

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE δ -AMINOÁCIDOS.
APLICACIONES A LA SÍNTESIS DE EZETIMIBA,
EN BIOMEDICINA Y NANOTECNOLOGÍA

MATEO MARTÍN SALGADO

DICIEMBRE 2016

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica

SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE δ -
AMINOÁCIDOS. APLICACIONES A LA SÍNTESIS
DE EZETIMIBA, EN BIOMEDICINA Y
NANOTECNOLOGÍA

Trabajo presentado para optar al

Título de Doctor por:

Mateo Martín Salgado

Visado en Salamanca

Diciembre 2016

Fdo. Narciso Martín Garrido
Catedrático de Química Orgánica

Fdo. David Díez Martín
Catedrático de Química Orgánica

Fdo. Carlos Tomas Nieto García
Doctor en Química

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Salamanca, bajo la dirección de los Dres. D. Narciso Martín Garrido, D. David Diez Martín y a D. Carlos Tomás Nieto García a los que quiero expresar mi más sincero agradecimiento por el apoyo y el interés mostrado hasta la conclusión del mismo.

También me gustaría agradecer la ayuda prestada en todo momento por los Dres, Dña. Pilar Basabe Barcala, Dña. María José Sexmero Cuadrado, Dña. Rosalina Fernández Moro, D. Isidro Sánchez Marcos y D. Julio González Urones.

A la Dra. Anna Lithgow, del servicio de RMN, D. César Raposo, del servicio de Espectrometría de Masas, a la Dra Francisca Sanz del servicio de Difracción de RayosX, así como a Marisa Maldonado y Javier Vicente secretarios del departamento de Química Orgánica y a María José Pérez técnico de laboratorio.

Me gustaría agradecer a mis compañeros de laboratorio con los que he compartido tantos momentos: María, Marifé y Javi por el apoyo prestado. A las chicas de productos naturales Ana e Isa por su amabilidad y simpatía en los buenos ratos en el fondo norte. A las chicas “chichis” Merce y Magda por ser tan amables conmigo y aconsejarme desde la experiencia. A los chicos de productos naturales y resonancia Aitor y Juan por su alegría y compañerismo. A mis compañeros de clase y también de laboratorio Pedro y Javi por brindarme su amistad, hacer del laboratorio un lugar ameno donde se pueden mantener conversaciones no solo de química y siempre estar dispuestos a echarme una mano. Quisiera destacar a mis compañeras de camino Carmen y Sara, con las que di mis primeros pasos en la investigación, por todos esos momentos juntos en los que me cuidaron, me dieron su cariño, me aconsejaron y me ayudaron a entender la vida y a formarme como persona. Aunque cada uno emprendamos nuestro camino nunca olvidaremos que fue un inicio común del que guardo y guardaré un maravilloso recuerdo.

Ahora quisiera también agradecer las personas que se incorporaron después de mí al laboratorio de Química Orgánica y han conseguido que consiga un ambiente muy ameno para el trabajo y limpio que os distéis buenas sesiones destacando la Cámara Fría que ahora es un lugar “habitabile”.

Y en especial a mi compañero Carlos, que llegará muy lejos por sus increíbles cualidades basadas en la humildad, por la gran ayuda prestada en este trabajo. Sus consejos y su amistad han sido muy importantes para que este trabajo llegase a buen puerto.

Además, se lo agradezco a mis amig@s Alba, Alberto, Albita, Álvaro, Carla, Jaime, Javi, Marta, Nacho, y Víctor que sin tener relación con la química se han hechos unos pequeños expertos por el interés que han mostrado en mí

Agradecimientos

trabajo apoyándome en todo momento, dándome fuerzas para luchar mis metas y por supuesto por creer en mí. Gracias a vosotros creo que soy mejor persona.

Y, por último, y no menos importante a mi familia, en particular a mis padres por vuestra paciencia, apoyarme, quererme y comprenderme. Y por supuesto por brindarme esta oportunidad con vuestro esfuerzo que espero aprovechar.

A todos Vosotros Muchas Gracias

1 ÍNDICE

1	ÍNDICE	1
2	ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	5
3	INTRODUCCIÓN	11
3.1	SÍNTESIS DE MOLECULAS QUIRALES	13
3.1.1	Síntesis Asimétrica	14
3.2	β -AMINOÁCIDOS Y DERIVADOS IMPORTANTES EN LA NATURALEZA	18
3.2.1	β -lactamas con actividad no antibiótica.	21
3.2.3	Proteínas de Nuevo Diseño	23
3.2.4	Otros Foldámeros	26
3.4	ADICIÓN DE AMIDUROS QUIRALES DE LITIO	29
3.4.1	Origen de la Selectividad en la Adición de Michael de (R)-1	31
3.4.2	Selectividad En La Adición De Michael De (R)-1 Y Posterior Alquilación o Protonación. Reacciones Tándem y Secuencial	33
3.5	REACCIONES DOMINÓ	37
3.6	REACCIÓN DE IRELAND-CLAISEN	41
3.6.1	Ejemplos De Reacciones Dominó Acopladas Con Reordenamientos De Ireland-Claisen.	44
3.7	REACCIÓN DE BUCHWALD-HARTWIG	47
3.7.1	Mecanismo de Aminación Buchwald-Hartwig	49
3.8	EZETIMIBA	51
3.8.1	Mecanismo De Acción	52
3.8.2	Síntesis De Ezetimiba	52
3.9	ÁCIDOS PEPTIDONUCLEÍCOS, APN	56
3.9.1	Aplicaciones De APN'S. Sensores De ADN.	67
4	ANTECEDENTES	85
5	OBJETIVOS	99
6	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	107
6.1	Capítulo I. Materiales de partida	109
6.2	Capítulo II: Adición de Amiduros de Litio	131
6.3	Capítulo III. Ezetimiba	141
6.4	Capítulo IV APN's	177
6.5	Capítulo V: Macrociclos	197

7	DOCKING	203
7.1	INTRODUCCIÓN	205
7.2	DISEÑO DE LOS LIGANDOS	207
7.3	METODOS	209
7.3.1	Metodología general de simulación (docking)	209
7.3.2	Preparación de la Macromolécula	210
7.3.3	Preparación del mallado	211
7.3.4	Preparación del archivo de Docking	211
7.3.5	Parámetros del docking	211
7.4	RESULTADOS DOCKING	212
7.4.1	Validación del Docking	213
7.5	RESULTADOS	217
8	ASIGNACIÓN DE RMN ¹³ C	227
9	PARTE EXPERIMENTAL	231
9.1	TECNICAS GENERALES	233
9.1.1	Instrumentación	235
9.1.2	Técnicas Cromatográficas	240
9.1.3	Purificación de Reactivos y Disolventes	242
9.2	DESEARROLO EXPERIMENTAL	243
9.2.1	Capítulo I: Obtención de los Materiales De Partida.	245
9.2.2	Capítulo II: Adición a amiduros de Litio	273
9.2.3	Capítulo III: Ezetimiba	295
9.2.4	Capítulo IV: APN´s	351
9.2.5	Capítulo V: Macrociclos	381
10	ESPECTROSCOPIA	389
11	ANÁLISIS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X	497
12	CONCLUSIONES	501
13	RELACIÓN DE ESTRUCTURAS	507

2 ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Las abreviaturas y acrónimos utilizados en esta memoria son los siguientes:

- **AB:** sistema AB
- **Ac:** acetilo
- **AcCl:** cloruro de acetilo
- **AcOEt:** acetato de etilo
- **Ac₂O:** anhídrido acético
- **APN:** ácido peptidonucleíco
- **Ar:** aromático
- **ATFA:** anhídrido trifluoroacético
- **atm:** atmósferas.
- **[α]_D²⁶:** rotación específica o poder rotatorio medido a 589 nm y 26°C.
- **BnBr:** bromuro de bencilo
- **Bn⁺Et₃Cl⁻:** cloruro de *N*-benciltriethylamina
- **Boc:** grupo *tert*-butoxicarbonilo.
- **Boc₂O:** dicarbonato de di-*tert*-butilo
- ***t*Bu:** *tert*-butilo
- ***n*-BuLi:** *n*-butil litio
- **Bu₃SnH:** hidruro de tributil estaño
- **°C:** grados centígrados.
- **c:** cuartete
- **CAN:** nitrato cérico amónico
- **CC:** cromatografía en columna
- **CCF:** cromatografía en capa fina
- **(*S,S*)-CHIRAPHOS:** (*S,S*)-2,3-bisdifenilfosfina butano
- **CH₃CN:** acetonitrilo
- **COSY:** COrrrelation SpectroscopY

- **d:** doblete
- **DABCO:** 1,4diazabicyclo[2.2.2]octano
- **dc:** doble cuartete
- **DBU:** 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno
- **DCM:** diclorometano
- **dd:** doble doblete
- **ddd:** doble doblete de dobletes
- **DEPT:** Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer
- **DIAD:** azadicarboxilato de diisopropilo
- **DIBAL-H:** hidruro de diisobutil aluminio
- **DIPEA:** diisopropil etil amina
- **DMF:** *N,N*-dimetilformamida
- **DMSO:** dimetilsulfóxido
- **dt:** doble triplete
- **d:** desplazamiento químico
- **e.d.:** exceso diastereomérico
- **EDCI:** hidrocloreuro de *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida
- **e.e.:** exceso enantiomérico
- **EM:** espectro de masas
- **E.M.A.R.:** espectrometría de masas de alta resolución
- **eq.:** equivalentes
- **Et:** etilo
- **FAB:** Fast Atomic Bombardement
- **FT:** transformada de Fourier
- **Hex:** hexano
- **HMBC:** Heteronuclear Multiple Bond Conectivity
- **HMPA:** hexametilfosforamida

- **HMQC:** Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
- **HPLC:** High Pressure Liquid Chromatographic
- **Hz:** hertzio
- **IR:** infrarrojo
- **J:** constante de acoplamiento
- **LDA:** diisopropil amiduro de litio
- **LHMDS:** hexametildisilazida de litio
- **LSA:** *N*-benciltrimetilsililamina
- **m:** multiplete
- **max:** máxima
- **mCPBA:** ácido *m*-cloroperbenzoico
- **Me:** metilo
- **mg:** miligramo
- **MHz:** megahertzio
- **min.:** minutos
- **mL:** mililitro
- **mmol:** milimol
- **m/z:** masa/carga
- **NMO:** *N*-óxido de 4-metilmorfolina
- **nOe:** nuclear Overhauser effect
- **Nu:** nucleófilo
- **Ph:** fenilo
- **Pi:** piridina
- **ppm:** partes por millón
- **RCM:** Ring-Closing Metathesis
- **RMN:** resonancia magnética nuclear
- **ROESY:** Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy

Abreviaturas Y Acrónimos

- **s:** singlete (singulete)
- **sa:** singlete ancho
- **SAA:** azúcar-aminoácidos
- **SAR:** relación estructura/actividad
- **S_N:** sustitución nucleofílica
- **t:** triplete
- **t.a.:** temperatura ambiente
- **TBAI:** yoduro de tetrabutil amonio
- **TBDMSCl:** cloruro de tercbutildimetilsilano
- **td:** triple doblete
- **TFA:** ácido trifluoroacético
- **THF:** tetrahidrofurano
- **Thy:** timina
- **TMSCH₂:** trimetilsilil diazometano
- **TPAP:** perrutenato de tetrapropilamonio
- **U.V.:** ultravioleta
- **λ:** longitud de onda
- **ν_{max}:** frecuencia máxima

3 INTRODUCCIÓN

3.1 SÍNTESIS DE MOLECULAS QUIRALES

Uno de los mayores retos que afronta la química orgánica moderna es la síntesis eficaz de moléculas quirales enantioméricamente puras.¹ Este interés se ha visto estimulado por el creciente conocimiento de la importancia de la quiralidad molecular en los sistemas biológicos y la necesidad en su reproducibilidad por medio de rutas sintéticas de aquellos compuestos que presentan un alto valor añadido, con el fin de encontrar nuevos medicamentos que sigan mejorando nuestra calidad de vida.

Muchos de los procesos biológicos en la naturaleza son quirales. Enzimas y determinadas posiciones activas de los receptores que controlan estos procesos se formaron a partir de *L*-aminoácidos o *D*-carbohidratos. La interacción entre un racémico y una enzima o receptor conduce a la formación de dos complejos diastereoisoméricos en donde los dos enantiómeros de un compuesto poseen la capacidad de unión selectiva a otra enzima o receptor y por tanto exhibir diferentes efectos biológicos. Un ejemplo muy común es el propanolol, cuyo enantiómero (*S*) es antihipertensivo y antiarrítmico y se usa en el tratamiento de enfermedades coronarias, mientras que el enantiómero (*R*) se utiliza como anticonceptivo,² o un ejemplo reciente son las lactonas detalladas en la **Figura 3-1** en las que el isómero levógiro presenta actividad inhibidora de la ácido graso sintasa. Mientras que el otro enantiómero tiene actividad antitumoral.³

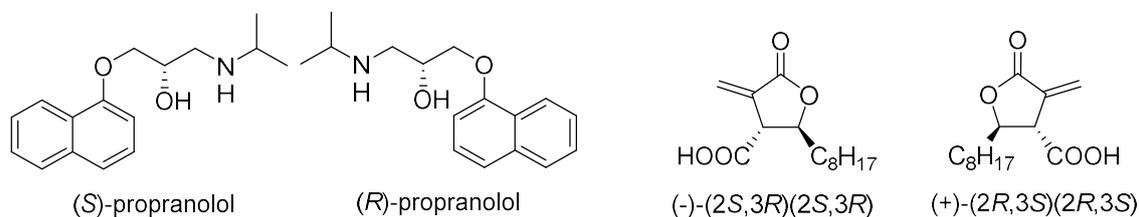


Figura 3-1. Enantiómeros del propanolol y la lactona.

Debido a esto, la síntesis de medicamentos enantioméricamente puros es muy importante a nivel industrial. Se puede encontrar en la literatura la existencia de las

tres rutas normalmente empleadas para la producción de moléculas quirales: resolución, manipulación de productos naturales⁴ y síntesis asimétrica, la cual abarca este trabajo de investigación.

3.1.1 Síntesis Asimétrica

El término de síntesis asimétrica fue introducido por Marckwald^{5,6} en 1904, se definió la síntesis asimétrica como la reacción entre un sustrato aquiral y un agente quiral para formar un compuesto ópticamente activo. Esta definición fue revisada posteriormente por Morrison y Mosher en 1971, definiéndola como una reacción en la cual una unidad aquiral se convierte en una unidad quiral por acción de un reactivo. Es decir, se transforma en una mezcla de enantiómeros que son producidos en diferente proporción.⁷ Esta postulación involucra diferentes campos de investigación como son el uso de auxiliares quirales, reactivos quirales, catálisis asimétrica y catálisis orgánica.

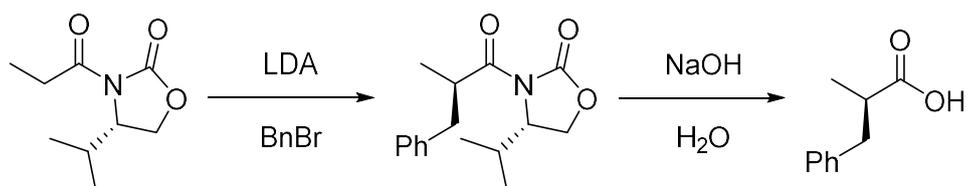
3.1.1.1 Uso De Auxiliares Quirales

Esta vía sintética utiliza moléculas quirales que son capaces de transferir su quiralidad a sustratos no quirales, recuperándose el compuesto inductor o auxiliar quiral al final de la reacción.

El uso de auxiliares quirales supone su unión con un sustrato proquiral, transformando los grupos o caras enantiotópicas en diastereotópicas, es decir, se obtienen selectivamente diastereoisómeros que se pueden separar por técnicas normales de purificación. La eliminación posterior del auxiliar quiral deja el producto enantioméricamente enriquecido.

Sus principales ventajas son: que el auxiliar puede reciclarse con frecuencia, lo cual permite producir gran cantidad de material quiral a partir de una cantidad relativamente pequeña de reactivo quiral. En segundo lugar, destacamos que el

auxiliar se puede usar para controlar la estereoquímica de los centros estereogénicos formados en la reacción y, por último, no son necesarias en esta aproximación reacciones altamente estereoselectivas, aunque son favorables, debido a que los productos diastereoisoméricos antes de la ruptura del auxiliar pueden ser separados originándose así un alto exceso enantiomérico.

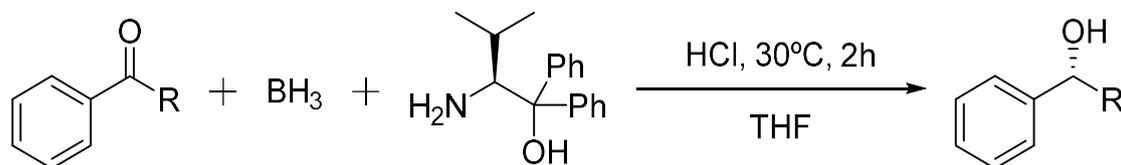


Esquema 3-1. Alquilación asimétrica mediante oxazolidinonas de Evans.

En el **Esquema 3-1** se muestra un ejemplo de cómo las oxazolidinonas quirales desarrolladas por Evans⁸ pueden actuar como efectivos auxiliares quirales.

3.1.1.2 Reactivos Quirales

En esta vía sintética un reactivo quiral reacciona con un sustrato proquiral, obteniéndose el producto quiral deseado. A diferencia del empleo de auxiliares quirales, en este caso no es necesaria la eliminación del reactivo ya que se consume estequiométricamente a lo largo de la reacción. Como ejemplo, se tiene la reducción de cetonas aromáticas proquirales con el reactivo de Itsuno^{9,10} (**Esquema 3-1**). Este reactivo se prepara a partir de un β -aminoalcohol quiral con gran demanda estérica y borano. La reducción de cetonas a alcoholes secundarios llega a producir excesos enantioméricos entre el 94-100%.

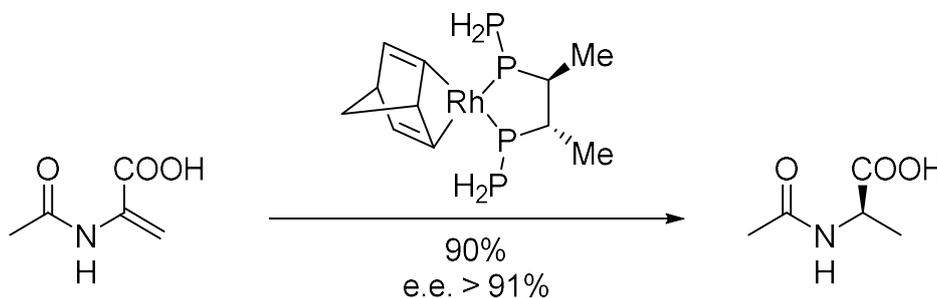


Esquema 3-2. Reducción de cetonas aromáticas con el reactivo de Itsuno.

3.1.1.3 Catálisis Asimétrica

Este método, que incluye el uso de catalizadores frecuentemente constituidos por un metal de transición unido a un auxiliar quiral de naturaleza orgánica y enzimas, utiliza la quiralidad de un reactivo catalítico para dirigir la formación de uno o más centros estereogénicos en un sustrato proquiral. En contraste con el uso de auxiliares quirales, que permiten la purificación de los productos diastereoisoméricos para alcanzar un exceso enantiomérico favorable, esta aproximación depende totalmente de reacciones altamente diastereoselectivas y al igual que con los auxiliares quirales reciclables, la aproximación catalítica es particularmente atractiva puesto que permite la producción de gran cantidad de material quiral a partir de muy pequeña cantidad de reactivo quiral.

Una de las áreas que ha recibido mayor atención es la hidrogenación catalítica de dobles enlaces carbono-carbono, utilizando catalizadores homogéneos de rodio o rutenio unidos a fosfinas quirales como ligandos. El ejemplo descrito en el **Esquema 3-1** se muestra el empleo de un complejo de rodio que posee el ligando (*S,S*)-CHIRAPHOS utilizado para la obtención de aminoácidos ópticamente activos como (*R*)-*N*-acil alanina con gran exceso enantiomérico. Este ejemplo es uno de los muchos que se pueden utilizar en este amplio campo en expansión.^{11,12}



Esquema 3-3. Hidrogenación catalítica asimétrica de dobles enlaces C-C.

3.1.1.4 Productos Naturales

Existe un gran número de compuestos orgánicos que abundan en la naturaleza, como son los aminoácidos, los terpenos y los carbohidratos, que pueden obtenerse de forma ópticamente pura por manipulación de los productos naturales.⁴ Estos se utilizan como materiales de partida para la obtención de los productos quirales requeridos. La estereoquímica inherente en estos compuestos se utiliza para fijar la configuración de ciertos estereocentros y también para controlar la estereoselectividad de una reacción. Sin embargo, en muchos casos son procesos lentos y costosos y no todos los compuestos quirales aislados de la naturaleza son 100% enantioméricamente puros, como es el caso del citral.¹³

3.2 β -AMINOÁCIDOS Y DERIVADOS IMPORTANTES EN LA NATURALEZA

En los últimos años la síntesis de β -aminoácidos está teniendo relevancia,^{14,15} ya que, aunque menos abundantes que sus análogos α , también se encuentran presentes en la naturaleza. Se han aislado β -aminoácidos en forma libre con importantes propiedades farmacológicas.¹⁶⁻²⁰ También, son interesantes en química orgánica sintética por su utilidad como auxiliares quirales, ligandos quirales, bloques quirales e intermedios en la síntesis de β -lactamas.^{21,22} Estos productos de ciclación de los β -aminoácidos, las β -lactamas,²³ suponen la familia más numerosa de compuestos que poseen la unidad de β -aminoácido. Durante mucho tiempo los compuestos más representativos de este grupo han sido las **penicilinas**^{24,25} y las **cefalosporinas**.²⁶ Recientemente se han descubierto nuevas clases de antibióticos β -lactámicos como son **monobactamas**,²⁷ **carbapenémicos**^{28,29} y **tribactamas**³⁰ que combinan su gran rango de actividad con una elevada potencia, resistencia a las β -lactamasas y elevada estabilidad frente a las dihidropeptididasas.

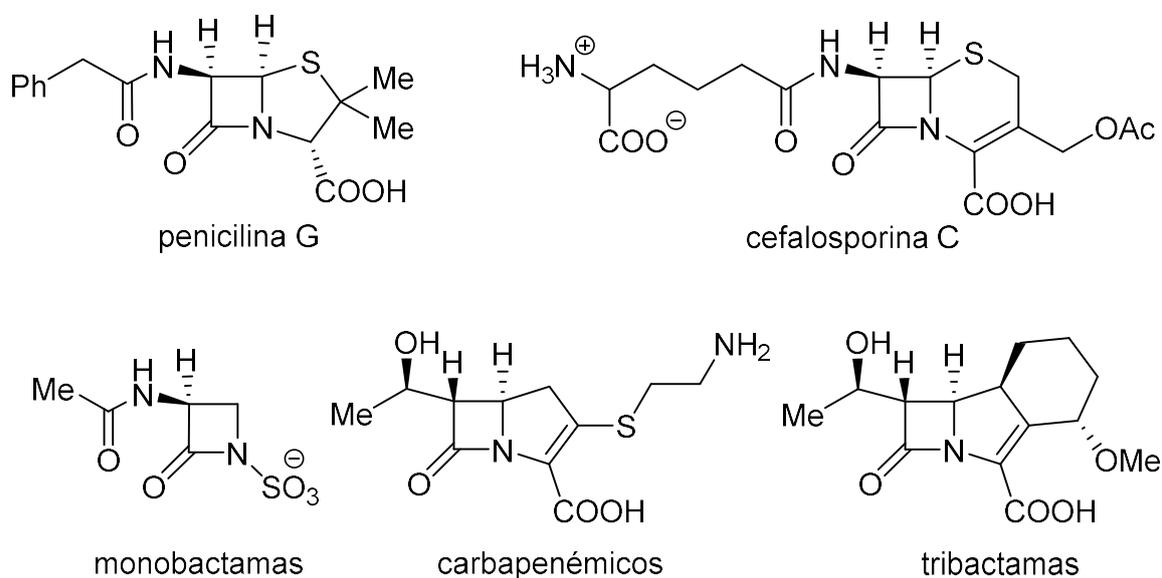
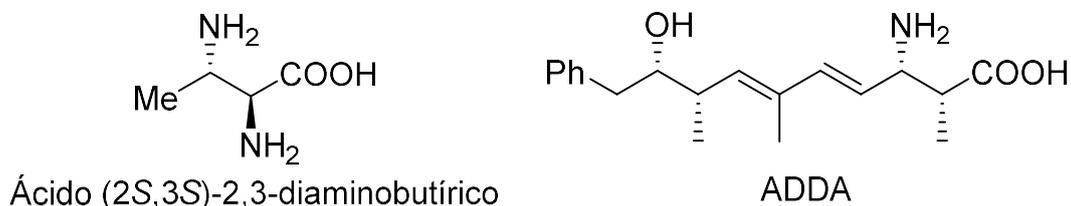


Figura 3-2. Diversos compuestos con actividad biológica destacada con un anillo β -lactámico en su estructura.

En gran variedad de productos naturales se pueden encontrar β -aminoácidos. Así, la lavandomicina, aislada de *Streptomyces lavendulae*, es un antibiótico

hexapeptídico que contiene la unidad de ácido (2*S*,3*S*)-2,3-diaminobutírico (DAB).^{31,32} ADDA es otro ejemplo de α -metil, β -aminoácido complejo que se encuentra en el antibiótico cianoviridina *RR*.^{33,34}



Esquema 3-4. Estructura química de ácido (2*S*,3*S*)-2,3-diaminobutírico y ADDA.

Los α -hidroxi- β -aminoácidos constituyen también un grupo importante de aminoácidos que se encuentran presentes en varios inhibidores enzimáticos peptídicos como **bestatina**,^{35,36} **amastina**³⁷ y el hexapéptido **pepstatina**.³⁸

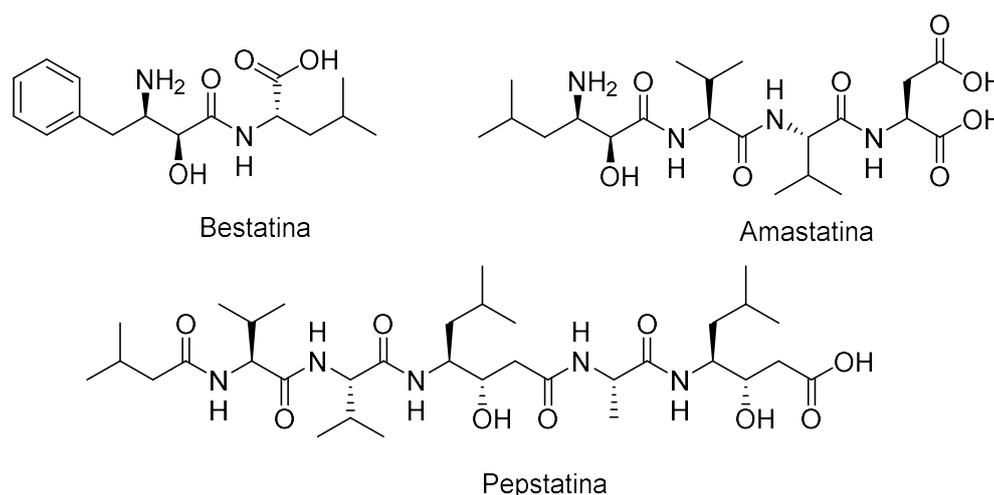


Figura 3-3. Estructura química de Bestatina, Amastatina y Pepstatina.

Uno de los productos naturales más interesantes y que ha sido objeto de un extenso estudio es el **taxol**,^{39,40} que es un complejo diterpénico polioxygenado aislado de *Taxus brevifolia* que contiene un resto de α -hidroxi- β -aminoácido en su estructura, (-)-*N*-bencil-(2*R*,3*S*)-3-fenilisoserina. Actualmente está considerado como uno de los agentes anticancerígenos más importantes.^{41,42} Aunque las reservas naturales del taxol son limitadas, se ha encontrado un precursor, 10-deacetil baccatin,⁴³⁻⁴⁵ sin la cadena lateral de β -aminoácido que no presenta actividad biológica.⁴⁶

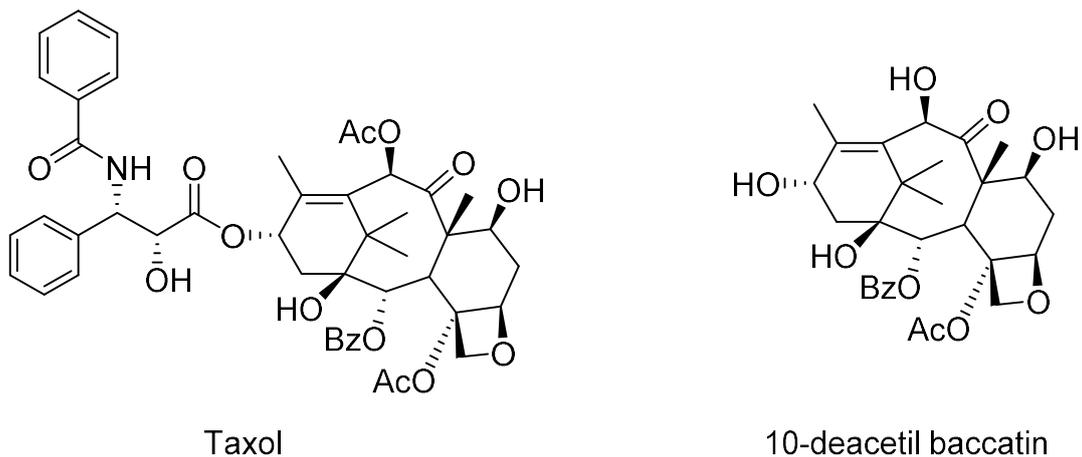


Figura 3-4. Estructura química de Taxol y 10-deacetyl baccatin.

También se han realizado estudios de relación-estructura-actividad (SAR) de diferentes derivados con estructura α -hidroxi- β -aminoácido,^{47,48} encontrándose interesantes conclusiones en el efecto de los sustituyentes en la actividad inhibitoria anti-HIV1, lo que los convierte en candidatos para el tratamiento del SIDA.

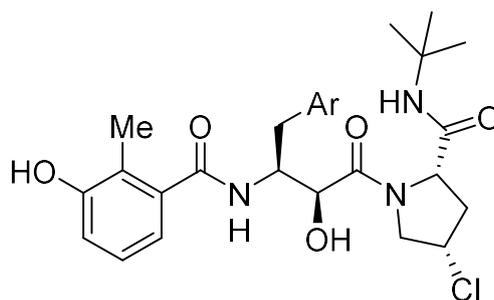


Figura 3-5. Estructura química de un derivado con estructura α -hidroxi- β -aminoácido inhibidor de anti-HIV1.

3.2.1 β -lactamas con actividad no antibiótica.

En los últimos años se han descubierto nuevos derivados β -lactámicos que presentan actividad biológica diferente de la clásica actividad antibacteriana.⁴⁹ Es de destacar la Ezetimiba, la cual se describirá más detalladamente en sucesivos capítulos. Se han descubierto otras tales como inhibidores del antígeno específico de la próstata,⁵⁰ inhibidores de diferentes proteasas,⁵¹ inhibidores de trombina,⁵² inhibidores de las enzimas elastasa leucocitaria humana y pancreática porcina,⁵³ inhibidores de la enzima amida hidrolasa de ácidos grasos,⁵⁴ así como inhibidores de las enzimas deacetilasas de histonas⁴⁹ y la hormona vasopresina.⁵⁵

También cabe destacar varios compuestos β -lactámicos con carácter antiinflamatorio, debido a la inhibición de la triptasa,⁵⁶ o que exhiben una prometedora actividad frente a la tuberculosis⁵⁷ y la malaria.⁵⁸ Por su parte, la tabtoxina y sus análogos presentan actividad inhibidora de la enzima glutamina-sintetasa, la cual juega un papel esencial en el metabolismo del nitrógeno.⁵⁹ De este modo, se han identificado estructuras β -lactámicas tetrasustituidas,⁶⁰ conformacionalmente restringidas,⁶¹ derivadas de iminas poliaromáticas⁶² o de ácidos carboxílicos procedentes de carbohidratos,⁶³ que presentan actividad anticancerígena. Finalmente, se ha demostrado que el ceftriaxone presenta, además de su clásica actividad antibacteriana, una importante actividad como neuroprotector, ya que aumenta la cantidad de proteína transportadora de glutamato, que es el principal neurotransmisor estimulador del sistema nervioso.⁶⁴ En la **Figura 3-6** se representan algunos de estos compuestos.

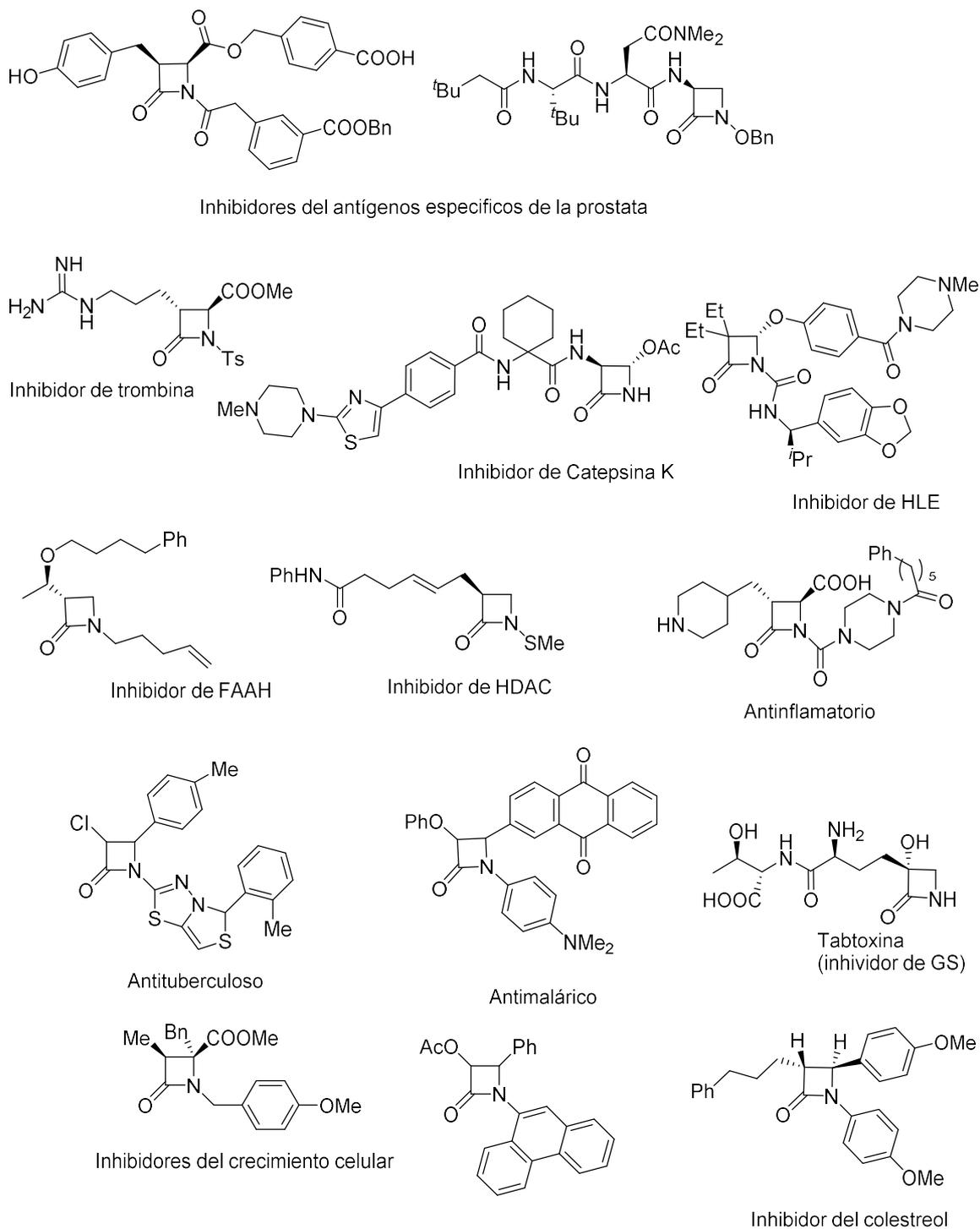


Figura 3-6. Compuestos β -lactámicos con actividades biológicas diversas.

3.2.3 Proteínas de Nuevo Diseño

Se ha demostrado que un número importante de polímeros con una secuencia específica de aminoácidos se pliegan originando estructuras tridimensionales bien definidas.^{65,66} Un especial progreso se ha realizado en la elucidación de las propiedades conformacionales de polímeros con pequeño número de β -aminoácidos (β -péptidos). Esta clase de poliamidas se pliegan en diferentes formas de giros, hélices y láminas estabilizadas por enlaces de hidrógeno, análogas a las estructuras secundarias que poseen las proteínas (**Figura 3-7**). Además, los β -péptidos son generalmente más estables a la hidrólisis enzimática debido a la imposibilidad de las peptidasas de romper enlaces amida de los β -aminoácidos, lo que les convierte en candidatos para el desarrollo de nuevos medicamentos.

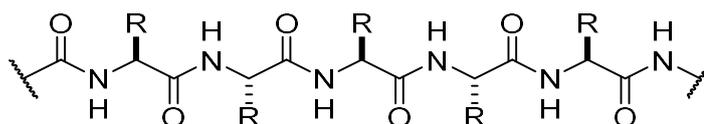


Figura 3-7. Estructura general de una cadena β -peptídica.

No es sorprendente que estos oligómeros no naturales estén recibiendo una considerable atención en los últimos años, ya que estas moléculas son capaces de formar estructuras secundarias con tan sólo seis unidades de β -aminoácidos.⁶⁷⁻⁷⁰ Estos β -péptidos pueden adoptar las conformaciones de 10, 12, 14, 16, 18 y 20 hélices. Para β -péptidos de cadena corta están perfectamente descritas hélices de 12 y 14.

Seebach ha realizado un estudio meticuloso de las estructuras secundarias de β -péptidos de cadena corta⁶⁶ como **I** (**Figura 3-8**) y de diferentes β -péptidos en los que incorporan β -aminoácidos con sustituyentes en las posiciones 2 y/o 3 como **II** y **III**, encontrando que el patrón de sustitución incide directamente en la estructura final adoptada por el péptido.⁷¹

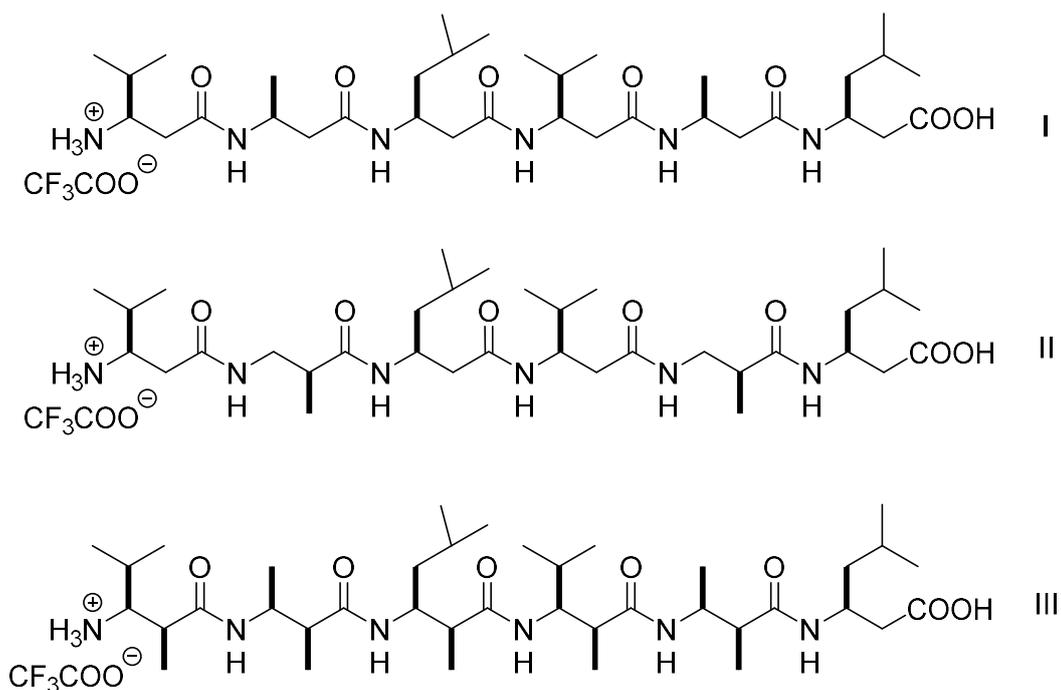


Figura 3-8. Cadenas de β -péptidos analizadas por Seebach.

Gellman y colaboradores⁷²⁻⁷⁸ han sintetizado e investigado oligómeros formados por los ácidos *trans*-2-aminociclohexano carboxílico (ACPC) y *trans*-2-aminociclohexano carboxílico (ACHC), que se disponen en estructuras secundarias de hélice estable, observando que las restricciones debido a la rigidez que proporciona el anillo ciclohexánico y ciclopentánico confiere mayor estabilidad a estos oligómeros.

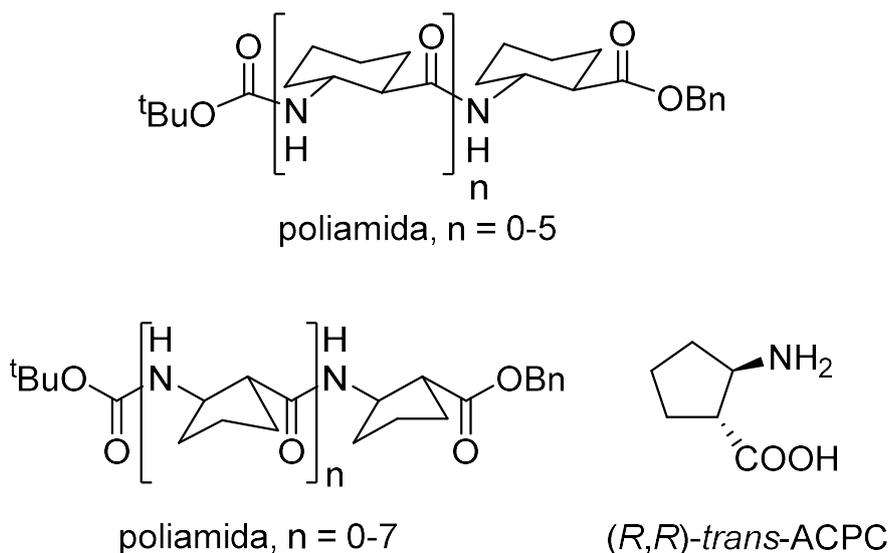


Figura 3-9. Cadenas de β -péptidos analizadas por Gellman y estructura química de ACPC.

Davies, Claridge y colaboradores⁷⁹ han realizado un estudio sobre las preferencias conformacionales en estado sólido y en disolución de series homólogas de β -péptidos derivados del ácido *trans*-2-aminociclopentano carboxílico (ACPC) mediante diferentes técnicas espectroscópicas y cristalográficas observándose como los oligómeros adoptan una conformación de 12-hélice en la mayoría de los casos.

Gellman denomina “foldámeros” a los polímeros con una gran tendencia a adoptar conformaciones compactas específicas, donde el término “compactas” hace referencia a la estructura terciaria de proteínas.

Hasta ahora se han obtenidos β -péptidos con un número pequeño de unidades que adoptan estructuras secundarias en disolventes orgánicos análogas a las proteínas (hélice, lamina y giro). Gellman⁶⁷⁻⁶⁹ describe β -péptidos que, con sólo 6 unidades, expuestos en la **Figura 3-10**, presentan una conformación helicoidal en disolución acuosa. La presencia de sustituyentes cargados permite su solubilidad en agua. La flexibilidad del esqueleto está determinada por la cuidadosa elección de los grupos funcionales de la unidad de β -aminoácido.

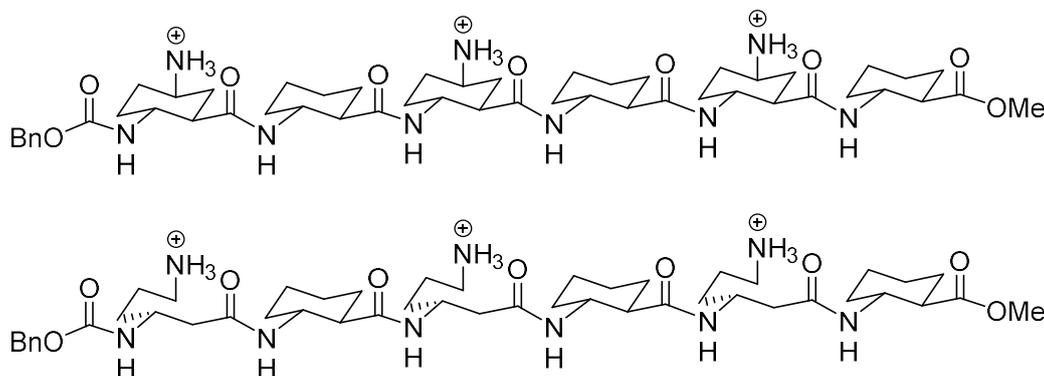


Figura 3-10. Cadenas de β -péptidos descritos por Gellman con conformación helicoidal.

El tetrámero^{80,81} de **Figura 3-11** incorpora la unidad de ácido (3*S*,4*R*)-*trans*-4-aminopirrolidin-3-carboxílico (APC) adquiere una estructura 12-helice en disolución acuosa, donde el nitrógeno del heterociclo supone un apéndice para su inserción de cadenas diferentes. De este modo, los β -péptidos compuestos por las

unidades básicas de ciclopentano y pirrolidina pueden ser estructuras útiles para crear entornos específicos de grupos funcionales muy útiles para aplicaciones biomédicas.

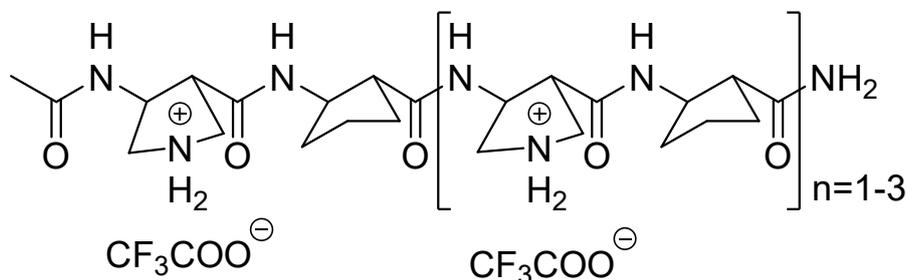
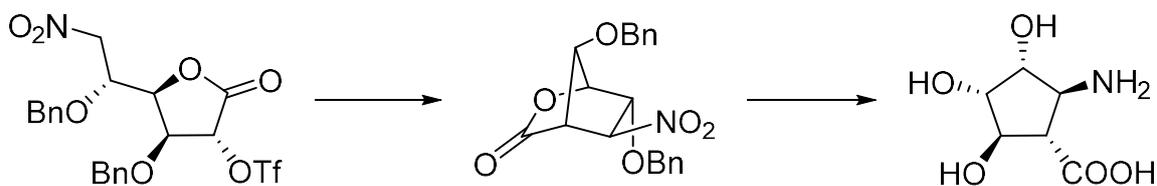


Figura 3-11. Cadena de β -aminoácidos que adquiere estructura 12-helice.

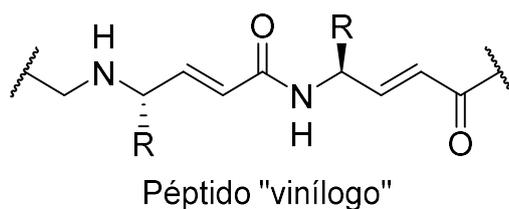
En esta línea es interesante el β -aminoácido ciclopentánico altamente hidroxilado que se indica en el **Esquema 3-5**. Síntesis de Estévez de un β -aminoácido altamente funcionalizado, y que ha sido sintetizado por Estévez y colaboradores^{82,83} a partir de *L*-idososa.



Esquema 3-5. Síntesis de Estévez de un β -aminoácido altamente funcionalizado.

3.2.4 Otros Foldámeros

Desde la aparición de esta terminología muchas unidades estructurales alternativas excluyendo β -péptidos han sido utilizadas para la demostración en la adopción de variedad de estructuras secundarias incluyendo hélices, láminas y giros. Así, Clardy, Schreiber y colaboradores⁸⁴ han examinado las propiedades conformacionales de análogos de péptidos pequeños conteniendo “aminoácidos vinílicos”.



Esquema 3-6. Cadena general de β -aminoácidos vinílogos.

Tanto Seebach⁸⁵ como Hanessian⁸⁶ han demostrado que los γ -péptidos adoptan formas de hélices estables con tan sólo 4 unidades de aminoácido, mostrando además como los sustituyentes en α pueden estabilizar la estructura helicoidal. Gervay⁸⁷ describe como δ -péptidos, del mismo modo, adoptan estructuras helicoidales.

En la misma línea Fleet^{88,89} demuestra que el péptido **IV** (**Figura 3-12**) formado por unidades de carbohidratos ("carbopéptidos") que permiten una considerable diversidad estructural adoptando un repetido β -giro y una hélice levorrotatoria, en los correspondientes δ -péptidos. Como complemento al estudio anterior se demuestra que los hexámeros donde la unidad es un anillo oxetánico **V** adopta la conformación de 10-hélice.

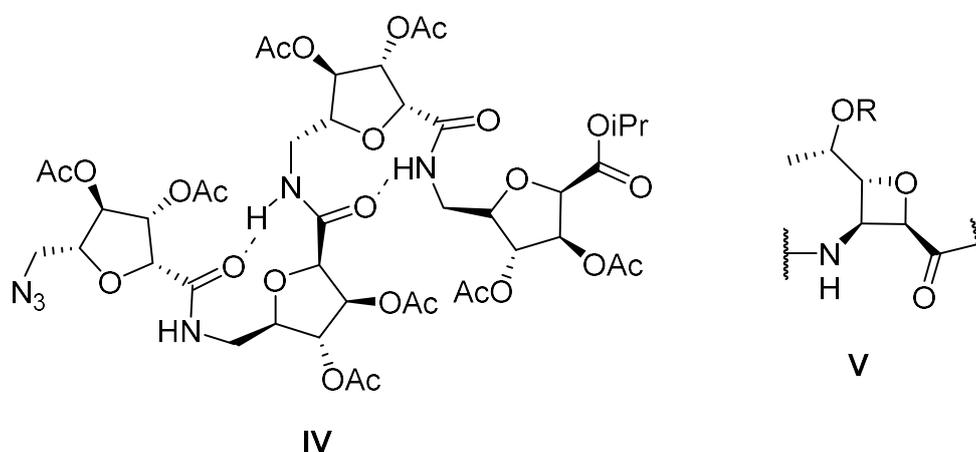


Figura 3-12. Carbopéptido analizado por Fleet.

Asimismo, Ichikawa⁹⁰ demuestra la rigidez conformacional de las unidades de β -aminoácido derivados de glucosamina, que en definitiva es un análogo altamente funcionalizado de los β -péptidos ciclohexánicos desarrollados por Gellman.

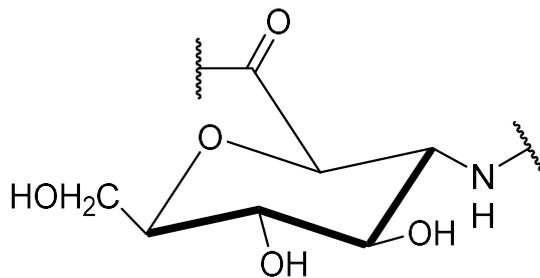


Figura 3-13. β -aminoácido derivado de la glucosamina.

El desarrollo de estrategias de síntesis asimétricas de aminoácidos que permitan aumentar la diversidad y funcionalización de las unidades estructurales complementando con las nuevas técnicas de química combinatoria y simulación dinámica molecular (MD),⁹¹ permiten anticipar que el dominio de los heteropolímeros proveerá el acceso a un universo de moléculas que influencian profundamente la química y la sociedad al haberse encontrado en estas las actividades biológicas más diversas.

Como ya se ha mencionado, el hecho de que los β -péptidos sean resistentes a la degradación enzimática sugiere su utilización como posibles antibióticos. Gellman⁹² ha estudiado la actividad de un β -péptido formado por anillos de pirrolidina (APC, residuo hidrófilo) junto con ciclopentanos (ACPC, residuo hidrófobo) contra 4 bacterias, encontrando que la actividad del β -péptido es comparable con el del antibiótico peptídico natural **magaina**. DeGrado⁹³ propone que son las propiedades fisicoquímicas de estas hélices, y no su secuencia precisa o quiralidad, característica clave requerida para la actividad biológica.

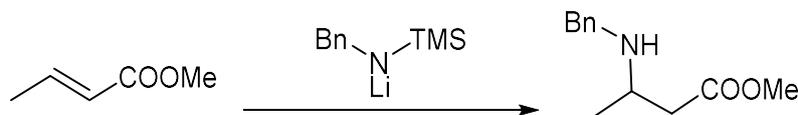
3.4 ADICIÓN DE AMIDUROS QUIRALES DE LITIO

En 1973 Schlessinger y colaboradores,⁹⁴ encontraron el primer caso de adición conjugada de amiduros de litio, mientras estudiaban la desprotonación en γ del crotonato de metilo con LDA. Hasta entonces, la utilización de los amiduros de litio había estado limitada al uso como bases fuertes no nucleófilas, como es el caso del LDA, que permite una desprotonación estequiométrica de grupos carbonilos enolizables sin problemas de adición 1,2.



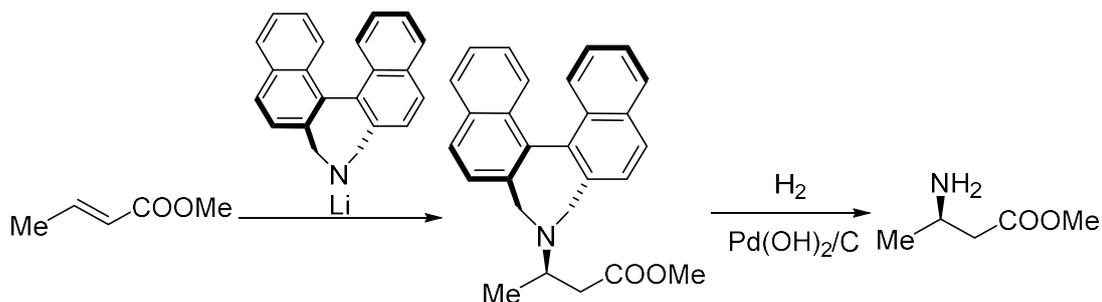
Esquema 3-7. Adición de amiduro de litio descrita por Schlessinger.

Sin embargo, el tema no fue investigado con más detalle hasta 1987 por Yamamoto,⁹⁵⁻⁹⁸ observando que amiduros de litio derivados de *N*-Benciltrimetilsililamina (LSA) experimentaban limpiamente la adición 1,4.



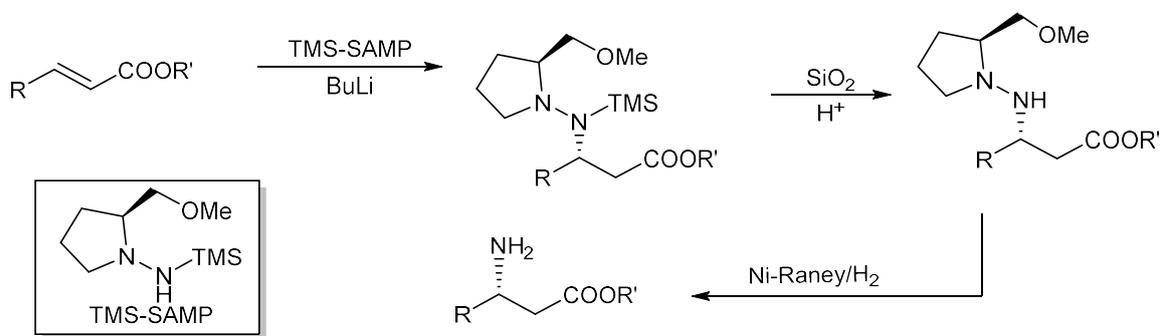
Esquema 3-8. Adición de amiduro de litio descrita por Yamamoto.

Hawking y colaboradores^{99,100} describieron la primera reacción de adición conjugada asimétrica por control del reactivo utilizado un amiduro de litio como nucleófilo. La adición de binaftil amiduro de litio quiral, indicado en el **Esquema 3-9**, a ésteres *E*-crotónicos conduce a excesos diastereoisoméricos de hasta un 97%. Este amiduro tiene el inconveniente de que además de ser caro, especialmente en su forma quiral, se elimina con dificultad una vez realizada la adición.¹⁰¹



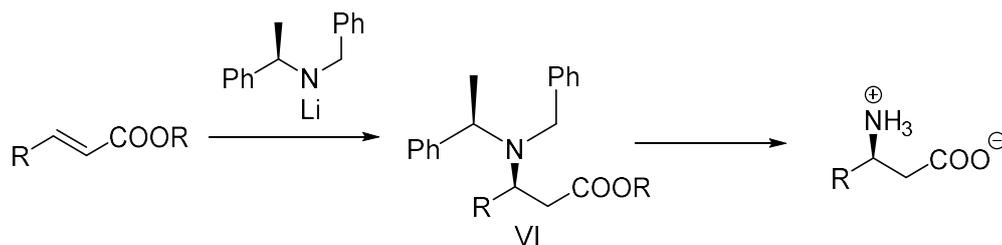
Esquema 3-9. Adición de binaftil amiduro de litio a ésteres crotonícos descrita por Hawking.

Enders¹⁰² ha descrito la adición de Michael nucleófila de *N*-silil amidas quirales a ésteres α,β -insaturados con elevada diastereoselectividad, aunque se requieren condiciones extremas para las posterior ruptura del enlace nitrógeno-nitrógeno.



Esquema 3-10. Adición de *N*-silil amidas quirales descrita por Enders.

Con anterioridad Davies¹⁰³ ha estudiado ampliamente la adición de amiduros de litio quirales que contienen el grupo *N*- α -metilbencilo como nucleófilos a ésteres *E*- α,β -insaturados y amidas produciéndose con elevado grado de selectividad π -facial.^{104,105} Se ha publicado una revisión,¹⁰⁶ que fue actualizada recientemente,¹⁰⁷ en este área de la Química que abarca: las perspectivas, limitaciones y aplicaciones sintéticas del uso de amiduros de litio enantioselectivamente puros como equivalentes homquirales de amonio en reacciones de adición conjugada.



Esquema 3-11. Adición de amiduros *N*- α -metilbencil quirales descrita por Davies.

Los grupos bencilos de la amina **VI** se pueden romper fácilmente por hidrogenólisis, lo que la convierte en una metodología general para la síntesis enantioselectiva de β -aminoácidos y β -aminoésteres. Un atractivo adicional de esta metodología, además del elevado exceso enantiomérico que se consigue, es el bajo precio del material de partida quiral, α -metilbencilamina, asequible en ambas formas enantioméricas, *R* y *S*.

3.4.1 Origen de la Selectividad en la Adición de Michael de (*R*)-1

Para el conocimiento de la elevada estereoselectividad de la adición conjugada de amiduros de litio se realizó un estudio¹⁰⁸ utilizando como modelo de la reacción de (*R*)-*N*-bencil-*N*- α -metilbencil amiduro de litio, (*R*)-1, con cinamato de *tert*-butilo, utilizando paquetes de modelización molecular Chem-X para el cálculo de las energías de los estados de transición.

En la **Figura 3-14**, se muestra un estado de transición consistente con la selectividad observada por estos reactivos quirales, y representa la adición conjugada de (*R*)-1 a crotonato de metilo.

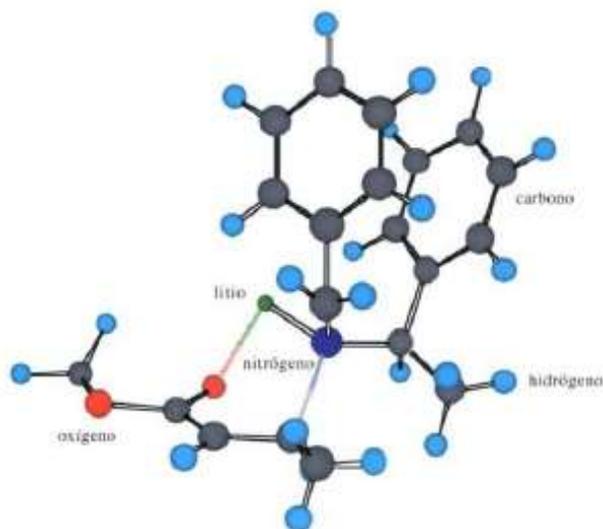


Figura 3-14. Estado de transición propuesto para la adición de (*R*)-*N*-bencil-*N*- α -metilbencil amiduro de litio.

Los factores determinantes de este estado de transición son:

1. Quelatación del litio con el oxígeno carbonílico favoreciendo así la reacción solamente a través de la conformación *s-cis* del enolato.
2. Adopción de la llamada “conformación mariposa” por los grupos bencilos, con los planos de los anillos aromáticos aproximadamente paralelos, debidos a razones estéricas e interacciones π de las nubes de electrones aromáticos.
3. El grupo metilo en la posición α se sitúa en la posición disponible que presenta menos congestión estérica.

La idea de quelatación dirigiendo la adición de acuerdo con la observación de que la lactona **VII**, que no puede adoptar la conformación *s-cis* no conduce al aducto conjugado y el dienonato **VIII** solamente produce adición 1,4 y no 1,6. Este factor ha permitido explotar su utilidad sintética. Entonces, parece que la geometría *E* para el éster α,β -insaturado es necesaria para este tipo de adiciones conjugadas.¹⁰⁹ Esto está en consonancia con la observación experimental de que con aceptores que adoptan conformación *s-trans* sólo tiene lugar adición 1,2 o γ -desprotonación.¹¹⁰

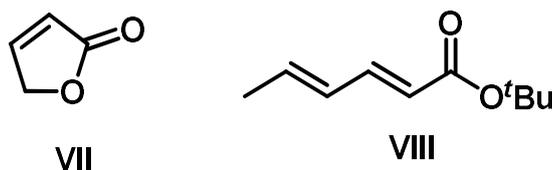


Figura 3-15. Diversos esteres utilizados para explicar la reactividad de (*R*)-*N*-bencil-*N*- α -metilbencil amidiuro de litio.

Es interesante comentar que nuestro grupo de investigación se ha realizado recientemente una revisión de este estado de transición mediante dinámica molecular¹¹¹ empleando M06-2X(PBF)/6-31G*(d,p)//OPLS-AA en disolvente implícito y explícito. Se ha demostrado que el estado de transición es un estado de 6 miembros donde los anillos aromáticos adoptan una conformación de interacción en V o “*V-stacking*”, estableciendo interacciones CH. El estudio mecanístico satisface una

relación diastereofacial Si/Re 99:1 observada experimentalmente en la reacción (95% d.e.), especialmente en pruebas de doble inducción asimétrica.^{112,113}

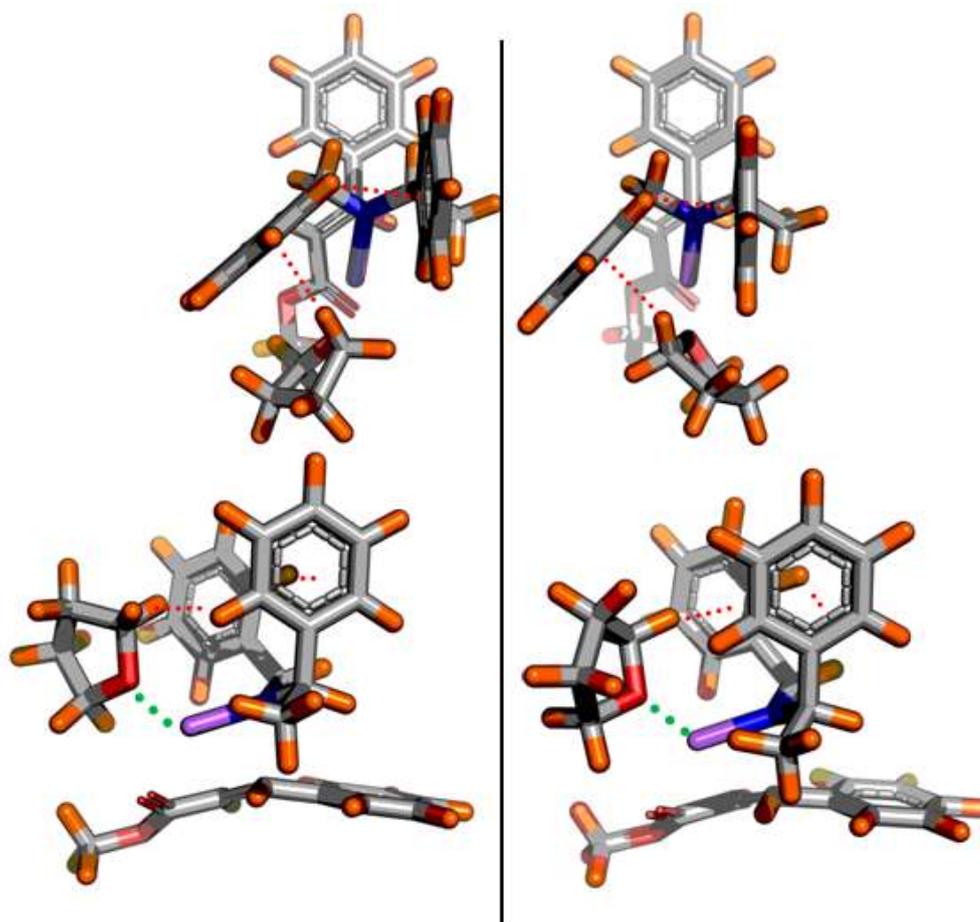
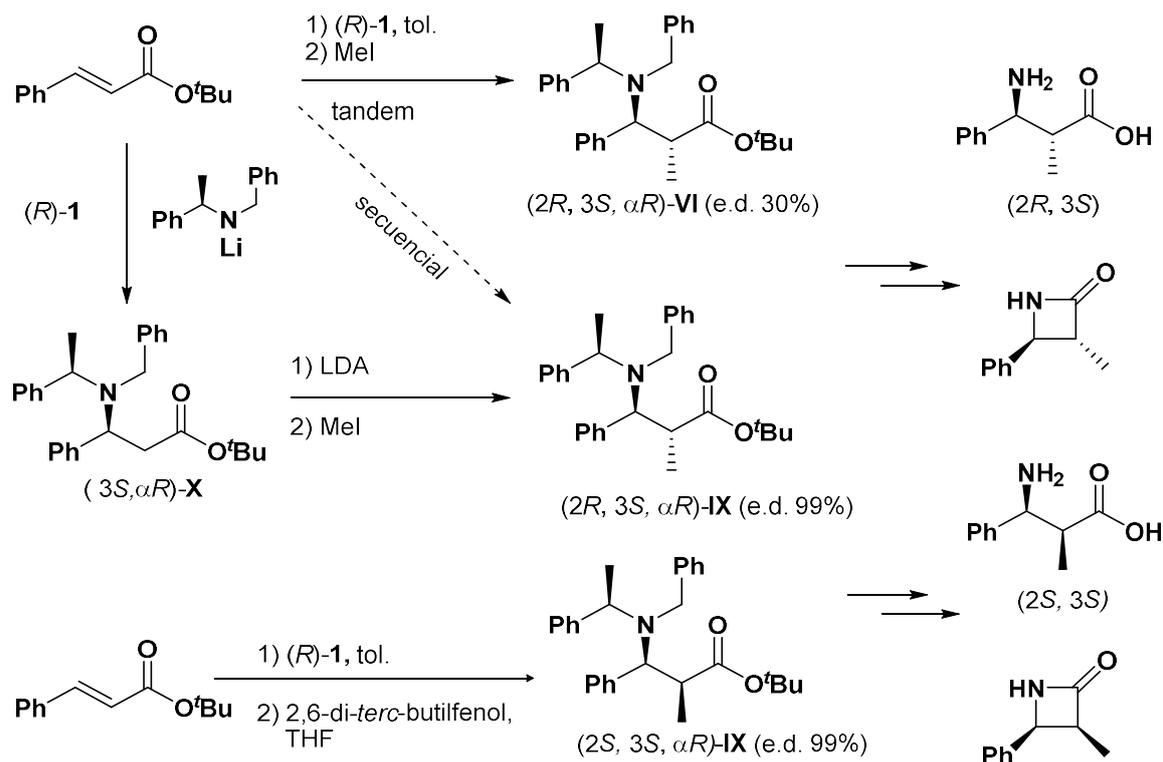


Figura 3-16. Estructuras 3D del estado de transición revisado a posteriori.

3.4.2 Selectividad En La Adición De Michael De (*R*)-1 Y Posterior Alquilación o Protonación. Reacciones Tándem y Secuencial

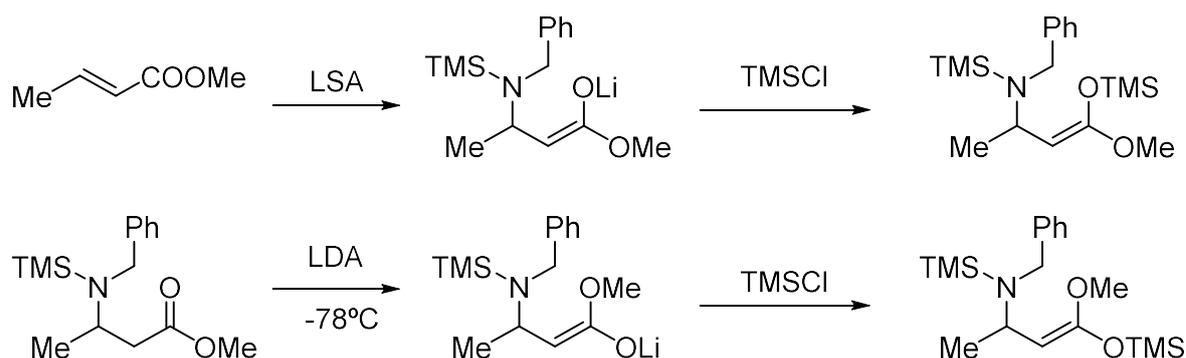
Una vez controlada la estereoquímica del centro β , se hace muy conveniente establecer la del centro α por una reacción de alquilación o protonación (en caso de la existencia de un grupo alquílico), que ha sido llevado a cabo eficazmente por Davies, como muestra el **Esquema 3-12** y que permite la síntesis totalmente enantioselectiva de los cuatro posibles diastereoisómeros de α -metil- β -fenilalanina y las β -lactamas relacionadas.¹⁰⁴



Esquema 3-12. Síntesis enantioselectiva de los diastereoisómeros de α -metil- β -fenilalanina y las β -lactamas relacionadas.

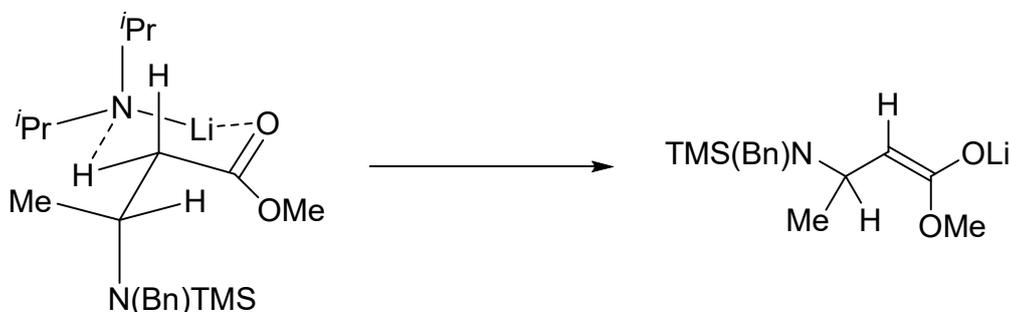
Se observa que para obtener el mismo diastereoisómero (*2R,3S,\alpha R*)-IX la diastereoselectividad es muy diferente si la reacción se hace en un sólo paso (tándem) a partir de cinamato de *tert*-butilo o aislado previamente el aducto de adición de Michael (*3S,\alpha R*)-X y posterior alquilación del enolato derivado (secuencial), en que el e.d. es 99%.

Yamamoto demuestra que la selectividad de la reacción depende del modo de preparación del enolato, denominados *tándem* o *secuencial* (“*stepwise*”). En el procedimiento tándem, la adición del aducto intermedio al aceptor tiene lugar “*in situ*”, sin aislar el aducto intermedio. Mientras que el procedimiento secuencial se aísla el producto intermedio y se regenera el enolato con LDA. Se ha demostrado la diferente geometría adoptada por los enolatos (*Z* en tándem y *E* en secuencial) al atraparlos con cloruro de trimetilsililo.



Esquema 3-13. Obtención selectiva de sililenolatos *Z* o *E*.

La selectividad *E* generada en el proceso secuencial se explica por el modelo de desprotonación de Ireland, en el que asume que la reacción procede a través de un estado de transición cíclico en conformación de silla.¹¹⁴



Esquema 3-14. Modelo de desprotonación de Ireland.

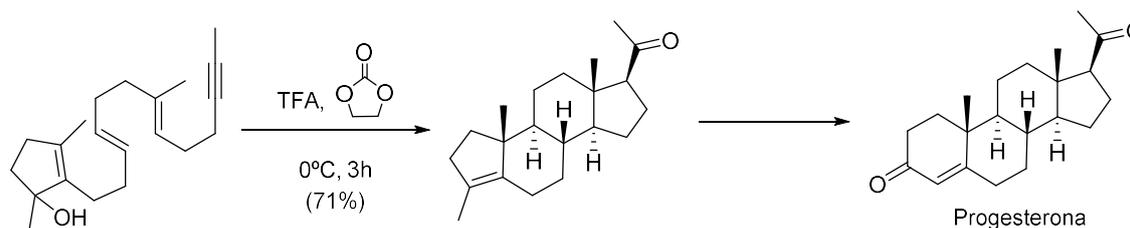
En este caso la cara del enolato donde se encuentra la amina sustituida por dos grupos voluminosos es menos accesible para el electrófilo atacante y ejerce mayor discriminación facial que en estado cíclico intermedio que se genera en la reacción tándem.

El epímero en la posición 2 de (2*S*,3*S*, α *R*)-**VI** se obtiene al realizar la reacción tándem de adición de Michael y protonación, el grupo metilo se encuentra ya en el doble enlace, como es el caso de α -metil-crotonato de metilo. Esto se ha empleado en los sistemas cíclicos como ciclopent-1-eno carboxilato de *tert*-butilo y ciclohex-1-eno carboxilato de *tert*-butilo que conduce a la síntesis enantioselectiva de los sistemas cíclicos *cis*-disustituidos que culminan en la síntesis asimétrica total de (-), (1*R*,2*S*)-*cis*-pentacín y su homólogo ciclohexánico.^{115,116}

3.5 REACCIONES DOMINÓ

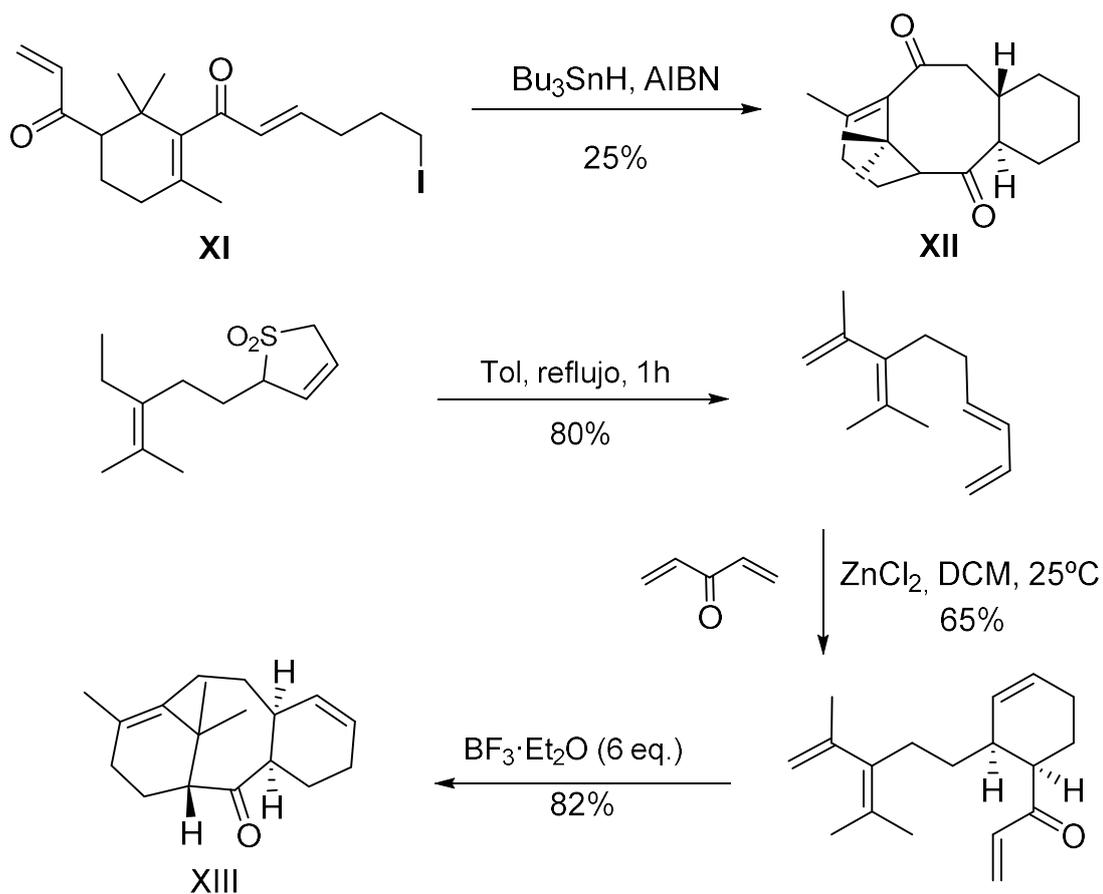
Las reacciones dominó¹¹⁷ se definen como “los procesos en los que se involucra la formación de dos o más enlaces (generalmente enlaces C-C) bajo las mismas condiciones de reacción, sin la necesidad de añadir otros reactivos o catalizadores, y que resultan como consecuencia de la funcionalización formada en un paso previo”. Estas características hacen a estos procesos muy interesantes desde el punto de vista económico y ecológico, ya que en un sólo paso, sin cambiar las condiciones de reacción, se consigue la formación de varios enlaces. A estas reacciones otros autores las denominan tándem, aunque puede resultar un poco confuso, ya que en ocasiones ha sido utilizado para procesos que consisten en la combinación de dos o más reacciones.

Históricamente se conocen las reacciones dominó desde hace tiempo. Han sido observadas en la naturaleza ya que son reacciones muy comunes, aunque muy difíciles de imitar en un laboratorio debido a que estas reacciones están mediadas por sistemas catalíticos enzimáticos. Se han descrito gran cantidad de síntesis de productos naturales con una aproximación biomimética, como la síntesis de la progesterona¹¹⁸ realizada por Johnson a partir del trienino indicado en el **Esquema 3-15** imitando la síntesis de esteroides a partir del óxido de escualeno.¹¹⁹⁻¹²²



Esquema 3-15. Síntesis de progesterona descrita por Johnson.

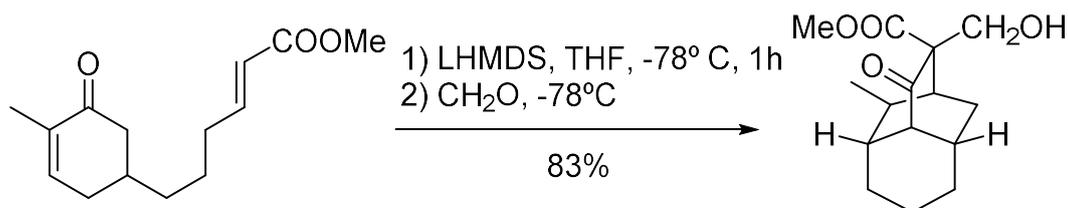
Las reacciones dominó pueden ser: catiónicas,^{123,124} como la indicada anteriormente; radicalarias¹²⁵⁻¹²⁷ como la síntesis de **XII** con esqueleto taxano a partir del ciclohexeno **XI**,¹²⁸ o pericíclicas¹²⁹ como la empleada a la síntesis de **XIII** también con esqueleto taxano.



Esquema 3-16. Síntesis de esqueletos taxano mediante reacciones dominó.

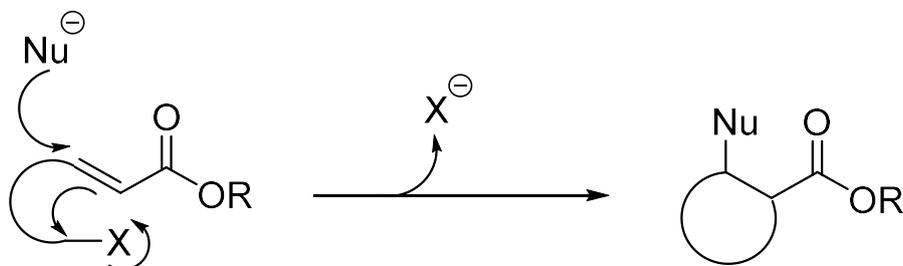
Se conocen también las reacciones dominó catalizadas por metales de transición¹³⁰⁻¹³³ o la interesante y novedosa aplicación de un coctel multienzimático que cataliza diferentes reacciones.¹³⁴

Las reacciones dominó aniónicas son las que se encuentran con más frecuencia en la literatura, especialmente cuando se combinan dos reacciones de Michael, como se muestra en el **Esquema 3-17** para la obtención del sistema tricicloundecano presente en los productos naturales con esqueleto patchoulano.¹³⁵



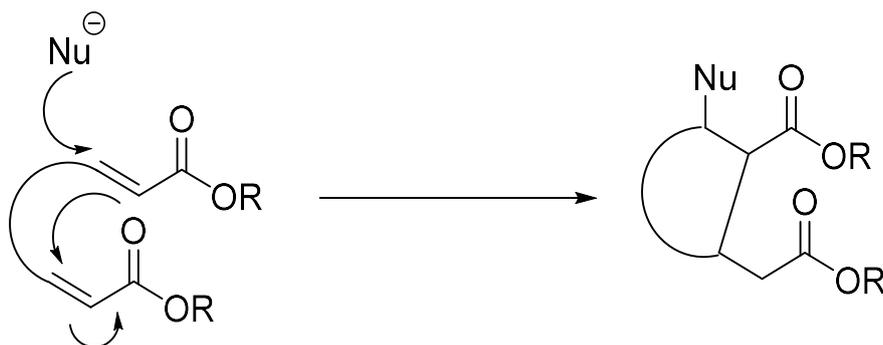
Esquema 3-17. Síntesis de Esqueletos patchoulano.

Little^{136,137} ha utilizado el termino MIRC (Michael Initiated Ring Closure) para denominar la reacción general de ciclación para formar ciclos desde 3 a 7 átomos de carbono, iniciada por una adición de Michael a sustratos provisto de una segunda agrupación electrófila en la molécula.



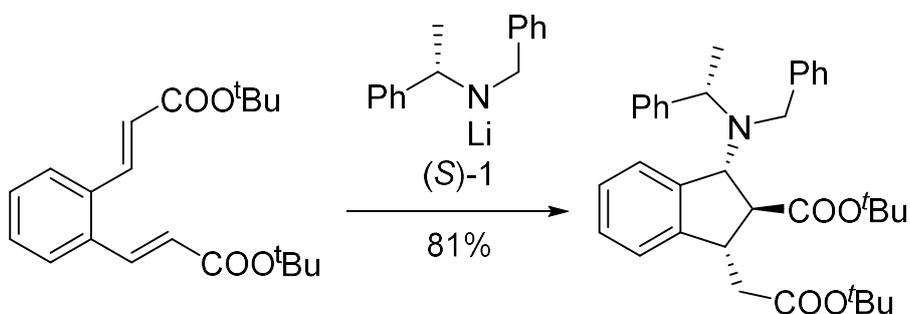
Esquema 3-18. Michael Initiated Ring Closure.

Cuando el segundo electrófilo es un nuevo aceptor de Michael se obtienen interesantes compuestos cíclicos altamente funcionalizados.



Esquema 3-19. Michael Initiated Ring Closure con otro aceptor de Michael.

En esta línea de Meijere¹³⁸ ha publicado la adición de (*S*)-1 a ésteres diinsaturados *orto*-sustituídos con un anillo aromático, que da lugar a derivados de *trans*-pentacín con un anillo adicional.



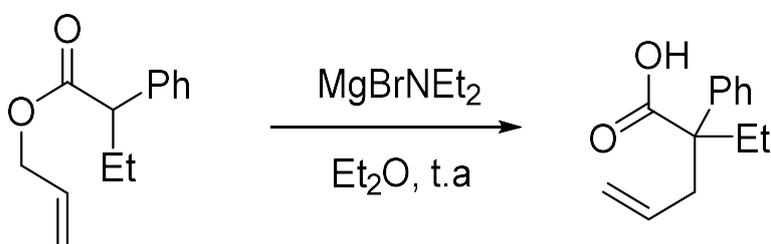
Esquema 3-20. Síntesis de un derivado del *trans*-pentacín.

Como se indica en la sección antecedentes de esta memoria, nuestro grupo ¹³⁹⁻
¹⁴² de investigación ha utilizado esta metodología de adición de amiduros de litio
quirales a diésteres insaturados asequibles, para desarrollar derivados cíclicos
diastéreo y enantioméricamente puros.

3.6 REACCIÓN DE IRELAND-CLAISEN

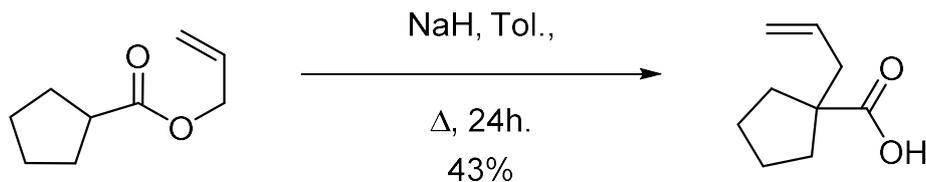
La reacción de reordenamiento de ésteres de alcoholes alílicos para producir ácidos carboxílicos insaturados, está estrechamente relacionada con el reordenamiento [3,3]-sigmatrópico de alil, vinil éteres de Claisen. Es oportuno conocer brevemente sus implicaciones estereoquímicas y mecanísticas para entender los resultados obtenidos en este trabajo.

La primera publicación de un reordenamiento de un enolato de éster fue comunicada en 1937, cuando Tseou y Wang¹⁴³ obtienen ácido pent-4-enoico con 10% de rendimiento al tratar acetato de alilo con sodio metálico durante 3 horas a 100 °C, en un intento de condensación aciloínica. En 1949 Arnold¹⁴⁴ encuentra que por tratamiento de etil, fenilacetato de alilo con MgBrNEt₂ se produce el reordenamiento al correspondiente ácido pent-4-enoico (**Esquema 3-21**) aunque con poco rendimiento y se necesitan mayores temperaturas de reacción cuando se utiliza NaH como base.



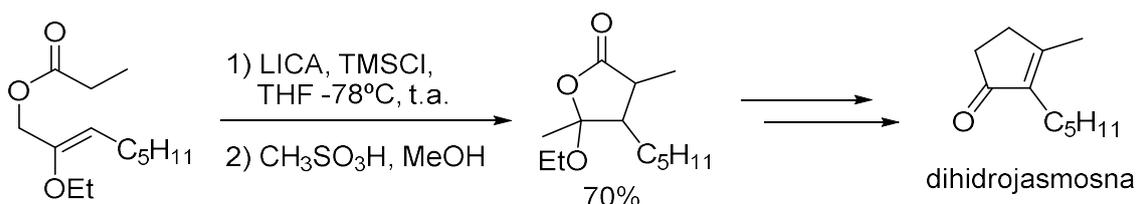
Esquema 3-21. Reordenamiento descrito por Arnold.

En 1972 Arnold y Hoffman¹⁴⁵ realizan el reordenamiento de diferentes cicloalcano carboxilatos de alilo (**Esquema 3-22**), demostrando la posibilidad de instalar un centro cuaternario en un anillo.



Esquema 3-22. Reordenamiento descrito por Arnold formando un carbono cuaternario.

También en 1972, Ireland y Mueller¹⁴⁶ comunicaron la transformación que se conoce como reordenamiento de Ireland-Claisen (**Esquema 3-23**), al utilizar dialquilamidiuro de litio en la enolización del éster. Encuentran que la sililación del enolato del éster evita reacciones laterales como la descomposición a través de la cetena o condensaciones aldólicas.

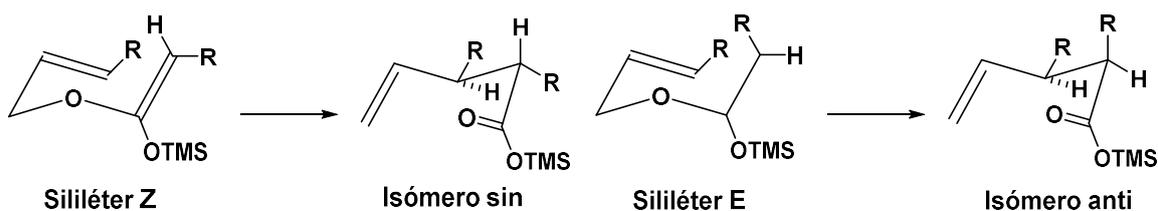


Esquema 3-23. Síntesis de dihidrojasmona vía reordenamiento Ireland-Claisen.

Aunque el reordenamiento posiblemente fuese diastereoselectivo, la estereoquímica de los grupos alquílicos no era de importancia en su aplicación a la síntesis de la dihidrojasmona.¹⁴⁷

El mecanismo y estereoquímica del reordenamiento de Ireland-Claisen es análogo al de la reacción de Cope. La reacción es estereoespecífica con respecto al doble enlace presente en el alcohol inicial, procediendo a través de un estado de transición de silla de seis miembros,¹¹⁴ exceptuando cuando las consideraciones geométricas o estéricas (particularmente en los compuestos cíclicos) lo impiden la reacción puede evolucionar a través de un estado de transición de barca.^{148,149}

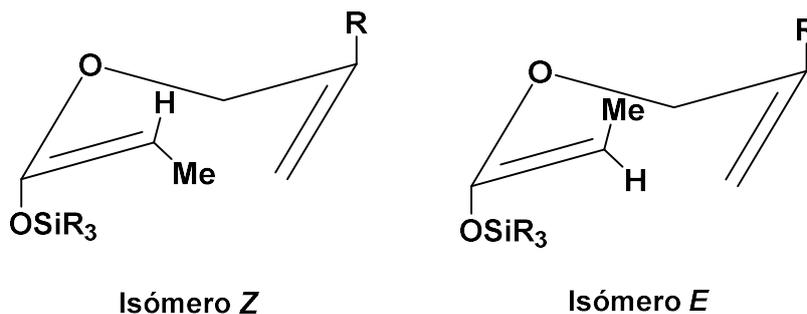
En la estereoquímica del producto de reordenamiento no solamente interviene en la geometría del doble enlace existente en el alcohol alílico, sino también la del sililenoéter que se genera como se indica en el **Esquema 3-24**.



Esquema 3-24. Explicación de la estereoquímica en el reordenamiento Ireland-Claisen.

La estereoquímica del sililenoléter puede controlarse en las condiciones de su preparación.

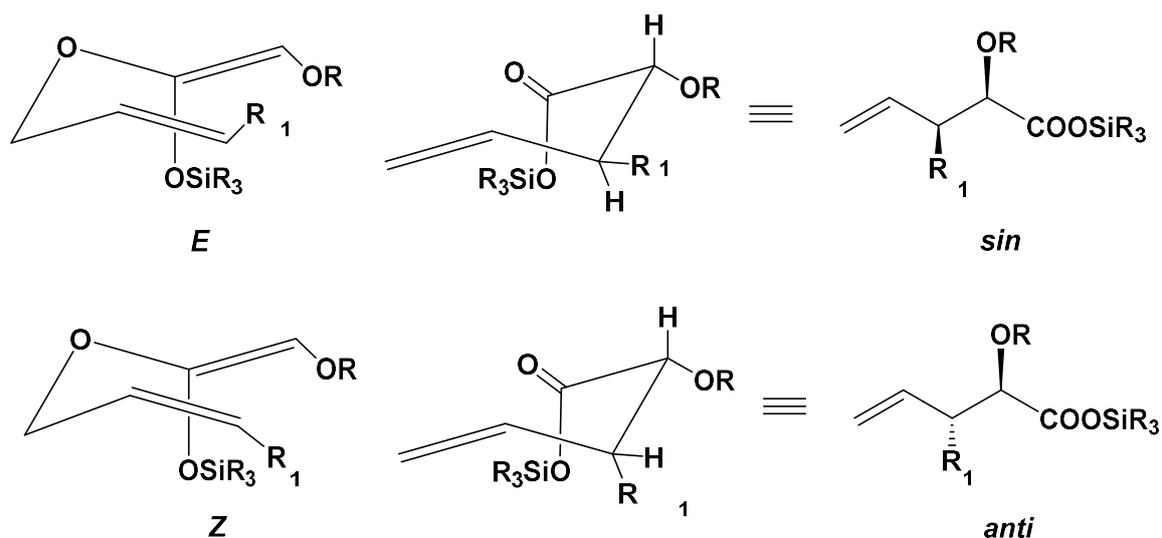
El estado de transición de silla propuesto explica los efectos estéricos en la velocidad de reacción observada,¹⁵⁰ y además explica porque el isómero *E* se reordena más lentamente que el *Z*, debido a la disposición pseudoaxial del grupo metilo.



Esquema 3-25. Isómeros del sililenoléter.

El tamaño del sustituyente *R* también tiene influencia en la velocidad de reacción, aumentando al aumentar cualquiera de los sustituyentes mencionados, debido a la relajación estérica que experimentan los mismos al estirarse el enlace C-O.

Los enolatos de los α -alcoxiésteres adoptan una configuración *Z* debido a la quelatación con el sustituyente alcoxi y la configuración del nuevo enlace C-C está controlada por la geometría existente en el alcohol alílico.¹⁵¹ El isómero *E* da lugar a una orientación *sin*, mientras que el isómero *Z* a una *anti*.

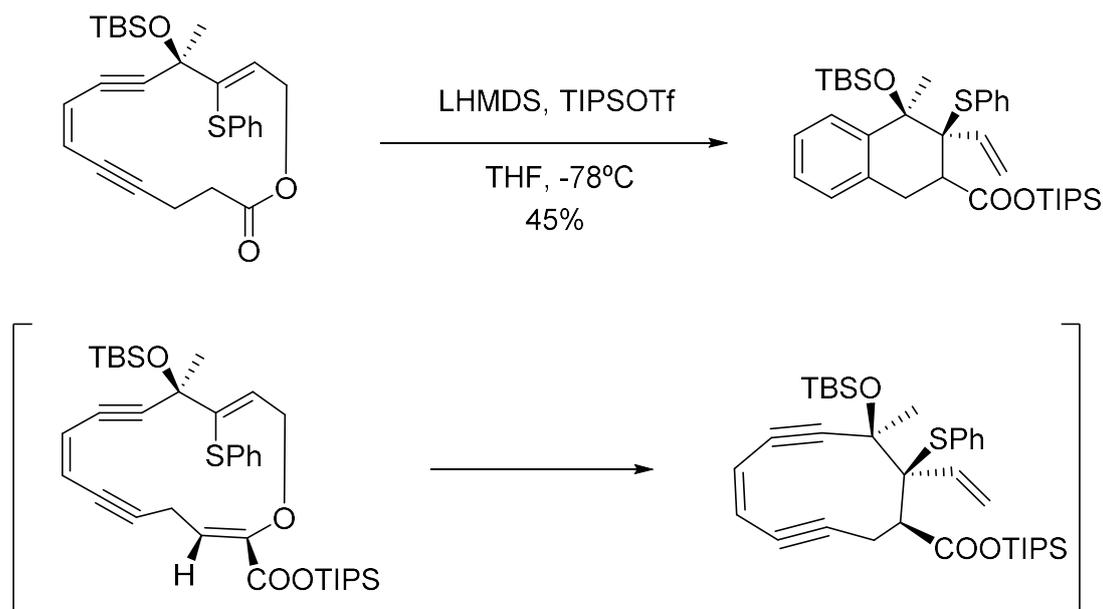


Esquema 3-26. Explicación de la estereoquímica en el reordenamiento Ireland-Claisen.

3.6.1 Ejemplos De Reacciones Dominó Acopladas Con Reordenamientos De Ireland-Claisen.

3.6.1.1 Reordenamiento de Claisen/Ciclación de Bergman.

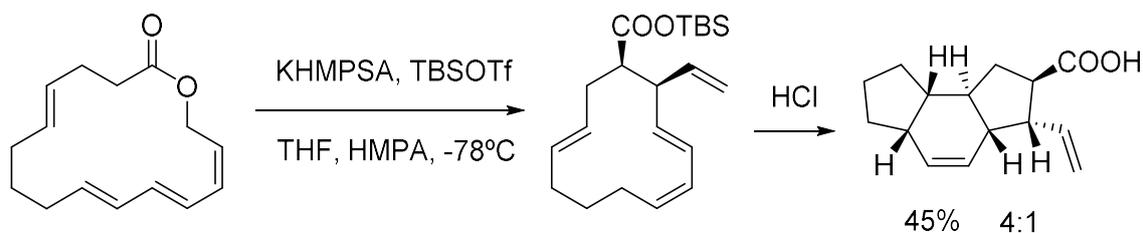
Magriotis y Kin¹⁵² utilizan el reordenamiento de Ireland-Claisen para contraer una lactona endiánica de 14 miembros tensionada a un endiino carbocíclico de 10 miembros. (Esquema 3-27) que experimenta una ciclación de Bergman¹⁵³ espontáneamente.



Esquema 3-27. Ejemplo de reordenamiento de Ireland-Claisen acoplado a una ciclación de Bergman.

3.6.1.2 Reordenamiento de Claisen/Cicloaddición de Diels-Alder.

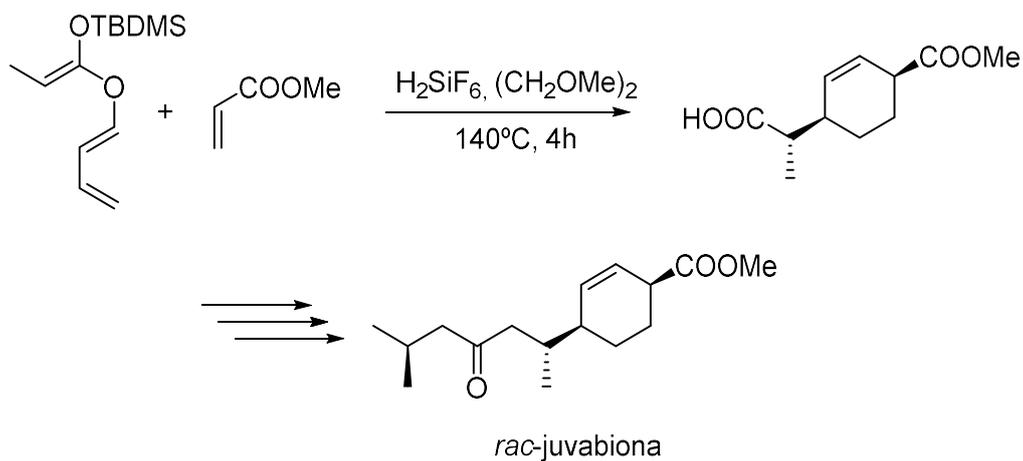
Roush utiliza el reordenamiento de Ireland Claisen para contraer la lactona de 16 miembros al carbociclo de 12 que presenta tanto un dieno como un dienófilo (**Esquema 3-28**).¹⁵⁴ La reacción intermolecular resultante de Diels-Alder proporciona el triciclo que se indica.



Esquema 3-28. Ejemplo de reordenamiento de Ireland-Claisen acoplado a una cicloaddición de Diels-Alder.

3.6.1.3 Cicloadición de Diels-Alder / Reordenamiento de Ireland-Claisen.

Soldermann y colaboradores¹⁵⁵ utilizan esta metodología para obtener el 4-alquil-ciclohex-2-enocarboxilato de metilo que se muestra en el **Esquema 3-29** y se aplica a la síntesis de *rac*-juvabiona y *rac*-epijuvabiona.



Esquema 3-29. Síntesis de *rac*-juvabiona mediante reacciones dominó.

3.7 REACCIÓN DE BUCHWALD-HARTWIG

El acoplamiento cruzado catalizado por Pd de aminas y haluros de arilo para formar enlaces C-N ha surgido como una tecnología general para la preparación de aminas aromáticas en numerosas áreas de investigación.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ Debido a la presencia generalizada de arilaminas en productos farmacéuticos, productos naturales, materiales orgánicos y catalizadores.

En los últimos 20 años se han realizado extensas investigaciones para su optimización mediante el diseño de ligandos y precatalizadores que han dado lugar al descubrimiento de condiciones de reacción que pueden considerarse generales. Esta generalidad, combinada con la amplia disponibilidad de nucleófilos de amina y haluros de arilo, hace que los métodos catalizados con Pd sean una alternativa atractiva a métodos más tradicionales para la síntesis de arilaminas incluyendo sustitución aromática nucleófila (S_NAr), y los acoplamientos de Ullmann y Golberg (catalizados con Cu).^{159,160}

La identificación de varias familias de ligandos fosfina ha contribuido al rápido desarrollo de reacciones de *N*-arilación.¹⁶¹ En la **Figura 3-17** se muestra un resumen de los ligandos más frecuentemente usados. Estos ligandos fosfina llevan grupos alquilo o arilo, simétricos monodentados como PR_3 o PAR_3 , así como ligandos que contienen diferentes sustituyentes alquilo o su combinación.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Aunque, BINAP^{162,165} y Xantphos¹⁶⁶ se han convertido en los ligandos más utilizados para este tipo de reacciones. También se utilizan, ligandos como DPEPhos, dppf,^{162,167} CyPF-*t*Bu¹⁶⁸, y dppp¹⁶². Las dialquilbilarilfosfinas constituyen una tercera clase de ligandos empleados comúnmente.¹⁶⁹ Este se debe a que pueden promover la reactividad o selectividad deseadas gracias a su variabilidad estructural.

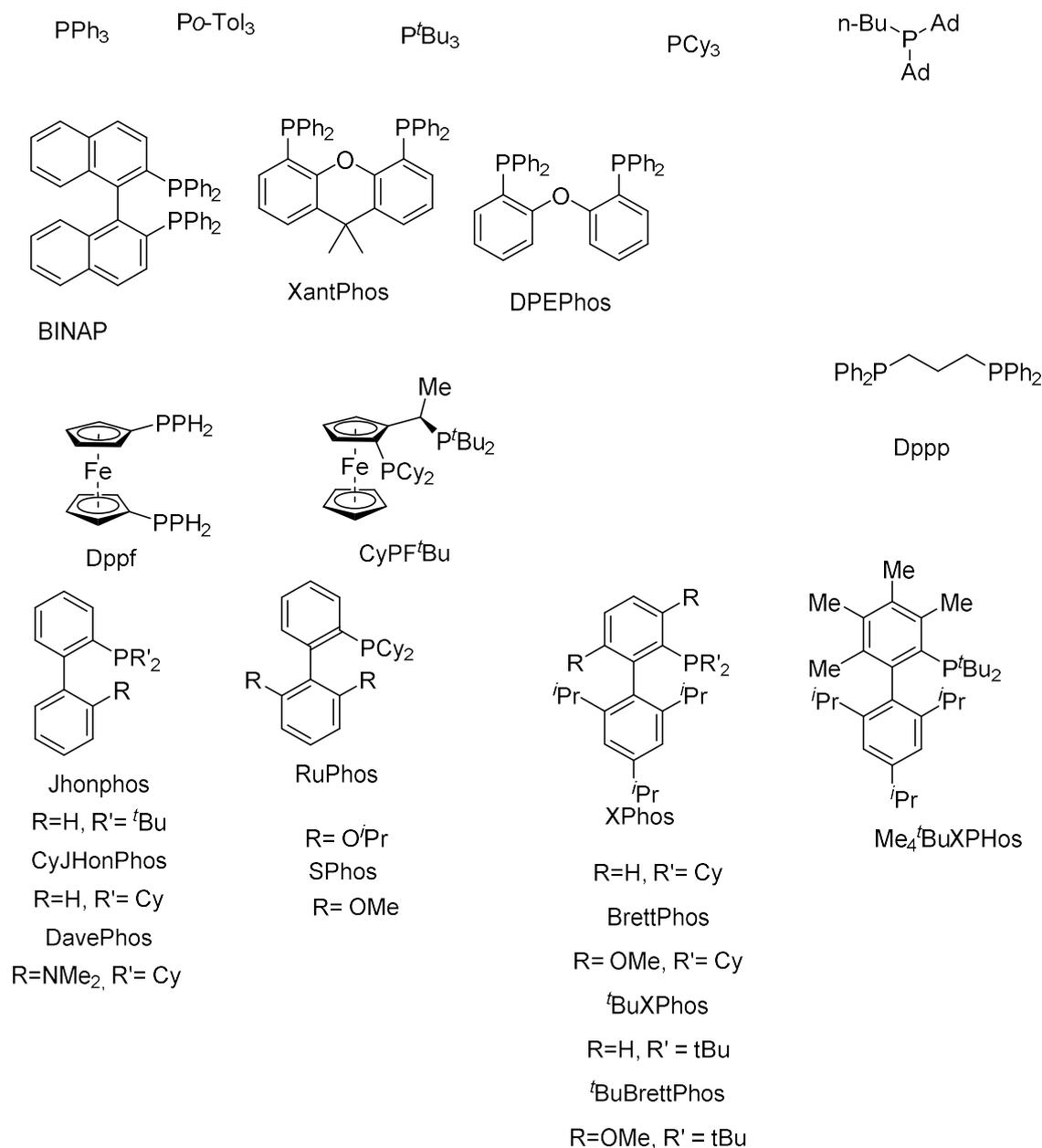


Figura 3-17. Ligando empleados más usados para el acoplamiento C-N.

Otro avance significativo ha sido el desarrollo de precatalizadores para la rápida generación del catalizador activo en la mezcla de reacción.¹⁷⁰⁻¹⁷², varios grupos de investigación han descrito complejos de paladio/ligando que llevan fosfinas o NHC.¹⁷³ Una variedad de paladacilos,^{174,175} complejos de paladio que contienen piridina,¹⁷⁶ y complejos de π -alil paladio,^{177,178} se activan rápidamente bajo las condiciones de reacción utilizadas para liberar una especie catalíticamente activa. En comparación con el método tradicional que implica la adición separada de ligando y

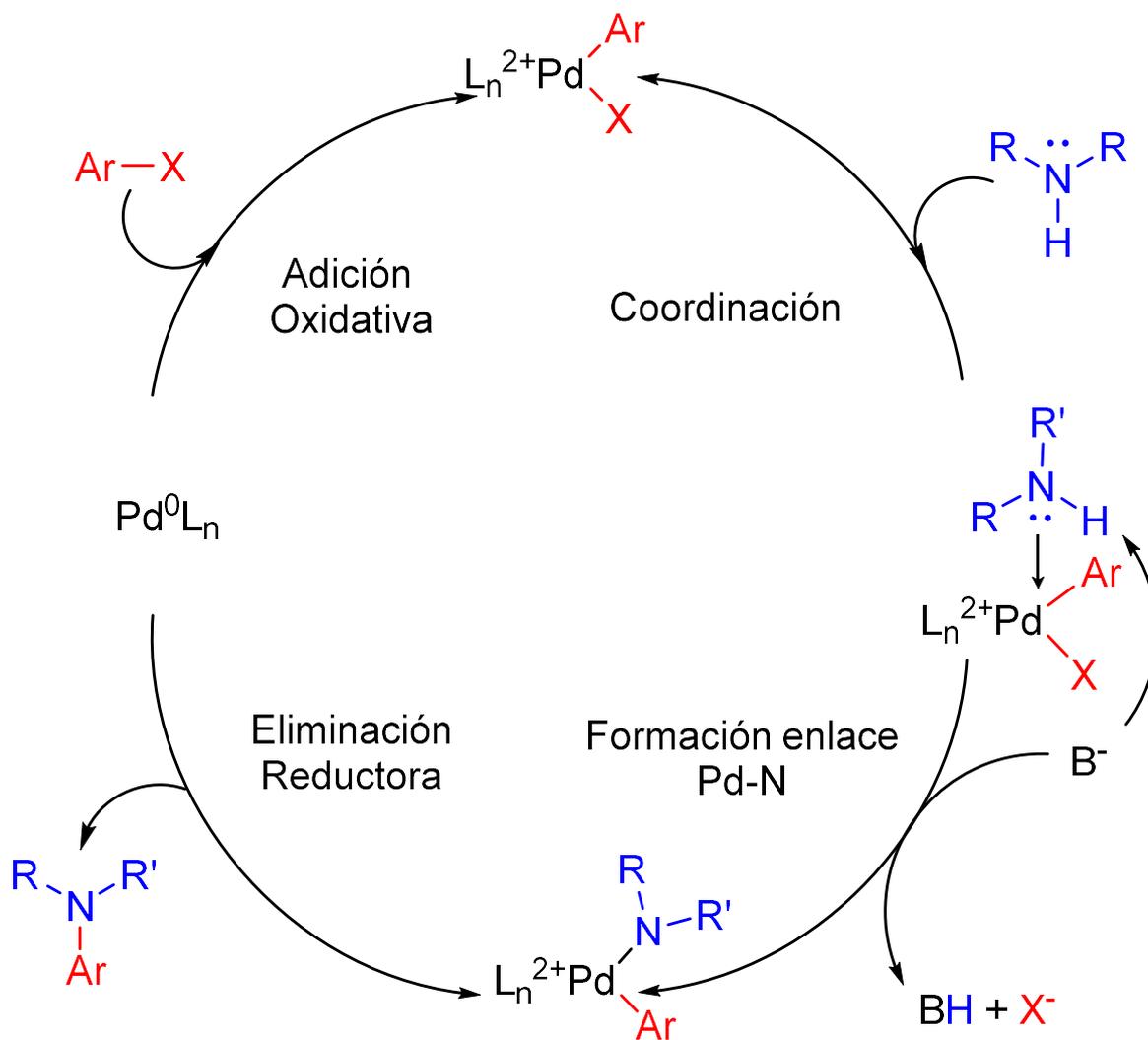
precursor de paladio a la mezcla de reacción, el uso de precatalizadores de paladio simplifica la configuración de reacción y, en algunos casos, permite que se empleen temperaturas y/o cargas de catalizador significativamente más bajas.

3.7.1 Mecanismo de Aminación Buchwald-Hartwig

Se han propuestos diferentes ciclos catalíticos para el acoplamiento de Buchwald-Hartwig de los ligandos utilizados y los sustratos. Sin embargo, en el **Esquema 3-30** se muestra un ciclo catalítico que ha sido sugerido por Buchwald¹⁷⁹ para las dialquilbifosfinas. Después de la formación de la especie catalítica Pd^0L_n (n comúnmente = 2, a veces $n = 1$, $L =$ Fosfinas terciarias), sigue la adición oxidativa del haluro de arilo a Pd^0L_n y la coordinación de la amina al intermedio de Pd(II) resultante. La base desprotona la amina y la arilamina producto se forma por eliminación reductora mientras se regenera el catalizador.

La velocidad de adición oxidativa depende de las propiedades electrónicas y estéricas del catalizador y sustrato. Cuanto más rico en electrones y menos impedido estéricamente esté, mayor es la velocidad de la adición oxidativa. La naturaleza del haluro también afecta a la velocidad ($\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$) porque los enlaces carbono-halógeno se rompen durante la etapa de adición oxidativa.

La velocidad de coordinación de la amina depende del catalizador y del sustrato. Cuando el sustrato de amina es más básico y/o sin impedimento, la velocidad de unión a la amina es mayor. La velocidad de desprotonación de la amina unida está determinada por la acidez de la amina, que aumenta en coordinación con el metal. La eliminación reductora es una función de las propiedades metal / ligando. Dado que la eliminación reductora hace que el metal sea más rico en electrones y reduzca la tensión estérica, los ligandos más voluminosos y con electrones incrementarán la velocidad de eliminación reductora.



Esquema 3-30. Mecanismo del acoplamiento de Buchwald-Hartwig.

3.8 EZETIMIBA

La Ezetimiba es un medicamento que disminuye los niveles de colesterol en plasma.¹⁸⁰ Actúa por la disminución de la absorción de colesterol en el intestino delgado. Puede ser utilizado sólo (comercializado con el nombre de Zetia[®] o Ezetrol), o con otros medicamentos utilizados para reducir los niveles del colesterol como las estatinas en el caso de que las estatinas solas no controlen los niveles del colesterol (por ejemplo, en complejo Ezetimiba/simvastatina, está comercializado como Vytorin[®] e Inegy).

Se administra generalmente por vía oral en un comprimido de 10 mg una vez al día con o sin comida. La Ezetimiba además es el único complemento a la terapia de estatina que ha demostrado con éxito beneficio cardiovascular cuando se combinan. Esta asociación de Ezetimiba permite reducir las dosis de estatina, por todo ello se está dedicando un intenso estudio sintético de este medicamento¹⁸¹ y de sus derivados.¹⁸² En cuanto a sus propiedades químicas, la Ezetimiba es altamente soluble en alcoholes e insoluble en agua. Se degrada más rápido en medio básico o neutro. Es estable a las condiciones oxidativas. Además, es resistente a la fotólisis y a la temperatura.

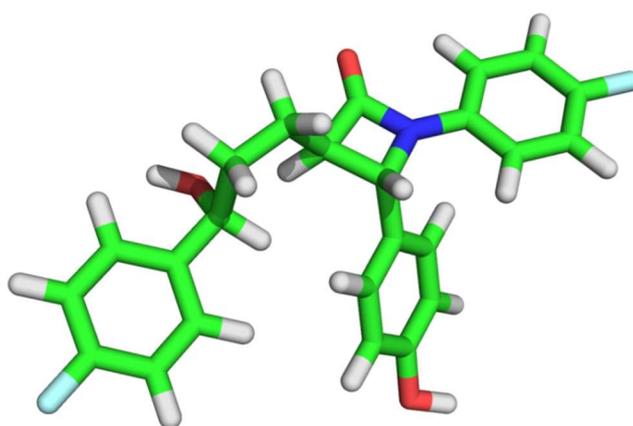


Figura 3-18. Estructura química 3D de Ezetimiba.

3.8.1 Mecanismo De Acción

La Ezetimiba inhibe el transporte de colesterol a través de la pared intestinal por interferencia con un transportador activo NPC1L1.¹⁸³ Al inhibirse este transportador baja la concentración de colesterol intracelular. La Ezetimiba es el primer fármaco hipolipemiante que es eficaz a dosis bajas. Inhibe la absorción del colesterol tanto dietético como biliar en el borde en cepillo de la mucosa del intestino delgado.¹⁸⁴

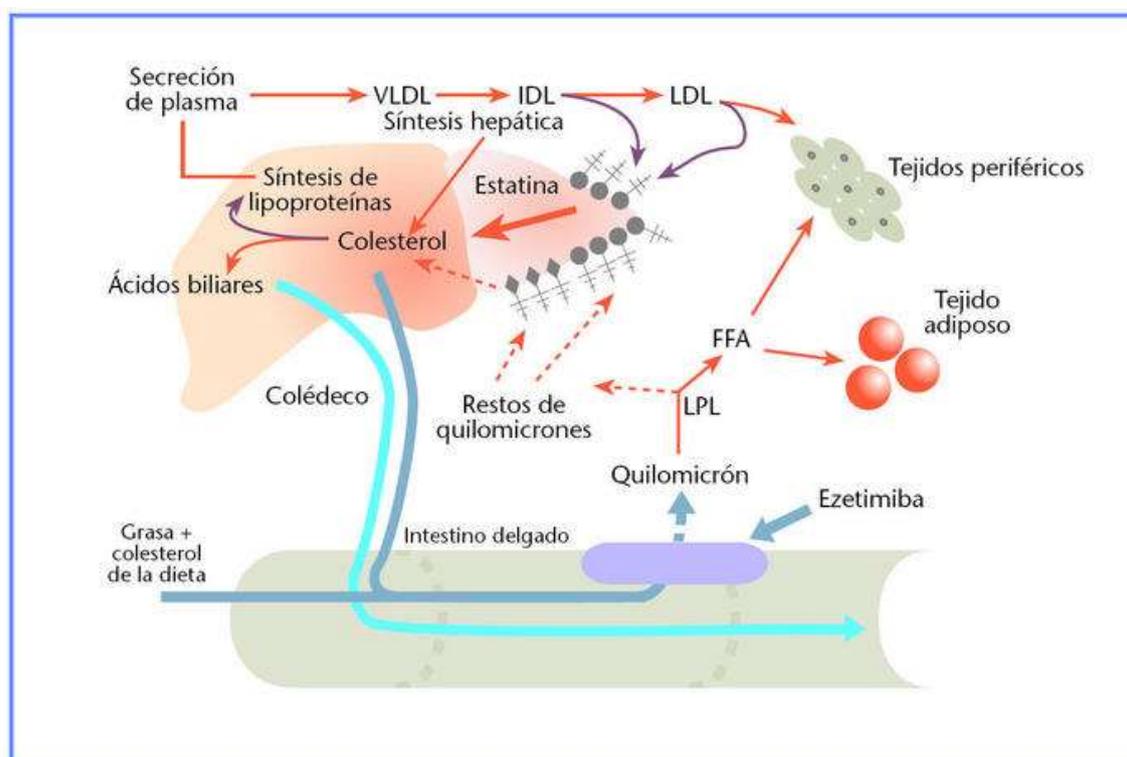
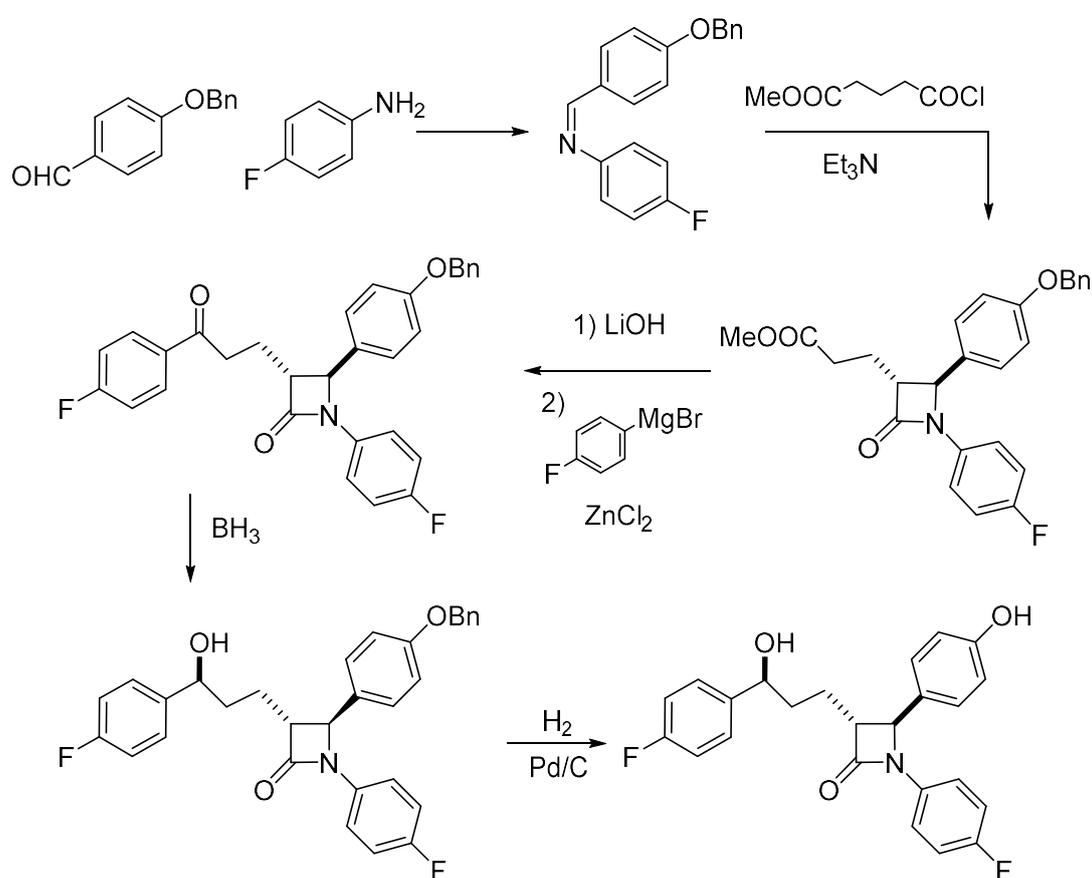


Figura 3-19. Mecanismo de acción de la Ezetimiba en el organismo.

3.8.2 Síntesis De Ezetimiba

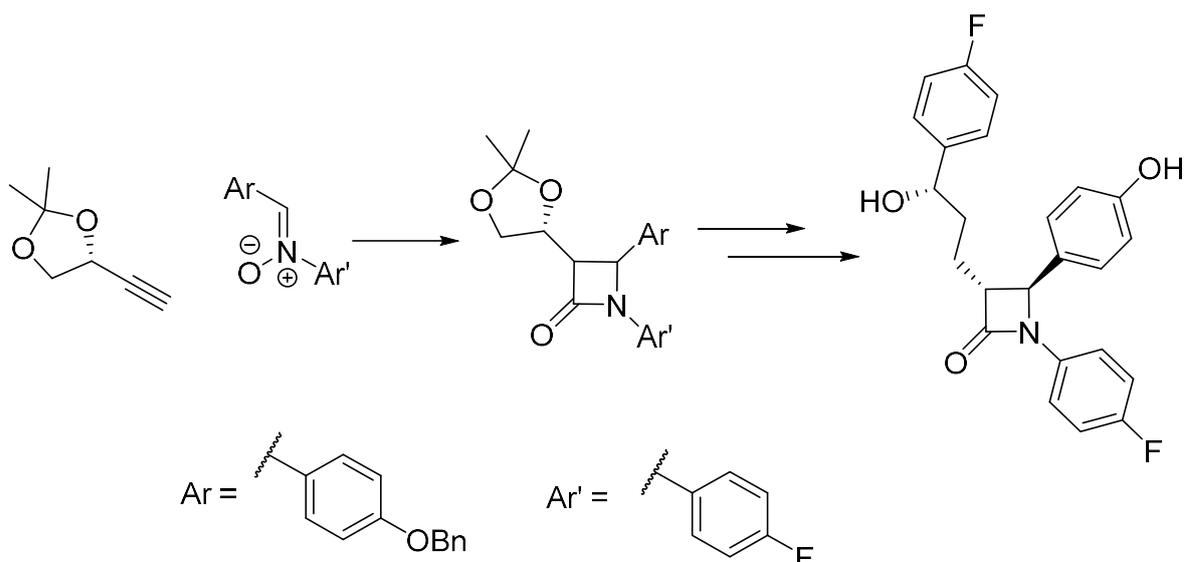
La primera síntesis de Ezetimiba está descrita por Roseblum y colaboradores¹⁸⁵ que consiste en un proceso no optimizado en el cual no existía control en la quiralidad resolviéndose este problema mediante cromatografías quirales. Una variación de esta síntesis fue de las primeras empleadas a gran escala y es la descrita a continuación¹⁸⁶. En primer lugar, se forma la imina entre *p*-benciloxibenzaldehído y *p*-fluoroanilina. Este compuesto se trata después con un cloruro de ácido en

presencia de trietilamina que forma *in situ* la cetena, la cual reacciona con la imina en una cicloadición [2+2] (condensación de Staudinger) para dar un anillo de cuatro miembros. Se obtiene el isómero *trans* casi exclusivamente. El grupo éster se hidroliza a continuación mediante hidróxido de litio. La condensación con el reactivo de cinc formado "*in situ*" a partir de cloruro de zinc y bromuro de *p*-fluorofenil magnesio proporciona la cetona. El grupo carbonilo se reduce a continuación con borano para obtener el alcohol de la cadena lateral. Con la eliminación del grupo bencilo por hidrogenólisis se obtiene la Ezetimiba.



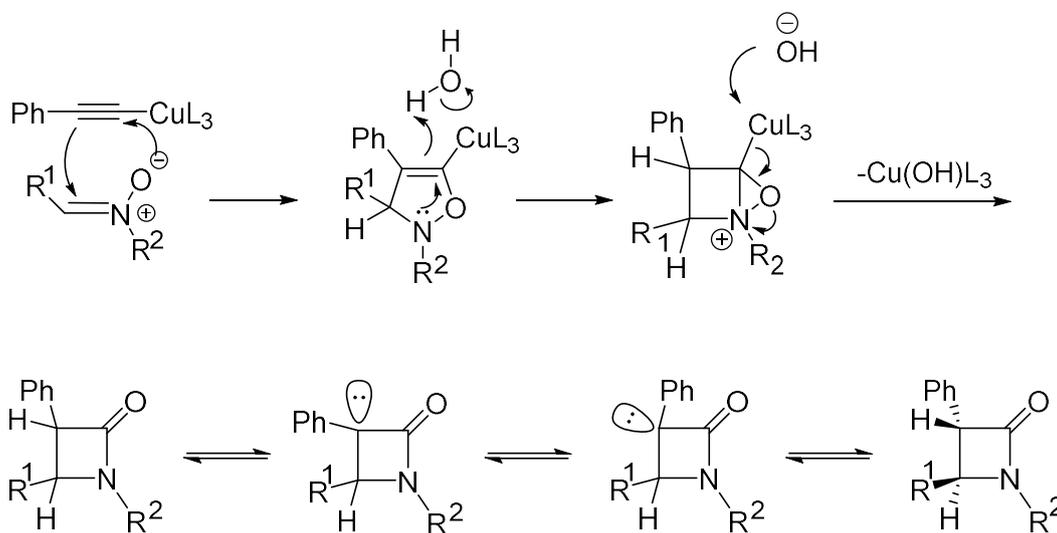
Esquema 3-31. Síntesis de Ezetimiba vía cicloadición [2+2].

Michalak y colaboradores¹⁸⁷ describen una síntesis en la que el paso clave de la síntesis es la formación de un anillo azetidín-2-ona, mediante la reacción Kinugasa catalizada con Cu(I) . La reacción de Kinugasa consiste en la reacción de nitronas con alquinos terminales en presencia de sales de cobre para formar β -lactamas.



Esquema 3-32. Síntesis de Ezetimiba vía Reacción de Kinugasa.

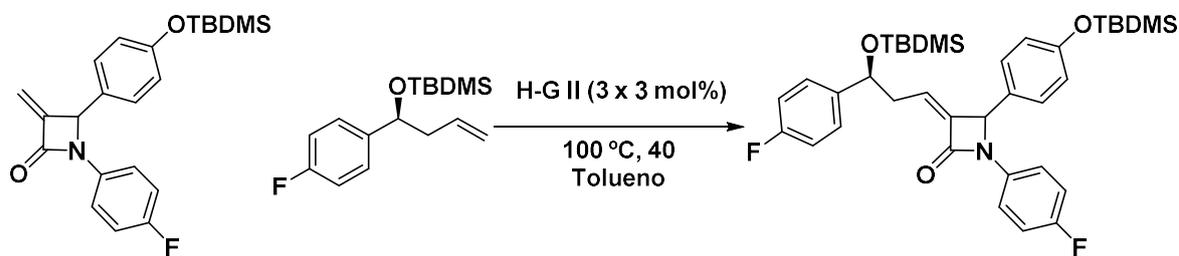
El mecanismo se detalla en el **Esquema 3-33**. Consiste en una cicloadición regioselectiva [3+2] que conduce a un intermedio muy tenso que se compone de una oxaziridina de tres miembros y una azetidina que evoluciona hacia la β -lactama. Se estableció también que puede sufrir epimerización catalizada por base para obtener el isómero *trans*.¹⁸⁸



Esquema 3-33. Mecanismo de la reacción de Kinugasa.

Recientemente Humpl y colaboradores¹⁸⁹ han propuesto una síntesis estereoselectiva basada en una metátesis cruzada. El paso crucial para la construcción del esqueleto se basa en una metátesis cruzada de una α -metileno- β -lactama con un

alcohol homoalílico consiguiendo únicamente el isómero *Z*. Mediante reacciones de hidrogenación catalítica, epimerización y desililación consiguen obtener la Ezetimiba con un rendimiento global del 30%



Esquema 3-34. Obtención de Ezetimiba vía metátesis cruzada.

3.9 ÁCIDOS PEPTIDONUCLEÍCOS, APN

El dogma central de la biología molecular¹⁹⁰ establece, como principio, que la información estructural y funcional fluye desde el ADN hacia las proteínas, pasando por el ARN. Es una transferencia de información codificada secuencialmente y refleja la importancia de los ácidos nucleicos y las proteínas para el desarrollo de la vida. Actualmente, esta tríada se completa con la unión de las pequeñas moléculas o metabolitos secundarios.

El estudio y preparación de especies activas en el control genético posee una importancia única y son muchos los esfuerzos que se llevan a cabo para el análisis en todos los niveles (sintético, metabólico, patógeno, etc.) a la hora de obtener un compuesto con propiedades optimista en esta área.

Debido a su importancia, los ácidos nucleicos también han sido objeto de estudio en la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos (pequeñas moléculas, metabolitos o nuevas macromoléculas) capaces de controlar su funcionamiento, producción y/o expresión.¹⁹¹

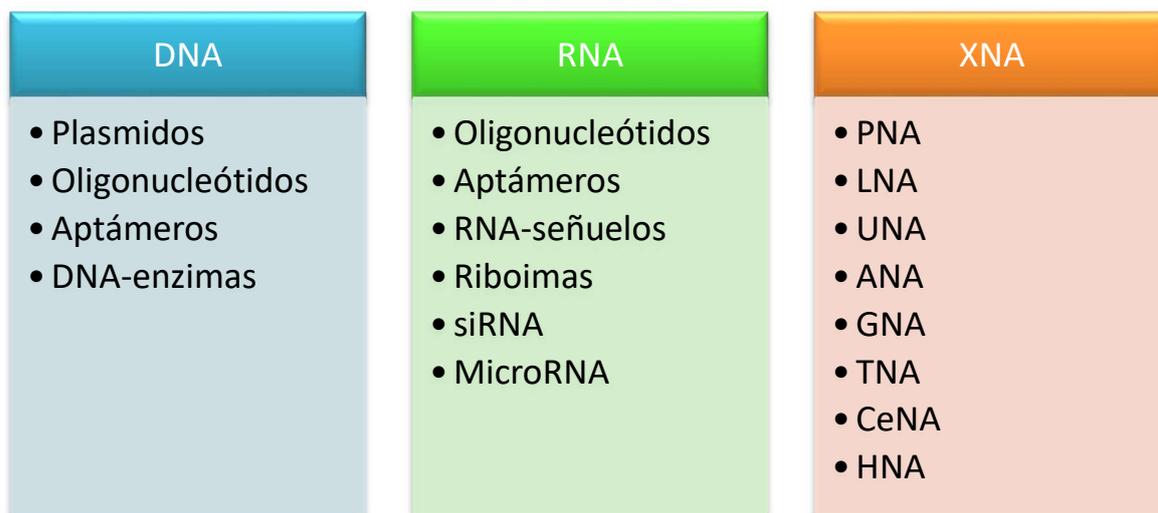


Figura 3-20. Áreas actuales de investigación terapéutica en ácidos nucleicos.

En la **Figura 3-20** se encuentran recogidos los tres principales frentes de investigación en bioquímica de ácidos nucleicos: ADN, ARN y XNA. Los XNA

(ácidos *xeno*-nucleicos) son ácidos nucleicos no naturales, es decir, poseen alguna modificación estructural. La esencia estructural es mantenida, es decir, se basa en obtener una serie de análogos similares a los ácidos nucleicos naturales (regresar a estructuras naturales), pero con ciertas modificaciones. Dichas modificaciones pueden efectuarse en el esqueleto del nucleótido, en el azúcar o en la nucleobase. Así, obtenemos diversas familias *xeno*-nucleótidas: APN, ácidos péptido nucleótidos; LNA, ácidos nucleicos bloqueados; UNA, ácidos nucleicos no bloqueados; ANA, ácidos arabino-nucleicos (entre ellos, los populares FANA); GNA, ácidos glicero-nucleicos; TNA, ácidos α -L-treofuranosil nucleicos; CeNA, ácidos ciclohexenil-nucleicos; HNA, ácidos hexitol-nucleicos. La **Figura 3-21** muestra una ordenación tridimensional de varias de estas familias de acuerdo con el origen de las modificaciones.

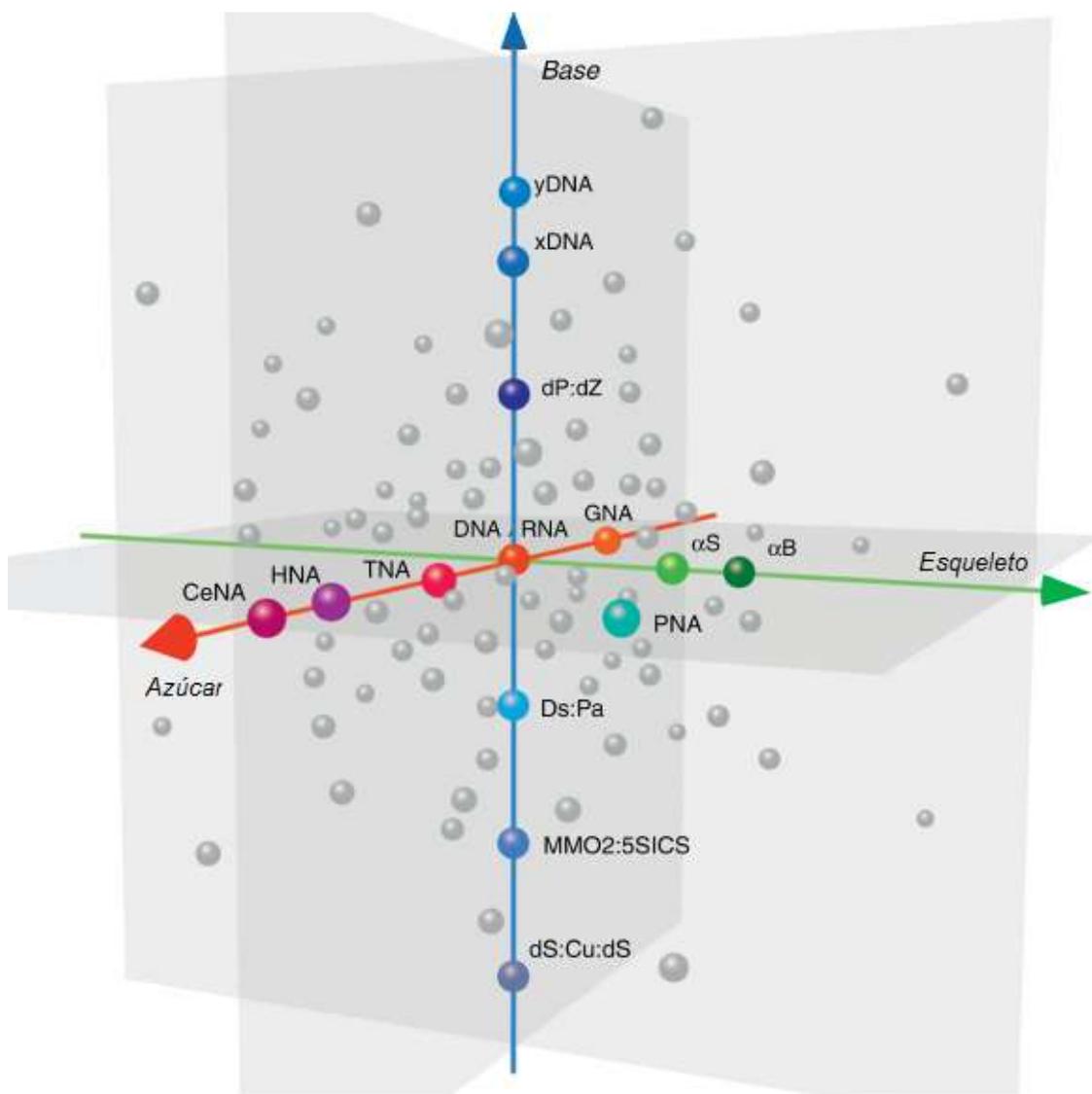


Figura 3-21. Ordenación tridimensional de varias familias de *xeno*-nucleótidos en función de su modificación estructural. Los PNA, por ejemplo, son el resultado de una modificación conjunta del esqueleto y del azúcar.

Nielsen y colaboradores en 1991¹⁹²⁻¹⁹⁴ describieron uno de los primeros *xeno*-nucleótidos: los APN o ácidos péptido-nucleicos como moléculas análogas a los ácidos nucleicos, donde la cadena (desoxi)-ribosa fosfato se ha reemplazado por una cadena pseudopeptídica, de longitud variable, pero discreta (6 átomos de longitud) (**Figura 3-22**). Esto radica en la conservación de la longitud de la unidad monomérica: una de distinto tamaño no podría unirse adecuadamente con estructuras nativas.^{195,196} La base nitrogenada se une a la cadena principal por medio de otra cadena y así, mediante la repetición de un único monómero de tipo amídico y su unión a las 4

bases nitrogenadas. La secuenciación ya no está determinada por la ordenación de aminoácidos en función de sus ramificaciones laterales (caso de las proteínas), sino por la de las nuevas unidades en función de las bases púrico/pirimidínicas.

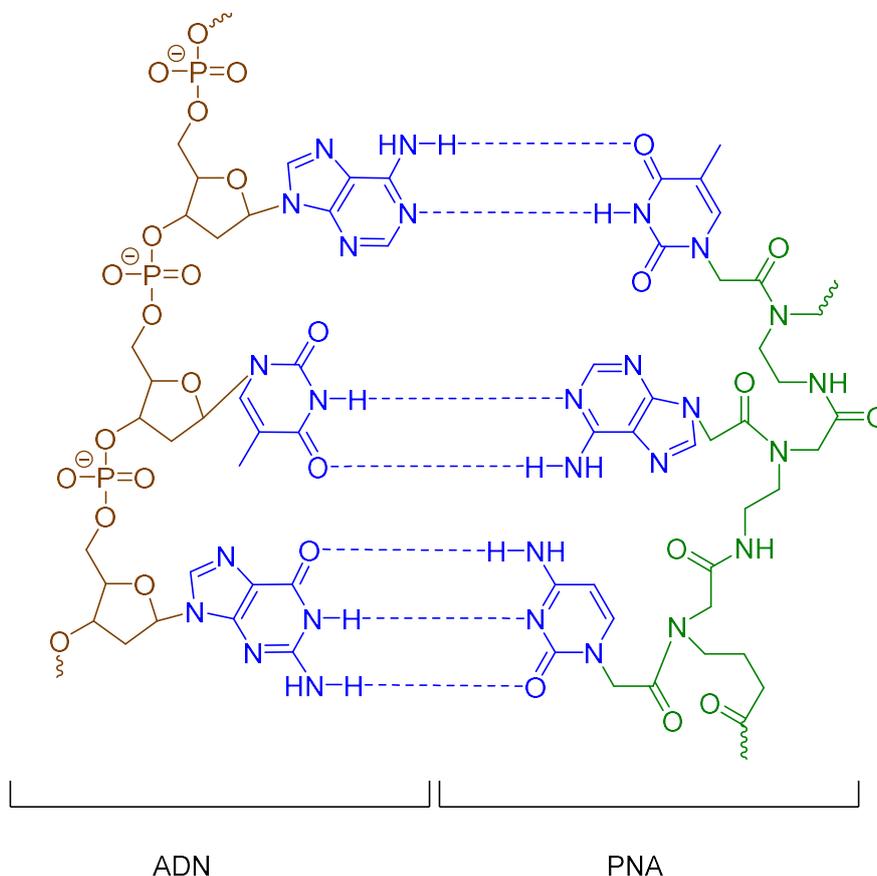


Figura 3-22. Cadena mixta ADN-APN.

Las características únicas¹⁹⁶ de estas especies que mimetizan el ADN/ARN son:

- Pueden unirse selectiva y complementariamente a hebras de ADN/ARN formando híbridos. La afinidad es mayor que la de sus análogos oligonucleótidos. La fuerza de unión es mayor, debido a la desaparición de la carga negativa en la hebra péptido-nucleica. Esta afinidad hace que los APN posean una gran capacidad de invasión de otras estructuras nucleicas.
- Son resistentes a la degradación enzimática, permitiendo un mayor período de actuación.

- Pueden prepararse a gran escala fácilmente con bajo coste si se recurre a los métodos de síntesis de proteínas, como la síntesis en fase sólida.
- Mayor fuerza de enlace al no existir carga en la hebra polipeptídica, evitando la repulsión que sufre la hibridación de hebras oligonucleótidas.
- Mayor rigidez debido al segundo enlace peptídico derivado de la unión de la base al esqueleto peptídico.
- Baja toxicidad en animales.
- Solubilidad variable, en función del esqueleto peptídico

El primer APN, desarrollado por Nielsen, fue el aegAPN, el ácido aminoetilglicil nucleico y fue creado a partir de diseños teóricos asistidos por ordenador. Este pseudopéptido pronto demostró una alta afinidad por secuencias complementarias de ADN/ARN, en diferentes concentraciones iónicas, obteniendo híbridos anticomplementarios.

Estos híbridos pueden ser paralelos o antiparalelos, en función de la orientación del extremo *N*-terminal de la hebra peptídica con respecto al extremo 5' de la hebra nucleótida. Se ha observado que los híbridos de naturaleza antiparalela son más estables que los de tipo paralelo (**Figura 3-23**).^{192,193}

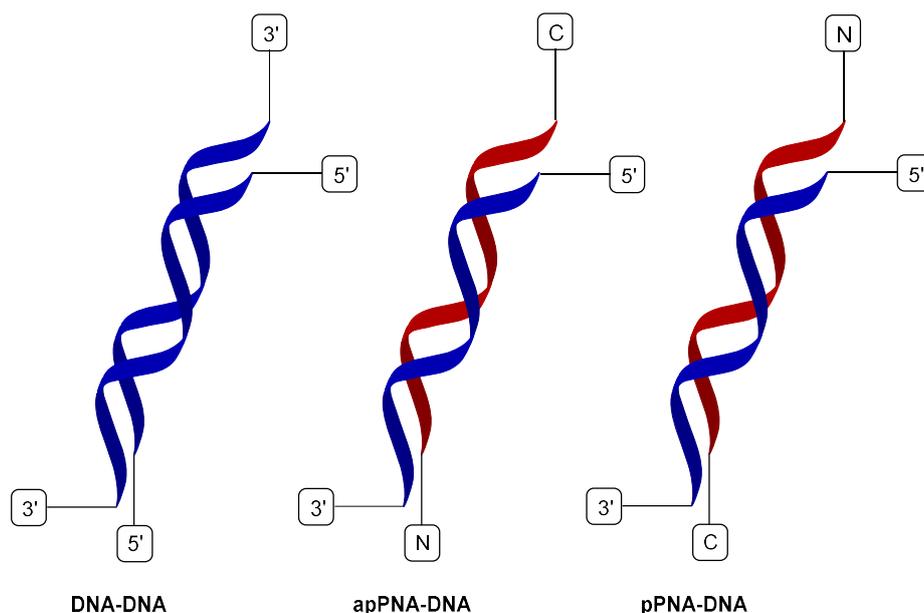
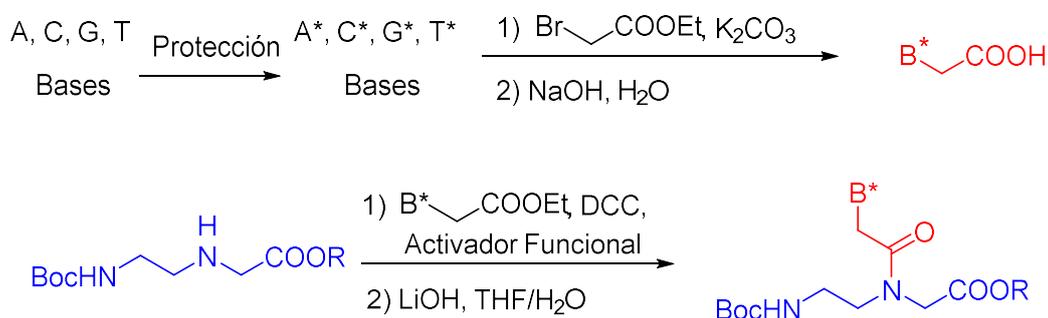


Figura 3-23. Esquemas de hibridación en los híbridos PNA: DNA.

La obtención se basa en dos fases: preparación de los ácidos 2-nucleico-acéticos protegidos adecuadamente y su posterior acoplamiento al esqueleto amídico de 2-aminoetil-2-glicina.



Esquema 3-35. Obtención de monómeros de APN.

Una de las variables que se comenzaron a modificar de estos APN iniciales fue la longitud de la cadena del monómero (azul en la figura anterior) o de la unión base-monómero, también llamada “linker” (rojo en la figura anterior).^{197,198}

Una vez sintetizado los monómeros que se han diseñado, sólo resta ensamblarlos en una secuencia ordenada hasta el oligómero que se requiera. Las vías para la oligomerización son similares a las que se emplean en proteínas, como la síntesis en fase sólida.¹⁹⁹⁻²⁰¹

Una de las primeras modificaciones fue la conjugación de cadenas polipeptídicas naturales para incrementar la captación celular. En 2002, Nielsen y colaboradores²⁰² incorporaron dos péptidos, pTAT y penetratin (CPPs, cell penetrating peptides o péptidos de penetración celular), obteniendo resultados interesantes en la absorción celular mediante la formación de endosomas. Otra alternativa utilizada por los mismos autores fue la de añadir colas oligopeptídicas de lisina, con resultados similares.

Corey y colaboradores²⁰³ y Gait et al²⁰⁴ también emplearon oligolisinas conjugadas a cadenas de péptido-nucleótidos para aumentar la afinidad celular (**Figura 3-24**). En 2003, Ly et al^{205,206} elaboraron un homopolímero de timina- α -GAPN (aminoetilarginine-APN) y probaron su capacidad de traspaso de membranas frente a varias líneas celulares. Constituye uno de los primeros ejemplos de modificación de la estructura original de aegAPN. De igual manera, otros autores²⁰⁷⁻²¹⁰ han desarrollado péptido-nucleótidos catiónicos para facilitar la captación celular (**Figura 3-24**).

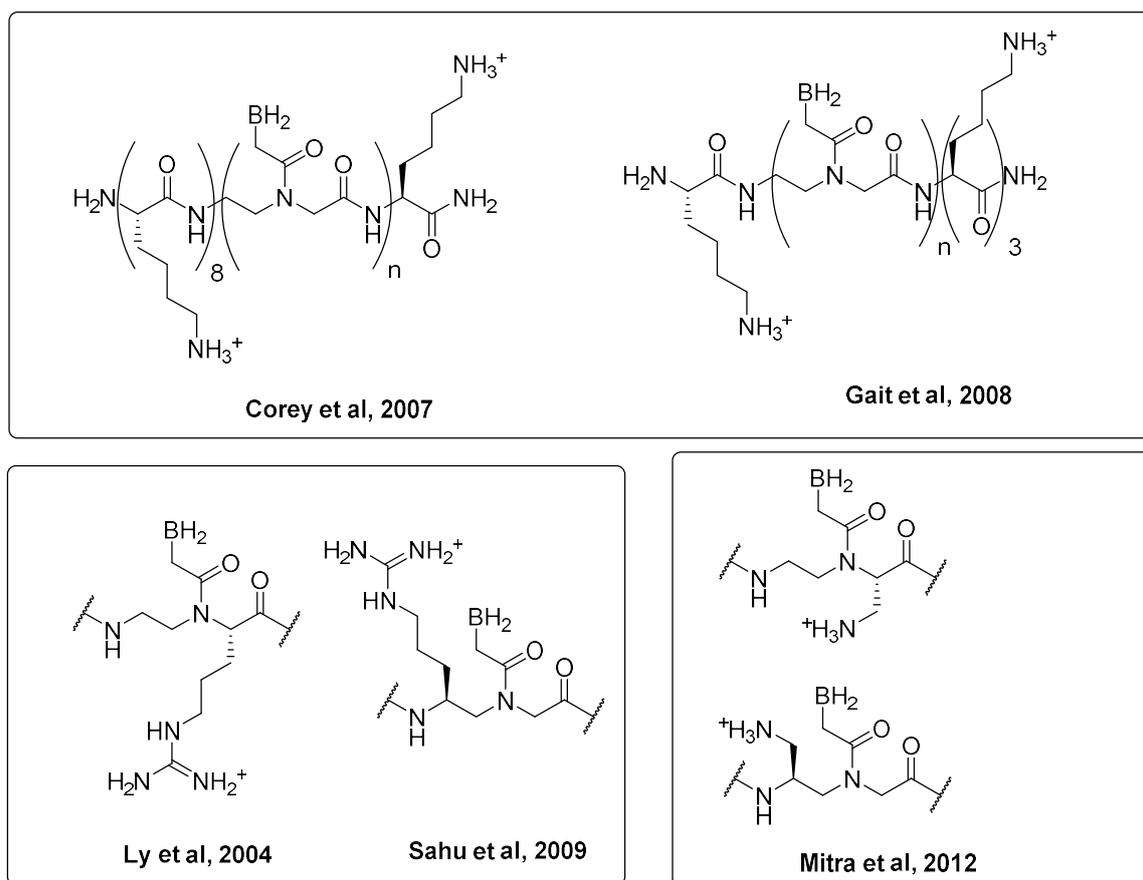


Figura 3-24. Modificaciones de péptido-nucleótidos para incrementar la captación celular.

Otro tema importante en el diseño de péptido-nucleótidos es la preorganización de los oligopéptidos en función de sus estructuras monoméricas ²¹¹. Para controlar su topología, existen diversas estrategias de modificación estructural sobre el esqueleto original de aegAPN (**Figura 3-25**).

La libertad conformacional es clave para establecer una unión adecuada entre APN y ADN/ARN. Esto supone el incremento de la flexibilidad de la unidad y una mejor unión al fragmento de ADN/ARN. Una estructura demasiado rígida o demasiado flexible no se comporta tan bien como el original aegAPN. Así, mediante el cierre de la estructura monomérica en ciclos o la inclusión de dobles enlaces permite restringir la libertad conformacional. Por otra parte, la activación de ciertas torsiones permite el aumento de la flexibilidad. La helicidad de las cadenas oligopeptídicas también puede controlarse estructuralmente. Así, la introducción de estereocentros en la molécula permite controlar el sentido helicoidal de los híbridos ADN-APN,

afectando a la estabilidad de los mismos. Finalmente, la inclusión de centros estereogénicos en los monómeros dota de quiralidad a la molécula e incluso se le puede inducir una determinada helicidad a la cadena polipeptídica.²¹²

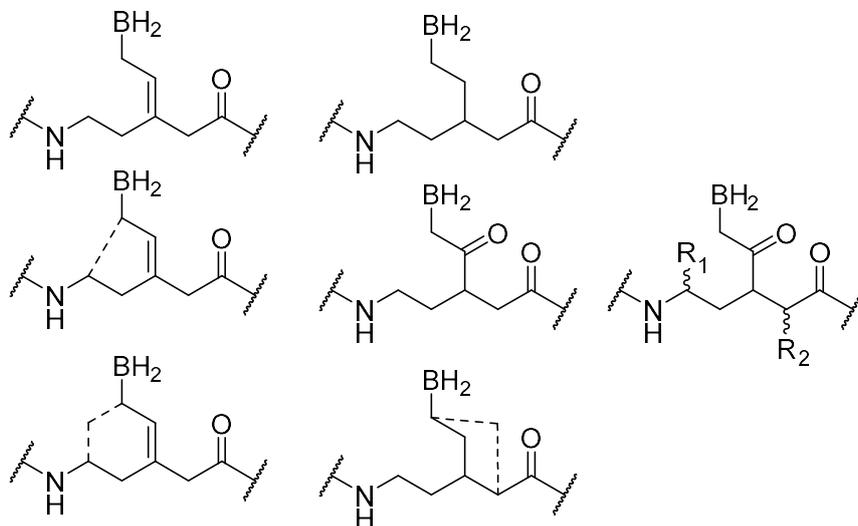
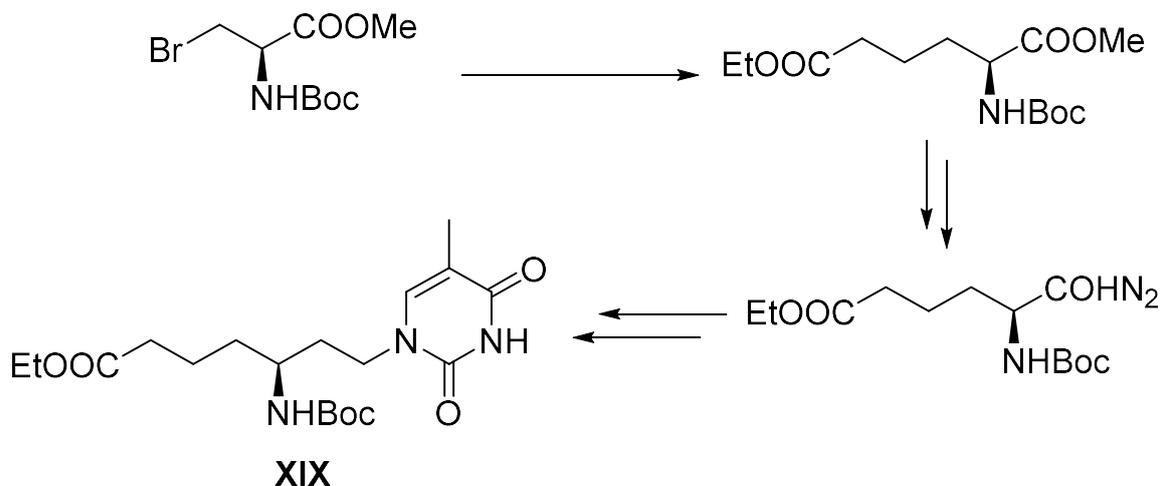


Figura 3-25. Modificaciones estructurales para el control topológico. Verde: restricción conformacional. Azul: liberación conformacional. Amarillo: inserción de estereocentros

Una muestra de una unidad monómera de APN quiral **XIX**, con interesantes aplicaciones¹⁹¹ ha sido preparada por Leumann²¹³ a partir de un derivado muy elaborado de alanina, el éster metílico de 3-bromo-*N*-[(*tert*-butoxi)carbonil]-*L*-alanina, en ocho pasos de reacción con un 3,8% de rendimiento global y un exceso enantiomérico de 78%.



Esquema 3-36. Síntesis del monómero de APN de Leumann.

La **Figura 3-26** muestra una serie de péptido-nucleótidos de diversa índole. Una de las estructuras más empleadas es la basada en ciclos de 5 miembros. En verde se encuentran representadas una serie de monómeros cíclicos, muchos de los cuales son de naturaleza pirrolidínica. Esta clase de péptido-nucleótidos son sintéticamente asequibles partiendo de hidroxiprolina homoquiral o derivados. Los estudios realizados con esta clase de compuestos son numerosos.²¹⁴⁻²²⁵ Otra serie de monómeros estudiados son aquellos con un ciclo de 6 miembros, piperidínicos o ciclohexánicos **Figura 3-26** (Azul).^{213,226-229} En rojo aparece un ejemplo sencillo de introducción de un estereocentro con drásticas consecuencias en la helicidad, como se ha demostrado mediante dicroísmo circular. La forma *S* contribuye a la formación de un híbrido ADN: APN con helicidad a derechas, mientras que la forma *R* perjudica esta unión.²³⁰

En amarillo se encuentra representado una unidad flexible y quirál de APN, con un esqueleto puramente hidrocarbonado.²³¹ Finalmente, recuadrados en púrpura, se encuentran representados otra serie de monómeros de mayor polaridad, que facilitan la disolución de los mismos en disoluciones acuosas, reemplazando unidades metileno por oxígeno (oxiAPN)^{232,233} o cambiando radicalmente la unión entre monómeros (de amida a triazol, T-APN).²³⁴

En los últimos años, una variedad copolimérica de lo APN, los llamados APNcomposites, han aparecido con fuerza, debido a la posibilidad de modular las propiedades de un monómero mediante la conjugación con una segunda unidad monomérica de naturaleza distinta.

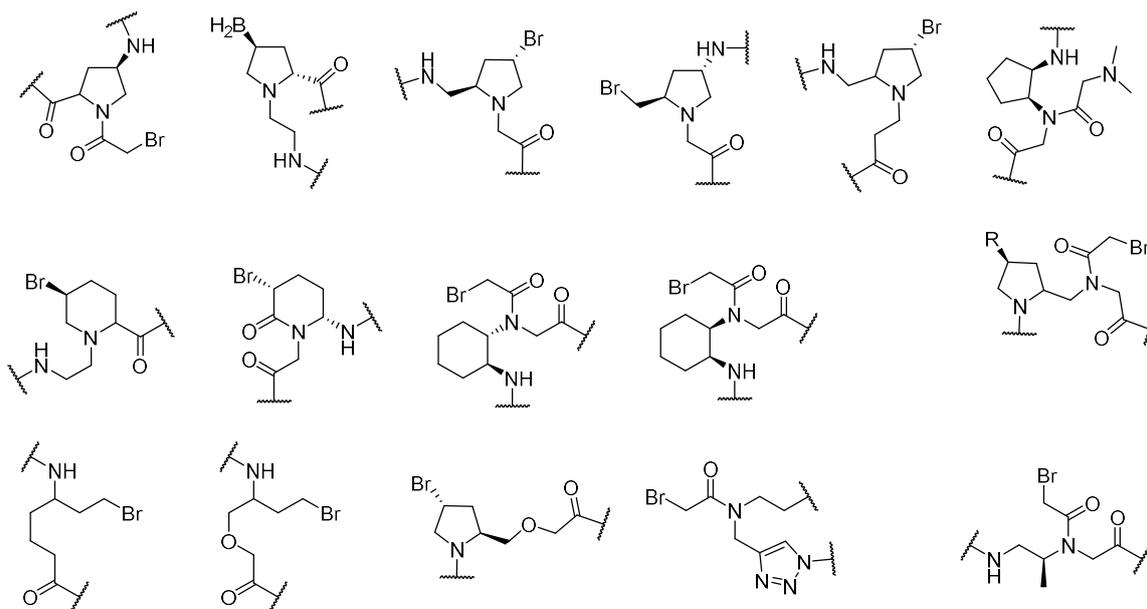


Figura 3-26. Modificaciones estructurales de péptido-nucleótidos.

Varios ejemplos están representados en la Fig. 14. Prolil-(ACPC)-APN posee dos unidades monoméricas: una unidad de prolina que posee incorporada la base, y una unidad del ácido 2-amino-ciclopentanocarboxílico (ACPC). Se ha demostrado que este APN-composite es capaz de unirse selectivamente al ADN con respecto al ARN.

Por otra parte, reemplazando la unión amida por grupos fosfatos, como en el caso de (1*R*, 4*S*)-pHypAPN, incrementa la solubilidad en fase acuosa en los llamados fosfono-APN.²³⁵ Finalmente, las llamadas estructuras quimera-APN permiten¹⁹⁸ intercalar un residuo de APN con otro de ADN, manteniendo ciertas características originales del ADN.¹⁹⁴

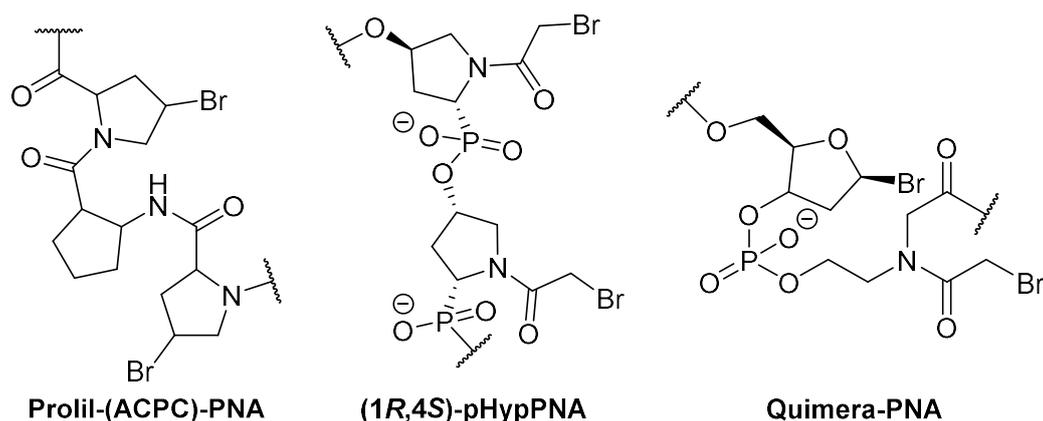


Figura 3-27. Ejemplos de PNA-composites.

3.9.1 Aplicaciones De APN'S. Sensores De ADN.

Una de las primeras aplicaciones de los PNA's se basa en la inhibición de la biosíntesis natural de proteínas. Los PNA pueden interferir en este proceso a través de dos vías (**Figura 3-28**)

Los procesos metabólicos donde los ácidos peptidonucleicos pueden actuar con eficacia son dos: la transcripción de ADN, donde los oligopéptidos se unen complementariamente a un fragmento de un gen del ADN, evitando la biosíntesis de ARN_m; y la traducción de ARN_m, donde los fragmentos peptidonucleicos se hibridan con el ARN_m, bloqueando la acción de los ribosomas en el proceso de biosíntesis de proteínas.

Mediante el bloqueo de un gen en particular de DNA con una hebra anticomplementaria de PNA, se suprime el proceso de transcripción del material genético, lo que es conocido como efecto antígeno. Por otra parte, el RNA mensajero citoplasmático también puede bloquearse con la acción de un PNA, de nuevo anticomplementario, bloqueando el proceso de traducción por parte de la batería de ribosomas citosólicos. Este efecto es conocido como efecto anti-sense. Así, una aplicación principal de los PNA es el control de la expresión genética. Otra aplicación relacionada es el bloqueo de la replicación. En este caso, se evita la proliferación celular al evitarse la duplicación del material genético.

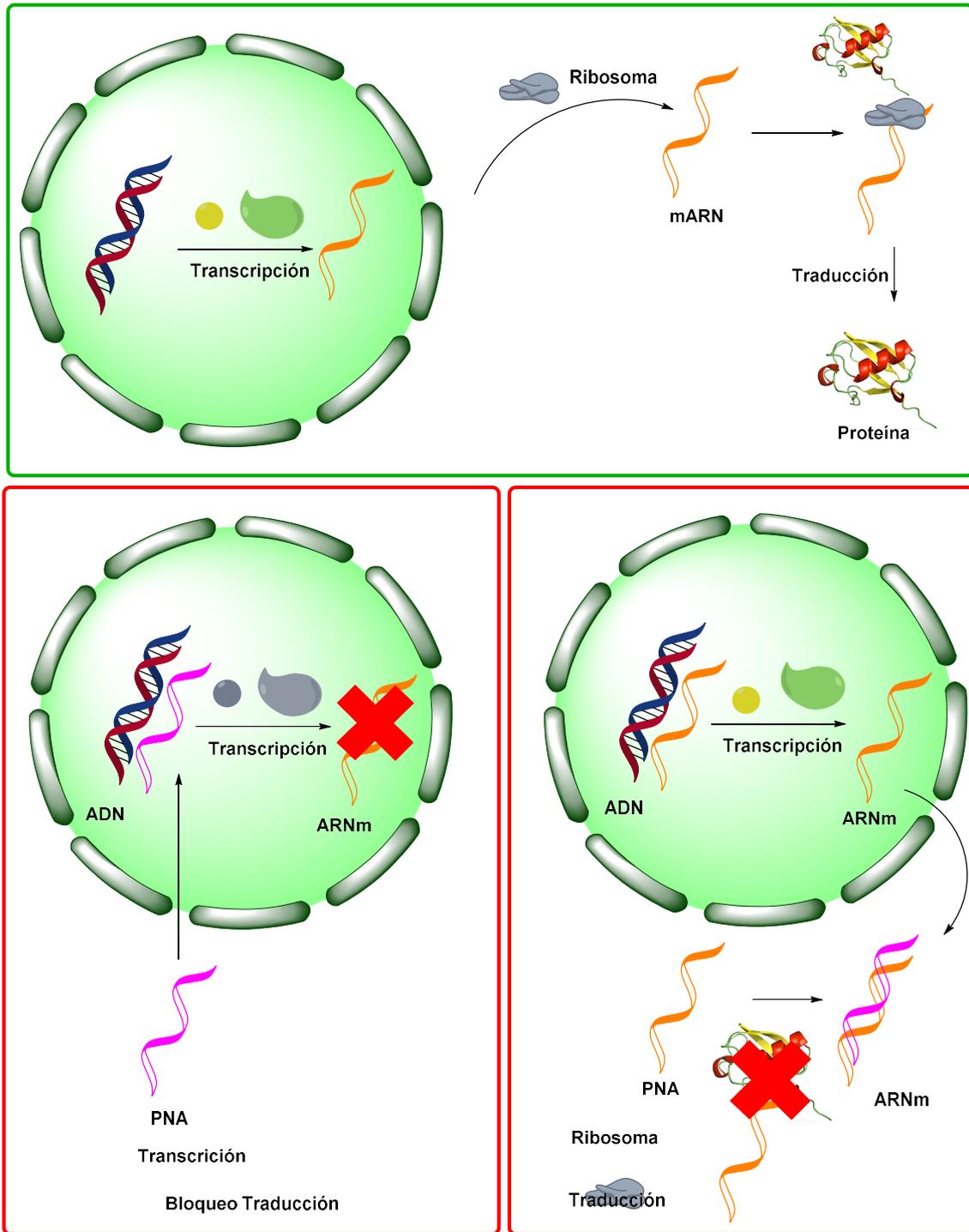


Figura 3-28. Mecanismo del bloqueo de la biosíntesis de ARN_m.

