**, 670-672.

Asignación de la stereoquímica del compuesto **95**.

Conocida la stereoquímica del centro cuaternario, la asignación de la configuración relativa del nuevo estereocentro en el compuesto **95** se llevó a cabo mediante el estudio de su espectro 2D NOESY. De este modo, se observó un pico de cruce entre el grupo metilo del centro cuaternario y el $-\text{CH}_2-$ de la cadena lateral (Figura 2.7). Esta interacción únicamente puede darse cuando ambos restos se encuentran en una posición relativa *cis* por lo que la stereoquímica del nuevo centro estereogénico era *R*.

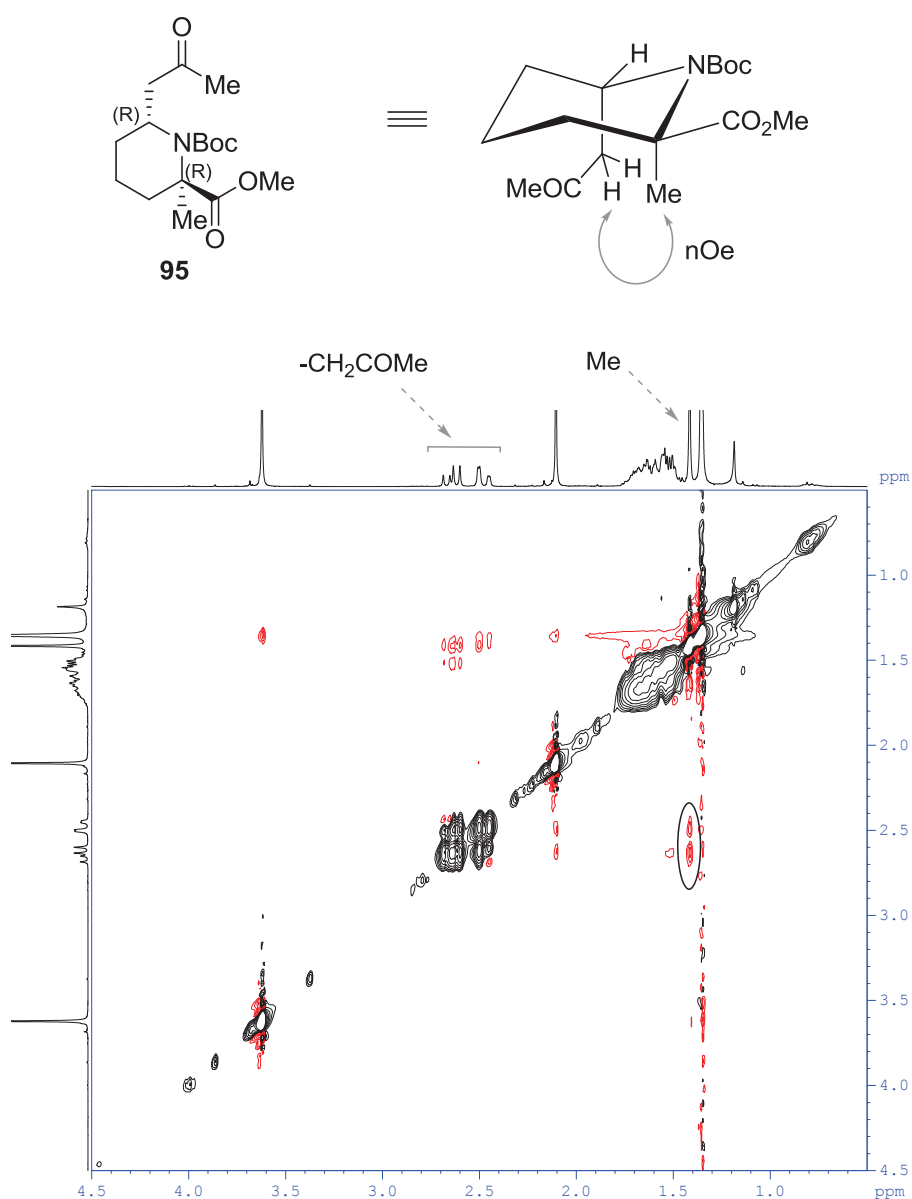


Figura 2.7.

Siguiendo con los objetivos inicialmente planteados, la modificación de los aceptores de Michael anteriormente descritos introduciendo un grupo acrilato en lugar de la metil vinil cetona permitiría, tras la ciclación aza-Michael, obtener una nueva familia de aminoácidos cíclicos cuaternarios (Figura 2.8). Estos derivados cuaternarios de la prolina y del ácido piperólico se caracterizan por incluir en su estructura una subunidad β -aminocarbonílica donde el átomo de nitrógeno se encuentra formando parte a su vez de un aminoácido α,α -disustituido dentro de un anillo de tamaño variable.

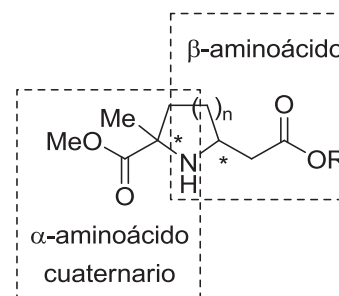
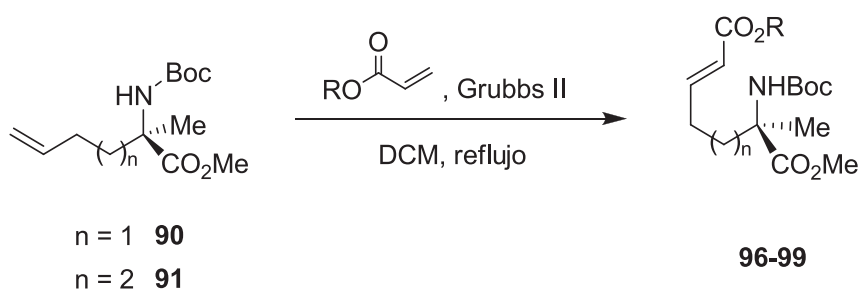


Figura 2.8.

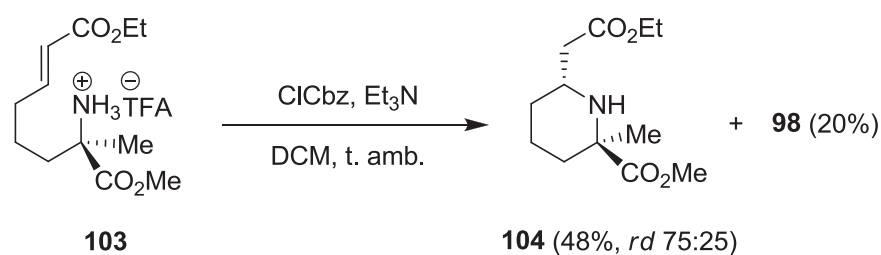
De este modo, a partir de los aminoésteres **90** y **91** se obtuvieron los correspondientes productos de metátesis **96-99** con excelentes rendimientos al hacerlos reaccionar con diferentes acrilatos, concretamente con acrilato de bencilo y acrilato de etilo, en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación a reflujo de DCM (Tabla 2.1). En los espectros de RMN de ^1H de los crudos de reacción únicamente se detectaron los isómeros *trans*.

Tabla 2.1. Síntesis de los aceptores de Michael **94-99**.



Entrada	n	R	Resultado
1	1	Et	96 (63%)
2	1	Bn	97 (84%)
3	2	Et	98 (95%)
4	2	Bn	99 (73%)

El cambio del grupo protector podría suponer una mejora en los resultados durante la ciclación intramolecular, por lo que se planteó sustituir el grupo Boc por Cbz. De este modo se trató el compuesto **103**, sin previa purificación, con 5 equivalentes de cloruro de Cbz en presencia de un exceso de Et₃N y la mezcla se mantuvo en agitación durante 72 horas, ya que el seguimiento por CCF de la reacción a tiempos cortos no mostraba alteración alguna del sustrato de partida. Transcurrido dicho tiempo y tras el tratamiento del crudo de la reacción, en el espectro de RMN de ¹H no se observó el compuesto esperado *N*-Cbz protegido. En cambio se detectó una mezcla de productos en una proporción 1:3:1 que tras, ser purificada por cromatografía en columna de sílica gel, resultó ser el sustrato de partida **98** (recuperado en un 20%) junto con una mezcla 75:25 de diastereoisómeros correspondiente al derivado piperóclico **104** resultante de la adición aza-Michael intramolecular (Esquema 2.20).

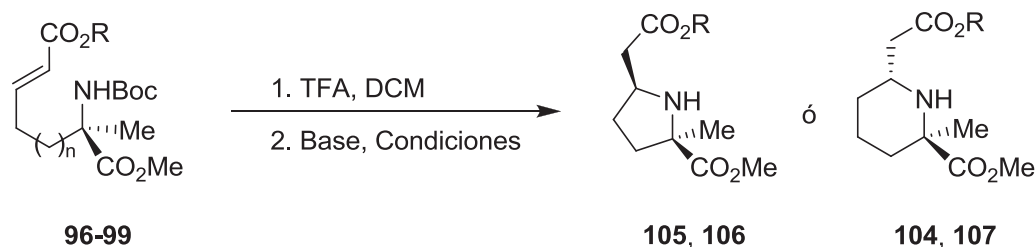


Esquema 2.20.

De este modo quedó demostrada la baja nucleofilia de los carbamatos en esta reacción, por lo que se estableció que para que la ciclación tuviese lugar el grupo protector era prescindible. Se prepararon por tanto las aminas desprotegidas a partir de los compuestos **96-99** por tratamiento con 5 equivalentes de TFA y se llevó a cabo la reacción aza-Michael bajo diferentes condiciones con tal de optimizar los resultados (Tabla 2.2). Tras el empleo de 5 equivalentes de Et₃N durante 12 horas se recuperó el sustrato de partida (Entrada 1) y lo mismo sucedió al cambiar la base por DBU prolongando el tiempo de reacción (Entrada 2). Bases como NaOH no mejoraron el resultado ya que se obtuvo una mezcla compleja de productos (Entrada 3). De este modo se retomaron las condiciones iniciales de reacción pero empleando calentamiento por irradiación con microondas con la finalidad de acortar los tiempos de reacción, obteniéndose los compuestos **104-107** con buenos rendimientos (Entradas 4-7).

Además, el exceso diastereoisomérico observado en el compuesto **104** fue de 80:20, ligeramente superior al obtenido anteriormente al llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 72 horas.

Tabla 2.2. Adición aza-Michael intramolecular.



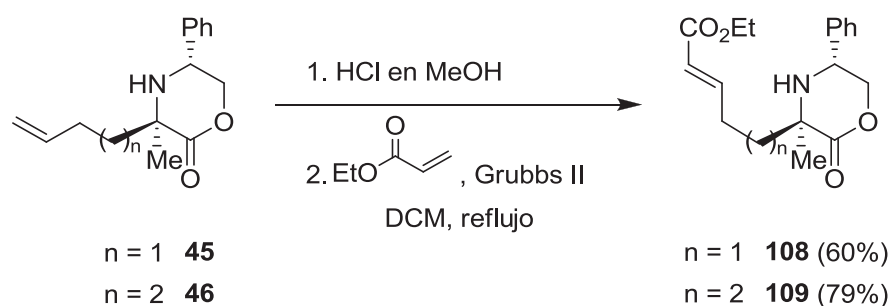
Entrada	n	R	Base	Condiciones	Resultado
1	2	Et	Et ₃ N	DCM, t. amb., 12 h	104
2	2	Et	DBU	DCM, t. amb., 72 h	104
3	1	Et	NaOH	THF:H ₂ O, t. amb., 12 h	MCP
4	1	Et	Et ₃ N	DCM, m.o, 50 min	105 (40%, rd 60:40)*
5	1	Bn	Et ₃ N	DCM, m.o, 50 min	106 (64%, rd 60:40)*
6	2	Et	Et ₃ N	DCM, m.o, 50 min	104 (70%, rd 80:20)**
7	2	Bn	Et ₃ N	DCM, m.o, 50 min	107 (74%, rd 80:20)**

MCP: mezcla compleja de productos.

*La relación de diastereoisómeros fue determinada por RMN de ¹H.

**La relación de diastereoisómeros se detectó mediante el análisis de los cromatogramas de GM.

Con la finalidad de estudiar una posible variación en la diastereoselectividad observada en los compuestos ciclados, se trató de llevar a cabo la reacción aza-Michael en presencia del auxiliar quiral. Tras elongar la cadena lateral de las aminolactonas **45** y **46**, previa formación de los correspondientes clorhidratos por tratamiento de las aminolactonas con HCl en metanol, se llevó a cabo una reacción de metátesis cruzada con acrilato de etilo en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación. En los espectros de RMN de ^1H de los crudos de reacción únicamente se detectaron los isómeros *trans* para ambos casos. Tras la purificación mediante cromatografía en columna de sílica gel se obtuvieron los derivados carbonílicos α,β -insaturados **108** y **109** con buenos rendimientos (Esquema 2.21).



Esquema 2.21.

Con el propósito de promover la adición aza-Michael y generar así los derivados bicíclicos **110** y **111** se sometieron los compuestos **108** y **109** a tratamiento con NaH a baja temperatura y en THF como disolvente. Tras 30 minutos en agitación se observó la descomposición del sustrato de partida, lo mismo sucedió al emplear otras bases como *t*-BuOK. Siguiendo las condiciones descritas en el trabajo de Schneider y Enkisch¹⁴⁸ se realizaron diferentes ensayos con NaOEt como base en una disolución de THF:DMF. A baja temperatura no se alteró el sustrato de partida como tampoco lo hizo la prolongación de los tiempos de reacción. Por el contrario, al aumentar la temperatura a 25 °C se produjo la descomposición de ambas aminolactonas, observándose una mezcla compleja de productos en el crudo de reacción. Finalmente, el empleo de bases no nucleofílicas, Et₃N en este caso, durante 12 horas no supuso ninguna mejora en los

¹⁴⁸ Enkisch, C.; Schneider, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5549-5564.

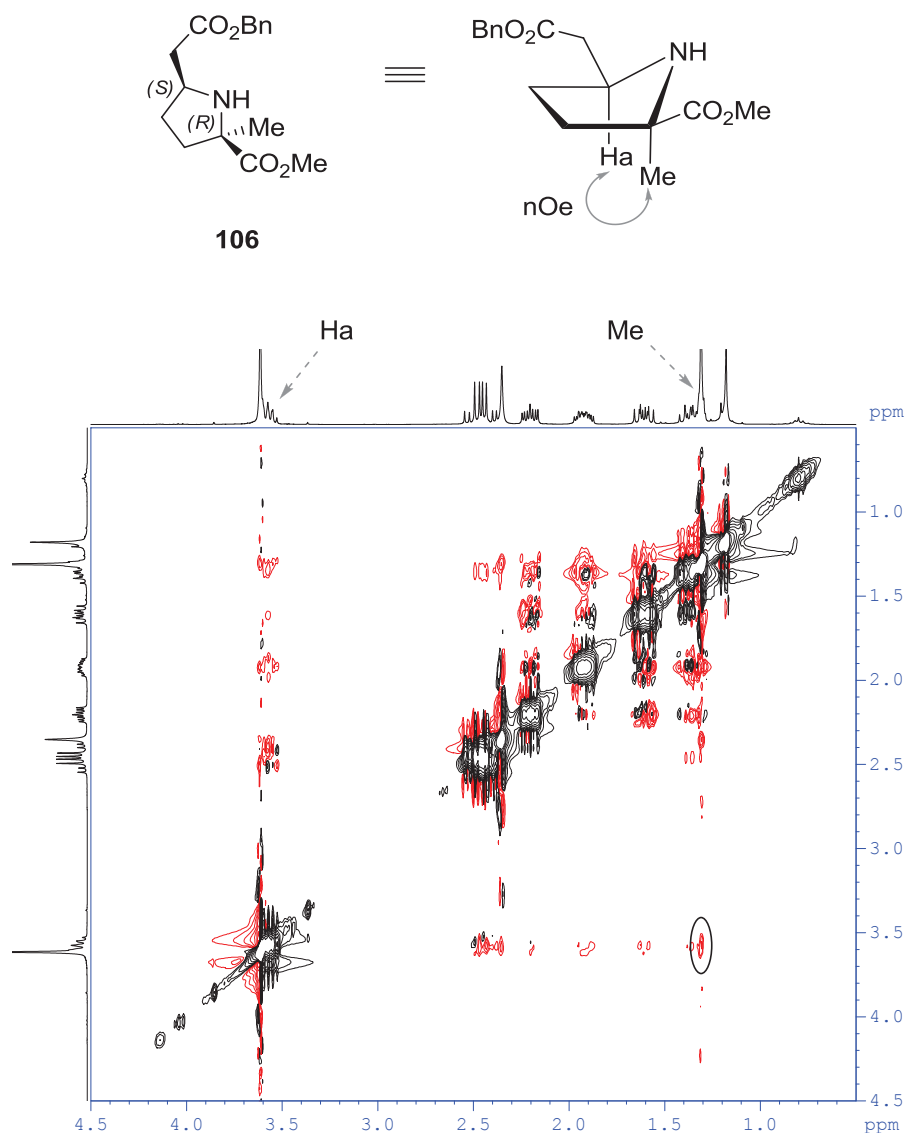


Figura 2.9.

Esta interacción no se observó en el isómero minoritario **epi-106**, así como ningún pico de cruce determinante más allá de los esperados. En este caso, tanto el grupo metilo como la cadena lateral se encuentran en disposición *cis* siendo la estereoquímica del nuevo centro estereogénico (*R*) (Figura 2.10).

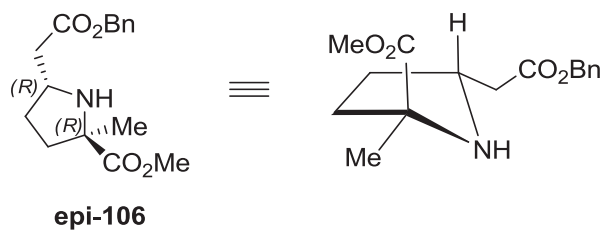


Figura 2.10.

Los derivados etílicos **105** y **epi-105** mostraron el mismo patrón de comportamiento espectroscópico por lo que se asignó a los diastereoisómeros mayoritario y minoritario la misma configuración que la observada para los compuestos **106** y **epi-106** respectivamente.

En cuanto a los *derivados cuaternarios del ácido pipercolico* **104**, tomando como referencia el isómero mayoritario, una primera aproximación mediante el estudio de las constantes de acoplamiento observadas en el espectro de protón manifestó una orientación ecuatorial de la cadena lateral del ciclo. Se observó un valor de $J = 11.7$ Hz para el protón H_a correspondiente a una constante axial-axial en su acoplamiento con el protón H_b (Figura 2.11). Por otro lado, su espectro 2D NOESY no mostró ningún pico de cruce entre el protón H_a y el resto Me estableciéndose de este modo una orientación *cis* del grupo Me con respecto a la cadena lateral.

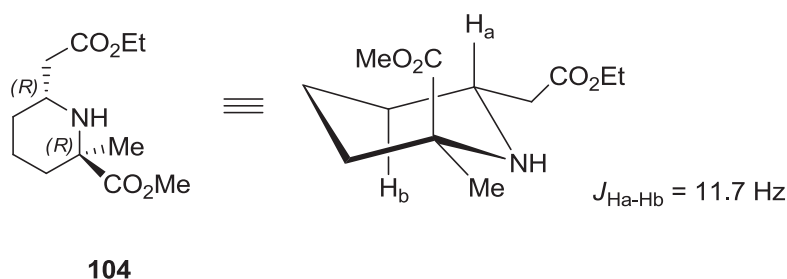


Figura 2.11.

Al igual que el isómero mayoritario, el compuesto **epi-104** presentó un valor de $J = 11.0$ Hz para el protón H_a , correspondiente con un acoplamiento trans-diaxial con el protón H_b , manteniendo de nuevo la cadena lateral en posición ecuatorial. En este caso, el espectro 2D NOESY sí que manifestó la presencia de un claro pico de cruce entre el resto Me y el protón H_a debido a la proximidad espacial existente entre ambos (Figura 2.12).

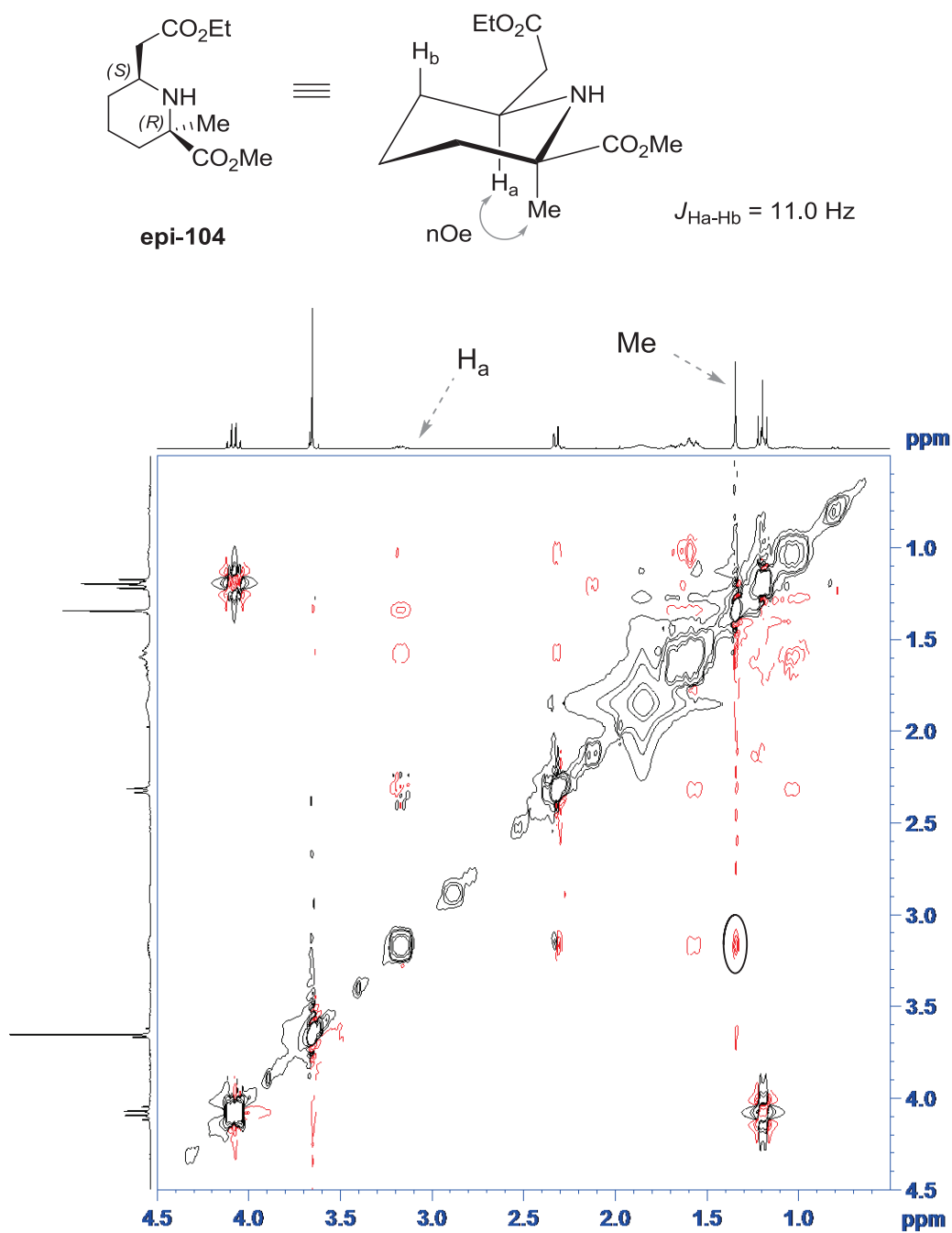


Figura 2.12.

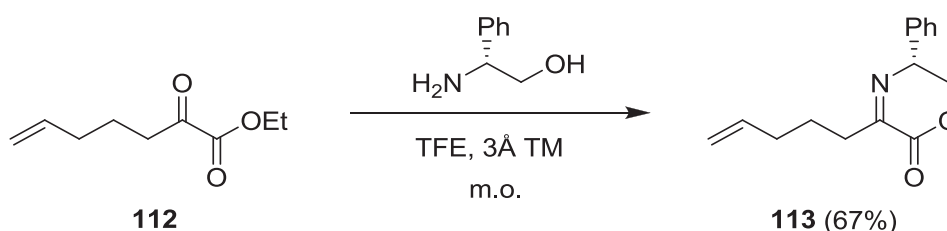
La estereoquímica de los compuestos **107** y **epi-107** fue asignada por comparación de sus espectros con los de **104** y **epi-104**, respectivamente, dada la gran similitud observada en ambos casos.

2.3.2. Síntesis de otros derivados cuaternarios del ácido piperólico.

Con la finalidad de dotar de una mayor diversidad estructural a nuestro trabajo se trataron de sintetizar otros derivados del compuesto cíclico **104** que contuvieran un carbono cuaternario con un grupo diferente de metilo.

2.3.2.1. Preparación de otros derivados α -alquilados del compuesto **104**.

A modo de facilitar el estudio sobre la adición de diferentes grupos R se empleó como sustrato de partida común la iminolactona **113** que ya contenía la cadena insaturada en su estructura. Se preparó por condensación del (*R*)-fenilglicinol con 2-oxohept-6-enoato de etilo **112** siguiendo el procedimiento descrito en nuestro grupo de investigación para la síntesis de iminas cíclicas (Esquema 2.23).³⁹



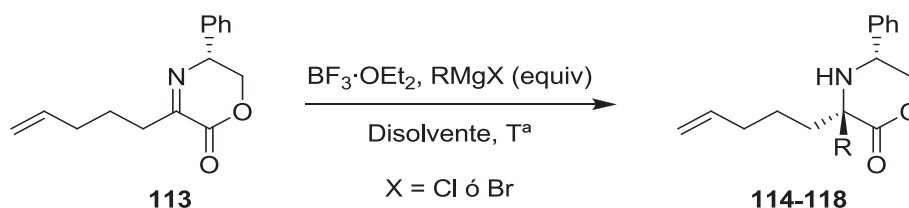
Esquema 2.23.

En el caso de la adición de MeMgBr (Tabla 2.3, Entrada 1) y teniendo en cuenta los antecedentes bibliográficos, la estereoquímica del nuevo estereocentro en el compuesto **114** fue la contraria a los metil derivados **46** descritos anteriormente debido a que en este caso la adición del Grignard se realiza sobre el carbono imínico que ya contiene en su estructura la cadena insaturada. Tras la eliminación del auxiliar quiral el compuesto resultante será enantiómero al descrito inicialmente y como tal su comportamiento químico idéntico.

Los primeros ensayos de adición de grupos voluminosos como *i*-Pr no proporcionaron resultados demasiado prometedores ya que, tras la aplicación de las condiciones estándar de adición de organometálicos, el sustrato de partida se recuperaba sin alteración alguna (Entrada 2). Sin embargo, al aumentar el tiempo de

reacción y los equivalentes del magnesiano se obtuvo un 15% de producto de adición **115** (Entrada 3). Al tratar de ajustar las variables equivalentes/tiempo no mejoramos el resultado observándose una mezcla compleja de productos en el crudo de reacción (Entrada 4). Al llevar a cabo la adición cambiando el reactivo de Grignard por *i*-Bu se obtuvo la aminolactona **116** con un rendimiento ligeramente superior (Entrada 5).

Tabla 2.3. Adiciones de organomagnesianos sobre el carbono imínico de **113**.



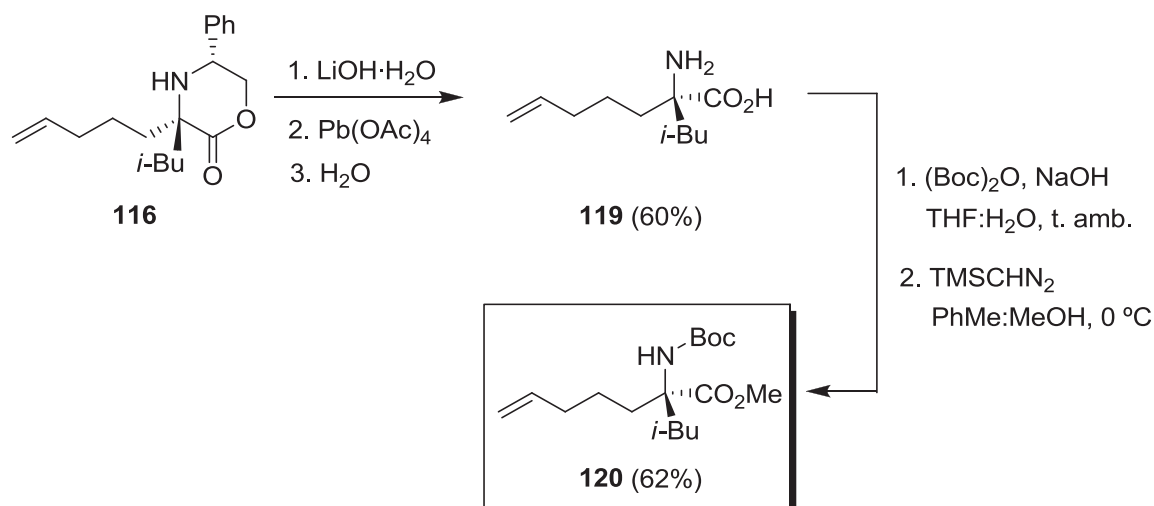
Entrada	R	Disolvente	Equiv	Tiempo (h)	T^a (°C)	Resultado
1	Me	PhMe	2	2	-78	114 (65%)
2	<i>i</i> -Pr	PhMe	2	2	-78	113
3	<i>i</i> -Pr	PhMe	4	5	-78	115 (15%)
4	<i>i</i> -Pr	PhMe	2	4	-78	MCP
5	<i>i</i> -Bu	PhMe	4	5	-78	116 (18%)
6	<i>i</i> -Pr	THF	2	2	-78	115 (31%)
7	<i>i</i> -Pr	DCM	2	4	-78	115 (17%)
8	<i>i</i> -Pr	Et ₂ O	2	16	-78-25	115 (17%)
9	<i>i</i> -Bu	THF	2	4	-78	116 (48%)
10	<i>i</i> -Bu	DCM	2	16	-78-25	116 (8%)
11	<i>i</i> -Bu	Et ₂ O	2	2	-78	116 (15%)
12	<i>i</i> -Bu	THF	2	4	-40	116 (48%)
13	<i>n</i> -Hex	PhMe	2	3	-78	117 (30%)
14	Et	PhMe	2	2.5	-78	118 (46%)

MCP: mezcla compleja de productos.

Finalmente se planteó que el cambio de disolvente podría mejorar los resultados obtenidos, así que se experimentó con DCM, éter dietílico y THF tanto con el Grignard de *i*-Bu como con el de *i*-Pr (Entradas 6-12). El resultado más satisfactorio se observó al emplear THF como disolvente y 2 equivalentes del organomagnesiano de *i*-Bu, aislandose el producto de adición **116** con un 48% de rendimiento.

Como era de esperar la adición de grupos no ramificados como *n*-hexilo y etilo al estar menos impedidos estéricamente generaron los productos **117** y **118** con mejores rendimientos (Entrada 13 y 14).

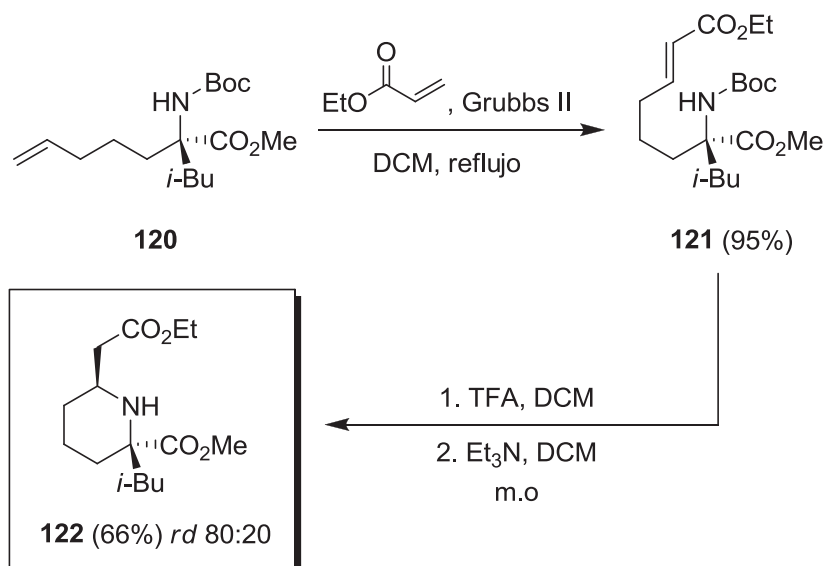
Dado que el compuesto **116** fue el que se obtuvo con mayor facilidad dentro de los derivados ramificados se empleó como sustrato de partida para seguir la misma metodología descrita anteriormente para la síntesis de aminoácidos α,α -disustituídos (Esquema 2.24). Tras la eliminación del auxiliar quiral por oxidación con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ y posterior hidrólisis de la imina se protegieron los extremos *N*- y *C*-terminal del aminoácido **119** aplicando las mismas condiciones que para sus homólogos **79** y **80** obteniéndose el compuesto **120** con un 62% de rendimiento.



Esquema 2.24.

A continuación se llevó a cabo una reacción de metátesis cruzada con acrilato de etilo en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación obteniéndose el aceptor de Michael **121** con un rendimiento del 95% (Esquema 2.25). La eliminación del grupo Boc, por tratamiento del carbamato con un exceso de TFA, permitió que la

reacción aza-Michael intramolecular tuviese lugar tras la adición de un exceso de Et₃N en DCM bajo irradiación por microondas. De este modo se obtuvo el compuesto **122** como una mezcla 80:20 de diastereoisómeros, idéntica a la observada en los derivados piperóclicos **105** y **108**.



Esquema 2.25.

Tras el aislamiento de cada uno de los diastereoisómeros y el estudio del espectro de RMN de ¹H se dedujo, dada la similitud existente con los espectros del compuesto **105**, que el grupo *i*-Bu y la cadena lateral del ciclo también se encuentran en una disposición espacial *cis* en el isómero mayoritario.

2.3.2.2. Preparación del análogo fluorado del derivado del ácido α -metil-piperóclico **104**.

Actualmente los análogos fluorados de aminoácidos son dianas sintéticas muy buscadas entre los químicos orgánicos debido a sus reconocidas propiedades biológicas.¹⁴⁹ En particular la introducción selectiva de grupos CF₃ en compuestos peptídicos contribuye a aumentar su estabilidad química y térmica dando como

¹⁴⁹ (a) Qiu, X.-L.; Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6711-6745. (b) Uneyama, K. en *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology* (Ed: I. Ojima), John Wiley and Sons, Chichester, UK, **2009**, pp. 213-256. (c) Czekelius, C.; Tzschucke, C. C. *Synthesis* **2010**, 543-566. (d) Qiu, X.-L.; Qing, F.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3261-3278.

resultado un aumento de su biodisponibilidad.¹⁵⁰ Sin embargo se ha observado que los péptidos que contienen residuos tipo 3,3,3-trifluoroalanina poseen una baja estabilidad química y conformacional a pH>7, por este motivo los grupos α -CF₃ se encuentran generalmente formando parte de un centro cuaternario evitando así estos inconvenientes.¹⁵¹

Por otro lado, los derivados acíclicos como α -(trifluorometil)alanina (Figura 2.13) han sido ampliamente utilizados para el diseño de fármacos antitumorales¹⁵² o como etiquetas moleculares en estudios de RMN de ¹⁹F.¹⁵³ Por el contrario, los ejemplos de preparación de análogos cíclicos fluorados han sido más escasos a pesar de la importancia de los aminoácidos cíclicos cuaternarios en el descubrimiento de nuevos peptidomiméticos.^{22e,106,154} En este contexto, el ejemplo más representativo es la síntesis de la α -(trifluorometil)prolina ópticamente activa desarrollado por *Brigaud y col.*^{141,155} mientras que la preparación de derivados del ácido α -(trifluorometil)pipecólico únicamente se ha llevado a cabo de forma racémica.¹⁵⁶

¹⁵⁰ Zanda, M. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 1401-1411.

¹⁵¹ Revisiones: (a) Smits, R.; Cadicamo, C. D.; Burger, K.; Koksich, B. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1727-1739. (b) Aceña, J. L.; Sorochinski, A. E.; Soloshonok, V. A. *Synthesis* **2012**, *44*, 1591-1602.

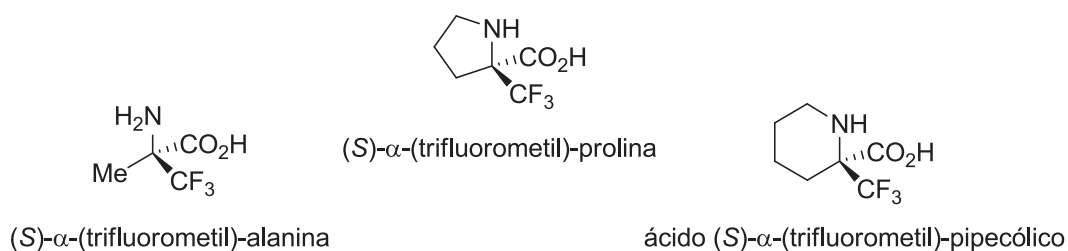
¹⁵² Margiotta, N.; Papadia, P.; Lazzaro, F.; Crucianelli, M.; De Angelis, F.; Pisano, C.; Vesci, L.; Natile, G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7821-7828.

¹⁵³ Maisch, D.; Wadhvani, P.; Afonin, S.; Böttcher, C.; Koksich, B.; Ulrich, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15596-15597.

¹⁵⁴ (a) Park, K.-H. Kurth, M. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8629-8659. (b) Maity, P.; König, B. *Biopolymers (Pept. Sci.)* **2008**, *90*, 8-27. (c) Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1-63.

¹⁵⁵ (a) Caupène, C.; Chaume, G.; Ricard, L.; Brigaud, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 209-212. (b) Chaume, G.; Lensen, N.; Caupène, C.; Brigaud, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5717-5724.

¹⁵⁶ (a) Osipov, S. N.; Bruneau, C.; Picquet, M.; Kolomiets, A. F.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **1998**, 2053-2054. (b) Osipov, S. N.; Artyushin, O. I.; Kolomiets, A. F.; Bruneau, C.; Picquet, M.; Dixneuf, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3891-3897. (c) Eckert, M.; Monnier, F.; Shchetnikov, G. T.; Titanyuk, I. D.; Osipov, S. N.; Toupet, L.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3741-3743. (d) Shchetnikov, G. T.; Osipov, S. N.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Synlett* **2008**, 578-582. (e) Gulevich, A. V.; Shevchenko, N. E.; Balenkova, E. S.; Rösenthaller, G. V.; Nenajdenko, V. G. *Synlett* **2009**, 403-406. (f) Eckert, M.; Moulin, S.; Monnier, F.; Titanyuk, I. D.; Osipov, S. N.; Roisnel, T.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9456-9462.

**Figura 2.13.**

Si bien la metodología seguida para la obtención de derivados alquílicos se fundamentaba en la misma ruta sintética descrita hasta el momento, los derivados fluorados fueron sintetizados a través de una metodología que difiere de la línea seguida hasta el momento en este trabajo de investigación.

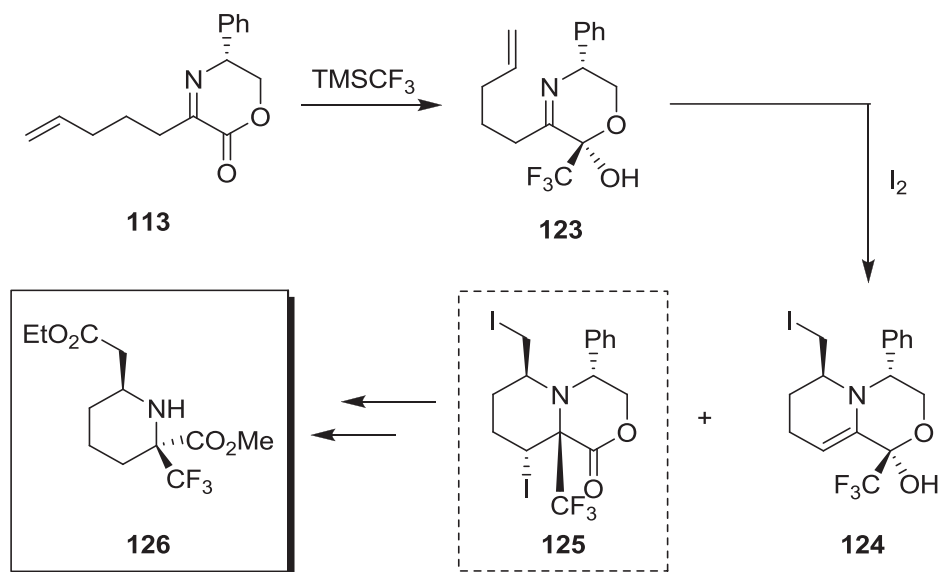
El uso de determinados agentes de fluoración directa tales como TMSCF_3 ¹⁵⁷ ha sido aplicado anteriormente en nuestro grupo de investigación para la adición de grupos CF_3 sobre diferentes iminolactonas. Como se ha comentado anteriormente, el resultado de estos experimentos fue la adición de la agrupación CF_3 al carbonilo del éster en lugar del carbono de la imina dando lugar a interesantes intermedios precursores de aminoalcoholes fluorados (Esquema 0.11).³⁹

De este modo, el tratamiento de la imina **113** con TMSCF_3 generó el intermedio fluorado **123**. La adición de I_2 en presencia de diferentes bases como NaH , NaHCO_3 o Et_3N sobre el compuesto **123** dio lugar a dos nuevos compuestos bicíclicos **124** y **125** (Esquema 2.26).^{97,158} El compuesto **124** se generó a través de una reacción de yodoaminación seguido de tautomerización imina-enamina con pérdida de ácido yohídrico. Sorprendentemente, en el compuesto **125** tuvo lugar una reacción de transposición donde se produjo la migración del grupo CF_3 al carbono imínico regenerándose la funcionalidad lactona. El empleo de 2.5 equivalentes de NaH en THF calentando durante 30 min por irradiación con microondas proporcionó exclusivamente el producto diyodado **125** con un 80% de rendimiento. Este compuesto será empleado

¹⁵⁷ (a) Prakash, G. K. S.; Madal, M. J. *Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 123-131. (b) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7613-7632.

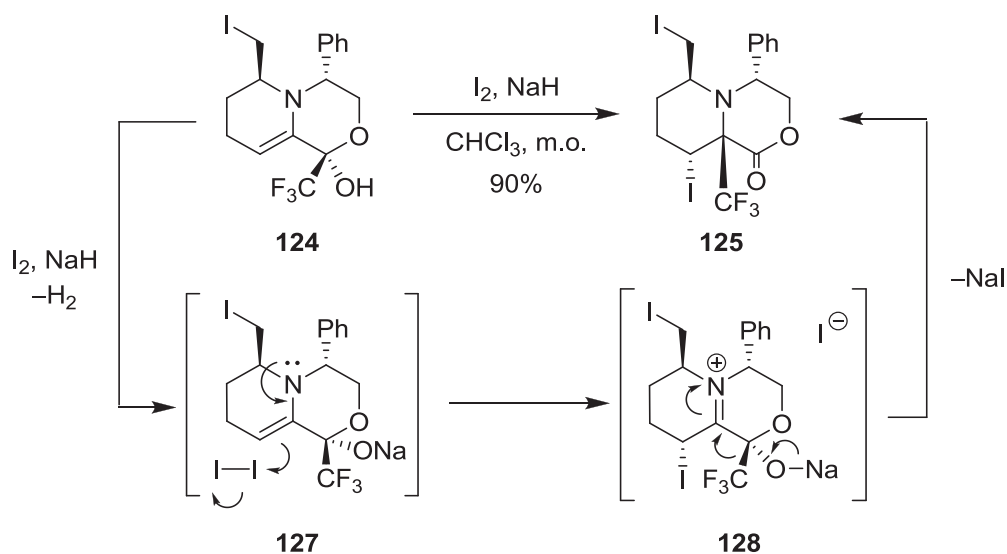
¹⁵⁸ Fustero, S.; Albert, L.; Mateu, N.; Chiva, G.; Miró, J.; González, J.; Aceña, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3753-3764.

como sustrato de partida para la síntesis del análogo fluorado del derivado del ácido piperólico **126**.



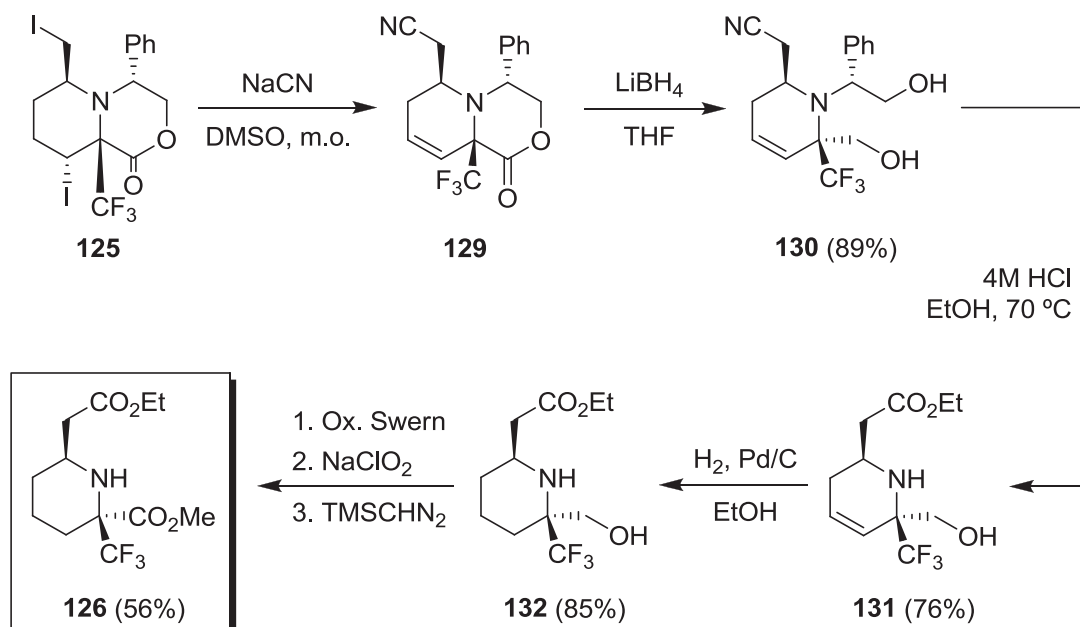
Esquema 2.26.

El mecanismo propuesto, estudiado computacionalmente, que justificaría la migración del grupo CF_3 fue el siguiente: tras la desprotonación del grupo hidroxilo en presencia de una base fuerte, el doble enlace enamínico presente en el alcóxido **127** reacciona con una segunda molécula de yodo formándose el catión **128** fuertemente electrófilo, sobre el que se adiciona el resto trifluorometilo a través de una transposición concertada (Esquema 2.27).¹⁵⁸



Esquema 2.27.

La sustitución del átomo de iodo por un grupo CN en el compuesto **125** se consiguió por tratamiento con NaCN durante 48 horas generándose el nitrilo **129** que fue posteriormente reducido al diol **130** tras la adición de 3 equivalentes de LiBH₄. A continuación, la hidrólisis con HCl en etanol del compuesto **130** dio lugar al éster etílico **131** (Esquema 2.28). Cabe destacar que bajo estas condiciones de hidrólisis ácida el auxiliar quiral fue completamente eliminado probablemente debido a la mayor labilidad que presenta el enlace C-N bencílico como consecuencia de la presencia del grupo trifluorometilo ya que esta misma reacción aplicada sobre sustratos no fluorados no tuvo lugar. A continuación el alcohol **131** fue hidrogenado para generar el derivado saturado **132** que fue finalmente transformado en el derivado pipercolico fluorado **126** tras la oxidación del alcohol y posterior protección del grupo ácido.

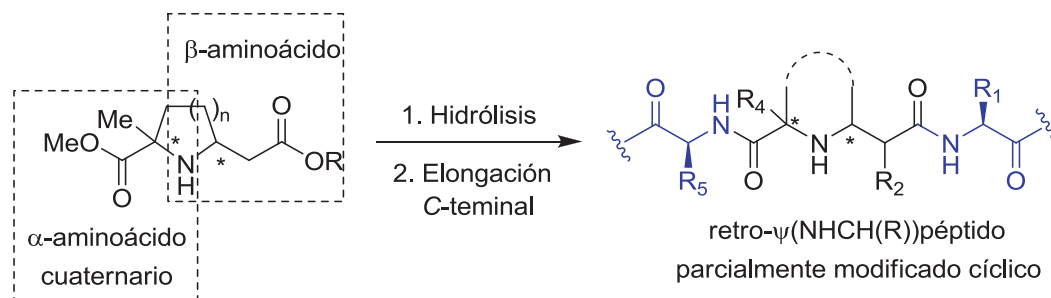


Esquema 2.28.

2.3.3. Síntesis de retropéptidos cíclicos parcialmente modificados.

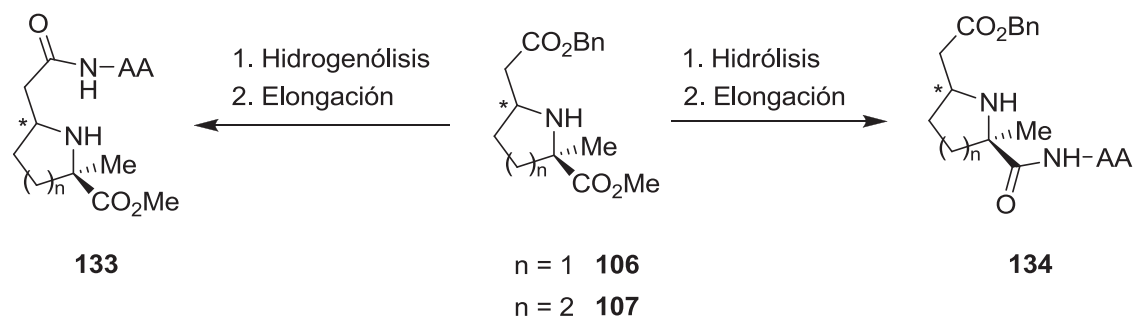
Con la finalidad de demostrar que los aminoácidos cíclicos cuaternarios sintetizados en este trabajo son susceptibles de ser empleados como *building blocks* en una cadena peptídica de mayor tamaño, se propuso introducir selectivamente

aminoácidos proteínogénicos en uno o ambos extremos C-terminales. Las estructuras resultantes podrían ser consideradas *retropéptidos cíclicos parcialmente modificados* ya que además de presentar inversión del enlace peptídico están dotadas de una estructura cíclica (Figura 2.29).



Esquema 2.29.

De este modo, la presencia del grupo bencilo en los derivados **106** y **107** permite llevar a cabo una desprotección selectiva de los ésteres presentes en la molécula aplicando las condiciones de desprotección adecuadas. Por un lado, el empleo de Pd-C en presencia de H_2 generaría la hidrogenólisis del éster bencilo dando lugar al extremo libre C-terminal de la subunidad β -amino carboxílica presente en la molécula y, por otra parte, la hidrólisis básica por tratamiento del compuesto cíclico con LiOH permitiría obtener libre el extremo C-terminal del α -aminoácido cuaternario. Esta estrategia nos permitirá elongar selectivamente el extremo C-terminal deseado (Esquema 2.30).

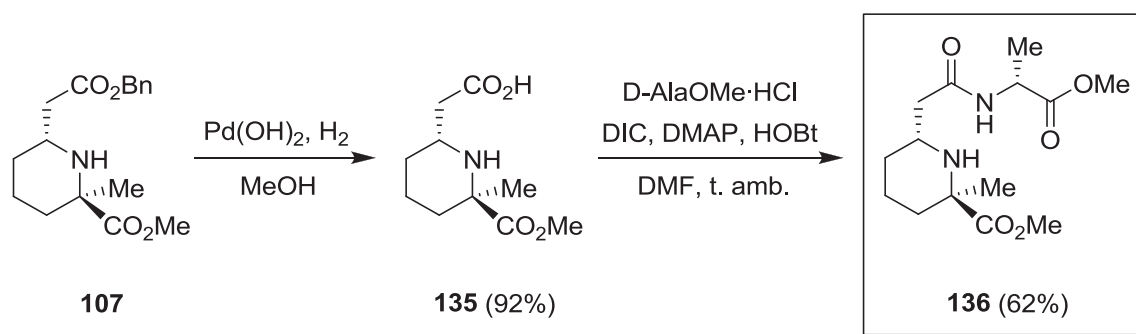


Esquema 2.30.

2.3.3.1. Elongación del extremo C-terminal de la subunidad β-aminocarbonílica en el compuesto **107**.

A) Eliminación de bencilo y acoplamiento peptídico.

En primer lugar se llevó a cabo la desprotección del ácido en su forma esterificada a partir del isómero mayoritario **107** (Esquema 2.31). La eliminación del resto bencílico se consiguió fácilmente a través de hidrogenólisis catalizada por Pd(OH)₂ obteniéndose el ácido libre **135** con muy buenos rendimientos. El compuesto **135** se trató con HOBt, DIC y DMAP, éste último en cantidades catalíticas, en presencia de D-alanina-OMe y tras 12 horas de reacción a temperatura ambiente se aisló el tripéptido esperado **136**.



Esquema 2.31.

B) Estudios espectroscópicos sobre el compuesto **136**.

El espectro de RMN de ¹H del compuesto **136** mostraba indicios de la formación de un puente de hidrógeno intramolecular entre el protón NH_a de la amida de la D-alanina recientemente incorporada y el carbonilo del éster metílico presente en la molécula (Figura 2.14). Como se ha comentado en el capítulo anterior, un protón de amida implicado en un enlace por puente de hidrógeno presenta unas determinadas características espectroscópicas entre las que cabe

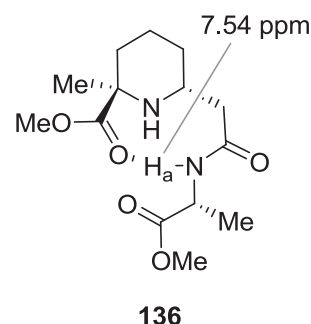


Figura 2.14.

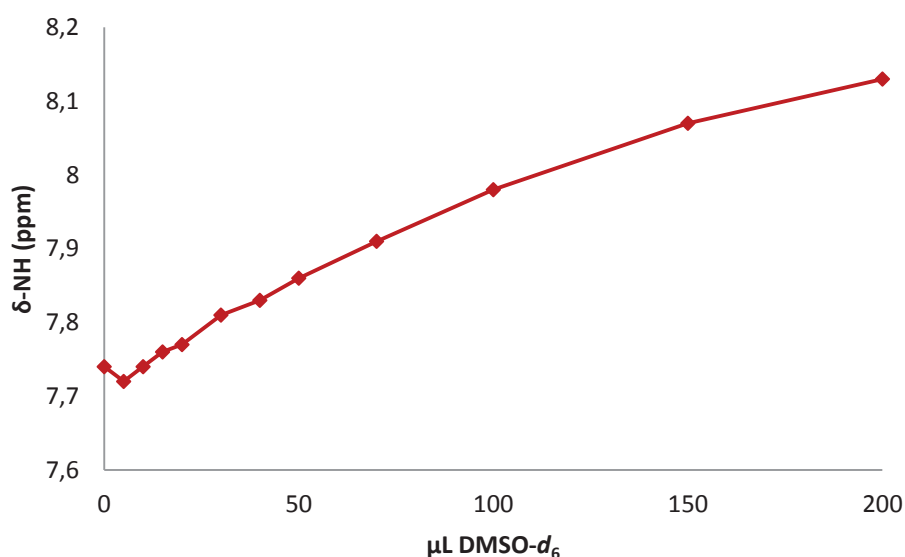
destacar un valor en su desplazamiento químico cercano o superior a 7 ppm. Para el protón NH_a se observó un valor de desplazamiento químico de 7.54 ppm. Teniendo en cuenta la disposición espacial de las cadenas laterales del sistema piperidínico, la formación de un enlace por puente de hidrógeno daría lugar a una estructura secundaria de tipo giro estabilizado al formar ciclo de 9 miembros. A diferencia de los giros β, caracterizados por formar un ciclo de 10 eslabones, en la bibliografía también encontramos otros ejemplos donde la formación de un enlace por puente de hidrógeno intramolecular da lugar a un ciclo de 9 miembros, conociéndose estas estructuras secundarias como giros tipo β (*β-turn like*).^{159,137}

Con el propósito de confirmar la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular en el retropéptido cíclico **136** y con ello la formación de un giro tipo β, se llevaron a cabo diferentes estudios de RMN de ¹H basados en los conceptos comentados en el capítulo anterior acerca del comportamiento en disolución de amidas implicadas en la formación de un puente de hidrógeno (Tabla 1.3).

De este modo, se preparó una disolución 2mM del compuesto **136** en CDCl₃ y se llevó a cabo una adición acumulativa de un disolvente competitivo, DMSO-*d*₆, sobre dicha muestra. La variación observada en el desplazamiento químico del protón NH_a a bajas concentraciones del disolvente competitivo mostraba indicios sobre la posible existencia de un enlace por puente de hidrógeno, ya que tras la adición de 70 μL de DMSO-*d*₆ se obtuvo un valor de Δδ = 0.17 (Gráfica 2.1). *Scolastico y col.* establecieron que un valor inferior a 0.2 es característico de un protón amida implicado en la formación puente de hidrógeno intramolecular.⁴⁸ Sin embargo, el registro de los desplazamientos químicos a concentraciones gradualmente superiores de DMSO-*d*₆ proporcionaron una curva que no refleja el comportamiento en disolución propio de un protón amida implicado en un enlace por puente de hidrogeno (véase apartado 1.3.3.1.-C).

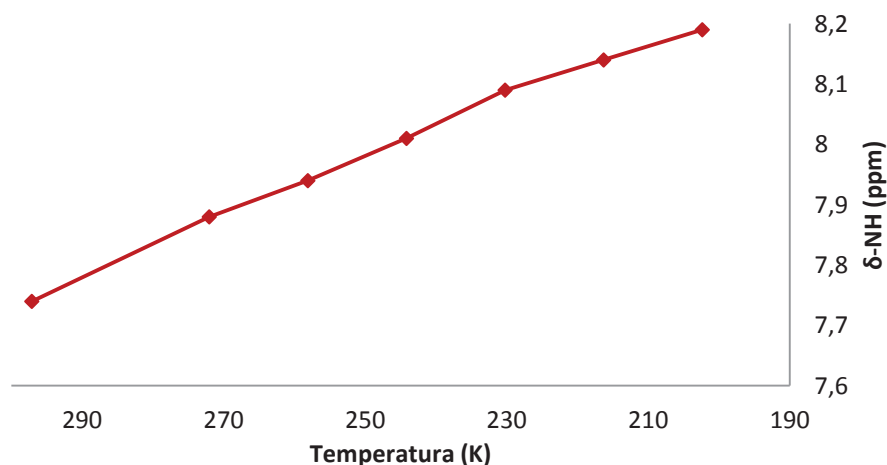
¹⁵⁹ (a) Krasavin, M.; Parchinsky, V.; Shumsky, A.; Konstantinov, I.; Vantskul, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1367-1370. (b) Scheffelaar, R.; Nijenhuis, R. A. K.; Paravidino, M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Ehlers, A. W.; de Kanter, F. J. J.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 660-668. (c) Roviello, G. N.; Gaetano, S. D.; Capasso, D. C.; Franco, S.; Crescenzo, C.; Bucci, E. M.; Pedone, C. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2095-2101.

Gráfica 2.1. Variación del desplazamiento químico de NH_a tras la adición acumulativa de $\text{DMSO-}d_6$.



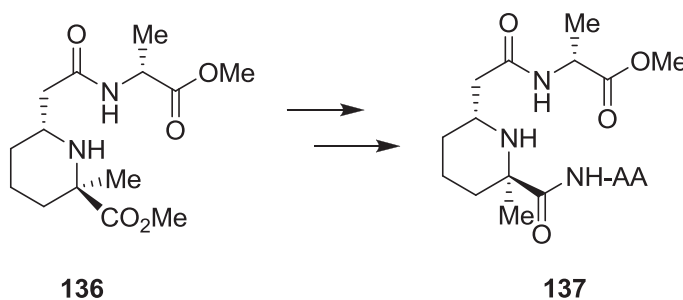
Con el fin de descartar la implicación del protón NH_a en un enlace por puente de hidrógeno se preparó de nuevo una disolución 2mM del compuesto **136** en CDCl_3 y se sometió a un gradiente descendente de temperatura. La gráfica 2.2 muestra los resultados obtenidos; al disminuir progresivamente la temperatura se producía el desplazamiento del protón NH_a hacia campos más altos del espectro proporcionando un valor de $\Delta\delta/\Delta T$ (ppb/K) de 4.6 ppm. Este valor se encuentra fuera de los parámetros establecidos por *Scolastico y col.* ($\Delta\delta/\Delta T$ (ppb/K) ≤ 2.6) para considerar que el protón NH_a se encuentra formando parte de un puente de hidrógeno intramolecular.⁴⁸

Gráfica 2.2. Variación del desplazamiento químico de NH_a al disminuir la temperatura (CDCl_3).



2.3.3.2. Elongación de ambos extremos C-terminal en el compuesto **136**.

Puesto que la incorporación de un aminoácido en la molécula fue relativamente sencilla y los resultados obtenidos fueron interesantes, se planteó la posibilidad de introducir un segundo aminoácido en el extremo C-terminal del carbono cuaternario en el derivado piperólico **136** (Esquema 2.32).

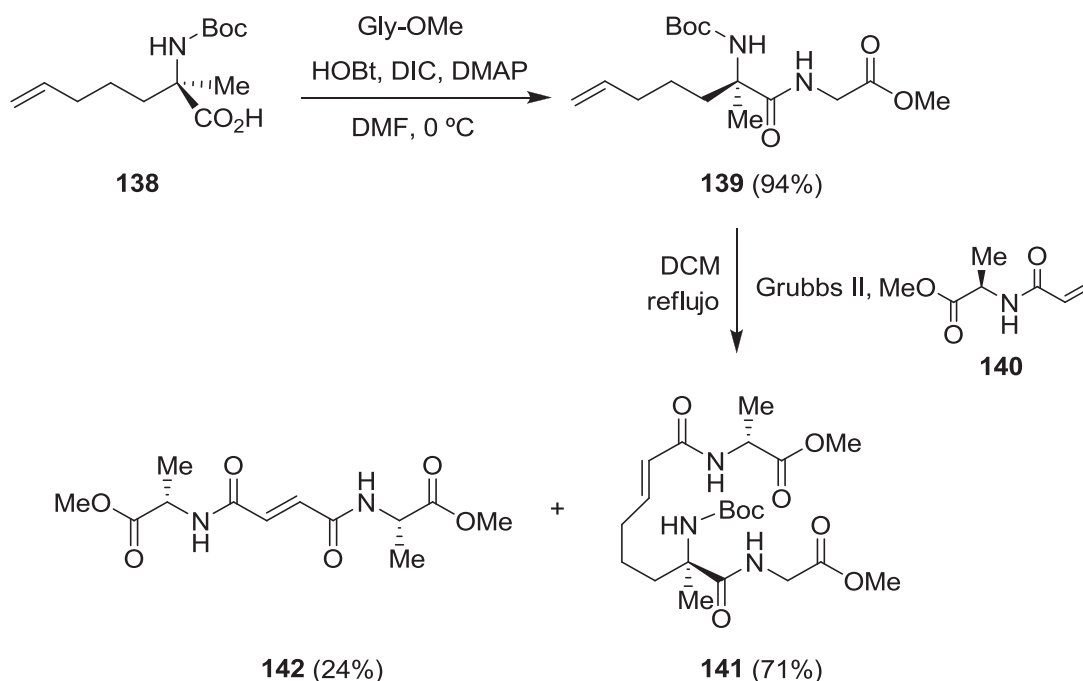


Esquema 2.32.

A) Preparación del aceptor de Michael **141**.

Con tal de simplificar la ruta sintética se optó por modificar ligeramente la estrategia introduciendo directamente el aminoácido en dicho extremo C-terminal antes de llevar a cabo la ciclación aza-Michael, evitándose de este modo la esterificación con TMSCHN₂ y posterior hidrólisis (Esquema 2.33). Así pues, a partir del *N*-Boc aminoácido **138**, obtenido como intermedio en la síntesis del aminoéster **91**, se llevó a cabo una reacción de acoplamiento peptídico convencional con clorhidrato de Gly-OMe obteniéndose el dipéptido **139** con muy buenos rendimientos. La elección de la glicina como segundo aminoácido fue debido a la diferente multiplicidad que presenta el protón amida en el espectro de RMN de ¹H respecto al protón amida de la D-Alanina siendo el primero un triplete y el segundo un duplete. Esta diferente multiplicidad permitiría identificar fácilmente cada uno de los protones en el espectro de RMN de ¹H pudiendo así estudiar el comportamiento de ambas amidas en disolución. Paralelamente se sintetizó el *N*-acrilóil aminoéster **140**, según el procedimiento descrito por Muñiz y

col.¹⁶⁰ y se hizo reaccionar con el compuesto **139** a través de una metátesis cruzada empleando el catalizador de Grubbs de segunda generación para dar lugar al correspondiente aceptor de Michael. Cabe destacar que la purificación del crudo de reacción no proporcionó el isómero *trans* **141** de forma aislada sino que se obtuvo como una mezcla 3:1 junto con el dímero **142** generado como subproducto durante la reacción de metátesis.



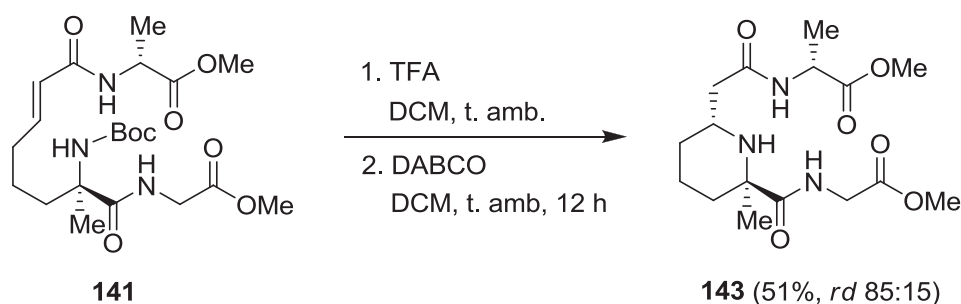
Esquema 2.33.

B) Reacción aza-Michael intramolecular.

Una vez preparado el compuesto **141**, se trató de llevar a cabo la adición aza-Michael intramolecular empleando las mismas condiciones que las descritas en el apartado 2.3.2.2. En un primer paso se adicionó un exceso de TFA en DCM para eliminar el grupo protector Boc. Una vez desprotegido se adicionó 5 equivalentes de Et₃N y se calentó a 100 °C durante 50 minutos por irradiación con microondas. A diferencia de lo que se observaba en las ciclaciones aza-Michael anteriores, la reacción no terminaba de

¹⁶⁰ Streuff, J.; Nieger, M.; Muñiz, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4362-4371.

completarse pese a adicionar más cantidad de base, dejar la reacción durante más tiempo o incluso aumentar la temperatura a 120 °C. Sin embargo en el crudo de reacción, junto con la mezcla de diastereoisómeros resultante de la ciclación intramolecular, cada vez se observaban más impurezas debidas probablemente a la descomposición del sustrato de partida o bien de los productos ciclados. Anteriormente, en nuestro grupo de investigación se había empleado bases como DABCO para llevar a cabo este tipo de reacciones.^{137a} De este modo el tratamiento de la compuesto **141** desprotegido con un exceso de DABCO en DCM a temperatura ambiente durante 12 horas generó el derivado cíclico **143** como una mezcla 85:15 de diastereoisómeros con un rendimiento del 51% (Esquema 2.34). En este caso la diastereoselectividad de la adición aza-Michael fue ligeramente superior a la observada en los derivados pipercolicos **104**, **107** y **122**.



Esquema 2.34.

Hay que destacar que ambos diastereoisómeros presentaban un R_f muy similar por lo que tras varios intentos de purificación, empleando cromatografía en columna de sílica gel con diferentes mezclas de eluyentes, únicamente se consiguió obtener una fracción pura del isómero mayoritario. La estructura del retopéptido cíclico parcialmente modificado **143** mayoritario fue elucidada a partir de sus espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C además de su análisis por EMAR (Figura 2.15).

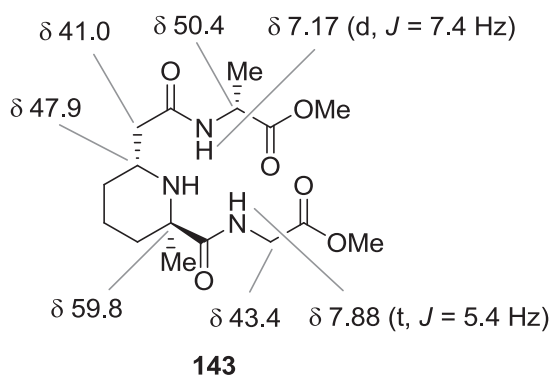
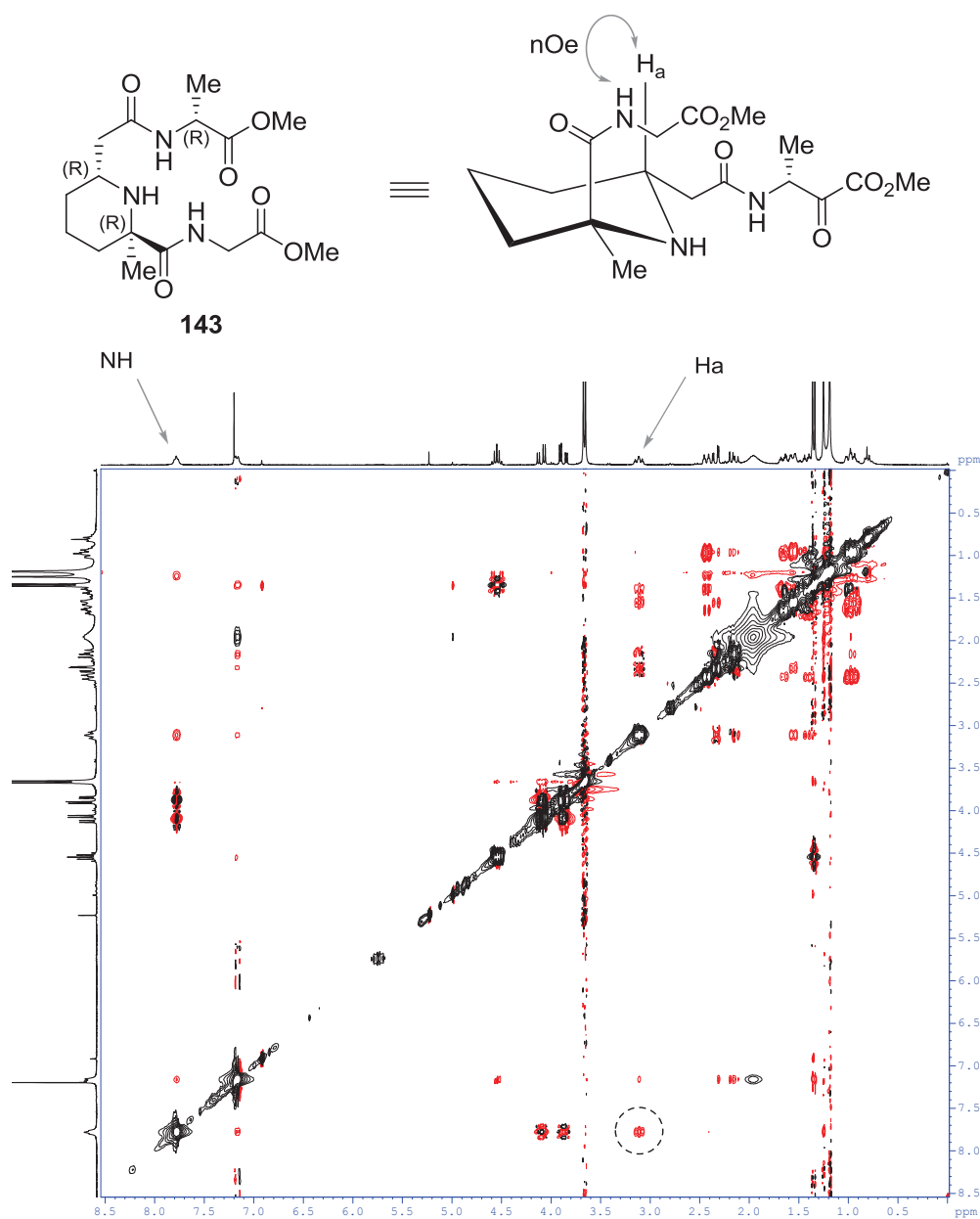


Figura 2.15.

C) Estudios espectroscópicos sobre el compuesto 143.

En primer lugar se llevó a cabo el estudio del espectro 2D NOESY con la finalidad de determinar la disposición relativa de las cadenas laterales del ciclo. Se observó la presencia de un pico de cruce entre en el protón H_a en posición α respecto al átomo de nitrógeno del anillo y el protón amida del resto glicina (Figura 2.16). Esta interacción únicamente es posible cuando ambas cadenas se encuentran en una posición relativa *trans* siendo la configuración de los estereocentros (*R,R*).

**Figura 2.16.**

Una vez asignada la estereoquímica del compuesto **143** se llevaron a cabo los mismos estudios de RMN de ^1H anteriormente mencionados para el compuesto **136** con el fin de analizar el comportamiento de ambos protones amida en disolución y así evidenciar la posible formación de un puente de hidrógeno intramolecular que confirme la existencia de un giro en la molécula. En este caso, la formación de un puente de hidrógeno puede darse entre el NH_a del resto Ala y el carbonilo del centro cuaternario o entre el NH_b del resto Gly y el C=O de la subunidad β -aminocarbonílica formando en ambos casos un ciclo de 9 eslabones (Figura 2.17, I y II).

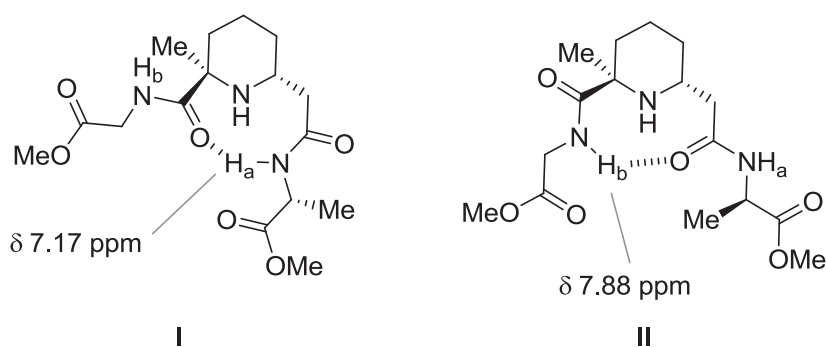
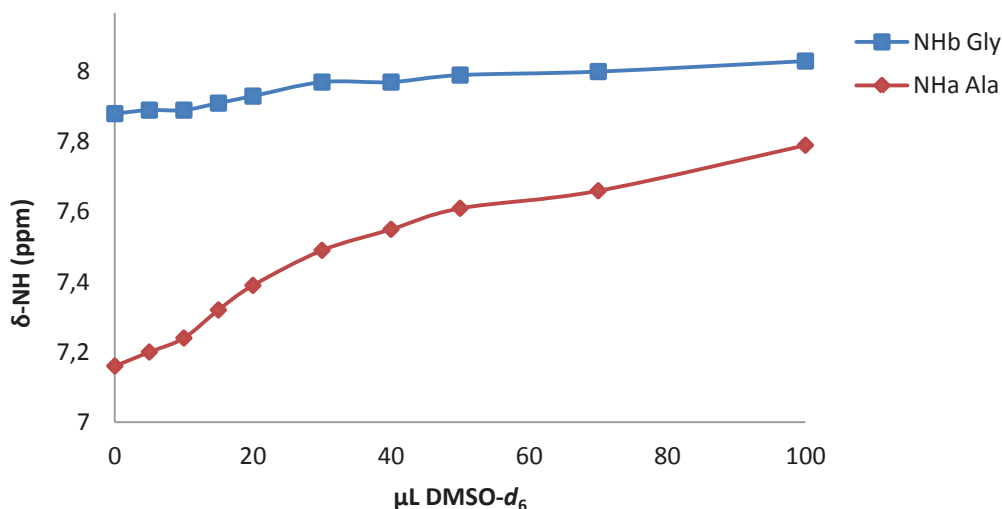


Figura 2.17.

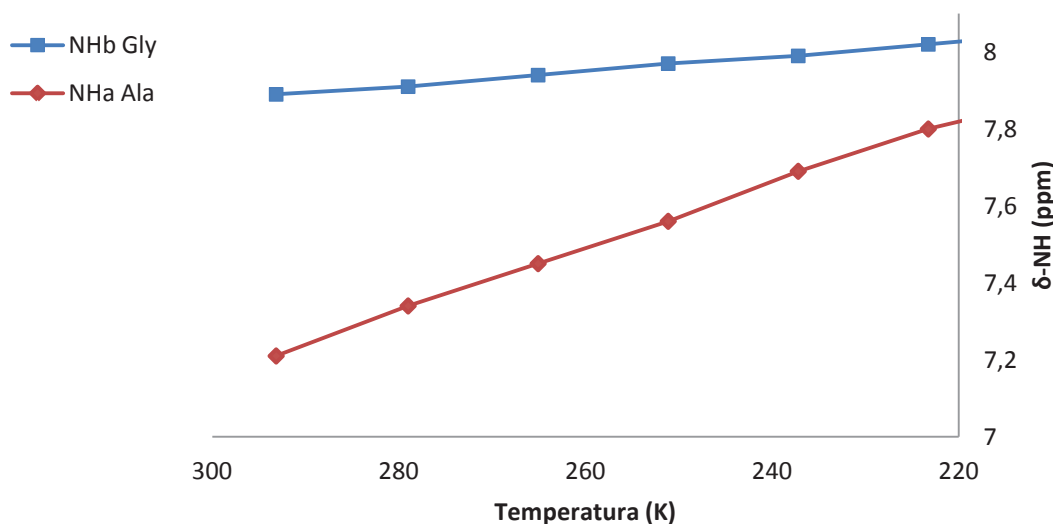
Teniendo en cuenta las diferentes posibilidades en la formación de un puente de hidrógeno intramolecular en el compuesto **143** y los valores observados en los desplazamientos químicos de ambas amidas (>7 ppm) se inició el análisis espectroscópico siguiendo el mismo procedimiento que en el compuesto **136**. En primer lugar se llevó a cabo la adición acumulativa de $\text{DMSO-}d_6$ sobre una disolución 2 mM en CDCl_3 . En este caso, a bajas concentraciones del disolvente competitivo ($< 60 \mu\text{L}$) el protón NH_a de la Ala mostraba una clara tendencia hacia la formación de enlaces por puente de hidrógeno con el disolvente siendo su valor de $\Delta\delta$ muy superior a 0.2. Sin embargo, el valor obtenido de $\Delta\delta$ para el protón NH_b de la Gly, tras la adición de 200 μL de $\text{DMSO-}d_6$, fue de 0.2 manteniéndose prácticamente inalterado a bajas concentraciones (Gráfica 2.3.). La gráfica obtenida para NH_b refleja un patrón de comportamiento propio de un protón implicado en la formación de un enlace intramolecular por puente de hidrógeno.

Gráfica 2.3. Variación del desplazamiento químico de NH_a y NH_b tras la adición acumulativa de $\text{DMSO-}d_6$.



Ante estos primeros resultados se intuyó que el protón NH_b pudiera estar implicado en la formación de un enlace por puente de hidrógeno intramolecular. Con la finalidad de corroborar estos resultados se llevó a cabo el estudio de la variación de los desplazamientos químicos de ambos protones NH al disminuir progresivamente la temperatura de una muestra de **143** 2mM en CDCl_3 . Mientras que el valor de $\Delta\delta/\Delta T$ (ppb/K) de NH_a fue de 8.0, muy superior a los valores establecidos por *Scolastico*, el valor de $\Delta\delta/\Delta T$ (ppb/K) para NH_b fue de 1.91 (Gráfica 2.4).

Gráfica 2.4. Variación del desplazamiento químico de NH_a y NH_b al disminuir la temperatura (CDCl_3).



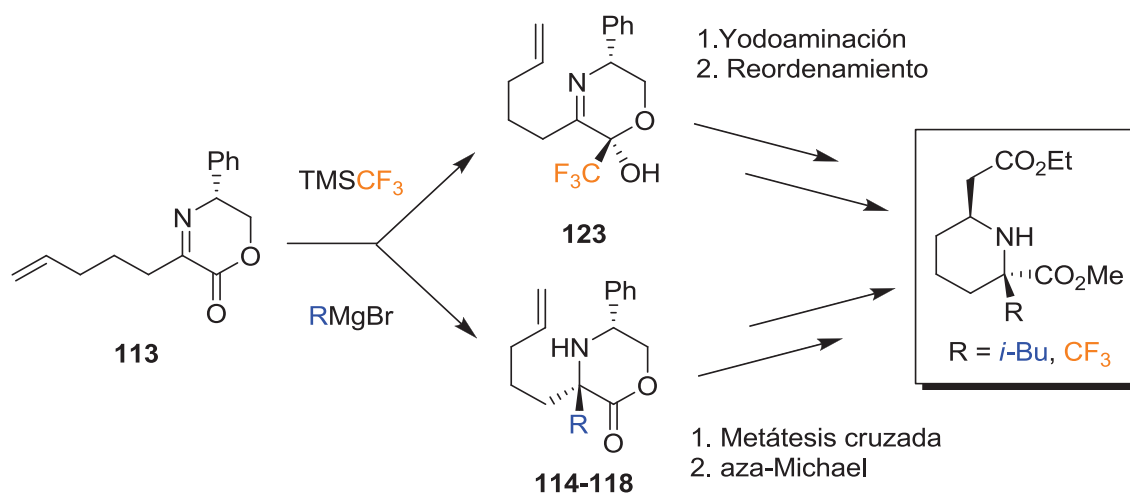
En una primera aproximación y ante estos resultados se podría asumir que el protón NH_b se encuentra formando un puente de hidrógeno intramolecular con el carbonilo de la subunidad β -aminocarbonílica ya que tanto la adición de un disolvente competitivo como la variación de la temperatura no afecta a su entorno químico en gran magnitud. Además, la formación de un giro en el compuesto **143** sería factible ya que la estructura cíclica presente en la molécula junto con el centro cuaternario de estereoquímica definida constituyen dos elementos potencialmente inductores de rigidez conformacional.

2.3.4. Conclusiones.

Se han obtenido aminoácidos cuaternarios ópticamente puros que contienen una cadena olefínica de diferente longitud mediante la adición diastereoselectiva de diferentes reactivos de Grignard a iminolactonas derivadas de (*R*)-fenilglicinol. La posterior eliminación del auxiliar quiral, empleando condiciones compatibles con el doble enlace presente en la estructura, ha permitido acceder a los aminoácidos α,α -disustituidos.

Se han sintetizado derivados de la α -metil-prolina y del ácido α -metil-pipecólico a partir de aminoésteres α,α -disustituidos mediante una reacción de metátesis cruzada con metil vinil cetona seguido de una reacción aza-Michael intramolecular. Además, el empleo de acrilatos en lugar de cetonas vinílicas ha proporcionado una familia de aminoácidos cíclicos cuaternarios que incluyen en su estructura una subunidad β -aminocarbonílica donde el átomo de nitrógeno se encuentra formando parte a su vez de un aminoácido α,α -disustituido dentro de un anillo de tamaño variable.

A partir de un sustrato común se ha sintetizado una serie de piperidinas 2,2,6-trisustituidas que contienen un resto alquílico (diferente de Me) o CF_3 en la posición α a partir de iminolactonas quirales empleando diferentes estrategias. Los productos finales constituyen derivados cuaternarios fluorados y no fluorados del ácido pipecólico (Esquema 2.35).



Esquema 2.35.

Uno de los derivados cuaternarios del ácido piperídico obtenido ha sido empleado en una reacción de acoplamiento con D-Alanina quedando demostrada su utilidad como *building block* al ser introducido en estructuras peptídicas de mayor tamaño. Sobre el dipéptido resultante se ha llevado a cabo diferentes estudios espectroscópicos que han permitido estudiar la posible implicación del protón NH en un enlace intramolecular por puente de hidrógeno.

Se ha desarrollado una metodología alternativa que permite introducir un aminoácido en cada uno de los extremos C-terminales de los derivados cuaternarios del ácido piperídico. Además, sobre el retropéptido cíclico parcialmente modificado generado se han llevado a cabo diferentes estudios espectroscópicos donde ha quedado demostrada la implicación del protón NH del resto glicina en la formación de un puente de hidrógeno intramolecular dando lugar a un giro tipo β .

2.4. PARTE EXPERIMENTAL

2.4.1. Generalidades.

2.4.1.1. Técnicas físicas y espectroscópicas.

Espectroscopía de RMN de ^1H , ^{19}F y ^{13}C .

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) y de carbono 13 (^{13}C RMN) se obtuvieron con un espectrómetro BRUKER ADVANCE AC-300 (300 MHz) del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia.

Los disolventes empleados para la obtención de los espectros de ^1H , ^{19}F y ^{13}C fueron: deuterocloroformo (CDCl_3), metanol deuterado (CD_3OD) y dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO}-d_6$).

Los valores de los desplazamientos químicos de los núcleos se expresan en valores de δ (ppm), tomando como referencia interna el cloroformo (CHCl_3) (7.26 ppm) para los espectros de protón y la señal intermedia del triplete del cloroformo deuterado (77.00 ppm) para los espectros de carbono. Cuando el espectro se realizó en metanol, los espectros de ^1H fueron referenciados con la señal del tetrametilsilano (TMS) (0.00 ppm), y con la señal intermedia del quintuplete (49.86 ppm) los espectros de ^{13}C . Los espectros de ^1H realizados en dimetilsulfóxido deuterado se referenciaron como en los anteriores casos, y en los ^{13}C se escogió el singulete (40.45 ppm) para tal fin. Las constantes de acoplamiento se dan en hertzios (Hz). La composición de las mezclas de isómeros se establecieron cuantitativamente a partir de los espectros de ^1H RMN. (Abreviaturas: (a) ancho, (c) cuadruplete, (d) doblete, (h) heptuplete, (Hz) hertzios, (m) multiplete, (q) quintuplete, (s), singulete, (t) triplete).

Espectroscopía de masas.

Para la obtención de los espectros de masas se utilizó un equipo VG AUTOESPEC (*micromass*) del SCSIE. Los espectros de impacto electrónico (EI) fueron realizados a 70 eV mientras que la velocidad de aceleración del haz de iones de Cs⁺ en los espectros realizados por FAB fue de 30.000 V.

Determinación de puntos de fusión.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato “Büchi Melting point P-450”.

Determinación de la rotación óptica.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Jasco P-1020.

*2.4.1.2. Técnicas cromatográficas.***Cromatografía en capa fina.**

Salvo que se indique lo contrario, la evolución de todas las reacciones aquí descritas se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatoplasmas de sílica gel activas al UV Kieselgel 60 F₂₅₄ sobre aluminio y se visualizaron utilizando una luz UV de 254 nm de longitud de onda.

En determinados casos el revelado de las placas se llevó a cabo empleando diferentes tipos de reactivos como Vainillina y KMnO₄.

Cromatografía en columna.

En la purificación de productos por cromatografía en columna *flash* se empleó sílica gel Kiesel gel 60 (0.040-0.063 mm) de la casa comercial *Merck*. La fase móvil empleada se ha especificado en cada caso.

2.4.1.3. Secado de disolventes.

El DCM se secó sobre CaH_2 , almacenándose, a continuación, bajo atmósfera de nitrógeno.

El THF y el tolueno se secaron sobre sodio metálico almacenándolo, posteriormente, en atmósfera de nitrógeno. El color azul de la benzofenona confirma la sequedad del disolvente.

El CCl_4 anhidro se obtuvo a partir de CCl_4 comercial, calentándose a reflujo, en atmósfera de argón, sobre CaCl_2 . Posteriormente se destiló y se conservó en atmósfera inerte.

La DMF, el MeOH y el CHCl_3 anhidros empleados proceden de la casa comercial Aldrich.

El resto de disolventes utilizados, AcOEt, acetona, hexano, etanol, MeCN, eter dietílico, se destilaron antes de su uso siguiendo procedimientos estándar.

2.4.1.4. Reactivos.

Los reactivos utilizados en las reacciones que proceden de fuentes comerciales (*Aldrich, Fluka, Alfa Aesar*) no se sometieron a una purificación previa, excepto el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, que fue destilado bajo atmósfera de nitrógeno.

2.4.1.5. Reacciones en reactor de microondas.

Las reacciones que han requerido calentamiento a través de irradiación por microondas se han llevado a cabo en un reactor monomodo Biotage modelo Initiator. Para cada experimento se han definido los parámetros de tiempo y temperatura siendo la potencia variable y controlada por el aparato.