Existen otras aplicaciones potenciales de los PNA, que pueden resumirse en el siguiente esquema:

- **Biomedicina:** a parte de la capacidad de inhibir la biosíntesis de proteínas, los PNA posee otras múltiples aplicaciones: amplificación PCR, medida de

longitud de los telómeros, sistemas artificiales de enzimas de restricción, purificación de DNA, MRI, etc.²³⁶

➤ **Biosensores:** una de las áreas más prometedoras de los PNA, especialmente en el área de análisis y control de alimentos.²³⁷ La elaboración de biosensores basados en PNA permite la detección de organismos modificados genéticamente (GMO), determinación de organismos patógenos o la presencia de alérgenos.²³⁸ El diseño de sensores basados en la hibridación específica entre secuencias sintéticas de moléculas mímicas a ácidos nucleicos y analitos de ADN en disolución ha ganado popularidad en los últimos tiempos, especialmente los métodos electroquímicos, ópticos y piezoeléctricos²³⁹⁻²⁴⁵ Las metodologías de inmovilización de moléculas-sonda de ácidos nucleicos en distintos materiales son extensas, si bien una de las más atractivas es la fijación covalente.²⁴⁶⁻²⁴⁸ La idea es unir la molécula-sonda (APN en este caso), a la superficie del soporte. Un ejemplo sería unir a un extremo de la cadena monocatenaria de APN un “puerto” de unión al soporte. Así es muy común emplear terminales con grupos tiol que puedan unirse covalentemente por calentamiento a 30^o C a un soporte de oro, dada la gran fuerza del enlace S-Au. Esta sencilla metodología, llamada autoinmovilización (en inglés *self-assembly*, SAM), permite obtener en un sólo paso de inmovilización cristales de material idóneo para su empleo como sensores.²⁴⁹

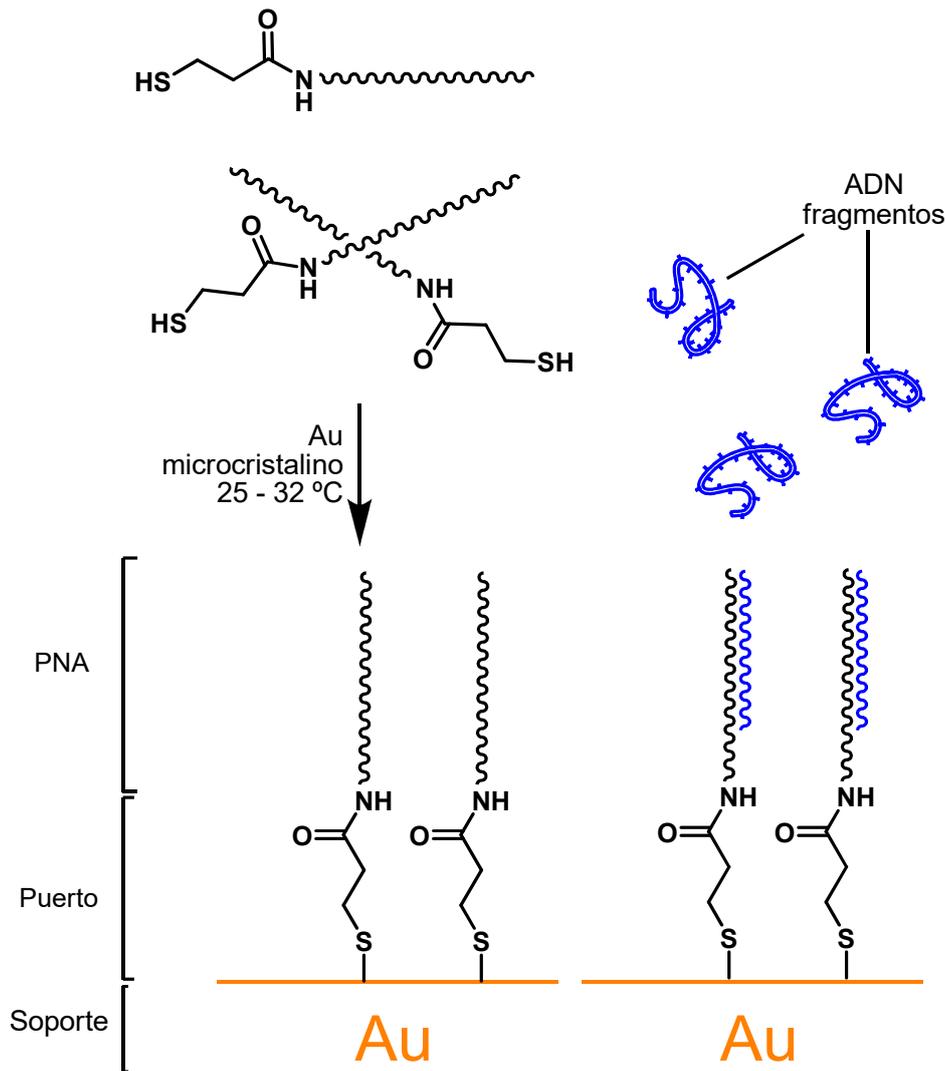


Figura 3-29. Inmovilización de un APN's en monocapa de oro para su empleo como sensor.

Existe un gran rango de técnicas de detección superficial a aplicar en la etapa de análisis: PM - RAIRS (Espectroscopía infrarroja de absorción-reflexión por modulación foto elástica), XPS, XANES, AFM, etc. De esta manera, se logra realizar un estudio superficial con el que se puede obtener gran cantidad de información, especialmente a la referida al enlace híbrido entre hebras de distinta naturaleza (ADN-PNA).

La capacidad de elaboración de sensores de estas características, los cuales puedan detectar en determinadas muestras la existencia de poblaciones bacterianas como *Helicobacter pylori*, *Enterobacter sakazakii*, *Salmonella spp.* o *Listeria*

monocytogenes, abre un horizonte nuevo de posibilidades: análisis y control de alimentos, ensayos medioambientales, pruebas biomédicas, etc.

➤ Síntesis: un área poco explorada es la utilización de PNA para acelerar las reacciones químicas. Una hebra de DNA sirve de molde para una cadena anticomplementaria de PNA. Esta cadena es fragmentada en dos, uniendo a sus extremos dos sustratos. La hibridación de los fragmentos de PNA con el molde de DNA permite el rápido encuentro de los reactivos y su inmediata reacción.²⁵⁰

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis*; Academic Press: New York, 1983.
- (2) Parker, D. *Chemical Reviews* **1991**, *91*, 1441.
- (3) Makowski, K.; Mera, P.; Paredes, D.; Herrero, L.; Ariza, X.; Asins, G.; Hegardt, F. G.; García, J.; Serra, D. *Chirality* **2013**, *25*, 281.
- (4) Hanessian, S. *Total synthesis of natural products: the Chiron approach*; Pergamon Pres., 1983.
- (5) Marckwald, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1904**, *37*, 1368.
- (6) Bringmann, G. H., G.; et.al. *Stereoselective synthesis*; Workbench ed: New York, 1996.
- (7) Morrison, J. D. M., M. S. *Asymmetric organic reactions*; Englewood Cliffs: New Jersey, 1971.
- (8) Evans, D. A. *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*.
- (9) Itsuno, S.; Nakano, M.; Miyazaki, K.; Masuda, H.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1985**, 2039.
- (10) Itsuno, S.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1983**, 469.
- (11) Noyori, R. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 2008.
- (12) Fryzuk, M. D.; Bosnich, B. *Journal of the American Chemical Society* **1977**, *99*, 6262.
- (13) Valentine, D.; Chan, K. K.; Scott, C. G.; Johnson, K. K.; Toth, K.; Saucy, G. *The Journal of Organic Chemistry* **1976**, *41*, 62.
- (14) C. Cole, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9517.
- (15) Tang, T. P.; Ellman, J. A. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *64*, 12.
- (16) Shinagawa, S.; Kanamaru, T.; Harada, S.; Asai, M.; Okazaki, H. *Journal of Medicinal Chemistry* **1987**, *30*, 1458.
- (17) Kawasaki, I.; Sakaguchi, N.; Fukushima, N.; Fujioka, N.; Nikaido, F.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 4377.
- (18) Casiraghi, G.; Colombo, L.; Rassu, G.; Spanu, P. *The Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56*, 6523.
- (19) Robl, J. A.; Cimarusti, M. P.; Simpkins, L. M.; Weller, H. N.; Pan, Y. Y.; Malley, M.; DiMarco, J. D. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 2348.
- (20) Kawabata, K.; Inamoto, Y.; Sakane, K.; Iwamoto, T.; Hashimoto, S. *J Antibiot (Tokyo)* **1990**, *43*, 513.

- (21) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Urchegui, R.; Iturburu, M.; Ochoa de Retana, A.; Cuevas, C. *The Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56*, 2244.
- (22) Hart, D. J.; Ha, D. C. *Chemical Reviews* **1989**, *89*, 1447.
- (23) Miyachi, N.; Shibasaki, M. *The Journal of Organic Chemistry* **1990**, *55*, 1975.
- (24) Woodward, R. B. *Science* **1966**, *153*, 487.
- (25) Sheehan, J. C.; Henery-Logan, K. R. *Journal of the American Chemical Society* **1957**, *79*, 1262.
- (26) Woodward, R. B.; Heusler, K.; Gosteli, J.; Naegeli, P.; Oppolzer, W.; Ramage, R.; Ranganathan, S.; Vorbrüggen, H. *Journal of the American Chemical Society* **1966**, *88*, 852.
- (27) Shibuya, M.; Jinbo, Y.; Kubota, S. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **1984**, *32*, 1303.
- (28) Sánta, Z.; Nagy, J.; Nyitrai, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3111.
- (29) Anaya, J.; Barton, D. H. R.; Caballero, M. C.; Gero, S. D.; Grande, M.; Laso, N. M.; Hernando, J. I. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2137.
- (30) Padova, A.; Roberts, S. M.; Donati, D.; Perboni, A.; Rossi, T. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1994**, 441.
- (31) Ichikawa, Y.; Egawa, H.; Ito, T.; Isobe, M.; Nakano, K.; Kotsuki, H. *Organic Letters* **2006**, *8*, 5737.
- (32) Schmidt, U.; Mundinger, K.; Mangold, R.; Lieberknecht, A. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1990**, 1216.
- (33) Meiries, S.; Parkin, A.; Marquez, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2951.
- (34) Namikoshi, M.; Rinehart, K. L.; Dahlem, A. M.; Beasley, V. R.; Carmichael, W. W. *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 4349.
- (35) Mangatal, L.; Adeline, M. T.; Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Potier, P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4177.
- (36) Guéritte-Voegelein, F.; Sénilh, V.; David, B.; Guénard, D.; Potier, P. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4451.
- (37) Suda, H.; Takita, T.; Aoyagi, T.; Umezawa, H. *J Antibiot (Tokyo)* **1976**, *29*, 100.
- (38) Umezawa, H.; Aoyagi, T.; Morishima, H.; Matsuzaki, M.; Hamada, M. *J Antibiot (Tokyo)* **1970**, *23*, 259.
- (39) Kingston, D. G. I. *Chemical Communications* **2001**, 867.
- (40) Nicolaou, K. C.; Dai, W.-M.; Guy, R. K. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1994**, *33*, 15.
- (41) Kingston, D. G. I. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 3975.

- (42) Katayama, N.; Tsubotani, S.; Nozaki, Y.; Harada, S.; Ono, H. *J Antibiot (Tokyo)* **1990**, *43*, 238.
- (43) Denis, J. N.; Greene, A. E.; Guenard, D.; Gueritte-Voegelein, F.; Mangatal, L.; Potier, P. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 5917.
- (44) Evans, D. A.; Sjogren, E. B. *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 3119.
- (45) Zhang, M.; Lu, X.; Zhang, J.; Zhang, S.; Dong, M.; Huo, C.; Shi, Q.; Gu, Y.; Cong, B. *Chemistry of Natural Compounds* **2010**, *46*, 53.
- (46) Umezawa, H.; Aoyagi, T.; Suda, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J Antibiot (Tokyo)* **1976**, *29*, 97.
- (47) Hayashi, Y.; Kiso, Y. *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan* **2005**, *63*, 640.
- (48) Takashiro, E.; Hayakawa, I.; Nitta, T.; Kasuya, A.; Miyamoto, S.; Ozawa, Y.; Yagi, R.; Yamamoto, I.; Shibayama, T.; Nakagawa, A.; Yabe, Y. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1999**, *7*, 2063.
- (49) Galletti, P.; Quintavalla, A.; Ventrici, C.; Giannini, G.; Cabri, W.; Penco, S.; Gallo, G.; Vincenti, S.; Giacomini, D. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1991.
- (50) Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Becker, G. W.; Chen, B.; Cheng, L.; Cooper, S. L.; Hermann, R. B.; Howe, T. J.; McCoull, W.; McNulty, A. M.; Neubauer, B. L.; Pritchard, G. J. *Journal of Medicinal Chemistry* **2001**, *44*, 1491.
- (51) Gerona-Navarro, G.; Pérez de Vega, M. J.; García-López, M. T.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; González-Muñiz, R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*, 2253.
- (52) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Maggioni, F.; Puglisi, A. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 2952.
- (53) Clemente, A.; Domingos, A.; Grancho, A. P.; Iley, J.; Moreira, R.; Neres, J.; Palma, N.; Santana, A. B.; Valente, E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, *11*, 1065.
- (54) Feledziak, M.; Michaux, C.; Urbach, A.; Labar, G.; Muccioli, G. G.; Lambert, D. M.; Marchand-Brynaert, J. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *52*, 7054.
- (55) Guillon, C. D.; Koppel, G. A.; Brownstein, M. J.; Chaney, M. O.; Ferris, C. F.; Lu, S.-f.; Fabio, K. M.; Miller, M. J.; Heindel, N. D.; Hunden, D. C.; Cooper, R. D. G.; Kaldor, S. W.; Skelton, J. J.; Dressman, B. A.; Clay, M. P.; Steinberg, M. I.; Bruns, R. F.; Simon, N. G. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, *15*, 2054.
- (56) Sutton, J. C.; Bolton, S. A.; Davis, M. E.; Hartl, K. S.; Jacobson, B.; Mathur, A.; Ogletree, M. L.; Slusarchyk, W. A.; Zahler, R.; Seiler, S. M.; Bisacchi, G. S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*, 2233.
- (57) Himaja, M.; Asif, K.; Ramana, M. V.; Munirajasekhar, D.; Mukesh, S. S. *Letters in Drug Design & Discovery* **2012**, *9*, 611.

- (58) Jarrahpour, A.; Ebrahimi, E.; Khalifeh, R.; Sharghi, H.; Sahraei, M.; Sinou, V.; Latour, C.; Brunel, J. M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4740.
- (59) Dolle, R. E.; Hughes, M. J.; Li, C.-S.; Kruse, L. I. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1989**, 1448.
- (60) Pérez-Faginas, P.; Aranda, M. T.; García-López, M. T.; Francesch, A.; Cuevas, C.; González-Muñiz, R. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *46*, 5108.
- (61) Carr, M.; Greene, L. M.; Knox, A. J. S.; Lloyd, D. G.; Zisterer, D. M.; Meegan, M. J. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45*, 5752.
- (62) Banik, B. K.; Becker, F. F.; Banik, I. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12*, 2523.
- (63) Banik, B. K.; Banik, I.; Becker, F. F. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45*, 846.
- (64) Rothstein, J. D.; Patel, S.; Regan, M. R.; Haenggeli, C.; Huang, Y. H.; Bergles, D. E.; Jin, L.; Dykes Hoberg, M.; Vidensky, S.; Chung, D. S.; Toan, S. V.; Bruijn, L. I.; Su, Z.-z.; Gupta, P.; Fisher, P. B. *Nature* **2005**, *433*, 73.
- (65) Gellman, S. H. *Accounts of Chemical Research* **1998**, *31*, 173.
- (66) Seebach, D.; Ciceri, P. E.; Overhand, M.; Jaun, B.; Rigo, D.; Oberer, L.; Hommel, U.; Amstutz, R.; Widmer, H. *Helvetica Chimica Acta* **1996**, *79*, 2043.
- (67) English, E. P.; Chumanov, R. S.; Gellman, S. H.; Compton, T. *Journal of Biological Chemistry* **2006**, *281*, 2661.
- (68) Kritzer, J. A.; Lear, J. D.; Hodsdon, M. E.; Schepartz, A. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 9468.
- (69) Werder, M.; Hauser, H.; Abele, S.; Seebach, D. *Helvetica Chimica Acta* **1999**, *82*, 1774.
- (70) Seebach, D.; L. Matthews, J. *Chemical Communications* **1997**, 2015.
- (71) Seebach, D.; Abele, S.; Gademann, K.; Guichard, G.; Hintermann, T.; Jaun, B.; Matthews, J. L.; Schreiber, J. V.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helvetica Chimica Acta* **1998**, *81*, 932.
- (72) Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 13071.
- (73) Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Klein, D. A.; Powell, D. R.; Huang, X.; Barchi, J. J., Jr.; Gellman, S. H. *Nature* **1997**, *387*, 381.
- (74) Appella, D. H.; Barchi, J. J.; Durell, S. R.; Gellman, S. H. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 2309.
- (75) Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Klein, D. A.; Richards, M. R.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 7574.

- (76) Choi, S. H.; Guzei, I. A.; Spencer, L. C.; Gellman, S. H. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 13879.
- (77) Price, J. L.; Horne, W. S.; Gellman, S. H. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 12378.
- (78) Giuliano, M. W.; Maynard, S. J.; Almeida, A. M.; Reidenbach, A. G.; Guo, L.; Ulrich, E. C.; Guzei, I. A.; Gellman, S. H. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78*, 12351.
- (79) Abraham, E.; Bailey, C. W.; Claridge, T. D. W.; Davies, S. G.; Ling, K. B.; Odell, B.; Rees, T. L.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Smith, A. D.; Smith, L. J.; Storr, H. R.; Sweet, M. J.; Thompson, A. L.; Thomson, J. E.; Tranter, G. E.; Watkin, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1797.
- (80) Wang, X.; Espinosa, J. F.; Gellman, S. H. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 4821.
- (81) Lee, H.-S.; Syud, F. A.; Wang, X.; Gellman, S. H. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 7721.
- (82) Soengas, R. G.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J. *Organic Letters* **2003**, *5*, 1423.
- (83) Soengas, R. G.; Begoña Pampin, M.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 205.
- (84) Hagihara, M.; Anthony, N. J.; Stout, T. J.; Clardy, J.; Schreiber, S. L. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 6568.
- (85) Hintermann, T.; Gademann, K.; Jaun, B.; Seebach, D. *Helvetica Chimica Acta* **1998**, *81*, 983.
- (86) Hanessian, S.; Luo, X.; Schaum, R.; Michnick, S. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120*, 8569.
- (87) Szabo, L.; Smith, B. L.; McReynolds, K. D.; Parrill, A. L.; Morris, E. R.; Gervay, J. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 1074.
- (88) D. Smith, M.; D. W. Claridge, T.; W. J. Fleet, G.; E. Tranter, G.; S. P. Sansom, M. *Chemical Communications* **1998**, 2041.
- (89) Claridge, T. D. W.; Goodman, J. M.; Moreno, A.; Angus, D.; Barker, S. F.; Taillefumier, C.; Watterson, M. P.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 4251.
- (90) Suhara, Y.; Hildreth, J. E. K.; Ichikawa, Y. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 1575.
- (91) Daura, X.; Gademann, K.; Jaun, B.; Seebach, D.; van Gunsteren, W. F.; Mark, A. E. *Angewandte Chemie* **1999**, *111*, 249.
- (92) Porter, E. A.; Wang, X.; Lee, H. S.; Weisblum, B.; Gellman, S. H. *Nature* **2000**, *404*, 565.

- (93) Hamuro, Y.; Schneider, J. P.; DeGrado, W. F. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 12200.
- (94) Herrmann, J. L.; Kieczkowski, G. R.; Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Letters* **1973**, *14*, 2433.
- (95) Asao, N.; Uyehara, T.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4563.
- (96) Uyehara, T.; Shida, N.; Yamamoto, Y. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1989**, 113.
- (97) Asao, N.; Uyehara, T.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4173.
- (98) Uyehara, T.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1987**, 1410.
- (99) Hawkins, J. M.; Fu, G. C. *The Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51*, 2820.
- (100) Rudolf, K.; Hawkins, J. M.; Loncharich, R. J.; Houk, K. N. *The Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53*, 3879.
- (101) Hawkins, J. M.; Lewis, T. A. *The Journal of Organic Chemistry* **1992**, *57*, 2114.
- (102) Enders, D.; Wahl, H.; Bettray, W. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1995**, *34*, 455.
- (103) Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 183.
- (104) Davies, S. G.; Garrido, N. M.; Ichihara, O.; Walters, L. A. S. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1993**, 1153.
- (105) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Delgado-Ballester, S.; Fenton, G.; Kelly, P. M.; Smith, A. D. *Synlett* **2000**, *2000*, 1257.
- (106) Davies, S. G.; Smith, A. D.; Price, P. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2833.
- (107) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1111.
- (108) Costello, J. F.; Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1999.
- (109) O'Brien, P. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2001**, 95.
- (110) "Asymmetric Synthesis of β -aminoacids". Ichihara, O. *Tesis Doctoral*, Oxford, **1995**.
- (111) Nieto, C. T.; Díez, D.; Garrido, N. M. *Journal of Computational Chemistry* **2014**, *35*, 1846.
- (112) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Hermann, G. J.; Poce, G.; Roberts, P. M.; Smith, A. D.; Sweet, M. J.; Thomson, J. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1635.

- (113) Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E.; Yin, J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6382.
- (114) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *Journal of the American Chemical Society* **1976**, *98*, 2868.
- (115) Davies, S. G.; Ichihara, O.; Lenoir, I.; Walters, I. A. S. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1994**, 1411.
- (116) Davies, S. G.; Ichihara, O.; Walters, I. A. S. *Synlett* **1993**, 1993, 461.
- (117) Tietze, L. F. *Chemical Reviews* **1996**, *96*, 115.
- (118) Johnson, W. S. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1976**, *15*, 9.
- (119) Corey, E. J.; Virgil, S. C.; Liu, D. R.; Sarshar, S. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 1524.
- (120) Corey, E. J.; Virgil, S. C. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 4025.
- (121) Corey, E. J.; Virgil, S. C.; Sarshar, S. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 8171.
- (122) Corey, E. J.; Russey, W. E.; de Montellano, P. R. O. *Journal of the American Chemical Society* **1966**, *88*, 4750.
- (123) Koert, U. *Synthesis* **1995**, 1995, 115.
- (124) Paterson, I.; Tillyer, R. D.; Smaill, J. B. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 7137.
- (125) Malacria, M. *Chemical Reviews* **1996**, *96*, 289.
- (126) McCarroll, A. J.; Walton, J. C. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, *40*, 2224.
- (127) Spaccini, R.; Ghilardi, A.; Pastori, N.; Clerici, A.; Punta, C.; Porta, O. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2044.
- (128) Hitchcock, S. A.; Pattenden, G. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 4843.
- (129) Winkler, J. D.; Kim, H. S.; Kim, S. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 687.
- (130) Oppolzer, W.; DeVita, R. J. *The Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56*, 6256.
- (131) Oppolzer, W. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*.
- (132) Zeng, F.; Alper, H. *Organic Letters* **2010**, *12*, 5567.
- (133) de Meijere, A.; Bräse, S. *Journal of Organometallic Chemistry* **1999**, *576*, 88.
- (134) Gijzen, H. J. M.; Wong, C.-H. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117*, 2947.

- (135) Ihara, M.; Makita, K.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *The Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, 6008.
- (136) Little, R. D.; Verhe, R.; Monte, W. T.; Nugent, S.; Dawson, J. R. *The Journal of Organic Chemistry* **1982**, *47*, 362.
- (137) Little, R. D.; Dawson, J. R. *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 2609.
- (138) Voigt, K.; Lansky, A.; de Meijere, A.; Noltemeyer, M. *Liebigs Annalen* **1996**, *1996*, 899.
- (139) Davies, S. G.; Díez, D.; Dominguez, S. H.; Garrido, N. M.; Kruchinin, D.; Price, P. D.; Smith, A. D. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2005**, *3*, 1284.
- (140) Garrido, N.; El Hammoumi, M.; Díez, D.; García, M.; Urones, J. *Molecules* **2004**, *9*, 373.
- (141) Urones, J. G.; Garrido, N. M.; Díez, D.; Dominguez, S. H.; Davies, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1637.
- (142) Urones, J. G.; Garrido, N. M.; Díez, D.; Dominguez, S. H.; Davies, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2683.
- (143) Tseou, H.-F. W., Y-T. *J. Chin Chem. Soc.* **1937**, *5*.
- (144) Arnold, R. T.; Parham, W. E.; Dodson, R. M. *Journal of the American Chemical Society* **1949**, *71*, 2439.
- (145) Arnold, R. T.; Hoffman, C. *Synthetic Communications* **1972**, *2*, 27.
- (146) Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *Journal of the American Chemical Society* **1972**, *94*, 5897.
- (147) Chai, Y.; Hong, S.-p.; Lindsay, H. A.; McFarland, C.; McIntosh, M. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2905.
- (148) Gajewski, J. J.; Jimenez, J. L. *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108*, 468.
- (149) Cave, R. J.; Lythgoe, B.; Metcalfe, D. A.; Waterhouse, I. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1977**, 1218.
- (150) Wilcox, C. S.; Babston, R. E. *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108*, 6636.
- (151) Gould, T. J.; Balestra, M.; Wittman, M. D.; Gary, J. A.; Rossano, L. T.; Kallmerten, J. *The Journal of Organic Chemistry* **1987**, *52*, 3889.
- (152) Magriotis, P. A.; Kim, K. D. *Journal of the American Chemical Society* **1993**, *115*, 2972.
- (153) Bergman, R. G. *Accounts of Chemical Research* **1973**, *6*, 25.
- (154) Frank, S. A.; Works, A. B.; Roush, W. R. *Canadian Journal of Chemistry* **2000**, *78*, 757.

- (155) Soldermann, N.; Velker, J.; Vallat, O.; Stoeckli-Evans, H.; Neier, R. *Helvetica Chimica Acta* **2000**, *83*, 2266.
- (156) Torborg, C.; Beller, M. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2009**, *351*, 3027.
- (157) Corbet, J.-P.; Mignani, G. *Chemical Reviews* **2006**, *106*, 2651.
- (158) Schareina, T.; Jackstell, R.; Schulz, T.; Zapf, A.; Cotté, A.; Gotta, M.; Beller, M. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2009**, *351*, 643.
- (159) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Organometallics* **2012**, *31*, 7753.
- (160) Fischer, C.; Koenig, B. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2011**, *7*, 59.
- (161) Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. *Chemical Society Reviews* **2010**, *39*, 694.
- (162) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Accounts of Chemical Research* **1998**, *31*, 805.
- (163) Hartwig, J. F. *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, *37*, 2046.
- (164) Hartwig, J. F.; Kawatsura, M.; Hauck, S. I.; Shaughnessy, K. H.; Alcazar-Roman, L. M. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 5575.
- (165) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 1144.
- (166) Yin, J.; Buchwald, S. L. *Organic Letters* **2000**, *2*, 1101.
- (167) Mann, G.; Hartwig, J. F.; Driver, M. S.; Fernández-Rivas, C. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120*, 827.
- (168) Hartwig, J. F. *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41*, 1534.
- (169) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2008**, *47*, 6338.
- (170) Gildner, P. G.; Colacot, T. J. *Organometallics* **2015**, *34*, 5497.
- (171) Li, H.; Johansson Seechurn, C. C. C.; Colacot, T. J. *ACS Catalysis* **2012**, *2*, 1147.
- (172) Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Öfele, K.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1995**, *34*, 1844.
- (173) Marion, N.; Nolan, S. P. *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41*, 1440.
- (174) Zim, D.; Buchwald, S. L. *Organic Letters* **2003**, *5*, 2413.
- (175) Schnyder, A.; Indolese, A. F.; Studer, M.; Blaser, H.-U. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 3668.
- (176) Valente, C.; Pompeo, M.; Sayah, M.; Organ, M. G. *Organic Process Research & Development* **2014**, *18*, 180.
- (177) Johansson Seechurn, C. C. C.; Parisel, S. L.; Colacot, T. J. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 7918.

- (178) DeAngelis, A. J.; Gildner, P. G.; Chow, R.; Colacot, T. J. *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 6794.
- (179) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chemical science (Royal Society of Chemistry : 2010)* **2011**, *2*, 27.
- (180) Vaccaro, W. D.; Davis Jr, H. R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1998**, *8*, 313.
- (181) Busscher, G. F.; Lefort, L.; Cremers, J. G. O.; Mottinelli, M.; Wiertz, R. W.; Lange, B. d.; Okamura, Y.; Yusa, Y.; Matsumura, K.; Shimizu, H.; de Vries, J. G.; de Vries, A. H. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1709.
- (182) Mehta, P. D.; Sengar, N. P. S.; Pathak, A. K. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45*, 5541.
- (183) Clader, J. W. *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, *47*, 1.
- (184) Nutescu, E. A.; Shapiro, N. L. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* **2003**, *23*, 1463.
- (185) Rosenblum, S. B.; Huynh, T.; Afonso, A.; Davis, H. R., Jr.; Yumibe, N.; Clader, J. W.; Burnett, D. A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 973.
- (186) Sasikala, C. H. V. A.; Padi, P. R.; Sunkara, V.; Ramayya, P.; Dubey, P. K.; Uppala, V. B. R.; Praveen, C. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 907.
- (187) Michalak, M.; Stodulski, M.; Stecko, S.; Mames, A.; Panfil, I.; Soluch, M.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6931.
- (188) Marco-Contelles, J. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43*, 2198.
- (189) Humpl, M.; Tauchman, J.; Topolovčan, N.; Kretschmer, J.; Hessler, F.; Císařová, I.; Katora, M.; Veselý, J. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81*, 7692.
- (190) Crick, F. *Nature* **1970**, *227*, 561.
- (191) Milligan, J. F.; Matteucci, M. D.; Martin, J. C. *Journal of Medicinal Chemistry* **1993**, *36*, 1923.
- (192) Nielsen, P.; Egholm, M.; Berg, R.; Buchardt, O. *Science* **1991**, *254*, 1497.
- (193) Egholm, M.; Buchardt, O.; Nielsen, P. E.; Berg, R. H. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 1895.
- (194) Hyrup, B.; Nielsen, P. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1996**, *4*, 5.
- (195) Nielsen, P. E.; Haaima, G. *Chemical Society Reviews* **1997**, *26*, 73.
- (196) Kosynkina, L.; Wang, W.; Liang, T. C. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 5173.
- (197) Dueholm, K. L.; Petersen, K. H.; Jensen, D. K.; Egholm, M.; Nielsen, P. E.; Buchardt, O. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1994**, *4*, 1077.

- (198) Petersen, K. H.; Jensen, D. K.; Egholm, M.; Nielsen, P. E.; Buchardt, O. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1995**, *5*, 1119.
- (199) Hyrup, B.; Egholm, M.; Rolland, M.; Nielsen, P. E.; Berg, R. H.; Buchardt, O. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1993**, 518.
- (200) Hyrup, B.; Egholm, M.; Nielsen, P. E.; Wittung, P.; Norden, B.; Buchardt, O. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 7964.
- (201) Lagriffoul, P.-H.; Egholm, M.; Nielsen, P. E.; Berg, R. H.; Buchardt, O. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1994**, *4*, 1081.
- (202) Koppelhus, U.; Awasthi, S. K.; Zachar, V.; Holst, H. U.; Ebbesen, P.; Nielsen, P. E. *Antisense and Nucleic Acid Drug Development* **2002**, *12*, 51.
- (203) Hu, J.; Corey, D. R. *Biochemistry* **2007**, *46*, 7581.
- (204) Fabani, M. M.; Gait, M. J. *RNA* **2008**, *14*, 336.
- (205) Zhou, P.; Wang, M.; Du, L.; Fisher, G. W.; Waggoner, A.; Ly, D. H. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 6878.
- (206) Dragulescu-Andrasi, A.; Zhou, P.; He, G.; Ly, D. H. *Chemical Communications* **2005**, 244.
- (207) Sahu, B.; Chenna, V.; Lathrop, K. L.; Thomas, S. M.; Zon, G.; Livak, K. J.; Ly, D. H. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 1509.
- (208) Mitra, R.; Ganesh, K. N. *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77*, 5696.
- (209) Mitra, R.; Ganesh, K. N. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 1198.
- (210) Manicardi, A.; Fabbri, E.; Tedeschi, T.; Sforza, S.; Bianchi, N.; Brognara, E.; Gambari, R.; Marchelli, R.; Corradini, R. *ChemBioChem* **2012**, *13*, 1327.
- (211) Corradini, R.; Sforza, S.; Tedeschi, T.; Totsingan, F.; Manicardi, A.; Marchelli, R. *Curr Top Med Chem* **2011**, *11*, 1535.
- (212) D'Costa, M.; Kumar, V.; Ganesh, K. N. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 883.
- (213) Shirude, P. S.; Kumar, V. A.; Ganesh, K. N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9485.
- (214) Gangamani, B. P.; Kumar, V. A.; Ganesh, K. N. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15017.
- (215) Jordan, S.; Schwemler, C.; Kosch, W.; Kretschmer, A.; Stropp, U.; Schwenner, E.; Mielke, B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1997**, *7*, 687.
- (216) Gangamani, B. P.; Kumar, V. A.; Ganesh, K. N. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 177.
- (217) Püschl, A.; Tedeschi, T.; Nielsen, P. E. *Organic Letters* **2000**, *2*, 4161.
- (218) D'Costa, M.; Kumar, V.; Ganesh, K. N. *Organic Letters* **2001**, *3*, 1281.
- (219) Kumar, V.; Pallan, P. S.; Meena; Ganesh, K. N. *Organic Letters* **2001**, *3*, 1269.

- (220) Slaitas, A.; Yeheskiely, E. *European Journal of Organic Chemistry* **2002**, 2002, 2391.
- (221) Lonkar, P.; Kumar, V. A. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2003**, 22, 1105.
- (222) Govindaraju, T.; Kumar, V. A.; Ganesh, K. N. *Chemical Communications* **2004**, 860.
- (223) Kumar, V. A.; Ganesh, K. N. *Accounts of Chemical Research* **2005**, 38, 404.
- (224) Govindaraju, T.; Kumar, V. A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2321.
- (225) Gokhale, S. S.; Kumar, V. A. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2010**, 8, 3742.
- (226) Lagriffoule, P.; Eriksson, M.; Jensen, K. K.; Nielsen, P. E.; Wittung, P.; Nordén, B.; Buchardt, O. *Chemistry – A European Journal* **1997**, 3, 912.
- (227) Puschl, A.; Boesen, T.; Tedeschi, T.; Dahl, O.; Nielsen, P. E. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2001**, 2757.
- (228) Sharma, S.; Sonavane, U. B.; Joshi, R. R. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* **2010**, 27, 663.
- (229) Govindaraju, T.; Madhuri, V.; Kumar, V. A.; Ganesh, K. N. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, 71, 14.
- (230) Sugiyama, T.; Imamura, Y.; Demizu, Y.; Kurihara, M.; Takano, M.; Kittaka, A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, 21, 7317.
- (231) Savithri, D.; Leumann, C.; Scheffold, R. *Helvetica Chimica Acta* **1996**, 79, 288.
- (232) Kuwahara, M.; Arimitsu, M.; Sisido, M. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, 121, 256.
- (233) Kitamatsu, M.; Shigeyasu, M.; Okada, T.; Sisido, M. *Chemical Communications* **2004**, 1208.
- (234) Vergnaud, J.; Faugeras, P.-A.; Chaleix, V.; Champavier, Y.; Zerrouki, R. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, 6185.
- (235) Efimov, V. A.; Klykov, V. N.; Chakhmakhcheva, O. G. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2003**, 22, 593.
- (236) Ray, A.; Nordén, B. *The FASEB Journal* **2000**, 14, 1041.
- (237) Briones, C.; Moreno, M. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2012**, 402, 3071.
- (238) Sforza, S.; Corradini, R.; Tedeschi, T.; Marchelli, R. *Chemical Society Reviews* **2011**, 40, 221.

- (239) Duman, M.; Saber, R.; Pişkin, E. *Biosensors and Bioelectronics* **2003**, *18*, 1355.
- (240) Su, X.; Wu, Y.-J.; Knoll, W. *Biosensors and Bioelectronics* **2005**, *21*, 719.
- (241) Tombelli, S.; Minunni, M.; Mascini, M. *Methods* **2005**, *37*, 48.
- (242) Dharuman, V.; Hahn, J. H. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2007**, *127*, 536.
- (243) Niu, S.; Singh, G.; Saraf, R. F. *Biosensors and Bioelectronics* **2007**, *23*, 714.
- (244) Vikholm-Lundin, I.; Piskonen, R.; Albers, W. M. *Biosensors and Bioelectronics* **2007**, *22*, 1323.
- (245) Fang, B.; Jiao, S.; Li, M.; Qu, Y.; Jiang, X. *Biosensors and Bioelectronics* **2008**, *23*, 1175.
- (246) Ha, T. H.; Kim, S.; Lim, G.; Kim, K. *Biosensors and Bioelectronics* **2004**, *20*, 378.
- (247) Gong, P.; Lee, C.-Y.; Gamble, L. J.; Castner, D. G.; Grainger, D. W. *Analytical Chemistry* **2006**, *78*, 3326.
- (248) Mao, X.; Yang, L.; Su, X.-L.; Li, Y. *Biosensors and Bioelectronics* **2006**, *21*, 1178.
- (249) Briones, C.; Mateo-Martí, E.; Gómez-Navarro, C.; Parro, V.; Román, E.; Martín-Gago, J. A. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2005**, *228*, 131.
- (250) Röthlingshöfer, M.; Gorska, K.; Winssinger, N. *Organic Letters* **2012**, *14*, 482.

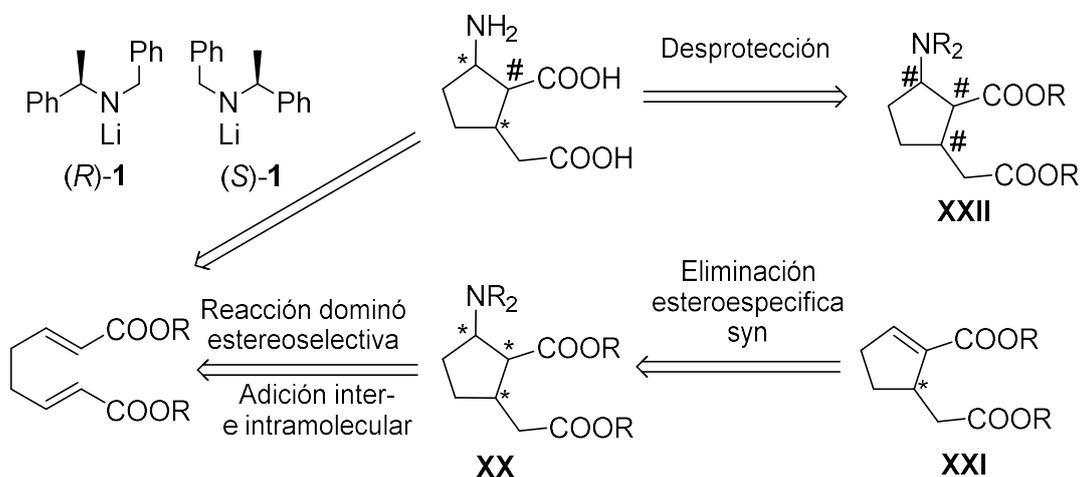
4 ANTECEDENTES

En trabajos anteriores se ha iniciado el estudio de la metodología y aplicación de la reactividad de diésteres diinsaturados con amiduros de litio quirales.¹⁻³ Los resultados obtenidos se han aplicado a la síntesis de derivados de análogos peptídicos de ácidos nucleicos (APN)¹⁻³.

También se ha realizado la síntesis asimétrica de derivados ciclopentánicos y ciclohexánicos, entre los que destacan pirrolidinas y piperidinas⁴ y el haberse realizado la síntesis formal del alcaloide con esqueleto *cis*-decahidroquinolínico pumiliotoxin C.¹⁻⁶

Destaca el haber utilizado eficazmente la metodología de resolución cinética paralela⁷ en la síntesis asimétrica de compuestos ciclopentánicos, por resolución de (*R,S*)-5-*tert*-butil-ciclopenteno-1-carboxilato de metilo.

También se ha descrito la síntesis asimétrica de los ocho diastereoisómeros del ácido 2-amino-5-carboximetil-ciclopentano-1-carboxílico, utilizando la estrategia que se muestra en el esquema retrosintético siguiente.^{8,9}



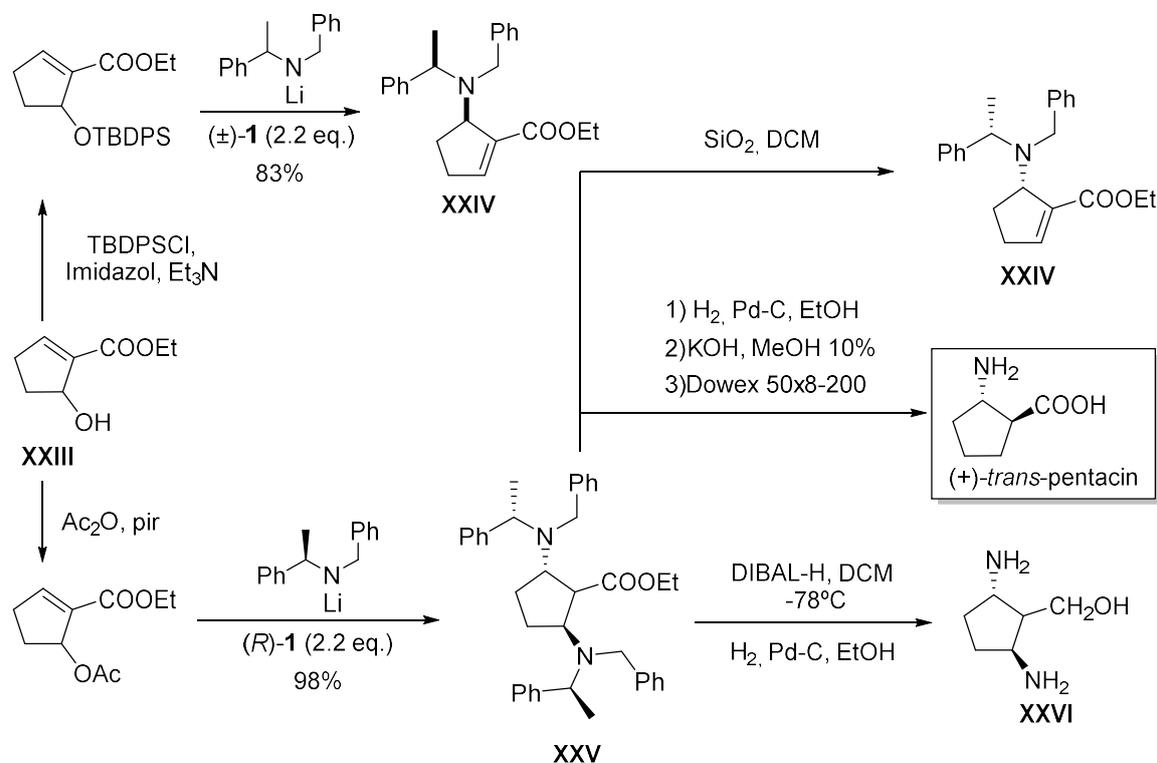
Esquema 4-1. Obtención enantioselectiva de los 2-amino-5-carboximetil-ciclopentano-1-carboxílico.

Es de destacar que únicamente se ha utilizado (*E,E*)-octa-2,6-diendioato de dimetilo como precursor proquiral, y las estrategias de adición para producir los intermedios cíclicos (XX), eliminación de Cope (XXI) y readición(XXII) junto con

la complementariedad de los amiduros (*R*)-**1** y (*S*)-**1**. Esto ha permitido la síntesis de los 8 diastereoisómeros de los β -aminodiácidos ciclopentánicos óptimamente puros.

Una vez conseguidos a partir de los diésteres diinsaturados los β -aminodiácidos cíclicos, logrando en estos compuestos tanto el control estereoquímico como el de la funcionalización que presentan, se intentó la síntesis de los correspondientes β,β' -diaminoácidos ciclopentánicos y ciclohexánicos, a partir de cicloalquenos conjugados que poseen un grupo hidroxilo alílico (**XXIII** y **XXVII**).¹⁰ La reactividad como se indica en los esquemas 34 y 35 resultó ser muy dependiente tanto del grupo protector del hidroxilo, como del tamaño del anillo.

En el **Esquema 4-2** se muestran las estrategias para obtener los derivados de mono **XXIV** y diadición (-)-**XXV**, así como los correspondientes β -aminoácidos (*trans*-pentacín) y el β,β' -diaminociclopentilmetanol (-)-**XXVI** precursor del β,β' -diaminoácido.¹¹



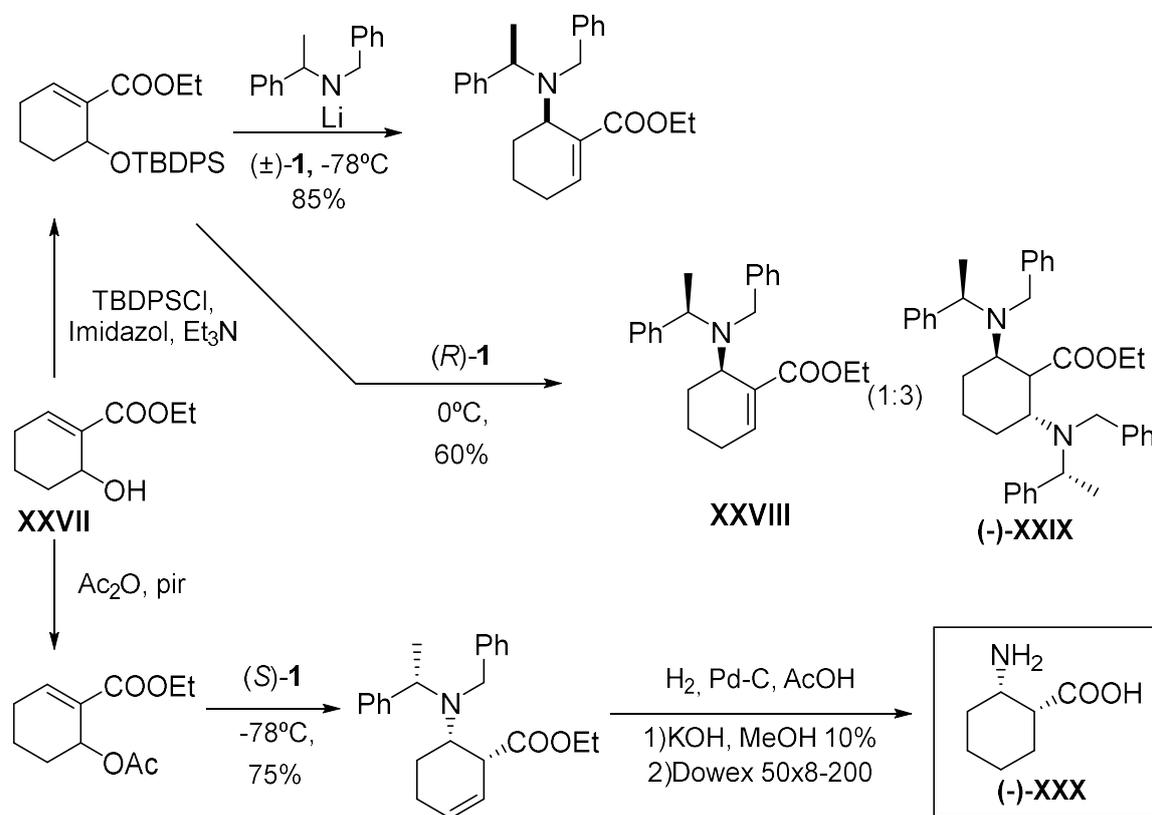
Esquema 4-2. Obtención enantioselectiva de aminoácidos ciclopentánicos.

Destacan como hechos más relevantes:

➤ La imposibilidad de obtener el producto de diadición estereoselectivamente a partir del sililéter. Este se obtiene, sin embargo, con facilidad a partir del acetato.

➤ La dificultad para la hidrogenólisis del correspondiente β,β' -diaminoéster (**XXV**) dada la gran congestión estérica en un ciclo pequeño y la acidez del hidrógeno respecto del grupo etoxicarbonilo que provoca la eliminación de uno de los auxiliares quirales.

En el **Esquema 4-3** se muestran las estrategias para obtener productos de mono **XXVIII**, diadición (+)-**XXIX** y el cis- β -aminoácido ciclohexánico (-)-**XXX**.



Esquema 4-3. Obtención enantioselectiva de aminoácidos ciclohexánicos.

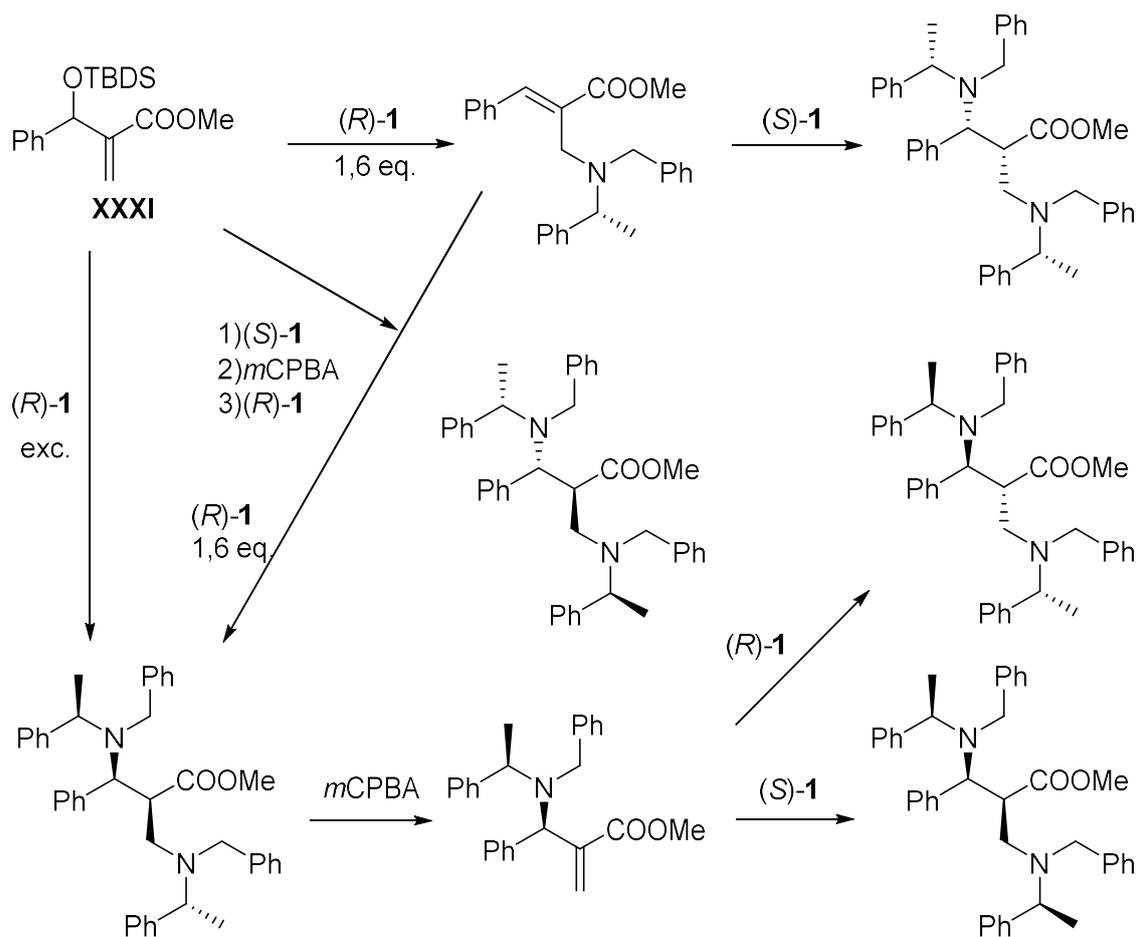
Es de destacar que contrariamente a los derivados ciclopentánicos en los ciclohexánicos no se produce con facilidad la reacción de diadición al acetato, ya que este experimenta una reacción de eliminación, previa a la adición del amiduro. Esto

es lo que permite que se obtenga el β -aminoácido con estereoquímica *cis*, cuando antes se obtenía el derivado *trans*.

Dada la diferente reactividad observada y para completar el estudio llevado a cabo con los derivados cíclicos, se realizó el estudio del comportamiento de los compuestos acíclicos, ya que los aductos insaturados con un hidroxilo alílico son fácilmente asequibles por la reacción de Baylis-Hillman.

En el esquema siguiente se muestra la estrategia desarrollada para la síntesis de todos los posibles β,β' -diaminoácidos acíclicos, utilizando como único precursor proquiral el aducto de Baylis-Hillman sililado **XXXI** y como únicos reactivos quirales (*R*)-**1** y (*S*)-**1**.

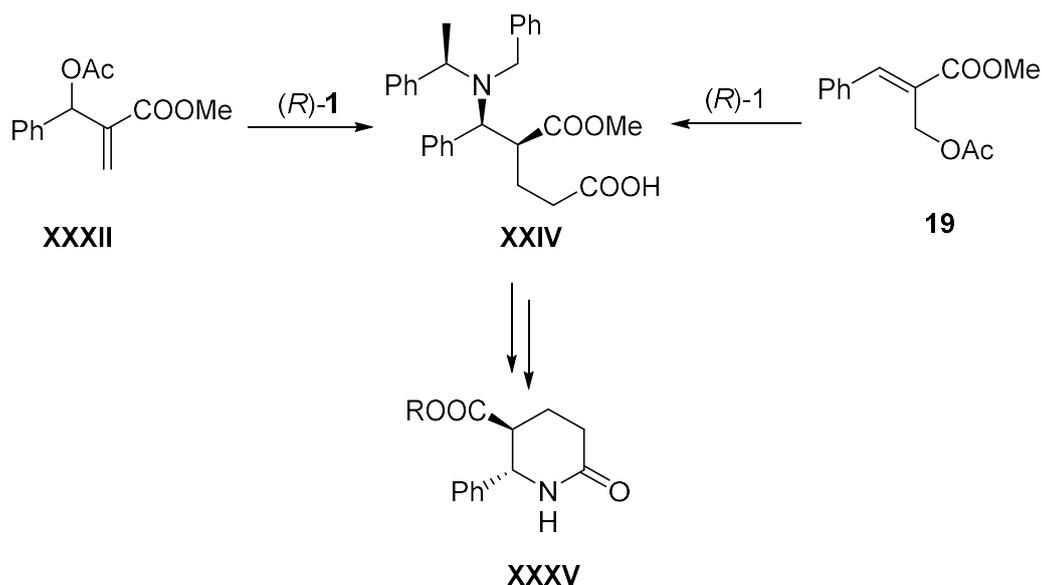
Las estrategias seguidas son las de mono y doble adición de los amiduros quirales, eliminación de Cope quimio y estereoespecífica y nueva adición teniendo en cuenta la ventaja de la complementariedad de ambos auxiliares quirales [(*R*)-**1** y (*S*)-**1**].



Esquema 4-4. Síntesis enantioselectiva de β,β' -diaminoácidos acíclicos.

Se pueden obtener de este modo, no sólo los 4 posibles diastereoisómeros del β,β' -diaminoácido final (2 centros estereogénicos), sino, además todos los diferentes diastereoisómeros cuando el auxiliar quiral está implicado.¹²

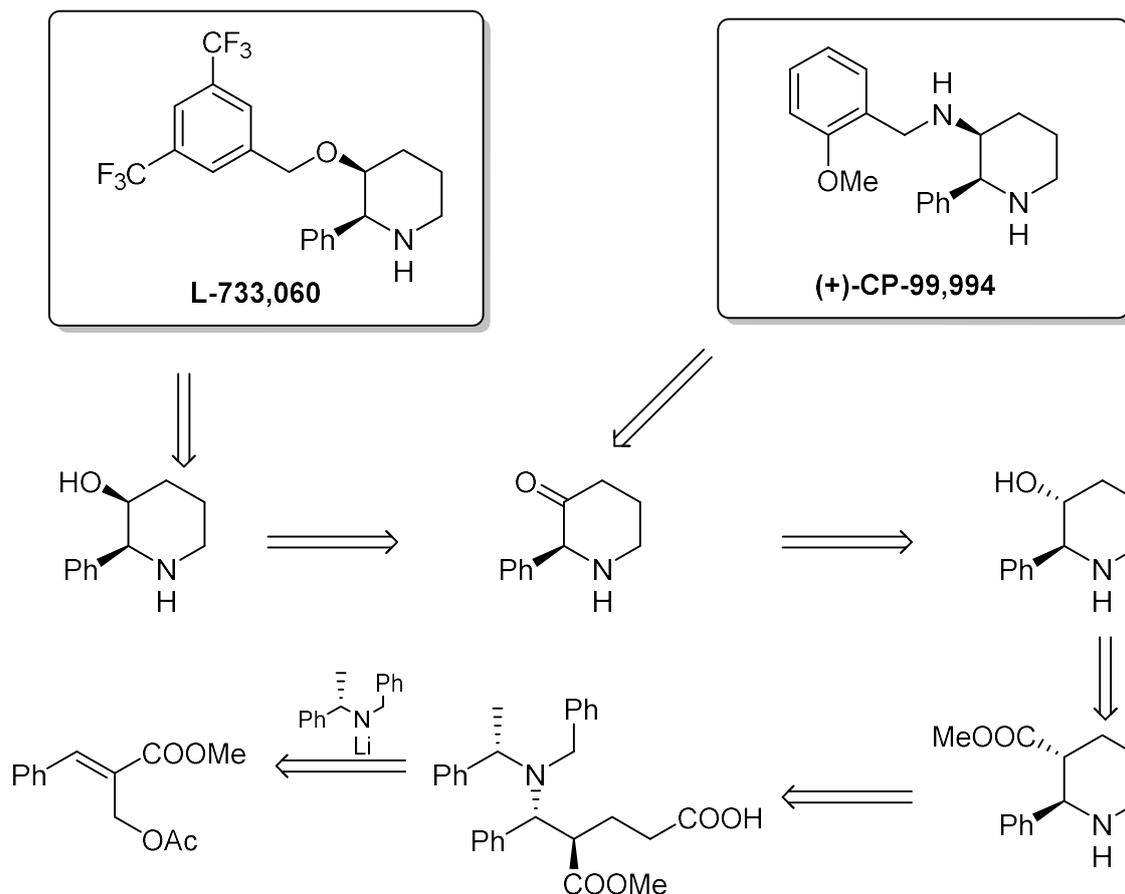
En cambio, los aductos de Baylis-Hillman acetilados (**XXXII** y el isómero **XXXIII**) presentan una reactividad muy diferente (**Esquema 4-5**). Por reacción de **XXXII** o **XXXIII** con los amiduros quirales se obtiene con buen rendimiento y estereoselectivamente en un sólo paso de reacción, el ácido **XXXIV**. Este compuesto presenta una agrupación de β -aminoéster y puede ser transformado en la piperidona **XXXV** por reacción de hidrogenólisis.



Esquema 4-5. Obtención de piperidonas quirales.

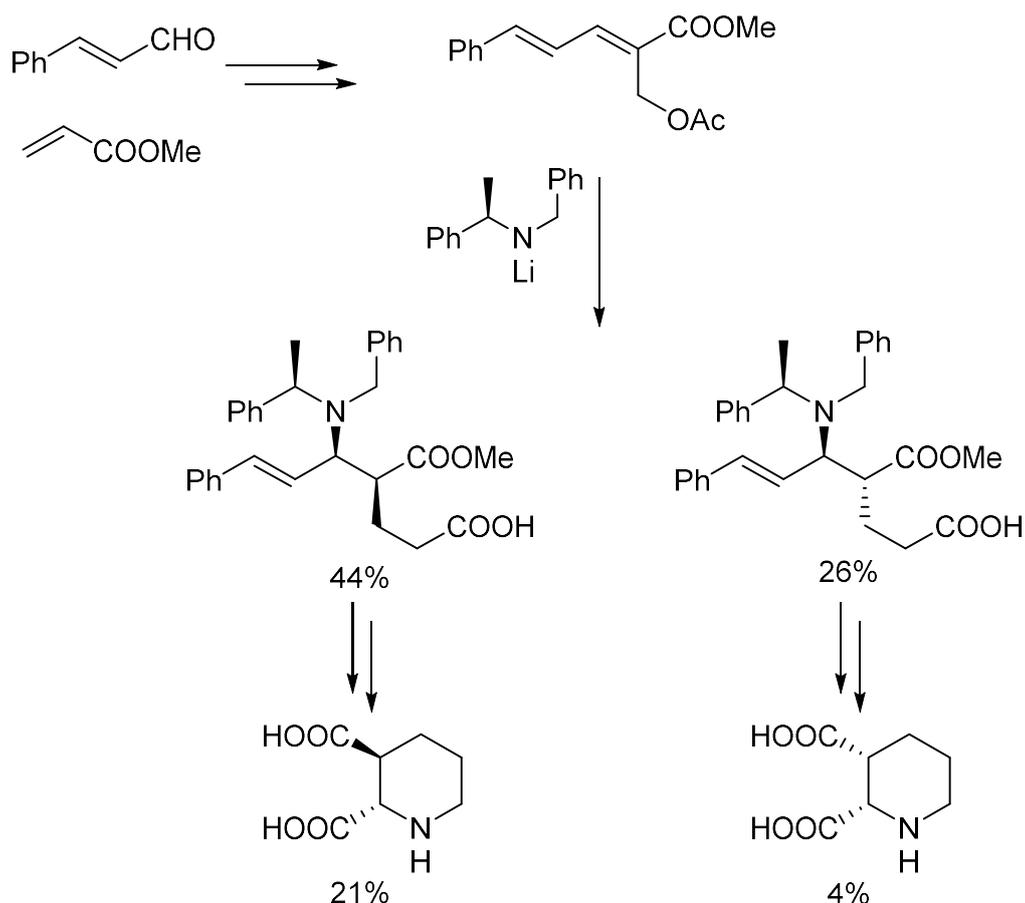
La obtención del ácido **XXXIV** como se indica en el **Esquema 4-5**, supone el primer ejemplo de una reacción dominó iniciada por un reordenamiento estereoespecífico de Ireland-Claisen seguido de una adición asimétrica de Michael del amiduro utilizado como único reactivo en la reacción (vide infra).

Basándose en estos resultados, se ha descrito la síntesis de los importantes derivados, L-733,060, y (+)-CP-99,994,¹³ inhibidores de neurokinina utilizando como material de partida el aducto de Baylis-Hillman derivado del benzaldehído y como inductores de quiralidad amiduros de litio quirales. La síntesis de L-733,060 se describe en una secuencia lineal de 11 pasos de reacción con un rendimiento global de 5.3%, mientras que la síntesis de (+)-CP-99,994 se describe en 9 pasos con un rendimiento global de 5.5% (**Esquema 4-6**). Pasos claves en la síntesis son la transformación del grupo metoxicarbonilo de la piperidona en acetilo, la posterior oxidación de Baeyer-Villiger y, por último, la inversión de la configuración de C-3.



Esquema 4-6. Síntesis de L-733,060 y (+)-CP-99,994.

Esto nos permite la obtención de β -aminoácidos cíclicos pero con el nitrógeno integrado en el anillo y ha sido aplicado recientemente a la síntesis asimétrica de los diácidos *cis*-(2*S*,3*R*) y *trans*-(2*S*,3*S*)-piperidin-1,2-dicarboxílicos por medio de una reacción dominó que involucra los reordenamientos del correspondiente acetato alílico y una reacción estereoselectiva de Ireland-Claisen¹²⁻¹⁴ además de una adición asimétrica de Michael como pasos claves en la obtención de δ -aminoácidos, como muestra el siguiente esquema¹⁵ utilizando cinamaldehído como material de partida en la reacción de Baylis-Hillman.



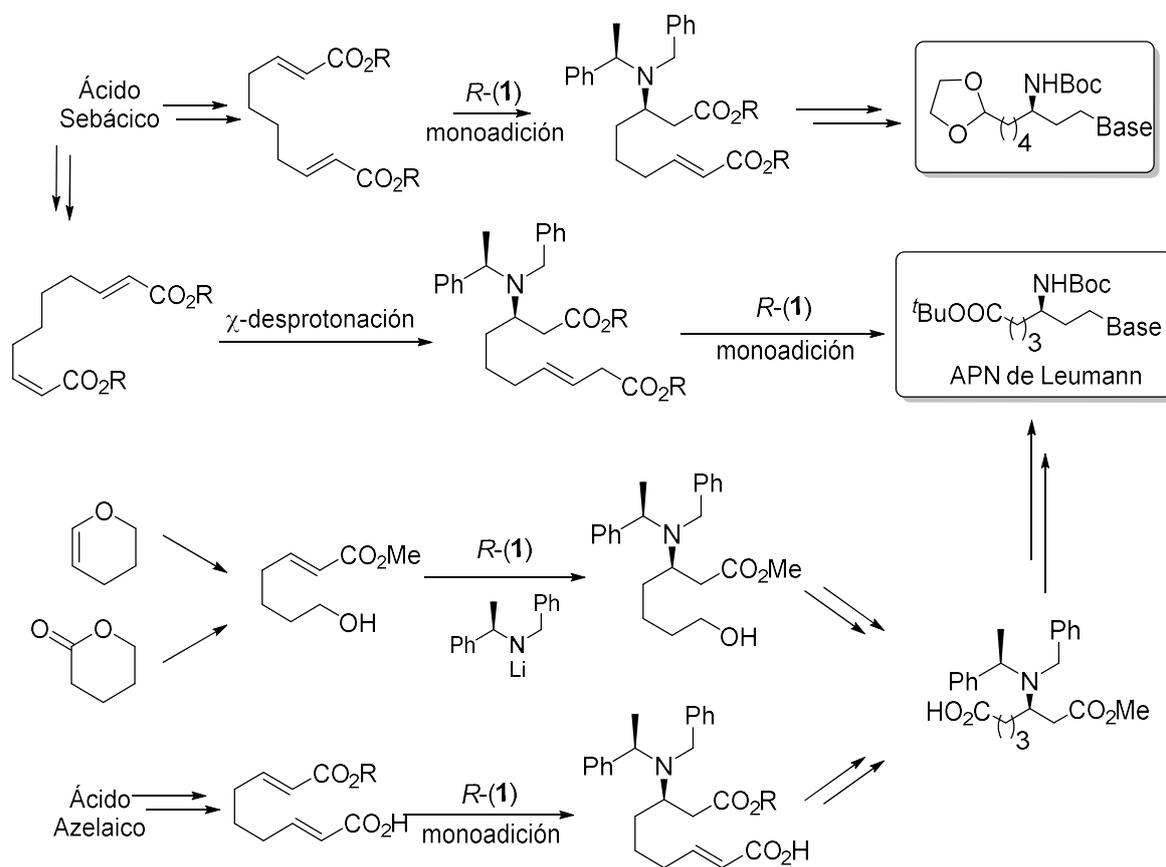
Esquema 4-7. Síntesis asimetría de di-acidos-piperidin-1,2-dicarboxílicos.

En el presente trabajo se pretende utilizar esta metodología con el aductos de Baylis-Hillman acetilado del *p*-anisaldehído y aplicarlo a la síntesis de productos con importantes propiedades biológicas.

En trabajos anteriores se ha iniciado el estudio de la metodología y aplicación de la reactividad de di-ésteres di-insaturados con amiduros de litio quirales.¹ Por adición de amiduros de litio (*R*)-**1** y (*S*)-**1** a ésteres di-insaturados se ha conseguido obtener productos de monoaddición, di-adición o productos cíclicos, dependiendo de las condiciones utilizadas o de los ésteres empleados.³

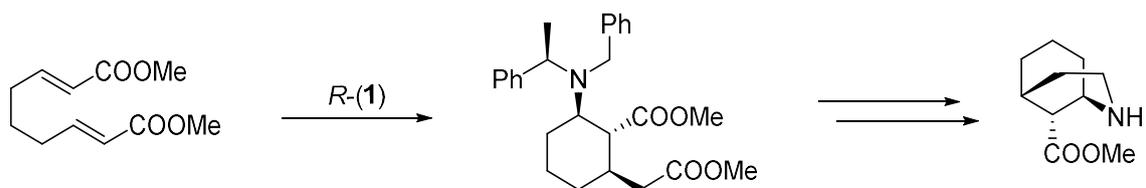
Esta metodología se ha empleado para la síntesis de ácidos péptido nucleicos APN's en el **Esquema 4-8** se describe la síntesis de los monómeros APN a través de diferentes aceptores de Michael. Los monómeros APN se han elaborado desde materiales de partida fácilmente accesibles como δ -valerolactona, 3,4-dihidro-2*H*-

pirano y los ácidos sebácico y azelaico. Desde estos materiales de partida se ha logrado obtener el monómero APN de Leumann y un homólogo estereoselectivamente.^{1,3,16,17} Donde se ha descrito el intermedio de monoación que explora la metodología **Esquema 4-8**.



Esquema 4-8. Rutas sintéticas para la obtención de diversos APN's.

En nuestro grupo de investigación^{16,17} también se han empleado los β -aminoácidos para generar interesantísimos compuestos, que son derivaciones modulativas de la morfina, a partir de aceptores de Michael di-insaturados. Siendo la clave la adición 1,4 tándem que genera un derivado ciclohexánico altamente funcionalizado con todos los centros estereogénicos controlados empleando el ácido azelaico como material de partida



Esquema 4-9. Obtención de (1*R*,5*R*,9*R*)-2-azabicyclo [3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo

Mediante diversas reacciones destacando las de reducción quimioselectiva, hidrogenólisis y acoplamiento se consigue aislar (1*R*,5*R*,9*R*)-2-azabicyclo [3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo cuya estructura se corrobora mediante difracción de rayos X de un derivado lactámico.¹⁷

BIBLIOGRAFÍA

- (1) “Metodología y Aplicación de la Reactividad de Diésteres Diinsaturados con Amiduros Quirales de Litio”. Domínguez, S. H. *Tesis Doctoral*, Salamanca, **2001**.
- (2) Urones, J. G.; Garrido, N. M.; Díez, D.; Dominguez, S. H.; Davies, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2683.
- (3) Urones, J. G.; Garrido, N. M.; Díez, D.; Dominguez, S. H.; Davies, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1637.
- (4) Davies, S. G.; Díez, D.; Dominguez, S. H.; Garrido, N. M.; Kruchinin, D.; Price, P. D.; Smith, A. D. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2005**, *3*, 1284.
- (5) Garrido, N.; Díez, D.; Domínguez, S.; Sánchez, M.; García, M.; Urones, J. *Molecules* **2006**, *11*, 435.
- (6) Garrido, N. M.; Díez, D.; Domínguez, S. H.; García, M.; Sánchez, M. R.; Davies, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2183.
- (7) Davies, S. G.; Díez, D.; El Hammoui, M. M.; Christopher Garner, A.; Garrido, N. M.; Long, M. J. C.; Morrison, R. M.; Smith, A. D.; Sweet, M. J.; Withey, J. M. *Chemical Communications* **2003**, 2410.
- (8) Garrido, N.; El Hammoui, M.; Díez, D.; García, M.; Urones, J. *Molecules* **2004**, *9*, 373.
- (9) Urones, J. G.; Garrido, N. M.; Díez, D.; El Hammoui, M. M.; Dominguez, S. H.; Antonio Casaseca, J.; Davies, S. G.; Smith, A. D. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2004**, *2*, 364.
- (10) “Síntesis Asímetria de β -Aminoácidos Ciclopentánicos vía Adición de Amiduros de Litio Quirales y Resolución Cinética Paralela”. El Hammoui, M. *Tesis Doctoral*, Salamanca, **2002**.
- (11) LePlae, P. R.; Umezawa, N.; Lee, H.-S.; Gellman, S. H. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 5629.
- (12) “Metodología y Aplicación de la Reactividad de Aductos de Baylis-Hillman con Amiduros de Litio Quirales”. García, M. G. *Tesis Doctoral*, Salamanca, **2006**.
- (13) Garrido, N. M.; García, M.; Sánchez, M. R.; Díez, D.; Urones, J. G. *Synlett* **2010**, *2010*, 387.
- (14) Garrido, N. M.; García, M.; Díez, D.; Sánchez, M. R.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Organic Letters* **2008**, *10*, 1687.
- (15) Garrido, N. M.; Rosa Sánchez, M.; Díez, D.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 872.
- (16) Garrido, N. M.; Rubia, A. G.; Nieto, C.; Díez, D. *Synlett* **2010**, 587.

(17) “*Macromoléculas y Ligandos: Péptido-Nucleótidos y β -aminoácidos morfánicos. Síntesis, Modelización Molecular y Evaluación Biológica*”. Nieto, C. T. *Tesis Doctoral*, Salamanca, **2013**.

5 OBJETIVOS

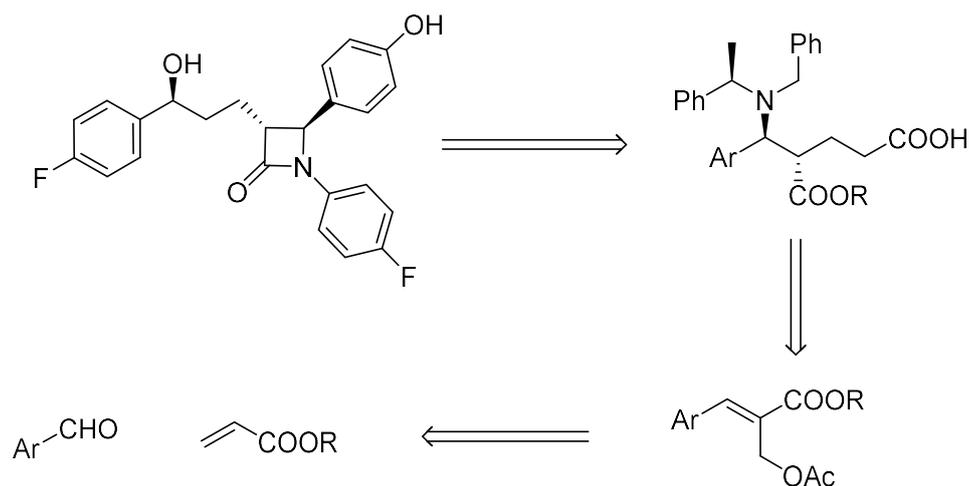
Como ya se ha mencionado los productos que se obtienen al aplicar la metodología sintética son intermedios claves en la síntesis de gran variedad de productos naturales que presentan un amplio rango de actividades biológicas.

El principal objetivo es el desarrollo de una nueva línea de investigación basada en el estudio de la novedosa reacción dominó descrita en un trabajos previos,^{1,2} iniciada en una reacción estereoespecífica de Ireland-Claisen seguida de una adición asimétrica de Michael empleando como materiales de partida los asequibles aductos de Baylis-Hillman acíclicos.

En este apartado también se pretende realizar una optimización en la obtención de los acetatos reordenados de Baylis-Hillman ya que su obtención es muy sencilla experimentalmente, pero presenta los inconvenientes menores debido a su característica cinética lenta. Para ello, se pretende implementar nuevas metodologías utilizadas en estas reacciones* con el fin de obtener estos materiales de partida en gran cantidad en un tiempo razonable.

El siguiente objetivo es la aplicación de los aductos de Baylis-Hillman acetilados a la síntesis de productos naturales biológicamente activos. En primer lugar, se destaca que incorporan un anillo β -lactámico en su estructura particularizando Ezetimiba. Donde el paso clave es la obtención de un δ -aminoácido que incorpora una función β -aminoéster en su estructura.

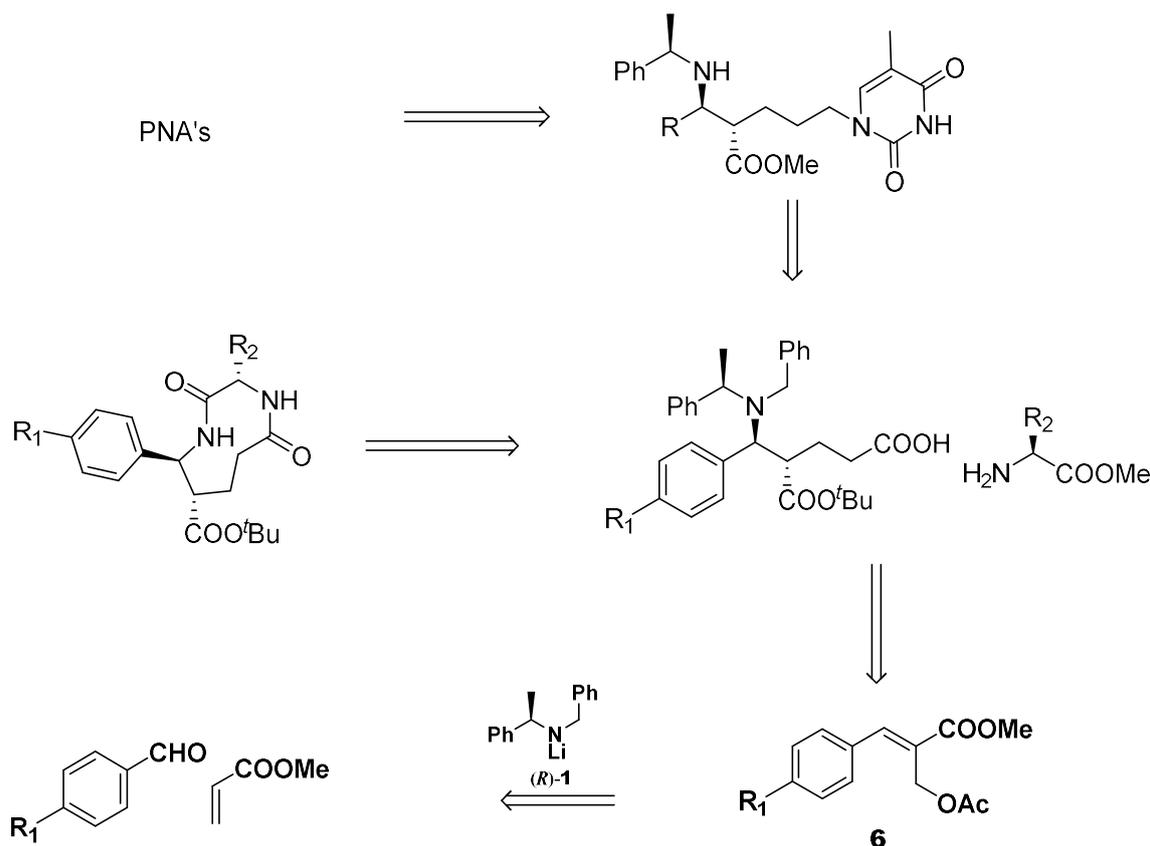
Como ya se indicado en la Introducción existe un amplio rango de derivados con la estructura β -lactámica que son el objetivo general de este trabajo, representados en la síntesis de Ezetimiba que si bien primer análogo obtenido es de síntesis directa, que permiten la síntesis generalizada de una gran variedad de derivados.



Esquema 5-1. Esquema retrosintético propuesto para obtención de β -lactamas.

Además, se pretende evaluar mediante técnicas “*in silico*” una serie de compuestos para el estudio de interacción con NPC1L1 mediante la optimización de su geometría y seleccionándose el mejor conformero como ligando. Obtener la geometría, posición y energía de interacción de dichos ligandos con la enzima. Mediante estos parámetros se estudiará y discutirá su validez como inhibidores potenciales y el efecto de los diferentes sustituyentes.

Otro objetivo prioritario del trabajo lo constituye la obtención de monómeros para la síntesis de ácidos peptidonucleicos dadas las aplicaciones tan interesantes que presentan estos derivados, como se ha indicado previamente. Se basa fundamentalmente en que los δ -aminoácidos β -sustituidos iniciales que se obtienen presentan una funcionalización muy sugerente para obtener diferentes aminoésteres que incorporen una base nucleica del sistema ADN/ARN. Además de la obtención de compuestos híbridos que incorporan dichas nucleobases permitiendo la obtención de moléculas con una funcionalización muy interesante desde el punto de vista biológico.



Esquema 5-2. Esquema retrosintético propuesto para híbridos y los PNA's.

También se pretende desarrollar una serie de péptidos cíclicos debido a su alta afinidad hacia sus dianas.^{3,4} Los péptidos lineales sufren la degradación enzimática antes de ejecutar su función farmacológica, por ello, la ciclación de los péptidos lineales es una posible modificación.^{5,6} Esto se debe a que la mayor rigidez molecular permite la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares, contribuyendo al aumento de la permeabilidad pasiva y la mejora de la biodisponibilidad.⁷⁻¹⁰

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Obtención de los materiales de partida. Aceptores de Michael.
 - a. Con un hidroxilo alílico. Aduetos de Baylis-Hillman.
 - b. Con una nucleobase incorporada.
2. Estudio de la adición a sustratos de amiduros de litio quirales.
 - a. Esteres metílicos.

Objetivos

- b. Esteres *terc*-butílicos.
3. Reactividad de los aductos de adición de amiduros de litio quirales para la obtención de β -lactamas.
 - a. Reacciones de desprotección bencílica.
 - b. Reacciones de esterificación, hidrolisis y transesterificación.
 - c. Reacciones de activación y ciclación.
4. Estudio de docking para encontrar análogos de Ezetimiba con actividad similar a este último.
5. Estudio de reactividad de aductos unidos a timina (1-alquil o alquenil-timina).
6. Aplicaciones a la síntesis de análogos de Ezetimiba, monómeros de APN's y compuestos híbridos y cíclicos.

BIBLIOGRAFÍA

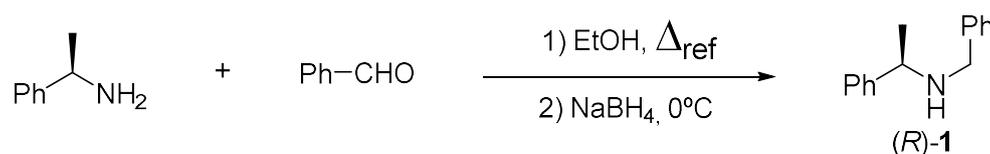
- (1) “*Metodología y Aplicación de la Reactividad de Aductos de Baylis-Hillman con Amiduros de Litio Quirales*”. García, M. G. *Tesis Doctoral*, Salamanca, **2006**.
- (2) “*Síntesis Asimétrica De Productos Piperídínicos De Aplicación En Biomedicina*”. Casado, M. R. S. *Tesis Doctoral*, Salamanca, **2011**.
- (3) Zaretsky, S.; Hickey, J. L.; Tan, J.; Pichugin, D.; St. Denis, M. A.; Ler, S.; Chung, B. K. W.; Scully, C. C. G.; Yudin, A. K. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5446.
- (4) Wang, C. K.; Northfield, S. E.; Colless, B.; Chaousis, S.; Hamernig, I.; Lohman, R.-J.; Nielsen, D. S.; Schroeder, C. I.; Liras, S.; Price, D. A.; Fairlie, D. P.; Craik, D. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2014**, *111*, 17504.
- (5) Sewald, N.; Jakubke, H.-D. In *Peptides: Chemistry and Biology*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2003, p 339.
- (6) Kessler, H. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1982**, *21*, 512.
- (7) Mallinson, J.; Collins, I. *Future Medicinal Chemistry* **2012**, *4*, 1409.
- (8) Rezai, T.; Yu, B.; Millhauser, G. L.; Jacobson, M. P.; Lokey, R. S. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 2510.
- (9) Rezai, T.; Bock, J. E.; Zhou, M. V.; Kalyanaraman, C.; Lokey, R. S.; Jacobson, M. P. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 14073.
- (10) Vistoli, G.; Pedretti, A.; Testa, B. *Drug Discovery Today* **2008**, *13*, 285.

6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Capítulo I. Materiales de partida

Preparación de Aminas Secundarias.

La obtención de la amina (*R*)-**1** se realiza mediante una aminación reductora de (*R*)- α -metilbencilamina con benzaldehído empleando EtOH como disolvente. En primer lugar, se obtiene la imina que, en las mismas condiciones de reacción, se somete a una reducción con NaBH₄ para producir la amina (*R*)-**1** que se purifica por cristalización de su hidrocloreto obtenido por tratamiento con HCl 2M.



Esquema 6-1. Obtención de la amina *R*-(1).

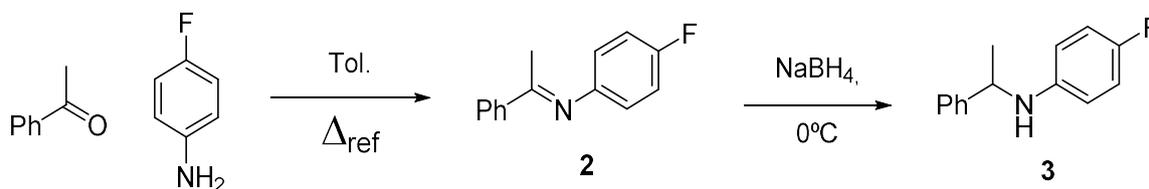
La amina (*R*)-**1** que se emplea en este trabajo, se utiliza como auxiliar quiral en síntesis asimétrica y presenta las siguientes ventajas:

- Es fácil de obtener en grandes cantidades y barata. En la actualidad son productos comerciales, aunque en ocasiones se preparan para usarlas directamente o para introducir en la estructura las modificaciones oportunas.
- El producto de partida existe en ambas formas enantiómeras: *R* y *S*.
- Los derivados que producen en las reacciones o sus hidrocloreto son con frecuencia cristalinos lo que facilita su purificación.
- Los grupos bencilos unidos al átomo de nitrógeno se pueden desproteger por hidrogenólisis, si se desean productos con función amina.
- Si se desean compuestos no nitrogenados existen diferentes métodos para eliminar aminas terciarias (y por tanto estos auxiliares): Eliminación de Hofmann o de Cope.
- Si el objetivo sintético es un alcohol, existen métodos estereoselectivos de transformación del grupo amina en hidroxilo, con retención¹ o inversión² de la estereoquímica.

➤ Cuando la estrategia sintética así lo requiera utilizando reactivos selectivos como CAN, se puede producir la monodesbencilación del grupo menos sustituido. La diferente funcionalización en uno de los anillos aromáticos (por ejemplo, dimetoxilado), también permite la eficaz desprotección selectiva de solamente un grupo bencilo.^{3,4} Alternativamente también podrán emplearse aminas similares diferentemente funcionalizadas con grupos alilo,^{5,6} metoxibencilo,^{7,8} etc., capaces de satisfacer las exigencias sintéticas más diversas.

➤ Por poseer un estereocentro pueden utilizarse en el análisis de RMN como autocontroladores del exceso diastereoisomérico.

La amina **3**, con un grupo *p*-fluorofenilo incorpora una funcionalidad muy apropiada para conseguir los objetivos mencionados en esta memoria. Se obtiene por una estrategia similar empleando *p*-fluoroanilina y acetofenona como reactivos utilizando un método descrito por Schnider y col.⁹ en la cual se logra aislar la imina **2** que se purifica por recristalización. Posteriormente se trata **2** con NaBH₄ a baja temperatura y se obtiene la amina **3** con buen rendimiento.



Esquema 6-2. Obtención de la amina de 3.

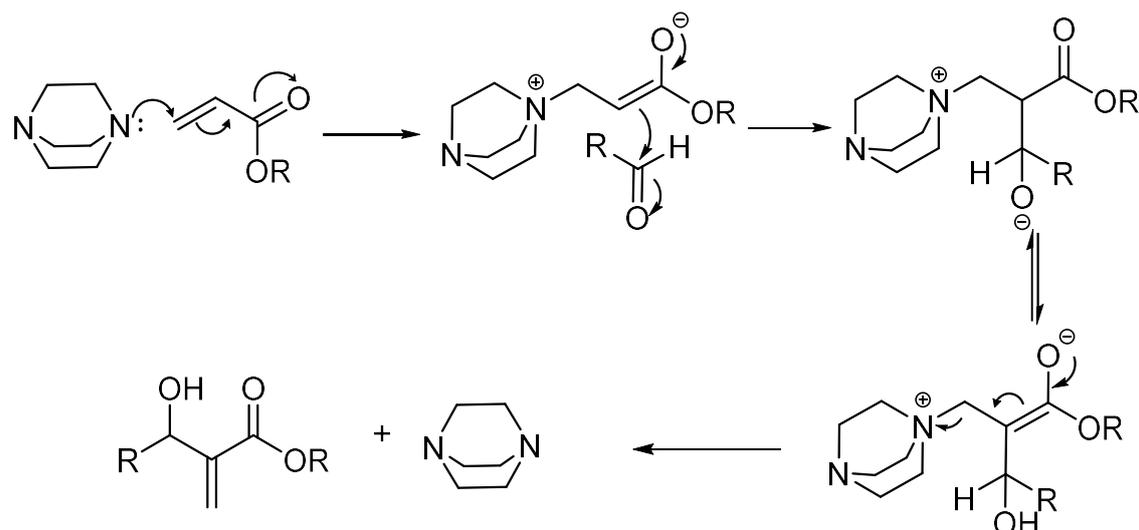
OBTENCIÓN DE LOS ADUCTOS DE BAYLIS-HILLMAN

En el presente trabajo se utiliza la reacción de Baylis-Hillman para la obtención de los sustratos aceptores de Michael frente al amiduro de litio.

Se conoce como reacción de Baylis-Hillman, la que tiene lugar entre carbonilos α,β -insaturados tales como ésteres, amidas o cetonas y nitrilos con aldehídos catalizada por aminas (comúnmente DABCO) o fosfinas terciarias para la obtención de compuestos α -metileno- β -hidroxi-carbonilos. Además de aldehídos las iminas

también pueden participar, si son apropiadamente activadas, a esta variante de la reacción se la denomina aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH).¹⁰

El mecanismo comúnmente aceptado para la reacción de Baylis-Hillman fue propuesto por primera vez por Hoffman¹¹ soportado por los estudios cinéticos de Hill e Isaacs.^{12,13}

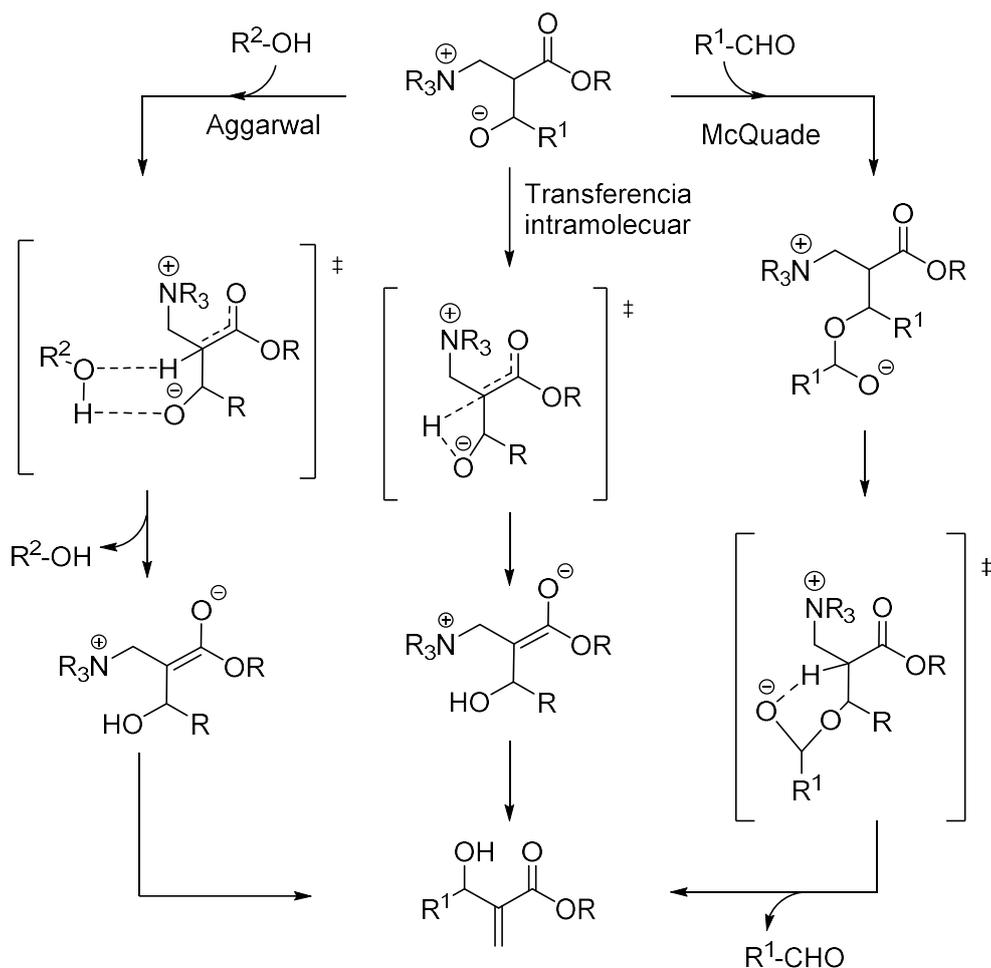


Esquema 6-3. Mecanismo propuesto para la reacción de Baylis-Hillman.

El ciclo catalítico se inicia con la adición de la amina terciaria a un alqueno deficiente en electrones para generar un intermedio zwitteriónico amina-acrilato. Esta especie ataca a un aldehído presente en el medio vía adición aldólica. La tautomerización de este intermedio y la posterior eliminación de la amina terciaria da lugar al correspondiente alcohol alílico y la recuperación del catalizador.

El debate sobre el mecanismo de esta reacción sigue siendo interesante ya que existen contribuciones experimentales y teóricas recientes.¹⁴⁻¹⁷ Estos debates se centran en el paso determinante de la reacción que es la migración del hidrógeno desde el intermedio zwitteriónico (incluyendo la fuente de este hidrógeno) (**Esquema 6-3**). Aggarwal¹⁸ y McQuade^{19,20} (**Esquema 6-4**) han propuesto dos mecanismos para el intercambio de H, basados en la cinética y los efectos isotópicos. Las dos proposiciones refutan la transferencia intramolecular de hidrogeno directa. El modelo

de Aggarwal parece ajustarse más a disolventes próticos y polares, ya que el alcohol ayuda a la de transferencia de protones mediante el estado de transición de seis miembros y el de McQuade es más probable en disolventes apróticos. Kappe²¹ describe que es también posible la aparición simultánea de ambas vías en algunos casos.

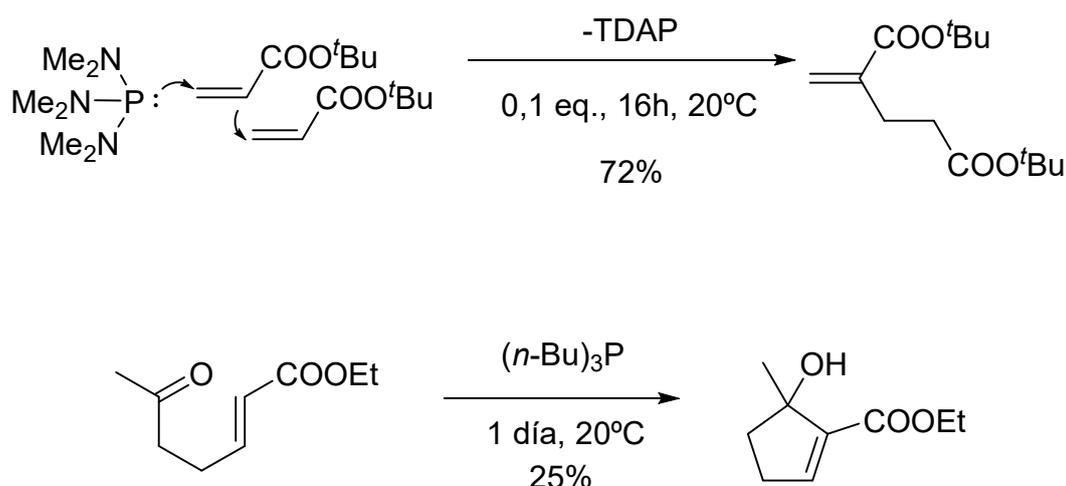


Esquema 6-4. Propuestas mecanísticas para la migración de hidrógeno.

Esta reacción es generalmente lenta, en muchos casos no tiene lugar a presión atmosférica incluso después de varias semanas, a no ser que se empleen compuestos carbonílicos particularmente reactivos como son los cetomalonatos.²² Se ha encontrado que la velocidad de reacción aumenta con la presión.¹³ Este fenómeno se debe al gran volumen negativo de activación que manifiesta la transformación. El uso de catalizadores que forman enlaces de hidrógeno como 3-hidroxiquinuclidina²³ o

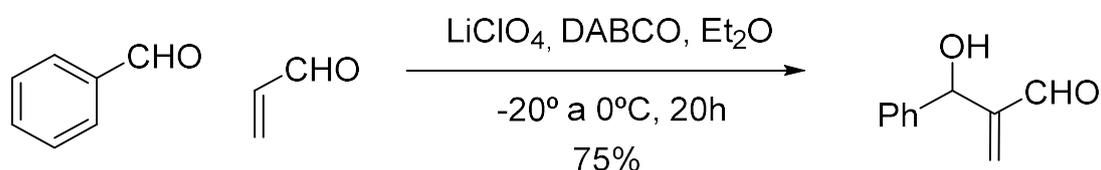
hidroxialquilacrilatos²⁴ aumentan significativamente la velocidad de reacción. En estos casos es probable que se forme un intermedio cíclico estabilizado.

Se han descrito también, reacciones de dimerización de ésteres crotonicos²⁵ que tienen lugar con fosfinas como TDAP (trisdimetilaminofosfina) o reacciones intramoleculares²⁶ que transcurren con buenos rendimientos utilizando $(n\text{-Bu})_3\text{P}$ como se indica en el **Esquema 6-5**. Ejemplos que emplean como catalizador fosfinas.



Esquema 6-5. Ejemplos que emplean como catalizador fosfinas.

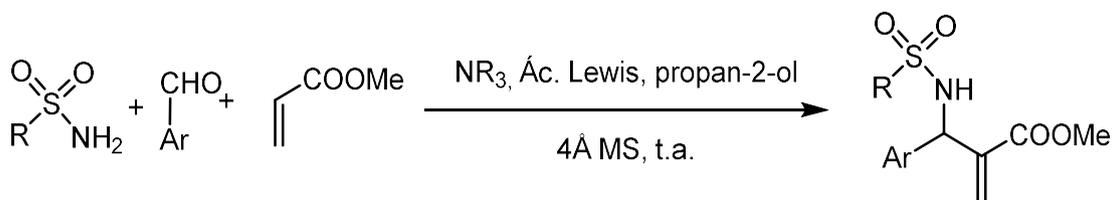
En la actualidad se están utilizando nuevas metodologías empleando ácidos de Lewis como TiCl_4 en Me_2S que permiten realizar la reacción a temperatura ambiente en 20 h,²⁷ o como se muestra en el **Esquema 6-6**, utilizando perclorato de litio se acelera notablemente la reacción y se puede realizar incluso a temperaturas en el rango de -20°C a 0°C .²⁸



Esquema 6-6. Reacción de Baylis-Hillman a baja temperatura.

La reacción de Baylis-Hillman es una de las reacciones que más atención está recibiendo últimamente^{29,30} en lo que se refiere a la obtención de nuevos productos como derivados de β -aminoácidos.³¹ Por reacción en un sólo paso de tres componentes

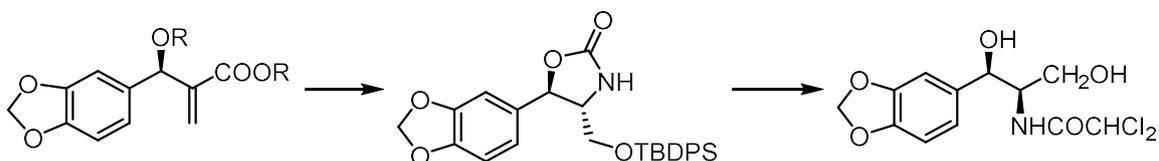
como son: un acrilato, una sulfonamida y un aldehído (**Esquema 6-7**). También tiene interés la búsqueda de nuevas condiciones que aumenten la velocidad y el rendimiento de la reacción utilizándose dióxido de carbono supercrítico,^{32,33} ultrasonidos,³⁴ irradiación microondas³⁵ o líquidos iónicos.^{36,37}



Esquema 6-7. Ejemplo de una reacción de Baylis-Hillman multicomponente.

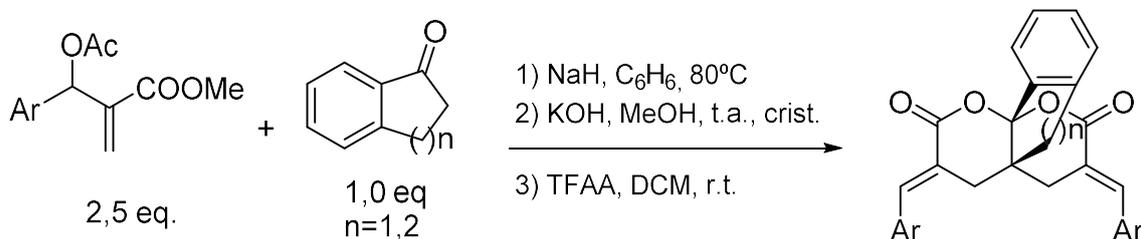
Por otra parte, cada vez son más las aplicaciones que se encuentran en los productos que se elaboran tan fácilmente por este procedimiento como se describe en una excelente revisión de Basaviah²⁹ y más recientemente por Wei.³⁰

Un ejemplo es la síntesis de la oxazolidina³⁸ que se describe en el **Esquema 6-8** precursora de cloranfenicol.³⁹



Esquema 6-8. Síntesis de un precursor del cloranfenicol mediante la metodología de Baylis-Hillman.

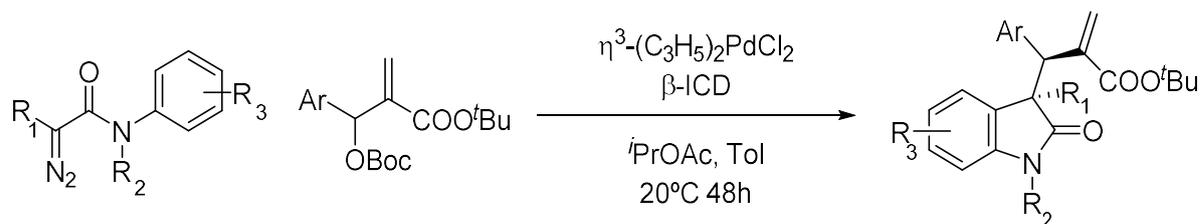
Como la novedosa y fácil síntesis de [4.4.3] y [4.4.4]propelano-bis lactona a partir de aductos de Baylis-Hillman acetilados como se indica en el **Esquema 6-9**.⁴⁰



Esquema 6-9. Síntesis de [4.4.3] y [4.4.4] propelano-bis lactona.

Un ejemplo más reciente del uso de aductos de Baylis-Hillman es el expuesto por Yang Yang y colaboradores⁴¹ en el cual, han presentado un método eficiente para

la síntesis asimétrica de oxindoles quirales. Mediante una reacción en cascada asimétrica entre diazoacetamidas y carbonatos de Baylis-Hillman catalizada con Pd(II) y β -isocupreidina. Esta ruta es una manera económica y sencilla de acceder a oxindoles sustituidos en C-3. Esta reacción en tándem tolera una amplia variedad de grupos con un rendimiento del 50-75% y con hasta una dr de 95:5 en la mayoría de los casos.



Esquema 6-10. Reacción tándem para la obtención asimétrica de oxindoles.

En este trabajo, los ésteres α,β -insaturados con una función hidroxialquílica en la posición α , que se utilizan como material de partida se obtienen de acuerdo con los procedimientos descritos en la literatura.^{11,42} Por tratamiento de acrilato de metilo o *tert*-butilo con *p*-anisaldehído en presencia de DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) o DBU (1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno) y con tiempos prolongados de reacción se obtienen los aductos **4** y **5** como se indica en la **Tabla 6-1**.

Debido a la cinética lenta de esta reacción se decide probar una serie de modificaciones a las condiciones clásicas de reacción con el fin de conseguir un rendimiento aceptable en tiempos de reacción menores. Por ello se prueban modificaciones descritas en la bibliografía que tienen como sustrato otros aldehídos aromáticos. Dichas modificaciones son: utilización de líquidos iónicos⁴³ y la adición de compuestos donadores de protones.⁴⁴ Estas modificaciones aumentan la velocidad de reacción debido a que estabilizan el estado de transición zwitteriónico formando enlaces de hidrógeno (**Entradas 3, 6-10**).

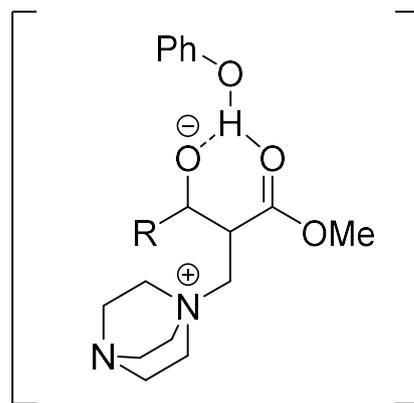


Figura 6-1. Estado de transición zwitteriónico propuesto mediante enlaces de hidrógeno.



Entrada	R	R'	Aditivos	Tiempo	A/(%)
1	MeO	Me	Ninguno	3 días	4/(17)
2	MeO	Me	DMSO/H ₂ O 3:2	3 días	4/(51)
3	MeO	Me	Fenol	3 días	4/(60)
4	MeO	<i>t</i> Bu	Ninguno	29 días	5/(8)
5	MeO	<i>t</i> Bu	PBu ₃	3 días	[a]
6	MeO	<i>t</i> Bu	Fenol	29 días	5/(56)
7	BnO	Me	Fenol	3 días	7/(60)
8	BnO	<i>t</i> Bu	Fenol	29 días	8/(56)
9	H	Me	Fenol	16 horas	9/(91)
10	H	<i>t</i> Bu	Fenol	7 días	10/(72)

Tabla 6-1. Condiciones para la optimización de la reacción de Baylis-Hillman.

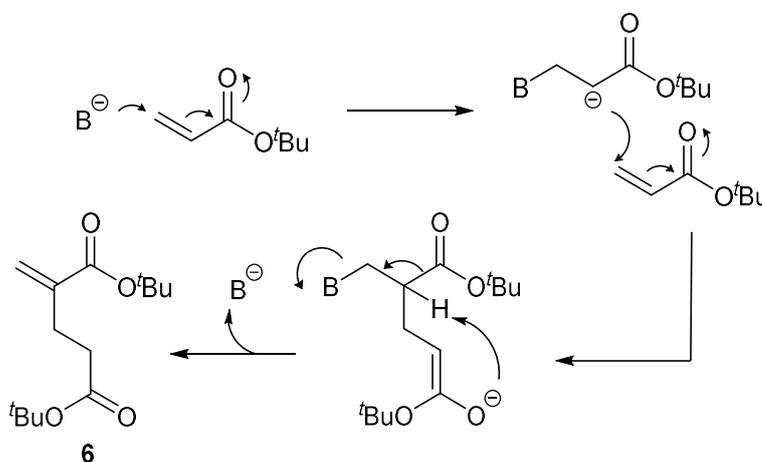
[a] Se obtiene el dímero del acrilato de *tert*-butilo **6**.

En la **Tabla 6-1** se observa que el acrilato de *tert*-butilo reacciona mucho más lentamente que el de metilo posiblemente debido a la congestión estérica producida por el éster *tert*-butílico. Además, se puede destacar que cuando no existe una función donadora de electrones en el anillo aromático la reacción transcurre más rápido debido a que el aldehído que sufre la reacción es más electrófilo.

En los espectros de RMN ^1H de estos compuestos, destaca la señal de un hidroxilo alílico a 6.17 (s, 1H, $H-1'_B$), 5.73 (s, 1H, $H-1'_A$), 5.38 (s, 1H, H-3) en el caso 3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-metilen-propanoato de metilo **2** y 6.25 (s, 1H, $H-1''_B$), 5.86 (s, 1H, $H-1''_A$), 5.44 (s, 1H, H-3) caso del aducto de Baylis-Hillman de *tert*-butilo **3**.

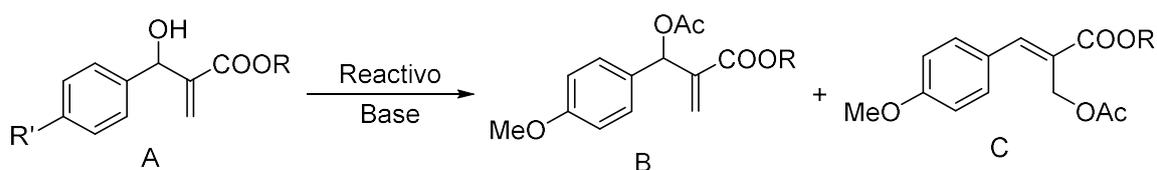
Al utilizar como catalizador tributilfosfina se recupera el aldehído de partida y aparece el compuesto **6** que presenta en su espectro de RMN ^1H dos señales de esteres *tert*-butílicos y dos protones olefínicos, ambos singulete, a 6.07 y 5.48 ppm como señales características, que se atribuyen al dímero del acrilato de *tert*-butilo.

La aparición del dímero **6** se explica por dos adiciones de Michael consecutivas, en primer lugar, una base se adiciona a una molécula de acrilato (**Esquema 6-11**). Esta última molécula produce la segunda adición a otro acrilato. Seguidamente se produce la eliminación que da lugar al dímero del acrilato de *tert*-butilo.



Esquema 6-11. Mecanismo propuesto para la dimerización del acrilato de *tert*-butilo.

REACCIONES DE ACETILACIÓN



Entrada	R	R'	A	Reactivo/(Eq.)	Base/(Eq.)	t/h	B/(%)	C/(%)
1	Me	OMe	4	Ac ₂ O (6,4)	Pir (7,5)	10	11/(51)	12/(42)
2	Me	OMe	4	Ac ₂ O (6,4)	Pir (7,5)	72	-	12/(89)
3	Me	OMe	4	AcCl (3,0)	Et ₃ N (3,0)	2	11/(78)	-
4	^t Bu	OMe	5	Ac ₂ O (6,4)	Pir (7,5)	72	13/(43)	14/(42)
5	^t Bu	OMe	5	AcCl (3,0)	Et ₃ N (3,0)	2	13/(88)	-
6	Me	OBn	7	Ac ₂ O (6,4)	Pir (7,5)	72	-	16/(90)
7	Me	OBn	7	AcCl (3,0)	Et ₃ N (3,0)	2	15/(78)	-
8	^t Bu	OBn	8	Ac ₂ O (6,4)	Pir (7,5)	96	-	18/(78)
9	^t Bu	OBn	8	AcCl (3,0)	Et ₃ N (3,0)	2	17/(94)	-
10	Me	H	9	Ac ₂ O (6,4)	Pir (7,5)	72	-	19/(93)
11	^t Bu	H	10	Ac ₂ O (6,4)	Pir (7,5)	96	-	20/(93)

Tabla 6-2. Reacciones de acetilación de los aductos de Baylis-Hillman.

A partir de los alcoholes **4** y **5** se obtienen los correspondientes derivados acetilados en condiciones habituales, bien con Ac₂O en piridina o con AcCl y trietilamina. En cada proceso se obtienen resultados diferentes, como se indica en la **Tabla 6-2**.

Al tratar el derivado del acrilato de metilo con Ac₂O en piridina es posible aislar dos compuestos, el aducto acetilado de Baylis-Hillman **11** (51%) y el acetato reordenado **12** (42%) (Entrada 1). No obstante, si se aumenta el tiempo de reacción se obtiene únicamente el producto reordenado **12** con un rendimiento del 89%.

Cuando se trata el aducto de Baylis-Hillman del acrilato de *tert*-butilo con Ac₂O y piridina se obtiene una mezcla de acetatos isómeros **13** y **14** obteniéndose un rendimiento de 43% y 42% respectivamente. Aunque se prolongue el tiempo de

reacción, en este caso no se logra una conversión total hacia el acetato reordenado **14**. Este hecho se atribuye al mayor impedimento estérico del éster *tert*-butílico que hace disminuir la velocidad de reacción.

Mientras que cuando se hacen reaccionar los alcoholes **4** y **5** con AcCl y trietilamina se obtiene únicamente los correspondientes acetatos sin reordenar **11** y **13** con un rendimiento de 78% y de 88% respectivamente (Entradas 3 y 5).

Con el resto de alcoholes **7-10** las estrategias de síntesis de síntesis son similares.

En espectro de RMN ^1H de **11** muestra las señales del sistema alílico análogo al anterior con señales a 6,29 ppm (s, 1H, $H-1'_B$), 5.72 ppm (s, 1H, $H-1'_A$), con el hidrógeno geminal a la función oxigenada más desapantallada 6.58 ppm (1H, s, H-3). En cambio **12**, presenta un sistema alílico únicamente con 2 señales a 4.95 ppm (2H, s, CH_2OAc) y 7.98 ppm (1H, s, H-3) como corresponde a la estructura que se indica. Todos los datos coinciden con los datos descritos en la bibliografía⁴⁵ donde asignan la geometría para el doble enlace con base a la constante de acoplamiento en el espectro de ^{13}C , $^3J_{\text{CH}} = 7,5$ Hz que existe entre el carbono carbonílico y el hidrógeno olefínico.⁴⁶⁻⁴⁸

Además la geometría *E* del doble enlace se corrobora por los nOe que se realizaron al compuesto **19** en un trabajo anterior.⁴⁹ Dichos experimentos se indican en la **Figura 6-2**

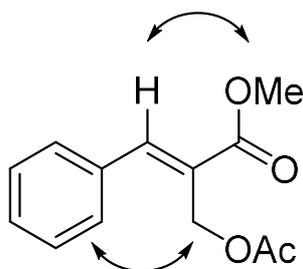
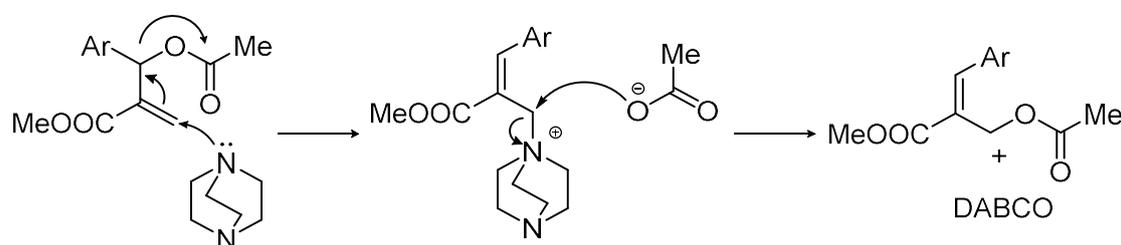


Figura 6-2. Estructura propuesta tras los experimentos nOe de un derivado.

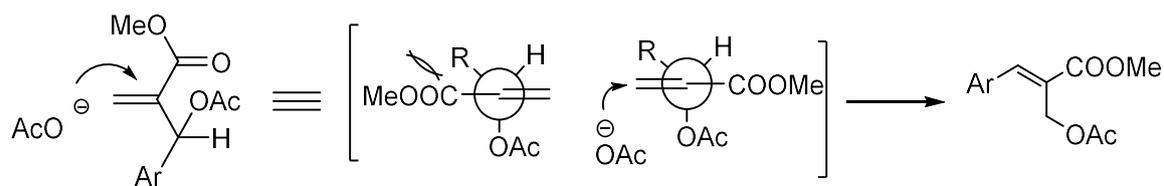
Los procedimientos descritos permiten obtener los derivados acetilados tipo A con rendimientos aceptables y en algunos casos el tipo B, no obstante, para generalizar la obtención de estos se desarrollarán métodos de isomerización, como se indica a continuación.

En la literatura se describe la obtención de **14** a partir de **13**, por tratamiento de este en medio heterogéneo con K_2CO_3 o KF y en presencia de cloruro de trietilbencilamonio⁵⁰ y alternativamente por tratamiento en medio homogéneo con DABCO a reflujo de THF.⁵¹ El estudio mecanístico que realizan indica que la reacción transcurre como se muestra en el **Esquema 6-12**. Mecanismo propuesto para la isomerización del acetato., inicialmente existe una reacción S_N2' de la amina terciaria para dar lugar a la sal de amonio que experimenta reacción S_N2 por parte del carboxilato que conduce al producto final. Este reordenamiento tiene lugar únicamente en los derivados donde hay un sustituyente aromático en posición 3 geminal al acetoxilo.



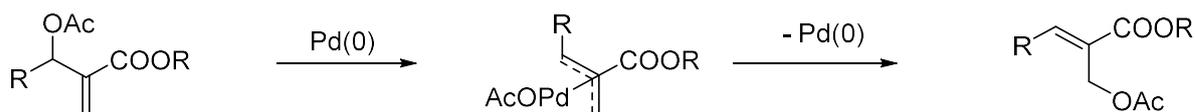
Esquema 6-12. Mecanismo propuesto para la isomerización del acetato.

En nuestro caso a pesar de que **13** es el derivado que se obtiene inicialmente por acetilación del hidroxilo alílico con anhídrido acético, el isómero **14** se produce como consecuencia de una reacción de sustitución nucleófila S_N2' , del acetato generado con el intermedio de reacción, en el que el grupo aromático se sitúa en la zona que presenta menor impedimento, como se indica en las proyecciones de Newman del **Esquema 6-13**, y así se obtiene el derivado con estereoquímica *E*.



Esquema 6-13. Proyecciones de Newman que explican la estereoquímica del acetato reordenado.

Alternativamente se probó también un método de isomerización que emplea Pd(0). Se observó como en el caso anterior presencia únicamente presencia del isómero con estereoquímica *E*. Los autores⁵² proponen el siguiente mecanismo para dicha transformación que involucra la formación de intermedios π -alilpaladio mediante adición oxidativa de acetato de alílico al paladio seguido por una eliminación reductora para dar el alqueno tri-sustituido termodinámicamente más estable.



Esquema 6-14. Mecanismo propuesto para la isomerización de del acetato vía Pd(0).

Teniendo en cuenta estos resultados se pueden plantear las siguientes conclusiones:

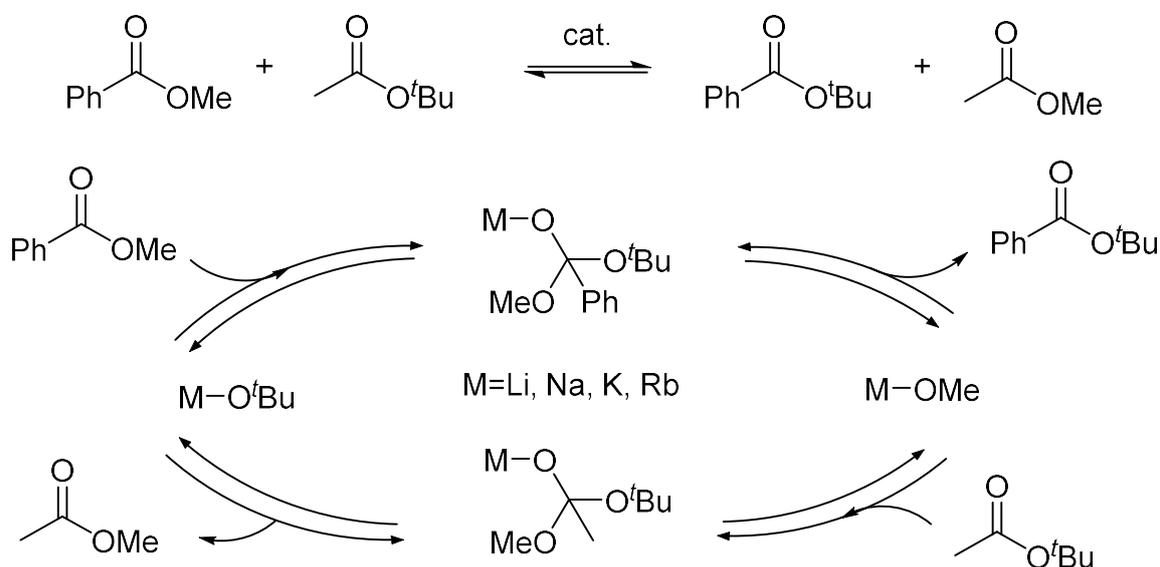
- La acetilación de los aductos de Baylis-Hillman proporciona un método eficaz de obtención de aceptores de Michael necesarios en el desarrollo de los objetivos de este trabajo.
- Aunque en ocasiones los rendimientos son bajos, los reactivos son fácilmente asequibles y pueden ser recuperados.
- La acetilación de los aductos de Baylis-Hillman cuando se emplea AcCl y Et₃N como reactivos conduce a los compuestos no reordenados mientras que cuando se utiliza Ac₂O y piridina en un principio se obtienen mezclas de acetatos isómeros que si se prolongan los tiempos de reacción evolucionan es posible la obtención del producto totalmente reordenado.

➤ Los compuestos no reordenados son fácilmente isomerizables empleándose CsF o bien Pd(PPh₃)₄ dando lugar a los aductos acetilados con doble enlace trisustituido.

REACCIONES DE TRANSESTERIFICACIÓN

Dado que la obtención del aductos de Baylis-Hillman del acrilato de *tert*-butilo es más costosa debido principalmente al largo tiempo de reacción, se procede a probar diversas reacciones de transesterificación desde el aducto de Baylis-Hillman de metilo **4** o del derivado acetilado **12** con el fin de obtener los derivados *tert*-butílicos con un rendimiento aceptable en un menor tiempo.

Gagné y colaboradores⁵³ publicaron una metodología que utiliza alcóxidos de metales alcalinos en cantidad catalítica en una reacción de intercambio de ésteres. En el siguiente esquema se detalla el ciclo catalítico entre el benzoato de metilo y el acetato de *tert*-butilo.

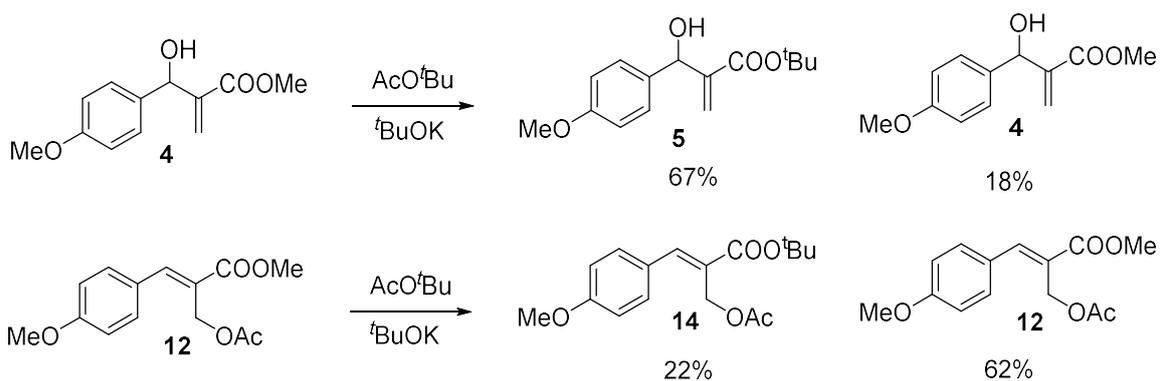


Esquema 6-15. Mecanismo propuesto para la transesterificación.

Esta reacción se realiza utilizando una línea de alto vacío con el fin de evaporar el acetato de metilo producido para desplazar el equilibrio hacia la formación del éster *tert*-butílico. Cuando se realiza la reacción con **4** mediante las condiciones

anteriormente descritas, pero poniendo el catalizador en exceso, se obtiene **5** con un 67 % recuperándose un 18% del material de partida.

Esta misma metodología se ensaya también con el acetato reordenado **12**, sin obtenerse tan buen resultado como el caso anterior ya que no se produce apenas conversión. Se recupera un 62 % del material de partida y se obtiene solamente un 22 % de **14**.



Esquema 6-16. Reacciones de transesterificación.

La metodología ha sido muy útil para intercambiar de ruta sintética cuando se precisaba obtener esteres *terc*-butílicos en el lugar de los metílicos.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Heggvik, L. R.; Fiksdahl, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2189.
- (2) Ileby, N.; Kuzma, M.; Heggvik, L. R.; Sørbye, K.; Fiksdahl, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2193.
- (3) “*Asymmetric Synthesis of β -aminoacids*”. Ichihara, O. *Tesis Doctoral*, Oxford, **1995**.
- (4) Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 6045.
- (5) G. Davies, S.; M. Garrido, N.; A. McGee, P.; P. Shilvock, J. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1999**, 3105.
- (6) Davies, S. G.; Fenwick, D. R. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1995**, 1109.
- (7) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Smith, A. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2941.
- (8) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Delgado-Ballester, S.; Kelly, P. M.; Kotchie, L. J.; Gianotti, M.; Laderas, M.; Smith, A. D. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2001**, 3112.
- (9) Schnider, P.; Koch, G.; Prétôt, R.; Wang, G.; Bohnen, F. M.; Krüger, C.; Pfaltz, A. *Chemistry – A European Journal* **1997**, *3*, 887.
- (10) Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 3680.
- (11) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1983**, *22*, 795.
- (12) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *Journal of Physical Organic Chemistry* **1990**, *3*, 285.
- (13) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 5007.
- (14) Harvey, J. N. *Faraday Discussions* **2010**, *145*, 487.
- (15) Roy, D.; Sunoj, R. B. *Chemistry – A European Journal* **2008**, *14*, 10530.
- (16) Roy, D.; Sunoj, R. B. *Organic Letters* **2007**, *9*, 4873.
- (17) Roy, D.; Patel, C.; Sunoj, R. B. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 6936.
- (18) Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 1706.
- (19) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 3980.
- (20) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Organic Letters* **2005**, *7*, 147.

- (21) Cantillo, D.; Kappe, C. O. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 8615.
- (22) Basavaiah, D.; Gownswari, V. V. L. *Synthetic Communications* **1989**, *19*, 2461.
- (23) Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653.
- (24) Basavaiah, D.; Sarma, P. K. S. *Synthetic Communications* **1990**, *20*, 1611.
- (25) Amri, H.; Rambaud, M.; Villieras, J. *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 7381.
- (26) Roth, F.; Gygax, P.; Fráter, G. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 1045.
- (27) Kataoka, T.; Iwama, T.; Kinoshita, H.; Tsujiyama, S.; Tsurukami, Y.; Iwamura, T.; Watanabe, S. *Synlett* **1999**, *1999*, 197.
- (28) Hagiwara, H.; Komatsubara, N.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 1523.
- (29) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chemical Reviews* **2003**, *103*, 811.
- (30) Wei, Y.; Shi, M. *Chemical Reviews* **2013**, *113*, 6659.
- (31) Balan, D.; Adolfsson, H. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 2329.
- (32) Rose, P. M.; Clifford, A. A.; Rayner, C. M. *Chemical Communications* **2002**, 968.
- (33) Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Saritha, B.; Shameem Sultana, S. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 5865.
- (34) Ge, S.-Q.; Hua, Y.-Y.; Xia, M. *Ultrasonics Sonochemistry* **2009**, *16*, 743.
- (35) Kundu, M. K.; Mukherjee, S. B.; Balu, N.; Padmakumar, R.; Bhat, S. V. *Synlett* **1994**, *1994*, 444.
- (36) Jeong, Y.; Ryu, J.-S. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 4183.
- (37) Chowdhury, S.; Mohan, R. S.; Scott, J. L. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2363.
- (38) Coelho, F.; Rossi, R. C. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 2797.
- (39) Corey, E. J.; Choi, S. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 2765.
- (40) Basavaiah, D.; Satyanarayana, T. *Organic Letters* **2001**, *3*, 3619.
- (41) Yang, Y.; Ma, C.; Thumar, N. J.; Hu, W. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81*, 8537.
- (42) Lawrence, N. J.; Crump, J. P.; McGown, A. T.; Hadfield, J. A. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 3939.
- (43) de Souza, R. O. M. A.; Pereira, V. L. P.; Esteves, P. M.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 5902.
- (44) Ko Hoon Kim; Hyun Seung Lee; Yu Mi Kim; Kim, J. N. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2011**, *32*.

- (45) Pathak, R.; Singh, V.; Nag, S. N.; Kanojiya, S.; Batra, S. *Synthesis* **2006**, *2006*, 813.
- (46) Cope, A. C.; Foster, T. T.; Towle, P. H. *Journal of the American Chemical Society* **1949**, *71*, 3929.
- (47) Cram, D. J.; McCarty, J. E. *Journal of the American Chemical Society* **1954**, *76*, 5740.
- (48) Cope, A. C.; Ciganek, E.; Howell, C. F.; Schweizer, E. E. *Journal of the American Chemical Society* **1960**, *82*, 4663.
- (49) “Metodología y Aplicación de la Reactividad de Aductos de Baylis-Hillman con Amiduros de Litio Quirales”. García, M. G. *Tesis Doctoral*, Salamanca, **2006**.
- (50) Basavaiah, D.; Pandiaraju, S.; Sarma, P. K. S. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 4227.
- (51) Mason, P. H.; Emslie, N. D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12001.
- (52) Park, J.; Heo, R.; Kim, J.-Y.; Yoo, B. W.; Yoon, C. M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 1195.
- (53) Stanton, M. G.; Gagné, M. R. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 8240.

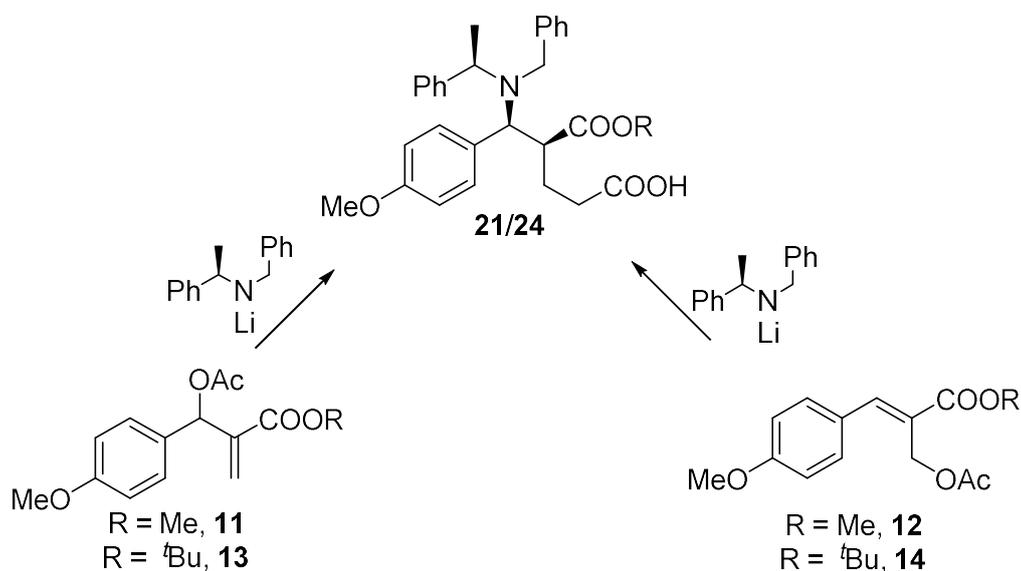
6.2 Capítulo II: Adición de Amiduros de Litio

TRATAMIENTO DE ACETATOS CON AMIDUROS DE LITIO QUIRALES.

QUIRALES.

Como ya se ha mencionado con anterioridad en los antecedentes de este trabajo, en nuestro grupo se ha iniciado el estudio de la metodología y aplicación de la reactividad de amiduros de litio quirales con diferentes sustratos. Se observó que los resultados obtenidos eran muy diferentes dependiendo del tipo de aceptores de Michael (cíclico¹ o acíclico²). La observación más destacable fueron los resultados obtenidos a partir del aducto acíclico de Baylis-Hillman derivado del benzaldehído, ya que presenta una reactividad muy diferente hasta la entonces observada.³ Por ello se propone en este trabajo sustituir el grupo fenilo por un grupo parametoxifenil para obtener esta funcionalización presente en la Ezetimiba.

Por reacción de los acetatos reordenados **12** y **14** con el amiduro quiral se obtiene con buen rendimiento, estereoselectivamente y en un sólo paso de reacción, el δ -aminoácido **21** y **24**, los cuales además presentan una agrupación β -aminoéster que nos será de utilidad para la obtención del anillo β -lactámico.

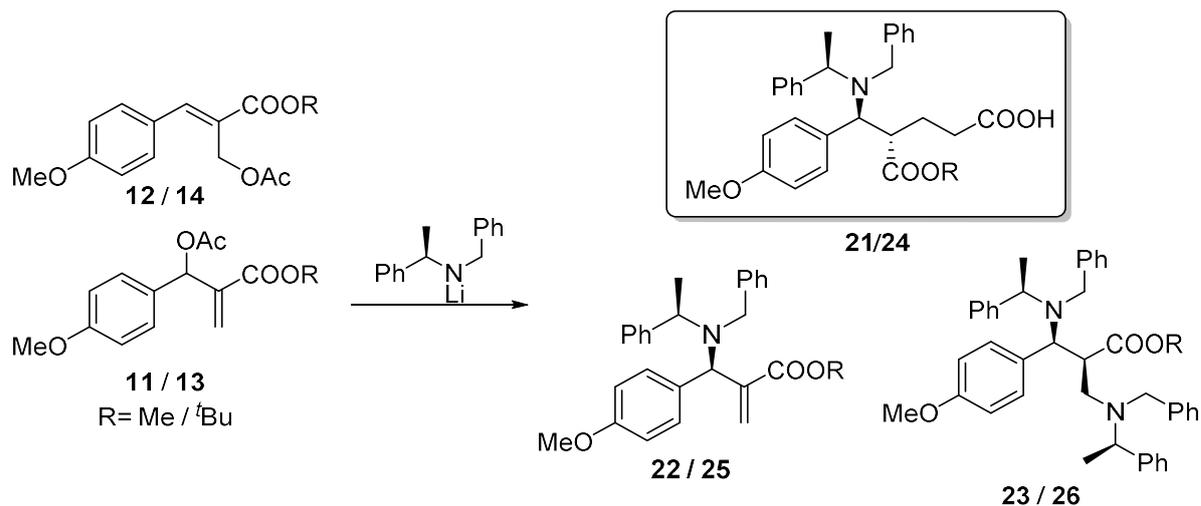


Esquema 6-17. Obtención del β -aminoéster.

La obtención del ácido XXXVI como se indica en el **Esquema 6-17**, es el resultado de una reacción dominó iniciada por un reordenamiento estereoespecífico

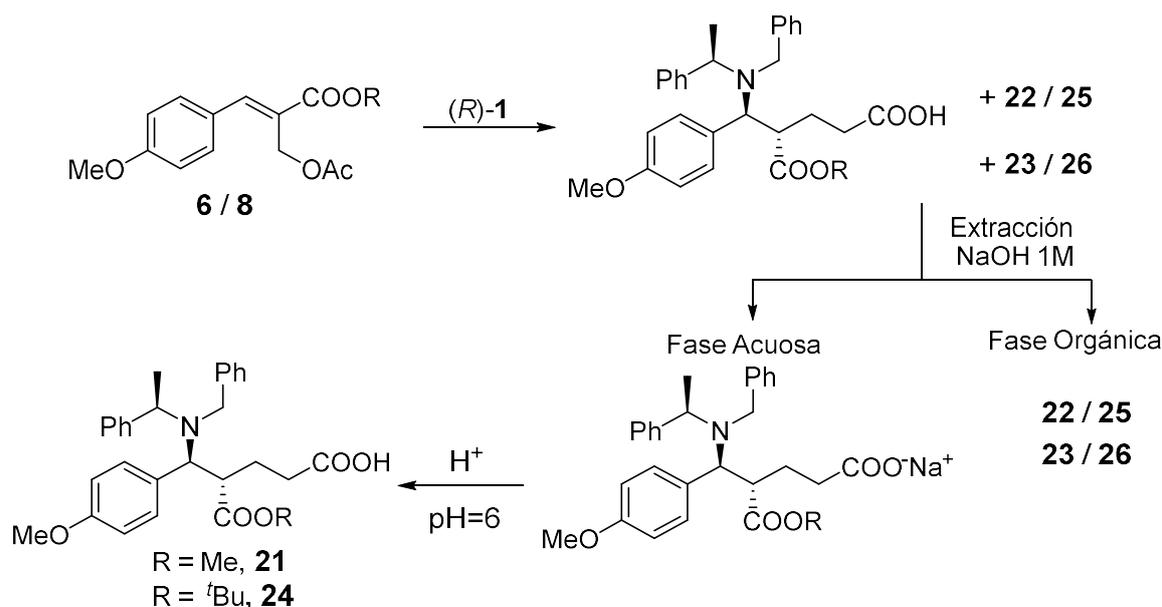
de Ireland-Claisen seguido de una adición asimétrica de Michael del amiduro utilizado como único reactivo en la reacción (vide infra).

Cuando se realizó la adición del amiduro quiral de litio (*R*)-**1** sobre una mezcla de isómeros acetilados o sobre cada uno de ellos por separado se obtuvieron los resultados que se muestran en el **Esquema 6-18**.



Esquema 6-18. Adición de (*R*)-**1** a los aductos acetilados de Baylis-Hillman.

Si la reacción se realiza con el sustrato **12** se obtienen **22** y **23** en relación 3:1 y un 58% de **21**. El compuesto **21** es el diastereoisómero mayoritario cuya estereoquímica es la que se muestra (análisis de difracción de rayos X de un derivado).^{4,5} Además, resulta muy fácil su aislamiento pues dadas sus características ácidas se extrae con facilidad de la mezcla de reacción como se indica en **Esquema 6-18**, y se puede obtener con elevada pureza óptica (>95% e.e.) por purificación cromatográfica o cristalización en mezclas de hexano éter.



Esquema 6-19. Aislamiento del δ -aminoácido.

Los experimentos de correlación bidimensional homonuclear ^1H - ^1H (COSY) y heteronuclear ^1H - ^{13}C normal (HMQC) y a larga distancia (HMBC) de **21** permiten corroborar su estructura y asignación completa de sus datos espectroscópicos. Destacan las conectividades de unos de los grupos carbonilos con el metoxilo y los hidrógenos H-4 y H-5, lo que fija la posición del éster sobre C-4. Las conectividades del carbono carboxílico con H-2 y H-3 corroboran lo anterior.

Los experimentos nOe más significativos son los que aparecen en la **Figura 6-3** indican la formación de un puente de hidrógeno intramolecular de ocho miembros entre el oxígeno carbonílico del éster y el hidrógeno del ácido. Dichos experimentos se realizaron en un derivado similar² en el que cambia la funcionalización del anillo aromático. Este cambio no afecta a la estructura de las moléculas descritas en esta memoria ya que los resultados espectroscópicos son similares a los de dicho derivado.

Al adoptar el ciclo la conformación que se indica, explican los nOes observados; la constante de acoplamiento medida para $J_{4,5} = 10,8$ Hz; y que el desplazamiento de H-3_A (2.53 ppm) y H-3_B (1.57 ppm) sea tan diferente. Esto se debe al apantallamiento que experimenta H-3_B por el grupo fenilo sobre C-5.

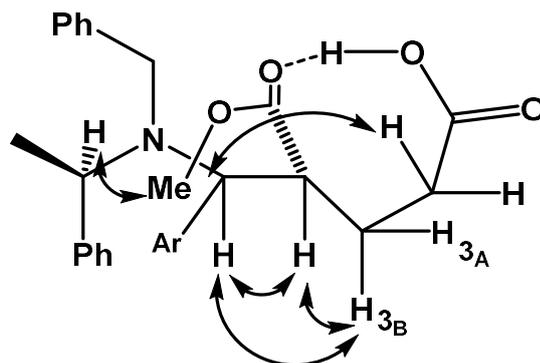
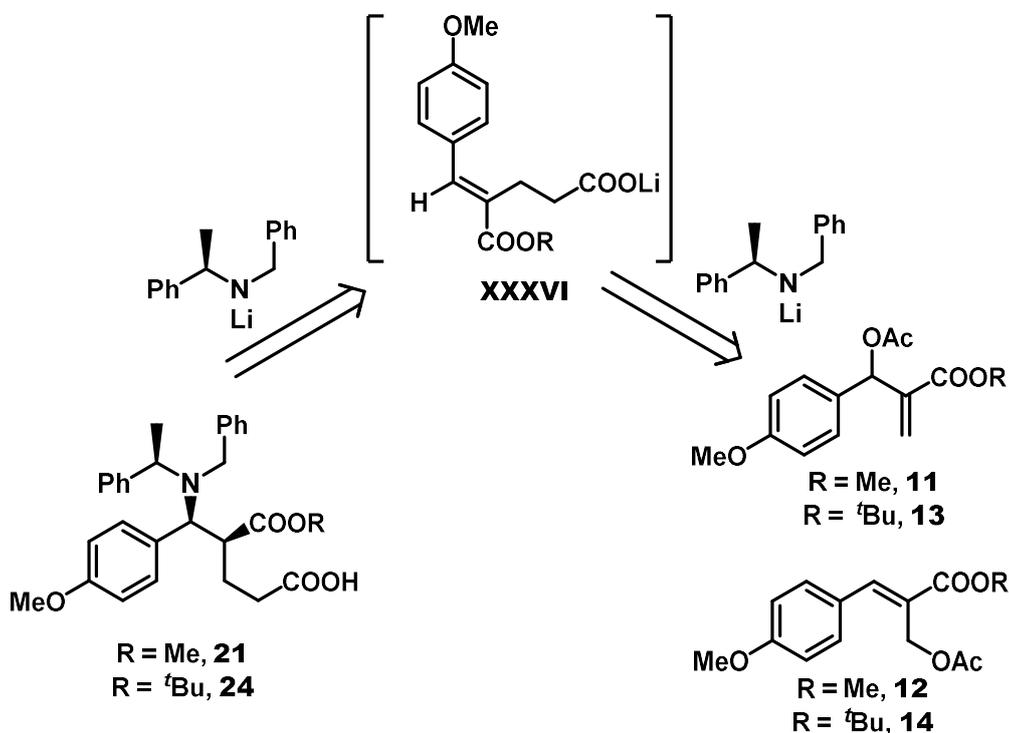


Figura 6-3. Estructura propuesta tras los experimentos nOe.

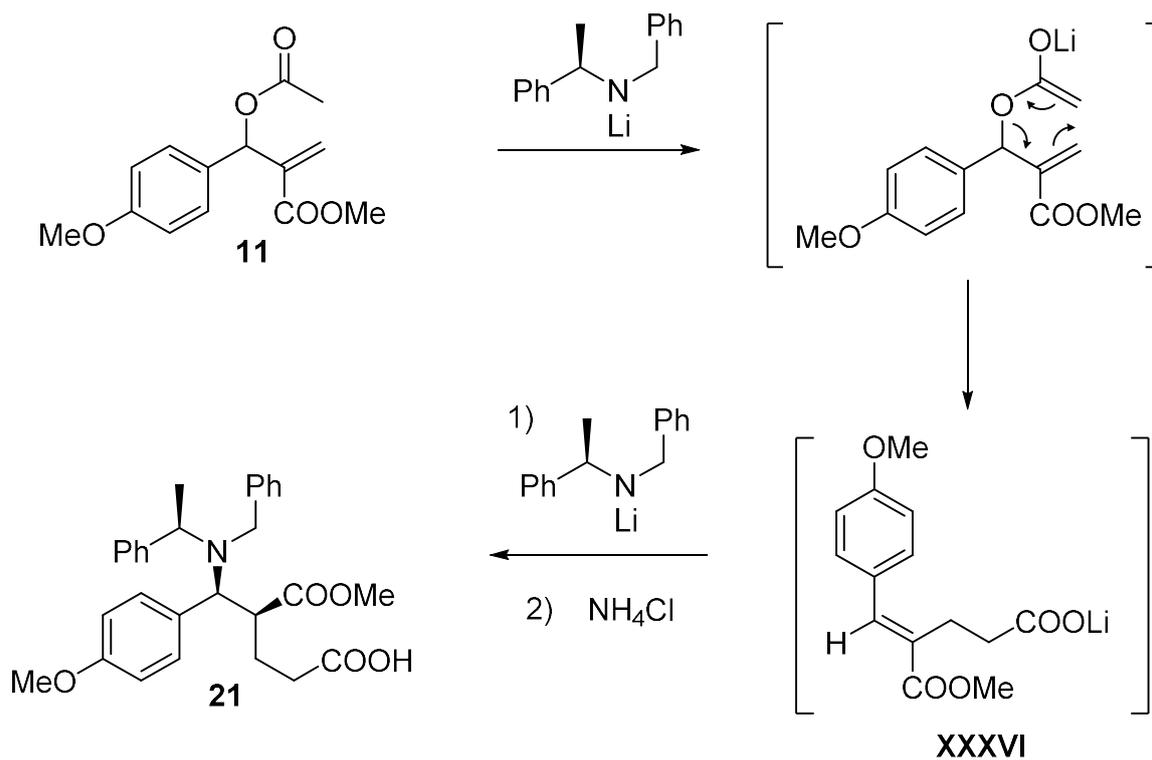
Mecanismo de la adición

Establecida la estructura del compuesto **21**, se deduce que tiene como precursor al carboxilato **XXXVI** (Esquema 6-20) que cuenta con la agrupación de *p*-metoxi-cinamato de metilo (susceptible de experimentar una adición de Michael) con un grupo carboxietilo en la posición 2, y **XXXVI** se genera a partir de los acetatos **12** y/o **14** por tratamiento con una base.

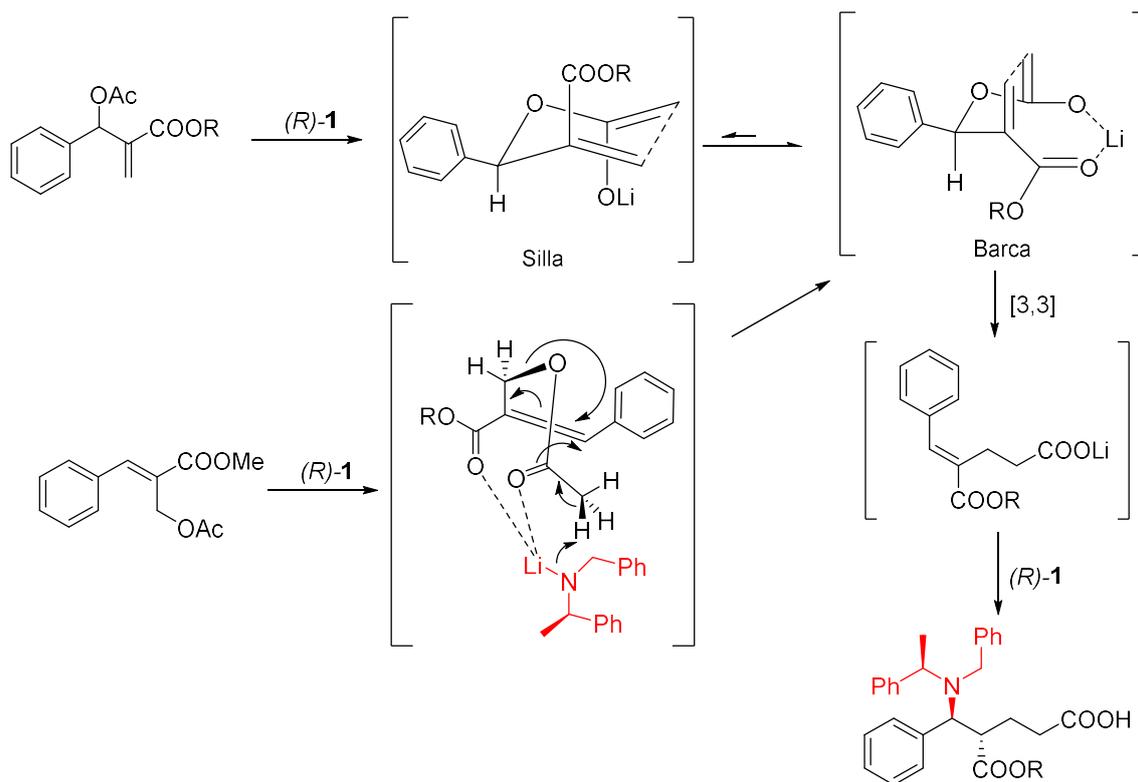


Esquema 6-20. Mecanismo propuesto para la formación del δ -aminoácido.

La obtención del intermedio **XXXVI** a partir de **11** se puede explicar fácilmente por una reacción de reordenamiento de Ireland-Claisen.⁶



Esquema 6-21. Mecanismo propuesto para la obtención del δ -aminoácido.



Esquema 6-22. Estado de transición propuesto para la obtención del δ -aminoácido.

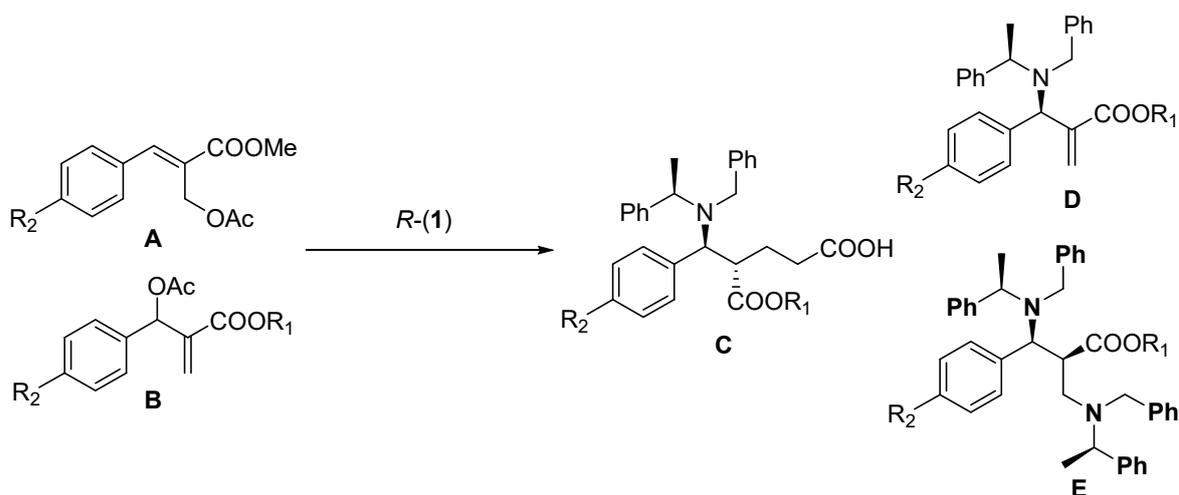
El estado de transición de barca en el enolato está favorecido por dos razones:

➤ El grupo metoxicarbonilo se aleja del grupo aromático voluminoso con la consiguiente relajación estérica.

➤ Este fenómeno permite la quelatación del litio con el oxígeno carbonílico del grupo metoxicarbonilo.

Estos dos hechos explican que se obtenga la estereoquímica *E* necesaria para experimentar la adición estereoselectiva de Michael.

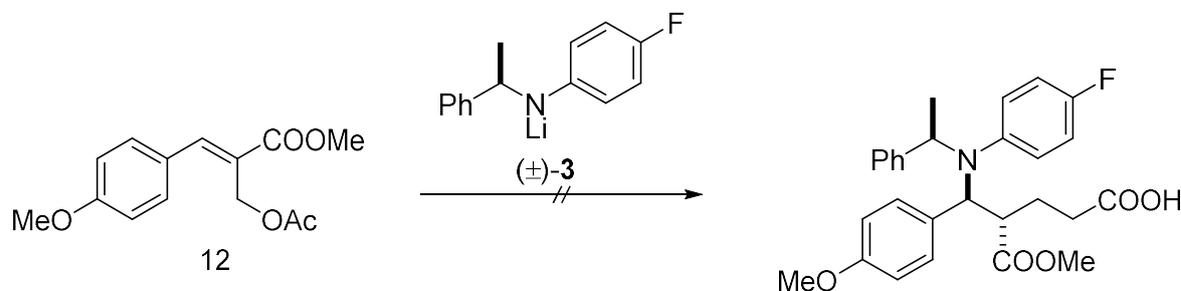
En todos los casos la reacción se lleva a cabo preparando el amiduro de litio *R*-(1) (3.6 eq) a -78°C por adición de *n*-BuLi 1.6M sobre la amina disuelta en THF, y a continuación se adiciona (vía cánula) sobre el aducto de Baylis-Hillman acetilado disuelto en el mismo disolvente.



Entrada	A	B	R ₁	R ₂	C/(%)	D/(%)	E/(%)
1	12	-	Me	OMe	21/(58)	22/(4)	23/(11)
2	14	-	^t Bu	OMe	24/(59)	25/(3)	26/(12)
3	-	11	Me	OMe	24/(33)	-	26/(43)
4	16	-	Me	OBn	27/(62)	-	28/(11)
5	18	-	^t Bu	OBn	21/(67)	-	21/(3)
6	19	-	Me	H	31/(61)	-	32/(31)
7	20	-	^t Bu	H	33/(62)	35/(58)	45/(58)

Tabla 6-3. Reacciones de adición de *R*-(1) a diversos sustratos.

El resto de compuestos obtenidos por reacción de *R*-(1) con los diferentes derivados acetilados de Baylis-Hillman se muestran en la siguiente tabla, si bien solo se indica el rendimiento del producto mayoritario de reacción una vez separado de la mezcla.



Esquema 6-23. Ensayo empleando el amiduro derivado de **3**.

Alternativamente, se hace otro ensayo empleando otro derivado del amiduro de litio derivado de la amina **3** que incorpora el anillo aromático fluorado presente en la Ezetimiba (Véase Capítulo III) y así poder incorporar dicho anillo en uno de los primeros pasos de la ruta sintética. Esta incorporación facilitaría en gran medida la síntesis al tener diferenciados químicamente los radicales unidos al átomo nitrógeno pudiéndose funcionalizar independientemente cada uno de ellos. Desafortunadamente, cuando se realizaron todos los ensayos en ningún caso se pudo aislar el δ -aminoácido objetivo aislándose siempre el material de partida sin reaccionar. Este fenómeno se achaca a la electronegatividad propia del átomo de flúor que cambia drásticamente la densidad electrónica presente en el anillo aromático y en su caso favorece la reacción de retro-Michael.

BIBLIOGRAFÍA

(1) “*Síntesis Asimetría de β -Aminoácidos Ciclopentánicos vía Adición de Amiduros de Litio Quirales y Resolución Cinética Paralela*”. El Hammoumi, M. *Tesis Doctoral*, Salamanca, **2002**.

(2) “*Metodología y Aplicación de la Reactividad de Aductos de Baylis-Hillman con Amiduros de Litio Quirales*”. García, M. G. *Tesis Doctoral*, Salamanca, **2006**.

(3) Garrido, N. M.; García, M.; Díez, D.; Sánchez, M. R.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Organic Letters* **2008**, *10*, 1687.

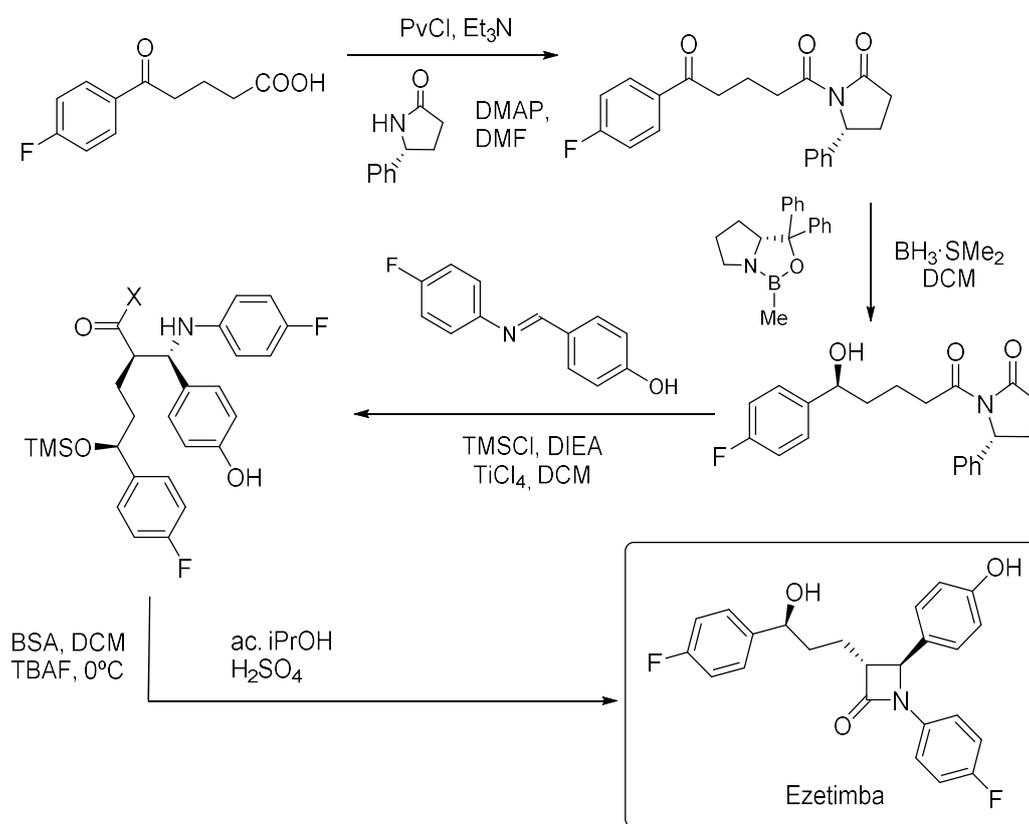
(4) “*Síntesis Asimétrica De Productos Piperídínicos De Aplicación En Biomedicina*”. Casado, M. R. S. *Tesis Doctoral*, Salamanca, **2011**.

(5) Garrido, N. M.; Rosa Sánchez, M.; Díez, D.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 872.

(6) Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *Journal of the American Chemical Society* **1972**, *94*, 5897.

6.3 Capítulo III. Ezetimiba

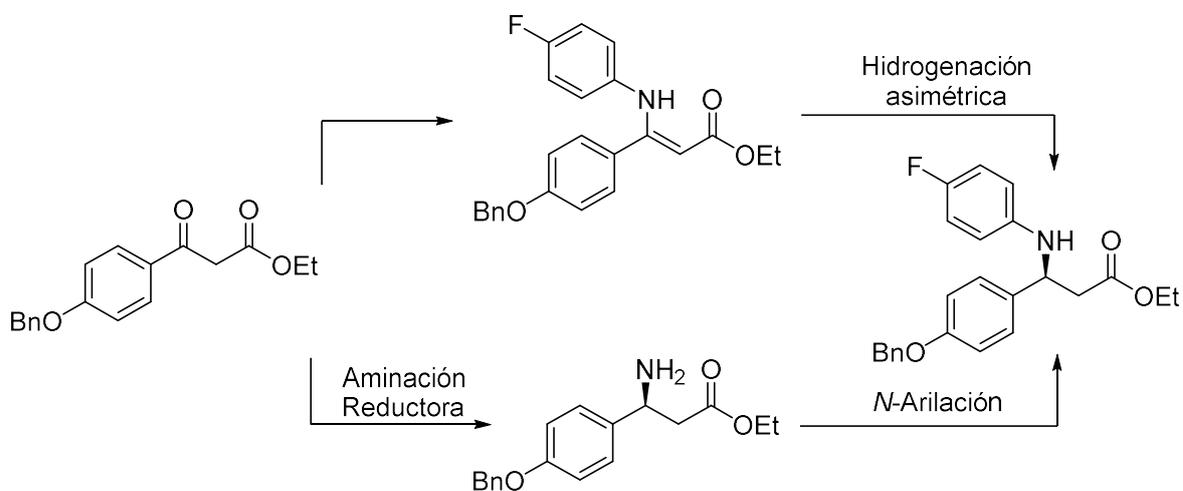
A parte de las síntesis mencionadas en la introducción de esta memoria se describen otras síntesis asimétricas de Ezetimiba (**Esquema 6-24**). Algunas de ellas se han llevado a cabo vía condensación mediante el uso de la oxazolidinona de Evans como auxiliar quiral para establecer la estereoquímica correcta en el anillo β -lactámico. La estereoquímica (*S*) del hidroxilo de la cadena lateral se obtiene mediante una reducción con la oxazaborolidina de Corey.¹⁻³ Como ejemplo ponemos la desarrollada por Davis y colaboradores.⁴



Esquema 6-24. Ruta sintética para la obtención de Ezetimiba.

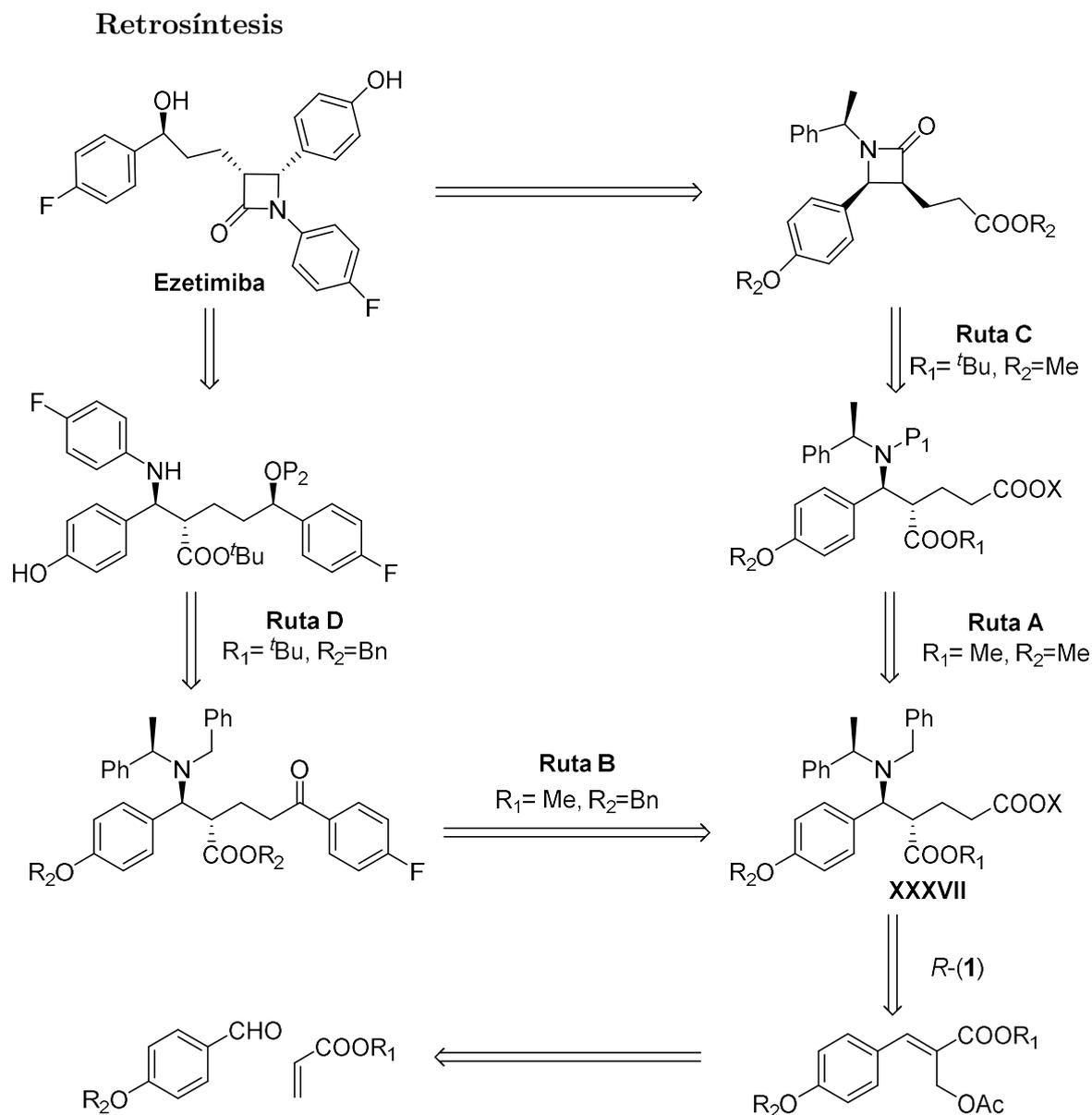
Busscher y colaboradores⁵ investigaron dos rutas para la preparación de un *N*-aril β -aminoácido, precursor de la Ezetimiba. La primera vía produce una *N*-aril enamina a través de hidrogenación catalítica asimétrica con Rh o Ir dando el producto con una enantioselectividad moderada. La otra ruta implica una aminación reductora asimétrica del β -cetoéster que produce el β -aminoéster con un alto rendimiento y 97% de e.e. Este compuesto puede ser convertido en el precursor de

Ezetimiba a través de una *N*-arilación con 4-bromo-fluorobenceno catalizada por Cu. El β -aminoéster se aisló con un rendimiento del 80 % y 97 % de e.e.



Esquema 6-25. Obtención del intermedio descrito por Busscher.

En vista que los compuestos encontrados con actividad hipolipemiante análogos de Ezetimiba y poder realizar un adecuado estudio de relación estructura y actividad (SAR), se propone el esquema retrosintético siguiente, donde de muestra el acceso a Ezetimiba y, lo que es más interesante, las posibles manipulaciones para obtener derivados de estructuras similares.

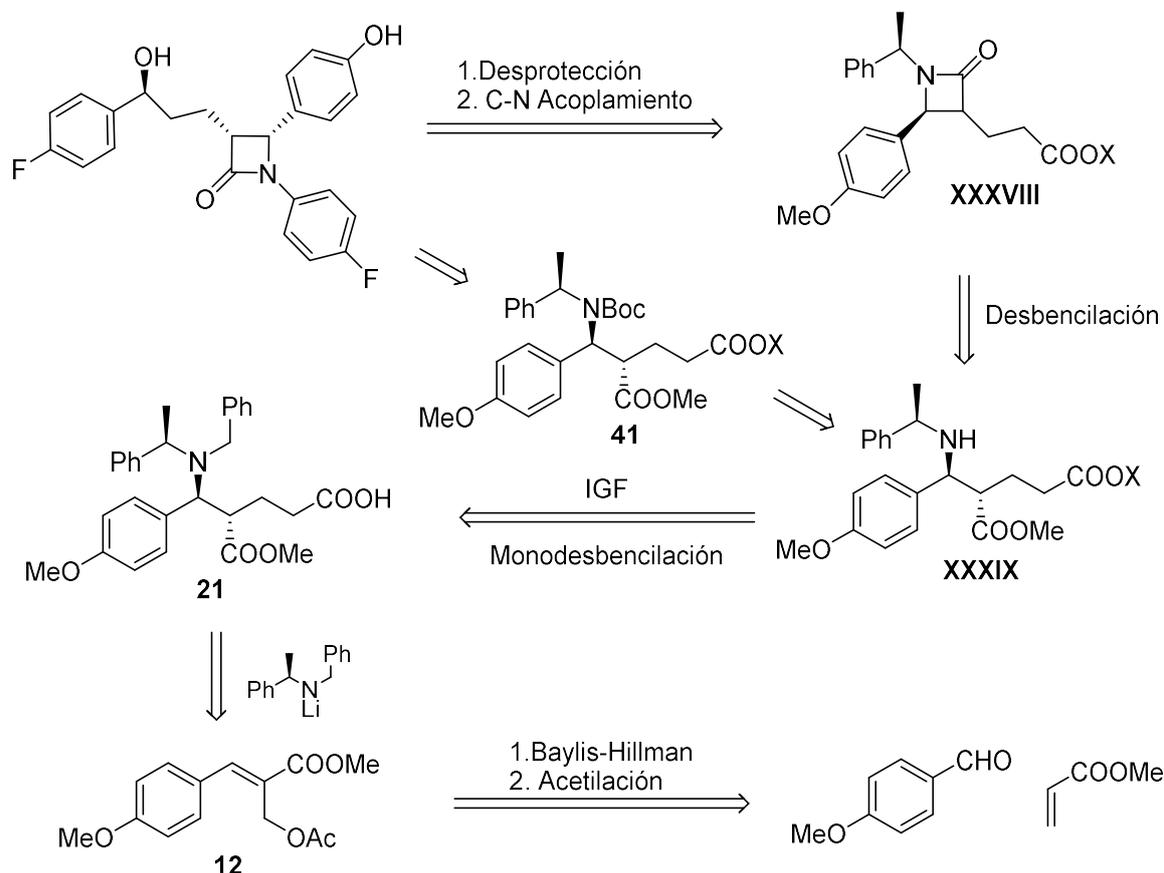


Esquema 6-26. Esquema retrosintético propuesto para la obtención de Ezetimiba y derivados.

Para la obtención de Ezetimiba y derivados, postulamos diversas rutas retrosintéticas. Todas ellas provienen de una reacción dominó asimétrica que nos permite obtener el δ -aminoácido **XXXVII** enantioselectivamente. Esencialmente, las diferentes rutas varían en los correspondientes grupos unidos al hidroxilo aromático y al ácido carboxílico, que permite llevar a cabo estrategias sintéticas alternativas y que complementan la funcionalidad de los compuestos obtenidos y por tanto amplían su utilidad sintética.

RUTA A: Síntesis del derivado *N*-Boc protegido 41 vía acrilato de metilo y *p*-anisaldehído.

La Ruta A consiste en el utilizar como materiales de partida el éster metílico y el anillo aromático metoxilado.

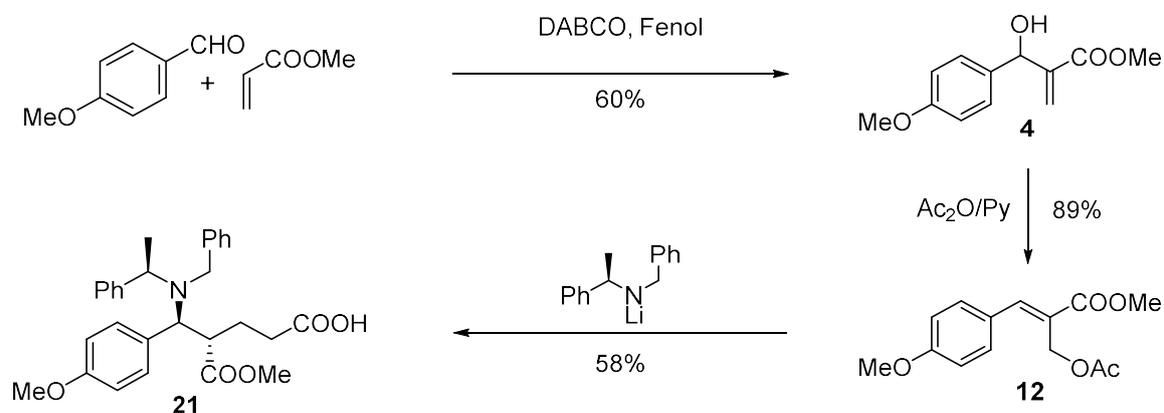


Esquema 6-27. Retrosíntesis Propuesta para la Ruta A.

En la Ruta A la se pretende acceder a la Ezetimiba desde la β -lactama **XXXIX** mediante reacciones de desbenzación y posterior acoplamiento de Baylis-Hillman para incorporar la función aromática, así como la funcionalización de la cadena lateral. La β -lactama **XXXVIII** se obtiene mediante el acoplamiento del aminoéster **XXXIX** que a su vez se puede conseguir vía reacciones de esterificación ortogonal del ácido desde el δ -aminoácido **21** cuya obtención se ha comentado previamente en el capítulo I y se muestra en el Esquema 6-27.