NOTA: todas las reacciones, salvo que se especifique lo contrario, se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno.

2.4.2. Procedimientos generales de síntesis.

Eliminación del fenilglicinol (Procedimiento general A).

A una disolución de la correspondiente aminolactona en una mezcla THF:H₂O (5:1) se adicionaron 3 equivalentes de LiOH·H₂O y la mezcla se dejó en agitación durante 4 horas. Tras este tiempo se eliminó el disolvente orgánico y la fase acuosa se lavó con Et₂O y se concentró a vacío. El crudo de reacción se redisolvió en una mezcla DCM:MeOH (2:1) enfriada a 0 °C y se adicionaron 1.4 equivalentes de Pb(OAc)₄. Tras 40 minutos en agitación se adicionó H₂O (10 mL/mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 3 horas. Se filtró el crudo de reacción a través de celite eluyendo con DCM y H₂O y se evaporó la mezcla de disolventes. El producto se purificó a través de una resina DOWEX 50WX8-100.

Protección de los extremos C- y N-terminal (Procedimiento general B).

A una disolución del correspondiente aminoácido en una mezcla THF:H₂O (2:1) se adicionó una disolución acuosa de NaOH al 10% (1 mL/mmol) y 3 equivalentes de Boc₂O. Tras 12 horas en agitación a temperatura ambiente se adicionó H₂O (10 mL/mmol) y se evaporó el disolvente orgánico. La fase acuosa se lavó con AcOEt y se aciduló con una disolución de ácido cítrico al 10% hasta pH=3. Tras la extracción repetida de la fase acuosa con AcOEt, la fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. El crudo de reacción se redisolvió en una mezcla PhMe:MeOH (2.5:1), se enfrió a 0 °C y se adicionaron 1.5 equivalentes de TMSCHN₂. Tras 12 horas de reacción se adicionaron unas gotas de ácido acético y se eliminó la mezcla de disolventes a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando como eluyente una mezcla Hexano:AcOEt.

Reacción de metátesis cruzada (Procedimiento general C).

A una disolución de la correspondiente olefina en DCM (5 mL/mmol) se adicionó 2 equivalentes de metil vinilcetona, acrilato de etilo o acrilato de bencilo, según cada caso, y 10 mol % de catalizador de Grubbs de segunda generación. La mezcla se dejó en agitación calentando a reflujo hasta la total consumición del sustrato de partida. El disolvente se eliminó a vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando como eluyente una mezcla Hexano:AcOEt.

Reacción de aza-Michael (Procedimiento general D).

A una disolución del correspondiente derivado carbonílico α,β -insaturado en DCM (10 mL/mmol) enfriada a 0 °C se adicionaron 3 equivalentes de NaH y la mezcla se mantuvo en agitación durante 2 horas. A continuación, se hidrolizó el crudo de reacción con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo la fase acuosa con AcOEt tres veces. La fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando como eluyente una mezcla Hexano:AcOEt.

Reacción de aza-Michael previa eliminación del grupo protector y vía irradiación por microondas (Procedimiento general E).

A una disolución del correspondiente derivado carbonílico α,β -insaturado en DCM (10 mL/mmol) se adicionaron 5 equivalentes de TFA y la mezcla se mantuvo en agitación durante 12 horas. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida, el crudo de reacción se trasvasó a un vial específico para horno de microondas con DCM (10 mL/mmol) y se adicionaron 3 equivalentes de Et_3N . La mezcla de reacción se calentó durante 50 minutos a 100 °C y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando como eluyente una mezcla Hexano:AcOEt.

Adición de reactivos de Grignard a iminolactonas (Procedimiento general F).

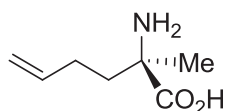
A una disolución de la imina correspondiente en PhMe (10 mL/mmol) enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adicionó, gota a gota, 2 equivalentes de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ dejando la mezcla en agitación durante 2 horas. Transcurrido este tiempo se adicionó lentamente 2 equivalentes de una disolución del correspondiente reactivo de Grignard y se dejó en agitación a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta la total desaparición de la imina de partida. El crudo de reacción se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y la fase acuosa se extrajo tres veces con AcOEt. La fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación del producto se llevó a cabo mediante columna *flash* de sílica gel empleando como eluyente una mezcla de Hexano:AcOEt.

Reacción aza-Michael previa eliminación del grupo protector (Procedimiento general G).

A una disolución del correspondiente derivado carbonílico α,β -insaturado en DCM (10 mL/mmol) se adicionaron 5 equivalentes de TFA y la mezcla se mantuvo en agitación durante 12 horas. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida, el crudo de reacción se redisolvió en DCM (10 mL/mmol) y se adicionaron 5 equivalentes de DABCO. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras la eliminación del disolvente orgánico a vacío, el producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando como eluyente una mezcla Hexano:AcOEt.

2.4.3. Síntesis y caracterización de nuevos compuestos

Síntesis del ácido (S)-2-amino-2-metilhex-5-enoico (**79**).

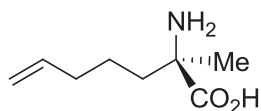


Siguiendo el procedimiento general A, a partir de 1.7 g (6.93 mmol) de **45** se obtuvieron 807 mg (5.64 mmol) de **79** como un sólido blanco. Rendimiento: 81%. Punto de fusión: 305-307 °C (Los datos publicados para su enantiómero >200 °C (descomposición)). $[\alpha]_D^{25} -15.7$ (c 1.1, MeOH). (Los datos publicados para su enantiómero $[\alpha]_D^{25} +13.6$ (c 0.83, MeOH)).¹⁴²

Los datos de RMN de ¹H y ¹³C coincidían con los anteriormente publicados para su enantiómero.¹⁴²

EMAR (EI): calculada para for C₇H₁₄NO₂ [M+H]⁺: 144.1025, experimental: 144.1011.

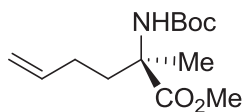
Síntesis del ácido (S)-2-amino-2-metilhept-6-enoico (**80**).



Siguiendo el procedimiento general A, a partir de 1.8 g (6.94 mmol) de **46** se obtuvieron 900 mg (5.69 mmol) de **80** como un sólido blanco. Rendimiento: 82%. Punto de fusión: 300-301 °C (Los datos publicados para su enantiómero >200 °C (descomposición)). $[\alpha]_D^{25} -12.0$ (c 1.0, MeOH) (Los datos publicados para su enantiómero $[\alpha]_D^{25} +10.8$ (c 0.83, MeOH)).¹⁴²

Los datos de RMN de ¹H y ¹³C coincidían con los anteriormente publicados para su enantiómero.¹⁴²

EMAR (EI): calculada para for C₈H₁₆NO₂ [M+H]⁺: 158.1181, experimental: 158.1176.

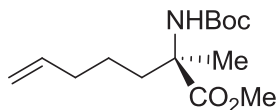
Síntesis de (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilhex-5-enoato de metilo (90).

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de 700 mg (4.89 mmol) de **79** se obtuvieron 857 mg (3.33 mmol) de **90** como un aceite incoloro. Rendimiento: 68%. R_f : 0.40 (Hexano:AcOEt, 5:1). $[\alpha]_D^{25} -10.7$ (c 1.1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (s, 9H, **Boc**), 1.50 (s, 3H, **Me**), 1.78-1.95 (m, 2H, CH₂=CHCH₂CH₂), 1.95-2.04 (m, 1H, CH₂=CHCH₂CH₂), 2.05-2.22 (m, 1H, CH₂=CHCH₂CH₂), 3.70 (s, 3H, CO₂**Me**), 4.91 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, CH₂=CHCH₂CH₂), 4.97 (dd, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H, CH₂=CHCH₂CH₂), 5.27 (s a, 1H, **NH**), 5.72 (ddt, $J = 16.4, 10.2, 6.3$ Hz, 1H, CH₂=CHCH₂CH₂).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 27.3, 28.3, 28.4, 36.0, 52.4, 59.3, 85.1, 115.0, 137.4, 154.2, 174.8.

EMAR (EI): calculada para C₁₃H₂₄NO₄ [M+H]⁺: 258.1705, experimental: 280.1512.

Síntesis de (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilhept-6-enoato de metilo (91).

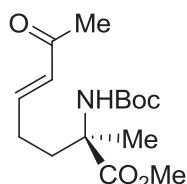
Siguiendo el procedimiento general B, a partir de 785 mg (4.99 mmol) de **80** se obtuvieron 880 mg (3.24 mmol) de **91** como un aceite incoloro. Rendimiento: 65%. R_f : 0.40 (Hexano:AcOEt, 8:1). $[\alpha]_D^{25} +6.3$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.14-1.27 (m, 1H, CH₂=CHCH₂CH₂CH₂), 1.29-1.39 (m, 1H, CH₂=CHCH₂CH₂CH₂), 1.41 (s, 9H, **Boc**), 1.50 (s, 3H, **Me**), 1.74 (ddd, $J = 13.4, 12.0, 4.8$ Hz, 1H, CH₂=CHCH₂CH₂CH₂), 1.93-2.09 (m, 3H, CH₂=CHCH₂CH₂CH₂), 3.71 (s, 3H, CO₂**Me**), 4.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, CH₂=CHCH₂CH₂CH₂), 4.97 (dc, $J = 16.9, 1.7$ Hz, 1H, CH₂=CHCH₂CH₂CH₂), 5.21 (s a, 1H, **NH**), 5.73 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H, CH₂=CHCH₂CH₂CH₂).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 23.2, 23.3, 28.3, 33.4, 36.6, 52.4, 59.5, 79.4, 114.9, 138.1, 154.3, 175.0.

EMAR (EI): calculada para $C_{14}H_{26}NO_4$ $[M+H]^+$: 272.1862, experimental 272.1856.

Síntesis de (R,E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metil-7-oxooct-5-enoato de metilo (92).



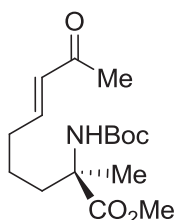
Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 77 mg (0.30 mmol) de **90** se obtuvieron 65 mg (0.22 mmol) de **92** como un aceite incoloro. Rendimiento: 73%. R_f : 0.30 (Hexano:AcOEt, 2:1). $[\alpha]_D^{25} -12.4$ (c 1.2, $CHCl_3$).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (s, 9H, **Boc**), 1.51 (s, 3H, **Me**), 1.92-2.11 (m, 2H, $CH=CHCH_2CH_2$), 2.12-2.25 (m, 1H, $CH=CHCH_2CH_2$), 2.20 (s, 3H, $CH_3COCH=CH$), 2.26-2.38 (m, 1H, $CH=CHCH_2CH_2$), 3.73 (s, 3H, CO_2Me), 5.33 (s a, 1H, **NH**), 6.03 (dt, $J = 15.9, 1.3$ Hz, $CH=CHCH_2CH_2$), 6.72 (dt, $J = 15.9, 6.5$ Hz, $CH=CHCH_2CH_2$).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 23.7, 26.9, 27.3, 28.3, 34.6, 52.7, 59.3, 79.7, 131.5, 146.7, 154.1, 174.6, 198.3.

EMAR (EI): calculada para $C_{15}H_{26}NO_5$ $[M+H]^+$: 300.1811, experimental: 300.1809.

Síntesis de (R,E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metil-8-oxonon-6-enoato de metilo (93).



Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 80 mg (0.29 mmol) de **91** se obtuvieron 45 mg (0.14 mmol) de **93** como un aceite incoloro. Rendimiento: 48%. R_f : 0.27 (Hexano:AcOEt, 2:1). $[\alpha]_D^{25} -5.35$ (c 1.1, $CHCl_3$).

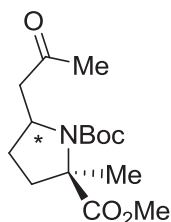
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19-1.34 (m, 1H, $CH=CHCH_2CH_2CH_2$), 1.35-1.46 (m, 1H, $CH=CHCH_2CH_2CH_2$), 1.41 (s, 9H, **Boc**), 1.50 (s, 3H, **Me**), 1.75-1.87 (m, 1H, $CH=CHCH_2CH_2CH_2$), 2.01-2.13 (m, 1H, $CH=CHCH_2CH_2CH_2$), 2.15-2.25 (m, 2H, $CH=CHCH_2CH_2CH_2$), 2.21 (s, 3H, $CH=CHCOMe$), 3.73 (s, 3H, CO_2Me), 5.26 (s a, 1H, **NH**),

6.04 (dt, $J = 16.0, 1.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 6.73 (dt, $J = 16.0, 6.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 22.7, 23.5, 26.8, 28.3, 32.1, 36.2, 52.6, 59.5, 79.6, 131.6, 147.3, 154.2, 174.8, 198.5.

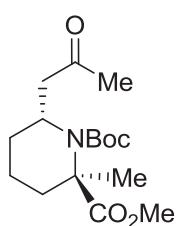
EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314.1967, experimental: 314.1961.

Síntesis de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-metil-2-(metoxicarbonil)-5-(2-oxopropil)pirrolidina (**94**).



Siguiendo el procedimiento general D, a partir de 52 mg (0.17 mmol) de **92** se obtuvieron 33 mg (0.11 mmol) de **94** como una mezcla inseparable de diastereoisómeros en una proporción 2.5:1 determinada por integración de su espectro de ^1H de RMN. Rendimiento: 68%. R_f : 0.33 (Hexano:AcOEt, 2:1).

Síntesis de (2*R*,6*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-metil-2-(metoxicarbonil)-6-(2-oxopropil)piperidina (**95**).

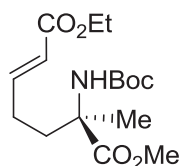


Siguiendo el procedimiento general D, a partir de 45 mg (0.14 mmol) de **93** se obtuvieron 12 mg (0.04 mmol) de **95** como un aceite incoloro. Rendimiento: 29%. R_f : 0.38 (Hexano:AcOEt, 3:1). $[\alpha]_D^{25} -45.5$ (c 0.7, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 3H, **Me**), 1.48 (s, 9H, **Boc**), 1.54-1.80 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.17 (s, 3H, **COMe**), 2.54 (dd, $J = 15.6, 2.5$ Hz, 1H, CH_2COMe), 2.70 (dd, $J = 15.4, 10.4$ Hz, 1H, CH_2COMe), 3.68 (s, 3H, **CO₂Me**), 4.60 (m, 1H, CH_2CHNBoc).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 14.4, 21.9, 27.1, 28.3, 30.0, 35.3, 47.1, 48.4, 52.1, 59.8, 80.9, 154.6, 175.7, 206.6.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314.1967, experimental: 314.1977.

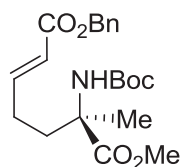
Síntesis de (R,E)-6-(terc-butoxicarbonilamino)-6-metilhept-2-enodioato de 1-etilo y 7-metilo (96).

Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 210 mg (0.82 mmol) de **90** se obtuvieron 260 mg (0.79 mmol) de **96** como un aceite incoloro. Rendimiento: 96%. R_f : 0.28 (Hexano:AcOEt, 3:1). $[\alpha]_D^{25} -15.0$ (c 1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.40 (s, 9H, **Boc**), 1.50 (s, 3H, **Me**), 1.88-2.09 (m, 2H, CH₂CH₂), 2.09-2.33 (m, 2H, CH₂CH₂), 3.71 (s, 3H, CO₂Me), 4.14 (c, $J = 7.1$ Hz, CH₂CH₃), 5.33 (s a, 1H, NH), 5.77 (dt, $J = 15.6, 1.4$ Hz, 1H, CHCHCO₂Et), 6.86 (dt, $J = 15.6, 6.6$ Hz, CHCHCO₂Et).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 23.6, 27.0, 28.2, 34.6, 52.6, 59.2, 60.1, 79.6, 121.8, 147.5, 154.1, 166.3, 174.6.

EMAR (EI): calculada para C₁₆H₂₈NO₆ [M+H]⁺: 330.1917, experimental: 330.1915.

Síntesis de (R,E)-6-(terc-butoxicarbonilamino)-6-metilhept-2-enodioato de 1-bencilo y 7-metilo (97).

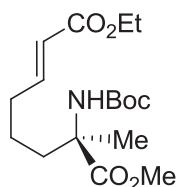
Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 173 mg (0.67 mmol) de **90** se obtuvieron 260 mg (0.66 mmol) de **97** como un aceite incoloro. Rendimiento: 99%. R_f : 0.28 (Hexano:AcOEt, 3:1). $[\alpha]_D^{25} -13.3$ (c 1.1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (s, 9H, **Boc**), 1.52 (s, 3H, **Me**), 1.41-2.12 (m, 2H, CH₂CH₂), 2.12-2.38 (m, 2H, CH₂CH₂), 3.71 (s, 3H, CO₂Me), 5.15 (s, 2H, CH₂Ph), 5.34 (s a, 1H, NH), 5.85 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, CHCHCO₂Bn), 6.94 (dt, $J = 15.6, 6.6$ Hz, 1H, CHCHCO₂Bn), 7.26-7.39 (m, 5H, **Ph**).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 23.7, 27.1, 34.6, 52.7, 59.3, 66.1, 79.7, 121.6, 128.2, 128.5, 136.1, 148.3, 154.1, 166.2, 174.6.

EMAR (EI): calculada para $C_{21}H_{30}NO_6$ $[M+H]^+$: 392.2073, experimental: 392.2056.

Síntesis de (*R,E*)-7-(*tert*-butoxicarbonilamino)-7-metiloct-2-enodioato de 1-etilo y 8-metilo (**98**).



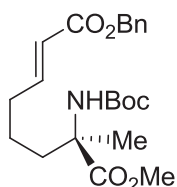
Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 205 mg (0.76 mmol) de **91** se obtuvieron 243 mg (0.71 mmol) de **98** como un aceite incoloro. Rendimiento: 93%. R_f : 0.45 (Hexano:AcOEt, 4:1). $[\alpha]_D^{25} -7.1$ (c 1.1, $CHCl_3$).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20-1.30 (m, 1H, $CH_2CH_2CH_2$), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$), 1.32-1.42 (m, 1H, $CH=CHCH_2CH_2CH_2$), 1.36 (s, 9H, **Boc**), 1.45 (s, 3H, **Me**), 1.75 (ddd, $J = 13.5, 12.0, 4.8$ Hz, 1H, $CH=CHCH_2CH_2CH_2$), 1.93-2.07 (m, 1H, $CH=CHCH_2CH_2CH_2$), 2.12 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H, $CH=CHCH_2CH_2CH_2$), 3.68 (s, 3H, CO_2Me), 4.11 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 5.25 (s a, 1H, **NH**), 5.74 (dt, $J = 15.6, 1.4$ Hz, 1H, $CHCHCO_2Et$), 6.84 (dt, $J = 15.6, 6.8$ Hz, 1H, $CHCHCO_2Et$).

^{13}C RMN (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 22.4, 23.3, 28.2, 31.7, 36.2, 52.4, 59.3, 60.0, 79.4, 121.6, 148.1, 154.1, 166.4, 174.7.

EMAR (EI): calculada para $C_{17}H_{30}NO_6$ $[M+H]^+$: 344.2073, experimental: 344.2068.

Síntesis de (*R,E*)-7-(*tert*-butoxicarbonilamino)-7-metiloct-2-enodioato 1-bencilo y 8-metilo (**99**).



Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 111 mg (0.41 mmol) de **91** se obtuvieron 138 mg (0.34 mmol) de **99** como un aceite incoloro. Rendimiento: 83%. R_f : 0.30 (Hexano:AcOEt, 2:1). $[\alpha]_D^{25} -6.5$ (c 1.1, $CHCl_3$).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26-1.37 (m, 1H, $CH_2CH_2CH_2$), 1.37-1.49 (m, 1H, $CH=CHCH_2CH_2CH_2$), 1.41 (s, 9H, **Boc**), 1.51 (s, 3H, **Me**), 1.79 (ddd, $J = 13.5, 12.1, 4.7$ Hz,

^1H , $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.00-2.13 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.12 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.72 (s, 3H, CO_2Me), 5.16 (s, 2H, CH_2Ph), 5.25 (s a, 1H, NH), 5.85 (dt, $J = 15.7, 1.4$ Hz, 1H, CHCHCO_2Et), 6.95 (dt, $J = 15.7, 6.8$ Hz, 1H, CHCHCO_2Et), 7.28-7.38 (m, 5H, Ph).

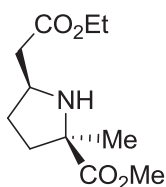
^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 22.5, 23.4, 28.3, 31.8, 36.2, 52.5, 59.4, 66.0, 79.5, 121.4, 128.1, 128.1, 128.5, 136.0, 148.9, 154.2, 166.2, 174.8.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 406.2230, experimental: 406.2221.

Síntesis de (2*R*,5*R*)-5-(etoxicarbonilmetil)-2-metil-2-(metoxicarbonil)pirrolidina (105) y de (2*R*,5*S*)-5-(etoxicarbonilmetil)-2-metil-2-(metoxicarbonil)pirrolidina (epi-105).

Siguiendo el procedimiento general E, a partir de 260 mg (0.79 mmol) de **96** se obtuvieron 46 mg (0.20 mmol, rendimiento: 25%) de **105** y 28 mg (0.12 mmol, rendimiento: 15%) de **epi-105** ambos como aceites incoloros.

Isómero mayoritario (105).

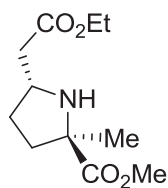


R_f : 0.18 (Hexano:AcOEt, 1:1). $[\alpha]_D^{25} +30.4$ (c 0.2, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.39-1.50 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.40 (s, 3H, **Me**), 1.73 (ddd, $J = 12.8, 9.3, 7.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.96-2.01 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.15 (s a, 1H, NH), 2.28 (ddd, $J = 12.4, 8.3, 3.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.44 (dd, $J = 15.7, 6.1$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.53 (dd, $J = 15.6, 7.4$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.57-3.68 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.72 (s, 3H, CO_2Me), 4.13 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 26.3, 31.7, 37.0, 40.8, 52.4, 54.8, 60.4, 65.4, 172.1, 177.6.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 230.1392, experimental: 230.1390.

Isómero minoritario (epi-105).


R_f: 0.30 (Hexano:AcOEt, 1:1). $[\alpha]_D^{25} +12.0$ (c 0.5, CHCl₃).

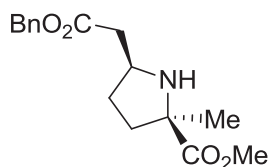
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.37 (s, 3H, **Me**), 1.42-1.55 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 1.73 (ddd, *J* = 12.8, 9.3, 5.6 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 1.84-1.96 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2.22 (ddd, *J* = 12.8, 8.3, 6.9 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 2.45 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, CHCH₂CO₂Et), 2.62 (s a, 1H, NH), 3.45-3.56 (m, 1H, CHCH₂CO₂Et), 3.71 (s, 3H, CO₂Me), 4.12 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 26.9, 30.4, 35.4, 41.6, 52.3, 54.3, 60.3, 65.7, 172.2, 178.1.

EMAR (EI): calculada para C₁₁H₂₀NO₄ [M+H]⁺: 230.1392, experimental: 230.1390.

Síntesis de (2*R*,5*R*)-5-(benciloxycarbonilmetil)-2-metil-2-(metoxicarbonil)pirrolidina (106) y de (2*R*,5*S*)-5-(benciloxycarbonilmetil)-2-metil-2-(metoxicarbonil)pirrolidina (epi-106).

Siguiendo el procedimiento general E, a partir de 260 mg (0.66 mmol) de **97** se obtuvieron 98 mg (0.25 mmol, rendimiento: 38%) de **106** y 65 mg (0.17 mmol, rendimiento: 26%) de **epi-106** ambos como aceites incoloros.

Isómero mayoritario (106).


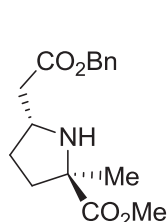
R_f: 0.24 (Hexano:AcOEt, 2:1). $[\alpha]_D^{25} +20.8$ (c 1.1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (s, 3H, **Me**), 1.48-1.49 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 1.67 (ddd, *J* = 12.8, 9.4, 7.5 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 1.92-2.05 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2.26 (ddd, *J* = 12.4, 8.2, 3.7 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 2.41 (s a, 1H, NH), 2.47 (dd, *J* = 15.7, 6.1 Hz, 1H, CH₂CO₂Bn), 2.56 (dd, *J* = 15.7, 7.6 Hz, 1H, CH₂CO₂Bn), 3.58-3.67 (m, CH₂CH₂CH, 1H), 3.67 (s, 3H, CO₂Me), 5.10 (s, 2H, CH₂Ph), 7.24-7.36 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 26.2, 31.6, 36.8, 40.7, 52.2, 54.7, 65.3, 66.1, 128.1, 128.4, 135.8, 171.8, 177.4.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 292.1549, experimental: 292.1555.

Isómero minoritario (epi-106).



R_f: 0.41 (Hexano:AcOEt, 2:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +10.7$ (c 1.1, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (s, 3H, **Me**), 1.40-1.54 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.71 (ddd, $J = 12.8, 9.3, 5.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.82-1.95 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.21 (ddd, $J = 12.8, 8.3, 6.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.50 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$), 2.81 (s, 1H, **NH**), 3.53 (c, $J = 7.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.69 (s, 3H, CO_2Me), 5.11 (s, 2H, CH_2Ph), 7.27-7.36 (m, 5H, **Ph**).

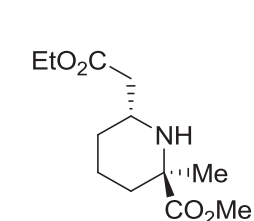
^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 26.8, 30.3, 35.3, 41.5, 52.2, 54.2, 65.6, 66.1, 128.1, 128.1, 128.4, 135.9, 171.9, 178.0.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 292.1549, experimental: 292.1556.

Síntesis de (2R,6R)-6-(etoxicarbonilmetil)-2-metil-2-(metoxycarbonil)piperidina (104) y de (2R,6S)-6-(etoxicarbonilmetil)-2-metil-2-(metoxycarbonil)piperidina (epi-104).

Siguiendo el procedimiento general E, a partir de 243 mg (0.71 mmol) de **98** se obtuvieron 97 mg (0.40 mmol, rendimiento: 56%) de **104** y 24 mg (0.10 mmol, rendimiento: 14%) de **epi-104** ambos como aceites incoloros.

Isómero mayoritario (104).



R_f: 0.29 (Hexano:AcOEt, 1:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -7.1$ (c 1.1, CHCl_3).

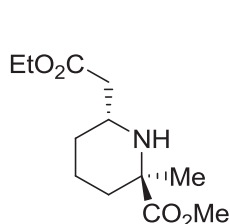
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (cd, $J = 11.7, 3.4$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.19-1.28 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.23 (s, 3H, **Me**), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.27-1.40 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.55 (dd, $J = 13.4, 1.9$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.60-1.70 (m, 1H,

CHCH₂CH₂CH₂), 2.16 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 2.30-2.36 (m, 2H, CH₂CO₂Et), 2.68 (s a, 1H, NH), 2.87-2.98 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 3.70 (s, 3H, CO₂Me), 4.12 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 22.0, 28.6, 31.2, 33.7, 41.7, 50.2, 51.9, 60.2, 60.3, 171.9, 176.9.

EMAR (EI): calculada para C₁₂H₂₂NO₄ [M+H]⁺: 244.1549, experimental: 244.1543.

Isómero minoritario (*epi-104*).



R_f: 0.14 (Hexano:AcOEt, 1:1). $[\alpha]_D^{25} -85.6$ (c 0.1, CHCl₃).

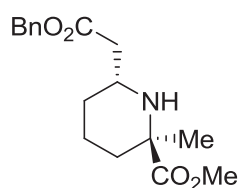
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.97-1.10 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.34 (s, 3H, Me), 1.52-1.72 (m, 5H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.86 (s a, 1H, NH), 2.31-2.34 (m, 2H, CH₂CO₂Et), 3.17 (dddd, $J = 13.3, 11.0, 6.7, 2.4$ Hz, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 3.65 (s, 3H, CO₂Me), 4.08 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 19.8, 21.1, 31.7, 32.4, 41.5, 47.2, 52.2, 58.1, 60.4, 172.2, 176.7.

EMAR (EI): calculada para C₁₂H₂₂NO₄ [M+H]⁺: 244.1549, experimental: 244.1543.

Síntesis de (2*R*,6*R*)-6-(benciloxycarbonilmetil)-2-metil-2-(metoxicarbonil)piperidina (**107**) y de (2*R*,6*S*)-6-(benciloxycarbonilmetil)-2-metil-2-(metoxicarbonil)piperidina (*epi-107*).

Siguiendo el procedimiento general E, a partir de 138 mg (0.34 mmol) de **99** se obtuvieron 61 mg (0.20 mmol, rendimiento: 59%) de **107** y 15 mg (0.05 mmol, rendimiento: 15%) de *epi-107* ambos como aceites incoloros.

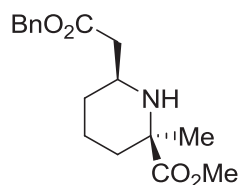
Isómero mayoritario (107).

R_f: 0.30 (Hexano:AcOEt, 1:1). $[\alpha]_D^{25} -0.9$ (c 1.1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.02-1.18 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.23 (s, 3H, **Me**), 1.25-1.37 (m, 2H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.50-1.60 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.61-1.71 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 2.13-2.22 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 2.37-2.43 (m, 2H, CH₂CO₂Bn), 2.61 (s a, 1H, NH), 2.91-3.02 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 3.68 (s, 3H, CO₂**Me**), 5.12 (s, 2H, CH₂Ph), 7.28-7.37 (m, 5H, **Ph**).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 22.0, 28.6, 31.2, 33.6, 41.7, 50.1, 51.8, 60.1, 66.1, 128.1, 128.2, 128.4, 135.8, 171.7, 176.9.

EMAR (EI): calculada para C₁₇H₂₄NO₄ [M+H]⁺: 306.1705, experimental: 306.1702.

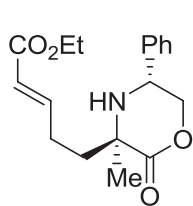
Isómero minoritario (epi-107).

R_f: 0.25 (Hexano:AcOEt, 1:1). $[\alpha]_D^{25} +24.0$ (c 0.4, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.04-1.19 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.39 (s, 3H, **Me**), 1.57-1.79 (m, 5H, CHCH₂CH₂CH₂), 2.07 (s a, 1H, NH), 2.43-2.48 (m, 2H, CH₂CO₂Bn), 3.20-3.31 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 3.70 (s, 3H, CO₂**Me**), 5.10 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.16 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 7.30-7.38 (m, 5H, **Ph**).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 19.8, 21.0, 31.6, 32.4, 41.4, 47.2, 52.2, 58.2, 66.3, 128.2, 128.2, 128.5, 135.8, 172.0, 176.6.

EMAR (EI): calculada para C₁₇H₂₄NO₄ [M+H]⁺: 306.1705, experimental: 306.1702.

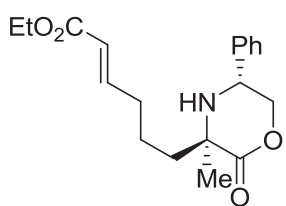
Síntesis de (E)-5-((3R,5R)-5-fenil-3-metil-2-oxo-morfolin-3-il)pent-2-enoato de etilo (108).

Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 50 mg de **45** (0.20 mmol) se obtuvieron 39 mg de **108** (0.12 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 60%. R_f : 0.40 (Hexano:AcOEt, 3:1). Punto de fusión: 84-86 °C. $[\alpha]_D^{25} -31.5$ (c 0.9, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃CH₂OCO), 1.50 (s, 3H, Me), 1.68 (s a, 1H, NH), 1.90-2.02 (m, 1H, CH=CHCH₂), 2.03-2.15 (m, 1H, CH=CHCH₂), 2.27-2.39 (m, 2H, CH=CHCH₂CH₂), 4.16 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₃CH₂OCO), 4.30 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, CH₂CHPh), 4.34 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, CH₂CHPh), 4.37-4.45 (m, 1H, CH₂CHPh), 5.86 (dt, $J = 15.6, 1.6$ Hz, 1H, CH=CHCH₂CH₂), 6.96 (dt, $J = 15.7, 6.8$ Hz, 1H, CH=CHCH₂CH₂), 7.30-7.42 (m, 5H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 26.3, 26.8, 37.0, 52.8, 59.2, 60.2, 75.3, 122.0, 126.9, 128.6, 128.9, 137.5, 147.5, 166.3, 172.6.

EMAR (EI): calculada para C₁₈H₂₄NO₄ [M+H]⁺: 318.1705, experimental: 318.1706.

Síntesis de (E)-6-((3R,5R)-5-fenil-3-metil-2-oxo-morfolin-3-il)hex-2-enoato de etilo (109).

Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 50 mg (0.19 mmol) de **46** se obtuvieron 51 mg (0.15 mmol) de **109** como un aceite incoloro. Rendimiento: 79%. R_f : 0.30 (Hexano:AcOEt, 4:1). $[\alpha]_D^{25} -35.4$ (c 0.9, CHCl₃).

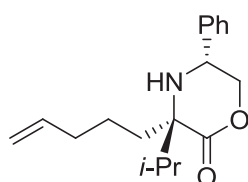
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃CH₂OCO), 1.47 (s, 3H, Me), 1.50-1.64 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.68 (s a, 1H, NH), 1.73-1.84 (m, 1H, COCH₂CH₂CH₂), 1.94-2.07 (m, 2H, COCH₂CH₂CH₂), 2.20-2.30 (m, 2H, COCH₂CH₂CH₂), 4.18 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₃CH₂OCO), 4.26-4.36 (m, 2H, CH₂CHPh), 4.40 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H, CH₂CHPh), 5.83

(dt, $J = 15.7, 1.6$ Hz, 1H, CH=CHCH₂CH₂), 6.93 (dt, $J = 15.7, 6.9$ Hz, 1H, CH=CHCH₂CH₂), 7.30-7.45 (m, 5H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 21.9, 26.9, 32.1, 38.3, 53.0, 59.4, 60.2, 75.2, 122.1, 127.0, 128.6, 128.9, 137.7, 147.9, 166.5, 173.1.

EMAR (EI): calculada para C₁₉H₂₆NO₄ [M+H]⁺: 332.1862, experimental: 332.1867.

Síntesis de (3*R*,5*R*)-5-fenil-3-isopropil-3-(pent-4-enil)morfolin-2-ona (115).

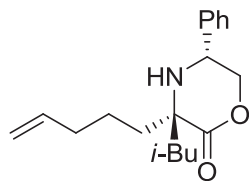


Seguendo el procedimiento general F, a partir de 100 mg (0.41 mmol) de **113** se obtuvieron 36 mg (0.13 mmol) de **115** como un aceite incoloro. Rendimiento: 31%. R_f: 0.35 (Hexano:AcOEt, 5:1). $[\alpha]_D^{25} +21.4$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.40-1.57 (m, 2H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.69 (s, 1H, NH), 1.74-1.92 (m, 2H, CHCH₂CH₂CH₂), 2.03-2.16 (m, 2H, CHCH₂CH₂CH₂), 4.43 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 4.36 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H, PhCHCH₂), 4.29 (dd, $J = 10.4, 3.8$ Hz, 1H, PhCHCH₂), 4.43 (dd, $J = 10.2, 3.8$ Hz, 1H, PhCHCH₂), 4.98 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, CH₂=CHCH₂), 5.04 (dc, $J = 17.1, 1.6$ Hz, 1H, CH₂=CHCH₂), 5.83 (ddt, $J = 17.0, 10.3, 6.6$ Hz, 1H, CH₂=CHCH₂), 7.30-7.48 (m, 5H, Ph).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 15.8, 19.3, 24.1, 33.9, 36.8, 39.3, 54.5, 66.1, 74.6, 114.8, 127.1, 128.6, 128.8, 138.4, 138.5, 173.2.

EMAR (EI): calculda para C₁₈H₂₆NO₂ [M+H]⁺: 288.1964, experimental: 288.1968.

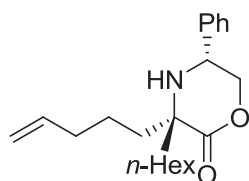
Síntesis de (3*R*,5*R*)-5-fenil-3-isobutil-3-(pent-4-enil)morfolin-2-ona (116).

Seguendo el procedimiento general F, a partir de 200 mg (0.82 mmol) de **113** se obtuvieron 119 mg (0.39 mmol) de **116** como un aceite incoloro. Rendimiento: 48%. R_f : 0.20 (Hexano:AcOEt, 10:1). $[\alpha]_D^{25} -2.1$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.41-1.67 (m, 4H, CHCH₂CH₂CH₂, NH), 1.81-1.94 (m, 3H, CHCH₂CH₂CH₂, CH₂CH(CH₃)₂), 1.98-2.16 (m, 3H, CHCH₂CH₂CH₂, CH₂CH(CH₃)₂), 4.24 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H, PhCHCH₂), 4.31 (dd, $J = 10.4, 3.3$ Hz, 1H, PhCHCH₂), 4.39 (dd, $J = 10.5, 3.3$ Hz, 1H, PhCHCH₂), 4.98 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, CH₂=CHCH₂), 5.04 (dc, $J = 17.3, 2.0$ Hz, 1H, CH₂=CHCH₂), 5.83 (ddt, $J = 17.0, 10.6, 6.8$ Hz, 1H, CH₂=CHCH₂), 7.30-7.47 (m, 5H, Ph).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 23.7, 24.1, 24.2, 25.1, 33.8, 41.4, 48.8, 53.6, 63.6, 75.0, 114.8, 127.2, 128.6, 128.8, 138.2, 138.4, 173.2.

EMAR (EI): calculda para C₁₉H₂₈NO₂ [M+H]⁺: 302.2120, experimental: 302.2115.

Síntesis de (3*S*,5*R*)-5-fenil-3-hexil-3-(pent-4-enil)morfolin-2-ona (117).

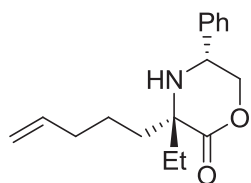
Seguendo el procedimiento general F, a partir de 100 mg (0.41 mmol) de **113** se obtuvieron 41 mg (0.12 mmol) de **117** como un aceite incoloro. Rendimiento: 30%. R_f : 0.40 (Hexano:AcOEt, 5:1). $[\alpha]_D^{25} -7.0$ (c 0.5, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.86-0.92 (m, 3H, CH₂CH₃), 1.22-1.36 (m, 7H, 3xCH₂, NH), 1.40-1.59 (m, 3H, CH₂CH₂), 1.62-1.78 (m, 2H, CH₂), 1.80-1.96 (m, 2H, CH₂), 1.97-2.16 (m, 3H, CH₂CH₂), 4.17-4.32 (m, 2H, PhCHCH₂), 4.37 (dt, $J = 10.5, 3.1$ Hz, 1H, PhCHCH₂), 4.97 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, CH₂=CHCH₂), 5.00-5.08 (m, 1H, CH₂=CHCH₂), 5.83 (ddt, $J = 17.0, 10.3, 6.7$ Hz, 1H, CH₂=CHCH₂), 7.28-7.48 (m, 5H, Ph).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 22.5, 23.6, 23.8, 29.5, 31.7, 33.8, 39.9, 40.2, 53.5, 63.6, 75.0, 114.8, 127.2, 128.6, 128.8, 138.3, 138.5, 173.1.

EMAR (EI): calculda para $C_{21}H_{32}NO_2$: 330.2428 $[M+H]^+$, experimental: 330.2438.

Síntesis de (3S,5R)-3-etil-5-fenil-3-(pent-4-enil)morfolin-2-ona (**118**).



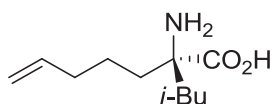
Siguiendo el procedimiento general F, a partir de 53 mg (0.22 mmol) de **113** se obtuvieron 28 mg (0.10 mmol) de **118** como un aceite incoloro. Rendimiento: 46%. R_f : 0.41 (Hexano:AcOEt, 5:1). $[\alpha]_D^{25} +7.5$ (c 1.0, $CHCl_3$).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.24-1.31 (m, 1H, $CHCH_2CH_2CH_2$), 1.41-1.55 (m, 2H, $CHCH_2CH_2CH_2$, CH_2CH_3), 1.71-1.83 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.83-1.93 (m, 2H, $CHCH_2CH_2CH_2$), 2.02-2.17 (m, 3H, $CHCH_2CH_2CH_2$, NH), 4.20-4.32 (m, 2H, $PhCHCH_2$), 4.36 (dd, $J = 10.3, 3.5$ Hz, 1H, $PhCHCH_2$), 4.98 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, $CH_2=CHCH_2$), 5.04 (dc, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1H, $CH_2=CHCH_2$), 5.83 (ddt, $J = 17.1, 10.3, 6.7$ Hz, 1H, $CH_2=CHCH_2$), 7.30-7.48 (m, 5H, Ph).

^{13}C RMN (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 8.0, 23.7, 32.2, 33.8, 39.4, 53.5, 63.8, 74.8, 114.8, 127.2, 128.6, 128.8, 138.1, 138.4, 172.9.

EMAR (EI): calculda para $C_{17}H_{24}NO_2$ $[M+H]^+$: 274.1807, experimental: 274.1813.

Síntesis del ácido (R)-2-amino-2-isobutilhept-6-enoico (**119**).



Siguiendo el procedimiento general A, a partir de 130 mg (0.43 mmol) de **117** se obtuvieron 50 mg (0.22 mmol) de **119** como un sólido blanco. Rendimiento: 60%. Punto de fusión: 269-271 °C. $[\alpha]_D^{25} -8.7$ (c 1.1, MeOH).

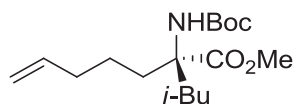
1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 0.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, $CH_2CH(CH_3)_2$), 1.33-1.48 (m, 1H, $CHCH_2CH_2CH_2$), 1.48-1.60 (m, 1H, $CHCH_2CH_2CH_2$), 1.60-1.73 (m, 2H, $CHCH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$), 1.74-1.92 (m, 3H, $CHCH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$), 2.07 (c, $J = 6.9$ Hz, 2H,

CHCH₂CH₂CH₂), 4.95 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CH₂=CHCH₂), 5.02 (dc, *J* = 17.2, 1.9 Hz, 1H, CH₂=CHCH₂), 5.80 (ddt, *J* = 17.0, 10.4, 6.9 Hz, 1H, CH₂=CHCH₂).

¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ 23.3, 23.8, 25.0, 25.2, 34.8, 38.7, 46.5, 65.5, 115.5, 139.2, 175.0.

EMAR (EI): calculada para C₁₁H₂₂NO₂ [M+H]⁺: 200.1651, experimental: 200.1645.

Síntesis de (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-isobutilhept-6-enoato de metilo (**120**).

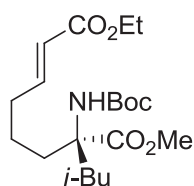


Siguiendo el procedimiento general B a partir de 54 mg (0.27 mmol) de **119** se obtuvieron 60 mg (0.19 mmol) de **120** como un aceite incoloro. Rendimiento: 70%. R_f: 0.45 (Hexano:AcOEt, 10:1). [α]_D²⁵ +2.7 (c 1.1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.76 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₂CH(CH₃)₂), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₂CH(CH₃)₂), 0.93-1.11 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.29-1.40 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.43 (s, 9H, **Boc**), 1.49-1.73 (m, 4H, CHCH₂CH₂CH₂, CH₂CH(CH₃)₂), 2.00 (c, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂CH(CH₃)₂), 2.27-2.42 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 3.73 (s, 3H, CO₂Me), 4.92 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH₂=CHCH₂), 4.97 (dc, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H, CH₂=CHCH₂), 5.65 (s a, 1H, NH), 5.73 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, CH₂=CHCH₂).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.8, 23.2, 23.8, 24.6, 28.4, 33.3, 35.9, 44.0, 52.4, 63.3, 78.9, 114.7, 138.3, 153.6, 175.3.

EMAR (EI): calculada para C₁₇H₃₂NO₄ [M+H]⁺: 314.2331, experimental: 314.2326.

Síntesis de (R,E)-7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-isobutiloct-2-enodioato de 1-etil y 8-metil (121).

Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 60 mg (0.19 mmol) de **120** se obtuvieron 70 mg (0.18 mmol) de **121** como un aceite incoloro. Rendimiento: 95%. R_f : 0.40 (Hexano:AcOEt, 5:1). $[\alpha]_D^{25} +3.0$ (c 0.9, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0.75 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.99-1.17 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.42 (s, 9H, Boc), 1.46-1.54 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.54-1.59 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.59-1.65 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.65-1.75 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.07-2.23 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.23-2.42 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.74 (s, 3H, CO_2Me), 4.16 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.65 (s a, 1H, NH), 5.77 (dt, $J = 15.7, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$), 6.87 (dt, $J = 15.7, 6.8$, Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 22.4, 22.8, 23.7, 24.5, 28.3, 31.7, 35.8, 44.0, 52.5, 60.1, 63.2, 79.0, 121.5, 148.4, 153.6, 166.6, 175.0.

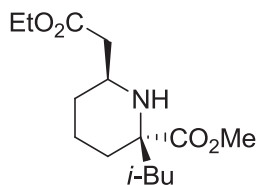
EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 386.2543, experimental: 386.2537.

Síntesis de (2R,6S)-6-(etoxicarbonilmetil)-2-isobutil-2-(metoxicarbonil)piperidina (122) y de (2R,6R)-6-(etoxicarbonilmetil)-2-isobutil-2-(metoxicarbonil)piperidina (epi-epi-122).

Siguiendo el procedimiento general D, a partir de 70 mg (0.18 mmol) de **121** se obtuvieron 27 mg (0.09 mmol, rendimiento: 52%) de **122** y 7 mg (0.03 mmol, rendimiento: 14%) de epi-**122** ambos como aceites incoloros.

Isómero mayoritario (122).

R_f: 0.30 (Hexano:AcOEt, 1:1). $[\alpha]_D^{25} +2.6$ (c 1.1, CHCl₃).



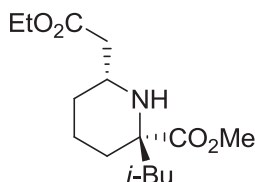
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₂CH(CH₃)₂), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.10 (cd, *J* = 12.1, 3.7 Hz, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.20-1.37 (m, 2H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.47-1.61 (m, 3H, CH₂CH(CH₃)₂, CHCH₂CH₂CH₂), 1.61-1.75 (m, 2H, CHCH₂CH₂CH₂, CH₂CH(CH₃)₂), 2.16-2.23 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 2.32-2.36 (m, 2H, CHCH₂CO₂Et), 2.93-3.05 (m, 1H, CHCH₂CO₂Et), 3.71 (s, 3H, CO₂Me), 4.14 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 21.9, 23.6, 24.4, 24.4, 31.6, 33.3, 41.9, 49.8, 51.2, 51.6, 60.4, 63.1, 172.1, 176.4.

EMAR (EI): calculada para C₁₅H₂₈NO₄ [M+H]⁺: 286.2018, experimental: 286.2013.

Isómero minoritario (epi-122).

R_f: 0.13 (Hexano:AcOEt, 1:1). $[\alpha]_D^{25} -6.2$ (c= 0.1 in CHCl₃).

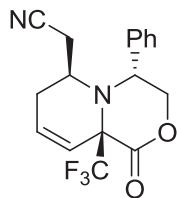


¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.75 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₂CH(CH₃)₂), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.05-1.12 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.50-1.78 (m, 7H, CHCH₂CH₂CH₂, CH₂CH(CH₃)₂), 1.96 (dd, *J* = 13.6, 4.0 Hz, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 2.28-2.36 (m, 2H, CHCH₂CO₂Et), 3.03-3.13 (m, 1H, CHCH₂CO₂Et), 3.64 (s, 3H, CO₂Me), 4.08 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 19.9, 22.8, 23.7, 24.3, 29.7, 31.5, 32.9, 40.8, 47.1, 52.0, 60.5, 60.7, 172.2, 176.8.

EMAR (EI): calculada para C₁₅H₂₈NO₄ [M+H]⁺: 286.2018, experimental: 286.2013.

Síntesis de (4*R*,6*S*,9*aS*)-6-(cianometil)-4-fenil-9a-(trifluorometil)-3,4,6,7-tetrahidropirido[2,1-*c*][1,4]oxazin-1(9*aH*)-ona (129).



A una disolución de **125**¹⁵⁸ (246 mg, 0.44 mmol) en 2.2 mL de DMSO se adicionaron 86 mg de NaCN (1.74 mmol). La mezcla se dejó en agitación bajo irradiación por microondas a 90 °C durante 1 hora y posteriormente se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase acuosa se extrajo tres veces con AcOEt y la fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄. El filtrado se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 123 mg de **129** (0.37 mmol) como un aceite incoloro. Rendimiento: 84%. R_f: 0.21 (Hexano:AcOEt, 3:1); [α]_D²⁵ -171.4 (c 1.0, CHCl₃).

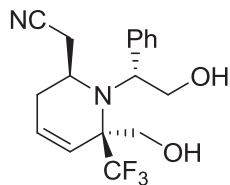
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.97-2.08 (m, 1H, CHCH₂CH), 2.21-2.33 (m, 1H, CHCH₂CH), 2.43 (dd, *J* = 16.8, 7.2 Hz, 1H, CHCH₂CN), 2.61 (dd, *J* = 16.8, 7.3 Hz, 1H, CHCH₂CN), 3.38 (cd, *J* = 7.2, 3.7 Hz, 1H, CHCH₂CN), 4.36-4.42 (m, 1H, (Ph)CHCH₂), 4.63 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, (Ph)CHCH₂), 5.06 (dd, *J* = 11.6, 3.5 Hz, 1H, (Ph)CHCH₂), 6.25 (ddd, *J* = 10.4, 5.3, 3.5 Hz, 1H, CH₂CH=CH), 6.44 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, CH₂CH=CH), 7.13-7.18 (m, 2H, **Ph**), 7.34-7.42 (m, 3H, **Ph**).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 24.1 (c, ³*J*_{CF} = 3.3 Hz), 26.9, 49.8, 60.3, 64.6 (c, ²*J*_{CF} = 28.5 Hz), 71.0 (c, ³*J*_{CF} = 3.4 Hz), 117.7, 122.4 (c, ⁴*J*_{CF} = 1.1 Hz), 124.2 (c, ¹*J*_{CF} = 291.4 Hz), 127.1, 128.4, 128.8, 129.2, 138.2, 164.7 (c, ⁴*J*_{CF} = 1.3 Hz).

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -72.4 (s, 3F).

EMAR (EI): calculada para C₁₇H₁₅F₃N₂O₂ [M]⁺: 336.1086, experimental: 336.1092.

Síntesis de (2S,6S)-2-(cianometil)-6-(hidroximetil)-1-((R)-2-hidroxi-1-feniletil)-6-(trifluorometil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (130).



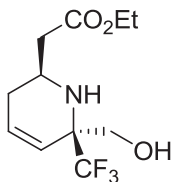
A una disolución de 58 mg de **129** (0.173 mmol) en 1.7 mL de THF se adicionaron 11 mg de LiBH₄ (0.52 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 3 horas. A continuación, el crudo de reacción se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt tres veces. Tras secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ se eliminó el disolvente a vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 52 mg de **130** (0.154 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 89%. R_f: 0.34 (Hexano:AcOEt, 1:4). Punto de fusión: 114-116 °C. [α]²⁵_D +33.7 (c 0.9, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, CHCH₂CH), 2.27 (dd, *J* = 16.7, 11.1 Hz, 1H, CHCH₂CH), 2.34 (dd, *J* = 16.7, 6.6 Hz, 1H, CHCH₂CN), 2.45-2.58 (m, 1H, CHCH₂CN), 3.57 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂OH), 3.71 (dd, *J* = 11.1, 3.4 Hz, 1H, (Ph)CHCH₂), 3.81 (s a, 1H, OH), 3.88-3.97 (m, 1H, CHCH₂CN), 4.14 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂OH), 4.26 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H, (Ph)CHCH₂), 4.56 (dd, *J* = 10.5, 3.2 Hz, 1H, (Ph)CHCH₂), 4.77 (s a, 1H, OH), 5.71 (dd, *J* = 10.2, 2.8 Hz, 1H, CH=CHCH₂), 6.21-6.29 (m, 1H, CH=CHCH₂), 7.31-7.49 (m, 5H, Ph).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.1 (c, ³J_{CF} = 4.4 Hz), 29.2, 46.4, 60.2, 60.4 (c, ¹J_{CF} = 1.4 Hz), 62.3, 64.9 (c, ²J_{CF} = 23.3 Hz), 118.9 (c, ⁴J_{CF} = 1.3 Hz), 123.9 (c, ³J_{CF} = 2.7 Hz), 125.8 (c, ¹J_{CF} = 289.1 Hz), 128.0 (c, ⁴J_{CF} = 1.4 Hz), 128.5, 129.1, 129.8, 137.6.

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -72.0 (s, 3F).

EMAR (EI): calculada para C₁₇H₂₀F₃N₂O₂ [M+H]⁺: 341.1477, experimental: 341.1471.

Síntesis de (2S,6S)-2-(etoxicarbonilmetil)-6-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (131).

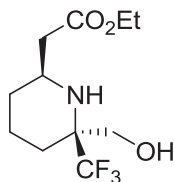
0.78 mL de AcCl (10.97 mmol) se adicionaron gota a gota a 2 mL de EtOH a temperatura ambiente. 0.60 mL (2.35 mmol) de la disolución de HCl en EtOH 4M resultante se adicionaron a 20 mg de **130** (0.059 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a 75 °C durante 4 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con AcOEt tres veces y la fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄. El filtrado se concentró a vacío y se purificó a través de cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 12 mg de **131** (0.045 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 76%. R_f: 0.28 (Hexano:AcOEt, 1:1). Punto de fusión: 82-83 °C. $[\alpha]_D^{25} -25.8$ (c 0.8, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.92-2.08 (m, 2H, CHCH₂CH), 2.42-2.56 (m, 2H, CH₂CO₂Et), 2.67 (s, 2H, NH, OH), 3.28-3.37 (m, 1H, CHCH₂COEt), 3.77 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, CH₂OH), 3.84 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH₂OH), 4.16 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 5.54 (ddd, *J* = 10.2, 2.5, 1.4 Hz, 1H, CH=CHCH₂), 6.09 (ddd, *J* = 10.1, 5.2, 2.7 Hz, 1H, CH=CHCH₂).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 30.8, 40.0, 44.5, 60.9, 61.9 (c, ²*J*_{CF} = 25.3 Hz), 62.0, 121.5 (c, ³*J*_{CF} = 2.0 Hz), 125.9 (c, ¹*J*_{CF} = 284.2 Hz), 131.2, 172.4.

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -77.3 (s, 3F).

EMAR (EI): calculada para C₁₁H₁₇F₃NO₃ [M+H]⁺: 268.1161, experimental: 268.1159.

Síntesis de (2S,6S)-6-(etoxicarbonilmetil)-2-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)piperidina (132).**piperidina (132).**

A una disolución de 28 mg de **131** (0.105 mmol) en 2.6 mL de EtOH se adicionaron 56 mg de Pd-C al 10% (0.052 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 2 horas y a continuación se filtró y concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel

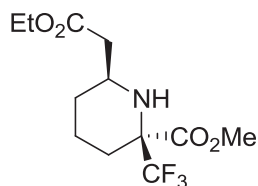
obteniéndose 24 mg de **132** (0.09 mmol) como un aceite incoloro. Rendimiento: 85%. R_f : 0.27 (Hexano:AcOEt, 1:1). $[\alpha]_D^{25} +16.6$ (c 1.2, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.13-1.22 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.45-1.68 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 1.73-1.78 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.29-2.47 (m, 3H, CH₂CO₂Et, NH), 3.05-3.13 (m, 1H, CHCH₂CO₂Et), 3.75 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, CH₂OH), 3.95 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, CH₂OH), 4.15 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 19.7, 24.0 (c, ³ $J_{CF} = 2.0$ Hz), 30.6, 41.1, 47.0, 58.6, 59.7 (c, ² $J_{CF} = 24.2$ Hz), 60.8, 127.0 (c, ¹ $J_{CF} = 284.6$ Hz), 172.4.

¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -80.1 (s, 3F).

EMAR (EI): calculada para C₁₁H₁₉F₃NO₃ [M+H]⁺: 270.1317, experimental: 270.1316.

Síntesis de (2S,6S)-6-(etoxicarbonilmetil)-2-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)piperidina (126).

A una disolución de 0.06 mL de (COCl)₂ (0.723 mmol) en 9.6 mL de DCM enfriada a -78 °C se adicionaron 0.10 mL de DMSO (1.446 mmol) gota a gota. Tras 10 minutos se adicionó una disolución de 65 mg (0.241 mmol) de **132** en 2.4 mL de DCM y la mezcla se mantuvo en agitación durante 1 hora. A continuación

se adicionó 0.30 mL de Et₃N (2.17 mmol) y se dejó subir la temperatura hasta 0 °C. Transcurridos 10 minutos, el crudo de reacción se hidrolizó con una disolución acuosa

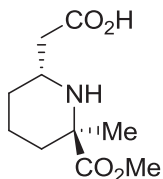
saturada de NH_4Cl . La fase acuosa se extrajo con DCM tres veces y la fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 . El filtrado se concentró a vacío y el residuo seco se filtró sobre una pequeña capa de sílica gel empleando una mezcla hexano:AcOEt (1:1) como eluyente. El aldehído resultante se redisolvió en 0.8 mL de una mezcla *t*-BuOH/THF (2:1) y se adicionaron 0.765 mL de 2-metil-2-buteno (7.23 mmol) seguido de una disolución formada por NaClO_2 (2.41 mmol) y NaH_2PO_4 (2.41 mmol) en 4.8 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y a continuación se hidrolizó el crudo de reacción con 0.6 mL de agua y se extrajo tres veces con AcOEt. Tras secar la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se eliminó el disolvente a vacío. El crudo seco se redisolvió en 2.4 mL de una mezcla PhMe:MeOH (2.5:1) y se enfrió a 0 °C. Finalmente, se añadieron gota a gota 0.18 mL de una disolución de TMSCHN_2 2M en hexano (0.36 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación durante 30 minutos. A continuación se adicionaron unas gotas de AcOH y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 21 mg de **126** (0.135 mmol) como un aceite incoloro. Rendimiento: 56%. R_f : 0.30 (Hexano:AcOEt, 5:1). $[\alpha]_D^{25} +0.9$ (c 0.8, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.16 (cd, $J = 12.1, 3.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.28-1.40 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.55-1.62 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.66 (td, $J = 12.8, 4.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.75-1.83 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.30-2.38 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.90-3.00 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.14 (s a, 1H, NH), 3.84 (s, 3H, CO_2Me), 4.16 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 20.6, 25.7 (c, $^3J_{\text{CF}} = 1.6$ Hz), 30.5, 41.5, 49.4, 53.1, 60.6, 66.7 (c, $^2J_{\text{CF}} = 26.7$ Hz), 124.2 (c, $^1J_{\text{CF}} = 283.8$ Hz), 169.5, 171.7.

^{19}F RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -78.4 (s, 3F).

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 298.1266, experimental: 298.1262.

Síntesis del ácido 2-((2S,6S)-6-(metoxicarbonil)-6-metilpiperidin-2-il)acético (135).

A una disolución de 50 mg de **107** (0.164 mmol) en 3.3 mL de MeOH se adicionó 115 mg de Pd(OH)₂ al 20% (0.164 mmol). La mezcla se dejó en agitación bajo atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. A continuación se filtró el crudo de reacción y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en

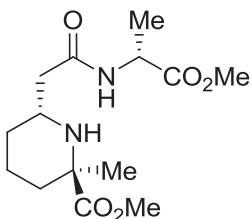
columna de sílica gel obteniéndose 35 mg de **135** (0.161 mmol) como un aceite incoloro.

Rendimiento: 98%. R_f: 0.2 (Hexano:AcOEt, 1:2). [α]²⁵_D +2.8 (c 1.4, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.41 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH), 1.63 (s, 3H, Me), 1.64-1.87 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.22-2.32 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.52 (dd, J = 16.3, 3.1 Hz, 1H, CHCH₂CO₂H), 2.77 (dd, J = 17.1, 9.2 Hz, 1H, CHCH₂CO₂H), 3.30-3.40 (m, 1H, CHCH₂CO₂H), 3.79 (s, 3H, CO₂Me).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 20.7, 25.6, 27.7, 31.9, 39.3, 52.5, 53.1, 62.0, 171.8, 175.6.

EMAR (EI): calculada para C₁₀H₁₈NO₄ [M+H]⁺: 216.1240, experimental: 216.126.

Síntesis de (2R,6R)-6-(2-((R)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-metilpiperidina-2-carboxilato de metilo (136).

A una disolución de 35 mg de **135** (0.161 mmol) en 1.6 mL de DMF enfriada a 0 °C se adicionó 0.05 mL de DIC (0.322 mmol), 44 mg de HOBT (0.322 mmol), 45 mg de D-Ala-OMe (0.322 mmol) y 10 mg de DMAP (0.08 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 12 horas desde 0 °C hasta temperatura ambiente.

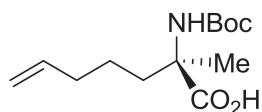
Transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo tres veces con AcOEt. La fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna *flash* de sílica gel obteniéndose 30 mg de **136** (0.10 mmol) como un aceite incoloro. Rendimiento: 62%. R_f: 0.23 (Hexano:AcOEt, 1:10). [α]²⁵_D -6.5 (c 0.5, CHCl₃).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.23 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.31 (s, 3H, **Me**), 1.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Me}$), 1.52-1.60 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.65-1.75 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.19-2.25 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.31 (s, 1H, $\text{CHNH}(\text{C})$), 2.26 (dd, $J = 15.5, 7.1$ Hz, 1H CHCH_2CONH), 2.36 (dd, $J = 15.5, 4.2$ Hz, 1H, CHCH_2CONH), 2.95-3.05 (m, 1H, CHCH_2CONH), 3.72 (s, 3H, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Me}$), 3.73 (s, 3H, $(\text{C})\text{CO}_2\text{Me}$), 4.59 (c, $J = 7.2$ Hz, 1H, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Me}$), 7.54 (d, $J = 7.0$ Hz, **CONH**).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 18.2, 22.0, 28.6, 30.1, 33.8, 42.9, 47.9, 50.0, 52.1, 52.3, 60.4, 170.7, 173.6, 176.5.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 301.1763, experimental: 301.1772.

Síntesis del ácido (*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-metilhept-6-enoico (**138**).



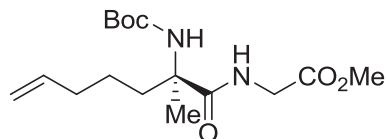
A una disolución de 115 mg de **80** (0.80 mmol) en 8 mL de una mezcla THF:H₂O (2:1) se adicionó 0.8 mL de una disolución acuosa de NaOH al 10% y 526 mg de Boc₂O (2.41 mmol). Tras 12 horas en agitación a temperatura ambiente se adicionaron 10 mL de H₂O, se evaporó el disolvente orgánico y la fase acuosa se lavó con AcOEt. A continuación, se aciduló la fase acuosa con una disolución de ácido cítrico al 10% hasta pH=3. Tras la extracción repetida de la fase acuosa con AcOEt, la fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 144 mg de **138** (0.56 mmol) como un aceite incoloro. Rendimiento: 70%. R_f: 0.22 (Hexano:AcOEt, 1:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -9.3$ (c 1.1, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20-1.42 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.36 (s, 9H, **Boc**), 1.46 (s, 3H, **Me**), 1.68-1.80 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.98 (c, 3H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.84-4.98 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 5.69 (ddt, $J = 17.0, 10.3, 6.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 9.90 (s, 1H, **NH**).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 23.1, 23.3, 28.3, 33.5, 36.5, 59.5, 115.0, 138.1.

EMAR (ESI): calculada para $\text{NaC}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8$ $[\text{2M}+\text{Na}]^+$: 537.3146, experimental: 537.3151.

Síntesis de (R)-2-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-metilhept-6-enamido)acetato de metilo (139**).**



A una disolución de 144 mg de **138** (0.56 mmol) en 5.6 mL de DMF enfriada a 0 °C se adicionó 0.18 mL de DIC (1.12 mmol), 151 mg de HOBT (1.12 mmol), 140 mg de Gly-OMe (1.12 mmol) y 34 mg de DMAP (0.28 mmol). La

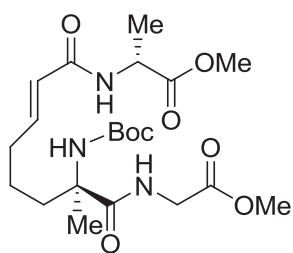
mezcla se dejó en agitación durante 12 horas desde 0 °C hasta temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo tres veces con AcOEt. La fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna *flash* de sílica gel obteniéndose 154 mg de **139** (0.47 mmol) como un aceite incoloro. Rendimiento: 84%. R_f : 0.39 (DCM:MeOH, 20:1). $[\alpha]_D^{25} -1.2$ (c 1.1, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25-1.45 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.41 (s, 9H, **Boc**), 1.47 (s, 3H, **Me**), 1.78 (ddd, $J = 13.8, 11.5, 5.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.85-1.96 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.02 (c, $J = 6.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.72 (s, 3H, CO_2Me), 4.02 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 4.89-5.02 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.15 (s a, 1H, **NHBoc**), 5.74 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 6.87 (t, $J = 4.6$ Hz, $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 22.8, 23.2, 28.2, 33.5, 37.1, 41.4, 52.2, 59.6, 80.0, 114.9, 138.1, 154.6, 170.2, 174.5.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329.2076, experimental: 329.2076.

Síntesis de (R)-2-((R,E)-7-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(2-metoxi-2-oxoetilamino)-7-metil-8-oxooct-2-enamido)propanoato de metilo (141).



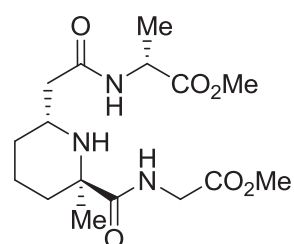
A una disolución de 93 mg de **139** (0.28 mmol) en 1.4 mL de DCM se adicionó 88 mg de 2-acrilamido propanoato de metilo **140**¹⁶⁰ (0.56 mmol) y 24 mg de catalizador de Grubbs de segunda generación (0.028 mmol). La mezcla se dejó en agitación calentando a reflujo durante 1 hora. A continuación, el disolvente se eliminó a vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en columna *flash* de sílica gel obteniéndose 110 mg de una mezcla inseparable de **141** junto con el dímero **142** en una proporción 3:1 determinada por integración de su espectro de ¹H de RMN. Rendimiento: 71%. R_f: 0.29 (Hexano:AcOEt, 3:1).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.33-1.43 (m, 2H, CH₂=CHCH₂CH₂CH₂), 1.41 (s, 9H, **Boc**), 1.48 (s, 3H, **Me**), 1.78 (ddd, *J* = 13.8, 11.5, 5.1 Hz, 1H, CH₂=CHCH₂CH₂CH₂), 1.92-2.10 (m, 1H, CH₂=CHCH₂CH₂CH₂), 2.16 (c, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂=CHCH₂CH₂CH₂), 3.73 (s, 6H, NHCH(Me)CO₂Me, NHCH₂CO₂Me), 3.99 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, NHCH₂CO₂Me), 4.06 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, NHCH₂CO₂Me), 4.56-4.70 (m, 1H, NHCH(CH₃)CO₂Me), 5.30 (s a, 1H, NHBoc), 5.84 (dt, *J* = 15.4, 1.4 Hz, 1H, CH=CHCONH), 6.78 (dt, *J* = 15.4, 6.7 Hz, CH=CHCONH), 6.96 (t, *J* = 4.7 Hz, NHCH₂CO₂Me).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 18.3, 22.0, 23.3, 28.3, 31.6, 36.9, 41.4, 47.9, 48.3, 59.5, 60.3, 123.5, 144.4, 154.5, 163.8, 165.4, 170.4, 173.7.

Síntesis de (R)-2-(2-((2R,6R)-6-(2-metoxi-2-oxoetilcarbamoil)-6-metilpiperidin-2-yl)acetamido)propanoato de metilo (143).

Siguiendo el procedimiento general D, a partir de 23 mg (0.06 mmol) de **139** se obtuvieron 8 mg (0.02 mmol, rendimiento: 37%) de **143** como un aceite incoloro y 3 mg de una mezcla 1:2 de **143** y **epi-143** (0.01 mmol, rendimiento; 14%).

Isómero mayoritario (143)

R_f: 0.21 (DCM:MeOH, 20:1). $[\alpha]_D^{25} -8.1$ (c 0.8, CDCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.94-1.07 (m, 2H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.30 (s, 3H, **Me**), 1.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, NHCH(**Me**)CO₂Me), 1.44-1.56 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.57-1.66 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.72 (dc, *J* = 13.7, 3.4 Hz, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 2.19 (dd, *J* = 15.2, 10.1 Hz, 1H, CH₂CHCH₂CONH), 2.40 (dd, *J* = 15.2, 3.4 Hz, 1H, CH₂CHCH₂CONH), 2.50 (dt, *J* = 13.3, 2.9 Hz, CHCH₂CH₂CH₂), 3.16 (ddt, *J* = 11.6, 9.9, 2.9 Hz, 1H, CH₂CHCH₂CONH), 3.71 (s, 3H, NHCH₂CO₂**Me**), 3.73 (s, 3H, NHCH(**Me**)CO₂**Me**), 3.93 (dd, *J* = 17.7, 5.5 Hz, 1H, NHCH₂CO₂Me), 4.17 (dd, *J* = 17.7, 6.8 Hz, 1H, NHCH₂CO₂Me), 4.61 (c, *J* = 7.4 Hz, 1H, NHCH(**Me**)CO₂Me), 7.17 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, NHCH(**Me**)CO₂Me), 7.88 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, NHCH₂CO₂Me).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 18.4, 22.0, 29.7, 32.3, 34.2, 41.0, 43.4, 47.9, 50.4, 52.0, 52.5, 59.8, 170.8, 171.1, 174.1, 175.7.

EMAR (EI): calculada para C₁₆H₂₈N₂O₆ [M+H]⁺: 358.1978, experimental: 358.1989.

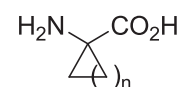
Capítulo 3

**Adiciones diastereoselectivas
intramoleculares de alil- y
propargilsilanos a cationes iminio:
síntesis de aminoácidos cíclicos y
bicíclicos cuaternarios**

3.1. ANTECEDENTES

3.1.1. Ácidos 1-aminocicloalcanocarboxílicos.

Dentro de los peptidomiméticos conformacionalmente restringidos, los ácidos 1-aminocicloalcanocarboxílicos (1-ACACs) son una importante familia de aminoácidos α,α -disustituidos.^{22e,106,154} Estructuralmente se caracterizan por presentar tanto la agrupación amino como ácido fuera del elemento de restricción (Figura 3.1). En cuanto a su nomenclatura se conocen como Ac_nC , donde n hace referencia al tamaño de ciclo que contienen.



1-ACACs

Figura 3.1.

En la naturaleza no se encuentran este tipo de estructuras de forma aislada, sin embargo se pueden localizar formando parte de compuestos con interesantes propiedades biológicas. Un ejemplo representativo lo constituye la *altemicidina* (Figura 3.2), que fue aislada por primera vez a partir de cepas de *Actinomyces* en 1989 y que se trata del único alcaloide monoterpénico con un esqueleto de tipo 6-azaindeno.¹⁶¹ Se le

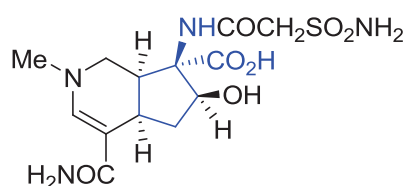


Figura 3.2.

atribuye una potente actividad contra el crecimiento de células tumorales como también una fuerte actividad acaricida. Por otra parte los derivados acilados han mostrado recientemente actividad inhibitoria frente a determinadas *t*-ARN sintetasas.¹⁶²

¹⁶¹ (a) Takahashi, A.; Kurasawa, S.; Ikeda, D.; Okami, Y.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1556-1561. (b) Takahashi, A.; Ikeda, D.; Nakamura, H.; Naganawa, H.; Kurasawa, S.; Okami, Y.; Takeuchi, T.; Iitaka, Y. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1562-1566.

¹⁶² (a) Banwell, M. G.; Crasto, C. F.; Easton, C. J.; Forrest, A. K.; Karoli, T.; March, D. R.; Mensah, L.; Nairn, M. R.; O'Hanlon, P. J.; Oldham, M. D.; Yue, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2263-2266. (b) Houge-Frydrych, C. S. V.; Gilpin, M. L.; Skett, P. W.; Tyler, J. W. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 364-372.

El diseño de nuevos ácidos 1-aminocicloalcanocarboxílicos (1-ACACs) junto con su posterior estudio al ser introducidos en cadenas peptídicas es una de las metas que más interés despierta entre los químicos orgánicos en el desarrollo de nuevos medicamentos. En este contexto, un ejemplo reciente son los antagonistas de receptores de neurokininas (Figura 3.3).¹⁶³ La neurokinina A, perteneciente a una familia de neuropéptidos ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y periférico, estimula de forma natural y específica los receptores del subtipo NK₂. El receptor NK₂ humano ha sido identificado y validado como una excelente diana terapéutica para el desarrollo de fármacos para el tratamiento de enfermedades respiratorias, gastrointestinales, genitourinarias y del sistema nervioso central.

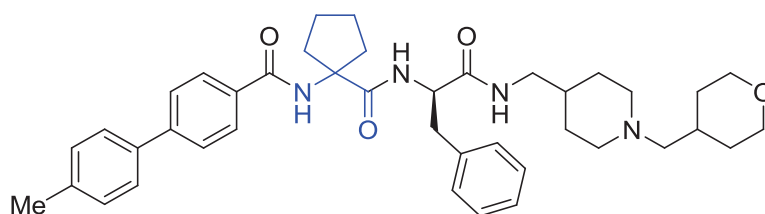


Figura 3.3.

Las estrategias sintéticas para la creación de este tipo de sistemas cíclicos son muy versátiles. En la bibliografía encontramos desde transformaciones de sustratos que originalmente presentan estructuras cíclicas, creación de anillos a través de diferentes reacciones de ciclación, cicloadiciones, reacciones de metátesis con cierre de anillo, etc.

Un ejemplo destacable que permite obtener ácidos 1-aminociclopent-3-eno-1-carboxílicos de un modo muy sencillo y económico es el descrito por *Cativiela y col.*¹⁶⁴ Esta ruta permite generar de forma racémica y en escala de multigramo derivados de tipo Ac₅C, muy interesantes dada la actividad biológica intrínseca que presentan como ligandos de receptores de

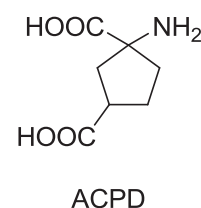


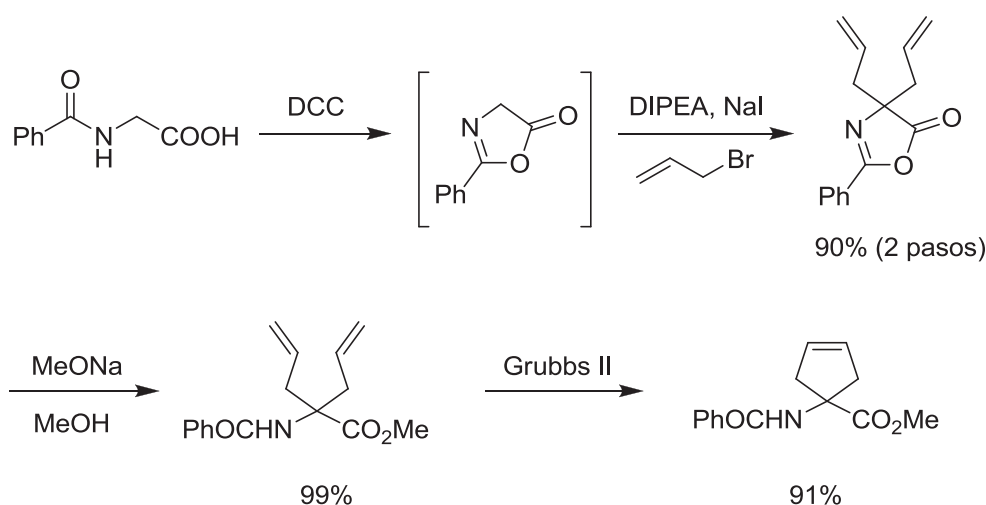
Figura 3.4.

¹⁶³ (a) Sisto, A.; Altamura, M.; Cardinali, F.; D'Andrea, P.; Rossi, C.; Fattori, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4841-4844. (b) Fattori, D.; Porcelloni, M.; D'Andrea, P.; Catalioto, R.-M.; Ettore, A.; Giuliani, S.; Marastoni, E.; Mauro, S.; Meini, S.; Rossi, C.; Altamura, M.; Maggi, C. A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4148-4165.

¹⁶⁴ Casabona, D.; Cativiela, C. *Synthesis* **2006**, 2440-2443.

glutamato. El ácido glutámico es el principal neurotransmisor presente en el sistema nervioso central y su análogo restringido, el ácido 1-aminociclopentano-1,3-dicarboxílico (ACPD), se comporta como un potente agonista de los receptores de glutamato (Figura 3.4). Por este motivo, los Ac_5c son considerados estructuras potenciales en el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de determinadas patologías neurodegenerativas.

La ruta sintética se inició a través de la dialquilación con bromuro de alilo en presencia de DIPEA y NaI de la oxazolona resultante de la ciclación de la amida derivada de la glicina. Tras la apertura del intermedio cíclico se llevó a cabo una metátesis con cierre de anillo empleando el catalizador de Grubbs de segunda generación. El ácido 1-aminociclopent-3-eno-1-carboxílico resultante presenta un doble enlace en su estructura susceptible de ser funcionalizado a través de diferentes procedimientos sintéticos (Esquema 3.1).



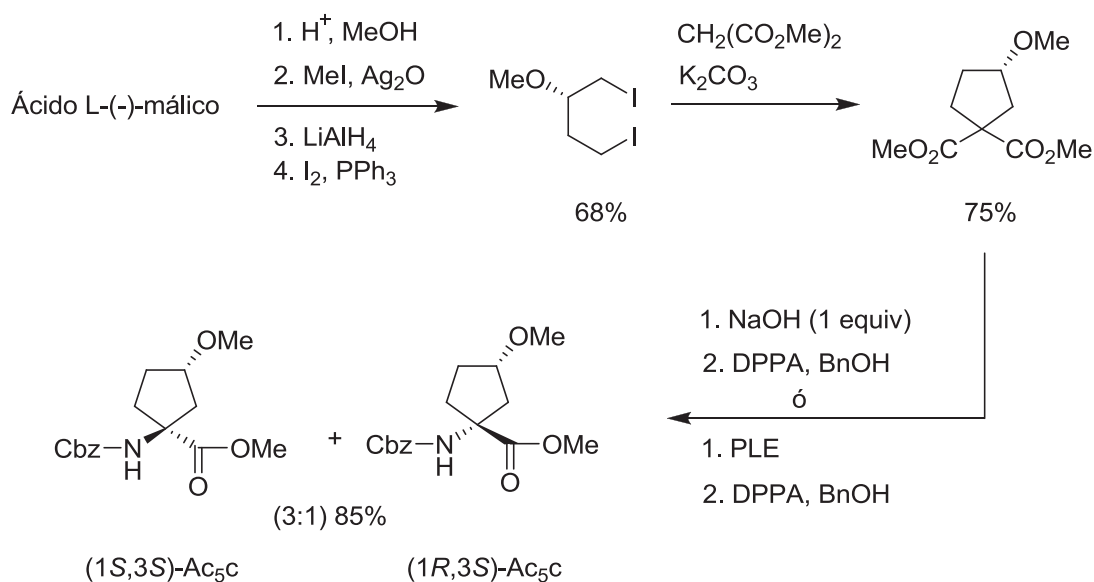
Esquema 3.1.

Se ha observado que los derivados simétricos de Ac_5c sustituidos en las posiciones γ ó δ generan una torsión de tipo helicoidal al ser introducidos en cadenas peptídicas pese a la ausencia de quiralidad en el carbono α , siendo necesaria quiralidad en dichas cadenas laterales.¹⁶⁵ Por esta razón, la demanda de compuestos ópticamente

¹⁶⁵ (a) Tanaka, M.; Demizu, Y.; Doi, M.; Kurihara, M.; Suemune, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5360-5363. (b) Tanaka, M.; Anan, K.; Demizu, Y.; Kurihara, M.; Doi, M.; Suemune, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11570-11571. (c) Royo, S.; Borggraeve, W. M. D.; Peggion, C.; Formaggio, F.; Crisma, M.; Jiménez, A.

puros en los últimos años ha generado un aumento de las publicaciones sobre síntesis asimétrica de 1-ACACs.

Tanaka y col. abordaron el diseño y síntesis de dos aminoácidos diastereoisoméricos conteniendo un centro quiral en su cadena lateral.¹⁶⁶ Ambos aminoácidos fueron sintetizados a partir de sucesivas transformaciones de ácido L-(-)-málico. Tras la esterificación del ácido málico, el alcohol secundario resultante fue convertido en el metil-éster derivado. A continuación, la reducción del diéster fue seguida de la iodación del alcohol transformándolo en el correspondiente intermedio diyodado (Esquema 3.2). La dialquilación del dimetil malonato con el diyoduro generó el diéster cíclico que fue posteriormente monohidrolizado con una disolución alcalina. Finalmente, el tratamiento de los ácidos con DPPA, vía reordenamiento de Curtius, generó los diastereoisómeros (1*S*,3*S*)-Ac₅C y (1*R*,3*S*)-Ac₅C en una proporción 3:1 con un 85% de rendimiento. Los estudios realizados sobre los oligómeros obtenidos revelaron una tendencia conformacional de tipo helicoidal tanto en disolución como en estado cristalino.

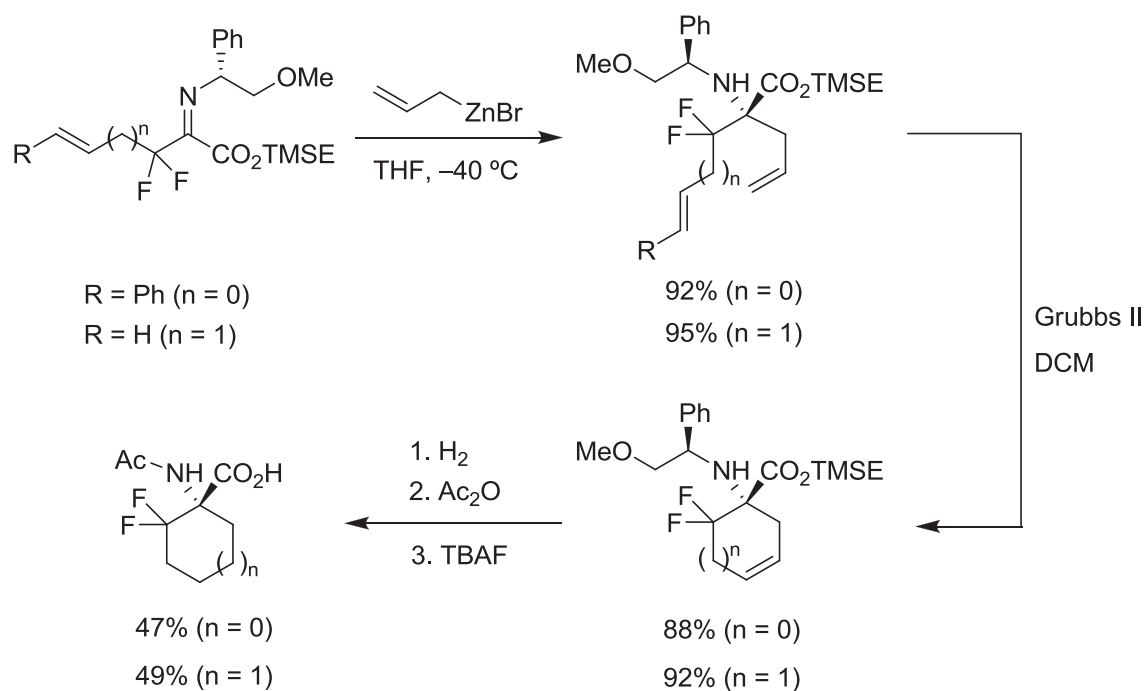


Esquema 3.2.

I.; Cativiela, C.; Toniolo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2036-2037.

¹⁶⁶ (a) Nagano, M.; Tanaka, M.; Doi, M.; Demizu, Y.; Kurihara, M.; Suemune, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1135-1137. (b) Demizu, Y.; Doi, M.; Kurihara, M.; Maruyama, T.; Suemune, H.; Tanaka, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2430-2439.

Nuestro grupo de investigación ha publicado varios trabajos en los últimos años sobre nuevas rutas para la preparación asimétrica de ACACs fluorados con excelentes resultados.¹⁶⁷ Los iminoésteres fluorados de partida se obtuvieron por alcoxicarbonilación de yoduros de imidoílo sintetizados a su vez a partir de los ácidos 2,2-difluoro-4-pentenoico y 2,2-difluoro-4-fenil-3-butenico. A continuación se llevó a cabo una adición quimio y estereoselectiva de una cadena alílica sobre el carbono imínico del iminoéster empleando bromuro de alilzinc a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 minutos (Esquema 3.3). La elevada estereoselectividad en la adición (98% *ed*) se consiguió gracias a la quelación del metal con el heteroátomo del *N*-sustituyente (OMe) que permitió que el ataque nucleofílico de la cadena alílica se llevase a cabo por la cara *re* de la imina. La ciclación de los aminoésteres, vía metátesis con cierre de anillo, generó los derivados fluorados cíclicos los cuales, tras la desprotección de las funciones amino y éster y



Esquema 3.3.

¹⁶⁷ (a) Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Rodrigo, V.; del Pozo, C.; Sanz-Cervera, J. F.; Simón, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4129-4132. (b) Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Rodrigo, V.; Sanz-Cervera, J. F.; Piera, J.; Simón-Fuentes, A.; del Pozo, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7019-7029. (c) Fustero, S.; Rodrigo, V.; Sánchez-Roselló, M.; Mojarrad, F.; Vicedo, A.; Moscardó, T.; del Pozo, C. J. *Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 943-950.

reducción del doble enlace, proporcionaron los derivados β,β -difluorados de ácidos 1-aminocicloalcanocarboxílicos de cinco y seis eslabones. Estos compuestos sirvieron de base para la preparación de inhibidores selectivos de catepsinas.¹⁶⁸

3.1.2. Derivados bicíclicos de la prolina y del ácido pipecólico.

Conociendo las propiedades estructurales intrínsecas de la prolina, no es de extrañar que en el desarrollo de peptidomiméticos biológicamente activos sea considerada como diana para su sustitución por subunidades todavía más rígidas (generalmente bicíclo). Los sistemas bicíclicos derivados de la prolina presentan una restricción conformacional adicional por lo que resultan interesantes *building blocks* en la síntesis y estudio de nuevos peptidomiméticos.

Actualmente el virus de la hepatitis C (VHC) afecta a 170 millones de personas en todo el mundo. Aproximadamente el 20% de los infectados desarrollarán cirrosis y cáncer hepático durante los próximos 10 años. La terapia farmacológica actual se basa en la administración de interferón en combinación con ribavirina, sin embargo la eficacia de este tratamiento es muy baja. Entre las nuevas dianas terapéuticas destinadas al desarrollo de fármacos que puedan combatir la enfermedad se encuentra la proteasa vírica NS3.¹⁶⁹ Esta proteasa está implicada en procesos vitales del virus VHC por lo que su inhibición bloquea la maduración y posterior replicación del virus. Tanto los fármacos *Telaprevir*¹⁷⁰ y *Boceprevir*,¹⁷¹ actualmente en el mercado, como la molécula P2 desarrollada por la empresa farmacéutica *Lilly* presentan actividad enzimática inhibitoria

¹⁶⁸ Fustero, S.; Rodrigo, V.; Sánchez-Roselló, M.; del Pozo, C.; Timoneda, J.; Frizler, M.; Sisay, M. T.; Bajorath, J.; Calle, L. P.; Cañada, F. J.; Jiménez-Barbero, J.; Gütschow, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5256-5260.

¹⁶⁹ Tsantrizos, Y. S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1252-1263.

¹⁷⁰ (a) Revill, P.; Serradell, N.; Bolós, J.; Rosa, E. *Drugs Future* **2007**, *32*, 788-798. (b) Tanoury, G. J.; Chen, M.; Cochran, J. E. International Pat., WO2007022459, Vertex Pharmaceuticals Inc., **2007**.