Síntesis del δ -aminoácido **21**

El δ -aminoácido **21** se obtiene a través de la secuencia de reacciones que se muestra en el esquema siguiente:

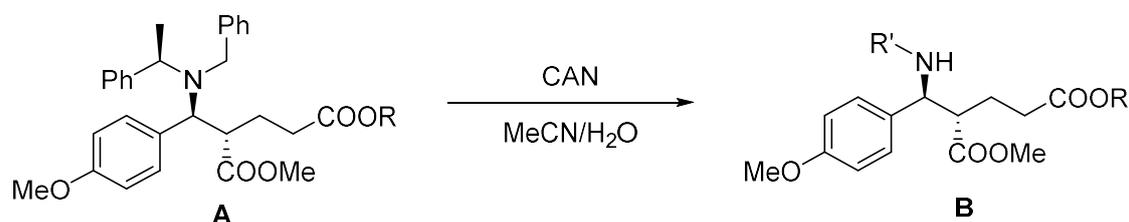


Esquema 6-28. Obtención del δ -aminoácido a partir del *p*-anisaldehído.

A partir del aducto de Baylis-Hillman **4** se produce una reacción de acetilación que a su vez nos produce un aceptor de Michael **12** en un sólo paso. La adición del amiduro de litio quiral *R*-(**1**) nos conduce estereoselectivamente al δ -aminoácido **21** con un rendimiento global del 31%.

REACCIONES DE DESBENCILACIÓN

El siguiente paso es realizar la desprotección en la amina para poder obtener la β -lactama.



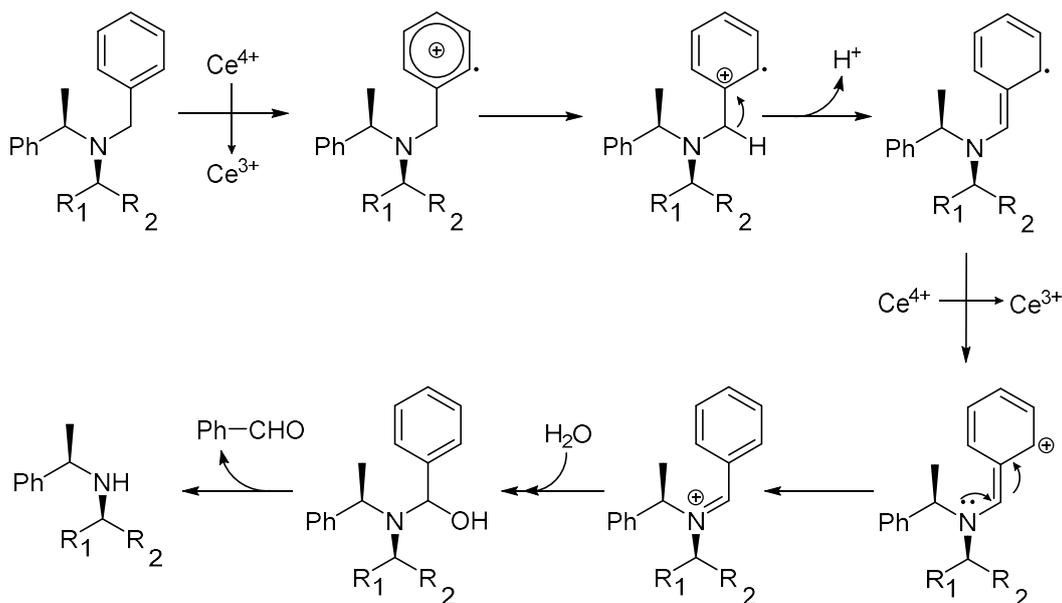
ENTRADA	R	A	Tiempo/min	B(%)
1	<i>t</i> Bu	21	240	39 (58)
2	<i>t</i> Bu	36	15	39 (88)
3	H	21	15	37 (97)

Tabla 6-4. Reacciones de desbencilación.

En este paso se estudian las reacciones de desbencilación del ácido **21** y **36** que está derivatizado como éster *tert*-butílico, cuyo proceso de obtención se indica más adelante en este trabajo. En un principio se prueban las condiciones descritas de un trabajo anterior⁶ con sustratos análogos en el cual se empleaban 4,0 equivalentes de CAN disueltos en acetonitrilo y agua en relación 5:1 durante 4 h. Tras analizar los productos de reacción se observa que en estas condiciones se obtienen dos productos, el producto de monodesbencilación **37** con un rendimiento de 58,8% y el de oxidación completa **39** con 26,8% (**Entrada 1**).

Se decide acortar el tiempo de reacción a 15 minutos y se consigue aislar únicamente el producto monobencilado **38** con un rendimiento de 88 %, para el compuesto **37** se obtiene 97% (**Entradas 2 y 3**).

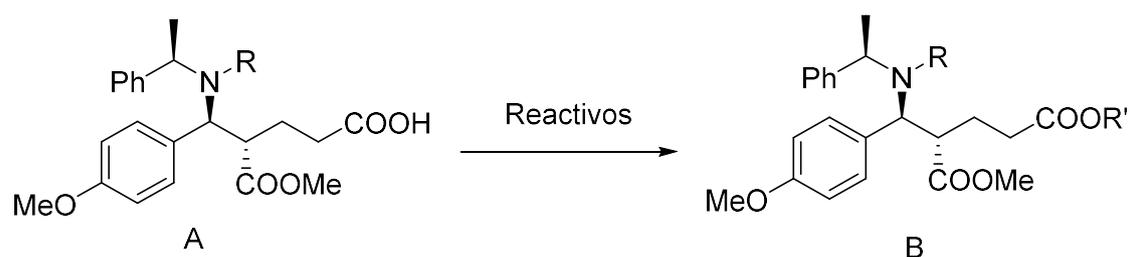
El mecanismo de esta desbencilación se explica mediante una transferencia monoeléctrica desde el reactivo oxidante.^{7,8} En un primer estadio se forma un catión radical que se estabiliza por la pérdida de un protón. Seguidamente se produce una nueva transferencia electrónica que permite evolucionar al sistema formándose una sal de iminio. Dicha sal sufre un ataque nucleofílico del agua formando un aminal que se descompone en la amina monodesbencilada y benzaldehído (**Esquema 6-29**).



Esquema 6-29. Mecanismo propuesto para la desbencilación.

Reacciones de Esterificación.

Con el fin de tener una funcionalización ortogonal en la molécula que permita una reactividad independiente de cada grupo funcional se decide esterificar el grupo carboxilo con diferentes grupos, principalmente el *terc*-butílico. Estas reacciones se prueban tanto en el derivado dibencilado **21** como con el monobencilado **37** (Tabla 6-5).



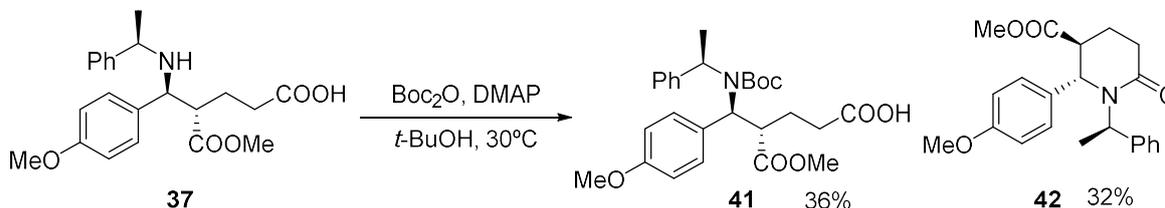
ENTRADA	R	R'	REACTIVOS	A/(%)	B/(%)
1	Bn	TBDMS	TBDMSCl, Imidazol	-	40/(95)
2	H	^t Bu	H ₂ SO ₄ , Isobutileno	37/(56)	38/(41)
3	H	^t Bu	ATFA, ^t BuOH	37/(100)	-
4	H	^t Bu	Boc ₂ O, DMAP, ^t BuOH	-	[a]

Tabla 6-5. Resultados de las reacciones de esterificación.

[a] Resultados que se muestran en el Esquema 6-30.

El éster *terc*-butílico se obtiene fácilmente cuando se emplea isobutileno y H₂SO₄ catalítico. Aunque no se logre una conversión completa del ácido **21** este método se considera bueno debido a que se recupera gran parte del material de partida que se puede esterificar nuevamente. En el espectro de RMN ¹H de **38** se observa la aparición de una señal característica de éster *terc*-butílico a 1.42 ppm.

Cuando se trató **37** con Boc_2O , DMAP, *t*-BuOH se observó que no se produce el éster *tert*-butílico deseado apareciendo un nuevo ácido carboxílico, **41** y una piperidona **42** en relación 1:1.



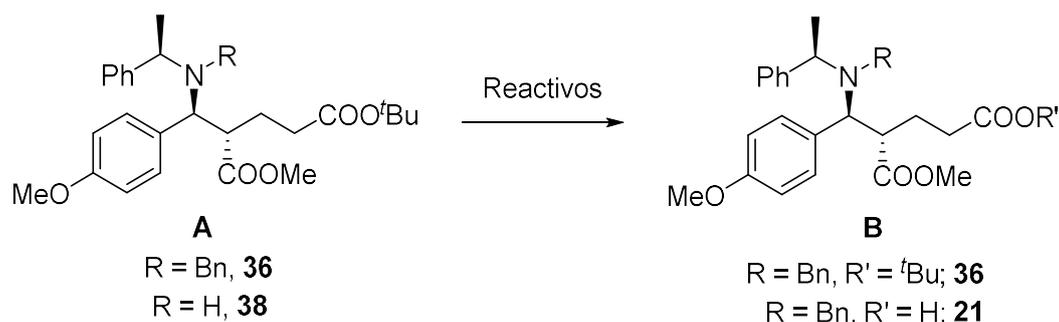
Esquema 6-30. Intento de esterificación.

La piperidona **42** es un producto muy interesante cuya reactividad y la de otros análogos ya ha sido explotada en nuestro grupo de investigación cuando se hace un acoplamiento lactámico de un análogo de **37**.⁹ La piperidona es un buen precursor de ácido piperidin-2,3-dicarboxílico,⁶ dada la facilidad de transformar el anillo aromático oxigenado en ácido carboxílico. Mientras que el derivado **41** puede ser interesante al tener el átomo de nitrógeno ortogonalmente protegido.

Se prueba también la obtención del sililéster **40** a partir de **21**. Esta reacción transcurre con un rendimiento excelente. El producto **40** se caracteriza fácilmente por RMN ^1H debido a la aparición de una señal a 0.28 ppm (s, 6H; $\text{Me}_2\text{-Si}$) característica de 2 grupos metilo sobre un átomo de silicio.

Reacciones de Saponificación.

Para proceder a un acoplamiento lactámico entre el grupo ácido y el amino se ensayan diferentes reacciones de saponificación del éster metílico. Se trata al compuesto **36** y a su derivado monodesbencilado **38** con $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ sin observarse cambio en su estructura, pero cuando se trata **36** con KOH sorprendentemente se hidroliza el éster *tert*-butílico obteniéndose el δ -aminoácido **21**. Posiblemente este fenómeno se deba a la congestión estérica en la que se afecta al grupo metoxicarbonilo.

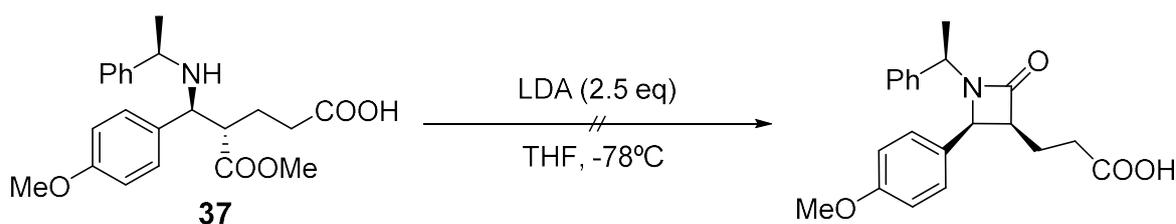


ENTRADA	R	R'	REACTIVOS	%A	%B
1	Bn	^t Bu	LiOH · H ₂ O	97,1	-
2	H	^t Bu	LiOH · H ₂ O	100	-
3	Bn	H	KOH · MeOH	-	75

Tabla 6-6. Reacciones de saponificación.

Intento de obtención de la β -Lactama.

Para lograr la β -Lactama objetivo también se prueba una desprotonación con una base no nucleófila, LDA, intentando que el amiduro formado en el medio de reacción ataque al grupo éster formando un ciclo β -lactámico. Al realizar la desprotonación a baja temperatura no se aísla ningún producto identificable.



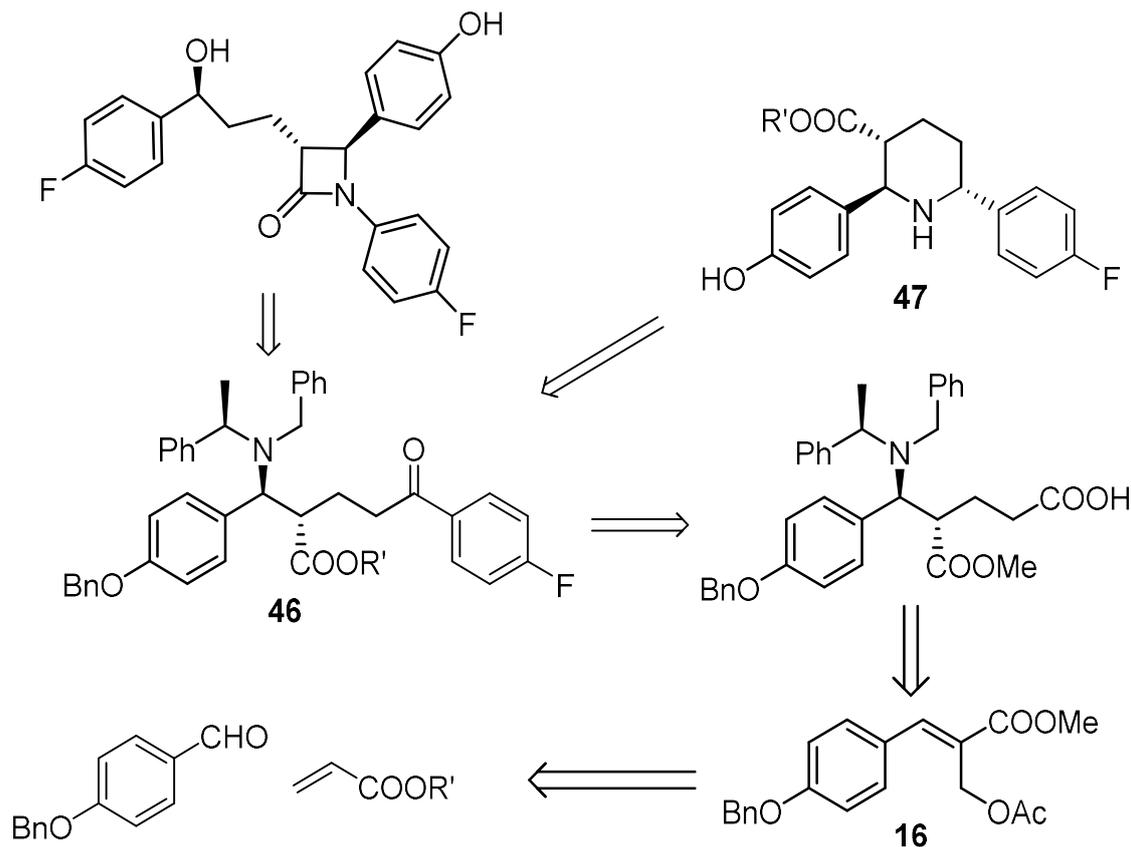
Esquema 6-31. Intento de acoplamiento β -lactámico directo.

Debido a los problemas descritos en esta secuencia de reacciones se decide cambiar la funcionalización de los grupos carboxilos. No obstante, se describe la síntesis del derivado *N*-Boc protegido **41**, al cual, se le pueden aplicar nuevas estrategias sintéticas encaminadas hacia la síntesis de Ezetimiba, como pueden ser las reacciones de hidrogenólisis y posterior ciclación hacia la β -lactama.

Ruta B: Síntesis de piperidinas 2,3,6-trisustituidas vía acrilato de metilo y *p*-benciloxibenzaldehído.

En esta ruta que se lleva a cabo paralelamente con la anterior. Se pretende utilizar un grupo bencilo como protector del hidroxilo aromático para facilitar su eliminación en la reacción de hidrogenólisis, como se comenta más adelante en esta memoria, los intentos de liberar el fenol a partir de metoxi-derivado han sido infructuosos, pero como se detalla continuación, la Ruta B adolece del problema en la hidrólisis del éster metílico, pero permite obtener piperidinas trisustituidas con facilidad.

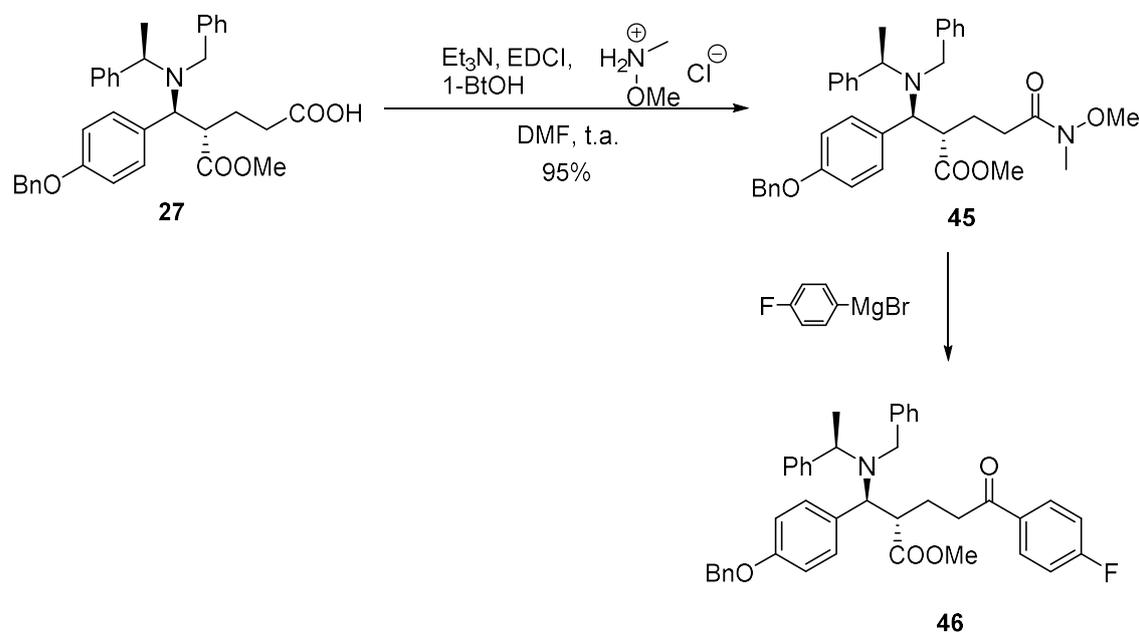
Retrosíntesis Ruta B.



Esquema 6-32. Retrosíntesis Ruta B.

Obtención de la cetona **46**

La obtención de la cetona **46** se realiza mediante la metodología de formación de cetonas de Weinreb.¹⁰ Para ello nos aprovechamos de la función ácido carboxílico presente en el δ -aminoácido **27** realizando un acoplamiento peptídico con el hidrocloreuro de *N,O*-dimetilhidroxilamina¹¹ obteniéndose la correspondiente amida de Weinreb **45**. Esta amida se trata con bromuro de *p*-fluorofenilmagnesio a baja temperatura obteniéndose la cetona **46** con excelente rendimiento. La cetona se caracteriza mediante espectroscopia de RMN ¹³C con una señal a 198,19 (C, C-1= ppm característica de cetonas aromáticas.

Esquema 6-33. Obtención de la cetona **46**.

Se realiza una secuencia similar que en la ruta anterior utilizando ahora en la reacción de Baylis-Hillman *p*-benciloxibenzaldehído. Se consigue obtener el δ -aminoácido **27** con un 95% de rendimiento. A partir del δ -aminoácido **27** se obtiene la amida de Weinreb **45** que mediante el posterior tratamiento con bromuro de *p*-fluorofenilmagnesio conduce a la correspondiente cetona **46** con un rendimiento del 97 %. Los datos espectroscópicos nos revelan la aparición de una señal en el espectro

^1H 7.92 ppm (dd, $J = 5.5, 8.8$ Hz, 1H). además, también aparece en el ^{13}C 198.19 (C, C-1) características de cetona aromáticas.

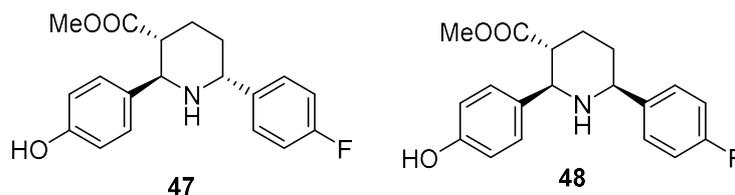
REACCIONES DE DESBENCILACION.



ENTRADA	REACTIVOS	%A	%B
1	H ₂ / Pd-C EtOH	97,1	-
2	H ₂ / Pd-C AcOH	100	-
3	Formiato	-	75

Tabla 6-7. Reacciones de hidrogenólisis.

Cuando se emplea etanol como disolvente se recupera el material de partida sin reaccionar. Al emplear formiato amónico como agente reductor se consigue aislar dos piperidinas trisustituidas **47/48** en relación 3:1.



La estereoquímica relativa en estos compuestos se explica por la tensión A^{1,3} que se puede observar en la **Figura 6-4**. Este fenómeno permite una conformación del anillo estéricamente favorable que facilita la adición del hidrogeno por una cara frente a otra.

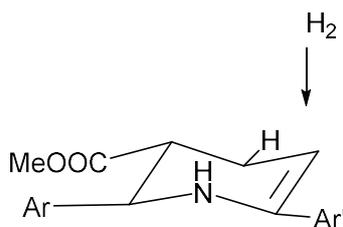


Figura 6-4. Explicación de la estereoquímica.

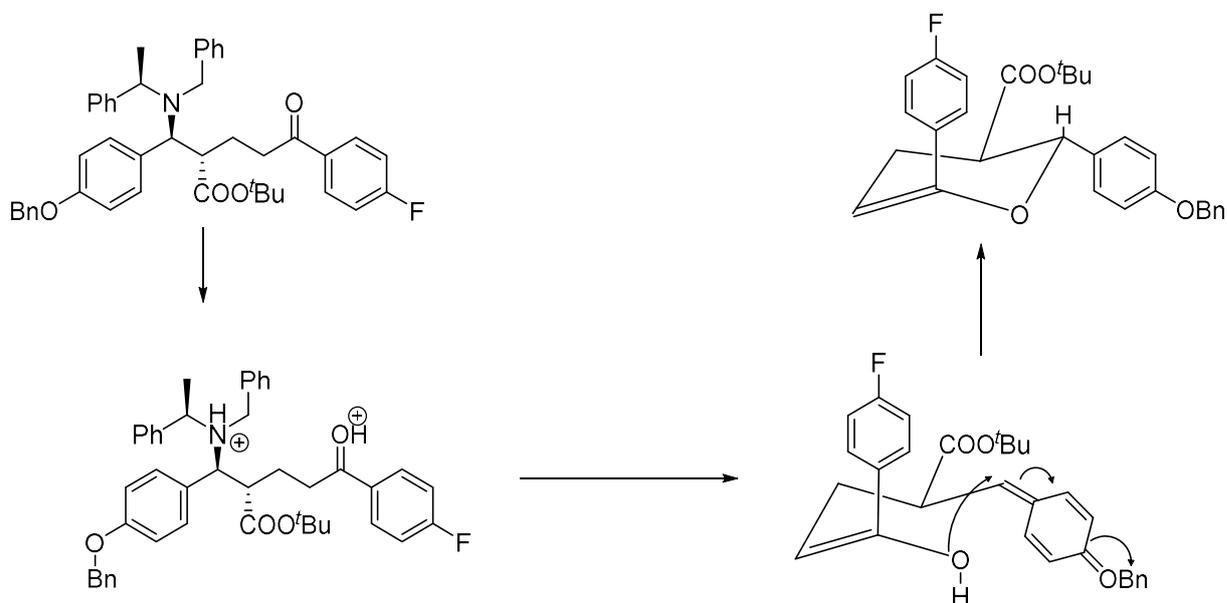
PROTECCIÓN DE LA CETONA

Una vez analizados los productos piperidínicos se procede a la protección de la cetona **46** en forma de cetal cíclico con etilenglicol empleando 1,0 equivalente de *p*-TsOH como catalizador en un sistema de destilación Dean-Stark.



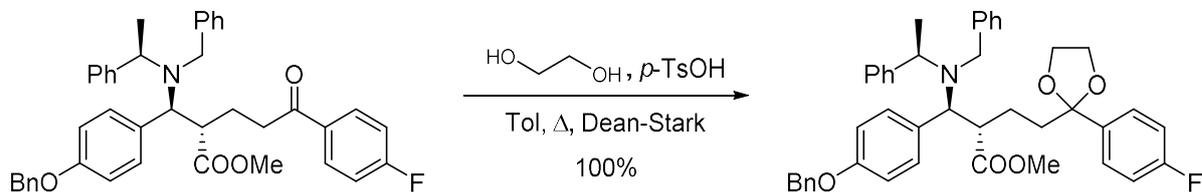
Esquema 6-34. Protección de la cetona.

El producto cíclico **71** se postula mediante el siguiente mecanismo.



Esquema 6-35. Mecanismo para la obtención de 71.

Se produce una reacción retro-Michael al captar un protón la función amina seguido de un ataque nucleófilo del oxígeno carbonílico formándose así el ciclo de seis miembros con estereoquímica *trans* de los anillos aromáticos.



Esquema 6-36. Obtención de 51.

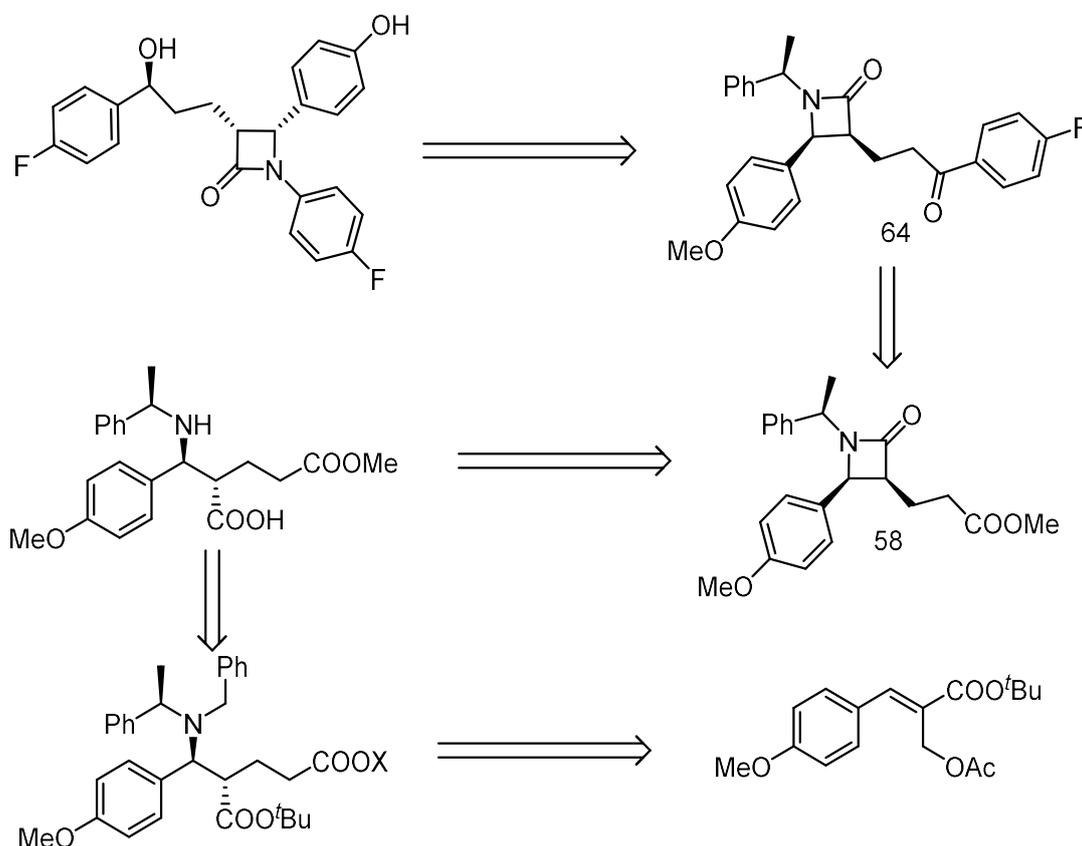
En consecuencia, se decide realizar otro ensayo de protección a la cetona **46** reduciendo la cantidad de *p*-TsOH siendo en este caso 0,2 equivalentes, En este caso se obtiene el producto de protección 51 con rendimiento cuantitativo.

Las dificultades encontradas en las reacciones de hidrogenólisis, pero fundamentalmente la dificultad para hidrolizar el éster metílico nos lleva a utilizar acrilato de *tert*-butilo como se indica a continuación en la siguiente ruta.

Ruta C: Síntesis Asimétrica De β -Lactamas Altamente Sustituidas vía Acrilato De *tert*-Butilo y *p*-Anisaldehído

Debido a que no se puede obtener fácilmente el β -aminoácido precursor de la β -lactama objetivo se decide cambiar la ruta sintética. Para ello se modifica la funcionalización del éster metílico sustituyéndolo por un éster *tert*-butilico. El éster *tert*-butilico se puede liberar selectivamente en medio ácido y además pensamos que no existirán los problemas estéricos como en los casos anteriores al ser la liberación del grupo ácido mecanísticamente diferente.

Retrosíntesis Ruta C



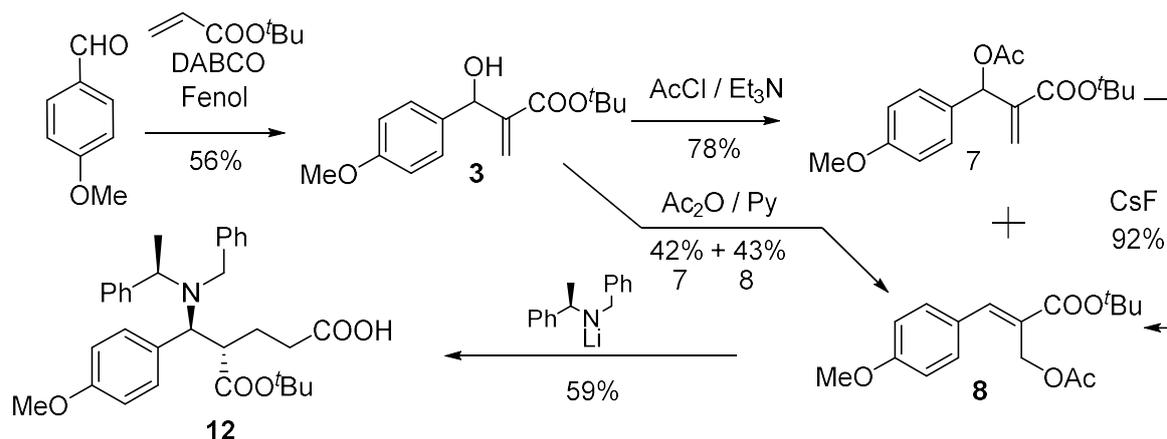
Esquema 6-37. Retrosíntesis de Ezetimiba mediante la ruta C.

En este caso la Ezetimiba se obtendría mediante un intermedio que ya incorpora la cadena lateral ya funcionalizada y el ciclo β -lactámico. La β -lactama **58** es asequible a partir del β -aminoácido monodesbencilado. Este aminoácido se

consigue a partir de un δ -aminoácido, mediante diversas transformaciones sencillas que involucran cambios en los grupos funcionales de dicho compuesto. El δ -aminoácido **55** se obtiene vía adición de amiduro de lito quirral (*R*)-**1** sobre un aducto de Baylis-Hillman acetilado reordenado, lógicamente, la obtención de este producto se produce vía acetilación del aducto de Baylis-Hillman.

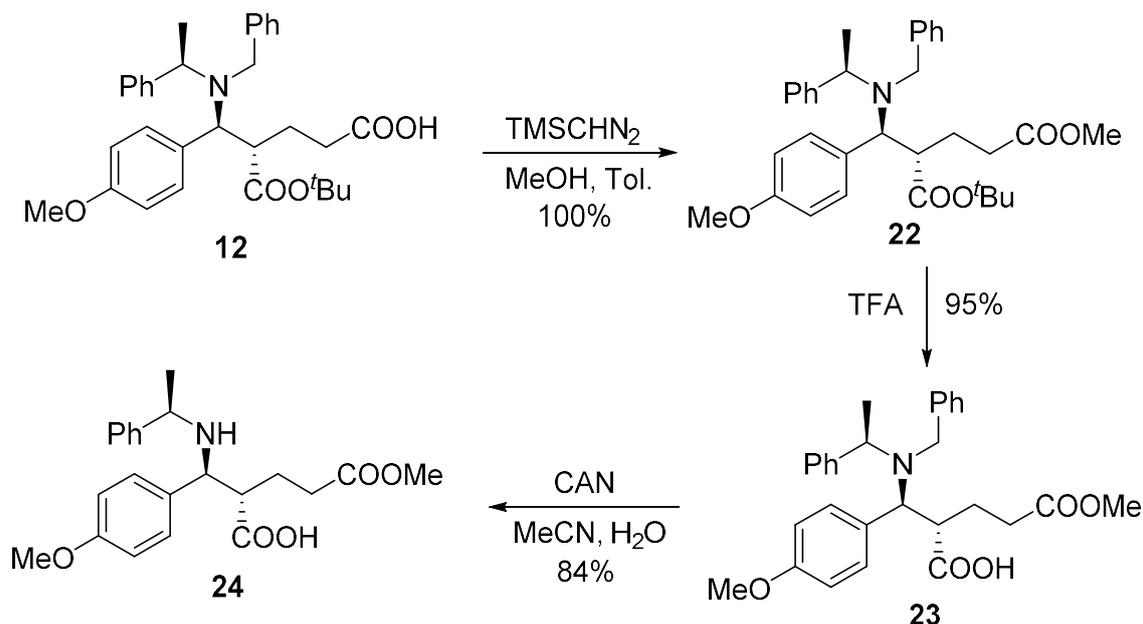
Es interesante comentar que como se verá en la sección de docking de esta memoria se discute sobre posibles análogos de la Ezetimiba, encontrando el compuesto **58** como un derivado con propiedades interesantes y, por lo tanto, constituye ya un objetivo sintético.

Por una secuencia de reacciones análogas a las descritas para la obtención del β -aminoéster de metilo se obtiene el β -aminoéster de *tert*-butilo análogo.



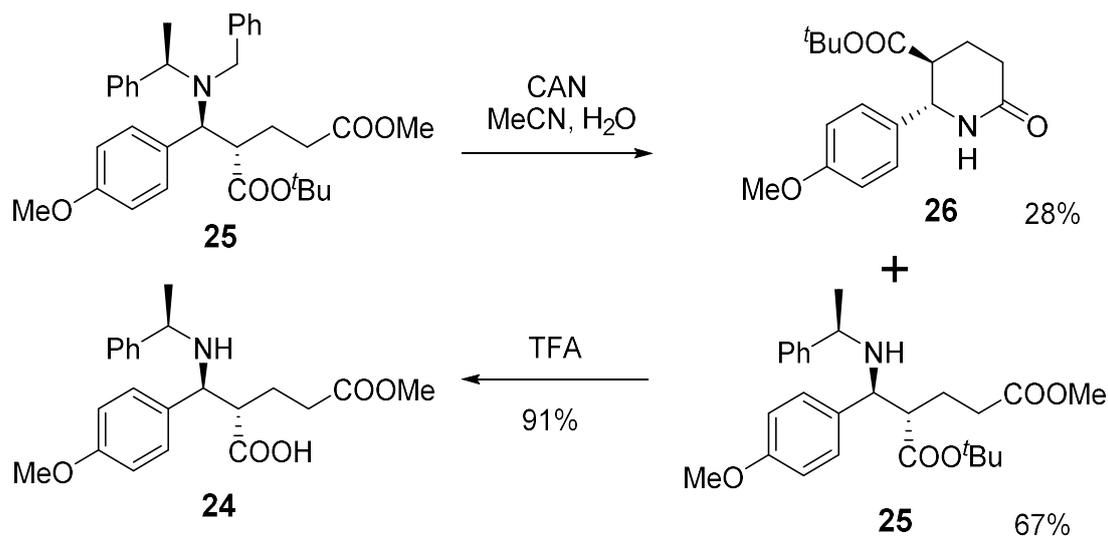
Esquema 6-38. Obtención de δ -aminoácido vía acrilato de *tert*-butilo.

A partir del aducto de Baylis-Hillman del *p*-anisaldehído y el acrilato de *tert*-butilo se obtiene el compuesto **3** con un rendimiento aceptable tras la optimización de la reacción. La acetilación de este compuesto y su posterior reacción de isomerización con CsF nos conduce al aducto de Baylis-Hillman reordenado en un excelente rendimiento. Sobre este sustrato se añade el amiduro quirral *R*-(**1**) produciéndose el δ -aminoácido **12** con un rendimiento de 58,7 % con un e.d. mayor del 95%.

Obtención del β -aminoácido precursor de la β -lactama.**Esquema 6-39.** Obtención del β -aminoácido desde el δ -aminoácido.

La estrategia para la obtención del β -aminoácido se basa en unas transformaciones sencillas de los distintos carboxilatos de **12**. El tratamiento de **12** con TMSCHN_2 nos proporciona **22** con un rendimiento cuantitativo y su estructura se corrobora mediante la aparición de una señal a 3.24 ppm (s, 3H, COOMe). La posterior liberación del éster *tert*-butílico en medio ácido nos conduce al β -aminoácido **23** con un excelente rendimiento. Dicho compuesto se trata con nitrato cérico amónico (CAN) el cual produce una desbencilación quimioselectiva del grupo menos sustituido obteniéndose **24** en un 84%. En cuyo espectro desaparece la señal debida a la función del éster *tert*-butilo y decrece la intensidad de hidrógenos aromáticos (**Esquema 6-39**).

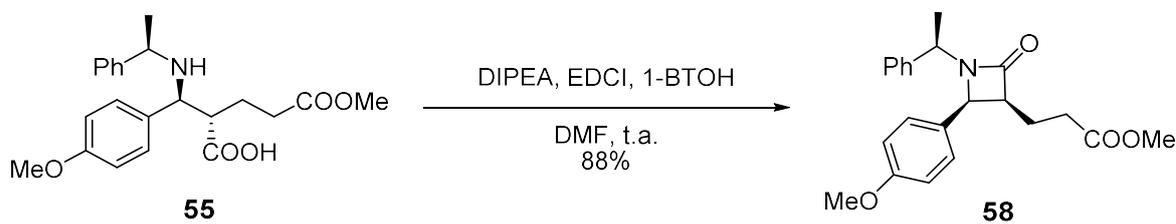
Alternativamente se prueba un cambio en el orden de los pasos en la ruta sintética con el fin de optimizarla (**Esquema 6-40**).



Esquema 6-40. Obtención alternativa del β-aminoácido desde el δ-aminoácido.

La desbencilación quimioselectiva de **25** evoluciona hasta la piperidona **26** con 28% de rendimiento y un 67% del producto monodesbencilado **25**. Esta piperidona se produce por el acoplamiento del grupo amino libre con el éster metílico dando la δ-lactama correspondiente. Liberando el éster *tert*-butílico de **25** se obtiene **24** con un excelente rendimiento. Consideramos mejor la ruta anterior al no haber subproductos de reacción, si bien la δ-lactama **26** es fácilmente accesible por hidrogenólisis directa (H₂/Pd-C) de **12**. Las aplicaciones sintéticas de **26** ya han sido indicadas en los antecedentes.

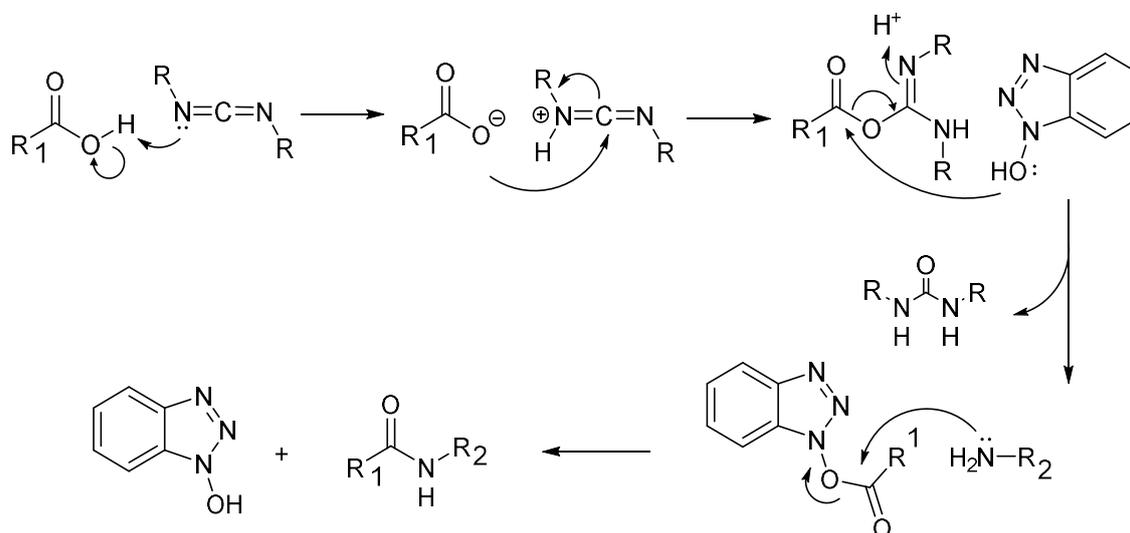
Acoplamiento lactámico del β-aminoácido.



Esquema 6-41. Acoplamiento lactámico a partir del β-aminoácido.

Una vez obtenido el β-aminoácido se procede a realizar el acoplamiento lactámico. Para ello se utiliza una combinación de DIPEA, 1-hidroxibenzotriazol hidrato (BTOH) y EDCI a temperatura ambiente. En este caso el 1-hidroxibenzotriazol se utiliza como grupo activante de ácido carboxílico para la

entrada de la carbodiimida, ya que reacciona rápidamente con la *o*-acilisourea evitando además reacciones laterales y riesgos de racemización.¹² (**Esquema 6-42**) Además, la urea formada se puede eliminar por sucesivos lavados. Este hecho facilita utilizar esta metodología en la síntesis en fase sólida.

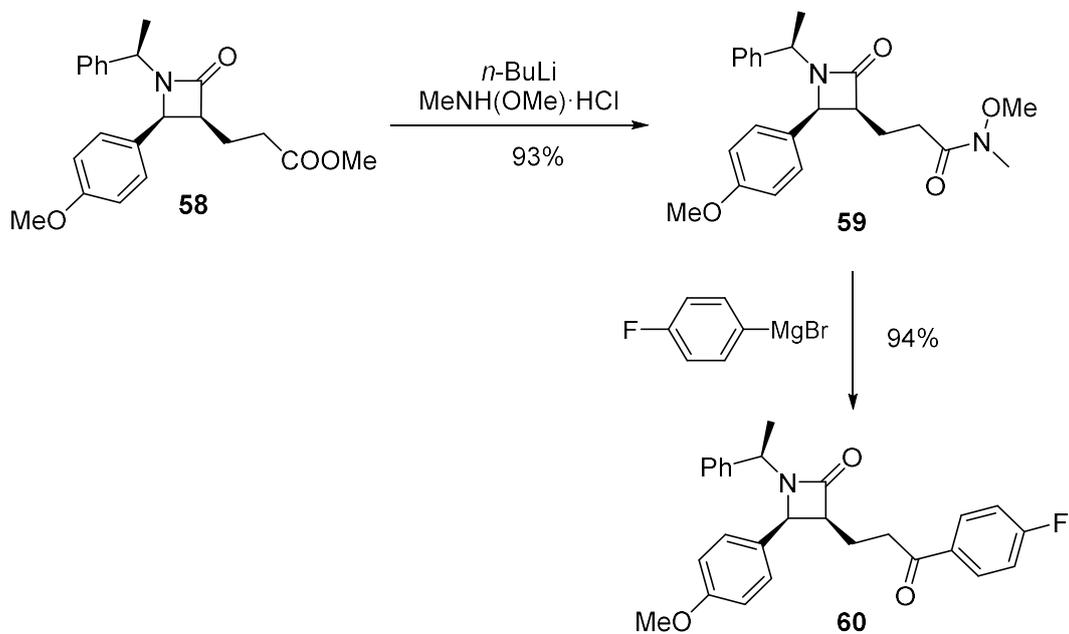


Esquema 6-42. Mecanismo propuesto para en enlace amida.

En el espectro **RMN** ¹**H** compuesto **27** se observan las siguientes señales características: 4.97 ppm (c, $J = 7.2$ Hz, 1H, C(α)H) 1.41 ppm (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, C(α)Me). 7.34 - 7.09 (m, 5H, ArH) debidas a la agrupación α -metilbencilo. 3.81 (s, 3H, -OMe), 3.57 (s, 3H, -COOMe) correspondientes a los metilos oxigenados, 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H) corresponden al sistema AB aromático y 4.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H4), 3.26 (td, $J = 8.3, 5.6$ Hz, 1H, H3) debidas a la cadena lateral.

Una vez obtenido el anillo β -lactámico se procede a introducir la función aromática presente en la Ezetimiba utilizando la metodología ya descrita. Para ello, se hace reaccionar **58** con el hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina en THF empleando *n*-BuLi como base obteniéndose la correspondiente amida de Weinreb **59** con un procedimiento análogo al descrito por Davis y col.¹³ El posterior tratamiento con bromuro de *p*-fenilmagnesio nos conduce a la cetona **60** un rendimiento de 94%.

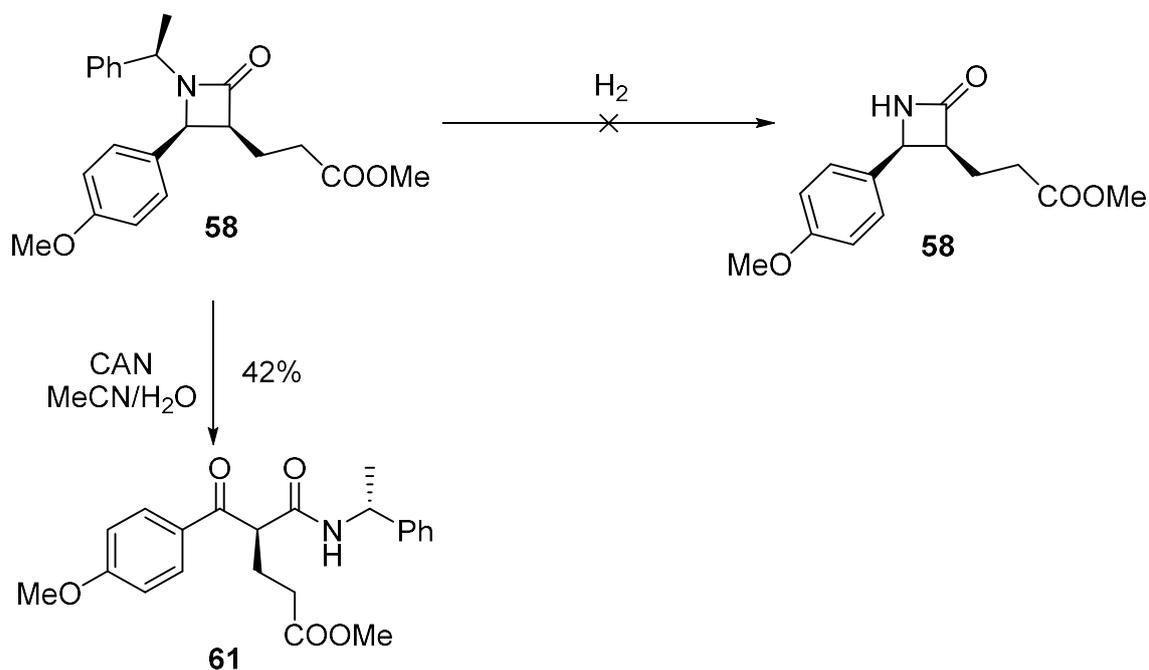
La existencia de este compuesto se corrobora por la aparición en el espectro de ^1H de resonancia de una señal 7.92 ppm (dd, $J = 5.5, 8.8$ Hz, 1H) propia de anillos aromáticos fluorados en disposición *para*. además, también aparece en el espectro de RMN ^{13}C la señal 198.19 ppm (C, C-1) características de cetonas aromática.



Esquema 6-43. Reacciones de desbencilación.

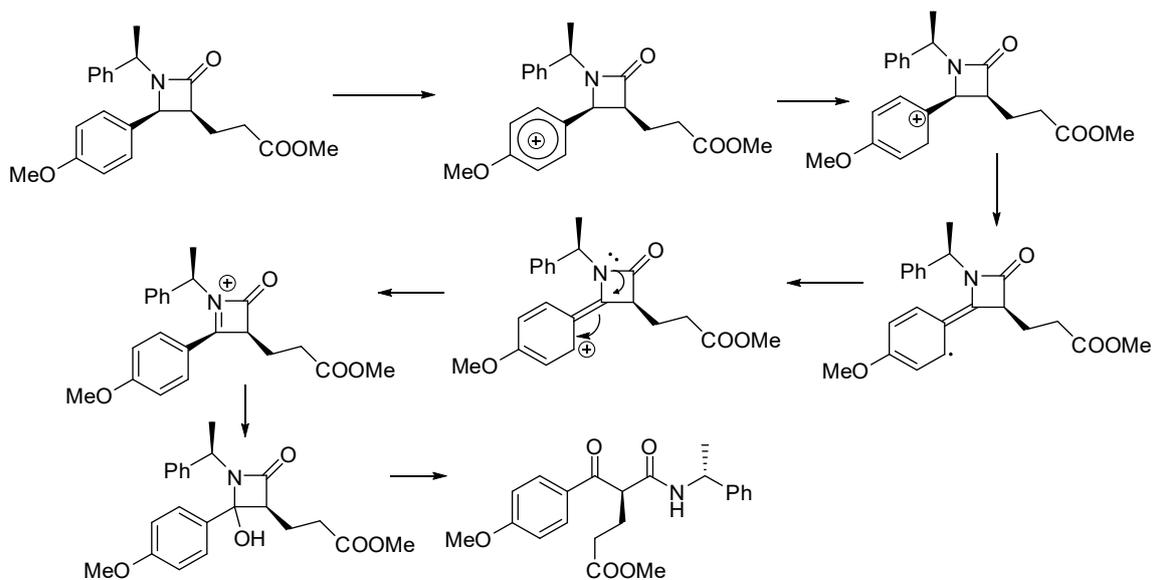
La molécula **60** es intermedio interesante ya que incorpora un anillo aromático fluorado en la cadena además del anillo β -lactámico y la cetona que es susceptible de ser reducida con el fin de obtener el hidroxilo presente en la Ezetimiba.

REACCIONES DE DESBENCILACIÓN



Esquema 6-44. Reacciones de desbencilación.

El siguiente paso que nos proponemos es la desprotección del átomo de de N para poder insertar después la función *p*-flurofenilo mediante un acoplamiento en un paso posterior. En un principio se prueba esta ruptura mediante una reacción de hidrogenólisis aislándose únicamente el material de partida. Alternativamente se prueba una desbencilación con CAN de la β -lactama **58**. Se observa la aparición de un CH más en el espectro de RMN ¹³C y un carbono cuaternario asignable a cetona a 193.5 ppm, lo cual nos lleva a pensar en el producto de ruptura **61**. Para explicar este fenómeno se postula el mecanismo en el **Esquema 6-45**.



Esquema 6-45. Mecanismo propuesto para la formación de **61**.

Debido a la presencia grupo metoxilo tenemos un anillo más rico en electrones punto que sufre la transferencia monoeléctrica llevando al producto de ruptura **61**. La estereoquímica del compuesto **61** se confirma experimentalmente mediante difracción de rayos X.

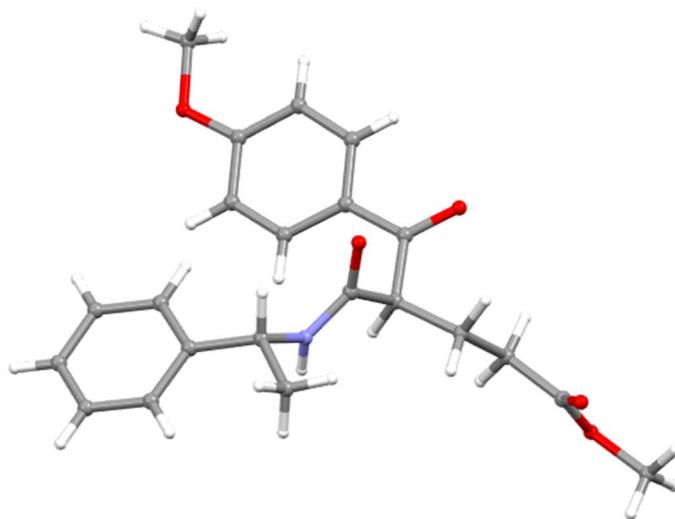
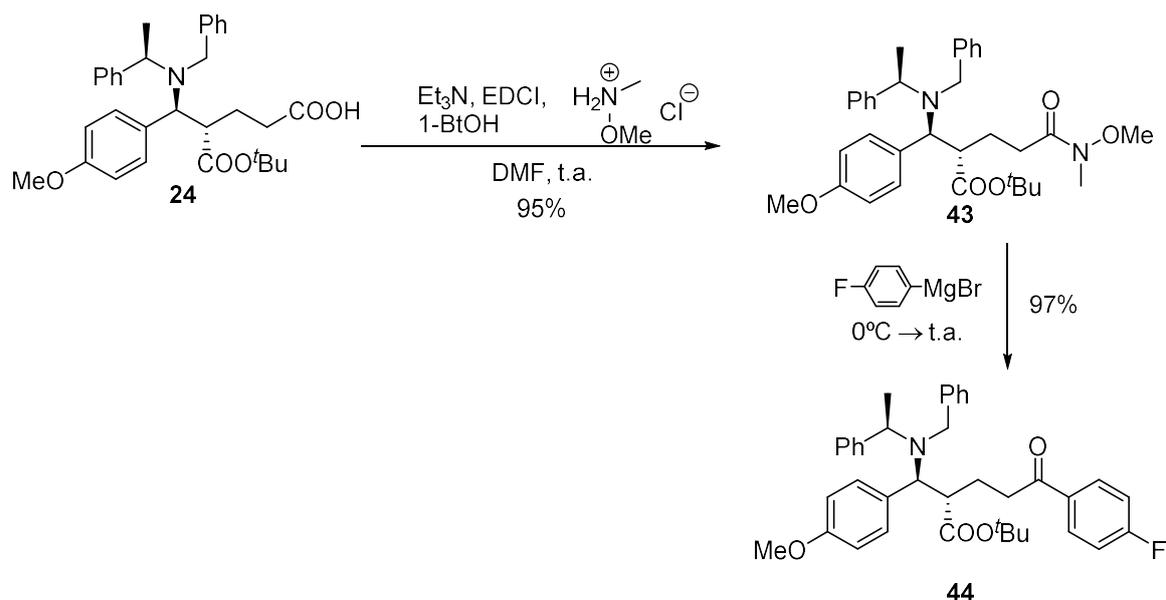


Figura 6-5. Estructura de **61** obtenida por difracción de rayos X.

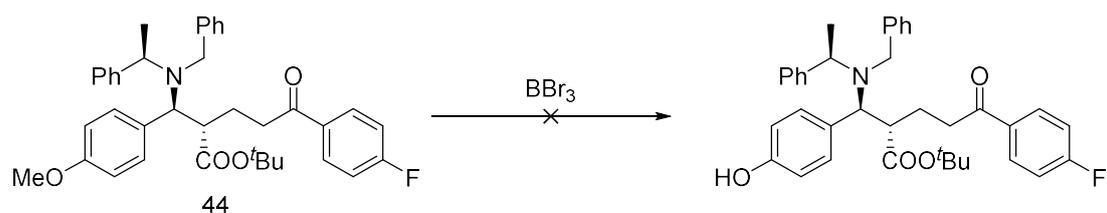
Obtención de cetona 44

En vista a los resultados de las reacciones de desbencilación se decide incorporar la función aromática antes de conseguir el cierre del anillo β -lactámico. De esta manera se obtiene la cetona **44** se realiza mediante la metodología ya descrita en la Ruta B.



Esquema 6-46. Obtención de la cetona 44.

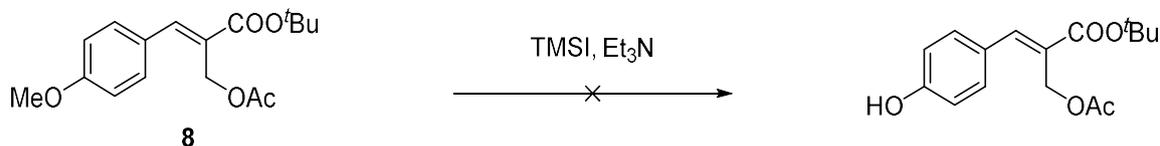
REACCIONES DE DESMETILACIÓN



Esquema 6-47. Reacciones de desmetilación.

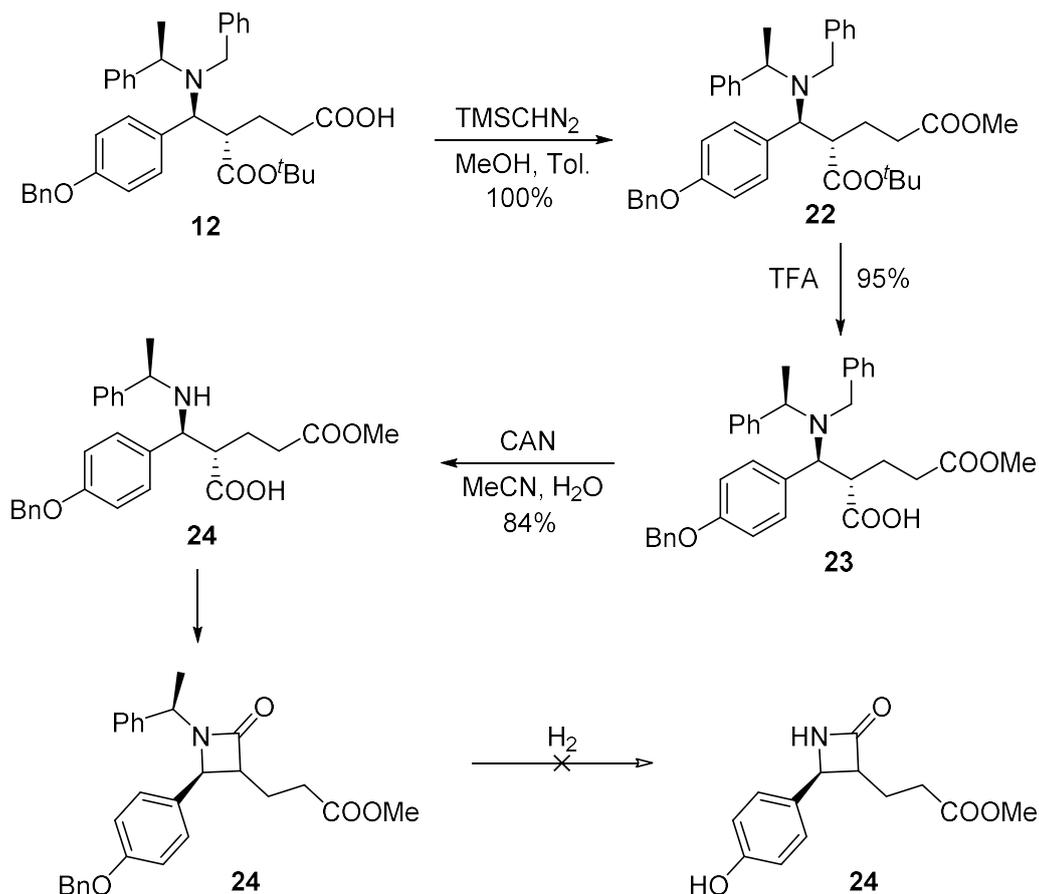
Otro paso importante hacia la síntesis de Ezetimiba consiste en la desmetilación del anillo aromático para obtener el correspondiente fenol. Para ello se trata el compuesto **44** con BBr_3 recuperándose en material de partida con un procedimiento típico encontrado en bibliografía,¹⁴ el cual, emplea HBr como reactivo. En el crudo de reacción se observa un patrón complejo de señales en las cuales se logra identificar la amina (*R*)-1 lo cual nos lleva a pensar que el material de partida

se ha descompuesto. A continuación, se prueban otras estrategias de desmetilación con sustratos más sencillos. Empleando TMSI como reactivo tampoco se logra aislar ningún producto de reacción.



CAMBIO DE METOXILO POR BENCILO

La facilidad para obtener la β -lactama unida con la dificultad de liberar el fenol a partir del metoxiderivado nos lleva a estudiar la ruta que incorpora el grupo bencilo como protección del fenol. Para ello se decidió cambiar el grupo metilo por un grupo bencilo consiguiéndose obtener la β -lactama **65** mediante una secuencia similar a la empleada en la obtención de **58** que se describe en el **Esquema 6-48**. Se puede observar en dicho Esquema que nuevamente al intentar desbencilar mediante reacción de hidrogenólisis el compuesto **65** se consigue aislar únicamente recuperar el material de partida. Nuevamente se ensayan reacciones de desbencilación al compuesto **65** aislándose el material de partida sin reaccionar.



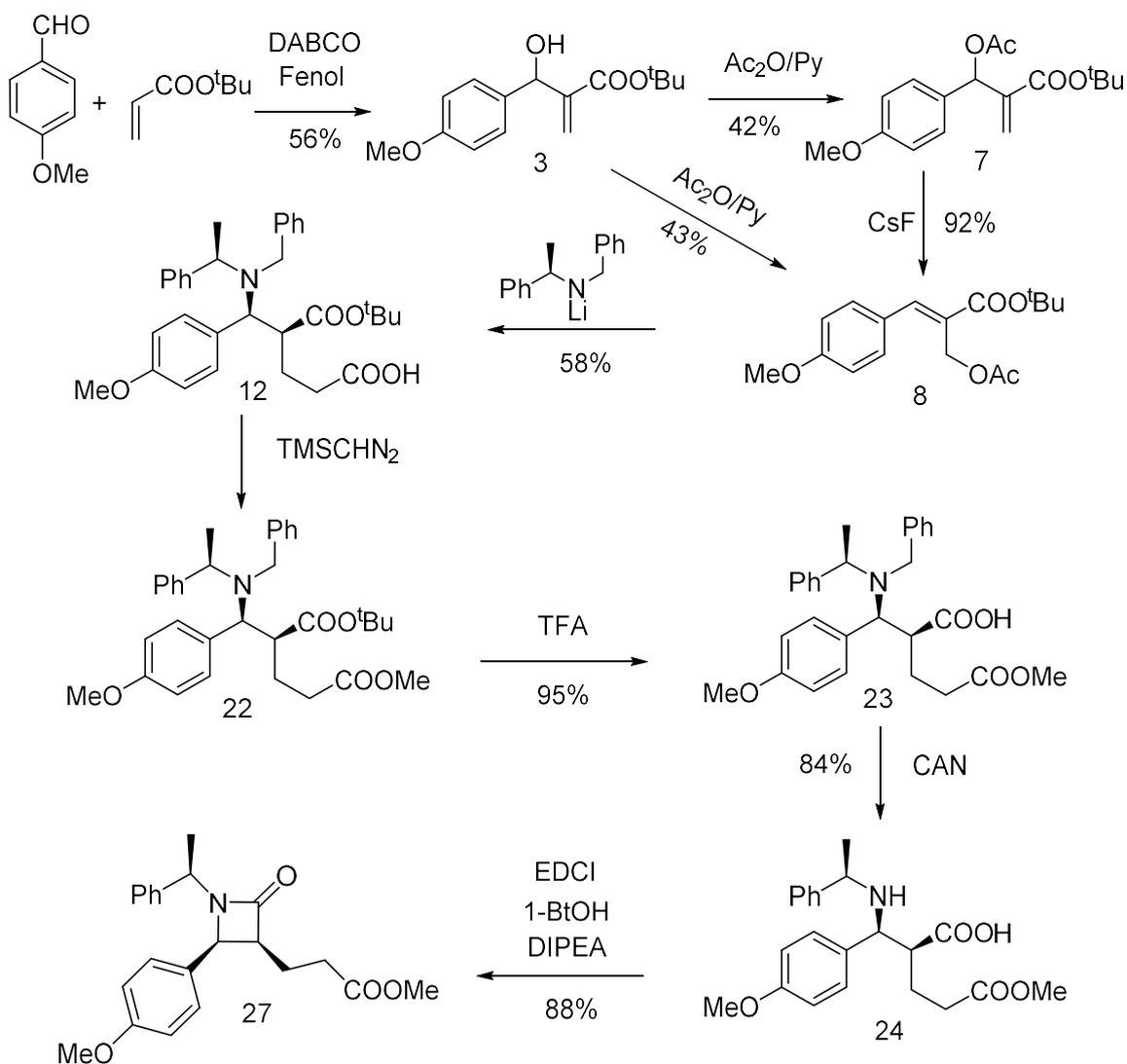
Esquema 6-48. Obtención y reactividad de 65.

En el **Esquema 6-49** se presenta la ruta optimizada para la obtención del análogo del ezetimiba **58** y **65** vía acrilato de *tert*-butilo.

El tratamiento del aducto de Baylis-Hillman reordenado **8** con el amiduro quiral *R*-(**1**) conduce al δ -aminoácido **12**. Mediante un intercambio de grupo funcional en los grupos derivados ácidos se obtiene el β -aminoácido **24**. Cuando se trata **24** con CAN se obtiene una desprotección selectiva de la bencilamina, que en presencia de EDCI y DIPEA produce un acoplamiento lactámico que conduce a la formación de la β -lactama **27**.

En este estudio se describe la versatilidad de esta metodología para la síntesis del compuesto **27**, y otros análogos de Ezetimiba, en 5 pasos a partir del aducto de Baylis-Hillman reordenado con un buen rendimiento global del 21%. Además,

permitirá un adecuado estudio SAR de esta serie de análogos basados en el apoyo de los estudios de docking (Véase capítulo correspondiente de esta memoria).

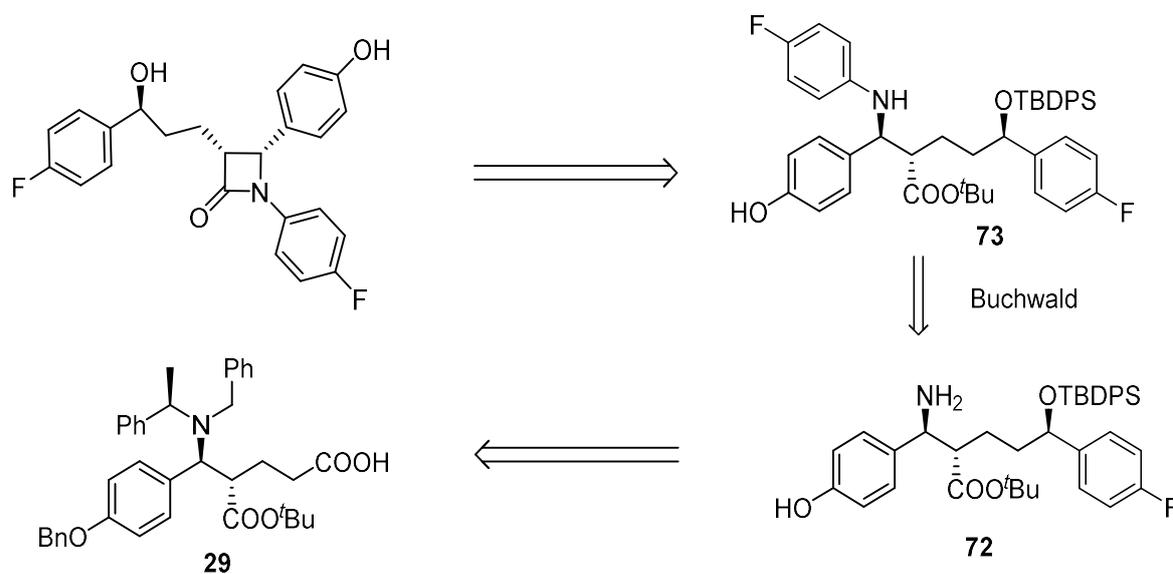


Esquema 6-49. Obtención de las β -lactamas 58 y 65.

Ruta D: Síntesis Asimétrica del *p*-Fluorobencilamino derivado precursor de Ezetimiba vía Acrilato de *tert*-butilo y *p*-Benciloxibenzaldehído

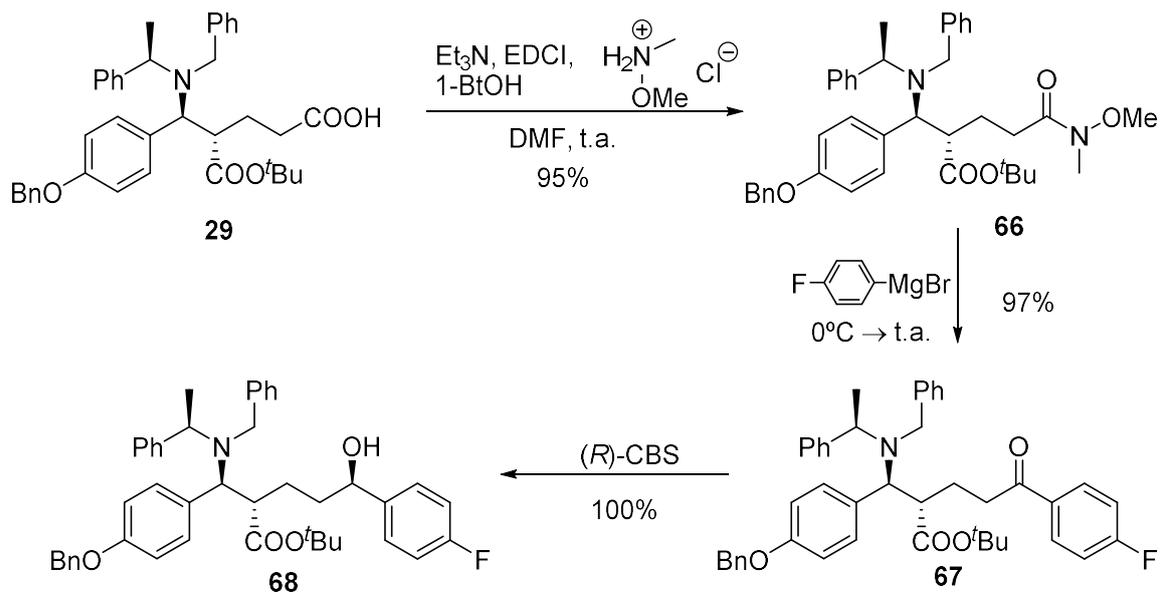
La estrategia de aproximación sintética propuesta en esta ruta se basa en la experiencia adquirida. El cambio más destacable es la formación de la β -lactama una vez introducido el grupo *p*-fluorofenilo por acoplamiento de Buchwald-Hartwig con la amina. Como se muestra en el siguiente esquema retrosintético (**Esquema 6-50**).

Retrosíntesis



Esquema 6-50. Retrosíntesis Ruta D.

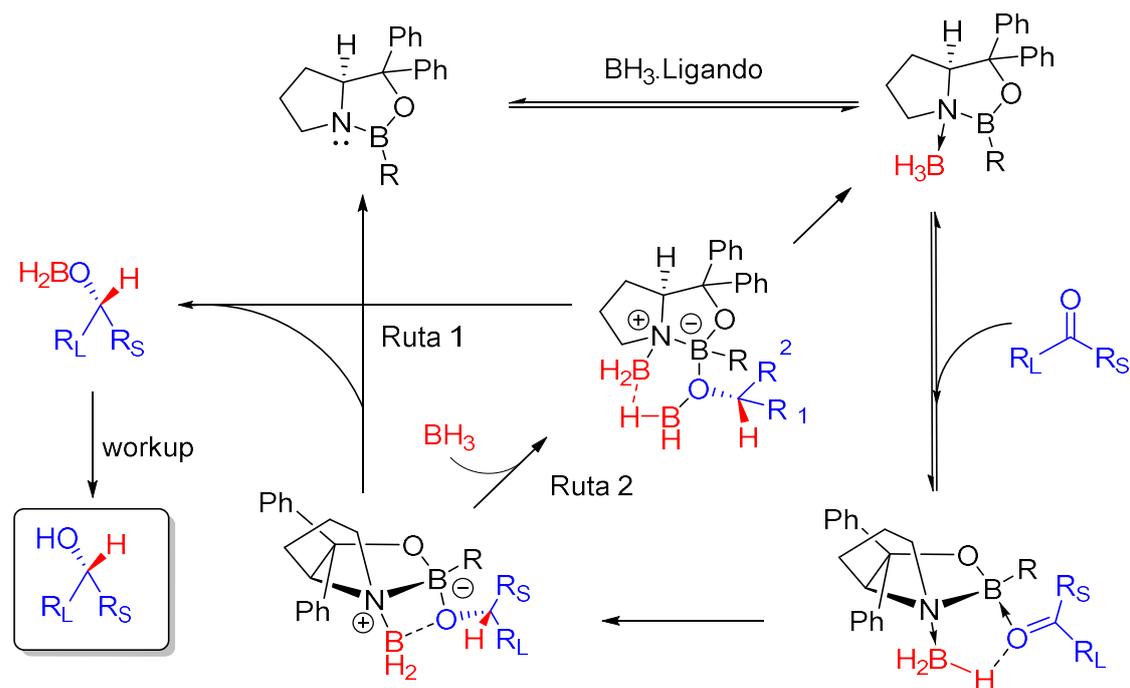
En esta propuesta se pretende acceder a la molécula objetivo mediante el acoplamiento C-N en un sustrato con el grupo amino libre una vez funcionalizada la cadena lateral convenientemente. Dicha funcionalización se realizará desde el δ -amino ácido **29** con una secuencia de reacciones ya descritas para sustratos similares.



Esquema 6-51. Obtención del hidroxilo asimétrico,

Mediante una secuencia similar empleada en la **Ruta B** se consigue aislar la cetona **67** que presenta un éster *tert*-butílico que como ya se ha visto anteriormente en la ruta C nos es posible liberar más fácilmente el grupo ácido carboxílico.

El siguiente paso consisten en realizar una reducción asimétrica de la cetona empleando 2-Metil-CBS-oxazaborolidina. Este reactivo se emplea en varias ocasiones en la reducción de la cetona precursora de la Ezetimiba.¹⁻³

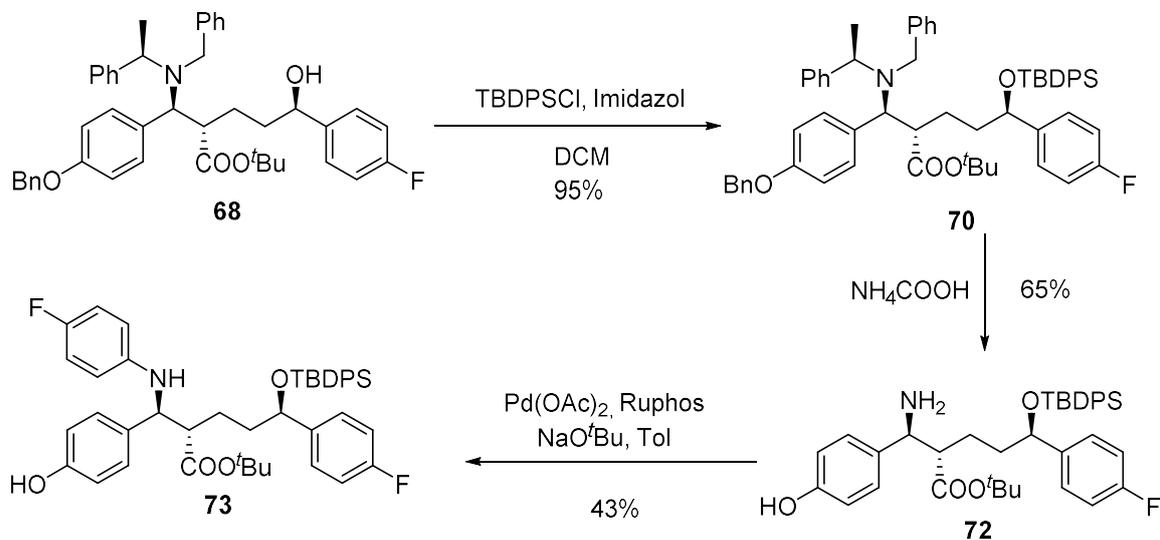


Esquema 6-52. Mecanismo reducción CBS.

El primer paso del mecanismo consiste en la coordinación del borano al átomo de nitrógeno del catalizador. El complejo catalizador-borano se ha caracterizado mediante RMN ^{11}B y difracción de rayos X.^{15,16} Posteriormente, el átomo de boro endocíclico del catalizador se coordina a la cetona por la cara con menor impedimento estérico, minimizándose así las interacciones estéricas entre la cetona y el grupo R del catalizador. Entonces, se produce una transferencia de hidruro por la cara menos impedida a través de un estado de transición de seis miembros.^{17,18} La transferencia de hidruro produce el correspondiente alcoxiborano, que mediante la acción de un ácido produce el alcohol deseado. El último paso que consiste en la regeneración del catalizador, puede realizarse por dos vías diferentes (Ruta 1 o 2).¹⁹⁻²¹

La reacción transcurre con un rendimiento excelente del 97%. Además, en el crudo de reacción no se encuentran pruebas de la posible existencia de diastereoisómeros. La señal se corrobora por la aparición de una señal en espectro RMN ^1H a 3,63 ppm (t, 1H) correspondiente al hidrógeno geminal grupo hidroxilo secundario.

PROTECCIÓN DE HIDROXILO Y REACCIONES DE DESBENCILACIÓN.

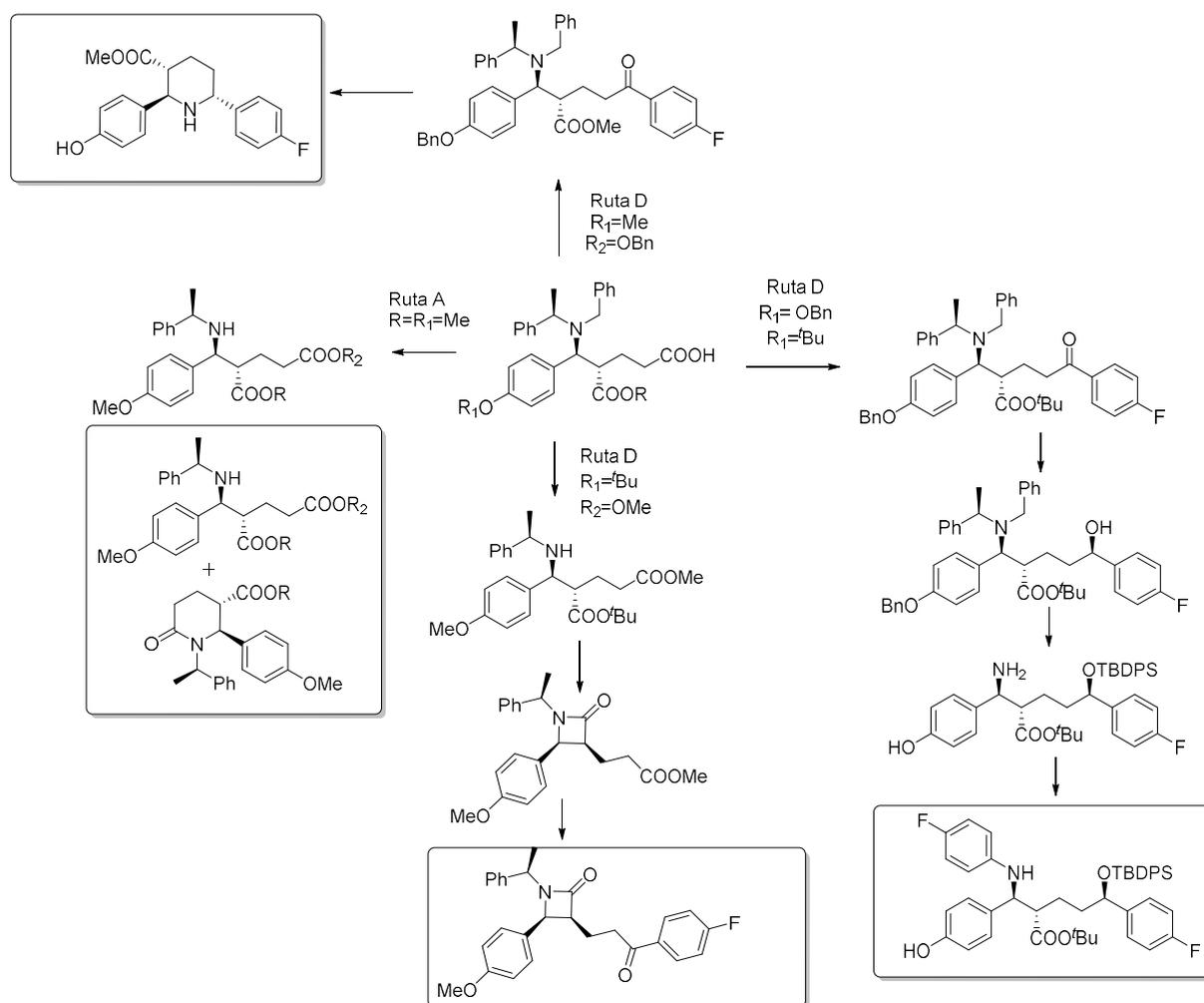


Esquema 6-53. Síntesis del derivado *p*-fluorofenilo.

Seguidamente se decide proteger el hidroxilo mediante la derivatización a un éter de sililo obteniéndose el compuesto **70** en excelente rendimiento. A continuación, se realizan diversas pruebas de hidrogenólisis directa en las que solo se logra aislar el material de partida, pero empleando formiato amónico se consigue aislar la amina libre **72** a la cual se le realiza un acoplamiento de Buchwald–Hartwig obteniéndose el compuesto **73** con un rendimiento modesto.

Se consigue el di-*p*-fluorofenil derivado **73** con un rendimiento global del 2,3% a partir del δ -aminoácido **27**, lo cual constituye una excelente ruta de síntesis de Ezetimiba y derivados.

A continuación, se muestra de modo general las reacciones llevadas a cabo y los resultados obtenidos:



Esquema 6-54. Esquema General.

En el Esquema general, donde se muestran algunos de los derivados más relevantes obtenidos y que permite interrelacionar las aproximaciones sintéticas, se destacan como hechos relevantes:

➤ Que la Ruta A permite obtener el derivado *N*-Boc protegido **41**, necesario para continuar la síntesis de Ezetimiba, dada la dificultad de hidrólisis al éster metílico tan congestionado estéricamente. Además, permite la síntesis de **42** piperidona disustituída precursora del ácido 1,2-piperidincarboxílico, dada la funcionalización del anillo aromático.

➤ La Ruta B ensaya la obtención del grupo carbonilo por reacción de Grignard de la amida de Weinreb y permite la obtención de piperidinas 2,3,4-

trisustituidas **47** y **48**. Si bien, para obtener Ezetimiba es necesario la protección de la cetona o el hidroxilo derivado, previa la reacción de hidrogenólisis.

➤ Las Rutas C y D han resultado más adecuadas para sintetizar la correspondiente β -lactama, dada la mayor facilidad de desprotección del grupo *terc*-butílico en medio ácido, si bien la primera permite la obtención de la β -lactamas **58** y **65** próximas a la molécula objetivo.

➤ En la última propuesto (Ruta D) se ha obtenido el *p*-flurofenilderivado por reacción de acoplamiento de Buchwald-Hartwig **73** a un solo paso de la Ezetimiba por la reacción de ciclación ya realizada en la ruta anterior con lo que se delimita las opciones para culminar la síntesis en la molécula objetivo.

En el **Esquema 6-54** se muestran todos los precursores para conseguir el objetivo marcado, pero además se muestra una operativa para poder sintetizar diferentes derivados relacionados con gran aprovechamiento.

BIBLIOGRAFÍA

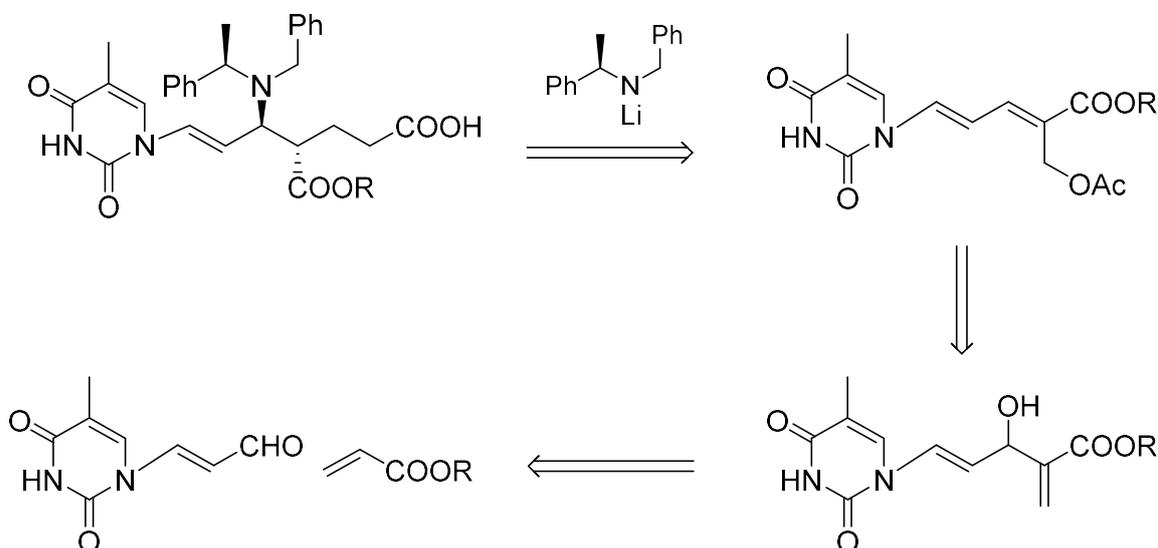
- (1) Ren, Y.; Li, R.; Deng, Y.; Guan, M.; Wu, Y.; Hai, L. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 6443.
- (2) Sova, M.; Mravljak, J.; Kovac, A.; Pecar, S.; Casar, Z.; Gobec, S. *Synthesis* **2010**, 3433.
- (3) Zhang, D.; Su, J. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2015**, *107*, 355.
- (4) Davis, H. R.; Pula, K. K.; Alton, K. B.; Burrier, R. E.; Watkins, R. W. *Metabolism: clinical and experimental* **2001**, *50*, 1234.
- (5) Busscher, G. F.; Lefort, L.; Cremers, J. G. O.; Mottinelli, M.; Wiertz, R. W.; Lange, B. d.; Okamura, Y.; Yusa, Y.; Matsumura, K.; Shimizu, H.; de Vries, J. G.; de Vries, A. H. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1709.
- (6) “*Síntesis Asimétrica De Productos Piperídínicos De Aplicación En Biomedicina*”. Casado, M. R. S. *Tesis Doctoral*, Salamanca, **2011**.
- (7) Weinreb, S. M.; Epling, G. A.; Comi, R.; Reitano, M. *The Journal of Organic Chemistry* **1975**, *40*, 1356.
- (8) Schmidt, W.; Steckhan, E. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1978**, *17*, 673.
- (9) “*Metodología y Aplicación de la Reactividad de Aductos de Baylis-Hillman con Amiduros de Litio Quirales*”. García, M. G. *Tesis Doctoral*, Salamanca, **2006**.
- (10) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 3815.
- (11) Singh, J.; Satyamurthi, N.; Aidhen, I. S. *Journal für praktische Chemie* **2000**, *342*, 340.
- (12) Sheehan, J.; Cruickshank, P.; Boshart, G. *The Journal of Organic Chemistry* **1961**, *26*, 2525.
- (13) Davis, F. A.; Rao, A.; Carroll, P. J. *Organic Letters* **2003**, *5*, 3855.
- (14) Yamamoto, S.; Iida, H.; Yashima, E. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 6849.
- (15) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, *37*, 1986.
- (16) Corey, E. J.; Azimioara, M.; Sarshar, S. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 3429.
- (17) Evans, D. *Science* **1988**, *240*, 420.
- (18) Jones, D. K.; Liotta, D. C.; Shinkai, I.; Mathre, D. J. *The Journal of Organic Chemistry* **1993**, *58*, 799.
- (19) Corey, E. J. In *Pure and Applied Chemistry* 1990; Vol. 62, p 1209.
- (20) Nevalainen, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 289.

(21) Quallich, G. J.; Blake, J. F.; Woodall, T. M. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 8516.

6.4 Capítulo IV APN´s

SÍNTESIS DE AMINOESTERES COMO MONÓMEROS EN EL DESARROLLO DE APN'S

A pesar de que los ensayos de incorporación de bases nitrogenadas en cadenas carbonadas es un objetivo de interés para poder aplicar la metodología que se presenta en esta memoria, uno de nuestros objetivos iniciales es la síntesis de un aldehído conjugado con un doble enlace sustituido con una unidad de timina, de modo parecido a cinamaldehído, del que ya se ha estudiado su reactividad¹ y ha permitido la síntesis de diversos monómeros de APN's.²



Esquema 6-55. Esquema retrosintético propuesto para el monómero APN.

En el **Esquema 6-55** se muestra la retrosíntesis propuesta que permitiría acceder al correspondiente δ -aminoácido con una unidad de timina, es necesaria la síntesis de un aldehído como material de partida.

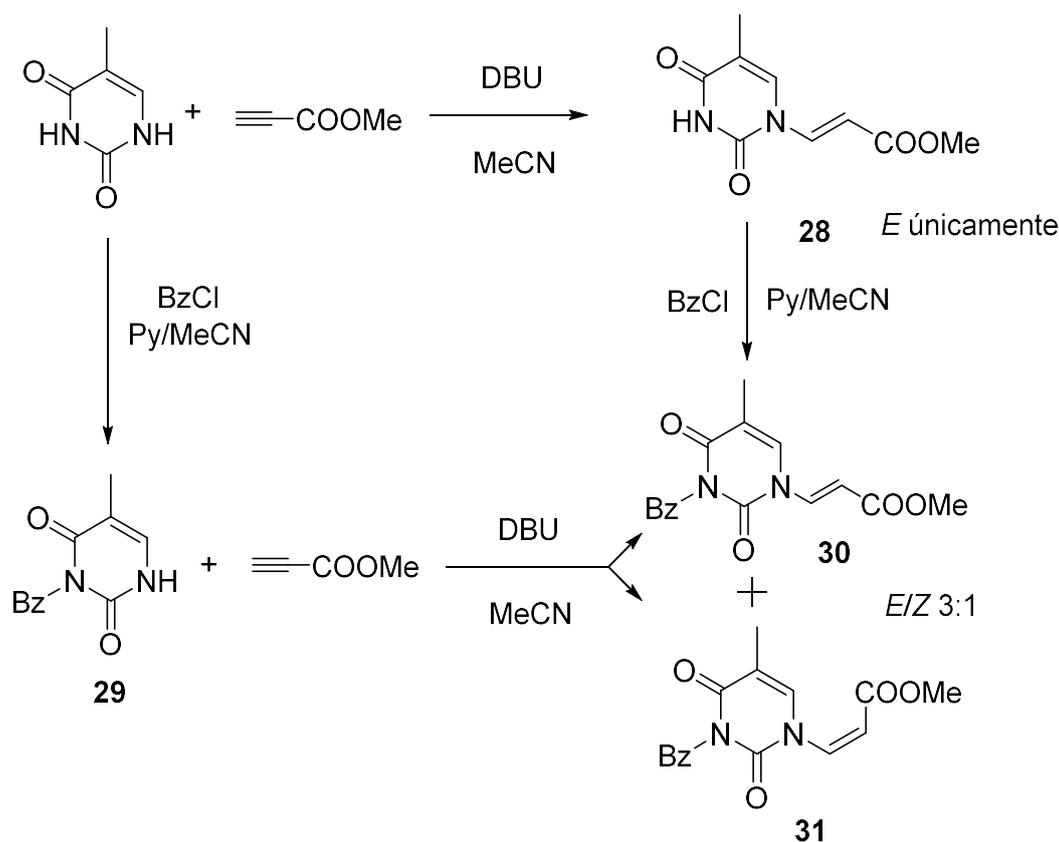
En un principio se pretende buscar un aceptor de Michael que incorpore una base nitrogenada para proceder a una posterior funcionalización. Por adición de Michael de la timina a propargilato de metilo mediante catálisis básica se aísla, por decantación, un único sólido blanco, **28**, con un rendimiento de 39,2%.³ La estereoquímica del doble enlace del compuesto obtenido es solamente *E* y se

determina mediante la medida de las constantes de acoplamiento ($J = 14,7$ Hz) del espectro RMN ^1H .

El principal inconveniente para la manipulación de **28** es su elevada polaridad. Esta polaridad elevada se explica debido a que **28** es una olefina “*push and pull*”.^{4,5} Que posee un sustituyente sustractor de electrones en un lado del doble enlace y un sustituyente donador de electrones en el otro lado. Haciendo que el enlace π esté muy polarizado perdiendo así carácter de doble enlace.

Como consecuencia, **28** es soluble en disolventes de elevada polaridad tales como H_2O , DMSO o piridina. Fenómeno que dificulta mucho su manipulación. Por ello, se pretende aumentar la solubilidad en disolventes orgánicos convencionales mediante una protección del átomo de nitrógeno 3 de la timina. Cuando se trata la timina con cloruro de benzoílo se obtiene únicamente la timina benzoilada en la posición 3 y con un buen rendimiento.⁶

En vista a los resultados obtenidos en la protección de la timina se decide probar la adición de Michael sobre el propargilato de metilo utilizando esta vez como nucleófilo la 3-benzoiltimina (**Esquema 6-56**).



Esquema 6-56. Obtención del aducto de Michael protegido con estereoquímica conocida.

Se observa que en este caso se obtiene una mezcla de isómeros *E/Z* en relación 3:1. Esta mezcla de isómeros se dilucida mediante espectroscopia de RMN ^1H . El compuesto **30** presenta 2 señales características 8.16 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H) 5.98 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H) cuyas constantes de acoplamiento J son propias del isómero *E*. Mientras que **31** presenta señales a 7.12 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-3) 5.78 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H) se observa un ligero apantallamiento de las señales y una $J = 10.0$ Hz propia de olefinas *Z*.

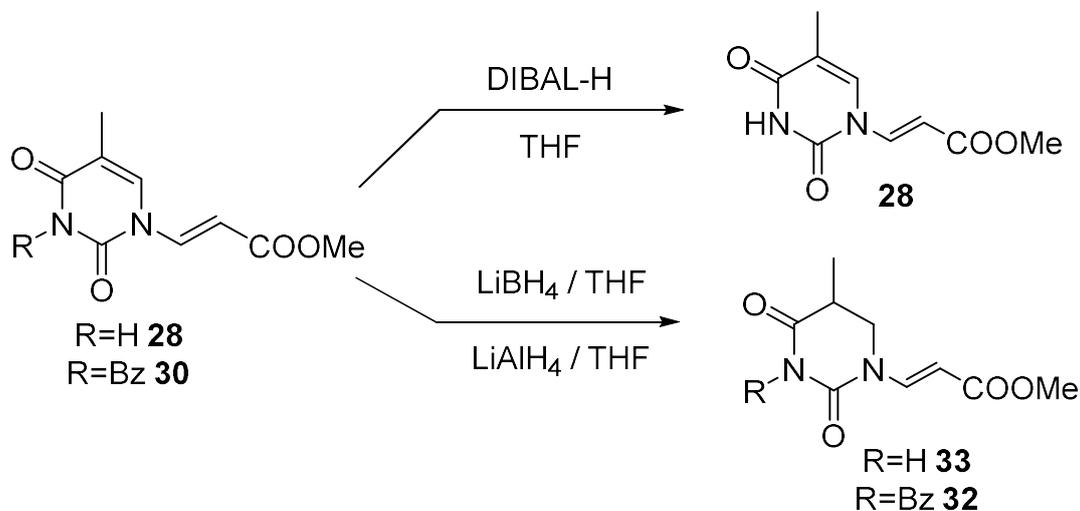
Con el fin de obtener el compuesto **30** únicamente. Se ensaya la protección de **28** para poder obtener el derivado benzoilado con las condiciones descritas anteriormente en la obtención de **29**. En este caso se aísla únicamente el compuesto **30** con un rendimiento de 96,8%. Algunas de las características más notables de **30** son que aumenta la solubilidad en disolventes orgánicos convencionales y la aparición

de señales aromáticas 7.99 - 7.42 (m) en el espectro de RMN ^1H derivadas del anillo aromático del grupo protector.

Reacciones de reducción

En un principio se prueba la reducción directa de **28** mediante el empleo de DIBAL-H intentándose aislar el correspondiente aldehído sin conseguirse el resultado deseado al aislarse únicamente el material de partida. Este fenómeno se explica por la insolubilidad de **28** en los disolventes empleados para hacer la reducción que impide el contacto entre el reactivo y el sustrato.

Por ello se prueba una nueva reducción de **30** con DIBAL-H. En su lugar se obtiene nuevamente el compuesto desprotegido **28**. Este fenómeno concuerda con datos bibliográficos encontrándose precedentes⁷ en el cual los grupos *N*-benzoyl son liberados mediante el empleo de DIBAL-H.



Esquema 6-57. Intento de reducciones con diversos reactivos nucleófilos.

Entonces se prueban diferentes reactivos reductores nucleófilos con **30**. Al emplearse LiBH_4 se obtiene un producto de reducción inesperado, **32** que presenta 2 señales características de RMN ^1H 2.58 (m, 1H) y 1.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) correspondiente al metilo alifático con un protón vecinal. Lo que nos lleva a concluir que se ha reducido el doble enlace del anillo de timina en lugar del doble enlace de

la cadena lateral ya que se mantienen las señales correspondientes a los protones olefínicos 8.36 (d, $J = 14.4$ Hz), 5.39 (d, $J = 14.4$ Hz).

Para explicar que la reducción se produjera en el doble enlace del anillo de timina se calculó la función de Fukui nucleófila (f^+) de **28**. Esta función nos describe como varía la densidad electrónica, en función de la posición, cuando el sistema adquiere un electrón y, por lo tanto, se puede relacionar el valor de esta función con la reactividad del sistema frente a nucleófilos. En la **Figura 6-6** se representan los valores de f^+ . Dichos valores concuerdan con los resultados experimentales observados en las reacciones de reducción de **28** y sus derivados con agentes nucleófilos.

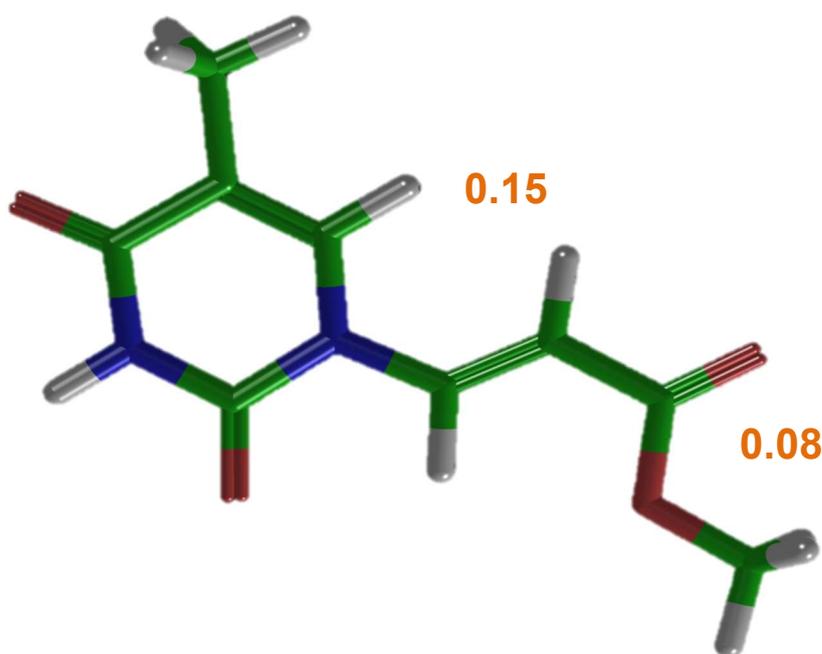
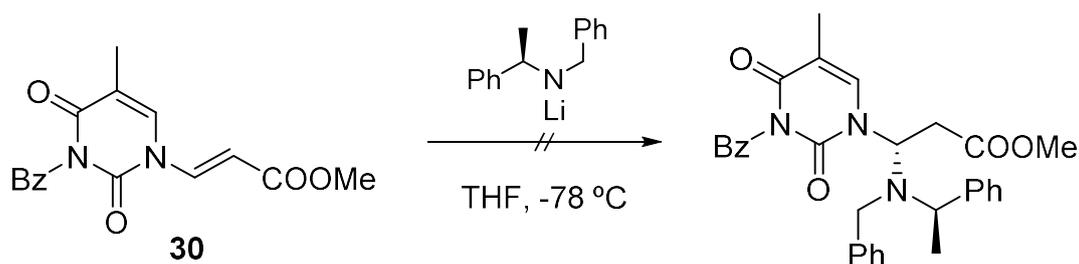


Figura 6-6. Representación de los valores de f^+ de **28**.

Adición de amiduro quiral *R*-(1)

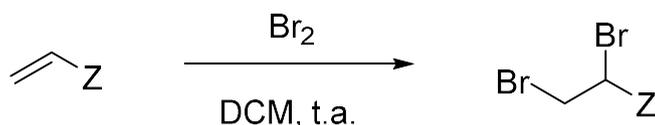


Esquema 6-58. Intento de adición de *R*-(1).

Se intenta una adición de amiduro de litio quiral al compuesto **30** el cual se escoge por su moderada solubilidad en THF. Al tratar **30** con el amiduro *R*-(1) no se logra identificar ningún producto en el crudo de reacción. Entonces se decide funcionalizar el doble enlace de la cadena lateral con el fin de poder eliminar el efecto “*push and pull*” o bien intentar alquilar la timina con diversos bromoderivados y poder así acceder a los compuestos objetivo.

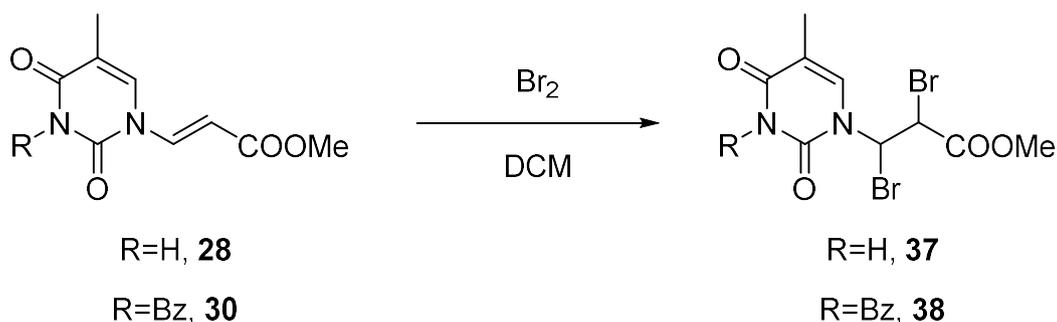
Reacciones de Bromación

Se decide probar una ruta sintética mediante reacciones de alquilación de la timina para una posterior reacción de β -eliminación con el objetivo de producir el compuesto funcionalizado con un doble enlace conjugado a una base nitrogenada. Para ello se obtienen los diferentes derivados dibromados. Todos los derivados dibromados se obtienen con rendimientos excelentes. Además, el derivado del alcohol alílico se protege “*in situ*” como sililéter para evitar su reactividad en las reacciones de alquilación de la nucleobase.⁸



Esquema 6-59. Reacciones de bromación.

También se prueba a bromar el aductos **28** y **30** con el fin de funcionalizar el doble enlace.

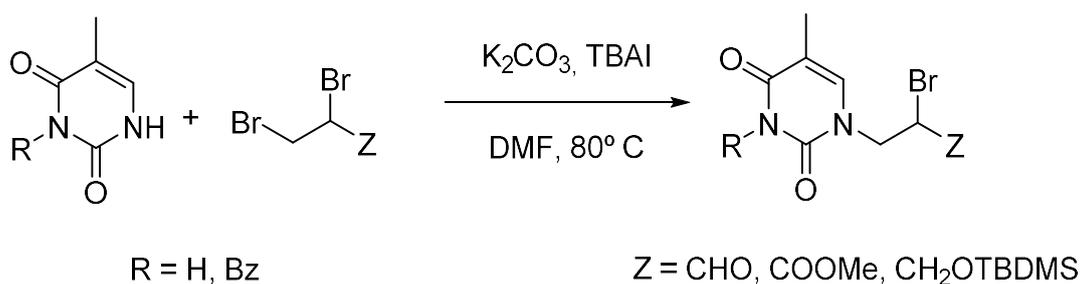


Esquema 6-60. Reacciones de bromación de aductos de Michael.

Las reacciones transcurren con un rendimiento aceptable, 63% para el aducto libre **28** y 86% para el derivado protegido **30**. Esto se explica por la insolubilidad del aducto sin proteger que de algún modo dificulta el progreso de la reacción. Por RMN ^1H se observa que en ambos compuestos desaparecen las señales debidas a los protones olefinicos apareciendo 2 nuevas señales 6.97-6.49 (m, 1H) 5.25 - 4.76 (m, 1H) en el caso de **37** y 6.74 (m, 1H) 5.25-4.76 (m, 1H) en **38**. Las señales más desapantalladas son propias de átomos de hidrogeno unidos a 2 heteroátomos. Mientras que las otras dos señales son propias de α -bromo ester.

REACCIONES DE ALQUILACION DE LA TIMINA

Una vez obtenidos los derivados bromados se ensayan las condiciones de alquilación con la timina y su derivado benzoilado **29**.



ENTRADA	R	Z	% A	Nº
1	H	COOMe	21,8	39
2	Bz	COOMe	32,5	40

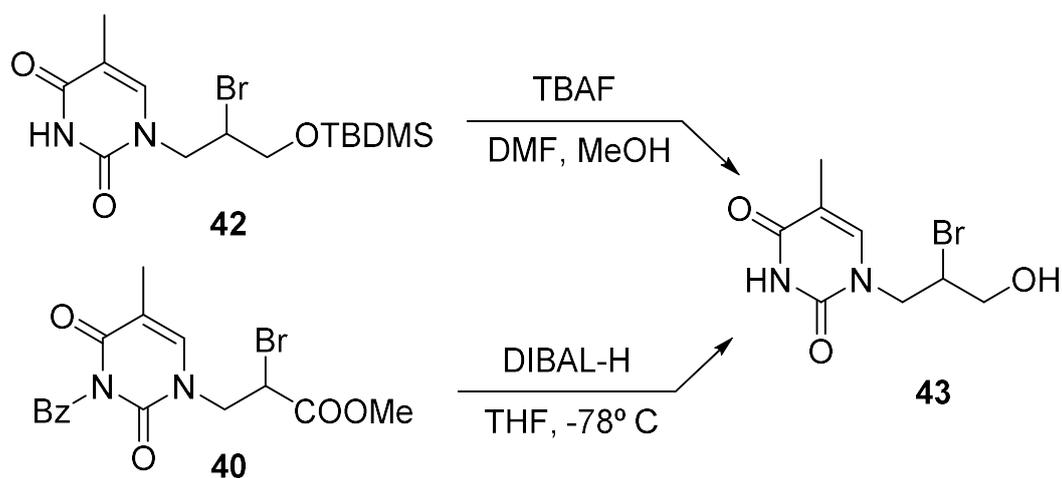
3	H	CHO	-	-
4	Bz	CHO	-	-
5	H	CH ₂ OTBDMS	12,6	41
6	Bz	CH ₂ OTBDMS	28,6	42

Tabla 6-8. Reacciones de alquilación de la timina y su derivado

De estos ensayos se puede concluir que las alquilaciones de derivados con aldehídos no reaccionan seguramente por la polimerización de la dibromoacroleína **34**. Además, la alquilación de nucleobases con estos derivados halogenados no transcurre con buenos rendimientos. Por ello se decide derivatizar la cadena lateral de la timina mediante otra ruta sintética que involucra cambios de grupo funcional.

Reacciones De Intercambio De Grupo Funcional

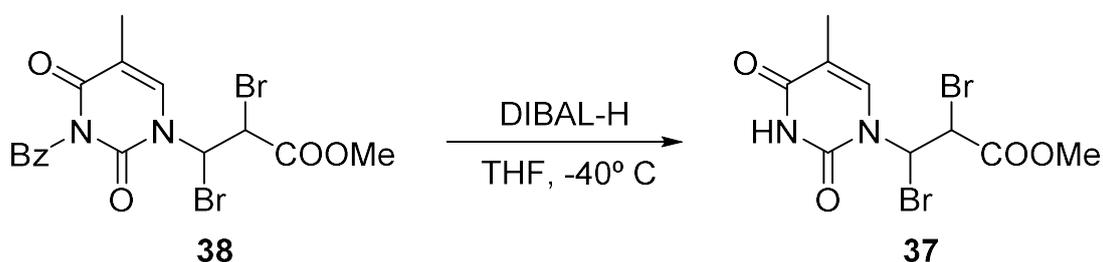
Se realizan diversas transformaciones de los grupos funcionales de los compuestos **40** y **42**. El objetivo de estas pruebas es la obtención del alcohol **43** o bien un compuesto análogo, como el aldehído bromado en la posición 2.



Esquema 6-61. Reacciones de bromación de aductos de Michael

La desprotección de grupo protector sililo ocurre con un rendimiento excelente mientras que la reducción con DIBAL-H produce el alcohol deseado en un

rendimiento del 77% además de la desprotección de grupo benzoílo observada anteriormente en otros sustratos.



Esquema 6-62. Reacciones de bromación de aductos de Michael

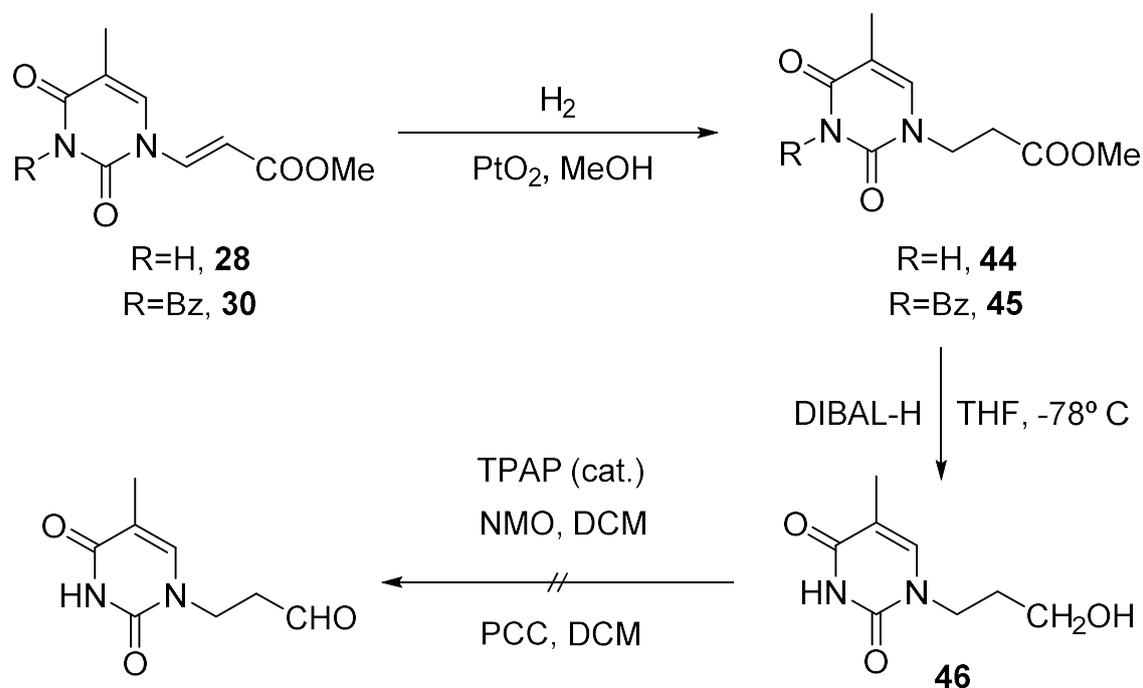
También se prueba con la reducción de del derivado dibromado **38** produciéndose únicamente la eliminación del grupo benzoílo, compuesto **37**, con un rendimiento de 77%.

Reducción Del Doble Enlace De La Cadena Lateral

Debido al efecto “*push and pull*” del doble enlace ya comentado se decide saturar el doble enlace vía hidrogenación catalítica mediante el empleo de PtO₂ (catalizador de Adam) en presencia de H₂ a la presión de 1 atm. Esta modificación se prueba con **28** y también con el derivado benzoilado **30**. Se obtiene cuantitativamente el producto de reducción en ambos casos que se determina fácilmente por RMN ¹H al aparecer en el compuesto **44** señales a 3.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H) y 2.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H) y para **45** a 4.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), que son atribuibles a los metilenos alifáticos. Además, también se observa que el producto de reacción **44** es moderadamente soluble en disolventes orgánicos al contrario que su predecesor **28**.

Una vez hidrogenado **45** se procede a la reducción del éster metílico con 2.2 equivalentes de DIBAL-H en tolueno. Se observa la desaparición de la señal a 3,64 ppm. en el compuesto **46**.

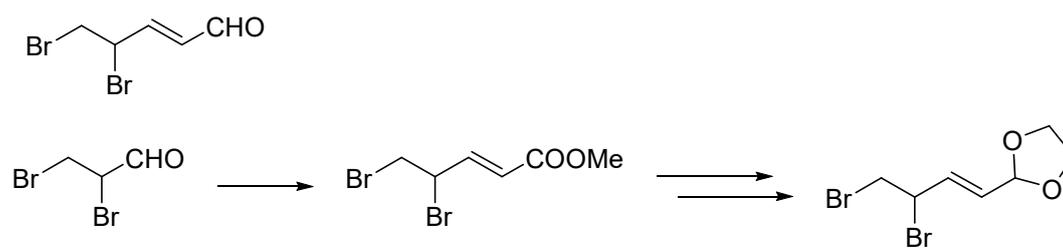
A continuación, se prueban diversas oxidaciones para obtener el correspondiente aldehído como son PCC y TPAP. En ningún caso se logró aislar el compuesto objetivo.



Esquema 6-63. Intento de oxidación del alcohol.

Teniendo en cuenta los resultados descritos en este apartado podemos concluir que:

- Existe dificultad de manipulación de los sustratos en los que está presente el doble enlace “*push-pull*”.
- No es posible la adición del amiduro quiral *R*-(1) al sustrato con el doble enlace conjugado **30**.
- Se ha conseguido introducir radicales orgánicos en la timina con buenos rendimientos.
- Existe un problema en la síntesis de un aldehído conjugado con un doble enlace sustituido con timina. Se podrá continuar el estudio sintético, ajustando las reacciones que se describen o incluso utilizando un derivado más elaborado que por alquilación de la timina estuviera próximo al objetivo.



Esquema 6-64. Propuestas de futuro.

SÍNTESIS DE HÍBRIDOS

La síntesis de nuevas entidades químicas a través de la fusión de dos restos biológicamente relevantes ha surgido como una nueva estrategia en los programas de descubrimiento de fármacos. Los motivos importantes para la implementación del concepto de hibridación molecular se refieren a la búsqueda de nuevas entidades altamente activas capaces de eludir la resistencia a fármacos o la explotación de los mecanismos de transporte activo mediante la vinculación de unidades bioactivas a restos que son reconocidos y transportados activamente en células. Además de estos puntos de vista biológicos, los sistemas híbridos permiten el diseño de nuevas estructuras orgánicas a través de la modificación selectiva de una de las dos entidades, y la elaboración selectiva de una subestructura puede proporcionar acceso a los compuestos diana funcionalizados con interés biológico.

D'hooghe y colaboradores⁹ desarrollaron una nueva clase de sistemas híbridos a través de *N*-alquilación de 6-benzilamino o 6-bencil-oxipurina con (ω -haloalquilo)- β -lactamas, seguido por apertura reductora del anillo β -lactama para proporcionar híbridos purina-aminopropanol. Además, evaluaron la actividad antiviral y la citotoxicidad en los sistemas híbridos con el anillo β -lactámico y aminopropanoles obteniendo resultados prometedores.

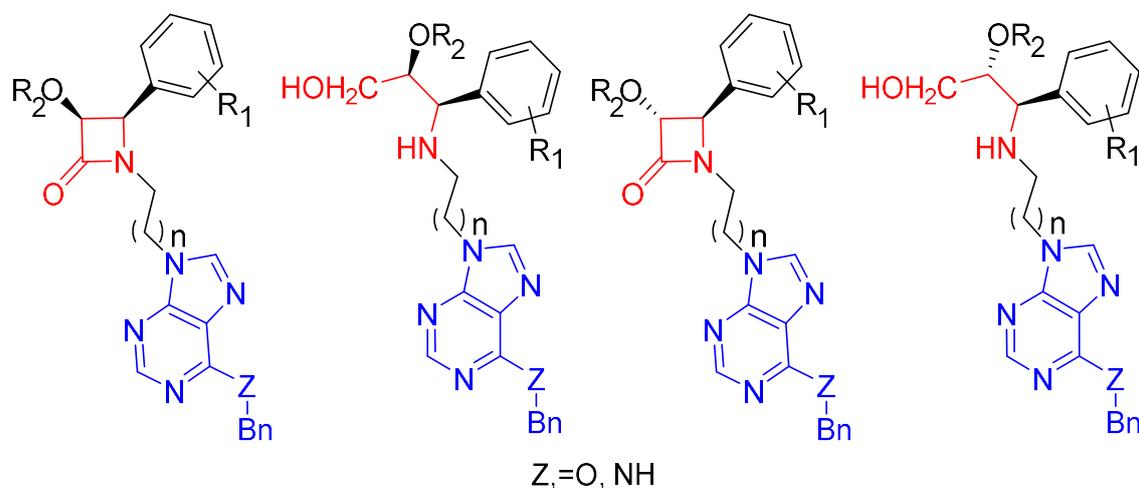
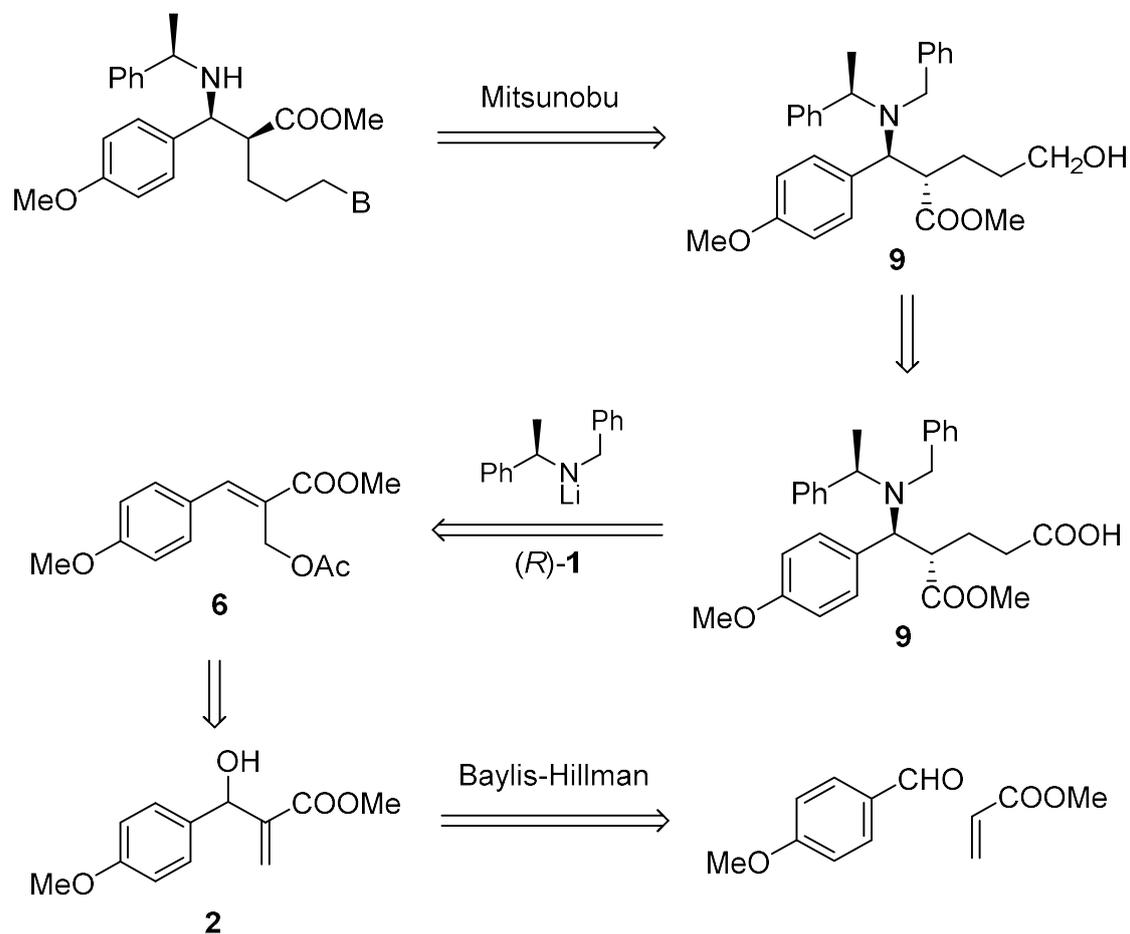


Figura 6-7. Estructura de los híbridos desarrollados por D'hooge.

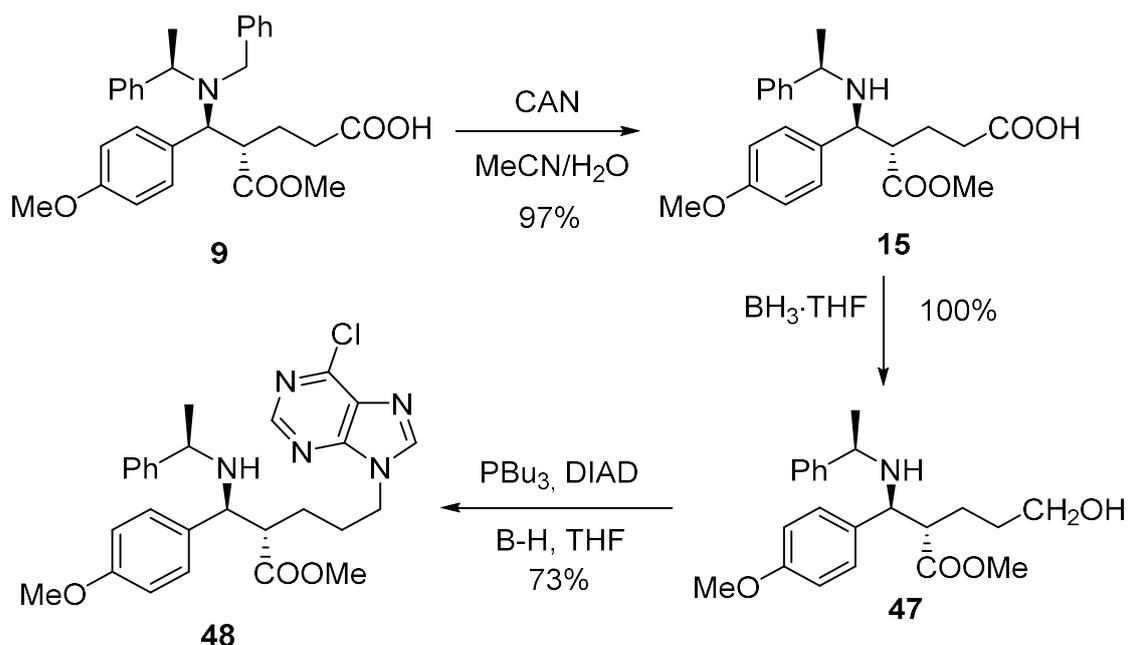
Desde nuestra metodología sintética podemos acceder a este tipo de híbridos mediante una serie de sencillas transformaciones. Para ello proponemos el siguiente esquema retrosintético.



Esquema 6-65. Esquema retrosintético propuesto para el híbrido.

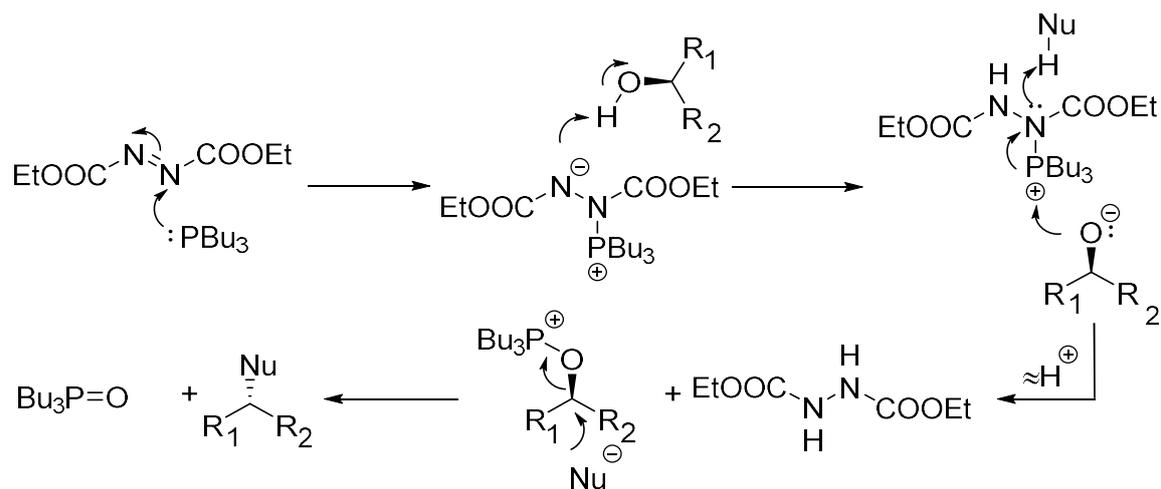
La obtención del híbrido se realizaría desde el alcohol **47** mediante una reacción de Mitsunobu. Este alcohol es fácilmente asequible desde el δ -aminoácido **9** mediante una serie de reacciones de intercambio de grupo funcional descritas en nuestro grupo de investigación para sustratos similares.¹⁰ Finalmente, el compuesto **9** se obtiene desde el aducto de Baylis-Hillman acetilado y reordenado como ya se ha descrito anteriormente.

La síntesis de dichos híbridos se detalla en el **Esquema 6-66**. Esquema sintético para la introducción de la base nitrogenada..



Esquema 6-66. Esquema sintético para la introducción de la base nitrogenada.

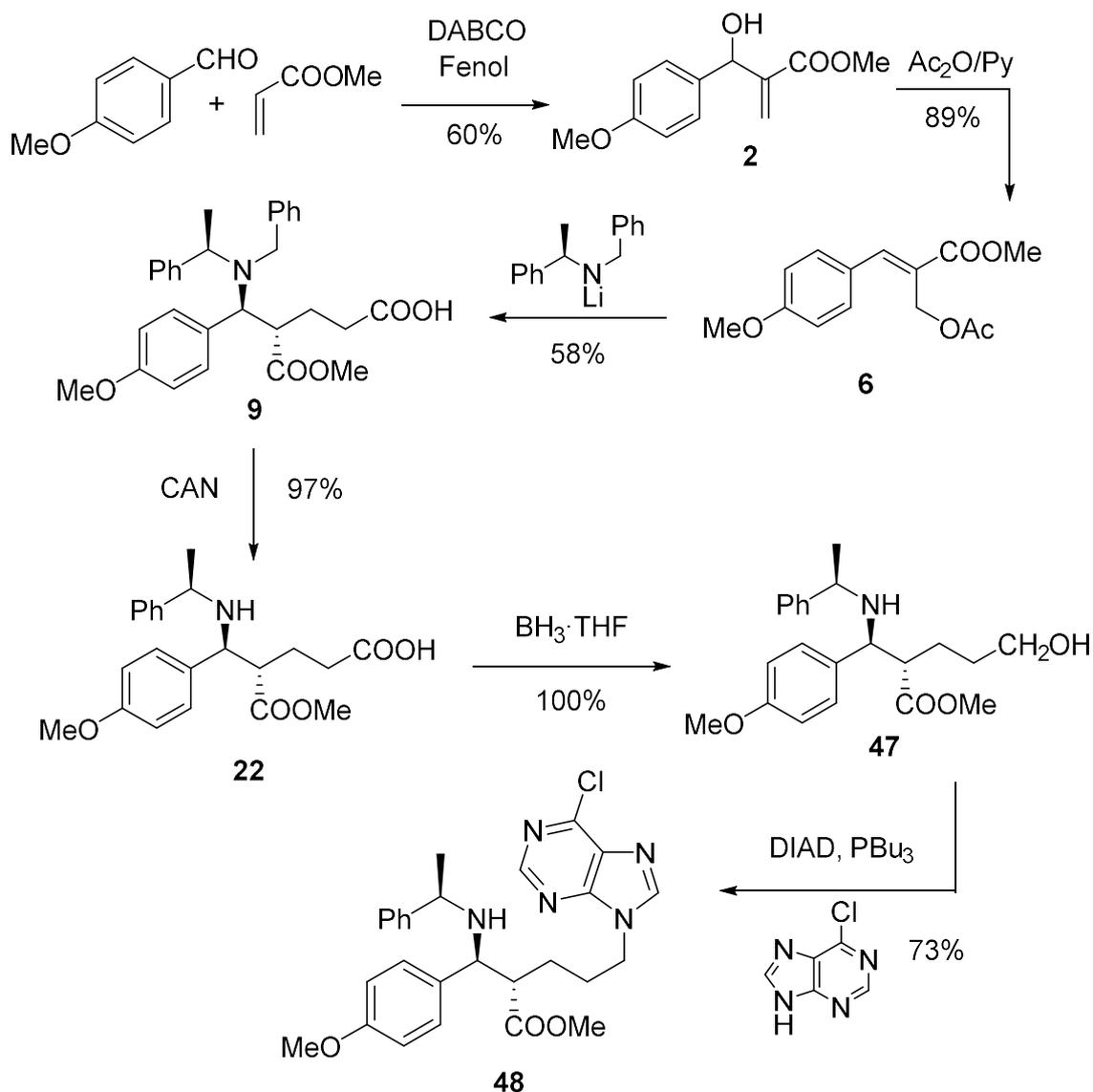
A partir del δ -aminoácido **9** se puede obtener un compuesto híbrido mediante la siguiente secuencia de reacciones. La primera reacción consiste en la ya comentada desbencilación selectiva mediante el empleo de CAN. A continuación, se ensaya una reducción quimioselectiva del ácido carboxílico usando $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ obteniéndose cuantitativamente el alcohol **47** que se determina por la aparición de una señal en el espectro de RMN ^1H 3.52 (t, 2H, CH_2OH) típica de alcoholes. La introducción de la nucleobase en el esqueleto molecular se realiza mediante una reacción de tipo Mitsunobu,^{11,12} cuyo mecanismo¹³⁻¹⁵ se detalla en el **Esquema 6-67**.



Esquema 6-67. Mecanismo propuesto para la inserción de la base nitrogenada vía reacción de Mitsunobu.

La reacción se fundamenta en una activación del alcohol debida a la gran afinidad del fósforo por el oxígeno. En primer lugar, se produce un ataque nucleófilo de la tributilfosfina al DIAD. Este intermedio evoluciona abstrayendo un protón para formarse un electrófilo. Este electrófilo es atacado por el hidroxilo del alcohol formando un enlace fosforo-oxígeno. Un ataque de un nucleófilo del medio hacia el carbono que soporta el oxígeno, vía S_N2 , produce la liberación óxido de tributilfosfina y el compuesto final sustituido.

En el **Esquema 6-68** podemos encontrar un resumen de la secuencia sintética total. El híbrido se obtiene desde el *p*-anisaldehído en 6 pasos con un rendimiento global excelente del 21,3 %. Con un exceso e.e. mayor del 95%



Esquema 6-68. Esquema general para la obtención del híbrido purina-β-aminoéster desde *p*-anisaldehído.

Teniendo en cuenta los resultados descritos en este apartado podemos concluir que:

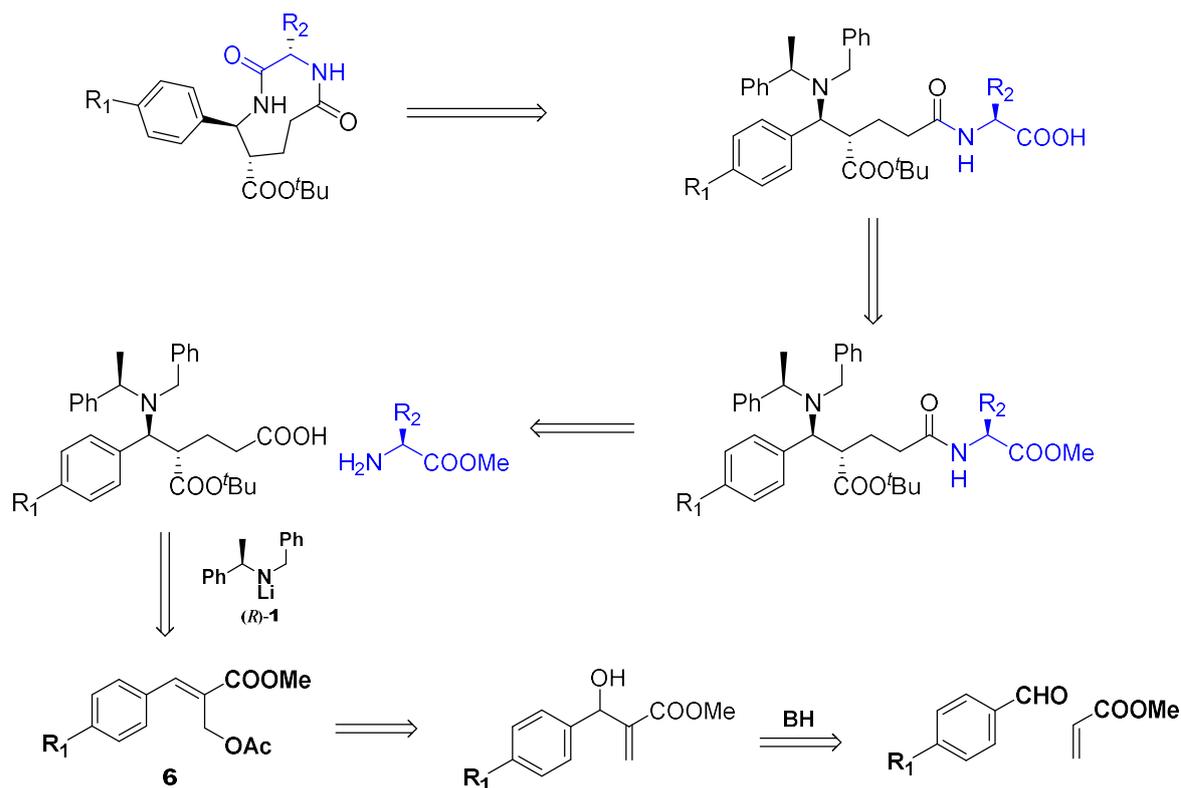
- Se ha sintetizado un híbrido de Ezetimiba que al mismo tiempo presenta una agrupación β-aminoéster.
- Este híbrido **48** incorpora una nucleobase en su estructura. Lo cual hace interesante este compuesto en el campo de la síntesis de APN's.
- La alta funcionalización de **22** permitirá la síntesis de una gran diversidad de derivados con variadas actividades biológicas.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Garrido, N. M.; García, M.; Díez, D.; Sánchez, M. R.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Organic Letters* **2008**, *10*, 1687.
- (2) Garrido, N.; Díez, D.; Domínguez, S.; Sánchez, M.; García, M.; Urones, J. *Molecules* **2006**, *11*, 435.
- (3) Abushanab, E.; Sarma, M. S. P. *Journal of Medicinal Chemistry* **1989**, *32*, 76.
- (4) Sandstrom, J.; Stenvall, K.; Sen, N.; Venkatesan, K. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1985**, 1939.
- (5) Khan, A. Z.-Q.; Isaksson, R.; Sandstrom, J. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1987**, 491.
- (6) Coppola, T.; Varra, M.; Oliviero, G.; Galeone, A.; D'Isa, G.; Mayol, L.; Morelli, E.; Bucci, M.-R.; Vellecco, V.; Cirino, G.; Borbone, N. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, *16*, 8244.
- (7) Gutzwiller, J.; Uskokovic, M. *Journal of the American Chemical Society* **1970**, *92*, 204.
- (8) Ciapetti, P.; Taddei, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11305.
- (9) D'hooghe, M.; Mollet, K.; De Vreese, R.; Jonckers, T. H. M.; Dams, G.; De Kimpe, N. *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, *55*, 5637.
- (10) Nieto, C. T.; Salgado, M. M.; Domínguez, S. H.; Díez, D.; Garrido, N. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 1046.
- (11) Oyo, M.; Masaaki, Y. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1967**, *40*, 2380.
- (12) Fletcher, S. *Organic Chemistry Frontiers* **2015**, *2*, 739.
- (13) Grochowski, E.; Hilton, B. D.; Kupper, R. J.; Michejda, C. J. *Journal of the American Chemical Society* **1982**, *104*, 6876.
- (14) Camp, D.; Jenkins, I. D. *The Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54*, 3045.
- (15) Camp, D.; Jenkins, I. D. *The Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54*, 3049.

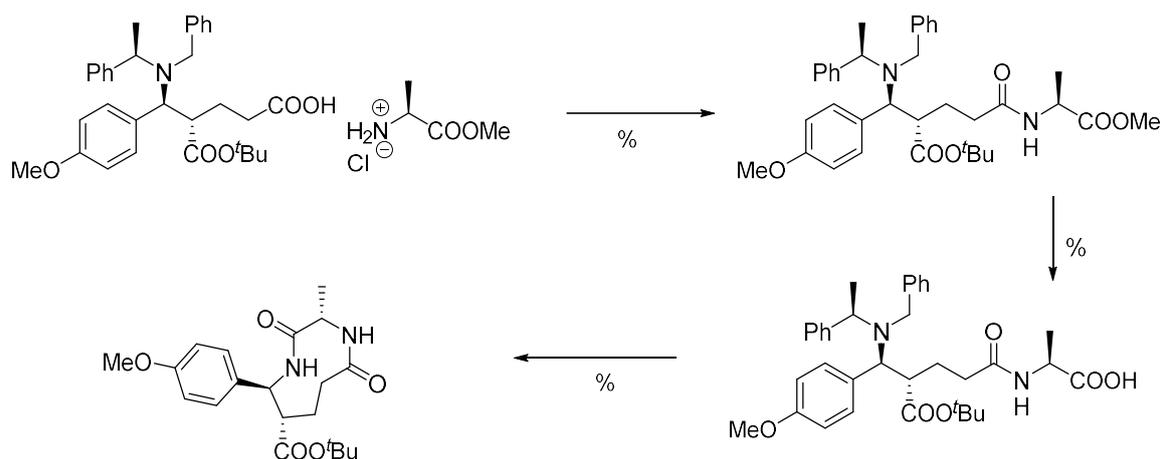
6.5 Capítulo V: Macrociclos

El descubrimiento de nuevas moléculas biológicamente activas se complica ya que es necesario considerar no sólo la unión y la especificidad hacia el objetivo previsto, sino también las propiedades requeridas para la actividad farmacológica *in vivo*. Los ligandos peptídicos a menudo exhiben alta afinidad hacia sus dianas; sin embargo, suelen aportar una estabilidad insuficiente, lo que conlleva a una aplicación terapéutica limitada.^{1,2} Los péptidos lineales sufren la degradación enzimática antes de ejecutar su función farmacéutica, por ello, la estrategia de ciclación de los péptidos lineales se ve como modificación atractiva.³ Debido a que se ha demostrado que la ciclación de un péptido puede tener un impacto beneficioso sobre las propiedades farmacológicas esenciales tales como la permeabilidad de la membrana, la estabilidad metabólica,⁴ y la farmacocinética en general.^{5,6} Esto se debe a que la flexibilidad limitada permite la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares, contribuyendo a aumento de la permeabilidad pasiva y la mejora de la biodisponibilidad.⁶⁻⁹ Además, la preorganización estructural también puede reducir el coste entrópico de la unión al receptor mediante la eliminación de conformaciones improductivas, aumentándose así la afinidad de unión en comparación con los de los análogos lineales.^{6,10-13} Por lo tanto, los péptidos macrocíclicos son moléculas terapéuticamente relevantes.



Esquema 6-69. Esquema retrosintético propuesto para la obtención del dipéptido.

En el **Esquema 6-69** se presenta una propuesta que permitiría obtener el dipéptido **n**^o que consiste en una reacción tándem que un primer paso se produce la ruptura de los grupos bencilos presentes en el auxiliar quiral y una posterior formación de un enlace peptídico intramolecular. El aminoácido **n**^o procede de la saponificación del producto de acoplamiento peptídico intermolecular entre la L-alanina y el δ -aminoácido **n**^o cuya obtención se ha menciona previamente en esta memoria.



Esquema 6-70. Obtención del dipéptido empleando L-Alanina como α -aminoácido,

A partir del δ -aminoácido nº mediante una reacción de acoplamiento peptídico intermolecular con el clorhidrato del éster metílico derivado de la L-alanina transcurriendo la reacción con un excelente rendimiento. A continuación, se procede la saponificación de éster metílico obteniéndose el ácido carboxílico esperado. Seguidamente, se procede a la hidrogenólisis de nº.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Zaretsky, S.; Hickey, J. L.; Tan, J.; Pichugin, D.; St. Denis, M. A.; Ler, S.; Chung, B. K. W.; Scully, C. C. G.; Yudin, A. K. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5446.
- (2) Wang, C. K.; Northfield, S. E.; Colless, B.; Chaousis, S.; Hamernig, I.; Lohman, R.-J.; Nielsen, D. S.; Schroeder, C. I.; Liras, S.; Price, D. A.; Fairlie, D. P.; Craik, D. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2014**, *111*, 17504.
- (3) Sewald, N.; Jakubke, H.-D. In *Peptides: Chemistry and Biology*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2003, p 339.
- (4) Kessler, H. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1982**, *21*, 512.
- (5) Driggers, E. M.; Hale, S. P.; Lee, J.; Terrett, N. K. *Nat Rev Drug Discov* **2008**, *7*, 608.
- (6) Mallinson, J.; Collins, I. *Future Medicinal Chemistry* **2012**, *4*, 1409.
- (7) Rezai, T.; Yu, B.; Millhauser, G. L.; Jacobson, M. P.; Lokey, R. S. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 2510.
- (8) Rezai, T.; Bock, J. E.; Zhou, M. V.; Kalyanaraman, C.; Lokey, R. S.; Jacobson, M. P. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 14073.
- (9) Vistoli, G.; Pedretti, A.; Testa, B. *Drug Discovery Today* **2008**, *13*, 285.
- (10) Loughlin, W. A.; Tyndall, J. D. A.; Glenn, M. P.; Fairlie, D. P. *Chemical Reviews* **2004**, *104*, 6085.
- (11) DeLorbe, J. E.; Clements, J. H.; Teresk, M. G.; Benfield, A. P.; Plake, H. R.; Millsbaugh, L. E.; Martin, S. F. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 16758.
- (12) Marsault, E.; Peterson, M. L. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54*, 1961.
- (13) Yudin, A. K. *Chemical Science* **2015**, *6*, 30.

7 DOCKING

7.1 INTRODUCCIÓN

La homeostasis de colesterol está regulada a distintos niveles, de tal forma que se establece un equilibrio entre las fuentes de aporte de colesterol, (absorción intestinal y la síntesis endógena) y las vías de eliminación, (excreción principalmente y la utilización metabólica).¹ La modificación de alguno de estos procesos puede dar lugar a una alteración en la concentración plasmática de colesterol. La absorción intestinal de esteroides es un proceso complejo, en el que intervienen distintas enzimas y transportadores.² Dentro de estos transportadores se encuentra la proteína NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-Like 1*), identificada recientemente por el grupo de Altmann como fundamental en la absorción de esteroides^{3,4} y posteriormente diana molecular del inhibidor de absorción intestinal de colesterol Ezetimiba.⁵ En humanos, se encuentra normalmente localizada en compartimentos intracelulares, desplazándose a la membrana plasmática del enterocito en función de la disponibilidad de colesterol celular.⁶

Diversos estudios^{7,8} han demostrado la influencia de variantes genéticas de *NPC1L1* sobre la concentración del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en respuesta a la inhibición de la absorción por Ezetimiba.

Proponemos realizar un estudio de las propiedades de los ligandos en el centro activo con el fin de desarrollar diversos análogos de Ezetimiba mediante nuestra metodología sintética. Para ello debemos conocer las propiedades estructurales del centro activo de la proteína y algunas generalidades de la proteína NPC1L1.

NPC1L1 es una proteína transmembranosa politópica de 1332 aminoácidos. Se identificó inicialmente en base a su homología con humanos de Niemann-Pick C1 (NPC1), una proteína que se encuentra mutada en la enfermedad de almacenamiento

de lípidos denominada enfermedad de Niemann-Pick C1. Las dos proteínas comparten 42 % de identidad y 51 % similitud en la cadena de aminoácidos.⁹

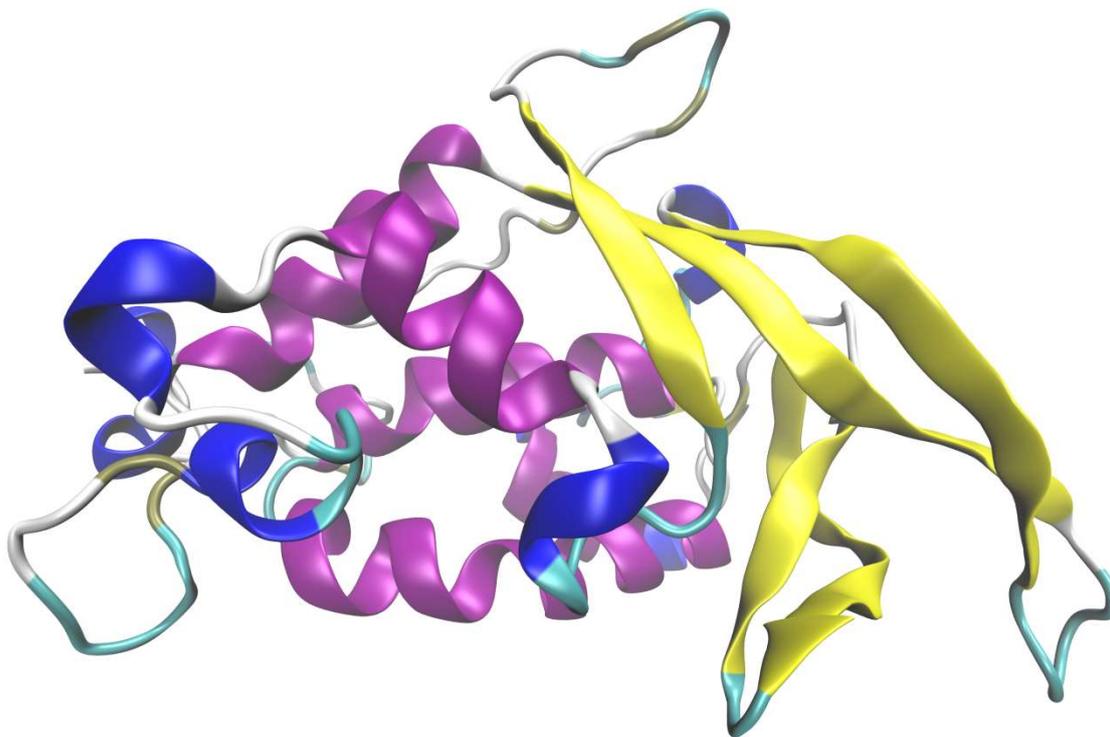


Figura 7-1. Estructura tridimensional de NPC1L1 representada en función de la estructura secundaria de dicha proteína.

Al igual que su homólogo, NPC1L1 cuenta con 13 dominios que atraviesan la membrana citoplasmática. NPC1L1 también tiene un dominio *N*-terminal “NPC1”, y extensos sitios de glicosilación. Curiosamente, la estructura cristalina del dominio *N*-terminal NPC1 tiene expuesto un bolsillo de unión a esteroides. Debido a que el dominio *N*-terminal de NPC1L1 abarca una zona globular similar rica en residuos de cisteína, es probable que en esta región también se unan los esteroides. Las acciones de similitud con la familia de resistencia-modulación-división de permeasas procariontas que están involucradas en el eflujo de fármacos lipófilos, detergentes, ácidos grasos, ácidos biliares, iones metálicos, y colorantes, lo que sugiere la participación de NPC1L1 en el transporte de lípidos.

Cinco de las 13 hélices que abarcan la membrana de NPC1L1 constituyen el dominio de detección de esteroides (“*sterol-sensing domain*”, SSD) que abarca aproximadamente 180 aminoácidos formando cinco hélices que abarcan la membrana con bucles cortos de inserción. Este SSD se conserva en al menos siete proteínas de membrana que participan en el transporte, el metabolismo o la regulación de colesterol. La importancia funcional de SSD en estas proteínas sigue siendo una incógnita todavía por determinar.¹⁰

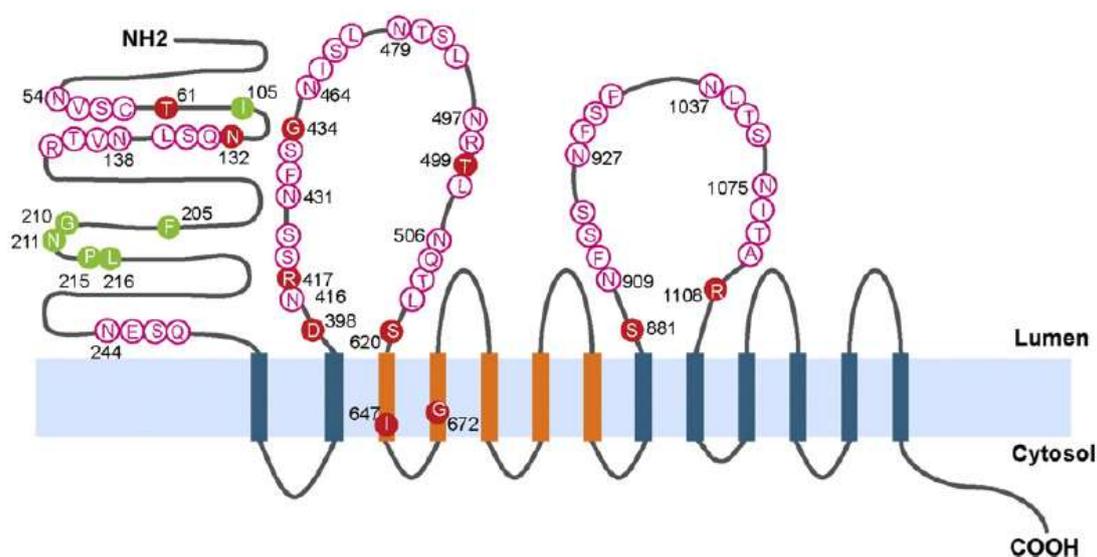


Figura 7-2. Estructura de NPC1L1 incrustada en la membrana citoplasmática.

7.2 DISEÑO DE LOS LIGANDOS

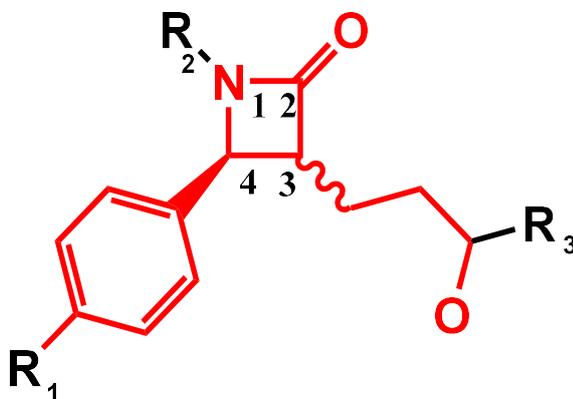
Se hizo una búsqueda bibliográfica¹¹ de los principales farmacóforos de Ezetimiba y se encontró que son aconsejables los siguientes requisitos para obtener un análogo con una actividad razonable:

- Se requiere un anillo azetidina en la estructura.
- En la posición 1 del anillo es aconsejable que exista un grupo *N*-fenil o *N*-bencil, aunque se permiten otra gama de sustituyentes.
- Es necesaria una función oxigenada a una distancia de tres carbonos desde el ciclo en la posición 3.

➤ Se requiere un grupo aromático en la posición 4, preferiblemente *p*-hidroxilo o *p*-metoxifenil. Además, los isómeros con estereoquímica *S* en este carbono presentan mayor actividad frente a los *R*.

➤ Los isómeros *3S* y *3R* tienen una actividad comparable sin preferencia. Es decir, no existe preferencia estereoquímica en este centro asimétrico.

Con estas directrices se pensó estudiar los derivados con estereoquímica *cis* del anillo β -lactámico, ya que se accede directamente a esta estereoquímica en nuestra ruta sintética. No obstante, se podría ampliar este trabajo, en un futuro, examinando los ligandos con los sustituyentes del anillo en *trans* ya que en principio no es difícil acceder a ellos. Se modifican también los sustituyentes oxigenados en la posición 3. Se verá el efecto de la modificación de la función amino en la posición 2 y además se realizará un estudio de la sustitución de la función en para del anillo aromático de la posición 4



Esquema 7-1. En rojo están representados los elementos estructurales necesarios para la actividad y en negro los puntos donde se realizarán las modificaciones estructurales.

7.3 METODOS

7.3.1 Metodología general de simulación (docking)

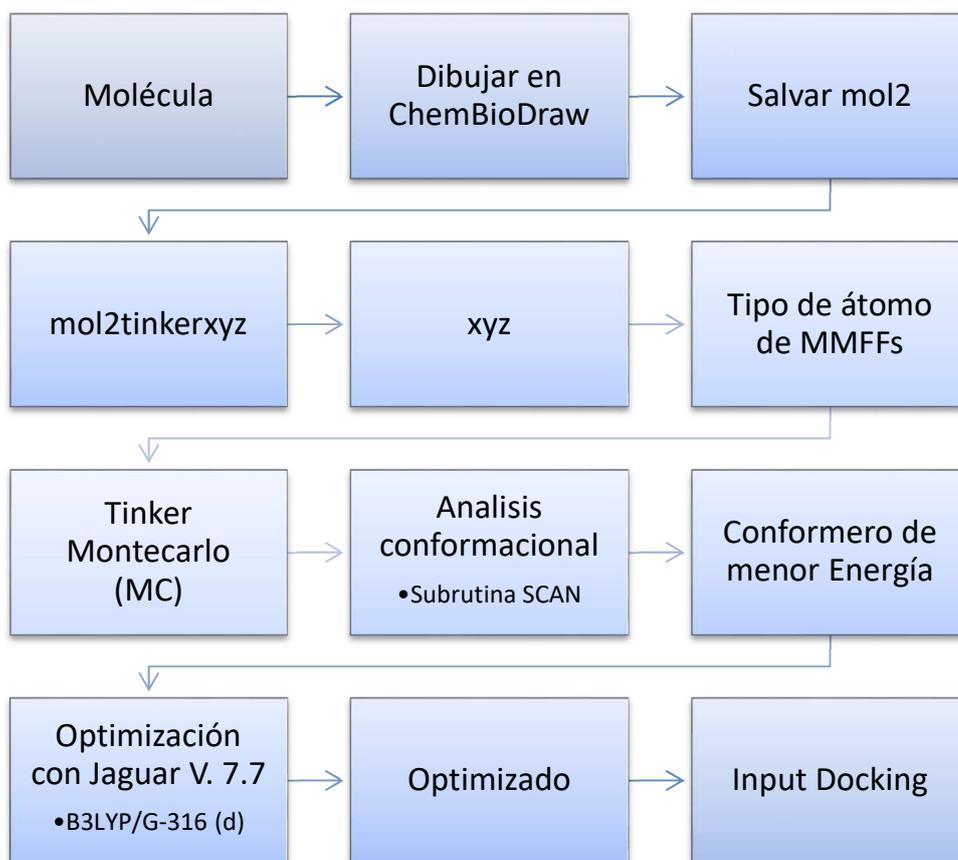
7.3.1.1 Preparación del Ligando

Las moléculas sometidas al proceso de docking se dibujaron en ChemBioDraw Ultra 12.0 y se guardaron como .cdx. Estos archivos se abrieron con ChemBio3D Ultra 12.0 y se realizó una primera minimización de energía con el campo de fuerzas MMFF94¹² (Calculation > MMFF94 > Perform MMFF94 minimization) de 2000 iteraciones con un gradiente mínimo de 0.100. Las moléculas con geometría optimizada se guardaron como .sdf y como referencia en formato .xyz- Puesto que Tinker emplea moléculas cuyos átomos tengan asociados un tipo de átomo en relación a un campo de fuerzas, se utilizó la aplicación sdf2tinkerxyz¹³ para convertir los archivos guardados .sdf en archivos .xyz con los tipos de átomos según el campo de fuerzas MMFFs¹⁴ compatibles con Tinker.

Mediante Tinker, se examinaron los archivos en busca de errores mediante el comando ANALYZE y posteriormente se obtuvieron los conformeros con sus respectivas energías mediante el comando SCAN- Que realiza un método tipo metrópolis Monte Carlo de búsqueda sobre los ángulos diedros. La ventana de salvado de compuestos fue de 5 Kcal/mol, siempre en el campo de fuerzas MMFF94.

Los conformeros resultantes se optimizaron con Jaguar 7.7¹⁵ con la teoría DFT-B3LYP/6-31G*(d),^{16,17} los de menor energía fueron seleccionados como candidatos para el estudio de docking y se guardaron en formato .pdb. Posteriormente, con AutoDock 4.2¹⁸ se fijaron el número de torsiones para cada

ligando, se añadieron los átomos de hidrógeno polares y las cargas parciales tipo Gasteiger,¹⁹ guardándose el ligando definitivo para docking como *.pdbqt*.



Esquema 7-2. Diagrama de flujo de la preparación del ligando

7.3.2 Preparación de la Macromolécula

La estructura de la proteína de la *NPC1L1* se descargó de PDB, se examinó con Maestro 9.3,²⁰ importándose como archivo *.pdb*. Al archivo *.pdb* exportado de Maestro se le añadieron con AutoDock 4.2 los hidrógenos polares y las cargas tipo Kollman²¹ y se eliminaron las moléculas de agua. Se guardó como archivo *.pdbqt* (al que nos referiremos en lo subsiguiente como “macromolécula”) común para todos los ligandos.

7.3.3 Preparación del mallado

El programa AutoGrid generó los mapas de red para cada tipo de átomo de AutoDock. Para todos los ligandos, se generó un mapa de dimensiones máximas (60x60x60 Å) centrado en el centro activo la macromolécula.

7.3.4 Preparación del archivo de Docking

Finalmente, se realizó el cálculo de docking propiamente dicho. Para ello, se utilizó un algoritmo genético lamarckiano con un número de ejecuciones de 200, una población de 500, 5.000.000 evaluaciones de la energía y un número máximo de generaciones de 1.000.000. Para el ligando, se eligieron posiciones de partida, orientaciones y torsiones al azar. Se utilizó la configuración por defecto para el resto de los parámetros.

Finalmente el lote de docking se ejecuta por medio de AutoDock.²² Se ejecuta desde la interfaz gráfica de usuario de ADT y los archivos ligando acoplado (extensión *.dlg*). Los archivos: *dlg* se leyeron en AutoDock y Maestro 9.3 para calcular distancias inter atómicas entre el complejo ligando-proteína. Los complejos enzimáticos seleccionados con mayor selectividad y los que tenían una energía de inhibición más alta. Toda esta metodología de docking ha sido validada mediante un ligando original de la macromolécula el colesterol (D). La estructura del complejo 3GKI se descargó del repositorio RCSB con una resolución de 1.80 Å.

7.3.5 Parámetros del docking

Como parámetros de *scoring* (puntuación) se escogieron la constante de inhibición K_i y σ .

K_i está relacionada a la energía de interacción ligando proteína mediante.

$$\Delta G = -RT \ln K_i$$

Por tanto, esta constante nos mide la afinidad del ligando por el receptor.

Mientras que σ nos define la selectividad en la unión y se define como:

$$\sigma = \sum \frac{n^*}{n_i}$$

Siendo n_i el número de conformaciones dentro de un *cluster*. Este parámetro toma valores entre el rango de 1 e infinito. Se considera que cuanto más cercano sea el valor a la unidad, mejor valorada será la interacción entre ligando y proteína. Un ligando con un valor $\sigma \leq 5$ se considera una interacción poco selectiva porque el número de poses en el centro activo es muy grande y por tanto hay una baja selectividad para una pose determinada. Mediante el uso de este parámetro podemos evaluar tanto la afinidad por el centro de la proteína como el número de conformaciones que interaccionan con el centro. Ya que evaluar sólo mediante constantes de afinidad podría llevar a resultados equívocos, si son pocas las conformaciones del ligando recogidas en el *cluster* de la constante seleccionada.

7.4 RESULTADOS DOCKING

En esta sección se exponen los resultados obtenidos en el desarrollo de los estudios de docking descritos anteriormente. AutoDock 1.5.4 analiza sistemáticamente la energía de interacción de cada una de las geometrías del ligando en cada una de las posiciones del espacio y expresa los resultados de dos formas: en primer lugar, agrupa las 10 mejores geometrías en las mejores posiciones y las ordena y agrupa en función de su energía de interacción (“*binding energy*”) en agregados de n conformaciones llamados *clusterings*. La tolerancia, parámetro que utiliza el programa para agrupar las conformaciones en agregados, es ajustable por el usuario. AutoDock representa el número de conformaciones y su energía en forma de histograma. Habitualmente, conformaciones contenidas en el mismo agregado son muy similares en geometría y posición, y suele seleccionarse el agregado de menor energía (que representa las conformaciones con mejor energía

de interacción) o el de mayor población (que representa las geometrías más probables).

En esta sección se examinarán tanto los histogramas como las representaciones tridimensionales de los ligandos, individualmente. Salvo que se detalle lo contrario, se han elegido los agregados de menor energía.

7.4.1 Validación del Docking

Para la validación de este estudio debemos someter a un ligando con el que ha sido cristalizado la proteína en nuestro caso colesterol (D). Para ello no debe haber diferencias significativas entre el ligando cristalizado y el obtenido del estudio, tanto en la conformación como en la unión en el centro activo. El criterio que habitualmente se utiliza es la desviación estándar del conjunto de todos los átomos (RMSD). Este parámetro mide únicamente las distancias de los átomos del sistema. Si presenta un valor menor de 2 Å se considera que los cambios conformacionales son mínimos y se toma por bueno el resultado del experimento. En nuestro caso se obtiene que $\text{RMSD} = 0,5831 \text{ \AA}$ por lo tanto lo consideramos válido.

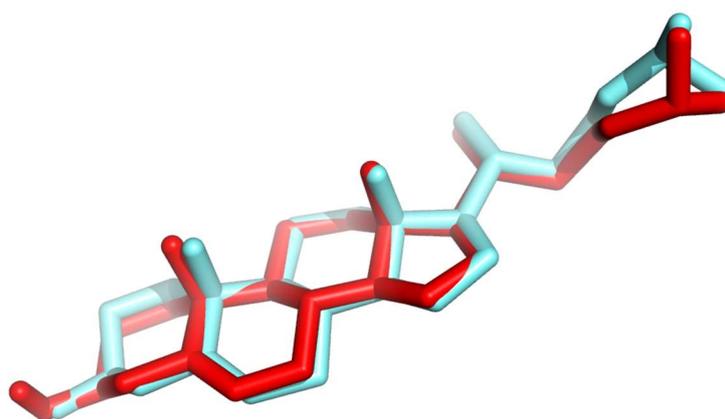
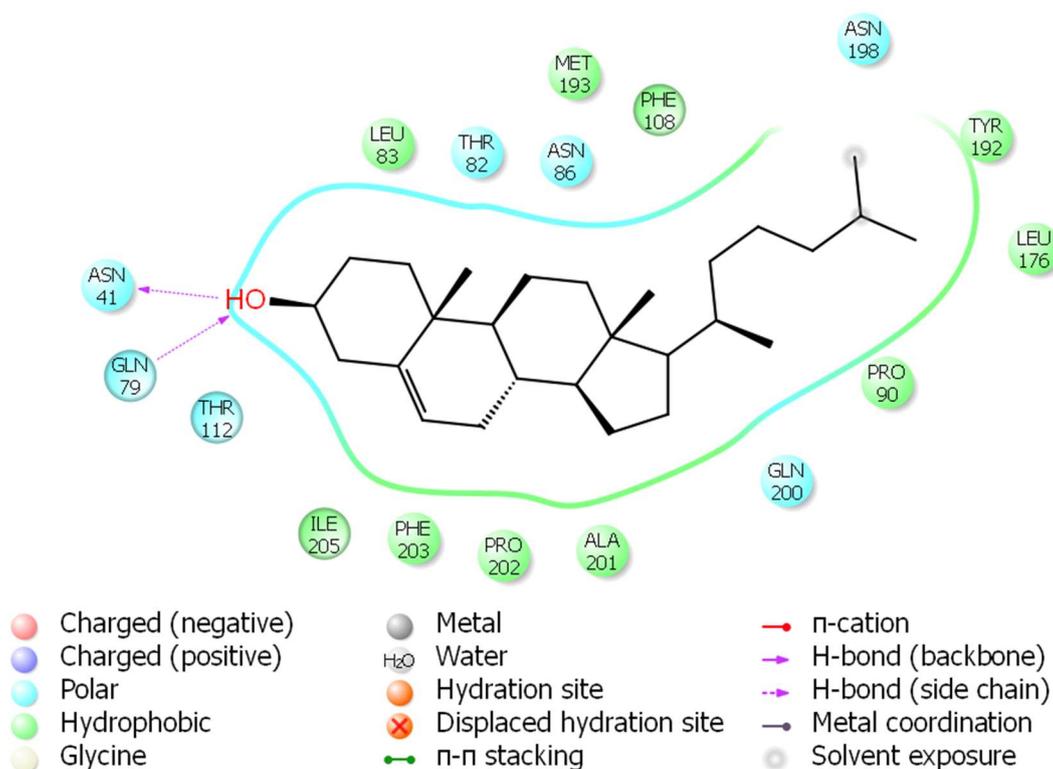


Figura 7-3. Superposición del colesterol. En rojo el ligando original obtenido por difracción de rayos X y en azul el ligando obtenido mediante el docking.

7.4.1.1 Estudio del lugar de unión de ligandos con la macromolécula

➤ Colesterol (D)

En el caso del colesterol también existe una interacción entre el hidroxilo de C-3 con un residuo de Asp41. Destacamos también la donación de otro enlace de hidrógeno desde un residuo de glutamina al hidroxilo C-3. Existen interacciones hidrofóbicas con el esqueleto hidrocarbonado del colesterol con los residuos apolares como son, Ala 201, Pro 202 Phe 203, etc. Además, existen zonas de exposición al disolvente en el extremo del ligando



Esquema 7-3. Diagrama de interacciones de colesterol (D) con el centro activo de NPC1L1.

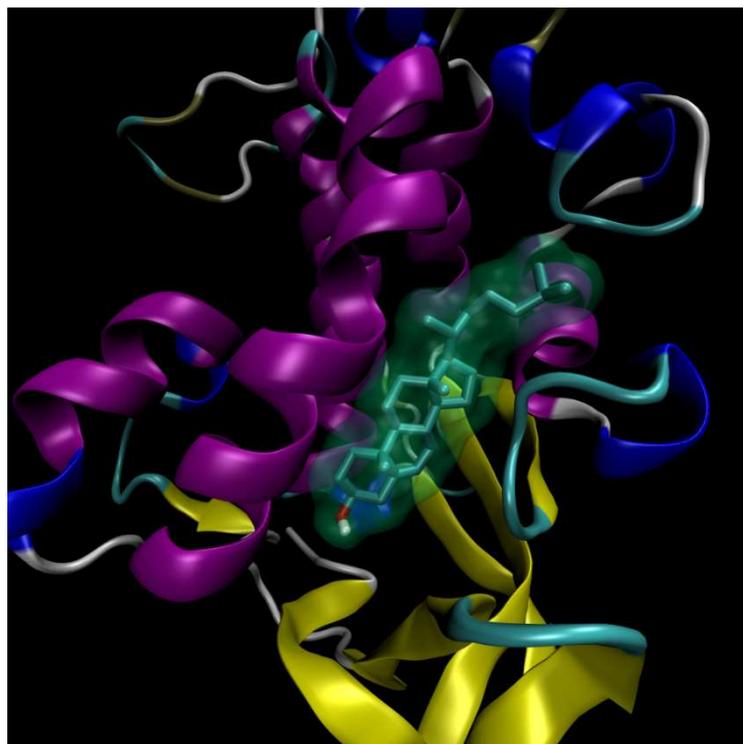
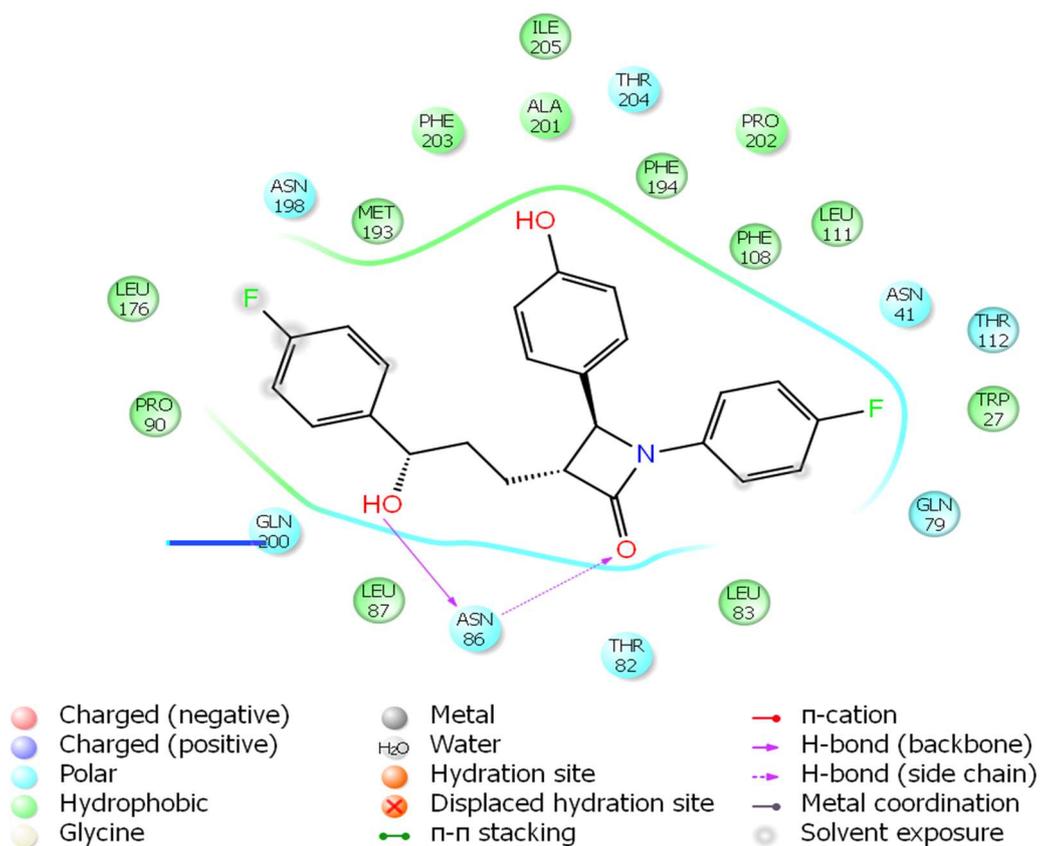


Figura 7-4. Vista del complejo macromolécula ligando y detalle de la superficie de Van der Waals del ligando A

➤ **Ezetimiba (A)**

En el **Esquema 7-4** podemos observar que existen un puente de hidrogeno entre el carbonilo de la β -lactama y un residuo de Asp86 y a su vez acepta otro enlace de hidrogeno con el hidroxilo del sustrato. Como en el caso anterior también podemos ver que existen interacciones hidrofóbicas de los anillos aromáticos con aminoácidos apolares de la proteína, lo cual nos lleva a concluir que la Ezetimiba y el colesterol interaccionan de una manera similar con la proteína NPC1L1



Esquema 7-4. Diagrama de interacciones de Ezetimiba (A) con el centro activo de NPC1L1.

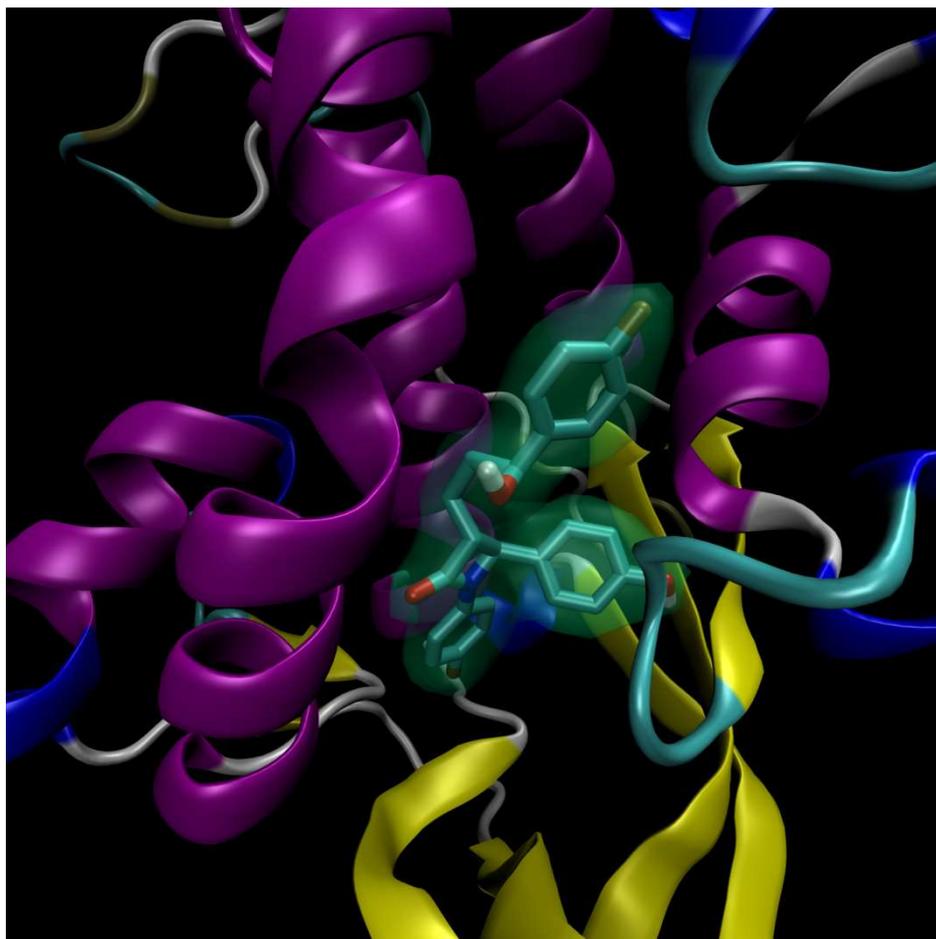
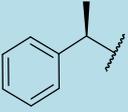
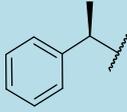
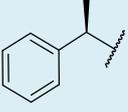
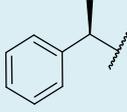
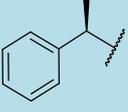
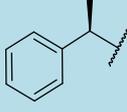


Figura 7-5. Vista del complejo macromolécula ligando y detalle de la superficie de Van der Waals del ligando A.

7.5 RESULTADOS

En las siguientes Tablas (**Tabla 7-1** y **Tabla 7-2**) se indican los ligandos que se han sometido al estudio de docking y se resumen los resultados obtenidos entre diversos ligandos análogos de la Ezetimiba diseñados mediante nuestra metodología sintética y la proteína NPC1L1. El ligando **A** corresponde a la Ezetimiba mientras que los ligandos **B** y **C** son la estereoisómeros de la Ezetimiba siendo **B** la (3*S*,4*S*,3'*S*)-Ezetimiba y el ligando **C** (3*S*,4*S*,3'*R*)-Ezetimiba, siendo 3' el hidroxilo asimétrico presente en la estructura. El ligando **D** corresponde al colesterol.

Ligando	R ¹	R ²	R ³	Ligando	R ¹	R ²	R ³
L1	OH		COOMe	L6	MeO		COO ⁻
L2	OH		COO ⁻	L7	MeO	H	COO ⁻
L3	OH	H	COO ⁻	L8	MeO	H	COOMe
L4	OH	H	COOMe	L9	H		COOMe
L5	MeO		COOMe	L10	H		COO ⁻

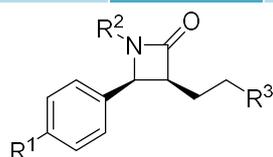


Tabla 7-1. Ligando sometidos a los ensayos de docking.

LIGANDO	K _i	σ	LIGANDO	K _i	σ
A	27.71nM	1.923	L4	9.5 uM	1.769
B	77.58nM	1.923	L5	582 nM	>5
C	108.72 nM	2.173	L6	1.1 uM	2.352
D	0.169 nM	1.000	L7	15.8 uM	1.324
L1	413 nM	1.941	L8	4.0 uM	1.315
L2	1.5 uM	2.898	L9	417 nM	>5
L3	65 uM	3.508	L10	2.0 uM	>5

Tabla 7-2. Resultados de los ensayos de docking.

De la **Tabla 7-2** podemos destacar que el ligando D, colesterol posee una constante de inhibición muy pequeña siendo por lo tanto el complejo colesterol proteína muy estable. Esto nos lleva a pensar que la Ezetimiba y nuestros compuestos análogos se unan en otro punto de la cadena proteica al no poder fácilmente desplazar dicho complejo. Recientemente, estudios experimentales proponen la idea de que el Ezetimiba se une en otro punto del receptor NPC1L1, concretamente el denominado bucle C.²³. Dada esta posibilidad, se está llevando a cabo actualmente un estudio de homología de dicho sector proteico a través del servidor Robetta²⁴ Este estudio consiste en una construcción del bucle C donde se encuentra el centro activo de Ezetimiba.

El servidor Robetta (<http://robetta.bakerlab.org>) proporciona las herramientas automatizadas para el análisis estructural de proteínas e incluso permite la predicción de estructuras para fragmentos desconocidos. El objetivo de Robetta es proporcionar la información estructural suficiente para ayudar a la investigación en el diseño de fármacos. Las proteínas multidominio, y especialmente aquellas integradas en membranas, son difíciles de cristalizar y son demasiado grandes para la determinación estructural por RMN, la predicción de los dominios utilizando Robetta puede ayudar a la dilucidación estructural. El servidor utiliza un primer procedimiento de predicción de la estructura completamente automatizado que produce un modelo para una secuencia de proteína en presencia o ausencia de homología de secuencia a proteínas de estructura conocida. Robetta analiza estas secuencias de entrada en dominios y construye modelos para dominios con homología de secuencia con proteínas de estructura conocida utilizando el modelado comparativo, y los modelos para los dominios que carecen de dicha homología utilizando el método de *novo Robetta*.

Este estudio de homología está siendo realizado aún por lo cual se pretende enfocar la resolución del problema desde otra perspectiva.

Debido a la falta de un modelo preciso tridimensional que nos permita estudiar las propiedades de enlace y acomplejamiento de nuestros complejos se aborda este estudio desde un nuevo enfoque, un estudio basado en el ligando. Este tipo de estudios se fundamentan en la comparación de los grupos farmacóforos, que es la disposición espacial de características que es esencial para una molécula que interacciona con un receptor diana específica, de un ligando conocido, en este caso Ezetimiba, con los compuestos sometidos a este estudio.

Para ello nos servimos del servidor web PharmaGist^{22,25} que nos detecta los grupos farmacóforos de un conjunto de moléculas. El método empleado se basa en ligandos, por tanto, no requiere la estructura del receptor diana. En lugar de ello, los archivos de entrada son un conjunto de estructuras de moléculas similares a los fármacos que se sabe que se unen al receptor. Calculamos los farmacóforos por múltiples alineaciones flexibles de los ligandos de entrada y le asignamos una puntuación en función de la bondad de las características espaciales y del solapamiento de estructuras. La principal innovación de este enfoque es que la flexibilidad de los ligandos de entrada se maneja de manera explícita y de forma determinista en el proceso de alineación. Otra característica importante del método es la capacidad de detectar farmacóforos compartidos por diferentes subconjuntos de moléculas de entrada. Esta capacidad es una ventaja clave cuando los ligandos pertenecen a diferentes modos de unión o cuando la entrada contiene valores atípicos en la puntuación.

Molécula	Puntuación	C E	Ar	Hi	Do	Ac	+	-
L1	9.039	4	1	0	1	3	0	0
L2	7.538	3	1	0	1	2	0	0
L3	7.539	3	1	0	1	2	0	0
L4	7.539	3	1	0	1	2	0	0
L5	7.532	4	1	0	0	3	0	0
L6	7.525	4	1	0	0	3	0	0
L7	6.029	3	1	0	0	2	0	0
L8	6.028	3	1	0	0	2	0	0
L9	6.017	3	1	0	0	2	0	0
L10	7.513	3	2	0	0	1	0	0

Tabla 7-3. Resultados de la superposición con Ezetimiba A. C E: Características Espaciales, Ar: Aromático, Hi: Hidrófobas, Do: Donadores, Ac: Aceptores, +: Positivas, -: Negativas.

En la

Molécula	Puntuación	C E	Ar	Hi	Do	Ac	+	-
L1	9.039	4	1	0	1	3	0	0
L2	7.538	3	1	0	1	2	0	0
L3	7.539	3	1	0	1	2	0	0
L4	7.539	3	1	0	1	2	0	0
L5	7.532	4	1	0	0	3	0	0
L6	7.525	4	1	0	0	3	0	0
L7	6.029	3	1	0	0	2	0	0
L8	6.028	3	1	0	0	2	0	0
L9	6.017	3	1	0	0	2	0	0
L10	7.513	3	2	0	0	1	0	0

Tabla 7-3 se puede ver que el mejor emparejamiento del Ezetimiba es con L1. Dichas moléculas presentan una interacción aromática, poseen un grupo donador de enlaces de hidrógeno y además grupos aceptores de enlace de hidrógeno.

En la **Figura 7-6** podemos ver los solapamientos del ligando L1 con Ezetimiba (A). Se puede observar cómo se superponen los anillos aromáticos sobre todo el que contiene el hidroxilo del fenol. También podemos ver como el grupo carboximetil se superpone con el hidroxilo de la cadena del Ezetimiba, ambos grupos tiene átomos electronegativos (Oxígenos). Además, se superponen los anillos β -lactámicos y el resto de grupos aceptores de hidrógeno, a pesar de que **L1** y Ezetimiba presentan estereoquímica relativa diferente en el anillo β -lactámico.

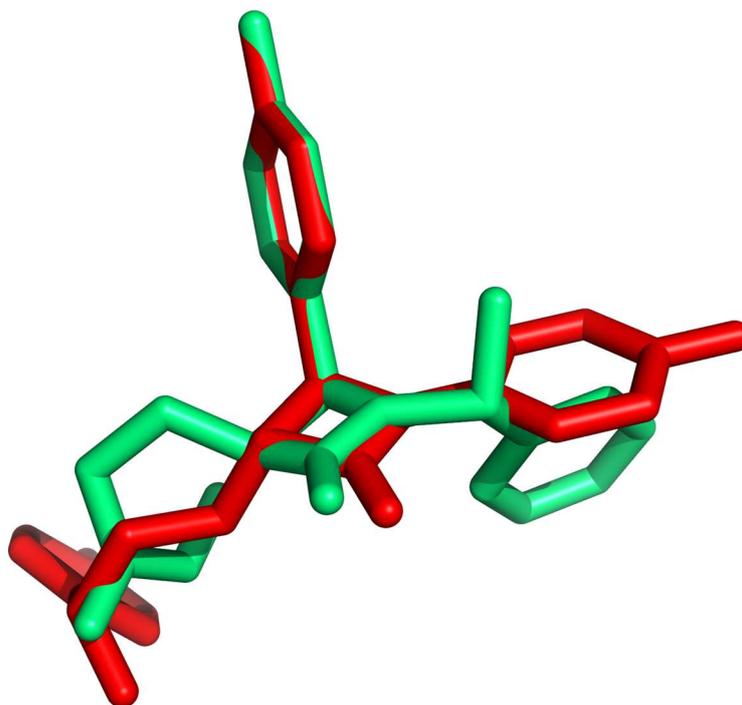


Figura 7-6. Representación de la superposición estructural de Ezetimiba (rojo) y L1 (verde)

Sería interesante llevar a cabo la realización de ensayos biológicos de esta clase de ligandos lo que permitiría una comprensión más precisa de los efectos que se han

comentado y además podría ayudar a la construcción homológica para obtener datos de mayor calidad en los posteriores estudios que se realicen “*a posteriori*”.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Lammert, F.; Wang, D. Q. H. *Gastroenterology* **2005**, *129*, 718.
- (2) Wang, D. Q. *Annu Rev Physiol* **2007**, *69*, 221.
- (3) Altmann, S. W.; Davis, H. R., Jr.; Zhu, L. J.; Yao, X.; Hoos, L. M.; Tetzloff, G.; Iyer, S. P.; Maguire, M.; Golovko, A.; Zeng, M.; Wang, L.; Murgolo, N.; Graziano, M. P. *Science* **2004**, *303*, 1201.
- (4) Davis, H. R., Jr.; Zhu, L. J.; Hoos, L. M.; Tetzloff, G.; Maguire, M.; Liu, J.; Yao, X.; Iyer, S. P.; Lam, M. H.; Lund, E. G.; Detmers, P. A.; Graziano, M. P.; Altmann, S. W. *J Biol Chem* **2004**, *279*, 33586.
- (5) Garcia-Calvo, M.; Lisnock, J.; Bull, H. G.; Hawes, B. E.; Burnett, D. A.; Braun, M. P.; Crona, J. H.; Davis, H. R., Jr.; Dean, D. C.; Detmers, P. A.; Graziano, M. P.; Hughes, M.; Macintyre, D. E.; Ogawa, A.; O'Neill K, A.; Iyer, S. P.; Shevell, D. E.; Smith, M. M.; Tang, Y. S.; Makarewicz, A. M.; Ujjainwalla, F.; Altmann, S. W.; Chapman, K. T.; Thornberry, N. A. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2005**, *102*, 8132.
- (6) Sane, A. T.; Sinnett, D.; Delvin, E.; Bendayan, M.; Marcil, V.; Menard, D.; Beaulieu, J. F.; Levy, E. *J Lipid Res* **2006**, *47*, 2112.
- (7) Wang, J.; Williams, C. M.; Hegele, R. A. *Clin Genet* **2005**, *67*, 175.
- (8) Simon, J. S.; Karnoub, M. C.; Devlin, D. J.; Arreaza, M. G.; Qiu, P.; Monks, S. A.; Severino, M. E.; Deutsch, P.; Palmisano, J.; Sachs, A. B.; Bayne, M. L.; Plump, A. S.; Schadt, E. E. *Genomics* **2005**, *86*, 648.
- (9) Betters, J. L.; Yu, L. *FEBS letters* **2010**, *584*, 2740.
- (10) Jia, L.; Betters, J. L.; Yu, L. *Annu Rev Physiol* **2011**, *73*, 239.
- (11) Xu, X.; Fu, R.; Chen, J.; Chen, S.; Bai, X. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17*, 101.
- (12) Bradley, P.; Misura, K. M.; Baker, D. *Science* **2005**, *309*, 1868.
- (13) Ponder, J. W. 2011.
- (14) Halgren, T. A. *Journal of Computational Chemistry* **1996**, *17*, 490.
- (15) Schrödinger, L.; 7.9 ed.; Schrödinger, L., Ed.; Schrödinger, LLC: New York , NY, 2011.
- (16) Becke, A. D. *Physical Review A* **1988**, *38*, 3098.
- (17) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Physical Review B* **1988**, *37*, 785.
- (18) Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J. *J Comput Chem* **2009**, *30*, 2785.
- (19) Gasteiger, J.; Marsili, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3219.
- (20) Schrödinger, L.; 9.3 ed.; Schrödinger, LLC: New York, NY, 2012.

(21) Weiner, S. J.; Kollman, P. A.; Case, D. A.; Singh, U. C.; Ghio, C.; Alagona, G.; Profeta, S.; Weiner, P. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, *106*, 765.

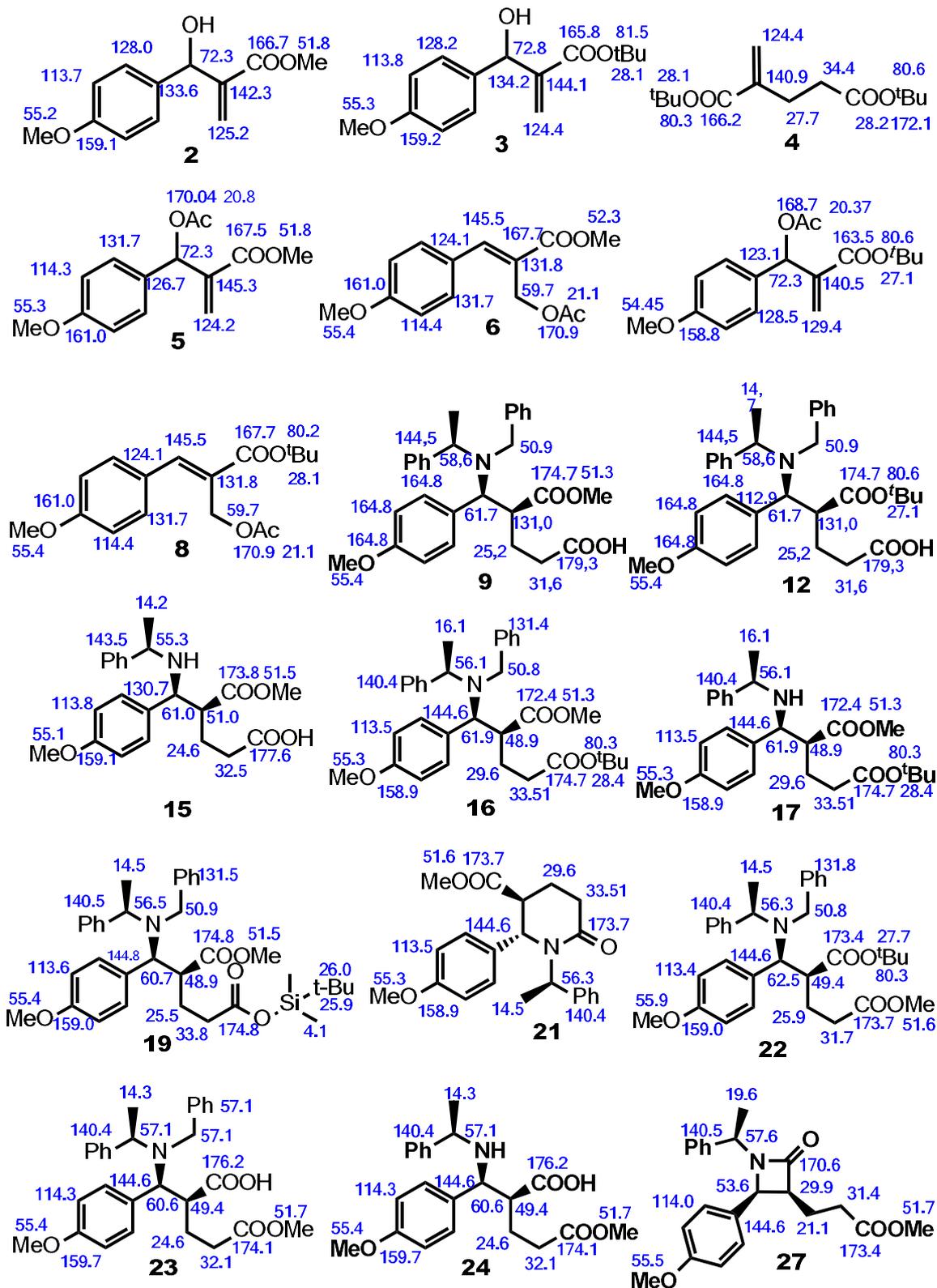
(22) Dror, O.; Schneidman-Duhovny, D.; Inbar, Y.; Nussinov, R.; Wolfson, H. J. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2009**, *49*, 2333.

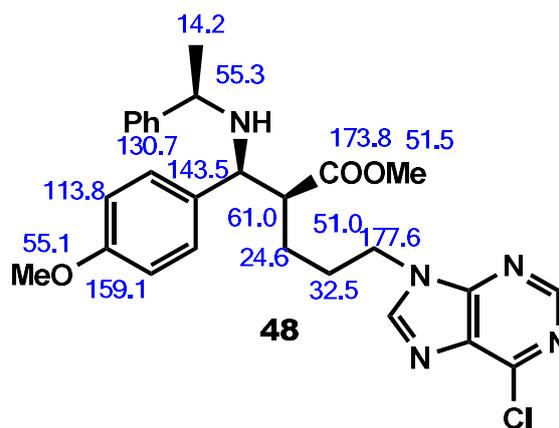
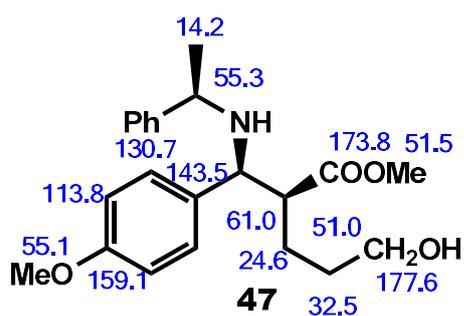
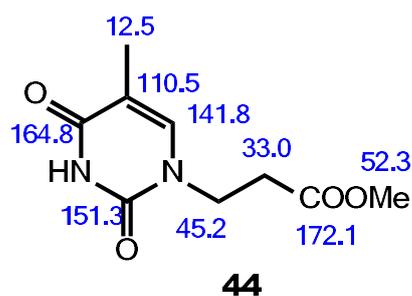
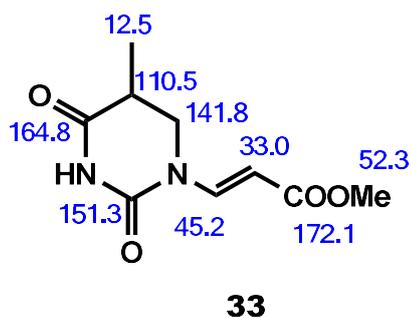
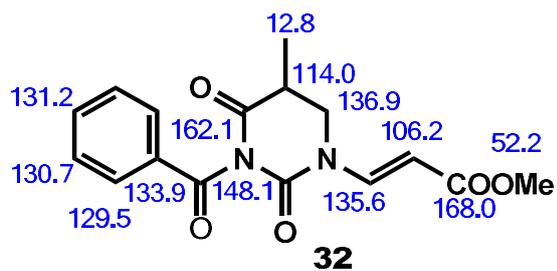
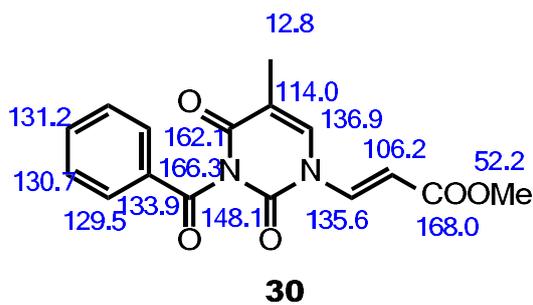
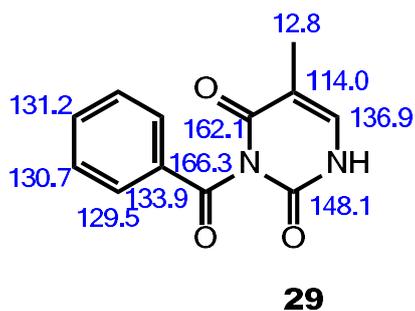
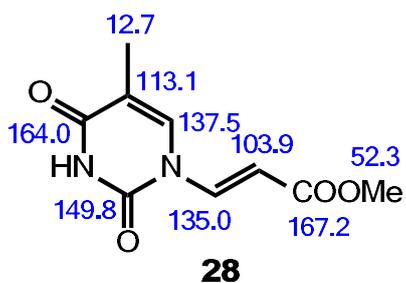
(23) Weinglass, A. B.; Kohler, M.; Schulte, U.; Liu, J.; Nketiah, E. O.; Thomas, A.; Schmalhofer, W.; Williams, B.; Bildl, W.; McMasters, D. R.; Dai, K.; Beers, L.; McCann, M. E.; Kaczorowski, G. J.; Garcia, M. L. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2008**, *105*, 11140.

(24) Simons, K. T.; Kooperberg, C.; Huang, E.; Baker, D. *Journal of Molecular Biology* **1997**, *268*, 209.

(25) Schneidman-Duhovny, D.; Dror, O.; Inbar, Y.; Nussinov, R.; Wolfson, H. J. *Nucleic Acids Research* **2008**, *36*, W223.

8 ASIGNACIÓN DE RMN ¹³C





9 PARTE EXPERIMENTAL

9.1 TECNICAS GENERALES

9.1.1 Instrumentación

9.1.1.1 Rotaciones específicas

➤ Se midieron en un polarímetro digital Perkin-Elmer 241, en cubetas de 1 dm de paso óptico y en disolución de cloroformo. La concentración a la que se realizó la medida se especifica en cada caso.



9.1.1.2 Puntos de fusión

➤ Se determinaron en un microscopio de platina caliente (Kofler) y están sin corregir.



Figura 9-2. Kofler.

9.1.1.3 Espectroscopia de IR

Las medidas se han realizado en el espectrofotómetro de Transformada de Fourier IR-Affinity 1 (Shimadzu). Las muestras se prepararon en cristales de KCl (figura 3).



Figura 9-3. IR-Affinity 1, de Shimadzu.

9.1.1.4 Espectroscopia de RMN.

➤ ^1H y ^{13}C .

Se realizaron en un espectrómetro BRUKER AVANCE 400 MHz DRX (400 MHz ^1H y 100 MHz ^{13}C), equipado con una sonda de detección inversa con bobina de gradientes y una sonda $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ y en un espectrómetro VARIAN 200 (200 MHz ^1H y 50 MHz ^{13}C).

➤ Los espectros se realizaron en CDCl_3 como disolvente habitual y se referencian con respecto al disolvente residual CHCl_3 (7,26 ppm en ^1H y 77,0 ppm en ^{13}C). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.



➤ La multiplicidad de los carbonos se determina utilizando la secuencia de pulsos DEPT (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer). La secuencia distingue los carbonos protonados CH , CH_2 y CH_3 utilizando pulsos de protón a través del desacoplador a 90° y 135° .

➤ nOe (nuclear Overhauser effect).

La irradiación de una señal de protón causa variaciones a uno o varios protones. Esta variación está relacionada con el inverso de la sexta potencia de la distancia de los núcleos $1/r_6$. Se suele irradiar con baja potencia y de manera continua la señal que interesa. Además, se obtiene un espectro irradiado fuera de la zona de resonancia. Se restan ambos y se observa si hay variaciones en la intensidad de la señal. La secuencia utilizada permite irradiar todos los componentes de un multiplete con una potencia mucho menor que si se irradia el centro.

➤ Experimentos bidimensionales: HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence)

➤ Los experimentos de correlación heteronuclear $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$ a un enlace se adquieren utilizando la secuencia Bruker *inv4g*, con selección de la secuencia de cero cuanto y doble con una serie de tres pulsos de gradientes sinusoidales. La longitud del pulso de gradiente es de 1,5 ms y los pulsos guardan una relación 50:30:40 con respecto a la longitud total del pulso, El intervalo de recuperación del gradiente es de 100 ms

➤ Un experimento típico adquiere 256 series de uno o dos transientes c/u. El intervalo de reciclado es de tres segundos y la modulación se sintoniza para $^1J_{\text{H,C}} = 145\text{Hz}$, que corresponde a un intervalo de 3,45 ms, y desacoplado con una secuencia *garp* en ^{13}C en el momento de la adquisición.

➤ La transformada de Fourier en ambas dimensiones se realiza después de aplicar una función exponencial de 0,3 Hz en F2 (^1H) y una función sinusoidal en F1 (^{13}C). Se obtiene un espectro de correlación en magnitud con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde a una resolución de 4,68 Hz/pt en F2 y 45,2 Hz/pt en F1.

➤ Experimentos bidimensionales: HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Connection)

Para las correlaciones a larga distancia, 2 o 3 enlaces, se utiliza la secuencia *inv4gslprnd*, que utiliza un filtro de paso largo para la eliminación de la correlación directa en función de la constante de acoplamiento $^1J_{\text{H,C}} = 145\text{ Hz}$. La secuencia de pulsos de gradientes para la selección de la coherencia es la misma que en el caso anterior y se aplica un nuevo intervalo de evolución (función $^1J_{\text{H,C}}$ cuyos valores pueden ser 50 ms (10 Hz), 83 ms (6 Hz) y 110 ms (4,5 Hz) antes de la selección de la coherencia y no se desacopla durante la

adquisición. Un acoplamiento típico se adquiere con 256 series de 4 transientes c/u.

La transformada de Fourier (FT) en ambas dimensiones se realiza con las mismas funciones que en el caso anterior y se obtiene un espectro de correlación en magnitud con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde a una resolución de 4,8 Hz/pt en ^1H y 45,2 Hz/pt en ^{13}C .

- Experimentos bidimensionales: COSY (COrrelation SpectroscopY)
- La secuencia básica del COSY tiene dos pulsos de 90° y un tiempo de evolución. Para el procesado se utilizan funciones sinusoidales en ambas direcciones, obteniendo así una matriz simétrica de 512 puntos en ambas dimensiones.
- En general se utiliza la secuencia con filtro de doble cuanto, que permite la eliminación o disminución de las señales intensas, ya sea de disolventes o singuletes en la diagonal y sus correspondientes artefactos.



9.1.1.5 Espectrometría de masas

- Se realizaron en un espectrómetro VG TS-250 de alta resolución. Las técnicas empleadas fueron, Impacto Electrónico (EI), FAB (Xenon, 10 KV),

empleando como matriz alcohol *m*-nitrobencílico, o Ionización Química (CI), utilizando amoniaco como gas ionizado. Dispone de inyección directa y en alta resolución es capaz de determinar una masa exacta con una precisión de 15 ppm.

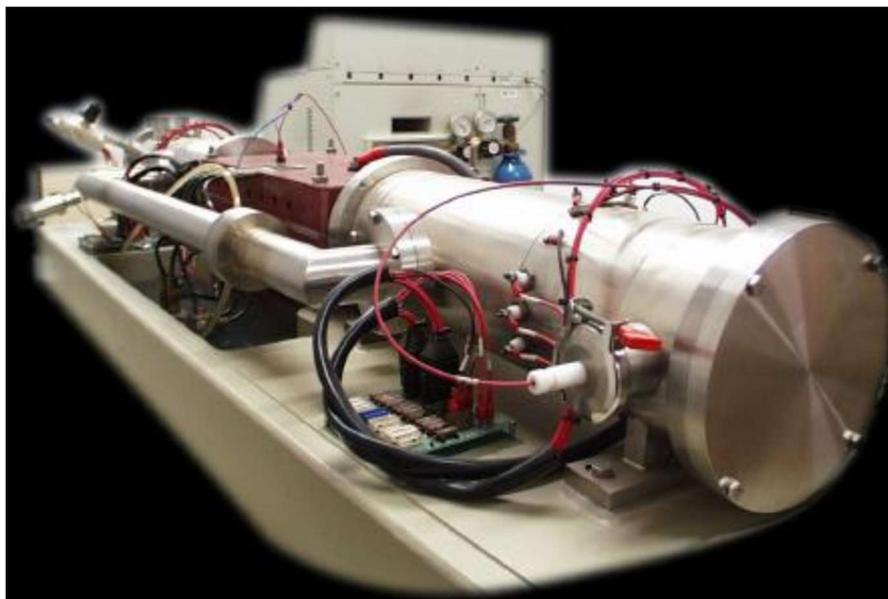


Figura 9-6. Espectrómetro VG TS-250.

9.1.2 Técnicas Cromatográficas

9.1.2.1 Cromatografía en capa fina (CCF)

Se realizaron sobre placas de 0,2 mm de espesor de gel de sílice Merck (60 F254). Para su revelado se utilizaron disoluciones de H_2SO_4 / H_2O 15/75 v/v, pulverizada sobre la placa, molibdato amónico en H_2SO_4 / H_2O al 0.05/1 p/v, seguido de calentamiento a 120 °C durante unos segundos. Las sustancias que presentan fluorescencia son visualizadas por iluminación con luz ultravioleta de $\lambda = 254$ y 306 nm antes de ser reveladas.

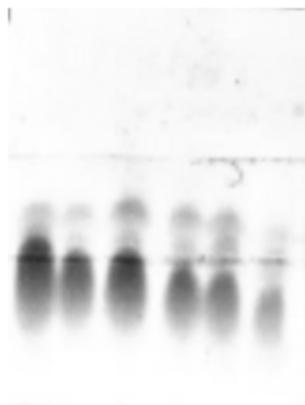


Figura 9-7.

9.1.2.2 Cromatografía en columna (CC)

➤ Se realizó en columna de vidrio, llenándola con gel de sílice Merck-60 (0,063 - 0,040 mm) o con una papilla preparada con el mismo gel y el eluyente inicial, agitando suavemente para eliminar el aire. Se emplea normalmente la proporción de 20 g de gel de sílice por gramo de sustancia a cromatografiar.

➤ La elución se realiza con disolventes y mezclas de disolventes de polaridad creciente (generalmente mezclas de *n*-hexano/AcOEt o *n*-hexano/éter) y se sigue la composición de las fracciones eluidas por CCF.

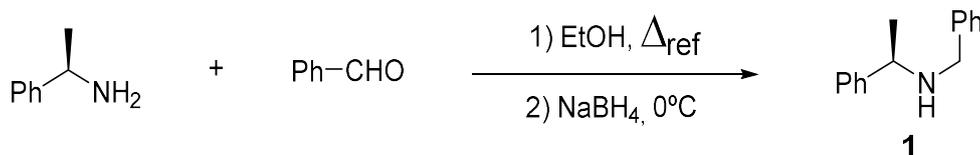
9.1.3 Purificación de Reactivos y Disolventes

- Acetato de Etilo (AcOEt): Se destila y se almacena con CaCl₂.
- Acetona: Se somete a ebullición sobre KMnO₄ y se destila.
- Acetonitrilo (MeCN): Se somete a ebullición sobre CaH₂ bajo atmosfera de Ar y se destila.
- Anhídrido acético (Ac₂O): Se destila a partir del producto comercial.
- Cloroformo (CHCl₃): Se destila y se almacena con P₂O₅.
- Cloruro de Metileno (CH₂Cl₂): Se destila sobre CaH₂ bajo atmosfera de Ar.
- *N,N*-Dimetilformamida (HCONMe₂): Se destila sobre CaH₂, bajo atmosfera de Ar y a presión reducida. Se almacena con tamiz molecular (4Å).
- Éter dietílico (Et₂O): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- *n*-Hexano (C₆H₁₂): Se destila y almacena con CaCl₂.
- Metanol (MeOH): Se destila.
- Piridina (C₅H₅N): Se destila y se almacena con BaO.
- Tetrahidrofurano (C₄H₈O): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- Tolueno (C₇H₈): Se destila y almacena con Na.
- Trietilamina (Et₃N): Se somete a ebullición sobre CaH₂, se destila y almacena con KOH.
-
-

9.2 DESEARROLO EXPERIMENTAL

9.2.1 Capítulo I: Obtención de los Materiales De Partida.

I.1.- Obtención de (*R*)-*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamina, (*R*)-**1**.



Se disuelven 10.0 g (90 mmol) de (*R*)-*N*- α -metilbencilamina (CAS: 3886-69-9, líquido amarillo claro), en 150 mL de EtOH y se le añaden 10 mL de benzaldehído (CAS: 100-52-7, líquido incoloro). La disolución se calienta a reflujo durante 6 horas. A continuación, se enfría a 0°C y se añaden 1.8 g (45 mmol) de NaBH₄ (CAS: 16940-66-2, sólido cristalino blanco), y se agita durante 12 horas. Seguidamente se evapora el EtOH y se añaden 50 mL de H₂O, KOH sólido hasta pH>10 y NaCl sólido. La mezcla de reacción se extrae con éter, se lava con HCl 1M, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 17.4 g (99,0%) de (*R*)-**1**.

A los 17.4 g de (*R*)-**1** se le añaden 120 mL de HCl 2M caliente. El hidrocloreuro cristalino se filtra y se lava con H₂O, obteniéndose 15.5 g (76%) de hidrocloreuro de (*R*)-**1**.

Para generar (*R*)-**1** como amina libre, sobre 7.1 g (29 mmol) de hidrocloreuro de (*R*)-**1** se añaden 80 mL de KOH (2M) lentamente y se deja agitando durante 3 horas. Después se añade NaCl sólido y se extrae con éter. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 5.4 g (89%) de (*R*)-**1**.

(*R*)-**1**: (*R*)-*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamina.

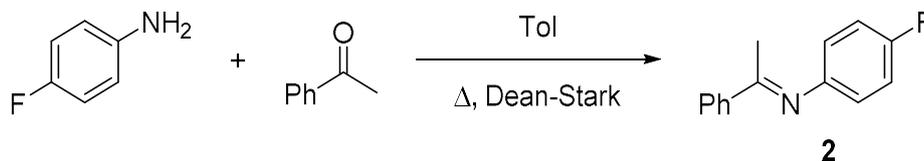
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +55.5$ (c 1.37, CHCl₃).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.32 (10H, m, ArH), 3.85 (1H, c, *J*= 6.4 Hz, C(α)H), 3.62 (2H, d, *J*=14.5 Hz, NCH₂Ph), 1.38 (3H, d, *J*= 6.4 Hz, C(α)Me)

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145.9 (C, C_{ipso}), 141.0 (C, C_{ipso}), 126.9-128.9 (CH x 10, Ar), 57.8 (CH, C(α)), 51.7 (CH_2 , NCH_2Ph), 24.7 (CH_3 , C(α)Me).

$\text{IR}_{\text{máx.}}$ (película) (cm^{-1}): 3400-3200, 3050, 1600, 710.

I.2.- Obtención de la imina **2**



Se disuelven 10,0g (89,99 mmol) de 4-Fluoroanilina (CAS: 371-40-4, líquido ámbar) y 11,30 g (94,30 mmol) acetofenona (CAS: 98-86-2, líquido incoloro), en 50 mL de tolueno seco en un aparato Dean-Stark en presencia de tamiz molecular de 3Å. La mezcla se calienta reflujo vigoroso durante 17 horas. Transcurrido este tiempo se deja enfriar la mezcla de reacción. Se filtra sobre Celita, se evapora el disolvente obteniéndose 24,2 g de crudo de reacción que se destilan a vacío obteniéndose 19,10 g de **2** 99%.

2: (*E*)-N-(4-fluorofenil)-1-feniletan-1-imina.

Pf: 86°C. Sólido Amarillo-Naranja.

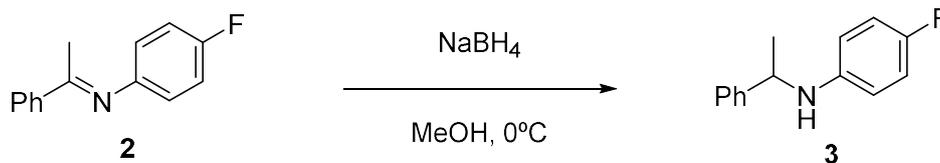
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.15–7.92 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 1.9$, 5.2 Hz, 3H), 7.09 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.89 – 6.68 (m, 2H), 2.26 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.59 (C, C(α)), 161.99 (C, C-1), 157.19 (C, C-1), 147.85 (C, C-1'), 139.59 (C, C-4'), 130.85 (CH, C-4), 128.66 (CH, C-3), 127.40 (CH, C-2), 120.91 (CH, d, $J = 7.9$ Hz, C-2'), 116.11 (CH, d, $J = 22.4$ Hz, C-3'), 17.61 (CH_3 , C(α)Me).

$\text{IR}_{\text{máx.}}$ (película) (cm^{-1}): 1630, 1495, 1205, 770, 695.

E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{F}$ [M+H]: 214,1026. Encontrado: 214.1022. $\Delta = -2,12$ ppm.

I.3.- Reducción imina **2**.



Se disuelven 19,08 g (47,36 mmol) de **2**, en 150 mL de metanol, se enfría a 0°C, se añaden 895 mg (23,68 mmol) de NaBH₄ (CAS: 16940-66-2, sólido cristalino blanco), y se agita durante 12 horas. Se evapora el metanol y se añaden 50 mL de H₂O, KOH sólido hasta pH>10 y NaCl sólido. La mezcla de reacción se extrae con éter y se lava con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 19.11 g (99,2%) de **3**.

3: 4-fluoro-*N*-(1-feniletíl)anilina.

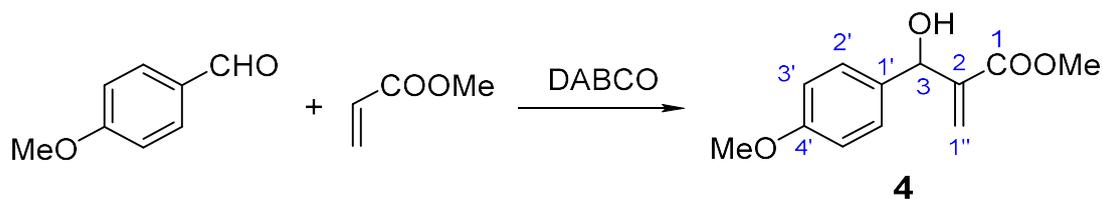
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.47 – 7.19 (m, 5H, ArH), 6.84 (dd, *J* = 8.5, 9.0 Hz, 2H, H-2'), 6.47 (dd, *J* = 4.4, 9.0 Hz, 2H, H-1'), 4.46 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H, C(α)H), 3.97 (s, 1H, NH), 1.54 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C(α)Me).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158.98 (C, C-4'), 142.63 (C, C-1'), 139.59 (C, C-1'), 130.85 (CH, C-4), 128.92 (CH, C-3), 126.05 (CH, C-2), 116.18 (CH, d, *J* = 7.9 Hz, C-2'), 115.59 (CH, d, *J* = 22.4 Hz, C-3'), 54.26 (C, C(α)), 25.35 (CH₃, C(α)Me).

IR_umáx. (película) (cm⁻¹): 1630, 1495, 1205, 770, 695

E.M.A.R., FAB, calculado para C₁₄H₁₃N₂F [M+H]: 214,1026. Encontrado: 214.1022. Δ = -2,12 ppm.

I.4.- Reacción de Baylis-Hillman de *p*-anisaldehído con acrilato de metilo.



Sobre 5,90 g (54,2 mmol) de *p*-anisaldehído (CAS: 123-11-5, líquido amarillo claro) se añaden 2,2 g (54,2 mmol) de DABCO (CAS: 280-57-9, polvo blanco), y 3,2 mL (54,2 mmol) de acrilato de metilo (CAS: 96-33-3, líquido incoloro) bajo atmósfera de Ar. Después de 3 días se extrae el crudo de reacción con AcOEt, se lava con HCl 1M, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 3.43 g que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 8:2 se obtienen 2.08 g de **4** (17,1 %).

4: 3-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-2-metilen-propanoato de metilo.

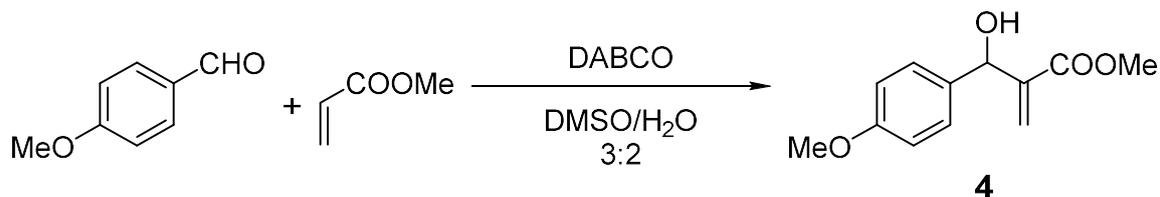
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar H-2'), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar H-3'), 6.25 (s, 1H, H-1''_B), 5.86 (s, 1H, H-1''_A), 5.44 (s, 1H, H-3), 3.70 (s, 3H, -OMe), 3.61 (s, 3H, COOMe).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.70 (C, COOMe), 159.10 (C, C-4'), 142.34 (C, C-2), 133.63 (C, C-1'), 128.02 (CH, C-2'), 125.24 (CH₂, C1''), 113.73 (CH, C-3'), 72.33 (CH, C-3), 55.18 (CH₃, -OMe), 51.86 (CH₃, -COOMe).

IR_u_{máx.} (película) (cm⁻¹): 831, 1034, 1196, 1250, 1304, 1439, 1578, 1628, 1699, 1719, 2953, 3420, 3433, 3447, 3468.

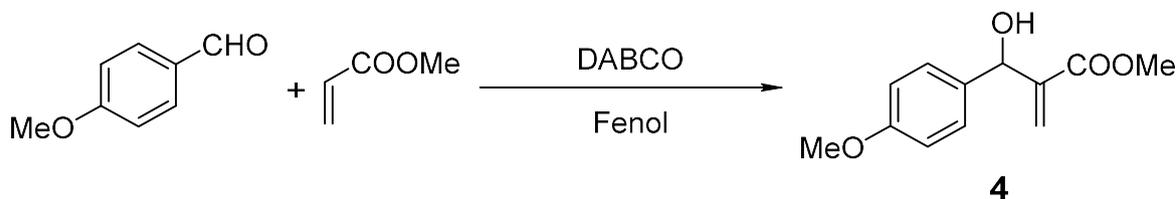
E.M.A.R., FAB, calculado para C₁₂H₁₄O₄ [M+Na]: 245.22638. Encontrado: 245.07843.

I.5.- Reacción de Baylis-Hillman de *p*-anisaldehído con acrilato de metilo



Sobre 2,51g (18,36 mmol) de *p*-anisaldehído (CAS: 123-11-5, líquido amarillo claro) en 10 mL de DMSO/H₂O 3:2 se añaden 10,0 mL (54,23, mmol) de acrilato de metilo (CAS: 96-33-3, líquido incoloro) y 2,01 g (18,36 mmol) de DABCO (CAS: 280-57-9, polvo blanco), bajo atmósfera de Ar. Después de 3 días se extrae el crudo de reacción con AcOEt y se lava con HCl 1M, H₂O y NaCl saturado. Seguidamente a la fase orgánica se le añaden 10 mL de una disolución acuosa de NaHSO₃ al 40% y se deja agitar durante 2 horas. Se decantan de nuevo las fases y se lava la fase orgánica con H₂O tres veces y NaCl saturado. Se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 3,72 g (51,0%) de **4**.

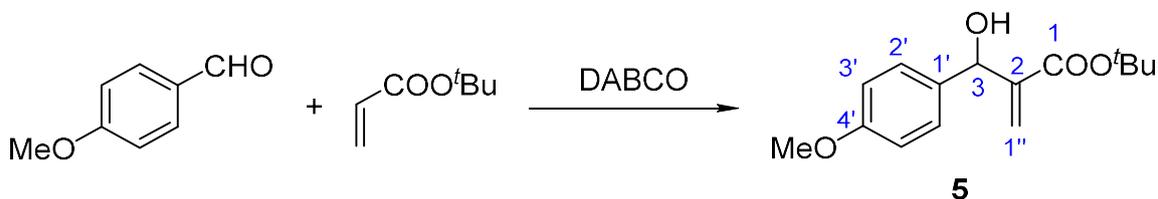
I.6.- Reacción de Baylis-Hillman de *p*-anisaldehído con acrilato de metilo



Sobre 1021 mg (7,50 mmol) de *p*-anisaldehído (CAS: 123-11-5, líquido amarillo claro) se añaden 841 mg (7,50 mmol) de DABCO (CAS: 280-57-9, polvo blanco), 706 mg (7,50 mmol) de fenol (CAS: 108-95-2, sólido cristalino incoloro) y 2,0 mL (22,0 mmol) de acrilato de metilo (CAS: 96-33-3, líquido incoloro) bajo atmósfera de Ar. Después de 3 días se extrae el crudo de reacción con AcOEt y se lava con HCl 1M, H₂O y NaCl saturado. Seguidamente a la fase orgánica se le añaden 10 mL de una acuosa de NaHSO₃ al 40% y se deja agitar durante 2 horas. Se decantan las fases y

se lava la fase orgánica con H₂O tres veces y NaCl saturado. Se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 1007 mg de **4** (60,3%).

I.7.- Reacción de Baylis-Hillman con acrilato de *terc*-butilo



Sobre 5,14 g (39,1 mmol) de *p*-anisaldehído (CAS: 123-11-5, líquido amarillo claro) se añaden 658 mg (5,9 mmol) de DABCO (CAS: 280-57-9, polvo blanco) y 8,7 mL (58,7 mmol) de acrilato de *terc*-butilo (CAS: 1663-39-4, líquido incoloro) bajo atmósfera de Ar. Después de 29 días se extrae el crudo de reacción con AcOEt y se lava con HCl 1M, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 5,68g que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 9:1 se obtienen 838 mg (8,1 %) de **5**.

5: 3-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-2-metilen-propanoato de *terc*-butilo.

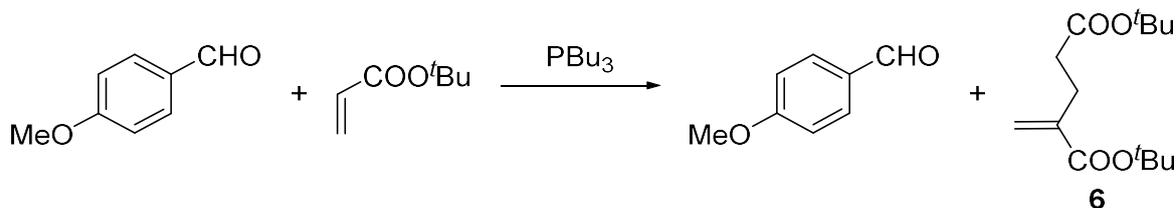
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*-2'), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*-3'), 6.17 (s, 1H, *H*-1''_B), 5.73 (s, 1H, *H*-1''_A), 5.38 (s, 1H, *H*-3), 3.71 (s, 3H, -OMe), 1.33 (s, 9H, -^tBu).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.83 (C, COO^tBu), 159.23 (C, C-4'), 144.14 (C, C-2), 134.23 (C, C-1'), 128.20 (CH, C-2'), 124.43 (CH₂, C-1''), 113.82 (CH, C-3'), 81.47 (C, ^tBu), 72.80 (CH, C-3), 55.34 (CH₃, OMe), 28.10 (CH₃, C(CH₃)₃).

IR_{u.máx.} (película)(cm⁻¹) 831, 851, 1034, 1150, 1173, 1252, 1304, 1369, 1393, 1458, 1512, 1605, 1701, 2978.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₁₅H₂₀O₄ [M+Na]: 287.1253. Encontrado: 287.1253 Δ =0.76 ppm.

I.8.- Reacción de Baylis-Hillman con tributilfosfina



Sobre 0,71 g (5,42 mmol) de *p*-anisaldehído (CAS: 123-11-5, líquido amarillo claro) se añaden 22 mg (0,54 mmol) de PBU₃ (CAS: 998-40-3, líquido oleoso incoloro) y 0,32 mL (5,7 mmol) de acrilato de *tert*-butilo (CAS: 1663-39-4, líquido incoloro) en un baño de hielo bajo atmósfera de Ar. Después de 3 días se extrae el crudo de reacción con AcOEt y se lava con HCl 1M, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 5,94 g que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 9:1 se obtienen 0,37 g de **6** (56%) y se recuperan 0,22 g del aldehído de partida.

6: 2-metilen-pentanoato de di-*tert*-butilo.

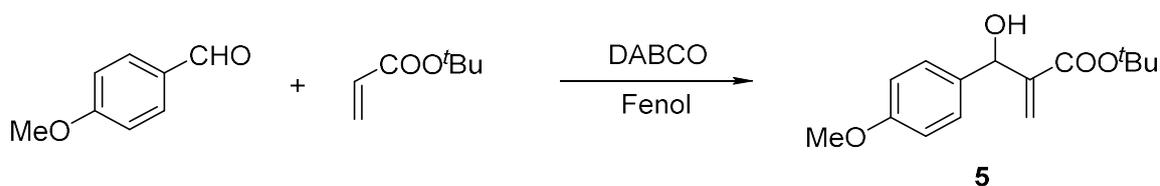
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.00 (s, 1H, *H*-1'_B), 5.42 (s. ancho, 1H, *H*-1'_A), 2.57-2.41 (m, 2H, H-2), 2.37- 2.23 (m, 2H, H-3), 1.42 (s, 9H, COO^tBu), 1.36 (s, 9H, COO^tBu').

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.15 (C, COO^tBu, C-5), 166.01 (C, COO^tBu, C-1), 140.87 (C, C-2), 124.41 (CH₂, C-1'), 80.63 (C, COO^tBu, C-5), 80.30 (C, COO^tBu, C-1), 34.43 (CH₂, C-4), 28.18 ((CH₃, C(CH₃)₃-C-5), 28.15 (CH₃, C(CH₃)₃-C-1), 27.71 (CH₂, C-3).

IR_u_{máx.} (película)(cm⁻¹): 1034, 1047, 1121, 1161, 1180, 1260, 1375, 1449, 1601, 1701, 2853, 2924.

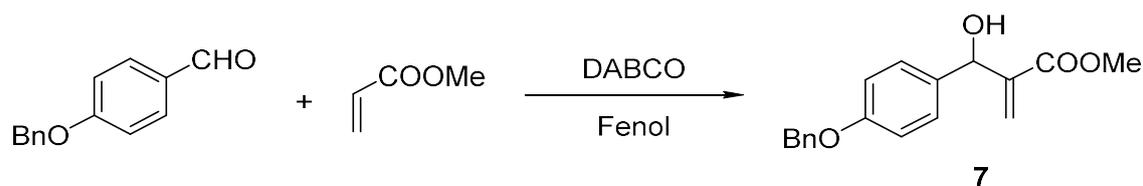
E.M.A.R., FAB, calculado para [M+H] C₁₄H₂₄O₄: 257.1675. Encontrado: 257.174736. Δ = 1.41ppm.

I.9.- Reacción de Baylis-Hillman con acrilato de *tert*-butilo



Sobre 1,01 g (7,50 mmol) de *p*-anisaldehído (CAS: 123-11-5, líquido amarillo claro) se añaden 3,4 g de DABCO (CAS: 280-57-9, polvo blanco) (7,50 mmol), 1,45 g (7,50 mmol) de fenol (CAS: 108-95-2, sólido cristalino incoloro) y 4,0 mL (46,3 mmol) de acrilato de *tert*-butilo (CAS: 1663-39-4, líquido incoloro) bajo atmósfera de Ar. Después de 29 días se disuelve el crudo de reacción en AcOEt y se lava con HCl 1M, H₂O, NaHCO₃ 10%, H₂O y NaCl saturado. Seguidamente se añaden a la fase orgánica 10 mL de una disolución acuosa de NaHSO₃ al 40% y se deja agitar durante 2 horas. Se decantan las fases y se lava la fase orgánica con H₂O tres veces y NaCl saturado y se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 3,72 g (56,0%) de 5.

I.10.- Reacción de Baylis-Hillman de *p*-benciloxibenzaldehído con acrilato de metilo



Sobre 1021 mg (7,50 mmol) de *p*-benciloxibenzaldehído (CAS: 4397-53-9, polvo amarillo pálido) se añaden 841 mg (7,50 mmol) de DABCO (CAS: 280-57-9, polvo blanco), 706 mg (7,50 mmol) de fenol (CAS: 108-95-2, sólido cristalino incoloro) y 2,0 mL (22,0 mmol) de acrilato de metilo bajo atmósfera de Ar. Después de 3 días se extrae el crudo de reacción con AcOEt y se lava con HCl 1M, H₂O y NaCl saturado. Seguidamente a la fase orgánica se le añaden 10 mL de una acuosa de NaHSO₃ al 40% y se deja agitar durante 2 horas. Se decantan las fases y se lava la

fase orgánica con H₂O tres veces y NaCl saturado. Se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 1007 mg de **7** (60,3%).

7: 3-(4-benciloxifenil)-3-hidroxi-2-metilen-propanoato de metilo.

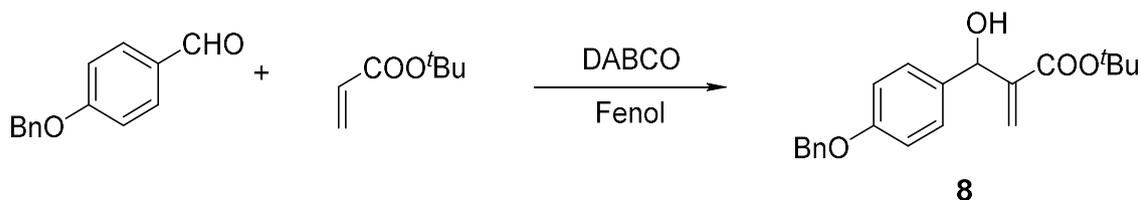
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar H-2'), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar H-3'), 6.25 (s, 1H, H-1''_B), 5.86 (s, 1H, H-1''_A), 5.44 (s, 1H, H-3), 3.70 (s, 3H, -OMe), 3.61 (s, 3H, COOMe).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.70 (C, COOMe), 159.10 (C, C-4'), 142.34 (C, C-2), 133.63 (C, C-1'), 128.02 (CH, C-2'), 125.24 (CH₂, C1''), 113.73 (CH, C-3'), 72.33 (CH, C-3), 55.18 (CH₃, -OMe), 51.86 (CH₃, -COOMe).

IR_u^{máx.}(película) (cm⁻¹): 831, 1034, 1196, 1250, 1304, 1439, 1578, 1628, 1700, 1719, 2953, 3420, 3433, 3447, 3468.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₁₈H₁₈O₄Na [M+Na]: 321.1097. **Encontrado:** 245.07843.

I.11.- Reacción de Baylis-Hillman con acrilato de *tert*-butilo



Sobre 2,0 g (15,4 mmol) de *p*-benciloxibenzaldehído (CAS: 4397-53-9, polvo amarillo pálido) se añaden 3,4 g de DABCO (CAS: 280-57-9, polvo blanco) (30,9 mmol) y 1,45 g (15,3 mmol) de fenol (CAS: 108-95-2, sólido cristalino transparente) y 4,0 mL (46,3 mmol) de acrilato de *tert*-butilo (CAS: 1663-39-4, líquido incoloro) bajo atmósfera de Ar. Después de 29 días se disuelve el crudo de reacción en AcOEt y se lava con HCl 1M, H₂O, NaOH 1M, H₂O y NaCl saturado. Seguidamente se añaden a la fase orgánica 10 mL de una disolución acuosa de NaHSO₃ al 40% y se deja agitar durante 2 horas. Se decantan las fases y se lava la fase orgánica con H₂O

tres veces y NaCl saturado y se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 3,72 g (56,0%) de **8**.

8: 3-(4-benciloxifenil)-3-hidroxi-2-metilen-propanoato de *terc*-butilo.

Pf: 91-93 °C. Solido Amarillo-Naranja.

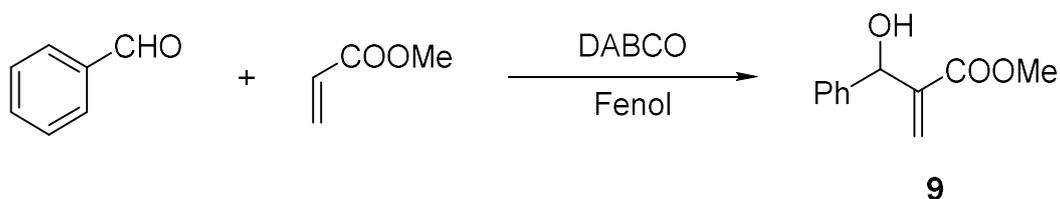
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.39 – 7.22 (m, 5H, Ar-H), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar H-2'), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar H-3'), 6.15 (s, 1H, H-1''_B), 5.67 (s, 1H, H-1''_A), 5.36 (s, 1H, H-3), 4.95 (s, 2H, -OBn), 1.31 (s, 9H, COO^tBu).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.94 (C, COO^tBu), 158.54(C, C-4'), 143.98 (C, C-2), 137.22 (C, C-1'), 134.48(C, C_{ipso} OBn), 128.81-127.71 (4 x CH, C-Ar), 124.89 (CH₂, C-1''), 114.95 (CH, C-3'), 81.71(C, ^tBu), 73.12 (CH, C-3), 70.23 (CH₂, OBn), 28.23 (CH₃, C(CH₃)₃).

IR_{u_{máx.}}(película) (cm⁻¹): 831, 1034, 1196, 1250, 1304, 1439, 1578, 1628, 1700, 1719, 2953, 3420, 3433, 3447, 3468.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₁₂H₁₄O₄ [M+Na]: 363.1567. **Encontrado:** 245.07843.

I.12.- Reacción de Baylis-Hillman de Benzaldehído con acrilato de metilo.



Sobre 3,0 mL (29,4 mmol) de benzaldehído (CAS: 100-52-7, líquido incoloro) se añaden 6,61 g de DABCO (CAS: 280-57-9, polvo blanco) (29,4 mmol) y 2,27 g (29,4 mmol) de fenol (CAS: 108-95-2, sólido cristalino transparente) y 8,0 mL (88,3 mmol) de acrilato de metilo (CAS: 96-33-3, líquido incoloro) bajo atmósfera de Ar. Después de 20 horas se disuelve el crudo de reacción en AcOEt y se lava con HCl 1M, H₂O, NaOH 1M, H₂O y NaCl saturado. Seguidamente se añaden a la fase

orgánica 10 mL de una disolución acuosa de NaHSO₃ al 40% y se deja agitar durante 2 horas. Se decantan las fases y se lava la fase orgánica con H₂O tres veces y NaCl saturado y se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 5,21 g (92,0%) de **9**.

9: 3-fenil-3-hidroxi-2-metilen-propanoato de metilo.

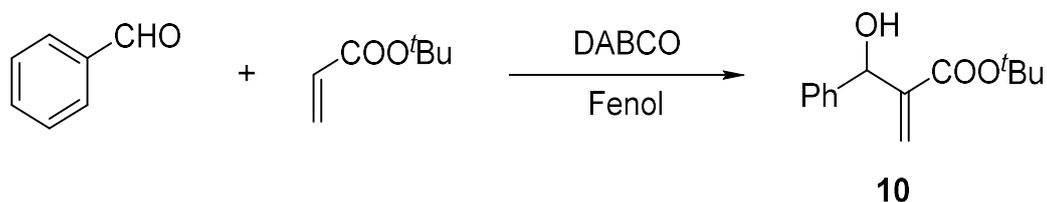
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.23-7.29 (m, 5H, H Ar), 6.27 (s, 1H, H-1'_B), 5.86 (s, 1H, H-1'_A), 5.48 (s, 1H, H-3) 3.57 (s, 3H, COOMe), 3.07 (sa, 1H, -OH).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.9 (C, COOMe). 142.6 (C, C-2), 141.8 (C, C_{ipso}), 127.1-128.6 (CHx5, Ar), 125.7 (CH₂, C-1'), 72.7 (CH, C-3), 52.0 (CH₃, COOMe).

IR_{u_{máx.}}(película) (cm⁻¹): 700, 1026, 1042, 1150, 1194, 1281, 1317, 1441, 1454, 1705, 1723, 3600-3200.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₁₁H₁₂O₃ [M+Na]: 215.067866. Encontrada: 215.0684; Δ= 2.49 ppm.

I.13.- Reacción de Baylis-Hillman de benzaldehído con acrilato de *terc*-butilo.



Sobre 3,0 mL (29,4 mmol) de benzaldehído (CAS: 100-52-7, líquido incoloro) se añaden 6,61 g de DABCO (CAS: 280-57-9, polvo blanco) (29,4 mmol) y 2,27 g (29,4 mmol) de fenol (CAS: 108-95-2, sólido cristalino transparente) y 4,0 mL (46,3 mmol) de acrilato de *terc*-butilo (CAS: 1663-39-4, líquido incoloro) bajo atmósfera de Ar. Después de 20 horas se disuelve el crudo de reacción en AcOEt y se lava con

HCl 1M, H₂O, NaOH 1M, H₂O y NaCl saturado. Seguidamente se añaden a la fase orgánica 10 mL de una disolución acuosa de NaHSO₃ al 40% y se deja agitar durante 2 horas. Se decantan las fases y se lava la fase orgánica con H₂O tres veces y NaCl saturado y se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 5,21 g (92,0%) de **10**.

10: 3-fenil-3-hidroxi-2-metilen-propanoato de *terc*-butilo.

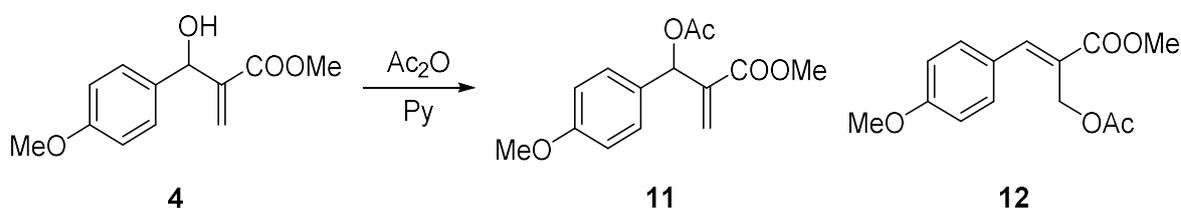
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.23-7.29 (m, 5H, H Ar), 6.27 (s, 1H, H-1'_B), 5.86 (s, 1H, H-1'_A), 5.48 (s, 1H, H-3) 3.57 (s, 3H, COOMe), 3.07 (sa, 1H, -OH).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.9 (C, COOMe). 142.6 (C, C-2), 141.8 (C, C_{ipso}), 127.1-128.6 (CHx5, Ar), 125.7 (CH₂, C-1'), 72.7 (CH, C-3), 52.0 (CH₃, COOMe).

IR_{u_{máx}}(película) (cm⁻¹): 700, 1026, 1042, 1150, 1194, 1281, 1317, 1441, 1454, 1705, 1723, 3600-3200.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₁₁H₁₂O₃ [M+Na]: 215.067866. Encontrada: 215.0684; Δ= 2.49 ppm.

I.14.- Acetilación del aducto de Baylis-Hillman



Sobre un baño de hielo se añaden 4 mL (49,5 mmol) de piridina (CAS: 110-86-1, líquido incoloro) y 3 mL (31,5 mmol) de anhídrido acético (CAS: 108-24-7, líquido incoloro) a 1.342,0 mg (5,98 mmol) de **4** bajo atmósfera de Ar. A continuación, se elimina el baño de hielo y se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente. Después de 10 horas se hidroliza el crudo de reacción con hielo. Se extrae

con AcOEt y se lava con HCl 1M, H₂O, NaHCO₃ 5%, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente obteniéndose 1.425,6 mg de crudo de reacción que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo Hexano/AcOEt 95:5, obteniéndose 537,0 mg (51%) de **5** y 633,1mg (42%) de **6**.

11: 3-acetoxi-3-(4-metoxifenil)-2-metilen-propanoato de metilo

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H, -CH₂OAc), 3.83 (s, 6H, COOMe + OMe), 2.11 (s, 3H, -OAc).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.74 (C, OCOMe), 167.55 (C, COOMe), 161.05 (C, C-4'), 145.32 (CH, C-3), 131.69 (CH, C-2'), 126.70 (C, C-1'), 124.15 (C, C-1''), 114.34 (CH, C-3'), 59.60 (CH₂, -CH₂OAc), 55.28 (CH₃, -OMe), 52.14 (CH₃, -COOMe), 20.88 (CH₃, OAc).

IR_u^{máx.} (película) (cm⁻¹): 831, 851, 1034, 1150, 1173, 1252, 1304, 1369, 1393, 1458, 1512, 1605, 1701, 2978.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₁₄H₁₅O₅ [M+H]: 265.10705. Encontrado: 265.10706. Δ = 2.27 ppm.

12: 2-acetoximetil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-enoato de metilo.

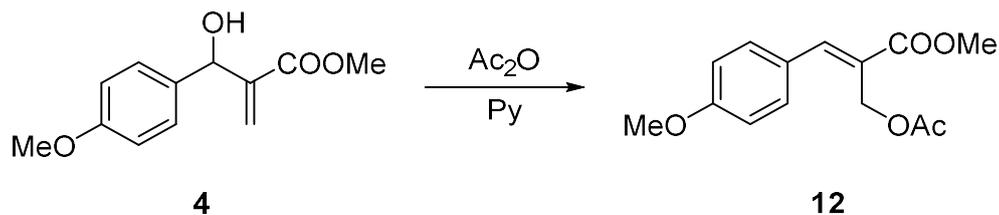
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.86 (s, 1H, H-3), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-3'), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-2'), 4.91 (s, 2H, -CH₂OAc), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.75 (s, 3H, COOMe), 2.05 (s, 3H, -OCOMe).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.93 (C, OCOMe), 167.72 (C, COOMe), 161.07 (C, C-4'), 145.51 (CH, C-3), 131.74 (CH, C-2'), 126.77 (C, C-1'), 124.18 (C, C-1''), 114.40 (CH, C-3'), 59.72 (CH₂, C-1''), 55.43 (CH₃, OMe), 52.30 (CH₃, COOMe), 21.10 (CH₃, -OCOCH₃).

$\text{IR}_{\text{máx.}}$ (película) (cm^{-1}): 841, 957, 1028, 1111, 1123, 1179, 1250, 1306, 1317, 1369, 1400, 1512, 1572, 1605, 1736, 2953.

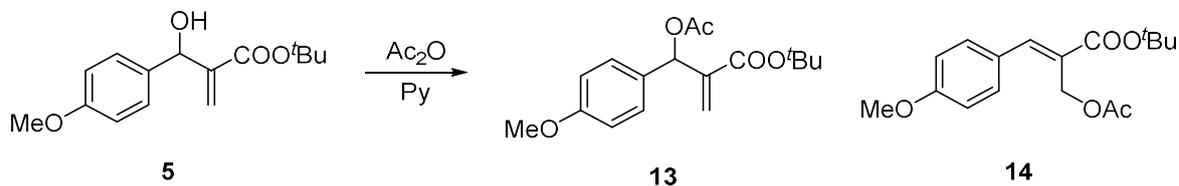
E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]$: 265.10705. Encontrado: 265.10705. $\Delta = 3.20$ ppm.

I.15.- Acetilación del aducto de Baylis-Hillman 4



Sobre un baño de hielo se añaden 4,0 mL (49,5 mmol) de piridina (CAS: 110-86-1, líquido incoloro) y 3,0 mL (31,5 mmol) de anhídrido acético (CAS: 108-24-7, líquido incoloro) a 1,34 g (5,985 mmol) de **4** bajo atmósfera de Ar. A continuación, se elimina el baño de hielo y se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente. Después de 72 horas se hidroliza el crudo de reacción con hielo. Se extrae con AcOEt y se lava con HCl 1M, H_2O , NaHCO_3 5%, H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evapora el disolvente obteniéndose 1.425,6 mg de crudo de reacción que se cromatografía sobre sílice “flash”, eluyendo Hexano/AcOEt 95:5, se obtienen 1.411,5 mg (89,3 %) de **12**.

I.16.- Acetilación del aducto de Baylis-Hillman 5.



Sobre un baño de hielo se añaden 4 mL (49,50 mmol) de piridina (CAS: 110-86-1, líquido incoloro) y 3 mL (31,50 mmol) de anhídrido acético (CAS: 108-24-7, líquido incoloro) a 1.562,1mg (5,92 mmol) de **5** bajo atmósfera de Ar. A continuación, se elimina el baño de hielo y se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente.

Después de 72 horas se hidroliza el crudo de reacción con hielo. Se extrae con AcOEt y se lava con HCl 1M, H₂O, NaHCO₃ 5%, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente obteniéndose 1.678.9mg de crudo de reacción que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo Hexano/AcOEt 95:5 se obtienen 778,6 mg de **13** (43%) y 760,4 mg de **14** (42%).

13: 3-acetoxi-3-(4-metoxifenil)-2-metilen-propanoato de *terc*-butilo.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-2'), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-3'), 6.58 (s, 1H, H-3), 6.29 (s, 1H, H-1''_B), 5.72 (s, 1H, H-1''_S), 3.79 (s, 3H, -OMe), 2.08 (s, 3H, -OAc), 1.36 (s, 9H, COO^tBu).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.68 (C, OCOMe), 163.48 (C, COO^tBu), 158.79 (C, C-4'), 140.50 (C, C-2), 129.41 (C, C-1'), 128.52 (CH, C-2'), 123.31 (CH₂, C, C-1''), 112.94 (CH, C-3'), 80.59 (C, C(CH₃)₃), 72.33 (CH, C-3), 54.45 (CH₃, -OMe), 27.13 (CH₃, C(CH₃)₃), 20.37 (CH₃, OCOMe).

IR_u^{máx.} (película) (cm⁻¹): 829, 1028, 1150, 1175, 1202, 1231, 1252, 1288, 1395, 1512, 1611, 1699, 1719, 2936, 2978.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₁₇H₂₂O₅ [M+Na]: 329.13594. Encontrado: 329.135945. Δ = -0.14 ppm.

14: 2-acetoximetil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-enoato de *terc*-butilo.

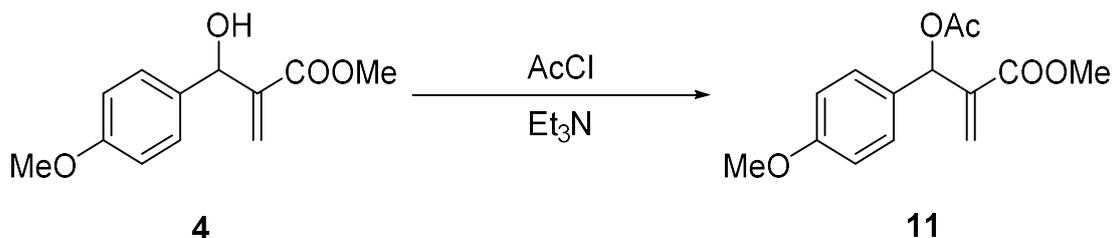
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.83 (s, 1H, H-3), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-2'), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-3'), 4.94 (s, 2H, -CH₂OAc), 3.84 (s, 3H, OMe), 2.11 (s, 3H, -OCOMe), 1.54 (s, 9H, ^tBu).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.01 (C, OCOMe), 166.52 (C, COO^tBu), 160.82 (C, C-4'), 144.25 (CH, C-2'), 131.54 (CH, C-3'), 127.21 (C, C-1'), 126.42 (C, C-1'), 114.39 (CH, C-3'), 81.29 (C, C(CH₃)₃), 59.87 (CH₂, -CH₂OAc), 55.55 (CH₃, -OMe), 28.38, (CH₃, C(CH₃)₃) 21.24 (CH₃, -OCOMe).

$\text{IR}_{\text{máx.}}$ (película) (cm^{-1}): 829, 1028, 1150, 1175, 1202, 1231, 1252, 1288, 1395, 1512, 1611, 1699, 1719, 2936, 2978.

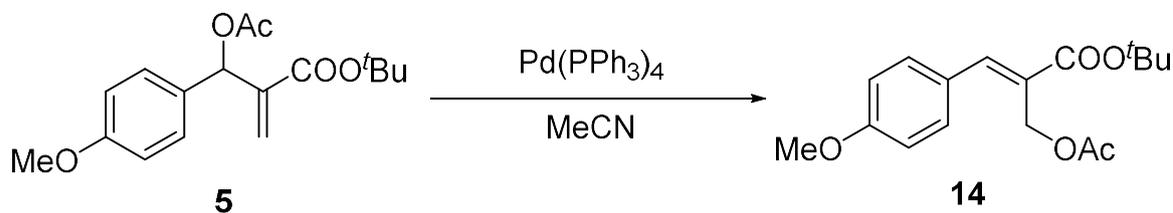
E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 329.13594. Encontrado: 329.135945. $\Delta = -0.14$ ppm.

I.17.-Acetilación del aducto de Baylis-Hillman 4



Sobre un baño de hielo se añaden 40 μl (0,273 mmol) de trietilamina (CAS: 121-44-8, líquido incoloro) y 20 μl (0,273 mmol) de cloruro de acetilo (CAS: 75-36-5, líquido incoloro) a 60.2 mg (0,228 mmol) de **4** bajo atmósfera de Ar. Después de 30 minutos se elimina el baño de hielo y se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 120 minutos. A continuación, se hidroliza el crudo de reacción con hielo. Se extrae el crudo con AcOEt. La fase orgánica se lava con H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evapora el disolvente obteniéndose 63,1 mg de crudo de reacción que se cromatografía sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex/AcOEt 95:5 se obtienen 55,8 mg de **11** (78 %).

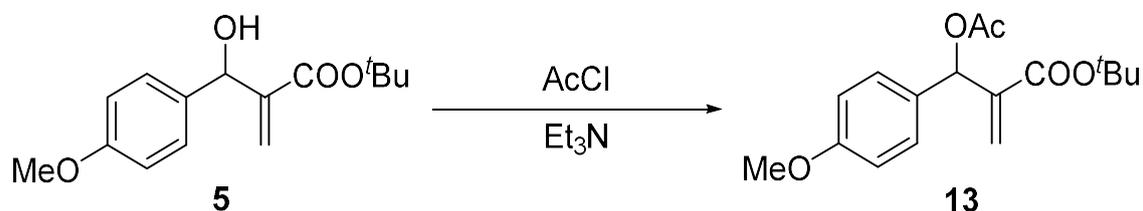
I.18.-Isomerización del acetato de Baylis-Hillman 5.



Se disuelven 481,2 mg (1,57 mmol) de **5** en 15 mL de acetonitrilo anhidro y se añaden 18,1 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (CAS: 14221-01-3, cristales amarillos) bajo atmósfera de Ar y se deja agitar a t.a. Después de 8 horas se filtra el crudo de reacción sobre

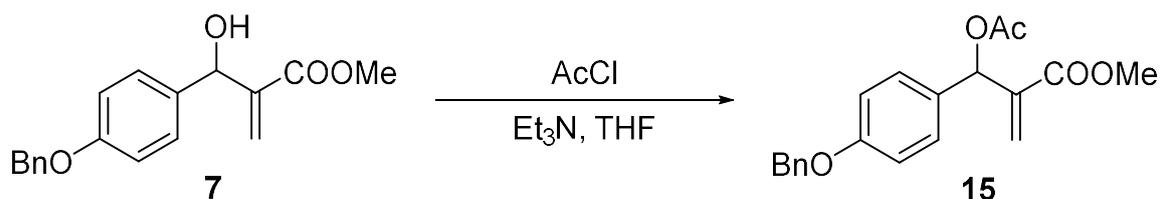
Celita, se eluye con AcOEt, y se evapora el disolvente obteniéndose 453,2 mg de **14** (94,1 %).

I.19.- Acetilación del aducto de Baylis-Hillman de *tert*-butilo **5.**



Sobre un baño de hielo se añaden 51 μl (0,349 mmol) de trietilamina (CAS: 121-44-8, líquido incoloro) y 25 μl (0,349 mmol) de cloruro de acetilo (CAS: 75-36-5, líquido incoloro) a 89.2 mg (0,291 mmol) de **5** bajo atmósfera de Ar. Después de 30 minutos se elimina el baño de hielo y se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 180 minutos. A continuación, se hidroliza el crudo de reacción con hielo. Se extrae el crudo con AcOEt. La fase orgánica se lava con H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evapora el disolvente obteniéndose 63,1 mg de crudo de reacción que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hexano/AcOEt 95:5, se obtienen 55,8 mg de **13** (78 %).

I.20.- Acetilación del aducto de Baylis-Hillman



Sobre un baño de hielo se añaden 40 μl (0,273 mmol) de trietilamina (CAS: 121-44-8, líquido incoloro) y 20 μl (0,273 mmol) de cloruro de acetilo (CAS: 75-36-5, líquido incoloro) a 60.2 mg (0,228 mmol) de **7** bajo atmósfera de Ar. Después de 30 minutos se elimina el baño de hielo y se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 120 minutos. A continuación, se hidroliza el crudo de reacción con hielo. Se extrae el crudo con AcOEt. La fase orgánica se lava con H_2O y NaCl saturado. La

fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente obteniéndose 63,1 mg de crudo de reacción que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex/AcOEt 95:5 se obtienen 55,8 mg de **15** (78 %).

15: 3-acetoxi-3-(4-benciloxifenil)-2-metilen-propanoato de metilo.

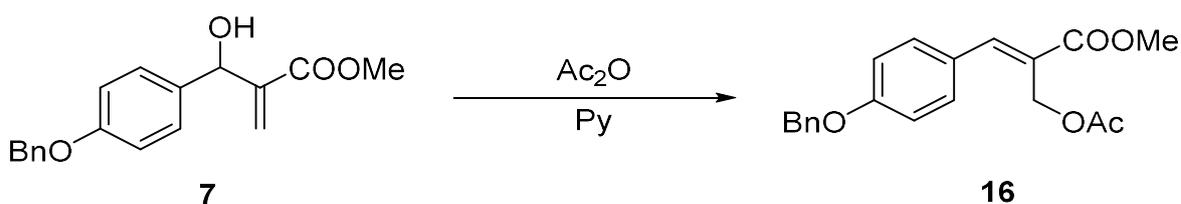
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.50 – 7.28 (m, 7H, ArH), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-3'), 6.71 (s, 1H, H-3), 6.41 (s, 1H, H-1''_B), 5.91 (s, 1H, H-1''_A), 5.03 (s, 2H, OBn) 3.68 (s, 3H, COOMe), 2.08 (s, 3H, -OAc).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.66 (C, OCOMe), 165.64 (C, COOMe), 159.14 (C, C-4'), 140.00 (C, C-2), 137,11 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 129,56- 127.73 (CH x 6, Ar), 125.39 (CH₂, C, C-1''), 114.99 (CH, C-3'), 73.08 (CH, C-3), 70.14 (CH₂, OBn), 52.20 (CH₃, COOMe), 21.32(CH₃, OCOMe).

IR_v_{máx.}(película) (cm⁻¹): 829, 1028, 1150, 1175, 1202, 1231, 1252, 1288, 1395, 1512, 1611, 1700, 1719, 2936, 2978.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₁₇H₂₂O₅ [M+Na]: 329.13594. Encontrado: 329.135945. Δ = -0.14 ppm.

I.21.-Acetilación del aducto de Baylis-Hillman



Sobre un baño de hielo se añaden 4,0 mL (49,5 mmol) de piridina (CAS: 110-86-1, líquido incoloro) y 3,0 mL (31,5 mmol) de anhídrido acético (CAS: 108-24-7, líquido incoloro) a 1,34 g (5,985 mmol) de **7** bajo atmósfera de Ar. A continuación, se elimina el baño de hielo y se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente. Después de 72 horas se hidroliza el crudo de reacción con hielo. Se extrae con AcOEt y se lava con HCl 1M, H₂O, NaHCO₃ 5%, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se

desecha sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente obteniéndose 1.425,6 mg de crudo de reacción que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo Hexano/AcOEt 95:5, se obtienen 1.411,5 mg (89,3 %) de **16**.

16: 2-acetoximetil-3-(4-benciloxifenil)-prop-2-enoato de metilo.

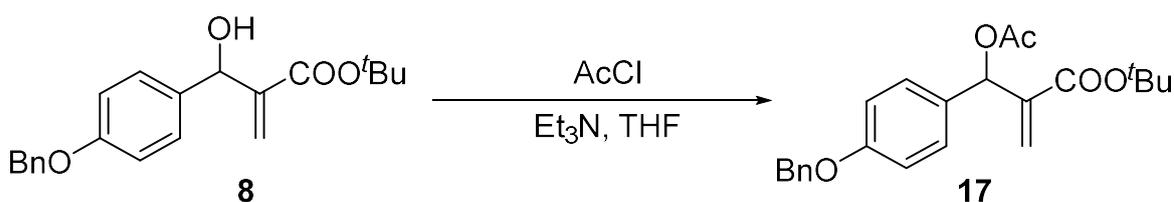
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.93 (s, 1H, H-3), 7.54 – 7.21 (m, 7H, Ar-H), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-2'), 5.11 (s, 3H, OMe), 4.98 (s, 2H, -CH₂OAc), 3.83 (s, 3H, COOMe), 2.12 (s, 3H, -OCOMe).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.07 (C, OCOMe), 167.85 (C, COOMe), 160.37 (C, C-4'), 145.53 (CH, C-3), 136.66 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 128.90 -127.67 (CH, C-Ar), 127.16 (C, C-1'), 124.49 (C, C-1''), 115.38 (CH, C-3'), 70.28 (CH₂, OBn), 59.80 (CH₂, C-1''), 52.44 (CH₃, COOMe), 21.25 (CH₃, -OAc).

IR_{u.máx.} (película) (cm⁻¹): 839, 957, 984, 1028, 1111, 1123, 1161, 1179, 1254, 1306, 1315, 1437, 1512, 1578, 1605, 1630, 1686, 1699, 1734, 2841, 2953.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₂₀H₂₀O₅ [M+H]: 265.10705. Encontrado: 265.10705. Δ = 3.20 ppm.

I.22.-Acetilación del aducto de Baylis-Hillman de *terc*-butilo



Sobre un baño de hielo se añaden 51 μl (0,349 mmol) de trietilamina (CAS: 121-44-8, líquido incoloro) y 25 μl (0,349 mmol) de cloruro de acetilo (CAS: 75-36-5, líquido incoloro) a 89.2 mg (0,291 mmol) de **8** bajo atmósfera de Ar. Después de 30 minutos se elimina el baño de hielo y se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 180 minutos. A continuación, se hidroliza el crudo de reacción con hielo. Se extrae el crudo con AcOEt. La fase orgánica se lava con H₂O y NaCl saturado. La

fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente obteniéndose 63,1 mg de crudo de reacción que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hexano/AcOEt 95:5, se obtienen 55,8 mg de **17** (78 %).

17: 3-acetoxi-3-(4-benciloxifenil)-2-metilen-propanoato de *terc*-butilo.

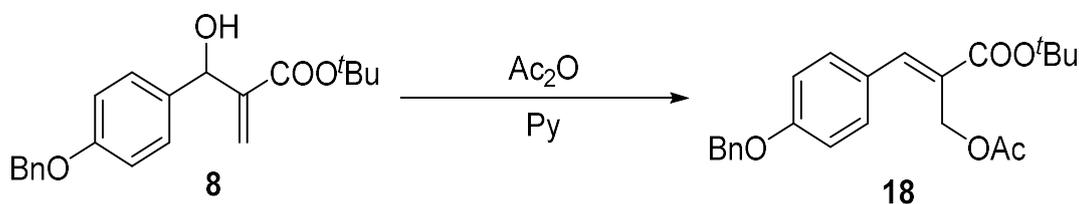
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.47 – 7.33 (m, 5H, Ar-H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H, H-2'), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-3'), 6.59 (s, 1H, H-3), 6.30 (s, 1H, H-1''_b), 5.74 (s, 1H, H-1''_A), 5.05 (s, 2H, OBn), 2.08 (s, 3H, -OAc), 1.36 (s, 9H, COO^tBu).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.78 (C, OCOMe), 164.50 (C, COO^tBu), 158.97 (C, C-4'), 141.38 (C, C-2), 137.03 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 130.66 - 127.72 (CH x 6. Ar) 124.43 (C, C-1'), 128.52 (CH, C-2'), 123.31 (CH₂, C, C-1''), 114.87 (CH, C-3'), 81.67 (C, C(CH₃)₃), 73.32 (CH, C-3), 70.21 (CH₂, OBn) 28.14 (CH₃, C(CH₃)₃), 21.44 (CH₃, OCOMe).

IR_u_{máx.} (película) (cm⁻¹): 1024, 1150, 1175, 1229, 1287, 1369, 1512, 1611, 1719, 1744, 2978.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₂₃H₃₀NO₅ [M+NH₄]: 400.21185. Encontrado: 400.2108. Δ = -2.62 ppm.

I.23.-Acetilación del aducto de Baylis-Hillman



Sobre un baño de hielo se añaden 6,3 mL (79,22 mmol) de piridina (CAS: 110-86-1, líquido incoloro) y 6,3 mL (66,68 mmol) de anhídrido acético (CAS: 108-24-7, líquido incoloro) a 4,54 g (13.54 mmol) de **8** bajo atmósfera de Ar. A continuación, se elimina el baño de hielo y se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente.

Después de 96 horas se hidroliza el crudo de reacción con hielo. Se extrae con AcOEt y se lava con HCl 1M, H₂O, NaHCO₃ 5%, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente obteniéndose 4,79 g de **18** (93,9%).

18: 2-acetoximetil-3-(4-benciloxifenil)-prop-2-enoato de *terc*-butilo.

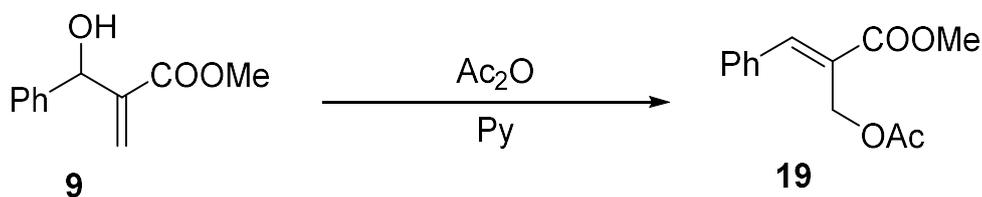
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.83 (s, 1H, H-3), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-2'), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-3'), 4.94 (s, 2H, -CH₂OAc), 3.84 (s, 3H, OMe), 2.11 (s, 3H, -OCOMe), 1.54 (s, 9H, ^tBu).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.01 (C, OCOMe), 166.52 (C, COO^tBu), 160.82 (C, C-4'), 144.25 (CH, C-2'), 131.54 (CH, C-3'), 127.21 (C, C-1'), 126.42 (C, C-1'), 114,39 (CH, C-3'), 81.29 (C, C(CH₃)₃), 59.87 (CH₂, -CH₂OAc), 55.55 (CH₃, OMe), 28.38, (CH₃, C(CH₃)₃), 21.24 (CH₃, -OCOMe).

IR_u^{máx.} (película) (cm⁻¹): 841, 957, 1028, 1111, 1123, 1179, 1250, 1306, 1317, 1369, 1400, 1512, 1572, 1608, 1736, 2953.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₁₇H₂₂O₅ [M+Na]: 329.13594. Encontrado: 329.135945. Δ = -0.14 ppm.

I.24.-Acetilación del aducto de Baylis-Hillman **9**



Sobre un baño de hielo se añaden 15,0 mL (204,8 mmol) de piridina (CAS: 110-86-1, líquido incoloro) y 15,0 mL (158,7 mmol) de anhídrido acético (CAS: 108-24-7, líquido incoloro) a 5,62 g (29,55 mmol) de **9** bajo atmósfera de Ar. A continuación, se elimina el baño de hielo y se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente. Después de 4 días se hidroliza el crudo de reacción con hielo. Se extrae con

AcOEt y se lava con HCl 1M, H₂O, NaHCO₃ 5%, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente obteniéndose 1.425,6 mg de crudo de reacción que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo Hexano/AcOEt 95:5, obteniéndose 537,0 mg (91%) de **19**.

19: 2-acetoximetil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-enoato de metilo.

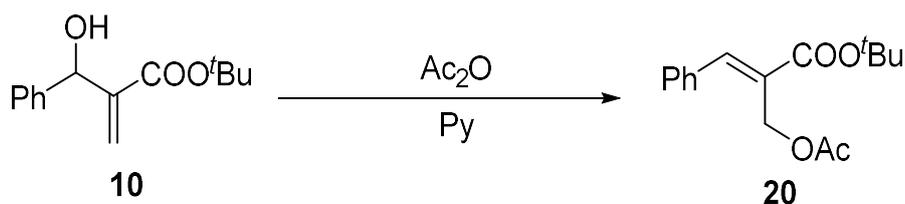
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.86 (s, 1H, H-3), 7.43-7.31 (m, 5H, ArH), 4.95 (s, 2H, -CH₂OAc), 3.84 (s, 3H, COOMe), 2.10 (s, 3H, -OAc).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.9 (C, -OCOCH₃), 167.5 (C, COOMe), 145.7(CH, C-3), 134.4 (C, C_{ipso}), 128.9-129.8 (CH x 5, Ar), 126.9 (C, C-2), 59.6 (CH₂, -CH₂OAc), 52.5 (CH₃, COOCH₃), 21.1 (CH₃, -OCOCH₃).

IR_{u.máx.} (película) (cm⁻¹): 3077, 3034, 2955, 2851, 1738, 1634, 1495, 1454, 1439, 1371, 1231, 1148, 1026, 959, 816, 764, 700.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₁₃H₁₅O₄Na [M+Na]: = 235.0965 Encontrada: 235.0971; Δ = 2.61 ppm.

I.25.-Acetilación del aducto de Baylis-Hillman **10**



Sobre un baño de hielo se añaden 6,3 mL (79,22 mmol) de piridina (CAS: 110-86-1, líquido incoloro) y 6,3 mL (66,68 mmol) de anhídrido acético (CAS: 108-24-7, líquido incoloro) a 4,54 g (13,54 mmol) de **10** bajo atmósfera de Ar. A continuación, se elimina el baño de hielo y se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente. Después de 96 horas se hidroliza el crudo de reacción con hielo. Se extrae con AcOEt y se lava con HCl 1M, H₂O, NaHCO₃ 5%, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se

desecha sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente obteniéndose 4,79 g de **20** (93,9%).

20: 2-acetoximetil-3-fenil-prop-2-enoato de *tert*-butilo.

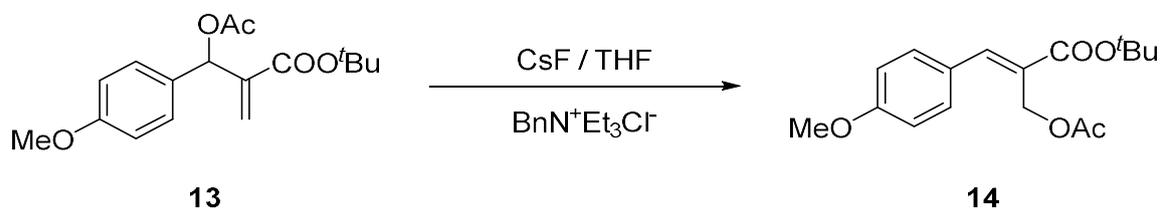
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.88 (s, 1H, H-3), 7.43 – 7.28 (m, 5H, ArH), 4.91 (s, 2H, -CH₂OAc), 2.10 (s, 3H, -OCOMe), 1.54 (s, 9H, ^tBu).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.83 (C, COO^tBu), 159.23 (C, C-4'), 144.14 (C, C-2), 134.23 (C, C-1'), 128.20 (CH, C-2'), 124.43 (CH₂, C-1''), 113.82 (CH, C 3'), 81.47(C, ^tBu), 72.80 (CH, C-3), 28.10 (CH₃, C(CH₃)₃).

IR_v_{máx.} (película) (cm⁻¹): 2978, 1751, 1697, 1636, 1454, 1393, 1285, 1254, 1227, 1165, 1123, 1026, 962, 930, 851, 775, 700.

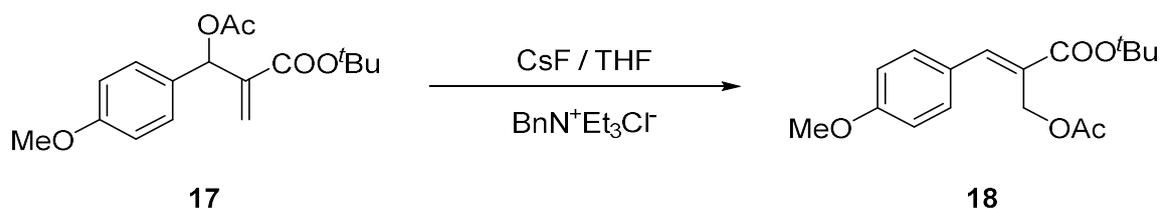
E.M.A.R., FAB, calculado para C₁₆H₂₁O₄ [M+Na]: 277.1434 Encontrada: 277.1434 Δ= -0.13 ppm.

I.26.-Isomerización del aducto acetilado de Baylis-Hillman **13**



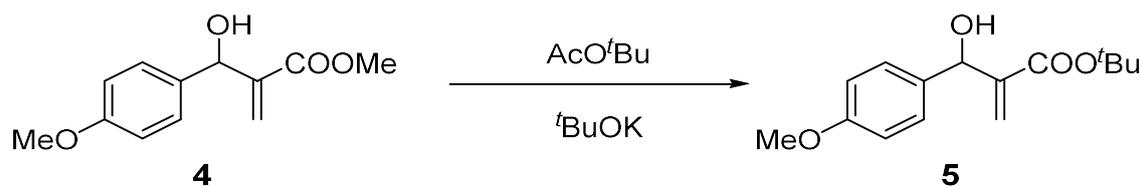
Sobre una disolución de **13** (82 mg, 0.30 mmol) en 2 mL de THF se añaden 46 mg (0.30 mmol) de CsF y 3 mg (1.2 μmol) de cloruro de *N*-bencil-trietilamina bajo atmósfera de Ar. Se calienta a reflujo la mezcla bajo atmósfera de Ar. Después de 3 días se filtra el crudo de reacción sobre Celita, se eluye con DCM y se evapora el disolvente obteniéndose 75,4 mg de **14** (92,0 %).

I.27.- Isomerización del aducto acetilado de Baylis-Hillman **17**



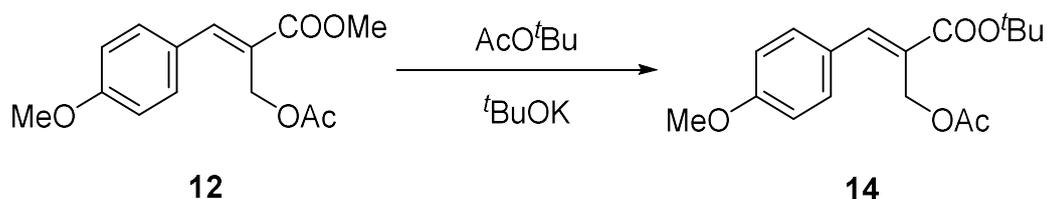
Sobre una disolución de **17** (82 mg, 0.30 mmol) en 2 mL de THF se añaden 46 mg (0.30 mmol) de CsF y 3 mg (1.2 μmol) de cloruro de *N*-bencil-trietilamina bajo atmósfera de Ar. Se calienta a reflujo la mezcla bajo atmósfera de Ar. Después de 3 días se filtra el crudo de reacción sobre Celita, se eluye con DCM y se evapora el disolvente obteniéndose 75,4 mg de **18** (92,0 %).

I.28.- Tranesterificación del aducto de Baylis-Hillman **4**



Sobre una disolución de **4** (106,0 mg, 0.477 mmol) en 3 mL de acetato de *tert*-butilo se añaden 50 μl de *tert*-butóxido potásico (CAS: 865-47-4, disolución comercial 1M en THF). La mezcla se mantiene agitando bajo vacío de nitrógeno y a temperatura ambiente durante 10 minutos. Seguidamente se añaden repetidamente (6 veces) nuevas porciones de 50 μl de *tert*-butóxido potásico y 100 μl de acetato de *tert*-butilo, eliminándose el disolvente previamente a la nueva adición. Finalmente se añaden 20 mL de THF seco, se filtra sobre sílice normal y se lava con 20 mL de THF seco obteniéndose 135 mg de crudo de reacción que se cromatografía sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 8:2. Se obtienen 84,4 mg de **5** (67%) y se recuperan 19,1 mg del material de partida **4** (18%).

I.29.-Tranesterificación del aducto de Baylis-Hillman **12**

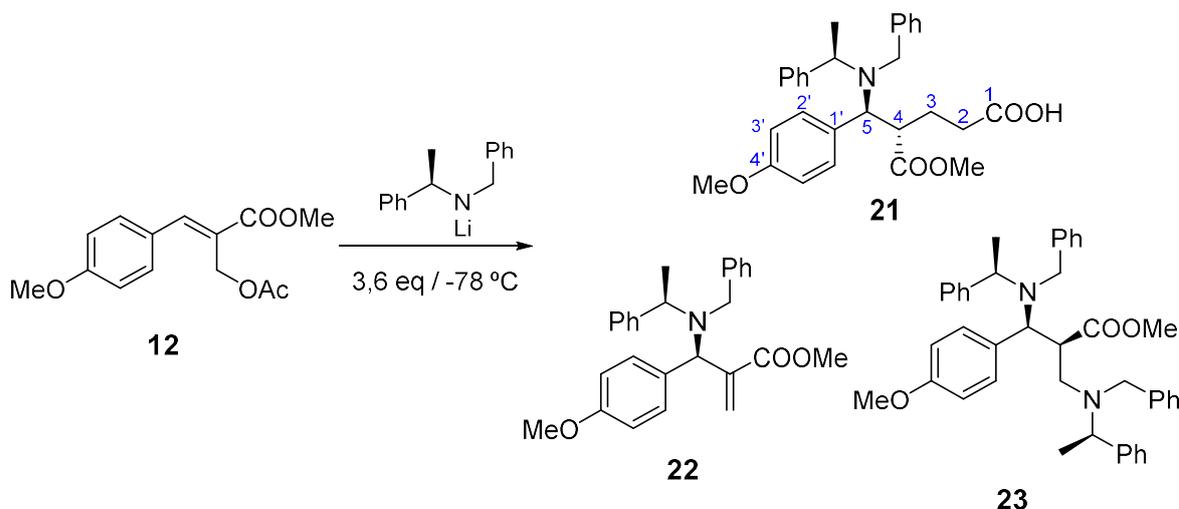


Sobre una disolución de **12** (118,7 mg, 0.449 mmol) en 3 mL de acetato de *tert*-butilo se añaden 50 μl de una disolución 1M de *tert*-butóxido potásico (CAS: 865-47-4, disolución comercial 1M en THF) en THF seco. La mezcla se mantiene agitando bajo vacío de nitrógeno y a temperatura ambiente durante 10 minutos. Seguidamente se añaden repetidamente (6 veces) nuevas porciones de 50 μl de *tert*-butóxido potásico y 100 μl de acetato de *tert*-butilo, eliminándose el disolvente previamente a la nueva adición.

Finalmente se añaden 20 mL de THF seco, se filtra sobre sílice normal y se lava con 20 mL de THF seco obteniéndose 135 mg de crudo de reacción que se cromatografía sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 8:2 se obtienen 24,7 mg de **14** (22%) y se recuperan 73,4 mg del material de partida **12** (62%).

9.2.2 Capítulo II: Adición a amiduros de Litio

II.1.-Adición del amiduro quiral a **12**



Sobre una disolución de (*R*)-**1**, 316,2 mg (1,496 mmol) en 5 mL de THF seco, bajo atmósfera de Ar, en un matraz de corazón, se añaden cuidadosamente 883 μL (1,413 mmol) de *n*-BuLi (CAS: 109-72-8, disolución comercial 1.6M en hexanos) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se observa que la disolución adquiere un color púrpura. La mezcla se deja agitando durante 15 minutos a dicha temperatura. A continuación, se trasvasa a un baño de hielo otros 15 minutos. Una vez transcurrido este tiempo se enfría la mezcla de reacción de nuevo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Paralelamente se disuelven 109,7 mg de **12** (0.415 mmol) en 5 mL de THF seco y se enfrían a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de Ar. A continuación, se adiciona la disolución del matraz de corazón vía “cánula” sobre el sustrato disuelto. Se mantiene la temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se deja agitar durante 55 minutos. Posteriormente se añaden 3 mL de cloruro amónico saturado y se deja agitar la mezcla hasta que adquiere temperatura ambiente. Se evapora el THF a presión reducida. La mezcla de reacción se extrae con AcOEt y se lava con ácido cítrico 10%, H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 435,7 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex /AcOEt 9:1, se obtienen 113,6 mg de **21** (57,8 %), 6,4 mg de **22** (3,7 %) y 29,7 mg (11,4 %) de **23**.

21: Ácido (4*S*,5*S*)-5-(*N*-bencil(*R*)-1-feniletil)amino)-4-(metoxicarbonil)-5-(4-metoxifenil)-pentanoico.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66.4 \text{ (c 3.64, CHCl}_3\text{)}.$$

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.54 - 7.16 (m, 12H, ArH), 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-2'), 4.16 (c, *J* = 6.3 Hz, 1H, C(α)H), 3.98 (AB, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H, NCH_BHPh), 3.97 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-5), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.64 (AB, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H, NCH_AHPh), 3.30 (s, 3H, COOMe), 3.19 (dt, 1H, *J* = 10.8 Hz y 3.0 Hz, H-4), 2.71 - 2.43 (m, 1H, H-3_A), 2.28 - 2.11 (m, 1H, H-3_B), 2.32- 2.09 (m, 2H, H-2), 1.70- 1.48 (m, 1H, H-3_B), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C(α)H).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 179.29 (C, COOH) 173.68 (C, COOMe), 158.88 (C, C-4'), 145.00 (C, C_{ipso}CHPh), 143.68 (C, C1'), 140.36 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 131.02 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 130.42 - 126.58 (CH x 23 Ar), 113.43 (CH x 2, C-3'), 61.43 (CH, C-3), 55.98 (CH, C(α)), 55.68 (CH, C(α')), 55.36 (CH₃, OCH₃), 54.38 (CH₂, C-1''), 51.50 (CH₃, COOCH₃), 51.08 (CH₂, x 2, NCH₂Ph y NCH₂Ph'), 48.79, 41.12,, 14.91 (CH₃, C(α)Me'), 10.21 (CH₃, C(α)Me).

IR_u_{máx.} (película) (cm⁻¹): 567, 621, 648, 700, 735, 785, 812, 829, 910, 1074, 1179, 1206, 1252, 1304, 1373, 1452, 1512, 1570. 1608, 1709, 1734, 1884, 1950, 2558, 2602, 2696, 2837, 2938, 2951, 3061, 3086.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₂₇H₃₀O₃N [M+Na]: 498.22509. Encontrado: 498.225095. Δ = -0.79 ppm.

22: (3*R*,α*R*)-3-(*N*-bencil-*N*-α-metilbencilmaino)-3-(4-metoxifenil)-2-metilenpropanoato de metilo.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.34 - 7.16 (m, 12H, ArH), 6.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-2'), 6.27 (1H, s, H-1'B), 5.93 (1H, s, H-1'A), 5.03 (1H, s, H-3), 4.18

(c, $J = 6.3$ Hz, 1H, C(α H)), 3.84 (s, 2H, NCH₂Ph), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.57 (s, 3H, COOMe), 1.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(α H)).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.70 (C, COOMe), 144.52 (C, C_{ipso}), 140.57 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 140.13 (C, C-2), 130.98 (C, C-1'), 130.62 - 126.84 (CH x 10, C-Ar), 125.92 (CH₂, C-1''), 61.15 (CH, C-3), 58.58 (CH, C(α)), 55.42 (CH₃, -OMe), 51.33 (CH₃, COOMe), 50.36 (CH₂, NCH₂Ph), 14.90 (CH₃, C(α)Me).

IR_v_{máx.} (película) (cm⁻¹): 700, 750, 829, 1072, 1130, 1179, 1196, 1252, 1304, 1452, 1493, 1510, 1607, 1734, 2837, 2947, 3061.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₂₇H₃₀O₃N [M+H]: 416.222022. Encontrado: 416.222021. $\Delta = 2.59$ ppm.

23: (2*S*,3*S*, α *R*, α' *R*)-3-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-2-[(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino) metil]-3-(4-metoxifenil)-propanoato de metilo.

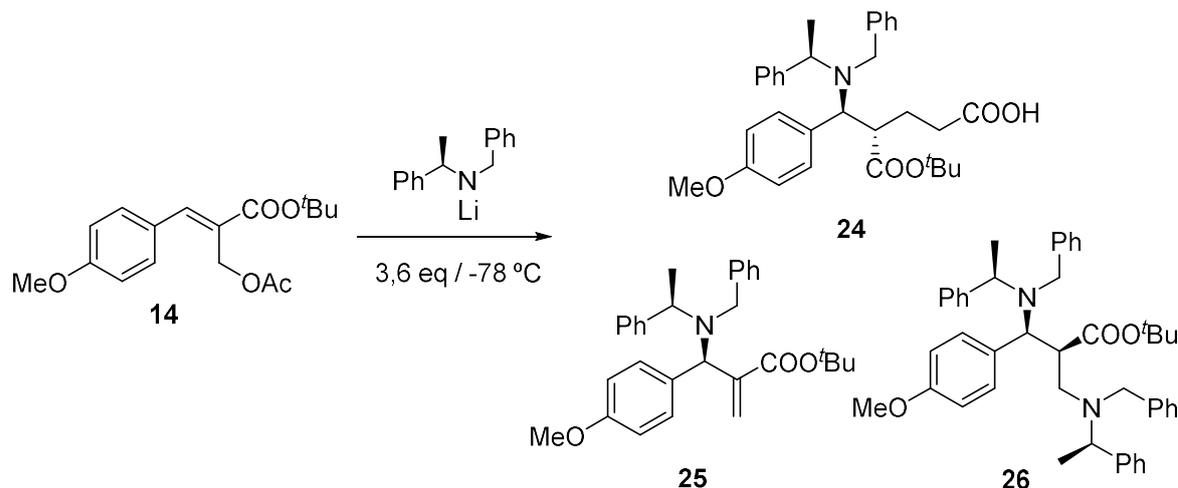
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.43- 7.13 (m, 10H, ArH), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-2'), 6.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-3'), 4.16 (c, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.98 (AB, $J_{AB} = 13.8$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.43 (td, $J = 11.3, 3.7$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 12.9, 3.8$ Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.29 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.57 (dt, $J = 10.1, 5.1$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 0.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H).

¹³C RMN(50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.68 (C, COOMe), 158.88 (C, C-4'), 145.00 (C, C_{ipso} CHPh), 143.68 (C, C1'), 140.36 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 131.02 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 130.42 - 126.58 (CH x 23 Ar), 113.43 (CH x 2, C-3'), 61.43 (CH, C-3), 55.98 (CH, C(α)), 55.68 (CH, C(α')), 55.36 (CH₃, OCH₃), 54.38 (CH₂, C-1''), 51.50 (CH₃, COOCH₃), 51.08 (CH₂, x 2, NCH₂Ph y NCH₂Ph'), 48.79, 41.12, 14.91 (CH₃, C(α)Me'), 10.21 (CH₃, C(α)Me).

$\text{IR}_{\text{máx.}}$ (película) (cm^{-1}) 700, 731, 748, 1072, 1112, 1140, 1179, 1204, 1252, 1304, 1375, 1450, 1493, 1512, 1609, 1736, 2967, 3061.

E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]$: 627.35823. Encontrado: 627.35812. $\Delta = -2.26$ ppm.

II.2.-Adición de amiduro quiral a 14



Sobre una disolución (*R*)-**1**, 1.413,6 mg (6,689 mmol) en 5 mL de THF seco, bajo atmósfera de Ar, en un matraz de corazón, se añaden cuidadosamente 3,94 mL (6,317 mmol) de una disolución comercial *n*-BuLi (CAS: 109-72-8, disolución comercial 1.6M en hexanos) a -78 °C, se observa que la disolución adquiere un color púrpura. La mezcla se deja agitando durante 15 minutos a dicha temperatura. A continuación, se trasvasa a un baño de hielo otros 15 minutos. Una vez transcurrido este tiempo se enfría la mezcla de reacción de nuevo a -78 °C. Paralelamente se disuelven 569,2 mg de **14** (1.858 mmol) en 5 mL de THF seco y se enfrían a -78 °C bajo atmósfera de Ar. A continuación, se adiciona la disolución del matraz de corazón vía “cánula” sobre el sustrato disuelto. Se mantiene la temperatura a -78 °C y se deja agitar durante 55 minutos. Posteriormente se añaden 3 mL de cloruro amónico saturado y se deja agitar la mezcla hasta que adquiere temperatura ambiente. Se evapora el THF a presión reducida. La mezcla de reacción se extrae con AcOEt y se lava con ácido cítrico 10%, H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre

Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 435,7 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex /AcOEt 9:1, se obtienen 563,9 mg de **24** (58,7 %), 23,8 mg de **25** (2,8 %) y 156,5 mg de **26** (12,6 %).

24: Ácido (4*S*,5*S*)-5-(bencil(*R*)-1-feniletil)amino)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(4-metoxifenil)-pentanoico.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -62.3 \text{ (c 1.24, CHCl}_3\text{)}.$$

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.54 - 7.16 (m, 12H, ArH), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-2'), 4.02 (c, *J* = 6.3 Hz, 1H, C(α)H), 3.98 (AB, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H, NCH_BHPh), 3.97 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-5), 3.64 (AB, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H, NCH_AHPh), 3.19 (dt, 1H, *J* = 10.8 Hz y 3.0 Hz, H-4), 2.57 - 2.40 (m, 1H, H-3_A), 2.11 - 2.04 (m, 2H, H-2), 1.76 - 1.48 (m, 1H, H-3_B), 1.45 (s, 9H, COO^tBu), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C(α)H).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 179.16 (C, COOH), 173.53 (C, COOtBu), 159.04 (C, C-4'), 144.62 (C, C1'), 140.43 (C, C_{ipso}), 131.38 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 132.60 - 127.86 (CH x 12, Ar), 113.38 (CH, C-3'), 61.95 (CH, C-5), 56.33 (CH, C(α)), 55.18 (CH₃, OCH₃), 50.82 (CH₂, NCH₂Ph), 49.36 (CH, C-4), 31.77 (CH₂, C-2), 27.69 ((CH₃, C(CH₃)₃), 25.70 (CH₂, C-3), 14.57 (CH₃, C(α)Me).

IR_u_{máx.} (película) (cm⁻¹) 700, 733, 1030, 1150, 1179, 1207, 1250, 1304, 1368, 1452, 1512, 1609, 1724, 2849, 2928, 2974.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₃₂H₄₀NO₅ [M+H]: 518.29010 Encontrado: 518.29010 Δ = -0.77 ppm.

25: (3*R*,α*R*)-3-(*N*-bencil-*N*-α-metilbencilmaino)-3-(4-metoxifenil)-2-metilenpropanoato de *tert*-butilo.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.40 - 7.13 (m, 10 H, Ar-H), 7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-2'), 6.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-3'), 6.21 (s, 1H, H-1''_B), 5.95 (s,

1H, H-1''_A), 4.89 (s, 1H, s, 1H, H-3), 4.18 (c, $J = 6.3$ Hz, 1H, C(α)H), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 2H, NCH₂Ph), 1.25 (s, 9H, COO^tBu) 1.19 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(α)H).

E.M.A.R., FAB, calculado para C₃₀H₃₆NO₃: [M+H]: 458.61119. Encontrado: 458.61349 $\Delta = 2.59$

26: (2*S*,3*S*, α *R*, α' *R*)-3-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-2-[(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)metil]-3-(4-metoxifenil)-propanoato de *terc*-butilo.

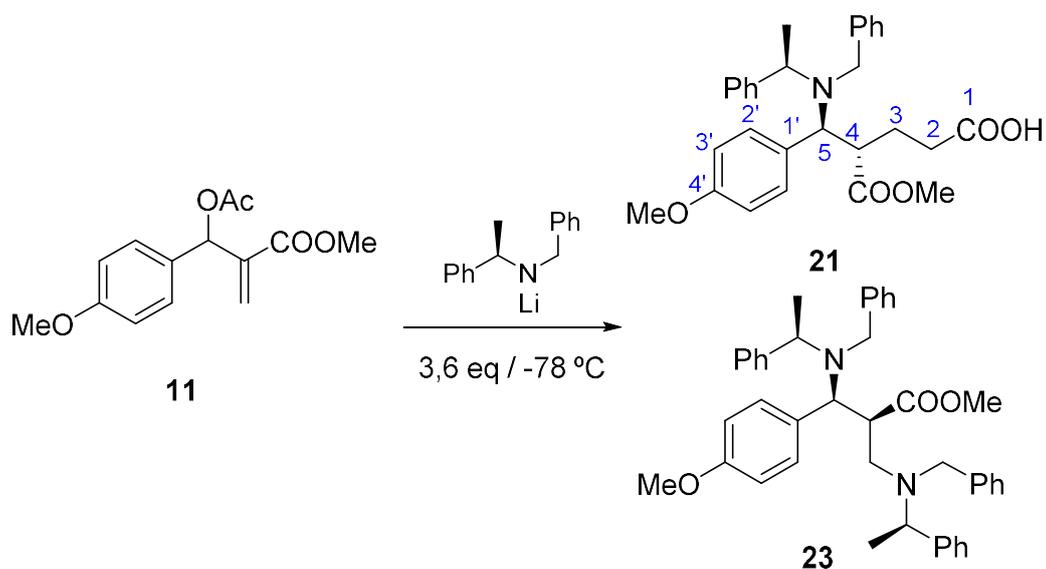
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.43 - 7.13 (m, 20H, ArH), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-3'), 4.17 (1H, c, $J = 7.0$ Hz, C(α)H), 4.16 (c, $J = 6.9$ Hz, 1H C(α)H), 4.02 (c, $J = 6.9$ Hz, 1H, C(α)H'), 3.98 (AB, $J = 13.6$ Hz, 1H, NCHH_APh), 3.90 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-3), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.68 (AB, $J_{AB} = 13.4$ Hz, 1H, NCH_AHPh), 3.63 (AB, $J_{AB} = 13.6$ Hz, 1H, NCHH_BPh), 3.37 (AB, $J_{AB} = 13.4$ Hz, 1H, NCH_AHPh), 3.29 (dt, $J = 12.4$, y 3.4 Hz, 1H, H-2), 3.19 (m, 1H, H-1'_A), 2.50 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-1'_B), 1.28 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, C(α)Me'), 0.97 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.94 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, C(α)Me').

¹³C RMN(50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.68 (C, COO^tBu), 158.88 (C, C-4'), 145.00 (C, C_{ipso} CHPh), 143.68 (C, C1'), 140.36 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 131.02(C, C_{ipso} CH₂Ph), 130.42 - 126.58 (CH x 23 Ar), 113.43 (CH x 2, C-3'), 61.43 (CH, C-3), 55.98 (CH, C(α)), 55.68 (CH, C(α')), 55.36 (CH₃, OCH₃), 54.38 (CH₂, C-1''), 51.50 (CH₃, COOMe), 51.08 (CH₂, x 2, NCH₂Ph y NCH₂Ph'), 48.79, 41.12, 14.91 (CH₃, C(α)Me'), 10.21 (CH₃, C(α)Me).

IR_{máx.} (película) (cm⁻¹) 1034, 1047, 1109, 1121, 1161, 1180, 1202, 1217, 1260, 1375, 1449, 1601, 1701, 2852, 2924, 3332.

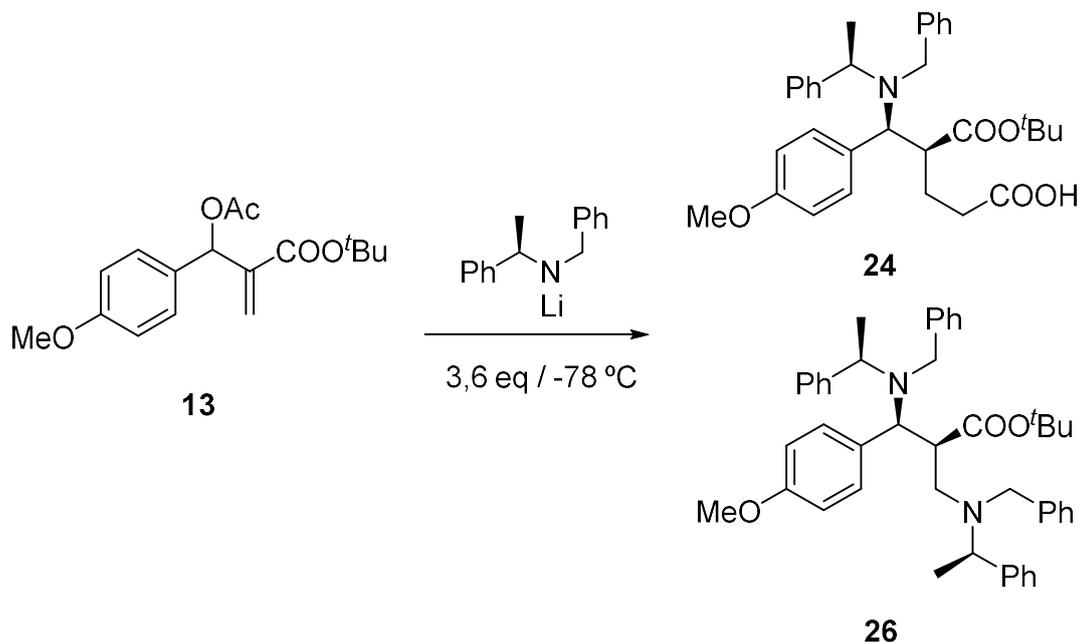
E.M.A.R., FAB, calculado para C₄₅H₅₃O₃N₂ [M+H]: 669.40507. Encontrado: 669.405070. $\Delta = -0,25$ ppm.

II.3.-Adición del amiduro quiral a **6**



Sobre una disolución (*R*)-**1**, 1390,3 mg (6,570 mmol) en 9 mL de THF seco, bajo atmósfera de Ar, en un matraz de corazón, se añaden cuidadosamente 3,88 ml (6,20 mmol) de *n*-BuLi (CAS: 109-72-8, disolución comercial 1.6M en hexanos) a -78 °C, se observa que la disolución adquiere un color púrpura. La mezcla se deja agitando durante 15 minutos a dicha temperatura. A continuación, se trasvasa a un baño de hielo otros 15 minutos. Una vez transcurrido este tiempo se enfría la mezcla de reacción de nuevo a -78 °C. Paralelamente se disuelven 109,7 mg de **11** (0.415 mmol) en 9 mL de THF seco y se enfrían a -78 °C bajo atmósfera de Ar. A continuación, se adiciona la disolución del matraz de corazón vía “cánula” sobre el sustrato disuelto. Se mantiene la temperatura a -78 °C y se deja agitar durante 55 minutos. Posteriormente se añaden 3 mL de cloruro amónico saturado y se deja agitar la mezcla hasta que adquiere temperatura ambiente. Se evapora el THF a presión reducida. La mezcla de reacción se extrae con AcOEt y se lava con ácido cítrico 10%, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 435,7 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex /AcOEt 9:1, se obtienen 286,2 mg de **21** (33,0 %), y 29,7 mg (43,1 %) de **23**.

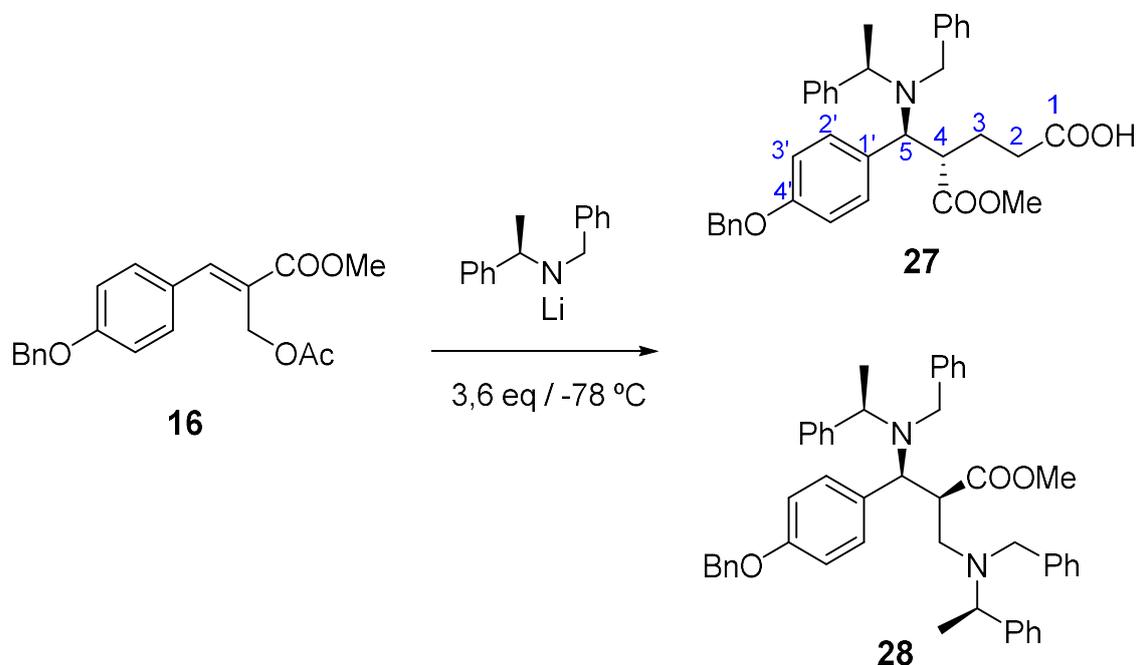
II.4.- Adición de amiduro quiral a **13**



Sobre una disolución (*R*)-**1**, 667,7 mg (3,161 mmol) en 4 mL de THF seco, bajo atmósfera de Ar, en un matraz de corazón, se añaden cuidadosamente 1,87 mL (2,98 mmol) de una disolución comercial *n*-BuLi (CAS: 109-72-8, disolución comercial 1.6M en hexanos) a -78 °C, se observa que la disolución adquiere un color púrpura. La mezcla se deja agitando durante 15 minutos a dicha temperatura. A continuación, se trasvasa a un baño de hielo otros 15 minutos. Una vez transcurrido este tiempo se enfría la mezcla de reacción de nuevo a -78 °C. Paralelamente se disuelven 268,9 mg de **13** (0.877 mmol) en 4 mL de THF seco y se enfrían a -78 °C bajo atmósfera de Ar. A continuación, se adiciona la disolución del matraz de corazón vía “cánula” sobre el sustrato disuelto. Se mantiene la temperatura a -78 °C y se deja agitar durante 55 minutos. Posteriormente se añade 1 mL de cloruro amónico saturado y se deja agitar la mezcla hasta que adquiere temperatura ambiente. Se evapora el THF a presión reducida. La mezcla de reacción se extrae con AcOEt y se lava con ácido cítrico 10%, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 435,7 mg que se

cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex /AcOEt 9:1, se obtienen 134,0 mg de **24** (29,5%) y 262,5 mg de **26** (44,7 %).

II.5 Adición del amiduro quiral a **16**



Sobre una disolución (*R*)-**1**, 316,2 mg (1,496 mmol) en 5 mL de THF seco, bajo atmósfera de Ar, en un matraz de corazón, se añaden cuidadosamente 883 μl (1,413 mmol) de una disolución comercial *n*-BuLi (CAS: 109-72-8, disolución comercial 1.6M en hexanos) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se observa que la disolución adquiere un color púrpura. La mezcla se deja agitando durante 15 minutos a dicha temperatura. A continuación, se trasvasa a un baño de hielo otros 15 minutos. Una vez transcurrido este tiempo se enfría la mezcla de reacción de nuevo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Paralelamente se disuelven 109,7 mg de **16** (0.415 mmol) en 5 mL de THF seco y se enfrían a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de Ar. A continuación, se adiciona la disolución del matraz de corazón vía “cánula” sobre el sustrato disuelto. Se mantiene la temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se deja agitar durante 55 minutos. Posteriormente se añaden 3 mL de cloruro amónico saturado y se deja agitar la mezcla hasta que adquiere temperatura ambiente. Se evapora el THF a presión reducida. La mezcla de reacción se extrae con AcOEt y se

lava con ácido cítrico 10%, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 435,7 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex /AcOEt 9:1, se obtienen 113,6 mg de **27** (57,8 %) y 29,7 mg (11,4 %) de **28**.

27: Ácido (4*S*,5*S*)-5-(*N*-bencil(*R*)-1-feniletil)amino)-4-(metoxicarbonil)-5-(4-benciloxifenil)-pentanoico.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66.4 \text{ (c 3.64, CHCl}_3\text{)}.$$

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.54 - 7.26 (m, 15H, ArH), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-2'), 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-3), 5.07 (s, 2H, O-CH₂-Ph), 4.09 (c, *J* = 6.8 Hz, 1H, C(α)H), 3.96 (AB, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H, NCH_BHPh), 3.91 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-5), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.59 (AB, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H, NCH_AHPh), 3.24 (s, 3H, COOMe), 3.11 (dt, 1H, *J* = 10.8 Hz y 3.0 Hz, H-4), 2.56 - 2.38 (m, 1H, H-3_B), 2.22- 2.09 (m, 2H, H-2), 1.64- 1.41(m, 1H, H-3_A), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C(α)H).

¹³C RMN(50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 179,29 (C,COOH) 173.68 (C, COOMe), 158.88 (C, C-4'), 145.00 (C, C_{ipso}CHPh), 143.68(C, C1'), 140.36 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 131.02(C, C_{ipso} CH₂Ph), 130.42 - 126.58 (CH x 23 Ar), 113.43(CH x 2, C-3'), 61.43 (CH, C-3), 55.98 (CH, C(α)), 55.68 (CH, C(α')), 55.36 (CH₃, OCH₃), 54.38 (CH₂, C-1''), 51.50 (CH₃, COOCH₃), 51.08 (CH₂, x 2, NCH₂Ph y NCH₂Ph'), 48.79, 41.12,, 14.91 (CH₃, C(α)Me'), 10.21 (CH₃, C(α)Me).

IRu_{máx.}(película) (cm⁻¹): 910, 1178, 1608, 1701, 1724, 2846,2949, 3032

E.M.A.R., FAB, calculado para C₃₅H₃₈O₅N [M+H]: 552,27445. Encontrado: 498.224415. Δ =-0.09 ppm

28: (2*S*,3*S*,α*R*,α'*R*)-3-(*N*-bencil-*N*-α-metilbencilamino)-2-[(*N*-bencil-*N*-α-metilbencilamino)metil]-3-(4-benciloxifenil)-propanoato de metilo.

Capítulo III: Adición de Amiduros de Litio

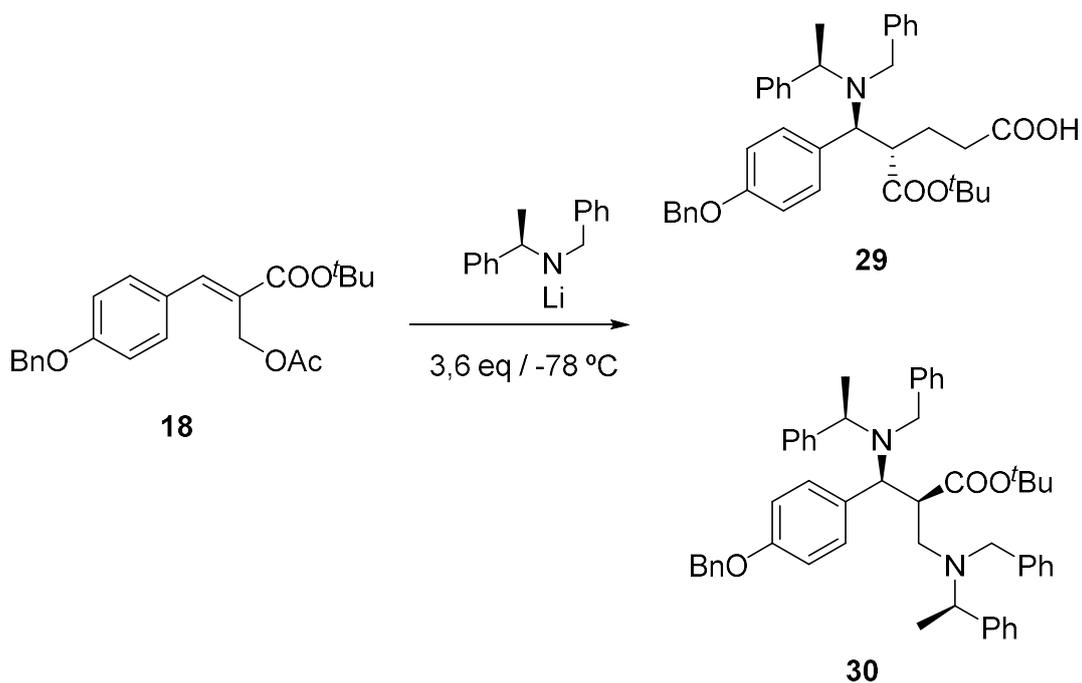
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.43- 7.13 (m, 10H, ArH), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-2'), 6.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-3'), 4.16 (c, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.98 (AB, $J_{\text{AB}} = 13.8$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.43 (td, $J = 11.3, 3.7$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 12.9, 3.8$ Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.29 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.57 (dt, $J = 10.1, 5.1$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 0.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H).

^{13}C RMN(50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.68 (C, COOMe), 158.88 (C, C-4'), 145.00 (C, C_{ipso} CHPh), 143.68 (C, C1'), 140.36 (C, C_{ipso} CH_2Ph), 131.02 (C, C_{ipso} CH_2Ph), 130.42 - 126.58 (CH x 23 Ar), 113.43 (CH x 2, C-3'), 70.36 (CH_2 , OBn), 61.43 (CH, C-3), 55.98 (CH, C(α)), 55.68 (CH, C(α')), 54.38 (CH_2 , C-1''), 51.50 (CH_3 , COOCH₃), 51.08 (CH_2 , x 2, NCH₂Ph y NCH₂Ph'), 48.79, 41.12, 14.91 (CH_3 , C(α)Me'), 10.21 (CH_3 , C(α)Me).

$\text{IR}_{\text{máx.}}$ (película) (cm^{-1}) 700, 731, 748, 1072, 1113, 1140, 1179, 1204, 1251, 1304, 1375, 1450, 1493, 1512, 1609, 1736, 2967, 3061.

E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{N}_2$ [M+H]: 627.35823. Encontrado: 627.35812. $\Delta = -2.26$ ppm.

II.6.- Adición de amiduro quiral a **18**



Sobre una disolución (*R*)-**1**, 1.413,6 mg (6,689 mmol) en 5 mL de THF seco, bajo atmósfera de Ar, en un matraz de corazón, se añaden cuidadosamente 3,94 mL (6,317 mmol) de una disolución comercial *n*-BuLi (CAS: 109-72-8, disolución comercial 1.6M en hexanos) a -78 °C, se observa que la disolución adquiere un color púrpura. La mezcla se deja agitando durante 15 minutos a dicha temperatura. A continuación, se trasvasa a un baño de hielo otros 15 minutos. Una vez transcurrido este tiempo se enfría la mezcla de reacción de nuevo a -78 °C. Paralelamente se disuelven 569,2 mg de **18** (1.858 mmol) en 5 mL de THF seco y se enfrían a -78 °C bajo atmósfera de Ar. A continuación, se adiciona la disolución del matraz de corazón vía “cánula” sobre el sustrato disuelto. Se mantiene la temperatura a -78 °C y se deja agitar durante 55 minutos. Posteriormente se añaden 3 mL de cloruro amónico saturado y se deja agitar la mezcla hasta que adquiere temperatura ambiente. Se evapora el THF a presión reducida. La mezcla de reacción se extrae con AcOEt y se lava con ácido cítrico 10%, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 435,7 mg que se

cromatografian sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex /AcOEt 9:1, se obtienen 563,9 mg de **29** (58,7 %) y 23,8 mg de **30** (2,8 %).

29: Ácido (4*S*,5*S*)-5-(bencil(*R*)-1-feniletil) amino)-4-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(4-benciloxifenil)-pentanoico.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -62.3 \text{ (c 1.24, CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.54 - 7.16 (m, 12H, ArH), 6.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-2'), 5.11 (s, 2H, -OBn), 4.12 (c, $J = 6.3$ Hz, 1H, C(α)H), 3.97 (AB, $J_{\text{AB}} = 13.7$ Hz, 1H, $\text{NCH}_\text{B}\text{HPh}$), 3.81 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-5), 3.59 (AB, $J_{\text{AB}} = 13.7$ Hz, 1H, $\text{NCH}_\text{A}\text{HPh}$), 3.02 (dt, 1H, $J = 10.8$ Hz y 3.0 Hz, H-4), 2.65 - 2.38 (m, 1H, H-3_A), 2.31 - 2.17 (m, 2H, H-2), 1.76 - 1.48 (m, 1H, H-3_B), 1.02 (s, 9H, COO^tBu), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(α)H).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 179.65 (C, COOH), 173.76 (C, COO^tBu), 158.25 (C, C-4'), 144.67 (C, C1'), 140.51 (C, C_{ipso}), 137.36 (C, C_{ipso} CH_2OPh), 131.38 (C, C_{ipso} CH_2Ph), 132.04 - 127.09 (CH x 17, Ar), 114.56 (CH, C-3'), 80.67 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 70.21 (CH_2 , -OBn), 62.18 (CH, C-5), 56.33 (CH, C(α)), 55.18 (CH_3 , OCH_3), 50.82 (CH_2 , NCH_2Ph), 49.38 (CH, C-4), 31.77 (CH_2 , C-2), 27.79 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.79 (CH_2 , C-3), 14.53 (CH_3 , C(α)Me)

$\text{IR}_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}) 700, 733, 1030, 1150, 1179, 1207, 1250, 1304, 1368, 1452, 1512, 1609, 1724, 2849, 2928, 2974.

E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{NO}_5$ [M+H]: 594.3214. Encontrado: 594.3214 $\Delta = -0.71$ ppm.

30: (2*S*,3*S*, α *R*, α' *R*)-3-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-2-[(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)metil]-3-(4-metoxifenil)-propanoato de *terc*-butilo.

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.43 - 7.13 (m, 20H, ArH), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-3'), 4.17 (1H, c, $J = 7.0$ Hz, C(α)H), 4.16 (c, $J = 6.9$ Hz, 1H C(α)H),

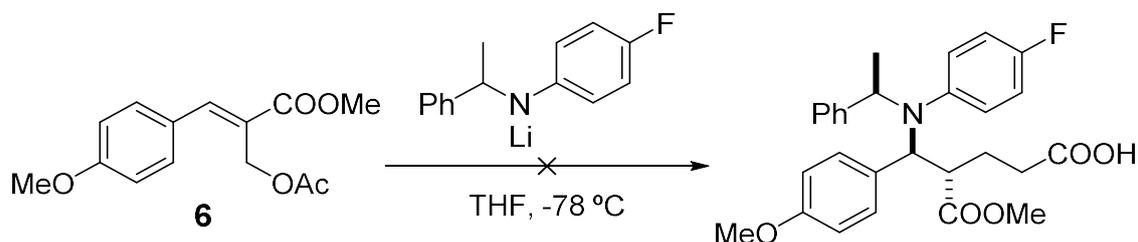
4.02 (c, $J = 6.9$ Hz, 1H, C(α)H'), 3.98 (AB, $J_{AB} = 13.6$ Hz, 1H, NCH_AHPh), 3.90 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-3), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.68 (AB, $J_{AB} = 13.4$ Hz, 1H, NCH_AHPh), 3.63 (AB, $J_{AB} = 13.6$ Hz, 1H, NCH_HBPh), 3.37 (AB, $J_{AB} = 13.4$ Hz, 1H, NCH_AHPh), 3.29 (dt, $J = 12.4$, y 3.4 Hz, 1H, H-2), 3.19 (m, 1H, H-1'_A), 2.50 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-1'_B), 1.28 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, C(α)Me'), 0.97 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.94 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, C(α)Me').

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.68 (C, COO'Bu), 158.88 (C, C-4'), 145.00 (C, C_{ipso} CHPh), 143.68 (C, C1'), 140.36 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 131.02 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 130.42 - 126.58 (CH x 23 Ar), 113.43 (CH x 2, C-3'), 61.43 (CH, C-3), 55.98 (CH, C(α)), 55.68 (CH, C(α')), 55.36 (CH₃, OCH₃), 54.38 (CH₂, C-1''), 51.50 (CH₃, COOCH₃), 51.08 (CH₂, x 2, NCH₂Ph y NCH₂Ph'), 48.79, 41.12, 14.91 (CH₃, C(α)Me'), 10.21 (CH₃, C(α)Me).

IR_umáx.(película) (cm⁻¹) 1034, 1047, 1109, 1121, 1161, 1180, 1202, 1217, 1260, 1375, 1449, 1601, 1701, 2853, 2924, 3332.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₄₅H₅₃O₃N₂ [M+H]: 669.40507. Encontrado: 669.405070. $\Delta = -0,25$ ppm

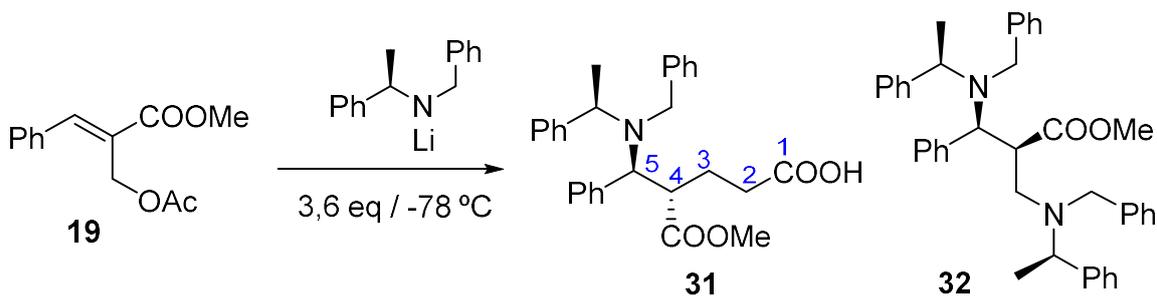
II.7.- Adición del amiduro quiral Fluorado



Sobre una disolución **3** 535,0 mg (2,021 mmol) en 10 mL de THF seco, bajo atmósfera de Ar, en un matraz de corazón, se añaden cuidadosamente 4,30 mL (1,413 mmol) de *n*-BuLi (CAS: 109-72-8, disolución comercial 1.6M en hexanos) a -78 °C, se observa que la disolución adquiere un color anaranjado. La mezcla se deja agitando durante 15 minutos a dicha temperatura. A continuación, se trasvasa a un baño de

hielo otros 15 minutos. Una vez transcurrido este tiempo se enfría la mezcla de reacción de nuevo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Paralelamente se disuelven 109,7 mg de **12** (0.415 mmol) en 5 mL de THF seco y se enfrían a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de Ar. A continuación, se adiciona la disolución del matraz de corazón vía “cánula” sobre el sustrato disuelto. Se mantiene la temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se deja agitar durante 55 minutos. Posteriormente se añaden 3 mL de cloruro amónico saturado y se deja agitar la mezcla hasta que adquiere temperatura ambiente. Se evapora el THF a presión reducida. La mezcla de reacción se extrae con AcOEt y se lava con ácido cítrico 10%, H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 435,7 mg en los que se observa los materiales de partida sin reaccionar.

II.8.- Adición del amiduro quiral a 19



Sobre una disolución (*R*)-**1**, 178,6 mg (2,742 mmol) en 5 mL de THF seco, bajo atmósfera de Ar, en un matraz de corazón, se añaden cuidadosamente 1,62 ml (2,59 mmol) de *n*-BuLi (CAS: 109-72-8, disolución comercial 1.6M en hexanos) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se observa que la disolución adquiere un color púrpura. La mezcla se deja agitando durante 15 minutos a dicha temperatura. A continuación, se trasvasa a un baño de hielo otros 15 minutos. Una vez transcurrido este tiempo se enfría la mezcla de reacción de nuevo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Paralelamente se disuelven 109,7 mg de **19** (0.415 mmol) en 5 mL de THF seco y se enfrían a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de Ar. A continuación, se adiciona la disolución del matraz de corazón vía “cánula” sobre el sustrato disuelto. Se mantiene la temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se deja agitar durante 55

minutos. Posteriormente se añaden 3 mL de cloruro amónico saturado y se deja agitar la mezcla hasta que adquiere temperatura ambiente. Se evapora el THF a presión reducida. La mezcla de reacción se extrae con AcOEt y se lava con ácido cítrico 10%, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 435,7 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex /AcOEt 9:1, se obtienen 752,3 mg de **31** (60,5 %) y 143,3 mg (31,5 %) de **32**.

31: Ácido (4*S*,5*S*)-5-(*N*-bencil(*R*)-1-feniletil)amino)-4-(metoxicarbonil)-5-fenil-pentanoico.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.4 \text{ (c 3.64, CHCl}_3\text{)}.$$

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.10-7.41 (m, 15H, ArH), 4.20 (c, 1H, *J*= 6.8 Hz, C(α)H), 3.98 (AB,1H, *J*_{AB}= 13.6 Hz, NCHH_BPh), 3.95 (d,1H, *J*= 10.8 Hz, H-5), 3.64 (AB, 1H, *J*_{AB}= 13.6 Hz, NCH_AHPh), 3.24 (s,3H, COOCH₃), 3.19 (1H, dt, *J*= 10.8 y 3.0 Hz, H-4), 2.47-2.56 (m, 1H, H-3_A), 2.05-2.25 (m,2H H-2), 1.50-1.63 (m, 1H, H- 3_B), 0.98 (d, 3H, *J*= 6.8 Hz, C(α)Me).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.3 (C, COOMe), 143.9 (C, C_{ipso}, CHPh), 142.1 (C, C_{ipso}, CHPh'), 140.2 (C, C_{ipso}, CH₂Ph), 139.8 (C, C_{ipso}, CH₂Ph'), 137.2 (C, C_{ipso}), 126.3 - 129.0 (CH x 25, Ar), 61.6 (CH, C-3) , 58.3 (CH, C(α)), 55.1 (CH, C(α)'), 54.6 (CH₂, C-1') , 52.2 (CH₂, NCH₂Ph), 51.0 (CH₃, COOMe) , 50.4 (CH₂, NCH₂Ph'), 49.8 (CH, C-2), 14.7 (CH₃, C(α)Me), 14.1 (CH₃, C(α)Me').

IR_u_{máx.} (película) (cm⁻¹): 3347, 2934, 2857, 1734, 1676, 1611, 1508, 1458, 1254, 1202, 1180, 1132, 1032, 835, 700.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₂₇H₃₀O₃N [M+Na]: Encontrada: 432.2530.
Δ= -0.74 ppm.

32: (2*R*,3*S*, α *R*, α' *R*)-3-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-2-[(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino) metil]-3-fenil-propanoato de metilo.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 20.4 \text{ (c 0.34, CHCl}_3\text{)}.$$

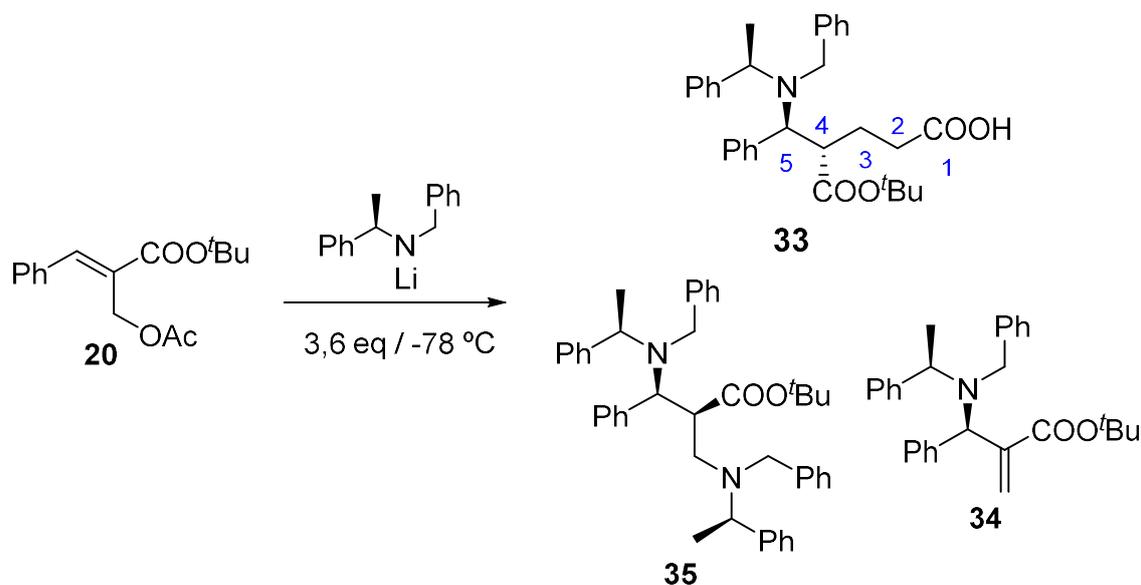
$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.36 - 7.13 (m, 25 H, ArH), , 4.03 (c, 1H, $J= 6.8$ Hz, C(α)H), 4.03 (AB, $J_{\text{AB}}= 14.0$ Hz, 1H, NCHH_BPh'), 3.81 (d, $J= 11.6$ Hz, 1H, H-3), 3.72 (c, $J= 6.8$ Hz, 1H, C(α)H'), 3.55 (s, 3H, COOMe), 3.51 (AB, $J_{\text{AB}}= 14.0$ Hz, 1H, NCH_AHPh'), 3.37 (AB, $J_{\text{AB}}= 13.8$ Hz, 1H, NCHH_BPh), 3.26 (dt, $J= 11.6$ y 3.4 Hz, 1H, H-2), 3.15 (AB, $J_{\text{AB}}= 13.8$ Hz, 1H, NCH_AHPh), 2.66 (dd, $J= 13.2$ y 11.6 Hz, 1H, H-1'B), 1.85 (dd, $J= 13.2$ y 3.4 Hz, 1H, H-1'A), 1.18 (d, $J= 6.8$ Hz, 3H, C(α)Me'), 0.80 (d, $J= 6.8$ Hz, 3H, C(α)Me).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 179.1 (C, COOH), 174.4 (C, COOMe), 144.3 (C, C_{ipso}, CHPh), 140.0 (C, C_{ipso}, CH₂Ph), 139.0 (C, C_{ipso}), 127.1-129.5 (CH_x15, Ar), 62.3 (CH, C-5), 56.1 (CH, C (α)), 51.1 (CH₃, COOMe), 50.7 (CH₂, NCH₂Ph), 48.3 (CH, C-4), 31.4 (CH₂, C-2), 25.2 (CH₂, C-3), 14.6 (CH₃, C(α)Me).

IR_{máx.} (película) (cm⁻¹): 3061, 3028, 2924, 2853, 1734, 1495, 1456, 1373, 1262, 1196, 1127, 1028, 748, 700.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₂₇H₃₀O₃N [M+Na]: Encontrada: 432.2530.
 $\Delta= -0.74$ ppm.

II.9.- Adición del amiduro quirral a 20



Sobre una disolución (*R*)-**1**, 1,88 g (8,922 mmol) en 5 mL de THF seco, bajo atmósfera de Ar, en un matraz de corazón, se añaden cuidadosamente 5,26 ml (8,423 mmol) de *n*-BuLi (CAS: 109-72-8, disolución comercial 1.6M en hexanos) a -78 °C, se observa que la disolución adquiere un color púrpura. La mezcla se deja agitando durante 15 minutos a dicha temperatura. A continuación, se trasvasa a un baño de hielo otros 15 minutos. Una vez transcurrido este tiempo se enfría la mezcla de reacción de nuevo a -78 °C. Paralelamente se disuelven 684,4 mg de **20** (2.481 mmol) en 5 mL de THF seco y se enfrían a -78 °C bajo atmósfera de Ar. A continuación, se adiciona la disolución del matraz de corazón vía “cánula” sobre el sustrato disuelto. Se mantiene la temperatura a -78 °C y se deja agitar durante 55 minutos. Posteriormente se añaden 3 mL de cloruro amónico saturado y se deja agitar la mezcla hasta que adquiere temperatura ambiente. Se evapora el THF a presión reducida. La mezcla de reacción se extrae con AcOEt y se lava con ácido cítrico 10%, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 1.135,7 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex /AcOEt 9:1, se obtienen 752,3 mg de **33** (62,3 %), 41,7 mg (3,9 %) de **34** y 216,4 mg de **35** (13,7 %).

33: Ácido (4*S*,5*S*)-5-(*N*-bencil(*R*)-1-feniletil)amino)-4-(tercbutoxicarbonil)-5-fenil-pentanoico.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -60.0 \text{ (c 1.14, CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.45-7.25 (m, 15H, ArH), 4.16 (c, 1H, $J= 6.8$ Hz, C(α)H), 4.01 (AB, 1H, $J_{\text{AB}}= 13.6$ Hz, $\text{NCHH}_\text{B}\text{Ph}$), 3.87 (d, 1H, $J= 10.8$ Hz, H-5), 3.62 (AB, 1H, $J_{\text{AB}} = 13.6$ Hz, $\text{NCH}_\text{A}\text{HPh}$), 3.09 (1H, dt, $J= 10.8$ y 3.0 Hz, H-4), 2.56-2.51 (m, 1H, H-3_A), 2.05-2.25 (m, 2H H-2), 1.63-1.51 (m, 1H, H- 3_B), 1.03 (s, 9H, COO^tBu), 0.98 (d, 3H, $J= 6.8$ Hz, C(α)Me).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 180.0 (C, COOH), 173.7 (C, COO^tBu), 144.6 (C, C_{ipso} , CHPh), 140.4 (C, C_{ipso} , CH_2Ph), 139.6 (C, C_{ipso}), 127.1-129.5 (CH x 15, Ar), , 80.7 (C, C (CH_3)₃), 62.8 (CH, C-5), 56.0 (CH, C (α)), 50.9 (CH_2 , NCH_2Ph), 49.1 (CH, C-4), 31.8 (CH_2 , C-2), 27.7 (CH_3 , C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 25.7 (CH_2 , C-3), 14.4 (CH_3 , C(α)Me).

$\text{IR}_{\text{u.máx.}}$ (película) (cm^{-1}): 700, 733, 842, 908, 1026, 1082, 1150, 1252, 1368, 1455, 1493, 1596, 1709, 1950, 2658, 2800, 2932, 2976, 3028, 3059, 3400.

E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 488.2795. Encontrada: 488.2773. $\Delta = -0.44$ ppm.

35: (2*S*,3*S*, α *R*, α' *R*)-3-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-2-[(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-metil]-3-fenil-propanoato de *terc*-butilo.

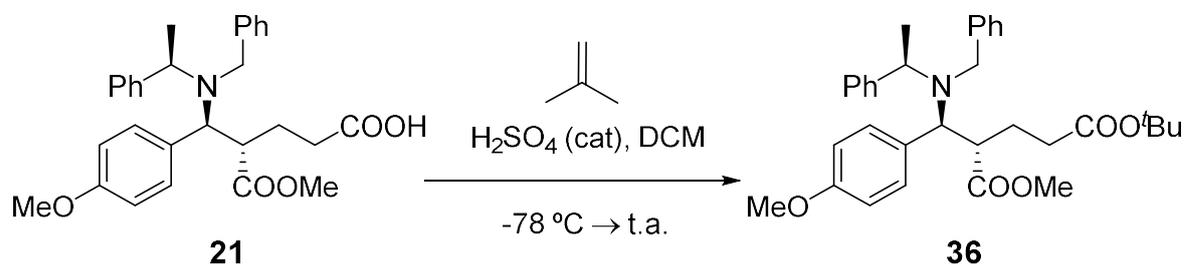
$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.27-7.51 (25H, m, ArH), 4.27 (1H, c, $J= 7.0$ Hz, C(α)H), 4.05 (1H, AB, $J_{\text{AB}}= 13.6$ Hz, $\text{NCHH}_\text{B}\text{Ph}'$), 4.02 (1H, c, $J= 7.0$ Hz, C(α)H'), 3.80 (1H, d, $J= 11.2$ Hz, H-3), 3.68 (1H, AB, $J_{\text{AB}}= 13.4$ Hz, $\text{NCHH}_\text{B}\text{Ph}$), 3.63 (1H, AB, $J_{\text{AB}}= 13.6$ Hz, $\text{NCH}_\text{A}\text{HPh}'$), 3.37 (1H, AB, $J_{\text{AB}}= 13.4$ Hz, $\text{NCH}_\text{A}\text{HPh}$), 3.29 (1H, ddd, $J= 12.4$, 11.4 y 3.4 Hz, H-2), 3.19 (1H, dd, $J= 12.8$ y 3.6 Hz, H-1'_A),

2.50 (1H, t, $J= 12.3$ Hz, H-1_B), 1.35 (3H, d, $J= 7.0$ Hz, C(α)Me'), 1.00 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.93 (3H, d, $J= 7.0$ Hz, C(α)Me).

9.2.3 Capítulo III: Ezetimiba

Ruta A: Ester metílico y grupo metoxilo.

III.1.- Obtención de éster *terc*-butílico **36**



En un tubo Schlenk se disuelven 548 mg de **21** (1,152 mmol) en 4 mL de DCM y se añaden dos gotas de H₂SO₄ concentrado. A -78°C se burbujan 3 mL de isobutileno (CAS: 115-11-7, gas). Se mantiene la agitación y se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo se disuelve el crudo de reacción en DCM y se lava con NaHCO₃ saturado y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 574 mg de crudo de reacción que se cromatografía sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 9:1 se obtienen 343 mg de **36** (56,0 %) y recuperándose 226 mg del producto de partida **21** (41,3 %).

36: (4*S*,5*S*)-5-(bencil((*R*)-1-feniletil)amino)-4-(metoxicarbonil)-5-(4-metoxifenil)-pentanoato de *terc*-butilo.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.44 - 7.22 (m, 10H, ArH), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.09 (c, *J* = 6.3 Hz, 1H, C(α)H), 3.98 (AB, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H, NCH_BHPh), 3.97 (c, *J* = 10.8 Hz, 1H, *H*-5), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.64 (AB, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H, NCH_AHPh), 3.30 (s, 3H, COOMe), 3.07 (dt, 1H, *J* = 10.8 Hz y 3.0 Hz, *H*-4), 2.71 - 2.43 (m, 1H, *H*-3_A), 2.28 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 2H, *H*-2), 1.76 - 1.48 (m, 1H, *H*-3_B), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C(α)H).

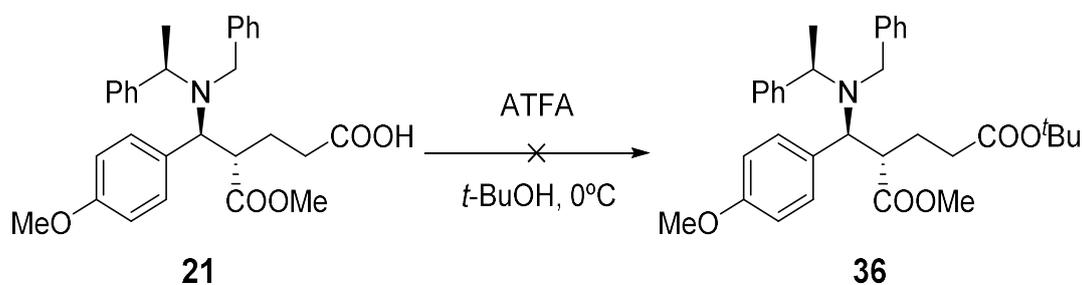
¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.75 (C, COO^tBu), 172.40 (C, COOMe), 158.93 (C, C-4'), 144.64 (C, C1'), 140.39 (C, C_{ipso}), 131.46 (C, C_{ipso} CH₂Ph),

130.40 - 126.94 (CH x 10, Ar), 113.53 (CH, C-3'), 80.20 (C, $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.91 (CH, C-5), 56.15 (CH, C(α)), 55.33 (CH₃, OCH₃), 51.32 (CH₃, COOCH₃), 50.80 (CH₂, NCH₂Ph), 48.88 (CH, C-4), 33.51 (CH₂, C-2), 29.57, (CH₂, C-3), 28.35 ((CH₃, C(\underline{C} H₃)₃), 16,14 (CH₃, C(α)Me).

IR $\nu_{\text{máx}}$. (película) (cm⁻¹): 700, 1032, 1151, 1177, 1252, 1368, 1454, 1512, 1607, 1697, 1715, 1728, 2928.

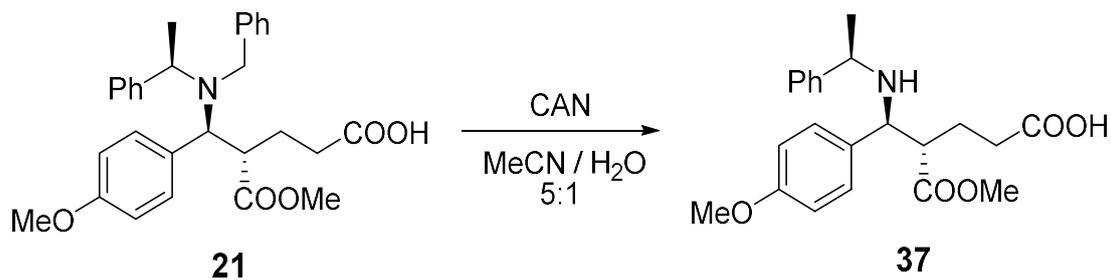
E.M.A.R., FAB, calculado para C₃₃H₄₁O₃N₂ [M+Na]: 554.28769. Encontrado: 554.287695. $\Delta = -1,43$ ppm.

III.2.- Obtención del éster *tert*-butílico 36



Sobre 200,1 mg de **9** (54,23, mmol) se añaden 0.14 mL (54,23 mmol) de ATFA (CAS: 407-25-0, líquido incoloro) y se mantienen en agitación durante 10 minutos a 0°C. Transcurrido este tiempo se añaden 0.19 mL de *t*-BuOH (2,23 mmol). Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Pasado este tiempo se añaden 5 mL de H₂O a la reacción y se extrae con DCM. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se recuperan 232 mg del material de partida **9** sin reaccionar.

III.3.- Desbencilación quimioselectiva de **21**



Sobre una disolución de **21** (86,0 mg; 0.181 mmol) en 3 mL de acetonitrilo agua 5:1 se añaden 396,5 mg (0,723 mmol) de CAN (CAS: 16774-21-3, sólido naranja). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo se añaden 6 mL de NaHCO₃ saturado y se deja agitar durante otros 30 minutos. Se extrae la mezcla de reacción con DCM. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 83,3 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 7:3 se obtienen 67,7 mg (97,2%) de **37**.

37: Ácido (4*S*,5*S*)-5-(*N*-bencil(α)-amino)-4-(metoxicarbonil)-5-(4-metoxifenil)-pentanoico.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 11.5 \text{ (c 2.08, CHCl}_3\text{)}.$$

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.40- 7.19 (m, 5H, ArH), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-3'), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-2'), 4.12 (c, $J = 6.3$ Hz, 1H, C(α)H), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.70 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-5), 3.45 (s, 3H, COOMe), 3.01 - 2.85 (m, 1H, H-4), 2.53 - 2.16 (m, 1H, H-2), 2.28 - 2.11 (m, 1H, H-3_A), 1.65 - 1.44 (m, 1H, H-3_B), 1.36 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(α)H).

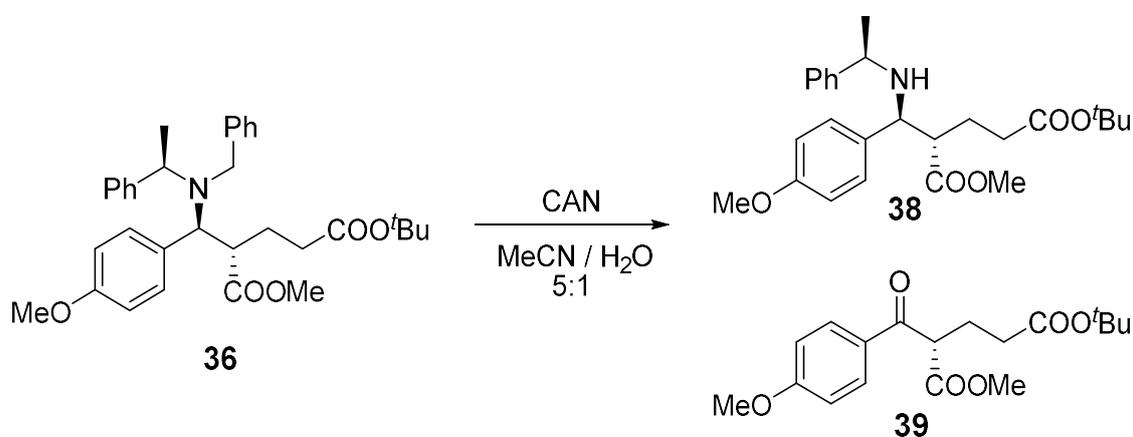
¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 177.63 (C, COOH), 173.82 (C, COOMe), 159.14 (C, C-4'), 143.46 (C, C_{ipso}), 130.75 (C, C-1'), 128.92 - 126.96 (CH x 9, Ar), 113.88 (CH, C-3'), 61.03 (CH, C-5), 55.30 (CH, C(α)), 55.19 (CH₃, OCH₃),

51.56 (CH₃, COOMe), 51.03 (CH, C-4), 32.51(CH₂, C-2), 24.58(CH₂, C-3), 20.56, 14.20 (CH₃, C(α)Me).