¹⁷¹ Venkatraman, S.; Bogen, S.; Arasappan, A.; Bennet, F.; Chen, K.; Jao, E.; Liu, Y.-T.; Lovey, R.; Hendreta, S.; Huang, Y.; Pan, W.; Parekh, T.; Pinto, P.; Popov, V.; Pike, R.; Ruan, S.; Santhanam, B.; Vibulbhan, B.; Wu, W.; Yang, W.; Kong, J.; Liang, X.; Wong, J.; Liu, R.; Butkiewicz, N.; Chase, R.; Hart, A.; Agrawal, S.; Ingravallo, P.; Pichardo, J.; Kong, R.; Baroudy, B.; Malcolm, B.; Guo, Z.; Prongay, A.; Madison, V.; Broske, L.; Cui, X.; Cheng, K.-C.; Hsieh, T. Y.; Brisson, J.-M.; Prelusky, D.; Korfmacher, W.; White, R.; Bogdanowich-Knipp, S.; Pavlovsky, A.; Bradley, P.; Saksena, A. K.; Ganguly, A.; Piwinski, J.; Girijavallabhan, V.; Njoroge, F. G. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6074-6086.

frente a la proteasa NS3 (Figura 3.5).¹⁷² Hay que destacar que en sus estructuras se ha sustituido una prolina por una subunidad de tipo bicicloprolina, íntimamente relacionada con la actividad biológica del peptidomimético.

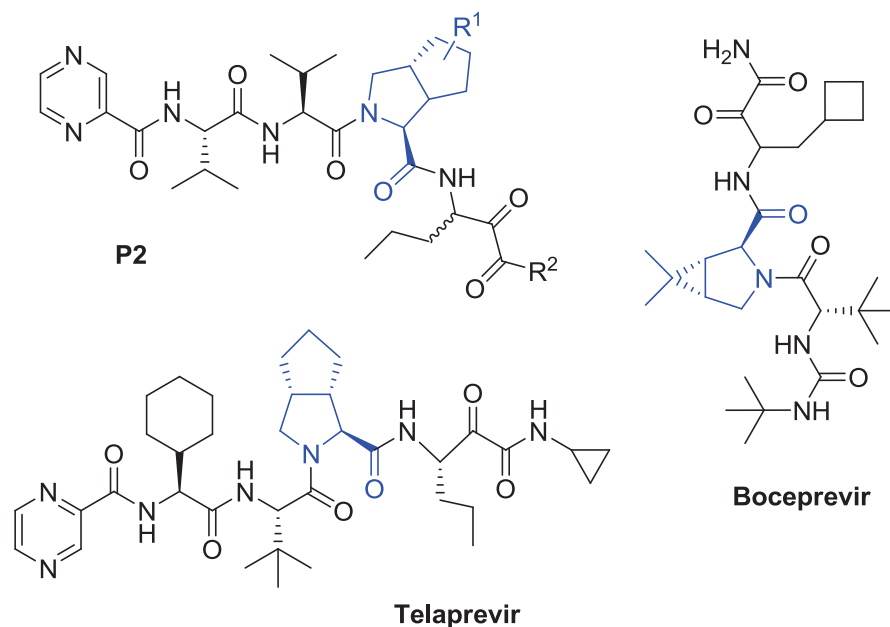


Figura 3.5.

Otros ejemplos representativos en los que se ha llevado a cabo este tipo de modificaciones estructurales son: análogos de TGF- α ,¹⁷³ inhibidores de PEP,¹⁷⁴ inhibidores de la proteasa HIV-1,¹⁷⁵ o ligandos FKBP12.¹⁷⁶

Las estructuras de tipo bicicloprolina pueden ser muy versátiles en función de en qué carbonos del anillo pirrolidínico se encuentre unido el segundo ciclo. Una peculiar

¹⁷² (a) Yip, Y.; Victor, F.; Lamar, J.; Johnson, R.; Wang, Q. M.; Barket, D.; Glass, J.; Jin, L.; Liu, L. F.; Venable, D.; Wakulchik, M.; Xie, C. P.; Heinz, B.; Villarreal, E.; Colacino, J.; Yumibe, N.; Tebbe, M.; Munroe, J.; Chen, S. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 251-256. (b) Yip, Y.; Victor, F.; Lamar, J.; Johnson, R.; Wang, Q. M.; Glass, J. I.; Yumibe, N.; Wakulchik, M.; Munroe, J.; Chen, S. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5007-5011. (c) Venkatraman, S.; Njoroge, F. G.; Wu, W. L.; Girijavallabhan, V.; Prongay, A. J.; Butkiewicz, N.; Pichardo, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1628-1632.

¹⁷³ Mellor, J. M.; Richards, N. G. J.; Sargood, K. J.; Anderson, D. W.; Chamberlin, S. G.; Davies, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6765-6768.

¹⁷⁴ Portevin, B.; Benoist, A.; Remond, G.; Herve, Y.; Vincent, M.; Lepagnol, J.; De Nanteuil, G. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2379-2391.

¹⁷⁵ Han, W.; Pelletier, J. C.; Hodge, C. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3615-3620.

¹⁷⁶ Limburg, D. C.; Thomas IV, B. E.; Li, J. H.; Fuller, M.; Spicer, D.; Chen, Y.; Guo, H.; Steiner, J. P.; Hamilton, G. S.; Wu, Y. Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3867-3870.

familia de prolinas α,α -disustituidas se generan cuando el carbono α se encuentra conectado con otra posición del anillo pirrolidínico a través de un puente alquilideno. Cuando esto sucede los sistemas bicíclicos resultantes se conocen como 2, n -alcanoprolinas (n = otra posición del anillo prolínico) (Figura 3.6, b y c).

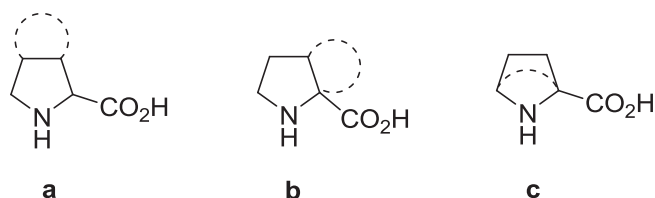
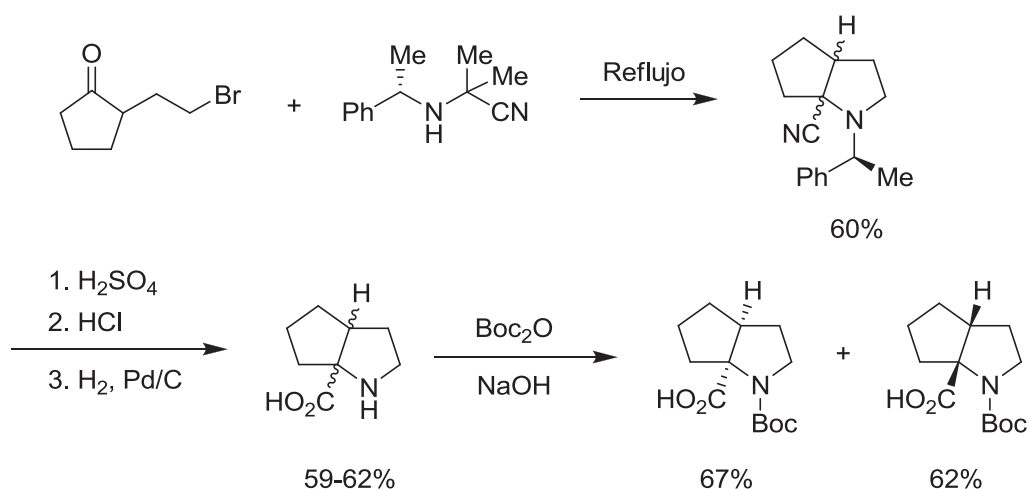


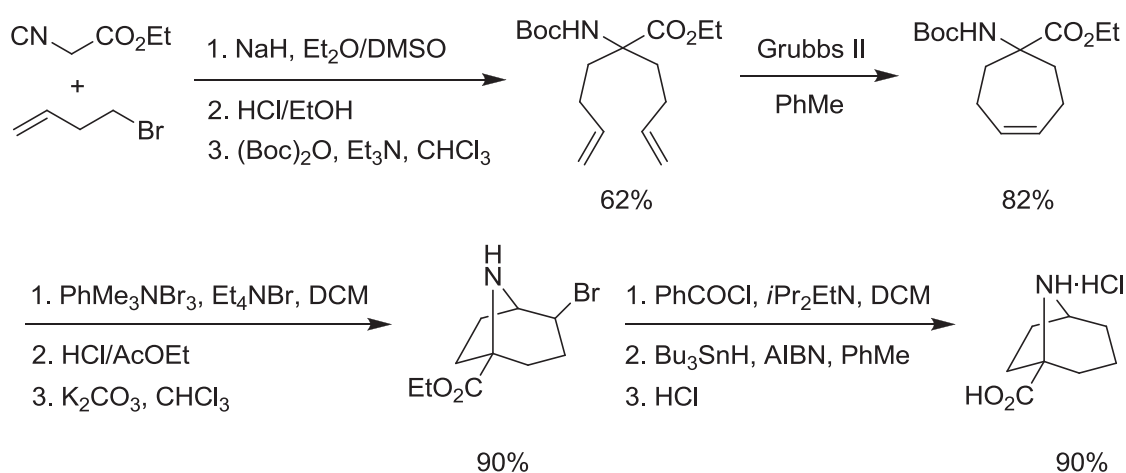
Figura 3.6.

En la bibliografía encontramos varios trabajos que describen la síntesis de 2,3-propanoprolinas de forma enantiopura.¹⁷⁷ El ejemplo más reciente lo publicó el grupo de Komarov en el año 2010 y en él se lleva a cabo la síntesis de (*R,R*)- y (*S,S*)-*cis*-2,3-propanoprolinas (Esquema 3.4). La etapa clave del proceso fue la reacción de la γ -bromocetona, previamente sintetizada, con el aminonitrilo quiral que contenía un fragmento (1*S*)-feniletilamina. Pese a que la formación de cuatro diastereoisómeros era factible, los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C únicamente mostraron la presencia de dos diastereoisómeros (1:1) que fueron fácilmente separables por cromatografía en columna. La configuración relativa de ambos compuestos fue determinada mediante experimentos bidimensionales confirmándose una disposición *cis* del grupo carbonilo respecto al protón del carbono terciario.

¹⁷⁷ (a) Ranatunga, S.; Del Valle, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2464-2466. (b) Turner, P. G.; Donohoe, T. J.; Cousins, R. P. C. *Chem. Commun.* **2004**, 1422-1423. (c) Kopylova, N. A.; Grygorenko, O. O.; Komarov, I. V.; Groth, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2868-2871.

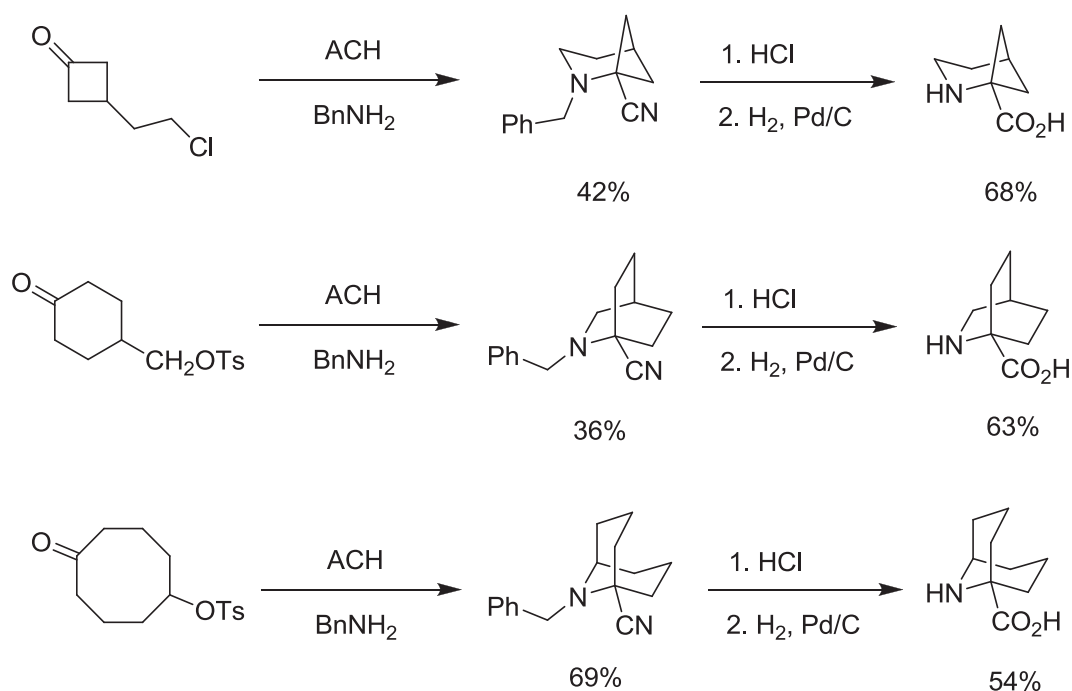

Esquema 3.4.

En el año 2007 *Cativiela y col.* publicaron un trabajo donde llevaron a cabo la síntesis racémica de 2,5-alcanoprolinas a través de sencillas transformaciones de reactivos fácilmente disponibles y con excelentes resultados.¹⁷⁸ En esta ruta, el isocianoacetato de etilo se hizo reaccionar con un exceso de 4-bromo-1-buteno para generar el derivado dialilado que fue posteriormente hidrolizado en presencia de HCl y debidamente protegido como carbamato (Esquema 3.5). El ciclo de siete miembros se obtuvo vía metátesis con cierre de anillo, mientras que el aducto de cinco miembros se sintetizó a través de una reacción de sustitución nucleofílica intramolecular a partir del intermedio dibromado.


Esquema 3.5.

¹⁷⁸ Casabona, D.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5056-5061.

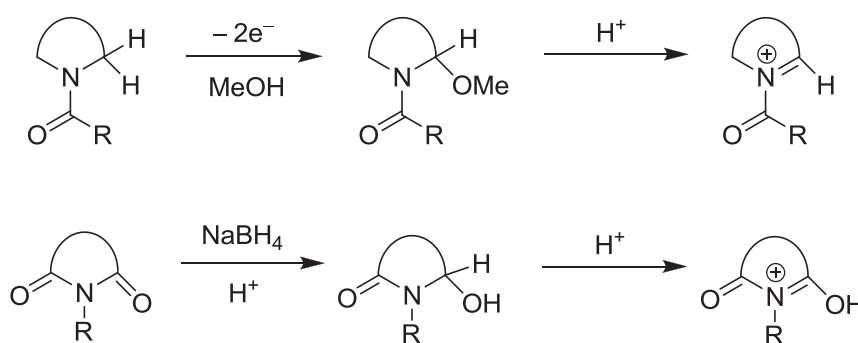
Los sistemas bicíclicos del ácido pipécólico también han sido motivo de estudio dada su similitud estructural con la prolina. Komarov y col. describieron la síntesis de análogos del ácido pipécólico conformacionalmente restringidos donde se había introducido un puente alquilideno entre el carbono 2 y el carbono ($n+3$).¹⁷⁹ La estrategia sintética se basó en una reacción de Strecker seguida de una ciclación intramolecular al hacer reaccionar diferentes cetonas cíclicas funcionalizadas, previamente preparadas en el laboratorio, con acetocianohidrina y bencilamina (Esquema 3.6). Finalmente, la hidrólisis con HCl y la desprotección por hidrogenólisis generó los derivados bicíclicos con buenos rendimientos y con la posibilidad de escalar la reacción.



Esquema 3.6.

¹⁷⁹ Radchenko, D. S.; Kopylova, N.; Grygorenko, O. O.; Komarov, I. V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5541-5544.

En términos generales la primera etapa para la reacción de adición de sistemas alil- o propargilsililos a cationes iminio es la correcta formación del intermedio catiónico. Los cationes iminio pueden ser preparados mediante la formación *in situ* de la sal de amonio cuaternaria a partir de la correspondiente amina o bien por activación de la imina en presencia de un ácido. En este contexto, *Speckamp y col.* fueron pioneros en el desarrollo de nuevas metodologías que permitiesen generar cationes iminio mediante oxidación electroquímica de amidas o a través de la reducción de imidas con NaBH_4 (Esquema 3.7).¹⁸²



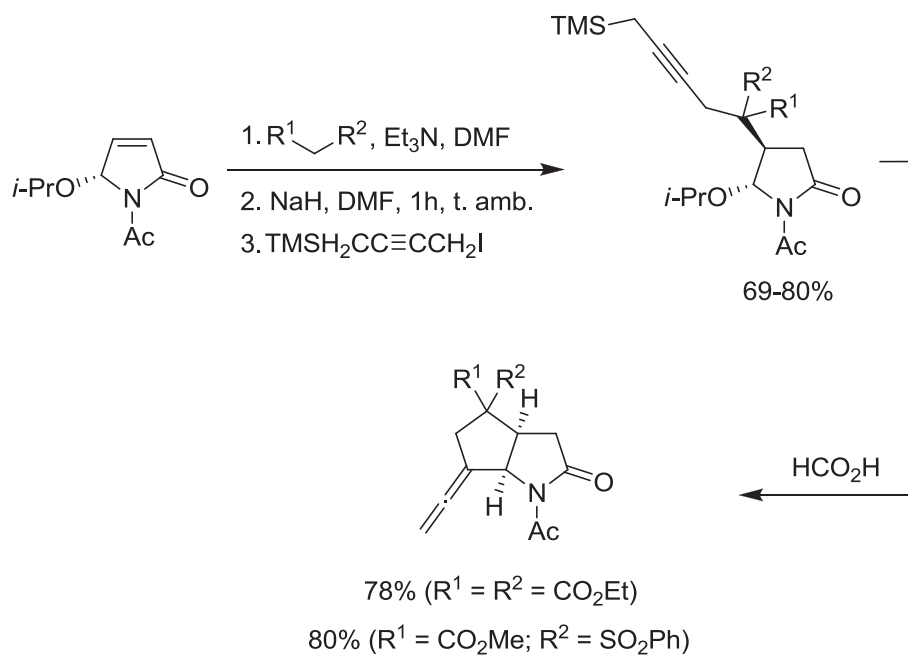
Esquema 3.7.

En 1992 este mismo grupo describió la síntesis asimétrica de (*R*)-1-acetil-5-isopropoxi-3-pirrolidin-2-ona a partir del ácido (*S*)-málico¹⁸³ que emplearon posteriormente en la síntesis de derivados 1-azabíclicos mediante una reacción de Michael seguida de la adición de propargiltrimetilsilano al correspondiente catión iminio.¹⁸⁴ Estos derivados bíclicos fueron transformados en precursores sintéticos del alcaloide roseofilina (Esquema 3.8).

¹⁸² (a) Hubert, J. C.; Wijnberg, J. B. P. A.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1437-1441. (b) Vijn, R. J.; Hiemstra, H.; Kok, J. J.; Knotter, M.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5019-5030. (c) Hiemstra, H.; Sno, H. A. M. M.; Vijn, R. J.; Spackamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4014-4020.

¹⁸³ Koot, W.-J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1059-1061.

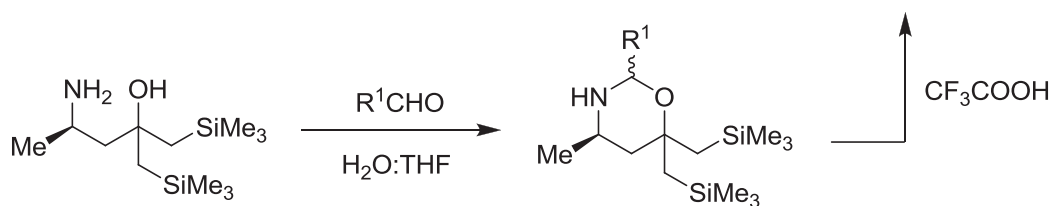
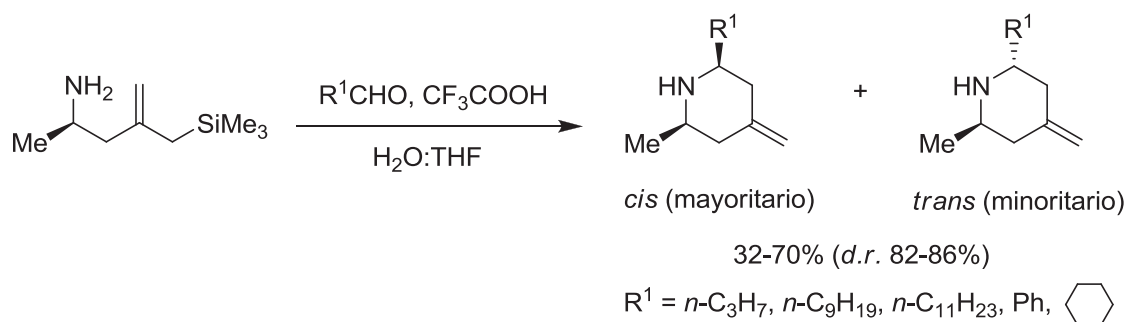
¹⁸⁴ Luker, T.; Koot, W.-J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 220-221.



Esquema 3.8.

Por otro lado, la activación de iminas empleando ácidos de Lewis o de Brønsted es otra estrategia para la generación de cationes iminio. Un ejemplo representativo es la ruta descrita por *Remuson y col.* para la obtención enantioselectiva de 4-metilenpiperidinas-2,6-*cis*-disustituidas a través de una adición intramolecular del alilsilano presente en la molécula, previa formación de la imina por condensación del β -aminoalilsilano con la correspondiente cetona, en presencia de ácido trifluoroacético (Esquema 3.9).¹⁸⁵ Para estudiar la diastereoselectividad de la ciclación emplearon paralelamente como sustrato de partida β -aminohidroxisilanos observando mejores diastereoselectividades. Posteriormente, esta metodología fue aplicada a la síntesis de los alcaloides (+)-241D y (+)-isolepnosina A.

¹⁸⁵ Monfray, J.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J.-C.; Remuson, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1025-1034.

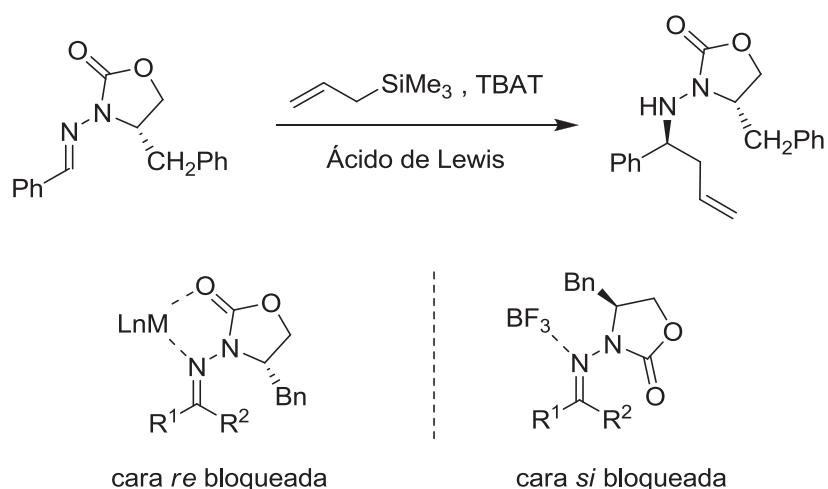


Esquema 3.9.

Otra posibilidad para llevar a cabo la adición de sistemas alilsililo a cationes iminio consiste en llevar a cabo una doble activación: por un lado la activación de la imina con un ácido de Lewis y por otro lado aumentar la nucleofilia del aliltrimetilsilano adicionando ion fluoruro al medio de reacción.¹⁸⁶ *Friestad y col.* fueron los primeros en desarrollar una metodología basada en la doble activación para la adición *intermolecular* estereoselectiva de alilsilanos a *N*-acilhidrazonas quirales en presencia de TBAT y $\text{In}(\text{OTf})_3$.¹⁸⁷ En este mismo trabajo, predicen la estereoquímica de la adición en función del ácido de Lewis empleado como activador de la nucleofilia del carbono imínico (Esquema 3.10), de tal modo que ácidos de Lewis monodentados como $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}$ favorecerían el ataque por la cara *re*, mientras que los bidentados como $\text{In}(\text{OTf})_3$ favorecen la adición por la cara *si* evitando de este modo la presencia de rotámeros en el medio de reacción al fijar la estructura.

¹⁸⁶ Chuit, C. C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C.; Young, J. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371-1448.

¹⁸⁷ Friestad, G. K.; Korapala, C. S.; Ding, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 281-289.



Esquema 3.10.

Como ya se ha comentado en los ejemplos anteriores, una de las aplicaciones más destacadas de la reacción de adición intramolecular de aliltrimetilsilanos a cationes iminio es la síntesis de sistemas bicíclicos de tipo pirrolizidínico e indolizidínico.¹⁸⁸ Estas estructuras abundan en la naturaleza formando parte del esqueleto de numerosos alcaloides tales como epilupinina,¹⁸⁹ tashiromina,¹⁹⁰ epimirtina,¹⁹¹ haliclorina¹⁹² y cilindrícina B (Figura 3.8).¹⁹³ Los alcaloides son productos naturales presentes en bajas

¹⁸⁸ (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 625-649.

¹⁸⁹ (a) Comins, D. L.; Brown, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2219-2222; (b) Morley, C.; Knight, D. W.; Share, A. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2903-2907; (c) Pandey, G.; Reddy, G. D.; Chakrabarti, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 219-224; (d) Naidu, B. N.; West, F. G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16565-16574; (e) Mangeney, P.; Hamon, L.; Raussou, S.; Urbain, N.; Alexakis, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10349-10362; (f) Ma, S.; Ni, B. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3286-3300; (g) Ahari, M. H.; Perez, A.; Menant, C.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2473-2476.

¹⁹⁰ (a) Kim, S. H.; Kim, S. I.; Lai, S.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6771-6775; (b) Olivier, D.; Bellec, C.; Fargeau-Bellassoued, M. C.; Lhommet, G. *Heterocycles* **2001**, *55*, 1689-1701; (c) Bates, R. W.; Boonsombat, J. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 654-656; (d) Dieter, R. K.; Watson, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7725-7728; (e) McElhinney, A. D.; Marsden, S. P. *Synlett* **2005**, 2528-2530; (f) Belanger, G.; Larouche-Gauthier, R.; Menard, F.; Nantel, M.; Barabe, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 704-712; (g) Pohmakotr, M.; Prateeptongkum, S.; Chooprayoon, S.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2339-2347.

¹⁹¹ (a) Slosse, P.; Hootelle, C. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4287-4294. (b) Gardette, D.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J. C.; Perrin, B.; Remuson, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1823-1828. (c) Davis, F. A.; Zhang, Y.; Anilkumar, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8061-8064.

¹⁹² (a) Clive, D. L.; Yu, M.; Wang, J.; Yeh, V. S.; Kang, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4483-4514. (b) Trauner, D.; Schwartz, J. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3542-3545. (c) Christie, H. S.; Heathcock, C. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 12079-12084. (d) Matsumura, Y.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 965-968. (e) Zhang, H.-L.; Zhao, G.; Ding, Y.; Wu, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4954-4961. (f) Andrade, R.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5733-5735.

¹⁹³ (a) Weinreb, S. M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2531-2549. (b) Snider, B. B.; Liu, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*,

concentraciones a los que se les atribuyen interesantes propiedades biológicas. Por este motivo, no es de extrañar que muchos de los esfuerzos de los químicos orgánicos se centren en el diseño de nuevas metodologías que permitan acceder a este tipo de estructuras.

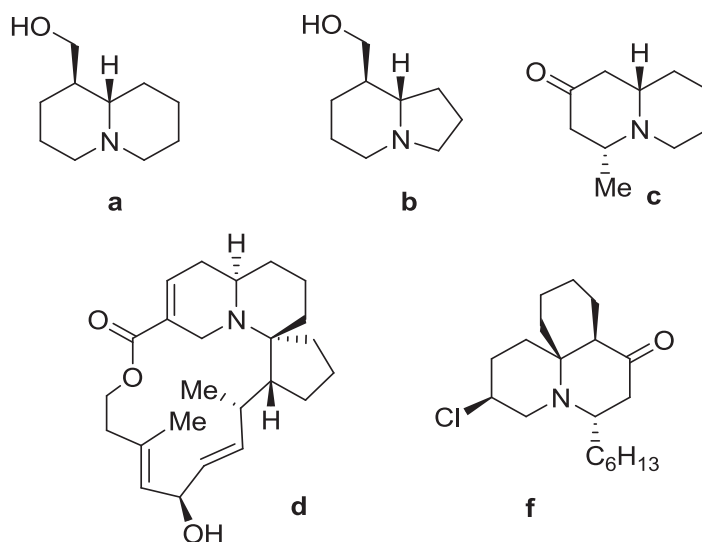
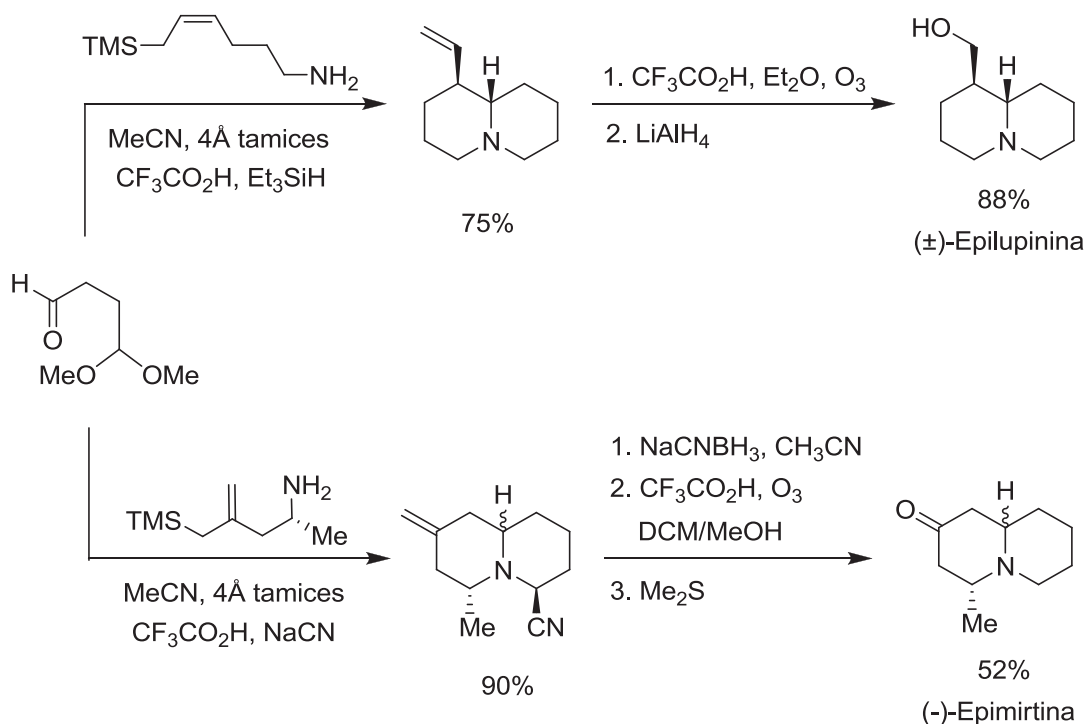


Figura 3.8.

Un ejemplo interesante que aborda la síntesis de los alcaloides quinolizidínicos (\pm)-epilupinina y (-)-epimirtina fue el descrito por *Martin y col.* empleando reacciones en cascada de cationes iminio.^{194,192f} En un solo paso de reacción, vía condensación del aminoalilsilano con el dialdehído monoprotectido, se construían cuatro nuevos enlaces y dos anillos. La modificación del alilsilano de partida permitió acceder a diferentes estructuras bicíclicas. De este modo se sintetizaron la (\pm)-epilupinina y la (-)-epimirtina a partir de (*Z*)-6-(trimetilsilil)-4-hexenilamina y (*R*)-1-metil-3-(metiltrimetilsilano)-3-butenilamina, respectivamente (Esquema 3.11).

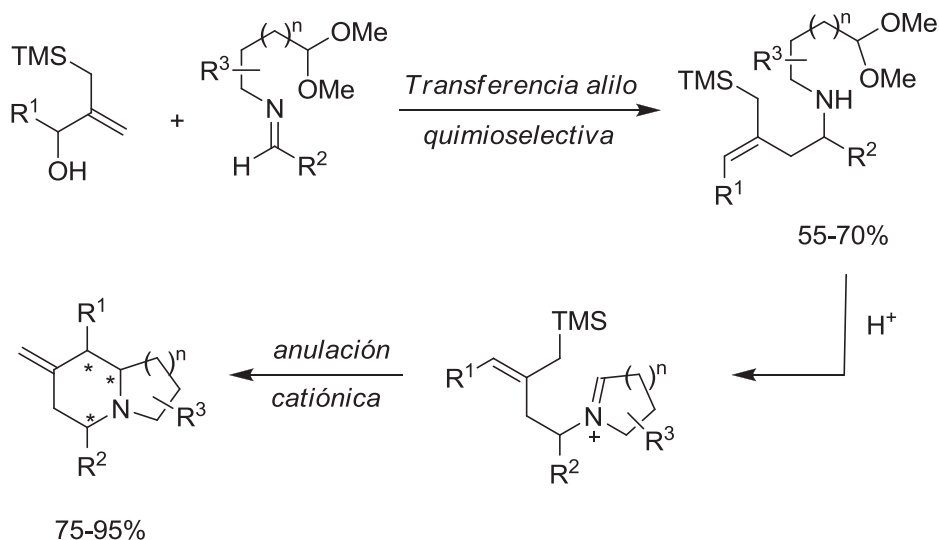
5630-5633. (c) Molander, G. A.; Roen, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5183-5187. (d) Liu, J. F.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8263-8266. (e) Trost, B. M.; Rudd, M. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4599-4602. (f) Arai, T.; Abe, H.; Ayogai, S.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5921-5924. (g) Canesi, S.; Bouchu, D.; Ciufolini, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4336-4338. (h) Liu, J.; Hsung, R. P.; Peters, S. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3989-3992. (i) Mihara, H.; Shibuguchi, T.; Kuramochi, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Heterocycles* **2007**, *72*, 421-438; (j) Flick, A. C.; Caballero, M. J.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1871-1874.

¹⁹⁴ Amorde, S. M.; Jewett, I. T.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3222-3231.


Esquema 3.11.

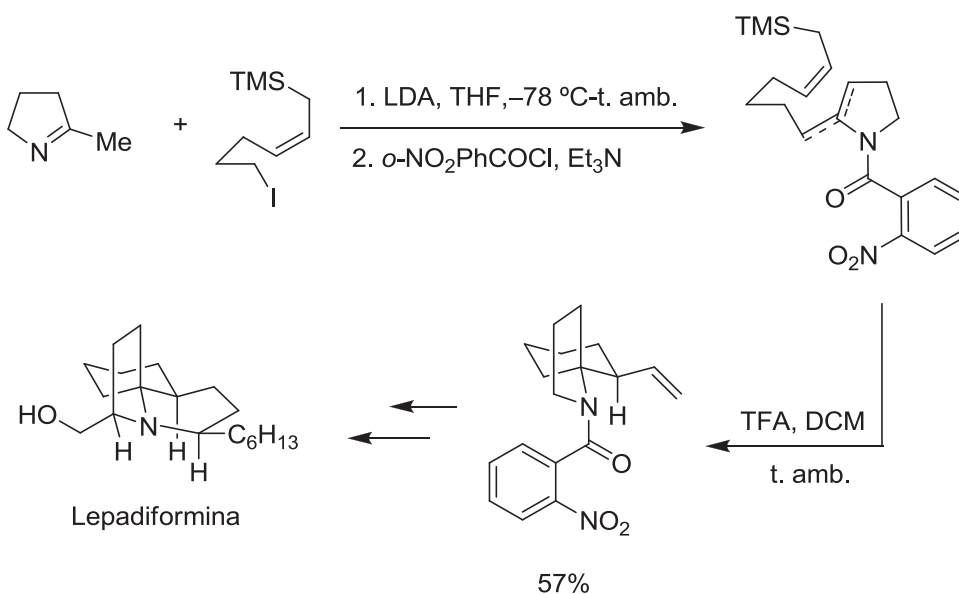
Un trabajo muy reciente desarrollado por *Yang* y *Micalizio* permitió obtener de forma estereoselectiva indolizidinas y quinolizidinas sustituidas a través de un acoplamiento quimioselectivo de alilsilanos sustituidos con diferentes iminas.¹⁹⁵ La transferencia del grupo alilo a iminas se llevó a cabo a partir de hidroximetilalilsilanos sustituidos en presencia de Ti(O*i*-Pr)₄ para generar las correspondientes homoalilaminas (Esquema 3.12). El mecanismo de la alilación debía asegurar que el alcohol alílico reaccionase preferentemente frente al alilsilano presente en la estructura. La quimioselectividad del acoplamiento generó intermedios donde el grupo alilsililo permaneció intacto en la molécula para su posterior transformación en la síntesis de heterociclos de mayor complejidad.

¹⁹⁵ Yang, D.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17548-17549.



Esquema 3.12.

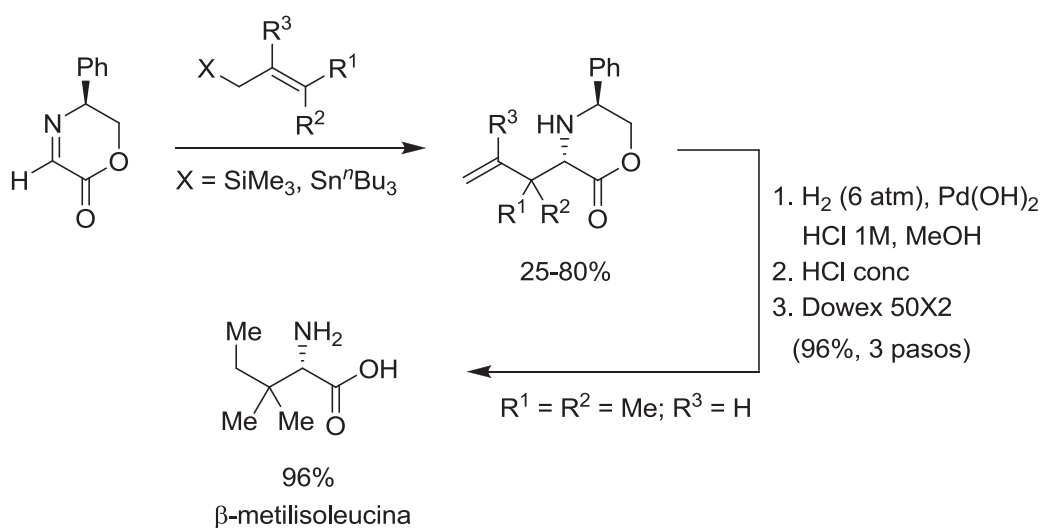
Una de las etapas claves en la síntesis del alcaloide lepadiformina descrita por *Weinreb y col.* consiste en la formación del espirociclo a través de una adición de alilsilano al catión iminio promovida por TFA (Esquema 3.13).¹⁹⁶ En un solo paso de reacción se consiguen generar dos de los tres ciclos que componen el esqueleto del alcaloide. Otra de las etapas claves fue la introducción del grupo hidroximetilo en el carbono C13 que se consiguió aplicando una metodología de oxidación remota de amidas.



Esquema 3.13.

¹⁹⁶ Sun, P.; Sun, C.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4337-4345.

La versión *intermolecular* de la reacción de adición de aliltrimetilsilano a cationes iminio ofrece otras posibilidades muy interesantes dentro del área de la síntesis de peptidomiméticos. *Pigza y Molinski* desarrollaron una metodología que permitió obtener aminoácidos β -sustituidos ópticamente puros a través de adiciones de alilestannanos y alilsilanos a dehidromorfolinonas quirales promovidas por ácidos de Brønsted (Esquema 3.14).¹⁹⁷ Las alilmorfolinonas fueron generadas con elevadas diastereoselectividades obteniéndose los mejores resultados en cuanto a selectividad y rendimiento cuando se adicionó el alilestannano ramificado ($R^1 = R^2 = \text{Me}$; $R^3 = \text{H}$). Finalmente, la desprotección del auxiliar quiral acompañado de la reducción del doble enlace generó la β -metilisoleucina con muy buenos rendimientos.



Esquema 3.14.

¹⁹⁷ Pigza, J. A.; Molinski, T. F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1256-1259.

3.2. OBJETIVOS

En este tercer y último capítulo se llevará a cabo la preparación de diferentes aminoácidos de la familia de los ácidos 1-aminocicloalcanocarboxílicos y de derivados bicíclicos del ácido piperónico y de la prolina (Figura 3.7.).

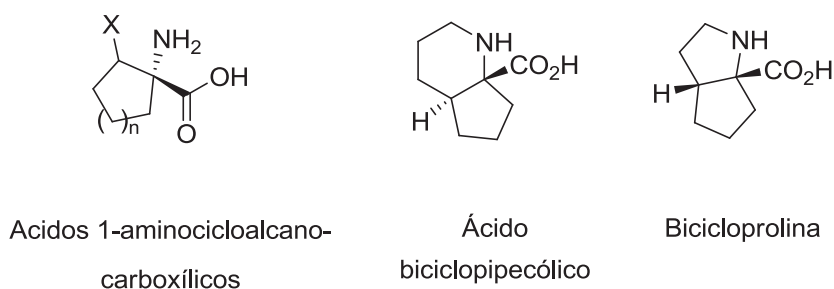
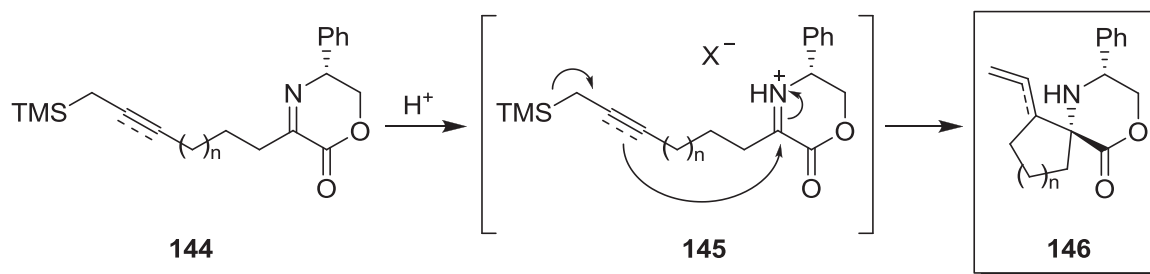


Figura 3.7.

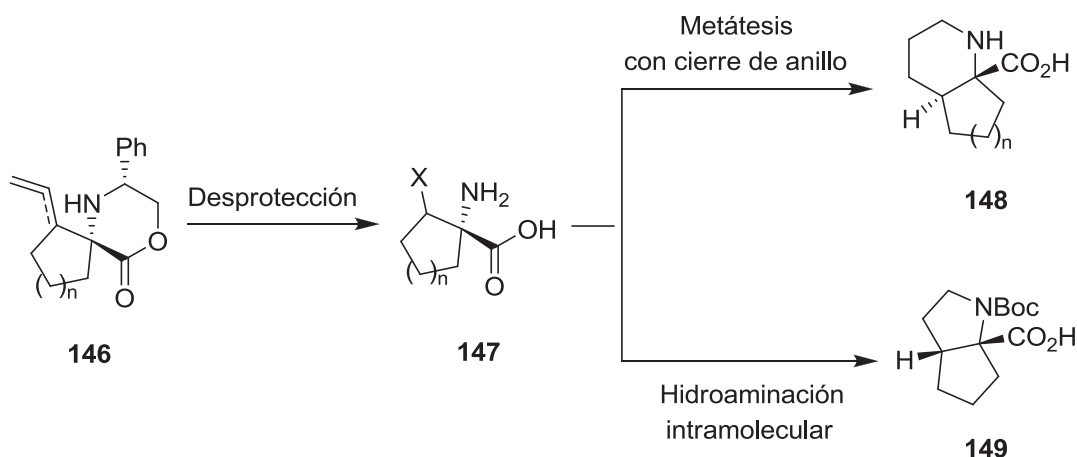
La estrategia sintética parte de las iminolactonas quirales **144** derivadas de (*R*)-fenilglicinol conteniendo en este caso un grupo alil- o propargilsililo en la cadena lateral. Las reacciones de adición de sistemas alil- y propargilsililo a cationes iminio transcurren a través de un intermedio catiónico **145** tras la activación de la imina con un ácido. Sobre este intermedio se produce el ataque nucleofílico del carbono olefínico sp^2 al carbono $C=N$ justificándose de este modo la formación del espirociclo **146** (Esquema 3.15).



Esquema 3.15.

Como se ha visto en los antecedentes de este capítulo, todas las adiciones de sistemas alil- y propargilsilanos sobre cationes iminio descritas en la bibliografía se llevan a cabo sobre aldminas o *N*-acilaminas previamente activadas por tratamiento con un ácido de Lewis o de Brønsted. Por tanto hay que destacar que la metodología que se pretende desarrollar en este tercer capítulo permite que la adición de estos sistemas transcurra sobre cationes iminio derivados de cetiminas de tipo iminolactona. Al tratarse de una reacción de adición intramolecular se formarán compuestos espirocíclicos.

Una vez generados los espirociclos, la eliminación del auxiliar quiral dará lugar a los ácidos 1-aminocicloalcanocarboxílicos-2-sustituídos **147** que a su vez serán empleados como intermediarios sintéticos para la obtención de derivados bicíclicos del ácido piperólico **148** y de la prolina **149**. Para la obtención del derivado bicíclico del ácido piperólico **148**, la formación del nuevo ciclo se llevará a cabo mediante una reacción de metátesis con cierre de anillo empleando un catalizador de rutenio. En cambio para la síntesis de la bicicloprolina **149** la etapa clave para la construcción del ciclo consistirá en una reacción de hidroaminación intramolecular catalizada por sales de Au (Esquema 3.16).

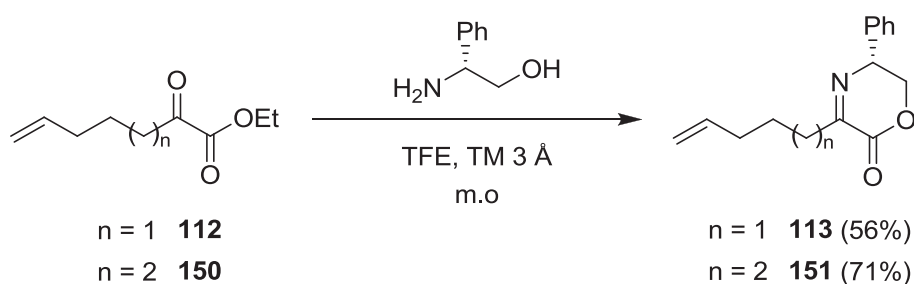


Esquema 3.16.

3.3. RESULTADOS

3.3.1. Síntesis de sistemas espirocíclicos.

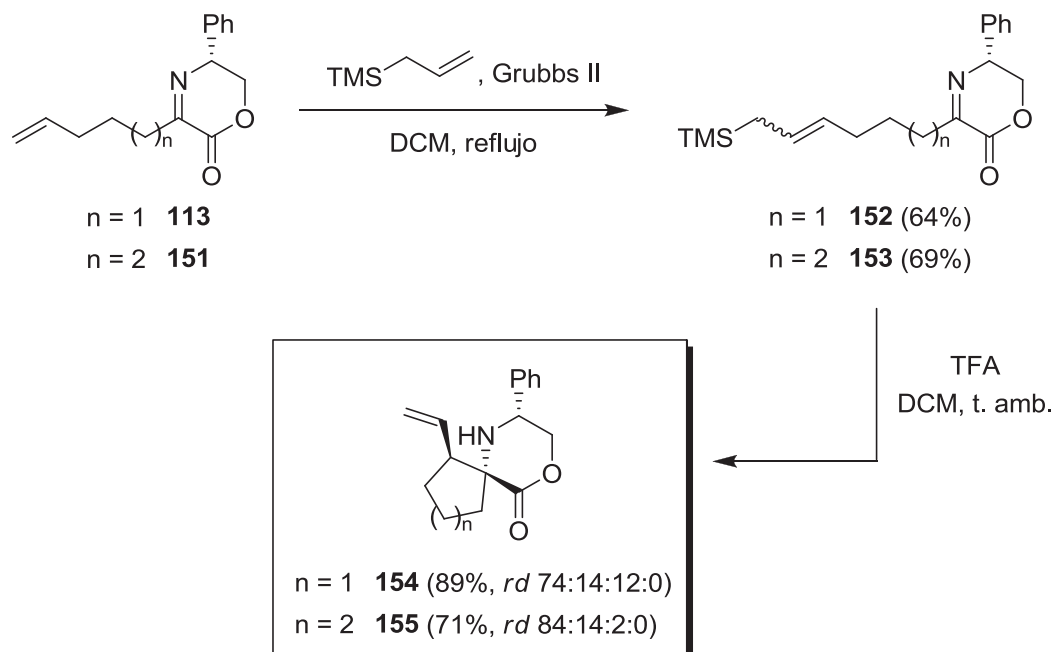
Una vez más las iminolactonas de partida **113** y **151** se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de estas estructuras. A partir de (*R*)-fenilglicinol se llevó a cabo una reacción de condensación con el correspondiente α -cetoéster (2-oxohept-6-enoato de etilo **112** ó 2-oxooct-7-enoato de etilo **150**) empleando irradiación de microondas como fuente de calor y en presencia de tamices moleculares (Esquema 3.17).³⁹



Esquema 3.17.

La elongación de la cadena lateral se consiguió mediante una reacción de metátesis cruzada con aliltrimetilsilano en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación (10 mol %) a reflujo de DCM (Esquema 3.18). Los alilsilanos **152** y **153** se obtuvieron, en ambos casos, como una mezcla de isómeros *cis/trans* en proporción 90:10 determinada a través del espectro de ^1H RMN del crudo de reacción en ambos casos. A continuación, la adición de un exceso de TFA en DCM sobre las correspondientes iminolactonas generó los sistemas espirocíclicos **154** y **155** con elevados rendimientos, detectándose tres de los cuatro posibles diastereoisómeros en una proporción 74:14:12:0 y 84:14:2:0, respectivamente. El exceso diastereoisomérico se determinó mediante análisis por HPLC, que confirmó la presencia de los tres isómeros observados en el espectro RMN de ^1H del crudo de reacción y su purificación se llevó a cabo a través de una cromatografía en columna de sílica gel que permitió aislar los

isómeros mayoritarios **154** y **155** con un rendimiento del 60% y 66%, respectivamente, mientras que los diastereoisómeros minoritarios resultaron inseparables.



Esquema 3.18.

3.3.1.1. Estudio de la diastereoselectividad de la ciclación.

A) Empleo de otros ácidos de Brønsted o de Lewis:

En el caso de las adiciones intermoleculares sobre sustratos similares *Pigza* y *Molinski* observaron que el empleo diferencial de ácidos de Lewis o de Brønsted puede modificar la diastereoselectividad de la reacción de adición debido, principalmente, a la diferencia en términos de impedimento estérico existente entre el par iónico oxazinona·H⁺·TFA⁻ y el complejo del boro cuando se encuentra coordinado con el nitrógeno imínico, siendo este último mayor (Figura 3.8).¹⁹⁷

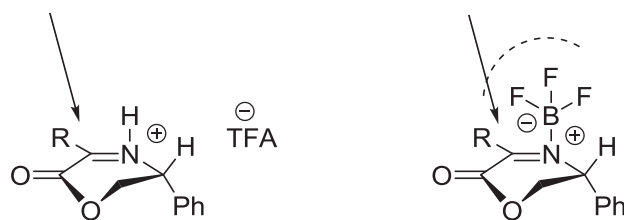
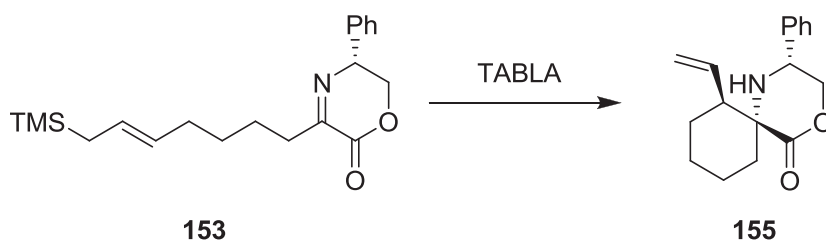


Figura 3.8.

Con la finalidad de estudiar una posible variación en el exceso diastereoisomérico observado en nuestro caso, se ensayó la adición con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (ácido de Lewis) y con ácido fórmico (ácido de Brønsted) sobre la iminolactona **153** (Tabla 3.1). Sin embargo, tras llevar a cabo la reacción, la diastereoselectividad no cambió ya que en todos los casos la proporción de la mezcla fue la misma y el rendimiento de la reacción tampoco superó el ya registrado cuando se usó TFA.

Tabla 3.1. Efecto de diferentes ácidos en la diastereoselectividad de la adición.



Entrada	Ácido	Condiciones	155
1	TFA	DCM, t. amb.	71% (84:14:2:0)
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	DCM, 0 °C-t. amb.	55% (84:14:2:0) ^a
3	HCOOH	DCM, t. amb,	71% (84:14:2:0)

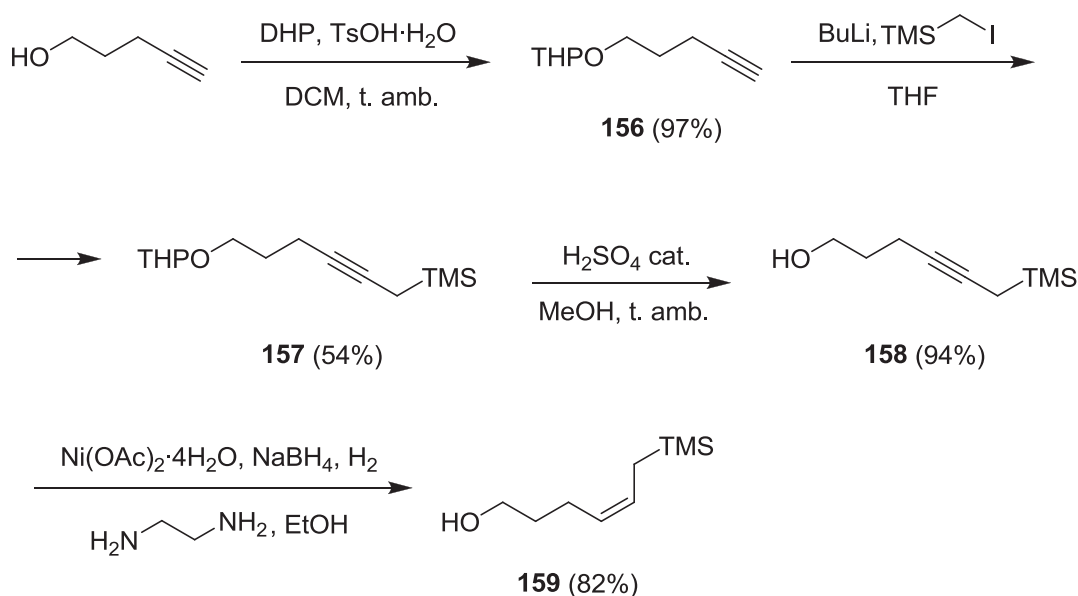
^a Se recuperó un 20% de sustrato de partida.

B) Síntesis del isómero *cis*-152.

Una vez descartada la influencia del tipo de ácido empleado como posible variable a tener en cuenta en la diastereoselectividad de la reacción, se planteó la

alternativa de que la formación de los isómeros minoritarios pudiese estar relacionada con la presencia del isómero *cis*-**152** en el sustrato de partida. En la bibliografía encontramos numerosos autores que llevan a cabo adiciones de *Z*-aliltrimetilsilanos a cationes *N*-acil- o *N*-alquiliminio en lugar del isómero *E*.^{196,198} Con la finalidad de estudiar una posible variación en la proporción de diastereoisómeros obtenidos al promover la ciclación intramolecular sobre el isómero *Z*, se sintetizó el compuesto *cis*-**152** siguiendo la metodología descrita por *Speckamp y col.*¹⁹⁹

A partir del 4-pentin-1-ol comercial se llevó a cabo una protección con dihidropirano en presencia de TsOH·H₂O y el producto resultante **156** se desprotonó con *n*BuLi y por tratamiento con TMSCH₂I dio lugar al compuesto **157** (Esquema 3.19). Tras la desprotección del alcohol presente en la molécula por adición de ácido sulfúrico en cantidades catalíticas se llevó a cabo una reducción parcial del triple enlace presente en **158** con borano generado *in situ* a partir de Ni(OAc)₂·4H₂O en presencia de NaBH₄ y de etilendiamina bajo atmósfera de hidrógeno, generándose el compuesto **159** con un rendimiento de 82%.

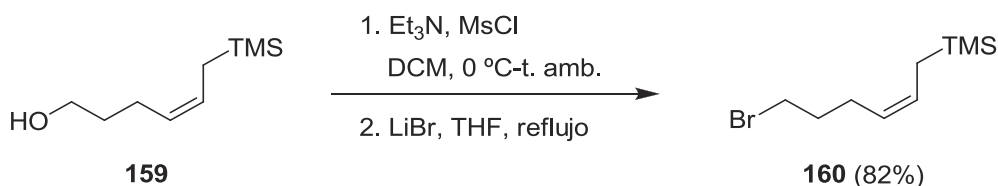


Esquema 3.19.

¹⁹⁸ (a) Schinzer, D.; Dettmer, G.; Ruppelt, M.; Sdyom, S.; Steffen, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3823-3828. (b) Amorde, S. M.; Judd, A. S.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2031-2033.

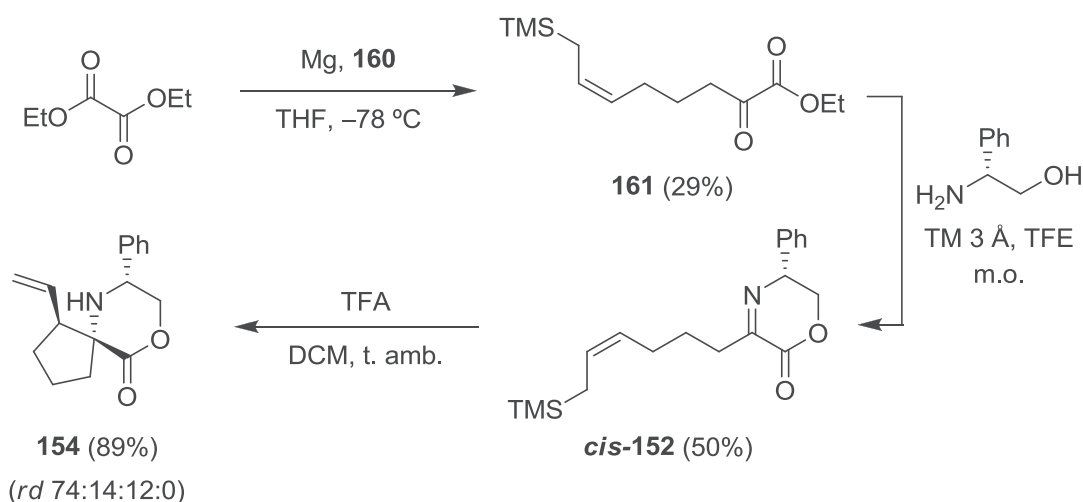
¹⁹⁹ Hiemstra, H.; Sno, M. H. A. M.; Vijn, R. J.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4014-4020.

La formación de (*Z*)-(6-bromohex-2-enil)trimetilsilano se consiguió a través de dos etapas consecutivas donde, tras la formación del correspondiente mesilato por tratamiento con MsCl y Et₃N, la introducción del átomo de bromo se logró empleando un exceso de LiBr en THF calentando a reflujo durante 6 horas (Esquema 3.20). La purificación mediante cromatografía en columna de sílica gel proporcionó el compuesto **160** con un rendimiento del 82%.



Esquema 3.20.

A continuación, el bromuro **160** se transformó en el correspondiente reactivo de Grignard que se adicionó sobre el oxalato de dietilo generándose así el α -cetoéster **161**, que fue finalmente condensado con el (*R*)-fenilglicinol formándose la iminolactona *cis*-**152** (Esquema 3.21). Tras la adición de TFA, el análisis del espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción no mostró diferencia alguna en cuanto a la diastereoselectividad de la ciclación, puesto que la relación de isómeros detectada fue de 74:14:12:0 idéntica a la registrada anteriormente con la mezcla de isómeros *cis/trans* 90:10 de **152**. Así pues, se puede concluir que la isomería *cis/trans* del doble enlace no se encuentra implicada en la diastereoselectividad de la ciclación.

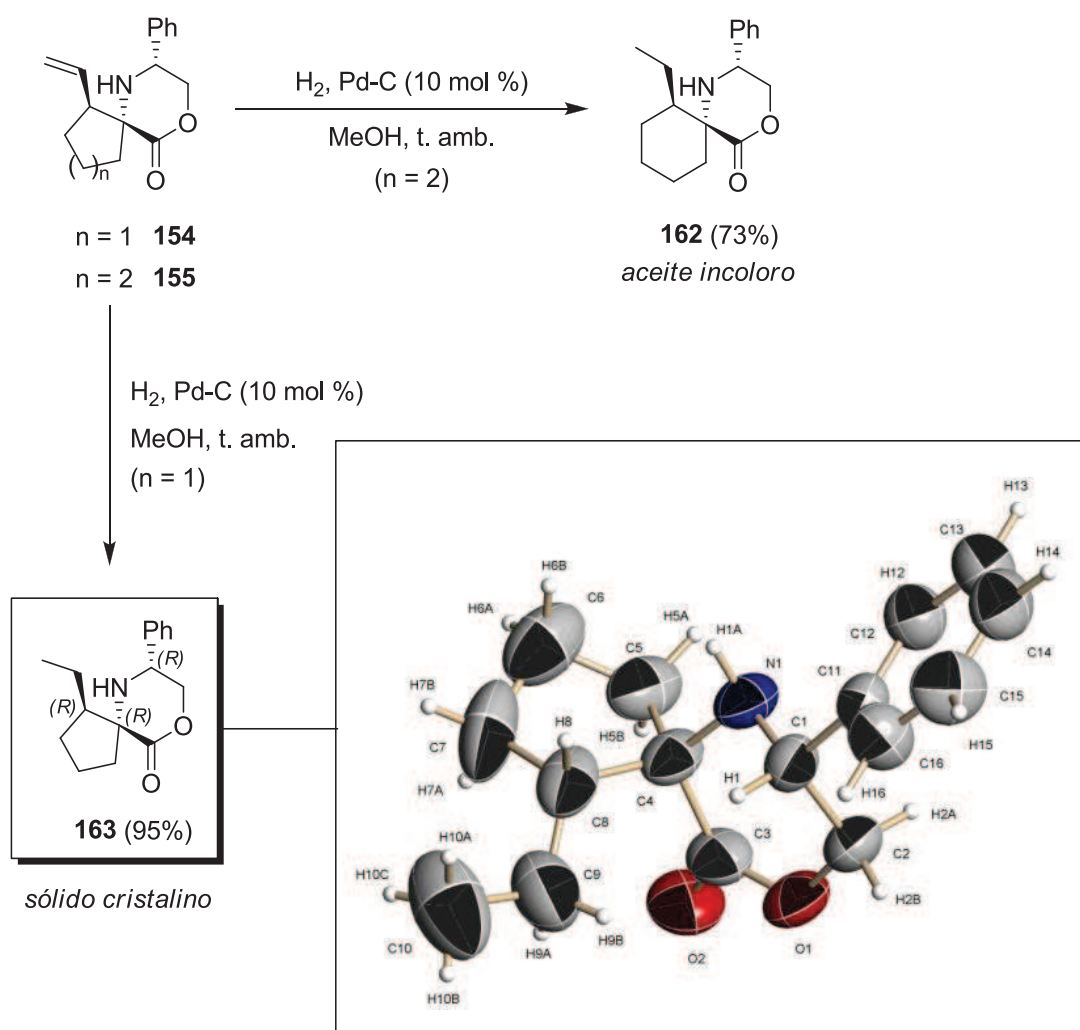


Esquema 3.21.

3.3.1.2. Asignación de la estereoquímica de los espirociclos **154** y **155**.

La estructura de los compuestos espirocíclicos **154** y **155** fue confirmada mediante sus datos espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C y EMAR. Sin embargo la estereoquímica de los dos nuevos estereocentros creados en los isómeros mayoritarios no pudo ser determinada en un primer momento puesto que el estudio de sus espectros de RMN no proporcionó la información necesaria para su elucidación. Por ejemplo, en los espectros 2D NOESY realizados sobre los espirociclos **154** y **155** no se observó ningún pico de cruce determinante más allá de los esperados.

Por tanto, la configuración de los dos nuevos estereocentros creados se trató de determinar mediante análisis por difracción de rayos X. Al tratarse ambos compuestos **154** y **155** de aceites incoloros se intentó obtener un derivado sólido que nos permitiera llevar a cabo el estudio cristalográfico. Con tal de modificar mínimamente la estructura original de los compuestos espirocíclicos se planteó la opción de obtener el derivado saturado mediante una hidrogenación catalizada por Pd-C bajo atmósfera de hidrógeno. Al someter ambos compuestos a estas condiciones reductoras se generaron los espirociclos **162** y **163** con muy buenos rendimientos pero únicamente el compuesto **163** resultó ser un sólido cristalino (Esquema 3.22). Los monocristales del compuesto **163** se obtuvieron por evaporación lenta de una disolución *n*-hexano/DCM. El resultado del análisis mostró que la configuración relativa de los dos nuevos estereocentros fue *R,R*.

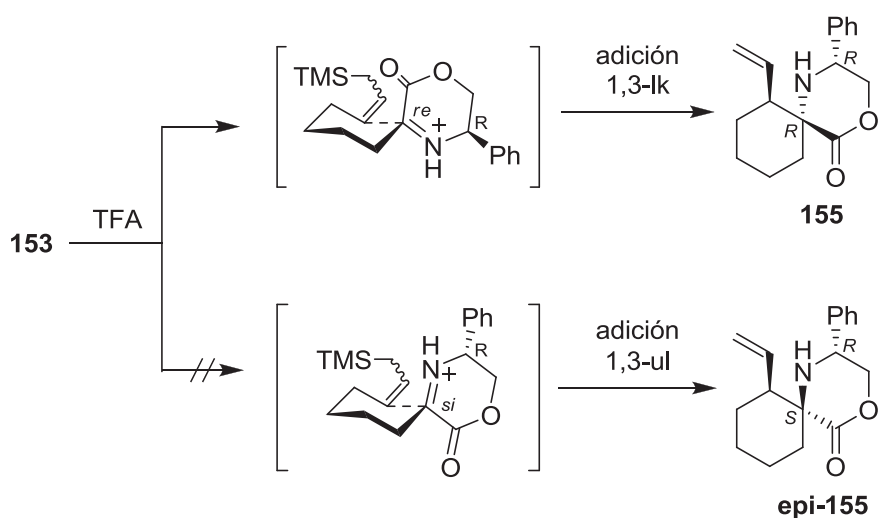


Esquema 3.22.

3.3.1.3. Estudio del estado de transición de la ciclación vía catión iminio.

Una vez conocida la configuración de los compuestos espirocíclicos se planteó un posible mecanismo que explicase la estereoselectividad observada durante el proceso de ciclación. Considerando los estados de transición y tomando como referencia el compuesto **155** ($n = 2$) la preferencia de la cadena lateral es adoptar una configuración ecuatorial tipo silla. De este modo, el acercamiento del alilsilano al carbono imínico se lleva a cabo principalmente por la cara *re* menos impedida estéricamente y opuesta al grupo voluminoso fenilo que se encuentra en una disposición quasi-axial (Esquema 3.23). La diastereoselectividad observada en el compuesto **154** fue algo más baja debido

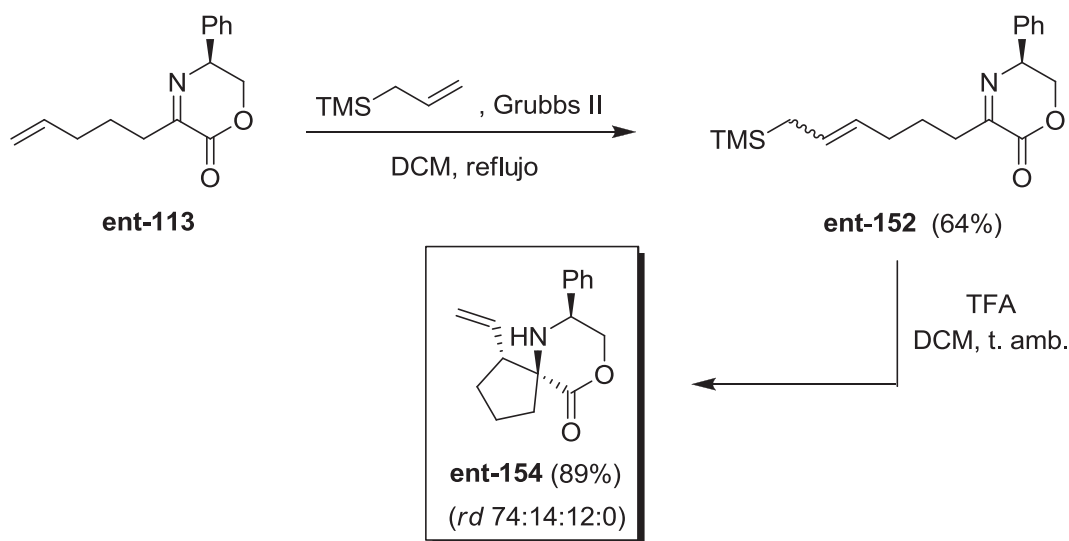
a la menor influencia que ejercen las restricciones estéricas asociadas con un estado de transición de cinco miembros.



Esquema 3.23.

3.3.1.4. Determinación de la pureza óptica.

Para descartar la posible epimerización del carbono en α al átomo de nitrógeno durante la ciclación, se sintetizó la iminolactona enantiomera **ent-152** a partir de (*S*)-fenilglicinol (Esquema 3.24). De este modo y siguiendo la misma ruta sintética anteriormente desarrollada tras la adición de un exceso de TFA se aisló el compuesto



Esquema 3.24.

mayoritario **ent-154** de una mezcla de diastereoisómeros 74:14:12:0 determinada por RMN de ^1H .

A continuación, se preparó una mezcla racémica del compuesto **154** y de su enantiómero **ent-154** que sirvió como referencia para conocer el tiempo de retención de cada uno de los enantiómeros tras ser separados por HPLC empleando una columna CHYRALPACK AC (Figura 3.9, a). Tras analizar el espirociclo puro **154**, bajo las mismas condiciones de elución, el cromatograma únicamente mostraba la presencia de un pico correspondiente al enantiómero (*S,R,R*)-**154** (Figura 3.9, b).

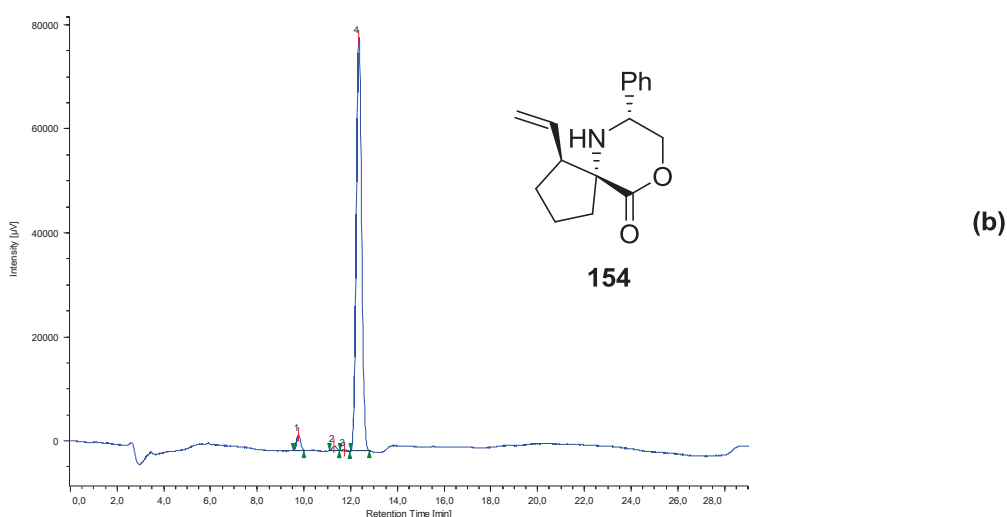
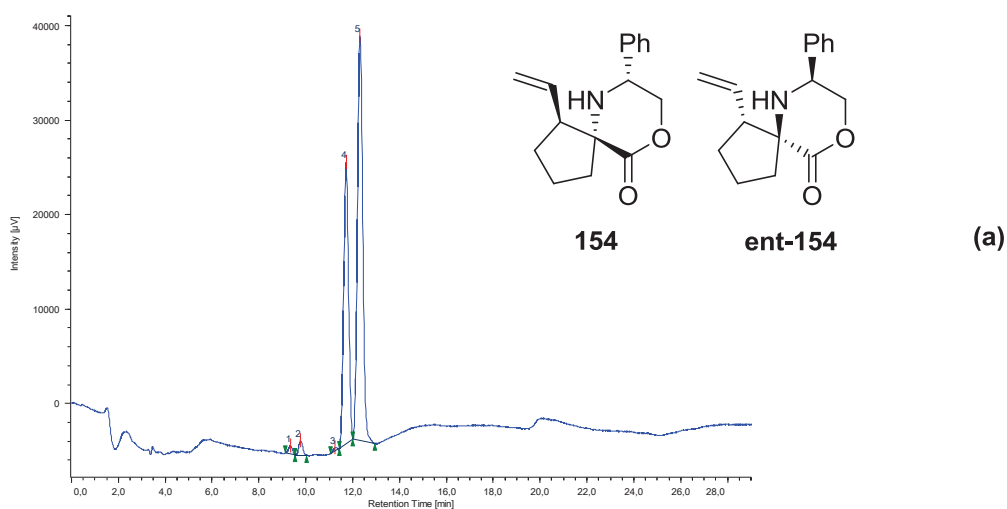
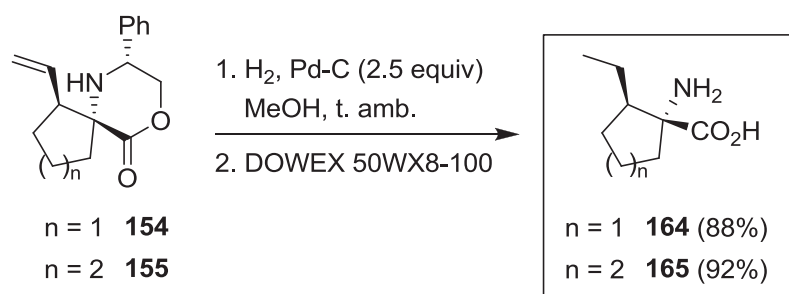


Figura 3.9.

3.3.2. Síntesis de ácidos 1-aminocicloalcanocarboxílicos (1-ACACs).

Como ya se ha comentado anteriormente los ácidos 1-aminocicloalcanocarboxílicos (1-ACACs) constituyen una importante familia de miméticos conformacionalmente restringidos de aminoácidos proteínogénicos donde tanto la agrupación amino como la función ácido se encuentran fuera del ciclo (Esquema 3.1). En este contexto los espirociclos **154** y **155** son precursores directos de este tipo de peptidomiméticos.

Para llevar a cabo la síntesis de los ácidos 1-aminocicloalcanocarboxílicos el primer paso fue la eliminación del auxiliar quiral. En función del procedimiento aplicado para la desprotección de la agrupación amino se obtuvieron diferentes resultados. Como ya se ha comentado, la hidrogenación parcial de los compuestos **154** y **155** (Esquema 3.22) generó las aminolactonas saturadas **162** y **163** respectivamente. Sin embargo, este mismo procedimiento empleando un exceso de catalizador de Pd-C y bajo las mismas condiciones de presión de hidrógeno (1 atmósfera) proporcionó los compuestos **164** y **165** con excelentes rendimientos (Esquema 3.25).

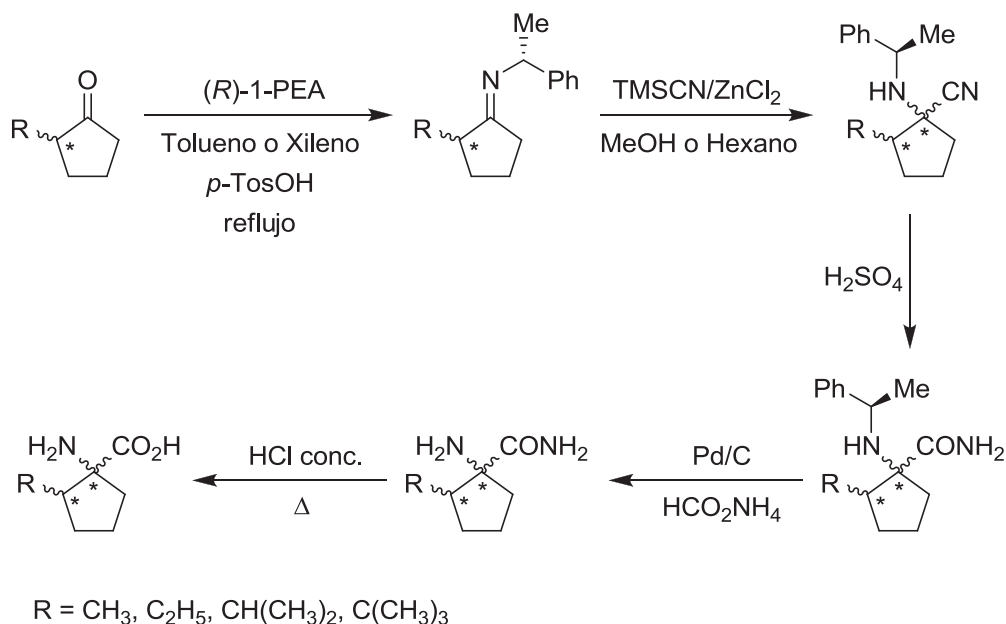


Esquema 3.25.

La síntesis del compuesto **164** había sido descrita por *Frahm y col.* en el año 2000.²⁰⁰ En este trabajo se prepararon diferentes α -aminoácidos carbocíclicos mediante una reacción de Strecker asimétrica a partir de 2-alkilciclopentanonas empleando (*R*)-feniletilamina como auxiliar quiral. La estereoselectividad de la adición se vio influenciada por el disolvente, la temperatura y el tamaño del sustituyente en la posición 2 de las ciclopentanonas. En el caso de los metil y etil derivados se obtuvieron los cuatro

²⁰⁰ Wede, J.; Volk, F.-J.; Frahm, A. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3231-3252.

posibles diastereoisómeros, mientras que para los isobutil y *terc*-butil derivados el isómero *cis* no se pudo aislar. Los aminoácidos finales fueron purificados mediante cromatografía *flash* de sílica gel y HPLC preparativo (Esquema 3.26).

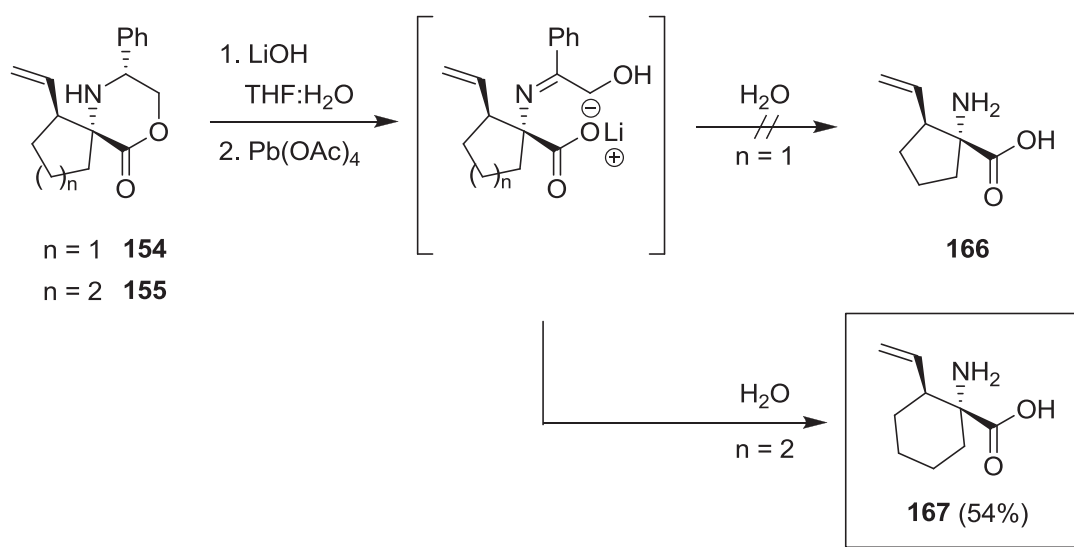


Esquema 3.26.

A diferencia de los resultados publicados por *Frahm y col.* la ruta sintética descrita en este trabajo permite obtener diferentes tamaños de ciclo a partir de una estrategia común. Además la formación del centro cuaternario transcurre a través de un intermedio de tipo catión iminio que favorece la formación mayoritaria del isómero *cis* tanto en el ciclo de cinco como en el ciclo de seis. La obtención del correspondiente enantiómero se podrá llevar a cabo de un modo sencillo sustituyendo el (*R*)-fenilglicinol por (*S*)-fenilglicinol.

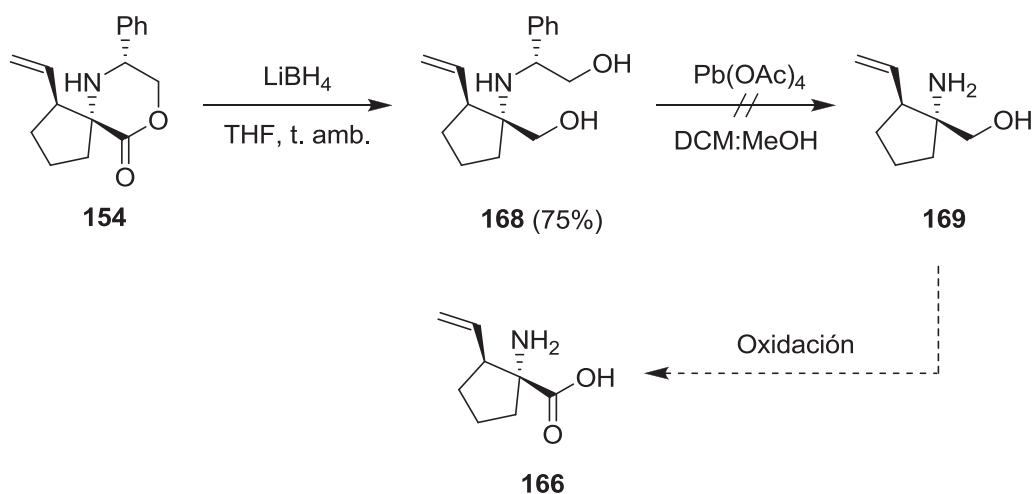
Paralelamente, con la finalidad de mantener el doble enlace presente en la molécula se emplearon otras técnicas descritas para la eliminación de la agrupación fenilglicinol.¹⁴¹ El tratamiento de los compuestos **154** y **155** con un exceso de LiOH·H₂O en medio acuoso generó los hidroxicarboxilatos intermedios con la consecuente apertura de la lactona. La adición de 1.4 equivalentes de Pb(AcO)₄, seguido de la hidrólisis neutra de la imina generada por oxidación de la etanolamina permitió obtener únicamente el compuesto **167**, ya que estas mismas condiciones aplicadas sobre su homólogo cíclico de cinco miembros no generaron el producto deseado **166** (Esquema

3.27). En este último caso el crudo de reacción correspondía a una mezcla compleja de productos donde no se pudo identificar ni el aminoácido libre ni el sustrato de partida.



Esquema 3.27.

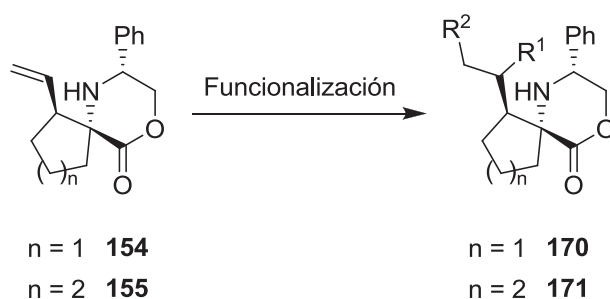
De este modo y con la finalidad de obtener el derivado vinílico **166** se ensayaron estas mismas condiciones de eliminación del auxiliar quiral pero empleando intermedios de reacción ligeramente modificados. Una de las estrategias propuestas fue la formación del diol **168** por reducción del compuesto **154** con LiBH₄ para someterlo posteriormente a tratamiento con Pb(OAc)₄. En este caso tampoco se consiguió eliminar la agrupación feniletanol observándose de nuevo una mezcla compleja en el espectro de ¹H de RMN del crudo de reacción (Esquema 3.28).



Esquema 3.28.

3.3.3. Funcionalización de la cadena lateral.

Los compuestos espirocíclicos resultantes de la reacción de adición intramolecular resultan muy interesantes desde un punto de vista sintético ya que el doble enlace presente en la molécula es susceptible de ser funcionalizado a través de diferentes reacciones de oxidación, reducción, metátesis, etc. Con la finalidad de estudiar la reactividad de estos compuestos se llevaron a cabo diferentes reacciones sobre los vinil derivados **154** y **155** (Esquema 3.29).



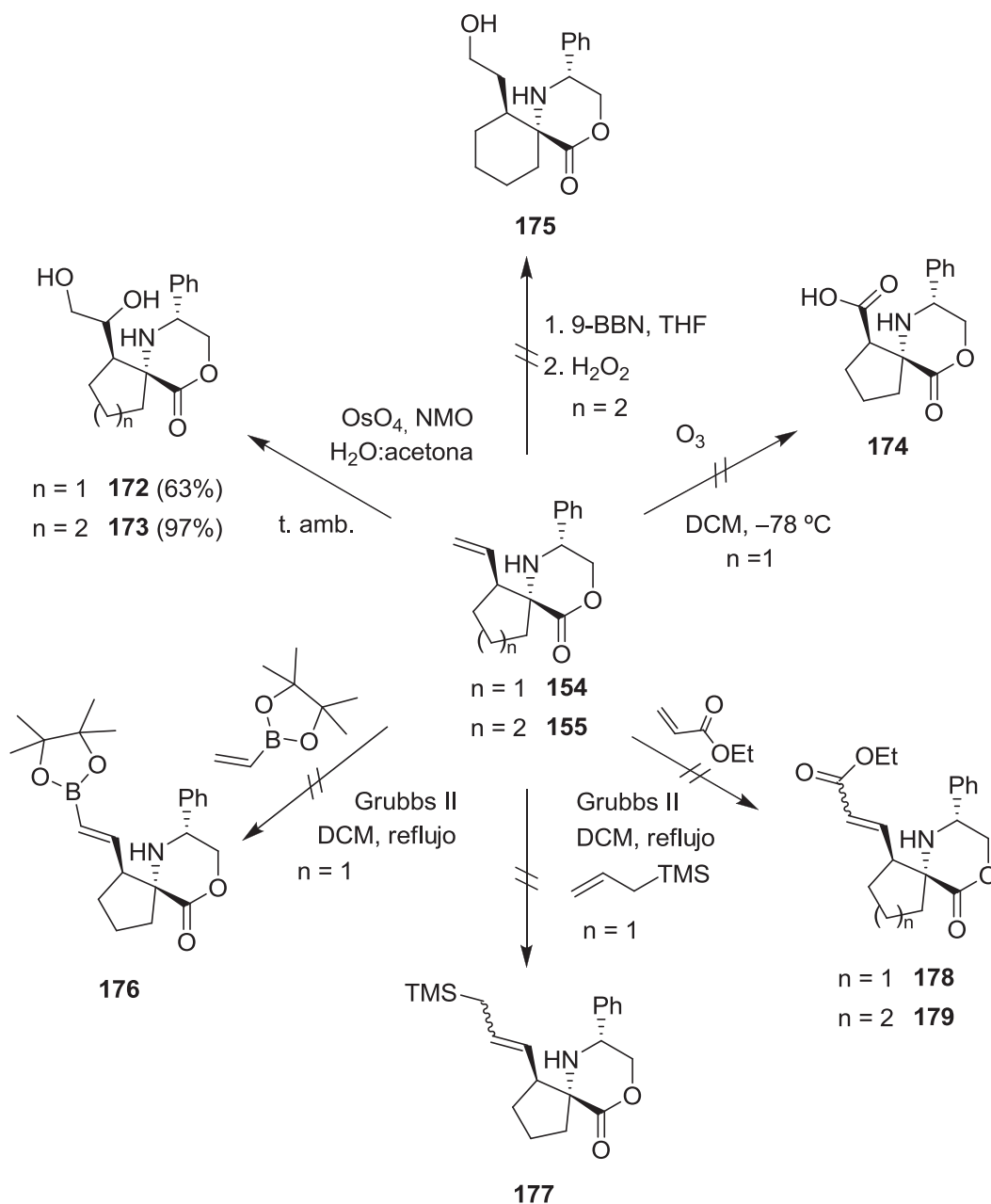
Esquema 3.29.