IR_v_{máx.} (película)(cm⁻¹): 702, 733, 831, 1034, 1136, 1180, 1211, 1252, 1306, 1356, 1400, 1508, 1611, 1701, 1719, 1730, 2953.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₂₉H₃₄NO₅ [M+H]: 476.24315. Encontrado: 476.24315. Δ = -0,10 ppm.

III.4.- Desbencilación quimioselectiva de 36



Sobre una disolución de **36** (58,3 mg; 0.124 mmol) en 12 mL de acetonitrilo agua 5:1 se añaden 211 mg (0,496 mmol) de CAN (CAS: 16774-21-3, sólido naranja). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar durante 120 minutos. Transcurrido este tiempo se añaden 5 mL de NaHCO₃ saturado y se deja agitar durante otros 15 minutos. Se extrae la mezcla de reacción con DCM. La fase orgánica, se lava con NaCl saturado, se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 62,3 mg que se cromatografía sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 7:3 se obtienen 32,2 mg de **38** (58,8%) y 11,2 mg de **39** (26,8%).

38: (4*S*,5*S*,α*R*)-5-(*N*-bencil(α)-amino)-4-(metoxicarbonil)-5-(4-metoxifenil)-pentanoato de *tert*-butilo.

[α]_D²⁰ = - 41.5 (c 1.08, CHCl₃).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.29 - 7.16 (m, 5H, ArH), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-2'), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-3'), 3.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-5), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.60 (c, *J* = 6.8 Hz, 1H, C(α)H), 3.47 (s, 3H, COOMe), 3.16- 2.97 (m, 1H, H-4), 2.83 - 2.42 (m, 1H, H-3_A), 2.35 - 2.06 (m, 2H, H-2), 2.02 - 1.80 (m, 1H, H-3_B), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.27 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, C(α)H).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.42 (C, COO^tBu), 172.42 (C, COOMe), 158.95 (C, C-4'), 146.42 (C, C_{ipso}), 133.61 (C, C1'), 128.70 - 127.10 (CH x 5, Ph), 126.85, (CH x 2, C-2') 113.87 (CH x 2, C-3'), 80.40 (C, C(CH₃)₃), 61.20 (CH, C-5), 54.69 (CH, C(α)), 55.38 (CH₃, OCH₃), 51.57 (CH₃, COOCH₃), 52.55 (CH, C-4), 33.66 (CH₂, C-2), 28.31 ((CH₃, C(CH₃)₃), 24.51, (CH₂, C-3), 22,25 (CH₃, C(α)Me).

E.M.A.R., FAB, calculado para C₂₆H₃₆NO₅ [M+H]: 442.25880. Encontrado: 442.25880. Δ = 1,58 ppm

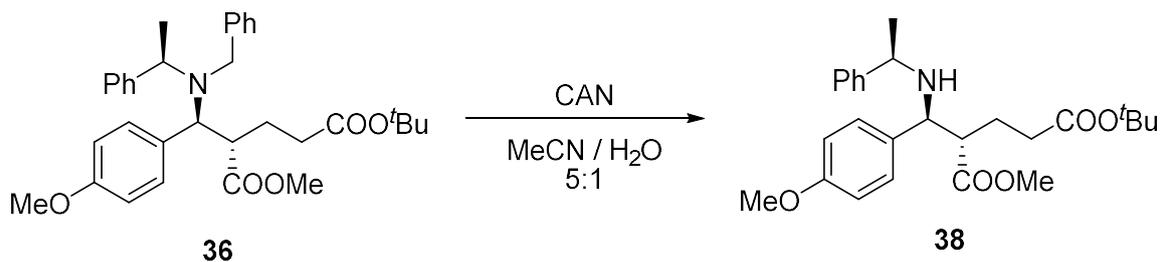
39: (4*S*)-5-oxo-4-(metoxicarbonil)-5-(4-metoxifenil)-pentanoato de *terc*-butilo.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-2'), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-3'), 3.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-5), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.60 (c, *J* = 10.8 Hz, 1H, C(α)H), 3.47 (s, 3H, COOMe), 3.16- 2.97 (m, 1H, H-4), 2.83 - 2.42 (m, 1H, H-3_A), 2.35-2.06 (m, 2H, H-2), 2.02-1.80 (m, 1H, H-3_B), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.27 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, C(α)H).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.47 (C, COO^tBu), 172.44 (C, COOMe), 159.02 (C, C-4'), 133.61 (C, C1'), 128.19, (CH x 2, C-2') 113.99 (CH x 2, C-3'), 80.61 (C, C(CH₃)₃), 61.20 (CH, C-5), 55.44 (CH₃, OCH₃), 51.70 (CH₃, COOMe), 52.55 (CH, C-4), 33.51 (CH₂, C-2), 28.28 ((CH₃, C(CH₃)₃), 23.79, (CH₂, C-3).

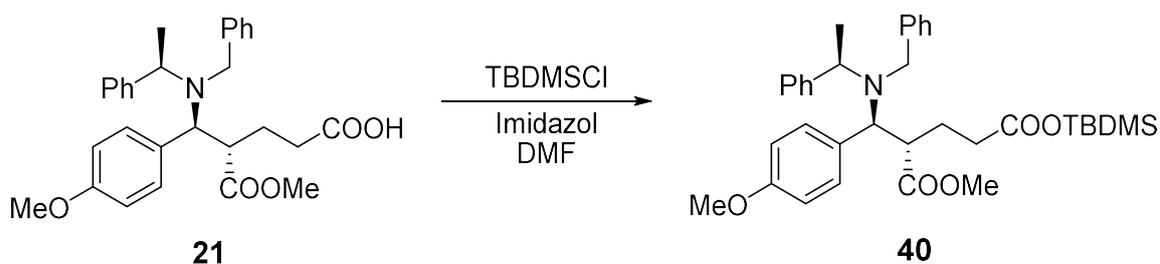
E.M.A.R., FAB, calculado para C₁₈H₂₇NO₅ [M+Na]: 360.17814. Encontrado: 360.178144. Δ = -1,79 ppm

III.5.- Desbencilación quimioselectiva de **36**



Sobre una disolución de **36** (254,9 mg; 0.479 mmol) en 18 mL de acetonitrilo agua 5:1 se añaden 819,6 mg (1,916 mmol) de CAN (CAS: 16774-21-3, sólido naranja). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo se añaden 5 mL de NaHCO₃ saturado y se deja agitar durante otros 15 minutos. Se extrae la mezcla de reacción con DCM. La fase orgánica se lava con NaCl saturado, se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 238,6 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 7:3 se obtienen 186,1 mg de **38** (88%).

III.6.- Obtención del sililéster **40**



Sobre una disolución de **21** (120,0 mg; 0.253 mmol) en 5 mL de DMF. Se añaden 31 mg (0,501 mmol) de imidazol (CAS: 288-32-4, sólido blanco) y 39 mg (0,253 mmol) de TBDMSCl (CAS: 18162-48-6, sólido incoloro). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente sellada con un tubo de cloruro cálcico durante 2 horas. Se extrae la mezcla de reacción con AcOEt y se lava con agua y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 141,3 mg de **40** (95%).

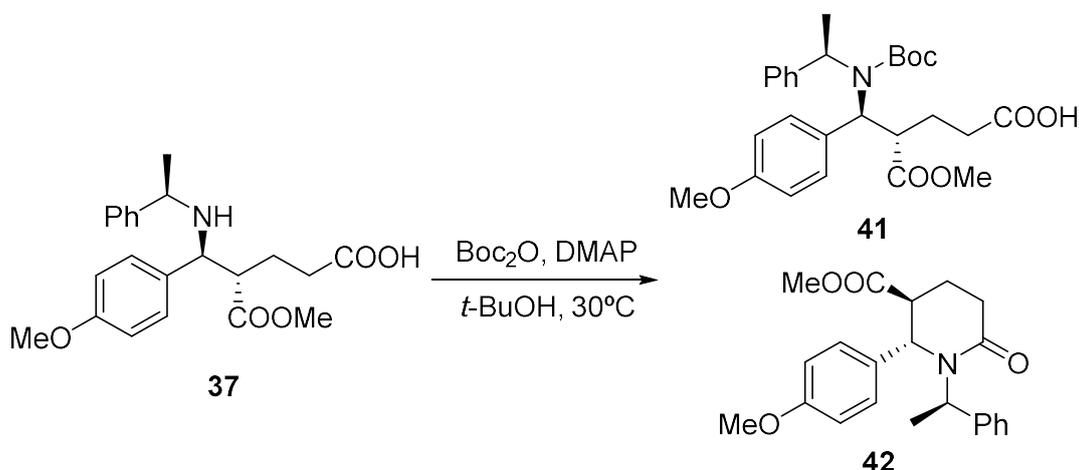
40: (4*S*,5*S*)-5-(bencil(*R*)-1-feniletíl)amino)-4-(metoxicarbonil)-5-(4-metoxifenil)-pentanoato de *terc*-butildimetilsililo.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.45 – 7.07 (m, 12H, ArH), 6.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 4.11 (c, *J* = 6.3 Hz, 1H, C(α)H), 3.98 (d, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H, NCH_BHPh), 3.91 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, *H*-5), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.64 (AB, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H, NCH_AHPh), 3.24 (s, 3H, COOMe), 3.08 (dt, 1H, *J* = 10.8 Hz y 3.0 Hz, *H*-4), 2.56 – 2.24 (m, 1H, *H*-3_A), 2.28 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 2H, *H*-2), 1.76 - 1.48 (m, 1H, *H*-3_B), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C(α)H), 0.93 (s, 9H tBu-Si), 0.28 (s, 6H; Me₂-Si).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.83 (C, COOMe), 174.83 (C, COOSiR₃), 159.02 (C, C-4'), 144.80 (C, C-1'), 140.54 (C, C_{ipso}), 131.48 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 130.29 - 127.07 (CH x 11, Ar), 113.62 (CH, C-3'), 60.69 (CH, C-5), 56.52 (CH, C(α)), 55.44 (CH₃, OMe), 51.46 (CH₃, COOCH₃), 50.93 (CH₂, NCH₂Ph), 48.92 (CH, C-4), 33.78 (CH₂, C-2), 26.02 (C, C(CH₃)₃), 25.95 (CH₃, C(CH₃)₃), 25.54 (CH₂, C-3), 14.53 (CH₃, C(α)Me) 4.41 (CH₃ x 2((CH₃)₂-Si)).

E.M.A.R., FAB, calculado para C₃₅H₄₈NO₅Si [M+H]⁺: 590.32963. Encontrado 590.32963.

III.7.- Obtención del éster *tert*-butílico



Sobre una disolución de 26.2 mg (0,068 mmol) de **37** en 2 mL de *tert*-butanol se añaden 2,5 mg (0.02 mmol) de DMAP (CAS: 1122-58-3, sólido banco) y 31,2 mg (0.02 mmol) de Boc₂O (CAS: 24424-99-5, cristales incoloros). Se deja agitar durante 48 horas a 30°C. Transcurrido ese tiempo se extrae el crudo de reacción en AcOEt y se lava con H₂O y NaCl Saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 21,5 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 9:1 se obtienen 11,8 mg de **20** (36 %) y 8,0 mg de **21**(32 %).

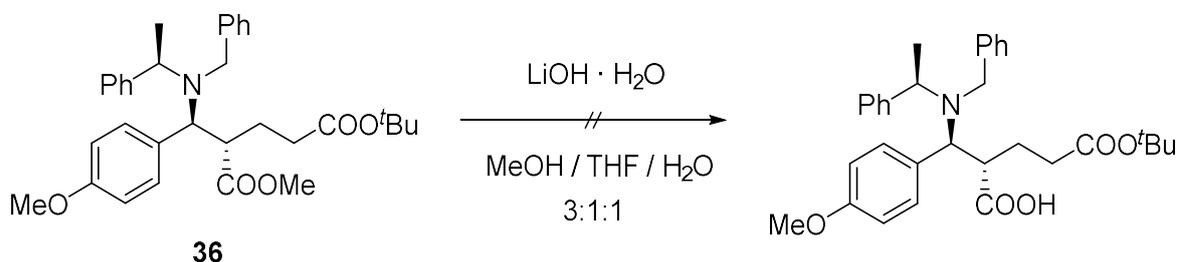
41: (4*S*,5*S*)-5-(bencil(*R*)-1-feniletil)amino)-4-(metoxicarbonil)-5-(4-metoxifenil)-pentanoato de *tert*-butilo.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.40 – 7.16 (m, 5H, ArH), 7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.09 (c, *J* = 6.3 Hz, 1H, C(α)H), 3.98 (d, *J* AB = 13.7 Hz, 1H, NCH_BHPh), 3.97 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-5), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.64 (d, *J* AB = 13.7 Hz, 1H, NCH_AHPh), 3.30 (s, 3H, COOMe), 3.07 (dt, 1H, *J* = 10.8 Hz y 3.0 Hz, H-4), 2.71 – 2.43 (m, 1H, H-3_A), 2.28 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 2H, H-2), 1.76 - 1.48 (m, 1H, H-3_B), 1.45 (s, 9H, COO^tBu), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C(α)H).

42: (4*S*,5*S*, α *R*)-6-(4-metoxifenil)-5-metoxicarbonil-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidin-2-ona.

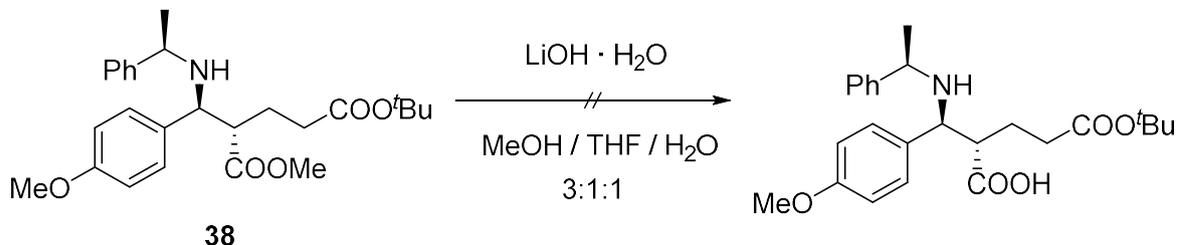
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-3'), 7.44 - 7.05 (m, 5H, ArH), 6.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2'), 5.41 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.98 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.78 (d, $J = 16.7$ Hz, 6H), 3.53 (dt, $J = 10.2, 5.1$ Hz, 1H), 2.78 - 2.53 (m, 2H), 2.25 - 2.06 (m, 2H), 1.66 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

III.8.- Saponificación de **36**



Sobre una disolución de 191,8 mg (0.361 mmol) de **36** en 12 mL de metanol, tetrahidrofurano y agua en relación 3:1:1 se añaden 242,9 mg (1,447 mmol) de $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (CAS: 1310-65-2, sólido blanco). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se añaden 5 mL de H_2O . La mezcla se acidula con HCl 1M hasta pH neutro. Se extrae la mezcla de reacción con DCM. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 186,3 mg (97,1 %) del material de partida **36**.

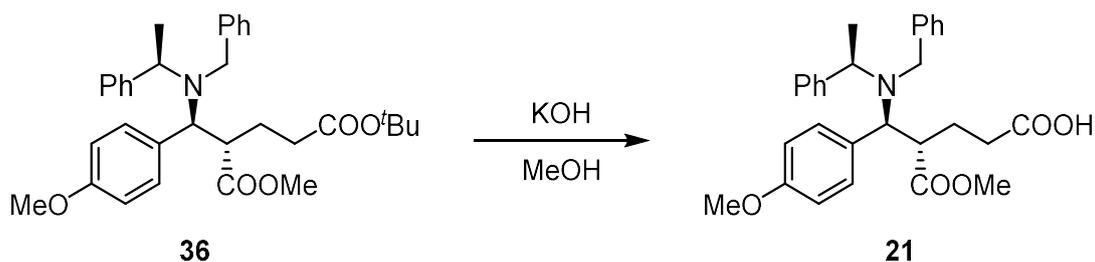
III.9.- Saponificación de **38**



Sobre una disolución de 58,3 mg (0.124 mmol) de **38** en 12 mL de metanol, tetrahidrofurano y agua en relación 3:1:1 se añaden 211 mg (0,494 mmol) de LiOH

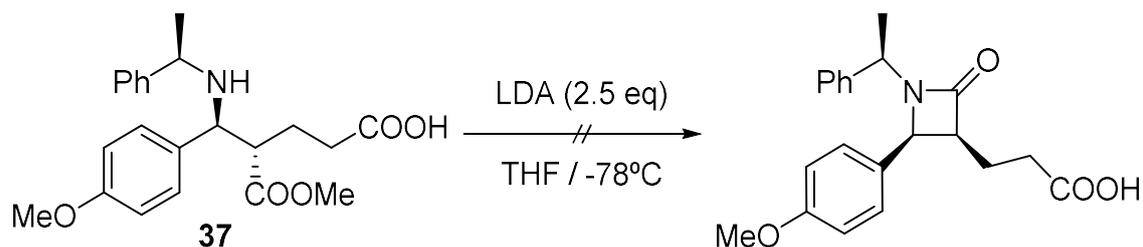
· H₂O (CAS: 1310-65-2, sólido blanco). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se añaden 5 mL de H₂O. La mezcla se acidula con HCl 1M hasta pH neutro. Se extrae la mezcla de reacción con DCM. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 62,3 mg del material de partida **38**.

III.10.- Saponificación de **36**



Sobre 58,3 mg (0.110 mmol) de **36** se añaden 3 mL de una disolución de KOH en metanol 10%. La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Tras ese tiempo se evapora el metanol y se añaden 20 mL de agua. Seguidamente se acidula hasta pH ligeramente ácido. Se extrae la mezcla de reacción con DCM. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 34,9 mg (66,7 %) de **21**.

III.11.- Obtención de la β-Lactama

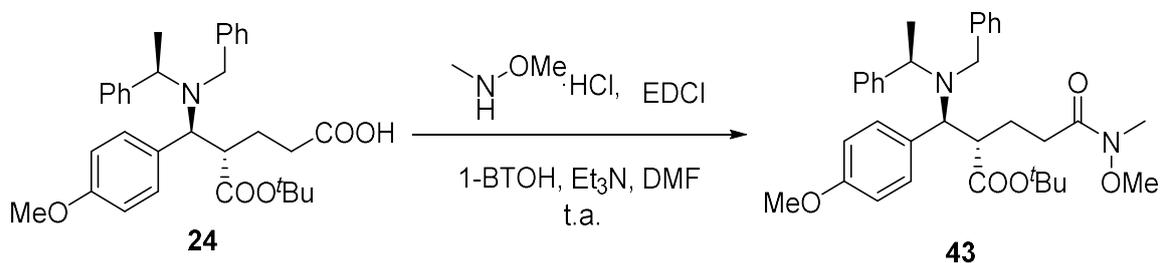


Sobre una disolución 16,6 mg (0,165 mmol) de diisopropilamina (CAS: 108-18-9, líquido incoloro) y una cantidad catalítica de 2-2'-bidipiridilo (CAS: 366-18-7, solido cristalino blanco) en 3 mL de THF anhidro, bajo atmósfera de Ar, en un matraz de corazón, se añaden cuidadosamente 103 L (0,152 mmol) de una disolución comercial de *n*-BuLi (CAS: 109-72-8, disolución comercial 1.6M en hexanos) a -78°C,

se observa que la disolución adquiere un color rojo. La mezcla se deja agitando durante de 15 min. A -78°C y se deja agitar otros 15 min en un baño de hielo. Una vez transcurrido este tiempo se enfría la mezcla de reacción de nuevo a -78°C . Paralelamente se disuelven 24,4 mg de **37** (0.06 mmol) en 3 mL de THF anhidro y se enfrían a -78°C . A continuación, se adiciona la disolución del matraz de corazón vía “cánula” sobre el sustrato disuelto. Se mantiene la temperatura a -78°C y se deja agitar durante 2.5 h. Posteriormente se añaden 5 mL de cloruro amónico saturado y se deja agitar la mezcla hasta que adquiere temperatura ambiente. Se evapora el THF a presión reducida. La mezcla de reacción se extrae con AcOEt y se lava con ácido cítrico 10%, H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 18,3 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” sin identificarse ningún producto.

Ruta B: Ester terc-butílico y metoxilo.

III.12.- Formación amida Weinreb



Se disuelven 40,1 mg (0,109 mmol) de **24** en 20 mL de DMF. Seguidamente se añaden n mg (5.13 mmol) de hidrocloreuro de *N,O*-dimetilhidroxilamina (CAS: 6638-79-5, sólido blanco), 64 μ L (0,24 mmol) de Et₃N, 79 mg (0,24 mmol) de EDCI (CAS: 25952-53-8, polvo blanco), 55.8 mg (0,24 mmol) de hidroxibenzotriazol hidrato (CAS: 123333-53-9, polvo blanco). Se mantiene la agitación durante 16 h bajo atmósfera de Ar. Se disuelve el crudo en AcOEt y se lava con porciones pequeñas de H₂O y NaCl sat. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 38,4 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 9:1 se obtienen 33,1mg de **43** (86,7%).

43: (*S*)-2-((*S*)-(bencil(*R*)-1-feniletíl)amino)(4-metoxifenil)metil)-5-(metoxi(metil)amino)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.18 (m, 12H, H-Ar), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-2'), 4.13 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, C(α)H), 3.99 (AB, *J*_{AB} = 13.6 Hz, 1H, NCH_BHPh), 3.84 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H-5), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.60 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, NCH_AHPh), 3.59 (s, 2H, NOME), 3.17(s, 3H, NMe), 3.02 (td, *J* = 11.0, 3.2 Hz, 1H, H-4), 2.67 – 2.46 (m, 2H, H-2,H-3_A), , 2.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-2)1.65 – 1.36 (m, 2H, H-3_B), 1.03 (s, 9H, COO^tBu), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C(α)H).

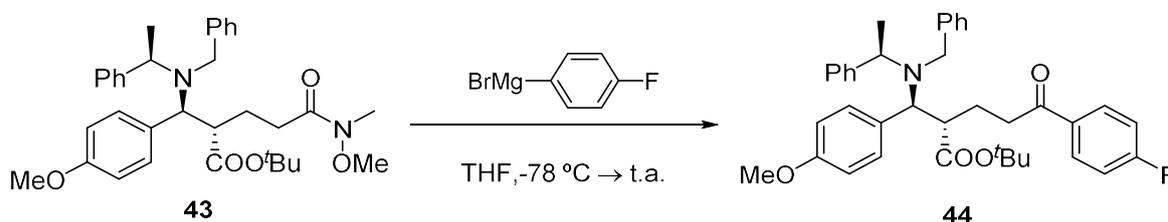
¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.73 (C, COO^tBu), 158.97 (C, C-4'), 144.67 (C, C1'), 140.58 (C, C_{ipso}), 129.45 - 126.86 (CH x 12, Ar), 113.32 (CH, C-3'),

80.09 (C, COO^tBu), 62.17 (CH, C-5), 61.31, (CH₃, NOME), 56.09 (CH, C(α)), 55.4 (CH₃, OCH₃), 50.81 (CH₂, NCH₂Ph), 49.76 (CH, C-4), 32,51 (CH₃, NMe), 29.63 (CH₂, C-2), 27.71 ((CH₃, C(C₃H₇)), 25.60 (CH₂, C-3), 14.71 (CH₃, C(α)Me).

IR_{máx.} (Película) (cm⁻¹): 700, 847, 1030, 1113, 1150, 1179, 1250, 1368, 1389, 1452, 1510, 1609, 1663, 1719, 2934, 2972.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₃₄H₄₅N₂O₅ [M+H]: 561,333397. Encontrado: 561,3349. Δ = 2,67 ppm.

III.13.- Obtención de la cetona 44



Se disuelven 195 mg de **43** (0.50 mmol) en 20 mL de THF y se enfría -78°C. bajo atmósfera de Ar se añaden se añaden 0.8 mL de bromuro de 4-fluorofenil magnesio (2.5 mmol). Se deja que la reacción adquiriera t.a. y se mantiene agitación durante 16 horas tras las que se añade NH₄Cl saturado a 0°C. Se mantiene agitación durante 15 minutos hasta que la reacción adquiere t.a. Se extrae con AcOEt y se lava con H₂O, y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente obteniéndose 1.425,6 mg de crudo de reacción que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:8/2 obteniéndose 167 mg de **44** (97%).

44: (S)-2-((S)-(bencil((R)-1-feniletíl)amino)(4-(benziloxi)fenil)metil)-5-(4-fluorofenil)-5-oxopentanoato de metilo.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (dd, J = 5.5, 8.8 Hz, 2H, Ar-F), 7.52 – 7.06 (m, 12H, H-Ar), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-2'), 4.17 (q, J = 6.9 Hz, 1H, C(α)H), 4.03 (AB, J_{AB} = 13.6 Hz, 1H, NCH_BHPh), 3.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H-5), 3.84 (s,

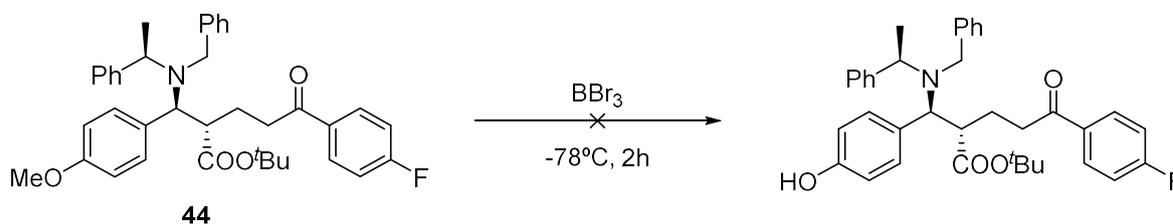
3H, OMe), 3.63 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, NCH_2HPh), 3.14 (td, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1H, H-4), 2.88 – 2.46 (m, 2H, H-2), 1.62 – 1.35 (m, 2H, H-3), 1.03 (s, 9H, COO^tBu), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{C}(\alpha)\text{H}$).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 198.19 (C, Ar-C=O), 173.2 (C, COO^tBu), 159.07 (C, C-4'), 144.70 (C, C1'), 140.50 (C, C_{ipso}), 131.86-126.96 (CH x 12, Ar), 115.94 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.5$ Hz, Ar-F), 113.45 (CH, C-3'), 80.35 (C, COO^tBu), 61.73 (CH, C-5), 56.09 (CH, $\text{C}(\alpha)$), 55.96 (CH_3 , OCH_3), 50.87 (CH_2 , NCH_2Ph), 49.21 (CH, C-4), 35.82 (CH_2 , C-2), 27.74 (CH_3 , $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 24.99 (CH_2 , C-3), 14.51 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$).

$\text{IR}_{\text{u.máx.}}$ (Película) (cm^{-1}): 700, 746, 806, 826, 843, 910, 1034, 1113, 1155, 1179, 1229, 1250, 1296, 1304, 1368, 1452, 1477, 1499, 1508, 1599, 1686, 1719, 2932, 2974.

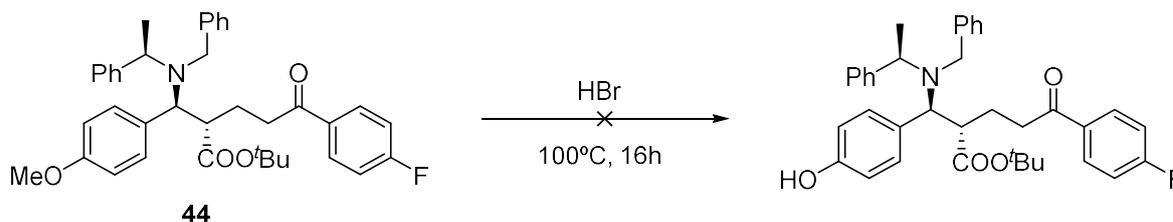
E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{F}$ $[\text{M}+\text{H}]$: 596.317064. Encontrado: 596.3183. $\Delta = 2,07$ ppm.

III.14.- Desmetilación de 44 con BBr_3



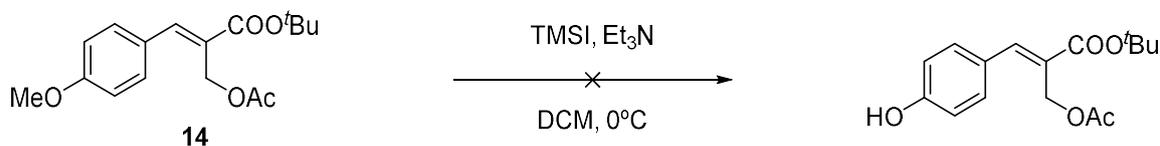
Sobre una disolución de **44** (83,1 mg, 0,139 mmol) en 10 mL de DCM La mezcla reacción se enfría a -78°C y se añaden 698 μL (0,698 mmol) de BBr_3 (CAS: 10294-33-4, disolución comercial amarillenta 1M en DCM). durante 2 h. Seguidamente se deja que la mezcla alcance t.a. y se extrae con DCM y se lava con porciones pequeñas de HCl 1M, H_2O y NaCl sat. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 80,2 mg (96,5 %) del material de partida **44** sin reaccionar.

III.15.- Desmetilación de 44 con HBr



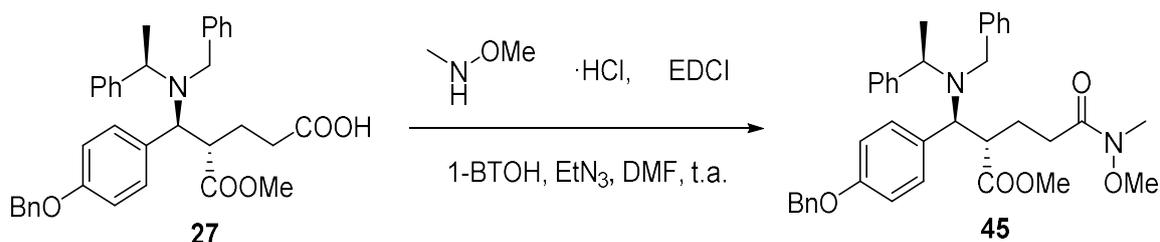
Sobre una disolución de **44** (80,2 mg, 0,108 mmol) en 10 mL de AcOH se añaden 100 μ L de HBr (CAS: 10035-10-6, disolución comercial 48% en agua). La mezcla reacción se calienta a 100°C durante 10 h. Seguidamente se enfría a t.a. y se extrae con AcOEt y se lava con porciones pequeñas de NaHCO₃ 5%, H₂O y NaCl sat. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 38,4 mg de crudo de reacción sin lograr poder identificar ningún producto de reacción.

III.16.- Desmetilación de 14 con TMSI.



Sobre una disolución de **8** (58,0 mg, 0,108 mmol) en 10 mL de DCM se añaden 79 μ L (0,57 mmol) de trietilamina (CAS: 121-44-8, líquido incoloro). La mezcla reacción se enfría a 0°C y a continuación se añaden 54 μ L (0,38 mmol) de yoduro de trimetilsililo (CAS: 16029-98-4, líquido amarillo). La mezcla de reacción se deja agitar durante 3 h a dicha temperatura. Seguidamente se añaden 2 mL de K₂CO₃ (MeOH) y se deja agitar durante otros 30 min. Se disuelve el crudo de reacción en AcOEt y se lava con H₂O con H₂O tres veces y NaCl saturado y se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 32,3 mg de los cuales no se consigue identificar ningún producto.

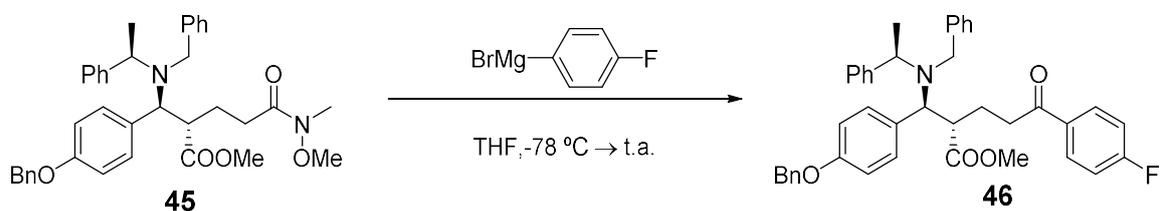
III.17.- Obtención de la amida de Weinreb



Se disuelven 567,2 mg (1,03 mmol) de **27** en 10 mL de DMF. Seguidamente se añaden 150,4 mg (1,54 mmol) de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (CAS: 6638-79-5, sólido blanco), 295,6 mg (1,54 mmol) de EDCI (CAS: 25952-53-8, polvo blanco), 208,4 mg (0,24 mmol) de hidroxibenzotriazol hidrato (CAS: 123333-53-9, polvo blanco) y 44 μ L (3,08 mmol) de Et₃N. Se mantiene la agitación durante 16 h bajo atmósfera de Ar. Se disuelve el crudo en AcOEt y se lava con porciones pequeñas de H₂O y NaCl sat. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 583,0 mg de **45** (95,3%).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.52 – 7.06 (m, 12H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-2'), 4.13 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.03 (dt, *J* = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 13.1, 7.2, 3.5 Hz, 1H), 2.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.62 – 1.35 (m, 2H), 1.03 (s, 9H), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

III.18.- Formación de la cetona **46**



Se disuelven 195 mg de **45** (0.50 mmol) en 20 mL de THF y se enfría a -78°C. Bajo atmósfera de Ar se añaden se añaden 0.8 mL de bromuro de 4-fluorofenil magnesio (2.5 mmol). Se deja que la reacción adquiera t.a y se mantiene agitación durante 16 horas tras las que se añade NH₄Cl saturado a 0°C. Se mantiene agitación

durante 15 minutos hasta que la reacción adquiere t.a. Se extrae con AcOEt y se lava con H₂O, y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente obteniéndose 1.425,6 mg de crudo de reacción que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:8/2 obteniéndose 167 mg de **46** (97%).

46: (*S*)-2-((*S*)-(bencil(*R*)-1-feniletil)amino)(4-(benziloxi)fenil)metil)-5-(4-fluorofenil)-5-oxopentanoato de metilo.

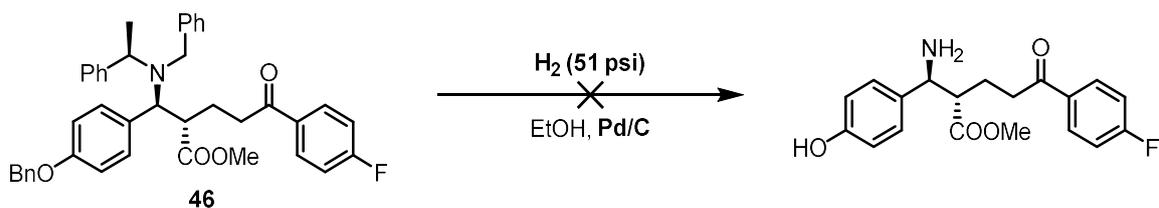
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.88 (dd, *J* = 5.5, 8.9 Hz, 2H, H-2''), 7.54 – 7.16 (m, 14 H, Ar-H), 6.79 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H, H-3'), 5.10 (s, 2H, -OBn), 4.16 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, C(α)), 4.00 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H-5), 3.65 (AB, *J*_{AB} = 13.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H, COOMe), 2.71 – 2.48 (m, 2H, H-3), 1.94 – 1.83 (m, 2H, H-2), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C(α)Me).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 198.39 (C, C-1), 175.27 (C, COOMe), 158.23 (C, C-4'), 144.66 (C, C-1'), 140.41 (C, C_{ipso}), 137.16 (C, C_{ipso}), 133.48 (C, C-1''), 131.84 (C, C_{ipso}), 131.05 - 127.05 (CH x 13, CH-Ar), 115.79 (CH-d, *J*_{C-F} = 21.3 Hz, C-3''), 114.61 (CH, C-3'), 70.25 (CH₂, O-CH₂-Ph), 61.33 (CH, C-5), 56.18 (CH, C(α)), 51.62, 50.87 (CH₂, NCH₂Ph), 48.51 (CH, C-4), 35.64 (CH₂, C-2), 24.48 (CH₂, C-3), 14.78 (CH₃, C(α)Me).

IR_u_{máx.} (Película) (cm⁻¹): 563, 700, 748, 835, 1086, 1117, 1198, 1298, 1410, 1452, 1599, 1686, 1719, 2976, 3030, 3431.

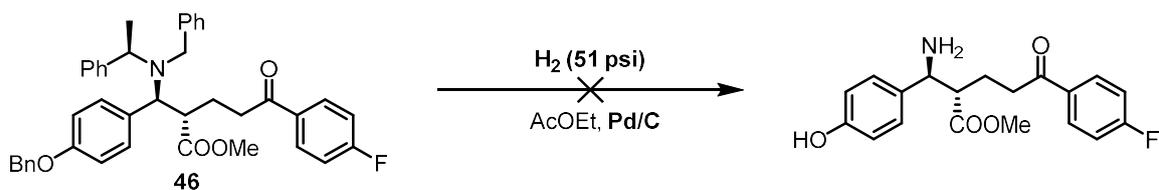
E.M.A.R., FAB, calculado para C₄₄H₄₇NO₄F [M+H]: 672,348364. Encontrado: 672,3483. Δ = -0,39 ppm.

III.19.- Desbencilación de **46**



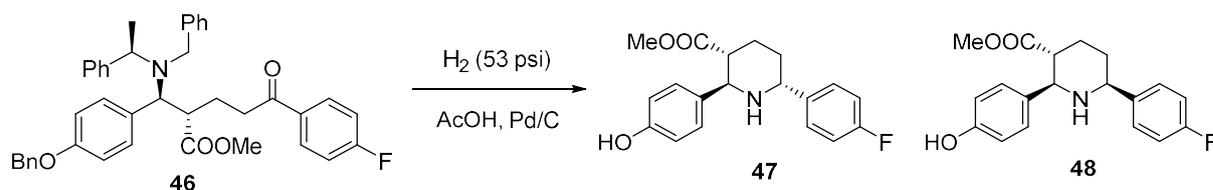
Sobre una disolución 87,0 mg de **46** (0.138 mmoles) en 1 mL de EtOH se adicionan 38 mg de Pd-C 30% (CAS: 7440-05-3, polvo negro). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (51 psi) a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se filtra a través de Celita y sílice, lavándose con EtOH. Se evapora el disolvente, obteniéndose 84,3 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Recuperándose 64,3 mg (73,9 %) del material de partida sin reaccionar.

III.20.- Desbencilación de **46**



Sobre una disolución 64,3 mg de **46** (0.102 mmoles) en 1 mL de EtOH se adicionan 38 mg de Pd-C 30% (CAS: 7440-05-3, polvo negro). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (52 psi) a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se filtra a través de Celita y sílice, lavándose con EtOH. Se evapora el disolvente, obteniéndose 61,8 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Recuperándose 58,9 mg (91,6 %) del material de partida sin reaccionar.

III.21.- Desbencilación de **46**



Sobre una disolución 156,2 mg de **46** (0.061 mmoles) en 1 mL de AcOH glacial se adicionan 28,1 mg de Pd-C 30% (CAS: 7440-05-3, polvo negro). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (53 psi) a temperatura ambiente durante 74 horas. A continuación, se filtra a través de Celita y sílice, lavándose con AcOH glacial y AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO₃ 10%, H₂O y NaCl saturado, se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 64,3 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 9:1 se obtienen 48,6 mg de **47** (50,0 %) y **48** (18,0 %).

47: (2*R*,3*R*,6*R*)-6-(4-fluorofenil)-2-(4-hidroxifenil) piperidin-3-carboxilato de metilo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.37 (dd, *J* = 5.6, 8.5 Hz, 2H, H-3''), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-2'), 6.97 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-2''), 6.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-3'), 3.94 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-2), 3.85 (dd, *J* = 2.4, 11.3 Hz, 1H, H-6), 3.49 (s, 3H, COOMe), 2.71 (ddd, *J* = 3.8, 10.1, 12.3 Hz, 1H, H-3), 2.17 (dt, *J* = 3.5, 10.6 Hz, 1H), 1.88 (ddt, *J* = 3.7, 6.6, 12.6 Hz, 2H, H-4_A), 1.62 (qtd, *J* = 4.0, 13.3, 13.8 Hz, 1H, 4_B).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.57 (C, COOMe), 164.66 (C, C-4''), 156.09 (C, C-4'), 140.13 (C-d, *J*_{C-F} = 21.5 Hz, C-3''), 133.26 (C, C-1'), 128.86 (CH, Ar), 128.61 (CH, Ar), 128.45 (CH, Ar), 115.40 (CH d, *J*_{C-F} = 21.5 Hz, C-3''), 115.21 (CH, C-3'), 63.88 (CH, C-6), 61.71 (CH, C-2), 51.94 (CH₃, COOMe), 49.88 (CH, C-3), 33.47 (CH₂, C-5), 29.50 (CH₂, C-4).

IR_{u.máx.} (Película) (cm⁻¹): 538, 833, 1094, 1157, 1169, 1223, 1265, 1368, 1437, 1510, 1599, 1614, 1717, 1732, 2949, 3397.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₁₉H₂₁NO₃F [M+H]: 330.1497. Encontrado: 330.149998. Δ = -0.90 ppm.

48: (2*R*,3*R*,6*S*)-6-(4-fluorofenil)-2-(4-hidroxifenil)piperidin-3-carboxilato de metilo.

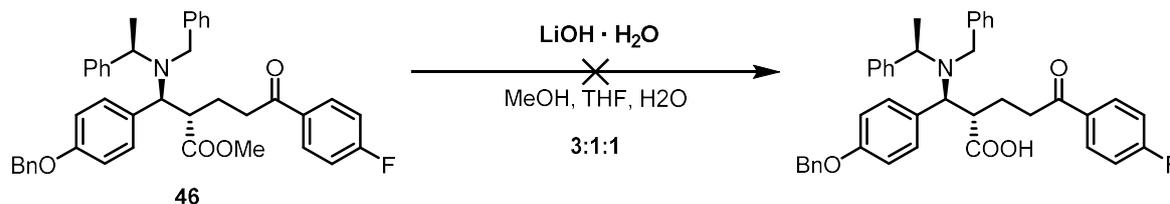
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.37 (dd, *J* = 5.6, 8.5 Hz, 2H, H-3''), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-2'), 6.97 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-2''), 6.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-3'), 3.94 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-2), 3.85 (dd, *J* = 2.4, 11.3 Hz, 1H, H-6), 3.49 (s, 3H, COOMe), 2.71 (ddd, *J* = 3.8, 10.1, 12.3 Hz, 1H, H-3), 2.17 (dt, *J* = 3.5, 10.6 Hz, 1H), 1.88 (ddt, *J* = 3.7, 6.6, 12.6 Hz, 2H, H-4_A), 1.62 (qd, *J* = 4.0, 13.3, 13.8 Hz, 1H, 4_B).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.47 (C, COOMe), 164.65 (C, C-4''), 159.78 (C, C-4'), 139.99 (C-d, *J*_{C-F} = 21.5 Hz, C-3''), 133.30 (C, C-1'), 128.85 (CH, Ar), 128.65 (CH, Ar), 128.49 (CH, Ar), 115.60 (CH d, *J*_{C-F} = 21.5 Hz, C-3''), 115.26 (CH, C-3'), 63.88 (CH, C-6), 61.09 (CH, C-2), 51.50 (CH₃, COOMe), 44.24 (CH, C-3), 29.02 (CH₂, C-5), 28.20 (CH₂, C-4).

IR_{u.máx.} (Película) (cm⁻¹): 538, 833, 1094, 1157, 1169, 1223, 1265, 1366, 1440, 1512, 1599, 1614, 1718, 1732, 2949, 3397.

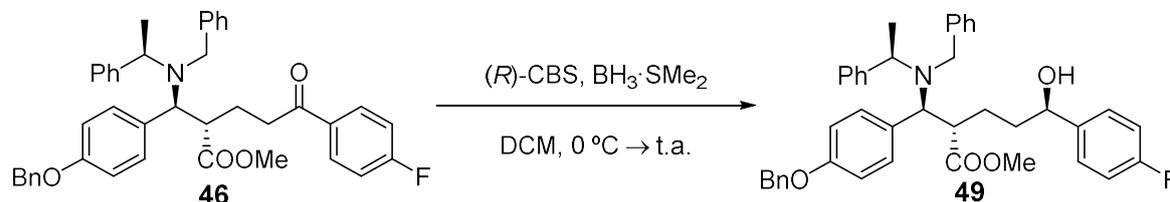
E.M.A.R., FAB, calculado para C₁₉H₂₁NO₃F [M+H]: 330.1497. Encontrado: 330.149998. Δ = -0.90 ppm.

III.22.- Saponificación de 46



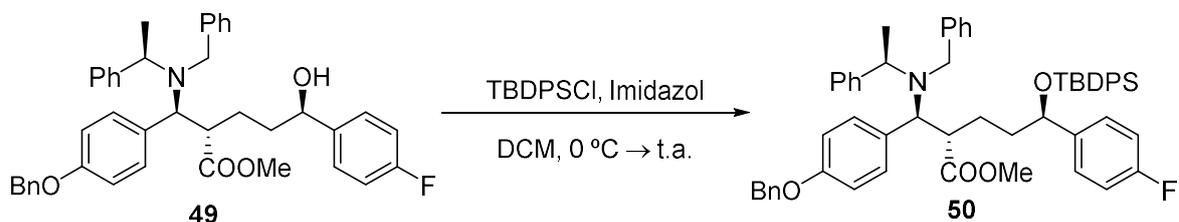
Sobre una disolución de 48,2 mg (0.361 mmol) de **46** en 12 mL de metanol, tetrahidrofurano y agua en relación 3:1:1 se añaden 12.85 mg (1,447 mmol) de $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (CAS: 1310-65-2, sólido blanco). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se añaden 5 mL de H_2O . La mezcla se acidula con HCl 1M hasta $\text{pH} = 3$. Se extrae la mezcla de reacción con DCM . La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 46,3 mg (97,1 %) del material de partida **46** sin reaccionar.

III.23.- Reducción enantioselectiva de la cetona 46



Se disuelve (R) -(+)-2-Metil-CBS-oxazaborolidina (CAS: 112022-83-0, sólido amarillo) (0.50 mmol) en 20 mL de DCM a -5°C y se añaden 0.8 mL $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (CAS: 13292-87-0, disolución comercial 5M en THF). A esta mezcla se le añade cuidadosamente 60,3 mg (0,975 mmol) de **46** disuelto en 5 mL de DCM . Se elimina el baño y se deja agitar la reacción a t.a. durante 3 h. Seguidamente se añaden 2 mL de una disolución saturada de K_2CO_3 , se extrae con AcOEt y se lava la fase orgánica con H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 63,4 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hexano/ AcOEt 7:3 se obtienen 60,1 mg (99,3 %) de **49**.

49: (*S*)-2-((*S*)-(bencil(*R*)-1-feniletil)amino)(4-(benziloxi)fenil)metil)-5-(4-fluorofenil)-5-hidroxipentanoato de metilo.



Sobre una disolución de **49** (120,0 mg; 0.253 mmol) en 5 mL de DMF. Se añaden 31 mg (0,501 mmol) de imidazol (CAS: 288-32-4, sólido blanco) y 39 mg (0,253 mmol) de TBDMSCl (CAS: 18162-48-6, sólido incoloro). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente sellada con un tubo de cloruro cálcico durante 2 horas. Se extrae la mezcla de reacción con AcOEt y se lava con agua y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 141,3 mg de **50** (95%).

50: (2*S*,5*R*)-2-((*S*)-(bencil(*R*)-1-feniletil)amino)(4-(benciloxi)fenil)metil)-5-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-(4-fluorofenil)pentanoato de metilo

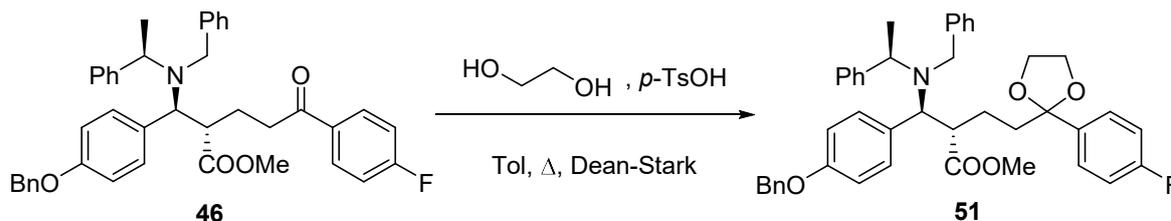
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.88 (dd, *J* = 5.5, 8.9 Hz, 2H, H-2''), 7.54 – 7.16 (m, 14 H, Ar-H), 6.79 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H, H-3'), 5.10 (s, 2H, -OBn), 4.16 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, C(α)), 4.00 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H-5), 3.65 (AB, *J*_{AB} = 13.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H, COOMe), 2.71 – 2.48 (m, 2H, H-3), 1.94 – 1.83 (m, 2H, H-2), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C(α)Me).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 198.39 (C, C-1), 175.27 (C, COOMe), 158.23 (C, C-4'), 144.66 (C, C-1'), 140.41 (C, C_{ipso}), 137.16 (C, C_{ipso}), 133.48 (C, C-1''), 131.84 (C, C_{ipso}), 131.05 - 127.05 (CH x 13, CH-Ar), 115.79 (CH-d, *J*_{C-F} = 21.3 Hz, C-3''), 114.61 (CH, C-3'), 70.25 (CH₂, O-CH₂-Ph), 61.33 (CH, C-5), 56.18 (CH, C(α)), 51.62, 50.87 (CH₂, NCH₂Ph), 48.51 (CH, C-4), 35.64 (CH₂, C-2), 24.48 (CH₂, C-3), 14.78 (CH₃, C(α)Me).

$\text{IR}_{\text{máx.}}$ (Película) (cm^{-1}): 563, 700, 748, 835, 1086, 1117, 1198, 1298, 1410, 1452, 1599, 1686, 1719, 2976, 3030, 3431.

E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{NO}_4\text{F}$ $[\text{M}+\text{H}]$: 672,348364. Encontrado: 672,3483. $\Delta = -0,39$ ppm.

III.24.- Protección de 46 como acetal



Se disuelve **46** en tolueno seco y se añade etilenglicol (CAS: 107-21-1, líquido incoloro) y *p*-TsOH monohidrato (CAS: 6192-52-5, sólido blanco cristalino) en una trampa Dean-Stark. Se mantiene agitando la mezcla a reflujo vigoroso durante 6h. Transcurrido ese tiempo se deja que la reacción adquiera t.a. y se lava con NaOH 1M, H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 43,4 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hexano/AcOEt 7:3 se obtienen 40,2 mg 100% de **51**.

51: (*S*)-2-((*S*)-(bencil(*R*)-1-feniletil)amino)(4-(benziloxi)fenil)metil)-4-(2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il)butanoato de metilo.

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.88 (dd, $J = 5.5, 8.9$ Hz, 2H, H-2’), 7.54 – 7.16 (m, 14 H, Ar-H), 6.79 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H, H-3’), 5.10 (s, 2H, -OBn), 4.16 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, C(α)), 4.00 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H-5), 3.65 (AB, $J_{AB} = 13.6$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H, COOMe), 2.71 – 2.48 (m, 2H, H-3), 1.94 – 1.83 (m, 2H, H-2), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, C(α)Me).

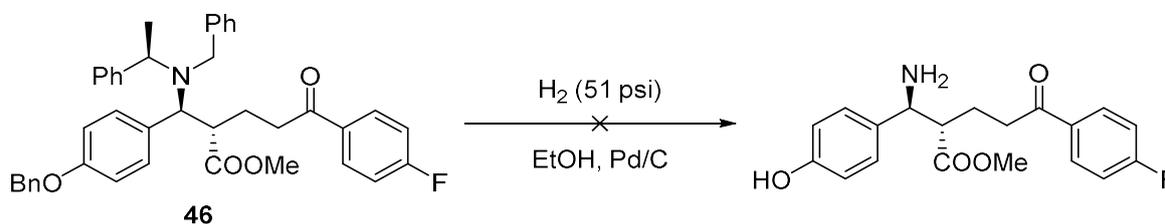
$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 198.39 (C, C-1), 175.27 (C, COOMe), 158.23 (C, C-4’), 144.66 (C, C-1’), 140.41 (C, C_{ipso}), 137.16 (C, C_{ipso}), 133.48 (C, C-1’), 131.84 (C, C_{ipso}), 131.05 - 127.05 (CH x 13, CH-Ar), 115.79 (CH-d, $J_{C-F} = 21.3$

Hz, C-3''), 114.61 (CH, C-3'), 70.25 (CH₂, O-CH₂-Ph), 61.33(CH, C-5), 56.18 (CH, C(α)), 51.62, 50.87 (CH₂, NCH₂Ph), 48.51 (CH, C-4), 35.64 (CH₂, C-2), 24.48 (CH₂, C-3), 14.78 (CH₃, C(α)Me).

IR_ν_{máx.} (Película) (cm⁻¹): 563, 700, 748, 835, 1086, 1117, 1198, 1298, 1410, 1452, 1599, 1686, 1719, 2976, 3030, 3431.

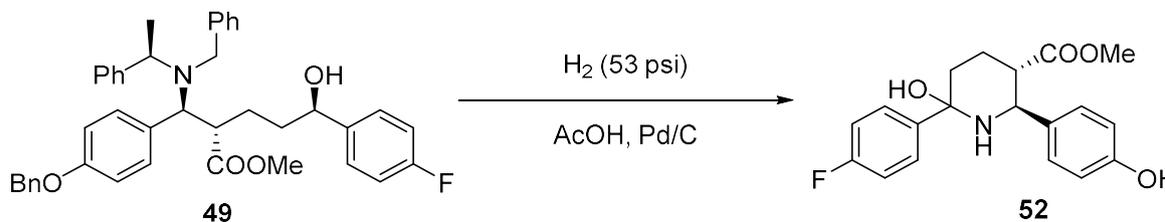
E.M.A.R., FAB, calculado para C₄₄H₄₇NO₄F [M+H]: 672,348364. Encontrado: 672,3483. Δ = -0,39 ppm.

III.25.- Desbencilación de 46



Sobre una disolución 87,0 mg de **46** (0.2 mmoles) en 1 mL de EtOH se adicionan 38 mg de Pd-C 30% (CAS: 7440-05-3, polvo negro) (CAS: 7440-05-3, polvo negro). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (51 psi) a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se filtra a través de Celita y sílice, lavándose con EtOH. Se evapora el disolvente, obteniéndose 64,3 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Recuperándose el material de partida sin reaccionar.

III.26.- Desbencilación de 49

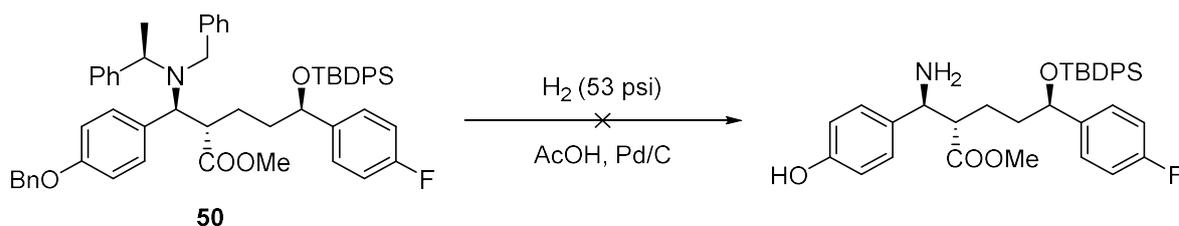


Sobre una disolución 56,2 mg de **49** (0.061 mmoles) en 1 mL de AcOH glacial se adicionan 28,1 mg de Pd-C 30% (CAS: 7440-05-3, polvo negro). La mezcla se agita

bajo atmósfera de hidrógeno (53 psi) a temperatura ambiente durante 74 horas. A continuación, se filtra a través de Celita y sílice, lavándose con AcOH glacial y AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO₃ 10%, H₂O y NaCl saturado, se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 64,3 mg que se cromatografía sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 9:1 se obtienen 48,6 mg de **52** (84,5 %).

52: (2*S*,3*S*)-2-(4-(benziloxi)fenil)-6-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-piperidin-3-carboxilato de metilo.

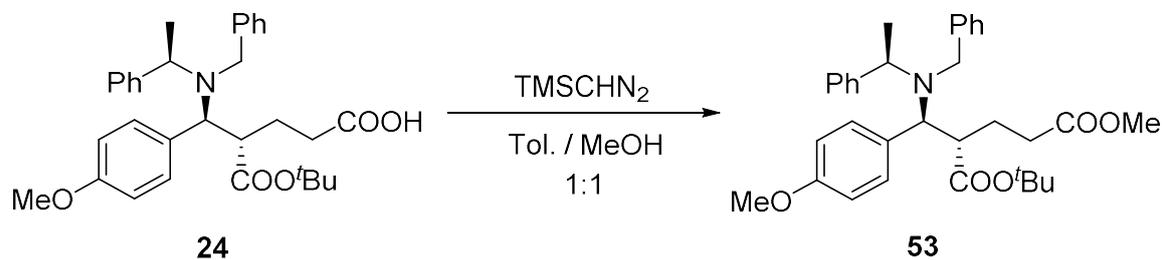
III.27.- Desbencilación de **50**



Sobre una disolución 56,2 mg de **50** (0.061 mmoles) en 1 mL de AcOH glacial se adicionan 28,1 mg de Pd-C 30% (CAS: 7440-05-3, polvo negro). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (53 psi) a temperatura ambiente durante 74 horas. A continuación, se filtra a través de Celita® y sílice, lavándose con AcOH glacial y AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO₃ 10%, H₂O y NaCl saturado, se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 64,3 mg que se cromatografía sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 9:1 se obtienen 48,6 mg del material de partida sin reaccionar (84,5 %).

Ruta C: Ester *terc*-butílico y bencilo

III.28.- Obtención de éster metílico 53



Sobre una disolución de **24** (57,6 mg; 0,111 mmol) en 2 mL de tolueno-metanol 1:1 se añaden 90 μl (0,183 mmol) de trimetilsilildiazometano (CAS: 18107-18-1, disolución comercial 2M en hexanos, amarilla). La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporan los compuestos volátiles aislándose 59,1 mg de **53** (99,8%).

53: (4*S*,5*S*)-5-(bencil(*R*)-1-feniletil)amino)-4-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(4-metoxifenil)-pentanoato de metilo.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -54.3$ (c 1.02, CHCl_3).

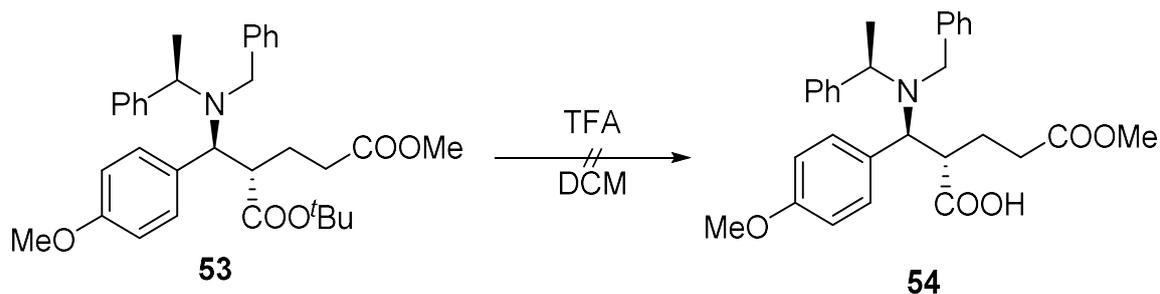
$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.58 - 7.02 (m, 12H, ArH), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-3'), 4.14 (c, $J = 6.5$ Hz, 1H, C(α)H), 3.97 (AB, $J_{\text{AB}} = 13.7$ Hz, 1H, $\text{NCH}_\text{B}\text{HPh}$), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.82 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, H-5), 3.66 (AB, $J_{\text{AB}} = 13.7$ Hz, 1H, $\text{NCH}_\text{A}\text{HPh}$), 2.98 (td, $J = 11.0, 3.0$ Hz, 1H, H-4), 2.71 - 2.43 (m, 1H, H-3_A), 2.28 - 2.11 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 2H, H-2), 1.76 - 1.48 (m, 1H, H-3_B), 1.02 (s, 9H, ^tBu), 0.97 (s, 3H, C(α)H).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.72 (C, COOMe), 173.43 (C, COO ^tBu), 159.03 (C, C-4'), 144.61 (C, C1'), 140.44 (C, C_{ipso}), 131.80 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 131.71 - 126.89 (CH x 11, Ar), 113.36 (CH, C-3'), 80.32, (C, C(CH₃)₃) 62.55 (CH, C-5), 56.33 (CH, C(α)), 55.94 (CH₃, OCH₃), 51.66 (CH₃, COOMe), 50.80 (CH₂, NCH₂Ph), 49.39 (CH, C-4), 31.75 (CH₂, C-2), 27.69 (CH₃, C(CH₃)₃), 25.93 (CH₂, C-3), 14.55 (CH₃, C(α)Me).

$\text{IR}_{\text{máx.}}$ (película) (cm^{-1}): 700.16, 1031.92, 1151.50, 1176.58, 1251.80, 1367.53, 1454.33, 1512.19, 1606.70, 1697.36, 1714.72, 1728.22, 2927.94

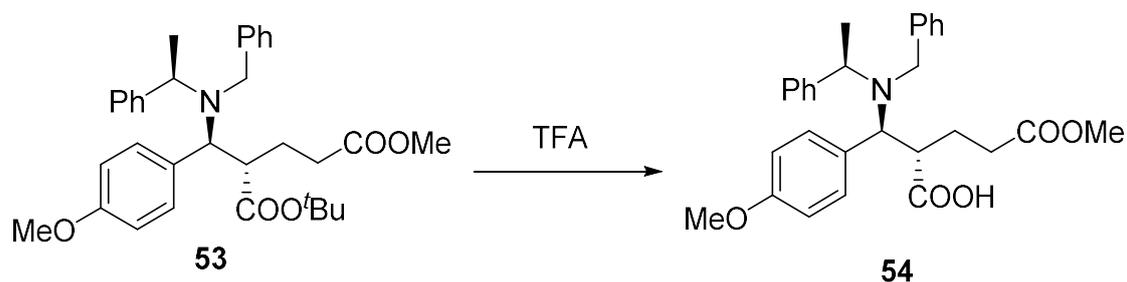
E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 554.28769. Encontrado: 554.287695. $\Delta = 1,63$ ppm.

III.29.- Obtención del β -aminoácido **54**



Sobre una disolución de **53** (40,1 mg; 0,091 mmol) en 0,5 mL DCM. Se añaden 0.5 mL de ácido trifluoroacético (CAS: 76-05-1, líquido incoloro) y deja agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Transcurrido este tiempo se evaporan los compuestos volátiles. Se disuelve el crudo en AcOEt y se lava con NaHCO_3 5% y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 40,1 mg del material de partida **53** sin reaccionar.

III.30.- Obtención del β -aminoácido **54**



Sobre 50,2 mg de **53** (0,094 mmol) se añaden 0.9 mL de ácido trifluoroacético (CAS: 76-05-1, líquido incoloro) y deja agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Transcurrido este tiempo se evaporan los compuestos volátiles. Se disuelve el crudo en AcOEt y se lava con NaHCO_3 5% y NaCl saturado. La fase

orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 42,5 mg de **54** (94,6 %).

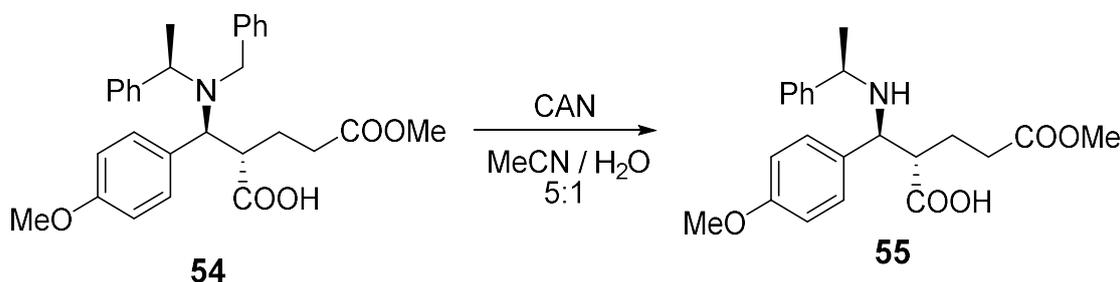
54: Ácido (4*S*,5*S*, α *R*)-5-(*N*- α -metilbencilamino)-4-(carboxi)-5-(4-metoxifenil)-pentanoato de metilo.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 17.7 \text{ (c 1.27, CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.58 - 7.02 (m, 12H, ArH), 6.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-2'), 4.36 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H, C(α)H), 4.11 (AB, $J_{\text{AB}} = 13.7$ Hz, 1H, $\text{NCH}_\text{B}\text{HPh}$), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.62 (s, 3H, COOMe), 3.62 (AB, $J_{\text{AB}} = 13.7$ Hz, 1H, $\text{NCH}_\text{A}\text{HPh}$), 2.98 (td, $J = 11.0, 3.0$ Hz, 1H, H-4), 2.71 - 2.43 (m, 1H, H-3_A), 2.28 - 2.11 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 2H, H-2), 1.76 - 1.48 (m, 1H, H-3_B), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C(α)H).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.22 (C, COOH), 174.13 (C, COOMe), 159.77 (C, C-4'), 144.61 (C, C1'), 137.72 (C, C_{ipso}), 131.12 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 129.00 - 127.79 (CH x 5, Ar), 114.28 (CH, C-3'), 62.55 (CH, C-5), 57.16 (CH, C(α)), 55.43 (CH₃, OCH₃), 51.69 (CH₃, COOMe), 50.80 (CH₂, NCH₂Ph), 49.39 (CH, C-4), 32.15 (CH₂, C-2), 24.56 (CH₂, C-3), 14.42 (CH₃, C(α)Me).

III.31.- Desbencilación quimioselectiva de **54**



Sobre una disolución de **54** (58,3 mg; 0.124 mmol) en 12 mL de acetonitrilo agua 5:1 se añaden 211 mg (0,498 mmol) de CAN (CAS: 16774-21-3, sólido naranja). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo se añaden 5 mL de NaHCO_3 saturado

y se deja agitar durante otros 15 minutos. Se extrae la mezcla de reacción con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 62,3mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 7:3 se obtienen 40,2 mg de **55** (84,0 %)

55: (4*S*,5*S*, α *R*)-5-(*N*- α -metilbencilamino)-4-(carboxi)-5-(4-metoxifenil)-pentanoato de metilo.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 19.5 \text{ (c 1.12, CHCl}_3\text{)}.$$

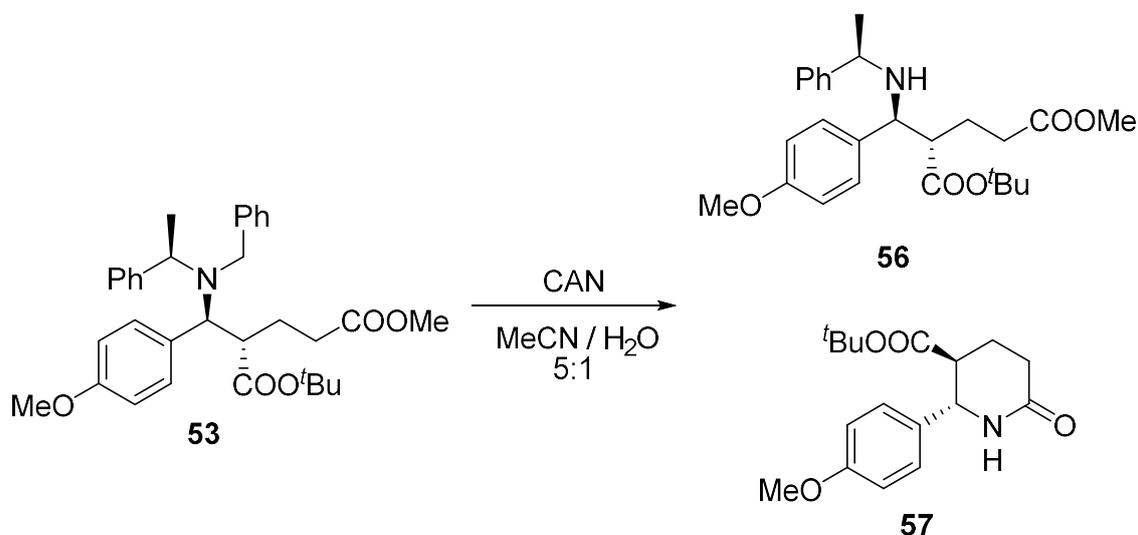
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.49 - 7.00 (m, 12H, ArH), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-2'), 4.53 (c, $J = 6.8$ Hz, 1H, C(α)H), 3.83 (AB, $J_{\text{AB}} = 13.7$ Hz, 1H, NCH_BHPh), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.62 (s, 3H COOMe), 3.52 (AB, $J_{\text{AB}} = 13.7$ Hz, 1H, NCH_AHPh), 2.98 (td, $J = 11.0, 3.0$ Hz, 1H), H-4), 2.71 - 2.43 (m, 1H, H-3_A), 2.28 - 2.11 (m, 1H, 2), 2.27 (dd, $J = 11.3, 7.1$ Hz, 2H, H-2), 1.69 - 1.51 (m, 1H, H-3_B), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C(α)H).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.22 (C, COOH), 174.12 (C, COOMe), 159.77 (C, C-4'), 144.61 (C, C1'), 140.44 (C, C_{ipso}), 131.80 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 131.71 - 127.79 (CH x 9, Ar), 114.27 (CH, C-3'), 60.63 (CH, C-5), 57.16 (CH, C(α)), 55.43 (CH₃, OCH₃), 51.69 (CH₃, COOMe), 50.80 (CH₂, NCH₂Ph), 49.39 (CH, C-4), 32.15 (CH₂, C-2), 24.56 (CH₂, C-3), 14.41 (CH₃, C(α)Me).

IR $\nu_{\text{máx}}$. (Película) (cm⁻¹): 702, 733, 831, 1034, 1180, 1211, 1252, 1306, 1400, 1508, 1611, 1701, 1719, 1730, 2837, 2953.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₂₂H₂₇NO₅Na [M+Na]: 408.1781. Encontrado: 408.1777. $\Delta = -1.09$ ppm

III.32 Monodesbencilación de **53**



Sobre una disolución de **53** (83,9 mg; 0.158 mmol) en 3 mL de acetonitrilo agua 5:1 se añaden 346,1 mg (0,632 mmol) de CAN (CAS: 16774-21-3, sólido naranja). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo se añaden 5 mL de NaHCO₃ saturado y se deja agitar durante otros 15 minutos. Se extrae la mezcla de reacción con AcOEt y se lava con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 62,3 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 7:3 se obtienen 46,7 mg de **56** (67%) y 14,9 mg de **57** (28%).

56: (4*S*,5*S*, α *R*)-5-(*N*- α -metilbencilamino)-4-(metoxicarbonil)-5-(4-metoxifenil)-pentanoato de *tert*-butilo.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.32- 7.18 (m, 5H, ArH), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-2'), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-3'), 3.85 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-5), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.66 (s, 3H, COOMe), 3.58 (c, *J* = 6.8 Hz, 1H, C(α)H), 2.76 - 2.97 (m, 1H, H-4), 2.83 - 2.42 (m, 1H, H-3_A), 2.39 - 2.10 (m, 2H, H-2), 2.04- 1.78 (m, 1H, H-3_B) 1.29 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, C(α)H), 1.22 (s, 9H, C(CH₃)₃).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.85 (C, COOMe), 173.07 (C, COO'Bu), 159.01 (C, C-4'), 144.61 (C, C-1'), 140.44 (C, C_{ipso}), 131.80 (C, C_{ipso} CH_2Ph), 131.71 - 126.88 (CH x 8, Ar), 113.77 (CH, C-3'), 80.79, (C, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$) 61.39 (CH, C-5), 56.33 (CH, C(α)), 55.49 (CH_3 , OCH $_3$), 51.78(CH_3 , COOMe), 49.39 (CH, C-4), 32.26 (CH_2 , C-2), 28.04 (CH_3 , C($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 24.89 (CH_2 , C-3), 14.55 (CH_3 , C(α)Me).

E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}_5$ [M+H]: 442.2588. Encontrado: 442.2591. $\Delta = 0.68\text{ppm}$.

57: (5*S*,6*S*)-6-(4-metoxifenil)-5-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 34.5$ (c 1.28, CHCl_3).

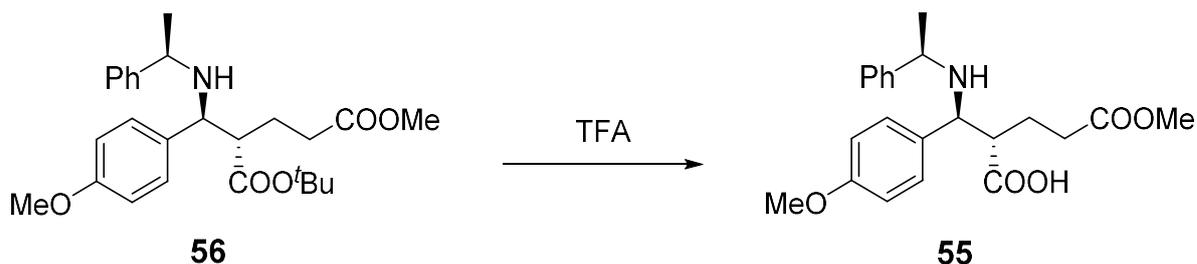
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-3') 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-2'), 5.67 (sa, 1H, NH), 4.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-6), 3.81 (s, 3H, -OMe), 2.79 - 2.42 (m, 1H, H-5), 2.16 - 1.98 (m, 2H, H-3), 1.72 - 1.47 (m, 2H, H-4), 1.30 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.72 (C, C-2), 132.31 (C, C-1'), 128.44 (CH, C-2'), 114.24 (CH, C-3'), 81.58 (C, $\underline{\text{C}}\text{OO'Bu}$), 59.02 (CH, C-6), 55.52 (CH_3 , OMe), 49.03 (CH, C-5), 30.27 (CH_2 , C-3), 28.06 (CH_3 , C($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 24.06 (CH_2 , C-4).

IR $\nu_{\text{máx}}$. (Película) (cm^{-1}): 626, 837, 1029. 1174, 1367, 1514, 1654, 1720, 2931, 3188.

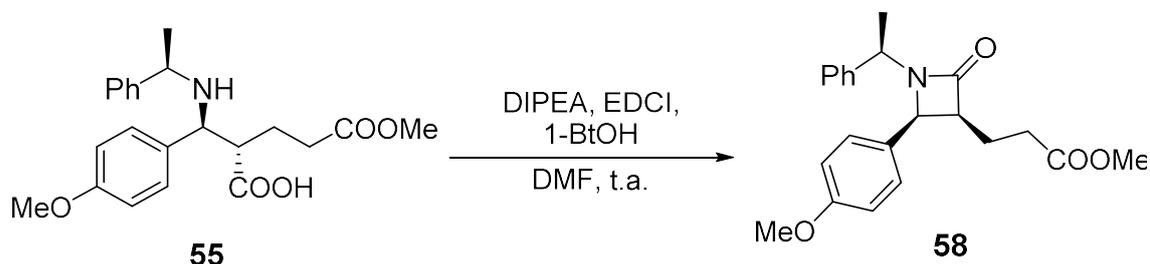
E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ [M+H]: 306.16. Encontrado: 306.17. $\Delta = -0.60$ ppm.

III.33.- Obtención del β -aminoácido **55**



Sobre 40,1 mg de **55** (0,091 mmol) se añaden 0.7 mL de ácido trifluoroacético (CAS: 76-05-1, líquido incoloro) y deja agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Transcurrido este tiempo se evaporan los compuestos volátiles. Se disuelve el crudo en AcOEt y se lava con NaHCO₃ 5% y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 32,1 mg de **55** (91,5 %).

III.34.- Obtención de la β -lactama **58**



Se disuelven 40,1 mg (0,109 mmol) de **55** en 20 mL de DMF. Seguidamente se añaden 79 mg (0,24 mmol) de EDCI (CAS: 25952-53-8, polvo blanco), 55.8 mg (0,24 mmol) de hidroxibenzotriazol hidrato (CAS: 123333-53-9, polvo blanco) y 64 μ L (0,24 mmol) de DIPEA (CAS: 7087-68-5, líquido incoloro). Se mantiene la agitación durante 16 h sellándose en balón con un tubo de CaCl₂. Se disuelve el crudo en AcOEt y se lava con porciones pequeñas de H₂O y NaCl sat. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 38,4 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 9:1 se obtienen 33,1mg de **58** (86,7%).

58: (3*S*,4*S*, α *R*)-*N*-(α -metilbencil)-4-(4-metoxifenil)-3-metoxiconiletilbutirolactama.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 103.5 \text{ (c 1.19, CHCl}_3\text{)}.$$

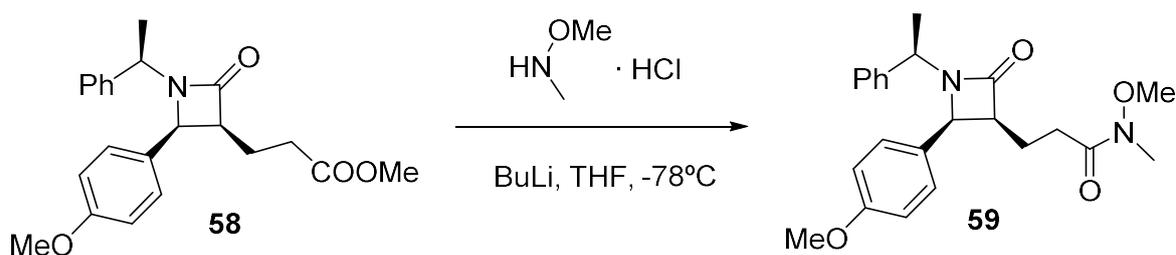
$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.34 - 7.09 (m, 5H, ArH), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $H-2'$), 4.97 (c, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-C(α)), 4.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, $H-4$), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.57 (s, 3H, COOMe), 3.26 (td, $J = 8.3, 5.6$ Hz, 1H, $H-4$), 2.16 (td, $J = 7.5, 3.9$ Hz, 2H, $H-3$), 1.91 - 1.68 (m, 2H, $H-2$), 1.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, C(α)Me).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 173.39 (C, COOMe), 170.57 (C, C-2), 159.76 (C, C-4'), 140.48 (C, C_{ipso}), 129.69 - 126.93 (CH x 7, Ar), 114.02 (CH x 2, C-2'), 57.61 (CH, C(α)), 55.48 (CH_3 , OCH₃), 53.59 (CH, C-4), 51.73 (CH_3 , COOCH₃), 31.41 (CH_2 , C-1''), 29.91 (CH_2 , C-3), 21.11 (CH_2 , C-2''), 19.65 (CH_3 , C(α)Me).

$\text{IR}_{\text{máx.}}$ (Película) (cm^{-1}): 703, 733, 1032, 1182, 1256, 1292, 1306, 1356, 1389, 1400, 1516, 1611, 1734, 2934, 2953.

E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 390.16758. Encontrado: 390.16758. $\Delta = 0,82$ ppm

III.35.- Obtención de la amida de Weinreb 59



En un balón de cuello alto se disuelve 549 mg (5.13 mmol) de hidrocloreuro de *N,O*-dimetilhidroxilamina (CAS: 6638-79-5, sólido blanco) en 3 mL de THF y a continuación se sumerge la mezcla en un baño a -78°C bajo atmósfera inerte, se añade cuidadosamente 3,17 mL (5,070 mmol) de una disolución comercial *n*-BuLi (CAS: 109-72-8, disolución comercial 1.6M en hexanos). Se mantiene agitación a -

78°C durante 15 minutos y se deja que la reacción alcance t.a. durante otros 15 minutos. Transcurrido este tiempo se mantiene la reacción a -78°C y se añaden 207 mg de **57** (0.57 mmol) disueltos en 3 mL de THF vía cánula. Se mantiene agitación a -78°C durante 40 minutos tras lo que se añade NH₄Cl saturado. Cuando la reacción adquiere t.a. se extrae la mezcla de reacción con AcOEt y se lava con porciones pequeñas de H₂O y NaCl sat. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 38,4 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 9:1 se obtienen 33,1mg de **59** (86,7%).

59: *N*-metoxi-3-((2*S*,3*S*)-2-(4-metxoifenil)-4-oxo-1-((*R*)-1-feniletil)azetidín-3-il)-*N*-metilpropanamida.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 69.5 \text{ (c 1.19, CHCl}_3\text{)}.$$

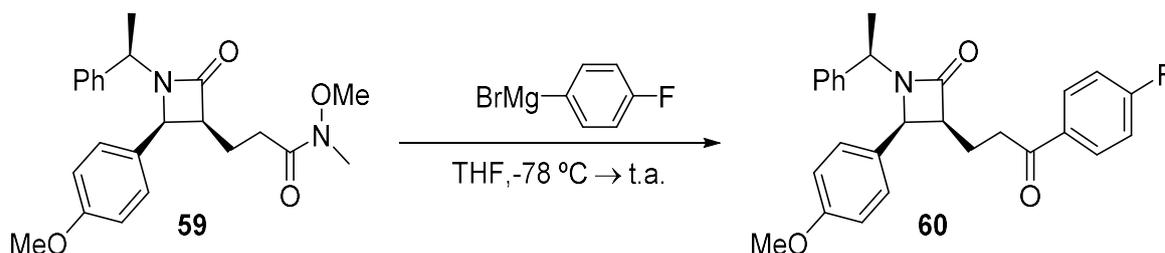
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.09 (m, 5H, ArH), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*-2'), 4.97 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-C(α)), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, *H*-4), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.57 (s, 3H, COOMe), 3.26 (td, *J* = 8.3, 5.6 Hz, 1H, *H*-4), 2.16 (td, *J* = 7.5, 3.9 Hz, 2H, *H*-3), 1.91 - 1.68 (m, 2H, *H*-2), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, C(α)Me).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ 173.39 (C, COOMe), 170.57 (C, C-2), 159.76 (C, C-4'), 140.48 (C, C_{ipso}), 129.69-126.93 (CH x 7, Ar), 114.02 (CH x 2, C-2'), 57.61 (CH, C(α)), 55.48 (CH₃, OCH₃), 53.59 (CH, C-4), 51.73 (CH₃, COOCH₃), 31.41 (CH₂, C-1''), 29.91 (CH₂, C-3), 21.11 (CH₂, C-2''), 19.65 (CH₃, C(α)Me).

IR_v_{máx.} (Película) (cm⁻¹): 702, 733, 1032, 1182, 1256, 1292, 1306, 1356, 1389, 1400, 1516, 1611, 1734, 2934, 2953.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₂₂H₂₅NO₄ [M+Na]: 390.16758. Encontrado: 390.16758. Δ = 0,82 ppm.

III. 36.- Obtención de la cetona 60



Se disuelven 63,5 mg (0,160 mmol) de **59** en 6 mL de THF seco y se enfría a -78°C. Bajo atmósfera de Ar y se añaden cuidadosamente 801 μ L (1,60 mmol) de Bromuro de *p*-fluorofenilmagnesio (CAS 352-13-6, disolución 2M en éter, marrón pálido) dejándose agitar 15 minutos a -78°C. seguidamente, se deja que la reacción adquiera t.a. y se mantiene la agitación durante 16 h. A continuación, se añade NH_4Cl saturado a 0°C. Se mantiene agitación durante 15 minutos y cuando la reacción adquiere t.a. se extrae con AcOEt y se lava con porciones pequeñas de H_2O y NaCl sat. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 38,4 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 9:1 se obtienen 58,2mg de **60** (84,2%).

60: (3*S*,4*S*)-3-(3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)-4-(4-metoxifenil)-1-((*R*)-1-feniletil) azetidín-2-ona.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 63.4 \text{ (c 1.19, CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.85 – 7.69 (m, $J = 6.8$ Hz, 2H, $H-2''$), 7.35-7.24 (m, 5H, Ar-H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $H-2'$) 7.05 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, $H-1''$), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $H-3'$), 4.96 (q, $J = 7.2$ Hz, 3H, C(α)Me), 4.52 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, $H-5$), 3.82 (s, 3H, -OMe), 3.32 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H, $H-4$), 2.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $H-3$), 1.84 (dq, $J = 7.3, 14.5$ Hz, 2H, $H-2$), 1.43 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, C(α)H).

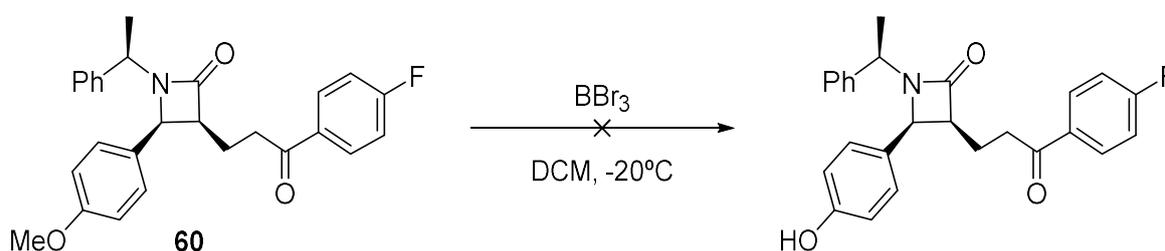
$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 198.00 (C, Ar-C=O), 170.91(C, C-1), 159.79 (C, C-4''), 140.49 (C, C_{ipso}), 133.22 (C, C-1''), 131.00-127.48 (CH, C-Ar) 116.01-115.58 (CH, C-3''), 114.08 (CH, C-3'), 57.78 (CH, C(α)), 55.49 (CH_3 , -OMe), 53.68

(CH, C-5), 52.78 (CH, C-4), 35.84 (CH₂, C-2), 20.71 (CH₂, C-3), 19.69 (CH₃, C(α)Me).

IR_v_{máx.} (Película) (cm⁻¹): 839, 1034, 1157, 1175, 1233, 1250, 1304, 1325, 1348, 1373, 1408, 1456, 1506, 1597, 1684, 1734, 2957.

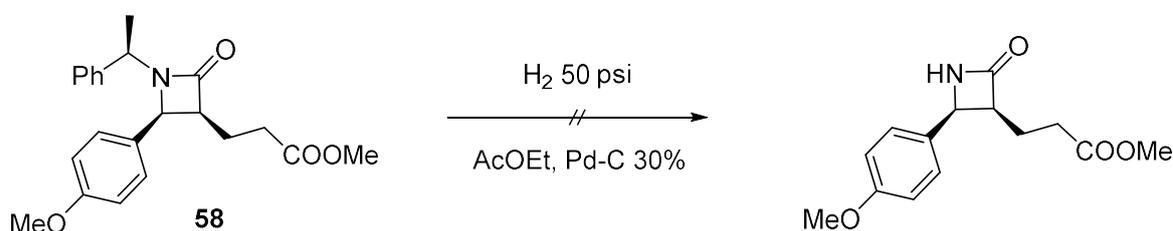
E.M.A.R., FAB, calculado para C₂₇H₂₇NO₃F [M+H]: 432,1969. Encontrado: 432,1965. Δ = -1,03 ppm

III.37.- Desmetilación de 60



Sobre una disolución de **60** (46,7 mg, 0,108 mmol) en 5 mL de DCM se añaden 500 μL de BBr₃ (CAS: 10294-33-4, disolución comercial 1M en DCM) a -20 C. La reacción se deja agitar a dicha temperatura durante 20 h. Seguidamente se adicionan pequeñas porciones MeOH (5,0 ml) y se evapora el disolvente. El proceso de adición-evaporación se repitió 5 veces. Obteniéndose 38,5 mg de crudo de reacción del cual no se logra identificar ningún compuesto.

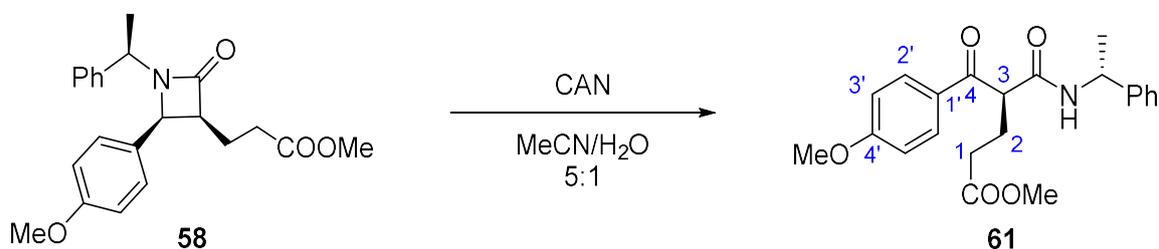
III.38.- Hidrogenólisis de β-lactama



Sobre una disolución 91,2 mg de **58** (0.248 mmoles) en 1 mL de AcOH glacial se adicionan 38 mg de Pd-C 30% (CAS: 7440-05-3, polvo negro). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (52 psi) a temperatura ambiente durante 20 horas. A

continuación, se filtra a través de Celita y sílice, lavándose con AcOEt. Se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 86,3 mg del material de partida sin reaccionar.

III.39.- Desbencilación de **58**



Sobre una disolución de **58** (83,9 mg; 0.158 mmol) en 3 mL de acetonitrilo agua 5:1 se añaden 346,1 mg (0,632 mmol) de CAN (CAS: 16774-21-3, sólido naranja). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo se añaden 5 mL de NaHCO₃ saturado y se deja agitar durante otros 15 minutos. Se extrae la mezcla de reacción con AcOEt y se lava con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 62,3 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 7:3 se obtienen 46,7 mg de **61** (53,3 %)

61: (*S*)-4-(4-metoxibenzoil)-5-oxo-5-(((*R*)-1-feniletil)amino) pentanoato de metilo.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-3'), 7.34 – 6.98 (m, 5H), 6.96 (d, *J* = 9.0, 2H, H-2'), 5.04 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H, C(α)H), 4.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-3), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.63 (s, 3H, COOMe), 2.48 – 2.36 (m, 2H, H-2), 2.36 – 2.09 (m, 2H, H-3), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C(α)H).

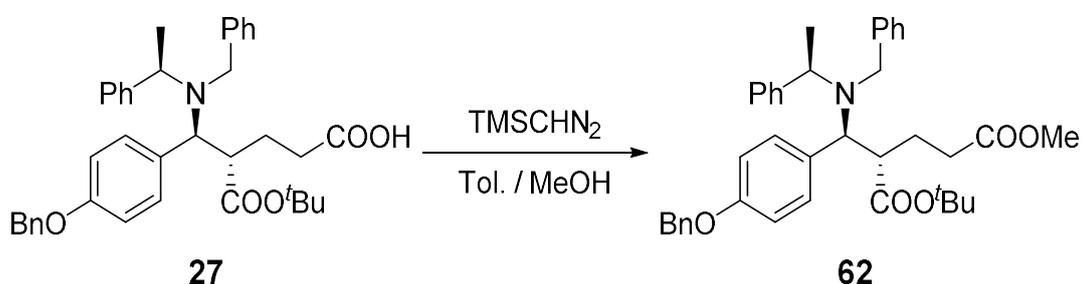
¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.20 (C, C-5), 169.44 (C, COOMe), 164.26 (C, R-CONH-R'), 160.57 (C, C-4'), 139.19 (C, C_{ipso}), 127.47 (CH, CH Ar), 125.23 (C, C-1'), 124.93 (CH, CH Ar), 124.83 (CH, CH Ar), 123.46 (CH, CH Ar), 122.11 (CH, CH Ar), 110.33 (CH, CH Ar), 51.84 (CH₃, OMe), 50.05 (CH, C(α)),

48.03 (CH₃, COOMe), 45.26 (CH, C-4), 27.59 (CH₂, C-2), 23.07 (CH₂, C-3), 18.35 (CH₃, C(α)Me).

IR_v_{máx.} (Película) (cm⁻¹): 563, 700, 748, 835, 1086, 1117, 1198, 1298, 1410, 1452, 1599, 1686, 1719, 2976, 3030, 3431.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₄₄H₄₇NO₄F [M+H]: 672,348364. Encontrado: 672,3483. Δ = -0,39 ppm.

III.40.- Obtención de éster metílico 62



Sobre una disolución de **27** (57,6 mg; 0,111 mmol) en 2 mL de tolueno-metanol 1:1 se añaden 90 μl (0,183 mmol) de trimetilsilildiazometano (CAS: 18107-18-1, disolución comercial 2M en hexanos, amarilla). La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporan los compuestos volátiles aislándose 59,1 mg de **62** (99,8%).

62: (4*S*,5*S*)-5-(bencil(*R*)-1-feniletil)amino)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(4-benciloxifenil)-pentanoato de metilo.

[α]_D²⁰ = - 54.3 (c 1.02, CHCl₃).

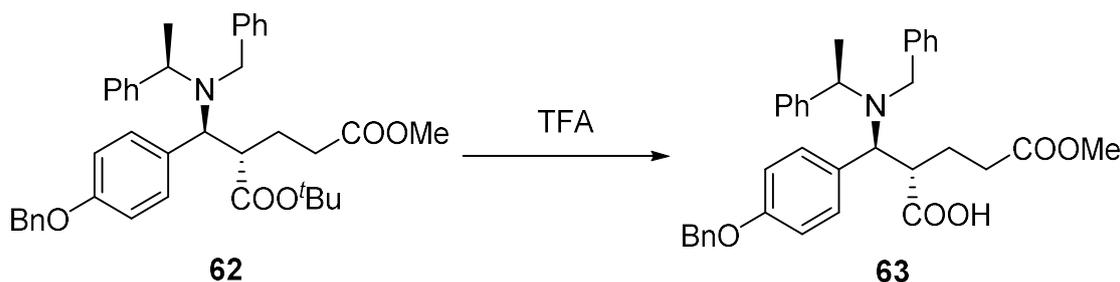
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.62 - 7.17 (m, 12H, ArH), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-3'), 5.13 (s, 2H, OBn), 4.19 (c, *J* = 6.5 Hz, 1H, C(α)H), 4.03 (AB, *J*_{AB} = 13.6 Hz, 1H, NCH_BHPh), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.87 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, H-5), 3.66 (AB, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H, NCH_AHPh), 3.05 (td, *J* = 11.1, 3.3 Hz, 1H, H-4), 2.68 - 2.46 (m, 1H, H-3_A), 2.28 - 2.11 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 2H, H-2), 1.76 - 1.48 (m, 1H, H-3_B), 1.07 (s, 9H, ^tBu), 1.04 (s, 3H, C(α)H).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.75 (C, COOMe), 173.51 (C, COO'Bu), 158.23 (C, C-4'), 144.64 (C, C1'), 140.49 (C, C_{ipso}), 137.36 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 132.09 (C, C_{ipso}), 132.04 -127.24 (CH x 11, Ar), 114.51 (CH, C-3'), 80.38, (C, C(CH₃)₃), 70.18 (CH₂, OBn), 62.15 (CH, C-5), 55.99 (CH, C(α)), 51.72 (CH₃, COOMe), 50.87 (CH₂, NCH₂Ph), 49.42 (CH, C-4), 31.80 (CH₂, C-2), 27.76 (CH₃, C(CH₃)₃), 26.00 (CH₂, C-3), 14.57 (CH₃, C(α)Me).

IR_{máx.} (película) (cm^{-1}): 700, 1032, 1150, 1178, 1251.80, 1363, 1454, 1512, 1606, 1697, 1715, 1728, 2927.

E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{N}_2$ [M+Na]: 554.28769. Encontrado: 554.287695. $\Delta = 1,63$ ppm.

III.41.- Obtención del β -aminoácido 63



Sobre 50,2 mg de **62** (0,094 mmol) se añaden 0.9 mL de ácido trifluoroacético (CAS: 76-05-1, líquido incoloro) y deja agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Transcurrido este tiempo se evaporan los compuestos volátiles. Se disuelve el crudo en AcOEt y se lava con NaHCO_3 5% y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 42,5 mg de **62** (94,6 %).

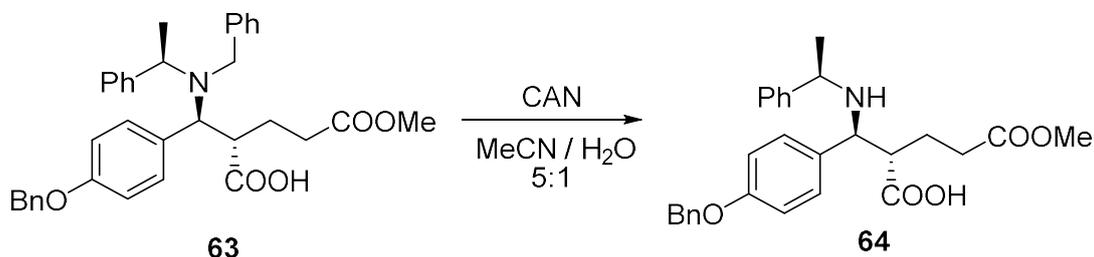
62: Ácido (4*S*,5*S*, α *R*)-5-(*N*- α -metilbencilamino)-4-(carboxi)-5-(4-benciloxifenil)-pentanoato de metilo.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 17.7$ (c 1.27, CHCl_3).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.58 - 7.02 (m, 12H, ArH), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-2'), 5.00 (s, 2H, OBn), 4.63 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H, C(α)H), 4.11 (AB, $J_{\text{AB}} = 13.7$ Hz, 1H, $\text{NCH}_\text{B}\text{HPh}$), 3.62 (s, 3H, COOMe), 3.62 (AB, $J_{\text{AB}} = 13.7$ Hz, 1H, $\text{NCH}_\text{A}\text{HPh}$), 2.98 (td, $J = 11.0, 3.0$ Hz, 1H, H-4), 2.71 - 2.43 (m, 1H, H-3_A), 2.28 - 2.11 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 2H, H-2), 1.76 - 1.48 (m, 1H, H-3_B), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C(α)H).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.31 (C, COOMe), 173.71 (C, COOMe), 158.24 (C, C-4'), 146.34 (C, C1'), 146.34 (C, C_{ipso}), 137.26 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 133.79 (C, C_{ipso}), 133.79-126.87 (CH x 7, Ar), 114.51 (CH, C-3'), 80.38 (C, C(CH₃)₃), 70.23 (CH₂, OBn), 61.17 (CH, C-5), 54.74 (CH, C(α)), 51.72 (CH₃, COOMe), 50.87 (CH₂, NCH₂Ph), 49.42 (CH, C-4), 32.31 (CH₂, C-2), 24.40 (CH₂, C-3), 22.27 (CH₃, C(α)Me).

III.42.- Desbencilación quimioselectiva de 63



Sobre una disolución de **63** (383,6 mg; 0.695 mmol) en 12 mL de acetonitrilo agua 5:1 se añaden 211 mg (0,498 mmol) de CAN (CAS: 16774-21-3, sólido naranja). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo se añaden 5 mL de NaHCO_3 saturado y se deja agitar durante otros 15 minutos. Se extrae la mezcla de reacción con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 62,3mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 7:3 se obtienen 297,2 mg de **64** (92,6 %)

64: (4*S*,5*S*, α *R*)-5-(*N*- α -metilbencilamino)-4-(carboxi)-5-(4-benciloxifenil)-pentanoato de metilo.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 19.5 \text{ (c 1.12, CHCl}_3\text{)}.$$

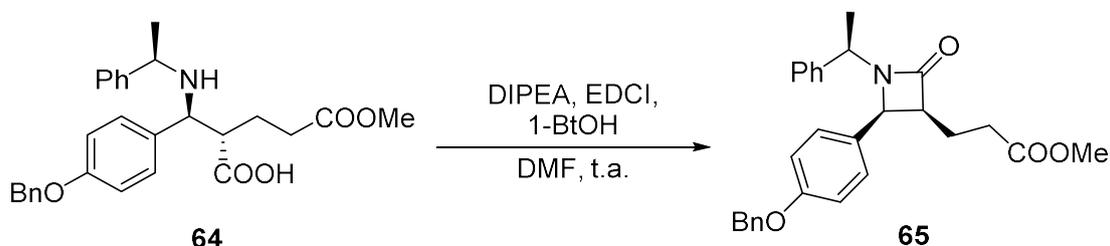
$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.49 - 7.00 (m, 12H, ArH), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-2'), 4.53 (c, $J = 6.8$ Hz, 1H, C(α)H), 3.83 (AB, $J_{\text{AB}} = 13.7$ Hz, 1H, $\text{NCH}_\text{B}\text{HPh}$), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.62 (s, 3H COOMe), 3.52 (AB, $J_{\text{AB}} = 13.7$ Hz, 1H, $\text{NCH}_\text{A}\text{HPh}$), 2.98 (td, $J = 11.0, 3.0$ Hz, 1H), H-4), 2.71 - 2.43 (m, 1H, H-3_A), 2.28 - 2.11 (m, 1H, 2), 2.27 (dd, $J = 11.3, 7.1$ Hz, 2H, H-2), 1.69 - 1.51 (m, 1H, H-3_B), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C(α)H).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.22 (C, COOH), 174.12 (C, COOMe), 159.77 (C, C-4'), 144.61 (C, C1'), 140.44 (C, C_{ipso}), 131.80 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 131.71 –127.79 (CH x 9, Ar), 114.27 (CH, C-3'), 60.63 (CH, C-5), 57.16 (CH, C(α)), 55.43 (CH₃, OCH₃), 51.69 (CH₃, COOMe), 50.80 (CH₂, NCH₂Ph), 49.39 (CH, C-4), 32.15 (CH₂, C-2), 24.56 (CH₂, C-3), 14.41 (CH₃, C(α)Me).

$\text{IR}_{\text{u.máx.}}$ (Película) (cm^{-1}) 700.16, 738.74, 748.38, 1029.99, 1074.35, 1114.86, 1178.51, 1251.80, 1303.88, 1355.96, 1400.32, 1508.33, 1608.63, 2935.66, 2951.09

E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_5$ [M+H]: 476.24315. Encontrado: 476.24315. $\Delta = -0,10$ ppm

III.43.- Obtención de la β -lactama 65.



Se disuelven 40,1 mg (0,109 mmol) de **64** en 20 mL de DMF. Seguidamente se añaden 79 mg (0,24 mmol) de EDCI (CAS: 25952-53-8, polvo blanco), 55.8 mg

(0,24 mmol) de hidroxibenzotriazol hidrato (CAS: 123333-53-9, polvo blanco) y 64 μL (0,24 mmol) de DIPEA (CAS: 7087-68-5, líquido incoloro). Se mantiene la agitación durante 16 h sellándose en balón con un tubo de CaCl_2 . Se disuelve el crudo en AcOEt y se lava con porciones pequeñas de H_2O y NaCl sat. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 38,4 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 9:1 se obtienen 33,1mg de **27** (86,7%).

65: (3*S*,4*S*, α *R*)-*N*-(*N*-metilbencil)-4-(4-benciloxifenil)-3-metoxiconiletilbutirolactama.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 103.5 \text{ (c 1.19, CHCl}_3\text{)}.$$

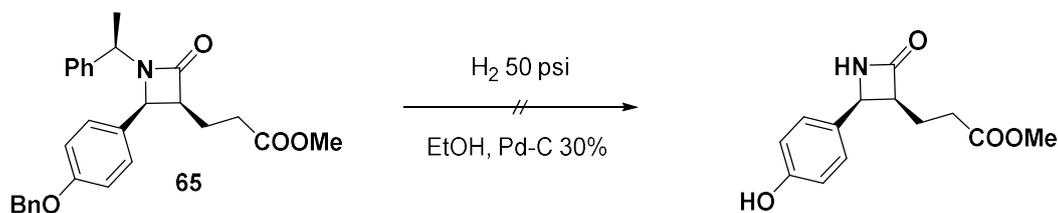
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.49 - 7.22 (m, 5H, ArH), 7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-3'), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-2'), 5.06 (s, 2H, OBn), 4.97 (c, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-C(α)), 4.47 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-4), 3.58 (s, 3H, COOMe), 3.26 (td, $J = 8.3, 5.6$ Hz, 1H, H-4), 2.18 (td, $J = 7.5, 3.9$ Hz, 2H, H-3), 1.80 (ddd, $J = 7.3, 14.4, 16.0$ Hz, 1H, H-2), 1.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, C(α)Me).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ 173.40 (C, COOMe), 170.57 (C, C-2), 159.04 (C, C-4'), 140.48 (C, C_{ipso}), 136.97 (C, C_{ipso} CH_2Ph), 129.14 - 127.50 (CH x 7, Ar), 114.94 (CH x 2, C-2'), 70.33 (CH_2 , OBn), 57.63 (CH, C(α)), 52.73 (CH, C-4), 51.75 (CH_3 , COOCH_3), 31.43 (CH_2 , C-1''), 29.93 (CH_2 , C-3), 21.14 (CH_2 , C-2''), 19.67 (CH_3 , C(α)Me).

IR $\nu_{\text{máx}}$. (Película) (cm^{-1}): 700, 1026, 1175, 1244, 1512, 1611, 1742, 2855, 2928, 3032.

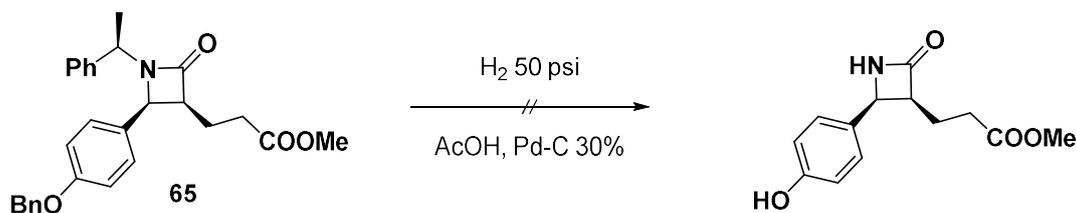
E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 444.21693. Encontrado: 444.21694. $\Delta = -0,30$ ppm.

III.44.- Hidrogenólisis de β -lactama



Sobre una disolución 125,2 mg de **65** (0.282 mmoles) en 1 mL de EtOH absoluto se adicionan 47,8 mg de Pd-C 30% (CAS: 7440-05-3, polvo negro). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (52 psi) a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación, se filtra a través de Celita y sílice, lavándose con EtOH. Se evapora el disolvente, obteniéndose 64,3 mg del material de partida **65** sin reaccionar.

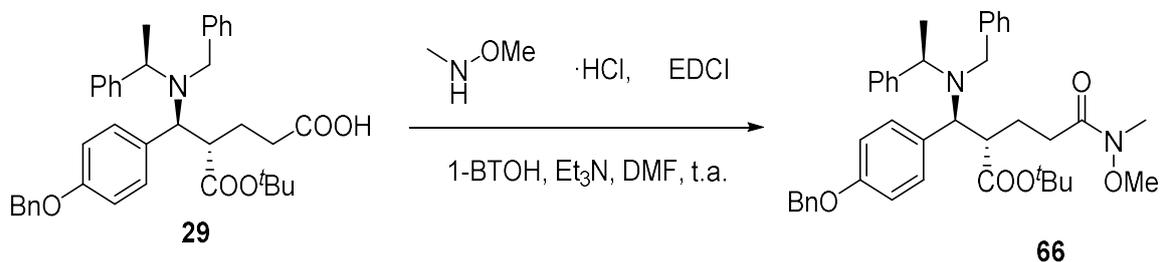
III.45.- Hidrogenólisis de β -lactama



Sobre una disolución 87,0 mg de **65** (0.2 mmoles) en 1 mL de AcOH glacial se adicionan 38 mg de Pd-C 30% (CAS: 7440-05-3, polvo negro). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (52 psi) a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación, se filtra a través de Celita y sílice, lavándose con AcOH glacial y AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO₃ 10%, H₂O y NaCl saturado, se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 64,3 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 7:3 se obtienen 29,4 mg de **65** (54,9 %).

RUTA D:

III.46.- Obtención de la amida de Weinreb.



Se disuelven 1382,2 mg (2,33 mmol) de **29** en 15 mL de DMF. Seguidamente se añaden 340,6 mg (3,49 mmol) de hidrocloreuro de *N,O*-dimetilhidroxilamina (CAS: 6638-79-5, sólido blanco), 295,6 mg (3,49 mmol) de EDCI (CAS: 25952-53-8, polvo blanco), 208,4 mg (3,49 mmol) de hidroxibenzotriazol hidrato (CAS: 123333-53-9, polvo blanco) y 975 μL (6,98 mmol) de Et_3N . Se mantiene la agitación durante 16 h bajo atmósfera de Ar. Se disuelve el crudo en AcOEt y se lava con porciones pequeñas de H_2O y NaCl sat. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 1452,7 mg de **66** (97,1%).

66: (*S*)-2-((*S*)-(bencil(*R*)-1-feniletíl)amino)(4-(benciloxi)fenil)metil)-5-(metoxi(metil)amino)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo

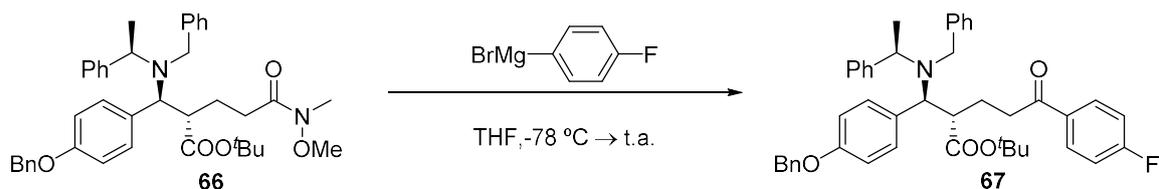
$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.52 – 7.06 (m, 12H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-2'), 4.13 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.03 (dt, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1H), 2.55 (ddd, $J = 13.1, 7.2, 3.5$ Hz, 1H), 2.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.62 – 1.35 (m, 2H), 1.03 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.77 (C, COO^tBu), 158.12 (C, C-4'), 144.68 (C, C1'), 140.59 (C, C_{ipso}), 140.36 (C, C_{ipso}), 137.28 (C, C_{ipso}), 130.91 - 126.87 (CH x 12, Ar), 114.42 (CH, C-3'), 80.16 (C, COO^tBu), 70.17 (CH_2 , -OBn), 62.24 (CH, C-5), 61.31, (CH_3 , NOMe), 56.16 (CH, C(α)), 50.84 (CH_2 , NCH_2Ph), 49.79 (CH, C-4), 32,51 (CH_3 , NMe), 29.63 (CH_2 , C-2), 27.71 (CH_3 , $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 25.62 (CH_2 , C-3), 14.77 (CH_3 , C(α)Me).

IR_{máx.} (Película) (cm⁻¹): 563, 700, 748, 835, 1086, 1117, 1198, 1298, 1410, 1452, 1599, 1686, 1719, 2976, 3030, 3431.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₄₄H₄₇NO₄F [M+H]: 672,348364. Encontrado: 672,3483. Δ = -0,39 ppm.

III. 47.- Formación de la cetona **67**



Se disuelve 195 mg de **66** (0.50 mmol) en 20 mL de THF y se enfría -78°C. Bajo atmósfera de Ar se añaden se añaden 0.8 mL de bromuro de 4-fluorofenil magnesio (2.5 mmol). Se deja que la reacción adquiera t.a y se mantiene agitación durante 16 horas tras las que se añade NH₄Cl saturado a 0°C. Se mantiene agitación durante 15 minutos hasta que la reacción adquiere t.a. Se extrae con AcOEt y se lava con H₂O, y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente obteniéndose 1.425,6 mg de crudo de reacción que se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:8/2 obteniéndose 167 mg de **67** (97,2 %).

67: (S)-2-((S)-(bencil((R)-1-feniletíl)amino)(4-(benziloxi)fenil)metil)-5-(4-fluorofenil)-5-oxopentanoato de metilo

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.06 (m, 12H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.03 (dt, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 2.55 (ddd, J = 13.1, 7.2, 3.5 Hz, 1H), 2.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.62 – 1.35 (m, 2H), 1.03 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

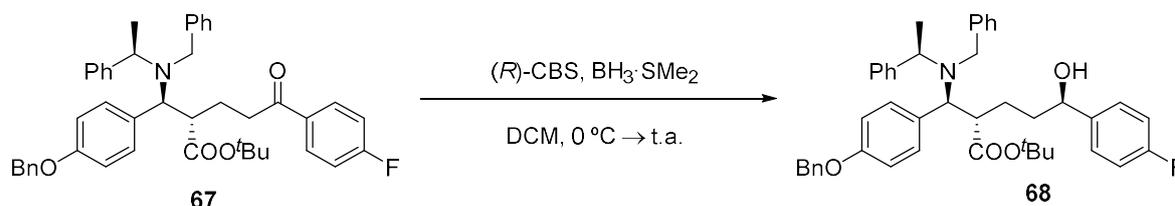
¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 198.71 (C, C-1), 174.20 (C, COO^tBu), 158.20 (C, C-4'), 144.66 (C, C-1'), 140.45 (C, C_{ipso}), 137.25 (C, C_{ipso}), 133.48 (C, C-

1''), 132.05 (C, C_{ipso}), 131.05 (CH, CH-Ar), 130.85 (CH, CH-Ar), 129.52 (CH, CH-Ar), 128.82 (CH, CH-Ar), 128.57 (CH, CH-Ar), 128.36 (CH, CH-Ar), 128.19 (CH, CH-Ar), 127.93 (CH, CH-Ar), 127.77 (CH, CH-Ar), 127.69 (CH, CH-Ar), 127.21 (CH, CH-Ar), 126.97 (CH, CH-Ar), 115.83 (CH-d, $J_{C-F} = 21.3$ Hz, C-3''), 114.57 (CH, C-3'), 80.78 (C, C(CH₃)₃), 70.23 (CH₂, O-CH₂-Ph), 61.74 (CH, C-5), 56.0718 (CH, C(α)), 50.86 (CH₂, NCH₂Ph), 49.35 (CH, C-4), 35.88 (CH₂, C-2), 27.71 (CH₃, C(CH₃)₃), 24.99 (CH₂, C-3), 14.64 (CH₃, C(α)Me).

IR_{v_{máx.} (Película) (cm⁻¹): 563, 700, 748, 835, 1086, 1117, 1198, 1298, 1410, 1452, 1599, 1686, 1719, 2976, 3030, 3431.}

E.M.A.R., FAB, calculado para C₄₄H₄₇NO₄F [M+H]: 672,348364. Encontrado: 672,3483. Δ = -0,39 ppm.

III.48.- Reducción enantioselectiva de la cetona **67**



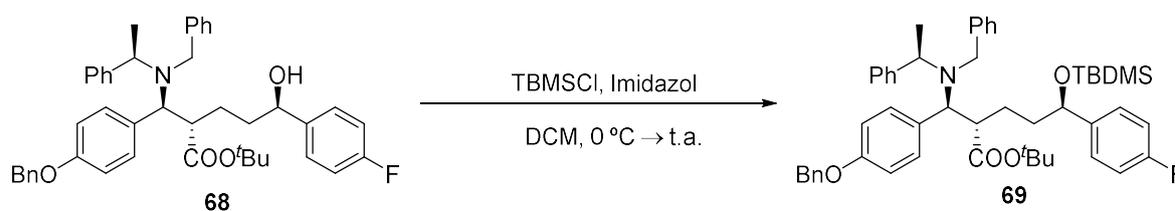
Se disuelve (*R*)-(+)-2-Metil-CBS-oxazaborolidina (CAS: 112022-83-0, sólido amarillo) (0.50 mmol) en 20 mL de DCM a -5°C y se añaden 0.8 mL BH₃ · SMe₂ (CAS: 13292-87-0, disolución comercial 5M en THF). A esta mezcla se le añade cuidadosamente **67** disuelto en 5 mL de DCM. Se elimina el baño y se deja agitar la reacción a t.a. durante 3 h. Seguidamente se añaden 2 mL de una disolución saturada de K₂CO₃, se extrae con AcOEt y se lava la fase orgánica con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 43,4 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hexano/AcOEt 7:3 se obtienen 40,2 mg 100% de **68**.

68: (*S*)-2-((*S*)-(bencil(*R*)-1-feniletil)amino)(4-(benziloxi)fenil)metil)-5-(4-fluorofenil)-5-hidroxipentanoato de metilo.

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.56 – 7.01 (m, 13H, Ar-H), 6.93 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2'), 5.09 (s, 2H, O- CH_2 -Ph), 4.56 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-1), 4.01 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, C(α)), 3.86 (AB, $J_{AB} = 13.7$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-5), 3.51 (AB, $J_{AB} = 13.6$ Hz, 2H), 2.84 (td, $J = 3.1, 11.5$ Hz, 1H, H-4), 2.05 - 1.95 (m, 2H, H-3), 1.83 – 1.46 (m, 2H, H-2), 0.99 (s, 9H, COO^tBu), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C(α)Me).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.97 (C, COO^tBu), 158.10 (C, C-4'), 144.71 (C, C-1'), 140.37 (C, C_{ipso}), 137.24 (C, C_{ipso}), 131.88 (C, C_{ipso}), 130.88, - 126.89 (CH, C-Ar), 115.47 (CH-d, $J_{\text{C-F}} = 21.3$ Hz,), 114.36 (CH, C-3'), 80.29 (C, $-\text{CMe}_3$), 73.88 (CH, C-1), 70.13 (CH_2 , O- CH_2 -Ph), 62.39 (CH, C-5), 55.90 (CH, C(α)), 50.96 (CH_2 , NCH_2Ph), 49.81 (CH, C-4), 37.02 (CH_2 , C-2), 27.73 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.13 (CH_2 , C-3), 14.70 (CH_3 , C(α)Me).

III.49.- Protección de hidroxilo.



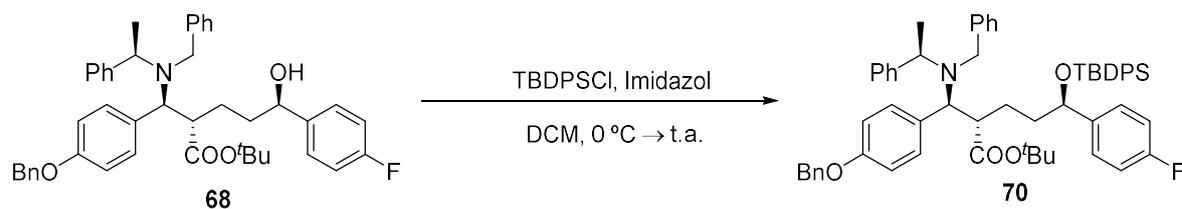
Sobre una disolución de **68** (120,0 mg; 0.253 mmol) en 5 mL de DMF. Se añaden 31 mg (0,501 mmol) de imidazol (CAS: 288-32-4, sólido blanco) y 39 mg (0,253 mmol) de TBDMSCl (CAS: 18162-48-6, sólido incoloro). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente sellada con un tubo de cloruro cálcico durante 2 horas. Se extrae la mezcla de reacción con AcOEt y se lava con agua y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 141,3 mg de **68** (95%).

69: (2*S*,5*R*)-2-((*S*)-(bencil(*R*)-1-feniletíl)amino)(4-(benciloxi)fenil)metil)-5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-5-(4-fluorofenil) pentanoato de *terc*-butilo.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.94 – 7.81 (m, 29H, ArH), 7.73 – 7.09 (m, 29H), 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-2'), 5.09 (s, 2H, O-CH₂-Ph), 4.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.05 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, C(α)), 3.90 (AB, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H-5), 3.58 (AB, *J*_{AB} = 13.6 Hz, 1H), 2.84 (td, *J* = 3.1, 11.5 Hz, 1H, H-4), 2.07 – 1.75 (m, 4H, H-2 y H-3), 1.07 (s, 9H, COO^tBu), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C(α)Me).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.19 (C, COO^tBu), 158.16 (C, C-4'), 144.58 (C, C-1'), 140.49 140.37 (C, C_{ipso}), 137.38 (C, C_{ipso}), 136.18 (CH, Ph-Si), 136.05 (CH, Ph-Si), 135.65 (C, C_{ipso}), 134.42 (C, -Si-CR₃), 134.02 (C, -Si-CR₃), 132.10 (C, C_{ipso}), 131.09, 129.98, - 126.95 (CH x 16, C-Ar), 115.27 (CH-d, *J*_{C-F} = 22.1 Hz,), 114.44 (CH, C-3'), 80.19 (C, -CMe₃), 76.00 (CH, C-1), 70.22 (CH₂, O-CH₂-Ph), 62.54 (CH, C-5), 56.29 (CH, C(α)), 51.09 (CH₂, NCH₂Ph), 50.61 (CH, C-4), 38.48 (CH₂, C-2), 27.78 (CH₃, C(CH₃)₃), 27.39 (CH₃, C-Si-(CH₃)₃), 19.70 (C, C-SiR₃), 14.83 (CH₃, C(α)Me).

III.50.- Protección de hidroxilo de 68



Sobre una disolución de **68** (120,0 mg; 0.253 mmol) en 5 mL de DMF. Se añaden 31 mg (0,501 mmol) de imidazol (CAS: 288-32-4, sólido blanco) y 39 mg (0,253 mmol) de TBDMSCl (CAS: 18162-48-6, sólido incoloro). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente sellada con un tubo de cloruro cálcico durante 2 horas. Se extrae la mezcla de reacción con AcOEt y se lava con agua y

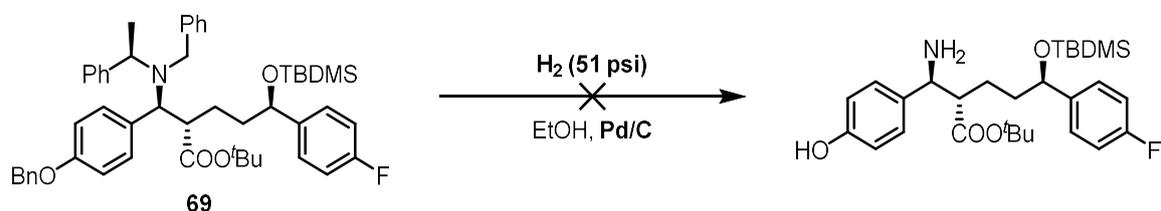
NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 141,3 mg de **70** (95%).

70: (2*S*,5*R*)-2-((*S*)-(bencil(*R*)-1-feniletil)amino)(4-(benciloxi)fenil)metil)-5-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-(4-fluorofenil) pentanoato de *tert*-butilo.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.94 – 7.81 (m, 29H, ArH), 7.73 – 7.09 (m, 29H), 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-2'), 5.09 (s, 2H, O-CH₂-Ph), 4.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.05 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, C(α)), 3.90 (AB, *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H-5), 3.58 (AB, *J*_{AB} = 13.6 Hz, 1H), 2.84 (td, *J* = 3.1, 11.5 Hz, 1H, H-4), 2.07 – 1.75 (m, 4H, H-2 y H-3), 1.07 (s, 9H, COO^tBu), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C(α)Me).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.19 (C, COO^tBu), 158.16 (C, C-4'), 144.58 (C, C-1'), 140.49 140.37 (C, C_{ipso}), 137.38 (C, C_{ipso}), 136.18 (CH, Ph-Si), 136.05 (CH, Ph-Si), 135.65 (C, C_{ipso}), 134.42 (C, -Si-CR₃), 134.02 (C, -Si-CR₃), 132.10 (C, C_{ipso}), 131.09, 129.98, - 126.95 (CH x 16, C-Ar), 115.27 (CH-d, *J*_{C-F} = 22.1 Hz,), 114.44 (CH, C-3'), 80.19 (C, -CMe₃), 76.00 (CH, C-1), 70.22 (CH₂, O-CH₂-Ph), 62.54 (CH, C-5), 56.29 (CH, C(α)), 51.09 (CH₂, NCH₂Ph), 50.61 (CH, C-4), 38.48 (CH₂, C-2), 27.78 (CH₃, C(CH₃)₃), 27.39 (CH₃, C-Si-(CH₃)₃), 19.70 (C, C-SiR₃), 14.83 (CH₃, C(α)Me).

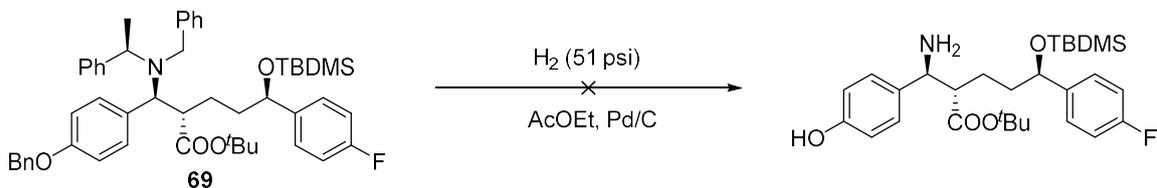
III. 51.- Desbencilación de **69**



Sobre una disolución 87,0 mg de **69** (0.2 mmoles) en 1 mL de EtOH se adicionan 38 mg de Pd-C 30% (CAS: 7440-05-3, polvo negro). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (51 psi) a temperatura ambiente durante 24 horas. A

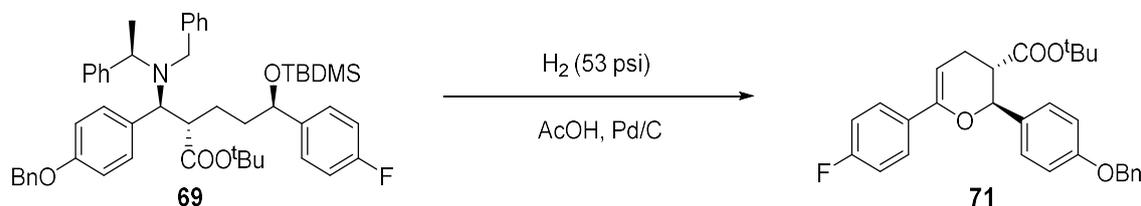
continuación, se filtra a través de Celita y sílice, lavándose con EtOH. Se evapora el disolvente, obteniéndose 64,3 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Recuperándose el material de partida sin reaccionar.

III. 52.- Desbencilación de 69



Sobre una disolución 87,0 mg de **69** (0.2 mmoles) en 1 mL de EtOH se adicionan 38 mg de Pd-C 30% (CAS: 7440-05-3, polvo negro). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (51 psi) a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se filtra a través de Celita y sílice, lavándose con EtOH. Se evapora el disolvente, obteniéndose 64,3 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Recuperándose el material de partida sin reaccionar.

III.53.- Desbencilación de 69



Sobre una disolución 56,2 mg de **69** (0.061 mmoles) en 1 mL de AcOH glacial se adicionan 28,1 mg de Pd-C 30% (CAS: 7440-05-3, polvo negro). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (53 psi) a temperatura ambiente durante 74 horas. A continuación, se filtra a través de Celita® y sílice, lavándose con AcOH glacial y AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO_3 10%, H_2O y NaCl saturado, se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 64,3 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 9:1 se obtienen 48,6 mg **71** (84,5 %).

71: (2*S*,3*S*)-6-(4-fluorofenil)-2-(4-(benciloxi))-3,4-dihidro-2*H*-piran-3-carboxilato de *terc*-butilo.

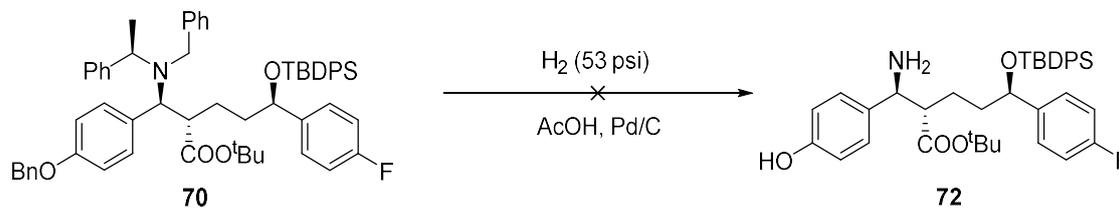
$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.53 (dd, $J = 5.4, 8.9$ Hz, 2H, H-3''), 7.47 – 7.30 (m, 5H, Ar-H), 7.02 (m, 2H, H-2''), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-3'), 5.41 (dd, $J = 2.6, 5.4$ Hz, 1H, H-3), 5.10 (s, 2H, -OBn), 4.87 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-6), 2.86 (ddd, $J = 5.4, 9.3, 10.5$ Hz, 1H, H-5), 2.68 (ddd, $J = 2.7, 10.5, 17.1$ Hz, 1H, H-4_A), 2.45 (dt, $J = 5.4, 17.2$ Hz, 1H, H-4_B), 1.18 (s, 9H, COO^tBu).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.55 (C, COO^tBu), 159.08 (C, C-4'), 151.35 (C, C-1), 137.15 (C, C_{ipso}), 131.74 (C, C_{ipso}), 131.60 (C, C_{ipso}), 129.30, - 126.51 (CH x 6, CH-Ar), 115.20 (CH-d, C-3''), 114.85 (CH, C-3'), 95.85 (CH, C-3), 81.04 (C, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 79.46 (CH, C-6), 70.17 (CH_2 , O- CH_2 -Ph), 46.76 (CH, C-5), 27.97 (CH_3 , $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.13 (CH_2 , C-4).

$\text{IR}_{\text{máx.}}$ (Película) (cm^{-1}): 735, 829, 1059, 1153, 1238, 1368, 1456, 1508, 1612, 1655, 1721, 2930, 2978.

E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{F}$ [M+H]: 461.2123. Encontrado: 461.2136. $\Delta = 2.90\text{ppm}$.

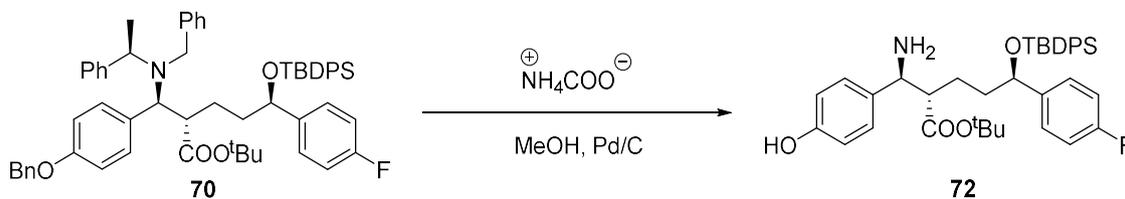
III.54.- Desbencilación de 70



Sobre una disolución 56,2 mg de **70** (0.061 mmoles) en 1 mL de AcOH glacial se adicionan 28,1 mg de Pd-C 30% (CAS: 7440-05-3, polvo negro). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (53 psi) a temperatura ambiente durante 74 horas. A continuación, se filtra a través de Celita® y sílice, lavándose con AcOH glacial y AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO_3 10%, H_2O y NaCl saturado, se deseca

sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 64,3 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 9:1 se obtienen 48,6 mg del material de partida sin reaccionar (84,5 %).

III.55.- Desbencilación de **70**



Sobre una disolución 56,2 mg de **70** (0.061 mmoles) en 1 mL de MeOH glacial se adicionan 28,1 mg de Pd-C 30% (CAS: 7440-05-3, polvo negro). La mezcla se agita a 50 °C durante 8 horas. A continuación, se enfría la dispersión a temperatura ambiente, se filtra a través de Celita, lavándose con MeOH y se evapora el disolvente, obteniéndose 64,3 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 9:1 se obtienen 48,6 mg de **72** (84,5 %).

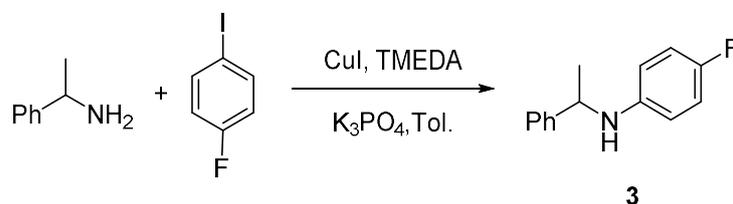
$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.64 (s, 1H), 7.51 – 7.17 (m, 3H), 7.14 – 6.85 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-3'), 4.63 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-1), 3.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-5), 3.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.30 (dt, $J = 6.0, 12.2$ Hz, 1H, H-4), 2.14 – 1.90 (m, 2H, H-2), 1.14 (s, 9H, COO^tBu), 1.01 (s, 9H, $\text{Si-}^t\text{Bu}$).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.23 (C, COO^tBu), 155.78 (C, C-4'), 144.58 (C, C-1'), 140.32 (C, C_{ipso}), 136.09 (CH, Ph-Si), 135.65 (C, C_{ipso}), 134.34 (C, -Si- CR_3), 134.252 (C, -Si- CR_3), 133.69 (C, C_{ipso}), 129.93 (CH, C-Ar), 129.75 (CH, C-Ar), 128.44 (CH, C-Ar), 127.97 (CH, C-Ar), 127.82 (CH, C-Ar), 127.59 (CH, C-Ar), 115.81 (CH, C-3'), 114.98 (CH-d, $J_{\text{C-F}} = 22.1$ Hz, C-3''), 80.78 (C, - CMe_3), 75.04 (CH, C-1), 63.84 (CH, C-5), 50.61 (CH, C-4), 38.05 (CH_2 , C-2), 29.95 (CH_2 , C-3), 27.96 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.20 (CH_3 , C-Si-(CH_3) $_3$), 19.54 (C, C-SiR $_3$).

$\text{IR}_{\text{máx.}}$ (Película) (cm^{-1}): 702, 835, 1086, 1105, 1153, 1223, 1258, 1368, 1456, 1508, 1605, 1719, 2857, 2895, 2930, 2959, 3339.

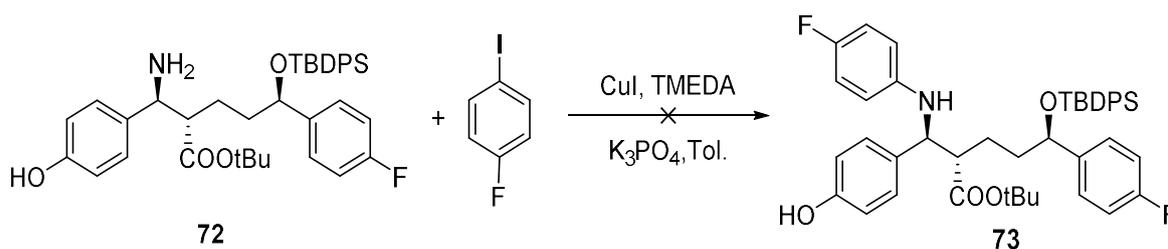
E.M.A.R., FAB, calculado para C₂₉H₃₀O₄F [M+H]: 628.325293. Encontrado: 628.3251. Δ = -0.30 ppm.

III.56.- Acoplamiento de (±)-α-metilbencilamina



Sobre una dispersión de (±)-α-metilbencilamina (20 mg, 0,032 mmol), CuI (0.6 mg, 0.003 mmol, 10.0% mol), 4-fluoroyodobenceno (8,5 mg, 0,038 mmol), y K₃PO₄ (6,8 mg, 0.032 mmol) en un tubo Schlenk purgado y relleno con Ar. Se añade TMEDA (6 μL, 0.006 mmol, 20 mol %) y tolueno (2.0 mL) bajo atmosfera de Ar. La mezcla de reacción se agita a 110 °C durante 23h. A continuación, se enfría a temperatura ambiente y se añade 1 mL de NH₃ 30% y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con H₂O, y NaCl sat. Se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 25 mg de crudo de reacción que se cromatografía sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hex/AcOEt 7:3 se aíslan 19,0 mg de **3** (53,4%).

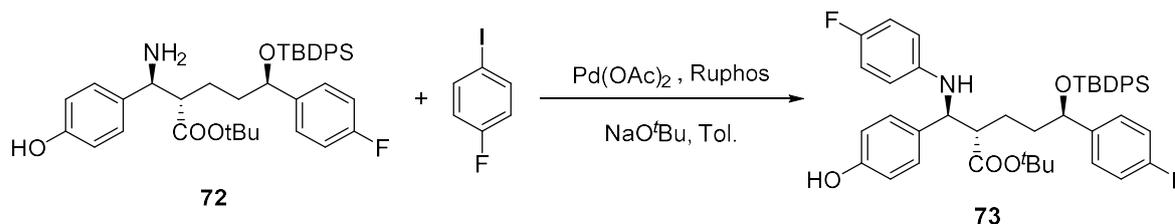
III. 57.- Acoplamiento de **72**



Sobre una dispersión de **72** (20 mg, 0,032 mmol), CuI (0.6 mg, 0.003 mmol, 10.0% mol), 4-fluoroyodobenceno (8,5 mg, 0,038 mmol), y K₃PO₄ (6,8 mg, 0.032 mmol) en un tubo Schlenk purgado y relleno con Ar. Se añade TMEDA (6 μL, 0.006 mmol, 20 mol %) y tolueno (2.0 mL) bajo atmosfera de Ar. La mezcla de reacción se agita a 110 °C durante 23h. A continuación, se enfría a temperatura ambiente y se

añade 1 mL de NH₃ 30% y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con H₂O, y NaCl sat. Se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 25 mg de crudo de reacción que se cromatografía sobre sílice “flash”. Sin lograr aislarse ningún compuesto de interés.

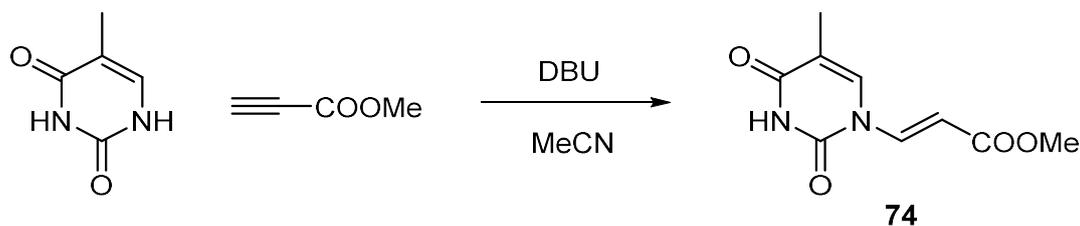
III.58.- Acoplamiento de **72**



Sobre una dispersión de **72** (52 mg, 0,082 mmol), Pd(OAc)₂ (1.9 mg, 0.008 mmol, 10.0% mol), 4-fluoroyodobenceno (25,7 mg, 0,116 mmol), y NaO^tBu (11,1 mg, 0.116 mmol). Ruphos (3,8 mg, 0.008 mmol, 10 mol %) y tolueno (2.0 mL) en un tubo Schlenk purgado y relleno con Ar. La mezcla de reacción se agita a 110 °C durante 23h. A continuación, se enfría a temperatura ambiente.

9.2.4 Capítulo IV: APN´s

IV.1.- Obtención de 74



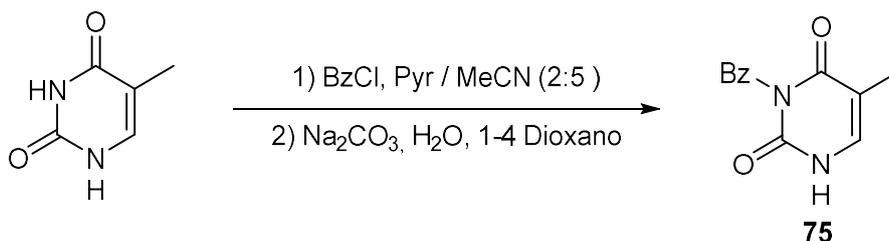
Sobre una suspensión de timina (CAS: 65-71-4, polvo blanco) de 1.010 mg; (8,01 mmol) en 100 mL de acetonitrilo se añaden 3,18 mL (35,67 mmol) de propargilato de metilo (CAS: 922-67-8, líquido incoloro) y 38 μ L (2,38 mmol) de DBU (CAS: 6674-22-2, líquido amarillo claro). La mezcla se deja agitar a temperatura ambiente durante 96 horas, sellándose el balón con un tubo de cloruro cálcico. Seguidamente se enfría la mezcla a -10 $^{\circ}$ C apareciendo un sólido blanco en suspensión, Se filtra a vacío y se lava el sólido con acetona obteniéndose 558 mg de **74** (39,2 %).

74: (*E*)- 3-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il) acrilato de metilo.

^1H RMN (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.04 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-3) 8.02 (s, 1H, Thy), 6.25 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-2), 3.69 (s, 1H, COOMe), 1.82 (s, 1H, Me-Thy).

^{13}C RMN (50 MHz, DMSO) δ (ppm): 167.23 (C, COOMe), 163.98 (C, C-4 Thy), 149.84 (C, C-2 Thy), 137.54 (CH, C-6 Thy), 135.02 (CH, C-3), 113.15 (C, C-5 Thy), 103.94 (CH, C-2), 52.26 (CH₃, COOMe), 12.69 (CH₃, Me-Thy).

IV.2.- Protección de la timina con cloruro de benzoílo



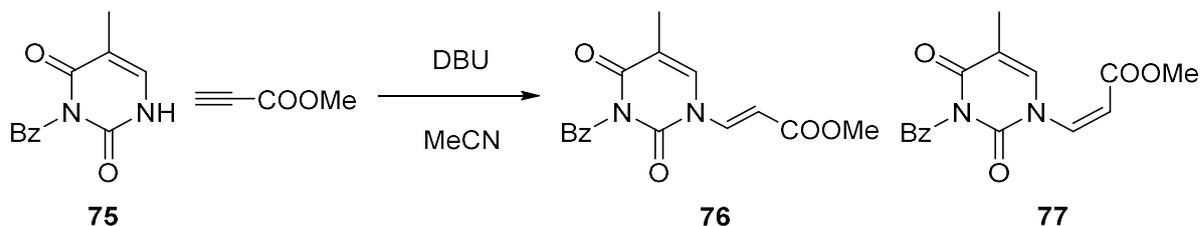
Se añaden 348 μL (3.172 mmol) de cloruro de benzoílo (CAS: 98-88-4, líquido incoloro) sobre una suspensión de timina (CAS: 65-71-4, polvo blanco) de 101 mg; (0,713 mmol) en 3 mL de piridina-acetonitrilo 2:5. Se sella el sistema con un tubo de cloruro cálcico y se deja agitar a temperatura ambiente durante 2 días. Seguidamente se trata la mezcla con 10 mL de Na_2CO_3 0,25 M disuelta en agua-1-4 dioxano 1:1 y se deja agitar durante 2 horas. Se disuelve el crudo de reacción en AcOEt y se lava con H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 274 mg de crudo de reacción que se cromatografía sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 7:3 se obtienen 136 mg de **75** (83,4 %).

75: *N*-3 benzoil timina.

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.00 - 7.41 (m, 5H, Ar-H), 7.04 (s, 1H, H-Thy), 1.91 (s, 3H, Me-Thy).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 167.7 (C, *C*-4 thy), 162.1 (C, C-Bz), 151.1 (C, *C*-2 thy), 142.1 (C, *C*-6 thy), 135.8 (C, *C*-1'), 132.1 (CH, *C*-4'), 131.0 (CH x 2, *C*-2'), 129.9 (CH x 2, *C*-3'), 110.2 (C, *C*-6 thy), 12.87 (CH_3 , Me-thy).

IV.3.- Obtención de los aductos **76** y **77**



Sobre una disolución de **75** (150,3 mg; 0,652 mmol) en 10 mL de acetonitrilo se añaden 320 μL (2,609 mmol) de propargilato de metilo (CAS: 922-67-8, líquido incoloro) y 10 μL (0,196 mmol) de DBU (CAS: 6674-22-2, líquido amarillo claro). La mezcla se deja agitar a temperatura ambiente, sellándose el balón con un tubo de cloruro cálcico, ambiente durante 96 horas. Se disuelve el crudo de reacción en AcOEt y se lava con H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 322 mg de crudo de reacción que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/ AcOEt 7:3 se obtienen 132,5 mg de **76** (64,7 %) y 31,6 mg de **77** (21,8 %).

76: (*E*)- 3-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il) acrilato de metilo.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.16 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H-3), 7.73 - 7.44 (m, 5H, Ar-H), 7.42 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-Thy), 5.98 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H-2), 3.77 (s, 3H, COOMe), 2.02 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, Me-Thy).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.03 ($\underline{\text{C}}$, COOMe), 166.28 (C, C-Bz), 162.15 (C, C-4 Thy), 148.10 (C, C-2 Thy), 136.86 (CH, C-6 Thy), 135.67 (CH, C-3), 133.90 (C, C-1'), 131.25 (CH, C-4'), 130.70 (CH x 2, C-3'), 129.49 (CH, CH x 2, C-2'), 114.00 (C, C-5 Thy), 106.21 (CH, C-2), 52.20 ($\underline{\text{CH}_3}$, COOMe), 12.87 (CH_3 , Me-Thy).

$\text{IR}_{\text{máx.}}$ (Película) (cm^{-1}): 669, 729, 762, 974, 1038, 1173, 1265, 1339, 1420, 1641, 1676, 1701, 1751, 2953, 3103.

E.M.A.R., FAB, calculado para $C_{16}H_{14}O_5N_2Na$ [M+H]: 337.0792. Encontrado: 628.3251. $\Delta = -0.86$ ppm.

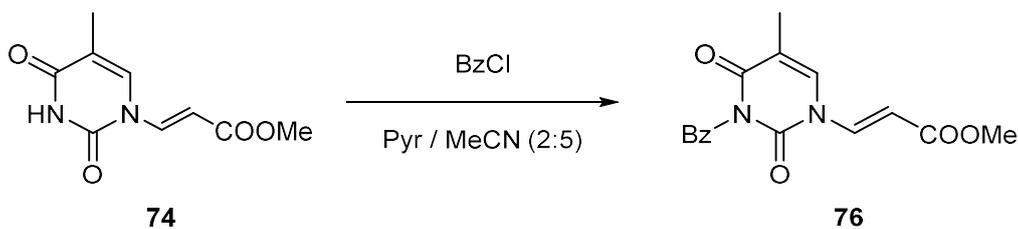
77: (*Z*)- 3-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il) acrilato de metilo

1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.99 - 7.42 (m, 6H, Ar-H + H-Thy), 7.12 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-3), 5.78 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-2), 3.79 (s, 3H, COOMe), 2.01 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, Me-Thy).

IR $\nu_{m\acute{a}x}$. (Película) (cm^{-1}): 670, 729, 762, 974, 1036, 1173, 1265, 1339, 1420, 1641, 1674, 1702, 1751, 2953, 3104.

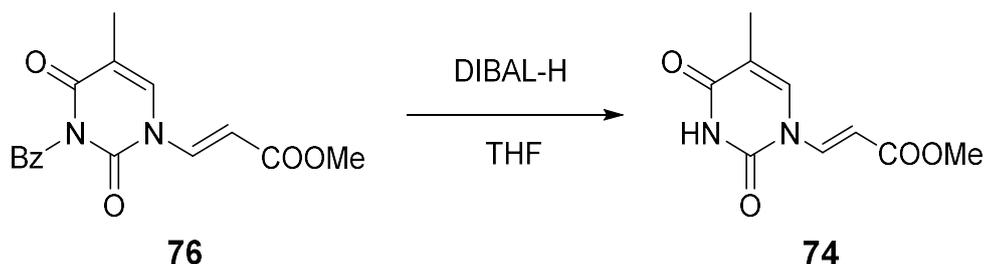
E.M.A.R., FAB, calculado para $C_{16}H_{14}O_5N_2Na$ [M+H]: 337.0793. Encontrado: 628.3251. $\Delta = -0.86$ ppm.

IV. 4.- Protección de 74 con cloruro de benzoilo



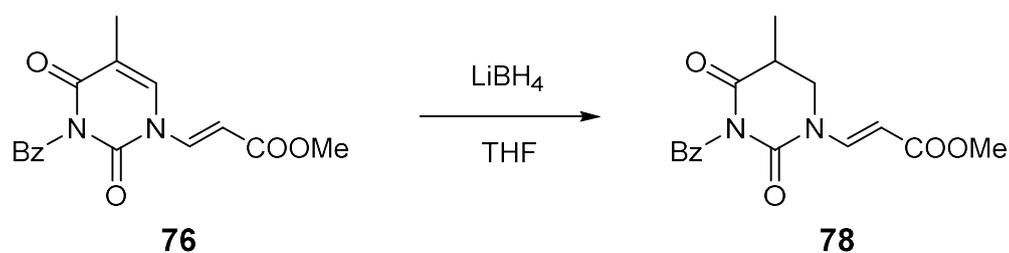
Sobre una suspensión de **74** (101 mg; 0,480 mmol) en 3 mL de piridina-acetonitrilo 2:5 se añaden 155 μ L (0.960 mmol) de cloruro de benzoilo. Se sella el sistema con un tubo de cloruro cálcico y se deja agitar a temperatura ambiente durante 2 días. Seguidamente se disuelve el crudo en AcOEt y se lava con $CuSO_4$ 5%, H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 233 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 6:4 se obtienen 146 mg de **76** (96,8%).

IV.5.- Reacción con DIBAL-H de **76**



Sobre una disolución de **76** (37,6 mg; 0,120 mmol) en 4 mL de THF en atmósfera de Ar se añaden 1,22 mL (0,239 mmol) de DIBAL-H (CAS: 1191-15-7, disolución comercial 1.5 M en tolueno, incolora) a la temperatura de -78°C . La mezcla se deja agitar a dicha temperatura durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo se añaden 5 mL de una disolución saturada de tartrato sódico y potásico. La mezcla se deja agitar durante 2 horas. Seguidamente se extrae el crudo de reacción en AcOEt se y decanta. La fase orgánica se lava con H_2O tres veces y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente aislándose **74**.

IV.6.- Reducción del éster metílico **76**



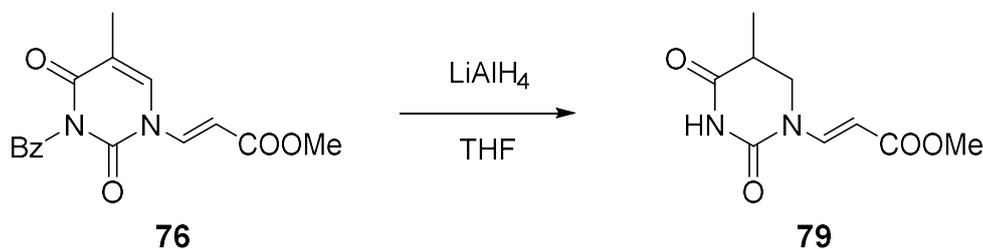
Sobre una disolución de **76** (52,1 mg; 0,166 mmol) en THF bajo atmósfera de Ar se añaden 700 μL (0,350 mmol) de una disolución 0,5 M en THF de LiBH_4 (CAS: 16949-15-8, polvo blanco) a la temperatura de -78°C durante 2 horas. Transcurrido este tiempo se añade 1 mL de NH_4Cl saturado. El crudo de reacción se extrae con AcOEt tres veces. La fase orgánica se lava con H_2O tres veces y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente aislándose 42,3 mg (80,6%) de **78**

78: (*E*)-3-(5-metil-2,4-dioxotetrahidropirimidin-1-(2*H*)-il) acrilato de metilo.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.36 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 8.25 - 7.31 (m, 5H, ArH), 5.39 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (dd, *J* = 12.3, 10.8 Hz, 1H), 2.99 - 2.67 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.16 (C, COOMe), 167.35 (C, C-4'), 150.16 (C, C-2'), 140.44 (CH, C-6'), 51.84 (CH₃, COOMe), 46.13, 34.82 C, 12.87 (CH₃, Me-C-5').

IV. 7.- Reducción del éster metílico 76



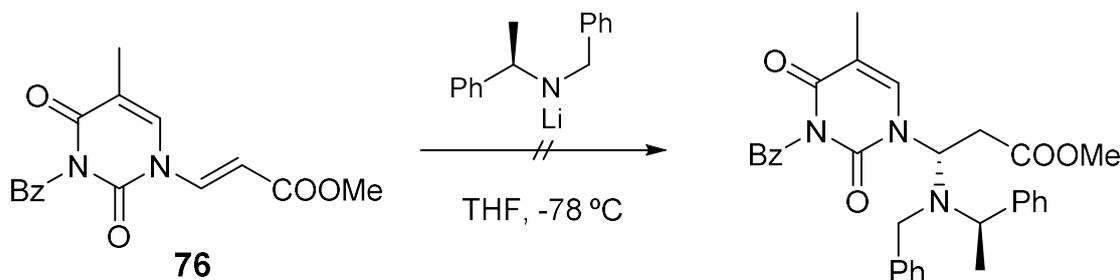
Sobre una disolución de **30** (60,1 mg; 0,191 mmol) en 2 mL THF seco bajo, atmósfera de Ar se añaden 7 mg de LiAlH₄ (CAS: 16853-85-3, polvo gris) disueltos en 1 mL en THF vía “cánula” a temperatura ambiente durante. Después de 40 minutos de la adición se añade 1 mL de AcOEt saturado de agua y se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Transcurrido este tiempo se filtra sobre Celita lavándose con DCM. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 61,5 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 8:2 se obtienen 30,8 mg de **79** (76,0%).

79: (*E*)-3-(5-metil-2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il) acrilato de metilo.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.36 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (dd, *J* = 12.3, 10.8 Hz, 1H), 2.99 - 2.67 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

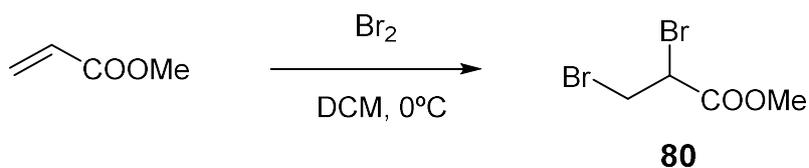
^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm):171.16 (C, C-4'), 167.35(C, COOMe), 150.16 (C, C-2'), 140.44 (CH, C-3), 114.76 (CH, C-2) 51.84 (CH₃, COOMe), 46.13 (CH₂, C-6'), 34.82(CH, C-4'), 12.87 (CH₃, Me-C-5').

IV.8.- Adición *R*-(1) a 76



Sobre una disolución (*R*)-1, 249,0 mg (1,178 mmol) en 4 mL de THF seco bajo atmósfera de Ar en un matraz de corazón, se añaden cuidadosamente 440 μL (1,172 mmol) de una disolución comercial *n*-BuLi (CAS: 109-72-8, disolución comercial 1.6M en hexanos) a -78°C , se observa que la disolución adquiere un color púrpura. La mezcla se deja agitando durante 15 minutos a dicha temperatura. A continuación, se trasvasa a un baño de hielo otros 15 minutos. Una vez transcurrido este tiempo se enfría la mezcla de reacción de nuevo a -78°C . Paralelamente se disuelven 102,8 mg de **76** (0.327 mmol) en 4 mL de THF seco y se enfrían a -78°C bajo atmósfera de Ar. A continuación, se adiciona la disolución del matraz de corazón vía “cánula” sobre el sustrato disuelto. Se mantiene la temperatura a -78°C y se deja agitar durante 55 minutos. Posteriormente se añaden 3 mL de cloruro amónico saturado y se deja agitar la mezcla hasta que adquiere temperatura ambiente. Se evapora el THF a presión reducida. La mezcla de reacción se extrae con AcOEt y se lava con ácido cítrico 10 %, H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente sin lograrse identificar ningún producto.

IV.9.- Obtención del derivado dibromado 80



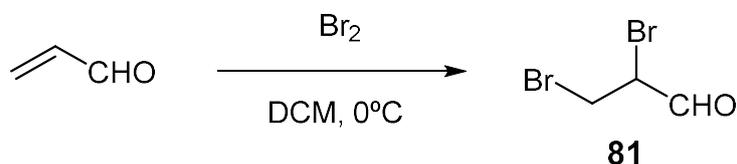
Sobre 523 mg (5,808 mmol) de acrilato de metilo (CAS: 96-33-3, líquido incoloro) disueltos en 5 mL de DCM sumergida un baño de hielo se añaden lentamente 300 μL (5.838 mmol) de bromo (CAS: 231-778-1, líquido rojo oscuro). Cuando acaba la adición se elimina el baño de hielo y se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se disuelve el crudo en 50 mL de DCM y se lava con H_2O , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 1421 mg (100 %) de **80**.

80: 2,3-dibromopronoato de metilo

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.43 (dd, $J = 10.5, 4.5$ Hz, 1H, H-2), 3.89 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-3_A), 3.81 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 10.5, 4.5$ Hz, 1H, H-3_B).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.22 (C, COOMe), 53.63 (CH_3 , COOMe), 40.98 (CH, C-2), 29.90 (CH_2 , C-3).

IV.10.- Obtención del derivado dibromado 81



A 623 mg (11,12 mmol) de acroleína (CAS: 107-02-8, líquido amarillo claro) disueltos en 5 mL de DCM sumergida en un baño de hielo se añaden lentamente 650 μL (1.661 mmol) de bromo (CAS: 231-778-1, líquido rojo oscuro). Cuando acaba la adición se elimina el baño de hielo y se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se disuelve el crudo en 50 mL de DCM y se lava con H_2O , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

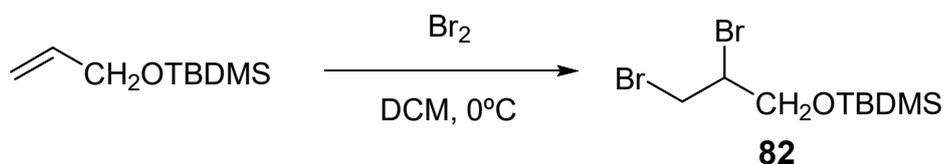
saturado y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 1421 mg (100 %) de **81**.

81: 2,3-dibromo-2-Propenal

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.72 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, CHO), 5.07 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-2), 4.42 (dd, *J* = 12.4, 6.3 Hz, 1H, H-3_A), 4.16 (dd, *J* = 12.4, 6.3 Hz, 1H, H-3_B).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): δ 179.25 (CH, CHO), 49.34 (CH, C-2), 30.09 (CH₂, C-3).

IV.11.- Obtención del derivado dibromado **82**



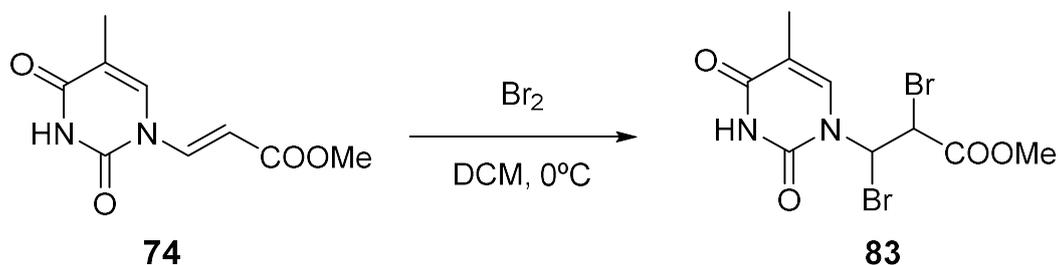
A 504 mg (8,68 mmol) de alcohol alílico (CAS: 107-18-6, líquido incoloro) disueltos en 8 mL de MeOH seco se añaden sobre un baño de hielo lentamente bromo (CAS: 231-778-1, líquido rojo oscuro). Cuando acaba la adición se elimina el baño de hielo y se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se evaporan los compuestos volátiles y se disuelve el crudo en 4 mL de DMF y se le añaden 1322 mg (16,488 mmol) de imidazol (CAS: 288-32-4, sólido blanco) y 1403 mg de TBDMSCl (78,099 mmol) (CAS: 18162-48-6, sólido incoloro) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 4 horas. Se disuelve el crudo en AcOEt y se lava con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 2801 mg de **82** (95,0%).

82: 2,3-dibromopropoxi-*tert*-butildimetil-silano

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.79 - 3.27 (m, 5H), 0.71 (s, 9H, ^tBu), -0.11 (d, 6H, Me₂Si).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm):69.75 (CH_2 , C-1), 52.41(CH , C-2), 33.36 (CH_2 , C-3), 25.66 (CH_3 , $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 18.42(C , $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), -5.56 (CH_3 , $\text{Me}_2\text{-Si}$),

IV.12.- Bromación de 74



Sobre una suspensión de **74** (282 mg; 0,898 mmol) en 5 mL de DCM sumergida en un baño de hielo se añaden lentamente 461 μL (2.694 mmol) de bromo (CAS: 231-778-1, líquido rojo oscuro). Cuando acaba la adición se elimina el baño de hielo y se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se disuelve el crudo en 50 mL de DCM y se lava con H_2O , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 215 mg que se cromatografíaan sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/ AcOEt 8:2 se obtienen 208 mg de **83** (63%).

83: 2,3-dibromo-3-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il) propanoato de metilo.

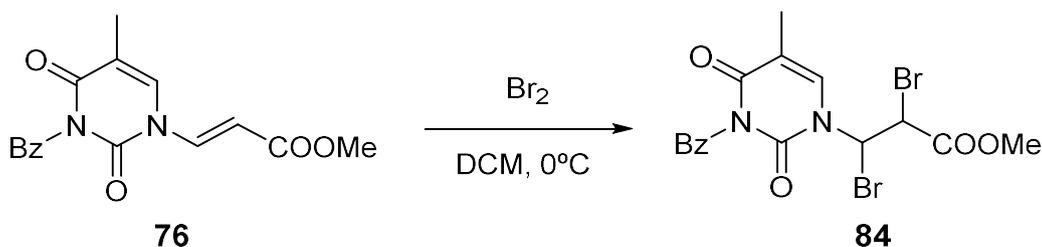
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):9.35 (s ancho, 1H), 7.07 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.97 - 6.49 (m, 1H), 5.25 - 4.76 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.98 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.25 ($\underline{\text{C}}$, COOMe), 163.25 (C , C-4 Thy), 149.43 (C , C-2 Thy), 136.86 (CH , C-6 Thy), 131.25 (CH , C-4'), 114.09 (C , C-5 Thy), 58.03 (CH , C-2), 44.25 (CH , C-3), 52.20 (CH_3 , COOMe), 12.75 (CH_3 , Me-Thy).

$\text{IR}_{\text{máx.}}$ (película) (cm^{-1}): 1094, 1138, 1159, 1194, 1225, 1271, 1333, 1375, 1676, 1701, 1751, 2849, 3032.

E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 390.88995.
Encontrado: 390.88995. $\Delta = 0,38$ ppm

IV. 13.- Bromación de **76**



Sobre una disolución de **76** (384 mg; 1,221 mmol) en 8 mL de DCM sumergida en un baño de hielo se añaden lentamente 418 μL (2.442 mmol) de bromo (CAS: 231-778-1, líquido rojo oscuro). Cuando acaba la adición se elimina el baño de hielo y se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se disuelve el crudo en 50 mL de DCM y se lava con H_2O , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 538 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/ AcOEt 9:1 se obtienen 497 mg de **84** (86%).

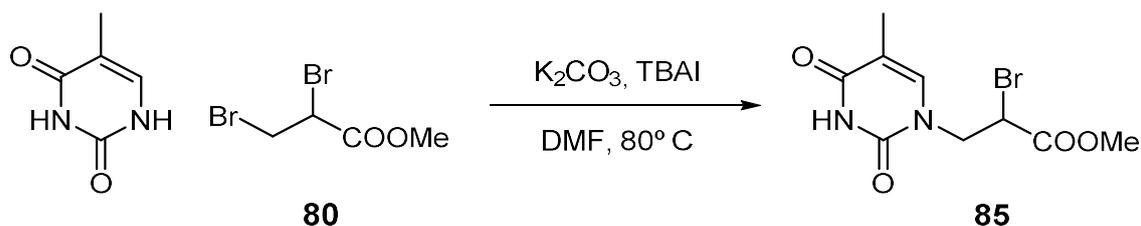
84: 3-(3-benzoil-5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2,3-dibromo-propanoato de metilo.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.19 - 7.11 (m, 5H, ArH), 7.05 (s, 1H, Thy), 6.74 (m, 1H, C-3), 5.04 (m, 1H, C-2), 1.98 (s, 3H, Me-Thy).

$\text{IR}_{\text{máx.}}$ (película) (cm^{-1}): 1225, 1271, 1333, 1375, 1431, 1701, 1751, 2849, 2957, 3026, 3067, 3171, 3190.

E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 494.91617.
Encontrado: 494.916165. $\Delta = -0,53$ ppm

IV.14.- Alquilación de la timina con **80**

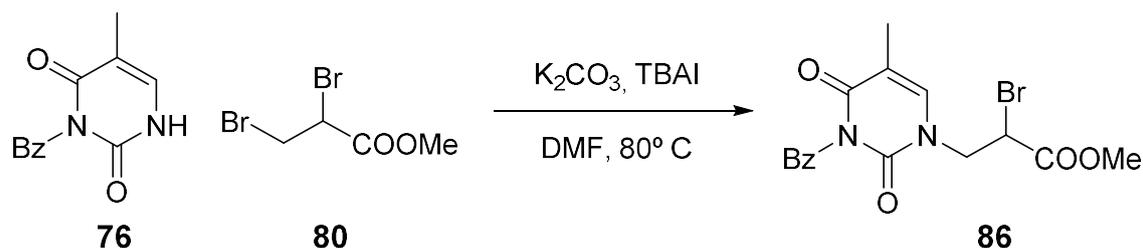


Se calientan 53,9 mg (0,427 mmol) de timina (CAS: 65-71-4, polvo blanco) y 85,0 mg (0,854 mmol) de K₂CO₃ (CAS: 584-08-7, sólido blanco higroscópico) y una cantidad catalítica de TBAI (CAS: 311-28-4, cristales blancos) suspendidos en 5 mL de DMF a 80 °C durante 45 minutos. A continuación, se añaden 208,9 mg (0,854 mmol) de **80** disueltos en 1 mL de DMF. Se deja agitar la mezcla a 80°C durante 2 días. Transcurrido ese tiempo se añaden 10 mL de H₂O y se enfría la mezcla a temperatura ambiente. Se extrae el crudo de reacción con AcOEt tres veces. Se reúnen las fases orgánicas y se lava con H₂O tres veces y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 183 mg de crudo de reacción que se cromatografía sobre sílice “flash” aislándose 21,1 mg de **85** (21,8 %).

85: 2-bromo-3-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il) propanoato de metilo.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.91 (s ancho, 1H, Thy), 7.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, Thy-H), 4.71 (*t*, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-2), 4.40 - 3.87 (m, 2H, H-3), 3.79 (s, 3H, COOMe), 1.90 (s, 3H, Me-Thy).

IV.15.- Alquilación de **76** con **80**

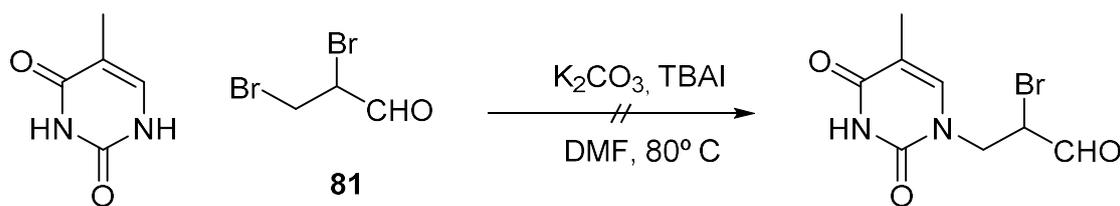


Sobre una suspensión de **76** (97,9 mg; 0,426 mmol) y K_2CO_3 (CAS: 584-08-7, sólido blanco higroscópico) (85,2 mg; 0,852 mmol) en 5 mL de DMF y una cantidad catalítica de TBAI (CAS: 311-28-4, cristales blancos). La mezcla se calienta a 80 °C durante 45 minutos y a continuación se añaden 208,4 mg (0,852 mmol) de **80** disueltos en 1 mL de DMF. Se deja agitar la mezcla a 80°C durante 11 horas. Transcurrido ese tiempo se añaden 10 mL de H_2O y se enfría la mezcla a temperatura ambiente. Se extrae el crudo de reacción con AcOEt tres veces. Se reúnen las fases orgánicas y se lava con H_2O tres veces y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 183 mg de crudo de reacción que se cromatografía sobre sílice “flash” aislándose 54,7 mg de **86** (32,5 %).

86: 3-(3-benzoyl-5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-bromopropanoato de metilo.

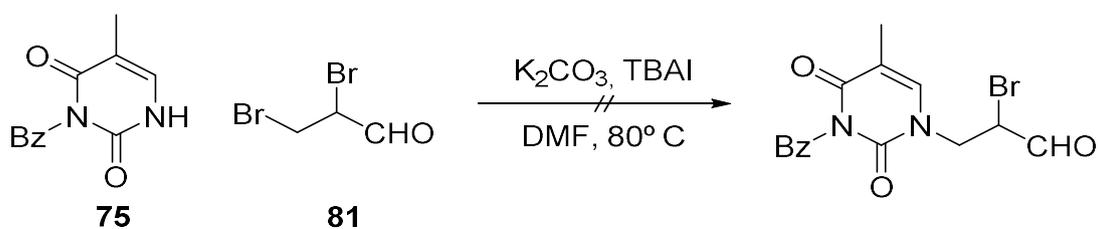
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.00 - 7.41 (m, 5H, ArH), 7.09 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, Thy-H), 4.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-2), 4.40 - 3.87 (m, 2H, H-3), 3.79 (s, 3H, COOMe), 1.90 (s, 3H, Me-Thy).