Hay que destacar que la reducción parcial de la agrupación vinílica presente en la molécula se llevó a cabo con éxito ajustando la cantidad de catalizador de Pd-C bajo una atmósfera de presión de hidrógeno (Esquema 3.22) proporcionando los derivados **162** y **163**.

El empleo de agentes oxidantes como OsO₄/NMO sobre los compuestos **154** y **155** proporcionó los correspondientes derivados dihidroxilados **172** y **173** con un rendimiento del 63% y 97% respectivamente (Esquema 3.30). Sin embargo, otros reactivos como el O₃ aplicado sobre el derivado **154** o el 9-BBN aplicado sobre el compuesto **155** no generaron los productos deseados **174** y **175** respectivamente. En el primer caso se produjo la descomposición del sustrato de partida mientras que en el segundo caso se recuperó el espirociclo **155** en su totalidad sin que la reacción de oxidación tuviese lugar.

Por otra parte, también se ensayaron diferentes reacciones de metátesis previa formación de los correspondientes clorhidratos por adición de HCl sobre las aminolactonas **154** y **155**. La adición del éster pinacólico del ácido vinil borónico sobre

una disolución del espirociclo **154** en DCM en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación tampoco proporcionó el compuesto esperado **176** recuperándose de nuevo el sustrato de partida. Esta misma reacción de metátesis se llevó a cabo empleando otras olefinas como aliltrimetilsilano o acrilato de etilo recuperándose el sustrato de partida inalterado en el mejor de los casos.

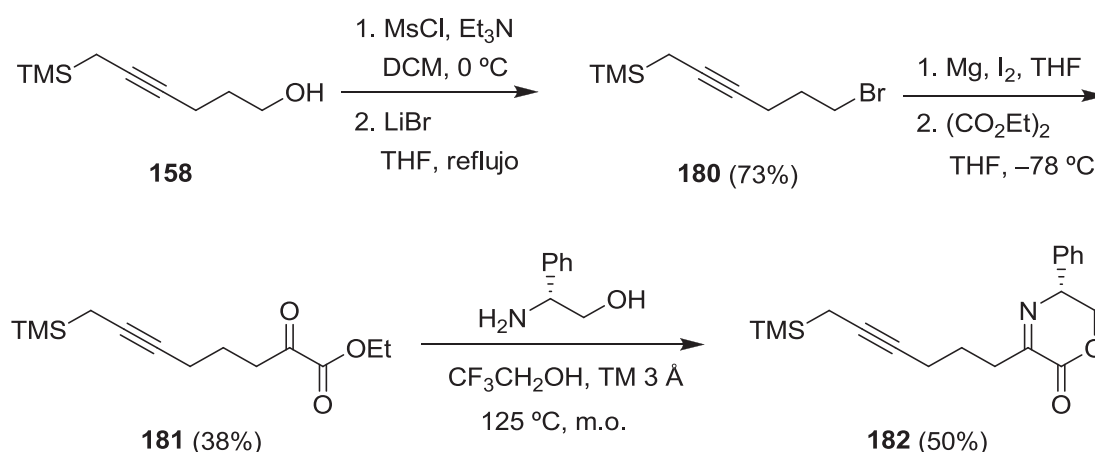


Esquema 3.30.

3.3.4. Síntesis de otros sistemas espirocíclicos.

A la vista de los resultados obtenidos en la síntesis de sistemas espirocíclicos a partir de aminolactonas que contienen en su estructura agrupaciones de tipo aliltrimetilsililo, se planteó la posibilidad de preparar estas mismas aminolactonas con sistemas propargilsililo y estudiar el comportamiento químico tras ser sometidas a diferentes condiciones de ciclación.

La obtención de los sustratos de partida se llevó a cabo a través de la reacción del Grignard derivado del alilpropargilsilano **180** (previamente obtenido a partir del alcohol **158** según el procedimiento descrito por *Schinzer y col.*)^{198a} con oxalato de dietilo. El cetoéster **181** se obtuvo con moderados rendimientos y sirvió para sintetizar la iminolactona **182** a través de una reacción de condensación con (*R*)-fenilglicinol (Esquema 3.31).

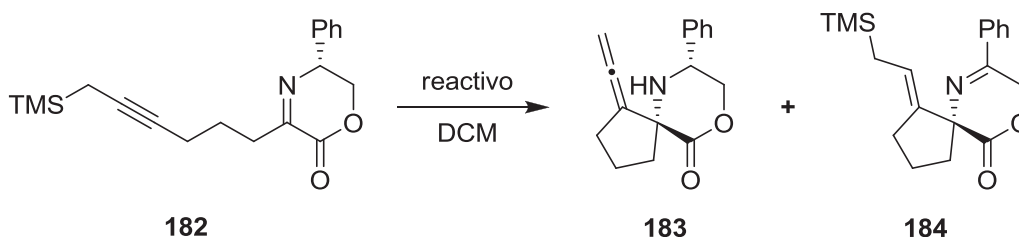


Esquema 3.31.

Para llevar cabo el proceso de ciclación se sometió el compuesto **182** a tratamiento con un exceso de TFA; como era de esperar, según el mecanismo propuesto para la ciclación, se obtuvo el aleno **183** con una diastereoselectividad superior a 95:5 determinada a partir del espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción (Tabla 3.2, entrada 1). Sin embargo, junto con el aleno **183** se detectó la presencia de un subproducto con una proporción 43:57. Tras el análisis de su espectro de RMN de ¹H una vez purificado se determinó que su estructura se correspondía con la imina isomerizada **184**.

A pesar de que ambos compuestos se separaban fácilmente por cromatografía en columna se llevaron a cabo otros ensayos de ciclación empleando diferentes ácidos de Lewis y de Brønsted con la finalidad de disminuir la formación del subproducto **184** (Entradas 2-4). El mejor resultado se registró tras el empleo de ácido fórmico neto ya que se obtuvo el aleno **183** como producto mayoritario de una mezcla 92:8 (Entrada 4).

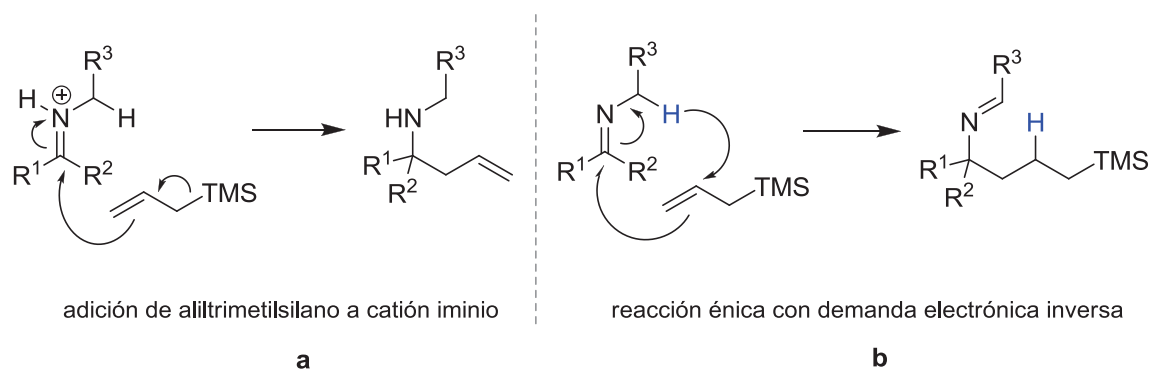
Tabla 3.2. Estudio de la adición intramolecular en función del ácido empleado.



Entrada	Reactivo	T ^a (°C)	183:184	Rendimiento (%)
1	TFA	25	43:57	62
2	BF ₃ ·OEt ₂	0-25	30:70	80
3	TiCl ₄	-78	81:19	70
4	HCO ₂ H (neto)	25	92:8	62

El mecanismo propuesto que justificaría la formación de la imina **184** transcurre a través de una reacción tipo érica de demanda electrónica inversa.²⁰¹ Generalmente la reacción entre cationes iminio y grupos alilsililo procede con una inversión del doble enlace junto con la pérdida del grupo sililo de forma análoga a las reacciones que tienen lugar entre alilsilanos y otros electrófilos (Esquema 3.32, **a**). Sin embargo, en las reacciones éricas de demanda electrónica inversa el ataque nucleofílico del carbono sp/sp² al carbono imínico conlleva la migración del protón en α al átomo de nitrógeno dando lugar a la imina correspondiente (Esquema 3.32, **b**).

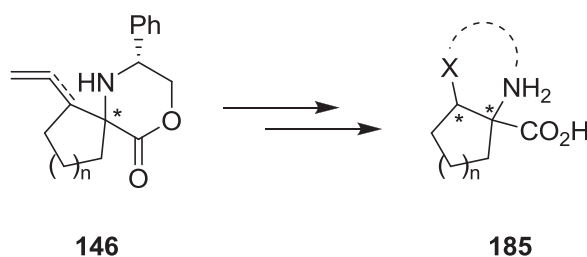
²⁰¹ (a) Borzilleri, R. M.; Weinreb, S. M. *Synthesis* **1995**, 347-360. (b) Ofial, A. R.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5823-5830.



Esquema 3.32.

3.3.5. Síntesis de aminoácidos bicíclicos: ácido biciclopipecólico y bicicloprolina.

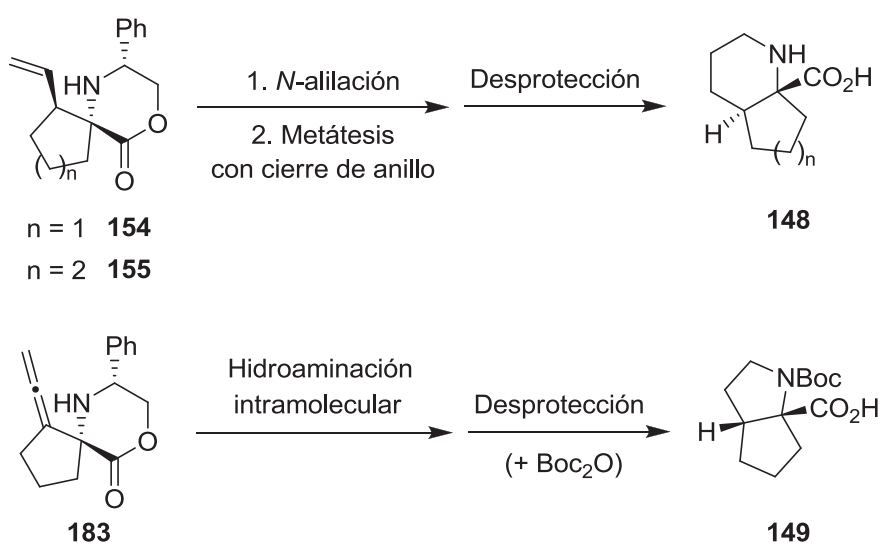
Como ya se ha comentado anteriormente, la preparación de aminoácidos bicíclicos derivados de aminoácidos proteínogénicos resulta una excelente estrategia para introducir rigidez conformacional en cadenas peptídicas de mayor longitud. En este contexto, los sistemas espirocíclicos **146** sintetizados en este trabajo de investigación son susceptibles de ser transformados en estructuras de mayor complejidad (Esquema 3.33).



Esquema 3.33.

El planteamiento inicial para la obtención de derivados de aminoácidos bicíclicos se fundamentó en la transformación del grupo vinílico presente en los compuestos **154**, **155** o el grupo alénico de **183** en los correspondientes productos de ciclación (Esquema 3.34). Entre las diferentes estrategias propuestas, a partir de los derivados **154** y **155** se propuso la funcionalización de la amina secundaria con cloruro de acrilóilo o bien bromuro de alilo con la finalidad de introducir una segunda cadena insaturada que nos

permitiese a continuación llevar a cabo una reacción de metátesis con cierre de anillo, obteniéndose de este modo el ciclo de seis miembros. La posterior eliminación del auxiliar quiral regeneraría la función ácido dando lugar a derivados bicíclicos del ácido piperólico. Por otro lado, el sistema alénico **183** permite llevar a cabo otro tipo de metodologías que implican el empleo de catalizadores que promuevan una hidroaminación intramolecular generando derivados bicíclicos de la prolina, es decir, conteniendo un ciclo de cinco miembros.



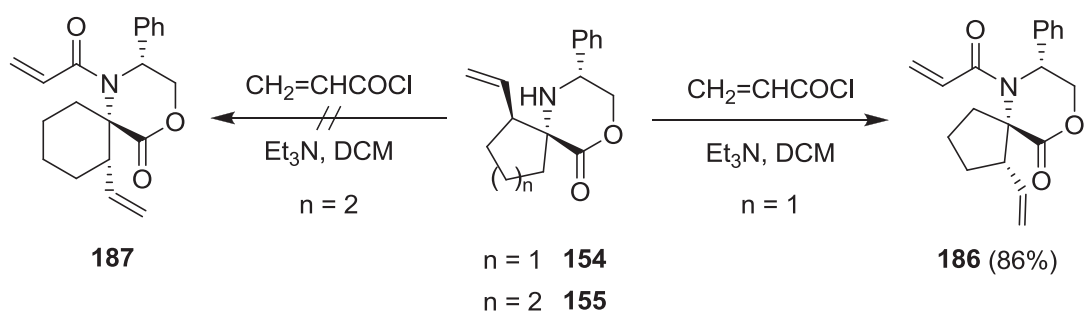
Esquema 3.34.

3.3.5.1. Síntesis del ácido biciclopipecólico.

A) Preparación de las acrilamidas.

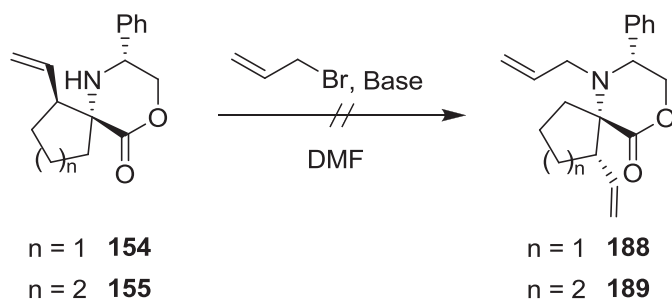
A partir de los vinil derivados **154** y **155** se trató de formar las correspondientes acrilamidas empleando 1.5 equivalentes de cloruro de acrilóilo y un exceso de Et₃N como base. Tras 12 horas de reacción únicamente se obtuvo la acrilamida **186** procedente del espirociclo de cinco miembros, mientras que para el caso del ciclo de seis miembros se recuperó el sustrato de partida (Esquema 3.35). Se forzaron las condiciones de reacción calentando tanto de forma convencional como por irradiación con microondas e incluso se emplearon bases más fuertes como DBU o NaH sin éxito alguno. Aparentemente, el ciclo de seis miembros impide la correcta aproximación del

átomo de nitrógeno al carbonilo del cloruro de acrilóilo debido probablemente a efectos estéricos.



Esquema 3.35.

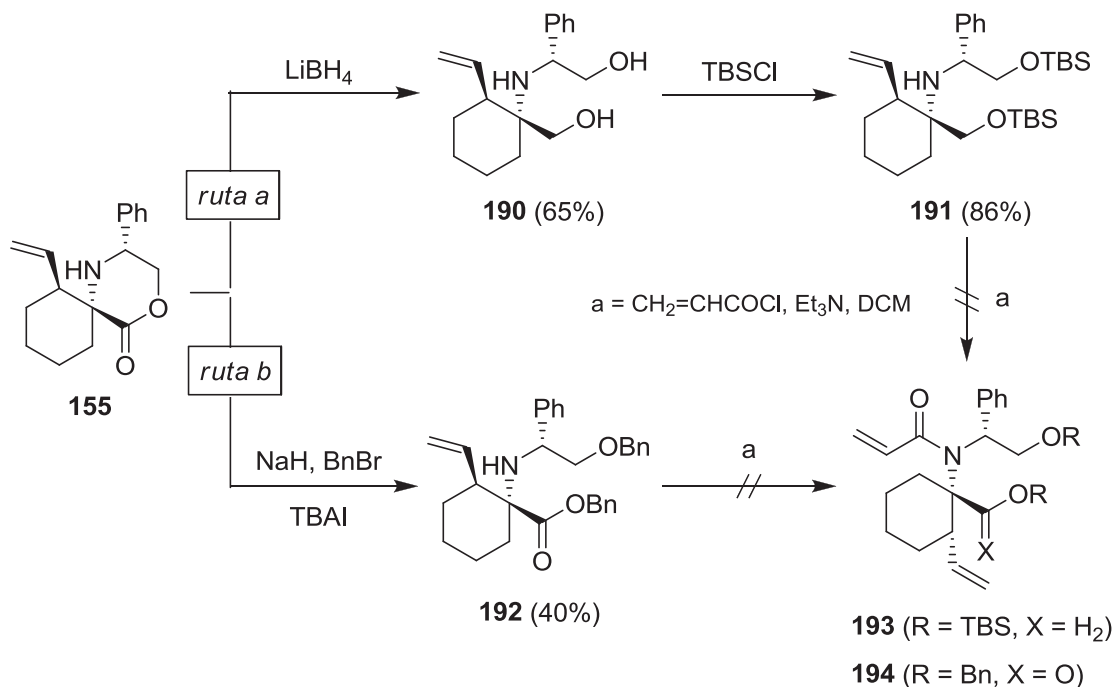
Como alternativa a la formación de las acrilamidas **186** y **187** la *N*-alquilación con bromuro de alilo también fue ensayada (Esquema 3.36). Anteriormente en nuestro grupo de investigación se describieron unas condiciones para la protección óptima de aminolactonas similares con bromuro de bencilo en presencia de K_2CO_3 en DMF empleando irradiación por microondas.⁹⁷ Estas condiciones aplicadas sobre el compuesto **155** y empleando bromuro de alilo como agente alquilante, no generaron el producto alilado **189**, recuperándose el sustrato de partida en su totalidad. Se cambió la base por NaH y en lugar de llevar a cabo la reacción calentando se optó por enfriar a 0°C y dejar transcurrir 12 horas hasta alcanzar la temperatura ambiente. En este caso se obtuvo una mezcla compleja de productos donde no se pudo identificar el producto protegido ni el sustrato de partida. Con la finalidad de estudiar el alcance de esta reacción se trató de proteger el compuesto **154** aplicando las condiciones inicialmente descritas (bromuro de alilo, K_2CO_3 en DMF) obteniéndose de nuevo los mismos resultados.



Esquema 3.36.

Siguiendo con el propósito de introducir una cadena insaturada en el átomo de nitrógeno del compuesto **155**, una vez más se tomó la opción de llevar a cabo esta misma reacción partiendo del diol **190** generado por apertura de la lactona con LiBH_4 (Esquema 3.37, *ruta a*). Se protegieron ambos hidroxilos con el grupo TBS y a continuación se adicionó sobre el compuesto **191** 1.5 equivalentes de cloruro de acrilóilo en presencia de un exceso de Et_3N ; pero tras 12 horas de reacción se recuperó completamente el sustrato de partida sin reaccionar.

Otra alternativa que se planteó fue la reacción de transesterificación descrita anteriormente en el Capítulo 1 que permite llevar a cabo la apertura de la lactona y la protección del ácido y del alcohol con la agrupación bencilo en un solo paso (Esquema 1.36). De este modo, tras la adición de un exceso de NaH y BnBr en presencia de cantidades catalíticas de TBAI, se obtuvo el compuesto **192** con un rendimiento del 40%. A continuación se aplicaron las mismas condiciones para la formación de la acrilamida **194** y, tras 12 horas de reacción, el espectro de RMN de ^1H mostró de nuevo el sustrato de partida inalterado (Esquema 3.37, *ruta b*).



Esquema 3.37.

Por tanto, la ruta sintética para la obtención de aminoácidos bicíclicos sólo pudo ser continuada a partir del compuesto **186**. Sin embargo llegados a este punto, el compuesto **191** se empleó para corroborar la estereoquímica del espirociclo de seis miembros **155** asignada inicialmente por analogía con su homólogo de cinco miembros **154**. De este modo, el espectro 2D NOESY realizado sobre el compuesto **191** manifestó la presencia de un pico de cruce existente entre uno de los protones de la cadena -CH₂OTBS (H_a) y el protón vinílico H_b lo que nos confirma la estereoquímica inicialmente propuesta (Figura 3.10).

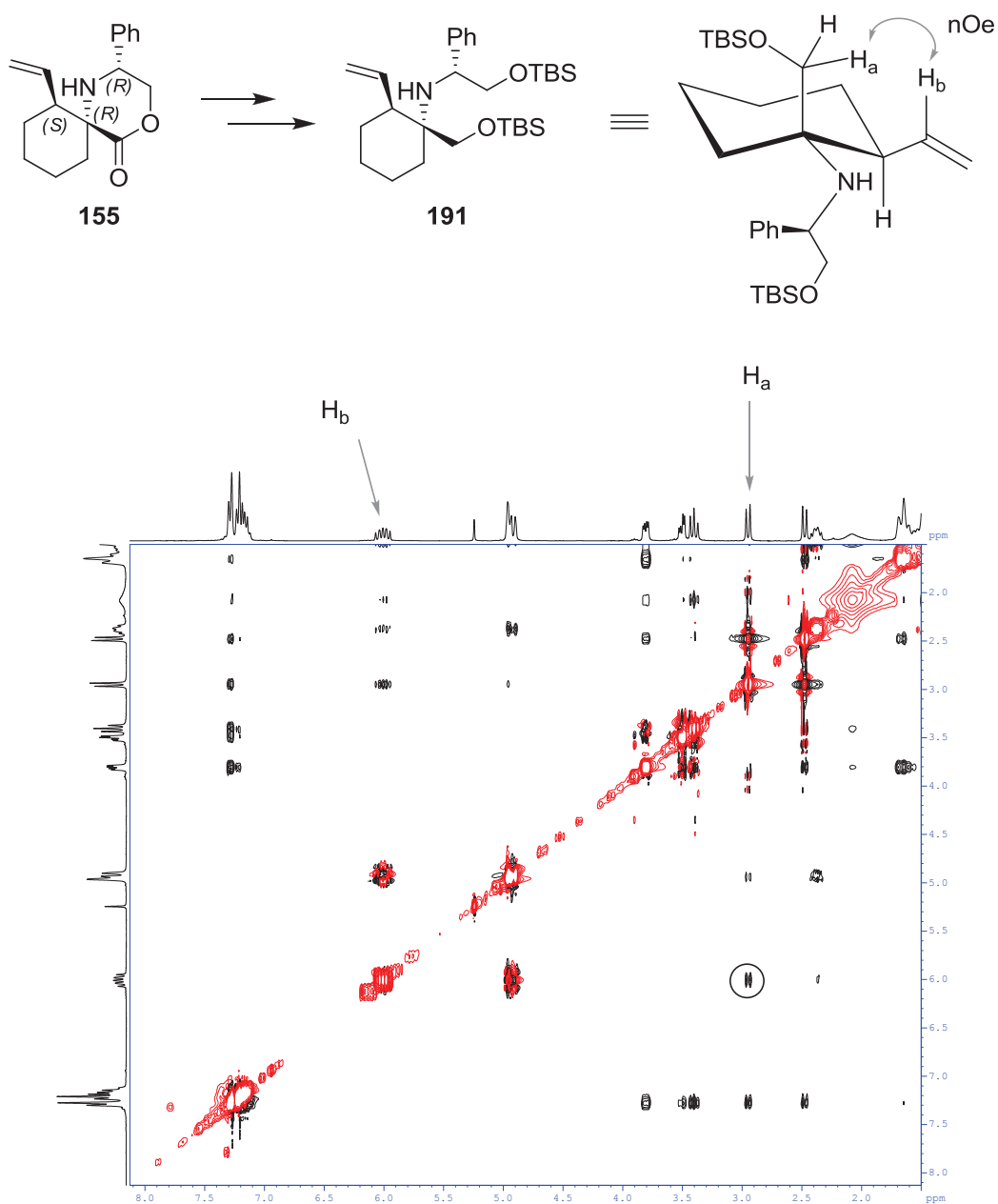
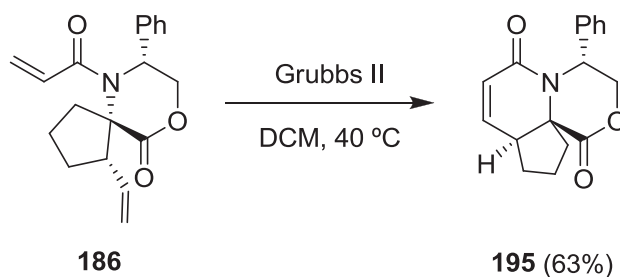


Figura 3.10.

B) Construcción del sistema tricíclico.

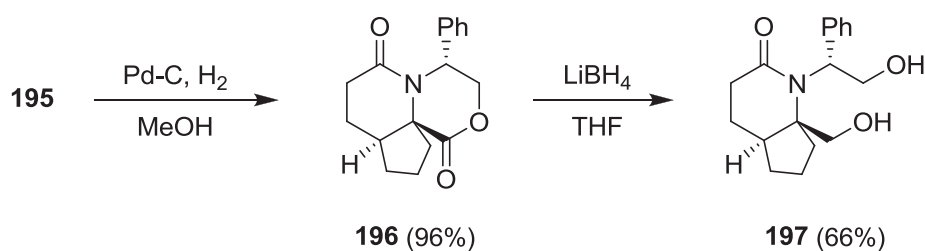
La obtención del compuesto tricíclico **195** fue relativamente sencilla; a partir de la acrilamida espirocíclica **186** se llevó a cabo una reacción de metátesis con cierre de anillo empleando el catalizador de Grubbs de segunda generación, obteniéndose el compuesto **195** con un rendimiento del 63% (Esquema 3.38).



Esquema 3.38.

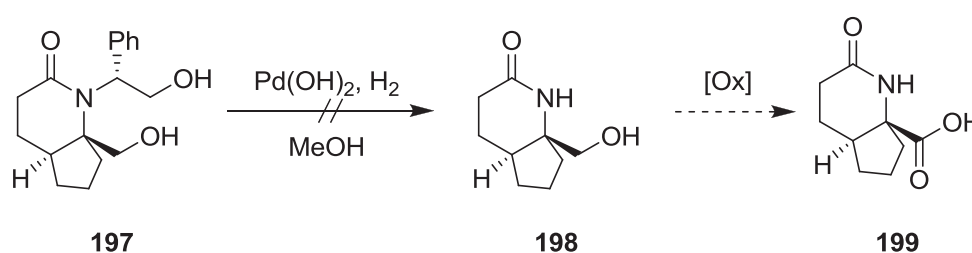
C) Eliminación del fenilglicinol.

El último paso en la síntesis del derivado bicíclico del ácido pipercolico fue la eliminación del auxiliar quiral. Inicialmente los pasos a seguir para la desprotección fueron los mismos que permitieron obtener la lactama **34** (Esquema 1.27): hidrogenólisis del grupo bencilo a partir del diol generado por reducción-apertura de la lactona seguido de la posterior regeneración del grupo carboxilo. Para tal fin se llevó a cabo la hidrogenación del doble enlace presente en la molécula empleando Pd-C como catalizador bajo una atmósfera de presión de hidrógeno. El derivado saturado **196** se sometió a tratamiento con exceso de LiBH_4 para generar el diol **197** con un rendimiento del 66% (Esquema 3.39).



Esquema 3.39.

Se ensayaron diferentes condiciones de hidrogenólisis variando tanto la presión de hidrógeno como el tiempo de reacción (Esquema 3.40). El reactivo elegido para la hidrogenólisis del compuesto **197** fue el catalizador de Pearlman en un exceso de 2.5 equivalentes y la reacción se llevó a cabo empleando MeOH como disolvente a temperatura ambiente. Tras 12 horas de reacción y una atmósfera de presión de hidrógeno se recuperó el sustrato de partida inalterado. El aumento progresivo de la presión de hidrógeno junto con la prolongación de los tiempos de reacción no supuso ningún cambio en los resultados observados.

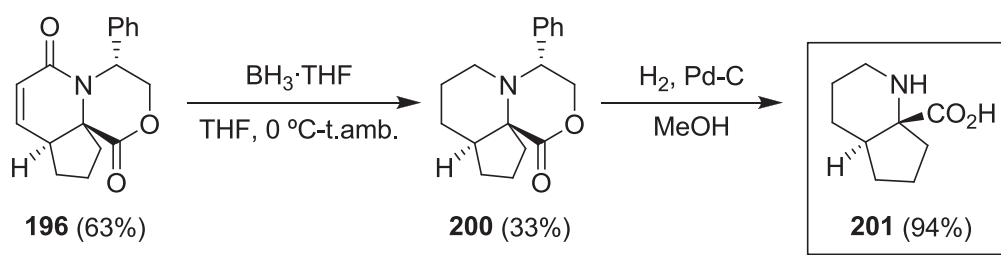


Esquema 3.40.

El estudio de la reactividad del fenilglicinol observada a lo largo de este trabajo de investigación planteó la posibilidad que el grupo carbonilo presente en el anillo lactámico desactivase el átomo de nitrógeno implicado en la hidrogenólisis de la agrupación feniletanol. La mayoría de los trabajos que encontramos en la bibliografía aplican estas condiciones para la desprotección del fenilglicinol con mayor o menor facilidad a partir de aminas secundarias, pero en pocos casos se lleva a cabo sobre amidas o aminas terciarias.^{34,202}

Puesto que en este caso no necesitábamos mantener el grupo carbonilo, se trató el compuesto **196** con el complejo $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ en THF a 0 °C durante 12 horas generándose el derivado saturado **200**, que tras ser sometido a las condiciones iniciales de hidrogenólisis (Esquema 3.25), proporcionó el ácido biciclopipecólico **201** con un rendimiento del 94% (Esquema 3.41).

²⁰² (a) Chen, Y.-J.; Lei, F.; Liu, L.; Wang, D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7609-7614. (b) Hahn, B. T.; Fröhlich, R.; Harms, K.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1-5.

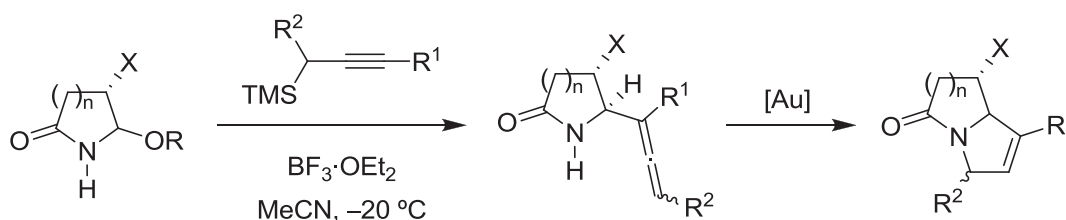


Esquema 3.41.

3.3.5.2. Síntesis de la bicicloprolina.

La adición de aminas a enlaces múltiples C-C (hidroaminación) resulta muy interesante desde un punto de vista sintético dada la posibilidad de preparar heterociclos nitrogenados en su versión intramolecular, muy importantes en la síntesis de compuestos con potencial actividad biológica. A pesar de la gran diversidad de complejos de metales de transición empleados como catalizadores para llevar a cabo hidroaminaciones, las sales y complejos de oro han sido aplicados sobre un amplio número de transformaciones orgánicas incluyendo hidroaminaciones de alquenos, alquinos, alenos y dienos desactivados con excelentes resultados.²⁰³

En este contexto, *Hiemstra* y col. han publicado recientemente un trabajo en el que llevan a cabo la síntesis de pirrolizidinas a través de una ruta sintética dónde también combinan como etapas claves una adición intramolecular a un catión iminio seguido de una hidroaminación intramolecular catalizada por oro (Esquema 3.42).²⁰⁴

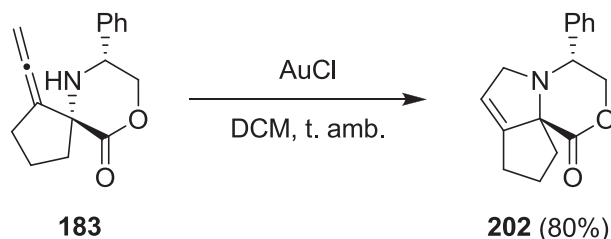


Esquema 3.42.

²⁰³ (a) Widenhoefer, R. A.; Han, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555-4563. (b) Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795-3892.

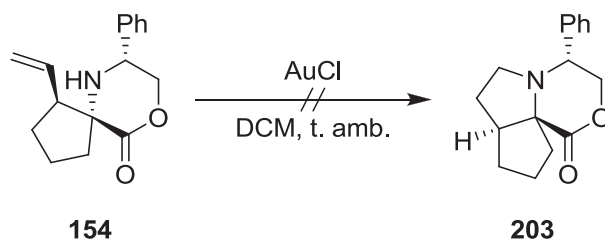
²⁰⁴ Breman, A. C.; Dijkink, J.; van Maarseveen, J. H.; Kinderman, S. S.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6327-6330.

Teniendo presente estos antecedentes bibliográficos y dada la similitud estructural existente entre la alenil lactama anterior y nuestra alenilamina **183** se trató de llevar a cabo esta misma reacción de hidroaminación intramolecular empleando AuCl como catalizador en una disolución de DCM a temperatura ambiente (Esquema 3.43). Tras la purificación del crudo de reacción se obtuvo el compuesto **202** con un rendimiento del 80%.



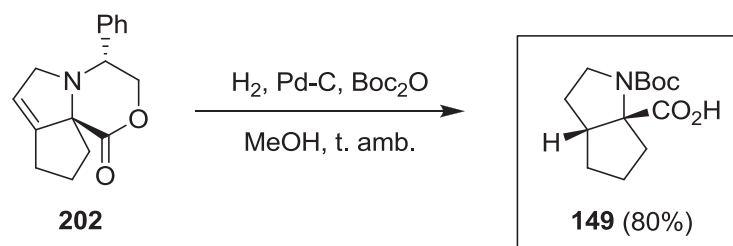
Esquema 3.43.

Paralelamente, con la finalidad de estudiar la reactividad de los espirociclos anteriormente sintetizados frente a catalizadores de oro se aplicaron estas mismas condiciones de hidroaminación sobre el derivado vinílico **154**. En este caso, tras 12 horas de reacción empleando el mismo catalizador que para el ejemplo anterior, el sustrato de partida no se vio modificado por lo que la reacción de hidroaminación no tuvo lugar (Esquema 3.44).



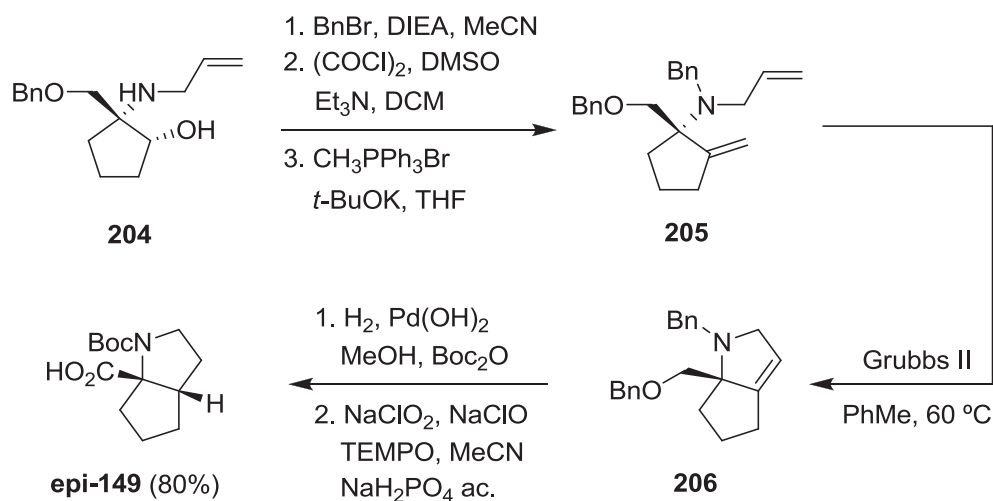
Esquema 3.44.

Finalmente, la eliminación del auxiliar quiral se consiguió de un modo sencillo aplicando las ya comentadas condiciones de desprotección. La reacción de hidrogenólisis fue acompañada de la reducción del doble enlace presente en la molécula (Esquema 3.45). Además, la presencia de anhídrido de Boc en el medio de reacción facilitó la posterior purificación y caracterización de la *N*-Boc bicicloprolina **149**.



Esquema 3.45.

La elucidación estructural de la bicicloprolina **149** se llevó a cabo por correlación química entre los datos espectroscópicos anteriormente publicados por *Ranatunga y del Valle*^{177a} y los obtenidos en el espectro de RMN de ^1H y ^{13}C tras la purificación del crudo de reacción. Cabe destacar que en la síntesis propuesta por *Ranatunga y del Valle* el sustrato de partida (2*R*,3*S*)-2-benciloximetilciclopent-3-enol **204**, que dio lugar a la formación de la bicicloprolina, se obtuvo con un 16% de rendimiento. En este caso la etapa clave para la formación del anillo de pirrolidona consistió en una reacción de metátesis con cierre de anillo empleando el catalizador de Grubbs de segunda generación (Esquema 3.46).



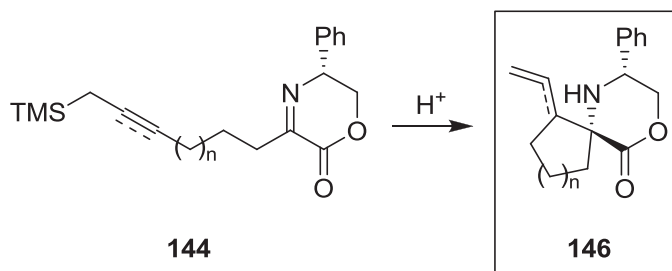
Esquema 3.46.

A diferencia de los trabajos anteriormente publicados para la síntesis del compuesto **149** la ruta sintética que se ha desarrollado en este trabajo de investigación permite obtener bicicloprolinas en forma ópticamente pura a partir de iminolactonas quirales. La ciclación vía catión iminio generó el aleno espirociclo **183** como un único

isómero con un rendimiento del 57%. Finalmente, la hidroaminación catalizada por Au(I) seguido de la sustitución del auxiliar quiral por el grupo protector Boc facilitó la obtención de la bicicloprolina **149** en tan solo 3 pasos de reacción y con muy buenos rendimientos.

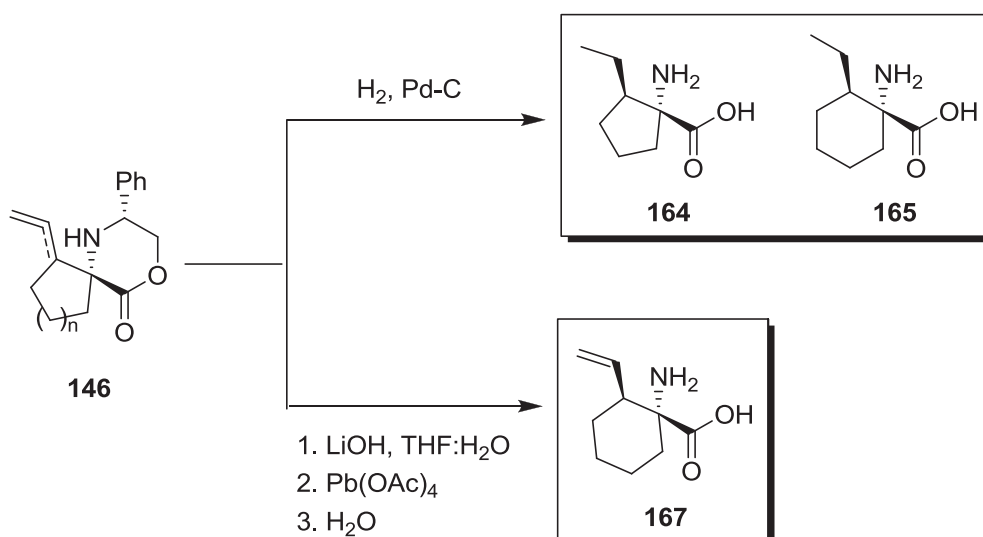
3.3.6. Conclusiones

Se ha desarrollado una nueva metodología para la síntesis de sistemas espirocíclicos con la generación de uno o dos centros estereogénicos mediante una reacción intramolecular de adición de alil- y propargilsilanos a cationes iminio promovida por ácidos (Esquema 3.47).



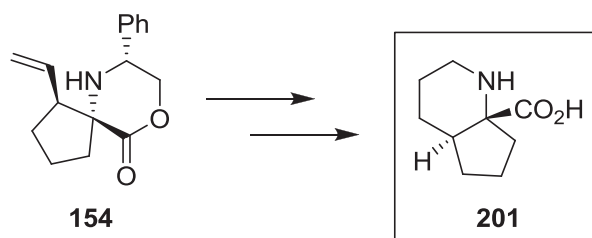
Esquema 3.47.

La eliminación del auxiliar quiral en los sistemas espirocíclicos ha dado lugar a una nueva familia de ácidos 1-aminocicloalcanocarboxílicos. La desprotección mediante hidrogenólisis generó los correspondientes derivados saturados mientras que la oxidación con Pb(OAc)₄ permitió conservar la integridad del doble enlace presente en la molécula (Esquema 3.48).



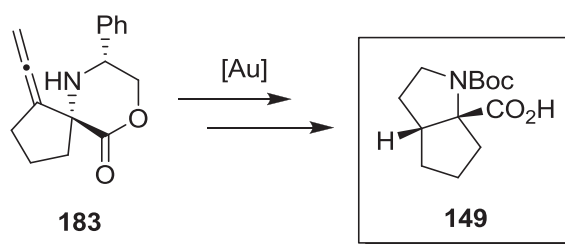
Esquema 3.48.

La síntesis de un derivado bicíclico del ácido pipercolico se ha llevado a cabo mediante la funcionalización del nitrógeno del espirociclo **154** y posterior metátesis con cierre de anillo empleando el catalizador de Grubbs de segunda generación. Finalmente la eliminación del auxiliar quiral proporcionó el producto final (Esquema 3.49).



Esquema 3.49.

Se ha desarrollado una nueva metodología para la obtención de la bicicloprolina mediante una reacción de hidroaminación intramolecular a partir del aleno **183** empleando AuCl como catalizador. La eliminación del auxiliar quiral por hidrogenólisis generó la bicicloprolina **149** (Esquema 3.50).



Esquema 3.50.

3.4. PARTE EXPERIMENTAL

3.4.1. Generalidades.

3.4.1.1. Técnicas físicas y espectroscópicas.

Espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C .

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) y de carbono 13 (^{13}C RMN) se obtuvieron con un espectrómetro BRUKER ADVANCE AC-300 (300 MHz) del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia.

Los disolventes empleados para la obtención de los espectros de ^1H y ^{13}C fueron: deuterocloroformo (CDCl_3), metanol deuterado (CD_3OD) y dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$).

Los valores de los desplazamientos químicos de los núcleos se expresan en valores de δ (ppm), tomando como referencia interna el cloroformo (CHCl_3) (7.26 ppm) para los espectros de protón y la señal intermedia del triplete del cloroformo deuterado (77.00 ppm) para los espectros de carbono. Cuando el espectro se realizó en metanol, los espectros de ^1H fueron referenciados con la señal del tetrametilsilano (TMS) (0.00 ppm), y con la señal intermedia del quintuplete (49.86 ppm) los espectros de ^{13}C . Los espectros de ^1H realizados en dimetilsulfóxido deuterado se referenciaron como en los anteriores casos, y en los ^{13}C se escogió el singulete (40.45 ppm) para tal fin. Las constantes de acoplamiento se dan en hertzios (Hz). La composición de las mezclas de isómeros se establecieron cuantitativamente a partir de los espectros de ^1H RMN. (Abreviaturas: (a) ancho, (c) cuadruplete, (d) doblete, (h) heptuplete, (Hz) hertzios, (m) multiplete, (q) quintuplete, (s), singulete, (t) triplete).

Espectroscopía de masas.

Para la obtención de los espectros de masas se utilizó un equipo VG AUTOESPEC (*micromass*) del SCSIE. Los espectros de impacto electrónico (EI) fueron realizados a 70 eV mientras que la velocidad de aceleración del haz de iones de Cs⁺ en los espectros realizados por FAB fue de 30.000 V.

Determinación de puntos de fusión.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato “Büchi Melting point P-450”.

Determinación de la rotación óptica.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Jasco P-1020.

3.4.1.2. Técnicas cromatográficas.**Cromatografía en capa fina.**

Salvo que se indique lo contrario, la evolución de todas las reacciones aquí descritas se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatoplasmas de sílica gel activas al UV Kieselgel 60 F₂₅₄ sobre aluminio y se visualizaron utilizando una luz UV de 254 nm de longitud de onda.