IV.16.- Alquilación de la timina con **81**



Se calientan 53,9 mg (0,427 mmol) de timina (CAS: 65-71-4, polvo blanco) y 85,0 mg (0,854 mmol) de K₂CO₃ (CAS: 584-08-7, sólido blanco higroscópico) y una cantidad catalítica de TBAI (CAS: 311-28-4, cristales blancos) (CAS: 311-28-4, cristales blancos) suspendidos en 5 mL de DMF a 80 °C durante 45 minutos y a continuación se añaden 77,3 mg (0,316 mmol) de **81** disueltos en 1 mL de DMF. Se deja agitar la mezcla a 80°C durante 2 días. Transcurrido ese tiempo se añaden 10 mL de H₂O y se enfría la mezcla a temperatura ambiente. Se extrae el crudo de reacción con AcOEt tres veces. Se reúnen las fases orgánicas y se lava con H₂O tres veces y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente sin lograr identificarse algún compuesto de interés.

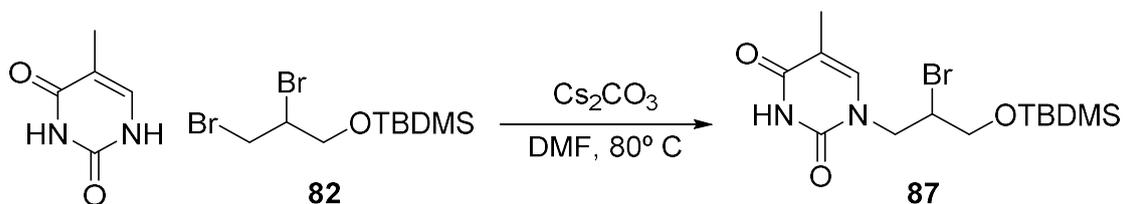
IV.17.- Alquilación de **75** con **81**



Sobre una disolución de **75** (53,9 mg; 0,427 mmol) y K₂CO₃ (CAS: 584-08-7, sólido blanco higroscópico) (35,0 mg; 0,316 mmol) en 5 mL de DMF y una cantidad catalítica de TBAI (CAS: 311-28-4, cristales blancos). La mezcla se calienta a 80 °C durante 45 minutos y a continuación se añaden 77,3 mg (0,316 mmol) de **81** disueltos en 1 mL de DMF. Se deja agitar la mezcla a 80°C durante 2 días. Transcurrido ese tiempo se añaden 10 mL de H₂O y se enfría la mezcla a temperatura ambiente. Se extrae el crudo de reacción con AcOEt tres veces. Se reúnen las fases orgánicas y se

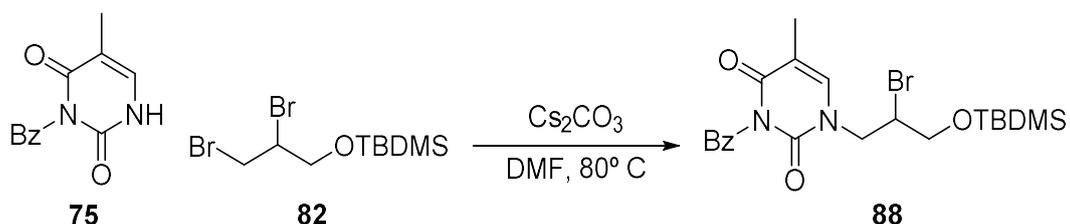
lava con H₂O tres veces y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente sin lograr identificarse algún compuesto de interés.

IV.18.- Alquilación de la timina con **82**



Sobre 91,2 mg (0,723mmol) de timina (CAS: 65-71-4, polvo blanco) y 723 mg (1,446 mmol) de Cs₂CO₃ (CAS: 534-17-8, polvo blanco) suspendidos en 5 mL de DMF se añaden 480,3 mg (1,446 mmol) de **82**. La mezcla se calienta a una temperatura de 80 °C durante 2 días. Transcurrido ese tiempo se añaden 10 mL de H₂O y se enfría la mezcla a temperatura ambiente. Se extrae el crudo de reacción con AcOEt tres veces. Se reúnen las fases orgánicas y se lava con H₂O tres veces y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 764,1 mg de crudo que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 8:2 se obtienen 65,4 mg de **87** (12,6 %).

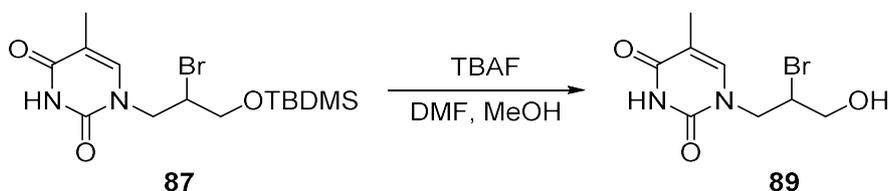
IV.19.- Alquilación de **75** con **82**



Sobre 91,2 mg (0,723mmol) de **75** y 723 mg (1,446 mmol) de Cs₂CO₃ (CAS: 534-17-8, polvo blanco) suspendidos en 5 mL de DMF se añaden 480,3 mg (1,446 mmol) de **82**. La mezcla se calienta a una temperatura de 80 °C durante 2 días. Transcurrido ese tiempo se añaden 10 mL de agua y se extrae el crudo de reacción con AcOEt tres veces. Se reúnen las fases orgánicas y se lava con H₂O tres veces y

NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 764,1 mg de crudo que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 8:2 se obtienen 99,6 mg de **88** (28,6 %).

IV.20.- Desprotección de **87**

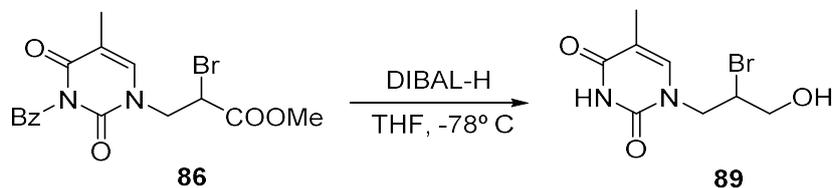


Sobre 40,0 mg (0,124 mmol) de **87** disueltos en 1 mL de DMF y 2 mL de MeOH se añaden 130 μ L (0,130 mmol) de TBAF (CAS: 429-41-4, disolución comercial 1M en THF) bajo atmósfera de Ar durante 2 horas. A continuación, se filtra sobre Celita el crudo de reacción y se lava con MeOH. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 34,3 mg de crudo de reacción que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 6:4 se obtienen 32,3 mg de **89** (99,0 %).

89: 1-(2-bromo-3-hidroxipropil)-5-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 14.2, 7.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H).

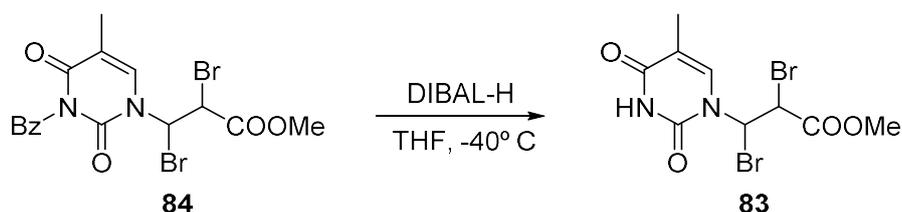
IV.21.- Reducción de **86** con DIBAL-H



Sobre una disolución de **86** (40,3 mg; 0,102 mmol) en 4 mL de THF, en atmósfera de Ar, se añaden 432 μ L de DIBAL-H (CAS: 1191-15-7, disolución comercial 1.5 M en tolueno, incolora) a la temperatura de -78°C. La mezcla se deja agitar a dicha temperatura durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo se añade a

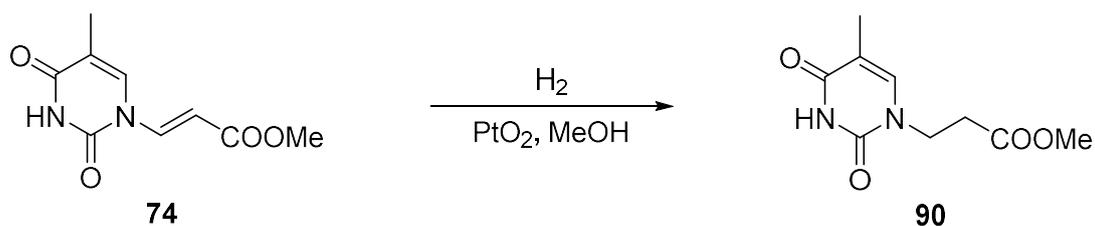
la mezcla de reacción 5 mL de una disolución saturada de tartrato sódico y potásico. La mezcla se deja agitar durante 2 horas. Seguidamente se disuelve en crudo de reacción en AcOEt se y decanta. La fase orgánica se lava con agua tres veces y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 34,7 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 7:3 se obtienen 18,4 mg de **89** (68,7%).

IV.22.- Reacción de **84** DIBAL-H



Sobre una disolución de **84** (40,3 mg; 0,085 mmol) en 4 mL de THF, en atmósfera de Ar, se añaden 432 μ L de una disolución de DIBAL-H (CAS: 1191-15-7, disolución comercial 1.5 M en tolueno, incolora) a la temperatura de -78°C. La mezcla se deja agitar a dicha temperatura durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo se añade a la mezcla de reacción 5 mL de una disolución saturada de tartrato sódico y potásico. La mezcla se deja agitar durante 2 horas. Seguidamente se disuelve en crudo de reacción en AcOEt se y decanta. La fase orgánica se lava con agua tres veces y cloruro sódico saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 24,7 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 8:2 se obtienen 34,8 mg (76,8%) de **83**.

IV.23.- Hidrogenación de 74



Sobre una suspensión de **74** (59,3 mg; 0,282 mmol) en 2 mL de MeOH se añaden 36,2 mg (0,141 mmol) de PtO₂ (CAS: 1314-15-4, sólido negro). La mezcla se agita en atmósfera de H₂ (1 atm) durante 2 horas. A continuación, se filtra la mezcla sobre Celita y se lava con AcOEt. Se evapora el disolvente aislándose 60,3 mg de **44** (100 %).

90: 3-(5-metil-2,4-dioxotetrahidropirimidin-1-(2*H*)-il) propanoato de metilo.

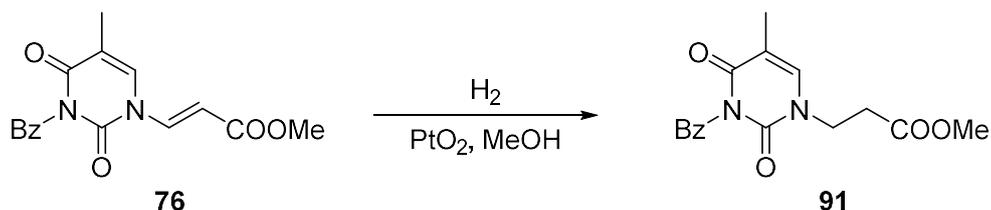
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.19 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, Thy), 3.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-3), 3.68 (s, 3H, COOMe), 2.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-2), 1.89 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, Me-Thy).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): δ 172.14 (C, COOMe), 164.83 (C, C-4 Thy), 151.27 (C, C-2 Thy), 141.83 (CH, C-6 Thy), 110.53 (C, C-5 Thy), 52.29 (CH₃, COOMe), 45.20 (CH₂, C-3), 33.06 (CH₂, C-2), 12.52 (CH₃, Me-Thy).

IR_{u_{máx.}} (Película) (cm⁻¹): 1206, 1449, 1647, 1686, 1740, 2957, 3210.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₉H₁₂N₂O₄ [M+Na]: 235.06893. Encontrado: 235.068928. Δ = 2.43 ppm

IV.24.- Hidrogenación de 76



Sobre una disolución de **76** (59,3 mg; 0,282 mmol) en 2 mL de MeOH se añaden 36,2 mg (0,141 mmol) de PtO₂ (CAS: 1314-15-4, sólido negro). La mezcla se agita en atmósfera de H₂ (1 atm) durante 2 horas. A continuación, se filtra la mezcla sobre Celita y se lava con AcOEt. Se evapora el disolvente aislándose 60,3 mg de **91** (100 %).

91: 3-(5-metil-2,4-dioxotetrahidropirimidin-1-(2*H*)-il) propanoato de metilo.

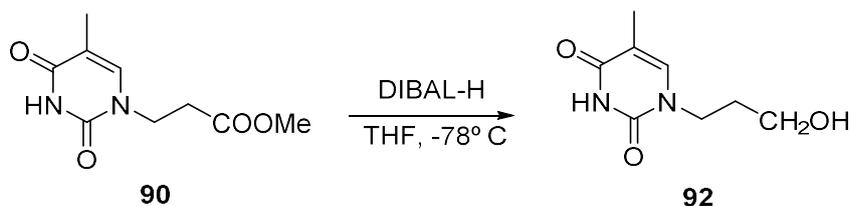
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.03 - 7.13 (m, 5H, ArH), 7.31 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, Thy), 4.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-3), 3.68 (s, 3H, COOMe), 2.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-2), 1.88 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, Me-Thy).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): δ 172.14 (C, COOMe), 164.83 (C, C-4 Thy), 151.27 (C, C-2 Thy), 141.83 (CH, C-6 Thy), 110.53 (C, C-5 Thy), 52.29 (CH₃, COOMe), 45.20 (CH₂, C-3), 33.06 (CH₂, C-2), 12.52 (CH₃, Me-Thy).

IR_{ν_{máx.}} (Película) (cm⁻¹): 1206, 1449, 1647, 1686, 1740, 2957, 3210.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₉H₁₂N₂O₄ [M+Na]: 235.06893. Encontrado: 235.068928. Δ = 2,43 ppm.

IV.25.- Reducción de **44** con DIBAL-H



Sobre una disolución de **90** (40,3 mg; 0,190 mmol) en 4 mL de THF, en atmósfera de Ar, se añaden 432 μL de una disolución de DIBAL-H (CAS: 1191-15-7, disolución comercial 1.5 M en tolueno, incolora) a la temperatura de -78°C . La mezcla se deja agitar a dicha temperatura durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo se añade a la mezcla de reacción 5 mL de una disolución saturada de tartrato sódico y potásico. La mezcla se deja agitar durante 2 horas. Seguidamente se extrae el crudo de reacción en AcOEt se y decanta. La fase orgánica se lava con H_2O tres veces y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 58 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 8:2 se obtienen 23 mg de **35** (65%).

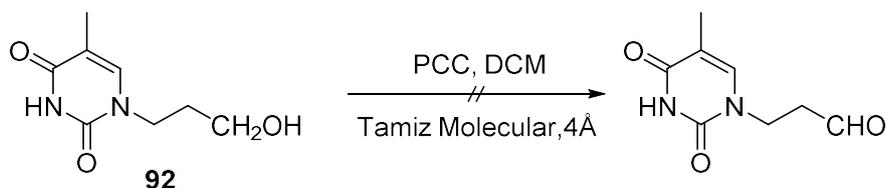
92: 1-(3-hidroxiopropil)-5-metil-2,4-dioxopirimidin(1*H*,3*H*).

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.03 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-Thy), 3.88 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-4), 3.64 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, H-2), 1.93 (d, $J = 1.2$ Hz, 4H), 1.90 - 1.82 (m, 2H).

$\text{IR}_{\text{máx.}}$ (Película) (cm^{-1}): 1206, 1449, 1647, 1686, 1740, 2957, 3210.

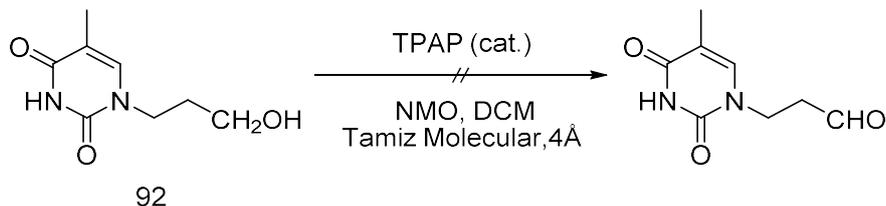
E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 207.07401. Encontrado: 207.074014. $\Delta = 0,41$ ppm.

IV.26.- Oxidación del alcohol **92**



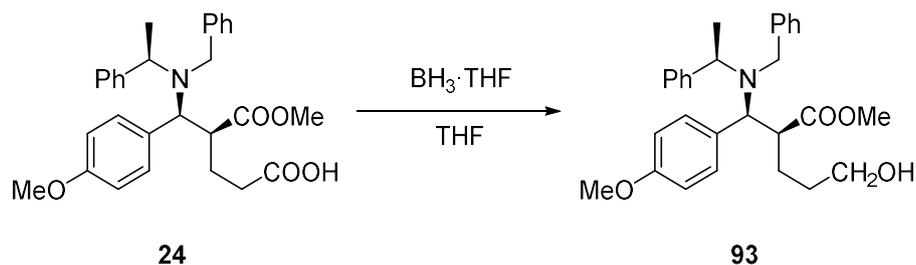
Sobre 96 mg (0,449 mmol) de PCC (CAS: 26299-14-9, cristales naranjas) dispersos en 3,5 mL DCM en presencia de tamiz molecular de 4Å se añaden 55 mg de **92** disueltos en 1,5 mL de DCM. La reacción se deja agitar en presencia de un tubo de CaCl₂ durante 2 horas a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtra sobre Celita eluyendo con MeOH. Se evapora el disolvente aislándose 89,3 mg que se cromatografía sobre sílice “Flash” sin aislarse ningún compuesto de interés.

IV.27.- Oxidación del alcohol **46**



Sobre una disolución de **92** 26,0 mg (0,141 mmol) y 23 mg (0,564 mmol) de NMO (CAS: 7529-22-8, polvo blanco) en 3,5 mL DCM en presencia de tamiz molecular de 4Å se añaden 5,0 mg disueltos de TPAP (CAS: 114615-82-6, sólido verde oscuro) en 1,5 mL de DCM. La reacción se deja agitar en atmósfera de Ar durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtra sobre Celita eluyendo con MeOH. Se evapora el disolvente aislándose 89,3 mg que se cromatografía sobre sílice “flash” sin aislarse ningún compuesto de interés.

IV.28.- Reducción quimioselectiva del ácido carboxílico



Sobre 224,3 mg de **24** (0,433 mmol) disueltos en 100 mL de THF seco se añaden 433 μ L (2,165 mmol) de $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (CAS: 13292-87-0, disolución comercial 5M en THF). La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 90 minutos bajo atmósfera de Ar. Seguidamente se añaden 3 mL de una disolución saturada de K_2CO_3 , se extrae con AcOEt y se lava la fase orgánica con H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 43,4 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hexano/AcOEt 7:3 se obtienen 40,2 mg 100% de **93**.

93: (*S*)-2-((*S*)-(bencil(*R*)-1-feniletíl)amino)(4-metoxifenil)metil)-5-hidroxi-pentanoato de *terc*-butilo.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 44.5 \text{ (c 1.02, CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.64- 7.25 (m, 5H, ArH), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-3'), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-2'), 4.15 (c, $J = 6.3$ Hz, 1H, C(α)H), 3.95 (AB, $J_{\text{AB}} = 13.8$) Hz, 1H, NCH_BHPh), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.78 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-5), 3.64 (AB, $J_{\text{AB}} = 13.8$ Hz, 1H, NCH_BHPh) 3.54 (t, 2H, H-1), 2.93 (td, $J = 3.2, 11.0$ Hz H-4), 2.53 - 2.16 (m, 1H, H-2), 2.26 - 2.01 (m, 1H, H-3_A), 1.61 - 1.32 (m, 1H, H-3_B). 1.02 (s, 9H, COO^tBu), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(α)Me).

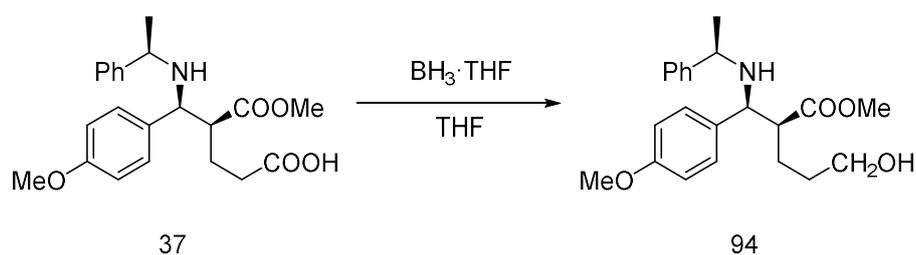
$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 179,29 (C,COOH) 173.68 (C, COOMe), 158.88 (C, C-4'), 145.00 (C, $\text{C}_{\text{ipso}}\text{CHPh}$), 143.68(C, C1'), 140.36 (C, $\text{C}_{\text{ipso}}\text{CH}_2\text{Ph}$), 131.02(C, $\text{C}_{\text{ipso}}\text{CH}_2\text{Ph}$), 130.42 - 126.58 (CH x 23 Ar), 113.43(CH x 2, C-3'), 61.43 (CH, C-3), 55.98 (CH, C(α)), 55.68 (CH, C(α')), 55.36 (CH_3 , OCH_3), 54.38 (CH_2 , C-

1''), 51.50 (CH₃, COOCH₃), 51.08 (CH₂, x 2, NCH₂Ph y NCH₂Ph'), 48.79, 41.12,, 14.91 (CH₃, C(α)Me'), 15.21 (CH₃, C(α)Me).

IR_{v_{máx.}} (Película) (cm⁻¹): 700, 733, 910, 1034, 1113, 1152, 1179, 1250, 1304, 1368, 1454, 1495, 1512, 1609, 1721, 2934, 2974, 3466.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₃₂H₄₂N₂O₄ [M+H]: 504,31084. Encontrado: 504.3120. Δ = 2,30 ppm

IV.29.- Reducción quimioselectiva del ácido carboxílico.



Sobre 41,7 mg de **37** (0,108 mmol) disueltos en 1,5 mL de THF seco se añaden 430 μL (0,430 mmol) de BH₃ · THF (CAS: 14044-65-6, disolución comercial 1M en THF). La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 90 minutos bajo atmósfera de Ar. Seguidamente se añaden 2 mL de una disolución saturada de K₂CO₃, se extrae con AcOEt y se lava la fase orgánica con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 43,4 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hexano/AcOEt 7:3 se obtienen 40,2 mg 100% de **94**.

94: (4*S*,5*S*)-5-(*N*-bencil(α)-amino)-4-(metoxycarbonil)-5-(4-metoxifenil)-pentanol.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.37- 7.25 (m, 5H, ArH), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-3'), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-2'), 4.12 (c, *J* = 6.3 Hz, 1H, C(α)H), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.70 (dd, *J* = 10.8 Hz, *J* = 5.6Hz, 1H, H-5), 3.52 (t, 2H, H-1),

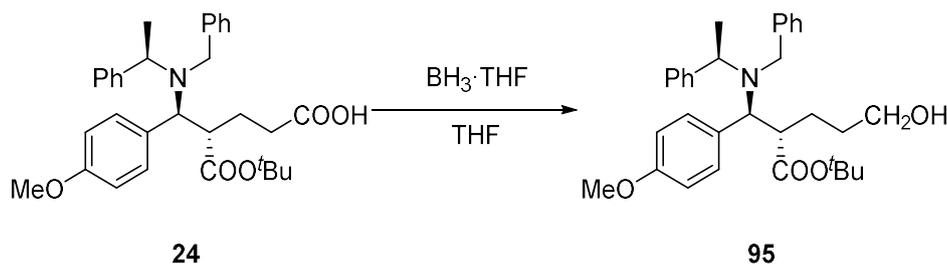
3.43 (s, 3H, COOMe), 3.07 (dt, 1H, *H-4*), 2.53 - 2.16 (m, 1H, *H-2*), 2.28 - 2.11 (m, 1H, *H-3_A*), 1.65 - 1.44 (m, 1H, *H-3_B*), 1.50 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(α)H).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.64 (C, COOMe), 159.95 (C, C-4'), 140.07 (C, C_{ipso}), 130.75 (C, C-1'), 129.58 - 127.21 (CH x 9, Ar), 114.86 (CH, C-3'), 61.54 (CH, C-5), 56.60 (CH, C(α)), 55.48 (CH₃, OCH₃), 51.56 (CH₃, COOMe), 51.03 (CH, C-4), 32.51 (CH₂, C-2), 24.58 (CH₂, C-3), 20.56, 14.20 (CH₃, C(α)Me).

IR_v_{máx.} (Película) (cm^{-1}): 700.16, 835.18, 1031.92, 1132.21, 1180.44, 1201.65, 1253.73, 1458.18, 1508.33, 1610.56, 1676.14, 1734.01, 2856.58, 2933.73, 3346.73

E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ [M+H]: 372.21694. Encontrado: 372.21693. $\Delta = 0,44$ ppm.

IV.30.- Reducción quimioselectiva del ácido carboxílico



Sobre 224,3 mg de **24** (0,433 mmol) disueltos en 100 mL de THF seco se añaden 433 μL (2,165 mmol) de $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (CAS: 13292-87-0, disolución comercial 5M en THF). La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 90 minutos bajo atmósfera de Ar. Seguidamente se añaden 3 mL de una disolución saturada de K_2CO_3 , se extrae con AcOEt y se lava la fase orgánica con H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 43,4 mg que se cromatografían sobre sílice "flash", eluyendo con Hexano/AcOEt 7:3 se obtienen 40,2 mg 100% de **95**.

95: (*S*)-2-((*S*)-(bencil(*R*)-1-feniletil)amino)(4-metoxifenil)metil)-5-hidroxi-pentanoato de *terc*-butilo.

$[\alpha]_D^{20} = + 44.5$ (c 1.02, CHCl_3).

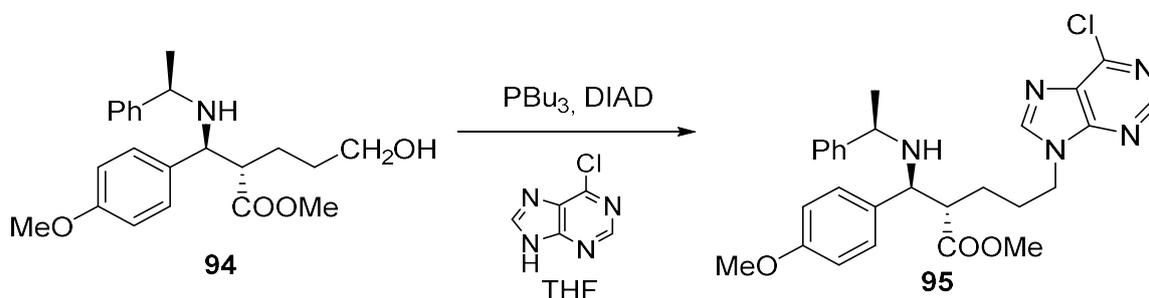
$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.64- 7.25 (m, 5H, ArH), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-3'), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-2'), 4.15 (c, $J = 6.3$ Hz, 1H, C(α)H), 3.95 (AB, $J_{AB} = 13.8$) Hz, 1H, NCH_BHPh), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.78 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-5), 3.64 (AB, $J_{AB} = 13.8$ Hz, 1H, NCH_BHPh) 3.54 (t, 2H, H-1), 2.93 (td, $J = 3.2, 11.0$ Hz H-4), 2.53 - 2.16 (m, 1H, H-2), 2.26 - 2.01 (m, 1H, H-3_A), 1.61 - 1.32 (m, 1H, H-3_B). 1.02 (s, 9H, COO^tBu), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(α)Me).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 179.29 (C, COOH) 173.68 (C, COOMe), 158.88 (C, C-4'), 145.00 (C, $\text{C}_{\text{ipso}}\text{CHPh}$), 143.68 (C, C1'), 140.36 (C, $\text{C}_{\text{ipso}}\text{CH}_2\text{Ph}$), 131.02(C, $\text{C}_{\text{ipso}}\text{CH}_2\text{Ph}$), 130.42 - 126.58 (CH x 23 Ar), 113.43(CH x 2, C-3'), 61.43 (CH, C-3), 55.98 (CH, C(α)), 55.68 (CH, C(α')), 55.36 (CH_3 , OCH_3), 54.38 (CH_2 , C-1'), 51.50 (CH_3 , COOCH_3), 51.08 (CH_2 , x 2, NCH_2Ph y $\text{NCH}_2\text{Ph}'$), 48.79, 41.12,, 14.91 (CH_3 , C(α)Me'), 15.21 (CH_3 , C(α)Me).

$\text{IR}_{\text{máx.}}$ (Película) (cm^{-1}): 700, 733, 910, 1034, 1113, 1152, 1179, 1250, 1304, 1368, 1454, 1495, 1512, 1609, 1721, 2934, 2974, 3466.

E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]$: 504,31084. Encontrado: 504.3120. $\Delta = 2,30$ ppm

IV.31.- Introducción de la Base nitrogenada vía reacción de Mitsunobu.



Se disuelven 20,6 mg (0,055 mmol) de **94** en 1 mL THF anhidro y se añaden 35,8 mg (1,121 mmol) de PBu_3 (CAS: 998-40-3, líquido oleoso incoloro), 35,8 mg (1,121 mmol) de DIAD (CAS: 2446-83-5, líquido naranja oscuro) y 15,0 mg (1,121

mmol) de 6-cloropurina (CAS: 87-42-3, polvo amarillo). La mezcla se deja agitar a temperatura ambiente durante 48 horas bajo atmósfera de Ar. A continuación, se extrae el crudo de reacción 3 veces con AcOEt. Se combinan los extractos orgánicos y se lavan 3 veces con H₂O y una vez con NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 42,3 mg que se cromatografían sobre sílice "flash". Eluyendo con Hexano/AcOEt 7:3 se obtienen 20,4 mg (73,0%) de **96**.

96: (*S*)-5-(6-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-((*S*)-(4-metoxifenil))((*R*)-1-feniletilaminometil) pentanoato de metilo.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 35.8 \text{ (c 1.02, CHCl}_3\text{)}.$$

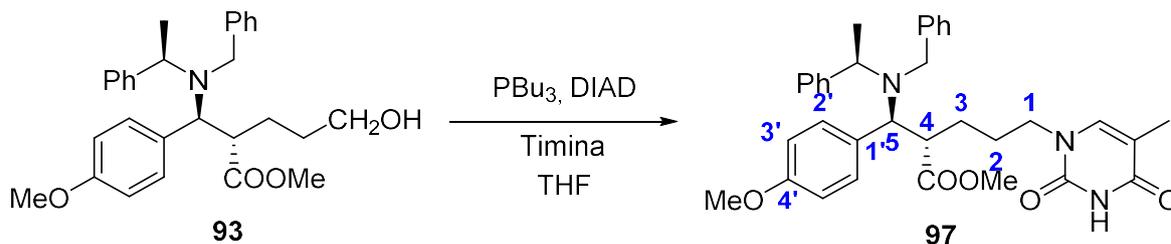
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.68 (s, 1H, B-2), 8.08 (s, 1H, B-6), 7.40- 7.19 (m, 5H, ArH), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-3'), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-2'), 4.96 (sa, 1H, NH) 4.08 (c, $J = 6.3$ Hz, 1H, C(α)H), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.74 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-5), 3.42 (s, 3H, COOMe), 3.01 - 2.85 (m, 1H, H-4), 2.53 - 2.16 (m, 1H, H-2), 2.28 - 2.11 (m, 1H, H-3_A), 1.65 - 1.44 (m, 1H, H-3_B), 1.36 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(α)H).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 177.63 (C, COOH), 173.82 (C, COOMe), 159.14 (C, C-4'), 143.46 (C, C_{ipso}), 130.75 (C, C-1'), 128.92 - 126.96 (CH x 9, Ar), 113.88 (CH, C-3'), 61.03 (CH, C-5), 55.30 (CH, C(α)), 55.19 (CH₃, OCH₃), 51.56 (CH₃, COOMe), 51.03 (CH, C-4), 32.51 (CH₂, C-2), 24.58 (CH₂, C-3), 20.56, 14.20 (CH₃, C(α)Me).

IR_{v_{máx.}} (Película) (cm⁻¹): 700, 835, 1032, 1132, 1180, 1202, 1254, 1458, 1508, 1611, 1676, 1734, 2857, 2934, 3347.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₂₇H₃₁N₅O₃ [M+H]: 508.21099. Encontrado: 508.210994. $\Delta = -0,16$ ppm

IV.32.- Introducción de la Base nitrogenada vía reacción de Mitsunobu.



Se disuelven 349,2 mg (0,756 mmol) de **93** en 1 mL THF anhidro y se añaden 229,6 mg (1,130 mmol) de PBu_3 (CAS: 998-40-3, líquido oleoso incoloro), 229,6 mg (1,130 mmol) de DIAD (CAS: 2446-83-5, líquido naranja oscuro, comercial) y 190,8 mg (1,511 mmol) de timina (CAS: 65-71-4, polvo blanco, 126.1 g/mol, comercial). La mezcla se deja agitar a temperatura ambiente durante 48 horas bajo atmósfera de Ar. A continuación, se extrae el crudo de reacción 3 veces con AcOEt. Se combinan los extractos orgánicos y se lavan 3 veces con H_2O y una vez con NaCl saturado. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen mg que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 7:3 se obtienen 20,4 mg (%) de **Nº**.

97: (*S*)-2-((*S*)-(bencil(*R*)-1-feniletil)amino)(4-metoxifenil)metil)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il) pentanoato de metilo.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -+ 29.5 \text{ (c 0.98, CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.46- 7.06 (m, 10H, ArH), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-3'), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-2'), 6.83 (s, 1H, H-Thy), 4.96 (sa, 1H, NH) 4.05 (c, $J = 6.3$ Hz, 1H, C(α)H), 3.86 (AB, $J_{AB} = 13.9$ Hz, 1H, NCH_BHPh), 3.82 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H-5), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.76 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H, H-1), 3.54 (AB, $J_{AB} = 13.9$ Hz, 1H, NCH_AHPh), 3.42 (s, 3H, COOMe), 3.01 (td, $J = 3.3, 11.0$ Hz, H-4), 2.53 - 2.16 (m, 1H, H-2), 2.28 - 2.11 (m, 1H, H-3_A), 1.61 - 1.44 (m, H-3_B), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(α)H).

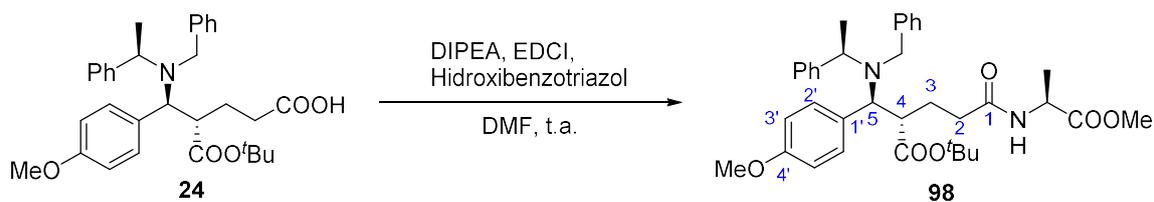
^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.97 (C, COOMe), 165.04 (C, C-4 Thy), 158.94 (C, C-4'), 151.33, (C, C-2 Thy), 144.92 (C, C_{ipso}), 140.33 (CH, C-6 Thy), 130.91 (C, C_{ipso} CH_2Ph), 130.22-127.07 (CH x 7 Ar), 113.56 (CH, C-3'), 110.59 (CH, C-5 Thy), 62.21 (CH, C-5), 56.08 (CH, C(α), 55.33 (CH_3 , OCH_3), 51.48 (CH_3 , COOMe), 50.84 (CH_2 , NCH_2Ph), 49.08 (CH, C-4), 48.40 (CH_2 , C-1), 27.68 (CH_2 , C-2), 27.01 (CH_2 , C-3), 22.17, 15.41 (CH_3 , C(α)Me), 12.61 (CH_3 , Me- Thy).

IR $_{\text{máx}}$. (Película) (cm^{-1}): 700.16, 835.18, 1031.92, 1132.21, 1180.44, 1201.65, 1253.73, 1458.18, 1508.33, 1610.56, 1676.14, 1734.01, 2856.58, 2933.73, 3346.73

E.M.A.R., FAB, calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$ [M+H]: 508.21099. Encontrado: 508.210994. $\Delta = -0,16$ ppm

9.2.5 Capítulo V: Macrociclos

V.1.- Reacción de acoplamiento con alanina



Se disuelven 347,1 mg (0,671 mmol) de **24** en 5 mL de DMF. Seguidamente se añaden 124,2 mg (0,805 mmol) de EDCI (CAS: 25952-53-8, polvo blanco), 94.8 mg (0,805 mmol) de hidroxibenzotriazol hidrato (CAS: 123333-53-9, polvo blanco), 186 mg (1.342 mmol) de la L-Alanina éster metílico hidrocloreto (CAS: 2491-20-5, sólido blanco) y 64 μ L (0,24 mmol) de DIPEA (CAS: 7087-68-5, líquido incoloro). Se mantiene la agitación durante 16 h sellándose en balón con un tubo de CaCl₂. Se disuelve el crudo en AcOEt y se lava con porciones pequeñas de H₂O y NaCl sat. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 386,1 mg de **98** (95,5%).

98: (*S*)-2-((*S*)-(bencil(*R*)-1-feniletil) amino) (4-metoxifenil)metil)-5-(((*S*)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 61.6 \text{ (c 1.22, CHCl}_3\text{)}.$$

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.43 – 7.24 (m, 10H, Ar-H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-2), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-3), 6.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH), 4.62 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H, C(α)Ala), 4.12 (c $J=6.9$ Hz, 1H), 3.92 (AB, $J_{\text{AB}} = 13.6$ Hz, 1H, NCH_BHPh), 3.82 (s, 3H, -OMe), 3.77 (s, 3H, COOMe Ala), 3.56 (AB, $J_{\text{AB}} = 13.6$ Hz, 1H, NCH_AHPh), 2.96 (td, $J = 3.4, 11.0$ Hz, 1H, H-4), 2.46 (ddd, $J = 3.7, 8.5, 12.0$ Hz, 1H, H-3), 2.22 – 1.83 (m, 2H, H-2), 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, Me Ala), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, Ala Me(α)H).

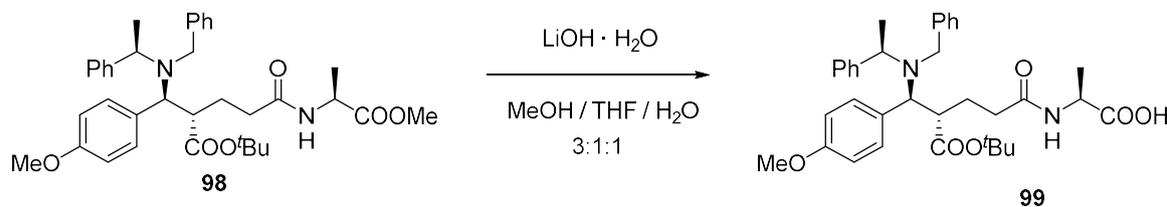
¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.64 (C, COOtBu), 172.06 (C, C-1), 159.04 (C, C-4'), 144.63 (C, C1'), 140.43 (C, C_{ipso}), 131.68 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 130.76 -

126.96 (CH x 12, Ar), 113.41 (CH, C-3'), 80.52 (C, ^tBu), 61.96 (CH, C-5), 56.08 (CH, C(α)), 55.48 (CH₃, OCH₃), 52.64 (CH₃, COOMe Ala), 50.78 (CH₂, NCH₂Ph), 49.47 (CH, C-4), 48.11 (CH, C(α)Ala), 34.12 (CH₂, C-3), 31.77 (CH₂, C-2), 27.72 (CH₃, C(CH₃)₃), 26.68 (CH₂, C-3), 18.68 (CH₃, Me Ala). 14.63 (CH₃, C(α)Me).

IR_u_{máx.} (Película) (cm⁻¹): 748, 912, 1034, 1375, 1449, 1609, 1724, 2249, 2936, 2976, 3030, 3391.

E.M.A.R., FAB, calculado para C₃₆H₄₇O₆N₂ [M+H]: 603,34286. Encontrado: 603.342864. Δ = -0.27 ppm.

V.2.- Saponificación del éster **98**



Sobre una disolución de 386,1 mg (0.361 mmol) de **98** en 10 mL de metanol, tetrahidrofurano y agua en relación 3:1:1 se añaden 107,5 mg (1,447 mmol) de LiOH · H₂O (CAS: 1310-65-2, sólido blanco). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo se añaden 5 mL de H₂O. La mezcla se acidula con HCl 1M hasta pH neutro. Se extrae la mezcla de reacción con DCM. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 342,1 mg (90,7 %) de **99**.

99: ((4S,5S)-5-(bencil(*R*)-1-feniletil)amino)-4-(tert-butoxicarbonyl)-5-(4-metoxifenil)pentanoil)-*L*-alanina.

[α]_D²⁰ = + 59.4 (c 1.18, CHCl₃).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.44 – 7.14 (m, 10H, Ar-H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-2), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-3), 6.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 4.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, C(α)Ala), 4.09 (c *J*=6.9 Hz, 1H), 3.93 (AB, *J*_{AB} = 13.6 Hz,

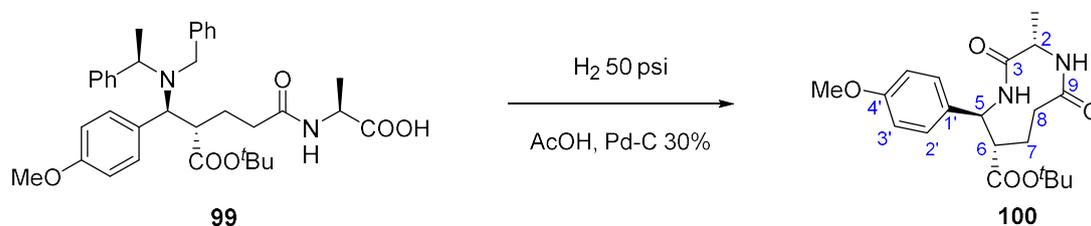
1H, NCH_BHPh), 3.82 (s, 3H, -OMe), 3.56 (AB, $J_{AB} = 13.6$ Hz, 1H, NCH_AHPh), 2.99 (td, $J = 3.4, 11.0$ Hz, 1H, H-4), 2.60 – 2.35 (m, 2H, H-3), 2.26 – 1.93 (m, 2H, H-2), 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, Me Ala), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, N-C(α)H).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.28 (C, COOtBu), 173.16 (C, C-1), 159.11 (C, C-4'), 144.63 (C, C1'), 140.43 (C, C_{ipso}), 131.58 (C, C_{ipso} CH₂Ph), 130.81 - 126.18 (CH x 12, Ar), 113.47 (CH, C-3'), 81.04 (C, ^tBu), 61.96 (CH, C-5), 56.06 (CH, C(α)), 55.50 (CH₃, OCH₃), 50.81 (CH₂, NCH₂Ph), 49.47 (CH, C-4), 48.11 (CH, C(α)Ala), 34.18 (CH₂, C-3), 31.77 (CH₂, C-2), 27.70 (CH₃, C(CH₃)₃), 26.87 (CH₂, C-3), 18.72 (CH₃, Me Ala). 14.43 (CH₃, C(α)Me).

IR_u_{máx.} (Película) (cm⁻¹): 748, 912, 1034, 1375, 1449, 1609, 1724, 2249, 2936, 2976, 3030, 3391

E.M.A.R., FAB, calculado para C₃₅H₄₅O₆N₂ [M+H]: 589.327214. Encontrado: 589.3279. $\Delta = 1.16$ ppm.

V.3.- Hidrogenólisis de 99



Sobre una disolución 87,0 mg de **99** (0.2 mmoles) en 1 mL de AcOH glacial se adicionan 38 mg de Pd-C 30% (CAS: 7440-05-3, polvo negro). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (52 psi) a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación, se filtra a través de Celita y sílice, lavándose con AcOH glacial y AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO₃ 10%, H₂O y NaCl saturado, se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 64,3 mg que se cromatografía sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hexano/AcOEt 7:3 se obtienen 29,4 mg de **100** (54,9 %).

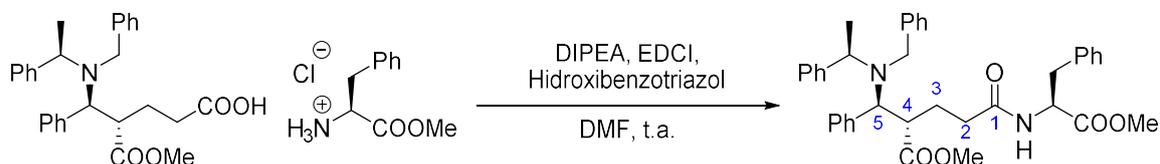
100: (2*S*,5*S*,6*S*)-5-(4-metoxifenil)-2-metil-9-oxo-1,4-diazonano-6-carboxilato de *terc*-butilo.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -74.8 \text{ (c 0.94, CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-2'), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-2'), 5.79 (s, 1H, NH), 4.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-5), 3.80 (s, 3H, OMe), 2.70 – 2.42 (m, 2H, H-7), 2.17 – 1.99 (m, 2H, H-8) 2.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 9H).

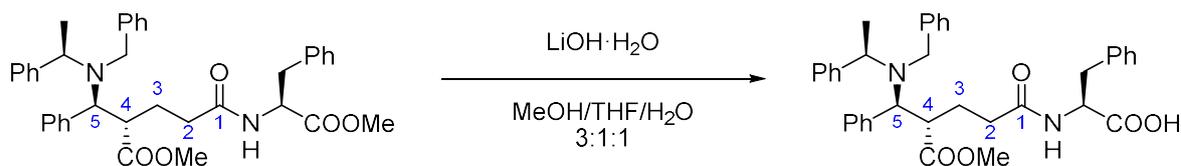
$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.28 (C, COO^tBu), 173.16 (C, C-1), 159.11 (C, C-4'), 144.63 (C, C1'), 113.47 (CH, C-3'), 81.04 (C, ^tBu), 61.96 (CH, C-5), 56.06 (CH, C(α)), 55.50 (CH_3 , OCH₃), 50.81 (CH_2 , NCH_2Ph), 49.47 (CH, C-4), 48.11 (CH, C(α)Ala), 34.18 (CH_2 , C-3), 31.77 (CH_2 , C-2), 27.70 (CH_3 , C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 26.87 (CH_2 , C-3), 18.72 (CH_3 , Me Ala). 14.43 (CH_3 , C(α)Me).

V.4.- Reacción de acoplamiento con fenilalanina



Se disuelven 347,1 mg (0,671 mmol) de **N**^o en 5 mL de DMF. Seguidamente se añaden 124,2 mg (0,805 mmol) de EDCI (CAS: 25952-53-8, polvo blanco), 94.8 mg (0,805 mmol) de hidroxibenzotriazol hidrato (CAS: 123333-53-9, polvo blanco), 186 mg (1.342 mmol) de la L-Fenilalanina éster metílico hidrocloreto (CAS: 231-383-4, sólido blanco) y 64 μL (0,24 mmol) de DIPEA (CAS: 7087-68-5, líquido incoloro). Se mantiene la agitación durante 16 h sellándose en balón con un tubo de CaCl_2 . Se disuelve el crudo en AcOEt y se lava con porciones pequeñas de H_2O y NaCl sat. La fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 386,1 mg de **N**^o (95,5%).

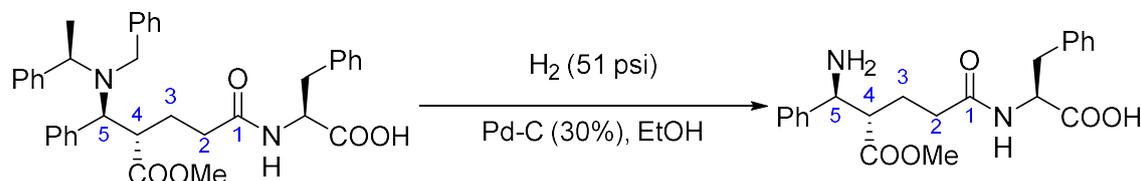
V.5.- Saponificación del péptido n^o



Sobre una disolución de 299,6 mg (0.494 mmol) de N^o en 16 mL de metanol, tetrahidrofurano y agua en relación 3:1:1 se añaden 211 mg (0,494 mmol) de LiOH · H₂O (CAS: 1310-65-2, sólido blanco). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se añaden 5 mL de H₂O. La mezcla se acidula con HCl 1M hasta pH neutro. Se extrae la mezcla de reacción con AcOEt. La fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 195,3 mg (66,7%) de **17**.

Caracterización

V.6.- Hidrogenólisis de n^o



Sobre una disolución 125,2 mg de N^o (0.282 mmoles) en 1 mL de EtOH absoluto se adicionan 47,8 mg de Pd-C 30% (CAS: 7440-05-3, polvo negro). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (52 psi) a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación, se filtra a través de Celita y sílice, lavándose con EtOH. Se evapora el disolvente, obteniéndose 64,3 mg del material de partida sin reaccionar.

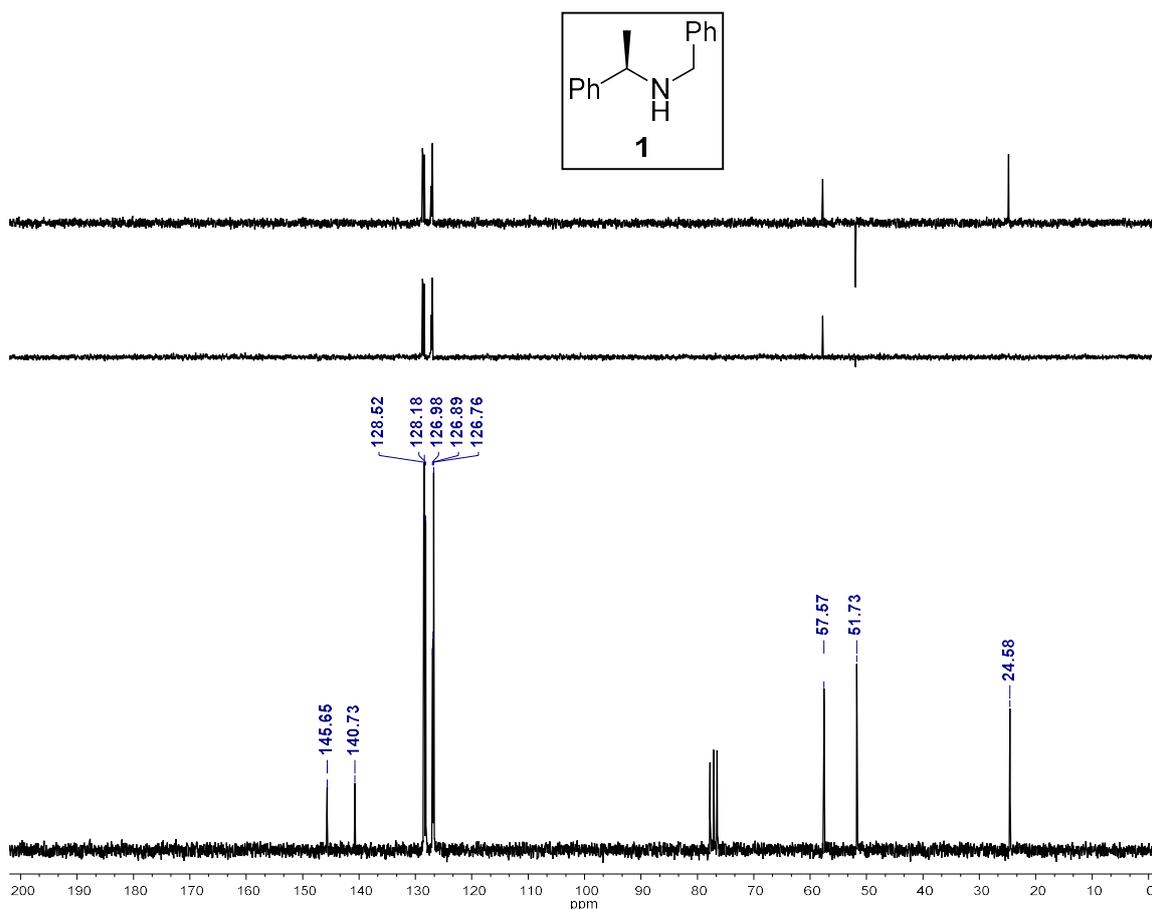
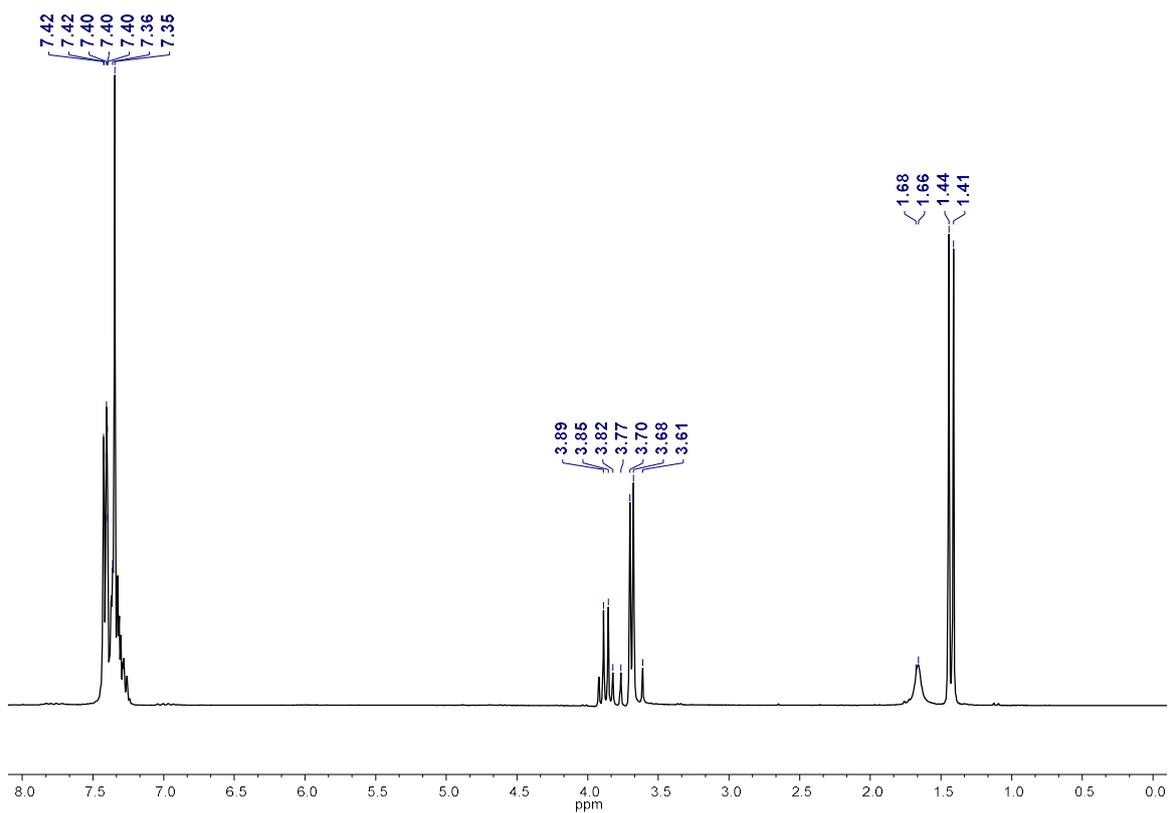
10 ESPECTROSCOPIA

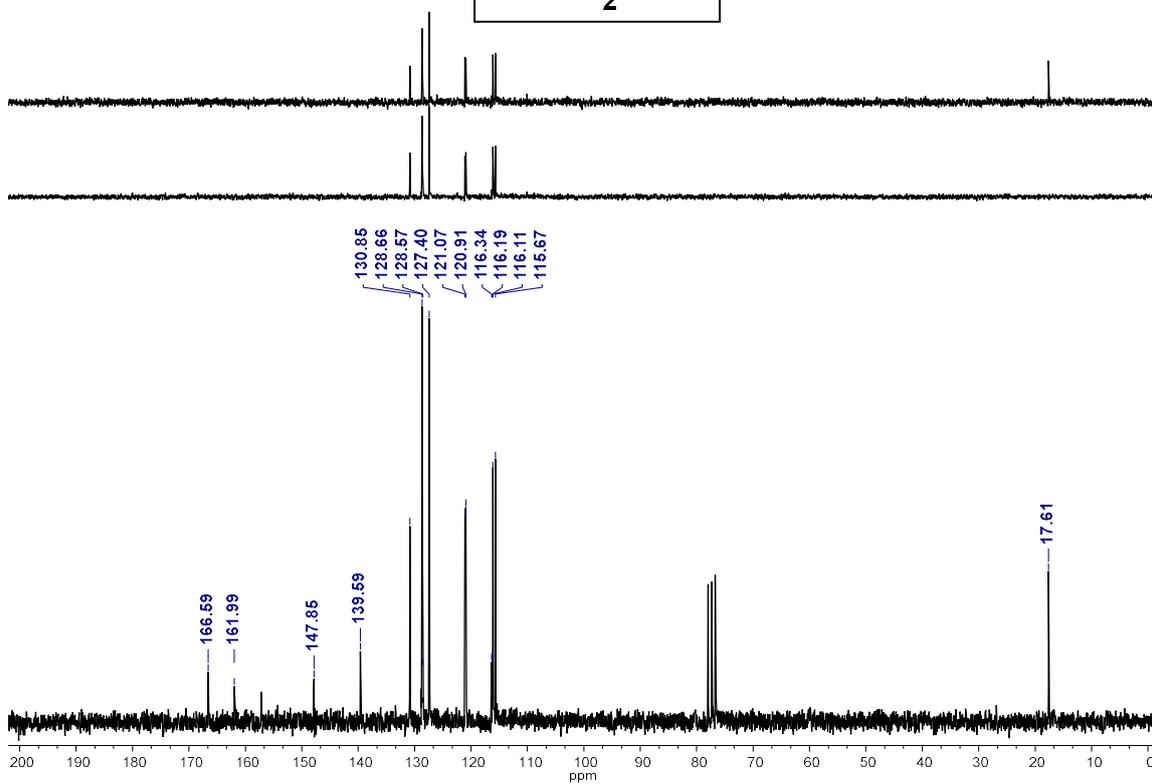
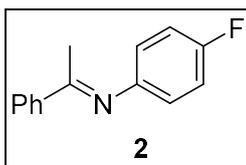
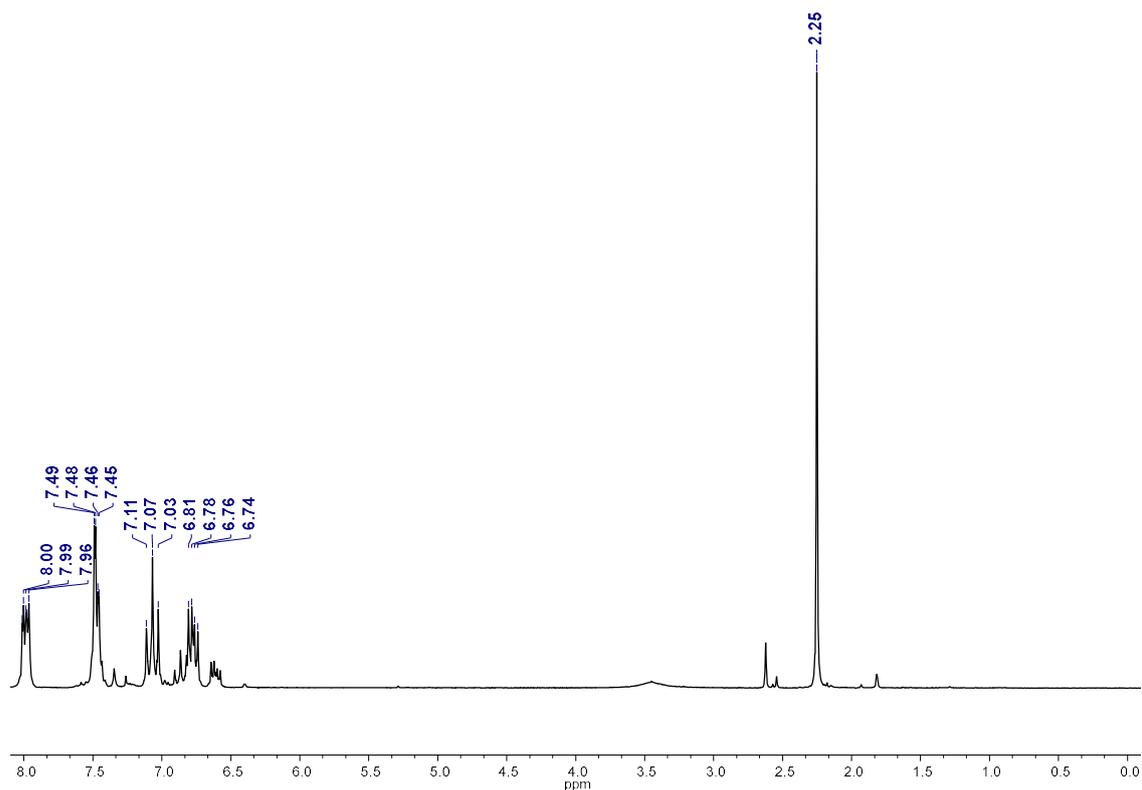
En esta sección figuran los espectros de RMN ^1H y ^{13}C , IR y EMAR de los compuestos aislados a lo largo del presente trabajo. La presentación de los espectros varía en función de la disponibilidad o no de los ficheros originales.

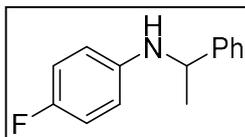
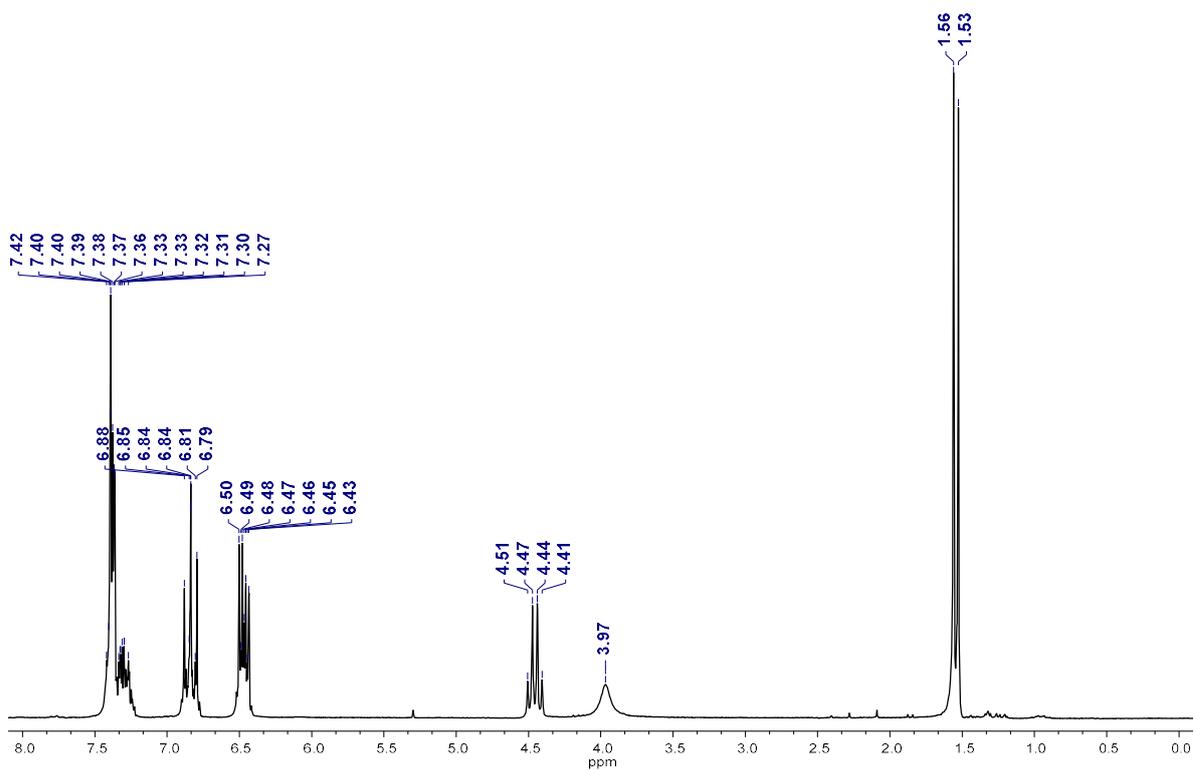
En RMN ^1H y ^{13}C , se tomaron los correspondientes ficheros *.fid* de las consolas de adquisición de datos y de procedieron a presentar y editar en el paquete MestreNova v.9.1, mientras que en el caso de los espectros FTIR, se desarrolló la edición de los ficheros *.spa* con EZ Omnic v.6.2

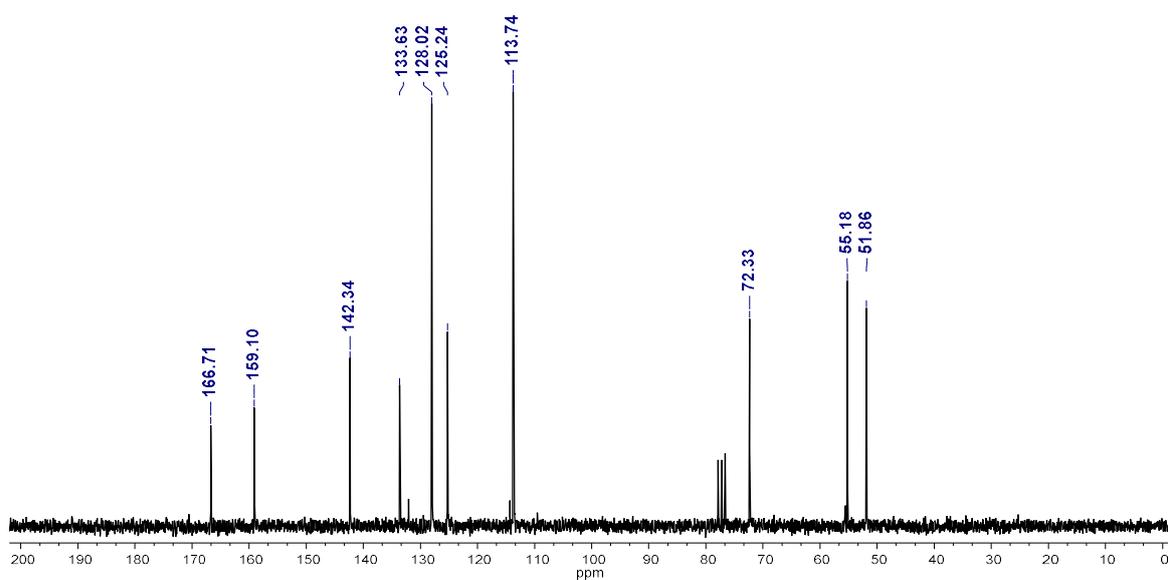
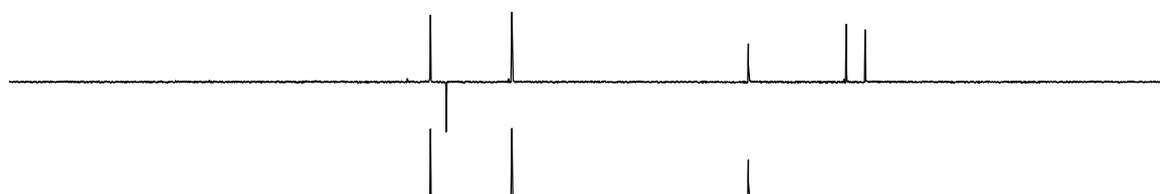
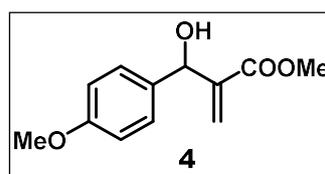
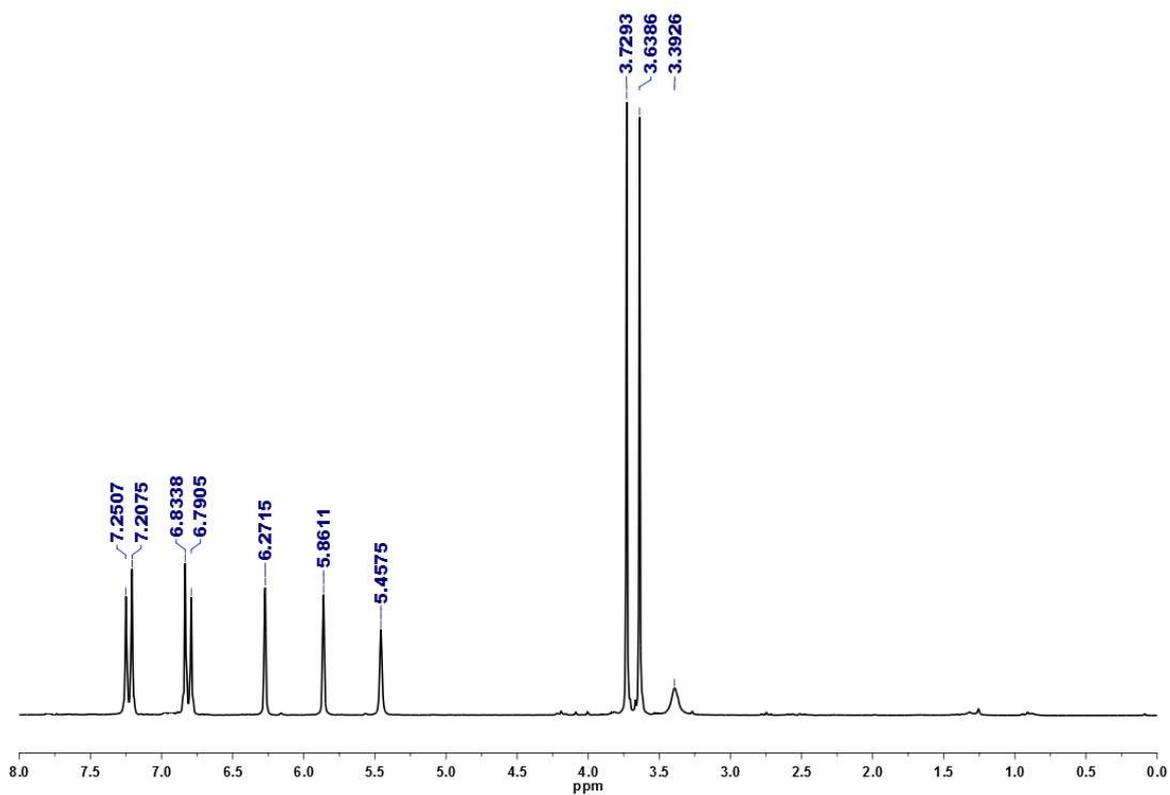
En aquellos casos en los que no se conservan los ficheros originales, se procedió a escanear los documentos en soporte papel.

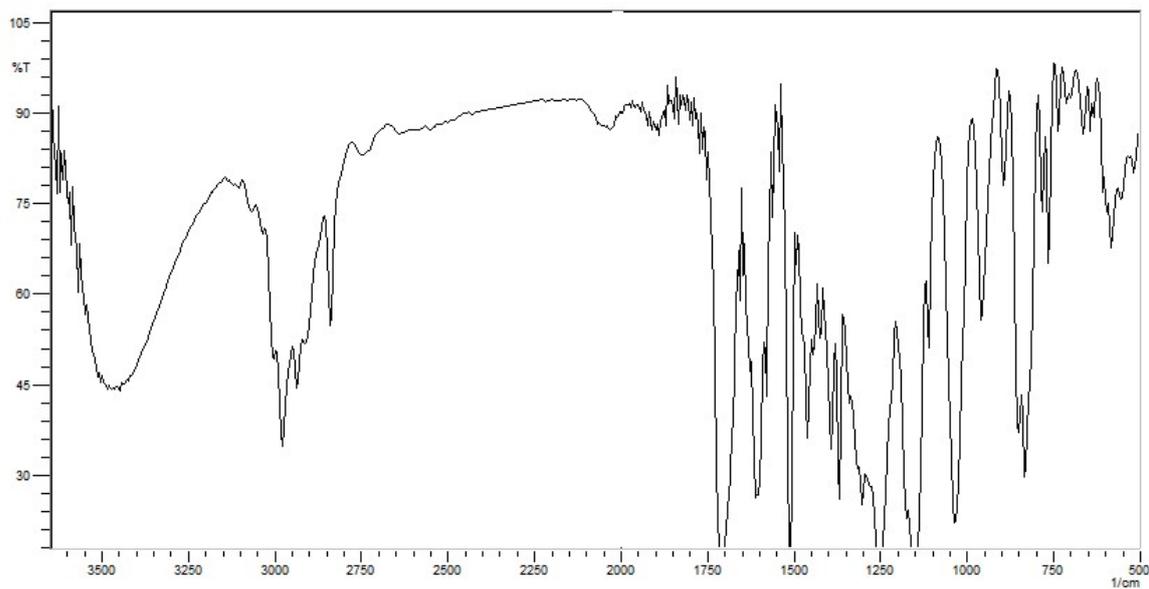
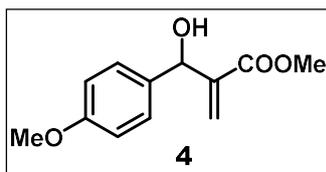
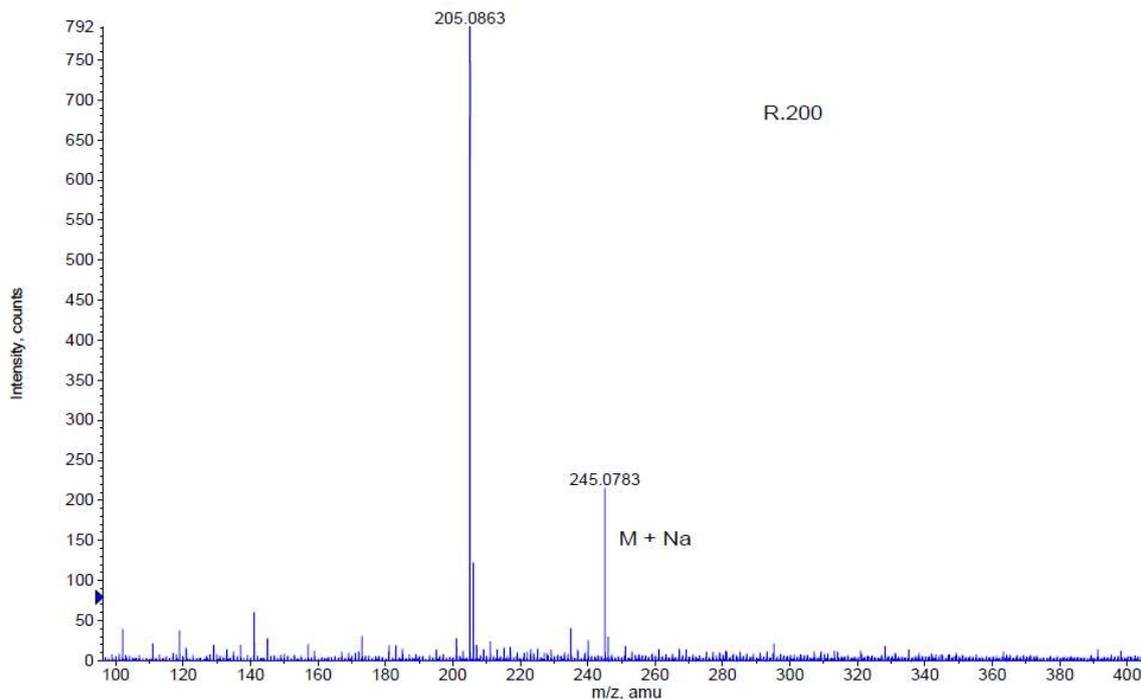
Inventario Espectroscópico

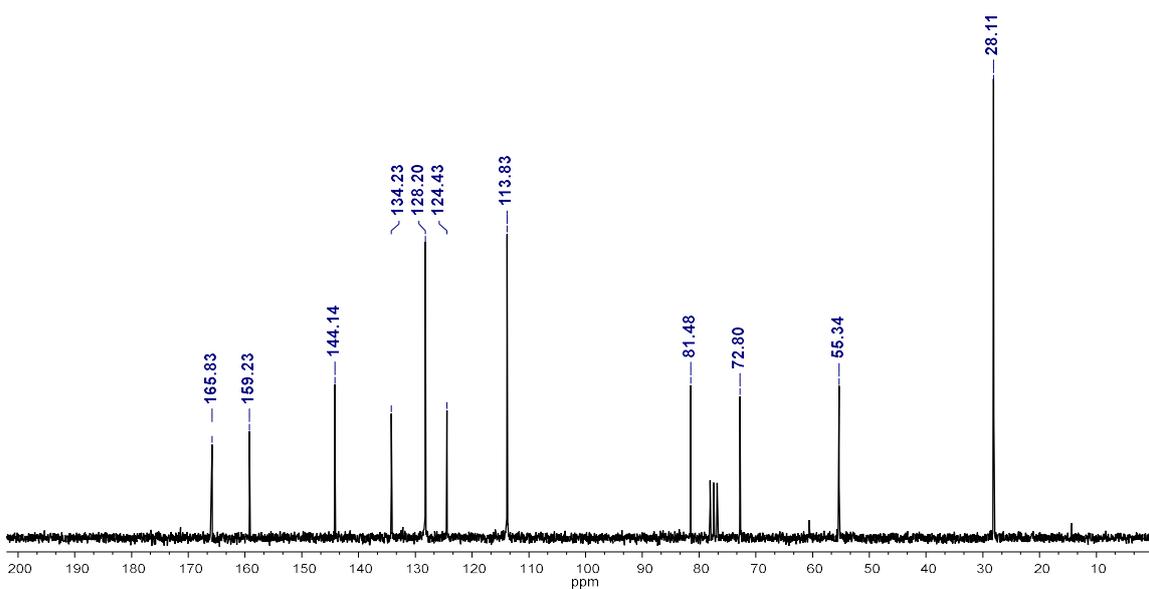
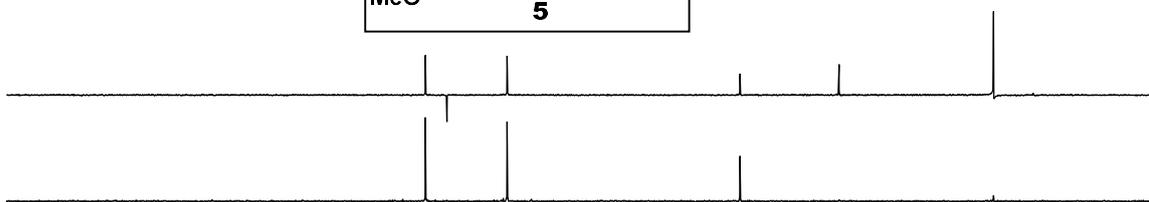
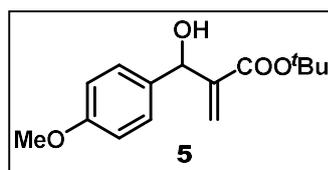
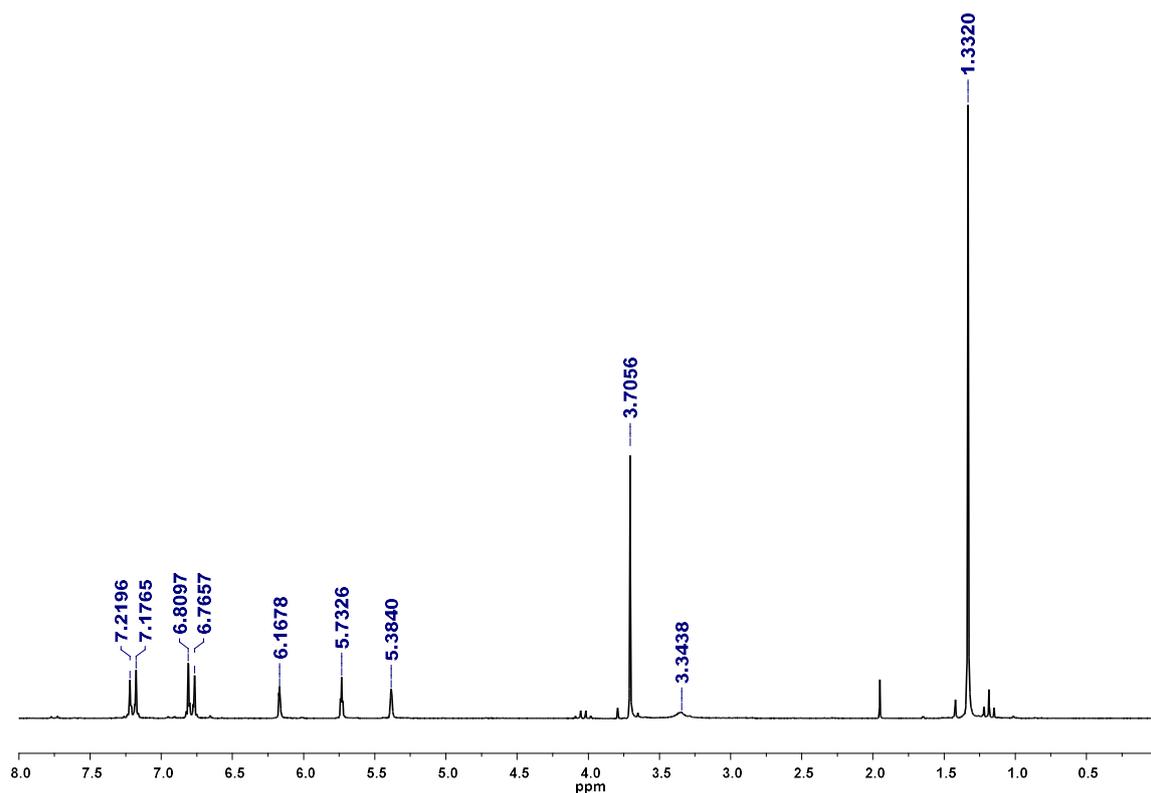


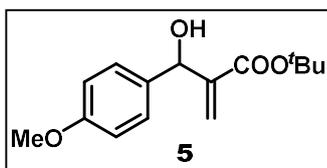
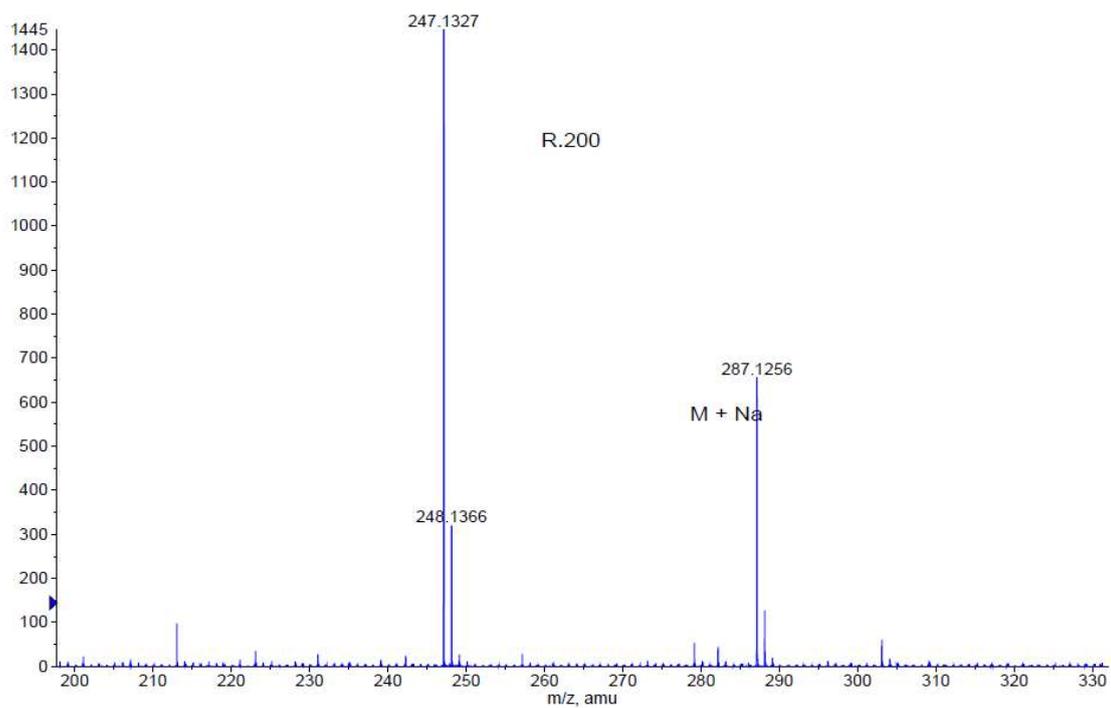


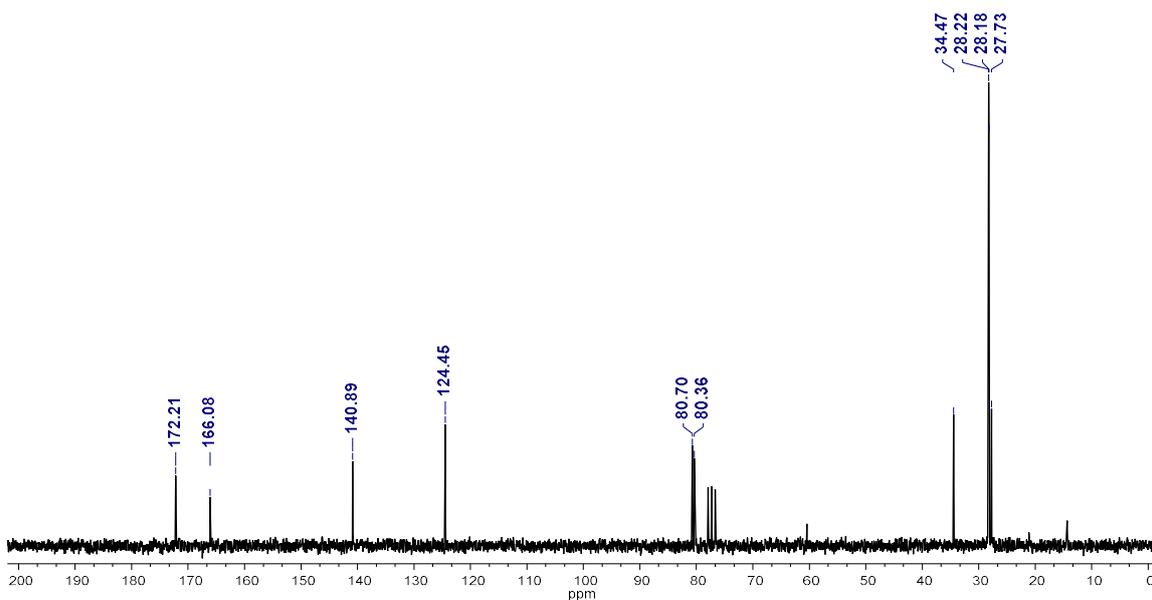
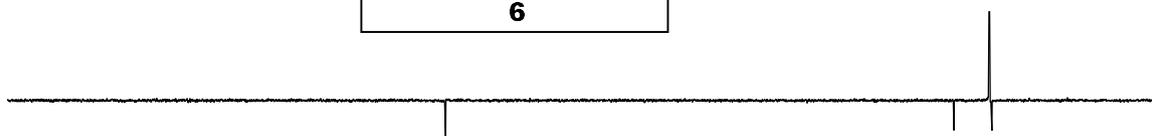
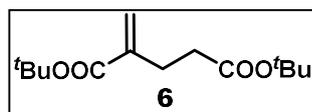
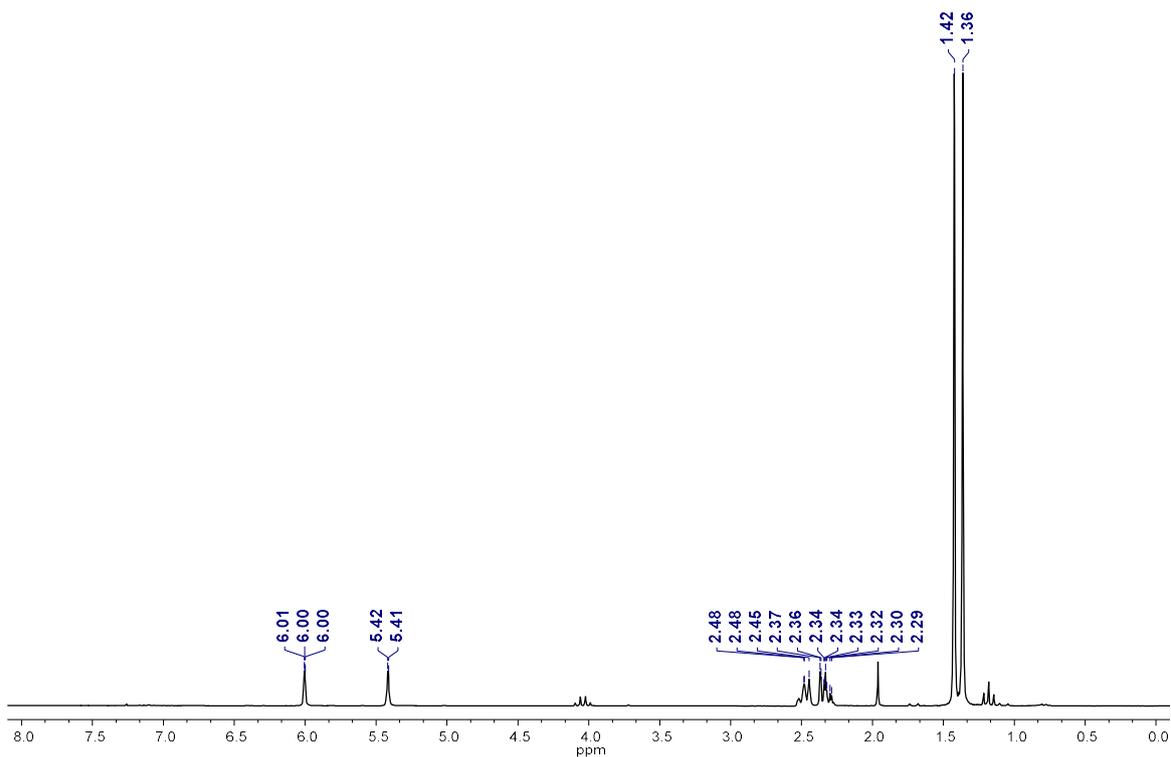


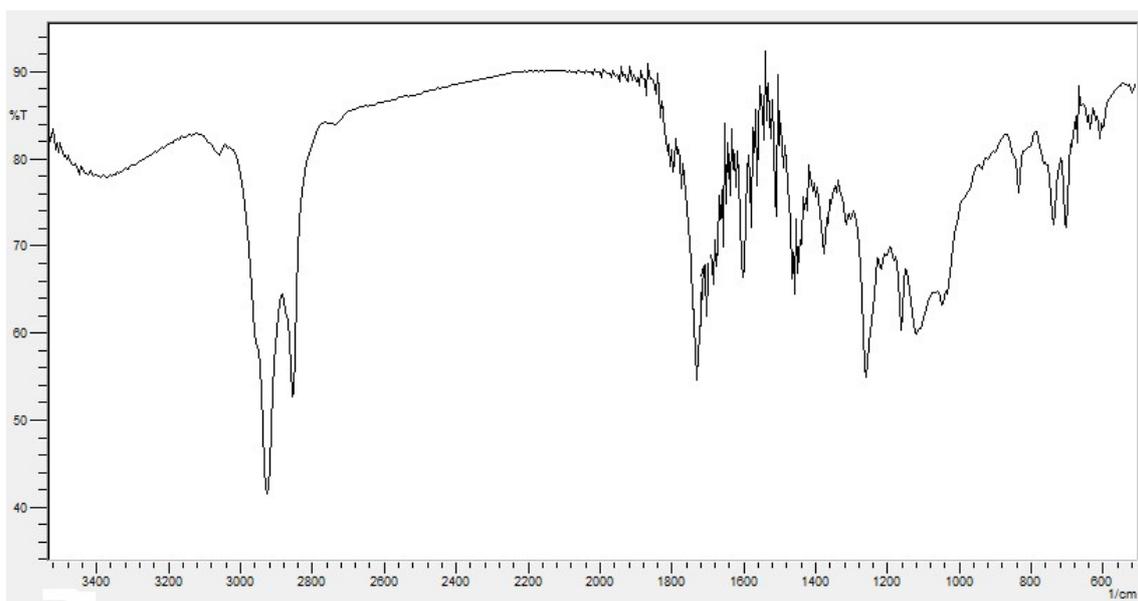
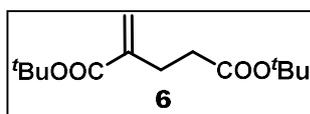
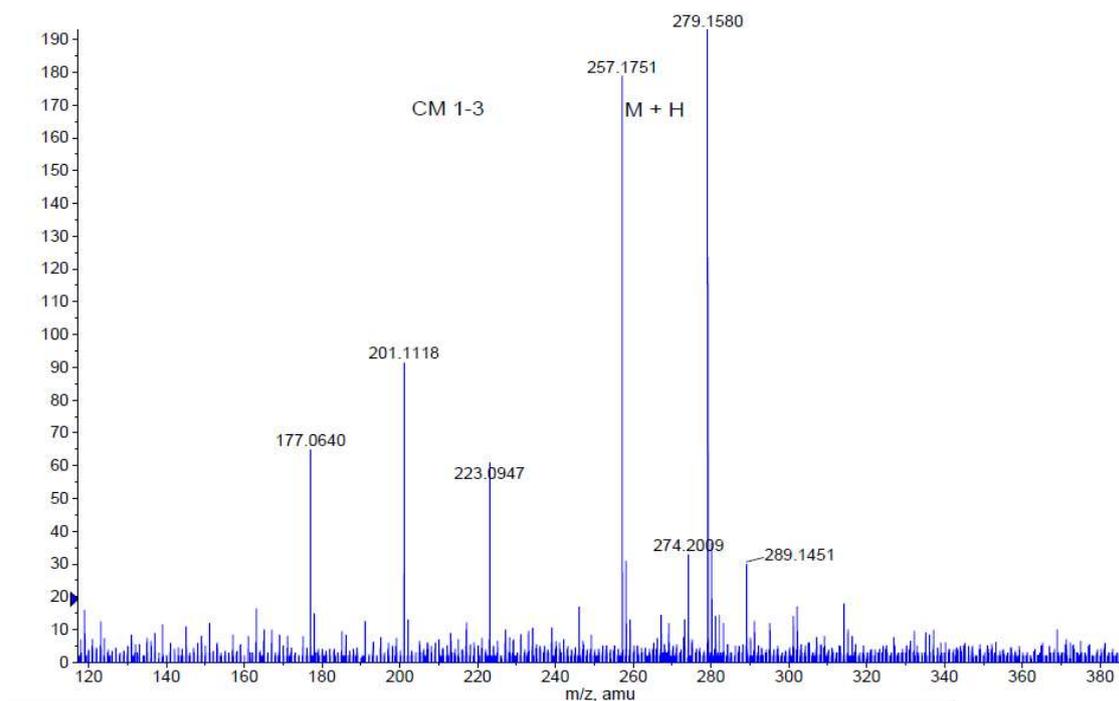


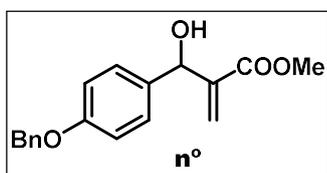


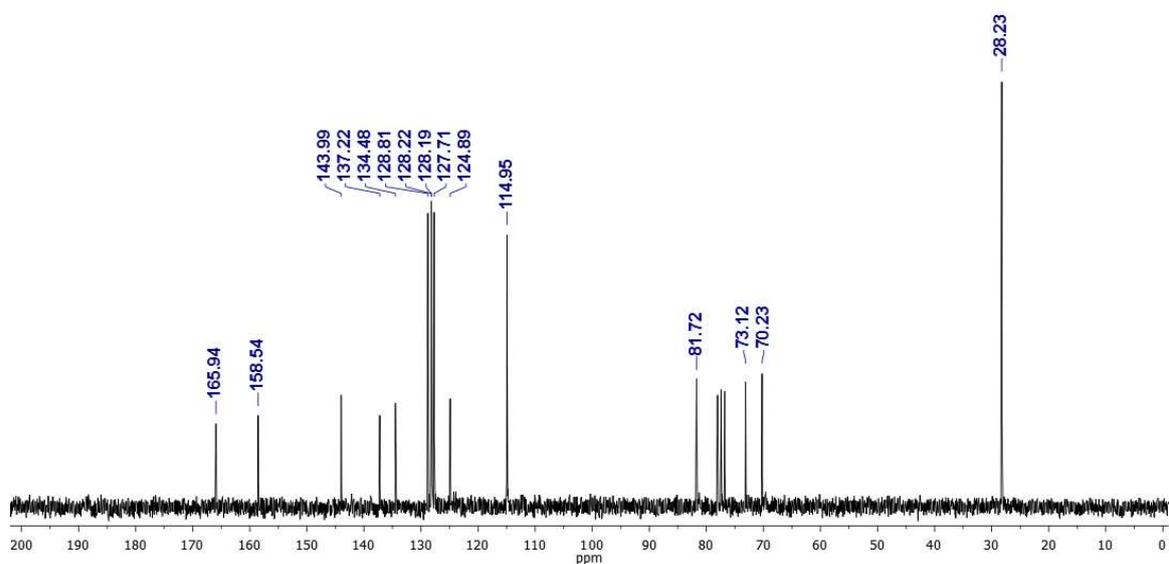
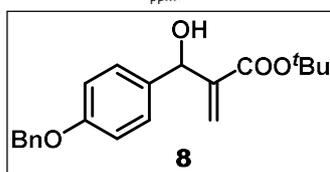
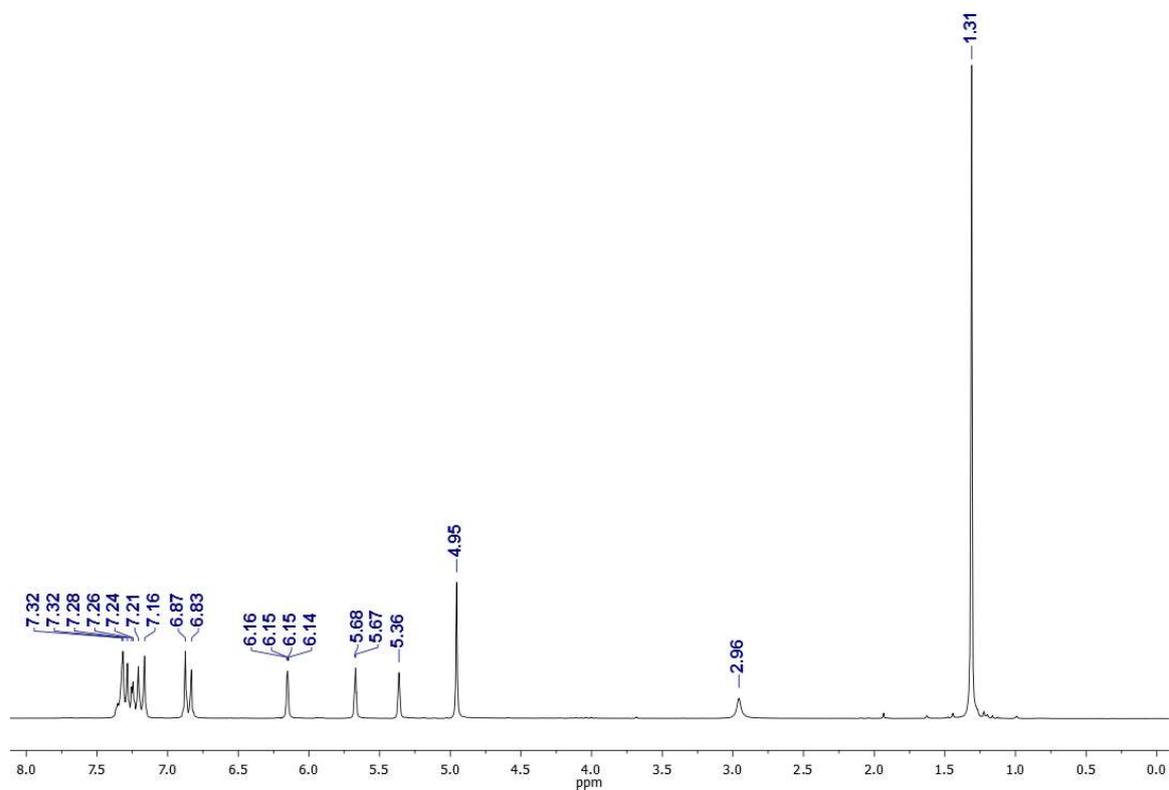


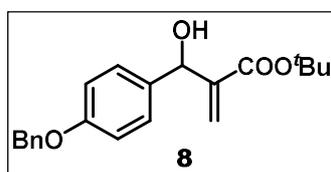


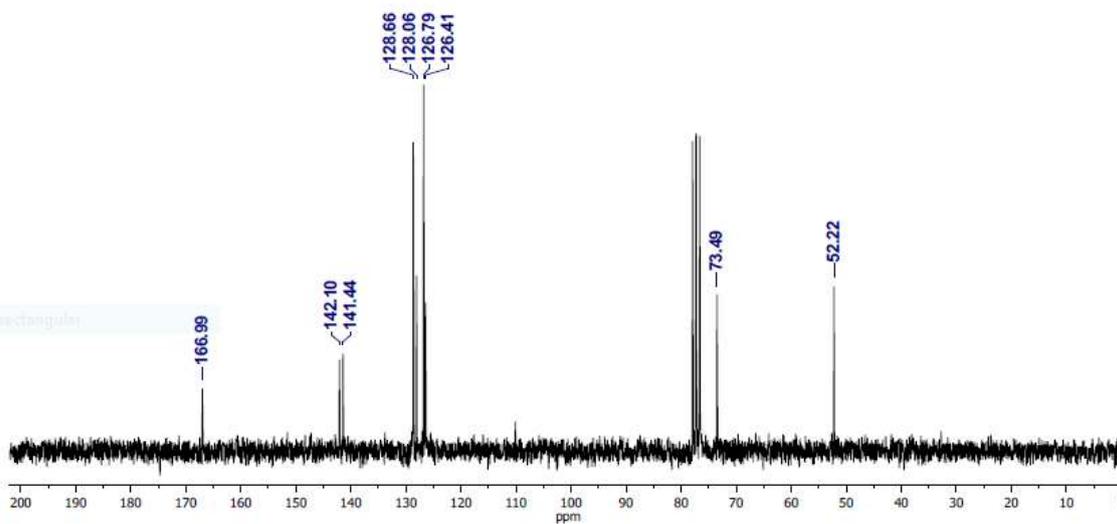
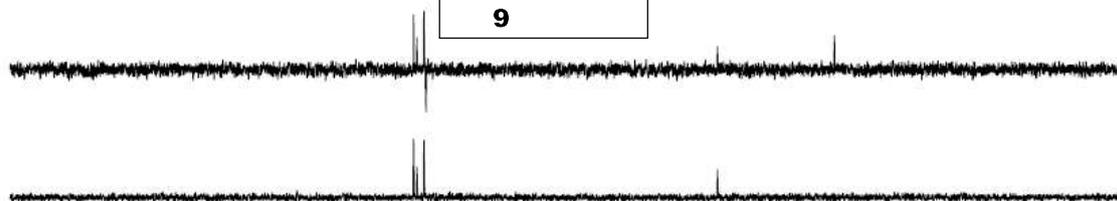
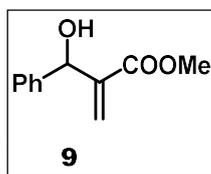
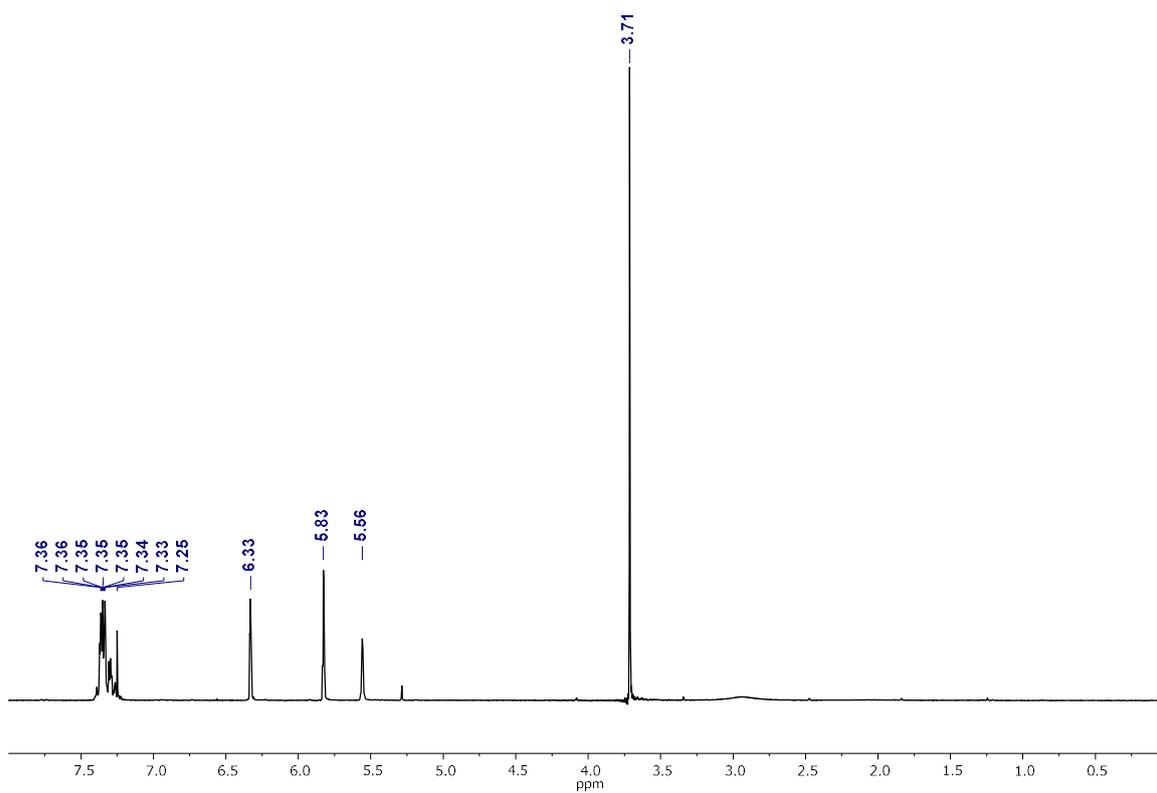


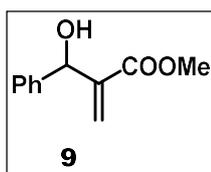


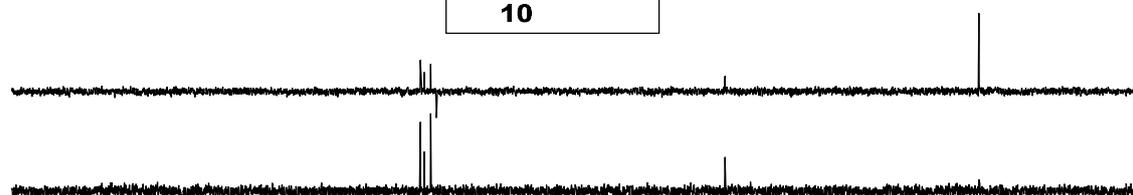
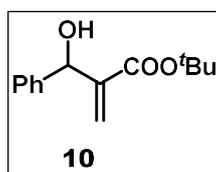
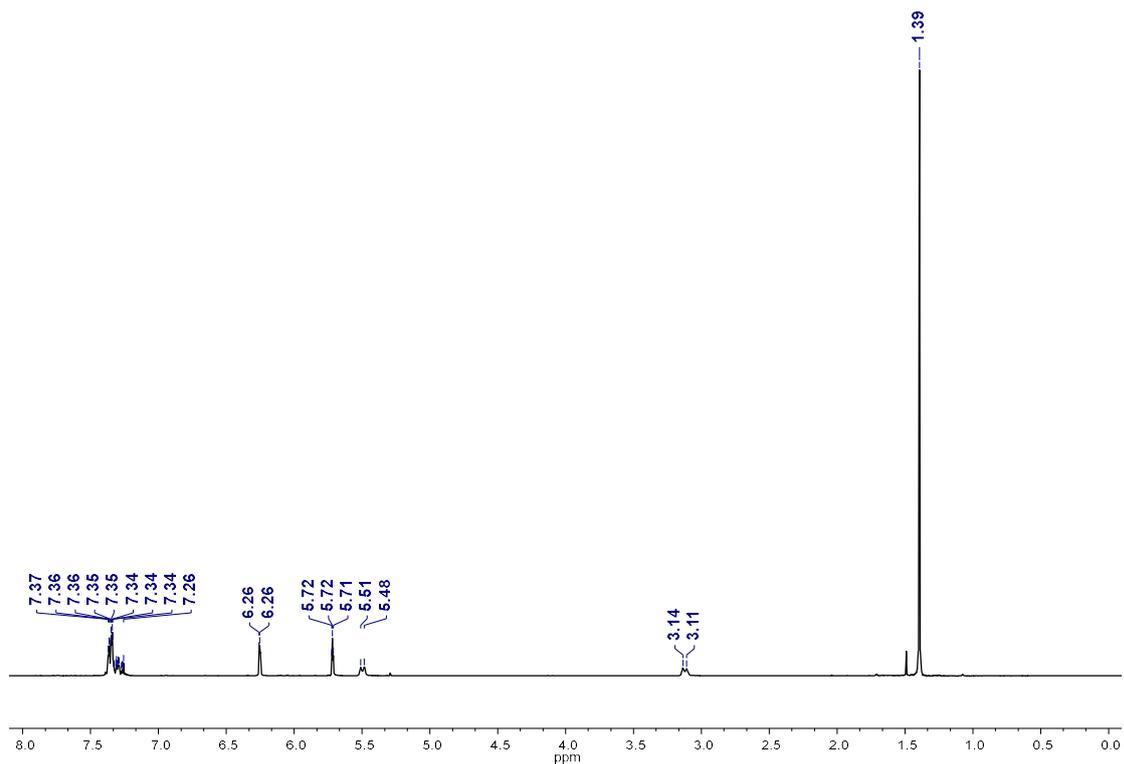


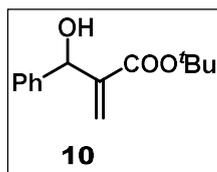
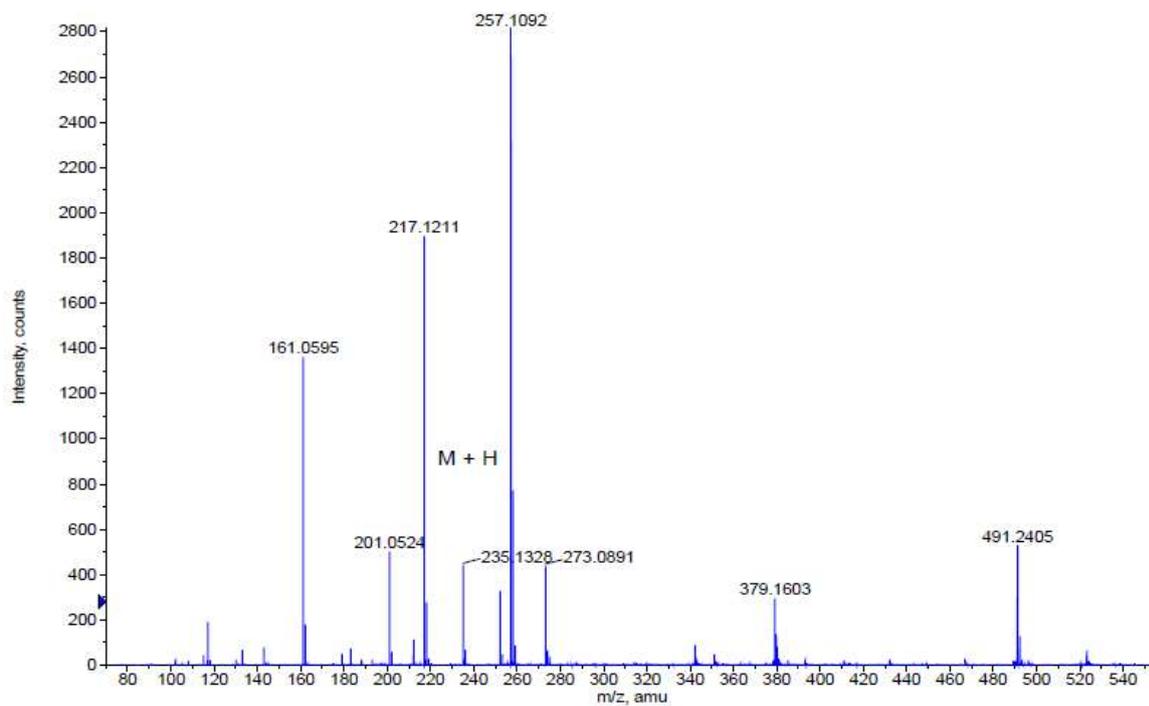


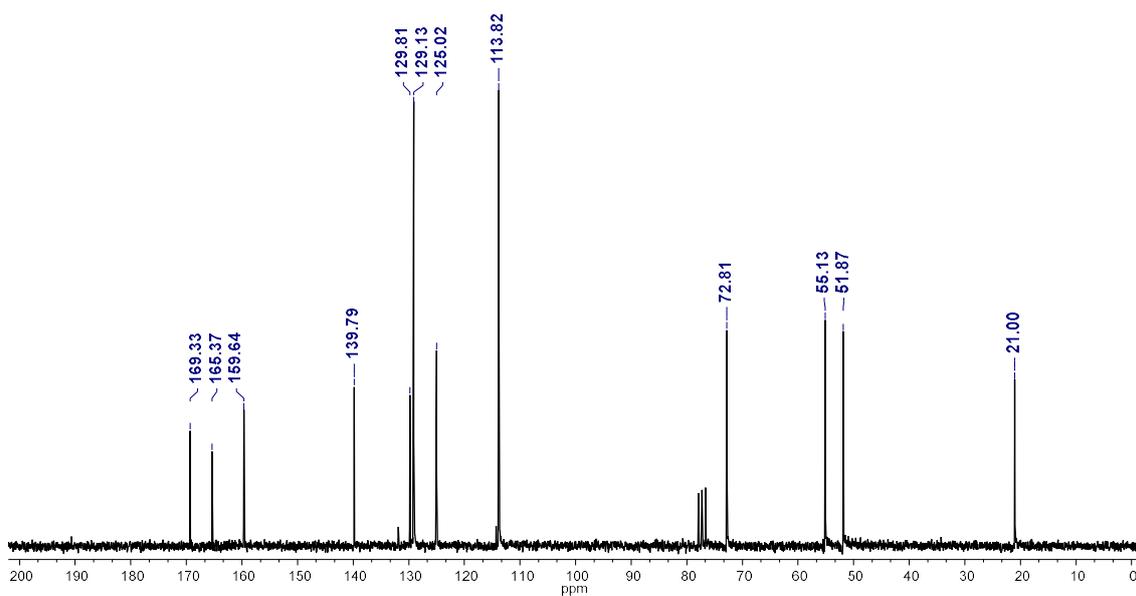
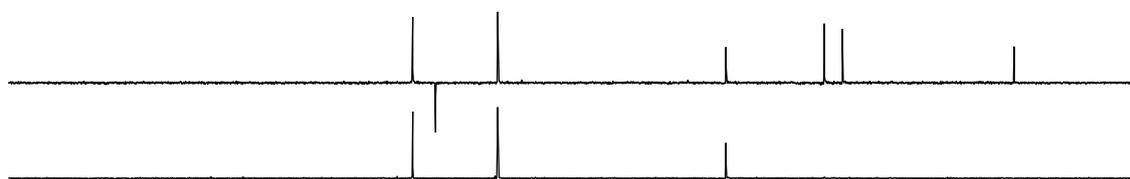
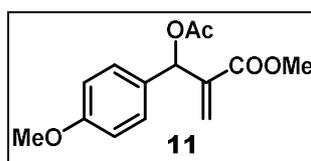
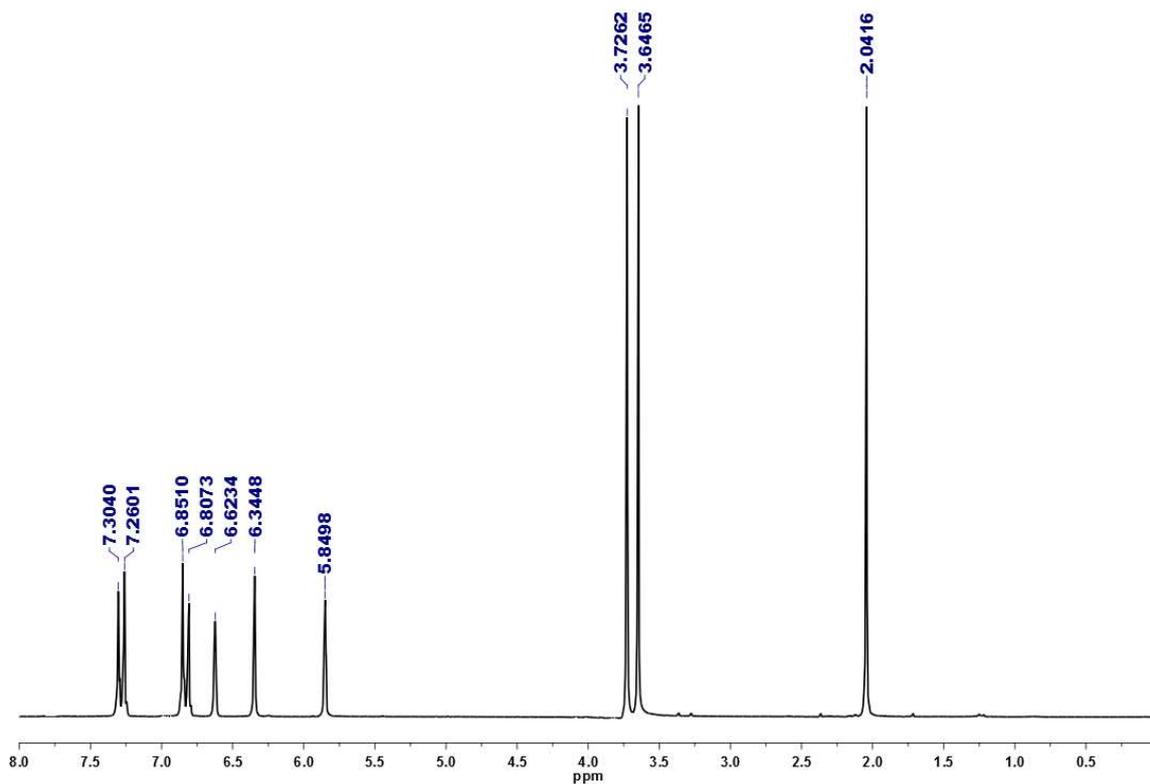


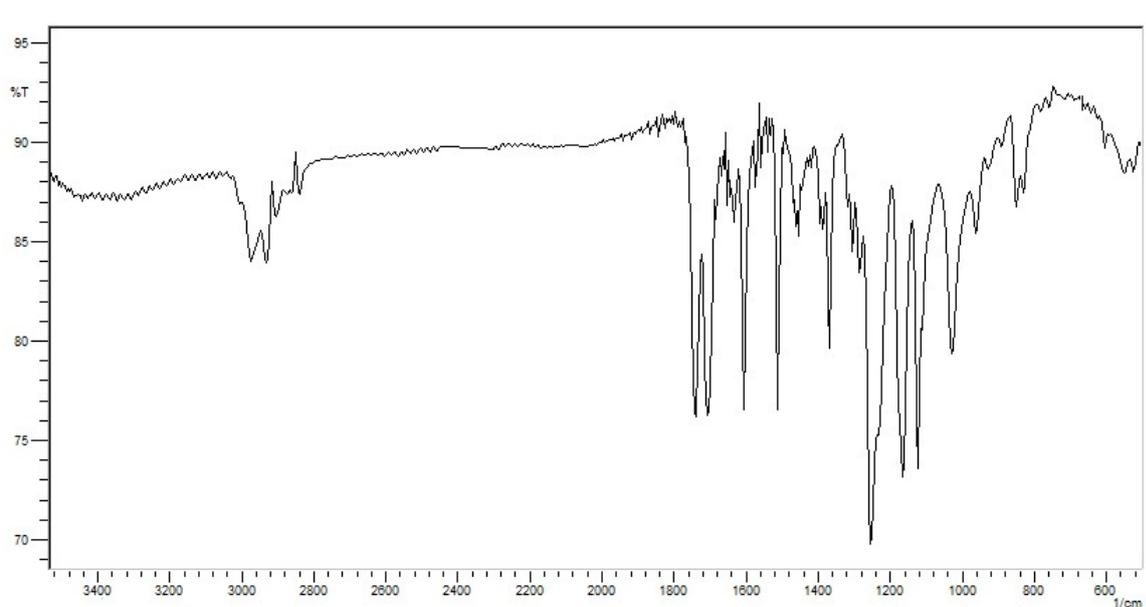
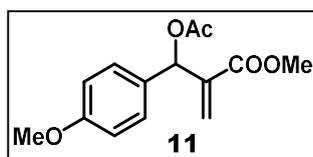
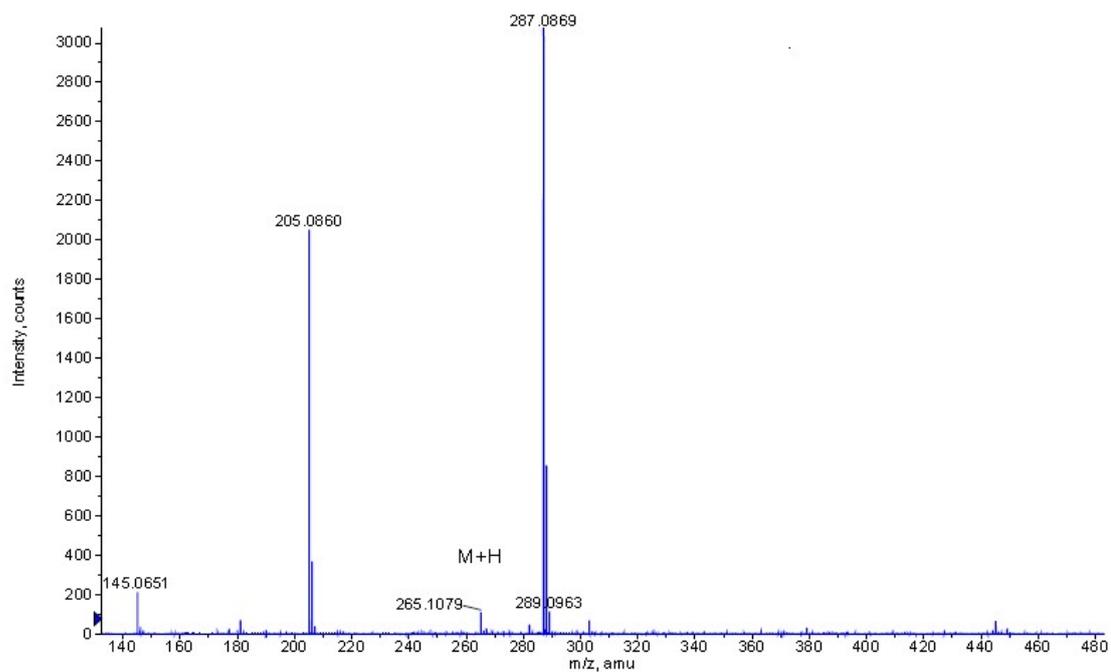




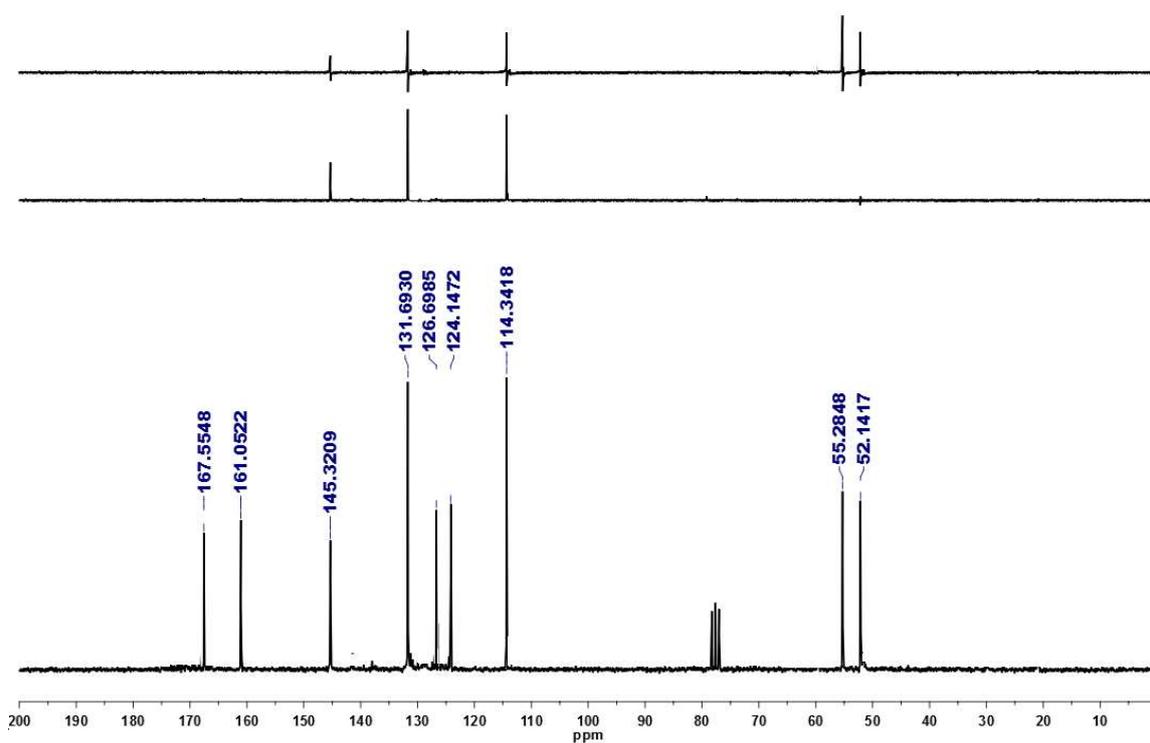
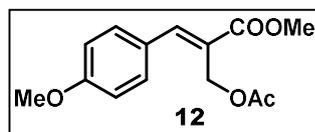
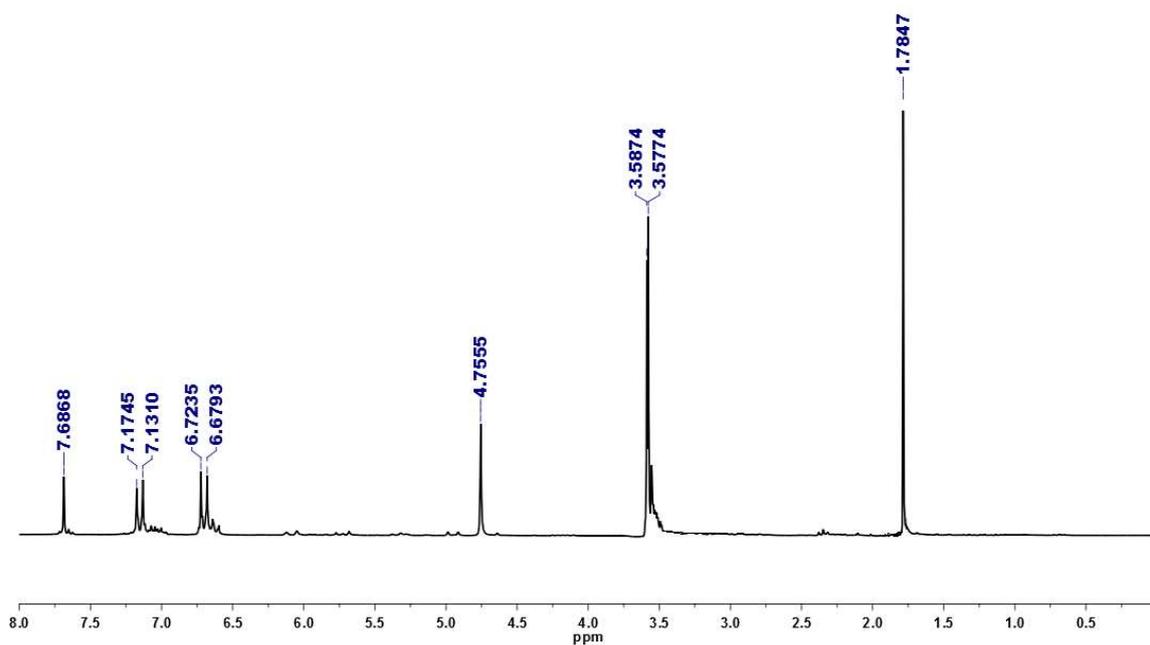


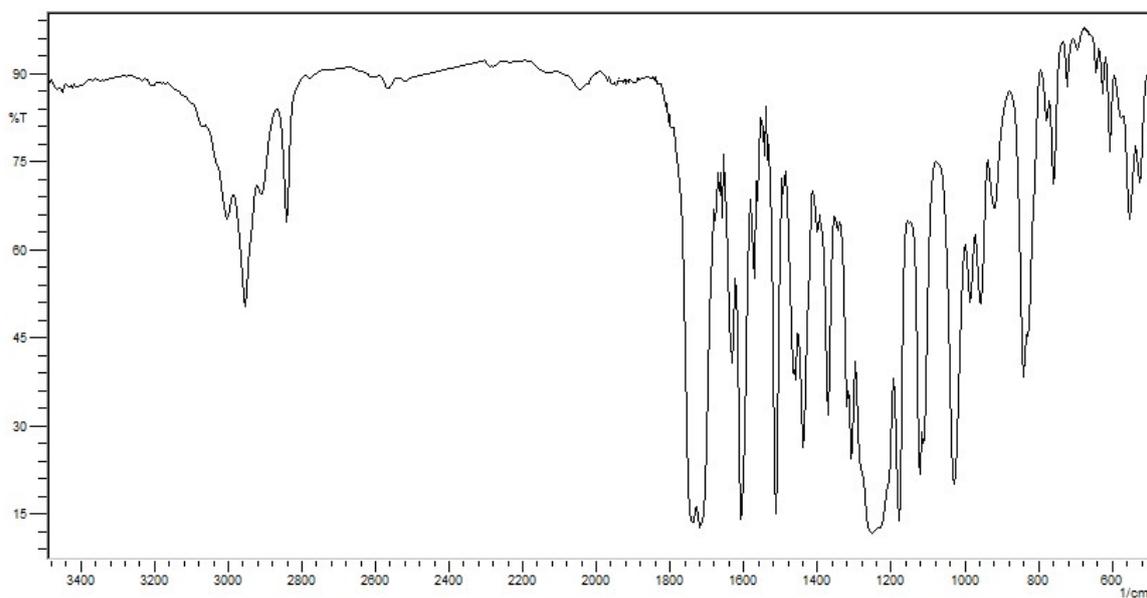
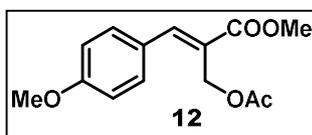
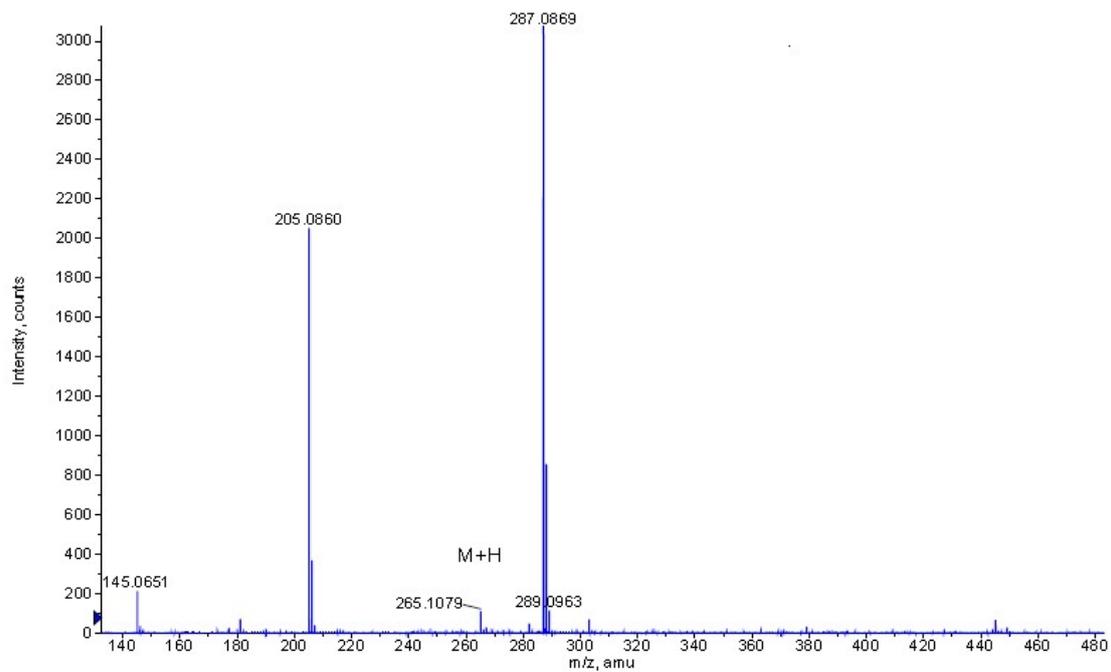


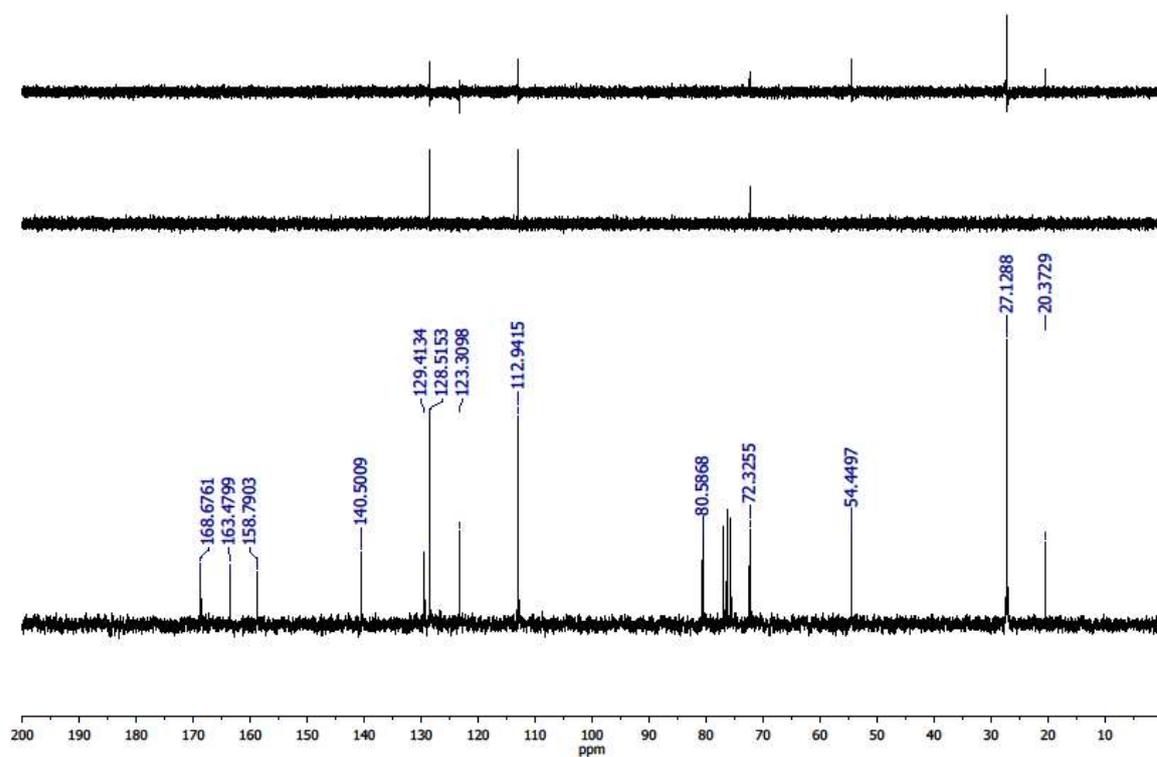
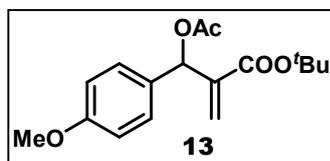
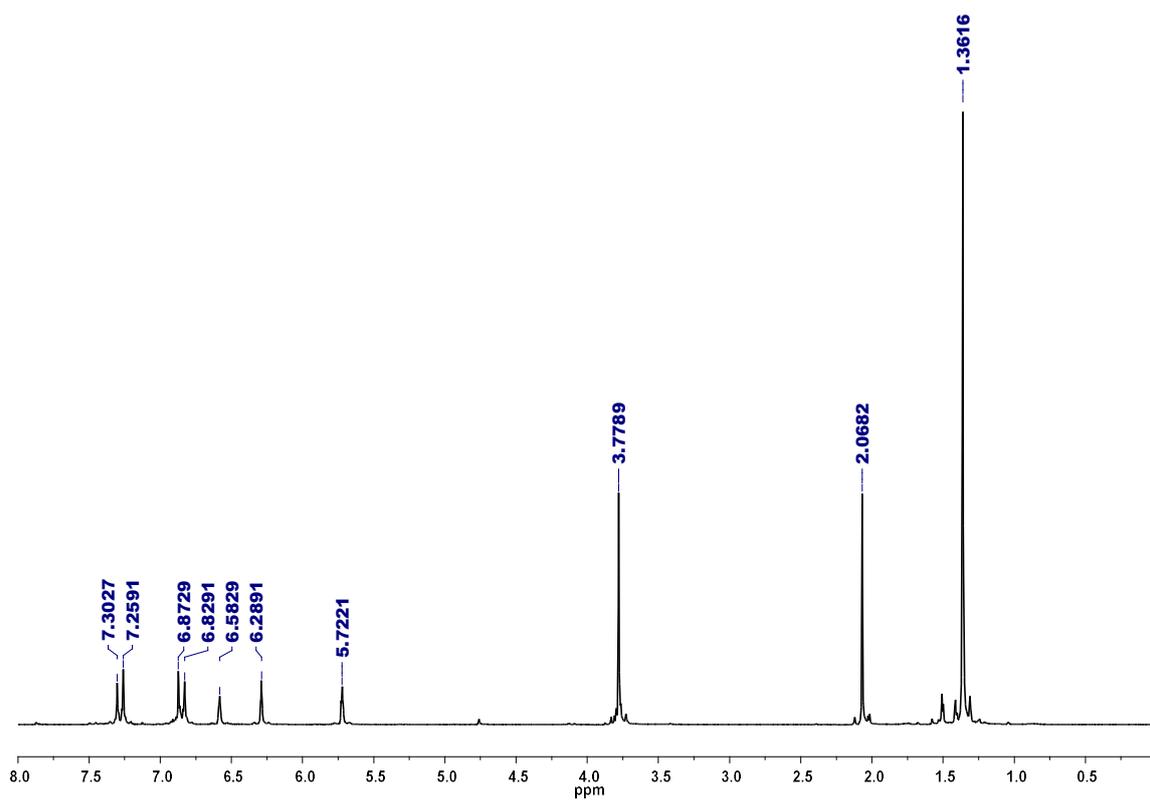


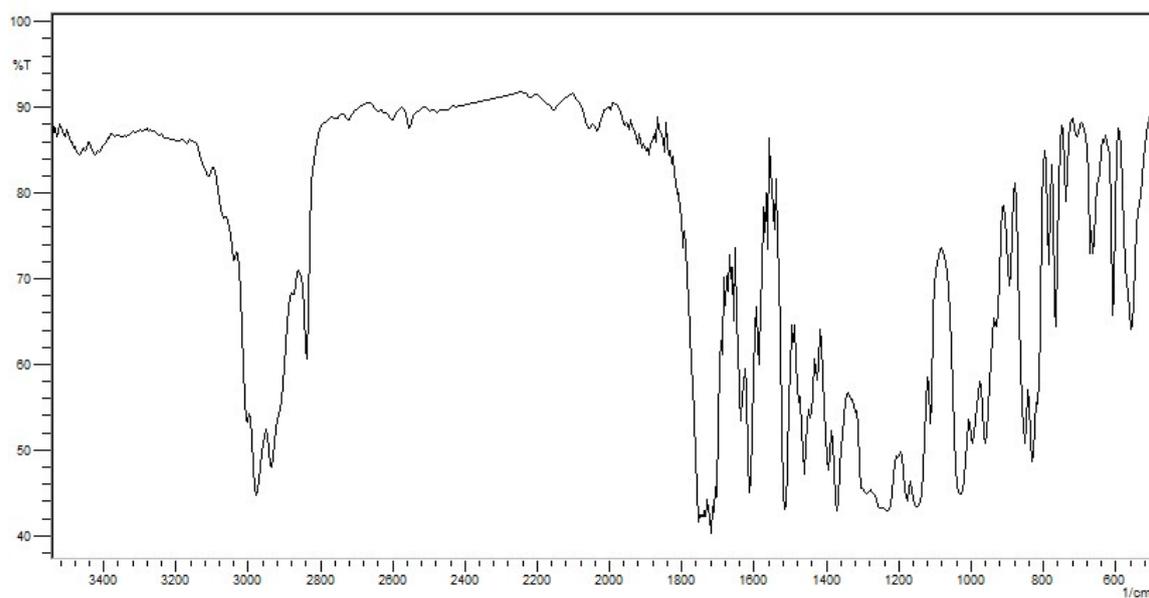
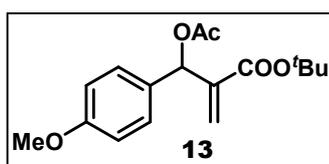
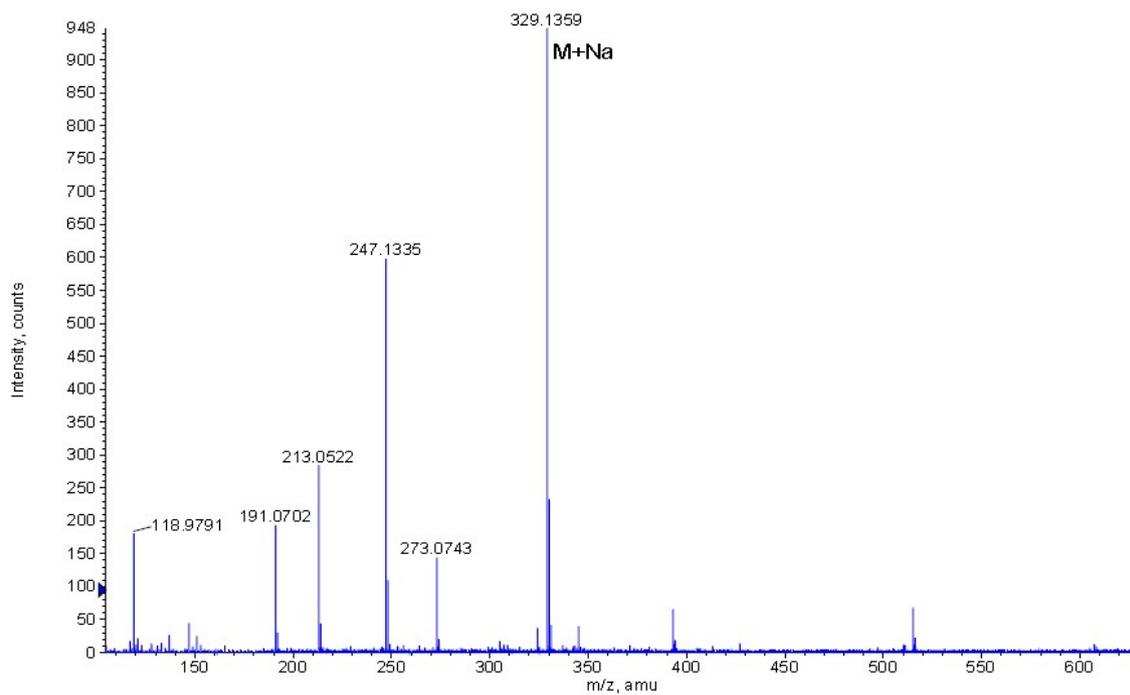


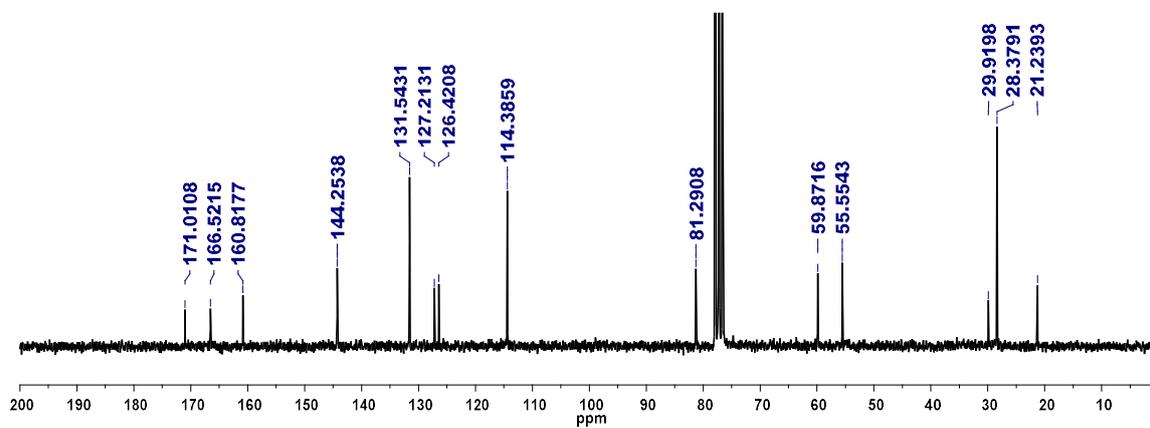
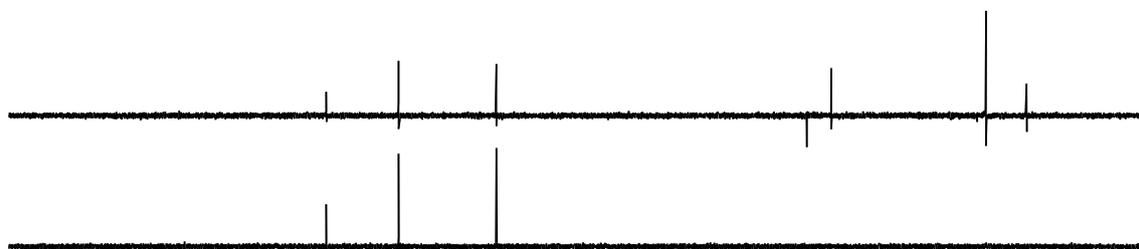
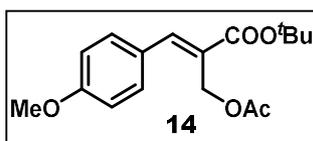
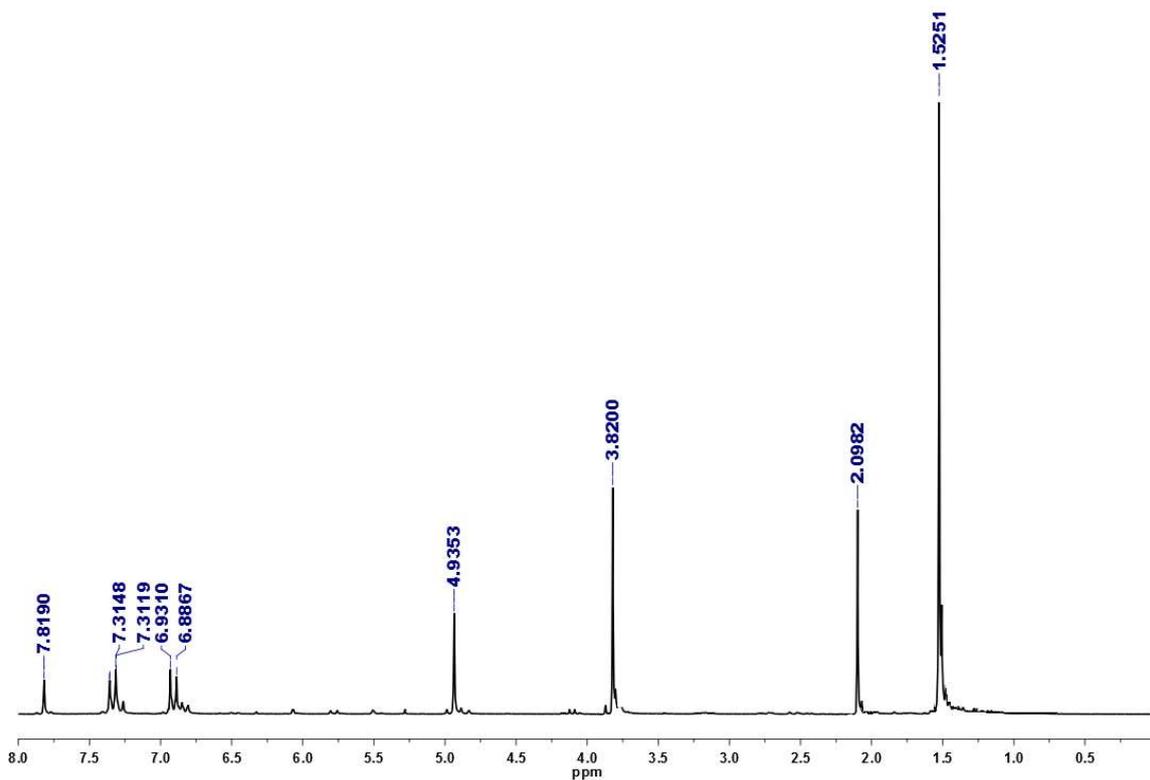
Inventario Espectroscópico

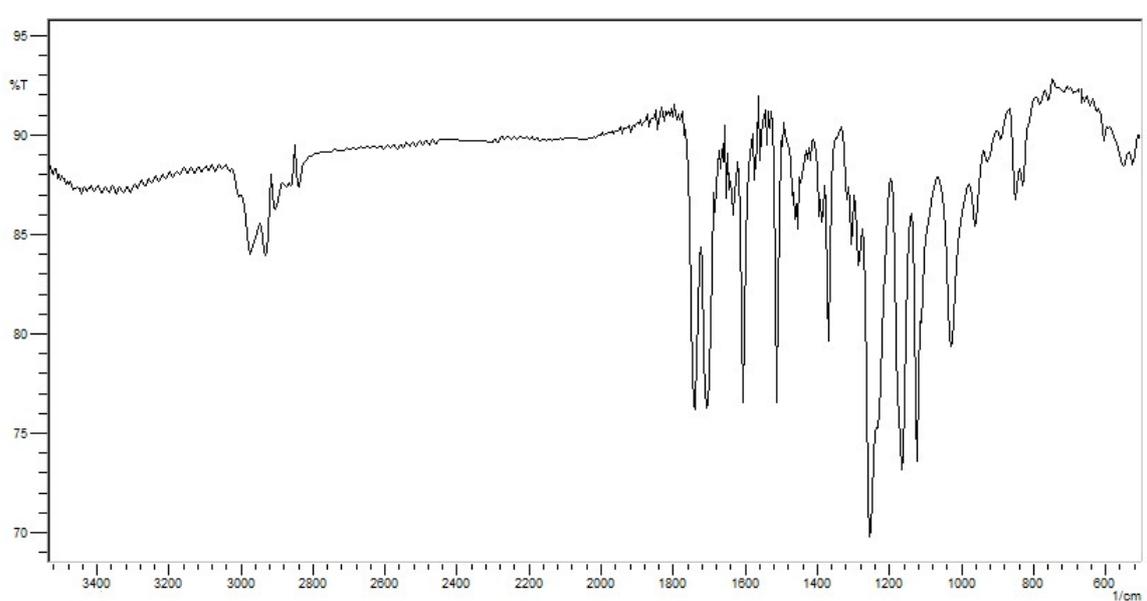
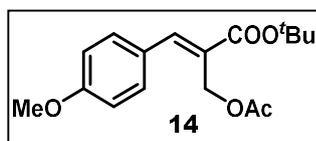
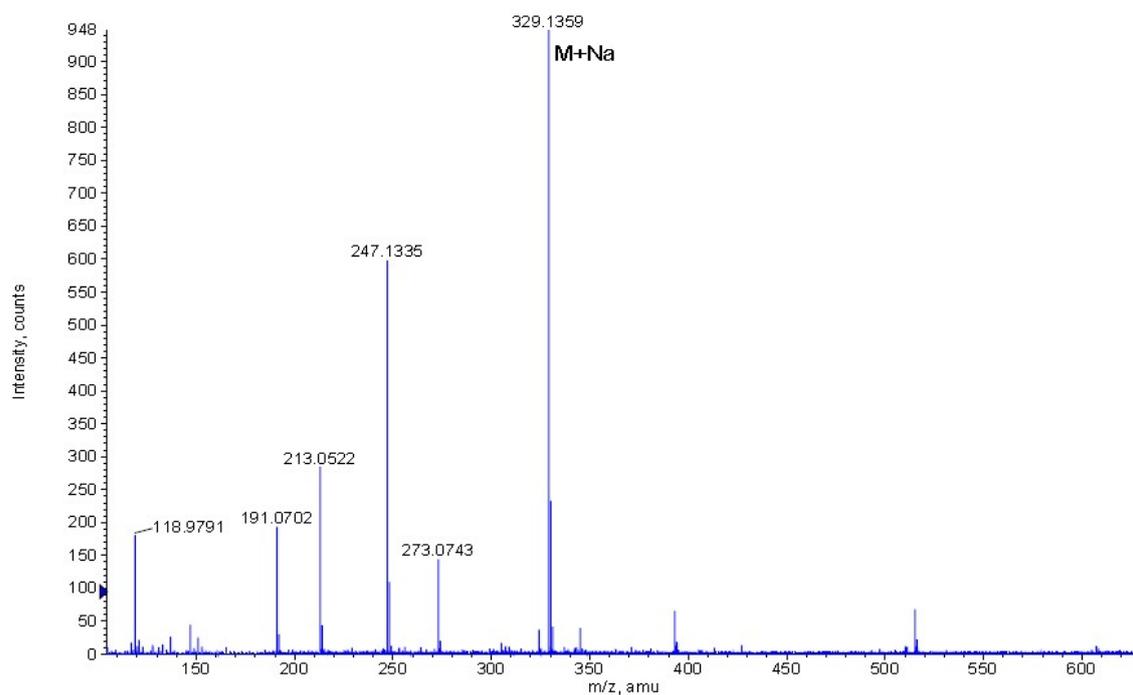


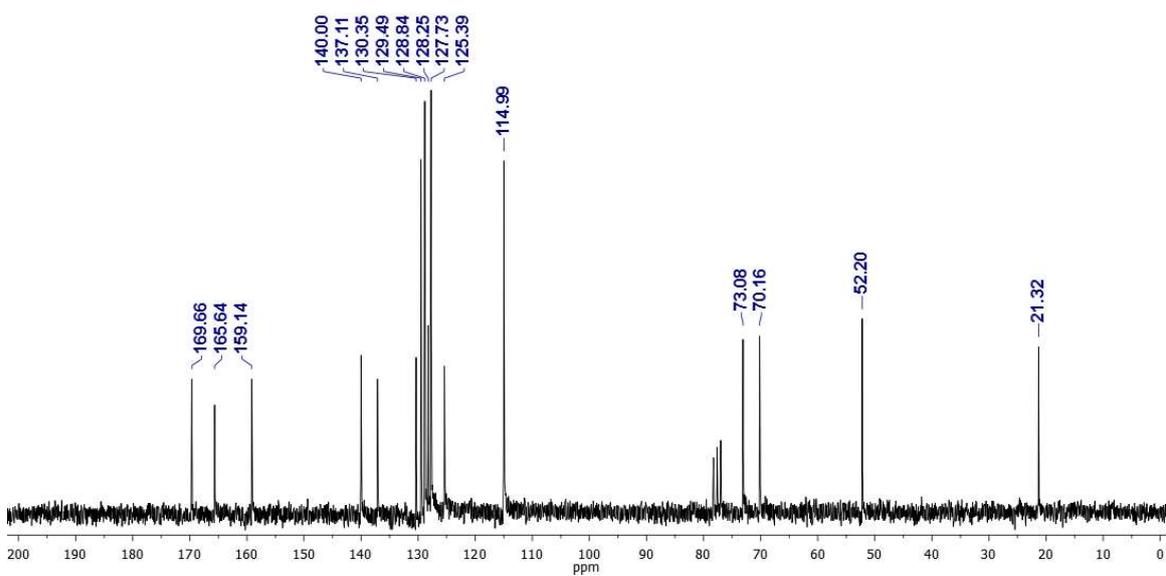
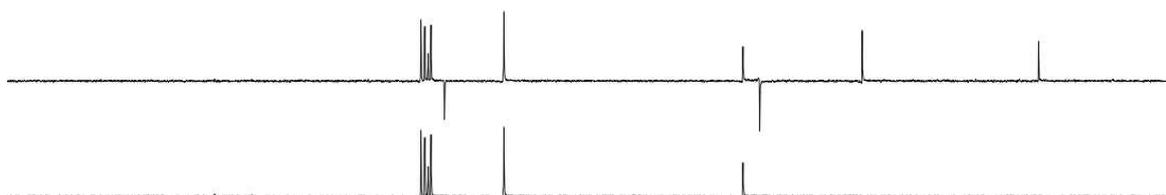
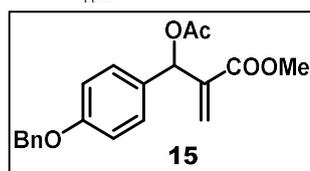
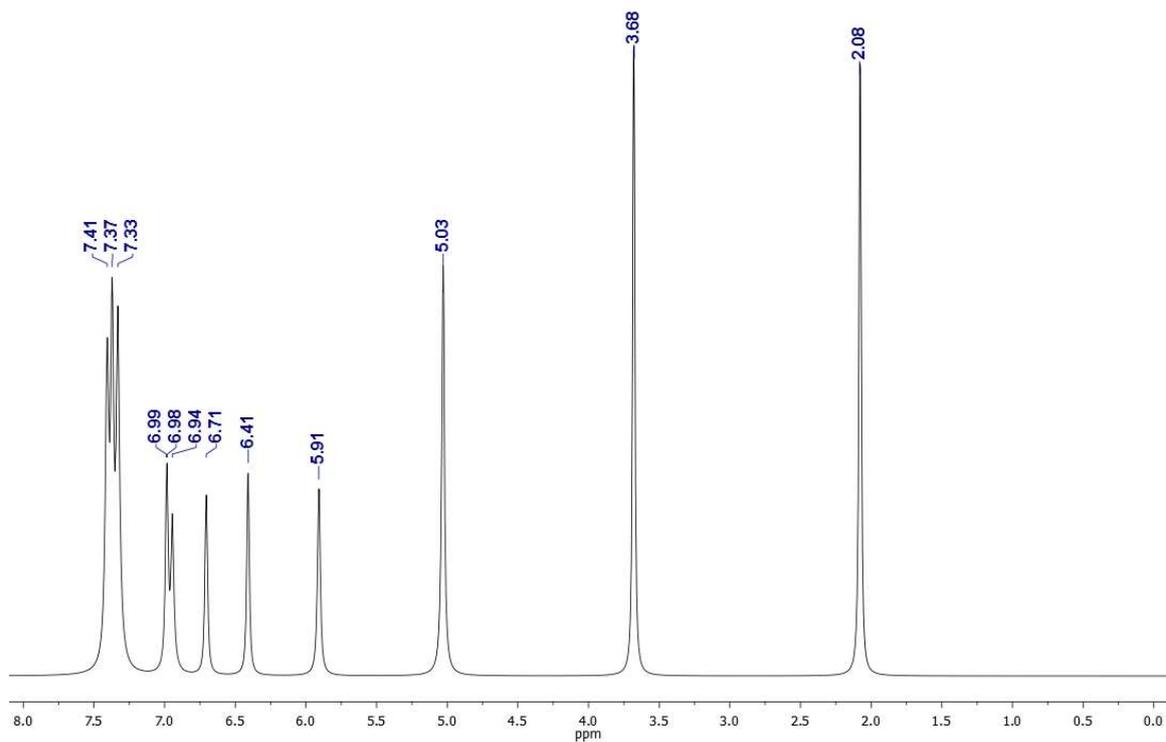


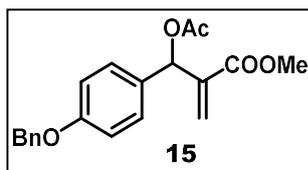
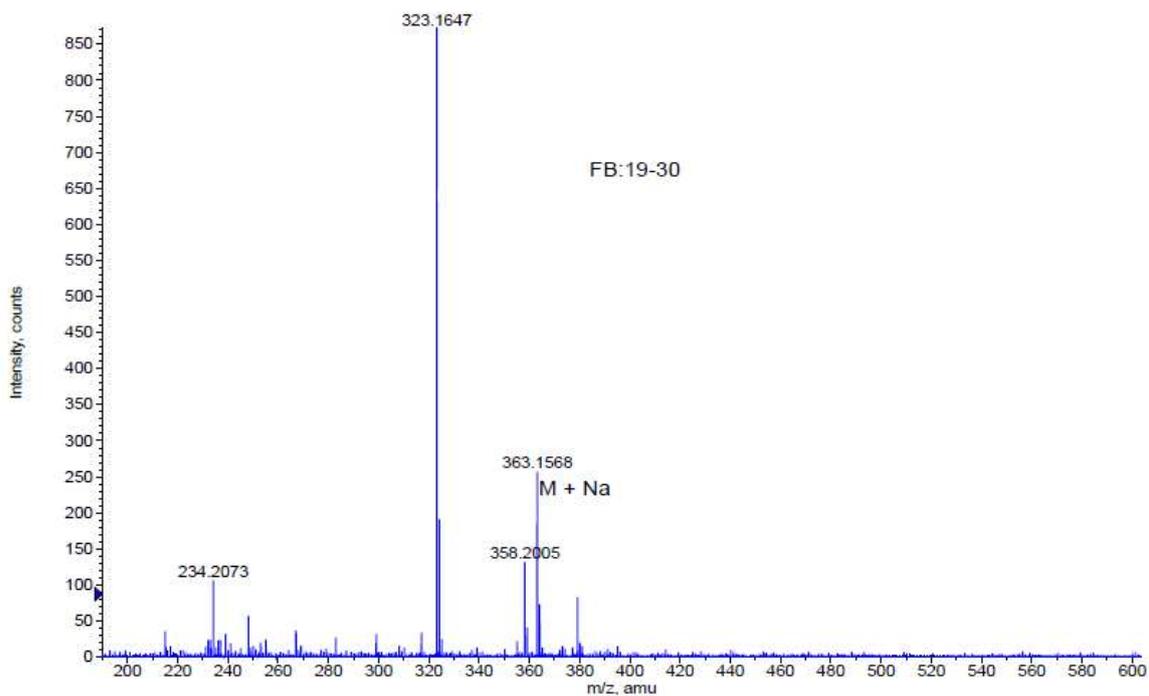


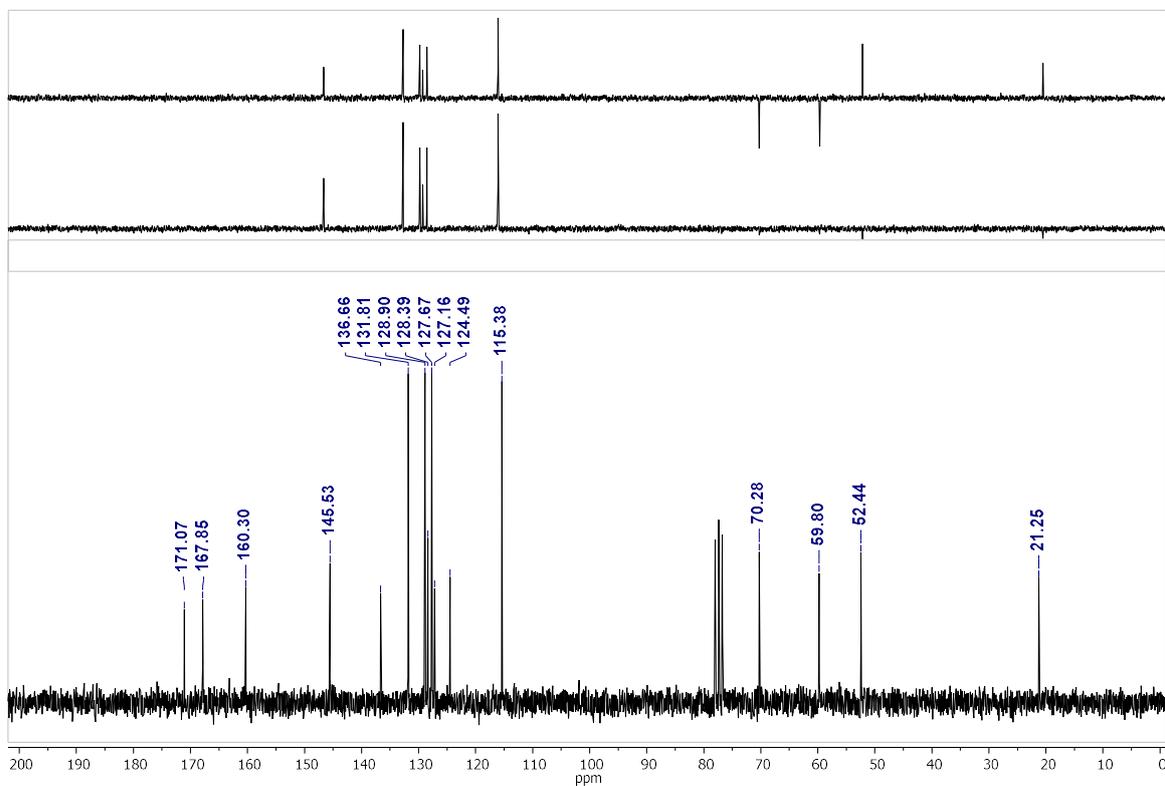
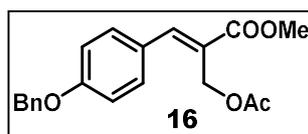
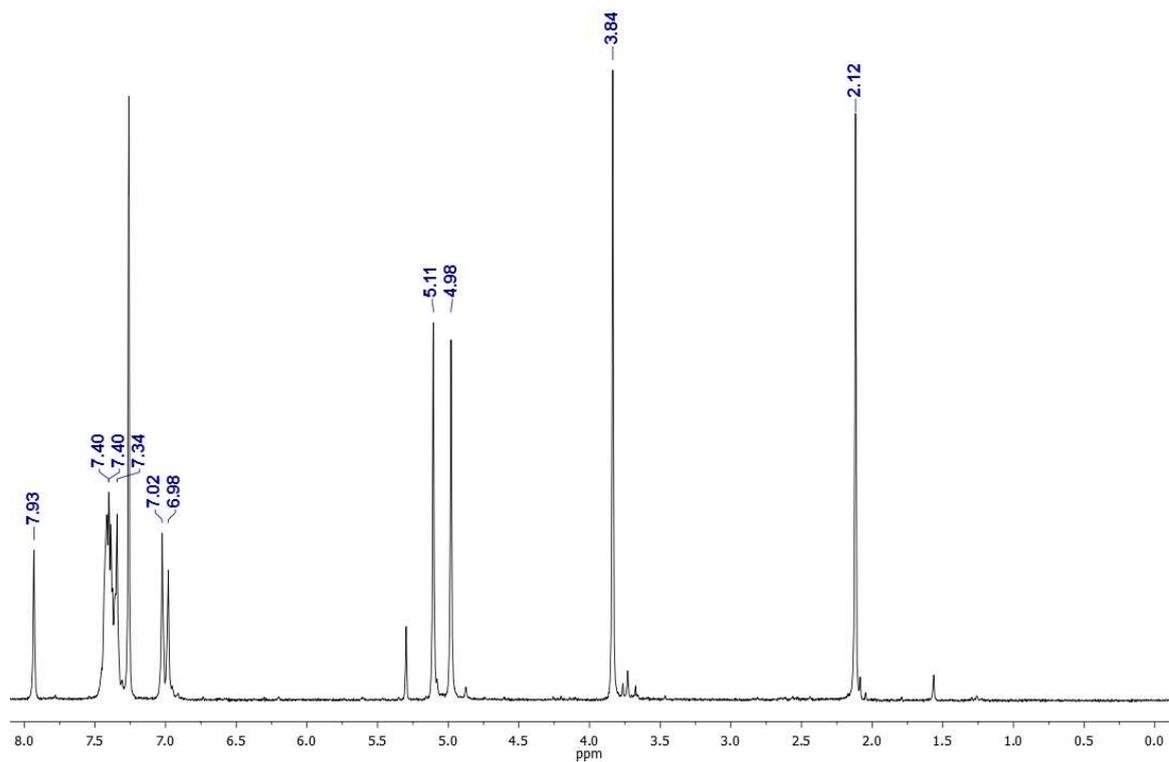