En determinados casos el revelado de las placas se llevó a cabo empleando diferentes tipos de reactivos como Vainillina y KMnO₄.

Cromatografía en columna.

En la purificación de productos por cromatografía en columna *flash* se empleó sílica gel Kiesel gel 60 (0.040-0.063 mm) de la casa comercial *Merck*. La fase móvil empleada se ha especificado en cada caso.

3.4.1.3. Secado de disolventes.

El DCM se secó sobre CaH_2 , almacenándose, a continuación, bajo atmósfera de nitrógeno.

El THF y el tolueno se secaron sobre sodio metálico almacenándolo, posteriormente, en atmósfera de nitrógeno. El color azul de la benzofenona confirma la sequedad del disolvente.

El CCl_4 anhidro se obtuvo a partir de CCl_4 comercial, calentándose a reflujo, en atmósfera de argón, sobre CaCl_2 . Posteriormente se destiló y se conservó en atmósfera inerte.

La DMF, el MeOH y el CHCl_3 anhidros empleados proceden de la casa comercial Aldrich.

El resto de disolventes utilizados, AcOEt, acetona, hexano, etanol, MeCN, eter dietílico, se destilaron antes de su uso siguiendo procedimientos estándar.

3.4.1.4. Reactivos.

Los reactivos utilizados en las reacciones que proceden de fuentes comerciales (*Aldrich, Fluka, Alfa Aesar*) no se sometieron a una purificación previa, excepto el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, que fue destilado bajo atmósfera de nitrógeno.

3.4.1.5. Reacciones en reactor de microondas.

Las reacciones que han requerido calentamiento a través de irradiación por microondas se han llevado a cabo en un reactor monomodo Biotage modelo Initiator. Para cada experimento se han definido los parámetros de tiempo y temperatura siendo la potencia variable y controlada por el aparato.

NOTA: todas las reacciones, salvo que se especifique lo contrario, se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno.

3.4.2. Procedimientos generales de síntesis.

Síntesis de α -cetoésteres (Procedimiento general A).

Una disolución de 1.5 equivalentes del correspondiente bromuro en THF (2.5 mL/mmol) se adicionó gota a gota a un matraz que contenía 5 equivalentes de magnesio y una punta de espátula de yodo. Tras 2h en agitación, el reactivo de Grignard resultante se adicionó lentamente a una disolución de 1 equivalente de oxalato de dietilo en THF (1 mL/mmol) enfriada a -78 °C. Una hora más tarde el crudo de reacción se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . La fase acuosa se extrajo tres veces con Et_2O y la fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando como eluyente una mezcla Hexano:AcOEt.

Síntesis de iminolactonas (Procedimiento general B).

En un vial de microondas se disolvió 1 equivalente del α -cetoéster correspondiente en trifluoroetanol (3 mL/mmol). A continuación se adicionó 1 equivalente de (*R*)-fenilglicinol y, tras su completa disolución, se añadieron tamices moleculares (3Å) previamente activados y molturados (0,5 g/mmol). La reacción se llevó a cabo en un reactor microondas a 100 °C durante 50 minutos. Transcurrido este tiempo el crudo de reacción se filtró sobre celite, se lavó con metanol y se eliminó el disolvente a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía *flash* de SiO_2 empleando como eluyente una mezcla de Hexano:AcOEt.

Reacción de metátesis cruzada (Procedimiento general C).

A una disolución de la correspondiente olefina en DCM (5 mL/mmol) se adicionaron 2 equivalentes de alliltrimetilsilano y 10 mol % de catalizador de Grubbs de segunda generación. La mezcla se dejó en agitación calentando a reflujo hasta la total consumición del sustrato de partida. A continuación, el disolvente se eliminó a vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando como eluyente una mezcla Hexano:AcOEt.

Formación de aminolactonas espirocíclicas (Procedimiento general D).

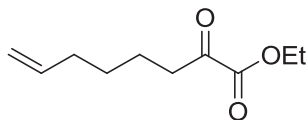
A una disolución del correspondiente trimetilsilano en DCM (10 mL/mmol) se adicionaron 5 equivalentes de TFA y la mezcla se mantuvo en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida, se redisolvió en AcOEt y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando como eluyente una mezcla Hexano:AcOEt.

Eliminación del fenilglicinol por hidrogenólisis y reducción del doble enlace (cuando proceda) (Procedimiento general E).

A una disolución del correspondiente espirociclo en MeOH (20 mL/mmol) se adicionó 1 equivalente de Pd-C al 10 % y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm). Tras 12 horas de reacción el crudo se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó a través de una resina de DOWEX 50WX8-100.

3.4.3. Síntesis y caracterización de nuevos compuestos.

Síntesis de 2-oxooct-7-enoato de etilo (**150**).



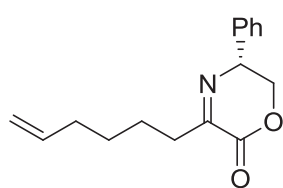
Siguiendo el procedimiento general A, a partir de 3.00 g (18.18 mmol) de 6-bromo-1-hexeno se obtuvieron 2.21 g (18.18 mmol) de **150** como un aceite incoloro. Rendimiento: >99%. R_f : 0.30 (hexano/AcOEt, 10:1).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.36-1.45 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.55-1.68 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.97-2.09 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.23 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.88-5.02 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 5.67-5.83 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.2, 28.0, 33.2, 38.9, 62.2, 114.7, 138.0, 161.1, 194.4.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 184.1099, experimental: 184.1102.

Síntesis de (*R*)-5-fenil-3-(hex-5-enil)-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-2-ona (**151**).



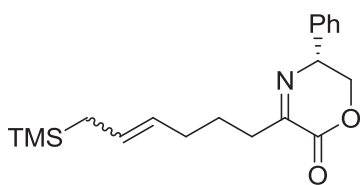
Siguiendo el procedimiento general B, a partir de 1.11 g (6.0 mmol) de **150** se obtuvieron 1.10 g (4.26 mmol) de **151** como un aceite incoloro. Rendimiento: 71%. R_f : 0.35 (hexano/AcOEt, 5:1). $[\alpha]_D^{25} -156.4$ (c 1.3, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46-1.57 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.65-1.79 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.07-2.17 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.71-2.81 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.18 (dd, $J = 11.5, 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$), 4.54 (dd, $J = 11.5, 4.5$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$), 4.80-4.89 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$), 4.96 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 5.03 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 5.73-5.90 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 7.30-7.45 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 25.5, 28.4, 33.4, 34.2, 59.5, 71.4, 114.6, 127.0, 128.2, 128.8, 136.9, 138.5, 155.3, 163.1.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 257.1416, experimental: 257.1407.

Síntesis de (R)-5-fenil-3-(6-(trimetilsilil)hex-4-enil)-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ona (152).



Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 1.45 g (5.96 mmol) de **113**³⁹ se obtuvieron 1.49 g (4.53 mmol) de **152** como una mezcla de isómeros *trans* y *cis* (en una proporción 90:10 determinada mediante RMN de ^1H) como un aceite incoloro. Rendimiento: 76%. R_f : 0.30

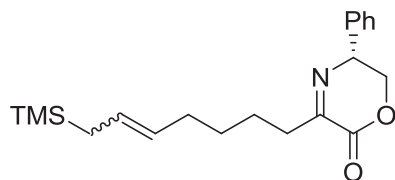
(hexano/ AcOEt , 6:1).

Datos espectroscópicos del isómero trans:

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0.00 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.42 (dq, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.70-1.83 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.02-2.18 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.70-2.81 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.19 (dd, $J = 11.5, 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$), 4.55 (dd, $J = 11.5, 4.5$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$), 4.81-4.89 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$), 5.20-5.35 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.37-5.50 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.31-7.44 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ -2.0, 22.6, 26.4, 32.3, 33.9, 59.5, 71.3, 127.0, 127.2, 127.7, 128.2, 128.8, 137.0, 155.3, 163.3.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$: 329.1811, experimental: 329.1819.

Síntesis de (R)-5-fenil-3-(7-(trimetilsilil)hept-5-enil)-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ona (153).

Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 2.20 g (8.55 mmol) de **151** se obtuvieron 2.02 g (5.9 mmol) de **153** como una mezcla de isómeros *trans* y *cis* (en una proporción 90:10 determinada mediante RMN de ^1H) como un aceite incoloro. Rendimiento: 69%. R_f : 0.25

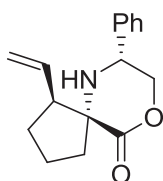
(hexano/AcOEt, 5:1).

Datos espectroscópicos del isómero trans:

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ -0.02 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.34-1.52 (m, 4H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{TMSCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.63-1.80 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.97-2.12 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.65-2.83 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 4.19 (dd, $J = 11.5, 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$), 4.55 (dd, $J = 11.5, 4.5$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$), 4.80-4.90 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$), 5.16-5.33 (m, 1H, $\text{TMSCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.33-5.47 (m, 1H, $\text{TMSCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 7.30-7.46 (m, 5H, Ph).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ -2.0, 22.6, 25.6, 29.6, 32.4, 34.4, 59.6, 71.4, 126.5, 127.1, 128.2, 128.3, 128.9, 137.0, 155.4, 163.3.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$: 343.1968, experimental: 343.1964.

Síntesis de (1S,5R,7R)-7-fenil-1-vinil-6-aza-9-oxaspiro[4.5]decan-10-ona (154).

Siguiendo el procedimiento general D, a partir de 1.16 g (3.52 mmol) de **152** se obtuvieron 600 mg (2.32 mmol, rendimiento: 66%) de **154** como un sólido blanco junto con 212 mg (2.32 mmol, rendimiento: 23%) de una mezcla de sus diastereoisómeros. R_f : 0.30 (hexano/AcOEt, 5:1). Punto de fusión: 63-65 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -56.8 (c 1.0, CHCl_3).

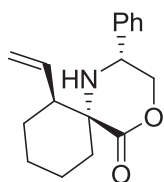
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.64-1.93 (m, 5H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.00 (s, 1H, NH), 2.34-2.50 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.62 (dt, $J = 9.3, 7.6$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.15 (t, $J = 10.7$

Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 4.26 (dd, $J = 10.7, 3.9$ Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 4.52 (dd, $J = 10.7, 3.9$ Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 5.03 (dd, $J = 10.0, 1.9$ Hz, 1H, CH₂=CHCH), 5.16 (ddd, $J = 17.0, 1.9, 0.7$ Hz, 1H, CH₂=CHCH), 5.86 (ddd, $J = 17.0, 10.0, 9.5$ Hz, 1H, CH₂=CHCH), 7.18-7.35 (m, 5H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 23.2, 33.1, 40.9, 52.6, 59.6, 69.8, 74.2, 116.2, 126.6, 128.0, 128.5, 138.1, 139.6, 171.3.

EMAR (EI): calculada para C₁₆H₁₉NO₂ [M]⁺: 257.1416, experimental: 257.1413.

Síntesis de (2*R*,6*R*,7*S*)-2-fenil-7-vinil-1-aza-4-oxaspiro[5.5]undecan-5-ona (155).

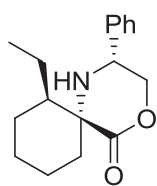


Siguiendo el procedimiento general D, a partir de 2.02 g (5.90 mmol) de **153** se obtuvieron 960 mg (3.54 mmol, rendimiento: 60%) de **155** como un aceite incoloro junto con 176 mg (0.65 mmol, rendimiento: 11%) de una mezcla de sus diastereoisómeros. R_f : 0.29 (hexano/AcOEt, 5:1). $[\alpha]_D^{25} +7.7$ (c 0.8, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.34-1.52 (m, 2H, CHCH₂CH₂CH₂CH₂), 1.57-1.83 (m, 4H, CHCH₂CH₂CH₂CH₂), 1.83-2.02 (m, 2H, CHCH₂CH₂CH₂CH₂), 2.89-3.01 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂CH₂), 4.32-4.43 (m, 3H, CH(Ph)CH₂), 5.18 (s, 1H, NH), 5.19 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H, CH₂=CHCH), 5.21 (dt, $J = 10.8, 1.4$ Hz, 1H, CH₂=CHCH), 5.95 (ddd, $J = 17.2, 10.8, 6.4$ Hz, 1H, CH₂=CHCH), 7.32-7.46 (m, 5H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 19.9, 24.4, 24.4, 39.2, 46.6, 56.1, 62.6, 72.6, 117.5, 127.3, 128.9, 128.9, 136.9, 137.8, 172.9.

EMAR (EI): calculada para C₁₇H₂₁NO₂ [M]⁺: 271.1572, experimental: 271.1571.

Síntesis de (2R,6R,7R)-7-etil-2-fenil-4-oxa-1-azaspiro[5.5]undecan-5-ona (162).

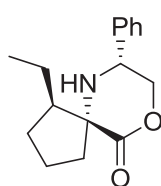
A una disolución de 55 mg de **155** (0.20 mmol) en 4 mL de MeOH se adicionó 2.1 mg de Pd-C al 10% (0.02 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación se filtró, se eliminó el disolvente a

vacío y el producto se purificó a través de cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 40 mg de **162** (0.15 mmol) como un aceite incoloro. Rendimiento: 73%. R_f : 0.26 (hexano/AcOEt, 5:1). $[\alpha]_D^{25} +7.9$ (c 0.9, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CHCH₂CH₃), 1.29-1.40 (m, 2H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.46-1.92 (m, 9H, CHCH₂CH₂CH₂CH₂, CHCH₂CH₃, NH), 1.99-2.12 (m, 1H, CHCH₂CH₃), 4.15-4.39 (m, 3H, CH(Ph)CH₂), 7.29-7.41 (m, 3H, Ph), 7.42-7.49 (m, 2H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 12.1, 20.5, 24.9, 25.0, 25.2, 41.0, 46.0, 56.3, 62.6, 73.8, 127.2, 128.4, 128.7, 138.9, 174.8.

EMAR (EI): calculada para C₁₇H₂₄NO₂ [M+H]⁺: 274.1802, experimental: 274.1812.

Síntesis de (1R,5R,7R)-1-etil-7-fenil-6-aza-9-oxaspiro[4.5]decan-10-ona (163).

A una disolución de 30 mg de **154** (0.12 mmol) en 2.3 mL de MeOH se adicionó 1.3 mg de Pd-C al 10% (0.012 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación se filtró, se eliminó el disolvente a

vacío y el producto se purificó a través de cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 29 mg de **163** (0.11 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 95%. R_f : 0.25 (hexano/AcOEt, 5:1). Punto de fusión: 92-93 °C. $[\alpha]_D^{25} -82.4$ (c 0.8, CHCl₃).

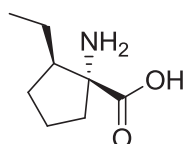
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CHCH₂CH₃), 1.30-1.55 (m, 2H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.56-2.11 (m, 7H, CHCH₂CH₂CH₂, CHCH₂CH₃, NH), 2.41-2.56 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 4.27 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 4.40 (dd, $J = 11.3, 3.7$ Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 4.41 (dd, $J = 11.3, 3.7$ Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 7.29-7.43 (m, 5H, Ph).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 13.2, 23.6, 26.3, 32.0, 41.3, 53.1, 55.8, 69.8, 74.5, 127.0, 128.4, 128.8, 138.4, 171.7.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 259.1572, experimental: 259.1564.

Datos de Rayos-X de 163: Sistema ortorrómbico cristalino, grupo espacial $P2(1)2(1)2(1)$. Dimensiones de la celda $a = 6.30590(10)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $b = 9.8235(2)$ Å, $\beta = 90^\circ$, $c = 23.4873(4)$ Å, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1454.94(4)$ Å³, $Z = 4$, $d_{\text{calcd}} = 1.184$ mg/m³. Coeficiente de absorción = 0.61 mm⁻¹. $F(000) = 560$. Tamaño de cristal $0.25 \times 0.15 \times 0.10$ mm³. Reflexiones recogidas 11005, reflexiones independientes 2758 [$R_{\text{int}} = 0.026$].

Síntesis del ácido (1*R*,2*R*)-1-amino-2-etilciclopentanocarboxílico (164).

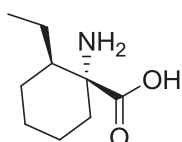


Siguiendo el procedimiento general E, a partir de 75 mg (0.29 mmol) de **154** se obtuvieron 40 mg (0.26 mmol) de **164** como un sólido blanco. Rendimiento: 88%. Punto de fusión: 270-271 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -27.3$ (c 1.0, MeOH) (datos previamente publicados: punto de fusión: 267 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -20.9$ (c 1.0, MeOH)).²⁰⁰

Su caracterización se realizó por correlación con los datos de RMN de ^1H y de ^{13}C anteriormente publicados.²⁰⁰

EMAR (FAB): calculada para $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 158.1181, experimental: 158.1180.

Síntesis del ácido (1*R*,2*R*)-1-amino-2-etilciclohexanocarboxílico (165).



Siguiendo el procedimiento general E, a partir de 75 mg (0.28 mmol) de **155** se obtuvieron 44 mg (0.26 mmol) de **165** como un sólido blanco. Rendimiento: 92%. Punto de fusión: 250-252 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -14.6$ (c 0.8, MeOH).

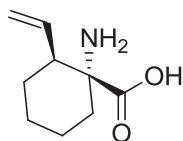
^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CHCH_2CH_3), 0.99-1.20 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.21-1.45 (m, 3H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.45-1.69 (m, 1H,

CHCH₂CH₂CH₂CH₂), 1.71-2.06 (m, 5H, CHCH₂CH₂CH₂CH₂, CHCH₂CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, D₂O) δ 11.3, 20.1, 23.5, 24.5, 24.9, 33.3, 42.1, 65.9, 177.6.

EMAR (FAB): calculada para C₉H₁₈NO₂ [M+H]⁺: 172.1338, experimental: 172.1338.

Síntesis del ácido (1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinilciclohexanocarboxílico (**167**).

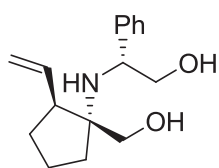


A una disolución de 74 mg (0.27 mmol) de **155** en 2.7 mL de una mezcla THF:H₂O (5:1) se adicionaron 23 mg (0.54 mmol) de LiOH·H₂O y la mezcla se dejó en agitación durante 3 horas. Tras este tiempo se adicionaron 5 mL de H₂O, se eliminó el disolvente orgánico y la fase acuosa se lavó con Et₂O y se concentró a vacío. El crudo de reacción se redisolvió en 2.6 mL de una mezcla DCM:MeOH (2:1) enfriada a 0 °C y se adicionaron 164 mg (0.37 mmol) de Pb(OAc)₄. Tras 1 hora en agitación vigorosa se adicionó 2.7 mL de una disolución 0.5 M de HCl y la mezcla se dejó en agitación durante 4 horas más dejando subir la temperatura hasta temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se filtró a través de celite lavando con DCM y H₂O. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida y la fase acuosa se lavó de nuevo con DCM y se concentró a vacío. El producto se purificó a través de una resina DOWEX 50WX8-100 obteniéndose 24 mg de **167** (0.29 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 54%. Punto de fusión: 269-271 °C. [α]²⁵_D -19.6 (c 0.7, MeOH).

¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ 1.10-1.36 (m, 3H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.57-1.77 (m, 3H, CHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.77-1.96 (m, 2H, CH₂CH₂C), 2.54-2.67 (m, 1H, CH₂=CHCH), 5.06 (dt, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.09 (dt, *J* = 10.8, 1.3 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.50-5.65 (m, 1H, CH₂=CH).

¹³C RMN (75 MHz, D₂O) δ 19.8, 23.9, 24.4, 32.4, 43.4, 65.0, 118.5, 135.6, 179.5.

EMAR (FAB): calculada para C₉H₁₆NO₂ [M+H]⁺: 170.1181, encontrada: 170.1181.

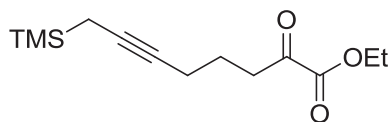
Síntesis de (R)-2-((1R,2S)-1-(hidroximetil)-2-vinilciclopentilamino)-2-feniletanol (168).

A una disolución de 110 mg (0.43 mmol) de **154** en 4.3 mL de THF se adicionó 18.7 mg de LiBH₄ (0.86 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo tres veces con AcOEt y la fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 73 mg (0.28 mmol) de **168** como un aceite incoloro. Rendimiento: 64%. R_f: 0.29 (Hexano/AcOEt, 1:1). [α]²⁵_D -96.8 (c 0.9, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40-1.51 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.51-1.60 (m, 2H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.61-1.74 (m, 2H, CHCH₂CH₂CH₂), 1.80-1.93 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 2.41 (s, 3H, NH, CH(Ph)CH₂OH, CH₂OH), 2.48 (c, J = 8.2 Hz, 1H, CHCH₂CH₂CH₂), 3.22 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CH₂OH), 3.37 (dd, J = 10.6, 9.5 Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 3.51 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CH₂OH), 3.62 (dd, J = 10.6, 4.5 Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 3.92 (dd, J = 9.5, 4.5 Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 4.94-4.97 (m, 1H, CH₂=CHCH), 4.99-5.01 (m, 1H, CH₂=CHCH), 5.66-5.79 (m, 1H, CH₂=CHCH), 7.22-7.38 (m, 5H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 21.7, 29.9, 33.9, 51.3, 58.4, 64.3, 67.8, 68.3, 115.5, 126.7, 127.4, 128.7, 138.5, 143.2.

EMAR (EI): calculada para C₁₆H₂₄NO₂ [M+H]⁺: 262.1807, experimental: 262.1801.

Síntesis de 2-oxo-8-(trimetilsilil)oct-6-inoato de etilo (181).

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de 666 mg (2.86 mmol) de (6-bromohex-2-inil)trimetilsilano,^{198a} se obtuvieron 276 mg (1.09 mmol) de **181** como un aceite incoloro. Rendimiento: 38%. R_f: 0.30 (hexano/AcOEt, 10:1).

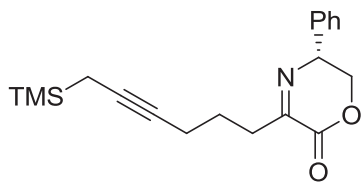
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.08 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOCH₂CH₃),

1.41 (t, $J = 2.6$ Hz, 2H, TMSCH₂C), 1.80 (c, $J = 6.9$ Hz, 2H, CCH₂CH₂CH₂), 2.19-2.27 (m, 2H, CCH₂CH₂CH₂), 2.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂COCO₂Et), 4.32 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H, COOCH₂CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ -2.1, 6.9, 14.0, 18.2, 22.7, 38.2, 62.4, 77.3, 78.9, 161.0, 194.3.

EMAR (EI): calculada para C₁₃H₂₂O₃Si [M]⁺: 254.1338, experimental: 254.1337.

Síntesis de (R)-5-fenil-3-(6-(trimetilsilil)hex-4-inil)-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ona (182).



Seguendo el procedimiento general B, a partir de 240 mg (0.94 mmol) de **181** se obtuvieron 154 mg (0.46 mmol) de **182** como un aceite incoloro. Rendimiento: 50%. R_f : 0.29 (hexano/AcOEt, 5:1). $[\alpha]_D^{25} -128.6$ (c 1.1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.09 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.42 (t, $J = 2.6$ Hz, 2H, TMSCH₂C), 1.89 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H, CCH₂CH₂CH₂), 2.29 (tt, $J = 6.9, 2.7$ Hz, 2H, CCH₂CH₂CH₂), 2.86 (td, $J = 7.3, 2.4$ Hz, 2H, CCH₂CH₂CH₂), 4.19 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 4.54 (dd, $J = 11.5, 4.5$ Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 4.80-4.89 (m, 1H, CH(Ph)CH₂), 7.28-7.44 (m, 5H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ -2.1, 6.9, 18.4, 25.5, 33.4, 59.5, 71.3, 77.8, 78.5, 127.0, 128.2, 128.8, 136.9, 155.2, 162.7.

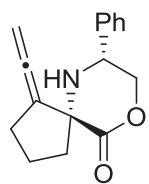
EMAR (EI): calculada para C₁₉H₂₅NO₂Si [M]⁺: 327.1655, experimental: 327.1652.

Síntesis de (5R,7R)-7-fenil-1-viniliden-6-aza-9-oxaspiro[4.5]decan-10-ona (183) y de (R,E)-7-fenil-1-(2-(trimetilsilil)etiliden)-6-aza-9-oxaspiro[4.5]dec-6-en-10-ona (184).

Una disolución de 131 mg (0.40 mmol) de **182** en 4 mL de HCO₂H se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y a continuación la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa de extrajo tres veces con AcOEt y la fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a

presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 58 mg de **183** (0.23 mmol, rendimiento: 57%) y 16 mg de **184** (0.02 mmol, rendimiento: 5%), ambos como aceites incoloros.

Datos de 183:



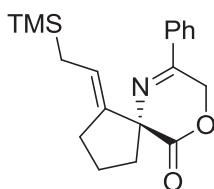
R_f: 0.20 (hexano/AcOEt, 5:1). $[\alpha]_D^{25} -182.9$ (c 1.7, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.69-1.88 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂C), 1.88-2.08 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂C), 2.55-2.69 (m, 3H, CH₂CH₂CH₂C, NH), 4.29 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 4.36 (dd, *J* = 10.7, 4.1 Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 4.77 (dd, *J* = 10.6, 4.1 Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 4.94 (dt, *J* = 10.6, 4.4 Hz, 1H, CH₂C=C=C), 5.05 (dt, *J* = 10.6, 4.4 Hz, 1H, CH₂C=C=C), 7.30-7.43 (m, 5H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 23.8, 30.2, 41.4, 52.8, 69.3, 74.7, 79.2, 108.4, 127.3, 128.6, 128.8, 137.9, 170.8, 203.2.

EMAR (EI): calculada para C₁₆H₁₇NO₂ [M]⁺: 255.1259, experimental: 255.1250.

Datos de 184:

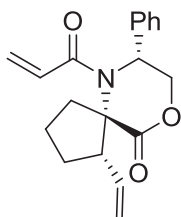


R_f: 0.28 (hexano/AcOEt, 5:1). $[\alpha]_D^{25} -54.2$ (c 0.5, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ -0.03 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.42-1.50 (m, 2H, TMSCH₂), 2.04-2.18 (m, 3H, CH₂CH₂CH₂C), 2.38-2.61 (m, 3H, CH₂CH₂CH₂C), 5.27 (tt, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, TMSCH₂CH=C), 5.36 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, CH₂O), 5.49 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, CH₂O), 7.39-7.52 (m, 3H, Ph), 7.71-7.78 (m, 2H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ -1.6, 20.9, 23.1, 28.4, 40.1, 68.4, 69.3, 121.9, 126.0, 128.8, 131.1, 134.7, 142.1, 158.4, 170.1.

EMAR (EI): calculada para C₁₉H₂₅NO₂Si [M]⁺: 327.1655, experimental: 327.1640.

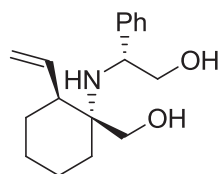
Síntesis de (1S,5S,7R)-6-acriloil-7-fenil-1-vinil-6-aza-9-oxaspiro[4.5]decan-10-ona (186).

A una disolución de 450 mg (1.75 mmol) de **154** en 14 mL de DCM enfriada a 0 °C se adicionó 0.49 mL de Et₃N (3.50 mmol) y 0.28 mL de cloruro de acrilóilo (3.50 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM y la fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 468 mg (1.5 mmol) de **186** como un sólido blanco. Rendimiento: 86%. R_f: 0.37 (Hexano/AcOEt, 3:1). Punto de fusión: 135-137 °C. $[\alpha]_D^{25} -193.7$ (c 1.1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.69-1.83 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH), 1.84-2.03 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.21-2.40 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.65 (ddd, *J* = 12.8, 10.0, 2.6 Hz, 1H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.76 (dt, *J* = 12.9, 8.4 Hz, 1H, CH₂CH₂CH₂CH), 4.00 (dt, *J* = 10.6, 6.6 Hz, 1H, CH₂=CHCH), 4.52 (dd, *J* = 11.6, 1.9 Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 4.85 (dd, *J* = 11.6, 2.7 Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 5.12 (s, 1H, CH(Ph)CH₂), 5.15 (dd, *J* = 9.9, 2.1 Hz, 1H, CH₂=CHCH), 5.24 (ddd, *J* = 16.9, 2.1, 0.6 Hz, 1H, CH₂=CHCH), 5.62 (dd, *J* = 9.4, 2.9 Hz, 1H, CH₂=CHCO), 5.68 (dt, *J* = 16.9, 10.0 Hz, 1H, CH₂=CHCH), 6.25 (dd, *J* = 16.7, 9.4 Hz, 1H, CH₂=CHCO), 6.33 (dd, *J* = 16.7, 2.9 Hz, 1H, CH₂=CHCO), 7.19-7.25 (m, 2H, Ph), 7.27-7.42 (m, 3H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 24.7, 33.3, 37.5, 52.5, 55.8, 69.4, 74.8, 119.1, 125.9, 128.3, 129.1, 129.3, 129.3, 136.9, 137.6, 166.0, 170.8.

EMAR (EI): calculada para C₁₉H₂₁NO₃ [M]⁺: 311.1521, experimental: 311.1528.

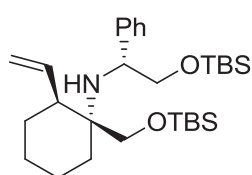
Síntesis de (R)-2-((1R,2S)-1-(hidroximetil)-2-vinilciclohexilamino)-2-feniletanol (190).

A una disolución de 87 mg (0.32 mmol) de **155** en 3.2 mL de THF se adicionó 14 mg de LiBH_4 (0.64 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . La fase acuosa se extrajo tres veces con AcOEt y la fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 55 mg (0.21 mmol) de **190** como un aceite incoloro. Rendimiento: 65%. R_f : 0.30 (Hexano/AcOEt, 1:1). $[\alpha]_D^{25} -23.4$ (c 1.0, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.33 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.33-1.41 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.42-1.54 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.58-1.79 (m, 4H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.23 (td, $J = 9.0, 3.8$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.23 (s a, 2H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2OH), 2.94 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.19 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.34 (dd, $J = 10.5, 9.5$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$), 3.54 (dd, $J = 10.6, 4.7$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$), 3.87 (dd, $J = 9.5, 4.7$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$), 5.01-5.06 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}$), 5.07-5.09 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}$), 5.91-6.05 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}$), 7.19-7.33 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 21.2, 24.5, 27.4, 30.1, 47.4, 57.3, 57.5, 67.7, 68.2, 116.0, 126.8, 127.5, 128.7, 139.6, 143.3.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 276.1964, experimental: 276.1950.

Síntesis de (1R,2S)-N-((R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-feniletil)-1-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-2-vinilciclohexanamina (191).

A una disolución de 55 mg (0.21 mmol) de **190** en 2.1 mL de DMF enfriada a 0 °C se adicionó 71 mg de imidazol (1.05 mmol) seguido de 158 mg de TBDSCl (1.05 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . La fase acuosa se

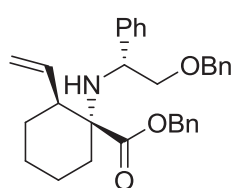
extrajo tres veces con AcOEt y la fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 92 mg (0.18 mmol) de **191** como un aceite incoloro. Rendimiento: 86%. R_f: 0.30 (Hexano/AcOEt, 6:1). [α]²⁵_D -37.0 (c 0.9, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ -0.26 (s, 3H, (CH₃)₂SiC(CH₃)₃), -0.25 (s, 3H, (CH₃)₂SiC(CH₃)₃), 0.50 (s, 3H, (CH₃)₂SiC(CH₃)₃), 0.60 (s, 3H, (CH₃)₂SiC(CH₃)₃), 0.75 (s, 9H, (CH₃)₂SiC(CH₃)₃), 0.92 (s, 9H, (CH₃)₂SiC(CH₃)₃), 1.22-1.33 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂CH₂), 1.38-1.47 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂CH₂), 1.47-1.63 (m, 3H, CHCH₂CH₂CH₂CH₂), 1.63-1.77 (m, 3H, CHCH₂CH₂CH₂CH₂), 2.19 (s a, 1H, NH), 2.37-2.48 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂CH₂), 2.53 (d, J = 9.7 Hz, 1H, CH₂OH), 3.00 (d, J = 9.7 Hz, 1H, CH₂OH), 3.45 (t, J = 9.5 Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 3.56 (dd, J = 9.7, 4.1 Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 3.86 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 4.93-5.04 (m, 2H, CH₂=CHCH), 5.99-6.13 (m, 1H, CH₂=CHCH), 7.15-7.38 (m, 5H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ -5.9, -5.8, -5.4, 18.1, 18.3, 20.7, 25.7, 25.9, 25.9, 27.5, 28.4, 45.2, 57.9, 58.0, 68.7, 68.9, 114.5, 127.0, 127.7, 127.9, 140.4, 144.7.

EMAR (EI): calculada para C₂₉H₅₄NO₂Si₂ [M+H]⁺: 504.3693, experimental: 504.3686.

Síntesis de (1R,2S)-1-((R)-2-(benciloxi)-1-feniletilamino)-2-vinilciclohexanocarboxilato de bencilo (**192**).



A una disolución de 50 mg (0.18 mmol) de **155** en 1.8 mL de THF enfriada a 0 °C se adicionó 13 mg de NaH (0.54 mmol). Tras dejar la mezcla en agitación durante 30 minutos se adicionó 33 mg de TBAI (0.09 mmol) seguido de 0.07 mL de BrBn (0.54 mmol) y la mezcla se

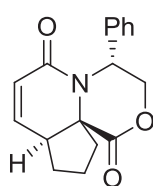
mantuvo en agitación durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se hidrolizó con H₂O. La fase acuosa se extrajo tres veces con AcOEt y la fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 28 mg (0.06 mmol) de **192** como un aceite incoloro. Rendimiento: 33%. R_f: 0.30 (Hexano/AcOEt, 10:1). [α]²⁵_D +10.3 (c 0.6, CHCl₃).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.28-1.48 (m, 3H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.48-1.78 (m, 5H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, NH), 2.10-2.22 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.57-2.67 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.42-3.57 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$), 4.01 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$), 4.45 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.58 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.65 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.93-5.04 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}$), 5.84-5.98 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}$), 7.13-7.34 (m, 15H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 22.0, 22.4, 28.3, 30.0, 46.4, 57.0, 63.6, 66.0, 72.9, 75.4, 116.7, 127.0, 127.4, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.3, 136.0, 138.0, 138.4, 142.5, 174.8.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 470.2695, experimental: 470.2690.

Síntesis de (1R,5R,10S)-2,7-dioxo-5-fenil-6-aza-3-oxatriciclo[8.3.0.0^{1,6}]tridec-8-eno (195).



A una disolución de 468 mg de **186** (1.50 mmol) en 15 mL de DCM se adicionaron 127 mg (0.15 mmol) de catalizador de Grubbs de segunda generación. La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a vacío. El producto se

purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 267 mg (0.95 mmol) de **195** como un sólido blanco. Rendimiento: 63%. R_f : 0.37 (hexano/AcOEt, 3:1).

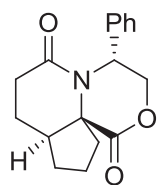
Punto de fusión: 164-166 °C. $[\alpha]_D^{25} +84.9$ (c 1.0, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.75-2.10 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2.19-2.32 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 3.08-3.21 (m, 1H, CHCH_2CH_2), 4.57 (dd, $J = 12.0, 11.0$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$), 4.95 (dd, $J = 12.0, 9.8$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$), 5.97 (dd, $J = 9.5, 3.2$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$), 6.03 (dd, $J = 10.8, 9.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 6.90 (ddd, $J = 9.5, 2.4, 0.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 7.26-7.40 (m, 5H, Ph).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 21.0, 23.5, 33.1, 46.0, 53.5, 68.2, 69.4, 123.7, 125.4, 127.8, 128.9, 138.8, 144.0, 169.1, 169.6.

EMAR (EI): calculada para $C_{17}H_{17}NO_3$ $[M]^+$: 283.1208, experimental: 283.1210.

Síntesis de (1*R*,5*R*,10*S*)-2,7-dioxo-5-fenil-6-aza-3-oxatriciclo[8.3.0.0^{1,6}]tridecano (196).



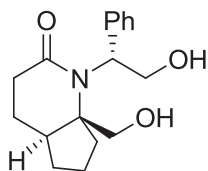
A una disolución de 32 mg (0.11 mmol) de **195** en 2.2 mL de MeOH se adicionó 6.7 mg de Pd-C al 10% (50 mol %) y la mezcla se mantuvo en agitación bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 4 horas. A continuación se filtró el crudo de reacción y se eliminó el disolvente a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 30 mg (0.105 mmol) de **196** como un sólido blanco. Rendimiento: 96%. R_f : 0.25 (hexano/AcOEt, 1:1). Punto de fusión: 229-231 °C. $[\alpha]_D^{25} +37.5$ (c 0.6, $CHCl_3$).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.77-2.10 (m, 6H, CH_2CH_2CO , $CH_2CH_2CH_2C$), 2.10-2.33 (m, 3H, CH_2CH_2CO), 2.58-2.67 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2C$, $CHCH_2CH_2$), 4.54 (t, $J = 12.0$, Hz, 1H, $CH(Ph)CH_2$), 4.82 (dd, $J = 12.0$, 8.9 Hz, 1H, $CH(Ph)CH_2$), 5.88 (dd, $J = 11.7$, 8.9 Hz, 1H, $CH(Ph)CH_2$), 7.21-7.39 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 20.2, 20.8, 25.3, 33.7, 35.6, 47.9, 54.1, 67.4, 67.6, 125.6, 127.8, 128.9, 138.2, 169.6, 173.4.

EMAR (EI): calculada para $C_{17}H_{20}NO_3$ $[M+H]^+$: 286.1443, experimental: 286.1438.

Síntesis de (4*aS*,7*aR*)-1-((*R*)-1-feniletíl-2-hidroxi)-7*a*-(hidroximetil)hexahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2(3*H*)-ona (197).



A una disolución de 30 mg (0.105 mmol) de **196** en 1.1 mL de THF se adicionó 4.6 mg de $LiBH_4$ (0.64 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 hora. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl .

La fase acuosa se extrajo tres veces con AcOEt y la fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 20 mg (0.07 mmol) de

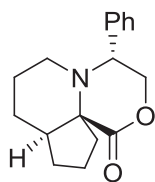
197 como un sólido blanco. Rendimiento: 66%. R_f : 0.20 (Hexano/AcOEt, 1:2). Punto de fusión: 64-66 °C. $[\alpha]_D^{25} +19.1$ (c 0.8, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.37-1.49 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 1.51-1.63 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 1.67-1.81 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 1.86-2.02 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2.06-2.19 (m, 1H, CHCH_2CH_2), 2.64 (dt, $J = 18.5, 8.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.77 (ddd, $J = 18.5, 8.2, 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3.27 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, CCH_2OH), 3.62 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, CCH_2OH), 4.19 (dd, $J = 11.6, 3.8$ Hz, 1H, CH(Ph)CH_2), 4.29 (dd, $J = 11.7, 8.5$ Hz, 1H, CH(Ph)CH_2), 5.13 (s a, 1H, CH(Ph)CH_2), 7.22-7.42 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 20.7, 26.4, 29.7, 33.3, 34.4, 47.4, 62.6, 64.1, 65.8, 69.8, 127.5, 127.7, 128.8, 139.7, 175.5.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 290.1756, experimental: 290.1753.

Síntesis de (1*R*,5*R*,10*S*)-5-fenil-2-oxo-6-aza-3-oxatriciclo[8.3.0.0^{1,6}]tridecano (**200**).



A una disolución de 100 mg (0.35 mmol) de **196** en 7 mL de THF enfriada a 0 °C se adicionó 1.75 mL (1.75 mmol) de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1 M en THF) y la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas.

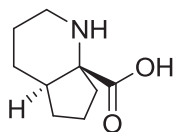
Transcurrido este tiempo el crudo de reacción se hidrolizó con una disolución 1 M de NaOH. La fase acuosa se extrajo tres veces con AcOEt y la fase orgánica resultante se seco sobre Na_2SO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 30 mg (0.12 mmol) de **200** como un sólido blanco. Rendimiento: 33%. R_f : 0.35 (hexano/AcOEt, 3:1). Punto de fusión: 111-112 °C. $[\alpha]_D^{25} +118.7$ (c 1.0, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.57-1.80 (m, 7H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 1.80-1.97 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 1.97-2.07 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 2.64 (td, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.98 (dt, $J = 12.2, 3.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.01 (dd, $J = 11.2, 8.0$ Hz, 1H, CH(Ph)CH_2), 4.37 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH(Ph)CH_2), 4.70 (dd, $J = 12.0, 7.9$ Hz, 1H, CH(Ph)CH_2), 7.27-7.47 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 20.0, 23.2, 26.1, 26.6, 36.8, 48.9, 56.0, 63.5, 67.4, 69.2, 126.4, 127.4, 128.6, 140.5, 172.2.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 271.1572, experimental: 271.1568.

Síntesis del ácido (4*aS*,7*aR*)-octahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7*a*-carboxílico (**201**).



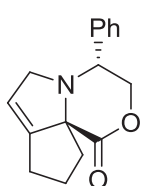
Siguiendo el procedimiento general E, a partir de 30 mg (0.11 mmol) de **200** se obtuvieron 17 mg (0.10 mmol) de **201** como un sólido blanco. Rendimiento: 94%. Punto de fusión: 280-281 °C. $[\alpha]_D^{25} +12.8$ (*c* 0.5, MeOH).

^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 1.37-1.56 (m, 2H, CH_2CHCH_2), 1.56-1.81 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 1.81-1.95 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 2.91 (td, $J = 13.4, 3.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.15-3.24 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$).

^{13}C RMN (75 MHz, D_2O) δ 19.4, 22.8, 23.6, 26.4, 34.6, 43.5, 45.8, 70.1, 175.0.

EMAR (EI): calculada para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 169.1103, experimental: 169.1101.

Síntesis de (1*R*,5*R*)-5-fenil-2-oxo-6-aza-3-oxatriciclo[7.3.0.0^{1,6}]dodec-8-eno (**202**).



A una disolución de 30 mg (0.118 mmol) de **183** en 1.8 mL de DCM se adicionó 1.2 mg de AuCl (5 mol %). La mezcla se mantuvo en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 24 mg (0.094 mmol) de **202** como un sólido blanco. Rendimiento: 80%. R_f : 0.30 (hexano/ AcOEt , 10:1). Punto de fusión: 139-140 °C. $[\alpha]_D^{25} -8.6$ (*c* 0.7, CHCl_3).

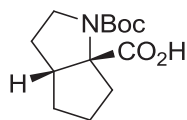
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.90-2.24 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2.31-2.45 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2.52-2.68 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 3.64 (ddt, $J = 13.3, 4.5, 1.6$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$), 3.95-4.03 (m, 2H, $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$), 4.14 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H,

CH(Ph)CH₂), 4.26 (dd, $J = 11.5, 3.9$ Hz, 1H, CH(Ph)CH₂), 5.46-5.51 (m, 1H, C=CHCH₂N), 7.29-7.41 (m, 3H, Ph), 7.42-7.48 (m, 2H, Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 23.2, 24.7, 39.5, 65.1, 66.1, 71.1, 78.7, 118.7, 127.2, 128.2, 128.7, 138.1, 147.6, 173.0.

EMAR (EI): calculada para C₁₆H₁₇NO₂ [M]⁺: 255.1259, experimental: 255.1255.

Síntesis del ácido (3a*S*,6a*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[*b*]pirrol-6a-carboxílico (**149**).



A una disolución de 11 mg (0.043 mmol) de **202** en 1 mL de MeOH se adicionó 2.2 mg de Pd-C al 10% (50 mol %) y 16 mg (0.086 mmol) de Boc₂O (0.086 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 4 horas y a continuación se filtró el crudo de reacción y se eliminó el disolvente a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose 10 mg (0.041 mmol) de **149** como un sólido blanco. Rendimiento: 95%. R_f: 0.25 (hexano/AcOEt, 2:1). Punto de fusión: 158-160 °C. $[\alpha]_D^{25} -10.9$ (c 0.5, CHCl₃) (datos previamente publicados para su enantiómero: punto de fusión: 145 °C. $[\alpha]_D^{25} +6.9$ (c 0.75, CHCl₃)).^{177a}

Su caracterización se realizó por correlación con los datos de RMN de ¹H y de ¹³C anteriormente publicados.^{177a}

EMAR (EI): calculada para C₁₃H₂₁NO₄ [M]⁺: 255.1471, experimental: 255.1479.

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Directores:

Santos Fustero Lardiés

José Luis Aceña Bonilla

Programa de doctorado:

Química orgánica en la industria químico-farmacéutica