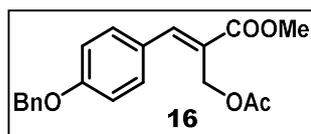
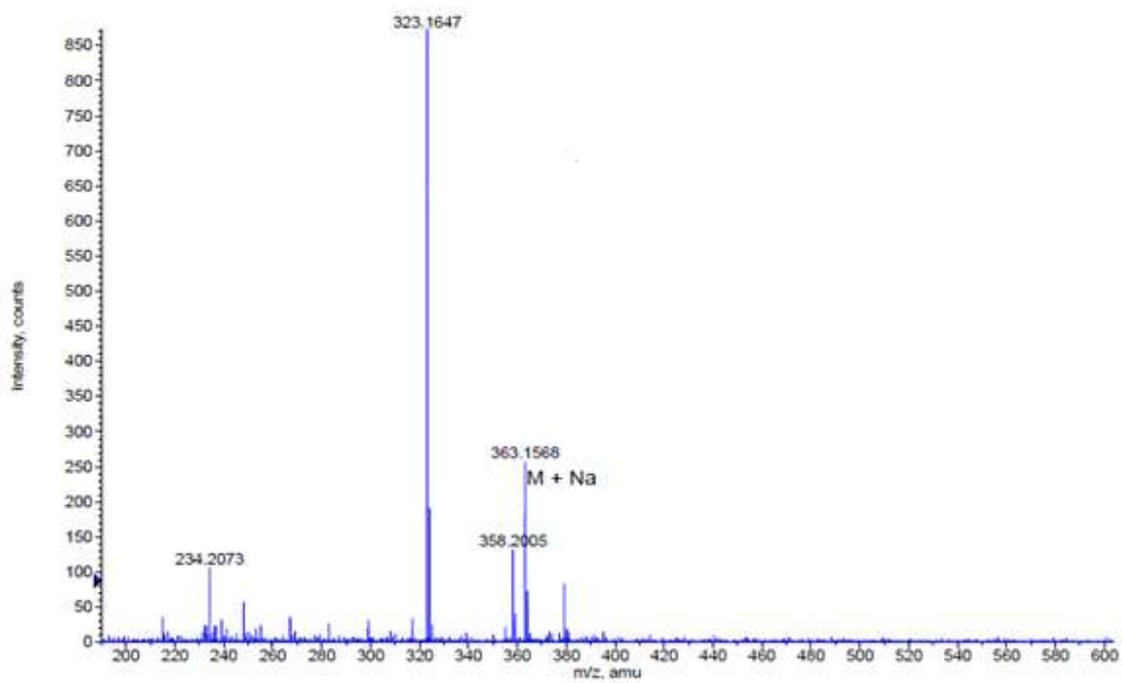


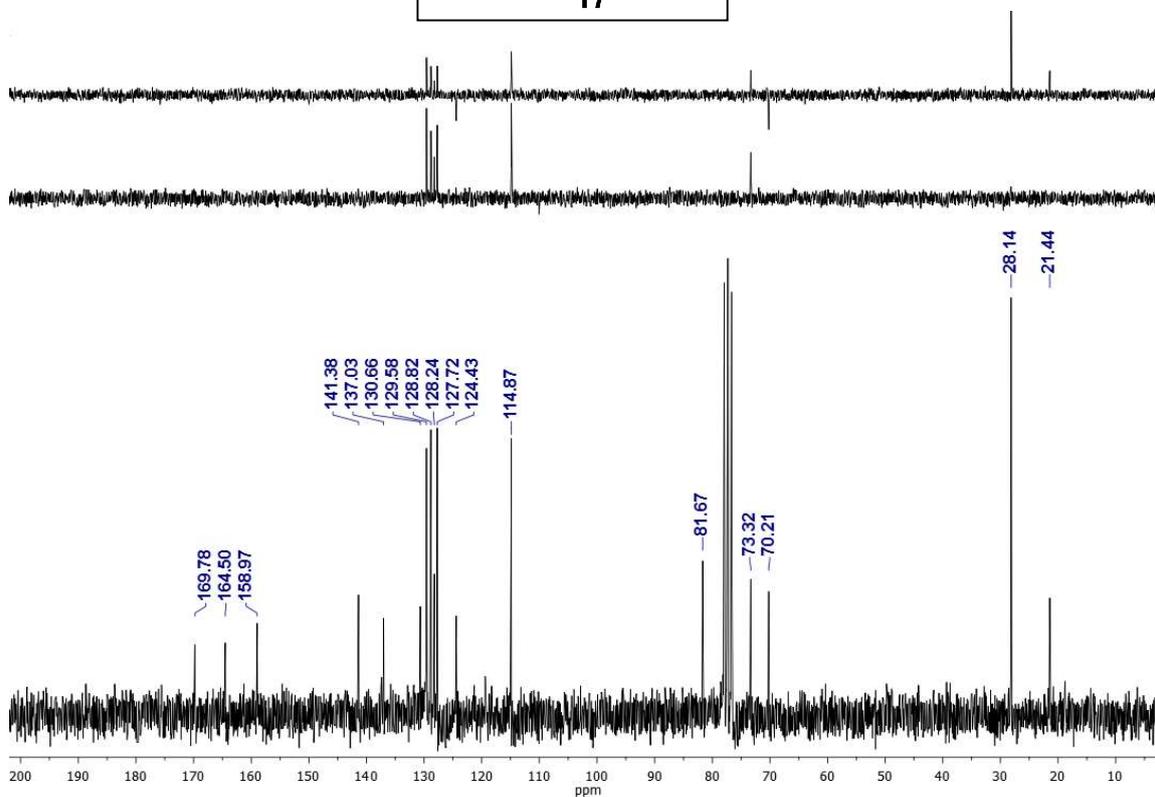
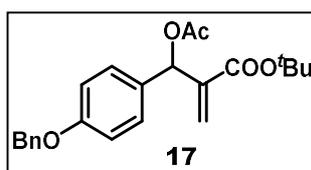
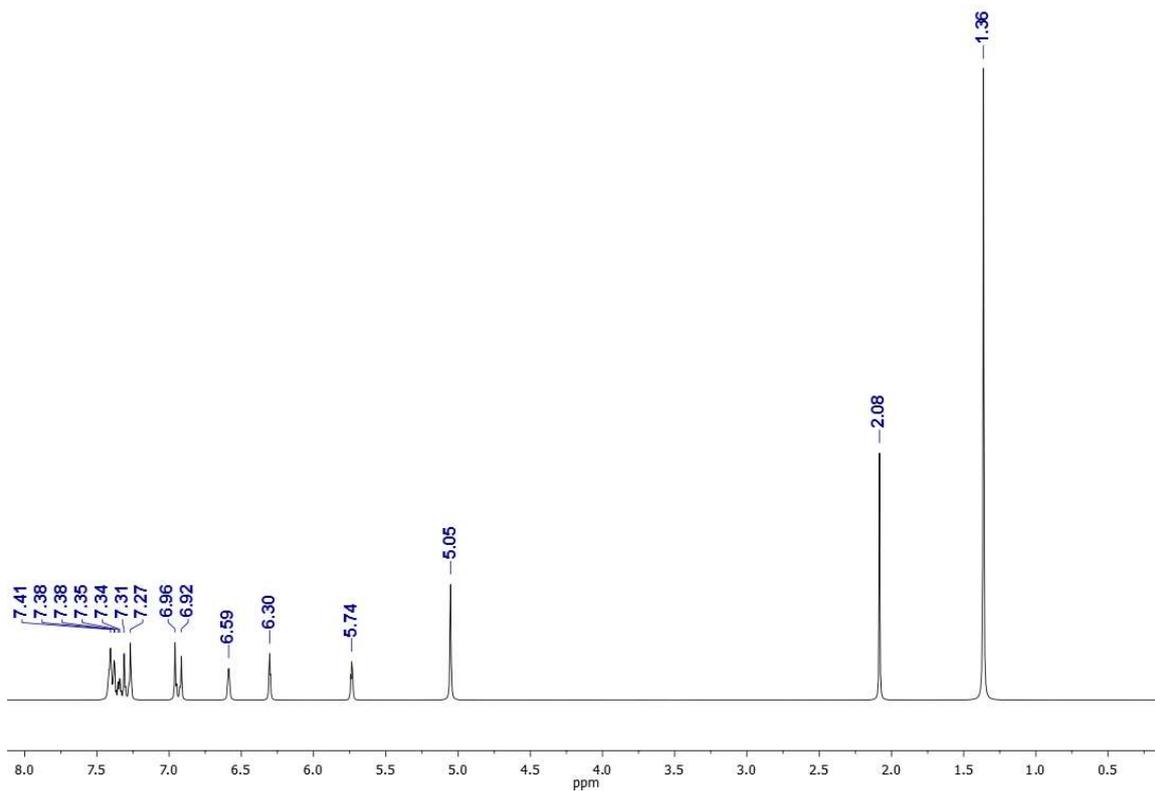


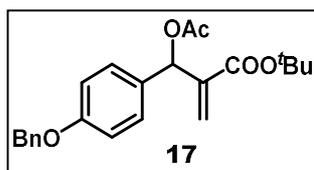


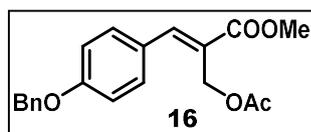


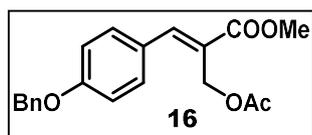


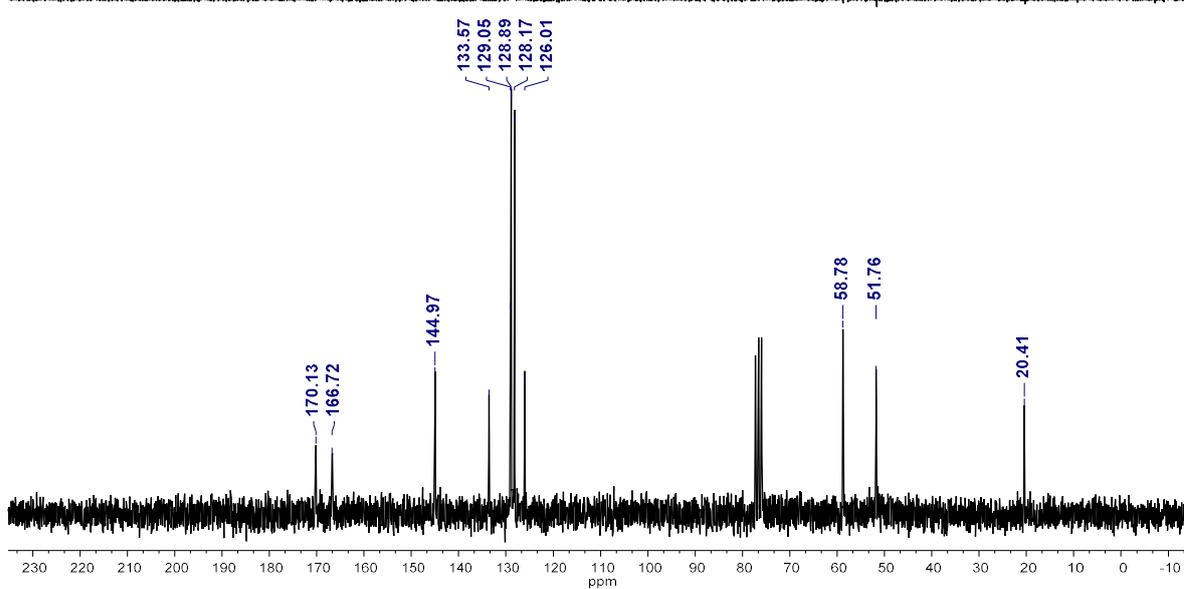
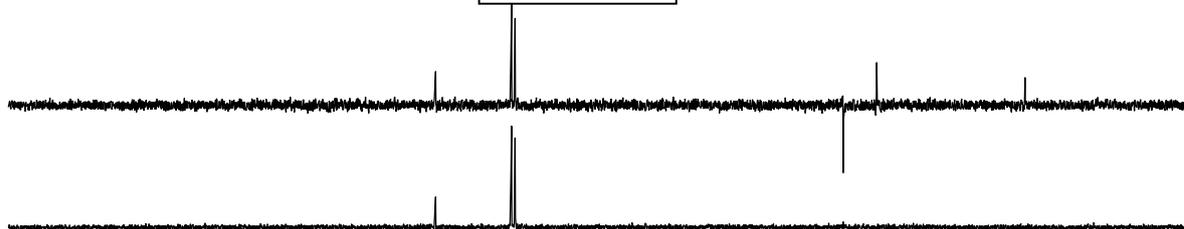
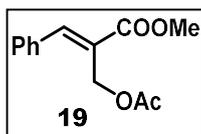
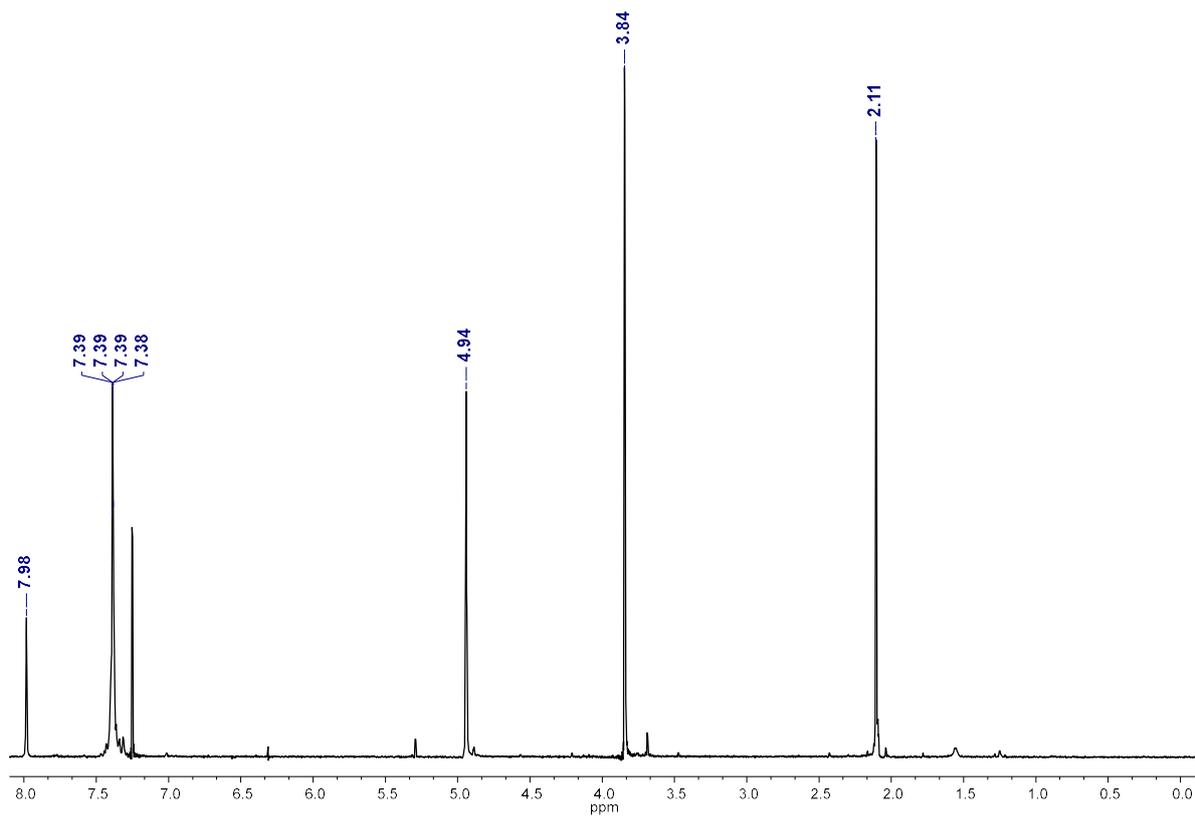


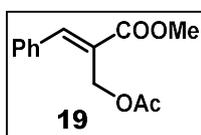


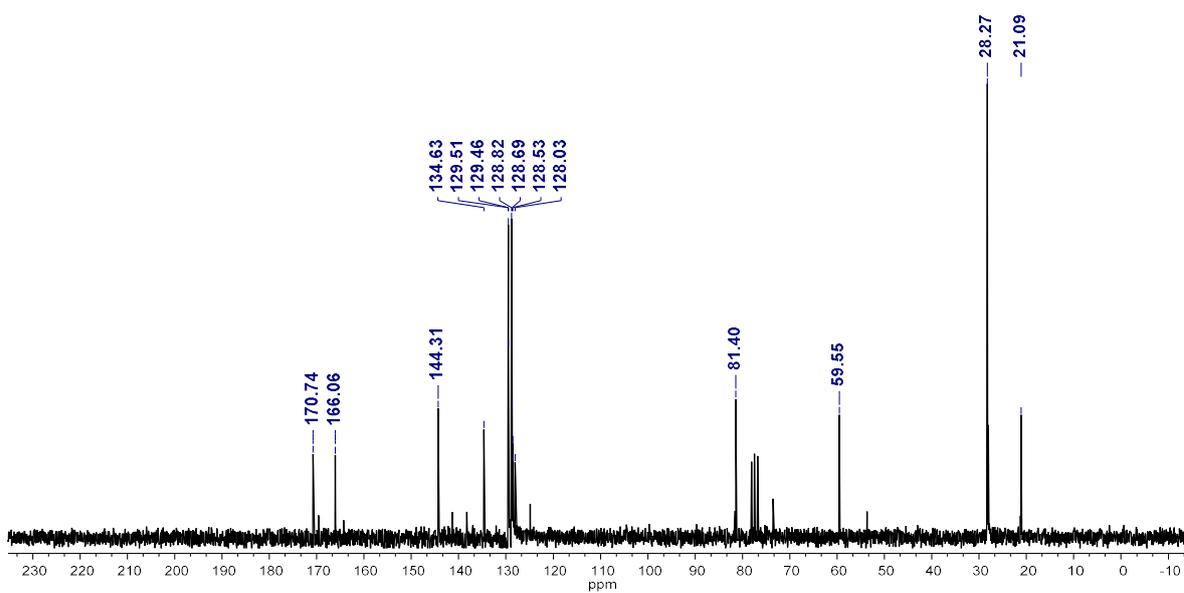
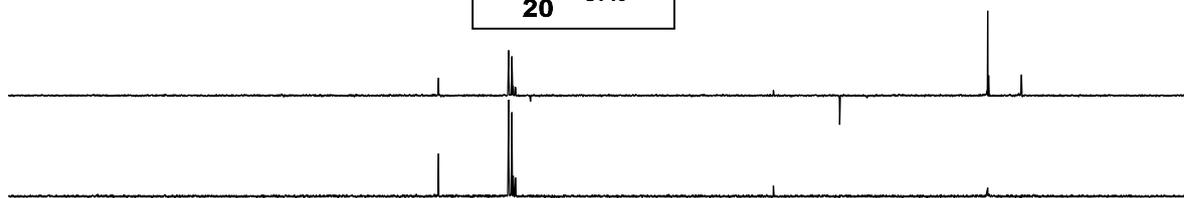
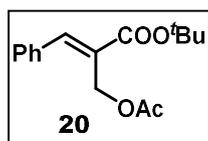
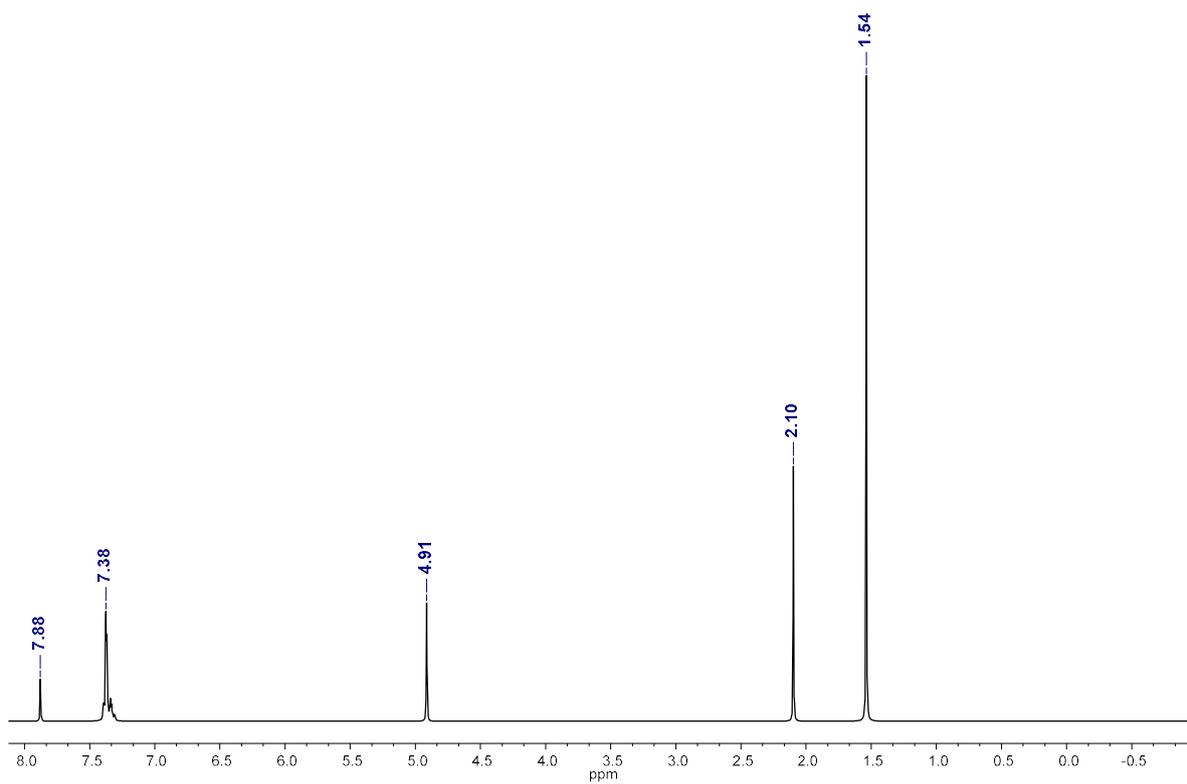


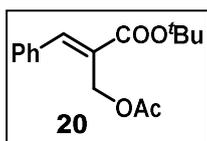




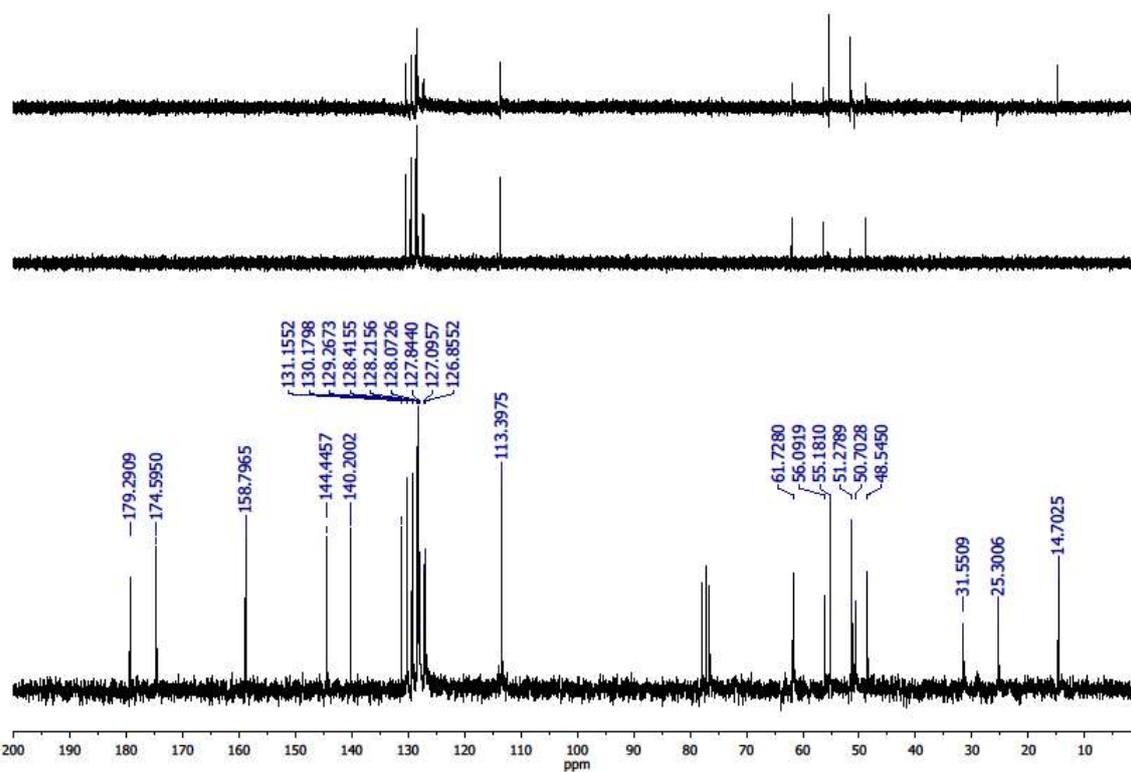
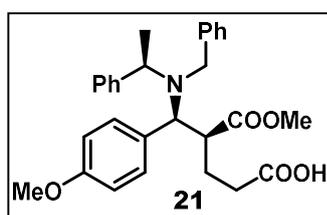
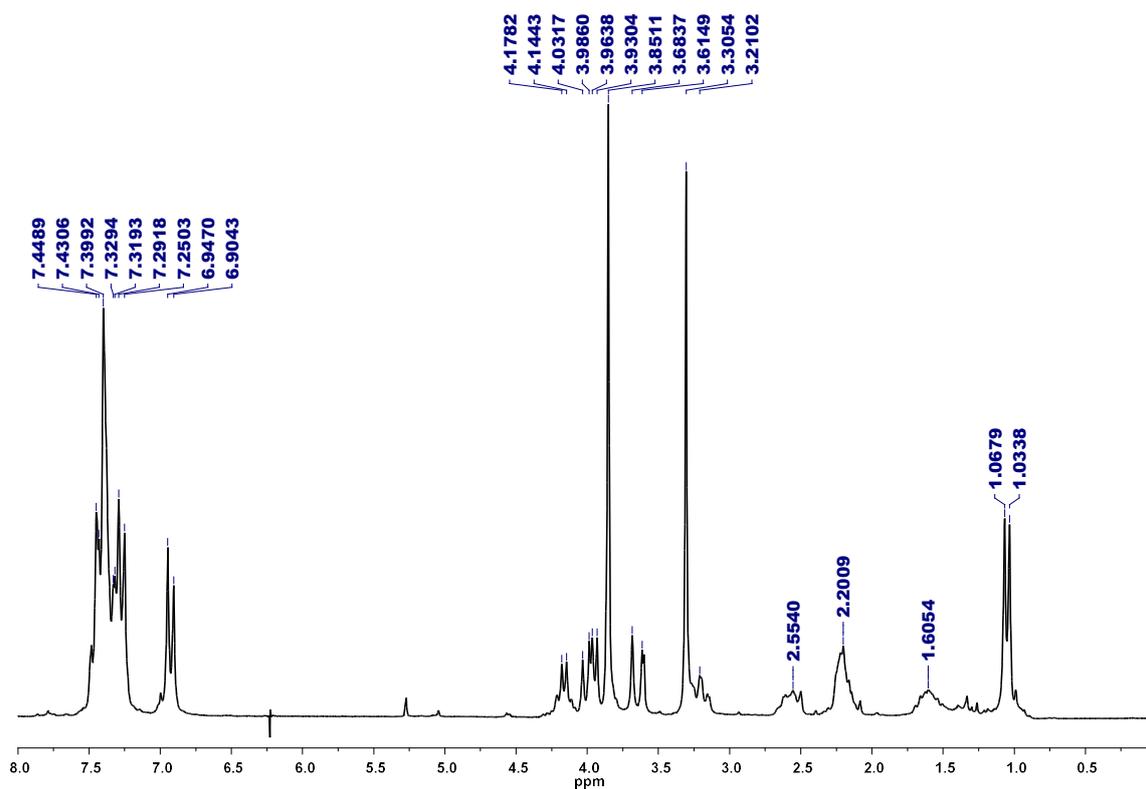


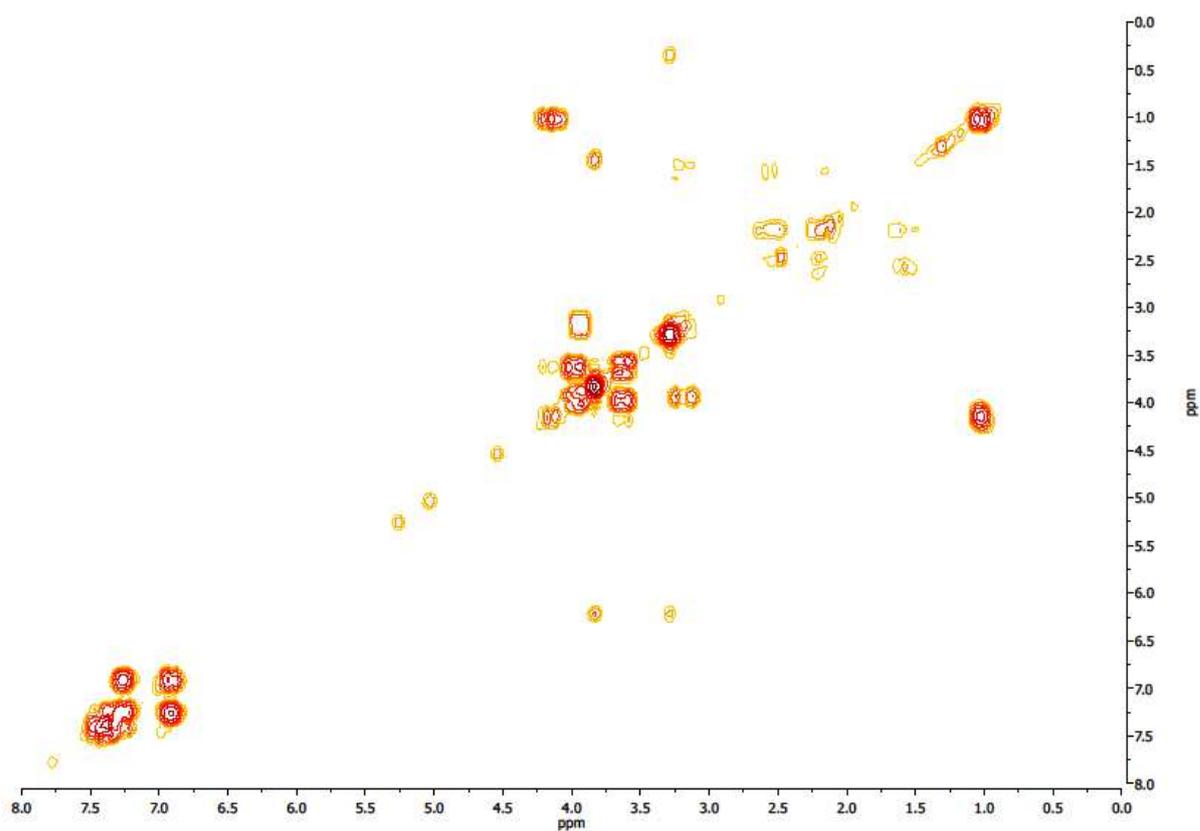
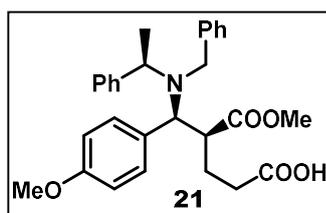
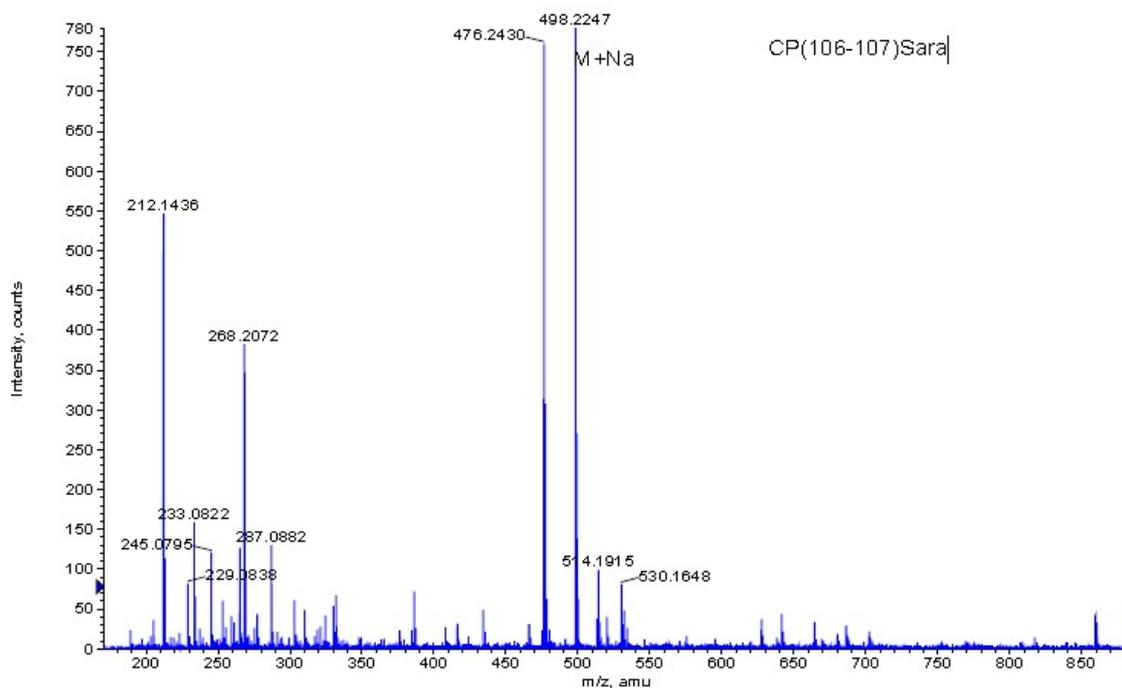




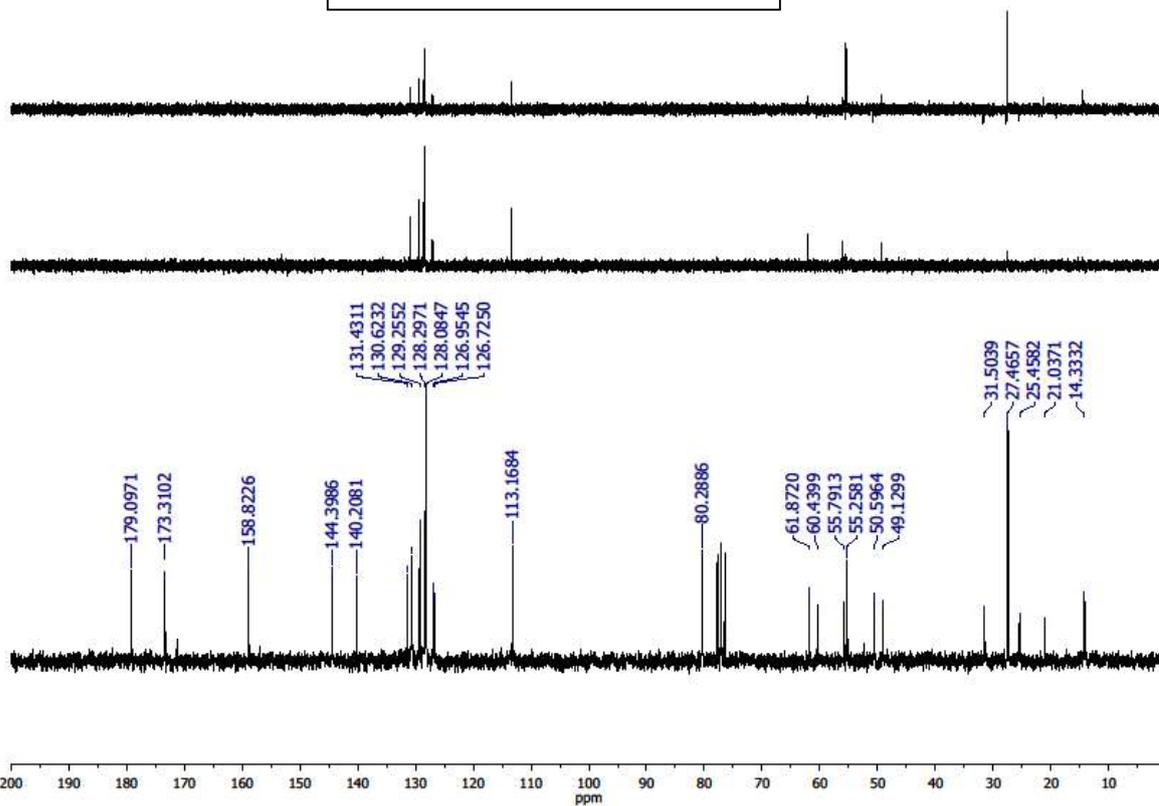
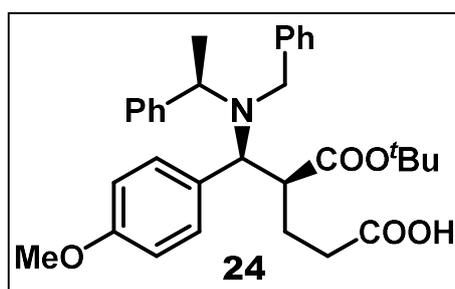
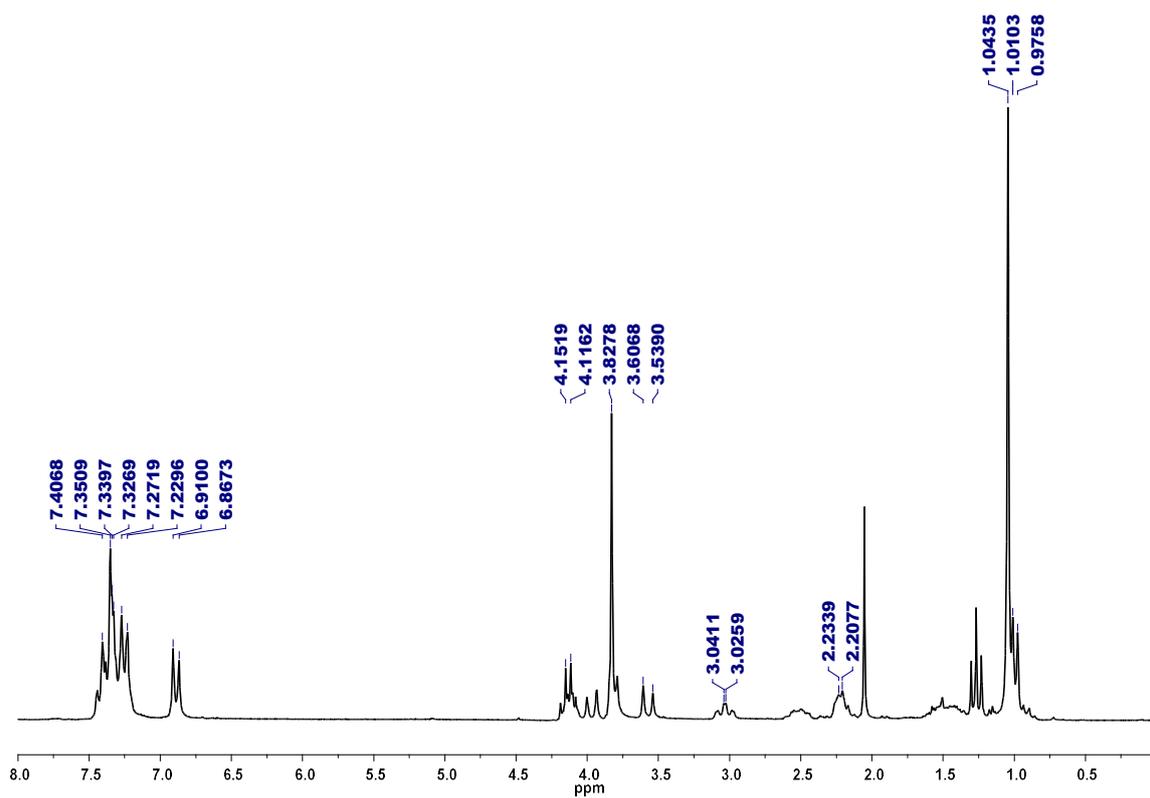


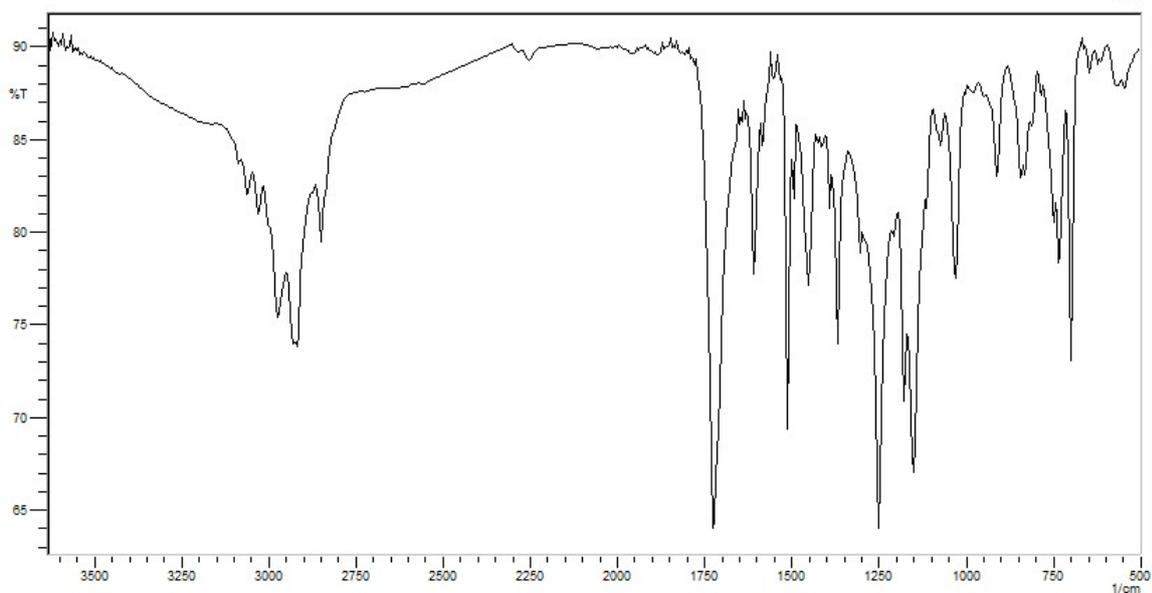
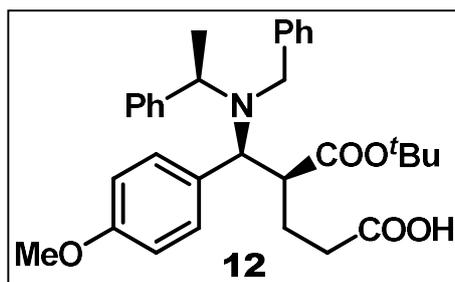
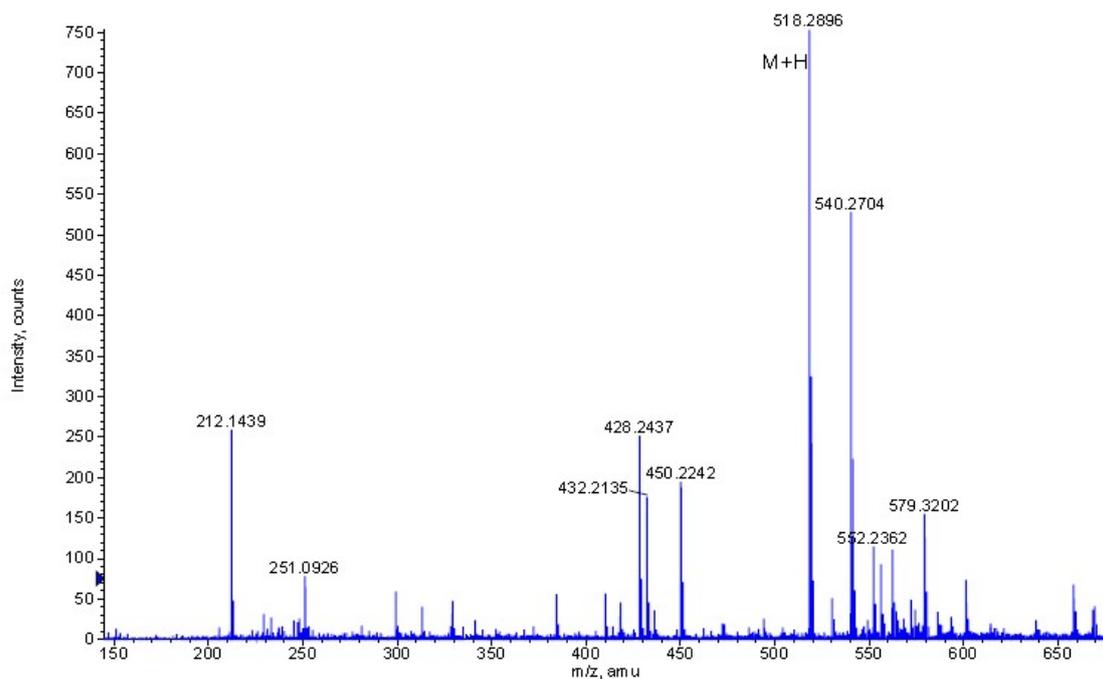
Inventario Espectroscópico

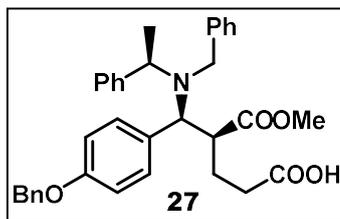
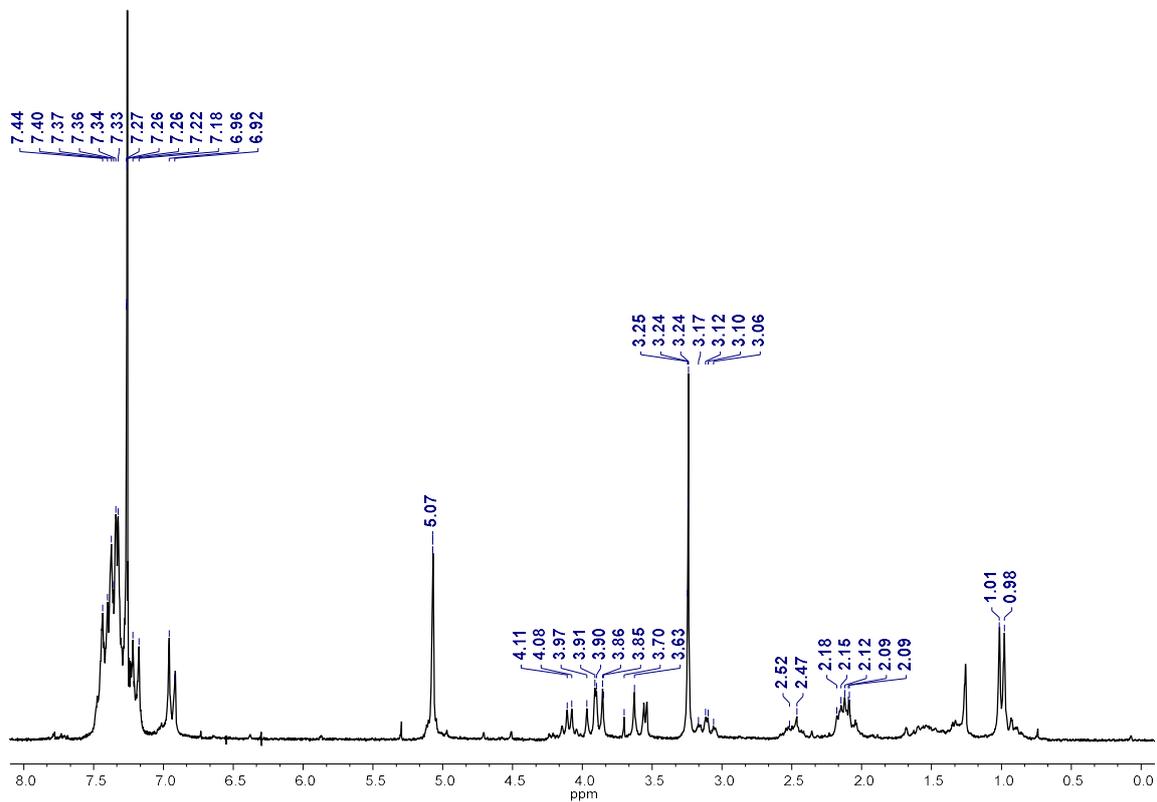


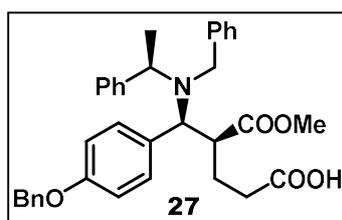
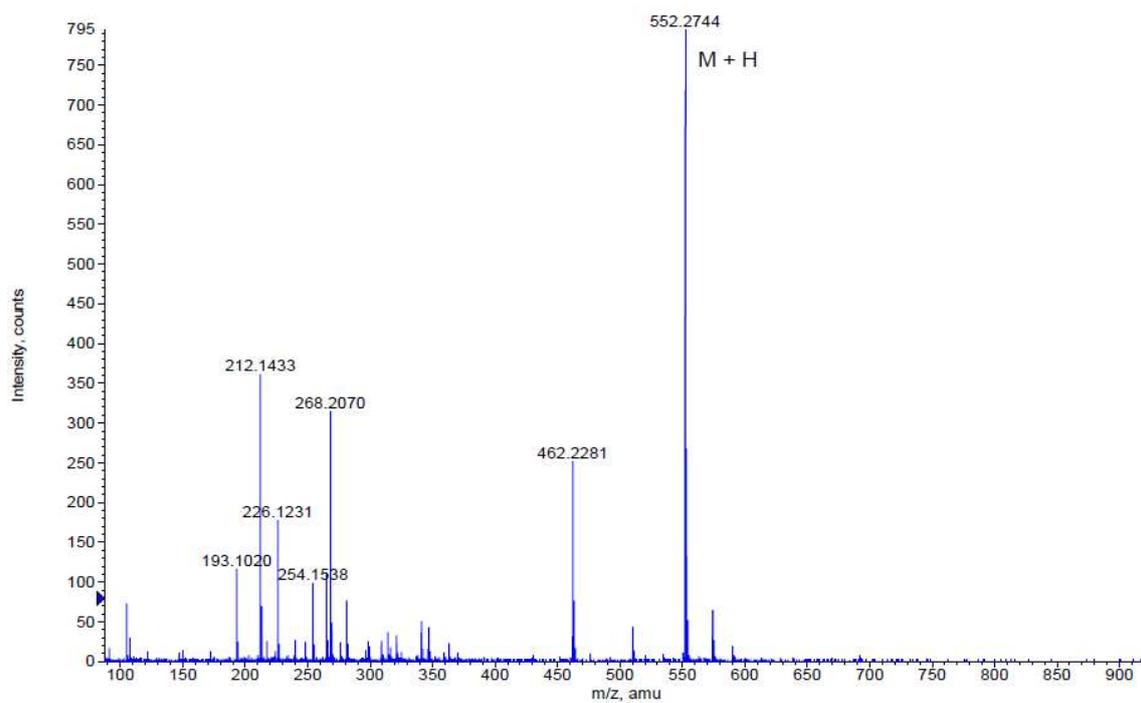


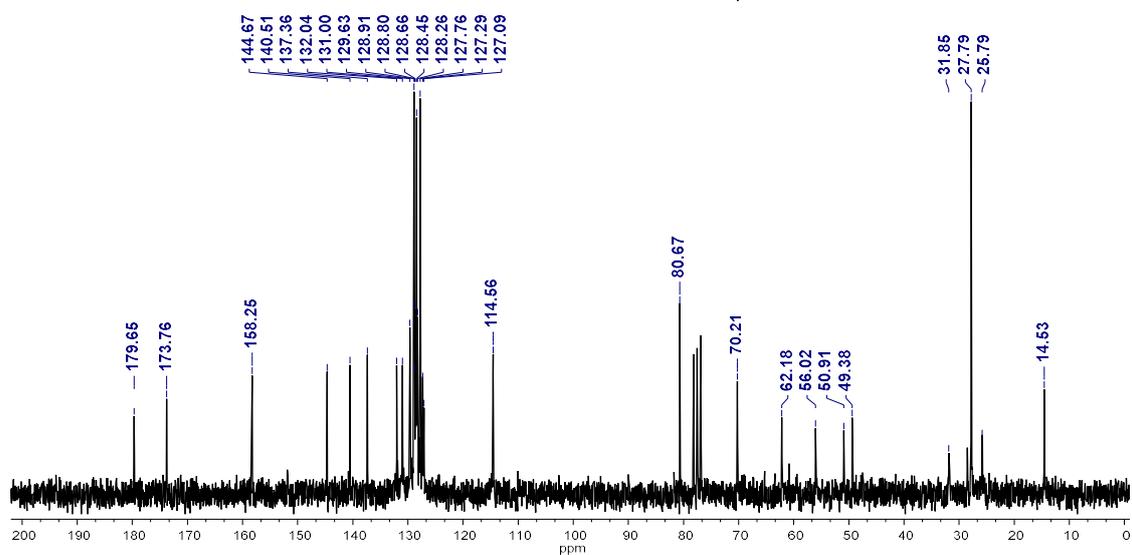
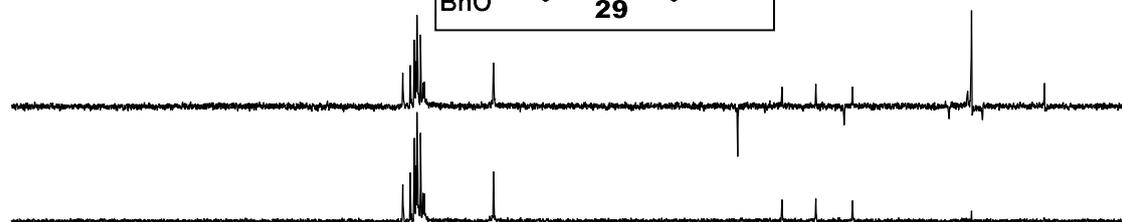
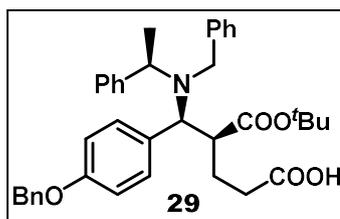
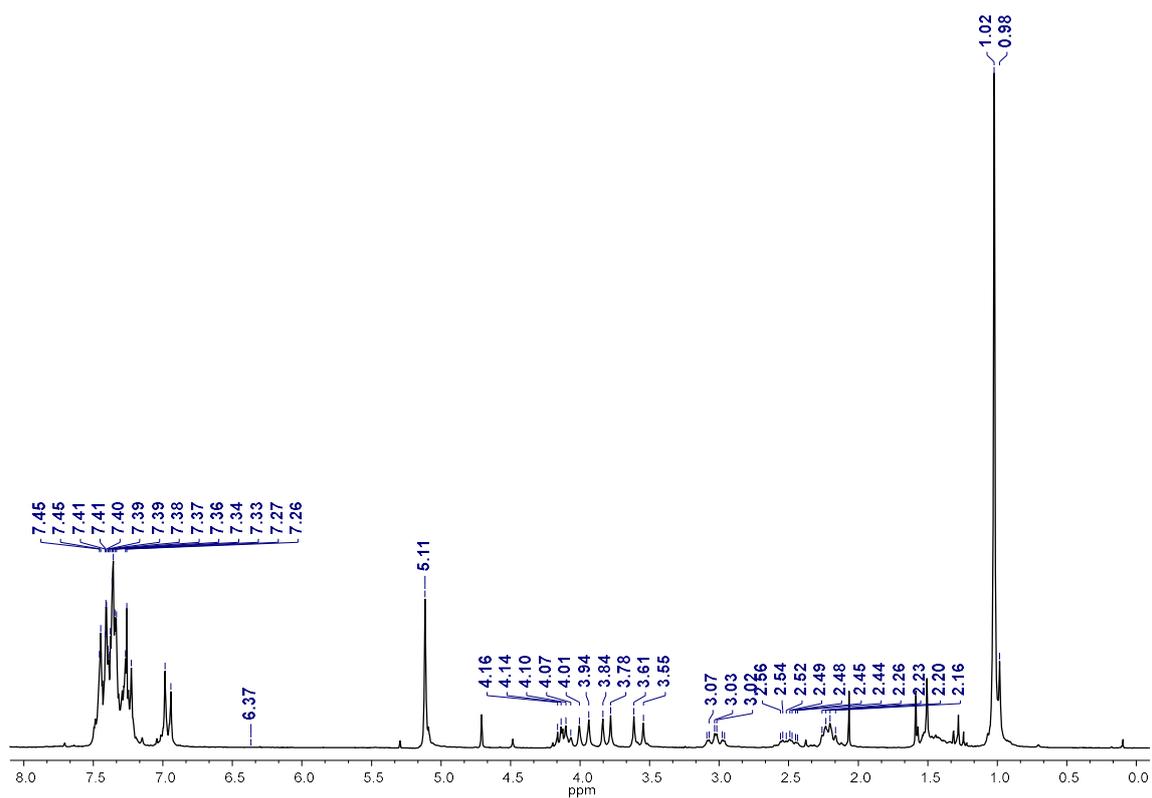
Inventario Espectroscópico

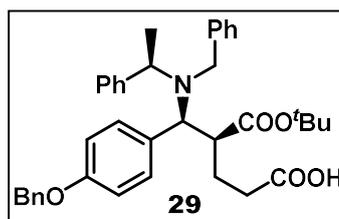
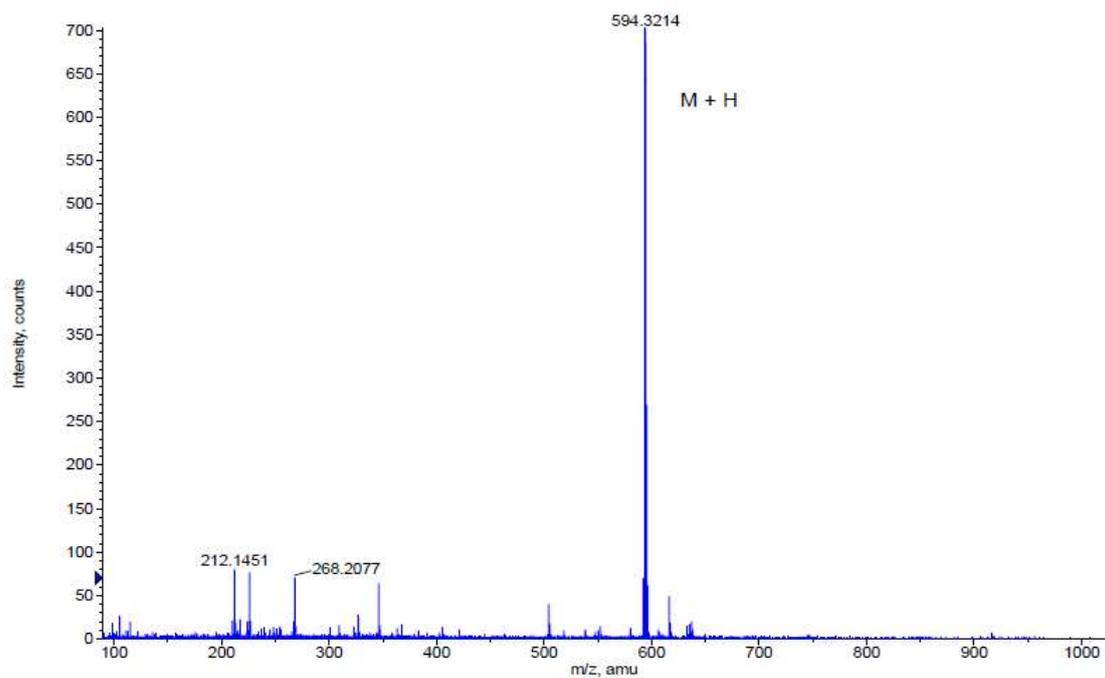


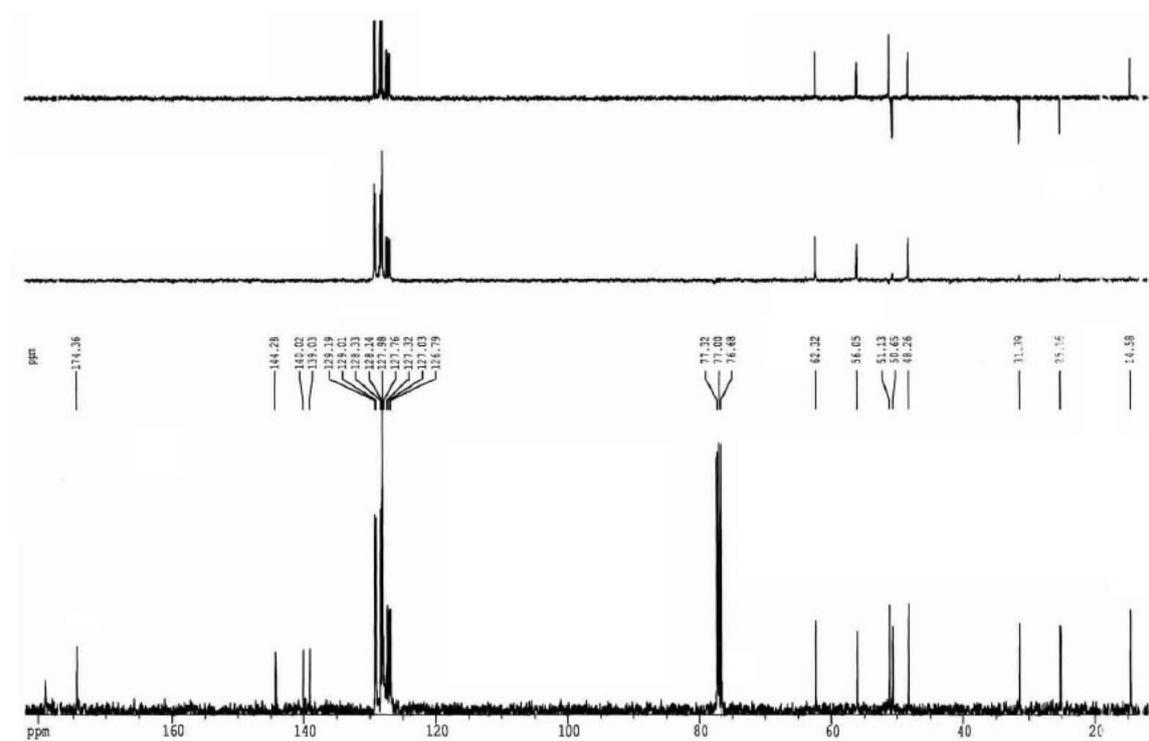
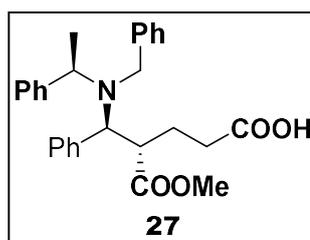


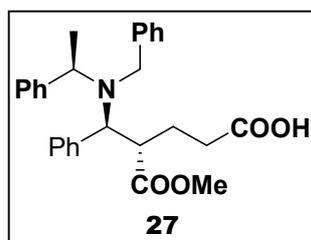


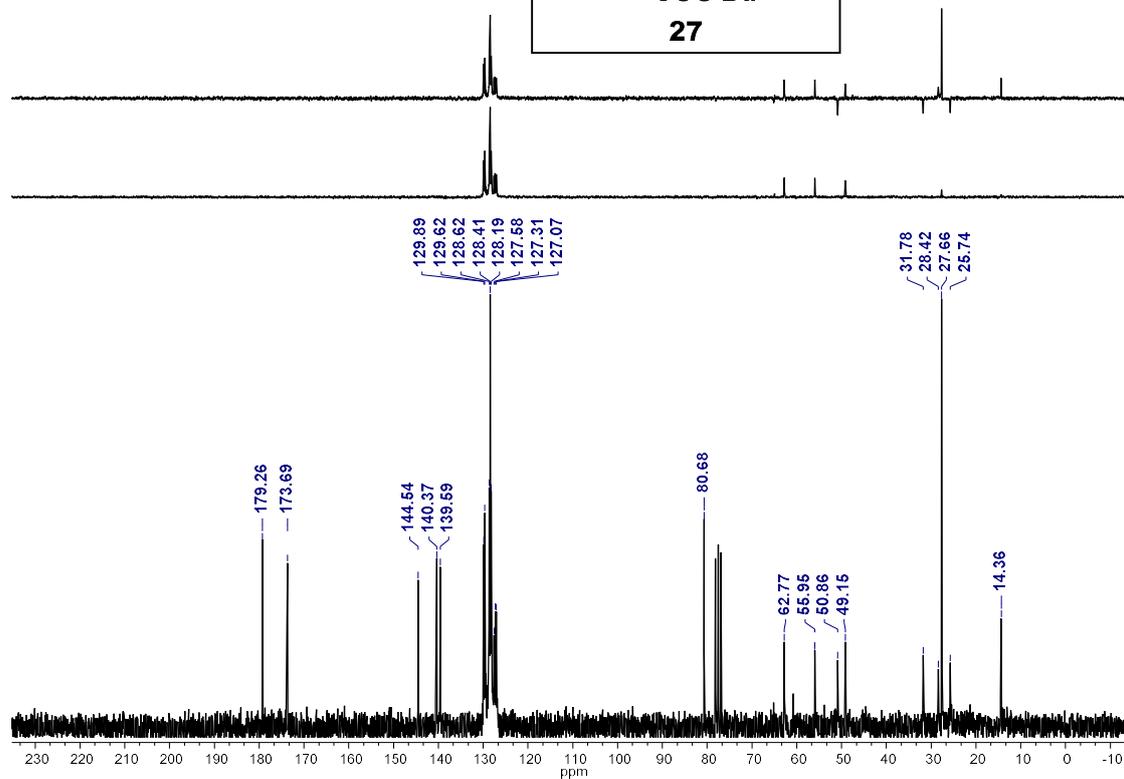
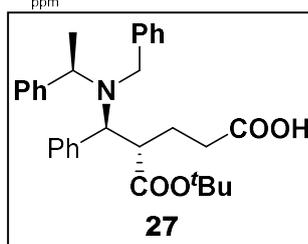
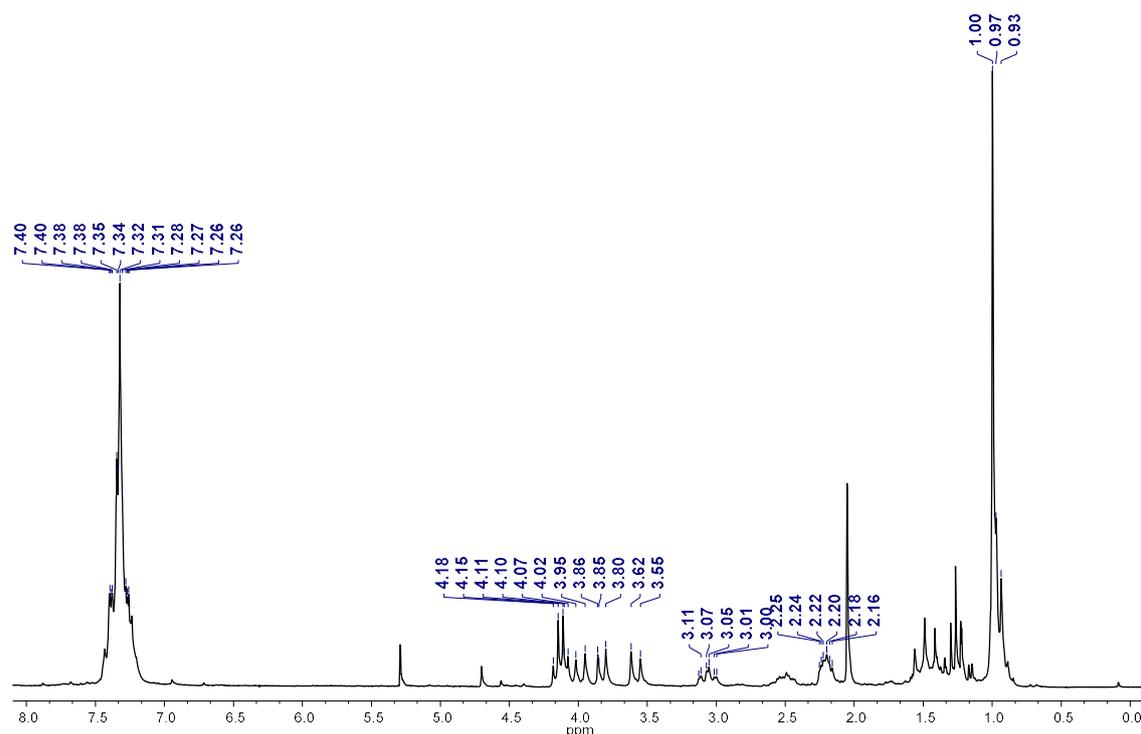


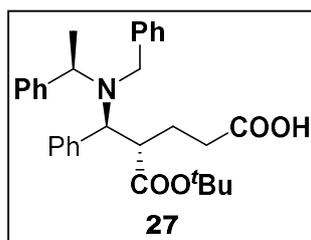


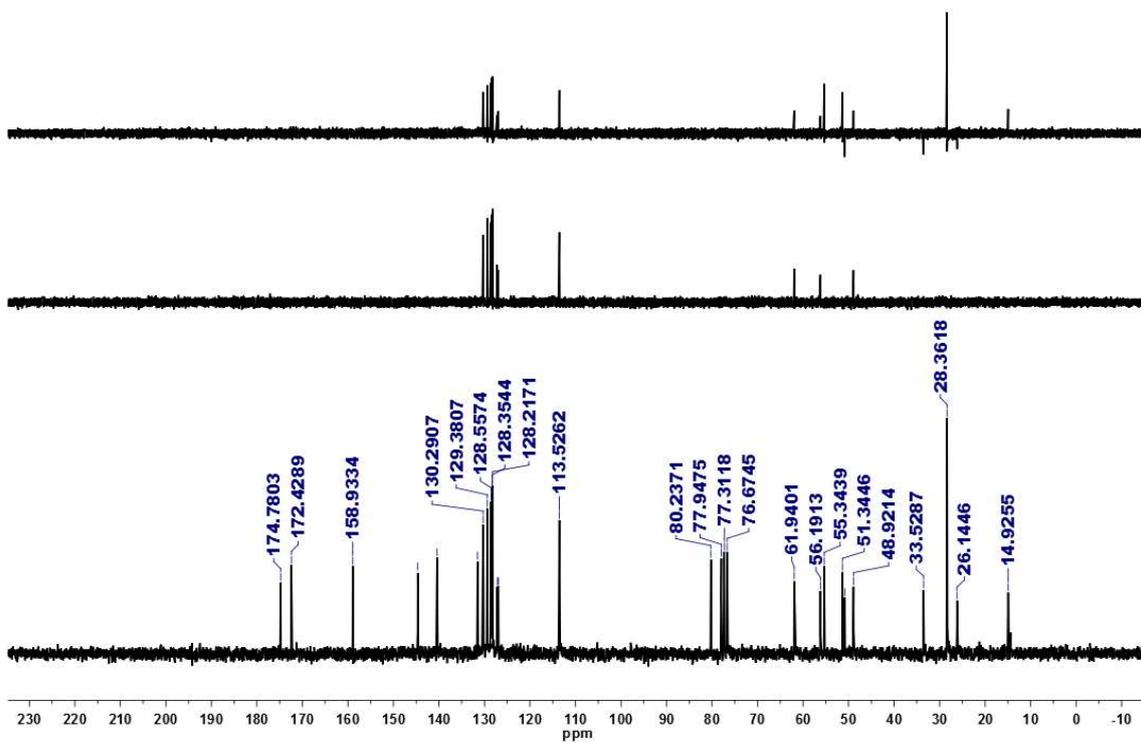
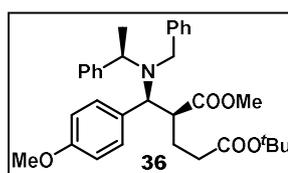
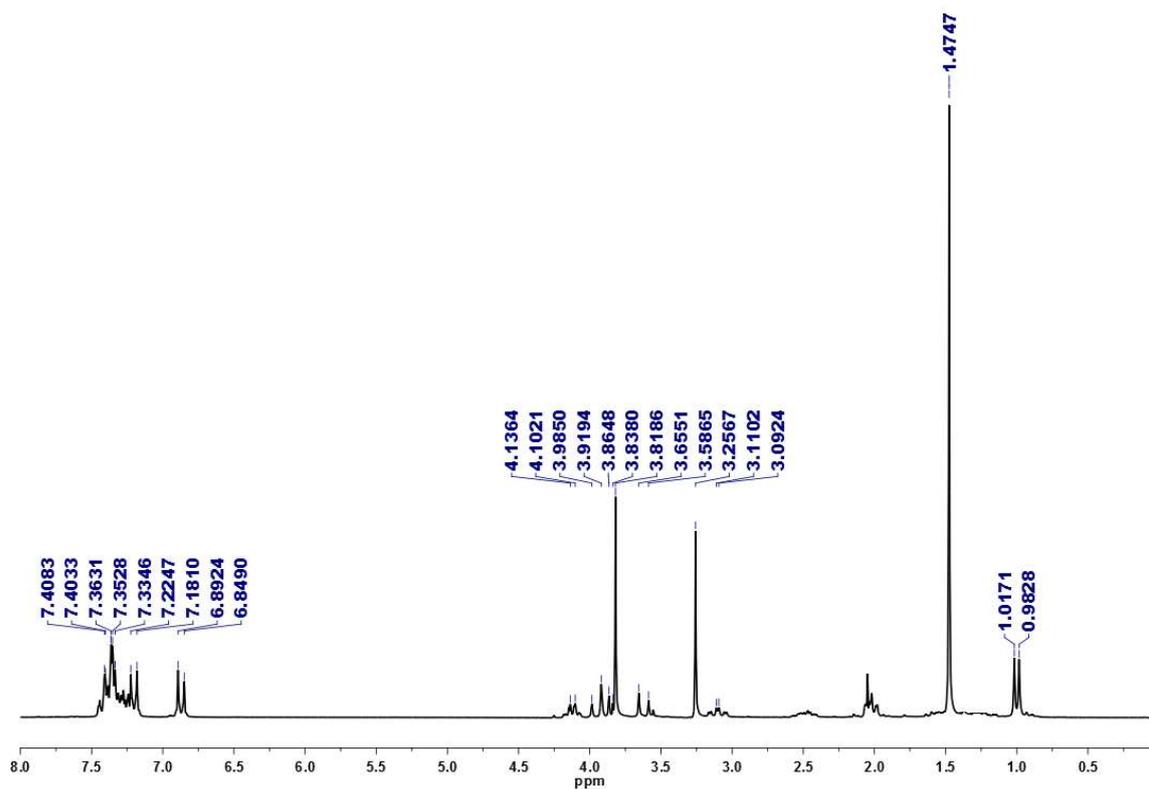


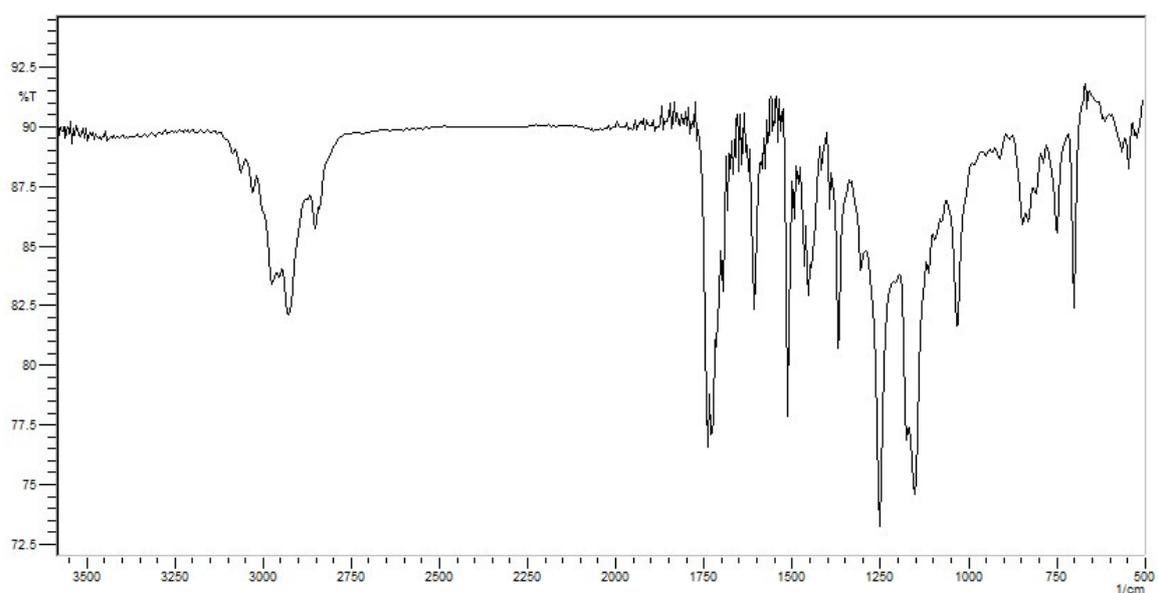
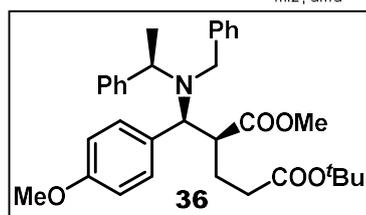
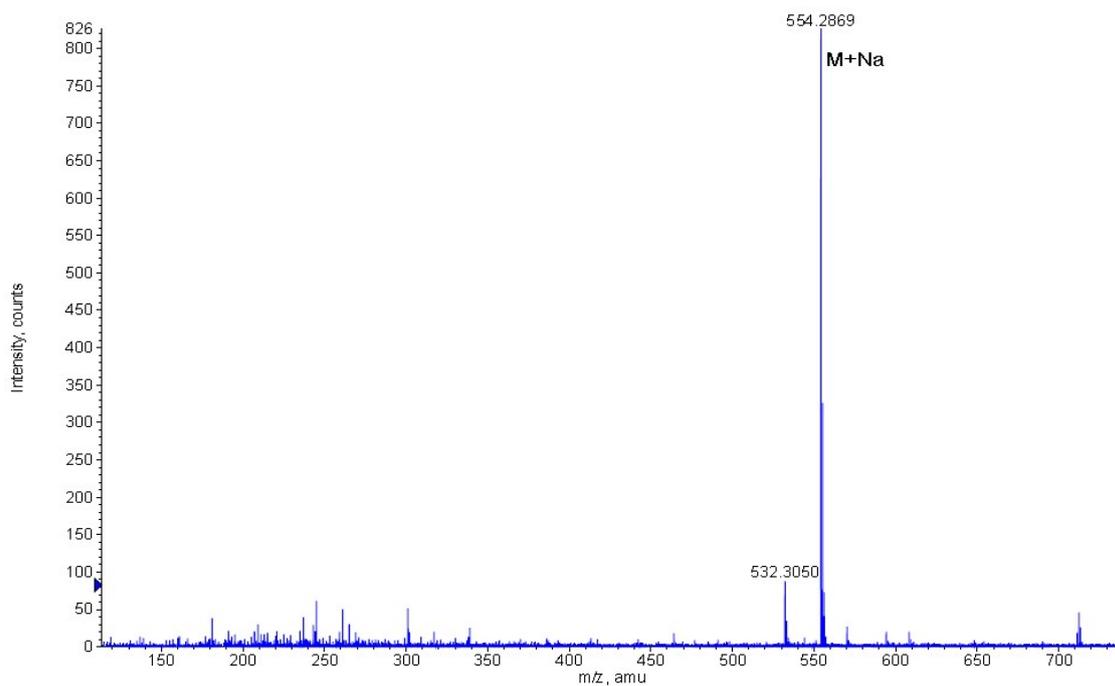


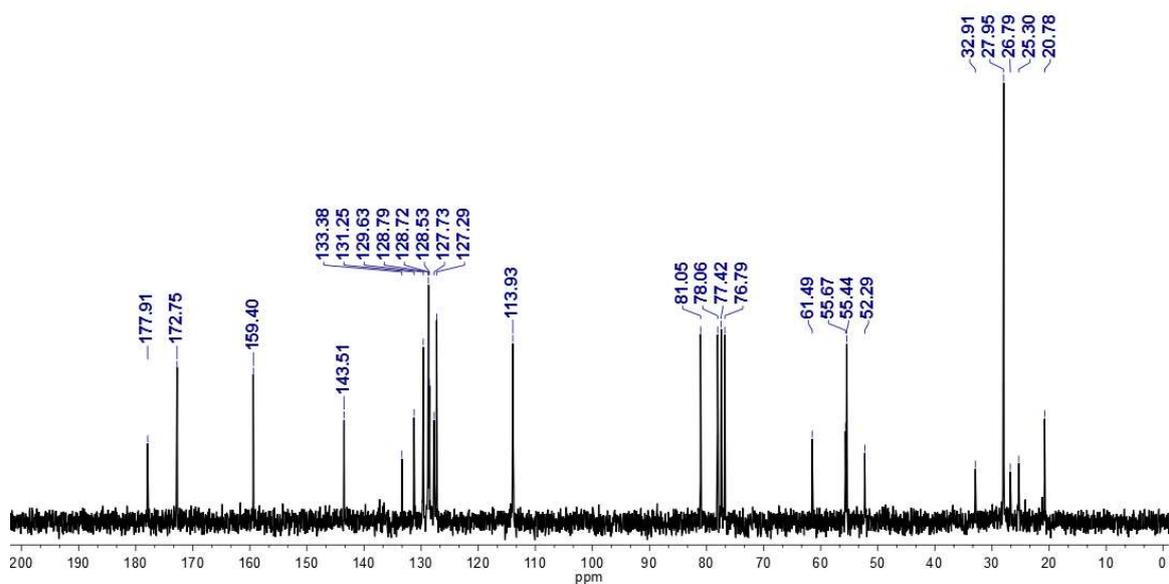
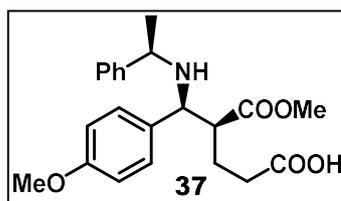
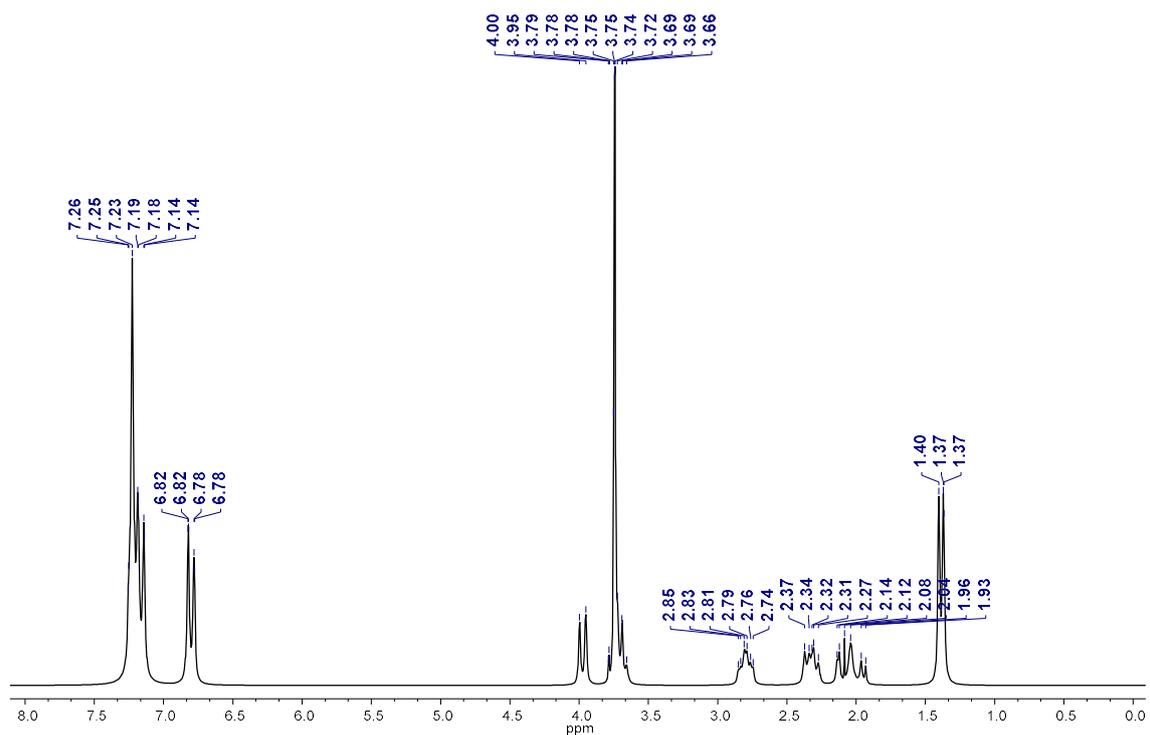


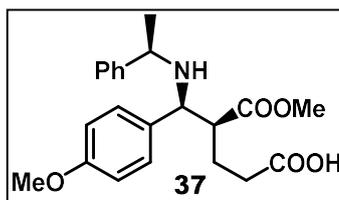
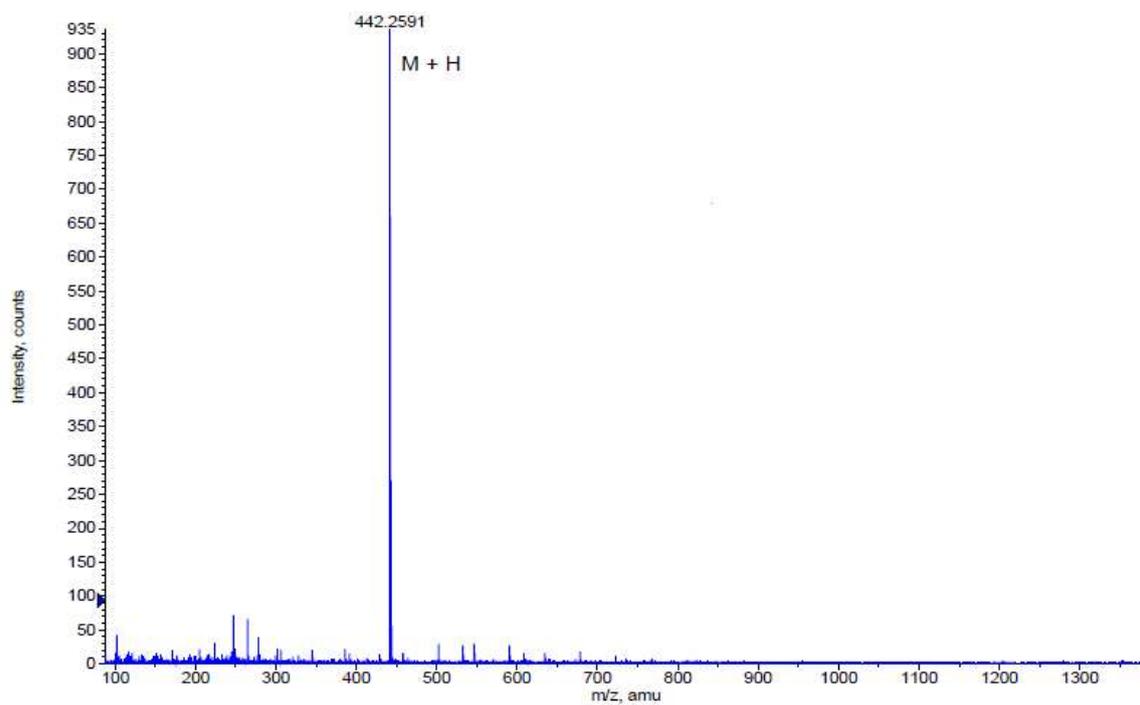




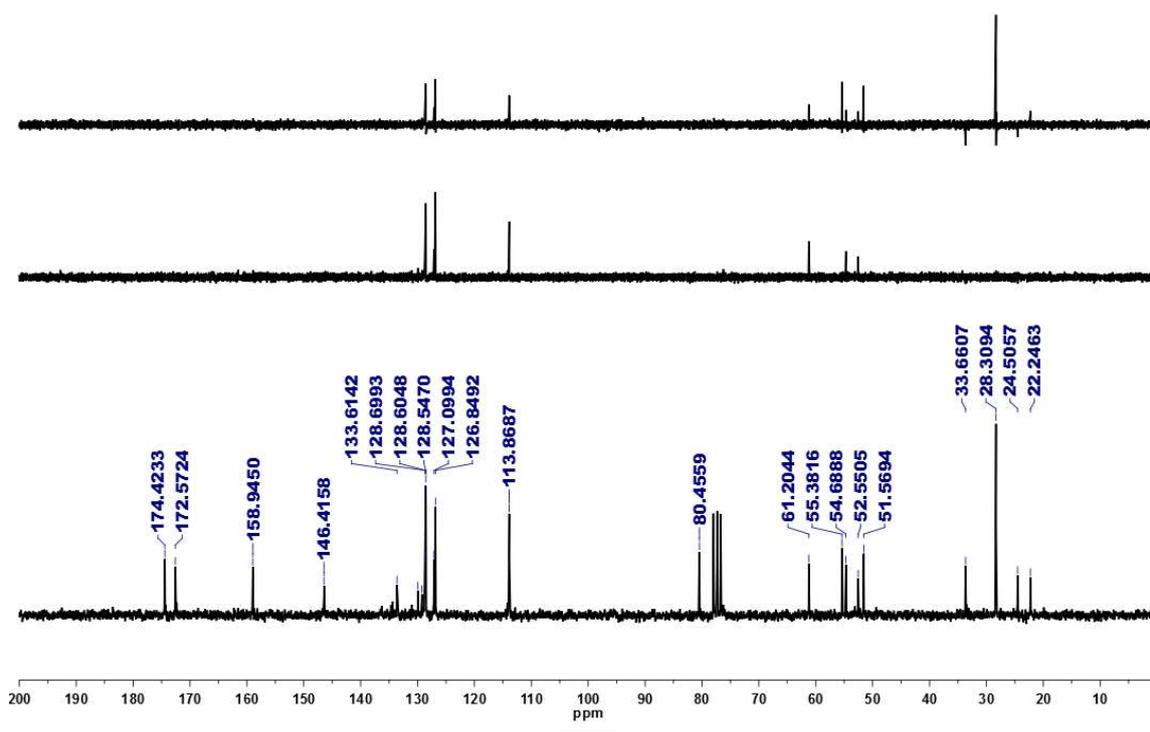
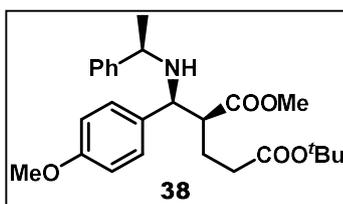
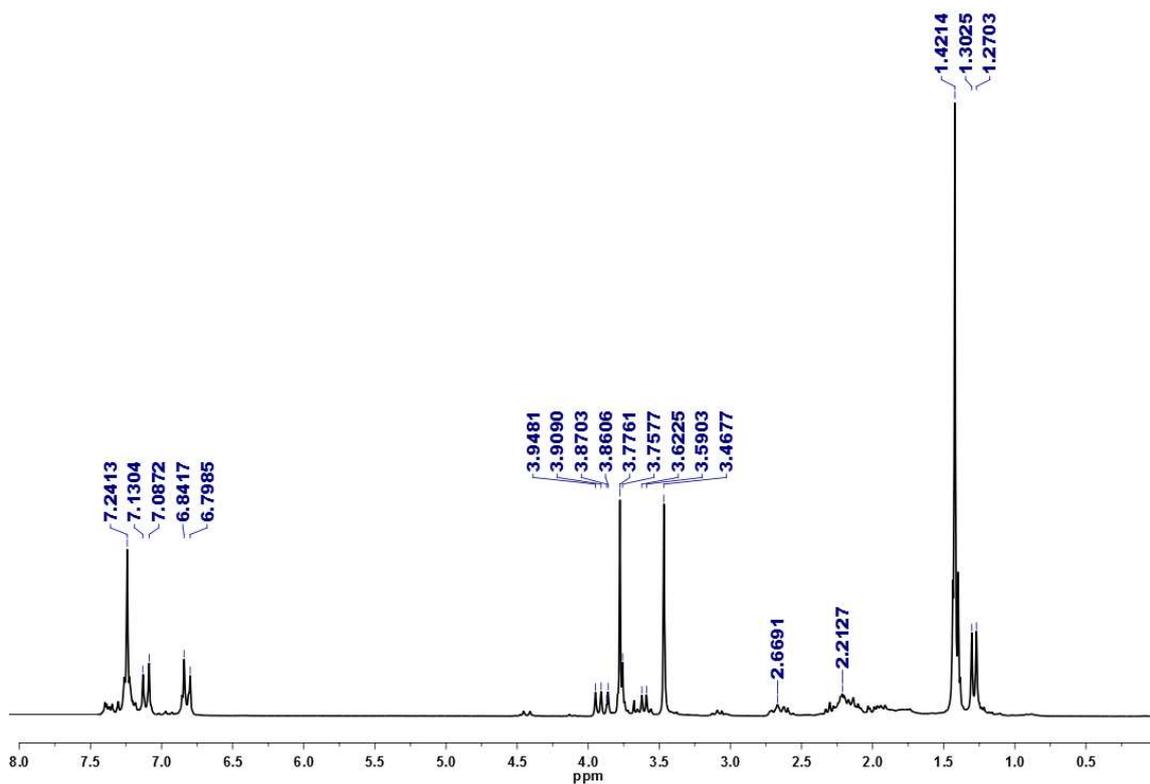


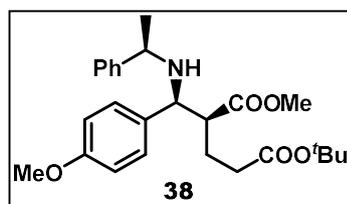
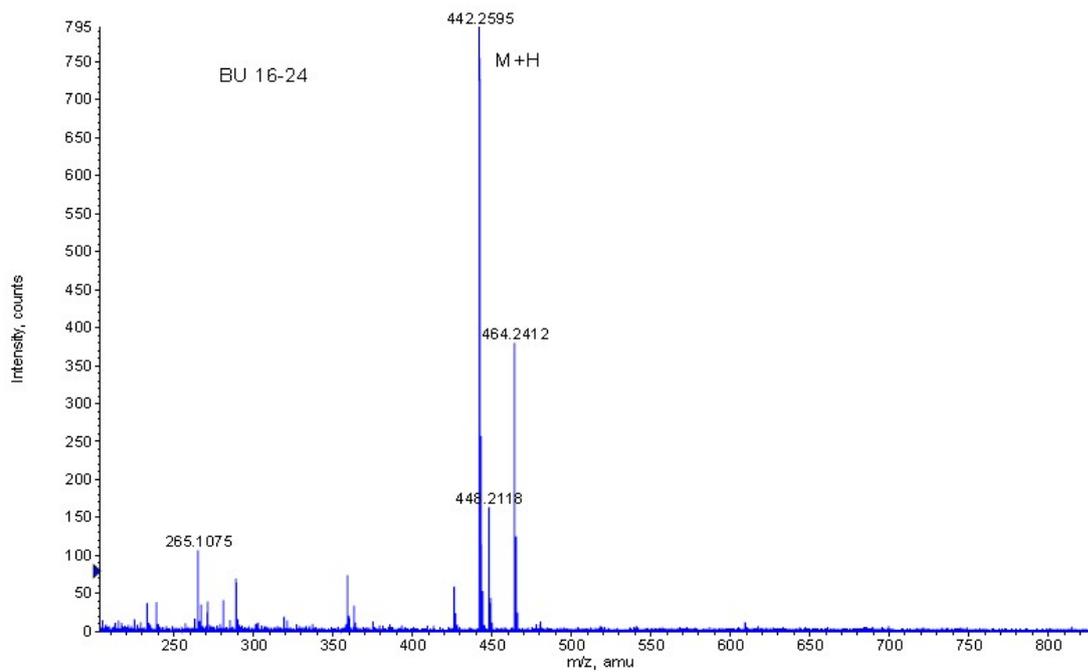


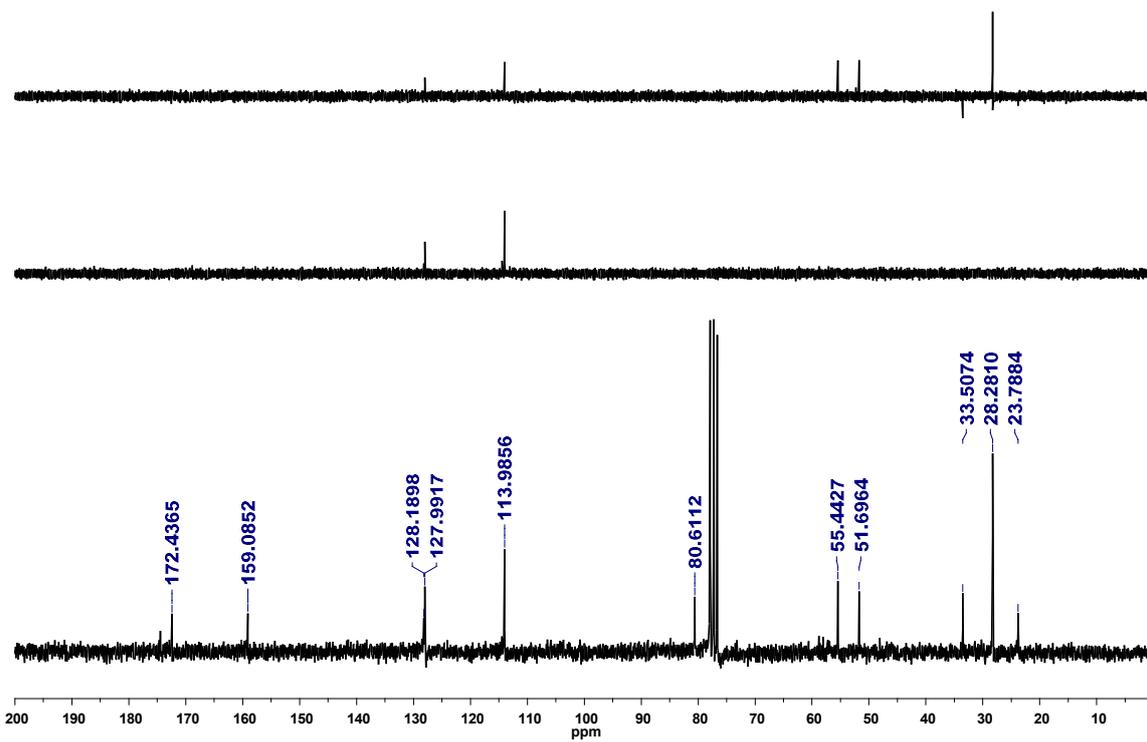
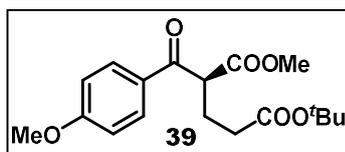
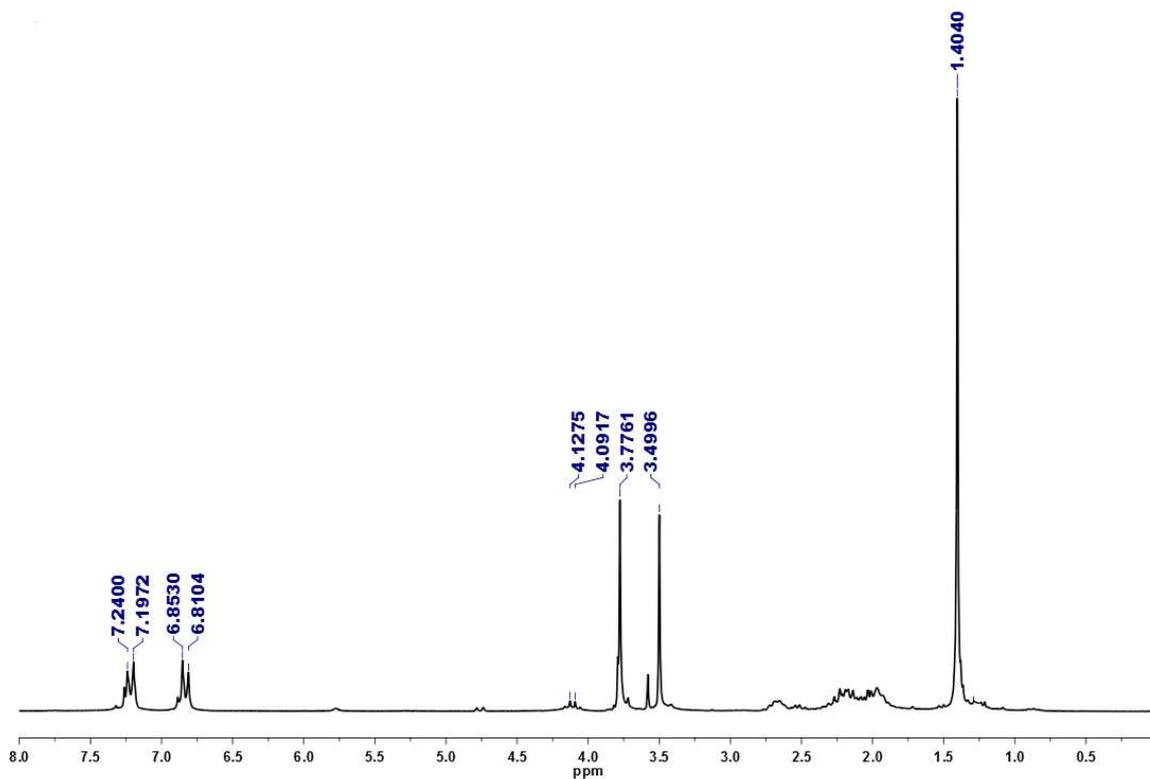


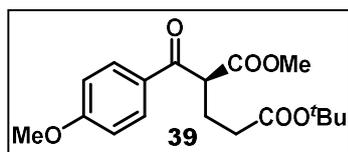
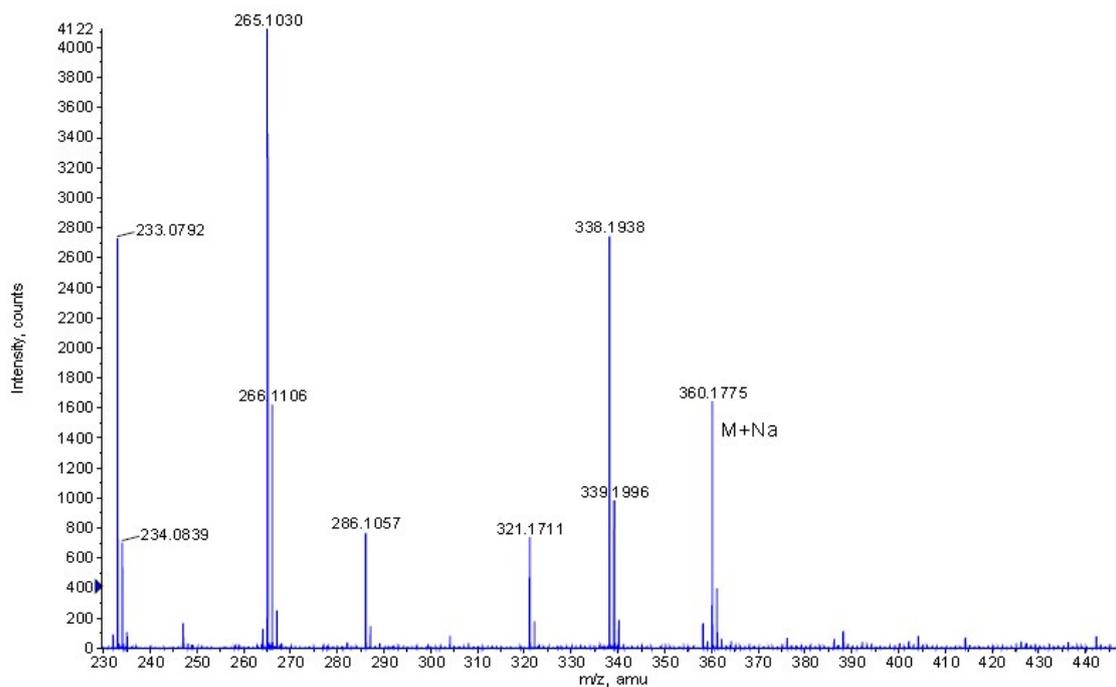


Inventario Espectroscópico

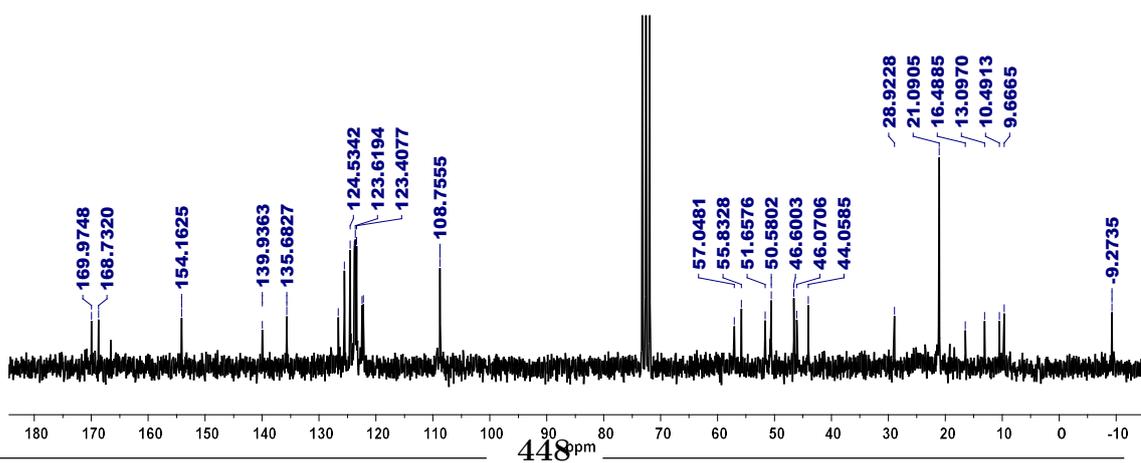
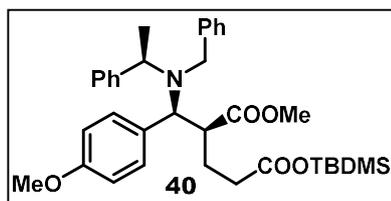
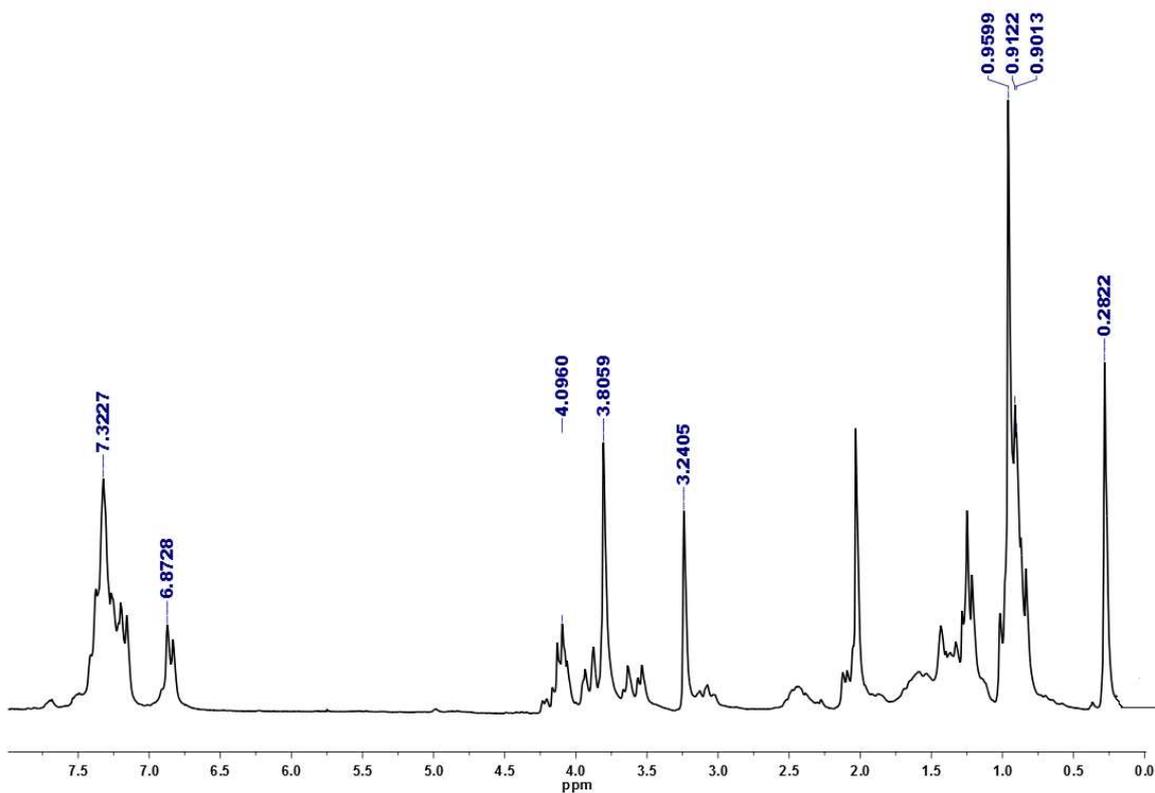


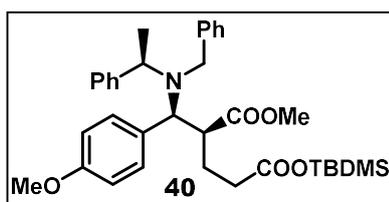
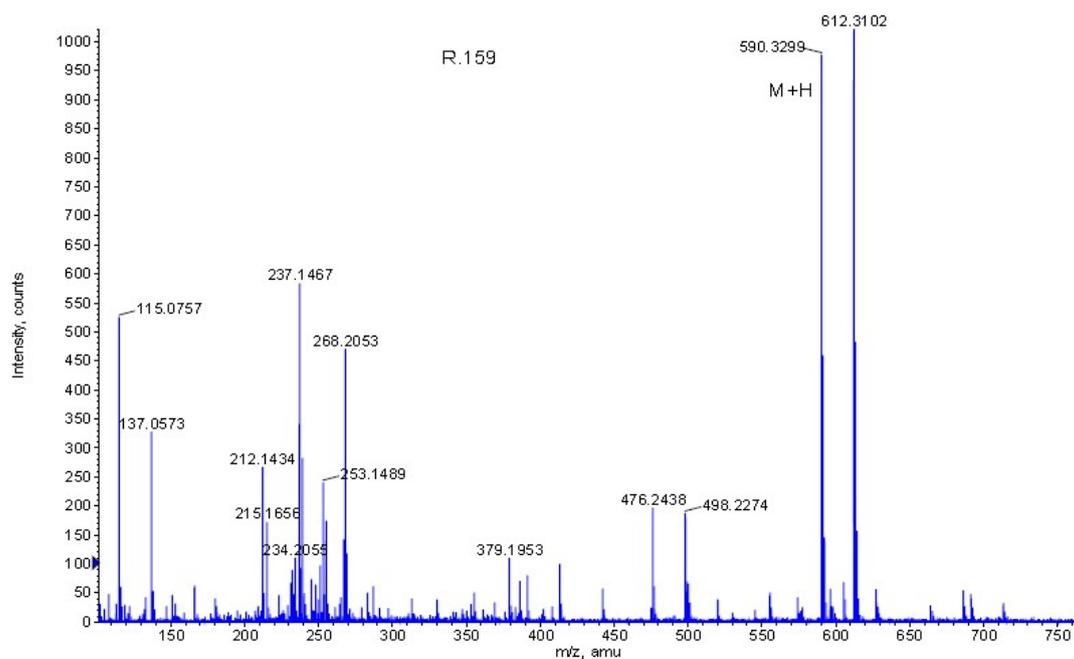


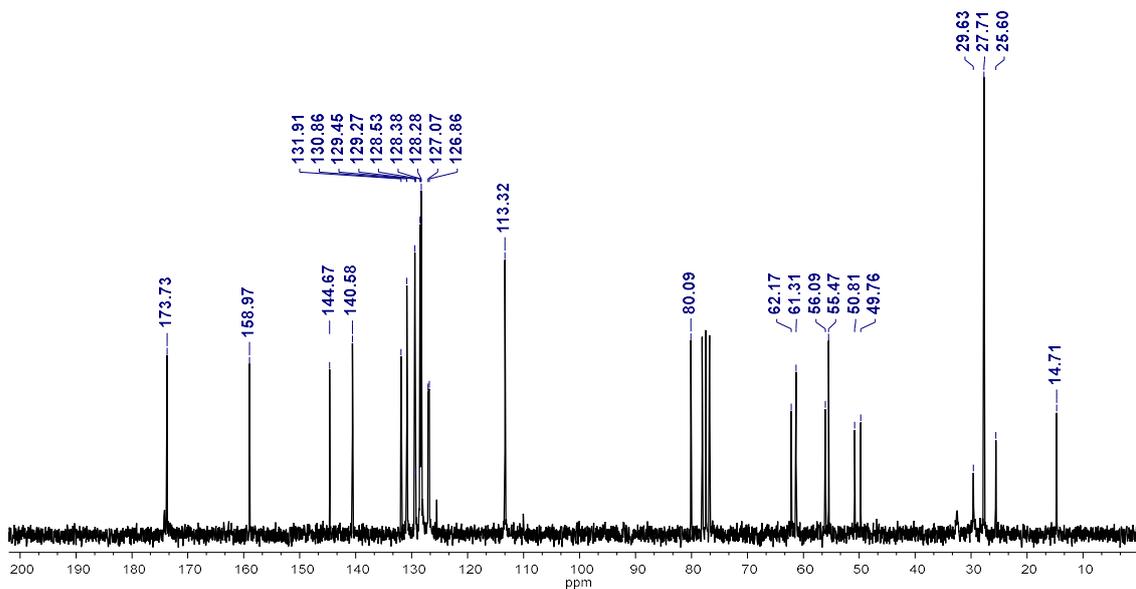
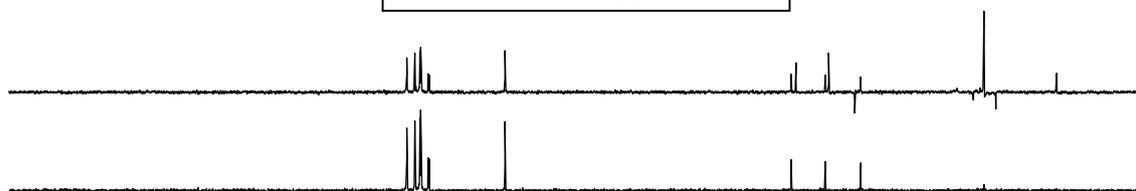
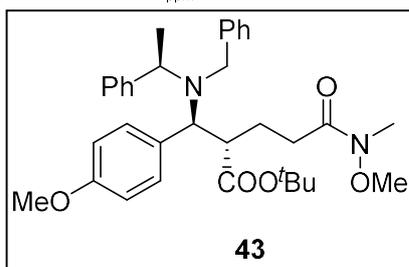
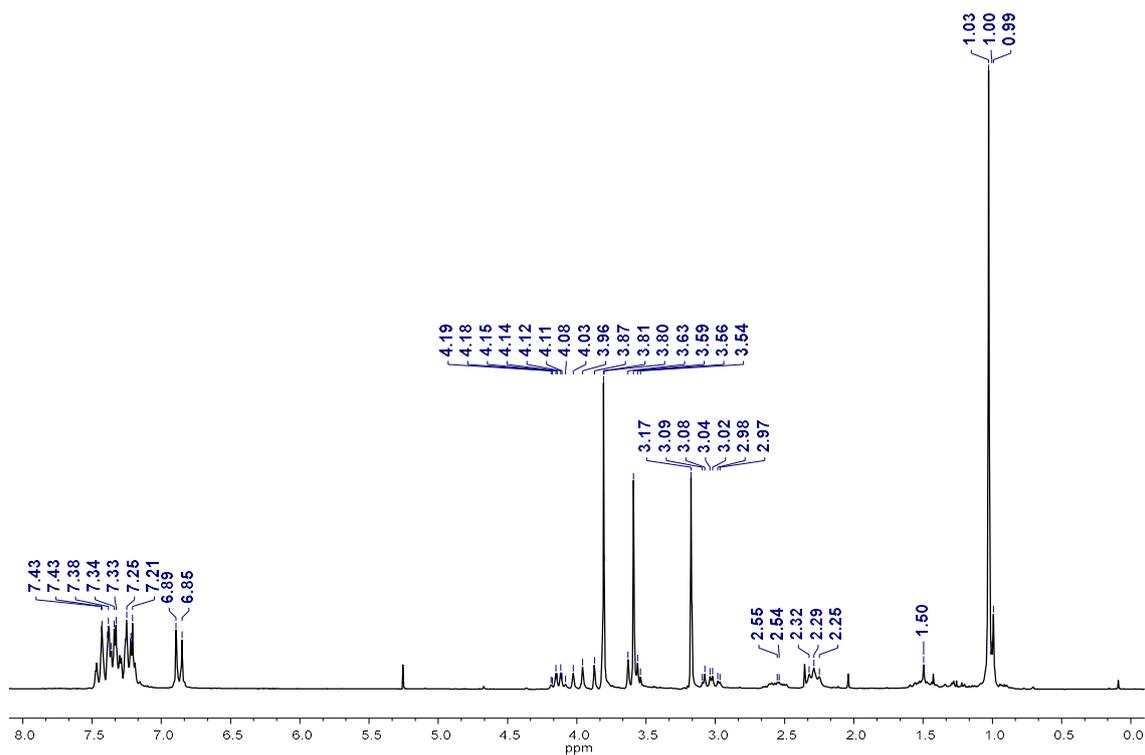


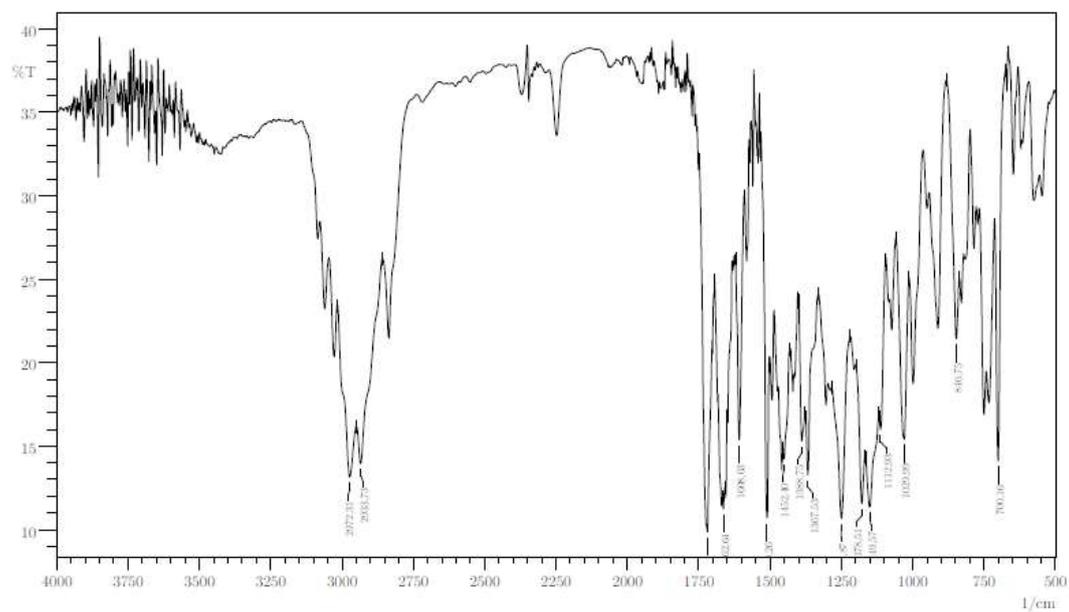
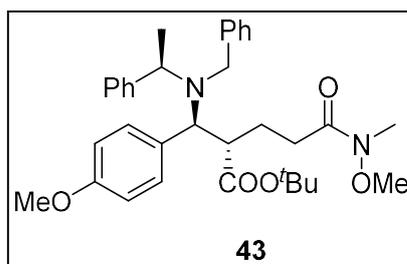
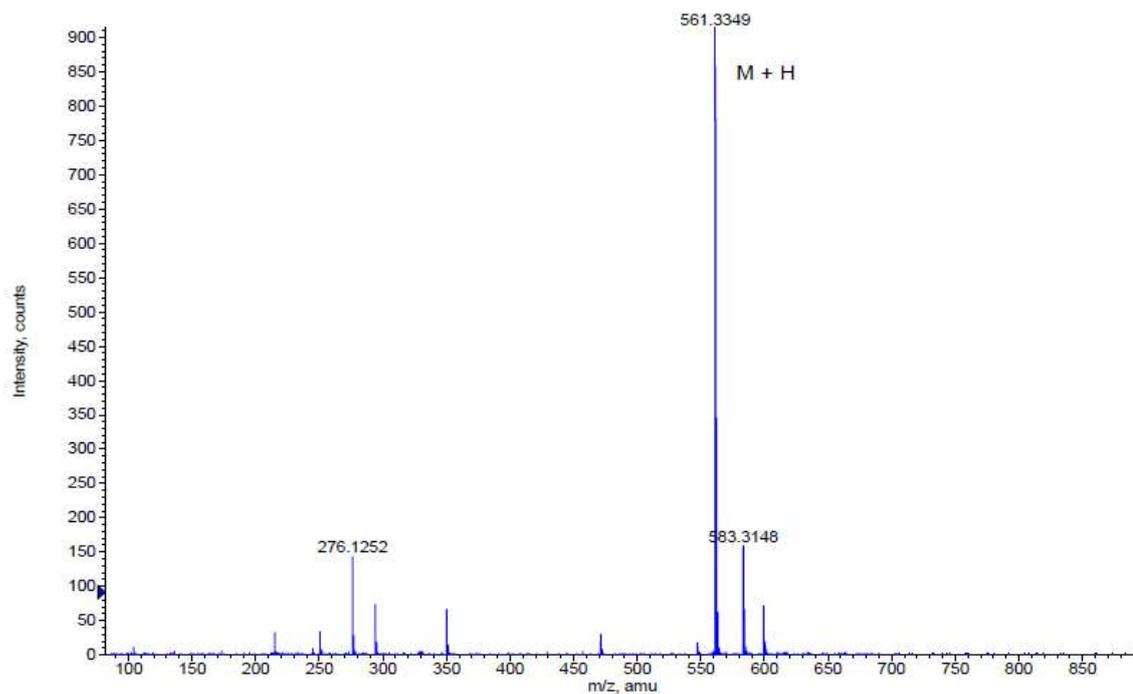


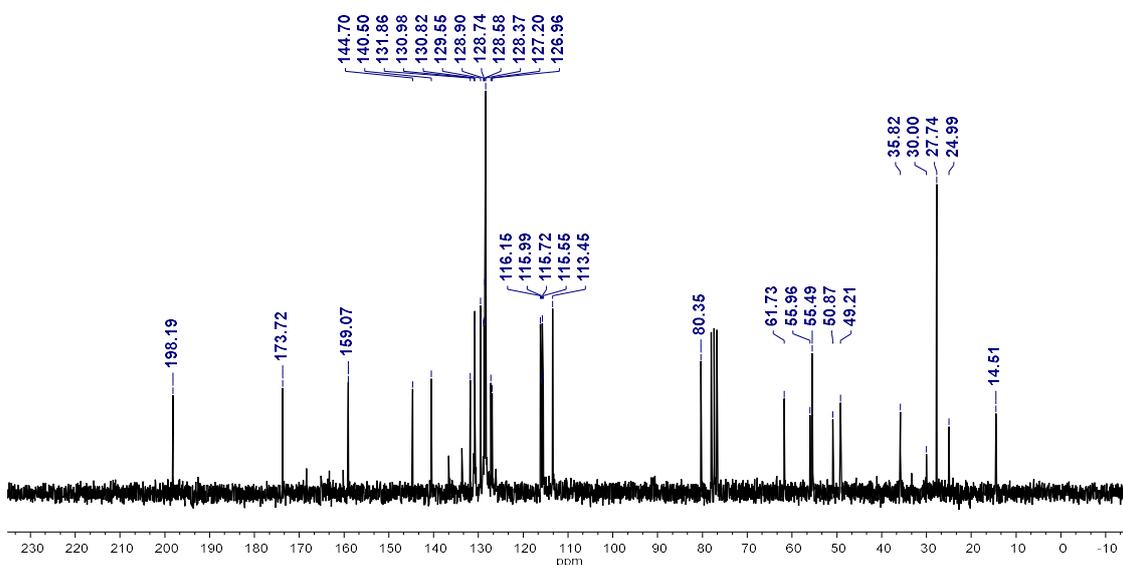
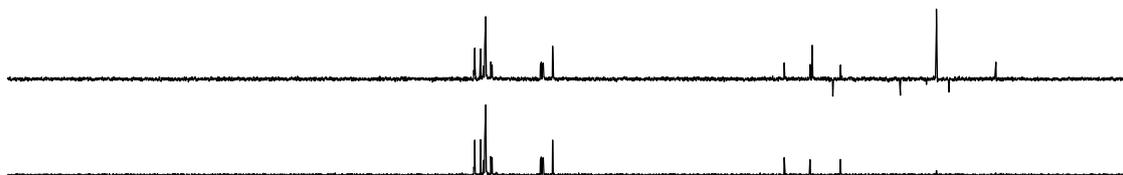
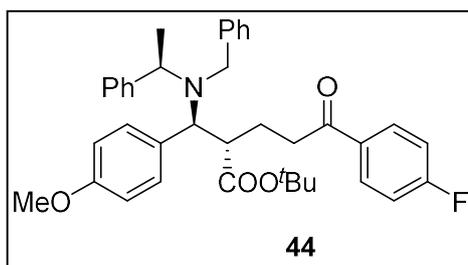
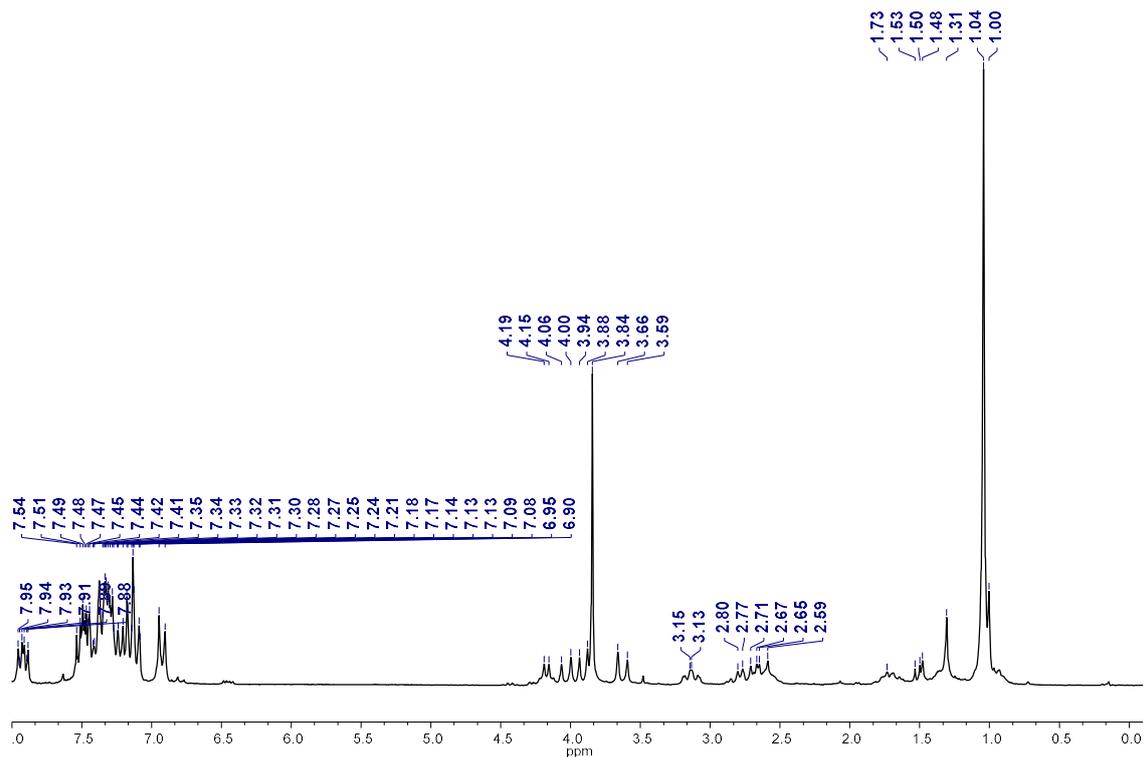
Inventario Espectroscópico

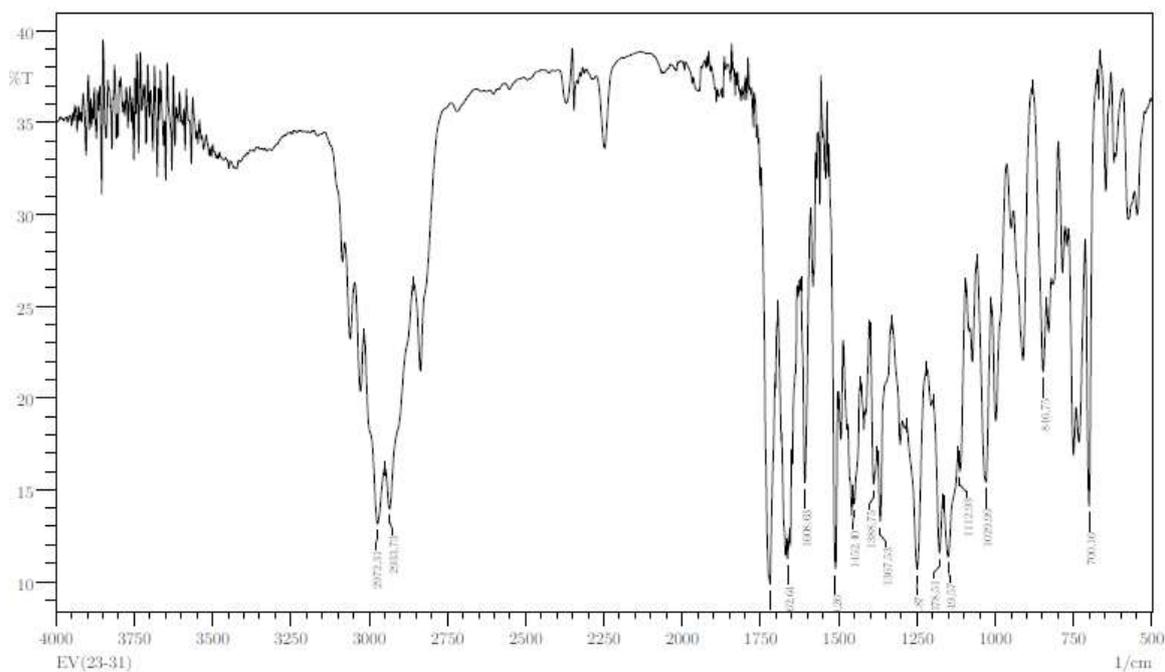
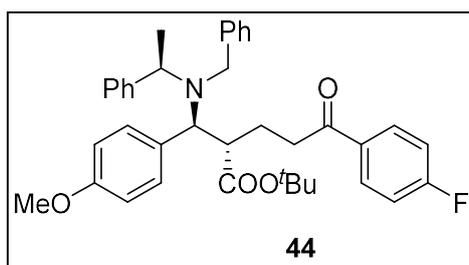
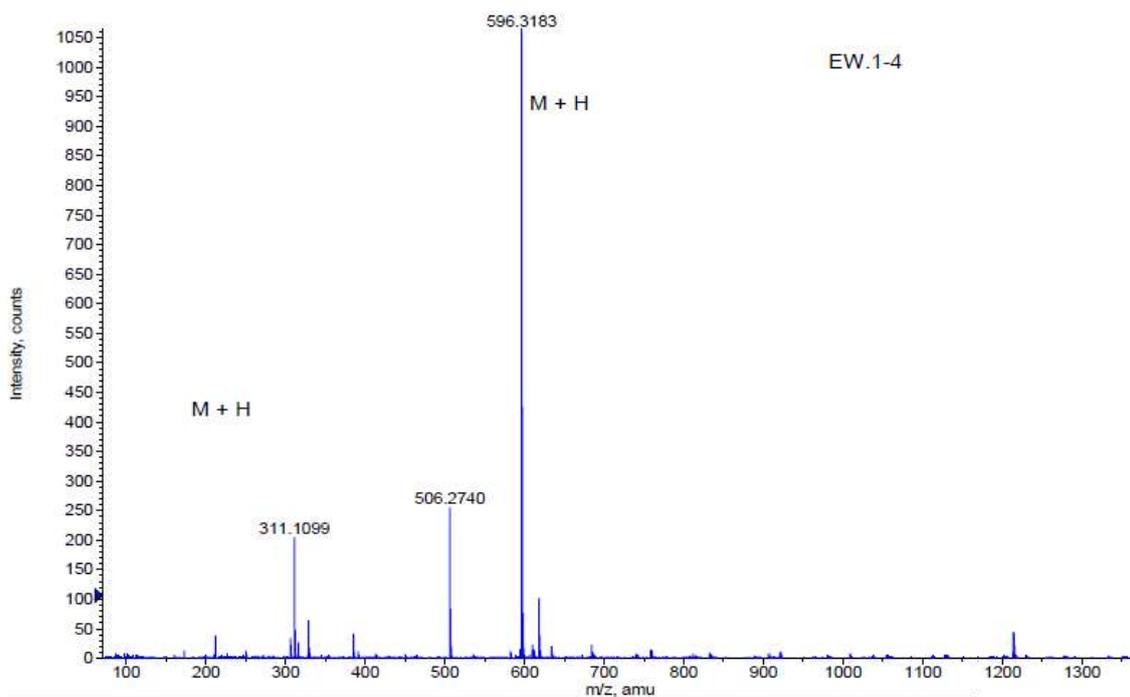


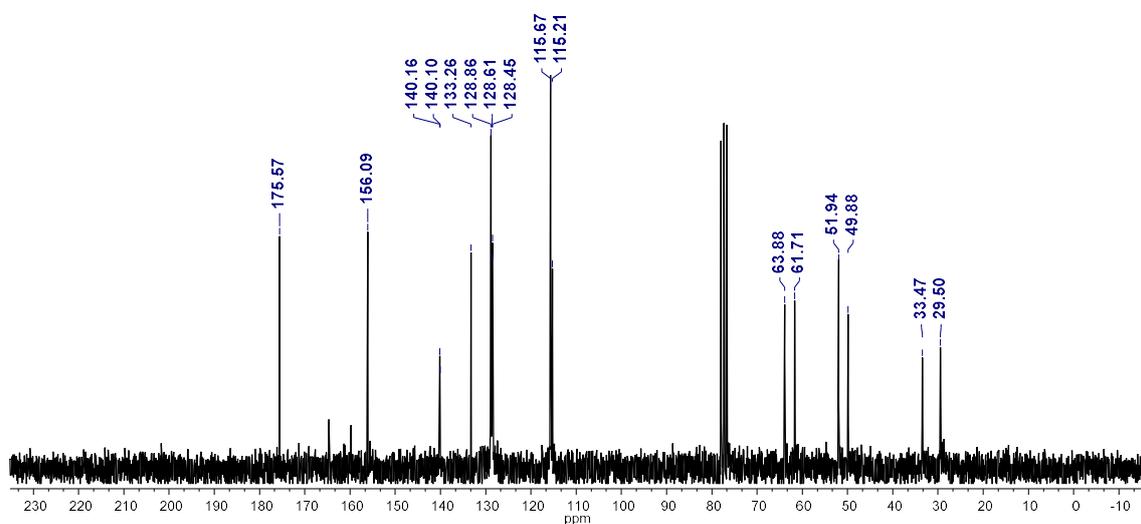
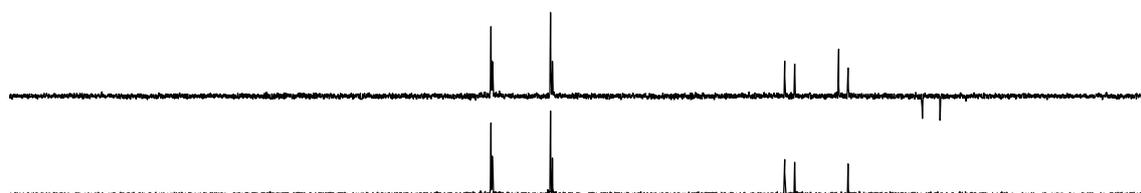
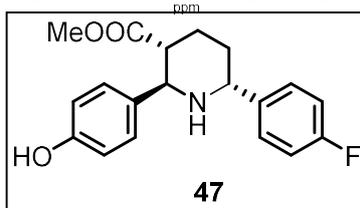
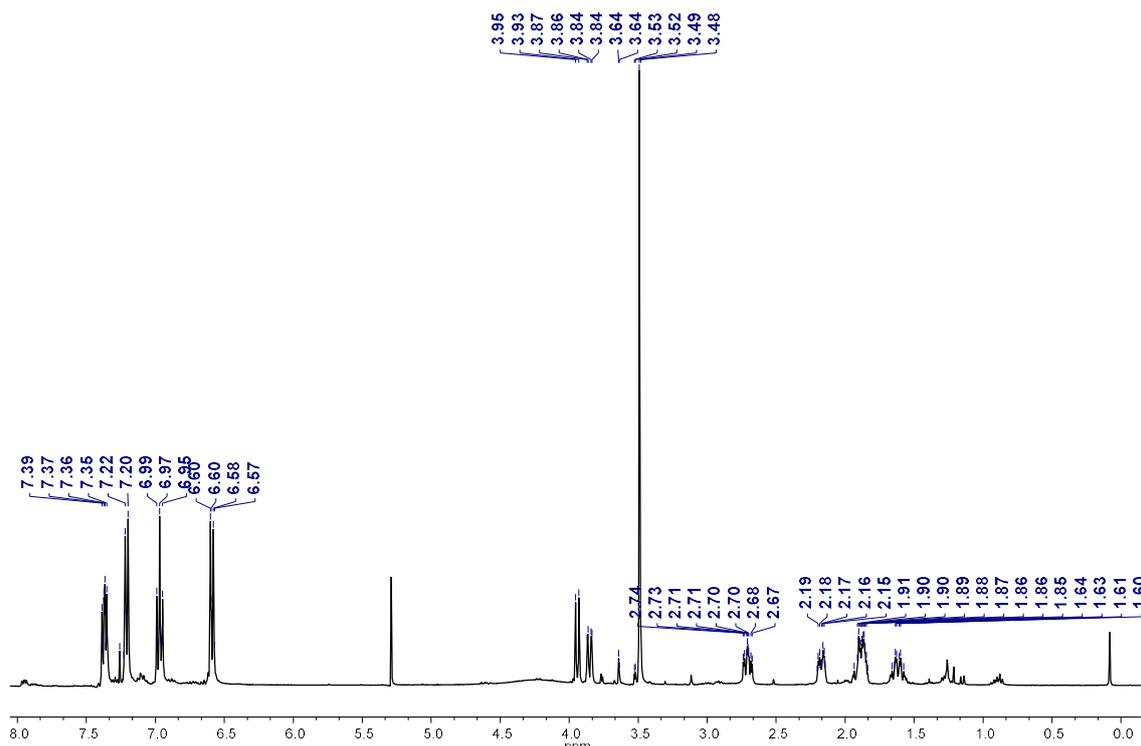


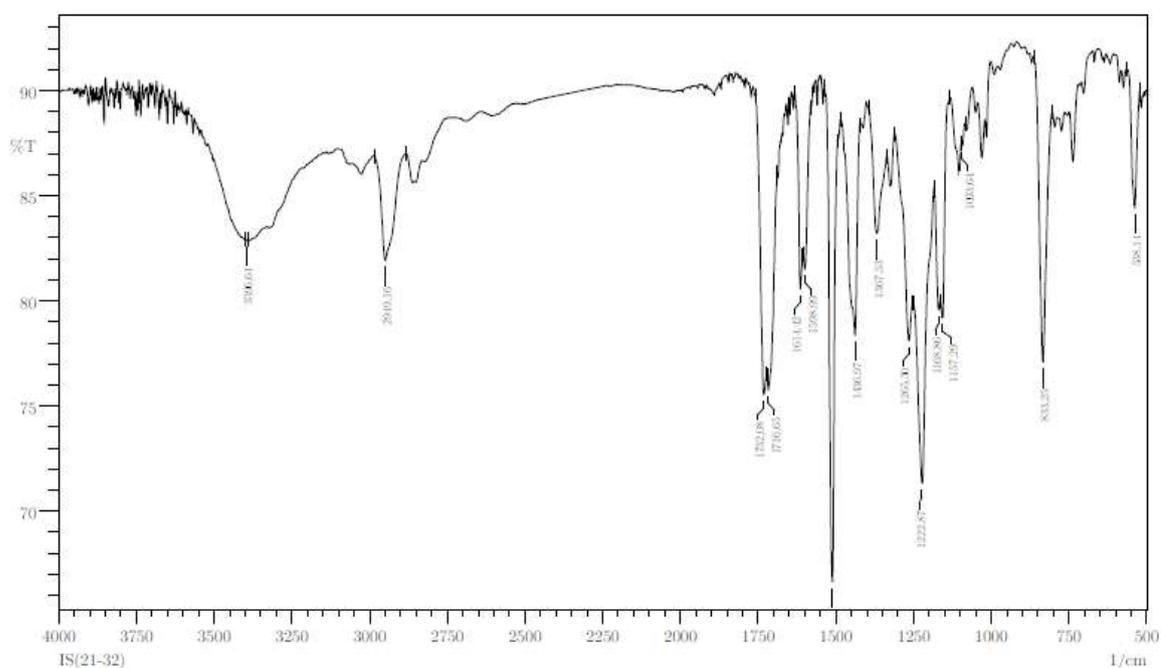
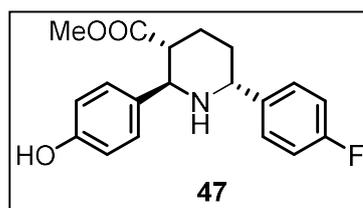
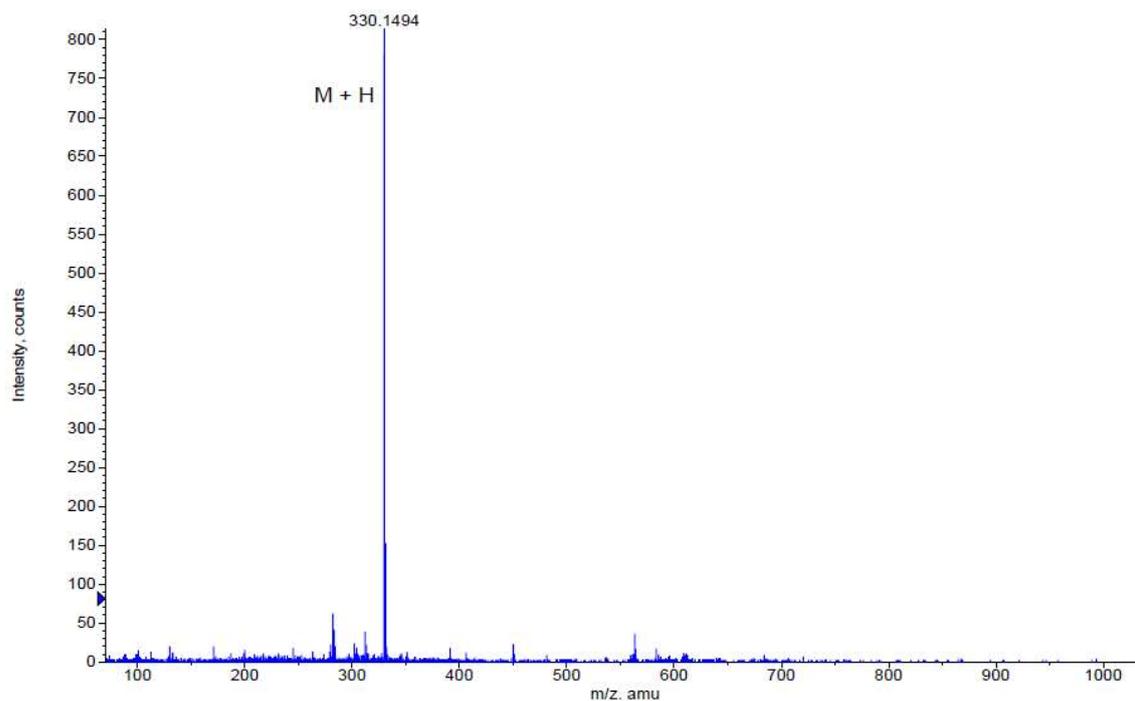






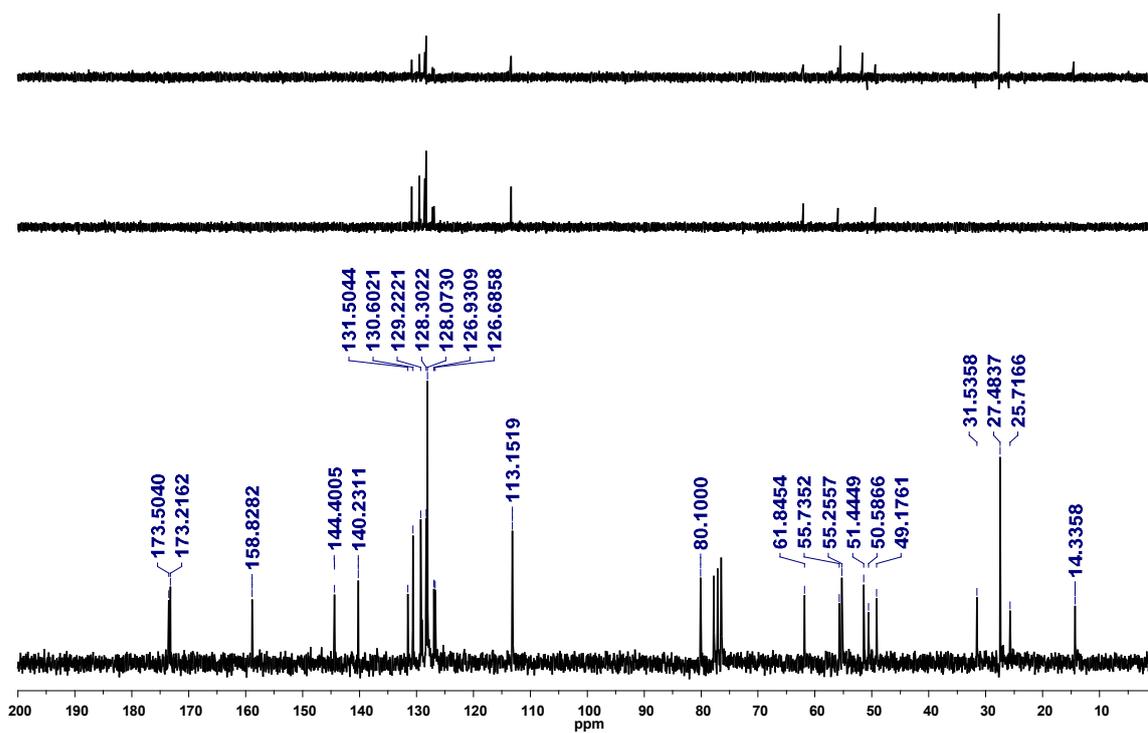
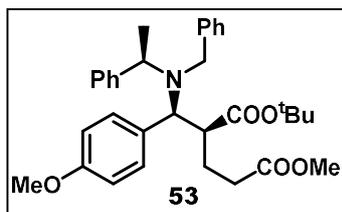
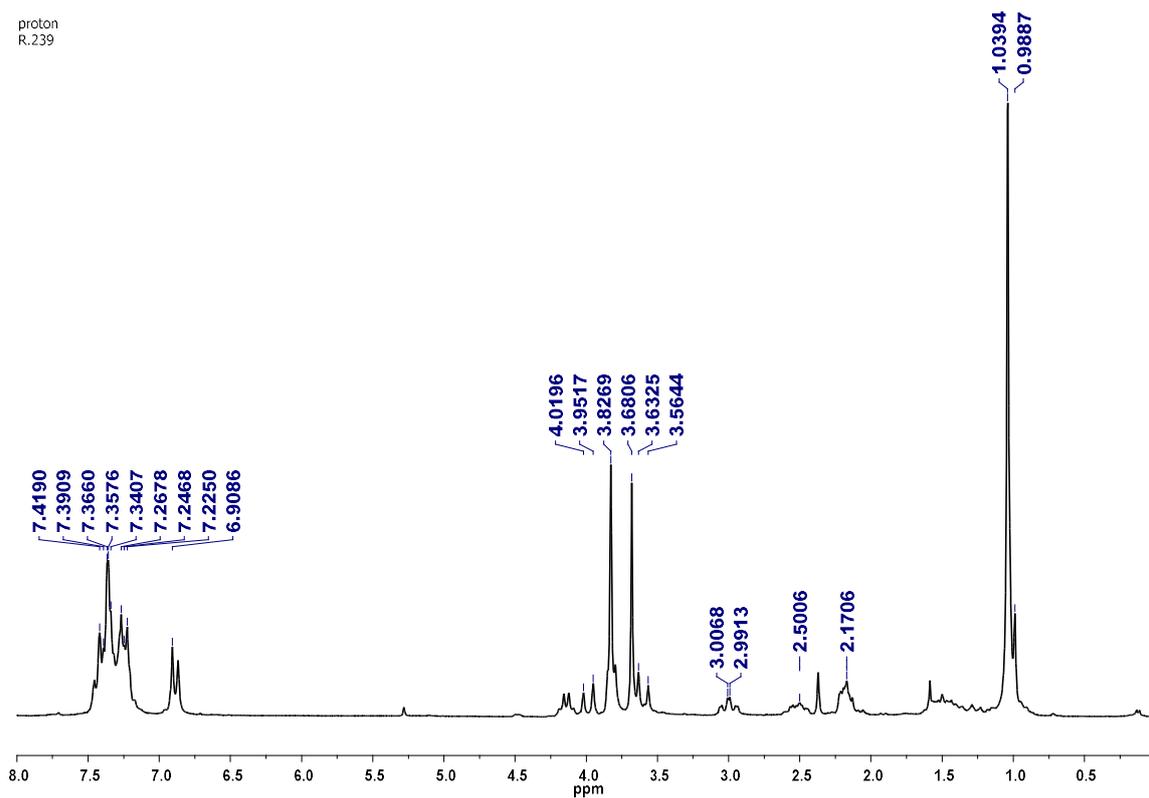


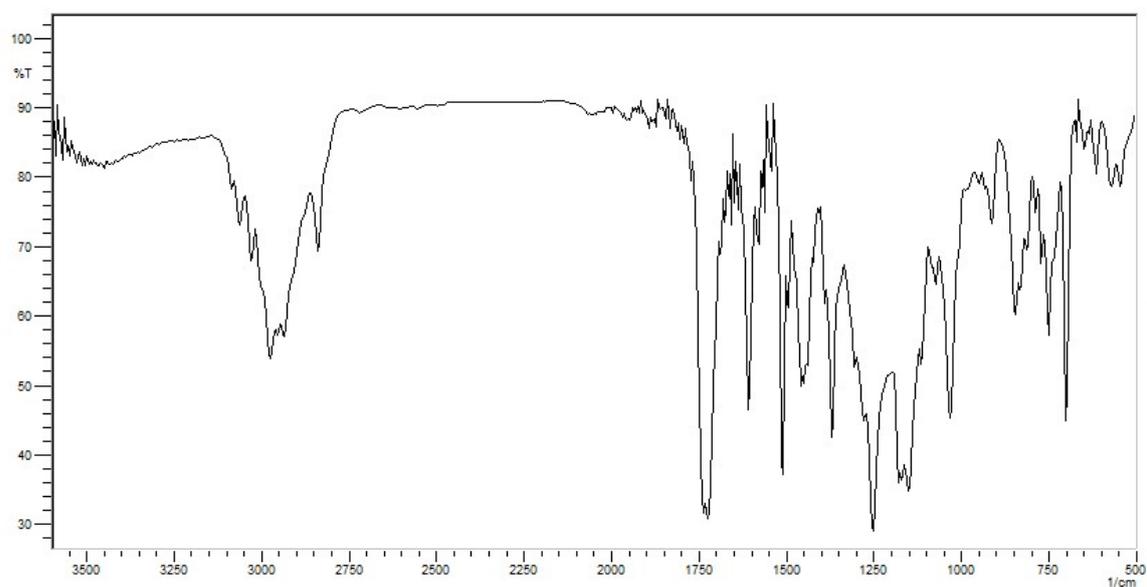
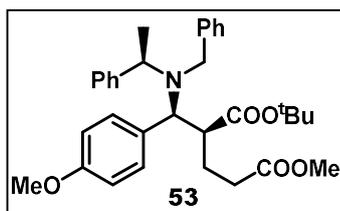
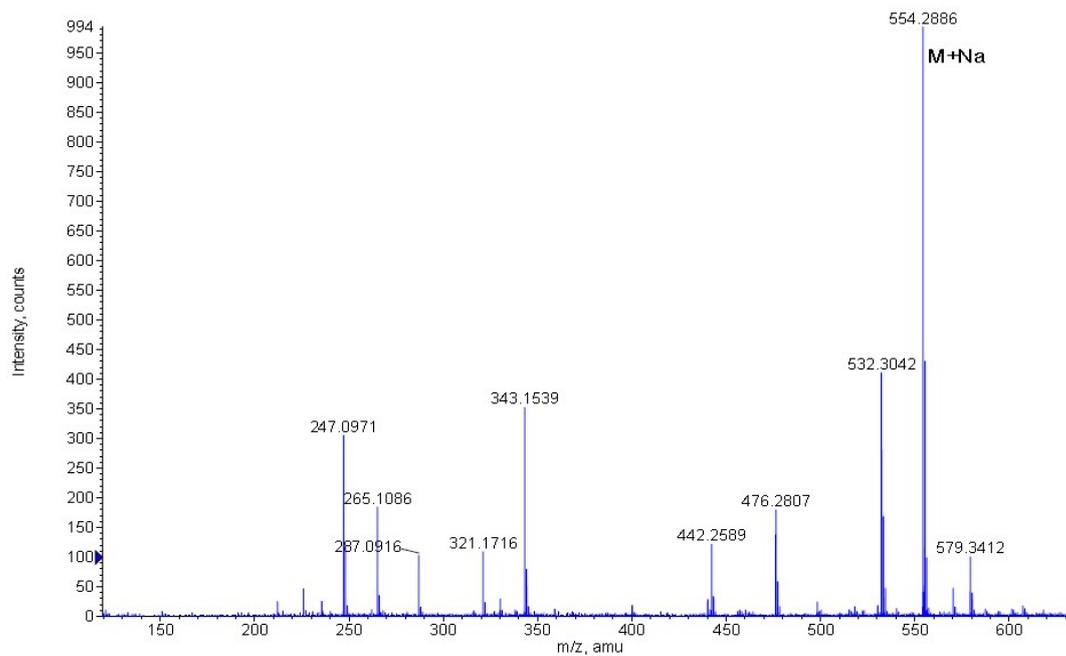


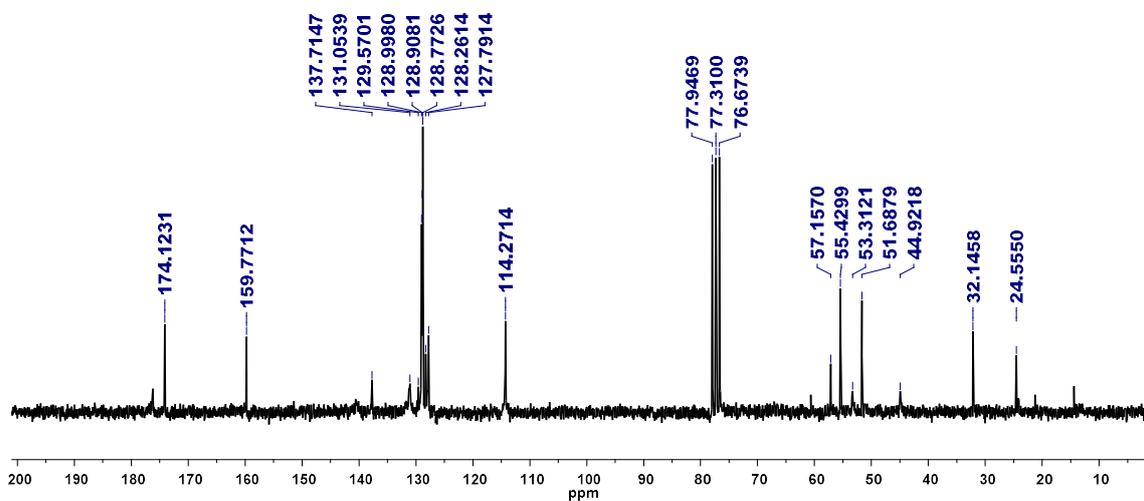
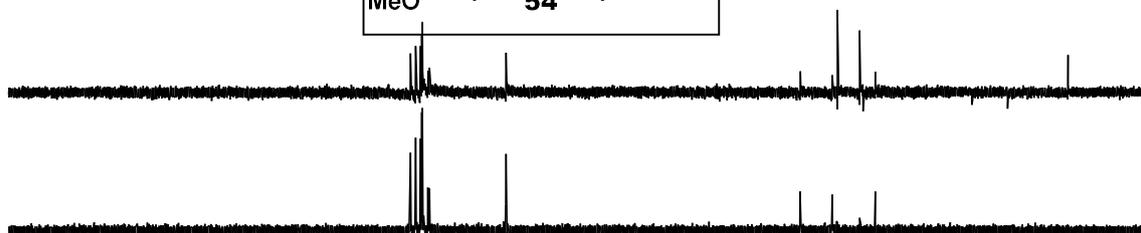
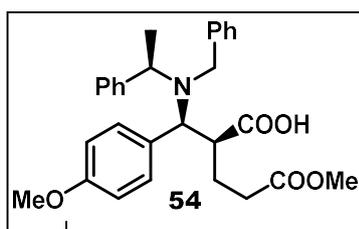
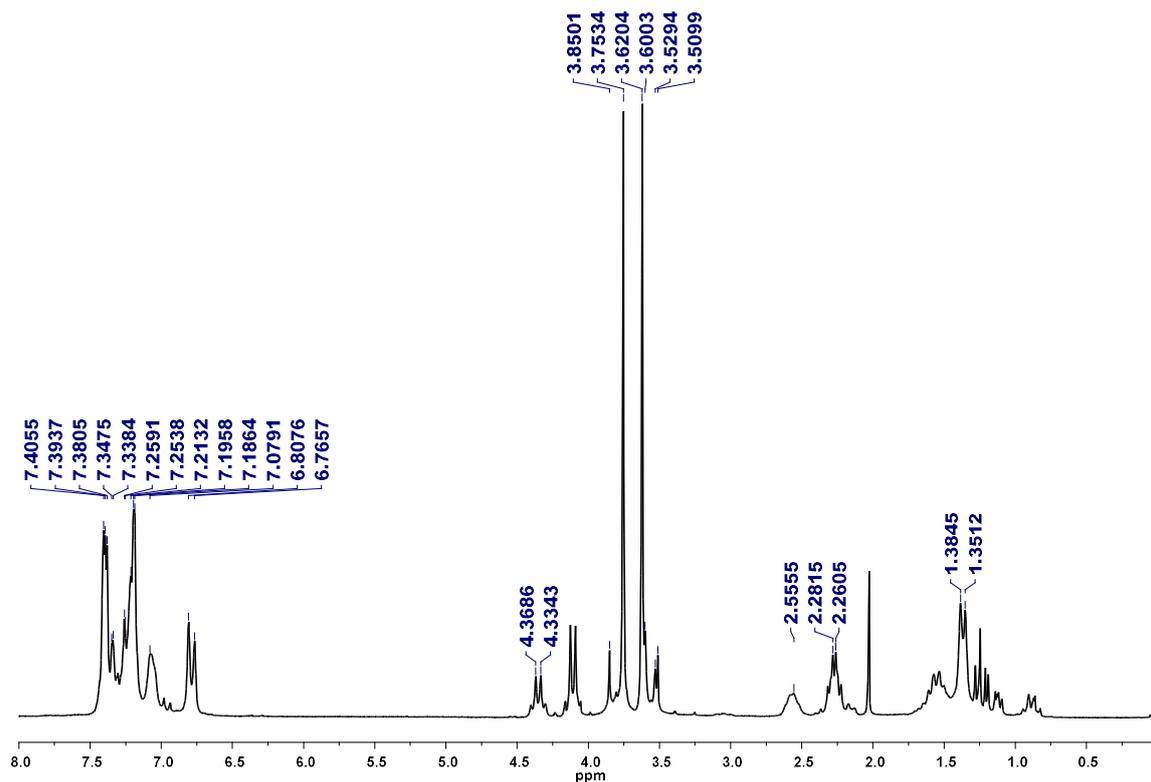


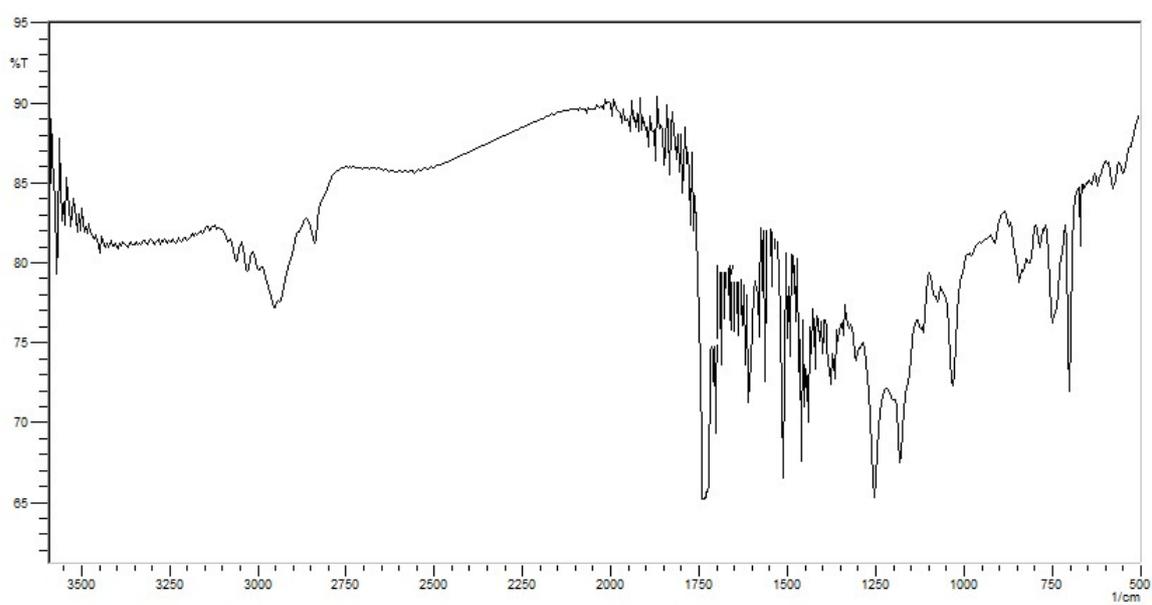
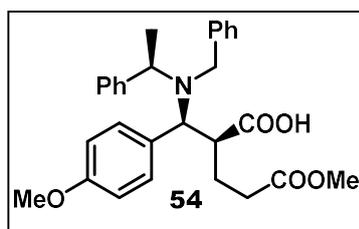
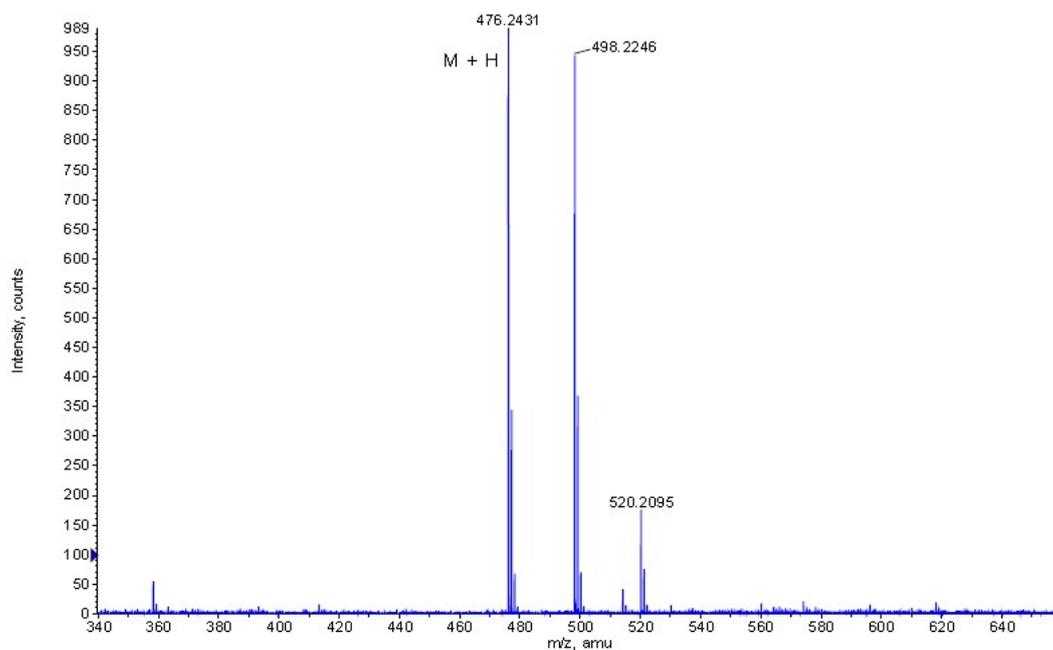
Inventario Espectroscópico

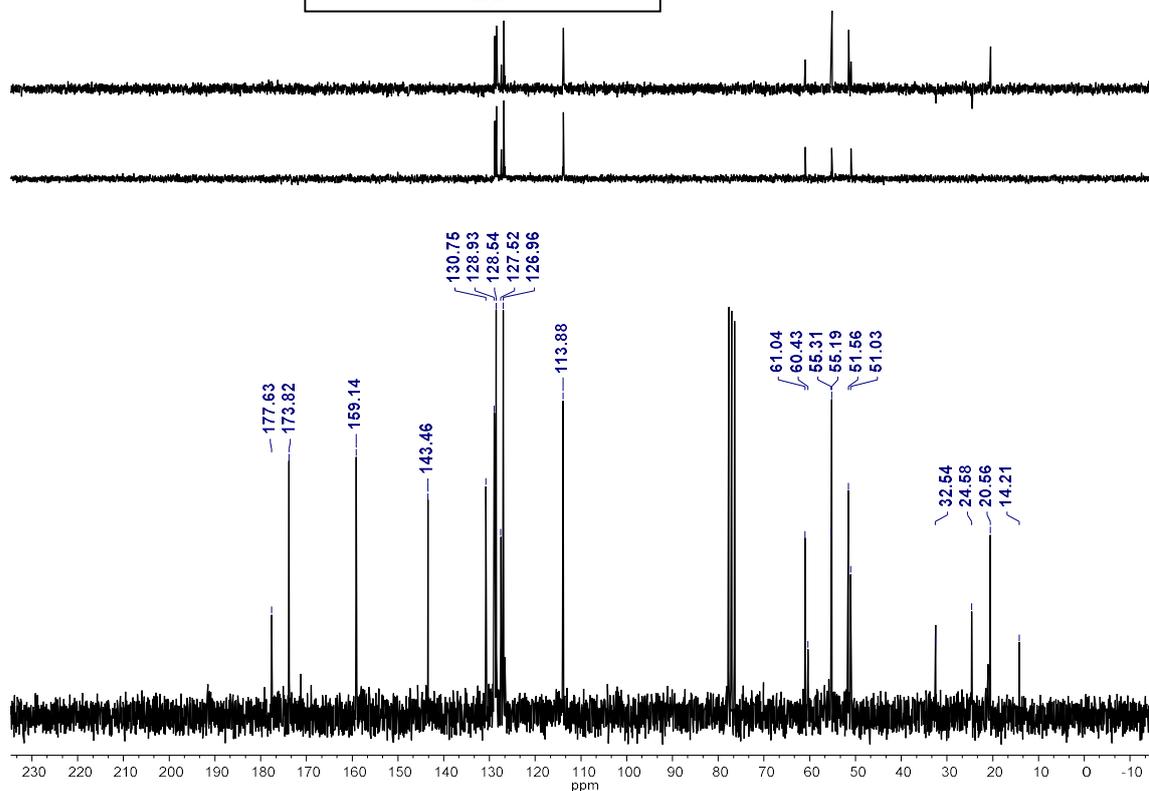
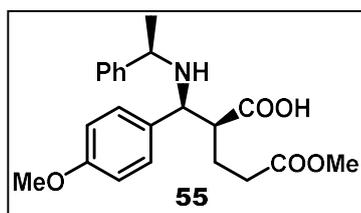
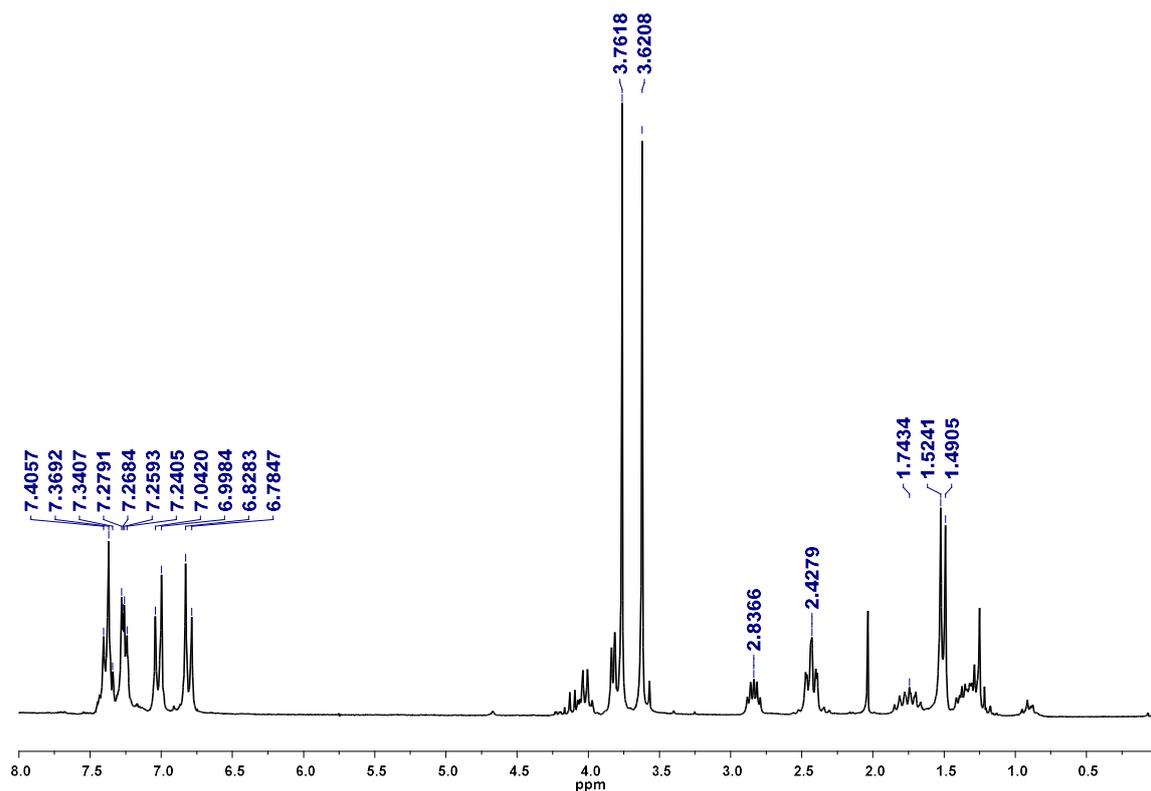
proton
R.239

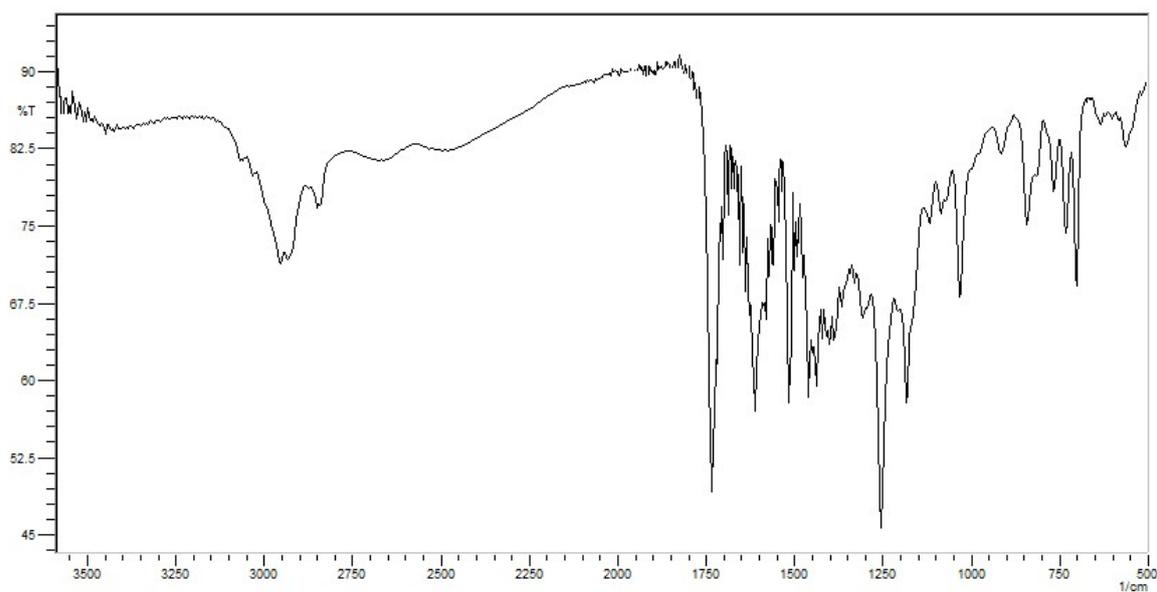
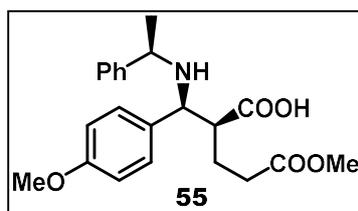
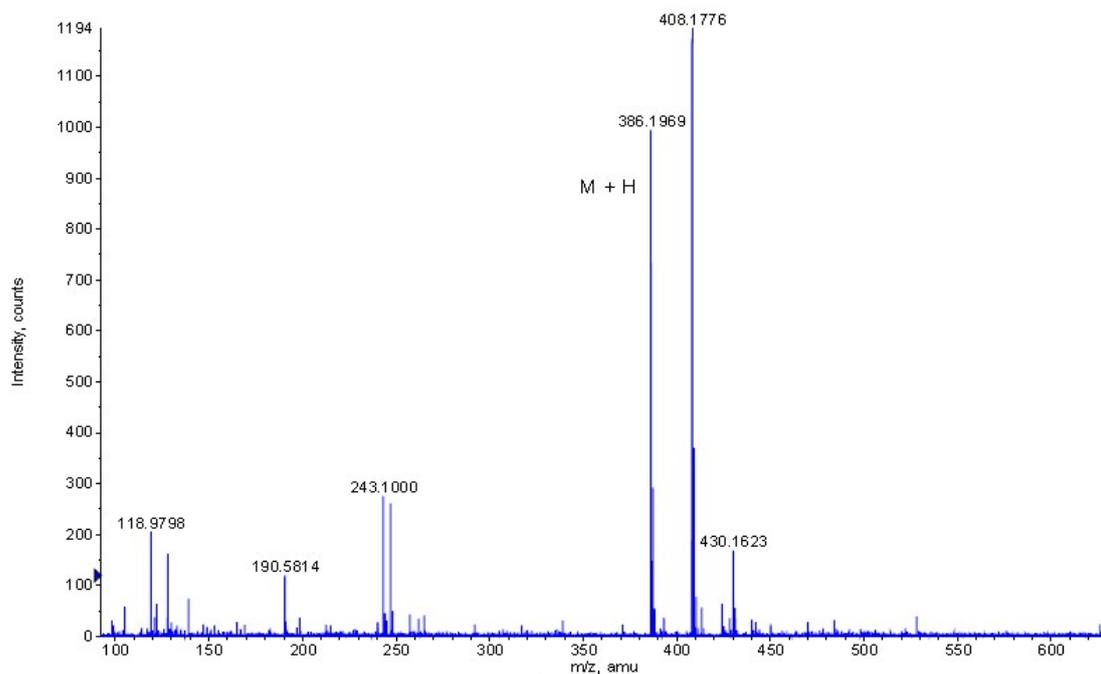




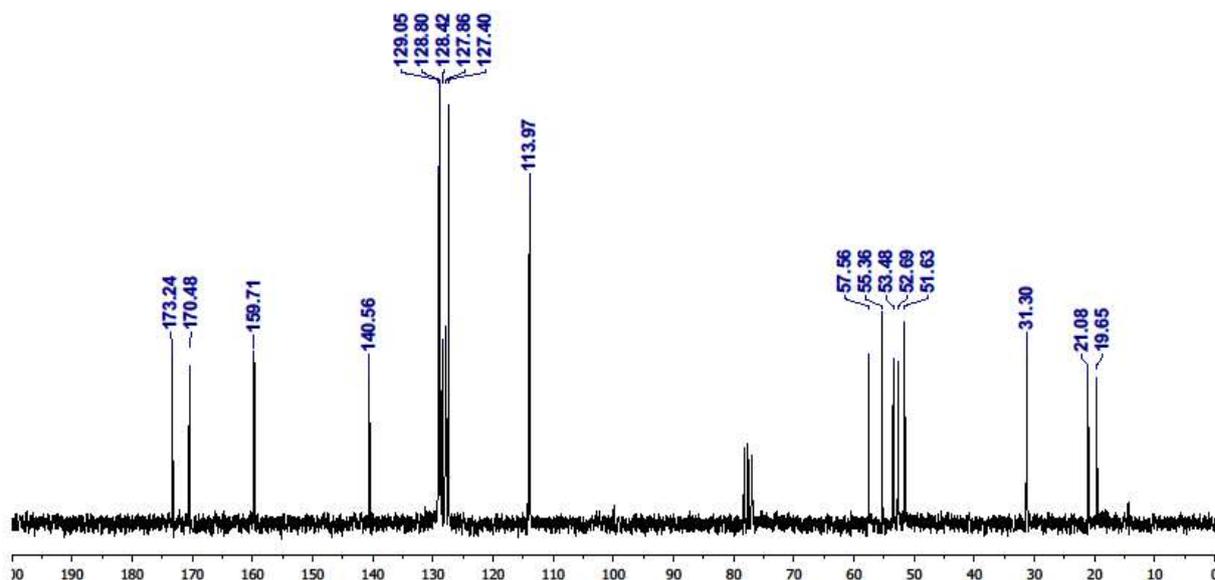
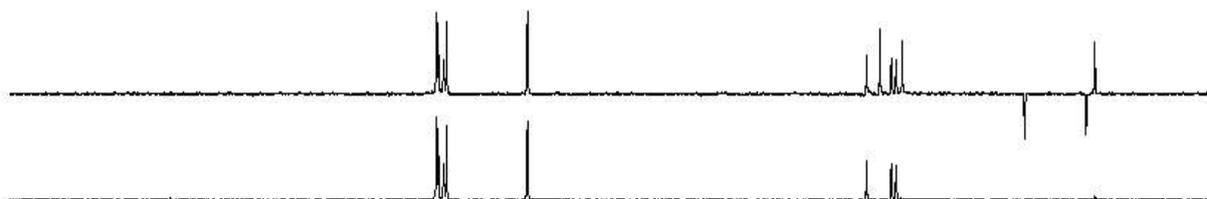
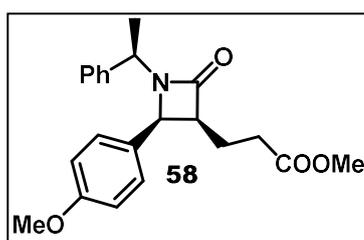
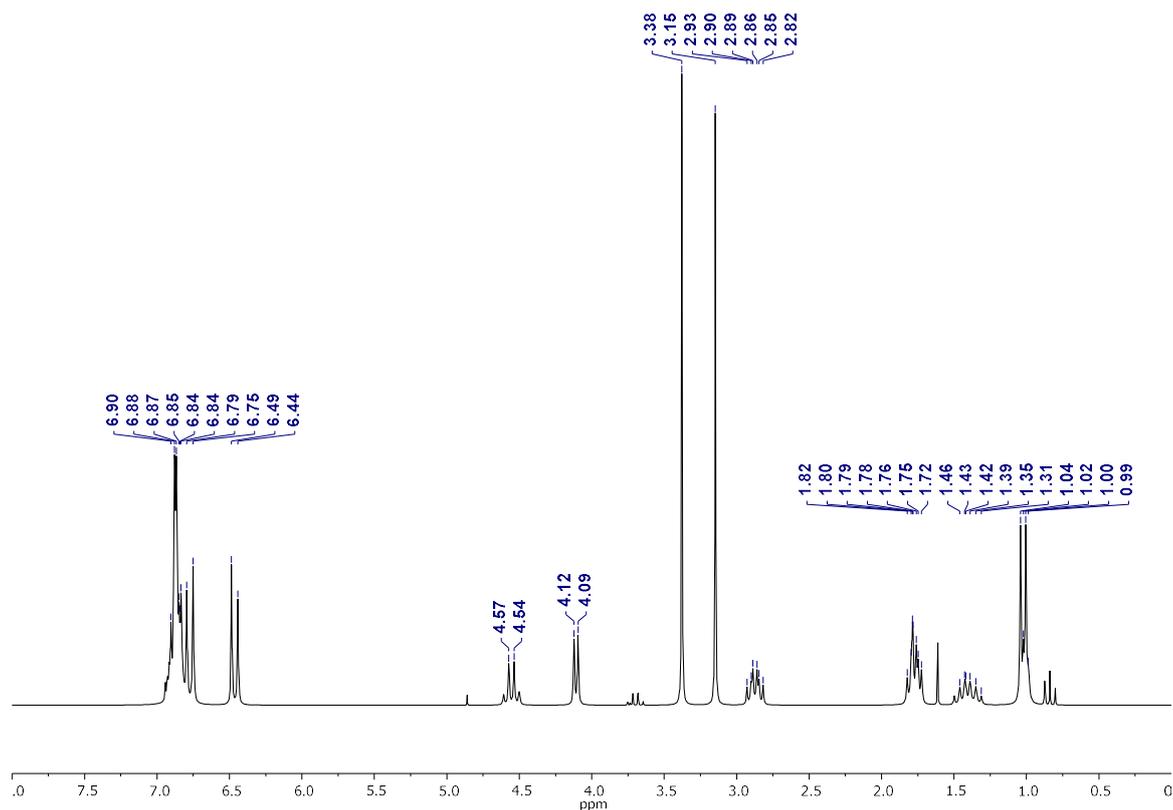


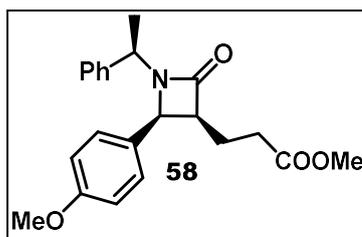
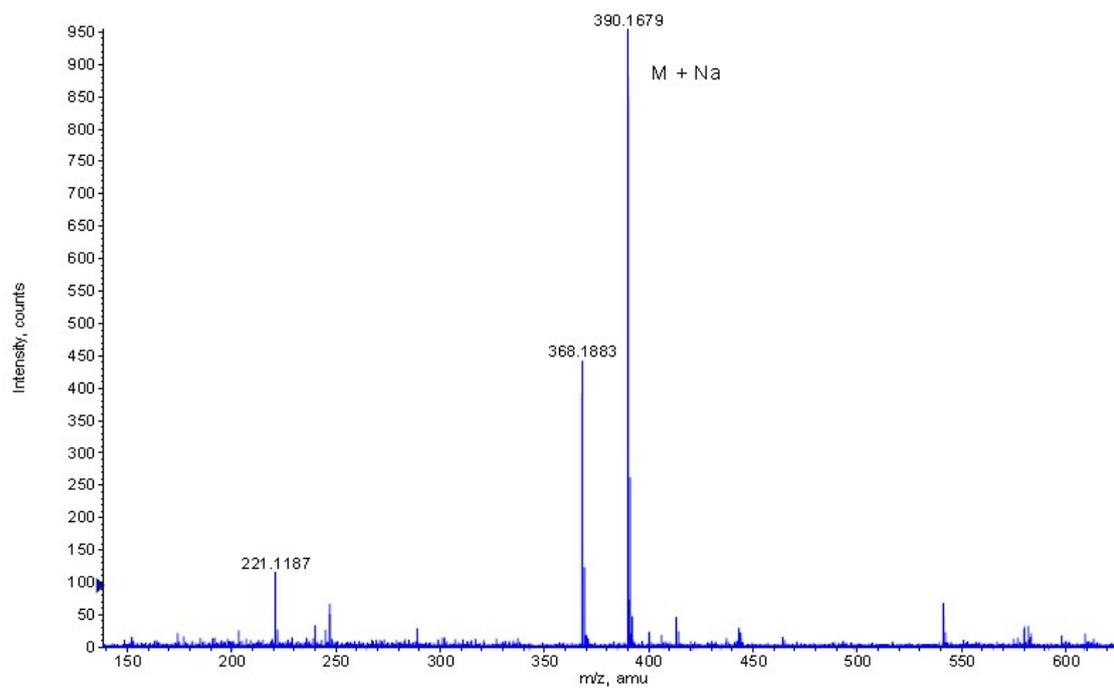


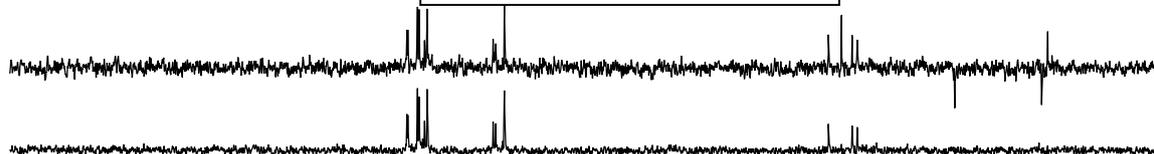
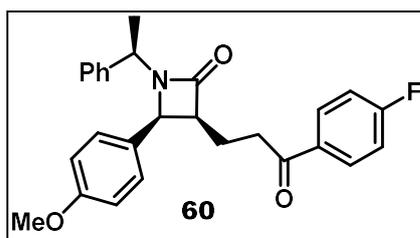
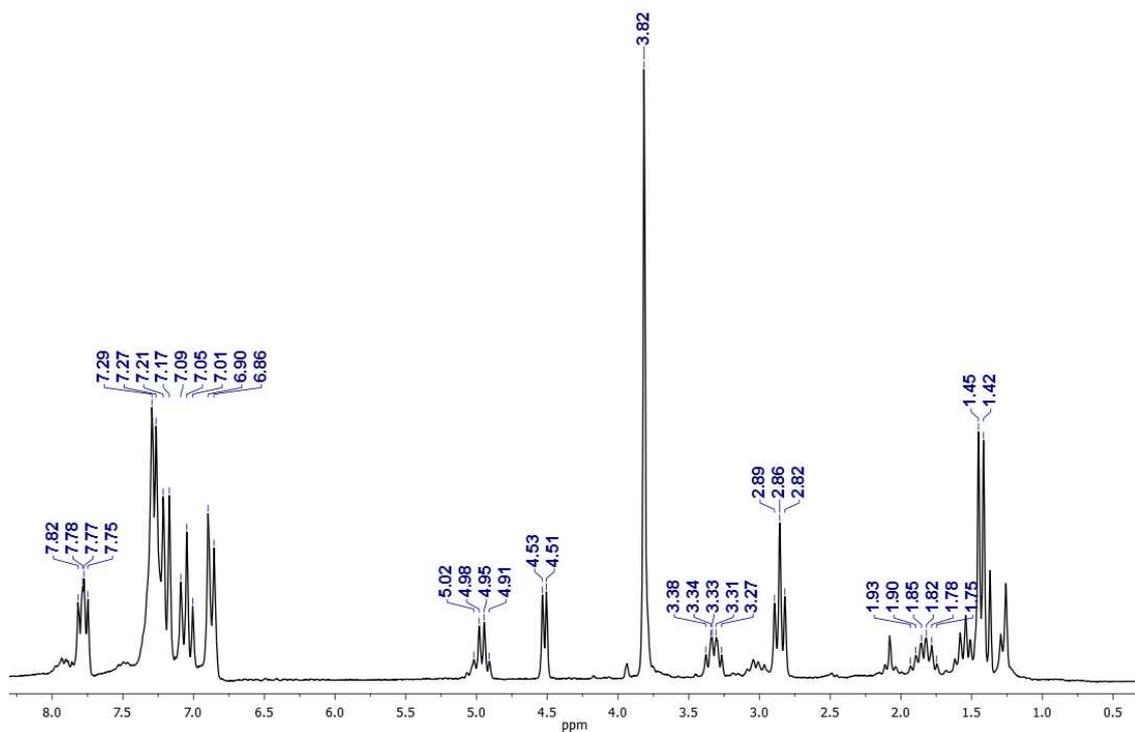


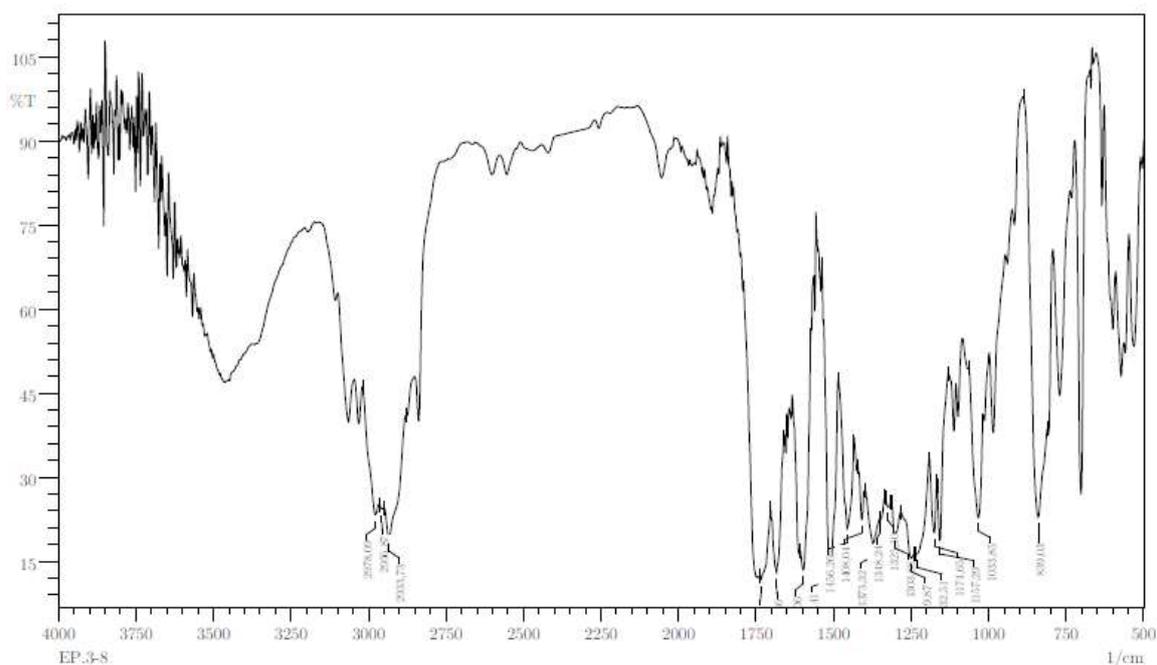
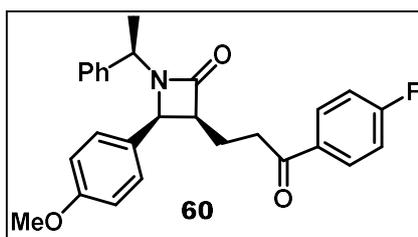
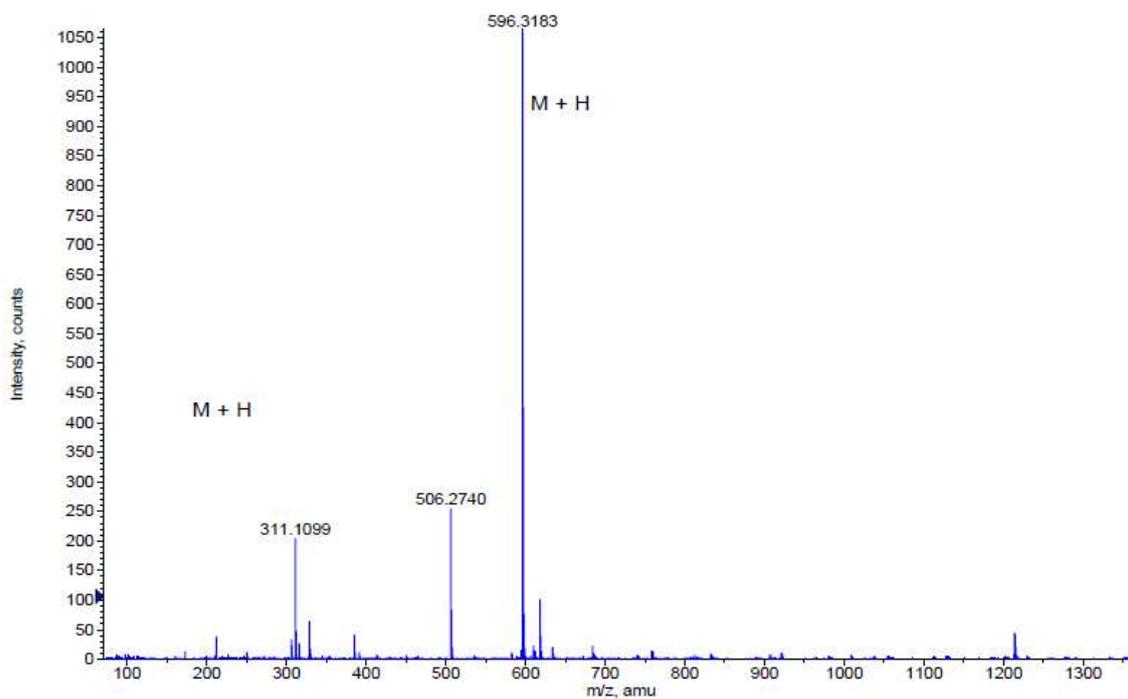


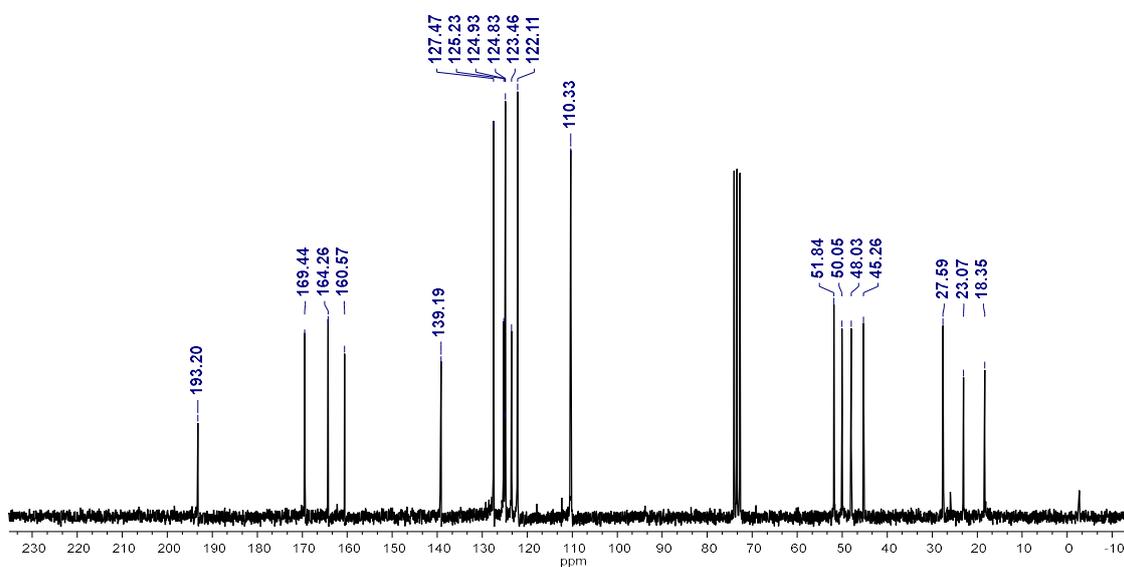
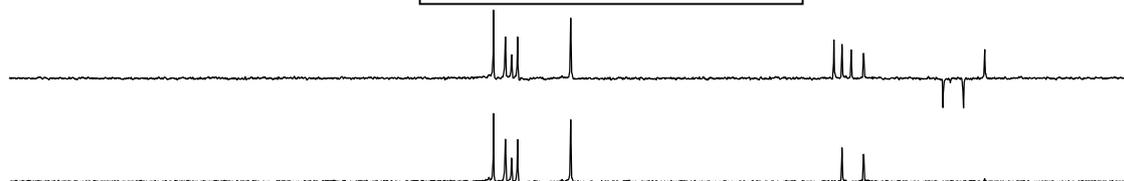
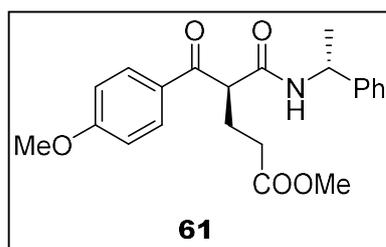
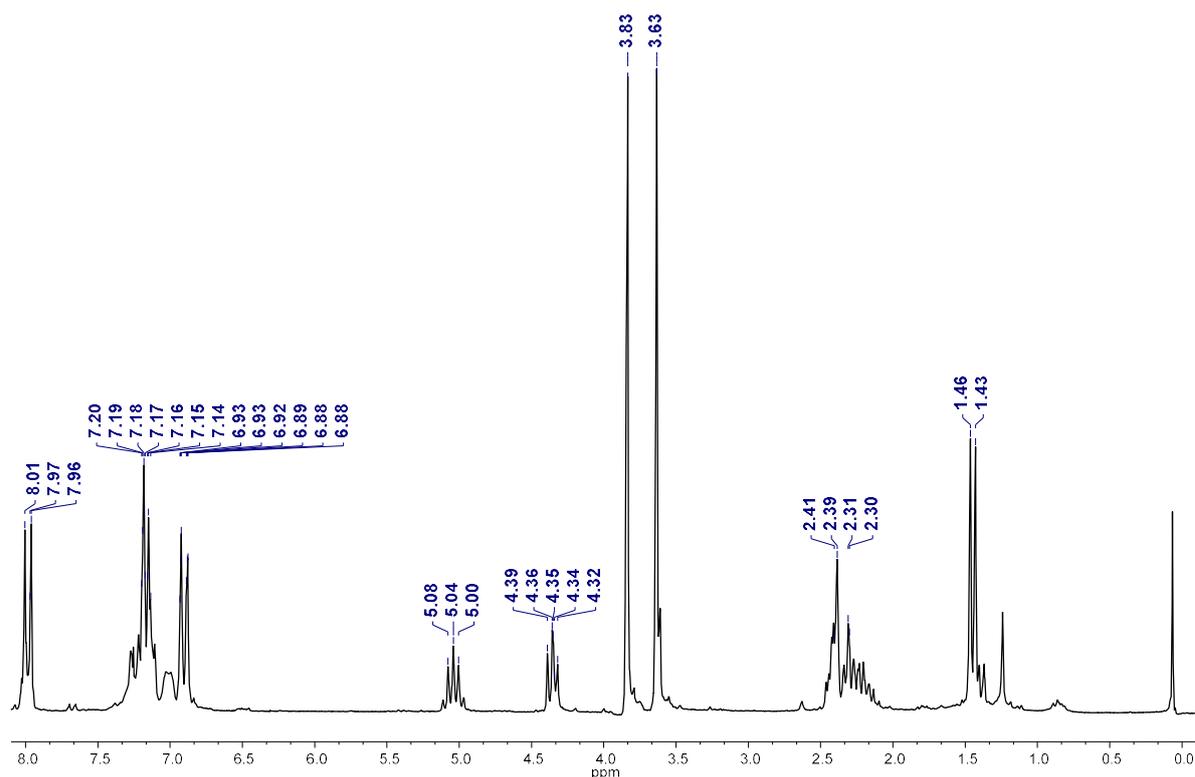
Inventario Espectroscópico

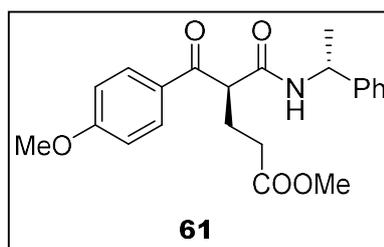
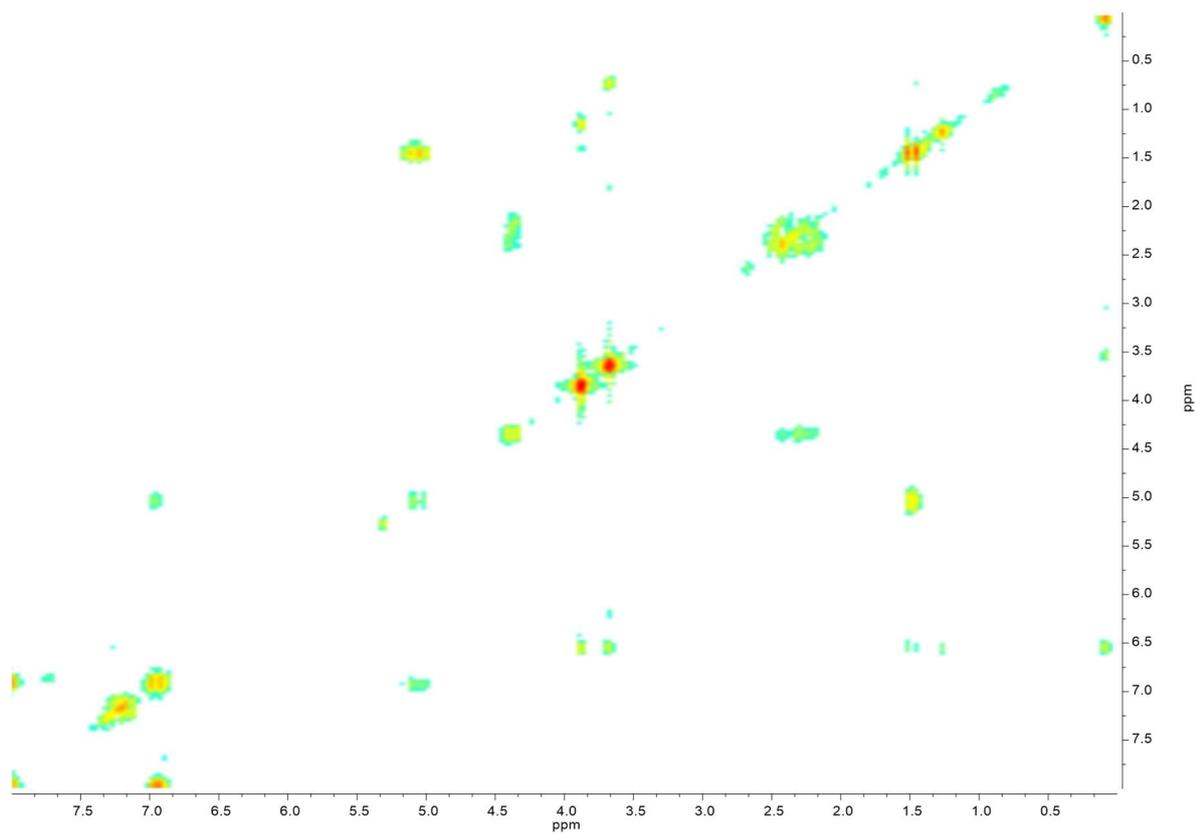


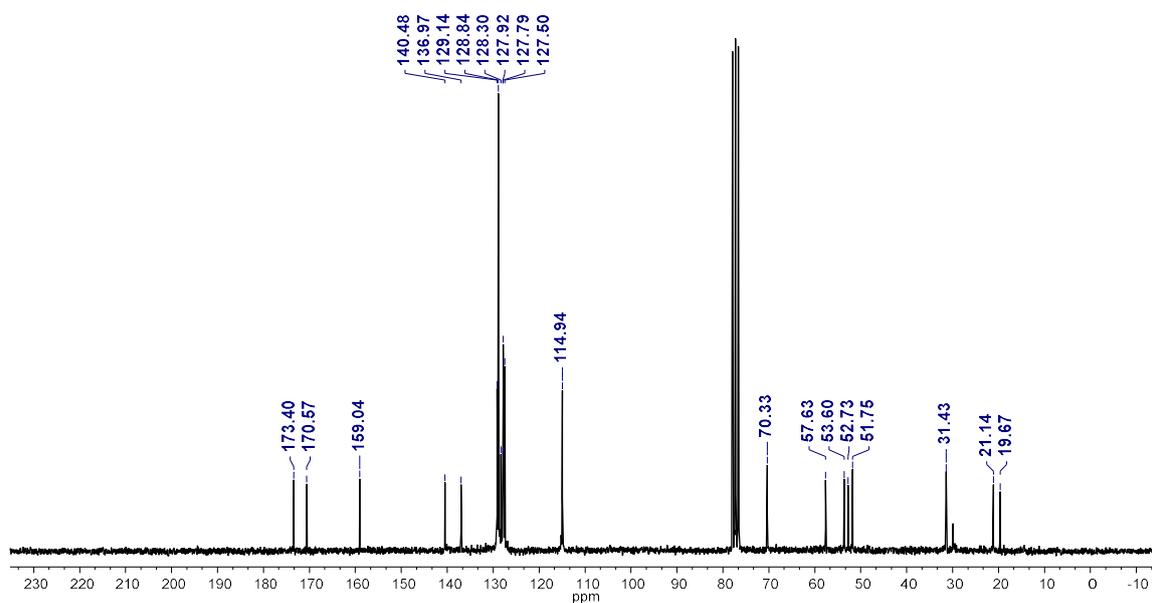
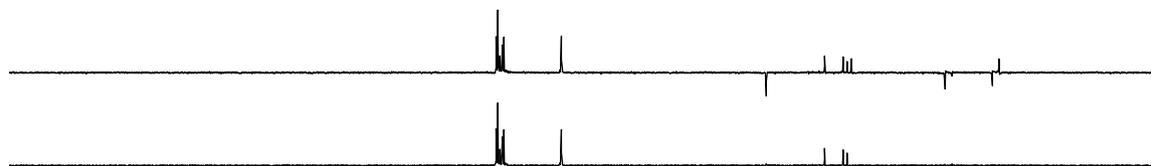
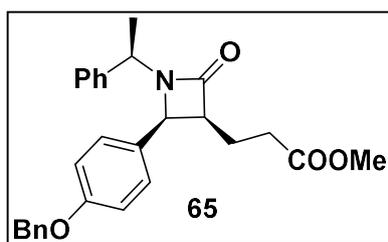
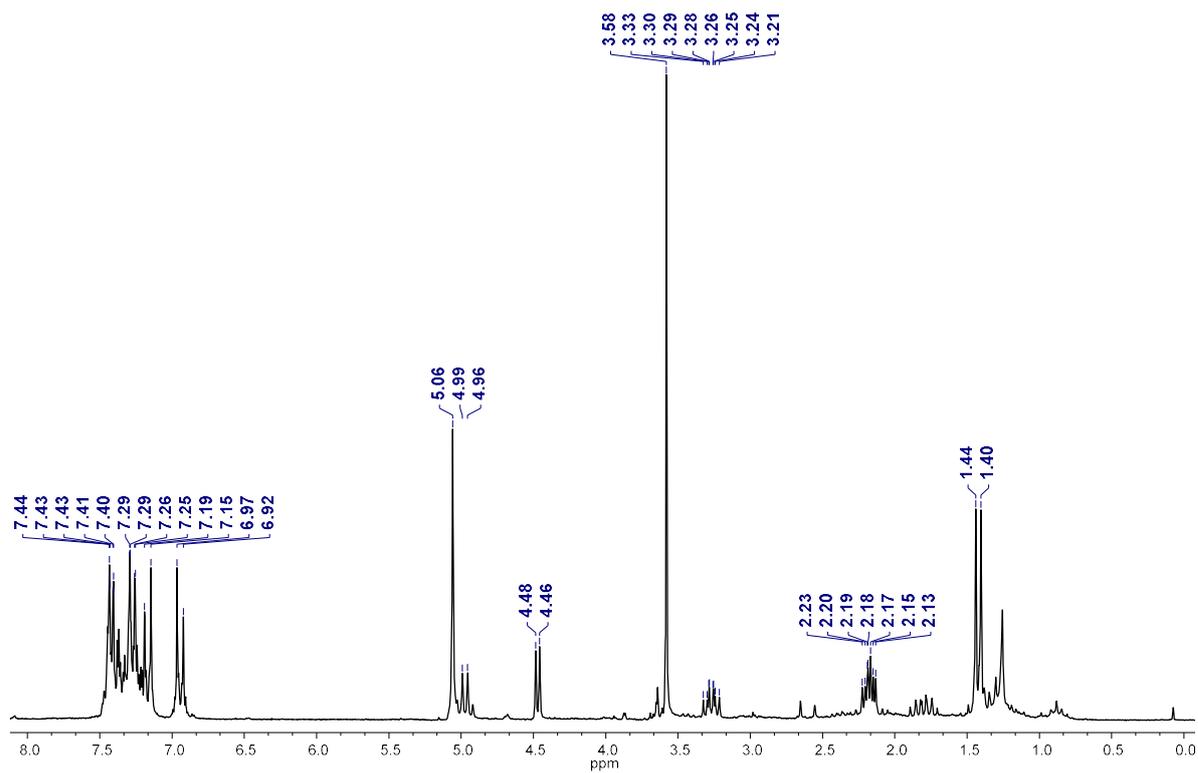


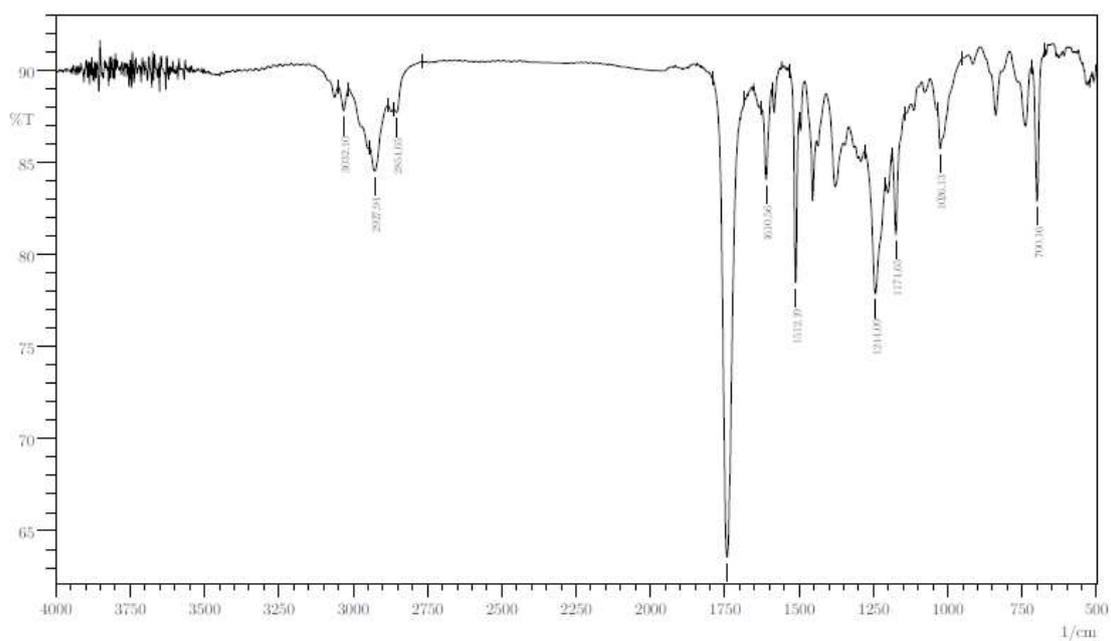
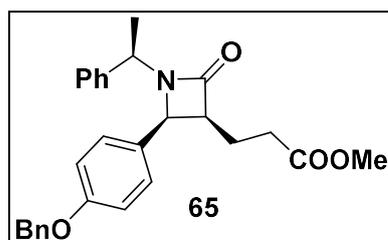
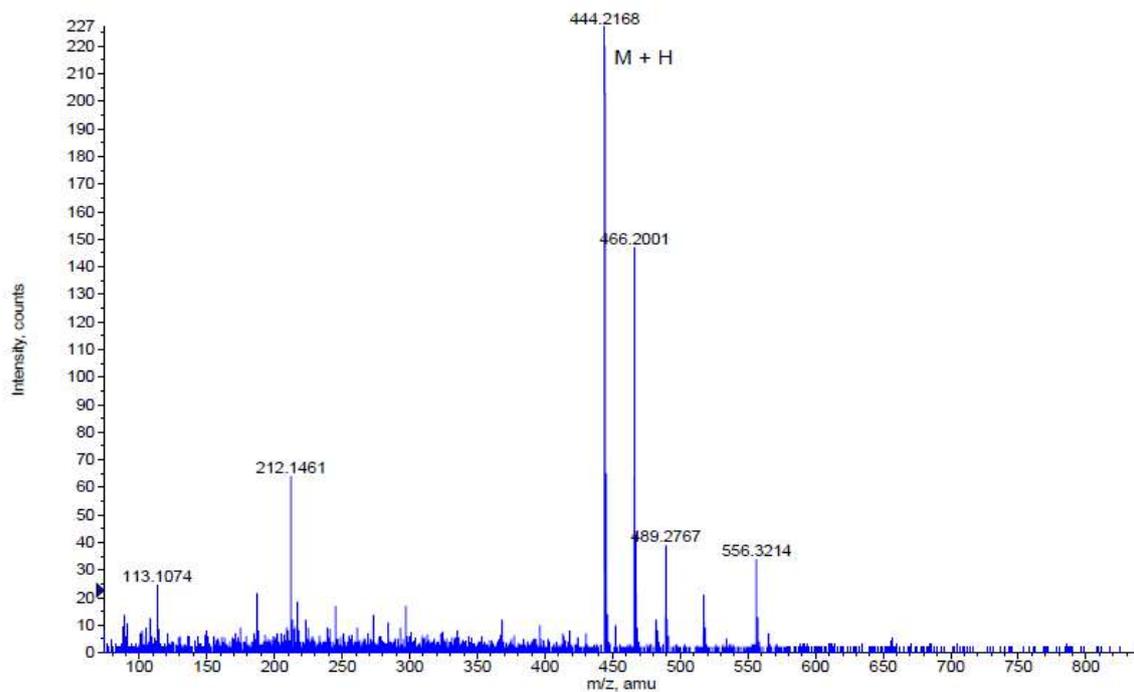


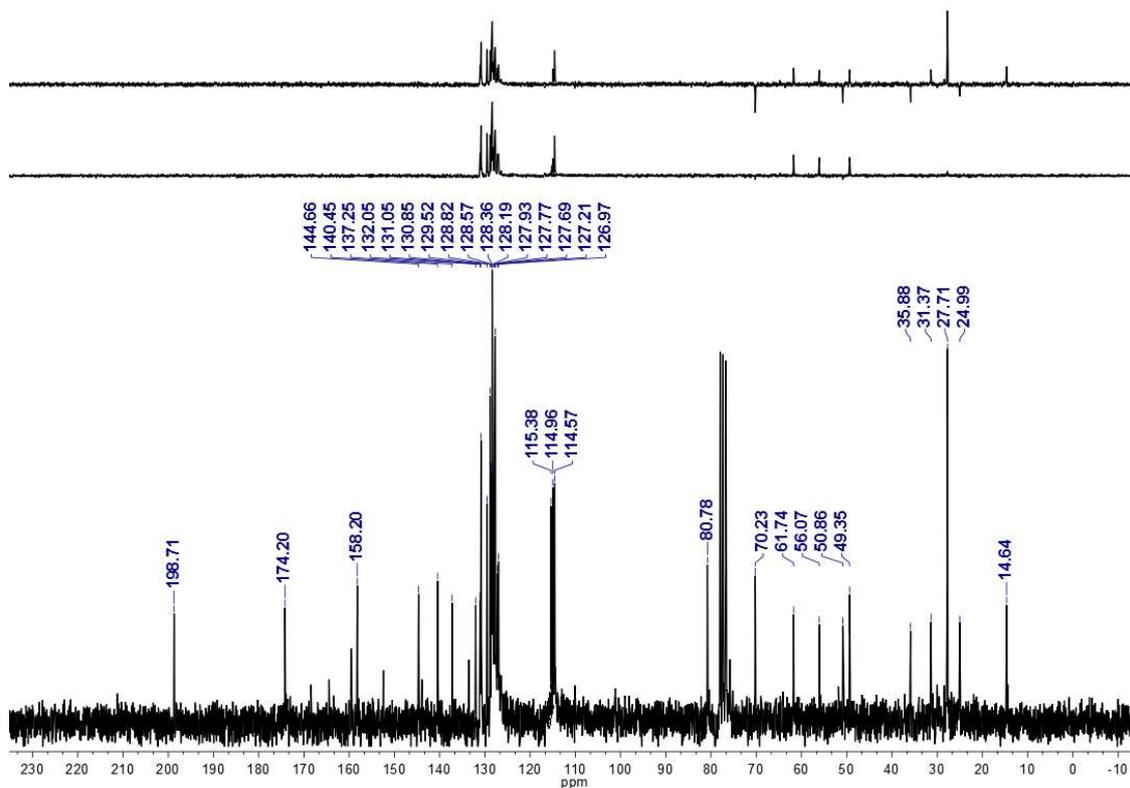
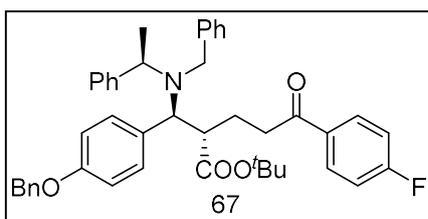
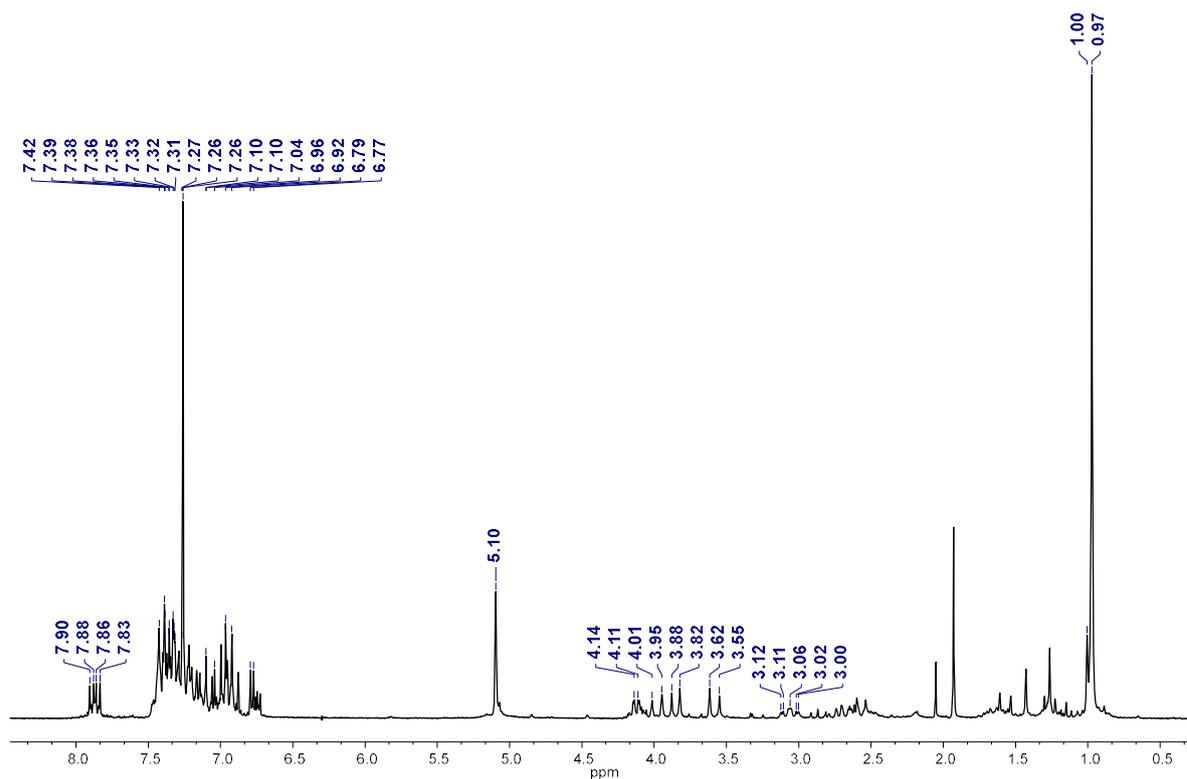


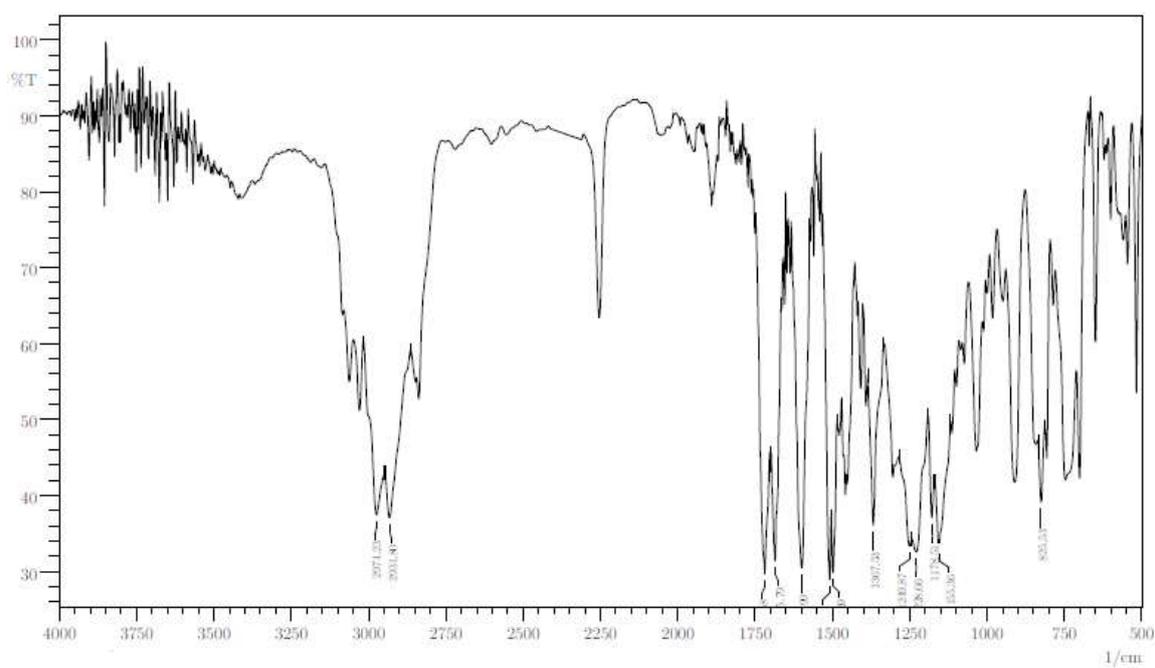
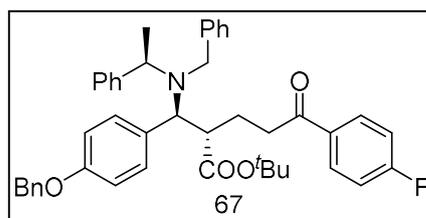
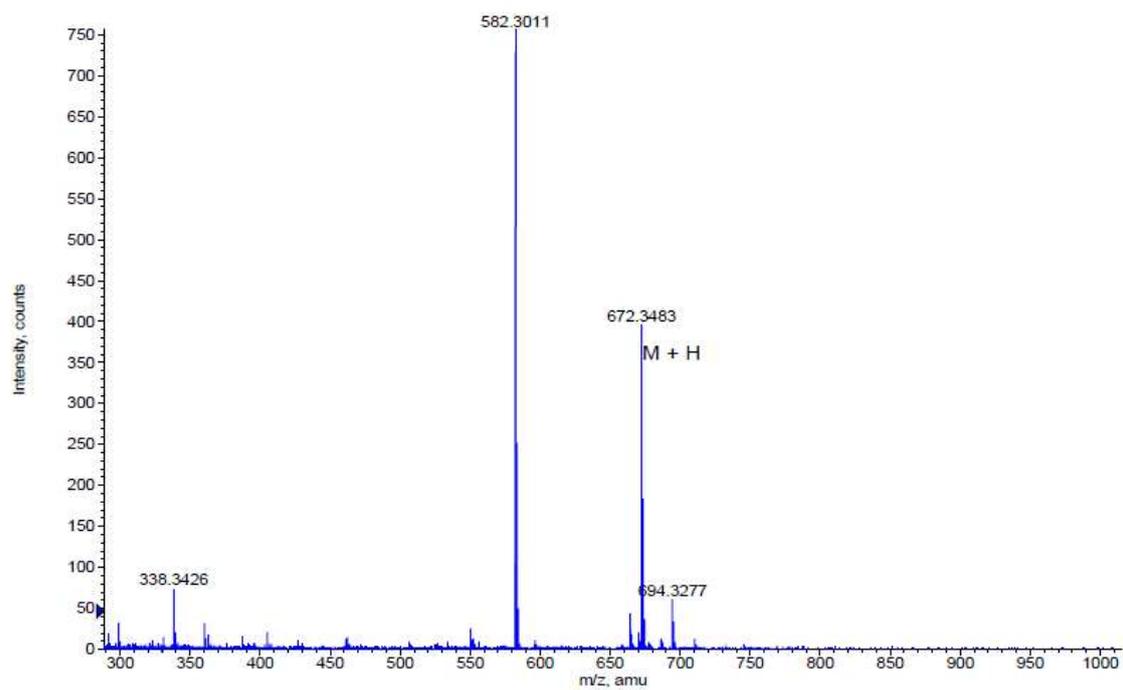


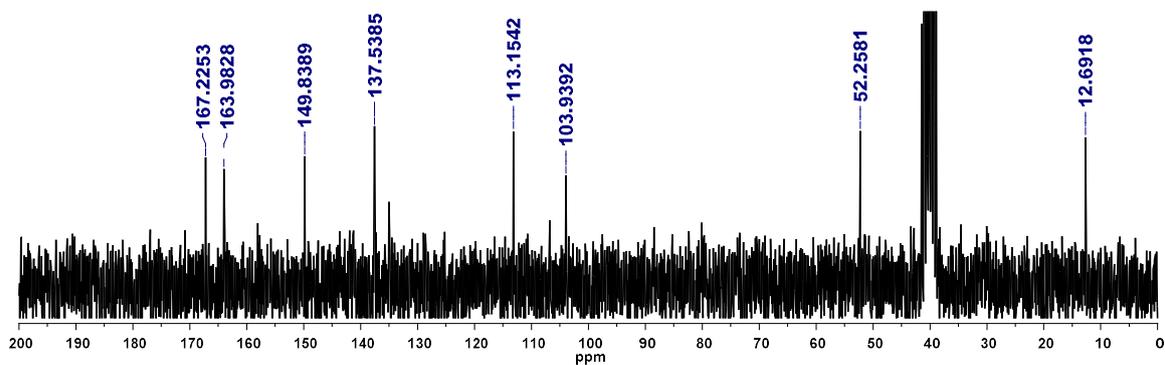
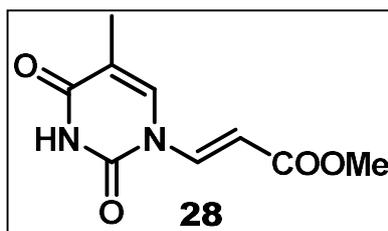
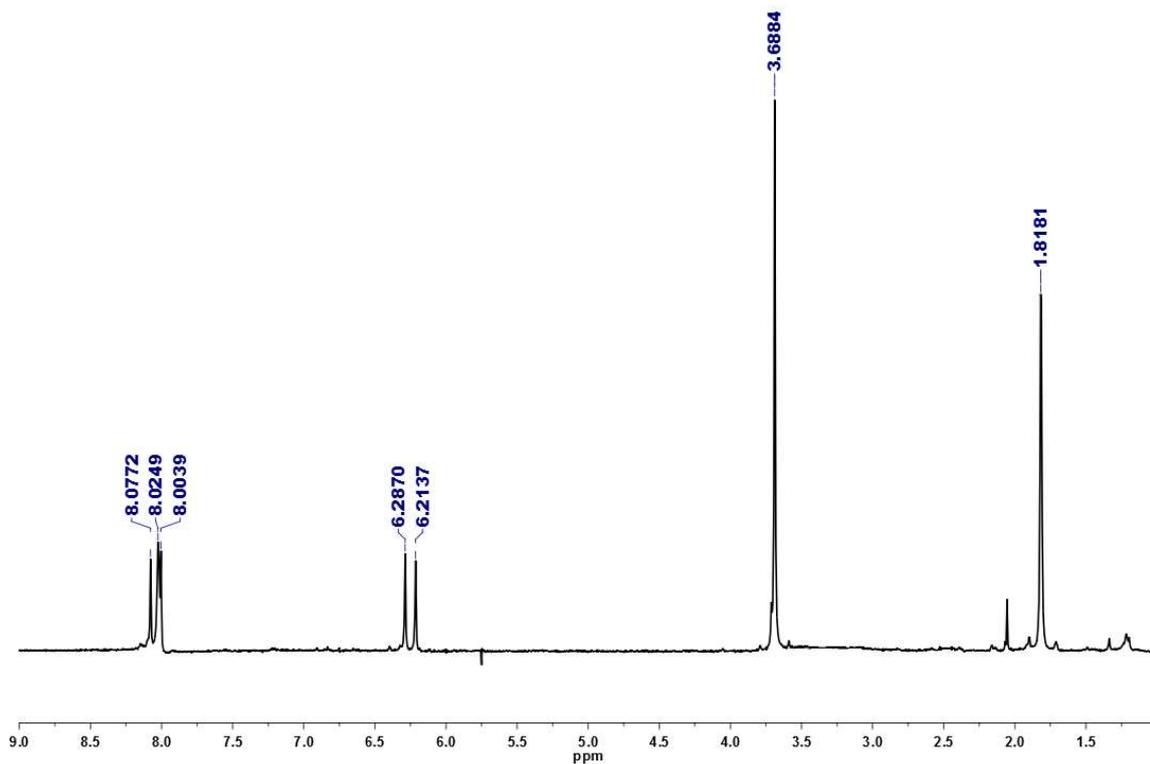


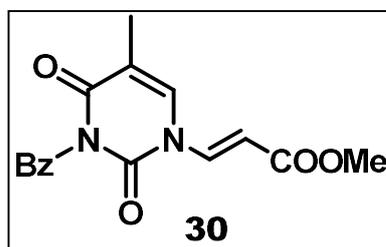
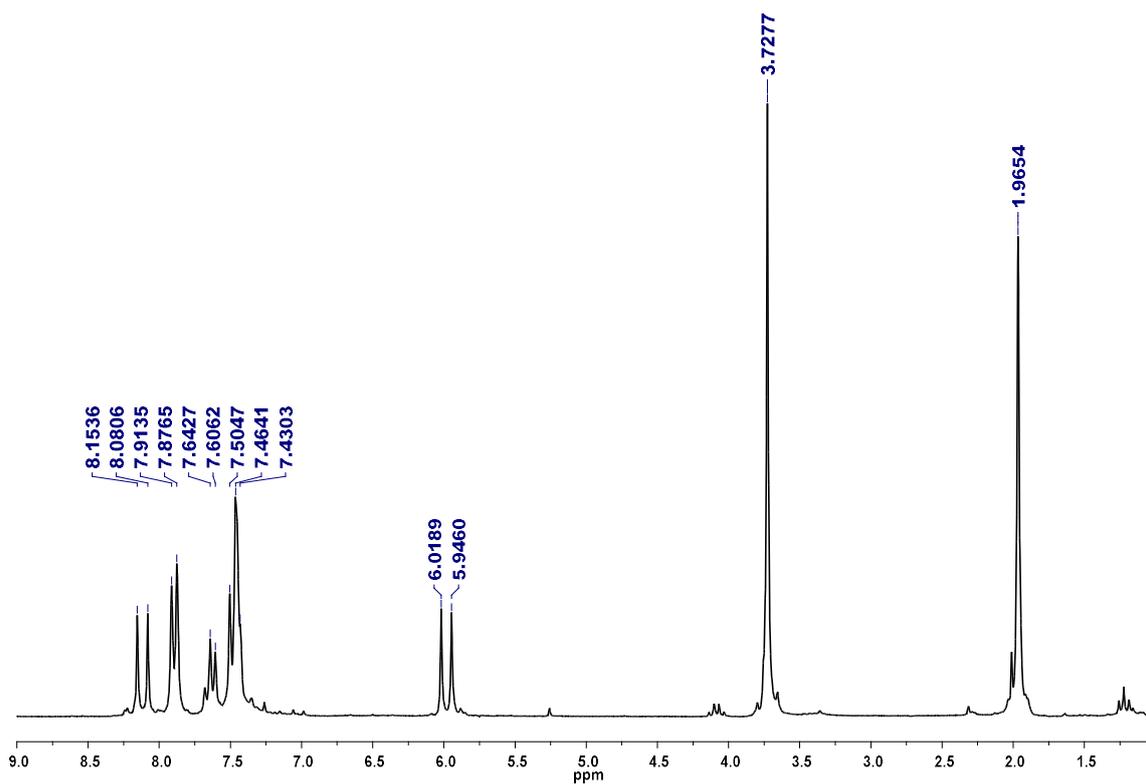


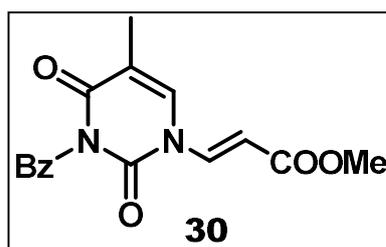
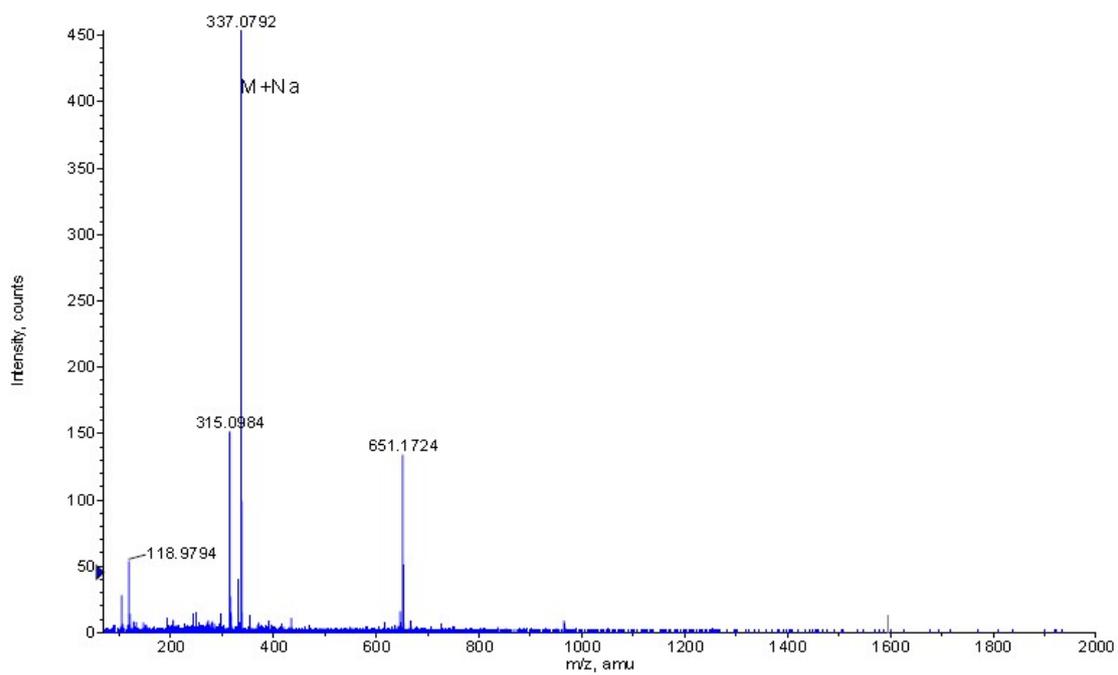


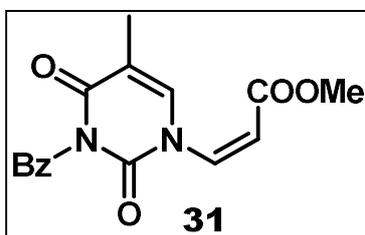
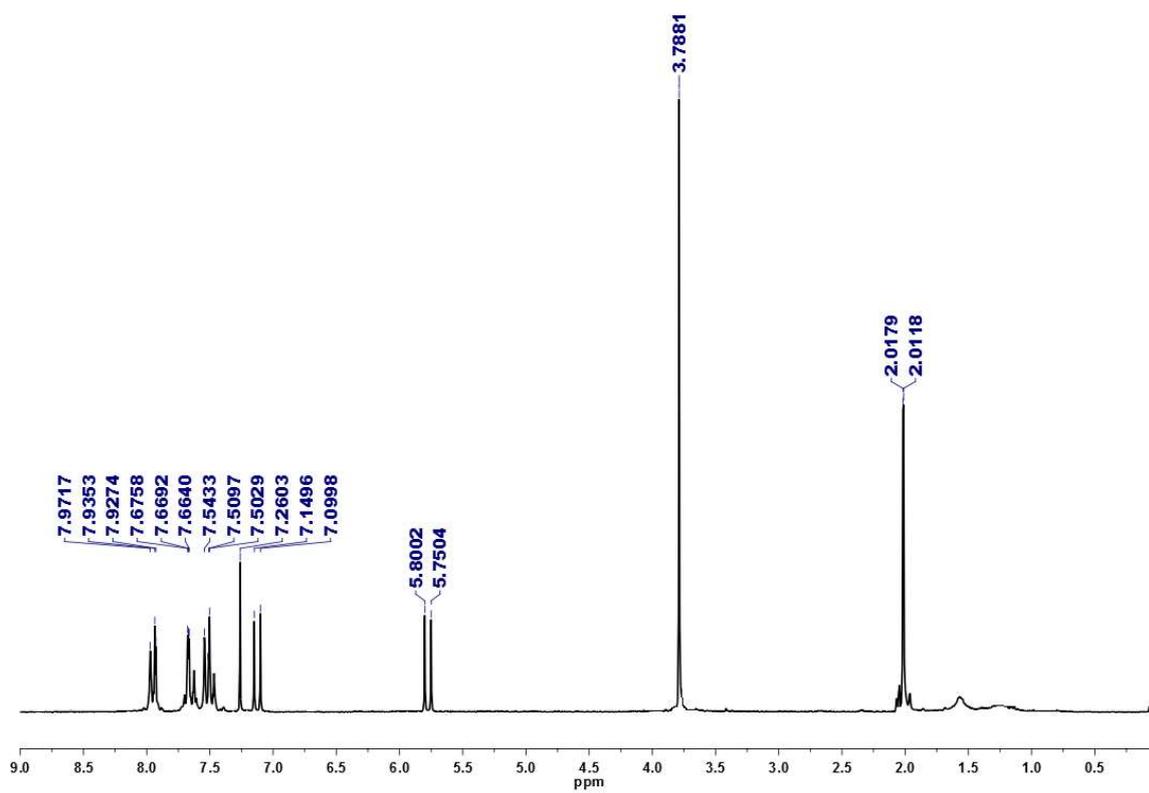


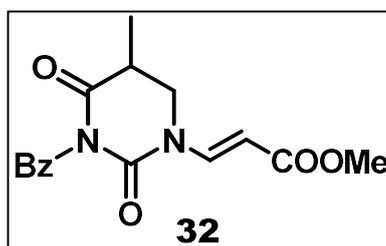
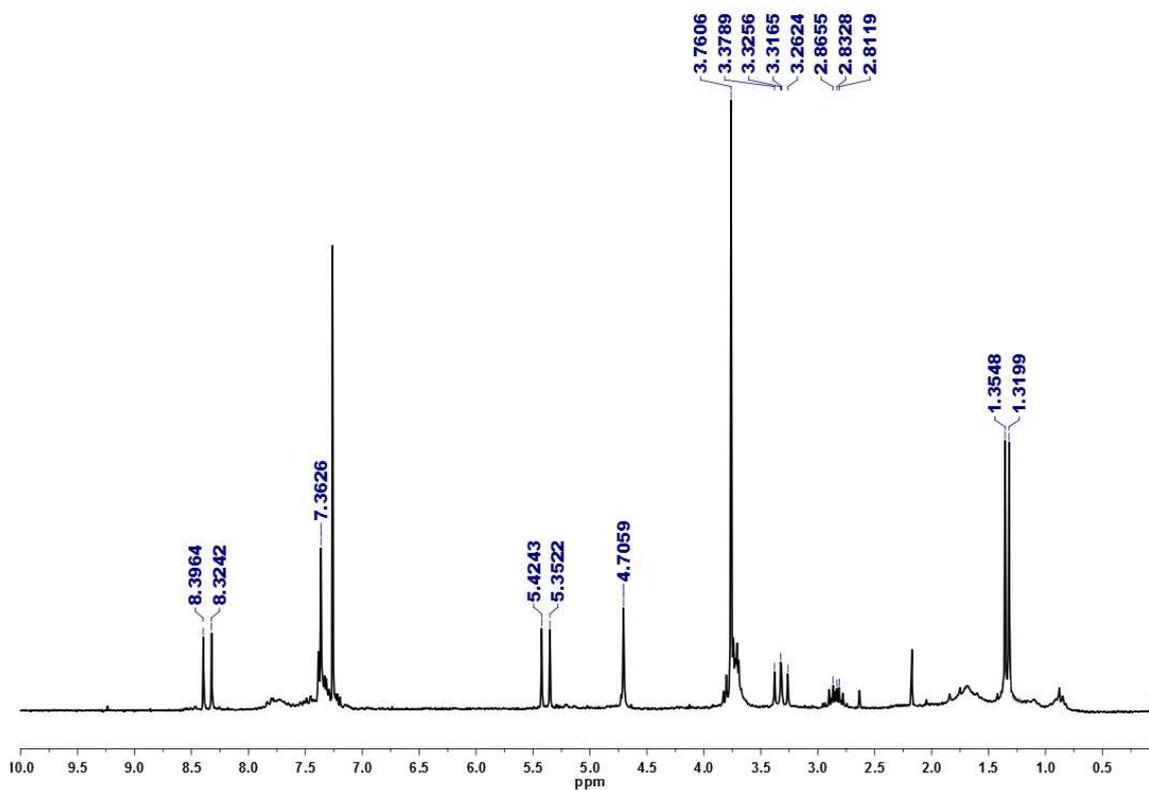




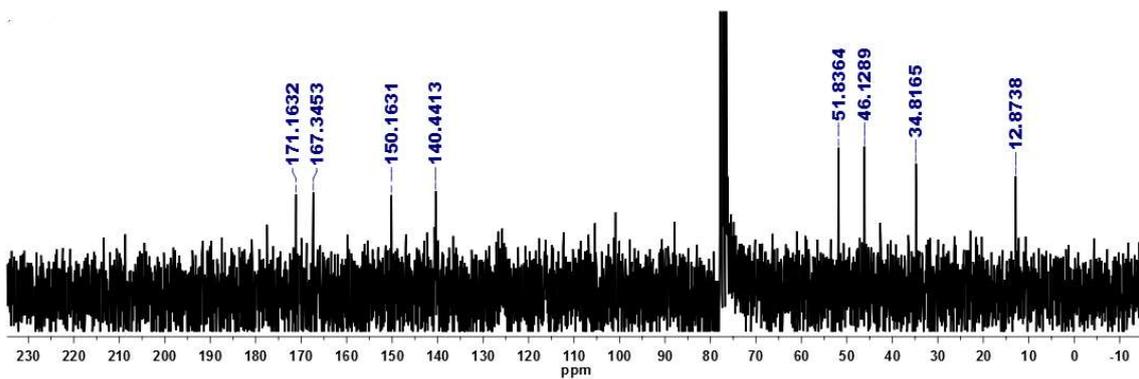
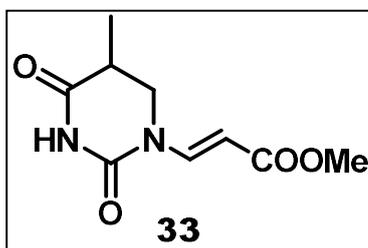
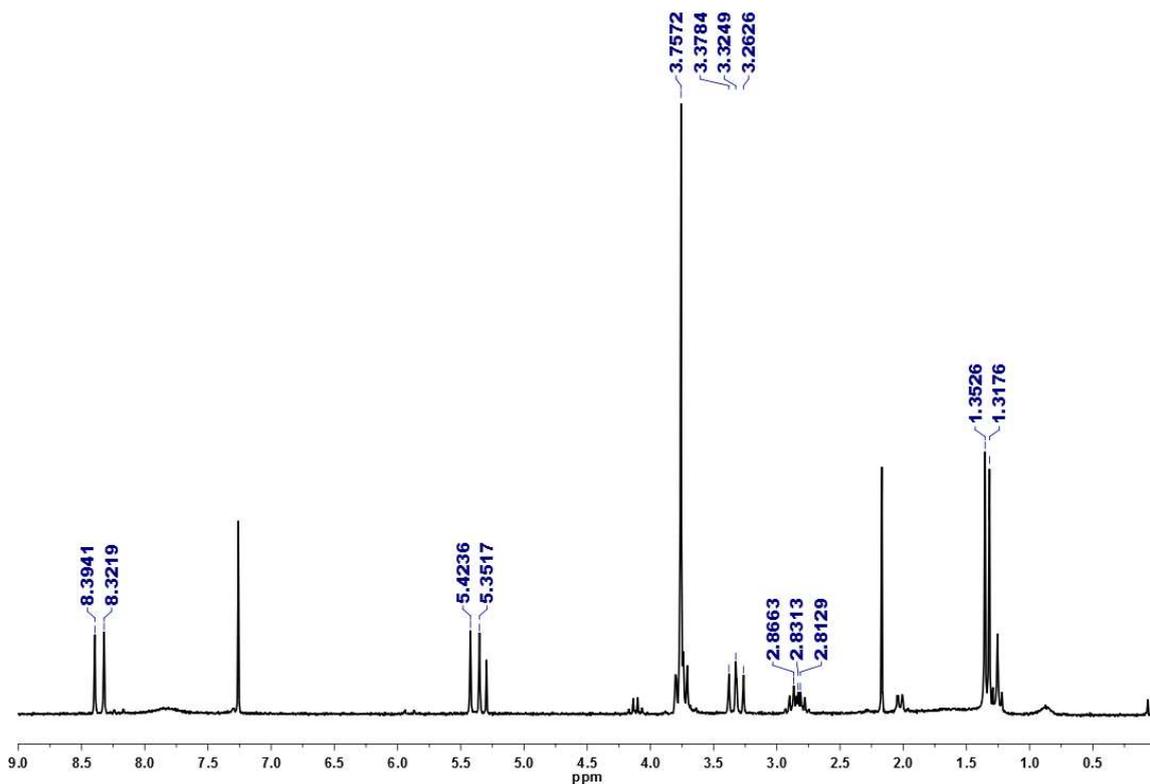


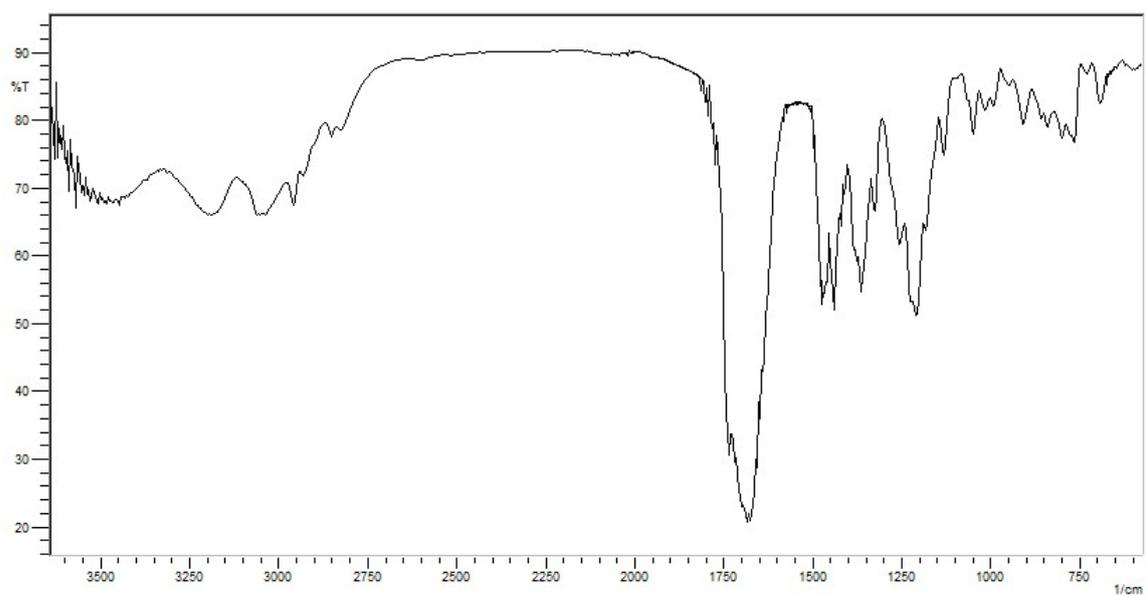
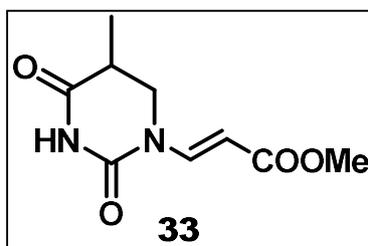


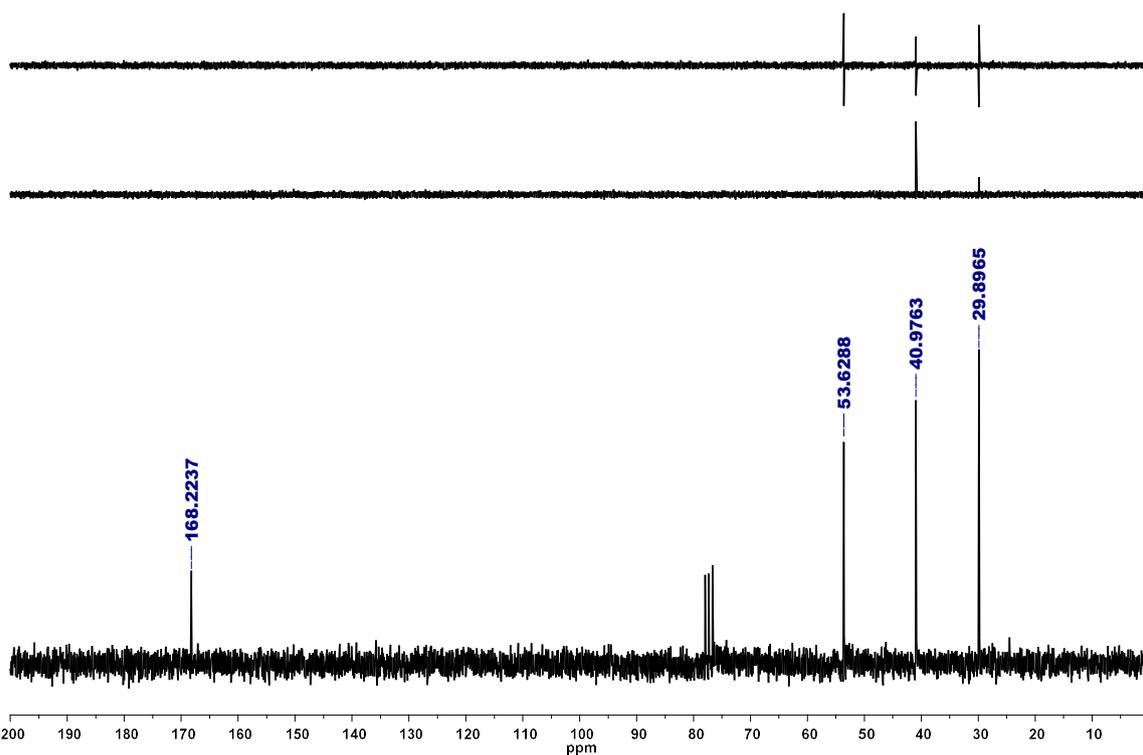
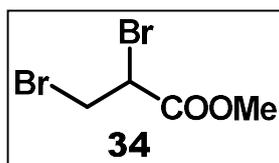
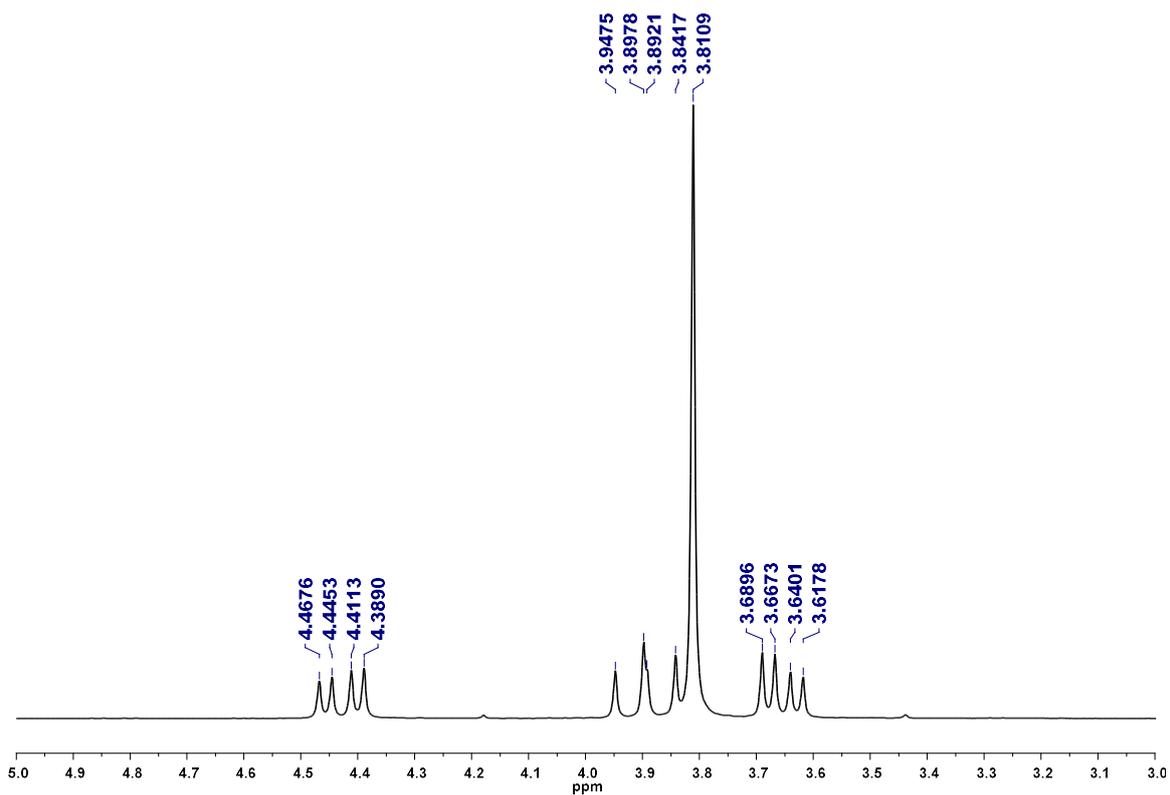


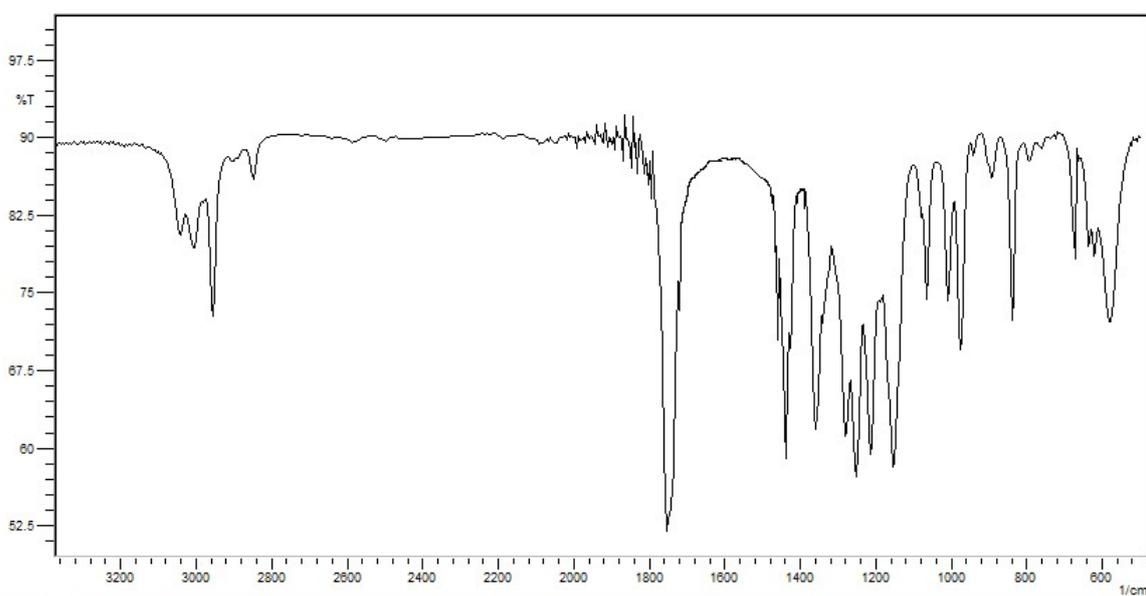
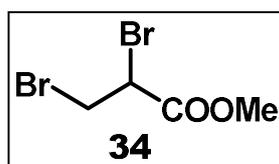
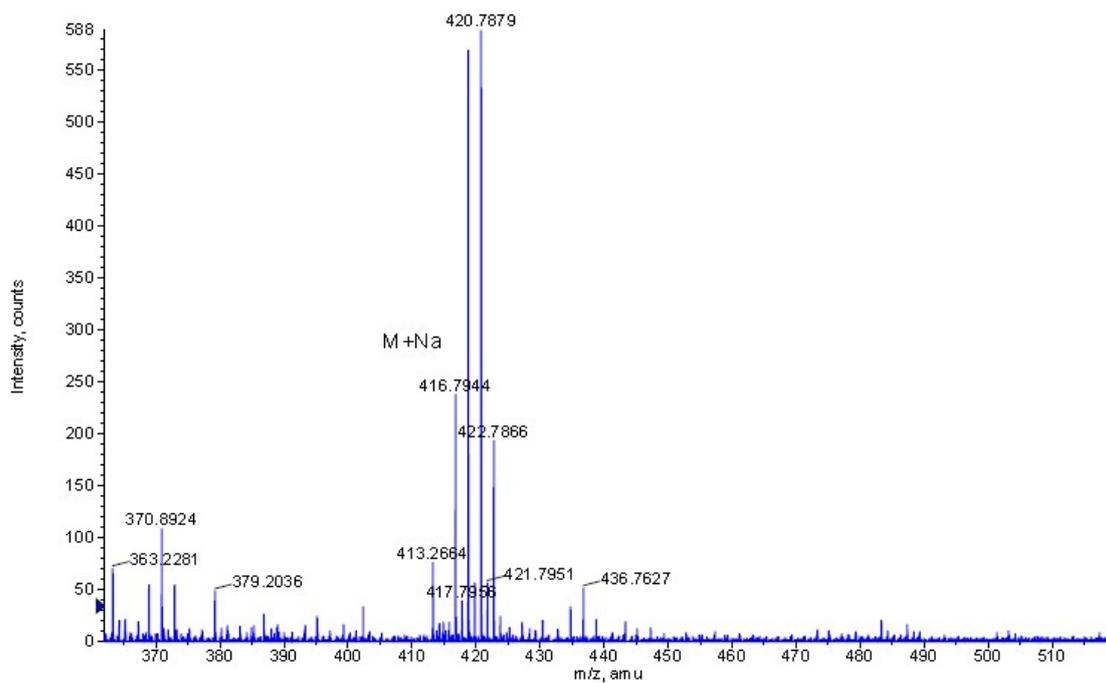


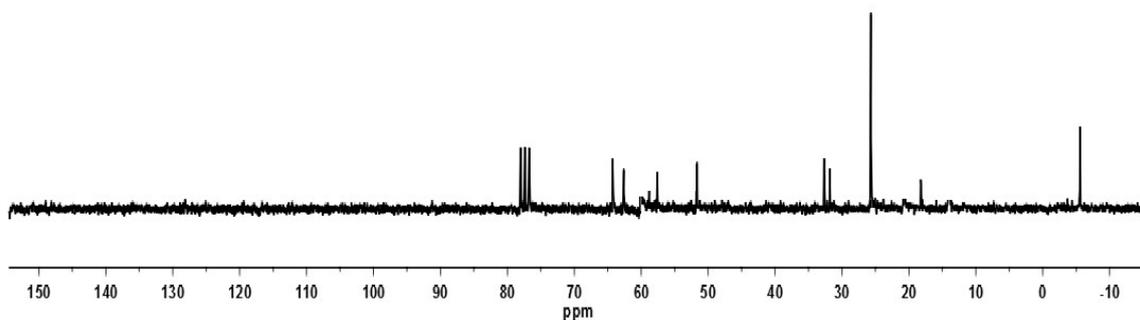
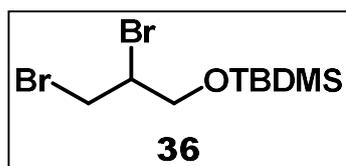
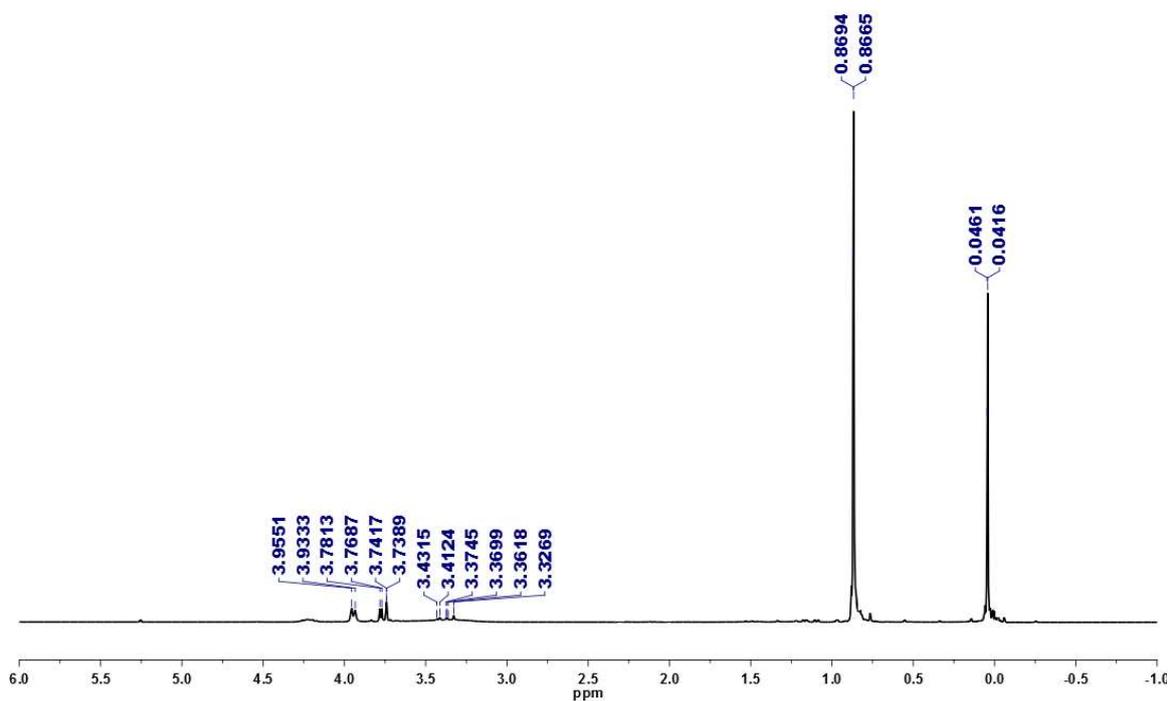
Inventario Espectroscópico

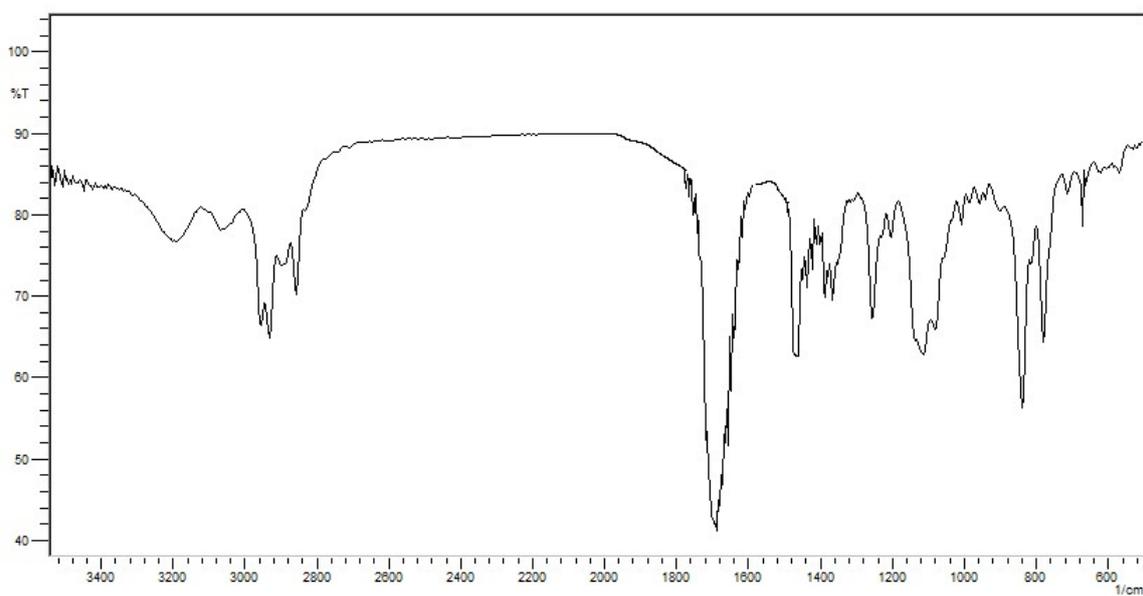
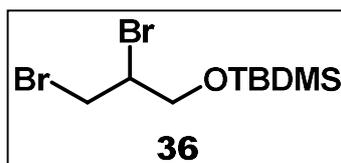
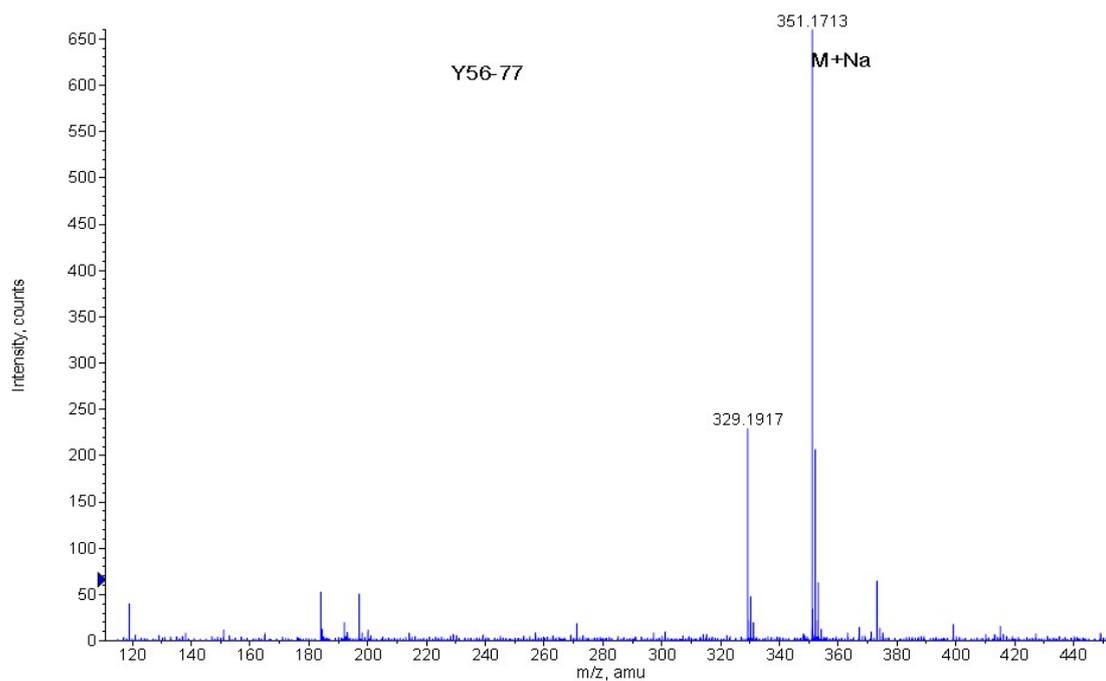




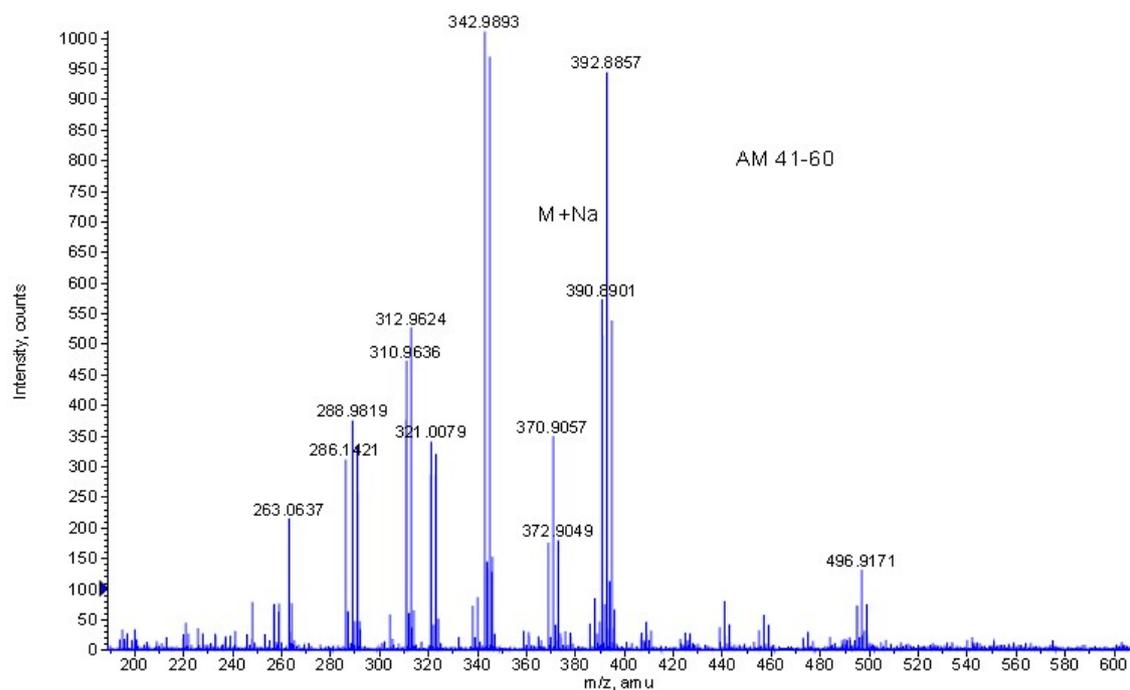
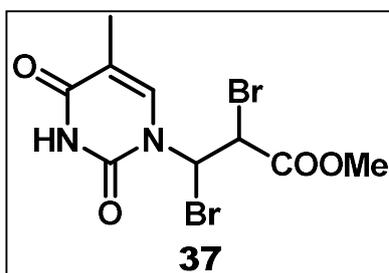
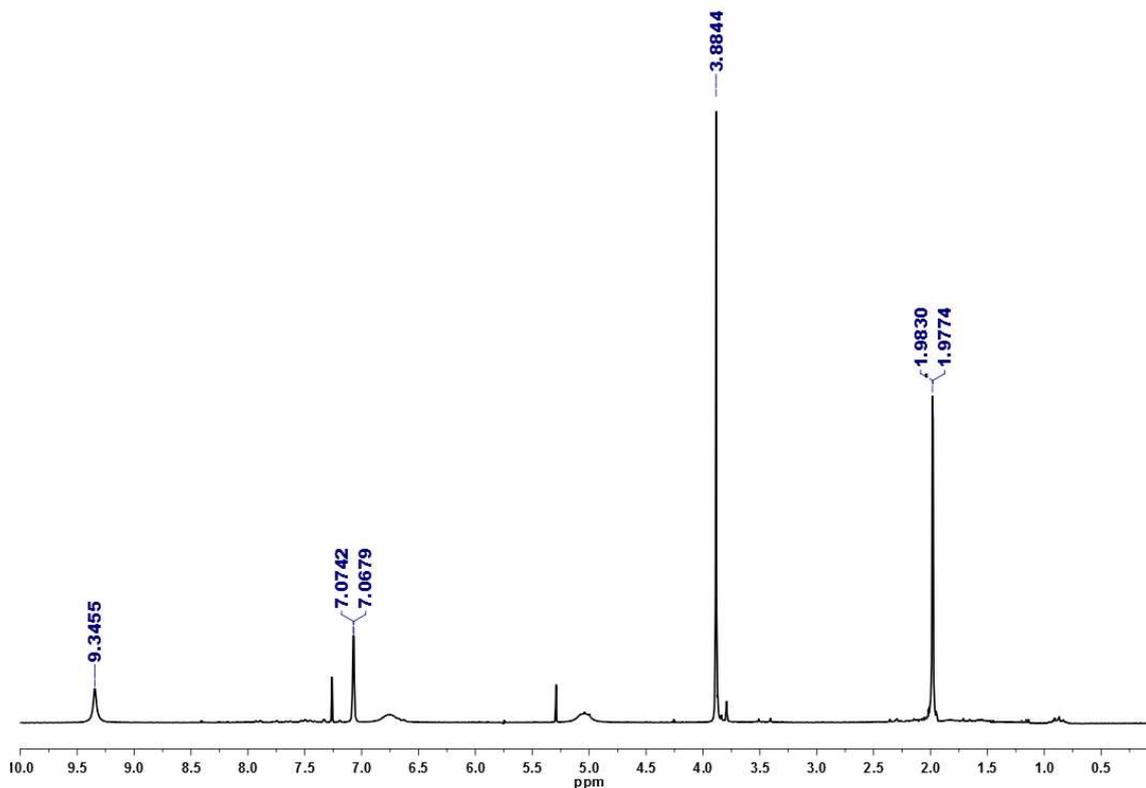


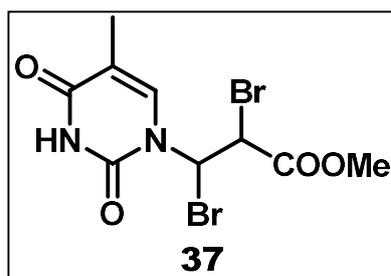
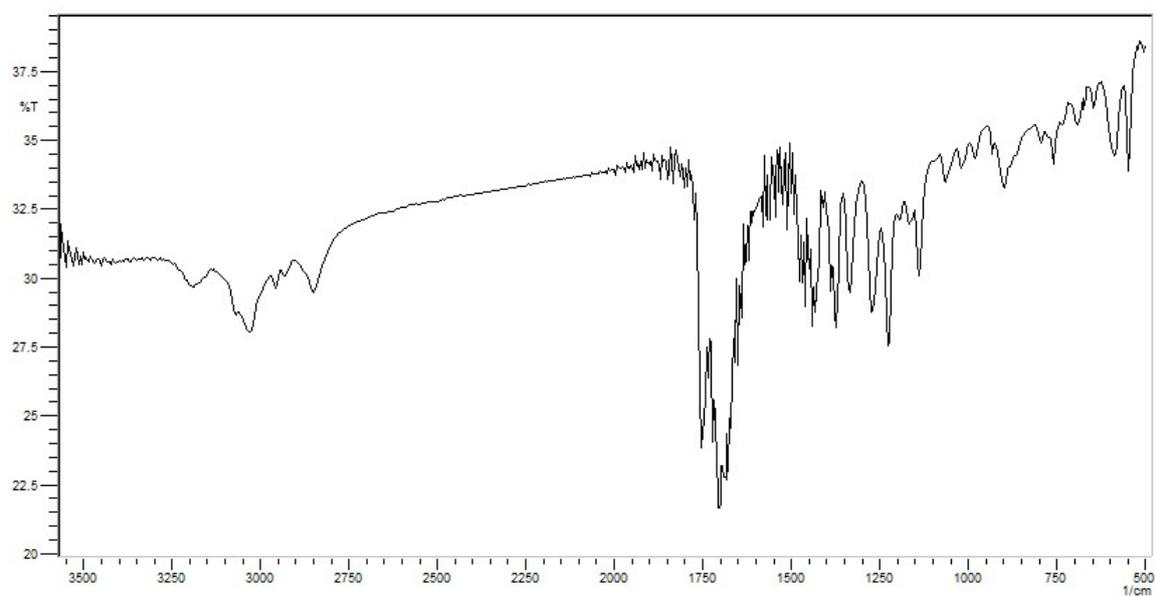


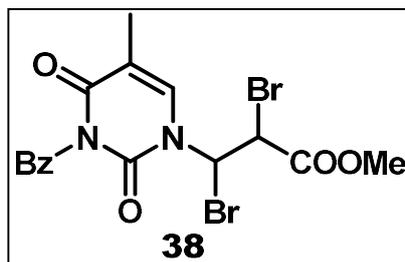
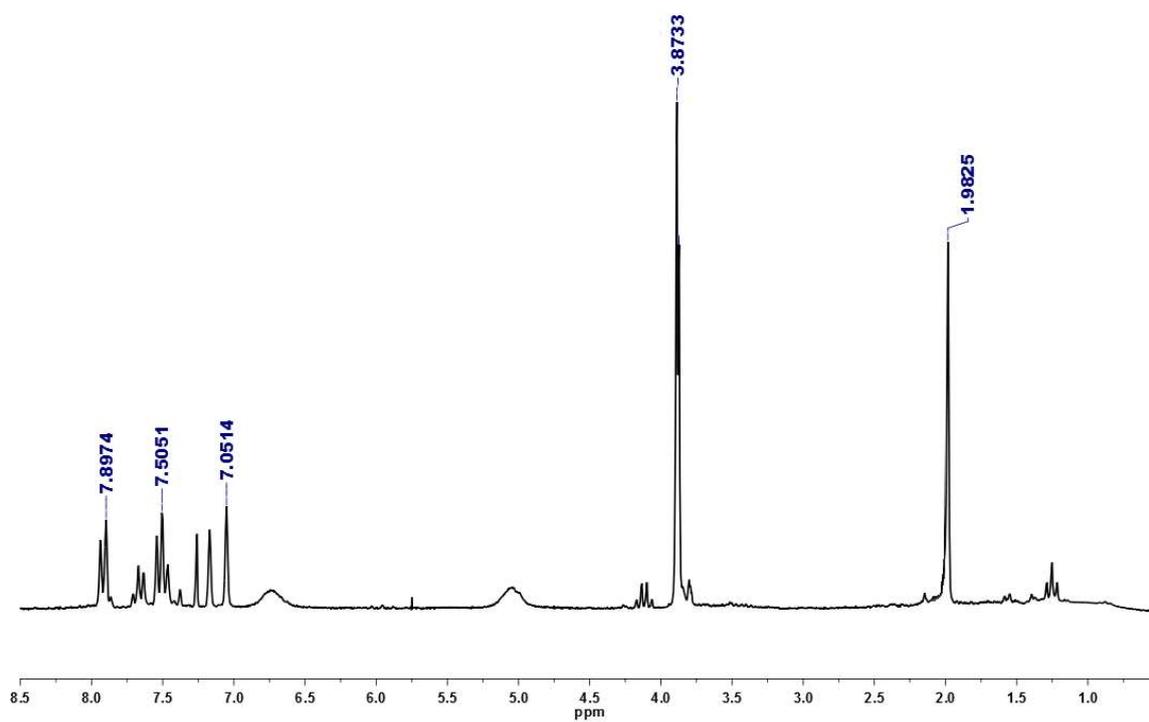


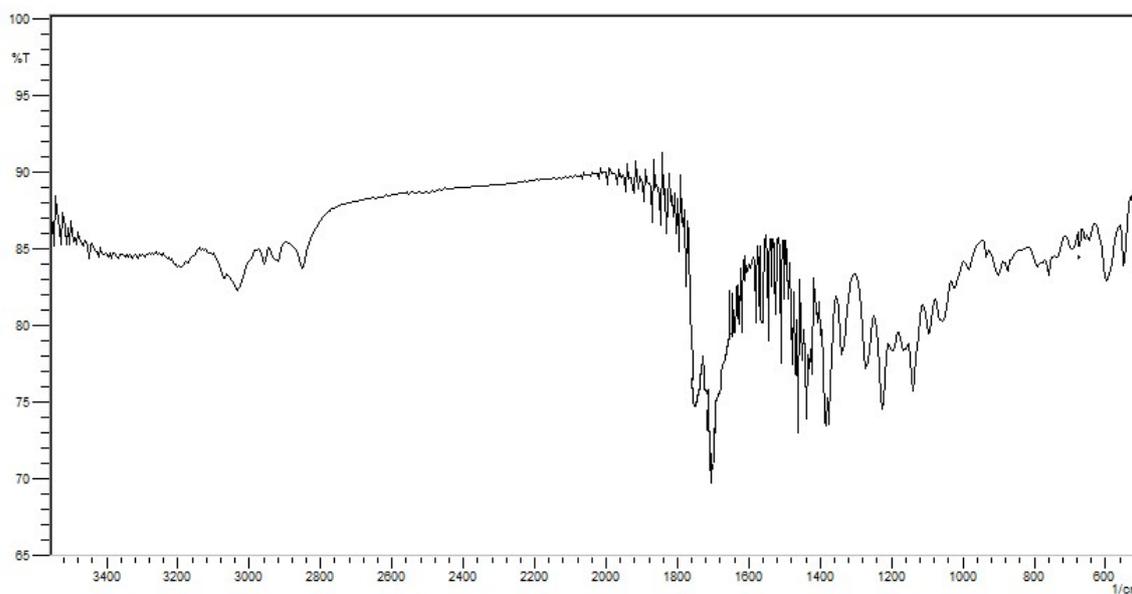
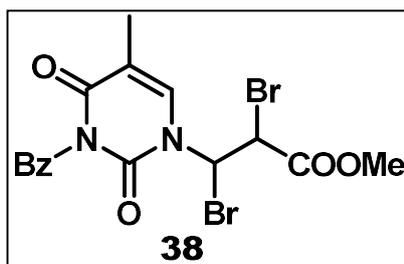
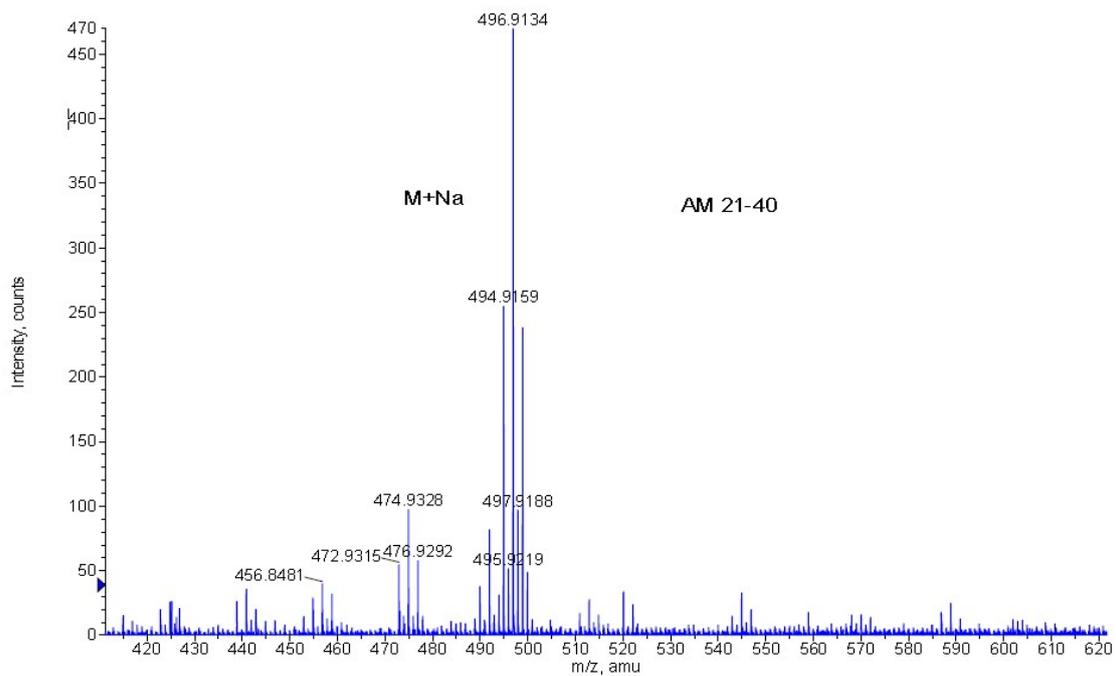


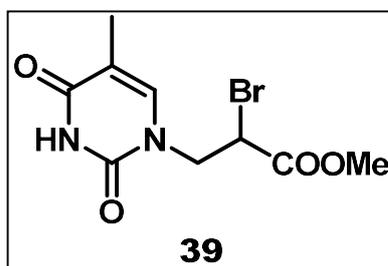
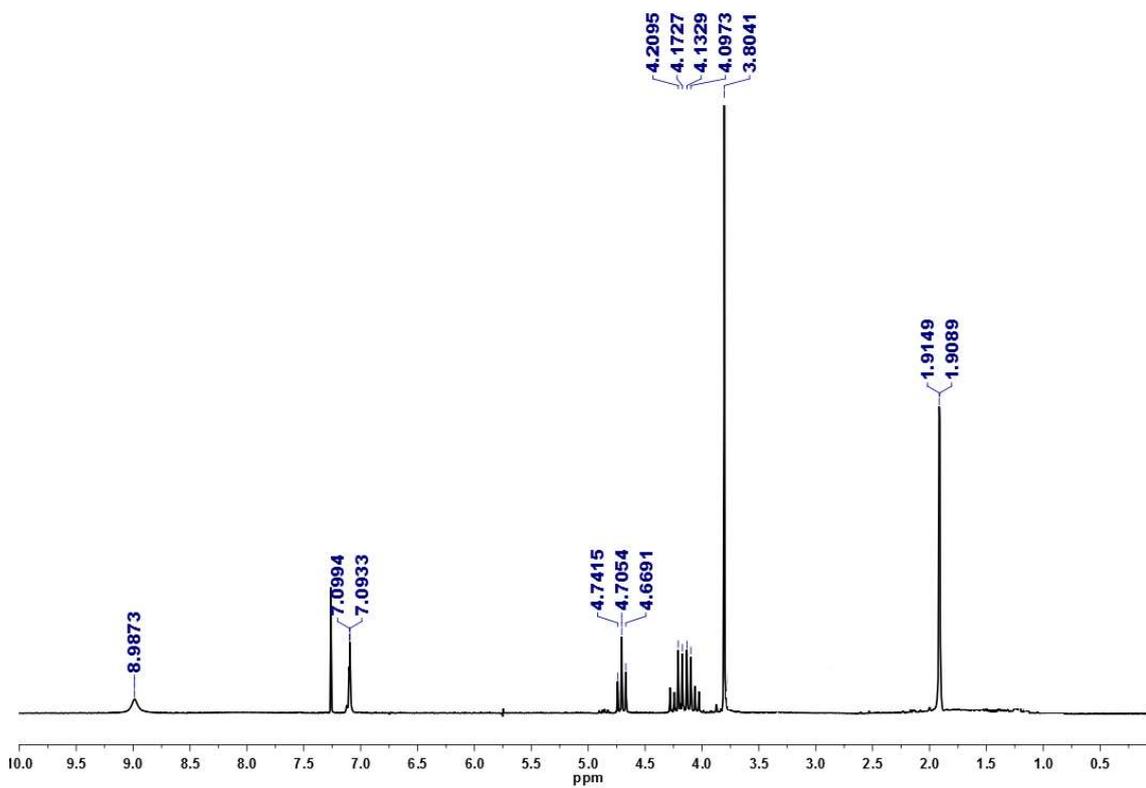
Inventario Espectroscópico

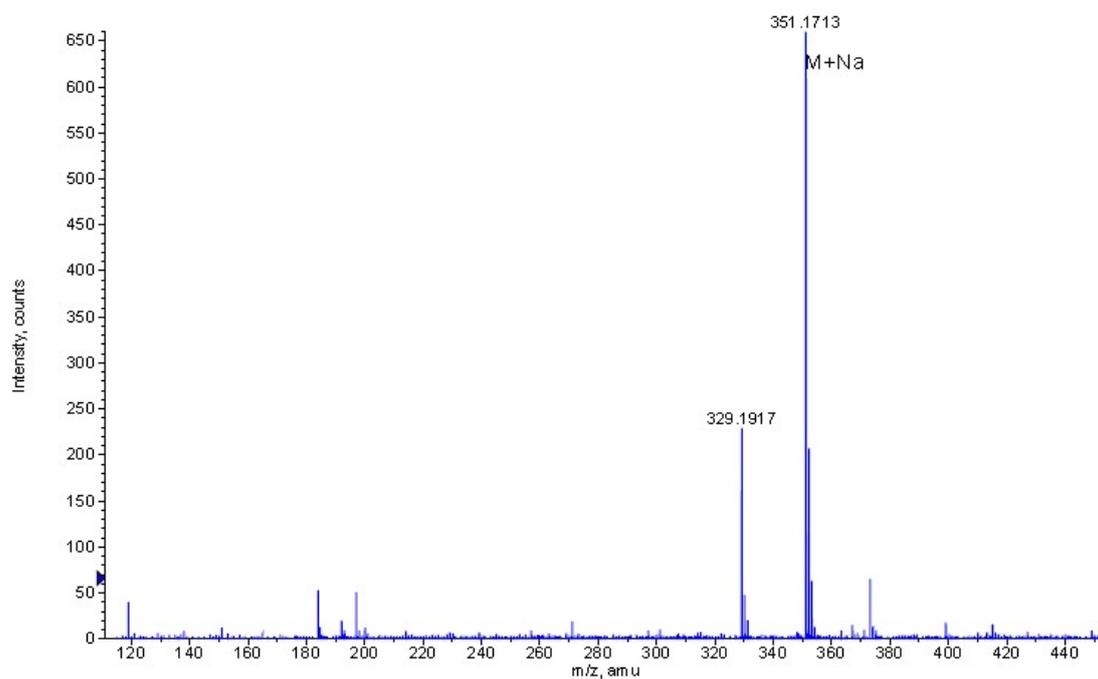
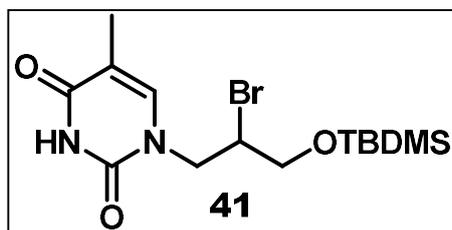
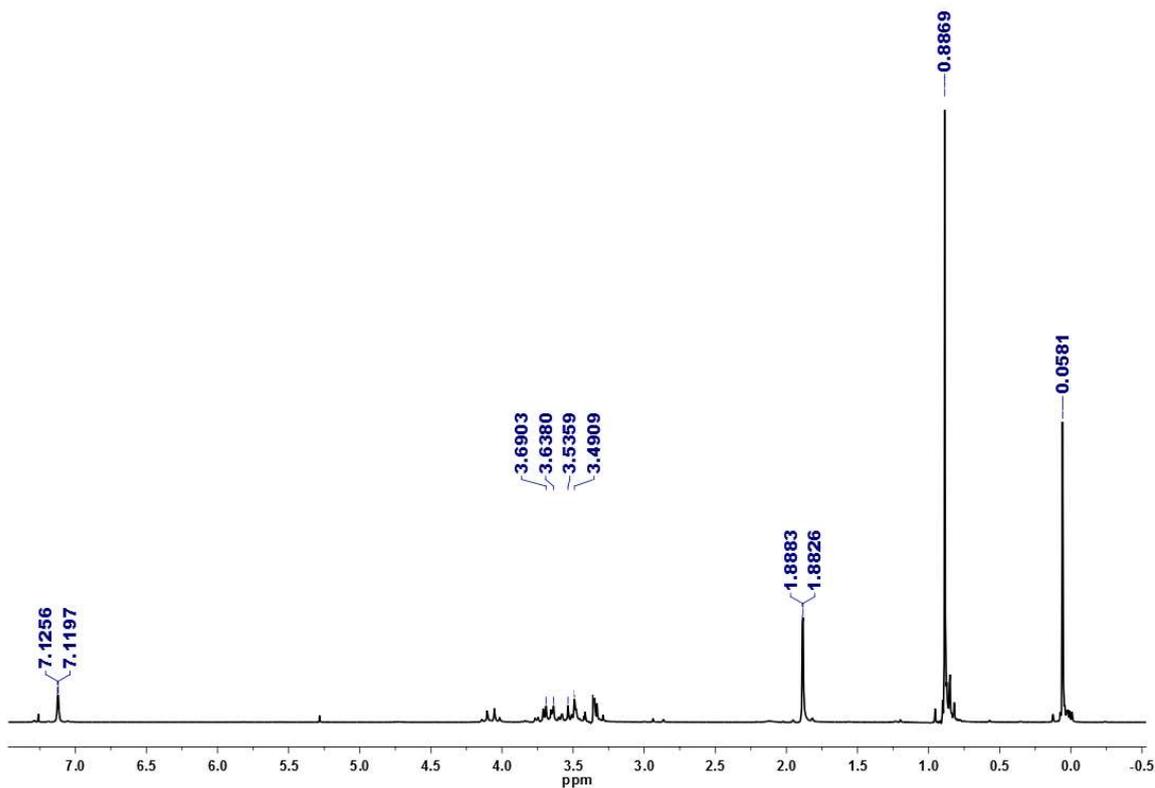


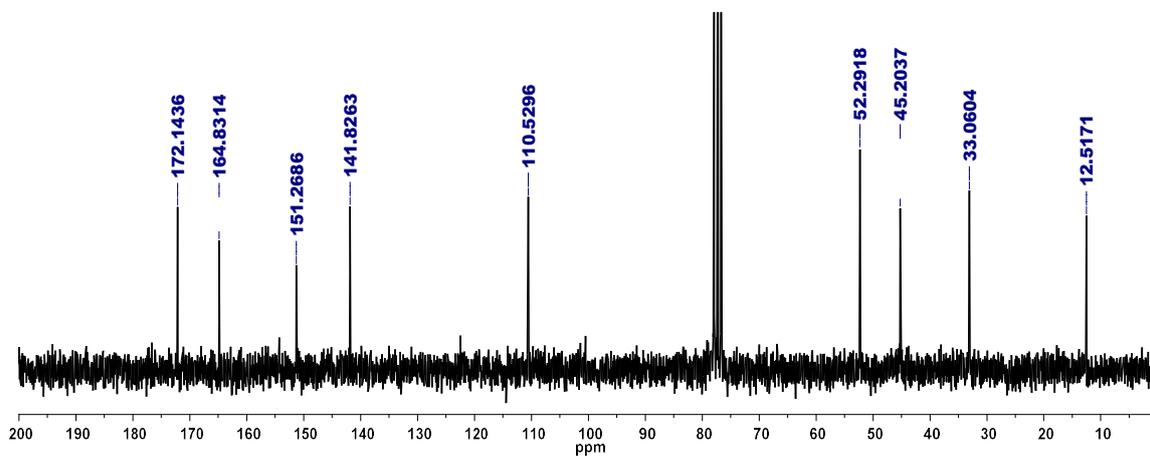
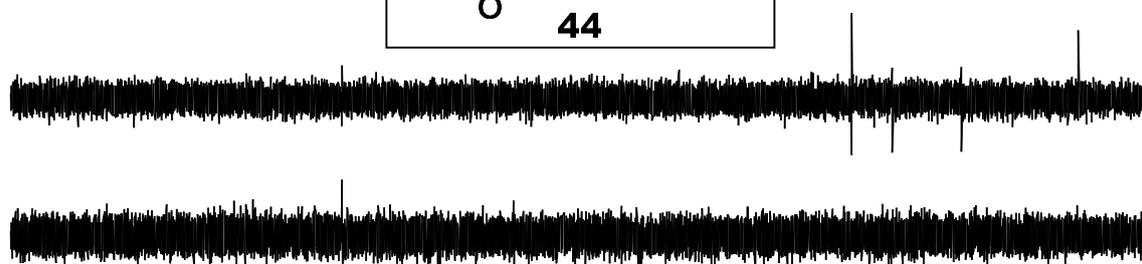
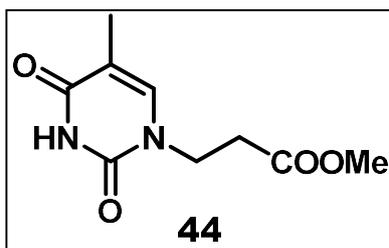
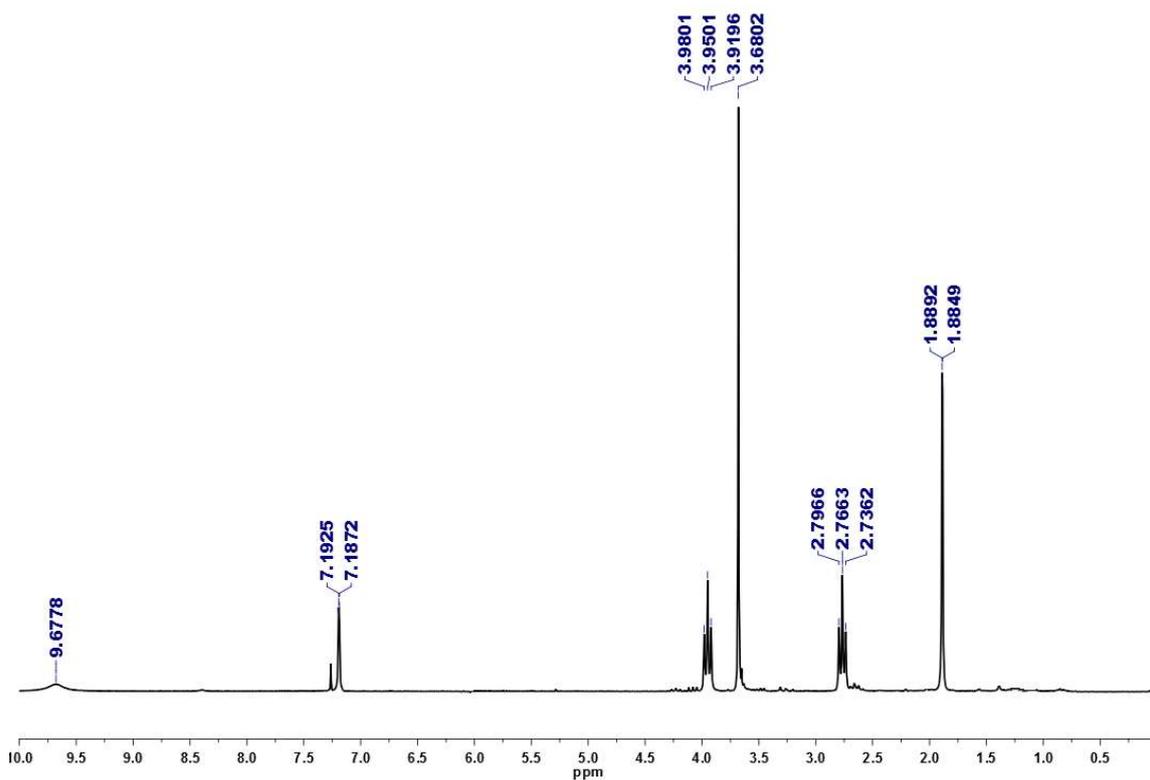


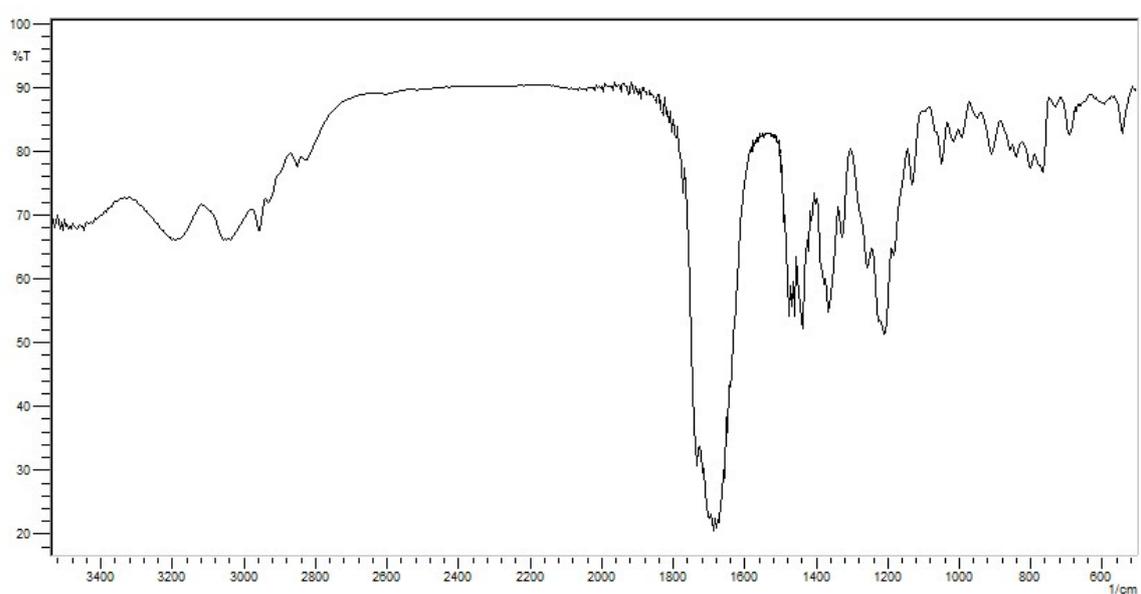
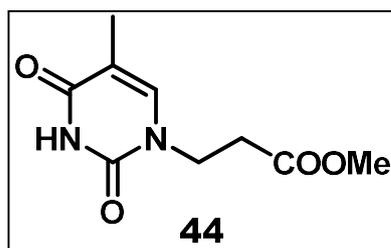
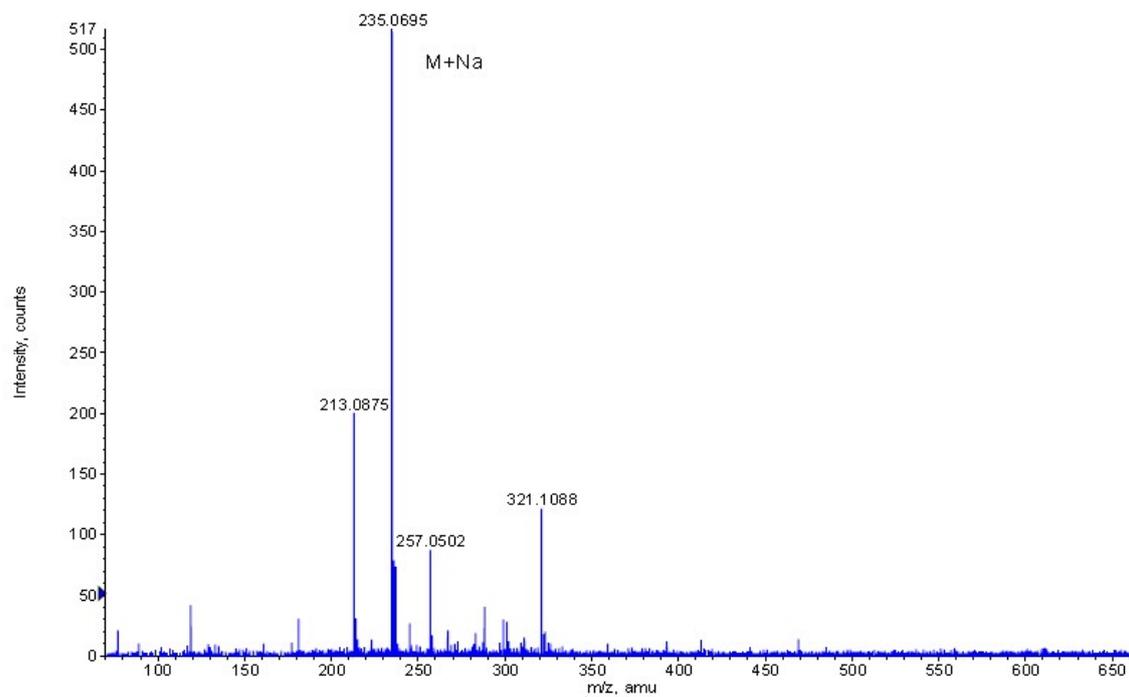


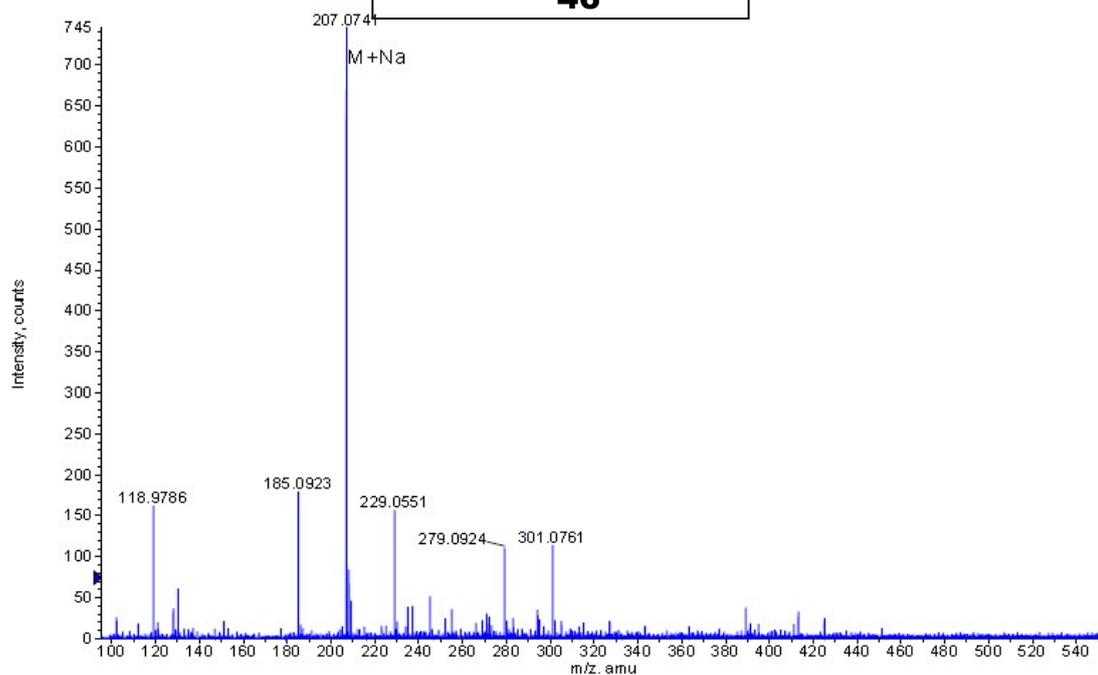
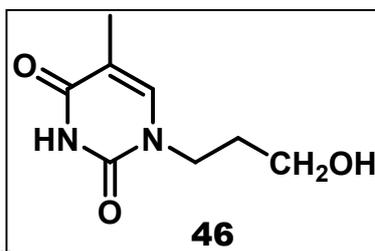
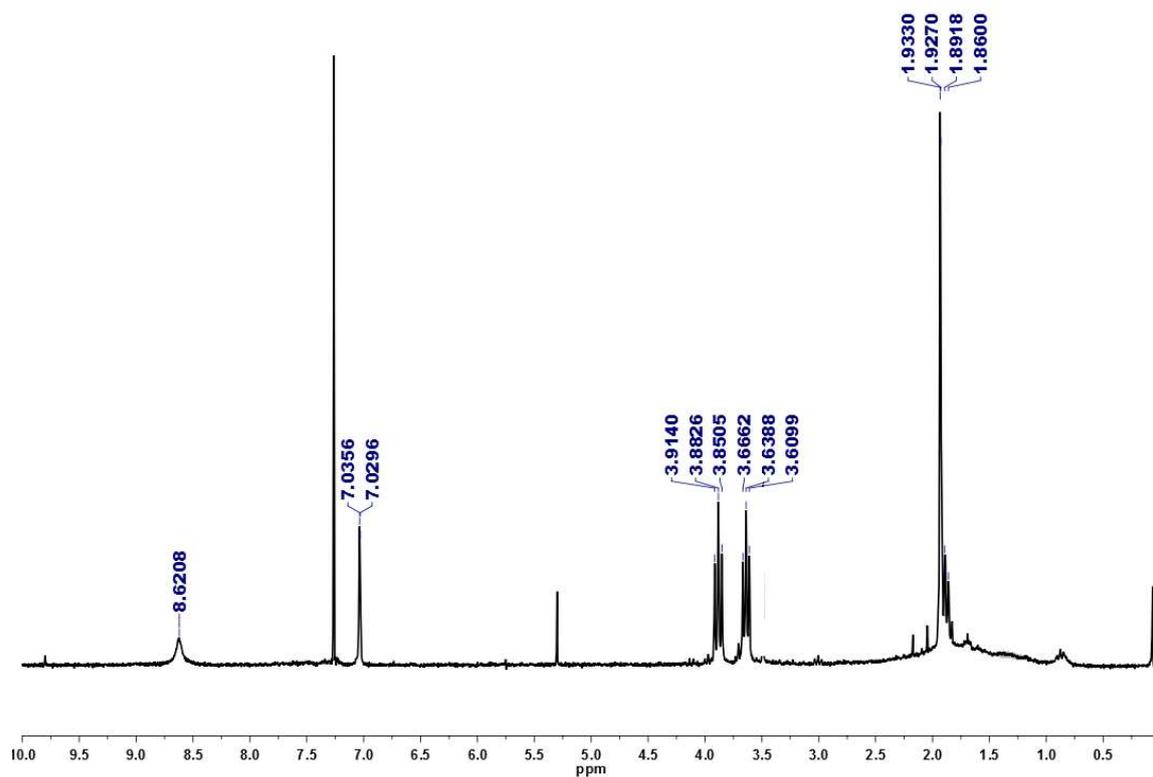


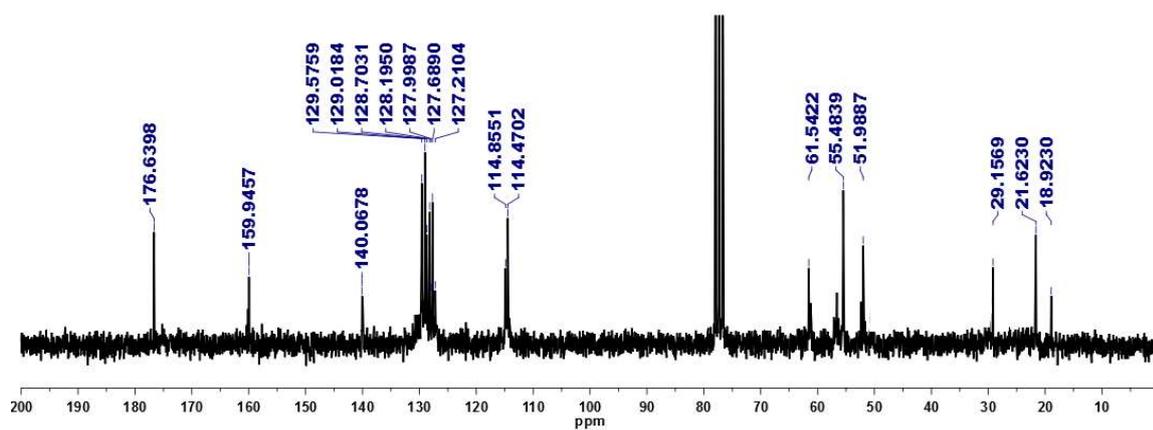
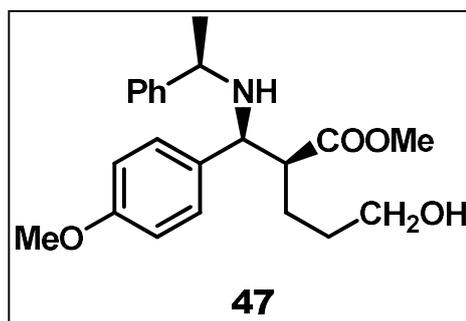
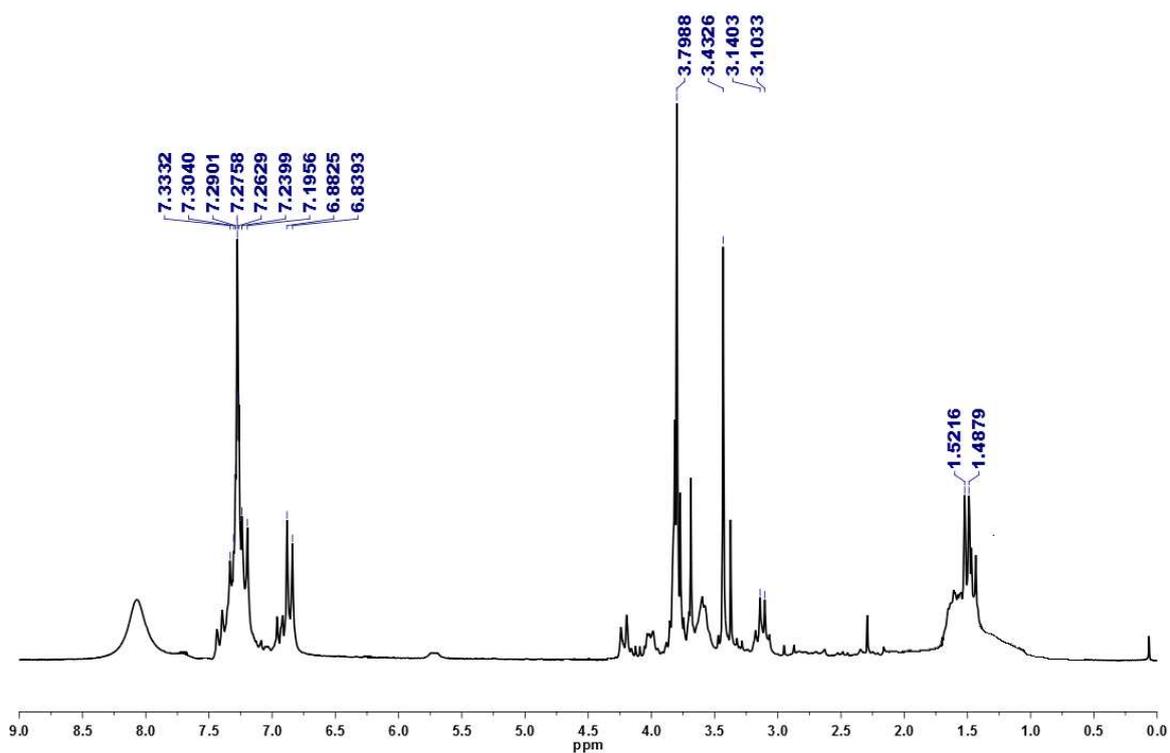


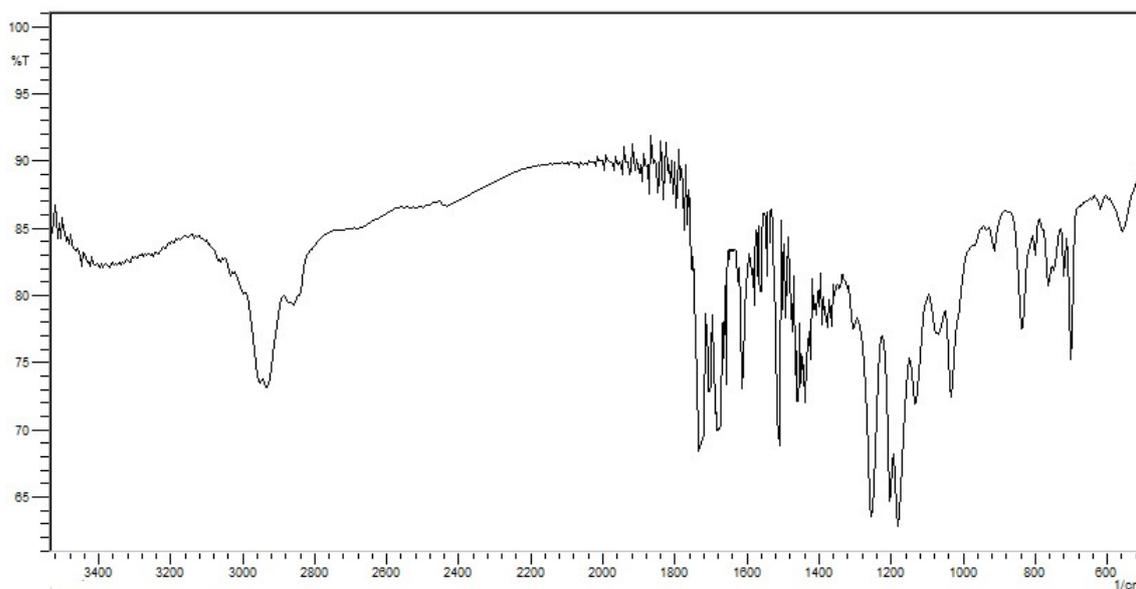
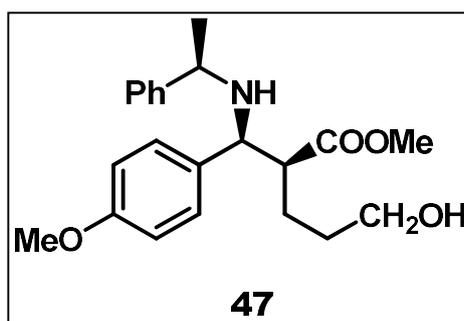
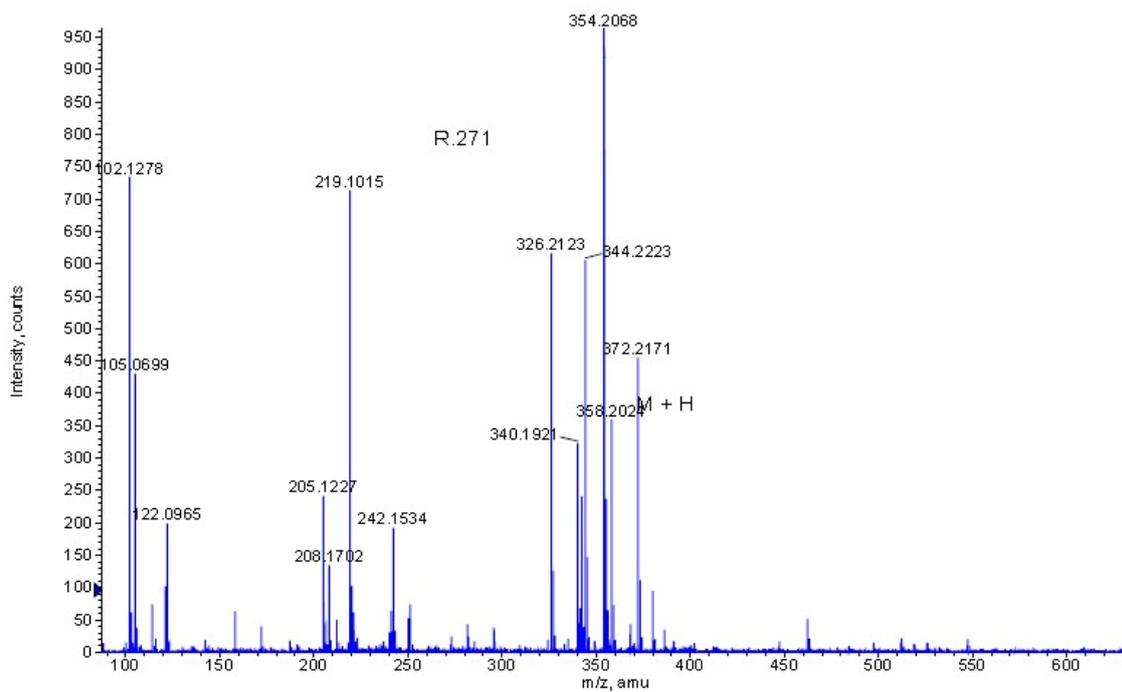


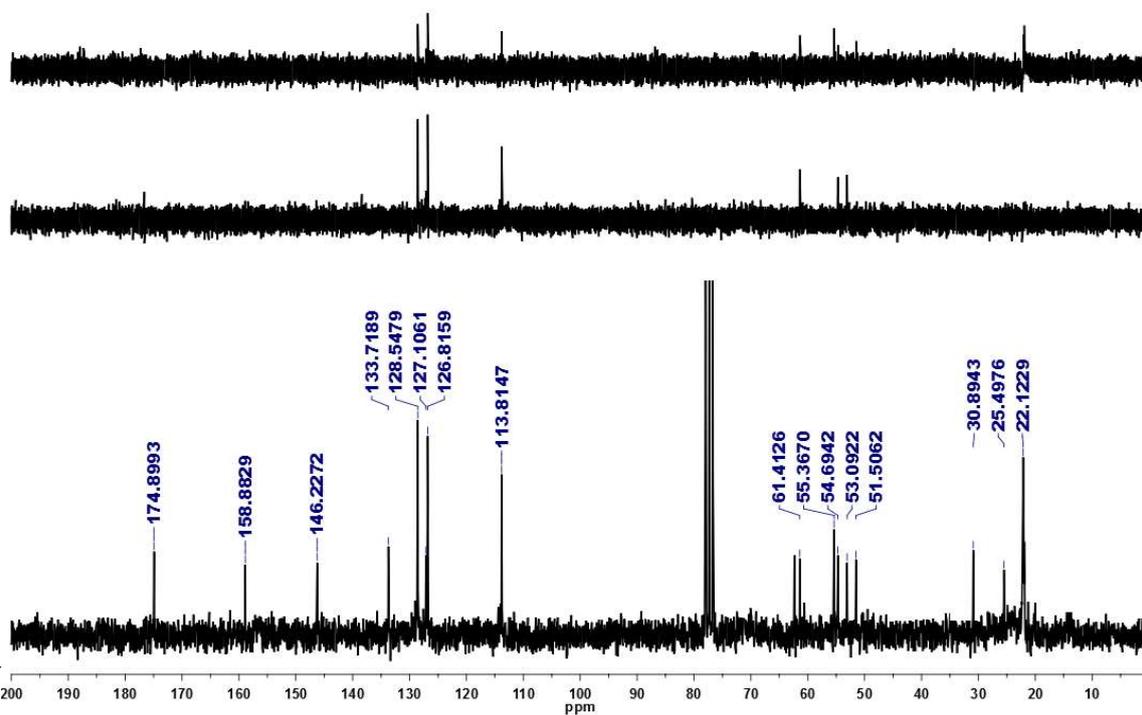
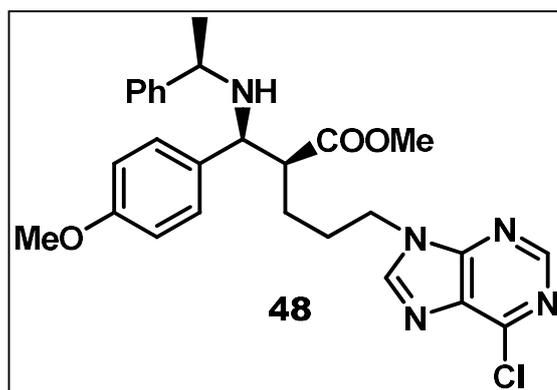
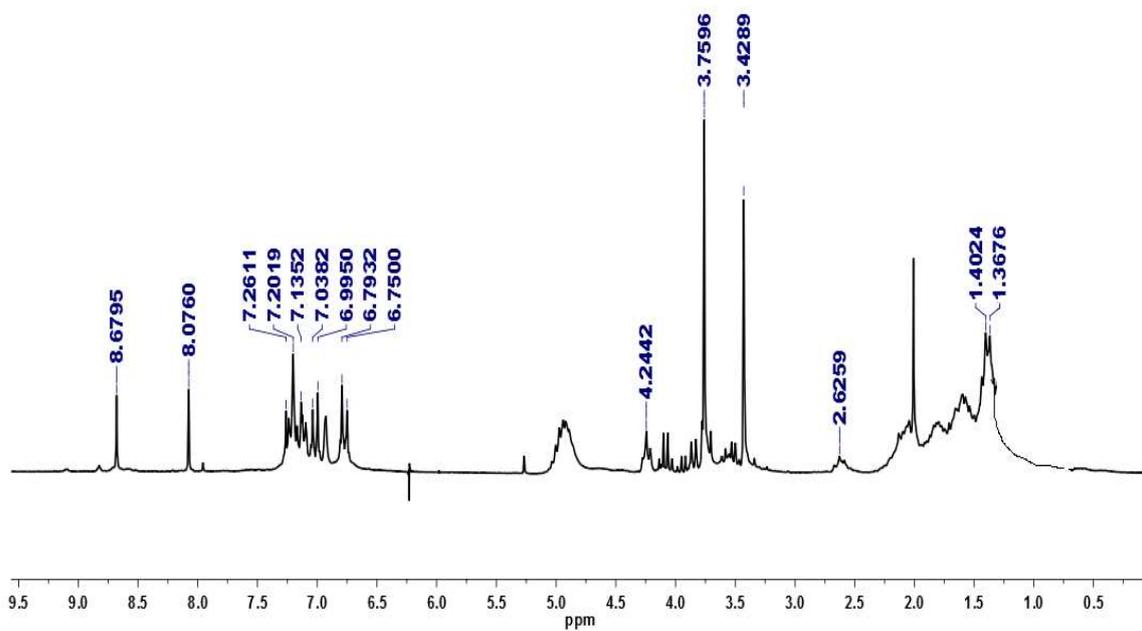


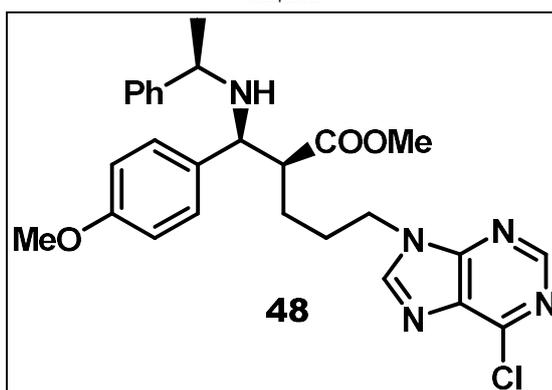
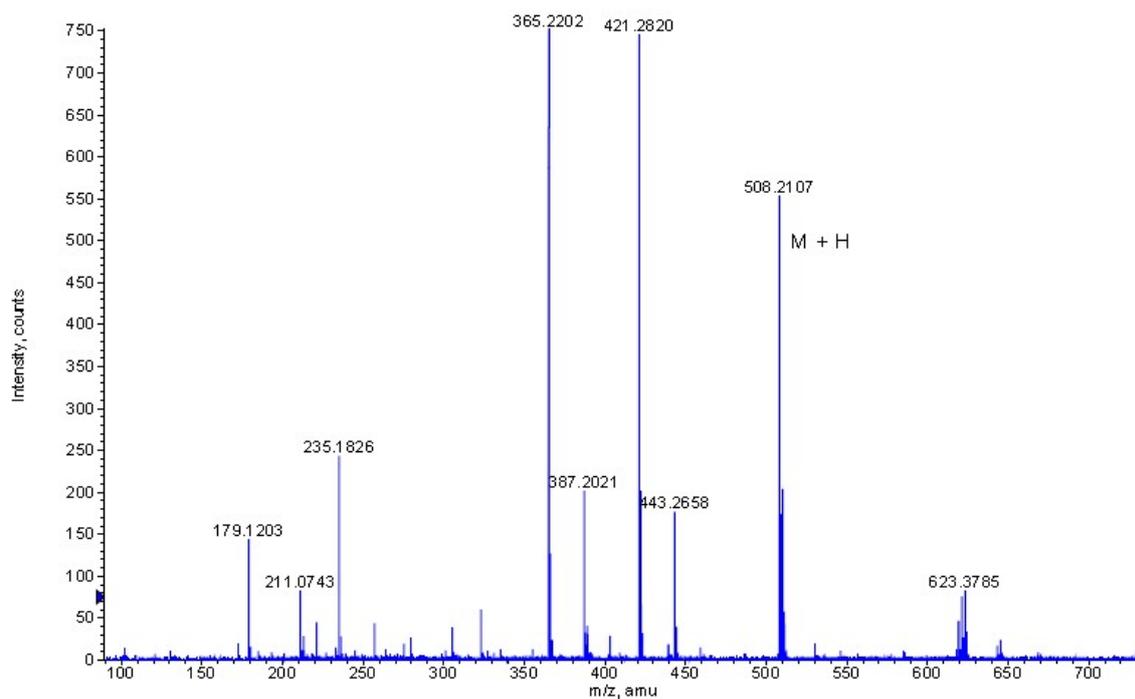












11 ANÁLISIS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Datos Cristalográficos de $C_{10}H_{15}NO_3$ (**61**).

Instrumentación.

Las medidas de las intensidades de las reflexiones de los monocristales presentados en este trabajo, se realizaron a temperatura ambiente con un difactómetro de cuatro círculos SEIFERT XRD 3003 SC, usando radiación CuK ($\lambda = 1.54180 \text{ \AA}$).

Difracción de RX en monocristal. Compuesto $C_{10}H_{15}NO_3$ (**61**).

Para la determinación estructural del compuesto $C_{10}H_{15}NO_3$ se seleccionó un monocristal prismático de dimensiones 0.10 x 0.15 x 0.20 mm. Las dimensiones de la celdilla unidad se establecieron por el ajuste de mínimos cuadrados de 25 reflexiones bien centradas en el rango angular $2^\circ < \theta < 20^\circ$. Una vez determinada la celda elemental y la simetría del cristal se midieron las intensidades difractadas mediante barridos $\omega/2\theta$ hasta un ángulo máximo de Bragg de 120° , recogiendo 5251 reflexiones. Una vez realizadas las correcciones de Lorentz y polarización quedaron 1422 reflexiones observadas [$I > 2(I)$] para la resolución y refinamiento de la estructura. Los factores de difusión y corrección de dispersión anómala para los átomos de C N y O, se tomaron de las Tablas Internacionales de Cristalografía¹.

La estructura se resolvió en el grupo espacial Ortorrómbico $P2_12_12_1$ ($N^\circ = 92$) usando métodos directos. Refinamientos por mínimos cuadrados con matriz completa empleando parámetros térmicos anisotrópicos para los átomos de carbono y oxígeno condujeron a los factores de acuerdo $R1 = 0.0672$, $R2 = 0.1518$. Las posiciones de los átomos de hidrógeno se calcularon teóricamente.

Todos los cálculos se llevaron a cabo utilizando los programas: CRYSTM2 para la toma de datos, XRAY803 para la reducción de datos y SHELXTLTM4 para resolver y obtener una representación tridimensional del compuesto.

12 CONCLUSIONES

1. En las reacciones de obtención de los aductos de Baylis-Hillman la adición de agentes que permiten la formación de enlaces de hidrógeno como el fenol permite que aumente significativamente la velocidad y el rendimiento de la reacción, alcanzándose hasta un 60 %.

2. Cuando se trata 3-acetoxi-2-*p*-metoxibenciliden-propanoato de metilo **6** o de *tert*-butilo **8**, con el amiduro de litio (*R*)-**1** se obtiene de manera totalmente estereoselectiva el ácido (4*S*,5*S*)-5-(bencil((*R*)-1-feniletil) amino)-4-(metoxicarbonil)-5-(4-metoxifenil)-pentanoico **9** y **12** (derivado *tert*-butílico) con 58% y 59% de rendimiento respectivamente. Siendo el resultado de una reacción dominada iniciada por un reordenamiento estereoespecífico de Ireland-Claisen seguida de una adición asimétrica de Michael del amiduro utilizado como único reactivo en la reacción. Esta reacción es generalizable para diferentes derivados (cuando se varía el aldehído en la reacción de Baylis-Hillman) y puede ser escalada.

3. La ruta de obtención de análogos de Ezetimiba es más eficaz con los aductos de Baylis-Hillman que incorporan ésteres *tert*-butílicos, dada la facilidad de desprotección de estos con TFA y así generar el aminoácido previo al acoplamiento β -lactámico. Por el contrario, la hidrólisis básica del éster metílico no se lleva a cabo eficazmente, dada la elevada congestión estérica por la proximidad de los grupos bencilos.

4. Aunque el aducto de Baylis-Hillman del éster *tert*-butílico **5** (3-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-2-metilen-propanoato de *tert*-butilo), se obtiene con menor rendimiento que el metílico **4**. A partir de este, por reacción de transesterificación con acetato de *tert*-butilo y catalizador básico, se obtiene **5** con un rendimiento del 85%, permitiendo un desarrollo eficaz de la ruta sintética del éster *tert*-butílico.

5. Se han realizado estudios de docking indicando que los compuestos β -lactámicos L1, con grupo *p*-hidroxifenil en C-4, y L5 con grupo *p*-metoxifenil en

Conclusiones

C-4, y los dos con éster metílico en la cadena sobre C-3 y sustitución *N*-(*R*)-1-feniletil, tienen una actividad como hipolimiélicas parecida a Ezetimiba.

6. Se ha realizado la síntesis asimétrica de la β -lactama **58**=L5 ((*3S,4S,\alpha R*)-*N*-(*N*-metilbencil)-4-(4-metoxifenil)-3-metoxiconiletil-butirolactama), análoga de Ezetimiba en 8 pasos y con un rendimiento global del 20 %. Esto abre una ruta eficaz para la síntesis asimétrica de Ezetimiba, su enantiómero y gran cantidad de derivados, permitiendo el estudio de la relación estructura/actividad (SAR).

7. Se ha sintetizado enantioselectivamente el compuesto (*2S,5R*)-5-((*tert*-butildifenolsilol)oxi)-5-(4-fluorofenil)-2-((*S*)-((4-fluorofenil)amino)(4-hidroxifenil)metil)pentanoato de *tert*-butilo **73** que incorpora un grupo *p*-fluorofenil mediante acoplamiento de Buchwald-Hartwig enantioselectivamente con un rendimiento global del 18.1%. Al incorporar este compuesto se obtiene un análogo cercano a la Ezetimiba que solo haría falta realizar el acoplamiento lactámico desarrollado en otra ruta.

8. Se han realizado 4 rutas para acceder a Ezetimiba. En cada una se detallan las particularidades y debilidades que permiten el progreso sintético. El conjunto muestra un amplio rango de posibilidades para poder sintetizar Ezetimiba y gran variedad de análogos.

9. Se ha estudiado la reactividad de diferentes derivados de 3-alquencilimina indicando la dificultad de manipulación de la sustancia debido al efecto “*push-pull*” del doble enlace de la cadena.

10. Se ha realizado la síntesis de los compuestos híbridos **96** ((*S*)-5-(6-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-((*S*)-(4-metoxifenil)((*R*)-1-feniletilaminometil) metilo) y **97** (*S*)-2-((*S*)-(bencil((*R*)-1-feniletil)amino)(4-metoxifenil)metil)-5-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)pentanoato de metilo en 6 pasos con un rendimiento global de 21.3 %. Esto supone una metodología eficaz con doble

aplicación: de síntesis de β -aminoésteres híbridos con reconocidas actividades biológicas y de síntesis de monómero para el desarrollo de ácidos péptido nucleicos (APN's).

11. Se ha sintetizado el macrociclo **100** (*2S,5S,6S*)-5-(4-metoxifenil)-2-metil-3,9-dioxo-1,4-diazonano-6-carboxilato de *tert*-butilo mediante reacciones de acoplamiento peptídico y una hidrogenólisis. Este compuesto **100** permite la obtención de gran variedad de sustratos debido a la generalidad de sustratos que permitirá desarrollar una gran cantidad de análogos en un futuro.

13 RELACIÓN DE ESTRUCTURAS

